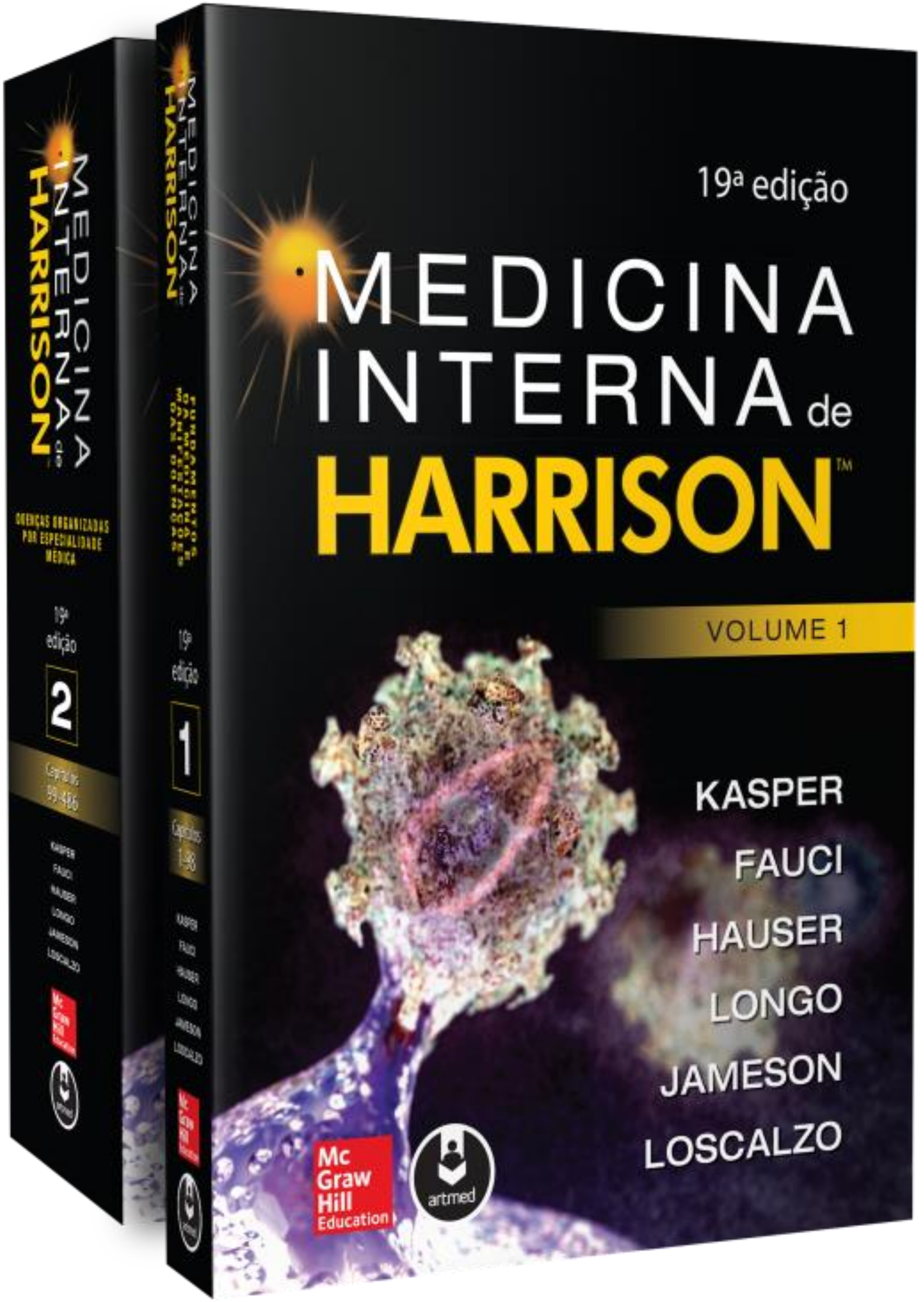
MEDICINA INTERNA de HARRISON
DOENÇAS ORGANIZADAS POR ESPECIALIDADE MÉDICA
19ª edição
2
Capítulos 99-486
KASPER
FAUCI
HAUSER
LONGO
JAMESON
LOSCALZO
MEDICINA INTERNA de HARRISON
19ª edição
1
Capítulos 1-98

19ª edição

MEDICINA INTERNA de HARRISON™

VOLUME 1

KASPER
FAUCI
HAUSER
LONGO
JAMESON
LOSCALZO

Mc Graw Hill Education

artmed

ORGANIZADORES

Dennis L. Kasper, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunobiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Stephen L. Hauser, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

J. Larry Jameson, MD, PhD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

Anthony S. Fauci, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*, Boston, Massachusetts

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, and Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

ORGANIZADORES DAS EDIÇÕES ANTERIORES

T. R. Harrison
Organizador-chefe, edições 1, 2, 3, 4, 5

W. R. Resnick
Organizador, edições 1, 2, 3, 4, 5

M. M. Wintrobe
Organizador, edições 1, 2, 3, 4, 5
Organizador-chefe, edições 6, 7

G. W. Thorn
Organizador, edições 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Organizador-chefe, edição 8

R. D. Adams
Organizador, edições 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

P. B. Beeson
Organizador, edições 1, 2

I. L. Bennett, Jr.
Organizador, edições 3, 4, 5, 6

E. Braunwald
Organizador, edições 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17
Organizador-chefe, edições 11, 15

K. J. Isselbacher
Organizador, edições 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14
Organizador-chefe, edições 9, 13

R. G. Petersdorf
Organizador, edições 6, 7, 8, 9, 11, 12
Organizador-chefe, edição 10

J. D. Wilson
Organizador, edições 9, 10, 11, 13, 14

Organizador-chefe, edição 12

J. B. Martin

Organizador, edições 10, 11, 12, 13, 14

A. S. Fauci

Organizador, edições 11, 12, 13, 15, 16, 18
Organizador-chefe, edições 14, 17

R. Root

Organizador, edição 12

D. L. Kasper

Organizador, edições 13, 14, 15, 17, 18
Organizador-chefe, edições 16, 19

S. L. Hauser

Organizador, edições 14, 15, 16, 17, 18

D. L. Longo

Organizador, edições 14, 15, 16, 17
Organizador-chefe, edição 18

J. L. Jameson

Organizador, edições 15, 16, 17, 18

J. Loscalzo

Organizador, edições 17, 18

19ª edição

MEDICINA INTERNA de HARRISON™

VOLUMES 1 E 2

EQUIPE DE TRADUÇÃO

Ademar Valadares Fonseca
André Garcia Islabão
Carlos Henrique de Araújo Cosendey
Denise Costa Rodrigues
Geraldo Serra
Jeanne Ramos
Jussara N. T. Burnier
Maria da Graça Figueiró da Silva Toledo
Maria Elisabete Costa Moreira
Maria Regina Borges-Osório
Patricia Lydie Voeux
Paulo Henrique Machado

Versão impressa desta edição: 2017

Mc Graw Hill Education
artmed

AMGH Editora Ltda.
2017

Obra originalmente publicada sob o título *Harrison's principles of internal medicine*, 19th edition.
ISBN 0071802150 / 9780071802154

Original edition copyright ©2015, McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC., New York, New York 10121. All rights reserved.

Portuguese language translation copyright ©2017, AMGH Editora Ltda., a Grupo A Educação S.A. company. All rights reserved.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Coordenador editorial: *Alberto Schwanke*

Preparação de originais: *Heloísa Stefan, Lisiane Andriolli Danieli, Luana Peixoto Neumann, Sandra Godoy e Tiele Patricia Machado*

Leitura final: *Débora Benke de Bittencourt, Heloísa Stefan, Lisiane Andriolli Danieli e Nádia da Luz Lopes*

Arte sobre capa original: *Kaéle Finalizando Ideias*

Ilustração da capa: *Partícula de HIV em brotamento, imagem computadorizada (Animate4.com Ltd. / Science Source)*

Editoração: *Techbooks*

Produção digital: *Loope* | *www.loope.com.br*

M489

Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / [Dennis L.] Kasper ... [et al.] ; tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; [revisão técnica: Alessandro Finkelsztejn ... et al]. – 19. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017.
e-PUB.

Editado como livro impresso em 2017.
ISBN 978-85-8055-586-8 (obra compl.). – ISBN 978-85-8055-582-0 (v. 1). – ISBN 978-85-8055-584-4 (v. 2)

1. Medicina. 2. Clínica médica. I. Kasper, [Dennis L].

CDU 616-07

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. e
McGRAW-HILL EDUCATION

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 São Paulo SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

REVISÃO TÉCNICA DESTA EDIÇÃO

Alessandro Finkelsztejn Médico neurologista do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Especialista em Doenças Desmielinizantes pelo HCPA. Especialista em Neuroftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestre e doutor em epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Ana Maria Pandolfo Feoli Nutricionista. Coordenadora e professora do curso de Nutrição da Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia (FAENFI) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Andréia Biolo Médica cardiologista e internista. Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS, e Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Cardiologia da UFRGS. Mestre e Doutora em Cardiologia pela UFRGS, com Doutorado Sanduíche na Boston University.

Arthur Vianna Médico coordenador da UTI da Clínica São Vicente – Rio de Janeiro. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Carla Colares Médica radiologista da Clinoson Diagnóstico por Imagem. Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Ministério da Educação (MEC).

Denise Cantarelli Machado Bióloga. Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Pesquisadora do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Especialista em Biotecnologia pela UFRGS. Mestre em Genética pela UFRGS. Doutora em Imunologia Molecular pela University of Sheffield, UK. Pós-Doutora em Imunologia Molecular pelo National Institutes of Health (NIH), USA.

Diego Rodrigues Falci Médico infectologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Nossa

Senhora da Conceição (HNSC). Mestre em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS. Doutor em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Elizabete Viana de Freitas Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Especialista em Geriatria e Gerontologia pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia/Associação Médica Brasileira (SBGG/AMB). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)/AMB. Mestre em Cardiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutora em Cardiologia pela UERJ.

Fernanda Lia de Paula Ramos Médica psiquiatra. Diretora da Villa Janus. Diretora Tesoureira Adjunta da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS). Especialista em Dependência Química pela UNIFESP. Especialista em Psicoterapia pela UFRGS.

Fernando Rosado Spilki Médico veterinário. Professor titular da Universidade Feevale e Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq. Mestre em Ciências Veterinárias pela UFRGS. Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Gaby Renard Pesquisadora sênior do Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional da PUCRS. Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Gilberto Alt Barcellos Médico cardiologista. Preceptor do Programa de Residência em Cardiologia e Eletrocardiografia do HNSC/GHC. Especialista em Medicina Interna e Cardiologia pela UFRGS. Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB. Médico Residente Estrangeiro em Cardiologia – Université René Descartes – Paris 5.

Gilvan Renato Muzy de Souza Professor associado 2 da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (aposentado). Doutor em Pneumologia pela UFRJ.

Giovanna Aparecida Balarini Lima Médica endocrinologista. Professora adjunta de Endocrinologia da UFF. Mestre e doutora em Medicina: Endocrinologia pela UFRJ.

Giselle Fernandes Taboada Médica endocrinologista. Professora adjunta de Endocrinologia da UFF. Professora auxiliar de Medicina da UNESA. Mestre e doutora em Medicina: Endocrinologia pela UFRJ.

Hélio Penna Guimarães Médico especialista em Clínica Médica, Medicina Intensiva e

Cardiologia. Mestrado pelo Instituto Carlos III-Madri-Espanha. MBA pela Fundação Getúlio Vargas-FGV. Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Pesquisador do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração-HCor. Professor titular da Disciplina de Medicina de Urgência e Emergência do Centro Universitário São Camilo – SP. Médico coordenador da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP. *International Fellow* pela American Heart Association (FAHA) e *Fellow* pelo American College of Physicians (FACP).

José Luiz Miranda Guimarães, MD, PhD Médico oncologista e pesquisador clínico. Professor adjunto da Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke – Québec – Canada. Oncologue du Service d'Hémato-oncologie du Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Saguenay Lac St Jean – Installations de Chicoutimi et Alma – Québec –Canada. Ex-*fellow* do Institut Gustave Roussy – Villejuif – França. Doutor em Ciências pela UNICAMP. Especialista em Cancerologia pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (TeCA-AMB). Spécialiste en Oncologie Médicale par le Collège des Médecins du Québec – Canada.

José Luiz Möller Flôres Soares Médico internista e cardiologista. Preceptor do Programa de Residência Médica em Medicina Interna e médico eletrocardiografista do HNSC/GHC. Preceptor do Programa de Residência Médica em Medicina Interna do Hospital Moinhos de Vento. Especialista em Pneumologia pela UFRGS. Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB.

Lucia Campos Pellanda Médica cardiologista pediátrica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Professora adjunta da UFCSPA. Vice-coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), RS. Doutora em Cardiologia pela FUC, RS. Editora associada da área de Epidemiologia dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Luiz Carlos Corsetti Bergoli Médico cardiologista intervencionista do HCPA e Hospital Moinhos de Vento. Mestre em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS.

Marcelle Duarte Alves Médica infectologista e internista do HCPA e do Hospital Moinhos de Vento. Médica assessora do Laboratório Weinmann/Grupo Fleury. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS.

Marcelo Basso Gazzana Médico pneumologista, endoscopista respiratório, internista e intensivista. Médico do Serviço de Pneumologia do HCPA. Chefe do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital Moinhos de Vento. Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Mestre e Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Marcelo Capra Médico hematologista. Coordenador do Serviço de Hematologia e Oncologia do HNSC/GHC. Mestre e Doutor em Medicina: Ciências da Saúde pela UFRGS.

Marciane Maria Rover Médica cardiologista do Hospital Moinhos de Vento. Médica cardiologista e internista do Instituto de Cardiologia (IC/FUC). Especialista em Transplante Cardíaco pelo IC-FUC.

Maria Helena Pitombeira Rigatto Médica infectologista do HCPA. Professora do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Mestre e doutora em Ciências Médicas pela UFRGS.

Maria Regina Borges-Osório Bióloga geneticista. Professora adjunta do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da UFRGS (aposentada). Mestre em Genética pelo Curso de Pós-graduação em Genética da UFRGS. Doutora em Ciências pelo Curso de Pós-graduação em Genética da UFRGS.

Nora Manoukian Forones Médica gastrenterologista. Professora associada da disciplina de Gastrenterologia Clínica da UNIFESP. Livre-docente da UNIFESP. Doutora em Gastrenterologia pela UNIFESP. Pós-Doutora em Ciências da Saúde pelo Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.

Otavio B. Piltcher Médico otorrinolaringologista. Professor adjunto do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFRGS. Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Doutor em Medicina pela FCMSCSP e pela University of Pittsburgh School of Medicine, EUA.

Pedro Pimentel Filho Médico cardiologista do HNSC e do Hospital Moinhos de Vento. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Membro do Departamento de Aterosclerose / SBC, SOCERGS. *Fellow* da American Heart Association. Membro do Departamento de Prevenção da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).

Rafael Linden Farmacêutico. Professor titular da Universidade Feevale. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS. Doutor em Biologia Celular e Molecular pela PUCRS.

Rafael Nicolaidis Médico do HCPA. Residência em Medicina de Emergência no Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre. Especialista em Gestão de Operações em

Saúde pela Escola de Engenharia da UFRGS. Instrutor do Programa Advanced Trauma Life Support (ATLS).

Renato Augusto Moreira de Sá Médico ginecologista e obstetra. Professor associado da UFF. Mestre em Clínica Obstétrica pela UFRJ. Doutor em Medicina: Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Pós-Doutor em Medicina Fetal pela Université Paris Descartes, França. Pesquisador em Medicina Fetal do Instituto Fernandes Figueira – FioCruz. Coordenador de Assistência Obstétrica do Grupo Perinatal. Presidente da Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Vice-Presidente da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Rio de Janeiro.

Ricardo M. Xavier Médico reumatologista. Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA. Professor titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Imunologia pela Universidade de Shimane, Japão.

Roberto Tofani Sant'Anna Médico cardiologista e internista do Instituto de Cardiologia (IC/FUC). *Fellow* em Eletrofisiologia do Hopital du Sacre-Couer/ Université de Montreal.

Rodrigo Argenta Médico cirurgião vascular do Hospital Moinhos de Vento. Mestre em Ciências Cirúrgicas pela UFRGS. Preceptor da residência em Cirurgia Vascular e Endovascular do HNSC.

Rodrigo Lindenmeyer Médico oftalmologista do HCPA e do Hospital Moinhos de Vento. Chefe do Setor de Glaucoma do HCPA/UFRGS. Mestre em Medicina pela UFRGS.

Roger Chammas Médico. Professor titular de Oncologia: Oncologia Básica da USP. Coordenador do Centro de Investigação Translacional em Oncologia do ICESP. Livre-docente em Oncologia da USP. Doutor em Bioquímica pela USP. Pós-Doutor em Glicobiologia pela Universidade da California, San Diego.

Rubens Antunes da Cruz Filho Professor titular da Faculdade de Medicina da UFF. Chefe do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Antonio Pedro/UFF.

Sergio Henrique Prezzi Preceptor dos Programas de Residência em Clínica Médica do HNSC e de Clínica Médica do HCPA. Especialista em Medicina Interna, Nefrologia, Terapia Intensiva e Cardiologia.

Tania Ludmila de Assis Médica dermatologista. Professora adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ (aposentada). Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Mestre e doutora em Medicina: Dermatologia pela UFRJ.

AUTORES

A. Clinton White, Jr., MD
Paul R. Stalnaker Distinguished Professor; Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [260]

A. Victor Hoffbrand, DM
Emeritus Professor of Haematology, University College, London; Honorary Consultant Haematologist, Royal Free Hospital, London, United Kingdom [128]

Aaron B. Waxman, MD, PhD, FACP, FCCP
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Pulmonary-Heart Diseases, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [304]

Aaron C. Ermel, MD
Assistant Research Professor; Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Disease, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Aaron S. Bernstein, MD, MPH
Instructor, Harvard Medical School; Associate Director, Center for Health and the Global Environment, Harvard School of Public Health; Pediatric Hospitalist, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [151e]

Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD
Professor in Molecular Biology and Public Policy, Princeton University, Princeton, New Jersey [259]

Adolf W. Karchmer, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [155]

Agam K. Rao, MD
Medical Officer, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Agnes B. Fogo, MD

John L. Shapiro Professor of Pathology; Professor of Medicine and Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [62e]

Agustin Castellanos, MD, FACC, FAHA
Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Cardiovascular Division, Miami, Florida [327]

Alain Fischer, MD, PhD
Director of INSERM U768; Director of Imagine Institute; Professor of Immunology and Pediatric Hematology; Université Paris Descartes, Paris, France [374, 375e]

Alan C. Jackson, MD, FRCPC
Professor of Medicine (Neurology) and of Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [232]

Alan G. Barbour, MD
Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics, University of California Irvine, Irvine, California [209]

Alexander G. Marneros, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School; Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [75]

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts [150e]

Alexander Kratz, MD, MPH, PhD
Associate Professor of Clinical Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center and the New York Presbyterian Hospital; Director, the Allen Hospital Laboratory, New York, New York [Apêndice]

Alexander R. Green, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Alfred L. George, Jr., MD
Magerstadt Professor and Chair, Department of Pharmacology, Feinberg School of

Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [332e]

Alison Morris, MD, MS
Associate Professor, Departments of Medicine and Immunology; Director, University of Pittsburgh HIV Lung Research Center, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania [244]

Allan H. Ropper, MD, FRCP, FACP
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Raymond D. Adams Master Clinician; Executive Vice Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [328, 456, 457e]

Allan W. Wolkoff, MD
The Herman Lopata Chair in Liver Disease Research; Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases; Director, Marion Bessin Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [359]

Allen C. Steere, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [210]

Alvin C. Powers, MD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [417-419]

Amy E. Bryant, PhD
Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [179]

Andre D. Furtado, MD
Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [441e]

Andrea Dunaif, MD
Charles F. Kettering Professor of Endocrinology and Metabolism and Vice-Chair for Research, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [6e]

Andrea S. Wolf, MD, MPH
Assistant Professor, and Director, Women's Lung Cancer Program, Mt. Sinai Medical Center, New York, New York [482e]

Andrew B. Onderdonk, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [150e]

Andrew J. Einstein, MD, PhD
Victoria and Esther Aboodi Assistant Professor of Medicine; Director, Cardiac CT Research; Co-Director, Cardiac CT and MRI, Department of Medicine, Cardiology Division, Department of Radiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Apêndice]

Andrew J. Pollard, PhD, FRCPCH
Professor of Paediatric Infection and Immunity, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [180]

Andrew W. Artenstein, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Adjunct Professor of Medicine and Health Services, Policy and Practice, Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island; Chair, Department of Medicine, Baystate Health, Springfield, Massachusetts [152e]

Andrew Wellman, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [319]

Anil Chandraker, MBChB, FRCP
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Interim Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Anil K. Lalwani, MD
Professor and Vice Chair for Research; Director, Division of Otology, Neurotology and Skull Base Surgery; Director, Columbia Cochlear Implant Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [43]

Anis Rassi, Jr., MD, PhD, FACC, FACP, FAHA
Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [252]

Ankoor Shah, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Anna E. Rutherford, MD, MPH
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Anna Mae Diehl, MD
Florence McAlister Professor of Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Pulmonary and Critical Care Division; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

Anne Schuchat, MD
RADM, U.S. Public Health Service; Assistant Surgeon General, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [148]

Anthony A. Amato, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Vice-Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [459-462e]

Anthony A. Killeen, MD, PhD
Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [480e]

Anthony Atala, MD
Professor and Director, Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [92e]

Anthony H. V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Chair and Professor of Clinical Neurosciences, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom [449]

Anthony P. Weetman, MD, DSc
University of Sheffield, School of Medicine Sheffield, United Kingdom [405]

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 225e, 226,

261e, 372e, 385, 386e]

Anton Y. Peleg, MBBS, PhD, MPH, FRACP
Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [187]

Arturo Casadevall, MD, PhD
Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [239]

Ary L. Goldberger, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [268, 269e, 278e]

Ashraf S. Ibrahim, PhD
Professor, Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center, Torrance, California [242]

Athanasios G. Tzioufas, MD
Professor, Department of Pathophysiology, School of Medicine, National University of Athens, Athens, Greece [383]

Atul K. Bhan, MD, MBBS
Professor of Pathology, Harvard Medical School, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [366e]

Augustine M. K. Choi, MD
Chairman, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, Physician-in-Chief, New York-Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, New York [305, 307, 322]

Avindra Nath, MD
Chief, Section of Infections of the Nervous System; Clinical Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Ayalew Tefferi, MD
Professor of Medicine and Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [135e]

Babak Mokhlesi, MD, MSc

Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care; Director, Sleep Disorders Center and Sleep Fellowship Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

Barbara A. Konkle, MD
Professor of Medicine, Hematology, University of Washington; Director, Translational Research, Puget Sound Blood Center, Seattle, Washington [78, 140]

Barbara E. Murray, MD
J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [174]

Barbara W. Trautner, MD, PhD
Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [162]

Barnett S. Kramer, MD, MPH, FACP
Director, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Bartolome R. Celli, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [323]

Barton F. Haynes, MD
Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [372e]

Bernard Lo, MD
President, The Greenwall Foundation, New York; Professor of Medicine Emeritus and Director Emeritus of the Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [17e]

Bert Vogelstein, MD
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Director, Ludwig Center at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Clayton Professor of Oncology and Pathology; Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [101e]

Beth Rapaport, MD

Attending Physician, Elmhurst Hospital Center, Mount Sinai Medical Affiliate, Elmhurst, New York [486e]

Betty Diamond, MD
The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore LIJ Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [377e]

Bevra Hannahs Hahn, MD
Professor Emerita Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [378]

Brad Spellberg, MD
Professor of Medicine; Associate Medical Director for Inpatient Services, Harbor–UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California [242]

Bradley M. Denker, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Beth Israel Deaconess Medical Center; Chief of Nephrology and Associate Chief of Medical Specialties, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, Massachusetts [61]

Brendan D. Curti, MD
Director, Biotherapy Program, Robert W. Franz Cancer Research Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon [105]

Brian F. Mandell, MD, PhD
Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [397]

Brian I. Carr, MD, PhD, FRCP
IRCCS de Bellis National Center for GI Diseases, Castellana Grotte, BA, Italy [111]

Bruce D. Levy, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [322]

Bruce L. Miller, MD
A. W. and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [34, 35, 37e, 448, 453e]

Bruce R. Bacon, MD

James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, Saint Louis University Liver Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [365, 367e]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [98e]

Bruce U. Wintroub, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

Buddha Basnyat, MD, MSc, FACP, FRCP (Edinburgh)
Director, Oxford University Clinical Research Unit, Patan Academy of Health Sciences; Medical Director, Nepal International Clinic, Kathmandu, Nepal [476e]

C. Louise Thwaites, MD, MBBS
Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

C. Warren Olanow, MD, FRCPC, FRCP(hon)
Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chairman Emeritus, Department of Neurology; Professor, Department of Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [449]

Calvin O. McCall, MD
Associate Professor, Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia; Chief, Dermatology Section, Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia [71, 76e]

Camille Nelson Kotton, MD, FIDSA
Clinical Director, Transplant and Immunocompromised Host Infectious Diseases, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [219]

Carl E. Freter, MD, PhD, FACP
Professor of Medicine; Director, Division of Hematology and Oncology; Associate Director, Cancer Center, Saint Louis University, St. Louis, Missouri [125]

Carol A. Kauffman, MD
Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann

Arbor, Michigan [243]

Carol A. Langford, MD, MHS
Harold C. Schott Endowed Chair; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [385, 386e, 389, 397, 398]

Cesar A. Arias, MD, PhD, MSc
Associate Professor of Medicine, Microbiology and Molecular Genetics; Director, Laboratory for Antimicrobial Research, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Unit; Co-Director, International Center for Microbial Genomics, Universidad, El Bosque, Bogota, Colombia [174]

Chadi A. Hage, MD
Assistant Professor of Medicine, Thoracic Transplant Program, Indiana University Health, Indianapolis, Indiana [236]

Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [26]

Charles A. Czeisler, MD, PhD
Frank Baldino, Jr., PhD Professor of Sleep Medicine, Professor of Medicine and Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep and Circadian Disorders, Departments of Medicine and Neurology, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Charles A. Dinarello, MD
Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado; Professor of Experimental Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [23]

Charles A. Morris, MD, MPH
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [482e, 484e]

Charles E. Davis, MD
Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [245e]

Charles G. Hurst, MD
Chief, Chemical Casualty Care Division, United States Medical Research Institute of Chemical Defense, APG-Edgewood Area, Maryland [262e]

Charles H. King, MD, MS
Professor, Center for Global Health and Diseases, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio [259]

Charles Lei, MD
Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [474]

Charles W. Hoge, MD
Senior Scientist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland [471e]

Charlotte A. Gaydos, DrPh
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, Baltimore, Maryland [213]

Christian D. Becker, MD, PhD, FCCP
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, New York [485e]

Christine E. Hill-Kayser, MD
Assistant Professor of Radiation Oncology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Christine Grady, RN, PhD
Chief, Department of Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland [17e]

Christine M. Lovly, MD, PhD
Academic, Vanderbilt Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Christopher H. Fanta, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women’s Hospital; Director, Partners Asthma Center, Boston, Massachusetts [48]

Christopher M. Burns, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Section of Rheumatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [431e]

Christopher P. Cannon, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [294]

Christy A. Varughese, PharmD
Infectious Disease Specialist, Department of Pharmacy, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Chung Owyang, MD
H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [344, 352]

Clara D. Bloomfield, MD
Distinguished University Professor; William G. Pace, III Professor of Cancer Research; Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center; Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, Ohio [132]

Clarence J. Peters, MD
John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Microbiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [233]

Clifford B. Saper, MD, PhD
James Jackson Putnam Professor of Neurology and Neuroscience, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [38]

Colin N. Haile, MD, PhD
Assistant Professor, Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine; Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas [468e]

Corey A. McGraw, MD
Assistant Professor, The Saul R. Korey Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, New York [486e]

Dale N. Gerding, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Edward Hines Jr. Veterans Affairs Hospital, Hines, Illinois [161]

Dan L. Longo, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts [1, 77, 79, 81e, 89e, 99, 102e, 103e, 121, 123e, 124e, 125, 134, 135e, 136, 225e]

Dan M. Roden, MD
William Stokes Professor of Experimental Therapeutics; Professor of Medicine and Pharmacology, Assistant Vice-Chancellor for Personalized Medicine, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [5]

Daniel A. Portnoy, PhD
Professor, Department of Molecular and Cell Biology and the School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California [176]

Daniel B. Drachman, MD
Professor of Neurology and Neuroscience, W. W. Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [461]

Daniel B. Mark, MD, MPH
Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina [3]

Daniel F. Danzl, MD
University of Louisville, Department of Emergency Medicine, Louisville, Kentucky [478e, 479e]

Daniel H. Lowenstein, MD
Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [437, 438e, 445]

Daniel J. Rader, MD
Seymour Gray Professor of Molecular Medicine; Chair, Department of Genetics; Chief, Division of Translational Medicine and Human Genetics, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia,

Pennsylvania [421]

Daniel L. Kastner, MD, PhD
Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [392]

Daniel S. Pratt, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [58, 358]

Danny O. Jacobs, MD, MPH, FACS
Executive Vice President, Provost, and Dean of the School of Medicine; Thomas N. and Gleaves T. James Distinguished Chair, The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas [20, 355, 356]

Darren R. Feldman, MD
Associate Professor in Medicine, Weill Cornell Medical Center; Assistant Attending, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

Darron R. Brown, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Division of Infectious Diseases, Simon Cancer Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Darwin J. Prockop, MD, PhD
Director and Professor, Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine at Scott & White, Temple, Texas [427]

Darwin L. Conwell, MD, MS
Professor of Medicine, The Ohio State University College of Medicine; Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio [370, 371]

Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM, FNCS
Associate Professor of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [330]

David A. Ehrmann, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [68]

David A. Morrow, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Levine Cardiac Intensive Care Unit; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [19]

David A. Pegues, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [190]

David B. Mount, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Renal Division, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [63, 64e]

David C. Hooper, MD
Professor, Harvard Medical School; Chief, Infection Control Unit; Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

David C. Seldin, MD, PhD
Professor, Departments of Medicine and Microbiology; Chief, Section of Hematology-Oncology; Director, Amyloidosis Center, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

David Cunningham, MD, MB, ChB, FRCP
Professor, Head of Gastrointestinal/Lymphoma Unit; Director of Clinical Research, Royal Marsden NHS Trust, London, United Kingdom [112]

David D. Spragg, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Johns Hopkins University; Director, Electrophysiology Laboratory, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [273e-275]

David F. Driscoll, PhD
Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [98e]

David G. Le Couteur, MD, PhD, FRACP
Professor of Geriatric Medicine, Director of the Centre for Education and Research on Ageing, University of Sydney and Sydney Research, Sydney, Australia [94e]

David Goldblatt, MB, ChB, PhD

Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [171]

David H. Ingbar, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Physiology; Director, Pulmonary Allergy, Critical Care and Sleep Division, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [326]

David H. Johnson, MD
Donald W. Seldin Distinguished Chair in Internal Medicine; Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern School of Medicine, Dallas, Texas [107]

David H. Walker, MD
The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [211]

David J. Salant, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [340]

David L. Paterson, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [187]

David M. Burns, MD
Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California [470]

David P. Faxon, MD
Vice Chair of Medicine for Strategic Planning, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Senior Lecturer, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [272, 296e, 297]

David R. Bickers, MD
Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, Columbia University Medical Center, New York, New York [75]

David T. Felson, MD, MPH
Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [394]

David T. Scadden, MD
Gerald and Darlene Professor of Medicine; Co-Chair, Harvard Stem Cell Institute; Co-chair, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Medical School; Director, Center for Regenerative Medicine; Chief, Hematologic Malignancies, Cancer Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [89e]

David W. Bates, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Internal Medicine and Primary Care Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Quality Analysis, Partners HealthCare System, Inc., Boston, Massachusetts [12e]

David W. Denning, MBBS, FRCP, FRCPath, FMedSci
Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [241]

Deborah T. Hung, MD, PhD
Associate Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Co-director, Infectious Disease Initiative, Broad Institute of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts [146]

Deepak L. Bhatt, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of Cardiology, VA Boston Healthcare System; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Senior Investigator, TIMI Study Group, Boston, Massachusetts [296e, 297e]

Dennis L. Kasper, MD, MA
William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunobiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 144, 147, 159, 183e, 201]

Dennis L. Stevens, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [156, 179]

Divya Reddy, MBBS, MPH
Faculty, Department of Medicine, Pulmonary Division, Albert Einstein College of Medicine; Montefiore Medical Center, Bronx, New York [205e]

Donna C. Sullivan, PhD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [238]

Doron Behar, MD, PhD
Institute of Genetics, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e]

Douglas C. Heimburger, MD, MS
Professor of Medicine, Associate Director for Education and Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [97]

Douglas L. Mann, MD
Lewin Chair and Chief, Cardiovascular Division; Professor of Medicine, Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, Cardiologist-in-Chief, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [279]

Douglas S. Goodin, MD
Professor, Department of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [458]

E. William St. Clair, MD
Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Edgar L. Milford, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Edouard G. Vannier, PharmD, PhD
Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, Tufts Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [249]

Edward A. Sausville, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Associate Director for Clinical Research, Marlene and Stewart Greenbaum Cancer Center, Baltimore, Maryland [103e]

Edward J. Benz, Jr., MD
Richard and Susan Smith Professor of Medicine; Professor of Genetics, Harvard Medical School; President and CEO, Dana-Farber Cancer Institute; Director and Principal Investigator, Dana-Farber/Harvard Cancer Center; Boston, Massachusetts [127]

Edward T. Naureckas, MD
Professor of Medicine, and Director, Pulmonary Function Laboratory, and Adult Cystic Fibrosis Laboratory, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e]

Edward T. Ryan, MD, FACP, FIDSA, FASTMH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Global Infectious Diseases, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160, 193]

Edwin K. Silverman, MD, PhD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [314]

Elaine T. Kaye, MD
Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

Elbert P. Trulock, III, MD
Rosemary and I. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [320e]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [415e]

Eli Glatstein, MD
Professor and Vice Chairman, Department of Radiation Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Elizabeth L. Hohmann, MD
Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [176]

Elizabeth Robbins, MD
Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [443e]

Elizabeth Smyth, MB BAO, MSc
Department of Gastrointestinal Oncology, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [112]

Elliott Kieff, MD, PhD
Harriet Ryan Albee Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [214e]

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Associate Dean for Clinical/Translational Research, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [293, 295]

Elyse E. Lower, MD
Medical Oncology and Hematology, University of Cincinnati, Oncology Hematology Care, Inc., Cincinnati, Ohio [390]

Emily Page Nelson, MD
Clinical Instructor, Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [484e]

Eric G. Neilson, MD
Lewis Landsberg Dean, and Vice President, Medical Affairs, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [62e, 332e, 338]

Eric H. Awtry, MD
Cardiology Division, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Eric J. Nestler, MD, PhD
Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [465e]

Eric J. Sorscher, MD
Professor, Departments of Medicine and Genetics, Gwaltney Chair for Medical Research; Director, Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [313]

Erica S. Shenoy, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant Chief, Infection Control

Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon), FRCP
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [50, 288, 294]

Everett E. Vokes, MD
John E. Ultmann Professor; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois [106]

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, Levy University Professor, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [10]

F. Richard Bringhurst, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Felicia Cosman, MD
Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [425]

Florencia Pereyra, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [166e, 167e]

Francis S. Collins, MD, PhD
Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [101e]

Frank E. Speizer, MD
E. H. Kass Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Professor of Environmental Science, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [311]

Franklin D. Lowy, MD
Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [172]

Fred Wang, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital,

Boston, Massachusetts [214e, 220e]

Frederick R. Appelbaum, MD
Director, Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [139e]

Gail Kang, MD
San Francisco, California [33e]

Gary C. Curhan, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Professor of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Channing Division of Network Medicine/Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [342]

Gary J. Martin, MD
Raymond J. Langenbach, MD Professor of Medicine; Vice Chairman for Faculty Affairs, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4]

Gary L. Robertson, MD
Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University School of Medicine, Chicago, Illinois [404]

Gauri R. Varadhachary, MD
Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [120e]

Geoffrey Tabin, MD
John and Marva Warnock Presidential Professor, University of Utah School of Medicine; Director, International Ophthalmology Division, John A. Moran Eye Center; Director, Himalayan Cataract Project, Salt Lake City, Utah [476e]

George J. Bosl, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Medicine; Patrick M. Byrne Chair in Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

George J. Brewer, MD
Morton S. and Henrietta K. Sellner Emeritus, Professor of Human Genetics, Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Senior Vice President for Research and Development, Adeona Pharmaceuticals, Inc., Ann Arbor, Michigan [429]

Gerald B. Pier, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Division of Infectious Diseases, Boston, Massachusetts [145e]

Gerald T. Nepom, MD, PhD
Professor (Affiliate), University of Washington School of Medicine; Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Director, Immune Tolerance Network, Seattle, Washington [373e]

Gijs Bleijenberg, PhD
Professor Emeritus, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [464e]

Gil Rabinovici, MD
Associate Professor in Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Glenn M. Chertow, MD, MPH
Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [336]

Gordon E. Schutze, MD, FAAP
Professor of Pediatrics; Vice-Chairman for Educational Affairs; Martin I. Lorin, MD Chair in Medical Education, Department of Pediatrics, Section of Retrovirology, Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas [195]

Gordon F. Tomaselli, MD
Michel Mirowski, MD Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Cellular and Molecular Medicine; Chief, Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [273e-275]

Gregory A. Filice, MD
Professor of Medicine, Medical School, and Adjunct Professor of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Healthcare System, Minneapolis, Minnesota [199]

Gregory A. Grabowski, MD
Adjunct Professor of Pediatrics and Molecular Genetics, Biochemistry, and Microbiology, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; Chief

Scientific Officer, Synageva BioPharma Corp., Lexington, Massachusetts [432e]

Gregory F. Michaud, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [276]

Guido Marcucci, MD
Professor of Medicine; John B. and Jane T. McCoy Chair in Cancer Research; Associate Director of Translational Research, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio [132]

Gustav Paumgartner, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [369]

Gyorgy Frendl, MD, PhD, FCCM
Assistant Professor; Director of Surgical Critical Care Research Center, Department of Anesthesiology, Perioperative Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e]

H. Clifford Lane, MD
Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [226, 261e]

H. Ralph Schumacher, Jr., MD
Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Hagop Kantarjian, MD
Chairman, Leukemia Department; Professor of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP(hc), Master ACR
Professor and Director, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379, 383, 387]

Harald Jüppner, MD
Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

Hari R. Mallidi, MD
Associate Professor of Surgery and Chief, Division of Transplant and Assist Devices; Lester and Sue Smith Endowed Chair in Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [281]

Hartmut P. H. Neumann, MD
Universitaet Freiburg, Medizinische Universitaetsklinik, Freiburg im Breisgau, Germany [407]

Helen H. Hobbs, MD
Professor, Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Dallas, Texas [421]

Henry J. Binder, MD
Professor Emeritus of Medicine, Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [349, 350e]

Henry M. Kronenberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Henry Masur, MD
Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [244]

Homayoun Tabandeh, MD
Retina-Vitreous Associates Medical Group, Los Angeles, California [40e]

Howard Hu, MD, MPH, ScD
Dean; Professor of Environmental Health, Epidemiology and Global Health, Dalla Lana School of Public Health; Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [472e]

Howard I. Scher, MD
Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Attending Physician and Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 115]

Howard L. Fields, MD, PhD
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [18]

Ikuo Hirano, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [53, 347]

Irwin M. Braverman, MD

Professor Emeritus; Senior Research Scientist, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS
Professor of Neurology and Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Chief of Neurology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [330, 446]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [1, 56, 82, 84, 121, 399-403, 405, 410, 411, 436e]

J. Michael Gaziano, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology Center, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [266e]

J. Stephen Dumler, MD
Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [211]

Jack H. Mendelson, †MD
Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts [469e]

James A. Eastham, MD
Chief, Urology Service, Florence and Theodore Baumritter/Enid Ancell Chair of Urologic Oncology, Department of Surgery, Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [115]

James A. Romano, Jr., PhD, DABT
Principal Senior Life Scientist Advisor, Tunnell Government Services, Inc., Rockville, Maryland [262e]

James L. Abbruzzese, MD
Chief, Division of Medical Oncology, Department of Medicine; Associate Director, Clinical Research, Duke Cancer Institute, Durham, North Carolina [120e]

James P. Rathmell, MD

Henry Knowles Beecher Professor of Anesthesiology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair and Chief, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [18]

James R. Johnson, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [186]

Jamil Aboulhosn, MD
Assistant Professor of Medicine; Director Ahmanson/UCLA Adult Congenital Heart Disease Center, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [282]

Jamil Azzi, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Jane A. Leopold, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [272, 297e]

Jane E. Freedman, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [142]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH
Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland [46e]

Janet E. Hall, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School and Associate Chief, Reproductive Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69, 412, 414]

Janice P. Dutcher, MD
Associate Director, Cancer Research Foundation of New York, Chappaqua, New York; Former Professor, New York Medical College, Valhalla, New York [331]

Jay H. Hoofnagle, MD
Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

Jay S. Keystone, MD, FRCPC, MSc(CTM)
Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [149]

Jean Bergounioux, MD, PhD, PhC
Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Raymond-Poincaré, Université de Versailles-Saint Quentin, Garches, France [191]

Jean L. Bolognia, MD
Professor, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH
Professor of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington [163]

Jeffrey I. Cohen, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [218, 228]

Jeffrey I. Gordon, MD
Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor and Director, Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [86e]

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP
Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada [143]

Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS
Assistant Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Jeffrey M. Trent, PhD, FACMG
President and Research Director, Translational Genomics Research Institute, Phoenix, Arizona; Van Andel Research Institute, Grand Rapids, Michigan [101e]

Jeffrey S. Dzieczkowski, MD
Physician, St. Alphonsus Regional Medical Center; Medical Director, Coagulation Clinic, Saint Alphonsus Medical Group, International Medicine and Travel Medicine, Boise, Idaho [138e]

Jeffrey S. Flier, MD
Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [415e]

Jeffrey W. Clark, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Clinical Trials Core, Dana-Farber Harvard Cancer Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [102e]

Jennifer M. Croswell, MD, MPH
Medical Officer, Center for Oncology Prevention Trials Research Group, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Jennifer Ogar, MS CCC-SLP
Speech-Language Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Jens H. Kuhn, MD, PhD, MS
Principal, Tunnell Government Services (TGS), Inc.; Lead Virologist, Integrated Research Facility at Fort Detrick (IRF-Frederick); TGS IRF-Frederick Team Leader, NIH/NIAID/DCR, Fort Detrick, Frederick, Maryland [233, 234]

Jeremy Matloff, MD
Fellow, Department of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [485e, 486e]

Jerry L. Spivak, MD
Professor of Medicine and Oncology, Hematology Division, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [131]

Jesse B. Hall, MD, FCCP
Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

Jing Zhou, MD, PhD, FASN
Director, Laboratory of Molecular Genetics and Developmental Biology of Disease, Renal Division; Director, Center for Polycystic Kidney Disease Research, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [339]

Jiři F. P. Wagenaar, MD, PhD
Senior Scientist, WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine and the Elizabeth Fay Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and

Women's Hospital, Boston, Massachusetts [413]

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC
Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Nephrologist, University Health Network, Toronto, Canada [335]

Joel D. Taurog, MD
Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [384]

Joel G. Breman, MD, DTPH
Senior Scientific Advisor, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [248, 250e]

Joel Kramer, PsyD
Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Johanna Dwyer, DSc, RD
Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Professor, Tufts Medical Center and Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [95e]

John A. Kessler, MD
Davee Professor of Stem Cell Biology, Department of Neurology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [90e]

John B. Wong, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Clinical Decision Making, Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [3]

John C. Achermann, MD, PhD, MB
Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, University College London; Professor of Paediatric Endocrinology, UCL Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [410]

John C. Atherton, MD, FRCP
Professor of Gastroenterology and Dean of the School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom [188]

John D. Carter, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology; Director, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida [384]

John Del Valle, MD
Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [348]

John E. Edwards, Jr., MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California; Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/UCLA Medical Center, Torrance, California [235, 240]

John F. Bateman, PhD
Director, Cell Biology, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia; Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia [427]

John F. McConville, MD
Associate Professor of Medicine and Director, Internal Medicine Residency Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

John G. Haaga, PhD
Deputy Associate Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [391e]

John I. Gallin, MD
Director, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80]

John J. Cush, MD
Professor of Medicine and Rheumatology, Baylor University Medical Center; Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Dallas, Texas [393]

John J. Reilly, Jr., MD
Jack D. Myers Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine; Vice Chair for Clinical Affairs, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [308e, 314]

John L. Berk, MD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Clinical Director, Amyloidosis Center, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

John P. Kress, MD
Professor of Medicine, Director, Medical Intensive Care Unit, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

John R. Balmes, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Professor, School of Public Health, University of California, Berkeley; Chief, Division of Occupational and Environmental Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [311]

John R. Murphy, PhD
Professor of Medicine and Microbiology; Director ad interim, National Emerging Infectious Diseases Laboratories Institute, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [175]

John S. Child, MD, FACC, FAHA, FASE
Streisand Professor of Medicine and Cardiology; Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Director, UCLA Adult Noninvasive Cardiodiagnostics Laboratory Ronald Reagan-UCLA Medical Center, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California [282]

John T. Potts, Jr., MD
Jackson Distinguished Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School; Physician-in-Chief and Director of Research Emeritus, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

John T. Repke, MD, FACOG
University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine; Obstetrician-Gynecologist In-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania [8]

John Varga, MD
John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [382]

John W. Adamson, MD
Clinical Professor, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California at San Diego, San Diego, California [77, 126]

John W. Engstrom, MD
Betty Anker Fife Distinguished Professor and Vice-Chairman; Neurology Residency

Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco, California [22, 454]

John W. Warren, MD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [60e]

Jonathan A. Epstein, MD
William Wikoff Smith Professor; Chair, Department of Cell and Developmental Biology; Scientific Director, Penn Cardiovascular Institute, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [265e]

Jonathan C. Horton, MD, PhD
William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [39]

Jonathan E. Rosenberg, MD
Associate Attending; Section Chief, Non-Prostate Program, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114]

Jonathan Newmark, MD
Colonel, Medical Corps, U.S. Army; Deputy Joint Program Executive Officer, Medical Systems, Joint Program Executive Office for Chemical/Biological Defense, U.S. Department of Defense, Falls Church, Virginia; Adjunct Professor of Neurology, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland [262e]

Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD, FRACP, FAFPHM
Director, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia [381]

Jorge Cortes, MD
D. B. Lane Cancer Research Distinguished Professor for Leukemia Research; Deputy Chairman; Section Chief of AML and CML, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Jos W. M. van der Meer, MD, PhD
Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [26, 464e]

Jose A. Obeso, MD
Professor of Neurology and Director, CIINAC, Hospital de Madrid; Medical School, CEU-San Pablo, Madrid, Spain [449]

Josep Dalmau, MD, PhD
ICREA Professor, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [122]

Joseph A. Murray, MD
Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [55]

Joseph B. Martin, MD, PhD
Edward R. and Anne G. Lefler Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [437]

Joseph J. Rhatigan, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School, Harvard School of Public Health; Associate Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 49-52, 87e, 142, 264, 265e, 267, 283-287, 293, 295, 301-304]

Joseph P. Newhouse, PhD
John D. MacArthur Professor of Health Policy and Management, Department of Health Care Policy, Harvard Medical School; Faculty, John F. Kennedy School of Government, Harvard School of Public Health, Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, Boston, Massachusetts [15e]

Joseph R. Betancourt, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Joseph V. Bonventre, MD, PhD
Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Renal Division; Chief, Division of Biomedical Engineering, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [333e, 334]

Josephine P. Briggs, MD
Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) at the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland [14e]

Joshua A. Boyce, MD
Professor of Medicine and Pediatrics; Albert L. Sheffer Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Inflammation and Allergic Disease Research Section, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Joyce Fingeroth, MD
Professor of Medicine and MAPS, Division of Infectious Disease, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [169]

Judith S. Hochman, MD
Harold Snyder Family Professor of Cardiology, Clinical Chief, Leon Charney Division of Cardiology, Co-Director, NYU-HHC Clinical and Translational Science Institute; Director, Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, New York, New York [326]

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [360-362, 366e, 368]

Julia B. Lewis, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [338]

Julian L. Seifter, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [343]

Julian Solway, MD
Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e, 318]

Julie Lin, MD, MPH
Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Boston, Massachusetts [61]

Jussi J. Saukkonen, MD
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [205e]

K. Frank Austen, MD
AstraZeneca Professor of Respiratory and Inflammatory Diseases, Director, Inflammation and Allergic Diseases Research Section, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Kaitlin Rainwater-Lovett, PhD, MPH
Research Fellow, Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [229]

Kalpana Gupta, MD, MPH
Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [162]

Kami Kim, MD
Professor, Departments of Medicine, Pathology, and Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [253]

Kanade Shinkai, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

Karen L. Roos, MD
John and Nancy Nelson Professor of Neurology; Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [164]

Karina A. Top, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN
Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology; Director of Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e, 335]

Katherine A. High, MD
William H. Bennett Professor of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, The Children's

Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [91e, 141]

Katherine L. O'Brien, MD, MPH
Professor, Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [171]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS
Associate Professor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [336]

Kathleen E. Corey, MD, MPH
Clinical and Research Fellow, Harvard Medical School; Fellow, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [59]

Kathryn M. Carbone, MD
Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [231e]

Katrina Armstrong, MD, MS
Jackson Professor of Clinical Medicine, Physician in Chief, Massachusetts General Hospital, Boston Massachusetts [4]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH
Associate Director, Duke Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology-Immunogen Discovery, Duke Human Vaccine Institute, Duke University, Durham, North Carolina [372e]

Kenneth C. Anderson, MD
Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136, 138e]

Kenneth L. Tyler, MD
Reuler-Lewin Family Professor and Chair of Neurology; Professor of Medicine, Immunology, and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Neurologist, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado [164]

Kenneth M. Kaye, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

Kevin E. Brown, MD, MRCp, FRCPath
Virus Reference Department, Public Health England, London, United Kingdom [221]

Kevin T. McVary, MD, FACS
Professor and Chairman, Division of Urology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois [67]

Kim A. Eagle, MD
Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine; Chief of Clinical Cardiology; Director, Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [9]

Kim B. Yancey, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, Dallas, Texas [70, 73]

King K. Holmes, MD, PhD
Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [163]

Kumanan Rasanathan, MBChB, MPH, FAFPHM
Technical Officer, Department of Ethics, Equity, Trade, and Human Rights, World Health Organization, Geneva, Switzerland [13e]

Kurt Fink, MD
Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California [481e]

L. John Hoffer, MD, PhD
Professor, Faculty of Medicine, McGill University; Senior Physician, Divisions of Internal Medicine and Endocrinology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada [98e]

L. Joseph Wheat, MD
President and Medical Director, MiraVista Diagnostics, LLC, Indianapolis, Indiana [236]

Lam Minh Yen, MD
Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

Lan X. Chen, MD, PhD

Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Larry C. Ford, MD
Clinical Infectious Diseases, Intermountain Healthcare, Provo, Utah [44]

Laura A. Zimmerman, MPH
Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

Laura K. Conlin, PhD
Scientific Director, CytoGenomics Lab, The Children's Hospital of Philadelphia, Assistant Professor of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Laurence H. Beck, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [340]

Lawrence C. Madoff, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [157, 166e, 167e]

Lawrence Corey, MD
Professor, Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington; President Emeritus, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Member, Vaccine and Infectious Disease Division; Principal Investigator, HIV Vaccine Trials Network, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [216]

Lawrence S. Friedman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Anton R. Fried, MD Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [59]

Lawrie W. Powell, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Queensland; Director, Centre for the Advancement of Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [428]

Leora Horn, MD, MSc
Assistant Professor, Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Leslie J. Crofford, MD
Professor, Division of Rheumatology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; Chief, Division of Rheumatology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky [396]

Leslie P. Lawley, MD
Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia [71]

Lewis Sudarsky, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [32]

Lindsay King, MD, MPH
Advanced Transplant/Hepatology Fellow, Department of Medicine, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Lindsey R. Baden, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e]

Lionel A. Mandell, MD, FRCPC
Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [153]

Lisa A. Jackson, MD, MPH
Senior Investigator, Group Health Research Institute, Seattle, Washington [148]

Lisa M. DeAngelis, MD
Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [118]

Lloyd H. Kasper, MD
Professor of Microbiology/Immunology and Medicine, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire [253]

Loren Laine, MD
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut [57]

Louis Michel Wong Kee Song, MD
Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa [252]

Lucio Luzzatto, MD, FRCP, FRCPath
Professor of Hematology, University of Genova, Genova; Scientific Director, Istituto Toscano Tumori, Florence, Italy [129]

Luigi Ferrucci, MD, PhD
Scientific Director, National Institute of Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Lynne Warner Stevenson, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Heart Failure Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [287]

M. Flint Beal, MD
University Professor of Neurology and Neuroscience; Neurologist, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York [444e, 455]

M. Luisa Pedro-Botet, MD, PhD
Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Infectious Diseases Section (Senior Consultant), Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Barcelona, Spain [184]

M.-Marsel Mesulam, MD
Professor of Neurology, Psychiatry and Psychology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [36]

Mahmoud Malas, MD, MHS, FACS
Associate Professor of Surgery, Johns Hopkins University; Director of Endovascular Surgery; Director of The Vascular and Endovascular Clinical Research Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [354]

Manal F. Abdelmalek, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Mandeep R. Mehra, MD, FACC, FACP

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Advanced Heart Disease, Brigham and Women's Hospital; Co-Director, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [280]

Manisha Balwani, MD, MS
Assistant Professor, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, New York [430]

Marc A. Schuckit, MD
Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [467]

Marc E. Lippman, MD, MACP, FRCP
Kathleen and Stanley Glaser Professor, Department of Medicine, Deputy Director, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [108]

Marc G. Ghany, MD, MHSc
Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

Marcelo F. Di Carli, MD
Professor, Department of Radiology, Harvard Medical School; Chief, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Executive Director, Noninvasive Cardiovascular Imaging Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Maria A. Yialamas, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Program Director, Internal Medicine Residency, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e, 483e]

Maria Carmela Tartaglia, MD
Assistant Professor, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [37e]

Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD
Professor, Department of Neurology; Language Neurobiology Lab, Memory and Aging Center; Dyslexia Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Marie B. Demay, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Marinos C. Dalakas, MD
Professor of Neurology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania [388]

Mario C. Raviglione, MD
Director, Global TB Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland [202]

Mark A. Creager, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [301-303]

Mark B. Mycyk, MD
Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Rush University School of Medicine; Research Director, Toxikon Consortium; Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois [473e]

Mark E. Mailliard, MD
Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [363]

Mark F. Walker, MD
Associate Professor, Neurology, Case Western Reserve University; Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Mark Topazian, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Martin A. Samuels, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [439e, 463e]

Martin J. Blaser, MD
Muriel and George Singer Professor of Medicine; Professor of Microbiology; Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New

York, New York [188, 192]

Martin R. Pollak, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [339]

Martin S. Hirsch, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [219]

Matthew K. Waldor, MD, PhD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [193]

Max R. O'Donnell, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York [205e]

Michael A. Pesce, PhD
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Biochemical Genetics Laboratory, Columbia University Medical Center, New York Presbyterian Hospital, New York, New York [Apêndice]

Michael A. Rubin, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [44]

Michael B. Prentice, MB ChB, PhD, MRCP(UK), FRCPath, FFPRCPI
Professor of Medical Microbiology, Departments of Microbiology and Pathology, University College Cork, Cork, Ireland [196]

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [55]

Michael D. Geschwind, MD, PhD
Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

Michael E. Wechsler, MD, MMSc
Professor of Medicine; Director, Asthma Program, National Jewish Health, Denver, Colorado [310]

Michael F. Greene, MD
Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Vincent Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [124e]

Michael F. Sorrell, MD
Robert L. Grissom Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [363]

Michael Giladi, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; The Infectious Disease Unit and the Bernard Pridan Laboratory for Molecular Biology of Infectious Diseases, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel [197]

Michael H. Bennett, MD, MBBS, MM (Clin Epi)
Conjoint Associate Professor in Anesthesia and Hyperbaric Medicine; Faculty of Medicine, University of New South Wales; Academic Head of Department, Wales Anaesthesia, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia [477e]

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [30, 31, 442e]

Michael J. Corbel, PhD, DSc, FRCPath
Retired (previously Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom) [194e]

Michael R. Wessels, MD
John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Boston Children’s Hospital, Boston, Massachusetts [173]

Michael V. Seiden, MD, PhD
Chief Medical Officer, McKesson Specialty Health, The Woodlands, Texas [117]

Minoru S. H. Ko, MD, PhD
Mitsunada Sakaguchi Professor and Chair, Department of Systems Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan [88]

Miriam Baron Barshak, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [154, 159, 312]

Mohamed H. Sayegh, MD
Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Professor of Medicine and Immunology; Vice President of Medical Affairs, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; Senior Lecturer, Harvard Medical School; Schuster Family Transplantation Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Morton F. Goldberg, MD, FACS, FAOS
Director Emeritus and Joseph Green Professor of Ophthalmology, Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine and Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [40e]

Moshe Ephros, MD
Clinical Associate Professor, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [197]

Murali Chakinala, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [279]

Murray J. Favus, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Director Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [426e]

Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD
Department of Neurology, Hospital Clínic/IDIBAPS, Barcelona, Spain [122]

Nancy B. Spinner, PhD, FACMG
Professor of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Chief, Division of Genomic Diagnostics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Nancy K. Mello, †PhD
Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director, Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts [469e]

Natalie J. Badowski, MD
Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute; Director, NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [130]

Neeraj K. Surana, MD, PhD
Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [144]

Neil H. Raskin, MD
Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Neil K. Lakdawala, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; Boston VA Healthcare; Boston, Massachusetts [287]

Neil M. Ampel, MD
Professor of Medicine, University of Arizona; Staff Physician, Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System, Tucson, Arizona [237]

Nelson Leung, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota [341]

Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH
Assistant Clinical Professor, Surgical Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS(Glasg), DCH, DTM&H
Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Director, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; NIHR Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Liverpool; Honorary Consultant, Public Health England and Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, United Kingdom [194e]

Nicholas J. White, DSc, MD, FRCP, F Med Sci, FRS
Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mahidol-Oxford Research Unit, Bangkok, Thailand [248, 250e]

Nicola Longo, MD, PhD
Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Pathology; Medical Co-Director, Biochemical Genetics Laboratory, ARUP Laboratories, University of Utah, Salt Lake City, Utah [434e, 435e]

Nigel O'Farrell, MD, MSc, FRCP
Ealing Hospital, London, United Kingdom [198e]

Nikhil C. Munshi, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Boston VA Healthcare System; Director of Basic and Correlative Sciences; Associate Director, Jerome Lipper Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136]

Norton J. Greenberger, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [369-371]

Otis W. Brawley, MD, FACP
Professor of Hematology, Medical Oncology, Medicine and Epidemiology, Emory University; Chief Medical and Scientific Officer, American Cancer Society, Atlanta, Georgia [100]

Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, MD
Professor of Medicine-Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379]

Paolo M. Suter, MD, MS
Professor, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [96e]

Pat J. Morin, PhD
Senior Director, Scientific Review and Grants Administration, American Association for Cancer Research, Philadelphia, Pennsylvania [101e]

Patricia A. Kritek, MD, EdM
Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [48, 305, 308e]

Patrick H. Henry, MD

Clinical Adjunct Professor of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [79]

Patrick T. O'Gara, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [51e, 267, 283-286]

Patrick Y. Wen, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Neuro-Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [118]

Paul Farmer, MD, PhD
Kolokotrones University Professor, Harvard University; Chair, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital; Co-Founder, Partners In Health, Boston, Massachusetts [2]

Paul S. Auerbach, MD, MS, FACEP, FAWM
Redich Family Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

Peter A. Banks, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [370, 371]

Peter A. Gottlieb, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [409]

Peter A. Rice, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Peter E. Lipsky, MD
Charlottesville, Virginia [377e]

Peter F. Weller, MD
Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [254-258, 260]

Peter J. Barnes, DM, DSc, FMedSci, FRS
Head of Respiratory Medicine, Imperial College, London, United Kingdom [309]

Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACp, FRCP
Professor, NIHR-Wellcome Trust Clinical Research Facility, King's College, London, United Kingdom; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Peter J. Kahrilas, MD
Gilbert H. Marquardt Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [53, 347]

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist, Yale School of Public Health; Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut [249]

Peter Kopp, MD
Associate Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science and Center for Genetic Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [82]

Peter Libby, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [265e, 291e, 292e]

Philip E. Cryer, MD
Professor of Medicine Emeritus, Washington University in St. Louis; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [420]

Philippe J. Sansonetti, MD
Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [191]

Phillip A. Low, MD, FRACP, FRCP(Hon)
Robert D. and Patricia E. Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota [454]

Phyllis E. Kozarsky, MD
Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [149]

Praveen Akuthota, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [310]

Priya S. Kishnani, MD
Professor of Pediatrics, Division Chief, Medical Genetics, Duke University Medical

Center, Durham, North Carolina [433e]

R. Doug Hardy, MD
Infectious Diseases Specialists, PA; Medical City Dallas Hospital and Medical City Children's Hospital, Dallas; Baylor Regional Medical Center, Plano, Texas [212]

Rafael de Cabo, PhD
Senior Investigator, Experimental Gerontology Section, TGB, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [94e]

Rajesh V. Thakker, MD, FMedSci, FR
May Professor of Medicine, Academic Endocrine Unit, University of Oxford; O.C.D.E.M., Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom [408]

Ralph Gonzales, MD, MSPH
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [44]

Raphael Dolin, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e, 223, 224]

Rasim Gucalp, MD
Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [331]

Rathel L. Nolan, III, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [238]

Raymond T. Chung, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology and Liver Center; Vice Chief, Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [368]

Raymond Y. Kwong, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Rebecca M. Baron, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Boston, Massachusetts [154, 312]

Regina C. LaRocque, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Reuben Ramphal, MD
Adjunct Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [189]

Reuven Porat, MD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Tel Aviv Souarsky Medical Center; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [23]

Richard A. Deyo, MD, MPH
Kaiser Permanente Professor of Evidence-Based Family Medicine, Department of Family Medicine, Department of Medicine, Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Institute of Occupational Health Sciences; Oregon Health and Science University; Clinical Investigator, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon [22]

Richard F. Jacobs, MD
Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [195]

Richard G. Wunderink, MD
Professor, Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [153]

Richard J. Barohn, MD
Chairman, Department of Neurology; Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas [459]

Richard J. Pollack, PhD
Instructor, Department of Immunology and Infectious Disease, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; Senior Environmental Public Health Officer, Department of Environmental Health and Safety, Harvard University, Cambridge, Massachusetts; President and Chief Scientific Officer, IdentifyUS LLC, Newton,

Massachusetts [475]

Richard J. Whitley, MD
Distinguished Professor of Pediatrics; Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Microbiology, Medicine and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [217]

Richard L. Doty, PhD, MA
Director, Smell and Taste Center; Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [42]

Richard M. Schwartzstein, MD
Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and Medical Education, Harvard Medical School; Associate Division Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [47e]

Richard M. Suzman, PhD
Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

Richard S. Blumberg, MD
Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [351]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [316, 317]

Rizwan Ahmed, MD
General Surgery Resident, Department of General Surgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [353, 354]

Rob Knight, PhD
Professor, Howard Hughes Medical Institute; Departments of Chemistry and Biochemistry and Computer Science, Biofrontiers Institute, University of Colorado, Boulder, Colorado [86e]

Robert A. Swerlick, MD
Alicia Leizman Stonecipher Professor and Chair of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [76e]

Robert A. Weinstein, MD

The C. Anderson Hedberg, MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Chief Academic Officer, Cook County Health and Hospitals System, Chicago, Illinois [168]

Robert B. Daroff, MD
Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals–Case Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Robert C. Basner, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Apêndice]

Robert F. Kushner, MD, MS
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [416]

Robert H. Brown, Jr., MD, PhD
Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [452, 462e]

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Director Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [422]

Robert H. Gelber, MD
Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [203]

Robert J. Desnick, MD, PhD
Dean for Genetics and Genomics, Professor and Chairman Emeritus, Department of Human Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [430]

Robert J. Hopkin, MD
Associate Professor, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [432e]

Robert J. Mayer, MD
Faculty Vice President for Academic Affairs, Dana-Farber Cancer Institute; Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [109, 110]

Robert J. Motzer, MD
Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University D. Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 116]

Robert J. Myerburg, MD
Professor, Departments of Medicine and Physiology, Division of Cardiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [327]

Robert L. Barbieri, MD
Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [8]

Robert L. Norris, MD
Professor, Department of Surgery; Chief, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

Robert L. Wortmann, MD, FACP, MACR
Professor Emeritus, Department of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire [431e]

Robert Lindsay, MD, PhD
Chief, Internal Medicine; Professor of Clinical Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [425]

Robert M. Russell, MD
Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston, Massachusetts; Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [96e]

Robert O. Messing, MD
Professor, Division of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy; Associate Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas [465e]

Robert P. Baughman, MD

Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [390]

Robert S. Benjamin, MD
P. H. and Faye E. Robinson Distinguished Professor of Medicine, Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

Robert S. Munford, MD
Senior Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [325]

Robert S. Stern, MD
Carl J. Herzog Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Chair, Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [74]

Robert T. Jensen, MD
Chief, Cell Biology Section, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [113]

Robert W. Finberg, MD
Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [104, 169]

Roby P. Bhattacharyya, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [146]

Roger I. Glass, MD, PhD
Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [227]

Roger N. Rosenberg, MD
Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [450, 451e]

Ronald V. Maier, MD
Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice-Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [324]

Ronit Cohen-Poradosu, MD
Senior Physician, Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel [201]

Rosa M. Andrade, MD
Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Diego, San Diego, California [247]

Roy Freeman, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [27]

Roy M. John, MBBS, PhD, FRCP
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [277]

Rudy A. Hartskeerl, PhD
Director WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

Russell G. Robertson, MD
Professor of Family Medicine, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Chicago, Illinois [56]

S. Andrew Josephson, MD
Associate Professor; Vice Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [34, 329e, 463e]

S. Clairborne Johnston, MD, PhD
Dean, Dell Medical School; Frank Denius Distinguished Dean's Chair in Medical Leadership; Vice President for Medical Affairs, University of Texas, Austin, Austin, Texas [446]

Samuel C. Durso, MD, MBA
Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [45, 46e]

Samuel I. Miller, MD
Professor, Departments of Microbiology, Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington [190]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Thrombosis Research

Group, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [300]

Sanjay Ram, MBBS
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Savio John, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York [58]

Scott A. Halperin, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology Head, Pediatric Infectious Diseases, Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

Scott A. Norton, MD, MPH, MSc
Chief of Dermatology, Children’s National Health Systems, Washington, DC [475]

Scott D. Solomon, MD
Professor, Harvard Medical School; Director, Noninvasive Cardiology, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Sean Sadikot, MD
Department of Internal Medicine, Critical Care and Pulmonary Disease, Hackensack University Medical Center, Hackensack, New Jersey [485e, 486e]

Shalender Bhasin, MBBS
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Research Program in Men’s Health: Aging and Metabolism; Director, Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center; Site Director, Harvard Catalyst Clinical Research Center at BWH, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [7e, 411]

Shari S. Bassuk, ScD
Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts [413]

Sharon A. Hunt, MD, FACC
Professor of Medicine, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto, California [281]

Sharon L. Reed, MD, MSCTM, D(ABMM)
Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology Laboratory, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [245e, 247]

Shehzad Basaria, MD
Men's Health: Aging and Metabolism, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7e]

Sheila A. Lukehart, PhD
Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [206, 207e]

Shirley H. Wray, MD, PhD, FRCP
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Master Clinician, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [41e]

Shlomo Melmed, MD
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [401e-403]

Shreyaskumar R. Patel, MD
Robert R. Herring Distinguished Professor of Medicine; Center Medical Director, Sarcoma Center, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

Shyam Sundar, MD, FRCP, FNA
Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [251]

Simon J. Mitchell, MB ChB, PhD, FUHM, FANZCA
Associate Professor, Department of Anaesthesiology, University of Auckland and Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand [477e]

Sonia Friedman, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [351]

Stanley B. Prusiner, MD
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [444e, 453e]

Stephanie Studenski, MD, MPH
Director, Longitudinal Studies Section, Intramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Stephen B. Calderwood, MD

Morton N. Swartz, MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Stephen C. Textor, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [299, 341]

Stephen Krieger, MD
Assistant Professor, Department of Neurology; Director, Neurology Residency Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Attending Physician, The Corinne Goldsmith Dickinson Center for MS, New York, New York [486e]

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [1, 437, 443e, 444e, 455, 456, 458, 460]

Stephen M. Krane, MD
Persis, Cyrus and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Stephen N. Davis, MBBS, FRCP
Theodore E. Woodward Professor and Chairman of the Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [420]

Steven A. Rubin, PhD
Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [231e]

Steven D. Shapiro, MD
Jack D. Myers Professor and Chair, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [314]

Steven M. Bromley, MD
Director, Outpatient Services, Virtua Neuroscience, Voorhees, New Jersey; Director, Bromley Neurology, PC, Audubon, New Jersey [42]

Steven M. Holland, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80, 204]

Stuart Johnson, MD
Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [161]

Sundeep Khosla, MD
Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [65]

Susan E. Reef, MD
Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

Susan J. Mandel, MD, MPH
Professor of Medicine; Associate Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [405]

Susan L. Gearhart, MD
Associate Professor, Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [353]

Susan M. Domchek, MD
Basser Professor of Oncology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [84]

Susan Maslanka, PhD
Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Susan Miesfeldt, MD
Medical Oncology, Medical Director, Cancer Risk and Prevention Clinic, Maine Medical Center, Scarborough, Maine [84]

Susan Redline, MD, MPH
Peter C. Farrell Professor of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [319]

Sushrut S. Waikar, MD, MPH
Associate Professor, Harvard Medical School; Director, Renal Ambulatory Services, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [334]

Talmadge E. King, Jr., MD

Professor and Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [315]

Tamar F. Barlam, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Infectious Disease Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [147, 183e]

Tamara J. Vokes, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [426e]

Theodore A. Kotchen, MD
Professor Emeritus, Department of Medicine; Associate Dean for Clinical Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [298]

Thomas A. Gaziano, MD, MSc
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Professor, Health Policy and Management, Center for Health Decision Sciences, Harvard School of Public Health; Faculty Co-Leader, Chronic and Cardiovascular Diseases Working Group, Harvard Institute for Global Health, Harvard University; Associate Physician in Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [266e]

Thomas A. Moore, MD, FACP, FIDSA
Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [246e]

Thomas A. Russo, MD, CM
Staff Physician, Western New York VA Healthcare System; Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Vice Chair of Medicine; Head, Division of Infectious Disease, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [186, 200]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section, Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [257, 258]

Thomas C. Quinn, MD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [213]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP
Emeritus Professor of Internal Medicine and Nephrology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [64e, 66]

Thomas E. Scammell, MD
Professor, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Thomas J. Lawley, MD
William P. Timmie Professor of Dermatology, Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [70, 71, 73, 76e]

Thomas Marrie, MD
Dean, Faculty of Medicine; Professor, Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [211]

Thomas R. Kosten, MD
J. H. Waggoner Professor of Psychiatry, Pharmacology, Immunology, Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [468e]

Tim Evans, MD, PhD
Senior Director, Health, Nutrition and Population, The World Bank Group, Washington, DC [13e]

Timothy F. Murphy, MD
SUNY Distinguished Professor; Director, Clinical and Translational Research Center, University at Buffalo, the State University of New York, Buffalo, New York [182]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH
Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [227]

Valder R. Arruda, MD, PhD
Associate Professor, Division of Hematology, Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [141]

Vanja C. Douglas, MD
Assistant Professor of Clinical Neurology and Sara and Evan Williams Foundation Endowed Neurohospitalist Chair, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Victor I. Reus, MD

Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Langley Porter Neuropsychiatric Institute, San Francisco, California [466]

Victor L. Yu, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [184]

Wade S. Smith, MD, PhD
Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, California [330, 446]

Walter J. Koroshetz, MD
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Walter J. Urba, MD, PhD
Director of Research, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland, Oregon [105]

Wei C. Lau, MD, FAHA
Emeritus Associate Professor, Department of Anesthesiology, Section Cardiovascular Anesthesiology, University of Michigan Health System Cardiovascular Center, Ann Arbor, Michigan [9]

Werner Zimmerli, MD
Professor of Medicine, Basel University; Interdisciplinary Unit of Orthopaedic Infection, Kantonspital Baselland, Liestal, Switzerland [158]

Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Professor of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [406]

William E. Corcoran, V, MD
Staff Anesthesiologist, Allcare Clinical Associates; Medical Director of Analgesia and Sedation, Mission Health; Patient Safety Officer, Mission Health, Asheville, North Carolina [481e]

William G. Stevenson, MD
Brigham and Women’s Hospital; Cardiovascular Division, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [276, 277]

William J. Moss, MD, MPH
Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [229]

William L. Hasler, MD
Professor, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [54, 344]

William M. Lee, MD
Professor of Internal Medicine; Meredith Mosle Chair in Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [361]

William P. Dillon, MD
Professor and Executive Vice-Chair; Chief, Section of Neuroradiology, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California [440e, 441e]

William R. Bishai, MD, PhD
Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [175]

William Silen, MD
Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [20]

William W. Seeley, MD
Associate Professor of Neurology and Pathology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [35, 448]

Wilson S. Colucci, MD, FAHA, FACC
Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief of Cardiovascular Medicine, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Yehuda Z. Cohen, MD
Clinical Fellow, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [224]

Yonatan H. Grad, MD, PhD
Assistant Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public

Health; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [146]

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD
Duke University Medical Center, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Durham, North Carolina [433e]

Yusen E. Lin, PhD, MBA
Professor and Director, Center for Environmental Laboratory Services; National Kaohsiung Normal University, Kaohsiung, Taiwan [184]

Zelig A. Tochner, MD
Professor of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine; Medical Director, Proton Therapy Center, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

[†] Falecido.

[†] Falecida.

PREFÁCIO

Temos a satisfação de apresentar a 19ª edição do *Medicina interna de Harrison*. Desde que a 1ª edição foi publicada, há quase sete décadas, praticamente todas as áreas da medicina e da educação médica evoluíram substancialmente, e diversas novas áreas surgiram.

Ao mesmo tempo em que preserva os objetivos originais, esta edição foi amplamente modificada, tendo em vista as necessidades variadas dos leitores e os diversos métodos e formatos em que a informação é hoje adquirida e aplicada. O foco da educação médica em todo o mundo está mudando da abordagem clássica estrutura/função/doença para uma abordagem integrada, muitas vezes baseada em casos, em que as ciências básicas e populacionais são especificamente relacionadas à prática do diagnóstico e do manejo da doença. Muitas das atualizações e mudanças descritas aqui foram feitas com os ambientes clínicos e educacionais modernos em mente.

Esta nova edição oferece uma cuidadosa atualização das bases fisiopatológicas clássicas da medicina clínica e detalha as ferramentas e métodos inovadores que hoje estão disponíveis para a avaliação dos sintomas e o manejo eficaz de doenças no ambiente moderno de atenção ao paciente. O texto é complementado por novas fotografias, radiografias, ilustrações, algoritmos de atenção ao paciente, quadros e vídeos demonstrativos.

Com o objetivo de apresentar um formato mais prático para a 19ª edição, bibliografias selecionadas agora aparecem como recurso eletrônico, substituindo as que apareciam ao longo dos capítulos nas edições impressas anteriores.

A 19ª edição do *Harrison* valoriza a acessibilidade e a flexibilidade. A edição impressa está disponível em dois volumes. O Volume 1 está focado nos fundamentos da medicina e na compreensão e avaliação das principais manifestações das doenças; o Volume 2 apresenta as doenças organizadas por especialidade. Esta divisão funcional será útil aos estudantes que estão adquirindo o domínio sobre as bases da medicina clínica e aos profissionais que buscam uma compreensão avançada dos mecanismos de atenção ao paciente em doenças específicas. Em termos de recursos digitais, o conteúdo do *Harrison* também está disponível como *e-book* e no portal Harrisonbrasil.com. Todas as opções oferecem acesso aos diversos capítulos eletrônicos, atlas e vídeos que compõem a obra. Outros produtos da família *Harrison* incluem o *Preparação para provas e concursos*, uma importante ferramenta de estudo, e o *Manual de medicina de Harrison*, uma versão mais concisa do tratado.

Os avanços nas ciências médicas foram extraordinários desde que o *Harrison* foi publicado pela primeira vez em 1949. Naquela época, acreditava-se que a úlcera péptica fosse causada por estresse, quase todos os tumores que não eram ressecados resultavam em morte, a cardiopatia reumática era muito comum, e a hepatite B e a infecção pelo HIV eram desconhecidas. Nos anos seguintes, tanto a causa infecciosa como a cura para a úlcera péptica foram identificadas; avanços no diagnóstico e tratamento tornaram possível a cura de dois terços dos tumores; a cardiopatia reumática praticamente desapareceu; a doença arterial coronariana aterosclerótica aumentou e, então – pelo menos em parte, devido ao tratamento dos fatores de risco modificáveis –, começou a diminuir; a hepatite B e suas consequências, cirrose e carcinoma hepatocelular, tornaram-se evitáveis por vacina, e o HIV, primeiramente visto como um flagelo mundial uniformemente fatal, tornou-se uma doença crônica tratável. Doenças emergentes e reemergentes apresentaram desafios importantes para a pesquisa e a prática médica, enquanto uma nova compreensão de conceitos sistêmicos, como o microbioma, oferece novas e estimulantes possibilidades para o entendimento e o manejo da saúde e da doença.

De modo especial, ressaltamos, nesta 19ª edição, a atualização do capítulo sobre HIV/Aids, que oferece tanto um enfoque clinicamente pragmático quanto uma abordagem ampla e analítica à patogênese. A atualização inclui os mais recentes protocolos de tratamento e aborda o assunto das modalidades combinadas de prevenção, o que faz deste capítulo o mais abrangente e atualizado tratado sobre HIV disponível na literatura.

Muitos outros capítulos também refletem o ritmo rápido dos avanços na área das doenças imunológicas e seus respectivos tratamentos. O Capítulo 372e, *Introdução ao sistema imune*, serve como um mini livro-texto para utilização em disciplinas de imunologia. O novo capítulo *Doença relacionada à imunoglobulina G4* resume um importante e recém-reconhecido conjunto de entidades clínicas.

Os leitores encontrarão uma cobertura expandida das doenças neurodegenerativas, destacando os avanços na classificação e manejo e delineando a nova compreensão dos mecanismos responsáveis pela deposição e disseminação de agregados de proteínas patogênicos nessas doenças. O capítulo sobre hepatite crônica aborda detalhadamente as importantes novas descobertas no uso de agentes antivirais diretamente ativos para o tratamento da doença pelo vírus da hepatite C; estes agentes são responsáveis por alguns dos mais estimulantes avanços terapêuticos na medicina atual.

A rápida expansão da aplicação dos conhecimentos da genética na medicina é abordada em diversos momentos, incluindo em um novo capítulo sobre genômica microbiana em doenças infecciosas e em capítulos atualizados sobre o microbioma humano e distúrbios cromossômicos. Outros novos capítulos abordam assuntos oportunos como o impacto da mudança climática nas doenças e os avanços em contracepção e no tratamento da infertilidade. O impacto do envelhecimento na saúde e na doença, assunto de interesse crescente, também é abordado em diversos momentos, incluindo no capítulo sobre biologia do envelhecimento. Um novo capítulo sobre saúde do homem complementa o capítulo atualizado sobre saúde da mulher. Novos capítulos abordam assuntos diversos, incluindo a área emergente de engenharia tecidual, o exame do paciente em coma, o manejo da insuficiência cardíaca, as principais características dos helmintos e das infecções helmínticas, distúrbios valvares cardíacos específicos, doenças venosas e linfáticas das extremidades, doença renovascular, complicações tardias do diabetes, leucemia mielocítica crônica, doenças relacionadas ao calor, fadiga, síndromes de insuficiência poliglandular, e doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica.

Complementando os novos conteúdos e atualizações sobre doenças e atenção ao paciente, novos vídeos abrangem distúrbios do sono, engenharia tecidual, imagem cardíaca não invasiva, exame do paciente em coma, *miastenia gravis* e outras doenças da junção neuromuscular. Novos atlas nesta edição abordam imagem não invasiva, revascularização percutânea e endoscopia gastrintestinal.

Temos muitas pessoas a agradecer por seu empenho em produzir este livro. Em primeiro lugar, os autores fizeram um excelente trabalho na produção de capítulos precisos e confiáveis que sintetizam quantidades enormes de dados clínicos e científicos, criando descrições atualizadas dos distúrbios clínicos abordados pela medicina interna. No ambiente atual, rico em informações e em rápida evolução, eles garantem a atualidade dessa informação. Sugestões úteis e críticas foram oferecidas por inúmeros colaboradores (particularmente notável foi o conselho de Chung Owyang na Seção de Gastrenterologia). Estamos muito gratos aos nossos colegas em cada um dos nossos escritórios editoriais que mantiveram todos a par do trabalho em suas diversas fases e facilitaram a comunicação com os autores, com a equipe da McGraw-Hill Education e entre os organizadores: Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodriguez e Stephanie Tribuna.

A equipe da McGraw-Hill, com todo seu *expertise*, tem sido uma fonte constante de apoio. James Shanahan, editor-associado da Divisão de Publicações Profissionais, tem sido um parceiro excelente e perspicaz para os organizadores, orientando o desenvolvimento do livro e seus produtos relacionados em novos formatos. Kim Davis, gerente editorial associada, garantiu que a produção complexa deste livro com vários autores ocorresse de maneira eficiente. Dominik Pucek supervisionou a produção dos novos vídeos de procedimentos, e Priscilla Beer coordenou a produção do conteúdo eletrônico. Jeffrey Herzich atuou como gerente de produção nesta nova edição.

Temos o privilégio de ter compilado esta 19ª edição e estamos entusiasmados com tudo o que ela oferece aos nossos leitores. Aprendemos muito ao longo da produção editorial do *Harrison* e esperamos que você considere esta edição um recurso educacional excepcionalmente valioso.

OS ORGANIZADORES

EDIÇÕES EM OUTROS IDIOMAS

Albanês (17ª): Tabernakul Publishing, Skopje, Macedônia
Alemão (17ª, 18ª): ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft GmbH, Berlim, Alemanha
Árabe (13ª): McGraw-Hill Libri Italia srl (1996)
Chinês (15ª): McGraw-Hill International, Enterprises, Inc., Taiwan, e McGraw-Hill Education (Ásia), Cingapura
Coreano (17ª, 18ª): McGraw-Hill Korea, Inc., Seul, Coreia
Croata (16ª): Placebo, Split, Croácia
Espanhol (17ª, 18ª): McGraw-Hill Interamericana Editores, SA de C.V., Cidade do México, México
Francês (16ª, 18ª): Medecine-Sciences Flammarion, Paris, França
Grego (17ª): Parissianos, S.A., Atenas, Grécia
Italiano (17ª, 18ª): The McGraw-Hill Companies, Srl, Milão, Itália
Japonês (17ª, 18ª): MEDSI-Medical Sciences International Ltd, Tóquio, Japão
Macedônio (17ª): Tabernakul Publishing, Skopje, Macedônia
Polonês (17ª): Czelej Publishing Company, Lubin, Polônia
Romeno (17ª): Editura All, Bucareste, Romênia
Sérvio (15ª): Publishing House Romanov, Bósnia e Herzegovina, República Sérvia
Turco (17ª): Nobel Tip Kitabevleri, Ltd., Istambul, Turquia
Vietnamita (15ª): McGraw-Hill Education (Ásia), Cingapura

SUMÁRIO

Os números de capítulo seguidos pela letra "e" (p. ex. 6e) referem-se aos capítulos que, na edição impressa, são disponibilizados eletronicamente.

PARTE 1 Considerações gerais em medicina clínica

1 A prática da medicina
Os organizadores

2 Questões globais em medicina
Paul Farmer, Joseph Rhatigan

3 Tomada de decisão em medicina clínica
Daniel B. Mark, John B. Wong

4 Rastreamento e prevenção de doenças
Katrina Armstrong, Gary J. Martin

5 Princípios da farmacologia clínica
Dan M. Roden

6e Saúde da mulher
Andrea Dunaif

7e Saúde do homem
Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

8 Distúrbios clínicos durante a gravidez
Robert L. Barbieri, John T. Repke

9 Avaliação clínica do paciente cirúrgico
Wei C. Lau, Kim A. Eagle

10 Cuidado paliativo e terminal
Ezekiel J. Emanuel

11 Problemas clínicos do envelhecimento
Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski

12e Segurança e qualidade no cuidado de saúde
David W. Bates

13e Atenção primária em países de baixa e média rendas
Tim Evans, Kumanan Rasanathan

14e Medicina complementar alternativa e integrativa
Josephine P. Briggs

15e Economia dos cuidados médicos
Joseph P. Newhouse

16e Disparidades raciais e étnicas no cuidado de saúde
Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

17e Aspectos éticos em medicina clínica
Bernard Lo, Christine Grady

PARTE 2 Principais manifestações e apresentações das doenças

SEÇÃO 1 DOR

18 Dor: fisiopatologia e tratamento
James P. Rathmell, Howard L. Fields

19 Dor torácica
David A. Morrow

20 Dor abdominal
Danny O. Jacobs, William Silen

21 Cefaleia
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

22 Dor nas costas e no pescoço
John W. Engstrom, Richard A. Deyo

SEÇÃO 2 ALTERAÇÕES NA TEMPERATURA CORPORAL

23 Febre
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

24 Febre e exantema
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

25e Atlas de exantemas associados à febre
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

26 Febre de origem obscura
Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer

SEÇÃO 3 DISFUNÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

27 Síncope
Roy Freeman

28 Tontura e vertigem
Mark F. Walker, Robert B. Daroff

29 Fadiga
Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

30 Causas neurológicas de fraqueza e paralisia
Michael J. Aminoff

31 Dormência, formigamento e perda sensorial
Michael J. Aminoff

32 Distúrbios da marcha e do equilíbrio
Lewis Sudarsky

33e Videoteca de distúrbios da marcha
Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

34 Confusão e *delirium*
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

35 Demência
William W. Seeley, Bruce L. Miller

36 Afasia, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais
M.-Marsel Mesulam

37e Afasia progressiva primária, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais
Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

38 Distúrbios do sono
Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper

SEÇÃO 4 DISTÚRBIOS DE OLHOS, ORELHAS, NARIZ E GARGANTA

39 Doenças oculares
Jonathan C. Horton

40e Uso de oftalmoscópio portátil
Homayoun Tabandeh, Morton F. Goldberg

41e Videoteca de neuro-oftalmologia
Shirley H. Wray
42 Distúrbios do olfato e do paladar
Richard L. Doty, Steven M. Bromley
43 Distúrbios da audição
Anil K. Lalwani
44 Dor de garganta, de ouvido e sintomas das vias respiratórias superiores
Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales
45 Manifestações orais das doenças
Samuel C. Durso
46e Atlas de manifestações orais de doenças
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

SEÇÃO 5 ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES CIRCULATÓRIA E RESPIRATÓRIA

47e Dispneia
Richard M. Schwartzstein
48 Tosse e hemoptise
Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta
49 Hipoxia e cianose
Joseph Loscalzo
50 Edema
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo
51e Abordagem ao paciente com sopro cardíaco
Patrick T. O’Gara, Joseph Loscalzo
52 Palpitações
Joseph Loscalzo

SEÇÃO 6 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO GASTRINTESTINAL

53 Disfagia
Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas
54 Náuseas, vômitos e indigestão
William L. Hasler
55 Diarreia e constipação
Michael Camilleri, Joseph A. Murray
56 Emagrecimento involuntário

Russell G. Robertson, J. Larry Jameson

57 Hemorragia digestiva
Loren Laine

58 Icterícia
Savio John, Daniel S. Pratt

59 Aumento do volume abdominal e ascite
Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

SEÇÃO 7 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO RENAL E NO TRATO URINÁRIO

60e Disúria, dor vesical e cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa
John W. Warren

61 Azotemia e anormalidades urinárias
Julie Lin, Bradley M. Denker

62e Atlas de biópsias renais e sedimentos urinários
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

63 Distúrbios hidreletrolíticos
David B. Mount

64e Desequilíbrios entre líquidos e eletrólitos e distúrbios acidobásicos: exemplos de casos
David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

65 Hipercalcemia e hipocalcemia
Sundeep Khosla

66 Acidose e alcalose
Thomas D. DuBose, Jr.

SEÇÃO 8 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO SEXUAL E NA REPRODUÇÃO

67 Disfunção sexual
Kevin T. McVary

68 Hirsutismo
David A. Ehrmann

69 Distúrbios menstruais e dor pélvica
Janet E. Hall

SEÇÃO 9 ALTERAÇÕES CUTÂNEAS

70 Abordagem ao paciente com doença de pele

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

71 **Eczema, psoríase, infecções cutâneas, acne e outras doenças de pele comuns**
Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

72 **Manifestações cutâneas de doenças internas**
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

73 **Doenças de pele imunologicamente mediadas**
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

74 **Farmacodermias**
Kanade Shinkai, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

75 **Fotossensibilidade e outras reações à luz**
Alexander G. Marneros, David R. Bickers

76e **Atlas de manifestações cutâneas de doenças internas**
Thomas J. Lawley, Calvin McCall, Robert A. Swerlick

SEÇÃO 10 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

77 **Anemia e policitemia**
John W. Adamson, Dan L. Longo

78 **Sangramento e trombose**
Barbara A. Konkle

79 **Linfadenopatia e esplenomegalia**
Patrick H. Henry, Dan L. Longo

80 **Distúrbios de granulócitos e monócitos**
Steven M. Holland, John I. Gallin

81e **Atlas de hematologia e análise de esfregaços do sangue periférico**
Dan L. Longo

PARTE 3 Genes, meio ambiente e doenças

82 **Princípios da genética humana**
J. Larry Jameson, Peter Kopp

83e **Distúrbios cromossômicos**
Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin

84 **Prática da genética na medicina clínica**
Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

85e **DNA mitocondrial, doenças e traços hereditários**
Karl Skorecki, Doron Behar

86e **Microbioma humano**
Jeffrey I. Gordon, Rob Knight

87e **Medicina de rede: biologia de sistemas na saúde e na doença**
Joseph Loscalzo

PARTE 4 Medicina regenerativa

88 **Biologia da célula-tronco**
Minoru S. H. Ko

89e **Células-tronco hematopoiéticas**
David T. Scadden, Dan L. Longo

90e **Aplicações da biologia das células-tronco na prática clínica**
John A. Kessler

91e **Terapia gênica na medicina clínica**
Katherine A. High

92e **Engenharia tecidual**
Anthony Atala

PARTE 5 Envelhecimento

93e **Demografia mundial do envelhecimento**
Richard M. Suzman, John G. Haaga

94e **A biologia do envelhecimento**
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

PARTE 6 Nutrição e perda de peso

95e **Necessidades nutricionais e avaliação da dieta**
Johanna Dwyer

96e **Deficiência e excesso de vitaminas e oligominerais**
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

97 **Desnutrição e avaliação nutricional**
Douglas C. Heimburger

98e **Terapia nutricional enteral e parenteral**
Bruce R. Bistrian, L. John Hoffer, David F. Driscoll

PARTE 7 Oncologia e hematologia

SEÇÃO 1 DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS

99 Abordagem ao paciente com câncer
Dan L. Longo
100 Prevenção e detecção precoce do câncer
Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer
101e Genética do câncer
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein
102e Biologia celular no câncer
Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo
103e Princípios do tratamento do câncer
Edward A. Sausville, Dan L. Longo
104 Infecções em pacientes com câncer
Robert W. Finberg
105 Câncer de pele
Walter J. Urba, Brendan D. Curti
106 Câncer de cabeça e pescoço
Everett E. Vokes
107 Câncer de pulmão
Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson
108 Câncer de mama
Marc E. Lippman
109 Neoplasias do trato gastrintestinal superior
Robert J. Mayer
110 Neoplasias do trato gastrintestinal inferior
Robert J. Mayer
111 Tumores do fígado e do trato biliar
Brian I. Carr
112 Câncer de pâncreas
Elizabeth Smyth, David Cunningham
113 Tumores endócrinos do trato gastrintestinal e do pâncreas
Robert T. Jensen
114 Carcinomas de bexiga e de células renais
Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer
115 Doenças benignas e malignas da próstata
Howard I. Scher, James A. Eastham

116 **Câncer de testículo**
Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl

117 **Cânceres ginecológicos**
Michael V. Seiden

118 **Tumores primários e metastáticos do sistema nervoso**
Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

119e **Sarcomas ósseos e de tecidos moles e metástases ósseas**
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

120e **Carcinoma primário desconhecido**
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

121 **Síndromes paraneoplásicas: endocrinológicas/hematológicas**
J. Larry Jameson, Dan L. Longo

122 **Síndromes neurológicas paraneoplásicas e encefalites autoimunes**
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

123e **Timoma**
Dan L. Longo

124e **Neoplasia durante a gestação**
Michael F. Greene, Dan L. Longo

125 **Consequências tardias do câncer e de seu tratamento**
Carl E. Freter, Dan L. Longo

SEÇÃO 2 DISTÚRBIOS DA HEMATOPOIESE

126 **Deficiência de ferro e outras anemias hipoproliferativas**
John W. Adamson

127 **Hemoglobinopatias**
Edward J. Benz, Jr.

128 **Anemias megaloblásticas**
A. Victor Hoffbrand

129 **Anemias hemolíticas e causadas por perda sanguínea aguda**
Lucio Luzzatto

130 **Síndromes de insuficiência medular incluindo anemia aplásica e mielodisplasia**
Neal S. Young

131 **Policitemia vera e outras doenças mieloproliferativas**
Jerry L. Spivak

132 **Leucemia mielocítica aguda**
Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

133 **Leucemia mielocítica crônica**
Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

134 **Neoplasias das células linfoides**
Dan L. Longo

135e **Neoplasias malignas hematológicas menos frequentes**
Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

136 **Distúrbios de plasmócitos**
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

137 **Amiloidose**
David C. Seldin, John L. Berk

138e **Biologia e terapia transfusionais**
Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

139e **Transplante de células hematopoiéticas**
Frederick R. Appelbaum

SEÇÃO 3 DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

140 **Distúrbios das plaquetas e da parede vascular**
Barbara A. Konkle

141 **Distúrbios da coagulação**
Valder R. Arruda, Katherine A. High

142 **Trombose arterial e venosa**
Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

143 **Agentes antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos**
Jeffrey I. Weitz

PARTE 8 Doenças infecciosas

SEÇÃO 1 CONSIDERAÇÕES BÁSICAS SOBRE AS DOENÇAS INFECCIOSAS

144 **Abordagem ao paciente com doença infecciosa**
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

145e **Mecanismos moleculares da patogênese microbiana**
Gerald B. Pier

146 **Genômica e doenças infecciosas**
Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung

147 **Abordagem ao paciente febril infectado agudamente enfermo**

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

148 **Princípios de imunização e uso de vacinas**
Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

149 **Recomendações de saúde para viagens internacionais**
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

150e **Diagnóstico laboratorial das doenças infecciosas**
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

151e **Alterações climáticas e as doenças infecciosas**
Aaron S. Bernstein

152e **Infecções em veteranos que retornam de guerras no estrangeiro**
Andrew W. Artenstein

SEÇÃO 2 SÍNDROMES CLÍNICAS: INFECÇÕES ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

153 **Pneumonia**
Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink

154 **Abscesso pulmonar**
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

155 **Endocardite infecciosa**
Adolf W. Karchmer

156 **Infecções da pele, músculos e tecidos moles**
Dennis L. Stevens

157 **Artrite infecciosa**
Lawrence C. Madoff

158 **Osteomielite**
Werner Zimmerli

159 **Infecções e abscessos intra-abdominais**
Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper

160 **Diarreias infecciosas agudas e intoxicação alimentar bacteriana**
Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood

161 **Infecção por *Clostridium difficile*, incluindo colite pseudomembranosa**
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

162 **Infecções do trato urinário, pielonefrite e prostatite**
Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner

163 **Infecções sexualmente transmissíveis: considerações gerais e abordagem clínica**

Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes

164 **Meningite, encefalite, abscesso cerebral e empiema**
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

165 **Meningite crônica e recorrente**
Walter J. Koroshetz, Avindra Nath

166e **Complicações infecciosas de queimaduras**
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

167e **Complicações infecciosas de mordeduras**
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

SEÇÃO 3 SÍNDROMES CLÍNICAS: INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

168 **Infecções adquiridas em instalações para cuidados de saúde**
Robert A. Weinstein

169 **Infecções em pacientes transplantados**
Robert W. Finberg, Joyce Fingeroth

SEÇÃO 4 ABORDAGEM AO TRATAMENTO DAS DOENÇAS BACTERIANAS

170 **Tratamento e profilaxia das infecções bacterianas**
David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

SEÇÃO 5 DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS

171 **Infecções pneumocócicas**
David Goldblatt, Katherine L. O’Brien

172 **Infecções estafilocócicas**
Franklin D. Lowy

173 **Infecções estreptocócicas**
Michael R. Wessels

174 **Infecções enterocócicas**
Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

175 **Difteria e outras infecções causadas por corinebactérias**
William R. Bishai, John R. Murphy

176 **Infecções por *Listeria monocytogenes***
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

177 **Tétano**
C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

178 **Botulismo**
Susan Maslanka, Agam K. Rao
179 **Gangrena gasosa e outras infecções por clostrídeos**
Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

SEÇÃO 6 DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

180 **Infecções meningocócicas**
Andrew J. Pollard
181 **Infecções gonocócicas**
Sanjay Ram, Peter A. Rice
182 **Infecções por *Haemophilus* e *Moraxella***
Timothy F. Murphy
183e **Infecções causadas pelo grupo HACEK e por outras bactérias Gram-negativas**
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper
184 **Infecções por *Legionella***
Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin
185 **Pertússis e outras infecções por *Bordetella***
Karina A. Top, Scott A. Halperin
186 **Doenças causadas por bacilos Gram-negativos entéricos**
Thomas A. Russo, James R. Johnson
187 **Infecções por *Acinetobacter***
David L. Paterson, Anton Y. Peleg
188 **Infecções por *Helicobacter pylori***
John C. Atherton, Martin J. Blaser
189 **Infecções causadas por espécies de *Pseudomonas* e microrganismos relacionados**
Reuben Ramphal
190 **Salmonelose**
David A. Pegues, Samuel I. Miller
191 **Shigelose**
Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux
192 **Infecções por *Campylobacter* e microrganismos relacionados**
Martin J. Blaser
193 **Cólera e outras vibrioses**

Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

194e Brucelose
Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel

195 Tularemia
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

196 Peste e outras infecções por *Yersinia*
Michael B. Prentice

197 Infecções por *Bartonella*, incluindo a doença da arranhadura do gato
Michael Giladi, Moshe Ephros

198e Donovanose
Nigel O'Farrell

SEÇÃO 7 OUTRAS INFECÇÕES BACTERIANAS

199 Nocardiose
Gregory A. Filice

200 Actinomicose e doença de Whipple
Thomas A. Russo

201 Infecções causadas por microrganismos anaeróbios mistos
Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

SEÇÃO 8 DOENÇAS MICOBACTERIANAS

202 Tuberculose
Mario C. Raviglione

203 Hanseníase
Robert H. Gelber

204 Infecções micobacterianas não tuberculosas
Steven M. Holland

205e Agentes antimicobacterianos
Max R. O'Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

SEÇÃO 9 DOENÇAS CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

206 Sífilis
Sheila A. Lukehart

207e Treponematoses endêmicas
Sheila A. Lukehart

208 Leptospirose
Rudy A. Hartskeerl, Jiři F. P. Wagenaar
209 Febre recorrente
Alan G. Barbour
210 Borreliose de Lyme
Allen C. Steere

SEÇÃO 10 DOENÇAS CAUSADAS POR RIQUÉTSIAS, MICOPLASMAS E CLAMÍDIAS

211 Riquetsioses
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie
212 Infecções por micoplasmas
R. Doug Hardy
213 Infecções por clamídias
Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

SEÇÃO 11 DOENÇAS VIRAIS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

214e Virologia médica
Fred Wang, Elliott Kieff
215e Quimioterapia antiviral, excluindo os agentes antirretrovirais
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SEÇÃO 12 INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DE DNA

216 Infecções pelo herpes-vírus simples
Lawrence Corey
217 Infecção pelo vírus varicela-zóster
Richard J. Whitley
218 Infecções pelo vírus Epstein-Barr, incluindo a mononucleose infecciosa
Jeffrey I. Cohen
219 Citomegalovírus e herpes-vírus humanos tipos 6, 7 e 8
Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch
220e Molusco contagioso, varíola do macaco e outras infecções por poxvírus
Fred Wang
221 Infecções por parvovírus
Kevin E. Brown
222 Infecções por papilomavírus humano

Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

SEÇÃO 13 INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS RESPIRATÓRIOS DE DNA E RNA

223 **Infecções respiratórias virais comuns**
Raphael Dolin
224 ***Influenza***
Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

SEÇÃO 14 INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E OUTROS RETROVÍRUS HUMANOS

225e **Retrovírus humanos**
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci
226 **Doenças causadas por vírus da imunodeficiência humana: Aids e distúrbios relacionados**
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SEÇÃO 15 INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DE RNA

227 **Gastrenterite viral**
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass
228 **Infecções por enterovírus, parechovírus e reovírus**
Jeffrey I. Cohen
229 **Sarampo**
Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss
230e **Rubéola (sarampo alemão)**
Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef
231e **Caxumba**
Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone
232 **Raiva e outras infecções causadas por rabdovírus**
Alan C. Jackson
233 **Infecções virais transmitidas por artrópodes e roedores**
Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters
234 **Infecções por vírus Ebola e vírus Marburg**
Jens H. Kuhn

SEÇÃO 16 INFECÇÕES CAUSADAS POR FUNGOS

235 **Diagnóstico e tratamento das infecções causadas por fungos**
John E. Edwards, Jr.

236 **Histoplasmose**
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

237 **Coccidioidomicose**
Neil M. Ampel

238 **Blastomicose**
Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan, III

239 **Criptococose**
Arturo Casadevall

240 **Candidíase**
John E. Edwards, Jr.

241 **Aspergilose**
David W. Denning

242 **Mucormicose**
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

243 **Micoses superficiais e micoses sistêmicas menos comuns**
Carol A. Kauffman

244 **Infecções por *Pneumocystis***
Henry Masur, Alison Morris

SEÇÃO 17 INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

245e **Diagnóstico laboratorial das parasitoses**
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

246e **Fármacos usados no tratamento das parasitoses**
Thomas A. Moore

SEÇÃO 18 INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

247 **Amebíase e infecção por amebas de vida livre**
Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

248 **Malária**
Nicholas J. White, Joel G. Breman

249 **Babesiose**

Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

250e Atlas de esfregaços sanguíneos de malária e babesiose
Nicholas J. White, Joel G. Breman

251 Leishmaniose
Shyam Sundar

252 Doença de Chagas e tripanossomíase africana
Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi Jr.

253 Infecções por *Toxoplasma*
Kami Kim, Lloyd H. Kasper

254 Infecções intestinais por protozoários e tricomoníase
Peter F. Weller

SEÇÃO 19 INFECÇÕES HELMÍNTICAS

255e Introdução às infecções helmínticas
Peter F. Weller

256 Triquinelose e outras infecções teciduais por nematódeos
Peter F. Weller

257 Infecções por nematódeos intestinais
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

258 Filariose e infecções correlatas
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

259 Esquistossomose e outras infecções por trematódeos
Charles H. King, Adel A. F. Mahmoud

260 Infecções por cestódeos
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 9 Terrorismo e medicina clínica

261e Bioterrorismo microbiano
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

262e Terrorismo químico
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

263e Terrorismo radioativo
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner

PARTE 10 Doenças do sistema cardiovascular

SEÇÃO 1 INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

264 Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular
Joseph Loscalzo

265e Biologia básica do sistema cardiovascular
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

266e Epidemiologia das doenças cardiovasculares
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

SEÇÃO 2 DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

267 Exame físico do sistema cardiovascular
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

268 Eletrocardiografia
Ary L. Goldberger

269e Atlas de eletrocardiografia
Ary L. Goldberger

270e Imagem cardíaca não invasiva: ecocardiografia, cardiologia nuclear, ressonância magnética e tomografia computadorizada
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

271e Atlas de diagnóstico por imagem não invasiva
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

272 Cateterismo cardíaco diagnóstico e angiografia coronariana
Jane A. Leopold, David P. Faxon

SEÇÃO 3 DISTÚRBIOS DO RITMO

273e Princípios de eletrofisiologia
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

274 Bradiarritmias: distúrbios do nó sinoatrial
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

275 Bradiarritmias: distúrbios do nó atrioventricular
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

276 Taquiarritmias supraventriculares
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

277 Arritmias ventriculares
Roy M. John, William G. Stevenson

278e Atlas das arritmias cardíacas

Ary L. Goldberger

SEÇÃO 4 DOENÇAS DO CORAÇÃO

279 Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico
Douglas L. Mann, Murali Chakinala
280 Insuficiência cardíaca: manejo
Mandeep R. Mehra
281 Transplante cardíaco e circulação assistida prolongada
Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi
282 Cardiopatias congênitas no adulto
Jamil A. Aboulhosn, John S. Child
283 Doença da valva aórtica
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo
284 Doença da valva mitral
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo
285 Doença valvar tricúspide e pulmonar
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo
286 Doença valvar cardíaca múltipla e mista
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo
287 Miocardiopatia e miocardite
Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo
288 Doenças do pericárdio
Eugene Braunwald
289e Tumores e lesões traumáticas no coração
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci
290e Manifestações cardíacas de doenças sistêmicas
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

SEÇÃO 5 DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS E CORONARIANAS

291e Patogênese, prevenção e tratamento da aterosclerose
Peter Libby
292e Atlas de aterosclerose
Peter Libby
293 Cardiopatia isquêmica
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo
294 Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (angina instável e i

nfarto do miocárdio sem elevação do segmento ST)
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

295 Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

296e Intervenções coronarianas percutâneas e outros procedimentos intervencionistas
David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

297e Atlas de revascularização percutânea
Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon

298 Doença vascular hipertensiva
Theodore A. Kotchen

299 Doença renovascular
Stephen C. Textor

300 Trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar
Samuel Z. Goldhaber

301 Doenças da aorta
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

302 Doenças arteriais das extremidades
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

303 Doença venosa crônica e linfedema
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

304 Hipertensão pulmonar
Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

PARTE 11 Distúrbios do sistema respiratório

SEÇÃO 1 DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

305 Abordagem ao paciente com doença do sistema respiratório
Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi

306e Distúrbios da função respiratória
Edward T. Naureckas, Julian Solway

307 Procedimentos diagnósticos nas doenças respiratórias
Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi

308e Atlas de imagens do tórax
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

SEÇÃO 2 DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

309 Asma
Peter J. Barnes

310 Pneumonite de hipersensibilidade e infiltrados pulmonares com eosinofilia
Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

311 Doenças pulmonares ocupacionais e ambientais
John R. Balmes, Frank E. Speizer

312 Bronquiectasias
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

313 Fibrose cística
Eric J. Sorscher

314 Doença pulmonar obstrutiva crônica
John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

315 Doenças pulmonares intersticiais
Talmadge E. King, Jr.

316 Distúrbios da pleura
Richard W. Light

317 Distúrbios do mediastino
Richard W. Light

318 Distúrbios da ventilação
John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway

319 Apneia do sono
Andrew Wellman, Susan Redline

320e Transplante de pulmão
Elbert P. Trulock

PARTE 12 Medicina intensiva

SEÇÃO 1 ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA INTENSIVA

321 Abordagem ao paciente crítico
John P. Kress, Jesse B. Hall

322 Síndrome da angústia respiratória aguda
Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi

323 Suporte ventilatório mecânico
Bartolome R. Celli

SEÇÃO 2 CHOQUE E PARADA CARDÍACA

324 Abordagem ao paciente com choque
Ronald V. Maier

325 Sepse grave e choque séptico
Robert S. Munford

326 Choque cardiogênico e edema pulmonar
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

327 Colapso cardiovascular, parada cardíaca e morte súbita cardíaca
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

SEÇÃO 3 TERAPIA INTENSIVA NEUROLÓGICA

328 Coma
Allan H. Ropper

329e Exame do paciente comatoso
S. Andrew Josephson

330 Terapia intensiva neurológica, incluindo encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia subaracnóidea
J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

SEÇÃO 4 EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

331 Emergências oncológicas
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

PARTE 13 Distúrbios dos rins e das vias urinárias

332e Biologia celular e molecular do rim
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

333e Adaptação do rim à lesão
Joseph V. Bonventre

334 Lesão renal aguda
Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

335 Doença renal crônica
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

336 Diálise no tratamento da insuficiência renal
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

337 Transplante no tratamento da insuficiência renal

Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

338 Doenças glomerulares
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

**339 Doença renal policística e outros distúrbios hereditários do crescimento e deser
volvimento tubular**
Jing Zhou, Martin R. Pollak

340 Doenças tubulointersticiais do rim
Laurence H. Beck, David J. Salant

341 Lesão vascular do rim
Nelson Leung, Stephen C. Textor

342 Nefrolitíase
Gary C. Curhan

343 Obstrução do trato urinário
Julian L. Seifter

PARTE 14 Distúrbios do sistema gastrintestinal

SEÇÃO 1 DISTÚRBIOS DO TRATO ALIMENTAR

344 Abordagem ao paciente com doença gastrintestinal
William L. Hasler, Chung Owyang

345 Endoscopia gastrintestinal
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

346e Vídeo atlas de endoscopia gastrintestinal
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

347 Doenças do esôfago
Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

348 Doença ulcerosa péptica e distúrbios relacionados
John Del Valle

349 Distúrbios da absorção
Henry J. Binder

350e Teste de Schilling
Henry J. Binder

351 Doença inflamatória intestinal
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

352 Síndrome do intestino irritável
Chung Owyang

353 Doença diverticular e distúrbios anorretais comuns
Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart
354 Insuficiência vascular mesentérica
Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas
355 Obstrução intestinal aguda
Danny O. Jacobs
356 Apendicite aguda e peritonite
Danny O. Jacobs

SEÇÃO 2 DOENÇAS DO FÍGADO E DO TRATO BILIAR

357 Abordagem ao paciente com doença hepática
Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle
358 Avaliação da função hepática
Daniel S. Pratt
359 Hiperbilirrubinemias
Allan W. Wolkoff
360 Hepatite viral aguda
Jules L. Dienstag
361 Hepatite tóxica e induzida por medicamentos
William M. Lee, Jules L. Dienstag
362 Hepatite crônica
Jules L. Dienstag
363 Doença hepática alcoólica
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell
364 Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica
Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl
365 Cirrose e suas complicações
Bruce R. Bacon
366e Atlas de biópsias hepáticas
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan
367e Doenças genéticas, metabólicas e infiltrativas que afetam o fígado
Bruce R. Bacon
368 Transplante de fígado
Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag
369 Doenças da vesícula biliar e dos ductos biliares
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SEÇÃO 3 DISTÚRBIOS DO PÂNCREAS

370 Abordagem ao paciente com doença pancreática
Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

371 Pancreatites aguda e crônica
Darwin L. Conwell, Peter Banks, Norton J. Greenberger

PARTE 15 Distúrbios imunomediados, inflamatórios e reumatológicos

SEÇÃO 1 SISTEMA IMUNE NA SAÚDE E NA DOENÇA

372e Introdução ao sistema imune
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

373e Complexo de histocompatibilidade principal
Gerald T. Nepom

374 Imunodeficiências primárias
Alain Fischer

375e Imunodeficiências primárias associadas com (ou secundárias a) outras doenças
Alain Fischer

SEÇÃO 2 DISTÚRBIOS DE LESÕES IMUNOMEDIADAS

376 Alergias, anafilaxia e mastocitose sistêmica
Joshua A. Boyce, K. Frank Austen

377e Autoimunidade e doenças autoimunes
Betty Diamond, Peter E. Lipsky

378 Lúpus eritematoso sistêmico
Bevra Hannahs Hahn

379 Síndrome antifosfolipídeo
Haralampos M. Moutsopoulos, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos

380 Artrite reumatoide
Ankoor Shah, E. William St. Clair

381 Febre reumática aguda
Jonathan R. Carapetis

382 Esclerose sistêmica (esclerodermia) e distúrbios correlatos
John Varga

383 **Síndrome de Sjögren**
Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas
384 **As espondiloartrites**
Joel D. Taurog, John D. Carter
385 **Síndromes de vasculite**
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
386e **Atlas das síndromes vasculíticas**
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci
387 **Síndrome de Behçet**
Haralampos M. Moutsopoulos
388 **Polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão**
Marinos C. Dalakas
389 **Policondrite recidivante**
Carol A. Langford
390 **Sarcoidose**
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower
391e **Doença relacionada à imunoglobulina G4**
John H. Stone
392 **Febre familiar do mediterrâneo e outras doenças autoinflamatórias hereditárias**
Daniel L. Kastner

SEÇÃO 3 DISTÚRBIOS DAS ARTICULAÇÕES E TECIDOS ADJACENTES

393 **Abordagem aos distúrbios articulares e musculoesqueléticos**
John J. Cush
394 **Osteoartrite**
David T. Felson
395 **Gota e outras artropatias associadas a cristais**
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen
396 **Fibromialgia**
Leslie J. Crofford
397 **Artrite associada a doenças sistêmicas e outras artrites**
Carol A. Langford, Brian F. Mandell
398 **Distúrbios periarticulares dos membros superior e inferior**
Carol A. Langford

PARTE 16 Endocrinologia e metabolismo

SEÇÃO 1 ENDOCRINOLOGIA

399 Abordagem ao paciente com distúrbios endócrinos
J. Larry Jameson

400e Mecanismo de ação dos hormônios
J. Larry Jameson

401e Adeno-hipófise: fisiologia dos hormônios hipofisários
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

402 Hipopituitarismo
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

403 Síndromes de tumores da adeno-hipófise
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

404 Distúrbios da neuro-hipófise
Gary L. Robertson

405 Distúrbios da glândula tireoide
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

406 Distúrbios do córtex suprarrenal
Wiebke Arlt

407 Feocromocitoma
Hartmut P. H. Neumann

408 Neoplasia endócrina múltipla
Rajesh V. Thakker

409 Síndromes poliendócrinas autoimunes
Peter A. Gottlieb

SEÇÃO 2 ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA

410 Distúrbios do desenvolvimento sexual
John C. Achermann, J. Larry Jameson

411 Distúrbios dos testículos e do sistema reprodutor masculino
Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

412 Distúrbios do sistema reprodutor feminino
Janet E. Hall

413 Menopausa e terapia hormonal pós-menopausa
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

414 **Infertilidade e contracepção**
Janet E. Hall

SEÇÃO 3 OBESIDADE, DIABETES MELITO E SÍNDROME METABÓLICA

415e **Biologia da obesidade**
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier
416 **Avaliação e tratamento da obesidade**
Robert F. Kushner
417 **Diabetes melito: diagnóstico, classificação e fisiopatologia**
Alvin C. Powers
418 **Diabetes melito: controle e tratamentos**
Alvin C. Powers
419 **Diabetes melito: complicações**
Alvin C. Powers
420 **Hipoglicemia**
Philip E. Cryer, Stephen N. Davis
421 **Distúrbios do metabolismo das lipoproteínas**
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs
422 **Síndrome metabólica**
Robert H. Eckel

SEÇÃO 4 DISTÚRBIOS DO METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL

423 **Metabolismo ósseo e mineral na saúde e na doença**
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg
424 **Doenças das glândulas paratireoides e homeostase do cálcio**
John T. Potts, Jr., Harald Jüppner
425 **Osteoporose**
Robert Lindsay, Felicia Cosman
426e **Doença de Paget e outras displasias ósseas**
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

SEÇÃO 5 DISTÚRBIOS DO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

427 **Distúrbios hereditários do tecido conectivo**
Darwin J. Prockop, John F. Bateman

428 **Hemocromatose**
Lawrie W. Powell
429 **Doença de Wilson**
George J. Brewer
430 **Porfirias**
Robert J. Desnick, Manisha Balwani
431e **Distúrbios do metabolismo das purinas e das pirimidinas**
Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann
432e **Doenças de depósito lisossômico**
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski
433e **Doenças de depósito do glicogênio e outros distúrbios hereditários do metabolismo dos carboidratos**
Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen
434e **Distúrbios hereditários do metabolismo dos aminoácidos em adultos**
Nicola Longo
435e **Defeitos hereditários do transporte de membrana**
Nicola Longo
436e **Atlas de manifestações clínicas das doenças metabólicas**
J. Larry Jameson

PARTE 17 Distúrbios neurológicos

SEÇÃO 1 DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

437 **Abordagem ao paciente com doença neurológica**
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser
438e **Exame neurológico de triagem**
Daniel H. Lowenstein
439e **Vídeo atlas de exames neurológicos detalhados**
Martin A. Samuels
440e **Exames de neuroimagem nos distúrbios neurológicos**
William P. Dillon
441e **Atlas de neuroimagem**
Andre D. Furtado, William P. Dillon
442e **Exames eletrodiagnósticos nos distúrbios do sistema nervoso: EEG, potenciais evocados e EMG**
Michael J. Aminoff

443e **Técnica de punção lombar**
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

444e **Biologia das doenças neurológicas**
Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal

SEÇÃO 2 DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

445 **Crises epilépticas e epilepsia**
Daniel H. Lowenstein

446 **Doenças vasculares encefálicas**
Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

447 **Enxaqueca e outras cefaleias primárias**
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

448 **Doença de Alzheimer e outras demências**
William W. Seeley, Bruce L. Miller

449 **Doença de Parkinson e outros distúrbios do movimento**
C. Warren Olanow, Anthony H. V. Schapira, Jose A. Obeso

450 **Distúrbios atáxicos**
Roger N. Rosenberg

451e **Classificação das ataxias espinocerebelares**
Roger N. Rosenberg

452 **Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor**
Robert H. Brown Jr.

453e **Doenças priônicas**
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

454 **Distúrbios do sistema nervoso autônomo**
Phillip A. Low, John W. Engstrom

455 **Neuralgia do trigêmeo, paralisia de Bell e outros distúrbios dos nervos cranianos**
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

456 **Distúrbios da medula espinal**
Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

457e **Concussão e outras lesões cerebrais traumáticas**
Allan H. Ropper

458 **Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes**
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

SEÇÃO 3 DISTÚRBIOS DOS NERVOS E DOS MÚSCULOS

459 Neuropatia periférica
Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

460 Síndrome de Guillain-Barré e outras neuropatias imunomediadas
Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

461 *Miastenia gravis* e outras doenças da junção neuromuscular
Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato

462e Distrofias musculares e outras miopatias
Anthony A. Amato, Robert H. Brown Jr.

463e Questões especiais relativas à avaliação neurológica em pacientes hospitalizados
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

SEÇÃO 4 SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA

464e Síndrome de fadiga crônica
Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

SEÇÃO 5 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DE ADIÇÃO

465e Biologia dos transtornos psiquiátricos
Robert O. Messing, Eric J. Nestler

466 Transtornos mentais
Victor I. Reus

467 Álcool e alcoolismo
Marc A. Schuckit

468e Transtornos relacionados com opioides
Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

469e Cocaína e outras drogas comumente usadas
Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson

470 Dependência de nicotina
David M. Burns

471e Doenças neuropsiquiátricas em veteranos de guerra
Charles W. Hoge

PARTE 18 Intoxicação, *overdose* e envenenamento

472e Intoxicação por metais pesados

Howard Hu

473e **Intoxicação e *overdose* por fármacos ou drogas**
Mark B. Mycyk

474 **Distúrbios causados por picadas de serpentes venenosas e exposições a animais marinhos**
Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

475 **Infestações por ectoparasitas e lesões por artrópodes**
Richard J. Pollack, Scott A. Norton

PARTE 19 Distúrbios associados a exposições ambientais

476e **Doença das altitudes**
Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

477e **Medicina hiperbárica e do mergulho**
Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell

478e **Hipotermia e geladura**
Daniel F. Danzl

479e **Doenças relacionadas ao calor**
Daniel F. Danzl

Laboratório e tutoriais de procedimentos clínicos

Apêndice: **Valores laboratoriais de importância clínica**
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

480e **O laboratório clínico em cuidados de saúde modernos**
Anthony A. Killeen

481e **Tutorial de procedimento clínico: colocação de cateter venoso central**
Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frendl, Kurt Fink

482e **Tutorial de procedimento clínico: toracocentese**
Charles A. Morris, Andrea S. Wolf

483e **Tutorial de procedimento clínico: paracentese abdominal**
Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King

484e **Tutorial de procedimento clínico: intubação endotraqueal**
Charles A. Morris, Emily Page Nelson

485e **Tutorial de procedimento clínico: coleta percutânea de amostra para gasometria arterial**

Christian D. Becker
Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

486e **Tutorial de procedimento clínico: punção lombar**
Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw
Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Bibliografia

Algoritmos para manejo de pacientes

Conheça também

Grupo A

Parte 1: Considerações gerais em medicina clínica

1

A prática da medicina

Os organizadores

O MÉDICO NO SÉCULO XXI

> *Não se pode conferir a um ser humano nenhuma oportunidade, nenhuma responsabilidade ou obrigação maior do que a de tornar-se médico. Ao cuidar de pessoas que sofrem, [o médico] precisa ter habilidade técnica, conhecimento científico e compreensão humana… Tato, solidariedade e compreensão são o que se espera de um médico, pois o paciente não é uma mera coletânea de sinais, sintomas, funções desordenadas, órgãos lesionados e emoções perturbadas. [O paciente] é humano, tem medos e esperanças, busca alívio, ajuda e tranquilização.*
>
> —Harrison's Principles of Internal Medicine, 1950

A prática da medicina mudou de maneira significativa desde que surgiu a primeira edição deste livro há mais de 60 anos. O advento da genética molecular, biologia molecular e de sistemas e fisiopatologia molecular, novas técnicas sofisticadas de obtenção de imagem e avanços na bioinformática e na tecnologia da informação contribuíram para uma explosão de informações científicas que mudaram fundamentalmente a maneira como os médicos definem, diagnosticam, tratam e tentam prevenir uma doença. Esse crescimento do conhecimento científico é contínuo e está acelerando.

O uso disseminado de prontuários eletrônicos e da internet alteraram a maneira como os médicos praticam a medicina e trocam informações **(Fig. 1.1)**. Como os médicos de hoje lutam para integrar quantidades grandes de conhecimento científico à prática cotidiana, é crucialmente importante que eles se lembrem de duas coisas:

primeiro, que a meta final da medicina é evitar a doença e tratar os pacientes; e segundo, que, apesar de mais de 60 anos de avanços científicos desde a primeira edição deste livro, o cultivo da relação íntima entre o médico e o paciente ainda reside no coração do cuidado bem-sucedido do paciente.

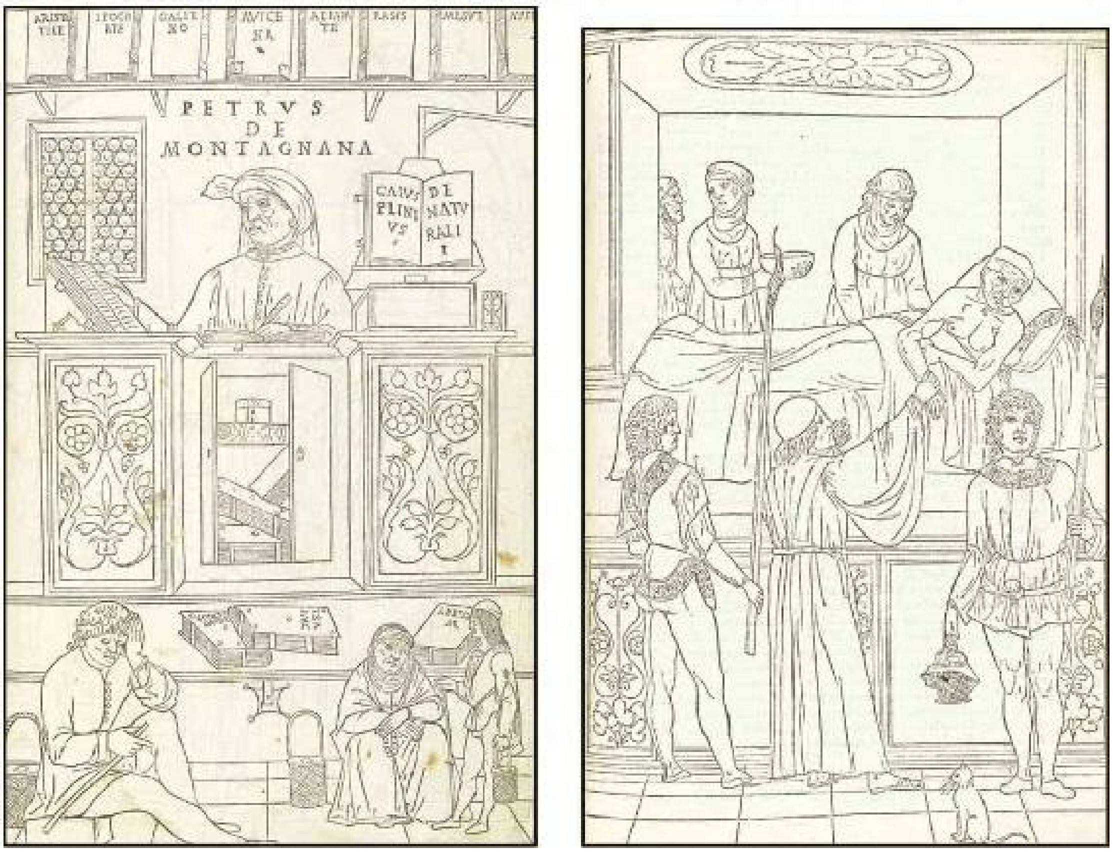

FIGURA 1.1 Xilogravuras do *Fasciculus Medicinae*, de Johannes de Ketham, o primeiro texto médico ilustrado já impresso, mostram métodos de acesso à informação e troca na prática médica durante o início da Renascença. Inicialmente publicado em 1491 para uso pelos estudantes e profissionais de medicina, *Fasciculus Medicinae* surgiu em seis edições durante os 25 anos seguintes. *Esquerda:* Petrus de Montagnana, um famoso médico e professor da University of Padua e autor de uma antologia de estudos instrutivos, consulta textos médicos que datam da Antiguidade até o início da Renascença. *Direita:* um paciente com peste é atendido por um médico e seus assistentes. *(Cortesia, U.S. National Library of Medicine.)*

A CIÊNCIA E A ARTE DA MEDICINA

O raciocínio dedutivo e a tecnologia aplicada formam a base para a solução de muitos problemas clínicos. Avanços espetaculares na bioquímica, na biologia celular e na genômica, juntamente com técnicas de obtenção de imagem recém-desenvolvidas, possibilitam acesso às partes mais internas da célula e propiciam uma janela para os locais mais remotos do corpo. Revelações sobre a natureza dos genes e as células isoladas abriram as portas para a formulação de uma nova base molecular para a fisiologia dos sistemas. Cada vez mais, os médicos estão aprendendo de que maneira mudanças sutis em muitos genes diferentes podem afetar a função das células e dos organismos. Os pesquisadores estão decifrando os complexos mecanismos pelos quais os genes são regulados. Os médicos desenvolveram uma nova análise do papel das células-tronco na função tecidual normal, no desenvolvimento do câncer, da doença degenerativa e de outros distúrbios e no tratamento de determinadas doenças. Áreas de pesquisa inteiramente novas, como estudos do microbioma humano, tornaram-se importantes na compreensão tanto da saúde como da doença. O conhecimento adquirido a partir da ***ciência da medicina*** continua melhorando a compreensão pelos médicos dos complexos processos de doença e fornece novas abordagens para o tratamento e a prevenção. Todavia, a capacidade de aplicação da tecnologia laboratorial mais sofisticada e de uso da modalidade terapêutica mais moderna não faz um bom médico.

Quando um paciente apresenta problemas clínicos desafiadores, o médico eficaz deve saber reconhecer os elementos cruciais de uma anamnese e exame físico complexos, solicitar exames laboratoriais, de imagem e diagnósticos adequados e extrair os resultados relevantes da extensa lista de dados das telas do computador, a fim de fundamentar sua decisão de tratar ou “observar”. À medida que o número de exames aumenta, o mesmo ocorre com a probabilidade de algum achado incidental, completamente diverso do problema clínico existente, ser descoberto. Definir quando um indício clínico deve ser mais bem investigado ou descartado como uma “pista falsa” e ponderar se um exame, medida preventiva ou tratamento proposto acarreta riscos maiores do que a própria doença são avaliações essenciais que um médico habilidoso precisa realizar várias vezes ao dia. Essa combinação de conhecimento clínico, intuição, experiência e discernimento define a ***arte da medicina***, que é tão necessária à prática médica quanto uma base científica sólida.

HABILIDADES CLÍNICAS

Anamnese A história escrita de uma doença deve incluir todos os fatos da vida do paciente que tiverem importância clínica. Os eventos recentes devem receber mais atenção. Em algum momento do início da entrevista, o paciente deve ter a oportunidade de relatar a sua própria história da doença, sem interrupções frequentes, e, quando for conveniente, receber do médico expressões de interesse, incentivo e empatia. Qualquer fato a que o paciente se refira, por mais trivial ou aparentemente irrelevante que pareça, pode ser a chave da resolução do problema clínico. Em geral, somente os pacientes que se sentem à vontade com o médico fornecerão informações completas; portanto, fazer o paciente sentir-se o mais à vontade possível contribui substancialmente para a obtenção de uma história adequada.

Uma anamnese informativa é mais do que uma lista ordenada de sintomas. Ao ouvir os pacientes e perceber a maneira como descrevem seus sintomas, os médicos obtêm ideias valiosas. As inflexões da voz, a expressão facial, os gestos e atitudes (i.e, a "linguagem corporal") podem revelar indícios importantes sobre a percepção dos pacientes acerca de seus sintomas. Como os pacientes variam em sua compreensão médica e sua capacidade de recordar fatos, a história clínica relatada deve ser confirmada sempre que possível. A história social também pode fornecer indícios importantes acerca dos tipos de doença que devem ser levados em consideração. A história familiar não apenas identifica distúrbios mendelianos raros em uma família, como também revela, com frequência, fatores de risco para distúrbios comuns, tais como doença cardíaca coronariana, hipertensão e asma. Uma história familiar completa pode exigir a colaboração de vários familiares para assegurar completude e exatidão; uma vez registrada, ela pode ser imediatamente atualizada. O processo de obtenção da anamnese oferece a oportunidade de se observar o comportamento do paciente e de se detectarem aspectos que devem ser explorados em mais detalhes ao longo do exame físico.

O próprio ato de obter a anamnese proporciona ao médico uma oportunidade de estabelecer ou intensificar a ligação singular que forma a base ideal da relação médico-paciente. Esse processo ajuda o médico a desenvolver uma ideia sobre como o paciente vê sua doença, suas expectativas com relação aos médicos e ao sistema de assistência médica e as implicações sociais e financeiras da doença do paciente. Embora a situação atual do cuidado de saúde imponha restrições de tempo nas consultas dos pacientes, é importante não apressar a anamnese. Uma abordagem apressada pode levar os pacientes a acreditar que aquilo que estão relatando não é importante para o médico; desse modo, eles podem reter informações relevantes. O sigilo da relação médico-paciente não pode ser enfatizado em excesso.

Exame físico O objetivo do exame físico é identificar os sinais físicos da doença. A importância dessas indicações objetivas da doença é fortalecida quando elas confirmam uma alteração funcional ou estrutural já sugerida pela anamnese do paciente. Em alguns casos, porém, os sinais físicos podem ser a única evidência de uma doença.

O exame físico deve ser metódico e cuidadoso, levando em consideração o conforto e o pudor do paciente. Embora a atenção muitas vezes seja orientada pela anamnese para o órgão ou parte enferma do corpo, o exame físico de um novo paciente deve estender-se da cabeça aos pés, em uma busca objetiva por anormalidades. Se o exame físico não for sistemático e for realizado de maneira consistente de paciente em paciente, segmentos importantes podem ser inadvertidamente omitidos. Assim como acontece com os detalhes da anamnese, os resultados do exame físico devem ser registrados no momento em que forem detectados, não horas depois, quando estariam sujeitos a distorções provocadas por falhas de memória. A habilidade de estabelecer o diagnóstico físico é fruto da experiência, mas não é somente a técnica que determina o sucesso na detecção de sinais da doença. A identificação de algumas petéquias dispersas, de um sopro diastólico suave ou de uma pequena massa no abdome não é uma questão de olhos e ouvidos apurados ou dedos mais sensíveis, mas de ter a mente alerta a essas alterações. Como os sinais físicos podem sofrer alterações com o tempo, o exame físico deve ser repetido tantas vezes quantas a situação clínica exigir.

Como atualmente há disponíveis exames diagnósticos altamente sensíveis (em especial as técnicas de obtenção de imagem), pode ser tentador colocar menos ênfase no exame físico. Na verdade, muitos pacientes são atendidos pelo médico após uma série de exames diagnósticos já ter sido realizada e depois que os resultados já são conhecidos. Esse fato não pode impedir o médico de fazer um exame físico completo, pois há achados clínicos importantes que podem ter escapado da detecção por exames diagnósticos anteriores. O ato de examinar (tocar) o paciente também oferece uma oportunidade para comunicação e pode ter efeitos confortadores que alimentam a relação médico-paciente.

Exames diagnósticos Os médicos são cada vez mais dependentes de uma ampla variedade de exames laboratoriais para resolver problemas clínicos. Entretanto, o acúmulo de dados laboratoriais não exime o médico das responsabilidades de observar, examinar e estudar cuidadosamente seu paciente. Além disso, é essencial avaliar as limitações dos exames diagnósticos. Em virtude da sua natureza impessoal, da sua complexidade e de sua aparente precisão, os exames laboratoriais costumam adquirir autoridade, independentemente da sua falibilidade, dos instrumentos utilizados e das pessoas que os realizam ou interpretam. Os médicos devem ponderar os custos que os procedimentos laboratoriais envolvem, em comparação com o valor das informações que esses procedimentos poderão obter.

Raramente se solicita apenas um exame laboratorial. Em vez disso, os médicos costumam solicitar "baterias" de exames, os quais são, com frequência, comprovadamente úteis. Por exemplo, as anormalidades da função hepática podem fornecer uma pista para sintomas inespecíficos, como fraqueza generalizada e fadiga fácil, sugerindo o diagnóstico de uma doença hepática crônica. Às vezes, uma única anormalidade, como um nível sérico de cálcio elevado, indica determinada doença, como hiperparatireoidismo ou câncer oculto.

O uso criterioso dos exames de rastreamento (p. ex., medição do colesterol da lipoproteína de baixa densidade) pode ser bastante útil. Um conjunto de valores laboratoriais pode ser obtido de maneira conveniente em uma única amostra a custo relativamente baixo. Testes de rastreamento são mais informativos quando são direcionados para doenças ou distúrbios comuns e quando seus resultados indicam se outros exames ou intervenções úteis – mas frequentemente caros – são necessários. De um lado, os exames bioquímicos combinados com determinações laboratoriais simples, como hemograma, exame da urina e velocidade de hemossedimentação, com frequência oferecem indícios importantes acerca da existência de um processo patológico. Por outro lado, o médico deve aprender a avaliar anormalidades ocasionais detectadas por exames de rastreamento que nem sempre significam uma doença importante. A investigação aprofundada após a detecção de uma anormalidade laboratorial isolada em um paciente que está bem quanto aos demais aspectos quase sempre é inútil e improdutiva. Pelo fato de muitos exames serem realizados rotineiramente como rastreamento, não seria incomum se um ou dois deles apresentassem ligeiras alterações. No entanto, mesmo se não houver nenhuma razão para suspeitar de uma doença subjacente, os exames que produzem resultados anormais comumente são repetidos para descartar erro do laboratório. Se uma anormalidade é confirmada, é importante considerar seu significado potencial no contexto do estado do paciente e dos demais resultados laboratoriais.

O desenvolvimento de exames de imagem tecnicamente melhorados com maior sensibilidade e especificidade prossegue aceleradamente. Esses exames fornecem informações anatômicas notavelmente detalhadas que podem ser cruciais na tomada de decisão clínica. A ultrassonografia, as cintilografias com uma variedade de isótopos, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons superaram as técnicas mais antigas e invasivas e abriram novas perspectivas de diagnóstico. Sabendo-se da capacidade e da rapidez com que os exames de imagem podem conduzir a um diagnóstico, é tentador solicitar uma série deles. Todos os médicos tiveram experiências em que os exames radiológicos revelaram achados que levaram a um diagnóstico inesperado. Não obstante, os pacientes precisam submeter-se a cada um desses exames, e o custo adicional de exames desnecessários é considerável. Além disso, a pesquisa de um achado anormal inesperado pode ser associada a risco e/ou gasto e pode levar ao diagnóstico de um problema irrelevante ou incidental. O médico hábil deve aprender a utilizar esses instrumentos poderosos de diagnóstico de maneira criteriosa, sempre considerando se os resultados modificarão o tratamento e beneficiarão o paciente.

PRINCÍPIOS DA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

Medicina baseada em evidências A *medicina baseada em evidências* refere-se à tomada de decisões clínicas que são formalmente sustentadas por dados, de preferência oriundos de experimentos clínicos prospectivamente projetados, randomizados e controlados. Essa abordagem contrasta de maneira drástica com a experiência pessoal isolada, que, frequentemente, é tendenciosa. A menos que se tenha em mente a importância de se usarem estudos maiores e mais objetivos para a tomada de decisões, mesmo os médicos mais experientes podem ser influenciados, de maneira exagerada, por experiências recentes com pacientes selecionados. A medicina baseada em evidências tornou-se uma parte cada vez mais importante da prática rotineira da medicina e tem levado à publicação de inúmeras diretrizes clínicas.

Diretrizes clínicas Muitas organizações profissionais e órgãos governamentais desenvolveram diretrizes formais para a prática clínica para ajudar os médicos e outros profissionais de saúde a tomarem decisões diagnósticas e terapêuticas que sejam baseadas em evidências, tenham boa relação custo-benefício e sejam mais apropriadas para um paciente e para uma situação clínica em particular. À medida que o conjunto de evidências da medicina aumenta, as diretrizes podem constituir uma estrutura útil para o tratamento dos pacientes que apresentam determinados diagnósticos ou sintomas. As diretrizes clínicas podem proteger os pacientes – principalmente os que não têm acesso adequado aos serviços de saúde –, evitando que recebam uma assistência abaixo dos padrões ideais. Essas diretrizes também podem proteger os profissionais conscientes de acusações indevidas de erro médico e podem proteger a sociedade dos custos excessivos associados ao uso abusivo dos recursos médicos. Entretanto, há limitações associadas às diretrizes clínicas, pois elas tendem a simplificar excessivamente as complexidades da medicina. Além disso, grupos com perspectivas diferentes podem desenvolver recomendações divergentes sobre questões tão básicas quanto a necessidade de rastreamento de mulheres na faixa dos 40 anos de idade com uso de mamografia ou dos homens com mais de 50 por exame do antígeno prostático específico (PSA). Por fim, as diretrizes, como implica o termo, não levam em conta – e não se espera que o façam –, as especificidades de cada pessoa e da sua doença. O desafio para o médico é incorporar à sua prática clínica as recomendações úteis oferecidas por especialistas, sem aceitá-las às cegas ou ficar excessivamente constrangido por elas.

Tomada de decisão clínica A tomada de decisão clínica é uma responsabilidade importante do médico e ocorre em cada estágio do processo de diagnóstico e tratamento. O processo de tomada de decisão envolve a solicitação de exames adicionais, solicitações de consultas e decisões sobre o tratamento e as previsões relativas ao prognóstico. Esse processo requer conhecimentos profundos da fisiopatologia e da história natural das doenças. Conforme descrito anteriormente, a tomada de decisão clínica deve basear-se em evidências, de modo que os pacientes alcancem o benefício pleno do conhecimento científico. A formulação do diagnóstico diferencial requer não apenas conhecimento amplo, mas também a capacidade de avaliar as probabilidades relativas das diversas doenças. A aplicação do método científico, incluindo a formação de hipótese e a coleta de dados, é essencial no processo de aceitação ou rejeição de um determinado diagnóstico. A análise do diagnóstico diferencial é um processo iterativo. À medida que novas informações ou resultados laboratoriais são obtidos, o grupo dos processos de doenças que devem ser considerados pode ser reduzido ou ampliado de maneira apropriada.

A despeito da importância da medicina baseada em evidências, boa parte da tomada de decisões médicas baseia-se em um bom discernimento clínico, um atributo difícil de ser quantificado ou mesmo avaliado em termos qualitativos. Os médicos devem recorrer ao seu conhecimento e à sua experiência para ponderar os fatores conhecidos juntamente com as incertezas inevitáveis e a necessidade de usar um julgamento fundamentado; essa síntese da informação é particularmente importante quando não há bases de evidências disponíveis. Diversos instrumentos quantitativos podem ser valiosos para a síntese das informações disponíveis, como exames de diagnóstico, o teorema de Bayes e os modelos estatísticos multivariados. Os *exames diagnósticos* servem para reduzir a incerteza em torno de um diagnóstico ou prognóstico em um dado indivíduo e ajudam o médico a decidir o melhor tratamento para a doença em questão. A bateria de exames diagnósticos complementa a anamnese e o exame físico. A precisão de um determinado exame é averiguada determinando-se a sua sensibilidade (taxa de verdadeiro-positivos) e a sua especificidade (taxa de verdadeiro-negativos), além do valor preditivo de um resultado positivo e negativo. O *teorema de Bayes* utiliza informações sobre a sensibilidade e a especificidade de um exame, bem como a probabilidade pré-exame de um diagnóstico, para definir matematicamente a probabilidade pós-exame do diagnóstico. Problemas clínicos mais complexos podem ser analisados por meio de *modelos estatísticos multivariados*, que geram informações altamente precisas até mesmo quando vários fatores estão atuando de maneira individual ou conjunta para afetar o risco de uma doença, sua evolução ou a resposta ao tratamento. Estudos que compararam o desempenho de modelos estatísticos com o desempenho de médicos experientes documentaram precisão equivalente, porém os modelos tendem a ser mais consistentes. Assim, os modelos estatísticos multivariados podem ser especialmente úteis para médicos menos experientes. **Ver o Capítulo 3 para uma discussão mais completa sobre a tomada de decisão em medicina clínica.**

Prontuários eletrônicos A confiança cada vez maior nos computadores e a força da tecnologia da informação atualmente desempenham um papel central na medicina. Os dados laboratoriais são obtidos quase universalmente por meio de computadores. Muitos centros médicos atuais dispõem de prontuários eletrônicos, prescrições computadorizadas e distribuição de medicamentos por código de barras. Alguns desses sistemas são interativos e enviam lembretes ou alertas de potenciais erros médicos.

Os prontuários eletrônicos oferecem acesso rápido à informação, que é de valor inestimável para a melhora da qualidade do cuidado em saúde e segurança do paciente, incluindo dados relevantes, informações históricas e clínicas, exames de imagem, resultados laboratoriais e registros de medicamentos. Esses dados podem ser usados para monitorar e reduzir variações desnecessárias no cuidado e para fornecer informações em tempo real sobre processos de cuidados e desfechos clínicos. O ideal é que os prontuários dos pacientes sejam facilmente transferidos para o sistema de cuidados de saúde. No entanto, as limitações e preocupações acerca da privacidade e do custo continuam limitando o amplo uso de prontuários eletrônicos em muitos ambientes clínicos.

Por mais valiosa que seja, a tecnologia da informação é meramente uma ferramenta e nunca pode substituir as decisões clínicas, que são mais bem tomadas pelo médico. O conhecimento clínico e a compreensão das necessidades do paciente, complementados por instrumentos quantitativos, ainda representam o melhor método de se tomar decisões na prática da medicina.

Avaliação de resultados Os médicos geralmente adotam parâmetros *objetivos* e facilmente mensuráveis para avaliar o resultado de uma intervenção terapêutica. Essas medidas podem simplificar demais a complexidade de uma condição clínica, pois os pacientes frequentemente apresentam um problema clínico maior no contexto de várias doenças de fundo complicadoras. Por exemplo, um paciente pode apresentar dor torácica e isquemia cardíaca, mas com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal. Por essa razão, as medidas de desfecho, como mortalidade, tempo de permanência no hospital ou taxas de readmissão, são geralmente ajustadas ao risco. Um ponto importante é que os pacientes geralmente buscam auxílio médico por motivos *subjetivos*; eles desejam obter alívio da dor, preservar ou recuperar uma função e desfrutar a vida. Os componentes do estado de saúde ou da qualidade de vida do paciente podem incluir conforto físico, capacidade de realizar atividades físicas, funções pessoais e profissionais, atividade sexual, função cognitiva e sensação geral de saúde. Cada uma dessas áreas importantes pode ser avaliada por entrevistas estruturadas ou questionários especialmente desenvolvidos. Essas avaliações fornecem parâmetros úteis pelos quais o médico pode aquilatar a compreensão subjetiva do paciente acerca de suas limitações e as respostas ao tratamento, sobretudo em enfermidades crônicas. A prática da medicina deve considerar e integrar os resultados objetivos e subjetivos.

Saúde e doença da mulher Embora estudos epidemiológicos e experimentos clínicos pregressos tenham predominantemente enfocado os homens, estudos mais recentes incluíram mais mulheres, e alguns, como o Women’s Health Initiative, abordaram exclusivamente as questões de saúde da mulher. Existem diferenças significativas entre os sexos nas doenças que afligem tanto homens como mulheres. Ainda há muito a aprender nessa área, e estudos em andamento devem aumentar a compreensão dos médicos sobre os mecanismos subjacentes a essas diferenças no curso e no desfecho de determinadas doenças. **Para uma discussão mais completa sobre a saúde da mulher, ver Capítulo 6e.**

Assistência ao paciente idoso A proporção relativa de indivíduos idosos nas populações de nações desenvolvidas tem crescido consideravelmente nas últimas décadas e continuará crescendo. A prática da medicina é bastante influenciada pelas necessidades de assistência médica dessa crescente população demográfica. O médico precisa compreender e avaliar o declínio da reserva fisiológica associado ao envelhecimento; as diferenças em doses adequadas; a depuração e as respostas aos medicamentos; a diminuição das respostas dos idosos às vacinações, como aquelas contra a gripe; as diferentes manifestações de doenças comuns entre os idosos; e os distúrbios que comumente ocorrem com o envelhecimento, como depressão, demência, fragilidade, incontinência urinária e fraturas. **Para uma discussão mais completa sobre os cuidados médicos para idosos, ver Capítulo 11 e Parte 5, Capítulos 93e e 94e.**

Erros na prestação de cuidados de saúde Um relatório do Institute of Medicine de 1999 propôs uma meta ambiciosa de reduzir as taxas de erro médico e aumentar a segurança dos pacientes com a criação e implementação de mudanças fundamentais nos sistemas de assistência médica. Reações medicamentosas adversas ocorrem em pelo menos 5% dos pacientes hospitalizados e a incidência aumenta com o uso de um grande número de fármacos. Seja qual for a situação clínica, é responsabilidade do médico empregar as medidas terapêuticas poderosas com sabedoria, ponderando sua ação benéfica, os perigos potenciais e o custo. Também é responsabilidade dos hospitais e das organizações de assistência médica criar sistemas que reduzam o risco e garantam a segurança dos pacientes. Erros de medicação podem ser reduzidos com o uso de sistemas de prescrição que dependam de processos eletrônicos ou, quando as opções eletrônicas não estiverem disponíveis, que eliminem a leitura errada da caligrafia. A implementação de sistemas de controle de infecções, a adoção de protocolos de lavagem das mãos e a supervisão cuidadosa do uso de antibióticos podem reduzir ao mínimo as complicações de infecções hospitalares. As taxas de infecções de linha central foram drasticamente reduzidas em muitos centros por meio da adesão cuidadosa de equipe treinada a protocolos para introdução e manutenção de linhas centrais. As taxas de infecção cirúrgica e a cirurgia em local errado podem ser da mesma maneira reduzidas pelo uso de protocolos padronizados e listas de verificação. Quedas dos pacientes podem ser minimizadas com o uso criterioso de sedativos e assistência adequada para transições do leito para a cadeira e do leito para o banheiro. Juntas, essas e outras medidas estão salvando milhares de vidas a cada ano.

O papel do médico no consentimento informado Os princípios fundamentais da ética médica requerem que os médicos atuem de acordo com o melhor interesse do paciente e respeitem a autonomia dele. Essas exigências são particularmente relevantes na questão do consentimento informado. Solicita-se que os pacientes assinem um formulário de consentimento para essencialmente qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico. A maioria dos pacientes tem conhecimento médico limitado e depende das recomendações de seus médicos. Por meio de comunicação clara e compreensível, os médicos devem discutir de maneira abrangente sobre as alternativas de cuidados e explicar os riscos, benefícios e consequências prováveis de cada alternativa. Em todos os casos, o médico é responsável por assegurar que o paciente compreenda completamente esses riscos e benefícios; incentivar a realização de perguntas é uma parte importante desse processo. Essa é a definição precisa *de consentimento* informado. Uma explicação completa, clara, e a discussão dos procedimentos e tratamento propostos podem diminuir bastante o medo do desconhecido que comumente acompanha a hospitalização. Uma comunicação excelente também pode ajudar a aliviar compreensões erradas em situações em que ocorrem complicações da intervenção. Frequentemente, a compreensão pelo paciente é melhorada pela discussão repetida de questões de maneira não ameaçadora e solidária, com respostas às perguntas que ocorrem ao paciente à medida que elas surgem.

Deve-se ter um cuidado especial para assegurar que um médico que busca o consentimento informado do paciente não tenha um conflito de interesse real ou aparente envolvendo ganho pessoal.

Abordagem aos prognósticos sombrios e à morte Nenhuma circunstância é mais angustiante do que o diagnóstico de uma doença incurável, principalmente quando a morte prematura for inevitável. O que deve ser dito ao paciente e a seus familiares? Que medidas devem ser tomadas para se manter a vida? O que pode ser feito para preservar a qualidade de vida?

A honestidade é absolutamente essencial em face de uma doença terminal. O paciente precisa ter a oportunidade de conversar com o médico e fazer perguntas. O médico sensato e perspicaz usa uma comunicação aberta como base para avaliar o que o paciente quer saber e quando ele deseja saber. Com base nas respostas do paciente, o médico pode avaliar o momento certo para partilhar informações. Finalmente, o paciente deve compreender o curso esperado da doença de maneira que se façam planos e preparações adequadas. O paciente deve participar da tomada de decisão com uma compreensão dos objetivos do tratamento (paliação) e de seus prováveis efeitos. As crenças religiosas do paciente devem ser consideradas. Alguns pacientes podem achar mais fácil compartilhar seus sentimentos sobre morte com seu médico, que provavelmente é mais objetivo e menos emotivo do que os familiares.

O médico deve oferecer ou providenciar apoio emocional, físico e espiritual e ser compassivo, tranquilo e franco. Em muitos casos, há muito a ganhar com a tomada de medidas concretas. A dor deve ser adequadamente controlada, a dignidade humana deve ser preservada e o isolamento da família e dos amigos íntimos deve ser evitado. Esses aspectos da assistência tendem a ser menosprezados nos hospitais, nos quais a interferência dos aparelhos utilizados para sustentar a vida pode distrair as atenções que deveriam estar voltadas para o indivíduo como um todo e acabar concentrando as atenções na doença potencialmente fatal, em uma batalha que será perdida de qualquer modo. Diante de uma doença terminal, o objetivo da medicina deve passar de *curar* para *cuidar,* no sentido mais amplo do termo. *Primum succurrere,* primeiramente apressar-se para fornecer ajuda, é um princípio norteador. Quando estiver atendendo um paciente com doença terminal, o médico deve estar preparado para fornecer informações aos familiares e para lidar com o sofrimento deles e, às vezes, com o sentimento de culpa ou mesmo de raiva que eles têm. É importante que o médico tranquilize a família de que foi feito todo o possível. Um problema substancial nessa discussão é que o médico frequentemente não sabe como estimar o prognóstico. Além disso, vários membros da equipe de cuidados de saúde oferecem opiniões diferentes. A boa comunicação entre os prestadores é essencial para que informações consistentes sejam fornecidas para os pacientes. Isso é especialmente importante quando o próximo passo é incerto. O aconselhamento de especialistas em cuidados paliativos e terminais deve ser buscado sempre que necessário para assegurar que os médicos não estão fornecendo expectativas não realistas para os pacientes. **Para uma discussão mais completa sobre os cuidados terminais, ver Capítulo 10.**

A RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE

> *A importância da relação pessoal estreita entre médico e paciente deve ser enfatizada de maneira muito forte, pois, em um número extraordinariamente grande de casos, tanto o diagnóstico quanto o tratamento dependem diretamente dela. Uma das qualidades essenciais do médico é o interesse pelo ser humano,* ***pois o segredo da assistência ao paciente está em assistir o paciente****.*
>
> —Francis W. Peabody, 21 de outubro de 1925, Palestra na Harvard Medical School

Os médicos jamais devem esquecer que os pacientes são seres humanos individuais com problemas que quase sempre transcendem suas queixas físicas. Os pacientes não são “casos” ou “admissões” ou “doenças”. Os pacientes não fazem os tratamentos falharem; os tratamentos falham em beneficiar os pacientes. Esse aspecto é particularmente importante nesta era de alta tecnologia na medicina clínica. A maioria dos pacientes é ansiosa e tem medos. Os médicos devem passar confiança e oferecer tranquilização, mas nunca devem ser arrogantes ou condescendentes. Uma atitude profissional, aliada ao calor humano e à franqueza, pode fazer muito para aliviar a ansiedade e incentivar os pacientes a partilharem todos os aspectos de sua história clínica. Empatia e compaixão são as características essenciais de um médico atencioso. O médico precisa considerar a situação em que a doença ocorre – em termos não apenas do paciente em si, mas também de seus ambientes familiar, social e cultural. A relação médico-paciente ideal baseia-se no conhecimento completo do paciente, na confiança mútua e na capacidade de comunicação.

Dicotomia da medicina interna na internação e no ambiente ambulatorial O ambiente hospitalar mudou radicalmente nas últimas décadas. Os setores de emergência e as unidades de cuidados intensivos desenvolveram-se para identificar e tratar os pacientes criticamente doentes, possibilitando a eles sobreviver a doenças antigamente fatais. Ao mesmo tempo, há uma pressão crescente para se reduzir o tempo de estada no hospital e tratar distúrbios complexos em ambulatório. Essa transição foi conduzida não apenas pelos esforços para reduzir os custos, mas também pela disponibilidade de novas tecnologias no ambulatório, como obtenção de imagem e cateteres percutâneos para infusão de antibióticos ou para nutrição de longo prazo, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos e evidências de que os resultados frequentemente melhoram quando se minimiza a hospitalização do paciente internado.

Nessas circunstâncias, duas questões importantes surgem à medida que os médicos lidam com as complexidades da prestação de cuidados para os pacientes hospitalizados. Por um lado, profissionais de saúde altamente especializados são essenciais para a prestação de cuidados agudos ideais no hospital; por outro lado, esses profissionais – com seu treinamento, habilidades, responsabilidades, experiências, linguagens e “culturas” distintas – precisam trabalhar em equipe.

Além dos leitos clínicos tradicionais, os hospitais atualmente consistem em múltiplos níveis distintos de cuidado, como setor de emergência, salas de procedimentos, unidades de observação noturna, unidades de cuidados intensivos e unidades de cuidados paliativos. Uma consequência dessa diferenciação foi o surgimento de novas tendências, como especialidades (p. ex., medicina de emergência e cuidados terminais) e a prestação de cuidados dentro do hospital por hospitalistas e intensivistas. A maior parte dos *hospitalistas* é de clínicos gerais certificados nas sociedades, que têm a responsabilidade primária pelo cuidado de pacientes hospitalizados e cujo trabalho é inteiramente limitado ao ambiente hospitalar. A permanência encurtada no hospital que agora é padrão significa que a maioria dos pacientes recebe apenas cuidados agudos enquanto hospitalizados; o aumento das complexidades da medicina do paciente internado torna a presença de um clínico geral com treinamento, habilidades e experiência específicos no ambiente do hospital extremamente benéfica. *Intensivistas* são médicos formados que também são certificados em cuidados intensivos e que direcionam e fornecem cuidados para os pacientes muito doentes em unidades de cuidados intensivos. Claramente, um desafio importante na medicina interna atualmente é, então, assegurar a continuidade do fluxo da comunicação e da informação entre um médico de cuidados primários de um paciente e esses médicos que são responsáveis pelos cuidados do paciente no hospital. Manter esses canais de comunicação é frequentemente complicado pelas "transferências" do paciente – ou seja, do ambiente ambulatorial para o ambiente de internação, da unidade de cuidados intensivos para o andar de medicina geral e do hospital para o ambulatório. O envolvimento de muitos prestadores de cuidados, juntamente com essas transições, pode ameaçar a tradicional relação entre paciente e médico de cuidados primários. Evidentemente, os pacientes podem beneficiar-se bastante da colaboração efetiva entre alguns profissionais de saúde; contudo *é dever do médico principal ou primário (o que fez o primeiro atendimento) do paciente fornecer orientação coesa durante uma doença.* Para vencer esse desafio, o médico primário tem de estar familiarizado com as técnicas, as habilidades e os objetivos dos médicos especialistas e profissionais de saúde associados que cuidam dos pacientes no hospital. Além disso, os médicos de cuidados primários devem assegurar que seus pacientes irão beneficiar-se dos avanços científicos e da *expertise* de especialistas quando eles são necessários dentro e fora do hospital. Os médicos de cuidados primários também podem explicar o papel desses especialistas a fim de tranquilizar os pacientes a respeito de eles estarem em mãos de médicos mais bem treinados para tratar uma doença aguda. No entanto, o médico de cuidados primários deve reter a responsabilidade final de tomar decisões mais importantes sobre o diagnóstico e o tratamento e deve assegurar aos pacientes e às suas famílias que decisões estão sendo tomadas em consulta com esses especialistas por um médico que tem uma perspectiva global e completa do caso.

Um fator essencial na redução dos problemas associados a vários prestadores de cuidados é o compromisso com a equipe de trabalho profissional. Apesar da diversidade no treinamento, habilidades e responsabilidades entre os profissionais de saúde, valores comuns precisam ser reforçados caso o cuidado do paciente não seja adversamente afetado. Esse componente do cuidado médico eficaz é amplamente reconhecido, e várias escolas de medicina integraram um trabalho de equipe interprofissional em seu currículo. O conceito recente de "domicílio médico" incorpora cuidados primários oferecidos por uma equipe, incluindo cuidados especializados, em um ambiente coeso que assegura transições suaves e de maneira custo-efetiva.

Avaliação da experiência do paciente no hospital Para a maioria dos indivíduos, o hospital é um ambiente intimidador. Os pacientes hospitalizados veem-se cercados de jatos de ar, botões e luzes reluzentes; invadidos por tubos e fios; e importunados por inúmeros membros da equipe de assistência médica – hospitalistas, especialistas, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, auxiliares de médicos, assistentes sociais, tecnólogos, fisioterapeutas, estudantes de medicina, médicos-residentes, médicos de atendimento e consultores e muitos outros. Eles podem ser transportados para laboratórios especiais e locais para realização de exames de imagem em aparelhos que podem assustar, com luzes, sons estranhos e profissionais desconhecidos; podem ser deixados desacompanhados por algum tempo; podem ser obrigados a dividir o quarto com outros pacientes que já têm seus próprios problemas. Não é de se admirar que o senso de realidade de um paciente fique comprometido. Os médicos que avaliam a experiência no hospital a partir da perspectiva do paciente e fazem um esforço para desenvolver uma forte relação pessoal com ele, por meio da qual são capazes de orientá-lo durante essa experiência, podem transformar uma situação estressante em algo mais tolerável.

Tendências na prestação de assistência médica: um desafio para o médico humanitário Muitas tendências na prestação de assistência médica conduzem a um cuidado clínico impessoal. Essas tendências, algumas já mencionadas, incluem (1) esforços vigorosos para reduzir os custos cada vez mais altos da assistência médica; (2) o número crescente de programas de assistência gerenciada, que têm a intenção de reduzir custos, mas nos quais o paciente pode ter poucas opções de escolher um médico ou consultar esse médico de maneira constante; (3) confiança crescente em avanços tecnológicos e informatização para muitos aspectos do diagnóstico e do tratamento; e (4) necessidade de inúmeros médicos envolvidos no cuidado da maioria dos pacientes que estão gravemente doentes.

Em virtude dessas mudanças no sistema de saúde, é um grande desafio para os médicos manter os aspectos *humanitários* da assistência médica. O American Board of Internal Medicine, trabalhando juntamente com o American College of Physicians – American Society of Internal Medicine e European Federation of Internal Medicine, publicou uma *Carta sobre o Profissionalismo Médico* que ressalta três princípios muito importantes no contrato entre os médicos e a sociedade: (1) a primazia do bem-estar do paciente, (2) a autonomia do paciente, e (3) a justiça social. Embora as faculdades de medicina coloquem, de maneira adequada, ênfase substancial no profissionalismo, os atributos pessoais de um médico, como integridade, respeito e compaixão, também são extremamente importantes. A disponibilidade, a expressão da preocupação sincera, a vontade de dedicar um tempo para explicar todos os aspectos da doença e uma atitude sem julgamento ao lidar com pacientes cuja cultura, estilo de vida, atitudes e valores diferem daqueles do médico, são apenas algumas das características de um médico humanitário. Todo médico será, muitas vezes, desafiado pelos pacientes que evocam respostas emocionais fortemente negativas ou positivas. Os médicos devem estar alertas a suas próprias reações com esses pacientes e situações e devem monitorar e controlar de maneira conscienciosa seu comportamento, de modo que o maior interesse do paciente continue sendo a principal motivação para suas ações em todos os momentos.

Um aspecto importante do cuidado do paciente envolve uma avaliação da "qualidade de vida" do paciente, uma avaliação subjetiva do que cada paciente valoriza mais. Essa avaliação requer conhecimento detalhado, às vezes íntimo do paciente, o que, em geral, só pode ser obtido por meio de conversas ponderadas, sem pressa e frequentemente repetidas. As pressões de tempo sempre ameaçam essas interações, mas não devem diminuir a importância da compreensão e da busca em atender as prioridades do paciente.

EXPANSÃO DAS FRONTEIRAS NA PRÁTICA MÉDICA

A era da "ômica": genômica, epigenômica, proteômica, microbiômica, metagenômica, metabolômica, exposômica… Na primavera de 2003, anunciou-se a sequência completa do genoma humano, dando início oficialmente à era genômica. No entanto, mesmo antes dessa realização marcante, a prática da medicina estava evoluindo como resultado das ideias na área do genoma humano e dos genomas de ampla variedade de microrganismos. As implicações clínicas dessas ideias são ilustradas pelo sequenciamento completo do genoma do vírus *influenza* H1N1 em 2009 e a identificação rápida da gripe por H1N1 como uma doença pandêmica potencialmente fatal, com rápido desenvolvimento e disseminação de uma vacina protetora eficaz. Hoje, os perfis de expressão gênica estão sendo usados para orientar a terapia e informar o prognóstico para inúmeras doenças; o uso de genotipagem está fornecendo um novo meio de avaliação do risco de determinadas doenças, assim como variações na resposta a inúmeros fármacos; e os médicos estão começando a compreender melhor o papel de determinados genes na causalidade de determinadas condições comuns, tais como obesidade e alergias. Apesar desses avanços, o uso de genômica complexa no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças ainda está em seus estágios iniciais. A tarefa dos médicos é complicada pelo fato de que os fenótipos em geral são determinados não pelos genes isoladamente, mas pela interação de fatores genéticos e ambientais. Na verdade, os pesquisadores apenas começaram uma investigação superficial das potenciais aplicações da genômica na prática da medicina.

Também tem havido um rápido progresso em outras áreas da medicina molecular. A *epigenômica* é o estudo de alterações nas proteínas da cromatina e histona e metilação de sequências de DNA que influenciam a expressão gênica. Toda célula do corpo tem sequências idênticas de DNA; os fenótipos diversos que a célula de uma pessoa manifesta são resultado de regulação epigenética da expressão gênica. As alterações epigenéticas estão associadas a inúmeros cânceres e a outras doenças. A *proteômica*, o estudo de toda a biblioteca de proteínas feito em uma célula ou órgão e sua relação complexa com a doença, está aumentando o repertório dos 23 mil genes no genoma humano por meio de *splicing* alternativo, processamento pós-translacional e modificações pós-translacionais que frequentemente têm consequências funcionais exclusivas. A presença ou ausência de proteínas específicas na circulação ou em células está sendo explorada para fins de diagnóstico e rastreio de doenças. A *microbiômica* é o estudo de microrganismos residentes em seres humanos e em outros mamíferos. O genoma haploide tem cerca de 20 mil genes, enquanto os microrganismos que residem sobre e no interior do corpo humano abrangem mais de 3-4 milhões de genes; as contribuições desses microrganismos residentes provavelmente são de grande importância para o estado de saúde. Na verdade, a pesquisa está demonstrando que os microrganismos que habitam a mucosa humana e as superfícies da pele desempenham um papel crucial na maturação do sistema imune, no equilíbrio metabólico e na suscetibilidade às doenças. Uma variedade de fatores ambientais, como o uso normal e excessivo de antibióticos, foi ligada experimentalmente a aumentos substanciais em distúrbios como obesidade, síndrome metabólica, aterosclerose e doenças imunomediadas tanto em adultos como em crianças. *Metagenômica*, da qual a microbiômica é uma parte, é o estudo do genoma de espécies ambientais que têm o potencial de influenciar a biologia humana direta ou indiretamente. Um exemplo é o estudo da exposição a microrganismos em ambientes de fazenda, o que poderia ser responsável pela menor incidência de asma entre crianças criadas em fazendas. A *metabolômica* é o estudo da gama de metabólitos nas células ou órgãos e das maneiras como são alterados em estados de doenças. O próprio processo de envelhecimento pode deixar pegadas metabólicas reveladoras que possibilitam a previsão (e possivelmente a prevenção) de disfunção e doença. É provável que os padrões associados à doença sejam procurados em lipídeos, carboidratos, membranas, mitocôndrias e outros componentes vitais das células e tecidos. Finalmente, a *exposômica* refere-se a esforços para catalogar e capturar exposições ambientais, como tabagismo, luz solar, dieta, exercícios, educação e violência, que, juntos, têm impacto enorme na saúde. Toda essa informação representa um desafio para a abordagem reducionista tradicional ao pensamento clínico. A variabilidade dos resultados em diferentes pacientes, juntamente com o grande número de variáveis que podem ser avaliadas, cria dificuldades na identificação de doenças pré-clínicas e definição dos estados de doença de maneira inequívoca. Assim, as ferramentas da *biologia de sistemas* e *medicina de rede* estão sendo aplicadas às inúmeras informações agora obtidas de cada paciente e pode, em seguida, fornecer novas abordagens para classificar as doenças. **Para uma discussão mais completa sobre a abordagem sistêmica complexa a doenças humanas, ver Capítulo 87e.**

A rapidez desses avanços pode parecer devastadora para a prática do médico. Entretanto, os médicos têm papel importante a desempenhar para assegurar que essas poderosas tecnologias e fontes de novas informações sejam aplicadas com sensibilidade e inteligência ao paciente. Como a "ômica" é um campo de desenvolvimento muito rápido, os médicos e outros profissionais de saúde precisam continuar a estudar a fim de que possam aplicar esse novo conhecimento em benefício da saúde e do bem-estar de seus pacientes. O exame genético requer aconselhamento sensato baseado na compreensão do valor e das limitações dos exames, assim como nas implicações de seus resultados para indivíduos específicos. **Para uma discussão mais completa sobre o exame genético, ver Capítulo 84.**

A globalização da medicina Os médicos devem ser conhecedores das doenças e dos serviços de saúde que estão além de seu local de trabalho. As viagens internacionais têm implicações na disseminação de doenças, e não é incomum que doenças endêmicas em determinadas regiões sejam observadas em outras regiões após um paciente ter viajado para esses locais e retornado. Além disso, fatores como guerras, migração de refugiados e mudanças climáticas estão contribuindo para mudanças nos perfis das doenças no mundo. Os pacientes têm mais acesso a especialidades exclusivas ou experimentos clínicos em centros médicos distantes, e o custo da viagem pode ser compensado pela qualidade da assistência nesses locais. Assim como qualquer outro fator que influencia aspectos globais da medicina, a internet transformou a transferência de informações clínicas no mundo. Essa mudança vem acompanhada da transferência de habilidades tecnológicas por meio da telemedicina e de consultas internacionais – por exemplo, relativas a imagens radiológicas e amostras patológicas. **Para uma discussão completa sobre as questões mundiais, ver Capítulo 2.**

Medicina na internet De modo geral, a internet teve um efeito muito positivo na prática da medicina; por meio de computadores pessoais, uma ampla variedade de informações está disponível, quase instantaneamente, para médicos e pacientes, a qualquer momento e de qualquer lugar do mundo. Esse meio de comunicação abarca um enorme potencial para distribuição de informações atuais, diretrizes de prática, conferências sobre assuntos atualíssimos, conteúdos de periódicos, livros (incluindo este texto) e comunicações diretas com outros médicos e especialistas, expandindo a profundidade e a amplitude das informações disponíveis para o médico sobre o diagnóstico e cuidado dos pacientes. Os periódicos médicos atualmente estão acessíveis *online*, oferecendo fontes rápidas de novas informações. Ao trazê-los ao contato direto e oportuno com os últimos avanços em cuidados médicos, isso também serve para diminuir a ausência de informações que dificultava o trabalho de médicos e profissionais de saúde em áreas remotas.

Os pacientes também estão se voltando para a internet em número cada vez maior, a fim de adquirir informações sobre sua doença e terapias e para participar de grupos de apoio. Os pacientes frequentemente chegam para uma consulta com informações sofisticadas sobre suas doenças. Nesse aspecto, os médicos são desafiados de maneira positiva a se manterem atualizados sobre as últimas informações relevantes e a servirem como um “editor” para os pacientes quando esses navegam por essas fontes de informação aparentemente intermináveis, cuja acurácia e validade não são uniformes.

Um problema bastante importante é que quase tudo pode ser publicado na internet, o que facilita a fraude no processo de revisão por pares, processo essencial nas publicações acadêmicas. Tanto os médicos como os pacientes que entram na internet em busca de informações médicas devem estar cientes desse risco. Apesar dessa limitação, o uso apropriado da internet está revolucionando o acesso às informações pelos médicos e pacientes e, nesse aspecto, representa um recurso notável que não estava disponível para os profissionais da geração passada.

Expectativas do público e responsabilidade O nível de conhecimento e sofisticação com relação às questões de saúde por parte do público em geral tem aumentado rapidamente nas últimas décadas. Como resultado, suas expectativas para com o sistema médico em geral e com os médicos em particular aumentaram. O público espera que os médicos tenham a proficiência em seus campos, que estão em rápida evolução (a *ciência* da medicina), e ao mesmo tempo considerem as necessidades específicas dos seus pacientes (a *arte* da medicina). Assim, os médicos são responsáveis não apenas pelos aspectos técnicos da assistência que prestam, mas também pela satisfação dos seus pacientes com o serviço prestado e com os custos da assistência.

Em muitas partes do mundo, crescem as expectativas para que os médicos justifiquem a maneira como praticam a medicina, atendendo a determinados padrões estabelecidos pelos governos federais e locais. A hospitalização dos pacientes cujos custos de assistência médica são reembolsados pelo governo e por terceiros está sujeita a auditoria. Assim, o médico vê-se obrigado a justificar a causa e a duração da internação de um paciente, caso esta fuja a determinados padrões “médios”. A autorização para reembolso baseia-se cada vez mais na documentação da natureza e da complexidade da doença, refletida pelos elementos da anamnese e do exame físico documentados. Um movimento pelo “pagamento por desempenho” procura vincular o reembolso à qualidade da assistência. O propósito desse movimento é melhorar os padrões da assistência médica e conter os custos explosivos da assistência médica. Em muitas partes dos Estados Unidos (EUA), os contratos de cuidados gerenciados (por capitação) com seguradoras substituíram o cuidado com pagamento por serviço tradicional, colocando o ônus do gerenciamento do custo de todo o cuidado diretamente nos provedores e aumentando a ênfase nas estratégias de prevenção. Além disso, espera-se que os médicos forneçam comprovação da sua competência, por meio de educação médica continuada, que é obrigatória, revisão de prontuários dos pacientes, manutenção da certificação e renovação da habilitação para exercer a profissão.

Ética médica e novas tecnologias O rápido andamento dos avanços da tecnologia tem profundas implicações para as aplicações clínicas, que vão além de seus papéis tradicionais de evitar, tratar e curar doenças. A clonagem, a engenharia genética, a terapia gênica, as interfaces homem-computador, a nanotecnologia e as drogas sintéticas têm o potencial de modificar a predisposição herdada de desenvolver certas doenças, selecionar características desejadas em embriões, aumentar o desempenho humano "normal", substituir tecidos com defeitos e prolongar consideravelmente o tempo de vida. Dado seu treinamento exclusivo, os médicos têm uma responsabilidade de ajudar a delinear o debate sobre os usos adequados de e os limites colocados para essas técnicas e de considerar com cuidado as questões éticas associadas à implementação dessas intervenções.

O médico como eterno estudante A partir do momento em que os médicos terminam a graduação em medicina, torna-se aparente que o destino deles é o de serem "eternos estudantes", e que o mosaico de seu conhecimento e experiências não termina nunca. Esse conceito é, ao mesmo tempo, estimulante e angustiante. É estimulante porque os médicos podem aplicar o conhecimento em constante expansão no tratamento de seus pacientes; é angustiante porque os médicos percebem que nunca saberão tanto quanto querem ou precisam saber. O ideal é que os médicos transformem esse sentimento de angústia em energia para continuar a aperfeiçoar e concretizar seu potencial. É responsabilidade do médico buscar continuamente novos conhecimentos, lendo, participando de conferências e cursos, e consultando colegas e a internet. Muitas vezes, essa é uma tarefa difícil para um profissional ocupado; contudo esse compromisso com a aprendizagem contínua é parte integrante da prática médica e deve ser encarado como prioridade.

O médico como cidadão Ser médico é um privilégio. A capacidade de alguém aplicar suas habilidades para o benefício de humanos é uma vocação nobre. A relação médico-paciente é inerentemente desequilibrada na distribuição de poder. Por ser influente, um médico deve estar sempre consciente do impacto potencial daquilo que faz e fala e deve sempre se esforçar para despir-se de preconceitos e preferências individuais para encontrar o que é melhor para o paciente. Na medida do possível, os médicos também devem tentar atuar dentro de sua comunidade para promover a saúde e aliviar o sofrimento. O cumprimento dessas metas começa por um exemplo saudável e continua em ações que podem ser adotadas para prestar cuidados necessários, mesmo quando a compensação financeira pessoal pode não estar disponível.

Uma meta para a medicina e seus praticantes é esforçar-se para fornecer os meios pelos quais o menos favorecido financeiramente possa deixar de ficar doente.

Aprendizagem da medicina Um século se passou desde a publicação do Relatório Flexner, um estudo original que transformou a educação médica e enfatizou os fundamentos científicos da medicina, bem como a aquisição de habilidades clínicas. Em uma era de crescente informação e acesso à simulação médica e à informática, muitas escolas estão implementando novos currículos que enfatizem a aprendizagem ao longo da vida e a aquisição de competências no trabalho em equipe, habilidades de comunicação, prática baseada em sistemas de órgãos e profissionalismo. Essas e outras características do currículo da escola de medicina fornecem a base para muitos dos temas destacados neste capítulo, e espera-se que possibilitem aos médicos a evolução, com experiência e aprendizagem progressivas, da competência para a proficiência e depois para a maestria.

Em um momento em que a quantidade de informação que se deve dominar para exercer a medicina continua se ampliando, pressões cada vez maiores tanto dentro como fora da medicina levaram à implementação de restrições sobre a quantidade de tempo que um médico em formação pode passar no hospital. Pelo fato de os benefícios associados à continuidade dos cuidados médicos e observação do progresso de um paciente ao longo do tempo terem sido considerados superados pelos estresses impostos aos residentes por longas horas e pelos erros relacionados com a fadiga que eles cometeram ao cuidar dos pacientes, limites rigorosos foram estabelecidos com relação ao número de pacientes pelos quais os residentes poderiam ser responsáveis de uma só vez, ao número de novos pacientes que eles poderiam avaliar em um dia de plantão e ao número de horas que poderiam passar no hospital. Em 1980, os residentes de medicina trabalhavam no hospital mais de 90 horas por semana em média. Em 1989, as horas foram restritas a não mais que 80 por semana. As horas dos médicos residentes diminuíram ainda mais em cerca de 10% entre 1996 e 2008, e, em 2010, o Accreditation Council for Graduate Medical Education impôs restrições (ou seja, 16 horas/turno) sobre horas de serviço contínuas no hospital para os residentes do primeiro ano. O impacto dessas mudanças continua sendo avaliado, mas há poucas evidências de que os erros médicos tenham diminuído como consequência. Um subproduto inevitável de menos horas no trabalho é um aumento no número de “transferências” de responsabilidade por um paciente de um médico para outro. Essas transferências muitas vezes envolvem a transição de um médico que conhece bem o paciente, tendo o avaliado na admissão, para um médico que conhece bem menos esse paciente. É imperativo que se lide com essas transições de responsabilidade com cuidado e rigor e com todas as informações relevantes trocadas e reconhecidas.

Pesquisa, ensino e prática da medicina A palavra *doutor* é derivada do latim *docere*, “ensinar”. Como professores, os médicos devem partilhar informações e conhecimento clínico com os colegas, estudantes de medicina e de profissões relacionadas e com seus pacientes. A prática da medicina depende da soma dos conhecimentos médicos, que, por sua vez, estão baseados em uma cadeia ininterrupta de descobertas científicas, observações clínicas, análises e interpretações. Os avanços da medicina dependem da aquisição de informações novas, por meio da pesquisa, e a melhora da assistência médica exige a disseminação dessas informações. Como parte das responsabilidades sociais mais amplas, o médico deve estimular seus pacientes a participarem das pesquisas clínicas éticas e rigorosamente aprovadas, caso esses estudos não lhes acarretem riscos, desconforto ou inconvenientes inaceitáveis. No entanto, os médicos que participam de pesquisas clínicas devem estar atentos aos potenciais conflitos de interesses entre seus objetivos de pesquisa e suas obrigações com cada paciente. Os melhores interesses do paciente devem sempre ser prioritários.

> *Roubar da natureza os segredos que desconcertaram filósofos de todos os tempos, vasculhar em suas fontes as causas das doenças, correlacionar os grandes reservatórios de conhecimento, para que estejam facilmente disponíveis para a prevenção e a cura das doenças – essas são as nossas ambições.*
>
> —William Osler, 1849-1919

2

Questões globais em medicina

Paul Farmer, Joseph Rhatigan

POR QUE SAÚDE GLOBAL?

A saúde global não é uma disciplina, e sim uma coleção de problemas. Alguns estudiosos definiram saúde global como o campo de estudo e prática que se preocupa em melhorar a saúde de todas as pessoas e em atingir igualdade na saúde no mundo todo, com ênfase na abordagem transnacional de problemas. Nenhuma revisão pode fazer mais do que identificar os principais problemas enfrentados ao se aplicar a medicina baseada em evidências em locais de pobreza extrema ou além das fronteiras nacionais. Entretanto, este é um momento de oportunidade: as epidemias persistentes, os indicadores aperfeiçoados e o crescente interesse recente pela saúde global são as bases de um investimento sem precedentes na abordagem aos problemas de saúde das pessoas pobres no mundo em desenvolvimento. Para assegurar que a oportunidade não será perdida, os fatos básicos precisam ser apresentados igualmente para os especialistas bem como para os leigos. Neste capítulo, são apresentados os principais organismos internacionais que abordam os problemas de saúde; identificadas as barreiras mais significativas à melhora da saúde de pessoas que, até hoje, de um modo geral, ainda não tiveram acesso a medicamentos modernos; e resumidos os dados baseados na população relacionados com os problemas de saúde mais comuns enfrentados pelas pessoas que vivem na pobreza. O exame de problemas específicos – notavelmente HIV/Aids **(Cap. 226)**, mas também tuberculose (TB, **Cap. 202**), malária **(Cap. 248)** e doenças crônicas "não transmissíveis" (DNTs) importantes – ajuda a estreitar a discussão sobre barreiras na prevenção, diagnóstico e cuidados, assim como as maneiras de superá-las. O capítulo encerra com a discussão sobre a equidade da saúde global, recorrendo a noções de justiça social que já foram fundamentais na saúde pública internacional, mas que, nas últimas décadas do século XX, deixaram de ter atenção.

BREVE HISTÓRIA DAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE GLOBAL

A preocupação com a saúde além das fronteiras nacionais teve início há muitos séculos, antecedendo a peste negra e outras pandemias. Uma das primeiras organizações fundadas explicitamente para resolver os problemas de saúde além-fronteiras foi o Pan American Sanitary Bureau, formado por 11 países das Américas em 1902. O principal objetivo do que mais tarde iria se tornar a Pan American Health Organization era o controle de doenças infecciosas nas Américas. Uma preocupação especial era a febre amarela, que conduzia um percurso fatal por meio de grande parte das Américas do Sul e Central, tendo representado uma ameaça à construção do Canal do Panamá. Em 1948, as Nações Unidas formaram a primeira instituição de saúde verdadeiramente global: a Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 1958, sob a égide da OMS e em consonância com um foco de longa data sobre as doenças transmissíveis que atravessam fronteiras, os líderes na saúde global iniciaram o esforço que levou ao que alguns veem como o maior sucesso da saúde internacional: a erradicação da varíola. Os opositores foram surpreendidos quando a campanha de erradicação da varíola, que envolveu funcionários de saúde pública em todo o mundo, mostrou-se bem-sucedida em 1979 apesar da Guerra Fria.

Na Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde em Alma-Ata (onde hoje fica o Cazaquistão), em 1978, funcionários da saúde pública de todo o mundo firmaram um compromisso com o “Saúde para Todos até 2000”, um objetivo a ser alcançado, proporcionando acesso universal aos cuidados primários de saúde em todo o mundo. Os críticos argumentavam que a realização dessa meta na data proposta seria impossível. Nos anos seguintes, surgiu uma estratégia para a provisão de cuidados seletivos de atenção primária, incluindo quatro intervenções de baixo custo conhecidas em conjunto como GOBI: monitoramento do crescimento (*g*rowth monitoring), reidratação oral (*o*ral rehydration), amamentação (*b*reast-feeding) e *i*munizações contra difteria, pertússis, tétano, poliomielite, TB e sarampo. O GOBI, mais tarde, foi expandido para GOBI-FFF, que também incluiu educação feminina, alimentos e planejamento familiar. Alguns números da saúde pública viram o GOBI-FFF como uma estratégia provisória para alcançar a “saúde para todos”, mas outros o criticaram por representar um recuo dos compromissos de Alma-Ata.

A influência da OMS diminuiu durante a década de 1980. No início da década de 1990, muitos observadores argumentaram que, com seus recursos financeiros muito superiores e relações estreitas, mesmo que desiguais, com os governos dos países pobres, o Banco Mundial suplantou a OMS como a mais importante instituição multilateral que trabalha na área da saúde. Um dos objetivos declarados do Banco Mundial era ajudar os países pobres a identificar intervenções “custo-efetivas” dignas de financiamento público e apoio internacional. Ao mesmo tempo, o Banco Mundial incentivou muitas dessas nações a reduzir os gastos públicos em saúde e educação para estimular o crescimento econômico como parte de programas de ajuste estrutural (mais tarde desacreditados), cujas restrições foram impostas como condição de acesso ao crédito e assistência por meio de instituições financeiras internacionais, como o Banco Mundial e o Fundo Monetário Internacional. Houve um ressurgimento de muitas doenças, incluindo malária, tripanossomíase e esquistossomose, na África. A TB, uma doença eminentemente curável, permaneceu sendo a principal doença fatal de adultos no mundo. Meio milhão de mulheres por ano morreu no parto durante a última década do século XX, e algumas das maiores instituições filantrópicas ou de financiamento do mundo concentraram-se na igualdade na saúde global.

O HIV/Aids, descrito pela primeira vez em 1981, precipitou uma mudança. Nos Estados Unidos (EUA), o advento dessa doença infecciosa fatal recentemente descrita marcou o auge de uma série de eventos que trouxeram descrédito às conversas sobre "encerrar" as doenças infecciosas. Na África, que surgiria como o epicentro global da pandemia, a doença causada pelo HIV posteriormente enfraqueceu os programas de controle da TB, enquanto a malária continuou a destruir muitas vidas, como sempre. No início do século XXI, as estimativas são de que essas três doenças sozinhas tenham matado quase 6 milhões de pessoas por ano. Novas pesquisas, novas políticas e novos mecanismos de financiamento foram exigidos. Na última década, surgiram importantes instituições de financiamento da saúde global multilaterais, como o Fundo Global para a luta contra a Aids, Tuberculose e Malária; esforços bilaterais, como o U.S. President's Emergency Plan for Aids Relief (PEPFAR); e organizações filantrópicas privadas, como a Bill & Melinda Gates Foundation. Com seus 193 países-membros e 147 escritórios, a OMS continua tendo um papel importante em questões relacionadas com a disseminação além-fronteira de doenças infecciosas e outras ameaças à saúde. Com as consequências da epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) de 2003, o Regulamento Sanitário Internacional da OMS – que fornece um fundamento legal para a investigação direta dessa organização de ampla variedade de problemas de saúde global, incluindo a *influenza* pandêmica, em qualquer país-membro – foi fortalecido e colocado em vigor em maio de 2007.

Mesmo quando aumentam a atenção e os recursos para os problemas de saúde em países com poucos recursos, a ausência de coerência dentro das instituições de saúde global e entre elas pode minar seriamente os esforços para produzir uma resposta mais abrangente e eficaz. A OMS ainda está carente de recursos, apesar da necessidade sempre crescente de envolver-se em uma faixa mais ampla e complexa de questões de saúde. Em outro caso de impacto paradoxal do sucesso, o rápido crescimento da Gates Foundation, embora sendo um dos mais importantes avanços na história da saúde global, levou outras fundações a questionar o fato de continuar a investir seus recursos mais modestos nesse campo. Podemos, na verdade, estar vivendo o que chamamos de a "era de ouro da saúde global", mas os líderes das principais organizações, como a

OMS, o Fundo Global, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS), PEPFAR e a Gates Foundation, têm de trabalhar juntos para projetar uma arquitetura efetiva que aproveite as oportunidades de obter novos recursos e aumentar o comprometimento com a igualdade em saúde global, com a compreensão crescente da carga de doenças e das necessidades existentes. Com esse fim, novos e antigos participantes da saúde global têm de investir pesadamente na *descoberta* (ciência básica relevante), no *desenvolvimento* de novas ferramentas (preventivas, diagnósticas e terapêuticas) e em modos de *distribuição* para assegurar uma provisão igualitária de produtos e serviços de saúde para todos que deles precisam.

A ECONOMIA DA SAÚDE GLOBAL

As preocupações políticas e econômicas frequentemente têm guiado as intervenções de saúde global. Como mencionado anteriormente, as tentativas iniciais de controlar a febre amarela foram vinculadas ao término do Canal do Panamá. Entretanto, a exata natureza da ligação entre economia e saúde continua sendo uma questão para debate. Alguns economistas e demógrafos argumentam que a melhora do estado de saúde das populações deve começar com o desenvolvimento econômico; outros asseguram que a saúde precária é o ponto inicial para o desenvolvimento nos países pobres. Em um ou outro caso, o investimento nos cuidados de saúde, e especialmente no controle das doenças transmissíveis, deve levar a aumento da produtividade. A questão é onde encontrar os recursos necessários para iniciar o previsto "círculo virtuoso".

Durante as últimas duas décadas, o gasto em saúde nos países pobres aumentou dramaticamente. Conforme um estudo do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) na University of Washington, a assistência total ao desenvolvimento da saúde global aumentou de 5,6 bilhões de dólares em 1990 para 28,2 bilhões de dólares em 2010. Em 2010, os principais contribuintes incluíram agências bilaterais nos EUA, como PEPFAR, Fundo Global, organizações não governamentais (ONGs), OMS, Banco Mundial e Gates Foundation. Porém, parece que a assistência total ao desenvolvimento da saúde atingiu um platô em 2010, e não está claro se continuará crescendo na próxima década.

Para alcançar os United Nations Millennium Development Goals, que incluem alvos para a redução da pobreza, a educação primária universal e igualdade de gêneros, o gasto no setor de saúde deve aumentar acima dos níveis de 2010. Para determinar em quanto e por quanto tempo, é muito importante melhorar a capacidade de avaliar a carga global de doença e planejar intervenções que supram melhor essas necessidades.

MORTALIDADE E CARGA GLOBAL DE DOENÇA

Melhorar os indicadores é uma tarefa importante para a saúde global: apenas recentemente houve avaliações consistentes da carga global de doença. O primeiro estudo para avaliar seriamente essa questão, conduzido em 1990, estabeleceu as bases para o primeiro relatório sobre *Prioridades no Controle de Doenças nos Países em Desenvolvimento* e para o Relatório sobre o Desenvolvimento Mundial de 1993 do Banco Mundial, intitulado *Investindo na Saúde.* Essas iniciativas representaram um grande avanço para a compreensão do estado da saúde nos países em desenvolvimento. *Investindo na Saúde* trouxe especial influência: familiarizou uma ampla audiência com a análise custo-benefício para intervenções específicas da saúde e com a noção de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (AVAI [DALY, de *disability-adjusted life years*]). O AVAI, que se tornou uma medida padrão do impacto de uma condição de saúde específica em uma população, combina tanto os anos absolutos de vida perdidos como os anos perdidos devido à incapacidade por casos relacionados de uma condição. (Ver **Fig. 2.1** e **Quadro 2.1** para uma análise da carga de doença global pelo AVAI.)

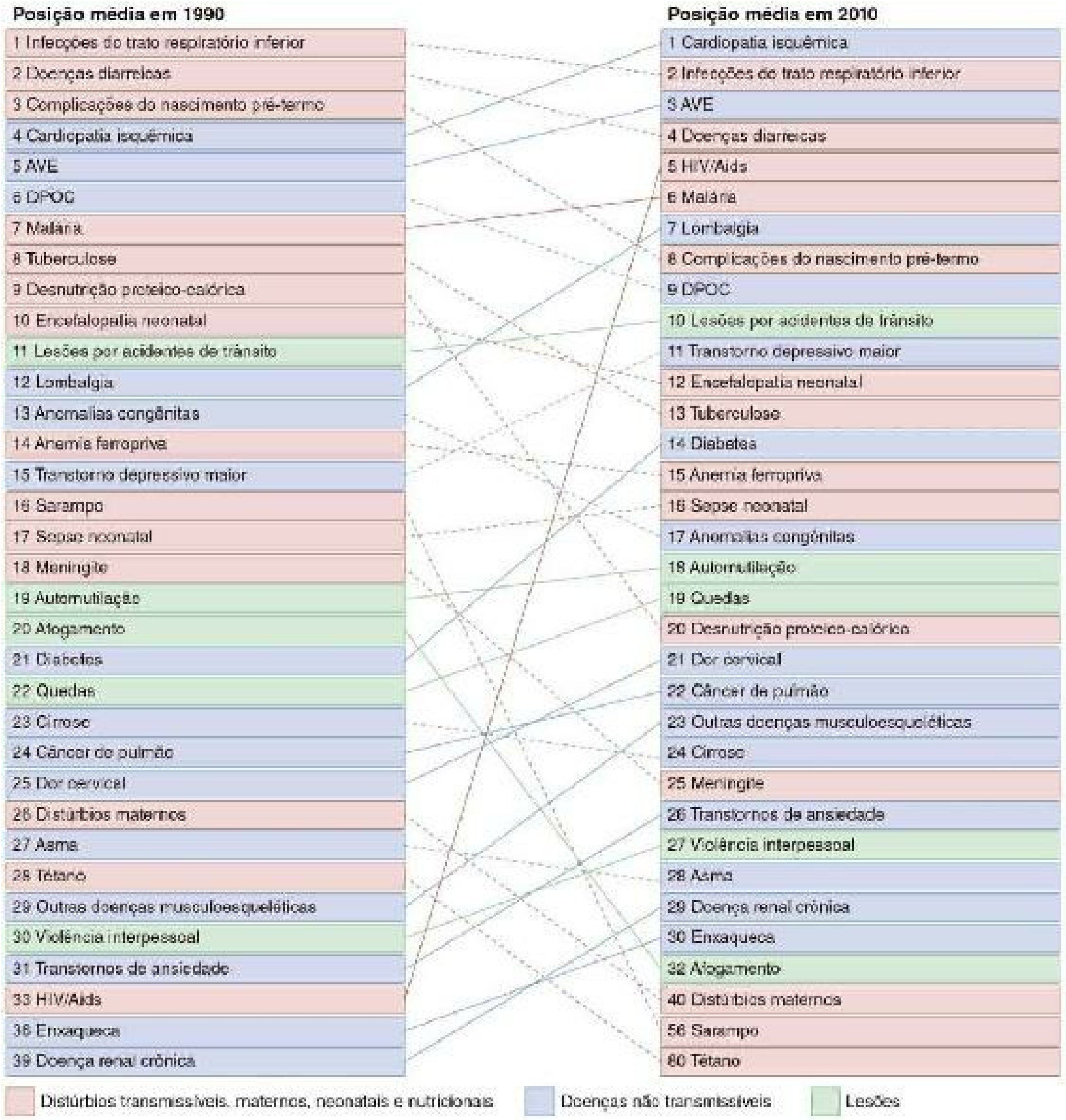

FIGURA 2.1 **AVAI (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) global para as principais causas de carga de doença em 1990 e 2010.** AVE, acidente vascular encefálico; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. *(Reproduzida, com autorização, de C Murray et al: Disability-adjusted life years [DALYs] for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380:2197-2223, 2012.)*

QUADRO 2.1 **PRINCIPAIS CAUSAS DE CARGA DE DOENÇA, 2010**

Doença ou lesão	AVAIs (milhões)	Porcentagem de AVAIs total	Doença ou lesão	AVAIs (milhões)	Porcentagem de AVAIs total
Mundo			**Países de renda alta**[b]		
1 Cardiopatia isquêmica	129,8	5,2	1 Cardiopatia isquêmica	21,8	8,2
2 Infecções do trato respiratório inferior	115,2	4,7	2 Lombalgia	17,0	6,4
3 Doença	102,2	4,1	3 Doença	11,3	4,2

3 Doença cerebrovascular	102,2	4,1	3 Doença cerebrovascular	11,3	4,2
4 Doenças diarreicas	89,5	3,6	4 Transtorno depressivo maior	9,7	3,7
5 HIV/Aids	81,5	3,3	5 Câncer de pulmão	9,2	3,5
6 Malária	82,7	3,3	6 DPOC	8,6	3,2
7 Lombalgia	80,7	3,2	7 Outros distúrbios musculoesqueléticos	8,2	3,1
8 Complicações do nascimento pré-termo	77,0	3,1	8 Diabetes melito	7,3	2,8
9 DPOC	76,8	3,1	9 Dor cervical	7,2	2,7
10 Lesões por acidentes de trânsito	75,5	3,1	10 Quedas	6,8	2,5
Países em desenvolvimento[a]			**África Subsaariana**		
1 Infecções do trato respiratório inferior	109,0	5,2	1 Malária	76,6	13,3
2 Doenças diarreicas	88,0	4,2	2 HIV/Aids	57,8	10,1
3 Cardiopatia isquêmica	85,5	4,1	3 Infecções do trato respiratório inferior	43,5	7,6
4 Malária	82,7	3,9	4 Doenças diarreicas	39,2	6,8
5 Doença cerebrovascular	79,4	3,8	5 Desnutrição proteico-calórica	22,3	3,9
6 HIV/Aids	77,0	3,7	6 Complicações do nascimento pré-termo	20,0	3,5
7 Complicações do nascimento pré-termo	74,4	3,5	7 Sepse neonatal	18,9	3,3
8 Lesões por acidentes de trânsito	66,2	3,2	8 Meningite	16,3	2,8
9 DPOC	65,6	3,1	9 Encefalopatia neonatal	14,9	2,6
10 Lombalgia	58,4	2,8	10 Lesões por acidentes de trânsito	13,9	2,5

[a] O termo *países em desenvolvimento* se refere a economias de rendas baixa e média. Ver *data.worldbank.org/about/country-classifications.*

[b] O Banco Mundial classifica os países como de renda alta quando o produto interno bruto *per capita* nacional é de 12.476 dólares ou mais. Ver *data.worldbank.org/about/country-classifications.*

Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; AVAIs, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

Fonte: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2013). Dados disponíveis em *www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country.*

Em 2012, o IHME e instituições parceiras começaram a publicar os resultados do Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010). O GBD 2010 é o esforço mais abrangente até o momento para produzir estimativas longitudinais, globalmente completas e comparáveis sobre a carga de doenças, lesões e fatores de risco. Esse relato reflete a expansão dos dados disponíveis sobre saúde nos países mais pobres e da capacidade para quantificar o impacto de condições específicas em uma população. Ele mede os níveis atuais e as tendências recentes em todas as principais doenças, lesões e fatores de risco entre 21 regiões e para 20 faixas etárias de ambos os sexos. A equipe do GBD 2010 revisou e melhorou o sistema de ponderação da gravidade do estado de saúde, coletou dados publicados e usou análises domiciliares para aumentar a cobertura e a acurácia dos dados sobre a carga de doenças. Como os métodos analíticos e a qualidade dos dados melhoraram, as tendências importantes podem ser identificadas em uma comparação das estimativas de carga global de doenças de 1990 a 2010.

MORTALIDADE GLOBAL

Entre os 52,8 milhões de mortes no mundo em 2010, 24,6% (13 milhões) ocorreram por doenças transmissíveis, condições maternas e perinatais e deficiências nutricionais – uma redução marcada em comparação com os dados de 1990, quando essas condições foram responsáveis por 34% da mortalidade global. Da fração de todas as mortes relacionadas com doenças transmissíveis, condições maternas e perinatais e deficiências nutricionais, 76% ocorreram na África Subsaariana e sul da Ásia. Embora a proporção de mortes causadas por essas condições tenha diminuído significativamente na última década, houve um aumento dramático no número de mortes por DNTs, o que constituiu as cinco principais causas de morte em 2010. A principal causa de mortes em adultos em 2010 foi a doença cardíaca isquêmica, sendo responsável por 7,3 milhões de mortes (13,8% do total de mortes) no mundo todo. Em países de alta renda, a doença cardíaca isquêmica foi responsável por 17,9% do total de mortes e, nos países em desenvolvimento (renda baixa e média), ela foi responsável por 10,1%. É importante observar que a doença cardíaca isquêmica foi responsável por apenas 2,6% do total de mortes na África Subsaariana **(Quadro 2.2)**. Em segundo lugar, causando 11,1% da mortalidade global, estava a doença cerebrovascular, responsável por 9,9% das mortes nos países de alta renda, 10,5% nos países em desenvolvimento e 4,0% na África Subsaariana. Embora a terceira principal causa de morte nos países de alta renda fosse o câncer de pulmão (que respondeu por 5,6% das mortes), essa condição não faz parte do registro das 10 principais causas nos países de renda baixa e média. Entre as 10 principais causas de morte na África Subsaariana, 6 foram doenças infecciosas, com malária e HIV/Aids sendo os principais contribuidores para a carga de doença. Porém, nos países de renda alta, apenas uma doença infecciosa – infecção do trato respiratório inferior – apareceu entre as 10 principais causas de morte.

QUADRO 2.2 CAUSAS PRINCIPAIS DE MORTE EM TODO O MUNDO, 2010

Doença ou lesão	Mortes (milhões)	Porcentagem total de mortes	Doença ou lesão	Mortes (milhões)	Porcentagem total de mortes
Mundo			**Países de renda alta**[b]		

1 Cardiopatia isquêmica	7,3	13,3	1 Doença cardíaca isquêmica	1,6	17,9
2 Doença cerebrovascular	5,9	11,1	2 Doença cerebrovascular	0,9	9,9
3 DPOC	2,9	5,5	3 Câncer de pulmão	0,5	5,6
4 Infecções do trato respiratório inferior	2,8	5,3	4 Infecções do trato respiratório inferior	0,4	4,7
5 Câncer de pulmão	1,5	2,9	5 DPOC	0,4	4,5
6 HIV/Aids	1,5	2,8	6 Alzheimer e outras demências	0,4	4,0
7 Doenças diarreicas	1,4	2,7	7 Cânceres de cólon e reto	0,3	3,3
8 Lesões por acidentes de trânsito	1,3	2,5	8 Diabetes	0,2	2,6
9 Diabetes	1,3	2,4	9 Outras doenças cardiovasculares e circulatórias	0,2	2,5
10 Tuberculose	1,2	2,3	10 Doença renal crônica	0,2	2,0
Países em desenvolvimento[a]			**África Subsaariana**		
1 Doença cerebrovascular	4,2	10,5	1 Malária	1,1	12,7
2 Cardiopatia isquêmica	4,0	10,1	2 HIV/Aids	1,0	12,0
3 DPOC	2,4	6,1	3 Infecções do trato respiratório inferior	0,8	9,3
4 Infecções do trato respiratório inferior	2,3	5,9	4 Doenças diarreicas	0,5	6,6
5 Doenças diarreicas	1,4	3,6	5 Doença cerebrovascular	0,3	4,0
6 HIV/Aids	1,4	3,4	6 Desnutrição proteicocalórica	0,3	4,0
7 Malária	1,2	2,9	7 Tuberculose	0,3	3,6
8 Lesões por acidentes de trânsito	1,2	2,9	8 Lesões por acidentes de trânsito	0,2	2,8
9 Tuberculose	1,1	2,9	9 Complicações de nascimento pré-termo	0,2	2,8
10 Diabetes	1,0	2,6	10 Meningite	0,2	2,6

[a] O termo *países em desenvolvimento* se refere a economias de rendas baixa e média. Ver *data.worldbank.org/about/country-classifications.*

[b] O Banco Mundial classifica os países como de renda alta quando o produto interno bruto *per capita* nacional é de 12.476 dólares ou mais. Ver *data.worldbank.org/about/country-classifications.*

Abreviação: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2013). Dados disponíveis em *www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country.*

O GBD 2010 descobriu que os números de mortalidade em todo o mundo entre crianças com < 5 anos de idade caíram de 16,39 milhões de mortes em 1970 para 11,9 milhões em 1990 e para 6,8 milhões em 2010 – uma redução maior que a esperada. Das mortes infantis em 2010, 3,1 milhões (40%) ocorreram no período neonatal. Cerca de 33% das mortes entre crianças com < 5 anos de idade ocorreram no sudeste asiático, e quase metade, na África Subsaariana; < 1% ocorreu em países de alta renda.

A carga global de morte por HIV/Aids e malária estava em ascensão desde 2004; foram documentadas melhoras significativas desde então. As mortes globais por infecção por HIV caíram de 1,7 milhão em 2006 para 1,5 milhão em 2010, enquanto as mortes por malária caíram de 1,2 milhão para 0,98 milhão no mesmo período. Apesar dessas melhoras, malária e HIV/Aids continuam sendo as principais cargas de doença em determinadas regiões, tendo impacto global. Embora tenha impacto pequeno na mortalidade fora da África Subsaariana e sudeste da Ásia, a malária é a 11ª principal causa de morte no mundo todo. A infecção pelo HIV ocupava a 33ª posição global para AVAIs em 1990, mas foi a quinta principal causa de carga de doença em 2010, com a África Subsaariana tendo a grande maioria dessa carga **(Fig. 2.1)**.

A população mundial está vivendo mais: a expectativa global de vida aumentou significativamente nos últimos 40 anos de 58,8 anos em 1970 para 70,4 anos em 2010. Essa mudança demográfica, acompanhada pelo fato de que a prevalência de DNTs aumenta com a idade, está mudando de forma dramática a carga de doença em direção às DNTs, as quais superaram as causas transmissíveis, maternas, nutricionais e neonatais. Em 2010, 65,5% do total de mortes em todas as idades e 54% de todos os AVAIs foram causados por DNTs. Cada vez mais a carga global de doenças abrange condições e lesões que causam incapacidade em vez de morte.

No mundo todo, embora a expectativa de vida e os anos de vida com boa saúde tenham aumentado, os anos de vida vividos com incapacidade também aumentaram. Apesar da maior prevalência das doenças comuns nas populações mais velhas (p. ex., demência e doença musculoesquelética) em países desenvolvidos e com renda alta, as melhores estimativas de 2010 revelam que a incapacidade sofrida como resultado de doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e impacto de longo prazo de doenças transmissíveis foi maior nos países de rendas baixa e média. Na maioria dos países em desenvolvimento, as pessoas viveram menos e sofreram incapacidade e saúde precária durante grande parte de suas vidas. Na verdade, mais de 50% da carga global de doenças ocorreu no sul da Ásia e África Subsaariana, que, juntas, foram responsáveis por apenas 35% da população mundial.

SAÚDE E RIQUEZA

As evidentes disparidades na carga de doença (transmissíveis e não transmissíveis) conforme os níveis de renda dos países são fortes indicadores de que a pobreza e a saúde estão inerentemente ligadas. A pobreza continua sendo uma das causas básicas mais importantes de saúde precária em todo o mundo, e a carga global de pobreza continua sendo alta. Entre os 6,7 bilhões de pessoas vivendo em 2008, 19% (1,29 bilhão) vivia com menos de 1,25 dólar por dia – uma medida padronizada de pobreza extrema –, e outros 1,18 bilhão vivia com 1,25-2 dólares por dia. Aproximadamente 600 milhões de crianças – mais de 30% delas em países de baixa renda – viviam em pobreza extrema em 2005. A comparação entre indicadores de saúde nacionais e produto interno bruto *per capita* entre nações mostra uma relação clara entre produto interno bruto mais alto e melhor saúde, com apenas uma pequena discrepância. Vários estudos também documentaram a ligação entre pobreza e saúde dentro de nações e entre as nações.

FATORES DE RISCO PARA A CARGA DE DOENÇAS

O estudo GBD 2010 concluiu que os três principais fatores de risco para a carga de doença global em 2010 eram (em ordem de frequência) hipertensão arterial, tabagismo (incluindo o tabagismo passivo) e uso de álcool – uma alteração substancial em relação a 1990, quando a desnutrição infantil era a primeira colocada. Embora ocupasse a oitava posição em 2010, a desnutrição infantil permanece sendo o principal fator de risco para morte no mundo entre crianças com < 5 anos de idade. Em uma era que viu a obesidade tornar-se uma preocupação de saúde maior em muitos países desenvolvidos (e o sexto principal fator de risco no mundo todo), a persistência da subnutrição é certamente causa de grande consternação. O peso corporal baixo ainda é o fator de risco dominante para a carga de doença na África Subsaariana. A incapacidade de alimentar os famintos reflete muitos anos de projetos de desenvolvimento falidos e deve ser abordada como um problema da mais alta prioridade. Na verdade, nenhuma iniciativa de cuidados de saúde, embora generosamente patrocinada, será eficaz sem a nutrição adequada.

Em uma publicação de 2006 que examinou como doenças e lesões específicas são afetadas pelo risco ambiental, a OMS estimou que aproximadamente 25% da carga global de doença total, 33% da carga global de doença entre crianças e 23% das mortes são causadas por fatores ambientais modificáveis. Muitos desses fatores levam a mortes por doenças infecciosas; outros levam a mortes por neoplasias malignas. Cada vez mais, a etiologia e a nosologia são difíceis de serem avaliadas. Até 94% das doenças diarreicas ligadas à ingestão de água não potável e saneamento precário podem ser atribuídos a fatores ambientais. Os fatores de risco, como poluição do ar interna causada pelo uso de combustíveis sólidos, exposição a fumo passivo e poluição do ar externa, são responsáveis por 20% das infecções do trato respiratório inferior em países desenvolvidos e até 42% de tais infecções nos países em desenvolvimento. Várias formas de lesão não intencional e malária estão no topo da lista dos problemas de saúde para os quais os fatores ambientais contribuem. Cerca de 4 milhões de crianças morrem todos os anos de causas relacionadas com ambientes não saudáveis, e o número de mortes infantis causadas por fatores ambientais nos países em desenvolvimento é 12 vezes o dos países desenvolvidos.

A segunda edição do *Prioridades do Controle de Doenças nos Países em Desenvolvimento*, publicada em 2006, é um documento de grande amplitude e ambição, que fornece análises de custo-benefício para mais de cem intervenções e inclui 21 capítulos focados nas estratégias para fortalecimento dos sistemas de saúde. Há necessidade de análises de custo-efetividade que comparem intervenções relativamente equivalentes e facilitem as melhores opções em situações de escassez de recursos; essas análises, porém, costumam se basear em um conhecimento incompleto dos custos e evidências de efetividade ainda não definitivas. À medida que os recursos e objetivos para a saúde global aumentam, as análises de custo-efetividade (particularmente aquelas baseadas em evidências mais antigas) não devem dificultar o maior comprometimento mundial com o fornecimento de recursos e serviços de cuidados de saúde acessíveis para todos que necessitem. É por isso que usamos o termo *igualdade de saúde global*. Para ilustrar esses pontos, é instrutivo voltar-se para o HIV/Aids, que se tornou, no curso das últimas três décadas, a principal causa infecciosa de morte durante a vida adulta.

INFECÇÃO POR HIV/AIDS

O **Capítulo 226** fornece uma visão geral da epidemia de Aids no mundo atual. Aqui, a discussão limita-se ao HIV/Aids no mundo em desenvolvimento. As lições aprendidas para enfrentar o HIV/Aids nos locais com restrição de recursos são altamente relevantes para discussões sobre outras doenças crônicas, como DNTs, para as quais terapias efetivas foram desenvolvidas.

Aproximadamente 34 milhões de pessoas no mundo viviam com a infecção pelo HIV em 2011; mais de 8 milhões dessas pessoas nos países de renda baixa e média estavam recebendo terapia antirretroviral (TARV) – um número que representa um aumento de 20 vezes em relação ao valor de 2003. Até o final de 2011, 54% das pessoas elegíveis para o tratamento estavam recebendo TARV. (Ainda é preciso observar quantas dessas pessoas estão recebendo TARV regularmente e com o indispensável suporte social.)

Nos EUA, a disponibilidade da TARV transformou o HIV/Aids de uma destruição inescapavelmente fatal da imunidade mediada pela célula em uma doença crônica tratável. Nos países de renda alta, a TARV melhorada prolongou a vida em uma média estimada de 35 anos por paciente – de 6,8 anos em 1993 e 24 anos em 2006. Essa taxa de sucesso é maior que aquela obtida com quase qualquer tratamento para câncer em adultos ou para complicações da doença arterial coronariana. Nos países em desenvolvimento, o tratamento foi oferecido amplamente apenas a partir de 2003, e somente em 2009 o número de pacientes que recebeu tratamento excedeu 40% do número que no momento precisou dele. Antes de 2003, surgiram muitos argumentos para justificar a não progressão dos programas de TARV para pessoas que vivem com HIV/Aids em locais com recursos limitados. O argumento mais utilizado incluía o preço da terapia comparado com a pobreza do paciente, a complexidade da intervenção, a ausência de infraestrutura para monitoramento laboratorial e a falta de prestadores de serviços de saúde treinados. Os argumentos relacionados com custo-benefício limitado que criaram falsas dicotomias – prevenção *ou* tratamento em vez de ambos – muito frequentemente continuaram sem mudanças. Como resultado cumulativo desses atrasos em relação às disparidades na saúde, antigas e novas, houve milhões de mortes prematuras.

As disparidades no acesso ao tratamento do HIV geraram uma indignação moral generalizada e um novo tipo de ativismo em saúde. Em vários países de renda média, incluindo o Brasil, programas públicos ajudaram a cobrir a lacuna do acesso. Outros projetos inovadores lançados por ONGs internacionais em diferentes cenários, como Haiti e Ruanda, confirmaram que uma abordagem simples de TARV baseada no envolvimento intensivo e suporte da comunidade pode obter resultados excelentes **(Fig. 2.2)**.

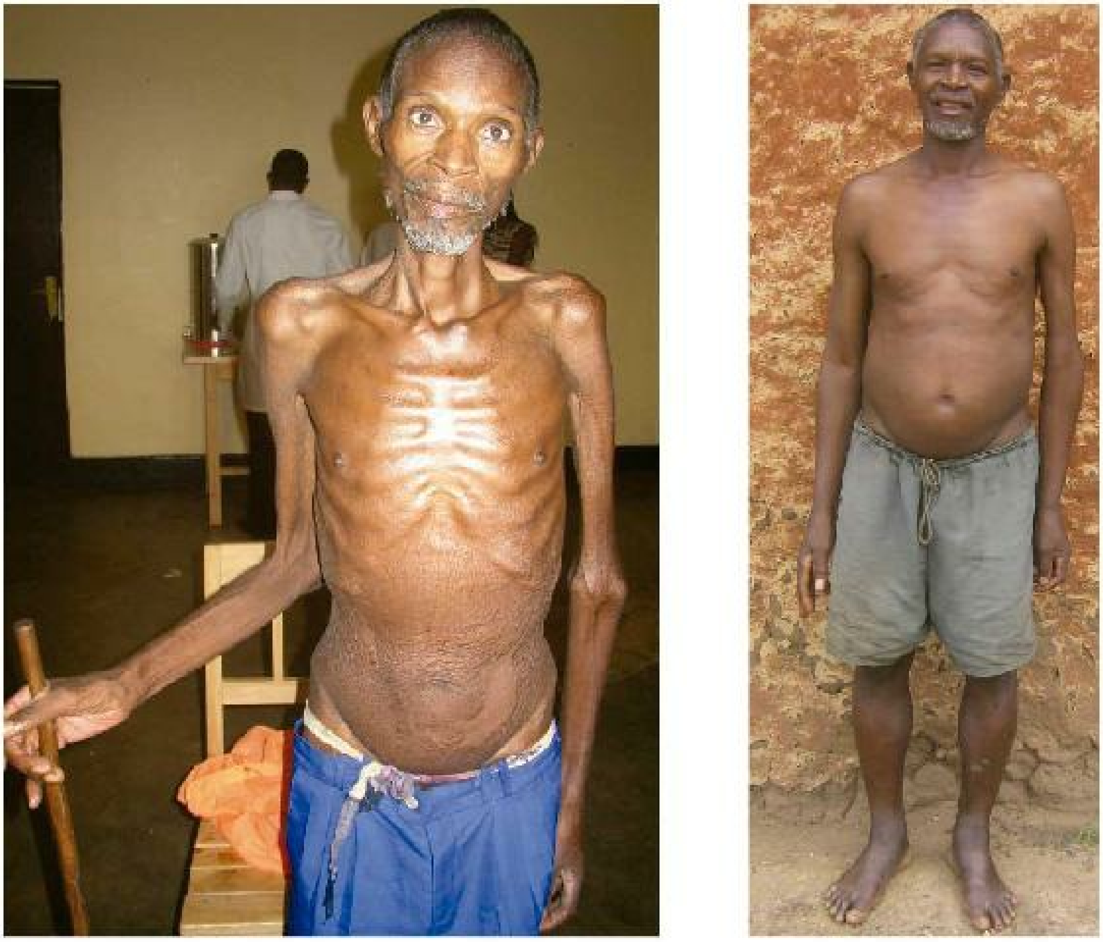

FIGURA 2.2 Paciente coinfectado por HIV/TB em Ruanda, antes (*à esquerda*) e depois (*à direita*) de 6 meses de tratamento.

Durante a última década, a disponibilidade da TARV aumentou muito em países de renda baixa e média que tinham a maior carga da pandemia de HIV/Aids. Em 2000, bem poucas pessoas vivendo com HIV/Aids nesses países tinham acesso à TARV, enquanto, em 2011, conforme citado anteriormente, 8 milhões de pessoas entre aquelas elegíveis nesses países estavam recebendo TARV. Esse aumento foi possível devido a vários desenvolvimentos: uma redução enorme no custo da TARV, o desenvolvimento de uma abordagem padronizada para o tratamento, investimentos substanciais por patrocinadores e o comprometimento político de governantes para disponibilizar a TARV. Ativistas da Aids na sociedade civil estimularam muitos desses esforços.

Começando no início da década de 2000, uma combinação de fatores, incluindo o trabalho da Clinton Foundation HIV/Aids Initiative e da Médecins Sans Frontières, levou à disponibilidade de medicamentos genéricos para a TARV. Embora o custo da TARV de primeira linha fosse de mais de 10 mil dólares por paciente ao ano em 2000, os regimes de primeira linha em países de renda baixa e média estão atualmente disponíveis por menos de 100 dólares ao ano. Ao mesmo tempo, fármacos de combinação e doses fixas que são mais fáceis de serem administrados tornaram-se mais amplamente disponíveis.

Também nessa época, a OMS começou a defender uma abordagem de saúde pública ao tratamento de pessoas com Aids em locais com recursos limitados. Essa abordagem, que derivou de modelos de cuidados fundados por Parceiros de ONG na Saúde e por outros grupos, propôs esquemas de tratamento-padrão de primeira linha baseados em um formulário simples com cinco fármacos, havendo um grupo mais complexo (e mais caro) de opções de segunda linha de reserva. Os protocolos clínicos foram padronizados, e pacotes de treinamento intensivo para profissionais do serviço de saúde e da comunidade foram desenvolvidos e implementados em muitos países. Essas iniciativas foram sustentadas por recursos inéditos do Banco Mundial, do Fundo Global e da PEPFAR. Em 2003, a ausência de acesso à TARV foi declarada uma emergência de saúde pública global pela OMS e UNAIDS, e as duas agências lançaram a “iniciativa 3 por 5”, estabelecendo um objetivo ambicioso: ter 3 milhões de pessoas nos países em desenvolvimento em tratamento até o final de 2005. O financiamento mundial para o tratamento do HIV/Aids aumentou drasticamente durante esse período, aumentando de 300 milhões de dólares em 1996 para mais de 15 bilhões de dólares em 2010.

Muitos países estabeleceram metas nacionais correspondentes e trabalham para integrar a TARV aos seus programas nacionais de Aids e sistemas de saúde, bem como atrelar as ações em comum entre tratamento para o HIV/Aids e atividades de prevenção. Lições adicionais com implicações para a política e ação vieram de esforços que hoje estão em andamento nos países de menor renda. Ruanda fornece um exemplo: ao longo da última década, a mortalidade pelo HIV caiu > 78% à medida que o país – apesar de seu produto interno bruto relativamente baixo **(Fig. 2.3)** – forneceu acesso quase universal à TARV. As razões para esse sucesso incluem forte liderança nacional, políticas baseadas em evidências, colaboração entre os setores, cuidado baseado na comunidade e foco deliberado em uma abordagem de sistema de saúde que coloque o tratamento e a prevenção do HIV/Aids na plataforma de oferta de cuidados de saúde primários. Conforme discutiremos mais adiante neste capítulo, esses princípios podem ser aplicados a outras condições, incluindo DNTs.

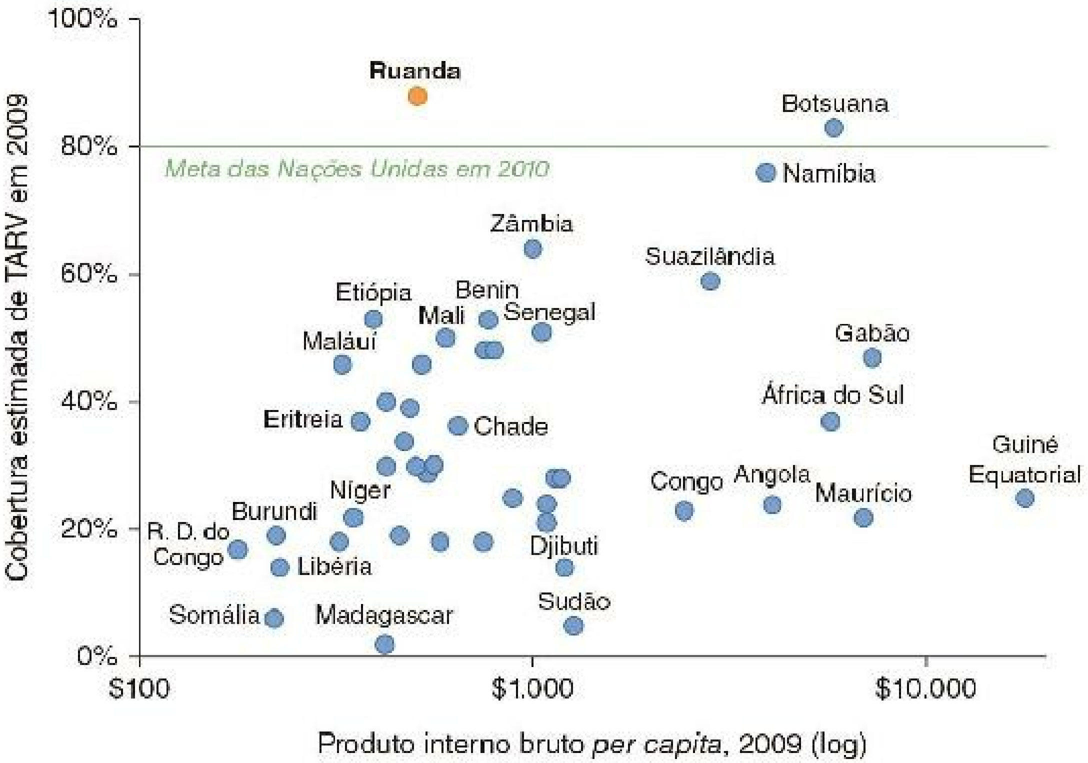

FIGURA 2.3 **Cobertura de terapia antirretroviral (TARV) na África Subsaariana, 2009.**

TUBERCULOSE

O **Capítulo 202** fornece uma visão concisa da fisiopatologia e do tratamento da TB. Em 2011, um número estimado de 12 milhões de pessoas estava vivendo com TB ativa, e 1,4 milhão morreu por causa dela. A doença está intimamente ligada à infecção pelo HIV na maior parte do mundo: dos 8,7 milhões de novos casos de TB estimados em 2011, 1,2 milhão ocorreram em pessoas com o HIV. Na verdade, uma proporção substancial do ressurgimento da TB registrado no sudoeste da África é atribuída à coinfecção pelo HIV. Contudo, mesmo antes do advento do HIV, estimava-se que menos da metade dos casos de TB nos países em desenvolvimento eram diagnosticados, e um número menor ainda era tratado. Principalmente devido à falha comum em diagnosticar e tratar a TB, autoridades internacionais idealizaram uma estratégia simples para reduzir a carga da doença. No início da década de 1990, o Banco Mundial, a OMS e outras organizações internacionais promoveram a estratégia DOTS[1] (tratamento diretamente observado usando regimes breves baseados em isoniazida e rifampicina) como altamente custo-efetivas. O rastreamento oportunístico passivo de pacientes com esfregaço positivo foi essencial para a estratégia, e o fornecimento ininterrupto do fármaco foi, obviamente, considerado necessário à cura.

A DOTS foi claramente efetiva para a maioria dos casos não complicados de TB suscetível ao fármaco, mas várias deficiências foram logo identificadas. Primeiramente, o diagnóstico de TB baseado apenas na microscopia do esfregaço de escarro – método que data do final do século XIX – não é sensível. Muitos pacientes com TB pulmonar e todos os pacientes com casos de TB exclusivamente extrapulmonar não foram identificados pela microscopia do esfregaço, assim como a maioria dos casos de doença ativa em crianças. Segundo, o rastreamento oportunístico depende da disponibilidade dos serviços de cuidados de saúde, que é desigual em locais em que a TB é mais prevalente. Terceiro, os pacientes com TB resistente a múltiplos fármacos (MDR-TB) são, por definição, infectados com cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniazida e rifampicina; assim, a confiança exclusiva nesses fármacos é ineficaz nos locais em que a resistência aos fármacos é um problema estabelecido.

A crise da resistência a antibióticos registrada nos hospitais dos EUA não está restrita ao mundo industrializado ou a infecções bacterianas comuns. A grande maioria dos pacientes com TB e que estão morrendo por causa dela tem cepas suscetíveis a todos os fármacos de primeira linha. Em alguns locais, todavia, uma substancial minoria de pacientes com TB é infectada com cepas de *M. tuberculosis* resistentes a pelo menos um fármaco anti-TB de primeira linha. Um artigo de 2012 em uma revista importante relatou que, na China, 10% de todos os pacientes com TB e 26% de todos os pacientes previamente tratados apresentavam cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos. A maioria desses casos resultou de transmissão primária. Para melhorar a resposta efetiva baseada na DOTS à MDR-TB, as autoridades de saúde global adotaram a DOTS-*Plus*, que adiciona os diagnósticos e fármacos necessários para tratar a doença resistente ao fármaco. Contudo, mesmo quando a DOTS-*Plus* estava sendo testada nos locais com restrição de recursos, novas cepas do *M. tuberculosis* extensamente resistentes a fármacos (XDR) (resistentes a isoniazida e rifampicina, qualquer fluoroquinolona e pelo menos um agente de segunda linha injetável) já ameaçavam os programas de controle da TB na já problemática África do Sul, onde, por exemplo, altas taxas de infecção pelo HIV levaram a uma incidência dobrada de TB na última década. Apesar da baixa capacidade de detecção da MDR-TB e XDR-TB na maioria dos locais com poucos recursos, estima-se que ocorreram 630 mil casos de MDR-TB em 2011. Aproximadamente 9% desses casos resistentes aos fármacos foram causados por cepas XDR. Está claro que o controle de infecção ruim em hospitais e clínicas está associado a epidemias explosivas e letais por essas cepas e que os pacientes podem ser infectados por múltiplas cepas.

TUBERCULOSE E AIDS COMO DOENÇAS CRÔNICAS: LIÇÕES APRENDIDAS

As estratégias efetivas contra a MDR-TB têm implicações para o tratamento da infecção pelo HIV resistente a fármaco e mesmo da malária resistente a fármacos, que, por meio de infecções repetidas e ausência de terapia efetiva, tornou-se uma doença crônica em partes da África (ver “Malária”, adiante). À medida que novas terapias, para TB ou hepatite C, tornam-se disponíveis, muitos dos problemas encontrados no passado voltarão a ocorrer. Na verdade, examinar a Aids e a TB como doenças crônicas – em vez de simplesmente doenças transmissíveis – possibilita-nos tirar algumas conclusões, muitas delas pertinentes à saúde global em geral.

Primeiro, as infecções crônicas discutidas aqui são mais bem tratadas com regimes de múltiplos fármacos para os quais as cepas infectantes são suscetíveis. Isso é verdade para infecções crônicas por muitas bactérias, fungos, parasitas ou vírus; mesmo infecções agudas, como aquelas causadas por espécies de *Plasmodium*, não são confiavelmente tratadas com um único fármaco.

Em segundo lugar, cobrar taxas para a prevenção e cuidado da Aids traz problemas insolúveis para os que vivem na pobreza, muitos dos quais são sempre incapazes de pagar mesmo quantidades modestas por serviços ou medicamentos. Assim como os esforços para a luta contra a TB transmitida pelo ar, tais serviços deveriam ser considerados um *bem comum* para promover saúde pública. Inicialmente, uma abordagem subsidiada exigirá contribuições contínuas de doadores, mas muitos países africanos estabeleceram metas para aumento dos investimentos nacionais em saúde, uma promessa que poderia produzir programas ambiciosos sustentáveis a longo prazo, como sugere a experiência de Ruanda. Entretanto, à medida que crescem os investimentos locais, o preço do cuidado da Aids diminui. O desenvolvimento de medicamentos genéricos significa que a TARV pode agora custar < 25 centavos de dólar por dia, e os custos continuam a diminuir.

Em terceiro lugar, a ampliação efetiva de projetos-piloto requer o fortalecimento e, algumas vezes, a reconstrução dos sistemas de assistência à saúde, incluindo os incumbidos de fornecer cuidados primários. No passado, a ausência de infraestrutura para os cuidados de saúde foi citada como barreira para o fornecimento da TARV nas regiões mais pobres do mundo; entretanto os recursos da Aids, finalmente consideráveis, podem ser orientados para a reconstrução dos sistemas públicos de saúde na África Subsaariana e em outras regiões onde a incidência da infecção pelo HIV é alta – precisamente os locais nos quais a TB é ressurgente.

Em quarto lugar, a falta de profissionais de saúde treinados, principalmente médicos e enfermeiros, em locais com poucos recursos, deve ser abordada. Essa deficiência de profissionais é considerada uma razão para a falha do tratamento da Aids em países pobres. No que se chama *fuga de cérebros*, muitos médicos e enfermeiros emigram de seus países de origem para buscar oportunidades em outros países, deixando para trás sistemas de saúde que não possuem profissionais suficientes e são mal equipados para lidar com doenças epidêmicas que devastam as populações locais. A OMS recomenda um mínimo de 20 médicos e 100 enfermeiros para cada 100 mil pessoas, mas relatos recentes desta e de outras organizações confirmam que muitos países, especialmente na África Subsaariana, estão muito aquém desses números. Especificamente, mais da metade de tais países registra menos de 10 médicos por 100 mil habitantes. Em contrapartida, EUA e Cuba possuem 279 e 596 médicos por 100 mil habitantes respectivamente. De maneira semelhante, a maioria dos países da África Subsaariana não tem nem mesmo metade do número mínimo de enfermeiros recomendado pela OMS. Outras desigualdades nos cuidados de saúde existem *dentro* dos países. As disparidades entre áreas rurais e urbanas com relação aos profissionais de assistência de saúde espelham as disparidades tanto da riqueza quanto da saúde. Por exemplo, quase 90% da população do Malauí vive na zona rural, porém mais de 95% dos consultórios funcionam na área urbana e 47% dos enfermeiros trabalham em locais de assistência terciária. Mesmo os profissionais de saúde da comunidade, treinados para fornecer serviços de primeira linha para populações rurais, frequentemente se transferem para a área urbana.

Uma das razões para que médicos e enfermeiros deixem a África Subsaariana e outras áreas com poucos recursos é não terem as ferramentas para praticar seu trabalho nesses locais. O financiamento para programas “verticais” (para doenças específicas) pode ser usado não apenas para fortalecer os sistemas de saúde, mas para recrutar e treinar médicos e enfermeiros para regiões com poucos recursos em que eles, por sua vez, podem ajudar a treinar e trabalhar com profissionais de saúde da comunidade na supervisão de cuidados em pacientes com Aids e muitas outras doenças em suas comunidades. Esse treinamento deve ser realizado mesmo onde há muitos médicos, pois o cuidado supervisionado rigorosamente, baseado na comunidade, representa o mais alto padrão de cuidado para doenças crônicas, seja nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Os EUA têm muito a aprender com Ruanda.

Em quinto lugar, as barreiras para cuidados de saúde adequados e adesão do paciente que surgem pela pobreza extrema podem ser removidas apenas com “serviços completos”: suplementos alimentares para os famintos, transporte até as clínicas, cuidado de crianças e abrigo. A extrema pobreza torna difícil para muitos pacientes aderir à terapia para doenças crônicas, sejam elas transmissíveis ou não. Na verdade, a pobreza, em suas muitas dimensões, é de longe a maior barreira à ampliação dos programas de tratamento e prevenção. Em muitas regiões rurais da África, a fome é a principal condição coexistente nos pacientes com Aids ou TB, e essas doenças consuntivas não podem ser efetivamente tratadas sem ingestão calórica adequada.

Finalmente, há necessidade de um renovado comprometimento científico básico com a descoberta e o desenvolvimento de vacinas, de ferramentas para diagnóstico mais confiáveis e menos caras, bem como de novas classes de agentes terapêuticos. Essa necessidade aplica-se não apenas às três principais doenças infecciosas fatais – contra as quais não existe vacina disponível –, mas também a muitas outras doenças da pobreza negligenciadas.

MALÁRIA

O **Capítulo 248** revisa a etiologia, a patogênese e o tratamento clínico da malária, a terceira doença infecciosa que mais mata no mundo. O custo da malária para os seres humanos é enorme, sendo que os mais atingidos são as crianças, especialmente crianças africanas que vivem na pobreza. Em 2010, houve cerca de 219 milhões de casos de malária e acredita-se que a doença tenha matado 660 mil pessoas; 86% dessas mortes (aproximadamente 568 mil) ocorreram em crianças com idade < 5 anos. Os pobres experimentam de maneira desproporcional a carga da malária: mais de 80% das mortes estimadas pela malária ocorrem em apenas 14 países, e as taxas de mortalidade são maiores na África Subsaariana. A República Democrática do Congo e a Nigéria são responsáveis por mais de 40% do total estimado de mortes por malária no mundo.

As análises microeconômicas que enfocam os custos diretos e indiretos estimam que a malária pode consumir > 10% de uma renda familiar anual. Um estudo na área rural do Quênia mostra que a média de custos diretos varia entre as estações úmidas e secas (7,1% e 5,9% do gasto familiar total respectivamente), e essa proporção é > 10% nos locais mais pobres em ambas as estações. Um estudo de Gana que categorizou a população pelo grupo de renda ressaltou a natureza regressiva desse custo: a resposta à malária consumiu apenas 1% da renda de uma família abastada, mas 34% da renda de uma família pobre.

As análises macroeconômicas estimam que a malária pode reduzir em 50% o produto interno bruto *per capita* de um país com a doença endêmica, se comparado com o de um país que não tem malária endêmica. São causas de tal problema o desenvolvimento cognitivo deficiente das crianças, baixa escolaridade, ganhos reduzidos, investimento estrangeiro escasso e restrição da mobilidade do trabalhador. Devido a esse enorme custo, não é de admirar que uma importante revisão feita pelos economistas Sachs e Malaney tenha concluído que, “onde a malária mais prospera, as sociedades humanas prosperam menos”.

Erradicação da malária Em parte devido às diferenças na distribuição do vetor e no clima, os países com grandes recursos oferecem poucos projetos para o controle e tratamento da malária aplicáveis em locais de clima tropical (e com poucos recursos). Em 2001, os governantes africanos apoiaram a campanha da OMS Fazer Retroceder a Malária (RBM, do inglês *Roll Back Malaria*), que prescreve estratégias apropriadas para os países da África Subsaariana. Em 2008, a parceria com a RBM lançou o Plano de Ação Global para a Malária (GMAP). Essa estratégia *integra prevenção e cuidados* e evita regimes de dose única e reconhece a existência de cepas resistentes aos fármacos. A GMAP recomenda inúmeras ferramentas essenciais para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas com a malária: o uso de telas mosquiteiras tratadas com inseticida (TTI), pulverização residual em recintos fechados e terapia de combinação baseada na artemisinina (TCA), bem como tratamento preventivo intermitente durante a gravidez, diagnóstico imediato e outras medidas para controle de vetores, como tratamento larvicida e ambiental.

TELAS MOSQUITEIRAS TRATADAS COM INSETICIDA As TTIs são uma intervenção de saúde pública eficaz e com boa razão custo-benefício. Uma metanálise de ensaios controlados em sete países da África Subsaariana indica que a prevalência de parasitemia é reduzida em 24% em crianças < 5 anos que dormem sob TTIs em comparação com aquelas que não o fazem. Mesmo as telas não tratadas reduzem a incidência da malária em 25%. Em nível individual, a utilidade das TTIs estende-se além da proteção da malária. Vários estudos sugerem que as TTIs reduzem a mortalidade por todas as causas em crianças abaixo de 5 anos de idade em maior grau do que se pode atribuir à redução da malária isoladamente. A morbidade (especificamente a causada por anemia) que predispõe crianças a doenças diarreicas e respiratórias, bem como gestantes a partos de bebês com baixo peso ao nascimento, também é reduzida nas populações que usam TTI. Em algumas áreas, as TTIs oferecem um benefício complementar ao evitar a transmissão de filariose linfática, leishmaniose cutânea, doença de Chagas e febre recorrente transmitida pelo carrapato. Em nível comunitário, os pesquisadores sugerem que o uso de uma TTI em apenas uma casa pode reduzir o número de picadas do mosquito em casas a até 100 metros de distância pela redução da densidade de mosquitos. O custo das TTIs por AVAI poupado – estimado em 29 dólares – as torna um investimento público em saúde valioso.

A OMS recomenda que todas as pessoas que vivem em regiões endêmicas para a malária durmam sob TTIs protetoras. Cerca de 140 milhões de TTIs de longa duração foram distribuídas em países da África com alta carga em 2006-2008, e as taxas de domicílios que possuíam uma TTI em países com alta carga aumentaram para 31%. Embora a parceria com RBM tenha observado um sucesso modesto, o Relatório Mundial sobre a Malária da OMS de 2009 afirma que a porcentagem de crianças < 5 anos de idade que usavam uma TTI (24%) continua bem abaixo da meta de 80% da Assembleia da OMS. O sucesso limitado da ampliação da cobertura com a TTI reflete as barreiras econômicas inadequadamente reconhecidas que evitam que o doente sem condições financeiras tenha acesso a tecnologias preventivas importantes e os desafios de se projetar e implementar plataformas efetivas de distribuição desses produtos. Em outras palavras, essa é uma falha de *oferta* em vez de falta de conhecimento sobre a melhor maneira de reduzir as mortes por malária.

PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DE RECINTOS FECHADOS A pulverização residual de recintos fechados é uma das intervenções mais comuns para evitar a transmissão de malária em áreas endêmicas. O controle do vetor com o uso de inseticidas aprovado pela OMS, incluindo DDT, pode efetivamente reduzir ou até mesmo interromper a transmissão da malária. Entretanto, estudos indicaram que a pulverização é eficaz no controle da transmissão da malária apenas se a maioria (aproximadamente 80%) das estruturas na comunidade-alvo for tratada. Além disso, como um programa bem-sucedido depende de equipes de pulverização bem treinadas, assim como de monitoramento e planejamento eficaz, é difícil empregar a pulverização residual de recintos fechados, e frequentemente ela depende de sistemas de saúde com uma infraestrutura forte. Independentemente das limitações da pulverização residual de recintos fechados, a OMS recomenda seu uso em combinação com TTI. Nenhuma intervenção isolada é suficiente para evitar totalmente a transmissão da malária.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO À BASE DE ARTEMISININA O surgimento e a disseminação da resistência à cloroquina têm aumentado a necessidade de terapia combinada com antimaláricos. Para limitar a propagação da resistência, a OMS agora recomenda apenas o uso de TCA (em vez de monoterapia com artemisinina) para malária falcípara não complicada. Como outras intervenções contra a malária, o uso de TCA aumentou nos últimos anos, mas a taxa de cobertura continua muito baixa em vários países da África Subsaariana. A parceria com a RBM tem concentrado investimentos significativos na melhoria do acesso às TCAs, facilitando a sua distribuição por meio dos setores de saúde pública e desenvolvendo mecanismos inovadores de financiamento (p. ex., o Affordable Medicines Facility – malária) que reduzem significativamente o custo de forma que monoterapias ineficazes possam ser eliminadas do mercado.

Nos últimos anos, a resistência aos medicamentos antimaláricos e inseticidas tornou-se um problema ainda maior. Em 2009, relatou-se a confirmação de resistência à artemisinina. Embora a OMS tenha pedido o fim do uso de monoterapia com artemisinina, a comercialização desse tipo de terapia continua em muitos países. O uso contínuo de monoterapia com artemisinina aumenta a probabilidade de resistência ao fármaco, uma perspectiva mortal que tornará a malária muito mais difícil de tratar.

Entre 2001 e 2011, as mortes globais por malária foram reduzidas em um valor estimado de 38%, com reduções ≥ 50% em 10 países africanos, bem como na maioria dos países endêmicos em outras regiões. Mais uma vez, a experiência de Ruanda é instrutiva: entre 2005 e 2011, as mortes por malária caíram > 85% pelas mesmas razões mencionadas antes, quando se relatou o sucesso desse país na batalha contra o HIV.

Enfrentar o desafio do controle da malária continuará exigindo estudo cuidadoso de estratégias de prevenção e terapêutica adequadas no contexto de uma compreensão molecular cada vez mais sofisticada do patógeno, vetor e hospedeiro. No entanto, uma avaliação da devastação econômica e social provocada pela malária – como aquela imposta pela diarreia, Aids e TB – nas populações mais vulneráveis devem reforçar o nível de comprometimento com a análise crítica das formas de implementação de estratégias comprovadas para a prevenção e o tratamento.

O financiamento do Fundo Global, da Gates Foundation, do International Development Association do Banco Mundial e da U.S. President's Malaria Initiative, junto com a liderança de autoridades em saúde pública, é fundamental para sustentar os benefícios de prevenção e tratamento. Com a expansão das melhorias obtidas na última década por meio de suporte financeiro adequado, estratégias inovadoras e ferramentas efetivas para prevenção, diagnóstico e tratamento poderemos algum dia alcançar o objetivo de um mundo livre da malária.

DOENÇAS CRÔNICAS "NÃO TRANSMISSÍVEIS"

Embora a carga de doenças transmissíveis – especialmente infecção pelo HIV, TB e malária – ainda seja responsável pela maioria das mortes em regiões pobres em recursos, como a África Subsaariana, 63% das mortes em todo o mundo em 2008 foram causadas por DNTs. Embora esse termo seja utilizado para descrever doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes e doenças pulmonares crônicas, esse uso mascara diferenças importantes. Por exemplo, duas DNTs significativas em países de baixa renda, a doença cardíaca reumática (DCR) e o câncer de colo uterino, representam as sequelas crônicas de infecções pelo *Streptococcus* do grupo A e pelo papilomavírus humano respectivamente. É nesses países que a carga de doença por DNTs aumenta mais rapidamente. Perto de 80% das mortes atribuíveis a DNTs ocorrem em países de renda baixa e média, onde vive 86% da população global. A OMS relata que em torno de 25% das mortes globais relacionadas com DNTs ocorre antes dos 60 anos de idade – um número que representa cerca de 5,7 milhões de pessoas e excede o total de mortes por Aids, TB e malária combinadas. Em quase todos os países de renda alta, a OMS relatou que as mortes por DNTs foram responsáveis por aproximadamente 70% do total de mortes em 2008. Por volta de 2020, as DNTs serão responsáveis por 80% da carga global de doenças e por 7 de cada 10 mortes nos países em desenvolvimento. O recente aumento de recursos e a atenção voltada para as doenças transmissíveis são bem-vindos, sendo muito necessários, mas os países em desenvolvimento ainda estão carregando uma "carga dupla" de doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Diabetes, doença cardiovascular e câncer: uma perspectiva global Diferentemente da TB, infecção por HIV e malária – doenças causadas por patógenos únicos que lesionam múltiplos órgãos –, as doenças cardiovasculares refletem lesão a um único sistema orgânico posteriormente a uma variedade de ataques infecciosos e não infecciosos. Alguns desses ataques resultam de rápidas alterações na dieta e nas condições de trabalho.

Outros ataques são mais recentes. A carga de doença cardiovascular em países de baixa renda representa uma consequência de décadas de negligência com os sistemas de saúde. Além disso, a pesquisa e os investimentos cardiovasculares têm se concentrado há muito tempo em condições isquêmicas que são cada vez mais comuns em países de renda alta e média. Entretanto, apesar do conhecimento de seu impacto na saúde durante o início do século XX, o dano cardiovascular em resposta à infecção e à subnutrição era, até recentemente, negligenciado.

A percepção errada das doenças cardiovasculares como um problema principalmente das populações idosas nos países de média e alta renda contribuiu para a negligência dessas doenças pelas instituições de saúde global. Mesmo na Europa Oriental e Ásia Central, onde o colapso da União Soviética foi seguido de um surto catastrófico de mortes por doença cardiovascular (p. ex., a taxa de mortalidade devido à cardiopatia isquêmica quase dobrou entre 1991 e 1994 na Rússia), os modestos fluxos de assistência estrangeira ao desenvolvimento para o setor de saúde concentraram-se nas causas transmissíveis responsáveis por < 1 em cada 20 mortes durante esse período.

DIABETES A International Diabetes Federation relata que há uma expectativa de que o número de pacientes diabéticos no mundo aumente de 366 milhões em 2011 para 552 milhões em 2030. Atualmente, uma proporção significativa dos pacientes diabéticos será de países em desenvolvimento, onde, pelo fato de a maioria dos acometidos serem pessoas com idade entre 40 e 59 anos, as complicações por doenças micro e macrovasculares terão um índice muito maior de vítimas. Em nível global, essas complicações são uma causa importante de incapacidade e redução da qualidade de vida. Um nível elevado de glicemia de jejum isoladamente aparece em sétimo lugar entre os riscos para incapacidade e em sexto como fator de mortalidade global. O GBD 2010 estima que o diabetes tenha sido responsável por 1,28 milhão de mortes em 2010, com quase 80% delas ocorrendo em países de renda média e baixa.

As previsões de um aumento iminente na parcela de mortes e incapacidades provocadas por DNT nos países em desenvolvimento levaram à exigência de políticas de prevenção para melhorar a dieta, aumentar a prática de exercícios físicos e restringir o tabagismo juntamente com a prescrição de esquemas de múltiplos fármacos para pessoas com níveis altos de risco vascular. Embora esse programa possa fazer muito para evitar a DNT endêmica, será de pouca utilidade para ajudar aqueles com cardiopatia estabelecida originária de patologias não aterogênicas.

DOENÇA CARDIOVASCULAR Pelo fato de a pesquisa sistêmica das causas de AVE e insuficiência cardíaca na África Subsaariana ter começado apenas recentemente, sabe-se pouco sobre o impacto da pressão arterial elevada nessa parte do continente. A pressão arterial modestamente elevada na ausência do uso de tabaco nas populações com baixas taxas de obesidade pode conferir pouco risco de eventos adversos em um curto período de tempo. Em contrapartida, a pressão arterial persistentemente elevada acima de 180/110, de um modo geral, não é detectada, tratada e controlada nessa parte do mundo. Na coorte de homens avaliados no Framingham Heart Study, a prevalência de pressões arteriais acima de 210/120 (hipertensão grave) caiu de 1,8% em 1950 para 0,1% na década de 1960 com a introdução de agentes anti-hipertensivos efetivos. Embora continue o debate sobre as estratégias apropriadas de rastreamento e os limiares de tratamento, os centros de saúde das áreas rurais com equipes de profissionais em grande parte enfermeiros devem ter, rapidamente, acesso a medicamentos anti-hipertensivos essenciais.

A epidemiologia da insuficiência cardíaca reflete as desigualdades na prevalência dos fatores de risco e no tratamento. A carga relatada desse distúrbio permaneceu inalterada desde 1950, mas as causas da insuficiência cardíaca e a idade das pessoas acometidas variam em várias regiões do mundo. A insuficiência cardíaca como consequência de lesões pericárdicas, miocárdicas, endocárdicas ou valvares é responsável por até 5% de todas as internações em todo o mundo. Nas populações de países de renda alta, a doença arterial coronariana e a hipertensão entre os idosos são responsáveis pela maioria dos casos de insuficiência cardíaca. Por exemplo, nos EUA, a doença arterial coronariana está presente em 60% dos pacientes com insuficiência cardíaca, e a hipertensão, em 70%. Contudo, entre o bilhão de pessoas mais pobres do mundo, a insuficiência cardíaca reflete a exposição gerada pela pobreza de crianças e adultos jovens a cepas reumatogênicas de estreptococos e microrganismos cardiotrópicos (p. ex., HIV, *Trypanosoma cruzi,* enterovírus, *M. tuberculosis*), pressão arterial alta não tratada e deficiências nutricionais. Os mecanismos de outras causas de insuficiência cardíaca comuns nessas populações – como miocardiopatia dilatada idiopática, miocardiopatia periparto e fibrose endomiocárdica – continuam obscuros.

Enquanto nos países ricos os médicos não medem esforços para tratar a miocardiopatia isquêmica, pouca atenção é dada a pacientes jovens com miocardiopatias não isquêmicas em locais com poucos recursos. As cardiopatias não isquêmicas, como aquelas causadas por hipertensão, DCR e doença pulmonar crônica, são responsáveis por > 90% dos casos de insuficiência cardíaca na África Subsaariana, incluindo entidades pouco compreendidas, como a miocardiopatia periparto (que tem incidência de 1 em cada 300 nascimentos em zonas rurais do Haiti) e a miocardiopatia associada ao HIV. Os esquemas com múltiplos fármacos que incluem betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e outros agentes podem reduzir drasticamente o risco de mortalidade e melhorar a qualidade de vida para esses pacientes. As lições aprendidas na ampliação da assistência crônica para a infecção pelo HIV e TB podem ser ilustrativas à medida que se atinge o progresso no estabelecimento de meios para o fornecimento de terapias para a insuficiência cardíaca.

Algumas das lições aprendidas com as infecções crônicas discutidas anteriormente são certamente relevantes para a doença cardiovascular, em especial aquelas classificadas como DNTs, mas causadas por patógenos infecciosos. A integração entre prevenção e cuidados permanece importante ainda hoje como na década de 1960, quando Paul Dudley White e seus colegas encontraram poucas evidências de infarto do miocárdio na região próxima do Albert Schweitzer Hospital, em Lambaréné, Gabão, mas relataram que "a alta prevalência de estenose mitral era impressionante... Acreditamos fortemente ser nosso dever ajudar a trazer para essas pessoas os benefícios de uma melhor profilaxia com penicilina e de cirurgia cardíaca, quando indicado. A mesma responsabilidade existe para aquelas pessoas com defeitos cardiovasculares congênitos passíveis de correção".

A DCR afeta mais de 15 milhões de pessoas no mundo, com mais de 470 mil novos casos todos os anos. Dos 2,4 milhões de casos anuais de DCR pediátrica, estima-se que 42% ocorram na África Subsaariana. Essa doença, que pode causar endocardite ou acidente vascular encefálico (AVE), leva a mais de 345 mil mortes por ano – quase todas ocorrendo nos países em desenvolvimento. Pesquisadores na Etiópia relataram taxas de mortalidade anuais de até 12,5% nas áreas rurais. Em parte pelo fato de a prevenção da DCR não ter avançado desde o desaparecimento dessa doença nos países ricos, nenhuma parte da África Subsaariana erradicou a DCR apesar dos exemplos de sucesso na Costa Rica, em Cuba e em algumas nações do Caribe. Uma análise dos casos de insuficiência cardíaca aguda em adultos na África Subsaariana mostrou que cerca de 14,3% desses casos eram causados por DCR.

As estratégias para eliminar a cardiopatia reumática podem depender do rastreamento oportunístico ativo confirmado por ecocardiografia entre grupos de alto risco assim como das tentativas de estender o acesso a intervenções cirúrgicas entre crianças com lesão valvar avançada. As parcerias entre programas cirúrgicos estabelecidos e áreas sem locais adequados para esse fim, ou com um número limitado deles, podem ajudar a aumentar a capacidade e fornecer intervenções que salvem a vida aos pacientes que, de outra forma, teriam uma morte precoce e dolorosa. Um objetivo de longo prazo é o estabelecimento de centros regionais de excelência equipados para fornecer serviços consistentes, acessíveis e de alta qualidade.

Os médicos de centros de cuidados terciários na África Subsaariana e em outros locais têm solicitado mais prevenção e tratamento de problemas cardiovasculares para os pobres. A reconstrução dos serviços de saúde em resposta a doenças infecciosas pandêmicas oferece uma oportunidade para identificar e tratar pacientes com lesão de órgão e adotar a prevenção de problemas cardiovasculares bem como de outras doenças crônicas da pobreza.

CÂNCER O câncer é responsável por cerca de 5% da carga global de doenças. Os países de baixa ou média renda foram responsáveis por mais de dois terços dos 12,6 milhões de casos e 7,6 milhões de mortes causados por câncer em 2008. Por volta de 2030, a mortalidade anual por câncer aumentará para 4 milhões – com os países em desenvolvimento experimentando uma elevação mais rápida do que as nações desenvolvidas. As mudanças no estilo de vida "ocidental" serão responsáveis pelo aumento da incidência de cânceres de mama, cólon e próstata nas populações dos países de renda baixa e média, mas realidades históricas, fatores socioculturais e comportamentais, genética e a pobreza em si também terão um impacto profundo nas taxas de mortalidade e morbidade relacionadas com o câncer. Pelo menos 2 milhões de casos de câncer ao ano – 18% da carga global de câncer – são atribuíveis a causas infecciosas, as quais são responsáveis por < 10% dos casos de câncer nos países desenvolvidos, mas por até 20% de todas as neoplasias malignas em países de renda baixa e média. As causas infecciosas do câncer, como papilomavírus humano, vírus da hepatite B e *Helicobacter pylori*, continuarão a ter um impacto muito maior nos países em desenvolvimento. Os fatores ambientais e dietéticos, como a interna poluição do ar e dietas com alto teor de sal, também contribuem para aumentar as taxas de determinados cânceres (p. ex., cânceres de pulmão e estômago). O uso do tabaco (tanto o existente nos cigarros como o mascado) é a fonte mais importante de aumento da taxa de mortalidade por cânceres de pulmão e oral. Em contrapartida à redução do uso do tabaco em muitos países desenvolvidos, o número de fumantes está crescendo nos países desenvolvidos, especialmente entre mulheres e pessoas jovens.

Por muitas razões, os desfechos das neoplasias malignas são muito piores nos países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos. Os sistemas de saúde atuais sobrecarregados nos países pobres não são capazes de fazer a detecção precoce; a maioria dos pacientes já apresenta neoplasias malignas incuráveis ao diagnóstico. O tratamento de cânceres está disponível apenas para um pequeno número de cidadãos mais ricos na maioria dos países pobres, e, mesmo quando o tratamento está disponível, a diversidade e a qualidade dos serviços frequentemente estão abaixo do padrão. Mas isso não precisa continuar assim. Apenas uma década atrás, as infecções por MDR-TB e HIV eram consideradas intratáveis em locais de extrema pobreza. A possibilidade de criar programas inovadores que reduzam as barreiras técnicas e financeiras para a provisão de cuidados para neoplasias tratáveis nas populações mais pobres está clara **(Fig. 2.4)**. Vários países de renda média, incluindo o México, aumentaram o cuidado do câncer com financiamento público para alcançar as populações mais pobres. Esse comprometimento de recursos melhorou de maneira drástica os desfechos dos casos de câncer – da leucemia infantil ao câncer de colo uterino.

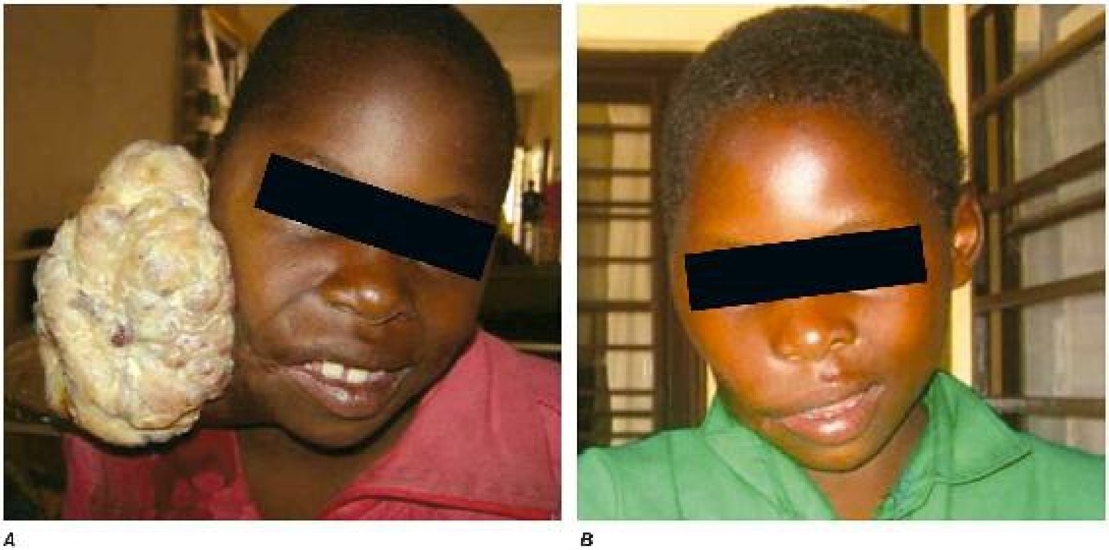

FIGURA 2.4 Uma paciente de 11 anos em Ruanda com rabdomiossarcoma embrionário antes (*à esquerda*) e depois (*à direita*) de 48 semanas de quimioterapia mais cirurgia. Cinco anos depois ela está saudável e sem evidências da doença.

Prevenção de doenças não transmissíveis Falsos debates, incluindo aqueles contrapondo prevenção e cuidados, continuam a ocorrer na saúde global e refletem parcialmente paradigmas superados ou uma compreensão parcial da carga de doença e da etiologia, bem como variações drásticas no risco dentro da mesma nação. Além disso, os debates algumas vezes são politizados como resultado de interesses secundários. Por exemplo, em 2004, a OMS lançou a Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, que se concentrava na promoção de uma dieta saudável e atividades físicas regulares para toda a população em um esforço para reduzir o crescente problema global de obesidade. Foi difícil passar essa estratégia na Assembleia Mundial de Saúde devido à forte oposição da indústria alimentícia e de alguns países-membros da OMS, como os EUA. Embora a globalização tenha produzido muitos efeitos positivos, um efeito negativo foi o crescimento, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, de *lobbies* que promoveram, de maneira agressiva, alterações dietéticas não saudáveis e aumentaram o consumo de álcool e tabaco. O investimento estrangeiro direto em tabaco, bebidas e produtos alimentares nos países em desenvolvimento atingiu 90,3 bilhões de dólares em 2010 – um número quase 490 vezes maior do que a quantia de 185 milhões de dólares gasta durante aquele ano para tratar as DNTs por agências bilaterais de financiamento, a OMS, o Banco Mundial e todos os outros recursos de assistência ao desenvolvimento em saúde combinados. O investimento para frear as DNTs permanece desproporcionalmente baixo apesar do 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases da OMS.

A OMS estima que 80% de todos os casos de doença cardiovascular e diabetes tipo 2, assim como 40% dos cânceres podem ser evitados por meio de dieta mais saudável, mais atividade física e evitação do tabaco. Essas estimativas mascaram grandes variações locais. Embora algumas evidências indiquem que as medidas focadas na população podem ter algum impacto nesses comportamentos, é preocupante notar que os níveis crescentes de obesidade não foram revertidos em qualquer população. Evitar o tabaco pode ser a modificação comportamental mais importante e mais difícil de todas. No século XX, 100 milhões de pessoas morreram em todo o mundo de doenças relacionadas com o tabaco; projeta-se que mais de 1 bilhão de pessoas morrerá dessas doenças no século XXI, sendo a grande maioria dessas mortes nos países em desenvolvimento. A Convenção da OMS para Controle do Tabagismo de 2003 representou um avanço importante, comprometendo todos os seus signatários a estabelecer medidas políticas que comprovadamente reduziram o consumo do tabaco. Atualmente, cerca de 80% de 1 bilhão de tabagistas no mundo todo vivem nos países de renda baixa e média. Se as tendências continuarem, as mortes relacionadas ao tabaco aumentarão para 8 milhões ao ano em 2030, com 80% dessas mortes ocorrendo nos países de renda baixa e média.

SAÚDE MENTAL

A OMS relata que cerca de 450 milhões de pessoas no mundo são acometidas por problemas mentais, neurológicos ou comportamentais e que aproximadamente 877 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano. A depressão maior é a principal causa de anos perdidos em decorrência de incapacidade no mundo hoje. Um em cada quatro pacientes que procuram o serviço de saúde tem pelo menos um distúrbio mental, neurológico ou comportamental, mas a maior parte desses distúrbios não é diagnosticada nem tratada. A maioria dos países de baixa ou média rendas dedica menos de 1% de seus gastos de saúde à saúde mental.

Existem terapias cada vez mais efetivas para muitas dessas causas principais de transtornos mentais. Os tratamentos efetivos para várias doenças neurológicas, como os distúrbios convulsivos, estão disponíveis há muito tempo. Uma das maiores barreiras ao fornecimento de tais terapias é a escassez de profissionais habilitados. Por exemplo, a maioria dos países da África Subsaariana tem apenas alguns psiquiatras; a maior parte deles trabalha nas cidades e não está disponível no setor público ou para pacientes que vivem na pobreza.

Dos poucos pacientes que têm a sorte de ser atendidos por um psiquiatra ou neurologista, ainda menor quantidade é capaz de aderir aos esquemas de tratamento:

várias pesquisas de pacientes já diagnosticados e que recebem terapia diária ostensiva revelaram que, entre os pobres, múltiplas barreiras impedem que os pacientes tomem os medicamentos como prescrito. Em um estudo no Quênia, nenhum dos pacientes atendidos em uma clínica de epilepsia tinha níveis sanguíneos terapêuticos dos medicamentos anticonvulsivantes, mesmo que todos tenham recebido prescrições dos fármacos. Além disso, muitos pacientes não tinham níveis sanguíneos detectáveis desses agentes. As mesmas barreiras que impedem que os pobres tenham acesso confiável à insulina ou TARV impedem que eles se beneficiem dos agentes antidepressivos, antipsicóticos e antiepiléticos. Para aliviar esse problema, algumas autoridades estão propondo o treinamento dos profissionais de saúde a fim de fornecer suporte para a adesão ao tratamento, serviços de aconselhamento e encaminhamentos para pacientes com necessidade de serviços de saúde mental baseados nas comunidades. Um desses programas instituídos em Goa, na Índia, usou conselheiros “leigos” e resultou em redução significativa nos sintomas de transtornos mentais comuns na população-alvo.

O *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries* ainda oferece uma análise abrangente da carga de problemas mentais, comportamentais e sociais nos países de baixa renda, bem como relaciona as consequências da saúde mental ligadas a problemas sociais, como violência, desvios, pobreza e negação dos direitos das mulheres, com as preocupações econômicas, políticas e ambientais correntes. Nos anos posteriores à publicação desse relatório, porém, vários projetos-piloto delineados para ofertar cuidados baseados na comunidade aos pacientes com doença mental crônica foram lançados em locais diversos, como Goa, Índia; Banda Aceh, Indonésia; China rural; Haiti pós-terremoto; e Fiji. Alguns desses programas foram baseados em escolas e buscaram fazer a ligação entre prevenção e cuidados.

CONCLUSÃO: EM DIREÇÃO A UMA CIÊNCIA DA IMPLEMENTAÇÃO

As estratégias de saúde pública recorrem amplamente aos métodos quantitativos – epidemiologia, bioestatística e economia. A prática clínica, incluindo a medicina interna, produz uma base de conhecimento de rápida expansão, porém continua concentrada na assistência individual ao paciente; as intervenções clínicas raramente são baseadas na população. Mas a igualdade na saúde global depende de se evitar falsos debates do passado: nem a saúde pública nem as abordagens clínicas são adequadas para abordar os problemas da saúde global. Ainda há um longo caminho a ser percorrido antes de a medicina interna baseada em evidências ser aplicada de maneira efetiva entre os pobres do mundo. As doenças infecciosas complexas, como HIV/Aids e TB, provaram ser difíceis, mas não impossíveis, de serem tratadas; a resistência aos fármacos e a ausência de sistemas de saúde efetivos complicaram esse trabalho. Além do que é chamado de “doenças transmissíveis” – isto é, na arena de doenças crônicas como doença cardiovascular e doença mental – a saúde global é um esforço ainda inicial. Os esforços para abordar qualquer desses problemas em locais de grande escassez precisam ser integrados aos esforços mais amplos para fortalecer sistemas de saúde precários e aliviar a crescente crise de profissionais em tais sistemas.

Tais esforços devem incluir a construção de “plataformas” para a oferta de cuidados suficientemente robusta para incorporar rapidamente as novas tecnologias preventivas, diagnósticas e terapêuticas em resposta às mudanças na carga de doença e nas necessidades não preenchidas por paradigmas e sistemas dominantes de oferta de cuidados em saúde. Centros clínicos acadêmicos tentaram abordar esse hiato de “como fazer” à medida que novas tecnologias são introduzidas e avaliadas por meio de ensaios clínicos, mas o alcance dessas instituições em locais de pobreza é limitado em países ricos e pobres. Quando esses centros conseguirem levar de forma efetiva a sua capacitação até instituições públicas encarregadas da oferta de cuidados de saúde para os pobres, um grande progresso poderá ser feito.

Por essas razões, o trabalho e a prática acadêmica no campo, antes conhecidos como “saúde internacional” e hoje frequentemente designados como “equidade da saúde global”, estão mudando com rapidez. Esse trabalho ainda é permeado pela tensão entre prática clínica e intervenções baseadas na população, entre análise e ação e entre prevenção e cuidados. Com a melhora dos indicadores, como elas poderão permear esforços para diminuir as taxas de mortalidade e morbidade prematuras entre os pobres do mundo? Assim como no século XIX, as perspectivas dos direitos humanos provaram ser úteis para que se volte a atenção aos problemas do doente sem recursos; essas perspectivas também podem fazer parte das estratégias de distribuição de cuidados de maneira igualitária.

Vários hospitais universitários estão desenvolvendo programas de treinamento para médicos com interesse em saúde global. Nas escolas de medicina de todo o território dos EUA e em outros países ricos, o interesse pela saúde global tem aumentado muito. Um estudo mostrou que mais de 25% dos estudantes de medicina participam de pelo menos uma experiência em saúde global antes de sua graduação. Há 50 anos ou mesmo há uma década, níveis de interesse tão altos como esses seriam inimagináveis.

Estima-se que 12 milhões de pessoas morram a cada ano simplesmente porque vivem na pobreza. A maioria absoluta dessas mortes prematuras ocorre na África e nas regiões mais pobres da Ásia. A maioria dessas mortes ocorre porque as pessoas mais pobres do mundo não têm acesso aos avanços da ciência. Isso inclui as mortes devido a doenças preveníveis por vacinas; mortes durante o parto; mortes por doenças infecciosas que poderiam ser curadas com antibióticos e outros medicamentos essenciais; mortes por malária, que seriam evitadas com telas e acesso à terapia; e mortes decorrentes de doenças transmitidas pela água. Outro número excessivo de mortes é atribuível à inadequação de esforços para desenvolver novas ferramentas de prevenção, diagnóstico e tratamento. Os que financiam a descoberta e o desenvolvimento de novas ferramentas negligenciam a necessidade concomitante de estratégias que as tornem disponíveis para os pobres. Na verdade, alguns poderiam argumentar que o maior desafio enfrentado pelos que buscam abordar essa lacuna de resultados é a ausência de meios práticos de distribuição nas regiões mais intensamente afetadas.

O desenvolvimento de ferramentas tem de ser imediatamente acompanhado por sua distribuição igualitária. Quando são desenvolvidas novas ferramentas terapêuticas e de prevenção sem atenção concomitante à distribuição ou implementação, encontra-se o que algumas vezes é chamado de *efeitos perversos*: à medida que novas ferramentas sejam desenvolvidas, desigualdades de resultados – menos morbidade e mortalidade entre os que podem pagar pelo acesso, com taxas de morbidade e mortalidade altas contínuas entre os que não podem – irão crescer na ausência de um plano igualitário para distribuir as ferramentas àqueles sob maior risco. Evitar tal futuro é o objetivo mais importante da saúde global.

---

[1] N. de T. Do inglês, *directly observed therapy short-course*.

3

Tomada de decisão em medicina clínica

Daniel B. Mark, John B. Wong

INTRODUÇÃO

Para um estudante de medicina que precisa de horas para realizar a anamnese e fazer o exame físico do paciente e para organizar as informações obtidas em uma apresentação coerente, a capacidade demonstrada por um médico experiente em decidir sobre o diagnóstico e a intervenção terapêutica em minutos pode parecer extraordinária. O que separa o médico experiente daquele iniciante é uma qualidade indefinida chamada "perícia". A primeira parte deste capítulo fornece uma visão geral de nossa compreensão atual da perícia no raciocínio clínico, o que é e como ela pode ser desenvolvida.

O uso adequado de exames diagnósticos e a integração dos resultados com a avaliação clínica do paciente também pode ser igualmente complicada para estudantes. Na espera de atingir o alvo diagnóstico desconhecido, os clínicos novatos geralmente aplicam uma abordagem ampla de testes para a realização de exames. O médico experiente, por outro lado, geralmente concentra sua estratégia de exames em hipóteses diagnósticas específicas. A segunda parte do capítulo revisa conceitos estatísticos básicos úteis para a interpretação de exames diagnósticos e ferramentas quantitativas úteis para a tomada de decisão clínica.

Medicina baseada em evidências (MBE) constitui a integração das melhores evidências de pesquisa disponíveis com o raciocínio clínico, aplicada à assistência de pacientes isoladamente. A terceira parte do capítulo irá fornecer uma visão geral das ferramentas da MBE.

BREVE INTRODUÇÃO AO RACIOCÍNIO CLÍNICO

Experiência clínica A definição de "experiência clínica" permanece surpreendentemente difícil. O xadrez tem um sistema objetivo de classificação com base em critérios de desempenho e habilidade. Os atletas, da mesma forma, têm sistemas de classificação para diferenciar entre novatos e atletas olímpicos. Mas, na medicina, após os médicos completarem o treinamento e passarem nos exames, nenhum outro teste ou padronização identifica aqueles com os melhores níveis de desempenho clínico. É claro que os médicos costumam consultar alguns colegas de "elite" devido à sua “especial capacidade de resolução de problemas” quando casos particularmente difíceis ou obscuros não puderam ser elucidados. Apesar de sua habilidade, mesmo os clínicos experientes em geral não conseguem explicar de maneira exata seus processos e métodos, limitando, dessa forma, a aquisição e a disseminação da experiência usada para alcançar seus ótimos resultados. Além disso, a virtuosidade clínica parece não ser generalizável – p. ex., um especialista em miocardiopatia hipertrófica pode não ser melhor (podendo, possivelmente, até ser pior) do que um médico residente de primeiro ano no diagnóstico e tratamento de um paciente com neutropenia, febre e hipotensão.

Em termos gerais, a experiência clínica inclui não só a dimensão cognitiva e a integração de indícios verbais e visuais ou informações, mas também habilidades motoras finas complexas que são necessárias para procedimentos e testes invasivos e não invasivos. Além disso, o “pacote completo” de experiência em medicina inclui a capacidade de se comunicar efetivamente com os pacientes e de trabalhar bem com membros da equipe médica. A pesquisa sobre a experiência clínica permanece sendo relativamente esparsa, com a maior parte do trabalho focada em decisões terapêuticas ou em habilidades técnicas envolvidas na realização de procedimentos. Assim, neste capítulo, o foco é principalmente nos elementos cognitivos do raciocínio clínico.

Como o raciocínio clínico acontece na mente dos médicos, ele não é prontamente observável, o que o torna difícil de ser estudado. Um método de pesquisa sobre raciocínio pede aos médicos para “pensar em voz alta” à medida que recebem mais informações clínicas, simulando uma consulta médica. Outra abordagem de pesquisa tem se concentrado na maneira como os médicos *devem* fundamentar diagnosticamente, e não na maneira como eles de fato o *fazem*. Muito do que se sabe do raciocínio clínico vem de estudos empíricos do comportamento para a solução de problemas não médicos. Devido às perspectivas diversas que contribuem para essa área, com importantes contribuições da psicologia cognitiva, sociologia, educação médica, economia, informática e ciência da decisão, não há nenhum modelo integrado isolado de raciocínio clínico e, não infrequentemente, termos e modelos diferentes descrevem fenômenos semelhantes.

Raciocínio intuitivo *versus* analítico Um modelo contemporâneo de raciocínio (*teoria de processo dual*) distingue dois sistemas gerais de processos cognitivos. A *intuição* (Sistema 1) fornece julgamento rápido e sem esforço a partir de associações memorizadas utilizando o reconhecimento de padrões e outros princípios básicos de simplificação (i.e., heurística)[1]. Por exemplo, um padrão muito simples que pode ser útil em determinadas situações é: “mulheres americanas afrodescendentes mais adenopatia hilar é igual a sarcoidose”. Como não há esforço envolvido na recordação do padrão, normalmente o médico é incapaz de dizer como esses julgamentos foram formulados. Por outro lado, a *análise* (Sistema 2), a outra forma de raciocínio no modelo de processo dual, é lenta, metódica, deliberativa e trabalhosa. Esses são, evidentemente, extremos idealizados do *continuum* cognitivo. A maneira como esses sistemas interagem em diferentes problemas de decisão, a forma como especialistas os utilizam de maneira diferente dos novatos e quando o seu uso pode levar a erros de julgamento permanecem sendo sujeito de considerável estudo e debate.

O *reconhecimento de padrões* é um processo cognitivo complexo que parece ser realizado sem esforço. É possível reconhecer os rostos das pessoas, a raça de um cão ou o modelo de um automóvel sem necessariamente ser capaz de dizer que características específicas possibilitaram o reconhecimento. De maneira análoga, médicos experientes costumam reconhecer padrões diagnósticos familiares rapidamente. Na ausência de um grande repertório de padrões diagnósticos armazenados, os estudantes (assim como médicos mais experientes atuando fora de sua área de especialização) costumam usar a abordagem analítica mais trabalhosa do Sistema 2 juntamente com uma coleta de dados mais intensa e abrangente para chegar ao diagnóstico.

Estes três breves cenários de um paciente com hemoptise demonstram três padrões distintos:

- Um homem de 46 anos de idade procura um clínico geral com a queixa principal de hemoptise. Ele é saudável em outros aspectos, não é fumante e está se recuperando de uma aparente bronquite viral. Esse padrão de apresentação sugere que a pequena quantidade de escarro com raias de sangue deve-se à bronquite aguda, de forma que uma radiografia de tórax fornece tranquilização suficiente de que não há problema mais grave.
- No segundo cenário, um homem de 46 anos de idade, com a mesma queixa principal, mas que relata história de tabagismo de mais de 100 maços por ano, tosse matinal produtiva e episódios de escarro com raias de sangue, enquadra-se no padrão de carcinoma pulmonar. Consequentemente, além da radiografia de tórax, o médico solicita exame citológico do escarro e encaminha o paciente para uma tomografia computadorizada (TC) de tórax.
- No terceiro cenário, a um paciente de 46 anos de idade com hemoptise, imigrante de um país em desenvolvimento, o médico também solicita um ecocardiograma, porque, à ausculta cardíaca, acredita ter auscultado um ruflar diastólico suave no *ictus cordis*, sugestivo de estenose mitral reumática e possível hipertensão pulmonar.

Embora rápido, o reconhecimento de padrões usado sem reflexão suficiente pode resultar em *encerramento prematuro*: concluir erroneamente que já se sabe o diagnóstico correto e, portanto, deixar de concluir a coleta de dados que demonstraria a falta de ajuste do padrão inicial selecionado. Por exemplo, um paciente de 45 anos de idade, do sexo masculino, com uma história de 3 semanas de uma infecção do trato respiratório superior (ITRS) “semelhante à gripe” consulta com sintomas de dispneia e tosse produtiva. Com base nas queixas de apresentação, o médico utiliza a “forma de avaliação para ITRS” para melhorar a qualidade e a eficiência dos cuidados por meio da padronização das informações coletadas. Após rapidamente obter os componentes necessários do exame estruturado e observar em particular a ausência de febre e o exame normal do tórax, o médico prescreve medicamentos para bronquite aguda e encaminha o paciente para casa tranquilizando-o de que sua doença não é grave. Depois de uma noite sem dormir, com dispneia significativa, o paciente evoluiu para náuseas e vômitos e entrou em colapso. Ele foi levado para o setor de emergência em parada cardíaca e não pôde ser ressuscitado. A autópsia mostrou infarto do miocárdio de parede posterior e um trombo recente em uma artéria coronária direita aterosclerótica. O que deu errado? O médico decidiu, com base na aparência do paciente, mesmo antes de iniciar a anamnese, que as queixas do paciente não eram graves. Ele, portanto, sentiu-se confiante para realizar um exame abreviado e focado usando o protocolo de avaliação da ITRS em vez de considerar uma gama mais ampla de possibilidades e realizar exames adequados para confirmar ou refutar sua hipótese inicial. Em particular, concentrando-se na ITRS, o médico não conseguiu obter a história completa de dispneia, que teria sugerido um distúrbio muito mais grave, e ele foi negligente ao não pesquisar os outros sintomas que poderiam tê-lo dirigido ao diagnóstico correto.

A heurística, também chamada de atalho cognitivo ou princípios básicos, é uma estratégia de decisão simplificada que ignora parte dos dados disponíveis de modo a fornecer uma via eficiente para o julgamento desejado. Ela costuma ser parte das ferramentas do sistema intuitivo. Dois programas de pesquisa importantes chegaram a conclusões diferentes sobre o valor da heurística no julgamento clínico. O programa “heurística e viés” se concentrou na compreensão de como a heurística na resolução de problemas poderia sofrer viés por meio da testagem da intuição numérica de estudantes de psicologia contra as regras da estatística. Por outro lado, o programa de pesquisa da “heurística rápida e frugal” explorou como e quando a dependência da heurística simples pelos tomadores de decisão pode produzir decisões boas. Embora muitas heurísticas tenham relevância para o raciocínio clínico, apenas quatro serão mencionadas aqui.

Ao avaliar um paciente em particular, os médicos costumam ponderar a semelhança dos sintomas, sinais e fatores de risco do paciente contra aqueles de suas representações mentais das hipóteses diagnósticas sendo consideradas. Em outras palavras, entre as possibilidades diagnósticas, os médicos identificam o diagnóstico para o qual o paciente parece ser um exemplo representativo. De maneira análoga ao reconhecimento de padrões, esse atalho cognitivo é chamado de *heurística da representatividade*. No entanto, médicos que utilizam a heurística da representatividade podem chegar a conclusões erradas se não considerarem a prevalência subjacente (i.e., a probabilidade prévia ou pré-teste) das duas possibilidades diagnósticas que poderiam explicar os sintomas do paciente. Considere-se um paciente com hipertensão e cefaleia, palpitações e diaforese. Médicos inexperientes podem considerar o feocromocitoma como muito provável com base na heurística da representatividade com essa clássica tríade de sintomas sugerindo feocromocitoma. Fazer isso seria incorreto, pois outras causas de hipertensão são muito mais comuns que o feocromocitoma, e essa tríade de sintomas pode ocorrer em pacientes que não têm feocromocitoma. A menor experiência com determinado diagnóstico e com a amplitude das apresentações clínicas (p. ex., doenças que afetam múltiplos sistemas orgânicos, como a sarcoidose) também pode levar a erros.

Um segundo atalho cognitivo comumente utilizado, a *heurística de disponibilidade,* envolve avaliações tomadas com base na facilidade com que casos ou resultados semelhantes prévios podem ser trazidos à mente. Por exemplo, o médico experiente pode lembrar-se de 20 pacientes idosos atendidos nos últimos anos que se apresentaram com dispneia indolor de início agudo e receberam diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Um médico novato pode despender um tempo valioso buscando uma causa pulmonar para os sintomas, antes de suspeitar e depois confirmar o diagnóstico do problema cardíaco. Nessa situação, o quadro clínico do paciente não se encaixa no padrão mais comum de IAM, mas a experiência com esse tipo de apresentação atípica e a capacidade de relembrá-la direcionam o médico para o diagnóstico.

Os erros da heurística de disponibilidade surgem de diversas fontes de viés de recordação. Catástrofes raras costumam ser lembradas com clareza e força desproporcionais à sua probabilidade em futuros diagnósticos – por exemplo, um paciente com dor de garganta no qual subsequentemente se descobre uma leucemia, ou um atleta jovem com dor na perna que subsequentemente é diagnosticado com sarcoma –, e os casos publicados na mídia ou que são experiências recentes podem ser, evidentemente, mais fáceis de serem recordados e, portanto, mais preponderantes nas avaliações clínicas.

O terceiro atalho cognitivo mais comumente usado, a *heurística da ancoragem* (também chamada de conservadorismo ou adesão), envolve estimar a probabilidade da doença (a âncora) e depois fazer ajustamentos insuficientes da probabilidade para cima ou para baixo (em comparação com a regra de Bayes) ao interpretar novos dados sobre o paciente, isto é, agarrando-se ao diagnóstico inicial. Por exemplo, um médico pode ainda julgar a probabilidade de doença arterial coronariana (DAC) como alta após um teste de exercício com tálio negativo e realizar um cateterismo cardíaco (ver "Medidas de probabilidade de doenças e regra de Bayes" adiante).

A quarta heurística afirma que os médicos devem utilizar a explicação mais simples possível que irá relatar adequadamente os sintomas ou resultados do paciente (a navalha de Occam ou, alternativamente, a *heurística da simplicidade*). Embora seja um princípio atraente e frequentemente usado, é importante lembrar que não há nenhuma base biológica para ele. Erros pela heurística da simplicidade incluem o encerramento prematuro, que leva à negligência de sintomas ou de achados significativos inexplicados.

Mesmo médicos experientes usam processos de raciocínio analítico (Sistema 2) quando o problema que enfrentam é reconhecido como complexo ou envolve importantes elementos ou características desconhecidos. Em tais situações, o médico prossegue muito mais metodicamente no que foi chamado de modelo hipotético-dedutivo de raciocínio. Desde o início, o médico especialista está trabalhando de forma analítica, gerando, refinando e descartando hipóteses de diagnóstico. A hipótese gera questões durante a anamnese e pode mudar com base na hipótese de trabalho do momento. Mesmo o exame físico é focado pela hipótese de trabalho. O baço está aumentado? Quão grande está o fígado? Está sensível? Há alguma massa ou nódulo palpável? Cada questão deve ser respondida (com a exclusão de todas as outras informações que chegam) antes que o examinador se mova para a próxima questão específica. Cada hipótese diagnóstica fornece previsões testáveis e define um contexto para a próxima questão ou etapa a seguir. Por exemplo, se um fígado aumentado e bastante sensível percebido ao exame físico for causado por hepatite aguda (a hipótese), certos testes de função hepática específicos devem estar acentuadamente elevados (a previsão). Se os testes forem normais, a hipótese pode ter de ser descartada ou substancialmente modificada.

Os achados negativos costumam ser negligenciados, mas são tão importantes como os positivos, pois podem reduzir a probabilidade de hipóteses diagnósticas sob consideração. O desconforto no peito que não é provocado ou agravado por esforço em um paciente ativo reduz a probabilidade de que doença cardíaca isquêmica crônica seja a causa subjacente. A ausência de uma taquicardia de repouso e de aumento da glândula tireoide reduzem a probabilidade de hipertireoidismo em um paciente com fibrilação atrial paroxística.

A gravidade da doença de um paciente pode superar as considerações predominantes de prevalência e as outras questões descritas anteriormente. Os "imperativos diagnósticos" reconhecem a significância de diagnósticos relativamente raros, mas potencialmente catastróficos se não forem diagnosticados e tratados. Por exemplo, os médicos são ensinados a considerar rotineiramente a dissecção aórtica como possível causa de desconforto torácico agudo severo. Mesmo que a típica história de dissecção seja diferente daquela do infarto do miocárdio, a dissecção é muito menos prevalente, de forma que o diagnóstico de dissecção permanece sendo um desafio a menos que seja explícita e rotineiramente considerado como um imperativo diagnóstico **(Cap. 301)**. Se o médico não consegue obter qualquer das características de dissecção pela anamnese e encontra pressões arteriais equivalentes em ambos os braços e sem déficits de pulso, ele pode se sentir confortável descartando a hipótese de dissecção da aorta. Se, no entanto, o raio X de tórax mostra um mediastino possivelmente alargado, a hipótese pode ser refeita e um exame de imagem adequado solicitado (p. ex., TC torácica, ecocardiograma transesofágico) para avaliá-lo de maneira mais completa. Em situações não agudas, a prevalência de potenciais diagnósticos alternativos deve desempenhar um papel muito mais proeminente na geração de hipóteses diagnósticas.

Os cientistas cognitivos que estudaram os processos do pensamento de clínicos experientes observaram que eles agrupam dados em pacotes, ou "blocos", que são armazenados na memória de curto prazo ou "de trabalho" e manejados para se formularem hipóteses diagnósticas. Como a memória de curto prazo geralmente guarda apenas 5-9 itens de cada vez, o número de blocos que podem ser integrados ativamente na formulação de hipóteses também é limitado. Por esse motivo, os atalhos cognitivos analisados anteriormente podem desempenhar um papel importante na formulação das hipóteses diagnósticas, das quais muitas são descartadas tão rapidamente quanto são formuladas (demonstrando, assim, que a distinção entre raciocínio analítico e intuitivo é arbitrária e simplista, mas, de qualquer maneira, útil para a representação do processo cognitivo).

Pesquisas sobre o modelo hipotético-dedutivo de raciocínio tiveram uma dificuldade surpreendente em identificar os elementos do processo de raciocínio que distinguem especialistas de novatos. Isso levou a uma mudança, a partir do examinar o processo de resolução de problemas de especialistas para analisar a organização de seu conhecimento. Por exemplo, o diagnóstico pode ser baseado na semelhança de um novo caso com exemplos isolados anteriores (exemplares). Os especialistas têm um estoque muito maior de casos a serem lembrados; por exemplo, a memória visual de longo prazo em radiologia. Os médicos, no entanto, não confiam simplesmente na recordação literal de casos específicos, mas constroem redes conceituais elaboradas de informações memorizadas ou modelos de doença para ajudar a chegar a suas conclusões. Ou seja, a perícia envolve uma maior capacidade de conectar sintomas, sinais e fatores de risco uns com os outros de maneira significativa; relacionar esses achados com possíveis diagnósticos; e identificar as informações adicionais necessárias para confirmar o diagnóstico.

Não há uma teoria única que explique todas as características principais no diagnóstico clínico. Os especialistas têm mais conhecimento sobre muitas coisas e um repertório maior de ferramentas cognitivas para usar na resolução de problemas em comparação com os novatos. Uma definição de perícia destaca a capacidade de fazer distinções poderosas. Nesse sentido, a perícia envolve um conhecimento prático das possibilidades de diagnóstico e quais as características que distinguem uma doença da outra. A memorização de maneira isolada não é suficiente. Memorizar um livro-texto não faria de ninguém um especialista. Mas ter acesso a informações relevantes detalhadas e específicas é de importância fundamental. Os médicos do passado acessavam primariamente sua própria experiência recordada. Os médicos do futuro serão capazes de acessar a experiência de um grande número de médicos por meio de ferramentas eletrônicas, mas, como no caso do livro memorizado, os dados isoladamente não criarão instantaneamente um especialista. O especialista acrescenta esses dados a um extenso banco de dados internalizados de conhecimento e experiência não disponíveis para o novato (e não especialista).

Apesar de todo o trabalho feito para compreender a perícia, na medicina e em outras disciplinas, ainda não está claro se há qualquer programa didático que possa acelerar a progressão de um novato a perito ou de um médico experiente a um clínico mestre. A prática laboriosa deliberada (por longo período de tempo, algumas vezes dita ser de 10 anos ou 10 mil horas de prática) e o treinamento pessoal são duas estratégias que costumam ser usadas fora da medicina (p. ex., música, atletismo, xadrez) para promover a perícia. O seu uso no desenvolvimento de perícia clínica e na manutenção ou melhora dela ainda não foi adequadamente explorado.

TOMADA DE DECISÃO DIAGNÓSTICA *VERSUS* TERAPÊUTICA

O ideal moderno de tomada de decisão terapêutica em medicina é “personalizar” a recomendação. Em resumo, personalizar o tratamento envolve a combinação da melhor evidência disponível sobre o que funciona com as características exclusivas de determinado paciente (p. ex., fatores de risco) e suas preferências e objetivos de saúde para chegar a uma recomendação de tratamento ideal para ele. De modo operacional, há dois níveis diferentes e complementares de personalização possíveis: individualizar a evidência para o paciente específico com base em características clínicas e outras relevantes e a personalização da interação do paciente incorporando seus valores, geralmente chamada de tomada de decisão compartilhada, o que é de importância fundamental, mas está fora do escopo deste capítulo.

A individualização da evidência sobre a terapia **não significa** confiar em impressões clínicas sobre o que funciona com base na experiência pessoal. Devido a amostras pequenas e eventos raros, a chance de se chegar a inferências causais erradas a partir da experiência pessoal é muito alta. Para a maioria das doenças crônicas, a efetividade terapêutica só é demonstrável estatisticamente em populações de pacientes. Não seria correto inferir com algum grau de certeza, por exemplo, que tratar um paciente hipertenso com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) necessariamente evitaria um acidente vascular encefálico (AVE) durante o tratamento, nem que um paciente não tratado teria definitivamente evitado um AVE se tivesse sido tratado. Para muitas doenças crônicas, uma maioria de pacientes permanecerá livre de eventos independentemente das escolhas terapêuticas; alguns terão eventos independentemente do tratamento escolhido; e aqueles que evitaram um evento não podem ser individualmente identificados. A redução da pressão arterial, um desfecho substituto prontamente observável, não tem relação muito estreita com a prevenção de AVEs. Consequentemente, demonstrar a eficácia terapêutica não pode depender simplesmente da observação de desfechos em um paciente individual, mas deve se basear em grandes grupos cuidadosamente estudados e adequadamente analisados.

Assim, a tomada de decisão terapêutica deve se basear na melhor evidência disponível a partir de ensaios clínicos e estudos de desfecho bem executados. As diretrizes clínicas oficiais bem feitas que sintetizam tais evidências oferecem informações prontamente disponíveis, corretas e confiáveis relevantes para muitas tomadas de decisão necessárias clinicamente. No entanto, todas as diretrizes reconhecem que suas recomendações “iguais para todos” podem não se aplicar a pacientes individualmente. Está sendo dada cada vez mais atenção à compreensão da melhor forma de ajustar evidências clínicas de grupos sobre danos e benefícios de tratamentos a fim de considerar o nível absoluto de riscos encontrados por subgrupos e mesmo em pacientes individuais usando, por exemplo, escores clínicos de risco validados.

INFLUÊNCIAS NÃO CLÍNICAS SOBRE A TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA

Mais de uma década de pesquisas acerca das variações dos padrões de prática clínica delineou as forças que moldam as decisões clínicas. Conceitualmente, esses fatores podem ser agrupados em três categorias sobrepostas: (1) fatores relacionados com as características pessoais e com o estilo de prática do médico; (2) fatores relacionados com as características pessoais do médico e com o contexto em que ele atua e (3) fatores relacionados com incentivo financeiro.

Fatores relacionados com o estilo da prática clínica Para garantir que o cuidado necessário seja fornecido com alto nível de qualidade, os médicos preenchem um papel importante no cuidado clínico servindo como agentes do paciente. Os fatores que influenciam o desempenho nessa função são o conhecimento, o treinamento e a experiência do médico. Está claro que os médicos não podem praticar a MBE (descrita adiante neste capítulo) se não estiverem familiarizados com as evidências. Como seria de se esperar, os especialistas geralmente conhecem as evidências da sua área melhor do que os clínicos gerais. Além das evidências e diretrizes clínicas publicadas, uma grande influência sobre a prática do médico pode ser descrita sob o conceito geral de “estilo de prática”. O estilo de prática serve para definir normas de comportamento clínico. As crenças sobre a efetividade de diferentes terapias e padrões preferidos de exames diagnósticos são exemplos de diferentes facetas de um estilo de prática. As crenças do médico que determinam esses estilos de prática diferentes podem ser baseadas na experiência, na recordação e na interpretação pessoal das evidências médicas disponíveis. Por exemplo, é muito mais provável que os especialistas em insuficiência cardíaca atinjam o alvo no tratamento com IECA em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca do que os clínicos gerais, porque estão mais familiarizados com os alvos pretendidos (definidos por ensaios clínicos grandes), conhecem melhor os fármacos usados (incluindo os efeitos colaterais) e são menos suscetíveis a reagir indevidamente aos problemas previsíveis do tratamento, tais como elevação dos níveis de creatinina ou hipotensão assintomática.

Além do bem-estar do paciente, a percepção do médico acerca do risco de sofrer uma ação legal por imperícia, resultante de uma decisão errônea ou de uma evolução desfavorável pode gerar um estilo de prática conhecido como *medicina defensiva*. Essa atitude envolve o uso de exames e tratamentos com benefício muito pequeno, ostensivamente de modo a evitar críticas futuras caso haja um resultado adverso. Sem qualquer percepção consciente do risco de litígio, porém, com o tempo tais padrões de cuidados podem se tornar aceitáveis como parte da norma prática, perpetuando, dessa forma, seu uso excessivo; por exemplo, o teste de esforço cardíaco anual em pacientes assintomáticos.

Fatores relacionados com o contexto da prática clínica Os fatores incluídos nesse grupo estão relacionados com os recursos físicos disponíveis para a prática profissional e com o ambiente de atuação. A *demanda induzida pelo médico* é um termo que se refere à observação repetida de que quando as instalações médicas e as tecnologias estão disponíveis para os médicos, eles vão usá-las. Outros fatores ambientais que podem influenciar a tomada de decisões são a disponibilidade local de especialistas para pareceres e procedimentos, exames de imagem ou salas de procedimentos de “alta tecnologia”, como equipamentos de ressonância magnética (RM) e centros de terapia com feixe de prótons; e fragmentação do cuidado.

Incentivos financeiros Os incentivos financeiros estão diretamente relacionados com as outras duas categorias de fatores que interferem na prática médica. As questões financeiras podem exercer influências estimuladoras ou inibitórias na prática clínica. Em geral, os médicos são pagos por serviços prestados, por sistema de capitação ou por salário. No pagamento por serviço prestado, os médicos que mais trabalham ganham mais, o que os estimula ao uso excessivo de maneira consciente ou não. Quando os pagamentos são reduzidos (desconto de reembolso), os médicos tendem a aumentar o número de serviços prestados para manter seus ganhos. Por outro lado, a capitação fornece um pagamento fixo por paciente ao ano para estimular os médicos a considerar o valor para uma população global no manejo de pacientes individuais e de preferência reduzir o uso de intervenções com benefício marginal. Porém, em contraste com os serviços preventivos de baixo custo, esse tipo de incentivo tem mais chance de afetar as intervenções de maior custo. Para desestimular a utilização excessiva baseada no volume, os planos de compensação com salário fixo pagam aos médicos o mesmo independentemente do esforço clínico, mas podem fornecer um incentivo para que se atenda menos pacientes.

INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES DIAGNÓSTICOS NO CONTEXTO DA TOMADA DE DECISÃO

Apesar dos grandes avanços tecnológicos da medicina no último século, a incerteza ainda continua sendo o principal desafio em todos os aspectos da tomada de decisão clínica. Para compor esse desafio, há a sobrecarga maciça de informações que caracteriza a medicina moderna. O médico da atualidade precisa do acesso a 2 milhões de partes de informação para praticar a medicina. De acordo com uma estimativa, os médicos assinam uma média de sete revistas, representando mais de 2.500 novos artigos a cada ano. Claramente, para que isso seja útil, a informação deve ser peneirada quanto à aplicabilidade e depois integrada com dados específicos de pacientes. Embora os computadores pareçam oferecer a solução óbvia tanto para a gestão da informação como para uma quantificação das incertezas do cuidado clínico, muitos problemas práticos devem ser resolvidos antes que o apoio computadorizado à decisão possa ser rotineiramente incorporado ao processo do raciocínio clínico de maneira que comprovadamente melhore a qualidade do atendimento. No momento, compreender a natureza das informações do exame diagnóstico pode ajudar a tornar um médico um usuário mais eficiente desses dados. A próxima seção revisa conceitos importantes relacionados aos testes diagnósticos.

EXAMES DIAGNÓSTICOS: MEDIDAS DE PRECISÃO DO EXAME

O objetivo na realização de um exame no paciente é reduzir a incerteza acerca do diagnóstico ou prognóstico para facilitar o manejo ideal. Embora os exames diagnósticos sejam comumente classificados como exames laboratoriais (p. ex., hemograma) ou procedimentos (p. ex., colonoscopia ou broncoscopia), qualquer tecnologia que altere a compreensão do médico sobre o problema do paciente pode ser classificada como um exame diagnóstico. Nesse sentido, até mesmo a anamnese e o exame físico podem ser considerados exames diagnósticos. Em medicina clínica, é comum reduzir os resultados de um exame a um veredicto dicotômico, tal como positivo ou negativo, normal ou anormal. Embora essa simplificação ignore informações úteis (como o grau de anormalidade), ela facilita a demonstração de princípios fundamentais da interpretação de exames discutidos adiante.

A precisão dos exames diagnósticos é definida em relação a um "padrão-ouro" aceito, que presumivelmente define o verdadeiro estado do paciente **(Quadro 3.1)**. A caracterização do desempenho diagnóstico de um novo exame requer a identificação de uma população adequada (de preferência pacientes nos quais o exame seria usado) e a aplicação do exame novo e do padrão-ouro em todos os pacientes. Pode ocorrer viés nas estimativas de desempenho pelo uso de uma população inadequada ou pela aplicação incompleta do padrão-ouro. Ao comparar os dois exames, as características do novo exame são determinadas. A taxa de *sensibilidade* ou *de resultados verdadeiro-positivos* do novo exame é a proporção de pacientes com a doença (definida pelo padrão-ouro) que apresenta um resultado positivo no exame (novo). Essa medida reflete com que eficácia o novo exame identifica os pacientes que têm a doença. A proporção de pacientes com a doença que apresenta exame negativo é a *taxa de resultados falso-negativos* e é calculada como: 1 – sensibilidade. Entre os pacientes sem a doença, a proporção dos que apresentam exame negativo é a *taxa de verdadeiro-negativos*, ou seja, a *especificidade*. Essa medida reflete a capacidade do novo exame de identificar corretamente os indivíduos que não têm a doença. Entre os pacientes sem a doença, a proporção de pacientes com exame positivo é a *taxa de falso-positivos,* calculada como: 1 – especificidade. Um exame perfeito teria sensibilidade e especificidade de 100% e seria capaz de distinguir plenamente os pacientes que têm a doença daqueles que não a têm.

QUADRO 3.1 **MEDIDAS DE PRECISÃO DO EXAME DIAGNÓSTICO**

	Estado da doença	
Resultado do exame	**Presente**	**Ausente**
Positivo	Verdadeiro-positivo (VP)	Falso-positivo (FP)
Negativo	Falso-negativo (FN)	Verdadeiro-negativo (VN)
Características do exame em pacientes com doença		
Taxa de verdadeiro-positivo (sensibilidade) = VP/(VP + FN) Taxa de falso-negativo = FN/(VP + FN) Taxa de verdadeiro-positivo = 1 − taxa de falso-negativo		
Características do exame em pacientes sem doença		
Taxa de verdadeiro-negativo (especificidade) = VN/(VN + FP) Taxa de falso-positivo = FP/(VN + FP) Taxa de verdadeiro-negativo = 1 − taxa de falso-positivo		

O cálculo da sensibilidade e da especificidade exige a escolha de um valor de decisão para o exame para definir o valor limiar no qual, ou acima do qual, o teste é considerado “positivo”. Tornar o ponto de corte mais “estrito” (p. ex., aumentá-lo) reduz a sensibilidade, mas melhora a especificidade, enquanto “afrouxá-lo” (p. ex., reduzi-lo) aumenta a sensibilidade, mas reduz a especificidade. Essa compensação dinâmica entre a identificação mais precisa dos pacientes que têm a doença *versus* aqueles que não a têm é representada graficamente por uma curva das características operatórias do receptor (ROC) **(Fig. 3.1)** colocando-se a sensibilidade (eixo y) *versus* 1 − especificidade (eixo x). Cada ponto da curva representa um ponto de corte potencial, com valores de especificidade e sensibilidade associados. A área sob a curva ROC geralmente é usada como medida quantitativa do conteúdo informativo de um exame. Os valores variam de 0,5 (nenhuma informação diagnóstica do exame; exame equivalente à definição no “cara ou coroa”) a 1 (exame perfeito). A escolha do ponto de corte depende de danos e benefícios relativos ao tratamento para aqueles sem ou com doença. Por exemplo, se o tratamento fosse seguro e com benefício substancial, então escolher um ponto de corte de alta sensibilidade (porção superior direita da curva ROC) para um exame de baixo risco pode ser apropriado (p. ex., fenilcetonúria em recém-nascidos), mas se o tratamento tivesse risco substancial de dano, então escolher um ponto de corte de alta especificidade (porção inferior esquerda da curva ROC) pode ser adequado (p. ex., a amniocentese pode levar ao abortamento terapêutico de um feto normal). A escolha do ponto de corte também pode depender da probabilidade da doença, com as baixas probabilidades colocando maior ênfase nos danos do tratamento de testes falso-positivos e as maiores probabiliaddes colocando maior ênfase nos benefícios perdidos por não tratar testes falso-negativos.

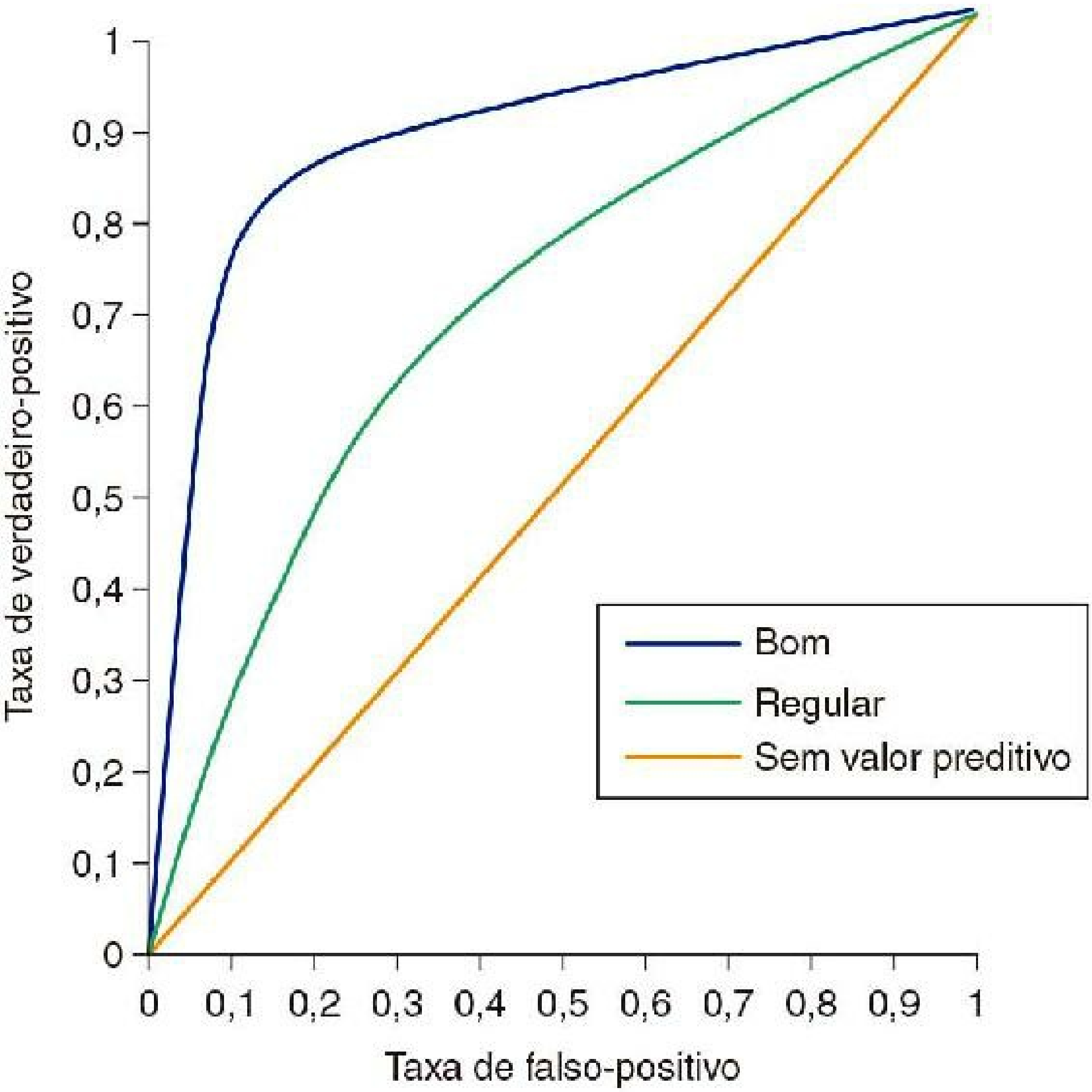

FIGURA 3.1 Cada curva das características operatórias do receptor (**ROC**) ilustra a compensação que ocorre entre um aumento da sensibilidade do exame (detecção precisa de pacientes com a doença) e um aumento da especificidade do exame (detecção precisa dos pacientes sem a doença), à medida que varia o valor do exame que define quando o teste passa de "negativo" para "positivo". Uma linha de 45° indicaria um exame sem valor preditivo (sensibilidade = especificidade em todos os valores do exame). A área sob cada curva ROC é uma medida do conteúdo de informação do exame. Assim, uma área de ROC maior significa aumento da precisão diagnóstica.

MEDIDAS DE PROBABILIDADES DE DOENÇAS E REGRA DE BAYES

Infelizmente, não existem exames perfeitos. Após a realização de qualquer exame, ainda restam dúvidas quanto à verdadeira doença do paciente. A quantificação dessa incerteza residual pode ser feita com a regra de Bayes, a qual fornece uma maneira simples para calcular a probabilidade de doença após um resultado de teste ou probabilidade pós-teste a partir de três parâmetros: probabilidade pré-teste da doença, sensibilidade do teste e especificidade do teste. A probabilidade pré-teste é uma estimativa quantitativa da probabilidade do diagnóstico antes da realização do teste e costuma ser a prevalência da doença na população subjacente, embora ocasionalmente possa ser a incidência da doença. Para algumas condições comuns, como a DAC, nomogramas e modelos estatísticos geram estimativas de probabilidade pré-teste que consideram a história, o exame físico e o achado de exames. A probabilidade pós-teste (também chamada de valor preditivo do exame) é uma afirmação revisada da probabilidade do diagnóstico, considerando a probabilidade pré-teste e os resultados do exame. Para a probabilidade da doença após um teste positivo (i.e., o valor preditivo positivo) a regra de Bayes é calculada da seguinte maneira:

$$\text{Probabilidade pós-teste} = \frac{\text{Probabilidade pré-teste} \times \text{Sensibilidade do teste}}{\text{Probabilidade pré-teste} \times \text{Sensibilidade do teste} + (1 - \text{Probabilidade pré-teste}) \times \text{Taxa de falso-positivo}}$$

Por exemplo, com uma probabilidade pré-teste de 0,50 e um resultado “positivo” no exame diagnóstico (sensibilidade do exame = 0,90 e especificidade = 0,90):

$$\text{Probabilidade pós-teste} = \frac{0{,}50 \times 0{,}90}{0{,}50 \times 0{,}90 + (1 - 0{,}50) \times 0{,}10 = 0{,}90}$$

A expressão *valor preditivo* frequentemente é usada como sinônimo de probabilidade pós-teste. Infelizmente, os médicos costumam interpretar de maneira errada os valores preditivos relatados como medidas intrínsecas do teste de precisão. Estudos de exames diagnósticos aumentam a confusão ao calcular os valores preditivos na mesma amostra usada para medir a sensibilidade e a especificidade. Como todas as probabilidades pós-teste são uma função da prevalência da doença na população examinada, tais cálculos podem confundir, a menos que o exame seja subsequentemente aplicado em populações que apresentem a mesma prevalência da doença. Por essas razões, é melhor evitar a expressão *valor preditivo* e usar *probabilidade pós-teste,* que é mais informativa após um resultado positivo ou negativo em um exame.

A versão da regra de Bayes em nomograma **(Fig. 3.2)** ajuda a compreender de maneira conceitual a forma como ela estima a probabilidade pós-teste da doença. Nesse nomograma, o impacto do resultado do exame diagnóstico é resumido pela *razão de probabilidade,* que é definida como a razão entre a probabilidade de um determinado resultado de exame (p. ex., “positivo” ou “negativo”) em um paciente que tem a doença e a probabilidade daquele resultado em um paciente que não tem a doença, fornecendo uma medida de quão bem o exame diferencia os pacientes com ou sem doença.

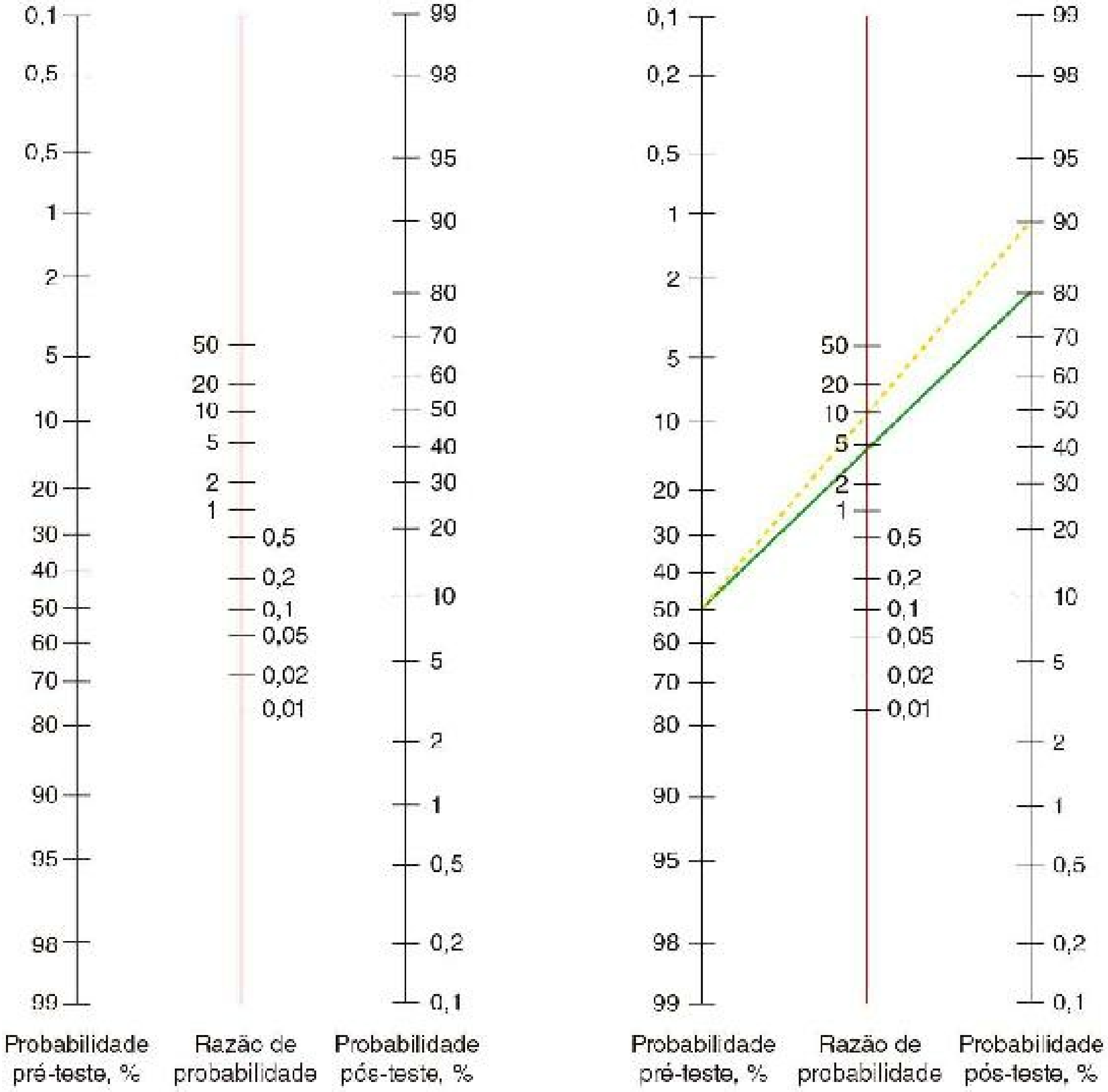

0,1
0,5
0,5
1
2
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
95
98
99
Probabilidade pré-teste, %
50
20
10
5
2
1
0,5
0,2
0,1
0,05
0,02
0,01
Razão de probabilidade
99
98
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
2
1
0,5
0,2
0,1
Probabilidade pós-teste, %
0,1
0,2
0,5
1
2
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
95
98
99
Probabilidade pré-teste, %
50
20
10
5
2
1
0,5
0,2
0,1
0,05
0,02
0,01
Razão de probabilidade
99
98
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
2
1
0,5
0,2
0,1
Probabilidade pós-teste, %

FIGURA 3.2 **Versão em nomograma da Regra de Bayes** usada para prever a probabilidade pós-teste da doença (*escala à direita*) usando a probabilidade pré-teste da doença (*escala à esquerda*) e a razão de probabilidade para um exame positivo (*escala do meio*). Ver texto para informações sobre cálculo de razões de probabilidade. Para usar este nomograma, deve-se traçar uma linha reta entre a probabilidade pré-teste e a razão de probabilidade e determinar a probabilidade pós-teste. A parte à direita da figura ilustra o valor de uma prova de esforço em esteira rolante positiva (razão de probabilidade 4, linha verde) e um estudo de perfusão com tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos com tálio sob esforço positivo (razão de probabilidade 9, linha amarela tracejada) no paciente com uma probabilidade pós-exame de doença arterial coronariana de 50%. *(Adaptada de Center for Evidence-Based Medicine: Likelihood ratios. Available at http://www.cebm.net)*

Para um exame positivo, a razão de probabilidade positiva é calculada como a razão entre a taxa de verdadeiro-positivos e a taxa de falso-positivos (ou sensibilidade/[1 – especificidade]). Por exemplo, um exame com sensibilidade de 0,90 e especificidade de 0,90 tem uma razão de probabilidades de 0,90/(1 – 0,90), ou 9. Assim, para esse exame hipotético, um resultado "positivo" é nove vezes mais provável em um paciente que tem a doença do que em um indivíduo sem ela. A maioria dos exames em medicina tem razões de probabilidade para um resultado positivo entre 1,5 e 20. Valores maiores estão associados a exames que aumentam mais substancialmente a probabilidade pós-teste da doença. Uma razão de probabilidade positiva muito alta (maior que 10) geralmente implica alta especificidade, de modo que um exame de alta especificidade positivo ajuda a "confirmar" uma doença. Se a sensibilidade for excelente, mas a especificidade insatisfatória, a razão de probabilidades cairá significativamente (p. ex., com sensibilidade de 90%, mas especificidade de 55%, a razão de probabilidades será 2,0).

Para um teste negativo, a razão de probabilidade negativa correspondente é a razão entre a taxa de falso-negativo e a taxa de verdadeiro-negativo (ou [1 – sensibilidade]/especificidade). Valores mais baixos para a razão de probabilidade reduzem de maneira mais substancial a probabilidade pós-teste da doença. Uma razão de probabilidade negativa muito baixa (ficando abaixo de 0,10) geralmente implica alta sensibilidade, de modo que um exame de alta sensibilidade negativo ajuda a "descartar" uma doença. O teste hipotético que consideramos anteriormente com uma sensibilidade de 0,9 e especificidade de 0,9 teria uma razão de probabilidade para um resultado de teste negativo de (1 – 0,9)/0,9 ou 0,11, significando que um resultado negativo é quase 10 vezes menos provável em pacientes com doença em comparação com aqueles sem doença (ou 10 vezes mais provável naqueles sem doença do que naqueles com doença).

APLICAÇÕES DOS EXAMES DIAGNÓSTICOS NA DAC

Considere dois exames usados com frequência no diagnóstico de DAC, a prova de esforço em esteira rolante e um exame de imagem da perfusão miocárdica com TC por emissão de fótons únicos (SPECT) durante esforço (**Cap. 270e**). Uma metanálise mostrou que uma prova de esforço positiva de resposta de segmento ST tem sensibilidade média de 66% e especificidade média de 84%, resultando em uma razão de probabilidades de 4,1 (0,66/[1 – 0,84]) (consistente com uma pequena capacidade discriminatória, pois fica entre 2 e 5). Para um paciente com probabilidade pré-teste de DAC de 10%, a probabilidade pós-teste de ter a doença após um resultado positivo aumenta para apenas cerca de 30%. Caso outro paciente para quem a probabilidade pré-teste de DAC seja de 80% tenha um resultado positivo nesse exame, a probabilidade pós-teste de ter a doença é de cerca de 95%.

Por outro lado, o exame de perfusão miocárdica com SPECT em exercício é mais acurado para a DAC. Para simplificar, suponha que o achado de um defeito reversível de perfusão induzido por esforço tenha sensibilidade e especificidade de 90%, resultando em uma razão de probabilidades para exame positivo de 9 (0,90/[1 – 0,90]) (consistente com uma capacidade discriminatória moderada, pois fica entre 5 e 10). Para o mesmo paciente com probabilidade pré-teste de 10%, um exame positivo aumenta a probabilidade de DAC para 50% **(Fig. 3.2)**. No entanto, apesar das diferenças nas probabilidades pós-teste entre esses dois exames (30% *versus* 50%), o exame mais acurado pode não melhorar a probabilidade diagnóstica o suficiente para mudar o manejo do paciente (p. ex., a decisão de encaminhar para cateterismo cardíaco), pois o exame mais acurado apenas mudou a posição do médico, de estar quase certo que o paciente não tinha DAC, para uma chance de 50:50 para a doença. Em paciente que tem probabilidade pré-exame de 80%, a SPECT durante esforço eleva a probabilidade pós-teste para 97% (em comparação com 95% para a prova de esforço em esteira). Mais uma vez, o exame mais preciso não aumentou a confiança pós-exame o suficiente para justificar uma alteração no tratamento, e nenhum dos dois exames acrescentou muito ao que já se sabia com base apenas nos dados clínicos.

Em geral, resultados positivos com um exame acurado (p. ex., razão de probabilidade positiva de 10) quando a probabilidade pré-teste é baixa (p. ex., 20%) não mudam a probabilidade pós-teste o suficiente para confirmar a doença (p. ex., 80%). Em situações de rastreamento, as probabilidades pré-teste costumam ser particularmente baixas, pois os pacientes são assintomáticos. Em tais casos, a especificidade torna-se particularmente importante. Por exemplo, ao fazer o rastreamento, pela primeira vez, de doadores de sangue do sexo feminino sem fatores de risco para HIV, um teste positivo aumentou a probabilidade de HIV para apenas 67%, apesar da especificidade de 99,995%, pois a prevalência foi de 0,01%. Por outro lado, com uma alta probabilidade pré-teste, um teste negativo pode não excluir a doença de maneira adequada se não for suficientemente sensível. Assim, a maior mudança na probabilidade diagnóstica após um exame ocorre quando o médico está mais incerto antes da realização do exame (p. ex., probabilidade pré-teste entre 30% e 70%). Por exemplo, se um paciente tiver uma probabilidade pré-teste de 50% de DAC, um resultado positivo na prova de esforço com esteira aumentaria a probabilidade pós-teste para 80%, enquanto o resultado positivo no exame de perfusão com SPECT sob esforço a aumentaria para 90% **(Fig. 3.2)**.

Conforme mostrado anteriormente, a regra de Bayes faz algumas simplificações importantes que devem ser levadas em consideração. Em primeiro lugar, poucos exames têm apenas resultados positivos ou negativos, e muitos exames fornecem múltiplos resultados (p. ex., depressão do segmento ST e duração do exercício no teste de esforço). Embora a regra de Bayes possa ser adaptada a esse formato de resultados mais detalhados, isso é mais complexo em termos computacionais. Da mesma forma, quando vários exames são realizados, a probabilidade pós-teste pode ser usada como a probabilidade pré-teste para interpretar o segundo exame. Entretanto, essa simplificação supõe independência condicional – ou seja, que os resultados do primeiro exame não afetam a probabilidade do resultado do segundo exame –, e isso nem sempre é verdade.

Por fim, há muito se afirma que a sensibilidade e a especificidade são parâmetros de precisão do exame independentes da prevalência, e muitos livros ainda fazem essa afirmação. Contudo, essa pressuposição estatisticamente válida é clinicamente simplista. Por exemplo, a prova de esforço em esteira rolante tem sensibilidade em torno de 30% em uma população de pacientes com DAC de um vaso, enquanto a sensibilidade em pacientes com DAC grave de três artérias aproxima-se de 80%. Assim, a melhor estimativa de sensibilidade a ser usada em uma decisão individual com frequência varia de acordo com a gravidade da doença na população examinada. Tipicamente, uma população de pacientes hospitalizados, sintomáticos ou encaminhados tem prevalência mais alta da doença e, em particular, uma prevalência mais alta de doença mais avançada do que uma população ambulatorial. Consequentemente, a sensibilidade do exame tenderá a ser mais alta nos pacientes hospitalizados e a especificidade do teste será maior na população ambulatorial.

MODELOS DE PREDIÇÃO ESTATÍSTICA

A regra de Bayes, apesar de ilustrativa conforme demonstrado, fornece uma solução simples demais para a maioria dos problemas enfrentados pelos médicos. Predições baseadas em modelos estatísticos multivariáveis, porém, conseguem abordar de forma mais acurada esses problemas mais complexos ao considerar características específicas do paciente. Em particular, esses modelos explicitamente consideram muitos elementos informativos possivelmente sobrepostos e atribuem um peso relativo a cada um, com base em sua contribuição específica para a predição em questão. Por exemplo, um modelo de regressão logística para se predizer a probabilidade de DAC considera todos os fatores independentes relevantes fornecidos pelo exame clínico e pelos exames diagnósticos e sua importância, em vez de considerar os dados limitados com os quais o médico pode lidar mentalmente ou aplicar a regra de Bayes. Entretanto, apesar dessa vantagem, os modelos de predição são complexos demais em termos computacionais para serem usados sem uma calculadora ou um computador (embora essa limitação possa ser superada quando a medicina for praticada em uma plataforma totalmente informatizada).

Até o momento, apenas um punhado de modelos de predição foram adequadamente validados (p. ex., os critérios de Wells para embolia pulmonar) (Quadro 3.2). A importância da validação independente em população diferente daquela que foi usada para se desenvolver o modelo é indubitável. Um modelo preditivo invalidado deve ser visto com o ceticismo que se tem em face de qualquer novo fármaco ou dispositivo clínico que não passou por testes clínicos rigorosos.

QUADRO 3.2 **REGRA DE PREDIÇÃO CLÍNICA DE WELLS PARA EMBOLIA PULMONAR**

Características clínicas	**Pontos**
Sinais clínicos de trombose venosa profunda	3
Diagnóstico alternativo menos provável que embolia pulmonar	3
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Imobilização por ≥ 3 dias ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
História de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar	1,5
Hemoptise	1
Câncer (com tratamento dentro de 6 meses) ou tratamento paliativo	1
Interpretação	
Escore > 6,0	Alta
Escore 2,0-6,0	Intermediária
Escore < 2,0	Baixa

Quando os modelos estatísticos foram comparados diretamente com clínicos experientes, eles se mostraram mais constantes, como seria de se esperar, mas não foram significativamente mais precisos. Sua maior promessa, então, pode ser o auxílio de médicos menos experientes na identificação de características discriminatórias fundamentais do paciente tornando as predições mais acuradas.

INSTRUMENTOS FORMAIS DE APOIO ÀS DECISÕES

SISTEMAS DE APOIO ÀS DECISÕES

Durante os últimos 40 anos, foram feitas várias tentativas de desenvolver sistemas computadorizados para ajudar na tomada de decisão clínica e no tratamento dos pacientes. Sendo conceitualmente atraentes já que os computadores oferecem pronto acesso à vasta informação disponível ao médico atual, eles também podem dar apoio às decisões terapêuticas fazendo predições acuradas sobre os desfechos clínicos, simulando todo o processo de decisão ou fornecendo auxílio de um algoritmo. As predições baseadas em sistemas informatizados que utilizam a regra de Bayes ou modelos de regressão estatística esclarecem uma decisão clínica, mas na verdade não chegam a uma “conclusão” ou “recomendação”. Os sistemas de inteligência artificial tentam simular ou substituir o raciocínio humano por um análogo computadorizado. Até a presente data, essas abordagens alcançaram apenas sucesso limitado. Os sistemas de rememoração ou dirigidos por protocolos não fazem predições, mas usam algoritmos existentes, tais como as diretrizes clínicas, para orientar a prática clínica. Contudo, em geral, os sistemas de apoio às decisões produzem pouco impacto na clínica médica. Os sistemas de rememoração, embora ainda não tenham aplicação ampla, pareceram ser mais promissores, sobretudo para corrigir a dosagem de medicamentos e promover a adesão às recomendações terapêuticas. Listas de verificação, como aquelas usadas por pilotos, por exemplo, ganharam apoio recente como uma abordagem para evitar ou reduzir erros.

ANÁLISE DE DECISÕES

Em comparação com os métodos de apoio de decisão discutidos anteriormente, a análise de decisões representa uma abordagem proposta para a tomada de decisões em casos de dúvida. Sua principal aplicação é em decisões complexas que envolvem riscos substanciais, incertezas abundantes, balanço entre desfechos, enfatizando um papel para as preferências ou ausência de evidências devido a uma característica idiossincrática. Para um exemplo de saúde pública, a Figura 3.3 mostra um algoritmo de decisão para avaliar estratégias de rastreamento para a infecção pelo HIV. Os indivíduos infectados que não sabem de sua doença causam até 20 mil novos casos de infecção pelo HIV anualmente nos EUA, e cerca de 40% dos pacientes HIV-positivo progridem para Aids dentro de 1 ano do diagnóstico inicial devido ao atraso no diagnóstico. A identificação precoce oferece a oportunidade de evitar a progressão para Aids por meio do monitoramento da contagem de CD4 e da carga viral e da terapia antirretroviral combinada, reduzindo a disseminação por meio da redução de injeções ou comportamentos sexuais de risco.

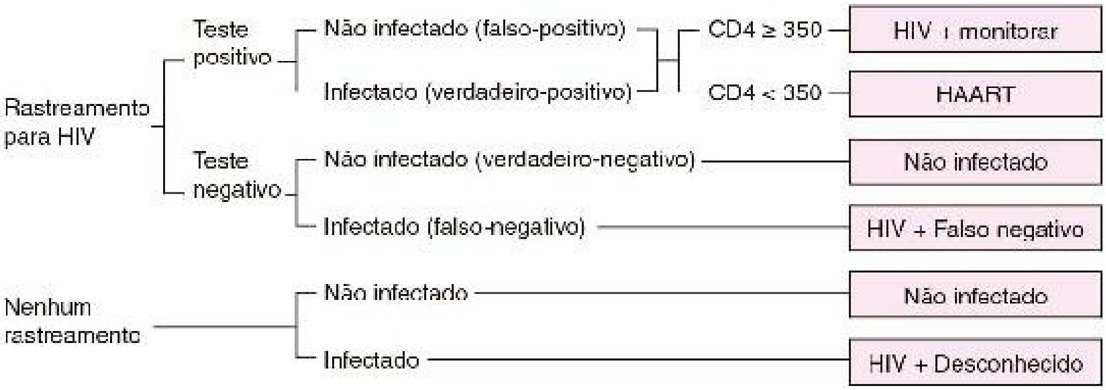
Rastreamento para HIV
Teste positivo
Não infectado (falso-positivo)
Infectado (verdadeiro-positivo)
CD4 ≥ 350
CD4 < 350
HIV + monitorar
HAART
Teste negativo
Não infectado (verdadeiro-negativo)
Não infectado
Infectado (falso-negativo)
HIV + Falso negativo
Nenhum rastreamento
Não infectado
Não infectado
Infectado
HIV + Desconhecido

FIGURA 3.3 Estrutura básica de modelo de decisão usado para avaliar estratégias de rastreamento para HIV na população geral. HAART, terapia antirretroviral altamente ativa. *(Figura cortesia de G. Sanders, com autorização.)*

Em 2003, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) propôs que a testagem universal rotineira para o HIV fosse incorporada ao cuidado médico padronizado de adultos e, em parte, citou um modelo de análise de decisão comparando o rastreamento do HIV com o cuidado habitual. Presumindo uma prevalência de 1% de infecção não identificada pelo HIV na população, o rastreamento de rotina de uma coorte de homens e mulheres de 43 anos aumentaria a expectativa de vida em 5,5 dias e o custo vitalício de 194 dólares por pessoa rastreada, gerando uma relação de custo-efetividade extra para rastreamento *versus* cuidado habitual de 15.078 dólares por ano de vida ajustado pela qualidade (o custo adicional para a sociedade para aumentar a população saudável por 1 ano de saúde perfeita). Os fatores que influenciaram os resultados incluíram suposições sobre a efetividade da modificação do comportamento no comportamento sexual subsequente, os benefícios da terapia precoce da infecção pelo HIV e a prevalência e incidência da infecção na população-alvo. Esse modelo, que necessitou de mais de 75 pontos de dados diferentes, forneceu novas informações para um problema de saúde pública na ausência de um ensaio clínico randomizado e ajudou a ponderar os prós e os contras de tal recomendação nas políticas de saúde. Embora esses modelos tenham sido desenvolvidos para problemas clínicos selecionados, seu benefício e sua aplicação para o manejo clínico individual em tempo real ainda não foram demonstrados.

DIAGNÓSTICO COMO ELEMENTO DE QUALIDADE DE CUIDADOS

O cuidado clínico de alta qualidade começa com o diagnóstico acurado. Recentemente, erros diagnósticos foram reanalisados: a visão antiga era de que eles eram causados por uma falta de habilidade suficiente de um determinado médico; a nova visão é de que representam um problema de segurança do paciente relacionado com a qualidade de cuidados e que tem sua origem identificável em problemas no sistema de cuidados de saúde. Ainda não está claro se essa mudança conceitual levará a novas maneiras de melhorar os diagnósticos. Uma taxa anual de erros diagnósticos de 10-15% possivelmente levando a 40 mil mortes nos EUA, é comumente citada, mas esses dados são imprecisos.

As soluções para “erros diagnósticos como um problema do sistema de cuidados” têm se concentrado em abordagens ao nível do sistema, como apoio a decisões e outras ferramentas integradas ao prontuário médico eletrônico. O uso de listas de verificação foi proposto como meio para reduzir alguns desses erros cognitivos discutidos anteriormente no capítulo, como o encerramento prematuro. Embora tenha sido demonstrado que as listas de verificação sejam úteis em alguns contextos clínicos, como em salas de cirurgia e unidades de terapia intensiva, seu valor na prevenção de erros diagnósticos que causam eventos adversos aos pacientes ainda não foi demonstrado.

MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A medicina clínica é tradicionalmente definida como a combinação de conhecimento médico (incluindo-se as evidências científicas), intuição e discernimento na assistência de pacientes **(Cap. 1)**. A medicina baseada em evidências (MBE) atualiza esse conceito dando ênfase bem maior aos processos pelos quais os médicos adquirem conhecimento das pesquisas clínicas relevantes e mais atualizadas para determinar para si mesmos se intervenções clínicas alteram o curso da doença e melhoram a duração ou a qualidade de vida. O significado da prática da MBE torna-se mais claro por meio de um exame de suas quatro etapas:

1. Formulação das questões de assistência a serem respondidas
2. Pesquisa na literatura e nos bancos de dados *online* dos dados de pesquisas aplicáveis
3. Avaliação das evidências reunidas a respeito da sua validade e de sua relevância
4. Integração dessa avaliação com o conhecimento dos aspectos singulares do paciente (incluindo as preferências do paciente sobre os possíveis desfechos)

O processo de pesquisar a literatura mundial e avaliar a qualidade e a relevância dos estudos identificados pode demandar muito tempo e exigir habilidades e treinamento que a maioria dos médicos não tem. Assim, identificar revisões sistemáticas recentes sobre o problema em questão **(Quadro 3.3)** pode oferecer o melhor ponto de início para a maior parte das pesquisas em MBE.

Em geral, os instrumentos da MBE citados no **Quadro 3.3** oferecem acesso às informações de pesquisas de duas maneiras. A primeira, os relatos primários de pesquisas, é o trabalho de pesquisa original revisto por pares que é publicado em revistas médicas e acessível por meio do MEDLINE na forma de resumos. Porém, sem treinamento no uso do MEDLINE, pode ser difícil localizar de forma rápida e eficiente os relatos que são importantes dentro de um mar de citações irrelevantes e desnecessárias, de modo que os estudos importantes podem não ser localizados. A segunda forma, as revisões sistemáticas, representa o nível mais alto de evidências na hierarquia, pois resume de forma abrangente a evidência disponível sobre determinado tópico até uma certa data. Para evitar potenciais vieses em artigos de revisão, estratégias de busca explicitamente pré-definidas e critérios de inclusão e exclusão são usados para encontrar todos os artigos cientificamente relevantes e classificar sua qualidade. O protótipo desse tipo de recurso é o Cochrane Database of Systematic Reviews. Quando apropriado, uma metanálise resume quantitativamente os achados da revisão sistemática. As duas próximas seções explicam os principais tipos de relato de pesquisa clínica disponíveis na literatura e o processo de agregação desses dados em uma metanálise.

QUADRO 3.3 **INSTRUMENTOS SELECIONADOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE EVIDÊNCIAS NA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)**

Nome	**Descrição**	**Endereço na *web***	**Disponibilidade**
Revisões da MBE	Banco de dados eletrônico abrangente que combina e integra: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	*www.ovid.com*	Necessário assinatura. Disponível por meio das bibliotecas de hospitais e outras instituições.
Cochrane Library	Coletânea de bases de dados de MBE incluindo The Cochrane Database of Systematic Reviews – artigos com textos na íntegra que revisam tópicos específicos de assistência à saúde.	*www.cochrane.org*	Necessário assinatura. Resumos de revisões sistemáticas disponíveis *online* gratuitamente. Alguns países fornecem livre acesso a todos os médicos-residentes.
ACP Journal Club	Coletânea de resumos de estudos originais e revisões sistemáticas. Publicado a cada 2 meses. Todos os dados desde 1991 estão disponíveis na página da internet e atualizados anualmente.	*www.acpj.org*	Necessário assinatura.
Clinical Evidence	Diretório de sinopses concisas, atualizado mensalmente, de intervenções clínicas comuns.	*www.clinicalevidence.com*	Necessário assinatura. Acesso gratuito para Reino Unido e países em desenvolvimento.
MEDLINE	Base de dados da National Library of Medicine com citações desde 1966.	*www.nlm.nih.gov*	Gratuito na internet.

FONTES DE EVIDÊNCIA: EXPERIMENTOS CLÍNICOS E REGISTROS

A ideia de se aprender a partir da observação dos pacientes é tão antiga quanto a medicina em si. Nos últimos 50 anos, a compreensão dos médicos sobre qual é a melhor maneira de transformar a observação rudimentar em evidências úteis desenvolveu-se consideravelmente. Hoje se reconhece que relatos de casos, experiências pessoais isoladas e séries de casos de centros únicos têm limitações graves na validade e na possibilidade de ser generalizados, e, embora possam gerar hipóteses ou ser os primeiros relatos de eventos adversos, elas não têm um papel na formulação de padrões modernos de prática. As principais ferramentas usadas para desenvolver evidências confiáveis consistem no experimento clínico randomizado e em grandes registros observacionais. Um registro ou banco de dados comumente enfoca uma doença ou síndrome (p. ex., câncer, DAC, insuficiência cardíaca), um procedimento clínico (p. ex., transplante de medula óssea, revascularização coronariana) ou um processo administrativo (p. ex., solicitações de cobrança ou reembolso).

Por definição, em dados observacionais, o investigador não controla o cuidado do paciente. Porém, dados observacionais *prospectivos* coletados de maneira cuidadosa podem atingir um nível de qualidade de evidência semelhante àquele dos dados de experimentos clínicos maiores. Do outro lado do espectro, os dados coletados retrospectivamente (p. ex., revisão de prontuários) são limitados na forma e no conteúdo àquilo que os observadores anteriores registraram, o que pode não incluir os dados específicos da pesquisa, como dados de reclamações. As vantagens dos dados observacionais incluem a capacidade de abranger uma população mais ampla do que aquela geralmente representada nos experimentos clínicos devido aos critérios restritivos de inclusão e exclusão. Além disso, dados observacionais fornecem evidências primárias para questões de pesquisa quando um ensaio randomizado não pode ser realizado. Por exemplo, seria difícil randomizar pacientes para testar estratégias diagnósticas ou terapêuticas não comprovadas, mas amplamente aceitas na prática, e não seria ético fazer randomizações com base em sexo, grupo racial/étnico, estado socioeconômico ou país de residência ou fazer a randomização dos pacientes para uma intervenção potencialmente prejudicial, como tabagismo ou hiperalimentação deliberada para desenvolvimento de obesidade.

Um estudo observacional prospectivo bem realizado sobre determinada estratégia de manejo difere de um ensaio clínico randomizado bem feito, principalmente pela falta de proteção contra o viés de seleção de tratamento. O uso de dados observacionais para se compararem estratégias diagnósticas ou terapêuticas supõe que não se tem certeza suficiente de que, na prática clínica, pacientes semelhantes serão tratados de maneira diferente por diferentes médicos. Em resumo, a análise supõe que há um elemento de falta de método (no sentido de distúrbio e não no sentido estatístico formal) no tratamento clínico. Em tais casos, os modelos estatísticos tentam ajustar desequilíbrios importantes e “nivelar o campo de trabalho” de modo que se possa fazer uma comparação justa entre as opções de tratamento. Quando o tratamento claramente não é aleatório (p. ex., todos os pacientes elegíveis para DAC de tronco de coronária esquerda são encaminhados para cirurgia de revascularização), o problema pode ser também confundido com correção estatística e os dados observacionais podem não fornecer evidências confiáveis.

Em geral, o uso de controles concomitantes é amplamente preferível ao de controles históricos. Por exemplo, a comparação entre o tratamento cirúrgico atual dos pacientes que apresentam DAC de tronco de coronária esquerda e dos pacientes com DAC de tronco de coronária esquerda tratados clinicamente durante a década de 1970 (a última vez em que tais pacientes foram rotineiramente tratados apenas com medicamentos) seria extremamente equivocada, pois a qualidade da “terapia clínica” fez progressos substanciais nesse intervalo de tempo.

Experimentos clínicos controlados randomizados incluem as características criteriosas do projeto prospectivo dos melhores estudos de dados observacionais, mas também o uso de alocação randomizada de tratamento. Esse desenho é mais utilizado em estudos e fornece a melhor proteção contra a confusão entre medidas *versus* não medidas causada por vieses na seleção do tratamento (um aspecto principal de validade interna). Entretanto, o experimento randomizado pode não ter boa validade externa (possibilidade de ser generalizado) se o processo de recrutamento no experimento resultou na exclusão de muitos pacientes vistos na prática clínica.

Os consumidores de evidências médicas precisam estar cientes de que experimentos randomizados variam amplamente na prática em termos de qualidade e aplicabilidade. O processo de delineamento de tal experimento frequentemente envolve muitos ajustes. Por exemplo, os experimentos projetados para obter aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para um fármaco ou um dispositivo experimental devem atender a determinadas exigências reguladoras, que podem resultar em um projeto populacional de experimento muito diferente do que os clínicos considerariam mais útil.

METANÁLISES

O prefixo grego *meta* significa algo em um estado de desenvolvimento mais recente ou avançado. A metanálise é uma pesquisa que combina e resume quantitativamente as evidências disponíveis. Embora seja ocasionalmente usada para examinar estudos não randomizados, a metanálise é usada mais para resumir todos os experimentos randomizados sobre uma determinada terapia. O ideal é que experimentos não publicados sejam identificados e incluídos para evitar vieses na publicação (i.e., perder dados de experimentos "negativos" que podem não ser publicados). Além disso, as melhores metanálises obtêm e analisam os dados isolados no nível dos pacientes de todos os experimentos em vez de trabalhar apenas com os dados resumidos nos relatos publicados de cada experimento. Contudo, nem todas as metanálises publicadas geram evidências confiáveis para um determinado problema, de maneira que a metodologia deve ser avaliada de maneira cuidadosa para garantir o delineamento e a análise apropriada dos estudos. Os resultados de uma metanálise bem-feita apresentam probabilidade de serem mais persuasivos se elas incluírem pelo menos vários experimentos randomizados realizados de maneira adequada, em larga escala. A metanálise pode ser especialmente útil para ajudar na detecção de benefícios quando os estudos individuais não têm poder adequado (p. ex., os benefícios da terapia trombolítica com estreptoquinase no IAM demonstrados pelo ISIS-2 em 1988 eram evidenciados no início da década de 1970 por meio de metanálise). Porém, em casos em que os estudos disponíveis são pequenos ou defeituosos, a metanálise não deve ser vista como uma solução para as deficiências dos dados do estudo primário.

As metanálises costumam concentrar-se nas medidas de benefício terapêutico relativo, como a razão de chances ou riscos relativos. Os clínicos também devem examinar qual redução absoluta do risco (RAR) se pode esperar do tratamento. Uma medida sucinta útil do benefício terapêutico absoluto é o número necessário para tratar (NNT) para se prevenir um evento adverso (p. ex., morte, AVE). O NNT é simplesmente 1/RAR. Por exemplo, se uma terapia hipotética tiver reduzido em 33% as taxas de mortalidade ao longo de um período de acompanhamento de 5 anos (benefício terapêutico relativo), de 12% (braço-controle) para 8% (braço de tratamento), a redução absoluta do risco (RAR) seria 12% – 8% = 4%, e o NNT seria de 1/0,04, ou 25. Assim, seria necessário tratar 25 pacientes durante 5 anos para evitar 1 morte. Se o tratamento hipotético for aplicado a uma população de risco mais baixo, digamos com mortalidade de 6% durante 5 anos, o benefício terapêutico relativo de 33% significaria uma redução absoluta de 2% na mortalidade (de 6% para 4%), e o NNT para o mesmo tratamento nesse grupo de baixo risco de pacientes seria 50. Embora nem sempre explícitas, as comparações das estimativas da NNT de diferentes estudos devem levar em conta a duração do acompanhamento usado para criar cada estimativa.

DIRETRIZES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

De acordo com a definição de 1990 do Institute of Medicine, as diretrizes da prática clínica são “afirmações sistematicamente desenvolvidas para ajudar nas decisões dos médicos e pacientes sobre a assistência de saúde apropriada para circunstâncias clínicas específicas”. Essa definição enfatiza várias características cruciais do desenvolvimento da diretriz moderna. Primeiramente, essas diretrizes são criadas por meio das ferramentas da MBE. Em especial, a essência do processo de desenvolvimento é uma busca sistemática na literatura, seguida de revisão da literatura relevante revista pelos pares. Segundo, as diretrizes em geral enfocam um distúrbio clínico (p. ex., diabetes no adulto, angina de peito estável) ou uma intervenção da assistência de saúde (p. ex., rastreamento para câncer). Terceiro, o objetivo primário das diretrizes é melhorar o cuidado médico por meio da identificação de práticas que poderiam ser rotineiramente implementadas com base em evidências de alta qualidade e altas relações entre benefícios e danos para as intervenções. As diretrizes destinam-se a “ajudar” na tomada de decisão, e não definir explicitamente que decisões devem ser tomadas em uma determinada situação, em parte porque as evidências isoladamente nunca são suficientes para a tomada de decisão clínica (p. ex., decidir-se pela intubação e administração de antibióticos para pneumonia em um indivíduo terminal, em um indivíduo com demência ou em uma mãe de 30 anos de idade saudável em outros aspectos).

As diretrizes são documentos narrativos construídos por uma equipe de especialistas cuja composição frequentemente é determinada por organizações profissionais interessadas. Essas equipes variam quanto ao grau até o qual representam todas as pessoas interessadas relevantes. Os documentos das diretrizes consistem em uma série de recomendações específicas de tratamento, um resumo da indicação da quantidade e da qualidade das evidências que sustentam cada recomendação, uma avaliação da relação entre benefícios e danos para a recomendação e uma discussão narrativa das recomendações. Muitas recomendações simplesmente refletem o consenso de especialistas do painel das diretrizes por não haver evidências baseadas na literatura. A etapa final da construção das diretrizes é uma revisão de pares, seguida de uma revisão final em resposta às críticas feitas. Para aumentar a confiabilidade das diretrizes, o Institute of Medicine fez recomendações metodológicas para o desenvolvimento das diretrizes.

As diretrizes estão estreitamente ligadas ao processo de melhora da qualidade na medicina por meio de sua identificação das melhores práticas baseadas em evidências. Tais práticas podem ser usadas como indicadores de qualidade. Exemplos incluem a proporção de pacientes com IAM que recebem ácido acetilsalicílico na admissão em um hospital e a proporção de pacientes com insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção que estão sendo tratados com inibidor da ECA.

CONCLUSÕES

Na era da MBE, é tentador pensar que todas as decisões difíceis que os médicos enfrentam hoje foram ou serão solucionadas em breve e equacionadas em diretrizes clínicas e sistemas de rememoração informatizados. Contudo, a MBE oferece aos médicos um conjunto de instrumentos ideais, mas não completos, para tratar os pacientes. Além disso, mesmo com essas evidências, sempre vale a pena lembrar que a resposta à terapia do paciente “médio”, representada pelo resumo dos desfechos do experimento clínico, pode não ser o esperado para o paciente específico sentado na frente de um médico no consultório ou hospital. Além disso, as metanálises não podem gerar evidências quando não houver estudos randomizados apropriados, e a maioria das situações que o médico enfrenta na prática jamais será totalmente testada em estudo randomizado. Em um futuro previsível, habilidades excelentes de raciocínio clínico e experiência complementadas por recursos quantitativos bem concebidos e uma percepção perspicaz do papel das preferências individuais do paciente em seus cuidados continuarão a ser fundamentais na prática clínica da medicina.

---

[1] N. de R.T. Disciplina que estuda o descobrimento ou a investigação.

4

Rastreamento e prevenção de doenças

Katrina Armstrong, Gary J. Martin

Um objetivo importante da assistência médica é prevenir doenças ou detectá-las cedo o bastante para que as intervenções sejam mais eficazes. Foi obtido um enorme progresso em direção a esse objetivo nos últimos 50 anos. Os exames de rastreamento estão disponíveis para muitas doenças comuns e abrangem abordagens bioquímicas (p. ex., colesterol, glicose), fisiológicas (p. ex., pressão arterial, curvas de crescimento), radiológicas (p. ex., mamografia, densitometria óssea) e citológicas (p. ex., esfregaço de Papanicolaou). As intervenções preventivas efetivas resultaram em dramáticos declínios na mortalidade por muitas doenças, particularmente infecções. As intervenções preventivas incluem o aconselhamento sobre comportamentos de risco, vacinações, medicamentos e, em algumas situações particularmente incomuns, cirurgia. Os serviços preventivos (incluindo exames de rastreamento, intervenções preventivas e aconselhamento) são diferentes de outras intervenções clínicas, pois são proativamente administrados a pessoas saudáveis em vez de serem uma resposta a um sintoma, sinal ou diagnóstico. Assim, a decisão sobre recomendar um exame de rastreamento ou intervenção preventiva necessita de um nível de evidência particularmente alto de que o exame e a intervenção são factíveis e eficazes.

Como o rastreamento e as estratégias preventivas de base populacional devem ter risco extremamente baixo para haver uma relação aceitável entre benefício e dano, a capacidade de alcançar indivíduos com mais chance de desenvolver a doença poderia permitir a aplicação de um conjunto mais amplo de abordagens potenciais e aumentar a eficiência. Atualmente, há vários tipos de dados que podem predizer a incidência de doença em um indivíduo assintomático. Os dados genômicos têm recebido a maior parte da atenção atualmente, pelo menos em parte porque mutações em genes de alta penetrância têm claras implicações para o cuidado preventivo (**Cap. 84**). As mulheres com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*, os dois principais genes de suscetibilidade ao câncer de mama identificados até o momento, têm um risco marcadamente elevado (5-20 vezes) de câncer de mama e ovário. As recomendações de rastreamento e prevenção incluem ooforectomia profilática e ressonância magnética (RM) de mamas, ambas consideradas como causadoras de muitos danos para mulheres com risco médio de câncer. Algumas mulheres optam pela mastectomia profilática para reduzir drasticamente seu risco de câncer de mama. Embora a proporção de doenças comuns explicadas por genes de alta penetrância pareça ser relativamente pequena (5-10% para a maioria das doenças), mutações em genes raros e de penetrância moderada e variantes em genes de baixa penetrância também contribuem para a predição do risco de doenças. O advento de exames mais acessíveis de sequenciamento de exoma total/genoma total deve acelerar a disseminação desses exames na prática clínica e pode transformar a oferta de cuidados preventivos.

Outras formas de dados "ômicos"[1] também têm potencial para fornecer informações preditivas importantes, incluindo dados proteômicos e metabolômicos. Esses campos estão em fase mais inicial de desenvolvimento e ainda não entraram na prática clínica. Exames de imagem e outros dados clínicos também podem ser integrados em um paradigma estratificado pelo risco à medida que aumentam as evidências sobre a capacidade preditiva desses dados e a possibilidade de serem coletados. Com certeza, todos esses dados também podem ser úteis na predição do risco de danos pelo rastreamento ou prevenção, como o risco de mamografias falso-positivas. Se essa informação puder ser incorporada em estratégias de rastreamento e prevenção personalizadas, isso também melhoraria a oferta e a eficiência.

Além dos avanços na predição de riscos, há vários outros fatores com chance de promover a importância do rastreamento e da prevenção a curto prazo. Novas modalidades de imagem estão sendo desenvolvidas e prometem detectar alterações nos níveis celular e subcelular, aumentando muito a probabilidade de que a detecção precoce melhore os desfechos clínicos. A compreensão rapidamente crescente das vias biológicas responsáveis pelo início e pela progressão de muitas doenças comuns tem potencial para transformar o desenvolvimento de intervenções preventivas, incluindo a quimioprevenção. Além disso, o rastreamento e a prevenção oferecem a promessa de melhorar a saúde e de poupar custos no tratamento da doença, uma questão que tem ganhado atenção nacional com o crescimento continuado dos custos dos cuidados de saúde.

Neste capítulo são revistos os princípios básicos de rastreamento e prevenção no contexto da assistência primária. As recomendações sobre enfermidades específicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e câncer, são fornecidas nos capítulos dedicados aos referidos tópicos.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE RASTREAMENTO

Os princípios básicos do rastreamento populacional para doenças foram publicados pela Organização Mundial de Saúde em 1968 **(Quadro 4.1)**.

QUADRO 4.1 **PRINCÍPIOS DO RASTREAMENTO**

A doença deve ser um problema de saúde importante.
Deve haver um tratamento para a doença.

Deve haver locais disponíveis para diagnóstico e tratamento.
A doença deve ter um estágio latente.
Deve haver um teste ou exame para a doença.
O exame deve ser aceitável para a população.
A história natural da doença deve ser adequadamente compreendida.
Deve haver consenso sobre quem deve ser tratado.
O custo de encontrar um caso deve ser considerado em relação ao gasto médico total.

Em geral, o rastreamento é mais eficaz quando aplicado a distúrbios relativamente comuns que acarretam alto ônus à saúde **(Quadro 4.2)**. As cinco maiores causas de mortalidade nos Estados Unidos (EUA) são cardiopatias, neoplasias malignas, acidentes, doenças vasculares encefálicas e doença pulmonar obstrutiva crônica. Assim, muitas estratégias de rastreamento têm como alvo tais distúrbios. A partir de uma perspectiva de saúde global, essas mesmas condições são prioridades, mas a malária, a má nutrição, a Aids, a tuberculose e a violência também têm uma carga pesada de doença **(Cap. 2)**.

A possibilidade de um tratamento efetivo para a doença inicial é um problema para algumas doenças comuns. Por exemplo, embora a doença de Alzheimer seja a sexta principal causa de morte nos EUA, não há tratamentos curativos nem evidências de que o tratamento precoce melhore os desfechos. A ausência de locais para diagnóstico e tratamento é um problema especialmente nos países em desenvolvimento, e isso pode mudar as estratégias de rastreamento, incluindo o desenvolvimento de abordagens tipo “ver e tratar”, como aquelas atualmente usadas para rastreamento de câncer de colo uterino em alguns países. Uma fase de latência longa ou pré-clínica em que o tratamento precoce aumenta a chance de cura é uma característica importante de muitos tipos de câncer; por exemplo, a polipectomia evita a progressão para câncer de cólon. De modo semelhante, a identificação precoce de hipertensão arterial ou hiperlipidemia possibilita intervenções terapêuticas que reduzem o risco a longo prazo de eventos cardiovasculares ou vasculares encefálicos. Por outro lado, o rastreamento para câncer de pulmão tem historicamente sido mais difícil, porque muitos tumores não são curáveis no momento em que podem ser detectados em uma radiografia de tórax. No entanto, a duração da fase pré-clínica também depende do nível de resolução do exame de rastreamento, e essa situação mudou com o desenvolvimento da tomografia computadorizada (TC) de tórax. A TC de tórax de baixa dose pode detectar tumores mais iniciais, e foi recentemente demonstrado que ela reduz a mortalidade por câncer de pulmão em 20% em indivíduos com história de tabagismo de pelo menos 30 maços-ano. O curto intervalo entre a capacidade de detectar a doença em um exame de rastreamento e o desenvolvimento de doença incurável também contribui para a eficácia limitada do rastreamento com mamografia na redução da mortalidade por câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Igualmente, a detecção precoce do câncer de próstata pode não levar a uma diferença na taxa de mortalidade, uma vez que a doença frequentemente é indolente e morbidades associadas, como doença arterial coronariana, podem levar à morte **(Cap. 100)**. Essa incerteza sobre a história natural também se reflete na controvérsia a respeito do tratamento do câncer de próstata, contribuindo ainda mais para a dificuldade do rastreamento da doença. Por fim, os programas de rastreamento podem ter custo econômico significativo, o qual deve ser considerado no contexto dos recursos disponíveis e de estratégias alternativas para melhorar os desfechos de saúde.

QUADRO 4.2 **RISCO CUMULATIVO AO LONGO DA VIDA**

Câncer de mama em mulheres	10%
Câncer de cólon	6%
Câncer de colo uterino[a]	2%
Violência doméstica contra mulheres	Até 15%
Fratura de quadril em mulheres brancas	16%

[a] Pressupondo uma população não submetida ao rastreamento.

MÉTODOS DE MENSURAÇÃO DOS BENEFÍCIOS À SAÚDE

Como as intervenções de rastreamento e prevenção são recomendadas para pessoas assintomáticas, elas devem demonstrar uma relação muito favorável entre riscos e benefícios antes de sua implementação. Em geral, os princípios da medicina baseada em evidências se aplicam à demonstração da eficácia dos exames de rastreamento e das intervenções preventivas, em que os ensaios randomizados controlados (RCT, de *randomized controlled trials*) com desfechos de mortalidade são o padrão-ouro. Porém, como os RCTs não são geralmente factíveis, têm sido usados estudos observacionais, como o delineamento de caso-controle, para avaliar a efetividade de algumas intervenções, como o rastreamento do câncer colorretal. Para algumas estratégias, como o rastreamento do câncer de colo uterino, os únicos dados disponíveis são dados ecológicos que demonstram declínio drástico na mortalidade.

Independentemente do delineamento do estudo usado para avaliar a eficácia do rastreamento, é fundamental que a incidência ou a mortalidade da doença seja o desfecho primário em vez da sobrevida. Isso é importante porque o viés do tempo de antecipação e o viés do tempo de duração podem criar a aparência de uma melhora na sobrevida com um exame de rastreamento, quando, na verdade, não há efeito real. O viés do tempo de antecipação ocorre porque o rastreamento identifica um caso antes que ele se apresente clinicamente, criando a percepção de que um paciente viveu por mais tempo após o diagnóstico simplesmente por mover a data do diagnóstico para antes, em vez de mover a data de morte para depois. O viés do tempo de duração ocorre porque o rastreamento tem mais chance de identificar a doença lentamente progressiva em comparação com a doença rapidamente progressiva. Assim, dentro de um período de tempo fixo, uma população rastreada terá uma maior proporção desses casos lentamente progressivos e parecerá que tem melhor sobrevida em relação à doença em comparação com populações não rastreadas.

Usam-se diversos parâmetros para avaliar o ganho potencial das intervenções de rastreamento e prevenção:

1. *O impacto absoluto e relativo do rastreamento na incidência ou na mortalidade d doença.* A diferença absoluta na incidência ou na mortalidade da doença entre um grupo rastreado e outro não rastreado permite comparar o tamanho do benefício entre os serviços preventivos. Uma metanálise de estudos suecos sobre mamografia (faixa etária de 40-70 anos) concluiu que a realização de rastreamento durante um período de 12 anos produziria redução de cerca de 1,2 por 1.000 mulheres na mortalidade por câncer de mama. Em comparação, o rastreamento do câncer de cólon em uma população (faixa etária de 50-75 anos) por pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) anual durante um período de 13 anos significaria a preservação de cerca de 3 vidas por 1.000. Com base nessa análise, o rastreamento do câncer de cólon pode salvar a vida de mais mulheres do que a mamografia. Porém, o impacto relativo do PSOF (redução de 30% na morte por câncer de cólon) é semelhante ao impacto relativo da mamografia (redução de 14-32% na morte por câncer de mama), enfatizando a importância de comparações relativas e absolutas.
2. *O número de indivíduos submetidos ao rastreamento para evitar a doença ou a morte em um indivíduo.* O inverso da diferença absoluta na mortalidade é o número de indivíduos que deveriam ser rastreados ou receber uma intervenção preventiva a fim de evitar uma morte. Por exemplo, é necessário realizar o rastreamento de 731 mulheres de 65-69 anos por absortometria de raios X de dupla energia (DEXA) e tratá-las adequadamente para prevenir uma fratura de quadril por osteoporose.
3. *Aumento da expectativa de vida média para uma população.* O **Quadro 4.3** cita os aumentos previstos da expectativa de vida por diversos procedimentos de rastreamento e prevenção. Contudo, deve-se ressaltar que o aumento da expectativa de vida é uma média que se aplica à população e não a um indivíduo. Na realidade, a grande maioria da população não tem qualquer benefício com um exame de rastreamento ou intervenção preventiva. No entanto, um pequeno subgrupo de pacientes beneficia-se muito. Por exemplo, os exames preventivos não beneficiam os 98% de mulheres que jamais apresentam câncer de colo uterino. Porém, para os 2% que teriam câncer cervical, os exames preventivos podem acrescentar até 25 anos às suas vidas. Alguns estudos sugerem que o ganho de 1 mês na esperança de vida constitui uma meta razoável para uma dada estratégia de rastreamento ou prevenção populacional.

QUADRO 4.3 **AUMENTO MÉDIO ESTIMADO DA EXPECTATIVA DE VIDA DE UMA POPULAÇÃO**

Rastreamento ou intervenção preventiva	Aumento médio
Mamografia:	
Mulheres de 40-50 anos	0-5 dias
Mulheres de 50-70 anos	1 mês
Esfregaço de Papanicolaou para mulheres de 18-65 anos	2-3 meses
Convencer fumante de 35 anos de idade a parar de fumar	3-5 anos
Começar exercícios regulares para homem de 40 anos de idade (30 min, 3x/semana)	9 meses-2 anos

AVALIAÇÃO DE DANOS DO RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

Como em muitos aspectos do cuidado médico, as intervenções de rastreamento e prevenção também trazem a possibilidade de desfechos adversos. Esses desfechos incluem efeitos colaterais de medicamentos preventivos e de vacinações, exames de rastreamento falso-positivos, sobrediagnóstico de doença pelos exames de rastreamento, ansiedade, exposição à radiação por alguns exames de rastreamento e desconforto por algumas intervenções e exames de rastreamento. O risco de efeitos colaterais por medicamentos preventivos é análogo ao uso de medicamentos em situações terapêuticas, sendo considerado no processo de aprovação pela Food and Drug Administration (FDA). Os efeitos colaterais pelas vacinas atualmente recomendadas se limitam principalmente a desconforto e a reações imunes sem grande importância. Porém, a preocupação sobre a associação de vacinas com desfechos adversos graves continua a limitar a aceitação de muitas vacinas apesar da falta de dados que sustentem a natureza causal dessas associações.

A possibilidade de exames falso-positivos ocorre com quase todos os exames de rastreamento, embora a definição do que constitui um resultado falso-positivo varie conforme a situação. Para alguns exames, como a mamografia e a TC de tórax de rastreamento, um resultado falso-positivo ocorre quando uma anormalidade é identificada e não é maligna, necessitando de um diagnóstico por biópsia ou de acompanhamento a curto prazo. Para outros exames, como o esfregaço de Papanicolaou, um resultado falso-positivo ocorre porque o exame identifica uma ampla gama de estados pré-malignos, apenas uma pequena porcentagem dos quais progredindo algum dia para um câncer invasivo. Esse risco está intimamente ligado ao risco de sobrediagnóstico em que o exame de rastreamento identifica uma doença que não se apresentaria clinicamente durante toda a vida do paciente. A avaliação do grau de exagero diagnóstico de um exame de rastreamento é muito difícil devido à necessidade de acompanhamento a longo prazo de uma população não rastreada para determinar a real incidência da doença ao longo do tempo. Estimativas recentes sugerem que até 15-25% dos cânceres de mama identificados pelo rastreamento com mamografia e 15-37%

dos cânceres de próstata identificados pelos exames de antígeno prostático específico poderiam nunca se apresentar clinicamente. Os exames de rastreamento também têm o potencial de criar ansiedade desnecessária, particularmente em conjunto com achados falso-positivos. Embora múltiplos estudos tenham documentado aumento de ansiedade devido ao processo de rastreamento, há poucos dados que sugerem que essa ansiedade tenha consequências adversas a longo prazo, incluindo o comportamento em rastreamento subsequente. Os exames de rastreamento que envolvem radiação (p. ex., mamografia, TC de tórax) aumentam a exposição cumulativa à radiação no indivíduo rastreado. A quantidade absoluta de radiação é muito pequena em qualquer desses exames, mas o impacto global da exposição repetida por múltiplas fontes ainda não foi determinado. Algumas intervenções preventivas (p. ex., vacinas) e exames de rastreamento (p. ex., mamografia) podem causar desconforto no momento da administração, mas, novamente, há poucas evidências de consequências adversas a longo prazo.

PONDERANDO BENEFÍCIOS E DANOS

A decisão de implementar uma estratégia de rastreamento e prevenção em uma população necessita que se considerem os benefícios e os danos, incluindo o impacto econômico da estratégia. Os custos incluem não apenas o gasto com a intervenção, mas também o tempo de afastamento do trabalho, os custos decorrentes de resultados falso-positivos ou de eventos adversos e outros danos potenciais. A custo-efetividade é geralmente avaliada calculando-se o custo por ano de vida salvo, com ajustamentos para o impacto na qualidade de vida de diferentes intervenções e estados de doença (i.e., anos de vida ajustados por qualidade). Geralmente, as estratégias que custam < 50.000-100.000 dólares por ano de vida salvo ajustado por qualidade são consideradas "custo-efetivas" **(Cap. 3)**.

O U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) é um painel independente de especialistas em cuidados preventivos e fornece recomendações baseadas em evidências para estratégias de rastreamento e prevenção com base na avaliação da relação entre benefício e dano **(Quadros 4.4 e 4.5)**. Como há múltiplas organizações que fornecem recomendações sobre serviços preventivos, a concordância entre as organizações varia entre os diferentes serviços. Por exemplo, todos os grupos sustentam o rastreamento para a hiperlipidemia e câncer colorretal, enquanto o consenso é menor para o rastreamento do câncer de mama em mulheres na faixa dos 40 anos de idade e quase inexistente para o rastreamento do câncer de próstata. Como as diretrizes são atualizadas periodicamente, as diferenças entre as organizações também podem refletir os dados que estavam disponíveis quando a diretriz foi lançada. Por exemplo, múltiplas organizações recentemente lançaram recomendações sustentando o rastreamento do câncer de pulmão entre tabagistas pesados conforme os resultados do National Lung Screening Trial (NLST) publicados em 2011, enquanto o USPSTF ainda não tinha revisado o rastreamento para câncer de pulmão até 2014.

QUADRO 4.4 EXAMES DE RASTREAMENTO RECOMENDADOS PELO U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE PARA ADULTOS DE RISCO MÉDIO

Doença	Exame	População	Frequência	Capítulo
Aneurisma aórtico abdominal	Ultrassonografia	Homens de 65-75 anos que já fumaram	1 vez	
Abuso de álcool	AUDIT	> 18	Desconhecida	467
Câncer de mama	Mamografia com ou sem exame clínico das mamas	Mulheres de 50-75	A cada 2 anos	
Câncer de colo uterino	Papanicolaou	Mulheres de 21-65	A cada 3 anos	100
	Papanicolaou e teste para HPV	Mulheres de 30-65	A cada 5 anos se HPV negativo	
Clamídia/gonorreia	Teste de amplificação do ácido nucleico na urina ou *swab* cervical	Mulheres sexualmente ativas < 25 anos	Desconhecida	213
Câncer colorretal	Pesquisa de sangue oculto nas fezes	50-75	Todo ano	100, 110
	Sigmoidoscopia	50-75	A cada 5 anos	
	Colonoscopia	50-75	A cada 10 anos	
Depressão	Questões de rastreamento	Todos os adultos	Periodicamente	
Diabetes	Glicemia de jejum	Adultos com hipertensão	A cada 3 anos	417
Hepatite C	Anticorpo anti-HCV seguido por PCR confirmatória	Adultos nascidos entre 1945 e 1965	1 vez	
HIV	Reagente rápido ou imunoensaio para HIV seguido por teste confirmatório	15-65	1 vez	
Hiperlipidemia	Colesterol	Homens > 35	A cada 5 anos	291e
		Mulheres > 45	A cada 5 anos	
Hipertensão arterial	Pressão arterial	Todos os adultos	Periodicamente	298
Violência doméstica	Questões de rastreamento	Mulheres em idade reprodutiva	Desconhecida	
Obesidade	Índice de massa corporal	Todos os adultos	Desconhecida	
Osteoporose	DEXA	Mulheres > 65 ou > 60 em caso de fatores de risco	Desconhecida	425

Abreviações: DEXA, absortometria de raios X de dupla energia; HCV, vírus da hepatite C; HPV, papilomavírus humano; PCR, reação em cadeia da polimerase; AUDIT, Teste de Identificação do Transtorno de Uso de Álcool.
Fonte: Adaptado de U.S. Preventive Services Task Force 2013. *http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm*.

QUADRO 4.5 INTERVENÇÕES PREVENTIVAS RECOMENDADAS PARA ADULTOS DE RISCO MÉDIO

Intervenção	Doença	População	Frequência	Capítulo
Imunização do adulto				**148, 149**
Tétano-difteria		> 18	A cada 10 anos	
Varicela		Apenas suscetíveis, > 18 anos	2 doses	
Sarampo/caxumba/rubéola		Mulheres em idade reprodutiva	1 dose	
Pneumocócica		> 65	1 dose	
Influenza		> 50	Anualmente	
Papilomavírus humano		Meninos < 21 Meninas < 26	Se não realizada anteriormente	
Zóster		> 60	1 vez	
Quimioprevenção				
Ácido acetilsalicílico	Doença cardiovascular	Homens 45-79		
		Mulheres 55-79		
Ácido fólico	Defeitos do tubo neural em bebês	Mulheres que planejam ou que podem engravidar		
Tamoxifeno/raloxifeno	Câncer de mama	Mulheres de alto risco para câncer de mama		
Vitamina D	Fraturas/quedas	> 65 com risco aumentado de quedas		

Para muitos exames de rastreamento e intervenções preventivas, o balanço entre benefícios e danos pode ser incerto para a população de risco médio, mas mais favorável para pessoas de maior risco para a doença. Embora a idade seja o fator de risco mais comumente usado para determinar as recomendações de rastreamento e prevenção, o USPSTF também recomenda alguns exames de rastreamento em populações com outros fatores de risco para doenças (p. ex., sífilis). Além disso, estar sob risco aumentado para uma doença costuma sustentar o início mais precoce do rastreamento em relação à população de risco médio. Por exemplo, quando há história familiar significativa de câncer de mama ou de cólon, é prudente instituir o rastreamento cerca de 10 anos antes da idade em que o familiar mais jovem foi diagnosticado com câncer.

Embora o consentimento informado seja importante em todos os aspectos dos cuidados médicos, a tomada de decisão compartilhada pode ser uma abordagem particularmente importante para decisões sobre serviços preventivos quando a relação entre benefícios e danos é incerta em uma população específica. Por exemplo, muitos grupos de especialistas, incluindo a USPSTF, recomendam uma discussão individualizada sobre o rastreamento do câncer de próstata, pois o processo de tomada de decisão é complexo e depende muito de questões pessoais. Alguns homens podem não aceitar o rastreamento, enquanto outros estão mais dispostos a enfrentar os riscos da estratégia de detecção precoce. Uma análise recente sugere que muitos homens podem preferir não realizar o rastreamento para o câncer de próstata porque a observação vigilante foi a estratégia preferida quando os anos de vida ajustados por qualidade foram considerados. Outro exemplo de decisão compartilhada envolve a escolha das técnicas de rastreamento do câncer de cólon **(Cap. 100)**. Em estudos controlados, o uso da PSOF anual reduz as mortes por câncer de cólon em 15-30%. Com a sigmoidoscopia flexível, essa redução é de cerca de 60%. A colonoscopia oferece um benefício igual ou maior que o da sigmoidoscopia flexível, mas seu uso implica custos e riscos adicionais. Tais procedimentos de rastreamento não foram diretamente comparados na mesma população, porém o custo estimado para a sociedade é semelhante: 10.000-25.000 dólares por ano de vida salvo. Assim, enquanto um paciente prefere a fácil preparação, o menor tempo despendido e o menor risco da sigmoidoscopia flexível, outros preferem a sedação e pesquisa completa da colonoscopia.

ACONSELHAMENTO SOBRE COMPORTAMENTOS SAUDÁVEIS

Ao considerar o impacto dos serviços preventivos, é importante reconhecer que o uso de fumo e álcool, a dieta e a prática de exercícios constituem a grande maioria dos fatores que influenciam nas mortes preveníveis nos países desenvolvidos. Talvez a maior medida preventiva da assistência médica seja ajudar os pacientes a abandonar o tabagismo **(Cap. 470)**. Porém, os esforços nessa área frequentemente envolvem mudanças de comportamento (p. ex., perda de peso, exercícios, uso do cinto de segurança) ou o tratamento de uso abusivo de substâncias (p. ex., fumo e álcool) que tendem a ser recalcitrantes à intervenção. Embora essas questões sejam difíceis, as evidências sustentam fortemente o papel do aconselhamento pelos profissionais de saúde **(Quadro 4.6)** na mudança efetiva de comportamentos. Campanhas educativas, mudanças de políticas públicas e intervenções baseadas em comunidades também são comprovadamente partes importantes de uma estratégia para abordar esses fatores em algumas situações. O USPSTF concluiu que as evidências são conclusivas para recomendar um conjunto relativamente pequeno de atividades de aconselhamento, o que é feito em áreas como atividade física e prevenção de acidentes (incluindo cintos de segurança e uso de capacetes em bicicletas e motocicletas) como parte rotineira da prática da atenção primária.

QUADRO 4.6 **ACONSELHAMENTO PREVENTIVO RECOMENDADO PELO USPSTF**

Tópico	Capítulo de referência
Uso de álcool e drogas	**467, 468e**

Aconselhamento genético para testagem de *BRCA1/2* em mulheres com risco aumentado de mutações deletérias	
Nutrição e dieta	
Doenças sexualmente transmissíveis	**163**, **226**
Exposição ao sol	**75**
Tabagismo	**470**

IMPLEMENTAÇÃO DA PREVENÇÃO E DO RASTREAMENTO DE DOENÇAS

A implementação de estratégias de prevenção e rastreamento de doenças na prática é difícil. Várias técnicas ajudam os médicos a lidar com a oferta desses serviços. Um prontuário médico eletrônico bem configurado pode gerar lembretes que facilitam o esforço dos médicos de acompanhar e cumprir as diretrizes. Alguns sistemas oferecem aos pacientes acesso seguro a seus prontuários médicos, constituindo um meio adicional de aumentar a adesão ao rastreamento rotineiro. Os sistemas que fornecem aos enfermeiros e a outros profissionais prescrições permanentes são eficazes para a prevenção do tabagismo e as imunizações. A Agency for Healthcare Research and Quality e os Centers for Disease Control and Prevention criaram mapas e ferramentas eletrônicas como parte do seu programa “Put Prevention into Practice” (“Coloque a Prevenção em Prática”) (*http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tools.htm*). Muitas dessas ferramentas usam categorias de idade para ajudar a guiar a implementação. O **Quadro 4.7** apresenta recomendações para rastreamento e aconselhamento específicas para cada idade.

QUADRO 4.7 **CAUSAS DE MORTALIDADE ESPECÍFICAS POR IDADE E OPÇÕES PREVENTIVAS CORRESPONDENTES**

Faixa etária	Principais causas de mortalidade específica por idade	Intervenções para rastreamento e prevenção a serem consideradas para cada população específica
15-24	1. Acidente	• Aconselhar sobre o uso rotineiro do cinto de segurança, capacetes para bicicleta/motocicleta/quadriciclos (1)
	2. Homicídio	• Aconselhar sobre dieta e exercícios (5)
	3. Suicídio	• Discutir os perigos do uso de álcool enquanto dirige, nada, veleja (1)
	4. Câncer	• Perguntar sobre o estado vacinal e atualizá-lo (tétano, difteria, hepatite B, MMR, rubéola, varicela, meningite, HPV)
	5. Doença cardíaca	• Perguntar sobre o uso e/ou posse de armas (2, 3)
		• Avaliar história de uso abusivo de substâncias, como o álcool (2, 3)
		• Fazer rastreamento para violência doméstica (2, 3)
		• Fazer rastreamento para a depressão e/ou ideias suicidas/homicidas (2, 3)

		• Realizar Papanicolaou para rastreamento de câncer de colo uterino após a idade de 21 anos (4) • Discutir o autoexame da pele, mama e testículos (4) • Recomendar evitar a luz UV e usar filtros solares regularmente (4) • Medir pressão arterial, estatura, peso e índice de massa corporal (5) • Discutir os riscos à saúde produzidos pelo tabagismo, considerar a ênfase de questões estéticas e econômicas para melhorar as taxas de abandono do vício para fumantes mais jovens (4, 5) • Fazer rastreamento para clamídia e gonorreia e aconselhamento sobre contracepção para mulheres sexualmente ativas, discutir a prevenção de DSTs • Realizar exame para hepatite B e sífilis se houver comportamento(s) sexual(is) de alto risco ou qualquer história anterior de DST • Fazer o teste para HIV • Continuar a vacinação anual para *influenza*
25-44	1. Acidente 2. Câncer 3. Doença cardíaca 4. Suicídio 5. Homicídio 6. HIV	*Como anteriormente, além de considerar o seguinte:* • Abordar novamente o estado de tabagismo, estimular o abandono em cada consulta (2, 3) • Obter história familiar detalhada de neoplasias malignas e começar rastreamento/programa de prevenção precoce se o paciente estiver sob aumento significativo de risco (2) • Avaliar todos os fatores de risco cardíacos (incluindo rastreamento para diabetes e hiperlipidemia) e considerar a prevenção primária com o ácido acetilsalicílico para os pacientes com risco > 3% em 5 anos de um evento vascular (3) • Avaliar uso crônico abusivo de álcool, fatores de risco para hepatite viral ou outros riscos para desenvolvimento de doença hepática crônica • Considerar rastreamento individualizado para câncer de mama com mamografia aos 40 anos de idade (2)
45-64	1. Câncer 2. Doença cardíaca 3. Acidente 4. Diabetes melito 5. Doença vascular cerebral 6. Doença crônica do trato respiratório inferior 7. Hepatopatia crônica e cirrose 8. Suicídio	• Considerar rastreamento para câncer de próstata com PSA anual e exame de toque retal aos 50 anos de idade (ou possivelmente mais cedo em pacientes afro-americanos ou com história familiar) (1) • Começar rastreamento para câncer colorretal aos 50 anos de idade, seja com pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia (1) • Reavaliar e atualizar o estado de vacinação aos 50 anos e vacinar todos os tabagistas contra o *S. pneumoniae* aos 50 anos (6) • Considerar rastreamento para doença arterial coronariana em pacientes com risco mais alto (2, 5) • Considerar rastreamento para hepatite C em adultos nascidos entre 1945 e 1965 (7) • Fazer vacinação contra zóster aos 60 anos • Iniciar o rastreamento com mamografia aos 50 anos
≥ 65	1. Doença cardíaca 2. Câncer 3. Doença vascular cerebral 4. Doença crônica do trato respiratório inferior 5. Doença de Alzheimer 6. *Influenza* e pneumonia 7. Diabetes melito	*Como anteriormente, além de considerar o seguinte:* • Abordar novamente o estado de tabagismo, estimular o abandono do vício em cada consulta (1, 2, 3, 4) • Realizar ultrassonografia única para AAA em homens de 65-75 anos que já fumaram • Considerar exame de função pulmonar para todos os fumantes de longo prazo, a fim de avaliar se há desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (4, 6) • Fazer o rastreamento de todas as mulheres na pós-menopausa (e de todos os homens com fatores de risco) para osteoporose • Continuar a vacinação anual contra *influenza* e vacinar contra *S. pneumoniae* aos 65 anos (4, 6) • Fazer rastreamento para demência e depressão (5) • Fazer rastreamento para os problemas visuais e auditivos, questões de segurança doméstica e violência contra o idoso (9)

8. Doença renal
9. Acidentes
10. Septicemia

Nota: Os números entre parênteses referem-se a áreas de risco na coluna de mortalidade afetadas pela intervenção especificada.
Abreviações: AAA, aneurisma aórtico abdominal; DST, doença sexualmente transmissível; HPV, papilomavírus humano; MMR, sarampo, caxumba e rubéola; PSA, antígeno prostático específico; UV, ultravioleta.

Muitos pacientes vão ao médico em busca de assistência contínua de enfermidades crônicas, e tais consultas oferecem a oportunidade de incluir "medidas de prevenção" para outros problemas de saúde. Por exemplo, uma paciente atendida para tratamento de hipertensão ou de diabetes pode ter o rastreamento do câncer de mama incorporado em uma consulta e uma discussão do rastreamento do câncer de cólon na consulta seguinte. Outros pacientes respondem mais favoravelmente a uma consulta separada que aborda todas as intervenções relevantes de rastreamento e prevenção. Em alguns pacientes, em virtude da idade ou de comorbidades, pode ser apropriado descartar certas atividades de rastreamento e prevenção, embora não haja dados sobre o "ocaso" desses serviços. Para muitos exames de rastreamento, os benefícios não são evidentes até 5-10 anos de acompanhamento e costuma haver poucos dados que sustentem a continuação do rastreamento para a maioria das doenças após 75 anos de idade. Além disso, para pacientes com doenças avançadas e expectativa de vida limitada, há considerável benefício com o desvio do foco de procedimentos de rastreamento para condições e intervenções com mais chance de afetar a qualidade e o tempo de vida.

---

[1] N. de R.T. Refere-se a todas aquelas disciplinas, tecnologias e áreas de investigação que estudam o conjunto ou totalidade de um sistema biológico.

5

Princípios da farmacologia clínica

Dan M. Roden

Os fármacos são o fundamento da terapêutica moderna. No entanto, os médicos e a comunidade leiga reconhecem que o resultado da terapia farmacológica varia amplamente entre os indivíduos. Embora tal variabilidade seja percebida como um aspecto imprevisível e, portanto, inevitável da farmacoterapia, este não é o caso. O objetivo deste capítulo é descrever os princípios da farmacologia clínica que podem ser aplicados no uso seguro e ideal dos fármacos disponíveis e dos novos.

Os fármacos interagem com moléculas-alvo específicas, produzindo seus efeitos benéficos e adversos. A cadeia de eventos entre a administração de um fármaco e a produção desses efeitos no organismo pode ser dividida em dois componentes, ambos contribuindo para a variabilidade nas ações medicamentosas. O primeiro componente abrange os processos que determinam o transporte do fármaco até os alvos moleculares e a remoção destes. A descrição resultante da relação entre a concentração do fármaco e o tempo denomina-se *farmacocinética*. O segundo componente da variabilidade na ação dos fármacos compreende os processos que determinam a variabilidade nas ações a despeito da liberação equivalente do fármaco até os locais efetores. Essa descrição da relação entre a concentração e o efeito do fármaco é chamada de *farmacodinâmica*. Conforme se discutirá adiante, a variabilidade farmacodinâmica pode advir como resultado da variação na função da molécula-alvo ou do contexto biológico geral em que a interação alvo-fármaco ocorre de modo a atingir os efeitos do fármaco.

Dois objetivos importantes da disciplina propriamente dita de farmacologia clínica são (1) descrever as condições em que as ações dos fármacos variam entre os indivíduos e (2) determinar os mecanismos dessa variabilidade, com o objetivo de melhorar a terapia com os fármacos disponíveis, e como apontar novos mecanismos farmacológicos que possam ser eficazes no tratamento da doença humana. As primeiras etapas da disciplina foram descrições empíricas da influência da doença na ação do fármaco ou de indivíduos ou famílias que apresentam sensibilidade incomum aos efeitos adversos dos medicamentos. Esses importantes achados descritivos estão sendo substituídos por uma compreensão dos mecanismos moleculares que dão origem à variabilidade nas ações dos fármacos. Assim, os efeitos de doenças, a coadministração de fármacos ou os fatores familiares na modulação da ação farmacológica agora são reinterpretados como variabilidade na expressão ou na função de genes específicos, cujos produtos determinam a farmacocinética e farmacodinâmica. No entanto, frequentemente é a interação pessoal do paciente com o médico ou outro profissional de saúde que primeiro identifica uma variabilidade incomum nas ações dos fármacos; a constante vigilância a respostas incomuns aos fármacos continua a ser uma medida crucial para aumentar a segurança deles.

As respostas incomuns a fármacos, separadas em famílias, são reconhecidas há décadas e motivaram a fundação do campo da *farmacogenética*. Atualmente, com o crescente reconhecimento de polimorfismos comuns e raros em todo o genoma humano, temos a oportunidade de reinterpretar os mecanismos descritivos da variabilidade na ação dos fármacos como uma consequência de variantes específicas do DNA, ou grupos de variantes do DNA, entre os indivíduos. Essa abordagem define o campo da *farmacogenômica*, por meio da qual talvez os clínicos possam integrar a compreensão molecular da origem das doenças com a constituição genômica individual, a fim de prescreverem tratamentos personalizados, altamente eficazes e seguros.

IDENTIFICAÇÃO DOS ALVOS FARMACOLÓGICOS

A terapia com fármacos é antiga na cultura humana. Os primeiros tratamentos eram extratos de plantas descobertos empiricamente para indicações como febre, dor ou dispneia. Essa abordagem empírica baseada em sintomas para o desenvolvimento de fármacos foi substituída no século XX pela identificação de compostos direcionados a processos biológicos mais fundamentais, como o crescimento bacteriano ou a hipertensão arterial; o termo “bala mágica”, cunhado por Paul Ehrlich para descrever a busca por compostos efetivos para a sífilis, captura a essência da esperança de que a compreensão dos processos biológicos básicos levará a novas terapias altamente efetivas. Uma etapa fundamental no desenvolvimento moderno de fármacos ocorre após a identificação de um composto químico com atividade biológica e modificações cada vez mais sofisticadas em sua estrutura bioquímica para chegar a compostos com especificidade para o alvo escolhido, sem efeitos “fora do alvo” e com propriedades farmacocinéticas adequadas para uso em humanos (p. ex., biodisponibilidade consistente, meia-vida de eliminação longa, ausência de características farmacocinéticas de risco elevado, descritas adiante).

Um ponto inicial comum para o desenvolvimento contemporâneo de fármacos é a descoberta biológica básica que implica alvos moleculares potenciais: exemplos desses alvos moleculares incluem a hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase ou a mutação *BRAF* V600E em muitos melanomas malignos. O desenvolvimento de compostos dirigidos a essas moléculas não apenas revolucionou o tratamento de doenças como a hipercolesterolemia ou o melanoma maligno, mas também revelou novas características biológicas de doenças. Assim, por exemplo, o sucesso espetacular inicial com o vemurafenibe (dirigido contra *BRAF* V600E) foi seguido por recidiva quase universal dos tumores, sugerindo fortemente que a inibição dessa via isoladamente não seria suficiente para o controle do tumor. Esse raciocínio, por sua vez, sustenta uma visão de que muitas doenças complexas não se deixarão curar apenas com uma bala mágica, mas em vez disso, fármacos isolados ou em combinação deverão atacar múltiplas vias cujas perturbações resultam em doença. O uso de terapia combinada em situações como hipertensão, tuberculose, infecção por HIV e muitos tipos de câncer ressalta o potencial para uma visão de "biologia de sistemas" para a terapia farmacológica.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

É verdade em várias culturas e doenças que fatores como aderência ao tratamento, variantes genéticas que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica e interações medicamentosas contribuem para as respostas aos fármacos. Além disso, também são importantes os fatores específicos para culturas ou hereditariedade. Por exemplo, a frequência de variantes genéticas específicas modulando respostas farmacológicas costuma variar conforme fatores hereditários, conforme discutido adiante. Questões relacionadas a custos ou fatores culturais podem determinar a probabilidade de que fármacos específicos, combinações de fármacos ou medicamentos vendidos sem receita médica sejam prescritos. Os amplos princípios da farmacologia clínica enunciados aqui podem ser usados para analisar os mecanismos subjacentes à terapia bem-sucedida ou não com qualquer fármaco.

INDICAÇÕES DA TERAPIA FARMACOLÓGICA: RISCO *VERSUS* BENEFÍCIO

É óbvio que os benefícios da terapia farmacológica devem sobrepujar os riscos. Os benefícios se enquadram em duas categorias gerais: alívio dos sintomas e prolongamento da vida útil. A crescente ênfase nos princípios da medicina baseada em evidências e técnicas, tais como grandes ensaios clínicos e metanálises, definiram os benefícios da farmacoterapia em populações amplas de pacientes. Estabelecer o equilíbrio entre risco e benefício nem sempre é simples. Um corpo cada vez maior de evidências sustenta a ideia, com a qual os profissionais estão muito familiarizados, de que pacientes isolados podem exibir respostas que não são esperadas de estudos populacionais de grande porte e frequentemente têm comorbidades que os excluem de experimentos clínicos de grande porte. Além disso, terapias que oferecem o benefício da redução dos sintomas, mas abreviam a vida, poderiam ser oportunas em pacientes que têm doenças graves e altamente sintomáticas, como insuficiência cardíaca ou câncer. Tais decisões ilustram a natureza altamente pessoal da relação entre médico e paciente.

Efeitos adversos Alguns efeitos adversos são tão comuns e tão claramente associados à terapia farmacológica, que logo são identificados durante o uso clínico de um fármaco. Por outro lado, os efeitos adversos graves podem ser suficientemente incomuns para escapar à detecção por muitos anos após o uso amplo de um fármaco. A questão de como identificar efeitos adversos raros, mas graves (os quais podem afetar profundamente a percepção do risco/benefício em um dado paciente), não está resolvida de maneira satisfatória. As soluções potenciais abrangem desde maior compreensão das bases molecular e genética da variabilidade nas ações dos fármacos à expansão dos mecanismos de vigilância pós-comercialização. Nenhuma dessas opções foi plenamente eficaz; por isso os médicos precisam manter contínua vigilância à possibilidade de que sintomas incomuns estejam relacionados com determinados fármacos ou combinações de fármacos usados por seus pacientes.

Índice terapêutico As reações benéficas e adversas à terapia farmacológica podem ser descritas por uma série de relações de dose-resposta **(Fig. 5.1)**. Os fármacos bem tolerados apresentam margem ampla, denominada *razão terapêutica*, *índice terapêutico* ou *janela terapêutica*, entre as doses necessárias para produzir um efeito terapêutico e as tóxicas. Nos casos em que há relação semelhante entre a concentração plasmática do fármaco e seus efeitos, a monitoração das concentrações plasmáticas pode ser um recurso altamente eficaz no controle da farmacoterapia, permitindo que se mantenham concentrações acima do mínimo necessário para produzir o efeito desejado e abaixo dos níveis que tendem a produzir toxicidade. Essa monitoração tem sido amplamente adotada com fármacos específicos, tais como certos antiarrítmicos, anticonvulsivantes e antibióticos. Muitos dos princípios da farmacologia clínica e exemplos citados adiante – amplamente aplicáveis à terapêutica – foram desenvolvidos em tais áreas do conhecimento.

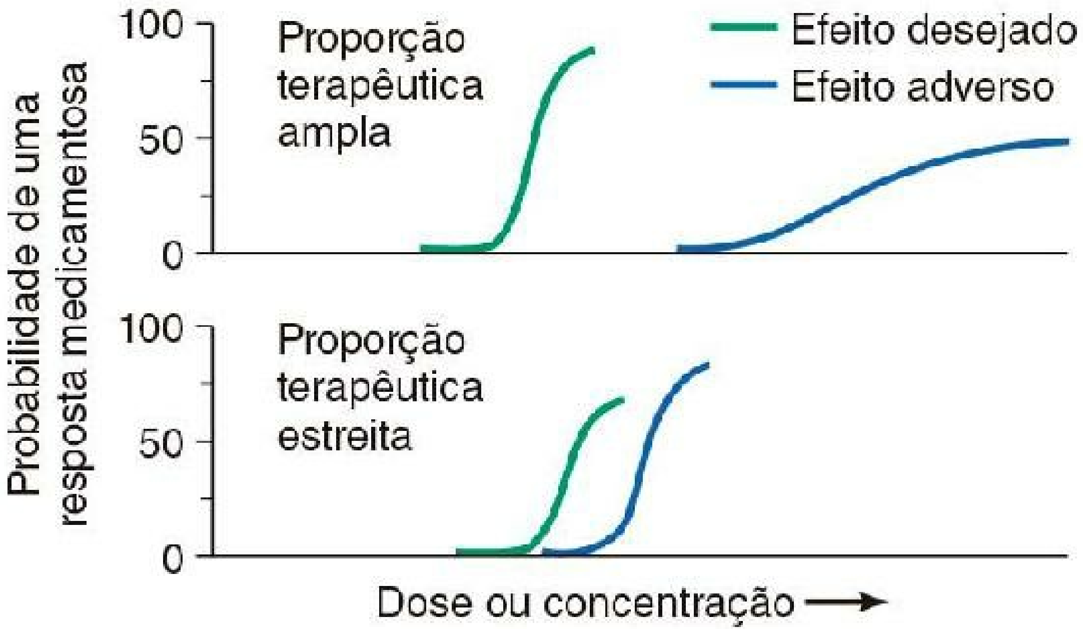

FIGURA 5.1 Conceito de razão terapêutica. Cada gráfico ilustra a relação entre o aumento da dose e a probabilidade cumulativa de um efeito medicamentoso desejado ou adverso. *Acima.* Fármaco com razão terapêutica alta, isto é, com ampla separação das duas curvas. *Abaixo.* Fármaco com razão terapêutica estreita; aqui, a probabilidade de efeitos adversos com doses terapêuticas é aumentada porque as curvas não estão distantes uma da outra. Além disso, uma curva dose-resposta íngreme para efeitos adversos é especialmente indesejável, pois indica que mesmo pequenos aumentos da dosagem podem aumentar drasticamente a probabilidade de toxicidade. Quando há uma relação definível entre concentração do fármaco (em geral medida no plasma) e curvas de efeitos desejáveis e adversos, a concentração pode ser substituída na abscissa. Observar que nem todos os pacientes necessariamente apresentam resposta terapêutica (ou efeito adverso) com qualquer dose e que alguns efeitos (notadamente alguns efeitos adversos) podem ocorrer de maneira independente da dose.

PRINCÍPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção – denominados coletivamente *farmacinética* – determinam a concentração de um fármaco liberado até as moléculas-alvo efetoras.

ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Quando se administra um fármaco por via oral, subcutânea, intramuscular, retal, sublingual ou diretamente nos locais de ação desejados, a quantidade do fármaco que de fato chega à circulação sistêmica pode ser menor que a quantidade que chega por via intravenosa **(Fig. 5.2*A*)**. A fração do fármaco disponível na circulação sistêmica pelas outras vias denomina-se *biodisponibilidade*. A biodisponibilidade se reduz a < 100% por duas razões principais: (1) a absorção é reduzida ou (2) o fármaco sofre metabolismo ou eliminação antes de entrar na circulação sistêmica. Algumas vezes, a formulação administrada é inconsistente ou sofreu degradação pelo tempo; por exemplo, o anticoagulante dabigatrana se degrada rapidamente (em semanas) quando exposto ao ar, de modo que a quantidade administrada pode ser menor que a prescrita.

Quando um fármaco é administrado por uma via não intravenosa, o pico de concentração ocorre mais tarde e é mais baixo do que após a mesma dose administrada por injeção intravenosa rápida, refletindo a absorção a partir do local de administração **(Fig. 5.2)**. O grau de absorção pode diminuir porque o fármaco é liberado incompletamente na sua forma de apresentação, sofre destruição no local de administração ou tem propriedades físico-químicas, tais como insolubilidade, que impedem a absorção total a partir do seu local de administração. As taxas de absorção lenta são propositais nas apresentações farmacológicas de "liberação lenta" ou "liberação continuada", a fim de minorar a variação das concentrações plasmáticas durante o intervalo entre as doses.

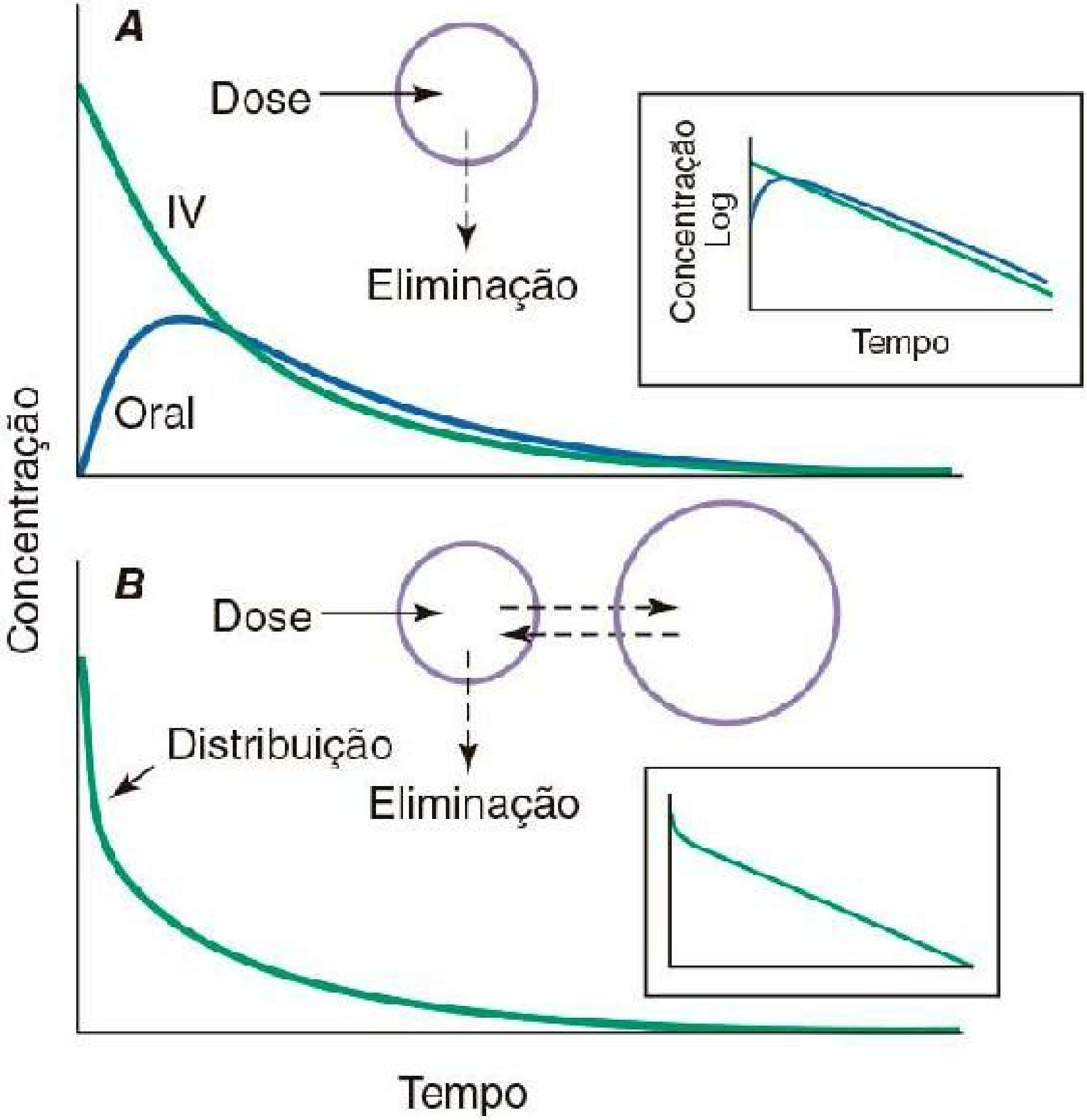

FIGURA 5.2 Curvas idealizadas de tempo-concentração plasmática após uma única dose do fármaco. ***A.*** Apresentação do curso de tempo de concentração do fármaco após um bolo instantâneo intravenoso ou uma dose oral no modelo de um compartimento. A área sob a curva tempo-concentração é claramente menor com o fármaco oral do que com o intravenoso, indicando biodisponibilidade incompleta. Observar que, apesar dessa biodisponibilidade incompleta, a concentração após a dose oral pode ser mais alta do que após a dose intravenosa em alguns pontos do tempo. A figura menor mostra que o declínio das concentrações com o tempo é linear em um gráfico log-linear, típico da eliminação de primeira ordem, e que o fármaco oral ou intravenoso tem o mesmo curso de tempo de eliminação (paralelo). ***B.*** Declínio da concentração do compartimento central quando o fármaco é distribuído para, e a partir de, um compartimento periférico e eliminado a partir do compartimento central. O rápido declínio inicial da concentração reflete não a eliminação do fármaco, mas a sua distribuição.

Efeito de "primeira passagem" Quando é administrado por via oral, o fármaco deve atravessar o epitélio intestinal, o sistema venoso portal e o fígado, antes de ganhar a circulação sistêmica **(Fig. 5.3)**. Depois de entrar no enterócito, o fármaco pode ser metabolizado, transportado para a veia porta ou excretado de volta para o lúmen intestinal. Tanto a excreção para o lúmen intestinal quanto o metabolismo reduzem a biodisponibilidade sistêmica. Depois que transpõe a barreira do enterócito, o fármaco pode ser captado pelo hepatócito, no qual a biodisponibilidade ainda pode ser limitada por metabolismo ou excreção biliar. Essa eliminação no intestino e fígado, que reduz a quantidade de fármaco distribuído para a circulação sistêmica, é chamada de *eliminação pré-sistêmica*, *extração pré-sistêmica* ou *eliminação de primeira passagem*.

O movimento do fármaco através da membrana de qualquer célula, incluindo os enterócitos e hepatócitos, é uma combinação de difusão passiva e transporte ativo, mediada por captação específica do fármaco e moléculas de efluxo. Uma molécula de transporte de fármacos amplamente estudada é a glicoproteína P, o produto do gene *MDR1*. A glicoproteína P é expressa no aspecto apical do enterócito e no aspecto canalicular do hepatócito **(Fig. 5.3)**. Em ambos os locais, ela serve como bomba de efluxo, limitando a disponibilidade para a circulação sistêmica. O efluxo de fármaco mediado pela glicoproteína P em capilares cerebrais limita a penetração cerebral de fármacos e é um componente importante da barreira hematencefálica.

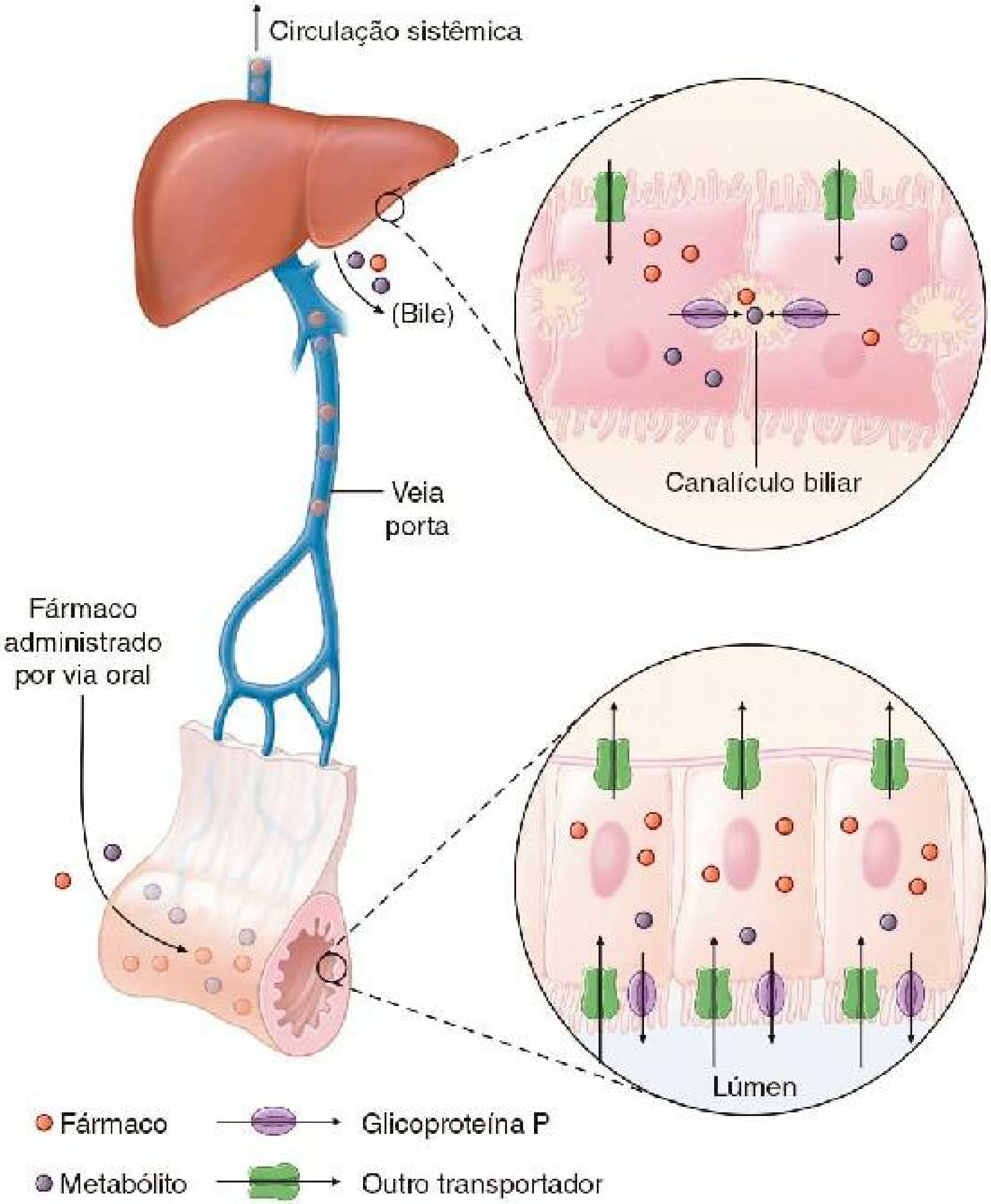
Circulação sistêmica
(Bile)
Canalículo biliar
Veia porta
Fármaco administrado por via oral
Lúmen
Fármaco
Glicoproteína P
Metabólito
Outro transportador

FIGURA 5.3 Mecanismo de depuração pré-sistêmica. Após o fármaco entrar no enterócito, pode sofrer metabolismo, excreção para o lúmen intestinal ou transporte para a veia porta. De modo semelhante, o hepatócito pode realizar o metabolismo e a excreção biliar antes da entrada do fármaco e dos metabólitos na circulação sistêmica. *(Adaptada com autorização de DM Roden, in DP Zipes, J Jalife [eds]: Cardiac Electrophysiology: De Cell to Bedside, 4th ed., Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 com autorização da Elsevier.)*

O metabolismo dos fármacos gera compostos geralmente mais polares e, portanto, mais imediatamente excretados do que o fármaco precursor. O metabolismo ocorre predominantemente no fígado, mas também pode ocorrer em outros locais, como rins, epitélio intestinal, pulmão e plasma. O metabolismo da “fase I” envolve modificação química, mais frequentemente oxidação realizada por membros da superfamília de monoxigenases do citocromo P450 (CYP). Os CYPs que são especialmente importantes para o metabolismo de fármacos são apresentados no **Quadro 5.1**, e cada fármaco pode ser um substrato para uma ou mais dessas enzimas. O metabolismo da “fase II” envolve a conjugação de compostos endógenos específicos a fármacos ou a seus metabólitos. As enzimas implicadas nas reações da fase II incluem glicuronil, acetil, sulfo e metiltransferases. Os metabólitos dos fármacos podem exercer atividade farmacológica importante, conforme será descrito adiante.

QUADRO 5.1 **VIAS MOLECULARES MEDIADORAS DA DISPOSIÇÃO DO FÁRMACO**

Molécula	Substratos[a]	Inibidores[a]
CYP3A	Bloqueador dos canais de cálcio	Amiodarona
	Antiarrítmicos (lidocaína, quinidina, mexiletina)	Cetoconazol, itraconazol
	Inibidores da HMG-CoA redutase (“estatinas”; ver texto)	Eritromicina, claritromicina
	Ciclosporina, tacrolimo	Ritonavir
	Indinavir, saquinavir, ritonavir	
CYP2D6[b]	Timolol, metoprolol, carvedilol	Quinidina (mesmo em doses ultrabaixas)
	Fenformina	Antidepressivos tricíclicos
	Codeína	Fluoxetina, paroxetina
	Propafenona, flecainida	
	Antidepressivos tricíclicos	
	Fluoxetina, paroxetina	
CYP2C9[b]	Varfarina	Amiodarona
	Fenitoína	Fluconazol
	Glipizida	Fenitoína
	Losartana	
CYP2C19[b]	Omeprazol	Omeprazol
	Mefenitoína	
	Clopidogrel	
CYP2B6[b]	Efavirenz	
Tiopurina S-metiltransferase[b]	6-mercaptopurina, azatioprina	
N-acetiltransferase[b]	Isoniazida	
	Procainamida	
	Hidralazina	
	Algumas sulfonamidas	
UGT1A1[b]	Irinotecano	

Pseudocolinesterase[b]	Succinilcolina	
Glicoproteína P	Digoxina Inibidores da protease do HIV Muitos substratos CYP3A	Quinidina Amiodarona Verapamil Ciclosporina Itraconazol Eritromicina
SLCO1B1[b]	Sinvastatina e algumas outras estatinas	

[a] Os inibidores afetam a via molecular e, portanto, podem afetar o substrato. [b] Variantes genéticas clinicamente importantes descritas. Ver **Quadro 5.2**.

Nota: Uma lista de substratos, inibidores e indutores de CYP é mantida em *http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm*.

Implicações clínicas da biodisponibilidade alterada Alguns fármacos sofrem metabolismo pré-sistêmico quase total, não podendo, desse modo, ser administrados por via oral. A nitroglicerina não deve ser usada oralmente, porque é totalmente extraída antes de chegar à circulação sistêmica. Por isso, é usada pelas vias sublingual ou transdérmica, as quais contornam o metabolismo pré-sistêmico.

Alguns fármacos com metabolismo pré-sistêmico muito extenso ainda podem ser administrados por via oral, utilizando doses bem mais altas do que as que se empregam intravenosamente. Assim, uma dose intravenosa típica de verapamil é de 1-5 mg em comparação com a dose oral habitual de 40-120 mg. A administração de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico pode resultar em exposição ao fármaco da cicloxigenase nas plaquetas presentes na veia porta, mas a circulação sistêmica é poupada devido à desacetilação do ácido acetilsalicílico na primeira passagem pelo fígado. Esse é um exemplo de exploração do metabolismo pré-sistêmico para obter vantagem terapêutica.

CONCEITOS FARMACOCINÉTICOS

A maioria dos processos farmacocinéticos, como a eliminação, é de primeira ordem, ou seja, a taxa do processo depende da quantidade de fármaco presente. A eliminação pode algumas vezes ser de ordem zero (quantidade fixa eliminada por unidade de tempo), e isso pode ser clinicamente importante (ver "Princípios da seleção de dose"). No modelo farmacocinético mais simples **(Fig. 5.2*A*)**, um bolo do fármaco (D) é administrado instantaneamente a um compartimento central, a partir do qual a eliminação do fármaco ocorre como um processo de primeira ordem. Ocasionalmente, o compartimento central e outros compartimentos correspondem aos espaços fisiológicos (p. ex., volume plasmático), enquanto em outros casos eles são simplesmente funções matemáticas usadas para descrever a disposição do fármaco. A natureza de primeira ordem da eliminação do fármaco leva diretamente à relação que descreve a concentração (C) do fármaco em qualquer tempo (t) após o bolo:

$$C = \frac{D}{V_c} \bullet e^{(-0{,}69t/t_{1/2})}$$

em que V_c é o volume do compartimento para o qual o fármaco é transportado, e $t_{1/2}$ é a meia-vida de eliminação. Em consequência dessa relação, o gráfico do logaritmo da concentração *versus* tempo é uma linha reta (**Fig. 5.2*A***, em destaque). *Meia-vida* é o tempo necessário para que 50% de um processo de primeira ordem se complete. Assim, 50% da eliminação do fármaco são atingidos após uma meia-vida de eliminação do fármaco; 75%, após 2 meias-vidas; 87,5%, após 3 e assim por diante. Na prática, os processos de primeira ordem, como a eliminação, estão quase completos após 4-5 meias-vidas.

Em alguns casos, o fármaco é removido do compartimento central não apenas por eliminação, mas também por distribuição para os compartimentos periféricos. Nesse caso, o gráfico da concentração plasmática *versus* tempo após uma dose em bolo pode mostrar dois (ou mais) componentes exponenciais **(Fig. 5.2*B*)**. Em geral, a rápida queda inicial da concentração do fármaco representa não a eliminação, mas a distribuição do fármaco entrando e saindo dos tecidos periféricos (também processos de primeira ordem), enquanto o componente mais lento representa a eliminação do fármaco; o declínio abrupto inicial geralmente é evidente com a administração intravenosa, mas não por outras vias. As concentrações do fármaco em locais periféricos são determinadas por um equilíbrio entre a distribuição do fármaco para os tecidos periféricos e a redistribuição a partir deles, além da eliminação. Depois que a distribuição está quase completa (4-5 meias-vidas de distribuição), as concentrações plasmáticas e teciduais declinam paralelamente.

Implicações clínicas das medições da meia-vida A meia-vida de eliminação não apenas determina o tempo necessário para que as concentrações do fármaco caiam a níveis quase imensuráveis após uma dose única, como também é o único determinante do tempo necessário até serem alcançadas concentrações plasmáticas em estabilidade dinâmica após qualquer alteração nas doses do fármaco **(Fig. 5.4)**. Isso se aplica ao começo da terapia farmacológica crônica (seja por múltiplas doses orais ou por infusão intravenosa contínua), a uma alteração na dose crônica de um fármaco ou no intervalo entre doses, ou à suspensão do fármaco.

A *estabilidade dinâmica* descreve a situação durante a administração crônica de um fármaco, quando a quantidade de fármaco administrada por unidade de tempo é igual à do fármaco eliminado por unidade de tempo. Com uma infusão intravenosa contínua, as concentrações plasmáticas em estabilidade dinâmica são estáveis, enquanto, na administração oral crônica de um fármaco, as concentrações plasmáticas variam durante o intervalo entre as doses, mas o perfil de tempo-concentração entre os intervalos permanece estável **(Fig. 5.4)**.

DISTRIBUIÇÃO DO FÁRMACO

Em uma pessoa de 70 kg, o volume plasmático é de aproximadamente 3 L, o volume sanguíneo, de aproximadamente 5,5 L, e a água extracelular fora da vasculatura, de aproximadamente 20 L. O volume de distribuição de fármacos extensamente ligados às proteínas plasmáticas, mas não aos componentes teciduais, aproxima-se do volume plasmático; a varfarina é um exemplo. Em contrapartida, para os fármacos altamente ligados aos tecidos, o volume de distribuição pode ser bem maior do que qualquer espaço fisiológico. O volume de distribuição da digoxina e dos antidepressivos tricíclicos, por exemplo, é de centenas de litros, obviamente excedendo o volume corporal total. Esses fármacos não são rapidamente removidos por diálise, consideração importante na superdosagem.

Implicações clínicas da distribuição do fármaco Em alguns casos, os efeitos farmacológicos requerem a distribuição do fármaco para locais periféricos. Nesse caso, o curso de tempo de distribuição do fármaco para esses locais e sua remoção determina o curso de tempo dos efeitos do fármaco; a captação de anestésicos pelo sistema nervoso central (SNC) é um exemplo.

DOSES DE ATAQUE Para alguns fármacos, a indicação pode ser tão urgente que é necessária a administração de dosagens "de ataque" para se atingir elevações rápidas da concentração do fármaco e efeitos terapêuticos mais cedo do que com a terapia de manutenção crônica **(Fig. 5.4)**. Não obstante, o tempo necessário até a estabilidade dinâmica verdadeira ser alcançada ainda é determinado apenas pela meia-vida de eliminação.

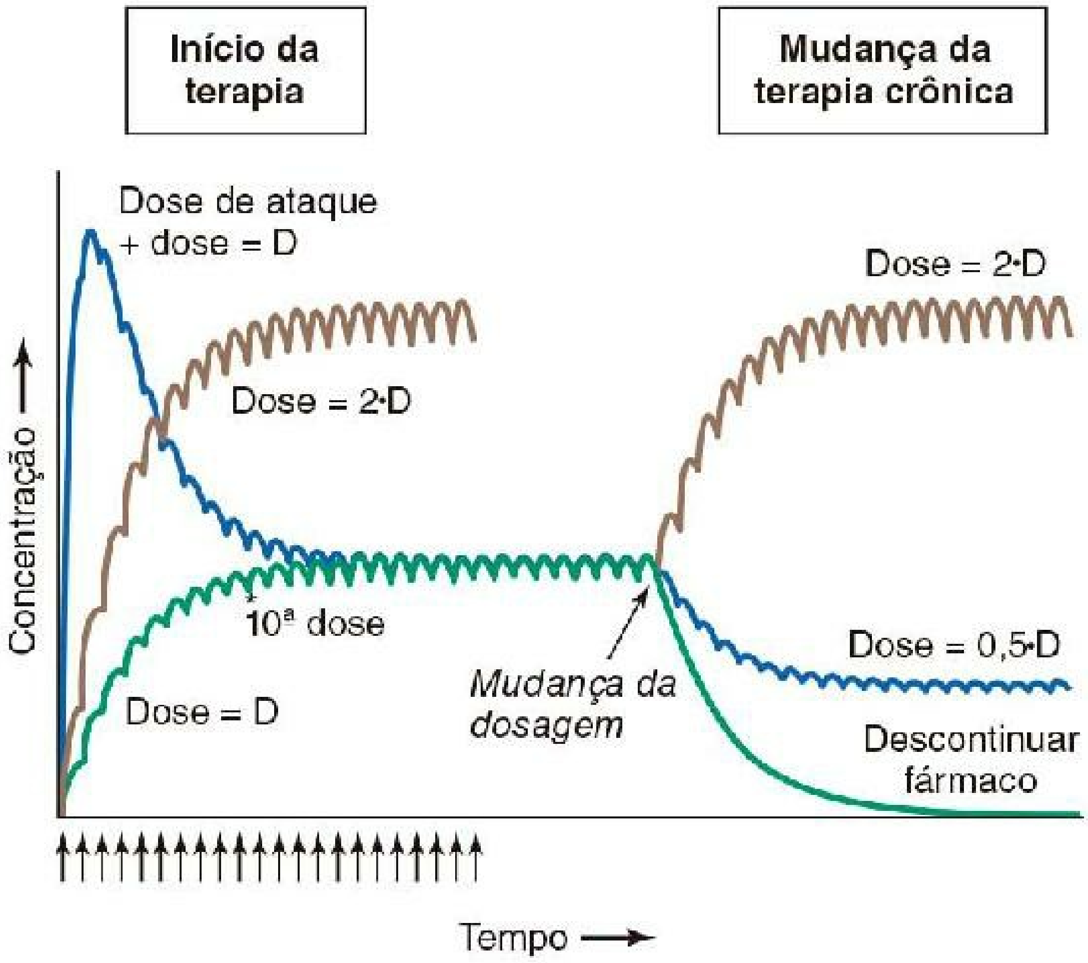

FIGURA 5.4 Acúmulo de fármaco até estabilidade dinâmica. Nesta simulação, o fármaco foi administrado (*setas*) em intervalos = 50% da meia-vida de eliminação. A estabilidade dinâmica é atingida durante o início da terapia após aproximadamente 5 meias-vidas de eliminação ou 10 doses. Uma dose de ataque não alterou a estabilidade dinâmica subsequente atingida. Uma duplicação da dose resultou em duplicação da estabilidade dinâmica, mas o mesmo curso de tempo de acúmulo. Quando se atinge a estabilidade dinâmica, uma mudança na dose (aumento, redução ou suspensão do fármaco) resulta em nova estabilidade dinâmica em aproximadamente 5 meias-vidas de eliminação. *(Adaptada com autorização de DM Roden, in DP Zipes, J Jalife [eds]: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed., Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 com autorização da Elsevier.)*

TAXA DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA Embora as simulações na Figura 5.2 utilizem uma única dose intravenosa em bolo, na prática isso é geralmente inapropriado, porque podem sobrevir efeitos colaterais relacionados com as concentrações transitoriamente muito altas. De preferência, os fármacos são mais administrados oralmente ou como uma infusão intravenosa mais lenta. Alguns fármacos são tão previsivelmente letais quando infundidos de maneira rápida demais que se devem tomar precauções especiais para evitar infusões rápidas acidentais. Por exemplo, as soluções de potássio para administração intravenosa > 20 mEq/L devem ser evitadas com exceção das circunstâncias muito excepcionais e cuidadosamente monitoradas. Isso minimiza a possibilidade de parada cardíaca por elevação acidental nas taxas de infusão de soluções mais concentradas.

As concentrações transitoriamente elevadas de fármacos após a administração intravenosa rápida pode algumas vezes ser usada como vantagem. O uso de midazolam para sedação intravenosa, por exemplo, depende da sua rápida captação pelo cérebro durante a fase de distribuição para produzir sedação rapidamente, com subsequente saída do cérebro durante a redistribuição do fármaco, quando o equilíbrio é alcançado.

De modo semelhante, deve-se administrar a adenosina como um bolo rápido no tratamento das taquicardias supraventriculares reentrantes **(Cap. 276)**, para evitar a eliminação por captação muito rápida ($t_{1/2}$ de segundos) nos eritrócitos e nas células endoteliais, antes que o fármaco chegue ao seu local de ação clínica, o nódulo atrioventricular.

Implicações clínicas da ligação com as proteínas alteradas Muitos fármacos circulam no plasma parcialmente ligados às proteínas plasmáticas. Como apenas o fármaco não ligado (livre) se distribui para os locais de ação farmacológica, a resposta ao fármaco está relacionada com a sua concentração plasmática circulante total. Na doença crônica renal ou hepática, a ligação às proteínas pode estar reduzida e, assim, as ações farmacológicas estão aumentadas. Em algumas situações (infarto do miocárdio, infecção, cirurgia), os reagentes de fase aguda aumentam transitoriamente a ligação do fármaco e, dessa forma, reduzem sua eficácia. Essas mudanças assumem maior importância clínica para fármacos com alta ligação a proteínas, pois mesmo uma pequena mudança na ligação proteica pode resultar em grandes variações no fármaco livre; por exemplo, uma redução na ligação de 99% para 98% duplica a concentração de fármaco livre de 1% para 2%. Para alguns fármacos (p. ex., fenitoína), pode ser útil fazer o monitoramento das concentrações livres em vez de totais.

ELIMINAÇÃO

A eliminação do fármaco reduz a quantidade de fármaco presente no corpo ao longo do tempo. Abordagem importante na quantificação desse declínio é considerar que as concentrações do fármaco no início e no fim de um intervalo de tempo estão inalteradas, e que um volume específico do corpo foi depurado do fármaco durante esse intervalo. Isso define a depuração como volume/tempo. A depuração inclui o metabolismo e a excreção do agente.

Implicações clínicas da depuração alterada Embora a meia-vida de eliminação determine o tempo necessário para alcançar concentrações plasmáticas em estabilidade dinâmica (C_{ed}), a *magnitude* da estabilidade dinâmica é determinada apenas pela depuração (D) e pela dose. Para um fármaco administrado como infusão intravenosa, essa relação é:

$$C_{ed} = \text{frequência de doses}/D \text{ ou frequência de doses} = D \times C_{ed}$$

Quando o medicamento é administrado por via oral, a concentração plasmática média dentro de um intervalo entre doses ($C_{méd,ed}$) substitui a C_{ed}, e a dosagem (dose por unidade de tempo) deve ser aumentada se a biodisponibilidade (F) for menor que 1:

$$\text{Dose/tempo} = D \times C_{méd,ed}/F$$

Variantes genéticas, interações medicamentosas ou doenças que reduzem a atividade das enzimas metabolizadoras de fármacos ou mecanismos excretores podem gerar uma depuração menor e, assim, a necessidade de reduzir a dose para prevenir toxicidade. Por outro lado, algumas interações medicamentosas e variantes genéticas aumentam a função das vias de eliminação do fármaco e, por isso, pode ser necessário aumentar a dose do fármaco para manter um efeito terapêutico.

METABÓLITOS ATIVOS DOS FÁRMACOS

Os metabólitos podem produzir efeitos semelhantes, sobrepostos ou diferentes daqueles do fármaco original. O acúmulo do principal metabólito da procainamida, a *N*-acetilprocainamida (NAPA), provavelmente é responsável pelo marcado prolongamento do intervalo QT e pela taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* **(Cap. 276)** durante a terapia com procainamida. A neurotoxicidade durante a terapia com o analgésico opioide meperidina provavelmente se deve ao acúmulo de normeperidina, especialmente na doença renal.

Pró-fármacos são compostos inativos que exigem metabolismo para gerar substâncias ativas que medeiam os efeitos farmacológicos. São exemplos muitos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), o bloqueador do receptor da angiotensina losartana, o antineoplásico irinotecano, o antiestrogênio tamoxifeno, o analgésico codeína (cujo metabólito ativo morfina provavelmente ocasiona o efeito opioide durante a administração de codeína) e o fármaco antiplaquetário clopidogrel. O metabolismo dos fármacos também foi implicado na bioativação de pró-carcinógenos e geração de metabólitos reativos que medeiam certos efeitos adversos (p. ex., a hepatotoxicidade do paracetamol, descrita adiante).

CONCEITO DE FARMACOCINÉTICA DE ALTO RISCO

Quando as concentrações plasmáticas de fármaco ativo dependem exclusivamente de uma única via metabólica, qualquer condição que iniba essa via (seja ela relacionada com a doença, genética ou devido a uma interação medicamentosa) pode levar a mudanças drásticas nas concentrações de fármacos e a variabilidade acentuada da ação do fármaco. Esse problema de farmacocinética de alto risco é especialmente pronunciado em duas situações. *Primeiramente*, a variabilidade na bioativação de um pró-fármaco pode levar a uma variabilidade notável na ação do fármaco; exemplos incluem redução da atividade de CYP2D6, que evita analgesia pela codeína e redução da atividade de CYP2C19, que reduz os efeitos antiplaquetários do clopidogrel. A *segunda* situação é a eliminação do fármaco que depende de uma única via. Nesse caso, a inibição da eliminação por variantes genéticas ou pela administração de fármacos inibitórios leva a elevações marcadas na concentração do fármaco e, para fármacos com uma janela terapêutica estreita, a uma probabilidade maior de toxicidade relacionada à dose. Indivíduos com alelos de perda de função em CYP2C9, responsável pelo metabolismo do enantiômero S ativo da varfarina, parecem ter risco aumentado de sangramento. Quando os fármacos passam por eliminação por metabolismo de múltiplos fármacos ou vias excretoras, é muito menos provável que a ausência de uma via (devido a uma variante genética ou interação medicamentosa) tenha um grande impacto nas concentrações de fármacos ou nas ações dos mesmos.

PRINCÍPIOS DE FARMACODINÂMICA

O início de ação do fármaco Para os fármacos utilizados no tratamento urgente de sintomas agudos, espera-se (ou deseja-se) pouco ou nenhum retardo entre a interação fármaco-alvo e o aparecimento do efeito clínico. São exemplos dessas situações agudas a trombose vascular, o choque ou o estado de mal epilético.

Porém, para muitos distúrbios, a indicação de tratamento é menos urgente, e um retardo entre a interação do fármaco com seu(s) alvo(s) farmacológico(s) e o efeito clínico é clinicamente aceitável. Os mecanismos farmacocinéticos comuns que podem contribuir para esse retardo incluem eliminação lenta (que resulta em acúmulo lento no estado estacionário), captação para compartimentos periféricos ou acúmulo de metabólitos ativos. Outra explicação comum para esse atraso é que o efeito clínico surge como uma consequência a jusante do efeito molecular inicial do fármaco. Assim, a administração de um inibidor da bomba de prótons ou de um bloqueador do receptor H_2 produz aumento imediato no pH gástrico, mas a resolução da úlcera é demorada. Da mesma maneira, a quimioterapia do câncer produz efeitos terapêuticos tardios.

Os efeitos do fármaco podem ser específicos para a doença Um fármaco pode produzir uma ação nula ou um diferente espectro de ações nos indivíduos sadios em comparação com pacientes com doença subjacente. Além disso, uma doença concomitante pode complicar a interpretação da resposta à terapia farmacológica, especialmente dos efeitos adversos. Por exemplo, doses altas de anticonvulsivantes, como a fenitoína, podem causar sintomas neurológicos, que podem ser confundidos com a doença neurológica subjacente. De maneira semelhante, a piora da dispneia em paciente com doença pulmonar crônica que está recebendo amiodarona pode originar-se do fármaco, de doença subjacente ou de problema cardiopulmonar intercorrente. Assim, a presença de doença pulmonar crônica pode ser um argumento contra o uso da amiodarona.

Embora os fármacos interajam com receptores moleculares específicos, os efeitos farmacológicos podem variar ao longo do tempo, ainda que se mantenham concentrações estáveis do fármaco e de seus metabólitos. A interação fármaco-receptor ocorre em um meio biológico complexo que pode variar, modificando o efeito do primeiro. Por exemplo, o bloqueio de canais iônicos por fármacos, um efeito importante dos anticonvulsivantes e antiarrítmicos, muitas vezes é modulado pelo potencial de membrana, que é uma função de fatores, como o potássio extracelular ou a isquemia local. Os receptores podem ser suprarregulados ou infrarregulados pela doença ou pelo fármaco em si. Por exemplo, os bloqueadores β-adrenérgicos suprarregulam a densidade de β-receptores durante a terapia crônica. Embora geralmente não acarrete resistência ao efeito terapêutico dos fármacos, esse efeito poderá produzir efeitos graves mediados por agonistas (como hipertensão ou taquicardia) se o agente bloqueador for suspenso abruptamente.

PRINCÍPIOS DE SELEÇÃO DA DOSE

A meta desejável do tratamento com qualquer fármaco é elevar ao máximo a probabilidade de efeito benéfico e, ao mesmo tempo, minorar o risco de efeitos adversos. A experiência prévia com o fármaco, em ensaios clínicos controlados ou durante o uso pós-comercialização, define as relações entre a dose (ou concentração plasmática) e esses efeitos duais **(Fig. 5.1)** e tem implicações importantes para o início da terapia medicamentosa:

1. *A meta do efeito do fármaco deverá ser definida quando o tratamento medicamentoso for instituído.* Com alguns fármacos, é difícil medir objetivamente o efeito desejado, ou o início da eficácia pode demorar semanas ou meses; os fármacos usados no tratamento do câncer e dos transtornos psiquiátricos são exemplos. Algumas vezes, um fármaco é usado para tratar um sintoma, como dor ou palpitações, e, nesse caso, será o paciente quem dirá se a dose selecionada foi eficaz. Em outras situações, como a anticoagulação ou a hipertensão arterial, a resposta desejada pode ser repetida e objetivamente avaliada por exames clínicos ou laboratoriais simples.
2. *A natureza da toxicidade prevista frequentemente determina a dose inicial.* Se os

efeitos colaterais forem leves, poderá ser aceitável começar a terapia crônica por uma dose com alta probabilidade de ser eficaz e reduzi-la caso surjam efeitos colaterais. Contudo, essa conduta raramente será justificada se a toxicidade prevista for grave ou puser a vida em risco; nessa circunstância, será mais apropriado começar a terapia pela menor dose que possa produzir um efeito desejado. Na quimioterapia do câncer, é uma prática comum usar as doses máximas toleradas.

3. *As considerações anteriores não se aplicam se essas relações entre dose e efeitos não puderem ser definidas.* Isso é especialmente relevante para alguns efeitos adversos de fármacos (discutidos com mais detalhes adiante) cujo aparecimento não é prontamente relacionado à dose do fármaco.
4. *Se uma dose do fármaco não atingir o efeito desejado, o aumento da dose será justificado apenas se não houver toxicidade e se a probabilidade de toxicidade grave for pequena.*

Ausência de eficácia Presumindo-se que o diagnóstico esteja correto e que o fármaco correto seja prescrito, as explicações para as falhas incluem interações medicamentosas, falta de adesão ou dosagem inesperadamente baixa do fármaco devido à administração de um fármaco vencido ou degradado. Essas são situações em que a medição das concentrações plasmáticas do fármaco, se estiver disponível, será especialmente proveitosa. A baixa adesão, quando o paciente não segue a terapia prescrita, é um problema especialmente frequente no tratamento a longo prazo de doenças, como a hipertensão e a epilepsia, ocorrendo em ≥ 25% dos pacientes nos ambientes terapêuticos em que não se faz qualquer esforço especial para convencer os pacientes da sua responsabilidade sobre a sua própria saúde. Os esquemas com múltiplas doses de vários fármacos por dia são particularmente propensos à baixa adesão.

A monitoração da resposta à terapia, por meio de medidas fisiológicas ou por determinação das concentrações plasmáticas, exige a compreensão das relações entre a concentração plasmática e os efeitos previstos. Por exemplo, usa-se a medição do intervalo QT durante o tratamento com sotalol ou dofetilida para evitar o prolongamento acentuado do QT, o que poderia desencadear arritmias graves. Nesse contexto, a avaliação do eletrocardiograma no momento da concentração plasmática e do efeito máximos previstos (p. ex., 1-2 horas após a dose em estabilidade dinâmica) é a medida mais apropriada. Níveis altos de vancomicina persistentes trazem o risco de nefrotoxicidade, por isso as doses devem ser ajustadas de acordo com as concentrações plasmáticas medidas nos patamares mínimos (pré-dose). Da mesma forma, durante o ajuste da dose de outros fármacos (p. ex., anticonvulsivantes), deve-se medir a concentração em seus valores mínimos durante o intervalo entre as doses, logo antes da dose seguinte em estabilidade dinâmica **(Fig. 5.4)**, a fim de garantir a manutenção do efeito terapêutico.

Concentração plasmática do fármaco como guia do tratamento Fatores como interações com outros agentes, alterações na eliminação e distribuição induzidas por doenças, e variação genética na destinação do fármaco, combinam-se para produzir ampla faixa de níveis plasmáticos em pacientes tratados com dose idêntica. Assim, caso se estabeleça uma relação previsível entre a concentração plasmática do fármaco e os efeitos benéficos ou adversos, a medição dos níveis plasmáticos constitui um recurso valioso para orientar a seleção de uma dose ideal, especialmente quando há uma faixa estreita entre os níveis plasmáticos que produzem efeitos terapêuticos e adversos. O monitoramento é comumente usado com certos tipos de fármacos, incluindo muitos anticonvulsivantes, agentes antirrejeição, antiarrítmicos e antibióticos. Por outro lado, se não se puder estabelecer uma relação como essa (p. ex., se o acesso do fármaco a locais importantes de ação fora do plasma for altamente variável), a monitoração da concentração plasmática poderá não fornecer uma orientação precisa para a terapia **(Fig. 5.5*A*)**.

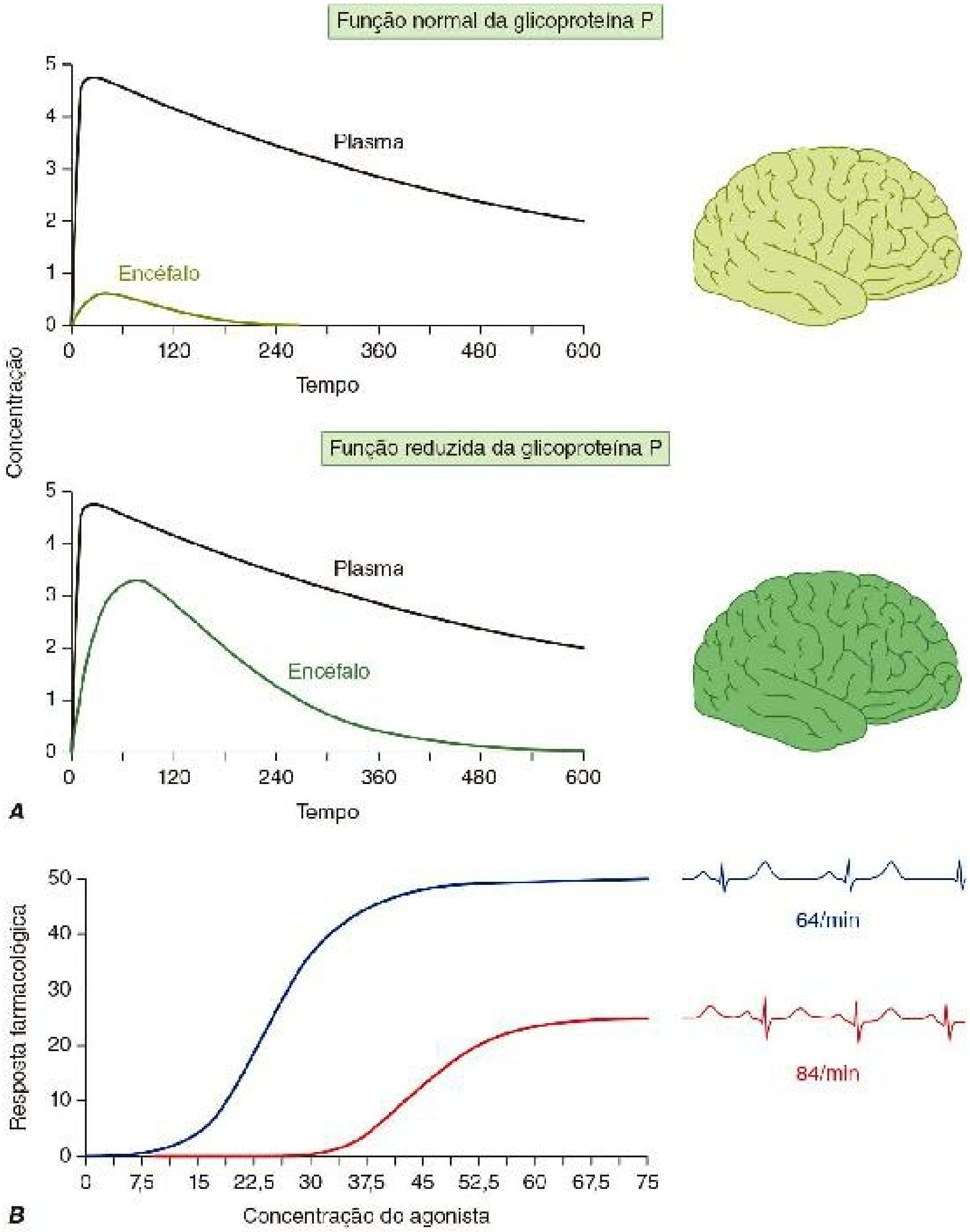

FIGURA 5.5 ***A.*** A bomba de efluxo da glicoproteína P exclui fármacos do endotélio dos capilares no cérebro e, portanto, constitui um elemento-chave da barreira hematencefálica. Assim, uma função reduzida da glicoproteína P (p. ex., por interações medicamentosas ou variabilidade geneticamente determinada na transcrição de genes) aumenta a penetração de fármacos substratos no cérebro, mesmo que as concentrações plasmáticas não mudem. ***B.*** O gráfico mostra um efeito de um polimorfismo do receptor β_1 na função do receptor *in vitro*. Os pacientes com variante hipofuncional (vermelho) podem apresentar menor alentecimento da frequência cardíaca ou redução da pressão arterial na exposição aos agentes de bloqueio do receptor.

A situação comum de eliminação de primeira ordem significa que, em estabilidade dinâmica, as concentrações médias, máximas e mínimas possuem uma relação linear com a dose. Desse modo, pode-se ajustar a dose de manutenção com base na razão entre as concentrações desejadas e as medidas em *estabilidade dinâmica*; por exemplo, caso se deseje dobrar a concentração plasmática em estabilidade dinâmica, deve-se dobrar a dose. Isso não se aplica a fármacos eliminados por cinética de ordem zero (quantidade fixa por unidade de tempo), em que pequenos aumentos na dose produzirão aumentos desproporcionais na concentração plasmática; exemplos incluem fenitoína e teofilina.

Um aumento na dosagem costuma ser mais bem obtido mudando-se a dose do fármaco e não o intervalo entre as doses (p. ex., administrando-se 200 mg, a cada 8 horas, em vez de 100 mg, a cada 8 horas). No entanto, essa abordagem é aceitável apenas se a concentração máxima resultante não for tóxica e se o nível de vale não ficar abaixo da concentração efetiva mínima por um período de tempo indesejável. Como alternativa, pode-se modificar a estabilidade dinâmica alterando a frequência das doses intermitentes em vez de aumentar o tamanho de cada dose. Nesse caso, a magnitude das flutuações em torno do nível médio em estabilidade dinâmica mudará – quanto menor o intervalo entre as doses, menor a diferença entre os níveis máximo e mínimo.

EFEITOS DA DOENÇA NA CONCENTRAÇÃO E RESPOSTA AO FÁRMACO

DOENÇA RENAL

A excreção renal do fármaco original e seus metabólitos geralmente é realizada por filtração glomerular e por transportadores específicos. Se um fármaco ou seus metabólitos forem excretados principalmente pelos rins, e níveis elevados do fármaco estiverem associados a efeitos adversos, deverá ser reduzida a dose em pacientes que apresentam disfunção renal a fim de prevenir toxicidade. Os antiarrítmicos dofetilida e sotalol sofrem excreção renal predominante e apresentam risco de prolongamento do QT e arritmias se as doses não forem reduzidas nas doenças renais. Na doença renal terminal, tem-se administrado o sotalol como 40 mg após a diálise (a cada 2 dias), em comparação com a dose diária habitual de 80-120 mg, a cada 12 horas. O analgésico narcótico meperidina sofre extenso metabolismo hepático, por isso a insuficiência renal tem pouco efeito sobre sua concentração plasmática. Contudo, seu metabólito, a normeperidina, sofre excreção renal, acumula-se na insuficiência renal e provavelmente responde por sinais de excitação do SNC, como irritabilidade, espasmos e crises convulsivas, que aparecem quando várias doses de meperidina são administradas a pacientes nefropatas. A ligação com as proteínas de alguns fármacos (p. ex., fenitoína) pode ser alterada na uremia, por isso a medição da concentração do fármaco livre pode ser desejável.

Na doença renal em estágio não terminal, as alterações da depuração renal dos fármacos geralmente são proporcionais às da depuração de creatinina, a qual pode ser medida diretamente ou estimada a partir da creatinina sérica **(Cap. 333e)**. Essa estimativa, combinada com o conhecimento da proporção do fármaco excretada normalmente por via renal *versus* via não renal, possibilita deduzir o ajuste necessário da dose. Na prática, a maioria das decisões acerca do ajuste da dose em pacientes que têm insuficiência renal utiliza recomendações publicadas sobre a dose ou sobre seu intervalo de acordo com a intensidade da disfunção renal indicada pela depuração da creatinina. Qualquer modificação da dose é uma aproximação inicial, devendo ser seguida por dados das concentrações plasmáticas (se disponíveis) e observação clínica, para otimizar o tratamento de cada paciente.

DOENÇA HEPÁTICA

As provas de função hepática habituais não ajudam no ajuste das doses em doenças como hepatite ou cirrose. O metabolismo de primeira passagem pode diminuir levando a aumento da biodisponibilidade oral, como consequência de disfunção dos hepatócitos, alteração da arquitetura hepática e derivações portocava. A biodisponibilidade oral dos fármacos que sofrem alta eliminação de primeira passagem, tais como morfina, meperidina, midazolam e nifedipina, quase dobra nos pacientes cirróticos em comparação com os que têm função hepática normal. Por isso, em tal contexto, deve-se reduzir a dose oral dos referidos fármacos.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CHOQUE

Em condições de hipoperfusão tecidual, o débito cardíaco se redistribui para preservar o fluxo sanguíneo do coração e do encéfalo em detrimento dos outros tecidos **(Cap. 279)**. Em consequência, os fármacos podem ser distribuídos para um volume de distribuição menor, concentrações mais altas do fármaco estarão presentes no plasma, e os tecidos mais bem perfundidos (o encéfalo e o coração) serão expostos a concentrações mais altas, resultando em aumento de efeitos no SNC e no coração. Além disso, a perfusão reduzida dos rins e fígado pode diminuir a depuração do fármaco. Outra consequência da insuficiência cardíaca grave é a redução da perfusão intestinal, que pode reduzir a absorção do fármaco e, portanto levar a redução ou ausência de efeitos de terapias administradas por via oral.

USO DE FÁRMACOS NO IDOSO

Nos idosos, múltiplas patologias e as medicações usadas para tratá-las resultam em mais interações medicamentosas e efeitos adversos. O envelhecimento também modifica a função dos órgãos, especialmente dos envolvidos na distribuição dos fármacos. Doses iniciais devem ser menores do que a dosagem usual para adultos, devendo ser aumentadas lentamente. O número de medicações e as doses diárias devem ser mantidos o mais baixo possível.

Mesmo na ausência de doença renal, a depuração renal diminui em 35-50% nos pacientes idosos. As doses devem ser ajustadas com base na depuração da creatinina. O envelhecimento também reduz o tamanho do fígado, o fluxo sanguíneo desse órgão e, possivelmente, a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras dos fármacos; desse modo, a depuração hepática de alguns fármacos é diminuída no idoso. Assim como nas doenças hepáticas, tais alterações são imprevisíveis.

Os pacientes idosos podem exibir alteração da sensibilidade aos fármacos. São exemplos o aumento dos efeitos analgésicos dos opioides, o aumento da sedação pelos benzodiazepínicos e outros depressores do SNC, bem como o aumento do risco de sangramento durante a terapia anticoagulante, ainda que os parâmetros da coagulação sejam bem controlados. Respostas exacerbadas aos fármacos cardiovasculares também são comuns em virtude da menor responsividade dos mecanismos homeostáticos normais. Por outro lado, o idoso mostra uma sensibilidade reduzida aos bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos.

As reações adversas são especialmente comuns em idosos, em decorrência da farmacocinética e farmacodinâmica alteradas, uso frequente de esquemas com múltiplos fármacos e doenças concomitantes. Por exemplo, o uso de benzodiazepínicos de meia-vida longa está associado à ocorrência de fraturas do quadril em pacientes idosos, o que talvez reflita o risco de quedas com o uso desses fármacos (devido a aumento da sedação) e a incidência aumentada de osteoporose em pacientes idosos. Em pesquisas populacionais de idosos que não estão residindo em instituições de longa permanência, até 10% apresentaram pelo menos uma reação adversa no último ano.

USO DE FÁRMACOS EM CRIANÇAS

Embora a maioria dos fármacos usados para tratar doenças em crianças seja semelhante aos adultos, há poucos estudos que fornecem dados sólidos para guiar as dosagens. As vias metabólicas dos fármacos amadurecem em velocidades diferentes após o nascimento e os mecanismos de doença podem ser diferentes nas crianças. Na prática, as doses são ajustadas pelo tamanho (peso ou área de superfície corporal) como uma primeira aproximação, a menos que dados específicos por idade estejam disponíveis.

DETERMINANTES GENÉTICOS DA RESPOSTA AOS FÁRMACOS

PRINCÍPIOS DA VARIAÇÃO GENÉTICA E TRAÇOS HUMANOS (VER TAMBÉM CAPS. 82 E 84)

O conceito de que variações geneticamente determinadas no metabolismo do fármaco poderiam estar associadas a níveis variáveis de fármacos e, portanto, de efeito, avançou no final do século XIX, e foram observados exemplos de agrupamento familiar de respostas incomuns a fármacos na metade do século XX. Uma meta da genética mendeliana tradicional é identificar variantes de DNA associadas a um fenótipo distinto em vários membros relacionados de uma mesma família **(Cap. 84)**. Porém, não é comum que um fenótipo de resposta aos fármacos seja acuradamente mensurado em mais do que um membro da família, menos ainda em toda a família. Assim, abordagens não baseadas em famílias são geralmente usadas para identificar e validar variantes de DNA que contribuem para ações farmacológicas variáveis.

Estudos com genes candidatos em farmacogenética A maioria dos estudos até o momento tem utilizado uma compreensão dos mecanismos moleculares modulando a ação do fármaco para identificar genes candidatos nos quais as variantes poderiam explicar respostas farmacológicas variáveis. Um cenário muito comum é que as ações de fármacos variáveis podem ser atribuídas à variabilidade nas concentrações plasmáticas do fármaco. Quando as concentrações plasmáticas do fármaco variam muito (p. ex., mais de uma ordem de magnitude), especialmente se a sua distribuição for não unimodal, como na **Figura 5.6**, variantes em genes individuais que controlam concentrações do fármaco muitas vezes contribuem. Nesse caso, os genes candidatos mais óbvios são aqueles responsáveis pelo metabolismo e eliminação dos fármacos. Outros genes candidatos são os que codificam as moléculas-alvo com as quais os fármacos interagem, produzindo os seus efeitos ou moléculas que modulam essa resposta, incluindo aquelas envolvidas na patogênese da doença.

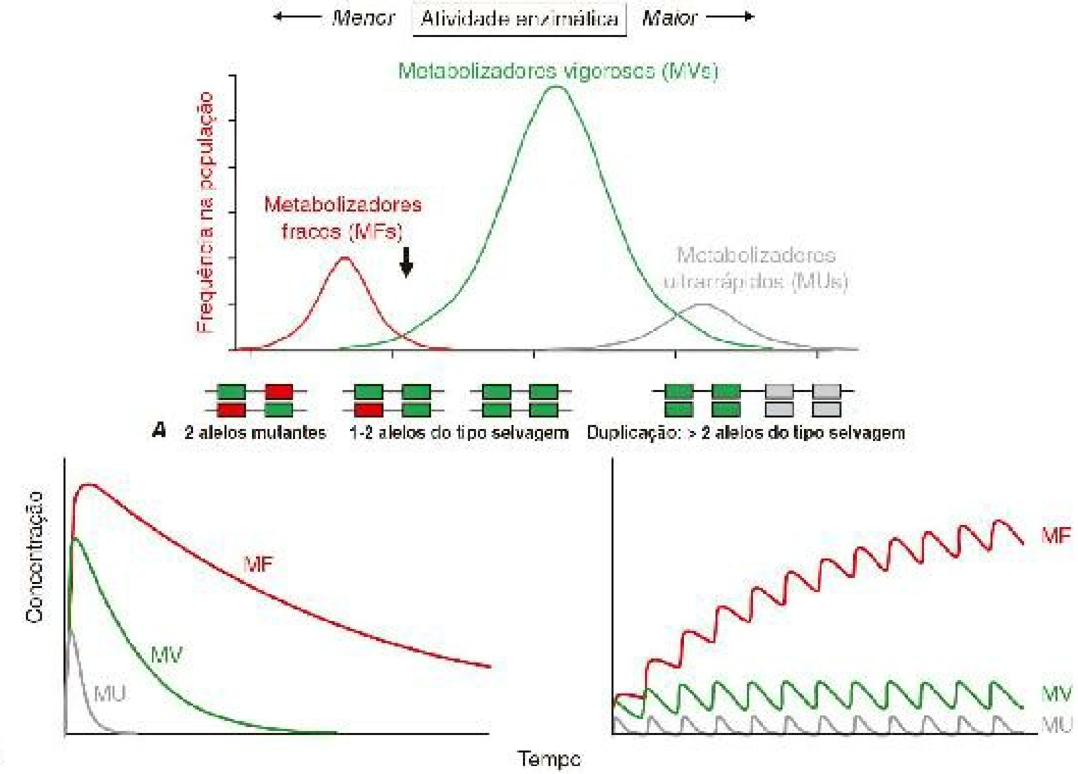

FIGURA 5.6 ***A.*** Uma atividade metabólica de CYP2D6 foi avaliada em 290 indivíduos por meio da administração de uma dose-teste de um substrato-sonda e mensuração da formação urinária de metabólito gerado por CYP2D6. A seta escura indica antimodo nítido, que separa os indivíduos metabolizadores fracos (MF, vermelho) com dois alelos CYP2D6 com perda de função, indicados pelas estruturas íntron-éxon abaixo do quadro de barras. Os indivíduos com um ou dois alelos funcionais são agrupados juntos como metabolizadores vigorosos (MV, verde). Também são mostrados os metabolizadores ultrarrápidos (MU) com 2-12 cópias funcionais do gene (cinza), mostrando a atividade enzimática maior. *(Adaptado de M-L Dahl et al: J Pharmacol Exp Ther 274:516, 1995.)* ***B.*** Essas estimulações mostram os efeitos previstos do genótipo CYP2D6 na disposição de um fármaco substrato. Com uma única dose (à esquerda), há uma relação inversa "gene-dose" entre o número de alelos ativos e as áreas sob as curvas tempo-concentração (a menor nos indivíduos MV, a maior nos indivíduos MF), o que indica que a depuração é maior nos indivíduos MU. Além disso, a meia-vida de eliminação é mais longa nos indivíduos MV. O painel da direita mostra que essas diferenças de única dose são exageradas durante a terapia crônica: a concentração de estabilidade dinâmica é muito mais alta nos sujeitos MF (depuração reduzida), assim como o é o tempo necessário para atingir a estabilidade dinâmica (meia-vida de eliminação mais longa).

Estudos de associação genômica ampla em farmacogenômica Essa área também tem tido algum sucesso com abordagens "sem viés", como a associação genômica ampla

(GWA) (Cap. 82), particularmente na identificação de variantes isoladas associadas com alto risco de certas formas de toxicidade por fármacos (Quadro 5.2). Os estudos de GWA identificaram variantes no *locus* HLA-B que estão associadas a alto risco para erupções cutâneas graves durante o tratamento com o anticonvulsivante carbamazepina e o antirretroviral abacavir. Um estudo de GWA sobre a miopatia associada à sinvastatina identificou um único polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) não codificador em *SLCO1B1*, codificando OATP1B1, um transportador de fármaco conhecido por modular a captação de sinvastatina pelo fígado, o que é responsável por 60% do risco de miopatia. As abordagens GWA também implicaram variantes de interferon em respostas antileucêmicas e em respostas ao tratamento na hepatite C. A ribavirina, usada como terapia na hepatite C, causa anemia hemolítica e isso tem sido ligado a variantes em *ITPA*, codificando a inosina trifosfatase.

QUADRO 5.2 VARIANTES GENÉTICAS E RESPOSTAS AOS FÁRMACOS

Gene	Fármacos	Efeito de variantes genéticas[a]
Variantes nas vias de metabolismo de fármacos		
CYP2C9	Losartana	Redução da bioativação e efeitos (MF)
	Varfarina	Redução das exigências de doses; possível aumento de risco de sangramento (MF)
CYP2C19	Omeprazol, voriconazol	Redução do efeito em metabolizadores vigorosos (MV)
	Celecoxibe	Efeito exagerado em MF
	Clopidogrel	Efeito reduzido em MF
CYP2D6	Codeína, tamoxifeno	Redução da bioativação e efeitos (MF)
	Codeína	Efeitos adversos semelhantes à morfina em MU
	Antidepressivos tricíclicos	Aumento dos efeitos adversos em MF; redução dos efeitos terapêuticos em MU
	Metoprolol, carvedilol, timolol, propafenona	Aumento de betabloqueio em MF
CYP3A5	Tacrolimo, vincristina	Redução de concentração do fármaco e efeitos
Di-hidropirimidina desidrogenase	Capecitabina, fluoruracila	Possível toxicidade grave (MF)
NAT2	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, hidralazina, procainamida	Aumento do risco de toxicidade em MP
Tiopurina S-metiltransferase (*TPMT*)	Azatioprina, 6-mercaptopurina	*3A/*3A (MP): aumento do risco de aplasia de medula óssea; homozigoto tipo selvagem: possível redução da ação do fármaco em doses usuais
Uridina difosfato glicuronosil-transferase (*UGT1A1*)	Irinotecano	*28/*28 homozigoto MP: aumento do risco de efeitos adversos graves (diarreia, aplasia de medula óssea)
Variantes em outros genes		

Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)	Rasburicase, primaquina, cloroquina	Aumento do risco de anemia hemolítica em indivíduos deficientes em G6PD
HLA-B*1501	Carbamazepina	Portadores (1-2 alelos) em risco aumentado de toxicidade cutânea grave
HLA-B*5701	Abacavir	Portadores (1-2 alelos) em risco aumentado de toxicidade cutânea grave
IL28B	Interferon	Resposta variável na terapia para hepatite C
IL15	Terapia para leucemia infantil	Variabilidade na resposta
SLCO1B1	Sinvastatina	Codifica um transportador da captação de fármacos; a variante não sinônima de polimorfismo de nucleotídeo único aumenta o risco de miopatia
VKORC1	Varfarina	Redução das exigências de dose com haplótipo de promotor de variante
ITPA	Ribavirina	Variantes modulam o risco de anemia hemolítica
Variantes em outros genes (agentes infecciosos, tumores)		
Receptor de quimiocina C-C motif (CCR5)	Maraviroque	Fármaco eficaz apenas em cepas de HIV com CCR5 detectável
C-*KIT*	Imatinibe	Em tumores estromais gastrintestinais, fármaco indicado apenas para casos positivos para c-*kit*
Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)	Cetuximabe	Ensaios clínicos conduzidos em pacientes com tumores positivos para EGFR
Superexpressão de Her2/neu	Trastuzumabe, lapatinibe	Fármacos indicados apenas com superexpressão do tumor
Mutação K-ras	Panitumumabe, cetuximabe	Ausência de eficácia com mutação de *KRAS*
Cromossomo Filadélfia	Bussulfano, dasatinibe, nilotinibe, imatinibe	Redução da eficácia na leucemia mielocítica crônica negativa para cromossomo Filadélfia

[a] Efeito do fármaco nos homozigotos, a menos que especificado de outra forma.

Notas: MV, metabolizador vigoroso (atividade enzimática normal); MF, metabolizador fraco (homozigoto para alelo de redução ou perda de função); MU, metabolizador ultrarrápido (atividade enzimática muito maior que o normal, p. ex., com duplicação de gene, **Fig. 5.6**). Dados adicionais em U.S. Food and Drug Administration: *http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm*; ou Pharmacogenetics Research Network/Knowledge Base: *http://www.pharmgkb.org*.

VARIANTES GENÉTICAS QUE AFETAM A FARMACOCINÉTICA

Variantes genéticas clinicamente importantes foram descritas em múltiplas vias moleculares de disposição de fármacos **(Quadro 5.2)**. Uma distribuição multimodal distinta de disposição do fármaco (como mostrado na **Fig. 5.6**) fortalece a ideia de efeito predominante de variantes em um único gene no metabolismo daquele substrato. Os indivíduos que têm dois alelos (variantes) que codificam uma proteína não funcionante constituem um grupo, denominado *metabolizadores fracos* (fenótipo MF); para alguns genes, muitas variantes podem produzir essa perda de função, o que complica o uso da genotipagem na prática clínica. Os indivíduos que possuem um alelo funcionante constituem um segundo grupo (*metabolizadores intermediários*), podendo ou não ser distinguíveis dos que têm dois alelos funcionantes (*metabolizadores vigorosos*, MV). Os *metabolizadores ultrarrápidos* com atividade enzimática especialmente alta (ocasionalmente causada por duplicações do gene; **Fig. 5.6**) também foram descritos para alguns traços. Muitos fármacos de uso disseminado podem inibir as vias específicas de disposição do fármaco **(Quadro 5.1)**, e, assim, as pessoas MV recebendo esses inibidores podem responder como pacientes MF (*fenocópia*). Os polimorfismos nos genes que codificam a captação do fármaco ou os transportadores de efluxo do fármaco podem ser outros contribuintes para a variabilidade na distribuição do fármaco para locais-alvo e, portanto, para os efeitos medicamentosos.

Variantes CYP Membros da família CYP3A (CYP3A4, 3A5) metabolizam o maior número de fármacos de uso terapêutico. A atividade da CYP3A4 é altamente variável (até uma ordem de magnitude) entre os indivíduos, mas os mecanismos subjacentes ainda não estão bem compreendidos. Em brancos, mas não em afro-americanos, há um polimorfismo comum com perda de função no gene intimamente relacionado CYP3A5. A redução da eficácia do agente antirrejeição tacrolimo em afro-americanos foi atribuída à eliminação mais rápida causada por maior atividade de CYP3A5. Um menor risco de neuropatia associada à vincristina foi relatado em "expressadores" de CYP3A5.

A CYP2D6 vem depois da CYP3A4 no número de fármacos comumente usados que ela metaboliza. A CYP2D6 é polimorficamente distribuída em cerca de 7% das populações europeias e africanas (mas muito poucos asiáticos) apresentando o fenótipo MF **(Fig. 5.6)**. Diversos variantes com perda de função no gene CYP2D6 foram descritas; o fenótipo MF surge em indivíduos com dois desses alelos. Além disso, os metabolizadores ultrarrápidos com múltiplas cópias funcionais do gene CYP2D6 foram identificados.

A codeína é biotransformada por CYP2D6 no metabólito ativo potente morfina, por isso seus efeitos são neutralizados nos MF e exagerados nos metabolizadores ultrarrápidos. No caso dos fármacos com propriedades betabloqueadoras metabolizados por CYP2D6, são observados sinais maiores de betabloqueio (p. ex., broncospasmo, bradicardia) em indivíduos MF do que em MV. Isso pode ser observado não apenas com betabloqueadores administrados por via oral, como metoprolol e carvedilol, mas também com o agente oftálmico timolol e com o antiarrítmico bloqueador dos canais de sódio propafenona, um substrato de CYP2D6 com propriedades betabloqueadoras. Os metabolizadores ultrarrápidos podem exigir dosagens muito altas de antidepressivos tricíclicos para atingir um efeito terapêutico e, com codeína, podem apresentar euforia transitória e náuseas devido à rápida geração de morfina. O tamoxifeno passa por biotransformação mediada por CYP2D6 para um metabólito ativo, por isso sua eficácia pode ser em parte relacionada com esse polimorfismo. Além disso, o uso muito disseminado de inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) para tratar as ondas de calor relacionadas com o tamoxifeno também pode alterar os efeitos do fármaco, pois muitos ISRSs (principalmente fluoxetina e paroxetina) também são inibidores de CYP2D6.

O fenótipo de MF para CYP2C19 é comum (20%) entre os asiáticos e mais raro (2-3%) nas populações de origem europeia. O impacto do metabolismo polimórfico mediado por CYP2C19 foi demonstrado com o inibidor da bomba de prótons omeprazol, em que as taxas de cura de úlceras com dosagens-padrão foram acentuadamente mais baixas nos pacientes MV (29%) do que nos pacientes MF (100%). Assim, compreender a importância desse polimorfismo teria sido importante no desenvolvimento do fármaco e conhecer o genótipo *CYP2C19* do paciente melhoraria a terapia. CYP2C19 é responsável pela bioativação do fármaco antiplaquetário clopidogrel, e vários estudos de grande porte documentaram diminuição da eficácia (p. ex., infarto do miocárdio aumentado após a colocação de *stents* coronarianos) entre indivíduos brancos com alelos de redução de função. Além disso, alguns estudos sugerem que o omeprazol e possivelmente outros inibidores da bomba de prótons fenocopiam esse efeito.

Há variantes comuns de *CYP2C9* que codificam proteínas com perda da função catalítica. Esses alelos variantes estão associados a aumento das taxas de complicações neurológicas com fenitoína e hipoglicemia com glipizida e dose reduzida de varfarina necessária para manter anticoagulação estável. O bloqueador do receptor da angiotensina losartana é um pró-fármaco bioativado pela CYP2C9; consequentemente, os MFs e os que recebem fármacos inibidores podem apresentar pouca resposta à terapia.

Variantes da transferase Um dos polimorfismos da fase II mais extensamente estudados é o caráter MF para a tiopurina S-metiltransferase (TPMT). A TPMT bioinativa o fármaco antileucêmico 6-mercaptopurina Além disso, a 6-mercaptopurina em si é um metabólito ativo do imunossupressor azatioprina. Homozigotos para alelos que codificam o TPMT inativo (1 em 300 indivíduos) previsivelmente exibem pancitopenia grave e potencialmente fatal nas doses-padrão de azatioprina ou 6-mercaptopurina. Por outro lado, os homozigotos para alelos completamente funcionais podem apresentar efeito anti-inflamatório ou antileucêmico menores com os fármacos.

A *N*-acetilação é catalisada pela *N*-acetiltransferase (NAT) hepática, que representa a atividade de dois genes, *NAT-1* e *NAT-2*. Ambas as enzimas transferem um grupo acetil da acetilcoenzima A para o fármaco; acredita-se que os polimorfismos em *NAT-2* resultem em diferenças individuais na taxa de acetilação dos fármacos e, assim, definem os “acetiladores rápidos” e os “acetiladores lentos”. Os acetiladores lentos constituem cerca de 50% das populações de origem europeia e afrodescendentes, porém são menos comuns entre os asiáticos. Os acetiladores lentos apresentam uma incidência aumentada da síndrome lúpica medicamentosa durante a terapia com procainamida e hidralazina, bem como de hepatite com a isoniazida. A indução das CYP (p. ex., por rifampicina) também eleva o risco de hepatite induzida por isoniazida, o que provavelmente reflete a geração de metabólitos reativos da acetil-hidrazina, sendo esta um metabólito da isoniazida.

Os indivíduos homozigotos para um polimorfismo de promovedor comum que reduz a transcrição da difosfato de uridina glicuronosiltransferase (*UGT1A1*) apresentam hiperbilirrubinemia benigna (síndrome de Gilbert; **Cap. 358**). Tal variante também está associada à diarreia e à maior depressão da medula óssea com o pró-fármaco antineoplásico irinotecano, cujo metabólito ativo é normalmente desintoxicado por glicuronidação mediada pela UGT1A1. O antirretroviral atazanavir é um inibidor de UGT1A1, e indivíduos com a variante de Gilbert desenvolvem maiores níveis de bilirrubina durante o tratamento.

VARIABILIDADE DOS ALVOS MOLECULARES COM OS QUAIS OS FÁRMACOS INTERAGEM

Múltiplos polimorfismos identificados no receptor β_2-adrenérgico parecem estar ligados a fenótipos específicos na asma e na insuficiência cardíaca congestiva, nas quais se esperaria que a função dos receptores β_2 determinasse o prognóstico. Os polimorfismos do gene do receptor β_2 também estiveram associados à resposta a agonistas inalantes do receptor β_2, enquanto os do gene do receptor β_1-adrenérgico estiveram associados a variabilidade na redução da frequência cardíaca e pressão arterial **(Fig. 5.5*B*)**. Além disso, na insuficiência cardíaca, um polimorfismo comum no gene do receptor β_1-adrenérgico foi implicado no desfecho clínico variável durante a terapia com o betabloqueador em investigação bucindolol. A resposta ao inibidor da 5-lipoxigenase zileutona na asma foi correlacionada com os polimorfismos que determinam o nível de expressão do gene da 5-lipoxigenase.

Os fármacos também podem interagir com as vias genéticas das doenças, suscitando ou exacerbando sintomas dos distúrbios subjacentes. Nas porfirias, acredita-se que os indutores das CYP aumentam a atividade das enzimas proximais à enzima deficiente, exacerbando ou desencadeando os episódios **(Cap. 430)**. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), mais comumente em indivíduos de origem africana, mediterrânea ou do sul da Ásia, aumenta o risco de anemia hemolítica em resposta ao antimalárico primaquina **(Cap. 129)** e ao agente antiuricemiante rasburicase, o qual não causa hemólise em pacientes com quantidades normais da enzima. Os pacientes que têm mutações no receptor da rianodina, que controla o cálcio intracelular no músculo esquelético e em outros tecidos, podem ficar assintomáticos até serem expostos a certos anestésicos gerais, que desencadeiam a rara síndrome de hipertermia maligna. Certos antiarrítmicos e outros fármacos podem produzir prolongamento acentuado do QT e *torsades de pointes* **(Cap. 276)**, e, em alguns pacientes, esse efeito adverso representa o desmascaramento da síndrome do QT longo congênita previamente subclínica. Até 50% da variabilidade na dose necessária de varfarina para o equilíbrio dinâmico é atribuível a polimorfismos no promotor de *VKORC1*, o qual codifica o alvo da varfarina, e na região codificadora de *CYP2C9*, o qual faz a mediação de sua eliminação.

Genomas de tumores e agentes infecciosos A ação dos fármacos usados para tratar infecções ou doenças neoplásicas pode ser modulada por variantes nesses genomas de linha germinativa não humana. A genotipagem dos tumores é uma abordagem de rápida evolução para terapias-alvo para mecanismos subjacentes e para evitar terapia potencialmente tóxica em pacientes que não teriam nenhum benefício **(Cap. 101e)**. O trastuzumabe, que potencializa a cardiotoxicidade relacionada com a antraciclina, é ineficaz em cânceres de mama que não expressam o receptor de herceptina. O imatinibe tem como alvo uma tirosina-quinase específica, BCR-Abl1, que é gerada pela translocação que cria o cromossomo Filadélfia típico de leucemia mielocítica crônica (LMC). O BCR-Abl1 não é apenas ativo, mas pode ser central para a patogênese da LMC; seu uso em tumores positivos para tumores BCR-Abl1 resultou em eficácia antitumor notável. Da mesma maneira, os anticorpos para o receptor do fator de crescimento antiepidérmico (EGFR) cetuximabe e panitumumabe parecem especialmente eficazes nos cânceres de cólon em que K-ras, uma proteína G na via de EGFR, não é mutante. O vemurafenibe não inibe *BRAF* de tipo selvagem, mas é ativo contra a forma mutante V600E da quinase.

PROSPECTOS PARA INCORPORAÇÃO DE INFORMAÇÕES FARMACOGENÉTICAS NA PRÁTICA CLÍNICA

A descrição das variantes genéticas ligadas a respostas variáveis ao fármaco naturalmente levanta a questão sobre utilizar ou não, e como utilizar, essa informação na prática. Na verdade, a Food and Drug Administration (FDA) começou a incorporar dados de farmacogenética às informações (“bulas”) com o intuito de orientar a prescrição. A decisão de adotar uma dosagem farmacogeneticamente orientada para um determinado fármaco depende de múltiplos fatores. Os mais importantes são a magnitude e a importância clínica do efeito genético e a força da evidência que liga a variação genética aos efeitos farmacológicos variáveis (p. ex., casuística *versus* análise *post-hoc* de dados de ensaio clínico *versus* ensaio clínico prospectivo randomizado). A evidência pode ser reforçada se argumentos estatísticos de dados de ensaios clínicos forem complementados por uma compreensão de mecanismos fisiológicos subjacentes. O custo *versus* o benefício esperado também pode ser um fator.

Quando a evidência é convincente, terapias alternativas não estão disponíveis e há clara recomendação para ajuste de dose em pessoas com variantes, há um forte argumento para a implantação de testes genéticos como um guia para a prescrição. A associação entre HLA-B*5701 e toxicidade cutânea grave com abacavir é um exemplo. Em outras situações, os argumentos são menos atraentes: a magnitude do efeito genético pode ser menor, as consequências podem ser menos graves, terapias alternativas podem estar disponíveis ou o efeito do fármaco pode ser passível de monitoramento por outras abordagens. Experimentos clínicos em andamento estão abordando a utilidade da genotipagem pré-prescrição em grandes populações expostas a fármacos com variantes farmacogenéticas conhecidas (p. ex., varfarina). De maneira importante, os avanços tecnológicos estão aumentando a possibilidade de sequenciamento genômico total com custo baixo. A incorporação de toda a sequência genômica de um paciente em seu prontuário eletrônico permitiria que a informação fosse acessada conforme a necessidade para muitas aplicações genéticas e farmacogenéticas e tem sido debatido se essa abordagem reduziria as barreiras logísticas para o uso de dados de variantes farmacogenômicas na prescrição. Há várias questões (p. ex., econômicas, tecnológicas e éticas) que precisam ser abordadas se tal paradigma tiver que ser adotado **(Cap. 82)**. Embora os obstáculos que impedem trazer informações de genômica e farmacogenômica para a beira do leito pareçam assustadores, o campo é muito recente e está evoluindo rapidamente. Com efeito, um resultado importante da compreensão do papel da genética na ação dos fármacos foi a melhora do rastreamento de fármacos durante o processo de desenvolvimento a fim de reduzir a probabilidade de metabolismo altamente variável ou toxicidade imprevista.

INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS

As interações medicamentosas podem complicar o tratamento por aumentar ou diminuir a ação de um deles; as interações podem advir de alterações na disposição ou na resposta a um fármaco na ausência de mudanças nos seus níveis. *As interações devem ser levadas em conta no diagnóstico diferencial de qualquer resposta incomum durante a terapia farmacológica.* Os médicos devem ter em mente que muitos pacientes os procuram com um legado de fármacos adquirido durante experiências clínicas prévias, muitas vezes com vários médicos que nem sempre tinham conhecimento de todos os medicamentos usados pelo paciente. A história meticulosa dos fármacos deve incluir uma inspeção dos fármacos utilizados pelo paciente e, se necessário, telefonemas ao farmacêutico para identificar as prescrições. Também deve abordar o uso de fármacos que não costumam ser mencionados durante a entrevista, como os fármacos de venda livre adquiridos sem prescrição médica, suplementos alimentares e fármacos tópicos, tais como as gotas oftálmicas. Listas de interações estão disponíveis em várias fontes eletrônicas. Embora seja irreal esperar que o médico as memorize, determinados fármacos elevam o risco de interações de maneira consistente, frequentemente inibindo ou induzindo as vias de eliminação específicas. Exemplos são apresentados adiante e no **Quadro 5.3**. Consequentemente, quando o uso de tais fármacos é introduzido ou suspenso, o médico deve ficar especialmente alerta à possibilidade de interações.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS QUE CAUSAM DIMINUIÇÃO DOS EFEITOS DOS FÁRMACOS

A absorção gastrintestinal poderá ser reduzida se a interação medicamentosa resultar na ligação do fármaco no intestino, assim como ocorre com os antiácidos que contêm alumínio, as suspensões de caulim-pectina ou os sequestrantes do ácido biliar. Fármacos como os antagonistas do receptor H_2 da histamina ou os inibidores da bomba de prótons que alteram o pH gástrico podem reduzir a solubilidade e, portanto, a absorção das bases fracas, como o cetoconazol.

A expressão de alguns genes responsáveis pela eliminação do fármaco, principalmente o *CYP3A* e *MDR1*, é intensificada por fármacos indutores, tais como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, erva-de-são-joão e glutetimida, bem como pelo fumo, por exposição a inseticidas clorados, como o DDT (CYP1A2), e por ingestão crônica de álcool. A administração de agentes indutores reduz os níveis plasmáticos e, assim, os efeitos ao longo de 2-3 semanas, quando a expressão gênica aumenta. Se a dose de um fármaco for estabilizada na presença de um indutor cujo uso depois será interrompido, poderá ocorrer toxicidade significativa quando a depuração retornar aos níveis pré-indução, e as concentrações do fármaco subirem. Os indivíduos variam no grau em que o metabolismo dos fármacos pode ser induzido, provavelmente por meio de mecanismos genéticos.

Interações que inibem a bioativação de pró-fármacos reduzirão os efeitos dos fármacos **(Quadro 5.1)**.

As interações que reduzem a distribuição para locais intracelulares de ação podem reduzir os efeitos do fármaco: os antidepressivos tricíclicos podem embotar o efeito anti-hipertensivo da clonidina por meio da redução de sua captação nos neurônios adrenérgicos. A penetração reduzida no SNC de múltiplos inibidores da protease do HIV (com o risco concomitante de facilitar a replicação viral em um local importante) parece atribuível à exclusão do fármaco do SNC mediada pela glicoproteína P; na verdade, a inibição da glicoproteína P foi proposta como abordagem terapêutica para aumentar a entrada do fármaco no SNC **(Fig. 5.5*A*)**.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS QUE CAUSAM O AUMENTO DOS EFEITOS DE FÁRMACOS

O mecanismo mais comum aqui é a inibição da eliminação do fármaco. Diferente da indução, a síntese da proteína nova não é envolvida, e o efeito surge à medida que o fármaco e quaisquer metabólitos inibidores se acumulam (função da sua meia-vida de eliminação). Como os substratos compartilhados de uma única enzima podem competir pelo acesso ao local ativo da proteína, muitos substratos de CYP também são considerados inibidores. Contudo, alguns fármacos são especialmente potentes como inibidores (e, às vezes, sequer são substratos) de vias específicas de eliminação do fármaco e, portanto, é durante o uso desses agentes que os clínicos devem ficar mais em alerta para o potencial de interações **(Quadro 5.3)**. Os fármacos de tal tipo comumente envolvidos que sofrem interação são amiodarona, cimetidina, eritromicina e outros antibióticos macrolídeos (claritromicina, mas não azitromicina), cetoconazol e outros antifúngicos azólicos, o agente antirretroviral ritonavir e altas concentrações de suco de pomelo **(Quadro 5.3)**. As consequências de tais interações dependerão do fármaco cuja eliminação está sendo inibida (ver “Conceito de Farmacocinética de Alto Risco”, anteriormente). São exemplos os inibidores de CYP3A que aumentam o risco de toxicidade da ciclosporina ou de rabdomiólise com alguns inibidores da HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, mas não pravastatina) e inibidores da glicoproteína P que aumentam o risco de toxicidade da digoxina ou de sangramento com o inibidor da trombina dabigatrana.

QUADRO 5.3 **FÁRMACOS COM ALTO RISCO DE GERAR INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS**

Fármaco	Mecanismo	Exemplos
Antiácidos	Absorção reduzida	Antiácidos/tetraciclinas
Agentes sequestradores de ácidos biliares		Colestiramina/digoxina
Inibidores da bomba de prótons	pH gástrico alterado	Redução da absorção de cetoconazol
Bloqueadores do receptor H_2		
Rifampicina	Indução de CYP e/ou glicoproteína P	Redução da concentração e efeitos da
Carbamazepina		varfarina
Barbitúricos		quinidina
Fenitoína		ciclosporina
Erva-de-são-joão		losartana
Glutetimida		contraceptivos orais
Nevirapina (CYP3A; CYP2B6)		metadona, dabigatrana

Antidepressivos tricíclicos	Inibidores da CYP2D6	Efeito aumentado de muitos betabloqueadores
Fluoxetina		Redução do efeito da codeína; possível redução do efeito do tamoxifeno
Quinidina		
Cimetidina	Inibidor de múltiplas CYP	Aumento da concentração e efeitos da varfarina teofilina fenitoína
Cetoconazol, itraconazol	Inibidor da CYP3A	Aumento da concentração e toxicidade de alguns inibidores de HMG-CoA redutase
Eritromicina, claritromicina		Ciclosporina, cisaprida, terfenadina (retirada do mercado)
Bloqueador dos canais de cálcio		Aumento da concentração e efeitos do indinavir (com ritonavir)
Ritonavir		Redução da depuração e da dose necessária para a ciclosporina (com bloqueadores dos canais de cálcio)
Alopurinol	Inibidor de xantina oxidase	Toxicidade da azatioprina e 6-mercaptopurina
Amiodarona	Inibidor de muitas CYP e da glicoproteína P	Redução da depuração (risco de toxicidade) para varfarina digoxina quinidina
Genfibrozila (e outros fibratos)	Inibição da CYP3A	Rabdomiólise quando coprescrito com alguns inibidores da HMG-CoA redutase
Quinidina Amiodarona Verapamil Ciclosporina Itraconazol Eritromicina	Inibição da glicoproteína P	Risco de toxicidade com substratos da glicoproteína P (p. ex., digoxina, dabigatrana)
Fenilbutazona	Inibição do transporte tubular renal	Aumento do risco de toxicidade do metotrexato com salicilatos
Probenecida		
Salicilatos		

Essas interações podem algumas vezes ser exploradas para benefício terapêutico. O antiviral ritonavir é um inibidor de CYP3A4 muito potente que, algumas vezes, é adicionado a esquemas anti-HIV, não por causa de seus efeitos antivirais, mas porque diminui a depuração e, portanto, aumenta a eficácia de outros agentes anti-HIV. De maneira semelhante, os bloqueadores do canal de cálcio foram deliberadamente coadministrados com ciclosporina para reduzir sua depuração e, portanto, sua dosagem de manutenção e seu custo.

A fenitoína, indutora de muitos sistemas, como a CYP3A, inibe a CYP2C9. O metabolismo da losartana em seu metabólito ativo pela CYP2C9 é inibido pela fenitoína com perda potencial do efeito anti-hipertensivo.

O suco de toranja (*grapefruit*) (mas não o de laranja) inibe a CYP3A, especialmente em doses altas; por isso, os pacientes que recebem fármacos com risco aumentado de efeitos adversos diante da inibição mesmo modesta da CYP3A (p. ex., ciclosporina, alguns inibidores da HMG-CoA-redutase) devem evitar a ingestão de suco de toranja.

A CYP2D6 é intensamente inibida pela quinidina, por uma série de fármacos neurolépticos (clorpromazina e haloperidol) e pelos ISRSs fluoxetina e paroxetina. As consequências clínicas da interação da fluoxetina com substratos de CYP2D6 podem permanecer inaparentes durante semanas após o início do fármaco, em virtude da sua meia-vida muito longa e geração lenta de um metabólito inibidor da CYP2D6.

A 6-mercaptopurina é metabolizada não apenas pela TPMT como também pela xantina oxidase. Quando o alopurinol, inibidor da xantina oxidase, é administrado com doses convencionais de azatioprina ou 6-mercaptopurina, pode sobrevir toxicidade que põe em risco a vida (supressão da medula óssea).

Diversos fármacos são secretados pelos sistemas de transporte tubular renal para ânions orgânicos. A inibição desses sistemas pode levar ao acúmulo excessivo de fármacos. O salicilato, por exemplo, reduz a depuração renal do metotrexato, interação que pode suscitar toxicidade pelo metotrexato. A secreção tubular renal contribui substancialmente para a eliminação da penicilina, que pode ser inibida (a fim de aumentar seu efeito terapêutico) pela probenecida. De maneira semelhante, a inibição do sistema de transporte tubular de cátions pela cimetidina diminui a depuração renal da dofetilida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NÃO MEDIADAS POR ALTERAÇÕES NA DISPOSIÇÃO DOS FÁRMACOS

Os fármacos podem atuar em componentes distintos de um processo comum, gerando efeitos maiores do que cada um isoladamente. A terapia antitrombótica com combinações de agentes antiplaquetários (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico, clopidogrel) e anticoagulantes (varfarina, heparinas) frequentemente é utilizada no tratamento de doenças vasculares, embora tais combinações carreguem um aumento do risco de sangramento.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) causam úlceras gástricas, e, nos pacientes tratados com varfarina, o risco de sangramento gastrintestinal alto é quase triplicado pelo uso concomitante de um AINE.

A indometacina, o piroxicam e provavelmente outros AINEs antagonizam os efeitos anti-hipertensivos dos bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, diuréticos, IECA e outros agentes. A resultante elevação da pressão arterial varia entre trivial e grave. Esse efeito não é observado com o ácido acetilsalicílico e sulindaco, mas foi detectado com o inibidor da cicloxigenase-2 (COX-2) celecoxibe.

A taquicardia ventricular de *torsades de pointes* durante a administração de antiarrítmicos que prolongam o QT (quinidina, sotalol, dofetilida) ocorre com frequência bem maior nos pacientes que estão recebendo diuréticos, o que provavelmente reflete hipopotassemia. Em condições *in vitro*, a hipopotassemia não apenas prolonga o intervalo QT na ausência de fármacos como também potencializa o bloqueio medicamentoso de canais iônicos que resulta no prolongamento do QT. Além disso, alguns diuréticos têm ação eletrofisiológica direta que prolonga o QT.

A administração de suplemento de potássio acarreta hiperpotassemia mais frequente e mais intensa quando a eliminação de potássio é reduzida pelo tratamento concomitante com IECA, espironolactona, amilorida ou triantereno.

Os efeitos farmacológicos da sildenafila resultam da inibição da isoforma tipo 5 da fosfodiesterase, que inativa o monofosfato de guanosina (GMP) cíclico na vasculatura. A nitroglicerina e nitratos relacionados, usados no tratamento da angina, produzem vasodilatação por elevação do GMP cíclico. Assim, a administração concomitante desses nitratos com sildenafila pode causar hipotensão profunda, que seria catastrófica em pacientes coronariopatas.

Às vezes, a combinação de fármacos aumenta a eficácia global e/ou reduz a toxicidade específica de determinado fármaco. Essas interações benéficas são descritas nos capítulos que abordam diferentes entidades.

REAÇÕES ADVERSAS AOS FÁRMACOS

Os efeitos benéficos dos fármacos são acompanhados do risco inevitável de efeitos indesejados. A morbidade e a mortalidade desses efeitos adversos muitas vezes constituem problemas de diagnóstico, pois podem acometer qualquer órgão e sistema corporal, podendo ser confundidos com os sinais da doença subjacente. Da mesma maneira, algumas pesquisas sugeriram que a terapia medicamentosa para uma gama de condições crônicas, como doença psiquiátrica ou hipertensão, não atinge sua meta desejada em até metade dos pacientes tratados; assim, o efeito medicamentoso “adverso” mais comum pode ser ausência de eficácia.

As reações adversas podem ser classificadas em dois grupos amplos. Um tipo resulta do exagero de uma ação farmacológica pretendida do fármaco, como o aumento do sangramento com anticoagulantes ou supressão da medula óssea com antineoplásicos. O segundo tipo de reação adversa decorre de efeitos tóxicos não relacionados com as ações farmacológicas pretendidas. Esses últimos efeitos frequentemente não são previstos (especialmente com novos fármacos) e costumam ser graves, bem como podem resultar tanto de mecanismos reconhecidos quanto de previamente não descritos.

Os fármacos podem aumentar a frequência de um evento comum em uma população geral, o que pode ser especialmente difícil de reconhecer; um excelente exemplo é o aumento dos infartos do miocárdio com o inibidor de COX-2 rofecoxibe.[1] Os fármacos também podem causar efeitos adversos raros e graves, como anormalidades hematológicas, arritmias, reações cutâneas graves ou disfunções hepática ou renal. Antes da aprovação oficial e da comercialização, os novos agentes são testados em relativamente poucos pacientes, que tendem a estar menos enfermos e ter menos doenças concomitantes que os pacientes que depois os receberão durante o tratamento. Devido ao número relativamente pequeno de pacientes estudados em ensaios clínicos e à natureza seletiva desses pacientes, efeitos adversos raros geralmente não são detectados antes da aprovação de um fármaco; na verdade, se eles forem detectados, os novos fármacos geralmente não são aprovados. Portanto, os médicos devem ter cautela na prescrição de fármacos novos e alertar para a ocorrência de eventos adversos previamente desconhecidos.

A elucidação dos mecanismos subjacentes aos efeitos medicamentosos adversos pode auxiliar no desenvolvimento de compostos mais seguros ou permitir que um subgrupo de pacientes sob risco especialmente alto seja excluído da exposição ao produto. Os sistemas nacionais de notificação de reações adversas, tais como os operados pela FDA (as reações adversas sob suspeita podem ser notificadas *online* em *http://www.fda.gov/safety/medwatch/default.htm*) e pelo Committee on Safety of Medicines na Grã-Bretanha, podem ser úteis. A publicação ou o relato de uma reação adversa recém-reconhecida podem, em curto tempo, estimular muitos relatos semelhantes de reações que antes passaram despercebidas.

Em algumas situações, os efeitos “adversos” são explorados para criar uma indicação inteiramente nova do fármaco. O crescimento indesejado de pelos durante o tratamento com minoxidil de pacientes gravemente hipertensos levou ao desenvolvimento do fármaco para o crescimento de cabelos. A sildenafila foi inicialmente desenvolvida como um antianginoso, mas seu efeito para aliviar a disfunção erétil não apenas levou a uma nova indicação farmacológica como também aumentou a compreensão do papel da fosfodiesterase tipo 5 no tecido erétil. Tais exemplos reforçam o conceito de que os médicos devem permanecer atentos à possibilidade de que sintomas incomuns reflitam efeitos desconhecidos dos fármacos.

Cerca de 25-50% dos pacientes cometem erros na autoadministração de medicamentos prescritos e tais erros podem ser responsáveis por efeitos adversos. De modo semelhante, os pacientes cometem erros no uso de agentes de venda livre porque não leem ou não obedecem às instruções do rótulo. Os profissionais de saúde devem reconhecer que fornecer instruções com a prescrição nem sempre garante a adesão.

Nos hospitais, os fármacos são administrados em ambiente controlado, e, em geral, a adesão do paciente é garantida. Não obstante, ocorrem erros – um fármaco ou uma dose errada podem ser fornecidos, ou o fármaco é fornecido ao paciente errado –, e melhoras nos sistemas de distribuição e administração dos fármacos tentam resolver esse problema.

ESCOPO DO PROBLEMA

Os pacientes recebem, em média, 10 fármacos diferentes durante cada internação. Quanto mais enfermo, mais fármacos o paciente recebe, e há um aumento correspondente na probabilidade de reações adversas medicamentosas. Quando < 6 fármacos diferentes são fornecidos a pacientes hospitalizados, a probabilidade de uma reação adversa é de aproximadamente 5%, mas se > 15 fármacos forem administrados, a probabilidade será > 40%. Análises retrospectivas de pacientes ambulatoriais revelaram efeitos adversos dos fármacos em 20%. Reações adversas graves também foram detectadas com fitoterápicos e compostos de venda livre; são exemplos a hepatotoxicidade associada à kava, eosinofilia-mialgia associada ao L-triptofano e acidente vascular encefálico associado à fenilpropanolamina – todos causaram óbito.

Um pequeno grupo de fármacos amplamente usados responde por um número desproporcional de reações. O ácido acetilsalicílico e outros AINEs, analgésicos, digoxina, anticoagulantes, diuréticos, antimicrobianos, glicocorticoides, antineoplásicos e hipoglicemiantes são responsáveis por 90% das reações.

TOXICIDADE NÃO RELACIONADA COM A ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PRIMÁRIA DE UM FÁRMACO

Fármacos ou mais comumente metabólitos reativos, gerados pelas CYP, podem ligar-se covalentemente a macromoléculas teciduais (como as proteínas ou DNA), causando toxicidade. Em virtude da natureza reativa desses metabólitos, a ligação covalente muitas vezes ocorre próximo ao local de produção, geralmente no fígado.

A causa mais comum da hepatotoxicidade medicamentosa é a superdosagem de paracetamol **(Cap. 361)**. Normalmente, os metabólitos reativos são eliminados por combinação com a glutationa hepática. Quando há depleção da glutationa, os metabólitos passam a ligar-se às proteínas hepáticas com a resultante lesão dos hepatócitos. A necrose hepática produzida pela ingestão de paracetamol pode ser evitada, ou ao menos atenuada, pela administração de substâncias, como a *N*-acetilcisteína, que reduzem a ligação dos metabólitos eletrofílicos às proteínas hepáticas. O risco de necrose hepática relacionada com o paracetamol é aumentado nos pacientes que estão recebendo fármacos, como fenobarbital ou fenitoína, que aumentam a taxa de metabolismo dos fármacos, ou etanol, que exaure as reservas de glutationa. Essa toxicidade ocorreu mesmo em doses terapêuticas; por isso, os pacientes em risco por causa de tais mecanismos devem ser alertados.

A maioria dos agentes farmacológicos é de moléculas pequenas com pesos moleculares baixos (< 2.000) e, portanto, são imunógenos fracos. Por isso, a geração de resposta imune a um fármaco geralmente requer a ativação *in vivo* e ligação covalente a uma proteína, a um carboidrato ou ao ácido nucleico.

A estimulação por um fármaco da produção de anticorpos pode mediar lesões teciduais por diversos mecanismos. O anticorpo pode atacar o fármaco quando este se encontra ligado covalentemente a uma célula, destruindo-a desse modo. Isso ocorre na anemia hemolítica induzida pela penicilina. Os complexos anticorpo-fármaco-antígeno podem ser adsorvidos passivamente por uma célula espectadora, depois destruída por ativação do complemento, o que se dá na trombocitopenia induzida por quinina e quinidina. A trombocitopenia induzida por heparina tem origem quando anticorpos contra complexos do peptídeo fator plaquetário 4 e heparina geram imunocomplexos que ativam as plaquetas; assim, a trombocitopenia é acompanhada de trombose "paradoxal" e tratada com inibidores da trombina. Os fármacos ou seus metabólitos ativos podem alterar um tecido do hospedeiro, tornando-o antigênico e suscitando autoanticorpos. Por exemplo, a hidralazina e a procainamida (ou seus metabólitos reativos) podem alterar quimicamente o material nuclear, estimulando a formação de fatores antinucleares e, às vezes, causando lúpus eritematoso. A aplasia eritroide pura induzida por fármaco **(Cap. 130)** advém de reação adversa de origem imune.

A doença do soro **(Cap. 376)** resulta do depósito de complexos fármaco-anticorpo circulantes nas superfícies endoteliais. Ocorre ativação do complemento, fatores quimiotáticos são gerados localmente e surge resposta inflamatória no local de retenção dos complexos. Podem sobrevir artralgias, urticária, linfadenopatia, glomerulonefrite ou encefalite. As proteínas estranhas (vacinas, estreptoquinase, anticorpos terapêuticos) e antibióticos são causas comuns. Muitos agentes, em particular os antimicrobianos, os IECA e o ácido acetilsalicílico, podem desencadear anafilaxia, com a produção de IgE, que se liga às membranas dos mastócitos. O contato com um antígeno do fármaco desencadeia uma série de eventos bioquímicos no mastócito e resulta na liberação de mediadores que acarretam a típica urticária, sibilos, rubor, rinorreia e (às vezes) hipotensão.

Os fármacos também podem suscitar respostas imunes celulares. As substâncias de administração tópica podem interagir com grupos sulfidrila ou amino na pele, e reagir a linfócitos sensibilizados, produzindo o exantema típico da dermatite de contato. Outros tipos de erupção também podem decorrer da interação de fatores séricos, fármacos e linfócitos sensibilizados.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS AOS FÁRMACOS

As manifestações das doenças induzidas por fármacos frequentemente se assemelham às das outras enfermidades, e um determinado conjunto de manifestações pode ser produzido por fármacos distintos. O reconhecimento do papel do(s) fármaco(s) em uma doença depende da consideração das possíveis reações adversas aos fármacos em qualquer doença, da identificação da relação temporal entre a administração do fármaco e o aparecimento da doença, bem como da familiaridade com as manifestações comuns dos fármacos. Uma reação adversa suspeita a fármaco que se desenvolve após a introdução de um novo fármaco naturalmente envolve aquele fármaco; no entanto também é importante lembrar que uma interação medicamentosa pode ser a responsável. Assim, por exemplo, um paciente em tratamento com uma dose de varfarina estável crônica pode desenvolver uma complicação hemorrágica após a introdução de amiodarona; isso não reflete uma reação direta à amiodarona, mas sim seu efeito para inibir o metabolismo da varfarina. Descreveram-se muitas associações entre fármacos e reações específicas, mas sempre há uma "primeira vez" para uma nova associação, devendo-se suspeitar de todo fármaco como causa de um efeito adverso no contexto clínico apropriado.

A doença relacionada com a ação farmacológica desejada de um agente muitas vezes é reconhecida com maior facilidade do que a doença atribuída à resposta imune ou a outros mecanismos. Por exemplo, efeitos colaterais, como arritmias cardíacas em pacientes que estão fazendo uso de digitálicos, a hipoglicemia em pacientes que estão recebendo insulina ou o sangramento em pacientes submetidos à terapia com anticoagulantes são mais facilmente correlacionados com um fármaco do que sintomas, como febre ou exantema, os quais podem ser causados por muitos agentes ou por outros fatores.

As listas eletrônicas de reações adversas aos fármacos podem ser úteis. Porém, compilações exaustivas com frequência oferecem pouco senso de perspectiva em termos da frequência e seriedade, que variam sobremodo entre os pacientes.

A obtenção da história de uso de fármacos de cada paciente é importante para o diagnóstico. Deve-se dar atenção aos fármacos de venda livre e fitoterápicos, além dos fármacos prescritos. Cada tipo pode ser responsável por reações adversas, podendo haver interações adversas entre fármacos de venda livre e fármacos prescritos. A perda da eficácia dos contraceptivos orais ou da ciclosporina com o uso concomitante de erva-de-são-joão (um indutor da glicoproteína P) é um exemplo. Além disso, é comum que os pacientes sejam assistidos por vários médicos e, por isso, eles podem receber fármacos duplicados, aditivos, antagonistas ou sinérgicos caso os médicos não atentem para o histórico de fármacos do paciente. Todo médico deve tomar conhecimento dos fármacos que o paciente tem utilizado no último mês ou nos dois últimos, de preferência, antes de prescrever qualquer medicação. Os medicamentos suspensos por ineficácia ou efeitos adversos devem ser documentados para evitar reexposição sem objetivo e potencialmente perigosa. Uma fonte frequentemente menosprezada de exposição a agentes adicionais é a terapia tópica; por exemplo, um paciente que se queixa de broncospasmo pode não mencionar que está usando um betabloqueador oftálmico, a menos que seja inquirido especificamente. Uma história de reações adversas prévias é comum. Como esses pacientes mostraram predisposição a doenças induzidas por fármacos, uma história positiva deve aumentar a cautela ao prescrever novos fármacos.

Os exames laboratoriais podem incluir a demonstração de anticorpos séricos em algumas pessoas que têm alergia a fármacos envolvendo os elementos celulares do sangue, como agranulocitose, anemia hemolítica e trombocitopenia. Por exemplo, a quinina e a quinidina podem produzir aglutinação plaquetária *in vitro* na presença de complemento e soro de um paciente que tenha apresentado trombocitopenia após o uso desses fármacos. Anormalidades bioquímicas, como deficiência de G6PD, o nível sérico de pseudocolinesterase ou genotipagem, também podem ser úteis para o diagnóstico, muitas vezes após a ocorrência de efeito adverso no paciente ou em um familiar.

Quando há suspeita de reação adversa, a suspensão do uso do fármaco suspeito, seguida do desaparecimento da reação, é evidência presuntiva de doença induzida por fármaco. Podem-se tentar obter evidências confirmadoras com a reintrodução cautelosa do agente e observação para o reaparecimento da reação. Contudo, só se deverá tentar a confirmação se for útil no tratamento futuro do paciente e se a tentativa não trouxer risco excessivo. Com as reações adversas dependentes da concentração, a diminuição da dose pode levar ao desaparecimento da reação, e sua elevação pode fazer a reação reaparecer. Contudo, quando se acredita que a reação seja alérgica, a readministração do fármaco pode ser perigosa, pois pode ocorrer anafilaxia.

Se o paciente estiver recebendo muitos fármacos quando se suspeita de reação adversa, em geral podem-se identificar os fármacos mais provavelmente responsáveis, o que deve incluir tanto os potenciais agentes culpados quanto os fármacos que alteram sua eliminação. Todos os fármacos podem ser descontinuados de uma vez ou, se isso não for possível, um de cada vez, começando pelos que despertam maior suspeita, com atenção aos sinais de melhora do paciente. O tempo necessário para que um efeito adverso dependente da concentração desapareça deriva do tempo decorrido até que a concentração caia abaixo da faixa associada ao efeito adverso, o qual decorre do nível sanguíneo inicial e da taxa de eliminação ou do metabolismo do fármaco. Os efeitos adversos de fármacos que têm meia-vida longa ou dos não diretamente relacionados com a concentração sérica podem levar um tempo considerável para desaparecer.

RESUMO

A farmacologia clínica moderna visa a substituir o empirismo no uso dos fármacos pela terapia baseada no conhecimento profundo do(s) fator(es) que determina(m) a resposta do indivíduo à terapia farmacológica. A farmacologia molecular, a farmacocinética, a genética, os ensaios clínicos e o treinamento do médico contribuem para esse processo. Nenhuma resposta farmacológica jamais deve ser denominada *idiossincrásica*; todas as respostas têm um mecanismo cuja compreensão ajudará a orientar a terapia futura com aquele fármaco ou seus sucessores. A rápida expansão do conhecimento da variabilidade nas ações dos fármacos torna o processo de prescrever fármacos um desafio cada vez maior para o médico. Contudo, princípios fundamentais devem nortear o processo:

- Os benefícios da terapia farmacológica, embora definidos, sempre devem superar o risco.
- Deve-se usar a menor dose necessária para produzir o efeito desejado.
- Deve-se reduzir ao mínimo o número de medicamentos e de doses por dia.
- Embora a literatura esteja se expandindo rapidamente, o acesso a ela está se tornand mais fácil; instrumentos eletrônicos para consulta a bancos de dados da literatura e opiniões imparciais se tornarão cada vez mais comuns.
- A genética exerce um papel na determinação da variabilidade na resposta aos fármacos, podendo tornar-se parte da prática clínica.
- O prontuário eletrônico e os sistemas de farmácia irão cada vez mais incorporar os conselhos de prescrição, como medicamentos indicados não utilizados; medicamentos não indicados que são prescritos e potenciais erros de dosagem, interações medicamentosas ou respostas a fármacos geneticamente determinadas.
- Os médicos devem ter especial cautela ao acrescentar ou suspender o uso de fármac específicos especialmente propensos a suscitar interações e reações adversas.
- Os médicos devem usar um número limitado de fármacos, com os quais estejam plenamente familiarizados.

---

[1] N. de R.T. Retirado do mercado pela Anvisa.

6e

Saúde da mulher

Andrea Dunaif

O National Institutes of Health's Office of Research on Women's Health celebrou seu vigésimo aniversário em 2010 com um novo plano estratégico que reconhece o estudo das bases biológicas das diferenças de sexo como uma disciplina científica distinta. Está claro que os cromossomos sexuais e os hormônios sexuais contribuem para essas diferenças. De fato, o relatório recomendou o uso da expressão *diferença sexual* para descrever os processos biológicos que diferem homens e mulheres, e *diferença de gênero* para referir-se a aspectos relacionados com as influências sociais. A disciplina clínica de saúde da mulher enfatiza a maior atenção à educação e o envolvimento da paciente na prevenção de doenças e na tomada de decisões clínicas, tendo se tornado um modelo para os cuidados de saúde centrados no paciente.

RISCO DE DOENÇA: REALIDADE E PERCEPÇÃO

As principais causas de morte são iguais nos dois sexos: (1) cardiopatia e (2) câncer **(Quadro 6e.1; Fig. 6e.1)**. A principal causa de morte por câncer, o câncer de pulmão, é a mesma em ambos os sexos. O câncer de mama é a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres, mas causa cerca de 60% menos mortes que o câncer de pulmão. Os homens têm uma tendência bem maior do que as mulheres a morrer por suicídio e acidentes.

QUADRO 6e.1 MORTES E PORCENTAGEM TOTAL DE MORTES PARA AS PRINCIPAIS CAUSAS DE MORTALIDADE POR SEXO NOS EUA EM 2010

	Mulheres			Homens		
Causa de morte	**Posição**	**Mortes**	**Mortes (%)**	**Posição**	**Mortes**	**Mortes (%)**
Cardiopatias	1	290.305	23,5	1	307.384	24,9
Neoplasias malignas	2	273.706	22,1	2	301.037	24,4
Doenças cerebrovasculares	3	77.109	6,2	5	52.367	4,2
Doenças respiratórias do trato inferior crônicas	4	72.657	5,9	4	65.423	5,3
Doença de Alzheimer	5	58.130	4,7	8	25.364	2,1

Acidentes (lesões não intencionais)	6	44.938	3,6	3	75.921	6,2
Diabetes melito	7	33.581	2,7	6	35.490	2,9
Influenza e pneumonia	8	26.482	2,1	10	23.615	1,9
Nefrite, síndrome nefrótica, nefrose	9	25.611	2,1	9	24.865	2,0
Septicemia	10	18.743	1,5	12	16.069	1,3
Hipertensão essencial e doença renal hipertensiva	11	15.788	1,3	16	10.846	0,9
Hepatopatia crônica, cirrose	12	11.105	0,9	11	20.798	1,7
Doença de Parkinson	13	9.161	0,7	14	12.871	1,0
Autoagressão intencional (suicídio)	14	8.087	0,7	7	30.277	2,5
Pneumonite causada por sólidos e líquidos	15	7.803	0,6	17	9.208	0,7

Nota: Os títulos de categorias que iniciam com "outros" ou "todos os outros" não estão classificados ao se determinar as principais causas de morte.

Fonte: Dados dos Centers for Disease Control and Prevention: National Vital Statistics Reports, Vol. 61, No. 4, May 8, 2013, Table 12, *http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_04.pdf.*

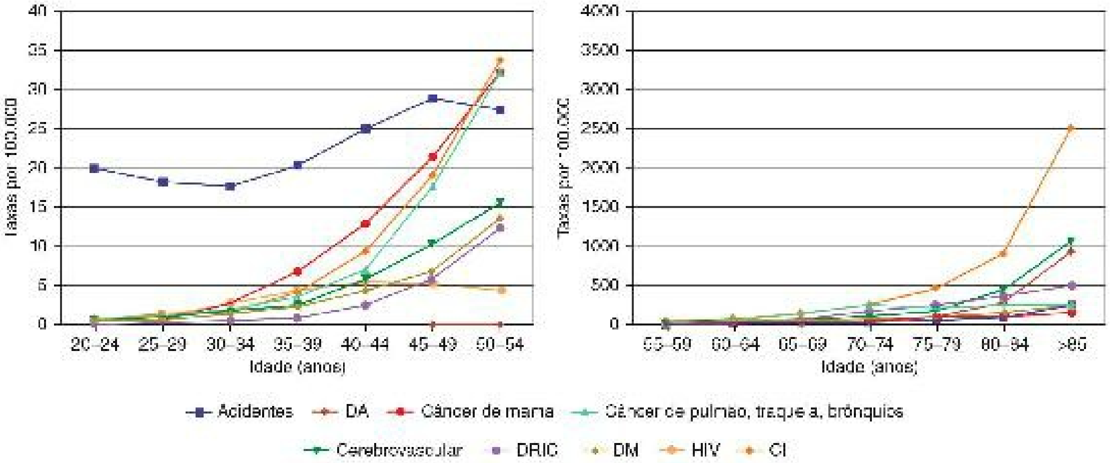

FIGURA 6e.1 Taxas de mortes por 100.000 habitantes em 2007 por grupos etários de 5 anos em mulheres nos EUA. Observe que a escala no eixo *y* está aumentada no gráfico da direita em comparação com o da esquerda. Acidentes, assim como HIV e Aids, são as principais causas de morte entre mulheres jovens de 20-34 anos de idade. Acidentes, câncer de mama e cardiopatia isquêmica (CI) são as principais causas de morte em mulheres de 35-49 anos de idade. A CI torna-se a principal causa de morte em mulheres a partir dos 50 anos. Nas mulheres mais velhas, a CI continua sendo a principal causa de morte, a doença cerebrovascular torna-se a segunda causa de morte, e o câncer de pulmão é a principal causa de morte relacionada com o câncer. Aos 85 anos de idade ou mais, a doença de Alzheimer (DA) torna-se a terceira principal causa de morte. DM, diabetes melito; DRIC, doença do trato respiratório inferior crônica. *(Dados adaptados dos Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/MortFinal2007_WorkTable210R.pdf.).*

O risco para muitas doenças nas mulheres aumenta na menopausa, que ocorre na idade mediana de 51,4 anos. Nos países industrializados, as mulheres passam 33% de sua vida no período pós-menopausa. Os níveis de estrogênio sofrem queda abrupta na menopausa, induzindo a várias respostas fisiológicas e metabólicas. As taxas de doenças cardiovasculares (DCVs) aumentam, e a densidade óssea começa a diminuir rapidamente após a menopausa. Nos Estados Unidos (EUA), as mulheres vivem, em média, 5 anos mais que os homens, com uma expectativa de vida ao nascimento, em 2011, de 81,1 anos comparada com 76,3 anos nos homens. As mulheres idosas são mais numerosas do que os homens idosos, de modo que as doenças relacionadas com a idade, como a hipertensão arterial, exibem predomínio feminino. No entanto, a diferença na expectativa de vida entre homens e mulheres diminuiu uma média de 0,1 ano por ano desde seu pico de 7,8 anos em 1979. Se essa convergência na mortalidade continuar, estima-se que as taxas de mortalidade sejam semelhantes em 2054.

As campanhas de conscientização do público resultaram em aumento marcante na porcentagem de mulheres nos EUA que reconhecem que as DCVs são a principal causa de morte em mulheres. Em 1997, a maioria das mulheres avaliadas nos EUA acreditava que o câncer (35%) em vez da cardiopatia (30%) era a principal causa de morte em mulheres **(Fig. 6e.2)**. Em 2012, essas percepções foram invertidas, com 56% das mulheres nos EUA avaliadas reconhecendo que cardiopatia em vez de câncer (24%) era a principal causa de morte em mulheres **(Fig. 6e.2)**. Embora a conscientização sobre as cardiopatias tenha melhorado substancialmente entre mulheres negras e hispânicas nesse período, esses grupos tinham 66% menos chances de reconhecer a cardiopatia como principal causa de morte em mulheres em comparação com as mulheres brancas.

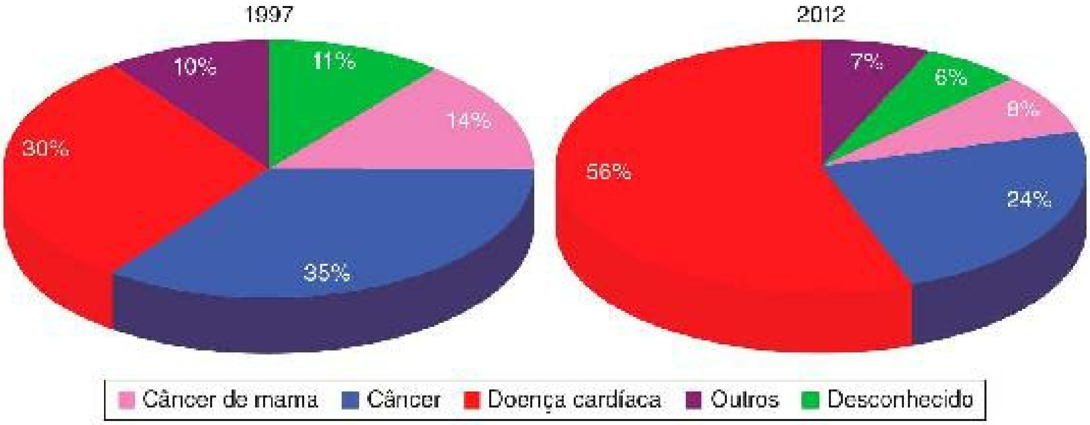

FIGURA 6e.2 Mudanças nas principais causas de morte reconhecidas entre mulheres avaliadas em 1997 em comparação com aquelas avaliadas em 2012. Em 1997, o câncer foi citado como a principal causa de morte em mulheres e não a cardiopatia. Em 2012, essa tendência foi revertida. A taxa de conscientização de que as cardiopatias eram a principal causa de morte em mulheres foi significativamente maior em 2012 (56% vs. 30%, $p < 0{,}001$) do que em 1997. *(Dados adaptados de L Mosca et al: Circulation 127:1254, 2013.)*

Contudo, as mulheres com menos de 65 anos ainda consideram que o câncer de mama é seu principal risco à saúde, apesar do fato de que as taxas de morte por câncer de mama vêm caindo desde a década de 1990. Em qualquer década de vida específica, o risco de câncer de mama em uma mulher jamais ultrapassa 1 em 34. Embora o risco de câncer de mama em uma mulher seja de cerca de 1 em 9 se ela viver além de 85 anos, é muito mais provável que ela morra de DCV do que de câncer de mama. Ou seja, muitas mulheres idosas apresentam câncer de mama, mas morrem por outras causas. De modo semelhante, uma minoria das mulheres sabe que o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em mulheres. Os médicos também são menos propensos a reconhecer o risco de DCV em mulheres. Mesmo em 2012, apenas 21% das mulheres avaliadas nos EUA relataram que seus médicos as tinham aconselhado sobre seu risco de cardiopatia. Esses conceitos errôneos são lamentáveis, visto que perpetuam um enfoque inadequado para os fatores de risco modificáveis, como dislipidemia, hipertensão e tabagismo.

DIFERENÇAS SEXUAIS NA SAÚDE E NA DOENÇA

DOENÇA DE ALZHEIMER

(Ver também Cap. 448.) A doença de Alzheimer (DA) afeta cerca de duas vezes mais mulheres que homens. Como o risco de DA aumenta com a idade, parte dessa diferença sexual deve-se ao fato de que as mulheres vivem mais. Não obstante, outros fatores provavelmente contribuem para o risco aumentado de DA nas mulheres, como diferenças sexuais no tamanho, na estrutura e na organização funcional do cérebro. Há evidências crescentes de diferenças específicas para o sexo na expressão gênica não apenas dos genes nos cromossomos X e Y como também de alguns genes autossômicos. Os estrogênios têm efeitos genômicos e não genômicos pleiotrópicos no sistema nervoso central, incluindo ações neurotróficas em áreas-chave envolvidas na cognição e na memória. As mulheres que têm DA apresentam níveis mais baixos de estrogênios endógenos em comparação com as que não têm a doença. Essas observações levaram à hipótese de que o estrogênio é neuroprotetor.

Alguns estudos sugeriram que a administração de estrogênio melhora a função cognitiva em mulheres após a menopausa sem demência bem como em mulheres com DA, e vários estudos observacionais também sugeriram que a terapia hormonal (TH) pós-menopausa diminuiria o risco de DA. Entretanto, ensaios clínicos de TH controlados com placebo não constataram qualquer melhora na evolução da doença ou na função cognitiva em mulheres com DA. Além disso, o Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS), um estudo complementar do Women’s Health Initiative (WHI), não encontrou nenhum benefício, comparado com o placebo, pelo uso isolado de estrogênio (estrogênio equino conjugado contínuo [EEC], 0,625 mg todos os dias) ou de estrogênio com progestina (EEC, 0,625 mg todos os dias, e acetato de medroxiprogesterona [AMP], 2,5 mg todos os dias) na função cognitiva ou no desenvolvimento de demência em mulheres ≥ 65 anos de idade. Na verdade, houve um aumento significativo de risco tanto para demência como para prejuízo cognitivo brando em mulheres que recebem TH. Porém, achados preliminares do Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), um ensaio clínico randomizado de início precoce de TH após a menopausa que comparou EEC 0,45 mg ao dia, 50 µg de estradiol transdérmico semanal (ambos os braços de estrogênio incluíram progesterona micronizada oral, 200 mg ao dia, por 12 dias, a cada mês) ou placebo, não encontrou efeitos adversos na função cognitiva.

DOENÇA CARDIOVASCULAR E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

(Ver também Cap. 293.) Há duas diferenças sexuais principais em DCV, a principal causa de morte em homens e mulheres nos países desenvolvidos. Em comparação com os homens, um maior número de mulheres nos EUA morre anualmente de DCV e acidente vascular encefálico (AVE). As mortes por DCV diminuíram muito em homens desde 1980, enquanto as mortes por DCV apenas começaram a diminuir substancialmente nas mulheres em 2000. Porém, em mulheres de meia-idade, as taxas de prevalência de doença arterial coronariana (DAC) e de AVE aumentaram na National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES) de na 1999-2004 em comparação com a NHANES de 1988-1994, enquanto as taxas de prevalência diminuíram ou permaneceram inalteradas, respectivamente, em homens. Esses aumentos ocorreram em paralelo com uma prevalência aumentada de obesidade abdominal e outros componentes da síndrome metabólica em mulheres.

Os esteroides sexuais exercem efeitos importantes no sistema cardiovascular e no metabolismo dos lipídeos. O estrogênio aumenta a lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduz a lipoproteína de baixa densidade (LDL), enquanto os androgênios têm efeito oposto. O estrogênio tem efeitos vasodilatadores diretos no endotélio vascular, aumenta a sensibilidade à insulina e tem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Há um aumento notável de DAC após a menopausa natural ou cirúrgica, sugerindo que os estrogênios endógenos são cardioprotetores. As mulheres também apresentam intervalos QT mais longos no eletrocardiograma, o que aumenta sua suscetibilidade a determinadas arritmias.

A apresentação da DAC é diferente nas mulheres, geralmente 10-15 anos mais velhas que os homens acometidos e que têm maior probabilidade de comorbidade, como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes melito (DM). No estudo de Framingham, a angina foi o sintoma inicial mais comum de DAC em mulheres, enquanto o infarto do miocárdio (IM) constitui o achado inicial mais comum em homens. Com maior frequência, as mulheres exibem sintomas atípicos, como náuseas, vômitos, indigestão e dor nas costas. Embora a conscientização de que a cardiopatia é a principal causa de morte em mulheres tenha quase duplicado nos últimos 15 anos, as mulheres permanecem menos conscientes de que seus sintomas costumam ser atípicos e têm menor chance de contatar um serviço de emergência ao apresentarem tais sintomas.

As mulheres com IM são mais propensas a sofrer parada cardíaca ou choque cardiogênico, enquanto os homens têm maior probabilidade de taquicardia ventricular. Além disso, as mulheres mais jovens com IM correm um risco de morrer mais alto do que os homens de idade semelhante. Entretanto, essa diferença na mortalidade diminuiu substancialmente nos últimos anos porque as mulheres mais jovens apresentaram maior melhora na sobrevida após IM em comparação com os homens **(Fig. 6e.3)**. A melhora na sobrevida é amplamente causada por uma redução nas comorbidades, sugerindo uma maior atenção para fatores de risco modificáveis nas mulheres.

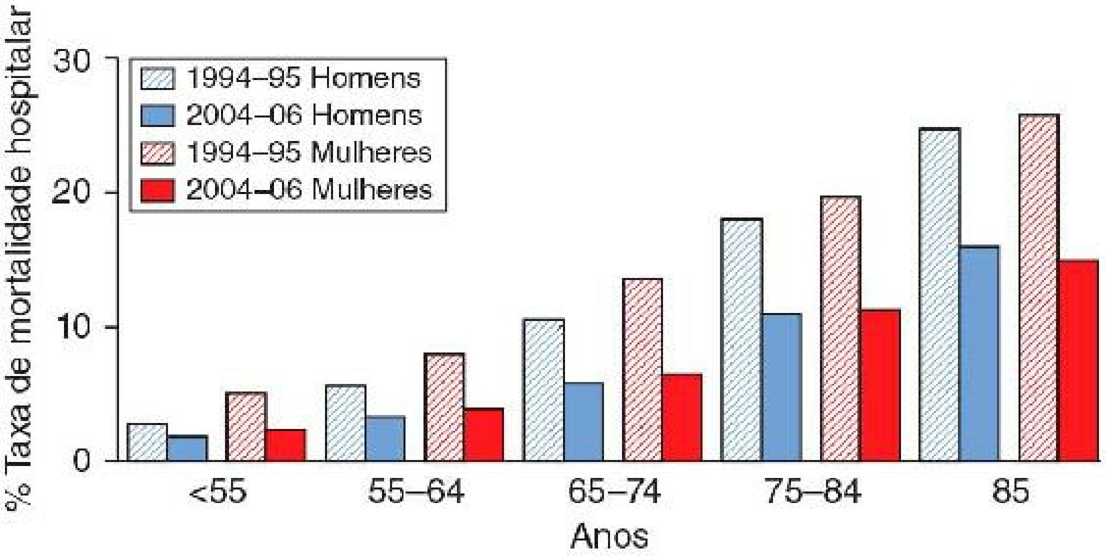

FIGURA 6e.3 Taxas de mortalidade hospitalares em homens e mulheres para infarto agudo do miocárdio (IM) em 1994-1995 comparado com 2004-2006. Mulheres com menos de 65 anos de idade apresentaram mortalidade substancialmente maior do que homens de idade semelhante em 1994-1995. As taxas de mortalidade caíram acentuadamente para ambos os sexos em todas as faixas etárias em 2004-2006 se comparado com 1994-1995. Entretanto, houve uma redução mais notável na mortalidade em mulheres com menos de 75 anos se comparadas com homens de idade semelhante. A redução da taxa de mortalidade foi maior em mulheres com menos de 55 anos (52,9%) e menor em homens com a mesma idade (33,3%). *(Dados adaptados de V. Vaccarino et al: Arch Intern Med 169:1767, 2009.)*

Entretanto, os médicos têm menor tendência a suspeitar de cardiopatia em mulheres que se apresentam com dor torácica bem como a efetuar procedimentos cardiológicos diagnósticos e terapêuticos nas mulheres. As mulheres têm menor probabilidade de receber certos tipos de terapia, como angioplastia, terapia trombolítica, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), betabloqueadores e ácido acetilsalicílico. Também há diferenças entre os sexos nos resultados das intervenções terapêuticas em mulheres com DAC. As submetidas à CRM apresentam doença mais avançada, taxa de mortalidade perioperatória mais alta, menos alívio da angina e menor perviedade do enxerto; contudo as taxas de sobrevida após 5 e 10 anos são semelhantes. As mulheres submetidas à angioplastia coronariana transluminal percutânea apresentam taxas mais baixas de sucesso angiográfico e clínico inicial do que os homens, mas também têm taxa mais baixa de reestenose e melhor resultado a longo prazo. Elas podem extrair benefícios menores e ter complicações hemorrágicas graves mais frequentes da terapia trombolítica se comparadas com os homens. Fatores como idade avançada, maior número de distúrbios comórbidos, menor tamanho corporal e DAC mais grave em mulheres no momento dos eventos ou procedimentos explicam, em parte, as diferenças observadas entre os sexos.

Níveis elevados de colesterol, hipertensão, tabagismo, obesidade, baixos níveis de colesterol HDL, DM e sedentarismo são fatores de risco importantes de DAC tanto em homens quanto em mulheres. Os níveis totais de triglicerídeos são um fator de risco independente para DAC nas mulheres, mas não nos homens. Baixos níveis de colesterol HDL e DM representam fatores de risco mais importantes nas mulheres do que nos homens. O tabagismo é um fator de risco importante em mulheres – acelera a aterosclerose, exerce efeitos negativos diretos sobre a função cardíaca e está associado a menopausa em idade mais baixa. Os fármacos hipolipêmicos são igualmente eficazes em homens e mulheres na prevenção primária e secundária de DAC. Entretanto, devido à percepção de que estão sob menor risco de DAC, as mulheres são submetidas a menos intervenções do que os homens no que concerne aos fatores de risco modificáveis. Ao contrário dos homens, estudos randomizados mostraram que o ácido acetilsalicílico não foi efetivo na prevenção primária de DAC em mulheres; ele reduziu de maneira significativa o risco de AVE isquêmico.

As diferenças sexuais na prevalência de DAC, os efeitos biológicos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular e o risco reduzido de DAC em estudos observacionais levaram à hipótese de que a TH era cardioprotetora. Entretanto, a WHI, que estudou mais de 16 mil mulheres sob uso de estrogênio equino conjugado contínuo (EEC) mais acetato de medroxiprogesterona (AMP) ou placebo e mais de 10.000 mulheres com histerectomia apenas sob uso de EEC ou placebo, não demonstrou benefício da TH para a prevenção primária ou secundária de DAC. Além disso, o uso de EEC mais AMP foi associado a um aumento do risco para DAC, particularmente no primeiro ano da terapia, enquanto o EEC isoladamente não aumentou nem reduziu o risco para DAC. Tanto EEC mais AMP como EEC isolado foram associados a um aumento do risco de AVE isquêmico.

Na WHI, houve uma sugestão de redução do risco de DAC em mulheres que iniciaram TH perto da menopausa. Esse achado sugere que a época na qual a TH é iniciada é crucial para a cardioproteção. De acordo com essa hipótese de "momento ideal", a TH tem efeitos diferenciais, dependendo do estágio da aterosclerose; os efeitos adversos são observados com lesões avançadas, instáveis. Um estudo recente usando dados do Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), um ensaio randomizado aberto de estradiol oral trifásico comparado com tratamento nenhum em mulheres com menopausa recente ou na perimenopausa (um progestogênio oral cíclico, o acetato de noretisterona, foi acrescentado em mulheres que tinham útero) encontrou mortalidade e DCV significativamente reduzidas após 10 anos de TH. Porém, o DOPS foi delineado para investigar a TH para prevenção primária de fraturas ósseas osteoporóticas e os desfechos de DCV não eram desfechos clínicos pré-especificados. Além disso, houve relativamente poucos eventos de DCV nos grupos do estudo.

O KEEPS foi delineado para testar diretamente a hipótese do "momento ideal". Foram randomizadas 727 mulheres com menopausa recente e idade entre 42-58 anos (média de 52,7 anos) para EEC oral (dose menor que no WHI), estradiol transdérmico ou placebo por 4 anos; ambos os braços de estrogênio incluíram progesterona micronizada cíclica (ver seção anterior sobre DA para detalhes de dose). Não houve efeito significativamente benéfico nem deletério sobre a progressão da aterosclerose na avaliação por tomografia computadorizada de calcificações em artérias coronárias em ambos os braços de TH. Os eventos adversos, incluindo AVE, IM, tromboembolismo venoso e câncer de mama, não foram aumentados nos braços de TH em comparação com o braço de placebo. Houve melhora em termos de fogachos, sudorese noturna, humor, função sexual e densidade óssea nos braços de TH. Esse estudo relativamente pequeno não sugere que a administração precoce de TH, por via transdérmica ou oral, reduza a aterosclerose. Porém, o estudo sugere que a TH por um curto prazo pode ser administrada de maneira segura para alívio dos sintomas em mulheres com menopausa recente. **A TH é discutida em mais detalhes no Capítulo 413.**

DIABETES MELITO

(Ver também Cap. 417.) As mulheres são mais sensíveis à insulina que os homens. Apesar disso, a prevalência de DM tipo 2 é semelhante em homens e mulheres. Há uma diferença entre os sexos na relação entre níveis de androgênio endógeno e risco de DM. Os níveis mais altos de testosterona biodisponível são associados a risco aumentado nas mulheres, enquanto níveis mais baixos de testosterona biodisponível são associados a um aumento de risco nos homens. A síndrome do ovário policístico e o DM gestacional – condições comuns nas mulheres na pré-menopausa – estão associados a um aumento significativo do risco para DM tipo 2. As mulheres na pré-menopausa com DM perdem o efeito cardioprotetor do sexo feminino e têm taxas de DAC idênticas às dos homens. Essas mulheres apresentam prejuízo da função endotelial e respostas vasodilatadoras coronarianas reduzidas, que podem predispor a complicações cardiovasculares. Entre indivíduos com DM, as mulheres apresentam risco maior para IM do que os homens. As mulheres com DM são mais propensas à hipertrofia ventricular esquerda. As mulheres com DM recebem tratamento menos agressivo para fatores de risco modificáveis para DAC que os homens com DM. Na WHI, o uso de EEC mais AMP reduziu significativamente a incidência de DM, enquanto o uso isolado de EEC apresentou apenas uma tendência à redução da incidência de DM.

HIPERTENSÃO

(Ver também Cap. 298.) Após os 60 anos de idade, a hipertensão é mais comum em mulheres do que em homens norte-americanos, em grande parte devido à elevada prevalência de hipertensão nos grupos etários mais avançados e à sobrevida mais longa das mulheres. A hipertensão sistólica isolada acomete 30% das mulheres > 60 anos de idade. Os hormônios sexuais afetam a pressão arterial. Tanto as mulheres normotensas quanto as hipertensas apresentam níveis de pressão arterial mais altos durante a fase folicular do que durante a fase lútea. No Nurses Health Study, o risco relativo de hipertensão foi de 1,8 em usuárias de contraceptivos orais, mas esse risco é menor com as preparações mais recentes de contraceptivos de baixa dose. A TH não está associada à hipertensão. Entre as causas secundárias de hipertensão, há uma preponderância feminina de displasia fibromuscular da artéria renal.

Os benefícios do tratamento da hipertensão têm sido notáveis tanto em mulheres quanto em homens. Uma metanálise dos efeitos do tratamento da hipertensão, o Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial, constatou uma redução do risco de acidente vascular encefálico e de eventos cardiovasculares nas mulheres. A eficácia de vários agentes anti-hipertensivos parece ser comparável em ambos os sexos; todavia as mulheres podem apresentar mais efeitos colaterais. Por exemplo, elas são mais propensas a ter tosse com inibidores da enzima conversora da angiotensina.

DISTÚRBIOS AUTOIMUNES

(Ver também Cap. 377e.) A maioria das doenças autoimunes é mais comum em mulheres do que em homens, incluindo doenças autoimunes da tireoide e do fígado, lúpus, artrite reumatoide (AR), esclerodermia, esclerose múltipla (EM) e púrpura trombocitopênica idiopática. Entretanto, não há qualquer diferença sexual na incidência de DM tipo 1, e a espondilite anquilosante ocorre mais comumente em homens. As mulheres podem ser mais resistentes a infecções bacterianas que os homens. Relataram-se diferenças entre os sexos tanto nas respostas imunes quanto nas reações adversas a vacinas. Por exemplo, verifica-se um predomínio feminino de artrite após vacinação.

As respostas imunes adaptativas são mais potentes nas mulheres do que nos homens, o que pode ser explicado pelas ações estimuladoras dos estrogênios e pelas ações inibitórias dos androgênios sobre os mediadores celulares da imunidade. Em concordância com o papel importante dos hormônios sexuais, observa-se uma variação das respostas imunes durante o ciclo menstrual, e a atividade de certas doenças autoimunes é alterada pela castração ou gravidez (p. ex., AR e EM podem remitir durante a gravidez). Não obstante, a maioria dos estudos realizados mostra que os estrogênios e as progestinas exógenos, em forma de TH ou de contraceptivos orais, não alteram a incidência ou atividade das doenças autoimunes. Especulou-se que a exposição a antígenos fetais, incluindo células fetais circulantes que persistem em certos tecidos, aumentaria o risco de respostas autoimunes. Certamente existe um componente genético importante na autoimunidade, conforme indicado pela agregação familiar e associação de muitas dessas doenças ao HLA. Genes no cromossomo X também contribuem para diferenças sexuais na imunidade. De fato, a inativação não aleatória do cromossomo X pode ser um fator de risco para doenças autoimunes.

INFECÇÃO PELO HIV

(Ver também Cap. 226.) As mulheres representam quase 50% dos 34 milhões de pessoas infectadas pelo HIV-1 em todo o mundo. A Aids é uma causa importante de morte em mulheres jovens **(Fig. 6e.1)**. O contato heterossexual com um parceiro de risco constitui a categoria de transmissão de crescimento mais rápido, e as mulheres são mais suscetíveis à infecção pelo HIV que os homens. Esse aumento da suscetibilidade ocorre em parte devido a um aumento da prevalência de doenças sexualmente transmissíveis nas mulheres. Alguns estudos sugeriram que os contraceptivos hormonais podem aumentar o risco de transmissão do HIV. Demonstrou-se que a progesterona aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HIV em modelos primatas não humanos. As mulheres também têm maior probabilidade de serem infectadas por múltiplas variantes do vírus em comparação com os homens. As mulheres infectadas pelo HIV apresentam reduções mais rápidas das contagens de células CD4 do que os homens. Em comparação com os homens, as mulheres infectadas pelo HIV desenvolvem mais frequentemente candidíase, porém o sarcoma de Kaposi é menos comum nelas do que nos homens. As mulheres têm mais reações adversas, como lipodistrofia, dislipidemia e erupção cutânea, com terapia antirretroviral do que os homens. Essa observação é explicada em parte por diferenças sexuais na farmacocinética de determinados fármacos antirretrovirais, resultando em concentrações plasmáticas mais altas em mulheres.

OBESIDADE

(Ver também **Cap. 416**.) A prevalência de obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m^2) e de obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 88 cm em mulheres) é maior em mulheres que em homens nos EUA. Porém, entre 1999 e 2008, a prevalência de obesidade aumentou de forma significativa em homens, mas não em mulheres. A prevalência de obesidade abdominal aumentou nesse período em ambos os sexos. Mais de 80% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica são mulheres. A gravidez e a menopausa são fatores de risco para obesidade.

Há diferenças sexuais importantes na distribuição da gordura corporal. As mulheres caracteristicamente apresentam uma distribuição de gordura glútea e femoral ou de padrão ginecoide, enquanto os homens apresentam um padrão central ou androide. As mulheres têm mais gordura subcutânea do que os homens. Nas mulheres, os níveis de androgênio endógeno são positivamente associados à obesidade abdominal, e a administração de androgênios aumenta a gordura visceral. Em contrapartida, há uma relação inversa entre níveis de androgênio endógeno e obesidade abdominal nos homens. Além disso, a administração de androgênio reduz a gordura visceral nesses homens obesos. As razões para tais diferenças entre os sexos, na relação entre gordura visceral e androgênios, são desconhecidas. Estudos em humanos também sugerem que os esteroides sexuais desempenham um papel na modulação da ingestão de alimentos e no consumo de energia.

Em homens e mulheres, a obesidade abdominal, caracterizada por aumento de gordura visceral, está associada a um aumento do risco de DCV e DM. A obesidade aumenta o risco da mulher para determinados cânceres, em particular os cânceres de mama e de endométrio pós-menopausa, em parte porque o tecido adiposo fornece uma fonte extragonadal de estrogênio por meio da aromatização dos androgênios suprarrenais e gonadais circulantes, especialmente a conversão de androstenediona em estrona. A obesidade aumenta o risco de infertilidade, abortamento e complicações da gravidez.

OSTEOPOROSE

(Ver também **Cap. 425**.) A osteoporose é cerca de cinco vezes mais comum nas mulheres pós-menopausa do que nos homens da mesma idade, sendo as fraturas de quadril osteoporótico uma causa importante de morbidade em mulheres idosas. Os homens acumulam mais massa óssea e perdem osso mais lentamente do que as mulheres. São observadas diferenças entre os sexos na massa óssea desde a lactância. A ingestão de cálcio,[1] a vitamina D e o estrogênio desempenham papéis importantes na formação e perda ósseas. Especialmente durante a adolescência, a ingestão de cálcio é um determinante importante da massa óssea máxima. A deficiência de vitamina D é surpreendentemente comum em mulheres idosas, ocorrendo em > 40% das mulheres que vivem no Hemisfério Norte. Foram identificados receptores de estrogênios e de androgênios no osso. A deficiência de estrogênio está associada a um aumento da atividade dos osteoclastos e redução do número de unidades formadoras de osso, resultando em perda óssea efetiva. A enzima aromatase, que converte androgênios em estrogênios, também está presente no osso. O estrogênio é um determinante importante da massa óssea nos homens (derivado da aromatização dos androgênios) bem como nas mulheres.

FARMACOLOGIA

Em média, as mulheres têm menor peso corporal, órgãos menores, maior porcentagem de gordura corporal e menos água corporal total do que os homens. Existem também importantes diferenças entre os sexos na ação e no metabolismo dos fármacos que não podem ser explicadas por essas diferenças no tamanho ou na composição do corpo. Os esteroides sexuais alteram a ligação e o metabolismo de vários fármacos. Além disso, a fase do ciclo menstrual e a gravidez podem alterar a ação dos medicamentos. Cerca de 66% dos casos, induzidos por fármacos, de *torsades de pointes*, uma arritmia rara e ameaçadora da vida, ocorrem em mulheres porque elas têm um intervalo QT mais longo e mais vulnerável. Esses fármacos, que incluem determinados anti-histamínicos, antibióticos, antiarrítmicos e antipsicóticos, podem prolongar a repolarização cardíaca por meio dos canais de potássio com acesso de voltagem. As mulheres necessitam de doses mais baixas de neurolépticos para controlar a esquizofrenia. Elas acordam da anestesia mais rápido do que os homens após receberem as mesmas doses de anestésicos. Também tomam mais medicação do que os homens, incluindo formulações e suplementos adquiridos sem receita médica. O maior uso de fármacos associado a essas diferenças biológicas pode explicar a frequência mais alta relatada de reações medicamentosas adversas nas mulheres em comparação com os homens.

TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS

(Ver também Cap. 466.) A depressão, a ansiedade, bem como os transtornos afetivos e alimentares (bulimia e anorexia), são mais comuns em mulheres do que em homens. Estudos epidemiológicos, realizados em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento, constataram repetidamente que a depressão maior é duas vezes mais comum em mulheres, e essa diferença sexual evidencia-se no início da adolescência. Ocorre depressão em 10% das mulheres grávidas e em 10-15% das mulheres no puerpério. Existe alta probabilidade de recidiva da depressão puerperal em gestações subsequentes. A incidência de depressão maior diminui depois dos 45 anos de idade e não aumenta com o início da menopausa. A depressão feminina parece ter um prognóstico mais grave do que a depressão masculina; os episódios são de maior duração, e verifica-se uma taxa mais baixa de remissão espontânea. A esquizofrenia e os transtornos bipolares ocorrem com frequência igual nos dois sexos, embora possa haver diferenças sexuais nos sintomas.

Os fatores biológicos e sociais são responsáveis pela maior prevalência de transtornos depressivos nas mulheres. Os homens apresentam níveis mais elevados do neurotransmissor serotonina. Os esteroides sexuais também afetam o humor, e as flutuações observadas durante o ciclo menstrual foram associadas a sintomas da tensão pré-menstrual. Os hormônios sexuais afetam de maneira diferente as respostas hipotalâmico-hipofisário-suprarrenais ao estresse. A testosterona parece embotar as respostas do cortisol ao hormônio liberador da corticotrofina. Tanto os níveis baixos como os altos de estrogênio podem ativar o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal.

DISTÚRBIOS DO SONO

(Ver também Cap. 38.) Há diferenças sexuais notáveis no sono e seus distúrbios. Durante o sono, as mulheres têm um aumento da quantidade de atividade das ondas lentas, diferenças na sincronização da atividade delta e um aumento no número de fusos do sono. A testosterona modula o controle neural da respiração e a mecânica da via respiratória superior. Os homens têm maior prevalência de apneia do sono. A administração de testosterona nos homens hipogonadais, assim como nas mulheres, aumenta os episódios apneicos durante o sono. As mulheres com distúrbio hiperandrogênico, síndrome do ovário policístico, têm aumento da prevalência da apneia obstrutiva do sono, e os episódios apneicos são positivamente correlacionados com seus níveis circulantes de testosterona. Em contrapartida, a progesterona acelera a respiração, e, no passado, as progestinas eram usadas para o tratamento da apneia do sono.

USO ABUSIVO DE SUBSTÂNCIAS E TABACO

(Ver também Caps. 467 e 470.) O uso abusivo de substâncias é mais comum em homens do que em mulheres. Entretanto, 33% dos norte-americanos que sofrem de alcoolismo são mulheres. As mulheres alcoolistas apresentam menor probabilidade de terem seu problema diagnosticado do que os homens. Uma proporção maior de homens do que de mulheres procura ajuda devido ao uso abusivo de álcool e de substâncias. Os homens são mais propensos a procurar uma instituição para tratamento pelo uso abusivo de álcool ou drogas, enquanto as mulheres tendem a solicitar a ajuda de um médico de atenção primária ou um profissional de saúde mental sob o disfarce de um problema psicossocial. O alcoolismo em uma idade mais avançada é mais comum em mulheres do que em homens. Em média, as mulheres alcoolistas bebem menos do que os homens alcoolistas, porém exibem o mesmo grau de comprometimento. Os níveis sanguíneos de álcool são mais elevados nas mulheres do que nos homens após a ingestão de quantidades equivalentes de álcool ajustadas para o peso corporal. Essa maior biodisponibilidade do álcool nas mulheres deve-se ao menor volume de distribuição e metabolismo gástrico mais lento do álcool em virtude da atividade mais baixa da desidrogenase alcoólica gástrica nas mulheres em comparação com os homens. Além disso, as mulheres alcoolistas têm maior propensão a fazer uso abusivo de tranquilizantes, sedativos e anfetaminas. Essas mulheres apresentam maior taxa de mortalidade do que as mulheres não alcoolistas e do que os homens alcoolistas. As mulheres também parecem manifestar hepatopatia alcoólica e outras doenças relacionadas com o álcool após um menor período de alcoolismo e com níveis inferiores de consumo de álcool. O uso abusivo de álcool também apresenta riscos especiais a uma mulher, prejudicando a fertilidade e a saúde do bebê (síndrome alcoólica fetal). Nas mulheres, mesmo o uso moderado de álcool eleva o risco de câncer de mama, hipertensão e AVE.

Mais homens do que mulheres fumam, mas essa diferença sexual continua a diminuir. As mulheres têm carga muito maior de doenças relacionadas ao tabagismo. O tabagismo aumenta acentuadamente o risco de DCV em mulheres antes da menopausa e está associado a uma redução na idade da menopausa. As mulheres fumantes são mais propensas a ter doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de pulmão do que os homens, e com níveis mais baixos de exposição ao tabaco. As mulheres na pós-menopausa e que fumam têm menor densidade óssea que as mulheres que nunca fumaram. O fumo durante a gestação aumenta o risco de partos pré-termo e de lactentes com baixo peso ao nascer.

VIOLÊNCIA CONTRA A MULHER

Mais de um terço das mulheres nos EUA já sofreram estupro, violência física e/ou perseguição por um parceiro íntimo. As mulheres adultas têm maior probabilidade de serem estupradas pelo marido, pelo ex-marido ou por um homem conhecido do que por um estranho. A violência doméstica ou pelo parceiro íntimo é uma causa importante de morte entre mulheres jovens. A violência doméstica pode constituir um aspecto não reconhecido de certas manifestações clínicas, como dor abdominal crônica, cefaleias e transtornos alimentares, além das manifestações mais óbvias, como traumatismo. A violência pelo parceiro íntimo é um fator de risco importante para depressão, abuso de substâncias e suicídio em mulheres. Os instrumentos de rastreamento podem identificar de maneira acurada as mulheres que experimentam violência pelo parceiro íntimo. Esse rastreamento realizado pelo profissional de saúde é aceitável para mulheres em situações com garantias de privacidade e segurança.

RESUMO

A saúde da mulher é hoje uma disciplina estabelecida, e reconhece-se a importância das diferenças entre os sexos nos processos biológicos. Houve uma redução notável na taxa excessiva de mortalidade em decorrência de IM em mulheres mais jovens. Entretanto, percepções errôneas contínuas sobre o risco de doença não apenas por mulheres, mas também por seus médicos, resultam em atenção inadequada a fatores de risco modificáveis. As pesquisas sobre os mecanismos fundamentais dessas diferenças sexuais irão fornecer *insights* biológicos importantes. Além disso, esses *insights* terão um impacto tanto na saúde feminina como também na masculina.

---

[1] N. de R.T. Recentemente, foi publicado um estudo que mostrou que a administração de cálcio é irrelevante para a prevenção de fraturas.

7e

Saúde do homem

Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

O surgimento da saúde do homem como uma disciplina distinta dentro da medicina interna baseou-se na evidência de que homens e mulheres diferem durante o seu espectro de vida em relação à suscetibilidade às doenças, nas manifestações clínicas das doenças e nas respostas ao tratamento. Além disso, homens e mulheres sofrem as consequências das doenças de modo diferente e têm motivações diferentes para buscar cuidados. Homens e mulheres experimentam tipos diferentes de disparidades no acesso aos serviços de cuidados de saúde e no modo pelo qual os cuidados de saúde são fornecidos a eles devido a uma gama complexa de fatores socioeconômicos e culturais. Barreiras institucionais e de atitude aos acessos aos cuidados, medo e dificuldades devido à percepção por alguns de que não é uma atitude muito masculina procurar atendimento médico, e reticência por parte de médicos e pacientes em discutir temas relacionados à sexualidade, consumo de drogas e envelhecimento têm exaltado a necessidade de programas delineados para abordar necessidades específicas dos homens.

As diferenças sexuais na prevalência, suscetibilidade e manifestações clínicas de doenças foram discutidas no **Capítulo 6e** ("Saúde da mulher"). É notável que as duas principais causas de morte tanto em homens quanto em mulheres – doença cardíaca e câncer – sejam as mesmas. Contudo, os homens têm uma maior prevalência de distúrbios do desenvolvimento neurológico e degenerativos; distúrbios de abuso de substâncias, incluindo o uso de drogas para aumento do desempenho e dependência de álcool; diabetes; e doença cardiovascular; e as mulheres têm uma maior prevalência de distúrbios autoimunes, depressão, distúrbios reumatológicos e osteoporose. Os homens são substancialmente mais propensos a morrer de acidentes, suicídios e homicídios do que as mulheres. Entre homens na faixa etária de 15-34 anos, as lesões não intencionais, homicídios e suicídios são responsáveis por mais de três quartos de todas as mortes. Entre os homens na faixa de 35-64 anos de idade, doença cardíaca, câncer e lesões não intencionais são as principais causas de morte. Entre os homens com idade igual ou maior do que 65 anos de idade, doença cardíaca, câncer, infecções do trato respiratório inferior e acidente vascular encefálico são as principais causas de morte.

As bases biológicas das diferenças sexuais na suscetibilidade, progressão e manifestação de doenças permanecem compreendidas de forma incompleta e provavelmente são multifatoriais. Indubitavelmente, as diferenças específicas por sexo na arquitetura genética e hormônios sexuais circulantes influenciam o fenótipo das doenças; adicionalmente, efeitos epigenéticos dos hormônios sexuais durante a vida fetal, início da infância e desenvolvimento da puberdade podem imprimir comportamentos sexuais e não sexuais, composição corporal e suscetibilidade às doenças. A carga reprodutiva e as alterações fisiológicas durante a gravidez, incluindo profundos desvios hormonais e metabólicos e o microquimerismo (transferência de células da mãe para o feto e do feto para a mãe), podem afetar a suscetibilidade às doenças e a gravidade delas em mulheres. As normas socioculturais das práticas de criação infantil, as expectativas da sociedade dos papéis de gênero e o impacto econômico a longo prazo dessas práticas e papéis de gênero também podem afetar o risco de doenças e suas manifestações clínicas. As trajetórias das alterações relacionadas à idade nos hormônios sexuais durante os anos reprodutivos e pós-reprodutivos variam substancialmente entre homens e mulheres e podem influenciar as diferenças sexuais na evolução temporal de condições relacionadas à idade, como osteoporose, câncer de mama e doença autoimune.

Em um reflexo da crescente atenção aos temas relacionados à saúde do homem, cada vez mais estão sendo estabelecidas clínicas de saúde focadas em problemas de saúde masculinos. Embora as principais ameaças à saúde do homem não tenham mudado – doença cardíaca, câncer e lesão não intencional continuam a dominar a lista das principais causas médicas de morbidade e mortalidade –, os homens que frequentam as clínicas de saúde do homem o fazem principalmente por preocupações com a saúde sexual, reprodutiva e urológica, envolvendo condições comuns, como síndromes de deficiência de androgênio, declínio nos níveis de testosterona relacionados à idade, disfunção sexual, dismorfia muscular e uso de esteroides anabólicos androgênicos, sintomas do trato urinário inferior e complicações clínicas da terapia do câncer de próstata, que são o foco deste capítulo. Além disso, surgiram novas categorias de distúrbios da imagem corporal em homens que não haviam sido reconhecidos até os anos 1980, como a síndrome de dismorfia corporal e o uso de drogas para melhora do desempenho para aumentar a musculatura e a massa magra. Embora a menopausa em mulheres tenha sido o tema de intensa investigação por mais de cinco décadas, os temas que são específicos à saúde do homem estão apenas começando a ganhar a atenção que merecem devido à sua elevada prevalência e impacto da saúde global, bem-estar e qualidade de vida.

ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO REPRODUTORA MASCULINA RELACIONADAS COM A IDADE (VER CAP. 411)

Inúmeros estudos estabeleceram que a concentração de testosterona diminui com o avançar da idade. O declínio relacionado à idade começa na terceira década de vida e progride a partir daí **(Fig. 7e.1)**. Concentrações baixas de testosterona total e biodisponível estão associadas a massa muscular esquelética e força reduzidas, maior quantidade de gordura visceral, resistência à insulina e maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade **(Quadro 7e.1)**. A maioria dos estudos sugere que esses sinais e sintomas se desenvolvem com níveis de testosterona total abaixo de 320 ng/dL e níveis de testosterona livre abaixo de 64 pg/mL em homens mais velhos. O teste para testosterona baixa em homens mais velhos deve ser limitado àqueles com sinais e sintomas atribuíveis à deficiência de androgênios.

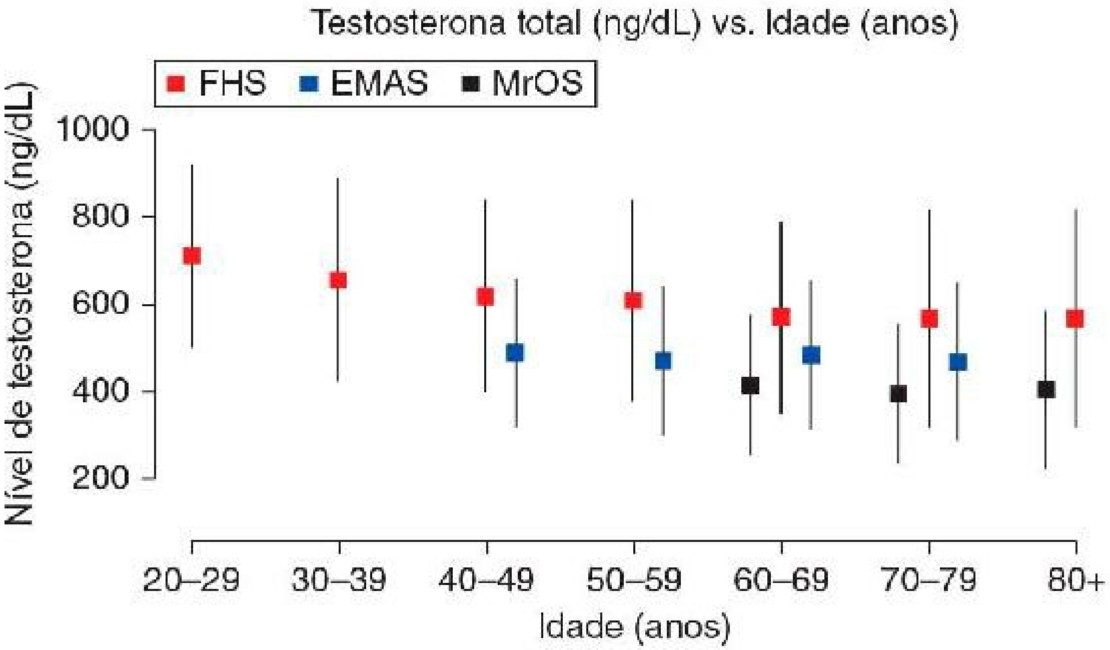

FIGURA 7e.1 Declínio nos níveis de testosterona total relacionado à idade. Níveis de testosterona total medidos usando cromatografia líquida após espectrometria de massa em homens do Framingham Heart Study (FHS), do European Male Aging Study (EMAS) e do Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *(Reproduzida com permissão de S Bhasin et al: J Clin Endocrinol Metab 96:2430, 2011.)*

QUADRO 7e.1 ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA COM DESFECHOS EM HOMENS IDOSOS

1. Associado positivamente a:
    - Massa muscular e força muscular
    - Função física
    - Desejo sexual
    - Densidade mineral óssea, geometria óssea e densidade mineral óssea volumétrica
2. Associado negativamente a:
    - Doença arterial coronária
    - Gordura visceral
    - Diabetes melito
    - Síndrome metabólica
    - Mortalidade

- Risco de quedas e fraturas
- Fragilidade

3. Não associado a:
    - Sintomas do trato urinário inferior
    - Disfunção erétil
    - Demência
    - Depressão maior

A terapia com testosterona em homens idosos saudáveis com testosterona baixa aumenta a massa corporal magra, a força e a função física autorrelatada **(Fig. 7e.2)**. A terapia com testosterona também aumenta a densidade mineral óssea vertebral, mas não a femoral. Em homens com disfunção sexual e níveis baixos de testosterona, a terapia com testosterona melhora a libido, mas os efeitos na função erétil e a resposta aos inibidores seletivos da fosfodiesterase são variáveis **(Cap. 67)**. Como discutido no **Capítulo 411**, há preocupação de que a terapia com testosterona possa estimular o crescimento do câncer de próstata.

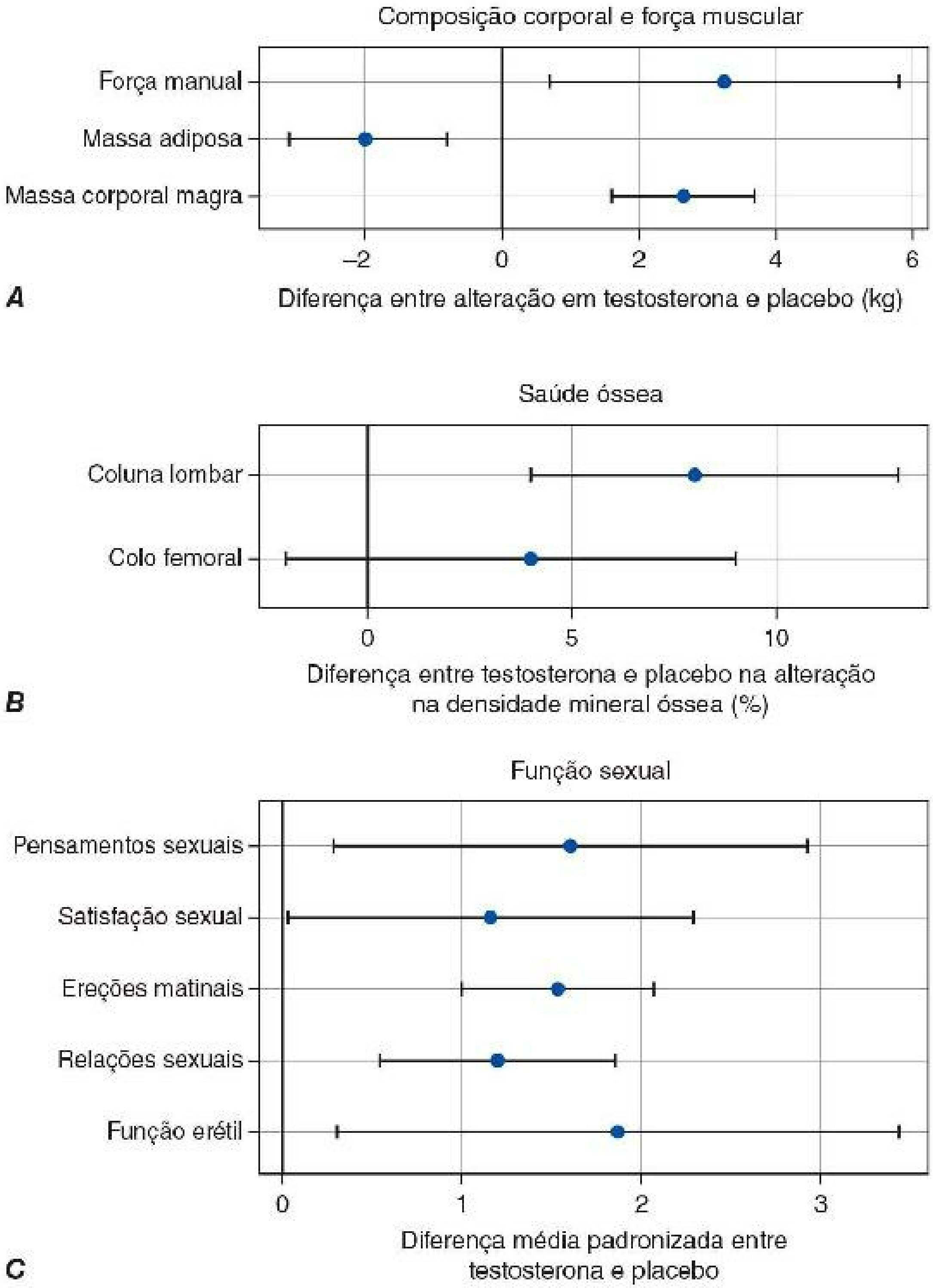

FIGURA 7e.2 Os efeitos da terapia com testosterona sobre a composição corporal, força muscular, densidade mineral óssea e função sexual em estudos de intervenção. As estimativas do ponto e os intervalos de confiança de 95% são mostrados. ***A.*** Os efeitos da terapia com testosterona sobre a massa magra, força manual e massa adiposa em uma metanálise de estudos randomizados. *(Dados derivados de S Bhasin et al: Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:146, 2006.)* ***B.*** Os efeitos da terapia com testosterona na densidade mineral óssea lombar e femoral em uma metanálise de

estudos randomizados. *(Dados derivados de uma metanálise por MJ Tracz et al: J Clin Endocrinol Metab 91:2011, 2006.)* ***C.*** Os efeitos da terapia com testosterona sobre medidas da função sexual em homens com testosterona basal menor do que 10 nmol/L (290 ng/dL). *(Dados derivados de uma metanálise por AM Isidori et al: Clin Endocrinol [Oxf] 63:381, 2005.) (Reproduzida, com permissão, de M Spitzer et al: Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.)*

Disfunção sexual (Ver Cap. 67) Várias formas de disfunção sexual são um fator principal de motivação para homens que buscam cuidados em clínicas de saúde masculina. As descrições características do ciclo de resposta sexual humana de Master e Johnson, demonstrando que homens e mulheres apresentam respostas fisiológicas previsíveis após estimulação sexual, forneceram as bases para a classificação racional dos distúrbios sexuais humanos. Consequentemente, os distúrbios sexuais foram classificados em quatro categorias, dependendo da fase do ciclo da resposta sexual na qual a anormalidade existe:

1. Distúrbio do desejo sexual hipoativo
2. Disfunção erétil
3. Distúrbios ejaculatório e orgásmico
4. Distúrbios da dor

A classificação do distúrbio do paciente nessas categorias é importante porque os fatores etiológicos, testes diagnósticos e estratégias terapêuticas variam para cada classe de distúrbio sexual. Historicamente, a classificação e a nomenclatura para distúrbios sexuais usaram critérios identificados no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM), com base na crença errada de que os distúrbios sexuais são amplamente de origem psicogênica. Contudo, o reconhecimento da disfunção erétil como manifestação de doença sistêmica e a disponibilidade de inibidores seletivos da fosfodiesterase-5 de uso fácil colocaram os distúrbios sexuais masculinos dentro do alcance dos provedores de cuidados primários.

SÍNDROME DE DISMORFIA MUSCULAR EM HOMENS: UM DISTÚRBIO DA IMAGEM CORPORAL

A dismorfia muscular é uma forma de distúrbio da imagem corporal caracterizada por uma preocupação patológica com muscularidade e magreza. Os homens com dismorfia muscular expressam um forte desejo de serem mais musculosos e magros. Esses homens descrevem vergonha e embaraço sobre o tamanho e forma corporal e frequentemente relatam sintomas adversos como insatisfação com o aspecto, preocupação com fisiculturismo e musculação e comprometimento funcional. Pacientes com dismorfia muscular também relatam taxas maiores de distúrbios do humor e de ansiedade, bem como um comprometimento obsessivo e compulsivo. Esses homens frequentemente experimentam comprometimento do funcionamento social e ocupacional.

Os pacientes com síndrome de dismorfia muscular – quase todos homens – são quase sempre engajados em levantamento de peso e fisiculturismo e são mais propensos a usar drogas de aumento do desempenho, especialmente esteroides anabolizantes androgênicos. O distúrbio de dismorfia muscular predispõe homens a um risco aumentado de doenças devido a efeitos interativos combinados da intensidade do exercício físico, uso de drogas que aumentam o desempenho e outros fatores do estilo de vida associados a levantamento de peso. Não foram conduzidos estudos randomizados sobre qualquer modalidade de tratamento; anedoticamente, terapias comportamentais e cognitivas foram tentadas com graus variáveis de sucesso.

Consumo de esteroides anabólicos androgênicos por atletas e fisiculturistas recreativos O uso ilícito de esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) para melhorar o desempenho atlético surgiu pela primeira vez nos anos 1950 entre levantadores de peso e se disseminou rapidamente para outros esportes e para profissionais, bem como entre atletas universitários e fisiculturistas recreativos. No início dos anos 1980, o uso de EAAs se espalhou além da comunidade atlética para a população em geral. Até 3 milhões de americanos, a maioria homens, provavelmente fez uso desses compostos. A maioria dos usuários não é atleta, mas levantadores de peso recreativos que usam esses compostos para parecer magros e mais musculosos.

Os EAAs mais usados incluem os ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona e metenolona. Os usuários de EAAs geralmente usam doses crescentes de múltiplos esteroides, em uma prática conhecida como empilhamento.

Os efeitos adversos do abuso prolongado de EAA permanecem mal compreendidos. A maior parte das informações a respeito dos efeitos adversos dos EAAs surgiu de relatos de casos, estudos não controlados ou testes clínicos que usaram doses de reposição de testosterona **(Quadro 7e.2)**. É importante saber que os usuários de EAA podem administrar 10-100 vezes as doses de reposição de testosterona ao longo de muitos anos, tornando injustificável extrapolar os testes usando doses de reposição. Uma fração substancial de usuários de EAAs também usa outras drogas que são construtoras musculares ou que aumentam o desempenho, como o hormônio do crescimento; agentes que estimulam a eritropoiese; insulina; e estimulantes, como a anfetamina, clembuterol, cocaína, efedrina e tiroxina; e drogas que reduzem os efeitos adversos, como a gonadotrofina coriônica humana, inibidores da aromatase ou antagonistas do estrogênio. Os homens que abusam de EAAs são mais prováveis de se engajar em outros comportamentos de alto risco do que não usuários. Os eventos adversos associados com o uso de EAAs podem ser devidos aos próprios EAAs, ao uso concomitante de outras drogas, comportamentos de alto risco e características do hospedeiro, que podem tornar esses indivíduos mais suscetíveis ao uso de EAAs ou a outros comportamentos de alto risco.

Os altos índices de mortalidade e morbidade observados em usuários de EAAs são alarmantes. O risco de morte entre levantadores de peso de elite foi relatado em cinco vezes maior do que em homens do mesmo grupo etário na população em geral. As causas de morte entre levantadores de peso incluem suicídio, infarto do miocárdio, coma hepático e linfoma não Hodgkin.

QUADRO 7e.2 EFEITOS ADVERSOS POTENCIAIS ASSOCIADOS AO USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA)

Efeitos nos sistemas orgânicos	
Cardiovascular	Dislipidemia Doença aterosclerótica Morte súbita Fibrose miocárdica, miocardiopatia Anormalidades da condução cardíaca Hipertensão
Neuroendócrino	Supressão do eixo HHT Hipogonadismo após a retirada do EAA Ginecomastia
Mulheres	Efeitos virilizantes
Neuropsiquiátricos	Transtornos do humor (mania, hipomania, depressão) Agressão, violência Dependência de EAA Apoptose neuronal Déficit cognitivo
Hematológico	Policitemia Hipercoagulabilidade e trombose
Hepático	Efeitos inflamatórios e colestáticos Peliose hepática (rara) Neoplasia (rara)
Musculoesquelético	Fechamento prematuro das epífises (em adolescentes) Ruptura de tendão
Rins	Insuficiência renal secundária à rabdomiólise Glomeruloesclerose focal segmentar
Dermatológica	Acne Estrias

Abreviação: Eixo HHT, eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular.
Fonte: Modificado com permissão de HG Pope Jr et al: Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 35:341, 2014.

Inúmeros relatos de morte cardíaca entre usuários jovens de EAAs levantam preocupações sobre os efeitos adversos cardiovasculares dos EAAs. Doses elevadas de EAAs podem induzir dislipidemia pró-aterogênica, aumentar o risco de trombose por meio de efeitos sobre os fatores de coagulação e plaquetas, induzir vasospasmo por meio de seus efeitos sobre o óxido nítrico vascular e induzir hipertrofia miocárdica e fibrose.

Doses de reposição de testosterona, quando administradas por via parenteral, estão associadas apenas a uma pequena redução no colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL) e têm pouco ou nenhum efeito sobre os níveis de colesterol total, colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos. Em contrapartida, doses suprafisiológicas de testosterona e EAA não aromatizado, 17-α-alquilada, administrada por via oral estão associadas a reduções acentuadas no HDL colesterol e a aumentos no LDL colesterol.

O uso a longo prazo de EAAs pode estar associado a hipertrofia miocárdica e fibrose bem como encurtamento dos intervalos QT. O uso do EAAs suprime a secreção de LH e FSH e inibe a produção de testosterona endógena e a espermatogênese. Consequentemente, a suspensão do EAA pode estar associada a disfunção sexual, fadiga, infertilidade e sintomas depressivos. Em alguns usuários de EAAs, a supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-testicular pode durar mais de um ano e, em alguns indivíduos, a recuperação completa pode não ocorrer. Os sintomas de deficiência androgênica durante a retirada de EAAs podem levar alguns homens a voltar ao seu uso, levando ao uso continuado e à dependência de EAAs. Até 30% dos usuários de EAAs desenvolvem síndrome de dependência de EAAs, caracterizada por seu uso a longo prazo, a despeito dos efeitos adversos clínicos e dos efeitos psiquiátricos. Doses suprafisiológicas de testosterona também podem comprometer a sensibilidade à insulina, predispondo ao diabetes. Enzimas hepáticas elevadas, icterícia colestática, neoplasias hepáticas e peliose hepática têm sido relatadas com EAA 17-α-alquilado oral. O uso de EAAs pode causar hipertrofia muscular sem adaptação compensatória nos tendões, ligamentos e articulações, aumentando, assim, o risco de lesão nos tendões e articulações. O uso de EAAs está associado a acne, calvície e aumento dos pelos corporais.

Práticas inseguras de injeção, comportamentos de alto risco e taxas elevadas e encarceramento colocam os usuários de EAAs em risco aumentado de HIV e hepatite B e C. Em uma pesquisa, quase 1 em 10 homens homossexuais haviam injetado EAA ou outras substâncias, e os usuários de EAAs eram mais prováveis de relatar práticas de sexo anal desprotegido de alto risco, do que outros homens.

Alguns usuários de EAAs desenvolvem sintomas hipomaníacos e maníacos durante a exposição ao EAA (irritabilidade, agressividade, comportamento descuidado e sintomas psicóticos ocasionais, às vezes associados a violência) e depressão maior (às vezes associado a ideação suicida) durante a abstinência. Os usuários também podem desenvolver outras formas de consumo de drogas ilícitas, que podem ser potencializadas ou exacerbadas pelo EAA.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Uso de EAA

Os usuários de EAA geralmente não confiam nos médicos e raramente buscam ajuda médica; quando eles procuram o médico, geralmente é para o tratamento de síndrome de abstinência de EAA, infertilidade, ginecomastia ou outras complicações médicas ou psiquiátricas do uso do EAA. A suspeita do uso de EAA deve ser levantada a partir de níveis elevados de hemoglobina e hematócrito; níveis suprimidos de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e testosterona; HDL-colesterol baixo; e baixo volume testicular e densidade do esperma em uma pessoa que parece altamente musculosa **(Quadro 7e.3)**. Uma combinação desses achados e um autorrelato de uso de EAA pelo paciente, que geralmente pode ser produzido por uma entrevista cuidadosa, frequentemente são suficientes para estabelecer um diagnóstico na prática clínica.

QUADRO 7e.3 **DETECÇÃO DO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS**

- Indicadores clínicos que devem levantar suspeita do uso de esteroides anabolizantes androgênicos
  - Fenótipo muito musculoso
  - Volume testicular reduzido (< 15 mL)
- Indicadores laboratoriais
  - Níveis suprimidos de LH e FSH
  - Hematócrito aumentado
- Detecção dos esteroides anabolizantes androgênicos
  - Análise de LC-MS/MS urinária
- Detecção do uso de testosterona exógena
  - Proporção urinária de testosterona:epitestosterona
  - Análise por espectrometria de massa da proporção de isótopos para detectar diferenças na proporção de ^{13}C:^{12}C na testosterona exógena e endógena

Abreviações: FSH, hormônio folículo-estimulante; LC-MS/MS, cromatografia líquida e espectrometria de massa sequencial; LH, hormônio luteinizante.

Laboratórios acreditados usam a cromatografia a gás e a espectrografia de massa ou a cromatografia líquida e a espectrografia de massa para detectar o abuso de EAA. Nos últimos anos, a disponibilidade de espectrometria de massa de alta resolução e espectrometria de massa sequencial melhorou ainda mais a sensibilidade da detecção do abuso de EAA. O uso ilícito da testosterona é detectado mais frequentemente pela proporção urinária de testosterona:epitestosterona e confirmada posteriormente pelo uso da proporção de ^{13}C:^{12}C na testosterona pelo uso da espectrometria de massa da relação isotópica de combustão. A administração de testosterona exógena aumenta a excreção urinária de testosterona glicuronida e, consequentemente, a proporção de testosterona:epitestosterona. Relações acima de 4 sugerem o uso de testosterona exógena, mas também refletem a variação genética. As variações genéticas na uridina difosfoglicuronil transferase 2B17 (*UGT2B17*), a principal enzima para glicuronidação da testosterona, afetam a proporção da testosterona:epitestosterona. A testosterona sintética tem menor proporção de ^{13}C:^{12}C do que a testosterona produzida endogenamente, e essas diferenças podem ser detectadas pela espectrometria de massa da relação isotópica de combustão.

TRATAMENTO COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DO EAA

Os levantadores de peso não atletas que abusam dos EAAs raramente buscam tratamento médico e geralmente não veem essas drogas e o estilo de vida associado como prejudicial à sua saúde. Por outro lado, muito clínicos gerais veem erroneamente os usuários de EAAs como um problema de fraude nos esportes de competição, enquanto, de fato, a maioria dos usuários de EAAs não são atletas. Do mesmo modo, os médicos frequentemente têm uma compreensão deficiente dos fatores que motivam o uso dessas drogas de aumento do desempenho, dos efeitos a longo prazo para a saúde e das psicopatologias associadas que podem afetar as opções de tratamento.

Além de tratar o distúrbio dismórfico subjacente que motiva o uso dessas drogas, o tratamento deve ser dirigido aos sintomas ou à condição para a qual o paciente busca terapia, como infertilidade, disfunção sexual, ginecomastia ou sintomas depressivos. Consequentemente, a terapia pode incluir alguma combinação de terapia cognitiva e comportamental para a síndrome de dismorfia muscular, terapia antidepressiva para a depressão, inibidores seletivos da fosfodiesterase-5 para disfunção erétil, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio ou inibidores da aromatase para reativar o eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, ou hCG para restaurar os níveis de testosterona. O citrato de clomifeno, um agonista parcial dos receptores de estrogênio, administrado em uma dose de 25-50 mg em dias alternados, pode aumentar os níveis de LH e FSH e restaurar os níveis de testosterona em uma grande maioria dos homens com síndrome de abstinência de EAA. Contudo, a recuperação da função sexual durante a administração do clomifeno é variável a despeito de melhoras nos níveis de testosterona. Anedoticamente, outros inibidores da aromatase, como o anastrozol, também têm sido usados. O hCG, administrado por injeção intramuscular de 750-1500 UI, três vezes a cada semana, pode elevar os níveis de testosterona até a faixa normal. Alguns pacientes podem não responder à terapia com clomifeno ou hCG, levantando a possibilidade de efeitos tóxicos prolongados irreversíveis do EAA sobre a função das células de Leydig.

SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR MASCULINO

Os sintomas do trato urinário inferior (STUIs) em homens incluem sintomas de armazenamento (urgência, frequência diurna e noturna, e incontinência de urgência), distúrbios da micção (jato lento ou intermitente, dificuldade em iniciar a micção, esforço para urinar, dor ou desconforto durante a passagem de urina e gotejamento terminal), ou sintomas pós-miccionais (uma sensação de micção incompleta após a passagem de urina e gotejamento pós-miccional). A síndrome da bexiga hiperativa se refere à urgência com ou sem incontinência de urgência, geralmente com frequência urinária e noctúria, e frequentemente é devida à hiperatividade do músculo detrusor. Os STUIs têm sido atribuídos historicamente à hiperplasia prostática benigna, embora tenha se tornado aparente que os mecanismos fisiopatológicos dos STUIs são complexos e multifatoriais e podem incluir anormalidades estruturais e funcionais da bexiga, do colo vesical, próstata, mecanismo do esfincter distal e uretra, bem como anormalidades no controle neural do trato urinário inferior. Um diagnóstico presuntivo de hiperplasia prostática benigna deve ser feito apenas em homens com STUIs que têm evidência demonstrável de aumento da próstata e obstrução baseada no tamanho da próstata. Diuréticos, anti-histamínicos, antidepressivos e outras medicações que têm propriedades anticolinérgicas podem causar ou exacerbar STUIs em homens mais velhos. A intensidade dos STUIs tende a flutuar com o tempo.

Os STUIs são altamente prevalentes em homens mais velhos, afetando quase 50% dos homens acima de 65 anos e 70% dos homens acima de 80 anos. STUIs afetam adversamente a qualidade de vida devido ao seu impacto no sono, na capacidade de realizar as atividades da vida diária e por causarem sintomas depressivos. Os STUIs frequentemente estão associados à disfunção erétil.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
STUIs

A avaliação médica deve incluir a investigação da gravidade dos sintomas usando o Escore Internacional dos Sintomas Prostáticos e, em alguns pacientes, um gráfico de frequência-volume. O impacto dos STUIs no sono, nas atividades da vida diária e na qualidade de vida deve ser avaliado. A avaliação também deve incluir a verificação de medicações que podem contribuir para STUIs, exame digital da próstata (toque retal), exame neurológico focado no períneo e nas extremidades inferiores, exame de urina, glicemia de jejum, eletrólitos, creatinina e antígeno prostático específico (PSA). Estudos aerodinâmicos não são necessários na maioria dos pacientes, mas são recomendados quando terapias cirúrgicas invasivas estão sendo consideradas.

TRATAMENTO **STUIs**

Homens que têm sintomas leves podem ser tranquilizados e acompanhados. Homens com STUIs leves a moderados podem ser tratados de maneira eficaz usando antagonistas α-adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), esteroide inibidor da 5α-redutase ou agentes anticolinérgicos sozinhos ou em combinação. Antagonistas α-adrenérgicos seletivos são geralmente a terapia de primeira linha. Em homens com provável obstrução prostática benigna com aumento da glândula e STUIs, a terapia usando um esteroide inibidor de 5α-redutase, como a finasterida ou a dutasterida, por 1 ou mais anos melhora os sintomas urinários e a velocidade de fluxo e reduz o volume prostático. O tratamento a longo prazo com inibidores da 5α-redutase pode reduzir a progressão para retenção urinária aguda e a necessidade de cirurgia de próstata. A administração combinada de um esteroide inibidor de 5α-redutase e um bloqueador α_1-adrenérgico pode melhorar rapidamente os sintomas urinários e reduzir o risco relativo de retenção urinária aguda e cirurgia. Os inibidores da PDE-5, quando administrados isoladamente de forma crônica ou em combinação com um bloqueador α-adrenérgico, são eficazes para melhorar os STUIs e a disfunção erétil por meio de seus efeitos sobre o óxido nítrico monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na bexiga, uretra e próstata. Os inibidores da PDE-5 não melhoram os parâmetros do fluxo urinário. Os fármacos anticolinérgicos são usados para o tratamento da bexiga hiperativa em homens com sintomas proeminentes de urgência e sem evidência de urina residual pós-micção elevada. A cirurgia está indicada quando a terapia falha ou se os sintomas progridem a despeito da terapia clínica.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA TERAPIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum entre homens americanos, respondendo por 29% de todos os cânceres diagnosticados e aproximadamente 13% de todas as mortes por câncer; a sua incidência está se elevando, devido parcialmente ao maior rastreamento com PSA. Em 2013, aproximadamente 233 mil novos casos de câncer de próstata foram diagnosticados nos EUA e houve 29.480 mortes relacionadas com câncer de próstata. A maioria desses homens tem câncer de próstata de baixo grau, confinado ao órgão e excelente chance de sobrevida a longo prazo. A melhora considerável na sobrevida em homens com câncer de próstata chamou a atenção para uma alta prevalência de disfunção sexual, disfunção física e baixa vitalidade, que são importantes contribuintes para a má qualidade de vida entre pacientes tratados para câncer de próstata. A fisiopatologia desses sintomas após a prostatectomia radical é multifatorial, mas a denervação e a deficiência de androgênios são contribuintes importantes para eles.

A deficiência de androgênio é comum em homens com câncer de próstata. Os níveis de testosterona declinam com a idade, e homens com câncer de próstata estão em risco de ter níveis baixos de testosterona simplesmente em virtude da sua idade. Contudo, os níveis de testosterona total e livre são ainda mais baixos em homens com câncer de próstata que foram submetidos à prostatectomia, quando comparados com controles pareados por idade sem câncer. A deficiência de androgênio em homens com câncer de próstata está associada a sintomas agonizantes, como fadiga, disfunção sexual, ondas de calor, limitações da mobilidade e diminuição da função física. Mesmo com um procedimento bilateral que poupa os nervos, mais de 50% dos homens desenvolvem disfunção sexual após a cirurgia. Embora haja alguma recuperação da disfunção sexual com o passar do tempo, 40-50% dos homens submetidos à prostatectomia radical acham o seu desempenho sexual problemático após 18 meses da cirurgia. Problemas no desempenho sexual são uma fonte de estresse psicossocial em homens com câncer de próstata localizado. Além da sua contribuição causal aos sintomas desconfortáveis, a deficiência de androgênio em homens com câncer de próstata aumenta o risco de fratura óssea, diabetes, doença coronariana e fragilidade.

Terapia à base de testosterona em homens com história de câncer de próstata Uma história de câncer de próstata tem sido considerada historicamente uma contraindicação à terapia com testosterona. Essa orientação é baseada em observações de que a testosterona promove o crescimento de câncer de próstata metastático. O câncer de próstata metastático geralmente regride após a orquiectomia e terapia de privação de androgênio. A sinalização do receptor de androgênio tem um papel central na manutenção do crescimento de uma próstata normal e no câncer de próstata. Os níveis de PSA são mais baixos em homens hipogonádicos e aumentam após a terapia com testosterona. O volume prostático é menor em homens hipogonádicos e aumenta após a terapia com testosterona para níveis vistos em controles pareados por idade.

Contudo, o papel da testosterona no câncer de próstata é complexo. Estudos epidemiológicos não revelaram uma relação consistente entre a testosterona sérica e o câncer de próstata. Em um estudo randomizado de referência, a terapia com testosterona de homens mais velhos com baixa testosterona não afetou os níveis intraprostáticos de androgênio ou a expressão dos genes prostáticos dependentes de androgênio. A supressão dos níveis circulantes de testosterona por um antagonista do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) também não afeta as concentrações de androgênio intraprostático. Estudos de rótulo aberto e análises retrospectivas da terapia com testosterona em homens com câncer de próstata, que foram submetidos à prostatectomia radical e têm níveis indetectáveis de PSA após prostatectomia radical, encontraram taxas muito baixas de recorrência de PSA. Mesmo em homens com neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIPAG) – um grupo em alto risco de desenvolver câncer de próstata – a terapia com testosterona por 1 ano não aumentou o PSA ou as taxas de câncer de próstata.

Após a prostatectomia radical, na ausência de câncer residual, o PSA se torna indetectável dentro de um mês. Um PSA indetectável após uma prostatectomia radical é um bom indicador de sobrevida por 5 anos livre de recorrência bioquímica. Portanto, homens com câncer de próstata confinado ao órgão (pT2), escore de Gleason ≤ 6 e um PSA pré-operatório de < 10 ng/mL, que têm níveis de PSA indetectáveis (< 0,1 ng/mL) por > 2 anos após a prostatectomia radical, têm risco muito baixo de recorrência da doença (< 0,5% em 10 anos) e podem ser considerados para terapia com testosterona em bases individuais. Se a terapia com testosterona for instituída, ela deve ser associada à monitoração cuidadosa dos níveis de PSA e feita em consulta com um urologista.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA TERAPIA DE PRIVAÇÃO DE ANDROGÊNIO

Em pacientes com câncer de próstata e metástases distantes, a terapia de privação de androgênio (TPA) melhora a sobrevida. Em pacientes com doença avançada localmente, a TPA em combinação com radiação por feixe externo ou como uma terapia adjuvante (após prostatectomia e linfadenectomia pélvica) também mostrou melhorar a sobrevida. Contudo, a TPA está sendo usada cada vez mais como terapia primária em homens com doença localizada e em homens com recorrência bioquímica sem evidência clara de vantagem na sobrevida. Como a maioria dos homens com câncer de próstata morre de condições que não a neoplasia primária, o reconhecimento e manejo desses efeitos adversos é fundamental.

O hipogonadismo profundo resultante de TPA está associado a disfunção sexual, sintomas vasomotores, ginecomastia, diminuição da massa e da força muscular, fragilidade, massa gorda aumentada, anemia, fadiga, perda óssea, perda de pelo corporal, sintomas depressivos e qualidade de vida reduzida. O diabetes e a doença cardiovascular foram adicionados recentemente na lista dessas complicações **(Fig. 7e.3)**. O tratamento com agonistas do GnRH em homens com câncer de próstata está associado à indução rápida de resistência à insulina, hiperinsulinemia e um aumento significativo no risco de diabetes. A síndrome metabólica é prevalente em mais de 50% dos homens submetidos à TPA prolongada. Alguns estudos – mas não todos – relataram um risco aumentado de eventos cardiovasculares, morte por eventos cardiovasculares e doença vascular periférica em homens submetidos à TPA. Os homens em uso de TPA também estão em maior risco de eventos tromboembólicos. As taxas de lesão renal aguda são maiores em homens recebendo TPA atualmente do que em homens que não estão recebendo TPA; o maior risco parece estar associado, particularmente, ao uso de esquemas combinados de um agonista do GnRH mais um antiandrogênio. A TPA também está associada a um risco substancialmente aumentado de osteoporose e fraturas ósseas.

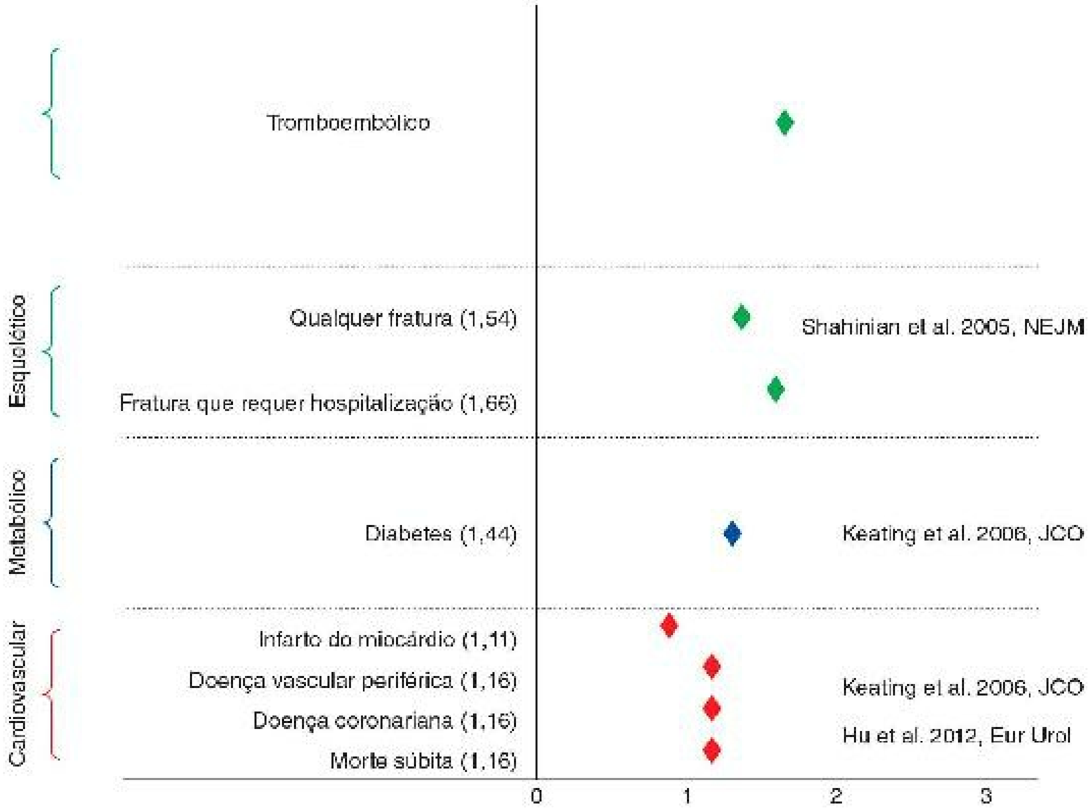

FIGURA 7e.3 Efeitos adversos cardiometabólicos e esqueléticos da terapia de privação de androgênios (TPA) em homens recebendo essa terapia para câncer de próstata. A administração de TPA tem sido associada a risco aumentado de eventos tromboembólicos, fraturas e diabetes. Alguns estudos – mas não todos – relataram risco aumentado de eventos cardiovasculares em homens recebendo TPA. *(Os dados de risco relativo foram derivados de VB Shahinian et al: N Engl J Med 352:154, 2005; NL Keating et al: J Clin Oncol 24:4448, 2006; and JC Hu et al: Eur Urol 61:1119, 2012.)*

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Homens em uso de TPA

Os benefícios da TPA no tratamento do câncer de próstata não metastático devem ser pesados cuidadosamente em relação aos riscos dos eventos adversos induzidos pela TPA **(Quadro 7e.4)**. No caso de ser clinicamente indicada, considerar se a TPA intermitente é uma opção exequível. Homens que estão sendo considerados para TPA devem ser submetidos à avaliação de risco cardiovascular, diabetes e de fraturas; essa avaliação pode incluir a medida da glicose sanguínea, lipídeos plasmáticos e densidade mineral óssea (DMO) por absortometria por raio X de energia dupla. Devem ser instituídas medidas para prevenir a perda óssea, incluindo atividade física, ingestão adequada de cálcio e vitamina D e terapia farmacológica em homens com uma fratura traumática mínima prévia e aqueles com um risco em 10 anos de fratura osteoporótica importante > 20%, a não ser que seja contraindicada. Homens com câncer de próstata que estão recebendo TPA devem ser monitorados para ganho de peso e diabetes. Devem ser encorajadas intervenções no estilo de vida, incluindo atividade física e exercício, e atenção ao peso, pressão arterial, perfil lipídico, glicemia e cessação do tabagismo, para reduzir o risco de complicações cardiometabólicas. Em estudos randomizados, medroxiprogesterona, acetato de ciproterona e o inibidor seletivo da recaptação da serotonina venlafaxina têm mostrado ser mais eficazes do que o placebo para aliviar os fogachos. Os efeitos colaterais dessas medicações, incluindo aumento do apetite e ganho de peso com a medroxiprogesterona, ginecomastia com os compostos estrogênicos e boca seca com a venlafaxina, devem ser pesados em relação à sua eficácia relativa. Acupuntura, derivados da soja, vitamina E e medicações à base de ervas têm sido usadas empiricamente para o tratamento de sintomas vasomotores sem evidência clara de eficácia. A ginecomastia pode ser prevenida por radioterapia local ou com o uso de um antiestrogênio ou um inibidor da aromatase; essas terapias são efetivas para aliviar a dor e a sensibilidade, mas são menos eficazes na redução da ginecomastia estabelecida.

QUADRO 7e.4 LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA HOMENS SUBMETIDOS À TERAPIA DE PRIVAÇÃO DE ANDROGÊNIO (TPA)

1. Pesar os riscos e benefícios da TPA e se a TPA intermitente é uma opção exequível e segura.
2. Realizar uma avaliação basal incluindo a glicemia de jejum, lipídeos plasmáticos, pressão arterial, densidade mineral óssea e escore FRAX®.
3. Otimizar a ingestão de cálcio e vitamina D, encorajar atividade física estruturada e exercícios, e considerar terapia farmacológica em homens com fratura traumática mínima prévia e naqueles com um risco em 10 anos de uma fratura osteoporótica > 20%, a não ser que seja contraindicada.
4. Monitorar o peso corporal, glicose de jejum, lipídeos plasmáticos, pressão arterial e densidade mineral óssea e encorajar a cessação do tabagismo e a atividade física.
5. Em homens recebendo TPA e que apresentam fogachos desconfortáveis, como indicado por distúrbios do sono ou interferência com o trabalho ou atividades da vida diária, considerar a terapia inicial com venlafaxina. Se ineficaz, adicionar acetato de medroxiprogesterona.
6. Em homens que apresentam aumento doloroso da mama, considerar a terapia com um antagonista do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno.

8

Distúrbios clínicos durante a gravidez

Robert L. Barbieri, John T. Repke

A cada ano, ocorrem cerca de 4 milhões de nascimentos nos Estados Unidos (EUA) e mais de 130 milhões no mundo. Uma proporção significativa dos nascimentos é complicada por distúrbios clínicos. No passado, muitas afecções contraindicavam a gravidez. Os avanços em obstetrícia, neonatologia, anestesiologia obstétrica e medicina aumentaram as expectativas de que a gravidez pode levar a resultados positivos para a mãe e o feto, apesar da maioria dessas afecções. Uma gestação bem-sucedida exige adaptações fisiológicas importantes, como aumento acentuado do débito cardíaco. Os problemas clínicos que interferem nas adaptações fisiológicas da gravidez elevam o risco de um resultado insatisfatório; por outro lado, em alguns casos, a gravidez pode agravar um distúrbio clínico subjacente.

HIPERTENSÃO

(Ver também Cap. 298.) Na gravidez, o débito cardíaco aumenta 40%, na maior parte dos casos devido a um aumento do volume sistólico. A frequência cardíaca aumenta cerca de 10 bpm durante o terceiro trimestre. No segundo trimestre, a resistência vascular sistêmica diminui, o que acarreta queda da pressão arterial. Durante a gestação, a pressão arterial de 140/90 mmHg é considerada anormalmente elevada e está associada a aumento da morbidade e mortalidade perinatais. Em todas as mulheres grávidas, deve-se medir a pressão arterial na posição sentada, porque a posição em decúbito lateral pode resultar em pressão arterial mais baixa que a registrada na posição sentada. O diagnóstico de hipertensão requer a medição de dois valores elevados com um intervalo mínimo de 6 horas. A hipertensão durante a gravidez geralmente é causada por pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão gestacional ou doença renal.

PRÉ-ECLÂMPSIA

Aproximadamente 5-7% do total de mulheres grávidas desenvolvem *pré-eclâmpsia*, o início recente de hipertensão (pressão arterial > 140/90 mmHg) e proteinúria (ou proteína urinária em 24h > 300 mg durante 24 horas ou relação entre proteína-creatinina ≥ 0,3) após 20 semanas de gestação. Embora ainda se desconheça a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, estudos recentes mostram produção placentária excessiva de antagonistas do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator de crescimento transformador β (TGF-β). Esses antagonistas ao VEGF e TGF-β desequilibram a função endotelial e glomerular renal resultando em edema, hipertensão e proteinúria. A característica histológica renal da pré-eclâmpsia é endoteliose glomerular. As células endoteliais glomerulares demonstram tumefação e obliteram a luz vascular. A pré-eclâmpsia está associada a anormalidades da autorregulação circulatória cerebral, o que aumenta o risco de acidente vascular encefálico (AVE) em níveis de pressão arterial com elevação leve a moderada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia incluem nuliparidade, diabetes melito, história de doença renal ou hipertensão crônica, história prévia de pré-eclâmpsia, extremos etários maternos (> 35 anos ou < 15 anos), obesidade, síndrome dos anticorpos antifosfolipídeos e gestação múltipla. O ácido acetilsalicílico em doses baixas (81 mg/dia, iniciados no final do primeiro trimestre) pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia em gestantes com alto risco de desenvolver a doença.

Em dezembro de 2013, o American College of Obstetricians and Gynecologists lançou um relatório que resume os achados e recomendações de sua *Task Force on Hypertension in Pregnancy*. Em relação à pré-eclâmpsia, várias revisões pertinentes aos critérios diagnósticos foram feitas, incluindo: a proteinúria não é mais um requisito absoluto para o diagnóstico; os termos pré-eclâmpsia leve e grave foram substituídos e a doença é agora chamada de pré-eclâmpsia com ou sem características de gravidade; remoção da restrição de crescimento fetal como critério definidor para pré-eclâmpsia grave.

A *pré-eclâmpsia* com características de gravidade é a presença de hipertensão de início recente e proteinúria acompanhadas de lesão de órgão final. As manifestações podem incluir elevação grave da pressão arterial (> 160/110 mmHg), evidências de disfunção do sistema nervoso central (SNC) (cefaleia, visão turva, convulsões, coma), disfunção renal (oligúria ou creatinina > 1,5 mg/dL), edema pulmonar, lesão hepatocelular (nível de alanina aminotransferase > 2x o limite superior do normal), disfunção hematológica (contagem plaquetária < 100.000/L ou coagulação intravascular disseminada [CID]). A *síndrome HELLP* (*h*emólise, *e*nzimas hepáticas [*liver*] elevadas e *p*laquetas baixas [*low*]) é um subtipo especial da pré-eclâmpsia grave e causa importante de morbidade e mortalidade nessa doença. A disfunção plaquetária e os distúrbios da coagulação aumentam ainda mais o risco de AVE.

TRATAMENTO PRÉ-ECLÂMPSIA

A pré-eclâmpsia desaparece algumas semanas após o parto. Para mulheres grávidas com pré-eclâmpsia antes de 37 semanas de gestação, o parto reduz a morbidade da mãe, mas expõe o feto ao risco de nascimento prematuro. O tratamento da pré-eclâmpsia é desafiador porque exige que o médico equilibre a saúde da mãe e do feto simultaneamente. Em geral, antes do termo, as mulheres com pré-eclâmpsia sem características de gravidade podem ser tratadas de maneira conservadora com limitação de atividade física (embora o repouso no leito não seja recomendado), monitoramento rigoroso da pressão arterial e da função renal e vigilância fetal cuidadosa. Para mulheres com pré-eclâmpsia com características de gravidade, o parto é recomendado, a menos que a paciente seja elegível para tratamento expectante em um hospital de cuidados terciários. O tratamento expectante da pré-eclâmpsia com características de gravidade longe do termo confere alguns benefícios para o feto, mas riscos significativos para a mãe.

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é o parto do feto e da placenta. Para as mulheres com pré-eclâmpsia com características de gravidade, o tratamento agressivo de pressões arteriais > 160/110 mmHg reduz o risco de AVE. É mais comum o uso de hidralazina ou labetalol IV no manejo agudo de hipertensão grave na pré-eclâmpsia; o labetalol está associado a menos episódios de hipotensão materna. O labetalol e a nifedipina por via oral são geralmente usados para manejo da hipertensão na gestação. Uma pressão arterial elevada deve ser reduzida lentamente para evitar hipotensão e diminuição do fluxo sanguíneo para o feto. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina devem ser evitados no segundo e no terceiro trimestres da gravidez, devido aos seus efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal.

O sulfato de magnésio é o agente de escolha para a prevenção e o tratamento das convulsões da eclâmpsia. Grandes estudos clínicos randomizados demonstraram a superioridade do sulfato de magnésio sobre a fenitoína e o diazepam na redução do risco de crise convulsiva e possivelmente do risco de morte materna. O magnésio pode evitar as convulsões interagindo com os receptores do *N*-metil-D-aspartato (NMDA) no SNC. Dada a dificuldade em prever as convulsões da eclâmpsia com base na gravidade da doença, uma vez tomada a decisão de realizar o parto, a maioria das pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia devem ser tratadas com sulfato de magnésio. As mulheres que tiveram pré-eclâmpsia parecem ter risco aumentado de doença cardiovascular e doença renal mais tarde na vida.

HIPERTENSÃO ESSENCIAL CRÔNICA

A gravidez complicada por hipertensão essencial crônica está associada à restrição do crescimento intrauterino e ao aumento da mortalidade perinatal. As mulheres grávidas com hipertensão crônica correm maior risco de pré-eclâmpsia superposta e descolamento prematuro da placenta. As mulheres com hipertensão crônica devem receber uma avaliação abrangente antes da gestação para a identificação de causas remediáveis de hipertensão e para garantir que os agentes anti-hipertensivos prescritos (p. ex., IECA, bloqueadores do receptor de angiotensina) não estejam associados a desfechos adversos na gravidez. O α-metildopa, o labetalol e a nifedipina são os medicamentos mais usados para o tratamento da hipertensão crônica na gestação. O alvo da pressão arterial fica na faixa de 130-150 mmHg para a sistólica e 80-100 mmHg para a diastólica. Caso haja piora da hipertensão durante a gestação, há necessidade de avaliação basal da função renal (ver adiante) para ajudar a diferenciar entre os efeitos da hipertensão crônica e aqueles da pré-eclâmpsia sobreposta. Não existem dados convincentes de que o tratamento da hipertensão crônica leve melhore o resultado perinatal.

HIPERTENSÃO GESTACIONAL

O surgimento de pressão arterial elevada durante a gravidez ou nas primeiras 24 horas após o parto na ausência de hipertensão crônica preexistente ou proteinúria é chamado de *hipertensão gestacional*. A hipertensão gestacional leve sem complicações que não evolui para pré-eclâmpsia não está associada a resultados adversos da gestação nem a prognóstico desfavorável a longo prazo.

DOENÇA RENAL

(Ver também Caps. 333 e 341.) A gestação normal se caracteriza por aumento na taxa de filtração glomerular e na depuração da creatinina. Esse aumento ocorre secundariamente a uma elevação no fluxo plasmático renal e um aumento nas pressões de filtração glomerular. As pacientes com doença renal subjacente e hipertensão podem ter uma piora desta última durante a gravidez. Caso sobrevenha pré-eclâmpsia, a lesão endotelial adicional resulta em uma síndrome de extravasamento capilar que pode dificultar o tratamento. Em geral, as pacientes com doença renal subjacente e hipertensão beneficiam-se de um tratamento agressivo da pressão arterial. O aconselhamento pré-concepção também é essencial para essas pacientes, de modo que uma avaliação precisa do risco e alterações da medicação possam ocorrer antes da gravidez. Em geral, um nível sérico de creatinina antes da gravidez < 133 μmol/L (< 1,5 mg/dL) está associado a prognóstico favorável. Quando a doença renal se agrava durante a gestação, a estreita colaboração entre o clínico geral e o especialista em medicina materno-fetal é essencial para que as decisões acerca do parto sejam ponderadas no contexto das sequelas da prematuridade para o neonato *versus* as sequelas de longo prazo para a mãe, no que diz respeito à função renal futura.

CARDIOPATIA

CARDIOPATIA VALVAR

(Ver também Caps. 283-286.) A cardiopatia valvar é o problema cardíaco mais comum como complicação da gestação.

Estenose mitral É a doença valvar que apresenta maior probabilidade de causar morte durante a gravidez. O aumento induzido pela gravidez do volume sanguíneo, débito cardíaco e taquicardia pode elevar o gradiente de pressão transmitral e causar edema pulmonar em mulheres com estenose mitral. As mulheres com estenose mitral moderada a grave e que estejam planejando engravidar e apresentam doença sintomática ou hipertensão pulmonar devem ser submetidas a uma valvoplastia antes da concepção. A gravidez associada a estenose mitral de longa data pode resultar em hipertensão pulmonar. Foi descrita morte súbita quando ocorre hipovolemia. Um controle cuidadoso da frequência cardíaca, especialmente durante o trabalho de parto, minora o impacto da taquicardia e dos tempos de enchimento ventricular reduzidos sobre a função cardíaca. As mulheres grávidas com estenose mitral correm maior risco de fibrilação atrial e de outras taquiarritmias. Recomenda-se o tratamento clínico da estenose mitral grave e da fibrilação atrial com digoxina e betabloqueadores. A valvotomia com balão pode ser realizada durante a gravidez. O período pós-parto imediato é um tempo de especial preocupação secundária a mudanças rápidas de volume. O monitoramento cuidadoso do estado cardíaco e hídrico deve ser observado.

Insuficiência mitral e insuficiência e estenose aórtica A redução da resistência vascular sistêmica induzida pela gravidez diminui o risco de insuficiência cardíaca com esses distúrbios. Como regra, o prolapso de valva mitral não acarreta problemas para a paciente grávida, e a estenose aórtica, se não for muito grave, também é bem tolerada. Nos casos mais graves de estenose aórtica, pode-se indicar limitação da atividade ou valvoplastia com balão.

CARDIOPATIA CONGÊNITA

(Ver também Cap. 282.) A cirurgia reparadora aumentou muito o número de mulheres com cardiopatia congênita corrigida cirurgicamente. A morbidade e a mortalidade maternas são maiores entre essas mulheres do que entre aquelas sem reparo cirúrgico. Durante a gestação, essas pacientes devem ser manejadas em conjunto por um cardiologista e um obstetra familiarizados com esses problemas. A presença de lesão cardíaca congênita na mãe eleva o risco de cardiopatia congênita no recém-nascido. Recomenda-se rastreamento pré-natal do feto para cardiopatia congênita com ultrassonografia. A comunicação interatrial ou interventricular em geral é bem tolerada durante a gestação na ausência de hipertensão pulmonar, desde que o estado cardíaco pré-gestacional da mulher seja favorável. Recomenda-se o uso de filtros de ar em equipos intravenosos durante o trabalho de parto em pacientes com *shunts* intracardíacos.

OUTRAS CARDIOPATIAS

A *taquicardia supraventricular* (**Cap. 276**) é uma complicação cardíaca comum da gestação. O tratamento é igual ao da paciente não grávida, e a tolerância fetal a medicamentos como a adenosina e bloqueadores dos canais de cálcio é aceitável. Quando necessário, pode-se realizar cardioversão farmacológica ou elétrica para melhorar o desempenho cardíaco e reduzir os sintomas. Essa intervenção em geral é bem tolerada pela mãe e pelo feto.

A *miocardiopatia periparto* (**Cap. 287**) é um distúrbio incomum da gravidez associado à miocardite, e sua etiologia permanece desconhecida. O tratamento visa ao alívio sintomático e à melhora da função cardíaca. Muitas pacientes recuperam-se totalmente; outras permanecem com miocardiopatia dilatada progressiva. Relatou-se recorrência em gestação subsequente, devendo-se aconselhar as mulheres que não têm função ventricular esquerda normal no momento basal após um episódio de miocardiopatia periparto a evitarem a gravidez.

LESÕES CARDÍACAS ESPECÍFICAS DE ALTO RISCO

Síndrome de Marfan (**Ver também Cap. 427.**) Essa doença autossômica dominante está associada a alto risco de morbidade materna. Cerca de 15% das mulheres grávidas com síndrome de Marfan apresentam manifestação cardiovascular significativa durante a gravidez, e quase todas as mulheres sobrevivem. Um diâmetro da raiz aórtica < 40 mm é associado a um resultado favorável da gravidez. Preconizou-se a terapia profilática com betabloqueadores, embora não se tenham realizado estudos clínicos em grande escala na gestação. A *síndrome de Ehlers-Danlos* (SED) pode estar associada a trabalho de parto prematuro, e na SED do tipo IV há aumento do risco de ruptura de órgãos ou vasos, o que pode causar morte.

Hipertensão pulmonar (**Ver também Cap. 304.**) A mortalidade materna no contexto de hipertensão pulmonar grave é alta, e a gravidez é contraindicada na hipertensão pulmonar primária. A interrupção da gravidez pode ser recomendável nessas circunstâncias para preservar a vida da mãe. Na *síndrome de Eisenmenger*, isto é, a combinação de hipertensão pulmonar com *shunt* direita-esquerda devido a anormalidades congênitas (**Cap. 282**), a morte da mãe e do feto é frequente. Pode ocorrer hipotensão sistêmica após perda sanguínea, manobra de Valsalva prolongada ou anestesia regional; a morte súbita secundária a hipotensão é uma complicação temida. O tratamento dessas pacientes é desafiador, e recomenda-se monitoração hemodinâmica invasiva durante o trabalho de parto nos casos graves.

Em pacientes com hipertensão pulmonar, o parto vaginal é menos estressante do ponto de vista hemodinâmico que a cesariana, que deve ser reservada às indicações obstétricas aceitas.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR

(Ver também Cap. 300.) Um estado de hipercoagulabilidade é típico da gravidez, e a trombose venosa profunda (TVP) ocorre em cerca de 1 em cada 500 gestações. Em gestantes, a maioria das TVPs unilaterais ocorre na perna esquerda porque a veia ilíaca esquerda é comprimida pela artéria ilíaca direita e o útero comprime a veia cava inferior. A gravidez está associada a um aumento de pró-coagulantes como os fatores V e VII e uma redução da atividade anticoagulante, como proteínas C e S. A embolia pulmonar é uma das causas mais comuns de morte materna nos EUA. A resistência à proteína C ativada, causada pela mutação do fator V de Leiden, eleva o risco de TVP e embolia pulmonar durante a gestação. Cerca de 25% das mulheres com TVP durante a gravidez possuem o alelo do fator V de Leiden. Outras mutações genéticas associadas à TVP durante a gravidez incluem a mutação G20210A da protrombina (heterozigotos e homozigotos) e a mutação C677T da metilenotetraidrofolato redutase (homozigotos).

TRATAMENTO TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

O diagnóstico e o tratamento agressivos da TVP e da suspeita de embolia pulmonar otimizam o resultado para a mãe e o feto. Em geral, todas as modalidades diagnósticas e terapêuticas adequadas para pacientes não gestantes devem ser utilizadas na gestação com exceção das medidas de dímeros-D, cujos valores estão elevados na gestação normal. A terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada está indicada para as mulheres grávidas com TVP. A HBPM pode estar associada a risco aumentado de hematoma epidural nas mulheres que recebem anestésico epidural no trabalho de parto. Quatro semanas antes do parto previsto, a HBPM deve ser mudada para heparina não fracionada. A terapia com varfarina é contraindicada no primeiro trimestre em virtude de sua associação à condrodisplasia pontilhada (punctata) fetal. No segundo e no terceiro trimestres, a varfarina pode causar atrofia óptica e deficiência intelectual fetais. Quando a TVP ocorre no período pós-parto, a terapia com HBPM durante 7-10 dias pode ser seguida por terapia com varfarina durante 3-6 meses. A varfarina não é contraindicada para mulheres nutrizes. Para mulheres com risco moderado ou alto de TVP e submetidas a parto por cesárea, há necessidade de profilaxia mecânica e/ou farmacológica.

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

DIABETES MELITO

(Ver também Caps. 417-419.) Na gravidez, a unidade fetoplacentária induz grandes alterações metabólicas, cuja finalidade é desviar glicose e aminoácidos para o feto, enquanto a mãe usa corpos cetônicos e triglicerídeos como combustível para suas necessidades metabólicas. Essas alterações metabólicas são acompanhadas de resistência materna à insulina, causada em parte pela produção placentária de esteroides, uma variante do hormônio do crescimento e lactogênio placentário. Embora tenha sido descrita como um estado de "inanição acelerada", a gravidez é mais bem caracterizada como "cetose acelerada". Na gestação, após jejum noturno, a glicose plasmática é 0,8-1,1 mmol/L (15-20 mg/dL) mais baixa que no estado não grávido. Essa diferença se deve ao uso de glicose pelo feto. No início da gravidez, o jejum pode acarretar concentrações de glicose circulantes na faixa de 2,2 mmol/L (40 mg/dL) e estar associado a sintomas de hipoglicemia. Diferente da redução da concentração materna de glicose, os níveis plasmáticos de hidroxibutirato e acetoacetato sobem para 2 a 4 vezes o normal após o jejum.

TRATAMENTO DIABETES MELITO NA GRAVIDEZ

A gravidez complicada por diabetes melito está associada a taxas de morbidade e mortalidade maternas e perinatais mais altas. O aconselhamento e o tratamento pré-concepção são importantes para a paciente diabética que deseje engravidar e podem reduzir o risco de malformações congênitas bem como melhorar o desfecho da gravidez. A suplementação de folato reduz a incidência de defeitos do tubo neural fetais, mais frequentes em fetos de mães diabéticas. Além disso, a otimização do controle da glicemia durante períodos cruciais da organogênese reduz outras anomalias congênitas, como agenesia sacral, displasia caudal e comunicação interventricular.

Uma vez estabelecida a gravidez, o controle glicêmico deve ser mais agressivo que no estado não grávido. Além de alterações alimentares, esse manejo mais intensivo requer monitoração mais frequente da glicemia e em geral abrange injeções adicionais de insulina ou conversão para bomba de insulina. Os níveis de glicemia em jejum devem ser mantidos < 5,8 mmol/L (< 105 mg/dL), evitando-se valores > 7,8 mmol/L (140 mg/dL). A partir do terceiro trimestre, uma vigilância regular do controle da glicemia materna e avaliação do crescimento fetal (ultrassonografia obstétrica), bem como da oxigenação fetoplacentária (monitoração da frequência cardíaca fetal ou perfil biofísico) otimizam o resultado da gestação. As pacientes diabéticas grávidas sem doença vascular correm maior risco de dar à luz a um feto macrossômico, daí a atenção ao crescimento fetal por meio de exames clínicos e ultrassonográficos ser importante. A macrossomia fetal está associada a maior risco de tocotraumatismo materno e fetal, como *paralisia de Erb* do recém-nascido. As mulheres grávidas com diabetes estão em risco mais alto de pré-eclâmpsia, e aquelas com doença vascular apresentam maior risco de desenvolver restrição do crescimento intrauterino, o que eleva o risco de morte fetal e neonatal. Resultados excelentes da gravidez em pacientes com nefropatia diabética e retinopatia proliferativa foram relatados com controle agressivo da glicemia, bem como vigilância materna e fetal intensivas.

À medida que a gestação progride, o controle glicêmico pode ficar mais difícil de ser obtido devido a um aumento da resistência à insulina. Em virtude da demora da maturação pulmonar de fetos de mães diabéticas, deve-se evitar um parto prematuro, a menos que haja evidências bioquímicas de maturidade pulmonar fetal. Em geral, os esforços para controlar a glicemia e evitar parto pré-termo resultam no melhor desfecho global para a mãe e o recém-nascido. Parto pré-termo geralmente é realizado apenas para indicações obstétricas usuais (p. ex., pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, teste fetal alterado) ou para piora de retinopatia renal materna ou proliferativa ativa.

DIABETES GESTACIONAL

O diabetes gestacional ocorre em aproximadamente 4% das gestações. Todas as mulheres grávidas devem submeter-se ao rastreamento do diabetes gestacional, a menos que pertençam a um grupo de baixo risco. As mulheres de baixo risco para diabetes gestacional são aquelas com idade < 25 anos, índice de massa corporal < 25 kg/m^2, ausência de história materna de macrossomia ou diabetes gestacional, e nenhum diabético em parentes de primeiro grau, bem como as que não pertencem a um grupo étnico de alto risco (afrodescendentes, latinas, nativas norte-americanas). Uma estratégia típica em duas etapas para definir o diagnóstico de diabetes gestacional consiste na administração de uma carga oral de 50 gramas de glicose com uma única medição da glicemia após 60 minutos. Se a glicose plasmática for < 7,8 mmol/L (< 130 mg/dL), o teste é considerado normal. Uma glicose plasmática > 7,8 mmol/L (> 130 mg/dL) justifica a administração de carga oral de 100 gramas de glicose com medições da glicemia obtidas no estado em jejum e após 1, 2 e 3 horas. Os valores normais são concentrações plasmáticas de glicose nesses pontos de tempo < 5,8 mmol/L (< 105 mg/dL), 10,5 mmol/L (190 mg/dL), 9,1 mmol/L (165 mg/dL) e 8 mmol/L (145 mg/dL) respectivamente. Alguns centros adotaram critérios mais sensíveis, usando valores < 5,3 mmol/L (< 95 mg/dL), < 10 mmol/L (< 180 mg/dL), < 8,6 mmol/L (< 155 mg/dL) e < 7,8 mmol/L (< 140 mg/dL), como normas superiores para um exame de tolerância a glicose de 3 horas. Dois valores de glicose elevados indicam um teste positivo. Os desfechos adversos da gravidez para a mãe e o feto parecem aumentar com glicose como uma variável contínua, tornando desafiador definir o limiar ideal para estabelecimento do diagnóstico de diabetes gestacional.

Mulheres grávidas com diabetes gestacional correm maior risco de natimortalidade, pré-eclâmpsia e de dar à luz neonatos grandes para a idade gestacional, com consequentes lacerações durante o parto, distocia de ombro e tocotraumatismo como lesão do plexo braquial. Esses fetos ficam em risco de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e policitemia. O controle rigoroso da glicemia durante a gravidez e o parto pode reduzir esses riscos.

TRATAMENTO DIABETES GESTACIONAL

O tratamento do diabetes gestacional com uma estratégia em duas etapas – intervenção nutricional seguida de injeções de insulina caso somente a dieta não controle a glicemia adequadamente (glicemia em jejum < 5,6 mmol/L [< 100 mg/dL] e glicemia pós-prandial após 2 horas < 7,0 mmol/L [< 126 mg/dL]) – está associado a uma redução do risco de tocotraumatismo para o feto. Os agentes hipoglicemiantes orais como a gliburida e a metformina tornaram-se mais comumente utilizados no tratamento de diabetes gestacional refratário a tratamento nutricional, mas muitos especialistas favorecem o uso de insulina. Para mulheres com diabetes gestacional, há um risco de 40% de serem diagnosticadas com diabetes dentro de 10 anos após a gravidez de referência. Nas mulheres com história de diabetes gestacional, exercício, perda de peso e tratamento com metformina reduzem o risco de desenvolvimento de diabetes. Todas as mulheres com história de diabetes gestacional devem ser aconselhadas sobre as estratégias de prevenção e avaliadas regularmente para o diabetes.

OBESIDADE

(Ver também Cap. 416.) As mulheres grávidas que são obesas têm um risco aumentado de natimortalidade, malformações fetais congênitas, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, infecções do trato urinário, partos após a data e parto por cesariana. As mulheres que pensam em engravidar devem tentar atingir um peso saudável antes da concepção. Para mulheres com obesidade mórbida que não foram capazes de perder peso com mudanças no estilo de vida, a cirurgia bariátrica pode resultar em perda de peso e melhora dos desfechos na gravidez. Após cirurgia bariátrica, as mulheres devem esperar 1 ano para conceber para evitar gravidez durante um intervalo de mudanças metabólicas rápidas.

DOENÇA TIREOIDIANA

(Ver também Cap. 405.) Na gravidez, o aumento induzido por estrogênio da globulina de ligação à tiroxina eleva os níveis circulantes de T_3 total e T_4 total. As faixas normais dos níveis circulantes de T_4 livre, T_3 livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH) permanecem inalteradas durante a gravidez.

A glândula tireoide aumenta normalmente durante a gestação. Muitas adaptações fisiológicas à gravidez podem simular os sinais sutis de *hipertireoidismo*. O hipertireoidismo materno ocorre a uma taxa aproximada de 2 por 1.000 gestações e geralmente é bem tolerado por mulheres grávidas. Os sinais e sintomas clínicos devem alertar o médico para a ocorrência dessa condição. O hipertireoidismo na gestação é mais comumente causado pela doença de Graves, mas nódulos autônomos funcionantes e a doença trofoblástica gestacional também devem ser considerados. Embora as mulheres grávidas sejam capazes de tolerar o hipertireoidismo leve sem sequelas adversas, um hipertireoidismo mais grave pode causar aborto espontâneo ou parto prematuro, e a tempestade tireoidiana está associada a risco significativo de morte materna.

O exame para *hipotireoidismo* com uso de mensurações do TSH antes e no início da gravidez pode ser justificado em mulheres sintomáticas e em mulheres com uma história pessoal ou familiar de doença tireóidea. Com o uso dessa abordagem de busca de casos, cerca de 30% das mulheres grávidas com hipotireoidismo leve continuarão sem diagnóstico, levando alguns a recomendar rastreamento universal. As crianças nascidas de mulheres com TSH sérico elevado (e tiroxina total normal) durante a gravidez têm desempenho deficiente em testes neuropsicológicos.

TRATAMENTO HIPERTIREOIDISMO NA GRAVIDEZ

HIPERTIREOIDISMO

O metimazol cruza a placenta em grau maior que a propiltiouracila e está associado à aplasia cutânea fetal. Entretanto, a propiltiouracila pode ser associada à insuficiência hepática. Alguns especialistas recomendam propiltiouracila no primeiro trimestre e o metimazol em seguida. O iodo radioativo não deve ser usado durante a gravidez, seja em uma cintilografia, seja no tratamento, em virtude dos efeitos sobre a tireoide fetal. Em situações de emergência, o tratamento adicional com betabloqueadores pode ser necessário. O hipertireoidismo é mais difícil de controlar no primeiro trimestre de gravidez e mais fácil no terceiro trimestre.

HIPOTIREOIDISMO

O objetivo da terapia para hipotireoidismo é manter o TSH sérico na faixa normal, e a tiroxina é o fármaco de escolha. Durante a gestação, a dose de tiroxina necessária para manter o TSH na faixa normal aumenta. Em um estudo, a dose de reposição média de tiroxina necessária para manter o TSH na faixa normal foi de 0,1 mg/dia antes da gravidez e aumentou para 0,15 mg/dia durante a gravidez. Como a demanda aumentada de tiroxina ocorre logo na quinta semana de gestação, uma abordagem de tratamento é aumentar a dose de tiroxina em 30% (2 comprimidos a mais por semana), assim que a gravidez for diagnosticada, e depois ajustar a dose pela mensuração seriada de TSH.

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

A gravidez já foi descrita como um estado de anemia fisiológica. Parte da redução da concentração de hemoglobina é diluidora, mas as deficiências de ferro e folato são as principais causas de anemia corrigível durante a gestação.

Em populações de alto risco para hemoglobinopatias **(Cap. 127)**, a eletroforese de hemoglobina deve ser realizada como parte do rastreamento pré-natal. As hemoglobinopatias podem estar associadas a um aumento da morbidade e mortalidade maternas e fetais. O tratamento deve ser ajustado à hemoglobinopatia específica, sendo geralmente igual para as mulheres grávidas e não grávidas. O diagnóstico pré-natal das hemoglobinopatias no feto é prontamente disponível e deve ser discutido com os pais prospectivos antes ou no início da gravidez.

A trombocitopenia normalmente ocorre durante a gravidez. A maioria dos casos é de trombocitopenias gestacionais benignas, mas o diagnóstico diferencial deve incluir a trombocitopenia imune **(Cap. 140)**, a púrpura trombocitopênica trombótica e a pré-eclâmpsia. A trombocitopenia materna também pode ser causada por CID, que é uma coagulopatia de consumo caracterizada por trombocitopenia, tempo de protrombina (TP) prolongado e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), produtos de degradação da fibrina elevados e baixa concentração de fibrinogênio. Vários eventos obstétricos catastróficos estão associados ao desenvolvimento de CID, como retenção de feto morto, sepse, descolamento prematuro da placenta e embolia de líquido amniótico.

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

A cefaleia que aparece durante a gestação é geralmente causada por enxaqueca **(Cap. 2 1)**, uma condição que pode piorar, melhorar ou não ser afetada pela gestação. Uma cefaleia nova ou progressiva, particularmente se acompanhada de visão turva, pode indicar eclâmpsia (ver anteriormente) ou pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana benigna); a diplopia causada por paralisia do sexto nervo sugere pseudotumor cerebral **(Cap. 39)**. O risco de crises convulsivas em pacientes com epilepsia aumenta no período puerperal, mas não de maneira constante durante a gravidez; o tratamento é descrito no **Capítulo 445**. Em geral, acredita-se que o risco de AVE aumente durante a gestação, em virtude do estado de hipercoagulabilidade; no entanto, estudos sugerem que o período de risco ocorre principalmente no puerpério e que AVE isquêmico e hemorrágico podem ocorrer nesse momento. As diretrizes para uso da terapia com heparina foram resumidas anteriormente (ver "Trombose venosa profunda e Embolia pulmonar"); a varfarina é teratogênica, devendo ser evitada.

O início de um distúrbio do movimento novo durante a gravidez sugere a *coreia gravídica*, variante da coreia de Sydenham, associada a febre reumática e infecção estreptocócica **(Cap. 381)**; a coreia pode recorrer em gestações subsequentes. As pacientes com *esclerose múltipla* preexistente **(Cap. 458)** apresentam redução gradual do risco de recidiva à medida que a gravidez avança e, por outro lado, aumento do risco de ataque durante o período puerperal. Os agentes modificadores da doença, incluindo os interferons β *não* devem ser administrados a mulheres grávidas com esclerose múltipla, mas recidivas moderadas ou graves podem ser tratadas pela pulsoterapia com glicocorticoides de maneira segura. Por fim, determinados tumores, particularmente o adenoma de hipófise e o meningioma **(Cap. 403)**, podem se manifestar durante a gestação devido ao crescimento acelerado, possivelmente causado por fatores hormonais.

Os distúrbios de nervos periféricos associados à gestação incluem a *paralisia de Bell* (paralisia facial idiopática) **(Cap. 459)**, que tem chance aproximadamente três vezes maior de ocorrer durante o terceiro trimestre e o período pós-parto imediato em comparação com a população geral. A terapia com glicocorticoides deve seguir as diretrizes estabelecidas para pacientes não grávidas. As neuropatias por aprisionamento são comuns nos estágios subsequentes da gestação, supostamente em virtude de retenção hídrica. A *síndrome do túnel do carpo* (nervo mediano) apresenta-se primeiramente com dor e parestesia na mão, com frequência piores à noite, e depois com fraqueza dos músculos tenares. O tratamento geralmente é conservador; talas para os punhos podem ser úteis, e em geral podem-se adiar as injeções de glicocorticoides ou secção cirúrgica do túnel do carpo. A *meralgia parestésica* (compressão do nervo cutâneo femoral lateral) consiste em dor e dormência na face lateral da coxa, sem fraqueza. As pacientes devem ser informadas de que tais sintomas são benignos e de que elas podem esperar sua remissão espontânea ao fim da gravidez. A *síndrome das pernas inquietas* é o distúrbio nervoso periférico e de movimento mais comum. O metabolismo alterado do ferro é a etiologia suspeita. O tratamento é expectante na maioria dos casos.

DOENÇAS GASTRINTESTINAIS E HEPÁTICAS

Até 90% das mulheres grávidas apresentam náuseas e vômitos durante o primeiro trimestre. A *hiperêmese gravídica* é uma forma grave que impede a captação hídrica e nutricional adequada e pode exigir hospitalização para prevenir desidratação e desnutrição.

A doença de Crohn pode estar associada a exacerbações no segundo e no terceiro trimestres. A retocolite ulcerativa sofre exacerbações no primeiro trimestre e durante o período puerperal imediato. O tratamento clínico dessas doenças durante a gravidez é idêntico àquele na ausência de gravidez **(Cap. 351)**.

A exacerbação de doenças da vesícula biliar é comum durante a gestação. Em parte esse agravamento se deve a alterações no metabolismo da bile e dos ácidos graxos induzidas pela gestação. A colestase intra-hepática da gravidez geralmente é um evento do terceiro trimestre. Prurido profundo pode acompanhar esse distúrbio e estar associado a aumento da mortalidade fetal. O depósito placentário de sais biliares contribuiria para a insuficiência uteroplacentária progressiva. Assim, a vigilância fetal regular deve ser realizada quando o diagnóstico de colestase intra-hepática é feito e o parto deve ser planejado quando o feto alcançar 37 semanas de gestação. Descreveram-se resultados favoráveis com o ursodiol.

A *esteatose hepática aguda* é uma complicação rara da gravidez. Frequentemente confundida com síndrome HELLP (ver “Pré-eclâmpsia”, anteriormente) e pré-eclâmpsia grave, o diagnóstico de esteatose hepática aguda da gravidez pode ser facilitado por exames de aquisição de imagem e avaliação laboratorial. A esteatose hepática aguda da gravidez geralmente se caracteriza por aumento acentuado dos níveis séricos de bilirrubina e amônia, bem como por hipoglicemia. O tratamento da esteatose hepática aguda da gravidez é de suporte; relatou-se a recorrência em gestações subsequentes.

Todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a rastreamento da hepatite B. Essa informação é importante para os pediatras após o nascimento do neonato. Todos os lactentes devem receber a vacina para hepatite B. Os recém-nascidos de mães portadoras do antígeno de superfície da hepatite B também devem receber a imunoglobulina anti-hepatite B o mais cedo possível após o nascimento e, de preferência, nas primeiras 72 horas. O rastreamento para a hepatite C é recomendado para os indivíduos em alto risco de exposição.

INFECÇÕES

INFECÇÕES BACTERIANAS

Excluindo a vaginose bacteriana, as infecções bacterianas mais comuns durante a gravidez envolvem o trato urinário **(Cap. 162)**. Muitas mulheres grávidas têm bacteriúria assintomática, mais provavelmente devido à estase causada pelos efeitos progestacionais sobre os músculos lisos ureteral e vesical e, mais adiante, na gravidez, em virtude dos efeitos compressivos do útero em crescimento. Por si só, esse distúrbio não está associado a um resultado adverso da gravidez. Contudo, se a bacteriúria assintomática não for tratada, pode ocorrer pielonefrite sintomática. De fato, aproximadamente 75% dos casos de pielonefrite associada à gravidez resultam de bacteriúria assintomática não tratada. Todas as mulheres grávidas devem submeter-se a rastreamento da bacteriúria assintomática com urocultura na primeira consulta de pré-natal. O rastreamento subsequente com fitas para nitrito/esterase leucocitária é indicado para as mulheres de alto risco, como aquelas com traço falcêmico ou história de infecções do trato urinário. Todas as mulheres com rastreamento positivo devem ser tratadas. As mulheres grávidas que desenvolvem pielonefrite precisam de monitoramento cuidadoso, incluindo administração IV de antibióticos em paciente internada devido ao risco elevado de urossepse e síndrome da angústia respiratória na gravidez.

Dor abdominal e febre durante a gravidez criam um dilema clínico. O diagnóstico de maior preocupação é o de infecção amniótica intrauterina. Embora a infecção amniótica suceda mais comumente a ruptura das membranas, nem sempre esse é o caso. Em geral, a antibioticoterapia não é recomendada como medida contemporizadora em tais circunstâncias. Caso se suspeite de infecção intrauterina, costuma-se indicar a indução do parto com antibioticoterapia concomitante. A infecção amniótica intrauterina é mais comumente causada por patógenos como *Escherichia coli* e *Streptococcus* do grupo B (EGB). Em pacientes de alto risco a termo ou pré-termo, a profilaxia intraparto de rotina da doença pelo EGB é recomendada. A penicilina G e a ampicilina são os fármacos de escolha. Em pacientes alérgicas à penicilina, com um baixo risco de anafilaxia, recomenda-se a cefazolina. Se a paciente estiver em alto risco de anafilaxia, a vancomicina é recomendada. Se houver informações de que o microrganismo é sensível à clindamicina, esse antibiótico pode ser usado. Para a redução da morbidade neonatal causada por EGB, recomenda-se rastreamento universal das mulheres grávidas para EGB entre a 35ª e a 37ª semanas de gestação, bem como antibioticoterapia intraparto para as mulheres infectadas.

A infecção puerperal é uma causa significativa de morbidade e mortalidade maternas. A endomiometrite pós-parto é mais comum após parto cesáreo do que após um parto vaginal e desenvolve-se em 2% das mulheres após parto cesáreo eletivo e em até 10% das pacientes após um parto cesáreo de emergência com trabalho de parto prolongado. Para reduzir o risco de endomiometrite, devem-se administrar antibióticos profiláticos a todas as pacientes submetidas à cesariana, e a administração 30-60 minutos antes da incisão na pele é preferível à administração no momento do clampeamento do cordão umbilical. Como a maioria dos casos de endomiometrite puerperal é polimicrobiana, recomenda-se cobertura com antibióticos de amplo espectro como penicilina, aminoglicosídeo e metronidazol (**Cap. 201**). A maioria dos casos resolve-se em 72 horas. As mulheres que não respondem à antibioticoterapia da endomiometrite puerperal devem ser avaliadas para tromboflebite pélvica séptica. Os exames de aquisição de imagem podem ser úteis para definir o diagnóstico, principalmente um diagnóstico clínico de exclusão. As pacientes com tromboflebite pélvica séptica geralmente têm taquicardia desproporcional à febre e respondem rapidamente à administração IV de heparina.

Todas as pacientes gestantes são submetidas a rastreamento pré-natal para gonorreia e infecção por clamídias, e a detecção de uma das duas infecções deve resultar em tratamento imediato. Ceftriaxona e azitromicina são os agentes de escolha (**Caps. 181 e 213**).

INFECÇÕES VIRAIS

Influenza **(Ver também Cap. 224.)** As gestantes com *influenza* têm risco aumentado de complicações graves e morte. Todas as mulheres gestantes ou que planejam engravidar devem receber a vacina inativada para *influenza*. O início imediato de tratamento antiviral é recomendado para gestantes com suspeita de influenza. O tratamento pode ser reconsiderado quando os resultados de exames de alta sensibilidade estiverem disponíveis. O início imediato do tratamento reduz o risco de internação em unidade de terapia intensiva e o risco de morte.

Infecção por citomegalovírus Nos EUA, a causa mais comum de infecção viral congênita é o citomegalovírus (CMV) (**Cap. 219**). Até 50-90% das mulheres em idade reprodutiva têm anticorpos anti-CMV, mas apenas raramente a reativação do CMV resulta em infecção neonatal. Mais comumente, a infecção primária por CMV durante a gravidez gera o risco de CMV congênito. Nenhum tratamento atualmente aceito contra a infecção pelo CMV durante a gravidez mostrou-se capaz de proteger o feto de maneira eficaz. Além disso, é difícil predizer qual feto contrairá infecção por CMV ameaçadora à vida. A doença grave causada pelo CMV no neonato caracteriza-se mais frequentemente por petéquias, hepatoesplenomegalia e icterícia. Também podem ocorrer coriorretinite, microcefalia, calcificações intracranianas, hepatite, anemia hemolítica e púrpura. Descreveu-se acometimento do SNC, que resulta em anormalidades psicomotoras, oculares, auditivas e dentárias no decorrer do tempo.

Rubéola **(Ver também Cap. 230e.)** O vírus da rubéola é um teratógeno conhecido; a rubéola no primeiro trimestre tem alto risco de anomalias fetais, mas o risco diminui sobremodo mais tarde na gestação. A rubéola congênita pode ser diagnosticada por coleta percutânea de amostra de sangue umbilical com a detecção de anticorpos IgM no sangue fetal. Todas as gestantes e todas as mulheres em idade fértil devem ser testadas quanto a seu estado imune em relação à rubéola. Todas as mulheres não gestantes e que não sejam imunes à rubéola devem ser vacinadas. A incidência de rubéola congênita é baixíssima nos EUA.

Infecção pelo herpes-vírus **(Ver também Cap. 216.)** A aquisição de herpes genital durante a gravidez está associada a abortamento espontâneo, prematuridade, bem como herpes congênito e neonatal. Um estudo de coorte de mulheres grávidas sem evidências de infecção herpética prévia demonstrou que cerca de 2% das mulheres adquiriram uma nova infecção herpética durante a gestação. Cerca de 60% das mulheres recém-infectadas não tinham sintomas clínicos. A infecção ocorreu com igual frequência nos três trimestres. Se a soroconversão do herpes-vírus tivesse ocorrido no início da gestação, o risco de transmissão para o recém-nascido seria muito baixo. Nas mulheres que adquiriram herpes genital logo antes do parto, o risco de transmissão era alto. O risco de lesões ativas do herpes genital a termo pode ser reduzido pela prescrição de aciclovir durante as últimas quatro semanas da gravidez a mulheres que tiveram seu primeiro episódio de herpes genital durante a gravidez.

A infecção por herpes-vírus no recém-nascido pode ser devastadora. O herpes neonatal disseminado acarreta altas taxas de morbidade e mortalidade pelo acometimento do SNC. Recomenda-se que as mulheres grávidas com lesões herpéticas genitais ativas no momento da apresentação em trabalho de parto sejam submetidas a uma cesariana.

Infecções por parvovírus **(Ver também Cap. 221.)** A infecção por parvovírus (causada pelo parvovírus humano B19) pode ocorrer durante a gravidez. Raramente causa sequelas, mas as mulheres suscetíveis infectadas durante a gestação estão em risco de hidropsia fetal secundária a aplasia eritroide e anemia profunda.

Infecção pelo HIV **(Ver também Cap. 226.)** A causa predominante de infecção pelo HIV em crianças é a transmissão do vírus pela mãe ao recém-nascido durante o período perinatal. Todas as gestantes devem ser rastreadas para a infecção pelo HIV. Os fatores que aumentam o risco de transmissão da mãe ao recém-nascido incluem alta carga viral materna, baixa contagem materna de células T CD4+, trabalho de parto prolongado, longa duração da ruptura das membranas e presença de outras infecções do trato genital, como sífilis e herpes. Antes do uso disseminado do tratamento antirretroviral, a taxa de transmissão perinatal estava na faixa de 20%. Em mulheres com uma boa resposta ao tratamento antirretroviral, a taxa de transmissão é de cerca de 1%. A medida dos níveis plasmáticos maternos de RNA do HIV guiam as decisões sobre parto vaginal *versus* cesariana. Em mulheres com < 1.000 cópias de RNA do HIV/mL de plasma e que estejam recebendo terapia antirretroviral combinada, o risco de transmissão ao recém-nascido é de cerca de 1% independentemente do tipo de parto ou duração da ruptura de membranas. Essas mulheres podem escolher tentar um parto vaginal após um início espontâneo do trabalho de parto. Em mulheres com uma carga viral ≥ 1.000 cópias/mL antes de 38 semanas de gestação, recomenda-se cesariana agendada antes do trabalho de parto com 38 semanas para reduzir o risco de transmissão do HIV para o recém-nascido. Para reduzir o risco de transmissão da mãe para o recém-nascido, as mulheres com > 400 cópias de RNA do HIV/mL devem ser tratadas durante o período intraparto com zidovudina. Todos os recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV devem ser tratados com zidovudina por 6 meses após o nascimento. As mulheres HIV-positivo podem transmitir o vírus pelo leite materno. Em países desenvolvidos, as mães infectadas pelo HIV são aconselhadas a não amamentar.

VACINAÇÕES

(Ver também Cap. 148.) Para mulheres não imunes à rubéola que desejam engravidar, deve ser administrada a vacina contra sarampo-caxumba-rubéola, de preferência pelo menos 3 meses antes da concepção, mas, alternativamente, no período pós-parto imediato. Além disso, a gestação não é uma contraindicação para a vacinação contra *influenza*, tétano, difteria e pertússis (Tdap) e essas vacinas são recomendadas para os indivíduos apropriados.

MORTALIDADE MATERNA

A mortalidade materna é definida como a morte que ocorre durante a gravidez ou em um período de 42 dias do término da gravidez em decorrência de causa relacionada com ou agravada pela gravidez, mas não de acidente ou causas incidentais. Entre 1935 e 2007, a taxa de mortalidade materna nos EUA diminuiu de quase 600/100.000 nascimentos para 12,7/100.000 nascimentos. Há disparidades de saúde significativas na taxa de mortalidade materna, com as maiores taxas entre mulheres negras não hispânicas. Em 2007, as taxas de mortalidade materna (por 100.000) por raça foram de 10,5 entre mulheres brancas não hispânicas, 8,9 entre mulheres hispânicas e 28,4 entre mulheres negras não hispânicas. As causas mais comuns de morte materna atualmente nos EUA são embolia pulmonar, hemorragia obstétrica, hipertensão arterial, sepse, condições cardiovasculares (incluindo miocardiopatia periparto) e gravidez ectópica.

Conforme citado anteriormente, a taxa de mortalidade materna nos EUA é de cerca de 12,7/100.000 nascimentos. Em alguns países da África Subsaariana e sul da Ásia, a taxa de mortalidade materna é de cerca de 500/100.000 nascidos vivos. A causa mais comum de morte materna nesses países é a hemorragia materna. As altas taxas de morte materna se devem em parte a serviços inadequados de contracepção e planejamento familiar, número insuficiente de atendentes habilitados para o parto e dificuldades no acesso a centros obstétricos e unidades de cuidados obstétricos de emergência. A morte materna é uma tragédia de saúde pública global, que poderia ser reduzida com a aplicação de recursos modestos.

RESUMO

Com os avanços das modalidades de diagnóstico e tratamento, bem como do tratamento da infertilidade, mais pacientes com complicações clínicas solicitarão e necessitarão de assistência obstétrica complexa. Melhores desfechos da gravidez nessas mulheres são mais bem alcançados com uma equipe de clínicos gerais, especialistas em medicina materno-infantil (obstetrícia de alto risco) e anestesiologistas para aconselhar essas pacientes sobre os riscos da gravidez e planejar seu tratamento antes da concepção. Nunca é demais enfatizar a importância do aconselhamento pré-concepção. É responsabilidade de todos os médicos que assistem a mulheres em idade reprodutiva avaliar os planos de reprodução da paciente como parte da avaliação de sua saúde global.

9

Avaliação clínica do paciente cirúrgico

Wei C. Lau, Kim A. Eagle

As complicações cardiovasculares e pulmonares continuam sendo responsáveis por grande morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. As práticas baseadas em evidências que estão surgindo ditam que o clínico geral deve realizar uma avaliação individualizada do paciente cirúrgico para fornecer avaliação e estratificação de risco pré-operatórias precisas, a fim de orientar estratégias ideais de redução de risco perioperatório. Neste capítulo, é revisada a avaliação pré-operatória de riscos pulmonar e cardiovascular, visando melhorar os desfechos dos pacientes de riscos intermediário e alto. Também se revisa o tratamento perioperatório e a profilaxia do diabetes melito, da endocardite e do tromboembolismo venoso.

AVALIAÇÃO DE PACIENTES SOB RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO

Questionários simples, padronizados, para rastreamento pré-operatório, como o que é mostrado no **Quadro 9.1**, foram desenvolvidos com o objetivo de identificar os pacientes sob risco intermediário ou alto que poderiam beneficiar-se de uma avaliação clínica mais detalhada. A avaliação de tais pacientes para cirurgia deve sempre começar com uma anamnese e exame físico completos, bem como com um eletrocardiograma (ECG) em repouso de 12 derivações, de acordo com as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). A anamnese deve enfocar os sintomas de doença cardíaca ou pulmonar oculta. Deve-se determinar a urgência da cirurgia, pois os procedimentos verdadeiramente de emergência estão associados a risco de morbidade e mortalidade inevitavelmente mais altos. Os exames laboratoriais pré-operatórios devem ser realizados apenas para condições clínicas específicas, com base no exame clínico. Assim, os pacientes sadios de qualquer idade submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos sem condições clínicas coexistentes não exigem qualquer exame, a menos que o grau de estresse cirúrgico possa resultar em alterações incomuns a partir do estado basal.

QUADRO 9.1 **QUESTIONÁRIO PRÉ-OPERATÓRIO PADRONIZADO**[a]

1. Idade, peso e altura

2. Você:

   É mulher e tem 55 anos ou mais, ou é homem e tem 45 anos ou mais?

   Em caso afirmativo, tem 70 anos ou mais?

3. Toma medicamentos anticoagulantes (“afinadores do sangue”)?

4. Tem ou teve qualquer das seguintes condições cardíacas?

   Doença cardíaca

   Ataque cardíaco nos últimos 6 meses

   Angina (dor no peito)

   Batimento cardíaco irregular

   Insuficiência cardíaca

5. Tem ou já teve qualquer dos seguintes distúrbios?

   Artrite reumatoide

   Doença renal

   Doença hepática

   Diabetes

6. Tem falta de ar quando se deita?

7. Atualmente, está sob tratamento com oxigênio?

8. Tem tosse crônica que produz secreção ou líquido?

9. Apresenta problemas ou doenças pulmonares?

10. Você, ou qualquer membro consanguíneo da sua família, já teve problema, diferente de náuseas, com qualquer anestesia?

    Em caso afirmativo, descrever:

11. Se mulher, há possibilidade de estar grávida?

    Exame de gravidez:

    Favor listar a data do último período menstrual:

[a] Relato de informações do paciente do sistema de saúde da Universidade de Michigan (EUA). Os pacientes que respondem sim a qualquer das questões 2 a 9 devem passar por uma avaliação clínica mais detalhada.
Fonte: Adaptado de KK Tremper, P Benedict: Anesthesiology 92:1212, 2000; com autorização.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DO RISCO CARDÍACO

Uma abordagem escalonada para a avaliação do risco cardíaco e a estratificação de pacientes que serão submetidos à cirurgia não cardíaca está ilustrada na Figura 9.1. A avaliação da tolerância ao esforço na previsão de risco perioperatório no hospital é mais útil em pacientes que relatam piora dos sintomas cardiopulmonares induzidos por esforço, os que podem beneficiar-se de exame cardíaco não invasivo ou invasivo independente de procedimento cirúrgico programado e aqueles com doença arterial coronariana (DAC) conhecida ou com múltiplos fatores de risco capazes de fazer exercícios. Para prever os eventos perioperatórios, a tolerância precária ao esforço foi definida como a incapacidade para andar quatro quadras ou subir dois lances de escadas em um ritmo normal, ou atingir um nível de 4 equivalentes metabólicos (METs) (p. ex., carregando objetos de 7,5-10 kg ou jogando golfe ou tênis em duplas) devido ao desenvolvimento de dispneia, angina ou fadiga excessiva **(Quadro 9.2)**.

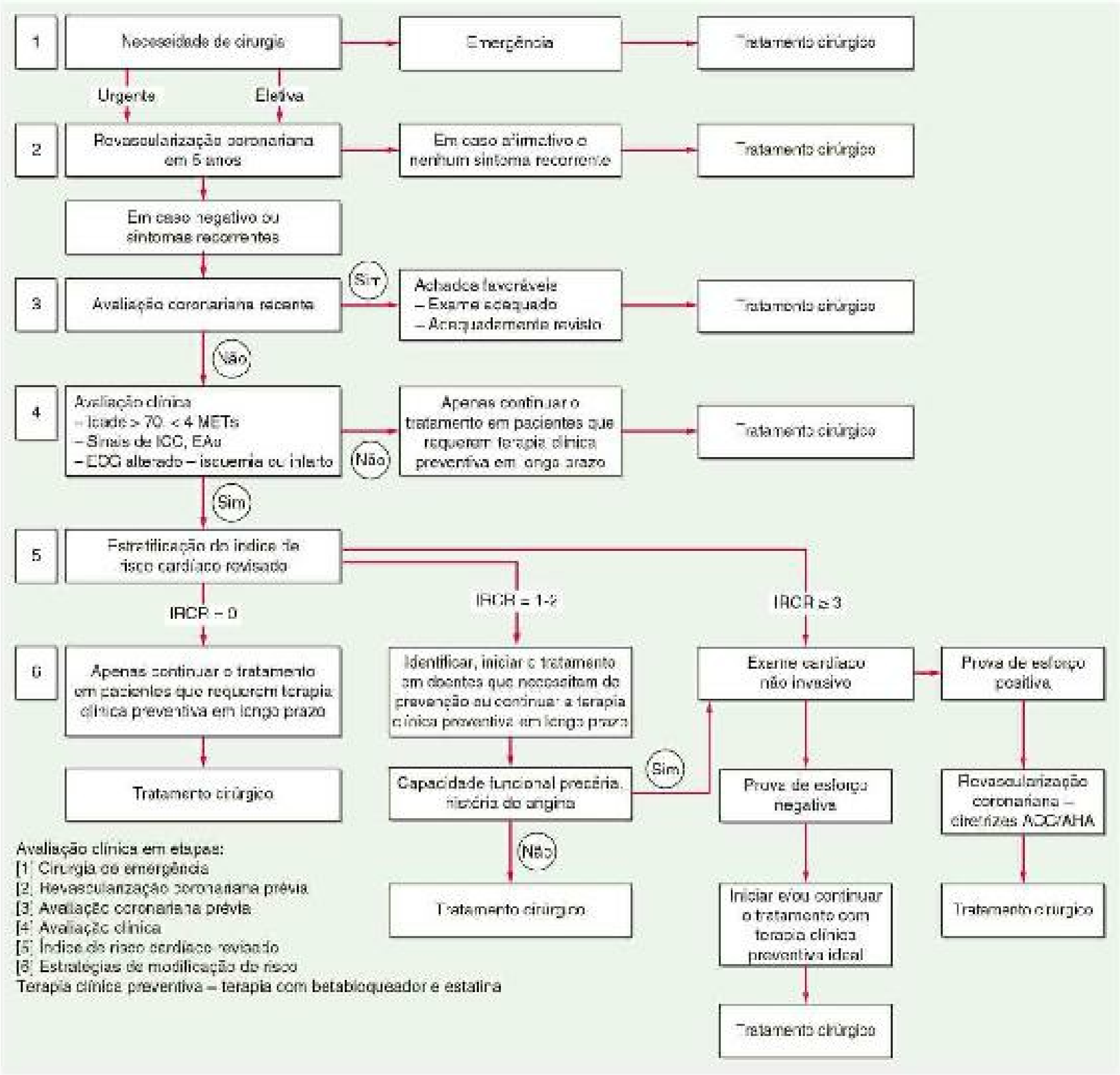
1
Necessidade de cirurgia
Emergência
Tratamento cirúrgico
Urgente
Eletiva
2
Revascularização coronariana em 5 anos
Em caso afirmativo e nenhum sintoma recorrente
Tratamento cirúrgico
Em caso negativo ou sintomas recorrentes
3
Avaliação coronariana recente
Sim
Achados favoráveis – Exame adequado – Adequadamente revisto
Tratamento cirúrgico
Não
4
Avaliação clínica – Idade > 70, < 4 METs – Sinais de ICC, EAo – ECG alterado – isquemia ou infarto
Não
Apenas continuar o tratamento em pacientes que requerem terapia clínica preventiva em longo prazo
Tratamento cirúrgico
Sim
5
Estratificação do índice de risco cardíaco revisado
IRCR = 0
IRCR = 1-2
IRCR ≥ 3
6
Apenas continuar o tratamento em pacientes que requerem terapia clínica preventiva em longo prazo
Identificar, iniciar o tratamento em clientes que necessitam de prevenção ou continuar a terapia clínica preventiva em longo prazo
Exame cardíaco não invasivo
Prova de esforço positiva
Tratamento cirúrgico
Capacidade funcional precária, história de angina
Sim
Prova de esforço negativa
Revascularização coronariana – diretrizes ACC/AHA
Não
Tratamento cirúrgico
Iniciar e/ou continuar o tratamento com terapia clínica preventiva ideal
Tratamento cirúrgico
Tratamento cirúrgico
Avaliação clínica em etapas:
[1] Cirurgia de emergência
[2] Revascularização coronariana prévia
[3] Avaliação coronariana prévia
[4] Avaliação clínica
[5] Índice de risco cardíaco revisado
[6] Estratégias de modificação do risco
Terapia clínica preventiva = terapia com betabloqueador e estatina

FIGURA 9.1 Algoritmo para avaliação de risco cardíaco e estratificação de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. Avaliação clínica em etapas: [1] cirurgia de emergência; [2] revascularização coronariana anterior; [3] avaliação coronariana anterior; [4] avaliação clínica; [5] IRCR; [6] estratégias de modificação de risco. Terapia clínica preventiva = terapia com betabloqueador e estatina. EAo, estenose aórtica; ECG, eletrocardiograma; ICC, insuficiência cardíaca congestiva;

METs, equivalentes metabólicos; IRCR, índice de risco cardíaco revisado. *(Adaptada de LA Fleisher et al: Circulation 116:1971, 2007, com autorização.)*

QUADRO 9.2 **AVALIAÇÃO DO RISCO CARDÍACO PELO ESTADO FUNCIONAL**

Risco		
	Maior ↕ Menor	• Dificuldade em atividades da vida diária de adultos • Não consegue andar quatro quadras ou subir dois lances de escada ou não atinge 4 METs • É inativo, mas não tem limitações • É ativo: faz tarefas vigorosas com facilidade • Realiza exercícios vigorosos regulares

Fonte: De LA Fleisher et al: Circulation 116:1971, 2007.
Abreviação: METs, equivalentes metabólicos

Os estudos anteriores compararam vários índices de risco cardíaco. O banco de dados prospectivos do American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program identificou cinco preditores de infarto do miocárdio (IM) e parada cardíaca no perioperatório com base em idade avançada, classificação da American Society of Anesthesiologists, tipo de cirurgia, estado funcional dependente e nível sérico anormal de creatinina. Porém, dadas a sua precisão e simplicidade, o índice de risco cardíaco revisado (IRCR) **(Quadro 9.3)** é o preferido. O IRCR depende da presença ou da ausência de seis fatores preditivos identificáveis: cirurgia de alto risco, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular, diabetes melito e disfunção renal. Atribui-se 1 ponto a cada um desses previsores. O risco de eventos cardíacos maiores – definidos como infarto do miocárdio, edema pulmonar, fibrilação ventricular ou parada cardíaca primária e bloqueio cardíaco completo – podem, então, ser previstos. Com base na presença de nenhum, um, dois, três ou mais desses previsores, a taxa de desenvolvimento de um desses 4 eventos cardíacos maiores é estimada como 0,4, 0,9, 7 e 11%, respectivamente **(Fig. 9.2)**. Um escore IRCR de 0 significa um risco de 0,4-0,5% de eventos cardíacos; IRCR de 1, 0,9-1,3%; IRCR de 2, 4-7%; e IRCR ≥ 3, 9-11%. A utilidade clínica do IRCR é identificar os pacientes com três ou mais previsores que apresentam risco muito alto (≥ 11%) para complicações cardíacas e que podem beneficiar-se da estratificação de risco adicional com exame cardíaco não invasivo ou iniciação de tratamento clínico preventivo pré-operatório.

QUADRO 9.3 **MARCADORES CLÍNICOS INCLUÍDOS NO ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO REVISADO**

Procedimentos cirúrgicos de alto risco
Cirurgia vascular
Procedimentos intraperitoneais ou intratorácicos de grande porte
Cardiopatia isquêmica
História de infarto do miocárdio

Angina atual considerada isquêmica
Necessidade de nitroglicerina sublingual
Prova de esforço positiva
Ondas Q patológicas no ECG
História de ICP e/ou CRM com angina atual considerada isquêmica
Insuficiência cardíaca congestiva
Insuficiência ventricular esquerda por exame físico
História de dispneia paroxística noturna
História de edema pulmonar
Galope de B_3 na ausculta cardíaca
Estertores bilaterais na ausculta pulmonar
Edema pulmonar no exame de raios X do tórax
Doença cerebrovascular
História de ataque isquêmico transitório
História de acidente cerebrovascular
Diabetes melito
Tratamento com insulina
Insuficiência renal crônica
Creatinina sérica > 2 mg/dL

Abreviações: CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; ECG, eletrocardiograma; ICP, intervenção coronariana percutânea.
Fonte: Adaptado de TH Lee et al: Circulation 100:1043, 1999.

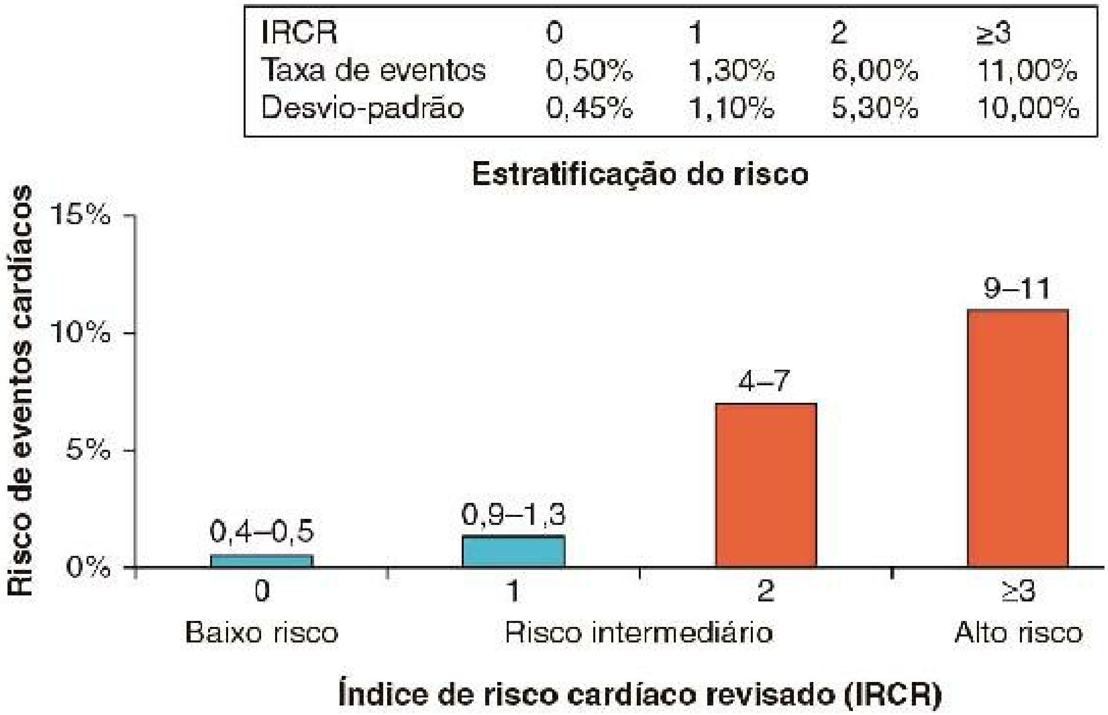

IRCR	0	1	2	≥3
Taxa de eventos	0,50%	1,30%	6,00%	11,00%
Desvio-padrão	0,45%	1,10%	5,30%	10,00%

FIGURA 9.2 Estratificação de risco com base no IRCR: derivação e validação prospectiva de um índice simples de predição para o risco cardíaco em pacientes

submetidos à cirurgia não cardíaca de grande porte. Os eventos cardíacos incluem infarto do miocárdio, edema pulmonar, fibrilação ventricular, assistolia cardíaca e bloqueio cardíaco completo. *(Adaptada de TH Lee et al: Circulation 100:1043, 1999.)*

EXAME CARDÍACO PRÉ-OPERATÓRIO NÃO INVASIVO PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Há poucas evidências para sustentar a aplicação disseminada do exame cardíaco pré-operatório não invasivo a todos os pacientes submetidos a cirurgia de grande porte. Em vez disso, uma abordagem discriminativa baseada na categorização de risco clínico parece ser mais útil clinicamente e ter melhor razão custo-benefício. Há um benefício potencial na identificação de pacientes assintomáticos, mas de alto risco, como aqueles com DAC em artéria esquerda principal ou equivalente à artéria esquerda principal, ou aqueles com DAC em três vasos com função ventricular esquerda precária que podem beneficiar-se de revascularização coronariana **(Cap. 293)**. Entretanto, as evidências não respaldam as tentativas agressivas de identificar pacientes sob risco intermediário com DAC assintomática mas avançada, nos quais a revascularização coronariana parece oferecer pouca vantagem sobre a terapia clínica.

Um escore de IRCR ≥ 3 em pacientes com isquemia miocárdica grave no exame de estresse deve conduzir à consideração da revascularização coronariana antes da cirurgia não cardíaca. O exame cardíaco não invasivo é mais apropriado quando há previsão de que, em caso de um exame fortemente positivo, um paciente cumprirá as diretrizes para angiografia coronariana e revascularização coronariana. Os exames para estresse farmacológico são mais úteis do que a prova de esforço em pacientes com limitações funcionais. A ecocardiografia com dobutamina e o exame de perfusão nuclear com dipiridamol, adenosina ou dobutamina **(Cap. 270e)** têm excelentes valores preditivos negativos (próximos de 100%), mas com valores preditivos positivos baixos (< 20%) na identificação de pacientes em risco para IM ou morte no perioperatório. Por isso, um estudo negativo é tranquilizador, mas um estudo positivo constitui um previsor relativamente fraco de evento cardíaco perioperatório “pesado”.

MODIFICAÇÃO DE RISCO: ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS PARA REDUZIR O RISCO CARDÍACO

Revascularização coronariana perioperatória Atualmente, as opções potenciais para a redução do risco cardiovascular perioperatório incluem revascularização de artéria coronária e/ou terapias preventivas clínicas perioperatórias **(Cap. 293)**. A revascularização coronariana *profilática*, seja com cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou por intervenção coronariana percutânea (ICP), não promove benefício de sobrevida de curto ou médio prazo para pacientes sem DAC em artéria esquerda principal ou DAC em três vasos na presença de função sistólica ventricular esquerda precária, *não sendo recomendada* para pacientes com DAC estável antes de cirurgia não cardíaca. Embora, em situação perioperatória, a ICP esteja associada a risco mais baixo para o procedimento do que a CRM, a colocação de um *stent* de artéria coronária logo antes da cirurgia não cardíaca pode aumentar o risco de sangramento durante a cirurgia se a terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico e tienopiridina) for administrada; além disso, a colocação de *stent* logo antes de cirurgia não cardíaca aumenta o risco perioperatório de IM bem como de morte cardíaca causada por trombose do *stent* caso essa terapia seja suspensa prematuramente **(Cap. 296e)**. Recomenda-se que, se possível, a cirurgia não cardíaca seja adiada por 30-45 dias após a colocação de um *stent* coronariano de metal e por 365 dias após um *stent* farmacológico. Para os pacientes que têm de submeter-se a uma cirurgia não cardíaca precoce (> 14 dias) após a ICP, uma angioplastia com balão sem colocação de *stent* parece ser uma alternativa razoável, pois a terapia antiplaquetária dupla não é necessária em tais pacientes. Um ensaio clínico recente também sugeriu que, após 6 meses, os *stents* metálicos e farmacológicos podem não aumentar os riscos.

TERAPIAS CLÍNICAS PREVENTIVAS PERIOPERATÓRIAS O objetivo da terapia clínica perioperatória preventiva com antagonistas β-adrenérgicos, inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), agentes antiplaquetários e agonistas α_2 é a redução perioperatória da estimulação adrenérgica, de isquemia e da inflamação, que são desencadeadas durante o período perioperatório.

ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS O uso de betabloqueio perioperatório deve ser baseado em uma avaliação minuciosa do risco clínico perioperatório e do risco específico para a cirurgia de um paciente (IRCR ≥ 2). Para pacientes com ou sem doença das vias respiratórias reativa leve a moderada, o betabloqueador cardiosseletivo de escolha deve ser usado e titulado para uma frequência cardíaca alvo de 60-80 bpm sem hipotensão no período operatório e perioperatório. Em pacientes com IRCR ≥ 2 sem indicação de longo prazo para os betabloqueadores, os medicamentos podem ser administrados por via IV como medicação pré-operatória no dia da cirurgia, com frequência cardíaca alvo de 60-80 bpm sem hipotensão e continuados por > 7 dias (de preferência 30 dias) no pós-operatório. A suspensão perioperatória abrupta do betabloqueador deve ser evitada, a menos que isso seja necessário devido ao aumento associado no risco de IM e angina. As preparações IV devem substituir a medicação oral se os pacientes forem incapazes de tomar ou absorver pílulas no período perioperatório. Os resultados do experimento Perioperative Ischemic Evaluation (POISE) mostraram que, embora a morte cardíaca, o infarto do miocárdio não fatal ou a parada cardíaca tenham sido reduzidos em pacientes que receberam metoprolol em vez de placebo, houve um aumento da incidência de morte e acidente vascular encefálico em pacientes que receberam metoprolol devido a uma dose de ataque elevada e rápida. O experimento POISE destaca a importância de uma clara avaliação de risco e benefício com iniciação e titulação cuidadosa para a eficácia terapêutica de betabloqueadores no pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. Uma metanálise recente que incluiu o estudo POISE aumentou as evidências de que a dose excessiva de betabloqueador é, na verdade, prejudicial.

As diretrizes do ACC/AHA recomendam o seguinte: (1) os betabloqueadores *devem ser continuados* em pacientes com problemas cardíacos ativos que serão submetidos a uma cirurgia e que estão recebendo betabloqueadores; (2) os betabloqueadores titulados pela frequência cardíaca e pressão arterial são *provavelmente recomendados* para pacientes submetidos à cirurgia vascular que têm alto risco cardíaco definido por DAC ou isquemia cardíaca nos exames pré-operatórios; (3) os betabloqueadores são razoáveis para pacientes de alto risco (IRCR ≥ 2) submetidos à cirurgia vascular; (4) os betabloqueadores são *razoáveis* para pacientes com DAC conhecida ou de alto risco (IRCR ≥ 2) submetidos à cirurgia de risco intermediário e (5) a administração indiscriminada de doses altas de betabloqueadores sem titulação da dose conforme a efetividade está *contraindicada* para pacientes que nunca receberam betabloqueadores.

INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE (ESTATINAS) Inúmeros estudos prospectivos e retrospectivos sustentam o uso profilático perioperatório de estatinas para a redução de complicações cardíacas em pacientes com aterosclerose estabelecida. As diretrizes do ACC/AHA sustentam a eficácia protetora de estatinas perioperatórias para complicações cardíacas em pacientes de risco intermediário submetidos à cirurgia não cardíaca de grande porte. Para pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca e que já fazem uso de estatinas, a terapia com estatina *deve ser continuada* para reduzir o risco cardíaco perioperatório. As estatinas são razoáveis para pacientes submetidos à cirurgia vascular com ou sem fatores de risco clínicos (IRCR ≥ 1).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) As evidências sustentam a descontinuação dos IECA e dos bloqueadores do receptor da angiotensina por 24 horas antes da cirurgia não cardíaca devido aos efeitos circulatórios adversos após a indução de anestesia.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS ORAIS As recomendações baseadas em evidências com relação ao uso perioperatório de ácido acetilsalicílico e/ou tienopiridina para reduzir o risco cardíaco precisam ser mais esclarecidas. Observou-se aumento substancial de sangramento perioperatório e necessidade de transfusão em pacientes que recebem terapia antiplaquetária dupla. A descontinuação da tienopiridina e do ácido acetilsalicílico por 5-7 dias antes de cirurgia de grande porte para minimizar o risco de sangramento perioperatório e transfusão tem de ser contrabalançada com o aumento potencial de risco de uma síndrome coronariana aguda e de trombose subaguda de *stent* em pacientes com implante de *stent* coronariano recente. Se os médicos escolherem a suspensão dos agentes antiplaquetários antes da cirurgia, esses agentes devem ser reiniciados o mais rápido possível após a cirurgia.

AGONISTAS α2 Várias metanálises prospectivas e retrospectivas sobre agonistas α_2 (clonidina e mivazerol) no perioperatório demonstraram uma redução nas taxas de morte cardíaca entre pacientes com DAC conhecida submetidos a cirurgia não cardíaca. Assim, os agonistas α_2 *podem ser considerados* para o controle perioperatório de hipertensão em pacientes com DAC conhecida ou com escore IRCR ≥ 2.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO Faltam evidências para sustentar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio como estratégia profilática para reduzir o risco perioperatório em cirurgia não cardíaca de grande porte.

ANESTÉSICOS O risco de mortalidade é baixo com a administração segura de anestésicos modernos, especialmente em pacientes de baixo risco submetidos a cirurgia de baixo risco **(Quadro 9.4)**. Os anestésicos inalatórios apresentam efeitos circulatórios e respiratórios previsíveis; todos reduzem a pressão arterial de maneira dose-dependente por meio da redução do tônus simpático, vasodilatação sistêmica, depressão miocárdica e redução do débito cardíaco. Os anestésicos inalatórios também causam depressão respiratória com respostas diminuídas tanto à hipercapnia quanto à hipoxemia de maneira dose-dependente; além disso, esses agentes têm um efeito variável na frequência cardíaca. O bloqueio neuromuscular residual prolongado também aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias devido à redução na capacidade residual funcional dos pulmões, perda da função muscular diafragmática e intercostal, atelectasias e hipoxemia arterial por desequilíbrios entre ventilação e perfusão.

QUADRO 9.4 **GRADUAÇÃO DE RISCO DE MORTALIDADE EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS NÃO CARDÍACOS COMUNS**

Maior	• Cirurgias de emergência de grande porte, especialmente em idosos • Cirurgia vascular de grande porte aórtica e outras não carotídeas (endovascular e não endovascular) • Cirurgia prolongada associada a grande desvio de líquidos e/ou à perda de sangue
Intermediário	• Cirurgia torácica de grande porte • Cirurgia abdominal de grande porte • Cirurgia de endarterectomia carotídea • Cirurgia de cabeça/pescoço

	• Cirurgia ortopédica • Cirurgia de próstata
Menor	• Cirurgia de olhos, pele e superficial • Procedimentos endoscópicos

Fonte: De LA Fleisher et al. Circulation 116:1971, 2007, com autorização.

Diversas metanálises mostraram que as taxas de pneumonia e insuficiência respiratória são menores em pacientes que recebem anestesia neuroaxial (epidural ou espinal) em vez de anestesia geral (inalatória). No entanto, não havia diferenças significativas em eventos cardíacos entre as duas abordagens. As evidências de uma metanálise de ensaios controlados randomizados sustentam a analgesia epidural pós-operatória por > 24 horas com o propósito de alívio da dor. Contudo, o risco de hematoma epidural no contexto de anticoagulação sistêmica para a profilaxia de tromboembolismo venoso (ver adiante) e cateterização epidural pós-operatória deve ser considerado.

AVALIAÇÃO DE RISCO PULMONAR PRÉ-OPERATÓRIO

As complicações pulmonares perioperatórias ocorrem frequentemente e levam a significativas morbidade e mortalidade. As diretrizes do American College of Physicians recomendam o seguinte:

1. Todos os pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca devem ser avaliados para risco de complicações pulmonares **(Quadro 9.5)**.
2. Os pacientes submetidos à cirurgia de emergência ou prolongada (3-4 horas); reparo de aneurisma aórtico; cirurgia vascular; cirurgias abdominal, torácica, neurológica, de cabeça e pescoço de grande porte; e anestesia geral devem ser considerados sob risco mais alto de complicações pulmonares pós-operatórias.
3. Os pacientes de maior risco para complicações pulmonares devem receber espirometria de incentivo, exercícios de respiração profunda, estímulo da tosse, drenagem postural, percussão e vibração, aspiração e deambulação, respiração com pressão positiva intermitente, pressão positiva contínua nas vias respiratórias e uso seletivo de uma sonda nasogástrica para a ocorrência pós-operatória de náuseas, vômitos ou distensão abdominal sintomática para reduzir o risco pós-operatório **(Quadro 9.6)**.
4. A espirometria pré-operatória de rotina e a radiografia de tórax não devem ser rotineiramente usadas para a previsão do risco de complicações pulmonares pós-operatórias, mas podem ser apropriadas para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma.

5. A espirometria é útil antes de ressecção pulmonar na determinação de candidatos a *bypass* coronariano, porém ela não fornece um limiar espirométrico para a cirurgia extratorácica abaixo do qual os riscos da cirurgia sejam inaceitáveis.
6. A cateterização de artéria pulmonar, a administração de nutrição parenteral total (em oposição à não suplementação) ou a nutrição enteral total não têm benefício para a redução de complicações pulmonares pós-operatórias.

QUADRO 9.5 FATORES DE RISCO PREDISPONDO A COMPLICAÇÕES PULMONARES

1. Infecção do trato respiratório superior: tosse, dispneia
2. > 60 anos de idade
3. Doença pulmonar obstrutiva crônica
4. Tabagismo
5. Classe da American Society of Anesthesiologists ≥ 2
6. Dependência funcional
7. Insuficiência cardíaca congestiva
8. Albumina sérica < 3,5 g/dL
9. Apneia do sono obstrutiva
10. Sensório reduzido (confusão, *delirium* ou alteração do estado mental)
11. Achados anormais ao exame do tórax
12. Uso de álcool
13. Emagrecimento
14. Limiar espirométrico antes de ressecção pulmonar
    a. $VEF_1 < 2$ L
    b. VVM < 50% do previsto
    c. FEP < 100 L ou 50% do valor previsto
    d. $PCO_2 \geq 45$ mmHg
    e. $PO_2 \leq 50$ mmHg

Abreviações: VEF_1, volume expiratório forçado em 1 segundo; VVM, ventilação voluntária máxima; FEP, fluxo expiratório de pico; PCO_2, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PO_2, pressão parcial de oxigênio.

Fonte: A Qaseem et al: Ann Intern Med 144:575-80. Modificado de GW Smetana et al: Ann Intern Med 144:581, 2006 e de DN Mohr et al: Postgrad Med 100:247, 1996.

QUADRO 9.6 MODIFICAÇÃO DE RISCO PARA REDUZIR COMPLICAÇÕES PULMONARES PERIOPERATÓRIAS

Pré-operatoriamente

- Cessação do tabagismo por pelo menos 8 semanas antes e até pelo menos 10 dias após a cirurgia
- Treinamento em técnicas próprias para a expansão pulmonar
- Inalação de broncodilatador e/ou esteroide, quando indicado
- Controle de infecção e secreção, quando indicado
- Redução do peso, quando apropriado

Intraoperatoriamente

- Duração limitada da anestesia
- Evitar fármacos de bloqueio neuromuscular de longa ação, quando indicado
- Prevenção de aspiração e manutenção de broncodilatação ideal

Pós-operatoriamente

- Otimização de manobras de capacidade inspiratória com atenção a:
  Mobilização de secreções
  Deambulação precoce
  Estímulo da tosse

Uso seletivo de sonda nasogástrica
Controle adequado da dor sem uso excessivo de narcóticos

Fonte: De VA Lawrence et al: Ann Intern Med 144:596, 2006, and WF Dunn, PD Scanlon: Mayo Clin Proc 68:371, 1993.

MANEJO PERIOPERATÓRIO E PROFILAXIA

DIABETES MELITO

(Ver também Caps. 417-419.) Muitos pacientes com diabetes melito apresentam DAC sintomática ou assintomática significativa e podem ter isquemia miocárdica silenciosa devido à disfunção autonômica. As evidências sustentam o controle glicêmico perioperatório intensivo para atingir níveis de glicose próximos do normal (90-110 mg/dL) em vez de controle glicêmico moderado (120-200 mg/dL), usando infusão de insulina. Essa prática tem de ser contrabalançada com o risco de complicações hipoglicêmicas. Os agonistas hipoglicêmicos orais não devem ser administrados na manhã da cirurgia. A hiperglicemia perioperatória deve ser tratada com infusão IV de insulina de curta ação ou insulina SC em escala progressiva. Os pacientes com diabetes controlado por dieta podem fazer a cirurgia com monitoramento pós-operatório rigoroso.

ENDOCARDITE INFECCIOSA

(Ver também Cap. 155.) Os antibióticos profiláticos perioperatórios devem ser administrados em pacientes com doença congênita ou cardiopatia valvar, próteses valvares, prolapso de valva mitral ou outras anormalidades cardíacas de acordo com as diretrizes práticas do ACC/AHA.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

(Ver também Cap. 300.) A profilaxia perioperatória de tromboembolismo venoso deve seguir as diretrizes estabelecidas pelo American College of Chest Physicians. O ácido acetilsalicílico não é defendido como agente único para tromboprofilaxia. Baixas doses de heparina não fracionada (≤ 5.000 unidades SC, 2x/dia), heparina de baixo peso molecular (p. ex., enoxaparina, 30 mg, 2x/dia, ou 40 mg, 1x/dia) ou um pentassacarídeo (fondaparinux, 2,5 mg, 1x/dia) são adequadas para pacientes com risco moderado; e heparina não fracionada (5.000 unidades SC, 3x/dia) é adequada para pacientes de alto risco. As meias de compressão graduada e os dispositivos pneumáticos de compressão constituem complementos úteis da terapia anticoagulante.

10

Cuidado paliativo e terminal

Ezekiel J. Emanuel

EPIDEMIOLOGIA

Em 2010, de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention, 2.468.435 pessoas morreram nos Estados Unidos (EUA) **(Quadro 10.1)**. Aproximadamente 73% dessas mortes ocorreram em pessoas com > 65 anos. A epidemiologia da mortalidade é semelhante na maioria dos países desenvolvidos; as doenças cardiovasculares e o câncer são as causas predominantes, uma notável mudança desde 1900, ano em que as cardiopatias causaram cerca de 8% do total de mortes, e o câncer respondeu por < 4% de todas as mortes. Em 2010, o ano com os dados mais recentes disponíveis, a Aids não aparecia entre as 15 principais causas de morte, causando apenas 8.369 mortes. Mesmo em pessoas com idade entre 35-44 anos, doença cardíaca, câncer, hepatopatia crônica e acidentes causam mais mortes que a Aids.

QUADRO 10.1 **AS DEZ MAIORES CAUSAS DE MORTE NOS ESTADOS UNIDOS E NA GRÃ-BRETANHA**

	Estados Unidos			**Grã-Bretanha**	
Causa de morte	**Número de óbitos**	**Porcentagem do total**	**Número de óbitos entre pessoas ≥ 65 anos de idade**	**Número de óbitos**	**Porcentagem do total**
Todos os óbitos	2.468.435	100	1.798.276	499.331	100
Doença cardíaca	597.689	24,2	477.338	141.362	28,3
Neoplasias malignas	574.743	23,3	396.670	142.107	28,5
Doenças respiratórias crônicas do trato inferior	138.080	5,6	118.031	27.132	5,4
Doenças cerebrovasculares	129.476	5,2	109.990	35.846	7,2
Acidentes	120.859	4,9	41.300	11.256	2,3
Doença de Alzheimer	83.494	3,4	82.616	8859	1,8
Diabetes melito	69.071	2,8	49.191	4.931	1,0
Nefrite, síndrome nefrítica, nefrose	50.476	2,0	41.994	4.102	0,8
Influenza e pneumonia	50.097	2,0	42.846	26.138	5,2
Autoagressão intencional	38.364	1,6	6.008	3.671	0,7

Fonte: National Center for Health Statistics (dados para todas as faixas etárias em 2010), *http://www.cdc.gov/nchs*; National Statistics (Inglaterra e País de Gales, 2012), *http://www.statistics.gov.uk.*

Estima-se que, nos países desenvolvidos, cerca de 70% das mortes sejam precedidas de uma doença ou situação que tornam sensata a decisão de preparar-se para a morte em um futuro previsível. O câncer tem servido de paradigma do cuidado terminal, mas não é o único tipo de doença com fase terminal reconhecida e esperada. Como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência hepática crônica, demência e muitos outros distúrbios têm fases terminais reconhecíveis, uma abordagem sistemática do cuidado terminal deve integrar todas as especialidades médicas. Em muitos pacientes, o sofrimento produzido pela doença pode, independentemente do prognóstico, ser minorado pela assistência paliativa. De preferência, o cuidado paliativo deveria ser considerado parte integrante do cuidado global de todos os pacientes. O cuidado paliativo pode ser melhorado por meio da coordenação entre cuidadores, médicos e pacientes para avanço do planejamento do cuidado, assim como equipes dedicadas de médicos, enfermeiros e outros prestadores.

Os aumentos rápidos da expectativa de vida nos países desenvolvidos no último século foram acompanhados de novas dificuldades que indivíduos, famílias e a sociedade como um todo enfrentam para atender as necessidades de uma população envelhecida. Esses desafios incluem tanto condições mais complicadas quanto tecnologias para lidar com elas no final da vida. O desenvolvimento de tecnologias que podem prolongar a vida sem restaurar a saúde integral levou muitos norte-americanos a buscar locais e abordagens para cuidados terminais alternativos que aliviem o sofrimento daqueles com doenças terminais. Durante as últimas décadas, nos EUA, ocorreu uma mudança significativa no local das mortes, o que coincide com as preferências dos pacientes e suas famílias. Em 1980, quase 60% dos norte-americanos morreram internados em hospitais. Em 2000, essa tendência se inverteu, e cerca de 31% dos norte-americanos morreram em hospitais **(Fig. 10.1)**. Tal mudança foi mais notável entre os que morreram de câncer e DPOC, bem como para os indivíduos jovens ou muito idosos. Essa tendência associou-se, na última década, ao uso mais frequente da assistência em casas de apoio; em 2008, cerca de 39% de todas as pessoas falecidas nos EUA receberam esse tipo de assistência. Os pacientes com câncer constituem atualmente cerca de 36,9% dos usuários das casas de apoio. Cerca de 79% dos pacientes assistidos em casas de apoio morrem fora do hospital, e cerca de 42% desses que recebem atendimento nas casas de apoio morrem em suas casas. Além disso, em 2008, pela primeira vez, o American Board of Medical Specialties (ABMS) ofereceu certificação em casas de apoio e medicina paliativa. Com a redução do tempo de permanência nos hospitais, muitas doenças graves estão sendo tratadas em casa ou em regime ambulatorial. Por isso, a prestação de cuidados paliativo e terminal ideal requer a oferta de serviços apropriados em uma variedade de ambientes, incluindo instalações não institucionais.

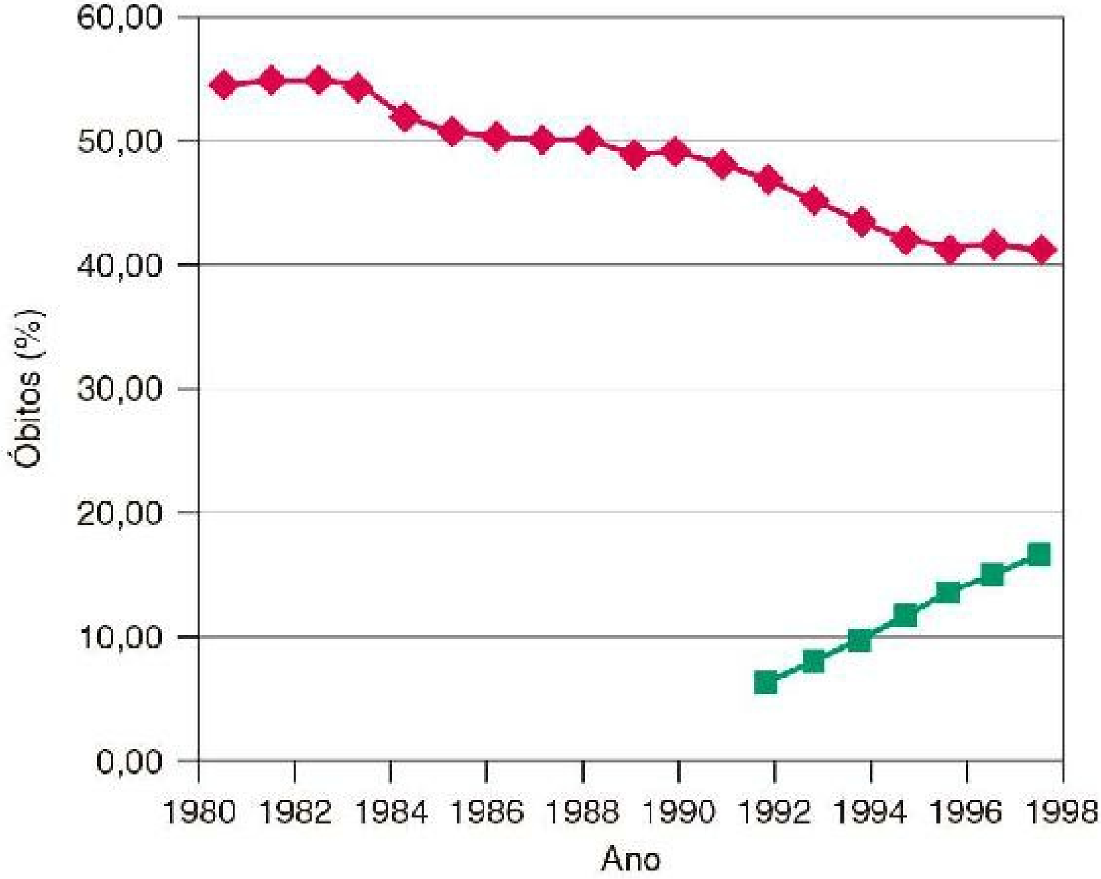

FIGURA 10.1 Gráfico das tendências quanto ao local de morte nas últimas duas décadas. ◆, percentual das mortes em ambiente hospitalar; 🟩, percentual dos óbitos registrados nas casas de apoio.

CASAS DE APOIO E A ESTRUTURA DO CUIDADO PALIATIVO

É fundamental para esse tipo de assistência a abordagem por parte de uma equipe interdisciplinar, incluindo geralmente o tratamento sintomático e o controle da dor, a assistência espiritual e psicológica do paciente, bem como o apoio aos familiares cuidadores durante a doença do paciente e no período de luto.

Os pacientes em fase de doença terminal apresentam uma grande variedade de doenças avançadas, frequentemente com vários sintomas que exigem alívio, e precisam de esquemas terapêuticos não invasivos que serão ministrados em um ambiente de assistência adaptado às circunstâncias. Para garantir a qualidade dos cuidados paliativo e terminal, é fundamental manter o foco em quatro domínios gerais: (1) sintomas físicos; (2) sintomas psicológicos; (3) necessidades sociais, incluindo as relações interpessoais, a prestação de cuidados e as preocupações econômicas; e (4) necessidades existenciais ou espirituais.

Uma avaliação abrangente deve pesquisar e avaliar as necessidades em cada um desses quatro domínios. Os objetivos da assistência devem ser estabelecidos em discussões com o paciente e/ou com a família, de acordo com a avaliação em cada um dos referidos domínios. As intervenções deverão, então, ser planejadas de modo a melhorar ou controlar os sintomas e as necessidades. Embora sejam responsáveis por determinadas intervenções, especialmente as técnicas, e pela coordenação das intervenções, os médicos não podem responder pela prestação de todos os serviços. Como a incapacidade de abordar qualquer um dos domínios provavelmente impedirá uma morte tranquila, uma equipe interdisciplinar bem coordenada e cujos membros se comunicam de maneira eficaz adquire importância especial no cuidado terminal. Dependendo do contexto, os membros fundamentais da equipe incluem médicos, enfermeiras, assistentes sociais, capelães, auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas, terapeutas para o luto e voluntários.

AVALIAÇÃO E PLANEJAMENTO DA ASSISTÊNCIA

Avaliação global Os métodos padronizados para realizar a avaliação global baseiam-se na análise da situação do paciente em cada um dos quatro domínios atingidos pela doença: físico, psicológico, social e espiritual. A avaliação dos sintomas físicos e mentais deve seguir uma versão modificada da anamnese e do exame físico tradicionais, enfatizando os sintomas. As perguntas devem procurar esclarecer os sintomas e determinar as origens do sofrimento, avaliando o grau em que esses sintomas interferem na qualidade de vida do paciente. O emprego de uma avaliação padronizada é fundamental. Somente para o câncer, existem atualmente 21 instrumentos para a avaliação de sintomas. Mais pesquisas sobre essas ferramentas de avaliação e sua validação, especialmente considerando as perspectivas do paciente, poderiam melhorar sua eficácia. Entre os instrumentos capazes de avaliar uma ampla variedade de sintomas e dotados de bom desempenho psicométrico, estão a escala memorial de avaliação de sintomas (MSAS, Memorial Symptom Assessment Scale), a lista de verificação de sintomas de Roterdã (Rotterdam Sympton Checklist), o questionário de quimioterapia de Worthing (Worthing Chemotherapy Questionnaire) e o instrumento computadorizado de avaliação de sintomas (Computerized Symptom Assessment Instrument). Esses instrumentos são longos e podem ser úteis para avaliações clínicas iniciais ou para finalidades de pesquisa. Instrumentos mais curtos são úteis para os pacientes cujas condições de desempenho não permitem avaliações abrangentes. Instrumentos mais curtos e adequados incluem a escala memorial condensada de avaliação de sintomas (Condensed Memorial Symptom Assessment Scale), o sistema de avaliação de sintomas de Edmonton (Edmonton Symptom Assessment System), o inventário de avaliação de sintomas de M.D. Anderson (M.D. Anderson Symptom

Assessment Inventory) e a escala de desconforto sintomático (Symptom Distress Scale). O uso de tais instrumentos garante que a avaliação seja completa e não se concentre apenas na dor e em alguns outros sintomas físicos. Os exames invasivos devem ser evitados no cuidado terminal, e mesmo exames minimamente invasivos devem ser cuidadosamente avaliados quanto à sua razão custo-benefício para o paciente. Os procedimentos desconfortáveis do exame físico com pouca probabilidade de gerar informações úteis também podem ser omitidos.

No que diz respeito às necessidades sociais, os profissionais de saúde devem avaliar o estado das relações importantes, o ônus financeiro, as necessidades de cuidados diários e o acesso à assistência médica. Perguntas relevantes incluem as seguintes: *Com que frequência você tem uma pessoa íntima por perto? O que a sua doença tem significado para a sua família? Como isso afetou os seus relacionamentos? De quanta ajuda você precisa para realizar coisas como fazer refeições e movimentar-se? Você tem alguma dificuldade de obter a assistência médica de que precisa?* Na área das necessidades existenciais, os profissionais devem avaliar o grau de sofrimento, o sentimento de equilíbrio emocional e existencial, e se o paciente vê sentido ou significado em tudo. Perguntas de avaliação incluem as seguintes: *você é capaz de ver significado em tudo desde que sua doença começou? Quais são as coisas mais importantes para você nesta fase?* Além disso, pode ser proveitoso inquirir de que maneira o paciente avalia a assistência que recebe: *até que ponto você é respeitado pelos médicos e enfermeiros que o atendem? Qual o grau de clareza das informações que você recebe da equipe acerca do que esperar da sua doença? Você acredita que a sua assistência médica satisfaz seus objetivos?* É conveniente aprofundar as perguntas da avaliação caso se detectem problemas em qualquer uma dessas áreas.

Comunicação Sempre que uma doença põe a vida em risco, surgem muitos momentos emocionalmente tensos e com o potencial de gerar conflitos. Nesses momentos de “más notícias”, a habilidade de comunicar-se de modo empático e eficaz é essencial. Tais situações implicam a revelação, ao paciente e/ou à sua família, do diagnóstico de uma doença terminal, do prognóstico, das falhas do tratamento, da mudança de ênfase na cura e no prolongamento da vida para o controle e a paliação dos sintomas, para o planejamento antecipado da assistência e para a morte do paciente. Embora essas conversas possam ser difíceis e produzam tensão, as pesquisas indicam que as discussões de final de vida podem levar a encaminhamentos mais precoces a casas de apoio em vez do tratamento excessivamente agressivo, trazendo benefícios à qualidade de vida dos pacientes e tornando o processo de perda menos difícil para os familiares.

Assim como os cirurgiões planejam e preparam grandes cirurgias e os investigadores ensaiam a apresentação dos resultados de uma pesquisa, os médicos e os demais profissionais de saúde que assistem os pacientes com doença grave ou avançada podem desenvolver uma abordagem treinada para compartilhar informações importantes e planejar intervenções. Além disso, as famílias valorizam tanto o bom preparo do médico em comunicar más notícias quanto o ambiente em que a comunicação se deu. Por exemplo, 27% das famílias que tomaram decisões críticas sobre os pacientes de uma unidade de terapia intensiva (UTI) desejavam um espaço físico melhor e mais reservado para comunicar-se com os médicos, e 48% consideraram reconfortante ter um membro religioso presente.

Um procedimento em sete etapas organizado e eficaz para transmitir más notícias é apresentado pelo acrônimo P-SPIKES: (1) (***p**repare*) preparar-se para a discussão, (2) (***s**et up*) obter um ambiente adequado, (3) (***p**atient*) promover uma discussão inicial para definir o que o paciente e/ou a família compreendem, (4) (***i**nformation*) determinar como compreenderão as informações novas e quanto desejam saber, (5) (***k**nowledge*) revelar os fatos novos necessários, (6) (***e**motional*) permitir respostas emocionais e (7) (***s**hare*) resumir os planos para as próximas etapas da assistência. O **Quadro 10.2** fornece um resumo dessas etapas juntamente com as frases sugeridas e os princípios subjacentes de cada uma. Outras pesquisas que consideram ainda a resposta dos pacientes a métodos sistemáticos de comunicação de más notícias poderiam construir a base de evidências para procedimentos de comunicação ainda mais eficazes.

QUADRO 10.2 **ELEMENTOS PARA A COMUNICAÇÃO DE MÁS NOTÍCIAS – A ABORDAGEM P-SPIKES**

Acrônimo	Passos	Objetivo da interação	Preparo, perguntas e frases
P	Preparação (*Preparation*)	Prepare-se mentalmente para a interação com o paciente ou com a família.	Reveja as informações que requerem comunicação. Planeje como dará o apoio emocional. Ensaie os passos essenciais e as frases da interação.
S	Obtenção de um ambiente adequado (*Set up*)	Assegure-se de que haja um ambiente adequado para uma conversa séria e possivelmente tensa em termos emocionais.	Certifique-se da presença do paciente, da família e dos apoios sociais adequados. Reserve tempo suficiente. Assegure-se da privacidade e evite interrupções por pessoas ou pelo celular. Leve uma caixa de lenços de papel.
P	Discussão inicial sobre as percepções do paciente (*Patient*)	Inicie a conversa estabelecendo o que o paciente e a família já sabem, e se podem compreender as informações. Alivie as tensões deixando que a família participe.	Comece com perguntas abertas, para estimular a participação. Frases que podem ser empregadas: *O que você sabe sobre sua doença?* *Quando você teve pela primeira vez o sintoma X e o que pensou que poderia ser?* *O que foi que o Dr. X lhe disse quando o enviou aqui?* *O que você acha que vai acontecer?*
I	Convite e necessidade	Descubra que necessidades de informação a família e o paciente	Frases que podem ser empregadas: *Se isso que você tem for uma coisa séria, você*

	de informação (*Information*)	têm, e que limites eles desejam estabelecer com respeito às más notícias.	*vai querer saber?* *Você quer que eu lhe conte todos os detalhes do seu problema? Se não quer, para quem você gostaria que eu contasse?*
K	Conhecimento sobre o problema (*Knowledge*)	Dê as más notícias com sensibilidade ao paciente e à sua família.	Não despeje simplesmente as informações sobre o paciente e a família. Verifique se o paciente e a família estão entendendo. Frases que podem ser empregadas: *Sinto muito em ter que dizer isso, mas...* *Infelizmente, seus exames mostraram que...* *Tenho medo de que as notícias não sejam boas...*
E	Empatia e estudo da reação (*Emotional*)	Identifique a causa das emoções – por exemplo, o mau prognóstico. Seja empático com os sentimentos do paciente e da família. Estude a situação por meio de questões abertas.	Emoções fortes em reação a más notícias são normais. Certifique-se sobre o que o paciente e a família estão sentindo. Lembre-os de que tais emoções são normais mesmo se assustadoras. Dê-lhes tempo para que possam responder. Lembre ao paciente e à família que você não os abandonará. Frases que podem ser empregadas: *Suponho que seja muito duro para você ouvir isso.* *Você parece muito transtornado. Diga o que você está sentindo.* *Eu queria que as notícias fossem outras.* *Faremos tudo o que pudermos para ajudar você.*
S	Resumo e planejamento (*Share*)	Coloque o paciente e a família a par dos próximos passos, incluindo novos exames e intervenções.	O que aumenta a ansiedade é o desconhecido e a incerteza. Recomende um esquema com objetivos e marcos. Exponha o seu raciocínio para que o paciente e/ou a família o aceitem (ou o rejeitem). Se o paciente e/ou a família não estão dispostos a discutir os próximos passos, agende uma visita de acompanhamento.

Fonte: Adaptado de R Buckman: *How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals.* Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.

Avaliação contínua de objetivos Entre as principais barreiras à prestação de cuidados paliativo e terminal de qualidade, estão a dificuldade de oferecer um prognóstico preciso, bem como a resistência emocional dos pacientes e de suas famílias em aceitar as implicações de um prognóstico reservado. Há duas soluções práticas para essas barreiras. Uma é integrar o cuidado paliativo com o tratamento curativo independentemente do prognóstico. Desse modo, o cuidado paliativo deixa de transmitir a mensagem de fracasso, da impossibilidade de tratamento ou de ter "perdido a esperança". É fundamental, para a integração do cuidado paliativo ao tratamento curativo, incluir a avaliação contínua dos objetivos como parte da reavaliação rotineira do paciente que ocorre na maioria dos encontros médico-paciente. De modo alternativo, alguns profissionais podem achar útil implementar um ponto de referência no curso clínico para abordar os objetivos dos cuidados e adiantar o planejamento dos cuidados. Por exemplo, alguns oncologistas questionam todos os pacientes com estado de desempenho de 3 ou menos na escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – significando que eles ficam 50% do tempo ou mais na cama – ou que desenvolvem doença metastática, sobre seus objetivos com o tratamento e suas preferências de cuidados para o futuro.

Os objetivos da assistência são numerosos, abrangendo desde a cura de uma doença, o prolongamento da vida, o alívio dos sintomas, o adiamento da evolução de uma doença incurável, a adaptação à incapacidade progressiva sem abalar a família, a promoção de paz interior ou do senso de significado pessoal, até a morte que se dá de maneira que deixe, nos entes queridos, uma recordação positiva. A definição dos objetivos da assistência pode ser realizada por meio de um protocolo de sete etapas: (1) garantir que as informações médicas ou de outra natureza sejam tão completas quanto possível e compreendidas por todas as partes relevantes (ver anteriormente); (2) procurar saber o que o paciente e/ou a família desejam, identificando, ao mesmo tempo, objetivos realistas e relevantes; (3) compartilhar todas as opções com o paciente e a família; (4) responder com empatia à medida que a família se adapta às mudanças de expectativa; (5) traçar um plano, enfatizando o que pode ser realizado para alcançar objetivos realistas; (6) executar o plano; e (7) rever e reformular o plano periodicamente, considerando, a cada encontro com o paciente e/ou com a família, se os objetivos da assistência devem ser revistos. Contudo, não é necessário seguir esses passos como uma rotina mecânica, mas eles constituem uma estrutura útil sobre a qual se pode interagir com os pacientes e suas famílias no que diz respeito aos objetivos do tratamento. Essa interação pode ser especialmente difícil se o paciente, ou algum membro da família, tiver dificuldade de abrir mão de um objetivo irreal. Uma estratégia é ajudá-los a reconsiderar objetivos mais realistas e sugerir que, embora se mantenha a esperança, seria prudente ter um plano para outros possíveis resultados.

Planejamento antecipado da assistência • ***PRÁTICAS*** O planejamento antecipado da assistência é o processo de planejar a assistência médica futura para o caso de o paciente vir a tornar-se incapaz de tomar decisões médicas. Um estudo de 2010 de adultos de 60 anos de idade ou mais que morreram entre 2000 e 2006 descobriu que 42% necessitavam de tomada de decisão sobre o tratamento nos últimos dias de vida, mas 70% não possuíam capacidade de tomada de decisão. Entre aqueles que não possuem capacidade de decisão, cerca de um terço não tem diretivas antecipadas. Em condições ideais, esse planejamento deve ocorrer antes de uma crise que exija assistência médica ou antes que advenha a fase terminal da enfermidade. Há para isso diversos obstáculos. Polls sugere que 80% dos norte-americanos concordam com o planejamento antecipado da assistência e com o preenchimento de testamentos em vida. No entanto, os dados sugerem que entre 33 e 42% chegam a fazer esse procedimento.

Essa taxa é ainda menor em outros países. A maioria dos pacientes espera que os médicos abordem o assunto e deem início ao planejamento antecipado da assistência. Os pacientes também desejam discutir o planejamento antecipado da assistência com suas famílias. Porém, os pacientes com expectativas irreais são significativamente mais propensos a preferir tratamentos agressivos. Menos de 33% dos profissionais de saúde estabeleceram um plano antecipado da assistência para si mesmos. Assim, um bom começo é que os profissionais de saúde preencham seus próprios planos antecipados de assistência. Isso serve para conscientizá-los sobre as escolhas cruciais e questões especialmente difíceis do processo, bem como lhes possibilitar dizer honestamente ao paciente que já concluíram, eles mesmos, os seus próprios planos. Lições de economia comportamental sugerem que a apresentação desse tipo de norma social ajuda as pessoas a ver o preenchimento das diretivas antecipadas como algo aceitável e mesmo esperado.

As etapas do planejamento antecipado de assistência compreendem (1) a apresentação do assunto; (2) a estruturação da discussão; (3) a revisão dos planos elaborados pelo paciente e sua família; (4) a documentação dos planos; (5) a atualização periódica dos planos e (6) a implementação das instruções antecipadas da assistência **(Quadro 10.3)**. Duas das principais barreiras ao planejamento antecipado da assistência são: a dificuldade de abordar o assunto e problemas para estruturar uma discussão sucinta. A apresentação do assunto pode ser realizada de maneira eficiente como se fosse um procedimento de rotina, deixando claro que é algo que se recomenda para todos os pacientes, como a aquisição de um seguro ou a organização do patrimônio. Muitos dos casos mais difíceis são os que envolvem episódios agudos e inesperados de lesão cerebral em indivíduos jovens.

QUADRO 10.3 **ETAPAS NO PLANEJAMENTO ANTECIPADO DOS CUIDADOS**

Etapa	Objetivos a serem alcançados e medidas a tomar	Frases úteis e observações a serem feitas
Introdução do planejamento antecipado dos cuidados	Perguntar ao paciente se ele conhece o planejamento antecipado da assistência e se já escreveu suas instruções antecipadas de assistência.	*Eu gostaria de falar com você sobre algo que tento conversar com todos os pacientes. Isso se chama planejamento antecipado de cuidados. Na verdade, eu acho isso tão importante que eu mesmo já fiz o meu. Você está familiarizado com o planejamento antecipado de cuidados ou com testamentos?*
	Informar que você, como médico, já elaborou o seu próprio planejamento antecipado da assistência.	*Você já pensou sobre o tipo de cuidados que gostaria de receber se ficasse muito doente para falar por si próprio? Esse é o propósito do planejamento antecipado de cuidados.*
	Informar que você tenta fazer o planejamento antecipado da assistência	*Não há nada diferente sobre sua saúde que já não tenhamos discutido. Estou falando disso agora porque é adequado para todas as pessoas, independentemente de quão doente estejam ou de sua idade.*

	com todos os pacientes independentemente do prognóstico.	
	Explicar que os objetivos do processo são dar poder ao paciente e assegurar que você e o representante dele compreendam as preferências.	Tenha muitas cópias disponíveis das diretivas antecipadas de cuidados, incluindo na sala de espera para pacientes e familiares.
	Fornecer ao paciente a literatura relevante, incluindo as instruções antecipadas da assistência que você prefere usar.	Saiba onde obter formulários específicos para cada Estado (disponíveis em *www.nhpco.org*, no caso dos EUA).
	Recomendar que o paciente identifique um representante que possa tomar decisões e que deverá estar presente no próximo encontro.	
Discussão estruturada dos cenários e do paciente	Afirmar que o objetivo do processo é seguir a vontade do paciente caso ele não esteja em condição de tomar decisões. Descobrir os objetivos globais do paciente em relação aos cuidados de saúde. Descobrir as preferências do paciente por determinadas intervenções em uns poucos cenários relevantes e comuns. Ajudar o paciente a definir os limites para o término ou a suspensão das intervenções. Definir as preferências do paciente sobre o papel do seu representante.	Use uma planilha estruturada com os cenários típicos. Comece a discussão com o estado vegetativo persistente, considerando depois outros cenários, como a recuperação de um evento agudo com séria incapacidade, perguntando ao paciente as suas preferências em relação a determinadas intervenções, como respiradores, nutrição artificial e RCP. Aborde, em seguida, as intervenções menos invasivas, como transfusões de sangue e antibióticos.
Revisão das preferências do paciente	Após o paciente ter escolhido as intervenções, revê-las para assegurar que são coerentes e que o representante está ciente delas.	
Documentação das preferências do paciente	Preencher formalmente as instruções antecipadas de assistência e fazê-las serem assinadas por uma testemunha.	

	Fornecer uma cópia ao paciente e ao seu representante. Anexar uma cópia ao prontuário médico do paciente e resumi-lo numa anotação de evolução.
Atualização das instruções	Rever as instruções com o paciente periodicamente e, quando ocorrerem as principais modificações do estado de saúde, fazer as modificações necessárias.
Aplicação das instruções	As instruções entram em vigor apenas quando o paciente já é incapaz de tomar decisões médicas por si mesmo. Reler as instruções para estar certo do seu conteúdo. Discutir com o representante as ações que você propôs com base nas instruções.

Abreviação: RCP, reanimação cardiopulmonar.

A estruturação de uma discussão objetiva requer uma especial capacidade de comunicação. Deve-se identificar o representante do paciente no processo de assistência médica e recomendar a sua participação no processo de planejamento antecipado da assistência. Deve-se selecionar um modelo prévio, dando-se preferência a um que tenha sido avaliado e se mostrado capaz de produzir expressões fidedignas e válidas das preferências do paciente; deve-se orientar o paciente e o seu representante a respeito do teor do modelo. Existem modelos assim tanto para situações gerais quanto para doenças específicas. Deve-se descrever para o paciente e para o representante um cenário como exemplo, a fim de mostrar como pensar as questões. Muitas vezes, convém começar por um cenário pelo qual o paciente talvez tenha preferências definidas, como permanecer em estado vegetativo persistente. Uma vez que as preferências do paciente por intervenções nesse cenário estejam definidas, deve-se sugerir que o paciente e seu representante discutam e completem o modelo para as outras questões; se for conveniente, propor que envolvam outros membros da família na discussão. Em uma consulta de retorno, devem-se rever as preferências do paciente, verificando e resolvendo quaisquer incoerências. Depois de o paciente e seu representante assinarem o documento, deve-se anexá-lo ao prontuário médico e lembrar-se de fornecer cópias aos familiares e locais de assistência relevantes. Como as preferências do paciente podem mudar, tais documentos precisam ser revistos periodicamente ou após uma doença ou experiência pessoal.

TIPOS DE DOCUMENTOS Os documentos de planejamento antecipado da assistência são de três tipos gerais. O primeiro tipo inclui testamentos em vida e instruções; são documentos consultivos que descrevem os tipos de decisões que devem orientar a assistência. Alguns são mais específicos, delineando diferentes cenários e intervenções para orientar a escolha do paciente. Desses, alguns são para uso geral, e outros se destinam a pacientes com um determinado tipo de doença, como câncer ou HIV. Um segundo tipo é de instruções menos específicas, que podem ser declarações gerais de não desejar intervenções para manter a vida ou formulários que descrevem os valores que devem nortear discussões sobre a assistência terminal. Isso pode ser problemático, pois quando houver necessidade de decisões importantes sobre tratamentos específicos, isso deve ser avaliado por outras pessoas para decidir se um determinado tratamento preenche um desejo específico. O terceiro tipo de instrução antecipada permite a designação de um representante para a assistência médica (às vezes, também é denominado procurador permanente), um indivíduo escolhido pelo paciente para tomar decisões. A escolha não é do tipo isto ou aquilo; com frequência, utiliza-se a combinação de uma diretriz escrita com a designação de um representante, e as instruções devem indicar claramente se as preferências do paciente ou a escolha do representante devem prevalecer caso entrem em conflito. O Five Wishes e o Medical Directive são alguns desses formulários combinados. Alguns estados nos EUA começaram a colocar em prática um paradigma de "Solicitações do Médico para Tratamento de Sustentação da Vida (POLST, do inglês *Physician Orders for Life Sustaining Treatment*)", que constrói a comunicação entre os prestadores de cuidados e os pacientes, incluindo orientação para cuidado terminal de uma maneira coordenada por cores que acompanha o paciente por meio dos locais de tratamento. Os procedimentos para conclusão dos documentos de planejamento antecipado da assistência variam de acordo com a lei estadual.

Uma distinção potencialmente enganosa diz respeito aos documentos estatutários em oposição aos consultivos. Os primeiros são concebidos para satisfazer as leis estaduais relevantes. Os documentos consultivos são concebidos para refletir os desejos do paciente. Ambos são legais, o primeiro sob a lei estadual e o último sob a lei comum ou constitucional.

ASPECTOS LEGAIS A Suprema Corte dos Estados Unidos decretou que os pacientes têm o direito constitucional de decidir sobre a recusa e a interrupção de intervenções médicas, incluindo as que mantêm a vida, e que os pacientes mentalmente incompetentes podem exercer esse direito fornecendo “evidências claras e convincentes” de suas preferências. Como as instruções antecipadas de assistência possibilitam aos pacientes fornecer tais evidências, os críticos concordam que eles estão protegidos pela constituição. A maioria dos críticos acredita que o Estado é obrigado a respeitar quaisquer instruções antecipadas de assistência, estejam ou não escritas em um formulário “oficial”. Muitos Estados sancionaram leis que respeitam explicitamente as instruções de outros Estados. Se o paciente não tiver preenchido um formulário estatutário, será aconselhável anexá-lo às instruções que estão sendo usadas. Formulários específicos de cada Estado (EUA) estão à disposição dos provedores de cuidados da saúde, pacientes e familiares no *site* da National Hospice and Palliative Care Organization’s “Caring Connections” (*http://www.caringinfo.org*).

Em janeiro de 2014, o juiz do Texas R. H. Wallace, decidiu que uma mulher com morte cerebral e gestante de 23 semanas devia ser retirada do suporte de vida. Isso ocorreu após vários meses de disputas entre a família da mulher e o hospital que fornecia os cuidados. O hospital citou a lei do Texas que afirma que o tratamento de suporte à vida deve ser administrado a uma mulher gestante, mas o juiz decidiu em favor da família da mulher dizendo que a lei não se aplicava, pois a paciente estava legalmente morta.

Desde 2013, as diretivas antecipadas são legais em todos os Estados e no Distrito de Colúmbia por meio de legislação específica estadual, regras judiciais estaduais ou regras da Suprema Corte dos EUA. Muitos Estados têm seus próprios formulários estatutários. Massachusetts, Michigan e Nova Iorque não dispõem de leis específicas sobre testamentos vitais, embora tenham leis sobre representantes da assistência médica. Em 27 Estados, as leis dispõem que um testamento vital não é válido quando se trata de uma gestante. Contudo, assim como em todos os outros Estados exceto o Alasca, esses Estados promulgaram, sobre procuradores permanentes para a assistência médica, leis que permitem aos pacientes designarem um representante com autoridade para interromper os tratamentos de manutenção da vida. Somente no Alasca as leis proíbem que os representantes ou procuradores suspendam os tratamentos de manutenção da vida. A legislação para reforma da saúde, o Affordable Care Act de 2010, levantou uma controvérsia importante quando as primeiras versões da lei incluíam o reembolso do Medicare para consultas de planejamento antecipado da assistência. As provisões foram revogadas devido a acusações de que elas levariam ao racionamento do cuidado para o idoso.

INTERVENÇÕES

MANEJO DOS SINTOMAS FÍSICOS

Tem-se dado grande ênfase à abordagem à dor do paciente agonizante. Algumas instituições, para enfatizar a importância da dor, transformaram-na no quinto sinal vital. Essa ideia também tem sido defendida pelos grandes sistemas de assistência à saúde, como a Administração dos Veteranos (Veteran's Administration), e pelos organismos de acreditação, como a Joint Commission. Embora a adoção da dor como um sinal vital tenha sido simbolicamente importante, não há dados que mostrem que tenha melhorado as práticas de controle da dor. Embora a boa assistência terminal exija tratamento eficaz da dor, ela também exige mais do que isso. A frequência dos sintomas varia conforme a doença e outros fatores. Os sintomas físicos e psicológicos mais comuns entre os pacientes com doença terminal consistem em dor, fadiga, insônia, anorexia, dispepsia, depressão, ansiedade, náuseas e vômitos. Nos últimos dias de vida, o *delirium* terminal também é comum. A avaliação de pacientes com câncer avançado mostrou que eles apresentaram, em média, 11,5 sintomas físicos e psicológicos diferentes **(Quadro 10.4)**.

QUADRO 10.4 **SINTOMAS FÍSICOS E PSICOLÓGICOS COMUNS NOS PACIENTES EM ESTÁGIO TERMINAL**

Sintomas físicos	**Sintomas psicológicos**
Dor	Ansiedade
Fadiga e fraqueza	Depressão
Dispneia	Desamparo
Insônia	Descrença
Boca seca	Irritabilidade
Anorexia	Concentração ruim
Náusea e vômitos	Confusão
Constipação	*Delirium*
Tosse	Perda da libido
Edema dos braços e das pernas	
Prurido	
Diarreia	
Disfagia	
Tontura	
Incontinência urinária e fecal	
Dormência/formigamento nas mãos/pés	

As avaliações feitas para determinar a etiologia desses sintomas devem limitar-se à anamnese e ao exame físico. Em alguns casos, exames radiológicos ou outros testes de diagnóstico fornecerão, na orientação do cuidado paliativo ideal, benefício suficiente para justificar os riscos, o desconforto e a inconveniência para o paciente gravemente enfermo. Apenas alguns dos sintomas comuns, que geram situações de difícil controle, são discutidos neste capítulo. **Informações adicionais sobre o controle de outros sintomas, como náusea e vômitos, insônia e diarreia, podem ser encontradas nos Capítulos 54 e 99, Capítulo 38 e Capítulo 55, respectivamente.**

Dor • ***FREQUÊNCIA*** A frequência de dor entre pacientes com doença terminal varia amplamente. Relatou-se que a proporção de pacientes com câncer avançado que sente dor substancial varia de 36-90%. No estudo SUPPORT de pacientes hospitalizados com diferentes distúrbios e sobrevida estimada em ≤ 6 meses, 22% queixaram-se de dor moderada a grave, e os cuidadores desses pacientes relataram que 50% tiveram níveis semelhantes de dor durante os últimos dias de vida. Uma metanálise encontrou prevalência da dor de 58-69% em estudos que incluíram pacientes caracterizados como tendo câncer avançado, metastático ou terminal; 44-73% em estudos que incluíam pacientes caracterizados como submetidos a tratamento para câncer; e 21-46% em estudos que incluíram indivíduos pós-tratamento.

ETIOLOGIA A *dor nociceptiva* resulta de estimulação mecânica ou química direta dos nociceptores e sinalização neural normal para o cérebro. Tende a ser localizada, contínua, latejante e em câibra. O exemplo clássico é o das metástases ósseas. A *dor visceral* é causada por nociceptores nos sistemas gastrintestinal, respiratório e outros. É um tipo de dor profunda ou em cólica classicamente associado a pancreatite, infarto do miocárdio ou invasão tumoral de vísceras. A *dor neuropática* origina-se de sinais neurais e desordenados. É uma dor em queimação elétrica ou semelhante a um choque. Os casos clássicos são a dor pós-acidente vascular encefálico, invasão tumoral do plexo braquial e neuralgia herpética.

AVALIAÇÃO A dor é uma experiência subjetiva. De acordo com as circunstâncias, a perspectiva e o estado fisiológico do paciente, o mesmo tipo de lesão ou doença produz níveis diferentes de dor relatada e de necessidade de analgesia. A avaliação sistemática inclui a definição do seguinte: (1) tipo: pulsátil, em cólicas, em queimação; (2) periodicidade: contínua, com ou sem exacerbações, ou eventual; (3) localização; (4) intensidade; (5) fatores modificadores; (6) efeito dos tratamentos; (7) impacto funcional; e (8) impacto sobre o paciente. Podem-se usar várias medidas validadas de avaliação da dor, como a escala visual analógica da dor, o inventário abreviado da dor e o componente de dor de algum dos instrumentos mais abrangentes de avaliação de sintomas. Reavaliações frequentes são essenciais para que se possa analisar o efeito das intervenções.

INTERVENÇÕES As intervenções para a dor devem ser adaptadas a cada indivíduo, com o objetivo de prevenir a dor crônica e aliviar a dor emergente. No fim da vida, não há razão para duvidar do relato de dor do paciente. Os analgésicos são a base do tratamento. Se fracassarem e houver necessidade de intervenções não farmacológicas – como radioterapia, procedimentos anestésicos ou neurocirúrgicos, como o bloqueio de nervos periféricos ou medicamentos epidurais –, será conveniente o parecer de um especialista em dor.

As intervenções farmacológicas seguem a abordagem em três etapas da Organização Mundial de Saúde, envolvendo analgésicos não opioides, opioides leves e opioides fortes, com ou sem adjuvantes **(Cap. 18)**. Os analgésicos não opioides, especialmente os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são o tratamento inicial da dor leve. Funcionam inibindo as prostaglandinas periféricas e reduzindo a inflamação, mas também podem exercer efeitos no sistema nervoso central (SNC). O efeito aumenta com a elevação das doses, até que se alcance um teto. O ibuprofeno, até uma dose total de 1.600 mg/dia em quatro doses diárias de 400 mg cada, tem risco mínimo de causar sangramento e disfunção renal, sendo uma boa escolha inicial. Deve ser evitado nos pacientes com história de sangramento grave gastrintestinal (GI) ou de outra natureza. Nos pacientes com história de gastrite leve ou de doença por refluxo gastresofágico (DRGE), deve-se introduzir um tratamento para reduzir a acidez, como um inibidor da bomba de prótons. O paracetamol é uma alternativa em pacientes com história de sangramento gastrintestinal, podendo ser usado com segurança até a dose de 4 g/dia em quatro doses de 1 grama cada. Em pacientes com disfunção hepática, por metástases ou por qualquer outro motivo e em pacientes com alcoolismo grave, as doses devem ser reduzidas.

Se os analgésicos não opioides não forem suficientes, devem ser introduzidos os opioides. Eles atuam interagindo com os receptores opioides μ no SNC, ativando os neurônios inibidores da dor; a maioria é de antagonistas do receptor. Os opioides simultaneamente agonistas/antagonistas, úteis para a dor pós-aguda, não devem ser usados para a dor crônica na assistência terminal. Os opioides fracos, como a codeína, podem ser usados inicialmente. Contudo, caso doses crescentes de opioides fracos não aliviem suficientemente a dor, devem-se empregar opioides fortes, como a morfina, 5-10 mg, a cada 4 horas. Os analgésicos não opioides devem ser combinados com opioides porque potencializam os efeitos desses últimos.

Para a dor contínua, os opioides devem ser administrados de maneira regular e ininterrupta, numa frequência coerente com a duração da analgesia. Os opioides não devem ser ministrados apenas quando o paciente sentir dor; o objetivo é evitar que sintam dor. Os pacientes também devem ter acesso a um medicamento de resgate, como a morfina líquida, para a dor emergente, numa dose que deve geralmente corresponder a 20% da dose do opioide regular. Devem também ser informados de que o uso do medicamento de resgate não impede a necessidade de tomar a próxima dose regular de analgésico. Se após 24 horas a dor continuar sem controle, recorrendo antes da dose seguinte, exigindo que o paciente utilize a medicação de socorro, a dose diária de opioide pode ser aumentada da dose total do medicamento de resgate usada pelo paciente ou em 50% da dose diária regular de opioide para a dor moderada e 100% para a dor intensa.

O tratamento inicial não deve ser feito com preparações de liberação prolongada. Em vez disso, o artifício inicial de usar preparações de ação rápida, com a finalidade de determinar quanto é necessário nas primeiras 24-48 horas, possibilitará ao médico estabelecer a dose adequada de opioide. Uma vez alcançado o alívio da dor mediante o uso de preparações de ação rápida, pode-se mudar para as preparações de liberação prolongada. Mesmo com um esquema estável com preparação de liberação prolongada, o paciente pode ter dor incidente, tal como durante movimento ou troca de curativos. As preparações de curta ação devem ser tomadas de antemão antes desses episódios previsíveis. Embora isso seja menos comum, alguns pacientes podem ter "insuficiência do final da dose" com os opioides de longa ação, isto é, sentem dor após 8 horas no caso dos medicamentos administrados a cada 12 horas. Nesses casos, é conveniente tentar dar a mesma dose da medicação a cada 8 horas.

Em virtude de diferenças nos receptores opioides, a tolerância cruzada entre os opioides é incompleta e os pacientes podem ter efeitos colaterais distintos com opioides diferentes. Por isso, se o paciente não obtiver analgesia ou apresentar efeitos colaterais em excesso, será conveniente mudar para outra preparação opioide. Ao trocar, deve-se começar com 50-75% da dose equianalgésica publicada do novo opioide.

Ao contrário dos AINEs, os efeitos dos opioides nunca alcançam um teto; por isso não existe dose máxima, seja qual for a dose em miligramas que o paciente esteja recebendo. A dose apropriada é a necessária para aliviar a dor. Esse é um aspecto importante que os médicos devem explicar aos pacientes e às suas famílias. A ocorrência de dependência ou excessiva depressão respiratória é extremamente improvável num paciente com doença terminal; o medo desses efeitos colaterais não deve impedir o aumento da dose dos opioides quando o paciente queixar-se de analgesia insuficiente; tampouco justifica o uso de antagonistas opioides.

Os efeitos colaterais dos opioides devem ser previstos e tratados preventivamente. Quase todos os pacientes manifestam obstipação, que pode ser incapacitante (ver adiante). A incapacidade de evitar a obstipação muitas vezes resulta em baixa adesão à terapia com opioides. A metilnaltrexona é um fármaco que age sobre a obstipação induzida pelos opioides, bloqueando os receptores opioides periféricos, ao mesmo tempo em que poupa os centrais, responsáveis pela analgesia. Em ensaios controlados por placebo, é possível mostrar um efeito laxante 24 horas após a administração. Cerca de 33% dos pacientes apresentam náuseas e vômitos, mas, diferente do que ocorre com a obstipação, a tolerância surge habitualmente em 1 semana. Por isso, no início do uso de opioides é comum prescrever profilaticamente um antiemético, como a metoclopramida ou um antagonista da serotonina, e suspendê-lo após 1 semana. A olanzapina também tem propriedades antinauseantes e que pode ser eficaz no combate ao *delirium* e à ansiedade, tendo ainda a vantagem de promover algum ganho de peso.

A sonolência, um efeito colateral comum dos opioides, geralmente cede em 1 semana. Durante esse período, pode-se tratar a sonolência com psicoestimulantes, como a dextroanfetamina, o metilfenidato e a modafinila. Esse último tem a vantagem de poder ser administrado em dose única diária. Relatos preliminares sugerem que o donepezil também pode ser útil para a sonolência induzida por opiáceos, bem como no alívio da fadiga e da ansiedade. Os metabólitos da morfina e da maior parte dos opioides são depurados pelos rins; poderá ser necessário ajustar as doses se houver insuficiência renal.

Os pacientes gravemente doentes que necessitam de alívio crônico da dor raramente ou nunca apresentam drogadição. A suspeita de uma possível drogadição não é razão para suspender a analgesia de pacientes com doença terminal. Os pacientes e as famílias podem não administrar os opioides prescritos por receio de adição ou dependência. Os médicos e os demais profissionais de saúde devem tranquilizar os pacientes e suas famílias sobre o fato de que o paciente não se tornará viciado em opioides se estes forem usados conforme prescritos para analgesia; tal receio não deve impedir o paciente de usar a medicação continuamente. Contudo, pode haver desvio dos fármacos para uso por outros familiares ou venda ilícita. Pode ser necessário avisar o paciente ou o seu cuidador sobre a necessidade de armazenar com segurança os opioides. Um contrato escrito com o paciente e a família pode ser útil. Se isso falhar, poderá ser necessária a transferência para uma instituição segura.

Tolerância é a necessidade de doses cada vez maiores de medicação para obter o mesmo alívio da dor, sem alteração na doença. No caso dos pacientes que têm doença avançada, a necessidade de doses crescentes de opioides para analgesia geralmente é causada pela progressão da doença, e não por tolerância. A dependência física é indicada por sintomas decorrentes da suspensão abrupta dos opioides, não devendo ser confundida com adição.

Os analgésicos adjuvantes são os não opioides que potencializam os efeitos analgésicos dos opioides. Mostram-se especialmente importantes no tratamento da dor neuropática. A gabapentina e a pregabalina, ligantes do canal de cálcio alfa 2-delta, são atualmente os tratamentos de primeira linha para uma variedade de causas. A gabapentina é iniciada na dose de 100-300 mg, 2 ou 3x/dia, com incrementos de 50-100% nas doses a cada 3 dias. Habitualmente, 900-3.600 mg/dia em 2 ou 3 doses são eficazes. A combinação de gabapentina e nortriptilina pode ser mais eficaz do que o uso da gabapentina isoladamente. Confusão e sonolência são possíveis efeitos colaterais da gabapentina, para os quais se deve estar atento, especialmente em idosos. A pregabalina tem o mesmo mecanismo de ação que a gabapentina, mas é mais bem absorvida a partir do trato GI. Ela é iniciada com dose de 75 mg, 2x/dia, e aumentada até 150 mg, 2x/dia. A dose máxima é de 225 mg, 2x/dia. A carbamazepina, um medicamento de primeira geração, já se mostrou eficaz em ensaios randomizados para a dor neuropática. Outros anticonvulsivantes potencialmente eficazes incluem o topiramato (iniciar com 25-50 mg, 1 ou 2x/dia, e aumentar para 100-300 mg/dia) e a oxcarbazepina (iniciar com 75-300 mg, 2x/dia, e aumentar para 1.200 mg, 2x/dia). Os glicocorticoides, de preferência a dexametasona administrada 1x/dia, podem ser úteis na redução da inflamação que causa dor, além de elevarem o humor, a energia e o apetite. Seus principais efeitos colaterais incluem confusão, sono difícil e retenção hídrica. Os glicocorticoides são especialmente eficazes para as dores óssea e abdominal por distensão do trato GI ou do fígado. Outros fármacos, como a clonidina e o baclofeno, podem ser eficazes no alívio da dor. Esses agentes são adjuvantes, devendo ser geralmente usados em associação com opioides – não em vez deles. A metadona, em doses que devem ser cuidadosamente calculadas em decorrência de sua meia-vida imprevisível em muitos pacientes, exerce atividade no receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), sendo útil para as síndromes de dor complexas e dor neuropática. Ela é geralmente reservada para casos em que os opioides de primeira linha (morfina, oxicodona, hidromorfona) são inefetivos ou indisponíveis.

A radioterapia trata a dor óssea das lesões metastáticas solitárias. A dor óssea produzida por múltiplas metástases pode responder ao emprego de radiofármacos, como o estrôncio-89 e o samário-153. Os bisfosfonatos (como o pamidronato [90 mg, a cada 4 semanas]) e a calcitonina (200 UI, por via intranasal, 1 ou 2x/dia) também promovem o alívio da dor óssea, mas o início da ação pode levar dias.

Constipação • ***FREQUÊNCIA*** A obstipação é relatada em até 87% dos pacientes que requerem cuidado paliativo.

ETIOLOGIA Embora a hipercalcemia e outros fatores possam causar constipação, esse sintoma normalmente é uma consequência previsível do uso de opioides para o alívio da dor e da dispneia, bem como do emprego de antidepressivos tricíclicos, devido a seus efeitos anticolinérgicos, além da inatividade e da dieta precária comuns entre pacientes gravemente enfermos. Se não for tratada, a constipação poderá causar dor substancial e vômitos, associando-se também a confusão mental e *delirium*. Sempre que se usam opioides e outros medicamentos que sabidamente causam constipação, deve-se instituir um tratamento preventivo.

AVALIAÇÃO O médico deve estabelecer os hábitos intestinais prévios do paciente, incluindo a frequência, a consistência e o volume. Devem-se realizar exames abdominal e retal para excluir a impactação ou o abdome agudo. Inúmeras escalas de avaliação da obstipação estão disponíveis, embora as diretrizes publicadas no *Journal of Palliative Medicine* não as recomendam para a prática rotineira. Exames radiológicos mais complexos que uma radiografia simples de abdome raramente são necessários nos casos em que se suspeita de obstrução.

INTERVENÇÃO A intervenção para restabelecer hábitos intestinais confortáveis e alívio da dor e desconforto devem ser as metas de quaisquer medidas que abordem a obstipação durante o cuidado terminal. Embora atividade física, hidratação adequada e dieta rica em fibras sejam úteis, essas medidas têm eficácia limitada nos pacientes mais gravemente enfermos, e os alimentos ricos em fibras podem exacerbar o problema no contexto de desidratação ou se a etiologia for uma motilidade deficiente. As fibras são contraindicadas durante o uso de opioides. Laxativos estimulantes e osmóticos, emolientes fecais, líquidos e enemas são as bases do tratamento **(Quadro 10.5)**. Para a prevenção da constipação causada por opioides e outros medicamentos, deve-se utilizar uma combinação de um laxativo com um emoliente fecal (como o sene e o docusato). Caso o paciente não defeque após vários dias de tratamento, será necessário um exame retal para a remoção de fezes impactadas e a colocação de um supositório. Para os pacientes que apresentam obstrução intestinal iminente ou estase gástrica, a octreotida pode ser útil para reduzir as secreções. Para os pacientes em que o mecanismo suspeito é a dismotilidade, a metoclopramida pode ser útil.

QUADRO 10.5 **MEDICAMENTOS PARA O CONTROLE DA CONSTIPAÇÃO**

Intervenção	Dose	Comentário
Laxantes estimulantes		Esses agentes estimulam diretamente a peristalse, podendo reduzir a absorção de água pelo cólon
Suco de ameixas	120-240 mL/dia	Agem em 6-12 h
Sene	2-8 comprimidos, VO, 2x/dia	
Bisacodil	5-15 mg/dia, via oral ou retal	
Laxantes osmóticos		Esses agentes não são absorvidos. Atraem e retêm água no trato gastrintestinal
Lactulose	15-30 mL, VO, a cada 4-8 h	A lactulose pode causar flatulência e distensão abdominal
Hidróxido de magnésio (Leite de Magnésia)	15-30 mL/dia, VO	A lactulose age em 1 dia; o magnésio, em 6 h
Citrato de magnésio	125-250 mL/dia, VO	
Emolientes fecais		Esses medicamentos agem aumentando a secreção de água e como

		detergentes aumentando a penetração da água nas fezes
Docusato de sódio	300-600 mg/dia, VO	Agem em 1-3 dias
Docusato de cálcio	300-600 mg/dia, VO	
Supositórios e enemas		
Bisacodil	10-15 mg, via retal, 1x/dia	
Enema de fosfato de sódio	Via retal, 1x/dia	Dose fixa, 135 mL, Fleet-enema

Náusea • ***FREQUÊNCIA*** Até 70% dos pacientes com câncer avançado têm náusea, definida como a sensação subjetiva de querer vomitar.

ETIOLOGIA As náuseas e os vômitos são causados pela estimulação de um de quatro sítios distintos: o trato GI, o sistema vestibular, a zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ) e o córtex cerebral. A ação dos tratamentos médicos das náuseas procura atingir cada um desses sítios: o trato GI contém mecanorreceptores, quimiorreceptores e receptores do tipo 3 para a 5-hidroxitriptamina (5-HT$_3$); o sistema vestibular provavelmente contém receptores de histamina e acetilcolina; e o CTZ contém quimiorreceptores, receptores do tipo 2 para a dopamina e receptores de 5-HT$_3$. Um exemplo de náuseas mais provavelmente mediadas pelo córtex é o das náuseas antecipatórias que ocorrem antes de uma sessão de quimioterapia ou de outro estímulo nóxio.

As causas específicas das náuseas incluem alterações metabólicas (insuficiência hepática, uremia por insuficiência renal, hipercalcemia), obstrução intestinal, constipação, infecção, DRGE, doença vestibular, metástases cerebrais, medicamentos (incluindo antibióticos, AINEs, inibidores da bomba de prótons, opioides e quimioterapia) e radioterapia. A ansiedade também pode contribuir para as náuseas.

INTERVENÇÃO O tratamento clínico das náuseas tem como objetivo agir sobre a causa anatômica ou mediada por receptor que uma história e um exame físico cuidadosos revelam. Quando uma única causa específica não é encontrada, muitos defendem começar um tratamento com antagonistas da dopamina, como o haloperidol ou a proclorperazina. A proclorperazina é geralmente mais sedativa que o haloperidol. Quando há suspeita de redução da motilidade, a metoclopramida pode ser um tratamento eficaz. Havendo suspeita de inflamação do trato GI, os glicocorticoides, como a dexametasona, são um tratamento apropriado. Para as náuseas que se seguem à quimioterapia ou à radioterapia, recomendam-se os antagonistas do receptor 5-HT$_3$ (ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, palonosetrona). Estudos sugerem que a palonosetrona tem maior afinidade de ligação com o receptor e superioridade clínica em relação a outros antagonistas dos receptores 5-HT_3. Os médicos devem tentar a prevenção das náuseas pós-quimioterapia em vez de fornecer tratamento após o fato. As diretrizes clínicas atuais recomendam adaptar a potência dos tratamentos ao risco emético específico representado por um fármaco quimioterápico específico. Quando se suspeita de uma causa vestibular (como a “doença do movimento” ou labirintite), os anti-histamínicos, como a meclizina (cujo principal efeito colateral é a sonolência), ou os anticolinérgicos, como a escopolamina, podem ser eficazes. Nas náuseas antecipatórias, é indicado um benzodiazepínico, como o lorazepam. Tal como ocorre com os anti-histamínicos, a sonolência e a confusão mental são os principais efeitos colaterais.

Dispneia • ***FREQUÊNCIA*** A dispneia é a experiência subjetiva de falta de ar. A frequência varia entre as causas de morte, mas ela pode afetar 80-90% dos pacientes em fase terminal com câncer de pulmão, DPOC e cardiopatia. A dispneia está entre os sintomas físicos mais aflitivos, no que pode superar a dor.

AVALIAÇÃO Assim como a dor, a dispneia é uma experiência subjetiva que não se correlaciona com medidas objetivas da Po_2, Pco_2 ou frequência respiratória. Em consequência, a mensuração da saturação de oxigênio por oximetria de pulso ou por gasometria arterial raramente é útil para orientar o tratamento. Apesar das limitações dos métodos de avaliação existentes, os médicos devem avaliar e documentar regularmente experiência dos pacientes da dispneia e sua intensidade. As diretrizes recomendam escalas visuais ou analógicas de dispneia para avaliar a gravidade dos sintomas e os efeitos do tratamento. As causas potencialmente reversíveis ou tratáveis da dispneia incluem infecção, derrames pleurais, embolia pulmonar, edema pulmonar, asma e obliteração das vias respiratórias por um tumor. Contudo, a relação risco-benefício das intervenções diagnósticas e terapêuticas em pacientes para os quais resta pouco tempo de vida deve ser cuidadosamente avaliada antes que essas intervenções sejam levadas a cabo. Com frequência, nenhuma etiologia secundária é identificada, e a dispneia advém da progressão da doença subjacente, intratável. A ansiedade causada pela dispneia e pela sensação de asfixia exacerba significativamente a dispneia preexistente, em um círculo vicioso.

INTERVENÇÕES Quando são diagnosticadas etiologias reversíveis ou tratáveis, deve-se tratá-las desde que os efeitos colaterais do tratamento, como a drenagem repetida de derrames ou anticoagulantes, sejam menos incômodos que a própria dispneia. Tratamentos mais agressivos, como a colocação de um *stent* em uma lesão brônquica, podem ser indicados quando se tem certeza de que a dispneia se deve à invasão tumoral naquele local e quando o paciente e a família entendem os riscos de tal procedimento. Em geral, o tratamento é sintomático **(Quadro 10.6)**. Uma escala de dispneia e o monitoramento cuidadoso devem orientar o ajuste da dose. Os opioides em baixas doses reduzem a sensibilidade do centro respiratório e a sensação de dispneia. Caso os pacientes não estejam recebendo opioides, pode-se começar por um opioide fraco; se já estiverem recebendo, deverão ser usados morfina ou outro opioide potente. Ensaios controlados não sustentam o uso de opioides nebulizados para a dispneia do final da vida. As fenotiazinas e a clorpromazina podem ser úteis quando combinadas com os opioides. Os benzodiazepínicos serão úteis se houver ansiedade, mas não deverão ser usados como medicamentos de primeira linha nem ser usados isoladamente para o tratamento da dispneia. Se o paciente tiver história de DPOC ou asma, os broncodilatadores e corticosteroides inalatórios poderão ser úteis. Para o paciente que tem edema pulmonar devido a insuficiência cardíaca, está indicada a diurese mediante o emprego de um medicamento, como a furosemida. Podem-se reduzir as secreções com escopolamina por vias transdérmica ou intravenosa. O uso de oxigênio é controverso. Há dados conflitantes sobre a efetividade para pacientes com hipoxemia comprovada. Mas não há benefício claro do oxigênio em comparação com o ar ambiente para pacientes sem hipoxemia. A ventilação não invasiva com pressão positiva com o uso de máscara facial ou nasais pode ser usada em alguns pacientes para alívio sintomático. Para alguns pacientes, o oxigênio é aflitivo; para outros, tranquilizador. As intervenções mais gerais, que podem ser levadas a cabo pela equipe médica, consistem em sentar o paciente ereto, remover a fumaça ou outros irritantes, como perfumes, garantir a circulação de ar fresco com umidade suficiente e minorar os outros fatores que possam aumentar a ansiedade.

QUADRO 10.6 MEDICAMENTOS PARA O CONTROLE DA DISPNEIA

Intervenção	Dose	Comentários
Opioides fracos		Para os pacientes com dispneia leve
Codeína (ou codeína com 325 mg de paracetamol)	30 mg, VO, a cada 4 h	Para o paciente que nunca fez uso de opioides
Hidrocodona	5 mg, VO, a cada 4 h	
Opioides fortes		Para os pacientes que nunca fizeram uso de opioides com dispneia moderada a grave
Morfina	5-10 mg, VO, a cada 4 h 30-50% da dose basal de opioides a cada 4 h	Para os pacientes que já tomam opioides para dor ou outros sintomas
Oxicodona	5-10 mg, VO, a cada 4 h	
Hidromorfona	1-2 mg, VO, a cada 4 h	
Ansiolíticos		Dar uma dose a cada hora até que o paciente se sinta relaxado; fornecer, em seguida, uma dose de manutenção
Lorazepam	0,5-2,0 mg, VO/SL/IV, a cada hora e, depois, a cada	

	4-6 h
Clonazepam	0,25-2,0 mg, VO, a cada 12 h
Midazolam	0,5 mg, IV, a cada 15 min

Fadiga • ***FREQUÊNCIA*** Mais de 90% dos pacientes com doença em fase terminal apresentam fadiga e/ou fraqueza. A fadiga é um dos sintomas mais comumente relatados no tratamento de câncer, assim como no cuidado paliativo de esclerose múltipla, DPOC, insuficiência cardíaca e HIV. A fadiga frequentemente é citada entre os sintomas mais aflitivos.

ETIOLOGIA As várias causas de fadiga no paciente terminal são classificadas como resultantes da doença subjacente; de fatores induzidos pela doença, como o fator de necrose tumoral e outras citocinas; e de fatores secundários, como desidratação, anemia, infecção, hipotireoidismo e efeitos colaterais de medicamentos. Além da baixa ingestão calórica, a perda de massa muscular e as alterações das enzimas musculares podem desempenhar papel importante na fadiga da doença terminal. Com base nos relatos de fadiga por pacientes que receberam irradiação craniana, apresentaram depressão ou tiveram dor crônica na ausência de caquexia ou outras alterações fisiológicas, levantou-se a hipótese de que alterações no SNC, especialmente no sistema ativador reticular, têm atuação importante. Por fim, a depressão e outras causas de sofrimento psicológico podem contribuir para a fadiga.

AVALIAÇÃO Como a dor e a dispneia, a fadiga é subjetiva. Pode não haver alterações objetivas nem mesmo do peso corporal. Em consequência, a avaliação deve basear-se no relato do paciente. As escalas usadas para mensurar a fadiga, tais como o instrumento de avaliação funcional de Edmonton (Edmonton Functional Assessment Tool), as Escalas de autorrelato de fadiga (Fatigue Self-Report Scales) ou a Escala de fadiga de Rhoten (Rhoten Fatigue Scale), geralmente são mais apropriadas para fins de pesquisa do que para a prática clínica. Aqui, uma simples avaliação do desempenho, como o estado de desempenho de Karnofsky (Karnofsky Performance Status) ou a pergunta do ECOG ("Qual a porcentagem do dia que o paciente passa no leito?"), pode ser a melhor medida. Na avaliação do estado do desempenho de 0-4, em que 0 = atividade normal; 1 = sintomático sem estar confinado ao leito; 2 = algum confinamento, mas < 50% do tempo no leito; 3 = confinado ao leito mais da metade do dia; 4 = no leito o dia inteiro. Essa escala possibilita a avaliação ao longo do tempo e correlaciona-se bem com o prognóstico e a gravidade global da doença. Uma revisão de 2008 feita pela European Association of Palliative Care também descreveu várias ferramentas de avaliação mais longas, com 9-20 itens, incluindo o Piper Fatigue Inventory, o Multidimensional Fatigue Inventory e o Brief Fatigue Inventory (BFI).

INTERVENÇÕES Para alguns pacientes, há causas reversíveis, como anemia, mas, na maioria dos pacientes ao final da vida, a fadiga não será “curada”. O objetivo é minorá-la e ajudar os pacientes e suas famílias a ajustar as expectativas. Devem-se utilizar intervenções comportamentais para evitar culpar o paciente pela inatividade e esclarecer a família e o paciente de que a doença subjacente causa alterações fisiológicas que produzem baixos níveis de energia. A compreensão de que o problema é fisiológico e não psicológico ajuda a alterar as expectativas acerca do nível de atividade física do paciente. Na prática, isso pode significar reduzir as atividades rotineiras, como tarefas domésticas e cozinhar, ou os eventos sociais fora do lar, e tornar aceitável receber visitas deitado no sofá. Ao mesmo tempo, a instituição de programas de exercícios e de fisioterapia aumenta as endorfinas e reduz a emaciação muscular, bem como o risco de depressão. Além disso, a obtenção de uma boa hidratação sem piorar o edema ajuda a reduzir a fadiga. Poderá ser oportuno suspender os medicamentos que agravam a fadiga, como agentes cardíacos, benzodiazepínicos, certos antidepressivos ou opioides, se a dor estiver bem controlada. O cuidado terminal prossegue para seus estágios finais, a fadiga pode proteger os pacientes de mais sofrimento, e o tratamento continuado poderia ser prejudicial.

Há muito poucas intervenções farmacológicas que tratam a fadiga e a fraqueza. Os glicocorticoides podem elevar a energia e o humor. A dexametasona, por sua dose única diária e mínima atividade mineralocorticoide, é a preferida. Os benefícios, quando ocorrem, são habitualmente observados no primeiro mês. Os psicoestimulantes, como a dextroanfetamina (5-10 mg, VO) e o metilfenidato (2,5-5 mg, VO), podem também aumentar os níveis de energia, embora um ensaio randomizado não tenha demonstrado o benefício do metilfenidato, quando comparado com placebo, na fadiga do câncer. As doses devem ser administradas de manhã e ao meio-dia, para minimizar o risco de insônia contraproducente. A modafinila, desenvolvida para a narcolepsia, mostrou-se promissora no tratamento da fadiga e tem a vantagem de poder ser dada em dose única diária. Seu papel preciso na fadiga da fase terminal da vida ainda não foi determinado. Evidências esparsas sugerem que a L-carnitina pode melhorar a fadiga, a depressão e os distúrbios do sono. Da mesma forma, alguns estudos sugerem que o *ginseng* pode reduzir a fadiga.

MANEJO DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS

Depressão • ***FREQUÊNCIA*** A depressão no fim da vida representa uma situação aparentemente paradoxal. Muitas pessoas acreditam que a depressão é normal entre pacientes seriamente enfermos porque estão à beira da morte. As pessoas com frequência perguntam: “Você não estaria deprimido?”. Entretanto, a depressão não é uma parte essencial da doença terminal, podendo contribuir para um sofrimento desnecessário. Embora a tristeza, a ansiedade, o ódio e a irritabilidade sejam respostas normais a uma enfermidade grave, são em geral de intensidade modesta e transitória. Tristeza e ansiedade persistentes, bem como os sintomas fisicamente incapacitantes que podem produzir, são anormais e sugestivos de depressão maior. Até 75% dos pacientes em fase de doença terminal manifestam sofrimento emocional e sintomas depressivos, contudo < 30% têm depressão maior. A depressão não é limitada aos pacientes com câncer, sendo encontrada em pacientes com doença renal em estágio terminal, doença de Parkinson, esclerose múltipla e outras condições terminais.

ETIOLOGIA História prévia de depressão, história familiar de depressão ou de distúrbio bipolar, e tentativas prévias de suicídio associam-se a maior risco de depressão entre os pacientes em fase terminal. Outros sintomas, como a dor e a fadiga, associam-se a taxas mais altas de depressão; a dor incontrolada pode exacerbar a depressão, e esta pode tornar os pacientes ainda mais afligidos pela dor. Muitos medicamentos usados nos estágios terminais, como os glicocorticoides, e alguns antineoplásicos, como o tamoxifeno, a interleucina 2, o interferon-α e a vincristina, também se associam à depressão. Relatou-se que algumas doenças terminais, como o câncer de pâncreas, certos acidentes vasculares encefálicos e insuficiência cardíaca, associam-se a taxas mais altas de depressão, embora isso seja controverso. Por fim, a depressão pode ser atribuível ao luto pela perda de um papel ou função, ao isolamento social ou à solidão.

AVALIAÇÃO O diagnóstico de depressão em pacientes seriamente enfermos é complicado porque muitos dos sintomas vegetativos mencionados nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para a depressão clínica – insônia, anorexia e perda ponderal, fadiga, redução da libido e dificuldade de concentração – associam-se também ao próprio processo de morte. Assim, a avaliação da depressão em pacientes seriamente enfermos deveria enfatizar o humor disfórico, o desamparo, a desesperança, bem como a falta de interesse e prazer nas atividades normais, além da incapacidade de concentrar-se nelas. Perguntas simples, como “Com que frequência você se sente abatido e triste?” (“Muitas vezes” ou respostas semelhantes) ou “Você se sente deprimido a maior parte do tempo?”, são apropriadas para rastreamento. Escalas analógicas visuais também podem ser úteis para o rastreamento.

INTERVENÇÕES Os médicos devem tratar qualquer sintoma físico, tal como a dor, que possa estar causando ou exacerbando a depressão. Promover a adaptação às muitas perdas que o paciente está experimentando também pode ser útil. As intervenções não farmacológicas, como a psicoterapia individual ou em grupo, e as terapias comportamentais, como o relaxamento e a imaginação, podem ser úteis, sobretudo em combinação com a terapia farmacológica.

Contudo, as intervenções farmacológicas continuam sendo a base do tratamento. Para tratar a depressão em pacientes com doença terminal, utilizam-se medicamentos iguais aos dos pacientes com doença não terminal. Os psicoestimulantes podem ser preferíveis para os pacientes com prognóstico reservado ou para os que apresentam fadiga ou sonolência induzida por opioides. Os psicoestimulantes exercem ação comparativamente rápida, em alguns dias, em vez das semanas necessárias para que se dê a ação dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Deve-se começar pela dextroanfetamina ou pelo metilfenidato, na dose de 2,5-5 mg, de manhã e ao meio-dia, as mesmas doses iniciais do tratamento da fadiga. Pode-se aumentar a dose para até 15 mg, 2x/dia. A modafinila deve ser iniciada na dose de 100 mg, 1x/dia, podendo ser aumentada para 200 mg se não houver efeito com a dose mais baixa. A pemolina é um psicoestimulante diferente das anfetaminas, com potencial mínimo de uso abusivo. Também é eficaz como antidepressivo a partir de 18,75 mg, de manhã e ao meio-dia. Por ser absorvida pela mucosa bucal, é preferível para os pacientes que apresentam obstrução intestinal ou disfagia. Se for usada por períodos prolongados, a função hepática deverá ser monitorada. Os psicoestimulantes também podem ser combinados com antidepressivos tricíclicos mais tradicionais, enquanto se espera que os antidepressivos tornem-se eficazes, e suspensos gradualmente após algumas semanas, se necessário. Os psicoestimulantes têm efeitos colaterais, em particular ansiedade inicial, insônia e, raramente, paranoia, que podem exigir a redução da dose ou a suspensão do tratamento.

A mirtazapina, um antagonista dos receptores pós-sinápticos de serotonina, é um psicoestimulante promissor. Deve ser iniciada na dose de 7,5 mg ao deitar. Tem propriedades sedativas, antieméticas e ansiolíticas, com poucas interações medicamentosas. Seu efeito colateral de ganho ponderal pode ser benéfico para os pacientes gravemente enfermos; está disponível em comprimidos que se desintegram na boca.

Para os pacientes com expectativa de vida de vários meses ou mais, os ISRSs, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina, e os inibidores de recaptação da serotonina e norepinefrina, como a venlafaxina, são o tratamento preferido por sua eficácia e aos poucos efeitos colaterais comparativamente. Como as doses baixas desses medicamentos podem ser eficazes em pacientes seriamente enfermos, deve-se usar a metade da dose inicial habitual para os adultos sadios. A dose inicial de fluoxetina é de 10 mg, 1x/dia. Na maioria dos casos, é possível uma única dose diária. A escolha de qual ISRS usar deve ser feita com base (1) na prévia eficácia ou ineficácia da medicação específica para o paciente, (2) no perfil de efeitos colaterais mais favorável de um determinado agente e (3) o tempo necessário para atingir níveis farmacológicos de equilíbrio dinâmico. Por exemplo, para um paciente em que a fadiga é um sintoma importante, um ISRS mais estimulante (fluoxetina) pode ser conveniente. Para os pacientes nos quais a ansiedade e a insônia são sintomas importantes, um ISRS mais sedativo (paroxetina) seria conveniente.

Os antidepressivos atípicos são recomendados apenas em algumas circunstâncias, em geral com o auxílio de parecer especializado. A trazodona pode ser um antidepressivo eficaz, mas é sedativa e pode causar hipotensão ortostática, bem como, raramente, priapismo. Por isso, deverá ser usada apenas quando for desejável um efeito sedativo, sendo frequentemente empregada em pacientes com insônia, na dose inicial de 25 mg. Além de seus efeitos antidepressivos, a bupropiona é energizante, o que a torna útil para os pacientes deprimidos que apresentam fadiga. Contudo, pode causar convulsões, o que impede seu uso em pacientes sob risco de neoplasias do SNC ou de *delirium* terminal. Por fim, o alprazolam, um benzodiazepínico, na dose inicial de 0,25-1 mg, 3x/dia, pode ser eficaz em pacientes gravemente enfermos que tenham uma combinação de ansiedade e depressão. Embora seja potente e atue rapidamente, tem muitas interações medicamentosas e pode causar *delirium*, especialmente em pacientes muito enfermos, em virtude da sua forte ligação ao complexo de receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA)-benzodiazepínicos.

A menos que sejam usados como adjuvantes no tratamento da dor, os antidepressivos tricíclicos não são recomendados. Do mesmo modo, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) não são recomendados devido aos seus efeitos colaterais e perigosas interações medicamentosas.

Delirium **(Ver Cap. 34.)** • ***FREQUÊNCIA*** Nas semanas ou meses que antecedem a morte, o *delirium* é incomum, mas pode ser que seu diagnóstico passe significativamente despercebido. Contudo, ele torna-se relativamente comum nas horas e dias que antecedem imediatamente a morte. Até 85% dos pacientes que morrem de câncer manifestam *delirium* terminal.

ETIOLOGIA O *delirium* é uma disfunção cerebral global caracterizada por alterações da cognição e da consciência. É frequentemente precedido de ansiedade, alterações nos padrões de sono (em especial, troca do dia pela noite) e redução da atenção. Diferentemente da demência, o *delirium* tem início agudo, é caracterizado por flutuação da consciência e desatenção, sendo reversível, embora a reversibilidade possa ser mais teórica do que real nos pacientes próximos da morte. Um paciente com demência pode ter *delirium*; de fato, muitos pacientes dementes são mais vulneráveis ao *delirium*.

As causas de *delirium* incluem encefalopatia metabólica oriunda de insuficiência hepática ou renal, hipoxemia ou infecção; de desequilíbrios eletrolíticos, como a hipercalcemia; de síndromes paraneoplásicas; de desidratação; e de tumores cerebrais primários, metástases cerebrais ou disseminação leptomeníngea do tumor. É comum que, em pacientes agonizantes, o *delirium* possa ser causado por efeitos colaterais de terapias, incluindo a radioterapia para metástases cerebrais, e medicamentos, como opioides, glicocorticoides, anticolinérgicos, anti-histamínicos, antieméticos, benzodiazepínicos e agentes quimioterápicos. A etiologia pode ser multifatorial; por exemplo, a desidratação pode exacerbar o *delirium* induzido por opioides.

AVALIAÇÃO O *delirium* deve ser reconhecido em todo paciente em fase terminal com início recente de desorientação, cognição deficiente, sonolência, níveis flutuantes de consciência ou ilusões, com ou sem agitação. Deve ser distinguido da ansiedade e da depressão aguda, bem como da demência. O aspecto diferencial fundamental é a alteração da consciência, que habitualmente não se verifica na ansiedade, nem na depressão, nem na demência. Embora um *delirium* "hiperativo", caracterizado por confusão mental e agitação francas, seja provavelmente mais comum, os pacientes também devem ser avaliados quanto à presença de um *delirium* "hipoativo", caracterizado por inversão sono-vigília e redução da atenção.

Em alguns casos, o uso de instrumentos de avaliação formais, como o miniexame do estado mental (que não diferencia entre *delirium* e demência) e a escala de classificação do *delirium* (que também não os diferencia), pode ser útil para distinguir o *delirium* de outros processos. Deve-se avaliar cuidadosamente a lista de medicamentos do paciente. Não obstante, um fator etiológico reversível do *delirium* é encontrado em menos de metade dos pacientes com doença terminal. Como a maioria dos pacientes em fase terminal que apresenta *delirium* se encontra muito próxima da morte e pode estar no lar, avaliações diagnósticas extensas, como a punção lombar ou exame neurorradiológico, geralmente são inapropriadas com doença terminal.

INTERVENÇÕES Um dos objetivos mais importantes da assistência terminal é proporcionar aos pacientes lucidez suficiente para que possam despedir-se das pessoas que amam. O *delirium* dos dias finais, especialmente quando acompanhado de agitação, é aflitivo para a família e os cuidadores. Um forte determinante de dificuldades durante o luto é o fato de se ter presenciado uma morte difícil. Assim, o *delirium* terminal deve ser tratado vigorosamente.

Ao primeiro sinal de *delirium*, como a troca do dia pela noite com leves alterações do raciocínio, o médico deve comunicar aos membros da família que esse é o momento para que ela se certifique de que tudo o que se deseja dizer tenha sido dito. A família deve ser informada de que o *delirium* é comum pouco antes da morte.

Caso haja suspeita de que medicamentos sejam a causa do *delirium*, os agentes desnecessários devem ser suspensos. Devem-se tratar as outras causas potencialmente reversíveis, como constipação, retenção urinária e anormalidades metabólicas. É preciso instituir medidas de apoio que visem a oferecer um ambiente familiar, como a restrição de visitas apenas aos indivíduos que o paciente conheça e a eliminação de novas experiências; orientação do paciente, se possível providenciando relógio e calendário; e correção delicada das alucinações ou equívocos cognitivos do paciente.

O tratamento farmacológico baseia-se no uso de neurolépticos e, em casos extremos, anestésicos **(Quadro 10.7)**. O haloperidol continua a ser a terapia de primeira escolha. Em geral, os pacientes são controlados com doses baixas (1-3 mg/dia), geralmente dadas a cada 6 horas, mas há pacientes que precisam de até 20 mg/dia. O haloperidol pode ser administrado pelas vias oral, subcutânea ou intravenosa. Não se devem usar injeções intramusculares, exceto quando esse for o único meio de manter o paciente sob controle. Os novos neurolépticos atípicos, como olanzapina, risperidona e quetiapina, têm demonstrado eficácia significativa na resolução completa do *delirium* em pacientes com câncer. Esses fármacos também têm menos efeitos colaterais que o haloperidol, junto com outros efeitos benéficos para pacientes em fase eterminal, incluindo antináuseas, antiansiedade e de ganho de peso. Eles são úteis para os pacientes com expectativa de vida mais longa, pois são menos propensos a causar disforia e têm menor risco de reações distônicas. Além disso, como são metabolizados por múltiplas vias, eles podem ser usados em pacientes com disfunções hepática e renal. A olanzapina tem a desvantagem de ser disponível apenas por via oral e de levar uma semana para atingir o estado de equilíbrio. A dose habitual é de 2,5-5 mg, VO, 2x/dia. A clorpromazina (10-25 mg, a cada 4-6 horas) poderá ser útil se a sedação for desejável, e ser administrada pelas vias oral, venosa ou retal. As reações distônicas resultantes do bloqueio da dopamina são um efeito colateral dos neurolépticos, mas há relatos de que são raras quando esses fármacos são usados para o tratamento do *delirium* terminal. Caso os pacientes apresentem reações distônicas, deve-se administrar benzotropina. Os neurolépticos podem ser combinados com o lorazepam para reduzir a agitação quando o *delirium* decorre de abstinência de álcool ou sedativos.

QUADRO 10.7 **MEDICAMENTOS PARA O CONTROLE DO *DELIRIUM***

Intervenções	**Dose**
Neurolépticos	
Haloperidol	0,5-5 mg, a cada 2-12 h, VO/IV/SC/IM
Tioridazina	10-75 mg, a cada 4-8 h, VO
Clorpromazina	12,5-50 mg, a cada 4-12 h, VO/IV/IM
Neurolépticos atípicos	
Olanzapina	2,5-5 mg, 1 ou 2x/dia, VO
Risperidona	1-3 mg, a cada 12 h, VO

Quetiapina	50 mg, 1x/dia, VO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0,5-2 mg, a cada 1-4 h, VO/IV/IM
Midazolam	1-5 mg/h, em infusão contínua, IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0,3-2,0 mg/h, em infusão contínua, IV

Se não houver resposta ao tratamento de primeira linha, deverá ser obtido um parecer especializado com troca da medicação. No caso de os pacientes não melhorarem após um segundo neuroléptico, poderão ser necessárias a sedação com um anestésico, como o propofol, ou a infusão contínua de midazolam. Segundo algumas estimativas, no fim da vida até 25% dos pacientes que apresentam *delirium*, especialmente o *delirium* agitado com mioclonias ou crises convulsivas, precisam de sedação.

A contenção física deve ser usada com grande relutância e apenas quando a violência do paciente estiver ameaçando a ele próprio ou aos outros. Se instituída, deve-se reavaliar sua conveniência a intervalos frequentes.

Insônia • ***FREQUÊNCIA*** Os distúrbios do sono – definidos como a dificuldade de conciliar o sono ou de manter-se dormindo, como dificuldade de dormir por pelo menos 3 noites por semana ou por dificuldade de dormir que comprometa as atividades diárias – ocorrem entre 19 e 63% dos pacientes com câncer avançado. Trinta a 74% dos pacientes com outras condições terminais, como Aids, cardiopatia, DPOC e doença renal, sofrem de insônia.

ETIOLOGIA Os pacientes com câncer podem ter alterações na eficiência do sono, como um aumento no estágio I do sono. Outras etiologias para a insônia são doenças físicas concomitantes, como doença tireóidea e doenças psicológicas coexistentes, como depressão e ansiedade. Medicamentos, como os antidepressivos, psicoestimulantes, esteroides e β-agonistas são, tal como a cafeína e o álcool, importantes determinantes dos distúrbios do sono. Diversos medicamentos vendidos sem prescrição médica contêm cafeína e anti-histamínicos, que podem contribuir para os distúrbios do sono.

AVALIAÇÃO Deve incluir questões específicas a respeito do início e da continuidade do sono, bem como sobre o despertar muito cedo pela manhã, que trarão indícios dos agentes causais e das condutas. Os pacientes devem ser interrogados sobre seus problemas prévios de sono, investigados quanto à presença de depressão e ansiedade, e questionados quanto a sintomas de doença tireoidiana. A cafeína e o álcool são importantes causas de problemas de sono, e uma cuidadosa história do uso dessas substâncias deve ser obtida. Tanto o uso excessivo quanto a abstinência de álcool podem ser causas de problemas de sono.

INTERVENÇÕES As bases da intervenção consistem no aperfeiçoamento da higiene do sono (estimulando horários regulares de sono, redução das distrações na hora de dormir, eliminação da cafeína e de outros estimulantes, bem como do álcool), uma intervenção para tratar ansiedade e depressão, e o tratamento da própria insônia. Para os pacientes com depressão que têm insônia e ansiedade, um antidepressivo sedativo, como a mirtazapina, pode ser útil. Nos idosos, a trazodona, começando com 25 mg ao deitar, é um auxílio eficaz para o sono em doses mais baixas que as necessárias para o efeito antidepressivo. O zolpidem pode resultar em menor incidência de *delirium* em comparação com os benzodiazepínicos tradicionais, mas isso ainda não foi claramente estabelecido. Quando se prescrevem benzodiazepínicos, os de ação curta (como o lorazepam) têm preferência sobre os de ação prolongada (como o diazepam). Os pacientes que recebem esses medicamentos devem ser observados quanto ao surgimento de sinais de confusão mental e *delirium*.

MANEJO DAS NECESSIDADES SOCIAIS

Encargos financeiros • ***FREQUÊNCIA*** A morte pode impor aos pacientes e às suas famílias um considerável ônus econômico, causando sofrimento. Nos EUA, país em que o sistema de seguro-saúde é dos menos abrangentes entre os países desenvolvidos, cerca de 20% dos pacientes com doença terminal e suas famílias despendem mais de 10% da renda familiar em custos da assistência médica, sem contar os prêmios do seguro-saúde. Entre 10 e 30% das famílias vendem bens, usam suas economias ou assumem uma hipoteca para cobrir os custos de assistência médica do paciente. Quase 40% dos pacientes em doença terminal nos EUA relatam que o custo da sua doença é uma sobrecarga econômica moderada ou grande para suas famílias.

É provável que o paciente reduza o ritmo de trabalho e subsequentemente pare de trabalhar. Em 20% dos casos, um familiar do paciente em fase terminal para de trabalhar para assumir os cuidados. As principais causas do ônus econômico estão relacionadas com a função física precária, bem como com a necessidade de cuidados e de auxílio para a manutenção do lar, assistência de enfermagem e cuidados pessoais. Os pacientes mais debilitados e pobres sofrem maior encargo econômico.

INTERVENÇÃO O ônus econômico não deve ser encarado como um assunto particular, de interesse exclusivo do paciente. Está associado a uma série de resultados adversos à saúde, incluindo a preferência da assistência de conforto em vez da assistência para prolongar a vida e a consideração da eutanásia ou suicídio assistido por médico. Os encargos econômicos tendem a aumentar o sofrimento psicológico das famílias e dos cuidadores de pacientes em fase terminal, e a pobreza se associa a muitos efeitos adversos à saúde. De maneira importante, estudos recentes descobriram que "pacientes com câncer avançado que relataram ter conversas sobre o fim da vida com os médicos tiveram custos com cuidados de saúde significativamente menores em sua semana final de vida. Custos mais altos foram associados à pior qualidade de morte." O auxílio de um assistente social, desde cedo se possível, pode ser útil para garantir acesso a todos os benefícios disponíveis. Muitas pessoas e profissionais de saúde desconhecem as opções de seguro para assistência de longo prazo, o direito de licença remunerada para os cuidadores e a lei de licença médica familiar (FMLA, Family Medical Leave Act, o direito à licença do trabalho para os familiares) e outras fontes de auxílio (existentes nos EUA). Algumas dessas opções (como a licença remunerada para os cuidadores) podem fazer parte de um programa formal de assistência em casa de apoio, mas outras (como o direito de licença para os familiares) não exigem a admissão a uma casa de apoio.

Relações • ***FREQUÊNCIA*** A resolução de questões pessoais e o encerramento da história de relações vividas são necessidades universais. Quando inquiridas sobre que tipo de morte seria preferível: se a morte súbita ou a morte após uma doença, as pessoas com frequência escolhem a primeira, mas logo mudam para a última quando refletem sobre a importância de se despedir dos entes queridos. Os familiares em luto que não tiveram a chance de dizer adeus muitas vezes enfrentam um processo psíquico mais difícil.

INTERVENÇÕES A assistência dos pacientes seriamente enfermos exige esforços para facilitar os tipos de encontros e tempo despendido com a família e com os amigos que são essenciais para satisfazer essas necessidades. Pode ser preciso conceder aos familiares e amigos íntimos horários irrestritos de visita, o que pode incluir dormir próximo ao paciente mesmo em ambientes institucionais. Os médicos e outros profissionais de saúde podem facilitar e resolver as interações tensas entre o paciente e outros familiares. A ajuda aos pacientes e familiares que estão em dúvida quanto ao modo de criar ou de ajudar a preservar as lembranças, seja oferecendo insumos, como cadernos ou caixa de recordações, ou oferecendo-lhes sugestões e fontes de informações, pode ser profundamente apreciada. A obtenção das fotografias ou vídeos é especialmente útil aos pacientes em fase terminal que têm filhos jovens ou netos.

Cuidadores familiares • ***FREQUÊNCIA*** Cuidar de pacientes com doença terminal é um ônus pesado para a família. Com frequência, os familiares são instados a providenciar o transporte e a manutenção do lar, bem como outros serviços. Geralmente, profissionais pagos, como enfermeiros domiciliares e cuidadores, complementam a assistência da família; apenas 25% do total de cuidados recaem sobre profissionais remunerados. A tendência a um maior número de mortes fora do hospital aumentará a participação das famílias na assistência da doença terminal. Os familiares estão, cada vez mais, sendo encarregados dos cuidados físicos (como movimentar e banhar os pacientes) e médicos (como avaliar sintomas e administrar medicamentos), além dos cuidados e apoio emocionais.

Cerca de 75% dos cuidadores familiares de pacientes terminais são mulheres – esposas, filhas, irmãs e noras. Como muitas são viúvas, as mulheres tendem a receber menos ajuda familiar e precisar de mais assistência paga. Cerca de 20% dos pacientes terminais relatam considerável insatisfação das necessidades de assistência de enfermagem e cuidados pessoais. O impacto da prestação de cuidados na família dos cuidadores é considerável: os cuidadores têm, tanto no momento dos cuidados quanto após o luto, mortalidade mais alta do que os controles não cuidadores.

INTERVENÇÕES É obrigatório inquirir sobre as necessidades insatisfeitas e tentar garantir que sejam sanadas por meio da família ou de serviços profissionais remunerados, quando possível. O auxílio da comunidade, da igreja ou de outros grupos locais, muitas vezes pode ser acionado com telefonemas da equipe médica para alguém que o paciente ou a família identifiquem. Fontes de auxílio destinadas especificamente aos cuidadores familiares podem ser identificadas recorrendo-se a fontes locais ou nacionais, mediantes recurso a grupos, como a National Family Caregivers Association (*www.nfcacares.org*), American Cancer Society (*www.cancer.org*) e Alzheimer’s Association (*www.alz.org*).

MANEJO DAS NECESSIDADES EXISTENCIAIS

Frequência A religião e a espiritualidade são importantes para muitos pacientes que estão morrendo. Quase 70% dos pacientes relatam que se tornaram mais religiosos ou voltados para a espiritualidade quando contraíram uma doença terminal, e muitos encontram conforto em diversas práticas religiosas ou espirituais, como a oração. Contudo, cerca de 20% dos pacientes com doença terminal tornam-se menos religiosos, frequentemente sentindo-se traídos ou trapaceados pela doença terminal. Para outros pacientes, a necessidade é de significado e de finalidade para a vida, o que é distinto e talvez até contrário à religião ou à espiritualidade. Quando interrogados, os pacientes e suas famílias frequentemente externam o desejo de que seus cuidadores profissionais sejam mais atentos à religião e à espiritualidade.

AVALIAÇÃO Profissionais de saúde frequentemente hesitam em participar das experiências religiosas, espirituais e existenciais de seus pacientes, porque podem parecer particulares ou irrelevantes em relação à doença. Porém, os médicos e outros membros da equipe de cuidados devem estar atentos para ao menos detectar as necessidades espirituais e existenciais. Criaram-se perguntas de rastreamento para que o médico obtenha a história espiritual. O sofrimento espiritual pode ampliar outros tipos de sofrimento e até mascarar-se, por exemplo, como dor física intratável, ansiedade ou depressão. As perguntas de rastreamento da avaliação abrangente são geralmente suficientes. Uma avaliação mais profunda e a intervenção de um médico raramente são apropriadas, a menos que nenhum outro membro da equipe de cuidados esteja disponível ou habilitado. Membros religiosos podem ser úteis, seja da instituição médica ou da comunidade do próprio paciente.

INTERVENÇÕES Não se estabeleceu exatamente como as práticas religiosas, a espiritualidade e questões existenciais podem ser facilitadas com a finalidade de melhorar a assistência terminal. O que está claro é que, para os médicos, uma importante intervenção é interrogar sobre o papel e a importância da espiritualidade e da religião na vida do paciente. Isso o ajuda a sentir-se ouvido e auxilia os médicos a identificar necessidades específicas. Em um estudo, apenas 36% dos entrevistados indicaram que um membro religioso seria reconfortante. No entanto, o aumento do interesse religioso e espiritual entre uma parcela significativa dos pacientes que estão morrendo sugere que sejam interrogados sobre como essa necessidade pode ser atendida. Algumas evidências sustentam métodos específicos de abordar as necessidades existenciais em pacientes, que vão desde o estabelecimento de ambiente de grupo de apoio para pacientes com doença terminal até tratamentos individuais que enfatizam a dignidade do paciente e fontes de significado.

CONTROLE DOS ÚLTIMOS ESTÁGIOS

TÉRMINO E SUSPENSÃO DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA VIDA

ASPECTOS LEGAIS Há séculos, tem-se considerado ético suspender ou interromper as intervenções que prolongam a vida. Atualmente, o consenso legal nos EUA e na maioria dos países desenvolvidos é o de que os pacientes têm o direito moral, assim como garantido na Constituição e nas leis comuns, de recusar intervenções médicas. Os tribunais nos EUA também confirmaram que os pacientes incapazes têm o direito de recusar intervenções médicas. Para os pacientes incapazes e terminais, e que não preencheram um formulário de instruções antecipadas de assistência, um parente pode exercer tal direito, embora, em alguns Estados dos EUA, isso dependa de quão claras e convincentes são as evidências das preferências do paciente. Os tribunais limitaram a capacidade da família de pôr termo aos tratamentos de manutenção da vida de pacientes conscientes e incapazes, mas não terminais. Em tese, o direito dos pacientes de recusarem tratamento médico pode ser limitado por quatro interesses contrapostos: (1) preservação da vida; (2) prevenção de suicídio; (3) proteção de terceiros, como crianças, e (4) preservação da integridade da profissão médica. Na prática, tais interesses quase nunca sobrepujam o direito dos pacientes capazes nem dos pacientes incapazes que tenham deixado explícitas instruções antecipadas de assistência.

No que diz respeito aos pacientes incapazes que escolheram um representante sem indicar especificamente os seus desejos ou que jamais completaram as instruções antecipadas de assistência, foram sugeridos três critérios para orientar a decisão de pôr termo à intervenção médica. Primeiro, alguns críticos sugerem que a assistência ordinária deve ser administrada, mas a assistência extraordinária pode ser interrompida. Como a distinção ordinária/extraordinária é vaga demais, tribunais e críticos estão de acordo em que ela não deve ser usada para justificar decisões sobre a interrupção do tratamento. Segundo, muitos tribunais preconizaram o uso do critério de discernimento substituído, o qual propõe que o representante que tomará as decisões deve tentar imaginar o que o paciente incompetente escolheria se estivesse competente. Contudo, vários estudos mostraram que muitos representantes, mesmo quando são familiares íntimos, não conseguem predizer o que o paciente desejaria. Por isso, o discernimento substituído torna-se mais um jogo de adivinhação do que um modo de satisfazer os desejos do paciente. Por fim, o critério de melhor interesse sustenta que os procuradores devem avaliar os tratamentos ponderando benefícios e riscos, e selecionando aqueles cujos benefícios sobrepujem ao máximo os ônus. Os médicos têm um papel claro e fundamental nesse processo ao explicar cuidadosa e serenamente os benefícios e os ônus conhecidos de cada tratamento. Porém, mesmo quando a informação é tão clara quanto possível, indivíduos diferentes podem ter pontos de vista muito divergentes sobre o que seriam os maiores interesses do paciente, e as famílias podem ter discordâncias e mesmo conflitos declarados. Esse critério foi contestado porque não existe um único modo de determinar o equilíbrio entre benefícios e ônus; depende dos valores pessoais de cada paciente. Por exemplo, para algumas pessoas que estão vivas, mesmo que mentalmente incapacitadas, é um benefício, enquanto para outros pode ser a pior existência possível. Na prática, os médicos atribuem aos familiares a tomada de decisões e só as contestam quando essas decisões parecem exigir tratamentos que os médicos não consideram benéficos.

PRÁTICAS A suspensão e o término das intervenções médicas que mantêm a vida de pacientes com doença terminal são, atualmente, práticas comuns. Mais de 90% dos pacientes norte-americanos morrem sem reanimação cardiopulmonar (RCP), e igual parcela renuncia às outras intervenções que prolongam a vida. Por exemplo, nas UTIs, no período de 1987-1988, a RCP foi realizada 49% das vezes, mas foi realizada apenas 10% das vezes período de 1992-1993. Em média, 3,8 intervenções, tais como vasopressores e transfusões, foram suspensas para cada paciente que morreu em uma UTI. Entretanto, até 19% dos falecidos em hospitais receberam intervenções como extubação, ventilação e cirurgia nas 48 horas anteriores à morte. Entretanto, as práticas variam amplamente entre diferentes hospitais e UTIs, sugerindo uma importante contribuição das preferências do médico em vez de dados objetivos.

A ventilação mecânica talvez seja a intervenção mais difícil de suspender. As duas abordagens são a *extubação terminal*, a remoção do tubo endotraqueal, e o *desmame terminal*, a redução gradual do ventilador ou da frequência. Cerca de 33% dos intensivistas preferem adotar a técnica do desmame terminal, enquanto 13% extubam; a maioria dos médicos utiliza ambas as técnicas. As diretrizes de políticas clínicas de 2008 da American Thoracic Society destacam que não há um único processo correto de retirada do respirador e que os médicos usam e devem ser proficientes em ambos os métodos, mas que a abordagem escolhida deve equilibrar cuidadosamente benefícios e cargas, assim como as preferências do paciente e do cuidador. A avaliação pelos médicos da probabilidade de sobrevida dos pacientes, sua previsão de possível dano cognitivo e as preferências dos pacientes sobre o uso de suporte de vida são fatores primários na determinação da probabilidade de retirada da ventilação mecânica. Alguns recomendam o desmame terminal, porque os pacientes não apresentam obstrução das vias respiratórias superiores e o sofrimento causado por secreções ou estridor; contudo o desmame terminal pode prolongar o processo da morte e não permite à família do paciente acompanhá-lo sem o embaraço de um tubo endotraqueal. Para garantir conforto aos pacientes conscientes ou semiconscientes antes da suspensão do respirador, devem-se suspender os agentes bloqueadores neuromusculares e administrar sedativos e analgésicos. A remoção dos agentes bloqueadores neuromusculares possibilita que os pacientes mostrem desconforto, o que facilita a titulação das doses de sedativos e analgésicos; também possibilita interações entre o paciente e a família. Uma prática comum é injetar um bolo de midazolam (2-4 mg) ou lorazepam (2-4 mg) antes da suspensão, seguido de 5-10 mg de morfina e uma infusão contínua de morfina (50% da dose inicial por hora) durante o desmame. Em pacientes com grande quantidade de secreção nas vias respiratórias altas, pode-se administrar escopolamina intravenosa, na velocidade de 100 µg/h. Se surgirem sinais de sofrimento respiratório ou de dor, serão administrados bolos adicionais de morfina ou acelerada a velocidade da infusão. Para os pacientes que já estejam recebendo sedativos e opioides, são necessárias doses mais altas. As famílias precisam ser tranquilizadas sobre os tratamentos dos sintomas comuns após a suspensão do suporte ventilatório, como dispneia e agitação, e alertadas sobre a incerteza do período de sobrevivência após a retirada do suporte ventilatório: até 10% dos pacientes sobrevivem inesperadamente por 1 dia ou mais após a suspensão da ventilação mecânica.

ASSISTÊNCIA FÚTIL

A partir do fim dos anos de 1980, alguns críticos propuseram que os médicos poderiam suspender tratamentos fúteis quando solicitados pela família de pacientes com doença terminal. Embora não exista uma definição ou um padrão objetivo de futilidade, várias categorias foram propostas. A futilidade fisiológica significa que uma intervenção não terá qualquer efeito fisiológico. Alguns definiram como futilidade qualitativa aplicada a procedimentos a que "não soluciona a dependência total do paciente da assistência médica intensiva". A futilidade quantitativa ocorre "quando os médicos concluem (por experiência pessoal, por experiências compartilhadas com colegas ou pela consideração de dados empíricos descritos) que, nos últimos cem casos, um tratamento médico foi inútil". A definição encobre juízos de valor subjetivos sobre quando um tratamento "não é benéfico". A decisão sobre se um tratamento que proporciona 6 semanas adicionais de vida ou 1% de vantagem em termos de sobrevida é benéfico depende das preferências e dos objetivos do paciente. Além disso, as predições feitas pelos médicos acerca da futilidade dos tratamentos divergem sobremodo da definição quantitativa. Quando médicos residentes acreditaram que a RCP seria quantitativamente fútil, mais de 1 em 5 pacientes tinha probabilidade > 10% de sobrevida até a alta hospitalar. A maioria dos estudos que pretendem orientar determinações de futilidade baseia-se em dados insuficientes para fornecer confiança estatística para a tomada de decisão clínica. A futilidade quantitativa raramente se aplica a ambientes de UTI. Muitos especialistas rejeitam o uso da futilidade como critério para suspensão da assistência, preferindo considerar, em vez disso, situações de futilidade como as que representam um conflito que exige negociação cuidadosa entre as famílias e os provedores de cuidados de saúde.

Após a ausência de consenso sobre as medidas quantitativas de futilidade, muitos hospitais adotaram abordagens baseadas no processo para resolver disputas referentes à futilidade e aumentar a comunicação com os pacientes e seus representantes, como a concentração nos interesses e alternativas, e não posições opostas e geração de uma ampla gama de opções. Alguns hospitais estabeleceram políticas "unilaterais de não reanimar", permitindo aos médicos não reanimar em casos em que não se pode chegar a um consenso com os familiares e em que a opinião médica é de que a reanimação seria fútil caso tentada. Esse tipo de política não é um substituto para uma cuidadosa comunicação e negociação com o paciente, mas reconhece que um consenso nem sempre pode ser alcançado. Nos últimos 15 anos, muitos Estados, como Texas, Virgínia, Maryland e Califórnia, sancionaram as chamadas leis de futilidade médica, que dão aos médicos um "porto seguro" em relação à imputabilidade legal, quando recusam a solicitação, de um paciente ou família, de intervenções de sustentação da vida. No Texas, por exemplo, quando surge entre a equipe médica e a família uma discordância acerca do término das intervenções, e essa discordância não pode ser resolvida por um parecer ético, cabe ao hospital tentar transferir o paciente para outra instituição que deseje fornecer o tratamento. Se isso não é possível em 10 dias, o hospital e o médico podem, de modo unilateral, pôr termo aos tratamentos que se consideram fúteis. A família pode recorrer à corte estadual. Os dados iniciais sugerem que a lei aumenta as consultas sobre futilidade feitas ao comitê de ética e que, embora muitas famílias concordem, cerca de 10-15% das famílias recusam-se a pôr termo ao tratamento. Aproximadamente 12 casos foram a julgamento no Texas, nos 7 anos que se seguiram à adoção da lei. Até 2007, houve 974 consultas ao comitê de ética sobre casos de futilidade e 65 nos quais os comitês deram parecer contra as famílias e informaram que o tratamento seria encerrado. O tratamento foi retirado por 27 desses pacientes, e o restante se transferiu para outros locais ou morreram enquanto esperavam a transferência.

EUTANÁSIA E SUICÍDIO ASSISTIDO POR MÉDICO

A eutanásia e o suicídio assistido por médico são definidos no **Quadro 10.8**. O término da assistência de manutenção da vida e a administração de medicamentos opioides para tratar os sintomas são desde há muito considerados éticos pela profissão médica e legais pelos tribunais, não devendo ser confundidos com a eutanásia ou suicídio assistido por médico.

QUADRO 10.8 **DEFINIÇÕES DE SUICÍDIO ASSISTIDO E EUTANÁSIA**

Termo	Definição	Legalização
Eutanásia ativa voluntária	Administração intencional de medicamentos ou a prática de outras intervenções destinadas a levar o paciente à morte com seu consentimento esclarecido	Holanda, Bélgica
Eutanásia ativa involuntária	Administração intencional de medicamentos ou a prática de outras intervenções destinadas a levar o paciente à morte quando o paciente tinha capacidade para consentir, mas não o fez – p. ex., o paciente pode não ter sido interrogado	Em lugar nenhum
Eutanásia passiva	Suspensão ou término dos tratamentos médicos que mantêm a vida para permitir que o paciente morra (interrupção dos tratamentos que mantêm a vida)	Em todos os lugares
Suicídio assistido por médico	Um médico fornece ao paciente medicamentos ou outro tipo de intervenção sabendo que o paciente poderá usá-los para suicidar-se	Oregon, Holanda, Bélgica, Suíça

ASPECTOS LEGAIS A eutanásia é legal na Holanda, Bélgica e Luxemburgo. No Território Norte da Austrália, a eutanásia foi legalizada em 1995, mas essa legislação foi refutada em 1997. A eutanásia é ilegal em todos os Estados dos EUA. Sob determinadas condições, na Suíça, um leigo pode auxiliar legalmente em um suicídio. Nos EUA, o suicídio assistido por médico é legalizado em quatro Estados: Oregon, Vermont e Washington por legislação e Montana por definição da corte. Em jurisdições em que o suicídio assistido por médico é legalizado, os médicos que desejem prescrever a medicação necessária devem preencher critérios múltiplos e completar processos que incluem um período de espera. Em todos os outros países e nos demais Estados dos EUA, o suicídio assistido por médico e a eutanásia são ilegais explicitamente ou segundo a lei comum.

PRÁTICAS Menos de 10-20% dos pacientes em fase de doença terminal pensam na possibilidade de eutanásia e/ou suicídio assistido por médico para si mesmos. Na Holanda e no Oregon, > 70% dos pacientes que utilizam essas intervenções estão morrendo de câncer; no Oregon, em 2013, apenas 1,2% dos casos de suicídio assistido por médico envolveram pacientes com HIV/Aids e 7,2% envolveram pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Na Holanda, a quantidade de mortes atribuíveis a eutanásia ou suicídio assistido por médico caíram de cerca de 2,8% de todas as mortes em 2001 para cerca de 1,8% em 2005. Em 2013, o último ano com dados completos, cerca de 71 pacientes no Oregon (0,2% de todas as mortes) morreram por suicídio assistido por médico, embora esse número possa estar subestimado. No Estado de Washington, entre março de 2009 (quando a lei que permite o suicídio assistido pelo médico foi aprovada) e dezembro de 2009, 36 indivíduos morreram em decorrência de doses letais prescritas.

A dor não é motivação importante para a solicitação ou pelo interesse dos pacientes pela eutanásia ou por suicídio assistido por médico. Menos de 25% de todos os pacientes no Oregon citam o controle inadequado da dor como a razão para desejarem o suicídio assistido por médico. A depressão, a desesperança e, mais intensamente, as preocupações sobre a perda da dignidade ou da autonomia, ou com o fato de tornar-se um fardo para os familiares, parecem ser os principais fatores que suscitam o desejo de eutanásia ou de suicídio assistido por médico. Mais de 75% dos pacientes citam a perda de autonomia ou dignidade e a incapacidade de participar de atividades prazerosas como razões para querer o suicídio assistido por médico. Cerca de 40% citam o fato de ser uma carga para a família. Um estudo realizado na Holanda mostrou que os pacientes de câncer com doença terminal e deprimidos tinham probabilidade quatro vezes maior de solicitar eutanásia, e confirmou que a dor não controlada não se associava a maior interesse pela eutanásia. É interessante notar que, apesar da importância do sofrimento emocional na motivação desses pacientes para a eutanásia e suicídio assistido por médico, poucos pacientes recebem cuidados psiquiátricos. Por exemplo, no Oregon, apenas 5,9% dos pacientes foram encaminhados para avaliação psiquiátrica.

A eutanásia e o suicídio assistido por médico não são garantia de morte rápida e indolor. Dados da Holanda indicam que, em até 20% dos casos, surgiram dificuldades técnicas e outros problemas, incluindo pacientes que despertaram do coma, outros que não entraram em coma, regurgitação de medicamento e tempo prolongado até a morte.

Dados do Oregon indicam que entre 1997 e 2013, 22 pacientes (cerca de 5%) regurgitaram após tomar a medicação prescrita, 1 paciente acordou e nenhum teve convulsões. Os problemas foram significativamente mais comuns no suicídio assistido por médico, às vezes exigindo que o médico interviesse e realizasse a eutanásia.

Independentemente de clinicarem em um local em que a eutanásia seja ou não legalizada, entre 12 e 54% dos médicos recebem, ao longo de suas carreiras, pelo menos um pedido de eutanásia ou de suicídio assistido por médico, por parte de um paciente. A competência para lidar com um pedido desses é essencial. Embora desafiador, o pedido assim pode ser também uma oportunidade para externar um sofrimento intenso. Após receberem a solicitação de eutanásia e/ou de suicídio assistido por médico, os profissionais de saúde devem esclarecê-la cuidadosamente com perguntas genéricas e empáticas para elucidar e identificar a sua origem, tais como “O que leva você a considerar essa opção?”. A expressão de oposição moral ou de apoio moral ao ato tende a ser contraproducente, dando a impressão de ser crítico ou por endossar a ideia de que a vida do paciente é desprezível. Os profissionais de saúde devem garantir ao paciente que ele terá assistência e dedicação contínuas. O paciente deve ser instruído sobre alternativas menos controversas, como o controle dos sintomas e/ou a suspensão de tratamentos indesejados; sobre a realidade da eutanásia e do suicídio assistido por médico, pois o paciente pode ter conceitos errôneos sobre a sua eficácia; e as implicações legais da escolha. A depressão, a desesperança e outros sintomas de sofrimento psicológico, bem como o sofrimento físico e os encargos econômicos, tendem a ser os prováveis fatores que motivaram a solicitação, devendo tais fatores ser avaliados e tratados vigorosamente. Após essas intervenções e o esclarecimento das opções, a maioria dos pacientes adota outra abordagem, renunciando às intervenções que prolongam a vida, possivelmente incluindo a recusa de nutrição e hidratação.

ASSISTÊNCIA DURANTE AS ÚLTIMAS HORAS

A maioria das pessoas leigas tem experiência limitada com o processo de morrer e com a morte. Com frequência, não sabem o que esperar das horas finais e depois. Por isso, a família e outros cuidadores devem ser preparados, especialmente se o plano do paciente for morrer no lar.

Nos últimos dias de vida, os pacientes geralmente sentem fraqueza e fadiga extremas e ficam confinados ao leito, o que pode acarretar úlceras de decúbito. Entretanto, a mudança de decúbito dos pacientes que estão prestes a morrer deve ser confrontada com o potencial desconforto que o movimento possa causar. Os pacientes param de comer e tomar líquidos, o que acarreta o ressecamento das mucosas e disfagia. Atenção cuidadosa à umidificação da boca, à aplicação de lubrificantes para os lábios e ao uso de lágrima artificial pode substituir as tentativas de alimentar o paciente. Com a perda do reflexo nauseoso e a disfagia, os pacientes também podem apresentar acúmulo de secreções orais, produzindo ruídos durante a respiração, às vezes chamados de “estertores da morte”. A administração de escopolamina pode reduzir as secreções. Os pacientes também manifestam alterações da respiração, com períodos de apneia ou um padrão de Cheyne-Stokes. A redução do volume intravascular e do débito cardíaco causa taquicardia, hipotensão, resfriamento periférico e livedo reticular (pele mosqueada). Os pacientes podem ter incontinência urinária e, menos frequentemente, fecal. As alterações na consciência e na função neurológica costumam induzir a duas evoluções diferentes até a morte **(Fig. 10.2)**.

EVOLUÇÃO CLÍNICA PARA PACIENTES COM DOENÇA TERMINAL

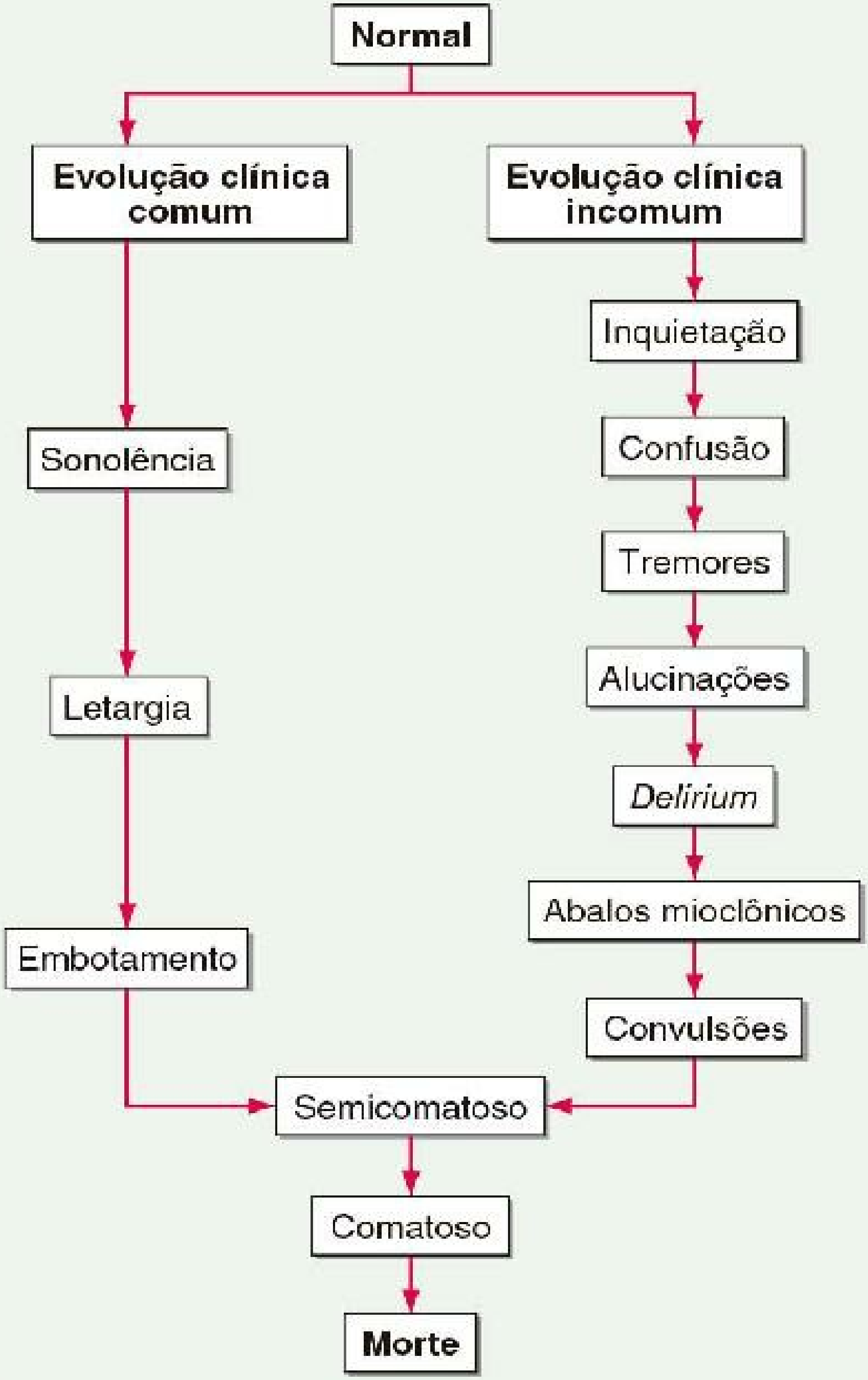
Normal
Evolução clínica comum
Evolução clínica incomum
Inquietação
Confusão
Tremores
Alucinações
Delirium
Abalos mioclônicos
Convulsões
Sonolência
Letargia
Embotamento
Semicomatoso
Comatoso
Morte

FIGURA 10.2 Evoluções clínicas comuns e incomuns nos últimos dias dos pacientes com doença terminal. *(Adaptada de FD Ferris et al.: Module 4: Palliative care, in Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, em www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule/module4complete.pdf.)*

Cada uma dessas alterações terminais pode afligir o paciente e a família, exigindo tranquilização e intervenções focadas **(Quadro 10.9)**. A comunicação às famílias de que tais alterações podem ocorrer e o fornecimento de um folheto de informações ajudam a prevenir problemas e minorar o sofrimento. A compreensão de que os pacientes param de comer porque estão morrendo, em vez de estarem morrendo porque pararam de comer, reduz a ansiedade da família e dos cuidadores. De modo semelhante, a instrução da família e dos cuidadores de que os “estertores da morte” podem ocorrer e que não indicam sufocação, asfixia ou dor reduz a preocupação com os ruídos respiratórios.

QUADRO 10.9 **CONTROLE DAS ALTERAÇÕES DO ESTADO DO PACIENTE NOS DIAS E HORAS FINAIS**

Alterações do estado do paciente	Possível complicação	Possíveis reações e questionamentos por parte da família	Aconselhamento e intervenção
Fadiga profunda	O confinamento ao leito faz surgir úlceras de pressão propensas a infecção, mau cheiro, dores, dores articulares	O paciente é preguiçoso e está se entregando.	Assegure à família e aos cuidadores que a fadiga terminal não responde a qualquer intervenção e não deve ser combatida. Use um colchão pneumático, se necessário.
Anorexia	Nenhuma	O paciente está se entregando; o paciente tem fome e definhará até a morte.	Assegure à família e aos cuidadores que o paciente não come porque está morrendo; não comer no final da vida não produz desconforto nem acelera a morte. A alimentação forçada, seja oral, enteral ou parenteral, não reduz os sintomas nem prolonga a vida.
Desidratação	Ressecamentos das mucosas (ver adiante)	O paciente tem sede e morrerá de desidratação.	Assegure à família e aos cuidadores que a desidratação no final da vida não causa desconforto, já que o paciente estará inconsciente antes de experimentar qualquer desconforto. A hidratação intravenosa pode piorar os sintomas de dispneia por favorecer o edema pulmonar e o periférico, bem como prolongar o desfecho final.
Disfagia	Impossibilidade de deglutir os medicamentos orais necessários ao tratamento paliativo		Não force a ingestão oral. Interrompa os medicamentos desnecessários que possam ter sido mantidos, incluindo antibióticos, diuréticos, antidepressivos e laxantes. Se há dificuldade de engolir comprimidos, substitua os medicamentos essenciais (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos e

			psicotrópicos) por suas formulações em solução oral ou para uso bucal, sublingual ou retal.
“Estertor da morte” – respiração ruidosa		O paciente está se afogando ou sufocando.	Tranquilizar a família e os cuidadores de que isso é causado por secreções na orofaringe e que o paciente não está sufocado. Reduzir as secreções com escopolamina (0,2-0,4 mg, SC, a cada 4 h, ou 1-3 adesivos a cada 3 dias). Reposicionar o paciente para permitir a drenagem de secreções. Não aspire. A aspiração pode trazer desconforto ao paciente ou à família, sendo geralmente ineficaz.
Apneia, respiração de Cheyne-Stokes, dispneia		O paciente está sufocando.	Assegure à família e aos cuidadores que os pacientes inconscientes não se sentem sufocar nem têm falta de ar. Os episódios de apneia são com frequência uma alteração pré-mórbida. Os opioides e ansiolíticos podem ser empregados para a apneia. O oxigênio raramente alivia os sintomas, podendo prolongar o processo de morte.
Incontinência urinária ou fecal	Lesão cutânea se decorrerem dias até a morte Possível transmissão de agentes infecciosos aos cuidadores	O paciente está sujo, com mau cheiro e fisicamente repulsivo.	Recomende à família que empregue as precauções universais. Promova trocas frequentes de lençóis e roupas de cama. Use fraldas, cateteres urinários e tubo retal se existirem alto débito urinário ou diarreia.
Agitação ou *delirium*	Troca do dia pela noite Fere-se ou aos cuidadores	O paciente sente dores terríveis e está na iminência de morte horrível.	Assegure à família e aos cuidadores que a agitação e o *delirium* nem sempre correspondem à dor física. Na dependência do prognóstico e dos objetivos do tratamento, considere investigar as causas do *delirium* e substituir os medicamentos. Controle os sintomas com haloperidol, clorpromazina, diazepam ou midazolam.
Mucosas secas	Lábios rachados, ulcerações orais e candidíase também produzem dor Mau cheiro	O paciente pode ter mau cheiro e estar fisicamente repulsivo.	Promova gargarejo com bicarbonato de sódio ou saliva artificial a cada 15-30 min. Nistatina tópica para a candidíase. Cubra os lábios e a mucosa nasal com vaselina a cada 60-90 min. Lubrificantes oftálmicos a cada 4 h ou lágrima artificial a cada 30 min.

Familiares e cuidadores também podem se sentir culpados sobre a suspensão de tratamentos, temendo terem “matado” o paciente. Isso pode levar a demandas relacionadas a intervenções, como sondas de alimentação, que podem ser inefetivas. Em tais casos, o médico deve rever com a família e os cuidadores a inevitabilidade dos eventos e os objetivos paliativos. As intervenções podem prolongar o processo de morte e causar desconforto. Os médicos também devem enfatizar que a omissão de tratamento é legal e ética, e que os familiares não estão causando a morte do paciente.

Pode ser necessário oferecer esse esclarecimento várias vezes.

Afirma-se que a audição e o tato são os últimos sentidos a deixarem de funcionar. Verdade ou não, devem-se estimular a família e os cuidadores a se comunicarem com o paciente agonizante. Incentivá-los a falar diretamente com o paciente, ainda que este se encontre inconsciente, a segurar-lhe a mão ou demonstrar afeto de outro modo pode ser um meio eficaz de canalizar a necessidade deles de “fazer algo” pelo paciente.

Quando o plano é possibilitar a morte do paciente no lar, o médico deve informar a família e aos cuidadores sobre como se certificarem de que o paciente morreu. Os sinais cardinais são a cessação da função cardíaca e da respiração; as pupilas tornam-se fixas; o corpo se torna frio; os músculos relaxam; e pode haver incontinência. Lembre à família e aos cuidadores que os olhos podem permanecer abertos mesmo depois que o paciente morre, porque a gordura retro-orbitária pode estar diminuída, permitindo que a órbita recue, o que impossibilita que as pálpebras cubram o globo ocular.

O médico deve estabelecer um plano sobre com quem a família ou os cuidadores entrarão em contato quando o paciente estiver morrendo ou já tiver morrido. Sem um plano, eles podem entrar em pânico e chamar uma ambulância de socorro, desencadeando uma cascata de eventos indesejados, desde a chegada de socorristas e de reanimação até a hospitalização. A família e os cuidadores devem ser instruídos a entrar em contato com a casa de apoio (se houver tal envolvimento), com o médico assistente ou com o membro de plantão da equipe de cuidado paliativo. Também devem ser informados de que não é preciso telefonar para o Instituto Médico Legal (IML), a menos que o Estado assim o exija em todas as mortes. Exceto se houver suspeita de atos ilícitos, a equipe de assistência também não precisa contatar o IML.

Logo após a morte do paciente, mesmo a família mais preparada sente o choque da perda e pode apresentar perturbação emocional. Os familiares precisam de tempo para assimilarem o evento e serem confortados. Os profissionais de saúde podem ser propensos a achar significativo escrever um cartão ou uma carta de pêsames à família. A finalidade é comunicar-se a respeito do paciente, enfatizando talvez as virtudes do paciente, a honra de tê-lo assistido, e expressar preocupação com o momento difícil da família. Alguns médicos vão aos funerais de seus pacientes. Embora isso transcenda a obrigação médica, a presença do médico pode ser uma fonte de apoio para a família em luto e oferece ao médico a oportunidade do fechamento da experiência.

A morte de um cônjuge é um forte fator preditivo de saúde precária, e mesmo de mortalidade, do cônjuge que sobrevive. Pode ser importante alertar o médico do cônjuge quanto à morte, para que ele fique atento a sintomas que possam exigir auxílio médico.

SERVIÇOS DE CUIDADO PALIATIVO: COMO E ONDE

A definição da melhor conduta no cuidado paliativo depende das preferências dos pacientes, disponibilidade de cuidadores e serviços especializados acessíveis, recursos institucionais e reembolso. A casa de apoio é um modelo importante de serviços de cuidado paliativo, mas não o único. Nos EUA, uma grande parcela – 41,5% – dos cuidados paliativos é fornecida em clínicas residenciais. Em 2012, pouco mais de 17% dos cuidados de apoio eram fornecidos por casas de repouso. Nos EUA, o Medicare (seguro-saúde federal) paga por serviços paliativos cobertos na Parte A, o seguro de reembolso hospitalar. Dois médicos devem atestar que o paciente tem uma expectativa de vida ≤ 6 meses se a doença seguir sua evolução habitual. Os prognósticos são, por natureza, probabilísticos; os pacientes não morrerão obrigatoriamente em 6 meses, mas têm uma doença da qual metade dos indivíduos morre em 6 meses. Os pacientes assinam um formulário de admissão na casa de apoio em que declaram sua intenção de renunciar aos serviços curativos relacionados com a sua doença terminal, mas que podem receber serviços médicos para outros distúrbios comórbidos. Os pacientes também podem deixar a casa de apoio e retornar depois; o benefício do Medicare para a casa de apoio pode ser revogado depois, a fim de que os benefícios tradicionais do seguro possam ser recebidos. Os pagamentos à casa de apoio são por diária (ou por pessoa) em vez de taxa por serviço. Os pagamentos cobrem os serviços médicos de supervisão da equipe de assistência; as visitas domiciliares regulares por enfermeiros e auxiliares de enfermagem certificados; os serviços de cuidadores e mantenedores domiciliares; os serviços de capelão; os serviços de assistência social; o aconselhamento do luto e o equipamento médico, acessórios e medicamentos. Nenhum tratamento é excluído, e o objetivo é que cada tratamento seja considerado por seu efeito sobre os sintomas (e não por sua capacidade de modificar a doença). A assistência clínica adicional, incluindo os serviços do médico responsável, é coberta na Parte B do Medicare mesmo durante a vigência do benefício para a casa de apoio. A legislação para reforma da saúde aprovada em março de 2010 – o Affordable Care Act – orienta a Secretaria de Saúde e Serviços Humanos a colher dados sobre o reembolso do Medicare para casas de apoio com o objetivo de reformar as taxas de pagamento que sejam responsáveis pelo uso de recursos durante um episódio completo de cuidado. A legislação também exige avaliações adicionais e revisa a eligibilidade para uso de casas de apoio por médicos ou enfermeiros. Finalmente, a legislação estabelece um projeto de demonstração para cuidados concomitantes em casas de apoio no Medicare, que testariam e avaliariam a permissão para os pacientes permanecerem elegíveis para Medicare regular durante o atendimento em casas de apoio.

Até 2012, a duração média da internação nas casas de apoio era de cerca de 71,8 dias com mediana de 18,7 dias. Essas internações curtas criam barreiras à prestação de serviços paliativos de alta qualidade no lar do paciente e impõem encargos financeiros aos provedores das casas de apoio, pois a avaliação inicial despende muito mais recursos. Os médicos devem fazer o encaminhamento precoce às casas de apoio, a fim de que haja mais tempo para que os pacientes recebam cuidado paliativo.

As casas de apoio têm sido o principal método de prestação de serviços paliativos a pacientes terminais nos EUA. Entretanto, estão se envidando esforços para garantir a continuidade do cuidado paliativo em diferentes ambientes e ao longo do tempo. Os serviços de cuidado paliativo estão se tornando acessíveis sob a forma de pareceres e, mais raramente, como unidades de tratamento paliativo em hospitais, clínicas de permanência diurna, ambulatórios e casas de repouso. Os pareceres de cuidado paliativo a pacientes não internados em casas de apoio podem ser cobrados como outros pareceres cobertos na Parte B do Medicare, que é a parte de reembolso dos médicos. Muitos acreditam que o cuidado paliativo deve ser oferecido ao paciente independentemente de seu prognóstico. O paciente, sua família e os médicos não devem ser obrigados a decidir entre “cuidado curativo *versus* paliativo”, porque raramente é possível praticar essa decisiva mudança no contexto da mortalidade.

PERSPECTIVAS FUTURAS

MENSURAÇÃO DOS RESULTADOS

A assistência no fim da vida não é mensurável pela maioria das medidas validadas de resultados, pois o cuidado paliativo não considera a morte um mau resultado. De modo semelhante, as famílias e os pacientes sob cuidado terminal podem não desejar os elementos citados nas mensurações atuais da qualidade de vida. O controle dos sintomas, a melhora das relações familiares e a qualidade do luto são difíceis de mensurar e raramente constituem o foco primário das medidas de resultados cuidadosamente desenvolvidas ou amplamente adotadas. Não obstante, os resultados são tão importantes no cuidado terminal quanto em outros campos da assistência médica. Instrumentos específicos estão sendo criados para a avaliação do cuidado terminal, como o inventário breve da casa de apoio e o NEST (instrumento para a avaliação das necessidades próximas ao fim da vida – do inglês, n*eeds near the* end *of life* screening tool); para a mensuração dos resultados, como a escala dos resultados do cuidado paliativo (Palliative Care Outcomes Scale); e para o prognóstico, como o índice do prognóstico paliativo. O campo do cuidado terminal está pronto para entrar na era da prática baseada em evidências e do aperfeiçoamento contínuo por meio de estudos clínicos.

11

Problemas clínicos do envelhecimento

Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski

Enquanto um profundo conhecimento de medicina interna funciona como base, o cuidado adequado de idosos deverá ser complementado pela visão dos efeitos multidimensionais do envelhecimento sobre as manifestações da doença, suas consequências e resposta ao tratamento. Em adultos mais jovens, as doenças tendem a apresentar uma fisiopatologia mais distinta com fatores de risco bem definidos; as mesmas doenças, em pessoas idosas, podem apresentar uma fisiopatologia menos distinta e, em geral, resultam da falha de mecanismos homeostáticos. As causas e manifestações clínicas são menos específicas e podem variar amplamente entre os indivíduos. Portanto, o cuidado de idosos demanda uma compreensão dos efeitos do envelhecimento sobre a fisiologia humana e uma perspectiva mais ampla, que incorpora síndromes geriátricas, incapacidade, contexto sociais e objetivos do tratamento. Por exemplo, o planejamento de cuidados para o paciente mais velho deve considerar a ampla variabilidade na expectativa de vida entre pessoas da mesma idade e que pode ser prevista por medidas simples e baratas, como a velocidade da caminhada. As estimativas dos anos de vida restantes podem orientar recomendações sobre intervenções apropriadas preventivas e duradouras e moldar discussões sobre as alternativas de tratamento.

DEMOGRAFIA

(Ver também Cap. 93e.) O envelhecimento da população começou a ser considerado como um fenômeno mundial, pela primeira vez na história, no século passado. Como o envelhecimento influencia muitas facetas da vida, governos e sociedades – bem como famílias e comunidades – agora enfrentam novos desafios sociais e econômicos que afetam os cuidados de saúde. A **Figura 11.1** mostra alterações recentes previstas na estrutura da população dos EUA. O número total de crianças permaneceu relativamente estável, porém ocorreu um crescimento explosivo entre as populações mais idosas. O crescimento percentual é particularmente drástico entre os idosos mais velhos. Por exemplo, o grupo de 80-89 anos de idade mais do que triplicou entre 1960 e 2010 e irá aumentar mais de dez vezes entre 1960 e 2050. As mulheres já vivem muitos anos a mais do que os homens e a discrepância genérica na longevidade está projetada para um aumento ainda maior no futuro.

O envelhecimento da população ocorre a diferentes taxas em variadas regiões geográficas do mundo. Durante o último século, Europa, Austrália e América do Norte apresentaram as populações com maiores proporções de indivíduos mais velhos, porém as populações da Ásia e da América do Sul estão envelhecendo rapidamente, com estrutura populacional nesses continentes que irá lembrar os países "mais velhos" por volta de 2050 (Fig. 11.2). Entre os indivíduos mais velhos, os de idade mais avançada (aqueles com mais de 80 anos) representam o segmento da população de crescimento mais rápido (Fig. 11.3), e estima-se que o ritmo do envelhecimento da população seja acelerado, na maioria dos países, nos próximos 50 anos. Não há evidências de que a taxa de envelhecimento populacional esteja decrescendo.

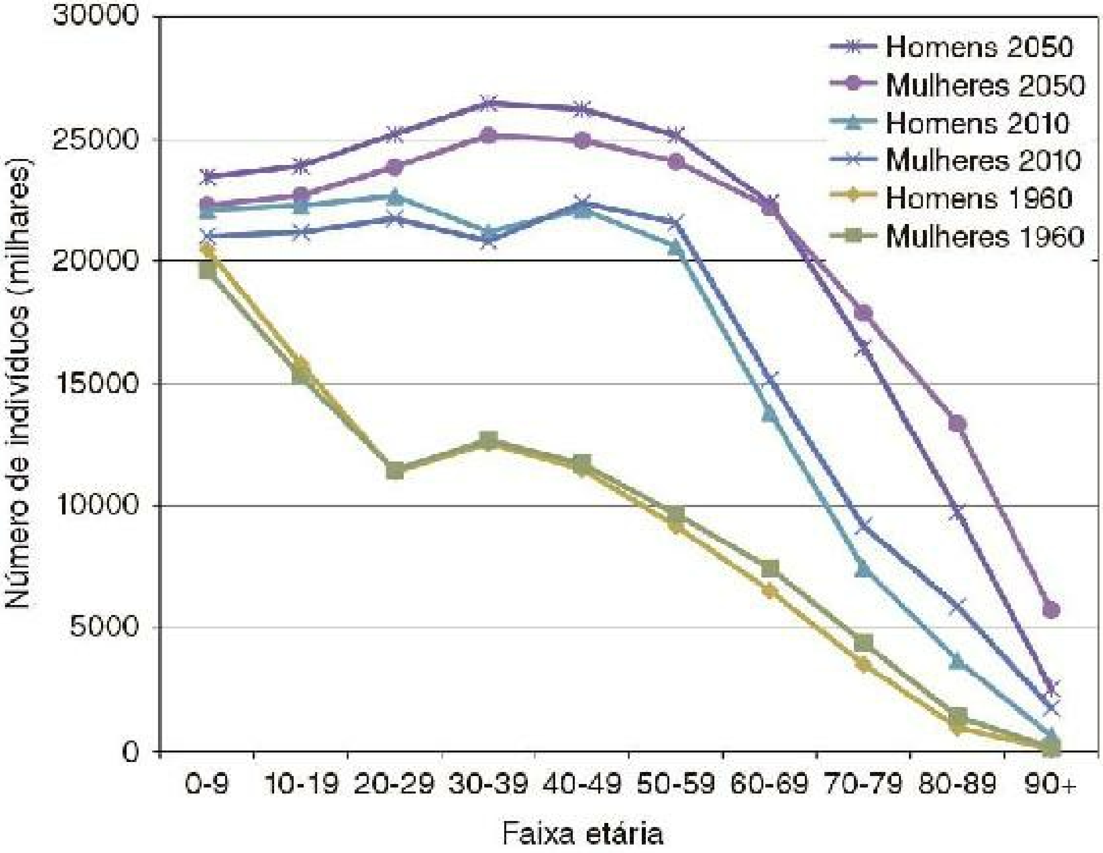

FIGURA 11.1 Alteração na estrutura da população dos EUA entre 1960 e 2050. *(De United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf.)*

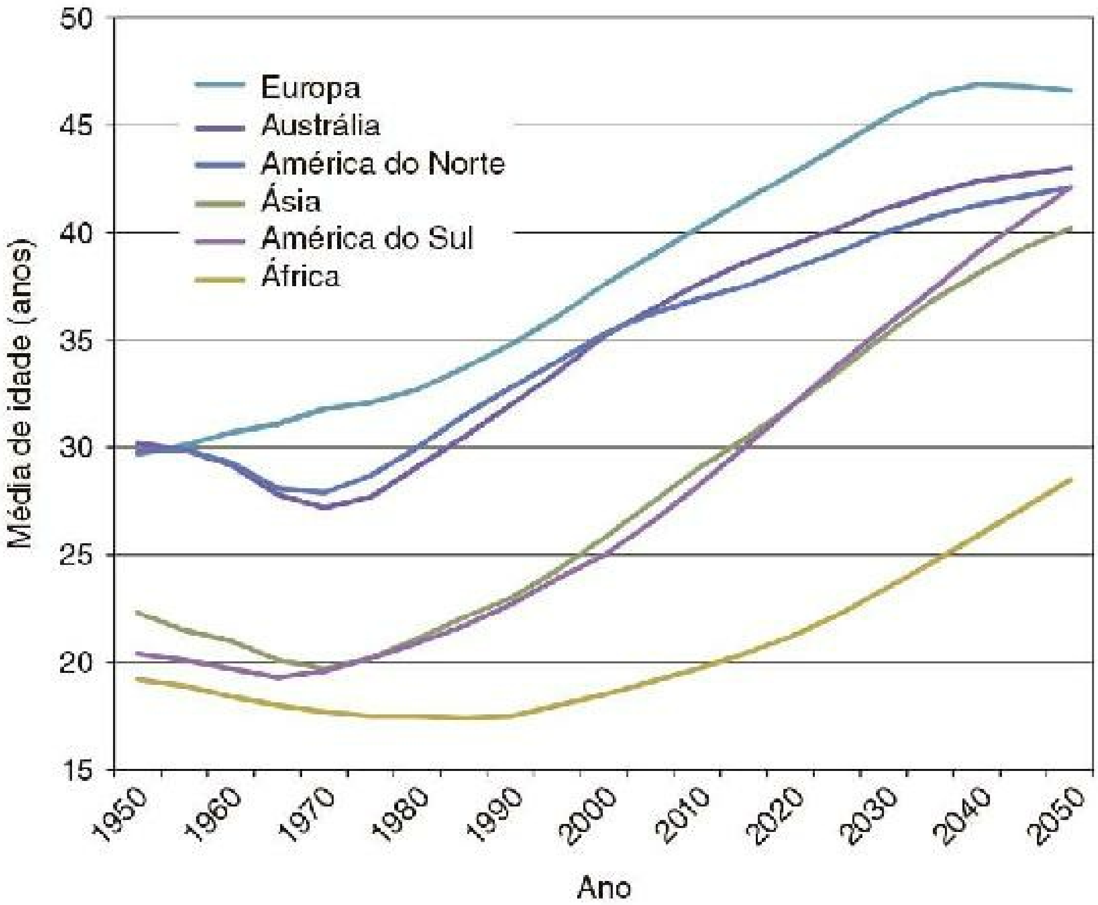

FIGURA 11.2 **Envelhecimento da população em diferentes regiões geográficas.** *(De United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf.)*

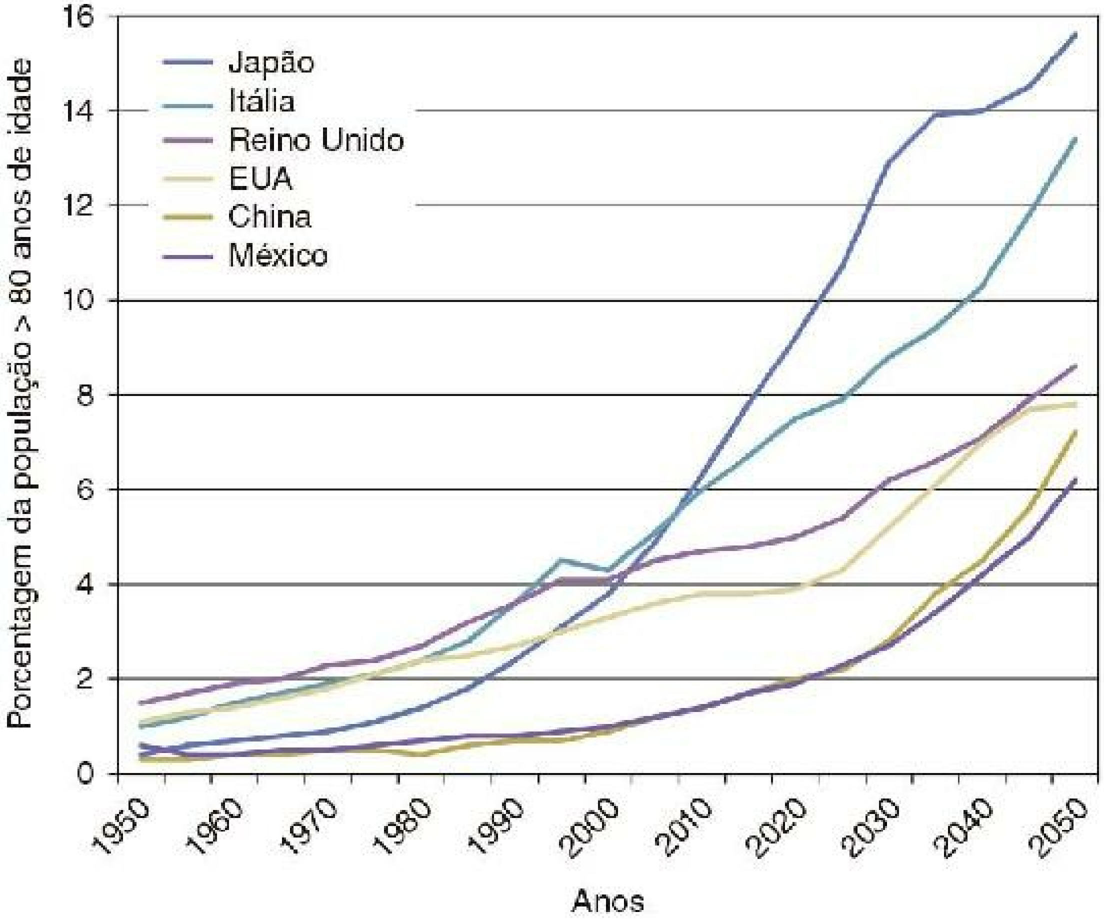

FIGURA 11.3 Porcentagem da população com idade > 80 anos de 1950 a 2050 em diferentes países representativos. A velocidade do envelhecimento das populações irá aumentar. *(De United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision, http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf.)*

ENVELHECIMENTO E SAÚDE DA POPULAÇÃO

Muitas doenças crônicas têm a sua prevalência aumentada com a idade. Não é raro que indivíduos mais velhos apresentem múltiplas doenças crônicas **(Fig. 11.4)**, embora alguns pareçam ser mais suscetíveis à ocorrência concomitante de problemas quando comparados com outros. Problemas funcionais com dificuldade ou necessidade de ajuda na realização de atividades da vida diária (AVDs) **(Quadro 11.1)** aumentam com a idade e são mais comuns em mulheres do que em homens. Nas últimas décadas, a prevalência de incapacidade específica pela idade diminuiu, especialmente nos indivíduos mais velhos. Taxas estimadas estão mostradas na **Figura 11.5**, como a porcentagem de indivíduos que apresentaram dificuldade ou necessidade grande para o banho, porém os dados a respeito de outras AVDs apresentam tendências similares. Embora a prevalência de incapacidade específica por idade esteja diminuindo, a magnitude desse declínio é pequena quando comparada ao efeito drástico do envelhecimento da população. Portanto, o número de indivíduos incapazes nos EUA e em outros países está se expandindo rapidamente. As taxas de comprometimento cognitivo, como problemas de memória, também aumentam com o envelhecimento (Fig. 11.6). A doença crônica e a incapacidade levam ao aumento do uso de recursos de tratamento de saúde, que aumentam com a idade, se elevam mais com a incapacidade e são mais elevados no último ano de vida. Entretanto, novas tecnologias médicas e medicamentos caros representam maiores influências sobre os custos do tratamento de saúde do que o próprio envelhecimento da população. Técnicos de caráter geral e médicos-residentes, com pouco treinamento específico em medicina geriátrica, representam a massa de tratamento para os indivíduos idosos.

QUADRO 11.1 ATIVIDADES BÁSICAS E INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA

Atividades *básicas* da vida diária: tarefas de autocuidado

- Higiene pessoal
- Ato de se vestir e despir
- Alimentação
- Transferência da cama para a cadeira e vice-versa
- Controle voluntário da eliminação de urina e fezes
- Uso do toalete
- Movimentação (oposta a estar acamado)

Atividades *instrumentais* da vida diária: não necessárias para o funcionamento fundamental, mas permitem que o indivíduo viva de forma independente na comunidade

- Trabalho doméstico leve
- Preparo das refeições
- Tomar medicamentos
- Comprar alimentos ou roupas
- Usar o telefone
- Controlar o dinheiro
- Usar a tecnologia[a]

[a] Levando em conta que as gerações mais velhas poderão não apresentar desenvoltura para a tecnologia, já que não foram expostas a ela durante a sua vida.

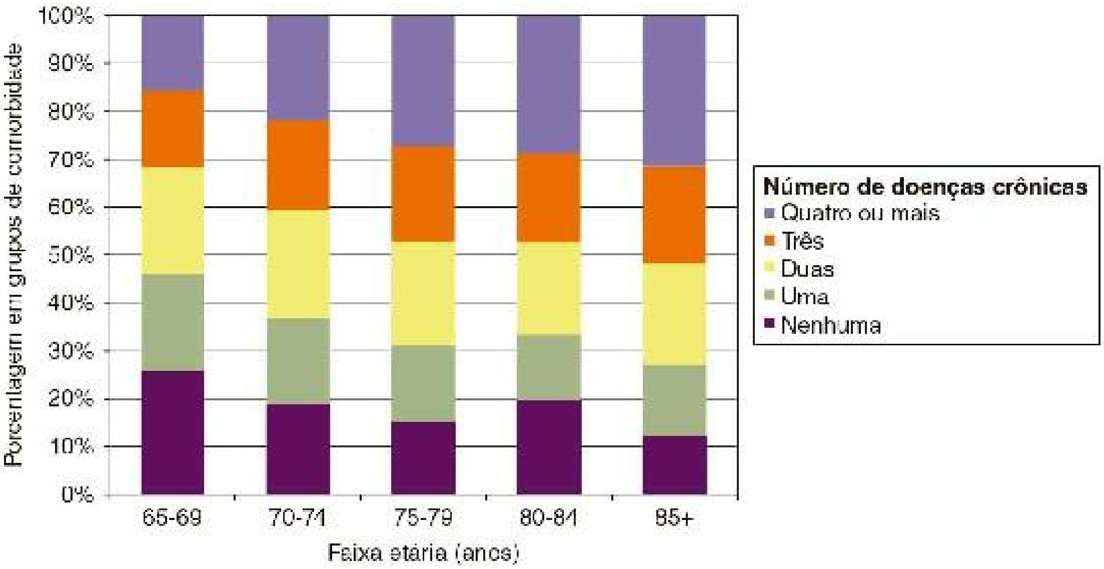

FIGURA 11.4 **Prevalência de comorbidade por faixa etária em indivíduos com ≥ 65**

anos, residentes nos EUA e envolvidos nas etapas A e B do Medicare em 1999. *(De JL Wolff e col.: Arch Intern Med 162:2269, 2002.)*

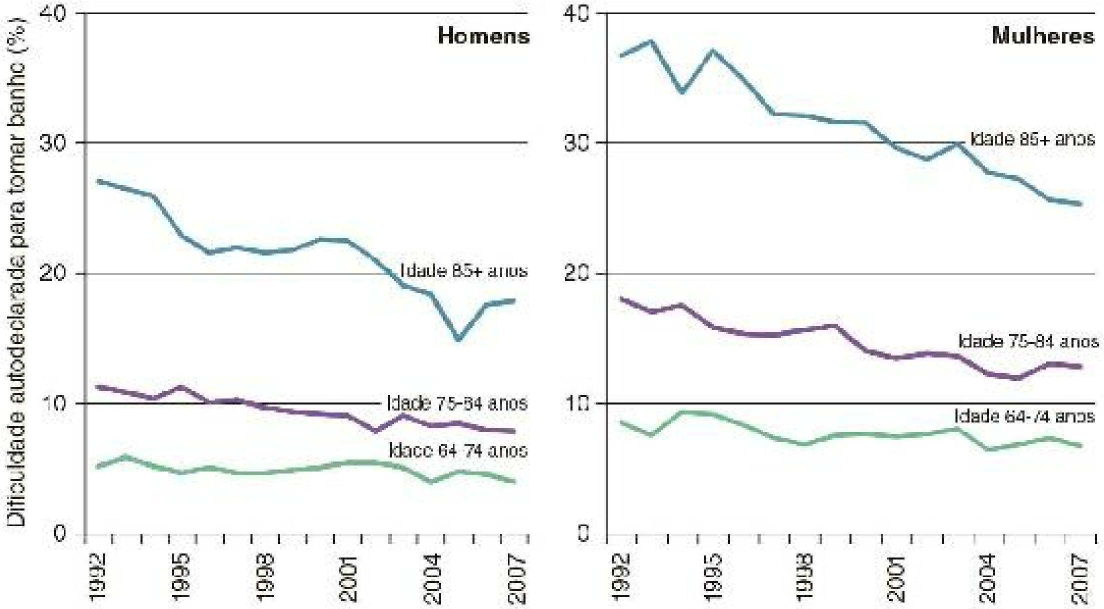

FIGURA 11.5 **Prevalência de incapacidade autodeclarada (dificuldade grande) no banho** entre 1992 e 2007, de acordo com a idade e o sexo. *(De Medicare Current Beneficiary Survey 1992-2007).*

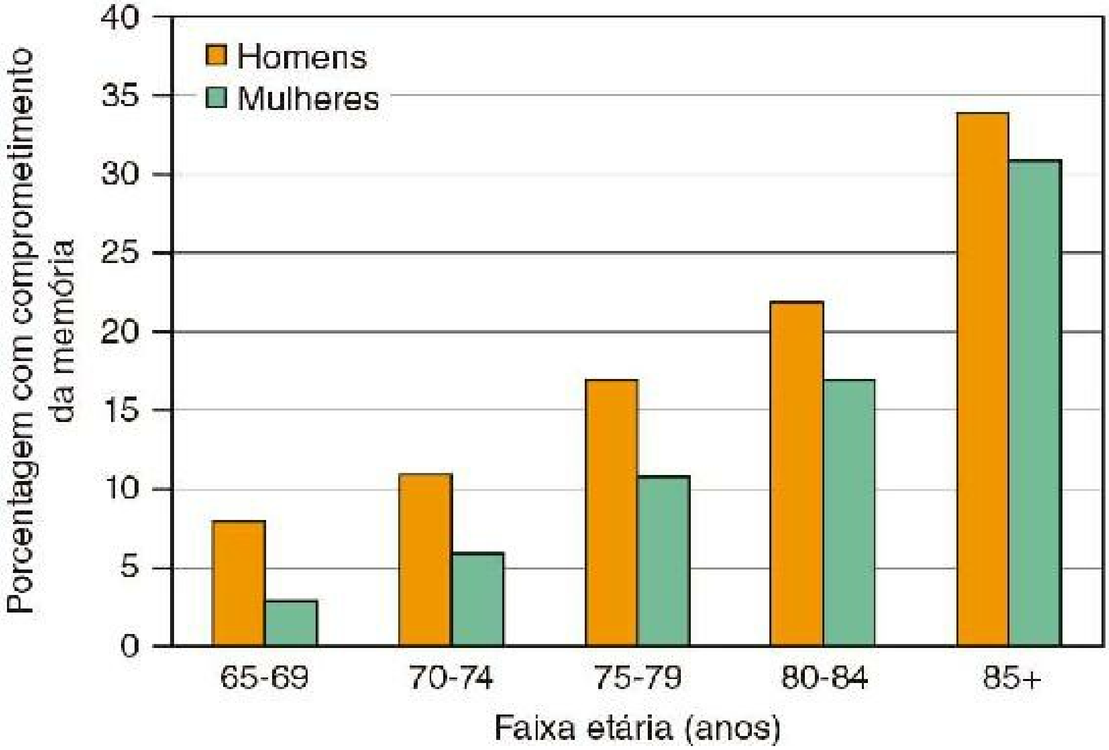

FIGURA 11.6 **Taxas de comprometimento da memória em diferentes faixas etárias.** A definição de “comprometimento de memória moderado ou severo” é de 4 ou menos palavras recordadas a cada 20. *(Fonte: Health and Retirement Survey. Acessado em 15 de novembro de 2013 em www.aoa.gov/agingstatsdotnet/Main_Site/*

Data/2000_Documents/healthstatus.aspx.)

EFEITOS SISTÊMICOS DO ENVELHECIMENTO

As consequências sistêmicas do envelhecimento se apresentam disseminadas, porém podem ser agrupadas em quatro principais domínios ou processos **(Fig. 11.7)**: (1) composição corporal; (2) equilíbrio entre disponibilidade de energia e demanda de energia; (3) redes de sinalização que mantêm a homeostase e (4) neurodegeneração. Cada domínio pode ser avaliado utilizando-se testes clínicos rotineiros, embora também estejam disponíveis técnicas mais detalhadas de pesquisa **(Quadro 11.2)**.

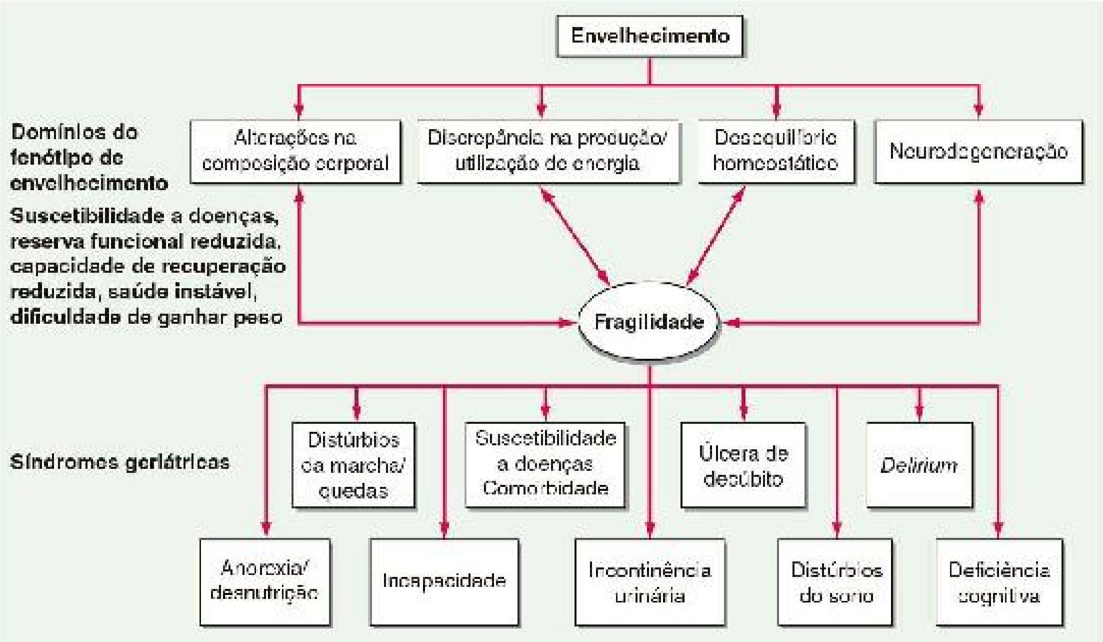
Envelhecimento
Domínios do fenótipo de envelhecimento
Alterações na composição corporal
Discrepância na produção/utilização de energia
Desequilíbrio homeostático
Neurodegeneração
Suscetibilidade a doenças, reserva funcional reduzida, capacidade de recuperação reduzida, saúde instável, dificuldade de ganhar peso
Fragilidade
Síndromes geriátricas
Distúrbios da marcha/quedas
Suscetibilidade a doenças Comorbidade
Úlcera de decúbito
Delirium
Anorexia/desnutrição
Incapacidade
Incontinência urinária
Distúrbios do sono
Deficiência cognitiva

FIGURA 11.7 Um modelo unificador do envelhecimento, fragilidade e síndromes geriátricas.

QUADRO 11.2 EXEMPLO DE AVALIAÇÃO DE QUATRO DOMÍNIOS DO FENÓTIPO DE ENVELHECIMENTO

Abordagem da avaliação	Composição corporal	Energia	Regulação homeostática	Neurodegeneração
Autorrelato		Questionários autodeclarados investigando atividade física, senso de fadiga/exaustão, tolerância ao exercício		
Exame físico	Teste de força muscular (isométrico e isocinético) Antropometria (peso,	Testes de função física baseados no desempenho		Avaliação objetiva da marcha, equilíbrio, tempo de reação, exame neurológico padronizado de coordenação,

	altura, IMC, circunferência da cintura, circunferência de braço e perna, dobras cutâneas)			incluindo avaliação da cognição global[a]
Valores laboratoriais	Biomarcadores (creatinúria ou 3-metil-histidina de 24 horas)		Biomarcadores nutricionais (p. ex., vitaminas, antioxidantes) Níveis basais de biomarcadores e níveis hormonais Marcadores inflamatórios (p. ex., VHS, PCR, IL-6, TNF-α)	
Exames de imagem	TC e RM, DEXA	Espectroscopia por ressonância magnética		RM, RMf, PET e outras técnicas dinâmicas de imagem
Outras	Peso hidrostático	Taxa metabólica de repouso Teste de consumo de oxigênio durante a caminhada Avaliações objetivas de atividade física (acelerômetros, água duplo-marcada)	Resposta ao estresse Resposta a testes provocativos, como o teste oral de tolerância à glicose, teste da dexametasona e outros	Potenciais evocados Eletroneurografia e eletromiografia

[a] Miniexame do Estado Mental; Montreal Cognitive Assessment.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C-reativa; DEXA, absortometria de raios X de energia dupla; VHS, velocidade de hemossedimentação; RM, ressonância magnética; RMf, RM funcional; IL-6, interleucina 6; PET, tomografia por emissão de pósitrons; TC, tomografia computadorizada; TNF-α, fator de necrose tumoral α.

Composição corporal Alterações profundas na composição corporal podem representar o efeito mais evidente e inexorável do envelhecimento **(Fig. 11.8)**. Durante a vida, o peso corporal tende a aumentar da infância para a puberdade e vida adulta até o período tardio da meia-idade. O peso tende a se reduzir em homens entre 65 e 70 anos e um pouco mais tarde em mulheres. A massa corporal sólida, composta predominantemente de músculos e órgãos viscerais, reduz caracteristicamente após a terceira década. No músculo, essa atrofia é maior nas fibras rápidas, quando comparadas às fibras lentas. A origem dessa alteração não é conhecida, mas várias linhas de evidência sugerem que a perda progressiva de neurônios motores provavelmente tem um papel importante. A massa de gordura tende a aumentar na meia-idade e, em seguida, cai na fase tardia da vida, refletindo a trajetória da alteração de peso. A circunferência da cintura continua a aumentar durante a vida, um padrão que sugere que a gordura visceral, que é responsável pela maior parte das consequências patológicas da obesidade, continua a se acumular. Em alguns indivíduos, a gordura também se acumula no interior do músculo, afetando sua qualidade e função. Com a idade, o tecido fibroconectivo tende a aumentar em muitos sistemas orgânicos. No músculo, o tecido fibroconectivo aumentado também afeta a qualidade e a função muscular. Em conjunto, a perda de massa e qualidade muscular levará à força muscular reduzida, com impacto final sobre a capacidade funcional e a mobilidade. A força muscular diminui com o envelhecimento e isso não afeta apenas o estado funcional, como também representa um forte prognóstico independente para mortalidade **(Fig. 11.9)**. A desmineralização progressiva e a modificação da arquitetura ocorrem no osso, acarretando redução da resistência óssea. A perda da força óssea aumenta o risco de fratura. As diferenças entre os sexos, observadas nos efeitos do envelhecimento sobre a massa óssea são devidas às diferenças sexuais no pico de massa óssea e aos efeitos dos hormônios gonadais sobre os ossos. Em geral, quando comparadas aos homens, as mulheres tendem a perder massa óssea em uma idade mais precoce e alcançam mais rapidamente o limiar da resistência óssea que eleva o risco de fraturas.

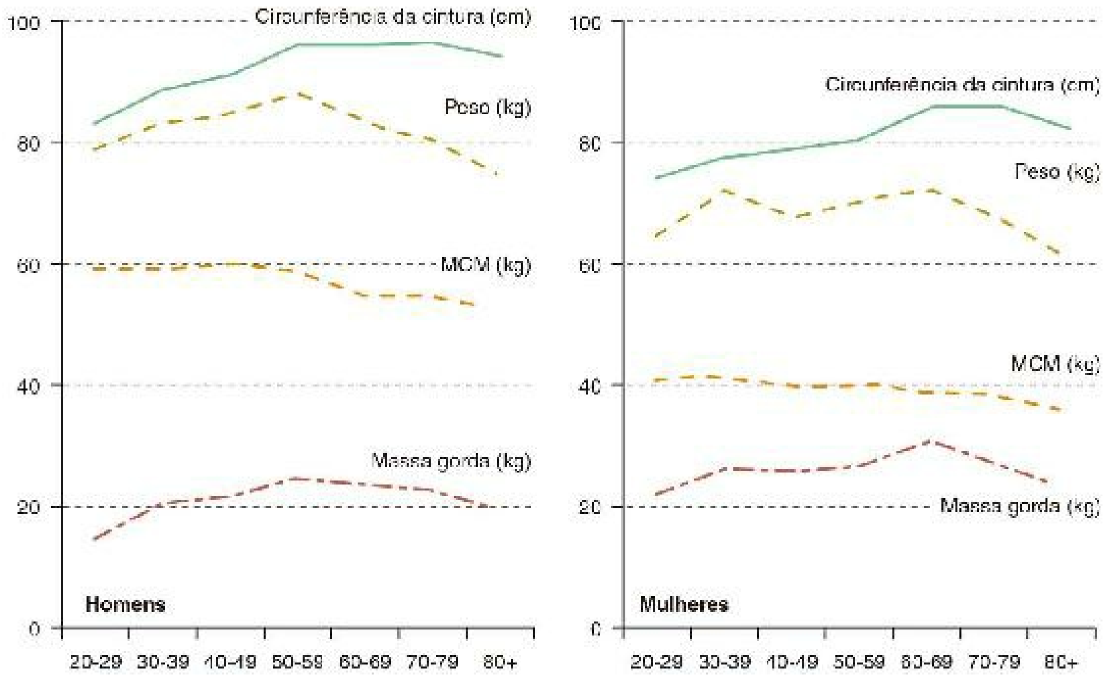

FIGURA 11.8 **Alterações longitudinais de peso, composição corporal e circunferência da cintura durante um período de vida** estimado em 1.167 pacientes participantes do Baltimore Longitudinal Study of Aging. A massa corporal magra (MCM) e a massa de gordura foram estimadas com absortometria por raios X de dupla energia. *(Fonte: The Baltimore Longitudinal Study of Aging 2010; dados não publicados.)*

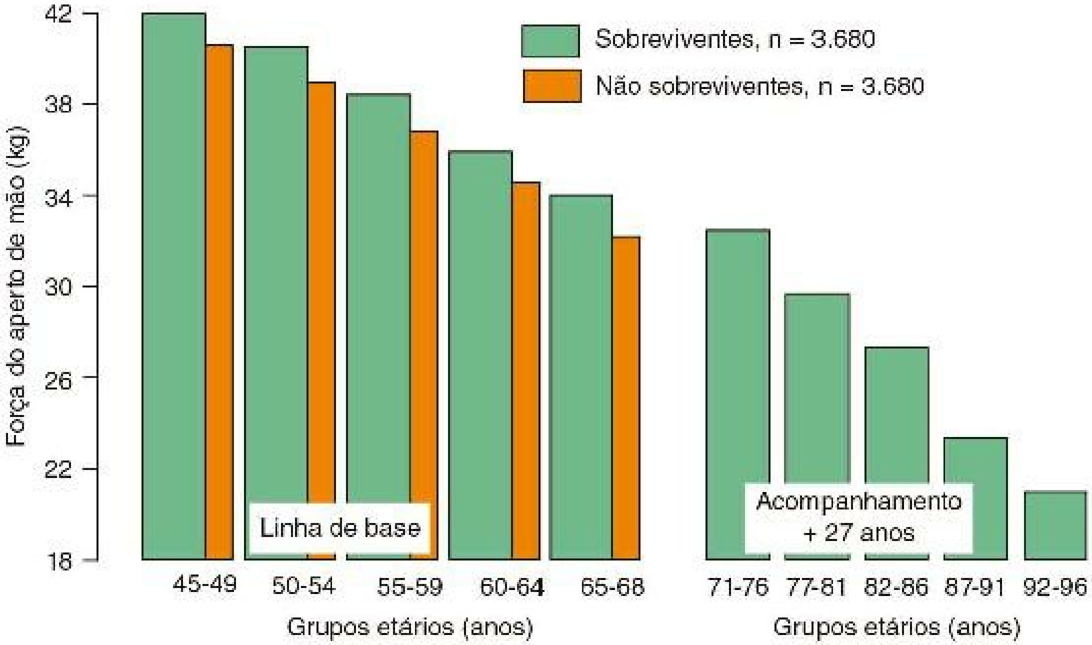

FIGURA 11.9 Diferenças em sessão transversal e alterações longitudinais na força muscular durante 27 anos de acompanhamento. Observar que os indivíduos que morreram durante o estudo apresentaram força muscular básica inferior. *(De T Rantanen e col.: J Appl Physiol 85:2047, 1998.)*

Todas essas alterações na composição corporal podem ser atribuídas ao rompimento da sequência entre síntese, degradação e reparo, que normalmente funciona para remodelar os tecidos. Tais alterações na composição corporal são influenciadas não apenas pelo envelhecimento e por doença, mas também por fatores do estilo de vida, como atividade física e dieta. A composição corporal pode ser aproximada na prática clínica com base no peso, na altura, no índice de massa corporal (IMC; peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados) e na circunferência da cintura, ou, mais precisamente, usando a absortometria de raios X de dupla energia (DEXA), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Em homens e mulheres saudáveis na terceira década de vida, a massa corporal magra é, em média, 85% do peso corporal, com cerca de 50% da massa magra representada por músculos esqueléticos. Com o envelhecimento, a porcentagem de massa magra e a porcentagem representada por músculos diminuem rapidamente, e essas alterações têm importantes consequências funcionais e para a saúde.

Equilíbrio entre disponibilidade de energia e demanda de energia A liberação de fosfato a partir do ATP proporciona a cada célula viva a energia necessária para a vida. Entretanto, o armazenamento de ATP é suficiente apenas para 6 segundos; portanto o ATP é constantemente ressintetizado. Embora a nova síntese de ATP possa ser feita durante a glicólise anaeróbia, a maior parte da energia utilizada no corpo é gerada por meio do metabolismo aeróbio. Assim, o consumo de energia costuma ser estimado indiretamente pelo consumo de oxigênio (calorimetria indireta). Atualmente, não há um método para avaliar o desempenho verdadeiro, que é a energia máxima que pode ser produzida pelo organismo durante períodos prolongados. Portanto, o condicionamento físico é estimado indiretamente a partir do pico da demanda miocárdica de oxigênio (pico MVO_2), geralmente durante um teste de esforço máximo. Estudos longitudinais demonstraram que o pico MVO_2 diminui progressivamente com o envelhecimento **(Fig. 11.10)** e a taxa de declínio é acelerada naqueles que são sedentários e naqueles afetados por doenças crônicas.

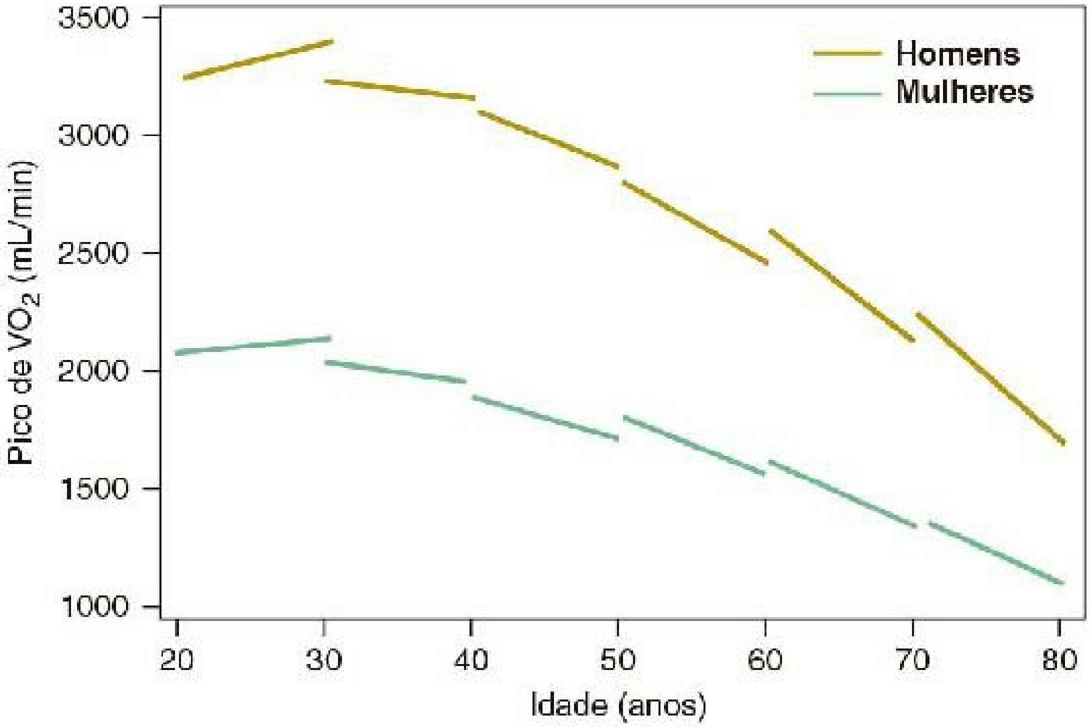

FIGURA 11.10 Alterações longitudinais na capacidade aeróbia em participantes do Baltimore Longitudinal Study of Aging. *(De JL Fleg: Circulation 112:674, 2005.)*

Uma grande porção de energia é consumida como a “taxa metabólica de repouso” (TMR), a quantidade de energia gasta no repouso em um ambiente de temperatura neutra e em um estado pós-absortivo. Em homens e mulheres saudáveis, a TMR diminui com a idade e tal redução só é parcialmente explicada pelo declínio paralelo em tecidos com alta atividade metabólica que formam a massa corporal magra **(Fig. 11.11)**. Entretanto, indivíduos com homeostase instável devido a doenças necessitam de energia adicional para mecanismos compensatórios. Na verdade, estudos observacionais demonstraram que (1) pessoas idosas com saúde precária e morbidade substancial têm TMR mais alta que pessoas saudáveis de mesma idade e sexo, e (2) uma TMR alta é um fator de risco independente para a mortalidade e pode contribuir para a perda de peso que costuma acompanhar doenças graves. Por fim, por razões ainda não completamente esclarecidas, mas que certamente envolvem alterações nas características biomecânicas dos movimentos, idades mais avançadas, patologia e comprometimento físico aumentam o custo de energia de atividades motoras, como uma caminhada. No conjunto, indivíduos mais velhos com condições crônicas múltiplas possuem baixos níveis de energia disponíveis e necessitam de mais energia, tanto no repouso quanto durante a atividade física. Portanto, idosos doentes poderão consumir toda a sua energia disponível realizando as AVDs mais básicas com consequente fadiga e restrição levando a uma existência sedentária. O estado energético pode ser avaliado clinicamente simplesmente perguntando-se ao paciente sobre a sua percepção do nível de fadiga durante as atividades diárias, como caminhar ou se vestir. A capacidade de energia poderá ser avaliada mais precisamente pela tolerância ao exercício durante um teste de caminhada ou um teste de esforço acoplado à espirometria.

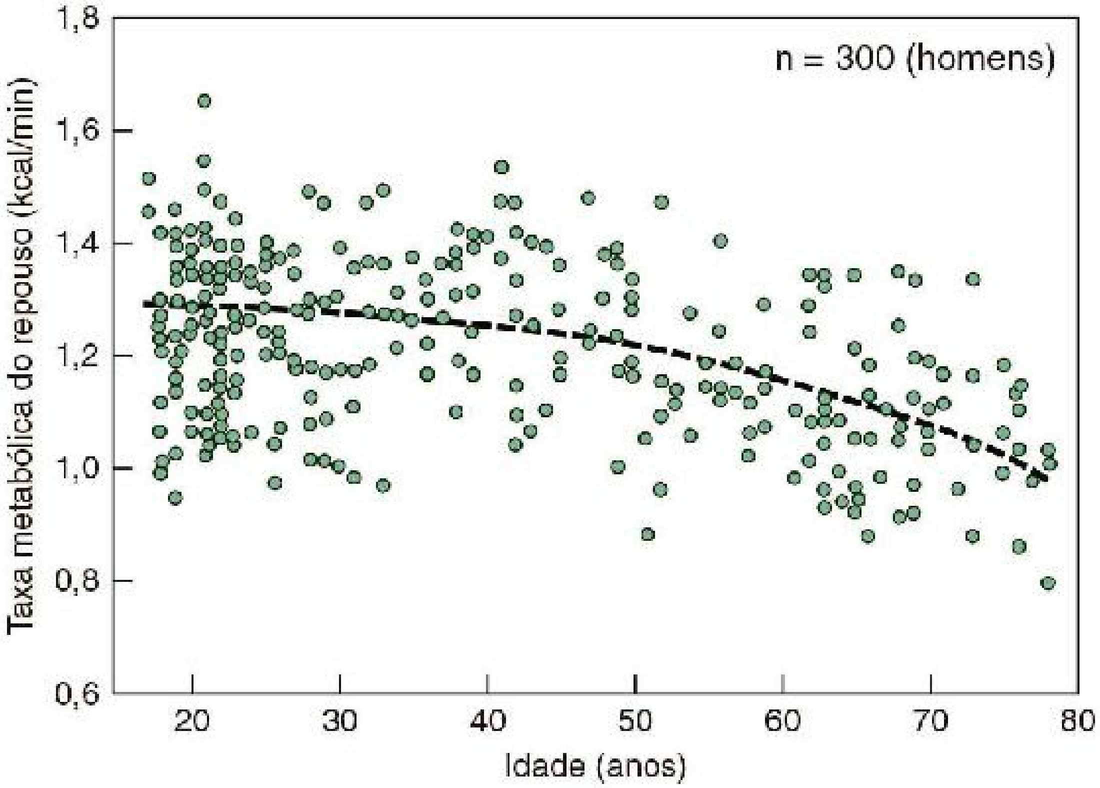

FIGURA 11.11 Alterações na taxa metabólica de repouso com o envelhecimento. *(Dados não publicados do Baltimore Longitudinal Study of Aging.)*

As principais vias de sinalização que controlam a homeostase envolvem hormônios, mediadores inflamatórios e antioxidantes; todas são profundamente afetadas pelo envelhecimento. Os níveis de hormônios sexuais, como a testosterona em homens **(Fig. 11.12)** e estrogênios em mulheres, diminuem com a idade, enquanto outros sistemas hormonais podem ter mudanças mais sutis **(Quadro 11.3)**. A maioria dos indivíduos que está envelhecendo, mesmo aqueles que permanecem saudáveis e completamente funcionais, tende a desenvolver um estado pró-inflamatório leve, caracterizado por altos níveis de marcadores pró-inflamatórios, incluindo interleucina 6 (IL-6) e proteína

C-reativa (PCR) (Fig. 11.13). Também se acredita que o envelhecimento esteja associado ao aumento da lesão por estresse oxidativo, tanto por causa do aumento da produção de espécies reativas do oxigênio quanto devido à menor eficiência dos sistemas de controle dos agentes antioxidantes. Como os hormônios, marcadores inflamatórios e antioxidantes estão integrados em redes de sinalização complexas, os níveis de biomarcadores individuais podem bem refletir a adaptação como resposta a um *feedback* homeostático, e não os reais fatores causadores. Portanto, a estratégia terapêutica de substituição de uma única molécula pode ser ineficaz ou mesmo contraproducente. A presença dessas vias de sinalização e alças de *feedback* podem ajudar a explicar por que a "terapia de substituição" de um único hormônio para problemas de envelhecimento tem se demonstrado de pouco benefício. O foco da pesquisa atual nessa área está sobre o desequilíbrio hormonal múltiplo. Por exemplo, analisados em um mesmo momento, níveis de testosterona, desidroepiandrosterona (DHEAs) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) não predizem mortalidade, porém são, em combinação, altamente prognósticos de longevidade. Esse efeito de combinação é especialmente forte no caso de insuficiência cardíaca congestiva. Da mesma forma, diversos micronutrientes, como vitaminas (especialmente vitamina D), minerais (selênio e magnésio) e antioxidantes (vitaminas D e E) também regulam aspectos do metabolismo. Baixos níveis desses micronutrientes têm sido associados ao envelhecimento acelerado e ao alto risco de situações adversas. Entretanto, exceto para a vitamina D, não há evidências claras de que a suplementação apresente efeitos positivos sobre a saúde. Infelizmente, não existem critérios padronizados que permitam a detecção e a quantificação de desequilíbrio homeostático como um fenômeno geral.

QUADRO 11.3 HORMÔNIOS QUE REDUZEM, PERMANECEM ESTÁVEIS E AUMENTAM COM O ENVELHECIMENTO

Diminuem	Não mudam	Aumentam
Hormônio do crescimento	Prolactina	Colecistocinina
Hormônio luteinizante (homens)	Tirotropina	Hormônio luteinizante (mulheres)
Fator de crescimento semelhante à insulina I	Hormônios tireoidianos	Hormônio folículo-estimulante
Testosterona	Epinefrina	Cortisol
Estradiol	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon	Prolactina
Desidroepiandrosterona	Peptídeo inibidor gástrico	Norepinefrina
Pregnenolona		Insulina
25-hidroxivitamina D		Paratormônio
Aldosterona		
Peptídeo intestinal vasoativo		
Melatonina		

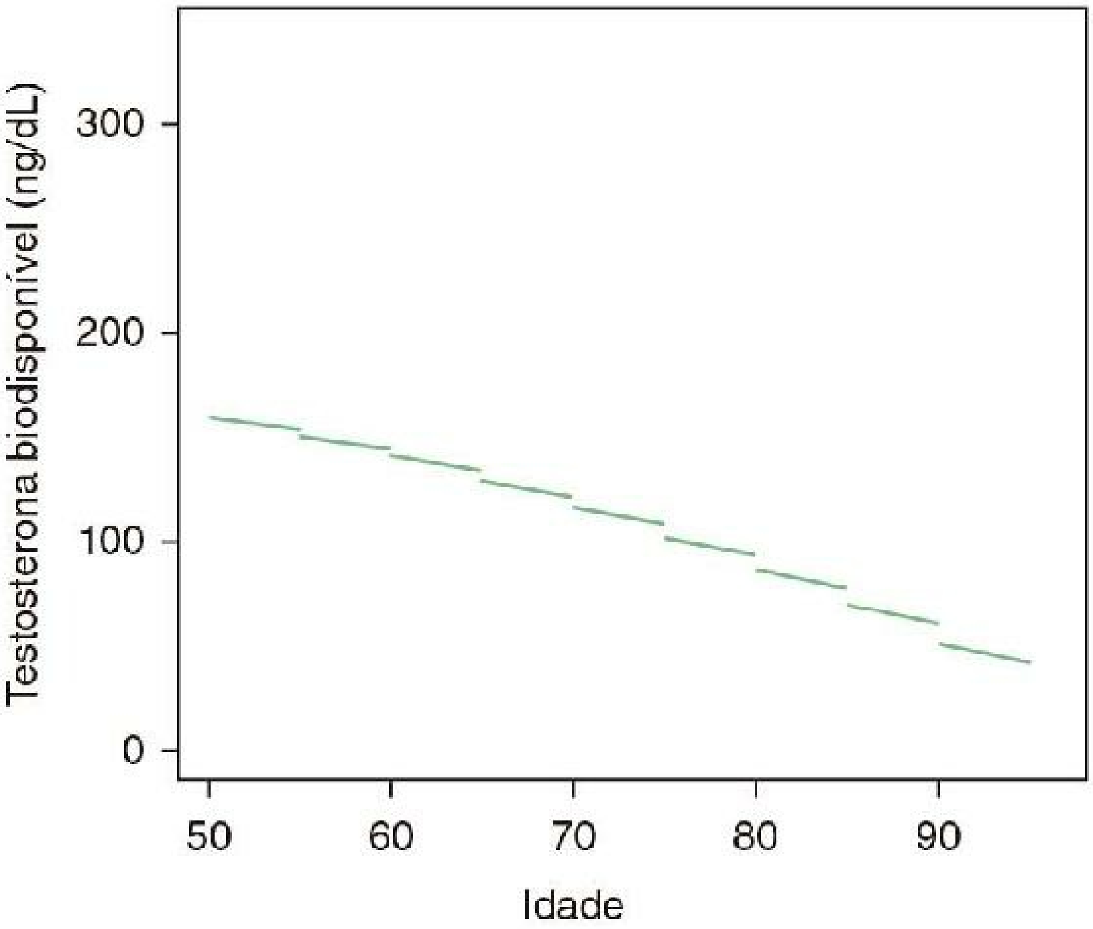

FIGURA 11.12 Trajetória longitudinal da concentração plasmática de testosterona biodisponível no Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). O gráfico se baseia em 584 homens com 50 anos de idade ou mais com um total de 1.455 pontos de dados. O acompanhamento médio para cada sujeito foi de 3,2 anos. *(Figura criada usando dados não publicados do BLSA.)*

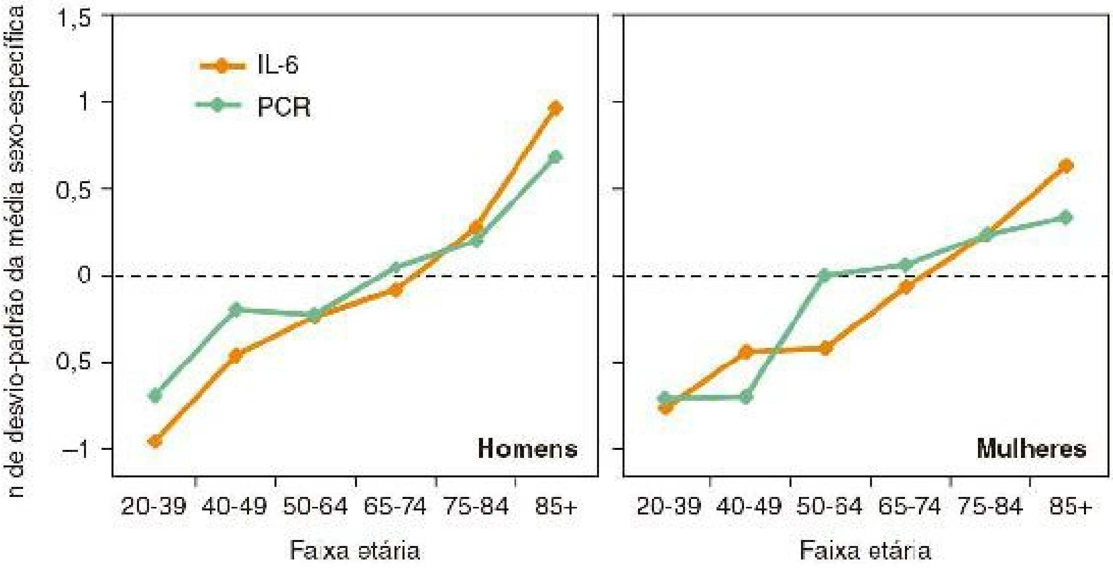

FIGURA 11.13 Alteração em interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) com

o envelhecimento. Os valores são expressos como escores Z para fins comparativos. *(De L. Ferrucci e col.: Blood 105:2294, 2005.)*

Neurodegeneração Há muito tem se acreditado que os neurônios param de se reproduzir logo após o nascimento e que seu número vai sendo reduzido ao longo da vida. No entanto, os resultados de modelos animais e mesmo alguns estudos em humanos sugerem que a neurogênese no hipocampo continua em níveis baixos por toda a vida. A atrofia cerebral vem com o envelhecimento após os 60 anos de idade. A atrofia ocorre em diferentes níveis e em partes diferentes do cérebro **(Fig. 11.14)** e é normalmente acompanhada por resposta inflamatória e ativação da micróglia. A atrofia cerebral associada à idade pode contribuir para o declínio na função cognitiva e motora. A atrofia também pode ser um fator, em algumas doenças cerebrais que podem ocorrer com o envelhecimento, como o comprometimento cognitivo leve, na qual os indivíduos apresentam comprometimentos leves, porém detectáveis, nos testes de cognição, mas não apresentam incapacidade severa para as atividades diárias. No comprometimento cognitivo leve, a atrofia tem sido observada principalmente no córtex pré-frontal e no hipocampo, porém esses achados não são específicos, e sua utilidade diagnóstica não está esclarecida **(Fig. 11.15)**. Outras alterações neurofisiológicas do cérebro ocorrem frequentemente com o envelhecimento e podem contribuir para o declínio cognitivo. Estudos funcionais de imagem têm mostrado que indivíduos mais velhos apresentaram coordenação reduzida entre as regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas de alta ordem e que essa coordenação reduzida está relacionada com um desempenho cognitivo fraco. Em indivíduos jovens saudáveis, a atividade cerebral associada às funções cognitivas executivas (p. ex., resolução de problemas, tomada de decisões) está muito bem localizada, enquanto em indivíduos saudáveis mais velhos o padrão de ativação cortical é mais difuso. A patologia cerebral tem sido associada às doenças específicas; placas amiloides e massas neurofibrilares são consideradas marcadores patológicos da doença de Alzheimer. Porém, esses marcadores patológicos são encontrados em necropsia em muitos idosos com cognição normal, conforme avaliado por extensos testes no ano anterior à morte.

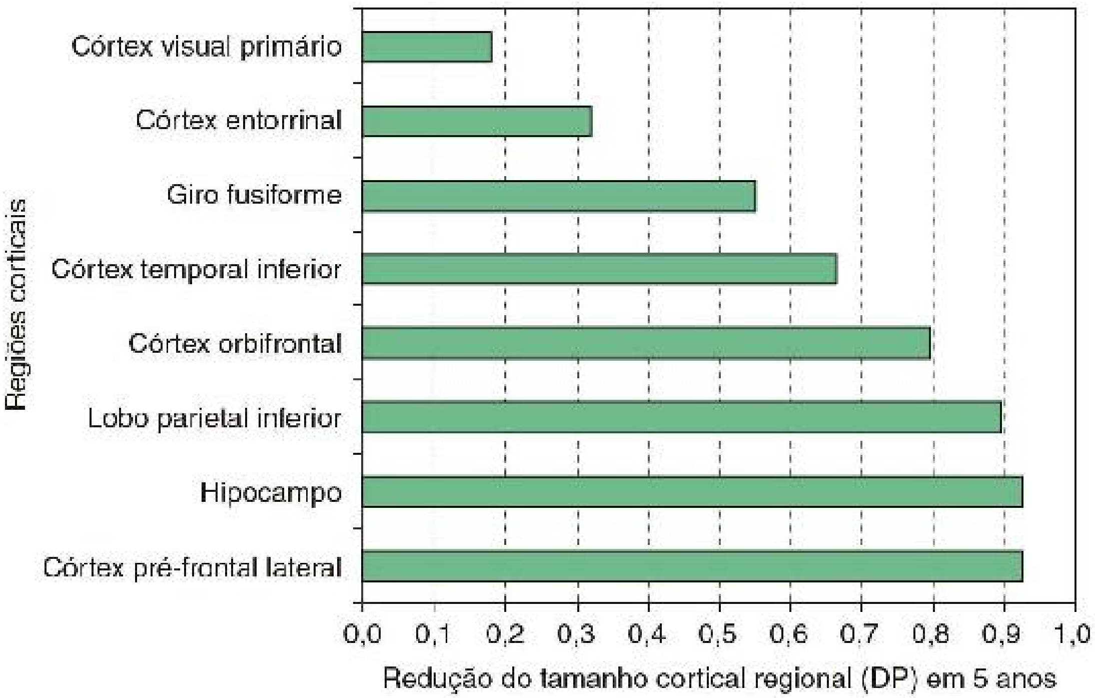

FIGURA 11.14 Declínio dos volumes médios de diferentes regiões cerebrais em 5 anos, avaliado em unidades de desvio-padrão (DP) (*d* de Cohen). O córtex visual primário mostra a menor redução média, e o córtex parietal inferior e pré-frontal e o hipocampo evidenciaram a maior redução média. *(De N Raz e col.: Ann N Y Acad Sci 1097:84, 2007.)*

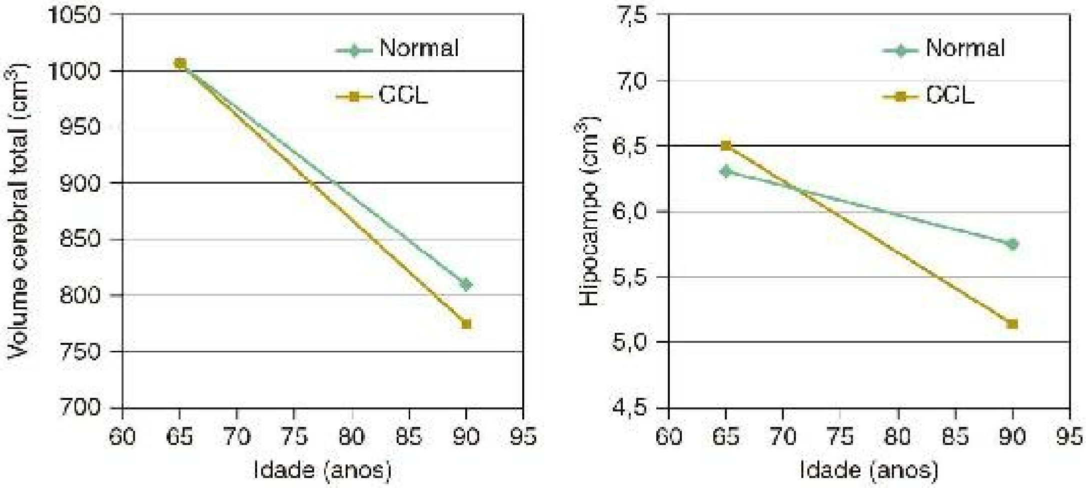

FIGURA 11.15 Alterações longitudinais de volume cerebrais regionais no envelhecimento e no comprometimento (neuro)cognitivo leve (CCL). *(De I Driscoll e col.: Neurology 72:1906, 2009.)*

Consideradas em conjunto, tendências para alterações cerebrais no envelhecimento sugerem que algumas manifestações neurofisiológicas sejam adaptações compensatórias, e não contribuições primárias para o declínio relacionado com a idade. Como o cérebro é capaz de reorganização e compensação, a neurodegeneração extensa poderá não ser clinicamente evidente. Portanto, a detecção precoce requer avaliações cuidadosas. Clinicamente, alterações corticais e subcorticais são refletidas na alta prevalência de sinais neurológicos inespecíficos “leves”, em geral refletidos por marcha lenta e instável, equilíbrio fraco e tempo de reação lento. Essas alterações de movimento podem ser desencadeadas mais abertamente usando-se “duplas tarefas”, nas quais são realizadas simultaneamente uma tarefa cognitiva e outra motora. Em uma versão simples de dupla tarefa, pode-se prever risco aumentado de quedas quando um idoso tem de parar de caminhar para falar. O desempenho ruim em duplas tarefas tem sido interpretado como um marcador de capacidade total reduzida para o processamento central, de modo que o processamento simultâneo é mais restrito. Além do cérebro, a medula espinal também sofre alterações após os 60 anos de idade, incluindo número reduzido de neurônios motores e lesão na mielina. Os neurônios motores que sobrevivem são compensados com uma maior complexidade de ramificações e por uma maior abrangência das unidades motoras. Conforme as unidades motoras se tornam maiores, têm o seu número reduzido em uma taxa de aproximadamente 1% ao ano, começando após a terceira década. Essa maior quantidade de unidades motoras contribui para reduções no controle motor fino e na destreza manual. Alterações relacionadas com a idade também ocorrem no sistema nervoso autônomo, afetando a função cardiovascular e esplênica.

Alterações sistêmicas que coexistem e afetam umas às outras • *O FENÓTIPO DO ENVELHECIMENTO: A VIA COMUM FINAL DA INTERAÇÃO SISTÊMICA*

Enquanto as alterações sistêmicas relacionadas com a idade foram descritas individualmente, na realidade, tais alterações se desenvolvem em paralelo e se afetam mutuamente por meio de diversas alças compensatórias. Algumas interações sistêmicas estão bem esclarecidas, enquanto outras estão sob investigação. Por exemplo, a composição corporal interage com o equilíbrio energético e a sinalização. Um maior índice de massa corporal aumenta o consumo de energia e melhora a sensibilidade à insulina e o metabolismo dos carboidratos. Uma maior massa gorda, especialmente a massa gorda visceral, representa um sinal desencadeador da síndrome metabólica e está associada a níveis baixos de testosterona, níveis altos da globulina ligante dos hormônios sexuais e níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios como a PCR e a IL-6. A sinalização alterada pode afetar a neurodegeneração; a resistência à insulina e as adipocinas, como a leptina e a adiponectina, estão associadas ao declínio da função cognitiva. Junto com a perda de neurônios motores e a disfunção de unidades motoras, um estado de inflamação e níveis reduzidos de testosterona e IGF-1 estão ligados ao declínio acelerado de massa muscular e força. A coordenação intersistêmica normal também é afetada pelo envelhecimento. O hipotálamo funciona normalmente como um regulador central de metabolismo e uso de energia e coordena as respostas fisiológicas de todo o organismo por meio da sinalização hormonal; alterações relacionadas com o envelhecimento no hipotálamo alteram esse controle. O sistema nervoso central (SNC) também controla a atividade adaptativa simpática/parassimpática, de modo que a degeneração do SNC relacionada com a idade pode apresentar implicações na função autonômica.

O fenótipo que resulta do processo de envelhecimento é caracterizado pela maior suscetibilidade às doenças, alto risco de múltiplas doenças coexistentes, resposta comprometida ao estresse (incluindo habilidade limitada para se curar ou se recuperar após uma doença aguda), aparecimento de "síndromes geriátricas" (caracterizadas por manifestações clínicas estereotipadas, porém com causas multifatoriais), resposta alterada ao tratamento, alto risco de incapacidade e perda de autonomia pessoal, com todas as suas consequências psicológicas e sociais. Além disso, esses importantes processos de envelhecimento podem interferir na fisiopatologia típica de doenças específicas, alterando, assim, manifestações clínicas esperadas e confundindo o diagnóstico. Clinicamente, pacientes podem se apresentar com problemas óbvios contidos em apenas um desses domínios, porém, como os sistemas interagem, todos os quatro domínios principais deverão ser avaliados e considerados como alvos terapêuticos potenciais. Quando os pacientes se apresentam com problemas óbvios em vários sistemas principais afetados pelo envelhecimento, eles tenderão a atingir graus extremos de suscetibilidade e perda de resiliência, uma condição que é globalmente conhecida como *fragilidade*.

BASES BIOLÓGICAS DOS DOMÍNIOS DO FENÓTIPO DE ENVELHECIMENTO As alterações que ocorrem com o envelhecimento abrangem múltiplos sistemas fisiológicos. Apesar de serem descritos muitas vezes de forma isolada, é provável que elas sejam atribuídas à disfunção progressiva de um mecanismo único que afeta algum mecanismo organizador fundamental para a fisiologia celular. Um importante objetivo de pesquisas futuras é conectar o fenótipo do envelhecimento em humanos com teorias de envelhecimento que foram em grande parte desenvolvidas a partir de estudos em células ou modelos animais. Se as principais teorias de envelhecimento puderem ser operacionalizadas em avaliações factíveis em humanos, seria possível testar a hipótese de que alguns desses processos estão correlacionados com todos os domínios do fenótipo do envelhecimento, acima e além da idade cronológica. A revisão de teorias biológicas (referências) do envelhecimento fornece um modelo excelente para uma hipótese de trabalho que, pelo menos teoricamente, poderia ser testada em estudos longitudinais. Os mecanismos candidatos do envelhecimento em mamíferos incluem instabilidade genômica, enfraquecimento de telômeros, alterações epigenéticas, perda de proteostase, desregulação da sensibilidade a nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, exaustão de células-tronco e alteração na comunicação intercelular.

Fragilidade A fragilidade tem sido descrita como uma síndrome fisiológica caracterizada pela redução da reserva e pela resistência diminuída a estresses, resultantes do declínio cumulativo de diversos sistemas fisiológicos, causando vulnerabilidade às condições adversas e alto risco de morte. Uma definição "fenotípica" proposta, caracterizada por perda de peso, fadiga, comprometimento da força de preensão, atividade física reduzida e marcha lenta, tem mostrado boa consistência interna e forte valor prognóstico e tem sido usada em muitos estudos clínicos e epidemiológicos. Uma abordagem alternativa, o Índice de Fragilidade (Frailty Index), avalia a carga cumulativa fisiológica e funcional. Em combinação com uma avaliação clínica estruturada (a Avaliação Geriátrica Global), o Índice de Fragilidade pode ser aplicado em situações clínicas e tem baixas taxas de dados perdidos; ele prediz a sobrevida em idosos da comunidade, bem como a sobrevida, permanência hospitalar e local de ida após a alta em situações de cuidados agudos. Independentemente da definição, uma literatura extensa mostra que indivíduos mais velhos que são considerados frágeis por qualquer definição apresentam alterações claras nos mesmos quatro processos principais – composição corporal, desequilíbrio homeostático, insuficiência energética e neurodegeneração, as características do "fenótipo" de envelhecimento. Um caso clínico clássico seria o de uma mulher idosa com obesidade sarcopênica caracterizada por gordura corporal aumentada e redução muscular (alterações na composição corporal); tolerância extremamente baixa ao exercício e fadiga extrema (insuficiência energética); níveis de insulina altos; níveis de IGF-1 baixos; ingestão inadequada de calorias; baixos níveis de vitamina D, E e carotenoides (distúrbio de sinalização) e problemas de memória, marcha lenta e equilíbrio instável (neurodegeneração). É provável que essa mulher apresente todas as manifestações de fragilidade, incluindo alto risco de doenças múltiplas, incapacidade, incontinência urinária, quedas, *delirium*, depressão e outras síndromes geriátricas. Espera-se que o processo biológico subjacente a uma determinada "teoria do envelhecimento" seja mais avançado nessa mulher do que seria esperado com base na idade cronológica.

Um objetivo de futuras pesquisas em geriatria e que tem potencial para a tradução clínica é a demonstração de que a paciente hipotética descrita anteriormente é biologicamente mais velha, conforme alguns biomarcadores robustos de envelhecimento biológico, do que seria esperado apenas pela idade cronológica. O conceito da fragilidade por meio dos quatro processos básicos principais é uma etapa nessa direção que se origina de evidências acumuladas e reconhece a heterogeneidade e a natureza dinâmica do fenótipo de envelhecimento. O envelhecimento é universal, porém ocorre em taxas altamente variáveis, com ampla heterogeneidade na emergência do fenótipo de envelhecimento. Portanto, a questão não é se um paciente mais velho é frágil, e sim se a gravidade de sua fragilidade está além do limite da relevância clínica e comportamental. Entender a fragilidade através das lentes dos quatro processos básicos interativos também fornece uma interface com as doenças que, como o próprio envelhecimento, afetam o seu fenótipo. Por exemplo, a insuficiência cardíaca congestiva está associada à baixa disponibilidade de energia, múltiplos distúrbios hormonais e a um estado pró-inflamatório, contribuindo dessa forma para a severidade da fragilidade. A doença de Parkinson é um exemplo de neurodegeneração que, em um estágio avançado, afeta a composição corporal, o metabolismo energético e a sinalização homeostática, levando a uma síndrome que lembra bastante a fragilidade. O diabetes é especialmente importante para o envelhecimento e a fragilidade, pois compromete a composição corporal, o metabolismo energético, o distúrbio homeostático e a integridade neuronal. Da mesma forma, diversos estudos observaram que o diabetes tipo 2 representa um forte fator de risco para a fragilidade e para muitas de suas consequências. Como a doença e o envelhecimento interagem, o tratamento cuidadoso e apropriado da doença é crucial para impedir ou reduzir a fragilidade.

CONSEQUÊNCIAS DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO, FENÓTIPO DE ENVELHECIMENTO E FRAGILIDADE

Enquanto a fisiopatologia da fragilidade ainda está sendo elucidada, suas consequências têm sido bem caracterizadas em estudos prospectivos. Quatro principais consequências são importantes para a prática clínica: (1) resposta homeostática ineficaz ou incompleta ao estresse, (2) múltiplas doenças coexistentes (multi ou comorbidade) e polifarmácia, (3) incapacidade física e (4) as chamadas síndromes geriátricas. Iremos discorrer brevemente sobre cada uma dessas consequências.

Baixa resistência ao estresse A fragilidade pode ser considerada uma perda progressiva da reserva em múltiplas funções fisiológicas. Em um estágio inicial e na ausência de estresse, indivíduos mais velhos com fragilidade leve podem parecer normais. Entretanto, eles apresentam habilidade reduzida para lidar com desafios, como as doenças agudas, traumas, processos cirúrgicos ou quimioterapia. A doença aguda envolvendo uma internação hospitalar está associada à subnutrição e à inatividade, que algumas vezes poderá ser de tal magnitude que a massa muscular residual não possua a reserva mínima para o ato de caminhar. Mesmo quando a nutrição é restabelecida, as reservas de energia podem ser insuficientes para reconstruir adequadamente a massa muscular. Indivíduos mais velhos apresentam uma habilidade reduzida para tolerar infecções, em parte por serem menos capazes que os jovens de montar uma resposta inflamatória dinâmica contra a vacinação ou contra a exposição à infecção, de modo que as infecções apresentam maior tendência a se tornarem severas e sistêmicas e a se resolverem mais lentamente. No contexto da tolerância ao estresse, a avaliação dos aspectos da fragilidade pode ajudar a estimar a habilidade do indivíduo para lidar com os rigores de tratamentos agressivos e de responder às intervenções necessárias na infecção, bem como a capacidade do cuidador para antecipar e impedir complicações da hospitalização e, em geral, a estimar o prognóstico. Dessa forma, os planos do tratamento podem ser ajustados para melhorar a tolerância e a segurança; o período acamado e a hospitalização poderão ser usados ocasionalmente; e as infecções deverão ser prevenidas, antecipadas e adequadamente controladas.

Comorbidade e polifarmácia A idade mais avançada está associada às altas taxas de aparecimento de muitas doenças crônicas **(Fig. 11.4)**. Portanto, de acordo com o esperado, a porcentagem de indivíduos afetados por múltiplas condições médicas (co ou multimorbidade) também aumenta com a idade. Em idosos frágeis, a comorbidade ocorre em taxas mais elevadas do que seria esperado a partir da probabilidade combinada das condições componentes. É provável que a fragilidade e a comorbidade afetem-se mutuamente, de modo que múltiplas doenças contribuam para a fragilidade e esta aumente a suscetibilidade às doenças.

Clinicamente, pacientes com condições múltiplas apresentam desafios únicos de diagnóstico e de tratamento. Critérios diagnósticos padronizados poderão não ser informativos devido à existência de sintomas e sinais adicionais confusos. Um exemplo clássico é a coexistência da deficiência de ferro e vitamina B_{12}, criando uma anemia normocítica aparente. A proporção risco-benefício para várias opções de tratamento médico e cirúrgico pode ser reduzida em face de outras doenças. O planejamento do tratamento com fármacos se torna mais complexo porque as doenças de comorbidade podem afetar a absorção, o volume de distribuição, a ligação à proteína e, especialmente, a eliminação de diversos fármacos, levando à flutuação dos níveis terapêuticos e a um risco aumentado de sub ou superdosagem. A excreção de fármacos é afetada por alterações renais e hepáticas com o envelhecimento, que poderão não ser detectáveis por meio de testes clínicos usuais. Fórmulas para avaliar a taxa de filtração glomerular em pacientes idosos estão disponíveis, enquanto a estimativa de alterações na excreção hepática ainda permanece um desafio.

Pacientes com várias doenças normalmente recebem a prescrição de vários fármacos, especialmente quando são cuidados por múltiplos especialistas que não se comunicam. O risco de reações adversas aos fármacos, interações fármaco-fármaco e falta de aderência aumenta geometricamente de acordo com o número de fármacos prescritos e com a severidade da fragilidade. Algumas regras gerais para minimizar as chances de eventos adversos aos fármacos são as seguintes: (1) sempre pedir para o paciente levar todos os medicamentos na consulta, incluindo fármacos prescritos, produtos vendidos sem receita, suplementos vitamínicos e fitoterápicos; (2) rastrear fármacos desnecessários; aqueles sem indicação clara devem ser suspensos; (3) simplificar a posologia em termos de número de agentes e horários, tentar evitar mudanças frequentes e usar agentes de dose única diária sempre que possível; (4) evitar fármacos que sejam dispendiosos ou que não sejam cobertos por seguro sempre que possível; (5) minimizar o número de fármacos àqueles absolutamente essenciais e sempre verificar possíveis interações; (6) garantir que o paciente ou um cuidador disponível compreende o esquema administrado e fornecer instruções por escrito de forma legível e (7) agendar revisões periódicas dos medicamentos.

Incapacidade e comprometimento da recuperação de incapacidade aguda A prevalência de incapacidade para os cuidados pessoais e afazeres domésticos aumenta progressivamente com o envelhecimento e tende a ser maior em mulheres do que em homens **(Fig. 11.5)**. A função física e cognitiva em indivíduos idosos reflete o estado geral de saúde e indica a utilização do tratamento de apoio, a institucionalização e a mortalidade mais precisamente do que qualquer outra avaliação biomédica conhecida. Portanto, avaliar a função e a incapacidade e prever o risco de incapacidade são fundamentos da medicina geriátrica. A fragilidade, independentemente dos critérios utilizados para a sua definição, representa um fator de risco robusto e poderoso para a incapacidade. Devido a essa forte relação, avaliações de função física e mobilidade têm sido propostas como critério para os padrões de fragilidade. Entretanto, a incapacidade ocorre no final do processo de fragilidade, após a reserva e a compensação estarem exauridas. No início do desenvolvimento da fragilidade, a alteração na composição corporal, o condicionamento reduzido, o desequilíbrio homeostático e a neurodegeneração podem ter início sem causar impacto no desempenho diário. Ao contrário da incapacidade em indivíduos mais jovens, em que a regra é procurar uma causa dominante clara, a incapacidade em idosos frágeis é quase sempre multifatorial. Em geral, estão envolvidos múltiplos processos de envelhecimento, mesmo quando a causa da precipitação parece única. Todos os fatores seguintes contribuem para a incapacidade: excesso de massa adiposa, força muscular fraca, índice de massa corporal reduzido, condicionamento fraco, eficiência energética reduzida, ingestão nutricional fraca, baixos níveis circulantes de micronutrientes antioxidantes, altos níveis de marcadores pró-inflamatórios, sinais objetivos de disfunção neurológica e comprometimento cognitivo. A natureza multifatorial da incapacidade em idosos frágeis reduz a capacidade de compensação e interfere na recuperação funcional. Por exemplo, um infarto lacunar que causa problemas no equilíbrio pode ser recuperado em um indivíduo jovem hipertenso, ficando em pé e caminhando com passadas largas, uma estratégia que requer adaptação do cérebro, músculos fortes e alta capacidade energética. O mesmo pequeno infarto lacunar poderá causar uma incapacidade catastrófica em um indivíduo idoso, já afetado por neurodegeneração e fraqueza, que é menos capaz de realizar compensações. Como consequência, as intervenções que pretendem prevenir e reduzir a incapacidade em indivíduos idosos deverão apresentar um duplo foco, tanto no evento desencadeador quanto nos sistemas necessários para a sua compensação. No caso do infarto lacunar, as intervenções para promover a mobilidade deverão incluir a prevenção aos infartos, reabilitação do equilíbrio e treinamento de força.

Como regra clássica, a avaliação das causas responsáveis e o estabelecimento das estratégias de intervenção para a incapacidade em idosos deverão sempre considerar os quatro principais processos de envelhecimento que contribuem para a fragilidade. Uma das mais populares estratégias para a avaliação da incapacidade é uma modificação da Classificação Internacional de Lesões, Incapacidades e Obstáculos (do inglês, International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps, Organização Mundial de Saúde, 1980), proposta pelo Institute of Medicine (IOM, 1992). Essa classificação infere uma via causal em quatro etapas: patologia (doenças); déficit (a manifestação física das doenças); limitação funcional (funções globais como caminhar, ofegar e subir escadas) e incapacidade (capacidade de desempenhar papéis sociais no ambiente). Na prática, a avaliação de limitação funcional e incapacidade é realizada por 1) questionário autoinformativo avaliando o grau de incapacidade para realizar AVDs ou atividades mais complexas; 2) avaliações da função física baseadas no desempenho em domínios específicos, como equilíbrio, marcha, destreza manual, coordenação, flexibilidade e resistência. Uma lista concisa de ferramentas básicas que podem ser usadas para avaliar a função física em indivíduos idosos está apresentada no **Quadro 11.4**. Em 2001, a OMS endossou oficialmente um novo sistema de classificação, a Classificação Internacional de Função, Incapacidade e Saúde (do inglês, International Classification of Functioning, Disability and Health), mais comumente conhecida como ICF. Na ICF, as avaliações de saúde são classificadas a partir das perspectivas corporais, individuais e sociais por meio de duas listas: uma lista de funções e estrutura corporal e uma lista de domínios de atividade e participação. Como a função e a capacidade do indivíduo ocorrem em um contexto, a ICF também inclui uma lista de fatores ambientais. Uma lista detalhada de códigos, que permite a classificação das funções corporais, atividades e participação, está sendo desenvolvida. O sistema da ICF foi amplamente introduzido na Europa e está ganhando popularidade nos EUA. Qualquer que seja o sistema de classificação usado, o profissional de saúde deve tentar identificar fatores que possam ser modificados para minimizar a incapacidade. Muitos desses fatores são discutidos neste capítulo. Questões importantes relacionadas ao envelhecimento e que não estão abordadas neste capítulo, mas estão presentes em outros locais, incluem demência **(Cap. 35)** e outros distúrbios cognitivos, incluindo afasia, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais (**Cap. 36**).

QUADRO 11.4 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM PACIENTES IDOSOS

Instrumento de mensuração	**Avaliação**	**Atividades/referência**	**Observações**
Índice de independência em AVDs	Autorrelato	Dificuldade/necessidade de ajuda para tomar banho, vestir-se, usar o toalete, movimentar-se, continência, alimentação. *(S Katz et al: JAMA 185:914, 1963)*	Curto e simples, mas subjetivo
AVDs instrumentais	Autorrelato	Dificuldade em usar o telefone, utilizar transporte público/carros, fazer compras, preparar refeições, serviços domésticos, controle de medicamentos, controle financeiro. *(MP Lawton et al: Psychopharmacol Bull 24:609, 1988)*	Curto e simples; alguns itens têm viés de gênero e cultural
Medida de independência funcional	Consenso da equipe multidisciplinar	Motora (comer, arrumar-se, tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, controle da bexiga/intestino, movimentação, caminhada, subir escadas); Cognitiva (compreensão auditiva, expressão verbal, interação social, resolução de problemas, memória). *(RA Keith et al: Adv Clin Rehabil 1:6, 1987)*	Administrado por profissionais de saúde treinados
Índice Barthel	Profissionalmente avaliado	Independência e necessidade de ajuda para se alimentar, transferir-se da cama para a cadeira e vice-versa, arrumar-se, ir ao toalete, tomar banho, caminhar, subir escadas, vestir-se, continência. *(FI Mahoney et al: Md State Med J 14:61, 1965)*	Administrado por profissionais de saúde treinados
Questionário de mobilidade	Autorrelato	Dificuldade grande para caminhar 400 m e/ou de subir escadas.	Curto e simples
Bateria de desempenho físico rápido	Baseada no desempenho objetivo	Tempo decorrido para uma caminhada de 4 m, levantar-se da cadeira 5 vezes, manter o equilíbrio por 10 s em posição lateral, posições em *tandem* (um dos pés à frente do outro) e *semitandem*. *(JM Guralnik et al: J Gerontol 49:M85, 1994)*	Necessidade de algum treinamento
Escala de equilíbrio de Berg	Avaliação objetiva feita por profissionais	Desempenho em 14 tarefas relacionadas ao equilíbrio *(KO Berg et al: Arch Phys Med Rehabil 73:1073, 1992)*	Usado normalmente por fisioterapeutas.
Velocidade de caminhada	Desempenho objetivo	Medida da velocidade de caminhada de percurso de 4 m *(S Studenski: J Nutr Health Aging 13:878, 2009)*	Simples e poderosa, porém limitada a pacientes que podem caminhar.
Caminhada de 6 minutos	Baseada no desempenho objetivo	Distância percorrida em 6 min *(GH Guyatt: Can Med Assoc J 132:919, 1985)*	Boa avaliação de desempenho, capacidade para caminhar/resistência.
Corredor de caminhada de longa distância (400 m)	Baseada no desempenho objetivo	Tempo para caminhada rápida de 400 m *(AB Newman et al: JAMA 295:2018, 2006)*	Mais desafiador do que a caminhada de 6 min.

Abreviação: AVDs, atividades da vida diária.

Síndromes geriátricas O termo *síndrome geriátrica* compreende condições clínicas que são frequentemente encontradas em indivíduos idosos, apresentam um efeito deletério na função e qualidade de vida, apresentam fisiopatologia multifatorial, em geral envolvem sistemas não relacionados ao sintoma principal aparente e se manifestam por apresentações clínicas estereotípicas. A lista de síndromes geriátricas inclui incontinência, *delirium*, quedas, úlceras de pressão, distúrbios do sono, problemas com alimentação, dor e depressão. Além disso, a demência e a incapacidade física também são algumas vezes consideradas como síndromes geriátricas. O termo *síndrome* é de certa forma inadequado nesse contexto, já que ele é mais usado para descrever um padrão de sintomas e sinais que apresentam uma única causa básica. O termo *síndromes geriátricas*, ao contrário, se referem a "condições de saúde multifatoriais que ocorrem quando os efeitos acumulados das lesões nos múltiplos sistemas deixam um idoso vulnerável aos desafios casuais". De acordo com essa definição, as síndromes geriátricas refletem as interações complexas entre as vulnerabilidades de um indivíduo e a exposição a estresses ou desafios. Essa definição é bem adequada ao conceito de que as síndromes geriátricas deveriam ser consideradas como consequências fenotípicas da fragilidade e que um número limitado de fatores de risco compartilhados contribuem para a sua etiologia. Na verdade, em várias combinações e frequências, praticamente todas as síndromes geriátricas são caracterizadas por alterações na composição corporal, falhas de energia, distúrbios na sinalização e neurodegeneração. Por exemplo, a subatividade do detrusor (bexiga) é uma condição geriátrica multifatorial que contribui para a retenção urinária no idoso frágil. Ela é caracterizada pela perda do músculo detrusor, fibrose e degeneração axonal. Representam fatores que podem contribuir para a incontinência urinária: um estado pró-inflamatório e a perda da sinalização do estrogênio levando à lesão do músculo da bexiga e à subatividade do detrusor, enquanto uma infecção urinária crônica poderá causar hiperatividade do detrusor.

Devido ao espaço limitado, apenas o *delirium*, quedas, dor crônica, incontinência e anorexia serão comentados aqui. Leitores interessados devem pesquisar literatura de medicina geriátrica para uma discussão de outras síndromes geriátricas.

Delirium **(Ver também Cap. 34.)** O *delirium* é um distúrbio agudo de atenção perturbada que flutua com o tempo. Ele afeta 15-55% dos idosos hospitalizados. O *delirium* era anteriormente considerado como transitório e reversível e uma consequência normal de cirurgias, doenças crônicas ou infecções em idosos. O *delirium* pode estar associado com risco substancialmente aumentado para demência e é um fator de risco independente para morbidade, hospitalização prolongada e morte. Essas associações são particularmente fortes nos idosos mais velhos. A **Figura 11.16** mostra um algoritmo para avaliar e tratar o *delirium* em pacientes idosos hospitalizados. A apresentação clínica do *delirium* é heterogênea, porém são frequentes as seguintes características (1) rápido declínio no nível de consciência com dificuldade em concentração; (2) alteração cognitiva (fala incoerente, falhas de memória, desorientação, alucinações) não explicada pela demência e (3) história médica sugestiva de lesão cognitiva preexistente, fragilidade e comorbidade. Os mais fortes fatores de predisposição para o *delirium* são a demência, qualquer outra condição associada à disfunção neurológica transitória ou crônica (doenças neurológicas, desidratação, consumo de álcool, drogas psicoativas) e privação sensorial (visual e auditiva), sugerindo que o *delirium* é uma condição de suscetibilidade cerebral (neurodegeneração ou lesão neuronal transitória) que não pode impedir o desequilíbrio quando há um episódio de estresse. Diversas condições de estresse têm sido implicadas como fatores desencadeadores, incluindo cirurgia, anestesia, dor persistente, tratamento com opioides, narcóticos ou anticolinérgicos, privação do sono, imobilização, hipoxia, desnutrição e distúrbios metabólicos e eletrolíticos. A ocorrência e a intensidade do *delirium* podem ser reduzidas pelo rastreamento antecipatório e estratégias preventivas focadas nas causas precipitantes. O Método de Avaliação de Confusão é uma ferramenta simples validada para o rastreamento no ambiente hospitalar. Os três pilares do tratamento são (1) identificação imediata e o tratamento dos fatores desencadeadores; (2) a suspensão de fármacos que podem ter promovido o início do *delirium* e (3) o tratamento de apoio (controle da hipoxia, hidratação e nutrição, mobilização e modificações ambientais). Ainda não está claro se o tratamento de pacientes em unidades especializadas em *delirium* resulta em melhores desfechos. As contenções físicas devem ser evitadas porque tendem a aumentar a agitação e a lesão. Sempre que possível, o tratamento com fármacos deverá ser evitado porque poderá prolongar ou agravar o *delirium* em alguns casos. O tratamento de escolha é o haloperidol em baixa dose. É difícil reduzir o *delirium* em pacientes com doença aguda ou outras situações estressantes. As intervenções baseadas em suplementação dietética ou uso cuidadoso de medicamentos analgésicos e sedativos em idosos no pré e no pós-operatório têm obtido apenas sucesso parcial.

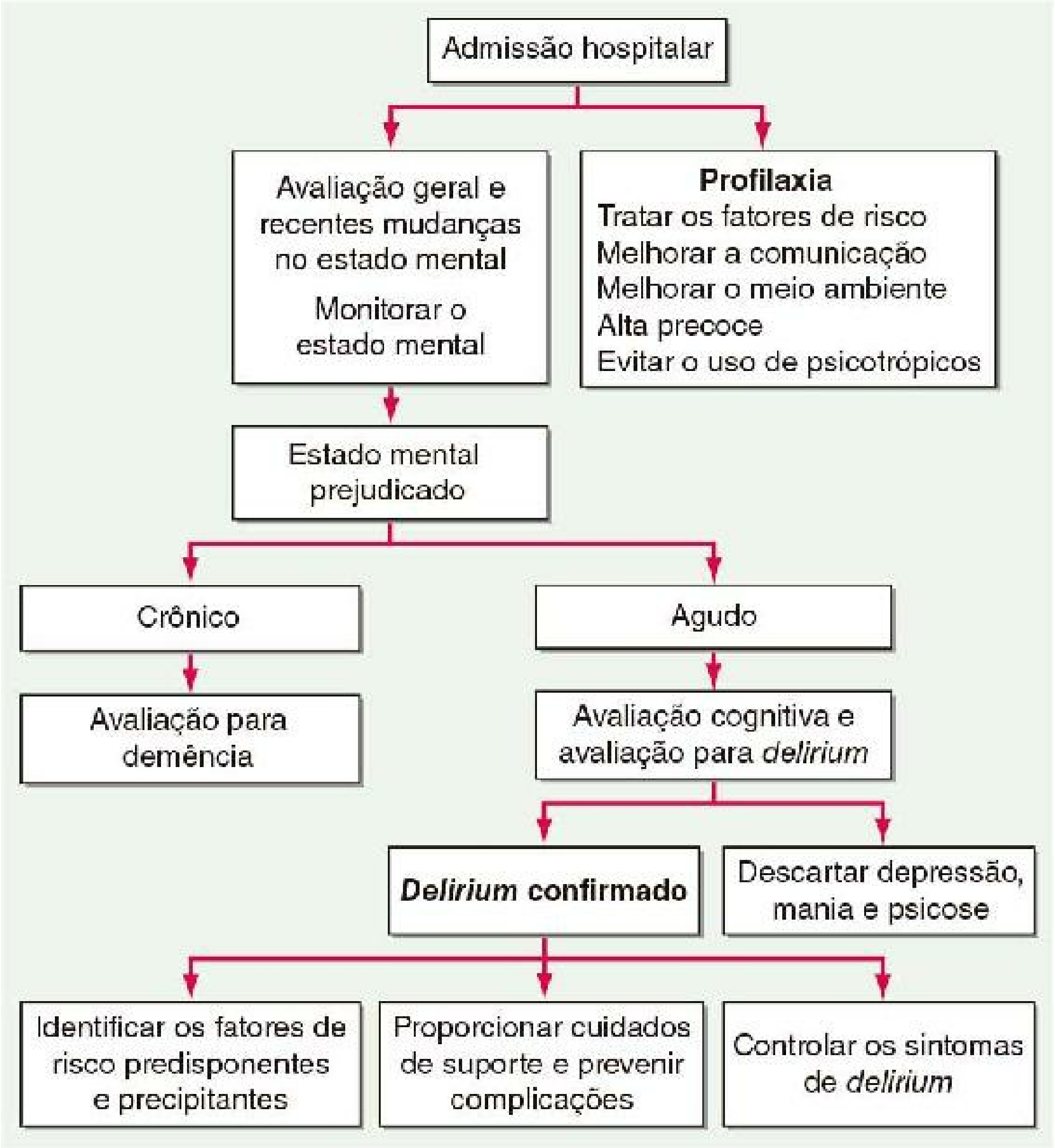
Admissão hospitalar
Avaliação geral e recentes mudanças no estado mental
Monitorar o estado mental
Profilaxia
Tratar os fatores de risco
Melhorar a comunicação
Melhorar o meio ambiente
Alta precoce
Evitar o uso de psicotrópicos
Estado mental prejudicado
Crônico
Agudo
Avaliação para demência
Avaliação cognitiva e avaliação para *delirium*
Delirium confirmado
Descartar depressão, mania e psicose
Identificar os fatores de risco predisponentes e precipitantes
Proporcionar cuidados de suporte e prevenir complicações
Controlar os sintomas de *delirium*

FIGURA 11.16 Algoritmo para avaliação e manejo do *delirium* em idosos hospitalizados. *(Modificada de SK Inouye: N Engl J Med 354:1157,2006.)*

Quedas e distúrbios de equilíbrio Marcha instável e quedas representam sérias preocupações no adulto idoso porque levam não apenas à lesão, como também à atividade restrita, aumento na utilização dos cuidados com a saúde e até mesmo à morte. Como outras síndromes geriátricas, problemas com equilíbrio e quedas tendem a ser multifatoriais e estão fortemente conectados ao comprometimento dos sistemas com o envelhecimento, que contribuem para a fragilidade. Uma fraca força muscular, lesão neural nos gânglios basais e cerebelo, diabetes e neuropatia periférica, todas essas características são consideradas como fatores de risco para as quedas. Portanto, a avaliação e o controle requerem uma estratégia multissistêmica estruturada que abranja todos os aspectos da fragilidade, e além dela. Dessa forma, para que as intervenções impeçam e reduzam a instabilidade e as quedas, é necessário um misto de estratégias de modificação ambiental, reabilitação e medicina. As diretrizes para a avaliação e o controle das quedas, liberadas pela American Geriatrics Society, recomendam perguntar a todos os adultos idosos sobre quedas e percepção de instabilidade na marcha **(Fig. 11.17)**. Pacientes com uma história positiva de quedas múltiplas, além de indivíduos que tenham sofrido uma ou mais quedas prejudiciais, devem passar por uma avaliação de marcha e equilíbrio, bem como por um exame físico e anamnese objetivos para detectar os fatores sensoriais, do sistema nervoso, cerebrais, cardiovasculares e musculoesqueléticos. As intervenções dependerão dos fatores identificados, porém incluem normalmente ajuste da medicação, fisioterapia e modificações domiciliares. Metanálises de estratégias para a redução do risco de quedas demonstraram que o controle e a avaliação dos riscos multifatoriais, assim como exercícios terapêuticos individualmente planejados, são eficazes. A suplementação com 800 UI diárias de vitamina D poderá ajudar a reduzir as quedas, especialmente em indivíduos idosos com níveis reduzidos de vitamina D.

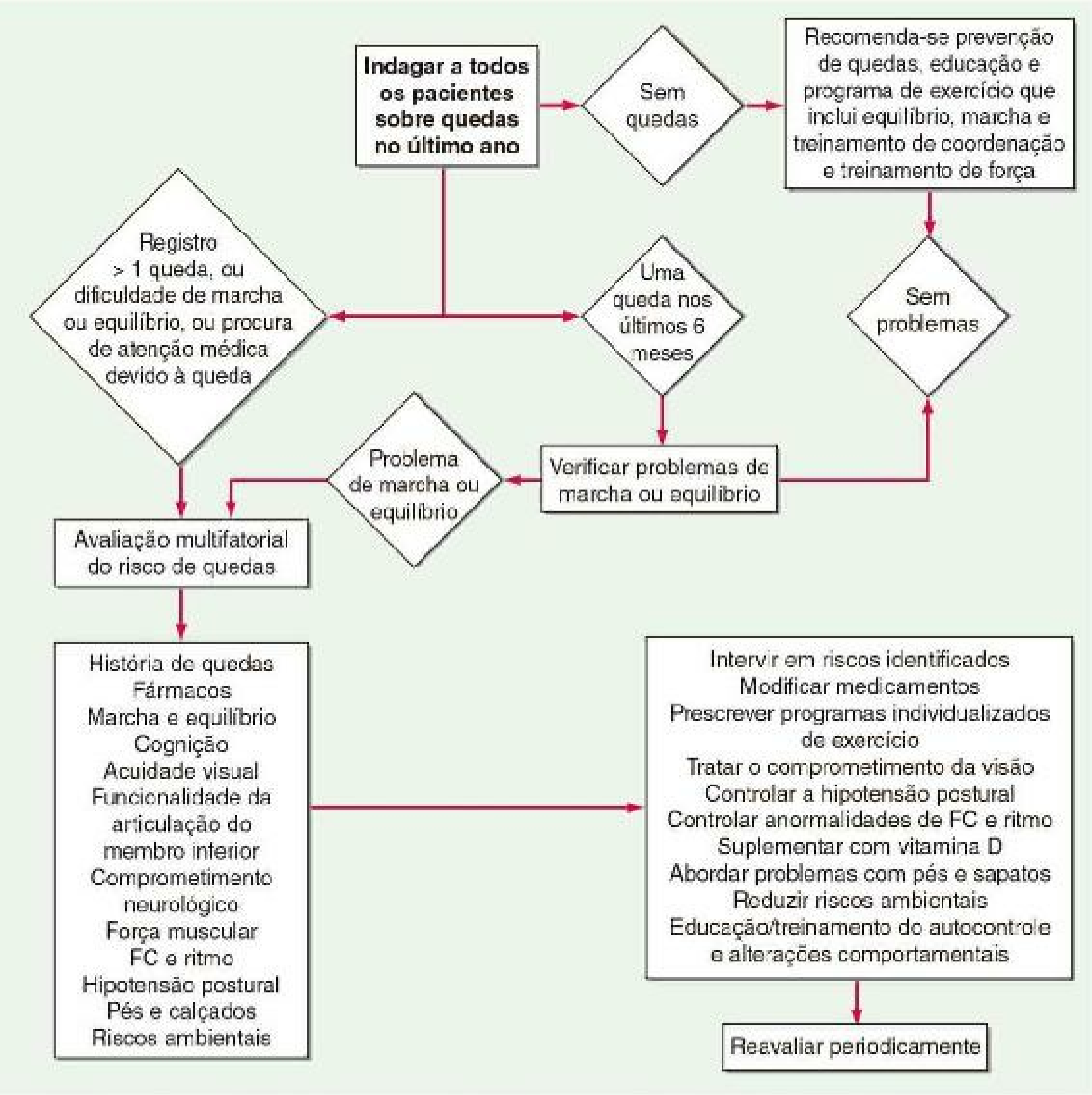
Indagar a todos os pacientes sobre quedas no último ano
Sem quedas
Recomenda-se prevenção de quedas, educação e programa de exercício que inclui equilíbrio, marcha e treinamento de coordenação e treinamento de força
Registro > 1 queda, ou dificuldade de marcha ou equilíbrio, ou procura de atenção médica devido à queda
Uma queda nos últimos 6 meses
Sem problemas
Problema de marcha ou equilíbrio
Verificar problemas de marcha ou equilíbrio
Avaliação multifatorial do risco de quedas
História de quedas
Fármacos
Marcha e equilíbrio
Cognição
Acuidade visual
Funcionalidade da articulação do membro inferior
Comprometimento neurológico
Força muscular
FC e ritmo
Hipotensão postural
Pés e calçados
Riscos ambientais
Intervir em riscos identificados
Modificar medicamentos
Prescrever programas individualizados de exercício
Tratar o comprometimento da visão
Controlar a hipotensão postural
Controlar anormalidades de FC e ritmo
Suplementar com vitamina D
Abordar problemas com pés e sapatos
Reduzir riscos ambientais
Educação/treinamento do autocontrole e alterações comportamentais
Reavaliar periodicamente

FIGURA 11.17 Algoritmo para avaliação e manejo de quedas em idosos. FC, frequência cardíaca. *(De American Geriatrics Society and British Geriatrics Society: Clinical Practice Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. New York, American Geriatrics Society, 2010.)*

Dor persistente A dor devida a múltiplas origens é a queixa de sintoma mais comum de adultos idosos nos consultórios de clínica geral e também é comum nos setores de tratamento agudo, de longo prazo e paliativos. A dor aguda e a dor do câncer ultrapassam o escopo deste capítulo. A dor persistente leva a atividade restrita, depressão, distúrbios do sono e isolamento social e aumenta o risco de efeitos adversos causados pela medicação. As causas mais comuns de dor persistente são os problemas musculoesqueléticos, porém a dor neuropática e isquêmica ocorre com frequência e múltiplas causas concorrentes costumam ser observadas. Alterações nos elementos mecânicos e estruturais do esqueleto normalmente levam a problemas secundários em outras partes do corpo, especialmente nos tecidos moles ou componentes miofaciais.

Uma história estruturada deverá obter informações sobre a qualidade, intensidade e padrões temporais da dor. O exame físico deverá se concentrar nas costas e articulações, em pontos desencadeadores e áreas periarticulares e em possíveis evidências de padrões neurológicos radiculares e doença vascular periférica. O manejo farmacológico deve ser padronizado, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde **(Cap. 18)**, e os efeitos adversos no SNC, que são especialmente prováveis nessa população, devem ser monitorados. Para a dor persistente, é apropriado o uso de esquemas analgésicos regulares e deverão ser combinados com estratégias não farmacológicas, como talas, exercício físico, calor e outras modalidades. Uma variedade de analgésicos adjuvantes, como os antidepressivos e anticonvulsivos, deve ser usada, porém, mais uma vez, os efeitos sobre o tempo de reação e o grau de alerta devem ser limitados pela dose, especialmente em idosos com lesão cognitiva. As injeções articulares ou nos tecidos moles poderão ser de grande ajuda. A educação do paciente e o estabelecimento de um objetivo mútuo são importantes, já que a dor não costuma ser totalmente eliminada, e sim controlada a um nível tolerável que maximize a funcionalidade e minimize os efeitos adversos.

Incontinência urinária A incontinência urinária – liberação involuntária de urina – é altamente prevalente em indivíduos idosos, especialmente em mulheres e representa um profundo impacto negativo sobre a qualidade de vida. Aproximadamente 50% das mulheres nos EUA sofrerão de alguma forma de incontinência urinária ao longo de suas vidas. Idade avançada, cor branca, maternidade, obesidade e comorbidade médica representam fatores de risco para a incontinência urinária. As três principais formas clínicas de incontinência urinária são as seguintes: (1) Incontinência do *estresse* é a falha do mecanismo esfinctérico em permanecer fechado quando acontece um aumento repentino na pressão intra-abdominal, como uma tosse ou espirro. Em mulheres, essa condição é devida à força insuficiente dos músculos do soalho pélvico, enquanto nos homens é quase que exclusivamente secundária à cirurgia de próstata. (2) Incontinência de *urgência* é a perda de urina acompanhada por uma sensação súbita de vontade de urinar com impossibilidade de controlar e é devida à hiperatividade do músculo detrusor (falta de inibição) devido à perda de controle neurológico ou irritação local. (3) Incontinência de *hiperfluxo* é caracterizada por gotejamento urinário, constantemente ou por certo período após a micção. Essa condição é devida ao comprometimento da contratilidade do detrusor (geralmente devido à denervação, p. ex., na diabetes) ou à obstrução da saída da bexiga (hipertrofia da próstata em homens e cistocele em mulheres). Portanto, conforme o esperado, a patogênese da incontinência urinária está ligada ao comprometimento dos sistemas de envelhecimento que contribuem para a fragilidade, alterações na composição corporal (atrofia da bexiga e do músculo do soalho pélvico) e neurodegeneração (tanto do sistema nervoso central quanto do periférico). A fragilidade é um forte fator de risco para a incontinência urinária. Na verdade, mulheres mais velhas estão mais propensas a apresentar incontinência mista (urgência + estresse) do que qualquer forma isolada **(Fig. 11.18)**. Em analogia às outras síndromes geriátricas, a incontinência urinária deriva de uma predisposição sobreposta a um fator desencadeador de estresse. Dessa forma, o tratamento da incontinência urinária deverá abordar ambas as situações. A primeira linha de tratamento é o treinamento da bexiga associado ao exercício para a musculatura pélvica (exercícios de Kegel), que algumas vezes pode ser associado ao estímulo elétrico. As mulheres com possível prolapso vaginal ou uterino deverão ser encaminhadas a um especialista. Infecções urinárias deverão ser investigadas e, quando necessário, tratadas. Uma longa lista de medicamentos pode precipitar a incontinência urinária, incluindo diuréticos, antidepressivos, hipnóticos sedativos, agonistas ou bloqueadores adrenérgicos, anticolinérgicos e bloqueadores de canais de cálcio. Sempre que possível, tais medicamentos deverão ser interrompidos. Até recentemente, acreditava-se que o estrogênio oral ou em tratamentos locais melhoravam os sintomas de incontinência urinária nas mulheres após a menopausa, porém esse conceito é hoje considerado controverso. Fármacos antimuscarínicos, como a tolterodina, darifenacina e fesoterodina, são modestamente eficazes nos casos de incontinência mista, porém todas podem afetar a cognição e, portanto, deverão ser usadas com cautela e minucioso acompanhamento do estado cognitivo. Em alguns casos, o tratamento cirúrgico deverá ser considerado. O cateterismo crônico apresenta diversos efeitos adversos e deverá ser limitado à retenção urinária crônica, que não pode ser controlada por qualquer outro método. A bacteriúria ocorre sempre e deverá ser tratada apenas quando sintomática. Os isolados bacterianos da urina de mulheres com incontinência urinária parecem ser diferentes conforme o tipo de incontinência; essa observação sugere que a microbiota da bexiga pode desempenhar um papel na incontinência urinária. Se for esse o caso, essa população microbiana seria um potencial alvo para o tratamento.

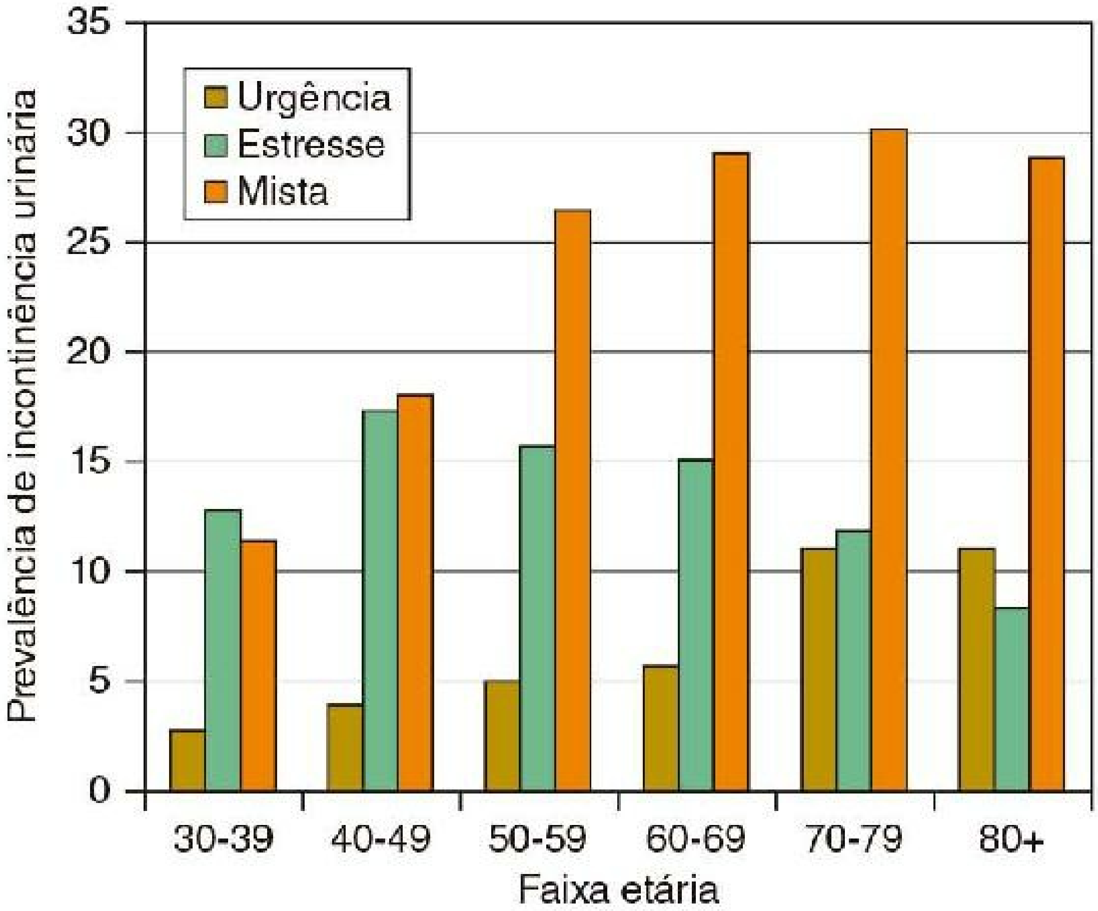

FIGURA 11.18 Taxas de incontinência de urgência, estresse e mista por faixa etária em uma amostra de 3.552 mulheres. *(De JL Melville e col.: Arch Intern Med 165:537, 2005.)*

Subnutrição e anorexia Há fortes evidências de que a expectativa de vida de mamíferos saudáveis é grandemente afetada por alterações na atividade de mecanismos centrais de sensibilidade a nutrientes, especialmente aqueles que envolvem a rede da rapamicina (mTOR). Variações polimórficas no gene que codifica a mTOR em humanos estão associadas com a longevidade; essa associação sugere que o papel da sinalização de nutrientes no envelhecimento saudável pode ser conservado em humanos. O envelhecimento normal está associado a um declínio na ingestão do alimento, que é mais marcante em homens do que em mulheres. Em certo grau, a ingestão alimentar é reduzida porque a demanda de energia cai como resultado de uma combinação de atividade física reduzida, queda no índice de massa corporal e taxas mais lentas de síntese proteica. Outros fatores contribuintes para o declínio da ingestão alimentar incluem as perdas da sensação de paladar, tolerância estomacal reduzida, níveis circulantes elevados de colecistocinina e, em homens, baixos níveis de testosterona associados ao aumento de leptina. Quando a ingestão alimentar cai a um nível inferior à demanda de energia reduzida, o resultado é a desnutrição energética.

A desnutrição em indivíduos idosos deve ser considerada uma síndrome geriátrica, porque representa o resultado da suscetibilidade intrínseca ao envelhecimento, complicado por múltiplas causas desencadeadoras sobrepostas. Muitos idosos tendem a consumir uma dieta monótona carente em alimentos frescos, frutas e vegetais suficientes, de forma que a ingestão de micronutrientes importantes é inadequada. A subnutrição em idosos está associada às múltiplas consequências adversas à saúde, incluindo o comprometimento da função muscular, massa óssea reduzida, disfunção imunológica, anemia, função cognitiva reduzida, cicatrização fraca, recuperação retardada de cirurgia e risco aumentado para quedas, incapacidade e morte. Apesar dessas graves consequências potenciais, a subnutrição em geral permanece escondida até que esteja bastante avançada, pois a perda de peso tende a ser ignorada tanto pelos pacientes quanto pelos médicos. A perda muscular é uma característica frequente da perda de peso e da desnutrição, geralmente associada à perda de gordura subcutânea. As principais causas da perda de peso são anorexia, caquexia, sarcopenia, má absorção, hipermetabolismo e desidratação, quase sempre em diversas combinações. Muitas dessas causas podem ser detectadas e corrigidas. O câncer contribui para 10-15% dos casos de perda de peso e anorexia em idosos. Outras causas importantes incluem uma transferência recente para um local de tratamento de longo prazo, doença aguda (geralmente com inflamação), hospitalização com uso da cama por até 1-2 dias, depressão, fármacos que causam anorexia e náuseas (p. ex., digoxina e antibióticos), problemas de deglutição, infecções orais, problemas dentários, patologia gastrintestinal, distúrbios hormonais da tireoide e de outras glândulas, pobreza e isolamento, com acesso reduzido ao alimento. A perda de peso também pode resultar da desidratação, possivelmente relacionada com a sudorese excessiva, diarreia, vômito ou ingestão reduzida de líquidos. A identificação precoce é fundamental e requer minucioso monitoramento do peso. Os pacientes ou acompanhantes deverão ser instruídos para registrar o peso regular em casa, o paciente deverá ser pesado a cada consulta médica e deverá ser mantido um registro médico dos pesos seriados. Em caso de suspeita de desnutrição, a avaliação formal deverá se iniciar com um instrumento de avaliação padronizado, como a Miniavaliação Nutricional, a Ferramenta de Avaliação Universal de Desnutrição, ou o Questionário do Apetite Nutricional Simplificado. A Miniavaliação Nutricional inclui questões sobre apetite, horários de refeições, frequências de refeições e paladar. Sua sensibilidade e especificidade são > 75% para futura perda de peso de ≥ 5% de peso corporal em idosos. Muitos suprimentos nutricionais estão disponíveis e deverão ser iniciados precocemente para prevenir perda de peso mais severa e suas consequências. Quando um paciente idoso apresentar desnutrição, a dieta deverá ser liberada e as restrições alimentares suspensas tanto quanto possível. Suprimentos nutricionais devem ser administrados entre as refeições para evitar interferência com a ingestão do alimento no momento da refeição. Evidências limitadas sustentam o uso de qualquer intervenção farmacológica para tratar a perda de peso. Os dois fármacos antianoréxicos mais frequentemente prescritos para idosos são o megestrol e o dronabinol. Ambos podem elevar o peso, embora o ganho seja principalmente em gordura e não em músculo e ambos apresentem graves efeitos colaterais. O dronabinol é um excelente fármaco no tratamento paliativo. Existem poucas evidências de que a perda de peso intencional nos casos de sobrepeso de idosos prolonga a vida. A perda de peso após os 70 anos de idade provavelmente é limitada àqueles com obesidade extrema e deverá sempre ser supervisionada clinicamente.

COMO O FENÓTIPO DO ENVELHECIMENTO AFETA A APRESENTAÇÃO DE DOENÇAS

Doenças comuns em idosos poderão apresentar características clínicas atípicas e inesperadas. A maior parte das alterações relacionadas com a idade na apresentação clínica, evolução e resposta ao tratamento é devida à interação entre a fisiopatologia da doença e ao desequilíbrio dos sistemas relacionado com a idade. Algumas doenças, como a doença de Parkinson (DP) e o diabetes, causam impactos diretos sobre os sistemas de envelhecimento e, portanto, são de efeito devastador sobre a fragilidade e suas consequências.

Doença de Parkinson **(Ver também Cap. 449.)** A maior parte dos casos de DP começa após os 60 anos de idade, e a incidência aumenta rapidamente até a idade de cerca de 80 anos. Acredita-se, há bastante tempo, que o envelhecimento do cérebro e a DP estejam relacionados. O sistema nigroestriatal deteriora com o envelhecimento e muitos idosos tendem a desenvolver uma forma leve de distúrbio do movimento caracterizada por bradicinesia e por uma postura inclinada para frente, que mimetizam a DP. É interessante mencionar que, na DP, a idade mais avançada na apresentação está associada a um declínio mais rápido e severo na marcha, equilíbrio, problemas posturais e cognição. Essas manifestações cognitivas e motoras relacionadas com a idade da DP tendem a responder fracamente ao tratamento com levodopa ou com agonistas da dopamina, especialmente entre os mais idosos. Por outro lado, a idade da apresentação não está relacionada com a severidade e a progressão de outros sintomas clássicos da DP, como tremor, rigidez e bradicinesia, e nem afeta a resposta desses sintomas à levodopa. O padrão das características da DP em idosos sugere que a DP tardia pode refletir uma falha dos mecanismos compensatórios normais em regiões cerebrais vulneráveis, e essa vulnerabilidade é exacerbada pela neurodegeneração relacionada com a idade, tornando os sintomas da DP particularmente resistentes ao tratamento com levodopa. Além dos sintomas motores, pacientes idosos com DP tendem a apresentar massa muscular reduzida (sarcopenia), distúrbios da alimentação e fracos níveis de desempenho. Da mesma forma, a DP é um poderoso fator de risco para a fragilidade e suas consequências, incluindo incapacidade, comorbidade, quedas, incontinência, dor crônica e *delirium*. O uso de levodopa e agonistas dopaminérgicos em pacientes idosos com DP requer complexos esquemas de dosagem, e, portanto, as fórmulas de liberação lenta deverão ser preferidas. Tanto os agentes dopaminérgicos quanto os anticolinérgicos elevam o risco de confusão e alucinações. O uso de agentes anticolinérgicos deverá ser, em geral, evitado. No caso dos agentes dopaminérgicos, os efeitos colaterais cognitivos poderão ser limitados pela dose.

Diabetes **(Ver também Caps. 417-419.)** Tanto a incidência quanto a prevalência do diabetes melito aumentam com o envelhecimento. Entre os indivíduos com ≥ 65 anos, a prevalência é de aproximadamente 12% (com valores maiores entre afro-americanos e hispânicos), refletindo os efeitos do envelhecimento da população e a epidemia da obesidade. O diabetes afeta todos os quatro principais sistemas de envelhecimento que contribuem para a fragilidade. A obesidade, especialmente a obesidade visceral, é um forte fator de risco para a resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes. O diabetes está associado tanto à massa muscular reduzida quanto às taxas aceleradas de perda muscular. Os pacientes diabéticos apresentam uma maior TMR e um fraco condicionamento físico. O diabetes está associado a múltiplos distúrbios hormonais, a um estado pró-inflamatório e a um excesso de estresse oxidativo. Por fim, a neurodegeneração induzida pelo diabetes envolve tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. Consideradas essas características, não é de surpreender que pacientes com diabetes são mais propensos a apresentar fragilidade e um risco elevado para desenvolver incapacidade física, depressão, *delirium*, déficit cognitivo, incontinência urinária, quedas e dor persistente. Portanto, a avaliação dos pacientes diabéticos idosos deverá incluir sempre a seleção e a avaliação do fator de risco para essas condições.

Em pacientes jovens e adultos, o principal objetivo do tratamento tem sido o controle estrito da glicemia, conseguido com o retorno da hemoglobina (HbA1c) aos seus níveis normais (i.e., ≤ 6%). Entretanto, a relação custo-benefício é otimizada com o uso de alvos glicêmicos menos agressivos. Na verdade, no contexto de um ensaio clínico randomizado, o controle glicêmico estrito foi associado a uma taxa de mortalidade mais elevada. Portanto, um valor mais razoável para (HbA1c) é de 7% ou levemente inferior. Os objetivos do tratamento serão alterados posteriormente em adultos idosos frágeis que apresentem um alto risco para complicações de hipoglicemia e uma expectativa de vida inferior a 5 anos. Nesses casos, deve se considerar um valor ainda menos estrito de 7-8%, com o monitoramento de (HbA1c) a cada 6-12 meses. A hipoglicemia é particularmente difícil de ser identificada em pacientes idosos diabéticos, porque os sintomas do sistema nervoso e autônomo ocorrem a um nível inferior de glicemia, quando comparados aos diabéticos mais jovens, embora as reações metabólicas e os efeitos da lesão neurológica sejam semelhantes nos dois grupos etários. Os sintomas autonômicos de hipoglicemia são normalmente mascarados por betabloqueadores. Adultos idosos frágeis apresentam um risco ainda mais elevado para a hipoglicemia sérica do que os adultos idosos saudáveis mais funcionais. Em pacientes idosos com diabetes do tipo 2, uma história de episódios hipoglicêmicos severos está associada a um maior risco de mortalidade, complicações microvasculares mais severas e a um maior risco de demência. Portanto, pacientes com episódios suspeitos ou documentados de hipoglicemia, especialmente aqueles que são frágeis e incapazes, necessitam de valores de controle glicêmico mais liberais, educação cuidadosa a respeito da hipoglicemia e acompanhamento estrito de um profissional de saúde, possivelmente com a presença de um cuidador. A clorpropamida possui uma meia-vida prolongada, particularmente em idosos e deverá ser evitada devido à sua associação a um alto risco de hipoglicemia. A metformina deverá ser usada com cautela e apenas em pacientes sem insuficiência renal grave. A insuficiência renal deverá ser avaliada pelo cálculo da taxa de filtração glomerular ou, em pacientes muito idosos que apresentem massa muscular reduzida, por uma avaliação direta da depuração de creatinina em uma amostra de urina de 24 horas. As alterações na dieta e no exercício e certa perda de peso podem prevenir ou retardar o diabetes em indivíduos de alto risco e são substancialmente mais eficazes do que a metformina. O risco de diabetes do tipo 2 foi reduzido em 58% em um estudo de dieta e exercício e esse efeito foi semelhante em todas as idades e grupos étnicos. A redução do risco do cuidado-padrão mais metmorfina foi de 31%.

ABORDAGEM DOS CUIDADOS PARA IDOSOS

Efeitos da fisiopatologia alterada e da multimorbidade na tomada de decisão clínica

O fato de que os idosos têm maior chance de manifestações atípicas de doenças e de múltiplas condições preexistentes tem sérias consequências para a disponibilidade de evidências de maior qualidade para a prática clínica e a tomada de decisão clínica. Os ensaios clínicos randomizados – a base para evidências de alta qualidade – tendem a excluir idosos com manifestações atípicas de doenças, multimorbidade ou limitação funcional. Em uma ampla variedade de condições, a média de idade de um participante de estudo clínico é de 20 anos a menos do que a média de idade da população com essa condição clínica. As diretrizes clínicas e as medidas de qualidade de cuidados se concentram em uma condição de cada vez e tendem a não considerar o impacto de comorbidades na segurança e possibilidade de implantação de cada conjunto de recomendações. Essas recomendações centradas em doenças tendem a resultar em cuidado fragmentado. Assim, a tomada de decisão clínica em relação a idosos com múltiplos problemas crônicos deve se basear na ponderação de vários fatores, incluindo as prioridades e preferências do paciente, os potenciais benefícios e danos das interações entre as diversas condições e seus tratamentos, a expectativa de vida e questões práticas como transporte ou capacidade de colaborar com o exame ou tratamento.

Organização do tratamento de saúde para adultos idosos A complexa fisiologia básica do envelhecimento leva a múltiplos problemas médicos coexistentes e consequências funcionais que são, em geral, crônicos com exacerbações e remissões recorrentes. Em combinação com as consequências sociais do envelhecimento (p. ex., a viuvez e a falta de um acompanhante disponível), esses fatores clínicos e funcionais fazem os idosos utilizarem, algumas vezes, serviços não médicos para satisfazer necessidades funcionais. O resultado final desses fatores médicos, funcionais e sociais é que os adultos idosos utilizam diversos serviços de saúde e equipes de apoio social em várias situações. Portanto, é essencial ao médico internista, seja um generalista ou especialista, familiarizar-se com o conjunto de serviços e suportes que são utilizados pelos seus pacientes.

Para muitos serviços, o reembolso dos seguros de saúde requer um pedido médico baseado em indicações específicas, de modo que o residente ou o médico de referência devem estar familiarizados com as exigências de elegibilidade. O **Quadro 11.5** resume os tipos de serviços e fontes de pagamento para entidades comuns de tratamento. Adultos idosos que experimentaram uma nova condição de incapacidade durante uma hospitalização são elegíveis para serviços de reabilitação. A reabilitação domiciliar requer pelo menos 3 horas por dia de reabilitação ativa e é limitada a diagnósticos específicos. Mais e mais serviços de reabilitação são fornecidos em unidades pós-agudas, onde a intensidade de serviço necessária é menos estrita. As unidades pós-agudas também são usadas para os serviços de enfermagem complexos, como a provisão e supervisão de medicamentos parenterais de longo prazo ou tratamento de feridas. Nas atuais normas, a Medicare cobre apenas o tratamento pós-agudo se for o caso de um serviço elegível médico, de enfermagem ou reabilitação. De outra forma, a assistência domiciliar de enfermagem não é coberta pela Medicare e deverá ser custeada por meios pessoais até que os recursos sejam consumidos, quando o Medicaid se torna disponível.

QUADRO 11.5 **UNIDADES DE TRATAMENTO PARA PACIENTES IDOSOS**

Cenário	Serviços	Fonte de pagamento
Tratamento agudo hospitalar	Serviços médicos, cirúrgicos e psiquiátricos que não podem ser fornecidos em unidades menos complexas	Medicare, Medicaid e planos privados
Emergências	Reanimação, estabilização, rastreamento, disposição	Medicare, Medicaid e planos

		privados
Reabilitação hospitalar	Programa residencial baseado no hospital fornecendo equipe, médico supervisor, reabilitação terapêutica intensiva para diagnósticos específicos	Medicare, Medicaid e planos privados
Ambulatório	Serviços preventivos, urgentes e crônicos	Medicare, Medicaid e planos privados
Tratamento pós-agudo	Serviços médicos, de enfermagem e reabilitação após hospitalização, geralmente alocados em hospitais ou clínicas geriátricas	Medicare até 100 dias com exigências para elegibilidade
Cuidado de longo prazo	Programa residencial com enfermagem diária e auxiliar para indivíduos que são dependentes nos cuidados pessoais	Medicaid, recurso privado, plano de tratamento de longo prazo
Vivência assistida	Programa residencial com assistência diária e doméstica para indivíduos que são dependentes nos cuidados domésticos	Pagamento privado
Cuidados domiciliares	Serviços de enfermagem e reabilitação durante episódios de tratamento fornecido a indivíduos na comunidade	Medicare, Medicaid
Programas de cuidados diurnos	Unidades supervisionadas fornecendo enfermagem e auxiliares durante horas agendadas	Pagamento privado, Medicaid

Medicaid é um recurso estatal/federal cujo mais alto custo isolado é o cuidado em clínicas geriátricas. Portanto, a necessidade de assistência diária crônica com assistência pessoal em uma clínica geriátrica consome uma grande parte dos recursos estaduais do Medicaid, bem como dos recursos pessoais. Dessa forma, alternativas para a assistência doméstica crônica de enfermagem é de grande interesse do Estado, pacientes e famílias. Alguns Estados têm desenvolvido programas de tratamento diário subvencionados pelo Medicaid, algumas vezes baseados no modelo Programa para Tratamento de Idosos com Tudo Incluído (PACE, do inglês *Program for All-inclusive Care of the Elderly*). Nessa situação, idosos que são elegíveis tanto para o Medicare quanto para o Medicaid e elegíveis para o tratamento domiciliar crônico de enfermagem, podem receber serviços médicos e funcionais coordenados juntamente com um programa de tratamento diário.

Para a maioria dos adultos idosos, um auxiliar deverá estar disponível para fornecer assistência durante as noites e fins de semana. Sob as políticas atuais, os serviços domiciliares não fornecem assistência funcional crônica domiciliar, porém, no seu lugar, são orientados em episódios de tratamento para serviços médicos ou de reabilitação para idosos que são considerados confinados ao domicílio. Algumas agências comunitárias, sejam privadas ou públicas, podem fornecer serviços de ajuda e assistência doméstica para atender aos idosos confinados à casa com necessidades funcionais, porém podem haver exigências de pagamento ou extensos pagamentos privados.

Na última década, ocorreu um tremendo crescimento em um amplo espectro de unidades de vida assistidas. Tais unidades não fornecem o grau de supervisão de enfermagem por 24 horas ou o auxiliar pessoal que é disponibilizado nas casas tradicionais de enfermagem, embora as distinções estejam se tornando menos definidas. A maioria das unidades de vida assistida fornece refeições, supervisão da medicação e serviços domésticos, porém em geral necessitam que os residentes sejam capazes de se transportar para um refeitório comunitário. Além disso, a maior parte dessas unidades aceita apenas o pagamento por recursos privados dos residentes e de suas famílias e, portanto, são de difícil acesso aos idosos com recursos limitados. Alguns Estados estão explorando a cobertura para serviços de tratamento residencial de baixo custo, como as casas de tratamento familiares.

Modelos de coordenação do tratamento A complexidade e a fragmentação do tratamento para idosos levam a maiores custos e a um risco elevado para complicações iatrogênicas, como erros de diagnóstico, eventos de medicação adversa, piora posterior da função e até morte. Essas sérias consequências acarretaram forte interesse na coordenação do tratamento por meio de equipes de fornecedores, com o objetivo de reduzir custos desnecessários e prevenir eventos adversos. O **Quadro 11.6** lista exemplos de modelos de coordenação do tratamento baseados em evidências que foram recomendadas em um registro de 2009 do Institute of Medicine. Embora não tenha sido mencionada como um tipo específico de recurso de tratamento, a moderna tecnologia da informação representa promessa substancial para fornecer informações consistentes rapidamente disponíveis entre unidades e equipes. Todos esses programas de equipes são focalizados na prevenção e no controle de problemas crônicos e complexos. As evidências de ensaios clínicos ou de estudos quase experimentais sustentam os benefícios de cada modelo e, para alguns modelos, os dados são suficientes para sustentar metanálises. As evidências de benefícios não foram sempre consistentes entre os estudos ou tipos de tratamento, porém incluem algum suporte para a melhor qualidade de tratamento, qualidade de vida, funcionalidade, sobrevivência e custos e utilização do tratamento de saúde. Alguns modelos de tratamento são específicos das doenças e se concentram em condições crônicas comuns, como a diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica ou acidente vascular encefálico (AVE). Um desafio no uso desses modelos é que uma maioria de idosos apresentará diversas condições simultâneas e, portanto, precisará de serviços de diversos programas, que poderão não se comunicar entre si.

QUADRO 11.6 MODELOS DE COORDENAÇÃO DE TRATAMENTOS BASEADOS EM EVIDÊNCIAS PARA IDOSOS (INSTITUTE OF MEDICINE, 2009)

Modelo	Membros da equipe	Serviços
Tratamento primário interdisciplinar	Médico da atenção primária mais assistente social,	Coordenar necessidades médicas e sociais entre as unidades

“medical home”	enfermeira, assistente de enfermagem ou outros coordenadores de tratamento	
Gestão de casos (*case management*)	Enfermagem ou serviço social	Fornecem educação e informação aos pacientes e familiares, podendo se comunicar com profissionais e unidades
Manejo de doenças (*disease management*)	Enfermagem	Fornece educação de saúde e acompanhamento para doenças crônicas específicas
Visitas domésticas preventivas	Médico, enfermeiro, assistente social e outros	Avaliação estruturada do estado físico, mental, funcional e social no ambiente doméstico, com recomendações para o tratamento e a prevenção
Avaliação e controle geriátrico amplo em paciente ambulatorial	Médico, enfermeiro, assistente social e, algumas vezes, outros (p. ex., farmacêutico, fisioterapeuta de reabilitação, psicólogo)	Avaliação estruturada do estado físico, mental, funcional e social em paciente ambulatorial, com recomendações para o tratamento e a prevenção. Alguns programas também se responsabilizam pela implementação das recomendações
Controle do tratamento farmacêutico	Farmacêutico	Revisão e recomendações, em qualquer setor, com relação a todo o regime medicamentoso
Automanejo de doenças crônicas	Enfermeiro, educador de saúde ou outro profissional de saúde	Educação de saúde e apoio para condições crônicas específicas
Reabilitação preventiva	Terapeuta de reabilitação	Avaliação antecipatória, exercícios terapêuticos e tecnologia assistida no ambiente doméstico ou fora dele, para idosos com incapacidade física
Serviços de cuidadores	Assistente social, psicólogo ou outros profissionais de saúde	Educação, aconselhamento e referência de recursos para os auxiliares de idosos com problemas de saúde mental e funcionais crônicos
Coordenação de transição e alta hospitalar	Enfermeiro, assistente de enfermagem	Planejamento e educação da assistência para o paciente e sua família antes e depois da saída do hospital
Hospital domiciliar	Médico, enfermeiro, farmacêutico	Testes diagnósticos e tratamentos médicos que possam substituir a hospitalização ou reduzir a duração da internação em condições objetivas
Coordenação do tratamento de enfermagem domiciliar	Assistente de enfermagem ou médico assistente	Avaliação programada e planejamento do tratamento, bem como educação dos profissionais de saúde em unidades de tratamento crônico
Tratamento amplo do *delirium* no hospital	Médico, enfermeiro	Prevenção, seleção e controle do *delirium* na unidade hospitalar
Avaliação e controle geriátrico amplo em paciente internado	Médico, enfermeira, assistente social, algumas vezes acrescido de outros, como farmacêutico, fisioterapeuta de	Unidades especializadas em ambientes para internados como a unidade de tratamento agudo do idoso (ACE; *acute care of the elderly*) ou reunindo equipes multidisciplinares que forneçam avaliações e recomendações para as necessidades médicas, de saúde mental, funcionais e sociais. As unidades de ACE e algumas equipes assumem a responsabilidade da implementação de recomendações

reabilitação, psicólogo

Fonte: Reproduzido com autorização de C Boult et al: J Am Geriatr Soc 57:2328, 2009.

A maioria dos modelos de tratamento é de difícil implementação no sistema de tratamento de saúde atual, pois os serviços não médicos não são reembolsados, nem o esforço do médico que não está incorporado no período da interação. Portanto, vários modelos vêm sendo amplamente desenvolvidos pelo Department of Veterans Affairs Health Care System, pelos profissionais do Medicare Managed Care ou outras agências de financiamento. O Medicare desenvolveu uma série de projetos de demonstração que poderá aumentar a base de evidências e servir ao estabelecimento da política. Mais recentemente, têm havido esforços para a promoção de cuidados coordenados por meio de Accountable Care Organizations e "domicílios médicos" centrados nos pacientes. Porém, os processos e resultados de tais cuidados devem evoluir de indicadores específicos de doenças para marcadores mais gerais, como a otimização do estado funcional, o foco em resultados importantes para os pacientes e minimização de cuidados inadequados.

RASTREAMENTO E PREVENÇÃO EM IDOSOS

Em idosos, os testes de prevenção e as intervenções são recomendados com menos consistência para todos os pacientes assintomáticos. As diretrizes não levam em consideração a influência do estado de saúde e da expectativa de vida sobre as recomendações, embora os benefícios da prevenção sejam claramente afetados pela expectativa de vida. Por exemplo, na maioria dos tipos de câncer, o rastreamento não oferece benefícios aos pacientes com uma expectativa de vida igual ou inferior a 5 anos. Necessita-se de mais pesquisas para construir uma base de evidências apropriada para os serviços preventivos adaptados à idade e à expectativa de vida. Modificações no comportamento da saúde, especialmente o aumento da atividade física e a melhora da nutrição, representam provavelmente as duas intervenções com o maior potencial para promover o envelhecimento saudável.

Testes de rastreamento

- Osteoporose: a densidade mineral óssea (DMO) deve ser medida pelo menos uma ve após os 65 anos de idade. Existem poucas evidências de que o monitoramento regular da DMO melhore a predição de fraturas. Devido às limitações na precisão da absortometria com raios X de dupla energia, o intervalo mínimo entre as avaliações deverá ser de 2-3 anos.
- Hipertensão: a pressão arterial deve ser determinada pelo menos uma vez ao ano, co maior frequência em pacientes com hipertensão.
- Diabetes: glicose e hemoglobina HbA1c séricas devem ser medidas a cada 3 anos, com maior frequência em pacientes obesos ou hipertensos.

- Distúrbios dos lipídeos: um painel lipídico deve ser feito a cada 5 anos, com maior frequência em pacientes com diabetes ou qualquer doença cardiovascular.
- Câncer colorretal: um teste de sangue oculto nas fezes e sigmoidoscopia ou colonoscopia devem ser realizados em esquema regular até 75 anos de idade. Não há diretrizes de consenso para a realização de testes após os 75 anos de idade.
- Câncer de mama: a mamografia deve ser feita a cada dois anos entre os 50 e 74 anos de idade. Não há diretrizes de consenso para a realização de mamografia após a idade de 75 anos.
- Câncer de colo uterino: um esfregaço de Papanicolau deve ser feito a cada 3 anos até os 65 anos de idade.

Intervenções preventivas

- *Influenza*: imunizar anualmente.
- Herpes-zóster: vacinar contra herpes-zóster uma vez após os 50 anos de idade.
- Pneumonia: administrar a vacina pneumocócica uma vez aos 65 anos de idade.
- Infarto do miocárdio: prescrever ácido acetilsalicílico diário em pacientes com doença cardiovascular prevalente ou com perfil de risco cardiovascular ruim.
- Osteoporose: prescrever 1.200 mg de cálcio diárias e ≥ 800 UI de vitamina D diária

Exercício físico As taxas de atividade física regular reduzem com a idade e são ainda mais baixas em indivíduos idosos. Essa situação é ruim porque o aumento da atividade física tem claros benefícios em idosos, melhorando a função física, a força muscular, o humor, o sono e o perfil de risco metabólico. Alguns estudos sugerem que o exercício pode melhorar a cognição e prevenir a demência, mas essas associações ainda são controversas. Os programas de exercício, tanto aeróbios quanto de treinamento de força, são possíveis e benéficos mesmo em indivíduos frágeis e muito velhos. O exercício regular de intensidade moderada pode reduzir a taxa de declínio da função física associada à idade. O Centers for Disease Control and Prevention recomenda que indivíduos idosos exerçam pelo menos 150 minutos por semana de atividade aeróbia de intensidade moderada (como uma rápida caminhada) e atividades de força muscular que trabalhem todos os principais grupos musculares (pernas, quadris, costas, abdome, tórax, ombros e braços) por pelo menos dois dias na semana. Na ausência de contraindicações, a atividade física mais intensa e prolongada fornecerá maiores benefícios. Indivíduos frágeis e sedentários podem necessitar de supervisão, pelo menos no início do programa de exercício, para evitar quedas e lesões associadas.

Nutrição Indivíduos idosos são particularmente vulneráveis à desnutrição e diversos problemas que os afetam podem ser trabalhados por meio da modificação alimentar. Conforme citado antes, a sensibilidade aos nutrientes é o principal fator associado com a longevidade diferencial em vários modelos animais, incluindo mamíferos. O tratamento com rapamicina, a única intervenção farmacológica que tem sido associada à longevidade, afeta a sensibilidade aos nutrientes. Contudo, não há diretrizes baseadas em evidências para a individualização de modificações dietéticas com base em diferentes desfechos de saúde nos idosos. Mesmo quando há diretrizes, os idosos tendem a ser menos aderentes às recomendações dietéticas. Os princípios básicos de uma dieta saudável que também são válidos para idosos são os seguintes:

- Encorajar o consumo de frutas e vegetais; eles são ricos em micronutrientes, minerai e fibras. Grãos integrais também representam uma boa fonte de fibra. Lembrar que alguns desses alimentos são caros e, portanto, menos acessíveis aos indivíduos de baixa renda.
- Enfatizar que uma boa hidratação é fundamental. A ingestão de fluidos deverá ser de pelo menos 1.000 mL diários.
- Encorajar o uso diário de produtos livres ou com baixo teor de gordura, legumes, av e carnes magras. Estimular o consumo de peixe pelo menos uma vez por semana, pois há evidências epidemiológicas fortes de que o consumo de peixe se associa a menos risco de doença de Alzheimer.
- Equiparar a ingestão de energia (calorias) com a energia total necessária a fim de manter um peso e um índice de massa corporal saudável (IMC 20-27). Recomendar a restrição calórica moderada (5-10%) apenas quando o IMC for > 27.
- Limitar o consumo de alimentos com alta densidade calórica, alto conteúdo de açúca e alto conteúdo de sal.
- Limitar a ingestão de alimentos com alto teor de ácidos graxos saturados e colesterol
- Limitar o consumo de álcool (1 unidade por dia ou menos).
- Introduzir alimentos fortificados com vitamina D e/ou suplementos de vitamina D na dieta. Os idosos com pouca exposição à radiação UVB têm risco de insuficiência de vitamina D.
- Assegurar-se que a dieta inclui ingestão alimentar adequada de magnésio, vitamina A vitamina B_{12}.
- Monitorar a ingesta diária de proteínas, que, em idosos saudáveis, deve estar na faix de 1,0-1,2 g/kg de peso corporal. Maiores ingestas de proteína (i.e., ≥ 1,2-1,5 g/kg) são aconselhadas para os idosos que se exercitam ou que são afetados por doenças crônicas, especialmente se essas condições estiverem associadas com inflamação crônica. Os idosos com doença renal grave (i.e., taxa de filtração glomerular estimada de < 30 mL/min por 1,73 m^2) e que não estejam em diálise devem limitar sua ingesta de proteínas.
- Para o caso de constipação, aumentar a ingesta diária de fibras para 10-25 g e a ingestão de fluido para 1.500 mL diários. Um laxante (metilcelulose ou *psyllium*) poderá ser adicionado.

Novas intervenções para modificar os processos de envelhecimento O envelhecimento é um processo complexo com múltiplas manifestações a nível molecular, celular, orgânico e de todo o organismo. A natureza do processo de envelhecimento ainda não é totalmente compreendida, porém o envelhecimento e seus efeitos podem ser modulados por intervenções apropriadas. Alterações alimentares e genéticas podem aumentar o período de vida saudável e impedir o desenvolvimento de sistemas desequilibrados e o fenótipo de envelhecimento em organismos de modelos de laboratório. Os mecanismos responsáveis pela expansão do período de vida são sensores "alimentares" ativados em situações de restrição alimentar, como nas vias do IGF/insulina e de TOR (alvo da rapamicina). Assim, uma restrição na ingestão de alimentos sem desnutrição estende o período de vida em 10-50% em diversos organismos, de leveduras a macacos rhesus. Os mecanismos que medeiam os efeitos da restrição calórica estão submetidos a intenso estudo, pois representam alvos potenciais para intervenções com o objetivo de contra-atacar a emergência do fenótipo de envelhecimento e de seus efeitos deletérios em humanos. Por exemplo, o resveratrol, um composto natural encontrado na pele da uva que mimetiza alguns dos efeitos da restrição alimentar, aumenta a longevidade e melhora a saúde quando utilizado em camundongos com uma dieta de alta gordura, porém apresentou pouco efeito em camundongos sob uma dieta normal. Outros compostos que mimetizam potencialmente a restrição calórica estão atualmente em desenvolvimento e teste. Foi encontrada uma alta prevalência de mutação no gene do receptor de IGF-1 em judeus asquenazes centenários e em indivíduos de vida longa, sugerindo que a regulação negativa da sinalização de IGF-1 pode promover a longevidade humana. Uma restrição alimentar de 30%, aplicada por período de 20 anos a macacos rhesus adultos, mostrou estar associada à redução da morbidade por câncer e doença cardiovascular, sinais reduzidos de envelhecimento e maior longevidade, embora um segundo estudo desse tipo não tenha mostrado aumento na longevidade. Em humanos, a restrição alimentar é eficaz contra a obesidade e reduz a resistência à insulina, inflamação, pressão arterial, nível de PCR e a espessura das camadas íntima-média das artérias carótidas. Entretanto, os efeitos benéficos da restrição alimentar em humanos ainda são controversos, e alguns efeitos potenciais negativos ainda não foram suficientemente estudados. Um efeito interessante da restrição calórica em humanos é a biogênese mitocondrial. A disfunção mitocondrial surgiu como um contribuinte básico potencialmente importante para o envelhecimento. A expressão reduzida de genes mitocondriais é uma característica fortemente conservada do envelhecimento ao longo de diferentes espécies. As mitocôndrias representam a maquinaria para a produção de energia química e o cérebro e o músculo são particularmente suscetíveis à função mitocondrial deficiente. Portanto, a função mitocondrial reduzida pode ser uma causa direta de pelo menos três dos principais sistemas em desequilíbrio que contribuem para o fenótipo de envelhecimento.

OUTROS ASPECTOS DO ENVELHECIMENTO

Este capítulo tocou em alguns dos aspectos fundamentais do envelhecimento humano, focalizando principalmente naqueles que são relevantes para o cuidado de pacientes idosos. Muitos aspectos da medicina geriátrica não puderam ser mencionados devido às limitações de espaço. Tópicos importantes não foram considerados, incluindo detalhes sobre a avaliação geriátrica ampla, depressão e ansiedade, hipertensão, hipotensão ortostática, demência, comprometimento da visão e audição, osteoporose, tratamento paliativo, distúrbios da próstata, problemas do pé e saúde da mulher. Alguns desses tópicos serão tratados extensamente em outro ponto deste texto, algumas vezes com comentários sobre temas específicos da idade.

CONCLUSÕES

O processo universal de envelhecimento está se tornando mais bem entendido. Os processos básicos celulares e moleculares parecem se completar para induzirem amplo desequilíbrio dos sistemas-chave. Esse desequilíbrio contribui para manifestações clínicas de um fenótipo de fragilidade e pode ser usado para entender como avaliar e controlar o paciente idoso.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a nossos colaboradores que forneceram críticas e sugestões para o aprimoramento deste capítulo. Somos particularmente gratos ao Dr. John Morley por suas valiosas sugestões em relação à seção de subnutrição e anorexia.

12e

Segurança e qualidade no cuidado de saúde

David W. Bates

A segurança e a qualidade são duas das principais dimensões dos cuidados de saúde. Nos últimos anos, tem sido mais fácil mensurar a segurança e a qualidade, e está cada vez mais claro que o desempenho em ambas as dimensões poderia ser bem melhor. O público está – com boas justificativas – demandando a mensuração e a confiabilidade, sendo que o pagamento para os serviços se basearão cada vez mais no desempenho nessas áreas. Assim, os médicos têm que aprender sobre esses dois setores, sobre como eles podem ser melhorados e sobre as relativas potencialidades e limitações da nossa atual capacidade para mensurá-los.

A segurança e a qualidade estão estreitamente relacionadas, mas não se sobrepõem completamente. O Institute of Medicine sugeriu, em uma produtiva série de relatos, que a segurança é a primeira parte da qualidade e que o sistema de cuidados de saúde primeiramente têm de garantir o fornecimento de serviços seguros, embora a qualidade também seja essencial. Finalmente, é provável que haja maior benefício clínico final decorrente da melhora da qualidade do que da melhora da segurança, embora ambas sejam importantes e a segurança, de muitas maneiras, seja mais tangível para o público. A primeira seção deste capítulo abordará questões relacionadas com a segurança do cuidado, e a segunda cobrirá a qualidade do cuidado.

SEGURANÇA NO CUIDADO DE SAÚDE

Teoria da segurança e teoria dos sistemas A *teoria da segurança* salienta claramente que os indivíduos cometem erros o tempo todo. Pense na volta do hospital para casa; você tenciona parar e comprar 1 litro de leite no caminho, mas se vê entrando na garagem, sem perceber como chegou lá. Todos usam um comportamento semiautomático, quase imperceptível, em muitas atividades diárias; esse tipo de erro é chamado *deslize*. Os deslizes frequentemente ocorrem durante o fornecimento de cuidados; por exemplo, quando alguém quer escrever uma prescrição, mas se esquece por ter de concluir outra ação primeiro. *Erros*, em contrapartida, são falhas em um nível mais alto; ocorrem em situações novas ou não estereotipadas, nas quais decisões conscientes estão sendo tomadas. Um exemplo seria na dosagem de um medicamento com o qual o médico não está familiarizado. As estratégias usadas para evitar deslizes e erros frequentemente são diferentes.

A *teoria dos sistemas* sugere que a maioria dos acidentes ocorre em decorrência de uma série de pequenas falhas que culminam em um episódio único, para que assim o acidente possa ocorrer **(Fig. 12e.1)**. Essa teoria também sugere que a maioria dos indivíduos em uma atividade tal como o cuidado de saúde está tentando fazer a coisa certa (p. ex., fornecer cuidados seguros), e a maioria dos acidentes pode assim ser vista como resultado de defeitos nos sistemas. Os sistemas devem ser projetados para tornar os erros menos prováveis e para identificar aqueles que inevitavelmente irão ocorrer.

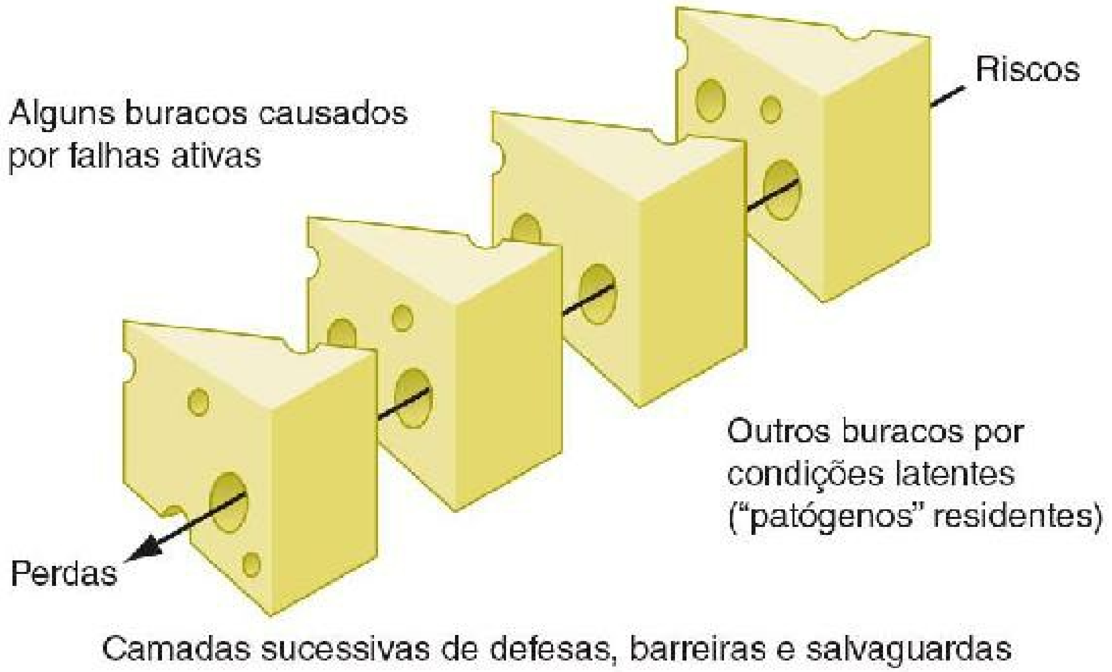
Riscos
Alguns buracos causados por falhas ativas
Outros buracos por condições latentes ("patógenos" residentes)
Perdas
Camadas sucessivas de defesas, barreiras e salvaguardas

FIGURA 12e.1 Diagrama do "queijo suíço". Argumenta-se que a maioria dos acidentes ocorre quando, em um sistema, está presente uma série de "falhas latentes" que se organizam de uma determinada maneira, resultando em um acidente. No caso de uma queda, por exemplo, as falhas podem advir do fato de, naquele dia, a unidade estar com uma ocupação incomum e o chão estar molhado. *(Adaptada de J Reason: BMJ 320:768, 2000; com autorização.)*

Fatores que aumentam a probabilidade de erros Muitos fatores onipresentes nos sistemas de cuidados de saúde podem aumentar a probabilidade de erros, como fadiga, estresse, interrupções, complexidade e transições. Os efeitos da fadiga em outras atividades são claros, mas seus efeitos nos cuidados de saúde, até recentemente, têm sido mais controversos. Por exemplo, a taxa de acidentes com motoristas de caminhões aumenta drasticamente se eles trabalharem durante determinado número de horas em uma semana, especialmente em turnos prolongados. Um estudo recente, feito com médicos-residentes na unidade de terapia intensiva, mostrou que eles apresentavam uma probabilidade de aproximadamente 33% de chances de cometer erros quando estavam trabalhando em um turno de 24 horas do que quando estavam com uma escala de plantão que permitia que dormissem 8 horas na noite anterior. Para lidar com essa questão, o American College of Graduate Medical Education adotou a semana de 80 horas de trabalho. Embora isso seja um passo à frente, ele não trata da causa mais importante de erros provocados por fadiga, isto é, turnos de plantões prolongados. Níveis altos de estresse e carga de trabalho pesada também aumentam as taxas de erros. Assim, em situações de pressão extremamente alta, como paradas cardíacas, há maior probabilidade de ocorrência de erros. Estratégias como o uso de protocolos nessas situações podem ser úteis, e o simples reconhecimento de que a situação é estressante também pode ajudar.

As interrupções também aumentam a probabilidade de erro e frequentemente ocorrem no fornecimento de cuidados de saúde. É comum esquecer-se de completar uma ação quando se é interrompido no meio de um trabalho por um chamado ao telefone, por exemplo. As abordagens que podem ser úteis nessa área incluem minimizar as interrupções e estabelecer ferramentas que ajudem a definir a urgência de uma interrupção.

A complexidade representa uma questão-chave que contribui para a ocorrência de erros. Os prestadores de cuidados são confrontados com muitos dados, como exames laboratoriais e sinais vitais, muitos deles fornecendo poucas informações úteis, embora alguns sejam importantes e requeiram iniciativa ou sugiram um diagnóstico específico. As ferramentas que enfatizam anormalidades específicas ou combinações de anormalidades podem ser úteis nessa área.

As transições entre os prestadores e as situações também são comuns nos cuidados de saúde, especialmente com o advento da semana de 80 horas de trabalho, e geralmente representam pontos de vulnerabilidade. As ferramentas que fornecem uma estrutura quando se trocam informações – por exemplo, quando há transferência de cuidado entre prestadores – podem ser úteis.

Frequência de eventos adversos nos cuidados de saúde A maioria dos grandes estudos que enfocam a frequência e as consequências de eventos adversos foi realizada em pacientes hospitalizados; alguns dados sobre instituições de longa permanência estão disponíveis mas há muito menos informações disponíveis sobre situações ambulatoriais. O Harvard Medical Practice Study, um dos maiores estudos que abordaram essa questão, foi realizado com pacientes hospitalizados em Nova Iorque. O desfecho primário foi o evento adverso, que é uma lesão causada por tratamento clínico, e não pela doença subjacente do paciente. Nesse estudo, um evento resultou em morte ou incapacidade na época da alta, ou prolongou o tempo de permanência hospitalar em pelo menos 2 dias. Os principais achados foram que a taxa de eventos adversos foi de 3,7%, e 58% dos eventos adversos foram considerados evitáveis.

Embora Nova Iorque não seja representativa do restante dos Estados Unidos (EUA), o estudo foi repetido mais tarde em Colorado e Utah, onde as taxas eram essencialmente semelhantes. Desde então, outros estudos usando metodologias análogas foram realizados em várias nações desenvolvidas, e as taxas de eventos adversos nesses países parecem ser de cerca de 10%. As taxas de problemas de segurança parecem ser ainda maiores nos países em desenvolvimento e em transição; assim, isso é claramente um problema de proporções globais. A Organização Mundial da Saúde se concentrou nessa área e formou a World Alliance for Patient Safety.

No Harvard Medical Practice Study, eventos adversos causados por fármacos (EAFs) eram o tipo mais comum, sendo responsáveis por 19% de eventos adversos, seguidos de infecções de feridas (14%) e complicações técnicas (13%). Quase metade dos eventos adversos foi associada a um procedimento cirúrgico. Entre os eventos não cirúrgicos, 37% eram EAFs, 15% eram problemas diagnósticos, 14% eram problemas relacionados com o tratamento, 13% estavam relacionados com procedimentos e 5% eram quedas.

Os EAFs foram estudados mais que qualquer outra categoria de erro. Estudos que enfocam especificamente os EAFs descobriram que eles parecem ser muito mais comuns do que foi sugerido pelo Harvard Medical Practice Study, embora a maioria dos outros estudos use critérios mais inclusivos. As abordagens para detecção no local da pesquisa constam de revisão da papeleta e uso de um monitor computadorizado para EAF, uma ferramenta que explora a base de dados e identifica sinais que sugerem que pode ter ocorrido um EAF. Estudos que usam múltiplas abordagens encontraram mais EAFs do que qualquer abordagem individual, e essa discrepância sugere que a verdadeira taxa subjacente na população é mais alta do que seria identificado por uma abordagem individual. Cerca de 6-10% dos pacientes internados em hospitais nos EUA sofrem um EAF.

Lesões causadas por fármacos também são comuns em situações ambulatoriais. Um estudo encontrou uma taxa de 21 EAFs para cada 100 pacientes por ano quando pacientes foram chamados para se avaliar se tinham tido algum problema com um de seus medicamentos. O nível de gravidade foi mais baixo do que no ambiente de internação, mas aproximadamente 33% desses EAFs eram evitáveis.

O período imediato posterior à alta hospitalar parece ser muito arriscado. Um estudo recente de pacientes hospitalizados em um serviço médico encontrou uma taxa de eventos adversos de 19%; cerca de um terço desses eventos eram evitáveis, e outro terço era passível de melhora (i.e., poderiam ter se tornado menos graves). Os EAFs eram a única categoria proeminente.

Estratégias de prevenção A maior parte dos trabalhos sobre estratégias de prevenção de eventos adversos almejava tipos específicos destes no ambiente de internação, com infecções hospitalares e EAFs tendo recebido a maior parte da atenção. As taxas de infecção hospitalar foram grandemente reduzidas em ambientes de cuidados intensivos, especialmente por meio do uso de listas de verificação. Para os EAFs, foram encontradas várias estratégias para reduzir a taxa de erro por medicação, embora tenha sido mais difícil mostrar que elas reduzem a taxa global de EAFs, e ainda não foram publicados estudos com força adequada para demonstrar uma redução clinicamente significativa.

A implementação de listas de verificação que assegurem que ações específicas sejam realizadas tem um impacto importante sobre as taxas de infecções da corrente sanguínea associadas a cateteres e pneumonia associada ao respirador, duas das complicações mais graves que ocorrem em unidades de cuidados intensivos. O conceito da lista de verificação se baseia na premissa de que várias ações específicas podem reduzir a frequência dessas questões; quando essas ações são todas realizadas para todos os pacientes, o resultado tem sido uma redução extrema da frequência da complicação associada. Essas práticas foram disseminadas por meio de áreas amplas, em particular no estado de Michigan.

Descobriu-se que as prescrições médicas eletrônicas (CPOE, *computerized physician order entry*) juntamente com um apoio à decisão clínica reduzem as taxas de erro grave por medicação, que são aqueles que causam danos a alguém ou têm o potencial de causá-los. Em um estudo, a CPOE, mesmo com apoio à decisão limitado, reduziu a taxa de erro grave por medicação em 55%. A CPOE pode evitar erros por medicação ao sugerir a dose-padrão, assegurando que todas as prescrições estão completas (p. ex., incluindo dose, via e frequência) e verificando as prescrições para controle de alergias, interações medicamentosas e questões fármaco-laboratoriais. Além disso, o apoio à decisão clínica pode sugerir a dose certa para um paciente, adaptando-a para o nível de função renal e para a idade do paciente. Em um estudo, os pacientes com insuficiência renal receberam a dose apropriada apenas em 33% dos casos sem o apoio à decisão, enquanto essa fração aumentou para aproximadamente 66% com apoio à decisão; além disso, os pacientes com insuficiência renal receberam alta do hospital meio dia mais cedo. A partir de 2009, apenas cerca de 15% dos hospitais dos EUA tinham implementado a CPOE, mas muitos planejam fazer o mesmo e receberão incentivos financeiros importantes para atingir esse objetivo.

Outra tecnologia que pode melhorar a segurança com a medicação é o uso de código de barras juntamente com registro eletrônico da administração de medicamentos. O código de barras pode ajudar a assegurar que um determinado paciente toma o medicamento correto na hora certa. Os registros eletrônicos de administração de medicamentos podem facilitar muito a determinação de quais medicamentos um paciente recebeu. Estudos de avaliação do impacto do código de barras na segurança de medicamentos estão em andamento e os primeiros resultados são promissores. Outra tecnologia para melhorar a segurança em relação à medicação é a das “bombas inteligentes”. Essas bombas podem ser ajustadas conforme a medicação a ser administrada e a dose; o profissional de saúde receberá um alerta se uma dose muito alta estiver para ser administrada.

O quadro da segurança nacional Várias organizações, incluindo o National Quality Forum e a Joint Commission, fizeram recomendações para a melhora da segurança. Em particular, o National Quality Forum liberou recomendações para os hospitais dos EUA sobre práticas que irão melhorar ainda mais a segurança dos cuidados; a expectativa é de que essas práticas sejam implementadas em todos os hospitais. Muitas dessas práticas surgem frequentemente nos cuidados de rotina. Um exemplo é a “leitura de volta”, a prática de registrar todas as prescrições verbais e imediatamente lê-las de volta para o médico para verificar a acurácia do que foi escutado. Outro exemplo é o uso consistente de abreviações padronizadas e as designações-padrão das doses, pois algumas abreviações e designações de dosagens têm especial tendência ao erro (p. ex., 7U pode ser lido como se fosse 70).

Mensuração da segurança Mensurar a segurança dos cuidados é difícil e caro, pois os eventos adversos felizmente são raros. A maioria dos hospitais depende do relato espontâneo para identificar erros e eventos adversos, mas essa abordagem tem uma sensibilidade muito baixa, com apenas cerca de 1 em 20 EAFs sendo relatados. Técnicas de pesquisa promissoras envolvem a busca no prontuário eletrônico de sinais que sugiram que tenha ocorrido um evento adverso. Esses métodos ainda não são amplamente usados, mas provavelmente serão usados rotineiramente no futuro. Dados de reclamações foram usados para identificar a frequência de eventos adversos; essa abordagem funciona muito melhor para cuidados cirúrgicos do que para cuidados clínicos e ainda requer validação adicional. O resultado final é que, exceto para alguns tipos específicos de eventos, tais como quedas e infecções hospitalares, os hospitais têm pouca ideia sobre a verdadeira frequência das questões de segurança.

Entretanto, todos os prestadores têm a responsabilidade de relatar problemas com segurança assim que eles são identificados. Todos os hospitais têm sistemas de relatos espontâneos e, se os prestadores relatam eventos logo que eles ocorrem, esses eventos podem ser usados como lições para subsequente melhoria.

Conclusões sobre a segurança Está muito claro que a segurança dos cuidados de saúde pode ser melhorada substancialmente. À medida que mais áreas são estudadas, mais problemas são identificados. Sabe-se muito mais sobre a epidemiologia da segurança dentro de hospitais do que em ambiente ambulatorial. Várias estratégias efetivas para a melhora da segurança do paciente internado foram identificadas e são cada vez mais aplicadas. Algumas estratégias efetivas também estão disponíveis no ambiente ambulatorial. As transições parecem ser especialmente arriscadas. As soluções para a melhora de cuidados compreende o uso consistente de técnicas sistemáticas, como listas de verificação, e costumam envolver o potencial da tecnologia da informação. No entanto, as soluções também incluirão muitos outros domínios, como fatores humanos, treinamento de equipe e cultura da segurança.

QUALIDADE DO CUIDADO DE SAÚDE

A avaliação da qualidade do cuidado tem sido de certa forma difícil de se compreender, embora as ferramentas para mensurá-la tenham melhorado de modo crescente. A seleção dos cuidados de saúde e a medida de sua qualidade são componentes de um processo complexo.

Teoria da qualidade Donabedian sugeriu que a qualidade do cuidado de saúde pode ser classificada por tipo de mensuração em estrutura, processo e desfecho. A *estrutura* refere-se à existência ou não de uma determinada característica aplicável em determinado cenário, como, por exemplo, se um hospital tem laboratório de cateterismo ou se uma clínica usa prontuários eletrônicos. O *processo* refere-se à maneira como o cuidado é fornecido, e exemplos de medidas de processo são se um esfregaço de Papanicolaou foi realizado no intervalo recomendado ou se administrou-se ácido acetilsalicílico a um paciente sob suspeita de infarto do miocárdio. Os *desfechos* referem-se ao que realmente acontece, como, por exemplo, a taxa de mortalidade no infarto do miocárdio. É importante notar que uma boa estrutura e um bom processo nem sempre resultam em bons desfechos. Por exemplo, um paciente pode apresentar-se com suspeita de infarto do miocárdio em uma instituição que disponha de laboratório para cateterismo e receber o cuidado recomendado, incluindo ácido acetilsalicílico, mas ainda assim morrer devido ao infarto.

A teoria da qualidade também sugere que a qualidade geral será ainda melhor se o nível de desempenho de todos os prestadores for melhorado, em vez de se encontrar alguns executores ruins e puni-los. Essa visão sugere que as mudanças nos sistemas podem ser especialmente úteis para a melhora da qualidade, pois inúmeros prestadores podem estar envolvidos simultaneamente.

A teoria da *melhora contínua da qualidade* sugere que as organizações devem sempre avaliar o cuidado que fornecem e fazer pequenas mudanças continuamente para melhorar seus processos isolados. Essa abordagem pode ser de grande eficácia se for adotada ao longo do tempo.

Inúmeras ferramentas específicas foram desenvolvidas para ajudar a melhorar o desempenho do processo. Uma das mais importantes é o ciclo planejar-fazer-verificar-agir **(Fig. 12e.2)**. Essa abordagem pode ser usada para uma melhora de “ciclo rápido” em um processo – por exemplo, o tempo de demora entre o diagnóstico de uma pneumonia e a administração de antibióticos ao paciente. Ferramentas estatísticas específicas, como quadros de controle, costumam ser usadas em conjunto para se determinar se está ou não havendo progresso. Como a maioria dos cuidados médicos inclui um ou mais processos, essa ferramenta é especialmente importante para a melhora.

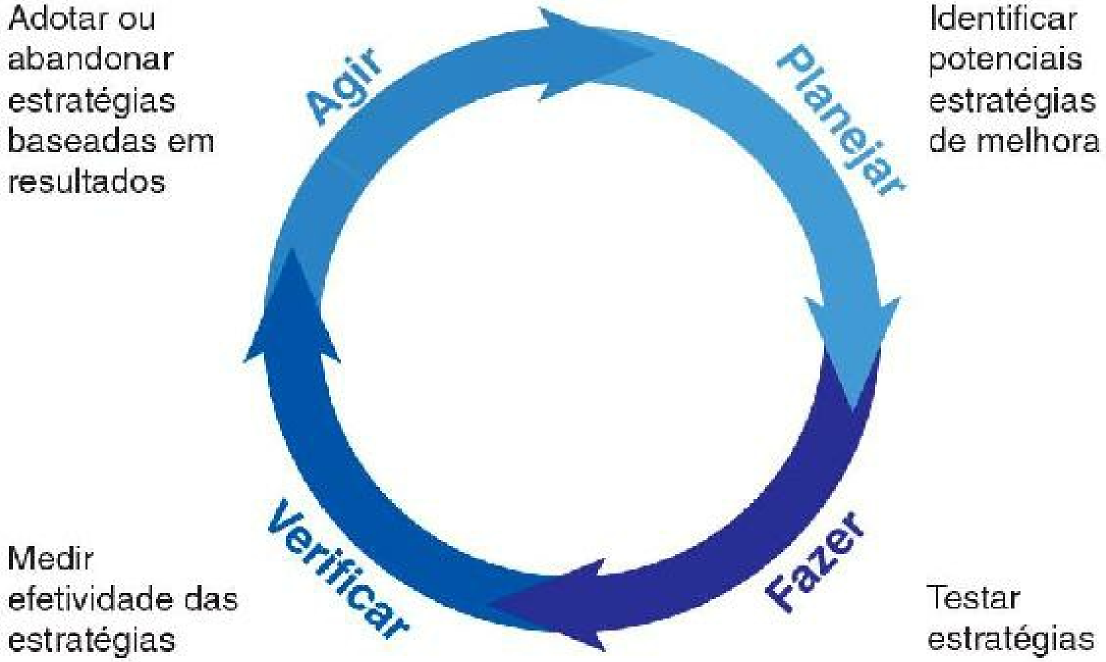
Adotar ou abandonar estratégias baseadas em resultados
Agir
Planejar
Identificar potenciais estratégias de melhora
Verificar
Fazer
Medir efetividade das estratégias
Testar estratégias

FIGURA 12e.2 Ciclo Planejar-Fazer-Verificar-Agir. Essa abordagem pode ser usada para melhorar rapidamente um processo específico. Primeiro, faz-se o planejamento e identificam-se várias estratégias potenciais para melhora. Depois, essas estratégias são experimentadas em pequenos "testes de mudança". "Verificar" significa medir e certificar-se de que as estratégias fazem diferença e "Agir" refere-se à ação de acordo com os resultados.

Fatores relacionados com a qualidade Muitos fatores podem reduzir o nível de qualidade, incluindo estresse dos prestadores, níveis altos ou baixos de pressão para produção e sistemas precários. O estresse pode ter um efeito adverso sobre a qualidade, pois pode levar os prestadores a omitir etapas importantes, assim como o faz um alto nível de pressão para que haja produção. Níveis baixos de pressão para produção às vezes podem resultar em piora da qualidade, pois os prestadores podem ficar entediados ou ter pouca experiência com um problema específico. Sistemas precários podem ter grande impacto na qualidade, e em geral mesmo os prestadores extremamente dedicados não conseguem atingir níveis altos de desempenho se estiverem trabalhando em um sistema precário.

Dados sobre o estado de qualidade atual Um estudo publicado pela RAND Corporation em 2006 apresentou o quadro mais completo de qualidade do cuidado fornecido nos EUA até hoje. Os resultados foram preocupantes. Os autores constataram que, em uma ampla gama de parâmetros de qualidade, os pacientes nos EUA recebiam apenas 55% do cuidado global recomendado; houve pouca variação por subtipos, com escores de 54% para cuidados preventivos, 54% para cuidados agudos e 56% para cuidados em condições crônicas. Os autores concluíram que, em termos gerais, as chances de se obter cuidado de alta qualidade nos EUA eram um pouco melhores do que as obtidas no cara ou coroa.

O trabalho da Dartmouth Atlas of Health Care que avalia a variação geográfica na utilização e na qualidade do cuidado demonstra que, apesar de grandes variações na utilização, não há correlação positiva entre as duas variáveis em nível regional. Uma gama de dados demonstra, contudo, que os prestadores com volumes maiores para condições específicas, especialmente para condições cirúrgicas, realmente têm melhores desfechos.

Estratégias para melhorar a qualidade e o desempenho Inúmeras estratégias específicas podem ser usadas para melhorar a qualidade em nível individual, tais como racionamento, educação, *feedback*, incentivos e penalidades. O *racionamento* tem sido efetivo em algumas áreas específicas – como persuadir os médicos a prescrever com base em um guia de prescrição farmacológica –, mas, em geral, há resistência. A *educação* é efetiva a curto prazo e necessária para a mudança de opiniões, mas seu efeito cai bem rapidamente com o tempo. O *feedback* do desempenho pode ser dado em nível coletivo ou individual. Ele é mais efetivo se for individualizado e fornecido em grande proximidade temporal com os eventos originais. Os *incentivos* podem ser efetivos, e muitos acreditam que isso será a chave para a melhora da qualidade, especialmente se o pagamento por desempenho com incentivos suficientes for amplamente implementado (ver adiante). As *penalidades* causam ressentimento no prestador e raramente são usadas nos cuidados de saúde.

Outro grupo de estratégias para melhora da qualidade envolve a mudança dos sistemas de cuidado. Um exemplo seria introduzir lembretes sobre quais ações específicas devem ser adotadas em uma visita a um paciente específico, estratégia que tem mostrado melhora do desempenho em determinadas situações, como, por exemplo, o fornecimento de serviços preventivos. Outra abordagem que tem sido efetiva é o desenvolvimento de “lotes” ou grupos de medidas de qualidade que podem ser implementadas juntamente com um alto grau de fidelidade. Inúmeros hospitais atualmente implementaram um lote para pneumonia associada a respirador na unidade de terapia intensiva, que inclui cinco medidas, entre as quais, por exemplo, assegurar que a cabeceira da cama esteja elevada. Esses hospitais foram capazes de melhorar substancialmente a qualidade.

Talvez a necessidade mais premente seja melhorar a qualidade do cuidado para doenças crônicas. O Modelo para Cuidados Crônicos (*Chronic Care Model*) foi desenvolvido por Wagner e colaboradores (Fig. 12e.3); esse modelo sugere que será necessária uma combinação de estratégias, incluindo apoio em autogestão, mudanças na estrutura do sistema de fornecimento, no apoio a decisões e nos sistemas de informações, e que essas estratégias têm de ser fornecidas por uma equipe experiente composta de vários prestadores, e não por apenas um médico.

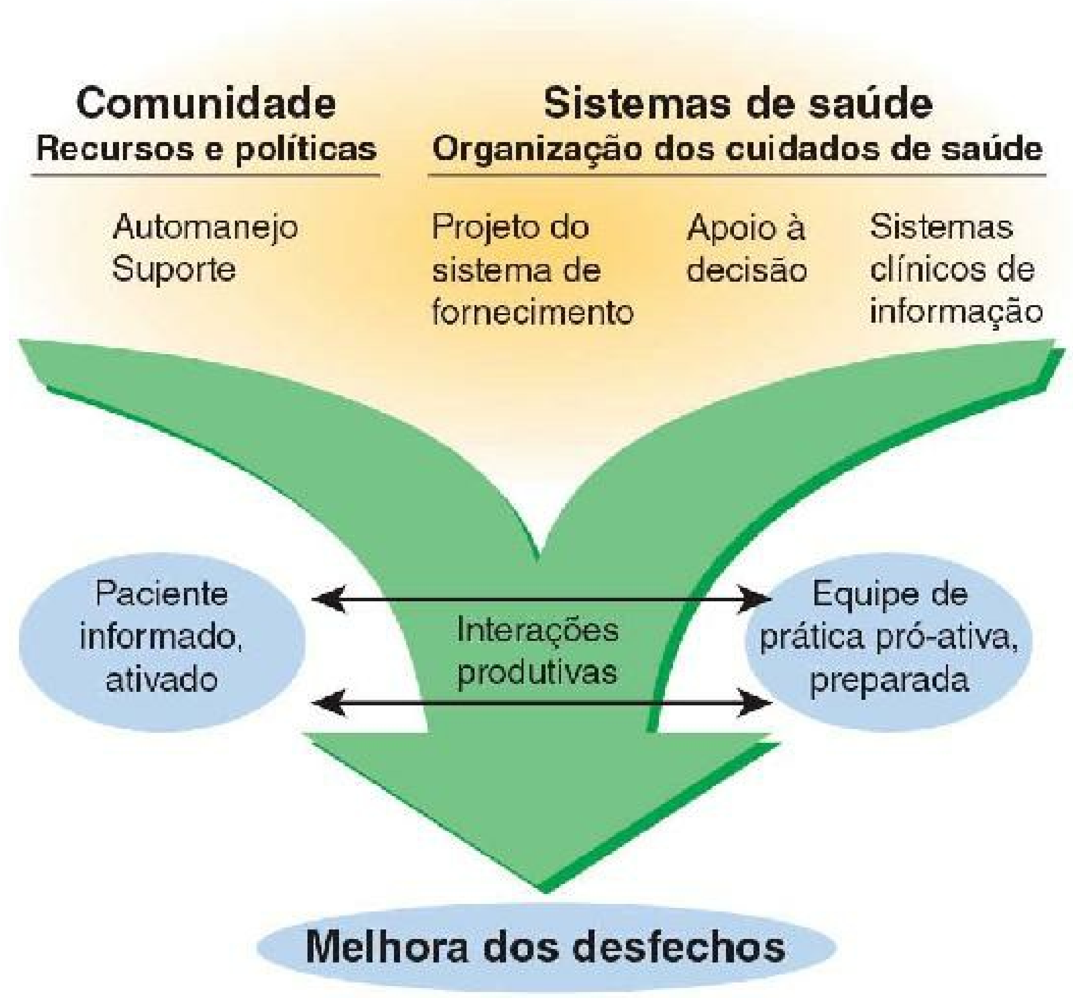
Comunidade
Recursos e políticas
Sistemas de saúde
Organização dos cuidados de saúde
Automanejo Suporte
Projeto do sistema de fornecimento
Apoio à decisão
Sistemas clínicos de informação
Paciente informado, ativado
Interações produtivas
Equipe de prática pró-ativa, preparada
Melhora dos desfechos

FIGURA 12e.3 O Modelo para Cuidados Crônicos, que enfoca a melhora do cuidado nas doenças crônicas, sugere que (1) o fornecimento do cuidado de alta qualidade exige uma variedade de estratégias que têm de envolver e mobilizar rigorosamente o paciente e que (2) o cuidado em equipe é essencial. *(De EH Wagner et al: Eff Clin Pract 1:2, 1998.)*

Evidências disponíveis sobre a eficácia relativa das estratégias para redução da hemoglobina A1c (HbA1c) no cuidado ambulatorial do diabetes sustentam essa premissa geral. É especialmente notável que o desfecho tenha sido o nível de HbA1c, pois geralmente tem sido muito mais difícil melhorar as medidas do desfecho do que as medidas do processo (tal como se foi ou não medida a HbA1c). Nessa metanálise, uma variedade de estratégias foi efetiva, mas as mais efetivas foram mudanças na equipe e o uso de um gestor de casos. Quando, além disso, o custo-benefício é considerável, parece provável que será necessária uma combinação de estratégias. Entretanto, as estratégias mais caras, como o uso de gestores de casos, provavelmente só serão implementadas amplamente se o pagamento por desempenho for consolidado.

Mensuração em âmbito nacional do estado da qualidade (nos EUA) No ambiente de internação, a mensuração da qualidade atualmente está sendo realizada por uma proporção muito grande de hospitais para várias condições, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia e prevenção de infecção cirúrgica; ao todo, 20 medidas foram incluídas. Esse é o resultado do Hospital Quality Initiative, que representa uma cooperação entre muitas entidades, como o Hospital Quality Alliance, a Joint Comission, o National Quality Forum e a Agency for Healthcare Research and Quality. Os dados ficam no Center for Medicare and Medicaid Services, que torna público os dados de desempenho das medidas no *site* chamado *Hospital Compare* (*www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/HospitalQualityInits/HospitalCompare.html*). Esses dados são voluntariamente relatados e estão disponíveis para uma alta proporção de hospitais do país. Análises mostram substancial variação regional na qualidade e diferenças importantes entre os hospitais. Análises feitas pela Joint Commission para indicadores semelhantes mostraram que o desempenho nas medidas tomadas pelos hospitais melhorou com o tempo e que, como seria de se esperar, aqueles que tiveram pior desempenho melhoraram mais do que os que tiveram desempenho melhor.

Relato público De modo geral, o relato público dos dados de qualidade está se tornando cada vez mais comum. Há *sites* comerciais que têm dados relacionados com a qualidade para a maior parte das regiões dos EUA, aos quais se pode ter acesso mediante o pagamento de uma taxa. De maneira semelhante, os dados nacionais para hospitais estão disponíveis. As evidências até o momento indicam que os pacientes não têm usado muito os dados, mas que tais dados tiveram um efeito importante no comportamento do prestador e da organização. Em vez disso, os pacientes têm se baseado na reputação do provedor de cuidados para fazerem as escolhas, em parte porque havia pouca informação disponível até recentemente e a que estava disponível não era necessariamente apresentada de uma forma de fácil acesso para os pacientes. Muitas autoridades acreditam que, à medida que mais informações sobre a qualidade se tornam disponíveis, a escolha sobre onde buscar dados sobre os cuidados de saúde ficará cada vez mais fácil para o paciente.

Pagamento por desempenho Atualmente, nos EUA, os prestadores recebem exatamente o mesmo pagamento por um serviço específico, independentemente da qualidade do cuidado que é fornecido. A teoria do pagamento por desempenho sugere que, se os prestadores receberem mais para um cuidado de qualidade mais alta, eles investirão em estratégias que possibilitem o fornecimento desse cuidado. As principais questões atuais no debate sobre o pagamento por desempenho estão relacionadas com (1) quão efetivo ele é, (2) que níveis de incentivos são necessários e (3) que consequências ruins são produzidas. As evidências sobre efetividade são bem limitadas até o momento, embora inúmeros estudos estejam em andamento. Com respeito aos níveis de incentivo, a maioria dos incentivos ao desempenho baseados na qualidade foi responsável por apenas 1-2% do pagamento total nos EUA até o momento. No Reino Unido, porém, 40% dos salários dos clínicos gerais foram colocados em risco de acordo com o desempenho em uma ampla gama de parâmetros; essa abordagem foi associada com melhoras substanciais na qualidade do desempenho relatada, embora ainda não esteja claro em que extensão essa mudança representa melhor desempenho ou melhores relatos. O potencial para consequências ruins existe com qualquer esquema de incentivo. Um problema é que, se os incentivos forem vinculados a desfechos, isso pode introduzir uma tendência de transferir os pacientes mais doentes para outros prestadores e sistemas. Outra preocupação é que os prestadores estarão muito mais atentos às medidas de qualidade com incentivos e ignorarão o restante dos parâmetros de qualidade. A validade dessas preocupações ainda está por ser determinada. Contudo, parece provável que, na reforma dos cuidados de saúde, o uso de vários esquemas de pagamento por desempenho deve aumentar.

CONCLUSÕES

A segurança e a qualidade do cuidado nos EUA poderiam ser melhoradas substancialmente. Inúmeras intervenções disponíveis mostram melhora da segurança do cuidado, e deveriam ser usadas mais amplamente; outras estão passando por avaliação ou serão avaliadas. A qualidade também poderia ser muito melhor, e a ciência da melhora da qualidade está cada vez mais madura. A implementação do pagamento por desempenho deve facilitar muito que as organizações justifiquem os investimentos na melhora dos parâmetros de segurança e qualidade, incluindo a tecnologia da informação em saúde. No entanto, muitas melhoras também necessitarão de mudanças na estrutura de cuidados – por exemplo, mudar para uma abordagem mais em equipe e garantir que os pacientes estejam mais envolvidos nos seus próprios cuidados. A reforma dos cuidados de saúde deve resultar em maior uso do pagamento por desempenho. As medidas de segurança ainda são relativamente imaturas e podem ficar muito mais robustas; seria particularmente útil se as organizações tivessem medidas que pudessem ser usadas nos trabalhos rotineiros para avaliar a segurança a um custo razoável. Embora as medidas de qualidade disponíveis sejam mais robustas do que as medidas de segurança, elas ainda cobrem uma proporção relativamente pequena de todo o setor da qualidade, e muitas outras medidas precisam ser desenvolvidas. O público e os pagadores hoje exigem melhores informações sobre segurança e qualidade, assim como melhor desempenho nessas áreas. A implicação clara é que esses setores necessitarão de uma abordagem direta dos prestadores.

13e

Atenção primária em países de baixa e média rendas

Tim Evans, Kumanan Rasanathan

O século XX testemunhou o surgimento de uma divisão global sem precedentes na saúde. Os países industrializados ou de alta renda experimentaram uma rápida melhora nos padrões de vida, nutrição, saúde e cuidados em saúde. Enquanto isso, nos países de renda baixa e média e de condições muito menos favoráveis, a saúde e os cuidados em saúde progrediram de maneira muito mais lenta. A escala dessa divisão se reflete nos extremos atuais da expectativa de vida ao nascer, com o Japão na extremidade maior (83 anos) e Serra Leoa na extremidade menor (47 anos). Essa diferença de quase 40 anos reflete a assustadora gama de desafios para a saúde que é encontrada nos países de renda baixa e média. Essas nações enfrentam não apenas uma mistura complexa de doenças (infecciosas e crônicas) e condições que provocam doenças, mas principalmente a fragilidade das fundações que sustentam a boa saúde (p. ex., alimentos em quantidade suficiente, água, saneamento e educação) e dos sistemas necessários para o acesso universal a uma atenção à saúde de boa qualidade. Nas últimas décadas do século XX, foi reconhecida a necessidade de diminuir essa distância em termos de saúde global e estabelecer uma igualdade de condições de saúde. A Declaração de Alma Ata, em 1978, solidificou uma visão de justiça na saúde independentemente de renda, gênero, etnia ou educação e apelou para uma "saúde para todos até o ano 2000" por meio da atenção primária à saúde. Apesar de muito progresso ter sido feito desde a declaração, ao final da primeira década do século XXI ainda há muito para ser feito a fim de se alcançar a igualdade global na saúde.

Neste capítulo, é analisada primeiramente a natureza dos desafios da saúde nos países de renda baixa e média que criam essa divisão na saúde. Depois, são descritos os valores e princípios de uma abordagem de atenção primária focada nos serviços de atenção primária. Posteriormente, é revisada a experiência dos países de renda baixa e média para lidar com desafios na saúde por meio de cuidados primários e uma abordagem para atenção primária. Por fim, identifica-se de que forma os desafios atuais e o contexto global fornecem uma agenda e oportunidades para a renovação dos cuidados de saúde primários e da atenção primária.

ATENÇÃO PRIMÁRIA E CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

O termo *atenção primária* tem sido usado de várias maneiras diferentes: para descrever um nível de cuidados ou ambiente do sistema de saúde, um conjunto de atividades de tratamento e prevenção realizadas por pessoal específico, um conjunto de atributos para a forma como os cuidados são oferecidos ou uma abordagem para organizar os sistemas de saúde, que é sinônima do termo *cuidados de saúde primários*. Em 1996, o U.S. Institute of Medicine englobou todos esses diferentes usos ao definir cuidados primários como "a provisão de serviços de cuidados em saúde integrados e acessíveis por médicos capazes de abordar a grande maioria das necessidades em cuidados de saúde pessoais, desenvolvendo uma parceria sustentada com os pacientes e trabalhando no contexto de família e comunidade."[1] Usa-se essa definição de *atenção primária* neste capítulo. A atenção primária desempenha uma função essencial nos sistemas de saúde, fornecendo o primeiro ponto de contato quando as pessoas procuram cuidados em saúde, lidando com a maioria dos problemas e encaminhando os pacientes para outros serviços quando há necessidade. Como fica cada vez mais evidente em países com qualquer nível de renda, sem uma atenção primária forte, os sistemas de saúde não funcionam de maneira adequada nem resolvem os desafios da saúde em sua comunidade.

A atenção primária é apenas uma parte de uma abordagem de cuidados de saúde primários. A Declaração de Alma Ata, firmada em 1978, na International Conference on Primary Health Care em Alma Ata (atualmente Almaty no Cazaquistão), identificou muitas características da atenção primária como essenciais para alcançar o objetivo de "saúde para todos até o ano 2000". Porém, ela também identificou a necessidade de trabalhar em conjunto com diferentes setores, considerar fatores sociais e econômicos que determinam a saúde, mobilizar a participação de comunidades em sistemas de saúde e garantir o uso e o desenvolvimento de tecnologia apropriada em termos de cenário clínico e custos. A declaração surgiu das experiências de países de renda baixa e média para tentar melhorar a saúde da população após a independência. Muitos desses países construíram sistemas baseados em hospitais semelhantes aos dos países de alta renda. Esse esforço resultou no desenvolvimento de serviços de alta tecnologia em áreas urbanas enquanto deixava a maior parte da população sem acesso ao sistema de saúde, a menos que viajassem grandes distâncias até esses serviços urbanos. Além disso, grande parte da população não tinha acesso às medidas básicas de saúde pública. Os esforços dos cuidados de saúde primários visavam levar os cuidados para mais perto da população para garantir o seu envolvimento nas decisões sobre seus próprios cuidados de saúde e para abordar os principais aspectos do ambiente físico e social fundamentais para a saúde, como água, saneamento e educação.

Após a Declaração de Alma Ata, muitos países implementaram reformas em seus sistemas de saúde baseadas em cuidados de saúde primários. A maior parte do progresso envolveu o fortalecimento dos serviços de cuidados primários; de maneira inesperada, todavia, muito desse progresso foi visto em países ricos, a maioria dos quais construiu sistemas que tornam a atenção primária disponível com um custo baixo ou ausente para toda a população e que oferecem a maior parte dos serviços em ambiente de atenção primária. Essa mudança também viu o fortalecimento da medicina de família como especialidade para fornecer serviços de cuidados primários. Mesmo nos Estados Unidos (EUA) (uma exceção óbvia a essa tendência), ficou claro que a população dos Estados com mais médicos e serviços de atenção primária eram mais saudáveis do que aquelas com menos recursos desse tipo.

Também houve progresso em muitos países de renda baixa e média. Porém, o desafio de “saúde para todos até o ano 2000” não foi alcançado nem de longe. As razões são complexas, mas parcialmente explicáveis por uma falha geral na implementação de todos os aspectos da abordagem de cuidados de saúde primários, em especial o trabalho conjunto de vários setores para abordar fatores sociais e econômicos que afetam a saúde e a provisão de recursos humanos e de outros tipos em quantidade suficiente para tornar possível o acesso à atenção primária como o atingido nos países ricos. Além disso, apesar do consenso em Alma Ata em 1978, a comunidade da saúde global logo rompeu o compromisso com as medidas de longo prazo colocadas na declaração. A recessão econômica diminuiu o entusiasmo com a atenção primária e a tendência mudou em direção a programas que se concentram em poucas medidas prioritárias, como imunização, reidratação oral, amamentação e monitoração do crescimento para a sobrevivência de crianças. O sucesso dessas iniciativas sustentou o movimento continuado dos esforços em saúde para longe da abordagem mais abrangente da atenção primária e em direção a programas que focam em objetivos específicos na saúde da população. Essa abordagem foi reforçada pela necessidade de lidar com a epidemia de HIV/Aids. Na década de 1990, a atenção primária perdeu espaço para muitas políticas de saúde globais, e os países de baixa e média rendas foram encorajados a reduzir os gastos com saúde no setor público e se concentrar em análises de custo-efetividade para fornecer um pacote de medidas de cuidados de saúde que supostamente oferece os maiores benefícios.

DESAFIOS DA SAÚDE EM PAÍSES DE RENDAS BAIXA E MÉDIA

Os países de renda baixa e média, definidos por uma renda bruta nacional *per capita* < 12.476 dólares americanos por pessoa ao ano, representam > 80% da população mundial. A expectativa de vida média nesses países é bem menor do que nos países de alta renda: enquanto a média de expectativa de vida ao nascer nos países mais ricos é de 74 anos, ela é de apenas 68 anos nos países de renda média e de 58 anos nos países de renda baixa. Essa discrepância tem recebido cada vez mais atenção nos últimos 40 anos. Inicialmente, a situação se caracterizava principalmente em termos de alta fertilidade e elevadas taxas de mortalidade materna, infantil e de lactentes nos países pobres, com a maioria das mortes e doenças sendo atribuível a doenças infecciosas ou tropicais em populações distantes e principalmente rurais. Com o crescimento da população adulta (e especialmente de idosos) e as mudanças no estilo de vida relacionadas com as forças globais de urbanização, surgiu rapidamente um novo conjunto de desafios para a saúde, caracterizado por doenças crônicas, aglomeração ambiental e lesões por acidentes automobilísticos **(Fig. 13e.1)**. No mundo todo, a maioria das mortes relacionadas ao tabaco ocorre atualmente em países de renda baixa e média, e o risco de uma criança morrer por um acidente automobilístico na África é mais que o dobro em relação à Europa. Dessa forma, os países de renda baixa e média no século XXI enfrentam um amplo espectro de desafios na saúde – infecciosos, crônicos e relacionados a acidentes –, com incidências e prevalências muito maiores do que aquelas documentadas nos países de alta renda e com muito menos recursos para vencer esses desafios.

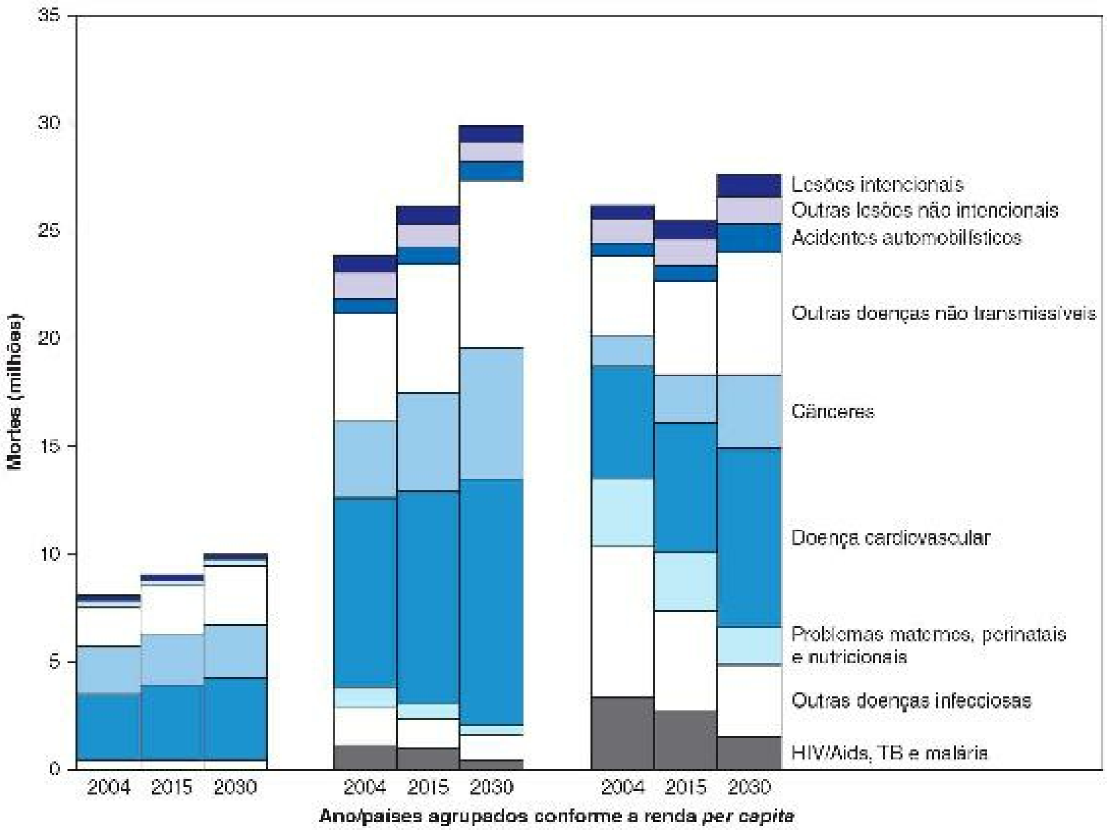

FIGURA 13e.1 Projeções de carga de doença até 2030 em países de renda alta, média e baixa (*esquerda*, *centro* e *direita*, respectivamente). TB, tuberculose. *(Fonte:*

World Health Organization: The Global Burden of Disease 2004 Update, 2008.)

No entanto, lidar com esses desafios não significa simplesmente esperar o crescimento econômico. A análise da associação entre poder econômico e saúde nos diferentes países revela que, em qualquer nível de economia, há uma variação substancial na expectativa de vida ao nascer que persistiu apesar do progresso global na expectativa de vida nos últimos 30 anos **(Fig. 13e.2)**. As condições de saúde nos países de renda baixa e média variam muito. Nações como Cuba e Costa Rica têm expectativa de vida e taxas de mortalidade infantil semelhantes ou até melhores do que os países de alta renda; por outro lado, países na África Subsaariana e no antigo bloco soviético experimentaram pioras significativas nesses marcadores de saúde nos últimos 20 anos.

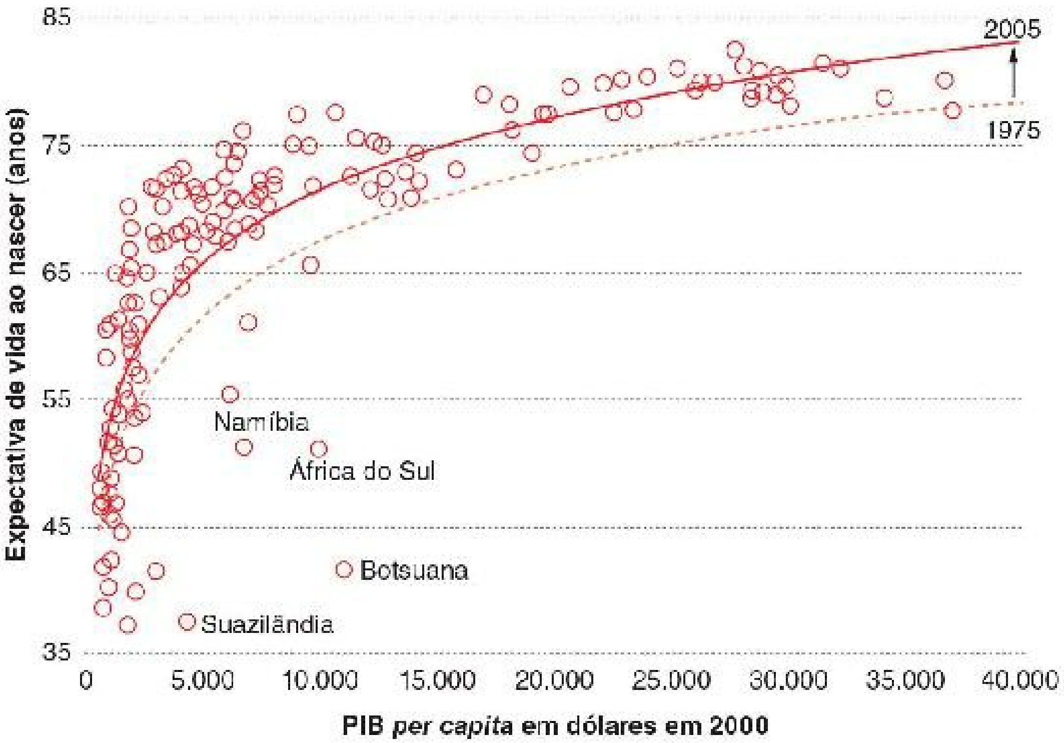

FIGURA 13e.2 Produto interno bruto (PIB) *per capita* e expectativa de vida ao nascer em 169 países, 1975 e 2005. Apenas os países fora do padrão são nomeados. *(Fonte: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

Conforme Angus Deaton afirmou na conferência anual WIDER (World Institute for Development Economics Research) de 29 de setembro de 2006, “as pessoas nos países pobres não adoecem primariamente por serem pobres, mas em função de outras falhas na organização social, incluindo a oferta de saúde, que não melhoram de maneira automática com uma renda maior”. Essa análise coloca em dúvida estudos clássicos sobre fatores sociais que explicam a boa saúde em locais pobres como Cuba e o estado de Kerala, na Índia. As análises realizadas nas últimas três décadas realmente mostraram que é possível haver uma rápida melhora na saúde em vários contextos diferentes. O fato de alguns países terem índices bem piores pode ser explicado por uma comparação das diferenças regionais no progresso em termos de expectativa de vida ao longo desse período **(Fig. 13e.3)**. Enquanto a maioria das regiões teve um progresso importante, a África Subsaariana e os antigos estados soviéticos apresentaram estagnação ou, até mesmo, piora.

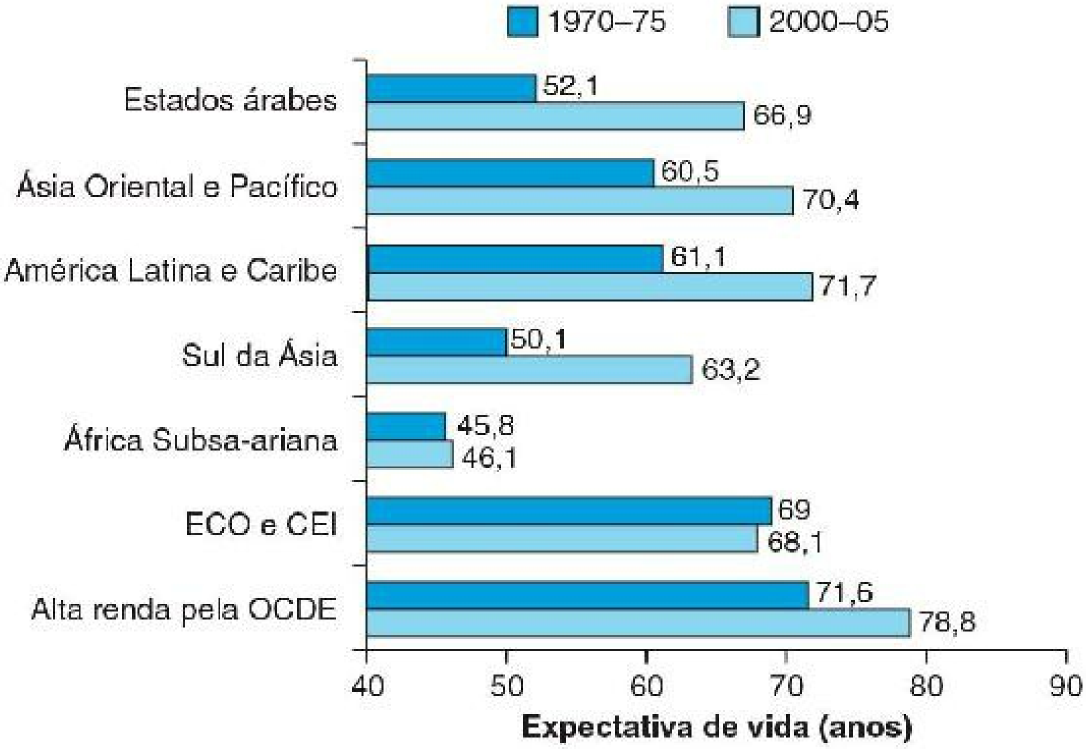

FIGURA 13e.3 Tendências regionais na expectativa de vida. ECO e CEI, Europa Central e Oriental e Comunidade de Estados Independentes; OCDE, Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. *(Fonte: World Health Organization: Closing the Gap in a Generation: Health Equity Through Action on the Social Determinants of Health. Commission on Social Determinants of Health Final Report, 2008.)*

Como os níveis de saúde médios variam entre regiões e países, eles também variam dentro dos países **(Fig. 13e.4)**. De fato, as disparidades dentro dos países costumam ser maiores do que aquelas encontradas entre países de renda alta e baixa. Por exemplo, se os países de renda baixa e média pudessem reduzir sua taxa global de mortalidade infantil para o nível dos 20% mais ricos da população, a mortalidade infantil global diminuiria em 40%. As disparidades na saúde costumam resultar de fatores sociais e econômicos, como problemas da vida diária, acesso aos recursos e possibilidade de participação nas decisões que afetam a vida. Na maioria dos países, o setor de cuidados de saúde na verdade tende a exacerbar as desigualdades da saúde (a “lei de cuidados inversos”); como resultado da negligência e da discriminação, as comunidades pobres e marginalizadas têm probabilidade muito menor de se beneficiar dos serviços de saúde pública em relação às outras pessoas. A reforma dos sistemas de saúde em direção a uma atenção primária centrada nas pessoas fornece uma oportunidade para reverter essas tendências negativas.

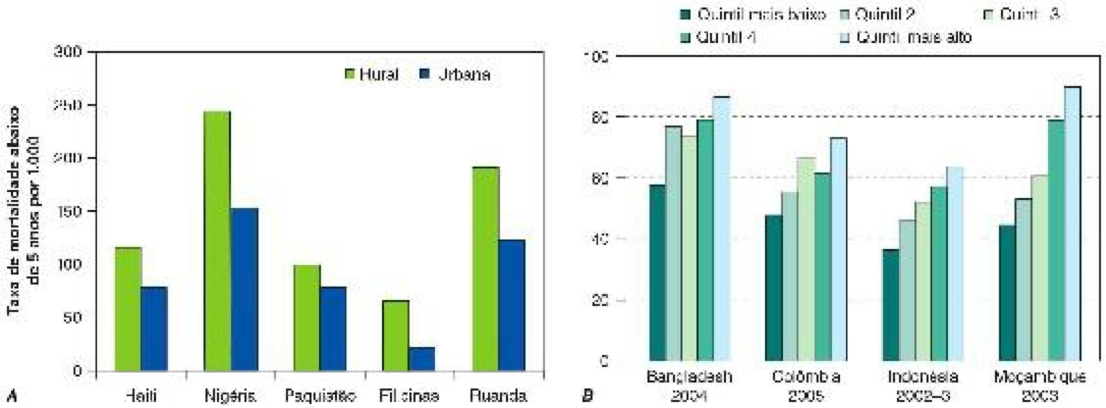

FIGURA 13e.4 ***A.*** Mortalidade de crianças com menos de 5 anos conforme o local de residência em cinco países. *(Fonte: Dados da Organização Mundial da Saúde).* ***B.*** Cobertura de imunização básica (%) conforme grupo de renda. *(Fonte: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

Os serviços de saúde falharam em fazer sua contribuição para reduzir essas desigualdades sociais perversas assegurando o acesso universal às intervenções existentes, cientificamente validadas e de baixo custo, como redes de cama tratadas com inseticidas para a malária, taxação para cigarros, quimioterapia de curto prazo para a tuberculose, tratamento antibiótico para a pneumonia, modificação dietética e medidas de prevenção secundária para a hipertensão arterial e níveis elevados de colesterol e tratamento da água e terapia de reidratação oral para a diarreia. Apesar de décadas de “pacotes essenciais” e campanhas de saúde “básica”, a efetiva implementação daquilo que já se sabe que funciona parece ser (de maneira ilusória) difícil.

Análises recentes começaram a focar em “como” (em oposição a “o quê”) oferecer cuidados em saúde, explorando as razões para o progresso na saúde ser lento e moroso apesar da abundância de intervenções comprovadas para os problemas de saúde nos países de renda baixa e média. Foram identificadas três categorias gerais de razões para isso: (1) insuficiências no desempenho dos sistemas de saúde; (2) condições de estratificação social e (3) desvios na ciência.

INSUFICIÊNCIAS NO DESEMPENHO DOS SISTEMAS DE SAÚDE

Os problemas de saúde específicos costumam precisar do desenvolvimento de intervenções de saúde específicas (p. ex., a tuberculose precisa de quimioterapia de curto prazo). Porém, a oferta de diferentes intervenções costuma ser facilitada por um conjunto comum de recursos ou funções: dinheiro ou financiamento, trabalhadores de saúde treinados e instalações com suprimentos confiáveis e adequados para vários propósitos. Infelizmente, os sistemas de saúde na maioria dos países de renda baixa e média são, atualmente, muito disfuncionais.

Na grande maioria dos países de renda baixa e média, o nível de financiamento público para a saúde é muito insuficiente: enquanto os países de renda elevada gastam em média 7% do produto interno bruto em saúde, os países de renda média gastam < 4%, e os de renda baixa, < 3%. O financiamento externo para a saúde por meio de vários canais de doação cresceu de maneira significativa com o tempo. Ao mesmo tempo em que esses fundos para a saúde são significativos (cerca de 20 bilhões de dólares americanos em 2008 para países de rendas baixa e média), eles representam < 2% dos gastos totais com saúde em países de rendas baixa e média e, dessa forma, não são suficientes nem há uma solução a longo prazo para a crônica falta de financiamento. Na África, 70% dos gastos com saúde vêm de fontes domésticas. A forma predominante de financiamento de cuidados em saúde – a cobrança dos pacientes na hora do serviço – é a menos eficiente e a mais desigual, deixando milhões de famílias na pobreza todos os anos.

Os trabalhadores da saúde, que representam outro recurso fundamental, não costumam receber treinamento adequado e nem recebem apoio em seu trabalho. Estimativas recentes indicam uma falta de > 4 milhões de trabalhadores da saúde, constituindo uma crise que é, em grande parte, exacerbada pela migração de trabalhadores da saúde dos países de renda baixa e média para os de alta renda. A África Subsaariana comporta 24% da carga de doença global, mas tem apenas 3% da força de trabalho em saúde **(Fig. 13e.5)**. A International Organization for Migration estimou, em 2006, que havia mais médicos da Etiópia trabalhando em Chicago do que na própria Etiópia.

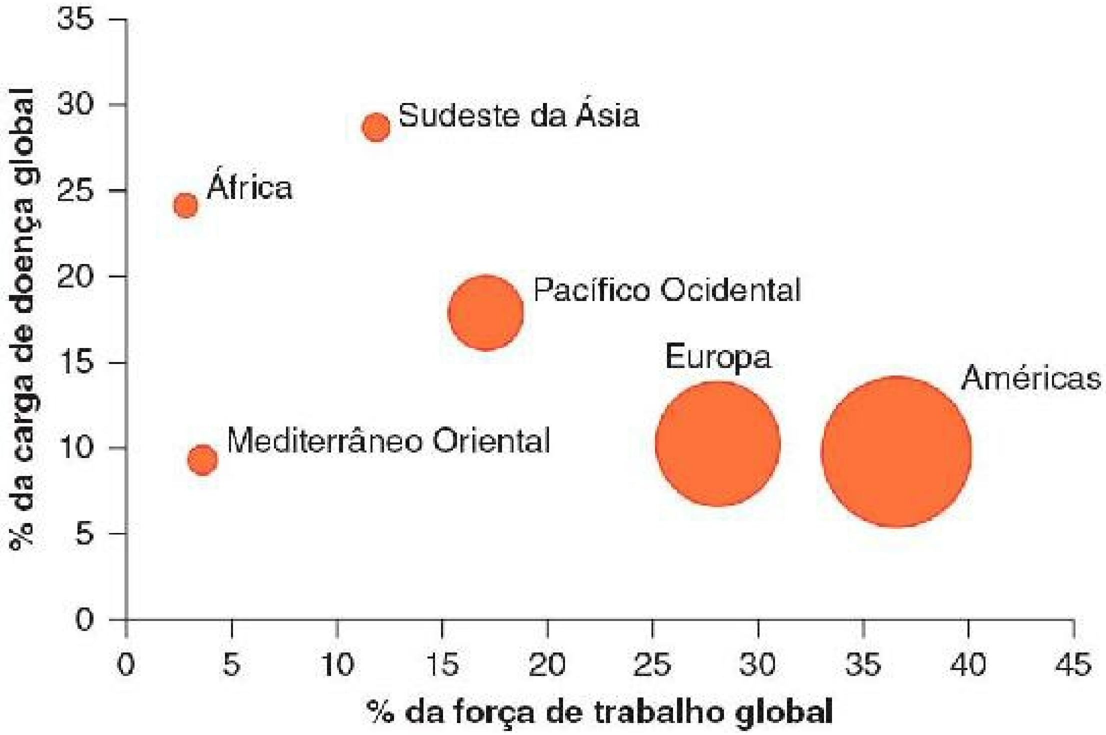

FIGURA 13e.5 Carga de doença global e força de trabalho em saúde. *(Fonte: World Health Organization: Working Together for Health, 2006.)*

Diagnósticos e fármacos essenciais não costumam chegar até os pacientes que necessitam em função de falhas na cadeia de suprimento. Além disso, as instalações não conseguem fornecer um cuidado seguro: novas evidências sugerem taxas muito maiores de eventos adversos em pacientes hospitalizados em países de rendas baixa e média em comparação com os de alta renda. Falhas governamentais no planejamento, regulamentação, monitoramento e avaliação estão associadas à comercialização desenfreada e desregulada de serviços de saúde e com a caótica fragmentação desses serviços à medida que os doadores levam adiante seus respectivos programas prioritários. Com fundações tão frágeis, não chega a ser surpresa que intervenções de baixo custo, disponíveis e validadas não cheguem até as pessoas que necessitam delas.

CONDIÇÕES DE ESTRATIFICAÇÃO SOCIAL

Os sistemas de oferta de cuidados em saúde não existem em um vácuo, mas estão envoltos em um complexo de forças sociais e econômicas que costumam estratificar de maneira injusta as oportunidades para a saúde. Mais preocupante são as forças perversas de desigualdade social que servem para marginalizar populações com necessidades de saúde desproporcionalmente grandes (p. ex., os pobres de regiões urbanas; as mães analfabetas). Por que se deveria esperar que um pobre marginalizado sem renda conseguisse dinheiro para pagar o ônibus necessário para viajar até uma clínica para saber os resultados de um exame de escarro para tuberculose? Como uma mãe que mora em um distante vilarejo rural e cuida de um lactente com convulsões febris irá encontrar os meios para levar seu filho até o local para cuidados adequados? Sistemas de seguridade social cambaleantes ou inexistentes, ambientes de trabalho perigosos, comunidades isoladas com pouca ou nenhuma infraestrutura e discriminação sistemática contra minorias estão entre a miríade de forças contra as quais se deve lutar para conseguir uma oferta de cuidados de saúde mais igualitária.

DESVIOS NA CIÊNCIA

Ao mesmo tempo em que a ciência obteve grandes avanços na saúde em países de alta renda, com alguns respingos nos de renda baixa e média, muitos problemas de saúde importantes continuam a acometer primariamente países de renda baixa e média cujos investimentos em pesquisas e desenvolvimento são muito insuficientes. A última década testemunhou esforços crescentes para ajustar esse desequilíbrio com investimentos em pesquisas e desenvolvimento para novos fármacos, vacinas e diagnósticos que supram de maneira efetiva necessidades de saúde específicas das populações nos países de renda baixa e média. Por exemplo, o Medicines for Malaria Venture revitalizou a anteriormente “seca” fonte de novos fármacos para a malária. Esse é apenas um dos vários esforços desse tipo, mas muito mais precisa ser feito.

Conforme discutido anteriormente, a principal dificuldade para melhores condições de saúde nos países de renda baixa e média se relaciona menos com a disponibilidade de tecnologias em saúde e mais com a sua oferta efetiva. Na base de sistemas e desafios sociais para uma maior igualdade na saúde está um grande desvio com relação ao que constitui “ciência” legítima para melhorar a igualdade na saúde. A parte principal do financiamento de pesquisas em saúde é direcionada para o desenvolvimento de novas tecnologias – fármacos, vacinas e diagnósticos; em contrapartida, praticamente nenhum recurso é direcionado para pesquisas sobre como os sistemas de oferta de cuidados de saúde podem ficar mais confiáveis e superar as condições sociais adversas. A complexidade dos sistemas e do contexto social é tal que esse problema de oferta necessita de um enorme investimento em termos não apenas de dinheiro, mas também de rigor científico, com o desenvolvimento de novos métodos e medidas de pesquisa e com maior legitimidade no ambiente científico.

Esses desafios comuns para países de renda baixa e média explicam de forma parcial o ressurgimento do interesse na abordagem de cuidados de saúde primários. Em alguns países (principalmente os de renda média), tem sido obtido um progresso significativo na expansão da cobertura dos sistemas de saúde com base na atenção primária e mesmo na melhora dos indicadores da saúde da população. Mais países estão embarcando na criação de serviços de atenção primária apesar dos desafios que existem, em especial nos países de baixa renda. Mesmo quando esses desafios são reconhecidos, há muitas razões para se ter otimismo pelo fato de os países de renda baixa e média poderem acelerar o progresso na construção da atenção primária.

CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS NO SÉCULO XXI

O novo milênio viu o ressurgimento do interesse em cuidados de saúde primários como uma maneira de lidar com os desafios de saúde globais. Esse interesse tem sido desencadeado por muitos dos mesmos problemas que levaram à Declaração de Alma Ata: disparidades rapidamente crescentes na saúde entre e dentro de países, custos de cuidados de saúde crescentes em um momento em que muitas pessoas não conseguem cuidados de qualidade, insatisfação das comunidades com os cuidados que obtêm e falha em abordar mudanças nas ameaças à saúde, em especial nas epidemias de doenças não transmissíveis. Esses desafios necessitam de uma abordagem abrangente e de sistemas de saúde fortes com atenção primária efetiva. As agências de desenvolvimento de saúde global reconheceram que ganhos sustentados em prioridades de saúde pública, como em HIV/Aids, necessitam não apenas de sistemas de saúde robustos, mas também do manejo de fatores sociais e econômicos relacionados com a incidência e a progressão da doença. Sistemas de saúde fracos têm se mostrado um obstáculo importante para a oferta de novas tecnologias, como a terapia antirretroviral, para todas as pessoas que delas necessitam. Mudanças nos padrões das doenças levaram a uma demanda por sistemas de saúde que possam tratar pessoas como indivíduos, independentemente de consultarem para o problema de saúde pública “prioritário” (p. ex., HIV/Aids ou tuberculose) do local onde ela está buscando ajuda. A experiência com a atenção primária em países de renda baixa e média é discutida em mais detalhes adiante. Em primeiro lugar, são consideradas as características dos cuidados de saúde primários e da atenção primária conforme o entendimento atual.

REVITALIZAÇÃO DOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

Na World Health Assembly (um encontro anual de todos os países para discutir o trabalho da Organização Mundial da Saúde [OMS]) de 2009, foi aprovada uma resolução reafirmando os princípios da Declaração de Alma Ata e a necessidade de os sistemas nacionais de saúde se basearem nos cuidados de saúde primários. Essa resolução não sugeriu que nada tivesse mudado nos 30 anos desde que foi feita a declaração e nem que ela não necessitasse de uma reformulação em função das mudanças nas necessidades de saúde pública. O World Health Report da OMS, em 2008, descreveu como uma abordagem de cuidados de saúde primários é “mais do que nunca” necessária para lidar com as prioridades de saúde globais, especialmente em termos de disparidades e novos desafios na saúde. Conforme discutido adiante, essa declaração salienta quatro grandes áreas em que há necessidade de reformas **(Fig.**

13e.6). Uma dessas áreas – a necessidade de organizar os cuidados de saúde de maneira a colocar as necessidades das pessoas em primeiro lugar – se relaciona fundamentalmente com a necessidade de serviços de cuidados primários fortes nos sistemas de saúde e o que essa necessidade acarreta. As outras três áreas também se relacionam com a atenção primária. Todas as quatro áreas necessitam de ação para levar os sistemas de saúde em uma direção em que reduzirão as disparidades e aumentarão a satisfação das pessoas atendidas. As recomendações do World Health Report apresentam uma visão de cuidados de saúde primários baseada nos princípios de Alma Ata, mas diferindo de muitas outras tentativas de implementação de cuidados de saúde primários feitas nas décadas de 1970 e 1980.

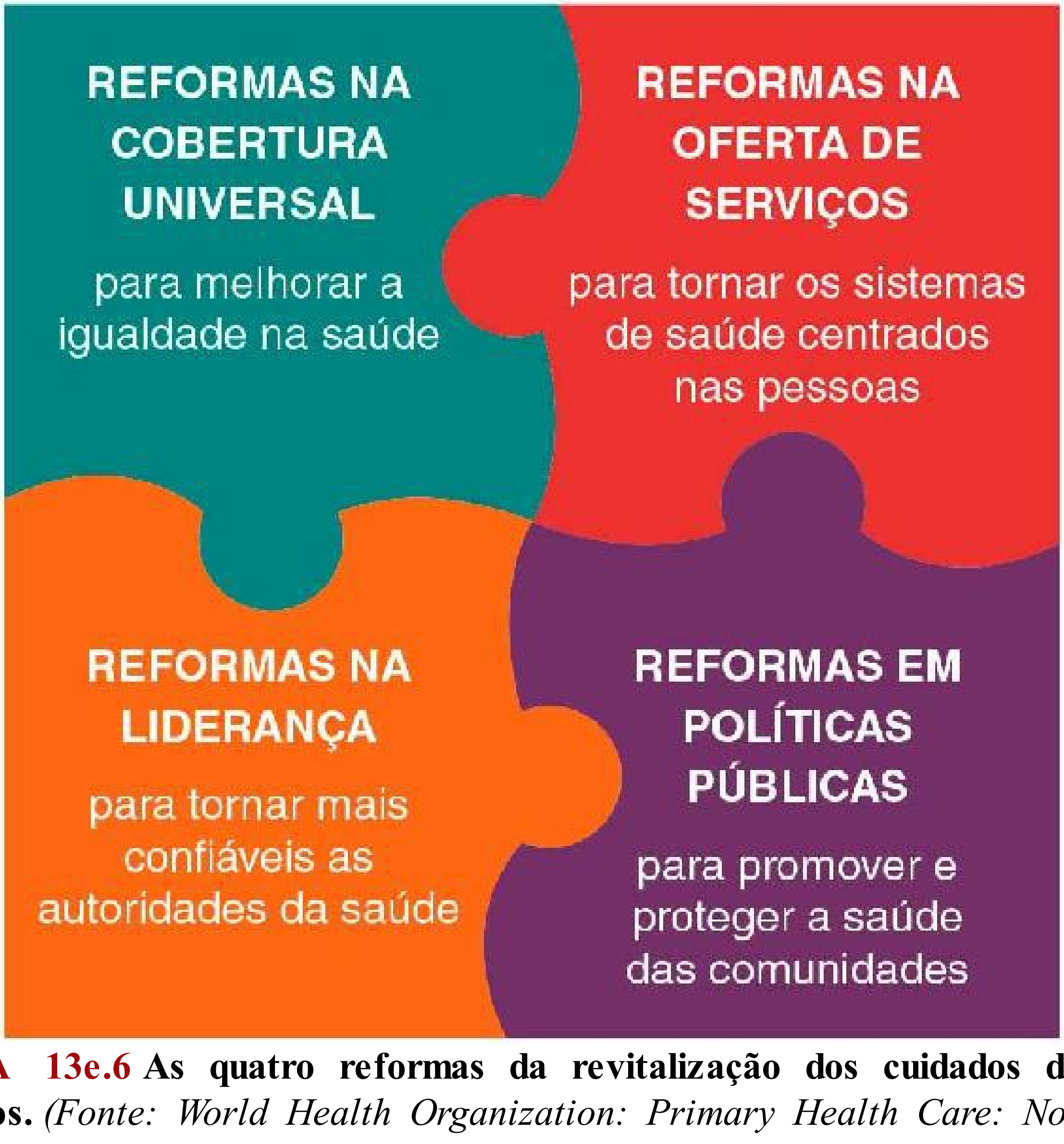
REFORMAS NA COBERTURA UNIVERSAL
para melhorar a igualdade na saúde
REFORMAS NA OFERTA DE SERVIÇOS
para tornar os sistemas de saúde centrados nas pessoas
REFORMAS NA LIDERANÇA
para tornar mais confiáveis as autoridades da saúde
REFORMAS EM POLÍTICAS PÚBLICAS
para promover e proteger a saúde das comunidades

FIGURA 13e.6 As quatro reformas da revitalização dos cuidados de saúde primários. *(Fonte: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

Reformas na cobertura universal para melhorar a igualdade na saúde Apesar do progresso em muitos países, a maioria das pessoas no mundo só consegue receber cuidados de saúde se pagarem no momento do atendimento. As disparidades na saúde são causadas não apenas pela falta de acesso aos serviços de saúde necessários, mas também pelo impacto dos gastos na saúde. Mais de 100 milhões de pessoas são jogadas na pobreza todos os anos pelos custos dos cuidados de saúde, com uma quantidade enorme de outras pessoas não tendo nenhum acesso aos serviços de saúde. A mudança em direção a sistemas de pré-pagamento para o financiamento da cobertura universal, garantindo o acesso a um pacote abrangente de serviços conforme a necessidade e sem levar à ruína econômica, está surgindo como uma grande prioridade nos países de renda média e baixa. O aumento da cobertura dos sistemas de saúde pode ser considerado em termos de três eixos: a proporção da população que recebe cobertura, a gama de serviços oferecidos e a porcentagem dos custos que é paga **(Fig. 13e.7)**. A evolução para uma cobertura universal precisa garantir a disponibilidade de todos os serviços de cuidados em saúde para todos, a eliminação de barreiras ao acesso e a organização de mecanismos de financiamento como taxação ou seguros para que o usuário não pague no momento do serviço. Isso também requer medidas além do financiamento, incluindo a expansão dos serviços de saúde em áreas com atendimento precário, a melhora na qualidade dos serviços em comunidades marginalizadas e o aumento da cobertura de outros serviços sociais que afetam de maneira significativa a saúde (p. ex., educação).

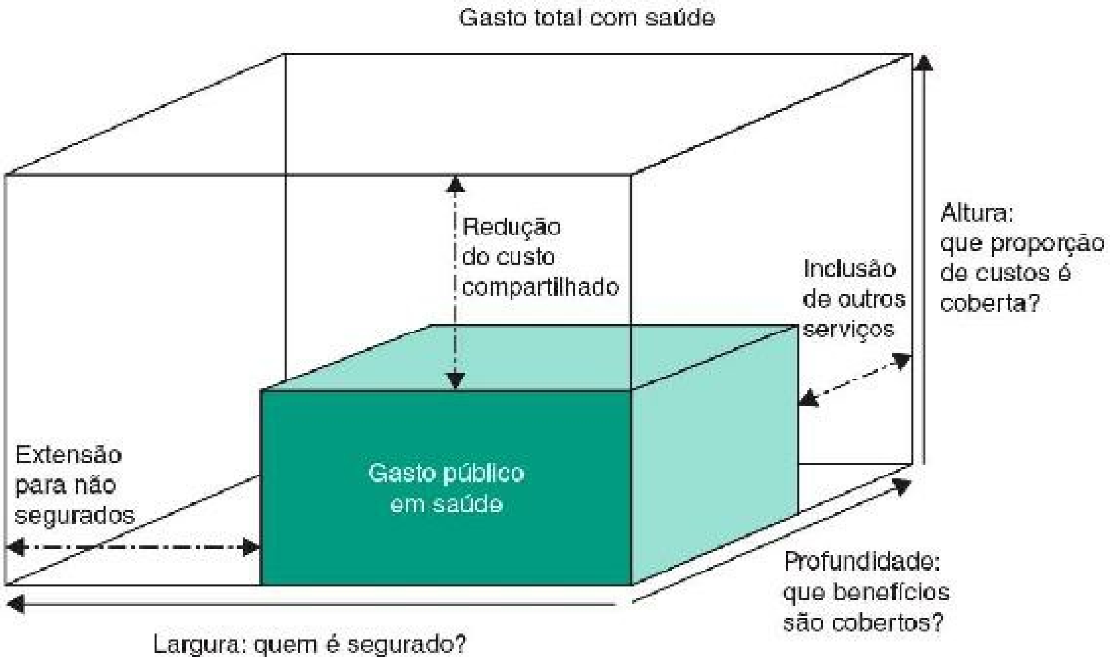
Gasto total com saúde
Redução do custo compartilhado
Inclusão de outros serviços
Altura: que proporção de custos é coberta?
Extensão para não segurados
Gasto público em saúde
Profundidade: que benefícios são cobertos?
Largura: quem é segurado?

FIGURA 13e.7 Três maneiras de evoluir para a cobertura universal.

Reformas na oferta de serviços para tornar os sistemas de saúde centrados nas pessoas Os sistemas de saúde costumam ser organizados conforme as necessidades daqueles que fornecem os serviços de saúde, como os médicos e os políticos. O resultado é uma centralização dos serviços ou a provisão de programas verticais que visam doenças específicas. Os princípios dos cuidados de saúde primários, incluindo o desenvolvimento da atenção primária, reorienta os cuidados para as necessidades das pessoas atendidas pelos serviços. Essa abordagem "centrada nas pessoas" visa fornecer cuidados de saúde mais efetivos e adequados.

O aumento nos casos de doenças não transmissíveis em países de rendas baixa e média oferece um estímulo adicional para a reforma urgente na oferta de serviços para melhorar o cuidado com doenças crônicas. Conforme discutido anteriormente, um grande número de pessoas não recebe intervenções de custo relativamente baixo e que reduziram a incidência dessas doenças nos países mais ricos. A oferta dessas intervenções precisa de sistemas de saúde que tratem de problemas múltiplos e que lidem com as pessoas ao longo de um extenso período em suas comunidades, ainda que muitos países de renda baixa e média estejam apenas agora começando a adaptar e construir serviços de cuidados primários que possam lidar com doenças não transmissíveis e com doenças transmissíveis que precisam de cuidados crônicos. Mesmo alguns países (p. ex., Irã) que conseguiram sucesso significativo na redução de doenças transmissíveis e na melhora da sobrevivência infantil têm sido lentos na adaptação de seus sistemas de saúde para a epidemia rapidamente crescente de doenças não transmissíveis.

O cuidado centrado nas pessoas necessita de uma resposta segura, abrangente e integrada para as necessidades daqueles atendidos pelos sistemas de saúde, com tratamento no primeiro ponto de contato ou encaminhamento para serviços adequados. Como não há um limite preciso entre as necessidades das pessoas para promoção de saúde, intervenções curativas e serviços de reabilitação em diferentes doenças, os serviços de cuidados primários devem lidar com todos os problemas que surgem de maneira unificada. Satisfazer as necessidades das pessoas também envolve melhorar a comunicação entre pacientes e seus médicos, que devem ter tempo para compreender o impacto do contexto social do paciente sobre os problemas que apresentam. Esse aumento da compreensão é possível por meio de melhorias na continuidade de cuidados de forma que a responsabilidade ultrapasse o tempo limitado que as pessoas passam nos serviços de cuidados primários. A atenção primária tem o papel vital de conduzir as pessoas através do sistema de saúde; quando as pessoas são encaminhadas para outros serviços, os fornecedores de cuidados primários devem monitorar as consultas feitas e realizar o acompanhamento. Também com muita frequência as pessoas não recebem os benefícios de intervenções complexas realizadas em hospitais por perderem contato com o sistema de saúde após a alta hospitalar. A abrangência e a continuidade dos cuidados são mais facilmente alcançadas garantindo-se que as pessoas tenham uma relação pessoal continuada com a equipe de cuidados.

Reformas em políticas públicas para promover e proteger a saúde das comunidades

As políticas públicas em setores outros que não os cuidados em saúde são fundamentais para reduzir as disparidades na saúde e para alcançar o progresso em direção aos objetivos da saúde pública global. Em 2008, o texto final da Commission on Social Determinants of Health, da OMS, forneceu uma extensa revisão sobre as políticas intersetoriais necessárias para lidar com as desigualdades na saúde em nível local, nacional e global. Os avanços contra grandes desafios, como Aids/HIV, tuberculose, novas pandemias, doença cardiovascular, câncer e acidentes, necessitam da efetiva colaboração de setores como transporte, moradia, trabalho, agricultura, planejamento urbano, comércio e energia. Enquanto o controle do tabaco fornece um ótimo exemplo do que é possível quando diferentes setores trabalham juntos para alcançar objetivos na saúde, a falta de implementação de muitas medidas baseadas em evidências para o controle do tabaco em vários países também ilustra as dificuldades encontradas nesse trabalho intersetorial e o potencial não reconhecido das políticas públicas para melhorar a saúde. Em nível local, os serviços de atenção primária podem ajudar a fazer políticas públicas de promoção da saúde em outros setores.

Reformas na liderança para tornar mais confiáveis as autoridades da saúde A Declaração de Alma Ata enfatizou a importância da participação das pessoas em seus cuidados de saúde. De fato, a participação é importante em todos os níveis da tomada de decisões. Os desafios atuais na saúde precisam de novos modelos de liderança que reconheçam o papel do governo na redução das disparidades na saúde, mas que também reconheçam os vários tipos de organizações que fornecem serviços de cuidados de saúde. Os governos precisam guiar e negociar com esses diferentes grupos, incluindo organizações não governamentais (ONGs) e o setor privado e promover uma forte regulação quando for necessária. Essa difícil tarefa precisa de reinvestimento volumoso em liderança e capacidade de governança, em especial se for necessária a implementação efetiva de ações em diferentes setores. Além disso, grupos desfavorecidos e outros atores estão cada vez mais esperando que seus pedidos e necessidades de saúde sejam incluídos no processo de tomada de decisões. Esse panorama complexo para a liderança em nível nacional se reflete de várias maneiras nos níveis internacional ou global. O caráter transnacional da saúde e a crescente interdependência dos países em relação a surtos de doenças, mudanças climáticas, segurança, imigração e agricultura aumentam a importância de uma governança global mais efetiva na saúde.

EXPERIÊNCIAS COM ATENÇÃO PRIMÁRIA EM PAÍSES DE RENDA BAIXA E MÉDIA

Os aspectos dos cuidados de saúde primários descritos anteriormente com ênfase nos serviços de cuidados primários foram implementados em várias escalas por muitos países de renda baixa e média nos últimos 50 anos. Conforme discutido anteriormente, algumas dessas experiências inspiraram e informaram a Declaração de Alma Ata, a qual levou muitos países a tentar a implementação de cuidados de saúde primários. Esta seção descreve as experiências de uma seleção de países de renda baixa e média na melhora dos serviços de cuidados primários e que aumentaram o nível de saúde de suas populações.

Antes de Alma Ata, poucos países tentaram desenvolver cuidados de saúde primários em nível nacional. Em vez disso, a maioria focava na expansão dos serviços de cuidados primários em comunidades específicas (em geral nas localidades rurais), fazendo uso de voluntários da comunidade para compensar a ausência de instalações para a realização dos cuidados. Por outro lado, no período posterior à Segunda Guerra Mundial, a China investiu em atenção primária em escala nacional, e a expectativa de vida duplicou dentro de aproximadamente 20 anos. A expansão chinesa dos serviços de cuidados primários incluiu um volumoso investimento em infraestrutura de saúde pública (p. ex., sistemas de água e saneamento) ligado a um uso inovador de trabalhadores da saúde nas comunidades. Esses “médicos descalços” viviam e expandiam os cuidados nos vilarejos rurais. Eles recebiam um nível básico de treinamento que permitia que eles fornecessem imunizações, cuidados maternos e intervenções médicas básicas, incluindo o uso de antibióticos. Pelo trabalho dos médicos descalços, a China conseguiu cobrir toda a sua população com cuidados básicos de saúde com baixo custo, grande parte da qual não tinha acesso prévio aos serviços.

Em 1982, a Rockefeller Foundation organizou uma conferência para revisar as experiências da China juntamente com aquelas da Costa Rica, Sri Lanka e o estado de Kerala, na Índia. Em todos esses lugares, pareciam ter sido obtidos bons cuidados de saúde e de baixo custo. Apesar do baixo nível de desenvolvimento econômico e de gastos na saúde, todos esses lugares, juntamente com Cuba, tinham indicadores de saúde que se aproximavam – e em alguns casos superavam – daqueles de países desenvolvidos. A análise dessas experiências revelou uma ênfase comum nos serviços de cuidados primários, com expansão dos cuidados para toda a população de graça ou com baixo custo, em combinação com a participação da comunidade na tomada de decisões sobre os serviços de saúde e trabalho coordenado em diferentes setores (em especial a educação) visando objetivos na saúde. Durante as três décadas após o encontro Rockefeller, alguns desses países aumentaram esse progresso, enquanto outros apresentaram problemas. As experiências recentes no desenvolvimento de serviços de cuidados primários mostram que a mesma combinação de características é necessária para o sucesso. Por exemplo, o Brasil – um país grande e com uma população dispersa – tem obtido grandes avanços no aumento da disponibilidade de cuidados de saúde nos últimos 20 anos. Neste milênio, o Programa Saúde da Família no Brasil expandiu de maneira progressiva por todo o país com cobertura de quase todas as áreas. Esse programa fornece às comunidades o livre acesso às equipes de atenção primária, formadas por médicos de atenção primária, trabalhadores da saúde da comunidade, enfermeiros, dentistas, obstetras e pediatras. Essas equipes são responsáveis pela saúde das pessoas em uma área geográfica específica – não apenas daquelas que comparecem aos serviços de saúde. Além disso, os trabalhadores da saúde da comunidade são individualmente responsáveis por uma lista de nomes de pessoas dentro da área coberta pela equipe de atenção primária. Os problemas de acesso aos cuidados de saúde persistem no Brasil, em especial em áreas isoladas e favelas urbanas. No entanto, sólidas evidências indicam que o Programa Saúde da Família já contribuiu com ganhos expressivos na saúde da população, em especial em termos de mortalidade infantil e desigualdades na saúde. De fato, esse programa já teve um impacto marcante na redução da mortalidade infantil em áreas menos desenvolvidas (Fig. 13e.8).

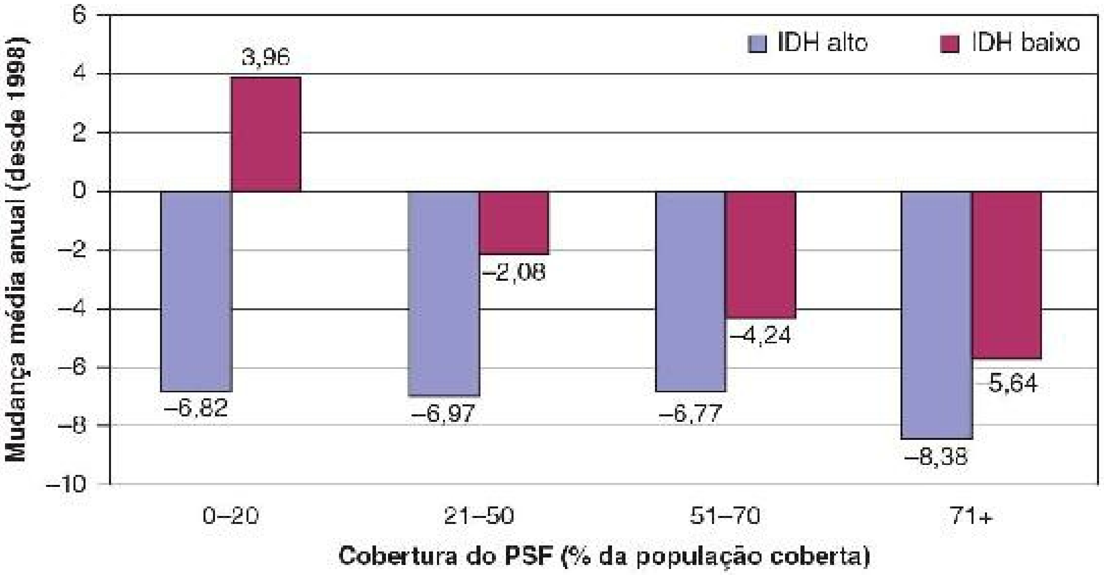

FIGURA 13e.8 Melhora na mortalidade infantil após o Programa Saúde da Família no Brasil. IDH, Índice de Desenvolvimento Humano; PSF, Programa Saúde da Família. *(Fonte: Ministério da Saúde, Brasil.)*

O Chile também melhorou os serviços de cuidados primários existentes na década passada, visando melhorar a qualidade de cuidados e a extensão da cobertura em regiões remotas, principalmente para as populações mais carentes. Esse esforço foi feito de maneira conjunta com medidas visando reduzir as desigualdades sociais e acelerar o desenvolvimento, incluindo benefícios sociais para famílias e grupos em desvantagem e melhora do acesso a serviços educacionais para a primeira infância. Como no Brasil, esses passos melhoraram a saúde materna e infantil e reduziram as desigualdades na saúde. Além de aumentar de maneira direta os serviços de cuidados primários, Brasil e Chile instituíram medidas para aumentar a responsabilidade dos fornecedores de cuidados em saúde e a participação das comunidades na tomada de decisões. No Brasil, assembleias de saúde nacionais e regionais com altos níveis de participação pública são parte integrante do processo de criação das políticas em saúde. O Chile instituiu um documento para os pacientes que especifica de maneira explícita os direitos dos pacientes em termos da gama de serviços aos quais estão habilitados.

Outros países que obtiveram progresso recente em cuidados de saúde primários incluem Bangladesh, um dos países mais pobres no mundo. Desde sua independência do Paquistão em 1971, Bangladesh testemunhou um aumento drástico na expectativa de vida, e as taxas de mortalidade infantil são agora mais baixas do que nos países vizinhos, como Índia e Paquistão. A expansão do acesso aos serviços de cuidados de saúde primários teve um papel importante nessa melhora. Esse progresso foi liderado por uma vibrante ONG da comunidade que concentrou sua atenção na melhora da vida e do sustento de mulheres pobres e de suas famílias por meio de microcrédito inovador e integrado, educação e programas de atenção primária.

Os exemplos anteriores, junto com outros nos últimos 30 anos, em países como Tailândia, Malásia, Portugal e Omã, ilustram a forma como a implementação de uma abordagem de cuidados de saúde primários com uma maior ênfase na atenção primária melhorou o acesso aos serviços de saúde – uma tendência que não ocorreu em muitos outros países de renda baixa e média. Por sua vez, essa tendência contribuiu para a melhora na saúde da população e para reduzir as desigualdades na saúde. Porém, à medida que essas nações progridem, outros países mostram como ganhos anteriores com a atenção primária podem ser facilmente perdidos. Na África Subsaariana, o enfraquecimento dos serviços de atenção primária contribuiu para pioras catastróficas em desfechos de saúde catalisadas pela epidemia de HIV/Aids. Países como Botsuana e Zimbábue implementaram estratégias de cuidados de saúde primários na década de 1980, aumentando o acesso aos cuidados e obtendo melhora expressiva na saúde infantil. Desde então, ambos os países foram gravemente afetados pelo HIV/Aids, com diminuição pronunciada na expectativa de vida. Contudo, o Zimbábue também sofreu uma desordem política, um declínio da saúde e de outros serviços e a fuga de pessoal da saúde, enquanto Botsuana manteve os serviços de atenção primária de maneira mais ampla e conseguiu organizar o acesso disseminado à terapia antirretroviral para pessoas com HIV/Aids. Dessa forma, a situação da saúde no Zimbábue ficou mais desesperadora do que em Botsuana.

A China fornece um exemplo muito importante sobre como mudanças em políticas de saúde relevantes à organização de sistemas de saúde **(Fig. 13e.9)** podem ter consequências rápidas e de longo alcance na saúde da população. Enquanto a conferência Rockefeller de 1982 estava celebrando os avanços da China em atenção primária, seu sistema de saúde estava mudando. A decisão de abrir a economia no início da década de 1980 levou à rápida privatização do setor de saúde e à perda da cobertura universal. Como resultado, no final da década de 1980, a maioria da população, em especial os segmentos mais pobres, estavam pagando diretamente do próprio bolso pelos cuidados de saúde, e quase nenhum chinês tinha um seguro de saúde – uma drástica transformação. Houve colapso do programa dos "médicos descalços", e a população passou a pagar pelos cuidados em hospitais ou simplesmente passou a não ter acesso aos cuidados. Esse enfraquecimento do acesso aos serviços de cuidados primários no sistema chinês e o aumento resultante no empobrecimento por doença contribuiu para a estagnação dos progressos em saúde na China, ao mesmo tempo em que a renda aumentou em taxas sem precedentes. A piora na atenção primária fez a China encarar agora problemas de saúde semelhantes àqueles que ocorrem na Índia. Em ambos os países, o rápido crescimento econômico esteve ligado a mudanças no estilo de vida e a epidemias de doenças não transmissíveis. Os sistemas de cuidados de saúde em ambos os países dividem duas características negativas que são comuns quando a atenção primária é fraca: uma concentração desproporcional em serviços especializados realizados em hospitais e a comercialização desregulada de serviços de saúde. A China e a Índia testemunharam a expansão dos serviços hospitalares privados que atendem a classe média e as populações urbanas que podem pagar por eles; ao mesmo tempo, centenas de milhões de pessoas em regiões rurais lutam atualmente para ter acesso aos serviços mais básicos. Mesmo no primeiro grupo, a falta de serviços de cuidados primários esteve associada à apresentação tardia de doenças e ao investimento insuficiente em abordagens de prevenção primária. Essa negligência da prevenção traz risco de epidemias de grande escala de doenças cardiovasculares, as quais poderiam ameaçar o crescimento econômico continuado. Além disso, os sistemas de saúde de ambos os países dependem atualmente de pagamentos do próprio bolso ao usar os serviços para a maior parte de seu financiamento. Assim, uma proporção importante da população sacrifica outros benefícios essenciais como resultado de gastos com saúde ou é levada à pobreza por esse custo. A natureza comercial dos serviços de saúde com regulação inadequada ou ausente também levou à proliferação de charlatães, cuidados inadequados e pressão para que as pessoas paguem por cuidados caros e, algumas vezes, desnecessários. Os fornecedores comerciais têm incentivos limitados para o uso de intervenções (incluindo medidas de saúde pública) que não podem ser cobradas ou que são limitadas às pessoas que pagam por elas.

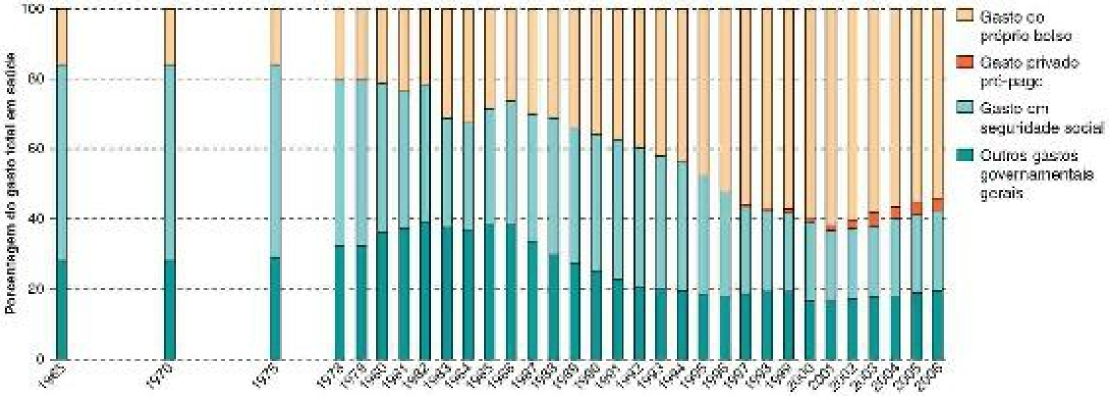

FIGURA 13e.9 **Mudanças na fonte de gastos com saúde na China nos últimos 40 anos.** *(Fonte: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

Ao encarar esses problemas, China e Índia implementaram medidas para o fortalecimento dos cuidados de saúde primários. A China aumentou o financiamento governamental dos cuidados de saúde, evoluiu em direção à restauração do seguro-saúde e definiu o objetivo de acesso universal aos serviços de cuidados primários. De maneira semelhante, a Índia mobilizou fundos para uma grande expansão dos serviços de cuidados primários em áreas rurais e está atualmente repetindo esse processo em regiões urbanas. Ambos os países estão cada vez mais usando recursos públicos de suas crescentes economias para financiar os serviços de cuidados primários.

Essas tendências encorajadoras ilustram novas oportunidades para a implementação de uma abordagem de cuidados de saúde primários e para o fortalecimento dos serviços de atenção primária em países de renda baixa e média. Brasil, Índia, China e Chile estão se juntando a muitos outros países de renda baixa e média, incluindo Indonésia, México, Filipinas, Turquia, Ruanda, Etiópia, África do Sul e Gana, em iniciativas ambiciosas na mobilização de novos recursos na evolução para uma cobertura universal de serviços de saúde com custo acessível.

OPORTUNIDADES PARA CONSTRUIR A ATENÇÃO PRIMÁRIA EM PAÍSES DE RENDA BAIXA E MÉDIA

Os objetivos da saúde pública global não serão alcançados a menos que os sistemas de saúde sejam fortalecidos de maneira significativa. Atualmente, está sendo gasto mais dinheiro em saúde do que em qualquer outra época. Em 2005, o gasto global com saúde totalizou 5,1 trilhões de dólares (americanos) – o dobro da quantia gasta uma década antes. Embora a maioria dos gastos ocorra em países de alta renda, o gasto em muitos países emergentes de renda média acelerou de forma rápida da mesma forma que a alocação de dinheiro para esse propósito pelos governos e por doadores para países de renda baixa. Essas tendências unidas – maior ênfase na construção de sistemas de saúde baseados na atenção primária e alocação de mais dinheiro para cuidados de saúde – fornecem oportunidades para lidar com muitos dos desafios discutidos anteriormente em países de renda baixa e média.

A aceleração do progresso necessita de uma melhor compreensão sobre como as iniciativas globais em saúde podem facilitar de maneira mais efetiva o desenvolvimento da atenção primária em países de baixa renda. Uma recente revisão do Maximizing Positive Synergies Collaborative Group da OMS se concentrou em programas financiados pelo Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria; Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI); U.S. President's Emergency Plan for Aids Relief (PEPFAR); e Banco Mundial (HIV/Aids). Esse grupo concluiu que as iniciativas de saúde globais melhoraram o acesso e a qualidade dos serviços de saúde avaliados e levaram a melhores sistemas de informação e a financiamentos mais adequados. A revisão também identificou a necessidade de um melhor alinhamento das iniciativas de saúde globais com outras prioridades de saúde nacional e a utilização sistemática de potenciais sinergias. Se as iniciativas de saúde globais implementarem programas que funcionem em conjunto com outros componentes dos sistemas nacionais de saúde sem prejudicar a formação das equipes e a obtenção de suprimentos, elas terão potencial para contribuir de maneira substancial para a capacidade dos sistemas de saúde de fornecerem cuidados de saúde primários abrangentes.

Mesmo com a crise financeira global, as iniciativas de saúde global continuam a ter financiamento significativo. Em 2009, por exemplo, o presidente dos EUA, Barack Obama, anunciou o aumento da assistência dos EUA ao desenvolvimento da saúde global, destinando um valor de 63 bilhões de dólares ao longo do período de 2009-2014. Novos financiamentos também são prometidos por meio de várias outras iniciativas focadas particularmente em saúde materna e infantil nos países de baixa renda. A tendência geral é a coordenação desse financiamento para diminuir a fragmentação dos sistemas nacionais de saúde e para uma maior concentração no fortalecimento desses sistemas. A atenção primária abrangente em países de baixa renda deve inevitavelmente lidar com a rápida emergência de doenças crônicas e a crescente proeminência de problemas de saúde relacionados a traumas; assim, a assistência ao desenvolvimento da saúde internacional deve ter maior responsabilidade sobre essas necessidades.

Além dessas novas correntes de financiamentos para os serviços de saúde, existem outras oportunidades. O aumento da participação social nos sistemas de saúde pode ajudar a construir serviços de atenção primária. Em muitos países, a pressão política a partir de representantes da comunidade por um cuidado mais holístico e responsável, bem como iniciativas empresariais para o aumento dos serviços baseados na comunidade por intermédio das ONGs acelerou o progresso na atenção primária sem grandes aumentos nos financiamentos. A participação da população na provisão de serviços de cuidados primários e na tomada de decisões relevantes costuma obter serviços que atendam às necessidades da população como um todo em vez de prioridades mais restritas para a saúde pública.

A participação e a inovação podem ajudar a lidar com problemas importantes com relação à força de trabalho em saúde nos países de renda baixa e média por meio do estabelecimento de serviços de cuidados primários efetivos centrados nas pessoas. Muitos serviços de cuidados primários não precisam ser oferecidos por médicos ou enfermeiros. As equipes multidisciplinares podem incluir trabalhadores comunitários pagos com acesso a um médico em caso de necessidade, mas que possam fornecer pessoalmente uma variedade de serviços de saúde. Na Etiópia, mais de 30 mil trabalhadores de saúde comunitários foram treinados e preparados para melhorar o acesso aos serviços de cuidados primários e há evidência crescente de que essa medida está contribuindo para melhores desfechos na saúde. Na Índia, mais de 600 mil defensores da saúde das comunidades foram recrutados como parte da expansão dos serviços de cuidados primários rurais. Na Nigéria, a introdução de trabalhadores de saúde na comunidade para a realização de intervenções essenciais em saúde infantil (como componente do manejo integrado de casos na comunidade) teve resultados impressionantes na redução da mortalidade infantil e na diminuição das disparidades. Após a Declaração de Alma Ata, as experiências com trabalhadores da saúde da comunidade foram mistas, com problemas especialmente com o nível de treinamento e a falta de pagamento. Os programas atuais não estão imunes a esses problemas. Porém, com acesso ao apoio de médicos e com o desenvolvimento de equipes, alguns desses problemas podem ser contornados. Evidências crescentes em muitos países indicam que a alocação de tarefas apropriadas para trabalhadores da atenção primária que tenham tido treinamento mais curto e barato em relação aos médicos será fundamental para lidar com a crise de recursos humanos.

Por fim, melhorias recentes em tecnologias de informação e comunicação, em especial a telefonia móvel e os sistemas de internet, criaram o potencial para implementar de maneira sistemática iniciativas de saúde eletrônica (*e-health*), telemedicina e melhora dos dados em saúde em países de renda baixa e média. Esses desenvolvimentos aumentam a possibilidade de que os sistemas de saúde nesses países, que ficaram por muito tempo atrasados em relação aos países mais ricos, mas que são menos comprometidos com sistemas antigos difíceis de modernizar em várias situações, possam ultrapassar seus parceiros mais ricos na exploração dessas tecnologias. Embora os desafios impostos por uma infraestrutura ruim ou ausente em muitos países de renda baixa e média não possam ser subestimados e devam ser abordados para tornar real essa possibilidade, o rápido surgimento de redes móveis e seu uso em saúde e outros serviços sociais em muitos países de baixa renda em que o acesso a linhas de telefone fixo era anteriormente muito limitado são uma grande promessa na construção de serviços de cuidados primários nos países de renda baixa e média.

CONCLUSÃO

Ao mesmo tempo em que continua a preocupação em vencer as desigualdades na saúde global, há um compromisso crescente para reparar esses notórios problemas, conforme exemplificado pela mobilização global ao redor dos United Nations' Millennium Development Goals e as discussões iniciais sobre os alvos a serem atingidos na era pós-2015. Esse compromisso inicia primeiro e principalmente com uma visão clara da importância fundamental da saúde em todos os países independentemente da renda. Os valores da saúde e da igualdade em saúde são compartilhados por todas as fronteiras, e os cuidados de saúde primários fornecem um panorama para a sua efetiva tradução para todos os contextos.

A tradução desses valores fundamentais tem suas raízes em quatro tipos de reformas que refletem os desafios distintos e interligados para (re)orientar os recursos de uma sociedade com base nas necessidades de saúde de seus cidadãos: (1) organizar os serviços de cuidados em saúde conforme as necessidades das pessoas e comunidades; (2) subordinar os serviços e setores além dos cuidados de saúde à promoção e à proteção da saúde de forma mais efetiva; (3) estabelecer mecanismos de financiamento sustentáveis e justos para a cobertura universal; e (4) investir em liderança efetiva de toda a sociedade. Essa agenda comum de cuidados de saúde primários salienta a importante semelhança, apesar das enormes diferenças de contexto, da natureza e direção das reformas que os sistemas de saúde nacionais devem realizar na promoção de uma maior igualdade na saúde. Essa agenda comum é complementada pela realidade crescente da interconectividade da saúde global devido, por exemplo, ao compartilhamento de ameaças biológicas, à superação da diversidade etnolinguística, ao fluxo de migração de trabalhadores da saúde e à mobilização de fundos globais para apoiar as populações mais necessitadas. Para um progresso sustentado na saúde global, é fundamental que se obtenha solidariedade na saúde global ao mesmo tempo em que se fortalecem os sistemas de saúde usando uma abordagem de cuidados de saúde primários.

---

[1] Institute of Medicine. Primary Care: America's Health in a New Era (1996).

14e

Medicina complementar alternativa e integrativa

Josephine P. Briggs

Na busca por saúde, encontram-se muitas crenças e práticas que não fazem parte da medicina convencional. Os médicos são fonte de informação e orientação sobre problemas de saúde, mas nossos pacientes também confiam em muitas outras fontes, incluindo familiares e amigos, tradições culturais, profissionais alternativos e, cada vez mais, internet, mídias populares e propaganda. É essencial que os médicos saibam o que seus pacientes estão fazendo na busca por saúde a fim de tirar proveito de possíveis benefícios e evitar danos.

DEFINIÇÕES E ABRANGÊNCIA

A expressão *medicina complementar e alternativa* é usada para descrever um grupo diverso de sistemas de saúde, práticas e produtos cuja origem histórica se encontra além da medicina hegemônica. Em sua maioria, essas práticas são utilizadas em conjunto com os tratamentos convencionais e, portanto, têm sido denominadas *complementares*, a fim de que sejam distinguidas das práticas *alternativas*, que são aquelas usadas em substituição aos cuidados considerados padrão. Uso de suplementos dietéticos; práticas mente-corpo, como acupuntura, meditação e hipnose; e os cuidados prestados por curandeiros tradicionais estão todos sob essa designação. Definições breves sobre algumas das práticas complementares e alternativas mais comuns encontram-se no **Quadro 14e.1**. Embora algumas dessas práticas complementares sejam implementadas por profissionais de saúde, como quiropráticos, acupunturistas e naturopatas, ou por médicos, muitas são praticadas na forma de "autocuidado". A maioria é custeada pelo paciente.

QUADRO 14e.1 **TERMINOLOGIA DAS PRÁTICAS MÉDICAS COMPLEMENTARES E ALTERNATIVAS**

Práticas mente-corpo	
Acupuntura e acupressão	Um conjunto de procedimentos que envolve a estimulação de pontos anatômicos específicos e que fazem parte das principais tradições médicas asiáticas; a aplicação mais comum envolve inserção e manipulação de agulhas metálicas finas.
Técnica de Alexander	Uma terapia do movimento que se utiliza de condução ativa e de processos educacionais para melhorar a postura e os movimentos e para utilização eficiente de músculos para melhora das funções orgânicas em geral.
Imaginação guiada	Utilização de técnicas de relaxamento seguidas por visualização de imagens, geralmente de natureza calma e tranquila, para evocar imagens específicas a fim de alterar funções neurológicas

	ou estados psicológicos.
Hipnose	Indução de estado alterado da consciência caracterizado por maior responsividade à sugestão.
Massagem	Terapia que se utiliza da manipulação de músculos e tecido conectivo para promover relaxamento e cicatrização muscular e sensação de bem-estar.
Meditação	Grupo de práticas, em sua maioria baseadas nas tradições espirituais do oriente, que visam focalizar ou controlar a atenção e obter maior consciência do momento presente ou atenção plena.
Reflexologia	Estimulação manual de pontos nas mãos e nos pés que se acredita serem capazes de influenciar o funcionamento orgânico.
Rolfing/integração estrutural	Terapia manual que tenta realinhar o corpo por meio da manipulação tecidual profunda das fáscias.
Manipulação espinal	Conjunto de técnicas manuais, empregadas por quiropráticos e osteopatas, para ajustamento da coluna a fim de influenciar a função neuromuscular e obter outros resultados sobre a saúde.
Tai chi	Prática de mente-corpo originada na China que envolve a realização de movimentos lentos e suaves e que algumas vezes é descrita como “meditação em movimento”.
Toque terapêutico	Versão secular da sobreposição das mãos, descrita como “meditação curativa”.
Ioga	Prática de exercícios originada na Índia Oriental que combina exercícios respiratórios, posturas físicas e meditação.
Sistemas médicos tradicionais	
Medicina aiurvédica	O principal sistema médico indiano; o tratamento inclui meditação, dieta, exercícios, utilização de ervas medicinais e práticas depurativas (utilizando eméticos e diarreicos)
Curandeirismo	Tradição de cura espiritual comum em comunidades da América Latina que se utiliza de rituais de purificação, ervas e encantos.
Medicina de nativos americanos	Diversos sistema tradicionais que incorporam encantos, cerimônias dirigidas por curandeiro (xamã), ervas, sobreposição de mãos e esfumação (ritual de purificação com fumaça de plantas sagradas)
Medicina siddha	Sistema médico da Índia Oriental (prevalente entre a população cujo idioma é o tâmil).
Medicina tibetana	Sistema médico que se utiliza do diagnóstico pelo pulso e do exame da urina; as terapias incluem ervas, dieta e massagem.
Medicina tradicional chinesa	Sistema médico que se utiliza de acupuntura, ervas, massagem, exercícios e dieta.
Medicina Unani	Sistema médico da Índia Oriental, derivado da medicina persa, praticado basicamente na comunidade muçulmana; também é chamado “*hikmat*”.
Sistemas médicos “modernos”	
Medicina antroposófica	Sistema de base espiritual que incorpora ervas, medicamentos homeopáticos, dieta e uma terapia de movimento denominada eurritmia.
Quiropraxia	A quiropraxia envolve o ajustamento da coluna vertebral e das articulações para aliviar dores e melhorar a saúde geral; usada principalmente para tratamento de problemas da coluna, queixas musculoesqueléticas e cefaleias.
Homeopatia	Sistema médico originado na Alemanha cuja base é o princípio da “cura pelo semelhante” – compostos que produzam síndromes específicas serão capazes de curá-las caso sejam administrados em soluções altamente diluídas.
Naturopatia	Disciplina clínica que enfatiza uma abordagem holística ao paciente e a utilização de ervas como medicamentos, dieta e exercícios; os praticantes têm título de doutor em naturopatia.
Osteopatia	Disciplina clínica, atualmente incorporada à medicina hegemônica, que historicamente enfatiza técnicas de manipulação espinal para alívio da dor, restauração de função e promoção da saúde

em geral.

Na última década, os termos *atenção integral* e *medicina integrativa* foram introduzidos na discussão. Em uma pesquisa nacional realizada, em 2007, pelo National Center for Health Statistics dos Centers for Disease Control and Prevention observou-se que 42% das casas de repouso relatavam o uso de práticas integrativas e complementares de saúde no seu dia a dia. O uso de algumas abordagens complementares também é comum nas instalações da Veterans Administration e do Departmento de Defesa, particularmente como parte da atenção ao controle da dor e no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

A expressão *medicina integrativa* geralmente é usada para se referir a uma forma de prática com ênfase na abordagem holística no cuidado ao paciente com redução no uso de procedimentos tecnológicos. Os médicos que defendem essa abordagem geralmente utilizam algumas práticas complementares de saúde na atenção que oferecem a seus pacientes, e muitos estabelecem ambientes de prática que incluem outros profissionais praticantes de métodos complementares de atenção à saúde. Embora essa abordagem pareça atrair muitos pacientes, o uso intenso de suplementos dietéticos e a debilidade da base de evidências para algumas das intervenções oferecidas pelas práticas integrativas continuam a gerar preocupações e controvérsia.

Há até alguns anos, as “medicinas complementares e alternativas” eram definidas como práticas que não eram nem ensinadas nas faculdades de medicina nem reembolsadas pelos planos de assistência médica, mas tal definição caiu em desuso, uma vez que os estudantes de medicina cada vez mais buscam e recebem algum treinamento nas práticas complementares em saúde, e algumas dessas práticas passaram a ser reembolsadas. A outra definição, práticas sem base de evidências, também não é útil, já que há um corpo crescente de pesquisas sobre algumas dessas modalidades e, além disso, alguns aspectos da medicina convencional não possuem uma base de evidências sólida.

Por sua própria natureza, o limite demarcatório entre a medicina hegemônica e as práticas complementares em saúde é poroso, variando de cultura a cultura e ao longo do tempo. A Medicina Tradicional Chinesa e a Medicina Aiurvédica na Índia já foram dominantes em suas culturas. Algumas práticas que surgiram questionando as hegemônicas foram gradualmente integradas à atenção convencional. Entre os exemplos, temos os ensinamentos de Fernand Lamaze, que levaram ao uso disseminado de técnicas de relaxamento durante o trabalho de parto, a promoção de orientações sobre aleitamento pela La Leche League, e as teorias de Cicely Saunders e Elizabeth Kübler-Ross, que fundamentaram o movimento *hospice* (cuidados paliativos).

O final do século XIX testemunhou o desenvolvimento de diversas filosofias de cura por profissionais de saúde cruciais à medicina de sua época. Dessas, a naturopatia e a homeopatia, surgidas na Alemanha, e a quiropraxia e a osteopatia, desenvolvidas nos EUA, persistem até hoje. A osteopatia atualmente está totalmente integrada à medicina convencional, embora a American Medical Association (AMA) a tenha rotulado como culto no final dos anos 1960. As outras três medicinas tradicionais permaneceram resolutamente separadas da medicina hegemônica, embora a quiropraxia esteja disponível em alguns ambientes de atenção convencional à saúde.

PADRÕES DE USO

A primeira grande pesquisa sobre o uso dessas práticas foi realizada por David Eisenberg e colaboradores em 1993. A pesquisa surpreendeu a comunidade médica ao revelar que mais de 30% dos americanos utilizava abordagens alternativas ou complementares. Desde então, numerosos estudos ampliaram essas conclusões. Subsequentemente, a National Health Interview Survey (NHIS), uma pesquisa nacional de grande porte conduzida pelo National Center for Health Statistics, integrante dos Centers for Disease Control and Prevention, abordou o uso das práticas complementares em saúde e, em grande parte, confirmou esses resultados. A NHIS é uma pesquisa domiciliar sobre as diversas formas de práticas de saúde na população civil; na metodologia cria-se uma amostra representativa e suficientemente ampla para permitir estimativas validadas acerca de alguns subgrupos. Em 2002, 2007 e 2012, a pesquisa incluiu um conjunto de questões abordando o uso de tratamentos alternativos para a saúde. As informações foram obtidas com 31.000 adultos em 2002, e com 23.300 adultos e 9.400 crianças em 2007. Da pesquisa de 2012, há disponíveis apenas dados preliminares. Nas três pesquisas, aproximadamente 40% dos adultos relatou o uso de alguma forma de terapia ou prática de saúde complementar. Na pesquisa de 2007, 38% dos adultos e 12% das crianças haviam usado uma ou mais modalidades. A partir dessas pesquisas, estimou-se que suplementos dietéticos não vitamínicos e não minerais são usados por aproximadamente 18% da população. As práticas mente-corpo mais prevalentes são técnicas de relaxamento e meditação, quiropraxia e massagem terapêutica. Os norte-americanos estão dispostos a pagar por esses serviços; estima-se que o gasto privado (sem cobertura) com as práticas complementares em saúde em 2007 tenha sido de 34 bilhões de dólares, representando 1,5% de todos os gastos com saúde e 11% dos gastos privados.

O apelo das abordagens complementares em saúde não comprovadas continua surpreendendo muitos médicos. Muitos fatores contribuem para essas opções. Alguns pacientes buscam por praticantes de saúde complementar por que estes costumam ter posições otimistas e oferecem mais atenção pessoal. Para outros, as abordagens alternativas representam uma forma de “autoajuda” na busca por saúde e bem-estar, ou satisfazem sua necessidade de busca por alternativas “naturais” ou menos invasivas, uma vez que suplementos dietéticos e outros produtos naturais são considerados, corretamente ou não, como inerentemente mais saudáveis e seguros do que os sintéticos. Na pesquisa NHIS, as condições de saúde mais comumente citadas pelos pacientes como razão para usar práticas alternativas são aquelas que envolvem o tratamento de sintomas frequentemente mal controlados pela medicina convencional, particularmente dor na coluna e outras queixas musculoesqueléticas, ansiedade e insônia.

DISCIPLINAS OFERECIDAS AO PRATICANTE

Licença e acreditação Até o presente, seis áreas de prática de saúde complementar – manipulação osteopática, quiropraxia, acupuntura e medicina tradicional chinesa, massagem terapêutica, naturopatia e homeopatia – estão sujeitas a alguma forma de acreditação educacional e à licença estatal para a prática. A acreditação de programas educacionais é responsabilidade de organizações profissionais ou de comissões sob supervisão federal pelo Ministério da Educação. Já a licença para a prática é uma questão estritamente estatal, geralmente definida pela legislação de cada estado. O reconhecimento legal estabelece o acesso público às terapias mesmo quando não há consenso científico sobre sua validade clínica.

Terapia manipulativa osteopática Fundada em 1892 pelo médico Andrew Taylor Still, a medicina osteopática originalmente baseava-se na crença de que a manipulação dos tecidos moles e dos ossos poderia corrigir uma extensa variedade de doenças do sistema musculoesquelético e de outros sistemas orgânicos. Ao longo do século subsequente, os osteopatas aceitaram bem a crescente integração com a medicina tradicional. Atualmente, o treinamento de pós-graduação, a prática, o credenciamento e a licença para a prática dos osteopatas são praticamente indistinguíveis daquelas dos médicos alopatas. Contudo, as escolas médicas osteopáticas incluem treinamento em terapias manuais, particularmente manipulação da coluna vertebral. Aproximadamente 70% dos médicos de família osteopatas utilizam terapias manipulativas em seus pacientes.

Quiropraxia A quiropraxia, desenvolvida por David Palmer in 1895, é a prática complementar em saúde mais amplamente utilizada nos EUA. Em sua prática, ela enfatiza o uso de terapias manuais no tratamento de queixas musculoesqueléticas, embora o escopo da prática varie amplamente, e, em algumas áreas rurais, os quiropráticos atuem como agentes de saúde primária, o que em parte pode ser explicado pela ausência de outros profissionais. De acordo com a NHIS, aproximadamente 8% dos norte-americanos são tratados com manipulação de quiropraxia em um dado ano.

Desde meados dos anos 1970, os quiropráticos vêm sendo lincenciados em todos os

50 Estados e reembolsados pelo Medicare. Entre as exigências para a formação em quiropraxia estão 2 anos de treinamento básico, 4 anos de treinamento em escola de quiropraxia acreditada e, na maioria dos Estados, aprovação em exame padronizado. Não se exige formação em nível de pós-graduação. O U.S. Department of Labor estima que há 52 mil quiropráticos licenciados (dado de 2010). Há uma grande variação geográfica, com maior número de praticantes e maior uso no meio-oeste, particularmente nas áreas rurais, e menor uso no sudeste do país.

Historicamente, a relação entre médicos e quiropráticos foi tensa. Ao longo dos anos 1970, a AMA proibiu os médicos de consultar ou manter relações profissionais com quiropráticos, mas, em 1987, após uma década de litígios complexos, a Corte Distrital dos EUA considerou que a determinação da AMA constituía uma violação das leis antitruste. Seguiu-se uma trégua incômoda, com ceticismo permanente dos médicos, mas também com evidências de grande demanda e satisfação dos pacientes.

O papel das terapias de manipulação espinal (TME) osteopatia e quiropraxia para controle de dor na coluna foi objeto de diversos ensaios cuidadosamente realizados e de muitas revisões sistemáticas. As conclusões não foram consistentes, mas as diretrizes mais recentes do American College of Physicians e da American Pain Society concluíram que a TME esteve associada a benefício pequeno a moderado na lombalgia com duração inferior a 4 semanas (nível de evidência B/C) e benefício moderado (nível de evidência B) para lombalgia subaguda ou crônica. As evidências favoráveis ao benefício para dor cervical não são tão extensivos e a preocupação com a possibilidade de que a manipulação cervical ocasionalmente possa desencadear lesão vascular dificulta um debate profícuo.

Naturopatia A naturopatia é uma disciplina surgida na Europa central, no século XIX, como parte do movimento Cura Natural, e foi introduzida nos EUA no início do século XX por Benjamin Lust. Atualmente, 15 Estados licenciam médicos naturopatas, com variações consideráveis no escopo prático. Os naturopatas estão tentando ativamente obter licença de prática em outros Estados. Estima-se que haja aproximadamente 3 mil naturopatas lincenciados nos EUA. Também há presença robusta de naturopatas no Canadá. Exames diagnósticos e medicamentos convencionais e não convencionais são solicitados e prescritos, com ênfase em dosagens relativamente baixas de fármacos, no uso de fitoterápicos e de dietas saudáveis e exercícios. Embora haja algumas evidências de sucesso da prática naturopática na motivação de comportamentos saudáveis, há preocupação acerca da promoção intensa de suplementos dietéticos, a maioria com poucas evidências rigorosas.

Homeopatia A homeopatia teve grande aceitação nos EUA no final do século XIX e início do século XX e continua a ser uma prática alternativa comum em muitos países europeus, mas as estimativas da NHIS sugerem que menos de 1,5% dos norte-americanos consulte um praticante de homeopatia em um dado ano. Nos EUA, a licença para médicos homeopatas só é possível em três Estados (Arizona, Conecticute e Nevada), nos quais sua prática é restrita aos médicos licenciados. Entretanto, o número de praticantes é incerto, porque alguns Estados incluem a homeopatia entre as práticas de outros campos de atuação, incluindo quiropraxia e naturopatia, e alguns praticantes se autodenominam praticantes de homeopatia. Como discutiremos adiante, a estrutura de regulamentação dos medicamentos homeopáticos difere da dos suplementos dietéticos. Os medicamentos homeopáticos estão disponíveis e são comumente recomendados por médicos naturopatas e outros praticantes, certificados ou não.[1]

Massoterapia O campo da massoterapia vem crescendo rapidamente à medida que aumenta o interesse do público. De acordo com as estatísticas do U.S. Department of Labor, há aproximadamente 155 mil massoterapeutas empregados nos EUA, e, por volta do ano 2020, espera-se que esse número aumente 20%. Quarenta e três estados e o Distrito de Colúmbia atualmente têm leis que regulamentam a prática da massoterapia; contudo não há consistência, e, em alguns Estados, a regulamentação é municipal. Os Estados que fornecem licença para massoterapeutas normalmente requerem um mínimo de 500 horas de treinamento em instituição acreditada, assim como a satisfação de exigências específicas de educação continuada e contratação de seguro para imperícia. O programa de treinamento em massoterapia geralmente é aprovado por uma banca estadual, mas também há acreditação por agências independentes, como a Commission on Massage Therapy Accreditation (COMTA). A evolução dos padrões regulatórios para massoterapeutas não alcançou a evolução do campo ou o aumento da demanda. Muitas das técnicas são utilizadas por fisioterapeutas.

Acupuntura e medicina tradicional chinesa Um componente respeitável da medicina tradicional chinesa, com uma história que remonta pelo menos 2 mil anos, a acupuntura se tornou mais conhecida nos EUA em 1971, quando o repórter do *New York Times,* James Reston, escreveu sobre como os médicos na China usavam agulhas para reduzir a dor no pós-operatório. Mais de 3 milhões de adultos nos EUA fazem uso de acupuntura de acordo com os dados da NHIS. Em alguns países europeus, a acupuntura é praticada principalmente por médicos. Nos EUA, os processos de treinamento e licenciamento para médicos e não médicos são diferentes. Atualmente, a acupuntura está licenciada em 42 Estados e no Distrito de Colúmbia, sendo que os padrões de concessão variam de acordo com o escopo da prática em cada Estado. A licença para não médicos em geral requer 3 anos de treinamento em instituição acreditada e aprovação em um exame padronizado. A principal instituição de acreditação é a Accreditation Commission for Acupuncture and Oriental Medicine. A acupuntura está incluída na licenciatura em doutor em medicina (MD) e em doutor em medicina osteopática (DO) em 31 Estados, sendo que em 11 há exigência de treinamento adicional para os médicos que pratiquem acupuntura.

INTERVENÇÕES MENTE-CORPO

As práticas mente-corpo formam um grupo amplo e diverso de técnicas administradas ou ensinadas a outros profissionais por praticante formado ou professor. Como exemplos, temos acupuntura, massoterapia, meditação, técnicas de relaxamento, manipulação espinal e ioga. Essas abordagens estão sendo usadas com maior frequência em instituições de saúde da medicina hegemônica para pacientes e profissionais de saúde. Práticas mente-corpo, como meditação e ioga, não necessitam de permissão em nenhum estado americano, e o treinamento dessas práticas não está sujeito à acreditação nacional.

Os norte-americanos frequentemente buscam abordagens complementares para auxiliar no controle de condições de saúde associadas à dor física e psicológica – especialmente lombalgia, queixas musculoesqueléticas e síndromes dolorosas funcionais. A dor crônica frequentemente é refratária às abordagens médicas convencionais, e as abordagens farmacológicas convivem com muitos problemas. As diretrizes de atenção à saúde da American Pain Society e de outras organizações de profissionais reconhecem o valor de algumas abordagens complementares como tratamento adjunto ao controle farmacológico.

A base de evidências de efetividade dessas modalidades ainda é relativamente incompleta, mas há alguns exemplos de evidências rigorosas promissoras quanto à utilidade e à segurança, como acupuntura para a dor da osteoartrite; *tai chi* para a dor da fibromialgia, e massoterapia, ioga e manipulação espinal para lombalgia crônica. Ademais, novas pesquisas estão esclarecendo os efeitos da meditação e da acupuntura sobre os mecanismos centrais de processamento e percepção da dor e sobre a regulação das emoções e da atenção. Embora muitas perguntas sobre esses efeitos não tenham respostas, os achados apontam para mecanismos cientificamente plausíveis que poderiam explicar por que essas modalidades podem ser benéficas.

SUPLEMENTOS ALIMENTARES

Regulação A Dietary Supplements Health and Education Act (DSHEA), lei aprovada nos EUA em 1994, confere autoridade à Food and Drug Administration (FDA) para regulamentar o uso de suplementos alimentares, mas com expectativas que diferem em muitos aspectos da regulamentação de medicamentos ou de aditivos alimentares. Os fornecedores de suplementos alimentares não podem alegar que seus produtos previnem ou curam qualquer doença. Entretanto, podem alegar que seus produtos mantêm “a estrutura e a função normais" dos sistemas orgânicos. Por exemplo, não é permitido afirmar que um produto trata a artrite, mas pode-se dizer que mantém a "saúde normal das articulações". Os produtos homeopáticos antecedem os regulamentos para fármacos da FDA e são vendidos sem exigência de ter sua efetividade comprovada. Embora seja amplamente aceito que os produtos homeopáticos são seguros considerando-se seu alto grau de diluição, um produto específico, o *spray* nasal denominado Zicam, foi retirado do mercado quando se descobriu que poderia causar anosmia, provavelmente em razão do conteúdo significativo de zinco. Os produtos homeopáticos, e outros produtos e práticas complementares de saúde, implicam um risco bastante significativo de que os indivíduos os utilizem em detrimento de modalidades convencionais efetivas.

A regulação de propaganda e *marketing* de produtos é competência da Federal Trade Commission (FTC). A FTC não promove ações legais contra promotores ou páginas na internet que façam propaganda ou vendam suplementos alimentares sob alegações falsas ou enganosas.

Toxicidade inerente Embora o público possa acreditar que "natural" seja sinônimo de "seguro", é evidente que os produtos naturais podem ser tóxicos. A identificação equivocada dos cogumelos medicinais já levou à insuficiência hepática. A contaminação dos suplementos com triptofano produziu casos de síndrome de eosinofilia-mialgia. Fitoterápicos contendo uma espécie em particular da *Aristolochia* foram associados a câncer geniturinário e à nefrite intersticial. Em 2013, suplementos alimentares contendo 1,3-dimetilamilamina (DMAA), frequentemente vendidos como estimulantes "naturais", produziram problemas cardiovasculares, incluindo ataques cardíacos. Entre os suplementos dietéticos mais controversos, está a *Ephedra sinica* ou *ma huang*, produto usado na medicina tradicional chinesa para tratamento a curto prazo de asma e congestão brônquica. A base científica dessas indicações foi revelada quando se mostrou que a éfedra contém alcaloides da efedrina, especialmente efedrina e pseudoefedrina. Com a promulgação dos regulamentos da lei DSHEA, suplementos contendo éfedra e ervas ricas em cafeína foram amplamente comercializados nos EUA em face da alegação de que seriam capazes de promover perda ponderal e aumentar o desempenho desportivo. Relatos de efeitos adversos graves e fatais associados ao uso de produtos contendo éfedra levaram à revisão baseada em evidências dos dados relativos a tais produtos, e, em 2004, a FDA proibiu sua comercialização nos EUA.

Outra grande preocupação acerca dos suplementos dietéticos é a adulteração com compostos farmacológicos ativos. Produtos compostos com diversos ingredientes comercializados para perda de peso, modelagem corporal, "saúde sexual" e desempenho atlético são os mais preocupantes. A FDA recentemente determinou que fossem recolhidos produtos contaminados com esteroides, diuréticos, estimulantes e inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Interações entre fitoterápicos e medicamentos Diversos fitoterápicos interferem no metabolismo de medicamentos. Esse efeito foi ilustrado de forma convincente com a comprovação, em 2000, de que o consumo da erva-de-são-joão interfere na biodisponibilidade do indinavir, inibidor da protease do HIV. Estudos subsequentes mostraram interferência semelhante dessa erva no metabolismo dos inibidores da topoisomerase, como o irinotecano, da ciclosporina e de muitos outros fármacos. A extensão da interferência decorre da capacidade da hiperforina contida na erva-de-são-joão de suprarregular a expressão do receptor X do pregnano, fator regulador nuclear indistinto, que promove a expressão de muitas enzimas de oxidação, conjugação e efluxo envolvidas no metabolismo de fármacos e alimentos.

Considerando-se o grande número de compostos que alteram o metabolismo de fármacos e o grande número de agentes consumidos por alguns pacientes, a identificação de todas as possíveis interações pode ser uma tarefa assombrosa. Diversos recursos estão disponíveis na internet como fonte de informações **(Quadro 14e.2)**. É evidente que a atenção a esse problema é particularmente importante no caso de fármacos com índice terapêutico restrito, como anticoagulantes, anticonvulsivantes, imunossupressores e quimioterápicos para tratamento de câncer.

QUADRO 14e.2 **FONTES DE INFORMAÇÃO SOBRE INTERAÇÕES ENTRE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS E MEDICAMENTOS**

Medscape
http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker?cid=med
Esse *site* é mantido pela WebMD e inclui uma ferramenta gratuita para verificação de interação farmacológica que fornece informações sobre interações entre dois ou mais medicamentos, ervas e/ou suplementos dietéticos.
Natural Medicines Comprehensive Database
http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com
Esse *site* fornece uma ferramenta interativa para verificação da interação entre produtos naturais e medicamentos, incluindo fitoterápicos e suplementos dietéticos. Serviço disponível com assinatura. Há uma versão disponível para PDA.
Natural Standard
http://www.naturalstandard.com/tools/
Esse *site* fornece uma ferramenta interativa para verificação de interação entre medicamentos e fitoterápicos/suplementos. Serviço disponível com assinatura. Há uma versão disponível para PDA.

Abreviação: PDA, assistente pessoal digital.

FONTES PARA PACIENTES E PROFISSIONAIS

Os médicos regularmente encontram dificuldade para orientar e aconselhar seus pacientes sobre as práticas complementares. Particularmente preocupantes são as práticas de segurança incerta e aquelas que despertam esperança desmedida. Terapias contra câncer, regimes antienvelhecimento, programas para perda de peso, para função sexual e para desempenho atlético são frequentemente propagandeados de forma irresponsável. Há diversas ferramentas na internet que podem ser usadas para orientação dos pacientes (**Quadro 14e.3**). Como muitos produtos e práticas complementares para a saúde são usados na forma de autocuidado e como muitos pacientes pesquisam essas abordagens extensivamente na internet, o direcionamento dos pacientes a páginas responsáveis na internet pode ser muito útil.

As evidências científicas acerca das terapias complementares são fragmentadas e incompletas. De qualquer forma, em algumas áreas, particularmente no controle da dor, tem sido crescente a realização de revisões sistemáticas metodologicamente rigorosas, que representam a mola mestra da medicina baseada em evidências, sobre abordagens complementares à saúde. Um recurso particularmente valioso a esse respeito é a Cochrane Collaboration, que realizou mais de 300 revisões sistemáticas sobre práticas complementares em saúde. Os profissionais certamente reconhecerão nessa fonte um recurso muito útil para responder as dúvidas dos pacientes. Também há disponíveis diversas diretrizes práticas para controle da dor de diferentes organizações de profissionais. Há *links* para essas fontes no **Quadro 14e.3**.

QUADRO 14e.3 FONTES NA INTERNET SOBRE ABORDAGENS COMPLEMENTARES À SAÚDE

The Cochrane Collaboration Complementary Medicine Reviews

Esse *site* oferece revisões sistemáticas rigorosas sobre intervenções em saúde da medicina hegemônica e complementares à saúde utilizando metodologias padronizadas. Há mais de 300 revisões sobre práticas complementares em saúde. O acesso às revisões completas requer subscrição individual ou institucional, mas os resumos estão disponíveis ao público.

http://www.cochrane.org/cochrane-reviews

MedlinePlus All Herbs and Supplements, Lista de A-Z

MedlinePlus Complementary and Alternative Medicine

NLM FAQ: Dietary Supplements, Complementary or Alternative Medicines

Essas páginas da internet da National Library of Medicine (NLM) fornecem um banco de dados de A-Z de informações com base científica sobre fitoterápicos e suplementos dietéticos; fatos básicos sobre práticas complementares em saúde; e fontes do governo federal para informações acerca da utilização de produtos naturais, suplementos dietéticos, plantas medicinais e outras modalidades complementares à saúde.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html

http://www.cochrane.org/cochrane-reviews

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/dietarysupplements.html

National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)

Esse *site* do National Institutes of Health NCCAM contém informações para consumidores e profissionais de saúde sobre vários aspectos dos produtos e práticas complementares em saúde. As informações podem ser baixadas e incluem resumos das abordagens complementares à saúde, utilidades e riscos dos fitoterápicos e recomendações sobre o uso correto de suplementos dietéticos.

http://www.nccam.nih.gov

Fontes para profissionais de saúde: *http://www.nccam.nih.gov/health/providers*

NCCAM Clinical Digest e-Newsletter: *http://www.nccam.nih.gov/health/providers/digest*
Educação médica continuada: *http://www.nccam.nih.gov/training/videolectures*

RESUMO

O uso de práticas alternativas e complementares em saúde reflete o interesse ativo na melhoria do estado de saúde. Uma variedade de modalidades não comprovadas sempre será usada por nossos pacientes. Enquanto algumas dessas opções devem ser ativamente desestimuladas, outras parecem de fato inócuas e podem ser conciliadas. Algumas são genuinamente úteis, particularmente no controle de sintomas problemáticos. O diálogo com os pacientes sobre práticas complementares de saúde é uma oportunidade de conhecer suas crenças e expectativas e de utilizar essas impressões para auxiliá-lo em uma busca construtiva de práticas de saúde.

AGRADECIMENTOS

O falecido Dr. Stephen Straus contribuiu para este capítulo em edições anteriores e parte desse material foi aqui aproveitado.

---

[1] N. de T. No Brasil, a homeopatia é reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina desde 1980. Também é praticada como especialidade por odontólogos, veterinários e farmacêuticos, nas suas respectivas áreas de atuação.

15e

Economia dos cuidados médicos

Joseph P. Newhouse

O propósito deste capítulo é explicar aos médicos a forma como os economistas pensam sobre a tomada de decisões dos médicos em relação ao tratamento dos pacientes. O modo de pensar dos economistas tem moldado as políticas de saúde e as instituições e, assim, o ambiente no qual os médicos trabalham, não apenas nos Estados Unidos (EUA), mas também em muitos outros países. Como resultado, pode ser útil para os médicos a compreensão de alguns aspectos desse modo de pensar, mesmo que, às vezes, ele possa parecer estranho ou incompatível.

Os médicos veem a si mesmos como profissionais e como curadores, assistindo seus pacientes em suas necessidades. Quando os economistas estão no papel de pacientes, é provável que eles vejam os médicos da mesma forma, mas quando eles observam os médicos através das lentes da economia como disciplina, os médicos – e também seus pacientes – são vistos como agentes econômicos. Em outras palavras, os economistas estão interessados no grau de resposta dos médicos e pacientes a vários estímulos na decisão de como utilizar os recursos sobre os quais exercem a escolha. Os exemplos incluem a quantidade do próprio tempo que eles devotam ao paciente; que exames solicitar; que fármacos – se forem usados – devem prescrever; se devem recomendar um procedimento; se encaminham um paciente; e se devem hospitalizar um paciente. Além disso, os pacientes consideram o custo ao decidirem sobre a busca de cuidados.

Dizer que os economistas veem médicos e pacientes como agentes econômicos não significa que eles consideram os incentivos financeiros como o fator predominante nas decisões que médicos ou pacientes fazem em relação ao tratamento, mas apenas que esses incentivos têm alguma influência nessas decisões. De fato, o papel dos incentivos financeiros na tomada de decisões médicas pode muitas vezes ser minimizado pelos papéis desempenhados pelo conhecimento científico, pelas normas e ética profissional e pela influência de seus pares. Contudo, as políticas econômicas influenciam muito os incentivos financeiros, e os economistas tendem a se concentrar nesse domínio. O interesse se origina de questões econômicas fundamentais: que bens e serviços são produzidos e consumidos? Em particular, quanto cuidado médico está disponível e quanto de outros bens e serviços? Como o cuidado médico é produzido? Por exemplo, que mistura de serviços específicos é usada para tratar um episódio particular de uma doença? Quem recebe tratamentos específicos?

Em todas as sociedades, os médicos vivem e funcionam em mercados econômicos, embora esses mercados sejam muito diferentes dos mercados competitivos simples vistos nos livros-texto introdutórios de economia e de um país para o outro, dependendo de suas instituições. Muitas das diferenças entre os mercados médicos reais e os mercados competitivos dos livros-texto causam o que os economistas chamam de *falha de mercado*, uma condição em que alguns indivíduos levem vantagem sem que ninguém tenha prejuízo.

Este capítulo explica duas características do financiamento dos cuidados de saúde que causam essa falha do mercado: seleção e risco moral. Uma resposta comum a falhas de mercado em cuidados médicos é o que os economistas chamam de *preços administrados*, o que também é descrito neste capítulo. Infelizmente, os preços administrados definem um custo, levando ao que os economistas chamam de *falha regulatória ou governamental*. Todas as sociedades buscam equilíbrio entre a falha de mercado e a falha regulatória, um tópico que é abordado na conclusão deste capítulo.

SELEÇÃO

No mercado competitivo idealizado dos livros-texto de economia, os compradores e vendedores têm o mesmo conhecimento sobre os bens ou serviços que estão negociando. Quando uma das partes tem mais conhecimento – ou quando bens de diferentes qualidades estão sendo vendidos pelo mesmo preço, o que é analiticamente semelhante –, os mercados podem se comportar da seguinte maneira: pode haver um preço no qual compradores e vendedores com níveis iguais de conhecimento poderiam fazer uma transação boa para ambas as partes, mas essa transação não ocorre, pois uma das partes tem mais conhecimento que a outra. Assim, tanto o potencial comprador quanto o potencial vendedor saem perdendo.

O mercado de carros usados é um clássico exemplo de informação diferencial. Os proprietários de carros usados (potenciais vendedores) sabem mais sobre a qualidade de seus carros do que os potenciais compradores. Em qualquer preço específico para determinada marca e modelo, os únicos carros usados oferecidos serão aqueles cujos vendedores estimam seu preço real em um valor menor. Presumindo que a qualidade varie entre os carros usados, aqueles que são oferecidos para venda serão diferencialmente de baixa qualidade (“limões”) em relação ao preço determinado. Os proprietários de carros de maior qualidade podem simplesmente ficar com eles. Porém, se um potencial comprador soubesse que o carro era de maior qualidade, ele poderia querer pagar o suficiente para que o proprietário do carro de maior qualidade o vendesse. É por isso que os vendedores podem oferecer garantias e certificações, embora isso seja incomum (mas não desconhecido) em cuidados de saúde.

A mesma coisa ocorre quando bens de diferentes qualidades são vendidos no supermercado pelo mesmo preço. Os compradores ficam felizes em pegar qualquer caixa de uma determinada marca de cereais matinais ou garrafa de determinado refrigerante, pois a qualidade de qualquer caixa ou garrafa é a mesma; porém isso não acontece na seção de hortifrutigranjeiros, onde os compradores ficam algum tempo inspecionando a fruta que pegaram para ter certeza de que a maçã que pegaram não está machucada ou se a banana não está madura demais. No final do dia, são as maçãs machucadas e as bananas maduras demais que restam na loja. Na verdade, o vendedor não usou todas as informações disponíveis para colocar o preço no produto, e o comprador explora essa informação diferencial.

A seleção afeta os mercados individuais e, em algum grau, para grupos pequenos de planos de saúde, da mesma forma que o mercado de carros usados e as estantes de produtos hortifrutigranjeiros, mas, nesse caso, é o comprador do plano que tem mais conhecimento do que o vendedor. As pessoas que utilizam uma quantidade de cuidados acima da média – por exemplo, aquelas com uma doença crônica ou com forte inclinação a buscar ajuda por algum sintoma – irão valorizar o plano de saúde mais do que aquelas que são saudáveis ou que, por diversas razões, deixam de buscar cuidados médicos mesmo quando apresentam sintomas. Contudo, a seguradora não necessariamente conhece o risco das pessoas que fazem o plano e, dessa forma, ela determina preços do plano para um risco médio ou, algumas vezes, para um risco médio condicional a certas características observáveis, como a idade. Da mesma maneira que os compradores não querem as maçãs machucadas e os compradores de carros usados não querem limões, muitas pessoas saudáveis não iriam querer comprar planos de saúde de forma voluntária se o seu preço refletisse principalmente o uso por aqueles que são doentes. (As pessoas saudáveis, mas muito avessas a riscos, ainda podem querer pagar preços bem acima da expectativa de uso). Em um caso extremo, as pessoas saudáveis abandonam a seguradora; os valores aumentam, porque a pessoa média que permanece no plano é mais doente; esse aumento faz ainda mais pessoas saírem do plano, fazendo os valores subirem mais; e assim por diante, até que poucas pessoas terminam contratando o plano de saúde.

Por essa razão, nenhum país desenvolvido se baseia primariamente no plano individual voluntário para o financiamento dos cuidados de saúde, embora muitos países usem isso no mercado suplementar de planos de saúde e a seleção costume ser realmente uma característica desse mercado. Em vez disso, governos e/ou empregadores fornecem ou subsidiam grandemente a compra de planos de saúde obrigatórios ou voluntários (p. ex., no Canadá ou Alemanha, os programas Medicare e Medicaid nos EUA e a compra de plano de saúde em mercados por pessoas de baixa renda) ou fornecem serviços de saúde diretamente (p. ex., o Reino Unido e o U.S.

Veterans Health Administration). Além disso, governos ou terceiros setores que administram os mercados de planos de saúde individuais com seguradoras que competem podem "ajustar pelo risco" os pagamentos às seguradoras; isto é, transferir dinheiro de seguradoras com melhores riscos (conforme medido por características observáveis, como diagnósticos que não são utilizados para ajustar os preços) para seguradoras com piores riscos. Essa característica é encontrada no programa American Medicare Advantage e no mercado de planos de saúde norte-americano, bem como na Alemanha e na Holanda. A ideia é reduzir os incentivos das seguradoras para estruturarem seus produtos a fim de atraírem bons riscos, especialmente quando as seguradoras fazem escolhas com relação a redes e formulários.

Além disso, os países que dependem dos planos de saúde baseados no emprego, como EUA e Alemanha, determinam impostos para o financiamento desses planos ou fornecem grandes subsídios para a sua compra; caso contrário, muitos empregados saudáveis prefeririam que o empregador pagasse a eles o dinheiro que gastam no plano na forma de salário. Como um empregador que oferece plano de saúde pagará salários menores do que um empregador equivalente que não o faz, grandes empregadores americanos que, antes da implementação do Affordable Care Act em 2014, não precisavam oferecer o plano, de fato não poderiam tê-lo oferecido se tivessem muitos empregados com baixos salários; a razão é que, se oferecessem o plano, o salário que eles poderiam pagar estaria abaixo do salário mínimo. (Pela mesma razão, esses empregadores geralmente não oferecem benefícios de pensões). Muitos empregadores de baixos salários, porém, são pequenos empresários que não teriam viabilidade se tivessem que subsidiar o plano de saúde. Como resultado disso, o Affordable Care Act isentou as empresas com menos de 50 empregados de qualquer penalidade se seus empregados recebessem um subsídio público e comprassem o plano no mercado. Algumas pessoas que trabalham de forma autônoma ou aquelas que trabalham em pequenas empresas podem pertencer a uma associação comercial ou sociedade profissional por intermédio da qual podem comprar um plano de saúde, mas como essa compra é voluntária ela está sujeita à seleção.

Como isso afeta a prática da medicina? Antes do Affordable Care Act, as políticas dos planos de saúde individuais e de pequenos grupos geralmente tinham cláusulas de condições preexistentes que protegem a seguradora contra a seleção – isto é, fornecem proteção à seguradora para que uma pessoa não compre o plano (ou aumente sua cobertura) após ter recebido o diagnóstico de uma doença que tem tratamento dispendioso. Mesmo que atualmente exista uma penalidade para quem permanece sem plano, algumas pessoas ainda preferem fazê-lo e outras compram planos com quantidades substanciais de compartilhamento de custos que podem não ter condições de pagar em caso de doença. O cuidado desses pacientes pode dar ao médico uma escolha entre um tratamento abaixo do que seria clinicamente ideal e a realização de um atendimento ideal, mas que deixa o paciente com uma grande conta a pagar e o leva a uma possível falência – e potencialmente deixa o médico com uma coleção de problemas ou contas não pagas.

A seleção pode surgir de uma maneira diferente quando os médicos são reembolsados com uma quantia fixa por paciente (i.e., *capitação*) em vez de receberem pagamentos conforme os serviços prestados. Dependendo da adequação de quaisquer ajustes na quantia da capitação recebida para os recursos que um determinado paciente necessitará ("ajuste de riscos"), os médicos que recebem uma quantia fixa têm um incentivo financeiro para evitar o cuidado de pacientes mais doentes. Da mesma forma, os médicos que recebem uma quantia capitada pelos seus serviços, mas que não são financeiramente responsáveis pelos serviços hospitalares e de outros médicos, podem fazer um número excessivo de encaminhamentos, da mesma forma que os médicos reembolsados em pagamentos por serviços podem encaminhar menos pacientes.

RISCO MORAL

O termo *risco moral* vem da literatura atuarial; ele se refere originalmente aos incentivos mais fracos de um indivíduo assegurado para evitar a perda contra a qual está sendo segurado. Um exemplo clássico é o de proprietários de casas em regiões propensas a incêndios na vegetação que não cortam o mato ao redor de suas casas nem instalam telhas resistentes ao fogo em seus tetos em função da expectativa de que o plano irá compensá-los se suas casas pegarem fogo. Em alguns tipos de plano de saúde, porém, o risco moral não é um grande problema. Pessoas que compram seguros de vida para si mesmas não são propensas ao suicídio para que seus herdeiros possam receber suas heranças. Além disso, apesar do exemplo de incêndio na vegetação, é provável que o seguro do proprietário da residência tenha pouco risco moral associado a isso, pois as pessoas geralmente não conseguem substituir alguns itens de valor pessoal quando uma casa é incendiada. Em resumo, se o risco moral é insignificante, as pessoas asseguradas tomam as precauções adequadas contra as potenciais perdas.

No contexto dos planos de saúde, essa forma clássica de risco moral significa incentivos potencialmente reduzidos para a prevenção de doenças e não costuma ser um grande problema. A doença costuma implicar em alguma dor e sofrimento, isso sem falar do encurtamento da expectativa de vida. Como não há seguro para a dor e o sofrimento, as pessoas têm fortes incentivos para tentar permanecer saudáveis independentemente da quantidade de planos de saúde que elas tenham. Colocado de outra forma, ter um plano de saúde melhor provavelmente não reforça muito esses incentivos.

Em vez dos fracos incentivos para a prevenção de doenças, no contexto dos planos de saúde o *risco moral* costuma se referir aos incentivos para que as pessoas bem asseguradas utilizem mais serviços médicos. Por exemplo, um paciente com dor nas costas ou no ombro pode solicitar uma ressonância magnética se ela estiver disponível gratuitamente ou com baixo custo mesmo que o médico acredite que o exame não tem valor clínico importante. De modo inverso, o médico pode ser mais cuidadoso para pedir um exame que deve acrescentar pouca informação se houver importantes consequências financeiras para o paciente.

Algumas das melhores evidências disso vêm do randomizado RAND Health Insurance Experiment conduzido no final da década de 1970 e início de 1980. As famílias cujos membros tinham menos de 65 anos foram randomizadas para planos de seguros em que a quantia a pagar ao usar os serviços (“divisão de custos”) variava desde nada (cuidado com cobertura total) até uma grande dedução (seguro catastrófico). Todos os planos limitavam os pagamentos anuais feitos do próprio bolso pelas famílias com um limite reduzido para as famílias de baixa renda. As famílias com seguro completo usaram cerca de 40% mais serviços em um ano em comparação com as famílias de seguro catastrófico, um achado que não variou muito entre as seis regiões geográficas em que ocorreu o experimento. Embora esses dados sejam de antes da era da assistência médica gerenciada (*managed care*) nos EUA, estudos observacionais subsequentes nos EUA e em outros lugares confirmaram grande parte desses achados com respeito à relação entre variações nos cuidados e variações no pagamento pelo paciente no momento do cuidado. A diferença entre os planos estava quase totalmente relacionada à probabilidade de um paciente procurar cuidados de saúde. Quando o cuidado era buscado, parecia haver pouca diferença na maneira como os médicos tratavam os pacientes em diferentes planos.

Poderia se presumir que o cuidado adicional fornecido aos pacientes com plano de saúde completo resultaria em melhores desfechos, mas, de modo geral, isso não ocorreu. De fato, a diferença foi pequena ou ausente na média dos desfechos de saúde entre as pessoas com diferentes planos de saúde, com a exceção importante de que pessoas com hipertensão, em especial aquelas de baixa renda, tinham melhor controle quando os cuidados eram gratuitos.

Uma possível explicação para a paucidade de efeitos atribuíveis aos serviços médicos adicionais usados pelos pacientes com planos de saúde completos é que (1) o cuidado adicional abordou ambos os problemas: aqueles para os quais os cuidados podem ser eficazes ou aqueles em que não são eficazes e (2) a população do experimento, que consistia de moradores não idosos da comunidade, eram em grande parte saudáveis. Talvez as duas visitas adicionais e o maior número de hospitalizações quando o cuidado era gratuito tinham a mesma probabilidade de levar a desfechos bons ou ruins naquela população. Com certeza, a literatura subsequente sobre a qualidade de cuidados e taxas de erros em cuidados médicos implica que uma boa quantidade de cuidados inapropriados foi – e é – fornecida aos pacientes. Por exemplo, mais da metade dos antibióticos prescritos para os participantes do experimento eram para tratar problemas virais. Além disso, cerca de um quarto das pessoas hospitalizadas (em todos os planos) foram internadas para procedimentos que poderiam ser realizados igualmente bem fora do ambiente hospitalar, o que é condizente com o substancial decréscimo no uso dos hospitais nas últimas três décadas. Em resumo, o cuidado adicional inadequado fornecido quando o cuidado era gratuito não foi necessariamente inócuo; se uma pessoa em grande parte saudável consulta um médico, ela pode piorar em consequência disso. A literatura sobre cuidados inadequados tem origem principalmente nos EUA, mas é provável que os achados se apliquem a outros locais.

Por fim, os hábitos de saúde dos pacientes não mudaram em resposta ao tipo de plano. Esse achado é consistente com a ideia de que o risco moral não afeta muito os incentivos para a prevenção de doenças.

Recentemente, outro experimento randomizado foi conduzido no Oregon com adultos de baixa renda, sem filhos e que não tinham plano de saúde. Muitas pessoas que ganharam cobertura em 2014, quando os EUA implementaram o Affordable Care Act, são desse grupo. Alguns dos adultos sem filhos e sem plano de saúde ganharam uma loteria que os tornou elegíveis para o Medicaid; aqueles que não ganharam se tornaram o grupo de comparação. Após cerca de 2 anos, os resultados sugeriram que o uso de serviços por pessoas no Medicaid aumentou em aproximadamente 25-35%. O Medicaid serviu ao propósito de proteger contra grandes despesas médicas; houve uma redução de 81% na proporção de famílias que gastaram > 30% de sua renda em despesas de saúde e houve grandes reduções em gastos com médicos e em empréstimos para pagamentos de despesas médicas. Com relação aos desfechos clínicos, houve uma redução da depressão em 30% nas pessoas sem plano de saúde que receberam o Medicaid em relação ao grupo de comparação, bem como um aumento no número de diabéticos diagnosticados e diabéticos usando medicamentos. Embora não houvesse diferença estatisticamente significativa nas medidas de pressão arterial, lipídeos ou hemoglobina glicosilada, os intervalos de confiança eram suficientemente grandes para que efeitos clinicamente importantes não pudessem ser descartados.

Em resumo, o plano de saúde é, com certeza, algo desejável para proteger as famílias contra o risco financeiro de grandes despesas médicas e, em alguns casos, para lidar com a falta de uso de serviços valiosos (p. ex., por um paciente com doença cardiovascular que não usa os medicamentos por questões financeiras). Assim, a solução para o risco moral não é abolir o plano, mas obter o equilíbrio correto entre proteção financeira e incentivo para buscar cuidados. Além disso, o plano de saúde é provavelmente útil para variar a quantia paga pelos próprios pacientes dependendo do serviço específico e da condição clínica do paciente. Os desfechos de saúde após um infarto do miocárdio, por exemplo, foram melhores entre os pacientes randomizados por não terem financiamento para estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina em relação àqueles que tinham de pagar pelos medicamentos.

PREÇOS ADMINISTRADOS

Como as seguradoras públicas e privadas não podem pagar o preço determinado pelos médicos, os preços nos mercados médicos com planos disseminados são ajustados de forma administrativa ou negociados. No modelo simples do livro-texto de um mercado competitivo, os preços se aproximam do custo de produção, mas isso não necessariamente acontece quando os preços são administrados. No tradicional programa americano Medicare, por exemplo, o governo ajusta um preço do tipo “pegar ou largar”. Em função da fatia de mercado representada pelo programa Medicare, a grande maioria dos médicos aceita o preço do governo em vez de abandonar o programa. Em alguns países (p. ex., Canadá e Alemanha), as sociedades médicas negociam os pagamentos para todos os médicos do país ou em determinadas regiões. Nos EUA, as seguradoras comerciais negociam os preços com médicos individualmente ou em grupos.

O principal problema dos preços administrados é que alguém tem que determiná-los e essa pessoa tem um conhecimento imperfeito dos custos. Se o preço ajustado afasta-se muito do custo incremental, é inevitável que haja distorções. Como quem ajusta os preços geralmente tem pouca informação sobre os custos incrementais, o preço ajustado poderia ser, e geralmente é, muito diferente do custo real. Se o regulador ajusta o preço abaixo do custo, o serviço pode não estar disponível ou, se estiver, ele terá de ter um subsídio cruzado de um serviço lucrativo. Se o preço estiver acima do custo, pode haver excesso de entrada e muitos serviços sendo oferecidos em escala muito pequena. Um regulador beneficente poderia teoricamente alcançar um preço competitivo por tentativa e erro se a tecnologia não mudasse, mas isso certamente não ocorre na medicina. Não apenas novos bens e serviços aparecem de maneira contínua como também os médicos desenvolvem maior habilidade nos serviços já existentes ou novas ferramentas para oferecer o serviço com custo diferente (e muitas vezes menor). Por exemplo, a cirurgia de catarata, que demorava 8 horas quando foi introduzida, atualmente pode ser realizada em < 30 minutos.

As distorções entre preços e custos quando os preços são administrados têm consequências na maneira como o cuidado médico é realizado. Pode haver capacidade demais em áreas “lucrativas” da medicina, como serviços de cardiologia e medicina esportiva, e pouca capacidade em áreas menos lucrativas, como a atenção primária. Um pagamento acima dos custos para determinado procedimento encoraja a sua realização.

De maneira inversa, os métodos de pagamento que tentam cobrir muitos serviços com pagamento fixo, como a capitação ou o pagamento por internação, não pagam nada pelo que é feito a mais e, assim, podem resultar em falta de serviços ou na seleção pelos provedores para reduzir o número de pacientes não lucrativos sob seus cuidados, da mesma forma que hospitais podem fechar uma sala de emergência se ela se tornar um magneto para pessoas sem plano de saúde. Esses fenômenos também refletem a assimetria de informação entre pacientes e médicos e, no caso de pagamento por serviço, o incentivo para que pacientes sem plano continuem com a recomendação de serviços adicionais ("tenho certeza sobre o seu problema, mas vamos fazer só mais um exame para ter certeza").

Existem boas evidências de que os médicos respondem aos preços definidos. Por exemplo, quando há uma redução geral nos pagamentos que, sem alteração em outros parâmetros, diminui a renda na prática médica, alguns médicos solicitam mais serviços, enquanto o contrário é feito quando há um aumento nos pagamentos. Esse comportamento está tão bem estabelecido empiricamente que os atuários do programa Medicare dos EUA levam isso em conta nas suas estimativas. O desfecho é diferente se o pagamento por um procedimento ou serviço muda e aquele procedimento é responsável por uma modesta proporção da renda. Nesse caso, outro serviço pode ser solicitado em seu lugar. Por exemplo, se o pagamento por uma mastectomia aumenta em relação àquele da cirurgia conservadora da mama, haverá uma proporção maior de mastectomias. Um exemplo particularmente evidente desse tipo de comportamento ocorreu quando o Medicare reduziu drasticamente os pagamentos feitos aos oncologistas pelas quimioterapias em 2005. A proporção de pacientes com câncer de pulmão que recebeu quimioterapia aumentou 10%. As margens de alguns agentes quimioterápicos, porém, foram cortadas mais do que de outros agentes e, depois disso, os oncologistas fizeram menos uso dos agentes cujas margens caíram mais.

A negociação dos preços pode chegar mais perto dos custos do que os preços administrados, mas eles não são a solução. Em primeiro lugar, os preços negociados podem exceder os custos quando não há competição efetiva entre médicos da mesma área de atuação em um determinado mercado. Como os mercados de cuidados médicos costumam ser locais, pode haver apenas um grupo ou poucos grupos em determinada especialidade em um mercado menor, quando, então, os médicos terão considerável poder de mercado para obter reembolsos mais favoráveis. Também aumenta o poder de mercado dos médicos o fato de que muitos, e provavelmente a maioria, dos pacientes ficam relutantes em trocar de médico pelo fato de seu médico atual conhecer seu histórico, pela incerteza sobre o novo médico ser melhor e também porque o plano de saúde protege os pacientes contra a maioria das diferenças de custo entre os médicos.

Por fim, nos EUA, as seguradoras comerciais costumam negociar os valores como um múltiplo da tabela de honorários Medicare; assim, qualquer distorção nos preços relativos determinados de maneira administrativa é transferida para os preços negociados. Por exemplo, na tabela de honorários do Medicare, os procedimentos costumam ser mais rentáveis do que os serviços cognitivos conhecidos como "avaliação e manejo", e é provável que isso desempenhe um papel na insuficiência numérica de médicos na atenção primária nos EUA.

CONCLUSÃO

Um ramo da economia – *economia positiva* – busca explicar fenômenos reais sem fazer um julgamento sobre a aceitação desses fenômenos. Outro ramo – *economia normativa* – busca determinar o que deve acontecer e, em especial, quais devem ser as políticas públicas para garantir que isso aconteça. O principal resultado da aplicação da economia normativa é que, com certos pressupostos muito especiais, os mercados competitivos resultam em um sistema em que ninguém pode levar vantagem sem que outra pessoa tenha prejuízo. Esses pressupostos não se sustentam nos cuidados médicos, em parte por causa da seleção e do risco moral; os economistas chamam o resultado de *falha do mercado*. Por outro lado, conforme indicado pela discussão sobre preços administrados neste capítulo, mesmo um regulador beneficente introduzirá distorções por falta de informações suficientes; além disso, não há garantias de que um regulador será beneficente, conforme é demonstrado pelos periódicos escândalos de corrupção. Os economistas chamam esse fenômeno de *falha regulatória* ou *governamental*. Os economistas enxergam as decisões sobre forma e quantidade adequadas de intervenção e regulação públicas nos cuidados médicos como uma questão de encontrar o equilíbrio correto entre os vários tipos de falhas de mercado e os vários tipos de falhas regulatórias – um equilíbrio que as diferentes sociedades devem encontrar de maneiras diferentes.

16e

Disparidades raciais e étnicas no cuidado de saúde

Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

No curso da sua história, os Estados Unidos (EUA) têm apresentado melhoras expressivas na saúde geral e na expectativa de vida devido, grandemente, a iniciativas de saúde pública, promoção da saúde, prevenção de doenças e administração dos cuidados crônicos. Nossa capacidade de evitar, detectar e tratar doenças em seus estágios iniciais possibilitou-nos reduzir as taxas de morbidade e mortalidade. Apesar das intervenções que melhoraram a saúde geral da maioria dos americanos, as minorias raciais e étnicas (negros, hispânicos/latinos, ameríndios/nativos do Alasca, populações da Ásia/das ilhas do Pacífico) beneficiaram-se menos desses avanços e sofreram desfechos de saúde piores do que os brancos para muitas das principais doenças, incluindo doença cardiovascular, câncer e diabetes. As pesquisas revelaram que as minorias podem receber menor quantidade e qualidade de cuidados do que os brancos, mesmo quando fatores de confusão, como o estágio da apresentação, comorbidades e plano de saúde são controlados. Tais diferenças na qualidade são chamadas de *disparidades raciais e étnicas no cuidado de saúde*. A avaliação dessas disparidades ganhou relevância com a transformação significativa do sistema de saúde dos EUA e a implementação da reforma do sistema de saúde e compra baseada em valores. A tendência a criar incentivos e desincentivos financeiros para obter objetivos de qualidade torna ainda mais importante o foco naqueles que recebem cuidados de menor qualidade. Este capítulo apresenta uma visão geral das disparidades étnicas e raciais na saúde bem como em sua assistência, identifica as causas básicas e fornece recomendações importantes para lidar com essas disparidades tanto no nível do sistema de saúde quanto no nível clínico.

NATUREZA E EXTENSÃO DAS DISPARIDADES

As minorias americanas apresentam desfechos de saúde mais precários em comparação com os brancos no caso de distúrbios evitáveis e tratáveis, como doença cardiovascular, diabetes, asma, câncer e HIV/Aids **(Fig. 16e.1)**. Múltiplos fatores contribuem para essas disparidades raciais e étnicas na saúde. Em primeiro lugar, os determinantes sociais – como estado socioeconômico mais baixo (ESE; p. ex., renda menor, menos riquezas e menor grau de escolaridade), moradia inadequada e insegura e racismo – estão intimamente ligados a desfechos de saúde ruins. Esses fatores têm impacto desproporcional nas minorias da população. De fato, o ESE tem sido de forma consistente um dos maiores preditores de desfechos em saúde. Embora os mecanismos sejam complexos (i.e., a pobreza piora a saúde ou a saúde causa a pobreza?), está claro que as populações com ESE baixo experimentam disparidades na saúde e que um ESE baixo é um fator importante nas disparidades raciais/étnicas.

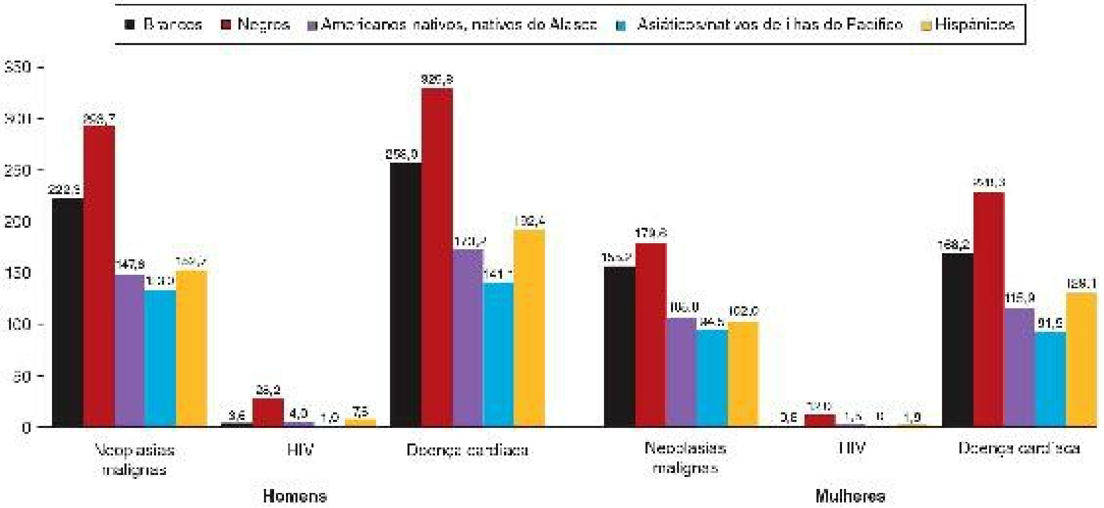

FIGURA 16e.1 Taxas de mortalidade ajustadas à idade para causas selecionadas por raça e origem hispânica, 2005. *(Do U.S. Census Bureau, 2009.)*

As disparidades raciais/étnicas são documentadas globalmente, embora sua avaliação tenha se concentrado mais na comparação de indivíduos pelo ESE em outros países que não os EUA. Da mesma forma que o padrão nos EUA, os moradores de outros países com ESE baixo tendem a ter piores desfechos em saúde. Deve-se observar que os resultados são mistos quando as condições de saúde das nações são comparadas pelo ESE. As nações com ESE elevado, como os EUA, não necessariamente têm desfechos em saúde que se correlacionam com seus altos gastos em cuidados de saúde. Por exemplo, em 2011, os EUA ocuparam o 34º lugar no mundo – logo depois de Cuba – em medidas de saúde pública básica, como a mortalidade infantil. Essa posição pode dever-se em parte à correlação entre a distribuição da riqueza e o ESE, em vez de apenas ao ESE absoluto. Essa área de pesquisa ativa está fora do escopo deste capítulo.

Recentemente, tem sido mostrado que o racismo prediz piores desfechos em saúde. O impacto fisiológico do estresse imposto pelo racismo (e pobreza), incluindo níveis aumentados de cortisol, podem levar a efeitos adversos crônicos em saúde. A .falta de acesso a cuidados também é muito importante. Os indivíduos sem plano de saúde são menos propensos a ter uma fonte regular de cuidado, apresentam maior probabilidade de demorar a procurar por atendimento e de ficar sem os cuidados necessários; esse acesso limitado resulta em hospitalizações evitáveis, cuidados hospitalares de emergência e desfechos de saúde adversos.

Além das disparidades étnicas e raciais na *saúde*, há disparidades étnicas/raciais na *qualidade do cuidado* para pessoas com acesso ao sistema de saúde. Por exemplo, foram encontradas disparidades no tratamento de pneumonia **(Fig. 16e.2)** e insuficiência cardíaca, com os negros recebendo cuidados abaixo do ideal em comparação com os brancos ao serem hospitalizados por essas condições clínicas. Além disso, os negros com doença renal em estágio terminal entram com menos frequência nas listas de transplante em comparação com os brancos **(Fig. 16e.3)**. As disparidades foram encontradas, por exemplo, na utilização dos procedimentos cardíacos diagnósticos e terapêuticos (sendo os negros menos frequentemente referidos para cateterismo cardíaco e revascularização miocárdica), na prescrição de analgesia para controle da dor (os negros e latinos recebem menos medicamentos para dor do que os brancos para fraturas de ossos longos e câncer) e no tratamento cirúrgico de câncer de pulmão (os negros recebem menos cirurgias curativas do que os brancos para câncer de pulmão não de pequenas células). Novamente, muitas dessas disparidades ocorreram mesmo quando variações nos fatores como estado de plano de saúde, renda, idade, condições comórbidas e expressão dos sintomas foram consideradas. Porém, um fator adicional – as disparidades na qualidade de cuidados fornecidos em locais em que as minorias tendem a receber atendimento – foi demonstrado como um contribuidor importante para as disparidades globais.

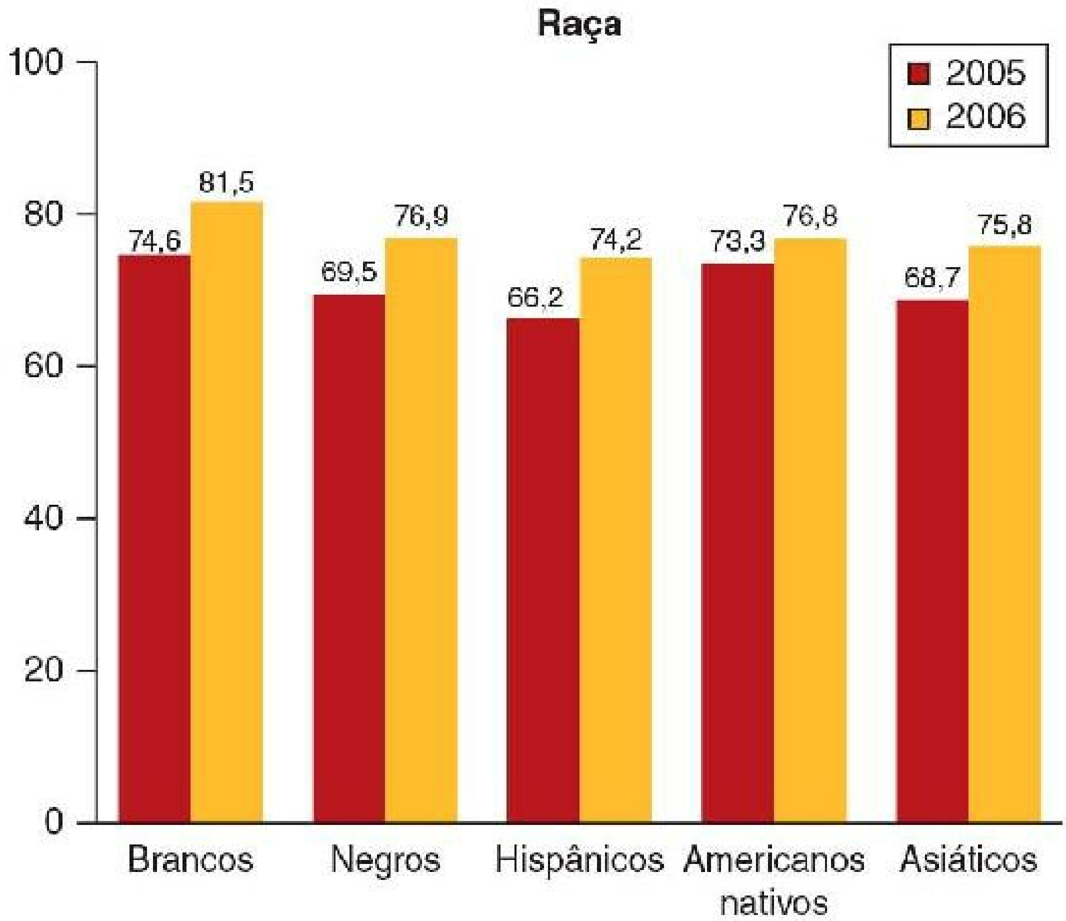

FIGURA 16e.2 Cuidado hospitalar recomendado recebido por pacientes do Medicare com pneumonia, por raça/etnia, 2006. A população de referência é a dos beneficiários do Medicare com pneumonia que são hospitalizados. O composto foi calculado fazendo a média da porcentagem da população que recebeu cada um dos cinco componentes de cuidados incorporados. *(Adaptada de Agency for Healthcare Research and Quality: The 2008 National Health Care Disparities Report.)*

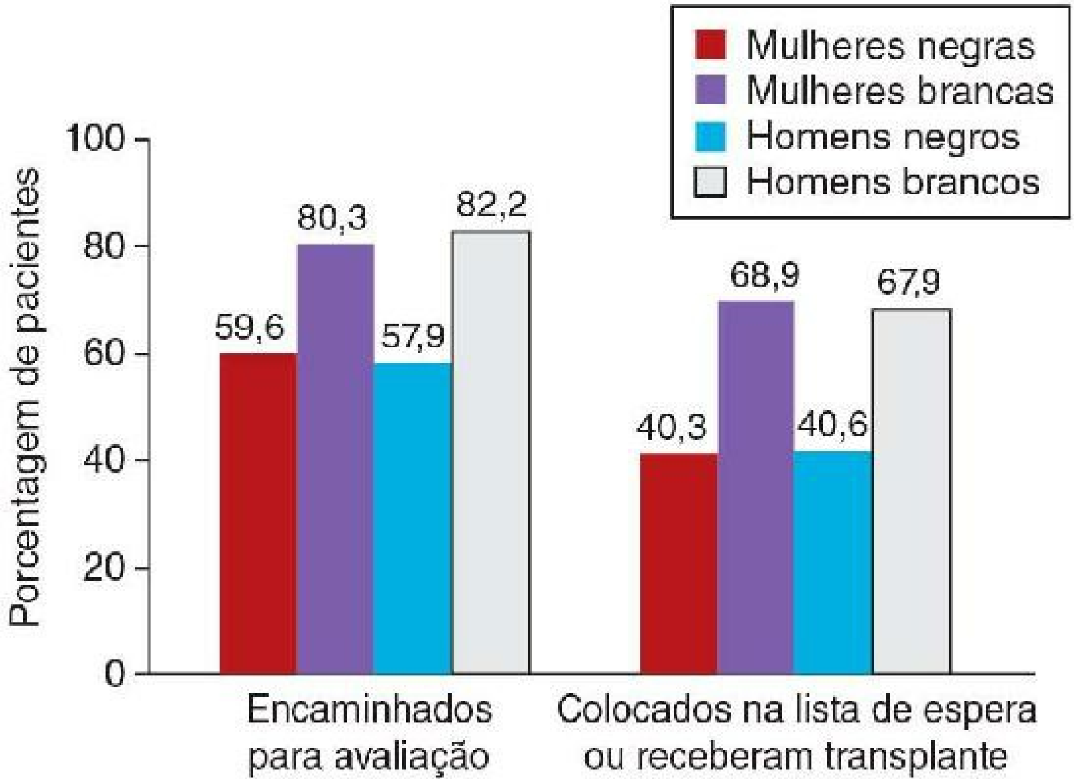

FIGURA 16e.3 Encaminhamento para avaliação em um centro de transplantes ou colocação em lista de espera ou recebimento de transplante renal nos 18 meses após o início da diálise entre os pacientes que desejavam um transplante, de acordo com a raça e o sexo. A população de referência consiste em 239 mulheres negras, 280 mulheres brancas, 271 homens negros e 271 homens brancos. As diferenças raciais foram estatisticamente significativas entre as mulheres e os homens ($p < 0{,}0001$ para cada comparação). *(De JZ Ayanian et al: N Engl J Med 341:1661, 1999.)*

Houve pouco avanço na abordagem das disparidades étnicas/raciais nos procedimentos cardiovasculares e outros procedimentos cirúrgicos avançados, enquanto houve algum progresso na eliminação das disparidades nas medidas do processo de cuidados primários. Dados do National Registry of Myocardial Infarction encontraram evidências de contínuas disparidades na admissão baseada em diretrizes, nos procedimentos e no uso de terapias após a alta de 1994-2006. Os pacientes negros tinham menor probabilidade que os brancos de receber intervenção coronária percutânea/cirurgia de revascularização do miocárdio (ICP/CRM), uma disparidade que apresentou pouco avanço desde 1994. Além disso, em comparação com os brancos, os pacientes negros tinham menor probabilidade de receber medicamentos hipolipemiantes na alta, com um hiato que tem aumentado desde 1998 **(Fig. 16e.4)**. Um estudo de 2009 mostrou que os pacientes negros tinham piores desfechos após o infarto agudo do miocárdio que os brancos, mas a diferença podia ser explicada pelo local de cuidados e fatores do paciente (como estado socioeconômico e comorbidades).

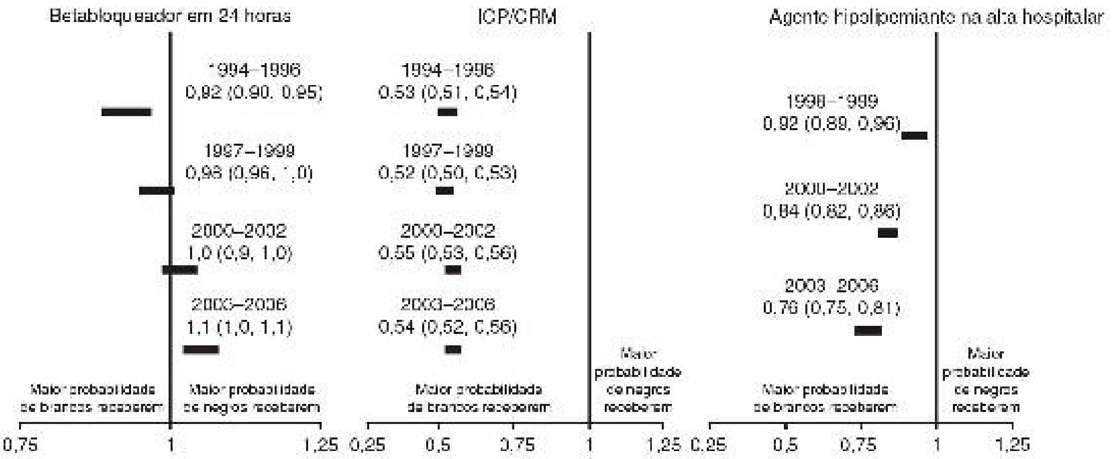

FIGURA 16e.4 Diferenças raciais em tratamentos baseados em diretrizes para infarto agudo do miocárdio (IAM). A população de referência consistia de 2.515.106 pacientes com IAM internados em hospitais dos EUA entre julho de 1990 e dezembro de 2006. CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP, intervenção coronária percutânea. *(De ED Peterson et al: Am Heart J 156:1045, 2008.)*

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) analisaram as taxas nacionais e estaduais de artroplastia total de joelho (ATJ) para beneficiários do Medicare durante o período de 2000-2006, estratificados por sexo, faixa etária e raça negra ou branca. As taxas de ATJ em todos os EUA aumentaram 58%, com aumentos semelhantes entre brancos (61%) e negros (56%). Entretanto, a taxa de ATJ para negros foi 37% menor do que a taxa para brancos em 2000 e 39% menor em 2006; ou seja, a disparidade não apenas não melhorou, mas até piorou um pouco **(Fig. 16e.5)**. Dados mais recentes (até 2010) não mostram mudança aparente nesses números. Dados de segurados nos planos de assistência gerenciada do Medicare fornecem evidências de redução das disparidades raciais entre 1997 e 2003 em várias medidas de cuidados preventivos do “cartão do paciente”, como mamografia e exames de glicemia e colesterol. Entretanto, as disparidades raciais em medidas mais complexas, como controle da glicemia nos pacientes diabéticos e dos níveis de colesterol em pacientes após ataque cardíaco, na verdade pioraram durante esse período.

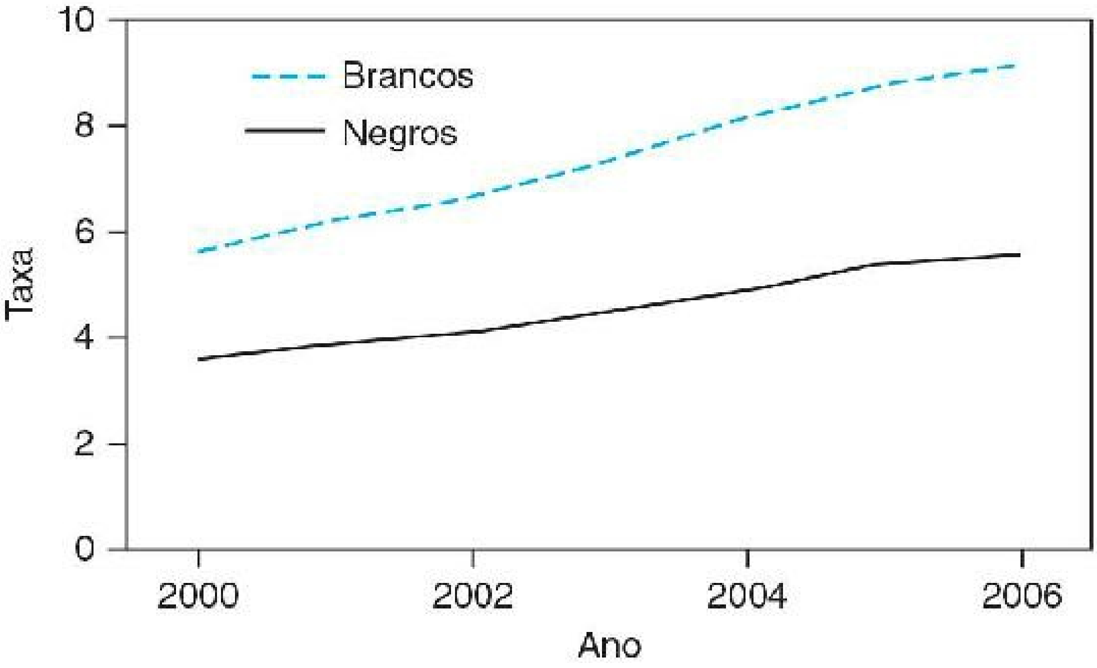

FIGURA 16e.5 Tendências raciais em prótese total de joelho ajustada para a idade em inscritos no Medicaid de 2000 a 2006. A população de referência consistia de inscritos no Medicaid parte A ≥ 65 anos e que não eram membros de um plano de assistência médica gerenciada. *(Do Centers for Disease Control and Prevention, 2009.)*

O National Healthcare Disparities Report de 2012, liberado pela Agency for Healthcare Research and Quality, encontrou pouca melhora nas disparidades para medidas centrais de qualidade na última década. De fato, para negros, asiáticos, americanos nativos/nativos do Alasca, latinos e pessoas pobres, a grande maioria das medidas de qualidade centrais (87-92%) permaneceram iguais, e uma pequena proporção (2-8%) piorou, incluindo medidas de efetividade, segurança do paciente e acesso aos cuidados no tempo necessário. Embora um pequeno número dessas medidas tenham melhorado, as disparidades não foram eliminadas em nenhuma área medida. Esse relato anual é particularmente importante, pois a maioria dos estudos de disparidades não foi repetida com a mesma metodologia usada para documentar possíveis tendências. Alguns estudos buscaram disparidades usando registros específicos para doenças e tratamentos. Por exemplo, em 2008, o uso de medicamentos agudos e na alta após infarto do miocárdio foram em grande parte igualadas entre grupos raciais e étnicos; no entanto pacientes afro-americanos e hispânicos ainda experimentam atrasos maiores antes da reperfusão, com tempos entre a chegada e o balão < 90 minutos para 83% dos pacientes brancos em comparação com 75% e 76% para pacientes negros e hispânicos respectivamente.

CAUSAS BÁSICAS DAS DISPARIDADES

O relato do Institute of Medicine (IOM), *Unequal Treatment* (Tratamento Desigual) publicado em março de 2002, continua sendo o estudo proeminente sobre a questão de disparidades étnicas e raciais na assistência à saúde nos EUA. O IOM recebeu a responsabilidade de avaliar a extensão das diferenças étnicas/raciais na assistência à saúde que, em outros aspectos, não são atribuíveis a fatores conhecidos, como acesso à assistência. Para fornecer recomendações com relação a intervenções que visassem eliminar as disparidades na assistência à saúde, o IOM estudou o sistema de saúde, o prestador e os fatores do paciente. O estudo encontrou o seguinte:

- As disparidades étnicas e raciais nos cuidados de saúde existem e, pelo fato de estarem associadas a desfechos de saúde piores, são inaceitáveis.
- As disparidades étnicas e raciais no cuidado de saúde ocorrem no contexto de (1) desigualdades sociais e econômicas históricas e contemporâneas maiores, bem como de (2) evidências de discriminação étnica e racial persistente em muitos setores da vida nos EUA.
- Muitas fontes – como sistemas de saúde, prestadores de cuidados de saúde, paciente e administradoras de utilização – podem contribuir para as disparidades étnicas e raciais nos cuidados de saúde.
- Vieses, estereotipagem, preconceito e incerteza clínica por parte dos prestadores de cuidados de saúde podem contribuir para disparidades étnicas e raciais nos cuidados de saúde.
- Um pequeno número de estudos sugere que uma minoria de pacientes pode ser mais propensa a recusar tratamentos, embora essas taxas de recusa em geral sejam pequenas e não expliquem completamente as disparidades nos cuidados de saúde.

O *Unequal Treatment* continuou identificando um grupo de causas básicas que incluíram os seguintes fatores:

- *Fatores relacionados ao sistema de saúde:* incluem questões relacionadas com a complexidade do sistema de saúde, a dificuldade que os pacientes dos grupos de minoria podem ter para trafegar por esse sistema complexo e a ausência de disponibilidade dos serviços de intérpretes para auxiliar os pacientes com proficiência limitada na língua inglesa. Além disso, os sistemas de saúde geralmente são mal preparados para identificar e abordar disparidades.
- *Fatores relacionados aos prestadores:* incluem questões relacionadas com o prestador do cuidado de saúde, inclusive estereotipagem, o impacto da raça/etnia na tomada de decisão médica e a incerteza clínica causada por comunicação precária.
- *Fatores relacionados aos pacientes:* incluem descrença dos pacientes em relação ao sistema de saúde levando à recusa de serviços, má adesão ao tratamento e atraso na

busca por cuidados.

Uma análise mais detalhada dessas causas básicas é apresentada adiante.

Fatores relacionados ao sistema de saúde • ***COMPLEXIDADE DO SISTEMA DE SAÚDE*** Mesmo para as pessoas que têm planos de saúde, são instruídas e possuem alto grau de conhecimento em saúde, pode ser complicado e confuso trafegar pelo sistema de saúde dos EUA. Alguns indivíduos podem apresentar risco mais alto de receber cuidados abaixo do padrão por sua dificuldade de trafegar pelas complexidades do sistema. Entre esses indivíduos podem-se incluir os advindos de culturas que não são familiares ao modelo ocidental de atendimento de saúde, os com proficiência limitada na língua inglesa, os que têm baixo nível de conhecimento sobre saúde e os que não confiam no sistema de saúde. Esses indivíduos podem ter dificuldade de saber como e onde ir para obter um encaminhamento a um especialista; se preparar para um procedimento, como uma colonoscopia; ou proceder após um resultado de exame anormal, por exemplo, mamografia. Visto que os negros nos EUA tendem a ser hiper-representados entre os grupos listados anteriormente, a complexidade inerente a trafegar pelo sistema norte-americano tem sido considerada como uma causa básica para disparidades étnicas/raciais na assistência médica.

OUTROS FATORES RELACIONADOS AO SISTEMA DE SAÚDE Disparidades raciais/étnicas são causadas não somente pelas diferenças no cuidado prestado dentro dos hospitais, mas também de onde e de quem as minorias recebem o cuidado (ou seja, certos prestadores específicos, regiões geográficas ou hospitais que têm menor desempenho em determinados aspectos da qualidade). Por exemplo, um estudo mostrou que 25% dos hospitais prestavam cuidados a 90% dos pacientes negros do Medicare nos EUA, e esses hospitais tendiam a ter menores pontuações relativas ao desempenho em determinadas medidas de qualidade do que outros hospitais. Dito isso, os sistemas de saúde geralmente não estão bem preparados para medir, relatar e intervir para reduzir as disparidades no cuidado. Poucos hospitais ou planos de saúde estratificam seus dados de qualidade por raça/etnia ou linguagem para medir disparidades, e ainda menos usam dados desse tipo para desenvolver intervenções voltadas para as disparidades. Da mesma forma, apesar de regulamentações sobre a necessidade de intérpretes profissionais, as pesquisas demonstram que muitas organizações e provedores de cuidados de saúde não fornecem rotineiramente esse serviço para pacientes com proficiência limitada em inglês. Apesar da ligação entre proficiência reduzida em inglês e a qualidade e segurança de cuidados, poucos prestadores ou instituições monitoram o desempenho para pacientes nessas áreas.

Fatores relacionados aos prestadores • ***COMUNICAÇÃO PRESTADOR-***

PACIENTE Evidências significativas enfatizam o impacto dos fatores socioculturais, raça, etnia e proficiência limitada na língua inglesa sobre os cuidados clínicos e de saúde. Os profissionais de saúde frequentemente cuidam de populações variadas com perspectivas, valores, crenças e comportamentos diversos em relação à saúde e ao bem-estar. As diferenças incluem variações no reconhecimento de sintomas, limiares para a busca de cuidados, compreensão das estratégias de manejo, expectativas de cuidados (incluindo preferências a favor ou contra procedimentos diagnósticos e terapêuticos) e adesão a medicamentos e medidas preventivas. Além disso, as diferenças socioculturais entre paciente e prestador influenciam a comunicação e a tomada de decisão médica, sendo especialmente pertinentes; as evidências claramente ligam a comunicação prestador-paciente à melhora da satisfação do paciente, à adesão ao tratamento e a melhores desfechos de saúde **(Fig. 16e.6)**. Assim, quando diferenças socioculturais entre paciente e prestador não são avaliadas, exploradas, compreendidas ou comunicadas de maneira efetiva durante a consulta clínica, podem ocorrer insatisfação do paciente, adesão insatisfatória ao tratamento, desfechos de saúde mais precários e disparidades raciais/étnicas no cuidado.

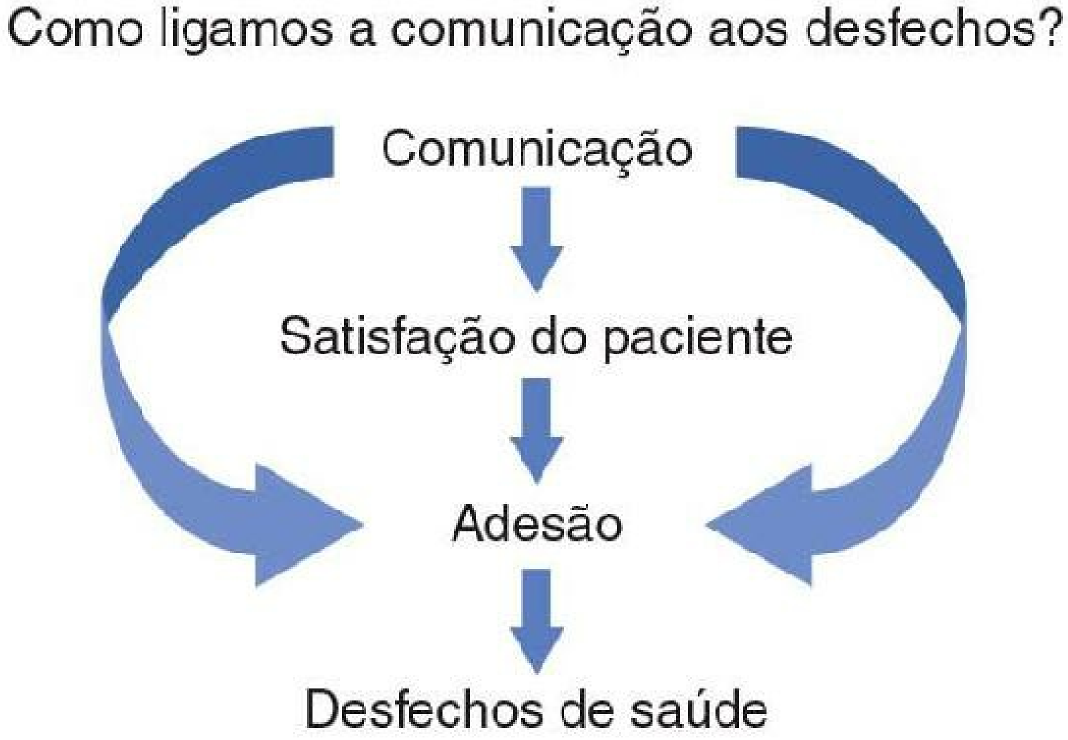

FIGURA 16e.6 A ligação entre comunicação eficaz, satisfação do paciente, adesão ao tratamento e desfechos de saúde. *(Do Institute of Medicine: Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care. Washington, DC, National Academy Press, 2002.)*

Uma pesquisa de 6.722 americanos com ≥ 18 anos de idade é particularmente relevante para essa importante ligação entre a comunicação prestador-paciente e os desfechos de saúde. Perguntou-se a brancos, negros, hispânicos/latinos e americanos asiáticos que tiveram uma consulta médica nos 2 últimos anos se eles tiveram problemas para compreender seus médicos, se sentiram que os médicos não os escutavam e se tinham receio de fazer algumas perguntas clínicas. A pesquisa detectou que 19% dos pacientes apresentava um ou mais desses problemas, embora os brancos os tivessem em 16% do tempo, comparados com 23% das vezes para os negros, 33% para os hispânicos/latinos e 27% para os americanos asiáticos (Fig. 16e.7).

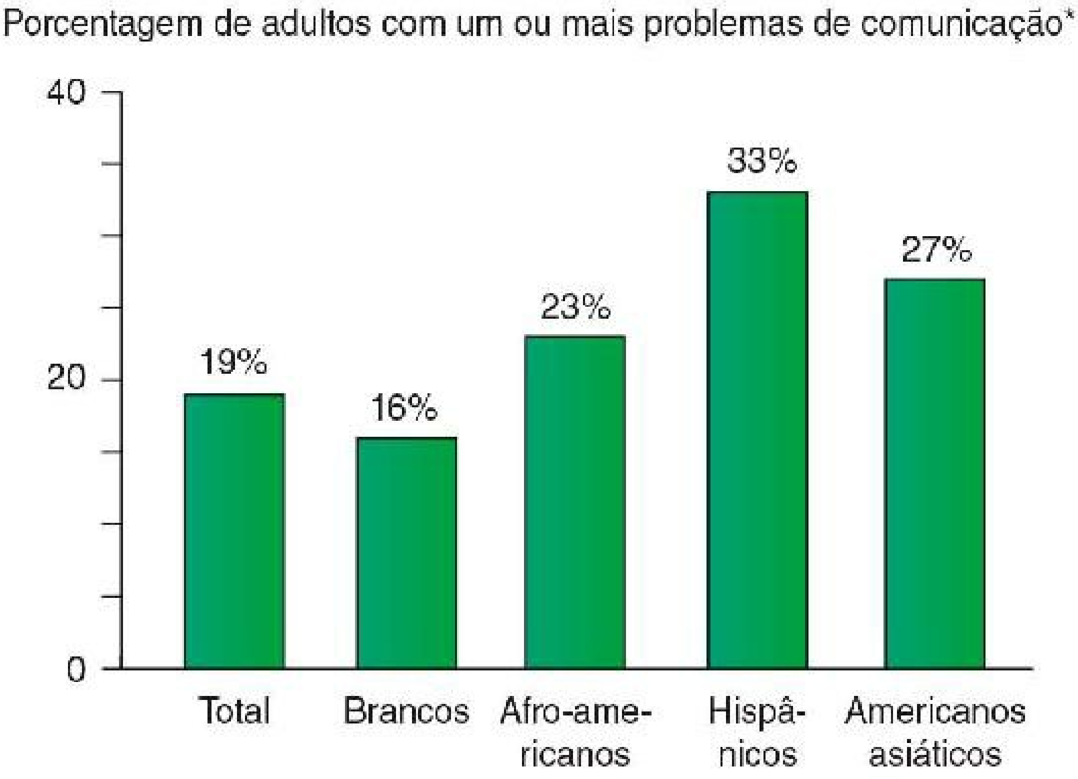
Porcentagem de adultos com um ou mais problemas de comunicação*

Base: adultos com consulta médica nos últimos 2 anos
*Os problemas incluem não compreender o médico, ter a impressão de que o médico não o escutou, ter questões, mas não perguntar.

FIGURA 16e.7 Dificuldades de comunicação com médicos, por raça/etnia. A população de referência consistia de 6.722 americanos com ≥ 18 anos de idade que fizeram uma consulta nos últimos 2 anos e aos quais foi perguntado se tiveram problemas para entender os médicos, se acharam que os médicos não os ouviram e se tiveram receio de fazer perguntas clínicas. *(Do Commonwealth Fund Health Care Quality Survey, 2001.)*

Além disso, mesmo em situações de mínima barreira de linguagem, a comunicação prestador-paciente sem um intérprete é reconhecida como um desafio importante para a oferta de cuidados de saúde efetivos. Essas barreiras de comunicação para pacientes com pouca proficiência em inglês levam a frequentes problemas de diagnóstico, tratamento e planos de seguimento; uso inapropriado de medicamentos; falta de consentimento informado para procedimentos cirúrgicos; taxas elevadas de eventos adversos graves; e experiências piores em qualidade de cuidados em comparação com os pacientes fluentes em língua inglesa. Os médicos que têm acesso a intérpretes treinados relatam uma qualidade de comunicação paciente-médico significativamente maior do que os médicos que usaram outros métodos. As questões de comunicação relacionadas com linguagem discordante acometem de maneira desproporcional as minorias e provavelmente contribuem para as disparidades étnicas/raciais nos cuidados de saúde.

TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA Teoria e pesquisa sugerem que variações na tomada de decisão clínica podem contribuir para as disparidades étnicas e raciais no cuidado de saúde. Dois fatores são essenciais para esse processo: incerteza clínica e estereotipagem.

Primeiramente, um processo de tomada de decisão pelo médico é envolvido por *incerteza clínica*. Os médicos têm de depender das inferências sobre a gravidade com base naquilo que entendem sobre a doença e as informações obtidas do paciente. Um médico que cuida de um paciente cujos sintomas ele tem dificuldade de compreender e cujos "sinais" – o conjunto de pistas e indicações em que os médicos se baseiam para tomar decisões clínicas – são difíceis de entender podem tomar decisões diferentes de outro paciente que apresenta exatamente a mesma condição clínica. Supondo-se que a expressão dos sintomas pode diferir entre grupos culturais e raciais, os médicos – a grande maioria dos quais é branca – podem compreender melhor os sintomas dos pacientes de seus próprios grupos raciais/étnicos. A consequência é que os pacientes brancos podem ser tratados de maneira diferente dos pacientes das minorias. Podem surgir diferenças nas decisões clínicas por esse mecanismo quando o médico tem a mesma consideração por cada paciente (ou seja, sem preconceito).

Segundo, a literatura sobre teoria cognitiva social destaca a maneira como as tendências naturais ao estereótipo podem influenciar a tomada de decisão. A *estereotipagem* pode ser definida como o processo pelo qual as pessoas usam as categorias sociais (p. ex., raça, sexo, idade) para adquirir, processar e relembrar informações sobre os outros. Diante de cargas enormes de informações e a necessidade de tomar muitas decisões, as pessoas, com frequência subconscientemente, simplificam o processo de tomada de decisões e diminuem o esforço cognitivo usando "categorias" ou "estereótipos" que reúnem informações em grupos ou tipos que podem ser mais rapidamente processados. Embora seja funcional, a estereotipagem pode apresentar viés de maneira sistemática, pois as pessoas são automaticamente classificadas em categorias sociais com base em dimensões como *raça*, *gênero* e *idade*. Muitas pessoas podem não estar conscientes de suas atitudes, podem não confirmar estereótipos específicos e paradoxalmente podem considerar-se igualitárias e não preconceituosas.

Os estereótipos podem ser fortemente influenciados pelas mensagens apresentadas de maneira consciente e inconsciente na sociedade. Por exemplo, se a mídia e nossos contatos sociais/profissionais tendem a apresentar imagens de minorias menos instruídas, mais violentas e que não aderem a recomendações para cuidados de saúde, essas impressões podem gerar estereótipos que influenciam de maneira não natural e injusta a tomada de decisão médica. À medida que sinais de racismo, classismo, viés sexual e preconceito de idade são experimentados – consciente ou inconscientemente na nossa sociedade –, os estereótipos podem ser criados de modo a influenciar a forma como os médicos tratam os pacientes desses grupos. Com base no treinamento ou no local da prática, os médicos podem desenvolver determinadas percepções sobre raça/etnia, cultura e classe que podem evoluir para estereótipos. Por exemplo, muitos estudantes de medicina e residentes frequentemente são treinados – e as minorias tratadas – em centros acadêmicos de saúde ou hospitais públicos localizados em áreas socioeconomicamente desfavorecidas. Como consequência, os médicos podem começar a equiparar determinadas raças e etnias com crenças e comportamentos de saúde específicos (p. ex., “estes pacientes” envolvem-se em comportamentos arriscados, ou “aqueles pacientes” tendem a não aderir ao tratamento) que estão mais associados ao ambiente social (p. ex., pobreza) do que ao perfil étnico/racial ou às tradições culturais do paciente. Esse fenômeno de “condicionamento” também pode ocorrer se os médicos se defrontarem com determinados grupos étnicos/raciais de pacientes que frequentemente não escolhem formas agressivas de diagnóstico ou intervenções terapêuticas. O resultado com o tempo pode ser que os médicos comecem a acreditar que “estes pacientes” não gostam de procedimentos invasivos e, assim, podem não oferecer esses procedimentos como opções. Uma ampla gama de estudos documentou o potencial de preconceitos de prestadores de contribuir para disparidades raciais/étnicas no cuidado de saúde. Por exemplo, um estudo mediu preconceitos inconscientes (ou implícitos) de médicos e mostrou que esses estão relacionados com diferenças nas decisões de fornecer trombólise para um paciente hipotético negro ou branco com infarto do miocárdio.

É importante diferenciar estereotipagem de preconceito e discriminação. O *preconceito* é um prejulgamento consciente de indivíduos que pode levar a tratamento diferenciado; a *discriminação* é um tratamento diferenciado consciente e intencional. Todos os indivíduos têm *estereótipos* de maneira subconsciente, e, se não forem questionados, essas suposições subconscientes podem levar a cuidados de menor qualidade para determinados grupos devido a diferenças na tomada de decisão clínica ou a diferenças na comunicação e centralização no paciente. Por exemplo, um estudo testou o viés racial/étnico de médicos e mostrou que os pacientes percebiam os médicos com mais viés como menos centrados no paciente em sua comunicação. O que pode ser particularmente considerável é que os estereótipos tendem a ser ativados principalmente em ambientes onde o indivíduo está estressado, sobrecarregado e sob pressão de tempo – as principais características da consulta clínica.

Fatores relacionados aos pacientes A falta de confiança tornou-se uma grande preocupação para as instituições de assistência à saúde hoje. Por exemplo, um relato do Institute of Medicine, *To Err is Human: Building a Safer Health System*, documentou taxas alarmantes de erros médicos e fez os pacientes se sentirem vulneráveis e menos confiantes no sistema de saúde dos EUA. O aumento da atenção acadêmica e da mídia para problemas de qualidade do cuidado (e mesmo as disparidades em si) diminuiu claramente a confiança nos médicos e enfermeiros.

A confiança é um elemento essencial na união terapêutica entre paciente e prestador dos cuidados de saúde. Ela facilita a comunicação aberta e está diretamente correlacionada com a adesão às recomendações do médico e à satisfação do paciente. Em outras palavras, os pacientes que desconfiam de seus prestadores de cuidados ficam menos satisfeitos com o cuidado que recebem, e a desconfiança com relação ao sistema de saúde afeta o uso dos serviços pelo paciente. A falta de confiança também pode resultar em cuidado inconsistente, *doctor shopping* (busca incessante por aconselhamento médico, segundas opiniões), automedicação, bem como aumento da demanda por encaminhamentos e exames diagnósticos pelo paciente.

Com base em fatores históricos de discriminação, segregação e experimentação clínica, os negros podem ser especialmente desconfiados dos prestadores de cuidados. A exploração dos negros feita pelo U.S. Public Health Service durante o estudo de sífilis de Tuskegee, de 1932 a 1972, deixou um legado de desconfiança que ainda hoje persiste nessa população. Outras populações, como os indígenas americanos/do Alasca, hispânicos/latinos e americanos asiáticos também abrigam uma desconfiança significativa do sistema de saúde. Uma pesquisa nacional da Kaiser Family Foundation de 3.884 indivíduos descobriu que 36% de hispânicos e 35% dos negros (comparados com 15% de brancos) acharam que foram tratados de maneira injusta no sistema de saúde no passado com base em sua raça/etnia. Talvez ainda mais alarmante, 65% dos negros e 58% dos hispânicos (comparados com 22% dos brancos) tinham receio de serem tratados de maneira injusta no futuro com base na raça/etnia **(Fig. 16e.8)**.

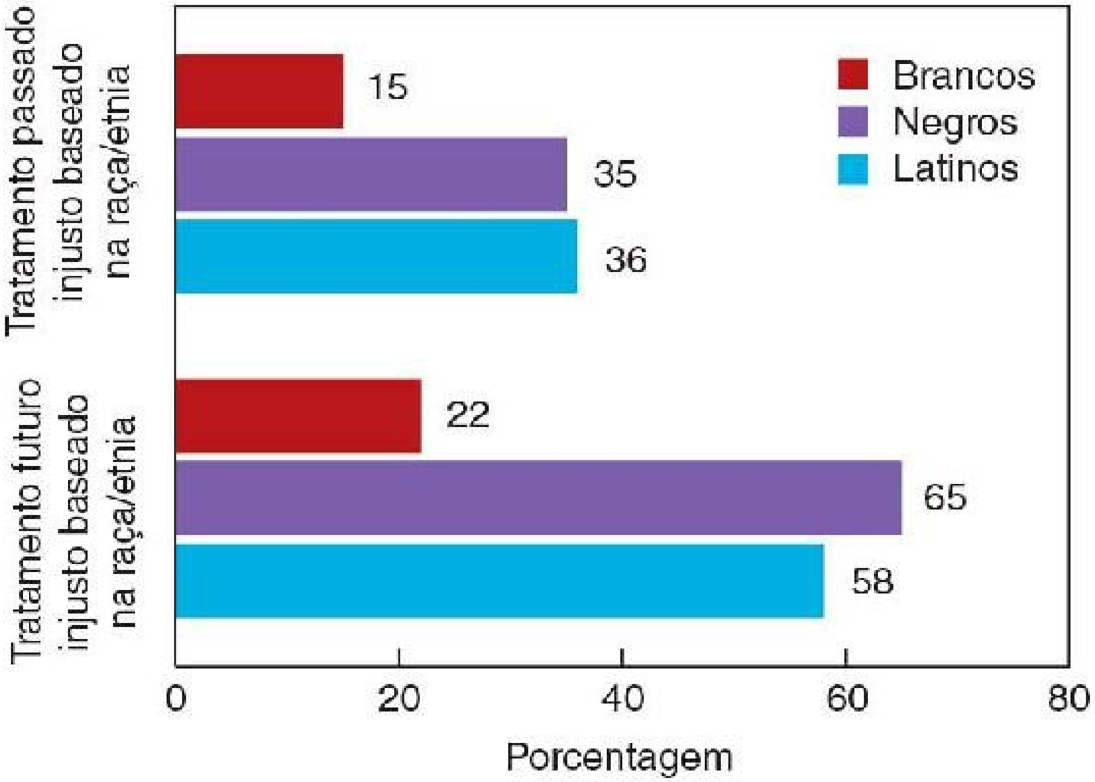

FIGURA 16e.8 Perspectivas do paciente com relação a tratamento injusto baseado na raça/etnia. A população de referência consistia de 3.884 indivíduos pesquisados sobre quão justamente foram tratados no sistema de saúde no passado e quão justamente acham que serão tratados no futuro com base em sua raça/etnia. *(De Race, Ethnicity & Medical Care: A Survey of Public Perceptions and Experiences. Kaiser Family Foundation, 2005.)*

Tal desconfiança pode contribuir para a cautela em aceitar ou seguir as recomendações, em submeter-se a procedimentos invasivos ou em participar de pesquisas clínicas, e essas escolhas, por sua vez, podem levar a confusão e estereótipos por profissionais de saúde.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES PARA ABORDAR DISPARIDADES ÉTNICAS/RACIAIS NA ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A publicação *Unequal Treatment* fornece uma série de recomendações para abordar as disparidades raciais e étnicas nos cuidados de saúde, concentrando-se em um amplo grupo de pessoas envolvidas. Essas recomendações incluem *intervenções do sistema de saúde*, *intervenções do prestador*, *intervenções do paciente* e *recomendações gerais*, descritas em mais detalhes adiante.

Intervenções do sistema de saúde • ***COLETA E RELATO DE DADOS SOBRE ACESSO E USO DE CUIDADOS DE SAÚDE CONFORME A RAÇA/ETNIA DO***

PACIENTE O *Unequal Treatment* detectou que faltam sistemas adequados para acompanhar e monitorar as disparidades raciais e étnicas nos cuidados de saúde, bem como há pouco conhecimento sobre as disparidades em relação aos grupos minoritários, com exceção de afro-americanos (hispânicos, americanos asiáticos, populações das ilhas do Pacífico, ameríndios e nativos do Alasca). Por exemplo, apenas na metade da década de 1980 as bases de dados do Medicare começaram a coletar dados sobre os grupos de pacientes fora das categorias-padrão de "brancos", "negros" e "outros". Os esforços federais, particulares e estaduais para coleta de dados são dispersos e não sistemáticos, e muitos sistemas de saúde e hospitais ainda não coletam dados sobre raça, etnia ou idioma primário dos beneficiários ou pacientes. Uma análise de Regenstein e Sickler, em 2006, concluiu que 78% dos 501 hospitais dos EUA coletaram informações sobre raça, 50% coletaram dados sobre etnia e 50% coletaram dados sobre idioma primário. Porém, a informação não foi coletada por categorias ou métodos de coleta padronizados, tendo, assim, acurácia questionável. As análises dos America's Health Insurance Plans em 2003 e 2006 mostraram que a proporção de beneficiários de planos que coletaram dados de raça/etnia de algum tipo aumentaram de 54% para 67%; porém, a porcentagem total de participantes de planos cuja raça/etnia e linguagem foi registrada é ainda muito menor do que isso.

ESTÍMULO AO USO DE DIRETRIZES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS E MELHORA DA QUALIDADE O *Unequal Treatment* ressalta a subjetividade da tomada de decisão clínica como causa potencial de disparidades raciais e étnicas em cuidados de saúde descrevendo a forma como os médicos – apesar da existência de diretrizes clínicas bem delineadas – podem oferecer (de forma consciente ou inconsciente) diagnósticos e opções terapêuticas diferentes para pacientes diversos com base na raça ou etnia. Portanto, a ampla adoção e implementação de diretrizes baseadas em evidências é uma recomendação importante para a eliminação de disparidades. Por exemplo, hoje existem diretrizes baseadas em evidências para o tratamento de diabetes, HIV/Aids, doenças cardiovasculares, rastreamento e tratamento para câncer e asma – áreas em que há significativas disparidades. Como parte do empenho na melhora da qualidade contínua, deve-se dar atenção especial à implementação de diretrizes baseadas em evidências para todos os pacientes independentemente de raça e etnia.

SUPORTE PARA O USO DE SERVIÇOS DE INTERPRETAÇÃO DA LINGUAGEM EM AMBIENTES CLÍNICOS Como descrito anteriormente, a falta de serviços de intérpretes eficientes e eficazes em um sistema de saúde pode levar o paciente a insatisfação, compreensão e adesão ao tratamento precárias, bem como cuidado ineficaz/de baixa qualidade para pacientes com proficiência limitada na língua inglesa. A recomendação do *Unequal Treatment* para dar suporte ao uso de serviços de intérpretes tem evidentes implicações na prestação de cuidados de saúde de qualidade, pois melhora a capacidade dos médicos de comunicarem-se de maneira eficaz com esses pacientes.

AUMENTOS NA PROPORÇÃO DE MINORIAS POUCO REPRESENTADAS NA FORÇA DE TRABALHO NA ÁREA DE SAÚDE Dados de 2004 da Association of American Medical Colleges indicam que, dos 72,4% de médicos dos EUA cuja raça e etnia são conhecidas, os hispânicos perfazem 2,8%, os negros, 3,3%, e os ameríndios e nativos do Alasca, 0,3%. Além disso, dados nacionais dos EUA mostram que as minorias (excluindo os asiáticos) compõem apenas 7,5% do corpo docente das faculdades de medicina. Além disso, os docentes das minorias em 2007 tinham maior probabilidade de serem, no máximo, professores-assistentes, enquanto os brancos perfaziam a maior proporção de professores titulares. Apesar de representarem cerca de 26% da população dos EUA (um número projetado para o quase o dobro em 2050), os estudantes das minorias ainda estão sub-representados nas faculdades de medicina. Em 2007, os inscritos nas faculdades de medicina nos EUA eram de 7,2% de latinos, 6,4% de afro-americanos, 0,2% de nativos do Havaí ou outra ilha do Pacífico e 0,3% de ameríndios ou nativos do Alasca. Essas porcentagens diminuíram ou mantiveram-se iguais desde 2007. Será difícil desenvolver uma força de trabalho diversificada na área de saúde que possa atender às necessidades de uma população cada vez mais diversa sem uma alteração drástica da composição étnica e racial dos corpos docentes da área médica.

Intervenções do prestador • ***INTEGRAÇÃO DA EDUCAÇÃO TRANSCULTURAL NO TREINAMENTO DE TODOS OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE*** O objetivo da educação transcultural é melhorar a capacidade do prestador de compreender, comunicar-se com o paciente de diferentes procedências e cuidar dele. Essa educação concentra-se em aumentar a conscientização acerca das influências socioculturais sobre as crenças e comportamentos referentes à saúde, bem como em construir habilidades para facilitar a compreensão e administração desses fatores no encontro clínico. A educação transcultural inclui um currículo sobre disparidades na assistência à saúde, uso de intérpretes e comunicação e negociação efetivas com outras culturas. Esses currículos podem ser incorporados aos treinamentos profissionais da área de saúde nas faculdades de medicina, nos programas de residência e nas faculdades de enfermagem, podendo ser oferecidos como parte da educação continuada. Apesar da importância de tal área da educação, assim como da atenção que ela tem atraído dos corpos de acreditação de educação médica, uma pesquisa nacional de médicos-residentes seniores realizada por Weissman e colaboradores descobriu que até 28% sentiam-se despreparados para lidar com questões transculturais, incluindo a assistência aos pacientes que têm crenças religiosas que podem afetar o tratamento, aos pacientes que fazem uso de medicina complementar, aos pacientes com crenças em desacordo com a medicina ocidental, aos pacientes com desconfiança sobre o sistema de saúde e aos novos imigrantes. Em um estudo de uma faculdade de medicina, 70% dos estudantes do quarto ano se sentiam inadequadamente preparados para cuidar de pacientes com proficiência limitada na língua inglesa. Certamente, os esforços para incorporar a orientação transcultural à educação médica contribuirão para aperfeiçoar a comunicação médico-paciente e melhorar a qualidade da assistência para todos os pacientes.

INCORPORAÇÃO DO ENSINO DO IMPACTO DA RAÇA, ETNIA E CULTURA NA TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA O *Unequal Treatment* e estudos mais recentes descobriram que a formação de estereótipos por parte dos prestadores de cuidados de saúde pode conduzir a um tratamento discrepante com base na raça ou etnia do paciente. O Liaison Committee on Medical Education, que realiza a acreditação das faculdades de medicina, lançou uma diretiva de que a educação médica deve ensinar sobre como a raça, etnia e cultura de um paciente podem influenciar inconscientemente a comunicação e a tomada de decisão médica.

Intervenções do paciente A dificuldade de navegar pelo sistema de saúde e obter acesso a cuidados pode ser um obstáculo para todas as populações, particularmente para as minorias. De maneira semelhante, a ausência de autonomia ou envolvimento no encontro clínico pelas minorias pode ser uma barreira para o cuidado. Os pacientes devem ser educados sobre como navegar no sistema de saúde e como ter melhor acesso aos cuidados. As intervenções devem ser usadas para aumentar a participação dos pacientes nas decisões terapêuticas.

Recomendações gerais • ***AUMENTAR A CONSCIENTIZAÇÃO DAS DISPARIDADES RACIAIS/ÉTNICAS NOS CUIDADOS DE SAÚDE*** Esforços para despertar a consciência das disparidades raciais/étnicas do cuidado de saúde fizeram pouco pelo público em geral, mas foram bastante bem-sucedidos entre médicos de acordo com o relatório da Kaiser Family Foundation. Em 2006, quase 6 em cada 10 pessoas pesquisadas acreditavam que os negros recebiam a mesma qualidade de cuidado que os brancos, e 5 em cada 10 acreditavam que os latinos recebiam a mesma qualidade de cuidado que os brancos. Essas estimativas são semelhantes aos achados em uma pesquisa de 1999. Apesar dessa falta de consciência sobre a situação, a maioria das pessoas acreditava que todos os americanos mereciam uma assistência de qualidade independentemente de sua procedência. Em contrapartida, o nível de conscientização entre os médicos aumentou muito. Em 2002, a maioria (69%) dos médicos disse que o sistema de cuidados de saúde “raramente ou nunca” tratava as pessoas de maneira injusta com base em um histórico racial/étnico do indivíduo. Em 2005, menos de um quarto (24%) dos médicos discordou da afirmação de que “os pacientes das minorias geralmente recebiam cuidado de menor qualidade do que os pacientes brancos”. O aumento da conscientização acerca das disparidades étnicas e raciais na saúde entre os profissionais de saúde e o público é uma primeira etapa importante ao abordar essas disparidades. O objetivo final é gerar discurso e mobilizar a ação para lidar com as disparidades em múltiplos níveis, incluindo políticas de saúde, sistemas de saúde e a comunidade.

CONDUÇÃO DE MAIS PESQUISAS PARA IDENTIFICAR FONTES DE DISPARIDADES E INTERVENÇÕES PROMISSORAS Embora a literatura que formou a base dos achados e recomendações do relato *Unequal Treatment* tenha fornecido evidências significativas para as disparidades étnicas e raciais, são necessárias pesquisas adicionais em muitas áreas. Primeiramente, a maior parte da literatura sobre disparidades concentra-se nas diferenças entre negros *versus* brancos; sabe-se muito menos sobre as experiências de outros grupos minoritários. A melhora na capacidade de coletar dados raciais e étnicos dos pacientes deve facilitar esse processo. Entretanto, em situações em que os sistemas necessários ainda não estão implantados, os dados raciais e étnicos dos pacientes podem ser coletados prospectivamente no ambiente de pesquisa clínica ou nos serviços de saúde para elucidar melhor as disparidades para outras populações. Em segundo lugar, grande parte da literatura sobre as disparidades até o momento concentrou-se na definição de áreas onde elas existem, mas pouco tem sido feito para identificar os múltiplos fatores que contribuem para as disparidades ou para testar intervenções que abordem esses fatores. Evidentemente, há necessidade de pesquisas que identifiquem práticas promissoras e soluções para as disparidades.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Os prestadores de cuidados de saúde, isoladamente, podem adotar vários procedimentos no encontro clínico para lidar com as disparidades étnicas e raciais na assistência à saúde.

Tenha consciência de que essas disparidades existem O aumento da conscientização sobre as disparidades étnicas e raciais entre os profissionais da área da saúde é uma primeira etapa importante no tratamento das disparidades na assistência à saúde. Apenas com a maior conscientização é que os prestadores de cuidados podem voltar-se para o seu comportamento na prática clínica de forma a assegurar que todos os pacientes recebam os cuidados da mais alta qualidade independentemente da raça, etnia ou cultura.

Pratique uma assistência culturalmente competente Esforços anteriores foram feitos para ensinar aos médicos atitudes, valores, crenças e comportamentos de determinados grupos culturais – o importante guia prático do “faça e não faça”, por exemplo, para cuidar do “paciente hispânico” ou do “paciente asiático”. Em algumas situações, aprender sobre determinada comunidade local ou grupo cultural com o objetivo de seguir os princípios da atenção primária voltada para a comunidade pode ser útil; porém, quando aplicada de maneira ampla e não crítica, essa abordagem pode, na verdade, levar a estereotipagem e simplificação excessiva, independentemente de sua complexidade.

Assim, a competência cultural evoluiu da aprendizagem simples das informações e de fazer suposições sobre os pacientes com base em sua procedência para o enfoque no desenvolvimento de habilidades que seguem os princípios da assistência centrada no paciente. A *abordagem voltada ao paciente* abrange as qualidades de compaixão, empatia e responsividade às necessidades, valores e preferências expressos do paciente isoladamente. A *competência cultural* tem como objetivo levar isso adiante, expandindo o repertório de conhecimento e habilidade classicamente definido como “centrado no paciente”, a fim de incluir os que são especialmente úteis em interações transculturais (e que, de fato, são vitais para todos os encontros clínicos). O repertório inclui o uso eficaz de serviços de intérpretes, fazer o paciente compreender o seu distúrbio, avaliar as preferências na tomada de decisões e o papel da família, determinar o ponto de vista do paciente sobre a biomedicina *versus* medicina complementar e alternativa, reconhecer as questões de gênero e construir uma relação de confiança. Por exemplo, embora seja importante compreender todas as crenças de todos os pacientes sobre a saúde, pode ser particularmente fundamental compreender as crenças sobre a saúde dos que provêm de uma cultura diferente ou que possuem experiência diferente sobre os cuidados de saúde. Com o paciente individualmente como professor, o médico pode adaptar o estilo de sua prática de maneira adequada para atender a necessidades específicas desse paciente.

Evite formação de estereótipos Várias estratégias podem permitir aos prestadores reagir, tanto sistêmica quanto individualmente, à nossa tendência normal de formação de estereótipos. Por exemplo, quando equipes racial/étnica/cultural/socialmente diversas são agrupadas (nas quais cada membro recebe poderes iguais) e atribui-se a elas tarefas para atingir um objetivo comum, desenvolve-se um senso de camaradagem que evita o desenvolvimento de estereótipos baseados na raça/etnia, sexo, cultura ou classe. Assim, os prestadores devem ter como objetivo ganhar experiências trabalhando e aprendendo com um grupo diversificado de colegas. Além disso, simplesmente estar consciente do funcionamento de fatores cognitivos possibilita que o prestador "verifique" ou "monitore" ativamente o comportamento. Os médicos podem reavaliar-se constantemente para garantir que estão oferecendo as mesmas coisas, da mesma maneira, para todos os pacientes. A compreensão da própria suscetibilidade à estereotipagem – e como as disparidades podem resultar disso – é fundamental para oferecer cuidado igualitário e de alta qualidade a todos os pacientes.

Trabalhe para construir uma relação de confiança A desconfiança do paciente no sistema e nos prestadores de cuidados influencia as múltiplas facetas do encontro clínico, com efeitos que variam desde a satisfação reduzida do paciente até a demora do cuidado. Embora o legado histórico de discriminação não possa jamais ser apagado, várias etapas podem ser adotadas para construir uma relação de confiança com os pacientes e lidar com as disparidades. Primeiramente, os prestadores têm de estar conscientes de que existe desconfiança e que ela é mais prevalente entre populações minoritárias, dada a história de discriminação nos EUA e em outros países. Em segundo lugar, os prestadores têm de confortar os pacientes, mostrando que eles estão em primeiro lugar, que farão todo o possível para assegurar que eles sempre tenham o melhor cuidado possível e que seus cuidadores servirão como seus advogados. Em terceiro lugar, habilidades interpessoais e técnicas de comunicação que demonstram honestidade, abertura, compaixão e respeito por parte dos prestadores de cuidados de saúde são recursos essenciais para minar a desconfiança. Finalmente, os pacientes indicam que a confiança é construída quando há tomada de decisão compartilhada, participativa e o prestador envida esforço concentrado para compreender os antecedentes do paciente. Ao reestruturar a relação médico-paciente para que ela seja solidária, a sensação do paciente de vulnerabilidade pode ser transformada em uma sensação de confiança. A eliminação bem-sucedida de disparidades exige intervenções que aumentem a confiança e reforcem essa relação.

CONCLUSÃO

A questão das disparidades étnicas e raciais na assistência médica ganhou proeminência nacional tanto com a publicação do relato do IOM *Unequal Treatment* quanto com artigos mais recentes que confirmam sua persistência e exploram suas causas principais. Além disso, outro relato influente do IOM, *Crossing the Quality Chasm* (Atravessando o Abismo da Qualidade), ressalta a importância da equidade – ou seja, de que não haja variações na qualidade do cuidado em função das características pessoais, como raça e etnia – como um princípio fundamental da qualidade. Os esforços atuais na reforma e na transformação dos cuidados de saúde, incluindo um maior foco nos valores (cuidado de alta qualidade e controle de custos), irão aumentar o foco da nação no cuidado de populações que experimentam cuidados dispendiosos e de baixa qualidade. A abordagem de disparidades se tornará um foco importante e haverá muitas oportunidades evidentes para intervenções que visem eliminá-las. Dedicar mais atenção à abordagem de causas básicas das disparidades irá melhorar o cuidado fornecido para todos os pacientes e não apenas para os que fazem parte das minorias étnicas ou raciais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Marina Cervantes, por suas contribuições para este capítulo.

17e

Aspectos éticos em medicina clínica

Bernard Lo, Christine Grady

Os médicos do século XXI encaram novos dilemas éticos que podem causar perplexidade e ser emocionalmente desgastantes. Por exemplo, registros médicos eletrônicos, equipamentos pessoais portáteis e provisão de cuidados por equipes interdisciplinares prometem cuidados mais amplos e coordenados, mas também suscitam novas preocupações a respeito de confidencialidade, dos limites adequados da relação médico-paciente e de responsabilidade. O **Capítulo 1** coloca a prática da medicina em um contexto profissional e histórico. Este capítulo apresenta abordagens e princípios que os médicos podem utilizar para contornar os aspectos éticos que eles encontram em seu trabalho. Os médicos fazem julgamentos éticos sobre situações clínicas diariamente. Os códigos profissionais tradicionais e os princípios éticos fornecem orientação instrutiva para os médicos, mas precisam ser interpretados e aplicados a cada situação. Os médicos precisam estar preparados para um aprendizado por toda a vida sobre aspectos e dilemas éticos, bem como sobre novos desenvolvimentos científicos e clínicos. Ao lidar com aspectos éticos difíceis, os médicos podem precisar reavaliar suas convicções básicas, tolerar incertezas e manter sua integridade enquanto respeitam a opinião de outros. Discutir temas éticos embaraçosos com outros membros da equipe de cuidados de saúde, serviços de consultoria ética ou com o comitê de ética hospitalar pode esclarecer os assuntos e revelar estratégias para resolução, incluindo melhorar a comunicação e lidar com emoções fortes e conflitantes.

ABORDAGENS A PROBLEMAS ÉTICOS

Várias abordagens podem ser úteis para a resolução de temas éticos. Entre essas abordagens estão aquelas baseadas em princípios éticos, virtudes éticas, juramentos profissionais e valores pessoais. Essas várias fontes de orientação englobam preceitos que podem conflitar em um caso particular, deixando o médico em um dilema. Em uma sociedade diversa, indivíduos diferentes podem se dirigir a fontes diferentes para orientação moral. Além disso, os preceitos morais gerais frequentemente precisam ser interpretados e aplicados no contexto de uma situação clínica particular. Quando diante de um desafio ético, os médicos devem externar suas preocupações e argumentos, discutir e ouvir as posições dos outros envolvidos no caso, e solicitar os recursos disponíveis conforme necessário. Por meio desses esforços, os médicos podem atingir uma percepção profunda dos aspectos éticos que eles estão encarando e, frequentemente, podem chegar a soluções mutuamente aceitáveis para problemas complexos.

PRINCÍPIOS ÉTICOS

Os *princípios éticos* podem servir como diretrizes gerais para ajudar os médicos a determinar a coisa certa a ser feita.

Respeito ao paciente Os médicos devem sempre tratar os pacientes com respeito, o que demanda a compreensão de suas metas, uma comunicação eficaz, a obtenção de consentimento informado e voluntário para intervenções, o respeito a recusas informadas e a proteção da confidencialidade. Diferentes metas e abordagens clínicas frequentemente são exequíveis, e intervenções podem causar tanto benefício quanto danos. Os indivíduos colocam valores diferentes na saúde e nos cuidados médicos e pesam os benefícios e riscos de intervenções médicas de forma diferente. Geralmente, os valores e as escolhas informadas dos pacientes devem ser respeitadas.

OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO INFORMADO Para ajudar o paciente a tomar decisões informadas, o médico deve discutir com ele a natureza dos cuidados propostos; as alternativas; os riscos, os benefícios e as consequências prováveis de cada opção. O consentimento informado envolve mais do que a obtenção da assinatura em formulários de consentimento. Os médicos devem promover uma tomada de decisão compartilhada por meio da educação do paciente, respondendo às suas perguntas, fazendo recomendações e ajudando-os a deliberar. Os pacientes podem ficar sobrecarregados por jargões médicos, explicações complicadas desnecessárias ou pelo fornecimento de muitas informações de uma só vez. Os pacientes podem tomar decisões informadas apenas quando eles recebem informações honestas e compreensíveis. Pacientes informados e competentes podem recusar intervenções recomendadas e escolher entre alternativas razoáveis. Se os pacientes não puderem dar o consentimento em uma emergência e se o retardo no tratamento enquanto os responsáveis são contatados for colocar suas vidas ou sua saúde em risco, o tratamento pode ser dado sem o consentimento informado. Presume-se que as pessoas queiram esse cuidado de emergência a não ser que elas tenham previamente indicado o contrário.

O respeito que se deve ter pelos pacientes não confere a eles o direito de insistirem em qualquer cuidado que queiram. Os médicos não são obrigados a fornecer intervenções que não têm uma justificativa fisiológica, que já tenham falhado ou que sejam contrárias às recomendações práticas baseadas em evidência, ao bom julgamento clínico ou a políticas públicas. As políticas e leis nacionais também ditam certas decisões – por exemplo, alocação de órgãos de cadáver para transplante e, na maioria dos Estados, a proibição de suicídio assistido por médico.

Os médicos devem revelar e discutir informações relevantes e acuradas sobre o diagnóstico, o prognóstico e as opções de tratamento. Para ajudar os pacientes a lidar com as más notícias, os médicos podem ajustar o ritmo das revelações, oferecer empatia e esperança, fornecer suporte emocional e solicitar outros recursos, como apoio espiritual e assistência social. Os médicos podem ser tentados a esconder diagnósticos graves, disfarçá-los usando termos ambíguos ou limitar as discussões sobre prognóstico e riscos por medo de que certas informações deixem o paciente ansioso ou deprimido. Fornecer informações honestas sobre situações clínicas preserva a autonomia e a confiança do paciente e promove a comunicação sólida com pacientes e colegas. Contudo, os pacientes podem escolher não receber tais informações, pedindo aos responsáveis que tomem as decisões em seu nome, como é comum em casos de diagnósticos graves em algumas culturas tradicionais.

PREVENÇÃO DE BURLAS Os provedores de cuidados de saúde consideram, às vezes, o uso de mentiras ou burlas para obterem benefícios para os pacientes. A *mentira* se refere a afirmações sabidamente falsas e com o intuito de enganar o ouvinte. A *burla* inclui afirmações e ações que pretendem enganar o ouvinte, quer elas sejam ou não totalmente verdadeiras. Por exemplo, um médico pode preencher um formulário de incapacidade para um paciente que não atende aos critérios de incapacidade. Embora motivado por um desejo de ajudar o paciente, essa burla é eticamente problemática, porque põe em xeque a credibilidade e a confiabilidade do médico.

MANUTENÇÃO DA CONFIDENCIALIDADE A manutenção da confidencialidade é essencial em relação à autonomia e à privacidade do paciente, os encoraja a buscar tratamento e a discutir os problemas com fraqueza e previne a discriminação. Contudo, a confidencialidade pode ser quebrada para prevenir danos graves a terceiros ou ao próprio paciente. Exceções à confidencialidade são justificadas se o risco for grave e provável, se não houver medidas menos restritivas por meio das quais seja possível evitar o risco, se os efeitos adversos de cancelar a confidencialidade forem minimizados e se esses efeitos forem considerados aceitáveis pela sociedade. Por exemplo, a lei exige que os médicos relatem casos de tuberculose, infecções sexualmente transmitidas, abuso de idosos ou de crianças e violência doméstica.

CUIDADOS DE PACIENTES QUE NÃO TÊM CAPACIDADE DE TOMAR DECISÃO Alguns pacientes não são capazes de tomar decisões informadas devido à inconsciência, demência, *delirium* ou outras condições médicas. Embora apenas a justiça legal tenha a autoridade legal para determinar se um paciente é incompetente para tomar decisões médicas, na prática, os médicos determinam quando os pacientes não têm capacidade de tomar decisões sobre cuidados de saúde e arranjam para que os responsáveis tomem decisões por eles, sem envolver a justiça. Pacientes com capacidade de tomar decisão podem expressar a escolha e apreciar a situação clínica; a natureza do cuidado proposto; as alternativas; e os riscos, benefícios e consequências de cada alternativa. Suas escolhas devem ser consistentes com seus valores e não o resultado de ilusões e alucinações. Os psiquiatras podem ajudar a avaliar a capacidade de tomar decisões em casos difíceis. Quando os comprometimentos são transitórios ou reversíveis, as decisões devem ser adiadas, se possível, até que o paciente recupere a capacidade de tomar decisões.

Se um paciente não tem capacidade de tomar decisões, os médicos devem perguntar: quem é o responsável apropriado e o que o paciente queria que fosse feito? Os pacientes podem designar alguém para servir como seu procurador para cuidados de saúde ou para assumir uma procuração duradoura para cuidados de saúde; tais opções devem ser respeitadas. (Ver **Cap. 10** para mais detalhes sobre planejamento de cuidados avançados.) A não ser que um paciente sem capacidade de tomar decisões tenha designado previamente um procurador em saúde, os médicos geralmente pedem aos membros da família que ajam como responsáveis. Muitos pacientes querem os membros da família como os responsáveis, e os membros da família geralmente têm como objetivo o melhor interesse do paciente. Os estatutos na maioria dos Estados americanos enumeram uma lista prioritária de parentes que podem servir de responsáveis se o paciente não tiver designado um procurador. As decisões do responsável devem ser orientadas pelos valores, objetivos e preferências expressas previamente pelo paciente. Contudo, pode ser adequado passar por cima de preferências anteriores em prol do melhor interesse atual do paciente se uma intervenção for altamente provável de fornecer um benefício significativo, se afirmações anteriores não se ajustem à situação atual, ou se o paciente expressou um desejo de que o responsável se afastasse da tomada de decisão.

ATUAÇÃO NO MELHOR INTERESSE DO PACIENTE O respeito pelo paciente é um conceito mais amplo do que o respeito pela sua autonomia de fazer escolhas informadas sobre seus cuidados médicos e promover tomadas de decisão compartilhadas. Os médicos também devem ter compaixão e ser dedicados e agir no melhor interesse de seus pacientes.

O princípio da *caridade* requer que os médicos ajam em benefício do paciente. Os pacientes geralmente não têm conhecimentos médicos e podem estar vulneráveis devido à sua doença. Eles confiam nos médicos para lhes fornecer recomendações honestas e promover o seu bem-estar. Os médicos encorajam essa confiança e têm uma obrigação fiduciária de agir no melhor interesse do paciente, que deve prevalecer sobre o próprio interesse do médico ou sobre o interesse de terceiros, como os hospitais ou os planos de saúde. As obrigações fiduciárias dos médicos contrastam fortemente com as relações de negócios, que são caracterizadas por “deixe o comprador se cuidar”, não por segurança e confiança. Um princípio relacionado, “primeiro, não causar dano”, proíbe os médicos de fornecer intervenções ineficazes ou de agir sem o devido cuidado. Embora frequentemente citado, esse preceito isoladamente fornece apenas orientação limitada, porque muitas intervenções benéficas trazem sérios riscos. Os médicos devem prevenir riscos desnecessários recomendando intervenções que maximizam os benefícios e minimizam os danos.

MANEJO DE CONFLITOS ENTRE O RESPEITO AOS PACIENTES E A ATUAÇÃO NO SEU MELHOR INTERESSE Os conflitos podem surgir quando a recusa do paciente de intervenções frustra suas próprias metas de cuidados ou causa sérios danos. Por exemplo, se uma mulher jovem com asma recusa ventilação mecânica para insuficiência respiratória reversível, a simples aceitação dessa decisão pelo médico, em nome do respeito à autonomia, é moralmente questionável. Os médicos devem extrair as expectativas e preocupações dos pacientes, corrigir seus mal-entendidos e tentar persuadi-los a aceitar terapias benéficas. Se as discordâncias persistirem após tais esforços, as opções informadas dos pacientes e as visões dos seus melhores interesses devem prevalecer. Embora a recusa dos cuidados recomendados não torne um paciente incompetente, ela pode levar o médico a investigar mais para garantir que o paciente tem a capacidade de tomar decisões informadas.

Atuação de forma justa O princípio da *justiça* fornece orientação aos médicos sobre como tratar de forma ética os pacientes e tomar decisões sobre a alocação de recursos importantes, inclusive do seu próprio tempo. A *justiça*, em um sentido geral, significa correção, retidão: o indivíduo deve receber o que ele merece. Além disso, é importante agir consistentemente nos casos que são similares em modos eticamente relevantes. De outra forma, as decisões podem ser arbitrárias, tendenciosas e injustas. A justiça proíbe discriminação nos cuidados de saúde com base em raça, religião, gênero, orientação sexual ou outras características pessoais **(Cap. 16e)**.

A justiça também requer que os limitados recursos de cuidados de saúde sejam alocados corretamente. O acesso universal aos cuidados de saúde clinicamente necessários permanece uma aspiração moral não realizada nos EUA e em grande parte do mundo. Os pacientes sem plano de saúde frequentemente não podem custear os gastos com saúde e não têm acesso aos serviços de rede de segurança. Mesmo entre pacientes com plano de saúde, as operadoras podem negar a cobertura de intervenções recomendadas pelo médico. Nessa situação, os médicos devem advogar pelos pacientes e tentar ajudá-los a obter os cuidados necessários. Os médicos podem considerar – ou os pacientes podem solicitar – o uso de artimanhas fraudulentas para obter tais benefícios. Todavia, evitar a fraude é uma diretriz ética básica que determina os limites para advogar pelos pacientes.

A alocação de recursos de cuidados de saúde é inevitável, porque esses recursos são limitados. Em condições ideais, as decisões sobre a alocação são feitas ao nível de políticas públicas, com participação do médico. Por exemplo, a United Network for Organ Sharing (*www.unos.org*) prevê critérios para a alocação dos escassos órgãos. A alocação de recursos para um determinado fim à beira do leito é problemática porque ela pode ser inconsistente, injusta e ineficaz. Os médicos têm papel importante, contudo, em evitar intervenções desnecessárias. As listas de testes e procedimentos baseados em evidência que os médicos e pacientes devem questionar e discutir foram desenvolvidos por meio da recente iniciativa *Choosing Wisely* (Escolhas Inteligentes) (*www.choosingwisely.org*). À beira do leito, os médicos devem agir como advogados dos pacientes dentro de limitações impostas pela sociedade, cobertura razoável de seguro e práticas baseadas em evidência. Por exemplo, se a seguradora do paciente tem elevado copagamento para fármacos sem receitas, ainda pode ser razoável para os médicos advogar por produtos sem receita por bons motivos (p. ex., quando os fármacos com receita são ineficazes ou não são tolerados).

VIRTUDES ÉTICAS

As virtudes éticas focam no caráter e nas qualidades dos médicos, com a expectativa de que os médicos irão cultivar tais virtudes, como compaixão, dedicação, altruísmo, humildade e integridade. Os proponentes argumentam que, se tais características forem incorporadas, elas ajudam a guiar os médicos em situações novas. Além do mais, simplesmente seguir preceitos ou princípios éticos sem essas virtudes leva a relações médico-paciente sem sentimentos.

JURAMENTOS E CÓDIGOS PROFISSIONAIS

Os juramentos e códigos profissionais são guias úteis para os médicos. A maioria dos médicos faz juramentos em cerimônias estudantis e formaturas da universidade, e muitos são membros de sociedades que têm códigos profissionais. Os membros da profissão juram para o público e para os pacientes que eles serão guiados pelos princípios e valores desses juramentos ou códigos. Os juramentos e códigos guiam os médicos tendo como base ideais éticos em vez de preocupações pragmáticas diárias. Todavia, os juramentos e códigos profissionais – mesmo a tradição hipocrática – têm sido criticados pela falta de participação do paciente ou do público e do papel limitado dado aos pacientes na tomada de decisão.

VALORES PESSOAIS

Os valores pessoais, as tradições culturais e as crenças religiosas são fontes importantes de moralidade pessoal que ajuda os médicos a abordarem aspectos éticos e a lidarem com o estresse moral que eles podem experimentar na prática. Embora essencial, a moralidade pessoal é um guia ético limitado na prática clínica. Os médicos têm obrigações éticas específicas do cargo que vão além das suas obrigações como pessoas de bem, incluindo suas obrigações de obter consentimento informado e manter a confidencialidade discutida anteriormente neste capítulo. Além disso, em um mundo diverso cultural e religiosamente, os pacientes e colegas têm crenças morais pessoais que comumente diferem dos seus médicos.

Evocações da consciência Alguns médicos têm objeções de consciência a prover ou encaminhar pacientes para certos tratamentos, como a anticoncepção. Embora os médicos não devam ser solicitados a violar crenças morais ou convicções religiosas profundamente enraizadas, os pacientes precisam receber cuidados clinicamente adequados, no momento adequado. Instituições como clínicas e hospitais têm uma obrigação coletiva de prover os cuidados que os pacientes precisam enquanto fazem tentativas razoáveis para acomodar as objeções da consciência dos trabalhadores de saúde – por exemplo, arranjando para que outro profissional forneça o serviço em questão. Os pacientes que buscam uma relação com um médico ou instituição de cuidados de saúde devem ser notificados antecipadamente de qualquer objeção da consciência para a provisão de intervenções específicas. Como os pacientes comumente precisam selecionar os provedores por motivo da seguradora, a troca de provedor quando um serviço específico é necessário seria incômodo. Há limites importantes nas evocações da consciência. Os trabalhadores de cuidados de saúde não podem insistir que os pacientes recebam intervenções médicas indesejadas e não podem recusar tratar pacientes devido à raça, etnia, nacionalidade, gênero ou religião. Essa discriminação é ilegal e viola a obrigação do médico de respeitar os pacientes.

Sofrimento moral Os médicos e outros provedores de cuidados de saúde podem experimentar sofrimento moral quando acham que sabem a ação eticamente correta a ser tomada em uma situação particular, mas são limitados por políticas institucionais, recursos escassos ou uma posição subordinada ao responsável final pela tomada de decisão. O sofrimento moral pode levar à raiva, ansiedade, frustração, fadiga e insatisfação com o trabalho. A discussão de situações clínicas complexas com colegas e a busca de ajuda para as decisões difíceis ajudam a aliviar o sofrimento moral, assim como o faz um ambiente de trabalho saudável caracterizado por uma comunicação aberta e respeito mútuo.

Essas várias fontes de orientação contêm preceitos que podem conflitar em um caso particular, deixando o médico em um dilema. Em uma sociedade diversa, indivíduos diferentes podem se dirigir para fontes diferentes em busca de orientação moral. Além disso, preceitos morais gerais frequentemente precisam ser interpretados e aplicados no contexto de uma situação clínica em particular. Quando diante de um desafio ético, os médicos devem expressar suas preocupações e argumentos, discutir e ouvir as opiniões de outros envolvidos no caso, e procurar os recursos disponíveis conforme necessário. Por meio desses esforços, os médicos podem obter uma percepção mais profunda dos aspectos éticos que eles encaram e frequentemente chegar a resoluções mutuamente aceitáveis para problemas complexos.

ALTERAÇÕES NA ORGANIZAÇÃO E NO FORNECIMENTO DE CUIDADOS

Alterações recentes na organização e no fornecimento de cuidados de saúde levaram a novos desafios éticos para os médicos.

HORÁRIO DE TRABALHO

O Accreditation Council for Graduate Medical Education requer que os alunos e os residentes em Medicina observem os limites de horário de trabalho, cuja intenção é prevenir o desgaste do médico, reduzir erros e criar um melhor equilíbrio entre o trabalho e a vida privada. Além da permanente controvérsia a respeito da sua eficácia, algumas preocupações éticas surgem em relação às limitações do horário de trabalho. Uma preocupação é que os médicos podem desenvolver uma mentalidade de plantonista que compromete a sua dedicação ao bem-estar dos pacientes. A transição forçada para os colegas pode, na verdade, aumentar o risco de erros, e a inflexibilidade pode ser prejudicial. Em alguns casos, os médicos em treinamento podem fornecer um benefício insubstituível aos pacientes ou suas famílias ficando além da hora de trabalho, especialmente se há uma interação com o paciente ou a família que não é transferida facilmente para outro provedor de saúde. Por exemplo, um residente pode querer discutir decisões sobre intervenções de manutenção da vida ou confortar um membro da família a respeito da morte de um paciente **(Cap. 10)**. Assim, a adesão estrita aos limites de horário de trabalho nem sempre é consistente com o ideal de agir para o bem do paciente e com compaixão. As exceções aos limites de horário de trabalho, todavia, devem permanecer como exceções e não devem modificar as políticas de horário de trabalho.

CUIDADOS BASEADOS EM EQUIPE

O papel dos médicos está se alterando à medida que os cuidados estão sendo cada vez mais fornecidos por equipes multidisciplinares. A hierarquia tradicional, na qual o médico é o “comandante do navio”, pode ser inadequada, particularmente em áreas como prevenção, manejo de doenças e sua coordenação e educação do paciente. Os médicos devem respeitar os membros da equipe e reconhecer a experiência daqueles de outras áreas de conhecimento. O cuidado por equipe promete oferecer um cuidado mais amplo e de melhor qualidade. Contudo, a comunicação regular e o planejamento são fundamentais para evitar a difusão da responsabilidade e para garantir que alguém seja responsável pela finalização dos cuidados do paciente.

DIRETRIZES DA PRÁTICA CLÍNICA

O uso crescente de diretrizes de práticas baseadas em evidências e avaliação de desempenho aumenta a qualidade global dos cuidados. Contudo, as recomendações das diretrizes práticas podem ser inadequadas para um paciente individualmente, enquanto outra opção pode fornecer benefícios substancialmente maiores. Nessas situações, a obrigação do médico de agir no melhor interesse do paciente deve ter prioridade sobre os benefícios para a sociedade como um todo. Os médicos precisam compreender as diretrizes práticas, reconhecer situações nas quais as exceções podem ser razoáveis e estar preparados para justificar uma exceção.

EXPERIÊNCIAS DE CAMPO EM SAÚDE GLOBAL

Com a crescente importância e interesse na saúde global, muitos médicos e *trainees* trabalham em outros países por vários períodos. Geralmente, os médicos adquirem experiências valiosas enquanto trabalham com pacientes carentes. Tais arranjos, contudo, podem trazer dilemas éticos – por exemplo, devido a diferenças em crenças a respeito de saúde e doença, expectativas a respeito de cuidados de saúde e o papel do médico, padrões de prática clínica e normas de revelação de diagnósticos graves. Dilemas adicionais surgem se os médicos visitantes assumem responsabilidades além do seu nível de treinamento ou se os fármacos e equipamentos doados não são adequados às necessidades locais. Os médicos e *trainees* visitantes devem exercer a diligência devida na obtenção das informações necessárias sobre as práticas culturais e clínicas na comunidade hospedeira, devem trabalhar em conjunto com os profissionais locais e os membros da equipe, e devem ser explícitos a respeito de suas habilidades, conhecimentos e limitações. Além disso, esses arranjos podem trazer riscos. O médico visitante pode encarar o risco de doenças infecciosas ou de acidentes automobilísticos. A instituição anfitriã é responsável pelos custos administrativos e de supervisão. A preparação antecipada para essas possibilidades minimiza os danos, o sofrimento e os equívocos.

O USO DE MÍDIAS SOCIAIS PELOS MÉDICOS

Cada vez mais os médicos usam as mídias sociais e eletrônicas para compartilhar informações com pacientes e outros provedores de saúde. As redes sociais podem ser especialmente úteis para atingir pacientes jovens ou de difícil acesso. Contudo, o uso de mídias sociais, incluindo blogues, redes sociais e *sites* na rede mundial, traz à tona dilemas éticos e pode ter consequências danosas se não for abordado de forma prudente. O uso sem critério das mídias sociais pode trazer riscos para a confidencialidade do paciente, expor os pacientes a detalhes íntimos da vida pessoal dos médicos, cruzar os limites profissionais e colocar em risco relações terapêuticas. Postagens podem ser consideradas formas não profissionais e levar a consequências adversas para a reputação, a segurança ou mesmo o emprego do provedor de saúde, especialmente quando expressam frustração ou raiva em relação a incidentes do trabalho, depreciam pacientes ou colegas, usam linguagem ofensiva ou discriminatória, revelam informações altamente pessoais ou mostram um médico embriagado, usando drogas ilícitas ou em poses sexualmente sugestivas. Os médicos devem lembrar que, na ausência de situações altamente restritivas da privacidade, as postagens na internet em geral e em redes sociais em particular geralmente são permanentes e podem ser acessíveis ao público, a seus empregadores e pacientes. Os médicos devem separar os *sites* profissionais dos pessoais, dos perfis nas redes sociais, e dos blogues, e devem seguir diretrizes desenvolvidas por instituições e sociedades profissionais sobre o uso das mídias para se comunicar com os pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Agir no melhor interesse do paciente pode conflitar com os interesses do próprio paciente ou com os interesses de terceiros, como os planos de saúde ou hospitais. Do ponto de vista ético, o interesse do paciente deve ser mais importante. Até mesmo a ideia de que há um conflito de interesses pode enfraquecer a confiança na profissão.

INCENTIVOS FINANCEIROS

Os provedores de cuidados de saúde podem receber incentivos financeiros para melhorar a qualidade ou a eficiência dos cuidados. Esses incentivos de pagamento por desempenho, contudo, podem levar os médicos a evitar os pacientes mais doentes com casos mais complicados ou a se concentrar em resultados avaliados e comparados, mesmo quando esse foco não é no melhor interesse do paciente. Por outro lado, pagamentos de comissão por serviços oferecem incentivos aos médicos para solicitar mais intervenções do que pode ser necessário ou para encaminhar pacientes para exames de laboratório ou de imagem em instalações em que eles têm interesse financeiro. Independentemente dos incentivos financeiros, os médicos devem recomendar os cuidados disponíveis que sejam no melhor interesse dos pacientes, nem mais e nem menos.

RELAÇÕES COM COMPANHIAS FARMACÊUTICAS

As relações financeiras entre médicos e a indústria são cada vez mais escrutinadas. Presentes das companhias farmacêuticas e indústrias de equipamentos podem criar um risco inadequado de uma influência indevida, induzir sentimentos subconscientes de reciprocidade, comprometer a confiança pública e aumentar o custo dos cuidados de saúde. Muitos centros médicos acadêmicos baniram presentes das companhias farmacêuticas, como canetas, blocos de notas e refeições para médicos. Sob a nova Physician Payment Sunshine Act, as companhias devem revelar publicamente o nome dos médicos a quem eles fizeram pagamentos ou transferiram bens materiais e a quantidade desses pagamentos ou transferências. O desafio será distinguir pagamentos por contratos de consultoria e pesquisas científicas – que são consistentes com missões profissionais e acadêmicas e devem ser encorajadas – daqueles por palestras e consultas promocionais cuja meta é aumentar as vendas dos produtos da companhia.

RISCOS OCUPACIONAIS

Alguns profissionais de saúde, com medo de infecções ocupacionais fatais, têm se recusado a cuidar de certos pacientes, como aqueles com infecção por HIV ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Tais temores sobre segurança pessoal precisam ser reconhecidos. As instituições de saúde devem reduzir os riscos ocupacionais fornecendo o treinamento adequado, equipamentos de proteção e supervisão. Para realizar sua missão de ajudar pacientes, os médicos devem prover os cuidados adequados dentro da sua especialidade clínica, a despeito dos riscos pessoais.

RESPOSTA AOS ERROS MÉDICOS

Erros são inevitáveis em clínica médica, e alguns erros causam graves eventos adversos que prejudicam os pacientes. A maioria dos erros é causada por lapsos de atenção ou falhas no sistema de fornecimento de cuidados de saúde; apenas poucos resultam de um comportamento individual culposo **(Caps. 3 e 12e)**. Os médicos e os alunos podem temer que a revelação dos erros vá prejudicar as suas carreiras. Contudo, os pacientes apreciam saber da ocorrência de um erro, receber um pedido de desculpas e ser informados dos esforços para prevenir erros similares no futuro. Os médicos e as instituições de saúde mostram respeito pelos pacientes ao revelar os erros, oferecer compensação apropriada pelo mal causado e usar os erros como oportunidade para melhorar a qualidade dos cuidados. De um modo geral, a segurança do paciente provavelmente irá melhorar por meio de uma abordagem de melhora da qualidade em relação aos erros do que por meio de uma abordagem punitiva, exceto nos casos de incompetência grosseira, incapacidade médica, violação de limites ou violação repetida dos procedimentos padronizados.

APRENDIZADO DE HABILIDADES CLÍNICAS

O interesse dos médicos no aprendizado, que encoraja a meta de longo prazo de beneficiar pacientes futuros, pode entrar em conflito com a meta de curto prazo de prover os cuidados ideais aos pacientes atuais. Quando os *trainees* aprendem a executar procedimentos em pacientes, eles não têm a proficiência de médicos experientes, e os pacientes podem experimentar inconveniência, desconforto, procedimentos mais longos ou mesmo maior risco. Embora o consentimento do paciente para a participação do *trainee* no seu cuidado seja sempre importante, ele é particularmente importante para os exames íntimos, como o exame pélvico, retal, mamário e testicular, e para procedimentos invasivos. Para garantir a cooperação do paciente, alguns provedores de cuidados apresentam os alunos como médicos ou não dizem aos pacientes que os *trainees* irão realizar os procedimentos. Tais violações minam a confiança, podem levar a burlas mais elaboradas, e tornam mais difíceis para o paciente fazer escolhas informadas sobre seus cuidados. Os pacientes devem ser informados sobre quem está realizando os cuidados e como os *trainees* são supervisionados. A maioria dos pacientes, quando informados, permite que os *trainees* tenham um papel ativo nos seus cuidados.

INCAPACIDADE DO MÉDICO

Os médicos podem hesitar em intervir quando colegas incapacitados pelo consumo excessivo de álcool, uso de drogas, doenças psiquiátricas ou clínicas colocam os pacientes em risco. Contudo, a sociedade confia nos médicos para regulamentar a si próprios. Se os colegas de um médico incapacitado não tomarem medidas para proteger os pacientes, ninguém mais estará em posição de fazê-lo.

ASPECTOS ÉTICOS EM PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica é essencial para traduzir as descobertas científicas em testes benéficos e terapias para pacientes. Contudo, as pesquisas clínicas levantam preocupações éticas, já que os participantes encaram inconvenientes e riscos na pesquisa que é delineada não especificamente para beneficiá-los, mas sim para avançar o conhecimento científico. As diretrizes éticas para os pesquisadores exigem que eles obtenham consentimento voluntário e informado de participantes e aprovação de um conselho de revisão institucional, que determina que os riscos aos participantes são aceitáveis e foram minimizados e recomenda proteções adicionais adequadas quando a pesquisa inclui participantes vulneráveis. Os médicos podem estar envolvidos como investigadores clínicos ou podem estar em uma posição para encaminhar ou recomendar a participação de seus pacientes em testes clínicos. Os médicos devem ser consumidores críticos de resultados de pesquisas clínicas e estar atualizados com os avanços que alteram os padrões de prática. Cursos e orientação sobre ética em pesquisas clínicas estão amplamente disponíveis.

Parte 2: Principais manifestações e apresentações das doenças

SEÇÃO 1

DOR

18

Dor: fisiopatologia e tratamento

James P. Rathmell, Howard L. Fields

A medicina tem por objetivo preservar e restaurar a saúde, bem como aliviar o sofrimento. O conhecimento sobre a dor é essencial a esses dois propósitos. Por ser universalmente considerada como um sinal de doença, a dor é o sintoma que mais comumente leva um paciente a procurar auxílio médico. O sistema sensorial relacionado com a dor tem a função de proteger o corpo e manter a homeostase. Essa tarefa consiste em detectar, localizar e identificar os processos que estejam causando ou possam vir a causar lesão tecidual. Como diferentes doenças produzem padrões típicos de lesão tecidual, o caráter, a evolução cronológica e a localização da dor do paciente fornecem indícios diagnósticos importantes. É responsabilidade do médico proporcionar o alívio rápido e eficaz da dor.

O SISTEMA SENSORIAL PARA A DOR

A dor é uma sensação desagradável localizada em alguma parte do corpo. Com frequência, é descrita em termos relacionados com processos penetrantes ou destrutivos dos tecidos (p. ex., em punhalada, em queimação, em torção, dilacerante, compressiva) e/ou como uma reação corporal ou emocional (p. ex., pavorosa, nauseante, debilitante). Além disso, qualquer dor de intensidade moderada ou intensa é acompanhada de ansiedade e do desejo de escapar da sensação ou de interrompê-la. Essas propriedades ilustram a dualidade da dor: é tanto uma sensação quanto uma emoção. Quando aguda, a dor está associada a uma reatividade comportamental e a uma resposta de estresse que consiste em elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca, do diâmetro da pupila e dos níveis plasmáticos de cortisol. Além disso, muitas vezes há contração de músculos locais (p. ex., flexão dos membros, rigidez da parede abdominal).

MECANISMOS PERIFÉRICOS

O nociceptor aferente primário O nervo periférico é constituído de axônios de três tipos diferentes de neurônio: sensoriais aferentes primários, neurônios motores e neurônios pós-ganglionares simpáticos **(Fig. 18.1)**. Os corpos celulares dos sensoriais aferentes primários localizam-se nos gânglios das raízes dorsais nos forames vertebrais. O axônio aferente primário possui dois ramos: um se projeta centralmente para a medula espinal e o outro em sentido periférico para inervar os tecidos. Os aferentes primários são classificados com base no seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução. As fibras aferentes de maior diâmetro, A-beta (Aβ), respondem em grau máximo a estímulos de tato e/ou de movimento leves, sendo encontradas principalmente nos nervos que suprem a pele. Nos indivíduos normais, a atividade dessas fibras não provoca dor. Existem duas outras classes de fibras nervosas aferentes primárias: os axônios mielinizados de pequeno diâmetro A-delta (Aδ) e os axônios não mielinizados (C) **(Fig. 18.1)**. Essas fibras são encontradas nos nervos que suprem a pele e as estruturas somáticas e viscerais profundas. Alguns tecidos, como a córnea, são inervados apenas por fibras aferentes Aδ e C. Em sua maioria, as fibras aferentes Aδ e C respondem em grau máximo apenas a estímulos intensos (dolorosos) e, quando estimuladas eletricamente, produzem a experiência subjetiva da dor, característica que as define como *nociceptores* (*receptores para dor*) *aferentes primários*. A capacidade de detectar estímulos dolorosos é totalmente abolida quando a condução pelas fibras axônicas Aδ e C é bloqueada.

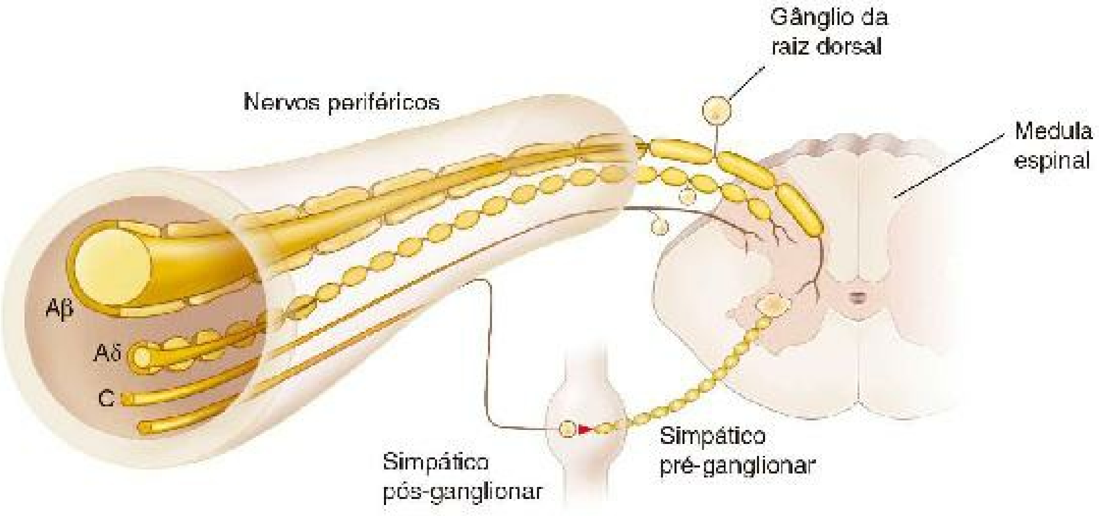

FIGURA 18.1 Componentes de um nervo cutâneo característico. Há duas categorias funcionalmente distintas de axônios: aferentes primários com corpos celulares localizados na raiz do gânglio dorsal, e fibras simpáticas pós-ganglionares com os corpos celulares localizados no gânglio simpático. Entre as fibras aferentes primárias, estão os axônios mielinizados de grande diâmetro (Aβ), mielinizados de pequeno diâmetro (Aδ) e axônios não mielinizados (C). Todas as fibras pós-ganglionares simpáticas são do tipo não mielinizado.

Os nociceptores aferentes primários individuais são capazes de responder a diferentes tipos de estímulos nocivos. Por exemplo, a maioria dos nociceptores responde a calor; frio intenso; estímulos mecânicos intensos, como um beliscão; alterações no pH, particularmente aos ambientes ácidos; e aplicação de substâncias químicas irritantes como adenosina trifosfato (ATP), serotonina, bradicinina e histamina.

Sensibilização Quando são aplicados estímulos intensos, repetidos ou prolongados a tecidos lesados ou inflamados, o limiar de ativação dos nociceptores aferentes primários é reduzido, e a frequência de descarga torna-se maior para estímulos de todas as intensidades. Os mediadores da inflamação, como a bradicinina, fator de crescimento neural, algumas prostaglandinas e os leucotrienos, contribuem para esse processo denominado *sensibilização*. A sensibilização ocorre ao nível da terminação nervosa periférica (*sensibilização periférica*) assim como ao nível do corno posterior da medula espinal (*sensibilização central*). A sensibilização periférica ocorre em tecidos lesados ou inflamados, quando mediadores inflamatórios ativam a transdução de sinais nos nociceptores intracelulares, determinando o aumento na produção, transporte e inserção na membrana de canais iônicos ativados quimicamente e ativados por voltagem. Tais alterações aumentam a excitabilidade dos terminais nociceptores e reduzem seu limiar de ativação por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. A sensibilização central ocorre quando a atividade, gerada por nociceptores durante a inflamação, aumenta a excitabilidade das células nervosas no corno posterior da medula espinal. Seguindo-se a uma lesão e à sensibilização dela resultante, a aplicação de estímulos normalmente inócuos pode produzir dor (*alodínia*). A sensibilização é um processo clinicamente importante que contribui para a hipersensibilidade à palpação, sensibilidade dolorosa e *hiperalgesia* (aumento de intensidade da dor em resposta a um mesmo estímulo nocivo; p. ex., pressão moderada causando dor intensa). Um exemplo notável de sensibilização é a pele queimada pelo sol. Nesses casos, é possível produzir dor intensa mesmo com um tapinha delicado nas costas ou com o toque da água morna no chuveiro.

A sensibilização é particularmente importante para explicar a dor e a sensibilidade nos tecidos profundos. Em condições normais, as vísceras são relativamente insensíveis a estímulos mecânicos e térmicos nocivos, embora as vísceras ocas, quando distendidas, produzam desconforto significativo. Porém, quando afetadas por processo mórbido com componente inflamatório, as estruturas profundas, como as articulações ou as vísceras ocas, caracteristicamente adquirem notável sensibilidade à estimulação mecânica.

Uma grande proporção de fibras aferentes Aδ e C que inervam as vísceras é totalmente insensível no tecido normal livre de lesão e sem inflamação. Ou seja, elas não são ativadas por estímulos mecânicos ou térmicos conhecidos, nem se encontram espontaneamente ativas. Contudo, na presença de mediadores inflamatórios esses aferentes tornam-se sensíveis a estímulos mecânicos. Tais aferentes foram denominados *nociceptores silenciosos,* e suas propriedades características podem explicar como estruturas profundas relativamente insensíveis podem, em condições patológicas, tornar-se fonte de hipersensibilidade e dor intensas e debilitantes. O pH baixo, as prostaglandinas, os leucotrienos e outros mediadores inflamatórios, como a bradicinina, desempenham um papel importante na sensibilização.

Inflamação induzida por nociceptor Os nociceptores aferentes primários também desempenham uma função neuroefetora. Quando ativados, os nociceptores, em sua maioria, liberam mediadores polipeptídicos de suas terminações periféricas **(Fig. 18.2)**. Um exemplo é a substância P, um peptídeo formado por 11 aminoácidos. A substância P é liberada de nociceptores aferentes primários e possui múltiplas atividades biológicas. É um vasodilatador potente, capaz de desgranular mastócitos e atuar como quimioatrator para leucócitos, e aumenta a produção da liberação dos mediadores inflamatórios. Curiosamente, a depleção da substância P nas articulações diminui a gravidade da artrite experimental. Os nociceptores aferentes primários não são simplesmente mensageiros passivos das ameaças de lesão tecidual, mas também desempenham um papel ativo na proteção dos tecidos por meio de suas funções neuroefetoras.

A

Ativação primária

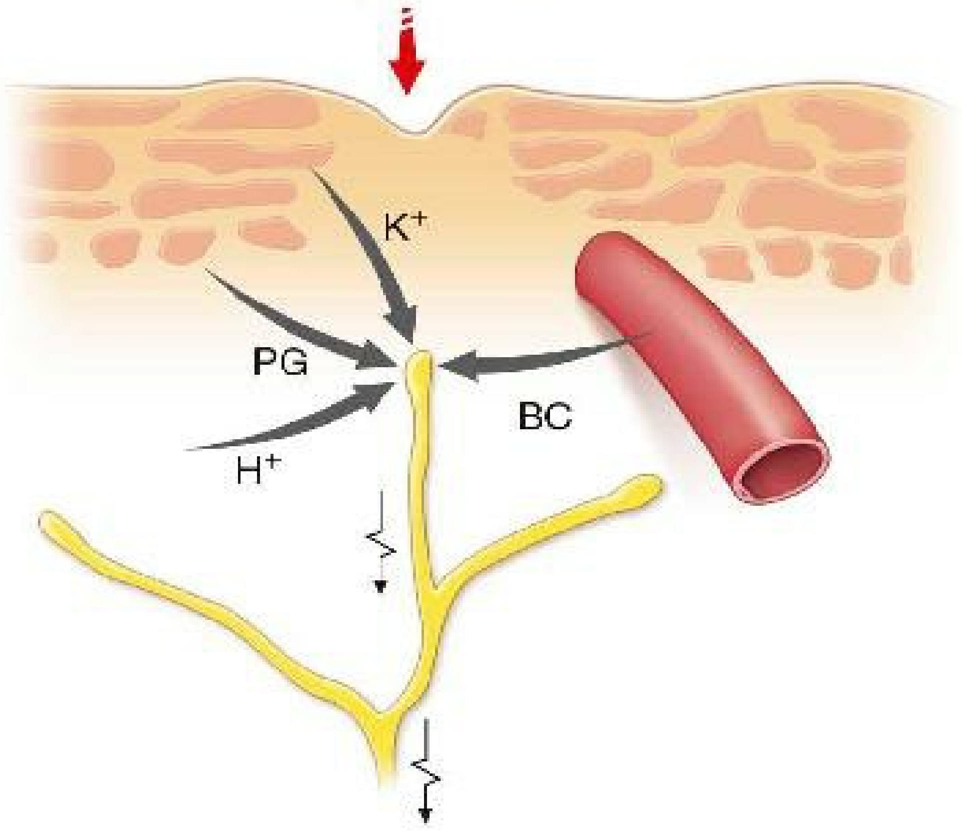

B

Ativação secundária

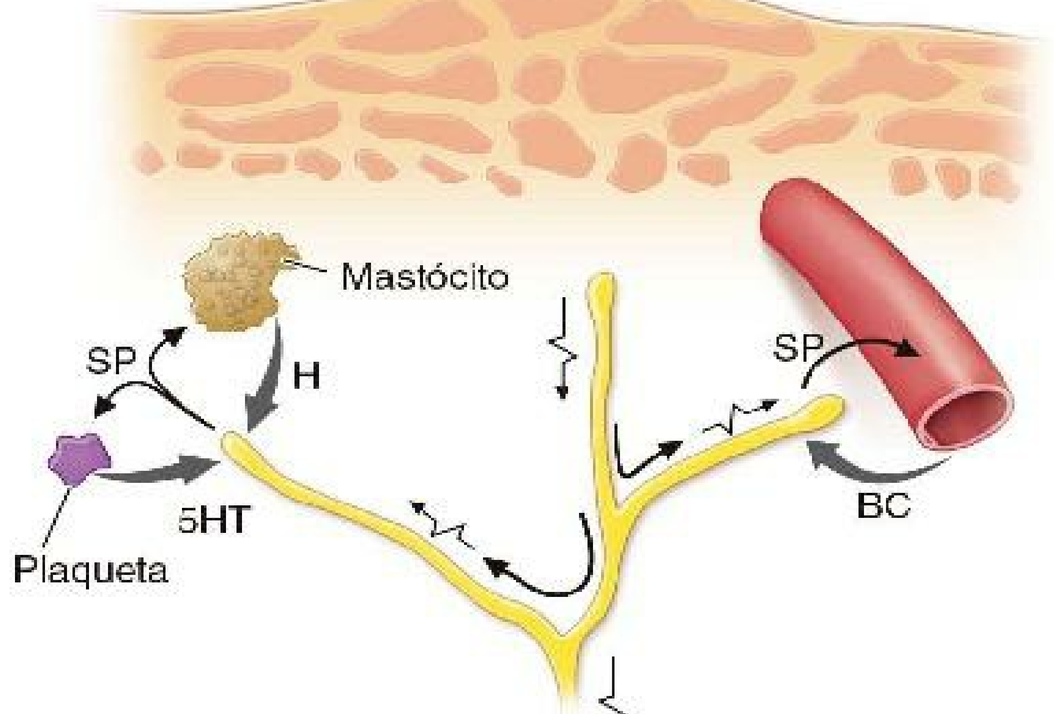
Mastócito
SP
H
SP
BC
5HT
Plaqueta

FIGURA 18.2 Eventos que levam à ativação, sensibilização e disseminação da sensibilização dos terminais nociceptores aferentes primários. ***A.*** Ativação direta por pressão intensa e consequente dano celular. A lesão celular reduz o pH (H^+) e leva à liberação de potássio (K^+) bem como à síntese de prostaglandinas (PG) e bradicininas (BC). As prostaglandinas aumentam a sensibilidade do terminal à bradicinina e outras substâncias produtoras de dor. ***B.*** Ativação secundária. Os impulsos gerados no terminal estimulado se propagam não apenas para a medula espinal, mas também para outros ramos terminais, onde induzem a liberação de peptídeos, incluindo a substância P (SP). A substância P produz vasodilatação e edema neurogênico com acúmulo adicional de bradicinina (BC). Ela também provoca a liberação de histamina (H) pelos mastócitos e de serotonina (5HT) pelas plaquetas.

MECANISMOS CENTRAIS

Medula espinal e dor referida Os axônios dos nociceptores aferentes primários penetram na medula espinal via raiz posterior. Eles terminam no corno posterior da substância cinzenta da coluna **(Fig. 18.3)**. As terminações dos axônios aferentes primários fazem contato com neurônios medulares que, por sua vez, transmitem o sinal às áreas do cérebro envolvidas com a percepção da dor. Quando ativados por estímulos nocivos, os aferentes primários liberam neurotransmissores em suas terminações que excitam os neurônios da medula espinal. O principal neurotransmissor liberado é o glutamato, que rapidamente estimula os neurônios do corno posterior. As terminações dos nociceptores aferentes primários também liberam peptídeos, incluindo a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que estimulam os neurônios do corno posterior de forma mais lenta e prolongada. O axônio de cada aferente primário estabelece contato com muitos neurônios medulares, e cada um desses neurônios recebe impulsos convergentes de numerosos aferentes primários.

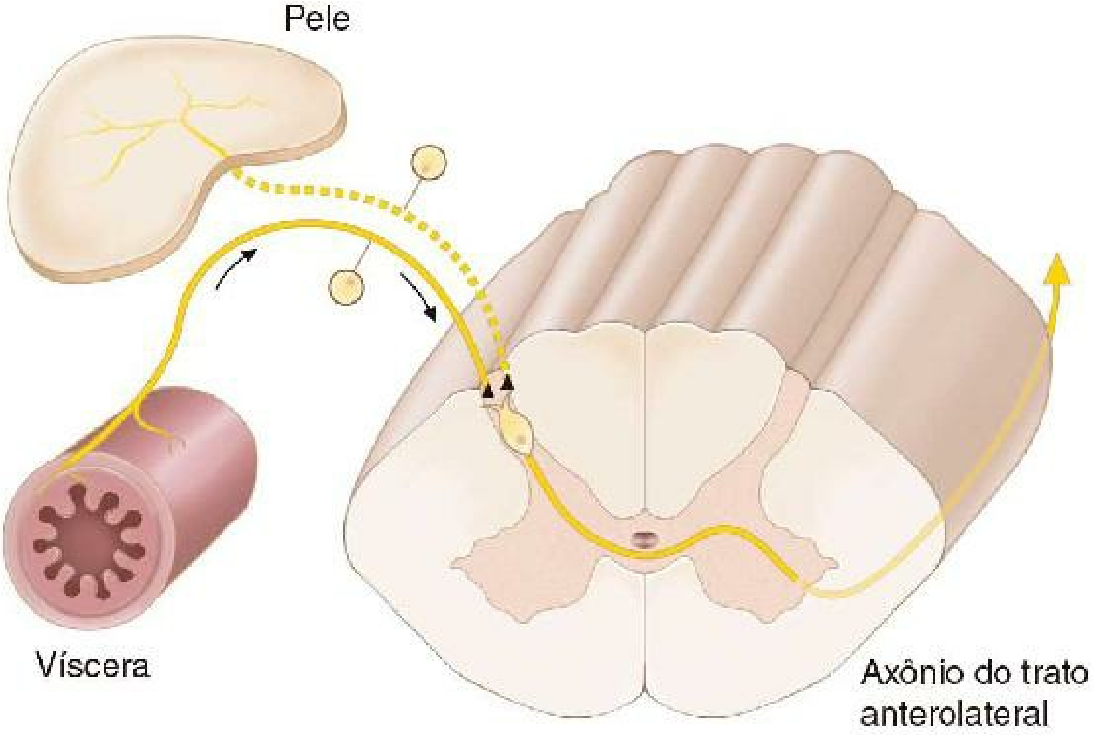

FIGURA 18.3 A hipótese de projeção convergente para a dor referida. De acordo com esta hipótese, os nociceptores aferentes viscerais convergem para os mesmos neurônios de projeção da dor que os aferentes advindos das estruturas somáticas nas quais a dor é percebida. O cérebro não tem como saber qual é a verdadeira origem do impulso e equivocadamente "projeta" a sensação à estrutura somática.

A convergência de impulsos sensoriais para um único neurônio medular transmissor da dor é muito importante, visto que está na base do fenômeno da dor referida. Todos os neurônios medulares que recebem impulsos provenientes das vísceras e estruturas musculoesqueléticas profundas também recebem impulsos da pele. Os padrões de convergência são determinados pelo segmento medular do gânglio da raiz dorsal que supre a inervação aferente de uma estrutura específica. Assim, por exemplo, os aferentes que suprem a parte central do diafragma têm origem nos terceiro e quarto gânglios das raízes dorsais cervicais. Os aferentes primários com corpos celulares nesses mesmos gânglios inervam a pele do ombro e da parte inferior do pescoço. Assim, os impulsos sensoriais que se originam na pele do ombro e na parte central do diafragma convergem para neurônios transmissores da dor nos terceiro e quarto segmentos medulares cervicais. *Em razão dessa convergência e do fato de que os neurônios medulares são frequentemente ativados por impulsos oriundos da pele, a atividade despertada nos neurônios medulares por impulsos provenientes de estruturas profundas é equivocadamente localizada pelo paciente em uma região aproximadamente correspondente à área de pele inervada pelo mesmo segmento medular.* Logo, uma inflamação localizada na proximidade da região central do diafragma é frequentemente relatada como uma sensação de desconforto no ombro. Esse deslocamento espacial da sensação da dor em relação ao local da lesão que a produz é conhecido como *dor referida*.

Vias ascendentes para a dor A maioria dos neurônios medulares com os quais os nociceptores aferentes primários fazem contato emite seus axônios para o tálamo contralateral. Esses axônios formam o trato espinotalâmico contralateral, que se localiza na substância branca anterolateral da medula espinal, na borda lateral do bulbo bem como na ponte e no mesencéfalo laterais. A via espinotalâmica é de suma importância para a sensação de dor nos seres humanos. A interrupção dessa via provoca déficits permanentes na discriminação da dor e da temperatura.

Os axônios do trato espinotalâmico ascendem para várias regiões do tálamo. Há uma enorme divergência do sinal de dor desses locais talâmicos para grandes áreas do córtex cerebral que participam em diferentes aspectos da experiência da dor **(Fig. 18.4)**. Uma das projeções talâmicas tem como destino o córtex somatossensorial. Essa projeção faz a mediação dos aspectos puramente sensitivos da dor, ou seja, sua localização, intensidade e caráter. Outros neurônios talâmicos projetam-se para regiões corticais ligadas a respostas emocionais, como o giro do cíngulo e outras áreas dos lobos frontais, incluindo o córtex insular. Tais vias para o córtex frontal atuam na dimensão afetiva ou emocional desagradável da dor. A dimensão afetiva da dor provoca sofrimento e exerce um potente controle sobre o comportamento. Em razão dessa dimensão, a dor é constantemente acompanhada pelo medo. Como consequência, as lesões traumáticas ou cirúrgicas em áreas do córtex frontal ativadas por estímulos dolorosos podem reduzir o impacto emocional da dor, ao mesmo tempo em que preservam em grande parte a capacidade do indivíduo de reconhecer estímulos nocivos como dolorosos.

MODULAÇÃO DA DOR

A dor provocada por lesões de intensidades semelhantes varia notavelmente em diferentes situações e indivíduos. Por exemplo, sabe-se que os atletas sofrem fraturas graves com dor mínima, e o estudo clássico de Beecher, realizado durante a Segunda Guerra Mundial, revelou que muitos soldados em batalha não perceberam ferimentos que teriam provocado dor excruciante em civis. Além disso, mesmo a sugestão de que um tratamento irá aliviar a dor pode exercer um efeito analgésico significativo (o *efeito placebo*). Por outro lado, muitos pacientes consideram lesões mínimas (como uma punção venosa) como apavorantes e insuportáveis, e a expectativa de dor é capaz de provocá-la mesmo na ausência de estímulo nocivo. A sugestão de que a dor irá piorar com a administração de uma substância inerte pode aumentar a percepção de intensidade (o *efeito nocebo*).

O poderoso efeito da expectativa e de outras variáveis psicológicas sobre a intensidade percebida da dor é explicado pela existência de circuitos cerebrais que modulam a atividade das suas vias de transmissão. Um desses circuitos possui conexões no hipotálamo, mesencéfalo e bulbo, controlando seletivamente os neurônios medulares transmissores da dor por meio de uma via descendente (Fig. 18.4).

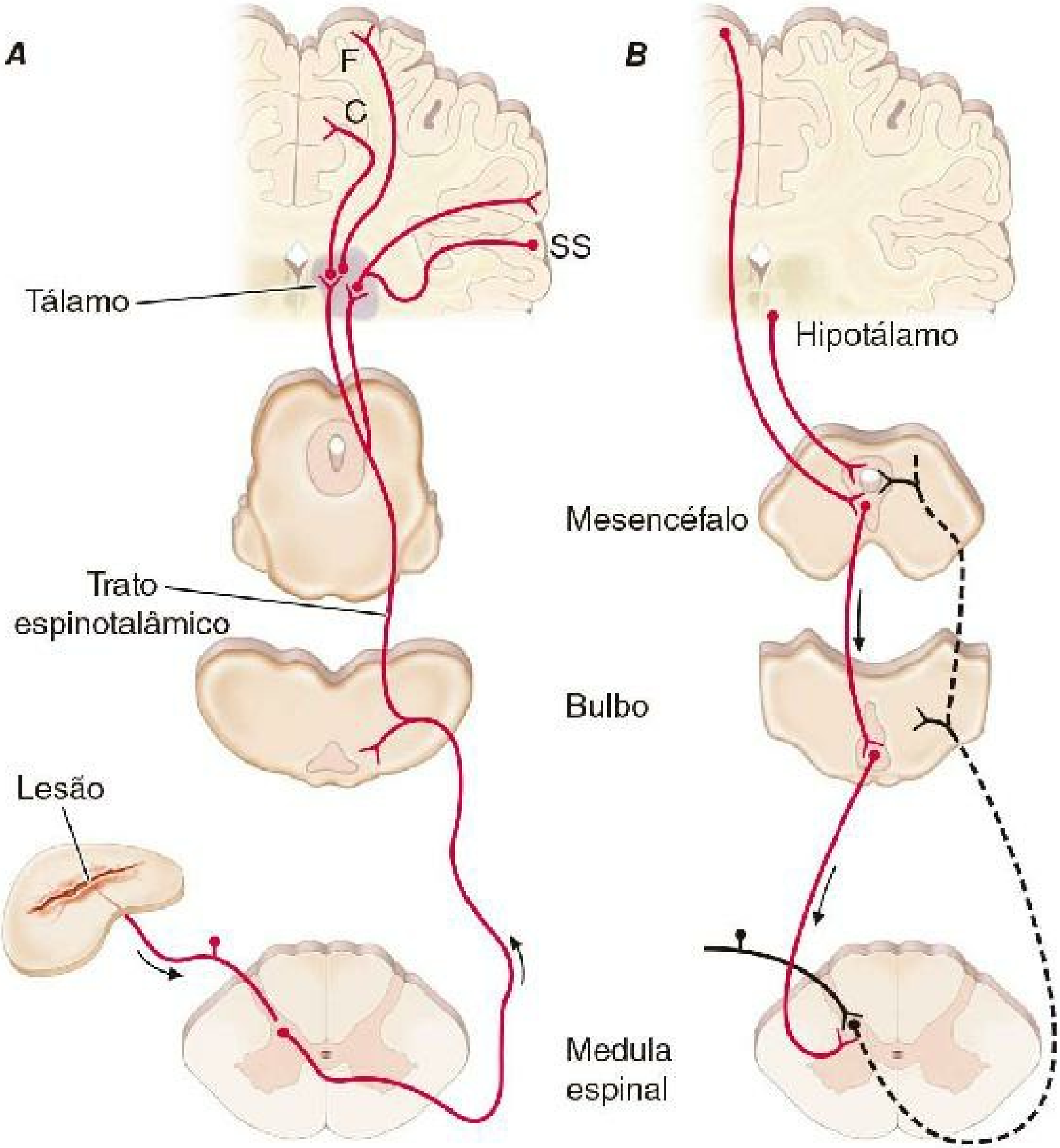

FIGURA 18.4 Transmissão da dor e vias moduladoras. ***A.*** Sistema de transmissão para mensagens nociceptivas. Os estímulos nocivos, por meio do processo de transdução, ativam as terminações sensoriais periféricas do nociceptor aferente primário. Em seguida, a mensagem é transmitida pelo nervo periférico até a medula espinal, onde faz sinapse com células originadas na principal via ascendente da dor, o trato espinotalâmico. A mensagem é retransmitida no tálamo para o giro do cíngulo anterior (C), bem como para os córtices insular frontal (F) e somatossensorial (SS). ***B.*** Rede de modulação da dor. Os impulsos vindos do córtex frontal e do hipotálamo

ativam as células do mesencéfalo que controlam as células transmissoras da dor da medula espinal por meio das células bulbares.

Estudos com imagens do cérebro humano relacionaram esse circuito modulador com o efeito de alívio da dor produzido por atenção, sugestão e medicamentos analgésicos opioides **(Fig. 18.5)**. Além disso, cada uma das estruturas componentes dessa via contém receptores de opioides e é sensível à aplicação direta de tais agentes. Em animais, as lesões produzidas nesse sistema modulador descendente reduzem o efeito analgésico de opioides administrados por via sistêmica, como a morfina. Juntamente com o receptor dos opioides, os núcleos componentes de tal circuito de modulação da dor contêm peptídeos opioides endógenos, como as encefalinas e a β-endorfina.

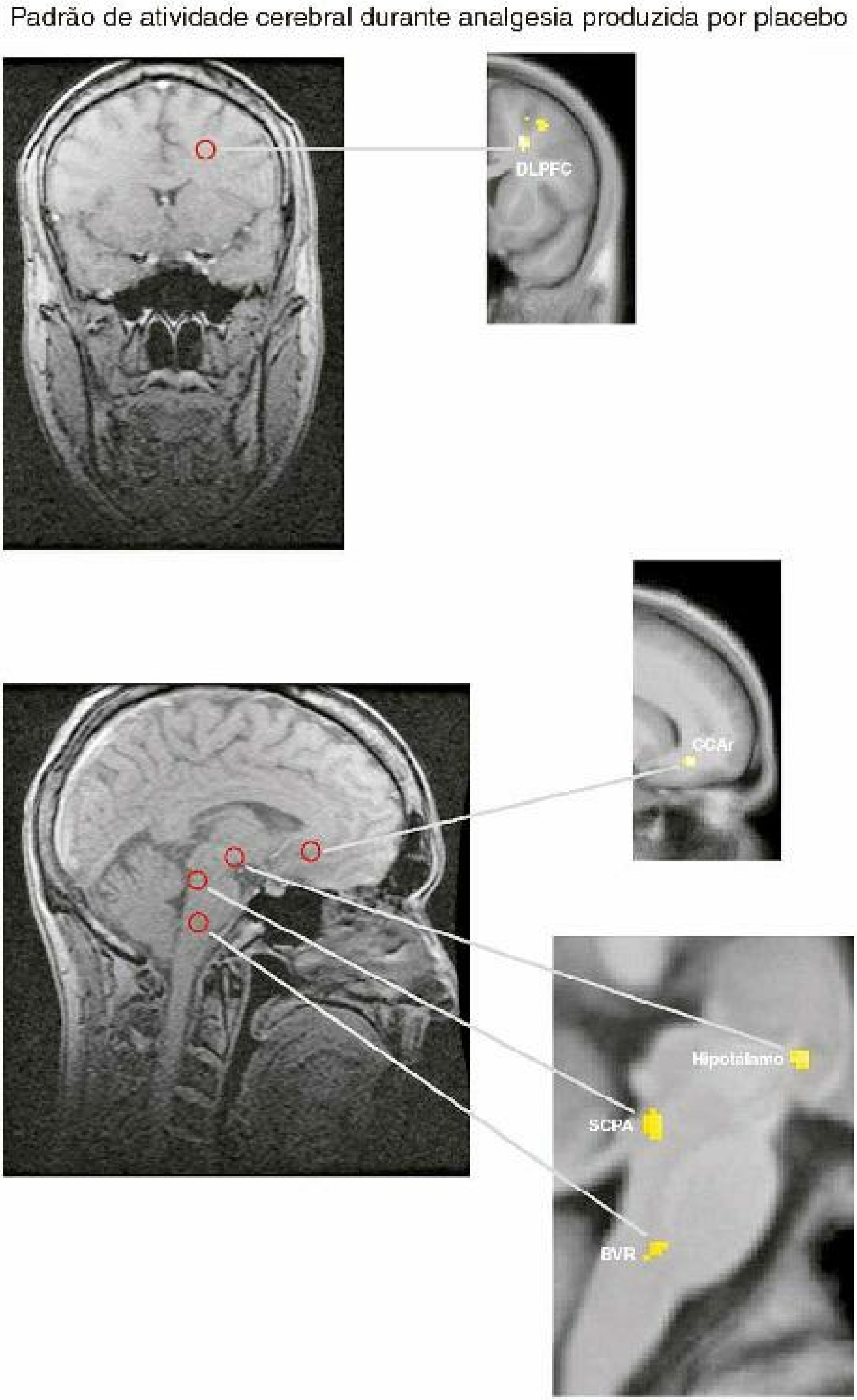
Padrão de atividade cerebral durante analgesia produzida por placebo
DLPFC
CCAr
Hipotálamo
SCPA
BVR

FIGURA 18.5 Imagem de ressonância magnética funcional (RMf) revelando

atividade cerebral intensificada por placebo em regiões anatômicas correlacionadas com o sistema descendente opioidérgico de controle da dor. *Painel superior:* RMf frontal revelando atividade cerebral intensificada por placebo no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC). *Painel inferior:* Imagens de RMf em corte sagital revelando aumento de resposta ativada por placebo no córtex cingulado anterior rostral (CCAr), bulbo ventral rostral (BVR), substância cinzenta periaquedutal (SCPA) e hipotálamo. O aumento de resposta induzido por placebo em todas as áreas foi reduzido com a administração de naloxona, demonstrando haver ligação entre o sistema opioidérgico descendente e a resposta analgésica tipo placebo. *(Adaptada com autorização de F Eippert et al.: Neuron 63:533, 2009.)*

A maneira mais confiável de ativar esse sistema endógeno de modulação mediado por opioides é pela sugestão de alívio da dor ou uma emoção intensa que desvie a atenção para longe da lesão causadora de dor (p. ex., diante de uma ameaça grave ou em uma competição atlética). De fato, os opioides endógenos que aliviam a dor são liberados após procedimentos cirúrgicos, bem como em pacientes que recebem placebo para alívio da dor.

Os circuitos de modulação podem intensificar e também suprimir a dor. Tanto os neurônios inibidores quanto os facilitadores da dor localizados no bulbo projetam-se para os neurônios transmissores da dor medular e os controlam. Como os neurônios transmissores da dor podem ser ativados por neurônios moduladores, é teoricamente possível gerar um sinal de dor sem estímulo nocivo periférico. De fato, estudos com exames de imagem funcional realizados em humanos demonstraram aumento da atividade nesse circuito durante episódios de enxaqueca. A existência de um circuito central facilitador explicaria a observação de que a dor pode ser induzida por sugestão ou intensificada por expectativa, proporcionando um modelo para compreendermos como os fatores psicológicos contribuem para a dor crônica.

DOR NEUROPÁTICA

As lesões nas vias nociceptivas periféricas ou centrais caracteristicamente resultam em perda ou redução da sensação dolorosa. Paradoxalmente, a lesão ou a disfunção dessas vias também podem provocar dor. Por exemplo, a lesão de nervos periféricos, como a que ocorre na neuropatia diabética, ou de aferentes primários, como no herpes-zóster, pode resultar em dor referida para a região do corpo suprida pelos nervos afetados. A dor também pode ser produzida por lesão do sistema nervoso central (SNC), por exemplo, em alguns pacientes após traumatismo ou lesão vascular da medula espinal, tronco encefálico ou regiões talâmicas contendo as vias nociceptivas. Essas dores neuropáticas com frequência são graves e caracteristicamente resistentes aos tratamentos convencionais.

A dor neuropática tem um caráter incomum, sendo descrita como em queimação, formigamento ou semelhante a um choque elétrico, podendo ser desencadeada por um toque muito leve. Essas características são raras em outros tipos de dor. Ao exame físico, é frequente a presença de déficit sensitivo na área de dor do paciente. A *hiperpatia*, uma sensação muito exagerada de dor produzida por estímulos nociceptivos inócuos ou leves, também é característica da dor neuropática; com frequência, os pacientes queixam-se de que estímulos produzidos por movimentos muito suaves provocam dor incomum (alodinia). Nesse aspecto, é clinicamente interessante o fato de que uma preparação tópica de lidocaína a 5% sob a forma de adesivo é eficaz para pacientes com neuralgia pós-herpética que apresentem alodinia acentuada.

Diversos mecanismos contribuem para a dor neuropática. A exemplo dos nociceptores aferentes primários sensibilizados, os aferentes primários lesados, incluindo nociceptores, tornam-se altamente sensíveis à estimulação mecânica e podem começar a gerar impulsos na ausência de estímulos. O aumento de sensibilidade e de atividade espontânea ocorre, em parte, pela maior concentração dos canais de sódio na fibra nervosa danificada. Os aferentes primários lesados também podem desenvolver sensibilidade à norepinefrina. Curiosamente, os neurônios medulares transmissores da dor, mesmo isolados de seus impulsos aferentes normais, também podem se tornar espontaneamente ativos. Por conseguinte, a hiperatividade de ambos os sistemas nervosos central e periférico contribui para a dor neuropática.

Dor mantida simpaticamente Os pacientes com lesão nervosa periférica ocasionalmente manifestam dor espontânea na região suprida pelo nervo. A dor com frequência é descrita como sensação de queimação. A dor se inicia após intervalo de horas a dias, ou mesmo semanas, e é acompanhada de tumefação do membro, perda óssea periarticular e alterações inflamatórias nas articulações distais. A dor pode ser aliviada com bloqueio anestésico local da inervação simpática do membro afetado. Os nociceptores aferentes primários lesados adquirem sensibilidade adrenérgica, podendo ser ativados por estimulação de eferentes simpáticos. Essa constelação de dor espontânea e sinais de disfunção simpática após uma lesão foi denominada *síndrome dolorosa complexa regional* (SDCR). Quando isso ocorre após uma lesão nervosa identificável, a SDCR é dita do tipo II (também conhecida como nevralgia pós-traumática ou, quando intensa, *causalgia*). Quando um quadro clínico semelhante se instala sem qualquer lesão nervosa evidente, a SDCR é dita do tipo I (também conhecida como *distrofia simpática reflexa*). A SDCR pode ser produzida por diversas lesões, como fraturas ósseas, traumatismo de tecidos moles, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico **(Cap. 446)**. A SDCR do tipo I caracteristicamente é resolvida com tratamento sintomático; contudo, quando persiste, a investigação detalhada frequentemente revela evidências de lesão de nervo periférico.

Embora a fisiopatologia da SDCR não tenha sido bem compreendida, a dor e os sinais de inflamação, quando agudos, podem ser aliviados rapidamente bloqueando-se o sistema nervoso simpático. Isso significa que a atividade simpática é capaz de ativar os nociceptores não lesados na presença de inflamação. Devem-se pesquisar sinais de hiperatividade simpática em pacientes com dor e inflamação pós-traumáticas sem outra explicação evidente.

TRATAMENTO DOR AGUDA

O tratamento ideal para qualquer dor é eliminar sua causa; por essa razão, embora o tratamento possa ser iniciado imediatamente, devem-se empregar esforços concomitantes para determinar a etiologia subjacente no início da terapêutica. Algumas vezes, o tratamento do distúrbio subjacente não alivia imediatamente a dor. Além disso, alguns distúrbios são tão dolorosos que é essencial obter uma analgesia rápida e eficaz (p. ex., estado pós-operatório, queimaduras, traumatismo, câncer ou crise de anemia falciforme). Os analgésicos são a primeira linha de tratamento nesses casos, e todos os médicos devem estar familiarizados com o seu uso.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS), PARACETAMOL E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINEs)

Esses fármacos são considerados em conjunto, por serem prescritos para problemas semelhantes e pela possibilidade de terem um mecanismo de ação análogo **(Quadro 18.1)**. Todos esses compostos inibem a ciclo-oxigenase (COX) e, à exceção do paracetamol, exercem ação anti-inflamatória, sobretudo quando usados em doses mais altas. São particularmente efetivos para a cefaleia leve a moderada e para a dor de origem musculoesquelética.

QUADRO 18.1 FÁRMACOS PARA ALÍVIO DA DOR

Nome genérico	Dose (mg)	Intervalo	Comentários
Analgésicos não narcóticos: doses e intervalos habituais			
Ácido acetilsalicílico	650 VO	A cada 4h	Disponível em preparações com revestimento entérico
Paracetamol	650 VO	A cada 4h	Raros efeitos colaterais
Ibuprofeno	400 VO	A cada 4–6h	Vendido sem prescrição
Naproxeno	250 a 500 VO	A cada 12h	Efeitos tardios podem ser causados por meia-vida longa
Fenoprofeno	200 VO	A cada 4–6h	Contraindicado em caso de doença renal

Indometacina	25 a 50 VO	A cada 8h	São comuns os efeitos colaterais gastrintestinais
Cetorolaco	15 a 60 IM/IV	A cada 4–6h	Disponível para uso parenteral
Celecoxibe	100 a 200 VO	A cada 12–24h	Útil nas artrites
Valdecoxibe	10 a 20 VO	A cada 12–24h	Retirado do mercado nos EUA em 2005

Nome genérico	**Dose parenteral (mg)**	**Dose VO (mg)**	**Comentários**
Analgésicos narcóticos: doses e intervalos habituais			
Codeína	30–60 a cada 4h	30–60 a cada 4h	São comuns as náuseas
Oxicodona	—	5–10 a cada 4–6h	Geralmente disponível com paracetamol ou AAS
Morfina	5 a cada 4h	30 a cada 4h	
Morfina de liberação prolongada	—	15 a 60 2 a 3 vezes/dia	Apresentações VO de liberação lenta
Hidromorfona	1–2 a cada 4h	2–4 a cada 4h	Ação mais curta que a do sulfato de morfina
Levorfanol	2 a cada 6–8h	4 a cada 6–8h	Ação mais longa do que a do sulfato de morfina; bem absorvido por VO
Metadona	5–10 a cada 6–8h	5–20 a cada 6–8h	Sedação tardia em razão da meia-vida longa; o tratamento não deve ser iniciado com mais de 40 mg/dia e o aumento da dose não deve ser feito com intervalos inferiores a 3 dias
Meperidina	50–100 a cada 3–4h	300 a cada 4h	Mal absorvido por VO; o metabólito tóxico é a normeperidina; não se recomenda o uso rotineiro desse agente
Butorfanol	—	1–2 a cada 4h	*Spray* intranasal
Fentanila	25 a 100 µg/h	—	Adesivo transdérmico de 72 h
Buprenorfina	5–20 µg/h		Adesivo transdérmico de 7 dias
Buprenorfina	0,3 a cada 6–8h		Administração parenteral
Tramadol	—	50–100 a cada 4–6h	Ação mista opioide/adrenérgica

	Bloqueio da captação							
Nome genérico	**5-HT**	**NE**	**Ação sedativa**	**Ação anticolinérgica**	**Hipotensão ortostática**	**Arritmias cardíacas**	**Dose média, mg/dia**	**Variação da dose, mg/dia**
Antidepressivos[a]								
Doxepina	++	+	Alta	Moderada	Moderada	Menos	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Alta	A mais alta	Moderada	Sim	150	25–300

Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Alta	Sim	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Baixa	Sim	100	40–150
Desipramina	+++	++++	Baixa	Baixa	Baixa	Sim	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Baixa	Nenhuma	Nenhuma	Não	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Baixa	Nenhuma	Nenhuma	Não	40	30-60

Nome genérico	Dose VO (mg)	Intervalo	Nome genérico	Dose VO (mg)	Intervalo
Anticonvulsivantes e antiarrítmicos[a]					
Fenitoína	300	Diariamente ao deitar	Clonazepam	1	A cada 6h
Carbamazepina	200-300	A cada 6 h	Gabapentina[b]	600-1.200	A cada 8h
Oxcarbazepina	300	2 vezes/dia	Pregabalina	150-600	2 vezes/dia

[a] Os antidepressivos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos não foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de dor. [b] A gabapentina está aprovada pela FDA para ser usada em doses de até 1.800 mg/dia no tratamento da neuralgia pós-herpética.

Abreviações: 5-HT, serotonina; IM, intramuscular; IV, intravenosa; NE, norepinefrina; VO, via oral.

Como se mostram efetivos para esses tipos comuns de dor e podem ser comercializados sem prescrição médica, os inibidores da COX constituem, sem dúvida alguma, os analgésicos mais comumente utilizados. São bem absorvidos pelo trato gastrintestinal e, se usados ocasionalmente, apresentam efeitos colaterais mínimos. Com uso crônico, a irritação gástrica passa a ser um efeito colateral comum tanto para o ácido acetilsalicílico quanto para os AINEs, sendo este o fator que mais frequentemente limita a dose que pode ser administrada. A irritação gástrica é mais grave com o ácido acetilsalicílico, que pode causar erosão e ulceração da mucosa gástrica, levando ao sangramento ou à perfuração. Como o ácido acetilsalicílico acetila irreversivelmente a ciclo-oxigenase plaquetária e, dessa forma, interfere com a coagulação do sangue, a hemorragia digestiva passa a ser um risco específico. Idade avançada e história de doença gastrintestinal são fatores que aumentam os riscos relacionados com o AAS e os AINEs. Além da reconhecida toxicidade gastrintestinal dos AINEs, a nefrotoxicidade também é um problema significativo para os que utilizam esses fármacos de forma crônica. Os pacientes sob risco de insuficiência renal, particularmente aqueles com contração significativa do volume intravascular como costuma ocorrer com o uso crônico de diuréticos ou nos casos com hipovolemia aguda, devem ser monitorados de perto. Os AINEs também podem elevar a pressão arterial em alguns indivíduos. O tratamento em longo prazo com AINEs exige monitoramento regular da pressão arterial e, se necessário, tratamento. Embora seja hepatotóxico quando tomado em altas doses, o paracetamol raramente provoca irritação gástrica e não interfere com a função plaquetária.

A introdução das formas parenterais de AINEs, cetorolaco e diclofenaco, ampliou a utilidade dessa classe de medicamentos no tratamento da dor aguda intensa. Ambos os agentes são suficientemente potentes e rápidos em seu início de ação para suplantar os opioides no tratamento de muitos pacientes com cefaleia e dor musculoesquelética agudas intensas.

Há duas classes principais de COX: a COX-1 é expressa constitutivamente, e a COX-2 ocorre nos estados inflamatórios. Os fármacos seletivos para a COX-2 possuem ação analgésica semelhante e provocam menos irritação gástrica que os inibidores não seletivos da COX. O uso de agentes seletivos para a COX-2 não parece reduzir o risco de nefrotoxicidade em comparação com os AINEs não seletivos. Por outro lado, os fármacos seletivos para a COX-2 proporcionam significativos benefícios no tratamento da dor pós-operatória aguda, uma vez que não afetam a coagulação sanguínea. Os inibidores não seletivos da COX geralmente são contraindicados no período pós-operatório, já que comprometem a coagulação sanguínea mediada por plaquetas e, portanto, estão associados a aumento do sangramento no local da cirurgia. Os inibidores da COX-2, como o celecoxibe, estão associados a aumento do risco cardiovascular. O efeito parece estar ser uma propriedade da classe dos AINEs, exceto o AAS. Tais fármacos estão contraindicados nos pacientes que estejam no período pós-operatório imediato da instalação de *bypass* coronariano e devem ser usados com cautela naqueles com história de, ou fatores de risco significativos para, doença cardiovascular.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Os opioides são os agentes mais potentes para o alívio da dor atualmente disponíveis. Além disso, entre todos os analgésicos, são os que apresentam a maior abrangência de eficácia, e representam o método mais confiável e efetivo para o alívio rápido da dor. Embora comuns, os efeitos colaterais em sua maioria são reversíveis: náusea, vômitos, prurido e constipação são os efeitos colaterais mais frequentes e incômodos. A depressão respiratória é incomum com as doses analgésicas padrão, mas pode representar uma ameaça à vida. Os efeitos colaterais relacionados aos opioides podem ser rapidamente revertidos com o antagonista dos narcóticos naloxona. Muitos médicos, enfermeiros e pacientes têm certo receio de utilizar opioides em razão do medo exagerado de possível adição. Na realidade, a probabilidade de um paciente se tornar dependente de narcóticos em consequência do seu uso clínico apropriado é muito pequena. O médico não deve hesitar em prescrever analgésicos opioides a pacientes com dor aguda intensa. O **Quadro 18.1** lista os analgésicos opioides mais comumente utilizados.

Os opioides produzem analgesia atuando no SNC. Eles ativam os neurônios inibidores da dor e inibem diretamente os neurônios que a transmitem. A maioria dos analgésicos opioides comercialmente disponíveis atua no mesmo receptor de opioides (receptor-μ), diferindo principalmente na sua potência, velocidade de início, duração da ação e via ideal de administração. Alguns efeitos colaterais resultam do acúmulo de metabólitos não opioides específicos de determinados fármacos. Um bom exemplo disso é a normeperidina, um metabolito da meperidina. Com doses maiores de meperidina, normalmente acima de 1 g/dia, o acúmulo de normeperidina pode produzir hiperexcitabilidade e crises convulsivas não reversíveis com a naloxona. O acúmulo de normeperidina é maior nos pacientes com insuficiência renal.

A forma mais rápida de alívio da dor é a obtida com a administração intravenosa de opioides; a administração por via oral produz alívio de forma bem mais lenta. Em razão da possibilidade de depressão respiratória, os pacientes com qualquer forma de comprometimento da respiração devem ser mantidos sob observação estrita seguindo-se à administração de opioide; há indicação de uso de monitor da saturação de oxigênio, mas somente se este monitor for mantido sob vigilância constante. A depressão respiratória induzida por opioide é caracteristicamente acompanhada por sedação e por redução da frequência respiratória. A queda na saturação de oxigênio indica nível crítico de depressão respiratória com necessidade de intervenção imediata a fim de prevenir a ocorrência de hipoxemia potencialmente fatal. Deve-se manter assistência ventilatória até que a depressão respiratória induzida pelo opioide tenha sido resolvida. O antagonista dos opioides naloxona deve estar imediatamente disponível, sempre que sejam utilizados opioides em doses elevadas ou em pacientes com função pulmonar comprometida. Os efeitos dos opioides são relacionados à dose, e observa-se grande variabilidade entre os pacientes quanto às doses que aliviam a dor e produzem efeitos colaterais. É comum haver efeito sinérgico de depressão da respiração quando são administrados opioides em conjunto com outros depressores do SNC, especialmente com benzodiazepínicos. Em razão dessa variabilidade, a instituição da terapia requer titulação para a determinação da dose e do intervalo ideais. O objetivo mais importante é obter alívio adequado da dor. Logo, é preciso determinar se o fármaco foi capaz de aliviar adequadamente a dor com reavaliações frequentes para determinar o intervalo ideal entre as doses. *O erro mais frequentemente cometido pelos médicos no tratamento da dor intensa com opioides é a prescrição de dose inadequada. Como muitos pacientes relutam em se queixar, essa prática leva a sofrimento desnecessário.* Não havendo sedação no momento em que é esperado o efeito máximo, o médico não deve hesitar em repetir a dose inicial para obter alívio satisfatório da dor.

Uma abordagem inovadora para o problema do alívio adequado da dor é o uso da analgesia controlada pelo paciente (ACP). A ACP utiliza um dispositivo de infusão controlado por microprocessador capaz de fornecer uma dose contínua basal de um opioide assim como doses adicionais pré-programadas toda vez que o paciente apertar um botão. O paciente pode, então, titular a dose até o nível ideal. Essa técnica é mais amplamente utilizada no tratamento da dor pós-operatória, mas não há motivo para que não seja utilizada por qualquer paciente hospitalizado com dor intensa e persistente. A ACP também é utilizada no tratamento domiciliar a curto prazo dos pacientes com dor refratária, como a causada pelo câncer metastático.

É importante compreender que o dispositivo para ACP fornece doses pequenas e repetidas para manter o alívio da dor; nos pacientes com dor intensa, primeiro é necessário controlar a dor com uma dose de ataque antes que se possa iniciar a ACP. A dose em *bolus* do fármaco (comumente, 1 mg de morfina, 0,2 mg de hidromorfona, ou 10 µg de fentanila) pode, então, ser administrada repetidas vezes de acordo com a necessidade. Para impedir a superdosagem, os dispositivos para a ACP devem ser programados para bloquear a administração durante um determinado período (5 a 10 min) após cada injeção e limitar a dose total infundida por hora. Conquanto haja quem defenda a infusão simultânea contínua ou basal do mesmo fármaco usado para a ACP, tal prática eleva o risco de depressão respiratória e não foi demonstrado que aumente a eficácia global dessa técnica.

A disponibilidade de novas vias de administração ampliou as possibilidades de utilização dos analgésicos opioides. A mais importante é a possibilidade de administração espinal. Os opioides podem ser infundidos através de cateter medular intratecal ou extradural. Ao aplicar opioides diretamente na medula espinal ou no espaço epidural adjacente à medula espinal, obtém-se analgesia regional utilizando uma dose total relativamente baixa. De fato, a dose necessária para a produção de analgesia localizada efetiva quando se usa morfina por via intratecal (0,1 a 0,3 mg) é uma fração daquela necessária para produzir analgesia semelhante por via intravenosa (5 a 10 mg). Dessa maneira, é possível minimizar efeitos colaterais, como sedação, náusea e depressão respiratória. Essa abordagem vem sendo extensamente utilizada em trabalho de parto e no nascimento bem como para alívio da dor pós-operatória que se segue a procedimentos cirúrgicos. A administração intratecal contínua via implante com sistema de infusão espinal atualmente é usada com frequência, particularmente para o tratamento da dor relacionada com câncer a requerer doses sedativas para seu controle caso o fármaco fosse administrado por via sistêmica. Os opioides também podem ser administrados pelas vias intranasal (butorfanol), retal, transdérmica (fentanila e bupremorfina), ou através da mucosa oral, evitando-se, assim, o desconforto de injeções frequentes em pacientes que não possam receber medicação oral. Os adesivos transdérmicos de fentanila e bupremorfina têm a vantagem de proporcionar níveis plasmáticos bastante uniformes, o que potencializa o conforto do paciente.

Um acréscimo recente ao arsenal para tratamento dos efeitos colaterais induzidos por opioides são os antagonistas periféricos dos receptores opioides, alvimopan e metilnaltrexona. O alvimopan está disponível para administração por via oral e fica restrito à luz intestinal por limitação da absorção; a metilnaltrexona está disponível para administração subcutânea praticamente sem penetração no SNC. Ambos os agentes atuam ligando-se aos receptores-μ periféricos, inibindo ou revertendo os efeitos dos opioides nesses sítios periféricos. A ação de ambos os agentes é restrita aos sítios receptores fora do SNC; assim, esses fármacos revertem os efeitos adversos dos analgésicos opioides que sejam mediados pelos receptores periféricos sem reverter seus efeitos analgésicos. O alvimopan mostrou-se efetivo para redução na duração de íleo persistente seguindo-se a cirurgia abdominal em pacientes tratados com analgésico opioide para controle da dor pós-operatória. A metilnaltrexona se mostrou efetiva para alívio da constipação induzida por opioide em pacientes fazendo uso crônico de analgésico opioide.

Combinações de opioides e inibidores da cicloxigenase Quando utilizados em combinação, opioides e inibidores da COX apresentam efeitos aditivos. Como é possível utilizar uma dose menor de cada um para alcançar o mesmo grau de alívio da dor, e como seus efeitos colaterais não se acumulam, essas associações são utilizadas para reduzir a gravidade dos efeitos colaterais relacionados com a dose. Entretanto, as combinações de opioide com paracetamol em proporções fixas encerram um risco importante. A elevação da dose em razão de aumento na intensidade da dor ou de diminuição do efeito do opioide em consequência de tolerância desenvolvida ao fármaco pode resultar em níveis de paracetamol tóxicos para o fígado. Embora a hepatoxicidade relacionada com o paracetamol seja rara, esse fármaco continua sendo uma causa significativa de insuficiência hepática. Assim, muitos médicos abandonaram o uso da associação opioide-paracetamol para evitar o risco de exposição excessiva ao paracetamol quando há necessidade de aumento da dose analgésica.

DOR CRÔNICA

O tratamento dos pacientes com dor crônica representa um desafio intelectual e emocional. Com frequência, é difícil ou impossível chegar a um diagnóstico de certeza; esses pacientes exigem bastante tempo do médico e, muitas vezes, parecem estar emocionalmente perturbados. A conduta médica tradicional de procurar uma patologia orgânica obscura geralmente é inútil. Por outro lado, a avaliação psicológica e os modelos de tratamento com base comportamental costumam ser úteis, sobretudo quando realizados em um centro multidisciplinar para tratamento de dor. Infelizmente, essa abordagem, embora efetiva, permanece subutilizada na prática clínica atual.

Há diversos fatores capazes de causar, perpetuar ou exacerbar a dor crônica. Em primeiro lugar, o paciente pode ser portador de uma doença caracteristicamente dolorosa para a qual não existe atualmente qualquer possibilidade de cura. São exemplos a artrite, o câncer, as cefaleias crônicas diárias, a fibromialgia e a neuropatia diabética. Em segundo lugar, é possível que existam fatores perpetuadores secundários que tenham sido desencadeados por alguma doença e tenham persistido após a sua resolução. São exemplos a lesão de nervos sensoriais, a atividade eferente simpática e a contração muscular reflexa dolorosa (espasmo). Por fim, diversos estados psicológicos podem agravar ou mesmo causar dor.

Há certas áreas às quais deve-se dedicar atenção especial na anamnese. Como a depressão é o transtorno emocional mais comum nos indivíduos com dor crônica, os pacientes devem ser inquiridos sobre humor, apetite, padrões de sono e atividade diária. Um questionário padronizado simples, como o Inventário de Depressão de Beck, constitui um instrumento útil para rastreamento. Convém lembrar que a depressão maior é uma doença comum, tratável e potencialmente fatal.

Outros sinais a indicar que há um transtorno emocional relevante contribuindo para a queixa de dor crônica são: ocorrência em múltiplos locais não relacionados; padrão de episódios dolorosos recorrentes, porém distintos, com início na infância ou na adolescência; o fato de a dor ter-se iniciado em uma época de trauma emocional, como a perda de um dos pais ou do cônjuge; história de maus-tratos físicos ou de abuso sexual; e uso abusivo, passado ou presente, de drogas.

No exame físico, deve-se dar atenção especial ao fato de o paciente proteger a área dolorosa ou evitar certos movimentos ou posturas em função da dor. A identificação de um componente mecânico para a dor pode ser útil para o diagnóstico e o tratamento. Devem-se examinar as áreas dolorosas quanto à presença de hipersensibilidade profunda à palpação, observando se a dor é localizada em músculos, estruturas ligamentares ou articulações. A dor miofascial crônica é muito comum e, nesses pacientes, a palpação profunda pode revelar pontos desencadeantes altamente localizados que consistem em faixas ou nós rígidos nos músculos. O alívio da dor após injeção de anestésico local em tais pontos desencadeadores confirma o diagnóstico. O componente neuropático da dor é indicado por evidências de lesão nervosa, como deficiência sensitiva, pele hipersensível, perda de força e atrofia muscular ou abolição dos reflexos tendíneos profundos. As evidências que sugerem comprometimento do sistema nervoso simpático são presença de edema difuso, alterações na cor e temperatura da pele, bem como hipersensibilidade cutânea e articular em comparação com o lado normal. O alívio da dor com bloqueio simpático corrobora o diagnóstico, mas, uma vez que o quadro se torne crônico, a resposta ao bloqueio simpático passa a ser variável em magnitude e duração; o papel dos bloqueios simpáticos sucessivos no controle geral da SDCR não foi definido.

Um princípio norteador na investigação dos pacientes com dor crônica é avaliar os fatores emocionais e orgânicos antes de instituir o tratamento. A análise conjunta desses fatores, sem que seja necessário aguardar a exclusão de possíveis causas orgânicas antes de considerar os aspectos emocionais, melhora a adesão do paciente ao tratamento, o que em parte pode ser explicado pela tranquilização do paciente ao perceber que a avaliação psicológica não significa que o médico esteja duvidando da validade de sua queixa. Mesmo quando se pode identificar uma causa orgânica para a dor do paciente, ainda é prudente investigar outros fatores. Por exemplo, os pacientes com câncer e metástases ósseas dolorosas também podem apresentar dor decorrente da lesão nervosa e estar deprimidos. O tratamento ideal exige que cada um desses fatores seja investigado e tratado.

TRATAMENTO DOR CRÔNICA

Uma vez concluído o processo de avaliação e identificados os prováveis fatores etiológicos e agravantes, deve-se elaborar um plano terapêutico explícito. Uma parte importante desse processo é identificar objetivos funcionais específicos e realistas para o tratamento, como obter uma boa noite de sono, ser capaz de sair para fazer compras ou voltar a trabalhar. Pode ser necessária uma abordagem multidisciplinar que utilize medicamentos, orientação psicológica, fisioterapia, bloqueio nervoso e mesmo cirurgia para melhorar a qualidade de vida do paciente. Também há alguns procedimentos recentes e relativamente invasivos que podem ser úteis para alguns pacientes com dor refratária. Entre esses estão intervenções guiadas por imagem, como injeção epidural de glicocorticoide para dor radicular aguda e tratamento com radiofrequência nas facetas articulares para lombalgia e cervicalgia crônicas relacionadas com as facetas articulares. Para os pacientes com dor intensa e persistente que não tenham respondido a tratamento conservador, a aplicação de eletrodos no canal medular sobrejacente às colunas dorsais da medula espinal (estimulação medular) ou o implante de sistemas para administração intratecal de medicamentos se mostraram significativamente benéficos. Os critérios para predição de quais pacientes responderão a esses procedimentos continuam sendo desenvolvidos. Em geral, ficam reservados aos pacientes que não tenham tido uma resposta satisfatória aos tratamentos farmacológicos convencionais. O encaminhamento do paciente a serviços multidisciplinares para tratamento de dor, a fim de que seja feita uma avaliação completa deve preceder qualquer procedimento invasivo. Evidentemente, esse encaminhamento não é necessário para todos os pacientes com dor crônica. Para alguns, o tratamento farmacológico é suficiente para proporcionar alívio adequado.

MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs), particularmente amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina (Quadro 18.1) são úteis no tratamento dos pacientes com dor crônica. Embora desenvolvidos para o tratamento da depressão, os ADTs possuem um espectro de atividades biológicas relacionadas com a dose que inclui a analgesia em uma variedade de distúrbios clínicos crônicos. Embora seu mecanismo seja desconhecido, o efeito analgésico dos ADTs tem início mais rápido e ocorre com doses mais baixas que as necessárias para o tratamento da depressão. Além disso, os pacientes com dor crônica que não estejam deprimidos obtêm alívio com antidepressivos. Há evidências de que os antidepressivos tricíclicos potencializam a analgesia dos opioides, por isso podem ser úteis como adjuvantes no tratamento da dor intensa e persistente, como a que ocorre na presença de tumores malignos. O Quadro 18.2 lista alguns distúrbios dolorosos que respondem aos ADTs. Os ADTs são particularmente úteis no tratamento das dores neuropáticas, como na neuropatia diabética e na neuralgia pós-herpética, para as quais existem poucas opções terapêuticas.

QUADRO 18.2 **DISTÚRBIOS DOLOROSOS QUE RESPONDEM AOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**

Neuralgia pós-herpética[a]
Neuropatia do diabetes[a]
Cefaleia tensional[a]
Enxaqueca[a]
Artrite reumatoide[a,b]
Lombalgia crônica[b]
Câncer
Dor central pós-AVE

[a] Ensaios controlados comprovaram analgesia. [b] Estudos controlados indicaram benefícios, mas não analgesia.

Os ADTs que demonstraram efeito de alívio de dor apresentam efeitos colaterais significativos (Quadro 18.1; Cap. 466). Alguns desses efeitos, como hipotensão ortostática, sonolência, retardo da condução cardíaca, perda de memória, constipação intestinal e retenção urinária, são particularmente problemáticos em pacientes idosos, e vários são aditivos aos efeitos colaterais dos analgésicos opioides. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a fluoxetina, apresentam efeitos colaterais menos numerosos e menos graves que os ADTs; todavia, são muito menos eficazes no alívio da dor. É interessante assinalar que a venlafaxina e a duloxetina, antidepressivos não tricíclicos que bloqueiam a recaptação de serotonina e norepinefrina, parecem manter a maior parte do efeito analgésico dos ADTs, com um perfil de efeitos colaterais mais parecido com o dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Esses fármacos podem ser particularmente úteis para pacientes que não tolerem os efeitos colaterais dos ADTs.

ANTICONVULSIVANTES E ANTIARRÍTMICOS

Esses fármacos são utilizados primariamente em pacientes com dor neuropática. A fenitoína e a carbamazepina foram os primeiros a produzir alívio da dor na neuralgia do trigêmeo. Esta dor tem as características de um choque elétrico breve e agudo. De fato, os anticonvulsivantes parecem ser particularmente úteis para o alívio das dores que possuem esse caráter lancinante. Os anticonvulsivantes mais recentes, como a gabapentina e a pregabalina, mostraram-se efetivos no tratamento de uma ampla variedade de dores neuropáticas. Além disso, em razão do perfil favorável de efeitos colaterais, esses novos anticonvulsivantes têm sido usados com frequência como primeira linha de tratamento.

MEDICAÇÃO OPIOIDE CRÔNICA

O uso de opioides a longo prazo é aceito para os pacientes com dor causada por câncer. Embora o uso de opioide para dor crônica de origem não maligna seja controverso, está claro que, para muitos pacientes, os opioides são a única opção capaz de produzir alívio significante na dor. Isto é compreensível considerando que os opioides são mais potentes e apresentam eficácia mais abrangente do que todos os demais analgésicos. Embora a dependência seja rara nos pacientes que utilizam opioides pela primeira vez para alívio de dor, é provável que ocorra algum grau de tolerância e dependência física com o uso prolongado. Além disso, estudos em animais sugerem que a terapia em longo prazo com opioide agrave a dor em alguns indivíduos. Por conseguinte, antes de recorrer ao tratamento com opioides, outras opções devem ser exploradas, e suas limitações, bem como os riscos relacionados com seu uso, devem ser explicadas ao paciente. Também é importante assinalar que alguns analgésicos opioides apresentam propriedades agonistas-antagonistas mistas (p. ex., butorfanol e buprenorfina). Na prática, isso significa que podem agravar a dor ao induzir síndrome de abstinência em pacientes com dependência física a outros analgésicos opioides.

Para o uso ambulatorial prolongado de opioides administrados por via oral, é desejável prescrever compostos de ação prolongada, como o levorfanol, a metadona, a morfina de liberação sustentada ou fentanil transdérmico **(Quadro 18.1)**. Os perfis farmacocinéticos dessas apresentações permitem a manutenção de níveis sanguíneos analgésicos sustentados, potencialmente minimizando efeitos colaterais, como a sedação, que estão associados a níveis plasmáticos elevados, e reduzindo a probabilidade de dor como efeito rebote associado à queda rápida na concentração plasmática do opioide. Não obstante os opioides de ação prolongada proporcionarem alívio superior da dor em pacientes com perfil de dor contínua, outros sofrem com dor episódica intensa e intermitente e evoluem com melhor controle da dor e menos efeitos colaterais com o uso periódico de analgésicos opioides de ação breve. A constipação intestinal é um efeito colateral praticamente universal dos opioides e deve ser tratado com conduta expectante. Como observado anteriormente na discussão sobre o tratamento da dor aguda, uma evolução recente favorável aos pacientes foi o desenvolvimento de antagonistas opioides de ação periférica capazes de reverter a constipação associada ao uso de opioide sem interferir com a analgesia.

Logo após a introdução de uma apresentação de liberação controlada de oxicodona no final dos anos 1990, observou-se um aumento impressionante no número de atendimentos em emergência e de mortes associadas à ingestão de oxicodona, direcionando a atenção pública ao uso indevido de medicamentos para dor com prescrição médica obrigatória. O grau de uso abusivo de opioide vendido com prescrição médica cresceu ao longo da última década, levando os Centers for Disease Control and Prevention dos EUA a classificar o uso abusivo de opioide prescrito como uma epidemia. Aparentemente isto ocorre em grande parte em razão de indivíduos utilizando um medicamento prescrito sem acompanhamento, na maioria dos casos um analgésico opioide. As mortes induzidas por medicamentos aumentaram rapidamente e atualmente figuram como a segunda causa de morte de norte-americanos, vindo logo a seguir das fatalidade por acidente de veículo automotor. Em 2011, o Office of National Drug Control Policy estabeleceu uma abordagem multifacetada para enfrentar o uso abusivo de medicamentos prescritos, incluindo programas de monitoramento de medicamentos vendidos sob prescrição (Prescription Drug Monitoring Programs) que permite determinar se os pacientes estão recebendo prescrições de vários profissionais de saúde e lançar mão de força policial para eliminar práticas de prescrição impróprias. Esse acompanhamento minucioso deixa muitos profissionais de saúde hesitantes no momento de prescrever analgésicos opioides exceto por períodos curtos para controle de dor associada a uma doença ou lesão. Por enquanto, a opção de iniciar terapia crônica com opioide para um dado paciente é deixada ao critério do profissional. Diretrizes práticas para a seleção apropriada e monitoramento dos pacientes utilizando terapia crônica com opioides são apresentadas no Quadro 18.3.

QUADRO 18.3 **DIRETRIZES PARA SELEÇÃO E MONITORAMENTO DE PACIENTES PARA TERAPIA CRÔNICA COM OPIOIDE (TCO) PARA DOR CRÔNICA NÃO CAUSADA POR CÂNCER**

Seleção do paciente

- Anamnese, exame físico e testes apropriados incluindo avaliação do risco para uso abusivo ou indevido e para dependência.
- Considere ensaio com TCO se a dor for moderada a intensa, se estiver produzindo impacto adverso na função ou na qualidade de vida e se os possíveis benefícios terapêuticos sobrepujarem os malefícios potenciais.
- Deve-se realizar e documentar uma avaliação de custo-benefício, incluindo anamnese, exame físico e testes diagnósticos apropriados antes e durante a TCO.

Consentimento informado e uso de planos de conduta

- Deve-se obter consentimento informado. A discussão permanente com o paciente acerca da TCO deve incluir metas, expectativas, riscos potenciais e alternativas.
- Considere o uso de um plano escrito de conduta para documentar as responsabilidades e as expectativas do paciente e do médico e para auxiliar na informação do paciente.

Início e titulação

- O tratamento inicial com opioides deve ser considerado um ensaio terapêutico para determinar a propriedade da indicação da TCO.
- A escolha do opioide, a opção pela dose inicial e sua titulação devem ser individualizadas de acordo com estado de saúde do paciente, exposição prévia a opioides, metas terapêuticas e malefícios previstos ou observados.

Monitoramento

- Os pacientes em TCO devem ser reavaliados periodicamente e de acordo com as mudanças circunstanciais. O monitoramento deve incluir documentação da intensidade da dor e do nível funcional do paciente, avaliação do progresso em direção às metas terapêuticas, ocorrência de eventos adversos e aderência ao tratamento prescrito.
- Nos pacientes em TCO considerados em risco ou que tenham tido comportamento aberrante relacionado com uso de drogas, os médicos devem realizar periodicamente rastreamento de drogas na urina ou obter informações de outras fontes para confirmar a aderência ao plano de cuidado da TCO.
- Nos pacientes em TCO que não sejam considerados de risco e sem antecedentes de comportamento aberrante relacionado com drogas, os médicos devem considerar a possibilidade de realizar periodicamente rastreamento de drogas na urina ou obter informações de outras fontes para confirmar a aderência ao plano de cuidado da TCO.

Fonte: Adaptado com autorização de R Chou et al: J Pain 10:113, 2009.

TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

É importante que o tratamento dos pacientes com dor neuropática seja individualizado. Há diversos princípios gerais que devem nortear a terapêutica; o primeiro é agir rapidamente para aliviar a dor; e o segundo é minimizar os possíveis efeitos colaterais. Por exemplo, nos pacientes com neuralgia pós-herpética e hipersensibilidade cutânea significativa, o uso tópico de lidocaína (em adesivo) pode produzir alívio imediato sem efeitos colaterais. Os anticonvulsivantes (gabapentina ou pregabalina, ver anteriormente) ou os antidepressivos (nortriptilina, desipramina, duloxetina ou venlafaxina) podem ser usados como medicamentos de primeira linha nos pacientes com dor neuropática. Os agentes antiarrítmicos de administração sistêmica como a lidocaína e o mexitileno têm menor probabilidade de serem efetivos; embora a infusão intravenosa de lidocaína proporcione analgesia previsível em pacientes com diversas formas de dor neuropática, o alívio geralmente é transitório, normalmente durando apenas algumas horas após a suspensão da infusão. O congênere da lidocaína para administração oral, a mexiletina, não é bem tolerado produzindo efeitos adversos gastrintestinais frequentes. Não há consenso quanto a classe de fármacos a ser usada como primeira linha de tratamento para os diversos quadros de dor crônica. Contudo, como são necessárias doses relativamente altas de anticonvulsivante para aliviar a dor, é comum haver sedação. A sedação também é um problema com os ADTs, mas não tanto com os inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina (IRSN; p.ex., venlafaxina e duloxetina). Assim, nos pacientes idosos ou cujas atividades cotidianas requerem níveis de atenção elevados, tais fármacos devem ser considerados os de primeira linha. Já os opioides devem ser, nesses casos, considerados medicamentos de segunda ou terceira linhas. Conquanto sejam altamente efetivos para muitos quadros dolorosos, os opioides são sedativos, e seus efeitos tendem a diminuir com o tempo, levando a uma escalada de doses e, ocasionalmente, à piora da dor em razão de dependência física. Medicamentos de diferentes classes podem ser utilizados em associações para otimizar o controle da dor.

Vale a pena enfatizar que muitos pacientes, especialmente aqueles com dor crônica, buscam atendimento médico principalmente porque estão sofrendo e porque somente os médicos podem fornecer os medicamentos necessários ao alívio da dor. É responsabilidade primária de todos os médicos minimizar o desconforto tanto físico quanto emocional dos seus pacientes. O conhecimento acerca dos mecanismos da dor e dos medicamentos analgésicos é um passo importante para que se possa atingir esses objetivos.

19

Dor torácica

David A. Morrow

A dor torácica está entre as razões mais comuns que levam os pacientes a procurar assistência médica nas emergências ou consultórios médicos. A avaliação da dor torácica não traumática é um desafio inerente, devido à variedade de causas possíveis, uma minoria sendo condições potencialmente fatais que não devem ser esquecidas. É importante estruturar a avaliação diagnóstica inicial e o rastreamento dos pacientes com dor torácica aguda em três categorias: (1) isquemia miocárdica; (2) outras causas cardiopulmonares (doença pericárdica, emergências aórticas e condições pulmonares); e (3) causas não cardiopulmonares. Embora a identificação rápida de condições de alto risco seja uma prioridade da avaliação inicial, as estratégias que incorporam o uso liberal rotineiro de testes têm o potencial de implicar efeitos adversos de investigações desnecessárias.

EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL

A dor torácica é a terceira razão mais comum de idas a emergências nos Estados Unidos, resultando em 6 a 7 milhões de consultas anuais nesses setores. Mais de 60% dos pacientes com esse problema são hospitalizados para a realização de exames mais detalhados e o restante é submetido a uma avaliação adicional no próprio setor de emergência. Pouco mais de 25% dos pacientes avaliados acaba recebendo o diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA), com índices de 5-15% na maioria das séries de populações não selecionadas. No restante, os diagnósticos mais comuns são causas gastrintestinais **(Fig. 19.1)**, e pouco mais de 10%, outras condições cardiopulmonares potencialmente fatais. Em uma grande proporção de pacientes com dor torácica aguda transitória, são excluídas a SCA ou outra causa cardiopulmonar, mas a causa não é determinada. Portanto, os recursos e o tempo dedicados à avaliação da dor torácica *na ausência de uma causa grave* são substanciais. Apesar disso, um número surpreendente de 2-6% de pacientes com dor torácica de etiologia presumivelmente não isquêmica que tem alta da emergência depois vem a falecer por infarto do miocárdio (IM). Pacientes cujo diagnóstico de IM passa despercebido correm um risco duas vezes maior de morrer em 30 dias, em comparação com os que são hospitalizados.

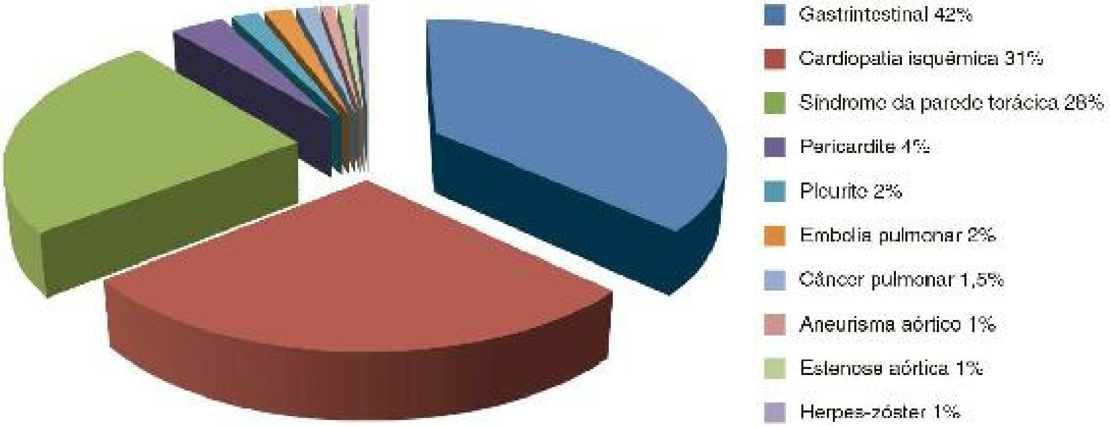

FIGURA 19.1 Distribuição de diagnósticos definitivos na alta de pacientes com dor torácica aguda não traumática. *(Figura preparada a partir de dados de P Fruergaard et al: Eur Heart J 17:1028, 1996.)*

A história natural da SCA, de doenças pericárdicas agudas, da embolia pulmonar e de emergências aórticas é discutida nos **Capítulos 288, 294 e 295, 300 e 301**, respectivamente. Em um estudo realizado com mais de 350 mil pacientes com dor torácica inespecífica presumivelmente não cardiopulmonar, a taxa de mortalidade 1 ano após a alta foi < 2% e não diferiu de maneira significativa da mortalidade ajustada para a idade na população geral. A taxa estimada de eventos cardiopulmonares importantes por 30 dias nos pacientes com dor torácica aguda estratificada como baixo risco foi de 2,5% em um estudo baseado em uma grande população, que excluiu pacientes com elevação do segmento ST ou dor torácica não cardíaca definida.

CAUSAS DE DOR TORÁCICA

As principais etiologias da dor torácica são discutidas nesta seção e estão resumidas no **Quadro 19.1**. Outros elementos da anamnese, do exame físico e dos exames diagnósticos que ajudam a distinguir essas causas são discutidos em uma seção posterior (ver “Abordagem ao paciente”).

QUADRO 19.1 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TÍPICAS DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE DOR TORÁCICA AGUDA**

Sistema	Condição	Início/duração	Qualidade	Localização	Características associadas
Cardiopulmonar					
Cardíaco	Isquemia miocárdica	*Angina estável:* Precipitada por exercício, frio ou estresse; 2-10 min *Angina*	Pressão, aperto, compressão, peso, queimação	Retroesternal; em geral se irradia para o pescoço, a mandíbula, os ombros ou braços; às vezes	Galope B_4 ou sopro de regurgitação mitral (raro) durante a dor; B_3 ou estertores se houver isquemia grave ou complicação de infarto do miocárdio

		instável: Padrão de aumento em repouso *Infarto do miocárdio:* Em geral > 30 min		epigástrica	
	Pericardite	Variável; horas a dias; pode ser episódica	Pleurítica, aguda	Retroesternal ou em direção ao ápice cardíaco; pode irradiar para o ombro esquerdo	Pode ser aliviada se o paciente sentar-se ereto e inclinar-se para frente; som de atrito pericárdico
Vascular	Síndrome aórtica aguda	Início súbito de dor que não é aliviada	Lacerante ou lancinante; em facada	Tórax anterior, frequentemente irradiando-se para as costas, entre as omoplatas	Associada a hipertensão e/ou distúrbio subjacente do tecido conectivo; sopro de insuficiência aórtica; perda de pulsos periféricos
	Embolia pulmonar	Início súbito	Pleurítica; pode manifestar-se com embolia pulmonar maciça	Frequentemente lateral, no lado da embolia	Dispneia, taquipneia, taquicardia e hipotensão
	Hipertensão pulmonar	Variável; em geral com exercício	Pressão	Subesternal	Dispneia, sinais de aumento da pressão venosa
Pulmonar	Pneumonia ou pleurite	Variável	Pleurítica	Unilateral, frequentemente localizada	Dispneia, tosse, febre, estertores, às vezes atrito
	Pneumotórax espontâneo	Início súbito	Pleurítica	No lado do pneumotórax	Dispneia, diminuição dos sons respiratórios no lado do pneumotórax
Não cardiopulmonar					
Gastrintenstinal	Refluxo esofágico	10-60 min	Queimação	Subesternal, epigástrica	Agravada por decúbito pós-prandial; aliviada por antiácidos
	Espasmo esofágico	2-30 min	Pressão, aperto, queimação	Retroesternal	Pode imitar bastante bem a angina
	Úlcera péptica	Prolongada; 60-90 min após as refeições	Queimação	Epigástrica, subesternal	Aliviada por alimentos ou por antiácidos
	Doença na vesícula biliar	Prolongada	Intensa ou em cólica	Epigástrica, quadrante superior direito; às vezes para as costas	Pode seguir-se a uma refeição

Neuromuscular	Costocondrite	Variável	Intensa	Esternal	Às vezes edema, sensibilidade, calor sobre a articulação; pode ser reproduzida por pressão localizada ao exame
	Doença discal cervical	Variável; pode ser súbita	Intensa; pode incluir obnubilação	Braços e ombros	Pode ser exacerbada pela movimentação do pescoço
	Trauma ou estiramento	Geralmente constante	Intensa	Localizada na área de estiramento	Reproduzida por movimento ou à palpação
	Herpes-zóster	Geralmente prolongada	Aguda ou em queimação	Distribuição por dermátomo	Exantema vesicular na área do desconforto
Psicológico	Transtornos emocionais ou psiquiátricos	Variável; pode ser transitória ou prolongada	Variável; em geral se manifesta como aperto e dispneia com sensação de pânico ou desespero	Variável; pode ser retroesternal	Fatores situacionais podem precipitar os sintomas; história de crises de pânico, depressão

ISQUEMIA/LESÃO MIOCÁRDICA

A isquemia miocárdica que causa dor torácica, denominada *angina do peito*, é uma preocupação clínica primária em pacientes que se apresentam com sintomas torácicos. A isquemia miocárdica é precipitada por um desequilíbrio entre a necessidade miocárdica de oxigênio e o fornecimento miocárdico de oxigênio, resultando em liberação insuficiente de oxigênio para satisfazer as demandas metabólicas cardíacas. O consumo miocárdico de oxigênio pode estar elevado por aumentos na frequência cardíaca, estresse da parede ventricular e contratilidade miocárdica, enquanto o fornecimento miocárdico de oxigênio é determinado pelo fluxo sanguíneo coronariano e pelo teor de oxigênio arterial coronariano. Quando a isquemia miocárdica é grave o suficiente e prolongada (mesmo que apenas 20 minutos), ocorre lesão celular irreversível, resultando em IM.

A causa mais comum de cardiopatia isquêmica é uma placa ateromatosa que obstrui uma ou mais artérias coronárias epicárdicas. A cardiopatia isquêmica estável **(Cap. 293)** em geral resulta do estreitamento aterosclerótico gradual das coronárias. A *angina estável* caracteriza-se por episódios isquêmicos que costumam ser precipitados por um aumento superposto na demanda de oxigênio durante exercício físico e aliviados com repouso. A cardiopatia isquêmica torna-se instável mais comumente quando uma ruptura ou erosão de uma ou mais lesões ateroscleróticas desencadeia trombose coronariana **(Cap. 291e)**. A cardiopatia isquêmica instável é classificada clinicamente pela presença ou ausência de lesão miocárdica detectável e pela presença ou ausência de elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) do paciente. Quando ocorre aterotrombose coronariana aguda, o trombo intracoronariano pode ser parcialmente obstrutivo, em geral ocasionando isquemia miocárdica na ausência de elevação do segmento ST. Acentuada por sintomas isquêmicos em repouso, com atividade mínima ou em um padrão de aceleração, a cardiopatia isquêmica instável é classificada como *angina instável* quando não há lesão miocárdica detectável e como *IM sem elevação do ST* (IMSEST) quando há evidência de necrose miocárdica **(Cap. 294)**. Quando o trombo coronariano causa obstrução aguda e completa, em geral segue-se isquemia miocárdica transmural, com elevação do segmento ST no ECG e necrose miocárdica, levando a um diagnóstico de *IM com elevação do ST* (IMCEST; ver **Cap. 295**).

Os clínicos devem lembrar que também podem ocorrer sintomas de isquemia instável predominantemente por aumento da demanda miocárdica de oxigênio (p. ex., durante estresse psicológico intenso ou febre) ou por uma liberação menor de oxigênio em decorrência de anemia, hipoxia ou hipotensão. No entanto, a designação de *síndrome coronariana aguda*, que abrange angina instável, IMSEST e IMCEST, em geral é reservada para a isquemia precipitada por aterotrombose coronariana aguda. Para orientar as estratégias terapêuticas, um sistema padronizado de classificação do IM foi ampliado para discriminar o IM que resulta de trombose coronariana aguda (tipo 1) do que ocorre secundário a outros desequilíbrios do fornecimento e da demanda miocárdicos de oxigênio (tipo 2; ver **Cap. 294**).

Outros fatores podem contribuir para a cardiopatia estável e a instável, como disfunção endotelial, doença microvascular e vasospasmo, sozinhos ou combinados com aterosclerose coronariana, e ser a causa dominante de isquemia miocárdica em alguns pacientes. Além disso, processos não ateroscleróticos, inclusive anormalidades congênitas dos vasos coronarianos, ponte miocárdica, arterite coronariana e coronariopatia induzida por irradiação, podem acarretar obstrução coronariana. Condições associadas a uma demanda miocárdica extrema de oxigênio e comprometimento do fluxo sanguíneo endocárdico, como valvopatia aórtica **(Cap. 301)**, miocardiopatia hipertrófica ou miocardiopatia dilatada idiopática **(Cap. 287)**, também podem precipitar isquemia miocárdica em pacientes com ou sem aterosclerose obstrutiva subjacente.

Características da dor torácica isquêmica As características clínicas da angina de peito, em geral citada simplesmente como “angina”, são altamente similares se a dor isquêmica for uma manifestação de cardiopatia isquêmica estável, angina instável ou IM; as exceções são diferenças no padrão e na duração dos sintomas associados a essas síndromes **(Quadro 19.1)**. Heberden inicialmente descreveu a angina como uma sensação de “aperto e ansiedade”. A dor torácica característica da isquemia miocárdica é descrita tipicamente como contínua, intensa, excruciante, esmagadora ou constritora. Entretanto, em uma minoria substancial de pacientes, a qualidade da dor é extremamente vaga e pode ser descrita como um aperto leve ou meramente uma sensação desconfortável, às vezes como obnubilação ou sensação de queimação. A localização da dor geralmente é retroesternal, mas é comum ela irradiar-se para baixo da superfície ulnar do braço esquerdo; o braço direito, ambos os braços, o pescoço, a mandíbula ou os ombros também podem estar envolvidos. Essas e outras características da dor torácica isquêmica pertinentes à discriminação de outras causas de dor torácica são discutidas mais adiante neste capítulo (ver "Abordagem ao paciente").

A angina estável em geral começa gradualmente e atinge sua intensidade máxima em questão de minutos antes de dissipar-se vários minutos depois com o repouso ou a administração de nitroglicerina. É comum a dor ocorrer de maneira previsível com um nível característico de exercício ou estresse psicológico. Por definição, a angina instável manifesta-se por dor torácica anginosa autolimitada ao exercício, mas ocorre com uma frequência maior com atividade física de intensidade cada vez mais baixa ou mesmo em repouso. A dor torácica associada ao IM costuma ser mais grave, é prolongada (em geral dura ≥ 30 minutos) e não é aliviada com o repouso.

Mecanismos da dor cardíaca As vias neurais envolvidas na dor cardíaca isquêmica são pouco entendidas. Acredita-se que os episódios isquêmicos excitem receptores locais sensíveis a estímulos químicos e mecânicos que, por sua vez, estimulam a liberação de adenosina, bradicinina e outras substâncias que ativam as extremidades sensoriais de fibras simpáticas e vagais aferentes. As fibras aferentes atravessam os nervos que se conectam aos cinco gânglios simpáticos torácicos superiores e às cinco raízes torácicas dorsais da medula espinal. A partir daí, os impulsos são transmitidos para o tálamo. Na medula espinal, impulsos cardíacos simpáticos aferentes podem convergir com os impulsos vindos de estruturas torácicas somáticas, e essa convergência pode ser a base da dor cardíaca irradiada. Além disso, fibras cardíacas vagais aferentes fazem sinapse no núcleo do trato solitário da medula oblonga e então descem para o trato espinotalâmico cervical superior, e essa via pode contribuir para a dor anginosa sentida no pescoço e na mandíbula.

OUTRAS CAUSAS CARDIOPULMONARES

Doenças pericárdicas e outras miocárdicas (Ver também Cap. 288.) A inflamação do pericárdio devido a causas infecciosas ou não infecciosas pode ser responsável pela dor torácica aguda ou crônica. A superfície visceral e a maioria da superfície parietal do pericárdio são insensíveis à dor. Portanto, acredita-se que a dor da pericardite surja principalmente de inflamação pleural associada e é mais comum com causas infecciosas de pericardite, que costumam envolver a pleura. Por causa dessa associação pleural, a dor da pericardite em geral é pleurítica e exacerbada pela respiração, pela tosse ou por alterações na posição. Além disso, devido ao suprimento sensorial sobrejacente do diafragma central via nervo frênico com fibras sensoriais somáticas originárias dos segmentos cervicais terceiro a quinto, a dor da pericardite pleural costuma irradiar-se para o ombro e o pescoço. O acometimento da superfície pleural do diafragma lateral pode resultar em dor na parte superior do abdome.

Doenças inflamatórias agudas e outras miocárdicas não isquêmicas também podem causar dor torácica. Os sintomas da *miocardiopatia Takotsubo (relacionada com estresse)* em geral começam abruptamente, com dor torácica e dificuldade respiratória. Essa forma de miocardiopatia, em sua apresentação mais reconhecível, é desencadeada por um evento estressante e pode simular o IM pelas anormalidades ao ECG comumente associadas, inclusive elevação do segmento ST e dos biomarcadores de lesão miocárdica. Estudos de observação confirmam uma predileção por mulheres > 50 anos de idade. Os sintomas de miocardite aguda são extremamente variáveis. A dor torácica pode originar-se de lesão inflamatória do miocárdio ou ser causada por aumentos graves no estresse da parede relacionado com mau desempenho ventricular.

Doenças da aorta (Ver também Cap. 301.) A dissecção aórtica aguda (Fig. 19.1) é uma causa menos comum de dor torácica, mas é importante pela história natural trágica de certos casos, quando o diagnóstico é tardio ou o problema não é tratado. As síndromes aórticas agudas abrangem um espectro de doenças aórticas agudas relacionadas com a ruptura da camada média da parede aórtica. A *dissecção aórtica* envolve uma laceração na íntima aórtica, resultando em separação da média e criação de um lúmen “falso” separado. Foi descrita uma *úlcera penetrante* como ulceração de uma placa aórtica ateromatosa que se estende através da íntima e para a média aórtica, com o potencial de iniciar uma dissecção intramedial ou ruptura na adventícia. *Hematoma intramural* é um hematoma na parede aórtica sem retalho da íntima demonstrável nem laceração da íntima visível em radiografias e também sem lúmen falso. O hematoma intramural pode ocorrer devido a ruptura dos *vasa vasorum* ou, menos comumente, a uma úlcera penetrante.

Cada um desses subtipos de síndrome aórtica aguda costuma apresentar-se com dor torácica em geral grave, de início súbito e às vezes descrita como de qualidade “dilacerante”. As síndromes aórticas agudas que envolvem a aorta *ascendente* tendem a causar dor na linha média da parte anterior do tórax, enquanto as síndromes aórticas *descendentes* manifestam-se com maior frequência por dor nas costas. Assim, a dissecção que começa na aorta ascendente e segue para a aorta descendente tende a causar dor na frente do tórax, estendendo-se para o dorso, entre as escápulas. As dissecções aórticas proximais que envolvem a aorta ascendente (tipo A na nomenclatura Stanford) implicam alto risco de complicações importantes que podem influenciar a apresentação clínica, incluindo (1) comprometimento dos óstios aórticos das artérias coronárias, que resulta em IM; (2) ruptura da valva aórtica, causando insuficiência aórtica aguda; e (3) ruptura de hematoma no espaço pericárdico, ocasionando tamponamento pericárdico.

O conhecimento da epidemiologia das síndromes aórticas agudas pode ser útil para lembrar esse grupo relativamente incomum de distúrbios (com incidência anual estimada de 3 casos por 100 mil pessoas na população). As dissecções aórticas não traumáticas são muito raras na ausência de hipertensão ou condições associadas à deterioração dos componentes elásticos ou musculares da média aórtica, incluindo gravidez, doença aórtica bicúspide ou doenças hereditárias do tecido conectivo, como a síndrome de Marfan e a de Ehlers-Danlos.

Embora os aneurismas aórticos sejam mais frequentemente assintomáticos, os aneurismas da aorta torácica podem causar dor torácica e outros sintomas pela compressão de estruturas adjacentes. Essa dor tende a ser constante, profunda e ocasionalmente grave. A aortite, seja de etiologia infecciosa ou não, na ausência de dissecção aórtica, é uma causa rara de dor torácica ou nas costas.

Condições pulmonares As condições pulmonares e pulmonares vasculares que causam dor torácica em geral o fazem em conjunto com dispneia e costumam acarretar sintomas de natureza pleurítica.

EMBOLIA PULMONAR **(Ver também Cap. 300.)** Êmbolos pulmonares (com incidência anual de aproximadamente 1 por 1.000) podem causar dispneia e dor torácica de início súbito. Tipicamente de padrão pleurítico, a dor torácica associada à embolia pulmonar pode resultar de (1) envolvimento da superfície pleural do pulmão adjacente ao infarto pulmonar resultante; (2) distensão da artéria pulmonar; ou (3), possivelmente, estresse da parede ventricular direita e/ou isquemia subendocárdica relacionada com hipertensão pulmonar aguda. A dor associada a pequenos êmbolos pulmonares geralmente é lateral e pleurítica, e acredita-se que esteja relacionada com o primeiro dos três mecanismos. Em contraste, êmbolos pulmonares maciços podem causar dor subesternal grave, que pode simular um IM e ser atribuída de maneira plausível ao segundo e ao terceiro desses mecanismos potenciais. A embolia pulmonar maciça ou submaciça também pode estar associada a síncope, hipotensão e sinais de insuficiência cardíaca direita. Outras características típicas que ajudam no reconhecimento de embolia pulmonar são discutidas adiante neste capítulo (ver “Abordagem ao paciente”).

PNEUMOTÓRAX **(Ver também Cap. 317.)** O *pneumotórax espontâneo primário* é uma causa rara de dor torácica, com incidência anual estimada nos EUA de 7 por 100 mil homens e < 2 por 100 mil mulheres. Os fatores de risco incluem sexo masculino, tabagismo, antecedentes familiares e síndrome de Marfan. Os sintomas em geral têm início súbito e a dispneia pode ser discreta, razões pelas quais a busca por atendimento médico às vezes é adiada. Pode ocorrer *pneumotórax espontâneo secundário* em pacientes com distúrbios pulmonares subjacentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou fibrose cística, e em geral causa sintomas mais graves. O pneumotórax por tensão é uma emergência clínica causada pelo aprisionamento intratorácico de ar, que precipita colapso hemodinâmico.

Outras doenças do parênquima pulmonar, pleurais ou vasculares (Ver também Caps. 304, 305 e 316.) A maioria das doenças pulmonares que causam dor torácica, incluindo pneumonia e malignidade, o faz devido ao envolvimento da pleura ou de estruturas circundantes. A pleurisia costuma ser descrita como uma dor semelhante à de uma facada, que é agravada à inspiração ou tosse. Em contrapartida, a hipertensão pulmonar crônica pode manifestar-se por dor torácica que pode ser muito similar à angina em suas características, sugerindo isquemia miocárdica ventricular direita em alguns casos. Doenças reativas das vias respiratórias também podem causar dor torácica em aperto associada à dificuldade respiratória, em vez de pleurisia.

CAUSAS NÃO CARDIOPULMONARES

Condições gastrintestinais (Ver também Cap. 344.) Distúrbios gastrintestinais são as causas mais comuns de dor torácica não traumática e em geral causam sintomas difíceis de se discernirem das causas mais sérias de dor torácica, incluindo isquemia miocárdica. Distúrbios esofágicos, em particular, podem simular angina na característica e na localização da dor. O refluxo gastresofágico e os distúrbios da motilidade esofágica são comuns e devem ser considerados no diagnóstico diferencial de dor torácica **(Fig. 19.1 e Quadro 19.1)**. O refluxo ácido em geral causa dor em queimação. A dor do espasmo esofágico, em contraste, costuma ser intensa, compressiva, de localização retroesternal e, como a angina, pode ser aliviada por nitroglicerina ou pelos antagonistas do canal de cálcio à base de di-hidropiridina. A dor torácica também pode resultar de lesão ao esôfago, como uma laceração de Mallory-Weiss ou mesmo uma ruptura esofágica (síndrome de Boerhaave), causada por vômitos graves. A localização mais comum da úlcera péptica é epigástrica, mas pode irradiar-se para o tórax **(Quadro 19.1)**.

Os distúrbios hepatobiliares, incluindo colecistite e cólica biliar, podem simular doenças cardiopulmonares agudas. Embora a dor causada por esses distúrbios em geral se localize no quadrante superior direito do abdome, ela é variável, podendo ser sentida no epigástrio e se irradiar para as costas e para a parte inferior do tórax. Às vezes, essa dor é sentida na escápula ou, em raros casos, no ombro, sugerindo irritação diafragmática. A dor é constante, em geral dura várias horas e passa espontaneamente, sem sintomas entre as crises. A dor que resulta de pancreatite é tipicamente epigástrica intensa e se irradia para as costas.

Causas musculoesqueléticas e outras (Ver também Cap. 393.) A dor torácica pode ser causada por qualquer distúrbio musculoesquelético que envolva a parede torácica ou seus nervos, o pescoço ou os membros superiores. A costocondrite que causa sensibilidade das articulações costocondrais (*síndrome de Tietze*) é relativamente comum. A radiculite cervical pode manifestar-se como uma dor constante na parte superior do tórax e nos membros. A dor pode ser exacerbada pela movimentação do pescoço. Ocasionalmente, a dor torácica pode ser causada por compressão do plexo braquial pelas costelas cervicais, e a tendinite ou a bursite que envolve o ombro esquerdo pode simular a irradiação de angina. A dor na distribuição de um dermátomo também pode ser causada por cãibra de músculos intercostais ou por herpes-zóster (Cap. 217).

Transtornos emocionais e psiquiátricos Até 10% dos pacientes que chegam à emergência com dor torácica aguda têm um transtorno do pânico ou condição relacionada (Quadro 19.1). Os sintomas podem incluir aperto no tórax ou dor associada a uma sensação de ansiedade e dificuldade respiratória. Os sintomas podem ser prolongados ou transitórios.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dor torácica

Ante a grande variedade de causas potenciais e o risco heterogêneo de complicações sérias em pacientes que se apresentam com dor torácica aguda não traumática, as prioridades da avaliação clínica inicial incluem (1) a estabilidade clínica do paciente e (2) a probabilidade de que ele tenha uma causa subjacente da dor que seja potencialmente fatal. As condições de alto risco mais preocupantes são processos cardiopulmonares agudos, incluindo SCA, síndrome aórtica aguda, embolia pulmonar, pneumotórax por tensão e pericardite com tamponamento. Entre as causas não cardiopulmonares de dor torácica, é provável que a ruptura esofágica seja o diagnóstico mais urgente a ser estabelecido. O estado dos pacientes com essas condições pode deteriorar rapidamente, mesmo que inicialmente eles aparentem estar bem. A população restante com condições não cardiopulmonares tem um prognóstico mais favorável ao se completar a avaliação diagnóstica. Uma avaliação rápida voltada para uma causa cardiopulmonar séria tem relevância particular nos pacientes com dor aguda em andamento atendidos em emergências. Entre os pacientes que se apresentam em ambulatórios com dor crônica ou que se resolveu, é razoável fazer uma avaliação diagnóstica geral (ver “Avaliação ambulatorial da dor torácica”, adiante). Uma série de perguntas que podem ser feitas para estruturar a avaliação clínica de pacientes com dor torácica é mostrada no **Quadro 19.2**.

QUADRO 19.2 **CONSIDERAÇÕES NA AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DOR TORÁCICA**

1. A dor torácica pode ser devida a uma condição aguda potencialmente fatal que requeira avaliação e tratamento urgentes?

- Cardiopatia isquêmica instável
- Dissecção da aorta
- Pneumotórax
- Embolia pulmonar

2. Se não é o caso, a dor torácica deve-se a um estado crônico passível de complicação grave?

- Angina estável
- Estenose aórtica
- Hipertensão pulmonar

3. Se não é o caso, a dor torácica deve-se a um distúrbio agudo que requer tratamento imediato?

- Pericardite
- Pneumonia/pleurite
- Herpes-zóster

4. Se não é o caso, a dor torácica deve-se a outra doença crônica passível de tratamento?

- Refluxo esofágico
- Espasmo esofágico
- Doença ulcerosa péptica
- Doença na vesícula biliar
- Outros distúrbios gastrintestinais
- Doença de disco cervical
- Artrite do ombro ou da coluna vertebral
- Costocondrite
- Outros distúrbios musculoesqueléticos
- Estado de ansiedade

Fonte: Desenvolvido pelo Dr. Thomas H. Lee para a 18ª edição do *Medicina Interna de Harrison*.

HISTÓRIA

A avaliação da dor torácica não traumática baseia-se em grande parte na anamnese clínica e no exame físico para orientar a realização dos exames diagnósticos subsequentes. O clínico deve avaliar a qualidade, a localização (inclusive se há irradiação) e o padrão (incluindo o início e a duração) da dor, bem como quaisquer fatores que a provocam ou aliviam. A presença de sintomas associados também pode ser útil para estabelecer um diagnóstico.

Qualidade da dor Apenas a qualidade da dor torácica nunca é suficiente para se estabelecer um diagnóstico, porém as características da dor são primordiais para se ter uma impressão clínica inicial e avaliar a probabilidade de um processo cardiopulmonar sério **(Quadro 19.1)**, incluindo SCA em particular **(Fig. 19.2)**. Pressão ou aperto são consistentes com uma apresentação típica de dor miocárdica isquêmica. Mesmo assim, o clínico precisa lembrar que alguns pacientes com sintomas torácicos isquêmicos negam qualquer “dor”, mas queixam-se de dispneia ou uma sensação vaga de ansiedade. A gravidade da dor tem pouca acurácia diagnóstica. Em geral, é útil perguntar sobre a semelhança da dor com sintomas isquêmicos prévios definidos. É incomum a angina ser aguda, como uma facada, lancinante ou pleurítica; no entanto, algumas vezes os pacientes usam o termo “aguda” para explicar a intensidade da dor em vez de sua qualidade. A dor pleurítica é sugestiva de um processo que envolve a pleura, incluindo pericardite, embolia pulmonar ou processos do parênquima pulmonar. Com menos frequência, a dor de pericardite ou embolia pulmonar maciça é uma pressão constante grave ou intensa que pode ser difícil de distinguir de isquemia miocárdica. Dor em “laceração” ou “cortante” em geral é descrita por pacientes com dissecção aórtica aguda. No entanto, as emergências aórticas agudas também se manifestam comumente por dor intensa lancinante. Uma qualidade em queimação pode sugerir refluxo ácido ou úlcera péptica, mas também pode ocorrer com isquemia miocárdica. A dor esofágica, em particular com espasmo, pode ser uma dor compressiva grave idêntica à angina.

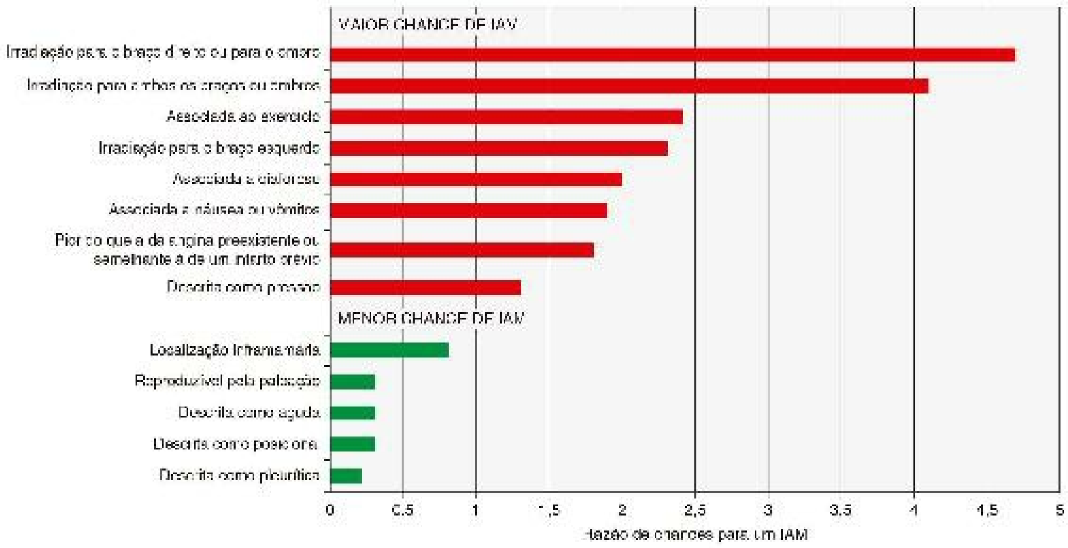

FIGURA 19.2 Associação das características da dor torácica com a probabilidade de infarto agudo do miocárdio (IAM). *(Figura preparada a partir de dados de CJ Swap, JT Nagurney: JAMA 294:2623, 2005.)*

Localização da dor Uma localização subesternal com irradiação para pescoço, mandíbula, ombros ou braços é típica da dor miocárdica isquêmica. Alguns pacientes têm como único sintoma da isquemia uma dor contínua nos locais da dor irradiada. Entretanto, a dor altamente localizada – por exemplo, a que pode ser demarcada pela ponta de um dedo – é bastante incomum na angina. Uma localização retroesternal deve levar à consideração imediata de dor esofágica, embora outras condições gastrintestinais geralmente se manifestem com dor mais intensa no abdome ou epigástrio e possível irradiação para o tórax. Também pode ocorrer angina em uma localização epigástrica, mas a dor que ocorre exclusivamente acima da mandíbula ou abaixo do epigástrio raramente é angina. A dor grave que se irradia para as costas, em particular entre as escápulas, deve levar à consideração imediata de uma síndrome aórtica aguda. A irradiação para a crista do trapézio é característica de dor pericárdica e não costuma ocorrer com angina.

Padrão A dor miocárdica isquêmica geralmente surge em questão de minutos, é exacerbada por atividade e mitigada pelo repouso. Em contraste, a dor que atinge o auge de intensidade imediatamente é mais sugestiva de dissecção aórtica, embolia pulmonar ou pneumotórax espontâneo. Dor passageira (que dura apenas alguns segundos) raramente é de origem isquêmica. Similarmente, é improvável que a dor de intensidade constante por um período prolongado (muitas horas a dias) represente isquemia miocárdica se ocorrer na ausência de outras consequências clínicas, como anormalidades do ECG, elevação de biomarcadores cardíacos ou sequelas clínicas (p. ex., insuficiência cardíaca ou hipotensão). Tanto a isquemia miocárdica como o refluxo ácido podem começar de manhã, o último por causa da ausência de alimento para absorver o ácido gástrico.

Fatores que provocam e aliviam Pacientes com dor miocárdica isquêmica em geral preferem ficar em repouso, sentados ou parar de caminhar. Contudo, os clínicos devem lembrar o fenômeno da "angina do aquecimento", em que alguns pacientes têm alívio da angina à medida que continuam com o mesmo nível de exercício ou até maior sem ter sintomas (**Cap. 293**). Alterações na intensidade da dor com mudanças na posição ou à movimentação dos membros superiores e do pescoço são menos prováveis com isquemia miocárdica e sugerem uma etiologia musculoesquelética. A dor da pericardite, no entanto, costuma ser grave na posição supina e aliviada quando o paciente senta-se ereto e inclina-se para frente. O refluxo gastresofágico pode ser exacerbado por álcool, alguns alimentos ou uma posição reclinada. É possível ocorrer alívio ao sentar.

A exacerbação à alimentação sugere uma etiologia gastrintestinal, como úlcera péptica, colecistite ou pancreatite. A doença ulcerosa péptica tende a tornar-se sintomática 60-90 minutos após as refeições. Todavia, no contexto de aterosclerose coronariana grave, a redistribuição do fluxo sanguíneo para a vasculatura esplâncnica após a alimentação pode desencadear angina pós-prandial. O desconforto do refluxo ácido e da úlcera péptica em geral diminui imediatamente com tratamentos que reduzem a acidez. Em contraste com seu impacto em alguns pacientes com angina, é muito improvável que o exercício físico altere sintomas decorrentes de causas gastrintestinais de dor torácica. O alívio da dor torácica minutos após a administração de nitroglicerina é sugestivo, mas não suficientemente sensível ou específico para um diagnóstico definitivo de isquemia miocárdica. O espasmo esofágico também pode ser aliviado imediatamente com nitroglicerina. Uma demora de > 10 minutos antes do alívio com nitroglicerina sugere que os sintomas não são causados por isquemia ou são decorrentes de isquemia grave, como durante um IM agudo.

Sintomas associados Os sintomas que acompanham a isquemia miocárdica podem incluir diaforese, dispneia, náuseas, fadiga, desmaio e eructações. Além disso, esses sintomas podem estar presentes isoladamente como equivalentes da angina (i.e., outros sintomas de isquemia miocárdica que não a angina típica), particularmente em mulheres e idosos. Pode ocorrer dispneia com várias condições consideradas no diagnóstico diferencial de dor torácica, de modo que ela não é discriminativa, mas a presença de dispneia é importante porque sugere uma etiologia cardiopulmonar. O início súbito de dificuldade respiratória significativa deve levar à consideração de embolia pulmonar e pneumotórax espontâneo. Pode ocorrer hemoptise com embolia pulmonar ou escarro espumoso sanguinolento na insuficiência cardíaca grave, mas em geral indica uma etiologia pulmonar parenquimatosa de sintomas torácicos. A apresentação com síncope ou pré-síncope deve levar à consideração imediata de embolia pulmonar com significado hemodinâmico ou dissecção aórtica, bem como arritmias isquêmicas. Embora náuseas e vômitos sugiram um distúrbio gastrintestinal, esses sintomas podem ocorrer no contexto de IM (mais comumente IM inferior), presumivelmente por causa da ativação do reflexo vagal ou da estimulação de receptores ventriculares esquerdos como parte do reflexo de Bezold-Jarisch.

História clínica pregressa Os antecedentes clínicos são úteis na avaliação dos fatores de risco do paciente para aterosclerose coronariana **(Cap. 291e)** e tromboembolismo venoso **(Cap. 300)**, bem como de condições que possam predispor o paciente a distúrbios específicos. Por exemplo, uma história de doenças do tecido conectivo como a síndrome de Marfan deve ser considerada ante a suspeita clínica de uma síndrome aórtica aguda ou pneumotórax espontâneo. Uma anamnese detalhada pode revelar indícios de depressão ou crises prévias de pânico.

EXAME FÍSICO

Além de proporcionar uma avaliação inicial da estabilidade clínica do paciente, o exame físico daqueles com dor torácica pode fornecer evidência direta de etiologias específicas de dor torácica (p. ex., ausência unilateral de sons pulmonares) e identificar fatores precipitantes potenciais de causas cardiopulmonares agudas de dor torácica (p. ex., hipertensão fora de controle), condições comórbidas relevantes (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica) e complicações da síndrome de apresentação (p. ex., insuficiência cardíaca). No entanto, como os achados ao exame físico podem ser normais em pacientes com cardiopatia isquêmica instável, um exame físico sem nada de notável não é definitivo no sentido de transmitir segurança.

Geral A aparência geral do paciente é útil para estabelecer uma impressão inicial da gravidade da doença. Pacientes com IM ou outros distúrbios cardiopulmonares agudos em geral parecem ansiosos, desconfortáveis, pálidos, cianóticos ou com diaforese. Os que recebem massagem cardíaca ou torácica podem descrever sua dor ante a compressão manual do esterno (*sinal de Levine*). Ocasionalmente, a constituição corporal é útil – por exemplo, em pacientes com síndrome de Marfan ou homens jovens altos e magros com pneumotórax espontâneo.

Sinais vitais Taquicardia significativa e hipotensão são indicativas de consequências hemodinâmicas importantes da causa subjacente da dor torácica e devem levar a uma pesquisa imediata e rápida de condições mais graves, como IM agudo com choque cardiogênico, embolia pulmonar maciça, pericardite com tamponamento ou pneumotórax por tensão. Emergências aórticas agudas em geral presentes com hipertensão grave podem estar associadas à hipotensão profunda na vigência de comprometimento coronariano ou dissecção no pericárdio. Taquicardia sinusal é uma manifestação importante de embolia pulmonar submaciça. Taquipneia e hipoxemia indicam uma causa pulmonar. A presença de febre baixa é inespecífica porque pode ocorrer com IM e com tromboembolismo, além de infecção.

Pulmonar O exame dos pulmões pode localizar uma causa pulmonar primária de dor torácica, como nos casos de pneumonia, asma ou pneumotórax. Disfunção ventricular esquerda decorrente de isquemia/infarto graves e complicações valvulares agudas de IM ou dissecção aórtica podem ocasionar edema pulmonar, um indicador de alto risco.

Cardíaco O pulso venoso jugular costuma estar normal em pacientes com isquemia miocárdica aguda, mas também pode revelar padrões característicos com tamponamento pericárdico ou disfunção ventricular direita aguda **(Caps. 267 e 288)**. A ausculta cardíaca pode revelar uma terceira bulha cardíaca ou, mais comumente, uma quarta, refletindo disfunção miocárdica sistólica ou diastólica. Sopros de regurgitação mitral ou um sopro áspero de um defeito ventricular-septal podem indicar complicações mecânicas de IMCEST. Um sopro de insuficiência aórtica pode ser uma complicação de dissecção aórtica proximal. Outros sopros podem revelar distúrbios cardíacos subjacentes que contribuem para isquemia (p. ex., estenose aórtica ou miocardiopatia hipertrófica). Sons de atrito pericárdico refletem inflamação do pericárdio.

Abdominal Sensibilidade localizada ao exame abdominal é útil para identificar uma causa gastrintestinal da síndrome de apresentação. Achados abdominais são infrequentes com problemas cardiopulmonares puramente agudos, exceto no caso de doença cardiopulmonar crônica subjacente ou disfunção ventricular direita grave que acarrete congestão hepática.

Vascular Déficits de pulso podem refletir aterosclerose crônica, que aumenta a probabilidade de coronariopatia. No entanto, evidência de isquemia aguda em membro com perda do pulso e palidez, em particular nos membros superiores, pode indicar consequências trágicas de dissecção aórtica. Edema unilateral de um membro inferior deve levantar suspeita de tromboembolismo venoso.

Musculoesquelético A dor que surge das articulações costocondrais e condroesternais pode estar associada a edema localizado, eritema ou sensibilidade localizada acentuada. A dor à palpação dessas articulações em geral é bem localizada e constitui um sinal clínico útil, embora a palpação profunda possa desencadear dor na ausência de costocondrite. Ainda que a palpação da parede torácica em geral provoque dor em pacientes com várias condições musculoesqueléticas, é preciso lembrar que a sensibilidade na parede torácica não exclui isquemia miocárdica. Déficits sensoriais nos membros superiores podem ser indicativos de doença de disco cervical.

ELETROCARDIOGRAFIA

A eletrocardiografia é crucial na avaliação da dor torácica não traumática. O ECG é fundamental para identificar pacientes com isquemia iminente como a razão principal de sua queixa, bem como complicações cardíacas secundárias a outros distúrbios. As diretrizes de sociedades profissionais recomendam a realização de um ECG 10 minutos após a chegada do paciente, com o objetivo principal de identificar aqueles com elevação do segmento ST diagnóstica de IM que sejam candidatos a intervenções imediatas para o restabelecimento do fluxo sanguíneo na artéria coronária ocluída. Depressão do segmento ST e inversões simétricas da onda T de pelo menos 0,2 mV de profundidade são úteis para detectar isquemia miocárdica na ausência de IMCEST e também são indicativas de alto risco de morte ou isquemia recorrente. Recomenda-se a realização de ECGs seriados (a cada 30-60 minutos) durante a avaliação de emergência ante a suspeita de SCA. Além disso, nos pacientes com suspeita clínica de isquemia e um ECG-padrão de 12 derivações não diagnóstico, deve-se considerar um ECG com derivação à direita. Apesar do valor de um ECG em repouso, sua sensibilidade para detectar isquemia é baixa – de apenas 20% em alguns estudos.

Podem ocorrer anormalidades do segmento ST e da onda T em uma variedade de condições, inclusive embolia pulmonar, hipertrofia ventricular, pericardite aguda e crônica, miocardite, desequilíbrio eletrolítico e distúrbios metabólicos. É digno de nota que também pode ocorrer hiperventilação associada a distúrbio do pânico e levar a anormalidades inespecíficas do segmento ST e da onda T. A embolia pulmonar está associada com mais frequência à taquicardia sinusal, mas também pode ocasionar desvio para a direita do eixo do ECG, que se manifesta como uma onda S na derivação I, com uma onda Q e uma T na derivação III (Caps. 268 e 300). Nos pacientes com elevação do segmento ST, a presença de acometimento difuso na derivação não correspondente a uma distribuição anatômica coronariana específica, e a depressão do segmento PR pode ajudar a distinguir pericardite de IM agudo.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX

(Ver Cap. 308e.) A radiografia simples do tórax é feita de rotina quando os pacientes apresentam-se com dor torácica aguda e de maneira seletiva quando aqueles avaliados no contexto ambulatorial têm dor subaguda ou crônica. A radiografia de tórax é mais útil para identificar processos pulmonares, como pneumonia ou pneumotórax. Os achados em geral nada têm de notável nos pacientes com SCA, mas edema pulmonar pode ser evidente. Outros achados específicos incluem alargamento do mediastino em alguns pacientes com dissecção aórtica, corcova de Hampton ou sinal de Westermark em pacientes com embolia pulmonar (Caps. 300 e 308e) ou calcificação pericárdica na pericardite crônica.

BIOMARCADORES CARDÍACOS

Os exames de laboratório em pacientes com dor torácica aguda visam detectar lesão miocárdica, o que pode ocorrer pela presença de proteínas circulantes liberadas por células miocárdicas lesionadas. Devido ao tempo necessário para essa liberação, os primeiros biomarcadores de lesão podem estar nos níveis normais, mesmo em pacientes com IMCEST. Graças à especificidade superior pelo tecido cardíaco em comparação com a creatina-quinase MB, a troponina cardíaca é o biomarcador preferido para o diagnóstico de IM e deve ser medida em todos os pacientes que chegam com suspeita de SCA e repetida 3-6 horas depois. Só é necessário repetir a estimativa após 6 horas quando não se tem certeza a respeito do início da dor ou quando os sintomas forem vagos. Não é necessário nem recomendável medir a troponina em pacientes sem suspeita de SCA, a menos que tal estimativa seja usada especificamente para estratificação do risco (p. ex., na embolia pulmonar ou na insuficiência cardíaca).

O desenvolvimento de ensaios para medir a troponina cardíaca com sensibilidade analítica progressivamente maior facilitou a detecção de concentrações sanguíneas substancialmente mais baixas do que antes era possível. Tal evolução permite a detecção precoce de lesão miocárdica, aumenta a acurácia global de um diagnóstico de IM e melhora a estratificação do risco na suspeita de SCA. O maior valor preditivo negativo de um resultado de troponina nos ensaios atuais é uma vantagem na avaliação da dor torácica no contexto de emergência. Protocolos rápidos de exclusão que usam exames seriados e alterações na concentração de troponina em um período tão curto quanto 1-2 horas parecem promissores e continuam sob investigação. No entanto, essas vantagens tiveram uma consequência: a lesão miocárdica agora é detectada em uma proporção maior de pacientes com condições cardiopulmonares que não a SCA do que antes, com os ensaios menos sensíveis. Tal evolução nos exames para detectar necrose miocárdica gerou outros aspectos da avaliação clínica que são cruciais para a determinação da probabilidade de que os sintomas representem SCA. Além disso, a observação de uma alteração na concentração cardíaca de troponina entre amostras seriadas é útil para discriminar as causas agudas de lesão miocárdica da elevação crônica devida a cardiopatia estrutural subjacente, doença renal em estágio terminal ou interferência de anticorpos. O diagnóstico de IM é reservado para a lesão miocárdica assinalada por uma elevação e/ou padrão de queda – com pelo menos um valor excedendo o 99º percentil do limite de referência – e que é causada por isquemia. Outras lesões não isquêmicas, como miocardite, podem resultar em lesão miocárdica, mas não devem ser consideradas IM.

Outras avaliações laboratoriais podem incluir o teste de dímeros-D para ajudar na exclusão de embolia pulmonar **(Cap. 300)**. A estimativa de um peptídeo natriurético do tipo B é útil quando considerada em conjunto com a anamnese e o exame clínico para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Os peptídeos natriuréticos do tipo B também fornecem informação prognóstica sobre os pacientes com SCA e aqueles com embolia pulmonar. Outros biomarcadores possíveis de isquemia miocárdica aguda ou SCA, como a mieloperoxidase, não foram adotados para uso rotineiro.

AJUDA INTEGRADA NA DECISÃO

Foram desenvolvidos vários algoritmos clínicos para ajudar na tomada de decisão durante a avaliação e a alta de pacientes com dor torácica aguda não traumática. Tais recursos auxiliares foram elaborados com base em sua capacidade de estimar uma de duas probabilidades bastante relacionadas, mas não idênticas: (1) a de um diagnóstico definitivo de SCA e (2) a de eventos cardíacos importantes durante o acompanhamento a curto prazo. Esses auxílios na tomada de decisão são usados mais comumente para identificar pacientes com baixa probabilidade clínica de SCA que são candidatos a exames provocativos precoces para detectar isquemia ou à alta da emergência. Goldman e Lee desenvolveram um dos primeiros desses recursos, usando apenas o ECG e indicadores de risco – hipotensão, estertores pulmonares e cardiopatia isquêmica – para categorizar os pacientes em quatro categorias de risco que variam de uma probabilidade < 1% a > 16% de alguma complicação cardiovascular importante. O Acute Cardiac Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument (ACI-TIPI) combina idade, sexo, presença de dor torácica e anormalidades do segmento ST para definir uma probabilidade de SCA. Auxílios para decisão mais recentes são mostrados na Figura 19.3. Os elementos comuns a cada um desses recursos são (1) sintomas típicos de SCA; (2) idade avançada; (3) fatores de risco para aterosclerose ou sua presença comprovada; (4) anormalidades isquêmicas ao ECG; e (5) níveis cardíacos elevados de troponina. Embora, devido à especificidade muito baixa, o desempenho diagnóstico geral de tais recursos decisórios seja fraco (área sob a curva operacional do receptor, 0,55-0,65), eles podem ajudar a identificar pacientes com uma probabilidade muito baixa de SCA (p. ex., < 1%). Apesar disso, nenhum recurso decisório (ou fator clínico isolado) é sensível o suficiente e bem validado para ser usado sozinho na tomada de decisão clínica.

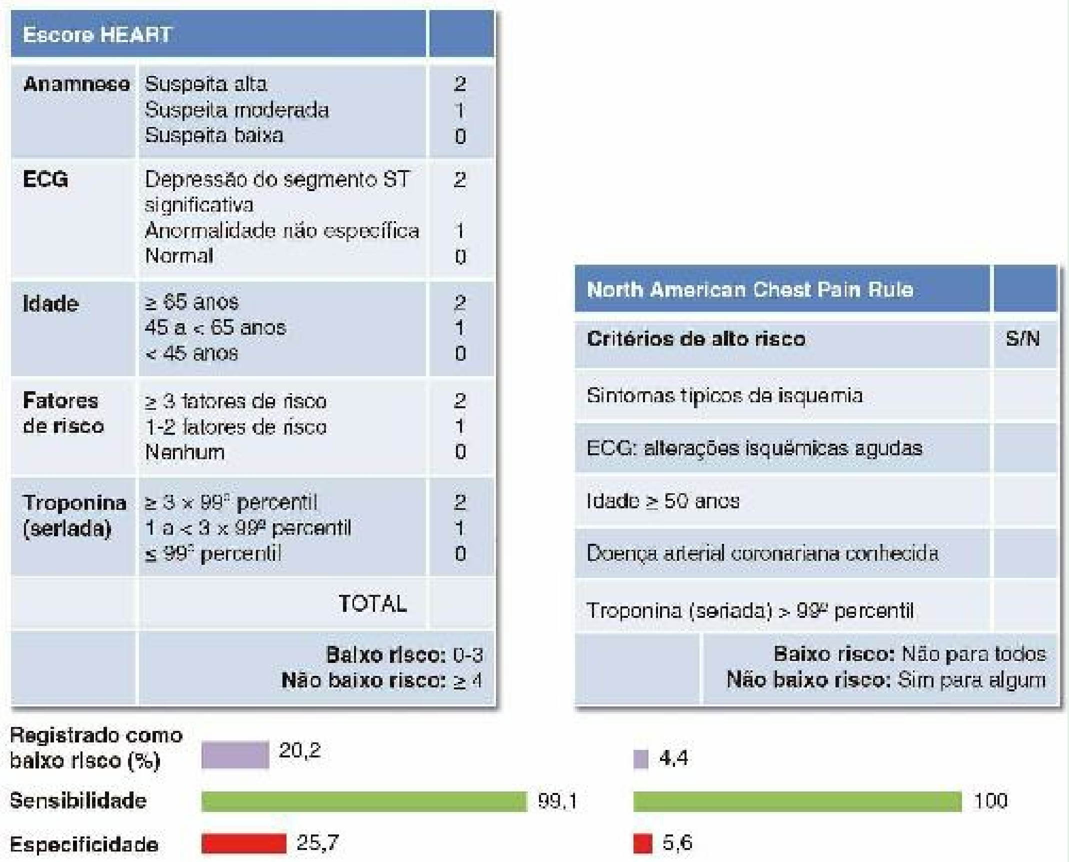

Escore HEART		
Anamnese	Suspeita alta Suspeita moderada Suspeita baixa	2 1 0
ECG	Depressão do segmento ST significativa Anormalidade não específica Normal	2 1 0
Idade	≥ 65 anos 45 a < 65 anos < 45 anos	2 1 0
Fatores de risco	≥ 3 fatores de risco 1-2 fatores de risco Nenhum	2 1 0
Troponina (seriada)	≥ 3 × 99º percentil 1 a < 3 × 99ª percentil ≤ 99º percentil	2 1 0
	TOTAL	
	Baixo risco: 0-3 **Não baixo risco:** ≥ 4	

North American Chest Pain Rule	
Critérios de alto risco	**S/N**
Sintomas típicos de isquemia	
ECG: alterações isquêmicas agudas	
Idade ≥ 50 anos	
Doença arterial coronariana conhecida	
Troponina (seriada) > 99ª percentil	
Baixo risco: Não para todos **Não baixo risco:** Sim para algum	

FIGURA 19.3 Exemplos de auxílios para decisão usados em conjunto com medidas seriadas dos níveis cardíacos de troponina para a avaliação de dor torácica aguda. *(Figura preparada a partir de dados de SA Mahler et al: Int J Cardiol 168:795, 2013.)*

Os clínicos devem diferenciar entre os algoritmos mencionados e a pontuação do risco derivada da estratificação do prognóstico (p. ex., TIMI e GRACE, **Cap. 295**) em pacientes *com um diagnóstico já estabelecido de SCA*. O último não foi designado para uso na avaliação *diagnóstica*.

TESTES PROVOCATIVOS PARA ISQUEMIA

É comum empregar a eletrocardiografia de esforço ("teste de esforço") para completar a estratificação do risco de pacientes submetidos a uma avaliação inicial que não revelou uma causa específica de dor torácica e os identificou como de risco baixo ou seletivamente intermediário de SCA. O teste de esforço inicial é seguro em pacientes sem achados de alto risco após 8-12 horas de observação e pode ajudar a aprimorar sua avaliação prognóstica. Por exemplo, em pacientes de baixo risco submetidos a ele nas primeiras 48 horas após a apresentação, aqueles sem evidência de isquemia tiveram uma taxa de 2% de eventos cardíacos em 6 meses, enquanto, entre aqueles sem evidência nítida de isquemia ou com um resultado equívoco, a taxa foi de 15%. Os pacientes incapazes de fazer exercício podem ser submetidos ao teste de esforço farmacológico com imagem nuclear da perfusão ou ecocardiografia. É notável o fato de que alguns especialistas rejeitam o uso rotineiro do teste de esforço para pacientes de baixo risco sem evidência clínica direta e uma potencial fonte de custos desnecessários.

As diretrizes de sociedades profissionais identificam a dor torácica em andamento como uma contraindicação para o teste de esforço. Em pacientes selecionados com dor persistente e ECG e biomarcadores não diagnósticos, podem ser obtidas imagens da perfusão miocárdica em repouso; a ausência de qualquer anormalidade da perfusão reduz bastante a probabilidade de coronariopatia. Em alguns centros, a imagem da perfusão miocárdica é realizada como parte de uma estratégia rotineira para avaliar pacientes de risco baixo ou intermediário de SCA, simultaneamente com outros exames. O tratamento de pacientes com imagens de perfusão normais pode ser instituído com a alta mais cedo e um teste de esforço em ambulatório, se indicado. Aqueles com imagens de perfusão normais, que não podem discriminar entre defeitos miocárdicos antigos ou novos, precisam de avaliação hospitalar adicional.

OUTROS EXAMES NÃO INVASIVOS

Outros exames de imagem não invasivos do tórax podem ser usados de maneira seletiva para se obter informação diagnóstica e prognóstica adicional sobre pacientes com dor torácica.

Ecocardiografia A ecocardiografia não é um exame necessariamente rotineiro em pacientes com dor torácica. No entanto, em pacientes com um diagnóstico incerto, em particular aqueles com elevação não diagnóstica do ST, sintomas em andamento ou instabilidade hemodinâmica, a detecção de um movimento anormal regional da parede é evidência de possível disfunção isquêmica. A ecocardiografia é diagnóstica em pacientes com complicações mecânicas do IM ou naqueles com tamponamento pericárdico. A ecocardiografia transtorácica é pouco sensível para dissecção aórtica, embora um retalho da íntima às vezes possa ser detectado na aorta ascendente.

Angiotomografia (Ver Cap. 270e.) A angiotomografia está emergindo como uma modalidade para a avaliação de pacientes com dor torácica aguda. A angiotomografia coronariana é uma técnica sensível para a detecção de coronariopatia obstrutiva, em particular no terço proximal das coronárias epicárdicas principais. A TC parece realçar a velocidade de distribuição de pacientes com probabilidade entre baixa e intermediária para SCA sendo sua maior força o valor preditivo negativo um achado de doença não significativa. Além disso, a TC realçada por contraste pode detectar áreas focais de lesão miocárdica no contexto de áreas de realce diminuídas. Ao mesmo tempo, a angiotomografia pode excluir dissecção aórtica, derrame pericárdico e embolia pulmonar. Fatores de equilíbrio ao se considerar o papel emergente da angiotomografia coronariana em pacientes de baixo risco são a exposição à radiação e exames adicionais necessários ante resultados anormais não diagnósticos.

RM (Ver o Cap. 270e.) A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma técnica versátil em evolução para a avaliação estrutural e funcional do coração e da vasculatura torácica. Ela mede com acurácia a função e as dimensões ventriculares, podendo ser realizada como uma modalidade para obtenção de imagem da perfusão mediante provocação farmacológica. A RMC realçada por gadolínio pode detectar IM cedo, definindo com acurácia áreas de necrose miocárdica, além de delinear padrões de doença miocárdica que geralmente são úteis para discriminar lesão miocárdica isquêmica de não isquêmica. Embora não costume ser prática para a avaliação urgente da dor torácica aguda, a RMC pode ser uma modalidade útil para se avaliar a estrutura cardíaca de pacientes com níveis cardíacos elevados de troponina na ausência de coronariopatia definida. A RMC angiográfica coronariana está em seus primórdios. A ressonância magnética (RM) também permite uma avaliação altamente acurada de dissecção aórtica, mas é usada com pouca frequência como primeiro exame, porque a TC e a ecocardiografia transesofágica em geral são mais práticas.

VIAS CRÍTICAS PARA A DOR TORÁCICA AGUDA

Graças aos desafios inerentes para se identificar com confiabilidade a pequena proporção de pacientes com causas sérias de dor torácica aguda sem expor o número maior daqueles de baixo risco a exames desnecessários e uma permanência prolongada na emergência ou avaliações hospitalares, muitos centros médicos adotaram vias críticas para agilizar a avaliação e o tratamento de pacientes com dor torácica não traumática, geralmente em unidades torácicas especializadas. Tais vias em geral visam (1) identificação, rastreamento e instituição rápidas do tratamento de condições cardiopulmonares de alto risco (p. ex., IMCEST); (2) identificação acurada de pacientes de baixo risco que possam ser observados com segurança em unidades com monitoração menos intensiva, submeter-se ao teste de esforço logo de início ou ter alta para casa; e (3) com protocolos diagnósticos mais eficientes e sistemáticos ágeis, a redução segura nos custos associados ao uso excessivo de exames e hospitalizações desnecessárias. Em alguns estudos, o fornecimento de um protocolo voltado para os cuidados nas unidades de dor torácica diminuiu o custo e a duração total da avaliação hospitalar, sem excesso detectável de desfechos clínicos adversos.

AVALIAÇÃO AMBULATORIAL DA DOR TORÁCICA

A dor torácica é comum na prática ambulatorial, com uma prevalência de 20-40% na população geral. Mais de 25% dos pacientes com IM consultaram um clínico geral no mês anterior. Os princípios diagnósticos são os mesmos de uma situação de emergência, mas a probabilidade de uma causa cardiopulmonar aguda antes dos exames é bem mais baixa. Portanto, os paradigmas em termos de exames são menos intensos, com ênfase na anamnese, no exame físico e no ECG. Além disso, os processos auxiliares de decisão desenvolvidos para contextos com alta prevalência de doença cardiopulmonar significativa têm um valor preditivo positivo inferior quando aplicados no consultório médico. Todavia, em geral, se o nível de suspeita clínica de SCA for alto o bastante para se considerar a estimativa da troponina, o paciente deve ser encaminhado para avaliação de emergência.

20

Dor abdominal

Danny O. Jacobs, William Silen

A interpretação correta da dor abdominal aguda pode ser um desafio. Poucas situações clínicas exigem maior discernimento, considerando que o mais catastrófico dos eventos pode ser antecipado por sinais e sintomas muito sutis. Em todos os casos, o médico deve distinguir aqueles quadros que requerem intervenção urgente de outros que podem ser conduzidos clinicamente. A anamnese e o exame físico meticulosamente executados são essenciais para abordar o diagnóstico diferencial, quando necessário, a fim de permitir a avaliação diagnóstica para uma condução rápida do caso **(Quadro 20.1)**.

QUADRO 20.1 **ALGUNS COMPONENTES-CHAVE NA HISTÓRIA DO PACIENTE**

Idade
Tempo de evolução e modo de instalação da dor
Características da dor
Duração dos sintomas
Localização e irradiação da dor
Sintomas associados e sua relação com a dor
Náusea, vômitos e anorexia
Diarreia, constipação ou outras alterações no ritmo intestinal
História menstrual

A classificação etiológica apresentada no **Quadro 20.2**, embora incompleta, proporciona um arcabouço útil à avaliação dos pacientes com dor abdominal.

QUADRO 20.2 **ALGUMAS CAUSAS IMPORTANTES DE DOR ABDOMINAL**

Dor originada no abdome

- Inflamação no peritônio parietal
  - Contaminação bacteriana
    - Apêndice perfurado ou outra víscera perfurada
    - Doença inflamatória pélvica
  - Irritação química
    - Úlcera perfurada
    - Pancreatite
    - *Mittelschmerz*
- Obstrução mecânica de víscera oca
  - Obstrução dos intestinos delgado ou grosso
  - Obstrução da árvore biliar
  - Obstrução ureteral
- Distúrbios vasculares
  - Embolia ou trombose
  - Ruptura vascular
  - Obstrução por compressão ou por torção
  - Anemia falciforme
- Parede abdominal
  - Torção ou tração do mesentério
  - Traumatismo ou infecção nos músculos
- Distensão das superfícies viscerais, p. ex., por hemorragia
  - Cápsulas hepática ou renal
- Inflamação
  - Apendicite
  - Febre tifoide
  - Enterocolite neutropênica ou “tiflite”

Dor referida de origem extra-abdominal

Cardiotorácica
  - Infarto agudo do miocárdio
  - Miocardite, endocardite, pericardite
  - Insuficiência cardíaca congestiva
  - Pneumonia (especialmente lobos inferiores)
  - Embolia pulmonar

Pleurodinia
  - Pneumotórax
  - Empiema
  - Doença esofágica, incluindo espasmo, ruptura ou inflamação

Genitália
  - Torção de testículo

Causas metabólicas

Diabetes melito
Uremia
Hiperlipidemia
Hiperparatireoidismo
Insuficiência suprarrenal aguda
Febre familiar do Mediterrâneo
Porfiria
Deficiência do inibidor da C1 esterase (edema angioneurótico)

Causas neurológicas e psiquiátricas

Herpes-zóster
Tabes dorsalis
Causalgia
Radiculite por infecção ou por artrite
Compressão medular ou de raiz nervosa
Transtornos funcionais
Transtornos psiquiátricos

Causas tóxicas

Saturnismo
Envenenamento por animais ou insetos
  - Picada da aranha viúva-negra
  - Picadas de cobra

Mecanismos desconhecidos

Abstinência de narcóticos
Intermação

As causas mais comuns de dor abdominal à admissão são apendicite aguda, dor abdominal inespecífica, dor de origem urológica e obstrução intestinal. O diagnóstico de “abdome agudo ou cirúrgico” é inaceitável em razão de sua conotação muitas vezes enganosa e incorreta. A maioria dos pacientes que se apresenta com dor abdominal aguda evolui com processo autolimitado. Contudo, é importante lembrar que a intensidade da dor não necessariamente mantém correlação direta com a gravidade da doença subjacente. O caso mais evidente de “abdome agudo” talvez não exija intervenção cirúrgica, enquanto a mais discreta das dores abdominais pode anunciar uma lesão que deve ser solucionada com urgência. Todo paciente com dor abdominal de início recente necessita de investigação precoce completa e diagnóstico preciso.

ALGUNS MECANISMOS DA DOR DE ORIGEM ABDOMINAL

Inflamação do peritônio parietal A dor causada pela inflamação do peritônio parietal tem caráter constante e incômodo, localizando-se diretamente sobre a área inflamada, sendo possível estabelecer a sua referência exata, uma vez que é transmitida pelos nervos somáticos que inervam o peritônio parietal. A intensidade da dor depende do tipo e do volume do material ao qual as superfícies peritoneais estão expostas em determinado período de tempo. Assim, por exemplo, a liberação súbita de uma pequena quantidade de suco gástrico ácido *estéril* na cavidade peritoneal provoca muito mais dor do que o mesmo volume de fezes neutras maciçamente contaminadas. O suco pancreático contendo enzimas ativas suscita mais dor e inflamação do que a mesma quantidade de bile estéril desprovida de enzimas potentes. Normalmente, o sangue produz irritação leve e a reação à urina pode ser branda, de modo que a exposição a sangue ou urina pode passar despercebida a não ser que seja súbita ou massiva. A contaminação bacteriana, como na doença inflamatória pélvica ou na perfuração do intestino distal, causa dor de baixa intensidade até que sua multiplicação libere uma quantidade significativa de mediadores inflamatórios. Nos pacientes com úlcera perfurada do trato gastrintestinal superior, o quadro de apresentação varia muito dependendo do quão rápido os sucos gástricos penetram na cavidade peritoneal. Assim, a velocidade com que o material inflamatório produz irritação peritoneal é um fator importante.

A dor da inflamação peritoneal sempre é agravada por compressão ou por alterações na tensão do peritônio, alterações essas produzidas por palpação ou por algum movimento, como a tosse ou o espirro. O paciente com peritonite caracteristicamente permanece deitado quieto no leito, preferindo evitar movimentos, diferentemente do paciente com cólica, que pode se contorcer em razão do desconforto.

Outro aspecto típico da irritação peritoneal é o espasmo reflexo tônico da musculatura abdominal, localizado no segmento corporal afetado. Sua intensidade depende da integridade do sistema nervoso, da localização do processo inflamatório e da velocidade em que ocorre. O espasmo sobre um apêndice retrocecal perfurado ou sobre uma perfuração no saco peritoneal menor pode ser mínimo ou estar ausente, em razão do efeito protetor das vísceras sobrejacentes. Emergências abdominais catastróficas podem estar associadas a dor ou espasmo muscular mínimos ou indetectáveis em pacientes embotados, gravemente enfermos, debilitados, imunossuprimidos ou psicóticos. Em processos de evolução lenta, muitas vezes o espasmo muscular também se encontra bastante atenuado.

Obstrução de vísceras ocas A obstrução intraluminal classicamente desencadeia dor abdominal intermitente ou em cólica que não é tão bem localizada quanto a dor produzida por irritação do peritônio parietal. No entanto, a ausência da dor em cólica não deve induzir ao erro, pois a distensão de uma víscera oca também pode produzir dor constante com paroxismos raros.

Os pacientes com obstrução de intestino delgado frequentemente se apresentam com dor intermitente, mal localizada, periumbilical ou supraumbilical. À medida que o intestino progressivamente sofre dilatação e ocorre perda do tônus muscular, a característica em cólica da dor pode diminuir. Na presença de obstrução com estrangulamento superposto, a dor pode propagar-se à região lombar inferior se houver tração da raiz do mesentério. A dor em cólica da obstrução colônica é menos intensa, comumente localizada na região infraumbilical com irradiação frequente para a região lombar.

A distensão *súbita* da árvore biliar provoca um tipo de dor mais constante do que em cólica; logo, o termo *cólica biliar* é enganoso. A distensão aguda da vesícula biliar geralmente acarreta dor no quadrante superior direito, com irradiação para a região posterior direita do tórax ou para a ponta da escápula direita, mas também não raramente é encontrada próxima da linha média. A distensão do ducto colédoco frequentemente causa dor epigástrica, que pode irradiar para a região lombar superior. Contudo, variações expressivas são comuns, de modo que a diferenciação entre esses tipos pode ser impossível. A dor subescapular típica ou a irradiação lombar estão frequentemente ausentes. Uma dilatação gradual da árvore biliar, como pode ocorrer no carcinoma da cabeça do pâncreas, pode não causar dor ou apenas produzir uma sensação incômoda leve no epigástrio ou no hipocôndrio direito. A dor da distensão dos ductos pancreáticos assemelha-se à descrita para a distensão do colédoco, mas, além disso, é frequentemente acentuada em decúbito e aliviada pela posição ereta.

A obstrução da bexiga geralmente causa dor surda de baixa intensidade na região suprapúbica. Inquietude sem queixa específica de dor pode ser o único sinal de distensão vesical em paciente obnubilado. Por outro lado, a obstrução aguda da parte intravesical do ureter caracteriza-se por dor intensa na região suprapúbica e no flanco que se irradia para o pênis, a bolsa escrotal ou a face medial da parte superior da coxa. A obstrução da junção ureteropélvica manifesta-se com dor no ângulo costovertebral, enquanto a obstrução das demais regiões do ureter está associada a dor no flanco, que muitas vezes se estende ao mesmo lado do abdome.

Distúrbios vasculares Um equívoco frequente é considerar que a dor causada por distúrbios vasculares intra-abdominais tenha caráter súbito e catastrófico. Determinados processos de doença, como embolia ou trombose da artéria mesentérica superior ou ruptura iminente de aneurisma da aorta abdominal, podem certamente estar associados a dor intensa e difusa. Porém, com igual frequência, o paciente com obstrução da artéria mesentérica superior se apresenta apenas com dor difusa e leve, contínua ou em cólica, 2 ou 3 dias antes do aparecimento de colapso vascular ou de achados de inflamação peritoneal. O desconforto inicial e aparentemente insignificante é causado mais por hiperperistalse do que por inflamação peritoneal. De fato, a ausência de dor à palpação e de rigidez abdominal na presença de dor difusa e contínua (p. ex., “dor desproporcional aos achados no exame físico”) em paciente com provável doença vascular é bastante característica de obstrução da artéria mesentérica superior. A dor abdominal com irradiação para região sacra, flanco ou genitália deve sempre sinalizar ao médico a possibilidade de ruptura de aneurisma da aorta abdominal. Essa dor pode persistir por vários dias antes que a ruptura e o colapso ocorram.

Parede abdominal A dor com origem na parede abdominal é habitualmente constante e incômoda. Movimento, postura ereta prolongada e compressão acentuam o desconforto e o espasmo muscular associado. No caso de hematoma da bainha do reto, atualmente encontrado com maior frequência em associação à terapia anticoagulante, é possível que haja uma massa nos quadrantes inferiores do abdome. O comprometimento simultâneo de músculos em outras regiões do corpo geralmente serve para diferenciar entre miosite da parede abdominal e outros processos que causem dor na mesma região.

DOENÇAS COM DOR REFERIDA AO ABDOME

A dor referida ao abdome proveniente do tórax, coluna vertebral ou órgãos genitais pode representar um grande desafio para o diagnóstico, visto que doenças da parte superior da cavidade abdominal, como colecistite aguda ou úlcera perfurada, podem estar associadas a complicações intratorácicas. Um aforismo de suma importância, porém muitas vezes esquecido, diz que, em todo paciente com dor abdominal, deve-se considerar a possibilidade de doença intratorácica, sobretudo quando a dor se localiza no abdome superior.

A inquirição sistemática e a realização de um exame orientado para a detecção de infarto miocárdico ou pulmonar, pneumonia, pericardite ou doença esofágica (as doenças intratorácicas que mais frequentemente simulam emergências abdominais) muitas vezes fornecem indícios suficientes para selar o diagnóstico correto. A pleurite diafragmática resultante de pneumonia ou de infarto pulmonar pode causar dor no quadrante superior direito e na área supraclavicular, devendo essa última irradiação ser diferenciada da dor subescapular referida provocada por distensão aguda da árvore biliar extra-hepática. A decisão final quanto à origem da dor abdominal pode exigir uma observação deliberada e planejada do paciente ao longo de várias horas, durante as quais a arguição e o exame físico repetidos definirão o diagnóstico ou sugerirão os exames apropriados.

A dor referida de origem torácica é frequentemente acompanhada de imobilização do hemitórax afetado, com retardo respiratório e diminuição das excursões mais acentuados do que os observados na presença de doença intra-abdominal. Além disso, o aparente espasmo muscular abdominal produzido pela dor referida reduz-se durante a inspiração, mas persiste durante ambas as fases respiratórias se a origem for abdominal. A palpação da região com dor referida no abdome não costuma acentuar a dor e, em muitos casos, parece até aliviá-la.

Com frequência, doenças torácicas e abdominais coexistem, podendo ser difícil ou impossível diferenciá-las. Por exemplo, o paciente com doença diagnosticada do trato biliar muitas vezes apresenta dor epigástrica durante infarto do miocárdio, ou a cólica biliar pode ser referida ao precórdio ou ao ombro esquerdo em paciente que já tenha tido angina de peito. **Para uma explicação sobre a irradiação da dor para uma área previamente enferma, consultar o Capítulo 18.**

A dor referida proveniente da coluna vertebral, que habitualmente envolve compressão ou irritação de raízes nervosas, é intensificada por certos movimentos, como tosse, espirro ou esforço, e está associada à hiperestesia nos dermátomos envolvidos. A dor referida ao abdome a partir dos testículos ou das vesículas seminais costuma ser acentuada pela mais leve compressão desses órgãos. O desconforto abdominal é de caráter surdo e difuso.

CRISES ABDOMINAIS METABÓLICAS

A dor de origem metabólica pode simular quase todos os tipos de doença intra-abdominal. Diversos mecanismos podem atuar. Em certas situações, como na hiperlipidemia, a própria doença metabólica pode ser acompanhada de um processo intra-abdominal, como pancreatite, que, a menos que seja identificado, pode levar a uma laparotomia desnecessária. A deficiência do inibidor de C1 esterase associada a edema angioneurótico está frequentemente relacionada com episódios de dor abdominal intensa. Toda vez que a causa da dor abdominal for obscura, deve-se considerar a possibilidade de origem metabólica. A dor abdominal também é uma das marcas da febre familiar do Mediterrâneo **(Cap. 392)**.

O problema do diagnóstico diferencial muitas vezes não é solucionado rapidamente. Em geral, é difícil distinguir a dor da porfiria e da cólica saturnina daquela causada por obstrução intestinal, visto que o hiperperistaltismo intenso é uma característica proeminente de todas. A dor da uremia ou do diabetes é inespecífica, sendo que a dor e a hipersensibilidade frequentemente mudam de localização e de intensidade. A acidose diabética pode ser precipitada por apendicite aguda ou por obstrução intestinal, de modo que, se a correção das anormalidades metabólicas não produzir alívio imediato da dor abdominal, deve-se suspeitar de algum problema orgânico subjacente. As picadas de aranha viúva-negra produzem dor intensa bem como rigidez dos músculos abdominais e do dorso, região raramente afetada nas doenças intra-abdominais.

IMUNOCOMPROMETIDOS

A investigação e o diagnóstico das causas de dor abdominal em pacientes imunossuprimidos ou com qualquer forma de imunocomprometimento são muito difíceis. Nessa situação, estão os pacientes submetidos a transplante de órgão; aqueles sendo tratados com imunossupressores para doença autoimune; sob tratamento quimioterápico ou com glicocorticoides; com diagnóstico de Aids; ou os muito idosos. Nessas circunstâncias, as respostas fisiológicas normais podem estar ausentes ou ocultas. Além disso, infecções incomuns podem causar dor abdominal tendo como agentes etiológicos citomegalovírus, micobactérias, protozoários e fungos. Todos esses patógenos podem afetar os órgãos gastrintestinais, incluindo vesícula biliar, fígado e pâncreas, assim como o trato gastrintestinal, onde podem causar perfuração oculta ou francamente sintomática. Também se deve considerar a possibilidade de abscesso esplênico causado por infecção por *Candida* ou *Salmonella*, especialmente ao se investigar pacientes com dor no quadrante superior esquerdo ou no flanco esquerdo. A colecistite acalculosa é uma complicação relativamente comum de pacientes com Aids, em associação à infecção por criptosporídio ou por citomegalovírus.

A enterocolite neutropênica é frequentemente identificada como causa de dor abdominal e febre em alguns pacientes com supressão da medula óssea por quimioterapia. A possibilidade de doença aguda do enxerto contra o hospedeiro deve ser considerada. O padrão de condução desses pacientes requer acompanhamento meticuloso, incluindo exames seriados para confirmar a desnecessidade de intervenção cirúrgica para tratar o processo patológico subjacente.

CAUSAS NEUROGÊNICAS

As doenças com lesão de nervos sensitivos podem causar causalgia. Essa dor tem caráter em queimação e geralmente limita-se à distribuição de determinado nervo periférico. Estímulos normalmente não dolorosos, como toque ou mudança de temperatura, podem induzir causalgia que frequentemente ocorre mesmo em repouso. A constatação de dor em pontos cutâneos irregularmente espaçados pode ser a única indicação da presença de lesão nervosa antiga. Embora a dor possa ser precipitada por palpação suave, não há rigidez dos músculos abdominais, e a respiração não é afetada. A distensão do abdome é incomum, e a dor não apresenta relação com a ingestão de alimentos.

A dor que se origina de nervos ou raízes espinais aparece e desaparece subitamente, sendo do tipo lancinante **(Cap. 22)**. Pode ser causada por herpes-zóster, compressão por artrite, tumores, hérnia de núcleo pulposo, diabetes ou sífilis. Não está associada a ingestão de alimentos, distensão abdominal ou alterações na respiração. O espasmo muscular intenso, como o observado nas crises gástricas do *tabes dorsalis*, é comum, sendo, porém, aliviado ou, ao menos, não agravado pela palpação do abdome. A dor é agravada pelo movimento da coluna vertebral e, em geral, limita-se a poucos dermátomos. A hiperestesia é muito comum.

A dor provocada por causas funcionais não obedece a nenhum dos padrões anteriormente mencionados. Os mecanismos da doença não estão claramente definidos. A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrintestinal funcional caracterizado por dor abdominal e alteração no ritmo intestinal. O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos **(Cap. 352)** e após a exclusão de anormalidades estruturais demonstráveis. Os episódios de dor abdominal muitas vezes são desencadeados por estresse, e a dor varia na sua natureza e localização. Náuseas e vômitos são raros. Dor localizada à palpação e espasmo muscular são inconsistentes ou estão ausentes. As causas de SII ou de distúrbios funcionais relacionados não são conhecidas.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dor abdominal

São poucos os distúrbios abdominais que exigem intervenção cirúrgica tão urgente a ponto de ser necessário abandonar uma abordagem sistemática, independentemente do quanto o paciente esteja enfermo. Apenas os pacientes com hemorragia intra-abdominal exsanguinante (p. ex., ruptura de aneurisma) devem ser levados imediatamente à sala de cirurgia, mas, nesses casos, são necessários apenas alguns minutos para avaliar a natureza crítica do problema. Em tais circunstâncias, devem-se remover todos os obstáculos, obter-se um acesso venoso adequado à reposição de volume e iniciar a cirurgia. Muitos desses pacientes morreram no serviço de radiologia ou no pronto-socorro enquanto aguardavam exames desnecessários, como eletrocardiogramas ou tomografia computadorizada (TC) de abdome. *Não há contraindicação à cirurgia na presença de hemorragia intra-abdominal maciça.* Felizmente, essa situação é relativamente rara. Essa afirmativa não necessariamente se aplica aos pacientes com hemorragia intraluminal gastrintestinal que, frequentemente, podem ser conduzidos de outra forma **(Cap. 57)**. Nada poderá suplantar uma *anamnese sistemática e cuidadosamente detalhada*, muito mais valiosa do que qualquer exame laboratorial ou radiológico. A obtenção desse tipo de história é trabalhosa e demorada, o que não a torna particularmente popular, embora, na maioria dos casos, seja possível estabelecer um diagnóstico razoavelmente preciso com base apenas na anamnese.

Nos casos de dor abdominal *aguda*, o diagnóstico é prontamente definido na maioria dos casos, enquanto o sucesso é menos frequente em pacientes com dor *crônica*. A SII é uma das causas mais comuns de dor abdominal, devendo-se sempre tê-la em mente **(Cap. 352)**. A localização da dor pode auxiliar a restringir o diagnóstico diferencial **(Quadro 20.3)**; entretanto, a *sequência cronológica de eventos* na história do paciente é, com frequência, mais importante do que a localização da dor. Se o médico tiver uma postura suficientemente imparcial e desapressada, se formular as perguntas apropriadas e souber ouvir, o paciente geralmente oferecerá o diagnóstico. Deve-se dar muita atenção às regiões extra-abdominais. O uso de narcóticos ou analgésicos *não* deve ser retardado até que se tenha estabelecido o diagnóstico definitivo ou elaborado um plano final; é improvável que a analgesia adequada obscureça o diagnóstico.

QUADRO 20.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOR ABDOMINAL por LOCALIZAÇÃO

Quadrante superior direito	**Epigástrica**	**Quadrante superior esquerdo**
Colecistite	Doença ulcerosa péptica	Infarto esplênico
Colangite	Gastrite	Ruptura esplênica
Pancreatite	DRGE	Abscesso esplênico
Pneumonia/empiema	Pancreatite	Gastrite
Pleurite/pleurodinia	Infarto do miocárdio	Úlcera gástrica
Abscesso subdiafragmático	Pericardite	Pancreatite
Hepatite	Ruptura de aneurisma aórtico	Abscesso subdiafragmático
Síndrome de Budd-Chiari	Esofagite	
Quadrante inferior direito	**Periumbilical**	**Quadrante inferior esquerdo**
Apendicite	Apendicite inicial	Diverticulite
Salpingite	Gastrenterite	Salpingite
Hérnia inguinal	Obstrução intestinal	Hérnia inguinal
Gravidez ectópica	Ruptura de aneurisma aórtico	Gravidez ectópica
Nefrolitíase		Nefrolitíase
Doença inflamatória intestinal		Síndrome do intestino irritável
Linfadenite mesentérica		Doença inflamatória intestinal
Tiflite		
Dor difusa não localizada		
Gastrenterite	Malária	
Isquemia mesentérica	Febre familiar do Mediterrâneo	
Obstrução intestinal	Doenças metabólicas	
Síndrome do intestino irritável	Transtorno psiquiátrico	
Peritonite		
Diabetes		

Abreviação: DRGE, doença do refluxo gastresofágico.

Na mulher, uma história menstrual precisa é imprescindível. É importante lembrar que as relações anatômicas normais podem estar significativamente alteradas no útero gravídico. A dor abdominal e pélvica pode ocorrer durante a gravidez em razão de quadros que não requerem cirurgia. Finalmente, alguns resultados laboratoriais que em outras condições seriam significativos (p. ex., leucocitose) podem ser resultantes de alterações fisiológicas normais durante a gestação.

Durante o exame físico, a inspeção crítica simples do paciente, como, por exemplo, a fácies, a posição no leito e a atividade respiratória, fornece indícios valiosos. A quantidade de informações reunidas é diretamente proporcional à *gentileza* e à dedicação do médico. Se um paciente com inflamação peritoneal tiver sido examinado bruscamente, a avaliação acurada pelo médico seguinte torna-se quase impossível. É desnecessário e cruel pesquisar a hipersensibilidade de rebote (sinal de Blumberg) pela liberação súbita da palpação profunda em paciente com suspeita de peritonite. Obtém-se a mesma informação por meio da percussão delicada do abdome (i.e., hipersensibilidade rebote em miniatura), manobra que pode ser muito mais precisa e capaz de localizar o problema. Pode-se identificar a hipersensibilidade de rebote pedindo ao paciente que tussa, sem a necessidade de tocar no abdome. Além disso, a demonstração forçada de hipersensibilidade de rebote assusta e induz espasmo protetor em pacientes nervosos ou preocupados mesmo em sua ausência. Uma vesícula biliar palpável pode passar despercebida se a palpação for agressiva a ponto de o espasmo muscular voluntário superpor-se à rigidez muscular involuntária. Como na anamnese, deve-se dispensar o tempo que for necessário para a realização do exame. Os sinais abdominais podem ser mínimos; entretanto, se forem acompanhados de sintomas consistentes, talvez sejam excepcionalmente significativos. Os sinais abdominais podem estar prática ou totalmente ausentes nos casos de peritonite pélvica, de modo que *um exame pélvico e toque retal cuidadosos são imprescindíveis em todo paciente com dor abdominal*. A hipersensibilidade ao exame pélvico ou retal na ausência de outros sinais abdominais pode ser causada por patologias de tratamento cirúrgico, como apendicite perfurada, diverticulite, torção de cisto ovariano e muitas outras. Muita atenção tem sido dispensada à presença ou ausência de ruídos peristálticos, seu caráter e frequência. A ausculta do abdome é um dos aspectos menos frutíferos do exame físico de pacientes com dor abdominal. Podem ocorrer tragédias, como uma obstrução do intestino delgado com estrangulamento ou apendicite perfurada, na presença de peristalse normal. Por outro lado, quando a parte proximal do intestino acima da obstrução torna-se acentuadamente distendida e edematosa, os ruídos peristálticos podem perder as características de borborigmo, tornando-se fracos ou inaudíveis, mesmo quando não há peritonite. Em geral, é a peritonite química grave de início súbito que está associada a um abdome verdadeiramente silencioso.

Os exames laboratoriais podem ser importantes na avaliação do paciente com dor abdominal; todavia, com poucas exceções, eles raramente estabelecem um diagnóstico. A leucocitose jamais deve ser o único fator decisivo para indicar ou não a cirurgia. Pode-se observar uma contagem de leucócitos > 20.000/μL na perfuração de uma víscera; contudo, pancreatite, colecistite aguda, doença inflamatória pélvica e infarto intestinal são quadros que também podem estar associados a leucocitose acentuada. Não é raro obter-se uma contagem normal de leucócitos em casos de perfuração de vísceras abdominais. O diagnóstico de anemia pode ser mais importante do que a contagem dos leucócitos, particularmente quando combinado com a história clínica.

O exame de urina pode revelar o grau de hidratação ou excluir uma doença renal grave, diabetes ou infecção urinária. Os níveis sanguíneos de ureia, a glicemia e a bilirrubina sérica podem ser úteis. Os níveis séricos de amilase podem estar aumentados em consequência de muitas outras doenças que não a pancreatite, como, por exemplo, úlcera perfurada, obstrução intestinal com estrangulamento e colecistite aguda; logo, as elevações nos níveis de amilase sérica não afastam a necessidade de cirurgia.

As radiografias simples de abdome em posição ortostática ou em decúbito lateral podem ser úteis nos casos de obstrução intestinal, úlcera perfurada e vários outros distúrbios. Em geral, são desnecessárias em pacientes com apendicite aguda ou com hérnia externa estrangulada. Em raros casos, a seriografia do trato gastrintestinal superior com bário ou contraste hidrossolúvel pode revelar uma obstrução intestinal parcial que tenha escapado do diagnóstico por outros meios. Se houver a possibilidade de obstrução do cólon, deve-se evitar a administração oral de sulfato de bário. Por outro lado, nos casos suspeitos de obstrução do cólon (sem perfuração), o clister opaco pode ser diagnóstico.

Na ausência de traumatismo, o exame de TC e a laparoscopia substituíram o lavado peritoneal como instrumento diagnóstico. A ultrassonografia mostrou-se útil na detecção de aumento da vesícula biliar ou do pâncreas, cálculos biliares, aumento do ovário ou gravidez tubária. A laparoscopia é particularmente útil para o diagnóstico de afecções pélvicas, como cistos ovarianos, gravidez tubária, salpingite e apendicite aguda.

A cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético pode auxiliar a diferenciar entre colecistite aguda e cólica biliar por pancreatite aguda. A TC pode revelar um pâncreas aumentado, ruptura de baço ou espessamento da parede do cólon ou do apêndice, e estriação de mesocolo ou de mesoapêndice, característicos de diverticulite ou apendicite.

Às vezes, mesmo na situação ideal, com todos os recursos complementares disponíveis e o máximo de habilidade clínica, é impossível estabelecer um diagnóstico definitivo no momento do exame inicial. De qualquer forma, mesmo na ausência de um diagnóstico anatômico claro, pode ser evidente, para um médico e um cirurgião experientes e ponderados, a indicação de cirurgia com base apenas em critérios clínicos. Se essa decisão for duvidosa, a espera vigilante com inquirição e exame físico repetidos frequentemente elucidará a verdadeira natureza da doença e indicará a conduta apropriada.

21

Cefaleia

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

A cefaleia está entre as razões mais comuns pelas quais os pacientes procuram atendimento médico, sendo responsável, em um nível global, por mais incapacidade do que qualquer outro problema neurológico. O diagnóstico e o tratamento baseiam-se em uma abordagem clínica que é amplificada pelo conhecimento da anatomia, fisiologia e farmacologia das vias do sistema nervoso que medeiam as várias síndromes de cefaleia. Este capítulo irá concentrar-se na abordagem geral ao paciente com cefaleia; a enxaqueca e outros distúrbios primários da cefaleia são discutidos no **Capítulo 447**.

PRINCÍPIOS GERAIS

O sistema de classificação desenvolvido pela International Headache Society (*www.ihs-headache.org/*) caracteriza a cefaleia como primária ou secundária **(Quadro 21.1)**. As *cefaleias primárias* são aquelas em que a cefaleia e suas manifestações associadas constituem o distúrbio em si, enquanto as *cefaleias secundárias* são aquelas causadas por distúrbios exógenos (Comitê de Classificação da Cefaleia da International Headache Society, 2013). A cefaleia primária frequentemente resulta em considerável incapacidade e redução da qualidade de vida do paciente. A cefaleia secundária branda, como a observada em associação a infecções do trato respiratório superior, é comum, mas raramente preocupa. A cefaleia ameaçadora à vida é relativamente incomum, mas é necessário ter vigilância a fim de reconhecer e tratar de maneira apropriada os pacientes.

QUADRO 21.1 **CAUSAS COMUNS DE CEFALEIA**

Cefaleia primária		Cefaleia secundária	
Tipo	**%**	**Tipo**	**%**
Tensional	69	Infecção sistêmica	63
Enxaqueca	16	Traumatismo craniano	4
Em punhaladas idiopática	2	Distúrbios vasculares	1
Por esforço	1	Hemorragia subaracnóidea	< 1
Em salvas	0,1	Tumor cerebral	0,1

Fonte: De J Olesen et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DA CEFALEIA

A dor em geral ocorre quando nociceptores periféricos são estimulados em resposta a lesão tecidual, distensão visceral ou outros fatores **(Cap. 18)**. Nessas situações, a percepção da dor é uma resposta fisiológica normal mediada pelo sistema nervoso saudável. A dor também pode ocorrer quando as vias de produção da dor do sistema nervoso periférico ou central (SNC) são lesionadas ou excessivamente ativadas. A cefaleia pode originar-se de um ou ambos os mecanismos. Relativamente poucas estruturas cranianas geram dor; elas incluem o couro cabeludo, a artéria meníngea média, os seios durais, a foice do cérebro e os segmentos proximais das grandes artérias da pia-máter. O epêndima ventricular, o plexo coroide, as veias da pia-máter e grande parte do parênquima cerebral não geram dor.

As principais estruturas envolvidas na cefaleia primária parecem ser as seguintes:

- Os grandes vasos intracranianos e a dura-máter e os terminais periféricos do nervo trigêmeo que inervam tais estruturas;
- A parte caudal do núcleo trigeminal, que se estende até os cornos dorsais da medula cervical superior e recebe impulsos da primeira e da segunda raízes nervosas cervicais (complexo trigeminocervical);
- Regiões rostrais de processamento da dor, como o tálamo ventroposteromedial e o córtex;
- Os sistemas moduladores da dor no cérebro que modulam o impulso dos nociceptore trigeminais em todos os níveis de vias de processamento da dor e influenciam as funções vegetativas, como as estruturas do hipotálamo e tronco cerebral.

A inervação dos grandes vasos intracranianos e dura-máter pelo nervo trigêmeo denomina-se *sistema trigeminovascular.* Os sintomas cranianos autônomos, como *lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema periorbital, plenitude da aura e ptose* são proeminentes nas cefalalgias autonômicas do trigêmeo, como a cefaleia em salvas e a hemicrania paroxística, podendo ser também observados na enxaqueca, mesmo em crianças. Tais sintomas autônomos refletem ativação das vias cranianas parassimpáticas, e exames de imagem funcionais indicam que as alterações vasculares na enxaqueca e na cefaleia em salvas, quando presentes, são igualmente provocadas por tais sistemas cranianos autônomos. Além disso, eles frequentemente podem ser confundidos com sinais ou sintomas de inflamação do seio craniano, o que é assim superdiagnosticado e tratado de maneira inadequada. A enxaqueca e outros tipos de cefaleia primária não são “cefaleias vasculares”; esses distúrbios não manifestam alterações vasculares de maneira confiável, e os desfechos do tratamento não podem ser previstos por efeitos vasculares. A enxaqueca é um distúrbio cerebral e é mais bem compreendida e tratada como tal.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CEFALEIA AGUDA DE INÍCIO RECENTE

O paciente que se apresenta com cefaleia grave recente tem um diagnóstico diferencial bem diferente do paciente com cefaleias recorrentes durante muitos anos. Na cefaleia intensa e de início recente, a probabilidade de se encontrar uma causa potencialmente grave é bem maior do que na cefaleia recorrente. Os pacientes com início recente da dor exigem avaliação imediata e tratamento adequado. As causas graves a serem consideradas consistem em meningite, hemorragia subaracnóidea, hematomas extradural ou subdural, glaucoma, tumor e rinossinusite purulenta. Quando sinais e sintomas preocupantes estão presentes **(Quadro 21.2)**, o diagnóstico e o tratamento rápidos tornam-se cruciais.

QUADRO 21.2 **SINTOMAS DE CEFALEIA QUE SUGEREM UM DISTÚRBIO SUBJACENTE GRAVE**

Cefaleia de início recente
Primeira cefaleia intensa
A “pior” cefaleia da vida
Vômitos precedem a cefaleia
Piora subaguda ao longo de dias ou semanas
Dor induzida por encurvamento, por elevação do corpo ou por tosse
Dor que perturba o sono ou se apresenta logo após o despertar
Doença sistêmica conhecida
Início após os 55 anos de idade
Febre ou sinais sistêmicos inexplicados
Exame neurológico anormal
Dor associada à hipersensibilidade local, p. ex., a região da artéria temporal

Um exame neurológico cuidadoso é a primeira etapa imprescindível na avaliação. Na maioria dos casos, os pacientes com exame anormal ou história de cefaleia de início recente devem submeter-se a uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Como procedimento de rastreamento inicial para patologia intracraniana nesse contexto, os métodos de TC e RM parecem ser igualmente sensíveis. Em algumas circunstâncias, uma punção lombar (PL) também é necessária, a menos que se possa estabelecer uma etiologia benigna. Uma avaliação geral de cefaleia aguda pode incluir as artérias cranianas por palpação; coluna cervical pelo efeito de movimento passivo da cabeça e por imagem; pesquisa do estado cardiovascular e renal por monitoramento da pressão arterial e exame de urina; e olhos por fundoscopia, medição da pressão intraocular e refração.

O estado psicológico do paciente também deve ser avaliado, pois existe relação entre cefaleia e depressão. Isso se destina a identificar a comorbidade em vez de fornecer uma explicação para a cefaleia, porque a cefaleia problemática raramente é simplesmente causada por mudança do humor. Embora seja notável que os medicamentos com ações antidepressivas também sejam eficazes no tratamento profilático tanto da cefaleia do tipo tensional como da enxaqueca, cada sintoma deve ser tratado de maneira ideal.

Distúrbios com cefaleia recorrente subjacente podem ser ativados pela dor que ocorre após procedimentos otológicos ou endodônticos. Assim, a dor na cabeça em consequência de um tecido enfermo ou traumatismo pode reativar uma síndrome de enxaqueca que de outra maneira estaria quiescente. O tratamento da cefaleia é, em grande parte, ineficaz até que a causa do problema primário seja abordada.

Os distúrbios subjacentes graves associados à cefaleia são descritos adiante. O tumor cerebral é uma causa rara de cefaleia e, ainda menos comumente, de dor intensa. A maioria dos pacientes que apresentam cefaleia grave tem causas benignas.

CEFALEIA SECUNDÁRIA

O tratamento de cefaleia secundária concentra-se no diagnóstico e tratamento do distúrbio subjacente.

MENINGITE

A cefaleia aguda e intensa com rigidez de nuca e febre sugere meningite. A PL é obrigatória. Frequentemente há marcada acentuação da dor com os movimentos dos olhos. É fácil confundir meningite com enxaqueca, pois os sintomas cardinais de cefaleia latejante, fotofobia, náuseas e vômitos frequentemente estão presentes, talvez refletindo a biologia subjacente de alguns pacientes.

A meningite é discutida nos Capítulos 164 e 165.

HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Cefaleia aguda e intensa com rigidez de nuca, mas sem febre, sugere hemorragia subaracnóidea. Um aneurisma roto, malformação arteriovenosa ou hemorragia intraparenquimatosa também podem apresentar-se apenas com cefaleia. Raramente, se a hemorragia for leve ou abaixo do forame magno, a TC de crânio pode ser normal. Portanto, a PL pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo de hemorragia subaracnóidea.

A hemorragia intracraniana é discutida no Capítulo 330.

TUMOR CEREBRAL

Cerca de 30% dos pacientes com tumores cerebrais consideram a cefaleia como sua queixa principal. A dor de cabeça costuma ser indescritível – uma dor maçante, profunda, intermitente, de intensidade moderada, que pode piorar aos esforços ou por mudança de posição e pode ser acompanhada de náuseas e vômitos. Esse padrão de sintomas resulta de enxaqueca com frequência muito maior do que a de tumor cerebral. A cefaleia de um tumor cerebral perturba o sono em cerca de 10% dos pacientes. Os vômitos que precedem o início da cefaleia em semanas são altamente típicos de tumores cerebrais da fossa posterior. Uma história de amenorreia ou galactorreia deve levar à suspeita de adenoma hipofisário secretor de prolactina (ou de síndrome dos ovários policísticos) como a origem da cefaleia. A cefaleia que surge originalmente em paciente com câncer conhecido sugere metástase cerebral ou meningite carcinomatosa, ou ambas. A dor de cabeça que surge abruptamente após a inclinação ou elevação do corpo ou tosse pode ser causada por uma massa na fossa posterior, malformação de Chiari ou baixo volume de líquido cerebrospinal (LCS).

Os tumores cerebrais são discutidos no Capítulo 118.

ARTERITE TEMPORAL

(Ver também Caps. 39 e 385.) A arterite temporal (de células gigantes) é um distúrbio inflamatório das artérias que frequentemente envolve a circulação carotídea extracraniana. Constitui um distúrbio comum em idosos; sua incidência anual é de 77 por 100 mil indivíduos com 50 anos de idade ou mais. A idade de início média é 70 anos, e as mulheres respondem por 65% dos casos. Cerca de metade dos pacientes com arterite temporal não tratada desenvolve cegueira causada por envolvimento da artéria oftálmica e seus ramos; na verdade, a neuropatia óptica isquêmica induzida por arterite de células gigantes é a principal causa de cegueira bilateral de rápido desenvolvimento em pacientes com > 60 anos. Como o tratamento com glicocorticoides é eficaz na prevenção dessa complicação, o imediato reconhecimento do distúrbio é importante.

Os sintomas típicos de apresentação incluem cefaleia, polimialgia reumática **(Cap. 385)**, claudicação mandibular, febre e perda de peso. A cefaleia é o sintoma dominante e frequentemente aparece associada a mal-estar e mialgias. A dor na cabeça pode ser unilateral ou bilateral e localizar-se temporalmente em 50% dos pacientes, embora possa envolver qualquer uma ou todas as áreas do crânio. A dor em geral surge gradualmente durante um período de algumas horas antes de atingir intensidade máxima; ocasionalmente, é de início explosivo. A característica da dor é ser latejante apenas raramente; quase sempre é descrita como maçante e incômoda, com episódios sobrepostos de dores lancinantes semelhantes às dores agudas que surgem na enxaqueca. A maioria dos pacientes consegue reconhecer que a origem da sua dor de cabeça é superficial, externa ao crânio, e não com origem profunda no crânio (o local da dor para os que sofrem de enxaqueca). Há hipersensibilidade no couro cabeludo, frequentemente em grau acentuado; devido à dor, pode-se tornar impossível escovar os cabelos ou deitar a cabeça no travesseiro. A cefaleia costuma piorar à noite e muitas vezes é agravada por exposição ao frio. Achados adicionais podem incluir nódulos avermelhados, sensíveis ou estriação vermelha na pele sobre as artérias temporais e dor à palpação das artérias temporais ou, menos comumente, das occipitais.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) muitas vezes apresenta-se elevada, porém nem sempre; uma VHS normal não exclui arterite de células gigantes. A biópsia da artéria temporal, seguida de tratamento imediato com prednisona, 80 mg/dia, nas primeiras 4-6 semanas, deve ser instituída quando a suspeita clínica é alta. A prevalência de enxaqueca entre idosos é substancial, bem mais alta que a de arterite de células gigantes. Os que sofrem com enxaqueca geralmente relatam melhora de sua cefaleia com prednisona; assim, deve-se ter cautela ao interpretar a resposta terapêutica.

GLAUCOMA

O glaucoma pode apresentar-se com cefaleia debilitante associada a náuseas e vômitos. A cefaleia frequentemente começa com dor ocular intensa. Ao exame físico, o olho costuma mostrar-se eritematoso com pupila fixa e moderadamente dilatada.

O glaucoma é discutido no Capítulo 39.

DISTÚRBIOS DE CEFALEIA PRIMÁRIA

As cefaleias primárias são distúrbios nos quais a cefaleia e as manifestações associadas ocorrem na ausência de qualquer causa exógena. As mais comuns são enxaqueca, cefaleia tensional e as cefalalgias autônomas, notavelmente a cefaleia em salvas. Tais distúrbios são discutidos em detalhes no **Capítulo 447**.

CEFALEIA DIÁRIA CRÔNICA

O diagnóstico genérico de cefaleia diária crônica (CDC) pode ser aplicado quando o paciente tem cefaleia por 15 dias ou mais por mês. CDC não é uma doença única; ela abrange inúmeras síndromes diferentes de cefaleia, tanto primárias como secundárias **(Quadro 21.3)**. Juntamente com ela, esse grupo apresenta incapacidade considerável e é, portanto, tratado aqui de maneira especial. Estimativas populacionais sugerem que cerca de 4% dos adultos apresentam cefaleia diária ou quase diária.

QUADRO 21.3 **CLASSIFICAÇÃO DA CEFALEIA DIÁRIA CRÔNICA**

Primária		**Secundária**
> 4 h diárias	**< 4 h diárias**	**–**
Enxaqueca crônica[a]	Cefaleia em salvas crônica[b]	Pós-traumática Traumatismo craniano Iatrogênica Pós-infecciosa
Cefaleia do tipo tensional crônica[a]	Hemicrania paroxística crônica	Inflamatória, por exemplo, Arterite de células gigantes Sarcoidose Síndrome de Behçet

Hemicrania contínua[a]	SUNCT/SUNA	Infecção crônica do SNC
Cefaleia nova diária persistente[a]	Cefaleia hípnica	Cefaleia por excesso de uso de medicamentos[a]

[a]Pode ser complicada pelo uso excessivo de analgésicos. [b]Alguns pacientes têm cefaleia por > 4 h/dia.
Abreviações: SNC, sistema nervoso central; SUNA, crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração e com sintomas autônomos cranianos; SUNCT, crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Cefaleia diária crônica

O primeiro passo no tratamento dos pacientes com CDC é diagnosticar qualquer cafaleia secundária e tratar esse problema **(Quadro 21.3)**. Isso algumas vezes pode ser um desafio onde a causa subjacente desencadeia uma piora de uma cefaleia primária. Para pacientes com cefaleias primárias, o diagnóstico do tipo de cefaleia irá orientar a terapia. Os tratamentos preventivos, como os tricíclicos, seja amitriptilina ou nortriptilina, com doses de até 1 mg/kg, são muito úteis aos pacientes com CDC que surgem da enxaqueca ou da cefaleia tensional ou onde a causa secundária ativou a cefaleia primária subjacente. Os tricíclicos são iniciados em doses baixas (10-25 mg) diariamente e podem ser administrados 12 horas antes da hora esperada para acordar, a fim de evitar excesso de sono na manhã seguinte. Anticonvulsivantes, como o topiramato, valproato, flunarizina (não disponível nos EUA) e candesartana também são úteis na enxaqueca.

TRATAMENTO DE CEFALEIA DIÁRIA CRÔNICA PRIMÁRIA INCAPACITANTE CLINICAMENTE INTRATÁVEL

O tratamento de cefaleia clinicamente intratável é difícil. Atualmente existem várias abordagens neuromoduladoras promissoras, como a estimulação do nervo occipital, que parece modular o processamento talâmico na enxaqueca e também mostrou ser promissora na cefaleia crônica em salvas, ataques de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com sintomas autônomos cranianos (SUNA), ataques de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia da conjuntiva e lacrimejamento (SUNCT) e hemicrania contínua **(Cap. 447)**. A estimulação magnética transcraniana de pulso único está em uso na Europa e é aprovada para enxaqueca com aura nos EUA. Outras modalidades são discutidas no **Capítulo 447**.

CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAMENTOS

O uso excessivo de analgésicos para cefaleia pode agravar a frequência da doença, comprometer muito o efeito dos medicamentos preventivos e induzir um estado de cefaleia refratária diária ou quase diária chamada de *cefaleia por uso excessivo de medicamentos*. Uma proporção de pacientes que deixa de tomar analgésicos tem substancial melhora na intensidade e frequência de sua cefaleia. Entretanto, mesmo após a suspensão do uso de analgésicos, muitos pacientes continuam tendo cefaleia, embora possam sentir-se clinicamente melhores de alguma forma, especialmente se estavam usando opioides ou barbitúricos regularmente. Os sintomas residuais provavelmente representam o distúrbio de cefaleia primária subjacente e, mais comumente, isso ocorre em pacientes propensos a ter enxaqueca.

Tratamento do uso excessivo de medicamentos: pacientes ambulatoriais Para os pacientes que fazem uso excessivo de medicamentos é essencial que a utilização de analgésicos seja reduzida e depois eliminada. Uma abordagem é reduzir a dose do medicamento em 10% a cada 1-2 semanas. A suspensão imediata do uso de analgésicos é possível para alguns pacientes, desde que não haja contraindicações. Ambas as abordagens são facilitadas pelo uso de um diário mantido durante 1 ou 2 meses antes da suspensão, o que ajuda a identificar o tamanho do problema. Uma pequena dose de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como naproxeno, 500 mg, 2x/dia, se tolerado, ajuda a aliviar a dor residual à medida que o analgésico é reduzido. O uso excessivo de AINE não costuma ser um problema para pacientes com cefaleia diária quando o AINE com uma meia-vida mais longa é tomado 1 ou 2 vezes por dia; entretanto, problemas de uso excessivo podem desenvolver-se com esquemas de doses mais frequentes ou AINEs de ação curta. Após o paciente ter reduzido substancialmente o uso do analgésico, deve-se introduzir um medicamento profilático. Deve-se enfatizar que os *profiláticos geralmente não funcionam na presença de uso excessivo de analgésicos.* A causa mais comum de refratariedade ao tratamento é a utilização de um profilático enquanto os analgésicos continuam sendo usados regularmente. Para alguns pacientes, a suspensão dos analgésicos é muito difícil; muitas vezes, a melhor abordagem é informar diretamente o paciente de que algum grau de dor é inevitável durante esse período inicial.

Tratamento do uso excessivo de medicamentos: pacientes hospitalizados Alguns pacientes necessitam de hospitalização para desintoxicação. Esses pacientes já tentaram retirar os medicamentos no tratamento ambulatorial sem sucesso ou têm um distúrbio clínico significativo, como diabetes melito, que complicaria a suspensão dos medicamentos em ambulatório. Após a internação, os medicamentos agudos são completamente retirados no primeiro dia, caso não haja contraindicações. Antieméticos e líquidos são administrados quando necessário; a clonidina é usada para os sintomas de abstinência de opiáceos. Para a dor aguda intolerável durante as horas em que se está acordado, o ácido acetilsalicílico intravenoso, 1 g (não aprovado nos EUA), é útil. A clorpromazina intramuscular pode ser útil à noite; os pacientes têm de ser adequadamente hidratados. Três a cinco dias após a admissão, à medida que o efeito da substância retirada é estabelecido, pode-se utilizar um esquema de di-hidroergotamina (DHE) intravenosa. A DHE, administrada de 8/8 horas, durante 5 dias consecutivos, pode induzir significativa remissão, possibilitando estabelecer um tratamento preventivo. Antagonistas de 5-HT_3, como a ondansetrona ou granisetrona ou o antagonista do receptor de neuroquinina, aprepitanto, podem ser necessários com a DHE para evitar náuseas significativas e domperidona (não aprovado nos EUA) por via oral ou supositório pode ser útil. É útil evitar antieméticos propensos à sedação ou a outro efeito colateral.

CEFALEIA DIÁRIA PERSISTENTE NOVA

A cefaleia diária persistente nova (CDPN) é uma síndrome clinicamente distinta; o **Quadro 21.4** lista suas causas.

QUADRO 21.4 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA CEFALEIA DIÁRIA PERSISTENTE NOVA**

Primária	Secundária
Tipo migranosa	Hemorragia subaracnóidea
Sem característica (tipo tensional)	Cefaleia por baixo volume de líquido cerebrospinal (LCS) Cefaleia por hipertensão liquórica Cefaleia pós-traumática[a] Meningite crônica

[a] Inclui formas pós-infecciosas.

Apresentação clínica O paciente com CDPN apresenta-se com cefaleia na maioria dos dias, senão em todos, e o paciente consegue lembrar claramente, e com frequência de maneira vívida, o momento do início. A cefaleia geralmente começa de modo abrupto, mas o início pode ser mais gradual; a evolução durante 3 dias foi proposta como o limite máximo para essa síndrome. Os pacientes tipicamente lembram o dia exato e as circunstâncias do início da cefaleia; a dor de cabeça nova e persistente não diminui. A primeira prioridade é distinguir entre causas primárias e secundárias para essa síndrome. A hemorragia subaracnóidea é a mais grave das causas secundárias e tem de ser excluída pela história ou por investigação apropriada (**Cap. 330**).

CDPN secundária • ***CEFALEIA POR BAIXO VOLUME DE LCS*** Nessas síndromes, a cefaleia é posicional: começa quando o paciente se senta ou fica na posição ortostática, e desaparece quando se deita. A dor, que é occipitofrontal, costuma ser uma dor maçante, mas pode ser latejante. Os pacientes com cefaleia crônica por baixo volume de LCS apresentam-se com história de cefaleia de um dia para o outro, que geralmente não está presente quando se acorda, mas piora durante o dia. Em geral a posição deitada melhora a cefaleia em um período de minutos e a dor pode levar de apenas alguns minutos até 1 hora para retornar quando o paciente volta à posição ortostática.

A causa mais comum de cefaleia por baixo volume de LCS persistente é o extravasamento de LCS após PL. A cefaleia pós-PL em geral começa em um período de 48 horas, mas pode ser retardada por até 12 dias. Sua incidência situa-se entre 10 e 30%. Bebidas com cafeína podem fornecer alívio temporário. Além da PL, o indicador dos eventos pode incluir injeção extradural ou manobra de Valsalva vigorosa, como as de elevação, esforço, tosse, abertura das tubas auditivas em um avião ou orgasmos múltiplos. Extravasamentos espontâneos de LCS são bem reconhecidos, e o diagnóstico deve ser considerado sempre que a história de cefaleia for típica, mesmo quando não há indicador de evento evidente. À medida que o tempo passa, a partir do indicador de evento, a natureza postural pode tornar-se menos evidente; casos nos quais o indicador de evento ocorreu vários anos antes do diagnóstico final foram reconhecidos. Os sintomas parecem resultar do baixo volume e não da pressão baixa: embora se identifiquem pressões de LCS baixas, 0-50 mmH$_2$O, uma pressão de até 140 mmH$_2$O foi observada com extravasamento documentado.

A Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (STOP; **Cap. 454**) pode apresentar-se com cefaleia ortostática semelhante à cefaleia por baixo volume de LCS e é um diagnóstico que precisa de consideração nesta situação.

Quando o exame de imagem é indicado para identificar a fonte de um suposto extravasamento, uma RM com gadolínio é o exame inicial de escolha **(Fig. 21.1)**. Um padrão marcante de captação difusa de contraste pela meninge é tão típico que, no contexto clínico apropriado, o diagnóstico é estabelecido. As malformações de Chiari às vezes são observadas na RM; nesses casos, a cirurgia para descomprimir a fossa posterior em geral piora a cefaleia. A RM de coluna vertebral ponderada em T2 pode revelar um vazamento, e a RM da coluna vertebral pode demonstrar cistos meníngeos espinais cujo papel nessas síndromes ainda tem de ser elucidado. A fonte de vazamento de LCS pode ser identificada por RM espinal com sequências adequadas, por TC, ou cada vez mais por mielografia por RM. Menos usados atualmente, os exames de LCS com ^{111}In-DTPA na ausência de um local diretamente identificado de vazamento, pode demonstrar esvaziamento precoce de traçador de ^{111}In-DTPA na bexiga ou evolução lenta do traçador através do cérebro, sugerindo vazamento de LCS.

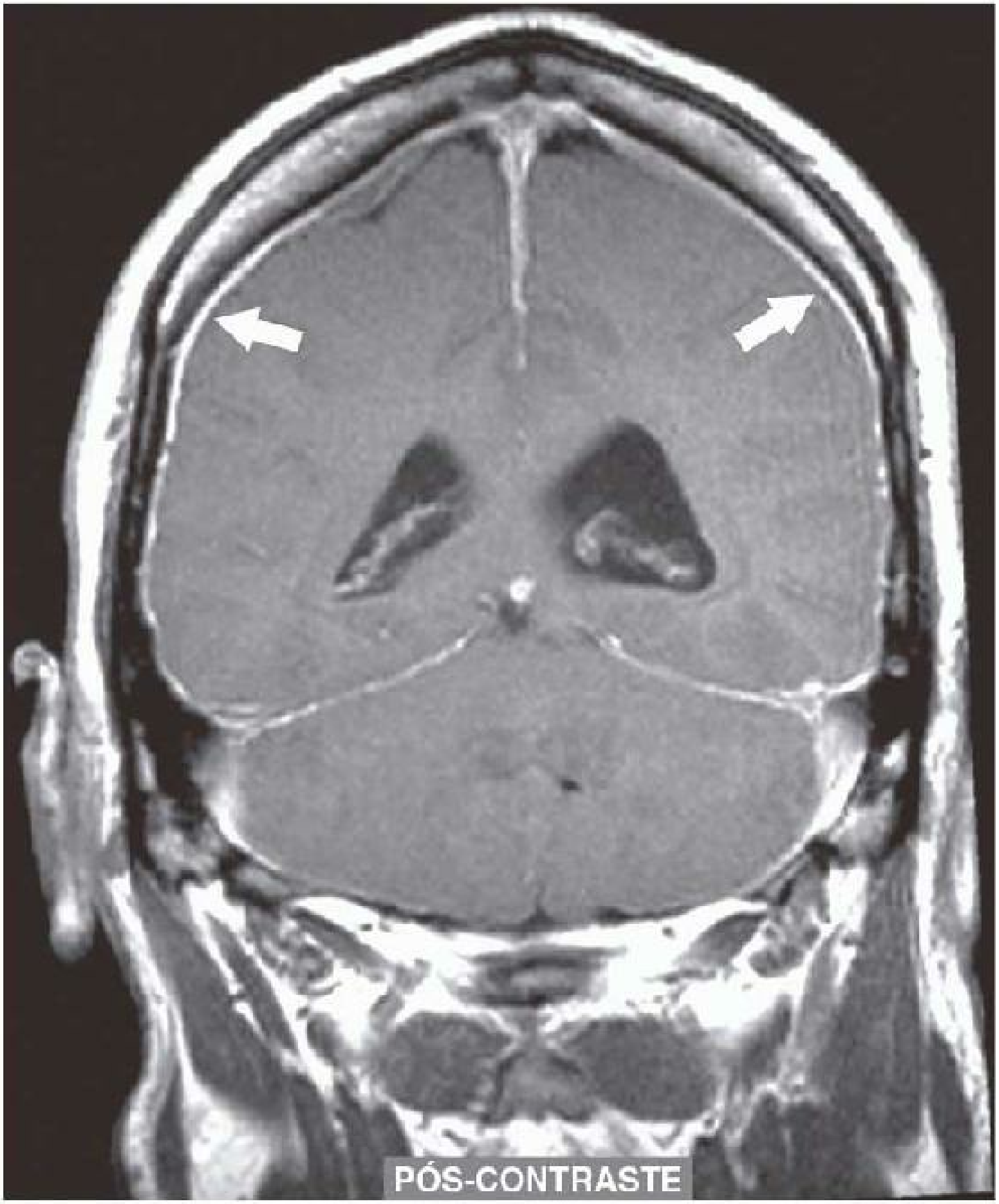

FIGURA 21.1 Ressonância magnética mostrando captação meníngea difusa após administração de gadolínio em paciente com cefaleia por baixo volume de líquido cerebrospinal (LCS).

O tratamento inicial da cefaleia por baixo volume de LCS é repouso no leito. Para os pacientes com dor persistente, a cafeína intravenosa (500 mg em 500 mL de solução salina administrada durante 2 horas) pode ser muito eficaz. Deve-se realizar um eletrocardiograma (ECG) para rastreamento de arritmia antes da administração. É razoável administrar pelo menos duas infusões de cafeína antes de realizar exames adicionais para identificar a origem do extravasamento de LCS. Pelo fato de a cafeína ser segura e poder ser curativa, poupa muitos pacientes da necessidade de investigações adicionais. Se não for bem-sucedida, uma cinta abdominal pode ser útil. Se um extravasamento puder ser identificado, um *patch* sanguíneo autólogo geralmente é curativo. Um *patch* sanguíneo também é eficaz para cefaleia pós-PL; nesse caso, a localização é empiricamente determinada como o local de PL. Nos pacientes com dor intratável, a teofilina oral é uma alternativa útil; entretanto seu efeito é menos rápido que o da cafeína.

CEFALEIA POR HIPERTENSÃO LIQUÓRICA A hipertensão liquórica é bem reconhecida como causa de cefaleia. Um exame de imagem do cérebro com frequência revela a causa, como uma lesão expansiva. A CDPN causada por hipertensão liquórica pode ser o sintoma de apresentação para pacientes com hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) sem problemas visuais, particularmente quando o exame de fundo de olho é normal. A pressão intracraniana persistentemente elevada pode desencadear enxaqueca crônica. Esses pacientes tipicamente apresentam-se com história de cefaleia generalizada que está presente ao despertar e melhora à medida que o dia passa. Geralmente piora em decúbito. Obscurecimentos visuais são frequentes. O diagnóstico é relativamente direto na presença de papiledema, mas a possibilidade tem de ser considerada mesmo em pacientes sem alterações fundoscópicas. O exame formal dos campos visuais deve ser realizado mesmo na ausência de envolvimento oftálmico franco. A cefaleia ao se levantar de manhã ou a cefaleia noturna também são típicas da apneia obstrutiva do sono ou de hipertensão arterial mal controlada.

A avaliação dos pacientes suspeitos de hipertensão liquórica requer exame de imagem do cérebro. É mais eficiente obter-se primeiro uma RM, incluindo venografia por ressonância magnética (VRM). Se não houver contraindicações, a pressão liquórica deve ser medida por PL, o que deve ser feito quando o paciente está sintomático, de modo que tanto a pressão quanto a resposta à remoção de 20-30 mL de LCS possam ser determinadas. Uma pressão de abertura elevada e melhora da cefaleia após a remoção do LCS são diagnósticas.

O tratamento inicial é feito com acetazolamida (250-500 mg, 2x/dia); a cefaleia pode melhorar em um período de semanas. Se ineficaz, o topiramato é o próximo tratamento de escolha; há muitas ações que podem ser úteis nesse caso, como a inibição da anidrase carbônica, perda de peso e estabilização da membrana neuronal, provavelmente mediada por meio dos efeitos nas vias de fosforilação. Os pacientes gravemente incapacitados que não respondem ao tratamento clínico requerem monitoramento da pressão intracraniana, podendo requerer derivação liquórica.

CEFALEIA PÓS-TRAUMÁTICA Um evento traumático pode desencadear um processo de cefaleia que dura muitos meses ou anos após o evento. O termo *traumatismo* é usado em sentido bem amplo: a cefaleia pode desenvolver-se após uma lesão na cabeça, mas também pode surgir após um episódio infeccioso, meningite viral, doença gripal ou parasitose. As queixas de tontura, vertigem e perda de memória podem acompanhar a cefaleia. Os sintomas podem desaparecer após várias semanas ou persistir durante meses e mesmo anos após a lesão. Tipicamente, o exame neurológico é normal, e a TC ou a RM não são reveladoras. Hematoma subdural crônico às vezes simula esse distúrbio. A cefaleia pós-traumática também pode ser observada após a dissecção da carótida e hemorragia subaracnóidea, bem como após cirurgia intracraniana. O tema subjacente parece ser que um evento traumático envolvendo as meninges que produz dor pode desencadear um quadro de cefaleia que dura muitos anos.

OUTRAS CAUSAS Em uma série, 33% dos pacientes com CDPN relataram cefaleia que começa após uma doença gripal transitória caracterizada por febre, rigidez de nuca, fotofobia e mal-estar acentuado. A avaliação tipicamente não revela nenhuma causa aparente para cefaleia. Não há evidências convincentes de que a infecção por Epstein-Barr persistente desempenhe um papel na CDPN. Um fator complicador é que muitos pacientes se submetem à PL durante a doença aguda; a cefaleia iatrogênica por baixo volume de LCS tem de ser considerada nesses casos.

TRATAMENTO O tratamento é amplamente empírico. Os antidepressivos tricíclicos, sobretudo a amitriptilina, e anticonvulsivantes, como topiramato, valproato e gabapentina, foram usados com benefício relatado. O inibidor da monoaminoxidase fenelzina também pode ser útil em pacientes cuidadosamente selecionados. A cefaleia em geral se resolve em 3-5 anos, mas pode ser bastante incapacitante.

CUIDADOS PRIMÁRIOS E MANEJO DA CEFALEIA

A maioria dos pacientes com cefaleia será observada primeiramente em um local para cuidados primários. A tarefa do médico de cuidados primários é identificar as poucas cefaleias secundárias preocupantes em meio à maior parte das cefaleias secundárias e menos preocupantes **(Quadro 21.2)**.

Se não houver quaisquer sinais de alerta, uma abordagem razoável é tratar quando um diagnóstico é estabelecido. Como regra, a investigação deve concentrar-se na identificação de causas preocupantes de cefaleia ou em ganhar confiança caso nenhum diagnóstico de cefaleia primária puder ser feito.

Após o tratamento ser iniciado, o cuidado de acompanhamento é essencial para se identificar se houve progresso contra a queixa de cefaleia. Nem todas as cefaleias irão responder ao tratamento, mas, em geral, cefaleias preocupantes irão evoluir e será mais fácil identificá-las.

Quando um médico de cuidados primários sente que o diagnóstico é um distúrbio de cefaleia primária, vale a pena observar que mais de 90% dos pacientes que se apresentam para cuidados primários e têm uma queixa de cefaleia irão apresentar enxaqueca **(Cap. 447)**.

Em geral, os pacientes que não têm um diagnóstico claro têm um distúrbio de cefaleia primária que não a enxaqueca ou a cefaleia do tipo tensional ou são refratários a duas ou mais terapias-padrão para o tipo de cefaleia considerado para encaminhamento a um especialista. Na prática, o limiar para encaminhamento também é determinado pela experiência do médico de cuidados primários e pela disponibilidade de opções de cuidados secundários.

22

Dor nas costas e no pescoço

John W. Engstrom, Richard A. Deyo

A importância da dor nas costas e no pescoço em nossa sociedade é ressaltada pelo seguinte: (1) nos EUA, estima-se que o custo da dor nas costas ultrapasse 100 bilhões de dólares por ano; aproximadamente 33% desses custos são despesas com assistência direta à saúde e o restante corresponde a custos indiretos resultantes da perda de salários e produtividade; (2) os sintomas relacionados com o dorso são a causa mais comum de incapacidade em pacientes com < 45 anos de idade; (3) a lombalgia é a segunda razão mais comum para consultas médicas nos EUA; e (4) 70% das pessoas apresentará dorsalgia em algum momento de sua vida.

ANATOMIA DA COLUNA VERTEBRAL

A parte anterior da coluna consiste em corpos vertebrais cilíndricos separados por discos intervertebrais e mantidos unidos pelos ligamentos longitudinais anterior e posterior. Os discos intervertebrais compõem-se de um núcleo pulposo gelatinoso central, circundado por um anel cartilaginoso resistente, o ânulo fibroso. Os discos são responsáveis por 25% da extensão da coluna vertebral e permitem que as vértebras ósseas movimentem-se com facilidade umas sobre as outras **(Figs. 22.1 e 22.2)**. O ressecamento do núcleo pulposo e a degeneração do ânulo fibroso aumentam com a idade e resultam em perda da altura do disco. Os discos são maiores nas regiões cervical e lombar, onde os movimentos da coluna se fazem mais amplos. A porção anterior da coluna absorve os impactos dos movimentos corporais, como caminhada e corrida, e, junto com a porção posterior, protege a medula espinal e raízes nervosas no canal medular.

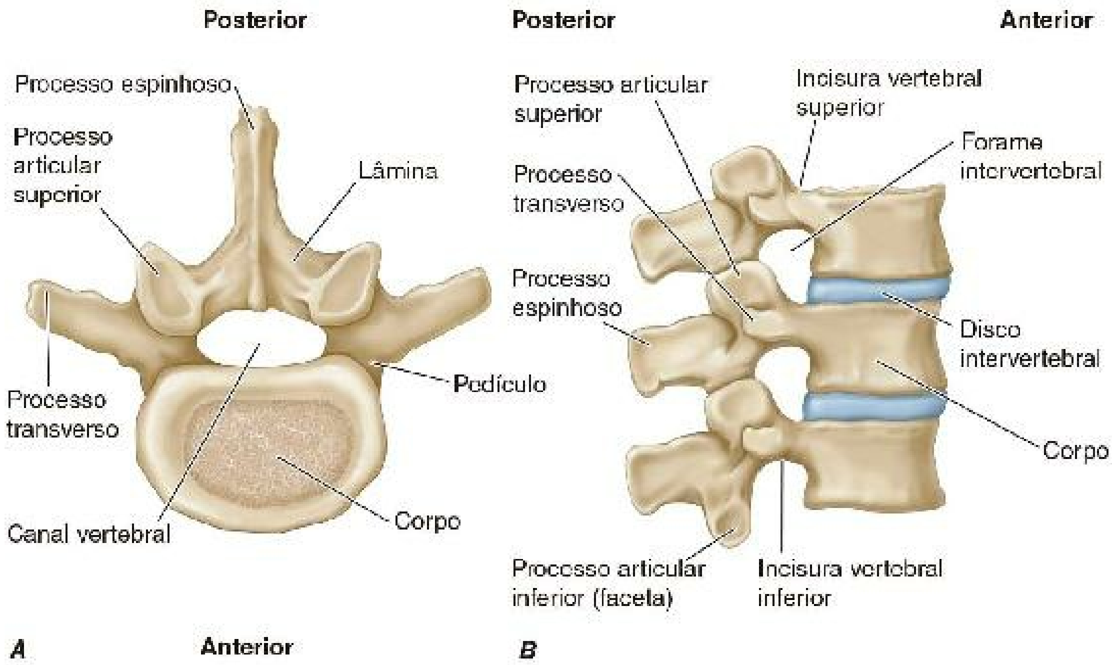
Posterior
Processo espinhoso
Processo articular superior
Lâmina
Processo transverso
Pedículo
Canal vertebral
Corpo
A
Anterior
Posterior
Anterior
Processo articular superior
Incisura vertebral superior
Forame intervertebral
Processo transverso
Processo espinhoso
Disco intervertebral
Corpo
Processo articular inferior (faceta)
Incisura vertebral inferior
B

FIGURA 22.1 Anatomia vertebral. *(De A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998; com autorização.)*

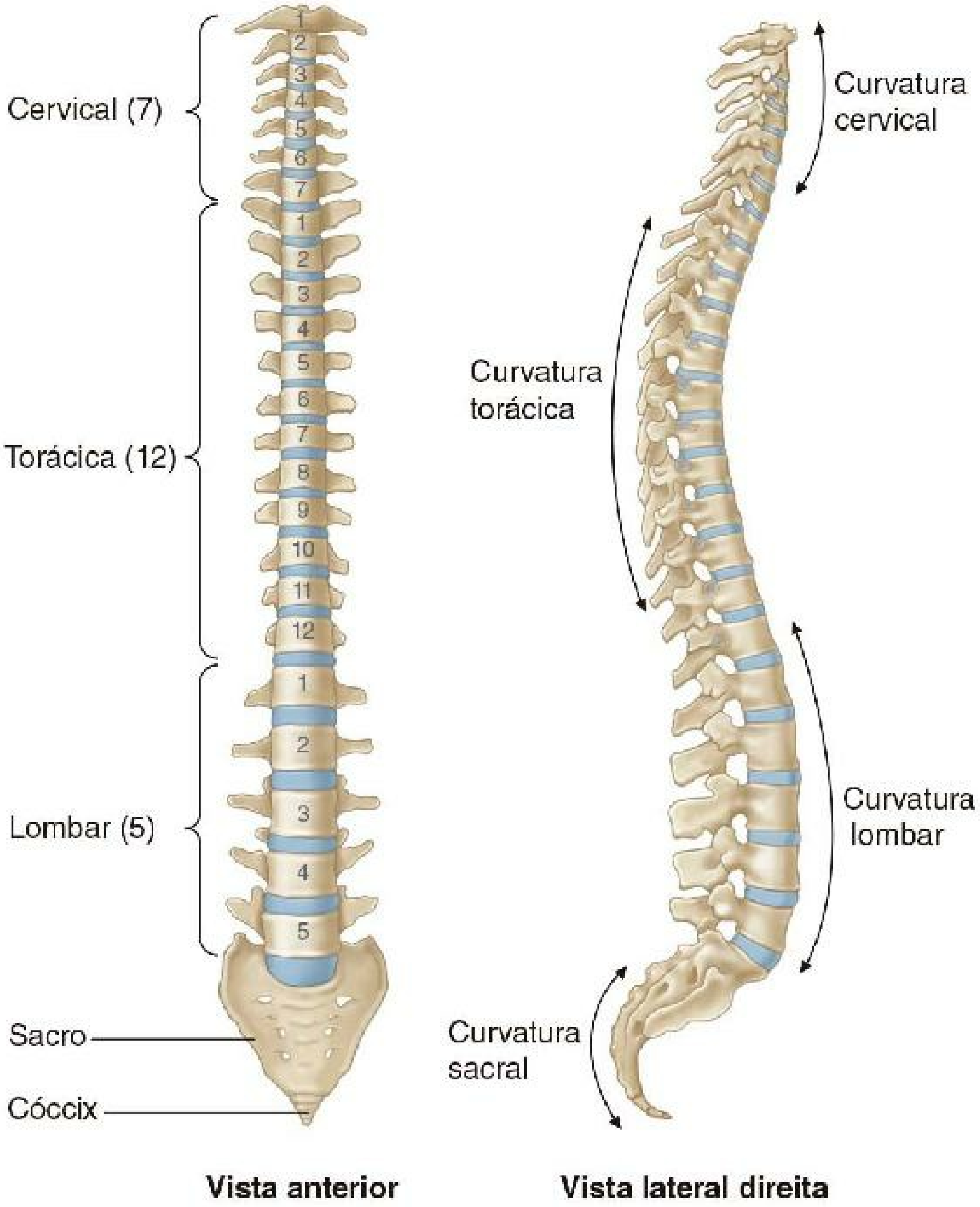
Cervical (7)
1
2
3
4
5
6
7
Torácica (12)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Lombar (5)
1
2
3
4
5
Sacro
Cóccix
Curvatura cervical
Curvatura torácica
Curvatura lombar
Curvatura sacral
Vista anterior
Vista lateral direita

FIGURA 22.2 Coluna vertebral. *(De A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998; com autorização.)*

A porção posterior da coluna consiste nos arcos e processos vertebrais. Cada arco consiste em um par de pedículos cilíndricos anteriormente e um par de lâminas posteriormente. O arco vertebral também dá origem a dois processos transversos lateralmente, um processo espinhoso posteriormente, mais duas facetas articulares superiores e duas inferiores. A justaposição de uma faceta superior em uma inferior constitui a *articulação facetária.* A porção posterior da coluna fornece ancoragem para músculos e ligamentos. A contração dos músculos fixados aos processos espinhosos e transversos e lâminas funciona como um sistema de polias e alavancas que resulta nos movimentos de flexão, extensão e inclinação lateral da coluna vertebral.

Uma lesão de raiz nervosa (*radiculopatia*) é uma causa comum de dor no pescoço, no braço, na região lombar, nas nádegas e pernas **(ver Figs. 31.2 e 31.3**). As raízes nervosas saem em um nível acima de seus respectivos corpos vertebrais na região cervical (p. ex., a raiz nervosa C7 sai no nível de C6-C7) e abaixo de seus respectivos corpos vertebrais nas regiões torácica e lombar (p. ex., a raiz nervosa T1 sai no nível de T1-T2). As raízes nervosas cervicais seguem um trajeto intravertebral curto antes de saírem. Em contraste, como a medula espinal termina no nível vertebral de L1 ou L2, as raízes nervosas lombares seguem um longo trajeto intravertebral e podem sofrer lesão em qualquer ponto, desde a coluna lombar superior até sua saída no forame intervertebral. Por exemplo, uma hérnia de disco no nível de L4-L5 pode ocasionar não apenas compressão de L5 mas também compressão da raiz nervosa S1 transversa **(Fig. 22.3)**. As raízes nervosas lombares são móveis no canal espinal, mas podem passar através do estreito *recesso lateral* do canal espinal e *forame intervertebral* **(Figs. 22.2 e 22.3)**. Os exames de neuroimagem da coluna devem incluir incidências sagitais e axiais para a avaliação de possível compressão no recesso lateral ou forame intervertebral.

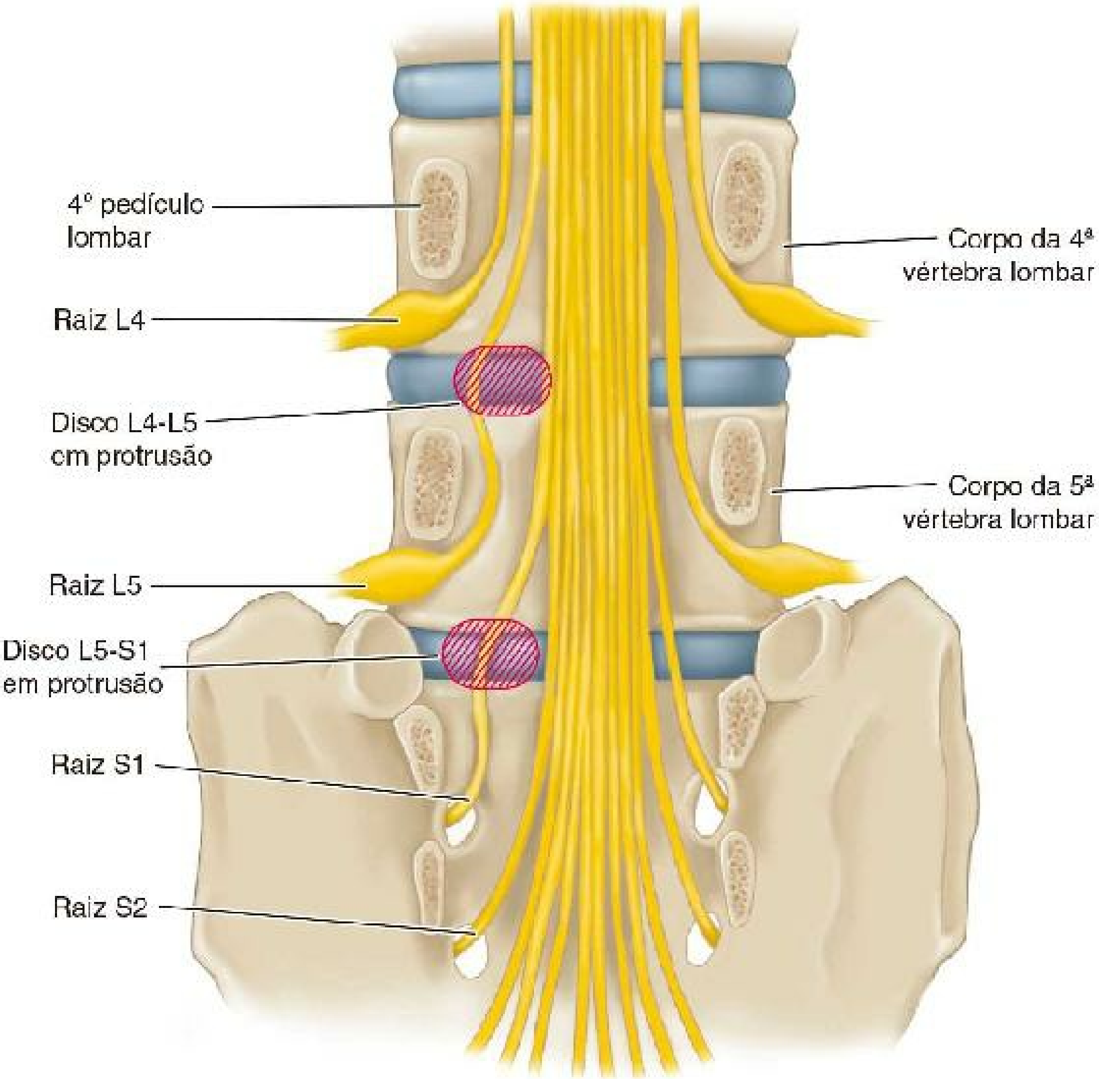
4º pedículo lombar
Raiz L4
Disco L4-L5 em protrusão
Raiz L5
Disco L5-S1 em protrusão
Raiz S1
Raiz S2
Corpo da 4ª vértebra lombar
Corpo da 5ª vértebra lombar

FIGURA 22.3 Compressão das raízes L5 e S1 por discos herniados. *(De AH Ropper, MA Samuels: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009; com autorização.)*

As estruturas da coluna vertebral sensíveis à dor incluem o periósteo do corpo vertebral, a dura-máter, as facetas articulares, o anel fibroso do disco intervertebral, as veias e artérias epidurais e o ligamento longitudinal. A doença dessas estruturas diversas pode explicar muitas causas de dor nas costas sem compressão de raiz nervosa. Em circunstâncias normais, o núcleo pulposo do disco intervertebral não é sensível à dor.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dor nas costas

TIPOS DE DOR NAS COSTAS

A compreensão sobre o tipo de dor descrita pelo paciente é a primeira etapa essencial. É preciso se concentrar na identificação de fatores de risco para uma etiologia grave subjacente. As causas mais frequentes de dor nas costas são radiculopatia, fratura, tumor, infecção ou dor referida de estruturas viscerais **(Quadro 22.1)**.

QUADRO 22.1 **LOMBALGIA AGUDA: FATORES DE RISCO QUE INDICAM UMA CAUSA ESTRUTURAL IMPORTANTE**

Anamnese
Dor piora em repouso ou à noite História anterior de câncer História de infecção crônica (especialmente pulmonar, urinária, cutânea) História de traumatismo Incontinência > 70 anos de idade Uso de fármaco intravenoso Uso de glicocorticoide História de déficit neurológico rapidamente progressivo
Exame
Febre inexplicada Perda de peso inexplicada Sensibilidade à percussão sobre a coluna Massa abdominal, retal ou pélvica Rotação interna/externa da perna ao nível do quadril; sinal da percussão do calcanhar Sinais de elevação da perna estendida ou da perna inversa estendida Déficit neurológico focal progressivo

A *dor local* é causada por lesão de estruturas sensíveis à dor que comprimem ou irritam as terminações nervosas sensoriais. O local da dor é próximo à parte acometida do dorso.

A *dor referida ao dorso* pode originar-se de vísceras abdominais ou pélvicas. Em geral, a dor é descrita como primariamente abdominal ou pélvica, sendo, porém, acompanhada de dor nas costas e não costuma ser afetada pela postura. Às vezes, o paciente queixa-se unicamente de dor nas costas.

A *dor de origem vertebral* pode ser localizada nas costas ou referida às nádegas ou pernas. Nas doenças que afetam a coluna lombar superior, a dor tende a ser referida para a região lombar, virilha ou face anterior das coxas. As doenças que acometem a coluna lombar inferior tendem a causar dor referida para as nádegas, face posterior das coxas, panturrilhas ou pés. A dor referida pode explicar síndromes álgicas que atravessam múltiplos dermátomos sem evidência de compressão de raízes nervosas.

A *dor radicular* é bem definida e irradia-se da região das costas para uma perna dentro do território de uma raiz nervosa (ver “Doença discal lombar”, adiante). A tosse, um espirro ou uma contração voluntária dos músculos abdominais (levantamento de objetos pesados ou esforço à defecação) podem provocar dor irradiada. A dor pode aumentar com posturas que causam o estiramento de nervos e raízes nervosas. O ato de sentar com a perna estendida faz tração sobre o nervo ciático e as raízes L5 e S1, visto que ele passa posteriormente ao quadril. O nervo femoral (raízes L2, L3 e L4) passa anteriormente ao quadril e não sofre estiramento com a posição sentada. A descrição da dor de forma isolada não costuma permitir a diferenciação entre dor referida e radiculopatia, embora uma dor em queimação ou elétrica favoreça a radiculopatia.

A *dor associada a espasmo muscular,* embora de origem obscura, está comumente associada a muitos distúrbios da coluna vertebral. Os espasmos são acompanhados de postura anormal, músculos paravertebrais retesados e dor surda.

O conhecimento das circunstâncias associadas ao início da dorsalgia é fundamental para a análise das possíveis causas graves subjacentes da dor. Alguns pacientes que sofrem acidentes ou traumatismos no trabalho podem exagerar a dor que sentem com a finalidade de serem indenizados ou por motivos psicológicos.

EXAME DO DORSO

Recomenda-se um exame físico que inclua o abdome e o reto. A dor nas costas referida de órgãos viscerais pode ser reproduzida durante a palpação do abdome (pancreatite, aneurisma aórtico abdominal [AAA]) ou percussão dos ângulos costovertebrais (pielonefrite).

A coluna vertebral normal exibe uma lordose cervical e lombar, bem como cifose torácica. A exacerbação desses alinhamentos normais pode resultar em hipercifose da coluna torácica ou hiperlordose da coluna lombar. A inspeção pode revelar uma curvatura lateral da coluna (escoliose). Uma assimetria na proeminência da musculatura paraespinal sugere espasmo muscular. A dor na coluna que é reproduzida pela palpação de processos espinhosos reflete lesão das vértebras afetadas ou de estruturas adjacentes sensíveis à dor.

O espasmo dos músculos paravertebrais com frequência limita o encurvamento para frente, podendo aplanar a lordose lombar usual. A flexão dos quadris é normal em pacientes com doença da coluna lombar, porém a flexão da coluna lombar se mostra limitada, sendo às vezes dolorosa. A inclinação para o lado contralateral ao elemento vertebral lesionado pode causar o estiramento dos tecidos danificados, agravar a dor e limitar a mobilidade. A hiperextensão da coluna (com o paciente em decúbito ventral ou na posição ereta) é limitada quando há compressão de raízes nervosas, patologia da articulação facetária ou outra doença da coluna óssea.

A dor decorrente de doença do quadril pode simular a de doença da coluna lombar. A dor no quadril pode ser reproduzida pela rotação medial e lateral no quadril, com o joelho e o quadril em flexão, e quando o médico comprime com a palma o calcanhar enquanto o membro inferior está estendido (sinal de percussão do calcanhar).

A manobra de *elevação da perna estendida (EPE)* é um teste simples à beira do leito para a doença de raízes nervosas. Com o paciente em supinação, a flexão passiva da perna estendida no quadril estira as raízes nervosas L5 e S1, assim como o nervo ciático. A dorsoflexão passiva do pé durante a manobra aumenta o estiramento. Em pessoas saudáveis, a flexão de pelo menos 80° é normalmente possível sem causar dor, embora uma sensação de aperto ou estiramento nos músculos do jarrete seja comum. O teste de EPE será positivo se a manobra reproduzir a dor habitual do paciente nas costas ou no membro. A produção do sinal da EPE na posição supina e sentada pode ajudar a determinar se o achado é reproduzível. O paciente pode descrever a ocorrência de dor na região lombar, nas nádegas, na parte posterior da coxa ou na parte inferior da perna, porém *a manifestação essencial é a reprodução da dor habitual do paciente*. O *sinal da EPE cruzado* estará presente quando a flexão de uma perna reproduzir a dor na perna ou nádega oposta. O sinal da EPE cruzado é menos sensível, porém mais específico, para hérnia de disco que o sinal da EPE. O *sinal da EPE reverso* é suscitado ao pedir-se ao paciente que fique de pé ao lado da mesa de exame e estenda passivamente cada perna com o joelho completamente estendido. Essa manobra, que estira as raízes nervosas L2-L4, o plexo lombossacro e o nervo femoral, será considerada positiva se reproduzir a dor habitual do paciente nas costas ou no membro. Em todos esses testes, a lesão do nervo ou da raiz nervosa é sempre no lado da dor.

O exame neurológico inclui pesquisa de fraqueza focal ou atrofia muscular, alterações reflexas focais, sensibilidade diminuída nas pernas ou sinais de traumatismo raquimedular. O médico deve estar alerta quanto à possibilidade de fraqueza de escape, definida como flutuações na força máxima durante o exame muscular. A fraqueza de escape pode decorrer de dor ou combinação de dor e fraqueza real subjacente. A fraqueza de escape sem dor quase sempre advém da falta de esforço. Em casos incertos, uma eletromiografia (EMG) pode determinar se há fraqueza real decorrente de lesão do tecido nervoso. Os achados nas lesões de raízes nervosas lombossacrais específicas são apresentados no **Quadro 22.2** e discutidos adiante.

QUADRO 22.2 RADICULOPATIA LOMBOSSACRAL: CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Raízes nervosas lombossacrais	Achados ao exame			Distribuição da dor
	Reflexos	Sensibilidade	Motor	

L2[a]	—	Face anterossuperior da coxa	Psoas (flexão de quadril)	Face anterior da coxa
L3[a]	—	Face anteroinferior da coxa	Psoas (flexão de quadril)	Face anterior da coxa, joelho
		Face anterior do joelho	Quadríceps (extensão do joelho)	
			Adutores da coxa	
L4[a]	Quadríceps (joelho)	Panturrilha medial	Quadríceps (extensão do joelho)[b]	Joelho, panturrilha medial
			Adutores da coxa	Face anterolateral da coxa
L5[c]	—	Superfície dorsal – pé	Peroneal (eversão do pé)[b]	Panturrilha lateral, dorso do pé, face posterolateral da coxa, nádegas
		Panturrilha lateral	*Tibialis anterior* (dorsiflexão do pé)	
			Gluteus medius (abdução do quadril)	
			Dorsiflexão de artelhos	
S1[c]	Gastrocnêmio/sóleo (tornozelo)	Superfície plantar – pé	Gastrocnêmio/sóleo (flexão plantar do pé)[b]	Planta do pé, panturrilha posterior, face posterior da coxa, nádegas
		Face lateral – pé	Abdutor do hálux (flexores dos artelhos)[b]	
			Glúteo máximo (extensão do quadril)	

[a] Presença de sinal da elevação da perna inversa – ver “Exame do dorso”. [b] Esses músculos recebem a maior parte da inervação a partir dessa raiz. [c] Presença de sinal de elevação da perna estendida – ver “Exame do dorso”.

EXAMES LABORATORIAIS, RADIOLÓGICOS E EMG

Os exames laboratoriais raramente são necessários para a avaliação inicial da lombalgia aguda (LA) inespecífica (< 3 meses de duração). Os fatores de risco para uma causa subjacente grave e para infecção, tumor ou fratura, em especial, devem ser pesquisados pela história e exame físico. Na presença de fatores de risco **(Quadro 22.1)**, indicam-se exames laboratoriais (hemograma completo, velocidade de hemossedimentação [VHS] e exame de urina [EAS]). Se os fatores de risco estiverem ausentes, o manejo é conservador (ver “Tratamento”, adiante).

A tomografia computadorizada (TC) é superior aos raios X de rotina para a detecção de fraturas que envolvem as estruturas posteriores da coluna, junções craniocervicais e cervicotorácicas, vértebras C1 e C2, fragmentos ósseos no canal vertebral ou desalinhamento. Os exames de TC estão sendo cada vez mais usados como modalidade primária de rastreamento para traumatismo agudo moderado a grave. A ressonância magnética (RM) e a mielotomografia computadorizada (mielo-TC) são os exames radiológicos de escolha para avaliar a maioria das doenças graves da coluna. A RM é superior para a definição das estruturas das partes moles, enquanto a mielo-TC fornece imagens ideais do recesso lateral do canal vertebral, sendo mais bem tolerada por pacientes claustrofóbicos.

Análises populacionais anuais nos EUA sugerem que os pacientes com dor nas costas têm relatado limitações funcionais progressivamente piores nos últimos anos, em vez de melhoras progressivas, apesar de rápidos aumentos em exames de imagem da coluna, prescrição de opioides, infiltrações e cirurgia espinal. Isso sugere que o uso mais seletivo de modalidades diagnósticas e de tratamento possa ser apropriado.

Os exames de imagem muitas vezes revelam anormalidades de relevância clínica duvidosa que podem alarmar médicos e pacientes e levar a novos exames e tratamentos desnecessários. Estudos randomizados e estudos observacionais sugerem que um "efeito cascata" dos exames de imagem possa abrir as portas para cuidados desnecessários. Com base parcial nessas evidências, o American College of Physicians tornou o uso parcimonioso dos exames de imagem da coluna uma grande prioridade na sua campanha "Choosing Wisely", a qual visa reduzir os cuidados desnecessários. Os esforços bem-sucedidos para reduzir os exames de imagem desnecessários têm tipicamente sido multifacetados. Alguns incluem a educação do médico por líderes clínicos e o suporte computadorizado à decisão clínica para a identificação de qualquer exame de imagem recente relevante, necessitando de indicações aprovadas para a solicitação de exames de imagem. Outras estratégias incluem auditorias e *feedback* em relação às taxas individuais de solicitações e indicações com acesso mais rápido à fisioterapia ou consultoria para pacientes sem indicação de exames de imagem.

Quando os exames de imagem são relatados, eles podem ser úteis para indicar determinados problemas degenerativos comuns em pessoas normais e sem dor. Em um estudo observacional, essa estratégia esteve associada a taxas menores de repetição de exames, terapia com opioides e encaminhamento para fisioterapia.

Os exames eletrodiagnósticos podem ser usados para avaliar a integridade funcional do sistema nervoso periférico **(Cap. 442e)**. Os estudos de condução nos nervos sensoriais são normais quando a perda sensorial focal confirmada pelo exame é causada por lesão de raízes nervosas, visto que as últimas se localizam proximalmente aos corpos celulares nos gânglios das raízes dorsais. A lesão ao tecido nervoso distal ao gânglio da raiz dorsal (p. ex., plexo ou nervo periférico) resulta em redução dos sinais sensoriais. A EMG com agulha complementa os estudos de condução nervosa, ao detectar alterações de desnervação ou reinervação em uma distribuição em miótomos (segmentar). São obtidas amostras de múltiplos músculos inervados por diferentes raízes nervosas e nervos; o padrão do comprometimento muscular indica a(s) raiz(raízes) nervosa(s) responsável(is) pela lesão. A EMG com agulha fornece informações objetivas sobre a ocorrência de lesão de fibras nervosas motoras quando a avaliação clínica de fraqueza é limitada pela dor ou por um esforço deficiente. A EMG e os estudos da condução nervosa serão normais quando a lesão ou irritação de raízes nervosas sensoriais for a causa da dor.

CAUSAS DE DORSALGIA

(Quadro 22.3.)

QUADRO 22.3 **CAUSAS DA DOR NAS COSTAS OU NO PESCOÇO**

Doença discal lombar
Doença degenerativa da coluna
Estenose do canal medular sem ou com claudicação neurogênica
Estreitamento de forame intervertebral ou recesso lateral
  Complexo disco-osteófito
  Hipertrofia de faceta ou articulação uncovertebral
  Protrusão discal lateral
Espondilólise (osteoartrite) e espondilolistese

Infecção espinal
Osteomielite vertebral
Abscesso extradural espinal
Disco séptico (discite)
Meningite
Aracnoidite lombar

Neoplasias – metastáticas, hematológicas, tumores ósseos primários
Fraturas
Trauma/quedas, acidentes com veículos automotores
Fraturas atraumáticas: osteoporose, infiltração neoplásica, osteomielite

Traumatismo de pequeno porte
Entorse ou distensão
Lesão em chicotada

Doença metabólica da coluna
Osteoporose – hiperparatireoidismo, imobilidade
Osteosclerose (p. ex., doença de Paget)

Congênitas/relacionadas com o desenvolvimento
Espondilólise
Cifoescoliose
Espinha bífida oculta
Medula espinal ancorada

Artrite inflamatória autoimune
Outras causas de dor nas costas
Dor referida de doença visceral (p. ex., aneurisma aórtico abdominal)
Postural
Transtornos psiquiátricos, simulação, síndromes de dor crônica

DOENÇA DISCAL LOMBAR

É uma causa comum de lombalgia e dor na perna agudas, crônicas ou recorrentes (Figs. 22.3 e 22.4). A doença discal tem mais probabilidade de ocorrer nos níveis de L4-L5 ou L5-S1, mas os níveis lombares superiores às vezes são acometidos. A causa costuma ser desconhecida, mas o risco aumenta em indivíduos obesos. A hérnia discal não é comum antes dos 20 anos de idade, sendo rara nos discos fibróticos dos idosos. Fatores genéticos complexos podem desempenhar um papel na predisposição de alguns pacientes à doença discal. A dor pode localizar-se na região lombar ou ser referida para o membro inferior, a nádega ou o quadril. Um espirro, tosse ou algum movimento trivial podem resultar em prolapso do núcleo pulposo, empurrando o anel dilacerado e enfraquecido posteriormente. Na doença discal grave, o núcleo pode projetar-se por meio do anel (herniação) ou ser expelido, aparecendo como fragmento livre no canal vertebral.

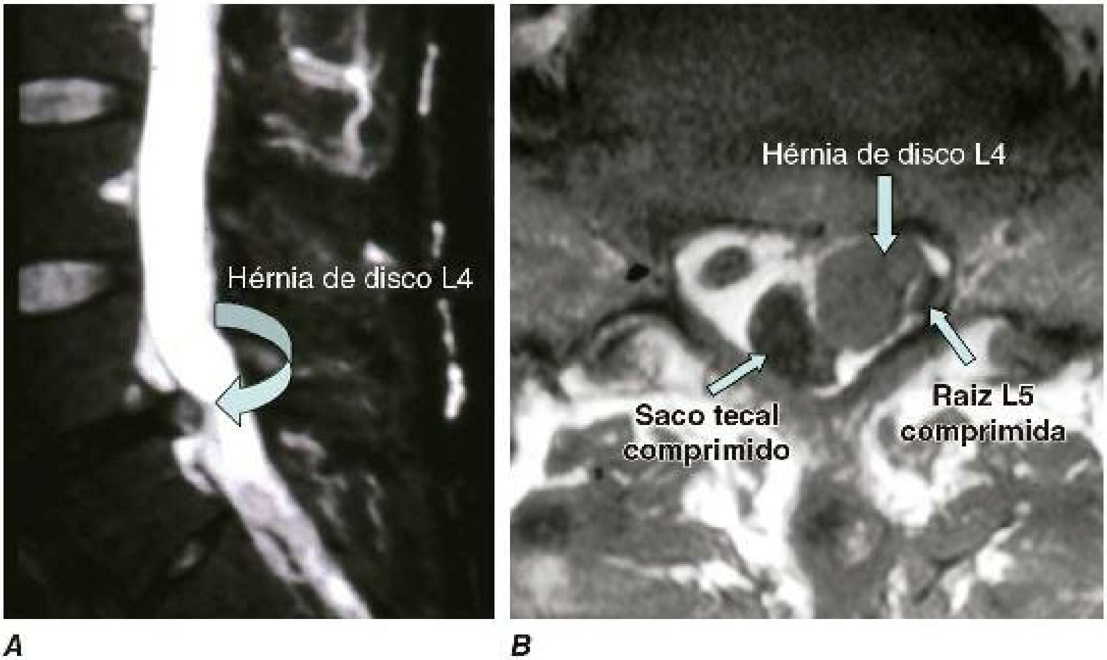

FIGURA 22.4 **Radiculopatia L5 esquerda.** ***A.*** A imagem sagital ponderada em T2, à esquerda, revela hérnia de disco no nível L4-L5. ***B.*** A imagem axial ponderada em T1 mostra hérnia de disco paracentral com deslocamento do saco tecal medialmente e da raiz nervosa L5 posteriormente no acesso lateral esquerdo.

O mecanismo pelo qual a lesão de discos intervertebrais provoca dor nas costas é controverso. O anel fibroso interno e o núcleo pulposo normalmente são desprovidos de inervação. A inflamação e a produção de citocinas pró-inflamatórias no interior do núcleo pulposo rompido podem desencadear ou perpetuar a dor nas costas. A invaginação de fibras nervosas nociceptivas (para dor) nas partes internas do disco acometido pode ser responsável por algumas dores “discogênicas” crônicas. A lesão de raiz nervosa (radiculopatia) por herniação de disco costuma ser causada por inflamação, mas a herniação lateral pode produzir compressão no recesso lateral ou no forame intervertebral.

Um disco roto pode ser assintomático ou causar dor nas costas, postura anormal, limitação dos movimentos da coluna vertebral (particularmente flexão), um déficit neurológico focal ou dor radicular. Um padrão em dermátomos de perda sensorial ou a redução ou abolição de um reflexo tendíneo profundo são mais sugestivos de lesão de raiz específica que o padrão da dor. Os achados motores (fraqueza focal, atrofia muscular ou fasciculações) são menos frequentes que as alterações focais da sensibilidade ou dos reflexos. Os sinais e sintomas costumam ser unilaterais, porém o comprometimento bilateral ocorre nas grandes hérnias discais centrais que comprimem múltiplas raízes ou causam inflamação de raízes nervosas dentro do canal vertebral. As manifestações clínicas das lesões de raízes nervosas específicas estão resumidas no **Quadro 22.2**.

O diagnóstico diferencial cobre uma variedade de distúrbios graves e tratáveis, como abscesso extradural, hematoma, fratura ou tumor. Febre, dor constante não influenciada pela posição, anormalidades esfinctéricas ou sinais de mielopatia sugerem outra etiologia que não a doença discal lombar. A ausência dos reflexos aquileus pode ser um achado normal em pessoas com mais de 60 anos de idade ou um sinal de radiculopatia S1 bilateral. A ausência de reflexo tendíneo profundo ou perda sensorial focal pode indicar lesão de raiz nervosa, mas outros locais de lesão ao longo do nervo também devem ser considerados. Por exemplo, a ausência do reflexo patelar pode decorrer de neuropatia femoral ou de lesão da raiz nervosa L4. Perda da sensibilidade sobre o pé e a parte lateral inferior da panturrilha pode resultar de neuropatia fibular ou isquiática lateral ou de lesão da raiz nervosa L5. A atrofia muscular focal pode refletir lesão das células do corno medular anterior da medula espinal, de raiz nervosa, nervo periférico ou desuso.

É necessário realizar uma RM ou mielo-TC da coluna lombar para estabelecer a localização e o tipo de patologia. A RM espinal fornece vistas notáveis sobre a anatomia das partes moles intraespinais e adjacentes. As lesões ósseas e o recesso lateral ou forame intervertebral são otimamente visualizados na mielo-TC. A correlação dos achados neurorradiológicos com os sintomas, em particular dor, não é simples. As lacerações do anel fibroso ou as protrusões discais que captam contraste são amplamente aceitas como fontes comuns de dorsalgia; contudo estudos concluíram que muitos adultos assintomáticos apresentam achados semelhantes. As protrusões discais assintomáticas também são comuns, e tais anormalidades podem captar contraste. Além disso, em pacientes com hérnia de disco conhecida tratada clínica ou cirurgicamente, a persistência da hérnia 10 anos depois não tinha qualquer relação com o desfecho clínico. Em resumo, os achados à RM de protrusão discal, lacerações no anel fibroso ou hipertrofia de articulações facetárias são achados casuais comuns que, em si, não devem influenciar as decisões terapêuticas para os pacientes com dorsalgia.

O diagnóstico de lesão de raiz nervosa é mais seguro quando há concordância entre a anamnese, o exame físico, os resultados de imagens e a EMG. A correlação entre TC e EMG para a localização da lesão de raiz nervosa fica entre 65 e 73%. Até cerca de 33% dos adultos assintomáticos têm uma protrusão de disco lombar detectada à TC ou RM.

O tratamento da doença de disco lombar é discutido adiante.

A *síndrome da cauda equina* (SCE) é uma lesão de múltiplas raízes nervosas lombossacrais dentro do canal vertebral, distal ao término da medula espinal em L1-L2. Podem ocorrer lombalgia, fraqueza e arreflexia nas pernas, anestesia em sela e perda da função vesical. O problema deve ser diferenciado de distúrbios da medula espinal inferior (síndrome do cone medular), mielite transversa **(Cap. 456)** e síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**. Pode haver o envolvimento combinado do cone medular e da cauda equina. A SCE advém comumente de ruptura de um disco intervertebral lombossacro, fratura de vértebra lombossacral, hematoma dentro do canal vertebral (p. ex., após punção lombar em pacientes com coagulopatia), tumores compressivos ou outras lesões expansivas. As opções de tratamento são a descompressão cirúrgica, às vezes como procedimento urgente na tentativa de restaurar ou preservar a função motora ou a esfinctérica, ou radioterapia para os tumores metastáticos **(Cap. 118)**.

DISTÚRBIOS DEGENERATIVOS

A *estenose do canal vertebral lombar (ECVL)* descreve um estreitamento do canal vertebral lombar e é frequentemente assintomática. *Claudicação neurogênica* é o sintoma usual, que consiste em dor nas costas e nádegas ou nas pernas, induzida pela marcha ou posição ereta e é aliviada na posição sentada. Os sintomas nas pernas costumam ser bilaterais. Diferentemente da claudicação vascular, os sintomas costumam ser provocados pela posição em pé sem deambulação. Ao contrário da doença discal lombar, os sintomas geralmente são aliviados pela posição sentada. Os pacientes com claudicação neurogênica costumam conseguir caminhar muito mais longe inclinados sobre um carrinho de compras e podem pedalar em bicicleta ergométrica com facilidade sentados. As posições de flexão aumentam o diâmetro anteroposterior do canal e reduzem a hipertensão venosa intraespinal, resultando em alívio da dor. Fraqueza focal, perda sensorial ou alterações dos reflexos podem ocorrer quando a estenose vertebral está associada à radiculopatia. Apenas raramente ocorrem déficits neurológicos graves, como paralisia e incontinência urinária.

A estenose lombar, em si, em geral é assintomática, e a correlação entre a gravidade dos sintomas e o grau de estenose do canal vertebral é variável. A ECVL pode ser adquirida (75%), congênita ou de ambos os tipos. As formas congênitas (acondroplasia, idiopática) caracterizam-se por pedículos curtos e espessos que acarretam estenose do canal vertebral e do recesso lateral. Os fatores adquiridos que contribuem para a estenose do canal vertebral incluem doenças degenerativas (espondilose, espondilolistese, escoliose), traumatismo, cirurgia na coluna vertebral, distúrbios metabólicos ou endócrinos (lipomatose extradural, osteoporose, acromegalia, osteodistrofia renal, hipoparatireoidismo) e doença de Paget. A RM proporciona a melhor definição da anatomia anormal (Fig. 22.5).

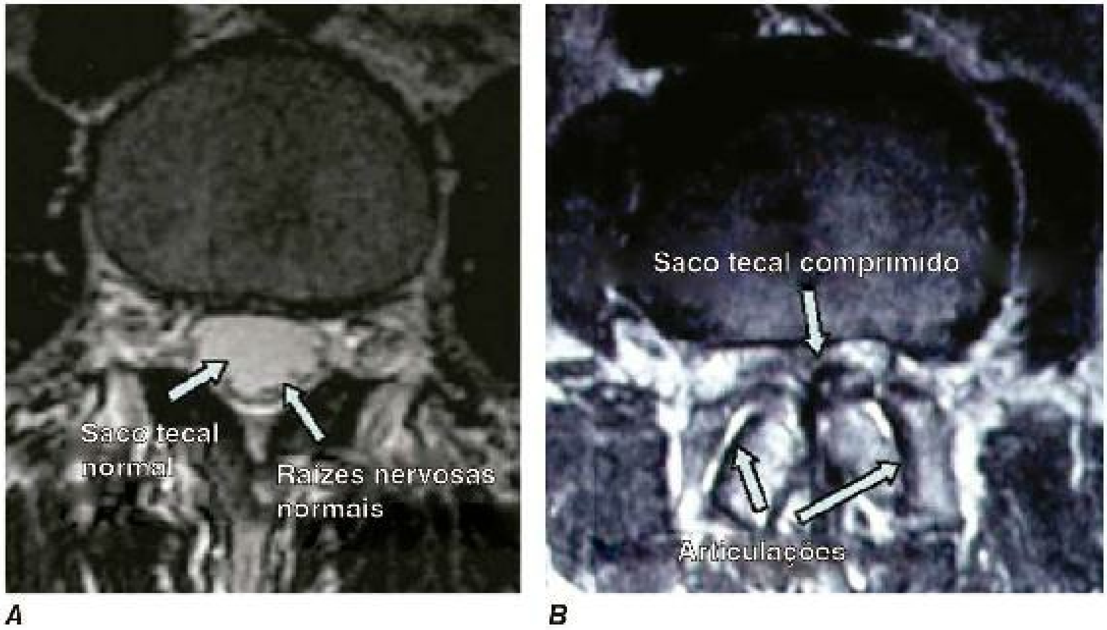

FIGURA 22.5 Imagens axiais ponderadas em T2 da coluna lombar. ***A.*** A imagem mostra um saco tecal normal, dentro do canal vertebral lombar. O saco tecal é brilhante. As raízes lombares são pontos escuros no saco tecal posterior, com o paciente em decúbito dorsal. ***B.*** O saco tecal não é bem visualizado devido à estenose severa do canal vertebral lombar, em parte devida a articulações hipertróficas.

O tratamento conservador da ECVL sintomática consiste em anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), paracetamol, programas de exercícios e tratamento sintomático dos episódios de dor aguda. Há evidência insuficiente que confirme o uso rotineiro de injeções epidurais de glicocorticoide. A terapia cirúrgica deve ser considerada quando a clínica não alivia os sintomas o suficiente para permitir o retorno às atividades cotidianas ou quando existem sinais neurológicos focais. A maioria dos pacientes com claudicação neurogênica que recebe tratamento clínico não melhora com o tempo. O tratamento cirúrgico produz alívio significativo da dor nas costas e pernas no período de 6 semanas após a cirurgia, e o alívio persiste por pelo menos 2 anos. Porém, até 25% desses pacientes apresentam estenose recorrente no mesmo nível vertebral ou em um nível adjacente no decorrer de 7-10 anos após a cirurgia inicial; os sintomas recorrentes costumam responder a uma segunda descompressão cirúrgica.

O *estreitamento do forame neural com radiculopatia* é uma consequência comum de processos de osteoartrite que causam estenose espinal lombar **(Figs. 22.1 e 22.6)**, incluindo osteófitos, protrusões discais laterais, disco-osteófitos calcificados, hipertrofia de articulações facetárias, hipertrofia de articulação uncovertebral (coluna cervical), pedículos com encurtamento congênito ou, muitas vezes, uma combinação desses processos. Neoplasias (primárias ou metastáticas), fraturas, infecções (abscesso epidural) ou hematomas são outras considerações. Tais condições podem desencadear sinais ou sintomas unilaterais de raiz nervosa, devido à compressão no forame intervertebral ou no recesso lateral; os sintomas em geral são indistinguíveis dos da radiculopatia relacionada com discos, mas o tratamento pode diferir, dependendo da etiologia específica. A história e o exame neurológico sozinhos não conseguem diferenciar entre essas possibilidades. Um exame de neuroimagem da coluna (TC ou RM) é necessário para identificar a causa anatômica. Os achados neurológicos ao exame e à EMG podem ajudar a direcionar a atenção do radiologista para raízes nervosas específicas, mais bem visualizadas em imagens axiais. No caso de *hipertrofia de articulação facetária*, a foraminotomia cirúrgica resulta em alívio a longo prazo da dor nas costas e pernas em 80-90% dos pacientes. A utilidade dos bloqueios terapêuticos da articulação facetária para a dor é controversa. As causas clínicas de radiculopatia lombar ou cervical sem relação com doença anatômica da coluna incluem infecções (p. ex., herpes-zóster, doença de Lyme), meningite carcinomatosa e avulsão ou tração de raiz (trauma grave).

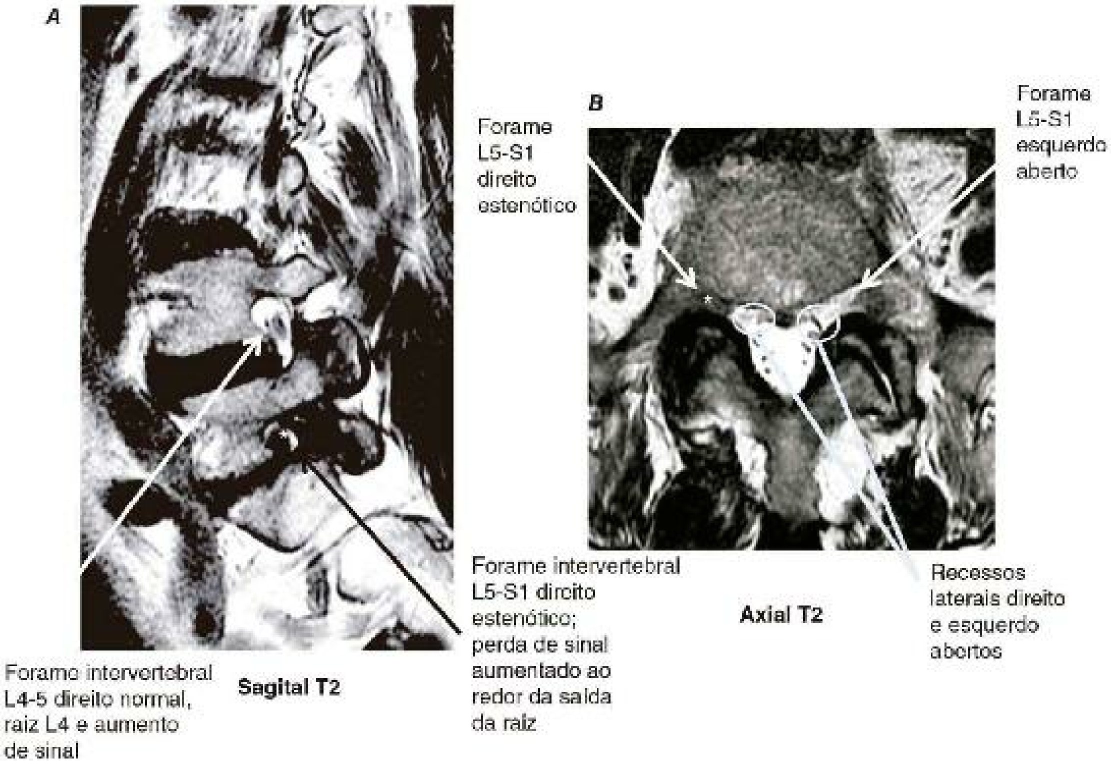
A
Sagital T2
Forame intervertebral L4-5 direito normal, raiz L4 e aumento de sinal
Forame intervertebral L5-S1 direito estenótico; perda de sinal aumentado ao redor da saída da raiz
B
Forame L5-S1 direito estenótico
Forame L5-S1 esquerdo aberto
Axial T2
Recessos laterais direito e esquerdo abertos
*

FIGURA 22.6 Radiculopatia L5 direita. ***A.*** Imagem sagital ponderada em T2. Há sinal alto normal ao redor da saída da raiz de L4 direita no forame neural direito em L4-L5; a redução do sinal alto no forame direito L5-S1 está presente um nível caudal à direita em L5-S1. ***B.*** Imagem axial ponderada em T2. Os recessos laterais são bilateralmente normais; o forame intervertebral é normal à esquerda, mas com estenose severa à direita. *Estenose foraminal severa à direita em L5-S1.

ESPONDILOSE E ESPONDILOLISTESE

A *espondilose*, ou doença osteoartrítica da coluna vertebral, ocorre em uma época mais tardia da vida e acomete principalmente as colunas cervical e lombossacra. Com frequência, os pacientes queixam-se de dor nas costas, que aumenta com o movimento e está associada à rigidez e que melhora com a inatividade. A relação entre os sintomas clínicos e os achados radiológicos não costuma ser direta. A dor pode ser proeminente quando os achados radiológicos de TC ou RM são mínimos, e pode-se observar doença vertebral degenerativa proeminente em pacientes assintomáticos. Osteófitos puros ou combinados com discos podem causar estenose central do canal vertebral ou contribuir para ela, estenose do recesso lateral ou estreitamento de forame neural.

A *espondilolistese* é o deslizamento anterior do corpo vertebral, dos pedículos e das facetas articulares superiores, deixando para trás os elementos posteriores. A espondilolistese pode estar associada com espondilólise, anomalias congênitas, doença degenerativa da coluna ou outras causas de fraqueza mecânica da pars (p. ex., infecção, osteoporose, tumor, trauma, cirurgia prévia). O deslizamento pode ser assintomático ou pode causar lombalgia e contratura da musculatura posterior da coxa, lesão de raiz nervosa (mais frequentemente em L5), estenose sintomática espinal ou SCE em casos graves. Dor à palpação pode ser suscitada próximo ao segmento que "deslizou" para frente (com maior frequência, L4 sobre L5 ou, às vezes, L5 sobre S1). Também pode ocorrer anterolistese ou retrolistese focais em quaisquer níveis cervicais ou lombares em adultos e ser a origem da dor no pescoço ou na parte inferior das costas. Radiografias simples com o pescoço ou a região lombar em flexão e extensão revelam o movimento no segmento anormal da coluna. A cirurgia é considerada para os sintomas de dor que não respondem a medidas conservadoras (p. ex., fisioterapia) e nos casos com déficit neurológico progressivo, deformidade postural, deslizamento de > 50% ou escoliose.

NEOPLASIAS

A dor nas costas é o sintoma neurológico mais comum em pacientes com câncer sistêmico e o de apresentação em 20%. A causa geralmente provém de metástases dos corpos vertebrais, mas também pode resultar da disseminação de câncer pelo forame intervertebral (especialmente no caso de linfoma), de meningite carcinomatosa ou de metástases para a medula espinal. A dor nas costas relacionada ao câncer tende a ser constante, surda, sem alívio com repouso e pior à noite. Por outro lado, a lombalgia mecânica geralmente melhora com repouso. A RM, a TC e a mielo-TC são os exames de escolha nos casos em que se suspeita de metástase vertebral. Assim que se detecta uma metástase, a imagem de toda a coluna revela depósitos tumorais adicionais em cerca de 33% dos pacientes. A RM é preferida para definição de tecido mole, porém a modalidade de imagem mais rapidamente disponível é a melhor, visto que o estado do paciente pode deteriorar rapidamente. Menos de 5% dos pacientes que não estão deambulando no momento do diagnóstico readquirem em algum momento a capacidade de andar, razão pela qual o diagnóstico precoce é essencial. **O tratamento de metástases vertebrais é discutido em detalhes no Capítulo 118.**

INFECÇÕES/INFLAMAÇÃO

Em geral, a *osteomielite vertebral* é causada por estafilococos, mas outras bactérias ou tuberculose (mal de Pott) podem estar implicadas. A fonte primária da infecção costuma ser o trato urinário, a pele ou os pulmões. O uso de drogas intravenosas é um fator de risco bem conhecido. Sempre que se encontra osteomielite piogênica, a possibilidade de endocardite bacteriana deve ser considerada. Os achados mais comuns na osteomielite vertebral são a dor nas costas não aliviada pelo repouso, dor à palpação da coluna vertebral sobre o segmento acometido e elevação da VHS. Em uma minoria de pacientes, ocorrem febre ou leucocitose. A RM e a TC são sensíveis e específicas para a detecção precoce da osteomielite; a TC pode estar mais rapidamente disponível em situações de emergência e ser mais bem tolerada por alguns pacientes com dorsalgia intensa. O disco intervertebral também pode ser afetado por infecção (discite) e, muito raramente, por tumor.

O *abscesso epidural espinal* **(Cap. 456)** apresenta-se com dor nas costas (agravada por movimento ou palpação, febre, radiculopatia ou sinais de compressão da medula espinal. O desenvolvimento subagudo de dois ou mais desses achados deve aumentar a suspeita de abscesso epidural espinal. O abscesso pode estender-se ao longo de múltiplos níveis vertebrais, sendo mais bem definido pela RM da coluna vertebral.

A *aracnoidite adesiva lombar* com radiculopatia resulta de fibrose pós-inflamatória dentro do espaço subaracnóideo. A fibrose resulta em aderências das raízes nervosas e apresenta-se como dor lombar e nas pernas em associação a alterações focais motoras, sensoriais ou dos reflexos. As causas da aracnoidite incluem múltiplas cirurgias lombares, infecções vertebrais crônicas (em especial tuberculose no mundo em desenvolvimento), traumatismo raquimedular, hemorragia intratecal, mielografia (rara), injeção intratecal de glicocorticoides, anestésicos ou outros agentes e corpos estranhos. A RM mostra raízes nervosas aglomeradas ou loculações do líquido cerebrospinal (LCS) no interior do saco tecal. A aglomeração de raízes nervosas também pode ocorrer com polineuropatia desmielinizante ou infiltração neoplásica. O tratamento costuma ser insatisfatório. Lise microcirúrgica de aderências, rizotomia dorsal, ganglionectomia da raiz dorsal e glicocorticoides epidurais foram tentados, mas os resultados se mostraram insatisfatórios. A estimulação da coluna dorsal para o alívio da dor tem produzido resultados variáveis.

TRAUMA

O paciente que se queixa de dor nas costas e incapacidade de mover as pernas pode estar com fratura ou luxação da coluna vertebral e, no caso das fraturas acima de L1, há risco de compressão da medula espinal. É preciso ter cuidado para evitar qualquer lesão adicional da medula espinal ou de raízes nervosas por meio da imobilização do dorso e do pescoço enquanto se aguardam os resultados das radiografias. É comum que ocorram fraturas vertebrais na ausência de trauma em associação com osteoporose, uso de glicocorticoides, osteomielite ou infiltração neoplásica.

Entorses e distensões Os termos *entorse e distensão lombar* e *espasmo muscular induzido mecanicamente* referem-se a pequenas lesões autolimitadas associadas ao levantamento de objetos pesados, queda ou desaceleração súbita, como a que ocorre em um acidente automobilístico. Esses termos são usados de forma imprecisa e não descrevem com clareza uma lesão anatômica específica. A dor em geral limita-se à região lombar e não há irradiação para as nádegas ou pernas. Os pacientes com espasmo dos músculos paravertebrais costumam assumir posturas incomuns.

Fraturas vertebrais traumáticas A maioria das fraturas traumáticas dos corpos vertebrais lombares resulta de lesões que produzem acunhamento anterior ou compressão. Em caso de traumatismo grave, o paciente pode sofrer fratura-luxação ou fratura "explosiva", acometendo o corpo vertebral e os elementos posteriores. As fraturas vertebrais traumáticas são causadas por quedas de altura, desaceleração súbita em acidente de automóvel ou lesão direta. A ocorrência de déficit neurológico é comum, sendo indicado o tratamento cirúrgico precoce. Nas vítimas de traumatismo fechado, exames de TC do tórax, do abdome ou da pelve podem ser reformulados para detectar fraturas vertebrais associadas.

CAUSAS METABÓLICAS

Osteoporose e osteosclerose Imobilização, osteomalacia, estado pós-menopausa, doença renal, mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, carcinoma metastático ou uso de glicocorticoides podem acelerar a osteoporose e enfraquecer os corpos vertebrais, levando a fraturas por compressão e dor. Até cerca de 66% das fraturas por compressão vistas em imagens radiológicas são assintomáticas. As causas mais comuns das fraturas não traumáticas de corpos vertebrais são a osteoporose pós-menopausa ou senil **(Cap. 425)**. O risco de uma fratura vertebral adicional 1 ano após uma primeira fratura vertebral é de 20%. A presença de febre, perda de peso, fratura em um nível acima de T4 ou condições já comentadas deve aumentar a suspeita de outra causa que não a osteoporose senil. A única manifestação de uma fratura por compressão pode ser dor nas costas localizada ou radicular exacerbada com o movimento e frequentemente reproduzida à palpação do processo espinhoso da vértebra acometida.

Em geral, é possível obter alívio da dor aguda com paracetamol ou uma combinação de opioides e paracetamol. O papel dos AINEs é motivo de controvérsia. Tanto a dor como a incapacidade melhoram com a tração. Mostrou-se que os fármacos antirreabsorção, especialmente os bisfosfonados (p. ex., alendronato), reduzem o risco de fraturas osteoporóticas e são o tratamento preferido para evitar outras fraturas. Menos de 33% dos pacientes com fraturas anteriores por compressão são adequadamente tratados para osteoporose, apesar do risco aumentado de futuras fraturas; mesmo alguns pacientes em risco sem antecedentes de fratura são tratados de maneira adequada. Considerando-se os resultados negativos de estudos controlados por simulação sobre vertebroplastia percutânea (VPP) e cifoplastia para fraturas osteoporóticas compressivas associadas a dor incapacitante, esses procedimentos não são rotineiramente recomendados.

A osteosclerose, um aumento anormal da densidade óssea frequentemente causado por doença de Paget, é facilmente identificável em radiografias de rotina e às vezes pode ser uma fonte de dor nas costas. Pode estar associada a um aumento isolado na fosfatase alcalina em uma pessoa saudável nos demais aspectos. A compressão da medula espinal ou de raízes nervosas pode resultar de invasão óssea. O diagnóstico de doença de Paget como causa da dorsalgia de um paciente é feito por exclusão.

Ver uma abordagem mais completa dos distúrbios ósseos nos Capítulos 424, 425 e 426e.

ARTRITE INFLAMATÓRIA AUTOIMUNE

A doença inflamatória autoimune da coluna pode apresentar-se com início insidioso de dor nas costas, nádegas ou pescoço. Exemplos incluem artrite reumatoide **(Cap. 380)**, espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite psoriásica ou doença inflamatória intestinal **(Cap. 384)**.

ANOMALIAS CONGÊNITAS DA COLUNA LOMBAR

A espondilólise é um defeito ósseo na parte interarticular vertebral (um segmento próximo à junção do pedículo com a lâmina) cuja causa em geral é uma microfratura por estresse em um segmento congenitamente anormal, que ocorre em até 6% dos adolescentes. O defeito (geralmente bilateral) é mais bem visualizado em radiografias simples, TC ou cintilografia óssea e costuma ser assintomático. Podem ocorrer sintomas no contexto de traumatismo único, pequenas lesões repetidas ou em esporões de crescimento. Espondilólise é a causa mais comum de lombalgia persistente em adolescentes e com frequência está associada a atividades relacionadas com esportes.

A *escoliose* significa a curvatura anormal da coluna no plano coronal (lateral). Na *cifoescoliose* há, além disso, uma curvatura da coluna para frente. A curvatura anormal pode ser congênita devido ao desenvolvimento anormal da coluna, adquirida na idade adulta por doença degenerativa da coluna ou, algumas vezes, progressiva por doença neuromuscular. A deformidade pode progredir até comprometer a função respiratória e a capacidade de caminhar.

A espinha bífida oculta é uma falha do fechamento de um ou vários arcos vertebrais posteriormente; as meninges e a medula espinal são normais. Pode haver uma depressão, ou lipoma pequeno, acima do defeito. A maioria dos casos é assintomática e descoberta por acaso durante a avaliação da dorsalgia.

A síndrome da medula ancorada geralmente apresenta-se como um distúrbio progressivo da cauda equina (ver adiante), porém uma mielopatia também pode ser a manifestação inicial. Com frequência, o paciente é um adulto jovem que se queixa de dor perineal ou perianal, às vezes após traumatismo leve. A RM mostra um cone em posição inferior (abaixo de L1-L2) e um filamento terminal curto e espessado.

DOR REFERIDA POR DOENÇA VISCERAL

As doenças do tórax, do abdome ou da pelve podem causar dor referida à parte posterior do segmento vertebral que inerva o órgão enfermo. Em alguns casos, a dor nas costas pode ser a primeira e única manifestação. As doenças na parte superior do abdome costumam referir a dor para a região torácica distal ou lombar proximal (oitava vértebra torácica à primeira e à segunda vértebras lombares), as doenças da parte inferior do abdome para a região lombar média (segunda à quarta vértebras lombares) e as doenças pélvicas para a região sacral. Não há sinais locais (dor à palpação da coluna, espasmo dos músculos paravertebrais) e os movimentos de rotina da coluna não estão associados a dor ou são acompanhados de pouca dor.

Dor torácica inferior ou lombar em doenças abdominais Tumores da parede posterior do estômago ou duodeno tipicamente produzem dor epigástrica **(Caps. 109 e 348)**, mas pode ocorrer dor na linha média das costas ou paraespinal se houver extensão retroperitoneal. Os alimentos gordurosos ocasionalmente induzem dorsalgia associada às doenças biliares. As doenças do pâncreas podem produzir dorsalgia paraespinal direita ou esquerda. Uma patologia nas estruturas retroperitoneais (hemorragia, tumores, pielonefrite) pode ocasionar dor paravertebral, que se irradia para a parte inferior do abdome, a virilha ou a face anterior das coxas. A presença de massa na região do iliopsoas frequentemente induz dor lombar unilateral com irradiação para a virilha, os lábios vulvares ou o testículo. O aparecimento súbito de lombalgia em paciente tratado com anticoagulantes sugere hemorragia retroperitoneal.

A lombalgia isolada ocorre em alguns pacientes com ruptura contida de um AAA. A tríade clínica clássica de dor abdominal, choque e dor nas costas é observada em < 20% dos pacientes. O paciente típico em risco é um homem idoso, fumante e com dor nas costas. O diagnóstico pode passar despercebido, visto que os sinais e sintomas podem ser inespecíficos. Os diagnósticos incorretos incluem lombalgia inespecífica, diverticulite, cólica renal, sepse e infarto do miocárdio. Um exame cuidadoso do abdome que revela massa pulsátil (presente em 50-75% dos pacientes) é um achado físico importante. Os pacientes em que se suspeita de AAA devem ser avaliados com ultrassonografia, TC ou RM abdominal **(Cap. 301)**.

Dor sacral nas doenças ginecológicas e urológicas Os órgãos pélvicos raramente causam lombalgia, exceto os distúrbios ginecológicos que comprometem os ligamentos uterossacrais. A dor é referida para a região sacral. A endometriose ou os cânceres do útero podem invadir os ligamentos uterossacrais. A dor associada à endometriose é pré-menstrual e, com frequência, continua até fundir-se com a dor menstrual. A má posição do útero pode causar tração do ligamento uterossacral (retroversão, descida e prolapso) ou resultar em dor sacral após a posição ereta prolongada.

A dor menstrual pode ser sentida na região sacral algumas vezes mal localizada, em cólicas com irradiação para as pernas. A dor causada por infiltração neoplásica de nervos é contínua, de intensidade progressiva e não aliviada pelo repouso à noite. Menos comumente, a radioterapia dos tumores pélvicos provoca dor sacral devido à necrose tardia de tecidos em decorrência de irradiação. Dor lombar que se irradia para uma ou ambas as coxas é comum nas últimas semanas de gravidez.

As fontes urológicas da dor lombossacral incluem prostatite crônica, câncer de próstata com metástase vertebral **(Cap. 115)**, bem como doenças do rim e do ureter. As lesões da bexiga e dos testículos geralmente não provocam dor nas costas. As doenças renais infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas podem gerar dor lombossacral ipsolateral, assim como a trombose da artéria ou da veia renal. Dor lombar paravertebral pode ser um sintoma de obstrução ureteral secundária à nefrolitíase.

OUTRAS CAUSAS DE DOR NAS COSTAS

Dorsalgia postural Existe um grupo de pacientes com lombalgia crônica (LC) inespecífica nos quais é impossível detectar qualquer lesão anatômica específica, apesar de investigação exaustiva. Esses indivíduos queixam-se de dor vaga e difusa nas costas com a posição sentada ou em pé prolongada, aliviada pelo repouso. Às vezes, os exercícios para fortalecer os músculos paravertebrais e abdominais são úteis.

Doença psiquiátrica A LC pode ser observada em pacientes que buscam indenização, em simuladores ou naqueles com concomitante uso abusivo de substâncias. Muitos pacientes com LC apresentam história de transtorno psiquiátrico (depressão, ansiedade) ou trauma de infância (maus-tratos físicos ou abuso sexual) que precede o início da lombalgia. A avaliação psicológica pré-operatória tem sido utilizada para excluir os pacientes com acentuado comprometimento psicológico que prognosticam resultado cirúrgico insatisfatório da cirurgia da coluna.

IDIOPÁTICA

A causa da lombalgia eventualmente permanece obscura. Alguns pacientes foram submetidos a múltiplas cirurgias para doença discal, mas continuam com dor persistente e incapacidade. As indicações originais para a cirurgia podem ter sido duvidosas, com dor nas costas como único sintoma, ausência de sinais neurológicos definidos ou pequena protuberância discal observada em TC ou RM. Foram desenvolvidos sistemas de escores baseados nos sinais neurológicos, em fatores psicológicos, estudos fisiológicos e exames de imagem para reduzir ao mínimo a probabilidade de insucesso das cirurgias.

TRATAMENTO DOR NAS COSTAS

CUIDADOS DE SAÚDE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DOR NAS COSTAS: VISÃO DOS SISTEMAS DE CUIDADOS CLÍNICOS

Há uma pressão crescente para a redução de custos em cuidados de saúde, especialmente quando cuidados caros não se baseiam em evidências confiáveis. Médicos, pacientes, a indústria de seguros e provedores de saúde pública deverão trabalhar juntos para garantir cuidados custo-efetivos para pacientes com dor nas costas.

Análises feitas nos EUA indicam que os pacientes com dor nas costas têm relatado progressiva piora nas limitações funcionais nos últimos anos, apesar de rápidos aumentos em exames de imagem da coluna, prescrição de opioides, infiltrações e cirurgia de coluna. Isso sugere que o uso mais seletivo de modalidades de diagnóstico e tratamento possa ser apropriado.

Os exames de imagem da coluna muitas vezes revelam anormalidades de relevância clínica duvidosa que podem alarmar médicos e pacientes e levar a mais exames e tratamentos desnecessários. Estudos randomizados e estudos observacionais sugerem que um "efeito cascata" dos exames de imagem possa abrir as portas para cuidados desnecessários. Com base parcialmente nessas evidências, o American College of Physicians tornou o uso parcimonioso dos exames de imagem da coluna uma grande prioridade na sua campanha "*Choosing Wisely*", a qual visa reduzir os cuidados desnecessários. Os esforços bem-sucedidos para reduzir os exames de imagem desnecessários têm incluído a educação do médico por líderes clínicos e o suporte computadorizado à decisão clínica para a identificação de qualquer exame de imagem recente relevante, eliminando a duplicação e necessitando de indicações aprovadas para a solicitação de exames de imagem. Outras estratégias incluem auditorias e *feedback* em relação às taxas individuais de solicitações e indicações com acesso mais rápido à fisioterapia para pacientes sem indicação de exames de imagem. Quando os exames de imagem são relatados, pode ser útil observar rotineiramente que alguns problemas degenerativos são comuns em pessoas normais e sem dor. Em um estudo observacional, essa estratégia esteve associada a menores taxas de repetição de exames, terapia com opioides e encaminhamento para fisioterapia.

Evidências crescentes de morbidade causada por terapia opioide de longo prazo (incluindo *overdose*, adição, quedas, fraturas, riscos de acidentes e disfunção sexual) levaram à realização de esforços para reduzir o seu uso para a dor crônica, incluindo a dor nas costas **(Cap. 18)**. A segurança pode ser reforçada com lembretes automatizados para doses altas, renovação precoce de receitas ou prescrições sobrepostas de opioides e benzodiazepínicos. Um maior acesso a tratamentos alternativos para dor crônica, como programas de exercícios personalizados e terapia cognitivo-comportamental, também pode ajudar a reduzir a prescrição de opioides.

O custo elevado, amplas variações geográficas e o rápido aumento das taxas de cirurgia de fusão espinal levaram a uma análise sobre as indicações apropriadas. Algumas seguradoras começaram a limitar a cobertura para as indicações mais controversas, como lombalgia sem radiculopatia. Por fim, pode ser necessária a educação dos pacientes e do público sobre os riscos de exames de imagem e tratamentos excessivos. Uma campanha de mídia bem-sucedida na Austrália fornece um modelo bem-sucedido para essa abordagem.

LOMBALGIA AGUDA (LA) SEM RADICULOPATIA

É definida como dor que dura < 3 meses. Espera-se recuperação completa em 85% dos adultos com LA sem dor nas pernas. A maioria exibe sintomas puramente “mecânicos” (i.e., dor agravada pelo movimento e aliviada pelo repouso).

A avaliação inicial exclui as causas graves de patologia da coluna vertebral que exigem intervenção urgente, como infecção, câncer ou traumatismo. Os fatores de risco para uma causa grave da LA são mostrados no **Quadro 22.1**. Os exames laboratoriais e de imagens são desnecessários se não houver fatores de risco. TC, RM ou radiografias simples da coluna vertebral raramente são indicadas no primeiro mês de sintomas, a menos que haja suspeita de fratura, tumor ou infecção vertebral.

O prognóstico em geral é excelente. Muitos pacientes não procuram assistência médica e melhoram por conta própria. Mesmo entre aqueles examinados por clínicos gerais, cerca de 66% relatam melhora substancial após 7 semanas. Essa melhora espontânea pode confundir os clínicos e pesquisadores quanto à eficácia das intervenções terapêuticas, a menos que sejam sujeitas a ensaios prospectivos rigorosos. Muitos tratamentos comumente usados no passado e agora considerados inefetivos, incluindo repouso no leito, tração lombar e coccigectomia, foram em grande parte abandonados.

Os médicos devem tranquilizar os pacientes no sentido de que a melhora é muito provável, orientando-os a cuidar-se. A orientação é parte importante do tratamento. A satisfação do paciente e a probabilidade de acompanhamento aumentam quando os pacientes são orientados acerca do prognóstico, dos métodos de tratamento, das modificações nas atividades e das estratégias empregadas para evitar exacerbações futuras. Pacientes que relatam que não receberam uma explicação adequada para seus sintomas têm mais chances de solicitar exames adicionais. Em geral, o repouso no leito deve ser evitado para alívio de sintomas graves ou ser mantido no máximo por um ou dois dias. Vários ensaios randomizados sugerem que o repouso no leito não acelera o ritmo da recuperação. Geralmente, a melhor recomendação quanto à atividade é para reassumir o mais cedo possível as atividades físicas normais, evitando apenas trabalho manual cansativo. As vantagens possíveis da deambulação precoce na LA incluem a manutenção do condicionamento cardiovascular, melhor nutrição do disco e da cartilagem, bem como da força óssea e muscular, além de níveis maiores de endorfina. Exercícios específicos para as costas ou vigoroso precoce não mostraram benefício na lombalgia aguda, mas podem ser úteis na dor crônica. A aplicação de compressas ou cobertores quentes pode ser útil.

Diretrizes baseadas em evidência sugerem que medicamentos vendidos sem prescrição médica, como o paracetamol e os AINEs, sejam opções de primeira linha para o tratamento da LA. Em pacientes de outro modo saudáveis, um teste com paracetamol pode ser seguido por AINEs por um período limitado de tempo. Na teoria, os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs podem fornecer uma vantagem sobre o paracetamol na supressão das alterações inflamatórias que acompanham muitas causas de LA, mas, na prática, não há evidências clínicas que sustentem a superioridade dos AINEs. O risco de toxicidade renal e gastrintestinal com os AINEs aumenta em pacientes com comorbidades preexistentes (p. ex., insuficiência renal, cirrose, hemorragia gastrintestinal prévia, uso de anticoagulantes ou esteroides, insuficiência cardíaca). Os miorrelaxantes, como a ciclobenzaprina ou o metocarbamol, podem ser úteis, mas a sedação é um efeito colateral comum. A limitação do uso de relaxantes musculares apenas ao período da noite pode ser uma opção para pacientes com dor nas costas que interfere no sono.

Nâo há boas evidências que sustentem o uso de analgésicos opioides ou tramadol como terapia de primeira linha para a LA. É melhor reservá-los para pacientes intolerantes ao paracetamol ou aos AINEs, ou para aqueles com dor refratária grave. Como no caso dos relaxantes musculares, esses fármacos costumam ser sedativos, podendo ser útil prescrevê-los apenas para uso à noite. Os efeitos colaterais do uso de opioides a curto prazo incluem náuseas, constipação e prurido; os riscos do uso de opioides em longo prazo incluem hipersensibilidade à dor, hipogonadismo e dependência. Quedas, fraturas, acidentes automobilísticos e impactação fecal são outros riscos. Não está comprovada a eficácia clínica dos opioides além de 16 semanas de uso.

Não há evidências em favor do uso de glicocorticoides orais ou injetáveis para a LA sem radiculopatia. Da mesma forma, terapias para dor neuropática, como gabapentina ou antidepressivos tricíclicos, não estão indicadas para a LA.

Tratamentos não farmacológicos para a LA incluem manipulação espinal, exercícios, fisioterapia, massagem, acupuntura, estimulação nervosa elétrica percutânea e ultrassonografia. A manipulação da coluna parece ser um tanto equivalente aos tratamentos clínicos convencionais e pode ser uma alternativa útil para pacientes que querem evitar ou não toleram o tratamento medicamentoso. Poucas evidências confirmam o benefício do uso de fisioterapia, massagem, acupuntura, terapia a *laser*, ultrassonografia terapêutica, coletes ou tração lombar. Embora importantes na dor crônica, os exercícios para as costas na LA em geral não são apoiados por evidência clínica. Também não há evidência convincente que comprove o valor da aplicação de gelo ou calor na LA; porém muitos pacientes relatam alívio sintomático temporário com gelo ou bolsas de gel congelado, e o calor pode proporcionar uma redução em curto prazo da dor após a primeira semana. Os pacientes costumam relatar maior satisfação com o cuidado recebido quando participam de forma ativa na seleção das abordagens sintomáticas que são tentadas.

LOMBALGIA CRÔNICA (LC) SEM RADICULOPATIA

A LC é definida como dor que dura > 12 semanas; ela representa 50% dos custos totais associados à dor nas costas. Os fatores de risco incluem obesidade, sexo feminino, idade avançada, história pregressa de dor nas costas, mobilidade restrita da coluna vertebral, dor que se irradia para uma perna, altos níveis de sofrimento psicológico, avaliação da própria saúde como precária, atividade física mínima, tabagismo, insatisfação profissional e dor difusa. Em geral, os mesmos tratamentos recomendados para a LA podem ser úteis em pacientes com LC. No entanto, nesse contexto, o benefício do tratamento com opioides ou miorrelaxantes é menos claro.

Há evidência a favor do uso de exercícios, o que pode ser uma das pedras fundamentais do tratamento da LC. Os esquemas efetivos em geral incluíram uma combinação de exercício aeróbio gradual, exercícios de força e alongamento. Costuma ser difícil motivar os pacientes em alguns casos e, assim, um programa de exercícios supervisionados pode melhorar a adesão ao tratamento. Em geral, a tolerância à atividade é o principal objetivo, enquanto o alívio da dor é secundário. O exercício físico intensivo supervisionado ou esquemas de "trabalho duro" foram efetivos para os pacientes no sentido de retorno ao trabalho, aumento da distância caminhada e redução da dor. Além disso, algumas formas de ioga foram avaliadas em ensaios randomizados e podem ser úteis para pacientes que estejam interessados. Não está comprovado nenhum benefício a longo prazo de manipulação espinal ou massagem para a LC.

As medicações para a LC podem incluir paracetamol, AINEs e antidepressivos tricíclicos. Ensaios com os últimos sugerem benefício, mesmo em pacientes sem evidência de depressão. Os ensaios não confirmam a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) para a LC. Entretanto, depressão é comum em pacientes com dor crônica e deve ser tratada de maneira apropriada.

A terapia cognitivo-comportamental baseia-se na evidência de que fatores psicológicos e sociais, bem como patologia somática, são importantes na gênese da dor e da incapacidade crônicas. A terapia cognitivo-comportamental inclui esforços para identificar e modificar o pensamento dos pacientes em relação à sua dor e incapacidade. Em uma revisão sistemática, concluiu-se que tais tratamentos são mais efetivos que um grupo em lista de espera para alívio da dor em curto prazo; contudo os resultados a longo prazo continuam incertos. Os tratamentos comportamentais podem ter efeitos de magnitude semelhante à terapia com exercício.

A dor nas costas é a razão mais frequente para a busca de tratamentos complementares ou alternativos. Esses tratamentos mais comuns para a dor nas costas são manipulação espinal, acupuntura e massagem. O papel da maioria das abordagens de medicina complementar e alternativa permanece indefinido. O *biofeedback* não foi estudado com rigor. Não há evidências convincentes de que a manipulação espinal ou a estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) sejam efetivas no tratamento da LC. Ensaios rigorosos recentes sobre acupuntura sugerem que a acupuntura verdadeira não é superior à falsa acumpultura, mas ambas podem oferecer uma vantagem sobre os cuidados rotineiros. Não se sabe ao certo se isso decorre inteiramente do efeito placebo proporcionado mesmo pela pseudoacupuntura. Alguns ensaios sobre a terapia com massagem foram promissores, mas o assunto tem sido menos bem estudado que a manipulação espinal ou a acupuntura.

Várias injeções, incluindo as epidurais de glicocorticoide, nas facetas articulares e nos pontos-gatilho, foram usadas para tratar a LC. Todavia, na ausência de radiculopatia, não há evidência de que essas abordagens sejam efetivas.

Estudos sobre injeções às vezes são usados com finalidades diagnósticas para ajudar a determinar a origem anatômica da dorsalgia. Não é recomendado o uso da discografia para fornecer evidências de que um disco específico é o gerador da dor. O alívio da dor após uma injeção de glicocorticoide em uma faceta é comumente usado como evidência de que a articulação facetária seja a fonte da dor; porém a possibilidade de que a resposta seja um efeito placebo ou causado por absorção sistêmica dos glicocorticoides é difícil de se excluir.

Outras categorias de intervenção para a dorsalgia crônica são as terapias eletrotérmica e de radiofrequência. A terapia intradiscal foi proposta usando-se ambos os tipos de energia para termocoagular e destruir nervos no disco intervertebral, usando-se cateteres ou eletrodos projetados especialmente para isso. Evidências atuais não sustentam o uso dessas terapias intradiscais.

Às vezes se utiliza a denervação por meio de radiofrequência para destruir nervos tidos como os mediadores da dor, e a técnica também tem sido empregada para a dor em articulações facetárias (com o nervo visado sendo o ramo medial do ramo dorsal primário), para a dor que se crê surja de um disco intervertebral (ramo comunicante) e para a dorsalgia radicular (gânglios da raiz dorsal). Alguns pequenos ensaios deram resultados conflitantes sobre a dor na articulação facetária e dor discogênica. Um ensaio feito com pacientes que tinham dor radicular crônica não revelou diferença entre a denervação por meio de radiofrequência dos gânglios da raiz dorsal e o tratamento empírico. Essas terapias intervencionistas não foram suficientemente estudadas para que se tirem conclusões sobre seu valor na LC.

A intervenção cirúrgica para a LC na ausência de radiculopatia foi avaliada em um pequeno número de ensaios randomizados, todos conduzidos na Europa. Cada um desses estudos incluiu pacientes com dorsalgia e um disco degenerativo, mas não dor ciática. Em três dos quatro ensaios, concluiu-se que a cirurgia de fusão lombar não foi mais efetiva que a reabilitação altamente estruturada e rigorosa, combinada com a terapia cognitivo-comportamental. O quarto ensaio revelou uma vantagem da cirurgia de fusão sobre os “cuidados habituais” fortuitos, que pareceram ser menos efetivos que a reabilitação estruturada em outros ensaios. Ante a evidência conflitante, as indicações cirúrgicas para a LC sem radiculopatia continuam controvertidas. Diretrizes tanto dos EUA como britânicas sugerem considerar o encaminhamento para uma opinião sobre fusão vertebral para pessoas que tenham completado um esquema de tratamento não cirúrgico ótimo (incluindo fisioterapia e tratamento psicológico) e continuaram a ter dorsalgia intensa para a qual considerariam uma cirurgia.

A substituição de discos lombares por próteses discais está aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para pacientes não complicados que necessitam de cirurgia de um único nível entre L3-S1. Os discos são geralmente projetados como placas de metal com uma almofada de polietileno entre elas. Nos ensaios que levaram à aprovação desses dispositivos, eles foram comparados com a fusão vertebral, concluindo-se que os discos artificiais “não foram inferiores”. As complicações graves são um pouco mais prováveis com o disco artificial. Esse tratamento permanece controverso na LC.

Os esquemas de reabilitação multidisciplinar intensiva podem envolver cuidados diários ou frequentes que abrangem fisioterapia, exercício, terapia cognitivo-comportamental, uma avaliação do local de trabalho e outras intervenções. No caso de pacientes que não responderam a outras abordagens, tais esquemas parecem oferecer algum benefício. Revisões sistemáticas sugerem que a evidência é limitada e os benefícios são moderados.

Alguns observadores levantaram a questão de que a LC em geral pode ser tratada de maneira excessiva. Para a LC sem radiculopatia, as novas diretrizes britânicas são explícitas, não recomendando o uso de ISRS, qualquer tipo de injeção, TENS, apoios lombares, tração, denervação da articulação facetária por meio de radiofrequência, terapia eletrotérmica intradiscal ou termocoagulação intradiscal por meio de radiofrequência. Esses tratamentos também não são recomendados nas diretrizes do American College of Physicians e da American Pain Society. Já a terapia com exercício e o tratamento da depressão parecem ser úteis e subutilizados.

LOMBALGIA COM RADICULOPATIA

Uma causa comum de dorsalgia com radiculopatia é um disco herniado com invasão de raiz nervosa, resultando em dorsalgia que se irradia para a perna. O termo ciática é usado quando a dor na perna se irradia posteriormente na distribuição do isquiático ou L5/S1. O prognóstico da dor aguda lombar e na perna com radiculopatia devida a herniação de disco em geral é favorável, com a maioria dos pacientes demonstrando melhora substancial em questão de meses. Exames de imagem seriados sugerem regressão espontânea da parte herniada do disco em cerca de 66% dos pacientes em 6 meses. Apesar disso, há várias opções importantes de tratamento para proporcionar alívio dos sintomas enquanto esse processo de cura natural se desenvolve.

Recomenda-se o retorno às atividades normais. Evidência de ensaio randomizado sugere que o repouso no leito é inefetivo para tratar a ciática, bem como para a dorsalgia isolada. O paracetamol e os AINEs são úteis para o alívio da dor, embora a dor grave possa requerer esquemas curtos de analgésicos opioides.

Injeções epidurais de glicocorticoides são úteis para alívio temporário dos sintomas de ciática causada por um disco herniado. No entanto, não parece haver benefício em termos de redução das intervenções cirúrgicas subsequentes. Os bloqueios diagnósticos de raiz nervosa foram defendidos para se determinar se a dor origina-se de uma raiz nervosa específica. Entretanto, pode haver melhora mesmo quando a raiz nervosa não é responsável pela dor; isso pode ocorrer como um efeito placebo, devido a uma lesão causadora de dor localizada distalmente ao longo de um nervo periférico ou por efeito da absorção sistêmica. A utilidade dos bloqueios de raiz nervosa diagnósticos continua motivo de debate.

A intervenção cirúrgica está indicada para pacientes com fraqueza motora progressiva causada por lesão de raiz nervosa ao exame clínico ou EMG. A cirurgia de urgência é recomendada para pacientes que tenham evidência da SCE ou de compressão da medula espinal, geralmente sugerida por disfunção intestinal ou vesical, sensibilidade diminuída em distribuição em sela, um nível sensorial no tronco e fraqueza ou espasticidade bilateral das pernas.

A cirurgia também é uma opção importante para os pacientes com dor radicular incapacitante, apesar do tratamento conservador ideal. Talvez a ciática seja a razão mais comum para recomendar cirurgia da coluna. Como os pacientes com um disco herniado e ciática em geral apresentam melhora rápida em questão de semanas, a maioria dos especialistas não recomenda considerar a cirurgia, a menos que o paciente não tenha exibido resposta depois de 6-8 semanas de tratamento não cirúrgico máximo. No caso de pacientes que não tenham melhorado, ensaios randomizados indicam que, em comparação com o tratamento não cirúrgico, a cirurgia resulta em alívio mais rápido da dor. Contudo, após um ou dois anos de acompanhamento, os pacientes com ciática parecem ter praticamente o mesmo nível de alívio da dor e melhora funcional com ou sem cirurgia. Assim, ambas as abordagens de tratamento são razoáveis e as preferências e necessidades do paciente (p. ex., rápido retorno ao trabalho) influenciam muito a tomada de decisão. Alguns pacientes vão querer o alívio mais rápido possível e consideram os riscos cirúrgicos aceitáveis. Outros terão mais receio dos riscos e serão mais tolerantes aos sintomas, preferindo aguardar se entenderem que a melhora é provável no final.

O procedimento cirúrgico habitual é uma hemilaminectomia parcial com excisão do disco prolapsado (discectomia). A fusão dos segmentos lombares envolvidos deve ser considerada apenas se houver instabilidade significativa da coluna (i.e., espondilolistese degenerativa). Os custos associados à fusão entre corpos vertebrais lombares aumentaram muito nos últimos anos. Não há grandes ensaios prospectivos randomizados comparando a fusão com outros tipos de intervenção cirúrgica. Em um estudo, pacientes com lombalgia persistente apesar de uma discectomia inicial não melhoraram mais com a fusão vertebral que com um esquema conservador de intervenção cognitiva e exercício. Na última década, foram usados discos artificiais na Europa; sua utilidade continua controvertida nos EUA.

DOR NO PESCOÇO E NO OMBRO

A dor no pescoço, que geralmente se origina de doenças da coluna cervical e dos tecidos moles do pescoço, é comum. A dor cervical que se origina da coluna cervical é precipitada por movimentos, podendo ser acompanhada de dor focal à palpação local e limitação dos movimentos. Muitos dos comentários anteriores sobre as causas de lombalgia também se aplicam aos distúrbios da coluna cervical. O texto adiante irá enfatizar as diferenças. A dor que se origina no plexo braquial, no ombro ou em nervos periféricos pode ser confundida com uma doença da coluna cervical **(Quadro 22.4)**, porém a história clínica e o exame físico geralmente identificam uma origem mais distal para a dor. Traumatismo da coluna cervical, doença discal ou espondilose com estreitamento de forame intervertebral podem ser assintomáticos ou dolorosos e ocasionar mielopatia, radiculopatia ou ambas. Os mesmos fatores de risco para uma causa grave de lombalgia se aplicam à dor no pescoço, além de também poderem ocorrer sinais neurológicos de mielopatia (incontinência, nível sensorial, pernas espásticas). O sinal de Lhermitte, um choque elétrico ao longo da coluna com o pescoço em flexão, sugere acometimento da medula espinal.

QUADRO 22.4 **RADICULOPATIA CERVICAL: ACHADOS NEUROLÓGICOS**

Raízes nervosas cervicais	Achados ao exame			
	Reflexos	Sensitivo	Motor	Distribuição da dor
C5	Bíceps	Deltoide lateral	Romboide[a] (extensão posterior do cotovelo com a mão no quadril)	Braço lateral, escápula medial
			Infraespinal[a] (rotação externa do braço com cotovelo em flexão lateral)	
			Deltoide[a] (elevação lateral 30-45° do braço lateralmente)	
C6	Bíceps	Polegar, dedo indicador	Bíceps[a] (flexão do braço no cotovelo em supinação)	Antebraço lateral, polegar, dedo indicador
		Dorso da mão/antebraço lateral	Pronador redondo (pronação do antebraço)	
C7	Tríceps	Dedos médios	Tríceps[a] (extensão do antebraço com flexão do cotovelo)	Parte posterior do braço, dorso do antebraço, dorso da mão
		Dorso do antebraço	Punho/extensores dos dedos[a]	
C8	Flexores dos dedos	Superfície palmar do dedo mínimo	Abdutor curto do polegar (abdução do polegar)	Quarto e quinto dedos, porção medial da mão e antebraço
		Parte medial da mão e antebraço	Primeiro interósseo dorsal (abdução do dedo indicador)	
			Abdutor do dedo mínimo (abdução do dedo mínimo)	
T1	Flexores dos dedos	Axila e parte medial do braço	Abdutor curto do polegar (abdução do polegar)	Parte medial do braço, axila
			Primeiro interósseo dorsal (abdução do dedo indicador)	
			Abdutor do dedo mínimo (abdução do dedo mínimo)	

[a] Tais músculos recebem a maior parte da inervação dessa raiz.

TRAUMATISMO DA COLUNA CERVICAL

O traumatismo da coluna cervical (fraturas, subluxação) submete a medula espinal ao risco de compressão. Acidentes automobilísticos, crimes violentos ou quedas são responsáveis por 87% das lesões de medula espinal cervical (**Cap. 456**). A imobilização imediata do pescoço é essencial para minorar qualquer lesão adicional da medula espinal em consequência do movimento de segmentos instáveis da coluna cervical. A decisão de obter imagens deve basear-se na natureza da lesão. Os critérios NEXUS de baixo risco estabelecidos que normalmente alertam pacientes sem sensibilidade à palpação na linha média, intoxicação, déficits neurológicos ou lesões dolorosas causando distração têm uma probabilidade muito baixa de lesão traumática significativa da coluna cervical. A regra de coluna Canadian C recomenda que exames de imagem sejam obtidos após o traumatismo da região do pescoço se o paciente tiver > 65 anos de idade, parestesia de membro ou um mecanismo perigoso para a lesão (p. ex., colisão de bicicleta com árvore ou carro estacionado, queda de altura > 1 metro ou cinco degraus, acidente de mergulho). Essas diretrizes são úteis, mas devem ser ajustadas às circunstâncias individuais; por exemplo, os pacientes com osteoporose avançada, uso de glicocorticoides ou câncer podem necessitar de exames de imagem mesmo após trauma leve. A TC é o procedimento diagnóstico de escolha para a detecção de fraturas agudas após trauma grave; radiografias simples podem ser usadas para graus menores de traumatismo. Quando se suspeita de lesão traumática das artérias vertebrais ou da medula espinal cervical, a visualização por RM com angiorressonância é preferida.

A *lesão em chicotada* é causada por rápida flexão e extensão do pescoço, geralmente em acidentes automobilísticos. O mecanismo exato para a lesão não é conhecido. O diagnóstico não deve ser aplicado a pacientes com fratura, herniação de disco, traumatismo craniano, achados neurológicos focais ou alteração de consciência. Até 50% das pessoas que relatam lesão em chicotada aguda têm dor persistente no pescoço até 1 ano mais tarde. Quando a indenização pessoal para dor e sofrimento foi abolida do sistema de saúde australiano, o prognóstico para a recuperação em 1 ano de lesão em chicotada também melhorou. A realização de exames de imagem da coluna cervical não é custo-efetiva, mas útil para detectar hérnias de disco quando os sintomas persistem por > 6 semanas após a lesão. Os sintomas graves iniciais têm sido associados a desfecho precário em longo prazo.

DOENÇA DISCAL CERVICAL

Uma herniação de disco cervical inferior é uma causa comum de dor ou formigamento no pescoço, no ombro, no braço e na mão. Dor no pescoço, rigidez e limitação da amplitude dos movimentos pela dor são as manifestações habituais. A hérnia de disco cervical é responsável por aproximadamente 25% das radiculopatias cervicais. A extensão e a rotação lateral do pescoço estreitam o forame intervertebral ipsolateral e podem reproduzir os sintomas radiculares (sinal de Spurling). Em pessoas jovens, a compressão aguda de raízes nervosas por um disco cervical roto frequentemente decorre de traumatismo. Em geral, as hérnias discais cervicais são posterolaterais, próximo ao recesso lateral. O **Quadro 22.4** resume os padrões típicos de alterações sensoriais, motoras e dos reflexos que acompanham lesões de raízes nervosas cervicais. Embora os padrões clássicos sejam clinicamente úteis, (1) há superposição na função sensitiva entre raízes nervosas adjacentes, (2) os sinais e sintomas podem ser evidentes em apenas parte do território da raiz nervosa acometida e (3) a localização da dor é a mais variável das manifestações clínicas.

ESPONDILOSE CERVICAL

A osteoartrite da coluna cervical pode provocar dor no pescoço que se irradia para a nuca, os ombros ou os braços, ou pode ser a origem de cefaleias na região occipital posterior (suprida pelas raízes nervosas C2-C4). Osteófitos, protrusões discais ou hipertrofia das articulações facetárias ou uncovertebrais podem comprimir uma ou várias raízes nervosas nos forames intervertebrais; essa compressão é responsável por 75% das radiculopatias cervicais. As raízes mais comumente acometidas são C7 e C6. O estreitamento do canal vertebral por osteófitos, a ossificação do ligamento longitudinal posterior (OLLP) ou um grande disco central podem comprimir a medula espinal cervical e produzir sinais de radiculopatia e mielopatia combinadas (mielorradiculopatia). Quando há pouca ou nenhuma dor cervical no envolvimento da medula cervical, outros diagnósticos a serem considerados incluem esclerose lateral amiotrófica **(Cap. 452)**, esclerose múltipla **(Cap. 458)**, tumores da medula espinal ou siringomielia **(Cap. 456)**. A possibilidade de espondilose cervical deve ser considerada mesmo quando o paciente apresenta apenas sinais ou sintomas nas pernas. A RM é o estudo de escolha para definir as anormalidades anatômicas de tecidos moles na região cervical incluindo a medula espinal, mas a TC simples é adequada para avaliar esporões ósseos, estreitamento do forame, estenose de recessão lateral ou OLLP. A EMG e os estudos da condução nervosa podem localizar e estimar a intensidade da lesão da raiz nervosa.

OUTRAS CAUSAS DE DOR NO PESCOÇO

A *artrite reumatoide* (AR) **(Cap. 380)** das articulações facetárias cervicais provoca dor, rigidez e limitação dos movimentos do pescoço. A sinovite da articulação atlantoaxial (C1-C2; **Fig. 22.2**) pode lesar o ligamento transverso do atlas, ocasionando um deslocamento anterior do atlas sobre o áxis (subluxação atlantoaxial). São observadas evidências radiológicas de subluxação atlantoaxial em 30% dos pacientes com AR. O grau de subluxação correlaciona-se com a gravidade da doença erosiva. Na presença de subluxação, a avaliação cuidadosa é importante para identificar os primeiros sinais de mielopatia. Alguns pacientes desenvolvem compressão da medula espinal superior, resultando em tetraparesia, insuficiência respiratória e morte. Deve-se considerar a possibilidade de cirurgia quando há mielopatia ou instabilidade da coluna. A RM é a modalidade de imagem preferida. A *espondilite anquilosante* pode causar dor cervical e, menos comumente, subluxação atlantoaxial; a cirurgia pode ser necessária para evitar compressão da medula espinal.

O *herpes-zóster* agudo apresenta-se como dor cervical ou occipital posterior aguda antes do aparecimento de vesículas. *Neoplasias* metastáticas para a coluna cervical, *infecções* (osteomielite e abscesso extradural) e *doenças ósseas metabólicas* também podem causar dor cervical, conforme discutido anteriormente entre as causas de lombalgia. A dor no pescoço igualmente pode ser referida a partir do coração na doença arterial coronariana (DAC) isquêmica (síndrome de angina cervical).

SÍNDROMES DO DESFILADEIRO TORÁCICO

O desfiladeiro torácico contém a primeira costela, a artéria e a veia subclávias, o plexo braquial, a clavícula e o ápice pulmonar. Uma lesão nessas estruturas pode resultar em dor no ombro e na região supraclavicular, induzida pela postura ou pelo movimento e com as classificações a seguir.

A *síndrome do desfiladeiro torácico (SDT) neurogênica verdadeira* é um distúrbio incomum que resulta da compressão do tronco inferior do plexo braquial ou dos ramos ventrais das raízes nervosas C8 ou T1 por uma faixa anormal de tecido que conecta um processo transverso alongado em C7 com a primeira costela. A dor é leve ou pode estar ausente. Os sinais consistem em fraqueza dos músculos intrínsecos da mão e sensação diminuída na face palmar do quinto dedo. Uma radiografia anteroposterior da coluna cervical mostrará o processo C7 alongado (um marcador anatômico para a faixa cartilaginosa anômala), e a EMG e os estudos da condução nervosa confirmam o diagnóstico. O tratamento consiste na ressecção cirúrgica da faixa anômala. A fraqueza e a emaciação dos músculos intrínsecos da mão não melhoram, porém a cirurgia interrompe a progressão insidiosa da fraqueza.

A *SDT arterial* resulta de compressão da artéria subclávia por uma costela cervical, que, por sua vez, resulta em dilatação pós-estenótica da artéria e, em alguns casos, formação de trombo. A pressão arterial fica reduzida no membro acometido, podendo haver sinais de embolia na mão. Não há sinais neurológicos. A ultrassonografia pode confirmar o diagnóstico de maneira não invasiva. O tratamento consiste em trombólise ou anticoagulação (com ou sem embolectomia) e excisão cirúrgica da costela cervical que comprime a artéria subclávia.

A *SDT venosa* deve-se a trombose da veia subclávia, resultando em inchaço do braço e dor. A veia pode ser comprimida por uma costela cervical ou um músculo escaleno anômalo. A venografia é o exame de escolha para o diagnóstico.

A *SDT inespecífica ou disputada* é responsável por 95% dos pacientes diagnosticados com SDT; dor crônica no braço e ombro é proeminente e sem causa clara. A ausência de achados sensíveis e específicos ao exame físico ou de marcadores laboratoriais para esse distúrbio resulta em incerteza diagnóstica. O papel da cirurgia na SDT controversa é duvidoso. O tratamento multidisciplinar da dor é uma conduta conservadora, embora o tratamento com frequência não tenha êxito.

PLEXO BRAQUIAL E NERVOS

A dor em decorrência de lesão do plexo braquial ou de nervos periféricos no braço às vezes simula a dor referida que provém da coluna cervical, incluindo a radiculopatia cervical. A infiltração neoplásica do tronco inferior do plexo braquial pode provocar dor no ombro ou supraclavicular que se irradia pelo braço, dormência do quarto e quinto dedos da mão ou do antebraço medial, bem como fraqueza dos músculos intrínsecos da mão inervados pelos nervos ulnar e mediano. A lesão tardia por irradiação pode produzir achados semelhantes, porém a presença de dor é menos frequente e quase sempre menos intensa. Um tumor de Pancoast no pulmão **(Cap. 107)** é outra causa e deve ser considerada, especialmente quando há síndrome de Horner concomitante. A *neuropatia supraescapular* pode causar dor intensa no ombro, fraqueza e emaciação dos músculos supra e infraespinhoso. A *neurite braquial aguda* é muitas vezes confundida com radiculopatia; o início agudo de dor intensa no ombro ou na escápula é seguido, no decorrer de dias, por fraqueza da parte proximal do braço e dos músculos da cintura escapular inervados pelo plexo braquial superior. O início pode ser precedido por uma infecção, vacinação ou procedimento cirúrgico menor. O nervo torácico longo pode ser acometido e resultar em escápula alada. Também pode haver neurite braquial como uma paralisia isolada do diafragma ou com acometimento de outros nervos do membro superior. A recuperação completa pode levar até 3 anos.

Casos esporádicos da síndrome do túnel cárpico acarretam dor e parestesias que se estendem para o antebraço, o braço e o ombro, assemelhando-se a uma lesão das raízes C5 ou C6. As lesões dos nervos radial ou ulnar podem simular radiculopatia em C7 ou C8, respectivamente. A EMG e os estudos da condução nervosa podem localizar com precisão as lesões das raízes nervosas, do plexo braquial ou dos nervos periféricos.

Ver uma abordagem mais completa dos distúrbios dos nervos periféricos no Capítulo 459.

OMBRO

A dor que surge no ombro pode, algumas vezes, simular a da coluna. Na ausência de sinais e sintomas de radiculopatia, o diagnóstico diferencial deve incluir dor mecânica no ombro (tendinite, bursite, ruptura do manguito rotador, luxação, capsulite adesiva ou impacto do manguito sob o acrômio) e dor referida (irritação subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). A dor mecânica costuma ser mais intensa à noite, associada à hipersensibilidade local do ombro e agravada por abdução passiva, rotação medial ou extensão do braço. A dor de uma doença do ombro pode irradiar-se para o braço ou a mão, mas não há sinais neurológicos focais (alterações sensoriais, motoras e de reflexos).

TRATAMENTO DOR CERVICAL SEM RADICULOPATIA

A evidência acerca do tratamento da dor cervical é menos completa que a da lombalgia, mas a abordagem é muito semelhante em vários aspectos. Como na lombalgia, a melhora espontânea é a regra para a dor cervical aguda. Os objetivos habituais do tratamento são a promoção de um rápido retorno à função normal e alívio dos sintomas enquanto ocorre a cura.

A evidência a favor de tratamentos não cirúrgicos para distúrbios associados à lesão em chicotada em geral é de limitada qualidade e não confirma nem refuta os tratamentos comuns usados para o alívio da dor. A mobilização leve da coluna cervical, combinada com programas de exercício, pode ser benéfica. A evidência é insuficiente para recomendar ou não o uso rotineiro de acupuntura, tração cervical, TENS, ultrassonografia, diatermia ou massagem. Alguns pacientes obtêm discreto alívio usando um colar cervical flexível; o risco e o custo são baixos.

Para pacientes com dor cervical não associada a traumatismo, o exercício supervisionado, com ou sem mobilização, parece ser efetivo. Os exercícios em geral incluem apoio para os ombros e extensores para o pescoço. A evidência para o uso de relaxantes musculares, analgésicos e AINEs na dor cervical aguda e crônica é de menor qualidade e menos consistente do que na lombalgia.

A terapia com *laser* de nível baixo direcionada para áreas de sensibilidade, pontos locais de acupuntura ou uma grade de pontos predeterminados é uma abordagem controversa para o tratamento da dor cervical. Uma metanálise de 2009 sugeriu que esse tratamento pode proporcionar maior alívio da dor do que a terapia empírica, tanto para a dor cervical aguda como para a crônica, mas há necessidade de comparação com outras medidas terapêuticas conservadoras e de menor custo.

Alguns estudos cirúrgicos propuseram um papel para a discectomia e a fusão em pacientes com dor cervical, mas, em geral, eles não foram conduzidos com rigor. Uma revisão sistemática sugeriu que não havia evidência válida que apoiasse a fusão cervical ou a artroplastia de disco cervical em pacientes com dor cervical sem radiculopatia. Similarmente, não há evidência que favoreça a neurotomia por meio de radiofrequência ou injeções nas facetas cervicais para a dor cervical sem radiculopatia.

TRATAMENTO DOR CERVICAL COM RADICULOPATIA

A história natural da dor cervical com radiculopatia aguda causada por doença discal é favorável, e muitos pacientes melhoram sem terapia específica. Embora não haja ensaios randomizados sobre os AINEs na dor cervical, um esquema com AINEs, paracetamol ou ambos, com ou sem miorrelaxantes, pode ser uma terapia inicial razoável. Outros tratamentos apropriados são comumente usados, inclusive analgésicos opioides, glicocorticoides orais, tração cervical e imobilização com um colar cervical rígido ou flexível. Entretanto, não há ensaios randomizados para estabelecer a efetividade desses tratamentos. Os colares cervicais flexíveis podem ter alguma utilidade, porque limitam os movimentos cervicais espontâneos e reflexos que exacerbam a dor.

Como na radiculopatia lombar, os glicocorticoides extradurais parecem fornecer alívio sintomático em curto prazo na radiculopatia cervical, mas não foram conduzidos estudos rigorosos avaliando essa questão. Se a radiculopatia cervical for causada por compressão óssea por espondilose cervical com estreitamento foraminal, o acompanhamento periódico para avaliar a progressão está indicado e a consideração de descompressão cirúrgica é razoável.

O tratamento cirúrgico pode proporcionar alívio rápido da dor, embora não esteja claro se os desfechos em longo prazo são melhores do que com a terapia não cirúrgica. Indicações de cirurgia de disco cervical incluem um déficit motor radicular progressivo, dor que causa limitação funcional e não responde ao tratamento conservador ou compressão da medula espinal cervical.

Os tratamentos cirúrgicos incluem a discectomia cervical anterior isolada, a laminectomia com discectomia ou em discectomia com fusão. O risco de radiculopatia ou mielopatia subsequente nos segmentos cervicais adjacentes à fusão é de aproximadamente 3% ao ano e de 26% por década. Embora às vezes seja considerado uma complicação tardia da cirurgia, esse risco pode refletir a história natural da doença degenerativa do disco cervical.

SEÇÃO 2

ALTERAÇÕES NA TEMPERATURA CORPORAL

23

Febre

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

A temperatura corporal é controlada pelo hipotálamo. Os neurônios existentes no hipotálamo anterior pré-óptico e no hipotálamo posterior recebem dois tipos de sinais: o primeiro dos nervos periféricos que transmitem informações obtidas dos receptores de frio/calor na pele e o segundo proveniente da temperatura do sangue que irriga a região. Esses dois tipos de sinais são integrados pelo centro termorregulador do hipotálamo, visando à manutenção da temperatura corporal. Em um ambiente neutro quanto à temperatura, a taxa metabólica dos seres humanos sempre produz mais calor do que seria necessário para manter a temperatura corporal central na faixa entre 36,5 e 37,5°C.

Em geral, a temperatura corporal normal é mantida apesar das variações ambientais, tendo em vista que o centro termorregulador do hipotálamo equilibra a produção excessiva de calor derivada da atividade metabólica dos músculos e do fígado por dissipação do calor através da pele e dos pulmões. De acordo com os estudos realizados em indivíduos sadios entre 18 e 40 anos de idade, a temperatura oral média é de 36,8 ± 0,4°C, com níveis mais baixos às 6 horas e mais altos entre 16 e 18 horas. A temperatura oral normal máxima é de 37,2°C às 6 horas e 37,7°C às 16 horas; tais valores definem o percentil 99 para os indivíduos sadios. De acordo com esses estudos, *temperaturas > 37,2°C pela manhã ou > 37,7°C à tarde definiriam o estado de febre*. A variação diária normal da temperatura é tipicamente de 0,5°C. Contudo, em alguns pacientes que estão se recuperando de uma doença febril, a variação diária pode chegar a 1°C. Durante uma doença febril, as variações diurnas geralmente são mantidas, porém em níveis mais altos, febris. A variação da temperatura ao longo do dia parece ser rígida na primeira infância; por outro lado, é possível que indivíduos mais idosos tenham menor capacidade de desenvolver febre, apresentando níveis modestos de temperatura mesmo quando com infecções graves.

Em geral, as temperaturas retais são 0,4°C mais altas que as aferições orais. As leituras orais mais baixas provavelmente são atribuíveis à respiração oral, um fator a ser considerado nos pacientes com infecções respiratórias e aumento da frequência respiratória. As temperaturas do esôfago distal refletem com maior precisão a temperatura central. Os termômetros para membrana timpânica medem o calor radiante emitido pelo tímpano e canal auditivo adjacente, apresentando esse valor de forma absoluta (*modo sem ajuste*) ou calculado automaticamente a partir da aferição absoluta, com base em nomogramas que relacionam a temperatura radiante medida com as temperaturas centrais obtidas em estudos clínicos (*modo ajustado*). Embora sejam convenientes, tais aferições podem ser muito mais variáveis que os valores retais, orais ou axilares determinados diretamente. Estudos realizados em adultos mostraram que os valores aferidos são menores com os termômetros para membrana timpânica em modo não ajustado do que com os aparelhos em modo ajustado, e que os valores aferidos por termômetros em modo não ajustado são 0,8°C menores do que as temperaturas retais.

Nas mulheres que menstruam, a temperatura na parte da manhã geralmente é menor nas 2 semanas que antecedem a ovulação; em seguida, a temperatura aumenta cerca de 0,6°C com a ovulação e permanece nesse patamar até que se inicie a menstruação. A temperatura corporal pode se elevar no período pós-prandial. Gravidez e disfunção endócrina também alteram a temperatura corporal.

FEBRE *VERSUS* HIPERTERMIA

A *febre* é uma elevação da temperatura corporal que ultrapassa a variação diária normal e ocorre *associada a aumento do ponto de ajuste hipotalâmico* (p. ex., de 37°C para 39°C). Essa alteração do ponto de ajuste do estado “normotérmico” para níveis febris assemelha-se bastante ao reajuste do termostato doméstico para um nível maior, com o objetivo de elevar a temperatura ambiente em um cômodo da casa. Quando o ponto de ajuste do hipotálamo está elevado, os neurônios do centro vasomotor são ativados dando início à vasoconstrição. Inicialmente, o indivíduo percebe essa vasoconstrição nas mãos e nos pés. O desvio de sangue da periferia para os órgãos internos reduz a perda de calor através da pele e o indivíduo sente frio. Na maioria dos pacientes com febre, a temperatura corporal aumenta 1-2°C. Os tremores, que elevam a produção muscular de calor, podem se iniciar nesse momento, mas serão desnecessários se os mecanismos de conservação elevarem suficientemente a temperatura sanguínea. A termogênese sem tremores que ocorre no fígado também contribui para elevar a temperatura interna. As adaptações comportamentais (p. ex., vestir mais roupas ou se cobrir) ajudam a elevar a temperatura corporal ao reduzir a perda de calor.

Os processos de conservação (vasoconstrição) e geração (tremores e aumento da termogênese sem tremores) de calor continuam até que a temperatura do sangue que irriga os neurônios hipotalâmicos atinja o novo ponto de ajuste do termostato. Quando esse patamar é atingido, o hipotálamo mantém a temperatura no nível febril pelos mesmos mecanismos de equilíbrio do calor que funcionam no indivíduo sem febre. Quando o ponto de ajuste hipotalâmico é reajustado para baixo (em resposta à redução da concentração dos pirogênios ou ao uso de antipiréticos), os processos de perda de calor por vasodilatação e transpiração são ativados. A perda de calor por transpiração e vasodilatação continua até que a temperatura sanguínea no hipotálamo atinja o limite inferior da regulação. Alterações comportamentais (p. ex., remoção de roupas) facilitam a perda de calor.

A febre > 41,5°C é descrita como *hiperpirexia*. Essa febre extremamente elevada pode ocorrer em pacientes com infecções graves, porém é mais comum em indivíduos com hemorragias do sistema nervoso central (SNC). Antes da era dos antibióticos, a febre causada pelas diversas doenças infecciosas raramente ultrapassava 41°C e, por essa razão, alguns pesquisadores especularam que esse "limite térmico" natural seria mediado por neuropeptídeos atuando como antipiréticos centrais.

Em casos raros, o ponto de ajuste do hipotálamo aumenta em consequência de traumatismo localizado, hemorragia, tumor ou disfunção hipotalâmica intrínseca. A expressão *febre hipotalâmica* algumas vezes é utilizada para descrever elevações da temperatura causadas por disfunção do hipotálamo. Contudo, a maioria dos pacientes com lesão hipotalâmica tem temperaturas corporais *abaixo* e não *acima* do normal.

Ainda que a maioria dos pacientes que apresentam elevação da temperatura corporal de fato tenha febre, há situações nas quais a elevação da temperatura significa *hipertermia (intermação)* e não febre. A hipertermia caracteriza-se por aumento descontrolado da temperatura corporal, que excede a capacidade do organismo de perder calor. Não há alteração no ajuste do centro termorregulador hipotalâmico. Ao contrário do que ocorre com a febre nas infecções, a hipertermia não envolve a presença de moléculas pirogênicas. A exposição ao calor exógeno e a geração de calor endógeno são dois mecanismos pelos quais a hipertermia pode produzir temperaturas internas perigosamente altas. A produção excessiva de calor pode facilmente causar hipertermia apesar dos controles fisiológicos e comportamentais da temperatura corporal. Por exemplo, o trabalho ou o exercício em ambientes aquecidos podem gerar calor mais rapidamente do que os mecanismos periféricos conseguem dissipar. **Para uma discussão detalhada sobre hipertermia, consultar o Capítulo 479e.**

É importante distinguir entre febre e hipertermia, tendo em vista que a última pode evoluir rapidamente ao óbito e caracteristicamente não responde aos antipiréticos.

Entretanto, em uma situação de emergência, tal distinção pode ser difícil. Por exemplo, na septicemia, a febre (hiperpirexia) pode ter instalação rápida com a temperatura ultrapassando 40,5°C. A hipertermia frequentemente é diagnosticada com base nos eventos que precedem imediatamente a elevação da temperatura central – por exemplo, exposição a calor ou tratamento com medicamentos que interfiram na termorregulação. Nos pacientes com síndromes de intermação e nos indivíduos que estejam usando fármacos que impeçam a transpiração, a pele encontra-se quente e seca, enquanto, nos casos febris, a pele pode estar fria em consequência da vasoconstrição. Os antipiréticos não abaixam a temperatura na hipertermia, enquanto, nos casos de febre – e até mesmo na hiperpirexia –, doses adequadas de ácido acetilsalicílico ou de paracetamol geralmente produzem alguma redução da temperatura corporal.

PATOGÊNESE DA FEBRE

PIROGÊNIOS

O termo *pirogênio* (do grego *pyro,* “fogo”) é usado para descrever qualquer substância que cause febre. Os pirogênios *exógenos* originam-se fora do paciente; a maioria é composta de produtos microbianos, toxinas microbianas ou microrganismos íntegros (incluindo vírus). O exemplo clássico de pirogênio exógeno é o lipopolissacarídeo (endotoxina) produzido por todas as bactérias Gram-negativas. Os produtos pirogênicos das bactérias Gram-positivas incluem as enterotoxinas do *Staphylococcus aureus* e as toxinas dos estreptococos dos grupos A e B, também conhecidas como *superantígenos*. Uma toxina estafilocócica com importância clínica é aquela associada a cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes com síndrome do choque séptico. Esses produtos dos estafilococos e estreptococos causam febre em animais de laboratório quando injetados por via intravenosa em concentrações de 1-10 µg/kg de peso corporal. Em humanos, a endotoxina é altamente pirogênica: quando injetada por via intravenosa em voluntários, uma dose de 2-3 ng/kg produz febre, leucocitose, proteínas de fase aguda e sintomas de mal-estar generalizado.

CITOCINAS PIROGÊNICAS

Citocinas são proteínas pequenas (peso molecular de 10.000-20.000 Da) que regulam processos imunes, inflamatórios e hematopoiéticos. Por exemplo, a leucocitose intensa com neutrofilia absoluta observada em diversas infecções é atribuível à ação das citocinas interleucina (IL) 1 e IL-6. Algumas citocinas também causam febre; no passado eram conhecidas como *pirogênios endógenos*, sendo atualmente chamadas *citocinas pirogênicas*. Entre as citocinas pirogênicas estão IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e fator neurotrópico ciliar, membro da família da IL-6. Os interferons (IFNs), particularmente o IFN-α, também são pirogênicos; a febre é um efeito colateral evidente do uso do IFN-α para tratamento de hepatite. Cada citocina pirogênica é codificada por um gene diferente, e todas se mostraram causadoras de febre em animais de laboratório e em humanos. Quando injetadas em humanos em doses baixas (10-100 ng/kg), a IL-1 e o TNF produzem febre; já para a IL-6, é necessária uma dose de 1-10 μg/kg para que se produza febre.

Um amplo espectro de produtos bacterianos e fúngicos induz a síntese e a liberação das citocinas pirogênicas. Entretanto, a febre pode ser uma manifestação de doença mesmo na ausência de infecção microbiana. Por exemplo, processos inflamatórios, traumatismo, necrose tecidual ou complexos antígeno-anticorpo podem estimular a produção de IL-1, TNF e/ou IL-6; isoladamente ou em conjunto, essas citocinas induzem o hipotálamo a elevar o ponto de ajuste até níveis febris.

ELEVAÇÃO DO PONTO DE AJUSTE HIPOTALÂMICO PELAS CITOCINAS

Durante a febre, os níveis de prostaglandina E_2 (PGE_2) aumentam nos tecidos hipotalâmicos e no terceiro ventrículo cerebral. As concentrações de PGE_2 são mais altas nas proximidades dos órgãos vasculares periventriculares (órgão vascularizado da lâmina terminal) – redes de capilares dilatados que circundam os centros reguladores do hipotálamo. A destruição dessas estruturas diminui a capacidade de os pirogênios causarem febre. Contudo, a maioria dos estudos realizados com animais não mostrou que as citocinas pirogênicas passem da circulação para o próprio cérebro. Assim, parece que ambos, pirogênios exógenos e citocinas pirogênicas, interagem com o endotélio desses capilares e que essa interação é a primeira etapa para a produção da febre – ou seja, para elevar o ponto de ajuste a patamares febris.

Os principais eventos na produção da febre são ilustrados na **Figura 23.1**. As células mieloides e endoteliais são os tipos celulares que primariamente produzem citocinas pirogênicas. As citocinas pirogênicas como a IL-1, a IL-6 e o TNF são liberadas por essas células e entram na circulação sistêmica. Não obstante essas citocinas circulantes produzirem febre induzindo a síntese da PGE_2, elas também induzem a PGE_2 em tecidos periféricos. O aumento da PGE_2 na periferia explica as mialgias e artralgias inespecíficas que costumam acompanhar a febre. Acredita-se que parte da PGE_2 sistêmica escape da destruição no pulmão e atinja o hipotálamo via carótida interna. Contudo, é a elevação da PGE_2 no cérebro que desencadeia o processo de elevação do ponto de ajuste hipotalâmico para a temperatura central.

Há quatro receptores para a PGE_2, e cada qual transmite sinais às células por mecanismos diferentes. Entre esses quatro receptores, o terceiro (EP-3) é fundamental para a produção da febre: quando o gene de tal receptor é deletado em camundongos, esses animais não apresentam febre após a injeção de IL-1 ou endotoxina. A deleção dos genes dos outros receptores da PGE_2 não interfere no mecanismo da febre. Embora seja essencial à febre, a PGE_2 não funciona como neurotransmissor. Em vez disso, sua liberação pelo lado cerebral do endotélio hipotalâmico estimula seus receptores nas células gliais, e tal estimulação determina elevação rápida no 5´-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), um neurotransmissor. Como mostra a **Figura 23.1**, a liberação de AMPc pelas células gliais ativa as terminações neuronais do centro termorregulador, que se estendem até essa área. A elevação do AMPc parece explicar as alterações do ponto de ajuste hipotalâmico de forma direta ou indireta (induzindo a liberação de neurotransmissores). Há receptores distintos para produtos microbianos localizados no endotélio hipotalâmico. Esses receptores são chamados de *receptores semelhantes ao Toll* e se assemelham, em muitos aspectos, aos receptores de IL-1. Os receptores de IL-1 e os receptores semelhantes ao *Toll* compartilham o mesmo mecanismo transdutor de sinal. Assim, a ativação direta de receptores semelhantes ao *Toll* ou de receptores de IL-1 resulta na produção de PGE_2 e em febre.

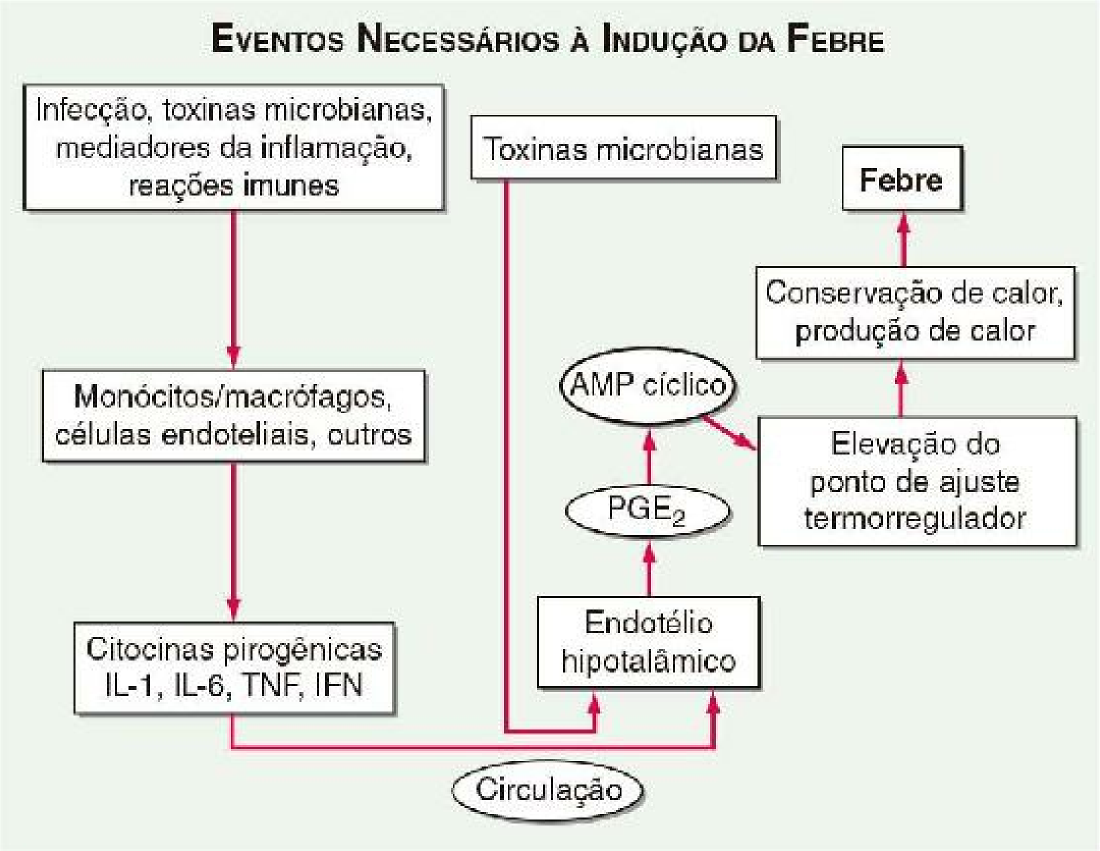
EVENTOS NECESSÁRIOS À INDUÇÃO DA FEBRE
Infecção, toxinas microbianas, mediadores da inflamação, reações imunes
Toxinas microbianas
Febre
Conservação de calor, produção de calor
AMP cíclico
Monócitos/macrófagos, células endoteliais, outros
Elevação do ponto de ajuste termorregulador
PGE2
Endotélio hipotalâmico
Citocinas pirogênicas IL-1, IL-6, TNF, IFN
Circulação

FIGURA 23.1 **Cronologia dos eventos necessários à indução da febre.** AMP, 5´-monofosfato de adenosina; IFN, interferon; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2; TNF, fator de necrose tumoral.

PRODUÇÃO DAS CITOCINAS NO SNC

As citocinas produzidas no cérebro talvez sejam responsáveis pela hiperpirexia observada nos casos com hemorragia, traumatismo ou infecção do SNC. As infecções virais do SNC induzem a produção de IL-1, TNF e IL-6 pela micróglia e, possivelmente, por neurônios. Em animais de laboratório, a concentração de citocinas necessária para causar febre é muito menor quando é feita administração direta na substância cerebral ou nos ventrículos cerebrais do que quando é utilizada injeção sistêmica. Portanto, as citocinas produzidas no SNC podem elevar o ponto de ajuste hipotalâmico, sem acionar os órgãos circunventriculares. As citocinas produzidas no SNC provavelmente são responsáveis pela hiperpirexia associada à hemorragia, ao traumatismo ou à infecção do SNC.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Febre

EXAME FÍSICO

Deve-se estabelecer a cronologia dos eventos que precedem a febre, incluindo exposição a indivíduos infectados ou a vetores de doenças. Os dispositivos eletrônicos para medição da temperatura oral timpânica e retal são confiáveis, mas o mesmo local de medição deve ser usado para o acompanhamento da doença febril. Além disso, os médicos devem estar cientes de que neonatos e idosos, pacientes com doença hepática crônica e insuficiência renal e aqueles que estejam fazendo uso de glicocorticoides ou sendo tratados com anticitocina podem ter infecção ativa sem apresentar febre, em razão do embotamento da resposta febril.

EXAMES DE LABORATÓRIO

A rotina deve incluir hemograma completo; a contagem diferencial deve ser realizada manualmente ou com um instrumento sensível à identificação de formas jovens ou em bastão, granulações tóxicas e corpúsculos de Döhle, sugestivos de infecção bacteriana. Em algumas infecções virais, é possível que haja neutropenia.

A medição das citocinas circulantes nos pacientes com febre não tem utilidade uma vez que os níveis de citocinas, como IL-1 e TNF, na circulação com frequência ficam abaixo do limite para o método de detecção ou não coincidem com a febre. Contudo, em pacientes com níveis baixos de febre, ou com suspeita de doença, os parâmetros mais importantes são a proteína C-reativa e a velocidade de hemossedimentação. Esses marcadores de processos infamatórios são particularmente úteis na detecção de doenças ocultas. A dosagem da IL-6 circulante é útil uma vez que ela induz a síntese da proteína C-reativa. **Os reagentes de fase aguda são discutidos no Capítulo 325.**

FEBRE NOS PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA ANTICITOCINA

Os pacientes que recebem tratamento a longo prazo com esquemas a base de anticitocina ficam em desvantagem em razão da redução de suas defesas contra infecção. Mesmo quando os testes para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* resultam negativos, o paciente recebendo terapia anti-TNF pode desenvolver tuberculose ativa. Com o uso crescente de anticitocinas para reduzir a atividade de IL-1, IL-6, IL-12 ou TNF nos pacientes com doença de Crohn, artrite reumatoide ou psoríase, a possibilidade de que esse tratamento embote a reação febril deve ser lembrada.

O bloqueio da atividade das citocinas implica um problema clínico específico, que é a redução no nível das defesas do hospedeiro contra infecções bacterianas rotineiras e oportunistas. As infecções oportunistas relatadas em pacientes tratados com agentes que neutralizam o TNF-α são semelhantes àquelas associadas à população de pacientes infectados pelo HIV-1 (p. ex., infecções novas ou reativadas de *M. tuberculosis,* com disseminação).

Em praticamente todos os casos relatados de infecção associada à terapia anticitocina, a febre se encontra entre os sintomas de apresentação. Entretanto, não se sabe o grau de embotamento da resposta febril nesses pacientes. Uma situação semelhante é encontrada em pacientes recebendo doses elevadas de glicocorticoides ou de agentes anti-inflamatórios, como o ibuprofeno. Portanto, deve-se dar importância às febres baixas em pacientes que estejam recebendo tratamento com anticitocinas. O médico deve proceder a uma investigação diagnóstica precoce e rigorosa nesses pacientes.

TRATAMENTO FEBRE

A DECISÃO DE TRATAR A FEBRE

A maioria dos casos de febre está associada a infecções autolimitadas, como as doenças virais comuns. Nessas infecções, o uso de antipiréticos não é contraindicado: não há evidências clínicas significativas indicando que os antipiréticos retardem a resolução das infecções virais ou bacterianas, ou que a febre facilite a recuperação de infecções ou atue como adjuvante ao sistema imune. Em resumo, o tratamento da febre e dos seus sintomas com antipiréticos rotineiros não faz mal nem retarda a resolução das infecções virais e bacterianas comuns.

Contudo, nas infecções bacterianas, a não utilização de terapia com antipirético pode ajudar na avaliação da efetividade de um antibiótico específico, especialmente quando não houver culturas positivas do organismo infectante, e o uso rotineiro de antipiréticos pode mascarar uma infecção bacteriana inadequadamente tratada. Em alguns casos, a não utilização de antipiréticos pode facilitar o diagnóstico de uma doença febril incomum. A dissociação temperatura-pulso (*bradicardia relativa*) ocorre em casos de febre tifoide, brucelose, leptospirose, em algumas febres induzidas por medicamento e na febre factícia. Como afirmado anteriormente, em neonatos e idosos e em pacientes com doença hepática ou renal crônicas, e naqueles fazendo uso de glicocorticoides, a febre pode não estar presente a despeito de haver infecção. Em pacientes com choque séptico é possível haver hipotermia.

Algumas infecções apresentam padrões característicos nos quais os episódios febris ocorrem separados por intervalos com temperatura normal. Por exemplo, o *Plasmodium vivax* causa febre a cada 3 dias, enquanto com o *P. malariae* a febre ocorre a cada 4 dias. Outra febre intermitente é a relacionada com a infecção por Borrelia, com dias de febre seguidos por vários dias afebris para, em seguida, reaparecer por mais alguns dias. No padrão de Pel-Ebstein, o período febril dura 3-10 dias e é seguido por períodos apiréticos de 3-10 dias; esse padrão é clássico para a doença de Hodgkin e outros linfomas. Na neutropenia cíclica, as febres ocorrem a cada 21 dias e acompanham a neutropenia. Não há periodicidade nos pacientes com febre familiar do Mediterrâneo. Contudo, esses padrões têm pouco ou nenhum valor diagnóstico comparados aos exames laboratoriais específicos e rápidos.

TRATAMENTO COM ANTICITOCINA PARA REDUZIR A FEBRE EM DOENÇAS AUTOIMUNES E AUTOINFLAMATÓRIAS

A febre recorrente é documentada em algum momento na maioria das doenças autoimunes, e em quase todas as doenças autoinflamatórias. Embora a febre possa ser uma manifestação das doenças autoimunes, as febres recorrentes são características das doenças autoinflamatórias **(Quadro 23.1)**, incluindo doença de Still do adulto e juvenil, febre familiar do Mediterrâneo e síndrome hiper-IgD. Além das febres recorrentes, neutrofilia e inflamação serosa caracterizam as doenças autoinflamatórias. As febres associadas a essas doenças são significativamente reduzidas bloqueando-se a atividade da IL-1β. Consequentemente, as anticitocinas reduzem a febre em doenças autoimunes e autoinflamatórias. Ainda que as febres nas doenças autoinflamatórias sejam mediadas pela IL-1β, os pacientes também respondem aos antipiréticos.

QUADRO 23.1 **DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS NAS QUAIS A FEBRE É CARACTERÍSTICA**

Doença de Still juvenil e do adulto
Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)
Febre familiar do Mediterrâneo
Síndrome hiper-IgD
Síndrome de Behçet
Síndrome da ativação de macrófagos
Vasculite urticariforme normocomplementêmica

Miosite antissintetase
Síndrome PAPA[a]
Síndrome de Blau
Artrite gotosa

[a]Artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne.

MECANISMOS DOS AGENTES ANTIPIRÉTICOS

A redução da febre por meio da diminuição do ajuste hipotalâmico anteriormente elevado varia diretamente em função da redução do nível de PGE_2 no centro termorregulador. A síntese de PGE_2 depende da enzima cicloxigenase (COX) expressa constitutivamente. O substrato da COX é a liberação do ácido araquidônico da membrana celular, e essa liberação é a etapa limitadora da velocidade da síntese de PGE_2. Assim, os inibidores da COX são antipiréticos potentes. A potência antipirética dos diversos fármacos está diretamente relacionada com a inibição da COX cerebral. O paracetamol é um inibidor fraco da COX nos tecidos periféricos e não possui atividade anti-inflamatória significativa; no cérebro, entretanto, esse fármaco é oxidado pelo sistema do citocromo p450, e a forma resultante inibe a atividade da COX. Além disso, no cérebro, a inibição de uma outra enzima, a COX-3, pelo paracetamol pode explicar o efeito antipirético desse agente. Entretanto, a COX-3 não é encontrada fora do SNC.

O ácido acetilsalicílico e o paracetamol orais são igualmente efetivos para reduzir a febre em humanos. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno e os inibidores específicos da COX-2, também são antipiréticos excelentes. O tratamento crônico com doses elevadas de antipiréticos, como o ácido acetilsalicílico, ou de qualquer AINE não reduz a temperatura corporal central normal. Assim, a PGE_2 não parece desempenhar qualquer função na termorregulação normal.

Na qualidade de antipiréticos efetivos, os glicocorticoides atuam em dois níveis. Em primeiro lugar, de forma semelhante aos inibidores da COX, os glicorticoides reduzem a síntese da PGE_2 inibindo a atividade da fosfolipase A_2, necessária à liberação do ácido araquidônico da membrana celular. Em segundo lugar, bloqueando a transcrição do mRNA para as citocinas pirogênicas. Há algumas evidências experimentais indicando que o ibuprofeno e os inibidores da COX-2 reduzem a produção de IL-6 induzida pela IL-1 e talvez contribuam para a atividade antipirética dos AINEs.

ESQUEMAS PARA O TRATAMENTO DA FEBRE

Os objetivos do tratamento da febre são reduzir o ponto de ajuste hipotalâmico elevado e facilitar a perda de calor. A redução da febre com antipiréticos também atenua os sintomas sistêmicos, como cefaleia, mialgias e artralgias.

O ácido acetilsalicílico e os AINEs orais são efetivos para reduzir a febre, mas também produzem efeitos adversos sobre as plaquetas e o trato gastrintestinal. Portanto, deve-se dar preferência ao uso de paracetamol como antipirético. Em crianças, o paracetamol ou o ibuprofeno oral devem ser usados porque o ácido acetilsalicílico aumenta o risco de desenvolvimento da síndrome de Reye. Caso o paciente não possa receber medicamentos VO, devem ser usadas as preparações parenterais dos AINEs ou os diversos antipiréticos sob a forma de supositórios retais.

O tratamento da febre é altamente recomendável em alguns pacientes. A febre aumenta a demanda de oxigênio (ou seja, para cada 1°C de elevação da temperatura acima de 37°C, o consumo de oxigênio aumenta 13%) e pode agravar o estado de pacientes com disfunções cardíacas, pulmonares ou do SNC preexistentes. Crianças com história de convulsões febris ou afebris devem ser tratadas rigorosamente para reduzir a febre. Contudo, não foi esclarecido o fator que desencadeia a convulsão febril e não há qualquer correlação entre a elevação absoluta da temperatura e o início de uma convulsão febril em crianças suscetíveis.

Na hiperpirexia, o uso de cobertores de refrigeração facilita a redução da temperatura; contudo, nesses pacientes, tais cobertores não devem ser usados sem antipiréticos orais. Nos pacientes com hiperpirexia causada por doença ou traumatismo do SNC (sangramento no SNC), a redução da temperatura central atenua os efeitos nocivos da temperatura alta sobre o cérebro.

Para uma discussão sobre o tratamento da hipertermia, consultar o Capítulo 47 9e.

24

Febre e exantema

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

O paciente com enfermidade aguda caracterizada por febre e exantema impõe um desafio diagnóstico aos médicos. Contudo, o aspecto distintivo da erupção e as manifestações clínicas da síndrome associada podem facilitar o diagnóstico imediato e a instituição do tratamento salvador, ou as intervenções fundamentais ao controle da infecção. **Imagens representativas de muitos dos exantemas discutidos neste capítulo estão apresentadas no Capítulo 25e.**

Para mais detalhes, ver Capítulos 70, 72 e 147.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Febre e exantema

Uma anamnese detalhada dos pacientes com febre e exantema inclui as seguintes informações relevantes: estado imune, fármacos usados nos últimos 30 dias, história de viagens específicas, imunização, exposição a animais domésticos e outros, história de picadas de animais (incluindo artrópodes), exposições dietéticas recentes, existência de anormalidades cardíacas, uso de próteses artificiais, exposição recente a outros pacientes enfermos e contato com portadores de doenças sexualmente transmissíveis. A história também deve incluir o local de início do exantema, bem como sua direção e velocidade de disseminação.

O exame físico completo implica na atenção cuidadosa ao exantema com avaliação e definição precisa das suas principais características. Em primeiro lugar, é fundamental determinar que *tipo* de lesão constitui a erupção. *Máculas* são lesões planas definidas por uma área com alteração na coloração (p. ex., uma área de eritema). *Pápulas* são lesões sólidas elevadas com < 5 mm de diâmetro; *placas* são lesões com > 5 mm de diâmetro com superfície plana do tipo platô; e *nódulos* são lesões com > 5 mm de diâmetro e configuração mais arredondada. Placas *urticadas* (urticária) são pápulas ou placas de coloração rosa-claro, que podem assumir configuração anular à medida que crescem; as placas urticadas clássicas (não vasculíticas) são transitórias, persistindo por apenas 24 horas em qualquer área definida. *Vesículas* (< 5 mm) e *bolhas* (> 5 mm) são lesões elevadas e circunscritas que contêm líquido. *Pústulas* são lesões elevadas que contêm exsudato purulento; distúrbios vesiculosos, como a varicela ou o herpes simples, podem produzir pústulas. *Púrpura impalpável* é uma lesão plana decorrente de sangramento intradérmico. Se tiverem diâmetro < 3 mm, as lesões purpúreas são classificadas como *petéquias*; se > 3 mm, são descritas como *equimoses*. *Púrpura palpável* é uma lesão elevada, produzida por inflamação da parede vascular (vasculite) com hemorragia subsequente. *Úlcera* é uma falha da pele que se estende pelo menos até a camada superior da derme, enquanto *escara* (*tâche noire*) é uma lesão necrótica coberta por uma crosta negra.

Outras características importantes dos exantemas são sua *configuração* (ou seja, anular ou em alvo), a *disposição* das lesões e sua *distribuição* (ou seja, central ou periférica).

CLASSIFICAÇÃO DO EXANTEMA

Este capítulo faz uma revisão dos exantemas causados por doenças sistêmicas, mas não inclui as erupções cutâneas localizadas (p. ex., celulite, impetigo), que também podem estar associadas à febre **(Cap. 156)**. Neste capítulo, não pretendemos abordar todas as possibilidades, mas sim aquelas doenças mais importantes e comuns associadas à febre com exantema. Os exantemas serão classificados com base na morfologia e distribuição das lesões. Por motivos práticos, esse sistema de classificação baseia-se nas apresentações mais típicas das doenças. Contudo, os aspectos morfológicos podem variar à medida que o exantema evolui, e as manifestações clínicas das doenças que cursam com exantemas podem apresentar algumas variações **(Cap. 72)**. Por exemplo, o exantema petequial clássico da febre das Montanhas Rochosas **(Cap. 211)** pode inicialmente se apresentar na forma de mácula eritematosa que desaparece com pressão com distribuição periférica; contudo, algumas vezes, o exantema associado à doença pode não ser predominantemente acral, ou é possível que não haja qualquer exantema.

As doenças que evoluem com febre e exantema podem ser classificadas de acordo com o tipo de erupção: maculopapulosa com distribuição central, periférica, eritematosa descamativa confluente, vesiculobolhosa, urticariforme, nodular, purpúrea, ulcerada ou com escaras. As doenças estão listadas segundo essas categorias no **Quadro 24.1**, e muitas estão destacadas no texto. Contudo, para uma descrição mais detalhada de cada doença exantemática, o leitor deverá consultar o capítulo dedicado àquela doença específica. **(Os capítulos de referência são citados no texto e relacionados no Quadro 24.1.)**

QUADRO 24.1 **DOENÇAS ASSOCIADAS À FEBRE E AO EXANTEMA**

Grupos

Doença	Etiologia	Descrição	afetados/fatores epidemiológicos	Síndrome clínic
Erupções maculopapulosas com distribuição central				
Meningococemia aguda[a]	—	—	—	—
Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (também denominada síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos – DIHS)[b]	—	—	—	—
Sarampo (primeira moléstia)	Paramixovírus	Lesões isoladas que se tornam confluentes à medida que o exantema se dissemina para baixo a partir da linha do couro cabeludo, geralmente poupando palmas e plantas; duração ≥ 3 dias; manchas de Koplik	Indivíduos não imunes	Tosse, conjuntiv coriza, prostraçã intensa
Rubéola (sarampo-alemão, terceira moléstia)	Togavírus	Dissemina-se para baixo a partir da linha do couro cabeludo, desaparecendo à medida que se espalha; manchas de Forschheimer	Indivíduos não imunes	Adenopatia, artri
Eritema infeccioso (quinta moléstia)	Parvovírus humano B19	Aspecto de “bochechas esbofeteadas” vermelho-vivas, seguido por exantema reticular rendilhado que vai e volta durante 3 semanas; raramente, síndrome papulopurpúrea nas mãos e pés, em “meia-e-luva”	Mais comum em crianças entre 3 e 12 anos; ocorre no inverno e na primavera	Febre baixa; artr nos adultos; exar após a resolução febre
Exantema súbito (roséola, sexta	Herpes-vírus humano 6	Erupção maculopapulosa	Geralmente afeta crianças < 3 anos	Exantema surge o desaparecimen

moléstia)		difusa no tronco e pescoço; resolução em 2 dias		febre; semelhant exantema de Bos (vírus Echo 16); possível a ocorr de convulsão feb
Infecção primária pelo HIV	HIV	Máculas e pápulas difusas inespecíficas; pode ter caráter urticariforme; em alguns casos, úlceras orais ou genitais	Indivíduos recentemente infectados pelo HIV	Faringite, adenop artralgias
Mononucleose infecciosa	Vírus de Epstein-Barr	Erupção maculopapulosa difusa (5% dos casos; 90% se for administrado ampicilina); urticária ou petéquias em alguns casos; edema periorbitário (50%); petéquias no palato (25%)	Adolescentes, adultos jovens	Hepatoesplenom faringite, linfadenopatia cervical, linfocit atípica, anticorp heterófilos
Outros exantemas virais	Ecoviroses 2, 4, 9, 11, 16, 19 e 25; coxsackieviroses A9, B1 e B5; etc.	Ampla variedade de sinais cutâneos que podem ser semelhantes aos da rubéola ou do sarampo	Mais comuns nas crianças do que nos adultos	Síndromes virais inespecíficas
Erupção exantemática induzida por medicamentos	Medicamentos (antibióticos, anticonvulsivantes, diuréticos, etc.)	Máculas e pápulas vermelhas e brilhantes, intensamente pruriginosas, simétricas no tronco e nos membros; podem confluir	Ocorre 2-3 dias após a exposição em indivíduos previamente sensibilizados; ou após 2-3 semanas (mas pode ocorrer a qualquer momento, mesmo logo após a suspensão do fármaco)	Achados variáve febre e eosinofili
Tifo epidêmico	*Rickettsia prowazekii*	Erupção maculopapulosa que surge nas axilas e se espalha pelo tronco e, mais tarde, pelos membros; geralmente poupa face, palmas das mãos e plantas dos pés; evolui de máculas que desaparecem à	Exposição ao piolho do corpo; o tifo recrudescente pode recidivar após 30-50 anos	Cefaleia, mialgias mortalidade de 1 40% nos casos n tratados; apresen clínica mais bran forma recrudesc

		digitopressão para erupção confluente com petéquias; exantema evanescente no tifo recrudescente (doença de Brill-Zinsser)		
Tifo endêmico (murino)	*Rickettsia typhi*	Erupção maculopapulosa, geralmente poupando palmas e plantas	Exposição a pulgas de rato ou de gato	Cefaleia, mialgias
Tifo rural	*Orientia tsutsugamushi*	Exantema macular difuso que se inicia no tronco; escara no local da picada do ácaro	Endêmica no Pacífico Sul, Austrália, Ásia; transmitida por ácaros	Cefaleia, mialgias adenopatia region taxas de mortalid de até 30% nos c não tratados
Febres maculosas por riquétsia	*Rickettsia conorii* (febre botonosa), *Rickettsia australis* (febre de Queensland), *Rickettsia sibirica* (tifo siberiano), entre outras	Comum haver escara no local da mordida, erupção maculopapulosa (raramente vesiculosa e petequial) na região proximal dos membros, espalhando-se para tronco e face	Exposição a carrapatos; *R. conorii* nas regiões do Mediterrâneo, Índia, África; *R. australis* na Austrália; *R. sibirica* na Sibéria e Mongólia	Cefaleia, mialgias adenopatia region
Erliquiose monocítica humana[c]	*Ehrlichia chaffeensis*	Erupção maculopapulosa (40% dos casos), envolvendo tronco e membros; pode ser petequial	Carrapato; com maior frequência, nas regiões Sudeste, Sul, Meio-oeste e Costa Média do Atlântico dos EUA	Cefaleia, mialgias leucopenia
Leptospirose	*Leptospira interrogans*	Erupção maculopapulosa; conjuntivite; em alguns casos, hemorragia da esclerótica	Exposição à água contaminada com urina de animais	Mialgias, mening asséptica; *forma fulminante*: síndr febril ictero-hemorrágica (do de Weil)
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (única causa nos EUA), *Borrelia afzelii, Borrelia garinii*	Pápulas que evoluem para lesões eritematosas anulares com a região central clara (eritema crônico migratório ou ECM; diâmetro médio de 15 cm), algumas vezes com anéis concêntricos, em outras com centro endurecido ou vesiculoso; em	Mordida do carrapato vetor *Ixodes*	Cefaleia, mialgias calafrio e fotofob ocorrem na fase aguda; em alguns casos, semanas c meses mais tarde podem sobrevir doenças do SNC miocárdio, ou ar

		certos casos, múltiplas lesões secundárias de ECM		
Doença associada ao carrapato no sul (dos EUA) (STARI, doença de Master)	Desconhecido (possivelmente *Borrelia lonestari* ou outra espiroqueta *Borrelia*)	Semelhante ao eritema migratório da doença de Lyme, incluindo: menor probabilidade de haver múltiplas lesões secundárias; lesões tendendo a terem menor diâmetro, ~8 cm); maior probabilidade de área central clara	Mordida do carrapato vetor *Amblyomma americanum,* frequentemente encontrado em regiões em que a doença de Lyme é rara, incluindo a região sul dos EUA	Em comparação a doença de Lym menos sintomas constitucionais, chance de haver consciência da p do carrapato; nã as sequelas da d de Lyme
Febre tifoide	*Salmonella typhi*	Máculas e pápulas eritematosas transitórias que desaparecem à digitopressão, de 2-4 mm, geralmente sobre o tronco (rosácea)	Ingestão de alimentos ou água contaminados (rara nos EUA)	Dor abdominal variável e diarrei cefaleia, mialgias hepatoesplenome
Dengue[d]	Vírus da dengue (quatro sorotipos; flavivirose)	Exantema em 50% dos casos; inicialmente difuso; no meio do processo de doença, surge exantema maculopapular que se inicia no tronco e se espalha em direção centrífuga para os membros e a face; prurido; hiperestesia em alguns casos; em alguns casos, surgem petéquias nos membros após a defervescência	Ocorre nas regiões tropical e subtropical; transmitida por mosquito	Cefaleia, dor musculoesquelét (“febre quebra-ossos”); leucope ocasionalmente, bifásica (“em do de sela”)
Febre da mordedura de rato (sodoku)	*Spirillum minus*	Escara no local da mordida; a seguir, exantema violáceo ou vermelho amarronzado, envolvendo o tronco e os membros	Mordida de rato; encontrado principalmente na Ásia; raro nos EUA	Adenopatia regio febres recorrente casos não tratad
Febre recorrente	Espécies de *Borrelia*	Exantema central no final do episódio	Exposição a carrapatos ou ao	Febre recorrente cefaleia, mialgias

		febril; petéquias em alguns casos	piolho do corpo	hepatoesplenome
Eritema marginado (febre reumática)	Estreptococos do grupo A	Pápulas e placas eritematosas anulares como lesões policíclicas que ocorrem em ondas sobre o tronco e região proximal dos membros; evolução e resolução em um período de horas	Pacientes com febre reumática	Faringite que pre poliartrite, cardit nódulos subcutân coreia
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	Doença autoimune	Eritema macular e papuloso, com frequência em regiões expostas ao sol; lesões do lúpus discoide (atrofia local, descamação, alterações na pigmentação); telangiectasias periungueais; exantema malar; vasculite que algumas vezes causa urticária, púrpura palpável; erosões orais em alguns casos	Mais comum em mulheres jovens e na meia-idade; exacerbações desencadeadas por exposição ao sol	Artrite; acometimentos cardíaco, pulmo renal, hematológ vascular
Doença de Still	Doença autoimune	Pápulas eritematosas transitórias de 2-5 mm que aparecem sobre o tronco e a região proximal dos membros no pico febril; lesões evanescentes	Crianças e adultos jovens	Febre alta em pic poliartrite, esplenomegalia; velocidade de hemossedimenta > 100 mm/h
Tripanossomíase africana	*Trypanosoma brucei/rhodesiense/gambiense*	Exantema eritematoso mosqueado ou anular maculoso e papuloso principalmente no tronco; prurido; é possível o surgimento de cancro no local da picada da mosca tsé-tsé precedendo o exantema em várias semanas	Picada da mosca tsé-tsé na África Oriental (*T. brucei rhodesiense*) ou Ocidental (*T. brucei gambiense*)	Doença hemolinf seguida por meningoencefalit sinal de Winterbo (linfadenopatia cervical posterio *brucei gambiens*
Faringite arcanobacteriana	*Arcanobacterium (Corynebacterium)*	Erupção maculopapulosa	Crianças e adultos jovens	Faringite exsudat linfadenopatia

	haemolyticum	eritematosa difusa que envolve o tronco e a região proximal dos membros; pode haver descamação		
Febre do Oeste do Nilo	Vírus do Oeste do Nilo	Erupção maculopapular envolvendo tronco, membros, cabeça e pescoço; exantema em 20-50% dos casos	Picada do mosquito; raramente, transfusão de sangue ou transplante de órgão	Cefaleia, fraquez mal-estar, mialgi doença neuroinv (encefalite, meni paralisia flácida)
Erupções periféricas				
Meningococcemia crônica, infecção gonocócica disseminada,[a] infecção pelo parvovírus humano B19[e]	—	—	—	—
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Exantema que se inicia nos pulsos e tornozelos, espalhando-se de forma centrípeta; surge tardiamente nas palmas e plantas; lesões que evoluem de máculas que desaparecem à pressão para petéquias	O vetor é o carrapato; ocorre de forma disseminada, mas principalmente nas regiões Sudeste e Sudoeste-Central dos EUA	Cefaleia, mialgias abdominal; as ta mortalidade cheg 40% nos casos n tratados
Sífilis secundária	*Treponema pallidum*	Cancro primário coincidente em 10% dos casos; erupção papulosa cor de cobre e descamativa, difusa embora concentrada nas palmas e plantas; nos adultos, o exantema nunca é vesiculoso; condiloma plano, placas mucosas e alopecia em alguns casos	Sexualmente transmissível	Febre, sintomas constitucionais
Febre Chikungunya	Vírus Chikungunya	Erupção maculopapular; particularmente nos membros superiores e face,	Picadas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *A. albopictus*; principalmente na	Poliartralgia mig grave envolvend pequenas articula (p. ex., mãos, pu e tornozelos)

		podendo ocorrer em tronco e membros inferiores	África e na região do Oceano Índico	
Doença mão-pé-boca	A causa mais comum é o vírus Coxsackie A 16	Vesículas dolorosas, erosões na boca; pápulas de 0,25 cm nas mãos e nos pés com halo de eritema evoluindo como vesículas sensíveis ao toque	Verão e outono; principalmente em crianças < 10 anos; em diversos membros da família	Febre transitória
Eritema multiforme (EM)	Infecção, fármacos, causas idiopáticas	Lesões em alvo (eritema central circundado por área esbranquiçada seguida por outra área circular de eritema) com até 2 cm; simétricas em joelhos, cotovelos, palmas, solas; disseminação centrípeta; papular, algumas vezes vesicular; quando extensa e comprometendo mucosas é denominada *EM maior*	Infecção por herpes-vírus simples ou por *Mycoplasma pneumoniae;* uso de fármacos (p. ex., sulfa, fenitoína, penicilina)	50% dos pacient têm < 20 anos; f comum na forma mais grave, EM maior, que pode confundida com síndrome de Stev Johnson (mas no casos de EM ma não há descamaç pele)
Febre por mordedura de rato (febre de Haverhill)	*Streptobacillus moniliformis*	Erupção maculopapular em palmas e solas e membros em geral; tende a ser mais intensa nas articulações; a erupção algumas vezes se generaliza; pode ser purpúrica; pode descamar	Mordida de rato, ingestão de alimento contaminado	Mialgia; artrite (5 recorrência da fe em alguns casos
Endocardite bacteriana	Estreptococos, estafilococos, etc.	*Evolução subaguda:* nódulos de Osler (nódulos dolorosos rosados sobre a polpa dos dedos das mãos ou dos pés); petéquias na pele e nas mucosas; hemorragias puntiformes. *Evolução aguda* (p. ex.,	Valva cardíaca anormal (p. ex., estreptococos viridans), uso de drogas injetáveis	Sopro cardíaco r ou alterado

		Staphylococcus aureus): lesões de Janeway (máculas eritematosas ou hemorrágicas indolores, geralmente em palmas e plantas)		
Eritemas descamativos confluentes				
Escarlatina (segunda moléstia)	Estreptococo do grupo A (exotoxinas pirogênicas A, B e C)	Eritema difuso que desaparece à digitopressão, iniciando-se na face e se espalhando pelo tronco e membros: palidez perioral, pele com textura de “lixa”; acentuação do eritema linear nas dobras cutâneas (linhas de Pastia); enantema da língua saburrosa que evolui para língua “em framboesa”; descamação na segunda semana	Mais comum em crianças entre 2-10 anos; geralmente, segue-se a uma faringite por estreptococo do grupo A	Febre, faringite, cefaleia
Doença de Kawasaki	Idiopática	Exantema semelhante ao da escarlatina (escarlatiniforme) ou EM; fissura labial, língua “em framboesa”; conjuntivite; edema das mãos e dos pés; descamação na fase tardia da doença	Crianças < 8 anos	Adenopatia cervi faringite, vasculi artérias coronári
Síndrome do choque tóxico estreptocócica	Estreptococos do grupo A (associados às exotocinas pirogênicas A e/ou B, ou determinados tipos M)	O exantema, quando presente, é com frequência escarlatiniforme	Pode ocorrer em situações de infecções graves por estreptococos do grupo A, (p. ex., fascite necrosante, bacteremia, pneumonia)	Falência de múlti órgãos, hipotens taxa de mortalida 30%
Síndrome do choque tóxico estafilocócico	*S. aureus* (toxina 1 da síndrome do choque tóxico, enterotoxinas B e outras)	Eritema difuso que envolve as palmas; eritema marcante nas mucosas; conjuntivite; descamação com	Colonização com o *S. aureus* produtor de toxina	Febre > 39°C, hipotensão, disfu de múltiplos órg

		7-10 dias de doença		
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	*S. aureus*, grupo de fagos II	Eritema difuso doloroso, frequentemente com bolhas e descamação; sinal de Nikolsky	Colonização com o *S. aureus* produtor de toxina; ocorre em crianças < 10 anos (denominada doença de Ritter nos neonatos) ou em adultos com disfunção renal	Irritabilidade; secreções nasal c conjuntival
Síndrome da eritrodermia esfoliativa	Psoríase, eczema, erupção por fármacos, micose fungoide subjacentes	Eritema difuso (frequentemente esfoliativo) intercalado com lesões da doença subjacente	Geralmente ocorre em adultos acima dos 50 anos; mais comum nos homens	Febre, calafrio (i dificuldade de termorregulação) linfadenopatia
DRESS (DIHS)	Anticonvulsivantes aromáticos; outros fármacos, incluindo sulfonamidas, minociclina	Erupção maculopapular (confundida com exantema por fármaco), algumas vezes evoluindo para eritroderma esfoliante; edema profundo, especialmente da fáscia; é possível haver pústulas	Indivíduos geneticamente incapazes de eliminar óxidos de areno (anticonvulsivantes), pacientes com redução da capacidade de efetuar N-acetilação (sulfonamidas)	Linfadenopatia, falência de múltip órgãos (especialm hepática), eosino linfócitos atípico quadro semelhan da sepse
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET)	Fármacos (80% dos casos; com frequência alopurinol, anticonvulsivantes, antibióticos), infecção, idiopática	Máculas eritematosas e purpúricas, algumas vezes em forma de alvo, ou eritema difuso que evolui com bolhas, descamação e necrose de toda a epiderme; sinal de Nikolsky; envolve as mucosas, NET (> 30% de necrose epidérmica) é forma extrema; SSJ: envolve < 10% da epiderme; a forma mista SSJ/NET envolve 10-30% da epiderme	Incomum nas crianças; mais comum nos pacientes com infecção pelo HIV, LES, determinados tipos de HLA ou em acetiladores lentos	Desidratação e se algumas vezes co resultado da falta integridade cutân taxa de mortalida chegando a 30%
Erupções vesiculobolhosas ou pustulosas				
Síndrome mão-pé-boca[g]; síndrome da pele escaldada estafilocócica;	—	—	—	—

NET[b]; DRESS[b]				
Varicela (catapora)	Vírus varicela-zóster (VZV)	Máculas (2-3 mm) que evoluem para pápulas e, em seguida, vesículas (algumas vezes, umbilicadas) sobre base eritematosa (“gotas de orvalho em uma pétala de rosa”); formam-se, em seguida, pústulas e crostas; as lesões surgem em grupos; podem atingir o couro cabeludo e a boca; intensamente pruriginosas	Geralmente afeta crianças; 10% dos adultos são suscetíveis; mais comum no final do inverno e na primavera; incidência reduzida em 90% dos EUA como resultado da vacinação contra varicela	Mal-estar; doenç geralmente branc crianças saudáve mais grave em ca de complicações adultos e em cria imunocomprome
Foliculite por *Pseudomonas (hot-tub)*	*Pseudomonas aeruginosa*	Lesões pruriginosas, eritematosas foliculares, papulosas, vesiculosas ou pustulentas que podem atingir axilas, nádegas, abdome e, especialmente, as regiões cobertas pelas roupas de banho; pode-se manifestar como nódulos isolados dolorosos sobre as superfícies palmares e plantares (esta última denominada “síndrome do pé quente por *Pseudomonas*”)	Indivíduos que frequentam banhos ou piscinas públicas; ocorre em surtos	Dor de ouvido, d nos olhos e/ou garganta; a febre estar ausente; geralmente autolimitada
Varíola	Vírus da varíola maior	Máculas vermelhas sobre língua e palato que evoluem para pápulas e vesículas; máculas cutâneas que evoluem para pápulas, vesículas e, em seguida, pústulas ao longo de 1 semana, com a subsequente formação de	Indivíduos não imunes expostos à doença	Pródromo de feb cefaleia, dor nas costas, mialgias; vômitos em 50% casos

		crostas; as lesões aparecem inicialmente na face e se espalham centrifugamente do tronco para os membros; difere da varicela porque (1) as lesões cutâneas em qualquer região encontram-se no mesmo estágio de evolução, e (2) as lesões distribuem-se predominantemente sobre a face e os membros (incluindo palmas e plantas)		
Infecção primária pelo herpes-vírus simples (HSV)	HSV	Eritema rapidamente seguido por dolorosas *vesículas* características *agrupadas* que podem evoluir para pústulas; que ulceram, especialmente sobre as mucosas; lesões no local de inoculação: comumente, gengivoestomatite para o HSV-1 e lesões genitais para o HSV-2; os episódios recorrentes são mais leves (p. ex., o herpes labial não atinge a mucosa oral)	A infecção primária é mais comum em crianças e adultos jovens para o HSV-1 e em adultos jovens sexualmente ativos para o HSV-2; não há febre na infecção recorrente	Linfadenopatia regional
Infecção disseminada pelo herpes-vírus	VZV ou HSV	Vesículas generalizadas que podem evoluir para pústulas e úlceras; as lesões são semelhantes às do VZV e HSV; *Zóster cutâneo disseminado*: > 25 lesões distribuídas fora do dermátomo envolvido. *HSV*: lesões	Indivíduos imunossuprimidos, eczema; neonatos	Envolvimento de órgãos internos (ex., fígado, pulm em alguns casos doença neonatal particularmente g

		cutaneomucosas extensivas e progressivas que podem ocorrer na ausência de disseminação, algumas vezes se disseminam pela pele eczematosa (eczema herpético); pode haver disseminação visceral do HSV mesmo em casos com lesões mucocutâneas localizadas; na doença neonatal disseminada, as lesões cutâneas, quando presentes, ajudam no diagnóstico, mas o exantema está ausente em uma minoria substancial de casos		
Riquetsiose variceliforme	*Rickettsia akari*	Escara encontrada no local da picada do ácaro; exantema generalizado que envolve face, tronco e membros; pode atingir palmas e plantas; < 100 pápulas e placas (2-10 mm); desenvolvem-se vesículas na parte superior das lesões que podem evoluir para pústulas	Encontrada em áreas urbanas; transmitida por ácaros de camundongos	Cefaleia, mialgias adenopatia region doença leve
Pustulose exantemática generalizada aguda	Fármacos (principalmente anticonvulsivantes ou antimicrobianos); também pode ser viral	Pequenas pústulas não foliculares estéreis sobre pele eritematosa e edemaciada; início na face e nas dobras corporais para, em seguida, generalizarem-se	Surge 2-21 dias após o início do tratamento farmacológico, dependendo de o paciente ter sido previamente sensibilizado	Febre, prurido e leucocitose agud
Infecção disseminada pelo *Vibrio vulnificus*	*V. vulnificus*	Lesões eritematosas que evoluem para bolhas	Pacientes com cirrose, diabetes, insuficiência renal; exposição por	Hipotensão; taxa mortalidade de 5

		hemorrágicas e, em seguida, úlceras necróticas	ingestão de água do mar ou frutos do mar contaminados	
Ectima gangrenoso	*P. aeruginosa*, outros bastonetes Gram-negativos, fungos	Placa endurecida que evolui para bolha ou pústula hemorrágica com descamação resultando na formação de escara; halo eritematoso; mais comum nas regiões axilar, inguinal e perianal	Geralmente acomete pacientes neutropênicos; ocorre em até 28% dos indivíduos com bacteremia por *Pseudomonas*	Sinais clínicos de sepse
Erupções urticariformes				
Vasculite urticariforme	Doença do soro, frequentemente causada por infecção (incluindo vírus da hepatite B, enterovírus, parasitas), fármacos; doenças do tecido conectivo	Placas eritematosas e edemaciadas “urticariformes”, pruriginosas ou ardentes; diferentemente da urticária: lesões duram > 24 h (até 5 dias) e não desaparecem completamente com compressão em razão de hemorragia	Pacientes com doença do soro (incluindo hepatite B), doença do tecido conectivo	Febre variável; artralgia/artrite
Erupções nodulares				
Infecção disseminada	Infecções fúngicas (p. ex., candidíase, histoplasmose, criptococose, esporotricose, coccidiodomicose); micobactérias	Nódulos subcutâneos (de até 3 cm); flutuação e drenagem são comuns nas infecções por micobactérias; nódulos necróticos (membros, regiões periorbital ou nasal) comuns com *Aspergillus*, *Mucor*	Hospedeiros imunossuprimidos (p. ex., receptores de transplantes de medula óssea, pacientes submetidos a quimioterapia, pacientes HIV-positivo, alcoolistas)	As manifestações variam de acordo o microrganismo
Eritema nodoso (paniculite septal)	Infecções (p. ex., estreptococos, fungos, micobactérias, *Yersinia*); fármacos (p. ex., sulfas, penicilinas, contraceptivos orais); sarcoidose; idiopático	Nódulos subcutâneos grandes, não ulcerados, violáceos; extremamente dolorosos; geralmente na parte inferior das pernas,	Mais comum em mulheres entre 15 e 30 anos	Artralgias (50%) manifestações va de acordo com a doença associada

		embora possam ocorrer nos membros superiores		
Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)	*Yersinia*; Infecção das vias respiratórias superiores; doença inflamatória intestinal; gravidez, câncer (geralmente hematológico); medicamentos (G-CSF)	Nódulos dolorosos, edematosos, avermelhados ou azulados, dando a impressão de vesiculação; geralmente em face, pescoço e membros superiores; quando se localizam nos membros inferiores, podem ser confundidos com eritema nodoso	Mais comum em mulheres e nos indivíduos entre 30 e 60 anos; em 20% dos casos, há associação com doenças malignas (neste grupo, homens e mulheres são igualmente afetados)	Cefaleia, artralgia, leucocitose
Angiomatose bacilar	*Bartonella henselae*, *B. quintana*	Diversas formas, incluindo nódulos vasculares eritematosos de superfície lisa; lesões friáveis e exofíticas; placas eritematosas (podem ser secas e descamativas); nódulos subcutâneos (podem ser eritematosos)	Indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles com infecção por HIV em estágio avançado	Em alguns casos peliose do fígado baço; as lesões p atingir vários órg bacteremia
Erupções purpúreas				
Febre maculosa das Montanhas Rochosas, febre da mordedura do rato, endocardite;[g] tifo epidêmico;[e] dengue;[d,e] infecção pelo parvovírus humano B19[e]	—	—	—	—
Meningococcemia aguda	*Neisseria meningitidis*	Inicialmente, lesões maculopapulosas que evoluem para petéquias; essas últimas aumentam rapidamente de número, algumas vezes crescendo e se tornando vesiculosas; acometem mais	Mais comum entre as crianças, nos indivíduos com asplenia ou deficiência dos componentes terminais do complemento (C5-C8)	Hipotensão, men (algumas vezes precedida por infecção respirat alta)

		comumente o tronco e os membros; podem surgir na face, mãos e pés; pode haver púrpura fulminante (ver adiante) secundária à CID		
Púrpura fulminante	CID grave	Grandes equimoses com formato bastante irregular que evoluem para bolhas hemorrágicas e, em seguida, para lesões necróticas negras	Indivíduos em sepse (p. ex., causada por *N. meningitidis*), doença maligna ou traumatismo grave; pacientes em asplenia com risco elevado de sepse	Hipotensão
Meningococemia crônica	*N. meningitidis*	Diversas erupções recorrentes, incluindo maculopapulosa rosada, nodular (geralmente nos membros inferiores); petequial (às vezes, com centro vesiculoso); áreas purpúreas com centro pálido azul-acinzentado	Indivíduos com deficiências de complemento	Febres, algumas intermitentes; art mialgias, cefaleia
Infecção gonocócica disseminada	*Neisseria gonorrhoeae*	Pápulas (de 1-5 mm) que evoluem ao longo de 1-2 dias para pústulas hemorrágicas com centros necróticos acinzentados; raramente, ocorrem bolhas necróticas; as lesões (geralmente < 40) distribuem-se perifericamente na proximidade das articulações (mais comumente nos membros superiores)	Indivíduos (com maior frequência no sexo feminino) sexualmente ativos, alguns com deficiência de complemento	Febre baixa, tenossinovite, art
Exantema petequial enteroviral	Geralmente vírus Echo 9 ou Coxsackie A9	Lesões petequiais disseminadas (também podem ser maculopapulosas, vesiculosas ou	Frequentemente ocorre em surtos	Faringite, cefalei meningite assépti por vírus Echo 9

		urticariformes)		
Febre hemorrágica viral	Arbovírus (incluindo dengue) e arenavírus	Exantema petequial	Residente ou viajante em áreas endêmicas, ou outra forma de exposição ao vírus	Tríade formada p febre, choque, hemorragia pelas mucosas ou pelo gastrintestinal
Púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica	Diarreia sanguinolenta idiopática, causada por bactéria produtora da toxina Shiga (p. ex., *Escherichia coli* O157:H7), deficiência de ADAMTS13 (responsável pela clivagem do fator de von Willebrand), medicamentos (p. ex., quinina, quimioterapia, imunossupressão)	Petéquias	Indivíduos com gastrenterite pela *E. coli* O157:H7 (especialmente crianças), em quimioterapia para câncer, infecção pelo HIV, com doenças autoimunes; gestantes ou puérperas	Febre (nem semp presente), anemi hemolítica microangiopátic trombocitopenia, disfunção renal, disfunção neurol provas de coagul normais
Vasculite dos pequenos vasos cutâneos (vasculite leucocitoclástica)	Infecções (incluindo as causadas por *Streptococcus* do grupo A, hepatite viral), medicamentos, idiopática	Lesões purpúreas palpáveis que surgem em grupos nas pernas ou em outras regiões inferiores; podem se tornar vesiculosas ou ulcerativas	Ocorre em amplo espectro de doenças, tais como as doenças do tecido conectivo, crioglobulinemia, câncer, púrpura de Henoch-Schönlein (PHS); mais comum nas crianças	Febre (nem semp presente), mal-es artralgias, mialgi vasculite sistêmi alguns casos; na é comum o envolvimento de articulações e tra gastrintestinal
Erupções com úlceras e/ou escaras				
Febre tsutsugamushi, febres maculosas ricketsiais, febre da mordedura do rato;[e] riquetsiose variceliforme, ectima gangrenoso[h]	—	—	—	—
Tularemia	*Francisella tularensis*	Forma ulceroglandular: pápula eritematosa dolorosa que evolui para úlcera necrótica dolorosa com bordas elevadas; em 35% dos casos, ocorrem erupções (maculopapulosas, vesiculopapulosas, acneiformes, urticariformes, eritema nodoso ou EM)	Exposição a carrapatos, mosquitos e animais infectados	Febre, cefaleia, linfadenopatia
Carbúnculo	*Bacillus anthracis*	Pápula pruriginosa que cresce para se transformar em	Exposição a animais ou produtos animais infectados, ou	Linfadenopatia, cefaleia

		úlcera indolor com 1 a 3 cm, circundada por vesículas, até que, finalmente, surge uma escara central com edema; cicatriz residual	qualquer outra exposição aos esporos de antraz

[a]Ver “Erupções purpúreas”. [b]Ver “Eritemas descamativos confluentes”. [c]É raro haver exantema na erliquiose granulocitotrópica humana ou anaplasm *Anaplasma phagocytophila*; mais comum no meio-oeste e nordeste dos EUA). [d]Ver “Febre hemorrágica viral” em “Erupções purpúreas”, para dengu síndrome de choque da dengue. [e]Ver “Erupções maculopapulares de distribuição central”. [f]Ver os capítulos específicos das etiologias. [g]Ver “Erupções p “Erupções vesiculobolhosas ou pustulosas”.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; CID, coagulação intravascular disseminada; G-CSF, fator estimulador de colônia de granulócitos; HLA, an humano.

ERUPÇÕES MACULOPAPULOSAS COM DISTRIBUIÇÃO CENTRAL

Os exantemas com distribuição central, aqueles em que as lesões predominam no tronco, são a forma de erupção mais comum. O exantema do *sarampo* começa na linha do couro cabeludo, 2-3 dias após o início da doença, e desce pelo corpo, preservando as palmas e as plantas **(Cap. 229)**. A erupção começa com lesões eritematosas isoladas, que confluem à medida que o exantema se expande. As manchas de Koplik (lesões brancas ou azuladas de 1-2 mm com um halo eritematoso localizadas na mucosa oral) são patognomônicas do sarampo e geralmente aparecem nos primeiros dois dias dos sintomas. Essas lesões não devem ser confundidas com as manchas de Fordyce (glândulas sebáceas ectópicas), que não têm halos eritematosos e estão presentes nas cavidades orais de pessoas sadias. As manchas de Koplik podem coexistir durante algumas horas com o exantema do sarampo.

A *rubéola* (sarampo-alemão) também se espalha da linha do couro cabeludo para baixo; contudo, ao contrário do sarampo, o exantema da rubéola tende a desaparecer das áreas acometidas inicialmente à medida que se expande, e pode ser pruriginoso **(Cap. 230e)**. É possível identificar as chamadas manchas de Forchheimer (petéquias no palato), mas o sinal é inespecífico porque também ocorre na *mononucleose infecciosa* **(Cap. 218)** e na *escarlatina* **(Cap. 173)**. Linfadenopatia retroauricular e suboccipital, bem como artrite, são comuns em adultos com rubéola. Deve-se evitar o contato das gestantes com os indivíduos portadores da doença, uma vez que a rubéola causa anomalias congênitas graves. Numerosas cepas de *enteroviroses* **(Cap. 228)**, especialmente ecoviroses e coxsackieviroses, causam síndromes inespecíficas com febre e erupções que podem ser confundidas com rubéola ou sarampo. Os pacientes com *mononucleose infecciosa* causada pelo vírus Epstein-Barr **(Cap. 218)** ou com *infecção primária por HIV* **(Cap. 226)** podem apresentar faringite, linfadenopatia e exantema maculopapular inespecífico.

O exantema do *eritema infeccioso* (quinta moléstia), causado pelo parvovírus B19 humano, acomete principalmente crianças de 3-12 anos; a erupção surge após a regressão da febre sob a forma de eritema brilhante que empalidece sob pressão nas bochechas ("bochechas esbofeteadas") e com palidez perioral **(Cap. 221)**. No dia seguinte, surge exantema (com frequência pruriginoso) mais difuso no tronco e nos membros, que, em seguida, transforma-se rapidamente em erupção reticular rendilhada, que desaparece e reaparece (principalmente com as alterações da temperatura) nas 3 semanas seguintes. Os adultos com a quinta moléstia costumam ter artrite, e, em mulheres grávidas, é possível haver hidropsia fetal associada a esta doença.

O *exantema súbito* (roséola) é causado pelo herpes-vírus humano 6, sendo mais comum em crianças < 3 anos **(Cap. 219)**. Assim como ocorre com o eritema infeccioso, o exantema geralmente aparece após a remissão da febre. Consiste em máculas e pápulas cor-de-rosa, de 2-3 mm, que apenas raramente coalescem, começando no tronco e, às vezes, nos membros (poupando a face) e desaparecendo em dois dias.

Embora as reações aos medicamentos possam ocorrer de várias formas, incluindo urticária, as *erupções induzidas por medicamentos* de caráter exantemático **(Cap. 74)** são as mais comuns e frequentemente difíceis de diferenciar dos exantemas virais. Em geral, as erupções provocadas por fármacos são mais eritematosas e pruriginosas que os exantemas virais, mas essa diferenciação não é confiável. A história de novos fármacos e a ausência de prostração ajudam a diferenciar entre farmacodermia e erupções de outras etiologias. Os exantemas podem persistir por até duas semanas após a interrupção do uso do fármaco ofensivo. Algumas populações são mais suscetíveis aos exantemas medicamentosos que outras. Entre os pacientes HIV-positivo, 50-60% manifestam exantema em resposta às sulfas; 90% dos pacientes com mononucleose causada pelo vírus Epstein-Barr apresentarão exantema se receberem ampicilina.

As doenças causadas por Rickettsia **(Cap. 211)** devem ser consideradas na investigação de inidivíduos com erupções maculopapulares de distribuição central. O contexto habitual no qual o *tifo epidêmico* se desenvolve é uma região de guerra ou desastre natural, na qual as pessoas são expostas ao piolho do corpo. O *tifo endêmico* ou a *leptospirose* (essa última causada por uma espiroqueta) **(Cap. 208)** podem ser encontrados em ambientes urbanos em que haja proliferação de roedores. Fora dos Estados Unidos, outras riquetsioses causam uma síndrome de febre maculosa, devendo ser consideradas nos indivíduos que habitem em ou que tenham viajado para áreas endêmicas. De forma semelhante, a *febre tifoide,* uma doença não rickettsial causeada por *Salmonella typhi* **(Cap. 190)**, geralmente é adquirida em viagens para fora dos Estados Unidos. A dengue, causada por um flavivírus transmitido por mosquito, ocorre nas regiões tropicais e subtropicais do mundo **(Cap. 233)**.

Algumas erupções maculopapulosas com distribuição central têm aspectos típicos. O eritema migratório, o exantema da *doença de Lyme* **(Cap. 210)**, se manifesta caracteristicamente na forma de placas anulares isoladas ou múltiplas. Em geral, as lesões não tratadas do eritema migratório desaparecem em um mês, mas podem persistir por mais de um ano. A *doença associada ao carrapato no sul* (dos EUA) (STARI) **(Cap. 210)** se apresenta com um exantema semelhante ao eritema migratório, mas menos intenso do que o da doença de Lyme e frequentemente ocorre em regiões não endêmicas para Lyme. O *eritema marginado*, o exantema da *febre reumática aguda* **(Cap. 381)**, tem um padrão distintivo de lesões anulares transitórias crescentes e migratórias.

As doenças vasculares do colágeno podem causar febre e exantema. Os pacientes com *lúpus eritematoso sistêmico* **(Cap. 378)** geralmente desenvolvem uma erupção eritematosa bem definida, com distribuição em asa de borboleta na região malar (exantema malar), assim como muitas outras manifestações cutâneas. O paciente com *doença de Still* **(Cap. 398)** apresenta-se com um exantema evanescente cor de salmão no tronco e nas partes proximais dos membros que coincide com os picos febris.

ERUPÇÕES PERIFÉRICAS

Esses exantemas são diferentes porque se distribuem predominantemente nos segmentos periféricos ou começam nas áreas periféricas (acrais), antes de se espalharem em direção centrípeta. Na *febre maculosa das Montanhas Rochosas* é essencial um diagnóstico rápido e início precoce do tratamento **(Cap. 211)**, considerando-se o prognóstico reservado para os casos não tratados. As lesões evoluem de máculas para petéquias, começam nos punhos e tornozelos, espalham-se em direção centrípeta e aparecem nas palmas e plantas apenas nos estágios subsequentes da doença. A possibilidade de exantema da *sífilis secundária* **(Cap. 206)**, que pode ser generalizado, mas se destaca em palmas e solas, deve ser considerada no diagnóstico diferencial da pitiríase rósea, especialmente em pacientes sexualmente ativos. A *febre Chikungunya* **(Cap. 233)**, transmitida por picada de mosquito na África e em regiões do Oceano Índico, está associada a uma erupção maculopapulosa e poliartralgia intensa de pequenas articulações. A *doença mão-pé-boca* **(Cap. 228)**, causada mais comumente pelo vírus Coxsackie A16, caracteriza-se por vesículas dolorosas distribuídas na periferia e na boca; os surtos costumam ocorrer dentro de famílias. As lesões em alvo típicas do *eritema polimorfo* aparecem simetricamente nos cotovelos e joelhos, nas palmas das mãos, plantas dos pés e face. Nos casos graves, essas lesões se espalham difusamente e envolvem as mucosas. Na *endocardite*, também é possível ocorrer lesões nas mãos e nos pés **(Cap. 155)**.

ERITEMAS DESCAMATIVOS CONFLUENTES

Tais erupções consistem em eritema difuso, geralmente seguido de descamação. As erupções causadas por *Streptococcus* do grupo A ou pelo *Staphylococcus aureus* são mediadas por toxinas. Na *escarlatina* **(Cap. 173)**, geralmente após uma faringite, os pacientes evoluem com rubor facial, língua “em framboesa” e petéquias acentuadas nas dobras do corpo (linhas de Pastia). A *doença de Kawasaki* (**Caps. 72 e 385)** apresenta-se na população pediátrica como fissuras labiais, língua em framboesa, conjuntivite, adenopatia e, em alguns casos, anormalidades cardíacas. *Síndrome do choque tóxico estreptocócico* **(Cap. 173)** manifesta-se com hipotensão, falência de múltiplos órgãos e geralmente uma infecção grave por estreptococos do grupo A (p. ex., fascite necrosante). *Síndrome do choque tóxico estafilocócico* **(Cap. 172)** também ocorre com hipotensão e falência de múltiplos órgãos, mas geralmente comprova-se apenas colonização, e não infecção grave, pelo *S. aureus*. A *síndrome da pele escaldada estafilocócica* **(Cap. 172)** é encontrada principalmente em crianças e adultos imunocomprometidos. O eritema generalizado costuma aparecer durante o período prodrômico de febre e mal-estar; nessa doença, é característica a ocorrência de hiperestesia cutânea intensa. No estágio esfoliativo, é possível haver formação de bolhas cutâneas quando se aplica pressão lateral suave (sinal de Nikolsky). Nas formas leves, uma erupção escarlatiniforme simula a escarlatina, mas o paciente não apresenta língua “em framboesa” nem palidez perioral. Em contraste com a síndrome da pele escaldada estafilocócica, na qual o plano de clivagem é superficial na epiderme, a *necrólise epidérmica tóxica* **(Cap. 74)**, uma variante extrema da *síndrome de Stevens-Johnson*, envolve a descamação de toda a epiderme, resultando em um quadro de doença grave. *A síndrome eritrodérmica esfoliativa* **(Caps. 72 e 74)** é uma reação grave caracterizada por sintomas de toxemia sistêmica, frequentemente causada por eczema, psoríase, reação medicamentosa ou micose fungoide. *O exantema causado por medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS),* frequentemente induzido por agentes antiepiléticos e antibióticos **(Cap. 74)**, inicialmente se parece com uma reação medicamentosa exantematosa, mas pode evoluir como eritrodermia esfoliativa; é acompanhada por falência de múltiplos órgãos e foi associada a taxa de mortalidade de aproximadamente 10%.

ERUPÇÕES VESICULOBOLHOSAS OU PUSTULOSAS

A varicela **(Cap. 217)** é altamente contagiosa, e ocorre com maior frequência no inverno e na primavera. A qualquer momento do seu curso e em uma dada região do corpo, as lesões da varicela encontram-se em estágios diferentes de evolução. Nos pacientes imunossuprimidos, as vesículas da varicela podem não ter a base eritematosa típica ou podem apresentar aspecto hemorrágico. As lesões da *foliculite por Pseudomonas* **(Cap. 189)** também são pruriginosas e podem ser confundidas com as da varicela. Porém, essa foliculite geralmente ocorre em surtos após banhos em piscinas públicas, e as lesões ocorrem nas regiões cobertas pelas roupas de banho. As lesões da *varíola* (Cap. 261e) também podem ser semelhantes às da varicela, mas encontram-se todas no mesmo estágio de evolução em uma dada região do corpo. As lesões da varíola são mais proeminentes na face e nos membros, enquanto as da varicela são mais evidentes no tronco. A *infecção pelo vírus herpes simples* (Cap. 216) é caracterizada pela ocorrência de vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa. A infecção primária é acompanhada por febre e sintomas tóxicos, enquanto as recorrências são mais suaves. A *ricketsiose vesicular* (Cap. 211) é encontrada com maior frequência em áreas urbanas e caracteriza-se por vesículas seguidas por pústulas. Diferencia-se da varicela por uma escara no local da mordedura de camundongo e pela presença de uma base na forma de pápula/placa para cada vesícula. A possibilidade de *pustulose exantemática generalizada aguda* deve ser considerada em indivíduos com quadro agudo febril que estejam fazendo uso recente de medicamentos, especialmente anticonvulsivantes ou antimicrobianos (Cap. 74). A infecção disseminada pelo *Vibrio vulnificus* (Cap. 193) ou o *ectima gangrenoso* causado por *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 189) devem ser consideradas em indivíduos imunossuprimidos com sepse e bolhas hemorrágicas.

ERUPÇÕES URTICARIFORMES

Os pacientes com urticária clássica ("vergões") geralmente apresentam reação de hipersensibilidade sem febre associada. Quando há febre, as erupções urticariformes na maioria dos casos são causadas por *vasculite urticariforme* (Cap. 385). Diferentemente das lesões isoladas da urticária clássica, que persistem por até 24 horas, essa doença pode estender-se por 3-5 dias. Entre as etiologias estão doença do soro (frequentemente causada por fármacos, como penicilinas, sulfas, salicilatos ou barbitúricos), doenças do tecido conectivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome de Sjögren) e infecções (p. ex., vírus da hepatite B, enterovírus ou parasitas). Os cânceres, principalmente os linfomas, podem evoluir com febre e urticária crônica (Cap. 72).

ERUPÇÕES NODULARES

Nos pacientes imunossuprimidos, as lesões nodulares costumam ser causadas por infecções disseminadas. Os indivíduos com *candidíase* disseminada (geralmente causada pela *Candida tropicalis*) podem apresentar a tríade formada por febre, mialgias e nódulos eruptivos (Cap. 240). As lesões de *criptococose* disseminadas (Cap. 239) podem ser confundidas com as do molusco contagioso (Cap. 220e). A necrose dos nódulos deve levantar suspeita de *aspergilose* (Cap. 241) ou de *mucormicose* (Cap. 242). O paciente com *eritema nodoso* se apresenta com nódulos extremamente dolorosos nos membros inferiores. Deve-se considerar a possibilidade de *síndrome de*

Sweet **(Cap. 72)** nos pacientes com vários nódulos e placas, às vezes tão edematosos que assumem o aspecto de vesículas ou bolhas. A síndrome de Sweet pode ocorrer em indivíduos com infecção, doença inflamatória intestinal ou câncer além de também poder ser induzida por medicamentos.

ERUPÇÕES PURPÚRICAS

A *meningococemia aguda* **(Cap. 180)** classicamente ocorre em crianças na forma de erupção petequial, mas as lesões iniciais podem ser máculas que desaparecem à digitopressão ou urticária. A febre maculosa das Montanhas Rochosas deve fazer parte do diagnóstico diferencial da meningococemia aguda. A infecção por *echovirus 9* **(Cap. 228)** pode ser confundida com a meningococemia aguda; os pacientes devem ser tratados para sepse bacteriana porque talvez não seja possível diferenciar imediatamente essas duas doenças. Grandes áreas de equimose da *púrpura fulminante* **(Caps. 180 e 325)** estão associadas à coagulação intravascular disseminada grave subjacente, que pode ser causada por processos infecciosos ou não infecciosos. As lesões da *meningococemia crônica* **(Cap. 180)** podem ter várias morfologias, inclusive de petéquias. Esses pacientes podem desenvolver nódulos purpúreos nas pernas, que se assemelham ao eritema nodoso, mas não são muito dolorosos. As lesões de *gonococemia disseminada* **(Cap. 181)** são pústulas hemorrágicas isoladas, esparsas e contáveis, geralmente localizadas na proximidade de articulações. As lesões da meningococemia crônica e da gonococemia podem ser indistinguíveis quanto ao seu aspecto e distribuição. A *febre hemorrágica viral* **(Caps. 233 e 234)** é uma possibilidade a ser considerada em pacientes com história de viagem compatível e exantema petequial. A *púrpura trombocitopênica trombótica* **(Caps. 72, 129 e 140)** e a *síndrome hemolítico-urêmica* **(Caps. 140, 186 e 191)** estão intimamente relacionadas e são causas não infecciosas de febre e petéquias. A *vasculite dos pequenos vasos cutâneos* (*vasculite leucocitoclástica*) geralmente se apresenta como púrpura palpável e tem diversas etiologias **(Cap. 72)**.

ERUPÇÕES COM ÚLCERAS OU ESCARAS

O desenvolvimento de uma úlcera ou escara em pacientes com erupções mais generalizadas pode ser um indício diagnóstico importante. Por exemplo, o aparecimento de uma escara pode sugerir o diagnóstico de *febre tsutsugamushi* ou de *riquetsiose variceliforme* **(Cap. 211)** no contexto apropriado. Em outras doenças (p. ex., antraz) **(Cap. 261e)**, uma úlcera ou escara talvez seja a única manifestação cutânea.

25e

Atlas de exantemas associados à febre

Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

Dada a extrema amplitude da diagnose diferencial, a apresentação de um paciente com febre e exantema representa um desafio diagnóstico árduo até mesmo para o médico mais perspicaz e experiente. A seleção rápida do diagnóstico diferencial pelo reconhecimento imediato das principais manifestações de um exantema pode resultar em uma terapia apropriada e, algumas vezes, que salva vidas. Este atlas apresenta imagens de alta qualidade de uma variedade de exantemas que têm uma etiologia infecciosa e estão comumente associados à febre.

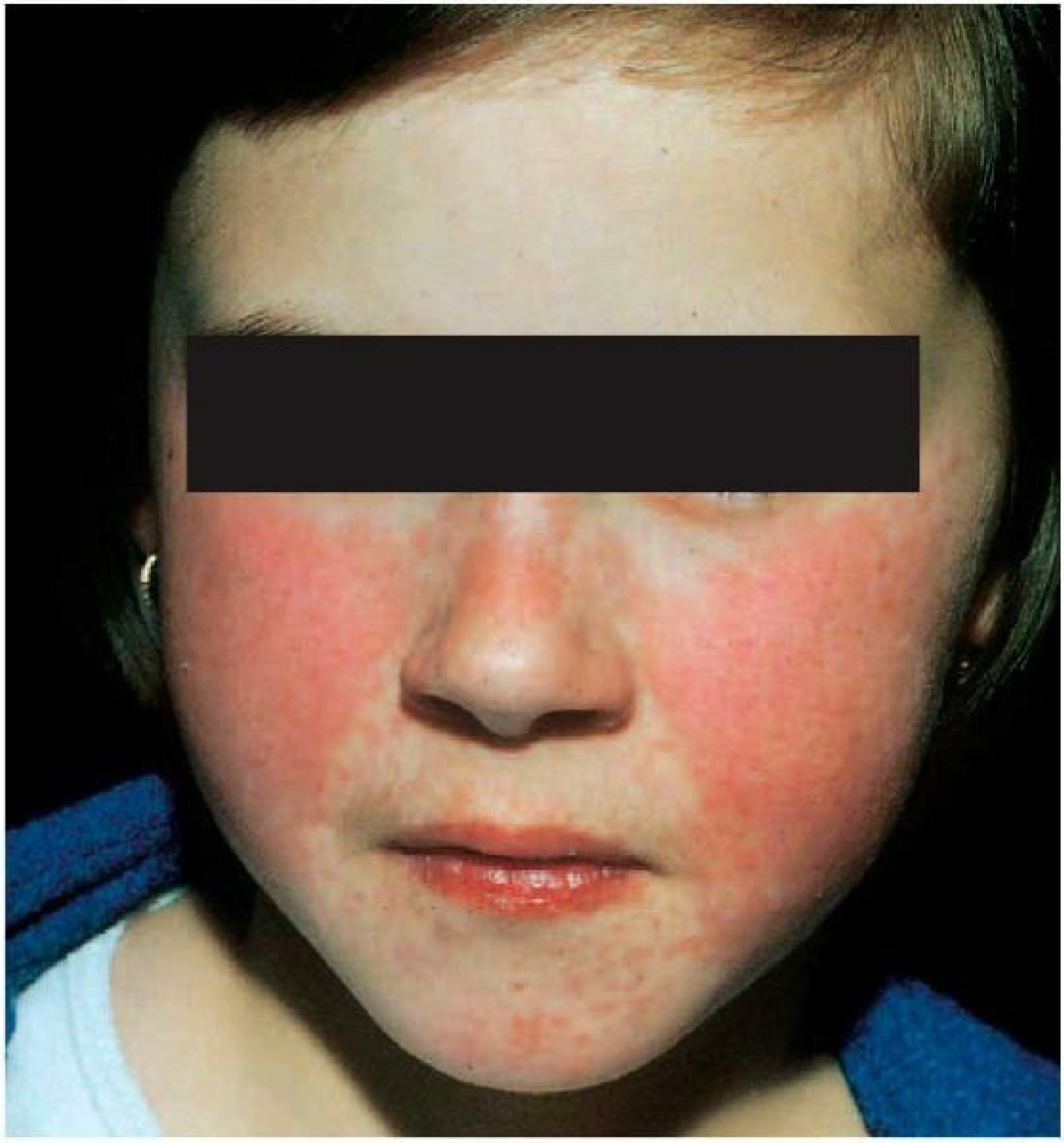

A

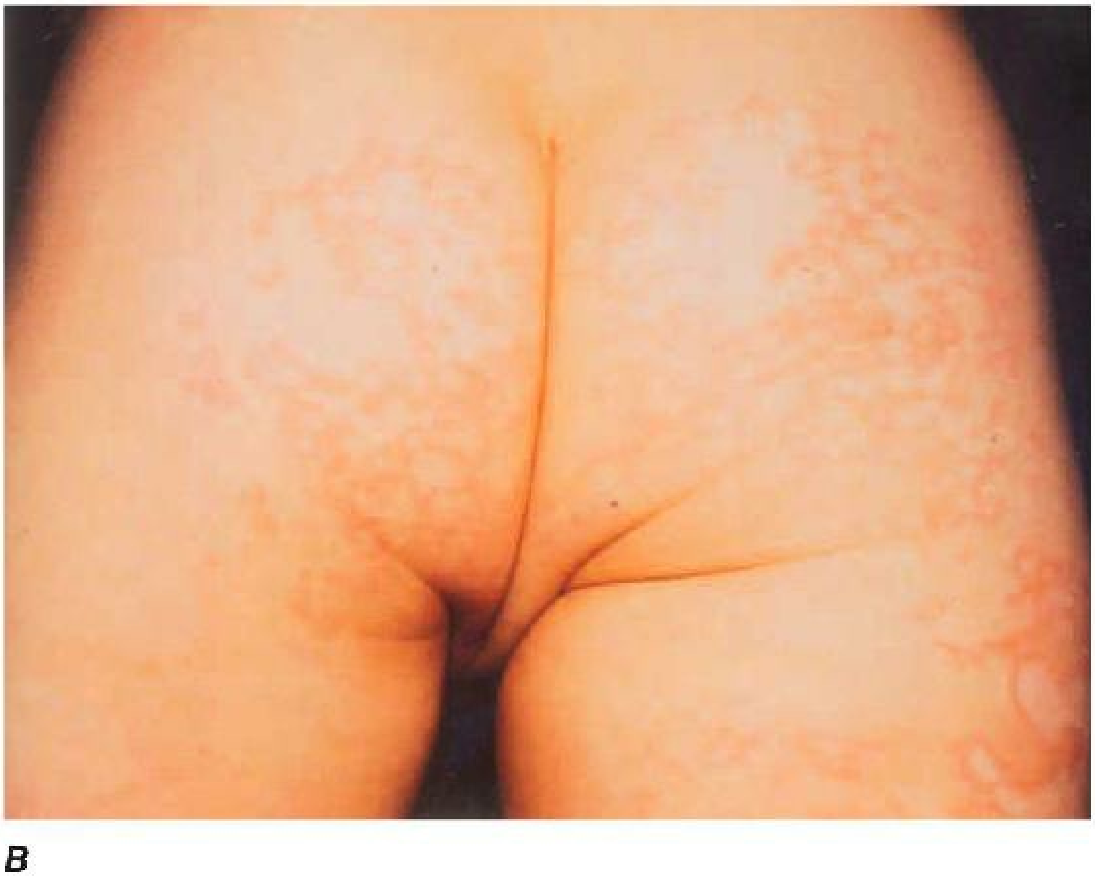

FIGURA 25e.1 ***A.*** Eritema que causa um aspecto de “bochechas estapeadas” em eritema infeccioso (quinta doença) causado pelo parvovírus B19. ***B.*** Erupção cutânea rendada de eritema infeccioso. (*Painel A reimpresso de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed., New York, McGraw-Hill, 2009.*)

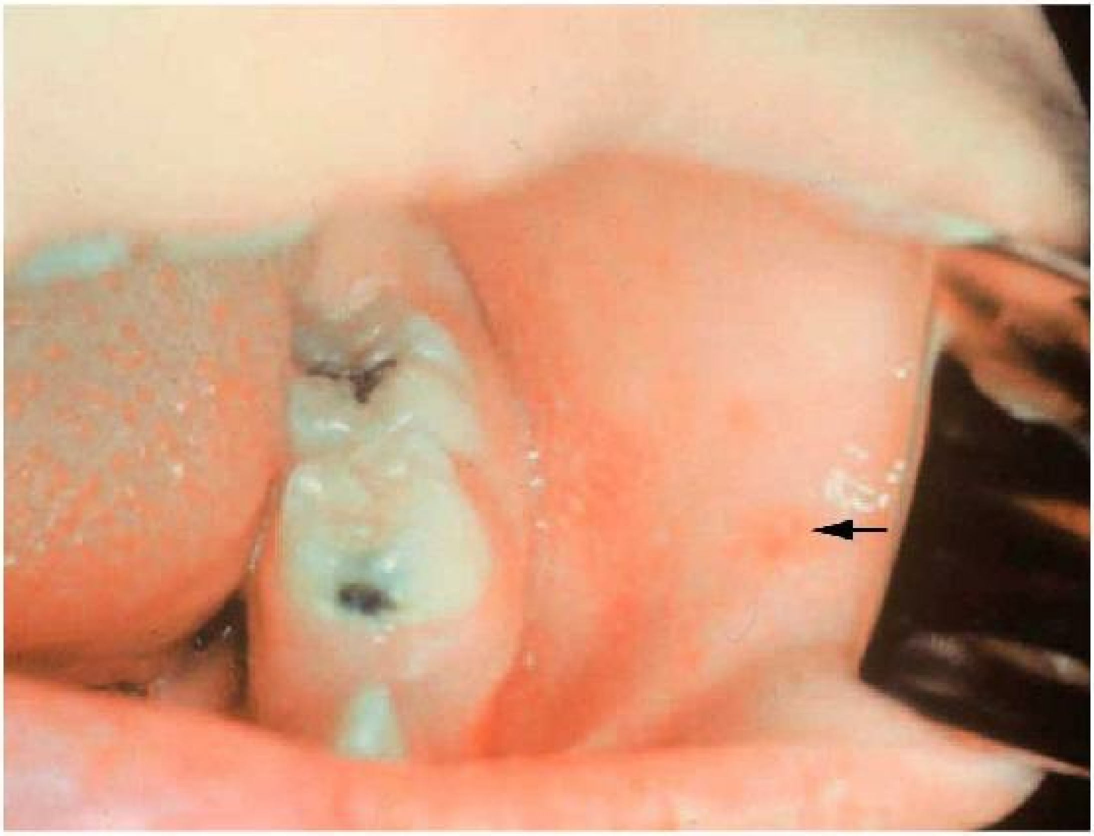

FIGURA 25e.2 As manchas de Koplik, que se manifestam como lesões brancas ou azuladas com um halo eritematoso na mucosa bucal, em geral ocorrem nos 2 primeiros dias dos sintomas do sarampo e podem se sobrepor brevemente ao exantema do sarampo. A presença do halo eritematoso (*a seta mostra um exemplo*) diferencia as manchas de Koplik das manchas de Fordyce (glândulas sebáceas ectópicas), que ocorrem na boca de indivíduos sadios. (*Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.*)

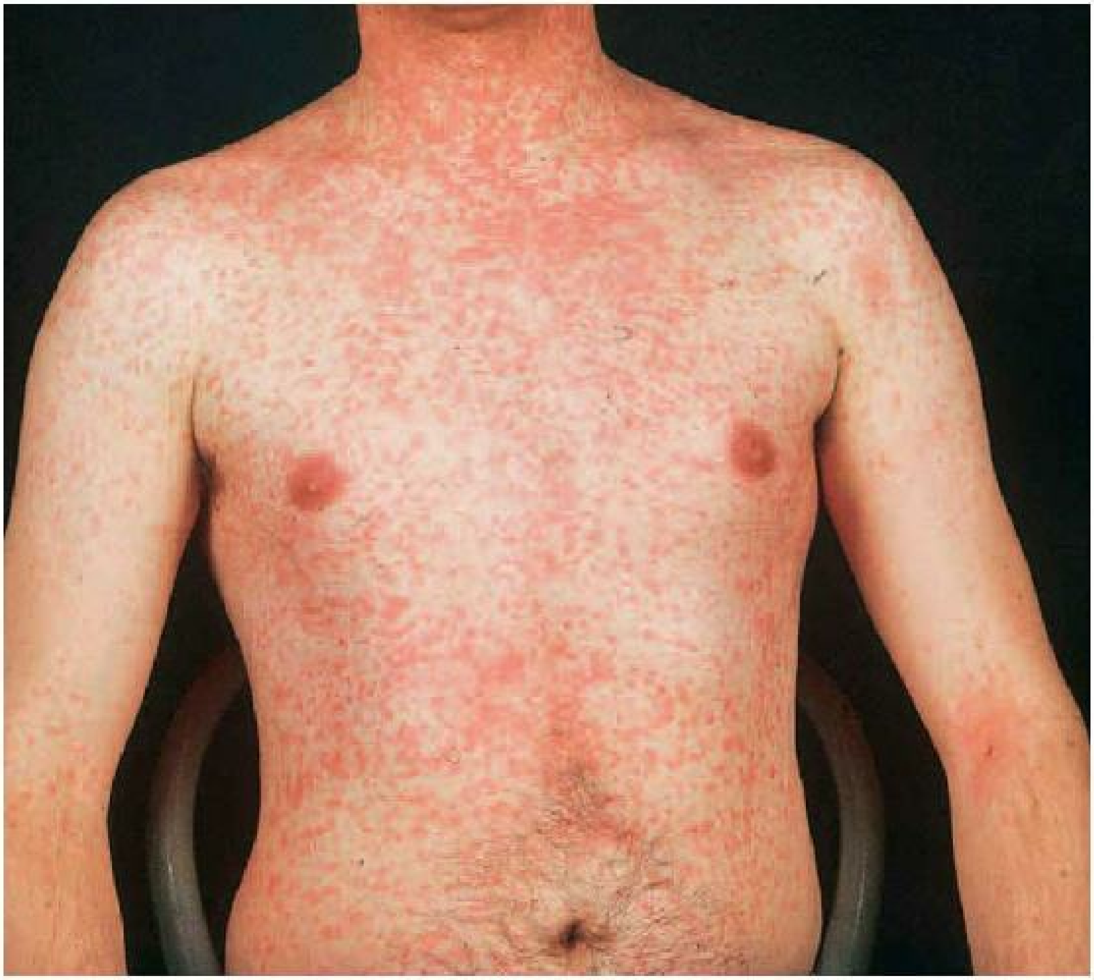

FIGURA 25e.3 No sarampo, lesões eritematosas esparsas tornam-se confluentes na face e no pescoço em um período de 2-3 dias, à medida que o exantema se dissemina para baixo até o tronco e os braços, onde as lesões continuam esparsas. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2005.*)

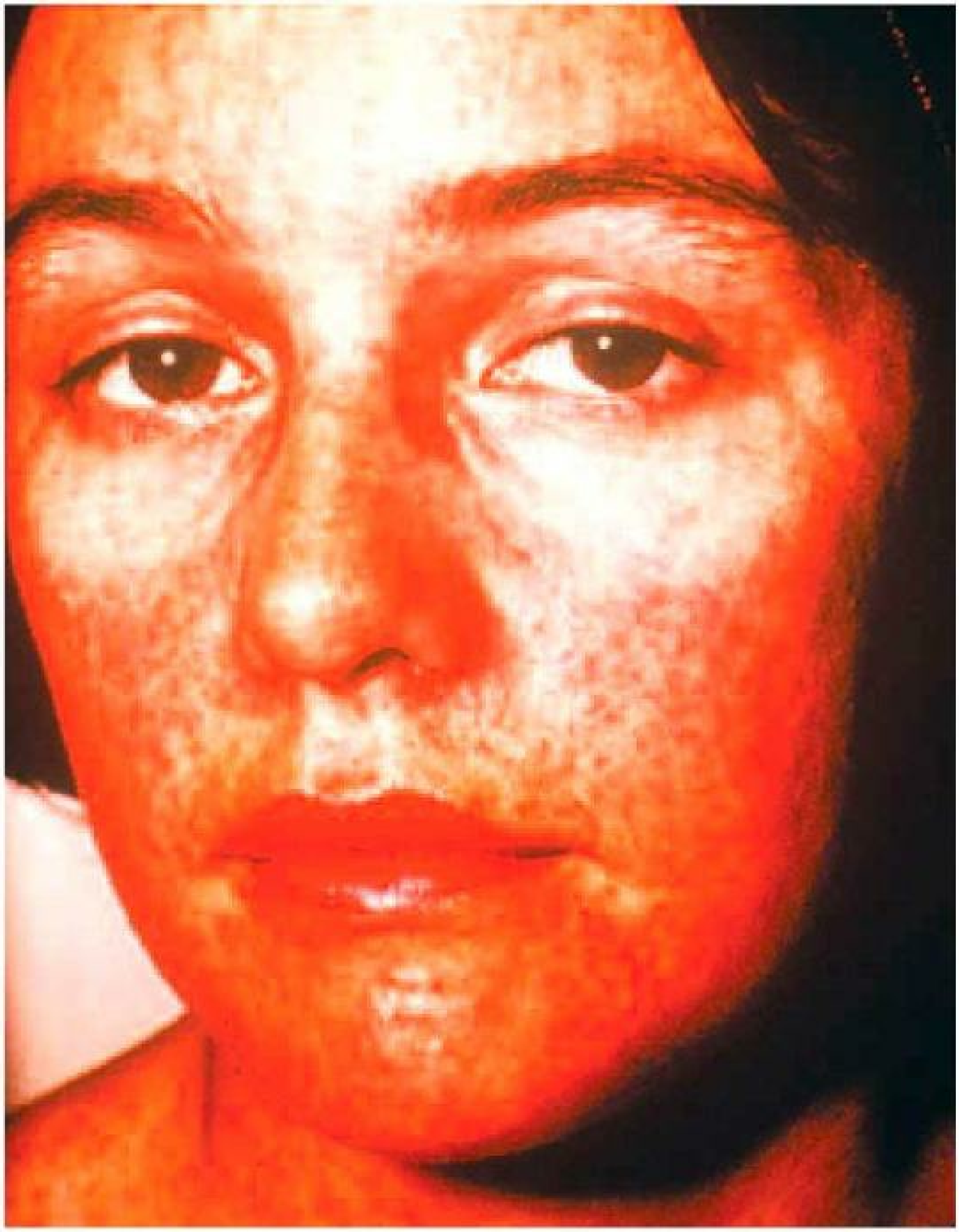

FIGURA 25e.4 Na rubéola, um exantema eritematoso se dissemina a partir da linha de implantação dos cabelos para baixo e desaparece à medida que se espalha. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

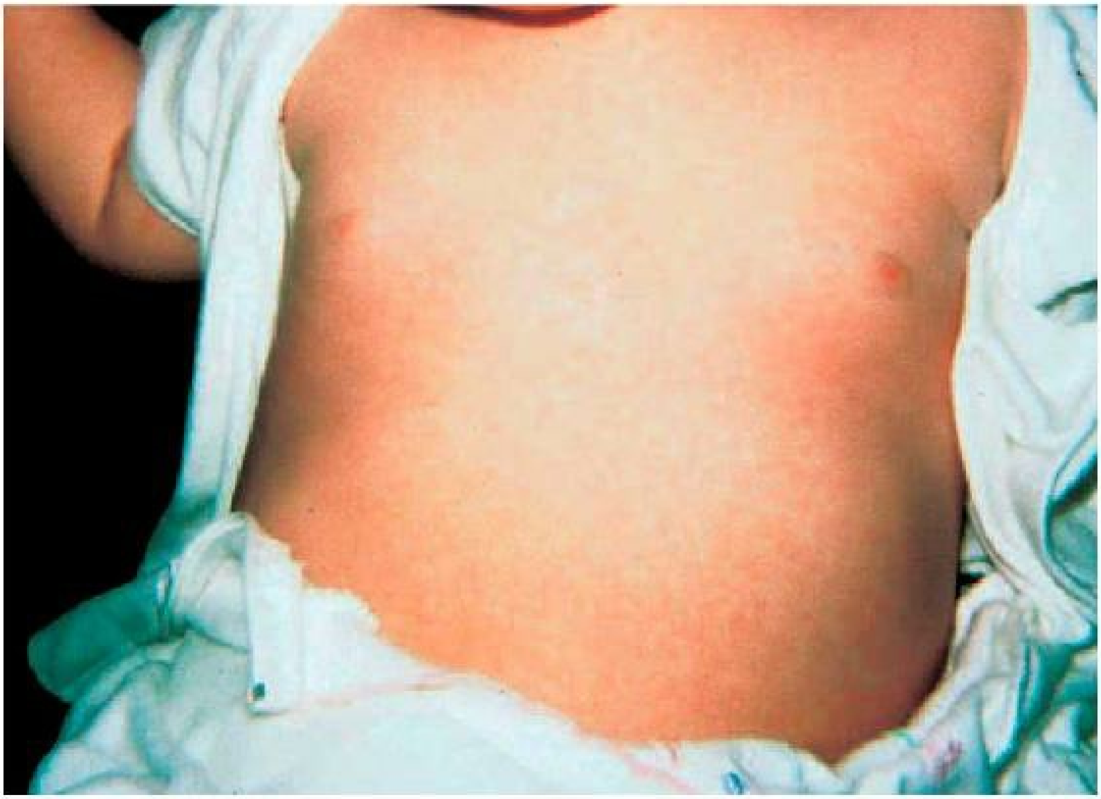

FIGURA 25e.5 O exantema súbito (roséola) ocorre mais comumente em crianças pequenas. Um exantema difuso maculopapular acompanha o desaparecimento da febre. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

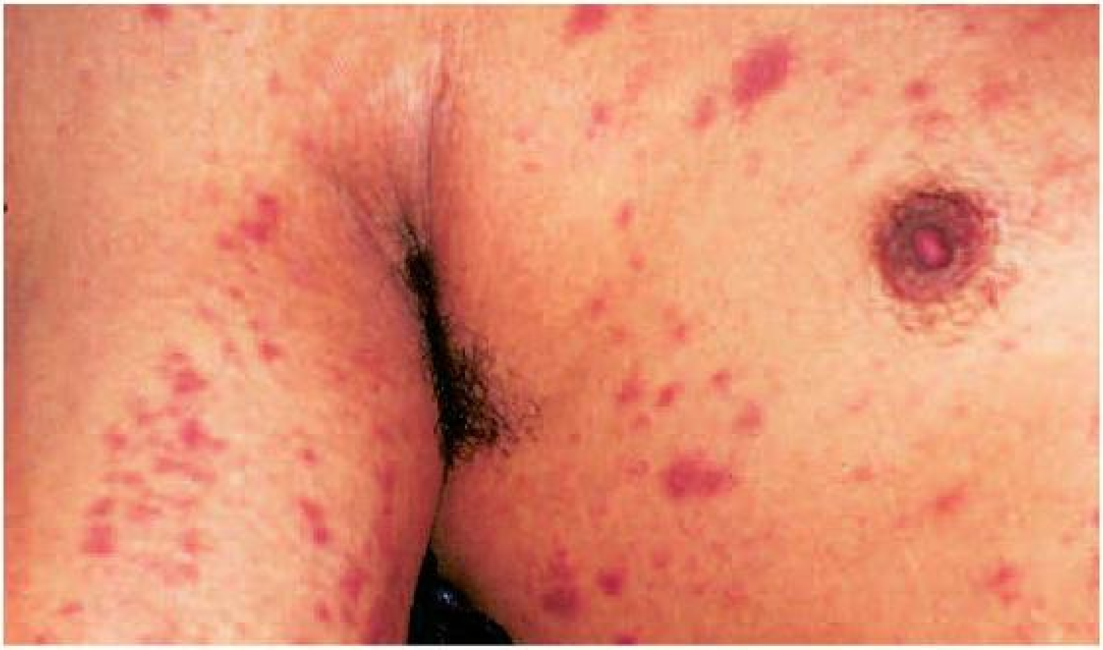

FIGURA 25e.6 Máculas e pápulas eritematosas são aparentes no tronco e no braço deste paciente com infecção primária pelo HIV. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2005.*)

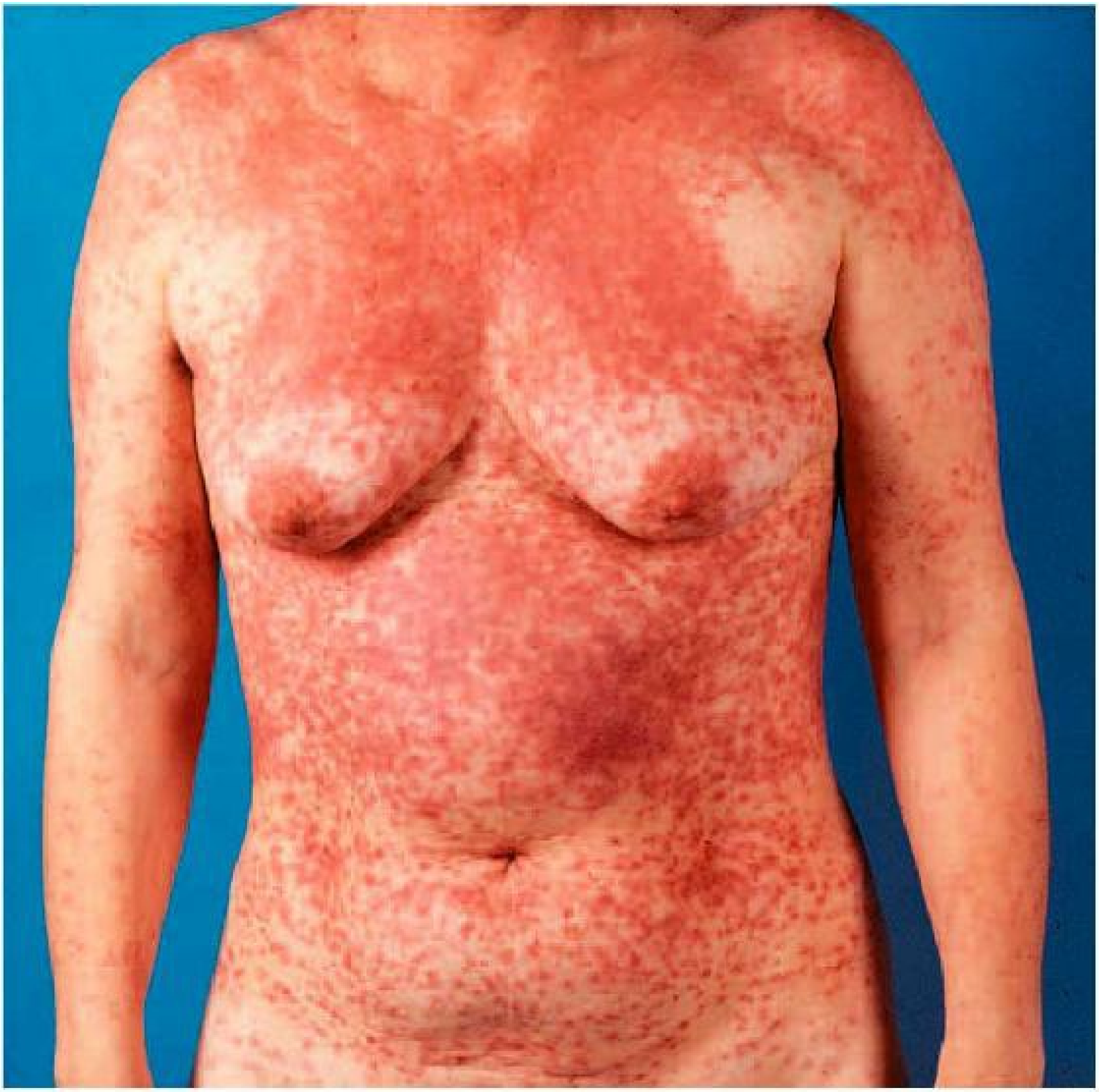

FIGURA 25e.7 **Essa erupção exantematosa induzida por fármaco** consiste em máculas e pápulas vivamente eritematosas, algumas das quais são confluentes, distribuídas simetricamente no tronco e nos membros. A ampicilina causou este exantema. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.*)

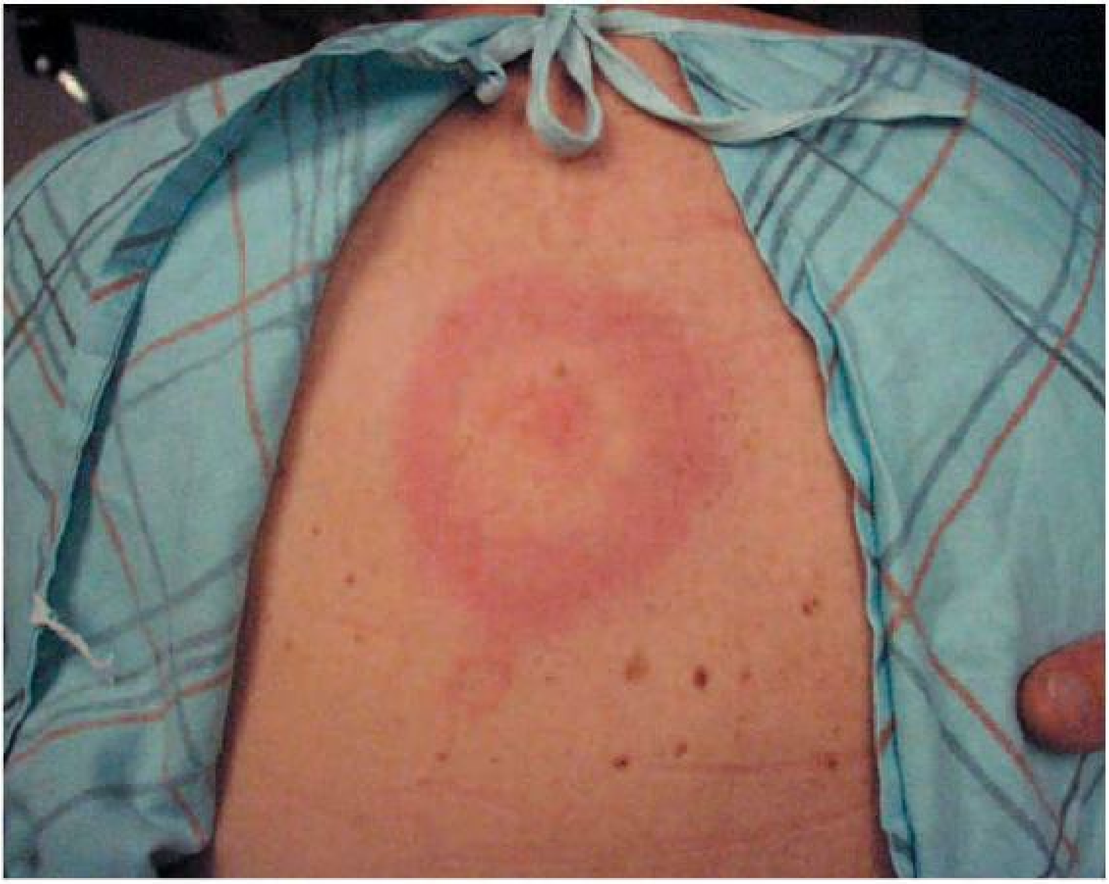

FIGURA 25e.8 **O eritema migratório** é a manifestação cutânea inicial da doença de Lyme e é caracterizado por placas eritematosas anulares, frequentemente com um foco eritematoso central no local da picada do carrapato. (*Reimpressa de RP Usatine et al: Color Atlas of Family Medicine, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2013. Cortesia de Thomas Corson, MD.*)

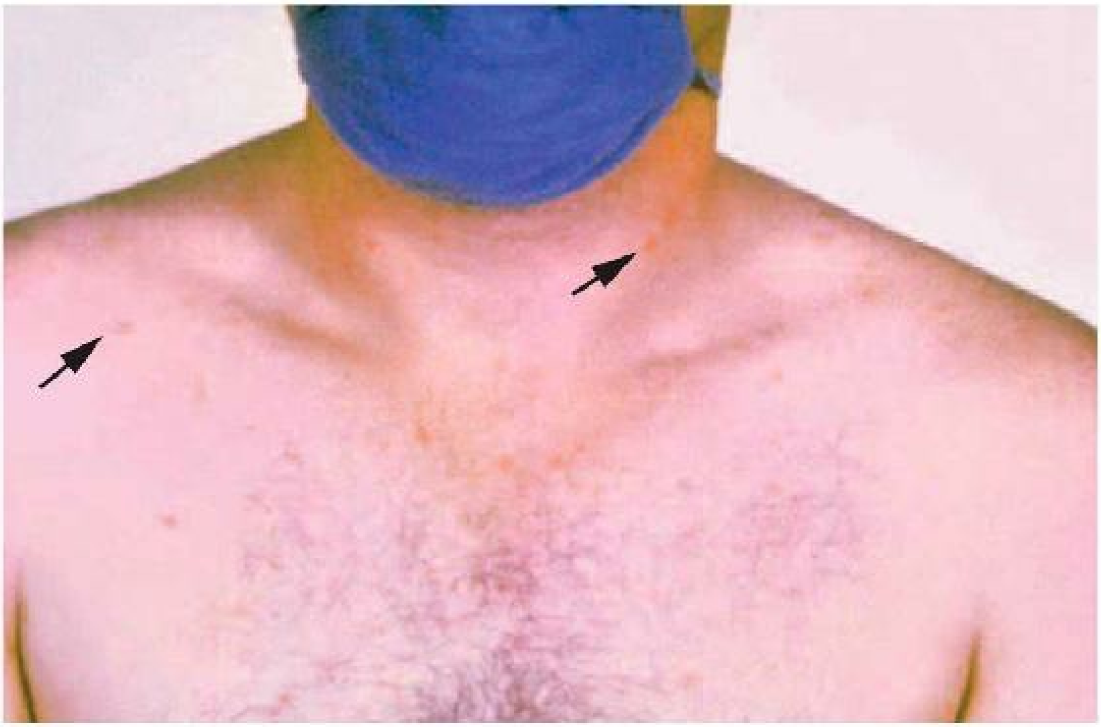

FIGURA 25e.9 **Manchas róseas** são evidentes como máculas eritematosas no tronco deste paciente com febre tifoide. (*Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.*)

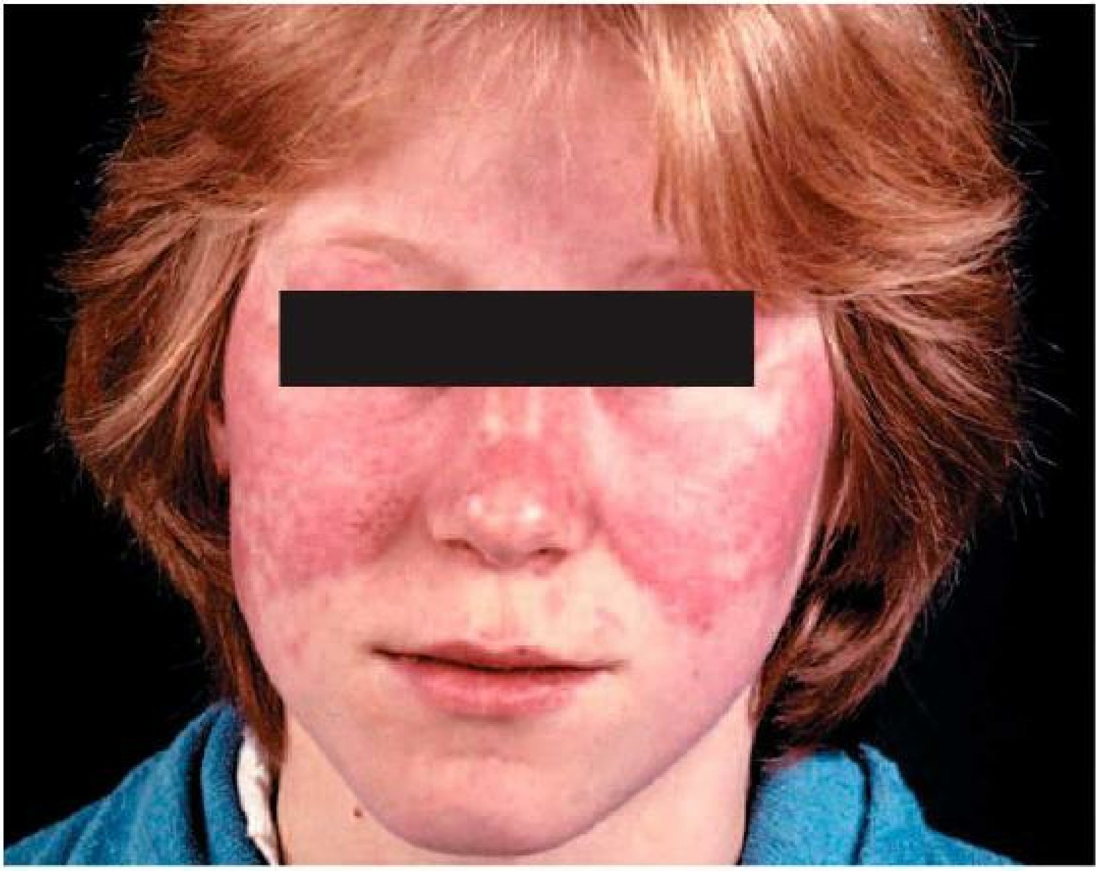

FIGURA 25e.10 **Lúpus eritematoso sistêmico** mostrando eritema malar proeminente e

descamação mínima. O envolvimento de outros locais expostos ao sol também é comum. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed., New York, McGraw-Hill, 2009.*)

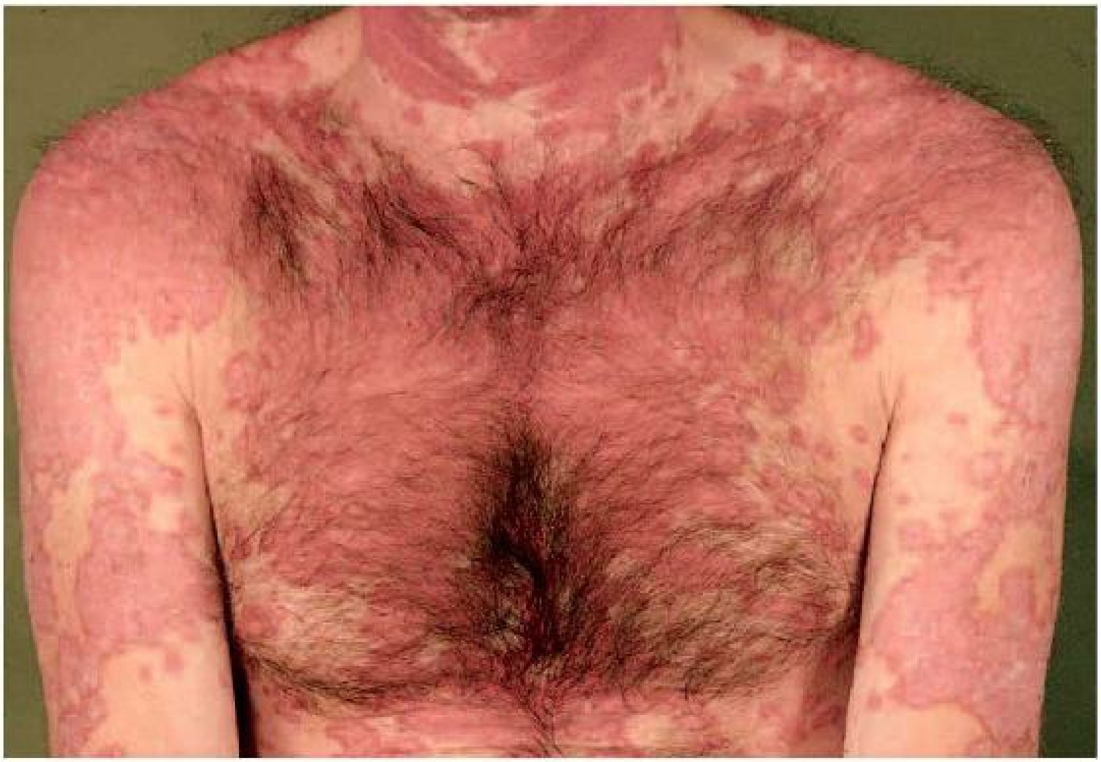

FIGURA 25e.11 Lúpus eritematoso subagudo na região superior do tórax, com pápulas e placas coalescentes vivamente eritematosas e ligeiramente edematosas. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

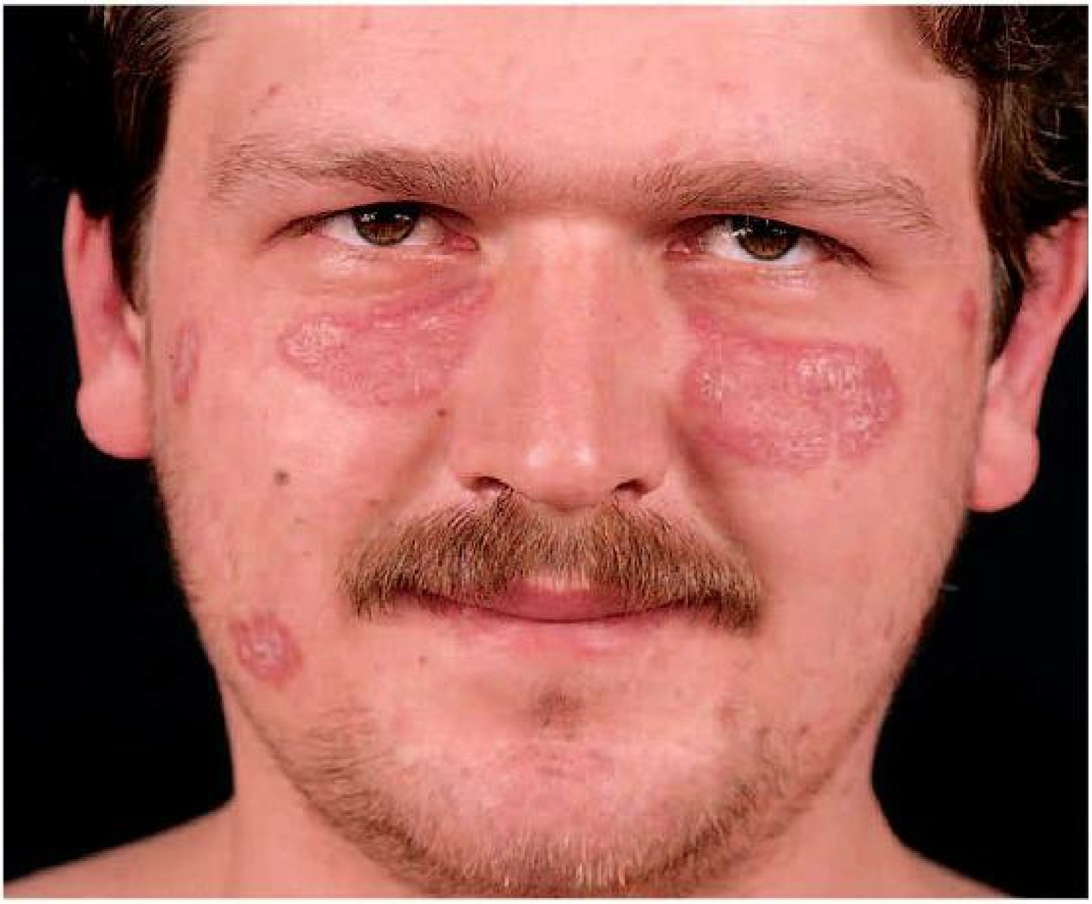

FIGURA 25e.12 Lúpus eritematoso discoide crônico. Placas atróficas, violáceas, hiperpigmentadas, frequentemente com sinais de tamponamento folicular (que pode resultar em formação de cicatrizes), são típicas desta forma cutânea de lúpus. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.*)

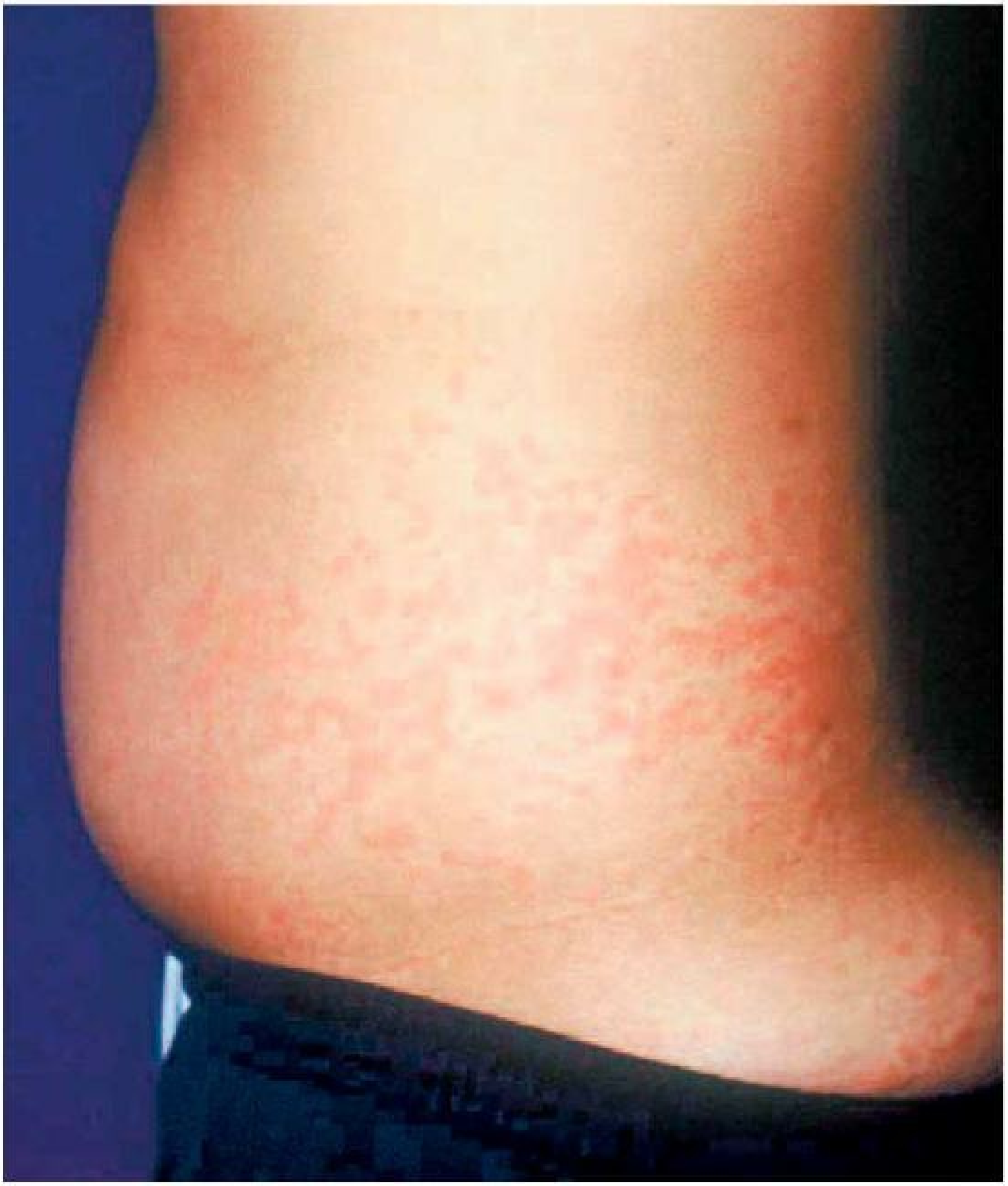

FIGURA 25e.13 O exantema da doença de Still tipicamente exibe pápulas eritematosas evanescentes que surgem quando a febre está mais alta no tronco e membros proximais. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

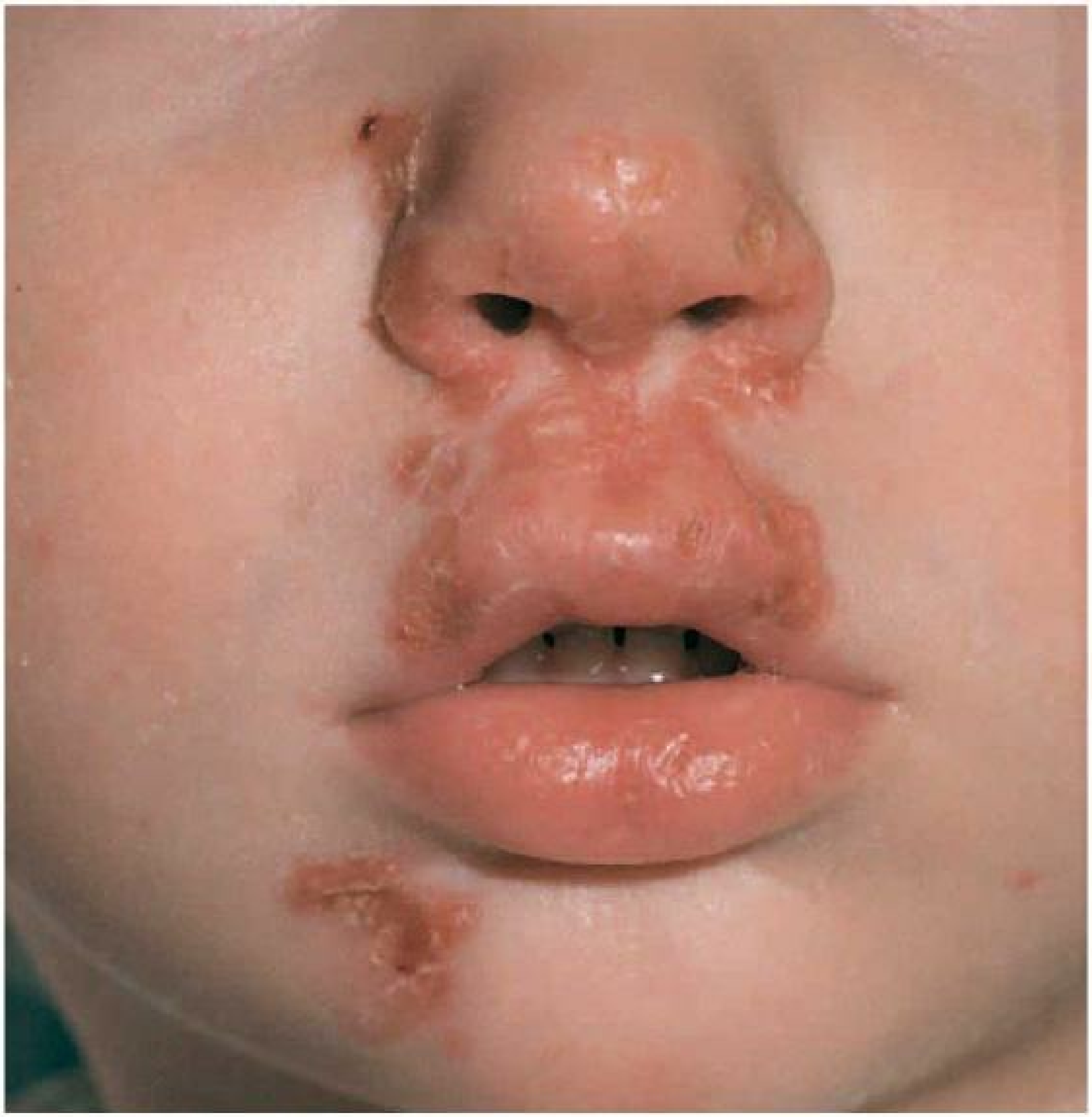

FIGURA 25e.14 **O impetigo** é uma infecção superficial por estreptococos do grupo A ou *Staphylococcus aureus* que consiste em crostas cor de mel e erosões eritematosas exsudativas. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

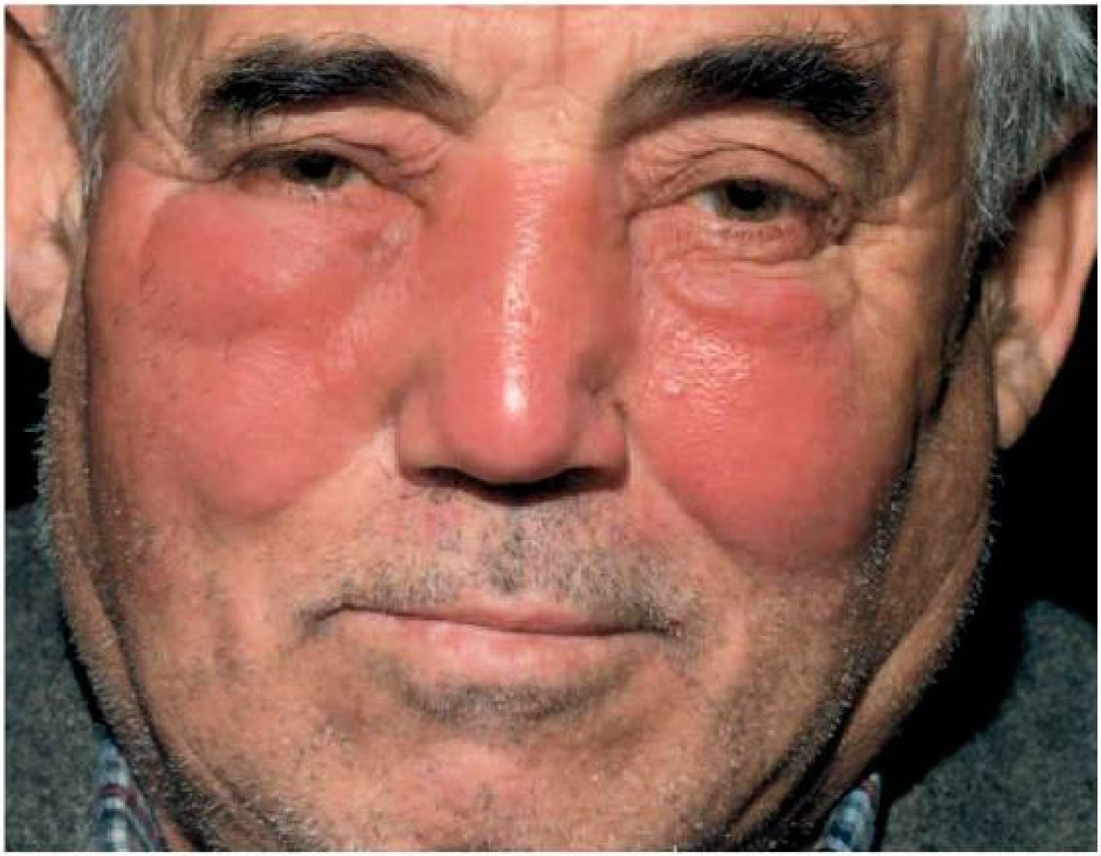

FIGURA 25e.15 A erisipela é uma infecção estreptocócica do grupo A da derme superficial e consiste em placas bem demarcadas, eritematosas, edematosas e quentes. *(Reimpressa de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.)*

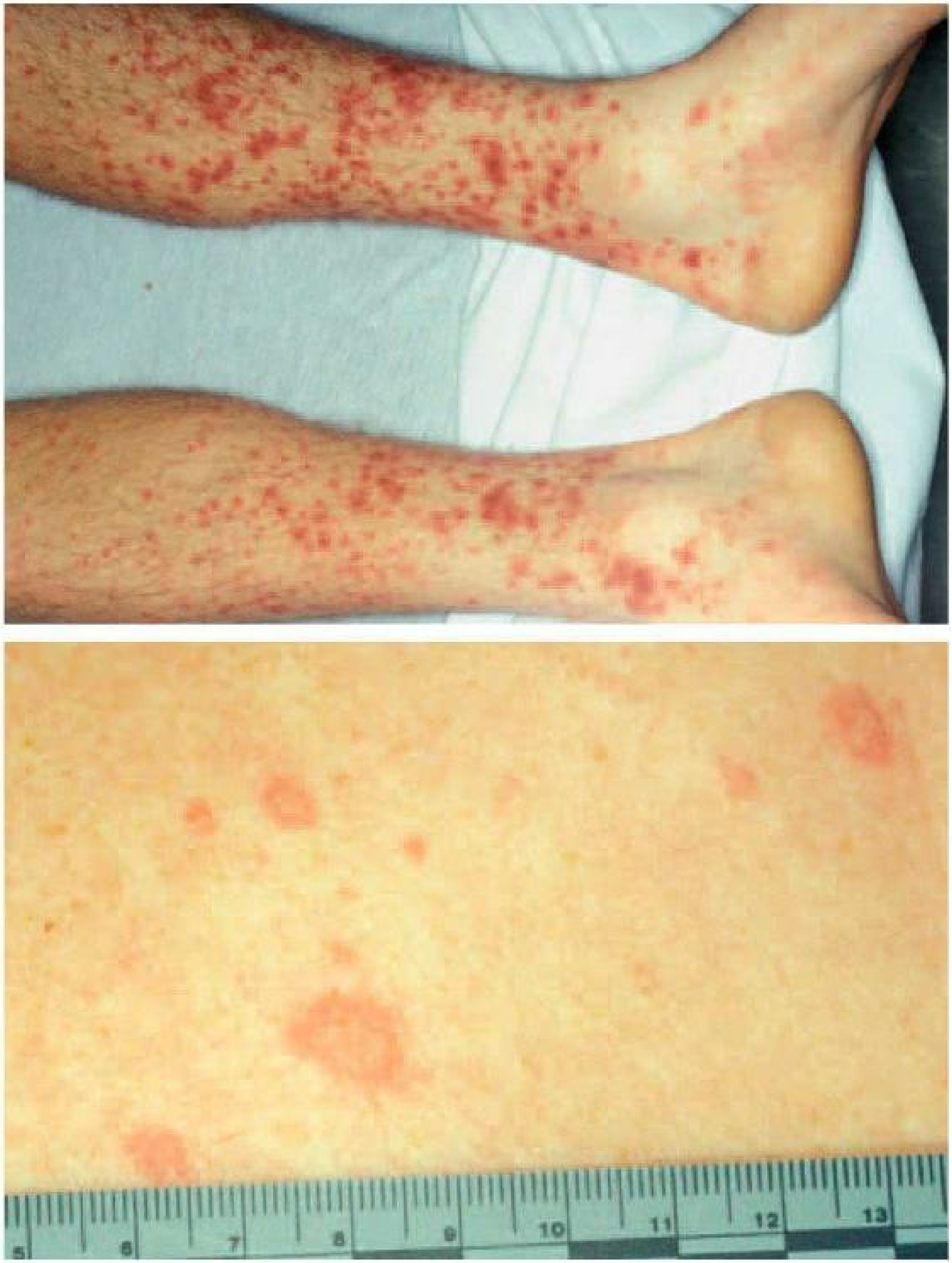

FIGURA 25e.16 ***No alto:*** Lesões petequiais da febre maculosa das Montanhas Rochosas na parte inferior das pernas e plantas dos pés de um paciente jovem, sadio em outros aspectos. ***Embaixo:*** Visão aproximada das lesões do mesmo paciente. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

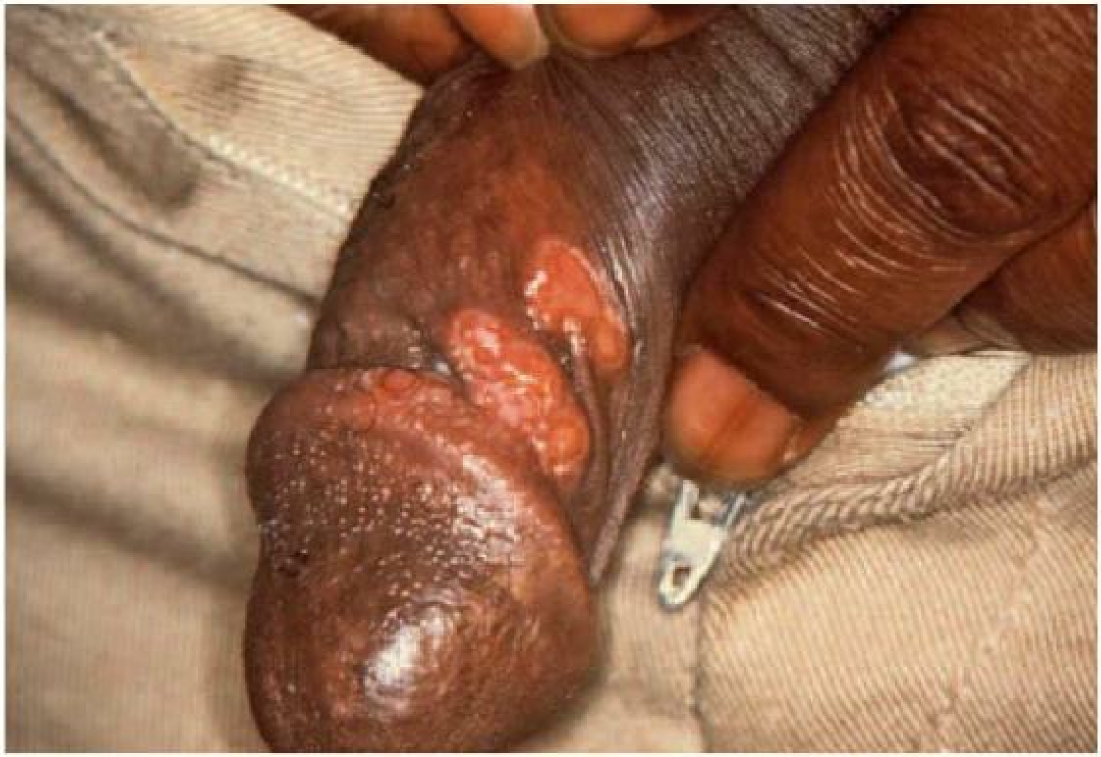

FIGURA 25e.17 Sífilis primária com cancro não doloroso firme. (*Cortesia de M. Rein and the Centers for Disease Control and Prevention.*)

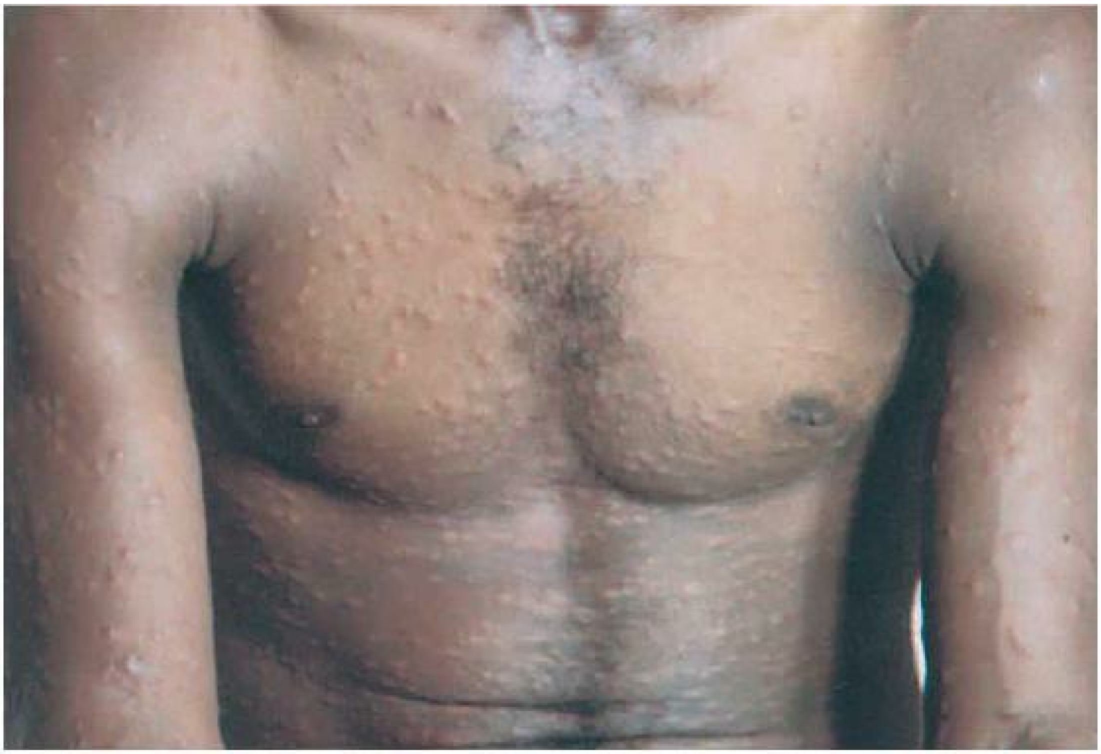

FIGURA 25e.18 Sífilis secundária apresentando erupção papuloescamosa do tronco.

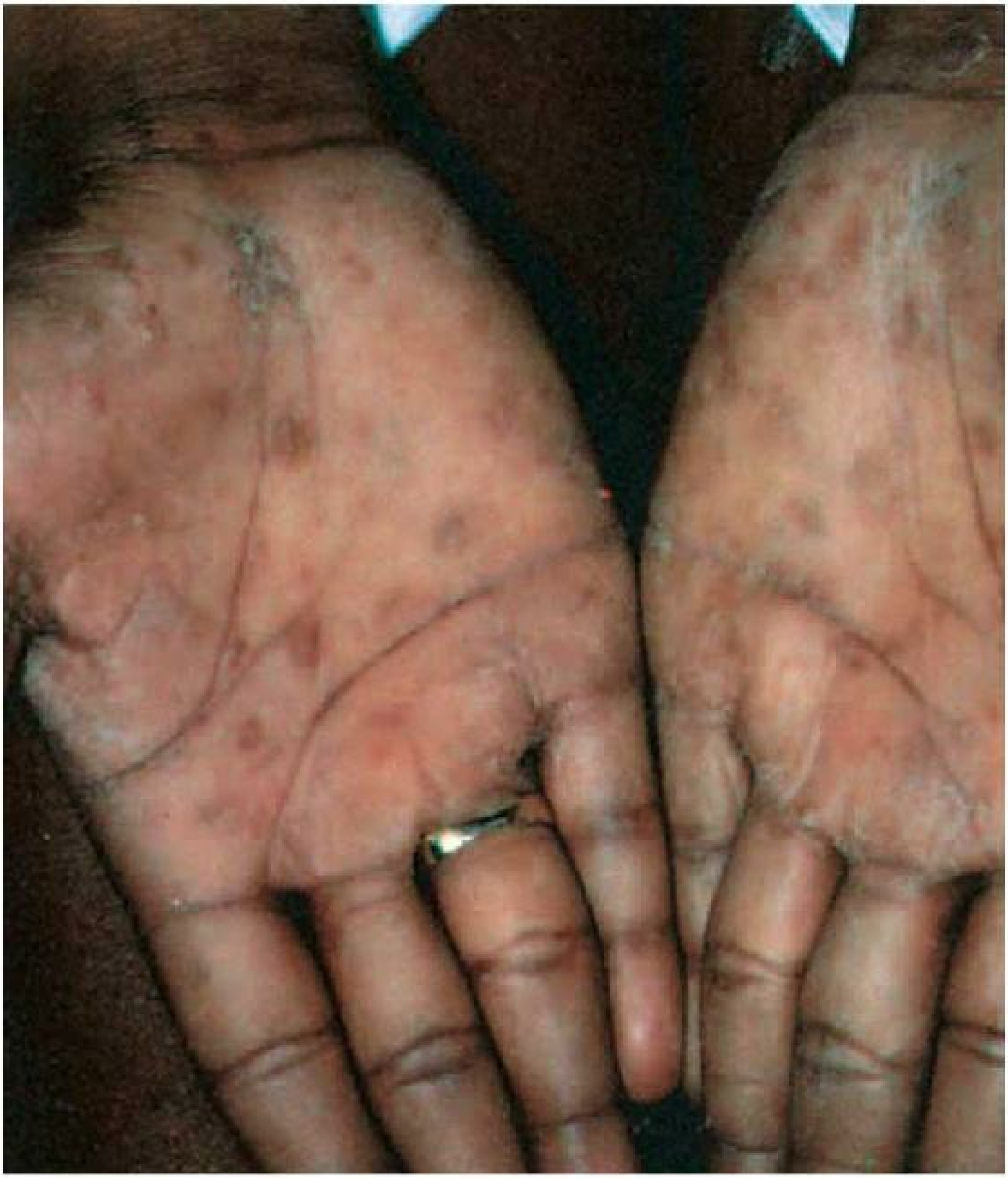

FIGURA 25e.19 **Sífilis secundária** comumente acomete as palmas das mãos e plantas dos pés com pápulas descamativas, firmes, de cor vermelho-acastanhada.

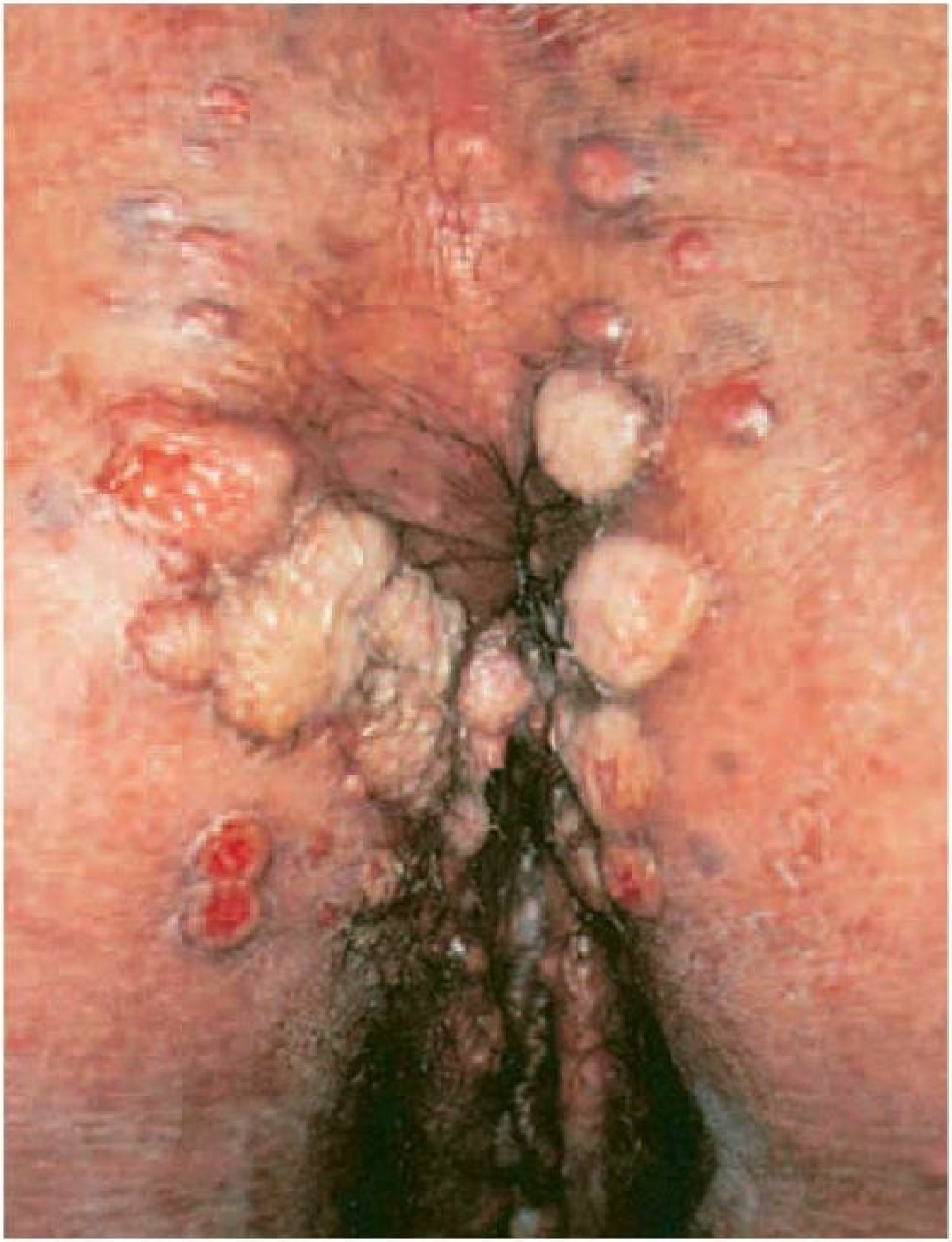

FIGURA 25e.20 **Condilomas planos** são placas intertriginosas, um tanto verrucosas, úmidas, observadas na sífilis secundária.

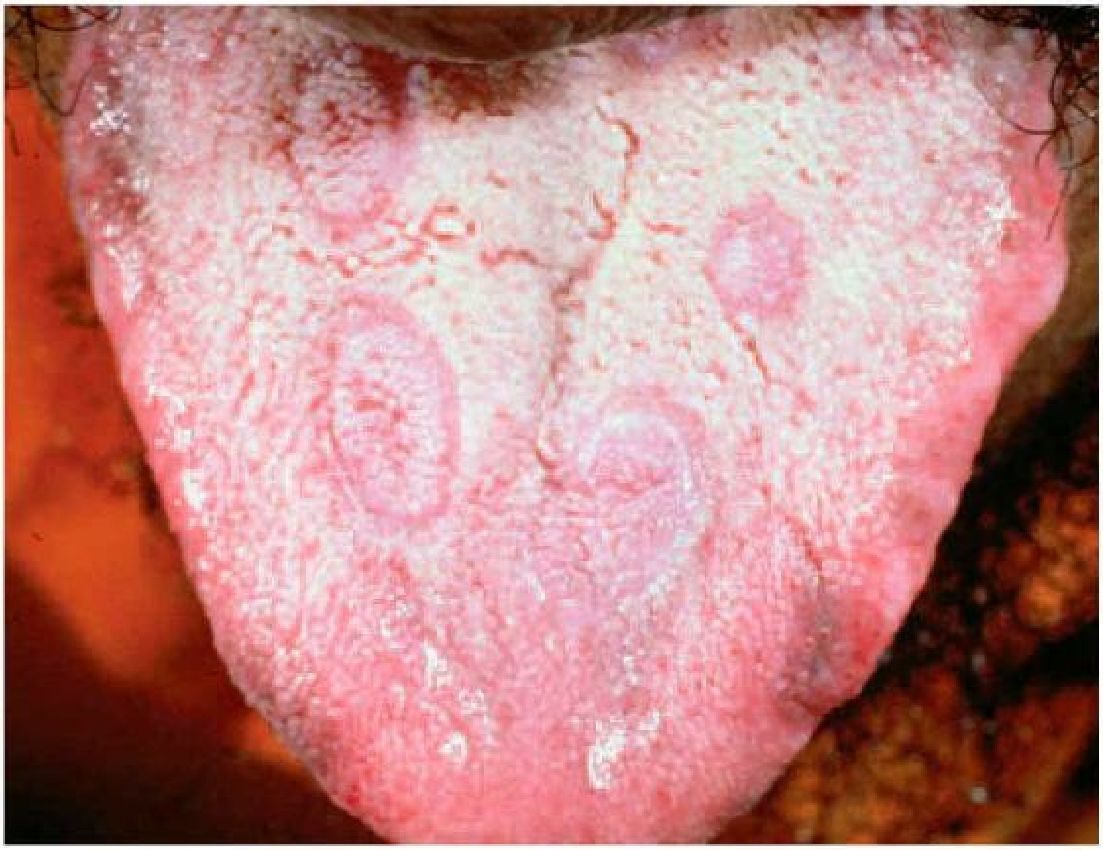

FIGURA 25e.21 Placas mucosas na língua de um paciente com sífilis secundária. (*Cortesia de Ron Roddy; com autorização.*)

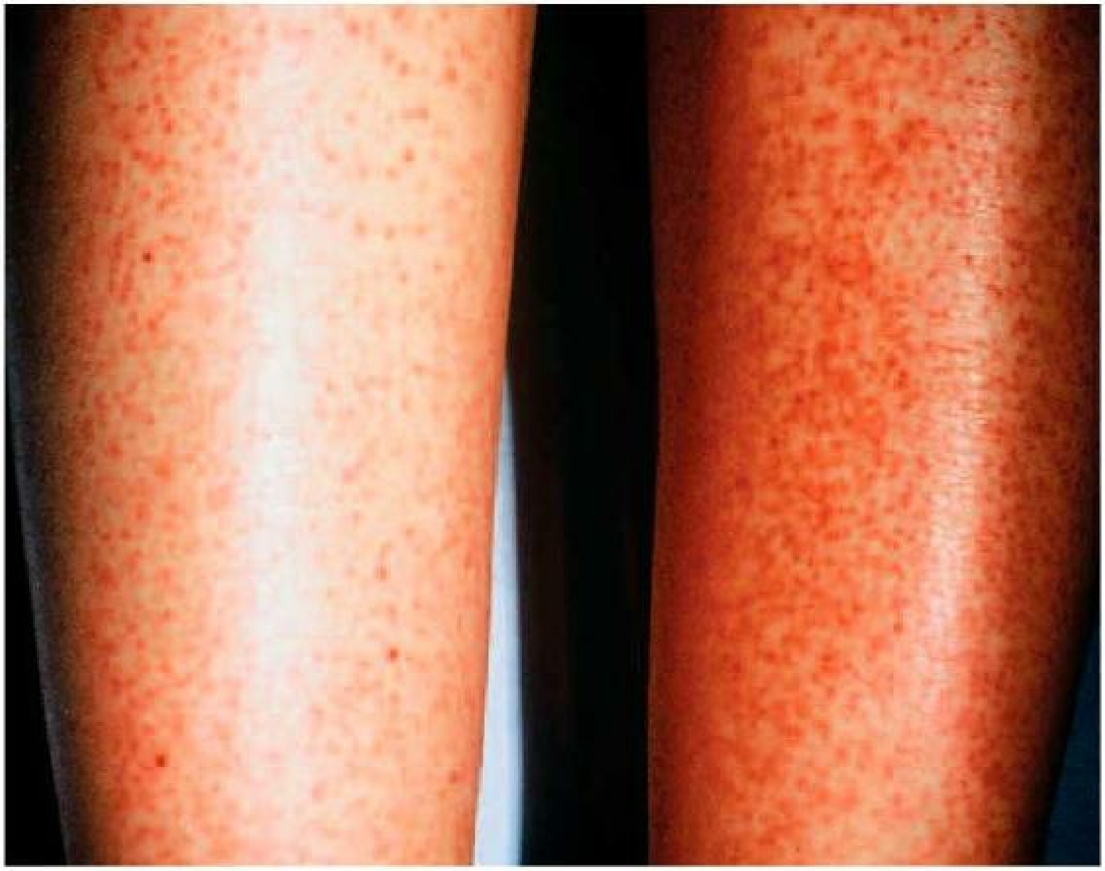

FIGURA 25e.22 **Lesões petequiais** em um paciente com sarampo atípico. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

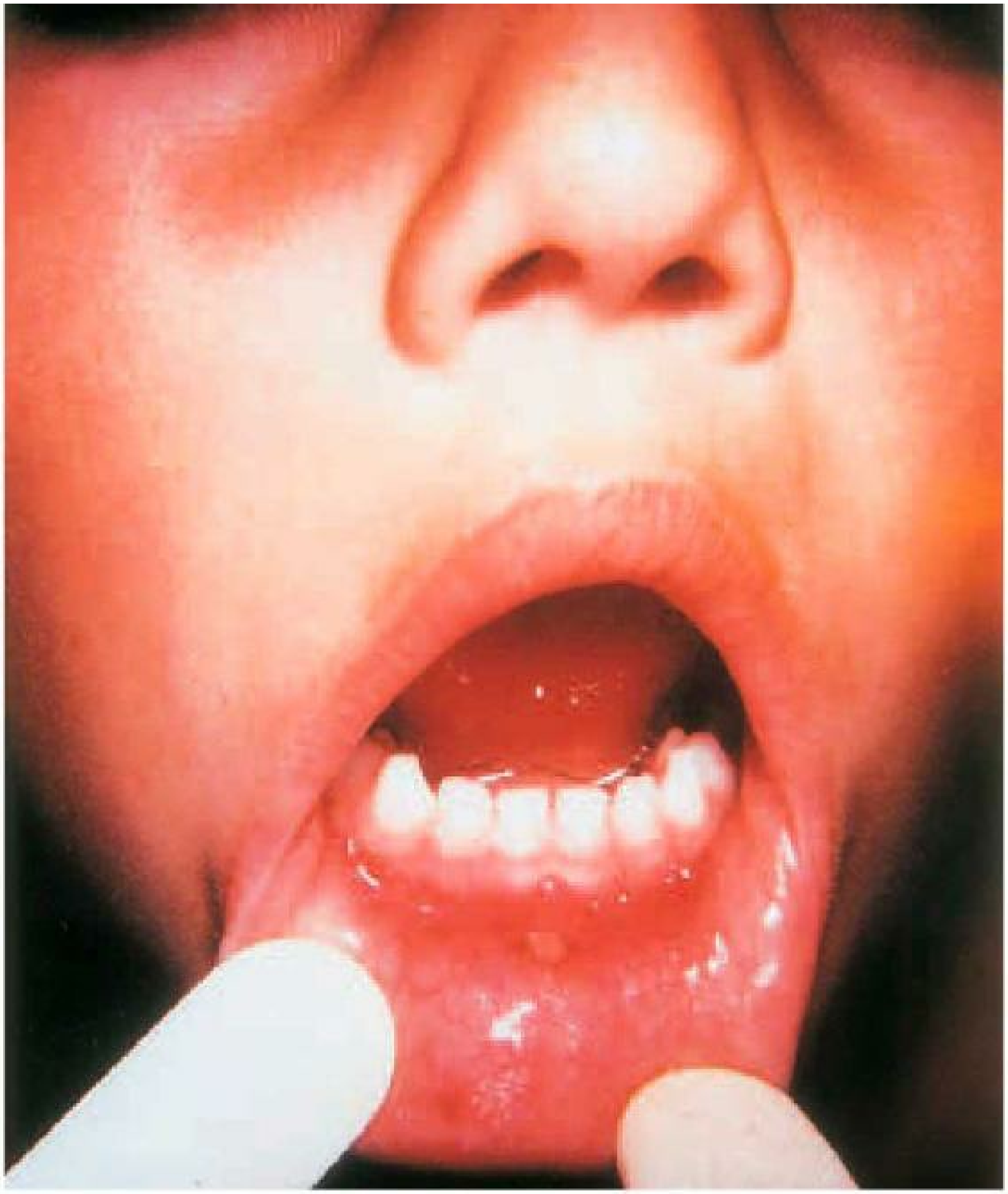

FIGURA 25e.23 Vesículas e erosões dolorosas na boca de um paciente com doença da mão-pé-boca. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

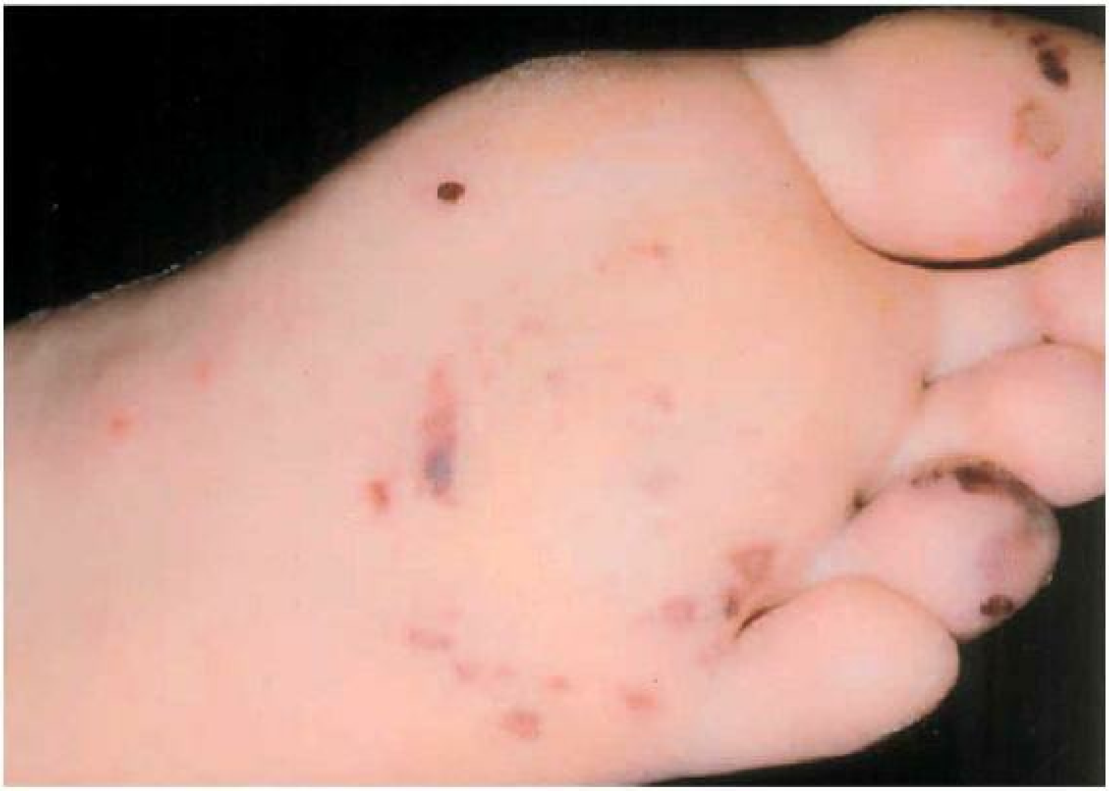

FIGURA 25e.24 Êmbolos sépticos com hemorragia e infarto devido a endocardite aguda por *Staphylococcus aureus*. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

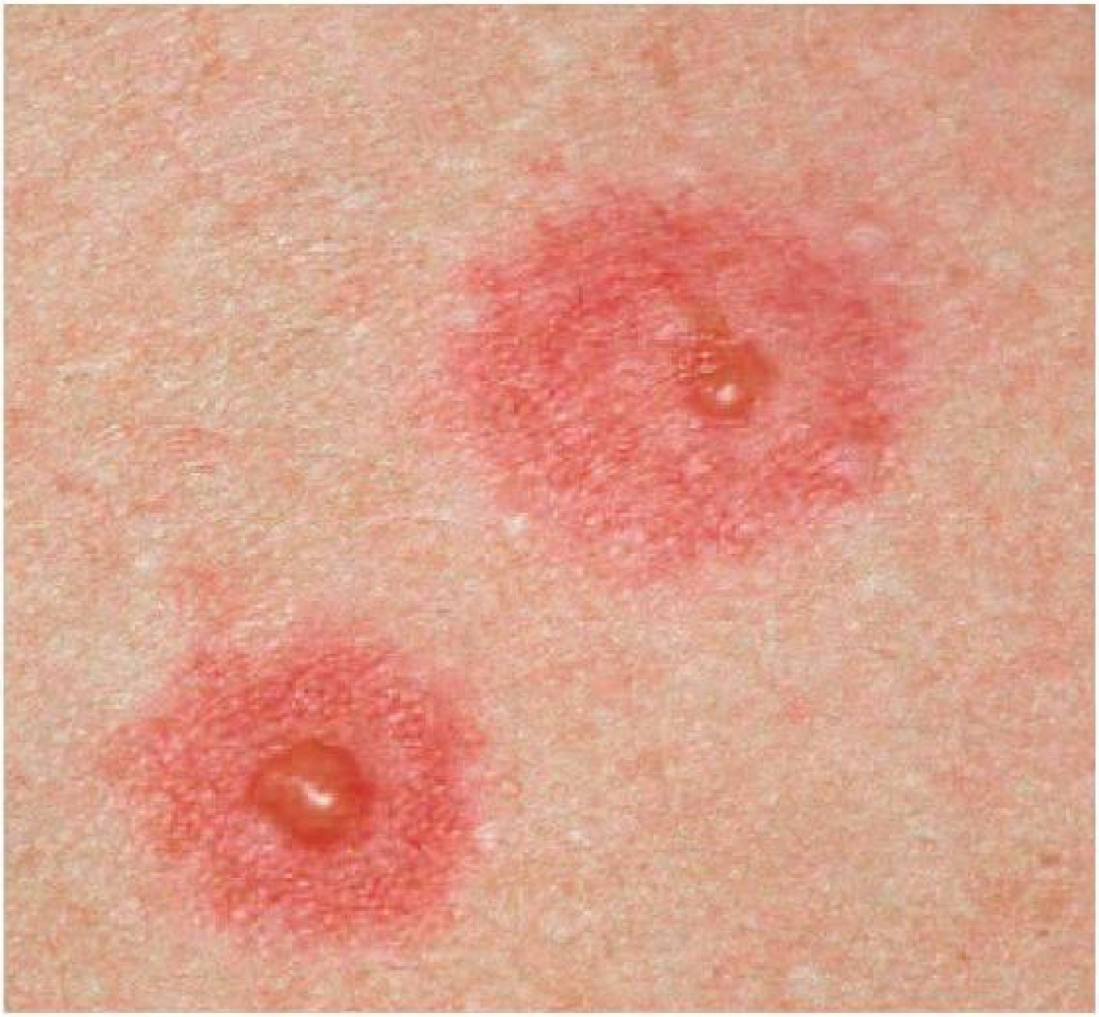

FIGURA 25e.25 **O eritema multiforme** é caracterizado por placas eritematosas com morfologia em alvo ou íris, algumas vezes com uma vesícula no centro. Em geral, representa uma reação de hipersensibilidade a infecções (especialmente herpes-vírus simples ou *Mycoplasma pneumoniae*) ou fármacos. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009*.)

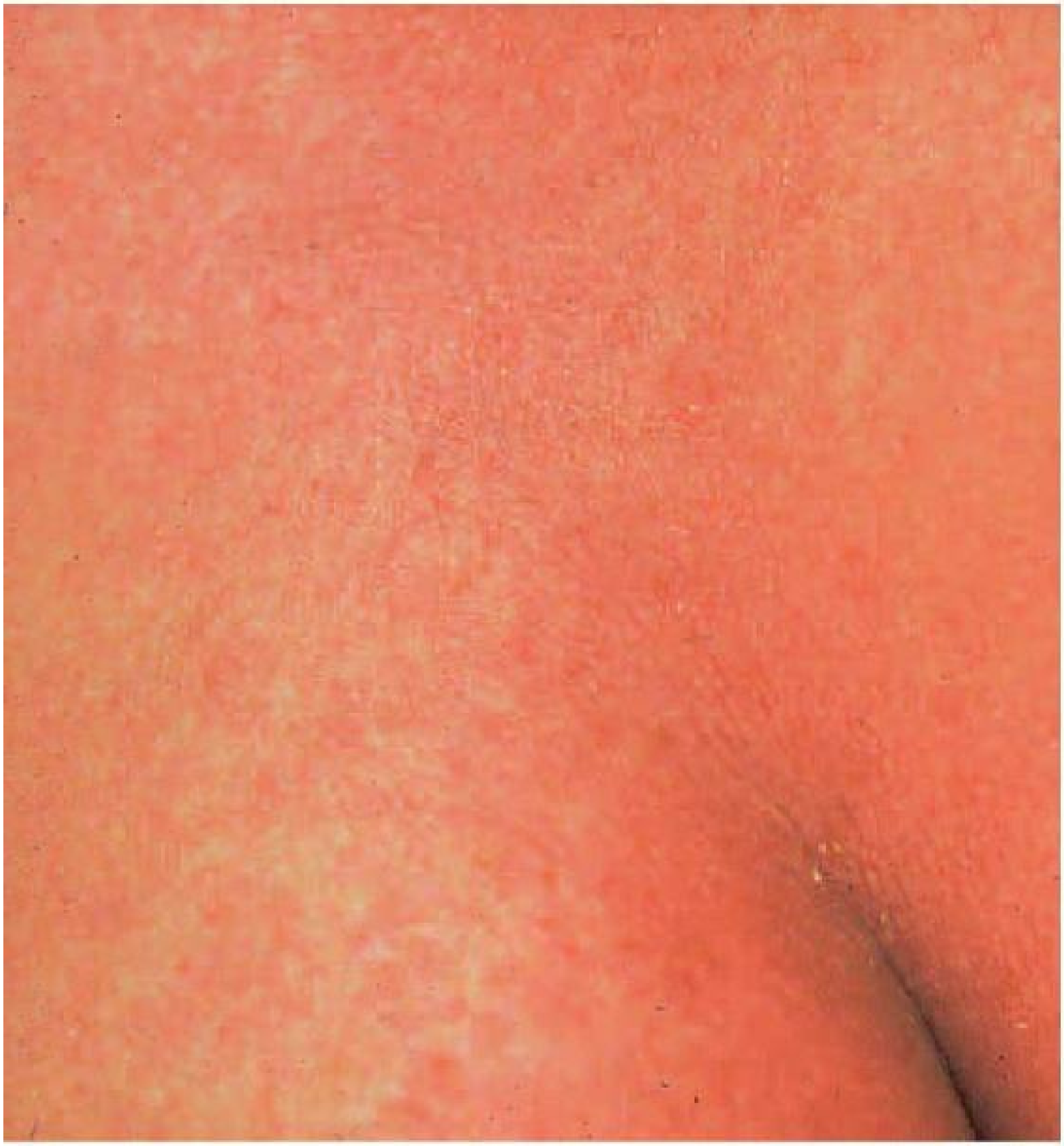

FIGURA 25e.26 Exantema da escarlatina. O eritema finamente pontuado tornou-se confluente (escarlatiniforme); observa-se aqui a acentuação do eritema linear nas pregas do corpo (linhas de Pastia). (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

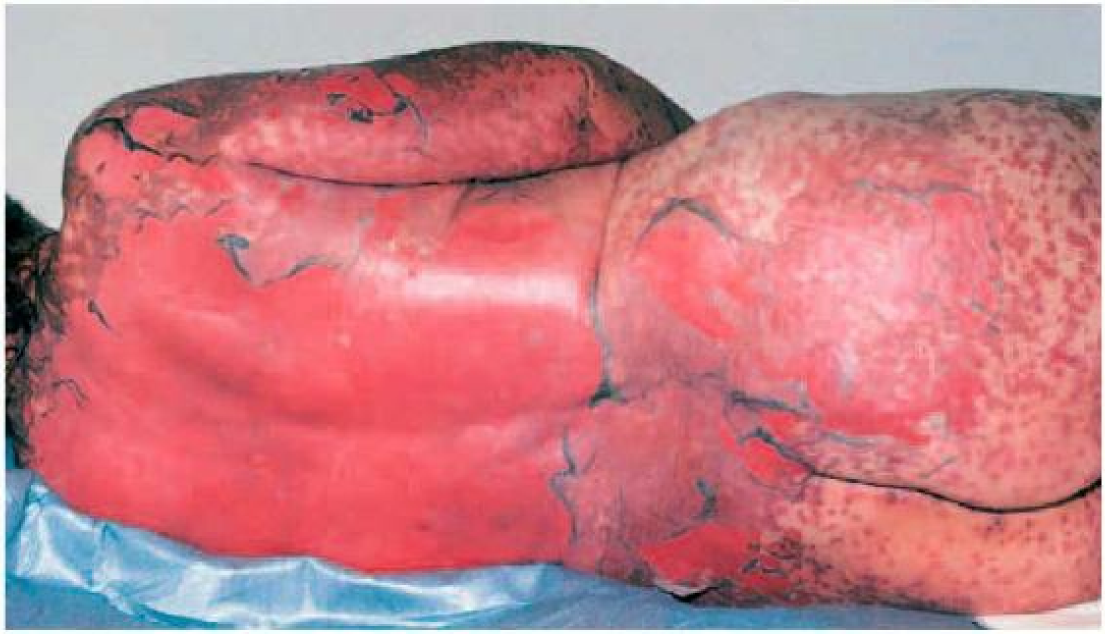

FIGURA 25e.27 O eritema que progride para bolhas com o resultante desprendimento de toda a espessura da epiderme ocorre na necrólise epidérmica tóxica. Essa reação foi causada por uma sulfonamida. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005*.)

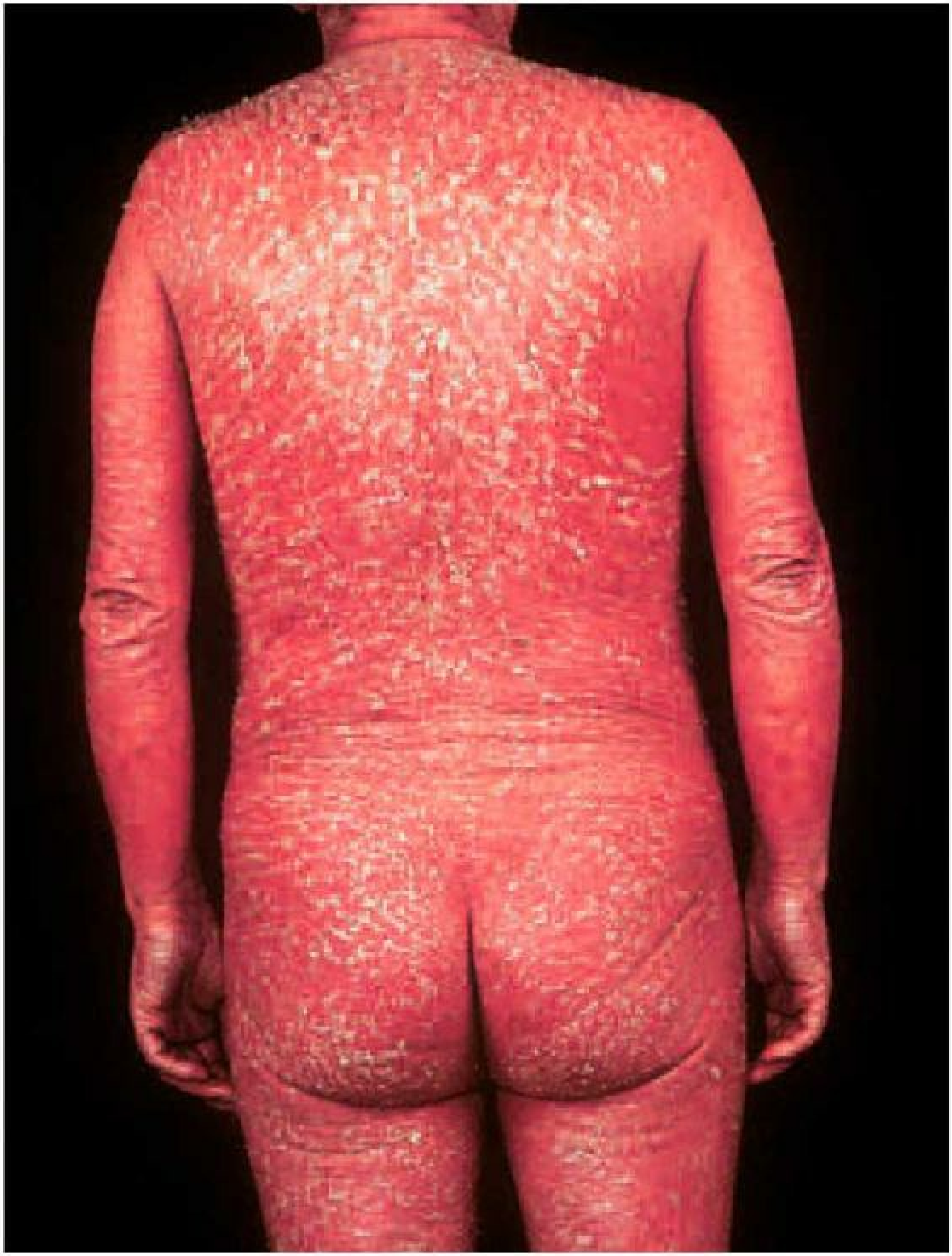

FIGURA 25e.28 **Eritema difuso e descamação** estão presentes neste paciente com psoríase e síndrome da eritrodermia esfoliativa. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

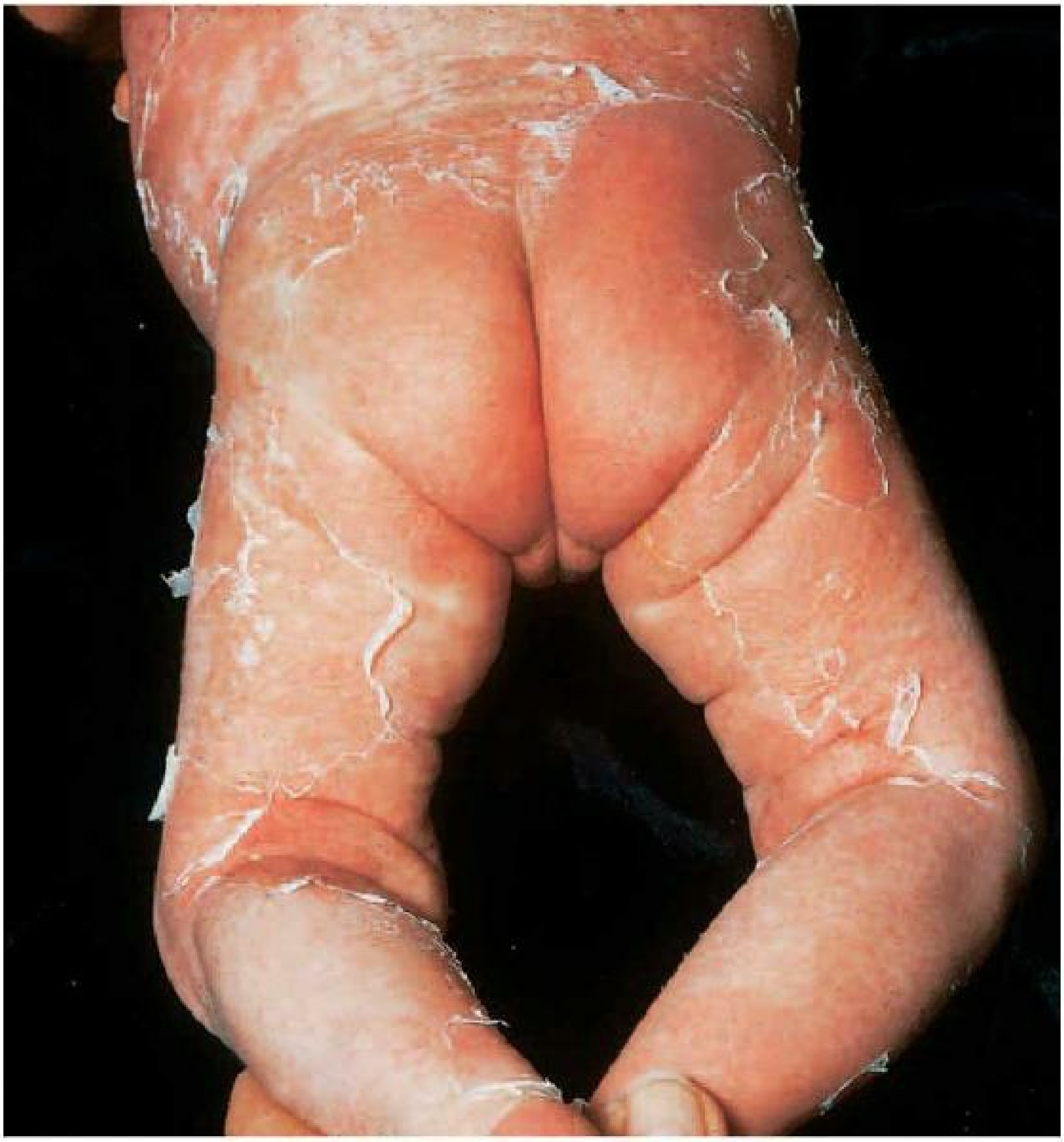

FIGURA 25e.29 Este lactente com síndrome da pele escaldada estafilocócica mostra descamação generalizada. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009*.)

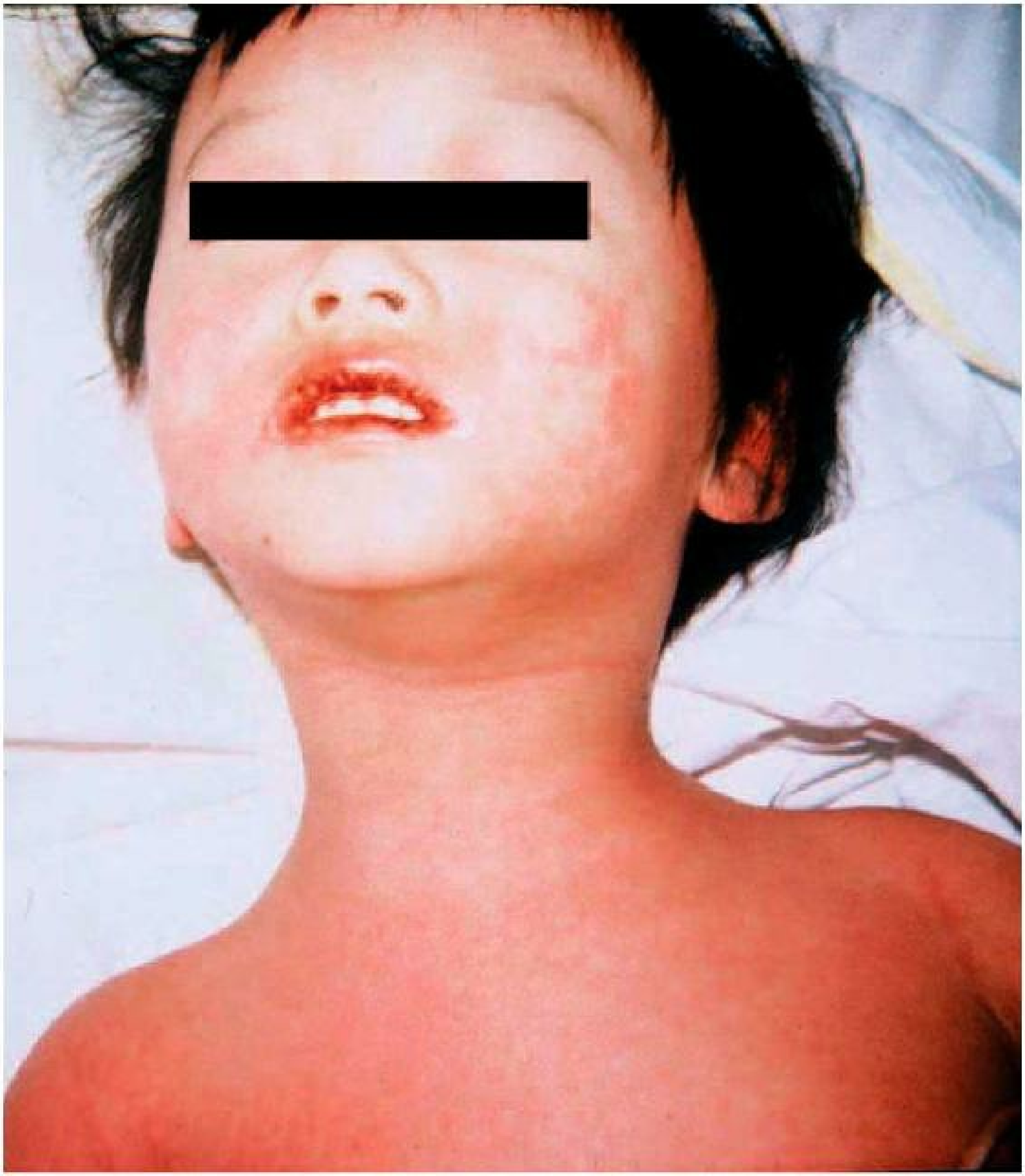

FIGURA 25e.30 Fissura labial e exantema eritematoso são evidentes neste paciente com doença de Kawasaki. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

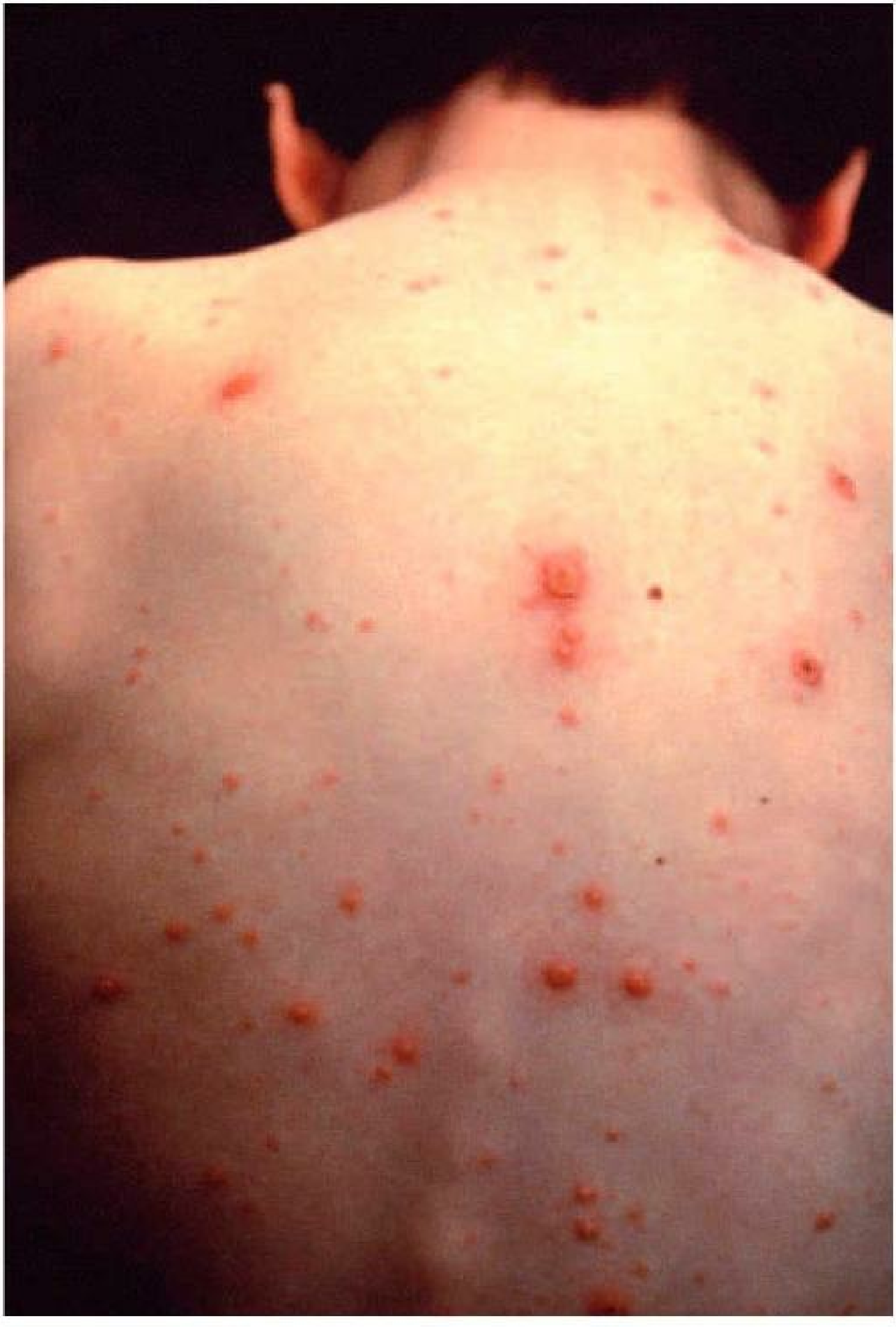

FIGURA 25e.31 Numerosas lesões de varicela em vários estágios de evolução: vesículas em base eritematosa e vesículas umbilicadas que em seguida evoluem para lesões crostosas. (*Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention.*)

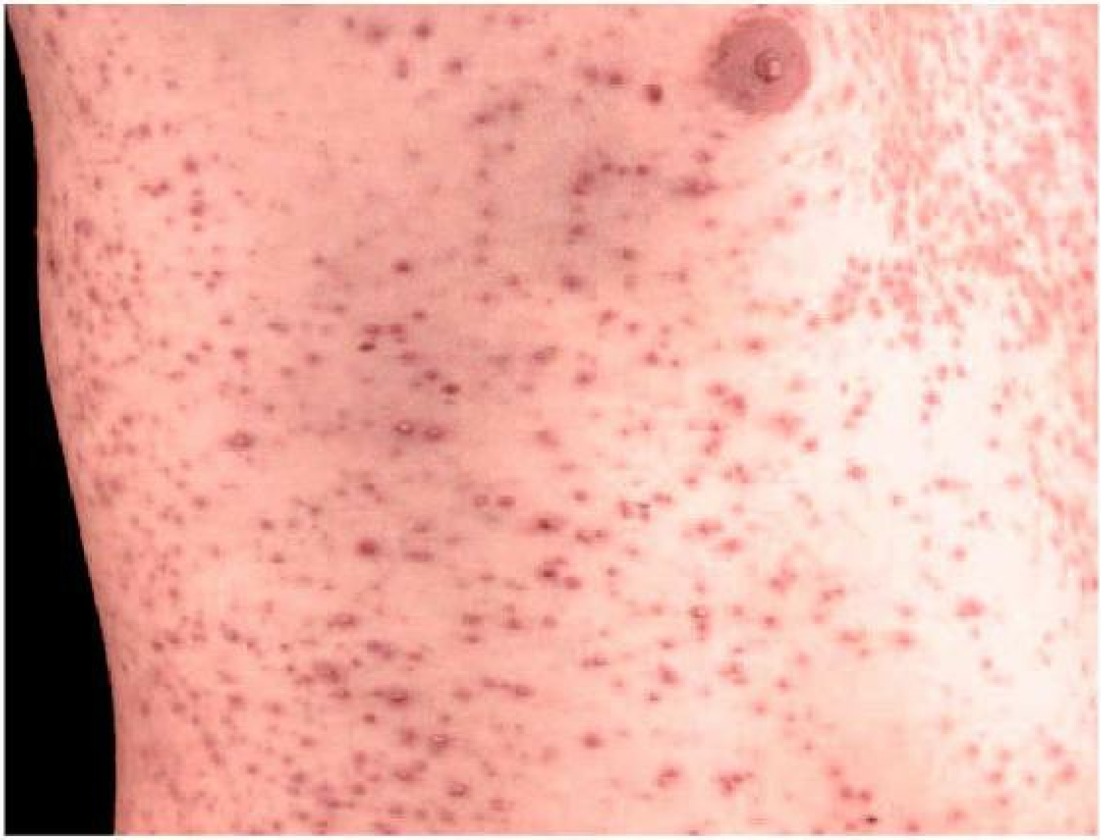

FIGURA 25e.32 **Lesões de zóster disseminado** em diferentes estágios de evolução, incluindo pústulas e crostas, semelhantes às da varicela. Observar o não agrupamento das lesões, em contraste com herpes simples ou zóster. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013*.)

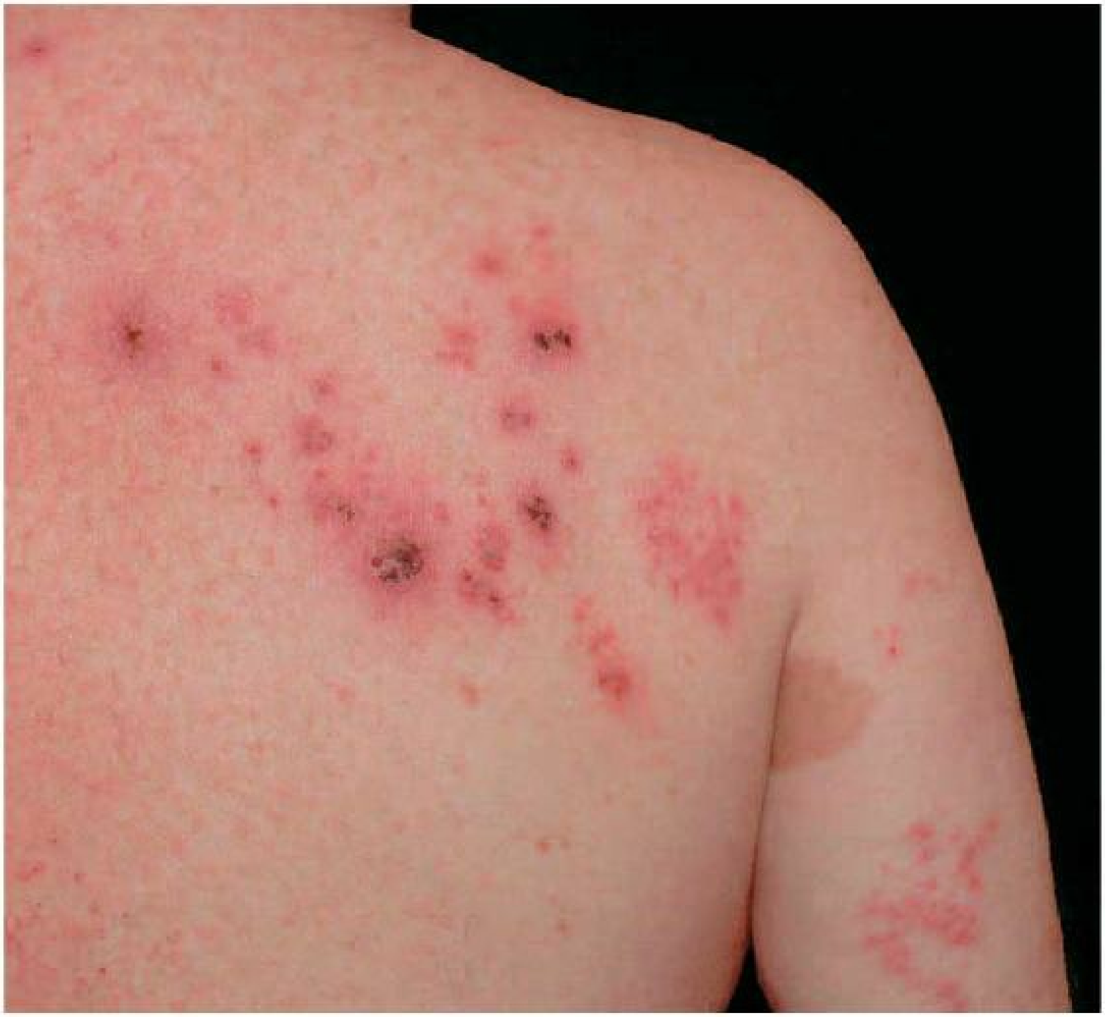

A

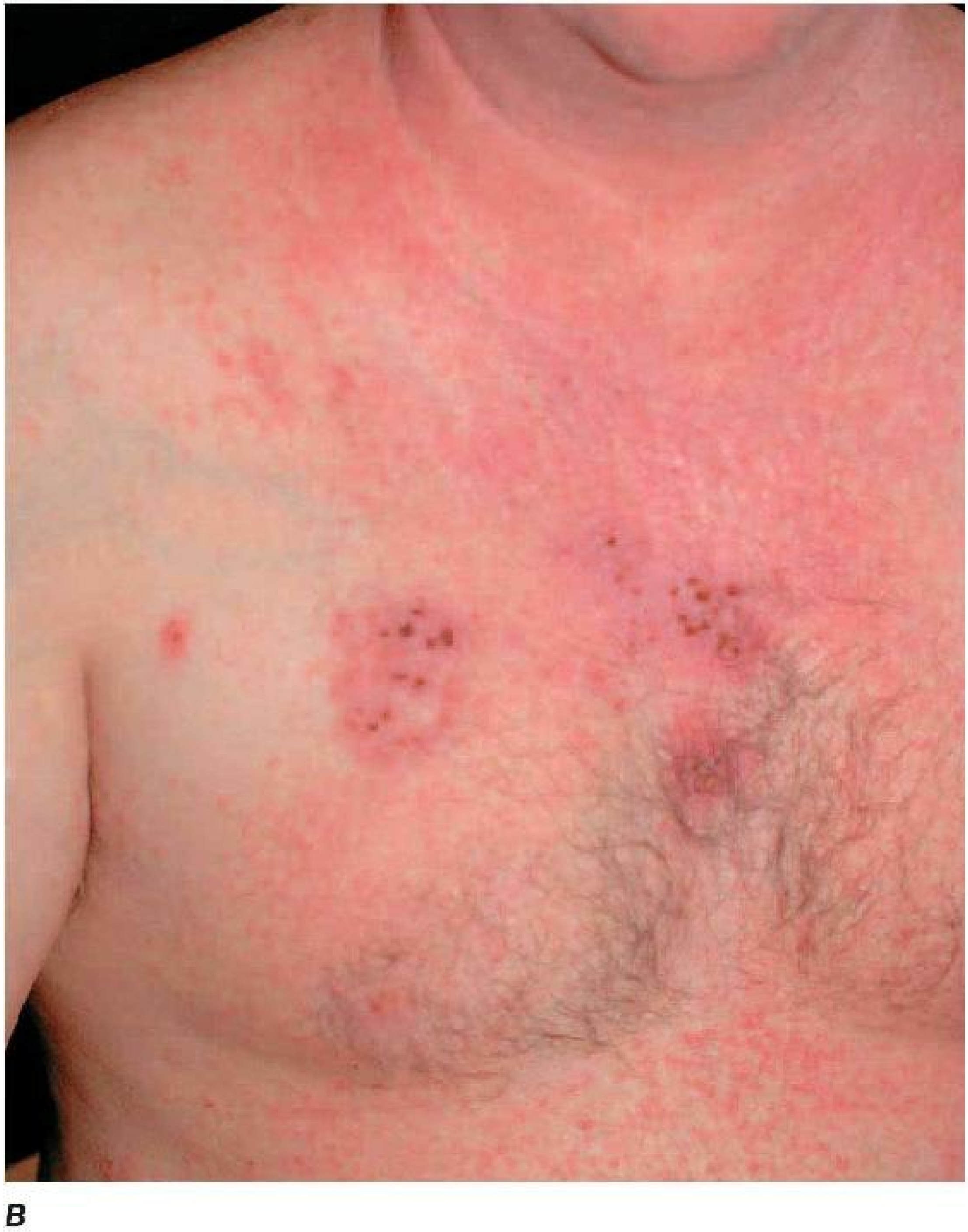

FIGURA 25e.33 **Herpes-zóster** é observado neste paciente que está tomando prednisona. Vesículas agrupadas e lesões crostosas são observadas no dermátomo[1] T2 nas costas e braço (*A*) e no lado direito do tórax (***B***). (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

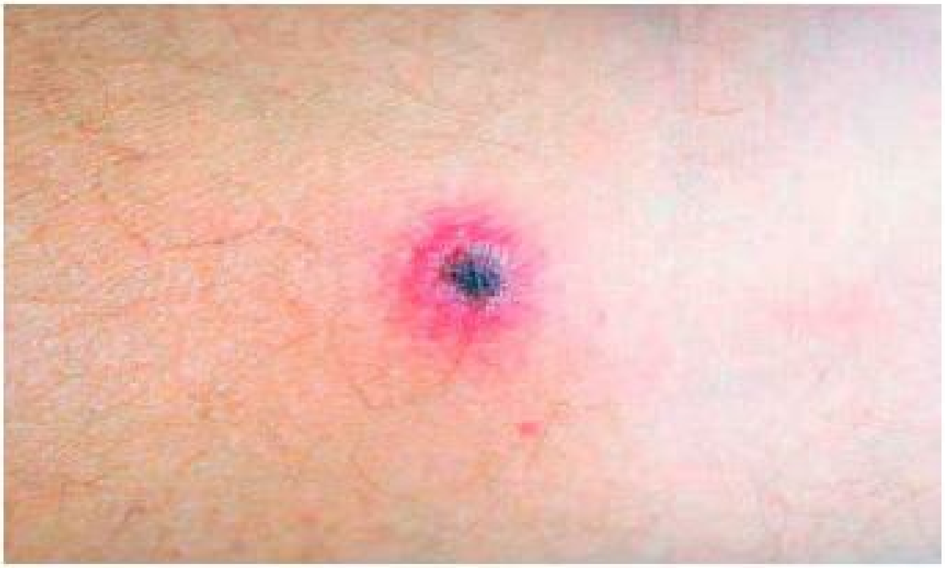

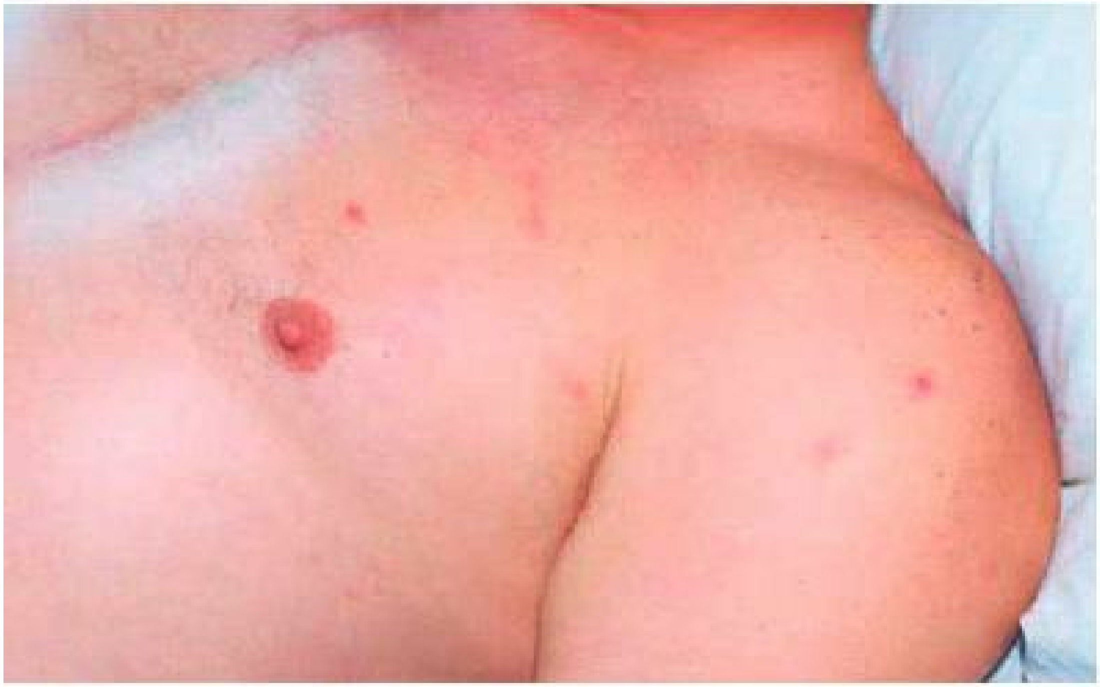

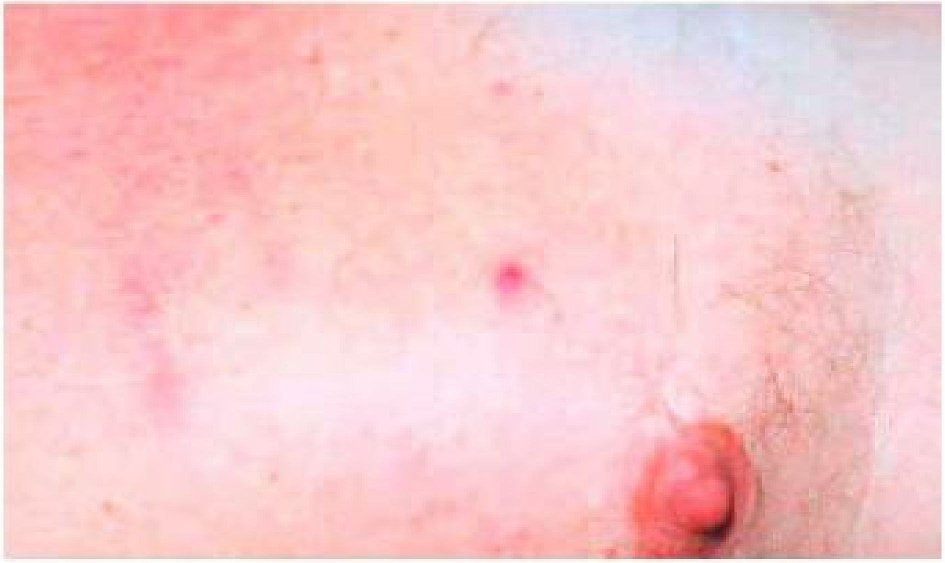

FIGURA 25e.34 ***No alto***: Escara no local da picada de ácaro em um paciente com riquetsiose variceliforme. ***No meio:*** Lesões papulovesiculosas no tronco do mesmo paciente. ***Embaixo:*** Visão aproximada de lesões do mesmo paciente. (*Reimpressa de A Krussel et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002.*)

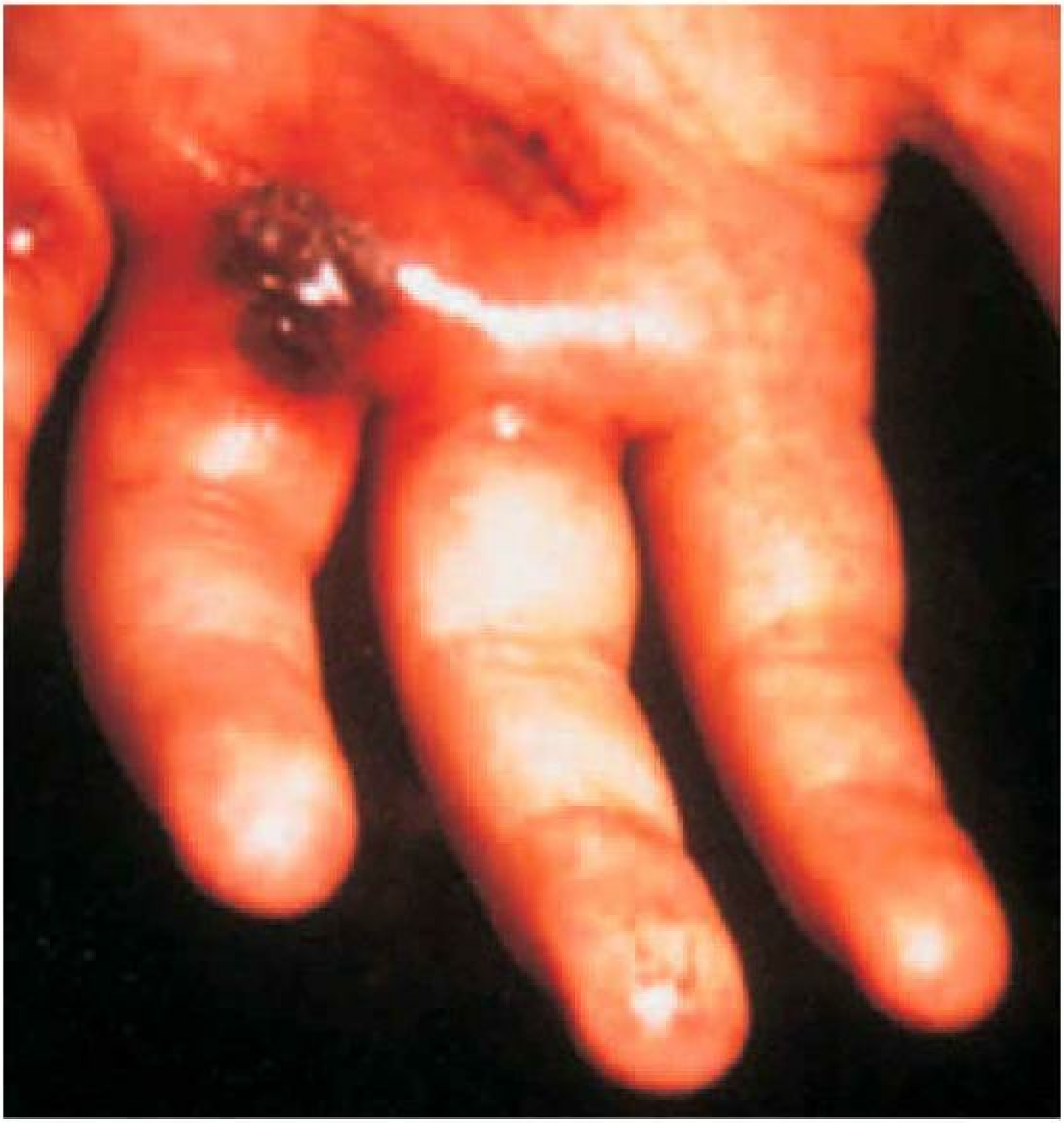

FIGURA 25e.35 **Ectima gangrenoso** em um paciente neutropênico com bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*.

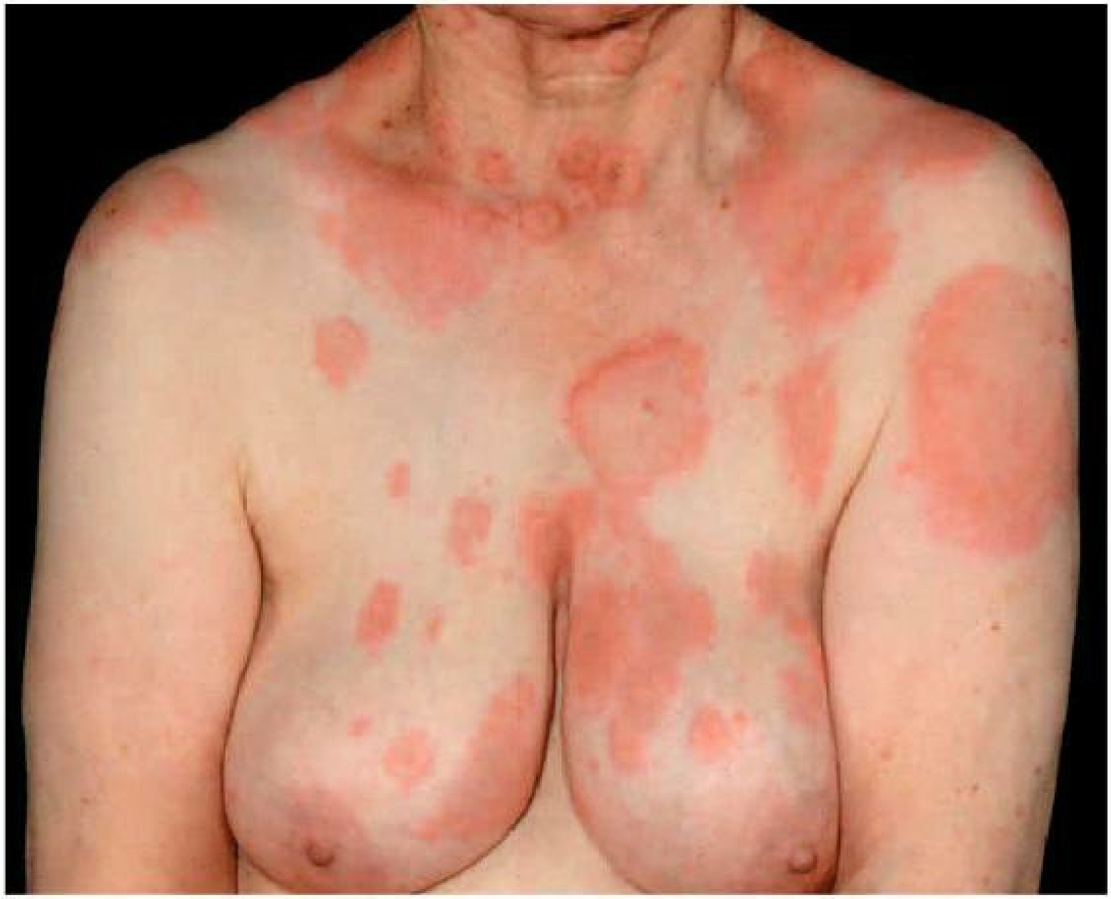

FIGURA 25e.36 **Urticária** mostrando pápulas e placas eritematosas, edematosas, esparsas e confluentes típicas. *(Reimpressa de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.)*

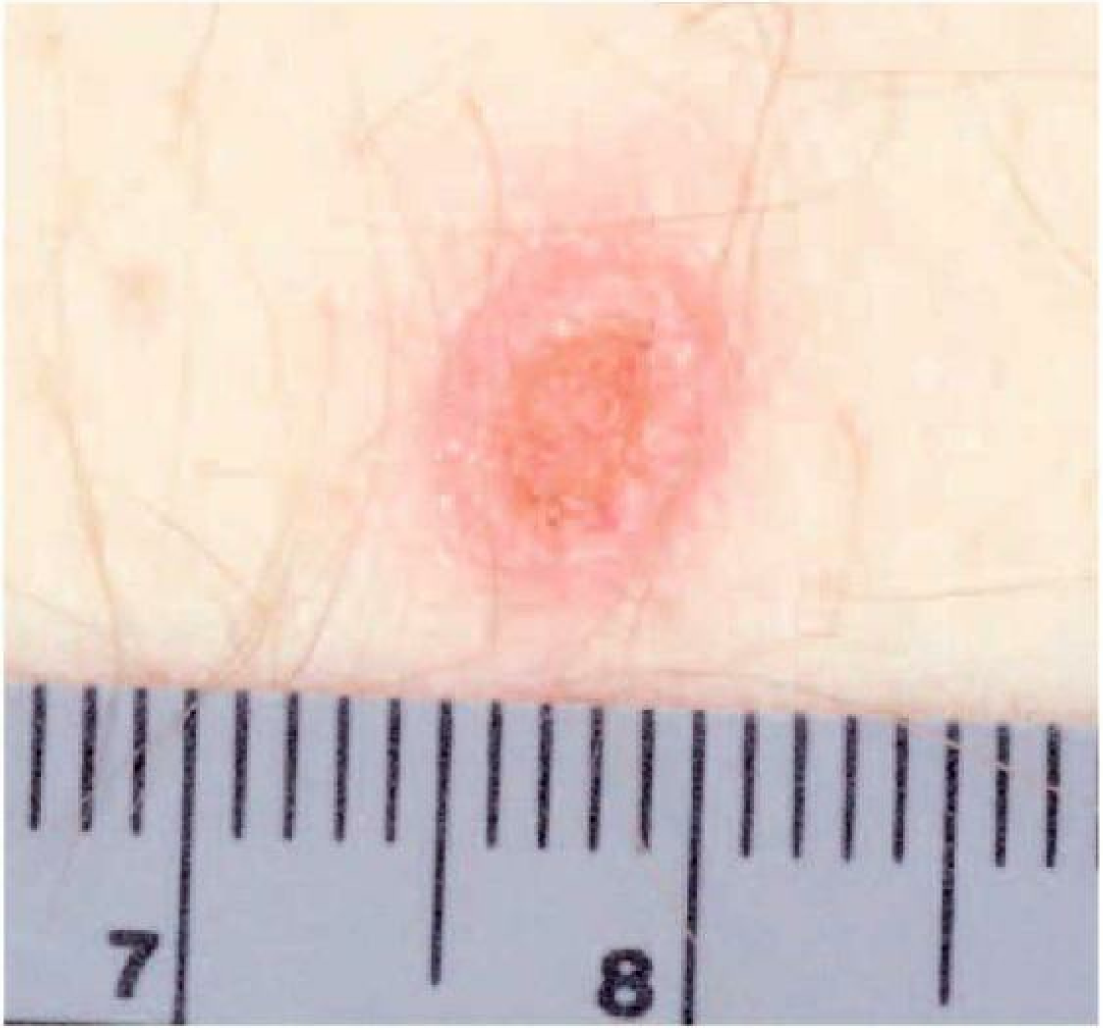

FIGURA 25e.37 **Infecção criptocócica disseminada.** Um receptor de transplante de fígado desenvolveu seis lesões cutâneas semelhantes à mostrada. A biópsia e o teste para antígeno sérico demonstraram a presença de *Cryptococcus*. As manifestações importantes da lesão incluem uma pápula cor de pele de aparência benigna com umbilicação central semelhante ao molusco contagioso. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

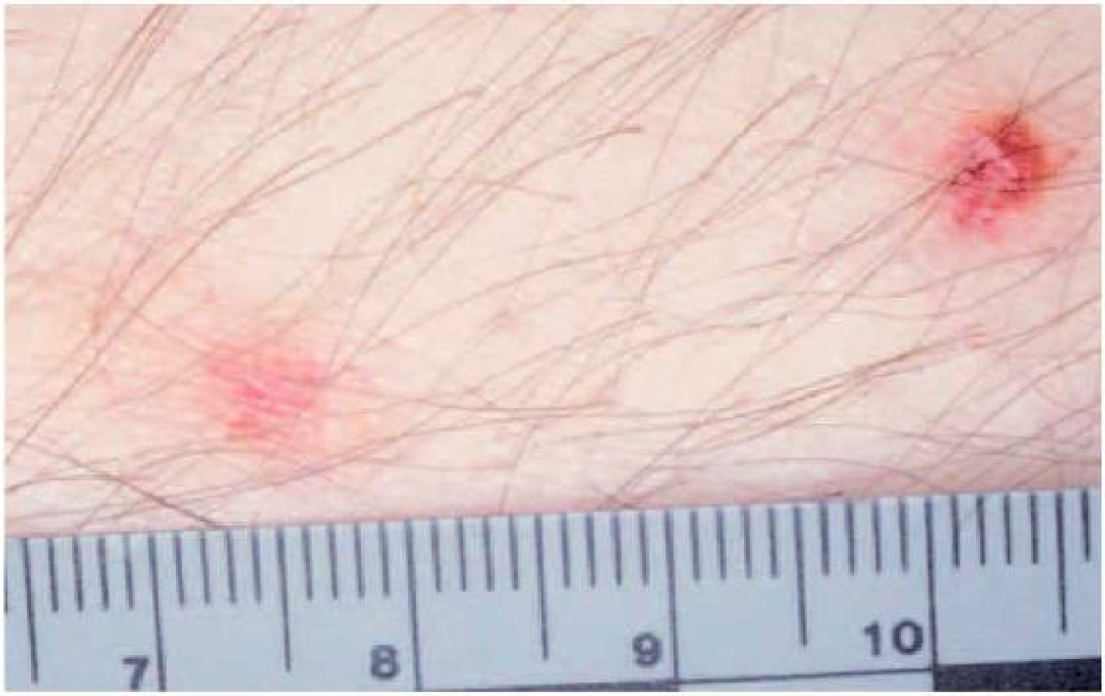

FIGURA 25e.38 Candidíase disseminada. Lesões nodulares, eritematosas e dolorosas desenvolveram-se em um paciente neutropênico com leucemia que estava sendo submetido à quimioterapia por indução. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

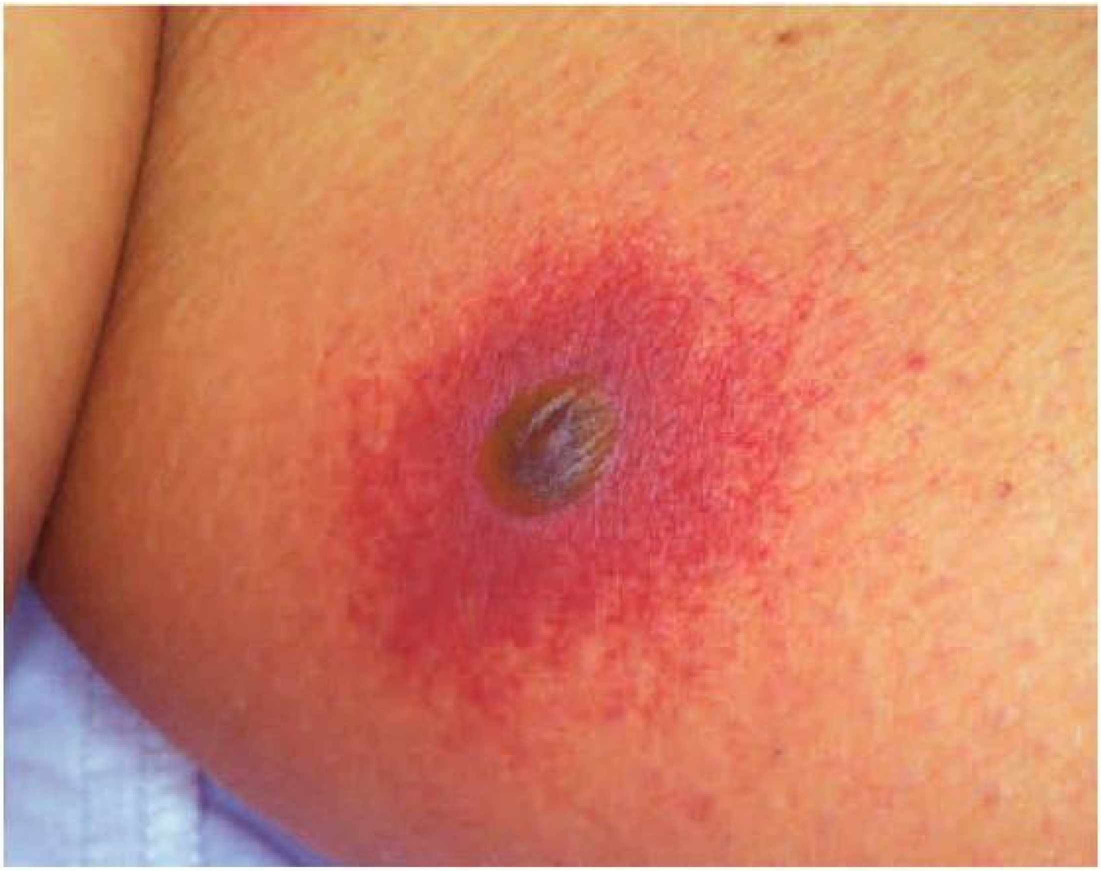

FIGURA 25e.39 Infecção disseminada por *Aspergillus*. Múltiplas lesões necrosadas

desenvolveram-se neste paciente neutropênico submetido a transplante de célula-tronco hematopoiético. A lesão na fotografia localiza-se na face interna da coxa e tem vários centímetros de diâmetro. A biópsia mostrou infarto causado por *Aspergillus fumigatus*. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

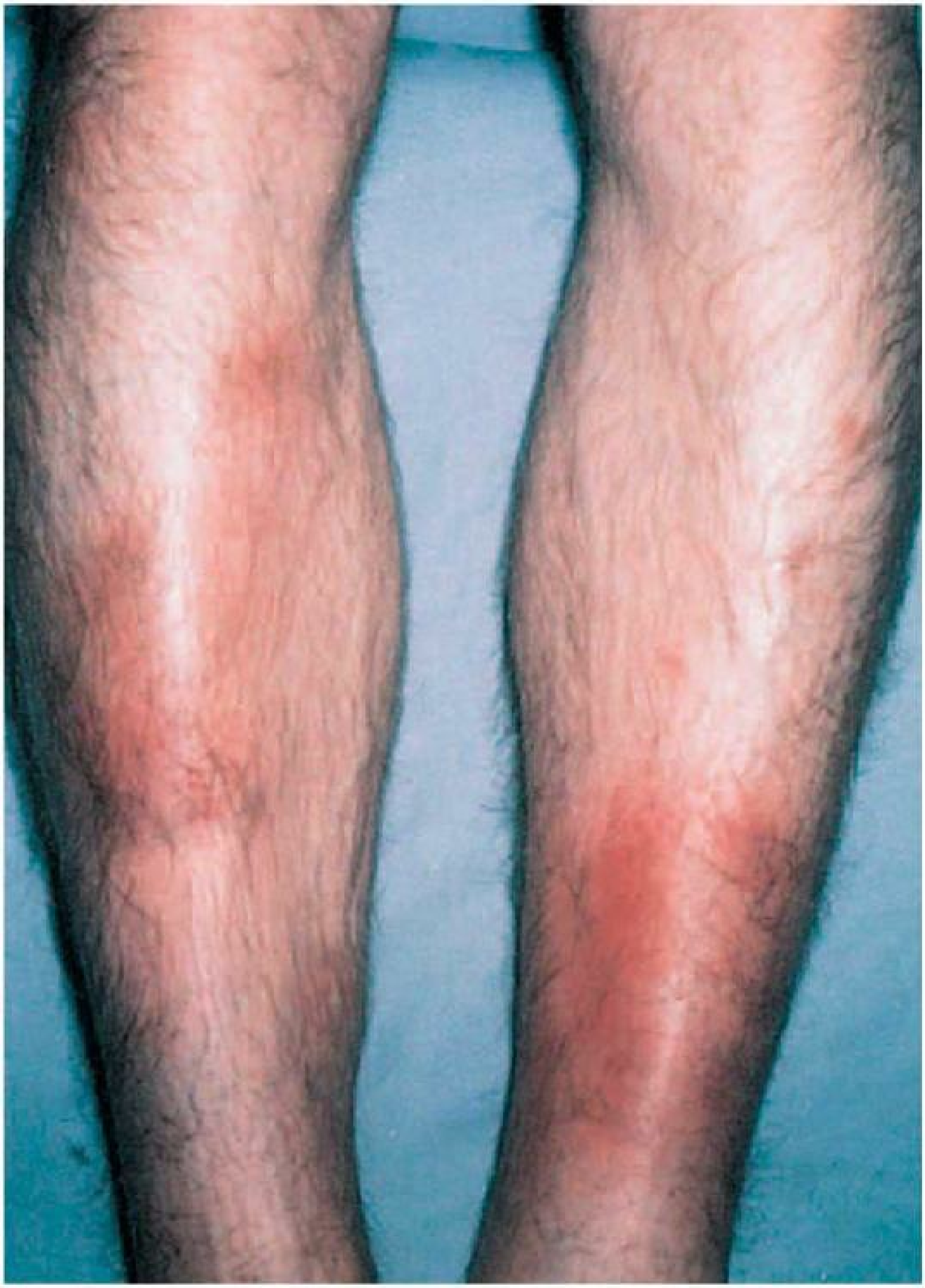

FIGURA 25e.40 O eritema nodoso é uma paniculite caracterizada por nódulos e placas profundos e dolorosos em geral localizados nos membros inferiores. (*Cortesia*

de Robert Swerlick, MD; com autorização.)

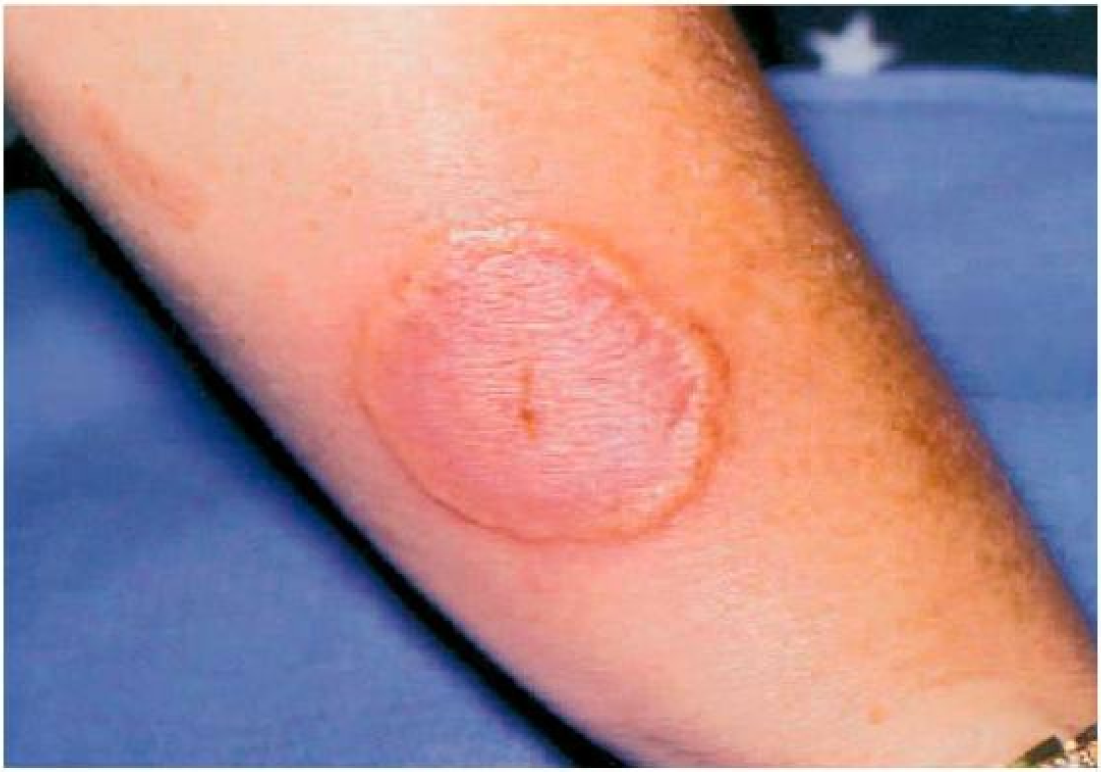

FIGURA 25e.41 Síndrome de Sweet é uma placa eritematosa endurecida com uma borda pseudovesiculosa. (*Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.*)

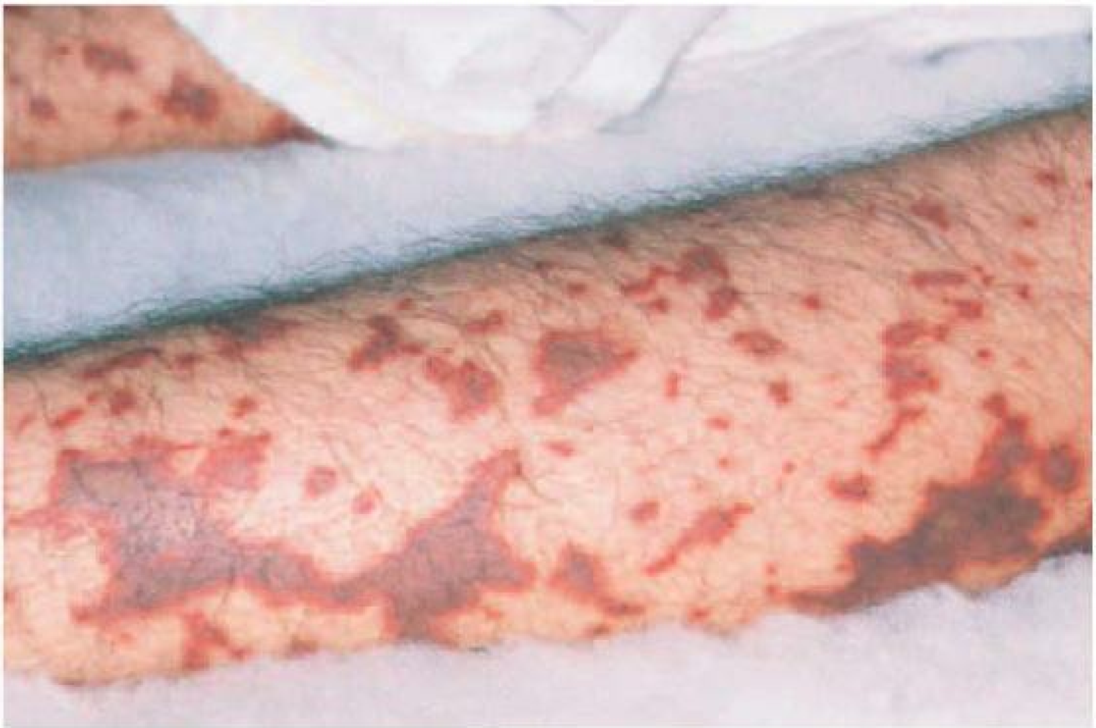

FIGURA 25e.42 Meningococemia fulminante com placas purpúricas extensivas. (*Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.*)

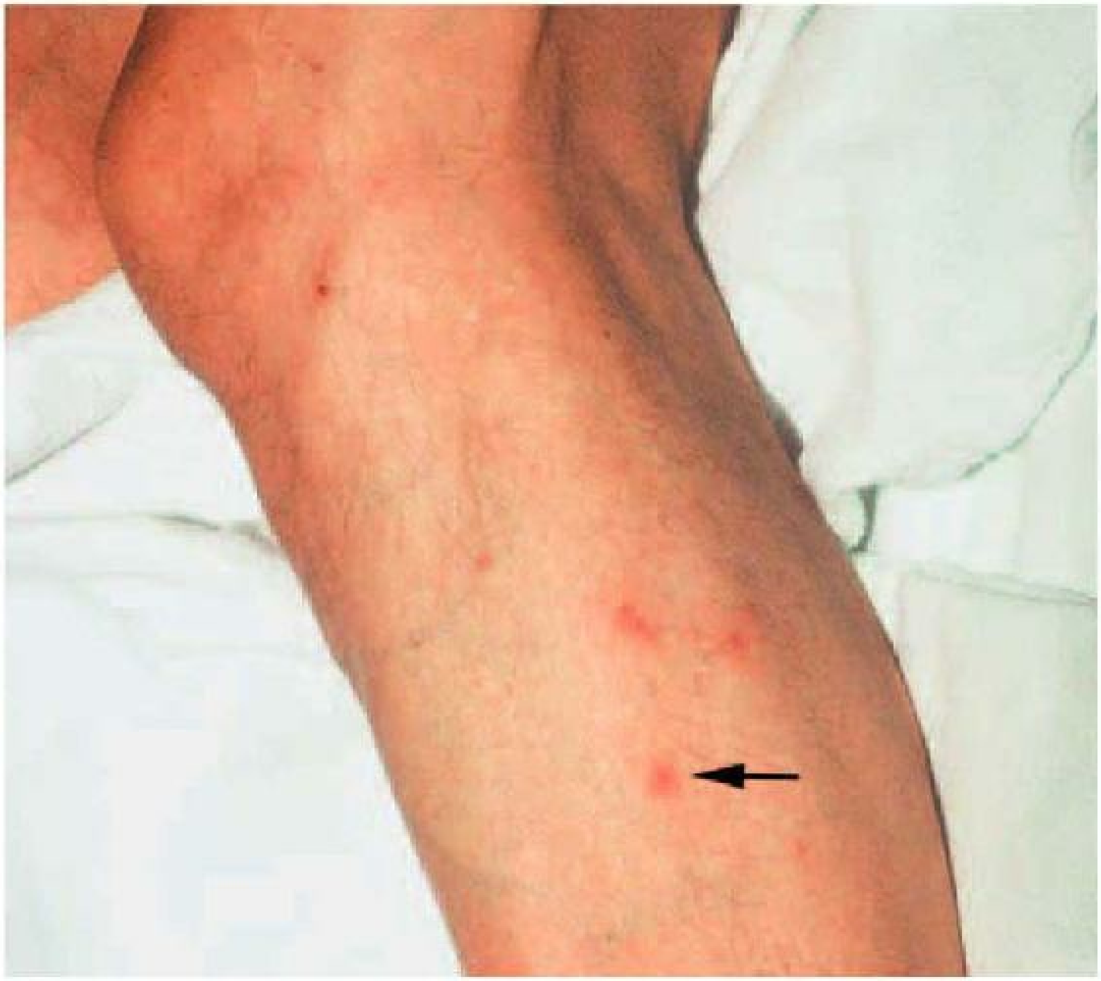

FIGURA 25e.43 **Lesões eritematosas papulosas** são observadas na perna deste paciente com meningococemia crônica (*a seta mostra uma lesão*).

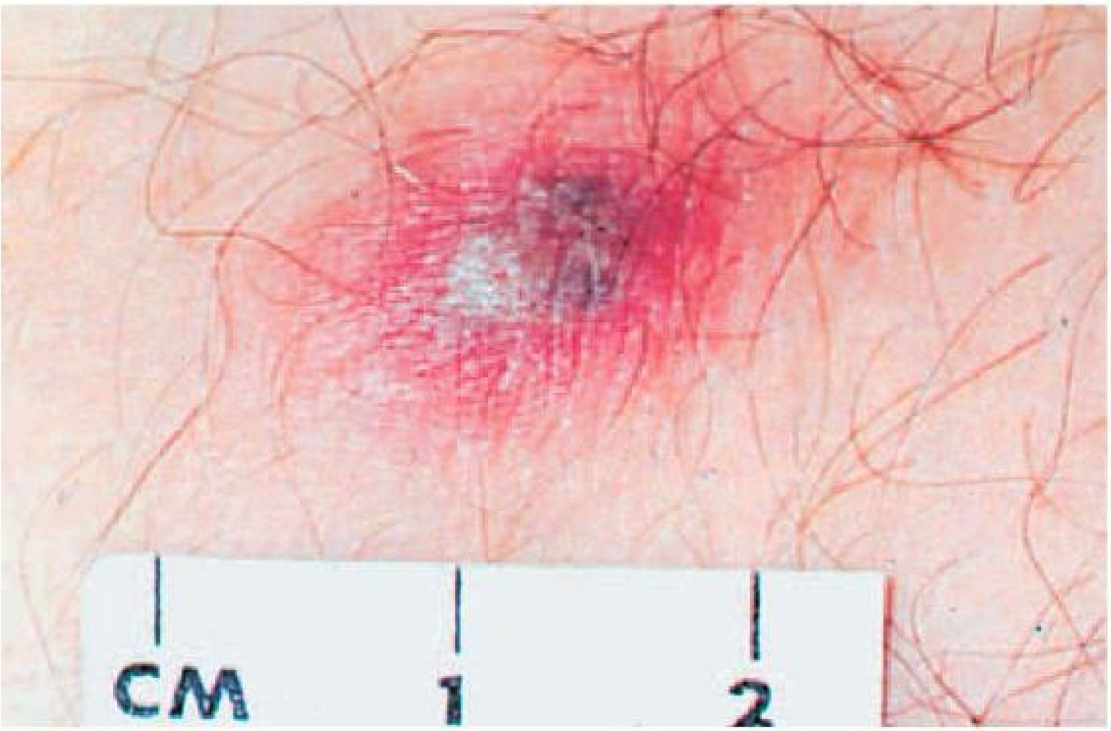

FIGURA 25e.44 **A gonococcemia disseminada** na pele é observada como pápulas e pústulas hemorrágicas com centros purpúricos em uma distribuição centrífuga. (*Cortesia de Daniel M. Musher, MD; com autorização.*)

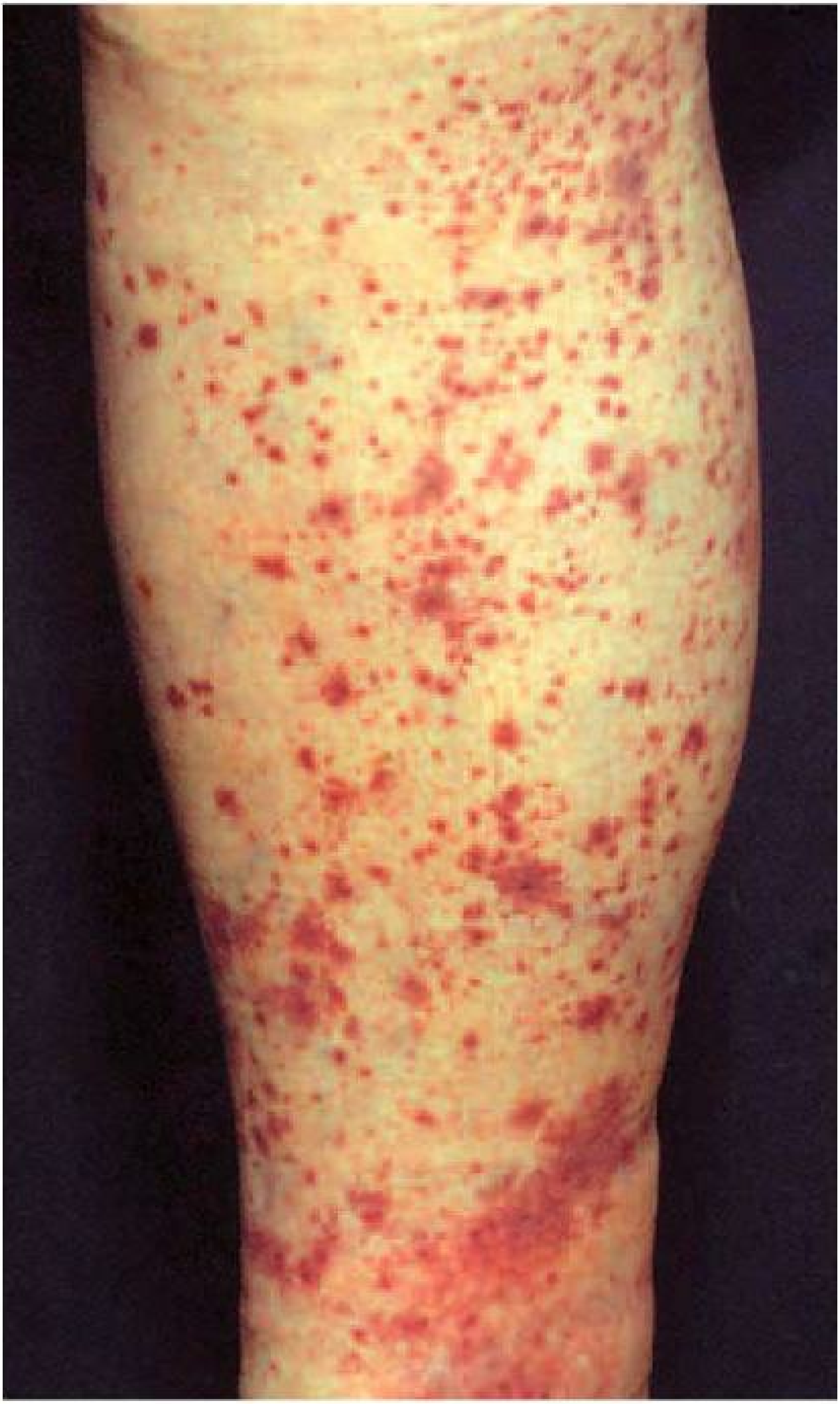

FIGURA 25e.45 **Pápulas purpúricas palpáveis** na parte inferior das pernas são observadas neste paciente com vasculite cutânea de hipersensibilidade de pequeno vaso. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

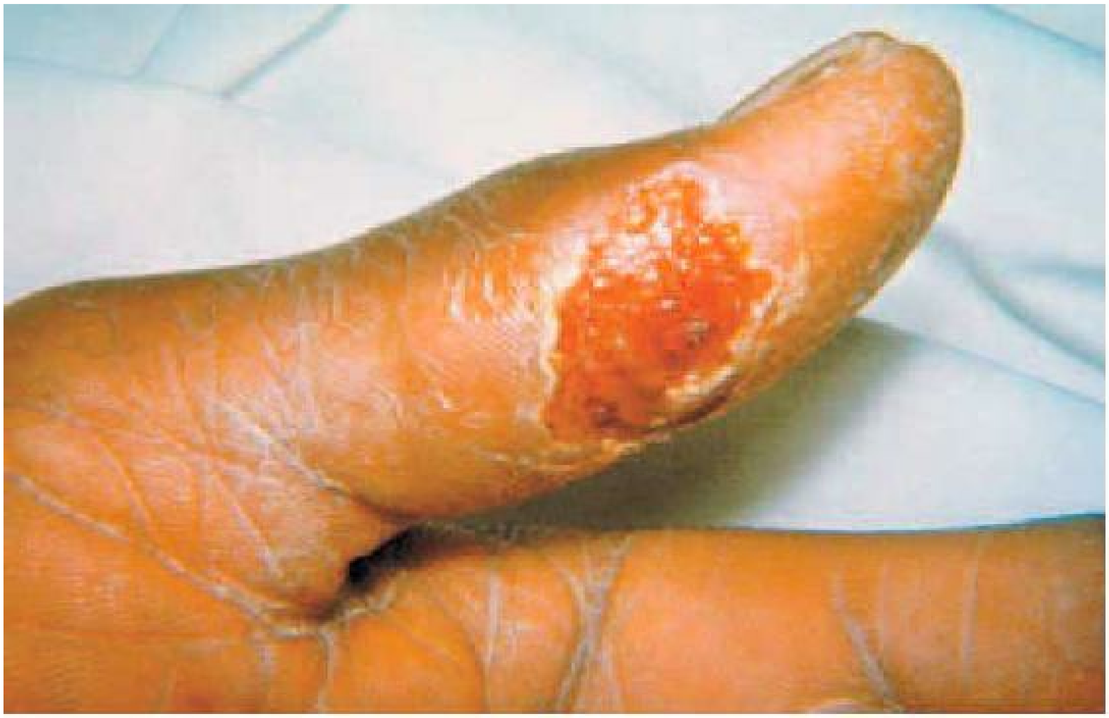

FIGURA 25e.46 **Polegar de um paciente** com úlcera necrótica por tularemia. (*Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.*)

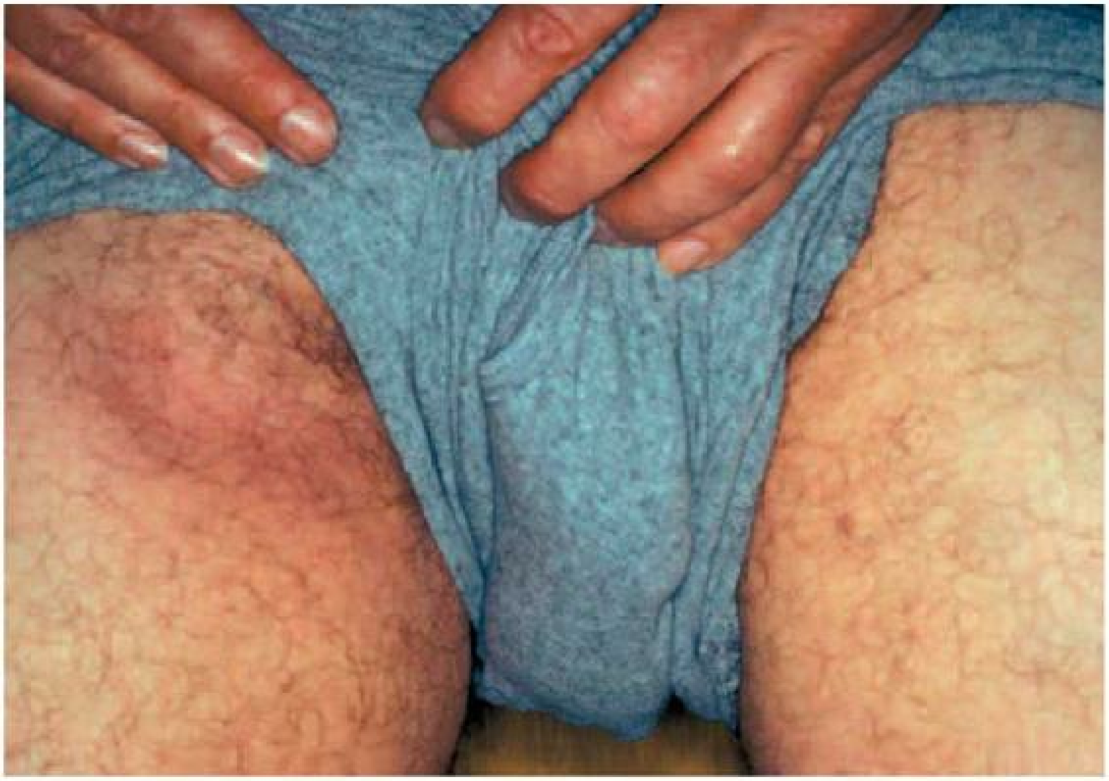

FIGURA 25e.47 Este homem de 50 anos de idade desenvolveu febre alta e linfadenopatia inguinal maciça após uma pequena úlcera cicatrizada no pé. Diagnosticou-se tularemia. (*Cortesia de Lindsey Baden, MD; com autorização.*)

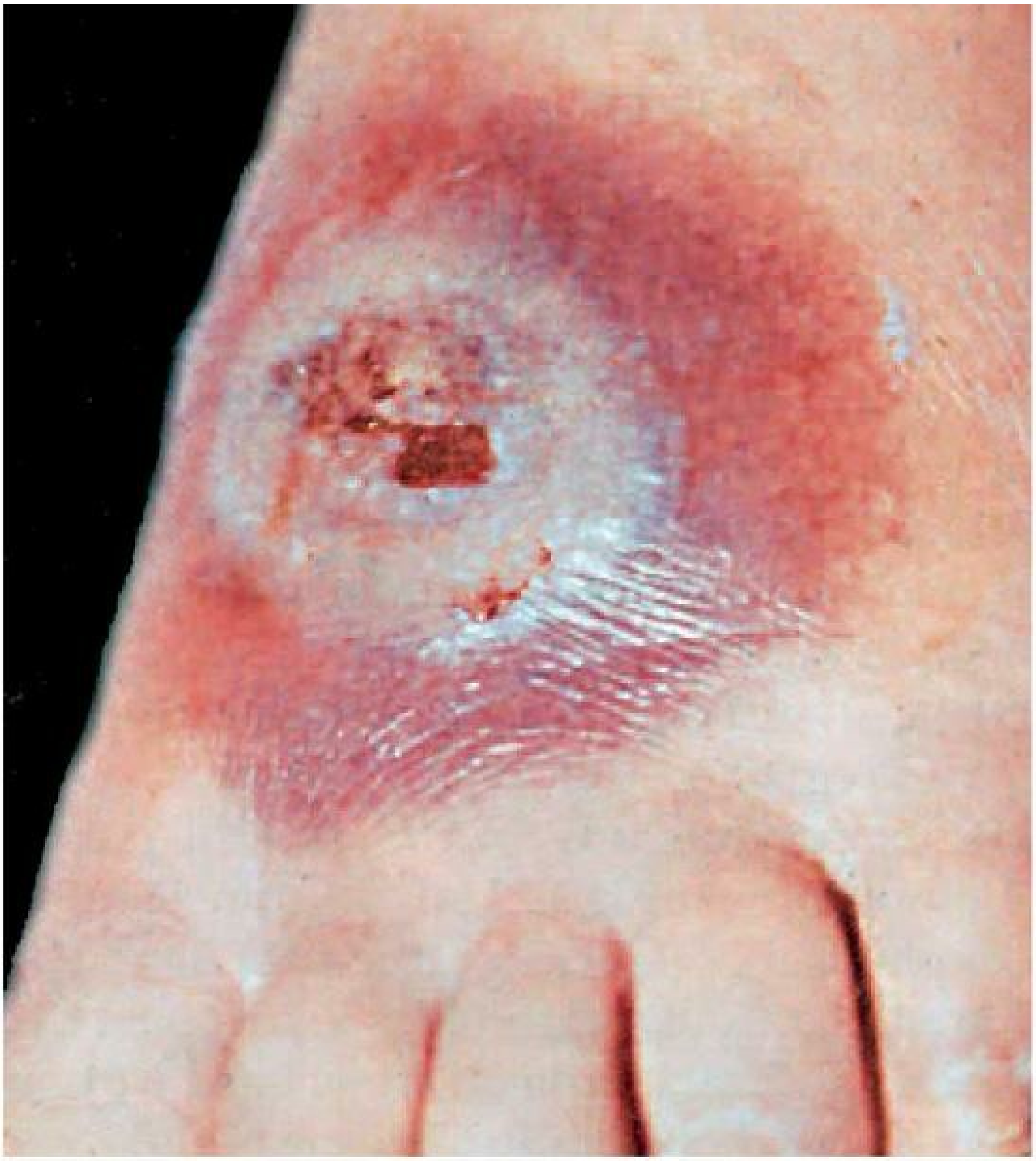

FIGURA 25e.48 Este cancro tripanossômico doloroso desenvolveu-se no local da picada da mosca tsé-tsé no dorso do pé. *Trypanosoma brucei* foi diagnosticado a partir de um aspirado da úlcera. (*Cortesia de Edward T. Ryan, MD. N Engl J Med 346:2069, 2002; com autorização.*)

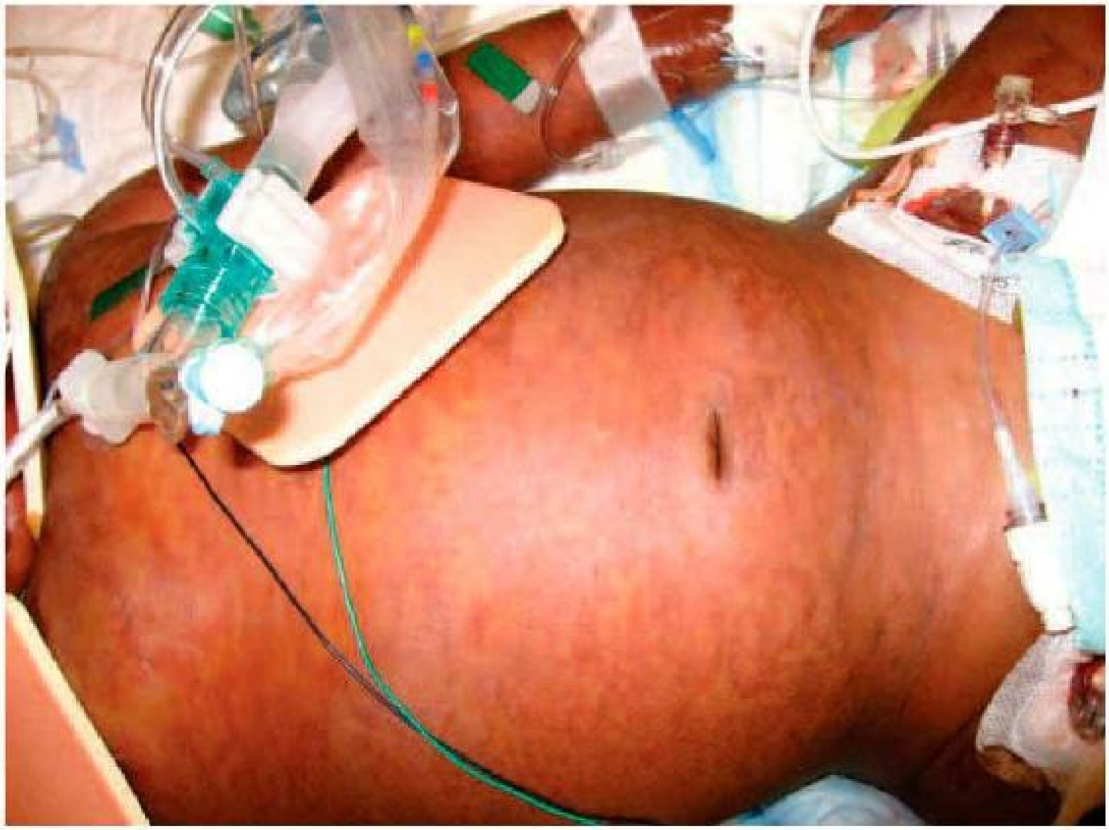

FIGURA 25e.49 **Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos/síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (DRESS/DIHS).** Este paciente desenvolveu uma erupção progressiva que exibe descamação precoce após tomar fenobarbital. Também houve linfadenopatia e hepatomegalia associadas. (*Cortesia de Peter Lio, MD; com autorização.*)

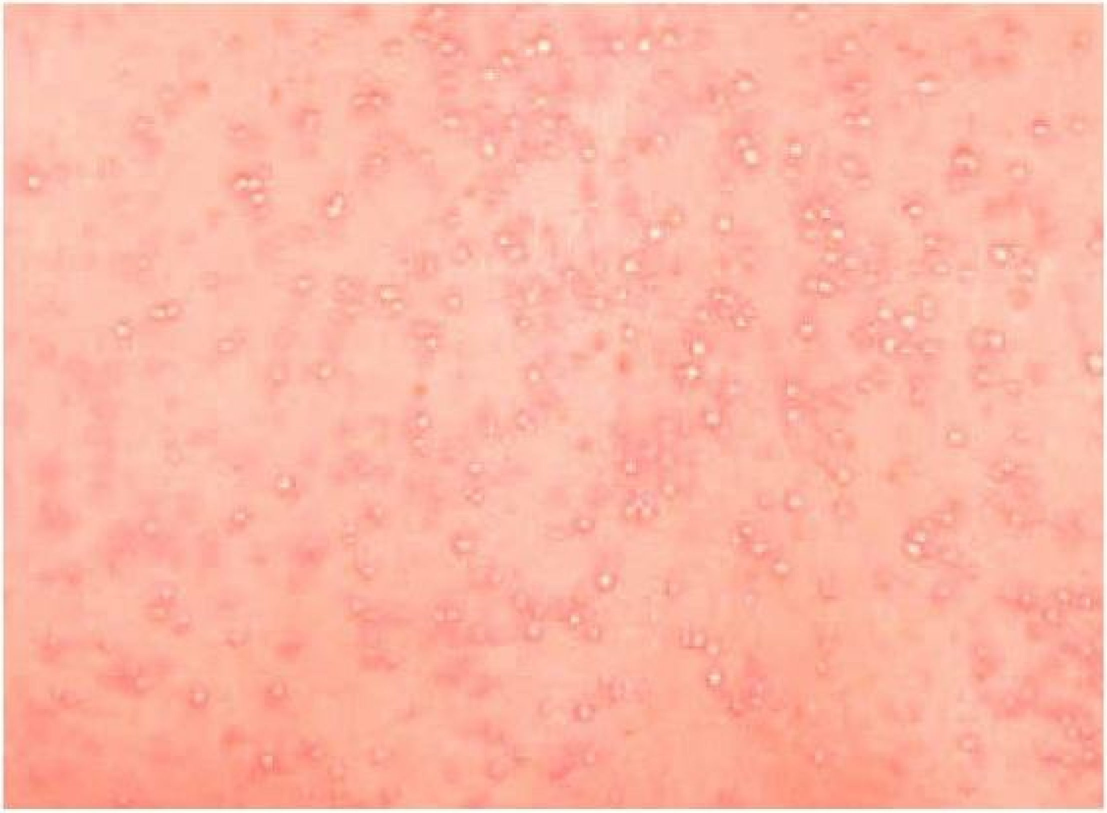

FIGURA 25e.50 Muitas pústulas não foliculares pequenas são observadas em fundo de eritema nesse paciente com pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). A erupção começou em pregas do corpo e evoluiu cobrindo o tronco e a face. (*Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

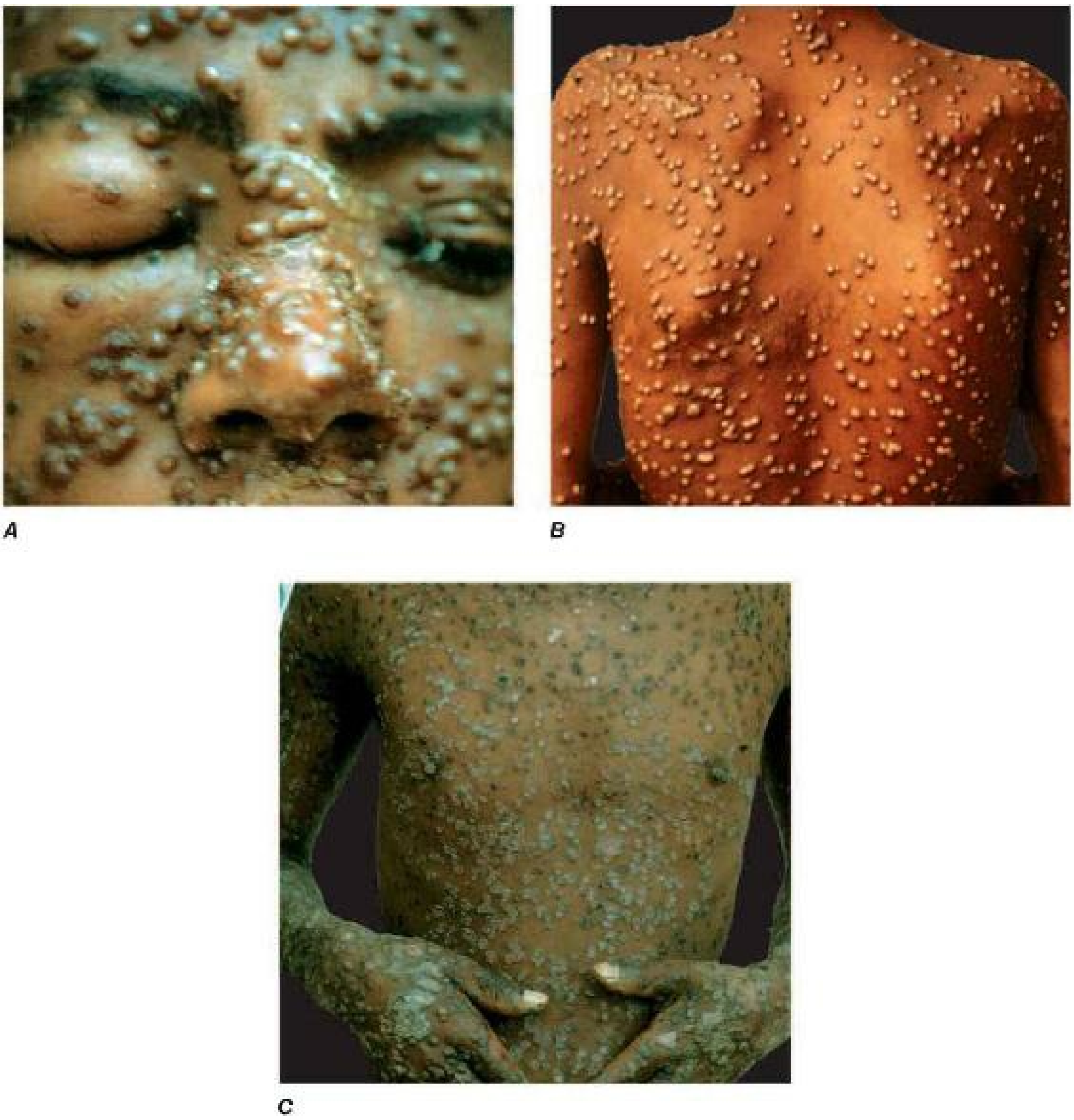

FIGURA 25e.51 **Varíola** é apresentada com muitas pústulas na face, que se tornam confluentes (***A***), e no tronco (***B***). As pústulas estão todas no mesmo estágio de desenvolvimento. ***C.*** Lesões crostosas e cicatrizadas são observadas em tronco, braços e mãos. *(Reimpressa de K Wolff, RA Johnson: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

---

1 N. de R.T. Área enervada por ramo superficial de um único nervo.

26

Febre de origem obscura

Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer

DEFINIÇÃO

Os médicos costumam se referir a qualquer doença febril sem uma etiologia óbvia inicial como *febre de origem obscura* (FOO). A maioria das doenças febris melhora antes que um diagnóstico possa ser feito ou desenvolva características que possibilitem o diagnóstico. O termo *FOO* deve ser reservado para doenças febris prolongadas sem uma etiologia estabelecida apesar de avaliação e exames diagnósticos intensivos. Este capítulo se concentra na FOO clássica no paciente adulto.

A FOO foi originalmente definida por Petersdorf e Beeson em 1961 como uma doença de > 3 semanas de duração, com febre ≥ 38,3°C em duas ocasiões e incerteza diagnóstica apesar de 1 semana de avaliação hospitalar. Atualmente, a maioria dos pacientes com FOO é hospitalizada se sua condição clínica necessitar, mas não apenas com propósito diagnóstico; assim, a necessidade de avaliação hospitalar foi eliminada da definição. A definição de FOO foi ainda mais modificada pela exclusão de pacientes imunocomprometidos, cuja avaliação necessita de uma abordagem diagnóstica e terapêutica completamente diferente. Para uma comparação ideal de pacientes com FOO em diferentes regiões geográficas, foi proposto que critérios quantitativos (incerteza diagnóstica após 1 semana de avaliação) fossem alterados para um critério qualitativo que necessita da realização de uma lista específica de investigações. Assim, a FOO é atualmente definida como:

1. Febre > 38,3°C em pelo menos duas ocasiões
2. Duração da doença ≥ 3 semanas
3. Ausência de imunocomprometimento
4. Diagnóstico que permanece incerto após uma anamnese completa, exame físico e os seguintes exames obrigatórios: determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR); contagem de plaquetas; contagem total e diferencial de leucócitos; medidas dos níveis de hemoglobina, eletrólitos, creatinina, proteínas totais, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase, creatina-quinase, ferritina, fatores antinucleares e fator reumatoide; eletroforese de proteínas; exame comum de urina; hemoculturas ($n = 3$); urocultura; radiografia de tórax; ultrassonografia abdominal; e

teste cutâneo com tuberculina (TCT).

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A gama de etiologias da FOO evoluiu com o tempo como resultado de mudanças no espectro de doenças que causam FOO, do amplo uso de antibióticos e da disponibilidade de novas técnicas diagnósticas. A proporção de casos causados por abscessos e tumores intra-abdominais, por exemplo, diminuiu devido à detecção mais precoce por tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia. Além disso, a endocardite infecciosa é uma causa menos frequente devido a melhorias nas técnicas de hemoculturas e ecocardiografia. Por outro lado, alguns diagnósticos, como infecção aguda por HIV, não eram conhecidos há algumas décadas.

O **Quadro 26.1** resume os achados de vários grandes estudos sobre FOO conduzidos nos últimos 20 anos. Em geral, as infecções são responsáveis por cerca de 20-25% dos casos de FOO em países ocidentais; semelhantes em frequência são as neoplasias e doenças inflamatórias não infecciosas (DINIs), essas últimas incluindo "doenças do colágeno ou reumáticas", síndromes de vasculite e doenças granulomatosas. Em regiões geográficas não ocidentais, as infecções são uma causa muito mais comum de FOO (43% vs. 22%), enquanto a proporção de casos causados por DINIs e neoplasias são semelhantes. Até 50% dos casos causados por infecções em pacientes com FOO fora das nações ocidentais se devem à tuberculose, a qual é uma causa menos comum nos Estados Unidos e Europa ocidental. É provável que o número de pacientes com FOO diagnosticados com DINIs não diminua no futuro próximo, pois a febre pode preceder as manifestações mais típicas ou as evidências sorológicas em meses nessas doenças. Além disso, muitas DINIs podem ser diagnosticadas apenas após uma observação prolongada e a exclusão de outras doenças.

QUADRO 26.1 **ETIOLOGIA DA FEBRE DE ORIGEM OBSCURA (FOO) NOS ÚLTIMOS 20 ANOS: ACHADOS DE GRANDES ESTUDOS DE FOO**

		Porcentagem de casos pela causa indicada				
Primeiro autor (país, ano de publicação)	**N°. de pacientes (Período de recrutamento)**	**Infecções**	**Doenças inflamatórias não infecciosas**	**Neoplasias**	**Outras**	**Desconhecido**
Países Ocidentais						
De Kleijn e colaboradores (Holanda, 1997)	167 1992-1994	26	24	13	8	30
Vanderschueren e colaboradores (Bélgica, 2003)	185 1990-1999	11	18	10	8	53
Zenone e colaboradores	144 1999-2005	23	26	10	15	26

(França, 2006)						
Bleeker-Rovers (Holanda, 2007)	73 2003-2005	16	22	7	4	51
Mansueto e colaboradores (Itália, 2008)	91 1991-2002	32	12	14	10	32
Efstathiou e colaboradores (Grécia, 2010)	112 2001-2007	30	33	11	5	21
Total	**772**	**22**	**23**	**11**	**9**	**36**
Outras localizações geográficas						
Tabak e colaboradores (Turquia, 2003)	117 1984-2001	34	29	19	4	14
Saltoglu e colaboradores (Turquia, 2004)	87 1994-2002	59	18	14	2	7
Ergonul e colaboradores (Turquia, 2005)	80 1993-1999	52	16	18	3	11
Chin e colaboradores (Taiwan, 2006)	94 2001-2002	57	7	9	9	18
Colpan e colaboradores (Turquia, 2007)	71 2001-2004	45	27	14	6	9
Hu e colaboradores (China, 2008)	142 2002-2003	36	32	13	5	14
Kucukardali e colaboradores (Turquia, 2008)	154 2003-2004	34	31	14	5	16
Ali-Eldin e colaboradores (Egito, 2011)	93 2009-2010	42	15	30	0	12
Total	**838**	**43**	**23**	**16**	**4**	**13**

No Ocidente, a porcentagem de casos de FOO sem diagnóstico aumentou nos estudos mais recentes. Um fator importante que contribui para a taxa aparentemente alta de falhas no diagnóstico é que o diagnóstico está sendo mais frequentemente estabelecido antes do período de três semanas, pois os pacientes com febre tendem a buscar atenção médica mais cedo e há ampla disponibilidade de técnicas diagnósticas melhores, como TC e ressonância magnética (RM); assim, apenas os casos de diagnóstico mais difícil continuam a preencher os critérios para FOO. Além disso, a maioria dos pacientes com FOO e sem diagnóstico atualmente evoluem bem e, assim, pode ser usada uma abordagem diagnóstica menos agressiva nos pacientes clinicamente estáveis após as doenças com consequências terapêuticas ou prognósticas imediatas terem sido razoavelmente descartadas. Esse fator pode ser especialmente relevante para pacientes com febre recorrente e assintomáticos entre os episódios febris. Em pacientes com febre recorrente (definida como episódios repetidos de febre intercalados com períodos sem febre de pelo menos 2 semanas e aparente remissão da doença subjacente), a chance de se obter um diagnóstico etiológico é < 50%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da FOO é extenso, mas é importante lembrar que a FOO é com muito mais frequência causada por uma apresentação atípica de uma doença comum do que por uma doença muito rara. O **Quadro 26.2** apresenta um visão geral das possíveis causas de FOO. Uma apresentação atípica de endocardite, diverticulite, osteomielite vertebral e tuberculose extrapulmonar são os diagnósticos de doenças infecciosas mais comuns. Febre Q e doença de Whipple são muito raras, mas devem sempre ser lembradas como causa de FOO, pois os sintomas podem ser inespecíficos. Os exames sorológicos para a febre Q, que resulta de exposição a animais ou produtos animais, devem ser realizados quando o paciente vive em áreas rurais ou tem história de doença cardíaca valvar, aneurisma aórtico ou prótese vascular. Em pacientes com sintomas inexplicados localizados no sistema nervoso central (SNC), trato gastrintestinal ou articulações, o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Tropheryma whipplei* deve ser realizado. A viagem ou residência prévia em países tropicais ou do sudoeste americano deve levantar a suspeita de doenças infecciosas como malária, leishmaniose, histoplasmose ou coccidioidomicose. A febre com sinais de endocardite e hemoculturas negativas representa um problema especial. A endocardite com culturas negativas pode ser causada por bactérias de difícil cultivo, como bactérias nutricionalmente variantes, microrganismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. paraphrophilus*, *Aggregatibacter* species [*actinomycetemcomitans*, *aphrophilus*], *Cardiobacterium* species [*hominis*, *valvarum*], *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*; discutidas adiante), *Coxiella burnetii* (conforme indicado anteriormente), *T. whipplei* e espécies de *Bartonella*. A endocardite marântica é uma doença trombótica estéril que ocorre como fenômeno paraneoplásico, especialmente com adenocarcinomas. A endocardite estéril também é vista no contexto de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolipídeos.

QUADRO 26.2 TODAS AS CAUSAS RELATADAS DE FOO[a]

Infecções	
Bacterianas inespecíficas	Abscesso abdominal, anexite, granuloma apical, apendicite, colangite, colecistite, diverticulite, endocardite, endometrite, abscesso epidural, cateter vascular infectado, prótese articular infectada, prótese vascular infectada, artrite infecciosa, mionecrose infecciosa, abscesso intracraniano, abscesso hepático, abscesso pulmonar, malacoplaquia, mastoidite, mediastinite, aneurisma

	micótico, osteomielite, doença inflamatória pélvica, prostatite, pielonefrite, pileflebite, abscesso renal, flebite séptica, rinosinusite, espondilodiscite, infecção xantogranulomatosa do trato urinário
Bacterianas específicas	Actinomicose, infecção micobacteriana atípica, bartonelose, brucelose, infecção por *Campylobacter*, infecção por *Chlamydia pneumoniae*, meningococcemia crônica, erliquiose, gonococcemia, legionelose, leptospirose, listeriose, febre recorrente relacionada a piolho (*Borrelia recurrentis*), doença de Lyme, melioidose (*Pseudomonas pseudomallei*), infecção por *Mycoplasma*, nocardiose, psitacose, febre Q (*Coxiella burnetii),* ricketsiose, infecção por *Spirillum minor*, infecção por *Streptobacillus moniliformis*, sífilis, febre recorrente relacionada a carrapato (*Borrelia duttonii*), tuberculose, tularemia, febre tifoide e outras salmoneloses, doença de Whipple (*Tropheryma whipplei*), yersiniose
Fúngicas	Aspergilose, blastomicose, candidíase, coccidioidomicose, criptococose, histoplasmose, infecção por *Malassezia furfur*, paracoccidioidomicose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, esporotricose, zigomicose
Parasitárias	Amebíase, babesiose, equinococose, fasciolíase, malária, esquistossomose, estrongiloidíase, toxocaríase, toxoplasmose, triquinelose, tripanossomíase, leishmaniose visceral
Virais	Febre dos carrapatos do Colorado, infecção por coxsackievírus, infecção por citomegalovírus, dengue, infecção pelo vírus Epstein-Barr, infecção por hantavírus, hepatite (A, B, C, D, E), herpes simples, infecção por HIV, infecção pelo herpes-vírus humano 6, infecção por parvovírus, infecção pelo vírus do oeste do Nilo
Doenças inflamatórias não infecciosas	
Doenças sistêmicas reumáticas e autoimunes	Espondilite anquilosante, síndrome antifosfolipídeo, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença de Behçet, crioglobulinemia, dermatomiosite, síndrome de Felty, gota, doença mista do tecido conectivo, polimiosite, pseudogota, artrite reativa, policondrite recidivante, febre reumática, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Vasculites	Vasculite alérgica, síndrome de Churg-Strauss, vasculite de células gigantes/polimialgia reumática, granulomatose com poliangeíte, vasculite de hipersensibilidade, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, arterite de Takayasu, vasculite urticariforme
Doenças granulomatosas	Hepatite granulomatosa idiopática, sarcoidose
Síndromes autoinflamatórias	Doença de Still do adulto, síndrome de Blau, CAPS[b] (síndromes periódicas associadas a criopirina), doença de Crohn, DIRA (deficiência do antagonista do receptor de interleucina 1), febre familiar do Mediterrâneo, síndrome hemofagocítica, síndrome hiper-IgD (HIDS, também conhecida como deficiência de mevalonato quinase), artrite idiopática juvenil, síndrome PAPA (artrite estéril piogênica, pioderma gangrenoso e acne), síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite), pericardite idiopática recorrente, SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose, osteomielite), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral)
Neoplasias	
Cânceres hematológicos	Amiloidose, linfoma angioimunoblástico, doença de Castleman, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica, leucemia, granulomatose linfomatoide, histiocitose maligna, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, mielofibrose, linfoma não Hodgkin, plasmacitoma, mastocitose sistêmica, crise vaso-oclusiva na anemia falciforme
Tumores sólidos	A maioria dos tumores sólidos e metástases pode causar febre; aqueles que mais comumente causam FOO são os de mama, cólon, hepatocelular, pulmão, pâncreas e carcinoma de células renais
Tumores benignos	Angiomiolipoma, hemangioma cavernoso do fígado, craniofaringioma, necrose de tumor dermoide na síndrome de Gardner
Outras	

	EMDA (encefalomielite disseminada aguda), insuficiência suprarrenal, aneurismas, ducto torácico anômalo, dissecção aórtica, fístula aortoentérica, meningite asséptica (síndrome de Mollaret), mixoma atrial, ingestão de levedo de cerveja, doença de Caroli, embolia de colesterol, cirrose, estado epilético parcial complexo, neutropenia cíclica, febre medicamentosa, doença de Erdheim-Chester, alveolite alérgica extrínseca, doença de Fabry, doença factícia, pulmão do engolidor de fogo, febre fraudulenta, doença de Gaucher, síndrome de Hamman-Rich (pneumonia intersticial aguda), encefalopatia de Hashimoto, hematoma, pneumonite de hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalâmico, hidrocefalia de pressão normal idiopática, pseudotumor inflamatório, doença de Kikuchi, dermatose linear por IgA, fibromatose mesentérica, febre dos fumos metálicos, alergia à proteína do leite, distrofia miotônica, osteíte não bacteriana, síndrome da poeira orgânica tóxica, paniculite, POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M [monoclonal], alterações cutâneas), febre dos fumos de polímeros, síndrome pós-lesão cardíaca, cirrose biliar primária, hiperparatireoidismo primário, embolia pulmonar, pioderma gangrenoso, fibrose retroperitoneal, doença de Rosai-Dorfman, mesenterite esclerosante, embolização de silicone, tireoidite subaguda (de de Quervain), síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda), trombose, síndrome de nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU), retocolite ulcerativa
Distúrbios da termorregulação	
Central	Tumor cerebral, acidente vascular encefálico, encefalite, disfunção hipotalâmica
Periférica	Displasia ectodérmica anidrótica, hipertermia induzida por exercícios, hipertireoidismo, feocromocitoma

[a] Este quadro inclui todas as causas de FOO descritas na literatura.

[b] CAPS inclui a síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA, também conhecida como doença inflamatória multissistêmica de início neonatal ou NOMID), a síndrome autoinflamatória a frio familiar (FCAS) e a síndrome de Muckle-Wells.

Entre as DINIs, vasculite de grandes vasos, polimialgia reumática, sarcoidose, febre familiar do Mediterrâneo e doença de Still do adulto são diagnósticos comuns em pacientes com FOO. As síndromes autoinflamatórias hereditárias são muito raras e geralmente surgem em pacientes jovens. A síndrome de Schnitzler, que pode aparecer em qualquer idade, é incomum, mas pode muitas vezes ser facilmente diagnosticada em um paciente com FOO que apresenta urticária, dor óssea e gamopatia monoclonal.

Embora a maioria dos tumores possa apresentar febre, o linfoma maligno é de longe o diagnóstico mais comum de FOO entre as neoplasias. Algumas vezes, a febre até precede o surgimento de linfadenopatia detectável ao exame físico.

Além da febre induzida por fármacos e da hipertermia induzida por exercícios, nenhuma das causas variadas de febre é encontrada muito frequentemente em pacientes com FOO. Praticamente todos os fármacos podem causar febre, mesmo após um longo prazo de uso. A *febre induzida por fármacos*, incluindo DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos; **Fig. 25e.49**), costuma estar acompanhada por eosinofilia e também por linfadenopatia, que pode ser extensa. As causas mais comuns de febre induzida por fármacos são alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, sulfassalazina, furosemida, antimicrobianos (especialmente sulfonamidas, minociclina, vancomicina, antibióticos β-lactâmicos e isoniazida), alguns fármacos cardiovasculares (p. ex., quinidina) e alguns fármacos antirretrovirais (p. ex., nevirapina). A *hipertermia induzida por exercícios* **(Cap. 479e)** se caracteriza por uma temperatura corporal elevada associada a exercício moderado a intenso, com duração de meia hora a várias horas, sem elevação nos níveis de proteína C-reativa (PCR) ou VHS; tipicamente, esses pacientes suam durante a elevação da temperatura. A *febre factícia* (febre artificialmente induzida pelo paciente – por exemplo, por injeção IV de água contaminada) deve ser considerada em todos os pacientes, mas é mais comum em mulheres jovens que trabalham na área da saúde. Na *febre fraudulenta*, o paciente tem temperatura normal, mas manipula o termômetro. Medidas simultâneas em diferentes locais do corpo (reto, orelha, boca) devem rapidamente identificar esse diagnóstico. Outra pista para a febre fraudulenta é um dissociação entre a frequência de pulso e a temperatura.

Estudos prévios sobre FOO mostraram que a obtenção de um diagnóstico é mais provável em idosos em comparação com pacientes mais jovens. Em muitos casos, a FOO em idosos resulta da manifestação atípica de uma doença comum, entre elas a arterite de células gigantes e a polimialgia reumática estando mais frequentemente envolvidas. A tuberculose é a doença infecciosa mais comum associada a FOO em idosos, ocorrendo muito mais frequentemente do que nos pacientes mais jovens. Como muitas dessas doenças são tratáveis, vale a pena buscar a causa da febre em pacientes idosos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Febre de origem obscura

EXAMES DIAGNÓSTICOS DE PRIMEIRO ESTÁGIO

A **Figura 26.1** mostra uma abordagem estruturada para pacientes com FOO. A etapa mais importante na avaliação diagnóstica é a busca por indicações potencialmente diagnósticas (IPDs) por meio de história e exame físico completos e repetidos e de uma lista de exames obrigatórios (listados na figura). As *IPDs* são definidas como todos os sinais, sintomas e anormalidades localizadoras que podem indicar um diagnóstico. Embora as IPDs possam levar a enganos, apenas com a sua ajuda é que uma lista concisa de diagnósticos prováveis pode ser feita. A história deve incluir informações sobre o padrão da febre (contínua ou recorrente) e sua duração, história médica pregressa, uso atual e recente de fármacos, história familiar, história sexual, país de origem, viagens recentes e remotas, exposição a ambientes incomuns associados a viagens ou *hobby* e contato com animais. Deve ser realizado um exame físico completo, com atenção especial aos olhos, linfonodos, artérias temporais, fígado, baço, locais de cirurgias prévias, toda a superfície da pele e membranas mucosas. Antes de novos exames diagnósticos serem feitos, deve-se suspender o tratamento com antibióticos e glicocorticoides, que podem mascarar muitas doenças. Por exemplo, culturas de sangue e outros materiais não são confiáveis quando as amostras são obtidas durante tratamento com antibióticos, e o tamanho de linfonodos aumentados costuma diminuir durante o tratamento com glicocorticoides, independentemente da causa da linfadenopatia. Apesar do alto número de ultrassonografias falso-positivas e da relativa baixa sensibilidade das radiografias de tórax, a realização desses exames simples e baratos permanece obrigatória em todos os pacientes com FOO para separar os casos que são causados por doenças facilmente diagnosticadas daqueles mais difíceis. A ultrassonografia abdominal tem preferência sobre a TC abdominal como exame obrigatório devido ao custo relativamente baixo, ausência de radiação e ausência de efeitos colaterais.

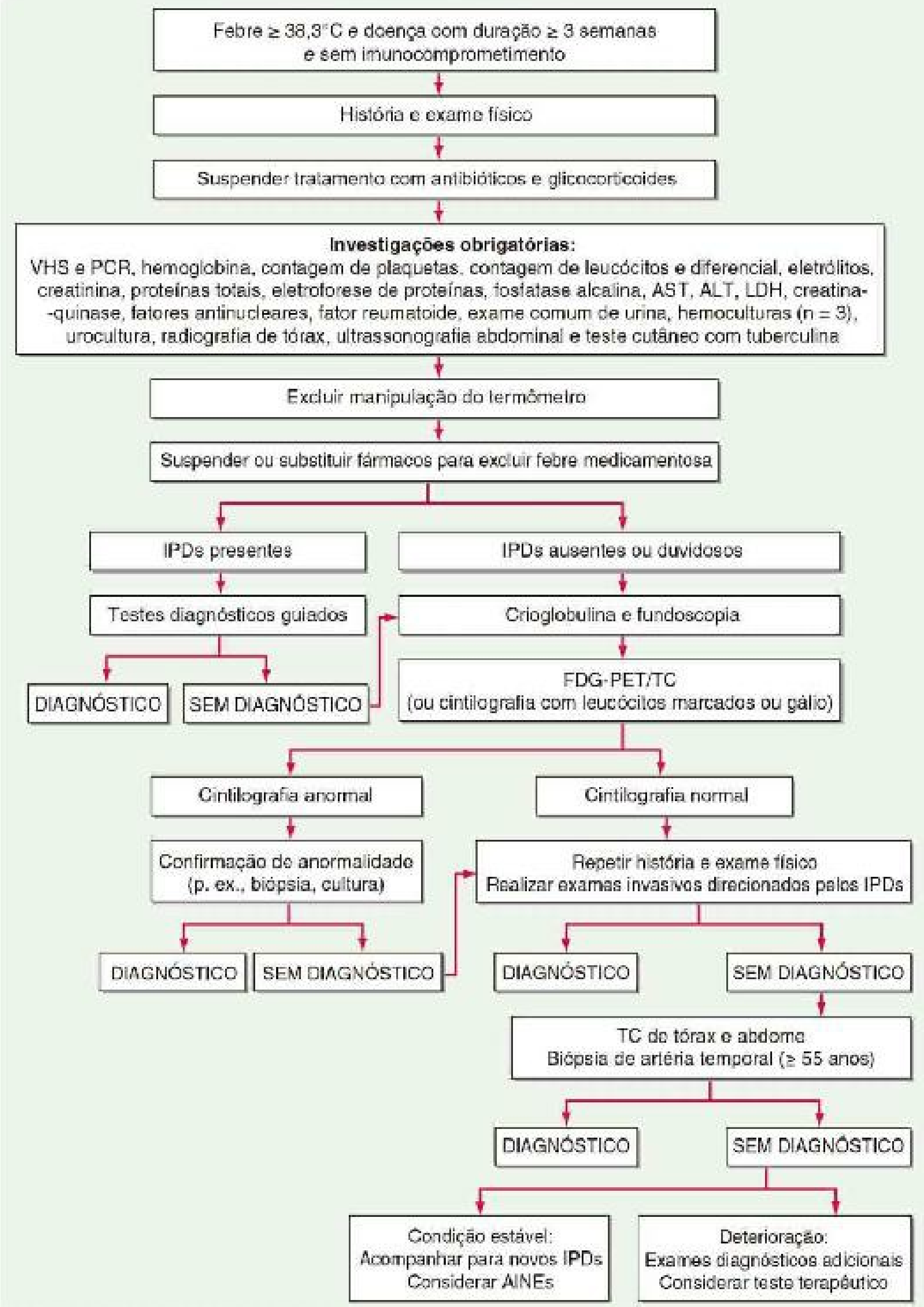
Febre ≥ 38,3°C e doença com duração ≥ 3 semanas e sem imunocomprometimento
História e exame físico
Suspender tratamento com antibióticos e glicocorticoides
Investigações obrigatórias:
VHS e PCR, hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos e diferencial, eletrólitos, creatinina, proteínas totais, eletroforese de proteínas, fosfatase alcalina, AST, ALT, LDH, creatina-quinase, fatores antinucleares, fator reumatoide, exame comum de urina, hemoculturas (n = 3), urocultura, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e teste cutâneo com tuberculina
Excluir manipulação do termômetro
Suspender ou substituir fármacos para excluir febre medicamentosa
IPDs presentes
IPDs ausentes ou duvidosos
Testes diagnósticos guiados
Crioglobulina e fundoscopia
DIAGNÓSTICO
SEM DIAGNÓSTICO
FDG-PET/TC (ou cintilografia com leucócitos marcados ou gálio)
Cintilografia anormal
Cintilografia normal
Confirmação de anormalidade (p. ex., biópsia, cultura)
Repetir história e exame físico
Realizar exames invasivos direcionados pelos IPDs
DIAGNÓSTICO
SEM DIAGNÓSTICO
DIAGNÓSTICO
SEM DIAGNÓSTICO
TC de tórax e abdome
Biópsia de artéria temporal (≥ 55 anos)
DIAGNÓSTICO
SEM DIAGNÓSTICO
Condição estável:
Acompanhar para novos IPDs
Considerar AINEs
Deterioração:
Exames diagnósticos adicionais
Considerar teste terapêutico

FIGURA 26.1 Abordagem estruturada para pacientes com febre de origem obscura (FOO). ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; FDG-PET/TC, tomografia por emissão de pósitron com ^{18}F-fluorodesoxiglicose combinada com tomografia computadorizada de baixa dose; LDH, lactato desidrogenase; IPDs, indicadores potencialmente diagnósticos (todos os sinais, sintomas e anormalidades localizadores que podem indicar um diagnóstico); AINEs, anti-inflamatórios não

esteroides.

Apenas raramente os exames bioquímicos (além dos testes obrigatórios necessários para classificar a febre de um paciente como FOO) levam diretamente a um diagnóstico definitivo na ausência de IPDs. A chance de se fazer um diagnóstico com sorologia imunológica além daquelas incluídas nos testes obrigatórios é relativamente baixa. Esses testes têm mais chance de gerar falso-positivos do que verdadeiro-positivos e têm pouca utilidade sem IPDs que apontem para distúrbios imunológicos específicos. Considerando-se a ausência de sintomas específicos em muitos pacientes e o custo relativamente baixo do teste, a investigação de crioglobulinas parece ser útil como rastreamento nos pacientes com FOO.

Múltiplas amostras de sangue devem ser cultivadas no laboratório por tempo suficiente para permitir tempo de crescimento adequado para quaisquer microrganismos fastidiosos, como os do grupo HACEK. É indispensável informar o laboratório que o teste destina-se a detectar microrganismos incomuns. Devem ser usados meios de cultura especializados quando a história sugere microrganismos incomuns, como *Histoplasma* ou *Legionella*. A realização de mais de três hemoculturas ou de mais de uma urocultura é inútil em pacientes com FOO na ausência de IPDs (p. ex., alto nível de suspeição clínica para endocardite). A repatição das culturas de sangue e urina é útil apenas quando as amostras previamente feitas tiverem sido coletadas durante tratamento com antibióticos ou dentro de 1 semana após a sua suspensão. A FOO com cefaleia deve levar a um exame microbiológico do líquido cerebrospinal (LCS) para microrganismos incluindo o herpes-vírus simples (HSV; especialmente HSV-2), *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis*. Na tuberculose do SNC, o LCS tipicamente tem aumento de proteínas e redução de glicose, com pleocitose mononuclear. Os níveis de proteína no LCS variam de 100 a 500 mg/dL na maioria dos pacientes, a concentração de glicose no LCS é < 45 mg/dL em 80% dos casos, e a contagem de células no LCS está entre 100 e 500 céls/μL.

A sorologia microbiológica não deve ser incluída na avaliação diagnóstica em pacientes sem IPDs para infecções específicas. Um TCT é incluído nas investigações obrigatórias, mas ele pode gerar resultados falso-negativos em pacientes com tuberculose miliar, desnutrição ou imunossupressão. Embora o ensaio de liberação do interferon γ seja menos influenciado por vacinação prévia com o bacilo Calmette-Guérin ou por infecção por micobactérias não tuberculosas, sua sensibilidade é semelhante àquela do TCT; um TCT negativo ou um ensaio de liberação de interferon γ negativo não exclui um diagnóstico de tuberculose. A tuberculose miliar é especialmente difícil de diagnosticar. A doença granulomatosa em amostras de fígado ou medula óssea, por exemplo, deve sempre levar à (re)consideração do diagnóstico. Se houver suspeita de tuberculose miliar, biópsia hepática para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), cultura e reação em cadeia da polimerase (PCR) provavelmente ainda têm a maior chance de confirmar o diagnóstico; biópsias de medula óssea, linfonodos ou outros órgãos envolvidos também podem ser consideradas.

A chance de diagnóstico com ecocardiografia, radiografia de seios paranasais, avaliação radiológica ou endoscópica do trato gastrintestinal e broncoscopia é muito baixa na ausência de IPDs. Assim, esses exames não devem ser usados como procedimentos de rastreamento.

Após a identificação de todas as IPDs descobertas na história, exame físico e testes obrigatórios, uma lista limitada dos diagnósticos mais prováveis deve ser feita. Como a maioria das investigações é útil apenas para pacientes com IPDs para o diagnóstico pesquisado, procedimentos diagnósticos adicionais devem ser limitados a investigações específicas que visem confirmar ou excluir as doenças listadas. Na FOO, os indicadores diagnósticos são numerosos e diversos, mas podem passar despercebidos ao exame inicial, geralmente sendo detectados apenas com um exame muito cuidadoso realizado subsequentemente. Na ausência de IPDs, a história e exame físico devem ser repetidos regularmente. Uma das primeiras etapas deve ser descartar a febre factícia ou fraudulenta, particularmente em pacientes sem sinais de inflamação nos exames laboratoriais. Todos os medicamentos, incluindo aqueles sem prescrição médica e os suplementos nutricionais, devem ser suspensos precocemente na avaliação para a exclusão de febre medicamentosa. Se a febre persistir além de 72 horas após a suspensão do fármaco suspeito, é improvável que esse fármaco seja a causa. Em pacientes sem IPDs ou apenas com IPDs duvidosas, o exame de fundo de olho feito por oftalmologista pode ser útil nos estágios iniciais da avaliação diagnóstica. Quando os exames diagnósticos da primeira etapa não chegam a um diagnóstico, deve ser realizada uma cintilografia, especialmente quando VHS e proteína C-reativa (PCR) estiverem elevadas.

Febre recorrente Em pacientes com febre recorrente, a avaliação diagnóstica deve consistir de anamnese abrangente, exame físico e testes obrigatórios. A busca por IPDs deve ser direcionada para pistas de síndromes recorrentes conhecidas (Quadro 26.3). Os pacientes devem ser solicitados a voltar durante um episódio febril, de forma que história, exame físico e testes laboratoriais possam ser repetidos durante uma fase sintomática. Testes diagnósticos adicionais, como cintilografia (discutida adiante), devem ser realizados apenas durante um episódio febril, pois as anormalidades podem estar ausentes entre os episódios. Em pacientes com febre recorrente de duração > 2 anos, é muito improvável que a febre seja causada por infecção ou câncer. Exames diagnósticos adicionais nessa direção devem ser considerados apenas quando IPDs para infecções, síndromes de vasculite ou câncer estiverem presentes ou quando a condição clínica do paciente estiver deteriorando.

QUADRO 26.3 **TODAS AS CAUSAS RELATADAS DE FEBRE RECORRENTE**[a]

Infecções	
Bacterianas inespecíficas	Granuloma apical, diverticulite, prostatite, bacteremia recorrente causada por neoplasia de cólon ou infecção focal persistente, celulite recorrente, colangite ou colecistite recorrente, pneumonia recorrente, rinossinusite recorrente, infecção recorrente do trato urinário
Bacterianas específicas	Bartonelose, brucelose, gonococcemia crônica, meningococemia crônica, febre recorrente relacionada a piolhos (*Borrelia recurrentis*), melioidose (*Pseudomonas pseudomallei*), febre Q (*Coxiella burnetii),* salmonelose, infecção por *Spirillum minor*, infecção por *Streptobacillus moniliformis*, sífilis, febre recorrente relacionada com carrapatos (*Borrelia duttonii*), tularemia, doença de Whipple (*Tropheryma whipplei*), yersiniose
Fúngicas	Coccidioidomicose, paracoccidioidomicose
Parasitárias	Babesiose, malária, toxoplasmose, tripanossomíase, leishmaniose visceral
Virais	Infecção por citomegalovírus, infecção por vírus Epstein-Barr, herpes simples
Doenças inflamatórias não infecciosas	
Doenças sistêmicas reumáticas e autoimunes	Espondilite anquilosante, síndrome antifosfolipídeos, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença de Behçet, crioglobulinemia, gota, polimiosite, pseudogota, artrite reativa, policondrite recidivante, lúpus eritematoso sistêmico
Vasculites	Síndrome de Churg-Strauss, vasculite de células gigantes/polimialgia reumática, vasculite de hipersensibilidade, poliarterite nodosa, vasculite urticariforme
Doenças granulomatosas	Hepatite granulomatosa idiopática, sarcoidose
Síndrome autoinflamatórias	Doença de Still do adulto, síndrome de Blau, CAPS[b] (síndrome periódica associada a criopirina), doença de Crohn, DIRA (deficiência do antagonista do receptor de IL-1), febre familiar do Mediterrâneo, síndrome hemofagocítica, síndrome hiper-IgD (HIDS, também conhecida como deficiência de mevalonato quinase), artrite idiopática juvenil, síndrome PAPA (artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne), síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite), pericardite idiopática recorrente, SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose, osteomielite), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral)
Neoplasias	
	Linfoma angioimunoblástico, doença de Castleman, carcinoma de cólon, craniofaringioma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, histiocitose maligna, mesotelioma
Outras	
	Insuficiência suprarrenal, fístula aortoentérica, meningite asséptica (síndrome de Mollaret), mixoma atrial, ingestão de levedo de cerveja, embolia de colesterol, neutropenia cíclica, febre medicamentosa, alveolite alérgica extrínseca, doença de Fabry, doença factícia, febre fraudulenta, doença de Gaucher, pneumonite de hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalâmico, pseudotumor inflamatório, febre dos fumos metálicos, alergia à proteína do leite, febre dos fumos polímeros, embolia pulmonar, mesenterite esclerosante
Distúrbios da termorregulação	

Central	Disfunção hipotalâmica
Periférica	Displasia ectodérmica anidrótica, hipertermia induzida por exercícios, feocromocitoma

[a] Este quadro inclui todas as causas de febre recorrente descritas na literatura.
[b] CAPS inclui a síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA, também conhecida como doença inflamatória multissistêmica de início neonatal ou NOMID), a síndrome autoinflamatória a frio familiar (FCAS) e a síndrome de Muckle-Wells.

Cintilografia A cintilografia é um método não invasivo que permite delinear focos em todas as regiões do corpo com base nas alterações funcionais de tecidos. Esse procedimento é importante para o diagnóstico de pacientes com FOO na prática clínica. Os métodos convencionais de cintilografia usados na prática clínica são a cintilografia com citrato de ^{67}Ga e a cintilografia com leucócitos marcados com ^{111}In o u ^{99m}Tc. Os processos infecciosos ou inflamatórios focais podem também ser detectados por diversas técnicas radiológicas, como TC, RM e ultrassonografia. Porém, devido à ausência de alterações patológicas substanciais na fase inicial, os focos infecciosos e inflamatórios não podem ser detectados nessa fase. Além disso, a diferenciação entre lesões infecciosas e inflamatórias ativas e alterações residuais por processos curados ou cirurgia permanece sendo fundamental. Por fim, A TC e a RM rotineiramente fornecem informações apenas em uma região do corpo, enquanto a cintilografia permite a obtenção de imagens do corpo todo.

Tomografia por emissão de pósitrons e fluorodesoxiglicose A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG) tem se tornado um procedimento de imagem estabelecido na FOO. O FDG se acumula em tecidos com alta taxa de glicólise, como ocorre não apenas em células malignas, mas também em leucócitos ativados e, assim, permite a visualização de processos inflamatórios agudos e crônicos. A captação normal pode obscurecer focos patológicos no cérebro, coração, intestino, rins e bexiga. Nos pacientes com febre, a captação pela medula óssea está frequentemente aumentada de maneira inespecífica devido à ativação de citocinas, o que regula para mais os transportadores de glicose nas células da medula óssea. Em comparação com a cintilografia convencional, a FDG-PET tem a vantagem de melhor resolução, maior sensibilidade em infecções crônicas de baixo grau e maior grau de acurácia no esqueleto central. Além disso, a captação vascular de FDG está aumentada em pacientes com vasculite. O mecanismo responsável pela captação de FDG não permite a diferenciação entre infecção, inflamação estéril e câncer. Porém, em pacientes com FOO, como todos esses distúrbios são causas de FOO, a FDG-PET pode ser usada para guiar exames adicionais (p. ex., biópsias dirigidas) que podem levar ao diagnóstico final. A melhor resolução anatômica pela integração direta com a TC (FDG-PET/TC) aumentou ainda mais a acurácia dessa modalidade.

As taxas gerais de utilidade clínica no diagnóstico final de FOO são de 40% para a FDG-PET e de 54% para a FDG-PET/TC. Em um estudo, a FDG-PET nunca foi útil no diagnóstico de FOO em pacientes com nível normal de proteína C-reativa (PCR) e com VHS normal. Em dois estudos prospectivos em pacientes com FOO, a FDG-PET foi superior à cintilografia com citrato de ^{67}Ga, com utilidade diagnóstica semelhante ou melhor e com resultados disponíveis dentro de horas em vez de dias. Em um estudo, a sensibilidade da FDG-PET foi maior do que aquela da cintilografia com granulócitos-^{111}In (86% vs. 20%) em pacientes com FOO.

Embora as técnicas de cintilografia não forneçam diretamente um diagnóstico definitivo, elas costumam identificar localizações anatômicas de um determinado processo metabólico em andamento e, com a ajuda de outras técnicas, como biópsia e cultura, facilitam o diagnóstico e o tratamento. A captação patológica de FDG é rapidamente erradicada pelo tratamento com glicocorticoides em muitas doenças, incluindo vasculite e linfoma; assim, o uso de glicocorticoides deve ser suspenso ou postergado até depois da realização da FDG-PET. Os resultados relatados na literatura e as vantagens oferecidas pela FDG-PET indicam que as técnicas cintilográficas convencionais devem ser substituídas pela FDG-PET/TC na investigação de pacientes com FOO em instituições onde essa técnica está disponível. A FDG-PET/TC é um procedimento relativamente caro cuja disponibilidade é ainda limitada em comparação com aquela da TC e da cintilografia convencional. Contudo, a FDG-PET/TC pode ser custo-efetiva na avaliação diagnóstica de FOO se for usada em uma etapa inicial, ajudando a estabelecer um diagnóstico precoce, reduzindo os dias de hospitalização para fins de diagnóstico e evitando testes desnecessários e inúteis.

EXAMES DIAGNÓSTICOS EM ESTÁGIOS POSTERIORES

Em alguns casos, os testes mais invasivos são apropriados. As anormalidades encontradas em técnicas cintilográficas geralmente devem ser confirmadas por patologia e/ou cultura de amostras de biópsia. Se for encontrada linfadenopatia, há necessidade de biópsia de linfonodo, mesmo quando os linfonodos afetados são difíceis de se alcançarem. No caso de lesões de pele, a biópsia de pele deve ser realizada. Em um estudo, a excisão pulmonar em cunha, o exame histológico de uma tonsila excisada e a biópsia de peritônio foram realizados à luz de IPDs ou de achados anormais na FDG-PET e confirmaram o diagnóstico.

Se nenhum diagnóstico for alcançado apesar de investigações histológicas e culturas obtidas a partir de achados de cintilografia e IPDs, devem ser considerados os exames diagnósticos de rastreamento de segundo estágio **(Fig. 26.1)**. Em três estudos, a utilidade diagnóstica do rastreamento com TC de tórax e abdome em pacientes com FOO foi cerca de 20%. A especificidade da TC de tórax foi aproximadamente 80%, mas aquela da TC de abdome variou entre 63% e 80%.

Apesar da especificidade relativamente limitada da TC de abdome e do valor adicional provavelmente limitado da TC de tórax após uma FDG-PET normal, a TC de tórax e abdome pode ser usada como rastreamento em estágios mais avançados do protocolo de diagnóstico devido à sua natureza não invasiva e sua alta sensibilidade. A aspiração de medula óssea raramente é útil na ausência de IPDs para distúrbios da medula óssea. Com a adição da FDG-PET, a qual é muito sensível para detectar linfoma, carcinoma e osteomielite, o valor da biópsia de medula óssea como procedimento de rastreamento foi provavelmente ainda mais reduzido. Vários estudos mostraram uma alta prevalência de arterite de células gigantes entre pacientes com FOO, com taxas de até 17% em pacientes idosos. A arterite de células gigantes costuma envolver grandes artérias e, na maioria dos casos, pode ser diagnosticada pela FDG-PET. Entretanto, a biópsia de artéria temporal é ainda recomendada para pacientes ≥ 55 anos de idade em uma fase posterior do protocolo de diagnóstico: a FDG-PET não será útil na vasculite limitada às artérias temporais, devido ao pequeno diâmetro desses vasos e aos altos níveis de captação de FDG no cérebro adjacente. No passado, biópsias hepáticas costumavam ser realizadas como procedimento de rastreamento em pacientes com FOO. Em dois estudos recentes, a biópsia hepática como parte do estágio posterior de um protocolo de rastreamento diagnóstico foi útil apenas em um paciente. Além disso, exames hepáticos anormais não são preditivos de uma biópsia hepática diagnóstica na FOO. A biópsia hepática é um procedimento invasivo que tem a possibilidade de complicações e até morte. Assim, ela não deve ser usada apenas com propósito de rastreamento em pacientes com FOO, exceto naqueles com IPDs para doença hepática.

Em pacientes com febre inexplicada após todos os procedimentos descritos anteriormente, a última etapa na avaliação diagnóstica – com utilidade diagnóstica apenas marginal – tem um custo extraordinariamente alto em termos de gastos e desconforto para o paciente. A repetição de uma anamnese completa e do exame físico e a revisão dos resultados laboratoriais e exames de imagem (incluindo aqueles de outros hospitais) está recomendada. O atraso no diagnóstico costuma resultar de uma falha em reconhecer IPDs a partir de informações disponíveis. Nesses pacientes com FOO persistente, a espera por novos IPDs parece ser provavelmente melhor do que a solicitação de novas investigações de rastreamento. Apenas quando a condição de um paciente piora sem o aparecimento de novos IPDs é que mais avaliações diagnósticas devem ser realizadas.

TRATAMENTO FEBRE DE ORIGEM OBSCURA

Testes terapêuticos empíricos com antibióticos, glicocorticoides ou agentes antituberculosos devem ser evitados na FOO, exceto quando a condição clínica do paciente estiver rapidamente piorando após os exames diagnósticos descritos anteriormente não fornecerem um diagnóstico definitivo.

ANTIBIÓTICOS E TERAPIA ANTITUBERCULOSE

A terapia antibiótica ou antituberculosa pode reduzir de maneira definitiva a capacidade de cultivo de bactérias de crescimento lento ou de micobactérias. Porém, instabilidade hemodinâmica ou neutropenia são boas indicações para a terapia antibiótica empírica. Se o TCT for positivo ou se houver doença granulomatosa com anergia e a sarcoidose parecer improvável, deve-se iniciar um teste terapêutico para tuberculose. Especialmente na tuberculose miliar, pode ser difícil obter-se um diagnóstico rápido. Se a febre não responder após seis semanas de tratamento empírico contra a tuberculose, deve-se considerar outro diagnóstico.

COLCHICINA, ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E GLICOCORTICOIDES

A colchicina é altamente eficaz na prevenção das crises de febre familiar do Mediterrâneo, porém ela nem sempre é efetiva quando a crise já iniciou. Quando há suspeita de febre familiar do Mediterrâneo, a resposta à colchicina não é uma ferramenta diagnóstica completamente confiável na fase aguda, mas, com o tratamento com colchicina, a maioria dos pacientes mostra melhora marcante na frequência e intensidade dos episódios febris dentro de semanas a meses. Se a febre persistir e a fonte permanecer obscura após se completar as investigações da fase posterior da investigação, o tratamento de suporte com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pode ser útil. A resposta da doença de Still do adulto aos AINEs é surpreendente em alguns casos. Os efeitos dos glicocorticoides na arterite de células gigantes e na polimialgia reumática são igualmente impressionantes. Porém, testes empíricos precoces com glicocorticoides reduzem as chances de se alcançar um diagnóstico para o qual o tratamento mais específico e que algumas vezes salva a vida do paciente possa ser apropriado, como no linfoma maligno. A capacidade dos AINEs e dos glicocorticoides de mascarar a febre, ao mesmo tempo em que permite a disseminação da infecção ou linfoma, exige que o seu uso seja evitado, a menos que a possibilidade de infecção tenha sido em grande parte excluída e a doença inflamatória seja provavelmente debilitante ou ameaçadora.

ANAKINRA

A interleucina (IL) 1 é uma citocina fundamental na inflamação local e sistêmica e na resposta febril. A disponibilidade de agentes dirigidos especificamente para a IL-1 revelou um papel patológico para a inflamação mediada por IL-1 em uma lista crescente de doenças. A anakinra, uma forma recombinante do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) de ocorrência natural, bloqueia a atividade de IL-1α e IL-1β. A anakinra é extremamente efetiva no tratamento de muitas síndromes inflamatórias, como a febre familiar do Mediterrâneo, síndrome periódica associada à criopirina, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral, síndrome hiper-IgD e síndrome de Schnitzler. Há uma lista crescente de outras doenças inflamatórias crônicas nas quais a redução da atividade da IL-1 pode ser altamente efetiva. Um teste terapêutico com anakinra pode ser considerado em pacientes cuja FOO não foi diagnosticada após os testes diagnósticos de estágio posterior. Embora a maioria das condições inflamatórias crônicas sem uma base conhecida possa ser controlada com glicocorticoides, a monoterapia com o bloqueio da IL-1 pode fornecer um melhor controle sem os efeitos colaterais metabólicos, imunológicos e gastrintestinais da administração de glicocorticoides.

PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade relacionadas à FOO têm diminuído de forma contínua nas últimas décadas. A maioria dos casos de febre é causada por doenças tratáveis, e o risco de morte relacionado à FOO depende, obviamente, da doença subjacente. Em um estudo de nosso grupo **(Quadro 26.1)**, nenhum dos 37 pacientes com FOO sem um diagnóstico morreu durante o período de acompanhamento de pelo menos 6 meses; 4 de 36 pacientes com diagnóstico morreram durante o acompanhamento devido a infecções ($n = 1$) ou câncer ($n = 3$). Outros estudos também mostraram que os casos de câncer são responsáveis pela maior parte das mortes relacionadas à FOO. O linfoma não Hodgkin tem uma taxa de mortalidade desproporcionalmente elevada. Na FOO não relacionada a câncer, as taxas de morte são muito baixas. O bom desfecho em pacientes sem diagnóstico confirma que doenças ocultas potencialmente letais são muito incomuns e que a terapia empírica com antibióticos, agentes antituberculosos ou glicocorticoides são raras vezes necessários em pacientes estáveis. Nas regiões com menos recursos, as doenças infecciosas ainda são uma causa importante de FOO e os desfechos podem ser diferentes.

SEÇÃO 3

DISFUNÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

27

Síncope

Roy Freeman

Síncope é uma perda transitória e autolimitada da consciência, decorrente do comprometimento global agudo do fluxo sanguíneo cerebral. O início é rápido, de curta duração, e a recuperação, espontânea e completa. Outras causas de perda transitória da consciência precisam ser distinguidas de síncope; elas incluem convulsões, isquemia vertebrobasilar, hipoxemia e hipoglicemia. Um pródromo de síncope (*pré-síncope*) é comum, embora possa ocorrer perda da consciência sem qualquer sinal de aviso. Os sintomas pré-síncope típicos incluem tontura, vertigem, fraqueza, fadiga e distúrbios visuais e auditivos. As causas de síncope podem ser divididas em três categorias gerais: (1) síncope neuromediada (também conhecida como *síncope reflexa ou vagal*), (2) hipotensão ortostática e (3) síncope cardíaca.

A síndrome neuromediada compreende um grupo heterogêneo de distúrbios funcionais que se caracterizam por uma alteração transitória nos reflexos responsáveis pela manutenção da homeostase cardiovascular. Ocorrem vasodilatação episódica (ou perda do tônus vasoconstritor) e bradicardia em combinações variáveis, resultando em falha temporária do controle da pressão sanguínea. Em contrapartida, nos pacientes com hipotensão ortostática decorrente de insuficiência autônoma, esses reflexos cardiovasculares homeostáticos ficam prejudicados de maneira crônica. A síncope cardíaca pode ser decorrente de arritmias ou cardiopatias estruturais que causam queda no débito cardíaco. Os aspectos clínicos, mecanismos fisiopatológicos subjacentes, intervenções terapêuticas e prognósticos diferem acentuadamente entre essas três causas.

EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL

A síncope é um problema comum, responsável por aproximadamente 3% de todos os comparecimentos de pessoas ao setor de emergência e 1% de todas as internações hospitalares. O custo anual das hospitalizações relacionadas com a síncope nos Estados Unidos é de cerca de 2,4 bilhões de dólares. A síncope tem incidência cumulativa durante a vida de até 35% na população geral. A incidência máxima em jovens ocorre entre 10 e 30 anos de idade, com pico em torno dos 15 anos. A síncope neuromediada é a etiologia da grande maioria desses casos. Em adultos idosos, há aumento agudo na incidência de síncope após os 70 anos.

Em estudos populacionais, a síncope neuromediada é a causa mais comum do problema. A incidência é ligeiramente maior em mulheres do que em homens. Em indivíduos jovens, costuma haver antecedentes familiares em parentes de primeiro grau. Doença cardiovascular devido a doença estrutural ou arritmias é causa seguinte mais comum na maioria das séries, em particular nos setores de emergência e pacientes idosos. A prevalência de hipotensão ortostática também aumenta com a idade, por causa da redução na responsividade do barorreflexo e na complacência cardíaca, bem como da atenuação do reflexo vestibulossimpático associada ao envelhecimento. Nos idosos, a hipotensão ortostática é substancialmente mais comum em indivíduos institucionalizados (54−68%) que na comunidade em geral (6%), observação mais provavelmente explicada pela maior prevalência de distúrbios neurológicos predisponentes, comprometimento fisiológico e uso de mediação vasoativa entre pacientes institucionalizados.

O prognóstico após um único evento de síncope em todos os grupos etários em geral é benigno. Em particular, a síncope de origem não cardíaca ou inexplicada em indivíduos jovens tem prognóstico excelente; a expectativa de vida não é afetada. Em contrapartida, a síncope de causa cardíaca, seja por cardiopatia ou arritmia primária, está associada a risco elevado de morte súbita cardíaca e mortalidade por outras causas. Similarmente, a taxa de mortalidade é maior em indivíduos com síncope decorrente de hipotensão ortostática relacionada com a idade e condições comórbidas **(Quadro 27.1)**.

QUADRO 27.1 **FATORES DE ALTO RISCO QUE INDICAM HOSPITALIZAÇÃO OU AVALIAÇÃO INTENSIVA DE SÍNCOPE**

Dor torácica sugestiva de isquemia coronariana
Características de insuficiência cardíaca congestiva
Valvulopatia moderada ou grave
Cardiopatia estrutural moderada ou grave
Alterações isquêmicas no ECG
História de arritmias ventriculares
Intervalo QT prolongado (> 500 ms)
Bloqueio sinoatrial repetitivo ou pausas sinusais
Bradicardia sinusal persistente
Bloqueio bi ou trifascicular ou retardo da condução intraventricular com duração de QRS ≥ 120 ms
Fibrilação atrial
Taquicardia ventricular não sustentada
História familiar de morte súbita

Síndromes pré-excitação
Padrão Brugada no eletrocardiograma (ECG)
Palpitações no momento da síncope
Síncope em repouso ou durante exercícios

FISIOPATOLOGIA

A postura ereta impõe um estresse fisiológico único sobre os humanos; a maioria dos episódios de síncope – mas não todos – ocorre na posição ortostática. Tal postura resulta em um acúmulo de 500−1.000 mL de sangue nas extremidades inferiores e na circulação esplâncnica. Há uma diminuição no retorno venoso para o coração e enchimento ventricular reduzido, que resultam em redução do débito cardíaco e da pressão sanguínea. Essas alterações hemodinâmicas provocam a resposta reflexa compensatória, iniciada pelos barorreceptores no seio carotídeo e no arco aórtico, resultando em aumento do efluxo simpático e diminuição da atividade nervosa vagal (Fig. 27.1). O reflexo aumenta a resistência periférica, o retorno venoso para o coração e o débito cardíaco, e, portanto, limita a queda na pressão sanguínea. Se essa resposta falhar, como é o caso cronicamente em hipotensão ortostática e transitoriamente na síncope neuromediada, ocorre hipoperfusão cerebral.

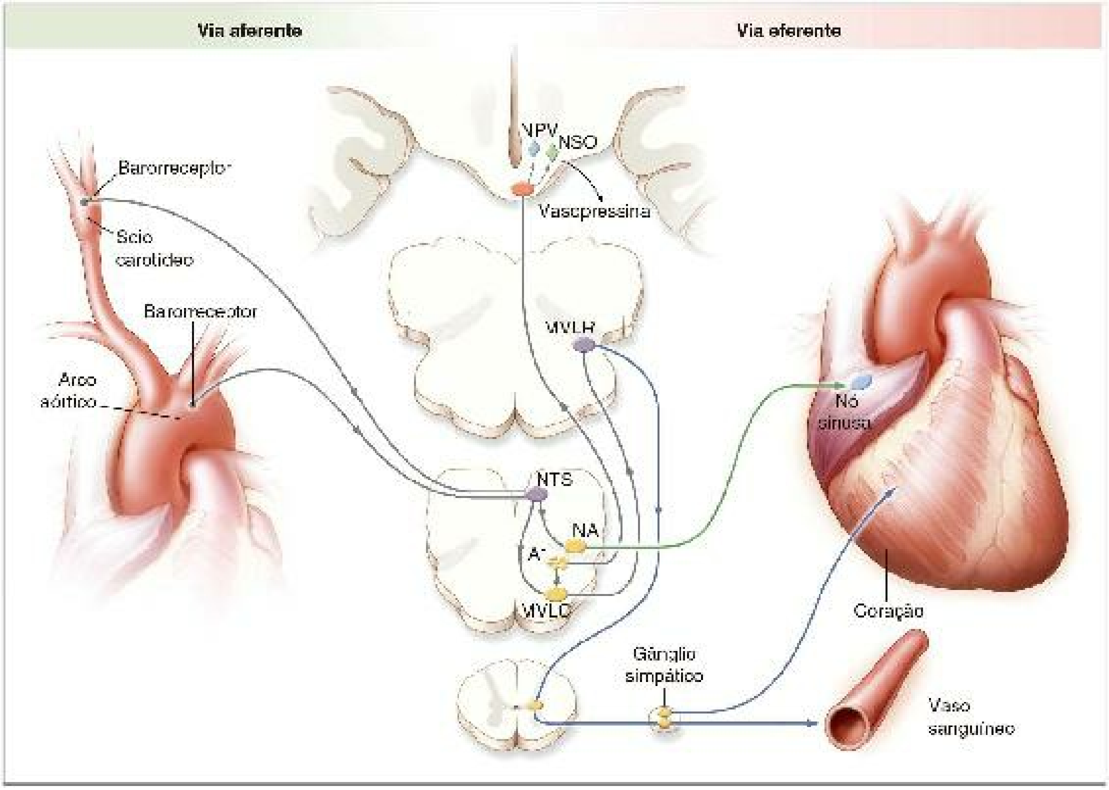
Via aferente
Via eferente
NPV
NSO
Barorreceptor
Seio carotídeo
Vasopressina
Barorreceptor
MVLR
Arco aórtico
Nó sinusal
NTS
NA
A1
MVLC
Coração
Gânglio simpático
Vaso sanguíneo

FIGURA 27.1 **Barorreflexo.** Uma queda na pressão arterial descarrega os barorreceptores – os terminais de fibras aferentes dos nervos glossofaríngeo e vago – situados no seio carotídeo e no arco aórtico. Isso acarreta uma redução nos impulsos aferentes liberados desses mecanorreceptores através dos nervos glossofaríngeo e vago para o núcleo do trato solitário (NTS) na medula dorsomedial. A redução da atividade

aferente barorreceptora causa uma queda no estímulo nervoso vagal para o nodo sinusal, que é mediado pelas conexões do NTS para o núcleo ambíguo (NA). Há aumento na atividade eferente simpática, que é mediada pelas projeções do NTS para a medula ventrolateral caudal (MVLC, uma via excitatória), e daí para a medula ventrolateral rostral (MVLR, uma via inibitória). A ativação de neurônios parassimpáticos da MVLR em resposta à hipotensão deve-se predominantemente, portanto, à desinibição. Em resposta a uma queda mantida na pressão arterial, a liberação de vasopressina é mediada pela projeções do grupo de células noradrenérgicas A1 na medula ventrolateral. Essa projeção ativa os neurônios que sintetizam vasopressina na porção magnocelular do núcleo paraventricular (NPV) e do núcleo supraóptico (NSO) do hipotálamo. *Azul* denota os neurônios simpáticos, e *verde*, os parassimpáticos. *(De R Freeman: N Engl J Med 358:615, 2008.)*

A síncope é uma consequência da hipoperfusão cerebral global e, assim, representa uma falha dos mecanismos autorreguladores do fluxo sanguíneo cerebral. Fatores miogênicos, metabólitos locais e, em menor extensão, o controle autonômico neurovascular são responsáveis pela autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral **(Cap. 330)**. A latência da resposta autorregulatória é de 5-10 segundos. É comum o fluxo sanguíneo cerebral variar de 50-60 mL/min/100 g de tecido cerebral e permanecer relativamente constante, com as pressões de perfusão variando de 50-150 mmHg. A cessação do fluxo sanguíneo por 6-8 segundos resulta em perda da consciência, embora ocorra comprometimento da consciência quando o fluxo sanguíneo diminui para 25 mL/min/100 g de tecido cerebral.

Do ponto de vista clínico, uma queda na pressão sistólica sistêmica para aproximadamente 50 mmHg ou menos resulta em síncope. Uma queda no débito cardíaco e/ou na resistência vascular sistêmica – os determinantes da pressão sanguínea –, portanto, é a base da fisiopatologia da síncope. As causas comuns de comprometimento do débito cardíaco incluem diminuição do volume sanguíneo circulante efetivo, aumento da pressão torácica, embolia pulmonar maciça, bradiarritmias e taquiarritmias cardíacas, cardiopatia valvular e disfunção miocárdica. A resistência vascular sistêmica pode estar diminuída por doenças do sistema nervoso periférico autonômico, medicações simpatolíticas e transitoriamente durante uma síncope neuromediada . O aumento da resistência vascular cerebral, mais frequentemente devido à hipocarbia induzida pela hiperventilação, também pode contribuir para a fisiopatologia da síncope.

Dois padrões de alterações no eletrencefalograma (EEG) ocorrem em pessoas com síncope. O primeiro é o padrão “lento-plano-lento” **(Fig. 27.2)**, no qual a atividade de fundo normal é substituída por ondas delta lentas de alta amplitude. Isso é seguido pelo súbito achatamento do EEG – uma cessação ou atenuação da atividade cortical –

seguido pelo retorno de ondas lentas e, depois, atividade normal. Um segundo padrão, o “padrão lento”, se caracteriza apenas por aumento e diminuição da atividade de ondas lentas. O achatamento do EEG que ocorre no padrão lento-plano-lento é um marcador de hipoperfusão cerebral mais grave. Apesar da presença de movimentos mioclônicos e outras atividades motoras durante eventos de síncope, não são detectadas descargas epiléticas no EEG.

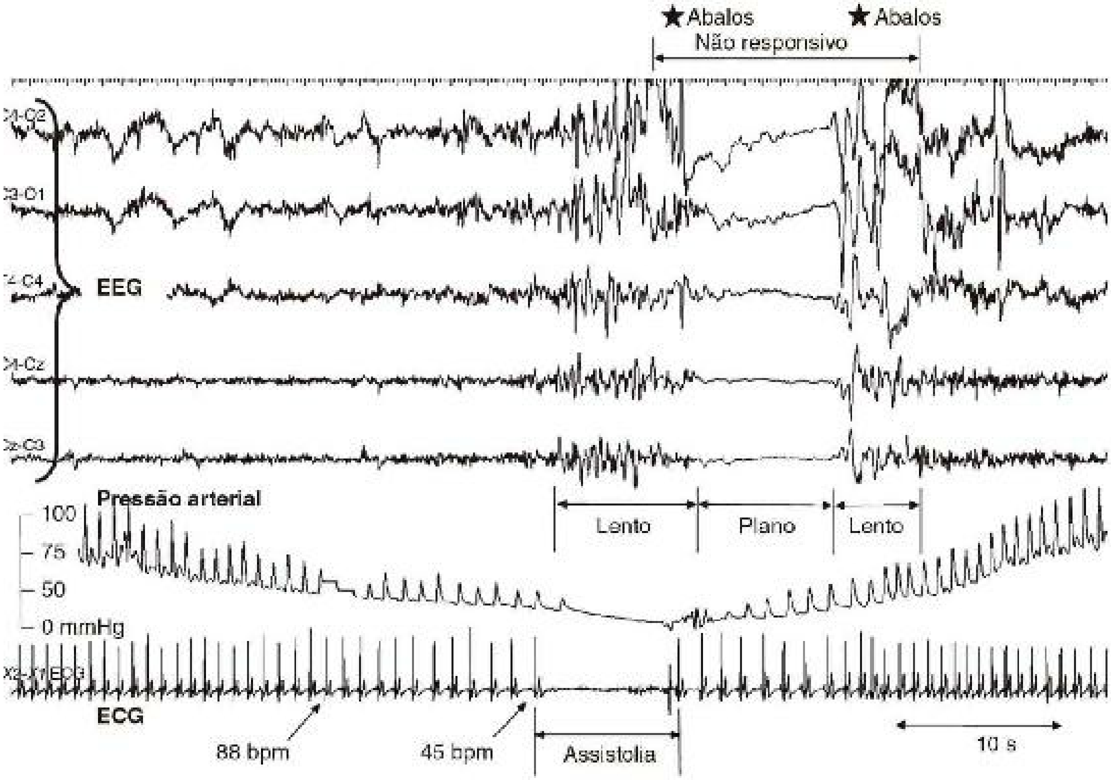

FIGURA 27.2 Eletrencefalograma (EEG) na síncope vasovagal. Um segmento de 1 min de um teste com mesa inclinada (*tilt-test*) com síncope vasovagal típica demonstrando o padrão “lento-plano-lento” no EEG. É mostrada a pressão arterial digital a cada batimento, o eletrocardiograma (ECG) e canais selecionados do EEG. O alentecimento do EEG começa quando a pressão sistólica cai para ~50 mmHg; a frequência cardíaca é, então, de aproximadamente 45 batimentos/min (bpm). Ocorrência de assistolia com duração de cerca de 8 s. O EEG fica plano por um período semelhante, mas com retardo. Foi observada perda transitória da consciência com duração de 14 s. Houve abalos musculares logo antes e logo depois do período plano do EEG. *(Figura reproduzida, com permissão, de W Wieling et al: Brain 132:2630, 2009.)*

CLASSIFICAÇÃO

SÍNCOPE NEUROMEDIADA

A síncope neuromediada (reflexa; vasovagal) é a via final de um arco reflexo complexo do sistema nervoso central e periférico. Há uma alteração súbita e transitória na atividade autonômica eferente com aumento do fluxo de saída parassimpático mais inibição do simpático (resposta vasodepressora), resultando em bradicardia, vasodilatação e/ou redução do tônus vasoconstritor. A queda resultante na pressão arterial sistêmica pode então reduzir o fluxo sanguíneo cerebral para abaixo dos limites compensatórios de autorregulação (Fig. 27.3). Para gerar uma síncope neuromediada, há necessidade de um sistema nervoso autônomo funcionante, em contraste com a síncope que resulta de falha autonômica (discutida adiante).

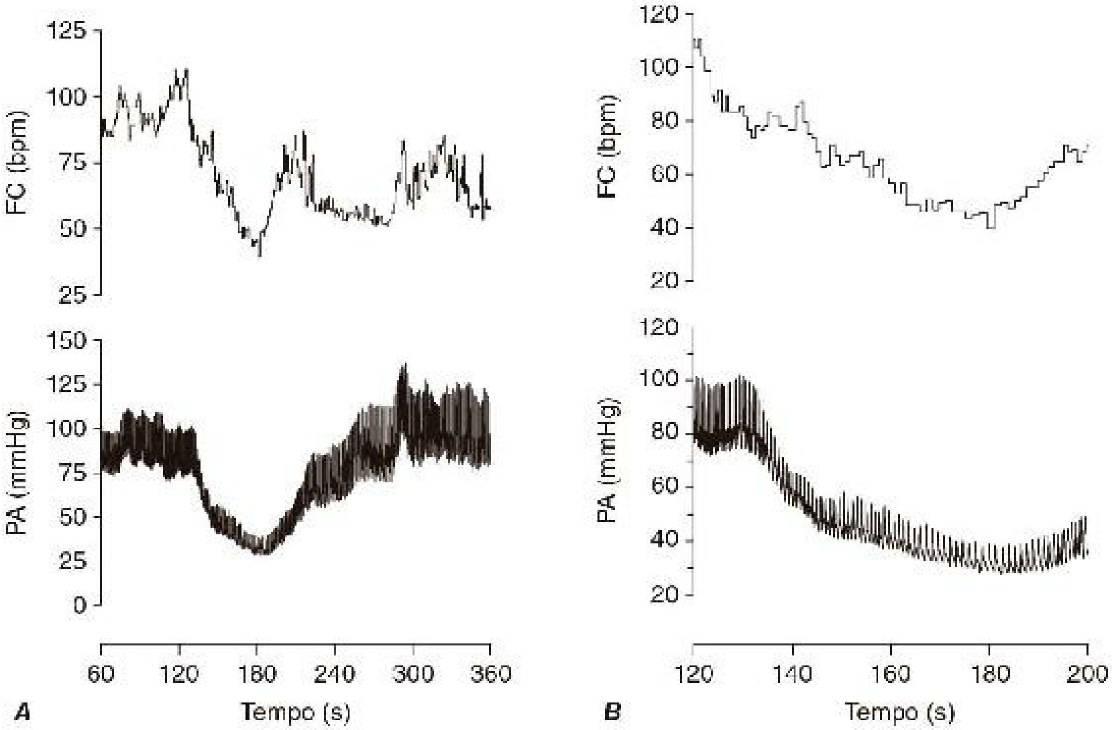

FIGURA 27.3 ***A.*** Uma resposta hipotensiva-bradicárdica paroxística, característica da síncope neuromediada. A pressão arterial e a frequência cardíaca não invasivas a cada batimento são mostradas por 5 min (de 60-360 s) de uma inclinação para cima em uma mesa inclinada. ***B.*** Mesmo traçado expandido para mostrar 80 s do episódio (de 120-200 s). PA, pressão arterial; bpm, batimentos por minuto; FC, frequência cardíaca.

Múltiplos gatilhos da alça aferente do arco reflexo podem resultar na síncope neuromediada. Em algumas situações, isso pode ser claramente definido, por exemplo seio carotídeo, trato gastrintestinal ou bexiga. Porém, é comum que o gatilho não seja reconhecido e a causa seja multifatorial. Em tais circunstâncias, é provável que diferentes vias aferentes convergem para a rede central autonômica dentro da medula, que integra os impulsos neurais e medeia a resposta de vasodepressão e bradicardia.

Classificação da síncope neuromediada A síncope neuromediada pode ser subdividida com base na via aferente e no gatilho provocativo. A síncope vasovagal (o desmaio comum) é provocada por emoção intensa, dor e/ou estresse ortostático, enquanto as síncopes reflexas situacionais têm estímulos específicos localizados que provocam a vasodilatação reflexa e a bradicardia que levam à síncope. Os mecanismos subjacentes da maioria dessas síncopes reflexas situacionais foram identificados, e a fisiopatologia, delineada. O gatilho aferente pode originar-se no sistema pulmonar, no gastrintestinal, no urogenital, no coração e na artéria carótida **(Quadro 27.2)**. A hiperventilação que acarreta hipocarbia e vasoconstrição cerebral mais a pressão intratorácica elevada que prejudica o retorno venoso para o coração desempenham um papel central em muitas das síncopes reflexas situacionais. A via aferente do arco reflexo difere entre esses distúrbios, mas a resposta eferente via nervo vago e vias simpáticas é semelhante.

QUADRO 27.2 CAUSAS DE SÍNCOPE

A. Síncope neuromediada

- Síncope vasovagal
  - Medo provocado, dor, ansiedade, emoção intensa, visão de sangue, visões e odores desagradáveis, estresse ortostático
- Síncope reflexa situacional
  - Pulmonar
    - Síncope causada por tosse, do instrumentista de sopro, do levantador de peso, por truque[a] e pelo riso excessivo,[b] por espirro, instrumentação de via respiratória
  - Urogenital
    - Síncope pós-micção, por instrumentação do trato urogenital, massagem prostática
  - Gastrintestinal
    - Síncope da deglutição, neuralgia glossofaríngea, estimulação esofágica, instrumentação do trato gastrintestinal, exame retal, síncope da defecação
  - Sistema cardíaco
    - Reflexo de Bezold-Jarisch, obstrução do fluxo de saída cardíaco
  - Seio carotídeo
    - Sensibilidade do seio carotídeo, massagem do seio carotídeo
  - Ocular
    - Pressão ocular, exame ocular, cirurgia ocular

B. Hipotensão ortostática

- Insuficiência autonômica primária decorrente de doenças neurodegenerativas idiopáticas centrais e periféricas – as “sinucleinopatias”
  - Doenças por corpos de Lewy
    - Doença de Parkinson
    - Demência por corpos de Lewy
    - Insuficiência autonômica pura
  - Atrofia de múltiplos sistemas (síndrome de Shy-Drager)

- Insuficiência autonômica secundária, devido a neuropatias periféricas autonômicas
  - Diabetes
  - Amiloidose hereditária (polineuropatia amiloide familiar)
  - Amiloidose primária (amiloidose AL; associada à imunoglobulina de cadeia leve)
  - Neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas (NHSA) (especialmente do tipo III – disautonomia familiar)
  - Neuropatia autonômica idiopática imunomediada
  - Ganglionopatia autonômica autoimune
  - Síndrome de Sjögren
  - Neuropatia autonômica paraneoplásica
  - Neuropatia pelo HIV
- Hipotensão pós-prandial
- Iatrogênica (induzida por fármacos)
- Depleção de volume

C. Síncope cardíaca

- Arritmias
  - Disfunção do nodo sinusal
  - Disfunção atrioventricular
  - Taquicardias supraventriculares
  - Taquicardias ventriculares
  - Canalopatias hereditárias
- Cardiopatia estrutural
  - Doença valvar
  - Isquemia miocárdica
  - Miocardiopatias obstrutivas e outras
  - Mixoma atrial
  - Derrame e tamponamento pericárdico

[a] Hiperventilação por cerca de 1 minuto, seguida por compressão torácica súbita.
[b] Hiperventilação (cerca de 20 respirações) em uma posição agachada, o paciente levanta-se rapidamente e, em seguida, Valsalva.

Como alternativa, a síncope neuromediada pode ser subdividida com base na via eferente predominante. Síncope vasodepressora descreve a síncope predominantemente causada por falha vasoconstritora simpática eferente; síncope cardioinibidora descreve aquela predominantemente associada a bradicardia ou assistolia devido a aumento do efluxo vagal; e síncope mista descreve aquela em que há alterações tanto vagais como no reflexo simpático.

Aspectos da síncope neuromediada Além dos sintomas de intolerância ortostática, como tontura, vertigem e fadiga, pode haver aspectos premonitórios de ativação autonômica em pacientes com síncope neuromediada. Tais fatores incluem diaforese, palidez, palpitações, náusea, hiperventilação e bocejos. Durante o evento da síncope, pode ocorrer mioclonia proximal e distal (arrítmica e multifocal), levantando a possibilidade de epilepsia. Os olhos costumam permanecer abertos e, em geral, desviam-se para cima. As pupilas costumam estar dilatadas. Podem ocorrer movimentos oculares inespecíficos. Pode haver grunhidos, gemidos, roncos e estertores respiratórios. Pode haver incontinência urinária. A incontinência fecal é muito rara. A confusão pós-ictal também é rara, embora alucinações visuais e auditivas e sensação de morte iminente ou experiências extracorpóreas sejam algumas vezes relatadas.

Embora alguns fatores predisponentes e estímulos provocativos estejam bem estabelecidos (p. ex., postura ereta sem movimento, temperatura ambiente quente, depleção do volume intravascular, ingestão de álcool, hipoxemia, anemia, dor, visualização de sangue, venopunção e emoção intensa), não se conhece a base subjacente dos limiares amplamente diferentes para síncope entre indivíduos expostos ao mesmo estímulo provocativo. Pode ser que haja uma base genética para a síncope neuromediada; vários estudos relataram incidência elevada de síncope em parentes de primeiro grau de pessoas que desmaiam, mas não foi identificado um gene ou marcador genético, e fatores ambientais, sociais e culturais não foram excluídos por esses estudos.

TRATAMENTO SÍNCOPE NEUROMEDIADA

Tranquilizar, evitar estímulos provocativos e expandir o volume plasmático com líquido e sal são os princípios fundamentais do tratamento da síncope neuromediada. Manobras isométricas de contrapressão dos membros superiores (cruzar as pernas ou dar aperto de mão com o braço tenso) podem elevar a pressão arterial pelo aumento do volume sanguíneo central e débito cardíaco. Ao manter a pressão na zona de autorregulação, essas manobras evitam ou retardam o início da síncope. Ensaios controlados randomizados corroboram essa intervenção.

Fludrocortisona, agentes vasoconstritores e adrenorreceptores antagonistas β são usados em ampla escala por especialistas para tratar pacientes refratários, embora não haja evidência consistente de ensaios controlados randomizados sobre qualquer farmacoterapia para tratar a síncope neuromediada. Como a vasodilatação é o mecanismo fisiopatológico dominante na síncope na maioria dos pacientes, o uso de marca-passo cardíaco raramente é benéfico. Exceções possíveis são pacientes mais velhos (> 40 anos) em que a síncope está associada a assistolia ou bradicardia severa e aqueles com cardionibição proeminente devido à síndrome do seio carotídeo. Em tais pacientes, um marca-passo de câmara dupla pode ser útil.

HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A hipotensão ortostática, definida como uma redução na pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na pressão arterial diastólica de ao menos 10 mmHg dentro de 3 minutos com o paciente em pé ou com a cabeça para cima em uma mesa inclinada, é uma manifestação de falha vasoconstritora simpática (autonômica) **(Fig. 27.4)**. Em muitos casos (mas não em todos), não há aumento compensatório na frequência cardíaca, apesar da hipotensão; na vigência de insuficiência autonômica parcial, a frequência cardíaca pode aumentar até certo ponto, mas isso não é o bastante para manter o débito cardíaco. Uma variante da hipotensão ortostática é a forma "tardia", que ocorre depois que o paciente fica mais de 3 minutos na posição ereta; pode ser que isso reflita uma forma discreta ou inicial de disfunção simpática adrenérgica. Em alguns casos, ocorre hipotensão ortostática dentro de 15 segundos em pé (a chamada hipotensão ortostática "precoce"), achado que pode refletir um desajuste transitório entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, e não representa insuficiência autonômica.

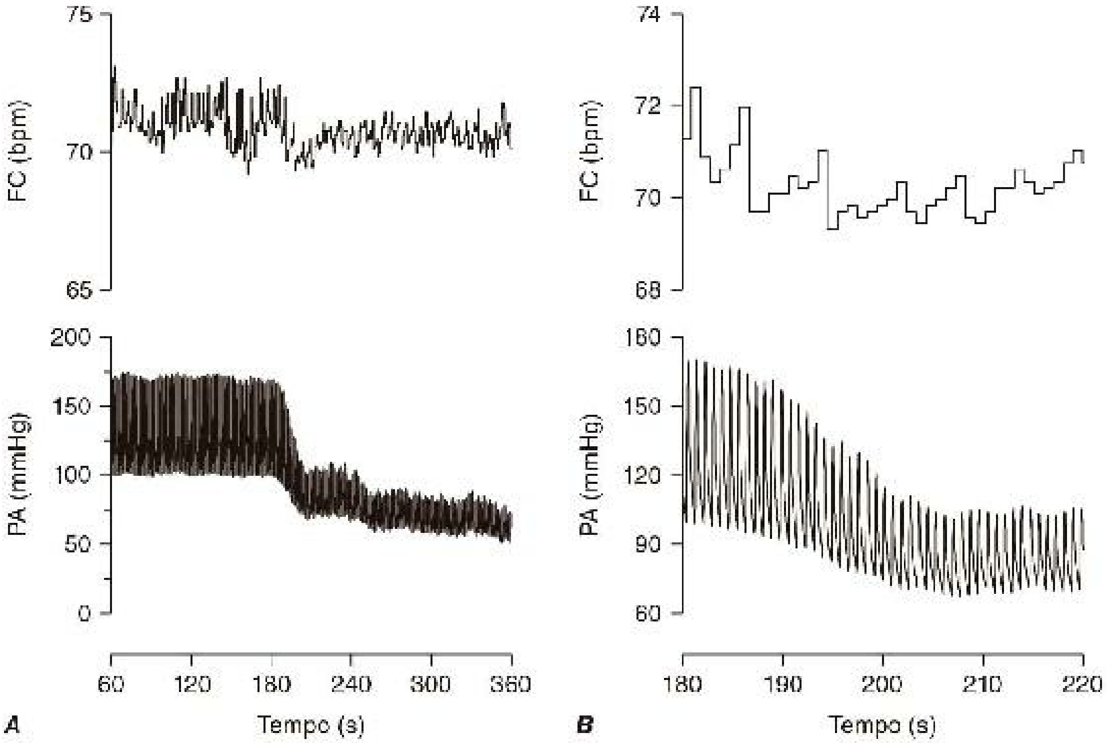

FIGURA 27.4 ***A.*** A queda gradual na pressão arterial sem aumento compensatório na frequência cardíaca, característica da hipotensão ortostática decorrente de insuficiência autônoma. A pressão arterial e a frequência cardíaca são mostradas por 5 min (de 60-360 s) em uma inclinação para cima em uma mesa inclinada. ***B.*** Mesmo traçado expandido para mostrar 40 s do episódio (de 180-220 s). PA, pressão arterial; bpm, batimentos por minuto; FC, frequência cardíaca.

Os sintomas característicos de hipotensão ortostática incluem vertigem, tontura e pré-síncope (quase desmaio), ocorrendo em resposta a uma alteração súbita da postura. No entanto, os sintomas podem estar ausentes ou ser inespecíficos, como fraqueza generalizada, fadiga, lentidão cognitiva, falseio das pernas ou cefaleia. Pode ocorrer borramento visual, provavelmente devido a isquemia retiniana ou do lobo occipital. Dor no pescoço – tipicamente na região suboccipital, cervical posterior e do ombro (a "cefaleia do cabide de casaco"), mais provavelmente devida à isquemia do músculo do pescoço, pode ser o único sintoma. Os pacientes podem relatar dispneia ortostática (que se acredita refletir desequilíbrio na ventilação-perfusão devido à perfusão inadequada dos ápices pulmonares ventilados) ou angina (atribuída a comprometimento da perfusão miocárdica, mesmo com artérias coronárias normais). Os sintomas podem ser exacerbados por exercício, ficar muito tempo em pé, aumento da temperatura ambiente ou pelas refeições. Em geral, a síncope é precedida por sintomas de alarme, mas pode ocorrer subitamente, o que sugere a possibilidade de uma convulsão ou causa cardíaca.

A hipertensão supina é comum em pacientes com hipotensão ortostática devida à insuficiência autonômica, acometendo mais de 50% deles em algumas séries. Pode haver hipotensão ortostática após o início do tratamento para hipertensão, e sobrevir hipertensão supina após o tratamento da hipotensão ortostática. Entretanto, em outros casos, a associação das duas condições não está relacionada com a terapia e, em parte, pode ser explicada pela disfunção barorreflexa na presença de efluxo simpático residual, particularmente em pacientes com degeneração autonômica central.

Causas de hipotensão ortostática neurogênica As causas de hipotensão ortostática neurogênica incluem disfunção do sistema nervoso autonômico central e periférico **(Cap. 454)**. A disfunção autonômica de outros sistemas orgânicos (inclusive bexiga, intestinos, órgãos sexuais e sistema sudomotor) de gravidade variável frequentemente acompanha a hipotensão ortostática nesses distúrbios **(Quadro 27.2)**.

Os distúrbios degenerativos autonômicos primários são a atrofia de múltiplos sistemas (síndrome de Shy-Drager; **Cap. 454**), doença de Parkinson **(Cap. 449)**, demência por corpos de Lewy **(Cap. 448)** e insuficiência autonômica pura **(Cap. 454)**. Essas doenças costumam ser agrupadas como "sinucleinopatias" devido à presença de alfa-sinucleína, uma pequena proteína que precipita predominantemente no citoplasma de neurônios nos distúrbios com corpos de Lewy (doença de Parkinson, demência por corpúsculos de Lewy e insuficiência autonômica pura) e na glia na atrofia de múltiplos sistemas.

A disfunção autonômica periférica também pode acompanhar neuropatias periféricas de fibras finas, como as observadas na neuropatia diabética, na amiloide, na imunomediada e nas neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas (NHSA; em particular a do tipo III; disautonomia familiar) e nas neuropatias inflamatórias **(Caps. 4**

59 e 460). Com menor frequência, a hipotensão ortostática está associada às neuropatias periféricas que acompanham a deficiência de vitamina B_{12}, a exposição neurotóxica, infecções pelo HIV e outras e à porfiria.

Pacientes com insuficiência autonômica e os idosos são suscetíveis a quedas na pressão arterial associadas às refeições. A magnitude da queda na pressão arterial é exacerbada por refeições fartas, ricas em carboidratos e pelo consumo de álcool. O mecanismo da síncope pós-prandial ainda não foi completamente elucidado.

A hipotensão ortostática em geral é iatrogênica. Fármacos de várias classes podem diminuir a resistência periférica (p. ex., antagonistas do adrenorreceptor α usados para tratar a hipertensão e a hipertrofia prostática; agentes anti-hipertensivos de diversas classes; nitratos e outros vasodilatadores; agentes tricíclicos e fenotiazinas). A depleção de volume iatrogênica devida à diurese e aquela de origem clínica (hemorragia, vômitos, diarreia ou baixo consumo de líquido) também podem resultar em redução do volume circulatório efetivo, hipotensão ortostática e síncope.

TRATAMENTO HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A primeira etapa é eliminar as causas reversíveis – em geral medicações vasoativas (Quadro 454.6). Depois disso, devem ser introduzidas as intervenções não farmacológicas. Essas intervenções incluem orientação do paciente quanto a mudar da posição supina para a ereta, cuidados com os efeitos hipotensivos das refeições volumosas, instruções sobre as manobras de contrapressão isométrica que aumentam a pressão vascular (ver anteriormente) e elevar a cabeça no leito para reduzir a hipertensão supina. O volume intravascular deve ser expandido aumentando-se o consumo dietético de líquido e sal. Caso essas medidas não farmacológicas falharem, deve ser instituída a intervenção farmacológica com acetato de fludrocortisona e agentes vasoconstritores, como a midodrina, a L-di-hidroxifenilserina e a pseudoefedrina. Alguns pacientes com sintomas intratáveis requerem tratamento adicional com agentes suplementares que incluem piridostigmina, ioimbina, acetato de desmopressina (DDAVP) e eritropoetina (Cap. 454).

SÍNCOPE CARDÍACA

A síncope cardíaca (ou cardiovascular) é causada por arritmias e doença cardíaca estrutural. Isso pode ocorrer de forma combinada, pois a doença estrutural deixa o coração mais vulnerável à atividade elétrica anormal.

Arritmias As bradiarritmias que causam síncope incluem aquelas devidas à disfunção grave do nodo sinusal (p. ex., parada sinusal ou bloqueio sinoatrial) e bloqueio atrioventricular (AV) (p. ex., Mobitz do tipo II, de alto grau e bloqueio AV completo). As bradiarritmias decorrentes de disfunção do nodo sinusal em geral estão associadas a uma taquiarritmia atrial, distúrbio conhecido como síndrome de taquicardia-bradicardia. Uma pausa prolongada após o término de um episódio de taquicardia é uma causa frequente de síncope em pacientes com essa síndrome. Medicações de várias classes também podem ocasionar bradiarritmias de gravidade suficiente para causar síncope. A síncope devida a bradicardia ou assistolia é conhecida como crise de Stokes-Adams.

As taquiarritmias ventriculares frequentemente causam síncope. A probabilidade de síncope com taquicardia ventricular depende, em parte, da frequência ventricular; frequências abaixo de 200 bpm são menos propensas a causar síncope. A função hemodinâmica comprometida durante taquicardia ventricular é causada por contração ventricular inefetiva, enchimento diastólico reduzido devido a períodos abreviados de enchimento, perda da sincronia AV e isquemia miocárdica concomitante.

Vários distúrbios associados com instabilidade eletrofisiológica cardíaca e arritmogênese devem-se a mutações em genes de subunidades de canais de íons. Isso inclui a síndrome do QT longo, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. A síndrome do QT longo é um distúrbio geneticamente heterogêneo, associado à repolarização cardíaca prolongada e a uma predisposição para arritmias ventriculares. Síncope e morte súbita em pacientes com a síndrome do QT longo resultam de uma única taquicardia ventricular polimórfica, denominada *torsades de pointes*, que degenera em fibrilação ventricular. A síndrome do QT longo foi ligada aos genes que codificam as subunidades α do canal de K^+ e β do canal de K^+, o canal de Na^+ voltagem-dependente e uma proteína estrutural, a anquirina B (ANK2). A síndrome de Brugada caracteriza-se por fibrilação ventricular idiopática, associada a anormalidades ventriculares direitas no eletrocardiograma (ECG) sem cardiopatia estrutural. Esse distúrbio também é geneticamente heterogêneo, embora, na maioria dos casos, esteja ligado a mutações em uma subunidade α do canal de Na^+, SCN5A. A taquicardia polimórfica catecolaminérgica é um distúrbio hereditário geneticamente heterogêneo, associado a arritmias induzidas por exercício ou estresse, síncope ou morte súbita. O prolongamento adquirido do intervalo QT, mais comumente devido a fármacos, também pode resultar em arritmias ventriculares e síncope. **Tais distúrbios são discutidos em detalhes no Capítulo 277.**

Doença estrutural Cardiopatias estruturais (p. ex., valvulopatia, isquemia miocárdica, miocardiopatias hipertróficas e outras, massas cardíacas, como o mixoma atrial, e efusões pericárdicas) podem ocasionar síncope por comprometimento do débito cardíaco. A doença estrutural também pode contribuir para outros mecanismos fisiopatológicos de síncope. Por exemplo, as cardiopatias estruturais podem predispor à arritmogênese; o tratamento agressivo da insuficiência cardíaca com diuréticos e/ou vasodilatadores pode acarretar hipotensão ortostática; e pode ocorrer vasodilatação reflexa inapropriada com distúrbios estruturais, como estenose aórtica e miocardiopatia hipertrófica, possivelmente provocada por aumento da contratilidade ventricular.

TRATAMENTO SÍNCOPE CARDÍACA

O tratamento da síncope cardíaca depende do distúrbio subjacente. As terapias para arritmias incluem marca-passo cardíaco para doença do nodo sinusal e bloqueio AV, e ablação, antiarrítmicos e cardioversores-desfibriladores para taquiarritmias atriais e ventriculares. Tais distúrbios são mais bem tratados por médicos especializados nessa área.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Síncope

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A síncope é facilmente diagnosticada quando os aspectos característicos estão presentes, porém vários distúrbios com perda transitória real ou aparente da consciência podem causar confusão diagnóstica.

Convulsões generalizadas e parciais podem ser confundidas com síncope, mas há aspectos que as diferenciam. Embora movimentos tônico-clônicos sejam característicos de uma convulsão generalizada, também podem ocorrer movimentos mioclônicos e outros em até 90% dos episódios de síncope. Os espasmos mioclônicos associados à síncope podem ser multifocais ou generalizados. Em geral, eles são arrítmicos e de curta duração (< 30 s). Também pode ocorrer postura flexora e extensora discreta. Convulsões parciais ou parciais complexas com generalização secundária costumam ser precedidas por uma aura, comumente um odor desagradável, ansiedade, medo, desconforto abdominal ou outras sensações viscerais. Esses fenômenos devem ser diferenciados dos aspectos premonitórios de síncope.

As manifestações autonômicas de convulsões (epilepsia autonômica) podem gerar uma busca diagnóstica mais difícil. Convulsões autonômicas têm manifestações cardiovasculares, gastrintestinais, pulmonares, urogenitais, pupilares e cutâneas que são semelhantes aos aspectos premonitórios de síncope. Frequentemente, as manifestações cardiovasculares de epilepsia autonômica incluem taquicardias e bradicardias com sintomas clínicos associados que podem ser de magnitude suficiente para causar perda da consciência. A presença de auras não autonômicas acompanhantes podem ajudar a diferenciar esses episódios da síncope.

A perda da consciência associada a uma convulsão em geral dura mais de 5 minutos e está associada a sonolência pós-ictal prolongada e desorientação, enquanto após um evento de síncope ocorre quase imediatamente a reorientação. Podem ocorrer dores musculares tanto após síncope como após convulsões, mas elas tendem a durar mais após uma convulsão. As convulsões, ao contrário da síncope, raramente são provocadas por emoções ou dor. Pode ocorrer incontinência urinária, tanto com convulsões quanto com síncope, mas é muito raro ocorrer incontinência fecal com síncope.

A hipoglicemia pode causar perda transitória da consciência, tipicamente em indivíduos com diabetes dos tipos 1 ou 2 tratados com insulina. Os aspectos clínicos associados à hipoglicemia iminente ou instalada incluem tremor, palpitações, ansiedade, diaforese, fome e parestesias. Tais sintomas devem-se à ativação autonômica que se contrapõe à glicemia em queda. A fome, em particular, não é um aspecto premonitório típico de síncope. A hipoglicemia também prejudica a função neuronal, acarretando fadiga, fraqueza, tontura e sintomas cognitivos e comportamentais. Podem ocorrer dificuldades diagnósticas em indivíduos sob controle glicêmico estrito; a hipoglicemia repetida prejudica a resposta contrarreguladora e leva a uma perda dos sintomas de alarme característicos, específicos da hipoglicemia.

Pacientes com cataplexia apresentam perda abrupta, parcial ou completa, do tônus muscular, desencadeada por emoções fortes, em geral raiva ou riso. Ao contrário da síncope, a consciência é mantida durante os ataques, que costumam durar entre 30 segundos e 2 minutos. Não há sinais premonitórios. Ocorre cataplexia em 60-75% dos pacientes com narcolepsia.

A entrevista clínica e o interrogatório de testemunhas oculares em geral permite diferenciar síncope de quedas devido a disfunção vestibular, doença cerebelar, disfunção do sistema extrapiramidal e outros distúrbios da marcha. Se a queda for acompanhada por traumatismo craniano, uma síndrome pós-concussão, amnésia quanto aos eventos precipitantes e/ou perda da consciência podem contribuir para a dificuldade diagnóstica.

A perda aparente da consciência pode ser uma das manifestações de doença psiquiátrica, como ansiedade generalizada, transtornos do pânico, depressão maior e transtorno de somatização. Tais possibilidades devem ser consideradas em indivíduos que desmaiam com frequência, sem apresentar sintomas prodrômicos. É raro esses pacientes sofrerem alguma lesão, apesar de numerosas quedas. Não há alterações hemodinâmicas significativas concomitantes com esses episódios. Em contrapartida, a perda transitória da consciência devida à síncope vasovagal precipitada por medo, estresse, ansiedade e desconforto emocional é acompanhada por hipotensão, bradicardia ou ambas.

AVALIAÇÃO INICIAL

As metas da avaliação inicial são determinar se a perda transitória da consciência foi causada por síncope, identificar a causa e avaliar a possibilidade de futuros episódios e danos graves **(Quadro 27.1)**. A avaliação inicial deve incluir anamnese detalhada, questionário abrangente para as testemunhas e exame físico e neurológico completo. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser medidas na posição supina e após 3 minutos em pé, para se determinar se há hipotensão ortostática. Deve ser feito um ECG se houver suspeita de síncope devido a uma arritmia ou cardiopatia subjacente. As anormalidades eletrocardiográficas relevantes incluem bradiarritmias ou taquiarritmias, bloqueio AV, isquemia, infarto do miocárdio antigo, síndrome do QT longo e bloqueio de ramo do feixe. A avaliação inicial levará à identificação de uma causa de síncope em aproximadamente 50% dos pacientes e também permitirá a estratificação de pacientes em risco de mortalidade cardíaca.

Exames de laboratório Os exames laboratoriais de rotina raramente são úteis no sentido de identificar a causa da síncope. Devem ser feitos exames de sangue quando houver suspeita de distúrbios específicos, por exemplo, infarto do miocárdio, anemia e insuficiência autonômica secundária **(Quadro 27.2)**.

Exame do sistema nervoso autonômico A avaliação autonômica, incluindo o teste em mesa inclinada (*tilt-test*), pode ser realizada em centros especializados **(Cap. 4 54)**. Os testes autonômicos são úteis para revelar evidência objetiva de insuficiência autonômica e também demonstrar uma predisposição para a síncope neuromediada. O teste autonômico inclui avaliações da função do sistema nervoso parassimpático (p. ex., variabilidade da frequência cardíaca à respiração profunda e manobra de Valsalva), função simpática colinérgica (p. ex., resposta de sudorese termorreguladora e teste quantitativo do reflexo axônico sudomotor) e função adrenérgica simpática (p. ex., resposta da pressão arterial a uma manobra de Valsalva e um teste de mesa inclinada com medida da pressão arterial a cada batimento). As anormalidades hemodinâmicas demonstradas ao teste da mesa inclinada **(Figs. 27.3 e 27.4)** podem ser úteis para distinguir hipotensão ortostática devida à insuficiência autonômica da resposta bradicárdica hipotensiva da síncope neuromediada. De maneira semelhante, o teste da mesa inclinada pode ajudar a identificar pacientes com síncope decorrente de hipotensão ortostática imediata ou tardia.

Deve-se considerar a massagem do seio carotídeo em pacientes com sintomas sugestivos de síncope do seio carotídeo e naqueles com mais de 50 anos de idade e síncope recorrente de etiologia desconhecida. Esse teste só deve ser feito ao ECG contínuo e monitoração da pressão arterial, devendo ser evitado em pacientes com sopros carotídeos, placas ou estenose.

Avaliação cardíaca A monitoração com ECG está indicada para pacientes com alta probabilidade pré-teste de arritmia como causa de síncope. Se a probabilidade de arritmia potencialmente fatal for alta, os pacientes devem ser monitorados no hospital, p. ex., aqueles com doença estrutural ou doença arterial coronariana grave, taquicardia ventricular não mantida, bloqueio cardíaco trifascicular, intervalo QT prolongado, padrão ECG da síndrome Brugada e antecedentes familiares de morte súbita cardíaca **(Quadro 27.1)**. A monitoração com Holter ambulatorial é recomendada para pacientes que apresentam episódios frequentes de síncope (um ou mais por semana), enquanto o monitor de eventos (*loop event recorder*), que continuamente registra e apaga o ritmo cardíaco, é indicado para pacientes com suspeita de arritmias com baixo risco de morte súbita cardíaca. O monitor de eventos pode ser externo (recomendado para a avaliação de episódios que ocorrem com uma frequência maior do que um por mês) ou implantável (se a ocorrência de síncope for menos frequente).

Deve-se fazer uma ecocardiografia em pacientes com antecedentes de cardiopatia ou caso sejam encontradas anormalidades ao exame físico ou no ECG. Diagnósticos ecocardiográficos que podem ser responsáveis por síncope incluem estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica, tumores cardíacos, dissecção da aorta e tamponamento pericárdico. A ecocardiografia também tem um papel na estratificação do risco com base na fração de ejeção ventricular esquerda.

O teste de esforço com monitoração de ECG e pressão arterial deve ser realizado em pacientes que experimentam síncope durante ou logo após esforços. O teste de esforço pode ajudar a identificar arritmias induzidas por exercícios (p. ex., bloqueio AV relacionado à taquicardia) e vasodilatação exagerada induzida por exercícios.

Estudos eletrofisiológicos estão indicados em pacientes com cardiopatia estrutural e anormalidades ao ECG em que as investigações invasivas não levaram ao diagnóstico. Eles têm sensibilidade e especificidade baixas, só devendo ser realizados quando há alta probabilidade pré-teste. Atualmente, é feito raras vezes para avaliar pacientes com síncope.

Avaliação psiquiátrica O rastreamento para transtornos psiquiátricos pode ser apropriado em pacientes com episódios recorrentes inexplicados de síncope. O teste da mesa inclinada, com demonstração de sintomas na ausência de alteração hemodinâmica, pode ser útil para reproduzir a síncope nos pacientes em que se suspeita de síncope psicogênica.

28

Tontura e vertigem

Mark F. Walker, Robert B. Daroff

A tontura é um sintoma inespecífico usado para descrever várias sensações que incluem vertigem, desmaio iminente, desmaio e desequilíbrio. Quando usada para descrever uma sensação de giro ou outro movimento, a tontura é designada *vertigem*. A vertigem pode ser fisiológica, ocorrendo durante ou após uma rotação da cabeça ou pode ser patológica, devido a uma disfunção vestibular. O termo desmaio iminente *(light-headedness)* é comumente aplicado a sensações de pré-síncope devido à hipoperfusão cerebral, mas também pode se referir a uma falta de equilíbrio. Uma dificuldade para o diagnóstico é que os pacientes em geral têm dificuldade para distinguir esses vários sintomas, e as palavras que escolhem não descrevem de maneira confiável a etiologia subjacente.

Há várias causas potenciais de tontura. Distúrbios vasculares causam tontura pré-síncope como resultado de arritmia cardíaca, hipotensão ortostática, efeitos medicamentosos ou outras causas. A duração de tais sensações antes da síncope varia, e sua gravidade pode aumentar até que ocorra perda da consciência, ou elas podem resolver-se antes que isso aconteça, se a isquemia cerebral for corrigida. O desmaio e a síncope, discutidos em detalhes no **Capítulo 27**, sempre devem ser considerados ao se avaliar pacientes com episódios breves de tontura ou a tontura que ocorre na postura ereta.

As causas de tontura (vertigem ou desequilíbrio) podem ser decorrentes de lesões periféricas que afetam os labirintos ou nervos vestibulares ou então do acometimento das vias centrais vestibulares. Podem ser paroxísticas ou devidas a um déficit vestibular fixo uni ou bilateral. Lesões unilaterais agudas causam vertigem por causa de um súbito desequilíbrio nos impulsos vestibulares vindos de ambos os labirintos. As lesões bilaterais causam desequilíbrio e instabilidade visual quando a cabeça se move (*oscilopsia*). Outras causas de tontura incluem desequilíbrio não vestibular e distúrbios da marcha (p. ex., perda da propriocepção decorrente de neuropatia sensorial, parkinsonismo) e ansiedade.

Ao se avaliar pacientes com tontura, as questões a serem consideradas incluem: (1) É perigosa (p. ex., arritmia, ataque isquêmico transitório/acidente vascular encefálico [AVE])? (2) É vestibular? (3) Se vestibular, é periférica ou central? Anamnese e exame físico minuciosos, em geral fornecem informação suficiente para responder a essas questões e determinam se são necessários outros exames ou encaminhamento para especialistas.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Tontura

HISTÓRIA

Quando um paciente apresenta-se com tontura, a primeira etapa é delinear com mais exatidão a natureza do sintoma. No caso de distúrbios vestibulares, os sintomas físicos dependem de a lesão ser uni ou bilateral e aguda ou crônica e progressiva. A vertigem, uma ilusão de que a própria pessoa ou o ambiente está se movimentando, implica assimetria dos impulsos vestibulares vindos de ambos os labirintos ou em suas vias centrais e, em geral, é aguda. A hipofunção vestibular bilateral simétrica causa desequilíbrio, mas não vertigem. Devido à ambiguidade dos pacientes ao descreverem seus sintomas, o diagnóstico baseado simplesmente na característica do sintoma não costuma ser confiável. A história deve se concentrar em outras características, incluindo se é o primeiro ataque, a duração deste e de episódios prévios, fatores desencadeantes e sintomas concomitantes.

A tontura pode ser dividida em episódios que duram segundos, minutos, horas ou dias. As causas comuns de tontura breve (segundos) incluem vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) e hipotensão ortostática, ambas provocadas por alterações na posição da cabeça e do corpo. Crises de vertigem enxaquecosa e doença de Ménière em geral duram horas. Quando os episódios têm duração intermediária (minutos), devem-se considerar ataques isquêmicos transitórios da circulação posterior, embora a enxaqueca e várias outras causas também sejam possíveis.

Os sintomas que acompanham a vertigem podem ser úteis para distinguir lesões vestibulares periféricas de causas centrais. Perda auditiva unilateral e outros sintomas de aura (dor, pressão, plenitude na orelha) apontam para uma causa periférica. Como as vias auditivas tornam-se rapidamente bilaterais quando entram no tronco encefálico, é improvável que as lesões centrais causem perda auditiva unilateral (a menos que a lesão se situe perto da zona de entrada da raiz do nervo auditivo). Sintomas como visão dupla, dormência e ataxia de membro sugerem lesão do tronco encefálico ou cerebelar.

EXAME

Como a tontura e o desequilíbrio podem ser manifestações de uma variedade de distúrbios neurológicos, o exame neurológico é importante na avaliação desses pacientes. O foco particular deve ser na avaliação dos movimentos oculares, da função vestibular e da audição. Deve-se observar a amplitude dos movimentos oculares e se são iguais em ambos os olhos. Os distúrbios periféricos dos movimentos oculares (p. ex., neuropatias cranianas, fraqueza de músculo ocular) em geral são desconjugados (diferentes em cada um dos olhos). Deve-se verificar o fenômeno de "perseguição" do olhar (capacidade de acompanhar um alvo em movimento) e as sacadas (capacidade de olhar para trás e para frente acuradamente entre dois alvos). Problemas na habituação ou sacadas inacuradas (dismétricas) em geral indicam patologia central, quase sempre envolvendo o cerebelo. Por fim, deve-se certificar se há nistagmo espontâneo, um movimento involuntário dos olhos para trás e para frente. O nistagmo é mais frequentemente do tipo em sacudida, em que um desvio lento (fase lenta) em uma direção alterna com um movimento sacádico rápido (fase rápida) na direção oposta, que reajusta a posição dos olhos nas órbitas. Exceto no caso de vestibulopatia aguda (p. ex., neurite vestibular), se o nistagmo posicional primário for visto com facilidade na luz, é provável que tenha uma causa central. Duas formas de nistagmo características de lesões nas vias cerebelares são o nistagmo vertical com fases rápidas para baixo (nistagmo inferior) e o nistagmo horizontal, que muda de acordo com a direção do olhar (nistagmo evocado pelo olhar). Por outro lado, as lesões periféricas tipicamente causam nistagmo horizontal unidirecional. O uso de óculos de Frenzel (óculos autoiluminados com lentes convexas que turvam a visão do paciente, mas permitem que o examinador observe os olhos grandemente ampliados) pode auxiliar na detecção do nistagmo vestibular periférico, pois reduz a capacidade do paciente de usar a fixação visual na supressão do nistagmo. O **Quadro 28.1** descreve as características fundamentais que ajudam a diferenciar as causas de vertigem periféricas e centrais.

QUADRO 28.1 **ASPECTOS DA VERTIGEM PERIFÉRICA E CENTRAL**

- O nistagmo por lesão periférica aguda é unidirecional, com as fases rápidas batendo para longe da orelha com a lesão. O nistagmo que muda de direção com o olhar deve-se a uma lesão central.
- O nistagmo transitório misto vertical de torção ocorre na VPPB, mas o nistagmo puro vertical ou puro de torção é um sinal central.
- O nistagmo por lesão periférica pode ser inibido pela fixação visual, enquanto o nistagmo central não é suprimido.
- A ausência do sinal de impulso da cabeça em um paciente com vertigem aguda prolongada deve sugerir uma causa central.
- A perda auditiva unilateral sugere vertigem periférica. Achados como diplopia, disartria e ataxia de membro sugerem distúrbio central.

O teste mais útil à beira do leito para a função vestibular periférica é o teste de impulso da cabeça, no qual o reflexo vestíbulo-ocular (RVO) é avaliado com rápidas rotações da cabeça em pequena amplitude (cerca de 20 graus). Enquanto o paciente fixa em um alvo, a cabeça é girada para a esquerda ou para a direita. Se o RVO for deficiente, a rotação é acompanhada por uma sacada na direção oposta (p. ex., uma sacada para a esquerda após uma rotação para a direita). O teste do impulso da cabeça pode identificar hipofunção vestibular unilateral (sacadas após rotação em direção ao lado fraco) e bilateral (sacadas após rotações em ambas as direções).

Todos os pacientes com tontura episódica, em especial se provocada por alterações na posição, devem ser testados com a manobra de Dix-Hallpike. O paciente começa em posição sentada com a cabeça virada 45 graus; segurando a parte de trás da cabeça, o examinador abaixa o paciente até a posição supina com a cabeça em extensão para trás em cerca de 20 graus enquanto observa seus olhos. A VPPB do canal posterior pode ser diagnosticada de maneira confiável se for visto nistagmo transitório torcional com batimento superior. Se nenhum nistagmo for observado após 15-20 segundos, o paciente é levantado até a posição sentada e o procedimento é repetido com a cabeça virada para o outro lado. Novamente, os óculos de Frenzel podem melhorar a sensibilidade do teste.

O *teste de acuidade visual dinâmica* é um teste funcional que pode ser útil para se avaliar a função vestibular. Mede-se a acuidade visual com a cabeça estática e com a cabeça do paciente sendo girada para trás e para frente pelo examinador (cerca de 1-2 Hz). Uma queda na acuidade visual durante a movimentação da cabeça de mais de uma linha de texto em um cartão próximo ou na tabela de Snellen é anormal e indica disfunção vestibular.

TESTES AUXILIARES

A escolha de testes complementares deve ser orientada pela anamnese e pelos achados ao exame. Deve-se fazer audiometria se houver suspeita de um distúrbio vestibular. Perda auditiva unilateral neurossensorial confirma a existência de um distúrbio periférico (p. ex., schwannoma vestibular). A perda auditiva predominantemente de baixa frequência é característica da doença de Ménière. A eletronistagmografia ou a videonistagmografia incluem registros de nistagmo espontâneo (se presente) e medidas do nistagmo posicional. Os testes calóricos avaliam as respostas dos dois canais semicirculares horizontais. A bateria de testes costuma incluir registros de sacadas e do fenômeno de “perseguição do olhar” para avaliação da função ocular motora central. Exames de neuroimagem são importantes se houver suspeita de distúrbio vestibular central. Além disso, os pacientes com perda auditiva unilateral inexplicada ou hipofunção vestibular devem ser submetidos a uma ressonância magnética (RM) dos canais auditivos internos, incluindo a administração de gadolínio, para excluir schwannoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TRATAMENTO

O tratamento dos sintomas vestibulares deve ser direcionado para o diagnóstico subjacente. Tratar apenas a tontura com medicamentos supressores vestibulares não costuma ser útil e pode agravar os sintomas e prolongar a recuperação. As abordagens diagnósticas e terapêuticas específicas aos distúrbios vestibulares encontrados mais comumente são discutidos adiante.

VERTIGEM AGUDA PROLONGADA (NEURITE VESTIBULAR)

Uma lesão vestibular unilateral aguda causa vertigem constante, náuseas, vômitos, oscilopsia (movimento da cena visual) e desequilíbrio. Tais sintomas se devem a uma assimetria súbita dos impulsos provenientes dos labirintos ou em suas conexões centrais, simulando uma rotação contínua da cabeça. Ao contrário da VPPB, a vertigem contínua persiste mesmo quando a cabeça não está em movimento.

Quando um paciente apresenta-se com uma síndrome vestibular aguda, a questão mais importante é definir se a lesão é central (p. ex., infarto ou hemorragia cerebelar ou do tronco encefálico), passível de ser potencialmente fatal, ou periférica, afetando o nervo vestibular ou o labirinto (neurite vestibular). Deve-se dar atenção a quaisquer sintomas ou sinais que apontem para disfunção central (diplopia, fraqueza ou formigamento, disartria). O padrão de nistagmo espontâneo, se presente, pode ser útil **(Quadro 28.1)**. Se o teste de impulso da cabeça for normal, é improvável que haja lesão vestibular periférica aguda. Nem sempre se pode excluir definitivamente uma lesão central com base apenas nos sintomas e no exame; portanto, nos pacientes idosos com fatores de risco vasculares que se apresentam com síndrome vestibular aguda, deve-se avaliar a possibilidade de AVE quando não houver achados específicos que indiquem uma lesão central.

A maioria dos pacientes com neurite vestibular tem recuperação espontânea, mas os glicocorticoides podem melhorar o prognóstico, se administrados até 3 dias a partir do início dos sintomas. Não há benefício comprovado de medicações antivirais, a menos que haja evidência de herpes-zóster ótico (síndrome de Ramsay Hunt). Os medicamentos supressores vestibulares podem amenizar os sintomas agudos; porém, devem ser evitados após os primeiros dias, pois impedem a compensação central e a recuperação. Os pacientes devem ser estimulados a reassumir o nível normal de atividade assim que seja possível, e a terapia de reabilitação vestibular dirigida pode acelerar a melhora.

VERTIGEM POSICIONAL PAROXÍSTICA BENIGNA

A VPPB é uma causa comum de vertigem recorrente. Os episódios são curtos (duram < 1 minuto e tipicamente entre 15-20 segundos) e sempre provocados por alterações na posição da cabeça com relação à gravidade, como o paciente deitado, rolando na cama, erguendo-se da posição supina e estendendo a cabeça para olhar para cima. Os ataques são causados por otolitos flutuantes livres (cristais de carbonato de cálcio) deslocados da mácula ventricular e que se movem para um dos canais semicirculares, em geral o canal posterior. Quando a posição da cabeça muda, a gravidade faz o otolito mover-se dentro do canal, ocasionando vertigem e nistagmo. Na VPPB do canal posterior, o nistagmo bate para cima e é de torção (os polos superiores dos olhos batem na direção da orelha acometida). Menos comumente, o otolito entra no canal horizontal, resultando em um nistagmo horizontal quando o paciente está deitado com a orelha para baixo. O acometimento do canal superior (também chamado anterior) é raro. O tratamento da VPPB é feito com manobras de reposicionamento que utilizam a gravidade para eliminar o otolito do canal semicircular. Na VPPB do canal posterior, a manobra de Epley (Fig. 28.1) é o procedimento mais comumente utilizado. Nos casos mais refratários de VPPB, pode-se ensinar aos pacientes uma variante dessa manobra que sejam capazes de fazer sozinhos em casa. Uma demonstração da manobra de Epley está disponível *online* (*http://www.dizziness-and-balance.com/disorders*).

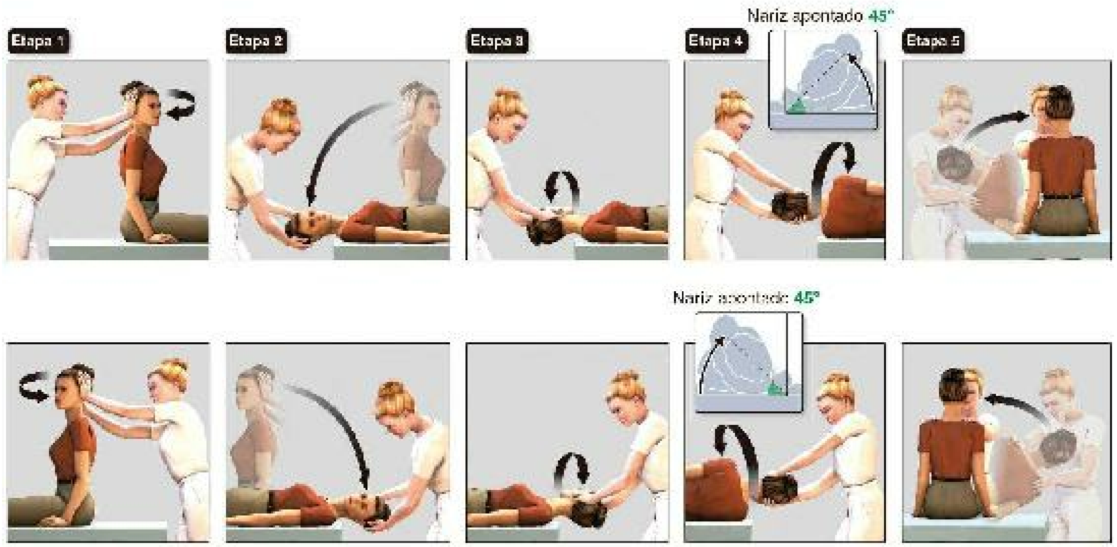

FIGURA 28.1 **Manobra de Epley modificada** para tratamento da vertigem posicional paroxística benigna dos canais semicirculares posteriores da direita (*no alto*) e da esquerda (*embaixo*). **Etapa 1.** Com o paciente sentado, virar a cabeça dele em 45 graus para o lado da orelha afetada. **Etapa 2.** Mantendo a cabeça girada, abaixar o paciente até a posição de cabeça pendente, mantendo essa posição por pelo menos 30 s e até o nistagmo desaparecer. **Etapa 3.** Sem levantar a cabeça, virá-la 90 graus para o outro lado. Manter assim por mais 30 s. **Etapa 4.** Girar o paciente de lado enquanto gira a cabeça mais 90 graus, de forma que o nariz aponte para baixo em 45 graus. Manter assim por mais 30 s. **Etapa 5.** Sentar o paciente no lado da mesa. Após breve repouso, a manobra deve ser repetida para confirmar o tratamento bem-sucedido. *(Figura*

adaptada de http://www.dizziness-and-balance.com)

ENXAQUECA VESTIBULAR

Os sintomas vestibulares ocorrem com frequência na enxaqueca, às vezes como uma aura de cefaleia, mas em geral independentes da cefaleia. A vertigem dura minutos a horas, e alguns pacientes também apresentam períodos mais prolongados de desequilíbrio (com duração de dias a semanas). Sensibilidade motora e para o movimento visual (p. ex., para filmes) é comum em pacientes com enxaqueca vestibular. Embora geralmente não haja dados de estudos controlados, o tratamento típico da enxaqueca vestibular é feito com os medicamentos usados na profilaxia das cefaleias da enxaqueca. Antieméticos podem ser úteis para aliviar os sintomas no momento de uma crise.

DOENÇA DE MÉNIÈRE

As crises da doença de Ménière consistem em vertigem, perda auditiva e dor, pressão e/ou plenitude na orelha acometida. Os sintomas de perda auditiva para baixas frequências e de aura são os aspectos mais importantes para distinguir a doença de Ménière de outras vestibulopatias periféricas e da enxaqueca vestibular. A audiometria no momento de uma crise mostra perda auditiva assimétrica e de baixa frequência característica; a audição costuma melhorar entre as crises, embora às vezes possa ocorrer perda auditiva permanente. Acredita-se que a doença de Ménière se deva ao excesso de líquido (endolinfa) na orelha interna, daí a designação de *hidropsia endolinfática*. Os pacientes nos quais se suspeite de doença de Ménière devem ser encaminhados para um otorrinolaringologista para avaliação mais detalhada. Diuréticos e restrição de sódio constituem o tratamento inicial. Caso as crises persistam, a próxima etapa no tratamento costuma ser a aplicação de injeções de gentamicina na orelha média. Raramente há necessidade de procedimentos ablativos completos (secção do nervo vestibular, labirintectomia).

SCHWANNOMA VESTIBULAR

Os schwannomas vestibulares (às vezes denominados *neuromas do acústico*) e outros tumores no ângulo cerebelopontino causam perda auditiva neurossensitiva unilateral lentamente progressiva e hipofunção vestibular. Os pacientes não costumam ter vertigem, porque o déficit vestibular gradual é compensado centralmente à medida que se desenvolve. O diagnóstico em geral não é estabelecido até que haja perda auditiva suficiente para ser notada. O exame mostra uma resposta deficiente ao teste de impulso da cabeça quando a cabeça do paciente é virada na direção do lado acometido. Conforme observado anteriormente, os pacientes com perda auditiva neurossensitiva unilateral ou com hipofunção vestibular necessitam de RM dos canais auditivos internos para a pesquisa de um schwannoma.

HIPOFUNÇÃO VESTIBULAR BILATERAL

Pacientes com perda bilateral da função vestibular também não costumam ter vertigem, pois a função vestibular é perdida em ambos os lados simultaneamente, de modo que não há assimetria do impulso vestibular. Os sintomas incluem perda do equilíbrio, em particular no escuro, em que o impulso vestibular é mais crítico, e oscilopsia durante a movimentação da cabeça, como enquanto o paciente caminha ou dirige um carro. A hipofunção vestibular bilateral pode ser (1) idiopática e progressiva, (2) parte de um distúrbio neurodegenerativo ou (3) iatrogênica, devido à ototoxicidade medicamentosa (mais comumente por gentamicina ou outros antibióticos aminoglicosídeos). Outras causas incluem schwannomas vestibulares bilaterais (neurofibromatose tipo 2), doença autoimune, siderose superficial e infecção ou tumor nas meninges. Também pode ocorrer em pacientes com polineuropatia periférica, casos em que tanto a perda vestibular como a propriocepção comprometida podem contribuir para a dificuldade de equilíbrio. Por fim, processos unilaterais como neurite vestibular e doença de Ménière podem acometer ambas as orelhas de modo sequencial, resultando em vestibulopatia bilateral.

Os achados ao exame incluem diminuição da *acuidade visual dinâmica* (ver anteriormente) devida à perda da visão estável quando a cabeça está em movimento, respostas anormais ao impulso da cabeça em ambas as direções e um sinal de Romberg. As respostas ao teste calórico estão diminuídas. Pacientes com hipofunção vestibular bilateral devem ser encaminhados para terapia de reabilitação vestibular. Medicamentos supressores vestibulares não devem ser empregados, pois aumentam o desequilíbrio. A avaliação por um neurologista é importante não apenas para confirmar o diagnóstico, como também para considerar quaisquer outras anormalidades neurológicas associadas que possam esclarecer a etiologia.

DISTÚRBIOS VESTIBULARES CENTRAIS

As lesões centrais que causam vertigem tipicamente envolvem vias vestibulares no tronco encefálico e/ou cerebelo. Elas podem ser causadas por lesões isoladas, como por AVE isquêmico ou hemorrágico **(Cap. 446)**, desmielinização **(Cap. 458)** ou tumores **(Cap. 118)** ou podem ser causadas por condições neurodegenerativas que incluem o vestibulocerebelo **(Cap. 448)**. A degeneração cerebelar subaguda pode ser causada por processos imunes, incluindo os paraneoplásicos **(Caps. 122 e 450)**. O **Quadro 28.1** descreve as características importantes da história e exame físico que ajudam a identificar os distúrbios vestibulares centrais. A vertigem central aguda é uma emergência médica devido à possibilidade de AVE ou hemorragia potencialmente fatal. Todos os pacientes com suspeita de distúrbios vestibulares centrais devem ser submetidos à RM e o paciente deve ser encaminhado para uma avaliação neurológica completa.

TONTURA/VERTIGEM PSICOSSOMÁTICA

Fatores psicológicos desempenham um papel importante na tontura crônica. Primeiro, a tontura pode ser uma manifestação somática de uma condição psiquiátrica, como depressão maior, ansiedade ou transtorno do pânico **(Cap. 465e)**. Em segundo lugar, os pacientes podem desenvolver ansiedade e sintomas autonômicos em consequência ou como comorbidade de um distúrbio vestibular independente. Uma forma particular disso é conhecida de maneira variável como *vertigem postural fóbica*, *vertigem psicofisiológica* ou *tontura subjetiva crônica*. Tais pacientes têm uma sensação crônica (por meses ou mais) de tontura e desequilíbrio, maior sensibilidade à automovimentação e aos movimentos visuais (p. ex., ao ver filmes), bem como uma intensificação particular dos sintomas quando se movem em ambientes visualmente complexos como supermercados (vertigem visual). Embora possa haver antecedentes de um distúrbio vestibular agudo (p. ex., neurite vestibular), o exame neuro-otológico e os testes vestibulares são normais ou indicativos de um déficit vestibular compensado, indicando que a tontura subjetiva em andamento não pode ser explicada por um distúrbio vestibular primário. Transtornos da ansiedade são particularmente comuns em pacientes com tontura crônica e contribuem de maneira substancial para a morbidade. Portanto, o tratamento com medicamentos ansiolíticos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs]) e terapia cognitivo-comportamental pode ser útil. A terapia de reabilitação vestibular às vezes também é benéfica. Medicamentos supressores vestibulares em geral devem ser evitados. Deve-se suspeitar dessa condição quando o paciente diz “minha tontura é tão ruim que tenho receio de sair de casa” (agorafobia).

TRATAMENTO VERTIGEM

No **Quadro 28.2**, há uma lista das medicações comumente usadas para supressão da vertigem. Conforme observado, tais medicações devem ser reservadas para o controle em curto prazo da vertigem ativa, como durante os primeiros dias de neurite vestibular aguda, ou nas crises agudas doença de Ménière, sendo menos úteis para a tontura crônica e, como dito anteriormente, podem impedir a compensação central. Uma exceção é que os benzodiazepínicos podem atenuar a tontura psicossomática e a ansiedade associada, embora os ISRSs em geral sejam preferíveis para tais pacientes.

QUADRO 28.2 **TRATAMENTO DA VERTIGEM**

Agente[a]	Dose[b]
Anti-histamínicos	
Meclizina	25-50 mg, 3x/dia
Dimenidrinato	50 mg, 1-2x/dia
Prometazina	25 mg, 2-3x/dia (também pode ser administrada por via retal e intramuscular)
Benzodiazepínicos	
Diazepam	2,5 mg, 1-3x/dia
Clonazepam	0,25 mg, 1-3x/dia
Anticolinérgico	
Escopolamina transdérmica[c]	Adesivo
Fisioterapia	
Manobras de reposicionamento[d]	
Reabilitação vestibular	
Outros	
Diuréticos e/ou dieta com restrição de sal (1.000 mg/dia)[e]	
Fármacos que combatem a enxaqueca[f]	
Metilprednisolona[g]	100 mg/dia, dias 1-3; 80 mg/dia, dias 4-6; 60 mg/dia, dias 7-9; 40 mg/dia, dias 10-12; 20 mg/dia, dias 13-15; 10 mg/dia, dias 16-18, 20, 22
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina[h]	

[a] Todos os fármacos relacionados estão aprovados pela Food and Drug Administration, mas a maioria não está aprovada para o tratamento da vertigem.

[b] Dose oral de início habitual para adultos (a menos que prescrito de outra maneira); a dose de manutenção pode ser alcançada com aumento gradual.

[c] Apenas para a doença do movimento.

[d] Para a vertigem posicional paroxística benigna.

[e] Para a doença de Ménière.

[f] Para a enxaqueca vestibular.

[g] Para a neurite vestibular aguda (iniciada dentro de 3 dias do começo).

[h] Para a vertigem psicossomática.

A terapia de reabilitação vestibular promove processos de adaptação central que compensam a perda vestibular e também pode ajudar o paciente a acostumar-se com a sensibilidade motora e outros sintomas de tontura psicossomática. A abordagem geral consiste em uma série gradual de exercícios que desafiam progressivamente a estabilização do olhar e o equilíbrio.

29

Fadiga

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

A fadiga é um dos sintomas mais comuns na clínica médica. Ela é uma manifestação proeminente em inúmeras síndromes sistêmicas, neurológicas e psiquiátricas, embora uma causa precisa não seja identificada em uma minoria substancial de pacientes. A fadiga se refere a uma experiência humana inerentemente subjetiva de desgaste físico e mental, lentidão e exaustão. No contexto da clínica médica, geralmente a fadiga é definida de forma prática como uma dificuldade de iniciar ou manter uma atividade voluntária mental ou física. Quase qualquer pessoa que já esteve doente com uma infecção autolimitada já experimentou esse sintoma quase universal, e a fadiga geralmente é trazida à atenção médica apenas quando ela não tem uma causa clara ou a sua gravidade é desproporcional ao que seria esperado para a causa associada. A *fadiga* deve ser diferenciada de *fraqueza muscular,* uma redução da potência muscular **(Cap. 30)**; a maioria dos pacientes que se queixam de fadiga não apresenta fraqueza real quando a força muscular direta é testada. Por definição, a fadiga também é distinta de *sonolência* e de *dispneia de esforço*, embora os pacientes possam usar a palavra fadiga para descrever esses dois sintomas. A tarefa que os clínicos têm quando um paciente apresenta fadiga é identificar a causa subjacente, se ela existir, e desenvolver uma aliança terapêutica, cuja meta é poupar os pacientes de investigações diagnósticas dispendiosas e não efetivas e guiá-los para terapias eficazes.

EPIDEMIOLOGIA E CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A variabilidade nas definições de fadiga e os instrumentos de pesquisa usados em diferentes estudos tornam difícil chegar a dados precisos sobre o ônus global da fadiga. A prevalência pontual da fadiga foi de 6,7% e a prevalência por toda a vida foi de 25% em uma grande pesquisa do National Institute of Mental Health com a população dos Estados Unidos. Em clínicas de cuidados primários na Europa e nos Estados Unidos, entre 10 e 25% dos pacientes pesquisados endossaram sintomas de fadiga prolongada (presentes há > 1 mês) ou crônica (presente há > 6 meses), mas a fadiga foi o motivo primário para a busca de atenção médica em apenas uma minoria de pacientes. Em uma pesquisa comunitária com mulheres na Índia, 12% relataram fadiga crônica. Em contrapartida, a prevalência de síndrome de fadiga crônica, como definida pelos Centers for Disease Control and Prevention nos Estados Unidos é baixa **(Cap. 46**

4e).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Transtorno psiquiátrico A fadiga é uma manifestação somática comum de muitas síndromes psiquiátricas maiores, incluindo depressão, ansiedade e transtornos somatoformes. Os sintomas psiquiátricos são relatados em mais de três quartos dos pacientes com fadiga crônica inexplicada. Mesmo em pacientes com síndromes sistêmicas ou neurológicas nas quais a fadiga é reconhecida de forma independente como uma manifestação de doença, sintomas ou transtornos psiquiátricos comórbidos podem ser ainda uma fonte importante de interação.

Doenças neurológicas Pacientes com queixa de fadiga frequentemente dizem que se sentem fracos, mas, em um exame cuidadoso, a fraqueza muscular objetiva raramente é detectada. Quando encontrada, a fraqueza muscular deve então ser localizada no sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, junção neuromuscular ou muscular e serem obtidos os exames de acompanhamento apropriados (**Cap. 30**). A *fatigabilidade* da força muscular é uma manifestação cardinal de alguns distúrbios neuromusculares, como a *miastenia gravis*, e pode ser distinguida da *fadiga* pelo achado de uma diminuição clinicamente aparente da quantidade de força que um músculo gera com uma contração repetida (**Cap. 461**). A fadiga é um dos sintomas mais comuns e incômodos relatados na esclerose múltipla (EM) (**Cap. 458**), afetando quase 90% dos pacientes; a fadiga na EM pode persistir entre os surtos de EM e não necessariamente se correlaciona com a atividade da doença na imagem de ressonância magnética (RM). A fadiga também é cada vez mais identificada como característica incômoda de muitas outras doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Parkinson, disautonomias centrais e esclerose lateral amiotrófica. A fadiga pós-acidente vascular encefálico é uma entidade bem descrita, porém mal compreendida, com prevalência amplamente variável. A fadiga episódica pode ser um sintoma premonitório de enxaqueca. A fadiga também é um resultado frequente de lesão cerebral traumática, ocorrendo frequentemente em associação com depressão e distúrbios do sono.

Distúrbios do sono A apneia obstrutiva do sono é uma causa importante de sonolência diurna excessiva em associação com fadiga e deve ser investigada usando-se a polissonografia durante a noite, particularmente naqueles com roncos proeminentes, obesidade ou outros preditores de apneia obstrutiva do sono (**Cap. 319**). Não se sabe se a privação cumulativa de sono, que é comum na sociedade moderna, contribui para a fadiga clinicamente aparente (**Cap. 38**).

Distúrbios endócrinos A fadiga, às vezes em associação com a fraqueza muscular verdadeira, pode ser um sinal precursor de hipotireoidismo, particularmente no contexto da perda de cabelos, pele seca, intolerância ao frio, constipação e ganho de peso. A fadiga em associação com a intolerância ao calor, sudorese e palpitações é típica do hipertireoidismo. A insuficiência suprarrenal também pode se manifestar com fadiga inexplicada como um sintoma primário ou proeminente, frequentemente em associação com anorexia, perda de peso, náusea, mialgias e artralgias; hiponatremia e hiperpotassemia podem estar presentes no momento do diagnóstico. A hipercalcemia leve pode causar fadiga, que pode ser relativamente vaga, enquanto a hipercalcemia grave pode levar à letargia, estupor e coma. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia podem causar letargia, frequentemente em associação com confusão; diabetes crônico, particularmente o diabetes tipo 1, também está associado a fadiga independentemente dos níveis de glicose. A fadiga também pode acompanhar a doença de Cushing, o hipoaldosteronismo e o hipogonadismo.

Doenças hepáticas e renais Tanto a doença hepática crônica quanto a doença renal crônica podem causar fadiga. Mais de 80% dos pacientes em hemodiálise se queixam de fadiga, o que torna esse um dos sintomas mais relatados por pacientes na doença renal crônica.

Obesidade A obesidade está associada a fadiga e sonolência independentemente da presença de apneia obstrutiva do sono. Pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica experimentam melhora na sonolência diurna mais cedo do que seria esperado se a melhora fosse unicamente o resultado da perda de peso e da resolução da apneia do sono. Inúmeros outros fatores comuns em pacientes obesos provavelmente também contribuem, inclusive depressão, inatividade física e diabetes.

Desnutrição Embora a fadiga possa ser uma característica de apresentação de desnutrição, o estado nutricional também pode ser uma comorbidade importante e contribuir para a fadiga em outras doenças crônicas, inclusive a fadiga associada ao câncer.

Infecção As infecções agudas e crônicas comumente levam à fadiga como parte de uma síndrome infecciosa mais ampla. A avaliação de infecção não diagnosticada como causa de fadiga inexplicada, e particularmente fadiga prolongada ou crônica, deve ser orientada pela história, exame físico e fatores de risco infecciosos, com particular atenção ao risco para tuberculose, HIV, hepatite crônica B e C e endocardite. A mononucleose infecciosa pode causar fadiga prolongada que persiste por semanas a meses depois de uma doença aguda, mas a infecção com o vírus Epstein-Barr apenas raramente é a causa de fadiga crônica inexplicada.

Drogas Muitas medicações, uso de drogas ilícitas, abstinência de drogas e uso crônico de álcool podem levar à fadiga. As medicações mais prováveis de agirem nesse contexto incluem antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, opiáceos, agentes antiespasticidade, anticonvulsivantes e betabloqueadores.

Cardiovascular e pulmonar A fadiga é um dos sintomas relatados pelos pacientes como o mais desgastante da insuficiência cardíaca congestiva e da doença pulmonar obstrutiva crônica e afeta negativamente a qualidade de vida.

Neoplasia A fadiga, particularmente em associação com perda de peso inexplicada e não intencional, pode ser um sinal de neoplasia oculta, mas isso apenas raramente é identificado como fator causal em pacientes com fadiga crônica inexplicada na ausência de outros sinais e sintomas determinantes. A fadiga relacionada ao câncer é experimentada por 40% dos pacientes no momento do diagnóstico e em mais de 80% dos pacientes mais tarde no curso da doença.

Hematológico A anemia crônica ou progressiva pode se apresentar com fadiga, às vezes em associação com taquicardia de esforço e falta de ar. A anemia também pode contribuir para a fadiga na doença crônica. A ferritina sérica baixa na ausência de anemia também pode causar fadiga que é reversível com a reposição de ferro.

Distúrbios sistêmicos inflamatórios/reumatológicos A fadiga é uma queixa proeminente em muitos distúrbios inflamatórios crônicos, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e síndrome de Sjögren, mas geralmente não é um sintoma isolado.

Gravidez A fadiga muito comumente é relatada por mulheres durante todos os estágios da gravidez e do pós-parto.

Distúrbios de causa indefinida A síndrome de fadiga crônica **(Cap. 464e)** e a fibromialgia **(Cap. 396)** incorporam a fadiga crônica como parte da definição sindrômica quando presente em associação com inúmeros outros critérios de inclusão e exclusão, como discutido em detalhes em seus respectivos capítulos. A fisiopatologia de cada uma é desconhecida. A fadiga crônica idiopática é usada para descrever a síndrome de fadiga crônica inexplicada na ausência de características clínicas adicionais suficientes para atender os critérios diagnósticos para síndrome de fadiga crônica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Fadiga

Uma história detalhada centrada na qualidade, padrão, evolução, sintomas associados e fatores que aliviam a fadiga é fundamental na definição da síndrome, determinando se a fadiga é a designação adequada, se os sintomas são agudos ou crônicos e se a fadiga é primariamente mental, física ou ambas de modo a orientar a avaliação complementar e o tratamento. A revisão dos sistemas deve tentar distinguir a fadiga de sonolência diurna excessiva, dispneia de esforço, intolerância ao exercício e fraqueza muscular. A presença de febre, calafrios, sudorese noturna ou perda de peso deve levantar suspeita de uma infecção oculta ou neoplasia. Uma revisão cuidadosa da prescrição, medicações de venda livre, medicações à base de ervas, drogas recreativas e consumo de álcool é mandatória. As circunstâncias em torno da instalação dos sintomas e gatilhos potenciais devem ser investigadas. A história social é importante, com atenção dada ao estresse do trabalho e horário de expediente, rede de suporte social e assuntos domésticos, inclusive um rastreamento de violência doméstica. Os hábitos do sono e a higiene do sono devem ser questionados. O impacto da fadiga no funcionamento diário é importante para se compreender a experiência do paciente e estimar a recuperação e o sucesso do tratamento.

O exame físico dos pacientes com fadiga é orientado pela história e diagnóstico diferencial. Um exame detalhado do estado mental deve ser realizado com especial atenção aos sintomas de depressão e ansiedade. Um exame neurológico formal é necessário para determinar se a fraqueza muscular objetiva está presente. Isso geralmente é um exercício simples, embora ocasionalmente os pacientes com fadiga tenham dificuldade em manter o esforço contra resistência e, às vezes, relatem que a geração de uma potência completa necessite de esforço mental substancial. No teste de contrarresistência, eles são capazes de gerar a potência completa apenas por um breve período antes de subitamente ceder ao examinador. Esse tipo de fraqueza frequentemente é chamado de *fraqueza de ruptura* e pode ou não estar associada a dor. Isso contrasta com a fraqueza devida a lesões nos tratos motores ou unidade motora inferior, na qual a resistência do paciente pode ser superada de forma suave e firme e a potência completa nunca pode ser gerada. Ocasionalmente, um paciente pode demonstrar fraqueza fatigável, na qual a potência é completa no primeiro teste, mas se torna fraca na repetição da avaliação sem um intervalo de repouso. A fraqueza fatigável, que geralmente indica um problema na transmissão neuromuscular, nunca tem a súbita qualidade de ruptura que é possível observar ocasionalmente em pacientes com fadiga. Se a presença ou a ausência de fraqueza muscular não puder ser determinada pelo exame físico, a eletromiografia com estudos de condução nervosa pode ser um teste auxiliar útil.

O exame físico geral deve rastrear sinais de doença cardiopulmonar, neoplasia, linfadenopatia, organomegalia, infecção, insuficiência hepática, doença renal, desnutrição, anormalidades hepáticas e doença do tecido conectivo. Embora o produto diagnóstico do exame físico geral possa ser relativamente baixo no contexto da avaliação de fadiga crônica inexplicada, elucidando a causa em 2% dos casos em uma análise prospectiva, o produto de uma avaliação detalhada neuropsiquiátrica e do estado mental provavelmente será muito mais alto, revelando uma explicação potencial para a fadiga em até 75- 80% dos pacientes em algumas séries. Além disso, o exame físico demonstra uma abordagem completa e sistemática às queixas do paciente e ajuda a construir confiança e uma aliança terapêutica.

O exame laboratorial provavelmente identificará a causa da fadiga crônica em apenas cerca de 5% dos casos. Além de uns poucos testes de rastreamento padronizados, a avaliação laboratorial deve ser orientada pela história e pelo exame físico; a verificação abrangente é mais provável de levar a resultados falso-positivos que requerem explicação e investigação desnecessária e deve ser evitada em vez de um acompanhamento clínico frequente. Uma abordagem razoável ao rastreamento inclui hemograma completo com diferencial (para investigar anemia, infecção e neoplasia), eletrólitos (incluindo sódio, potássio e cálcio), glicose, função renal, função hepática e função tireoidiana. O teste para HIV e função suprarrenal também deve ser considerado. Diretrizes publicadas definindo a síndrome de fadiga crônica também recomendam uma velocidade de hemossedimentação (VHS) como parte da avaliação para simuladores; mas, a não ser que o valor seja muito alto, esse teste inespecífico, na ausência de outras características, provavelmente não irá esclarecer a situação. O rastreamento de rotina com um teste de fator antinuclear (FAN) provavelmente também não será informativo por si só e, frequentemente, é positivo em baixos títulos em adultos saudáveis em outros aspectos. Estudos adicionais não direcionados, como cintilografias de corpo inteiro, geralmente não estão indicados; além da sua inconveniência, riscos potenciais e custo, eles frequentemente revelam achados casuais não relacionados que podem prolongar a investigação desnecessariamente.

TRATAMENTO FADIGA

A prioridade do tratamento é abordar o distúrbio ou distúrbios subjacentes que são responsáveis pela fadiga, porque isso pode ser curativo em contextos selecionados e paliativo em outros. Infelizmente, em muitas doenças crônicas, a fadiga pode ser refratária a terapias tradicionais que modificam a doença, e é importante, em tais casos, avaliar outros contribuintes potenciais, porque a causa pode ser multifatorial. O tratamento com antidepressivos **(Cap. 466)** pode ser útil para o tratamento da fadiga crônica quando há sintomas de depressão e pode ser mais eficaz no contexto de uma abordagem multimodal. Contudo, os antidepressivos também podem ser causa de fadiga e devem ser descontinuados se eles não forem claramente eficazes. A terapia cognitivo-comportamental também mostrou ser útil no contexto da síndrome de fadiga crônica bem como da fadiga associada ao câncer. A terapia com exercícios graduados na qual os exercícios físicos, mais tipicamente a caminhada, é aumentada gradualmente com atenção à meta de frequência cardíaca para evitar o excesso de esforço, mostrou melhorar modestamente os tempos de caminhada e as medidas de fadiga autorrelatadas em pacientes no Reino Unido com síndrome de fadiga crônica no grande estudo randomizado controlado de 2011 PACE. Os psicoestimulantes, como as anfetaminas, modafinila e armodafinil, podem ajudar a aumentar a vigilância e a concentração e a reduzir a sonolência diurna excessiva em certos contextos clínicos, que podem por sua vez ajudar com os sintomas de fadiga em uma minoria de pacientes, mas eles em geral provaram ser inúteis em estudos randomizados para tratar fadiga em lesão cerebral pós-traumática, doença de Parkinson e EM.

O desenvolvimento de uma terapia mais eficaz para a fadiga é retardado pelo conhecimento limitado das bases biológicas desse sintoma. Dados temporários sugerem que as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1β e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) , poderiam mediar a fadiga em alguns pacientes; assim, os antagonistas da citocina representam uma possível abordagem futura.

PROGNÓSTICO

A fadiga aguda significativa o suficiente para necessitar avaliação médica é mais provável de levar a uma causa médica, neurológica ou psiquiátrica identificável do que a fadiga crônica inexplicada. A avaliação da fadiga crônica inexplicada leva mais comumente ao diagnóstico de uma condição psiquiátrica ou permanece inexplicada. A identificação de uma etiologia grave previamente não diagnosticada ou com risco de morte é rara no acompanhamento longitudinal em pacientes com fadiga crônica inexplicada. A resolução completa da fadiga crônica inexplicada é incomum, pelo menos em curto prazo, mas as abordagens de tratamento multidisciplinar podem levar a melhoras sintomáticas que podem melhorar substancialmente a qualidade de vida.

30

Causas neurológicas de fraqueza e paralisia

Michael J. Aminoff

A função motora normal envolve atividade muscular integrada, que é modulada pela atividade do córtex cerebral, núcleos basais, cerebelo, núcleo rubro, formação reticular do tronco encefálico, núcleo vestibular lateral e medula espinal. A disfunção do sistema motor causa fraqueza ou paralisia – discutidas neste capítulo –, ataxia **(Cap. 450)** ou movimentos anormais **(Cap. 449)**. *Fraqueza* é uma redução da força que pode ser exercida por um ou mais músculos. Ela deve ser diferenciada do aumento de *fatigabilidade* (i.e., incapacidade de sustentar a realização de uma atividade que deveria ser normal para uma pessoa de mesma idade, sexo e tamanho), limitação da função por dor ou rigidez articular ou alteração na atividade motora em que a *perda sensitiva proprioceptiva* severa impede o *feedback* da informação adequada sobre a direção e a força dos movimentos. Ela também é diferente da *bradicinesia* (na qual há necessidade de um tempo maior para que a força completa seja exercida) e da *apraxia*, um distúrbio de planejamento e início de um movimento conhecido ou aprendido sem relação com déficit motor ou sensitivo significativo **(Cap. 36)**.

A *paralisia* ou o sufixo “plegia” indica fraqueza tão intensa que o músculo não consegue contrair nada, enquanto a *paresia* se refere a uma fraqueza menos intensa. O prefixo “hemi” refere-se a uma das metades do corpo, “para”, a ambas as pernas, e “quadri”, aos quatro membros.

A *distribuição* da fraqueza ajuda a indicar o local da lesão subjacente. A fraqueza decorrente do acometimento de neurônios motores superiores ocorre particularmente nos extensores e abdutores do membro superior e flexores do membro inferior. A fraqueza de neurônio motor inferior depende de o envolvimento ser no nível das células da coluna anterior, na raiz nervosa, no plexo do membro ou em nervo periférico – apenas os músculos inervados pela estrutura acometida ficam fracos. A fraqueza miopática costuma ser mais intensa nos músculos proximais. A fraqueza por problema na transmissão neuromuscular não tem padrão específico de envolvimento.

Geralmente, a fraqueza é acompanhada por outras anormalidades neurológicas que ajudam a indicar a localização da lesão responsável **(Quadro 30.1)**.

QUADRO 30.1 **SINAIS QUE DISTINGUEM A ORIGEM DA FRAQUEZA**

	Neurônio motor	Neurônio motor

Sinal	superior	inferior	Miopática	Psicogênica
Atrofia	Nenhuma	Severa	Leve	Nenhuma
Fasciculações	Nenhuma	Comuns	Nenhuma	Nenhuma
Tônus	Espástico	Diminuído	Normal/diminuído	Variável/paratonia
Distribuição da fraqueza	Piramidal/regional	Distal/segmentar	Proximal	Variável/inconsistente com atividades diárias
Reflexos de estiramento muscular	Hiperativos	Hipoativos/ausentes	Normais/hipoativos	Normais
Sinal de Babinski	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

Tônus é a resistência de um músculo ao estiramento passivo. O tônus aumentado pode ser de vários tipos. *Espasticidade* é o aumento no tônus associado a doença de neurônio motor superior. Ela depende da velocidade, tem liberação súbita após alcançar um nível máximo (o fenômeno de "aperto e facada") e acomete predominantemente os músculos que atuam contra a gravidade (ou seja, os flexores dos membros superiores e extensores dos membros inferiores). *Rigidez* é a hipertonia presente durante toda a amplitude de movimento (rigidez "plástica") e acomete igualmente os flexores e extensores, tendo, às vezes, uma qualidade de roda dentada, acentuada pelo movimento voluntário do membro colateral (reforço). A rigidez ocorre em certos distúrbios extrapiramidais, como a doença de Parkinson. *Paratonia* (ou *gegenhalten*) é o aumento do tônus que varia irregularmente, de forma que pode parecer relacionada com o grau de relaxamento, está presente durante toda a amplitude de movimento e acomete igualmente flexores e extensores, em geral resultando de doença dos lobos frontais. Ocorre fraqueza com *tônus diminuído* (*flacidez*) ou normal nos distúrbios das *unidades motoras*. Uma unidade motora consiste em um único neurônio motor inferior e todas as fibras musculares que ele inerva.

O *volume muscular* costuma não ser afetado nos pacientes com lesões do neurônio motor superior, embora possa ocorrer atrofia discreta por desuso. Em contrapartida, geralmente a atrofia é notável quando uma lesão do neurônio motor inferior é responsável por fraqueza e também pode ocorrer com doença muscular avançada.

Os *reflexos musculares de estiramento* (*do tendão*) costumam estar aumentados na vigência de lesões do neurônio motor superior, embora possam encontrar-se diminuídos ou ausentes por um período variável imediatamente após o início de uma lesão aguda. A hiper-reflexia está geralmente – mas não invariavelmente – acompanhada de perda dos *reflexos cutâneos* (como os abdominais superficiais; **Cap. 437**) e, em especial, pela resposta plantar em extensão (Babinski). Os reflexos musculares de estiramento ficam deprimidos em pacientes com lesões do neurônio motor inferior com acometimento direto de arcos reflexos específicos. Eles costumam ficar preservados nos pacientes com fraqueza miopática, exceto nos estágios avançados, quando, às vezes, se mostram atenuados. Nos distúrbios da junção neuromuscular, a intensidade das respostas reflexas pode ser afetada pela atividade muscular precedente dos músculos acometidos; tal atividade pode acentuar reflexos inicialmente deprimidos na síndrome miastênica de Lambert-Eaton e, em contrapartida, causar depressão de reflexos inicialmente normais na *miastenia gravis* **(Cap. 461)**.

Às vezes, a distinção clínica entre fraqueza *neuropática* (neurônio motor inferior) e *miopática* é difícil, embora seja mais provável que a fraqueza distal seja neuropática e a simétrica proximal seja miopática. *Fasciculações* (torções visíveis ou palpáveis dentro de um músculo decorrentes da descarga espontânea de uma unidade motora) e atrofia precoce indicam que a fraqueza é neuropática.

PATOGÊNESE

Fraqueza associada ao neurônio motor superior As lesões dos neurônios motores superiores ou de seus axônios descendentes para a medula espinal **(Fig. 30.1)** produzem fraqueza por redução da ativação dos neurônios motores inferiores. Em geral, os grupos musculares distais são acometidos mais gravemente que os proximais, e os movimentos axiais são poupados, a menos que a lesão seja grave e bilateral. A espasticidade é típica, mas pode não estar presente na fase aguda. Os movimentos repetitivos rápidos são lentos e grosseiros, mas a ritmicidade normal é mantida. Com acometimento corticobulbar, é comum observar fraqueza apenas na parte inferior da face e na língua; tipicamente os músculos extraoculares, da parte superior da face, faríngeos e da mandíbula são poupados. Nas lesões corticobulbares bilaterais, costuma ocorrer *paralisia pseudobulbar*: disartria, disfagia, disfonia e labilidade emocional acompanham a fraqueza facial bilateral e um espasmo mandibular acentuado. A eletromiografia (EMG) **(Cap. 442e)** mostra que, na fraqueza do tipo neurônio motor superior, as unidades motoras têm redução da frequência máxima de descarga.

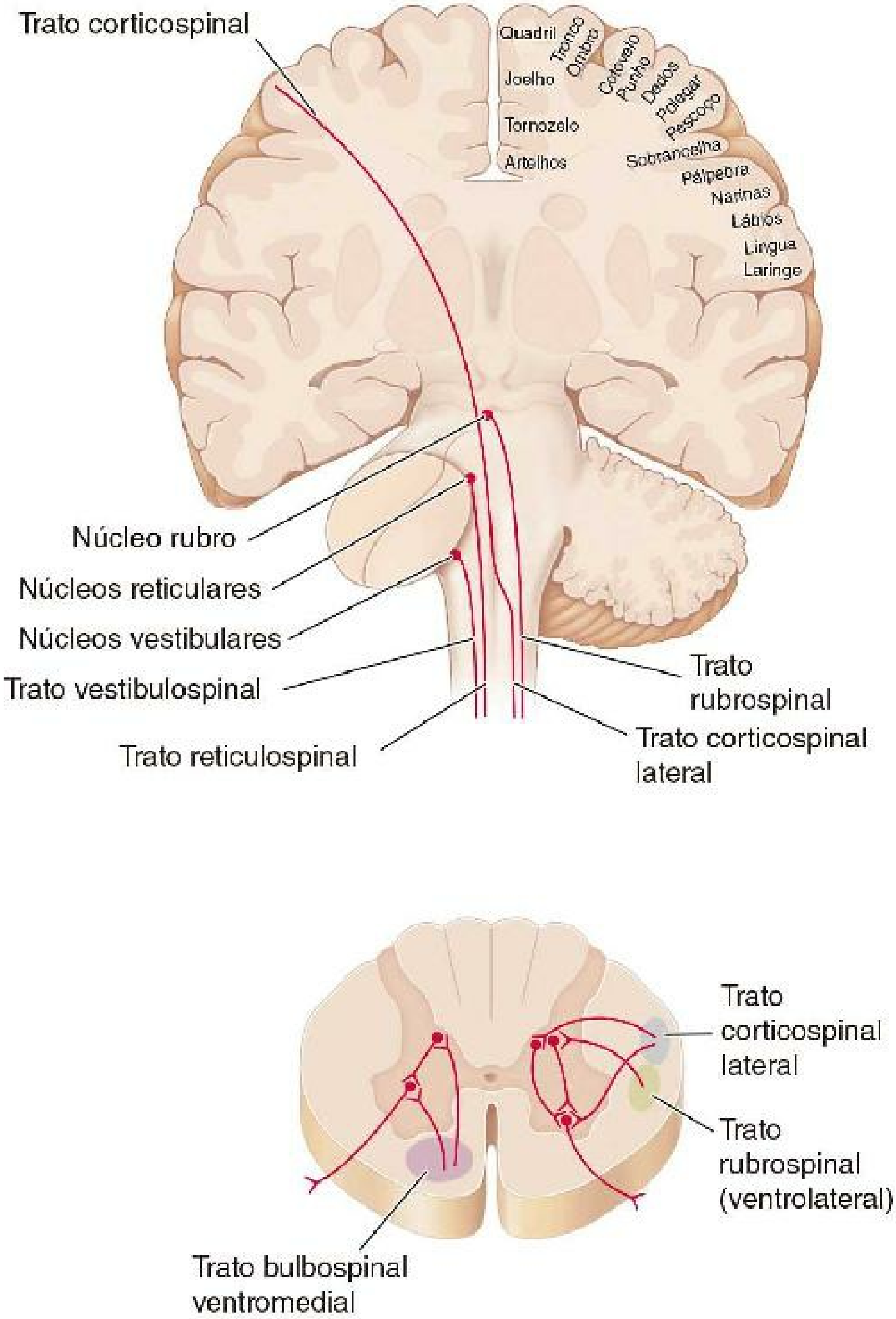
Trato corticospinal
Quadril
Tronco
Ombro
Cotovelo
Punho
Dedos
Polegar
Pescoço
Joelho
Tornozelo
Artelhos
Sobrancelha
Pálpebra
Narinas
Lábios
Língua
Laringe
Núcleo rubro
Núcleos reticulares
Núcleos vestibulares
Trato vestibulospinal
Trato reticulospinal
Trato rubrospinal
Trato corticospinal lateral
Trato corticospinal lateral
Trato rubrospinal (ventrolateral)
Trato bulbospinal ventromedial

FIGURA 30.1 Vias dos neurônios motores superiores corticospinais e bulbospinais. Os neurônios motores superiores têm seus corpos celulares na camada V do córtex motor primário (o giro pré-central ou área 4 de Brodmann), bem como nos córtices pré-motor e motor suplementar (área 6). Os neurônios motores superiores no

córtex motor primário estão organizados de maneira somatotópica (lado direito da figura).

Os axônios dos neurônios motores superiores descem através da substância branca e do ramo posterior da cápsula interna. Os axônios do sistema *piramidal* ou *corticospinal* descem pelo tronco encefálico no pedúnculo cerebral do mesencéfalo, ponte e pirâmides bulbares. Na junção cervicomedular, a maioria dos axônios faz a decussação para o trato corticospinal contralateral da medula espinal lateral, mas 10-30% permanecem ipsolaterais na medula espinal anterior. Os neurônios corticospinais fazem sinapse com interneurônios pré-motores, mas alguns – especialmente no alargamento cervical e aqueles que fazem conexão com neurônios motores para músculos distais dos membros – fazem conexões monossinápticas diretas com os neurônios motores inferiores. Eles inervam mais densamente os neurônios motores inferiores dos músculos da mão e estão envolvidos na execução de movimentos finos aprendidos. Os neurônios corticobulbares são semelhantes aos corticospinais, mas inervam o núcleo motor do tronco encefálico.

Os *neurônios motores superiores bulbospinais* influenciam a força e o tônus, mas não fazem parte do sistema piramidal. As *vias bulbospinais ventromediais* descendentes originam-se no teto do mesencéfalo (via tectospinal), nos núcleos vestibulares (via vestibulospinal) e na formação reticular (via reticulospinal). Essas vias influenciam os músculos axiais e proximais e estão envolvidas na manutenção da postura e movimentos integrados de membros e tronco. As *vias bulboespinais ventrolaterais* descendentes, que se originam predominantemente no núcleo rubro (via rubrospinal), facilitam os músculos distais dos membros. O sistema bulbospinal, às vezes, é designado como *sistema do neurônio motor superior extrapiramidal*. Em todas as ilustrações, os corpos celulares dos nervos e os terminais axônicos são mostrados respectivamente como círculos fechados e forquilhas.

Fraqueza associada ao neurônio motor inferior É um padrão que resulta de distúrbios dos neurônios motores inferiores nos núcleos motores do tronco encefálico e da coluna anterior da medula espinal ou que decorre de disfunção dos axônios desses neurônios à medida que passam até os músculos esqueléticos **(Fig. 30.2)**. A fraqueza deve-se a uma redução no número de fibras musculares que podem ser ativadas graças à perda de neurônios motores α ou à ruptura de suas conexões com os músculos. A perda de neurônios motores γ não causa fraqueza, mas diminui a tensão sobre os fusos musculares, o que reduz o tônus muscular e atenua os reflexos de estiramento. A ausência de um reflexo de estiramento sugere o acometimento de fibras aferentes do fuso muscular.

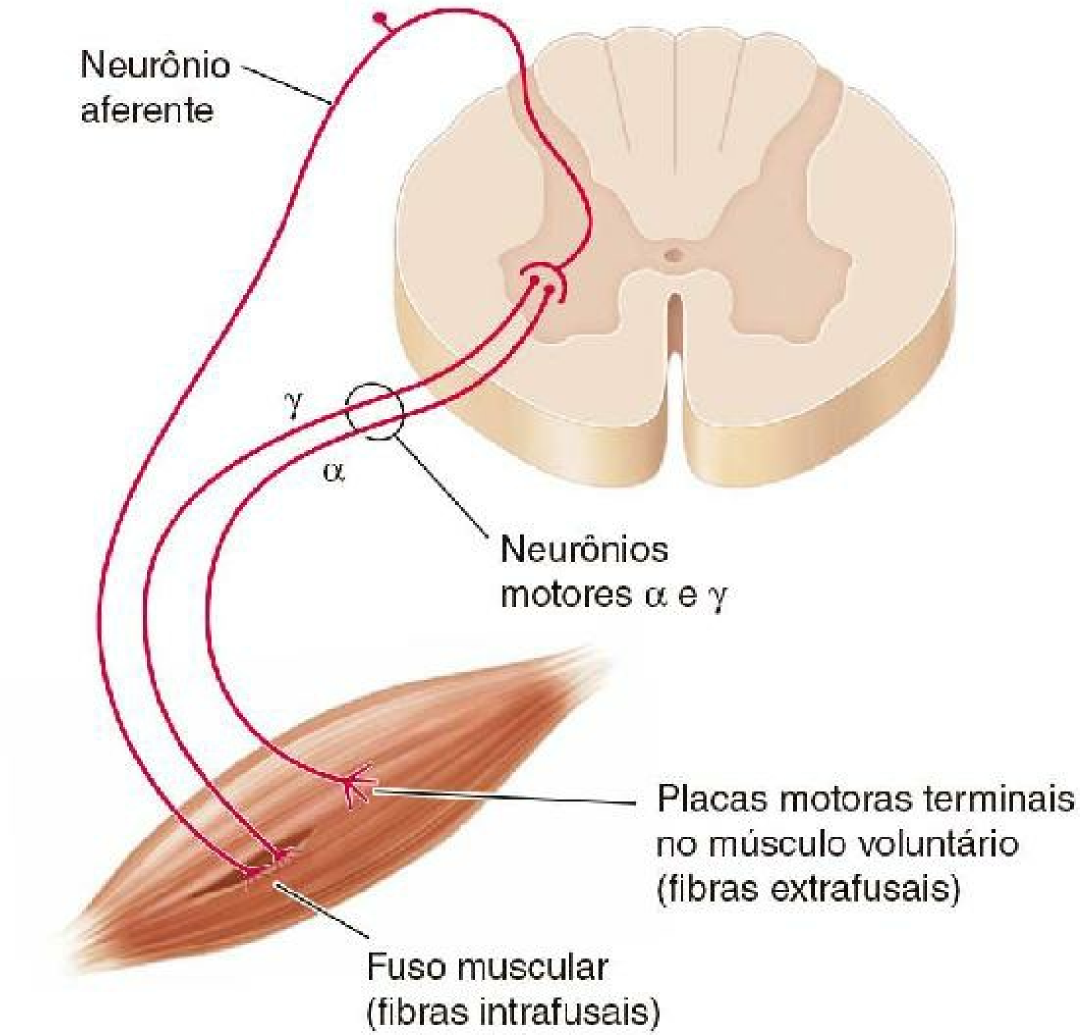
Neurônio aferente
γ
α
Neurônios motores α e γ
Placas motoras terminais no músculo voluntário (fibras extrafusais)
Fuso muscular (fibras intrafusais)

FIGURA 30.2 **Os neurônios motores inferiores são divididos em tipos α e γ.** Os maiores neurônios motores α são mais numerosos e inervam as fibras musculares extrafusais da unidade motora. A perda de neurônios motores α ou a ruptura de seus axônios produz fraqueza de neurônio motor inferior. Os neurônios motores γ, menores e menos numerosos, inervam as fibras musculares intrafusais do fuso muscular e contribuem para o tônus e os reflexos de estiramento normais. O neurônio motor α recebe estímulo excitatório direto dos motoneurônios corticais e dos fusos musculares primários aferentes. Os neurônios motores α e γ também recebem estímulo excitatório de outras vias neuronais motoras superiores descendentes, estímulos sensoriais segmentares e de interneurônios. Os neurônios motores α recebem inibição direta dos interneurônios celulares de Renshaw, enquanto outros interneurônios inibem indiretamente os neurônios motores α e γ.

Um reflexo de estiramento (tendinoso) requer a função de todas as estruturas ilustradas. Uma batida em um tendão estira os fusos musculares (que são tonicamente ativados por neurônios motores γ) e ativa os neurônios aferentes do fuso primário. Os neurônios estimulam os neurônios motores α na medula espinal, produzindo uma breve contração muscular, que é o familiar reflexo tendinoso

Quando uma unidade motora fica doente, especialmente nas doenças de células da coluna anterior, ela pode fazer descargas espontaneamente, produzindo *fasciculações*. Quando os neurônios motores α ou seus axônios degeneram, as fibras musculares denervadas também podem descarregar espontaneamente. Essas descargas de fibras musculares isoladas, ou *potenciais de fibrilação*, não podem ser vistas ou sentidas, mas podem ser registradas com a EMG. A fraqueza leva a atraso ou redução no recrutamento de unidades motoras, com um número menor que o normal sendo ativado com uma determinada frequência de descarga.

Fraqueza da junção neuromuscular Os distúrbios da junção neuromuscular produzem fraqueza de grau e distribuição variáveis. O número de fibras musculares ativadas varia com o tempo, dependendo do estado de repouso das junções neuromusculares. A força é influenciada pela atividade precedente do músculo afetado. Na *miastenia gravis*, por exemplo, as contrações sustentadas ou repetidas do músculo afetado diminuem de força apesar do esforço continuado **(Cap. 461)**. Assim, a fraqueza com fatigabilidade é sugestiva de distúrbios da junção neuromuscular, que causam perda de fibras musculares devido a falhas na sua ativação.

Fraqueza miopática A fraqueza miopática é causada por uma diminuição no número ou na força contrátil das fibras musculares ativadas dentro de unidades motoras. Nas distrofias musculares, miopatias inflamatórias ou miopatias com necrose de fibra muscular, o número de fibras musculares em muitas unidades motoras fica reduzido. À EMG, o tamanho de cada potencial de ação da unidade motora é menor e as unidades motoras precisam ser recrutadas com maior rapidez do que o normal para produzir a potência desejada. Algumas miopatias resultam em fraqueza por perda da força contrátil das fibras musculares ou pelo acometimento seletivo das fibras do tipo II (rápidas). Essas miopatias podem não afetar o tamanho dos potenciais de ação da unidade motora individuais e são detectadas por uma discrepância entre a atividade elétrica e a força de um músculo.

Fraqueza psicogênica A fraqueza pode ocorrer sem uma base orgânica reconhecível. Ela tende a ser variável, inconsistente e com um padrão de distribuição que não pode ser explicado com base na neuroanatomia. Nos exames formais, os antagonistas podem contrair quando o paciente está supostamente ativando o músculo agonista. A intensidade da fraqueza é incompatível com as atividades diárias do paciente.

Hemiparesia Resulta de uma lesão de neurônio motor superior acima da medula espinal mesocervical; a maioria de tais lesões ocorre acima do forame magno. A presença de outros déficits neurológicos ajuda a localizar a lesão. Assim, distúrbios da linguagem, por exemplo, apontam para uma lesão cortical. Defeitos homônimos do campo visual refletem uma lesão hemisférica cortical ou subcortical. Uma hemiparesia "motora pura" da face, de um braço ou perna geralmente deve-se a uma lesão pequena e discreta no ramo posterior da cápsula interna, no pedúnculo cerebral ou na parte superior da ponte. Algumas lesões do tronco encefálico causam "paralisias cruzadas", consistindo em sinais de nervo craniano ipsolateral e hemiparesia contralateral **(Cap. 446)**. A ausência de sinais de nervo craniano ou fraqueza facial sugere que uma hemiparesia deve-se a uma lesão na medula espinal cervical alta, especialmente se associada à síndrome de Brown-Séquard **(Cap. 456)**.

A *hemiparesia aguda ou episódica* geralmente resulta de lesões de estruturas focais, particularmente lesões de crescimento rápido ou processos inflamatórios. A *hemiparesia subaguda* que evolui ao longo de dias ou semanas pode estar relacionada com hematoma subdural, distúrbios infecciosos ou inflamatórios (p. ex., abscesso cerebral, granumola ou meningite fúngica, infecção parasitária, esclerose múltipla, sarcoidose) ou neoplasias primárias e metastáticas. A Aids pode manifestar-se por hemiparesia subaguda decorrente de toxoplasmose ou linfoma primário do sistema nervoso central (SNC). A *hemiparesia crônica* que evolui durante meses em geral se deve a uma neoplasia ou malformação vascular, a um hematoma subdural crônico ou a uma doença degenerativa.

A *investigação* de hemiparesia **(Fig. 30.3)** de origem aguda começa com uma tomografia computadorizada (TC) cerebral e exames laboratoriais. Se a TC for normal ou nos casos subagudos ou crônicos de hemiparesia, realiza-se ressonância magnética (RM) do cérebro e/ou coluna cervical (incluindo o forame magno), dependendo da apresentação clínica.

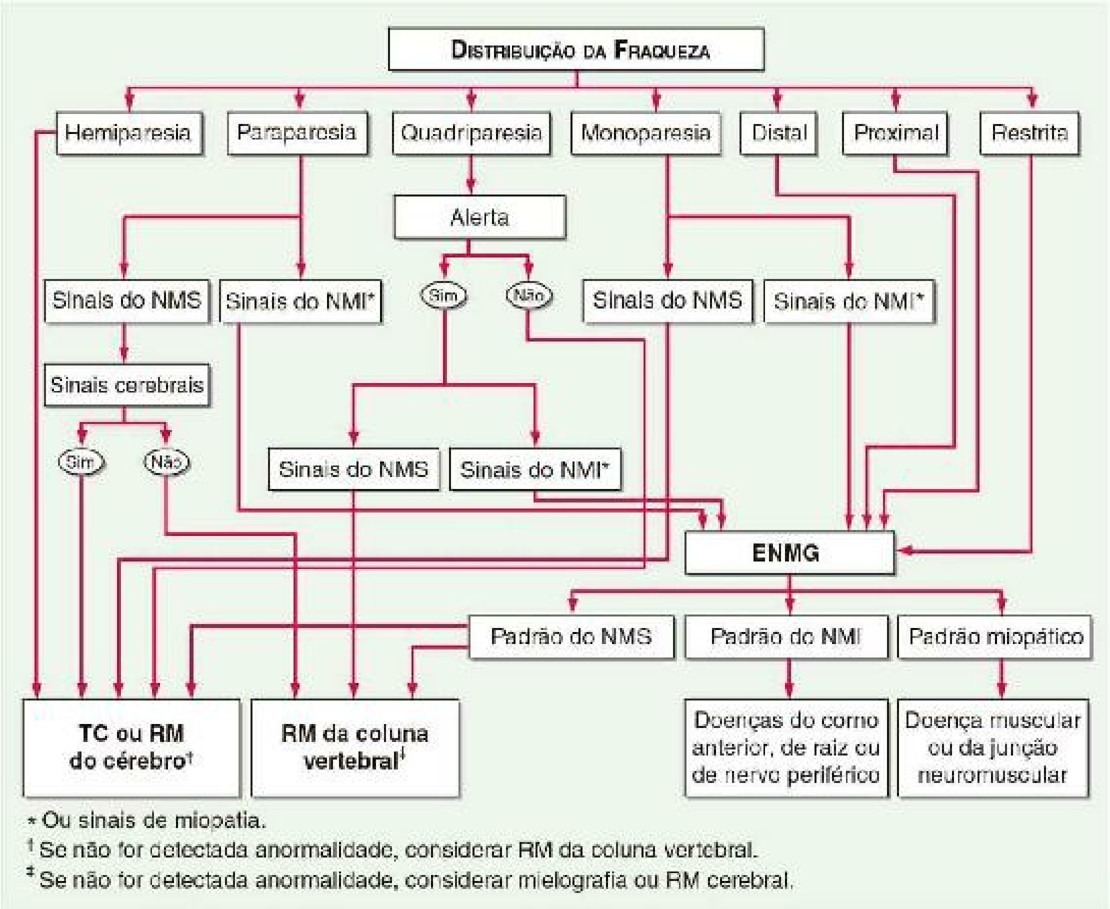
DISTRIBUIÇÃO DA FRAQUEZA
Hemiparesia
Paraparesia
Quadriparesia
Monoparesia
Distal
Proximal
Restrita
Alerta
Sinais do NMS
Sinais do NMI*
Sim
Não
Sinais do NMS
Sinais do NMI*
Sinais cerebrais
Sim
Não
Sinais do NMS
Sinais do NMI*
ENMG
Padrão do NMS
Padrão do NMI
Padrão miopático
TC ou RM do cérebro†
RM da coluna vertebral‡
Doenças do corno anterior, de raiz ou de nervo periférico
Doença muscular ou da junção neuromuscular

* Ou sinais de miopatia.

† Se não for detectada anormalidade, considerar RM da coluna vertebral.

‡ Se não for detectada anormalidade, considerar mielografia ou RM cerebral.

FIGURA 30.3 Algoritmo para pesquisa diagnóstica inicial de um paciente com fraqueza. TC, tomografia computadorizada, NMI, neurônio motor inferior; RM, ressonância magnética, NMS, neurônio motor superior; ENMG, eletroneuromiografia.

Paraparesia A *paraparesia aguda* é causada mais comumente por lesões intraespinais, mas sua origem espinal pode não ser reconhecida inicialmente se as pernas estiverem flácidas e com arreflexia. Contudo, em geral há perda sensorial nas pernas, com nível superior no tronco, perda sensorial dissociada sugestiva de síndrome espinal central **(Cap. 456)** ou reflexos de estiramento exagerados nas pernas, com reflexos normais nos braços. Os exames de imagem da medula espinal **(Fig. 30.3)** podem revelar lesões compressivas, infarto (a propriocepção é geralmente poupada), fístulas arteriovenosas ou outras anomalias vasculares ou mielite transversa **(Cap. 456)**.

As doenças dos hemisférios cerebrais que causam paraparesia aguda incluem isquemia da artéria cerebral anterior (também prejudica o encolhimento dos ombros), trombose do seio sagital superior ou venocortical e hidrocefalia aguda.

A paraparesia pode resultar de uma síndrome da cauda equina, por exemplo, após traumatismo lombar baixo, hérnia de disco na linha média ou tumor intraespinal; embora os esfincteres sejam geralmente afetados, a flexão do quadril em geral é poupada, bem como a sensação sobre a parte anterolateral das coxas. Raras vezes, a paraparesia é causada por doença das células da coluna anterior de evolução rápida (como infecção pelo poliovírus ou pelo vírus do Oeste do Nilo), neuropatia periférica (como a síndrome de Guillain-Barré; **Cap. 460**) ou miopatia **(Cap. 462e)**.

A *paraparesia subaguda ou crônica com espasticidade* é causada por doença do neurônio motor superior. Quando associada a perda sensorial em membros inferiores e envolvimento de esfincteres, deve-se considerar um distúrbio crônico da medula espinal **(Cap. 456)**. Se houver sinais hemisféricos, existe a probabilidade de meningioma parassagital ou hidrocefalia crônica. A ausência de espasticidade em uma paraparesia de longa evolução sugere etiologia em neurônio motor inferior ou miopatia.

A *investigação* tipicamente começa com RM espinal, mas quando há sinais de neurônio motor superior associados a sonolência, confusão, convulsões ou outros sinais hemisféricos, deve-se também realizar RM cerebral, algumas vezes como investigação inicial. Os estudos eletrofisiológicos são úteis para o diagnóstico quando os achados clínicos sugerem um distúrbio neuromuscular subjacente.

Quadriparesia ou fraqueza generalizada Pode ser causada por distúrbios do SNC ou da unidade motora. Embora os termos em geral sejam utilizados como sinônimos, é comum usar *quadriparesia* quando se suspeita de etiologia no neurônio motor superior e *fraqueza generalizada* quando há probabilidade de uma doença afetando a unidade motora. A fraqueza causada por distúrbios do SNC costuma estar associada a alterações na consciência ou cognição e estar acompanhada por espasticidade, hiperreflexia e distúrbios sensoriais. A maioria das causas neuromusculares de fraqueza generalizada está associada a função mental normal, hipotonia e reflexos de estiramento muscular hipoativos. As principais causas de fraqueza intermitente estão relacionadas no **Quadro 30.2**. Um paciente com fatigabilidade generalizada sem fraqueza objetiva pode estar com a síndrome da fadiga crônica **(Cap. 464e)**.

QUADRO 30.2 CAUSAS DE FRAQUEZA EPISÓDICA GENERALIZADA

1. Distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hiperpotassemia, hipercalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipermagnesemia
2. Distúrbios musculares
   a. Canalopatias (paralisias periódicas)
   b. Defeitos metabólicos dos músculos (utilização inadequada dos carboidratos ou ácidos graxos; função mitocondrial anormal)
3. Distúrbios da junção neuromuscular
   a. *Miastenia gravis*
   b. Síndrome miastênica de Lambert-Eaton
4. Distúrbios do sistema nervoso central
   a. Ataques isquêmicos transitórios originários do tronco encefálico
   b. Isquemia cerebral global transitória
   c. Esclerose múltipla
5. Falta de esforço voluntário

a. Ansiedade
b. Dor ou desconforto
c. Transtorno de somatização

QUADRIPARESIA AGUDA A quadriparesia que se inicia em questão de minutos pode ser resultante de distúrbios dos neurônios motores superiores (p. ex., anoxia, hipotensão, isquemia do tronco encefálico ou da medula cervical, traumatismo e anormalidades metabólicas sistêmicas) ou musculares (distúrbios eletrolíticos, certos erros inatos do metabolismo energético muscular, toxinas ou paralisias periódicas). O início ao longo de horas a semanas pode ser decorrente de distúrbios de neurônio motor inferior, como a síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**, além das causas mencionadas anteriormente.

Nos pacientes com obnubilação mental, a avaliação começa com uma TC do cérebro. Se houver sinais do neurônio motor superior, mas o paciente estiver alerta, o primeiro exame em geral é uma RM da medula cervical. Se a origem da fraqueza estiver no neurônio motor superior, em uma miopatia ou for incerta, a abordagem clínica deverá começar com exames hematológicos para determinar o nível das enzimas musculares e eletrólitos, e com eletroneuromiografia (ENMG).

QUADRIPARESIA SUBAGUDA OU CRÔNICA A quadriparesia causada por doença do neurônio motor superior pode se desenvolver ao longo de semanas a anos em casos de mielopatias crônicas, esclerose múltipla, tumores cerebrais ou espinais, hematomas subdurais crônicos e vários distúrbios metabólicos, tóxicos e infecciosos. Ela também pode resultar de doença do neurônio motor inferior, uma mielopatia crônica (na qual a fraqueza costuma ser mais profunda distalmente) ou fraqueza miopática (tipicamente proximal).

Nos pacientes com *quadriparesia* aguda e obnubilação mental, a avaliação começa com uma TC do cérebro. Se houver sinais agudos do neurônio motor superior, mas o paciente estiver alerta, o primeiro exame em geral é uma RM da medula cervical. Quando o início for gradual, os distúrbios dos hemisférios cerebrais, tronco encefálico e medula cervical podem geralmente ser distinguidos clinicamente e os exames de imagem são primeiramente direcionados para o local de patologia clinicamente suspeito. Se a fraqueza for do neurônio motor inferior ou de origem incerta, exames laboratoriais para determinar os níveis de enzimas musculares e eletrólitos e ENMG ajudam a localizar o processo patológico.

Monoparesia Costuma ser causada por doença do neurônio motor inferior, com ou sem acometimento sensorial associado. A fraqueza decorrente de afecção do neurônio motor superior ocasionalmente manifesta-se como monoparesia dos músculos distais e antigravitacionais. A fraqueza miopática raramente se limita a um único membro.

MONOPARESIA AGUDA Se a fraqueza for predominantemente distal e do tipo de neurônio motor superior sem associação com déficit sensitivo ou dor, uma isquemia cortical focal é provável **(Cap. 446)**; as possibilidades diagnósticas são semelhantes àquelas da hemiparesia aguda. A perda sensorial e a dor em geral acompanham a fraqueza de origem no neurônio motor inferior; é comum a fraqueza estar localizada em uma única raiz nervosa ou nervo periférico, mas ocasionalmente reflete o acometimento de um plexo. Se a fraqueza de neurônio motor inferior for provável, a avaliação começa com ENMG.

MONOPARESIA SUBAGUDA OU CRÔNICA A fraqueza e a atrofia que se desenvolvem por semanas ou meses em geral têm origem no neurônio motor inferior. Caso estejam associadas a sintomas sensoriais, uma causa periférica (nervo, raiz nervosa ou plexo) é provável; na ausência de tais sintomas, deve-se considerar doença das células da coluna anterior. Em qualquer que seja o caso, é indicado um exame eletrodiagnóstico. Se a fraqueza for do tipo proveniente do neurônio motor superior, pode ser que uma lesão localizada cortical (giro pré-central) ou medular seja responsável, e um exame de imagem deverá ser feito no local apropriado.

Fraqueza distal O acometimento distal de um ou mais membros sugere doença de neurônio motor inferior ou de nervo periférico. Ocasionalmente, ocorre fraqueza aguda distal no membro inferior em decorrência de uma polineuropatia tóxica aguda ou síndrome da cauda equina. A fraqueza simétrica distal costuma levar semanas, meses ou anos para se desenvolver e, quando associada a dormência, deve-se à neuropatia periférica **(Cap. 459)**. A doença das células do corno anterior pode começar distalmente, mas em geral é simétrica e sem acompanhamento de dormência **(Cap. 452)**. Raramente, as miopatias manifestam-se por fraqueza distal **(Cap. 462e)**. Os exames eletrodiagnósticos ajudam a localizar o distúrbio **(Fig. 30.3)**.

Fraqueza proximal A miopatia costuma acarretar fraqueza simétrica dos músculos da cintura pélvica ou escapular **(Cap. 462e)**. Doenças da junção neuromuscular, como a *miastenia gravis* **(Cap. 461)**, podem manifestar-se por fraqueza simétrica proximal, geralmente associada a ptose, diplopia ou fraqueza bulbar de gravidade flutuante durante o dia. Na doença das células do corno anterior, a fraqueza proximal costuma ser assimétrica, mas pode ser simétrica, se for de origem familiar. Não ocorre dormência em qualquer dessas doenças. A avaliação em geral começa com a determinação do nível sérico de creatina-fosfoquinase (CPK) e exames eletrofisiológicos.

Fraqueza em distribuição restrita Tal fraqueza pode não se enquadrar em qualquer desses padrões, estando limitada, por exemplo, aos músculos extraoculares, hemifaciais, bulbares ou respiratórios. Se unilateral, a fraqueza restrita geralmente se deve à doença de neurônio motor inferior ou de nervo periférico, como em uma paralisia facial. A fraqueza de parte de um membro costuma ser decorrente de lesão em nervo periférico, como em uma síndrome de aprisionamento. A fraqueza relativamente simétrica de músculos extraoculares ou bulbares deve-se frequentemente a miopatia **(Cap. 462e)** ou distúrbio da junção neuromuscular **(Cap. 461)**. Paralisia facial bilateral com arreflexia sugere síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**. O agravamento de uma fraqueza relativamente simétrica com fadiga é característico de distúrbios da junção neuromuscular. A fraqueza bulbar assimétrica costuma ser decorrente de doença de neurônio motor. A fraqueza limitada aos músculos respiratórios é incomum e em geral decorrente de doença de neurônio motor, *miastenia gravis* ou polimiosite/dermatomiosite **(Cap. 388)**.

31

Dormência, formigamento e perda sensorial

Michael J. Aminoff

A sensibilidade somática normal reflete um processo contínuo de monitoração, chegando pouco dessa atividade à consciência em condições normais. Já os distúrbios da sensibilidade, principalmente se interpretados como dolorosos, são alarmantes e dominam a atenção do paciente. Os médicos devem ser capazes de reconhecer os distúrbios da sensibilidade pela forma como são descritos, conhecer seus tipos e locais prováveis de origem, bem como compreender suas implicações. **A dor é considerada separadamente no Capítulo 18.**

SINTOMAS POSITIVOS E NEGATIVOS

Os sintomas sensoriais anormais podem ser divididos em duas categorias: positivos e negativos. O protótipo de um sintoma positivo é o formigamento (alfinetadas e agulhadas); outros fenômenos sensoriais positivos incluem o prurido e sensações alteradas, descritas como ferroadas, sensações com distribuição em faixas, sensações semelhantes a relâmpagos (lancinantes), dor incômoda, sensações de punhalada, torção, tração, puxão, aperto, queimação, ressecamento, choques elétricos ou sensações ásperas. Tais sintomas muitas vezes são dolorosos.

Os fenômenos positivos geralmente resultam de séries de impulsos gerados em locais de limiar mais baixo ou excitabilidade exacerbada ao longo de uma via sensorial periférica ou central. A natureza e a intensidade da sensação anormal dependem do número, da frequência, da periodicidade e da distribuição dos impulsos ectópicos, bem como do tipo e da função do tecido nervoso de origem. Como os fenômenos positivos representam atividade excessiva nas vias sensoriais, não estão obrigatoriamente associados a déficit (perda) sensorial ao exame físico.

Os fenômenos negativos representam perda da função sensorial e se caracterizam por redução ou supressão da sensibilidade, geralmente percebidas como: dormência e achados anormais ao exame sensorial. Nos distúrbios que afetam a sensibilidade periférica, pelo menos metade dos axônios aferentes que inervam determinada região estão provavelmente perdidos ou funcionalmente desativados antes que um déficit sensorial seja detectável ao exame físico. Porém, caso seja lenta, a perda da sensação cutânea pode passar despercebida pelo paciente e ser difícil detectá-la ao exame, ainda que poucas fibras sensoriais estejam funcionando; se rápida, geralmente fenômenos positivos e negativos são evidentes. Graus subclínicos de disfunção sensorial podem ser demonstrados por estudos da condução nervosa ou pelos potenciais evocados somatossensoriais **(Cap. 442e)**.

Enquanto os sintomas sensoriais podem ser positivos ou negativos, os sinais sensoriais ao exame físico são sempre medida de fenômenos negativos.

TERMINOLOGIA

Parestesias e disestesias são termos gerais usados para descrever sintomas sensoriais. O termo *parestesias* refere-se a formigamento ou sensações de alfinetadas e agulhadas, mas também pode incluir grande variedade de outras sensações anormais, exceto dor; às vezes, traz a conotação de que as sensações anormais são percebidas espontaneamente. O termo mais genérico *disestesias* denota todos os tipos de sensação anormal, inclusive a dolorosa, tenham ou não estímulo evidente.

Outro conjunto de termos refere-se a anormalidades sensoriais detectadas ao exame físico. *Hipoestesia* refere-se à redução da sensibilidade cutânea a um tipo específico de estímulo, como pressão, toque suave e calor ou frio; *anestesia*, à ausência completa da sensibilidade cutânea aos mesmos estímulos bem como à dor; e *hipoalgesia,* ou *analgesia,* à redução ou ausência da percepção de dor (nocicepção). *Hiperestesia* significa dor ou maior sensibilidade em resposta ao toque. De modo semelhante, *alodinia* descreve a situação em que um estímulo indolor, quando percebido, é sentido como doloroso ou mesmo excruciante. Um exemplo é o desencadeamento de sensação dolorosa pela aplicação de um diapasão em vibração. *Hiperalgesia* denota dor intensa em resposta a estímulo ligeiramente doloroso, enquanto *hiperpatia* é um termo amplo que abrange todos os fenômenos descritos como hiperestesia, alodinia e hiperalgesia. Na hiperpatia, o limiar para um estímulo sensorial mostra-se aumentado, e sua percepção é tardia, mas, quando percebido, parece extremamente doloroso.

Os distúrbios da sensibilidade profunda, oriunda dos fusos musculares, tendões e articulações, afetam a propriocepção (sensação de posição). Suas manifestações consistem em desequilíbrio (principalmente com os olhos fechados ou em ambiente escuro), dificuldade para executar movimentos precisos e instabilidade da marcha, denominados coletivamente *ataxia sensorial*. Outros achados ao exame físico geralmente, mas nem sempre, incluem redução ou supressão das sensações proprioceptiva e vibratória, além de ausência dos reflexos tendíneos profundos nos membros acometidos. O sinal de Romberg é positivo, significando que o paciente oscila bastante ou cai para frente quando solicitado a permanecer em pé com os pés unidos e os olhos fechados. Nos estados graves de desaferenciação envolvendo a sensibilidade profunda, o paciente não consegue deambular ou ficar de pé sem apoio, ou mesmo sentar-se sem ajuda. Ocorrem movimentos involuntários contínuos (*pseudoatetose*) das mãos e dedos estendidos, principalmente com os olhos fechados.

ANATOMIA DA SENSIBILIDADE

Os receptores cutâneos são classificados pelo tipo de estímulo que melhor os excita. Eles consistem em terminações nervosas desnudas (nociceptores, que respondem a estímulo de dano tecidual e termorreceptores, que respondem ao estímulo térmico sem lesão) e terminais encapsulados (vários tipos de mecanorreceptores, ativados pela deformação física da pele). Cada tipo de receptor tem características próprias no que diz respeito às faixas de sensibilidade a estímulos específicos, dimensão e precisão dos campos receptivos e propriedades adaptativas.

Fibras aferentes de todos os tamanhos nos troncos nervosos periféricos percorrem as raízes dorsais e entram no corno dorsal da medula espinal **(Fig. 31.1)**. A partir das projeções polissinápticas das fibras menores (desmielinizadas e mielinizadas finas), que transmitem principalmente a nocicepção, o prurido, a sensibilidade térmica e o tato, cruzam e ascendem pelas colunas anterior e lateral do lado oposto da medula espinal, passam pelo tronco encefálico para o núcleo ventral posterolateral (VPL) do tálamo e, por fim, alcançam o giro pós-central do córtex parietal **(Cap. 18)**. Essa é a *via espinotalâmica* ou *sistema anterolateral*. As fibras maiores, que servem às sensibilidades tátil e proprioceptiva, bem como à cinestesia, projetam-se em direção rostral na coluna posterior e posterolateral do mesmo lado da medula espinal e estabelecem a primeira sinapse nos núcleos grácil ou cuneiforme do bulbo inferior. Axônios dos neurônios de segunda ordem decussam e ascendem pelo lemnisco medial situado medialmente na medula e no tegmento da ponte e do mesencéfalo, fazendo sinapse no núcleo VPL; os neurônios de terceira ordem projetam-se para o córtex parietal e para as outras áreas corticais. Esse sistema de fibras grossas é conhecido como *via da coluna posterior-lemnisco medial* (ou apenas via lemniscal). Embora os tipos e as funções das fibras que constituem os sistemas espinotalâmico e lemniscal sejam relativamente bem conhecidos, muitas outras fibras, principalmente as associadas às sensações de tato, pressão e propriocepção, ascendem em um padrão de distribuição difusa, ipsolateral e contralateral, nos quadrantes anterolaterais da medula espinal, o que explica por que uma lesão completa das colunas posteriores da medula espinal pode ser associada a pouco déficit sensorial detectável ao exame clínico.

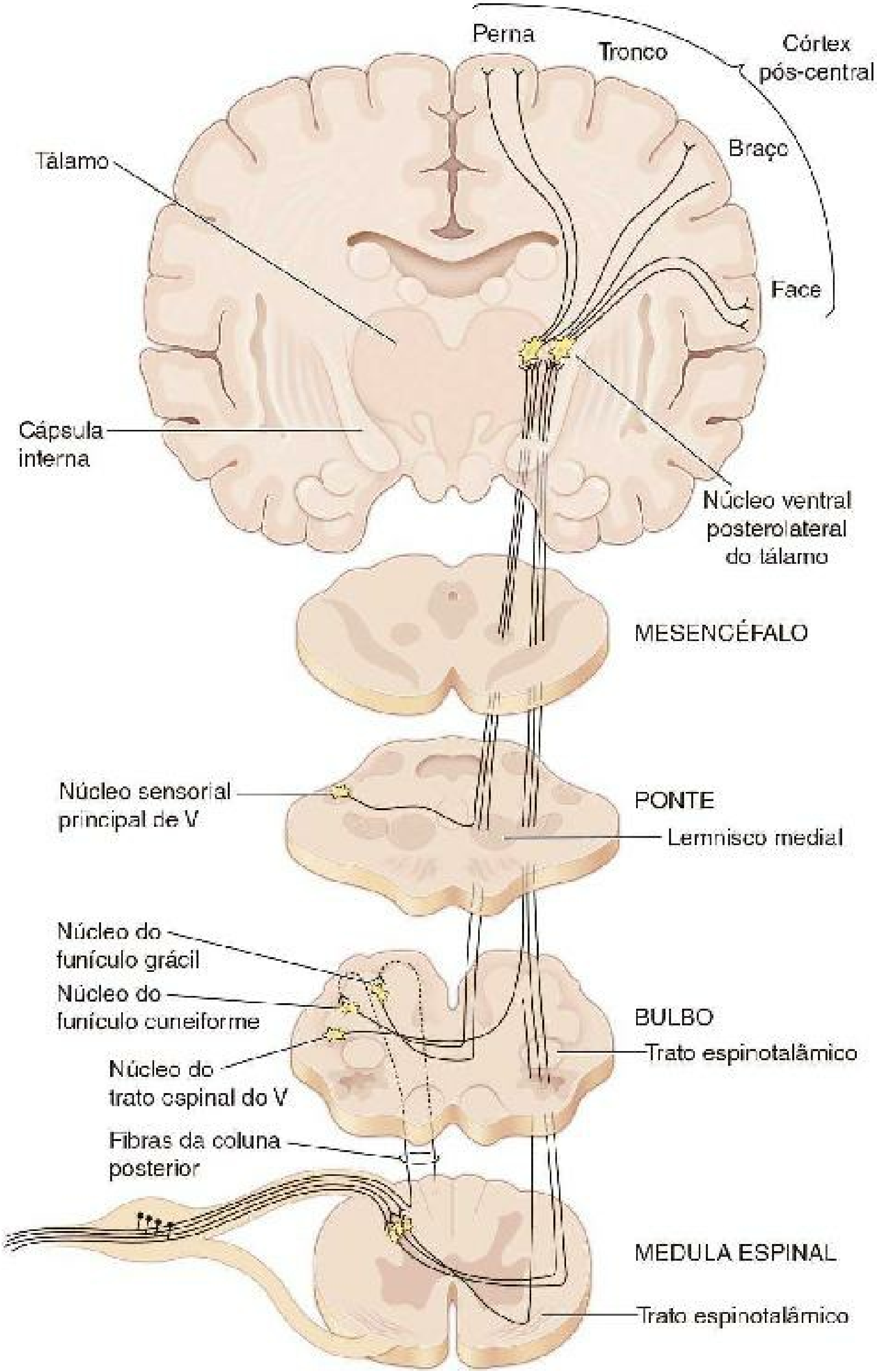
Perna
Tronco
Córtex pós-central
Tálamo
Braço
Face
Cápsula interna
Núcleo ventral posterolateral do tálamo
MESENCÉFALO
Núcleo sensorial principal de V
PONTE
Lemnisco medial
Núcleo do funículo grácil
Núcleo do funículo cuneiforme
BULBO
Trato espinotalâmico
Núcleo do trato espinal do V
Fibras da coluna posterior
MEDULA ESPINAL
Trato espinotalâmico

FIGURA 31.1 Principais vias somatossensoriais. Estão ilustrados o trato espinotalâmico (dor, sensação térmica) e o sistema da coluna posterior-lemnisco (tato,

pressão, propriocepção). As ramificações do fascículo antero-lateral ascendente (trato espinotalâmico) para núcleos no bulbo, na ponte e no mesencéfalo estão indicadas. *(De AH Ropper, MA Samuels: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)*

Os estudos de condução nervosa e biópsia de nervo são meios importantes para investigar o sistema nervoso periférico, mas eles não avaliam a função ou a estrutura de receptores cutâneos e terminações nervosas livres ou de fibras nervosas não mielinizadas ou finamente mielinizadas nos troncos nervosos. A biópsia de pele pode ser usada para avaliar essas estruturas na derme e epiderme.

EXAME CLÍNICO DA SENSIBILIDADE

Os principais componentes do exame sensorial são os testes da sensibilidade primária (dor, tato, vibração, propriocepção e temperatura) **(Quadro 31.1)**. O examinador depende das respostas do paciente e isso complica a interpretação. Além disso, o exame pode ser limitado em alguns pacientes. Em um paciente em estupor, por exemplo, o exame sensorial restringe-se à observação da rapidez do reflexo de retirada em resposta a uma espetadela com um alfinete ou a outro estímulo nocivo. A comparação das respostas nos dois lados do corpo é fundamental. No indivíduo alerta, mas incapaz de cooperar, às vezes é impossível examinar a sensibilidade cutânea; porém, pode-se ter alguma noção da função proprioceptiva atentando-se para o melhor desempenho do paciente ao realizar movimentos que exigem estabilidade e precisão.

QUADRO 31.1 **TESTES DE SENSIBILIDADE PRIMÁRIA**

Sensação	Dispositivo usado no teste	Terminações ativadas	Tamanho das fibras mediadoras	Via central
Dor	Alfinete	Nociceptores cutâneos	Pequeno	E-T, também D
Temperatura, calor	Objeto metálico aquecido	Termorreceptores cutâneos para o calor	Pequeno	E-T
Temperatura, frio	Objeto metálico frio	Termorreceptores cutâneos para o frio	Pequeno	E-T
Tato	Chumaço de algodão	Mecanorreceptores cutâneos, também terminações desnudas	Grande e pequeno	Lem, também D e E-T
Vibração	Diapasão de 128 Hz	Mecanorreceptores, principalmente por corpos de Pacini	Grande	Lem, também D
Propriocepção	Movimento passivo de articulações específicas	Terminações das cápsulas articulares e tendões, fusos musculares	Grande	Lem, também D

Abreviações: D, projeções ascendentes difusas nos cornos anterolaterais ipsolaterais e contralaterais; Lem, corno posterior e projeção lemniscal ipsolaterais; E-T, projeção espinotalâmica contralateral.

Em pacientes com queixas sensitivas, o exame deve iniciar no centro da região afetada e evoluir radialmente até a percepção normal da sensibilidade. A distribuição de qualquer anormalidade é definida e comparada com territórios de raízes e nervos periféricos **(Figs. 31.2 e 31.3)**. Algumas vezes, os pacientes apresentam-se com sintomas sensoriais que não se encaixam em uma localização anatômica e são acompanhados por ausência de anormalidades ou inconsistências grosseiras ao exame. Por isso, o médico deve contemplar a possibilidade de que os sintomas sensoriais sejam um pedido disfarçado de ajuda para problemas psicológicos ou situacionais. O exame sensorial de um paciente sem queixas neurológicas pode ser breve e consistir nos testes de alfinetadas, do tato e da vibração nas mãos e nos pés, acrescidos da avaliação da postura em pé e da marcha, incluindo a manobra de Romberg **(Cap. 438)**. A avaliação da postura em pé e da marcha também serve para testar a integridade dos sistemas motor e cerebelar.

Sensibilidade primária A sensação de dor costuma ser testada com um alfinete limpo, que é depois descartado. Pede-se para o paciente fechar os olhos e se concentrar na característica desagradável ou de ferroada do estímulo e não apenas na sensação de pressão ou tato desencadeada. Devem-se mapear as áreas de hipoalgesia, prosseguindo radialmente a partir das regiões mais hipoalgésicas. A melhor maneira de testar a sensação térmica para o frio e para o calor é mediante o uso de pequenos recipientes cheios de água à temperatura desejada. Uma alternativa para testar a sensibilidade ao frio é tocar a pele do paciente com um objeto metálico, como um diapasão, à temperatura ambiente. Para testar temperaturas quentes, o diapasão ou outro objeto metálico pode ser mergulhado em água quente na temperatura desejada e em seguida aplicado à pele. É importante testar as sensações de frio e calor porque os receptores envolvidos são diferentes. O tato costuma ser testado com um chumaço de algodão, minimizando a pressão na pele. Em geral, é aconselhável evitar o teste da sensibilidade tátil nas regiões cutâneas pilosas, porque existem numerosas terminações sensoriais ao redor de cada folículo piloso. O paciente é testado com os olhos fechados e deve indicar assim que o estímulo for percebido, indicando sua localização.

O teste da posição articular é uma medida da propriocepção. Com o paciente de olhos fechados, testa-se a posição articular na articulação interfalângica distal do hálux e de todos os dedos. O dedo é segurado pelas laterais distalmente à articulação sendo testada, e movido passivamente enquanto as outras articulações são estabilizadas – o paciente indica a mudança na posição ou direção do movimento. Se houver erro, testam-se as articulações mais proximais. O teste da sensibilidade postural das articulações proximais, principalmente do ombro, é realizado pedindo-se ao paciente que junte os dois dedos indicadores com os braços estendidos e os olhos fechados. Os indivíduos normais fazem esse movimento de maneira precisa, com erros de 1 cm ou menos.

A sensibilidade vibratória é testada com um diapasão que vibre a 128 Hz. A vibração é testada nas proeminências ósseas, começando nas regiões distais; nos pés, o teste é feito sobre a superfície dorsal da falange distal de ambos os hálux e nos maléolos dos tornozelos, bem como no dorso das mãos, na falange distal dos dedos. Caso se encontrem anormalidades, devem ser examinados locais mais proximais. Como medida de controle, o médico pode comparar os limiares de sensibilidade vibratória nos mesmos segmentos do paciente e de si próprio.

Testes quantitativos de sensibilidade Há aparelhos, comercialmente disponíveis, eficazes para testar a sensibilidade. Os testes quantitativos são particularmente úteis para avaliações seriadas da sensibilidade cutânea em estudos clínicos. As avaliações dos limiares das sensibilidades tátil, vibratória e térmica são utilizadas com maior frequência.

Sensibilidade cortical Os testes mais usados da função cortical são a discriminação entre dois pontos, a localização tátil, a estimulação simultânea bilateral e os testes de grafestesia e estereognosia. Em um paciente alerta e cooperativo com sensibilidade primária normal, as anormalidades desses testes da sensibilidade indicam lesão do córtex parietal ou das projeções talamocorticais. Caso a sensibilidade primária se encontre alterada, essas funções discriminativas corticais geralmente também estarão. Sempre se devem comparar os resultados obtidos em áreas idênticas de ambos os lados do corpo, porque o déficit causado por lesão parietal tende a ser unilateral.

A *discriminação entre dois pontos* é testada com um compasso especial, cujas pontas podem ser mantidas afastadas 2 mm a vários centímetros e, em seguida, aplicadas simultaneamente na região testada. Nas pontas dos dedos, uma pessoa normal consegue diferenciar uma separação de 3 mm entre os pontos.

A *localização tátil* é testada com o médico exercendo pressão suave por um instante com a ponta do próprio dedo ou com um chumaço de algodão e pedindo ao paciente (cujos olhos estarão fechados) que assinale a área tocada. A *estimulação simultânea bilateral* de áreas idênticas (p. ex., o dorso das mãos) pode ser realizada para determinar se a sensibilidade tátil está suprimida significativamente em um lado (*extinção* ou *negligência*). *Grafestesia* significa a capacidade de reconhecer, de olhos fechados, letras ou números desenhados pelo médico com a ponta do dedo na palma do paciente. De novo, a comparação de um lado com o outro é crucial. A incapacidade de reconhecer números ou letras é conhecida como *agrafestesia*.

Estereognosia é a capacidade de reconhecer objetos comuns à palpação, descrevendo sua forma, textura e tamanho. Objetos corriqueiros, como uma chave, clipe de papel ou moedas, são mais convenientes para esse teste. Os pacientes com estereognosia normal devem ser capazes de distinguir entre moedas de 1 e 50 centavos, ou entre as de 25 centavos e 1 centavo sem olhar. Os pacientes devem examinar o objeto com uma das mãos de cada vez. Caso não sejam capazes de reconhecê-lo com uma das mãos, o mesmo objeto deverá ser colocado na outra mão para fins comparativos. Os indivíduos que não reconhecem objetos comuns e moedas com uma das mãos, mas podem fazê-lo com a outra, têm *astereognosia* da mão anormal.

LOCALIZAÇÃO DE ANORMALIDADES SENSORIAIS

Os sinais e sintomas sensoriais podem resultar de lesões localizadas em muitos níveis diferentes do sistema nervoso, desde o córtex parietal até o receptor sensorial periférico. A definição da distribuição e da natureza é o método mais importante para localizar sua origem. A extensão, a configuração, a simetria, a qualidade e a intensidade também são fundamentais.

Pode ser difícil detectar disestesias sem anormalidades sensoriais ao exame físico. Por exemplo, disestesias do tipo formigamento com distribuição nas extremidades (mãos e pés) podem ter origem sistêmica (p. ex., devidas à hiperventilação) ou ser induzidas por um fármaco, como a acetazolamida. As disestesias distais também podem ser manifestação precoce das polineuropatias progressivas ou indicar o início de uma mielopatia, como a deficiência de vitamina B_{12}. Em alguns casos, as disestesias distais não têm causa detectável. Por outro lado, as disestesias que correspondem ao território de um determinado nervo periférico indicam lesão naquele local. Por exemplo, as disestesias limitadas ao quinto dedo e à metade adjacente do quarto dedo da mesma mão apontam claramente para um distúrbio do nervo ulnar, na maioria dos casos localizado no cotovelo.

Nervo e raiz nervosa Nas lesões focais dos troncos nervosos, as anormalidades são facilmente mapeadas e, em geral, têm limites bem definidos **(Figs. 31.2 e 31.3)**. As lesões radiculares costumam ser acompanhadas por sensações dolorosas profundas ao longo do trajeto do tronco nervoso acometido. Com a compressão da quinta raiz lombar (L5) ou primeira sacral (S1), como ocorre nos indivíduos com ruptura de um disco intervertebral, a dor ciática (dor radicular relacionada com o tronco do nervo ciático) é manifestação clínica comum **(Cap. 22)**. Quando a lesão afeta uma única raiz nervosa, os déficits sensoriais podem ser mínimos ou inexistentes porque há superposição significativa entre os territórios das raízes adjacentes.

Polineuropatias isoladas podem causar sintomas além do território inervado pelo nervo acometido, mas as anormalidades ao exame em geral ficam confinadas aos limites anatômicos apropriados. Nas mononeuropatias múltiplas, os sintomas e sinais ocorrem em territórios distintos inervados por nervos individuais diferentes e – à medida que mais nervos são acometidos – podem simular uma polineuropatia se forem confluentes. Nas polineuropatias, os déficits sensoriais costumam ser graduados, distais e simétricos (**Cap. 459**). As disestesias, seguidas por dormência, começam nos dedos dos pés e sobem simetricamente. Quando chegam aos joelhos, em geral também apareceram nas pontas dos dedos das mãos. Esse processo depende do comprimento do nervo, e o déficit costuma ser descrito pela distribuição em meia e luva. Também ocorre o acometimento das mãos e dos pés no caso das lesões da coluna cervical superior ou do tronco encefálico, mas então é possível encontrar um nível superior do distúrbio sensorial no tronco, e pode haver outras evidências de lesão central, como o acometimento esfincteriano ou sinais de lesão no neurônio motor superior (**Cap. 30**). Embora a maioria das polineuropatias seja pansensorial e altere todas as modalidades de sensação, pode ocorrer disfunção sensorial seletiva de acordo com o calibre da fibra nervosa. As polineuropatias que acometem seletivamente fibras nervosas finas caracterizam-se por disestesias dolorosas em queimação, com redução das sensações para temperatura e dor, mas preservação da propriocepção, da função motora e mesmo dos reflexos tendíneos profundos. O tato é envolvido de maneira variável; quando poupado, o padrão sensorial é chamado de *dissociação sensorial*. A dissociação sensorial também pode ocorrer em lesões da medula espinal e em neuropatias de pequenas fibras. As polineuropatias de fibras grossas caracterizam-se por déficits da vibração e da propriocepção, desequilíbrio, reflexos tendíneos abolidos e disfunção motora variável, mas com a preservação da maior parte da sensibilidade cutânea. As disestesias, se presentes, tendem a ser com formigamento ou sensação em faixa.

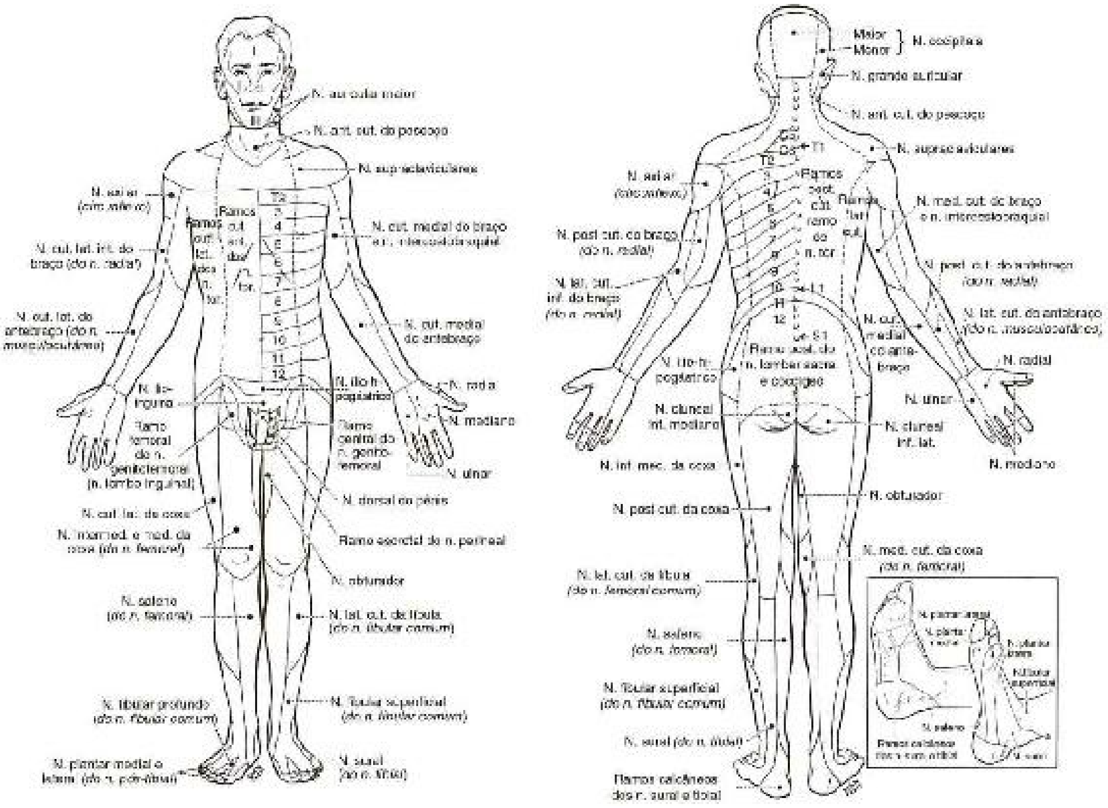
N. auricular maior
N. ant. cut. do pescoço
N. supraclaviculares
N. axilar (circunflexo)
Ramos cut. ant. dos n. tor.
Ramos cut. lat. dos n. tor.
T2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
N. cut. medial do braço e n. intercostobraquial
N. cut. lat. inf. do braço (do n. radial)
N. cut. lat. do antebraço (do n. musculocutâneo)
N. cut. medial do antebraço
N. ílio-hipogástrico
N. radial
N. ilioinguinal
N. mediano
Ramo femoral do n. genitofemoral (n. lombo inguinal)
Ramo genital do n. genitofemoral
N. ulnar
N. dorsal do pênis
N. cut. lat. da coxa
N. intermed. e med. da coxa (do n. femoral)
Ramo escrotal do n. perineal
N. obturador
N. safeno (do n. femoral)
N. lat. cut. da fíbula (do n. fibular comum)
N. fibular profundo (do n. fibular comum)
N. fibular superficial (do n. fibular comum)
N. plantar medial e lateral (do n. pós-tibial)
N. sural (do n. tibial)
Maior
Menor
N. occipitais
N. grande auricular
N. ant. cut. do pescoço
C5
C6
T1
T2
N. supraclaviculares
N. axilar (circunflexo)
Ramos post. cut. ramo do n. tor.
Ramos lat. cut.
N. med. cut. do braço e n. intercostobraquial
N. post. cut. do braço (do n. radial)
N. post. cut. do antebraço (do n. radial)
N. lat. cut. inf. do braço (do n. radial)
L1
N. lat. cut. do antebraço (do n. musculocutâneo)
N. cut. medial do antebraço
S1
Ramo post. do n. lombar sacro e coccígeo
N. ílio-hipogástrico
N. radial
N. ulnar
N. clunal inf. mediano
N. clunal inf. lat.
N. mediano
N. inf. med. da coxa
N. obturador
N. post. cut. da coxa
N. med. cut. da coxa (do n. femoral)
N. lat. cut. da fíbula (do n. fibular comum)
N. safeno (do n. femoral)
N. fibular superficial (do n. fibular comum)
N. sural (do n. tibial)
Ramos calcâneos dos n. sural e tibial
N. plantar lateral
N. plantar medial
N. plantar lateral
N. fibular superficial
N. safeno
Ramos calcâneos dos n. sural e tibial
N. sural

FIGURA 31.2 **Regiões cutâneas de nervos periféricos.** *(Reproduzida, com permissão, de W Haymaker, B Woodhall: Peripheral Nerve Injuries, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)*

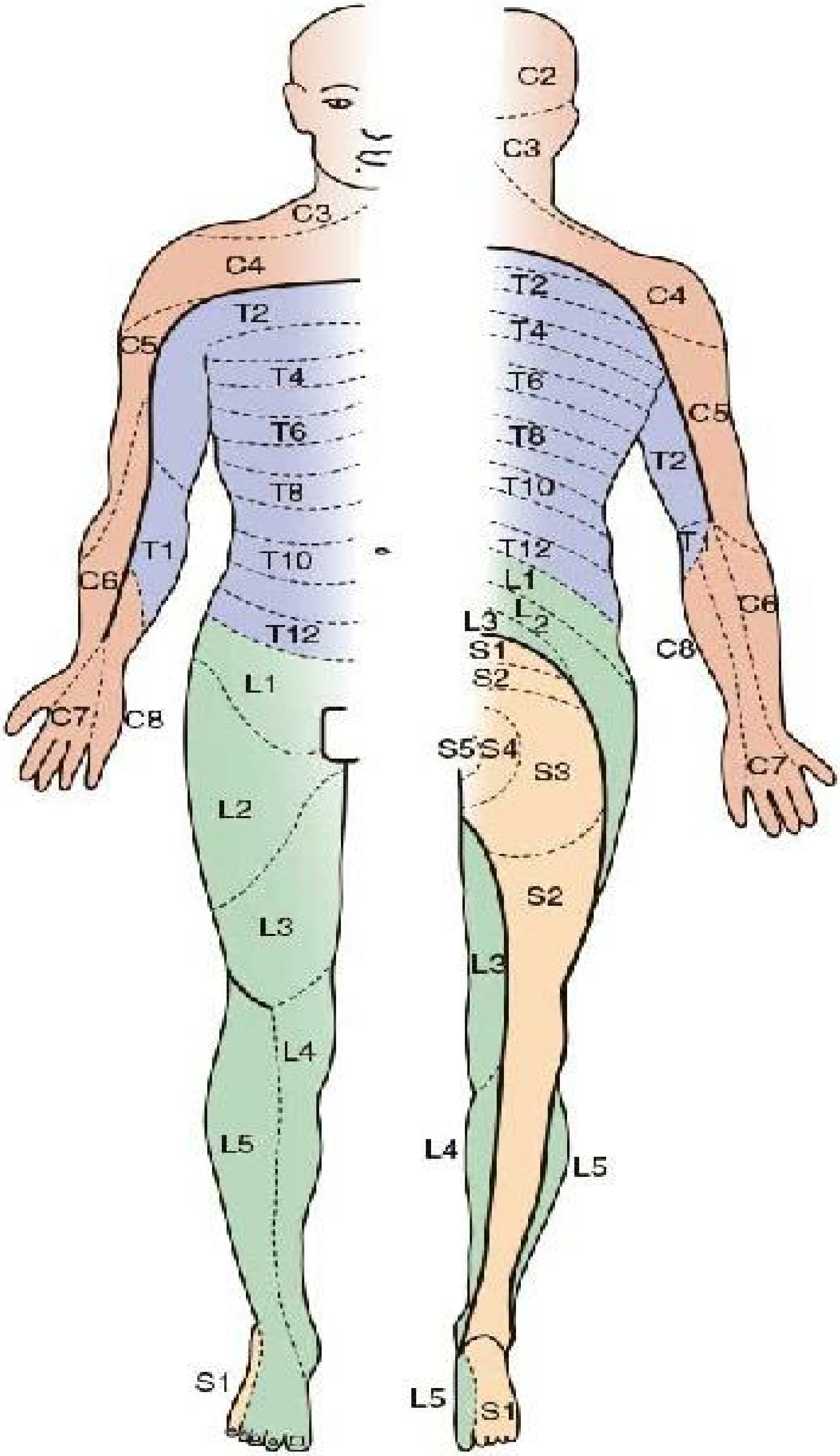
C2
C3
C3
C4
C4
T2
T2
C5
T4
T4
T6
T6
C5
T8
T8
T2
T8
T10
T1
T10
T12
T1
C6
L1
L2
L3
C6
T12
S1
C8
S2
L1
C7
C8
S5
S4
S3
C7
L2
S2
L3
L3
L4
L5
L4
L5
S1
L5
S1

FIGURA 31.3 Distribuição das raízes espinais sensitivas na superfície do corpo (dermátomos). *(De D Sinclair: Mechanisms of Cutaneous Sensation. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981; com permissão de Dr. David Sinclair.)*

A neuronopatia sensorial (ou ganglionopatia) caracteriza-se por perda sensorial disseminada, mas assimétrica, que ocorre de maneira não dependente da duração, de modo que pode ocorrer proximal ou distalmente e nos braços, pernas ou ambos. A dor e a dormência progridem para ataxia sensorial e comprometimento de todas as modalidades sensoriais com o tempo. Em geral, essa condição é de origem paraneoplásica ou idiopática **(Caps. 122 e 459)** ou relacionada com doença autoimune, particularmente a síndrome de Sjögren.

Medula espinal (Ver também Cap. 456.) Se ocorrer a transecção da medula espinal, todas as modalidades sensoriais serão perdidas abaixo do nível da lesão. Além das funções motoras, as funções vesical e intestinal também podem ser perdidas. A hemissecção da medula espinal causa a síndrome de Brown-Séquard, que inclui perda das sensibilidades dolorosa e térmica no lado oposto abaixo da lesão, bem como perda da propriocepção e da força muscular do mesmo lado abaixo da lesão **(ver Figs. 31.1 e 456.1)**.

Dormência ou parestesias em ambos os pés podem advir de lesão na medula espinal, o que é particularmente provável quando o nível superior da perda sensorial se estende ao tronco. Quando todos os membros são acometidos, é provável que a lesão seja na região cervical ou no tronco encefálico, a menos que uma neuropatia periférica seja responsável. A presença de sinais de neurônio motor superior **(Cap. 30)** fala em favor de lesão central; uma faixa hiperestésica no tronco pode sugerir o nível de acometimento.

Uma perda sensorial dissociada pode refletir o acometimento do trato espinotalâmico da medula espinal, principalmente se o déficit for unilateral e em um nível mais alto no dorso. Ocorre comprometimento bilateral dos tratos espinotalâmicos com as lesões que acometem o centro da medula espinal, como na siringomielia. Há perda sensorial dissociada, com comprometimento da percepção de dor e temperatura, mas preservação relativa do tato leve, da propriocepção e da vibração.

A disfunção das colunas posteriores da medula espinal ou da zona de entrada da raiz posterior pode acarretar sensação em faixa em torno do tronco ou de pressão forte em um ou mais membros. A flexão do pescoço às vezes resulta em sensação semelhante a um choque elétrico, que se irradia para baixo no dorso e até as pernas (sinal de Lhermitte) em pacientes com lesão cervical que afete as colunas posteriores, como a decorrente de esclerose múltipla, espondilose cervical ou irradiação recente da região cervical.

Tronco encefálico Padrões cruzados de perturbação sensorial, nos quais um lado da face e o lado oposto do corpo são acometidos, indicam lesão do bulbo lateral. Nesses casos, uma lesão pequena pode danificar o trato trigeminal descendente ipsolateral e as fibras espinotalâmicas ascendentes que inervam o braço, a perna e o hemitronco contralaterais (ver "Síndrome bulbar lateral" na **Fig. 446.10**). Lesão no tegmento da ponte e do mesencéfalo, em que os tratos lemniscal e espinotalâmico se fundem, causa perda pansensorial contralateral.

Tálamo Os distúrbios hemissensoriais com dormência e formigamento da cabeça ao pé em geral têm origem talâmica, mas também podem surgir da região parietal anterior. Caso apareçam subitamente, é provável que a lesão se deva a acidente vascular encefálico pequeno (infarto lacunar), principalmente quando localizado no tálamo. Em alguns pacientes com lesões que acometem o núcleo VPL ou a substância branca adjacente, pode ocorrer uma síndrome de dor talâmica, também conhecida como *síndrome de Déjerine-Roussy*. A dor unilateral, inexorável e persistente em geral é descrita em termos dramáticos.

Córtex Nas lesões do lobo parietal que envolvem o córtex ou a substância branca subjacente, os sintomas mais marcantes são a heminegligência contralateral, hemidesatenção e tendência a não usar a mão e o braço acometidos. Nos testes da sensibilidade cortical (p. ex., discriminação entre dois pontos, grafestesia), com frequência encontram-se anormalidades, mas a sensibilidade primária costuma se mostrar intacta. Um infarto parietal anterior pode apresentar-se como síndrome pseudotalâmica com a perda contralateral da sensibilidade primária da cabeça ao pé. Também pode ocorrer disestesia ou sensação de dormência e, raramente, um estado doloroso.

Convulsões focais sensoriais Geralmente resultam de lesões na área do giro pós ou pré-central. O principal sintoma das crises parciais sensoriais é o formigamento, mas pode haver outras sensações mais complexas, como de movimento rápido, calor ou de movimento sem deslocamento visível. Os sintomas típicos são unilaterais, costumam surgir primeiro no braço ou na mão, na face ou no pé, e geralmente se espalham de maneira que reflita a representação cortical de diferentes partes do corpo, como na marcha jacksoniana. A duração das convulsões é variável: podem ser transitórias, durando apenas alguns segundos, ou persistir por 1 hora ou mais. Podem sobrevir crises motoras focais, muitas vezes se generalizando com a perda da consciência e abalos tônico-clônicos.

AGRADECIMENTO

Arthur Asbury foi autor ou coautor deste capítulo nas edições anteriores deste livro.

32

Distúrbios da marcha e do equilíbrio

Lewis Sudarsky

PREVALÊNCIA, MORBIDADE E MORTALIDADE

Os problemas da marcha e do equilíbrio são comuns no idoso e contribuem para o risco de quedas e lesões. São descritos distúrbios da marcha em 15% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade. Aos 80 anos, 1 em cada 4 pessoas usa algum auxílio mecânico para deambular. A partir dos 85, a prevalência de anormalidades da marcha aproxima-se de 40%. Em estudos epidemiológicos, os distúrbios da marcha são identificados constantemente como o maior fator de risco de quedas e lesões.

Um número substancial de pessoas idosas diz-se insegura quanto ao equilíbrio, sofre quedas e teme cair. Estudos prospectivos indicam que 30% das pessoas com mais de 65 anos caem todos os anos. A proporção é ainda maior em idosos fragilizados e em pacientes de clínicas geriátricas. A cada ano, 8% dos indivíduos com mais de 75 anos sofre um traumatismo grave relacionado com queda. As fraturas de quadril resultam em hospitalização, podem levar a internações em clínicas geriátricas e estão associadas a risco de mortalidade aumentada no ano subsequente. Para cada pessoa com deficiência física, há outras cuja independência funcional é limitada por ansiedade e medo de cair. Cerca de 1 em cada 5 indivíduos idosos restringe voluntariamente sua atividade por medo de sofrer quedas. Com a falta da locomoção, a qualidade de vida diminui e as taxas de morbidade e mortalidade aumentam.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

A deambulação bípede ereta depende da integração bem-sucedida do controle postural e da locomoção. Tais funções se distribuem amplamente no sistema nervoso central. A biomecânica da deambulação bípede é complexa, e o desempenho, facilmente comprometido por déficit neurológico em qualquer nível. Os centros de comando e controle no tronco encefálico, no cerebelo e no prosencéfalo modificam a ação dos geradores do padrão espinal no sentido da geração dos passos. Embora em quadrúpedes seja possível desencadear uma forma de "locomoção fictícia" após transecção espinal, em primatas tal capacidade é limitada. Nos primatas, a geração dos passos depende dos centros locomotores no tegmento pontino, no mesencéfalo e na região subtalâmica. As sinergias locomotoras são executadas por meio da formação reticular e das vias descendentes na medula espinal ventromedial. O controle cerebral fornece um objetivo e propósito para deambular, bem como está envolvido na prevenção de obstáculos e adaptação dos programas locomotores com relação ao contexto e ao terreno.

O controle postural requer a manutenção do centro de massa sobre a base de suporte durante o ciclo da marcha. Os ajustes posturais inconscientes mantêm o equilíbrio na posição ortostática: respostas de latência longa são mensuráveis nos músculos das pernas, começando 110 ms após uma perturbação. O movimento para frente do centro de massa proporciona força propulsiva para dar os passos, mas a incapacidade de manter o centro de massa dentro dos limites de estabilidade resulta em quedas. O substrato anatômico para o equilíbrio dinâmico ainda não foi bem definido, mas o núcleo vestibular e o cerebelo na linha média contribuem para o controle do equilíbrio nos animais. Pacientes com lesão dessas estruturas apresentam déficit do equilíbrio na posição ortostática e à deambulação.

O equilíbrio na posição ortostática depende de informações sensoriais de boa qualidade sobre a posição do centro corporal com relação ao ambiente, à superfície de apoio e às forças gravitacionais. As informações sensoriais para o controle postural são geradas primariamente pelo sistema visual e pelos receptores proprioceptivos nos fusos musculares e articulações. Em geral, há redundância saudável das informações sensoriais aferentes, mas a perda de 2 das 3 vias é suficiente para comprometer o equilíbrio na posição ereta. Os distúrbios do equilíbrio em idosos às vezes resultam de múltiplas lesões nos sistemas sensoriais periféricos (p. ex., perda visual, déficit vestibular, neuropatia periférica), prejudicando de forma significativa a qualidade das informações aferentes essenciais à estabilidade do equilíbrio.

Os pacientes idosos com comprometimento cognitivo decorrente de doenças neurodegenerativas parecem particularmente propensos a quedas e traumatismos. Há uma crescente literatura sobre o uso de recursos de atenção que ajudam a controlar a marcha e o equilíbrio. Em geral, considera-se a deambulação como inconsciente e automática, mas a capacidade de deambular enquanto cumpre uma tarefa cognitiva (dupla tarefa) pode ficar particularmente comprometida em idosos frágeis que já tenham sofrido quedas. Pacientes idosos com déficits na função executiva têm uma dificuldade particular para manter a atenção necessária ao equilíbrio dinâmico quando estão distraídos.

DISTÚRBIOS DA MARCHA

Os distúrbios da marcha podem ser atribuídos a fragilidade, fadiga, artrite e deformidade ortopédica, mas as causas neurológicas são incapacitantes e sempre devem ser avaliadas. A heterogeneidade dos distúrbios da marcha observados na prática clínica reflete a grande rede de sistemas neurais envolvidos na tarefa. A deambulação é vulnerável a doenças neurológicas em qualquer nível. Os distúrbios da marcha foram classificados de forma descritiva com base na fisiologia e na biomecânica anormais. Um problema com essa abordagem é que muitos tipos de marcha acabam parecendo muito semelhantes. Tal sobreposição reflete padrões comuns de adaptação à estabilidade do equilíbrio ameaçada e ao desempenho precário. *Ao exame clínico, o distúrbio da marcha observado tem de ser encarado como o resultado de um déficit neurológico e uma adaptação funcional*. Fatores singulares da marcha deficiente geralmente são sobrepujados pela resposta adaptativa. Alguns padrões comuns de marcha anormal estão resumidos adiante. Os distúrbios da marcha também podem ser classificados pela etiologia **(Quadro 32.1)**.

QUADRO 32.1 **ETIOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DA MARCHA**

Etiologia	N° de casos	Porcentagem
Déficits sensoriais	22	18,3
Mielopatia	20	16,7
Infartos múltiplos	18	15,0
Parkinsonismo	14	11,7
Degeneração cerebelar	8	6,7
Hidrocéfalo	8	6,7
Causas tóxicas/metabólicas	3	2,5
Causas psicogênicas	4	3,3
Outros	6	5,0
Causas desconhecidas	17	14,2
Total	120	100

Fonte: Reproduzido, com permissão, de J Masdeu, L Sudarsky, L Wolfson: *Gait Disorders of Aging*. Lippincott Raven, 1997.

MARCHA CAUTELOSA

Usa-se essa expressão para descrever o paciente que deambula com passos curtos e abaixando o centro de massa, como se caminhasse sobre uma superfície escorregadia. Tal distúrbio é comum e inespecífico. É uma adaptação a uma ameaça postural percebida. Também pode haver medo de cair. Esse distúrbio pode ser observado em mais de um terço dos casos de pacientes idosos com prejuízo da marcha. A fisioterapia muitas vezes melhora a marcha até o ponto em que a observação subsequente revela distúrbio subjacente mais específico.

MARCHA COM PERNAS RÍGIDAS

Caracteriza-se por rigidez nas pernas e desequilíbrio do tônus muscular, bem como tendência à circundução e a arrastar os pés. O distúrbio reflete o comprometimento do comando corticospinal e hiperatividade dos reflexos medulares. O paciente pode caminhar sobre os dedos dos pés. Em circunstâncias extremas, as pernas se cruzam devido à hipertonia dos adutores. Há sinais do neurônio motor superior ao exame físico. Os sapatos em geral refletem um padrão de uso desigual no lado externo. O distúrbio pode ser de origem cerebral ou espinal.

A mielopatia por espondilose cervical é uma causa comum de marcha espástica ou espástica-atáxica em idosos. Doenças desmielinizantes e traumatismos são as principais causas da mielopatia em pacientes mais jovens. Na mielopatia crônica progressiva de causa desconhecida, exames laboratoriais e radiológicos podem estabelecer um diagnóstico. Uma história familiar deve sugerir paraplegia espástica hereditária (PEH; **Cap. 452**); atualmente há exames genéticos disponíveis para algumas das mutações comumente responsáveis por esse distúrbio. A paraparesia espástica tropical relacionada com o retrovírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) é endêmica em partes do Caribe e na América do Sul. Deve-se excluir uma lesão estrutural, como um tumor ou malformação vascular espinal, com os exames apropriados. **Os distúrbios da medula espinal são descritos em detalhes no Capítulo 456.**

Com espasticidade cerebral, a assimetria é comum, em geral se observa acometimento dos membros superiores e a disartria costuma ser uma manifestação associada. As causas comuns consistem em doença vascular (acidente vascular encefálico [AVE]), esclerose múltipla e lesão perinatal no sistema nervoso (paralisia cerebral).

Outras marchas com pernas rígidas incluem distonia **(Cap. 449)** e síndrome da pessoa rígida **(Cap. 122)**. A distonia é um distúrbio que se caracteriza por contrações musculares incessantes que resultam em movimentos de torção repetitivos e postura anormal. Com frequência, ela tem origem genética. Os espasmos distônicos podem acarretar flexão plantar e inversão do pé, às vezes com torção do tronco. Na síndrome autoimune da pessoa rígida, há lordose exagerada da coluna lombar e hiperativação dos músculos antagonistas, o que restringe a movimentação do tronco e dos membros inferiores, resultando em postura rígida ou fixa.

PARKINSONISMO E MARCHA CONGELADA

A doença de Parkinson **(Cap. 449)** é comum e afeta 1% da população > 55 anos de idade. A postura encurvada e a marcha arrastada são manifestações típicas e distintivas. Os pacientes algumas vezes aceleram (festinação) na caminhada, mostram retropulsão ou exibem tendência a virar em bloco. Um *workshop* do National Institutes of Health definiu o congelamento da marcha como “ausência episódica e breve de progressão dos pés para frente apesar da intenção de caminhar”. O congelamento da marcha ocorre em 26% dos pacientes com doença de Parkinson com 5 anos de evolução e se desenvolve na maioria dos pacientes em algum momento. Ocorre instabilidade postural e queda à medida que a doença progride; algumas quedas são precipitadas pelo congelamento da marcha.

O congelamento da marcha é ainda mais comum em algumas doenças degenerativas relacionadas ao Parkinson, como a paralisia supranuclear progressiva, a atrofia de múltiplos sistemas e a degeneração corticobasal. Tais pacientes costumam apresentar-se com rigidez axial, instabilidade postural e marcha arrastada e congelada, mas não têm o "tremor de contar dinheiro" típico da doença de Parkinson. Quedas no primeiro ano sugerem a possibilidade de paralisia supranuclear progressiva.

Os distúrbios hipercinéticos do movimento também resultam em alterações características e reconhecíveis da marcha. Na doença de Huntington **(Cap. 449)**, a ocorrência imprevisível de movimentos coreiformes confere à marcha uma qualidade de dança. A discinesia tardia é a causa de muitos distúrbios da marcha estereotipados vistos em pacientes expostos cronicamente a antipsicóticos e a outros fármacos que bloqueiam o receptor D_2 de dopamina.

DISTÚRBIO FRONTAL DA MARCHA

Também conhecido como *apraxia da marcha*, é comum em idosos e tem diversas causas. Usa-se essa designação para descrever um tipo de marcha arrastada, congelada, com desequilíbrio e outros sinais de disfunção cerebral alta. Os aspectos típicos consistem em base ampla de sustentação, passos curtos, pés que arrastam no chão e dificuldade com partidas e voltas. Muitos pacientes apresentam dificuldade para iniciar a marcha, o que se caracteriza de forma descritiva como síndrome da "embreagem deslizante" ou marcha da "falha de ignição". Também se utiliza a expressão *parkinsonismo da parte inferior do corpo* para descrever tais pacientes. A força em geral fica preservada, e os pacientes conseguem fazer os movimentos das passadas, quando não estão parados, e manter o equilíbrio ao mesmo tempo. Tal distúrbio é mais bem considerado uma alteração do controle motor de nível superior, diferentemente de uma apraxia **(Cap. 36)**.

A causa mais comum do distúrbio frontal da marcha é doença vascular, em particular dos pequenos vasos subcorticais. As lesões costumam ser encontradas na substância branca frontal profunda e no centro oval. O distúrbio da marcha pode ser o sinal mais notável em pacientes hipertensos com lesões isquêmicas da substância branca profunda de um hemisfério (*doença de Binswanger*). A síndrome clínica consiste em alteração mental (de grau variável), disartria, afeto pseudobulbar (desinibição emocional), hipertonia e hiper-reflexia nos membros inferiores.

A hidrocefalia comunicante em adultos também se apresenta com distúrbio da marcha desse tipo. Outras manifestações da tríade diagnóstica (alteração mental, incontinência) podem estar ausentes nos estágios iniciais. A ressonância magnética (RM) mostra aumento ventricular, maior fluxo sobre o aqueduto e grau variável de alteração da substância branca periventricular. Há necessidade de punção lombar ou testes dinâmicos para confirmar a presença de hidrocefalia.

MARCHA DA ATAXIA CEREBELAR

Os distúrbios do cerebelo têm um impacto dramático na marcha e no equilíbrio. A marcha da ataxia cerebelar caracteriza-se por base ampla de sustentação, instabilidade lateral do tronco, colocação errática dos pés e descompensação do equilíbrio ao tentar deambular sobre uma base estreita. A dificuldade para manter o equilíbrio ao virar-se frequentemente é um dos primeiros sinais. Os pacientes não conseguem deambular pé ante pé e exibem oscilação do tronco em posição parada estreita ou pé ante pé. Apresentam considerável variação na tendência a cair durante as atividades cotidianas.

As causas de ataxia cerebelar em idosos incluem AVE, traumatismo, tumor e doenças neurodegenerativas, como atrofia de múltiplos sistemas **(Caps. 449 e 454)** e diversas formas de degeneração cerebelar hereditária **(Cap. 450)**. Uma expansão curta no local da mutação do X frágil (*pré-mutação do X frágil*) foi associada à ataxia da marcha em homens idosos. A degeneração cerebelar alcoólica pode ser apurada durante a anamnese e muitas vezes confirmada pela RM. Em pacientes com ataxia, a RM demonstra a extensão e a topografia da atrofia cerebelar.

ATAXIA SENSORIAL

Conforme mencionado anteriormente neste capítulo, o equilíbrio depende de informações aferentes de alta qualidade, provenientes dos sistemas visual e vestibular, bem como da propriocepção. Quando essas informações se perdem ou sofrem degradação, o equilíbrio durante a locomoção fica comprometido, resultando em instabilidade. A ataxia sensorial decorrente da neurossífilis tabética é um exemplo clássico. O equivalente contemporâneo é o paciente com neuropatia que afeta as fibras grandes. A deficiência de vitamina B_{12} é uma causa tratável da perda sensorial de fibras grandes na medula espinal e no sistema nervoso periférico. As sensações proprioceptivas e vibratórias estão diminuídas nos membros inferiores. A postura ortostática em tais pacientes se desestabiliza quando fecham os olhos; em geral, ao deambular, olham para baixo, na direção dos pés, e a dificuldade aumenta no escuro. No **Quadro 32.2**, há uma comparação da ataxia sensorial com a cerebelar e o distúrbio frontal da marcha. Alguns pacientes idosos frágeis exibem uma síndrome de desequilíbrio decorrente do efeito combinado de múltiplos déficits sensoriais. Tais pacientes têm alterações na propriocepção, visuais e na sensação vestibular, que prejudicam a sustentação da postura.

QUADRO 32.2 **CARACTERÍSTICAS DAS ATAXIAS CEREBELAR E SENSORIAL E DO DISTÚRBIO FRONTAL DA MARCHA**

Aspecto	Ataxia cerebelar	Ataxia sensorial	Marcha frontal
Base de sustentação	Ampla	Estreita, olha para baixo	Ampla
Velocidade	Variável	Lenta	Muito lenta
Extensão dos passos	Irregulares, cambaleantes	Regulares com desvio de caminho	Curtos, arrastados
Teste de Romberg	+/–	Instável, quedas	+/–
Calcanhar → canela	Anormal	+/–	Normal
Início	Normal	Normal	Hesitante
Viradas	Instáveis	+/–	Hesitante, múltiplas etapas
Instabilidade postural	+	+++	++++ Sinergias posturais precárias ao levantar-se da cadeira
Quedas	Evento tardio	Frequentes	Frequentes

DOENÇA NEUROMUSCULAR

Nos pacientes com doença neuromuscular, a marcha costuma ser anormal, ocasionalmente como um dos primeiros sinais. Nos casos de fraqueza distal (neuropatia periférica), a altura do passo aumenta para compensar a queda do pé, cuja planta pode bater no solo durante o apoio do peso. A neuropatia pode estar associada a algum desequilíbrio sensorial, conforme mencionado anteriormente. Os pacientes com miopatia ou distrofia muscular exibem fraqueza proximal mais frequentemente. A fraqueza da cintura pélvica pode resultar em alguma inclinação excessiva do quadril durante a locomoção.

DISTÚRBIOS TÓXICOS E METABÓLICOS

A intoxicação alcoólica é a causa mais comum da dificuldade à deambulação. A toxicidade crônica decorrente de fármacos e distúrbios metabólicos pode prejudicar a função motora e a marcha. Pode haver alterações no estado mental e o exame físico pode revelar asterixe ou mioclonia. O equilíbrio estático mostra-se alterado, e tais pacientes perdem o equilíbrio com facilidade. O desequilíbrio é particularmente evidente em pacientes com doença renal crônica e naqueles com insuficiência hepática, nos quais o asterixe pode prejudicar a sustentação da postura. Os sedativos, em especial os neurolépticos e benzodiazepínicos de ação prolongada, afetam o controle da postura e aumentam o risco de quedas. É especialmente importante reconhecer a presença desses distúrbios porque muitos deles podem ser tratáveis.

DISTÚRBIO PSICOGÊNICO DA MARCHA

Os distúrbios psicogênicos são comuns na prática neurológica, e a apresentação com frequência envolve a marcha. Alguns pacientes com ansiedade extrema ou alguma fobia deambulam com excesso de cautela e abdução dos braços, como se caminhassem sobre o gelo. A marcha com cuidado excessivo injustificável difere daquela do paciente inseguro que procura adaptar-se ao desequilíbrio. Pacientes deprimidos exibem principalmente lentidão ao deambular, uma das manifestações de retardo psicomotor, e falta de objetivo ao dar os passos. Os distúrbios histéricos da marcha estão entre os mais notáveis encontrados. É possível observar giros aleatórios da postura com desperdício de energia muscular (abasia-astasia), movimentos lentos extremos e flutuações marcantes ao longo do tempo em pacientes com distúrbios somatoformes e reações de conversão.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbio da marcha lentamente progressivo

Ao revisar a história, é útil inquirir sobre o início e a progressão da deficiência. A consciência inicial de marcha instável pode vir após uma queda. Evolução em etapas ou progressão súbita sugere doença vascular. O distúrbio da marcha pode estar associado a urgência e incontinência urinária, em particular nos pacientes com doença da coluna cervical ou hidrocefalia. Sempre é importante rever o uso de álcool e medicações que afetam a marcha e o equilíbrio. As informações acerca da localização obtidas no exame neurológico podem ser úteis para estreitar a lista de diagnósticos possíveis.

A observação da marcha dá uma ideia imediata do nível de incapacidade do paciente. As marchas artrítica e antálgica são reconhecidas pela observação, embora possam coexistir problemas neurológicos e ortopédicos. Às vezes, observam-se padrões típicos de anormalidade; porém, conforme já mencionado, as marchas alteradas muitas vezes parecem fundamentalmente semelhantes. A cadência (passos/minuto), a velocidade e a extensão do passo podem ser registradas cronometrando-se a deambulação do paciente em uma distância fixa. Observar um paciente erguer-se de uma cadeira proporciona uma boa avaliação funcional de seu equilíbrio.

Os exames de imagem cerebrais podem ser informativos no caso dos pacientes com um distúrbio da marcha não diagnosticado. A RM é sensível para detectar lesões cerebrais originárias de doenças vasculares ou desmielinizantes, sendo um bom exame de rastreamento para hidrocefalia oculta. Os pacientes que sofrem quedas recorrentes correm risco de ter um hematoma subdural. Conforme já mencionado, muitos pacientes idosos com dificuldade para deambular e manter o equilíbrio têm anormalidades na substância branca da região periventricular e no centro semioval. Embora essas lesões possam constituir um achado casual, a presença de doença em uma área considerável da substância branca acaba tendo impacto sobre o controle central da locomoção.

DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO

DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES

Equilíbrio é a capacidade de manter a postura balanceada, ou seja, um estado em que forças opostas se anulam. Em termos fisiológicos, isso significa a capacidade do organismo de controlar o centro de massa em relação à gravidade e à superfície de apoio. Na realidade, as pessoas não sabem ao certo onde fica o centro de massa, mas qualquer pessoa (particularmente ginastas, esqueitistas e praticantes de saltos ornamentais, por exemplo) movimenta-se de modo a controlá-lo. Os distúrbios do equilíbrio manifestam-se por dificuldade de manter a postura na posição ereta e à deambulação, com uma sensação subjetiva de desequilíbrio, o que é uma forma de tontura.

O cerebelo e o sistema vestibular organizam as respostas antigravitacionais necessárias para manter a postura ereta. Essas respostas são fisiologicamente complexas e sua representação anatômica não é bem conhecida. A falha, que resulta em desequilíbrio, pode ocorrer em vários níveis: cerebelar, vestibular, somatossensorial e desequilíbrio em nível superior.

Os pacientes com ataxia *cerebelar* em geral não se queixam de tontura, mas seu equilíbrio fica visivelmente prejudicado. O seu exame neurológico revela uma variedade de sinais cerebelares. No início, a compensação postural pode evitar quedas, porém é inevitável que elas venham a ocorrer com a progressão da doença. Em geral, a progressão de uma ataxia neurodegenerativa é medida pelo número de anos decorridos até a perda da deambulação estável.

Os distúrbios *vestibulares* **(Cap. 28)** têm sinais e sintomas que caem em três categorias: (1) vertigem (percepção subjetiva inadequada ou ilusão de movimento); (2) nistagmo (movimentos oculares involuntários); e (3) prejuízo do equilíbrio na posição ereta. Nem todo paciente demonstra todas as manifestações. Aqueles com déficits vestibulares relacionados com fármacos ototóxicos podem não ter vertigem nem nistagmo óbvio, mas o equilíbrio mostra-se comprometido na posição em pé e na deambulação, além de não conseguirem transitar no escuro. Há exames laboratoriais disponíveis para investigar déficits vestibulares.

Os déficits *somatossensoriais* também acarretam desequilíbrio e quedas. Muitas vezes, há uma sensação subjetiva de equilíbrio incerto e medo de cair. O controle da postura é comprometido quando o paciente fecha os olhos (*sinal de Romberg*); esses pacientes também têm dificuldade para transitar no escuro. Um exemplo marcante é o do paciente com neuropatia sensorial subaguda autoimune, às vezes um distúrbio paraneoplásico **(Cap. 122)**. Estratégias compensatórias possibilitam que tais pacientes deambulem na ausência virtual de propriocepção, mas a tarefa requer monitoração visual ativa.

Os pacientes com *distúrbios do equilíbrio de nível superior* têm dificuldade para manter o equilíbrio no cotidiano e podem sofrer quedas. Sua percepção do prejuízo do equilíbrio pode estar reduzida. Os pacientes em uso de sedativos também se enquadram nessa categoria. Em estudos prospectivos, a demência e o uso de sedativos aumentaram significativamente o risco de quedas.

QUEDAS

As quedas são comuns em idosos; 30% das pessoas com mais de 65 anos de idade que vivem na comunidade caem a cada ano. Foram descritas alterações modestas na função do equilíbrio em indivíduos idosos aptos, em decorrência do envelhecimento normal. Os déficits sutis nos sistemas sensoriais, de atenção e no tempo de reação motora contribuem para o risco, bem como a abundância de perigos existentes no ambiente. Muitas quedas em idosos são episódios de tropeços ou escorregões, sendo geralmente chamadas de *quedas mecânicas*. Uma queda não é um problema neurológico por si só, mas há circunstâncias em que a avaliação neurológica é apropriada. É importante diferenciar as quedas associadas com perda de consciência (síncope, convulsões), as quais exigem avaliação e intervenção apropriadas **(Caps. 27 e 445)**. Em muitos estudos prospectivos, um pequeno grupo de pessoas experimenta um grande número de eventos de quedas. Essas pessoas com quedas recorrentes costumam ter problemas de marcha e equilíbrio que devem ser avaliados.

Padrões de quedas: descrição do evento A história de uma queda costuma ser problemática ou incompleta, e o mecanismo ou causa subjacentes podem ser difíceis de serem estabelecidos de forma retrospectiva. O paciente e a família podem ter poucas informações sobre o que desencadeou a queda. Pode haver lesões que dificultem o exame físico. Apesar de não haver uma nosologia padronizada para as quedas, alguns padrões clínicos comuns podem surgir e fornecer pistas.

ATAQUES DE QUEDAS E COLAPSOS Os ataques de queda são quedas súbitas por colapso, sem perda da consciência. Os pacientes que sofrem um colapso por perda do tônus postural representam um desafio diagnóstico. O paciente pode relatar que suas pernas simplesmente “afrouxaram”; a família pode descrever que o paciente “desabou”. A hipotensão ortostática pode ser um fator em algumas dessas quedas e a sua possibilidade deve ser bem avaliada. Raramente, um cisto coloide no terceiro ventrículo pode apresentar-se por obstrução intermitente do forame de Monro, resultando em ataque de queda. Embora sejam mais comuns em idosos com fatores de risco vasculares, as quedas por colapso não devem ser confundidas com os ataques isquêmicos vertebrobasilares.

TOMBOS Alguns pacientes mantêm o tônus nos músculos antigravitacionais, mas caem como um tronco de árvore, como se as defesas posturais estivessem desarticuladas. Tais quedas podem ter uma direção constante. O paciente com patologia cerebelar pode inclinar-se e tombar na direção do lado da lesão. Aqueles com lesões do sistema vestibular ou de suas vias centrais podem ter pulsão lateral e tombos. Os pacientes com paralisia supranuclear progressiva frequentemente caem para trás. As quedas dessa natureza ocorrem em pacientes com doença de Parkinson avançada, após o surgimento de instabilidade postural.

QUEDAS POR CONGELAMENTO DA MARCHA Outro padrão de queda na doença de Parkinson e em distúrbios relacionados é devido ao congelamento da marcha. O pé fixa-se no solo, e o centro de massa continua em movimento, resultando em desequilíbrio, do qual o paciente não se recupera. Essa sequência de eventos pode gerar uma queda para frente. O congelamento da marcha também ocorre quando o paciente tenta virar e mudar de direção. Da mesma forma, o paciente com doença de Parkinson e marcha festinante pode não conseguir erguer o pé e cair para frente.

QUEDAS RELACIONADAS COM DÉFICITS SENSORIAIS Os pacientes com déficits somatossensoriais, visuais ou vestibulares são propensos a quedas. Eles têm dificuldade para lidar com iluminação precária ou deambular em pisos irregulares. Em geral, eles manifestam desequilíbrio subjetivo, apreensão e medo de cair. Ao exame físico, evidenciam-se déficits na posição articular e na sensação vibratória. Esses pacientes podem ser especialmente responsivos a intervenções baseadas na reabilitação.

FRAQUEZA E FRAGILIDADE Os pacientes sem força nos músculos antigravitacionais têm dificuldade para erguer-se de uma cadeira, cansam-se com facilidade ao deambular e mostram dificuldade em manter o equilíbrio após uma perturbação. Em geral, eles não conseguem levantar-se após uma queda, podendo ficar no chão por período prolongado até que chegue ajuda. Esse tipo de falta de condicionamento muitas vezes é tratável. O treinamento de força e resistência pode aumentar a massa muscular e a força nas pernas mesmo em pessoas na nona e na décima décadas de vida.

FATORES DE RISCO PARA QUEDAS

A abordagem mais produtiva é a identificação prospectiva de pacientes de alto risco, antes que haja uma lesão grave. Os pacientes de risco especial incluem aqueles hospitalizados com alterações do estado mental, moradores de clínicas geriátricas, pessoas com demência e aqueles que usam medicamentos que comprometem sua atenção e estado de alerta. Os pacientes com doença de Parkinson e outros distúrbios da marcha também têm risco aumentado. O **Quadro 32.3** resume uma metanálise de estudos prospectivos que estabelece fatores de risco para quedas. Costuma ser possível avaliar e reduzir alguns desses principais fatores de risco. O uso exagerado de medicamentos pode ser o fator de risco reversível mais importante para as quedas.

QUADRO 32.3 **METANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA QUEDAS: RESUMO DE 16 ESTUDOS CONTROLADOS**

Fator de risco	RR (OR) médio	Faixa
Fraqueza	4,9	1,9-10,3
Déficit do equilíbrio	3,2	1,6-5,4
Distúrbio da marcha	3,0	1,7-4,8
Déficit visual	2,8	1,1-7,4
Limitação da mobilidade	2,5	1,0-5,3
Deficiência cognitiva	2,4	2,0-4,7
Estado funcional reduzido	2,0	1,0-3,1
Hipotensão postural	1,9	1,0-3,4

Abreviações: OR, *odds ratio* (razão de chances) de estudos retrospectivos; RR, riscos relativos de estudos prospectivos.
Fonte: Reproduzido com permissão de J Masdeu, L Sudarsky, L Wolfson: *Gait Disorders of Aging*. Lippincott Raven, 1997.

TRATAMENTO

INTERVENÇÕES PARA REDUZIR O RISCO DE QUEDAS E LESÃO

Devem-se realizar esforços para definir a etiologia do distúrbio de marcha e o mecanismo subjacente das quedas em um determinado paciente. Devem ser registradas as alterações ortostáticas na pressão arterial e na frequência cardíaca. Deve-se avaliar a capacidade de levantar da cadeira e caminhar para a segurança do paciente. Com o estabelecimento do diagnóstico, pode ser viável um tratamento específico. Em geral, a intervenção terapêutica é recomendável para os pacientes idosos sob risco substancial de quedas, mesmo que não se tenha identificado uma doença neurológica. Pode ser útil ir ao lar do paciente para verificar se há perigos no ambiente em que ele vive. É possível recomendar uma variedade de modificações para aumentar a segurança, como a melhora da iluminação, a instalação de barras de segurança e o uso de pisos antideslizantes.

Técnicas de reabilitação tentam melhorar a força muscular e a estabilidade do equilíbrio, tornando o paciente mais resistente a lesões. O treinamento de força e resistência de alta intensidade com pesos e aparelhos é útil para aumentar a massa muscular, mesmo em pacientes idosos debilitados. Conseguem-se melhoras na postura e na marcha, as quais são traduzidas por menor risco de quedas e lesões. O treinamento no equilíbrio sensorial é outra abordagem para melhorar a estabilidade do equilíbrio. É possível obter ganhos mensuráveis em poucas semanas de treinamento, e os benefícios podem ser mantidos por mais de 6 meses com um programa de exercícios domiciliares durante 10-20 minutos por dia. Tal estratégia é particularmente bem-sucedida em pacientes com distúrbios do equilíbrio vestibulares e somatossensoriais. Foi demonstrado que um programa de exercícios de *tai chi* reduz o risco de quedas e lesões em pacientes com doença de Parkinson.

33e

Videoteca de distúrbios da marcha

Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

Os problemas de marcha e equilíbrio são causas importantes de quedas, acidentes e consequente incapacidade, em especial entre idosos, e costumam indicar o início de uma doença neurológica. O diagnóstico precoce é essencial, em especial para as condições tratáveis, pois isso pode permitir a instituição de medidas preventivas para evitar quedas perigosas e também reverter ou melhorar a causa subjacente. Neste vídeo são apresentados exemplos de distúrbios da marcha causados por doença de Parkinson, outros distúrbios extrapiramidais e ataxias, bem como por outros distúrbios comuns da marcha.

Vídeo 33e.1 Videoteca de distúrbios da marcha.

34

Confusão e *delirium*

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

A *confusão*, um estado mental e comportamental de redução da compreensão, da coerência e da capacidade de raciocinar, é um dos problemas mais comuns na medicina e responde por grande número de atendimentos de emergência, hospitalizações e consultas ambulatoriais. O *delirium*, termo usado para descrever um estado de confusão agudo, continua a ser uma causa importante de morbidade e mortalidade, a um custo de mais de 150 bilhões de dólares anuais com assistência médica somente nos EUA. Apesar de muito esforço para o reconhecimento dessa condição clínica, é comum que o *delirium* passe despercebido mesmo representando a manifestação cognitiva de uma doença clínica ou neurológica subjacente grave.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO *DELIRIUM*

Usam-se diversos termos para descrever o *delirium*, como *encefalopatia, insuficiência cerebral aguda, estado confusional agudo* e *psicose pós-operatória ou da unidade de terapia intensiva (UTI)*. O *delirium* tem várias manifestações clínicas, mas é definido como declínio relativamente agudo da cognição, que flutua ao longo de horas ou dias. Sua principal característica é o déficit de atenção, embora todos os domínios cognitivos – como a memória, a função executiva, as tarefas visuoespaciais e a linguagem – se mostrem comprometidos de alguma forma. Os sintomas associados que podem estar presentes em alguns casos incluem alterações do ciclo de sono e vigília, perturbações da percepção, como alucinações ou delírios, alterações afetivas e achados autônomos, que incluem instabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial.

O *delirium* é um diagnóstico clínico que só pode ser definido à beira do leito. Foram descritos dois subtipos – hiperativo e hipoativo – com base em características psicomotoras diferentes. A síndrome cognitiva associada à abstinência alcoólica grave (i.é., “*delirium tremens*”) continua sendo o exemplo clássico do subtipo hiperativo, que se caracteriza por alucinações proeminentes, agitação e hipervigilância, com frequência acompanhado por instabilidade autonômica potencialmente fatal. Diferentemente, de forma notável, está o subtipo hipoativo, exemplificado pela intoxicação por benzodiazepínicos, em que os pacientes ficam retraídos e quietos, com apatia marcante e lentidão psicomotora.

Essa dicotomia entre os subtipos de *delirium* é um conceito útil, mas os pacientes frequentemente se enquadram em algum ponto ao longo do espectro entre os extremos hiper e hipoativo, às vezes flutuando de um para outro. Por isso, os médicos devem reconhecer o amplo espectro de apresentações do *delirium*, para que possam identificar todos os pacientes com esse distúrbio cognitivo potencialmente reversível. Os pacientes hiperativos são facilmente reconhecíveis por sua agitação extrema, tremor, alucinações e instabilidade autonômica típicos. Com mais frequência, os pacientes calmamente hipoativos passam despercebidos na prática clínica e na UTI.

A reversibilidade do *delirium* é enfatizada porque muitas etiologias, como infecções sistêmicas e efeitos de medicamentos, são tratadas com facilidade. Os seus efeitos cognitivos em longo prazo continuam praticamente desconhecidos. Alguns episódios de *delirium* prolongam-se por semanas, meses ou mesmo anos. A persistência do *delirium* em alguns pacientes e sua alta taxa de recorrência podem advir de tratamento inadequado da etiologia subjacente. Em outros casos, o *delirium* parece causar dano neuronal permanente e declínio cognitivo. Mesmo se um episódio de *delirium* melhorar completamente, pode haver efeitos persistentes do distúrbio; a recordação do paciente sobre eventos após o *delirium* varia muito, desde a amnésia completa até repetições da experiência assustadora do período de confusão, semelhante ao que é visto em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático.

FATORES DE RISCO

Uma estratégia de prevenção primária eficaz do *delirium* começa com a identificação dos pacientes de alto risco para o problema, como os que estão se preparando para cirurgias eletivas ou que serão hospitalizados. Embora não haja um único sistema de pontuação validado aceito como rastreamento de pacientes assintomáticos, existem diversos fatores de risco bem estabelecidos para o *delirium*.

Os dois identificados com maior frequência são a idade avançada e disfunção cognitiva prévia. Indivíduos com mais de 65 anos de idade ou que exibam baixa pontuação nos testes padronizados de cognição apresentam *delirium* ao ser hospitalizados com incidência aproximada de 50%. Não se sabe ao certo se a idade e a disfunção cognitiva preliminar são fatores de risco realmente independentes. Outros fatores predisponentes são a privação sensorial, como deficiências auditiva e visual pré-existentes, além de índices de saúde geral debilitada, incluindo imobilidade, desnutrição e doença clínica ou neurológica subjacente prévia.

Os riscos hospitalares de *delirium* incluem o uso de cateterismo vesical, contenção física, privação de sono e sensorial, assim como o acréscimo de três ou mais medicamentos novos. A exclusão desses riscos continua a ser fundamental à prevenção e tratamento do *delirium*. Os fatores de risco cirúrgicos e anestésicos para o desenvolvimento de *delirium* pós-operatório incluem procedimentos específicos, como os que envolvem a circulação extracorpórea e tratamento insuficiente ou excessivo da dor no período pós-operatório imediato e, talvez, agentes específicos, como os anestésicos inalatórios.

A relação entre *delirium* e demência **(Cap. 448)** é complicada pela superposição significativa entre esses dois distúrbios, e nem sempre é simples distingui-los. A demência e a disfunção cognitiva preexistente servem como fatores de risco importantes para o *delirium*, com pelo menos 66% dos casos de *delirium* ocorrendo em pacientes com demência subjacente coexistente. Uma forma de demência com parkinsonismo, denominada *demência por corpos de Lewy*, caracteriza-se por evolução flutuante com alucinações visuais proeminentes, parkinsonismo e déficit de atenção que lembra clinicamente o *delirium* hiperativo; os pacientes com essa condição são particularmente vulneráveis ao *delirium*. No idoso, o *delirium* frequentemente reflete uma agressão ao cérebro que está vulnerável devido a doença neurodegenerativa subjacente. Por isso, o *delirium* às vezes anuncia o início de distúrbio cerebral anteriormente não reconhecido.

EPIDEMIOLOGIA

O *delirium* é comum, mas sua incidência relatada varia muito de acordo com os critérios empregados para defini-lo. As estimativas da ocorrência de *delirium* em pacientes hospitalizados variam de 18-64%, sendo as maiores taxas relatadas em pacientes idosos e nos submetidos à cirurgia do quadril. Pacientes de mais idade internados em UTI apresentam incidência particularmente alta de *delirium*, a qual se aproxima de 75%. O distúrbio deixa de ser reconhecido em até 33% dos pacientes internados com *delirium*, e o diagnóstico é especialmente problemático no ambiente da UTI, em que costuma ser difícil observar disfunção cognitiva no contexto de doença sistêmica grave e sedação. O *delirium* na UTI deve ser visto como manifestação importante de disfunção orgânica, por exemplo, insuficiências hepática, renal ou cardíaca. Fora do contexto hospitalar agudo, o *delirium* ocorre em quase 25% dos pacientes em casas de apoio e em 50-80% daqueles no fim da vida. Tais estimativas enfatizam a altíssima frequência dessa síndrome cognitiva em pacientes idosos, uma população que se acredita aumentar nas próximas décadas.

Até recentemente, um episódio de *delirium* era considerado distúrbio transitório de prognóstico benigno. Agora ele é reconhecido como um distúrbio com substancial taxa de morbidade e elevada taxa de mortalidade, geralmente representando a primeira manifestação de uma doença subjacente grave. Estimativas recentes da mortalidade hospitalar de pacientes com *delirium* variaram de 25-33%, índice semelhante ao dos pacientes com sepse. Os pacientes internados com um episódio de *delirium* têm mortalidade cinco vezes mais alta nos meses após a doença, em comparação com os pacientes hospitalizados da mesma idade que não tiverem *delirium*. Os pacientes hospitalizados com *delirium* permanecem internados mais tempo, são mais propensos a serem transferidos para uma casa de apoio e a terem episódios subsequentes de *delirium* e declínio cognitivo; em consequência, esse distúrbio possui enormes implicações econômicas.

PATOGÊNESE

A patogênese e anatomia do *delirium* não são bem compreendidas. O déficit de atenção, a marca neuropsicológica do *delirium*, parece ter localização difusa no tronco encefálico, no tálamo, no córtex pré-frontal e nos lobos parietais. Raramente, lesões focais, como acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, causaram *delirium* em pessoas sadias; lesões parietais direitas e talâmicas dorsais mediais foram relatadas mais comumente, ressaltando a importância dessas áreas na patogênese do *delirium*. Na maioria dos casos, o *delirium* resulta de distúrbios difusos nas regiões corticais e subcorticais, em vez de ter uma causa neuroanatômica focal. Os dados do eletrencefalograma (EEG) de pessoas com *delirium* em geral mostram lentidão simétrica, achado inespecífico que sustenta disfunção cerebral difusa.

Diversas anormalidades em neurotransmissores, fatores pró-inflamatórios e genes específicos desempenham um papel na patogênese do *delirium*. A deficiência de acetilcolina pode ter um papel, e medicamentos com propriedades anticolinérgicas também podem precipitar *delirium*. Os pacientes com demência são suscetíveis a episódios de *delirium*, e sabe-se que aqueles com patologia de Alzheimer e demência por corpos de Lewy têm estado crônico de deficiência colinérgica decorrente da degeneração dos neurônios produtores de acetilcolina na base do prosencéfalo. Além disso, é provável que outros neurotransmissores também estejam implicados nesse distúrbio cerebral difuso. Por exemplo, aumentos nos níveis de dopamina também podem causar *delirium*. Pacientes com a doença de Parkinson tratados com fármacos dopaminérgicos podem apresentar um estado semelhante ao *delirium*, caracterizado por alucinações visuais, flutuações e confusão.

Nem todos os indivíduos expostos ao mesmo fator desencadeante manifestam sinais de *delirium*. Uma dose baixa de anticolinérgico pode não ter efeitos cognitivos em um adulto jovem sadio, mas é capaz de precipitar *delirium* intenso em pessoas idosas com demência subjacente conhecida, embora mesmo pessoas jovens e sadias desenvolvam *delirium* com doses muito altas de medicamentos anticolinérgicos. Atualmente, esse conceito do desenvolvimento de *delirium* como resultado de uma agressão em indivíduos predispostos é a hipótese de patogênese mais amplamente aceita. Por isso, se um indivíduo antes sadio sem antecedentes conhecidos de doença cognitiva apresentar *delirium* por um problema relativamente insignificante, como cirurgia eletiva ou hospitalização, será preciso considerar uma doença neurológica subjacente despercebida, como alguma afecção neurodegenerativa, acidentes vasculares encefálicos múltiplos prévios ou outra causa cerebral difusa. Nesse contexto, o *delirium* pode ser visto como um "teste de esforço para o cérebro" em que a exposição a fatores desencadeantes conhecidos, como infecção sistêmica e fármacos agressores, pode desmascarar uma reserva cerebral diminuída e anunciar doença subjacente grave, mas potencialmente tratável.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Delirium

Como o diagnóstico do *delirium* é clínico e firmado à beira do leito, são necessários anamnese e exame físico minuciosos ao se avaliar pacientes com possibilidade de estado confusional. Ferramentas de rastreamento podem ajudar médicos e enfermeiros a identificar os pacientes com *delirium*, como o Método de Avaliação de Confusão (MAC) (Confusion Assessment Method) **(Quadro 34.1)**, a Escala da Síndrome Cerebral Orgânica (Organic Brain Syndrome Scale), a Escala de Graduação do *Delirium* (Delirium Rating Scale) e, na UTI, as versões do Escore para a Detecção de Delirium (Delirium Detection Score) e da MAC para UTI. Usando-se o bem validado MAC, faz-se um diagnóstico de *delirium* se houver (1) início agudo e evolução flutuante e (2) desatenção acompanhada por (3) pensamento desorganizado ou (4) alteração do nível da consciência. Essas escalas podem não identificar todo o espectro de pacientes com *delirium*, e todos os pacientes agudamente confusos devem ser considerados com *delirium* independentemente de sua apresentação devido à ampla variedade de características clínicas possíveis. Uma evolução flutuante durante horas ou dias e que pode agravar-se à noite (conhecida como *sundowning*) é típica, mas não indispensável para o diagnóstico. A observação do paciente em geral revela um nível alterado de consciência ou algum déficit de atenção. Outras características que podem estar presentes incluem alteração do ciclo de sono e vigília, distúrbios do raciocínio, como alucinações ou delírios, instabilidade autonômica e alterações do afeto.

QUADRO 34.1 **ALGORITMO DIAGNÓSTICO DO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE CONFUSÃO (MAC)**[a]

O diagnóstico de *delirium* exige a presença das características 1 e 2 e das características 3 *ou* 4.

Característica 1. Início agudo e curso flutuante

Essa característica é satisfeita por respostas positivas às seguintes questões: há evidências de alteração aguda no estado mental em relação ao basal do paciente? O comportamento flutuante (anormal) durante o dia tende a ir e vir ou tem aumentado ou diminuído de intensidade?

Característica 2. Falta de atenção

Essa característica é satisfeita por uma resposta positiva à seguinte questão: o paciente tem dificuldade de concentrar a atenção, por exemplo, sendo facilmente distraído, ou tem dificuldade de acompanhar o que estava sendo dito?

Característica 3. Pensamento desorganizado

Essa característica é satisfeita por uma resposta positiva à seguinte questão: o pensamento do paciente é desorganizado ou incoerente, como se insistisse em conversação irrelevante, com fluxo de ideias incerto ou ilógico, ou com mudança imprevisível de um assunto para outro?

Característica 4. Alteração do nível de consciência

Essa característica é satisfeita por qualquer resposta que não seja "alerta" à seguinte questão: em geral, como você classifica o nível de consciência do paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (sonolente, facilmente desperto), torporoso (difícil de acordar) ou comatoso (impossível de acordar)?

[a] As informações costumam ser obtidas por um acompanhante confiável, como um familiar, cuidador ou enfermeiro.
Fonte: Modificado de SK Inouye et al: Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. Ann InternMed 113:941, 1990.

ANAMNESE

Pode ser difícil obter-se uma anamnese adequada dos pacientes com *delirium* e alteração dos níveis de consciência ou déficit de atenção. Por isso, a colaboração de uma fonte colateral, como o cônjuge ou outro membro da família, é valiosa. As três partes mais importantes da anamnese consistem na função cognitiva basal do paciente, no tempo de evolução da doença atual e nos fármacos atuais.

Pode-se avaliar a função cognitiva pré-mórbida com algum parente ou, se necessário, revendo-se o prontuário do paciente. Por definição, o *delirium* representa alteração relativamente aguda, em geral que dura horas a dias, da função cognitiva basal. Em consequência, é quase impossível diagnosticar um estado confusional agudo sem algum conhecimento da função cognitiva prévia. Sem essa informação, é possível confundir muitos pacientes com demência ou depressão como tendo *delirium* durante uma avaliação inicial. Os pacientes com apresentação mais hipoativa, apática e lentidão psicomotora só podem ser identificados como diferentes de seu estado basal mediante conversas com familiares. Mostrou-se que diversos instrumentos validados diagnosticam com acurácia a disfunção cognitiva usando uma fonte colateral, que inclui a Blessed Dementia Rating Scale e o Clinical Dementia Rating (CDR). Deficiência cognitiva basal é comum em pacientes com *delirium*. Mesmo quando não se consegue obter uma história de deficiência cognitiva, deve-se manter alto índice de suspeita de distúrbio neurológico subjacente não identificado.

É importante estabelecer o tempo de evolução da alteração cognitiva para definir o diagnóstico de *delirium*, mas também correlacionar o início da doença com etiologias potencialmente tratáveis, como trocas recentes de medicação ou sintomas de infecção sistêmica.

Os fármacos continuam sendo uma causa comum do *delirium*, em especial compostos com propriedades anticolinérgicas ou sedativas. Estima-se que quase 33% de todos os casos de *delirium* sejam secundários a medicamentos, em especial no idoso. A história medicamentosa deve incluir todos os medicamentos prescritos e usados sem receita, bem como fitoterápicos e remédios adquiridos sem prescrição pelo paciente e quaisquer alterações recentes nas doses ou apresentações, incluindo a substituição de medicamentos originais por genéricos.

Outros elementos importantes da anamnese incluem o rastreamento dos sintomas de insuficiência orgânica ou infecção sistêmica, que muitas vezes contribuem para o *delirium* no idoso. História de uso de drogas ilícitas, alcoolismo ou exposição a toxinas é comum em pacientes jovens com *delirium*. Por fim, inquirir o paciente e outras pessoas próximas dele sobre outros sintomas que possam acompanhar o *delirium*, como depressão, pode ajudar a identificar alvos terapêuticos potenciais.

EXAME FÍSICO

O exame físico geral do paciente com *delirium* deve incluir rastreamento cuidadoso de sinais de infecção, como febre, taquipneia, consolidação pulmonar, sopro cardíaco e rigidez de nuca. Deve-se avaliar o grau de hidratação do paciente, pois tanto a desidratação como a sobrecarga hídrica com hipoxemia resultante estão associadas ao *delirium*, e ambas podem ser corrigidas com facilidade. A inspeção da pele pode ser útil, mostrando icterícia nos casos de encefalopatia hepática, cianose nos pacientes com hipoxemia ou trajetos de agulhas em usuários de drogas intravenosas.

O exame neurológico requer a avaliação cuidadosa do estado mental. Os pacientes com *delirium* frequentemente apresentam-se com evolução flutuante, de modo que o diagnóstico pode passar despercebido quando se confia em um único momento da avaliação. Alguns pacientes exibem o padrão característico de *sundowning*, uma piora de sua condição ao anoitecer. Nesses casos, a avaliação apenas durante a manhã pode ser falsamente tranquilizadora.

Na maioria dos pacientes com *delirium*, observa-se alteração do nível de consciência que varia de um estado hiperalerta à letargia e até o coma, podendo ser avaliado com facilidade à beira do leito. Em um paciente com nível de consciência relativamente normal, é obrigatório rastreamento para déficit de atenção, por ser a característica neuropsicológica clássica do *delirium*. Isso pode ser feito ouvindo-se o paciente contar uma história. Fala tangencial, fluxo fragmentado de ideias ou incapacidade de obedecer a comandos complexos geralmente significam um problema de atenção. Existem testes neuropsicológicos formais para avaliar a atenção, mas um teste de memória simples, à beira do leito, de repetir séries de dígitos é rápido e razoavelmente sensível. Nesse teste, solicita-se que o paciente repita séries sucessivamente mais longas de números aleatórios, começando com dois números seguidos ditos ao paciente em intervalos de 1 segundo. Os adultos saudáveis repetem uma série de 5 a 7 dígitos antes de falhar; a repetição de 4 ou menos dígitos geralmente indica déficit de atenção, a menos que exista dificuldade de audição ou linguagem, e muitos pacientes com *delirium* conseguem repetir séries de 3 ou menos dígitos.

Os testes neuropsicológicos mais formais podem ser úteis para se avaliar um paciente com *delirium*, mas também costumam ser incômodos e demorados no contexto hospitalar. Um simples Miniexame do Estado Mental (MEM) dá informações a respeito da orientação, da linguagem e das habilidades visuoespaciais; entretanto o desempenho de algumas tarefas no MEM, como soletrar a palavra “mundo” de trás para frente ou a subtração seriada de números, irá se mostrar prejudicado por causa dos déficits de atenção nos pacientes com *delirium*, e, por isso, seus resultados não serão confiáveis.

O restante do exame neurológico de rastreamento deve ser voltado para a identificação de novos déficits neurológicos focais. Raras vezes, acidentes vasculares encefálicos focais ou lesões expansivas isoladas são a causa de *delirium*, mas a capacidade cognitiva dos pacientes com doença cerebrovascular extensa ou doenças neurodegenerativas pode não resistir a novas lesões, mesmo que relativamente pequenas. É recomendável procurar outros sinais de doenças neurodegenerativas, como o parkinsonismo, observado não apenas na doença de Parkinson idiopática, como também em outras afecções que acarretam demência, como a doença de Alzheimer, demência por corpos de Lewy e paralisia supranuclear progressiva. A presença de mioclonia multifocal ou asterixe ao exame motor é inespecífica, mas geralmente indica etiologia tóxica ou metabólica do *delirium*.

ETIOLOGIA

Algumas etiologias são facilmente detectadas por anamnese e exame físico minuciosos, enquanto outras requerem confirmação com exames laboratoriais, de imagem ou outros complementares. Um grande e diversificado grupo de agressões pode acarretar *delirium* e, em muitos pacientes, a causa costuma ser multifatorial. As etiologias comuns estão citadas no **Quadro 34.2**.

QUADRO 34.2 **ETIOLOGIAS COMUNS DE *DELIRIUM***

Toxinas
  Fármacos prescritos: em especial aqueles com propriedades anticolinérgicas, narcóticos e benzodiazepínicos
  Drogas usadas de forma abusiva: intoxicação alcoólica e abstinência de álcool, opioides, *ecstasy*, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína, “sais de banho”, *marijuana* e suas formas sintéticas

  - Venenos: inalantes, monóxido de carbono, etilenoglicol, pesticidas

- Distúrbios metabólicos
  - Distúrbios eletrolíticos: hipoglicemia, hiperglicemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
  - Hipotermia e hipertermia
  - Insuficiência pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
  - Insuficiência hepática/encefalopatia hepática
  - Insuficiência renal/uremia
  - Insuficiência cardíaca
  - Deficiências de vitaminas: B_{12}, tiamina, folato, niacina
  - Desidratação e desnutrição
  - Anemia

- Infecções
  - Infecções sistêmicas: do trato urinário, pneumonia, da pele e dos tecidos moles, sepse
  - Infecções do SNC: meningite, encefalite, abscesso cerebral

- Distúrbios endócrinos
  - Hipertireoidismo, hipotireoidismo
  - Hiperparatireoidismo
  - Insuficiência da suprarrenal

- Distúrbios cerebrovasculares
  - Estados globais de hipoperfusão
  - Encefalopatia hipertensiva
  - Acidentes vasculares encefálicos isquêmicos focais e hemorragias (raro): em especial, lesões parietais e talâmicas não dominantes

- Distúrbios autoimunes
  - Vasculite do SNC
  - Lúpus cerebral
  - Síndromes paraneoplásicas neurológicas

- Distúrbios convulsivos
  - Estado epilético não convulsivo
  - Convulsões intermitentes com estados pós-ictais prolongados

- Distúrbios neoplásicos
  - Metástases cerebrais difusas
  - Gliomatose cerebral
  - Meningite carcinomatosa
  - Linfoma do SNC

- Hospitalização

- *Delirium* terminal no fim da vida

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; GHB, γ-hidroxibutirato; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; PCP, fenciclidina.

Medicamentos prescritos, vendidos sem receitas ou herbais podem precipitar *delirium*. Fármacos com propriedades anticolinérgicas, narcóticos e benzodiazepínicos são agressores particularmente frequentes, mas quase qualquer composto pode causar disfunção cognitiva em pacientes predispostos. Embora um paciente idoso com demência possa vir a apresentar *delirium* ao ser exposto a uma dose relativamente baixa de algum fármaco, indivíduos menos suscetíveis podem ter *delirium* apenas com doses muito altas do mesmo agente. Tal observação enfatiza a importância de correlacionar o momento de mudanças recentes na medicação, como a dose e a apresentação, com o início da disfunção cognitiva.

Em pacientes jovens, drogas ilícitas e toxinas são causas comuns de *delirium*. Além das drogas mais clássicas usadas de forma abusiva, o aumento recente na disponibilidade de metilenodioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*), o γ-hidroxibutirato (GHB), "sais de banho", *cannabis* sintética e o agente cetamina semelhante à fenciclidina (PCP), tem levado a um aumento no número de pessoas jovens com *delirium* agudo que chegam às emergências hospitalares **(Cap. 469e)**. Muitos fármacos comuns prescritos, como narcóticos e benzodiazepínicos orais, são usados de forma abusiva e vendidos com facilidade nas ruas. O abuso de álcool levando a altos níveis séricos causa confusão, embora seja mais comum a abstinência alcoólica ocasionar um *delirium* hiperativo. Em todos os casos de *delirium*, deve-se considerar a abstinência de álcool e benzodiazepínicos, porque mesmo os pacientes que só tomam pequenas doses de álcool todos os dias podem ter sintomas relativamente graves de abstinência ao serem hospitalizados.

Anormalidades laboratoriais, como distúrbios eletrolíticos de sódio, cálcio, magnésio ou glicose, podem causar *delirium*, e alterações leves podem acarretar distúrbios cognitivos substanciais em indivíduos suscetíveis. Outras etiologias metabólicas comuns incluem insuficiências hepática e renal, hipercapnia e hipoxemia, deficiências das vitaminas tiamina e B_{12}, distúrbios autoimunes, como vasculite do sistema nervoso central (SNC), e endocrinopatias, como doenças da tireoide e suprarrenais.

Infecções sistêmicas muitas vezes causam *delirium*, sobretudo em idosos. Um cenário comum é o aparecimento de declínio cognitivo agudo no contexto de infecção do trato urinário em paciente que já esteja com demência. Pneumonia, infecções cutâneas, como celulite, e sepse franca também podem causar *delirium*. É provável que a chamada encefalopatia séptica, em geral detectada na UTI, deva-se à liberação de citocinas pró-inflamatórias e a seus efeitos cerebrais difusos. Infecções do SNC, como meningite, encefalite e abscessos, são etiologias menos comuns de *delirium*, porém, com a mortalidade elevada associada a tais afecções quando elas não são tratadas rapidamente, os médicos precisam sempre manter alto índice de suspeita.

Em alguns indivíduos suscetíveis, a exposição ao ambiente hospitalar estranho pode desencadear o *delirium*. Essa etiologia geralmente faz parte do *delirium* multifatorial, devendo ser considerada um diagnóstico de exclusão depois que todas as outras causas tiverem sido completamente investigadas. Muitas estratégias de prevenção primária e tratamento do *delirium* abrangem métodos relativamente simples que visam aos principais aspectos do contexto hospitalar causadores de confusão.

As etiologias cerebrovasculares de *delirium* em geral se devem à hipoperfusão global na vigência de hipotensão sistêmica decorrente de insuficiência cardíaca, choque séptico, desidratação ou anemia. Acidentes vasculares encefálicos focais no lobo parietal direito e tálamo medial dorsal raramente resultam em estado de *delirium*. Um cenário mais comum envolve um novo acidente vascular encefálico focal ou hemorragia que causam confusão em paciente que já apresentava reserva cerebral diminuída. Em tais indivíduos, às vezes é difícil distinguir uma disfunção cognitiva resultante da nova agressão neurovascular em si do *delirium* decorrente das complicações infecciosas, metabólicas e farmacológicas que podem acompanhar a hospitalização após um acidente vascular encefálico.

Como geralmente se observa evolução flutuante no *delirium*, crises epiléticas intermitentes podem passar despercebidas durante a pesquisa de etiologias em potencial. Tanto o estado epilético não convulsivo como crises epiléticas focais ou generalizadas recorrentes, seguidas por confusão pós-ictal, podem causar *delirium*; o EEG continua indispensável para o diagnóstico. A atividade epilética que se expande a partir de um foco elétrico em massa ou infarto explica a disfunção cognitiva global causada por lesões relativamente pequenas.

É muito comum que pacientes no fim da vida sob cuidados paliativos tenham *delirium*. Tal distúrbio, às vezes descrito como *inquietude terminal*, precisa ser identificado e tratado de forma agressiva, pois é uma causa importante de desconforto no final da vida. Deve-se ter em mente que esses pacientes também podem estar sofrendo de etiologias mais comuns de *delirium*, como infecções sistêmicas.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DIAGNÓSTICA

Uma abordagem da relação custo-benefício favorável na avaliação diagnóstica do *delirium* permite que a anamnese e o exame físico orientem as etapas subsequentes. Nenhum algoritmo estabelecido funciona para todos os pacientes com *delirium* devido ao grande número de etiologias possíveis, mas o **Quadro 34.3** expõe uma abordagem em etapas. Se um fator precipitante for logo identificado, como um fármaco agressor, pode não haver necessidade de exames adicionais. Contudo, caso não se descubra uma etiologia provável à avaliação inicial, deverá ser instituída uma pesquisa minuciosa de alguma causa subjacente.

QUADRO 34.3 **AVALIAÇÃO EM ETAPAS DOS PACIENTES COM *DELIRIUM***

- Avaliação inicial
  - Anamnese com atenção especial à medicação (incluindo as vendidas sem prescrição e os fitoterápicos)
  - Exame físico geral e neurológico
  - Hemograma completo
  - Painel de eletrólitos, incluindo cálcio, magnésio e fósforo

- Provas de função hepática, incluindo albumina
- Provas de função renal

Avaliação adicional primária orientada pelos dados iniciais

- Pesquisa de infecção sistêmica
  - Exame de urina e cultura
  - Radiografias do tórax
  - Hemoculturas
- Eletrocardiograma
- Gasometria arterial
- Rastreamento toxicológico sérico e/ou urinário (solicitar logo de início em pacientes jovens)
- Exames de imagem cerebrais, incluindo RM com difusão e gadolínio (preferível) ou TC
- Suspeita de infecção do SNC: punção lombar após exame de imagem cerebral
- Suspeita de etiologia relacionada com crises epiléticas: eletrencefalograma (EEG) (se a suspeita for forte, realizá-lo imediatamente)

Avaliação adicional secundária

- Níveis de vitaminas: B_{12}, folato, tiamina
- Exames laboratoriais endocrinológicos: hormônio estimulante da tireoide (TSH) e T_4 livre; cortisol
- Amônia sérica
- Velocidade de hemossedimentação
- Sorologias autoimunes: fatores antinucleares (FAN), níveis de complemento, p-ANCA, c-ANCA, considerar sorologias paraneoplásicas
- Sorologias infecciosas: VDRL; sorologias fúngicas e virais se houver alto índice de suspeita; anticorpos anti-HIV
- Punção lombar (se ainda não tiver sido realizada)
- RM cerebral com e sem gadolínio (se ainda não realizada)

Abreviações: c-ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo citoplasmático; SNC, sistema nervoso central; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; p-ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Devem-se solicitar exames laboratoriais de rastreamento básicos, como hemograma completo, painel eletrolítico e provas das funções hepática e renal, para todos os pacientes com *delirium*. Em pacientes idosos, o rastreamento para infecção sistêmica, incluindo radiografias, exame e cultura de urina, e possivelmente hemoculturas, é importante. Em indivíduos mais jovens, os rastreamentos sérico e urinário para drogas e substâncias tóxicas podem ser apropriados no início da avaliação. Outros exames de laboratório voltados para etiologias autoimunes, endocrinológicas, metabólicas e infecciosas devem ser reservados para os pacientes cujo diagnóstico continue incerto depois dos exames iniciais.

Diversos estudos demonstraram que os exames de imagem do cérebro de pacientes com *delirium* com frequência são inúteis. No entanto, quando a pesquisa inicial nada revela, a maioria dos médicos recorre a exames de imagem cerebrais para excluir causas estruturais. Uma tomografia computadorizada (TC) sem contraste pode identificar grandes massas e hemorragias, mas é relativamente insensível para esclarecer a etiologia do *delirium*. A capacidade da ressonância magnética (RM) para identificar a maioria dos acidentes vasculares encefálicos agudos isquêmicos e mostrar detalhes neuroanatômicos que podem fornecer indícios de possíveis afecções infecciosas, inflamatórias, neurodegenerativas e neoplásicas torna-a o exame preferível. Como as técnicas de RM são limitadas por sua disponibilidade, pela velocidade da obtenção das imagens e pela cooperação do paciente, além das contraindicações, muitos clínicos começam com a TC e prosseguem com a RM se a etiologia do *delirium* continuar incerta.

A punção lombar (PL) deve ser realizada imediatamente, depois de exames de imagem neurológicos apropriados, em todos os pacientes nos quais se suspeita de infecção do SNC. O exame do líquido cerebrospinal também pode ser útil para identificar condições inflamatórias e neoplásicas. Por isso, deve-se considerar a PL em qualquer paciente com *delirium* e investigação negativa. O EEG não tem lugar na avaliação rotineira do *delirium*, mas permanece valioso se uma etiologia relacionada com crises epiléticas for possível.

TRATAMENTO *DELIRIUM*

O tratamento do *delirium* começa com medidas para o fator incitante subjacente (p. ex., os pacientes com infecção sistêmica devem receber antibióticos apropriados, e os distúrbios eletrolíticos subjacentes devem ser corrigidos de forma criteriosa). Tais medidas geralmente acarretam na resolução imediata do *delirium*. Combater farmacologicamente os sintomas do *delirium* serve apenas para prolongar a confusão dos pacientes e pode mascarar informações diagnósticas importantes.

Métodos relativamente simples de assistência de apoio podem ser muito eficazes no tratamento dos pacientes com *delirium*. A reorientação da equipe de enfermagem e da família, combinada com calendários visíveis, diminui a confusão do paciente. O isolamento sensorial deve ser evitado fornecendo-se óculos e aparelhos auditivos aos pacientes que deles necessitem. O agravamento noturno pode ser combatido com a vigilância para ciclos de sono e vigília apropriados. Durante o dia, além de manter o quarto bem iluminado, é bom programar atividades ou exercícios para evitar cochilos. À noite, um ambiente silencioso e escuro, com poucas interrupções por parte da equipe hospitalar, pode assegurar o repouso adequado. Tais intervenções no ciclo de sono e vigília são muito importantes no contexto da UTI, pois a atividade constante habitual por 24 horas comumente causa *delirium*. Também se demonstrou que tentativas de simular o ambiente doméstico o máximo possível ajudam a prevenir e tratar o *delirium*. Visitas de amigos e familiares durante o dia atenuam a ansiedade associada ao fluxo constante de médicos e outras pessoas estranhas da equipe hospitalar. Deixar que o paciente use a própria roupa e também a de cama de casa, bem como tenha objetos que costumam ficar perto dele à noite, torna o ambiente hospitalar menos estranho e, portanto, causa menos confusão. Práticas padronizadas simples de enfermagem, como manter a nutrição adequada e o grau de hidratação do paciente, além de tratar a incontinência e feridas cutâneas, também ajudam a aliviar o desconforto e a resultante confusão.

Em algumas circunstâncias, os próprios pacientes ameaçam sua segurança ou a da equipe, o que requer tratamento agudo. Alarmes no leito e a presença de um acompanhante são muito mais eficazes e menos desorientadores que a contenção física. Contenção química deve ser evitada, mas – apenas quando necessário – fármacos antipsicóticos típicos ou atípicos em doses muito baixas ou conforme a necessidade são eficazes. A associação recente do uso de antipsicóticos a aumento da mortalidade em idosos ressalta a importância do uso criterioso desses fármacos e apenas como último recurso. Os benzodiazepínicos costumam piorar a confusão por meio de seus efeitos sedativos. Embora muitos clínicos ainda usem os benzodiazepínicos para tratar a confusão aguda, seu emprego deve ser limitado aos casos em que o *delirium* seja causado pela abstinência de álcool ou de benzodiazepínicos.

PREVENÇÃO

Considerando-se a alta mortalidade associada ao *delirium* e o custo extremamente elevado com assistência médica que implica, o desenvolvimento de uma estratégia eficaz para sua prevenção em pacientes hospitalizados tem importância fundamental. A identificação bem-sucedida dos pacientes sob alto risco é a primeira etapa, seguida pela instituição das intervenções apropriadas. Foi demonstrada a efetividade de protocolos simples e padronizados para manejo de fatores de risco para o *delirium*, incluindo inversão do ciclo de sono e vigília, imobilidade, déficit visual, déficit auditivo, privação de sono e desidratação. Estudos recentes em UTI se concentraram na identificação de sedativos como a dexmedetomidina, que têm menos chance de causar *delirium* em pacientes criticamente enfermos e no desenvolvimento de protocolos de despertares diários, nos quais as infusões de sedativos são interrompidas e o paciente é reorientado pela equipe. Todos os hospitais e sistemas de cuidados de saúde devem trabalhar para a redução da incidência de *delirium*.

35

Demência

William W. Seeley, Bruce L. Miller

A demência, uma síndrome com muitas causas, acomete > 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos e resulta em um custo total anual de assistência à saúde entre 157 e 215 bilhões de dólares. A demência é definida como uma deterioração adquirida das capacidades cognitivas que prejudica o desempenho das atividades cotidianas. A memória episódica, a capacidade de lembrar eventos específicos no tempo e no espaço, é a função cognitiva mais comumente perdida; 10% das pessoas com idade > 70 anos e 20-40% dos indivíduos > 85 anos apresentam perda de memória clinicamente identificável. Além da memória, a demência pode desgastar outras faculdades mentais, como a linguagem, as capacidades visuoespaciais, praxias, cálculo, julgamento e resolução de problemas. Os déficits neuropsiquiátricos e sociais também surgem em muitas síndromes demenciais, manifestando-se como depressão, apatia, ansiedade, alucinações, delírios, agitação, insônia, distúrbios do sono, compulsões ou desinibição. O curso clínico pode ser lentamente progressivo, como na doença de Alzheimer (DA); estáticas, como na encefalopatia anóxica; ou pode oscilar dia a dia ou minuto a minuto, como na demência de corpos de Lewy. A maioria dos pacientes com DA, a forma mais prevalente de demência, começa com deficiência episódica da memória, embora em outras demências, como a demência frontotemporal, a perda de memória não seja uma manifestação típica à apresentação. **Os distúrbios cerebrais focais são discutidos no Capítulo 36 e ilustrados em uma videoteca no Capítulo 37e; a patogênese da DA e de distúrbios relacionados é discutida no Capítulo 448.**

ANATOMIA FUNCIONAL DAS DEMÊNCIAS

As síndromes de demência resultam de distúrbios de redes neuronais específicas em grande escala; a localização e a gravidade da perda sináptica e neuronal combinam-se produzindo as manifestações clínicas **(Cap. 36)**. O comportamento, o humor e a atenção são modulados por vias noradrenérgicas, serotonérgicas e dopaminérgicas ascendentes, enquanto a atividade colinérgica é fundamental para as funções de atenção e memória. As demências diferem nos perfis de déficit neurotransmissor relativo; consequentemente, o diagnóstico preciso orienta a terapia farmacológica eficaz.

A DA começa na região entorrinal do lobo temporal medial, estende-se ao hipocampo e, em seguida, move-se para o neocórtex temporal lateral e posterior e o parietal, subsequentemente causando degeneração mais difusa. A *demência vascular* está associada à lesão focal em um mosaico variável de regiões corticais e subcorticais ou tratos da substância branca que desconectam nodos nas redes distribuídas. De acordo com a anatomia, a DA normalmente apresenta-se com perda de memória episódica acompanhada mais tarde por afasia ou problemas de orientação espacial. Diferentemente, as demências que começam nas regiões frontal ou subcortical, como a *demência frontotemporal* (DFT) ou a *doença de Huntington* (DH), são menos propensas a começar com problemas de memória e mais propensas a apresentar dificuldades de discernimento, humor, controle executivo, movimento e comportamento.

Lesões de vias frontais-estriatais[1] produzem efeitos específicos e previsíveis sobre o comportamento. O córtex pré-frontal dorsolateral tem conexões com uma faixa lateral do núcleo caudado. As lesões do córtex pré-frontal caudado ou dorsolateral ou suas vias da substância branca conectoras podem resultar em disfunção executiva, manifestando-se como deficiência da organização e do planejamento, redução da flexibilidade cognitiva e prejuízo da memória de trabalho. O córtex frontal orbital lateral conecta-se com o caudado ventromedial, e lesões nesse sistema causam impulsividade, distração e desinibição. O córtex do cíngulo anterior e o córtex pré-frontal medial adjacente projetam-se no núcleo acumbente, e a interrupção desse sistema produz apatia, pobreza da fala, embotamento emocional ou mesmo mutismo acinético. Todos os sistemas corticoestriatais também incluem projeções topograficamente organizadas pelo globo pálido e tálamo, e uma lesão nesses nodos pode, da mesma maneira, reproduzir a síndrome clínica de lesão cortical ou estriatal.

CAUSAS DE DEMÊNCIA

O único fator de risco mais forte para a demência é a idade avançada. A prevalência da perda incapacitante da memória aumenta a cada década acima de 50 anos e em geral está associada às alterações microscópicas da DA à necropsia. Entretanto, algumas pessoas com idade avançada exibem função de memória intacta e não têm qualquer evidência de demência clinicamente significativa. A hipótese de que a demência seja uma consequência inevitável do envelhecimento humano normal permanece controversa.

O **Quadro 35.1** cita as muitas causas da demência. A frequência de cada distúrbio depende da faixa etária sob estudo, do acesso do grupo à assistência médica, do país de origem e talvez da constituição racial ou étnica. A DA é a causa mais comum de demência nos países ocidentais, representando mais de 50% de todos os pacientes. A doença vascular é considerada a segunda causa mais frequente de demência e é particularmente comum em pacientes idosos ou em populações com acesso limitado à assistência médica, nas quais os fatores de risco vasculares recebem tratamento insuficiente. Frequentemente, a lesão cerebral vascular é misturada com outros distúrbios neurodegenerativos, dificultando, mesmo para o neuropatologista, a estimativa de contribuição da doença cerebrovascular para o distúrbio cognitivo em um paciente isolado. Demências associadas à doença de Parkinson (DP) **(Cap. 449)** são comuns e podem desenvolver-se anos após o início de um distúrbio parkinsoniano, como observado com a demência relacionada com DP (DDP) ou pode ocorrer concomitantemente ou preceder a síndrome motora, como na demência de corpos de Lewy (DCL). Nos pacientes com menos de 65 anos, a DFT disputa com a DA o posto de causa mais comum da demência. As intoxicações crônicas, incluindo as resultantes do álcool e fármacos de prescrição, são uma causa importante e, muitas vezes, tratável de demência. Outros distúrbios citados no **Quadro 35.1** são incomuns, mas importantes porque muitos se mostram reversíveis. A classificação das doenças demenciais em afecções reversíveis e irreversíveis é uma abordagem proveitosa ao diagnóstico diferencial. Quando surgirem tratamentos eficazes para doenças neurodegenerativas, essa dicotomia ficará obsoleta.

QUADRO 35.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEMÊNCIA

Causas mais comuns de demência

- Doença de Alzheimer
- Demência vascular
  - Multi-infartos
  - Doença difusa da substância branca (doença de Binswanger)
- Alcoolismo[a]
- Espectro de DDP/DCL
- Intoxicação por droga/medicamento[a]

Causas menos comuns de demência

- Deficiências de vitaminas
  - Tiamina (B_1): Encefalopatia de Wernicke[a]
  - B_{12} (degeneração combinada subaguda)[a]
  - Ácido nicotínico (pelagra)[a]
- Endocrinopatia e insuficiência de outros órgãos
  - Hipotireoidismo[a]
  - Insuficiência suprarrenal e síndrome de Cushing[a]
  - Hipo e hiperparatireoidismo[a]
  - Insuficiência renal[a]
  - Insuficiência hepática[a]
  - Insuficiência pulmonar[a]
- Infecções crônicas
  - HIV
  - Neurossífilis[a]
  - Papovavírus (vírus JC) (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
  - Tuberculose, fúngica e por
- Distúrbios tóxicos
  - Intoxicação por droga, medicamento e narcótico[a]
  - Intoxicação por metais pesados[a]
  - Toxinas orgânicas
- Transtornos psiquiátricos
  - Depressão (pseudodemência)[a]
  - Esquizofrenia[a]
  - Distúrbio de conversão[a]
- Doenças degenerativas
  - Doença de Huntington
  - Atrofia multissistêmica
  - Ataxias hereditárias (algumas formas)
  - Espectro de degeneração lobar frontotemporal
  - Esclerose múltipla
  - Síndrome de Down no adulto com a doença de Alzheimer
  - Complexo ELA-parkinsonismo-demência de Guam
  - Príon (doenças de Creutzfeldt-Jakob e Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
- Outras
  - Sarcoidose[a]
  - Vasculite[a]
  - CADASIL, etc.
  - Porfiria intermitente aguda[a]

  - protozoários[a]
  - Doença de Whipple[a]
- Traumatismo craniano e lesão cerebral difusa
  - Encefalopatia traumática crônica
  - Hematoma subdural crônico[a]
  - Pós-anoxia
  - Pós-encefalite
- Hidrocefalia normobárica[a]
- Hipotensão intracraniana
- Neoplasias
  - Tumor cerebral primário[a]
  - Tumor cerebral metastático[a]
  - Encefalite límbica paraneoplásica/autoimune[a]
  - Crises epiléticas não convulsivas recorrentes[a]
- Distúrbios adicionais em crianças e adolescentes
  - Neurodegeneração associada a pantotenato quinase
  - Panencefalite esclerosante subaguda
  - Doenças metabólicas (p. ex., doença de Wilson e de Leigh, leucodistrofias, doenças do depósito lipídico, mutações mitocondriais)

[a] Demência potencialmente reversível.

Abreviações: ELA, esclerose lateral amiotrófica; CADASIL, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; DCL, doença de corpos de Lewy; DDP, demência relacionada com doença de Parkinson.

Em um estudo de 1.000 pessoas atendidas em um ambulatório de distúrbios da memória, 19% apresentavam uma causa potencialmente reversível da deficiência cognitiva e 23% tinham um distúrbio concomitante potencialmente reversível. Os três diagnósticos potencialmente reversíveis mais comuns eram depressão, hidrocefalia normobárica (HNB) e dependência de álcool; efeitos colaterais medicamentosos também são comuns e devem ser considerados em todo paciente **(Quadro 35.1)**.

O declínio cumulativo sutil da memória episódica é uma parte natural do envelhecimento. Essa experiência frustrante, fonte frequente de brincadeiras e humor, é denominada *esquecimento benigno do idoso*. *Benigno* significa que não é tão progressivo ou sério a ponto de comprometer a função diária razoavelmente bem-sucedida e produtiva, embora possa ser difícil distinguir entre a perda de memória benigna e a mais significativa. Aos 85 anos, a pessoa média é capaz de aprender e recordar metade do número de itens (p. ex., palavras em uma lista) que ela recordava aos 18 anos. Um problema cognitivo mensurável que não prejudica gravemente as atividades cotidianas frequentemente é chamado de *comprometimento cognitivo leve* (CCL). Os fatores que predizem a evolução de CCL para uma demência da DA incluem déficit de memória proeminente, história familiar de demência, presença de alelo da apolipoproteína ε4 (Apo ε4), volumes hipocampais pequenos, um espectro de redução de volume cerebral semelhante à DA, líquido cerebrospinal com Aβ baixo e tau elevado ou evidência de deposição amiloide cerebral na imagem de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

As principais demências degenerativas incluem DA, DCL, DFT e distúrbios relacionados, DH e doenças devidas a príons, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Todos esses distúrbios estão associados à agregação anormal de uma determinada proteína: $A\beta_{42}$ e tau na DA; α-sinucleína na DCL; tau, proteína de ligação ao DNA TAR de 43 kDa (TDP-43) ou *fundidas* em sarcoma (FUS) na DFT; huntingtina na DH; e proteína priônica na DCJ (Quadro 35.2).

QUADRO 35.2 A BASE MOLECULAR DA DEMÊNCIA DEGENERATIVA

Demência	Base molecular	Genes causais (cromossomo)	Genes de suscetibilidade	Achados patológicos
DA	Aβ/tau	*APP* (21), *PS-1* (14), *PS-2* (1) (< 2% são portadores dessas mutações, frequentemente em *PS-1*)	*Apo ε4* (19)	Placas amiloides, emaranhado neurofibrilar e filamentos de neurópilo
DFT	Tau	Mutações de éxons e íntrons de *MAPT* (17) (cerca de 10% de casos familiares)	Haplótipos H1 *MAPT*	Inclusões neuronais e gliais tau que variam em morfologia e distribuição
	TDP-43	*GRN* (10% de casos familiares), *C9ORF72* (20-30% de casos familiares), *VCP* raro, *TARDBP* muito raro		Inclusões neuronais e gliais TDP-43 que variam em morfologia e distribuição
	FUS	*FUS* muito raro		Inclusões neuronais e gliais FUS que variam em morfologia e distribuição
DCL	α-Sinucleína	*SNCA* muito rara (4)	Desconhecido	Inclusões neuronais de α-Sinucleína (corpos de Lewy)
DCJ	PrP^{SC}	*PRNP* (20) (até 15% dos pacientes são portadores dessas mutações dominantes)	Homozigosidade no códon 129 para a metionina ou valina	Deposição de PrP^{SC}, espongiose panlaminar

Abreviações: DA, doença de Alzheimer; DCJ, doença de Creutzfeldt-Jakob; DCL, demência de corpos de Lewy; DFT, demência frontotemporal.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Demências

Deve-se ter em mente três questões principais: (1) Qual é o tipo de demência mais provável clinicamente? (2) Que componente da síndrome demencial é tratável ou reversível? (3) O médico pode ajudar a aliviar o ônus sobre os cuidadores? O Quadro 35.3 mostra uma apresentação geral da abordagem à demência. As principais demências degenerativas geralmente são distinguíveis pelos sintomas iniciais; achados neuropsicológicos, neuropsiquiátricos e neurológicos; e exames de neuroimagem (Quadro 35.4).

QUADRO 35.3 AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DEMÊNCIA

Avaliação rotineira	Testes focais opcionais	Testes eventualmente úteis
Anamnese	Testes psicométricos	EEG
Exame físico	Raio X de tórax	Função paratireoidiana
Exames de laboratório	Punção lombar	Função suprarrenal

Função tireoidiana (TSH)	Função hepática	Metais pesados na urina
Vitamina B_{12}	Função renal	Velocidade de hemossedimentação
Hemograma completo	Rastreamento de toxina na urina	Angiograma
Eletrólitos	HIV	Biópsia cerebral
TC/RM	Apolipoproteína E	SPECT
	RPR ou VDRL	PET
		Exames laboratoriais para autoanticorpos

Categorias diagnósticas

Causas reversíveis	Demências irreversíveis/degenerativas	Transtornos psiquiátricos
Exemplos	Exemplos	Depressão
Hipotireoidismo	Doença de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiência de tiamina	Demência frontotemporal	Reação de conversão
Deficiência de vitamina B_{12}	Doença de Huntington	
Hidrocefalia normobárica	Demência de corpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vascular	
Infecção crônica	Leucoencefalopatias	
Tumor cerebral	Doença de Parkinson	
Intoxicação medicamentosa		
Encefalopatia autoimune		

Distúrbios tratáveis associados

	Depressão	Agitação
	Crises epiléticas	“Exaustão” de cuidadores
	Insônia	Efeitos colaterais de medicamentos

Abreviações: TC, tomografia computadorizada; EEG, eletrencefalograma; RM, ressonância magnética; PET, tomografia por emissão de pósitrons; RPR, reagina plasmática rápida (teste); SPECT, tomografia computadorizada com emissão de fóton único; TSH, hormônio estimulante da tireoide; VDRL, Veneral Disease Research Laboratory (teste para sífilis).

QUADRO 35.4 DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA DAS PRINCIPAIS DEMÊNCIAS

Doença	Primeiro sintoma	Estado mental	Neuropsiquiatria	Neurologia	Exames de imagem
DA	Perda de memória	Perda da memória episódica	Irritabilidade, ansiedade, depressão	Inicialmente normal	Atrofia entorrinal e hipocampal
DFT	Apatia; redução do discernimento/percepção, fala/linguagem; hiperoralidade	Déficit frontal/executivo e/ou da linguagem; preserva a capacidade de desenhar	Apatia, desinibição, compulsão alimentar, compulsividade	Pode apresentar paralisia do olhar vertical, rigidez axial, distonia, mão alienígena ou	Atrofia frontal e/ou temporal; geralmente preserva o lobo parietal posterior

				DNM	
DCL	Alucinações visuais, distúrbio do sono REM, *delirium*, síndrome de Capgras, parkinsonismo	Déficits da capacidade de desenhar e frontal/executivo; preserva memória; propenso ao *delirium*	Alucinações visuais, depressão, distúrbio do sono, delírios	Doença de Parkinson	Atrofia parietal posterior; hipocampos maiores que na DA
DCJ	Demência, alteração do humor, ansiedade, distúrbios do movimento	Variável, déficits frontal/executivo, cortical focal, memória	Depressão, ansiedade, psicose em alguns	Mioclonia, rigidez, parkinsonismo	Sinal hiperintenso na fita cortical e em núcleos da base ou tálamo na RM em difusão/FLAIR
Vascular	Com frequência, mas nem sempre súbito; sintomas iniciais variáveis; apatia, quedas, fraqueza focal	Frontal/executiva; retardo cognitivo; pode preservar a memória	Apatia, ilusões, ansiedade	Em geral, lentidão motora, espasticidade; pode ser normal	Infartos corticais e/ou subcorticais, doença confluente da substância branca

Abreviações: DA, doença de Alzheimer; DCB, degeneração corticobasal; DCJ, doença de Creutzfeldt-Jakob; DCL, demência com corpos de Lewy; FLAIR, recuperação de inversão atenuada por líquido; DFT, demência frontotemporal; DNM, doença do neurônio motor; PSP, paralisia supranuclear progressiva; REM, movimento ocular rápido.

ANAMNESE

A anamnese deve concentrar-se no início, duração e ritmo de evolução. Um início agudo ou subagudo de confusão pode ser causado por *delirium* **(Cap. 34)** e deve desencadear a busca por intoxicação, infecção ou desarranjo metabólico. Uma pessoa idosa, com perda de memória lentamente progressiva ao longo de vários anos, provavelmente sofre de DA. Quase 75% dos pacientes com DA apresentam-se com sintomas de memória, mas outros sintomas precoces incluem dificuldade de lidar com dinheiro, dirigir, fazer compras, seguir instruções, encontrar palavras ou navegar. Alteração da personalidade, desinibição e ganho de peso ou comer compulsivamente sugerem DFT, não DA. A DFT também é sugerida por apatia proeminente, compulsividade, perda de empatia pelos outros ou perda progressiva da fluência da fala ou compreensão de palavras únicas e por uma preservação relativa da memória ou das habilidades espaciais. O diagnóstico de DCL é sugerido por alucinações visuais precoces, parkinsonismo, tendência a *delirium* ou sensibilidade a medicamentos psicoativos, distúrbio comportamental do sono da fase de movimentos oculares rápidos (REM) (DCR; distúrbio comportamental do sono REM) ou síndrome de Capgras, a ilusão de que um familiar foi substituído por um impostor.

Uma história de acidente vascular encefálico (AVE) com progressão (em etapas) irregular sugere demência vascular. A demência vascular também é comumente observada no caso de hipertensão, fibrilação atrial, doença vascular periférica e diabetes. Nos pacientes que sofrem de doença vascular encefálica, pode ser difícil determinar se a demência advém de DA, doença vascular ou uma mistura de ambas, pois muitos dos fatores de risco da demência vascular, como o diabetes, hipercolesterolemia, homocisteína elevada e pouco exercício, também são fatores de risco da DA. Além disso, muitos pacientes com uma contribuição vascular importante para sua demência não possuem história de declínio em etapas. Progressão rápida com rigidez motora e mioclonia sugere DCJ **(Cap. 453e)**. Crises epiléticas podem indicar acidentes vasculares encefálicos ou neoplasia, mas também ocorrem na DA, particularmente DA com início precoce. Um distúrbio da marcha é comum na demência vascular, DP/DCL ou HNB. Uma história de comportamentos sexuais de alto risco ou uso de drogas intravenosas devem suscitar uma pesquisa de infecção do sistema nervoso central (SNC), especialmente o HIV ou sífilis. Uma história de traumatismo craniano recorrente poderia indicar hematoma subdural crônico, encefalopatia traumática crônica (uma demência progressiva mais bem caracterizada em atletas de esportes de contato como boxeadores e jogadores de futebol americano), hipotensão intracraniana ou HNB. O início subagudo de amnésia grave e psicose com hiperintensidades em T2 mesial temporal/recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) em ressonância magnética (RM) devem alertar para existência de encefalite límbica paraneoplásica, especialmente em um fumante de longo prazo ou outros pacientes em risco de câncer. Condições autoimunes relacionadas, como encefalopatia mediada por anticorpo do canal de potássio dependente de voltagem (VGKC) ou por receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), podem apresentar-se com evolução temporal e aspectos de imagens semelhantes, com ou sem manifestações motoras típicas, como mioquimia (anti-VGKC) e convulsões distônicas faciobraquiais (anti-NMDA). O alcoolismo cria o risco de desnutrição e deficiência de tiamina. O veganismo, irradiação do intestino, uma diátese autoimune, uma história remota de cirurgia gástrica e terapia crônica com anti-histamínicos para dispepsia ou refluxo gastresofágico predispõem à deficiência de B_{12}. Determinadas profissões, como o trabalho em fábrica de baterias ou substâncias químicas, podem indicar intoxicação por metais pesados. Uma revisão cuidadosa da ingestão de medicamentos, especialmente de sedativos e analgésicos, pode levantar a questão de intoxicação crônica por fármacos. Uma história familiar autossômica dominante é encontrada na DH e em formas familiares de DA, DFT, DCL ou distúrbios priônicos. Uma história de distúrbios do humor, o luto recente ou sinais de depressão, como insônia ou perda ponderal, levantam a possibilidade de comprometimento cognitivo relacionado com a depressão.

EXAME FÍSICO E NEUROLÓGICO

Um exame físico geral e neurológico minuciosos são essenciais para documentar a demência, pesquisar outros sinais de comprometimento do sistema nervoso e detectar indícios de doença sistêmica que possa ser responsável pelo distúrbio cognitivo. A DA típica não afeta os sistemas motores até um estágio avançado na evolução. Diferentemente, muitos pacientes com DFT apresentam rigidez axial, paralisia supranuclear do olhar ou reminiscência de doença do neurônio motor da esclerose lateral amiotrófica (ELA). Na DCL, os sintomas iniciais podem incluir começo recente de síndrome parkinsoniana (tremor em repouso, rigidez em roda dentada, bradicinesia e marcha festinante), mas frequentemente começa com alucinações visuais ou demência. Sintomas referíveis ao tronco encefálico inferior (DCR, problemas gastrintestinais ou autonômicos) podem surgir anos antes de parkinsonismo ou demência. Síndrome corticobasal (SCB) caracteriza acinesia assimétrica e rigidez, distonia, mioclonia, fenômeno de membro-fantasma, sinais piramidais e déficits pré-frontais, como afasia não fluente com ou sem comprometimento motor da fala, disfunção executiva, apraxia ou distúrbio comportamental. A paralisia supranuclear progressiva (PSP) está associada a quedas inexplicadas, rigidez axial, disfagia e déficits do olhar vertical. A DCJ é sugerida pela presença de rigidez difusa, estado acinético mudo e mioclonia proeminente frequentemente sensível a sobressaltos.

A hemiparesia ou outros déficits neurológicos focais sugerem demência vascular ou tumor cerebral. A demência com mielopatia e neuropatia periférica sugere deficiência de vitamina B_{12}. Uma neuropatia periférica também pode indicar deficiência de outra vitamina ou intoxicação por metais pesados, disfunção da tireoide, doença de Lyme ou vasculite. Pele seca e fria, queda de cabelos e bradicardia sugerem hipotireoidismo. Confusão oscilante associada a movimentos estereotipados repetitivos pode indicar convulsões límbicas, temporais ou frontais persistentes. Nos idosos, a deficiência auditiva ou perda visual podem produzir confusão e desorientação, erroneamente interpretadas como demência. Perda de audição neurossensorial bilateral em paciente mais jovem com baixa estatura ou miopatia, no entanto, deve suscitar busca por um distúrbio mitocondrial.

EXAME COGNITIVO E NEUROPSIQUIÁTRICO

Ferramentas breves de rastreamento, como o Miniexame do Estado Mental (MEM), o Montreal Cognitive Assessment (MOCA) e o Cognistat podem ser usados para detectar demência e acompanhar sua evolução. Nenhum desses exames é altamente sensível à demência de estágio inicial ou discrimina entre as síndromes demenciais. O MEM é um teste de 30 pontos da função cognitiva, com cada resposta correta recebendo 1 ponto. Inclui exames nas áreas de: orientação (p. ex., identificar estação/data/mês/ano/andar/hospital/cidade/estado/país); registro (p. ex., nomear e reafirmar o nome de 3 objetos); recordação (p. ex., lembrar os mesmos três objetos 5 minutos depois); e linguagem (p. ex., nomear lápis e relógio; repetir "Nem aqui, nem ali, nem lá"; seguir um comando de 3 etapas; obedecer um comando escrito; e escrever uma frase e copiar um desenho). Na maioria dos pacientes com comportamento cognitivo leve (CCL) e alguns com DA clinicamente aparente, o rastreamento à beira do leito pode ser normal e um conjunto de testes neuropsicológicos mais desafiadores e abrangentes será necessário. Quando a etiologia da síndrome demencial permanece duvidosa, deve-se realizar uma avaliação especialmente adaptada que inclua tarefas da memória operante e da episódica, função executiva, linguagem, habilidades visuoespaciais e perceptivas. Na DA, os déficits iniciais envolvem a memória episódica, geração por categoria ("citar o maior número possível de animais em 1 minuto") e capacidade visuoconstrutora. Em geral, os déficits na memória episódica verbal ou visual são as primeiras anormalidades neuropsicológicas detectadas e tarefas que solicitam ao paciente recordar uma longa lista de palavras ou gravuras, após um retardo predeterminado, demonstram déficits na maioria dos pacientes. Na DFT, os déficits mais iniciais do teste cognitivo envolvem controle executivo ou função da linguagem (fala ou nomeação), mas alguns pacientes não possuem nenhum dos dois, apesar de déficits socioemocionais profundos. Os pacientes com DDP ou DCL exibem déficits mais graves na função visuoespacial, mas se saem melhor nas tarefas da memória episódica do que os pacientes com DA. Os pacientes com demência vascular frequentemente demonstram uma combinação de déficits de controle executivos e visuoespaciais, com lentificação psicomotora proeminente. No *delirium*, os déficits mais proeminentes envolvem atenção, memória de trabalho e função executiva, tornando a avaliação de outros domínios cognitivos desafiadora e frequentemente não informativa.

Uma avaliação funcional deve ser realizada para ajudar o médico a determinar o impacto cotidiano do distúrbio na memória, atividades comunitárias, *hobbies*, discernimento, hábito de vestir-se e de alimentação do paciente. O conhecimento das habilidades funcionais irá ajudar o médico e a família a organizar um plano terapêutico.

A avaliação neuropsiquiátrica é importante para diagnóstico, prognóstico e tratamento. Nos estágios iniciais da DA, manifestações depressivas leves, retraimento social e irritabilidade ou ansiedade são as alterações psiquiátricas mais proeminentes, mas os pacientes frequentemente preservam as habilidades sociais mais importantes até os estágios intermediários ou tardios, quando alucinações, agitação e perturbações do sono podem surgir. Na DFT, a alteração marcante da personalidade, com apatia, hiperfagia, compulsões, desinibição, euforia e perda da empatia, é precoce e comum. A DCL está associada a alucinações visuais, delírios relacionados com a identidade pessoal ou do local, DCR e sono diurno excessivo. Ocorrem oscilações drásticas não somente na cognição como também na vigília. A demência vascular pode apresentar-se com sintomas psiquiátricos, como depressão, ansiedade, delírios, desinibição ou apatia.

EXAMES LABORATORIAIS

A escolha dos exames laboratoriais na avaliação da demência é complexa e deve ser ajustada a cada caso. O médico deve tomar medidas para evitar negligenciar uma causa reversível ou tratável, porém nenhuma etiologia tratável é comum; assim, o rastreamento deve incluir múltiplos exames, cada qual tendo baixa taxa de resultados positivos. As relações custo/benefício são difíceis de serem avaliadas, e muitos algoritmos de rastreamento laboratorial da demência desencorajam múltiplos exames. Não obstante, mesmo um exame com taxa de positividade de apenas 1-2% deverá ser solicitado se a alternativa for negligenciar uma causa tratável da demência. O **Quadro 35.3** cita a maioria dos exames de rastreamento da demência. A American Academic of Neurology recomenda a realização rotineira de hemograma completo, eletrólitos, as provas de função renal e tireoidiana, nível de vitamina B_{12} e exame de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] ou RM).

Os exames de neuroimagem, especialmente RM, ajudam a descartar neoplasias primárias e metastáticas, áreas locais de infarto ou inflamação, detectam hematomas subdurais e sugerem a HNB ou doença difusa da substância branca. Também ajudam a estabelecer um padrão regional de atrofia. O suporte para o diagnóstico de DA inclui atrofia hipocampal além de atrofia cortical posterior predominante **(Fig. 35.1)**. Atrofia frontal e/ou atrofia temporal anterior focais sugerem DFT **(Cap. 448)**. A DCL frequentemente apresenta menos atrofia proeminente, com maior envolvimento das amígdalas do que o hipocampo. Na DCJ, as imagens de RM em difusão revelam difusão restrita no córtex e gânglios basais na maioria dos pacientes. Anormalidades extensas da substância branca correlacionam-se com etiologia vascular da demência **(Fig. 35.2)**. Hidrocefalia comunicante com apagamento de vértice (agregamento dos sulcos de convexidade dorsal), fissuras silvianas amplas apesar de atrofia cortical mínima e caraterísticas adicionais mostradas na **Figura 35.3** sugerem HNB. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a PET revelam hipoperfusão ou hipometabolismo temporalparietal na DA e déficits frontotemporais na DFT; porém, essas alterações frequentemente refletem atrofia e podem, portanto, ser detectadas apenas com RM em muitos pacientes. Recentemente, a imagem do componente amiloide mostrou ser promissora para o diagnóstico de DA e Pittsburgh Compound-B (PiB) (não disponível fora dos locais de pesquisa) e ^{18}F-AV-45 (florbetapir; aprovado pela Food and Drug Administration em 2013) são radiofármacos confiáveis para detecção de amiloide cerebral associado a angiopatia amiloide ou placas neuríticas de DA (Fig. 35.4). Pelo fato de essas anormalidades poderem ser observadas em pessoas mais velhas cognitivamente normais, no entanto (cerca de 25% dos indivíduos aos 65 anos de idade), a imagem amiloide também pode detectar DA pré-clínica ou incidental em pacientes que não apresentam síndrome de demência semelhante à DA. Atualmente, o principal valor clínico da imagem amiloide é excluir DA como a causa provável de demência em pacientes que apresentam exames negativos. Quando terapias modificadoras da doença tornarem-se disponíveis, o uso desses biomarcadores pode ajudar a identificar candidatos ao tratamento antes da ocorrência de lesão cerebral irreversível. Nesse meio tempo, a importância de detectar amiloide cerebral em um idoso assintomático continua sendo um tópico de investigação. Do mesmo modo, RM de perfusão e métodos de conectividade estrutural/funcional estão sendo explorados como potenciais estratégias de tratamento-monitoramento.

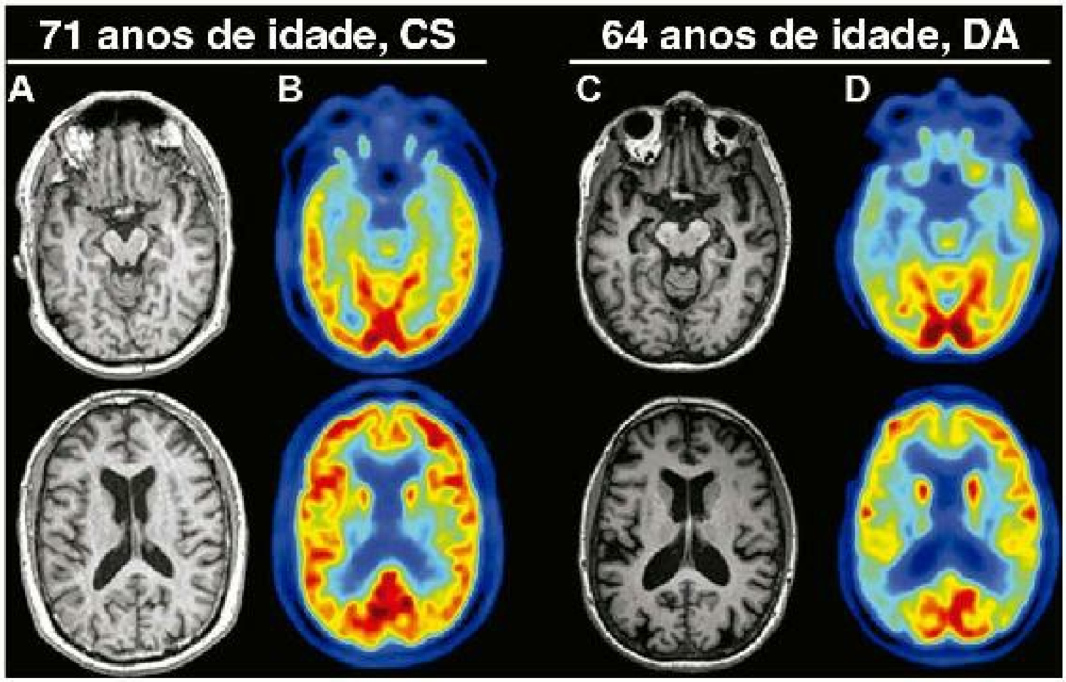

FIGURA 35.1 **Doença de Alzheimer (DA).** Imagens de ressonância magnética axiais em T1 de um paciente saudável de 71 anos de idade (*A*) e um de 64 anos de

idade com DA (***C***). Observe a redução do volume do lobo temporal medial no paciente com DA. A tomografia com emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose dos mesmos indivíduos (***B*** e ***D***) demonstram metabolismo reduzido de glicose nas regiões temporoparietais posteriores bilateralmente na DA, um achado típico nessa condição. CS, controle saudável. *(As imagens são uma cortesia de Gil Rabinovici, Universidade da California, San Francisco e William Jagust, Universidade da California, Berkeley.)*

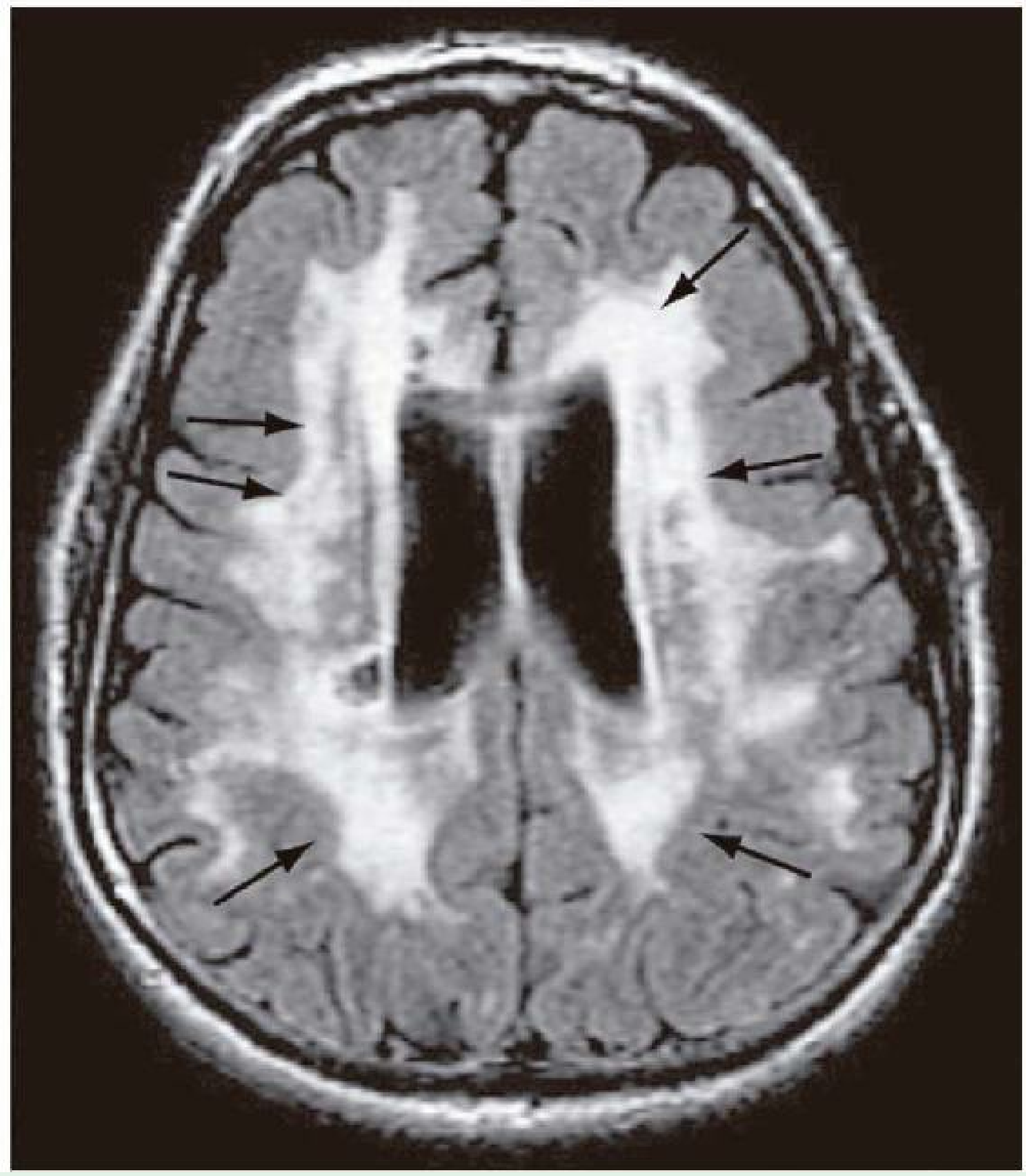

FIGURA 35.2 Doença difusa da substância branca. Imagem de ressonância magnética axial (FLAIR) através dos ventrículos laterais revela múltiplas áreas de sinal hiperintenso (*setas*) que envolvem a substância branca periventricular, bem como a coroa radiada e o estriado. Embora observado em alguns indivíduos com cognição normal, esse aspecto é mais acentuado em pacientes com demência de

etiologia vascular.

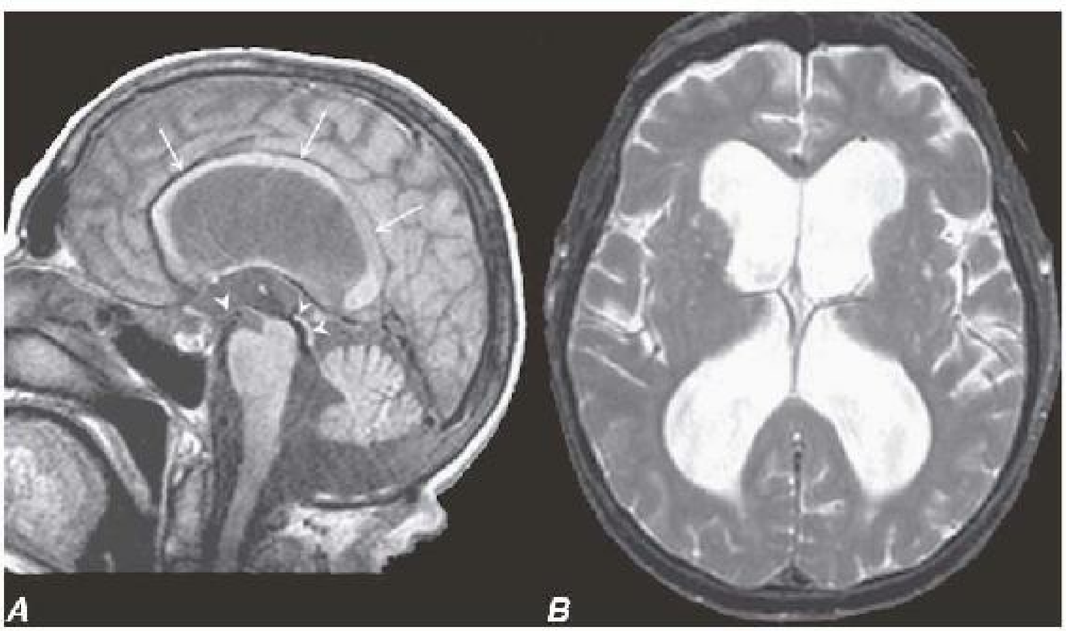

FIGURA 35.3 Hidrocefalia normobárica. ***A***. Ressonância magnética (RM) sagital ponderada em T1 demonstra dilatação do ventrículo lateral e estiramento do corpo caloso (*setas*), depressão do soalho do terceiro ventrículo (*ponta de seta única*) e aumento do aqueduto (*duas pontas de setas*). Ver a dilatação difusa dos ventrículos laterais, bem como do terceiro e quarto ventrículos com aqueduto pérvio, típico da hidrocefalia comunicante. ***B***. RM axial ponderada em T2 demonstra a dilatação dos ventrículos laterais. Esse paciente foi submetido, com sucesso, à derivação ventriculoperitoneal.

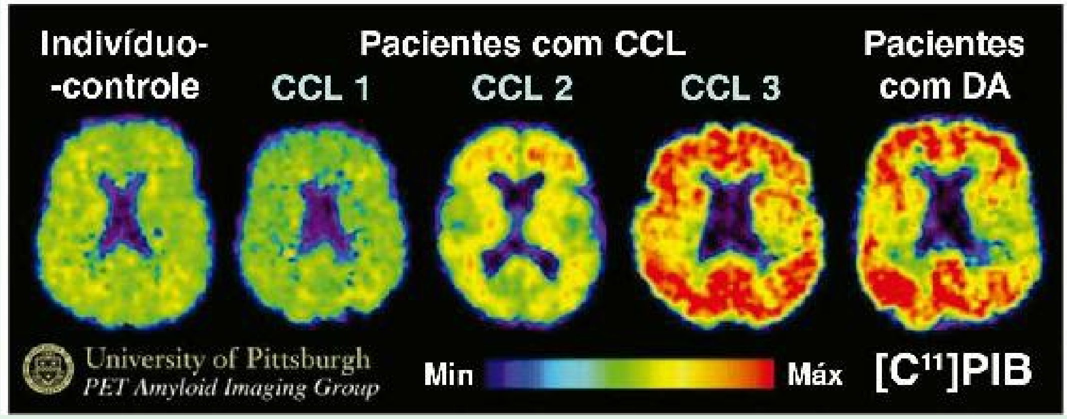
Indivíduo-
-controle
Pacientes com CCL
CCL 1
CCL 2
CCL 3
Pacientes
com DA
University of Pittsburgh
PET Amyloid Imaging Group
Min
Máx
[C^{11}]PIB

FIGURA 35.4 Imagens de tomografia com emissão de pósitrons (PET) obtidas com o agente para a visualização de amiloide (composto de Pittsburgh B) ([C]^{11}PIB) em controle normal (*à esquerda*); três pacientes diferentes com comprometimento cognitivo leve (CCL; *no centro*); e paciente com doença de Alzheimer (DA) leve (*à direita*). Alguns pacientes com CCL têm níveis de amiloide semelhantes aos dos casos-controle, outros possuem níveis iguais aos da DA, e

ainda outros têm níveis intermediários. *(As imagens são uma cortesia de William Klunk e Chester Mathis, Universidade de Pittsburgh.)*

A punção lombar não precisa ser realizada rotineiramente na avaliação da demência, mas será indicada quando infecção ou inflamação do SNC forem possibilidades diagnósticas possíveis. Os níveis no líquido cerebrospinal (LCS) de $A\beta_{42}$ e proteínas tau apresentam padrões que diferem nas várias demências, e a presença de baixo $A\beta_{42}$ e tau no LCS levemente elevado é altamente sugestiva de DA. O uso rotineiro de punção lombar no diagnóstico de demência é debatido, mas a sensibilidade e a especificidade das medidas diagnósticas de DA ainda não são altas o suficiente para garantir uso rotineiro. Testes psicométricos formais ajudam a documentar a gravidade do distúrbio cognitivo, sugerem causas psicogênicas e fornecem um método mais formal para acompanhar a evolução da doença. O eletrencefalograma (EEG) raramente é usado rotineiramente, mas pode ajudar a sugerir DCJ (paroxismos repetitivos de ondas agudas difusas de alta amplitude ou “complexos periódicos”) ou distúrbio epilético não motor subjacente (descargas epileptiformes). A biópsia cerebral (incluindo as meninges) não é recomendada, exceto para o diagnóstico de vasculite, neoplasias potencialmente tratáveis ou infecções incomuns quando o diagnóstico permanece incerto. Os distúrbios sistêmicos com manifestações do SNC, como sarcoidose, em geral podem ser confirmados por biópsia de linfonodo ou órgão sólido que não o cérebro. A angiorressonância deve ser considerada quando vasculite cerebral ou trombose venosa cerebral for uma causa possível da demência.

TRATAMENTO DEMÊNCIA

Os principais objetivos do tratamento de demência são tratar quaisquer causas reversíveis e oferecer conforto e apoio ao paciente e aos seus cuidadores. O tratamento das causas subjacentes inclui a reposição de hormônio tireoidiano para o hipotireoidismo; terapia com vitamina para a deficiência de tiamina ou B_{12} ou para a homocisteína sérica elevada; antimicrobianos para infecções oportunistas ou antirretrovirais para HIV; derivação ventricular para a HNB ou cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia apropriadas para as neoplasias do SNC. A remoção de fármacos comprometedores da cognição é frequentemente útil. Se as queixas cognitivas do paciente se originarem de um distúrbio psiquiátrico, deve-se buscar o tratamento vigoroso dessa condição para eliminar a queixa cognitiva ou confirmar sua persistência apesar de resolução adequada dos sintomas de humor ou ansiedade. Os pacientes com doenças degenerativas também podem se mostrar deprimidos ou ansiosos e esses aspectos de sua condição podem responder ao tratamento. Antidepressivos, como os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN) **(Cap. 465e)**, que possuem propriedades ansiolíticas, mas poucos efeitos colaterais, fornecem o esteio do tratamento quando necessário. Usam-se anticonvulsivantes para controlar as crises epiléticas. Levetiracetam pode ser particularmente útil, mas ainda não houve estudos randomizados para o tratamento de convulsões associadas à DA.

Agitação, alucinações, delírios e confusão são difíceis de serem tratados. Esses problemas do comportamento representam causas importantes de internação em casas geriátricas e institucionalização. Antes de tratar esses problemas com medicação, o médico deve procurar agressivamente fatores ambientais ou metabólicos modificáveis. Fome, falta de exercício, dor de dente, constipação, infecção do trato urinário ou respiratório, desequilíbrio eletrolítico e toxicidade medicamentosa representam causas facilmente corrigíveis que podem ser remediadas sem fármacos psicoativos. Fármacos como os fenotiazínicos e benzodiazepínicos podem melhorar os sintomas comportamentais, mas têm efeitos colaterais indesejáveis, como sedação, rigidez, discinesia e ocasionalmente desinibição paradoxal (benzodiazepínicos). A despeito de seu perfil de efeitos colaterais desfavoráveis, os antipsicóticos de segunda geração, como a quetiapina (dose inicial: 12,5-25 mg, 1x/dia), podem ser usados em pacientes com agitação, agressão e psicose, embora o perfil de risco para esses compostos seja significativo. Quando os pacientes não respondem, geralmente é um equívoco prosseguir para doses mais altas ou introduzir fármacos anticolinérgicos ou sedativos (como barbitúricos ou benzodiazepínicos). É importante reconhecer e tratar a depressão; o tratamento pode começar com uma dose baixa de ISRS (p. ex., escitalopram, dose inicial 5 mg/dia, dose-alvo 5-10 mg/dia) enquanto se monitoram a eficácia e a toxicidade. Às vezes, a apatia, as alucinações visuais e outros sintomas psiquiátricos respondem aos inibidores da colinesterase, especialmente na DCL, eliminando a necessidade de outras terapias mais tóxicas.

Os inibidores da colinesterase têm sido usados para tratar DA (donepezil, rivastigmina, galantamina) e DDP (rivastigmina). Trabalhos recentes concentraram-se no desenvolvimento de anticorpos contra $A\beta_{42}$ como tratamento para DA. Embora os ensaios controlados randomizados iniciais tenham falhado, havia alguma evidência de eficácia nos grupos de pacientes mais brandos. Portanto, pesquisadores começaram a se concentrar nos pacientes com doença muito branda e indivíduos assintomáticos em risco para DA, como aqueles que são portadores de mutações genéticas de herança autossômica dominante ou idosos saudáveis com evidência no LCS ou de biomarcador de imagem amiloide que sustentam DA pré-sintomática. A memantina é comprovadamente útil quando se tratam alguns pacientes com DA moderada a grave;

seu maior benefício está relacionado com a redução da carga para o cuidador, mais provavelmente reduzindo a resistência ao suporte para vestir-se e fazer a higiene. Em DA moderada a grave, a combinação de memantina e um inibidor de colinesterase retardaram a institucionalização em vários estudos, embora outros estudos não tenham sugerido a eficácia da adição de memantina ao esquema.

Uma estratégia pró-ativa demonstrou reduzir a ocorrência de *delirium* em pacientes hospitalizados. Essa estratégia inclui orientação frequente, atividades cognitivas, medidas para melhora do sono, auxiliares para visão e audição e correção de desidratação.

A terapia não farmacológica do comportamento ocupa um lugar importante no tratamento da demência. Os objetivos primários são tornar a vida do paciente confortável, descomplicada e segura. A preparação de listas, agendas, calendários e lembretes diários muitas vezes é útil nos estágios iniciais. Também é oportuno enfatizar as rotinas familiares, caminhadas e exercícios físicos simples. Para muitos pacientes com demência, a memória para eventos é pior do que para atividades rotineiras, e eles ainda podem ser capazes de participar de atividades como deambular, jogar boliche, dançar e jogar golfe. Os pacientes com demência geralmente se recusam a perder o controle sobre tarefas familiares, como conduzir veículos, cozinhar e lidar com as finanças. As tentativas de ajudar ou assumir o controle podem ser recebidas com queixas, depressão ou raiva. Respostas hostis por parte do cuidador são contraprodutivas e, às vezes, até mesmo maléficas. Tranquilização, distração e declarações calmas positivas são mais produtivas nesse contexto. Posteriormente, tarefas como as finanças e a condução de automóveis devem ser transferidas para outras pessoas, e o paciente irá se conformar e se adaptar. A segurança é uma questão importante que inclui não apenas a condução de automóvel como também o controle de ambientes, como cozinha, banheiro e quarto de dormir, assim como escadarias. Essas áreas precisam ser monitoradas, supervisionadas e preparadas para serem tão seguras quanto possível. A mudança para um complexo de aposentados, centro residencial assistido ou casa de apoio inicialmente pode agravar a confusão e a agitação. A tranquilização repetida, a reorientação e a apresentação cuidadosa dos novos funcionários ajudam a suavizar o processo. A oferta de atividades sabidamente agradáveis ao paciente pode propiciar considerável benefício.

O médico deve prestar atenção especial à frustração e à depressão entre os familiares e cuidadores. Culpa e exaustão são comuns nos cuidadores. Os familiares com frequência se sentem esmagados e impotentes, podendo descarregar suas frustrações no paciente, uns nos outros e nos profissionais de saúde. Os cuidadores devem ser incentivados a procurar as instituições que oferecem assistência diurna e internações provisórias. A instrução e o aconselhamento sobre a demência são importantes. Os grupos de apoio locais e nacionais, como a Alzheimer’s Association (*www.alz.org*) nos EUA, oferecem ajuda valiosa.

---

1 O estriado compreende o caudado/putame.

36

Afasia, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais

M.-Marsel Mesulam

O córtex cerebral do encéfalo humano contém cerca de 20 bilhões de neurônios espalhados por uma área de 2,5 m². As áreas sensorial e motora primárias representam 10% do córtex cerebral. O restante é subdividido em regiões de modalidade-seletivas, heteromodais, paralímbicas e límbicas, conhecidas coletivamente como *córtex associativo* **(Fig. 36.1)**. O córtex associativo faz a mediação do processo de integração que atende a cognição, emoção e comportamento. Um teste sistemático dessas funções mentais é essencial para a avaliação clínica eficaz do córtex de associação e suas afecções. Segundo o conceito atual, não existem centros para "ouvir palavras", "perceber o espaço" ou "armazenar memórias". As funções cognitivas e comportamentais (domínios) são coordenadas por *redes neurais em grande escala* entrecruzadas, que possuem componentes corticais e subcorticais interconectados. Cinco redes em grande escala definidas anatomicamente são mais relevantes para a prática clínica: (1) uma rede perissilviana para a linguagem; (2) uma rede parietofrontal para a orientação espacial; (3) uma rede occipitotemporal para o reconhecimento de faces e objetos; (4) uma rede límbica para a memória retentora; e (5) uma rede pré-frontal para o controle executivo de cognição e comportamento.

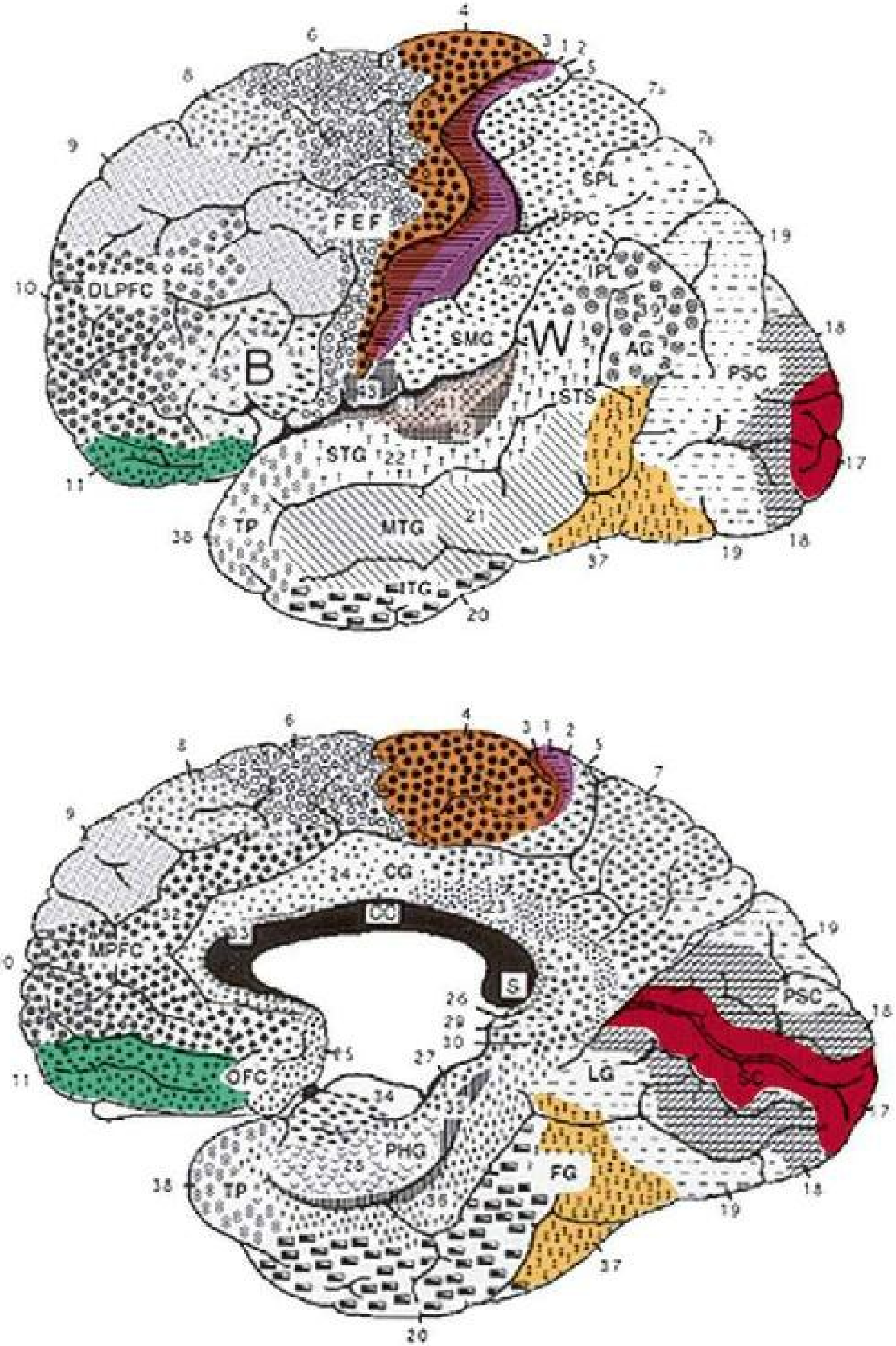
4
6
3
1
2
5
8
7a
7b
9
SPL
PPC
FEF
19
10
DLPFC
46
40
IPL
18
SMG
W
AG
B
45
43
41
42
STS
PSC
17
STG
22
11
TP
MTG
21
38
37
19
18
ITG
20
4
6
3
1
2
5
8
7
9
24
CG
31
32
23
33
CC
10
MPFC
S
26
29
30
19
PSC
18
11
25
OFC
27
LG
34
SC
17
PHG
28
FG
38
TP
35
36
19
18
37
20

FIGURA 36.1 Vistas lateral (*acima*) e medial (*abaixo*) dos hemisférios cerebrais. Os números referem-se às designações citoarquitetônicas de Brodmann. A área 17 corresponde ao córtex visual primário; a 41 e a 42, ao córtex auditivo primário; 1-3, ao córtex somatossensorial primário, e 4, ao córtex motor primário. O restante do

córtex cerebral abriga as áreas de associação. AG, giro angular; B, área de Broca; CC, corpo caloso; CG, giro do cíngulo; DLPFC, córtex pré-frontal dorsolateral; FEF, campos oculares frontais (córtex pré-motor); FG, giro fusiforme; IPL, lóbulo parietal inferior; ITG, giro temporal inferior; LG, giro lingual; MPFC, córtex pré-frontal medial; MTG, giro temporal médio; OFC, córtex orbitofrontal; PHG, giro para-hipocampal; PPC, córtex parietal posterior; PSC, córtex periestriatal; SC, córtex estriado; SMG, giro supramarginal; SPL, lóbulo parietal superior; STG, giro temporal superior; STS, sulco temporal superior; TP, córtex temporopolar; W, área de Wernicke.

A REDE PERISSILVIANA ESQUERDA PARA AFASIAS

As áreas que são fundamentais para a linguagem formam uma rede distribuída ao longo da região perissilviana do hemisfério *esquerdo*. Um centro específico, localizado no giro frontal inferior, é conhecido como área de Broca. O dano a essa região prejudica a fonologia, a fluência e a estrutura gramatical de sentenças. A localização de um segundo centro, conhecido como *área de Wernicke*, está menos claramente estabelecida, mas é tradicionalmente considerada como incluindo as porções posteriores do lobo temporal. Acidentes cerebrovasculares que danificam essa área interferem na capacidade de compreender sentenças faladas ou escritas, bem como a capacidade de expressar pensamentos por meio de palavras e afirmações significativas. Esses dois centros são interconectados entre si e com partes circundantes dos lobos frontal, parietal e temporal. O dano a essa rede faz surgir déficits de linguagem conhecidos como afasias. Deve-se diagnosticar afasia apenas quando há déficits dos aspectos formais da linguagem, como a busca de palavras, a escolha de palavras, a compreensão, a soletração e a gramática. A disartria e o mutismo não implicam, em si, o diagnóstico de afasia. Em cerca de 90% dos destros e 60% dos canhotos, a afasia ocorre somente após lesões no hemisfério esquerdo.

EXAME CLÍNICO

O exame clínico da linguagem deve incluir a avaliação da denominação, da fala espontânea, da compreensão, da repetição, da leitura e da escrita. O déficit da denominação (*anomia*) é o achado mais comum em pacientes afásicos. Quando solicitado a denominar um objeto comum, o paciente pode não pronunciar a palavra apropriada, pode fornecer uma descrição em circunlóquio do objeto (“a coisa para escrever”) ou pronunciar a palavra errada (*parafasia*). Se o paciente enunciar uma palavra incorreta, mas legítima (“caneta” em lugar de “lápis”), o erro de denominação é chamado de *parafasia semântica*; se a palavra aproximar-se da palavra correta, mas for foneticamente imprecisa (“láfis” em vez de “lápis”), o erro é conhecido como *parafasia fonêmica*. Na maioria das anomias, o paciente não recupera o nome apropriado de um objeto, mas consegue apontar o objeto correto quando o examinador enuncia o nome. Isso é chamado de déficit unidirecional (ou baseado na recuperação) da denominação. Há um déficit bidirecional (baseado na compreensão) da denominação se o paciente não conseguir fornecer nem reconhecer o nome correto. A *fala espontânea* é descrita como “fluente” se mantiver um volume de emissão, uma extensão das sentenças e melodia adequados, e “não fluente” se for esparsa, hesitante e a duração média das emissões for inferior a quatro palavras. O examinador também deve observar a integridade da *gramática* manifestada pela ordem das palavras (sintaxe), tempo verbal, sufixos, prefixos, plurais e possessivos. A *compreensão* pode ser testada pela avaliação da capacidade do paciente de acompanhar a conversa, fazendo-se perguntas do tipo sim-não (“Um cachorro pode voar?” “Pode nevar no verão?”), pedindo para o paciente apontar os objetos apropriados (“Onde está a fonte de luz nessa sala?”) ou solicitando definições verbais de palavras isoladas. Avalia-se a *repetição* pedindo ao paciente para repetir palavras isoladas, frases curtas ou séries de palavras como “não me venha com se, porém ou talvez”. O teste de repetição com trava-línguas como “hipopótamo” ou “paralelepípedo” fornece uma avaliação melhor de disartria e palilalia do que de afasia. É importante garantir que o número de palavras não exceda a capacidade de atenção do paciente. Do contrário, a falha da repetição reflete a capacidade de atenção reduzida (memória de trabalho), em vez de indicar déficit afásico. A *leitura* deve ser avaliada à procura de déficits na leitura em voz alta, assim como na compreensão. *Alexia* descreve uma incapacidade de ler em voz alta ou compreender palavras isoladas e frases simples; usa-se o termo *agrafia* (ou disgrafia) para descrever um déficit adquirido na soletração.

As afasias podem surgir de forma aguda em acidentes vasculares encefálicos (AVEs) ou gradualmente nas doenças neurodegenerativas. As síndromes listadas no **Quadro 36.1** são mais aplicáveis ao primeiro grupo, em que as substâncias branca e cinzenta no local da lesão são destruídas de forma abrupta e conjunta. As doenças neurodegenerativas progressivas podem ter especificidade celular, laminar e regional, gerando um conjunto diferente de afasias que serão descritas separadamente. As síndromes descritas adiante são idealizações, e as síndromes puras raramente ocorrem.

QUADRO 36.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE AFASIAS E CONDIÇÕES RELACIONADAS COMUMENTE VISTAS EM ACIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS

	Compreensão	Repetição da linguagem falada	Denominação	Fluência
De Wernicke	Prejudicada	Prejudicada	Prejudicada	Preservada ou aumentada
De Broca	Preservada (exceto a	Prejudicada	Prejudicada	Diminuída

De Broca	Preservada (exceto a gramática)	Prejudicada	Prejudicada	Diminuída
Global	Prejudicada	Prejudicada	Prejudicada	Diminuída
De condução	Preservada	Prejudicada	Prejudicada	Preservada
Transcortical não fluente (anterior)	Preservada	Preservada	Prejudicada	Prejudicada
Transcortical fluente (posterior)	Prejudicada	Preservada	Prejudicada	Preservada
De isolamento	Prejudicada	Ecolalia	Prejudicada	Ausência de fala com significado
Anomia	Preservada	Preservada	Prejudicada	Preservada, exceto por pausas para buscar palavras
Surdez pura para palavras	Prejudicada apenas para a linguagem falada	Prejudicada	Preservada	Preservada
Alexia pura	Prejudicada apenas para a leitura	Preservada	Preservada	Preservada

Afasia de Wernicke A compreensão é reduzida para palavras e sentenças faladas ou escritas. A emissão de linguagem é fluente, porém altamente parafásica e em circunlóquios. Erros parafásicos podem levar a correntes de neologismos, que levam à "afasia de jargão". O discurso contém poucos substantivos. Portanto, a fala é prolixa, porém pouco informativa. Por exemplo, um paciente tenta descrever como sua esposa jogou fora algo importante, talvez sua dentadura: "Não precisamos mais disso, ela falou. E com isso que quando escada abaixo foi minha dente-... a... den... dentura minha dentista. Por acaso, estava naquele saco... entendeu? …Cadê meus dois … dois pedacinhos de dentista que eu uso … que eu … perdi tudo. Se ela jogar tudo fora... visitar alguns amigos dela e ela não pode jogar fora".

Gestos e pantomima não melhoram a comunicação. O paciente não parece perceber que sua linguagem é incompreensível, e pode transparecer raiva e impaciência quando o examinador não decifra o significado de uma afirmação intensamente parafásica. Em alguns pacientes, esse tipo de afasia acompanha-se de agitação intensa e paranoia. A capacidade de obedecer a comandos dirigidos à musculatura axial pode estar preservada. A dissociação entre a incapacidade de compreender perguntas simples ("Qual é o seu nome?") em um paciente que rapidamente fecha os olhos, senta-se ou rola no leito quando solicitado é típica da afasia de Wernicke e ajuda a diferenciá-la de surdez, doença psiquiátrica ou simulação. Os pacientes com afasia de Wernicke não conseguem expressar seus pensamentos em palavras de significado apropriado, e não decodificam o significado das palavras em qualquer modalidade de comunicação. Portanto, essa afasia tem componentes expressivos e receptivos. A repetição, a denominação, a leitura e a escrita também são afetadas.

O local da lesão mais comumente associado à afasia de Wernicke é a parte posterior da rede de linguagem. Um êmbolo na divisão inferior da artéria cerebral média, em especial no ramo temporal posterior ou angular, é a etiologia mais comum (Cap. 446). Hemorragia intracerebral, traumatismo craniano ou neoplasia são outras causas de afasia de Wernicke. Hemianopsia direita ou quadrantanopsia superior coexistente é comum, e pode-se observar apagamento discreto do sulco nasolabial direito, mas, de resto, o exame físico frequentemente não mostra outras anormalidades. Uma fala parafásica, com neologismos, em um paciente agitado com exame neurológico de outro modo inespecífico, pode levar à suspeita de um transtorno psiquiátrico primário, como esquizofrenia ou mania, mas os outros componentes típicos de afasia adquirida e a ausência de história de doença psiquiátrica anterior geralmente resolvem a questão. O prognóstico em termos de recuperação da função da linguagem é reservado.

Afasia de Broca A fala não é fluente, é trabalhosa, interrompida por muitas pausas à procura de palavras e geralmente disártrica. É pobre em palavras funcionais, mas rica em substantivos apropriados ao significado. Uma ordem anormal das palavras e o emprego impróprio dos *morfemas desinenciais* (terminações das palavras usadas para indicar o tempo dos verbos, pronomes possessivos ou plurais) resultam em agramatismo típico. A fala é telegráfica e lacônica, porém bastante informativa. Na passagem a diante, um paciente com afasia de Broca descreve sua história clínica pregressa: “Eu sei … o dotor, dotor me mandou … Bosson. Ir a hospital. Dotor … ficou do lado. Dois, tês dias, dotor me manda casa.”

A emissão pode limitar-se a um grunhido ou a uma só palavra (“sim” ou “não”), que é pronunciada com entonações diferentes, na tentativa de expressar aprovação ou desaprovação. Além da fluência, a denominação e a repetição também estão comprometidas. A compreensão da linguagem falada está intacta exceto pelas sentenças com sintaxe difícil com uma estrutura de voz passiva ou partes da oração embutidas, indicando que a afasia de Broca é não apenas um distúrbio “expressivo” ou “motor”, como também pode envolver um déficit de compreensão na decodificação da sintaxe. Os pacientes com afasia de Broca podem ser chorosos, ficam frustrados com facilidade e profundamente deprimidos. A percepção do próprio estado está preservada, ao contrário da afasia de Wernicke. Até mesmo quando a fala espontânea está intensamente disártrica, o paciente pode ser capaz de exibir uma articulação relativamente normal das palavras ao cantar. Essa dissociação tem sido usada para desenvolver métodos terapêuticos específicos (terapia da entonação melódica) para a afasia de Broca. Déficits neurológicos adicionais incluem fraqueza facial direita, hemiparesia ou hemiplegia e apraxia bucofacial, caracterizada por incapacidade de executar comandos motores envolvendo as musculaturas orofaríngea e facial (p. ex., os pacientes são incapazes de mostrar como soprar para apagar um fósforo ou beber algo com um canudo). A causa mais frequente é infarto na área de Broca (circunvolução frontal inferior; “B” na **Fig. 36.1**) e no córtex insular e perissilviano anterior, devido à oclusão da divisão superior da artéria cerebral média **(Cap. 446)**. Lesões expansivas, como um tumor, hemorragia intracerebral e abscesso, também podem estar implicadas. Quando a causa da afasia de Broca é um AVE, a recuperação da função da linguagem costuma atingir o máximo em 2 a 6 meses, depois dos quais o progresso adicional é limitado. A fonoterapia tem mais sucesso que na afasia de Wernicke.

Afasia de condução O discurso é fluente, mas contém muitas parafasias fonêmicas, a compreensão da linguagem falada é intacta, e a repetição está intensamente comprometida. A nomeação de objetos gera parafasias fonêmicas e há dificuldade para soletrar. A leitura em voz alta é deficiente, mas a compreensão da leitura está preservada. Os locais das lesões poupam a funcionalidade das áreas de Broca e Wernicke, mas podem induzir uma desconexão entre as duas. Algumas vezes, uma afasia transitória de Wernicke pode evoluir rapidamente para uma afasia de condução. O discurso parafásico na afasia de condução interfere na capacidade de expressar significado, mas esse déficit é bem menos intenso que o apresentado por pacientes com afasia de Wernicke. Os sinais neurológicos associados na afasia de condução variam de acordo com a sede da lesão primária.

Afasias transcorticais: fluente e não fluente As manifestações clínicas da *afasia transcortical fluente (posterior)* são semelhantes às da afasia de Wernicke, porém a repetição está intacta. A lesão desconecta o cerne intacto da rede de linguagem de outras áreas de associação temporoparietais. Os achados neurológicos associados podem incluir hemianopsia. As lesões vasculares cerebrais (p. ex., infartos na zona de fronteira posterior) e neoplasias envolvendo o córtex temporoparietal posterior à área de Wernicke são causas comuns. As manifestações da *afasia transcortical não fluente (anterior)* são semelhantes às da afasia de Broca; porém, a repetição está preservada e o agramatismo é menos acentuado. O exame neurológico pode ser de resto intacto, mas também pode haver hemiparesia direita. A lesão desconecta a rede de linguagem intacta das áreas pré-frontais do cérebro e geralmente envolve a zona de fronteira anterior entre os territórios das artérias cerebrais, anterior e média, ou o córtex motor suplementar no território da artéria cerebral anterior.

Afasias global e de isolamento A *afasia global* representa a disfunção combinada das áreas de Broca e Wernicke, e geralmente resulta de AVEs envolvendo toda a distribuição da artéria cerebral média no hemisfério esquerdo. O discurso não é fluente e a compreensão da linguagem falada está gravemente afetada. Os sinais relacionados abrangem hemiplegia direita, perda hemissensorial e hemianopsia homônima. A *afasia de isolamento* representa uma combinação das duas afasias transcorticais. A compreensão é gravemente afetada, e não há emissão de fala intencional. O paciente pode repetir fragmentos de conversas ouvidas (*ecolalia*), indicando que os mecanismos neurais da repetição estão pelo menos em parte preservados. Esse distúrbio representa a função patológica da rede de linguagem quando ela é isolada de outras regiões do encéfalo. As áreas de Broca e Wernicke tendem a ser poupadas, mas há lesão dos córtices frontal, parietal e temporal circundante. As lesões são descontínuas e podem estar associadas a hipoxia, intoxicação por monóxido de carbono ou infartos complexos em zonas de fronteira.

Afasia anômica Essa forma de afasia pode ser considerada a síndrome de "disfunção mínima" da rede de linguagem. A articulação, a compreensão e a repetição estão intactas, mas a denominação por confrontação, a busca de palavras e a soletração estão afetadas. É comum haver pausas para encontrar palavras, de forma que o discurso é fluente, mas parafásico, havendo circunlocução e pouca informação. A lesão pode localizar-se em qualquer ponto da área de linguagem no hemisfério esquerdo, incluindo os giros temporais médio e inferior. *A afasia anômica é a anormalidade da linguagem mais comum no traumatismo craniano, na encefalopatia metabólica e na doença de Alzheimer*.

Surdez pura para palavras As causas mais comuns são AVEs da artéria cerebral média (ACM) bilateral ou esquerda que afetam o giro temporal superior. O resultado final da lesão subjacente é interromper o fluxo de informações oriundas do córtex de associação auditivo para a rede de linguagem. Os pacientes não têm dificuldade de compreender a linguagem escrita e se expressam bem pela linguagem falada ou escrita. Também não apresentam dificuldade para interpretar e reagir aos sons do ambiente, uma vez que o córtex auditivo primário e as áreas de associação auditivas do hemisfério direito estão poupadas. Entretanto, como as informações auditivas não são transmitidas à rede de linguagem, elas não são decodificadas em representações neurais de palavra, e o paciente reage à fala como se fosse uma língua estranha, incompreensível. Os pacientes não conseguem repetir a linguagem falada, mas não têm dificuldade para denominar objetos. Com o tempo, os pacientes com surdez pura para palavras aprendem por si próprios a leitura labial e parecem ter melhorado. Pode não haver achados neurológicos adicionais, mas reações paranoides agitadas são frequentes nos estágios agudos. As lesões vasculares encefálicas são a causa mais comum.

Alexia pura sem agrafia É o equivalente visual da surdez pura para palavras. As lesões (em geral, uma combinação de lesão do córtex occipital esquerdo e de um segmento posterior do corpo caloso – o esplênio) interrompem o fluxo de informações visuais para a rede de linguagem. Geralmente há hemianopsia direita, mas a rede de linguagem central permanece inalterada. O paciente pode compreender e produzir linguagem falada, denominar objetos no hemicampo visual esquerdo, repetir e escrever. Contudo, ele parece analfabeto quando solicitado a ler até mesmo a frase mais simples, porque as informações visuais provenientes das palavras escritas (apresentadas no hemicampo visual esquerdo intacto) não chegam à rede de linguagem. Os objetos no hemicampo esquerdo são denominados com precisão, porque eles ativam associações não visuais no hemisfério direito, as quais, por sua vez, têm acesso à rede de linguagem pelas vias transcalosas anteriores ao esplênio. Os pacientes com essa síndrome também podem perder a capacidade de denominar cores, porém são capazes de combiná-las. Isso se chama *anomia para cores*. A etiologia mais comum da alexia pura é uma lesão vascular no território da artéria cerebral posterior ou uma neoplasia infiltrativa no córtex occipital esquerdo que envolva as radiações ópticas e as fibras que cruzam o esplênio. Como a artéria cerebral posterior também supre os componentes temporais mediais do sistema límbico, um paciente com alexia pura também pode manifestar amnésia, mas ela costuma ser transitória porque a lesão límbica é unilateral.

Apraxia e afemia *Apraxia* descreve um déficit motor complexo, não atribuível à disfunção piramidal, extrapiramidal, cerebelar ou sensorial e que não se origina da incapacidade de o paciente compreender a natureza da tarefa. *Apraxia da fala* é usada para designar anormalidades da articulação na duração, fluência e estresse das sílabas que formam as palavras. A entonação das palavras pode melhorar a articulação. Ela pode surgir com AVEs na parte posterior da área de Broca ou no curso de degeneração lobar frontotemporal (DLFT) com tauopatia. *Afemia* é uma forma grave de apraxia aguda da fala que se apresenta com fluência grandemente prejudicada (geralmente com mutismo). A recuperação é a regra e abrange um estágio intermediário de sussurros roucos. A escrita, a leitura e a compreensão estão intactas, portanto a afemia não é uma síndrome afásica verdadeira. Pode haver AVEs parciais da área de Broca ou subcorticais que interrompem suas conexões com outras partes do cérebro. Às vezes, a lesão localiza-se nas regiões mediais dos lobos frontais e pode afetar o córtex motor suplementar do hemisfério esquerdo. A *apraxia ideomotora* é diagnosticada quando os comandos para executar determinada tarefa motora (“tossir”, “soprar para apagar um fósforo”) ou representar o uso de um instrumento comum (um pente, martelo, canudo, escova de dentes) na ausência do objeto real não podem ser cumpridos. A capacidade do paciente de compreender o comando é averiguada pela demonstração de múltiplos movimentos e pelo estabelecimento de que o movimento correto é reconhecido. Alguns pacientes com esse tipo de apraxia conseguem imitar o movimento apropriado (quando demonstrado pelo examinador) e não mostram déficit quando manipulam o objeto real, indicando que os mecanismos sensorimotores essenciais ao movimento estão intactos. Algumas formas de apraxia ideomotora advêm de desconexão entre a rede de linguagem e os sistemas motores piramidais, de maneira que os comandos para executar movimentos complexos são compreendidos, mas não são transmitidos às áreas motoras apropriadas. A *apraxia bucofacial* consiste em déficits apráxicos nos movimentos da face e da boca. A *apraxia dos membros* compreende déficits apráxicos nos movimentos dos braços e das pernas. A apraxia ideomotora é quase sempre causada por lesões no hemisfério esquerdo e está comumente associada a síndromes afásicas, em especial à afasia de Broca e à afasia de condução. Como o manejo de objetos reais não está comprometido, a apraxia ideomotora em si não causa grande limitação das atividades cotidianas. Os pacientes com lesões do corpo caloso anterior podem exibir um tipo especial de apraxia ideomotora confinada ao lado esquerdo do corpo, sinal conhecido como *dispraxia simpática*. Uma forma grave de dispraxia simpática conhecida como síndrome da *mão alienígena* caracteriza-se por outros aspectos da desinibição motora na mão esquerda. A *apraxia ideatória* refere-se a um déficit na execução de uma sequência de movimentos dirigida para algum objetivo em pacientes que não apresentam dificuldade para executar os componentes individuais da sequência. Por exemplo, quando o paciente é solicitado a apanhar uma caneta e escrever, a sequência de retirar a tampa da caneta, colocá-la na outra extremidade, virar a ponta em direção à superfície do papel e escrever pode estar alterada, e, em alguns casos, o paciente tenta escrever com a extremidade errada da caneta ou até mesmo com a tampa. Esses problemas da sequência motora geralmente são observados no contexto de estados confusionais e demências, em vez de lesões focais associadas a distúrbios afásicos. A *apraxia cinética dos membros* consiste em inabilidade no manejo de instrumentos ou objetos, que não é atribuível à disfunção sensorial, piramidal, extrapiramidal ou cerebelar. Ela pode surgir no contexto de lesões focais do córtex pré-motor ou de *degeneração corticobasal*.

Síndrome de Gerstmann A combinação de *acalculia* (deficiência em cálculos aritméticos simples), *disgrafia* (escrita deficiente), *anomia digital* (incapacidade de denominar os dedos, como o indicador e o polegar) e *confusão direita-esquerda* (incapacidade de dizer se a mão, o pé ou o braço do paciente ou do examinador pertencem ao lado direito ou esquerdo do corpo) é conhecida como síndrome de Gerstmann. Ao definir esse diagnóstico, é importante estabelecer que os déficits na denominação dos dedos e dos lados direito e esquerdo não façam parte de anomia mais generalizada e que o paciente não tenha afasia. Quando a síndrome de Gerstmann está presente de maneira isolada, há comumente uma lesão no lóbulo parietal inferior (em especial o giro angular) do hemisfério esquerdo.

Pragmática e prosódia A *pragmática* se refere a aspectos da linguagem que comunicam atitude, afeto e aspectos figurativos em vez de literais (p. ex., “polegar verde” não se refere à real coloração do dedo). Um componente da pragmática, a *prosódia,* refere-se a variações da entonação e acentuação melódica que influenciam atitudes e o aspecto inferencial de mensagens verbais. Por exemplo, as duas frases “Ele *é* inteligente” e “Ele é *inteligente*?” contêm a mesma escolha de palavras e sintaxe, mas transmitem mensagens imensamente diferentes em virtude de diferenças na entonação com que as frases são emitidas. O dano a regiões do hemisfério direito correspondendo à área de Broca prejudica a capacidade de introduzir prosódia de significado apropriado na linguagem falada. O paciente produz linguagem gramaticalmente correta, com escolha precisa de palavras, mas as frases são enunciadas em tom monótono, o que interfere na capacidade de transmitir a ênfase desejada e afeto. Os pacientes com esse tipo de *aprosódia* dão a impressão errônea de que estão deprimidos ou indiferentes. Outros aspectos da pragmática, especialmente a capacidade de inferir o aspecto figurativo de uma mensagem, são prejudicados em lesões do hemisfério direito ou lobos frontais.

Afasia subcortical Uma lesão de componentes subcorticais da rede de linguagem (p. ex., estriado e tálamo no hemisfério esquerdo) também pode acarretar afasia. As síndromes resultantes contêm combinações de déficits dos diversos aspectos da linguagem, mas raramente se enquadram nos padrões específicos descritos no **Quadro 36.1**. Em um paciente com AVE, uma afasia anômica acompanhada de disartria ou afasia fluente com hemiparesia deve levantar suspeita de localização subcortical da lesão.

Afasias progressivas As afasias causadas por AVEs significativos começam subitamente e exibem déficits máximos no início. Essas são as afasias “clássicas” descritas anteriormente. As afasias causadas por doenças neurodegenerativas têm início insidioso e progressão inexorável. A neuropatologia pode ser seletiva não apenas para a substância cinzenta, mas também para camadas e tipos celulares específicos. Assim, os padrões clinicoanatômicos são diferentes daqueles descritos no **Quadro 36.1**.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DE AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA (APP) Várias síndromes neurodegenerativas, como as demências tipo Alzheimer (amnésica) e tipo frontal (comportamental), também podem afetar a linguagem à medida que a doença progride. Nesses casos, a afasia é um componente secundário da síndrome global. Quando surge um distúrbio neurodegenerativo da linguagem de forma relativamente isolada e isso se torna a preocupação primária que leva o paciente a buscar atenção médica, é feito o diagnóstico de APP.

A LINGUAGEM NA APP As deficiências da linguagem na APP formam padrões ligeiramente diferentes daqueles vistos nas afasias causadas por AVE. Podem ser reconhecidos três tipos principais de APP. A *variante agramática* se caracteriza por fluência consistentemente baixa e prejuízo gramatical, mas com a compreensão de palavras intacta. Ela lembra muito a afasia de Broca ou a afasia transcortical anterior, mas costuma não apresentar a hemiparesia direita ou a disartria e tem prejuízo mais profundo da gramática. Os principais locais de perda neuronal (atrofia de substância branca) incluem o giro frontal inferior esquerdo, em que está localizada a área de Broca. A neuropatologia é geralmente uma DLFT com tauopatia, mas também pode ser uma forma típica de patologia da doença de Alzheimer (DA). A *variante semântica* se caracteriza por fluência e sintaxe preservadas, mas com compreensão ruim de palavras isoladas e prejuízo profundo da denominação bidirecional. Esse tipo de afasia não é visto com AVEs. Ele difere da afasia de Wernicke ou da afasia transcortical posterior, pois o discurso costuma ser informativo, a repetição é intacta e a compreensão da conversação é relativamente preservada, desde que o significado não dependa muito de palavras que o paciente não consiga compreender. Os principais locais de atrofia se localizam no lobo temporal anterior esquerdo, indicando que essa parte do cérebro desempenha um papel fundamental na compreensão de palavras, especialmente aquelas que denotam objetos concretos. A neuropatologia é frequentemente uma DLFT com precipitados anormais da proteína transativadora de ligação ao DNA de 43-kDa (TDP-43). A *variante logopênica* se caracteriza por sintaxe e compreensão preservadas, mas com frequentes e severas pausas para encontrar palavras, anomia, circunlocuções e simplificação durante o discurso espontâneo. Os locais de maior atrofia se localizam na junção temporoparietal e no lobo temporal posterior, com sobreposição parcial da localização tradicional da área de Wernicke. Porém, o déficit de compreensão da *afasia de Wernicke* está ausente, talvez porque a substância branca subjacente, frequentemente danificada por AVEs, permanece relativamente intacta na APP. Em contrapartida com a afasia de Broca ou a APP agramática, a interrupção da fluência é variável de forma que o discurso pode parecer inteiramente normal se o paciente falar frases curtas. A APP logopênica lembra a afasia anômica do **Quadro 36.1**, mas geralmente tem pausas mais longas e frequentes para encontrar palavras. Os pacientes podem também apresentar dificuldade na repetição de frases e palavras, quando então a afasia lembra a *afasia de condução* no **Quadro 36.1**. De todos os subtipos de APP, esse é o mais comumente associado à patologia de DA, mas a DLFT também pode ser a causa. Além desses três subtipos principais, a APP também pode se apresentar na *forma de surdez pura para palavras* ou *síndrome de Gerstmann*.

REDE PARIETOFRONTAL PARA NEGLIGÊNCIA E CONDIÇÕES RELACIONADAS

A orientação espacial adaptativa é servida por uma rede em grande escala que contém três componentes corticais principais. O *córtex do cíngulo* fornece acesso a um mapeamento motivacional do espaço extrapessoal, o *córtex parietal posterior*, a uma representação sensorimotora de acontecimentos extrapessoais relevantes, e os *campos oculares frontais*, a estratégias motoras para comportamentos que demandam atenção **(Fig. 36.2)**. Os componentes subcorticais dessa rede abrangem o estriado e o tálamo. O dano a essa rede pode comprometer a distribuição da atenção dentro do espaço extrapessoal, gerando a negligência hemiespacial, simultanagnosia e dificuldades para encontrar objetos. A integração entre coordenadas egocêntricas (autocentradas) com as alocêntricas (centradas em objetos) também pode ser prejudicada, gerando dificuldades para encontrar caminhos, evitar obstáculos e vestir-se.

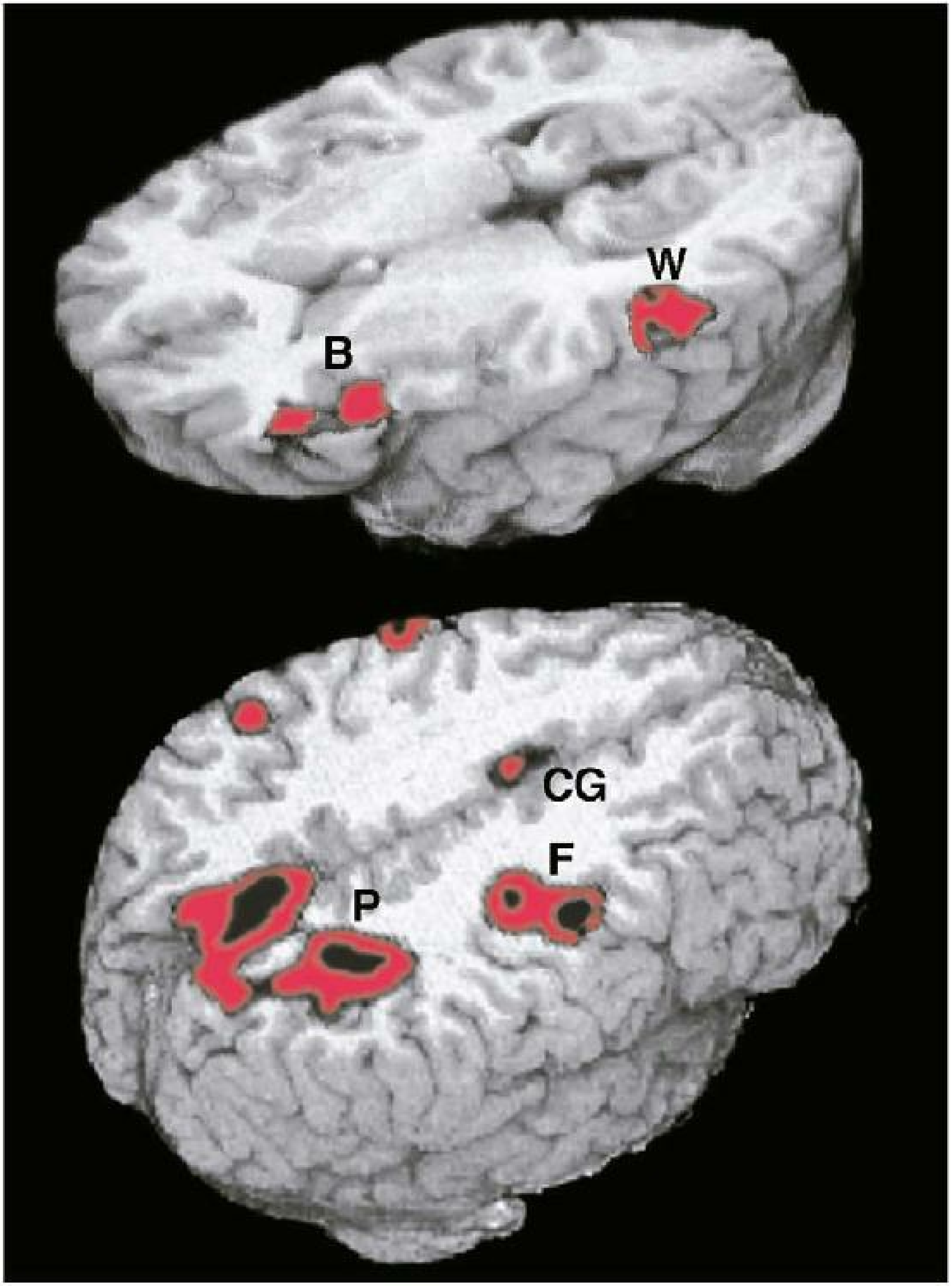

FIGURA 36.2 Ressonância magnética funcional da linguagem e atenção espacial em indivíduos neurologicamente sadios. As áreas em vermelho e preto mostram regiões de ativação significativa relacionada com uma tarefa. (*Acima*) Os indivíduos foram solicitados a determinar se duas palavras são sinônimas. Essa tarefa de linguagem levou à ativação simultânea dos dois epicentros da rede de linguagem, as áreas de Broca (B) e Wernicke (W). As ativações se dão exclusivamente no hemisfério esquerdo. (*Abaixo*) Os indivíduos foram solicitados a desviar a atenção espacial para

um alvo periférico. Essa tarefa levou à ativação simultânea dos três epicentros da rede de atenção, o córtex parietal posterior (P), os campos oculares frontais (F) e o giro do cíngulo (CG). As ativações se dão predominantemente no hemisfério direito. *(Cortesia de Darren Gitelman, MD; com autorização.)*

NEGLIGÊNCIA HEMIESPACIAL

A negligência hemiespacial contralateral à lesão resulta de dano aos componentes corticais ou subcorticais dessa rede. *A visão tradicional de que a negligência hemiespacial sempre denota uma lesão de lobo parietal não é acurada*. Segundo um modelo de cognição espacial, o hemisfério direito dirige a atenção para *todo* o espaço extrapessoal, enquanto o esquerdo dirige a atenção principalmente para o hemiespaço direito contralateral. Em consequência, as lesões no hemisfério esquerdo não originam negligência contralesional significativa, uma vez que os mecanismos de atenção global do hemisfério direito compensam a perda das funções de atenção do hemisfério esquerdo dirigidas *contralateralmente*. Contudo, as lesões no hemisfério direito dão origem à negligência hemiespacial esquerda contralesional grave, porque o hemisfério esquerdo íntegro não contém mecanismos de atenção ipsolaterais. Esse modelo é compatível com a experiência clínica, que mostra que a negligência contralesional é mais comum, mais intensa e mais duradoura após lesão no hemisfério direito que no esquerdo. A negligência intensa do hemiespaço direito é rara, mesmo em pacientes canhotos com lesões no hemisfério esquerdo.

Exame clínico Os pacientes com negligência grave podem não conseguir vestir-se, barbear-se ou cuidar do lado esquerdo do corpo, podem deixar de comer alimentos dispostos no lado esquerdo da bandeja e não ler a metade esquerda das frases. Quando solicitado a copiar um desenho de linhas simples, o paciente deixa de copiar detalhes no lado esquerdo; e, quando ele é solicitado a escrever, há uma tendência a deixar uma margem incomumente larga à esquerda. Dois testes à beira do leito úteis na avaliação da negligência são a *estimulação bilateral simultânea* e o *cancelamento de alvos visuais*. No primeiro, o examinador apresenta estímulos unilaterais ou bilaterais simultâneos nas modalidades visual, auditiva e tátil. Após lesão no hemisfério direito, pacientes que não têm dificuldade em detectar estímulos unilaterais em qualquer lado percebem o estímulo bilateral como se ele proviesse apenas da direita. Esse fenômeno denomina-se *extinção* e é uma manifestação do componente representacional sensorial da negligência hemiespacial. Na tarefa de detecção de alvos, esses (p. ex., letras A) são intercalados com elementos distrativos (p. ex., outras letras do alfabeto) em uma folha de papel de tamanho A4, e o paciente é solicitado a circular todos os alvos. A incapacidade de detectar alvos à esquerda é uma manifestação do déficit exploratório (motor) na negligência hemiespacial **(Fig. 36.3*A*)**. A hemianopia em si não é suficiente para causar a falha na detecção do alvo, pois o paciente está livre para girar a cabeça e os olhos para a esquerda. Portanto, a falha na detecção do alvo reflete uma distorção da atenção espacial, não um estímulo sensorial. Alguns pacientes com negligência também negam a existência de hemiparesia e podem até afirmar que o membro paralisado não é seu, um distúrbio chamado de *anosognosia*.

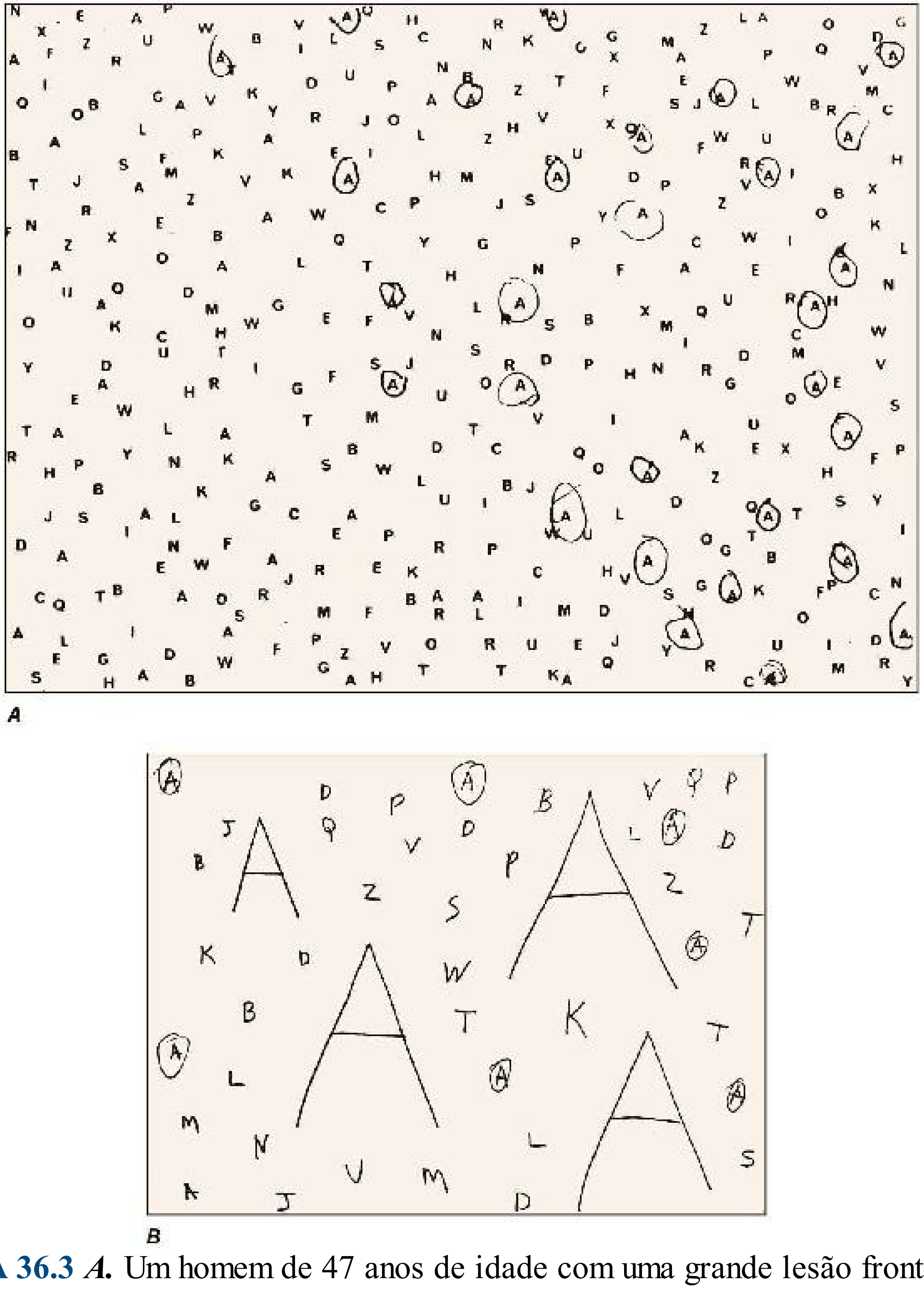

FIGURA 36.3 ***A.*** Um homem de 47 anos de idade com uma grande lesão frontoparietal

no hemisfério direito foi solicitado a circular todas as letras A. Ele circulou somente os alvos à direita. Essa é uma manifestação de negligência hemiespacial esquerda. ***B.*** Uma mulher de 70 anos com história de demência degenerativa há 2 anos foi capaz de circular a maioria dos alvos pequenos, mas ignorou os maiores. Essa é uma manifestação de simultanagnosia.

SÍNDROME DE BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRAXIA DO VESTIR, APRAXIA DE CONSTRUÇÃO E ENCONTRO DE ROTAS

O envolvimento bilateral da rede de atenção espacial, especialmente de seus componentes parietais, induz um estado de desorientação espacial grave denominado *síndrome de Bálint*. A síndrome de Bálint envolve déficits na varredura visuomotora ordenada do ambiente (*apraxia oculomotora*), captura manual acurada de alvos visuais (*ataxia óptica*) e a capacidade de integrar a informação visual no centro do olhar com informações mais periféricas (*simultanagnosia*). Um paciente com simultanagnosia "vê as árvores, mas não a floresta". Por exemplo, um paciente colocado diante de um abajur de mesa e solicitado a denominá-lo pode olhar para sua base circular e afirmar que é um cinzeiro. Alguns pacientes com simultanagnosia relatam que os objetos para os quais estão olhando podem desaparecer subitamente, indicação provável de uma incapacidade de retornar ao ponto original do olhar após deslocamentos sacádicos breves. O movimento e estímulos distrativos exacerbam consideravelmente as dificuldades de percepção visual. A simultanagnosia pode ocorrer na ausência dos dois outros componentes da síndrome de Bálint.

Pode-se empregar uma modificação da tarefa de cancelamento de letras descrita anteriormente para o diagnóstico à beira do leito de simultanagnosia. Nessa modificação, alguns dos alvos (p. ex., as letras A) devem ser bem maiores que outros (altura de 7,5-10 cm vs. 2,5 cm), e todos os alvos estão entremeados com elementos distrativos. Os pacientes com simultanagnosia revelam tendência contraintuitiva, porém típica, de deixar de ver os alvos maiores **(Fig. 36.3*B*)**. Isso ocorre porque as informações necessárias à identificação dos alvos maiores não se restringem aos limites imediatos do olhar e exigem a integração de informações visuais obtidas em múltiplos pontos de fixação. A maior dificuldade na detecção dos alvos maiores também indica que a deficiência da acuidade não é responsável pela disfunção visual e que o problema é antes central que periférico. O teste mostrado na **Figura 36.3*B*** não é suficiente para o diagnóstico de simultanagnosia, pois alguns pacientes com uma síndrome de rede frontal podem omitir as letras grandes, talvez porque elas não tenham a flexibilidade mental necessária para perceber que os dois tipos de alvos são simbolicamente idênticos apesar de serem superficialmente diferentes.

Lesões parietais bilaterais podem prejudicar a integração de coordenadas espaciais egocêntricas e alocêntricas. Uma manifestação é a *apraxia do vestir*. Um paciente com esse distúrbio é incapaz de alinhar o eixo corporal com o eixo da roupa e mostra dificuldade ao segurar um casaco de cabeça para baixo ou estender o braço em uma dobra da roupa em lugar da manga. Lesões que envolvem o córtex parietal posterior também podem causar dificuldades significativas para copiar simples desenhos com linhas. Isso é conhecido como *apraxia de construção* e é muito mais intensa se a lesão for do hemisfério direito. Em alguns pacientes com lesões no hemisfério direito, as dificuldades para desenhar limitam-se ao lado esquerdo da figura e representam uma manifestação de negligência hemiespacial; em outros, há um déficit mais universal na reprodução dos contornos e da perspectiva tridimensional. Dificuldades para encontrar caminhos podem ser incluídas nesse grupo de distúrbios, refletindo uma incapacidade de se orientar em relação a objetos e pontos de referência externos.

Causas de desorientação espacial Lesões cerebrovasculares e neoplasias no hemisfério direito são causas comuns de negligência hemiespacial. Dependendo do local da lesão, um paciente com negligência também pode ter hemiparesia, hemi-hipoestesia e hemianopsia à esquerda, mas esses achados não são constantes. A maioria desses pacientes apresenta melhora considerável da negligência hemiespacial, em geral nas primeiras semanas. A síndrome de Bálint, a apraxia do vestir e a dificuldade para encontrar caminhos resultam provavelmente de lesões parietais dorsais bilaterais; situações comuns para o início agudo incluem infarto hemorrágico entre os territórios das artérias cerebrais, média e posterior, hipoglicemia e trombose do seio sagital.

Uma forma progressiva de desorientação espacial conhecida como síndrome da *atrofia cortical posterior* mais comumente representa uma variante da DA com concentrações incomuns de degeneração neurofibrilar no córtex parieto-occipital e no colículo superior. O paciente apresenta uma negligência hemiespacial ou síndrome de Bálint progressiva, em geral acompanhada por apraxia do vestir e construcional. A síndrome corticobasal, que pode ser causada por patologia de DA ou DLFT, também pode causar uma síndrome progressiva de heminegligência esquerda. Ambas as síndromes podem prejudicar o encontro de rotas.

REDE OCCIPITOTEMPORAL PARA RECONHECIMENTO DE ROSTOS E OBJETOS

Um paciente com *prosopagnosia* não reconhece faces familiares, incluindo às vezes o reflexo da sua própria face no espelho. Esse déficit não é perceptivo, pois os pacientes prosopagnósicos identificam facilmente se duas faces são idênticas. Além disso, um paciente prosopagnósico que não reconhece uma face familiar à inspeção visual pode utilizar indícios auditivos para chegar ao reconhecimento correto, se lhe for dada a chance de escutar a voz da pessoa. Portanto, o déficit na prosopagnosia é específico da modalidade e reflete a existência de uma lesão que impede a ativação de modelos multimodais de resto intactos por estímulos visuais relevantes. Os pacientes prosopagnósicos não têm dificuldade na identificação genérica de uma face como tal, ou de um carro como carro, mas eles podem não reconhecer a identidade de uma dada face ou a marca de um determinado automóvel. Isso reflete um déficit do reconhecimento visual dos aspectos particulares que caracterizam os elementos de uma classe de objetos. Quando os problemas de reconhecimento tornam-se mais generalizados e estendem-se à identificação genérica de objetos comuns, o distúrbio denomina-se *agnosia visual de objetos*. Um paciente anômico não consegue denominar o objeto, mas descreve seu uso. Diferentemente, um paciente com agnosia visual é incapaz de denominar e descrever o uso de um objeto apresentado visualmente. Os distúrbios do reconhecimento de faces e objetos também podem resultar da simultanagnosia da síndrome de Bálint, caso em que são conhecidos como agnosias *aperceptivas*, ao contrário das agnosias *associativas* que resultam de lesões do lobo temporal inferior.

CAUSAS

As lesões típicas da prosopagnosia e da agnosia visual de objetos com início agudo consistem em infartos bilaterais no território das artérias cerebrais posteriores. Os déficits associados podem incluir defeitos dos campos visuais (especialmente quadrantanopsias superiores) e uma cegueira central para cores denominada acromatopsia. Raramente, a lesão implicada é unilateral. Em tais casos, a prosopagnosia está associada a lesões no hemisfério direito, enquanto a agnosia de objetos associa-se a lesões localizadas no esquerdo. Doenças degenerativas dos córtices temporais anterior e inferior podem causar prosopagnosia associativa progressiva e agnosia de objetos. A combinação de agnosia associativa progressiva e uma afasia fluente é conhecida como *demência semântica*. Os pacientes com demência semântica não reconhecem faces e objetos, bem como não podem entender o significado de palavras que denotam objetos. Isso deve ser diferenciado do tipo semântico de APP em que há grave prejuízo da compreensão de palavras que denotam objetos e na denominação de rostos e objetos, mas com relativa preservação do reconhecimento de rostos e objetos.

REDE LÍMBICA PARA MEMÓRIA E AMNÉSIA

As áreas límbicas e paralímbicas (como o hipocampo, a amígdala e o córtex entorrinal), os núcleos anterior e medial do tálamo, as partes medial e basal do estriado e o hipotálamo constituem uma rede distribuída conhecida como *sistema límbico*. As relações dessa rede com o comportamento incluem a coordenação das emoções, a motivação, o tônus autônomo e a função endócrina. Uma área adicional de especialização da rede límbica, e a que é mais relevante para a prática clínica, é a da memória declarativa (explícita) para episódios e experiências recentes. Uma perturbação dessa função denomina-se *estado amnésico*. Na ausência de déficits de motivação, atenção, linguagem ou função visuoespacial, o diagnóstico clínico de estado amnésico global persistente sempre está associado a lesão bilateral da rede límbica, em geral dentro do complexo hipocampo-entorrinal ou do tálamo. Uma lesão da rede límbica não destrói necessariamente as memórias, mas interfere na sua recuperação consciente de forma coerente. Os fragmentos individuais de informações permanecem preservados, apesar das lesões límbicas, e podem dar origem ao que é conhecido como *memória implícita*. Por exemplo, pacientes em estado amnésico são capazes de adquirir novas habilidades motoras ou perceptivas, embora possam não ter conhecimento consciente das experiências que possibilitaram a aquisição dessas habilidades.

A perturbação da memória no estado amnésico é multimodal e inclui componentes retrógrados e anterógrados. A *amnésia retrógrada* envolve uma incapacidade de recordar experiências que ocorreram antes do início do estado amnésico. Eventos relativamente recentes são mais vulneráveis à amnésia retrógrada que aqueles mais remotos e consolidados mais extensamente. Um paciente que chega ao pronto-socorro queixando-se de não saber sua identidade, mas capaz de recordar os eventos do dia anterior, quase certamente não tem uma causa neurológica de alteração da memória. O segundo e mais importante componente do estado amnésico é a *amnésia anterógrada*, que indica incapacidade de armazenar, reter e recordar conhecimentos novos. Os pacientes em estado amnésico não se lembram do que comeram há algumas horas ou dos detalhes de um evento importante que vivenciaram em um passado recente. Nos estágios agudos, também pode haver uma tendência a preencher as lacunas de memória com informações imprecisas, fabricadas e com frequência implausíveis. Isso se denomina *confabulação*. Os pacientes com a síndrome amnésica esquecem que esquecem e, quando inquiridos, tendem a negar a existência de um problema de memória. A confabulação é mais comum em casos em que a lesão subjacente também interfere com partes da rede frontal, como no caso da síndrome de Wernicke-Korsakoff ou do traumatismo craniano.

EXAME CLÍNICO

Um paciente com estado amnésico quase sempre está desorientado, em especial com relação ao tempo e tem pouco conhecimento das notícias atuais. Testa-se o componente anterógrado de um estado amnésico por meio de uma lista de quatro ou cinco palavras, lidas em voz alta pelo examinador por até cinco vezes, ou até que o paciente consiga repetir toda a lista imediatamente sem hesitação. A próxima fase da recordação ocorre após um período de 5 a 10 minutos, durante o qual o paciente realiza outras tarefas. Os pacientes amnésicos falham nessa fase da tarefa e podem até esquecer que receberam uma lista de palavras para recordar. O reconhecimento preciso das palavras por múltipla escolha em um paciente que não as recordou indica uma perturbação menos grave da memória, que acomete principalmente o estágio de recuperação da memória. O componente retrógrado da amnésia pode ser avaliado por meio de perguntas acerca de acontecimentos autobiográficos ou históricos. O componente anterógrado dos estados amnésicos costuma ser bem mais proeminente que o retrógrado. Em raros casos, ocasionalmente associados à epilepsia do lobo temporal ou à encefalite por herpes simples, o componente retrógrado predomina. Estados confusionais causados por encefalopatias toxicometabólicas e alguns tipos de lesão do lobo frontal causam déficits de memória secundários, especialmente nos estágios de codificação e recuperação, mesmo na ausência de quaisquer lesões límbicas. Esse tipo de déficit de memória é distinguível do estado amnésico pela presença de deficiências adicionais nas tarefas relacionadas com a atenção, descrita adiante na seção sobre os lobos frontais.

CAUSAS, INCLUINDO A DOENÇA DE ALZHEIMER

As doenças neurológicas que causam estados amnésicos incluem tumores (da asa esfenoide, da parte posterior do corpo caloso, do tálamo ou do lobo temporal medial), infartos (no território da artéria cerebral anterior ou posterior), traumatismo craniano, encefalite herpética, encefalopatia de Wernicke-Korsakoff, encefalite límbica paraneoplásica e demências degenerativas, como a DA e a de Pick. O denominador comum a todas essas doenças é a presença de lesões bilaterais de um ou mais componentes da rede. Em alguns casos, lesões unilaterais do hipocampo esquerdo dão origem a um estado amnésico, mas o déficit de memória tende a ser transitório. De acordo com a natureza e a distribuição da doença neurológica subjacente, o paciente também pode ter déficits dos campos visuais, limitações dos movimentos oculares ou achados cerebelares. A DA e seu estado prodrômico de comprometimento cognitivo leve (CCL) são as causas mais comuns de comprometimentos progressivos da memória. A predileção do córtex entorrinal e do hipocampo pela degeneração neurofibrilar inicial pela patologia típica de DA é responsável pelo comprometimento inicialmente seletivo da memória episódica. Com o tempo, surgem comprometimentos na linguagem, na atenção e nas habilidades visuoespaciais à medida que a degeneração neurofibrilar se dissemina para outras áreas neocorticais.

A *amnésia global transitória* é uma síndrome distinta geralmente observada no final da meia-idade. Os pacientes apresentam desorientação aguda e perguntam, repetidamente, quem são, onde estão e o que estão fazendo. O episódio caracteriza-se por amnésia anterógrada (incapacidade de reter informações novas) e uma amnésia retrógrada para acontecimentos relativamente recentes que precederam o início. A síndrome em geral remite em 24-48 horas e é seguida pelo preenchimento do período afetado pela amnésia retrógrada, mas há perda persistente da memória para os eventos que ocorreram durante o episódio. Recorrências são observadas em cerca de 20% dos pacientes. Enxaqueca, crises epiléticas do lobo temporal e anormalidades da perfusão no território da artéria cerebral posterior foram propostas como causas da amnésia global transitória. A ausência de achados neurológicos associados às vezes pode induzir ao diagnóstico errôneo de transtorno psiquiátrico.

REDE PRÉ-FRONTAL PARA FUNÇÃO EXECUTIVA E COMPORTAMENTO

Os lobos frontais subdividem-se em componentes motor-pré-motor, pré-frontal dorsolateral, pré-frontal medial e orbitofrontal. Os termos *síndrome do lobo frontal* e *córtex pré-frontal* referem-se apenas aos três últimos desses quatro componentes. Essas são as regiões do córtex cerebral que sofreram a maior expansão filogenética em primatas e especialmente em humanos. As regiões pré-frontal dorsolateral, pré-frontal medial e orbitofrontal, junto com as estruturas subcorticais com as quais elas estão conectadas (i.e., a cabeça do núcleo caudado e o núcleo dorsomedial do tálamo), constituem coletivamente uma extensa rede que coordena aspectos extremamente complexos da cognição e do comportamento humanos.

A rede pré-frontal exerce um papel importante nos comportamentos que exigem múltiplas tarefas e a integração do pensamento com a emoção. Operações cognitivas prejudicadas por lesões do córtex pré-frontal muitas vezes são chamadas de “funções executivas”. As manifestações clínicas mais comuns de lesão da rede pré-frontal assumem a forma de duas síndromes relativamente distintas. Na *síndrome frontal de abulia*, o paciente mostra perda de iniciativa, criatividade e curiosidade, bem como indiferença emocional difusa, apatia e falta de empatia. Na *síndrome de desinibição frontal*, o paciente torna-se socialmente desinibido e apresenta deficiências graves de discernimento, compreensão, previsão e capacidade de seguir regras de conduta. A dissociação entre função intelectual intacta e perda total do bom-senso mais rudimentar é marcante. Apesar da preservação de todas as funções de memória essenciais, o paciente não aprende com a experiência e continua a exibir comportamentos impróprios, sem parecer sentir dor emocional, culpa ou arrependimento quando tais comportamentos suscitam consequências desastrosas repetidamente. As deficiências podem surgir apenas em situações da vida real, quando o comportamento está sob o controle externo mínimo, e não se manifestar dentro do ambiente estruturado do consultório médico. O teste do discernimento, inquirindo-se os pacientes, por exemplo, sobre o que eles fariam se descobrissem um incêndio em um teatro ou encontrassem um envelope selado e endereçado no meio da rua não é muito informativo, porque pacientes que respondem adequadamente a essas perguntas no consultório ainda podem ter comportamento pueril na vida real. Portanto, o médico deve estar preparado para definir o diagnóstico de doença do lobo frontal com base apenas em informações da anamnese, ainda que o estado mental pareça bem preservado ao exame no consultório.

EXAME CLÍNICO

O aparecimento de reflexos primitivos relacionados com o desenvolvimento, também chamados de sinais de liberação frontal, como a preensão (suscitada por batida delicada na palma da mão) e a sucção (suscitada por batida delicada nos lábios), é observado, sobretudo, em pacientes com grandes lesões estruturais que se estendam aos componentes pré-motores dos lobos frontais ou no contexto de encefalopatias metabólicas. A grande maioria dos pacientes com lesões pré-frontais e síndromes comportamentais do lobo frontal não apresenta esses reflexos. A lesão do lobo frontal atinge uma variedade de funções relacionadas com a atenção, incluindo a memória operacional (a conservação e manipulação *online* transitória de informações), a capacidade de concentração, a busca e a recuperação de informações armazenadas, a inibição de respostas imediatas, porém impróprias, e a flexibilidade mental. A capacidade de repetir uma série de dígitos (que deve conter sete números para repetição direta e cinco na inversa) está diminuída, refletindo problemas na memória de trabalho; a enumeração dos meses do ano em ordem inversa (o que deve levar menos de 15 segundos) é prolongada, sendo outra indicação de memória de trabalho ruim; e a fluência na produção de palavras que começam com as letras a, f, ou s que podem ser geradas em 1 minuto (normalmente $\geq$ 12 por letra) está reduzida até mesmo em pacientes não afásicos, indicando prejuízo na capacidade de procurar e recuperar informações de armazenamento de longo prazo. Nos testes de "reagir ou não reagir" (quando a instrução é levantar o dedo ao ouvir uma palma, mas permanecer imóvel quando ouvir duas palmas), o paciente mostra incapacidade típica de inibir a resposta ao estímulo "não reagir". A flexibilidade mental (testada pela capacidade de mudar de um critério para outro em tarefas de classificação ou equiparação) está limitada, a distração por estímulos irrelevantes é aumentada e há uma tendência marcante à impersistência e à perseveração. A capacidade de abstrair semelhanças e interpretar provérbios também está prejudicada.

Os déficits de atenção comprometem o registro ordenado e a recuperação de novas informações, além de acarretarem déficits de memória *secundários*. A distinção dos mecanismos neurais subjacentes é ilustrada pela observação de que pacientes gravemente amnésicos que não se recordam de acontecimentos ocorridos há alguns minutos podem ter capacidade de memória operacional intacta, senão superior, conforme demonstrado em testes de séries de dígitos.

CAUSAS: TRAUMATISMO, NEOPLASIA E DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A síndrome de abulia tende a estar associada a lesão no córtex pré-frontal dorsolateral ou dorsomedial, e a síndrome da desinibição a dano no córtex orbitofrontal ou ventromedial. Tais síndromes tendem a surgir quase exclusivamente após lesões bilaterais. As lesões unilaterais limitadas ao córtex pré-frontal podem permanecer silenciosas até que a patologia se dissemine para o outro lado, o que explica por que o AVE tromboembólico é uma causa incomum da síndrome do lobo frontal. Contextos comuns de síndromes do lobo frontal incluem traumatismo craniano, ruptura de aneurismas, hidrocefalia, tumores (inclusive metástases, glioblastoma e meningiomas da foice ou do sulco olfatório) e doenças degenerativas. Uma forma clínica importante de DLFT conhecida como a variante da demência frontotemporal comportamental (DFTc) causa uma síndrome do lobo frontal progressiva. As alterações comportamentais podem variar desde apatia até roubos em lojas, jogo compulsivo, falta importante do bom senso, novos comportamentos ritualísticos e alterações em preferências dietéticas, geralmente levando a um aumento do gosto por doces ou a fixação rígida a alimentos específicos. Em muitos pacientes com DA, a degeneração neurofibrilar acaba disseminando-se para o córtex pré-frontal e origina os componentes da síndrome do lobo frontal, mas quase sempre sobre uma base de comprometimento grave da memória. Raramente, a síndrome DFTc pode surgir de forma isolada no contexto de uma forma atípica de patologia de DA.

Lesões no núcleo caudado ou no núcleo dorsomedial do tálamo (componentes subcorticais da rede pré-frontal) também podem produzir síndrome de lobo frontal. Essa é uma das razões pelas quais as alterações no estado mental associadas a doenças degenerativas dos núcleos da base, como doença de Parkinson e doença de Huntington, mostram componentes da síndrome do lobo frontal. Lesões multifocais bilaterais dos hemisférios cerebrais, nenhuma das quais individualmente grande o suficiente para causar déficits cognitivos específicos como afasia e negligência, podem coletivamente interferir na conectividade e na função integradora (executiva) do córtex pré-frontal. Assim, uma síndrome do lobo frontal é o perfil comportamental mais comum associado a uma variedade de doenças cerebrais multifocais bilaterais, como as encefalopatias metabólicas, a esclerose múltipla e a deficiência de vitamina B_{12}, entre outras. Muitos pacientes com o diagnóstico clínico de uma síndrome do lobo frontal tendem a ter lesões que não envolvem o córtex pré-frontal, mas sim os componentes subcorticais da rede pré-frontal ou suas conexões com outras partes do encéfalo. Para evitar estabelecer o diagnóstico de “síndrome do lobo frontal” em um paciente sem evidência de doença do córtex frontal, é recomendável utilizar a expressão diagnóstica *síndrome da rede frontal*, com a compreensão de que as lesões responsáveis podem situar-se em qualquer área dessa rede distribuída. Um paciente com doença do lobo frontal suscita dilemas em potencial no diagnóstico diferencial: a abulia e a indiferença podem ser erroneamente interpretadas como depressão, e a desinibição, como mania idiopática ou atuação. A intervenção apropriada pode ser adiada enquanto um tumor tratável continua a crescer.

ASSISTÊNCIA AOS PACIENTES COM DÉFICITS DA FUNÇÃO CEREBRAL SUPERIOR

Uma lesão cerebral pode gerar dissociação entre os estados emocionais e sua expressão, e, assim, um paciente que superficialmente pareça alegre ainda pode estar sofrendo de depressão subjacente que merece tratamento. Se os neurolépticos passarem a ser absolutamente necessários para controle da agitação, os neurolépticos atípicos são preferíveis por terem menos efeitos colaterais extrapiramidais. O tratamento com neurolépticos em pacientes com demência requer consideração dos benefícios potenciais em comparação com os efeitos colaterais potencialmente sérios.

A melhora espontânea dos déficits cognitivos secundários a lesões neurológicas agudas é comum. É mais rápida nas primeiras semanas, mas pode continuar por até 2 anos, especialmente em indivíduos jovens com lesões cerebrais únicas. Alguns dos déficits iniciais parecem advir de disfunção remota (diásquise) em partes do cérebro que estão interconectadas com o local da lesão inicial. Nesses pacientes, a melhora reflete, pelo menos em parte, a normalização da disfunção remota. Outros mecanismos envolvem a reorganização funcional de neurônios sobreviventes adjacentes à lesão, ou o uso compensatório de estruturas homólogas, como, por exemplo, o giro temporal superior direito com recuperação da afasia de Wernicke. Procedimentos de reabilitação cognitiva têm sido usados no tratamento dos déficits corticais superiores. Existem poucos estudos controlados, mas alguns de fato mostram benefício da reabilitação na recuperação da negligência hemiespacial e da afasia. Determinar a competência do paciente para dirigir veículos motorizados é um desafio, em especial nos estágios iniciais das doenças demenciais. O diagnóstico de uma doença neurodegenerativa em si não é suficiente para questionar o paciente no sentido de parar de dirigir. Um teste de direção e relatos de familiares podem ajudar a tomar decisões relacionadas com essa atividade importante.

Alguns déficits descritos neste capítulo são tão complexos que podem desnortear não apenas o paciente e a família, como também o médico. É fundamental realizar uma avaliação clínica sistemática, para caracterizar a natureza dos déficits e explicá-los em termos leigos ao paciente e à sua família. Uma abordagem esclarecida aos pacientes com dano ao córtex cerebral exige uma compreensão dos princípios que ligam as redes neurais às funções cerebrais superiores na saúde e na doença.

37e

Afasia progressiva primária, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais

Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

A linguagem e a memória são funções humanas essenciais. De maneira geral, para médicos experientes, o reconhecimento de diferentes tipos de distúrbios de linguagem e de memória fornece indícios fundamentais para a localização anatômica e para o diagnóstico de distúrbios neurológicos. Este vídeo ilustra distúrbios clássicos de linguagem e da fala (incluindo afasias), de memória (amnésias) e outros distúrbios cognitivos geralmente encontrados na prática clínica.

Vídeo 37e.1 Afasia progressiva primária, perda de memória e outros distúrbios cerebrais focais.

38

Distúrbios do sono

Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper

Os distúrbios do sono estão entre as queixas de saúde mais frequentes com que os médicos se deparam. Mais da metade dos adultos nos EUA experimentam pelo menos distúrbios do sono intermitentes, e apenas 30% dos adultos norte-americanos relatam obter de forma consistente uma quantidade suficiente de sono. O Institute of Medicine estimou que 50-70 milhões de norte-americanos sofram de um distúrbio crônico do sono e da vigília, o que pode comprometer seriamente a função diurna e a saúde física e mental. Nos últimos 20 anos, a área da medicina do sono surgiu como uma especialidade distinta em resposta ao impacto dos distúrbios do sono e da deficiência de sono na saúde geral.

FISIOLOGIA DO SONO E VIGÍLIA

Tendo oportunidade, a maioria dos adultos jovens saudáveis dorme 7-8 horas por noite, porém o período, a duração e a estrutura interna do sono variam entre os indivíduos. Nos EUA, os adultos tendem a ter um episódio de sono consolidado por noite, embora, em algumas culturas, o sono seja dividido em um breve período no meio da tarde e um sono noturno encurtado. Esse padrão muda de forma considerável ao longo da vida, com lactentes e crianças pequenas dormindo bem mais que os idosos.

Os estágios do sono humano são definidos com base nos padrões típicos do eletrencefalograma (EEG), do eletro-oculograma (EOG – uma medida da atividade dos movimentos oculares) e da eletromiografia de superfície (EMG) medida no queixo, pescoço e pernas. O registro contínuo desses parâmetros eletrofisiológicos para definir o sono e a vigília denomina-se *polissonografia*.

Os perfis polissonográficos definem dois estados do sono: (1) o sono com movimentos oculares rápidos (REM) e (2) o sono sem movimentos oculares rápidos (NREM). O sono NREM é ainda subdividido em três estágios: N1, N2 e N3, caracterizados por aumento do limiar de despertar e alentecimento do EEG cortical. O sono REM caracteriza-se por um EEG de baixa amplitude e frequências mistas, semelhante àquele do estágio 1 do sono NREM. O EOG mostra surtos de movimentos rápidos dos olhos semelhantes aos observados durante a vigília com olhos abertos. A atividade da EMG está ausente em quase todos os músculos esqueléticos, refletindo a atonia muscular mediada pelo tronco encefálico, típica do sono REM.

ORGANIZAÇÃO DO SONO HUMANO

O sono noturno normal em adultos exibe uma organização constante noite após noite (Fig. 38.1). Após seu início, o sono geralmente percorre os estágios NREM N1-N3 em 45-60 minutos. O sono de ondas lentas (estágio do sono N3 do NREM) predomina no primeiro terço da noite e compreende 15-25% do sono noturno total em adultos jovens. A privação de sono aumenta a rapidez de início do sono e tanto a intensidade quanto a quantidade do sono de ondas lentas.

O primeiro episódio de sono REM costuma ocorrer na segunda hora de sono. Os sonos NREM e REM alternam-se ao longo da noite, com período médio de 90-110 minutos (o ciclo de sono "ultradiano"). No total, em adultos jovens saudáveis, o sono REM constitui 20-25% do sono total, e os estágios NREM N1 e N2 perfazem 50-60%.

A idade exerce impacto profundo na organização dos estados do sono (Fig. 38.1). O sono de ondas lentas é mais intenso e proeminente durante a infância, mas diminui na puberdade e durante a segunda e a terceira décadas de vida. O sono N3 diminui durante a idade adulta até o ponto em que pode estar completamente ausente em idosos. O restante do sono NREM se torna mais fragmentado, com despertares muito mais frequentes do sono NREM. É a frequência aumentada dos despertares, em vez da capacidade reduzida de voltar a dormir, que é responsável pelo maior período de alerta durante o sono em idosos. Enquanto o sono REM pode ser responsável por 50% do total de sono em lactentes, a porcentagem cai abruptamente no primeiro ano à medida que se desenvolve um ciclo maduro REM-NREM; depois disso, o sono REM ocupa cerca de 25% do tempo total de sono.

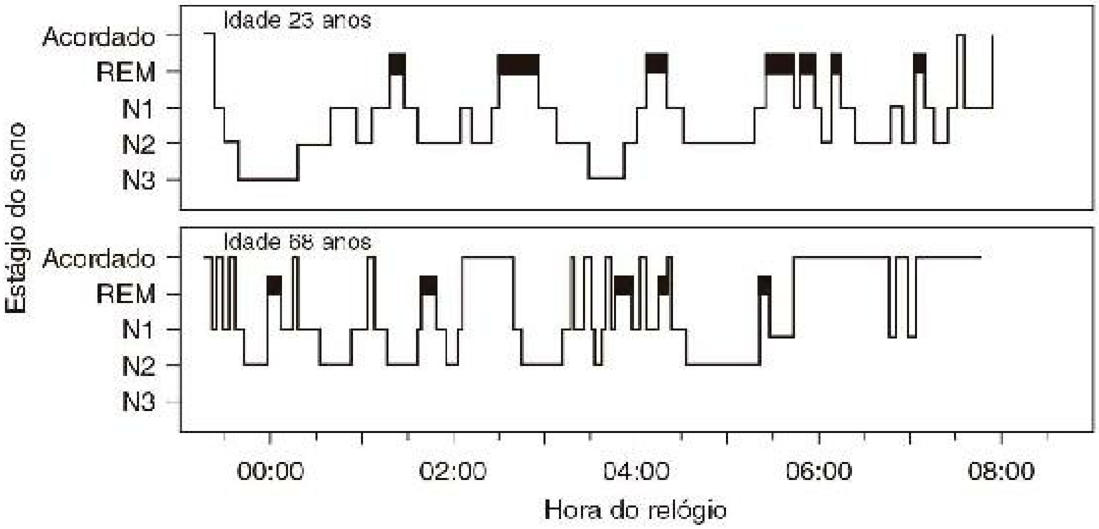

FIGURA 38.1 **Arquitetura sono-vigília.** Ocorrem estágios alternados de alerta, três estágios de sono NREM (N1-N3) e sono REM (*barras sólidas*) ao longo da noite em homens adultos jovens e idosos. As características do sono em pessoas mais velhas

incluem a redução do sono de ondas lentas N3, despertares espontâneos frequentes, início precoce do sono e despertar matinal precoce. REM, movimentos oculares rápidos; NREM, não REM. *(Obtida de Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital.)*

A privação de sono degrada o desempenho cognitivo, particularmente em testes que exigem vigilância contínua. Paradoxalmente, pessoas idosas são menos vulneráveis aos prejuízos no desempenho neurocomportamental induzidos pela privação aguda de sono que adultos jovens, mantendo o tempo de reação e a vigilância, com poucos lapsos de atenção. No entanto, é mais difícil para os idosos recuperarem o sono após permanecerem acordados toda a noite, pois a capacidade de dormir durante o dia diminui com a idade.

Após a privação de sono, o sono NREM é geralmente recuperado antes, seguido pelo sono REM. Contudo, como o sono REM tende a ser mais proeminente na segunda metade da noite, o sono truncado (p. ex., por um alarme) resulta em privação seletiva do sono REM. Isso pode aumentar a pressão do sono REM até o ponto em que o primeiro sono REM pode ocorrer muito precocemente no próximo sono noturno. Como muitos distúrbios (ver adiante) também causam fragmentação do sono, é importante que o paciente tenha oportunidade suficiente de sono (pelo menos 8 horas por noite) por várias noites antes de uma polissonografia diagnóstica.

Há evidências crescentes de que a deficiência de sono em humanos pode causar intolerância à glicose e contribuir para o desenvolvimento de diabetes, obesidade e síndrome metabólica, bem como piora das respostas imunes, aterosclerose acelerada e aumento do risco de doença cardíaca e acidente vascular encefálico (AVE). Por essas razões, o Institute of Medicine declarou a deficiência de sono e os distúrbios do sono "um problema de saúde pública não resolvido".

SONO E VIGÍLIA SÃO REGULADOS POR CIRCUITOS CEREBRAIS

Dois sistemas neurais principais governam a expressão do sono e da vigília. O sistema de ativação ascendente, ilustrado em verde na **Figura 38.2**, consiste em grupos de células nervosas que se estendem da parte superior da ponte até o hipotálamo e prosencéfalo basal e que ativam o córtex cerebral, tálamo (que é necessário para retransmitir a informação sensorial até o córtex) e outras regiões do prosencéfalo. Os neurônios de ativação ascendente usam monoaminas (norepinefrina, dopamina, serotonina e histamina), glutamato ou acetilcolina como neurotransmissores para ativar seus neurônios-alvo. Outros neurônios ativadores no hipotálamo usam o peptídeo neurotransmissor orexina (também conhecido por hipocretina, mostrado em azul) para reforçar a atividade em outros grupos celulares ativadores.

O dano ao sistema de ativação ao nível da ponte rostral e porção inferior do mesencéfalo causa coma, indicando que a influência da ativação ascendente a partir desse nível é fundamental para manter o estado de alerta. O dano ao ramo hipotalâmico do sistema de ativação causa sonolência profunda, mas geralmente sem coma. A perda específica dos neurônios da orexina produz o distúrbio do sono narcolepsia (ver adiante).

O sistema de ativação é desligado durante o sono por impulsos inibitórios a partir de grupos celulares no sistema de promoção do sono, mostrado na **Figura 38.2** em vermelho. Esses neurônios na área pré-óptica, hipotálamo lateral e ponte usam o ácido γ-aminobutírico (GABA) para inibir o sistema de ativação. Muitos neurônios promotores do sono são eles mesmos inibidos por impulsos do sistema de ativação. Essa inibição mútua entre os sistemas de promoção de despertar e sono forma um circuito neural semelhante ao que os engenheiros elétricos chamam de "circuito *flip-flop*". Um circuito desse tipo tende a promover transições rápidas entre os estados ligado (acordado) e desligado (dormindo), evitando estados intermediários. As transições relativamente rápidas entre os estados de sono e vigília, conforme mostrado no EEG de humanos e animais, são consistentes com esse modelo.

Os neurônios no núcleo pré-óptico ventrolateral, um dos principais locais de promoção do sono, são perdidos durante o envelhecimento humano normal, o que se correlaciona com a capacidade reduzida de manter o sono (fragmentação do sono). Os neurônios pré-ópticos ventrolaterais também sofrem dano na doença de Alzheimer, o que pode ser parcialmente responsável pela má qualidade de sono nesses pacientes.

As transições entre sono NREM e REM parecem ser controladas por um circuito semelhante no tronco encefálico. Foram identificados neurônios GABAérgicos REM-*Off* no mesencéfalo inferior, os quais inibem os neurônios REM-*On* na ponte superior. O grupo REM-*On* contém neurônio GABAérgicos que inibem o grupo REM-*Off* (satisfazendo as condições para um circuito *flip-flop* para o sono REM) bem como neurônios glutamatérgicos que se projetam amplamente no sistema nervoso central (SNC) para causar o fenômeno principal associado ao sono REM. Os neurônios REM-*On* que se projetam para o bulbo e a medula espinal ativam interneurônios inibitórios (contendo GABA e glicina), que, por sua vez, hiperpolarizam os neurônios motores, produzindo a atonia do sono REM. Os neurônios REM-*On* que se projetam para o prosencéfalo podem ser importantes na produção dos sonhos.

O circuito do sono REM recebe impulsos colinérgicos, o que favorece as transições para o sono REM, e impulsos monoaminérgicos (norepinefrina e serotonina) que impedem o sono REM. Como resultado, fármacos que aumentam o tônus de monoaminas (p. ex., inibidores da recaptação de serotonina ou norepinefrina) tendem a reduzir a quantidade de sono REM. O dano aos neurônios que promovem a atonia do sono REM pode produzir distúrbios de comportamento do sono REM, uma condição na qual os pacientes agem como se estivessem nos sonhos (ver adiante).

CICLOS DE SONO-VIGÍLIA SÃO CONTROLADOS POR IMPULSOS HOMEOSTÁTICOS, ALOSTÁTICOS E CIRCADIANOS

O aumento gradual na tendência ao sono com períodos prolongados de alerta, seguidos por sono profundo de ondas lentas e episódios prolongados de sono, demonstra que há um mecanismo *homeostático* que regula o sono. A neuroquímica da homeostase do sono é apenas parcialmente compreendida, mas com o prolongamento do estado de alerta, os níveis de adenosina aumentam em algumas partes do cérebro. A adenosina pode agir por meio de receptores A1 para inibir diretamente muitas regiões cerebrais promotoras do despertar. Além disso, a adenosina promove o sono por meio dos receptores A2a; a inibição desses receptores pela cafeína é uma das principais formas com que as pessoas lutam contra o sono. Outros fatores humorais, como a prostaglandina D_2, também foram implicados nesse processo. A adenosina e a prostaglandina D_2 ativam os neurônios promotores do sono no núcleo pré-óptico ventrolateral.

A *alostasia* é a resposta fisiológica a uma ameaça que não pode ser manejada por mecanismos homeostáticos (p. ex., presença de um perigo físico ou ameaça psicológica). Essas respostas de estresse podem ter impacto importante na necessidade e na capacidade de dormir. Por exemplo, a insônia é muito comum em pacientes com ansiedade e outros transtornos psiquiátricos. A insônia induzida pelo estresse é ainda mais comum, afetando a maioria das pessoas em algum momento. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pacientes com insônia crônica mostram hiperativação dos componentes do sistema de ativação ascendente, bem como de seus alvos no sistema límbico no prosencéfalo (p. ex., córtex cingulado e amígdala). As áreas límbicas não são apenas alvos para o sistema de ativação, mas também mandam impulsos excitatórios para o sistema de ativação, o que contribui para um círculo vicioso de ansiedade em relação ao estado de alerta que torna mais difícil ainda o sono. As abordagens para o tratamento da insônia se baseiam em fármacos que inibem os impulsos do sistema de ativação ascendente (verde e azul na **Fig. 38.2**) ou que potencializam os impulsos do sistema de promoção do sono (vermelho na **Fig. 38.2**). No entanto, as abordagens comportamentais (terapia cognitivo-comportamental e higiene do sono) que podem reduzir a atividade límbica do prosencéfalo ao deitar são igualmente ou mais bem-sucedidas.

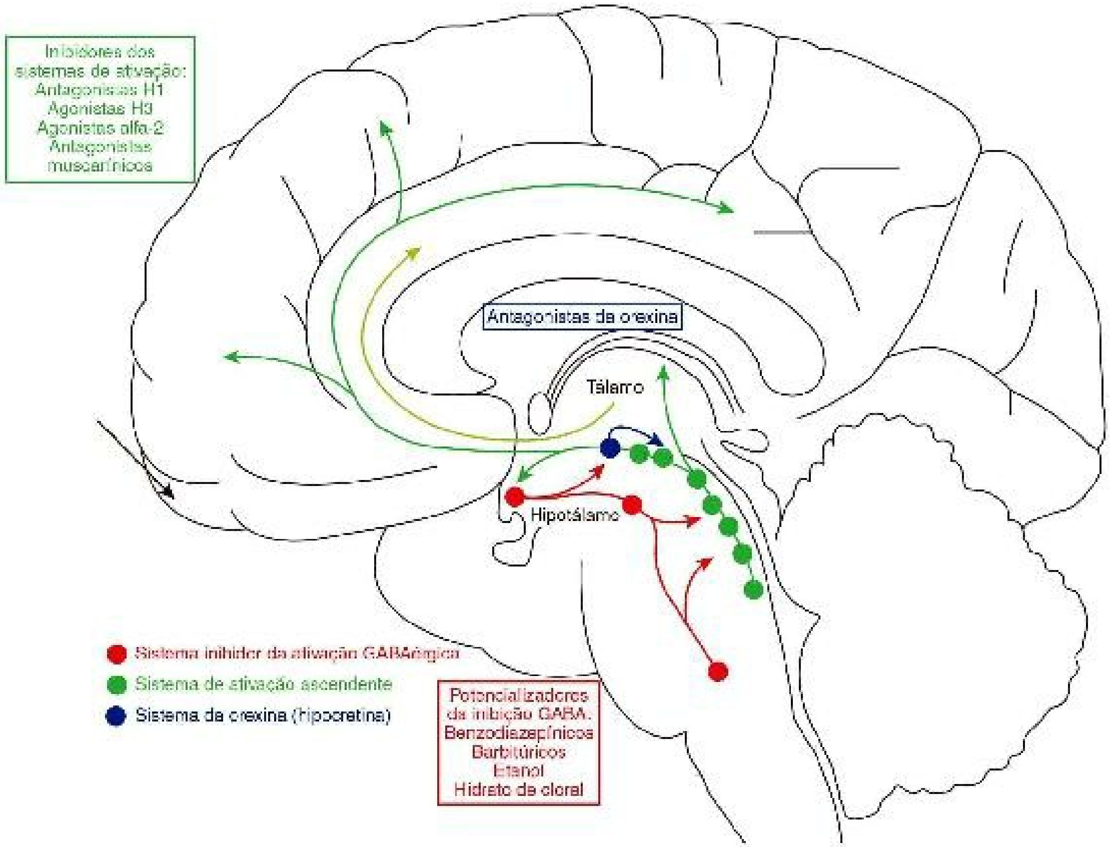
Inibidores dos sistemas de ativação:
Antagonistas H1
Agonistas H3
Agonistas alfa-2
Antagonistas muscarínicos
Antagonistas da orexina
Tálamo
Hipotálamo
Sistema inibidor da ativação GABAérgico
Sistema de ativação ascendente
Sistema da orexina (hipocretina)
Potencializadores da inibição GABA:
Benzodiazepínicos
Barbitúricos
Etanol
Hidrato de cloral

FIGURA 38.2 Relação entre fármacos para insônia e sistemas de sono-vigília. O sistema de despertar no cérebro (*verde*) inclui neurônios monoaminérgicos, glutamatérgicos e colinérgicos no tronco encefálico que ativam neurônios no hipotálamo, tálamo, prosencéfalo basal e córtex cerebral. Os neurônios de orexina (*azul*) no hipotálamo, que são perdidos na narcolepsia, reforçam e estabilizam o despertar por meio da ativação de outros componentes do sistema de ativação. O sistema de promoção do sono (*vermelho*) consiste em neurônios GABAérgicos na área pré-óptica, hipotálamo lateral e tronco encefálico que inibem os componentes do sistema de ativação, permitindo que o sono ocorra. Os fármacos usados para tratar a insônia incluem aqueles que bloqueiam os efeitos dos neurotransmissores do sistema de ativação (*verde e azul*) e aqueles que aumentam os efeitos do ácido γ-aminobutírico (GABA) produzido pelo sistema do sono (*vermelho*).

O sono também é regulado por um forte sinal de momento *circadiano*, controlado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, conforme descrito adiante. O NSQ manda impulsos para locais importantes do hipotálamo, o que impõe ritmos de 24 horas em uma ampla gama de comportamentos e sistemas corporais, incluindo o ciclo de sono-vigília.

FISIOLOGIA DA RITMICIDADE CIRCADIANA

O ciclo de sono e vigília é o mais evidente de muitos ritmos de 24 horas dos humanos.

Variações diárias proeminentes também ocorrem nas funções endócrina, termorreguladora, cardíaca, pulmonar, renal, imunológica, gastrintestinal e neurocomportamental. No nível molecular, a ritmicidade circadiana endógena é impelida por alças de *feedback* da transcrição/tradução independentes. Na análise de ritmos diários em humanos, é importante distinguir entre os componentes diurnos suscitados passivamente por alterações ambientais ou comportamentais periódicas (p. ex., a elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca quando o indivíduo assume a postura ereta) e os ritmos circadianos produzidos ativamente por um processo oscilatório endógeno (p. ex., a variação circadiana na secreção de cortisol pela suprarrenal e de melatonina pela pineal, as quais persistem apesar da ampla variação das condições ambientais e comportamentais).

Apesar de ser atualmente reconhecido que a maioria das células no corpo tem relógios circadianos que regulam diversos processos fisiológicos, a maioria desses diferentes relógios não é capaz de fazer a sincronização entre si, a qual é necessária para produzir ritmos de 24 horas úteis alinhados com o ciclo externo de luz-escuridão. Os neurônios no NSQ são interconectados entre si de modo que produzem um ritmo sincrônico próximo de 24 horas na atividade neural que é transmitido para o restante do corpo. A destruição bilateral do NSQ resulta em perda da maioria dos ritmos circadianos endógenos, incluindo o comportamento de sono-vigília e os ritmos dos sistemas endócrinos e metabólicos. O período geneticamente determinado desse oscilador neural endógeno, que é cerca de 24,15 horas em humanos, é normalmente sincronizado para o período de 24 horas do ciclo ambiental de luz e escuridão por meio de impulsos diretos de células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis na retina do NSQ. Os humanos são extremamente sensíveis aos efeitos reajustadores da luz, sobretudo nos comprimentos de onda mais curtos (cerca de 460-500 nm) do espectro visível. Pequenas diferenças no período circadiano contribuem para variações na preferência diurna em adultos jovens (com o período circadiano mais curto naqueles que vão para a cama e levantam cedo comparado àqueles que vão para a cama e levantam mais tarde), enquanto mudanças na regulação homeostática do sono podem justificar a tendência relacionada à idade em relação ao momento de dormir e acordar mais cedo.

O período e a arquitetura interna do sono estão diretamente vinculados ao débito do marca-passo circadiano endógeno. Paradoxalmente, o ritmo circadiano endógeno para a propensão a despertar tem seu pico logo antes da hora habitual de dormir, enquanto aquele da propensão a dormir tem seu pico próximo da hora habitual de acordar. Esses ritmos são, assim, ajustados para se oporem ao aumento na tendência de sono ao longo do dia e o declínio na propensão ao sono durante o episódio habitual de sono, respectivamente. Assim, um descompasso do marca-passo circadiano endógeno com o ciclo de sono e vigília desejado pode induzir insônia, menor vivacidade e redução do desempenho, evidentes em trabalhadores noturnos e viajantes de avião.

CORRELATOS COMPORTAMENTAIS E FISIOLÓGICOS DOS ESTADOS E ESTÁGIOS DO SONO

Os estágios polissonográficos do sono correlacionam-se com mudanças comportamentais durante estados e estágios específicos. Durante o estado de transição (estágio N1) entre o estado de alerta e o sono profundo, as pessoas podem responder a sinais auditivos ou visuais discretos. A formação da memória de curto prazo é inibida no início do estágio N1 do sono NREM, o que explica por que indivíduos despertados do estágio de sono transicional frequentemente não têm percepção da situação. Após a privação de sono, tais transições podem invadir o estado de alerta apesar de tentativas de permanecer continuamente acordado (ver “Distúrbio do trabalho em turnos”, adiante).

Os despertares do sono REM estão associados a recordações de imagens vívidas dos sonhos em 80% das vezes, especialmente no final da noite. A formação de imagens também pode ser observada após interrupções no sono NREM. Podem ocorrer alguns distúrbios durante estágios específicos do sono e eles são descritos adiante sob o título “Parassonias”. Isso inclui sonambulismo, terror noturno e enurese, que ocorrem mais comumente em crianças durante o sono NREM profundo (N3), e o distúrbio de comportamento do sono REM, que ocorre principalmente em homens idosos que não conseguem manter a atonia completa durante o sono REM e muitas vezes gritam, agem de forma desordenada ou atuam como se vivessem seus sonhos.

Todos os principais sistemas fisiológicos são influenciados pelo sono. A pressão arterial e a frequência cardíaca diminuem durante o sono NREM, particularmente durante o sono N3. Durante o sono REM, surtos de movimentos oculares estão associados a grandes variações na pressão arterial e na frequência cardíaca, as quais são mediadas pelo sistema nervoso autônomo. As arritmias cardíacas podem ocorrer seletivamente durante o sono REM. A função respiratória também muda. Em comparação com a vigília relaxada, a frequência respiratória torna-se mais lenta, mas mais regular durante o sono NREM (especialmente no sono N3) e torna-se irregular durante surtos de movimentos oculares no sono REM. As reduções na ventilação-minuto durante o sono NREM são desproporcionais às reduções na taxa metabólica, resultando em aumentos discretos da $P\text{CO}_2$.

A função endócrina também varia com o sono. O sono N3 está associado à secreção de hormônio do crescimento em homens, enquanto o sono em geral está associado à maior secreção de prolactina tanto em homens como em mulheres. O sono tem um efeito complexo sobre a secreção de hormônio luteinizante (LH): durante a puberdade, o sono está associado à maior secreção de LH; porém, o sono em moças pós-puberais inibe a secreção de LH na fase folicular inicial do ciclo menstrual. O início do sono (e provavelmente do sono N3) está associado à inibição do hormônio estimulante da tireoide e do eixo hormônio adrenocorticotrófico-cortisol, efeito que se superpõe aos ritmos circadianos proeminentes nos dois sistemas.

O hormônio pineal melatonina é secretado predominantemente à noite, tanto nas espécies de vida diurna quanto naquelas de vida noturna, refletindo a modulação direta da atividade pineal por uma via neural em circuito que liga o NSQ ao sistema nervoso simpático, o qual inerva a glândula pineal. A secreção de melatonina não necessita de sono, mas é inibida pela luz ambiente, um efeito mediado pela conexão neural entre a retina e a glândula pineal via NSQ. A eficiência do sono é maior quando o episódio de sono coincide com a secreção endógena de melatonina. A administração de melatonina exógena pode acelerar o início do sono e aumentar a eficiência do sono quando administrada em um momento em que os níveis de melatonina estão baixos, como ao entardecer ou anoitecer ou no momento desejado de ir para a cama em pacientes com distúrbio da fase tardia de sono-vigília, mas ela não aumenta a eficiência do sono se for administrada quando os níveis de melatonina estão elevados. Isso pode explicar porque a melatonina costuma ser inefetiva no tratamento de pacientes com insônia primária.

O sono é acompanhado por alterações da função termorreguladora. O sono NREM está associado a aumento no disparo de neurônios responsivos ao calor na área pré-óptica e com uma queda na temperatura corporal; por outro lado, foi demonstrado que o aquecimento da pele sem aumentar a temperatura corporal central aumenta o sono NREM. O sono REM está associado à redução da responsividade termorregulatória.

DISTÚRBIOS DO SONO E DA VIGÍLIA

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios do sono

Os pacientes procuram auxílio médico devido a: (1) sonolência ou cansaço durante o dia; (2) dificuldade de iniciar ou manter o sono à noite (insônia); ou (3) comportamentos incomuns durante o sono (parassonias).

Obter uma anamnese minuciosa é imprescindível. Em particular, a duração, a intensidade e a constância dos sintomas são importantes, bem como a estimativa pelo paciente das consequências da referida perda de sono sobre a função durante a vigília. Informações obtidas com um parceiro de cama ou familiar costumam ser úteis, pois alguns pacientes podem não estar cientes de sintomas como roncos ruidosos ou podem subestimar sintomas como adormecer em serviço ou ao dirigir. Os médicos devem questionar sobre o horário que o paciente geralmente vai dormir, quando ele dorme e acorda, se desperta durante o sono, se ele sente-se descansado pela manhã e se tira cochilos durante o dia. Dependendo da queixa primária, pode ser útil questionar sobre roncos, apneias testemunhadas, sensações de pernas inquietas, movimentos durante o sono, depressão, ansiedade e comportamentos próximos ao horário do sono. O exame físico pode fornecer evidências de uma via respiratória pequena, tonsilas de tamanho aumentado ou um distúrbio neurológico ou clínico que contribua para a queixa principal.

É importante lembrar que, raramente, convulsões podem ocorrer exclusivamente durante o sono, simulando um distúrbio primário do sono; tais convulsões relacionadas ao sono geralmente ocorrem durante episódios de sono NREM e podem ser movimentos tônico-clônicos generalizados (algumas vezes com incontinência urinária ou mordedura da língua) ou movimentos estereotipados na epilepsia parcial complexa **(Cap. 445)**.

Costuma ser útil que o paciente complete um diário de sono por 1-2 semanas para definir o momento e a quantidade de sono. Quando relevante, o diário também pode incluir informações sobre os níveis de alerta, horários de trabalho e uso de fármacos ou álcool, incluindo cafeína e hipnóticos.

A polissonografia é necessária para o diagnóstico de vários distúrbios, como apneia do sono, narcolepsia e distúrbio dos movimentos periódicos dos membros. Uma polissonografia convencional realizada em um laboratório do sono permite a medida dos estágios do sono, esforço e fluxo respiratório, saturação de oxigênio, movimentos dos membros, ritmo cardíaco e parâmetros adicionais. Um teste de sono caseiro geralmente se concentra nas medidas respiratórias e é útil em pacientes com probabilidade moderada a alta de ter apneia obstrutiva do sono. O teste de múltiplas latências do sono (TMLS) é usado para medir a propensão do paciente para o sono durante o dia e pode fornecer evidências importantes para o diagnóstico de narcolepsia e algumas outras causas de sonolência. O teste de manutenção do estado de alerta é usado para medir a capacidade do paciente para sustentar o estado de alerta durante o dia e pode fornecer evidências importantes para a avaliação da eficácia de terapias para a melhora da sonolência em condições como narcolepsia e apneia obstrutiva do sono.

AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA DIURNA

Até 25% da população adulta tem sonolência diurna persistente que prejudica a capacidade do indivíduo para um bom desempenho na escola, trabalho, direção e em outras condições que necessitem de um bom estado de alerta. Estudantes sonolentos costumam ter problemas para ficar acordados e ter um bom desempenho na escola, enquanto adultos sonolentos lutam para permanecer acordados e se concentrar no trabalho. Mais da metade dos norte-americanos admitem já ter caído no sono enquanto estão dirigindo. Estima-se que ocorra 1,2 milhão de acidentes com veículos motorizados por ano provocados por motoristas sonolentos, causando cerca de 20% de todas as lesões graves e mortes por acidentes automobilísticos. A pessoa não precisa adormecer para causar um acidente, pois a falta de atenção e as respostas mais lentas dos motoristas sonolentos são fatores importantes. O tempo de reação é igualmente prejudicado por 24 horas de perda de sono ou por uma concentração sanguínea de álcool de 0,10 g/dL.

A identificação e quantificação da sonolência podem ser difíceis. Primeiro, os pacientes podem descrever-se como "sonolentos", "fatigados" ou "cansados", e os significados dessas palavras podem ser diferentes para cada paciente. Para propósitos clínicos, é melhor usar o termo "sonolência" para descrever uma propensão para dormir; enquanto é melhor usar "fadiga" para descrever uma sensação de pouca energia física e mental, mas sem uma tendência real para adormecer. A sonolência costuma ser mais evidente quando o paciente é sedentário, enquanto a fadiga pode interferir em atividades mais intensas. A sonolência geralmente ocorre com distúrbios que reduzem a qualidade ou a quantidade de sono ou que interferem nos mecanismos neurais de despertar, enquanto a fadiga é mais comum em distúrbios inflamatórios, como câncer, esclerose múltipla **(Cap. 458)**, fibromialgia **(Cap. 396)**, síndrome da fadiga crônica **(Cap. 464e)** ou deficiências endócrinas, como o hipotireoidismo **(Cap. 405)** ou a doença de Addison **(Cap. 406)**. Em segundo lugar, a sonolência pode afetar o julgamento da mesma forma que o etanol, de tal forma que os pacientes podem ter percepção limitada da condição e da extensão de seu prejuízo funcional. Por fim, os pacientes podem estar relutantes em admitir que a sonolência seja um problema, pois podem ter perdido a familiaridade com um estado de completo despertar, e a sonolência é algumas vezes vista de forma pejorativa, como refletindo pouca motivação ou maus hábitos de sono.

O **Quadro 38.1** descreve a abordagem diagnóstica e terapêutica ao paciente com queixa de sonolência diurna excessiva.

QUADRO 38.1 AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA

Achados à anamnese e ao exame físico	Avaliação diagnóstica	Diagnóstico	Terapia
Dificuldade para acordar pela manhã, sonolência rebote nos fins de semana e férias com melhora da sonolência	Diário de sono	Sono insuficiente	Educação do sono e modificações comportamentais para aumentar a quantidade de sono
Obesidade, roncos, hipertensão arterial	Polissonografia	Apneia do sono obstrutiva **(Cap**	Pressão positiva contínua nas vias respiratórias; cirurgia em via respiratória superior (p. ex.,

		. 319)	uvulopalatofaringoplastia); dispositivos dentários; perda ponderal
Cataplexia, alucinações hipnagógicas, paralisia do sono	Polissonografia com teste de múltiplas latências do sono	Narcolepsia	Estimulantes (p. ex., modafinila, metilfenidato); antidepressivos supressores de REM (p. ex., venlafaxina); oxibato de sódio
Pernas inquietas, movimentos de chute durante o sono	Avaliação de distúrbio clínico predisponente (p. ex., deficiência de ferro ou insuficiência renal)	Síndrome das pernas inquietas com ou sem movimentos periódicos dos membros	Tratamento do distúrbio predisponente, se possível; agonistas da dopamina (p. ex., pramipexol, ropinirol)
Medicamentos sedativos, abstinência de estimulantes, traumatismo craniano, inflamação sistêmica, doença de Parkinson e outros distúrbios neurodegenerativos, hipotireoidismo, encefalopatia	Anamnese completa e exame físico, incluindo exame neurológico completo	Sonolência causada por fármaco ou condição clínica	Mudar medicamentos, tratar a condição subjacente, considerar estimulantes

Para determinar a extensão e o impacto da sonolência no funcionamento diário, é útil questionar os pacientes sobre a ocorrência de episódios de sono durante as horas normais de alerta, tanto de maneira intencional como não intencional. As áreas específicas que devem ser investigadas são a ocorrência de episódios involuntários de sono enquanto o paciente estava dirigindo ou executando outras atividades relacionadas com a segurança, sonolência no trabalho ou na escola (e a relação dela com o desempenho profissional ou escolar) e o efeito da sonolência na vida social e familiar. Questionários padronizados como a Epworth Sleepiness Scale costumam ser usados clinicamente para medir a sonolência.

Obter uma história de sonolência diurna costuma ser adequado, mas a quantificação objetiva é algumas vezes necessária. O TMLS mede a propensão do paciente para dormir em condições calmas. O teste é realizado após uma polissonografia noturna para estabelecer que o paciente teve uma quantidade adequada de sono noturno de boa qualidade. O TMLS consiste em cinco oportunidades de cochilos de 20 minutos a cada 2 horas ao longo do dia. O paciente é orientado a tentar dormir, e os principais desfechos clínicos são a latência média do sono e a ocorrência de sono REM durante os cochilos. Uma latência média nos cochilos de menos de 8 minutos é considerada evidência objetiva de sonolência diurna excessiva. O sono REM ocorre normalmente apenas durante o episódio noturno de sono e a ocorrência de sono REM em dois ou mais dos cochilos do TMLS sustenta o diagnóstico de narcolepsia.

Para a segurança da pessoa e do público em geral, os médicos têm a responsabilidade de ajudar a manejar questões que envolvem direção em pacientes com sonolência. As exigências legais de notificação variam em cada estado, mas, no mínimo, os médicos devem informar aos pacientes sonolentos sobre seu risco aumentado de sofrer um acidente e aconselhar tais pacientes a não dirigir um veículo automotivo até que a sonolência tenha sido tratada de forma efetiva. Essa discussão é especialmente importante para motoristas profissionais e deve ser documentada no prontuário do paciente.

SONO INSUFICIENTE

O sono insuficiente é provavelmente a causa mais comum de sonolência diurna excessiva. O adulto médio necessita de 7,5-8 horas de sono, mas, durante a semana, o adulto médio norte-americano tem apenas 6,75 horas de sono. Apenas 30% da população adulta norte-americana relata obter de forma consistente sono suficiente. O sono insuficiente é especialmente comum em pessoas que trabalham por turno, em pessoas que trabalham em múltiplos empregos e em pessoas de grupos socioeconômicos mais baixos. A maioria dos adolescentes necessita de ≥ 9 horas de sono, mas muitos não conseguem sono suficiente devido a atrasos na fase circadiana ou pressões sociais para permanecerem acordados até tarde juntamente com horários escolares pela manhã cedo. Exposição à luz tarde da noite, assistir televisão, jogar *videogame*, mídias sociais, e uso de *smartphones* costumam atrasar a hora de dormir apesar dos horários fixos para acordar pela manhã e ir para a escola. Como é típico em qualquer distúrbio que causa sonolência, as pessoas com sono cronicamente insuficiente podem se sentir desatentas, irritáveis, desmotivadas e deprimidas, apresentando dificuldades na escola, trabalho e direção. As pessoas diferem quanto à quantidade ideal de sono, podendo ser útil perguntar quanto sono o paciente obtém em uma calma viagem de férias quando pode dormir sem restrições. Alguns pacientes podem pensar que uma pequena quantidade de sono é normal ou vantajosa e podem não perceber sua necessidade biológica de mais sono, especialmente se café ou outros estimulantes mascararem a sonolência. Um diário de sono de 2 semanas documentando os horários de sono e o nível diário de alerta é útil para o diagnóstico e fornece informações úteis para o paciente. Estender o sono até a quantidade ideal de forma regular pode melhorar a sonolência e outros sintomas. Como em qualquer mudança de estilo de vida, a extensão do sono exige comprometimento e ajustamentos, mas a melhora no estado de alerta diurno faz valer a pena essa mudança.

SÍNDROMES DE APNEIA DO SONO

A disfunção respiratória durante o sono é uma causa grave e comum de sonolência excessiva durante o dia, bem como de alterações do sono noturno. Pelo menos 24% dos homens de meia-idade e 9% das mulheres de meia-idade nos EUA apresentam redução ou cessação da respiração dúzias de vezes ou mais todas as noites durante o sono, com 9% dos homens e 4% das mulheres fazendo isso mais de cem vezes por noite. Tais episódios podem advir de obstrução das vias respiratórias (*apneia obstrutiva do sono*), ausência de esforço respiratório (*apneia central do sono*) ou uma combinação desses fatores (*apneia mista do sono*). A incapacidade de reconhecer e tratar esses distúrbios adequadamente pode acarretar comprometimento da vigília diurna, aumento do risco de acidentes com veículos motorizados relacionados com o sono, depressão, hipertensão, infarto do miocárdio, diabetes, AVE e aumento de mortalidade. A apneia do sono é particularmente prevalente em homens com excesso de peso e nos idosos; porém, estima-se que permaneça sem diagnóstico na maioria dos indivíduos acometidos. Isso é lamentável, uma vez que existem muitas terapias eficazes. **O Capítulo 319 apresenta revisão abrangente do diagnóstico e tratamento de pacientes com apneia do sono.**

NARCOLEPSIA

A narcolepsia se caracteriza por dificuldade em sustentar o estado de alerta, má regulação do sono REM e sono noturno perturbado. Todos os pacientes com narcolepsia têm sonolência diurna excessiva. A sonolência costuma ser intensa, mas pode ser leve em alguns casos. Ao contrário dos pacientes com sono perturbado (p. ex., apneia do sono), as pessoas com narcolepsia costumam se sentir bem descansadas ao acordar e se sentem cansadas durante a maior parte do dia. Além disso, elas costumam apresentar sintomas relacionados com uma invasão de características do sono REM. O sono REM se caracteriza por sonhos e paralisia muscular, e as pessoas com narcolepsia podem apresentar: (1) fraqueza muscular súbita sem perda de consciência, a qual costuma ser desencadeada por emoções fortes (cataplexia; **Vídeo 38.1**); (2) alucinações tipo sonhos no início do sono (alucinações hipnagógicas) ou ao despertar (alucinações hipnopômpicas); e (3) paralisia muscular ao despertar (paralisia do sono). Na cataplexia grave, uma pessoa pode estar rindo de uma piada e subitamente cair no chão, imóvel, mas acordada por 1-2 minutos. Com episódios mais leves, os pacientes podem ter fraqueza da face ou pescoço. A narcolepsia é uma das causas mais comuns de sonolência crônica e afeta 1 em cada 2 mil pessoas nos EUA. A narcolepsia geralmente começa entre 10 e 20 anos de idade; após estabelecida, a doença persiste por toda a vida.

A narcolepsia é causada por perda dos neurônios hipotalâmicos que produzem os neuropeptídeos orexinas (também chamados de hipocretinas). Pesquisas em camundongos e cães primeiramente demonstraram que uma perda da sinalização de orexina devido a mutações nulas dos neuropeptídeos orexinas ou de um dos receptores de orexinas causa sonolência e cataplexia quase idênticas àquelas vistas em pessoas com narcolepsia. Embora as mutações genéticas raramente causem narcolepsia em humanos, as pesquisas descobriram que pacientes com narcolepsia tinham níveis muito baixos ou indetectáveis de orexinas em seu líquido cerebrospinal, e estudos de autópsias mostraram perda quase completa de neurônios produtores de orexinas no hipotálamo. As orexinas normalmente promovem episódios longos de vigília e suprimem o sono REM e, assim, a perda da sinalização de orexina resulta em invasões frequentes de sono durante o habitual período de vigília, com sono REM e fragmentos de sono REM em qualquer momento do dia (Fig. 38.3).

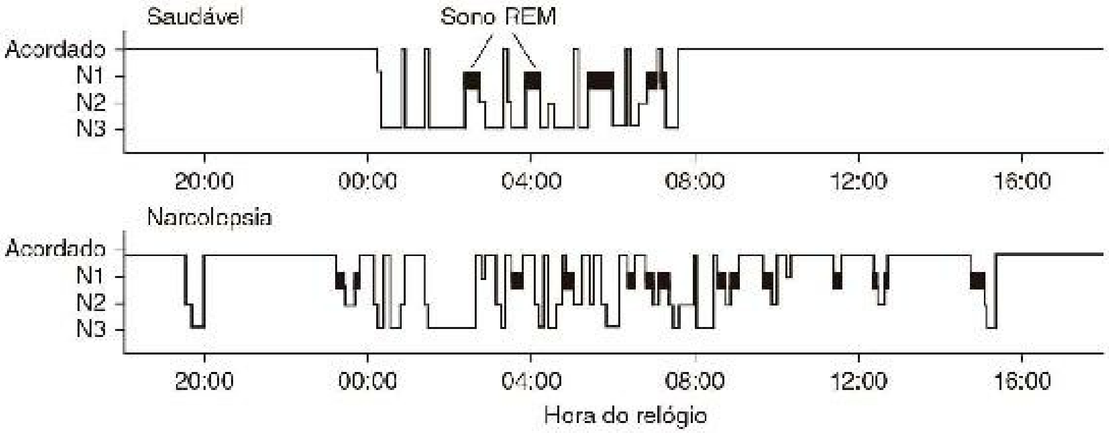

FIGURA 38.3 **Registros de polissonografia de uma pessoa saudável e de um paciente com narcolepsia.** A pessoa com narcolepsia entra rapidamente em sono de movimentos oculares rápidos (REM) à noite e tem sono moderadamente fragmentado. Durante o dia, a pessoa saudável permanece acordada das 8 horas da manhã até a meia-noite, mas o paciente com narcolepsia fica sonolento com frequência, com muitos cochilos diurnos que incluem sono REM.

Evidências extensas sugerem que um processo autoimune provavelmente causa essa perda seletiva dos neurônios produtores de orexina. Determinados antígenos leucocitários humanos (HLAs) podem aumentar o risco de distúrbios autoimunes (Cap. 373e), e a narcolepsia tem a maior associação conhecida com HLA. O HLA DQB1*06:02 é encontrado em cerca de 90% das pessoas com narcolepsia, enquanto ele ocorre em apenas 12-25% da população geral. Os pesquisadores formularam a hipótese de que, em pessoas com DQB1*06:02, uma resposta autoimune contra *influenza*, *Streptococcus* ou outras infecções também pode danificar os neurônios produtores de orexinas por meio de um processo de mimetismo molecular. Esse mecanismo pode ser responsável pelo aumento de 8-12 vezes em casos novos de narcolepsia entre crianças na Europa que receberam uma determinada marca de vacina contra *influenza* A H1N1 (Pandemrix).

Em raras situações, a narcolepsia pode ocorrer com distúrbios neurológicos como tumores ou AVEs que danificam diretamente os neurônios produtores de orexinas no hipotálamo ou suas projeções.

Diagnóstico A narcolepsia é mais comumente diagnosticada por história de sonolência crônica mais cataplexia ou outros sintomas. Muitos distúrbios podem causar sensação de fraqueza, mas, na cataplexia verdadeira, os pacientes descreverão uma definida fraqueza funcional (p. ex., fala arrastada, deixar cair um copo, despencar em uma cadeira) com gatilhos emocionais consistentes, como rir de uma ótima piada, ter uma agradável surpresa ou sentir raiva intensa. A cataplexia ocorre em cerca de metade de todos os pacientes com narcolepsia e é muito útil para o diagnóstico, pois ocorre em quase nenhuma outra doença. Por outro lado, episódios ocasionais de alucinações hipnagógicas e paralisias do sono ocorrem em cerca de 20% da população geral e esses sintomas não são específicos para o diagnóstico.

Quando há suspeita de narcolepsia, o diagnóstico deve ser firmemente estabelecido com uma polissonografia seguida de um TMLS. A polissonografia ajuda a descartar outras causas possíveis de sonolência, como apneia do sono, e o TMLS fornece evidências objetivas essenciais de sonolência e desregulação do sono REM. Ao longo dos cinco cochilos do TMLS, a maioria dos pacientes com narcolepsia adormecerá em menos de 8 minutos em média, e apresentarão episódios de sono REM em pelo menos dois dos cochilos. A regulação anormal do sono REM também se manifesta pelo aparecimento de sono REM dentro de 15 minutos do início do sono à noite, o que é raro em pessoas saudáveis dormindo em seu horário de sono habitual. Os estimulantes devem ser suspensos 1 semana antes do TMLS, e os antidepressivos devem ser suspensos 3 semanas antes, pois esses medicamentos podem afetar o TMLS. Além disso, os pacientes devem ser estimulados a obter uma quantidade adequada de sono todas as noites durante a semana anterior ao teste para eliminar qualquer efeito de sono insuficiente.

TRATAMENTO NARCOLEPSIA

O tratamento da narcolepsia é sintomático. A maioria dos pacientes com narcolepsia se sente mais alerta após dormir e devem ser estimulados a dormir por tempo adequado todas as noites e tirar um cochilo de 15-20 minutos após o almoço. Esse cochilo pode ser suficiente para alguns pacientes com narcolepsia leve, mas a maioria também necessita de tratamento com medicamentos promotores da vigília. A modafinila é usado com muita frequência por ter menos efeitos colaterais que as anfetaminas e ter uma meia-vida relativamente longa; para a maioria dos pacientes, 200-400 mg todas as manhãs é muito efetivo. O metilfenidato (10-20 mg, 2x/dia) ou a dextroanfetamina (10 mg, 2x/dia) costumam ser efetivos, mas os efeitos colaterais simpaticomiméticos, a ansiedade e o potencial para abuso podem ser problemáticos. Esses medicamentos estão disponíveis em formulações de liberação lenta, estendendo sua duração de ação e permitindo uma posologia mais fácil. O oxibato de sódio (gama hidroxibutirato) é administrado duas vezes a cada noite e costuma ser muito útil para melhorar o estado de vigília, mas pode produzir sedação excessiva, náuseas e confusão.

A cataplexia costuma melhorar muito com antidepressivos que aumentam o tônus noradrenérgico e serotonérgico, pois esses medicamentos suprimem muito o sono REM e a cataplexia. A venlafaxina (37,5-150 mg todas as manhãs) e a fluoxetina (10-40 mg todas as manhãs) costumam ser muito efetivas. Os antidepressivos tricíclicos, como a protriptilina (10-40 mg/dia) ou a clomipramina (25-50 mg/dia) são potentes supressores da cataplexia, mas seus efeitos anticolinérgicos, incluindo sedação e boca seca, os tornam menos atraentes.[1] O oxibato de sódio, administrado ao deitar e 3-4 horas mais tarde, também é muito útil para reduzir a cataplexia.

AVALIAÇÃO DA INSÔNIA

Insônia é a queixa de sono ruim e costuma se apresentar como dificuldade de iniciar ou manter o sono. As pessoas com insônia estão insatisfeitas com seu sono e sentem que isso prejudica sua capacidade de funcionar bem no trabalho, na escola e em situações sociais. As pessoas afetadas costumam experimentar fadiga, pouca motivação, irritabilidade, mal-estar e déficit cognitivo.

A insônia crônica, com duração de mais de 3 meses, ocorre em cerca de 10% dos adultos e é mais comum em mulheres, idosos, pessoas de condições socioeconômicas mais baixas e pessoas com distúrbios clínicos, psiquiátricos e abuso de substâncias. A insônia aguda ou de curta duração afeta mais de 30% dos adultos e costuma ser precipitada por eventos vitais estressantes, como uma doença importante ou perda, mudança de ocupação, medicamentos e abuso de substâncias. Se a insônia aguda desencadear comportamentos de adaptação ruins, como aumento da exposição noturna à luz, verificação frequente do relógio ou tentativas de dormir mais em cochilos, isso pode levar à insônia crônica.

A maioria dos casos de insônia começa na idade adulta, mas muitos pacientes podem ser predispostos e relatam sono facilmente perturbável antes da insônia, sugerindo que seu sono seja mais leve que o habitual. Estudos clínicos e modelos animais indicam que a insônia está associada à ativação durante o sono de áreas cerebrais normalmente ativas apenas durante a vigília. A polissonografia raramente é usada na avaliação da insônia, e ela geralmente confirma a impressão subjetiva do paciente de latência longa do sono e numerosos despertares, mas costuma acrescentar pouca informação nova. Muitos pacientes com insônia têm atividade rápida (beta) no EEG durante o sono; essa atividade rápida está presente normalmente apenas durante a vigília, o que pode explicar porque esses pacientes referem que se sentem acordados a maior parte da noite. O TMLS raramente é usado na avaliação de insônia, pois, apesar da sensação de pouca energia, a maioria das pessoas com insônia não pega no sono facilmente durante o dia e, no TMLS, sua média de latência do sono costuma ser maior do que o normal.

Muitos fatores contribuem para a insônia, e a obtenção de uma história cuidadosa é fundamental, de forma que se possam selecionar terapias direcionadas a esses fatores subjacentes. A avaliação deve se concentrar na identificação de fatores predisponentes, precipitantes e de perpetuação.

Fatores psicofisiológicos Muitos pacientes com insônia têm expectativas negativas e despertar condicionado que interferem no sono. Essas pessoas podem se preocupar com sua insônia durante o dia e ter aumento de ansiedade à medida que se aproxima a hora de dormir se for prevista uma noite de sono ruim. Ao tentar dormir, elas frequentemente verificam o horário, o que apenas aumenta a ansiedade e a frustração. Elas podem achar mais fácil dormir em um ambiente novo em vez de seu quarto, por não haver as associações negativas.

Higiene do sono inadequada Algumas vezes, os pacientes com insônia desenvolvem comportamentos contraproducentes que contribuem para sua insônia. Isso pode incluir cochilos durante o dia que reduzem o sono à noite; um esquema de sono-vigília que rompe seus ritmos circadianos; uso de substâncias que promovem o estado de alerta (p. ex., cafeína, tabaco) muito perto da hora de dormir; participação em atividades que causam despertar ou estresse perto da hora de dormir (p. ex., brigar com um parceiro, envio de mensagens de texto ou *e-mails* relacionados ao trabalho na cama, dormir com um *smartphone* ou *tablet* ao lado da cama); e rotineiramente usar o quarto para atividades outras além de dormir e fazer sexo (p. ex., televisão, trabalho), de maneira que o quarto fica associado a sensações estimulantes ou estressantes.

Problemas psiquiátricos Cerca de 80% dos pacientes com transtornos psiquiátricos têm queixas relacionadas ao sono, e cerca de metade de todos os casos de insônia crônica ocorre em associação com um transtorno psiquiátrico. A depressão está classicamente associada com despertar cedo pela manhã, mas ela também pode interferir com o início e a manutenção do sono. Mania e hipomania podem atrapalhar o sono e costumam estar associadas a reduções substanciais na quantidade total de sono. Os transtornos de ansiedade podem levar a correntes de pensamentos e ruminações que interferem no sono e podem ser muito problemáticos se a mente do paciente ficar ativada a partir da metade da noite. Crises de pânico podem ocorrer durante o sono e devem ser diferenciados de outras parassonias. A insônia é comum na esquizofrenia e em outras psicoses, muitas vezes resultando em sono fragmentado, sono NREM menos profundo e, algumas vezes, reversão do padrão de sono dia/noite.

Medicamentos e drogas de abuso Uma ampla variedade de fármacos psicoativos pode interferir no sono. A cafeína, que tem uma meia-vida de 6-9 horas, pode atrapalhar o sono por até 8-14 horas, dependendo da dose, variações no metabolismo e sensibilidade individual à cafeína. A insônia também pode resultar do uso de fármacos prescritos muito próximos da hora de dormir (p. ex., teofilina, estimulantes, antidepressivos, glicocorticoides). Por outro lado, a abstinência de medicamentos sedativos como álcool, narcóticos ou benzodiazepínicos pode causar insônia. O álcool ingerido logo antes da hora de dormir pode encurtar a latência do sono, mas ele costuma produzir insônia de rebote 2-3 horas mais tarde à medida que perde seu efeito. Esse mesmo problema de manutenção do sono pode ocorrer com benzodiazepínicos de curta duração, como o alprazolam.

Problemas clínicos Muitos problemas clínicos atrapalham o sono. Dor por distúrbios reumáticos ou neuropatia dolorosa comumente atrapalham o sono. Alguns pacientes podem dormir mal devido a problemas respiratórios, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar restritiva, e alguns desses distúrbios pioram à noite no leito devido a variações circadianas na resistência das vias respiratórias e alterações posturais que podem resultar em dispneia paroxística noturna. Muitas mulheres experimentam dificuldade para dormir com as alterações hormonais da menopausa. O refluxo gastresofágico também é uma causa comum de dificuldade para dormir.

Distúrbios neurológicos A demência **(Cap. 35)** costuma estar associada a um sono ruim, provavelmente devido a uma variedade de fatores, incluindo cochilos durante o dia, ritmo circadiano alterado e, talvez, um impulso enfraquecido dos mecanismos cerebrais promotores do sono. De fato, insônia e perambulação noturna são algumas das causas mais comuns para a institucionalização de pacientes com demência, pois isso acarreta uma alta carga para os cuidadores. Por outro lado, em homens idosos cognitivamente intactos, sono fragmentado e má qualidade do sono estão associados a declínio cognitivo subsequente. Os pacientes com doença de Parkinson podem dormir mal devido a rigidez, demência e outros fatores. A insônia familiar fatal é uma condição neurodegenerativa muito rara causada por mutações no gene da proteína priônica e, embora a insônia seja um sintoma inicial comum, a maioria dos pacientes se apresenta com outros sinais neurológicos evidentes, como demência, mioclonias, disartria ou disfunção autonômica.

TRATAMENTO INSÔNIA

O tratamento da insônia melhora a qualidade de vida e pode promover a saúde em longo prazo. Com a melhora do sono, os pacientes costumam relatar menos fadiga diurna, melhora da cognição e mais energia. O tratamento da insônia também pode melhorar as comorbidades. Por exemplo, o manejo da insônia no momento do diagnóstico da depressão maior costuma melhorar a resposta aos antidepressivos e reduz o risco de recaídas. A falta de sono pode aumentar a percepção de dor e uma abordagem semelhante é justificável no tratamento da dor aguda e crônica.

O plano terapêutico deve ser dirigido a todos os possíveis fatores implicados: estabelecer uma boa higiene do sono, tratar distúrbios clínicos, usar terapias comportamentais para ansiedade e condicionamento negativo e usar farmacoterapia e/ou psicoterapia para transtornos psiquiátricos. As terapias comportamentais devem ser o tratamento de primeira linha, seguidas pelo uso judicioso de medicamentos promotores do sono se houver necessidade.

TRATAMENTO DE DOENÇA CLÍNICA E PSIQUIÁTRICA

Se a história sugerir que uma doença clínica ou psiquiátrica contribui para a insônia, ela deve ser abordada, por exemplo, com o tratamento da dor, melhora da respiração e troca ou ajuste de horários de medicamentos.

MELHORA DA HIGIENE DO SONO

Deve-se atentar para a melhora da higiene do sono e evitar comportamentos contraproducentes e estimulantes antes de dormir. Os pacientes devem estabelecer um horário regular para dormir e acordar, mesmo em finais de semana, para ajudar a sincronizar seus ritmos circadianos e padrões de sono. A quantidade de tempo alocada para o sono não deve ser maior que sua quantidade de sono atual. Nos 30 minutos que antecedem o deitar, os pacientes devem estabelecer uma rotina relaxante que pode incluir um banho quente, audição de música, meditação ou outras técnicas de relaxamento. O quarto deve estar livre de computadores, televisão, rádio, *smartphones*, *videogames* e *tablets*. Já na cama, os pacientes devem tentar não pensar sobre coisas estressantes ou estimulantes, como problemas em relacionamentos ou no trabalho. Se não conseguirem dormir dentro de 20 minutos, costuma ser útil sair da cama e ler ou escutar música relaxante sob iluminação mínima como forma de distração de qualquer ansiedade, mas a luz artificial, incluindo a luz da televisão, telefone celular ou computador, deve ser evitada, pois a própria luz suprime a secreção de melatonina e é estimulante.

O **Quadro 38.2** descreve alguns dos aspectos principais de uma boa higiene do sono para melhorar a insônia.

QUADRO 38.2 **MÉTODOS PARA MELHORAR A HIGIENE DO SONO EM PACIENTES COM INSÔNIA**

Comportamentos úteis	Comportamentos a serem evitados

Usar a cama apenas para dormir e fazer sexo • Se não conseguir dormir dentro de 20 min, sair da cama e ler ou fazer outra atividade relaxante com pouca iluminação antes de retornar para a cama	Evitar comportamentos que interferem na fisiologia do sono, incluindo: • Tirar cochilos, especialmente após as 15 h • Tentar dormir cedo demais • Cafeína após o horário do almoço
Fazer da qualidade do sono uma prioridade • Ir para a cama e levantar na mesma hora todos os dias • Garantir um ambiente relaxante (cama confortável, quarto silencioso e escuro)	Nas 2-3 h antes de deitar, evitar: • Alimentações pesadas • Fumo ou álcool • Exercícios vigorosos
Desenvolver uma rotina consistente na hora de dormir. Por exemplo: • Preparar-se para o sono com 20-30 min de relaxamento (p. ex., música suave, meditação, ioga, leitura agradável) • Tomar um banho quente	Ao tentar dormir, evitar: • Resolver problemas • Pensar nos problemas da vida • Recordar eventos do dia

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL (TCC)

A TCC usa uma combinação das técnicas anteriormente citadas mais métodos adicionais para melhorar a insônia. Um terapeuta treinado pode usar técnicas de psicologia cognitiva para reduzir a preocupação excessiva em relação ao sono e para reformular crenças erradas sobre a insônia e suas consequências diurnas. O terapeuta também pode ensinar ao paciente técnicas de relaxamento, como relaxamento muscular progressivo ou meditação, para reduzir a estimulação, pensamentos intrusivos e ansiedade.

MEDICAMENTOS PARA INSÔNIA

Se a insônia persistir após o tratamento desses fatores predisponentes, frequentemente institui-se a terapia farmacológica para uso diário ou intermitente. Vários sedativos podem melhorar o sono.

Os *anti-histamínicos*, como a difenidramina, são os ingredientes ativos primários na maioria dos remédios para dormir vendidos sem receita médica. Eles podem ser benéficos quando usados de forma intermitente, mas, muitas vezes, produzem rápida tolerância e podem produzir efeitos colaterais anticolinérgicos, como boca seca e constipação, que limitam seu uso, especialmente em idosos.

Os *agonistas dos receptores dos benzodiazepínicos* (ARBs) são eficazes e bem tolerados para insônia. Os ARBs se ligam ao receptor $GABA_A$ e potencializam a resposta pós-sináptica ao GABA. Os receptores $GABA_A$ são encontrados por todo o cérebro, e os ARBs podem reduzir globalmente a atividade neural e aumentar a atividade de vias específicas GABAérgicas promotoras do sono. Os ARBs clássicos incluem lorazepam, triazolam e clonazepam, enquanto os agentes mais novos, como zolpidem e zaleplom, têm afinidade mais seletiva pela subunidade α_1 do receptor $GABA_A$.

O ARB específico costuma ser escolhido com base na duração desejada da ação. Os agentes dessa família mais comumente prescritos são o zaleplom (5-20 mg), com meia-vida de 1-2 horas; o zolpidem (5-10 mg) e o triazolam (0,125-0,25 mg), com meias-vidas de 2-4 horas; a eszopiclona (1-3 mg), com meia-vida de 5-8 horas; e o temazepam (15-30 mg), com meia-vida de 8-20 horas. Em geral, os efeitos colaterais são mínimos se a dose for mantida baixa e a concentração sérica for minorada durante as horas de vigília (por meio do uso de um agente eficaz de ação mais curta possível). Para a insônia crônica, recomenda-se o uso intermitente, a menos que as consequências da insônia não tratada excedam as preocupações com o uso crônico.

Os *antidepressivos* heterocíclicos (trazodona, amitriptilina[2] e doxepina) são as alternativas aos ARBs mais comumente prescritas devido à sua ausência de potencial de abuso e menor custo. A trazodona (25-100 mg) é mais comumente usada que os antidepressivos tricíclicos, pois tem meia-vida muito mais curta (5-9 horas) e menor atividade anticolinérgica.

Os medicamentos para insônia estão atualmente entre os medicamentos mais comumente prescritos, mas eles devem ser usados com cuidado. Todos os sedativos aumentam o risco de quedas com lesões e confusão em idosos e, quando necessários, devem ser usados na menor dose efetiva. A sedação matinal pode interferir na capacidade de dirigir e no discernimento, devendo-se, ao se selecionar um fármaco, considerar a sua duração de ação. Os benzodiazepínicos têm risco de adição e abuso, especialmente em pacientes com história de abuso de álcool e sedativos. Como o álcool, alguns medicamentos promotores de sono podem piorar a apneia do sono. Os sedativos também podem produzir comportamentos complexos como sonambulismo e comer à noite, embora isso pareça ser mais provável com doses maiores.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Os pacientes com a síndrome das pernas inquietas (SPI) relatam uma urgência irresistível para mover as pernas. Muitos pacientes relatam uma sensação de arrepio ou formigamento ou uma dor profunda desconfortável nas coxas ou panturrilhas, e aqueles com SPI mais intensa podem ter desconforto também nos braços. Na maioria dos pacientes com SPI, essas disestesias e inquietações são muito piores ao entardecer e na primeira metade da noite. Os sintomas aparecem com a inatividade e podem fazer o ato de ficar sentado em uma viagem de avião ou para assistir um filme ser uma experiência desagradável. As sensações são temporariamente aliviadas pelo movimento, alongamento ou massagem. Esse desconforto noturno geralmente interfere no sono, e os pacientes podem relatar a sonolência diurna como consequência. A SPI é muito comum, afetando 5-10% dos adultos e sendo mais comum em mulheres e em idosos.

Diversos fatores podem causar a SPI. A deficiência de ferro é a causa tratável mais comum, e a reposição de ferro deve ser considerada se o nível de ferritina for menor que 50 ng/mL. A SPI também pode ocorrer com neuropatias periféricas e uremia e pode ser piorada pela gestação, cafeína, álcool, antidepressivos, lítio, neurolépticos e anti-histamínicos. Fatores genéticos contribuem para a SPI, e polimorfismos em vários genes (*BTBD9, MEIS1, MAP2K5/LBXCOR* e *PTPRD*) foram ligados à SPI, embora, até o momento, o mecanismo pelo qual eles causam a SPI permaneça desconhecido. Cerca de 33% dos pacientes (particularmente aqueles com início do problema em idade precoce) têm vários familiares acometidos.

A SPI é tratada pela abordagem da causa subjacente, como a deficiência de ferro, quando presente. Caso contrário, o tratamento é sintomático, e os agonistas da dopamina são usados com mais frequência. Os agonistas dos receptores de dopamina $D_{2/3}$, como o pramipexol (0,25-0,5 mg, às 19 horas) ou o ropinirol (0,5-4 mg, às 19 horas), são considerados agentes de primeira linha. A potencialização é um tipo de piora da SPI em que os sintomas começam mais cedo durante o dia e podem se espalhar para outras regiões do corpo, podendo ocorrer em cerca de 25% dos pacientes que usam agonistas da dopamina. Outros possíveis efeitos colaterais dos agonistas da dopamina incluem náuseas, sedação matinal e aumentos em comportamentos recompensadores, como jogo e sexo. Os opioides, benzodiazepínicos e a gabapentina também podem ter valor terapêutico. A maioria dos pacientes com pernas inquietas também apresenta movimentos periódicos dos membros durante o sono, embora o inverso não seja o caso.

DISTÚRBIO DOS MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS

O distúrbio dos movimentos periódicos dos membros (DMPM) envolve torções rítmicas nas pernas que atrapalham o sono. Os movimentos lembram uma flexão tripla reflexa com extensões do hálux e dorsiflexão do pé por 0,5-5 segundos, as quais recorrem a cada 20-40 segundos durante o sono NREM em episódios que duram de minutos a horas. O DMPM é diagnosticado por polissonografia que inclua registros dos músculos tibiais anteriores e algumas vezes de outros músculos. O EEG mostra que os movimentos do DMPM muitas vezes causam leves despertares que atrapalham o sono e podem causar insônia e sonolência diurna. O DMPM pode ser causado pelos mesmos fatores que causam a SPI (ver anteriormente), e a frequência dos movimentos das pernas melhora com os mesmos medicamentos usados para a SPI, incluindo os agonistas da dopamina. Estudos genéticos recentes identificaram polimorfismos associados a SPI/DMPM, sugerindo que possam ter uma fisiopatologia comum.

PARASSONIAS

Parassonias são comportamentos ou experiências anormais que resultam do sono ou ocorrem durante esse período. Várias parassonias podem ocorrer durante o sono NREM, desde despertares confusionais breves até o sonambulismo e o terror noturno. A queixa principal geralmente está relacionada com o próprio comportamento, mas as parassonias podem perturbar a continuidade do sono ou acarretar prejuízos leves na vigília diurna. Duas parassonias principais ocorrem no sono REM: distúrbio comportamental do sono REM (DCR) e pesadelos.

Sonambulismo Os pacientes acometidos por esse distúrbio realizam atividades motoras automáticas que variam desde simples a complexas. As pessoas podem caminhar, urinar de forma inadequada, comer, sair de casa ou dirigir um carro com mínima percepção. Um despertar completo pode ser difícil, e alguns pacientes podem responder à tentativa de despertá-los com agitação e até mesmo violência. O sonambulismo surge no estágio N3 do sono NREM, geralmente nas primeiras horas da noite, e o EEG geralmente mostra a atividade cortical lenta do sono NREM profundo mesmo com o paciente se movimentando. O sonambulismo é mais comum em crianças e adolescentes, quando esses estágios do sono são mais robustos. Cerca de 15% das crianças têm sonambulismo ocasional e isso persiste em cerca de 1% dos adultos. Os episódios costumam ser isolados, mas são recorrentes em 1-6% dos pacientes. A etiologia é desconhecida, porém tem base familiar em uns 33% dos casos. O sonambulismo pode piorar por sono insuficiente, o qual causa subsequentemente um aumento no sono NREM profundo, álcool e estresse. Isso deve ser avaliado quando presente. Pequenos estudos demonstraram alguma eficácia dos antidepressivos e benzodiazepínicos; técnicas de relaxamento e hipnose também podem ser úteis. Os pacientes e seus familiares devem melhorar a segurança da casa (p. ex., substituir portas de vidro, remover mesas baixas para evitar tropeços) para minimizar a chance de lesão se ocorrer o sonambulismo.

Terror noturno Esse distúrbio ocorre primariamente em crianças pequenas durante as primeiras horas de sono durante o estágio N3 do sono NREM. A criança costuma sentar durante o sono e gritar, exibindo despertar autonômico com sudorese, taquicardia, pupilas dilatadas e hiperventilação. Pode ser difícil acordar o paciente, que, ao despertar pela manhã, raramente se lembra do episódio. O tratamento consiste na tranquilização dos pais de que a condição é autolimitada e benigna e, como o sonambulismo, pode melhorar evitando-se a insuficiência de sono.

Bruxismo noturno Bruxismo é um ranger de dentes involuntário e vigoroso durante o sono, que afeta 10-20% da população. O paciente não costuma perceber o problema. A idade de início típica é dos 17-20 anos, e costuma haver remissão espontânea aos 40 anos. A distribuição parece ser igual em ambos os sexos. Em muitos casos, o diagnóstico é firmado durante um exame odontológico, o dano aos dentes é mínimo e não há necessidade de tratamento. Nos casos mais graves, o tratamento com protetor dentário é necessário para evitar a lesão dos dentes. O controle do estresse ou, em alguns casos, o *biofeedback* pode ajudar quando o bruxismo é uma manifestação de estresse psicológico. Existem relatos isolados de benefício com o uso de benzodiazepínicos.

Enurese noturna A exemplo do sonambulismo e dos terrores noturnos, a enurese é outra parassonia que acontece durante o sono em pacientes jovens. Antes dos 5 ou 6 anos de idade, a enurese noturna deve ser considerada um aspecto normal do desenvolvimento. O distúrbio costuma melhorar espontaneamente até a puberdade, tem prevalência de 1-3% no final da adolescência e é raro na idade adulta. O tratamento consiste em exercícios de treinamento vesical e terapia comportamental. A farmacoterapia sintomática geralmente é realizada com desmopressina (0,2 mg ao deitar), cloridrato de oxibutinina (5 mg ao deitar) ou imipramina (10-25 mg ao deitar). Causas importantes de enurese noturna em pacientes previamente continentes por 6-12 meses incluem infecções ou malformações do trato urinário, lesões da cauda equina, transtornos emocionais, epilepsia, apneia do sono e determinados medicamentos.

Distúrbio comportamental do sono REM (DCR) O DCR **(Vídeo 38.2)** é uma forma distinta das outras parassonias, pois ocorre durante o sono REM. O paciente ou o parceiro de leito geralmente relata comportamento agitado ou violento durante o sono e, ao despertar, o paciente geralmente relata um sonho que acompanhou os movimentos. Durante o sono REM normal, quase todos os músculos esqueléticos estão paralisados, mas, nos pacientes com DCR, a polissonografia costuma mostrar movimentos dos membros durante o sono REM, durando de segundos a minutos. Os movimentos podem ser dramáticos e não é incomum que o paciente ou o parceiro de cama se machuquem.

O DCR afeta principalmente homens idosos, e a maioria tem ou apresentará um distúrbio neurodegenerativo. Em estudos longitudinais de DCR, metade dos pacientes desenvolveram sinucleinopatias, como doença de Parkinson **(Cap. 449)** ou demência de corpos de Lewy **(Cap. 448)**, ou, algumas vezes, a atrofia sistêmica múltipla **(Cap. 454)**, dentro de 12 anos, e mais de 80% desenvolveram uma sinucleinopatia depois de 20 anos. O DCR pode ocorrer em pacientes que usam antidepressivos, e, em alguns casos, esses medicamentos podem desmascarar esse indicador precoce de neurodegeneração. É provável que as sinucleinopatias causem perda neuronal em regiões do tronco encefálico que regulam a atonia muscular durante o sono REM, e a perda desses neurônios permite os movimentos durante o sono REM. O DCR também ocorre em cerca de 30% dos pacientes com narcolepsia, mas a causa subjacente parece ser diferente, pois eles não parecem ter risco aumentado de distúrbio neurodegenerativo.

Muitos pacientes com DCR têm melhoras sustentadas com clonazepam (0,5-2,0 mg ao deitar).[3] A melatonina em doses de até 9 mg por noite também pode evitar os ataques.

DISTÚRBIOS DO SONO DO RITMO CIRCADIANO

Um subgrupo dos pacientes que se apresentam com insônia ou hipersonia pode ter um distúrbio da *regulação* do sono, em vez da *geração* do sono. Os distúrbios da regulação do sono podem ser orgânicos (i.e., decorrentes de uma anormalidade intrínseca do[s] marca-passo[s] circadiano[s]) ou ambientais/comportamentais (i.e., decorrentes de comprometimento da exposição aos estímulos sincronizadores do ambiente). As terapias efetivas visam reajustar o ritmo circadiano de propensão ao sono a uma fase adequada.

Distúrbio de atraso da fase de sono-vigília O distúrbio de retardo da fase de sono-vigília (DRFSV) se caracteriza por: (1) horários do início do sono e do despertar persistentemente mais tardios que o desejado, (2) períodos de sono efetivos quase sempre nas mesmas horas do dia e (3) se conduzida no horário de sono atrasado habitual, sono essencialmente normal na polissonografia, exceto pelo início tardio do sono. Os pacientes com DRFSV exibem fase circadiana endógena anormalmente atrasada, o que pode ser avaliado medindo-se, em ambiente com pouca iluminação, o início da secreção do ritmo circadiano endógeno de melatonina pineal no sangue ou saliva, pois a luz suprime a secreção de melatonina. Nos pacientes com DRFSV, o início da secreção de melatonina em luz tênue (DLMO; *dim-light melatonin onset*) geralmente ocorre mais tarde que o normal ao anoitecer, que é entre cerca de 20-21 horas (i.e., cerca de 1-2 horas antes do horário habitual de dormir). Os pacientes tendem a ser adultos jovens. A fase circadiana atrasada pode dever-se a: (1) um período intrínseco anormalmente longo, determinado geneticamente, do marca-passo circadiano endógeno; (2) uma redução da capacidade do marca-passo de antecipar a fase; (3) uma taxa mais lenta de impulso de sono homeostático durante o período de alerta; ou (4) um horário prévio de sono e vigília irregular, caracterizado por noites frequentes durante as quais o paciente preferiu ficar acordado e exposto à luz artificial até muito tarde (por motivos pessoais, sociais, escolares ou profissionais). Na maioria dos casos, é difícil diferenciar entre esses fatores, pois os pacientes com atraso da fase circadiana por causa comportamental ou biológica podem exibir um atraso semelhante na fase circadiana no DLMO, tornando difícil para ambos adormecer na hora desejada. O DRFSV é um distúrbio autoperpetuante que pode persistir por vários anos, e não responde às tentativas de restabelecer os horários normais de dormir. Os métodos de tratamento que envolvem a fototerapia com luz azulada durante as horas da manhã e/ou a administração de melatonina no início da noite são promissores nesses pacientes, porém a taxa de recidiva é alta. Os pacientes com esse distúrbio do ritmo circadiano do sono podem ser diferenciados daqueles com insônia no início do sono, pois os pacientes com DRFSV mostram início tardio da secreção de melatonina com luz tênue.

Distúrbio de adiantamento da fase do sono-vigília O distúrbio de adiantamento da fase do sono-vigília (DAFSV) é o inverso do DRFSV. Mais comumente, essa síndrome ocorre em pessoas mais velhas, 15% das quais relatam que não conseguem dormir depois das 5 horas da manhã, com o dobro desse número se queixando de que acordam cedo demais pelo menos várias vezes por semana. Os pacientes com DAFSV ficam sonolentos no início da noite, mesmo em situações sociais. O ciclo de sono-vigília em pacientes com DAFSV pode interferir em uma vida social normal. Os pacientes com distúrbios do ritmo circadiano do sono podem ser diferenciados daqueles com despertar precoce por insônia, pois os pacientes com DAFSV mostram início precoce da secreção de melatonina com luz tênue.

Além do DAFSV relacionado com a idade, também se descreveu uma variante familiar de início precoce. Em duas famílias com DAFSV hereditária com padrão autossômico dominante, a síndrome foi causada por mutações de sentido trocado (*missense*) em um componente do relógio circadiano (na caseína quinase ligada ao domínio de *PER2* em uma família e na caseína quinase I delta na outra) que alterou o período circadiano. Os pacientes com DAFSV podem beneficiar-se da fototerapia com luz forte e/ou azulada durante as primeiras horas da noite, que tem como objetivo reajustar o marca-passo circadiano para uma hora mais tardia.

Distúrbio do ritmo de sono-vigília não 24 horas Pode ocorrer o distúrbio do ritmo de sono-vigília não 24 horas (DRSVN24) quando o estímulo sincronizador primário (i.e., o ciclo de claridade e escuridão) do ambiente para o marca-passo está comprometido (como em muitas pessoas cegas que não percebem a luz) ou quando a capacidade máxima de antecipar a fase do sono pelo marca-passo circadiano não consegue acomodar a diferença entre o dia geofísico de 24 horas e o período intrínseco do marca-passo do paciente, resultando em perda de ajustamento ao dia de 24 horas. Raramente, a exposição voluntária do indivíduo à luz artificial pode, em alguns pacientes que enxergam, estimular inadvertidamente o marca-passo circadiano para um período > 24 horas. Os pacientes com DRSVN24 têm dificuldade para manter uma relação fásica estável entre o débito do marca-passo e o dia de 24 horas. Tais pacientes em geral apresentam um padrão progressivo de atrasos sucessivos na propensão ao sono, entrando e saindo de fase com a hora local. Quando os ritmos circadianos endógenos do indivíduo com DRSVN24 estão defasados com relação ao ambiente local, a insônia noturna acompanha-se de sonolência diurna excessiva. Em contrapartida, quando os ritmos endógenos estão em fase com o ambiente local, os sintomas remitem. O intervalo entre as fases sintomáticas podem durar de várias semanas a vários meses no DRSVN24, dependendo do período do ritmo subjacente desajustado e do dia de 24 horas. A administração noturna de melatonina em dose baixa (0,5 mg) pode melhorar o sono e, em alguns casos, induzir a sincronização do marca-passo circadiano.

Distúrbio do trabalho em turnos Nos EUA, mais de 7 milhões de pessoas trabalham regularmente à noite, seja em esquema fixo ou de rodízio. Muitas outras começam a fazer o trajeto até o trabalho ou a escola entre 4 e 7 horas da manhã, o que às vezes lhes exige dirigir veículos e trabalhar durante períodos do dia em que estariam dormindo. Além disso, todas as semanas, milhões de trabalhadores e estudantes "diurnos" escolhem permanecer acordados ou acordar muito cedo pela manhã para trabalhar ou estudar e finalizar metas do trabalho ou da escola, dirigir longas distâncias, competir em eventos esportivos ou participar de atividades recreacionais. Tais horários podem resultar em perda de sono e desalinhamento dos ritmos circadianos em relação ao ciclo de sono-vigília.

O sistema de ajuste circadiano geralmente não consegue se adaptar com sucesso aos horários invertidos necessários para o trabalho noturno ou o avanço de fase necessário devido ao início das atividades mais cedo pela manhã (4-7 horas da manhã). Isso leva a desajustes entre o horário desejado de trabalho-repouso e os impulsos do marca-passo e a um sono diurno perturbado na maioria das pessoas. Horas de trabalho excessivas (por dia ou por semana), tempo livre insuficiente entre dias consecutivos de trabalho ou escola e viagens transmeridianas podem ser fatores que contribuem para isso. A deficiência de sono, o aumento do tempo despendido em vigília antes do trabalho e o descompasso da fase circadiana diminuem a vivacidade e o desempenho, aumentam o tempo de reação e elevam o risco de lapsos no desempenho, acarretando, assim, maiores perigos à segurança entre trabalhadores noturnos e outros indivíduos com privação do sono. Uma perturbação do sono quase dobra o risco de acidente fatal no trabalho. Os trabalhadores noturnos de longa data têm taxas mais altas de câncer de mama, colorretal e de próstata e afecções cardíacas, gastrintestinais e reprodutivas. A Organização Mundial da Saúde acrescentou o trabalho noturno à sua lista de carcinógenos prováveis.

O início do sono se dá em regiões localizadas do cérebro antes de se espalhar de forma gradual para todo o cérebro à medida que os limiares sensoriais aumentam e a consciência é perdida. Um indivíduo sonolento que luta para permanecer acordado pode tentar realizar tarefas motoras rotineiras e familiares durante o estado de transição entre a vigília e o estágio N1 mesmo na ausência de processamento adequado das informações sensoriais provenientes do ambiente. Operadores de veículos motorizados que não atendem aos sinais de alerta da sonolência são especialmente vulneráveis a acidentes relacionados ao sono, pois os processos do sono podem invadir involuntariamente o cérebro acordado, causando consequências catastróficas. Tais falhas da atenção relacionadas com o sono duram apenas segundos, mas sabe-se que, às vezes, persistem por mais tempo. Existe um aumento acentuado do risco de desastres fatais para o motorista decorrentes do sono em estradas no início da manhã e no fim da tarde, períodos que coincidem com os picos bimodais do ritmo diário da tendência ao sono.

Os médicos residentes constituem outro grupo de trabalhadores sob maior risco de acidentes e de outras consequências adversas pela carência de sono e pelo descompasso do ritmo circadiano. Escalas recorrentes de médicos residentes para turnos de trabalho de ≥ 24 horas consecutivas prejudicam o desempenho psicomotor até um nível comparável ao da intoxicação alcoólica, duplicam o risco de falhas de atenção entre médicos residentes que trabalham à noite em unidades de terapia intensiva e aumentam significativamente o risco de erros médicos graves nessas unidades, incluindo um aumento de cinco vezes no risco de erros diagnósticos sérios. Cerca de 20% dos médicos residentes em hospitais relatam ter cometido um erro secundário à fadiga que lesionou um paciente, e 5% admitem ter cometido um equívoco relacionado com a fadiga, que resultou na morte do paciente. Além disso, o trabalho por > 24 horas consecutivas aumenta o risco de lesões percutâneas e mais que duplica o risco de acidentes com veículos motorizados ao dirigir de volta para casa diariamente. Por essas razões, em 2008, o Institute of Medicine concluiu que a prática de escalar médicos residentes para trabalhar mais de 16 horas consecutivas sem dormir é perigosa, tanto para eles como para seus pacientes.

De 5-15% dos indivíduos escalados para trabalhar à noite ou nas primeiras horas da manhã têm dificuldade muito maior do que a média de permanecer acordados durante o turno noturno e de dormir durante o dia; tais indivíduos são diagnosticados com distúrbio do trabalho em turnos (DTT) grave e crônico. Os pacientes com esse distúrbio apresentam um nível de sonolência excessiva durante o trabalho noturno ou no início da manhã e de insônia durante o sono diurno que o médico considera clinicamente significativo; o distúrbio está associado a um maior risco de acidentes relacionados com o sono e a algumas das enfermidades relacionadas com o trabalho noturno. Os pacientes com DTT grave e crônico são profundamente sonolentos no trabalho. Na verdade, suas latências do sono durante o trabalho noturno são em média de apenas 2 minutos, comparáveis às durações médias diurnas da latência do sono de pacientes com narcolepsia ou apneia do sono grave.

TRATAMENTO DISTÚRBIO DO TRABALHO EM TURNOS

A cafeína é usada com frequência para promover a vigília em pessoas que trabalham à noite. Contudo, ela não consegue adiar o sono indefinidamente, e não protege seus usuários dos lapsos de desempenho relacionados com o sono. Mudanças de postura, exercício e escolha estratégica de oportunidades para cochilos às vezes reduzem temporariamente o risco de lapsos de desempenho secundários à fadiga. Exposição em tempo adequado à luz azulada ou brilhante branca pode diretamente aumentar o estado de alerta e facilitar a adaptação mais rápida ao trabalho noturno.

A modafinila (200 mg) ou o armodafinil (150 mg), tomados 30-60 minutos antes do início de cada turno noturno, são um tratamento efetivo para a sonolência excessiva durante o trabalho noturno em pacientes com DTT. Embora o tratamento com esses medicamentos melhore de forma significativa o desempenho e reduza a propensão ao sono e riscos de lapsos de atenção durante o trabalho noturno, os pacientes afetados permanecem excessivamente sonolentos.

Os programas de manejo do risco de fadiga para trabalhadores noturnos devem promover a educação sobre o sono, aumentar o conhecimento dos riscos associados à deficiência de sono e ao trabalho noturno e fazer o rastreamento para distúrbios do sono comuns. Os horários de trabalho devem ser programados para minimizar: (1) exposição ao trabalho noturno; (2) frequência de mudanças de turnos; (3) número de noites consecutivas trabalhadas; e (4) duração das noites trabalhadas.

Síndrome de alteração rápida do fuso horário (*jet lag*) Todos os anos, mais de 60 milhões de pessoas fazem viagens aéreas entre diferentes zonas de tempo, muitas vezes associadas a sonolência excessiva durante o dia, insônia no início do sono e despertares frequentes, principalmente na segunda metade da noite. A síndrome é transitória e dura 2-14 dias de acordo com o número de fusos horários atravessados, da direção da viagem e da idade e da capacidade de adaptação do viajante. Os viajantes que despendem mais tempo ao ar livre em seu destino parecem se adaptar mais rapidamente que os indivíduos que permanecem em quartos de hotéis, supostamente devido à exposição à luz intensa (solar). Evitar perda de sono precedente e um cochilo na tarde anterior à viagem noturna pode reduzir a dificuldade da vigília prolongada. Estudos laboratoriais sugerem que doses baixas de melatonina podem melhorar a eficiência do sono, mas apenas se forem tomadas quando as concentrações endógenas de melatonina estiverem baixas (i.e., durante o horário diurno biológico).

Além do *jet lag* associado a viagens em que meridianos são transpostos, muitos pacientes relatam um padrão de comportamento denominado *jet lag social*, em que seus horários de ir dormir e despertar nos fins de semana ou feriados ocorrem 4-8 horas mais tarde que nos dias da semana. Esse deslocamento temporal recorrente do ciclo de sono e vigília é comum em adolescentes e adultos jovens, estando associado à insônia no início do sono, baixo desempenho acadêmico, maior risco de sintomas depressivos e sonolência diurna excessiva.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RITMICIDADE CIRCADIANA

Variações circadianas marcantes foram relacionadas com a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular encefálico, as principais causas de morte nos EUA. A agregação plaquetária está elevada nas primeiras horas da manhã, coincidindo com o pico da incidência desses eventos cardiovasculares. Problemas circadianos recorrentes combinados com deficiência crônica de sono, como ocorre durante o trabalho noturno, estão associados a um aumento das concentrações plasmáticas de glicose após uma refeição devido à secreção inadequada de insulina pelo pâncreas. Os trabalhadores noturnos com glicemia de jejum elevada têm risco aumentado de progressão para diabetes. A pressão arterial dos trabalhadores noturnos com apneia do sono é mais alta que a de trabalhadores diurnos. Uma melhor compreensão do possível papel da ritmicidade circadiana na desestabilização aguda de uma enfermidade crônica como a doença aterosclerótica poderia aumentar o entendimento de sua fisiopatologia.

Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos também podem ser influenciados pela hora do dia em que os dados são coletados. Os exemplos incluem a pressão arterial, a temperatura corporal, o teste de supressão com dexametasona e os níveis plasmáticos de cortisol. O horário de administração da quimioterapia também parece influenciar o resultado do tratamento. Além disso, tanto os efeitos tóxicos como a eficácia dos fármacos podem variar ao longo do dia. Por exemplo, observou-se uma diferença superior a cinco vezes nos índices de mortalidade após a administração de agentes tóxicos a animais de laboratório em diferentes horas do dia. Os agentes anestésicos são particularmente sensíveis aos efeitos da hora do dia. Por fim, o médico deve estar atento aos riscos à saúde pública, associados à demanda cada vez maior imposta pelos horários de 24 horas, sete dias por semana, de nossa sociedade.

AGRADECIMENTO

John W. Winkelman, MD, PhD, e Gary S. Richardson, MD, contribuiram com este capítulo na edição anterior, e parte desse material foi mantida aqui.

Vídeo 38.1 Um episódio típico de cataplexia grave. O paciente está rindo e, então, cai no chão com perda abrupta do tônus muscular. Os registros eletromiográficos (quatro traçados inferiores à direita) mostram reduções na atividade muscular durante o período de paralisia. O eletrencefalograma (dois traçados superiores) mostra vigília durante todo o episódio. *(Vídeo cortesia de Giuseppe Plazzi, University of Bologna.)*

Vídeo 38.2 Movimentos agressivos típicos no distúrbio de comportamento do sono REM. *(Vídeo cortesia de Dr. Carlos Schenck, University of Minnesota Medical*

School.)

---

[1] Nos EUA, nenhum antidepressivo foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com narcolepsia.
[2] A trazodona e a amitriptilina não foram aprovadas pela FDA para tratamento da insônia.
[3] Nenhuma medicação foi aprovada pela FDA para tratamento do DCR.

SEÇÃO 4

DISTÚRBIOS DE OLHOS, ORELHAS, NARIZ E GARGANTA

39

Doenças oculares

Jonathan C. Horton

O SISTEMA VISUAL HUMANO

O sistema visual é um meio extremamente eficiente de assimilação de informações ambientais para auxiliar na orientação do comportamento. A visão começa com a captura de imagens focalizadas pela córnea e pelo cristalino sobre uma membrana fotossensível na parte posterior do olho denominada *retina*. A retina, na verdade, é uma parte do cérebro banida à periferia para servir de transdutor para a conversão dos padrões de energia luminosa em sinais neuronais. A luz é absorvida por pigmentos contidos em dois tipos de fotorreceptores: os cones e os bastonetes. A retina humana contém 100 milhões de bastonetes e 5 milhões de cones. Os bastonetes operam com baixa iluminação (visão escotópica). Os cones funcionam com a luz do dia (visão fotópica). O sistema de cones é especializado na percepção das cores e na alta resolução espacial. A maioria dos cones fica dentro da mácula, a parte da retina responsável pelos 10° centrais do campo visual. No centro da mácula, há uma pequena fosseta denominada *fóvea*, preenchida exclusivamente por cones, em que a acuidade visual é máxima.

Os fotorreceptores se hiperpolarizam quando expostos à luz, ativando as células bipolares, amácrinas e horizontais na camada nuclear interna. Esse complexo circuito processa os sinais dos fotorreceptores, e os sinais assim produzidos convergem para uma via final comum: as células ganglionares, que traduzem a imagem final incidente sobre a retina em uma sequência de potenciais de ação cuja intensidade varia continuamente. Esses sinais se propagam pela via óptica primária até os centros visuais do cérebro. Cada retina tem 1 milhão de células ganglionares. Por isso, cada nervo óptico tem 1 milhão de fibras.

Os axônios das células ganglionares seguem ao longo da superfície interna da retina na camada de fibras nervosas, deixam o olho no disco óptico e seguem através do nervo óptico, quiasma óptico e tratos ópticos até chegarem a seus destinos dentro do cérebro. A maioria das fibras faz sinapse com células do corpo geniculado lateral, um ponto de retransmissão localizado no tálamo. As células do corpo geniculado lateral projetam-se até o córtex visual primário. Essa via aferente retinogeniculocortical fornece o substrato neural da percepção visual. Embora o corpo geniculado lateral seja o principal alvo da retina, diferentes tipos de células ganglionares se dirigem para outros núcleos subcorticais, responsáveis por diversas funções. As células ganglionares que medeiam a constrição pupilar e os ritmos circadianos são fotossensíveis em virtude de um pigmento visual original, a melanopsina. As respostas pupilares são mediadas pelos estímulos aferentes ao núcleo olivar pré-tectal no mesencéfalo. Os núcleos pré-tectais enviam impulsos aos núcleos de Edinger-Westphal, que fornecem inervação parassimpática ao esfincter da íris por meio de um interneurônio no gânglio ciliar. Os ritmos circadianos são coordenados por uma projeção retiniana ao núcleo supraquiasmático. Os mecanismos de orientação visual e os movimentos oculares recebem sinais de uma projeção da retina ao colículo superior. A estabilidade do olhar e os reflexos optocinéticos são comandados por um conjunto de pequenas regiões da retina denominado *sistema óptico acessório do tronco encefálico*.

Os olhos precisam estar constantemente se movimentando dentro da cavidade orbitária para posicionar e manter alvos de interesse visual sobre a fóvea. Tal atividade, denominada *foveação* ou direcionamento do olhar, é orientada por um elaborado sistema motor eferente. Cada olho é movimentado por seis músculos extraoculares, inervados por nervos cranianos vindos dos núcleos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI). A atividade desses núcleos motores oculares é coordenada por mecanismos pontinos e mesencefálicos, possibilitando acompanhamento suave dos objetos, movimentos sacádicos, bem como estabilização do olhar durante a movimentação da cabeça e do corpo. Grandes áreas dos córtex frontal e parieto-occipital controlam esses centros de movimentos oculares do tronco encefálico por meio do fornecimento de impulsos supranucleares descendentes.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO VISUAL

ESTADO DE REFRAÇÃO

Na abordagem ao paciente com redução da acuidade visual, o primeiro passo é avaliar se a causa consiste em um erro de refração. Na *emetropia*, os raios paralelos com origem no infinito são focalizados exatamente sobre a retina. Infelizmente, apenas uma minoria da população é emétrope. Na *miopia*, o globo ocular é longo demais, e os raios luminosos são focalizados à frente da retina. Os objetos próximos são vistos com clareza, mas para os objetos distantes é preciso usar uma lente divergente diante do olho. Na *hipermetropia*, o globo é curto demais. Por isso, usa-se uma lente convergente para complementar a capacidade refrativa do olho. No *astigmatismo*, a superfície da córnea não é perfeitamente esférica, o que exige uma lente corretiva cilíndrica. Como alternativa às lentes de óculos ou às lentes de contato, os erros de refração podem ser corrigidos pela realização de ceratomileuse *in situ* a *laser* (LASIK) ou ceratectomia fotorrefrativa (PRK) para alterar a curvatura da córnea.

Com o início da meia-idade, surge a *presbiopia*, situação em que a lente do olho perde a capacidade de aumentar seu poder refrativo para acomodar-se aos objetos próximos. Para compensar a presbiopia, o paciente emétrope precisa usar óculos para leitura. Os pacientes que já usavam óculos para longe geralmente passam a usar lentes bifocais. A única exceção é o paciente míope, capaz de enxergar bem objetos a curta distância simplesmente tirando os óculos usados para longe.

Os erros de refração costumam surgir lentamente e se estabilizam após a adolescência, exceto em situações incomuns. Por exemplo, o início agudo de diabetes melito pode causar miopia súbita em razão do edema da lente induzido pela hiperglicemia. O teste da visão por meio de um pequeno orifício é um modo útil de pesquisar com rapidez a presença de erro de refração. Se a acuidade visual for maior olhando através do orifício do que a olho nu, o paciente necessitará de correção visual para obter melhor acuidade visual.

ACUIDADE VISUAL

Utiliza-se a tabela de Snellen para testar a acuidade visual à distância de 6 metros (20 pés). Um método mais conveniente é o cartão de Rosenbaum, uma versão em escala menor da tabela de Snellen, mantido a 36 centímetros do paciente **(Fig. 39.1)**. Todos os indivíduos devem ser capazes de ler a linha 6/6 metros (20/20) com cada um dos olhos usando correção visual, se a tiverem. Os pacientes que necessitem de óculos de leitura para presbiopia terão de usá-los para que o teste com o cartão de Rosenbaum apresente um resultado preciso. Se os dois olhos não tiverem acuidade 6/6 (20/20), a deficiência visual deverá ser explicada. Sendo inferior a 6/240 (20/800), será necessária a medição da acuidade em termos de contagem de dedos, movimentos da mão, percepção ou não da luz. O Internal Revenue Service define cegueira legal como acuidade máxima corrigida no melhor olho igual ou inferior a 6/60 (20/200), ou como campo visual binocular igual a ou menor que 20°. Nos Estados Unidos (EUA), as leis que regulamentam a direção de veículos variam de Estado para Estado, mas a maioria exige acuidade corrigida de 6/12 (20/40) em pelo menos um dos olhos para que se tenha permissão sem restrições. Os indivíduos portadores de hemianopsia homônima não devem conduzir veículos.

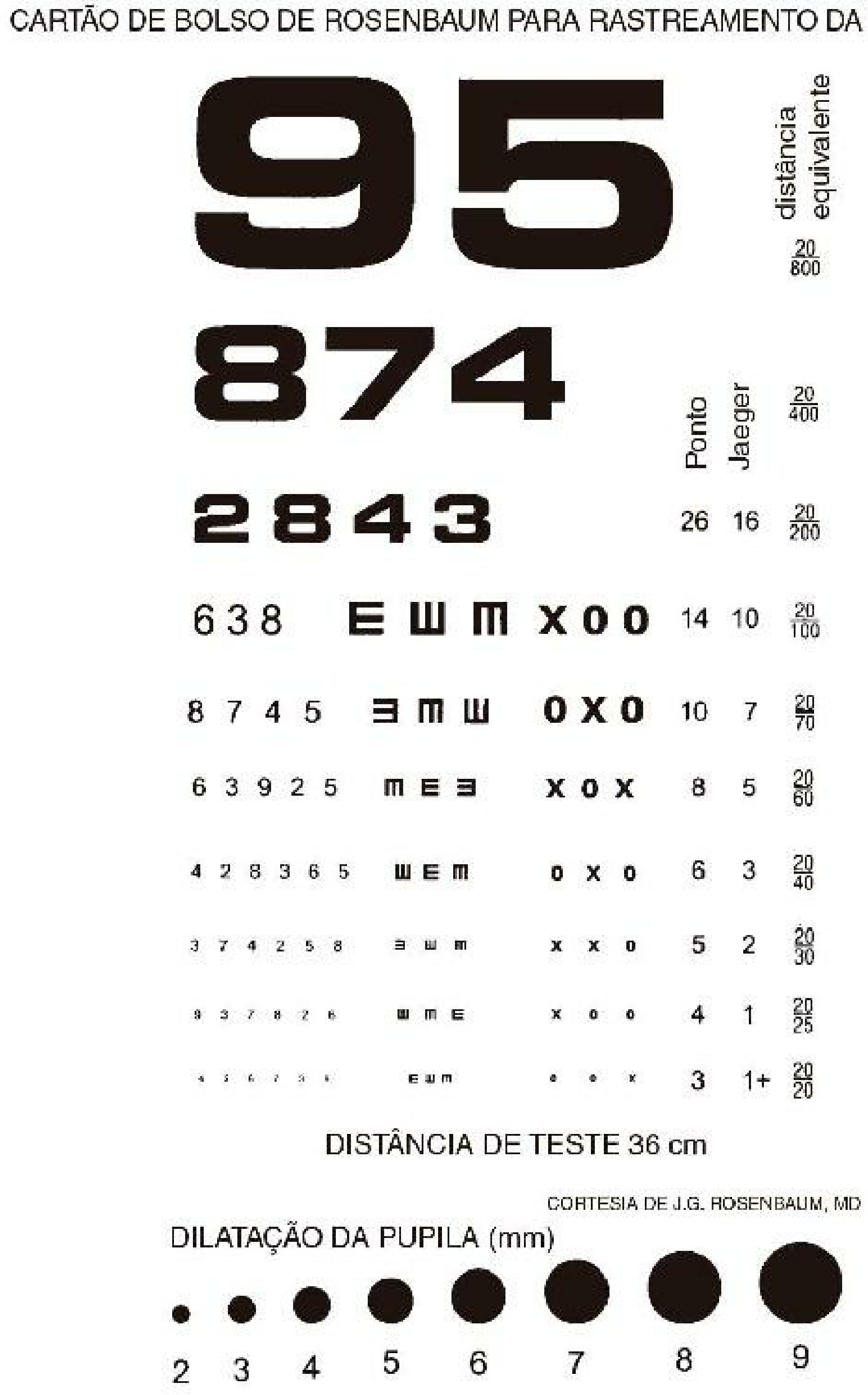
CARTÃO DE BOLSO DE ROSENBAUM PARA RASTREAMENTO DA VISÃO
95
distância equivalente
20/800
874
Ponto
Jaeger
20/400
2843
26 16 20/200
638 E Ш m X O O
14 10 20/100
8 7 4 5 Ǝ m Ш O X O
10 7 20/70
6 3 9 2 5 m E Ǝ X O X
8 5 20/60
4 2 8 3 6 5 Ш E m O X O
6 3 20/40
3 7 4 2 5 8 Ǝ Ш m X X O
5 2 20/30
4 1 20/25
3 1+ 20/20
DISTÂNCIA DE TESTE 36 cm
CORTESIA DE J.G. ROSENBAUM, MD
DILATAÇÃO DA PUPILA (mm)
2
3
4
5
6
7
8
9

FIGURA 39.1 **O cartão de Rosenbaum é uma versão em escala reduzida da tabela de Snellen para testar a acuidade visual para perto.** Quando a acuidade visual for registrada, a distância equivalente para a tabela de Snellen deverá receber uma

anotação indicando que a visão foi testada de perto, e não a uma distância de 6 metros, ou então o sistema numérico de Jaeger deverá ser usado para o registro da acuidade.

PUPILAS

As pupilas devem ser examinadas separadamente, em ambiente pouco iluminado e com o paciente olhando para um ponto distante. Não há necessidade de verificar a reação de perto se as pupilas reagirem rapidamente à luz, já que não há perda isolada da capacidade de constrição (miose) para acomodação. Por isso, a abreviatura PIRRLA (pupilas isocóricas, redondas e reativas à luz e à acomodação) indica desperdício de tempo com a última etapa do exame. Contudo, será importante testar o reflexo de acomodação se a resposta fotomotora estiver diminuída ou ausente. A dissociação entre os reflexos fotomotor e de acomodação ocorre na neurossífilis (pupilas de Argyll-Robertson), em lesões do mesencéfalo dorsal (*síndrome de Parinaud*) e após regeneração aberrante (paralisia do nervo oculomotor, pupila tônica de Adie).

A pupila de um olho incapaz de perceber a luz não responde à estimulação luminosa direta. Se a retina ou o nervo óptico sofrerem uma lesão parcial, a reação pupilar direta será mais fraca que a resposta pupilar consensual, provocada ao iluminar o olho contralateral saudável. O *defeito pupilar aferente relativo* (pupila de Marcus Gunn) pode ser pesquisado com o teste da lanterna oscilante **(Fig. 39.2)**. Trata-se de um sinal extremamente útil para o diagnóstico de neurite óptica retrobulbar e de outras doenças do nervo óptico nas quais talvez seja o único sinal objetivo de doença. Na neuropatia óptica bilateral, não se observa defeito pupilar aferente se os nervos ópticos estiverem igualmente afetados.

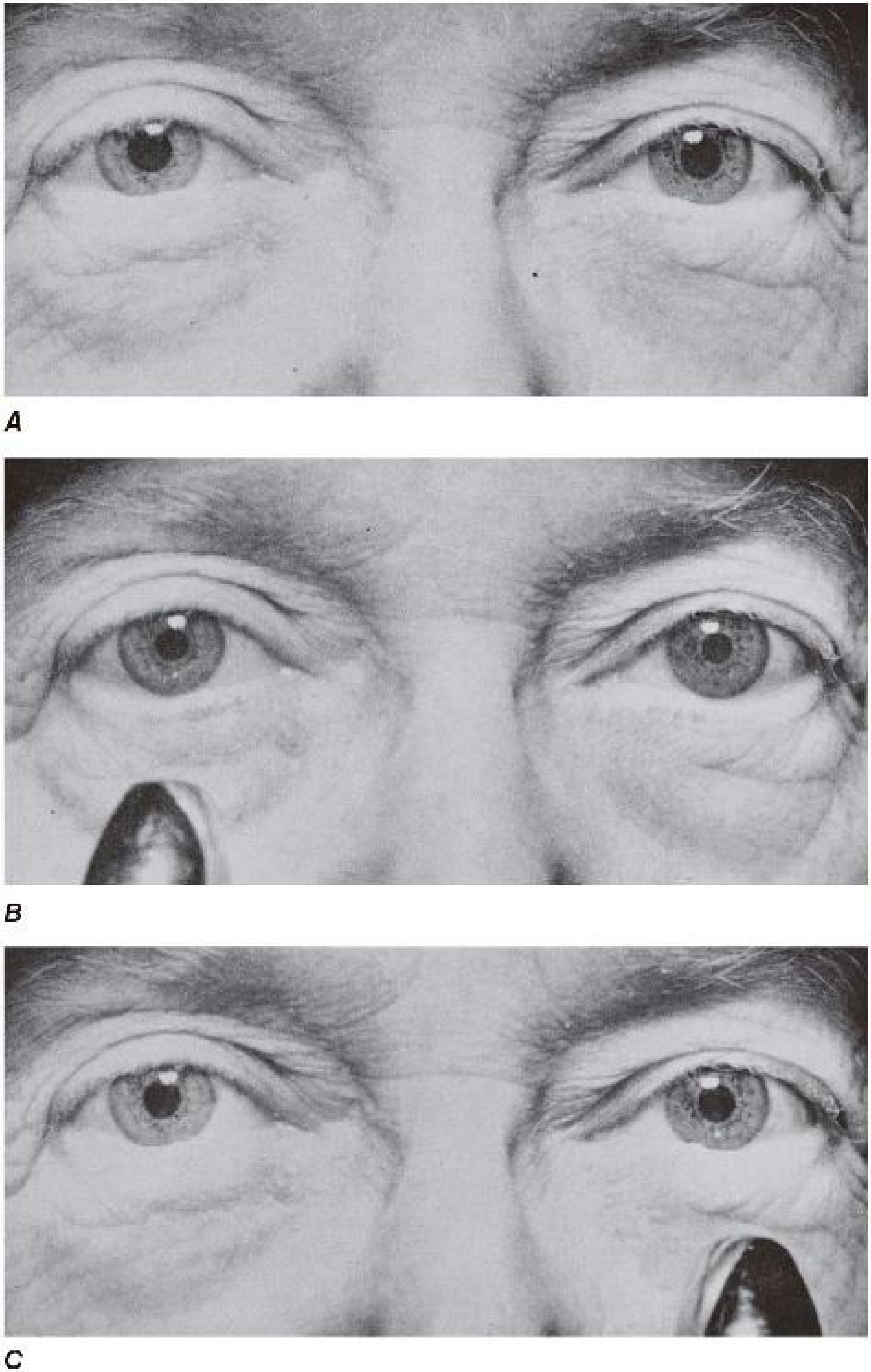

FIGURA 39.2 **Demonstração de defeito pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn) no olho esquerdo, feita com o paciente olhando fixo para um objeto**

distante. ***A.*** Com baixa iluminação no ambiente, as pupilas ficam iguais e relativamente dilatadas. ***B.*** A incidência de um feixe de luz no olho direito provoca forte constrição igual em ambas as pupilas. ***C.*** A oscilação do feixe de luz sobre o olho esquerdo danificado produz dilatação de ambas as pupilas, embora se mantenham menores do que em ***A.*** O retorno da luz ao olho direito saudável produz constrição simétrica igual à apresentada em ***B.*** Observe que as pupilas se mantêm simétricas em todas as situações; a lesão na retina-nervo óptico esquerdo é revelada pela constrição mais fraca em ambas as pupilas em resposta à luz sobre o olho esquerdo em comparação com a mesma manobra sobre o olho direito. *(De P Levatin: Arch Ophthalmol 62:768, 1959. Copyright © 1959 American Medical Association. Todos os direitos reservados.)*

Uma anisocoria discreta, de até 0,5 mm, é bastante comum em pessoas normais. Se tal diferença não se alterar com variações da iluminação ambiente, poderá ser feito o diagnóstico de anisocoria essencial ou fisiológica. Uma anisocoria que aumente sob pouca iluminação indica paresia simpática do músculo dilatador da íris. A tríade composta por miose, ptose ipsilateral e anidrose constitui a *síndrome de Horner*; entretanto a anidrose nem sempre ocorre. Essa síndrome pode ser causada por acidentes vasculares do tronco encefálico, dissecção da carótida e neoplasias que acometam a cadeia simpática. No entanto, a maioria dos casos é idiopática.

Já a anisocoria que se acentua sob iluminação forte sugere paralisia parassimpática. Nesse caso, a causa mais comum é a paralisia do nervo oculomotor. Tal diagnóstico poderá ser afastado se os movimentos oculares forem normais e o paciente não apresentar ptose ou diplopia. Uma dilatação pupilar aguda (midríase) pode ser causada por lesão no gânglio ciliar dentro da órbita. Os mecanismos comuns são infecção (herpes-zóster, *influenza*), traumatismo (fechado, penetrante ou cirúrgico) e isquemia (diabetes melito, arterite temporal). Quando há denervação do esfincter da íris, a pupila não responde bem à luz, mas a resposta à acomodação muitas vezes permanece relativamente intacta. Quando se remove o estímulo próximo, a pupila afetada dilata bem mais lentamente que a normal, daí a expressão *pupila tônica*. Na *síndrome de Adie* observa-se pupila tônica, algumas vezes combinada com reflexos tendíneos reduzidos ou abolidos nos membros inferiores. Supõe-se que essa doença benigna, mais comum em mulheres jovens saudáveis, represente uma disautonomia leve. A pupila tônica também ocorre na síndrome de Shy-Drager, hipoidrose segmentar, diabetes melito e amiloidose. Às vezes, uma pupila tônica é descoberta por acaso em um indivíduo normal e assintomático. O diagnóstico é confirmado pingando-se 1 gota de pilocarpina diluída a 0,125% em cada olho. A hipersensibilidade pós-denervação produzirá constrição pupilar na pupila tônica, enquanto a pupila normal não responderá. A dilatação farmacológica após a instilação acidental ou proposital de anticolinérgicos (atropina ou escopolamina em gotas) no olho também pode causar midríase pupilar.

Nessa situação, a pilocarpina em diluição normal (a 1%) não causa constrição.

Medicamentos sistêmicos afetam ambas as pupilas. Elas ficam menores quando se usam narcóticos (morfina, heroína) e dilatam-se com anticolinérgicos (escopolamina). Os agentes parassimpáticos usados para tratar o glaucoma (pilocarpina, brometo de demecário) produzem miose. Nos pacientes com anomalias pupilares sem explicação, o exame com lâmpada de fenda ajuda a descartar traumatismos cirúrgicos da íris, corpos estranhos ocultos, lesões perfurantes, inflamação intraocular, aderências (sinéquias), glaucoma de ângulo fechado e ruptura do esfincter da íris por traumatismo contuso.

MOVIMENTOS E ALINHAMENTO OCULARES

Os movimentos oculares são testados pedindo-se ao paciente que siga com os dois olhos um objeto móvel, tal como uma lanterna, até os pontos cardeais do campo visual. Os movimentos oculares normais são suaves, uniformes, simétricos e percorrem todas as direções sem nistagmo. Avaliam-se os movimentos sacádicos (movimentos oculares rápidos de refixação) fazendo o paciente olhar alternadamente para dois pontos estacionários. Os olhos devem se mover com rapidez e precisão entre os pontos. O alinhamento ocular é avaliado segurando-se uma lanterna bem em frente ao paciente, a aproximadamente 1 metro de distância. Se os olhos se encontrarem retos, o reflexo da luz na córnea estará no centro de cada pupila. Para testar o alinhamento dos olhos com maior precisão, utiliza-se o teste de oclusão (*cover test)*. O paciente é orientado a olhar fixamente para um ponto distante. Um dos olhos é subitamente coberto enquanto o outro é observado. Se este se desviar na direção do ponto, ele estava mal alinhado. Se não se mover, descobre-se o que estava coberto e repete-se o teste com o outro olho. Se nenhum deles se mover, será porque ambos estão alinhados ortotropicamente. Estando os olhos do paciente ortotrópicos ao olhar para frente, mas havendo diplopia, deve-se repetir o teste com a cabeça inclinada ou virada na direção que provoque a diplopia. Com alguma prática, o oftalmologista detectará desvios oculares (heterotropia) tão pequenos como 1°-2°. Em um paciente com diplopia vertical, um pequeno desvio pode ser difícil de detectar e fácil de passar despercebido. O grau de desvio pode ser mensurado aplicando-se um prisma diante do olho desalinhado a fim de determinar a refração necessária para neutralizar o desvio da fixação provocado pela cobertura do outro olho. Prisma temporário plástico de Fresnel, óculos com prisma ou cirurgia dos músculos dos olhos são meios usados para restaurar o alinhamento binocular.

ESTEREOPSIA

Para determinar a estereoacuidade, mostram-se imagens polarizadas com alvos que incidam sobre pontos diferentes da retina. Os testes mais usados em consultório medem uma série de limiares entre 800 e 40 segundos de arco. A estereoacuidade normal é de

40 segundos de arco. Se o paciente apresentar esse nível, poder-se-á ter certeza de que os olhos estão ortotropicamente alinhados e que a visão em ambos é íntegra. Os estereogramas de pontos aleatórios não têm indicadores de profundidade monocular e são um excelente teste para o rastreamento de estrabismo e ambliopia em crianças.

VISÃO EM CORES

A retina contém três tipos de cones, com pigmentos de diferentes sensibilidades espectrais máximas: vermelho (560 nm), verde (530 nm) e azul (430 nm). Os pigmentos dos cones vermelhos e verdes são codificados no cromossomo X, e os do cone azul, no cromossomo 7. Mutações no pigmento dos cones azuis são extremamente raras. Mutações nos pigmentos vermelho e verde causam acromatopsia congênita ligada ao X em 8% dos indivíduos do sexo masculino. Os indivíduos afetados não são totalmente incapazes de distinguir cores; na verdade, eles diferem dos indivíduos normais na forma como percebem as cores e como combinam as luzes monocromáticas das cores primárias para igualar uma determinada cor. Os tricromatas anômalos têm os três tipos de cone, mas uma mutação de um pigmento de cone (em geral, o vermelho ou o verde) modifica a sensibilidade espectral máxima, alterando a combinação de cores primárias necessária para reproduzir uma determinada cor. Os dicromatas têm apenas dois tipos de cone, por isso aceitam combinação de cores com apenas duas cores primárias. Os tricromatas anômalos e dicromatas apresentam acuidade visual de 6/6 (20/20), mas têm dificuldade de discriminar tonalidades. As pranchas coloridas de Ishihara possibilitam detectar discromatopsia vermelho-verde. As pranchas de teste contêm um número oculto, visível apenas para os pacientes que confundem o vermelho com o verde. Como a acromatopsia é quase exclusivamente ligada ao X, apenas crianças do sexo masculino devem ser rastreadas.

As pranchas de Ishihara são muito usadas para a detecção de defeitos adquiridos na visão em cores, embora tenham sido criadas como teste de rastreamento para acromatopsia congênita. Os defeitos adquiridos da visão em cores frequentemente são causados por doenças da mácula ou do nervo óptico. Por exemplo, os pacientes que têm histórico de neurite óptica muitas vezes referem diminuição na saturação das cores muito depois de sua acuidade visual ter voltado ao normal. Também pode ocorrer acromatopsia em casos de acidentes vasculares bilaterais que acometam a parte ventral do lobo occipital (acromatopsia cerebral). Tais pacientes veem apenas tons de cinza, podendo também apresentar dificuldade de reconhecer rostos (prosopagnosia). Infartos do lobo occipital dominante às vezes produzem anomia para cores. Esses pacientes conseguem distinguir as cores, mas não denominá-las.

CAMPOS VISUAIS

A visão pode ser afetada por alguma lesão em qualquer região do sistema visual: dos olhos aos lobos occipitais. É possível localizar a lesão com bastante precisão mapeando o déficit do campo visual por meio da confrontação com dedos e correlacionando o resultado com a anatomia topográfica das vias visuais **(Fig. 39.3)**. O mapeamento quantitativo do campo visual é realizado por campímetro computadorizado no qual alvos de intensidade variável são apresentados em posições fixas do campo visual **(Fig. 39.3*A*)**. Ao gerar um registro impresso dos limiares de luz, esses instrumentos representam um meio sensível de detecção de escotomas no campo de visão. Também são extremamente úteis na avaliação seriada da função visual em doenças crônicas, como o glaucoma e o pseudotumor cerebral.

Na análise dos campos visuais, é essencial determinar se uma lesão está localizada antes, no próprio ou atrás do quiasma óptico. Se houver escotoma em apenas um dos olhos, sua origem estará em lesão anterior ao quiasma, podendo ser no nervo óptico ou na retina. As lesões retinianas produzem escotomas que correspondem opticamente à sua localização no fundo. Por exemplo: um descolamento de retina nasal superior causa perda temporal inferior do campo visual. Uma lesão da mácula produz um escotoma central **(Fig. 39.3*B*)**.

As doenças do nervo óptico produzem padrões típicos de perda dos campos visuais. O glaucoma destrói seletivamente os axônios que entram nos polos temporal superior e temporal inferior do disco óptico, produzindo escotomas arqueados, em forma de cimitarra turca, que surgem no ponto cego, curvam-se em torno da fixação e terminam chapados contra o meridiano horizontal **(Fig. 39.3*C*)**. A forma desse defeito do campo reflete a disposição do feixe de fibras nervosas na retina temporal. Os escotomas arqueados, também chamados escotomas do feixe de fibras nervosas, igualmente resultam de neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica, drusas do disco óptico e de oclusão de artéria ou veia da retina.

Uma lesão de todo o polo inferior ou superior do disco óptico produz um corte altitudinal no campo visual que acompanha o meridiano horizontal **(Fig. 39.3*D*)**. Esse padrão de perda visual é típico da neuropatia óptica isquêmica, mas também resulta de oclusão vascular retiniana, glaucoma avançado e neurite óptica.

Cerca de metade das fibras do nervo óptico se origina de células ganglionares que servem à mácula. Lesões das fibras papilomaculares produzem um escotoma cecocentral, que envolve o ponto cego e a mácula **(Fig. 39.3*E*)**. Se o dano for irreversível, surgirá palidez na parte temporal do disco óptico. A palidez temporal correlacionada a escotoma cecocentral também pode ocorrer na neurite óptica e nas neuropatias ópticas nutricional, tóxica, hereditária de Leber e, além, na atrofia óptica dominante de Kjer e na neuropatia óptica compressiva. Convém mencionar que, na maioria dos indivíduos normais, o lado temporal do disco óptico é um pouco mais pálido que o lado nasal. Assim, pode ser difícil determinar se a palidez temporal vista na fundoscopia representa uma alteração patológica. A palidez da borda nasal do disco óptico é um sinal menos ambíguo de atrofia óptica.

No quiasma óptico, as fibras oriundas das células ganglionares nasais decussam para o trato óptico contralateral. As fibras cruzadas são lesadas por compressão com maior frequência do que as não cruzadas. Assim, lesões expansivas na região selar causam hemianopsia temporal bilateral. Tumores anteriores ao quiasma óptico, tais como os meningiomas do tubérculo selar, produzem um escotoma juncional, caracterizado por neuropatia óptica em um dos olhos e perda de campo visual temporal superior no olho contralateral **(Fig. 39.3*G*)**. Uma compressão mais simétrica do quiasma por adenoma hipofisário **(ver Fig. 403.1)**, meningioma, craniofaringioma, glioma ou aneurisma produz hemianopsia bitemporal **(Fig. 39.3*H*)**. O paciente muitas vezes não percebe o início insidioso da hemianopsia bitemporal, e o médico também errará o diagnóstico se não examinar os dois olhos separadamente.

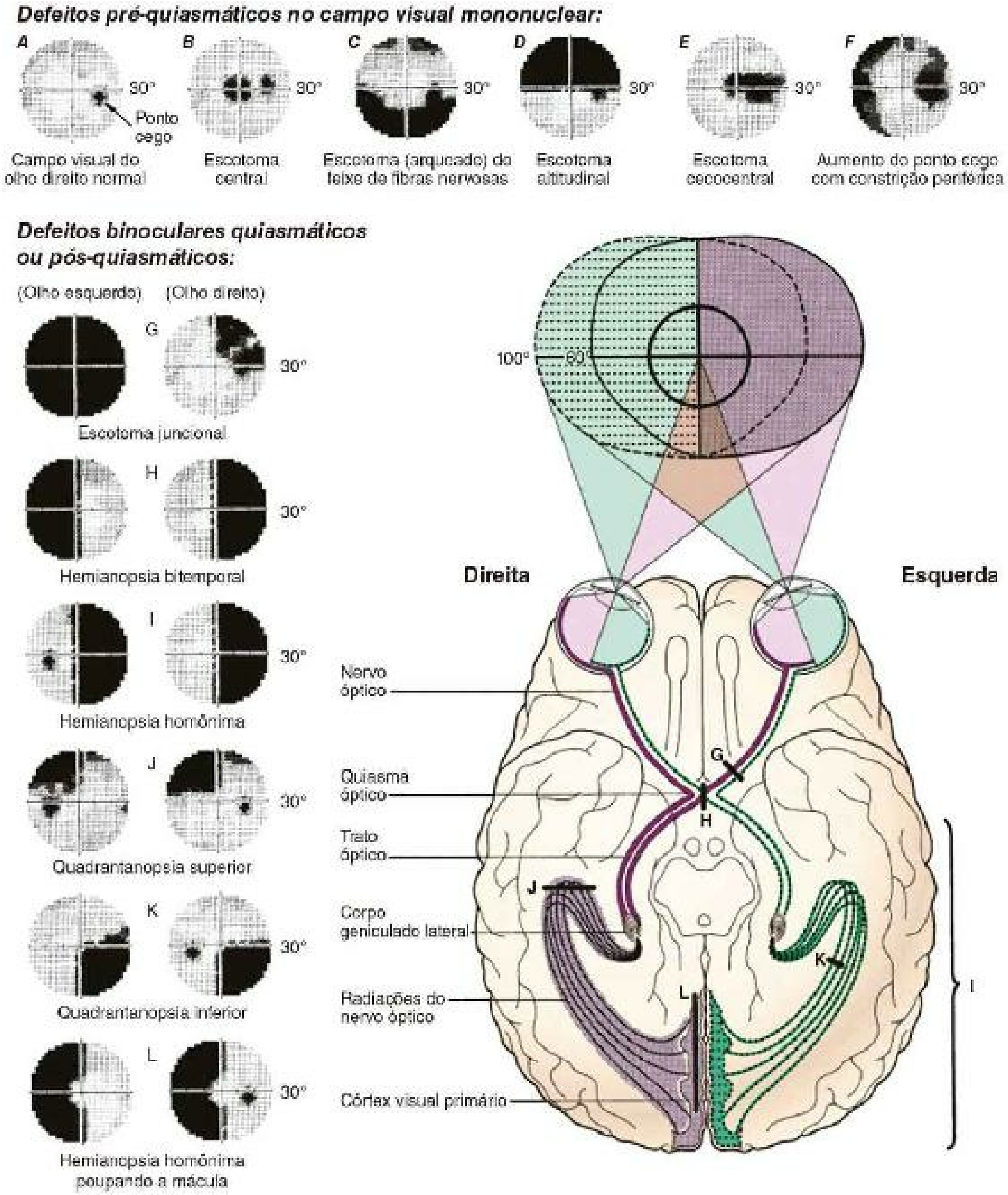
Defeitos pré-quiasmáticos no campo visual mononuclear:
A
B
C
D
E
F
30°
Ponto cego
Campo visual do olho direito normal
Escotoma central
Escotoma (arqueado) do feixe de fibras nervosas
Escotoma altitudinal
Escotoma cecocentral
Aumento do ponto cego com constrição periférica
Defeitos binoculares quiasmáticos ou pós-quiasmáticos:
(Olho esquerdo)
(Olho direito)
G
Escotoma juncional
H
Hemianopsia bitemporal
I
Hemianopsia homônima
J
Quadrantanopsia superior
K
Quadrantanopsia inferior
L
Hemianopsia homônima poupando a mácula
100°
60°
Direita
Esquerda
Nervo óptico
Quiasma óptico
Trato óptico
Corpo geniculado lateral
Radiações do nervo óptico
Córtex visual primário

FIGURA 39.3 Visão inferior do cérebro, correlacionando os padrões de perda do campo visual com as localizações das lesões na via visual. Os campos visuais se sobrepõem parcialmente, criando 120° de campo binocular central flanqueado por um crescente mononuclear de 40° para cada lado. Nesta figura, os mapas dos campos visuais foram feitos com um campímetro computadorizado (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). O dispositivo plota a sensibilidade à luz da retina nos 30° centrais, usando um formato em escala de cinza. As regiões com perda do campo de visão aparecem em negro. Os exemplos de defeitos pré-quiasmáticos no campo visual monocular mais comuns são apresentados no olho direito. Por convenção, os campos visuais sempre são registrados com os campos do olho esquerdo à esquerda e os do olho direito à direita, exatamente como o paciente enxerga.

É difícil localizar com precisão uma lesão pós-quiasmática, pois lesões em qualquer parte do trato óptico, do corpo geniculado lateral, das radiações ópticas e no córtex visual podem causar hemianopsia homônima (perda da parte temporal do campo no olho contralateral à lesão e da parte nasal no olho ipsilateral) **(Fig. 39.3*I*)**. Uma lesão pós-quiasmática unilateral não afeta a acuidade visual, embora o paciente às vezes leia apenas metade (à direita ou à esquerda) do quadro visual. Lesões nas radiações ópticas tendem a causar defeitos visuais bilaterais irregulares ou incongruentes. Danos às radiações ópticas no lobo temporal (alça de Meyer) geram quadrantanopsia homônima superior **(Fig. 39.3*J*)**, enquanto lesões das radiações ópticas no lobo parietal causam quadrantanopsia homônima inferior **(Fig. 39.3*K*)**. Lesões do córtex visual primário produzem defeitos de campo densos, congruentes e hemianópticos. A oclusão da artéria cerebral posterior, que irriga o lobo occipital, é uma causa comum de hemianopsia homônima total. Alguns pacientes que apresentam hemianopsia após acidentes vasculares occipitais têm a mácula poupada, pois essa região, que fica na ponta do lobo occipital, é irrigada por ramos da artéria cerebral média **(Fig. 39.3*L*)**. A destruição de ambos os lobos occipitais produz cegueira cortical. Esse quadro pode ser diferenciado da perda visual pré-quiasmática bilateral pelo fato de as respostas pupilares e os fundos de olho permanecerem normais.

DISTÚRBIOS

OLHO VERMELHO OU DOLORIDO

Escoriações da córnea Essas lesões são mais bem visualizadas com a instilação de 1 gota de fluoresceína no olho seguida por exame sob lâmpada de fenda com luz azul-cobalto. Uma lanterna com filtro azul será suficiente se não houver lâmpada de fenda. Os danos ao epitélio da córnea são revelados pela fluorescência amarela da membrana basal exposta sob o epitélio. É importante procurar corpos estranhos. Para pesquisar os fórnices conjuntivais, deve-se baixar a pálpebra inferior e everter a superior. O corpo estranho pode ser removido com um aplicador de ponta de algodão umedecido após pingar no olho uma gota de anestésico tópico, como a proparacaína. Alternativamente, é possível lavar o corpo estranho do olho irrigando-o com soro fisiológico ou com lágrimas artificiais. Se houver escoriação do epitélio da córnea, deve-se aplicar antibiótico em pomada e cobrir o olho. Uma gota de cicloplégico de ação intermediária, tal como o cloreto de ciclopentolato a 1%, ajuda a diminuir a dor ao relaxar o corpo ciliar. Deve-se reexaminar o olho no dia seguinte. As escoriações pequenas talvez não necessitem de curativo, antibiótico ou cicloplegia.

Hemorragia subconjuntival Decorre da ruptura de pequenos vasos com extravasamento para o possível espaço entre a esclera e a conjuntiva. O sangue disseca esse espaço, produzindo vermelhidão ocular marcante. Mas a visão não é afetada, e a hemorragia cede sem tratamento. As hemorragias subconjuntivais são em geral espontâneas, mas às vezes surgem após traumatismo contundente, esfregação dos olhos ou tosse vigorosa. Podem ser também sinais de doença hemorrágica subjacente.

Pinguécula Consiste em um pequeno nódulo conjuntival elevado, localizado no limbo temporal ou no nasal. Essas lesões são extremamente comuns em adultos e têm pouco significado, a menos que inflamem (pingueculite). Ocorrem com maior frequência em trabalhadores com atividade ao ar livre. O *pterígio* é semelhante à pinguécula, mas atravessa o limbo e avança sobre a superfície da córnea. Sua remoção justifica-se quando surgem sintomas de irritação ou borramento visual. No entanto, a recorrência é comum.

Blefarite Trata-se de inflamação das pálpebras. A forma mais comum ocorre associada à acne rosácea ou à dermatite seborreica. As bordas das pálpebras são, em geral, intensamente colonizadas por estafilococos. Vistas de perto, mostram-se gordurosas, ulceradas e crostosas, com restos de escamas presos aos cílios. O tratamento consiste em higiene estrita da pálpebra, uso de compressas mornas e lavagem dos cílios com xampu para bebês. O *hordéolo* externo (terçol) é causado por infecção estafilocócica das glândulas acessórias superficiais de Zeis ou Moll, localizadas nas bordas palpebrais. O hordéolo interno ocorre após infecção supurativa das glândulas de Meibônio secretoras de gordura na face tarsal da pálpebra. Pomadas oftálmicas tópicas à base de antibióticos, como bacitracina/polimixina B, podem ser aplicadas. A meibomite grave e a blefarite grave recorrente podem exigir o uso de antibióticos sistêmicos, geralmente tetraciclinas ou azitromicina. O *calázio* é uma inflamação granulomatosa crônica e indolor da glândula de Meibônio que produz um nódulo em forma de ervilha dentro da pálpebra. Pode-se incisar e drenar esse nódulo ou aplicar nele injeções de glicocorticoides. Diante de lesões ulcerativas das pálpebras que não cicatrizem, deve-se suspeitar de carcinomas basocelular, espinocelular ou da glândula de Meibônio.

Dacriocistite Constitui a inflamação do sistema de drenagem lacrimal, podendo causar epífora (lacrimejamento) e hiperemia ocular. A pressão ligeira sobre o saco lacrimal causa dor e refluxo de muco e pus pelos pontos lacrimais. A dacriocistite surge em geral após a obstrução do sistema lacrimal. O tratamento consiste em antibióticos tópicos e sistêmicos, seguidos de dilatação, intubação com *stent* de silicone ou cirurgia para restabelecer a perviedade. O *entrópio* (inversão da pálpebra) e o *ectrópio* (eversão da pálpebra) também podem causar epífora e irritação ocular.

Conjuntivite A conjuntivite é a causa mais comum de vermelhidão e irritação oculares.

A dor é mínima, e a acuidade visual reduz-se ligeiramente. O agente etiológico viral mais comum é o adenovírus. Nesse caso, há secreção aquosa, fotofobia e leve sensação de corpo estranho. A infecção bacteriana tende a produzir um exsudato mais mucopurulento. Os casos leves de conjuntivite infecciosa são tratados geralmente de maneira empírica, com antibióticos oculares tópicos de amplo espectro, como sulfacetamida a 10%, polimixina-bacitracina ou a associação trimetoprima-polimixina. Esfregaços e cultura ficam, de modo geral, reservados às conjuntivites graves, resistentes ou recorrentes. Para prevenir o contágio, deve-se orientar o paciente a lavar as mãos com frequência, não tocar nos olhos e evitar contato direto com outras pessoas.

Conjuntivite alérgica Trata-se de um problema extremamente comum, muitas vezes confundido com conjuntivite infecciosa. Prurido, vermelhidão e epífora são característicos. Pode haver hipertrofia das conjuntivas palpebrais com grandes protrusões, denominadas papilas gigantes. A irritação por lentes de contato ou outro corpo estranho crônico também pode levar à formação de papilas gigantes. A *conjuntivite atópica* ocorre em portadores de dermatite atópica ou de asma. Os sintomas de conjuntivite alérgica podem ser aliviados por compressas frias, vasoconstritores tópicos, anti-histamínicos e estabilizadores dos mastócitos, tais como o cromoglicato sódico. As soluções tópicas de glicocorticoides oferecem alívio acentuado das formas imunomediadas de conjuntivite. Não se deve, no entanto, usá-los cronicamente em razão dos riscos de glaucoma, catarata e infecção secundária. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos (p. ex., cetorolaco trometamina) são alternativas melhores.

Ceratoconjuntivite seca Também chamada de olho seco, produz queimação, sensação de corpo estranho, hiperemia ocular e fotofobia. Em casos leves, o olho se apresenta quase normal, mas a produção de lágrimas, medida pela umectação de papel de filtro (teste de Schirmer), é deficiente. Diversos fármacos de uso sistêmico, como anti-histamínicos, anticolinérgicos e vários psicotrópicos, reduzem a secreção lacrimal, causando ressecamento ocular. Distúrbios que envolvem diretamente o saco lacrimal, como sarcoidose e síndrome de Sjögren, também causam olhos secos. Os pacientes podem evoluir com olhos secos após radioterapia se o campo de tratamento incluir as órbitas. O ressecamento dos olhos também é comum após lesões dos V e VII nervos cranianos. A anestesia da córnea é especialmente perigosa, pois a ausência do piscar reflexo a expõe a lesões indolores que o paciente não percebe. O olho seco é tratado com aplicação frequente e copiosa de lágrima artificial e lubrificantes oculares. Em casos graves, podem-se ocluir ou cauterizar os pontos lacrimais para reduzir a drenagem lacrimal.

Ceratite Essa patologia ameaça a visão porque traz riscos de opacificação, cicatrização e perfuração da córnea. Em todo o mundo, as duas maiores causas da cegueira por ceratite são tracoma (infecção por *Chlamydia*) e deficiência de vitamina A decorrente de desnutrição. Nos EUA, as lentes de contato são uma grande causa de infecção e ulceração da córnea. Elas não devem ser usadas por indivíduos que estejam com infecções oculares em atividade. Na avaliação da córnea, é importante diferenciar entre infecção superficial (*ceratoconjuntivite*) e processo ulcerativo mais profundo e mais grave. Esse último é acompanhado de maior perda visual, dor, fotofobia, vermelhidão e secreção. O exame com lâmpada de fenda mostra ruptura do epitélio da córnea, infiltrado leitoso ou abscesso do estroma, e reação celular inflamatória na câmara anterior. Em casos graves, observa-se acúmulo de pus no fundo da câmara anterior, produzindo hipópio. Deve-se instituir antibioticoterapia empírica imediatamente após a obtenção de raspado da córnea para exames de Gram, Giemsa e culturas. Os antibióticos tópicos mais fortes são os mais eficazes e podem ser suplementados com antibióticos subconjuntivais, de acordo com a necessidade. Deve-se sempre suspeitar de etiologia fúngica em pacientes que apresentem ceratite. A infecção fúngica é mais comum em climas quentes e úmidos, principalmente após penetração da córnea por plantas ou matérias vegetais.

Herpes-vírus simples Os *herpes-vírus* são uma causa importante de cegueira por ceratite. Nos EUA, a maioria dos adultos tem anticorpos séricos contra o herpes simples, o que indica infecção prévia **(Cap. 216)**. A infecção ocular primária costuma ser causada pelo herpes-vírus tipo 1, e não pelo tipo 2. A doença se apresenta como blefaroconjuntivite folicular unilateral, fácil de ser confundida com a conjuntivite por adenovírus, exceto quando aparecem vesículas herpéticas típicas na pele periocular ou na conjuntiva. Um padrão dendrítico de ulceração ocular ao exame com fluoresceína é patognomônico de herpes simples, mas tal padrão é observado apenas em uma minoria das infecções primárias. A infecção ocular recorrente ocorre com a reativação de herpes-vírus latentes. A erupção viral no epitélio da córnea pode produzir o dendrito herpético típico. O acometimento do estroma da córnea produz edema, vascularização e iridociclite. O tratamento da ceratite herpética é feito com antivirais tópicos, cicloplégicos e aciclovir oral. Os glicocorticoides tópicos são eficazes para reduzir a formação de cicatrizes na córnea, mas devem ser usados com cuidado em razão dos riscos de liquefação e perfuração da córnea. O uso de glicocorticoides tópicos também está associado a risco de prolongamento da infecção e de indução de glaucoma.

Herpes-zóster O herpes-zóster, causado por reativação de vírus latente da varicela (catapora), produz uma dermatite vesiculosa e dolorosa distribuída sobre um dermátomo. Podem surgir sintomas oculares após erupção por herpes-zóster em qualquer ramo do nervo trigêmeo. Os sintomas oculares são mais comuns quando há vesículas no nariz, indicando acometimento do nervo nasociliar (V1) (sinal de Hutchinson). O herpes-zóster oftálmico produz dendritos corneanos, que podem ser difíceis de distinguir daqueles causados pelo herpes simples. Outras sequelas comuns são ceratite estromal, uveíte anterior, aumento da pressão intraocular, paralisia dos nervos motores oculares, necrose aguda da retina, cicatrização pós-herpética e neuralgia. O herpes-zóster oftálmico é tratado com antivirais e cicloplégicos. Em casos graves, podem-se acrescentar glicocorticoides para evitar perdas visuais permanentes por formação de cicatrizes na córnea.

Episclerite Trata-se da inflamação da episclera, fina camada de tecido conectivo localizada entre a conjuntiva e a esclera. A episclerite manifesta-se de modo parecido com o da conjuntivite, porém é um processo mais localizado e não produz secreção. A maioria das episclerites é idiopática, mas alguns casos ocorrem no contexto de doenças autoimunes. A *esclerite* constitui um processo inflamatório mais intenso e mais profundo, com frequência associado a doenças do colágeno, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose com poliangeíte (de Wegener) e policondrite recorrente. A inflamação e o espessamento da esclera podem ser difusos ou nodulares. Nas esclerites anteriores, o globo ocular adquire um tom violáceo, e o paciente faz referência a hipersensibilidade e dor ocular intensas. Na esclerite posterior, é possível que dor e vermelhidão sejam menos intensas, mas muitas vezes ocorrem proptose, efusão coroidal, redução da mobilidade e perda visual. A episclerite e a esclerite devem ser tratadas com AINEs. Se esses fármacos não funcionarem, poderão ser necessários glicocorticoides tópicos ou até sistêmicos, principalmente se houver um processo imune ativo subjacente.

Uveíte A inflamação das estruturas anteriores do olho também é denominada *irite* ou *iridociclite*. O diagnóstico requer exame com lâmpada de fenda para identificação de células flutuando no humor aquoso ou depositadas no endotélio da córnea (precipitados ceráticos). A uveíte anterior ocorre em doenças como sarcoidose, espondilite anquilosante, artrite reumatoide juvenil, doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite reacional e doença de Behçet. Também está associada a infecções por herpes, sífilis, doença de Lyme, oncocercose, tuberculose e hanseníase. A uveíte anterior pode estar associada a várias doenças, mas, na maioria dos casos, não há causa definida. Por esse motivo, a avaliação laboratorial fica em geral reservada aos pacientes que apresentem uveíte anterior recorrente ou grave. O tratamento visa a reduzir a inflamação e a formação de cicatrizes por meio do uso cauteloso de glicocorticoides tópicos. A dilatação da pupila reduz a dor e previne a formação de sinéquias.

Uveíte posterior É diagnosticada observando-se a presença de inflamação em vítreo, retina ou coroide à fundoscopia. Está associada a doenças sistêmicas com maior frequência do que a uveíte anterior. Alguns pacientes apresentam pan-uveíte ou inflamação dos segmentos anterior e posterior do olho. A uveíte posterior é uma das manifestações de doenças autoimunes, como sarcoidose, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e doença inflamatória intestinal. Ocorre também em doenças, como toxoplasmose, oncocercose, cisticercose, coccidioidomicose, toxocaríase e histoplasmose; em infecções causadas por microrganismos, como *Candida*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, herpes e citomegalovírus **(ver Fig. 219.1)**; e em outras doenças, como sífilis, doença de Lyme, tuberculose, doença da arranhadura do gato, doença de Whipple e brucelose. Na esclerose múltipla, podem surgir alterações inflamatórias crônicas na periferia extrema da retina (denominadas *pars planitis* ou uveíte intermediária).

Glaucoma agudo de ângulo fechado Trata-se de uma causa incomum e frequentemente subdiagnosticada de eritema e dor oculares. As populações asiáticas têm risco particularmente alto de glaucoma de ângulo fechado. Os olhos suscetíveis têm câmara anterior rasa, seja porque o olho possui um comprimento axial curto (hipermetropia), seja porque o cristalino cresceu em razão do surgimento gradual de catarata. Quando a pupila fica semidilatada, a periferia da íris bloqueia a saída do humor aquoso por meio do ângulo da câmara anterior, e a pressão ocular sobe rapidamente, o que causa dor, hiperemia, edema da córnea, obscurecimento e visão turva. Em alguns pacientes, os sintomas oculares são menos evidentes que outros, como náuseas, vômitos e cefaleia, o que pode levar a uma investigação improdutiva para doença abdominal ou neurológica. O diagnóstico é feito medindo-se a pressão intraocular durante uma crise aguda ou procedendo-se à gonioscopia, um procedimento que permite observar o ângulo estreito da câmara por meio de uma lente de contato espelhada. No tratamento do fechamento angular agudo, utilizam-se acetazolamida (VO ou IV), betabloqueadores tópicos, análogos da prostaglandina, agonistas α_2-adrenérgicos e pilocarpina para induzir miose. Se essas medidas não forem suficientes, pode-se usar *laser* para perfurar a íris periférica e aliviar o bloqueio pupilar. Muitos médicos temem dilatar a pupila rotineiramente ao fazer a fundoscopia, pois receiam provocar glaucoma de ângulo fechado. Não obstante, esse risco é mínimo e mais que compensado pela possibilidade de descobrir uma lesão oculta no fundo de olho, visível apenas com a pupila bem dilatada. Além disso, é raro que uma crise de glaucoma de ângulo fechado produza dano permanente aos olhos. Assim, a crise acaba servindo como teste provocativo para identificar os pacientes com ângulos fechados, candidatos à iridectomia a *laser* profilática.

Endoftalmite Trata-se de infecção bacteriana, viral ou parasitária das estruturas internas do olho. Geralmente é adquirida por implante hematogênico a partir de um ponto remoto. Os pacientes crônicos, diabéticos ou imunossuprimidos, sobretudo aqueles com histórico de uso de cateteres IV ou hemoculturas positivas, estão sob risco mais elevado de endoftalmite. A maioria dos pacientes apresenta dor e hiperemia ocular, mas a perda de visão pode ser o único sintoma. Êmbolos sépticos originados de válvula cardíaca infectada ou de abscesso dentário podem se alojar na circulação retiniana e causar endoftalmite. Hemorragias retinianas com centros brancos (manchas de Roth) **(Fig. 39.4)** são consideradas patognomônicas de endocardite bacteriana subaguda, mas também podem surgir em alguns casos de leucemia, diabetes e várias outras doenças. A endoftalmite também pode complicar cirurgias oculares, especialmente filtragem de glaucoma, às vezes meses, ou até anos, após o procedimento. Deve-se considerar a possibilidade de corpo estranho penetrante oculto ou de traumatismo do globo ocular em todos os pacientes que se apresentem com infecção ou inflamação intraocular não explicada.

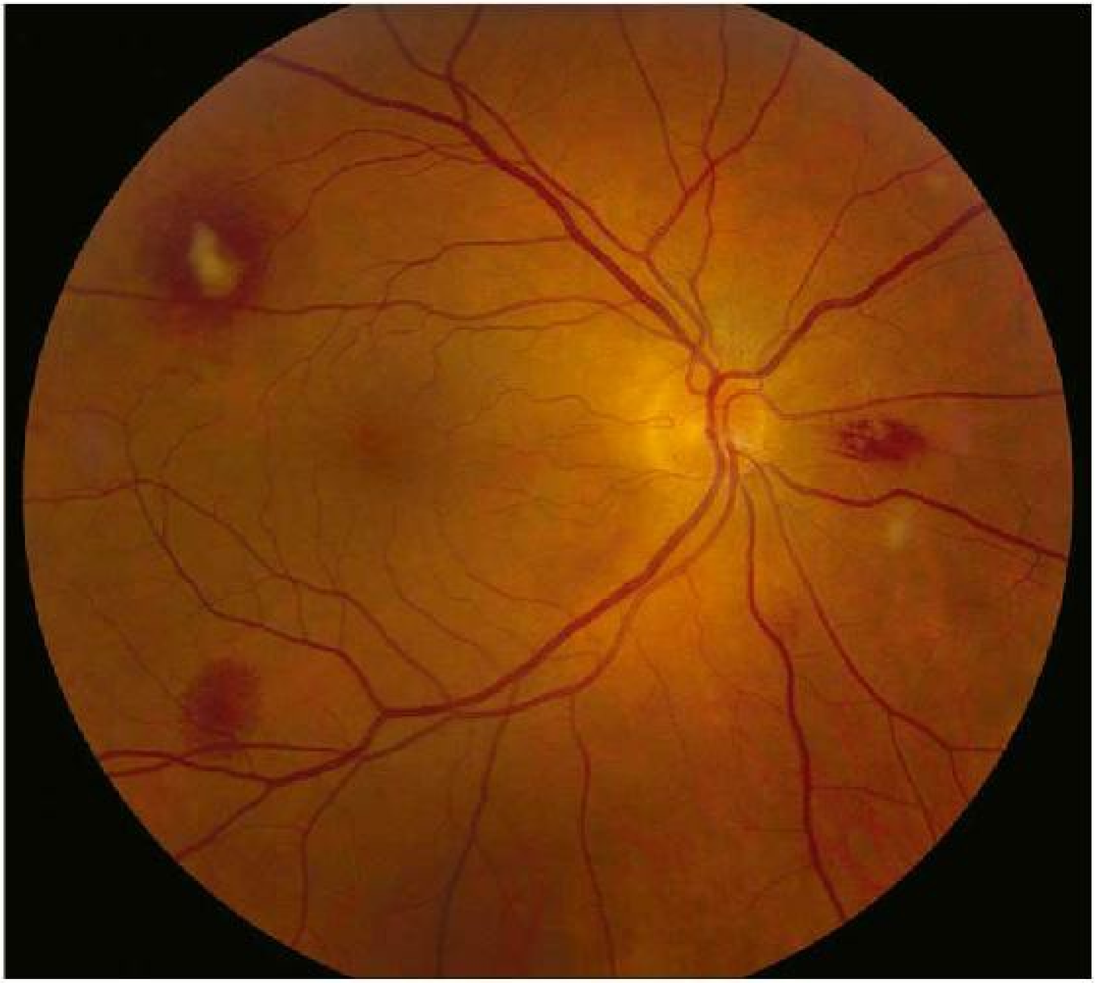

FIGURA 39.4 Mancha de Roth, exsudato algodonoso e hemorragia retiniana em paciente de 48 anos de idade submetido a transplante de fígado com candidemia por imunossupressão.

PERDA VISUAL SÚBITA OU TRANSITÓRIA

Amaurose fugaz Esse termo refere-se ao ataque isquêmico transitório na retina **(Cap. 446)**. Como o tecido neural tem metabolismo intenso, a interrupção do fluxo sanguíneo para a retina por alguns segundos produz *cegueira monocular transitória* – outro termo usado para descrever a amaurose fugaz. Os pacientes descrevem a perda visual como uma cortina caindo, às vezes em apenas uma parte do campo visual. A amaurose fugaz geralmente decorre de um êmbolo aprisionado em uma arteríola retiniana **(Fig. 39.5)**. Se o êmbolo se partir ou passar, o fluxo será restaurado, e a visão voltará rapidamente ao normal sem lesão permanente. Se a interrupção do fluxo se prolongar, a retina interna sofrerá infarto. A oftalmoscopia revela zonas de empalidecimento e edema na retina, que acompanham a distribuição das artérias retinianas. A oclusão completa da artéria central da retina causa interrupção do fluxo sanguíneo, e a retina torna-se leitosa e com fóvea vermelho-cereja **(Fig. 39.6)**. Os êmbolos podem ser compostos por colesterol (placa de Hollenhorst), cálcio ou restos de plaquetas e fibrina. A origem mais comum são placas ateroscleróticas na artéria carótida ou na aorta, embora os êmbolos possam se originar no coração, sobretudo nos pacientes portadores de doença valvular, fibrilação atrial ou anormalidades cinéticas das paredes.

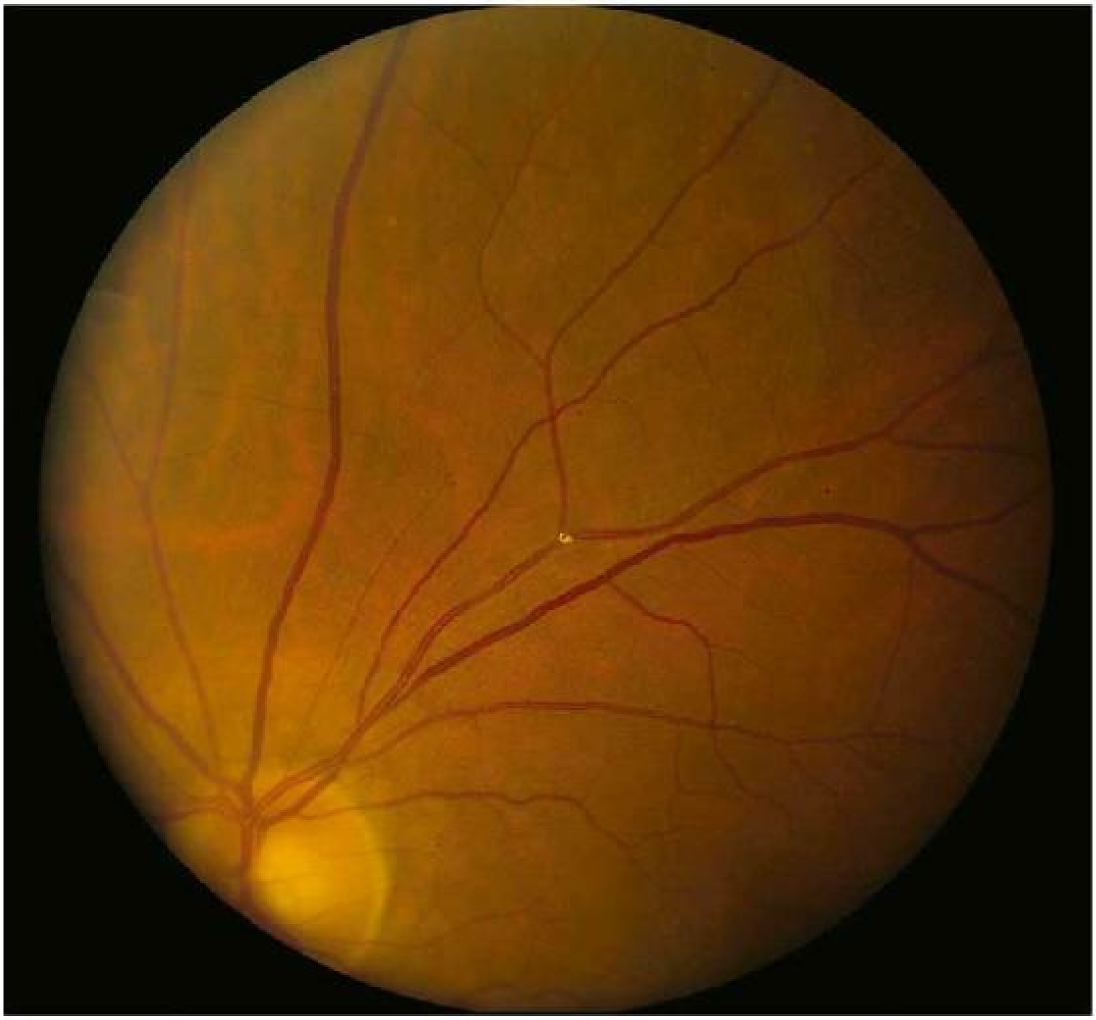

FIGURA 39.5 A placa de Hollenhorst, alojada na bifurcação de uma arteríola retiniana, comprova que o paciente está liberando êmbolos a partir da artéria carótida, dos grandes vasos ou do coração.

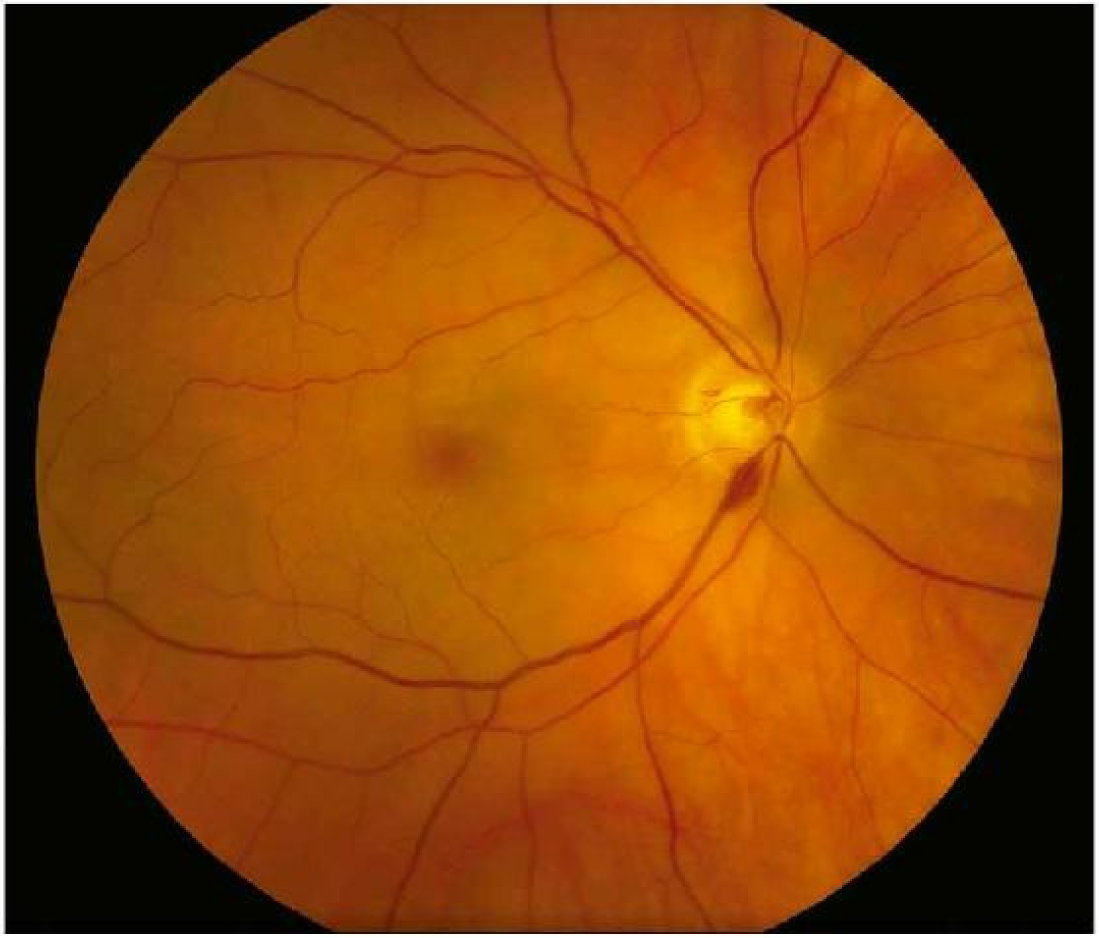

FIGURA 39.6 Obstrução da artéria central da retina em paciente do sexo masculino com 78 anos de idade que se apresentou com redução da acuidade visual no olho direito para contagem de dedos Observe a hemorragia em chama de vela sobre o disco óptico e o aspecto levemente leitoso da mácula com fóvea vermelho-cereja.

Em casos raros, a amaurose fugaz decorre de redução na pressão de perfusão da artéria central da retina em pacientes que apresentam estenose crítica da artéria carótida ipsilateral associada à deficiência do fluxo colateral pelo polígono de Willis. A amaurose fugaz surge quando há queda da pressão sistêmica ou ligeira piora da estenose carótica. É possível que ocorram déficits motores ou sensoriais contralaterais que indicariam isquemia cerebral hemisférica concomitante.

A oclusão da artéria da retina também ocorre, ainda que raramente, associada a enxaqueca retiniana, lúpus eritematoso, anticorpos anticardiolipina, estados de deficiência de anticoagulantes (proteína C, proteína S e antitrombina), gravidez, uso abusivo de drogas IV, discrasias sanguíneas, disproteinemias e arterite temporal.

A *hipertensão arterial sistêmica* grave causa esclerose das arteríolas retinianas, hemorragias em chama de vela, infartos focais do feixe de fibras nervosas (exsudatos algodonosos), bem como vazamentos de lipídeos e líquido (exsudatos duros) sobre a mácula (Fig. 39.7). Nas crises hipertensivas, o vasospasmo das arteríolas retinianas pode causar isquemia com perda visual súbita. A hipertensão arterial aguda também pode provocar cegueira decorrente de edema isquêmico do disco óptico. Os pacientes com retinopatia hipertensiva aguda devem ser tratados com redução da pressão arterial. No entanto, essa redução não pode ser abrupta, uma vez que a hipoperfusão súbita pode causar infarto do disco óptico.

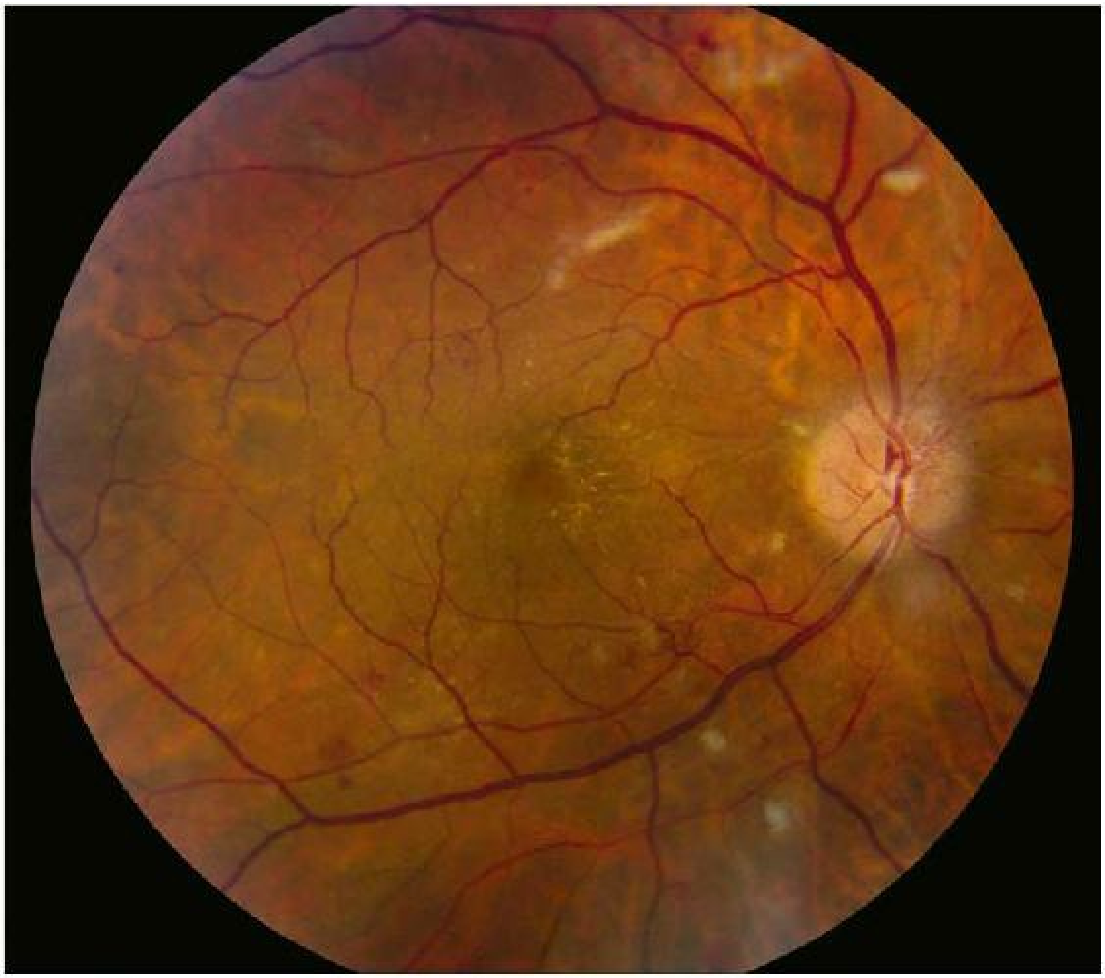

FIGURA 39.7 **Retinopatia hipertensiva com borramento do disco óptico, hemorragia em chama de vela, exsudatos algodonosos** (infarto de fibra nervosa) e exsudato na fóvea em paciente de sexo masculino de 62 anos de idade com insuficiência renal crônica e pressão sistólica acima de 220.

A *oclusão iminente da veia central da retina* ou *de seus ramos* pode produzir episódios prolongados de obscurecimento visual semelhantes aos descritos por pacientes com amaurose fugaz. As veias ficam ingurgitadas e flebíticas com numerosas hemorragias retinianas **(Fig. 39.8)**. Em alguns pacientes, o fluxo sanguíneo venoso retorna de maneira espontânea, mas outros evoluem com obstrução franca e sangramento retiniano extenso (aspecto de “sangue e tempestade”), infarto e perda da visão. A oclusão venosa da retina é muitas vezes idiopática, mas há alguns fatores de risco importantes, como diabetes melito, hipertensão arterial e glaucoma. Fatores capazes de produzir hipercoagulabilidade, como policitemia e trombocitopenia, devem ser corrigidos. O tratamento com ácido acetilsalicílico talvez seja benéfico.

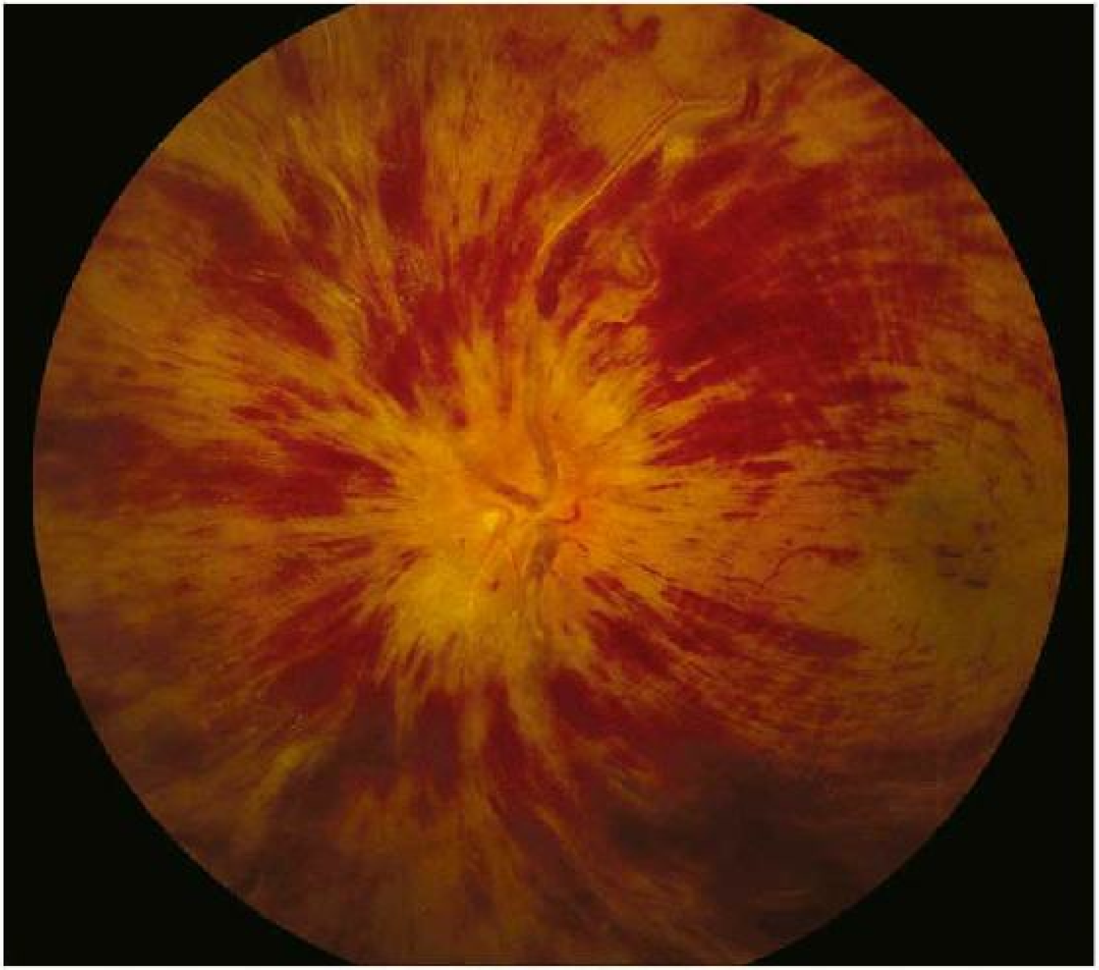

FIGURA 39.8 **A oclusão da veia retiniana central** pode produzir hemorragia retiniana maciça ("sangue e tempestade"), isquemia e perda da visão.

Neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA) É causada por insuficiência de fluxo sanguíneo pelas artérias ciliares posteriores que abastecem o disco óptico. Causa perda visual monocular indolor, em geral súbita, algumas vezes seguida por agravamento progressivo. O disco óptico encontra-se edemaciado e circundado por hemorragias lineares do feixe de fibras nervosas **(Fig. 39.9)**. Existem dois tipos de NOIA: o arterítico e o não arterítico. O não arterítico é o mais comum. Diabetes melito e hipertensão arterial são fatores de risco comuns, mas geralmente não se identifica uma causa específica. Uma arquitetura de disco comprimida com pequena escavação óptica são fatores predisponentes ao desenvolvimento de NOIA não arterítica. Não há tratamento. Cerca de 5% dos pacientes, sobretudo aqueles com idade > 60 anos, apresentam a forma arterítica de NOIA associada à arterite (temporal) de células gigantes **(Cap. 385)**. É urgente identificar a NOIA arterítica para que se inicie de imediato o tratamento com doses elevadas de glicocorticoides, objetivando evitar perda visual no olho contralateral. É possível que estejam presentes sintomas de polimialgia reumática. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa costumam estar elevadas. Nos pacientes que apresentam perda visual sob suspeita de NOIA arterítica, a biópsia da artéria temporal se impõe para a confirmação do diagnóstico. O uso de glicocorticoides deve ser iniciado imediatamente, sem que se aguarde o resultado da biópsia. O diagnóstico de NOIA arterítica dificilmente se sustenta diante de biópsia temporal negativa, mas tais casos, ainda que raramente, podem ocorrer. É importante a biópsia de um segmento arterial com no mínimo 3 cm com exame de um número suficiente de cortes de tecido a partir da amostra.

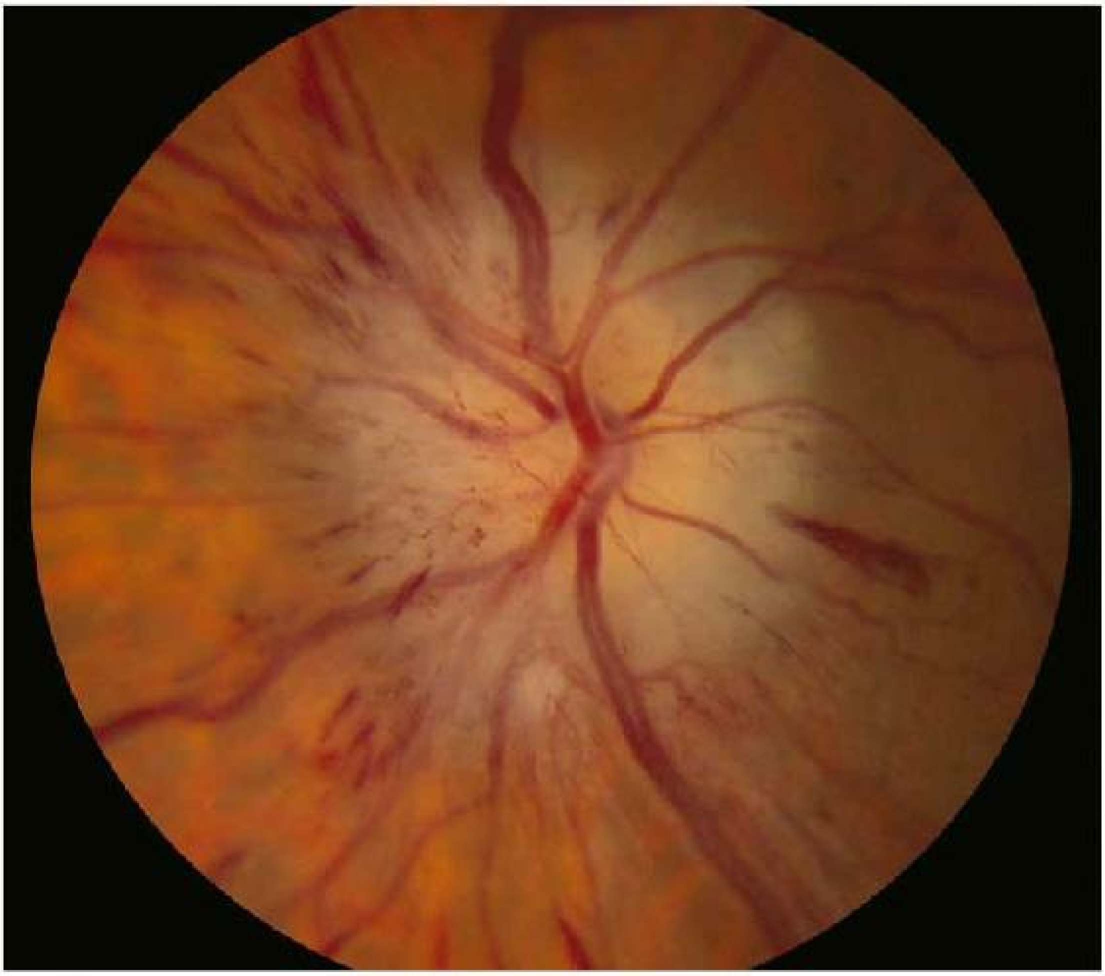

FIGURA 39.9 **Neuropatia óptica isquêmica anterior a partir de arterite temporal** em uma senhora de 67 anos com edema agudo do disco, hemorragia em chama de vela, perda da visão e velocidade de hemossedimentação de 70 mm/h.

Neuropatia óptica isquêmica posterior Trata-se de causa incomum da perda visual aguda, induzida pela combinação de anemia grave e hipotensão. Foram descritos casos após perdas sanguíneas significativas em cirurgia (especialmente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ou da coluna lombar), traumatismo exsanguinante, hemorragia digestiva e diálise renal. O fundo de olho geralmente se apresenta normal, embora possa haver edema do disco óptico se o processo se estender suficientemente no sentido anterior para atingir o globo ocular. Às vezes, pode-se preservar a visão com hemotransfusão imediata e reversão da hipotensão.

Neurite óptica É uma doença inflamatória comum do nervo óptico. No Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), a média de idade dos pacientes foi de 32 anos, 77% eram mulheres, 92% apresentavam dor ocular (sobretudo dor à movimentação ocular) e, em 35%, observou-se edema do disco óptico. Na maioria dos pacientes, o evento desmielinizante foi retrobulbar, e o fundo de olho tinha aspecto normal ao exame inicial **(Fig. 39.10)**, embora com surgimento progressivo de palidez do disco óptico nos meses seguintes.

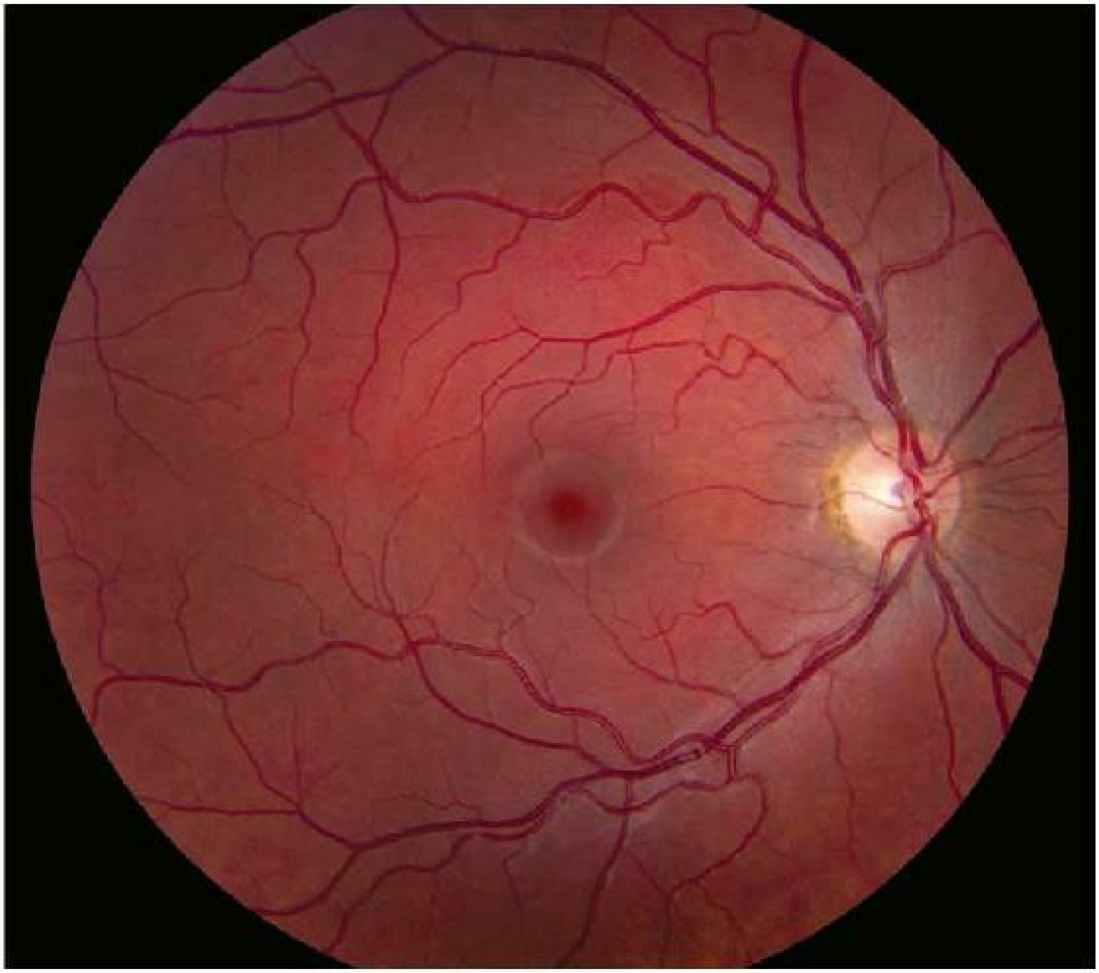

FIGURA 39.10 A neurite óptica retrobulbar é caracterizada por exame de fundo de olho inicialmente normal, sendo essa a origem do dito “o médico nada vê, e o paciente nada enxerga”. A atrofia óptica se desenvolve após crises repetidas e graves.

Quase todos os pacientes tiveram recuperação gradual da visão após episódio único de neurite óptica, mesmo sem tratamento. Essa regra é tão confiável que, se não houver melhora após um primeiro ataque de neurite óptica, o diagnóstico deverá ser posto em dúvida. O tratamento com metilprednisolona IV em altas doses (250 mg, de 6/6 horas, durante 3 dias), seguida por prednisona oral (1 mg/kg/dia, durante 11 dias), não produz diferença na acuidade visual final 6 meses após a crise, porém esse tratamento acelera a recuperação da visão. Portanto, quando a perda visual é grave (inferior a 20/100), frequentemente recomenda-se o uso de glicocorticoides IV seguido por VO.

Em alguns pacientes, a neurite óptica permanece um evento isolado. No entanto, o estudo ONTT mostrou que o risco acumulado de diagnóstico de esclerose múltipla nos 15 anos seguintes a um episódio de neurite óptica é de 50%. Recomenda-se exame de ressonância magnética (RM) cerebral em todos os pacientes que tenham tido uma primeira crise de neurite óptica. Se houver duas ou mais placas na imagem inicial, deve-se considerar a possibilidade de tratar para prevenir o desenvolvimento de novas lesões desmielinizantes (**Cap. 458**).

NEUROPATIA ÓPTICA HEREDITÁRIA DE LEBER

Essa é uma doença que geralmente afeta jovens do sexo masculino. Os pacientes sofrem perda visual gradual, indolor, grave e central em um olho, seguida, semanas a anos depois, por processo semelhante no outro olho. Na fase aguda, o disco óptico apresenta-se levemente pletórico com telangiectasias capilares em sua superfície. No entanto, não há extravasamento vascular à angiografia com fluoresceína. Finalmente, ocorre atrofia do nervo óptico. A causa da neuropatia óptica de Leber é uma mutação de ponto do códon 11778 do gene mitocondrial que codifica a subunidade 4 da desidrogenase do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADH). Foram identificadas outras mutações causadoras dessa doença, a maioria em genes mitocondriais que codificam proteínas envolvidas no transporte de elétrons. As mutações mitocondriais que causam a neuropatia óptica de Leber são herdadas da mãe por toda a prole, mas geralmente apenas os filhos homens apresentam sintomas.

Neuropatia óptica tóxica Doença que pode causar perda visual aguda com edema do disco óptico bilateral e escotomas centrais ou cecocentrais. Já foi descrita após exposição a etambutol, álcool metílico (bebida alcoólica falsificada), etilenoglicol (anticongelante) e monóxido de carbono. Na neuropatia óptica tóxica, a perda visual também pode ocorrer progressivamente e produzir atrofia óptica **(Fig. 39.11)** sem uma fase aguda de edema do disco óptico. Vários agentes foram implicados na neuropatia óptica tóxica, porém as evidências a favor de muitas dessas associações são fracas. Apresentamos a seguir uma lista parcial de fármacos ou toxinas possivelmente responsáveis: dissulfiram, etclorvinol, cloranfenicol, amiodarona, anticorpo monoclonal anti-CD3, ciprofloxacino, digitálicos, estreptomicina, chumbo, arsênio, tálio, D-penicilamina, isoniazida, emetina e sulfonamidas. Estados de deficiência, induzidos por inanição, má absorção ou alcoolismo, podem causar perda visual insidiosa. Os níveis de tiamina, vitamina B_{12} e folato devem ser dosados em todos os pacientes que se apresentem com escotomas bilaterais sem explicação e palidez do disco óptico.

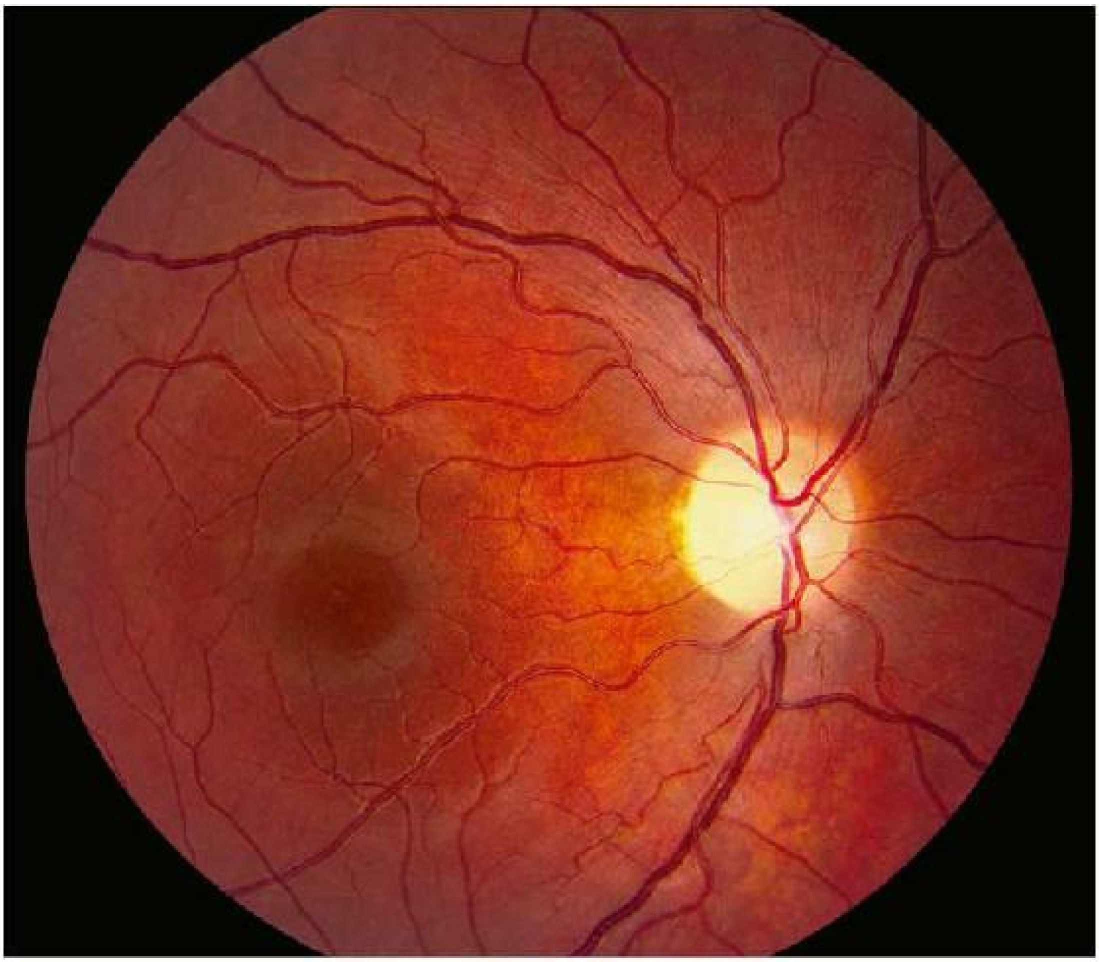

FIGURA 39.11 **A atrofia óptica** não é um diagnóstico específico, mas se refere à combinação de palidez do disco óptico, estreitamento arteriolar e destruição do feixe de fibras nervosas produzidos por diversas doenças oculares, particularmente as neuropatias ópticas.

Papiledema Esse termo descreve o edema bilateral do disco óptico causado por hipertensão intracraniana (Fig. 39.12). A cefaleia é um sintoma concomitante comum, mas não obrigatório. Todas as outras formas de edema do disco óptico (tais como o causado por neurite óptica ou por neuropatia óptica isquêmica) devem ser denominadas simplesmente “edema do disco óptico”. Trata-se de uma convenção, mas que serve para evitar confusões. Muitas vezes, é difícil distinguir entre papiledema e outras formas de edema do disco óptico apenas com fundoscopia. Obscurecimento transitório da visão é um sintoma clássico de papiledema. Ele pode ocorrer apenas em um dos olhos ou simultaneamente em ambos. Esse sintoma geralmente dura segundos, podendo persistir por mais tempo. É possível que ocorram episódios de obscurecimento após mudanças bruscas de posição ou espontaneamente. Se esses episódios forem prolongados ou espontâneos, o papiledema será mais perigoso. A acuidade visual só será afetada pelo papiledema se ele for intenso, de longa duração ou acompanhado de edema macular e hemorragia. A campimetria revela aumento dos pontos cegos e constrição periférica (Fig. 39.3*F*). No papiledema crônico, a perda visual periférica evolui insidiosamente, e o nervo óptico sofre atrofia. Nesse contexto, a redução do edema do disco óptico é um sinal funesto de que o nervo está morrendo, e não uma indicação promissora de resolução do papiledema.

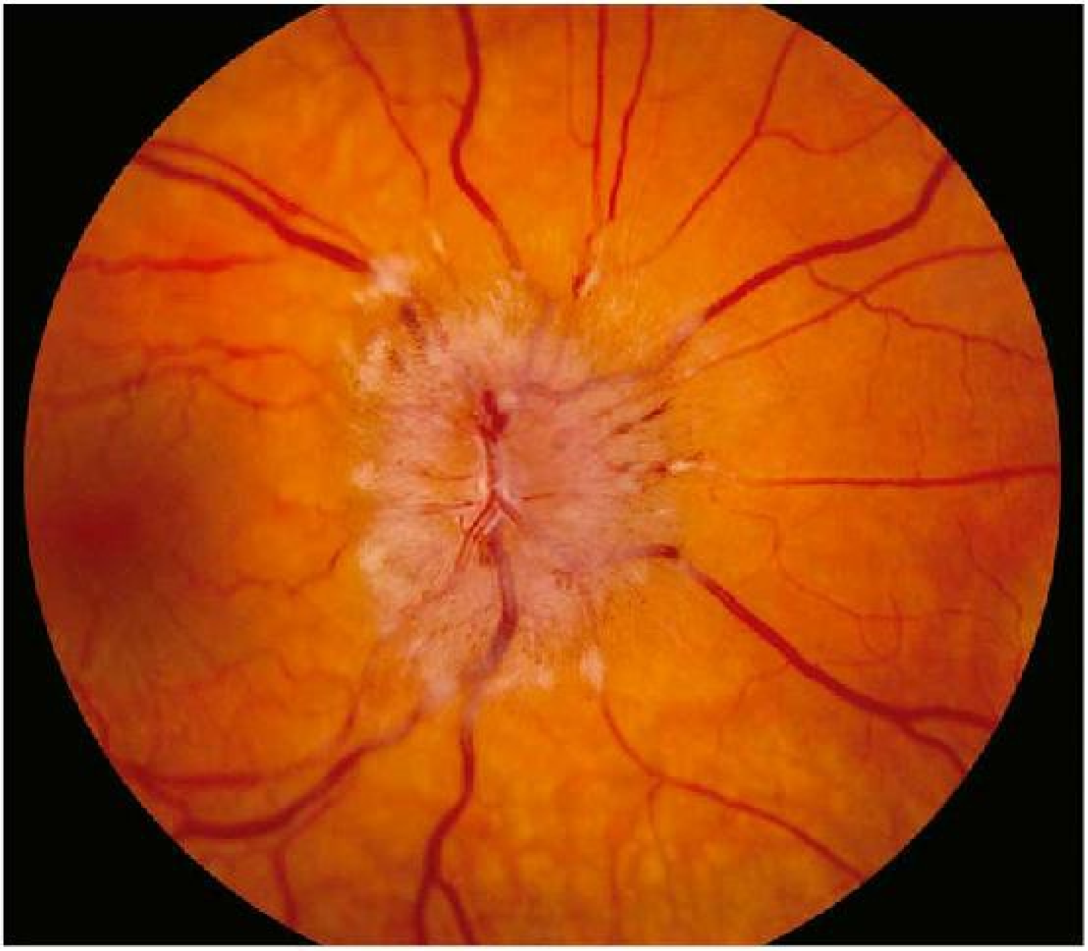

FIGURA 39.12 **Papiledema significa edema do disco óptico causado por elevação na pressão intracraniana.** Esta jovem desenvolveu papiledema, com hemorragias e exsudatos algodonosos como efeito colateral raro do tratamento de acne com tetraciclina.

Na investigação de papiledema, há necessidade de neuroimagem para excluir a presença de lesão intracraniana. A angiorressonância magnética (ARM) é útil em alguns casos para investigar oclusão dos seios venosos ou *shunt* arteriovenoso. Se os exames neurorradiológicos forem negativos, deve-se medir a pressão liquórica subaracnóidea por meio de punção lombar. A pressão liquórica alta com líquido cerebrospinal normal aponta, por exclusão, para o diagnóstico de *pseudotumor cerebral* (hipertensão intracraniana idiopática). A maioria dos pacientes é formada por mulheres jovens e obesas. O uso de inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, reduz a pressão intracraniana ao diminuir a produção de líquido cerebrospinal. A redução do peso é vital: deve-se considerar indicar cirurgia bariátrica aos pacientes que não consigam perder peso com controle da dieta. Se a perda de visão for grave ou progressiva, deve-se proceder a um *shunt* imediatamente para prevenção de cegueira. Em alguns casos, a cegueira súbita, causada por papiledema fulminante, exige cirurgia de emergência.

Drusas do disco óptico São depósitos refrativos dentro da substância da cabeça do nervo óptico **(Fig. 39.13)**. Não têm relação com as drusas da retina, que ocorrem na degeneração macular relacionada com a idade. As drusas do disco óptico são mais comuns em pessoas de descendência europeia setentrional. O diagnóstico é óbvio quando se detectam as drusas como partículas brilhantes sobre a superfície do disco óptico. No entanto, em muitos pacientes, as drusas situam-se abaixo da superfície, produzindo um pseudopapiledema. É importante reconhecer as drusas do disco óptico para evitar uma investigação desnecessária de papiledema. A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) são métodos sensíveis para a detecção de drusas ocultas, considerando que possuem cálcio em sua composição. Na maioria dos pacientes, esse é um achado incidental e inócuo. No entanto, podem produzir obscurecimento visual em alguns casos. Na campimetria, formam pontos cegos aumentados e escotomas arqueados decorrentes de danos ao disco óptico. Com o envelhecimento, as drusas tendem a se tornar mais expostas na superfície do disco à medida que a atrofia óptica avança. Hemorragia, membrana coroidal neovascular e NOIA são mais frequentes em pacientes com drusas do disco óptico. Não há tratamento.

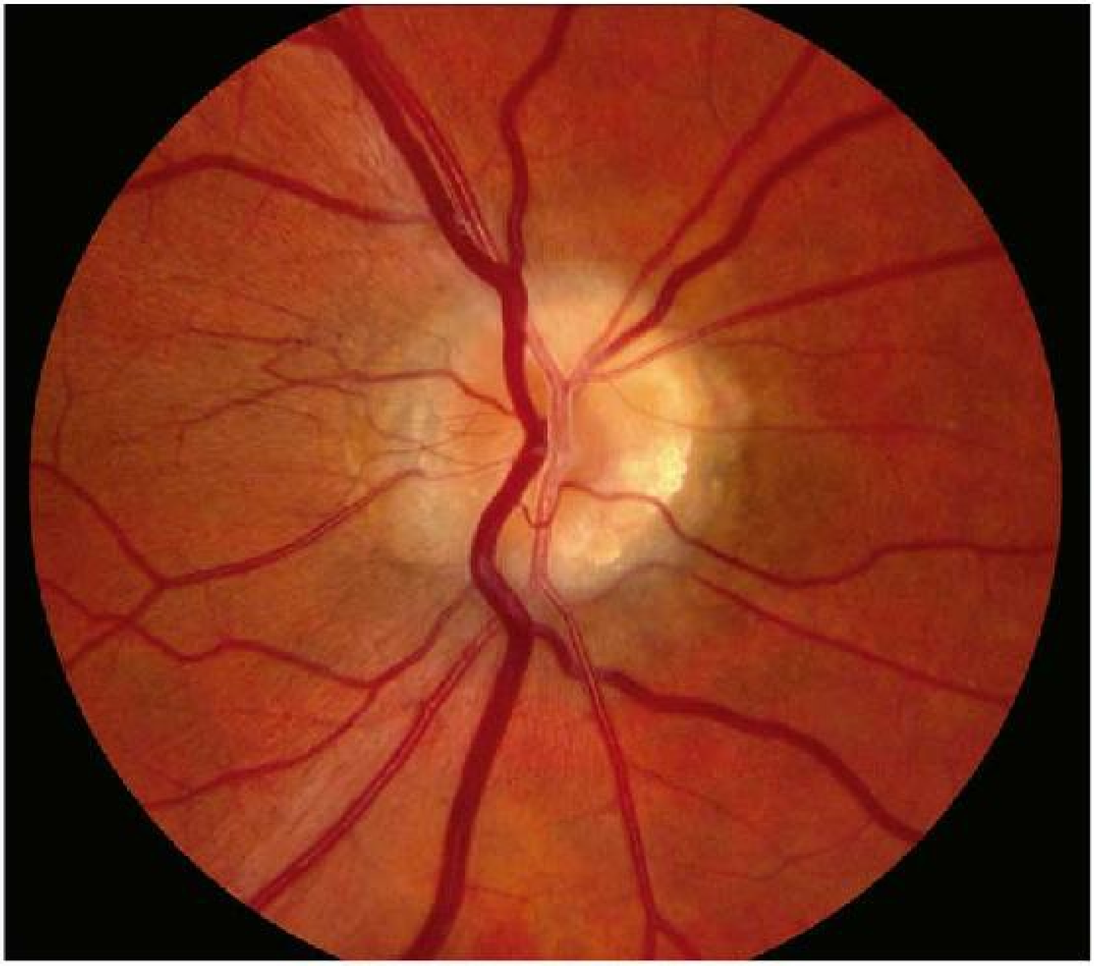

FIGURA 39.13 **As drusas do disco óptico** são depósitos calcificados semelhantes a amoras no interior do disco óptico de etiologia desconhecida que causam “pseudopapiledema”.

Degeneração do vítreo Ocorre em todos os indivíduos com o avançar da idade e produz sintomas visuais. Surgem opacidades no vítreo que formam sombras incômodas sobre a retina. Quando os olhos se movimentam, essas imagens “flutuantes” se movem em sincronia, porém com um pequeno retardo, causado pela inércia do gel vítreo. A tração do vítreo sobre a retina produz um estímulo mecânico, que leva à percepção de clarões. Essa fotopsia é breve e monocular, diferentemente das cintilações bilaterais e prolongadas da enxaqueca cortical. A contração do vítreo pode levá-lo a separar-se abruptamente da retina, evento precedido por assustadora chuva de imagens flutuantes e fotopsia. Tal processo, denominado *descolamento do vítreo*, é um evento degenerativo comum em idosos. Não é deletério a não ser que cause danos à retina. Em qualquer paciente que se queixe de imagens flutuantes ou fotopsia, é importante uma cuidadosa fundoscopia, com dilatação, para a pesquisa de lacerações ou orifícios na periferia. Se for encontrada uma lesão desse tipo, a aplicação de *laser* poderá impedir o descolamento da retina. Ocasionalmente uma laceração provoca ruptura de um vaso sanguíneo da retina causando hemorragia do vítreo com perda súbita de visão. Quando se tenta a oftalmoscopia, o fundo fica oculto por névoa sanguínea escura. Deve-se, então, examinar o interior do olho por meio de US para a pesquisa de laceração ou descolamento da retina. Se a hemorragia não melhorar espontaneamente, pode-se remover o vítreo cirurgicamente. Também é possível haver hemorragia vítrea a partir dos frágeis vasos neovasculares que proliferam sobre a superfície retiniana em pacientes portadores de diabetes melito, anemia falciforme e outras doenças oculares isquêmicas.

Descolamento da retina Produz sintomas, como imagens flutuantes, clarões e escotoma no campo visual periférico, na área correspondente ao descolamento **(Fig. 39.14)**. Se o descolamento envolver a fóvea, haverá deficiência nos impulsos aferentes à pupila e redução da acuidade visual. Na maioria dos casos, o descolamento da retina começa com um orifício, dobra ou laceração na retina periférica (descolamento regmatogênico da retina). Os pacientes que apresentam afinamento periférico da retina (degeneração em treliça) são especialmente vulneráveis a esse processo. Uma vez surgida uma falha na retina, o vítreo liquefeito entra pelo espaço sub-retiniano e separa a retina do epitélio pigmentado. A combinação do tracionamento da retina pelo vítreo com a entrada de líquido por trás da retina leva, inexoravelmente, ao descolamento. Os pacientes com histórico de miopia, traumatismo ou extração de catarata são os que apresentam os maiores riscos de descolamento de retina. O diagnóstico é confirmado com o exame oftalmoscópico sob dilatação.

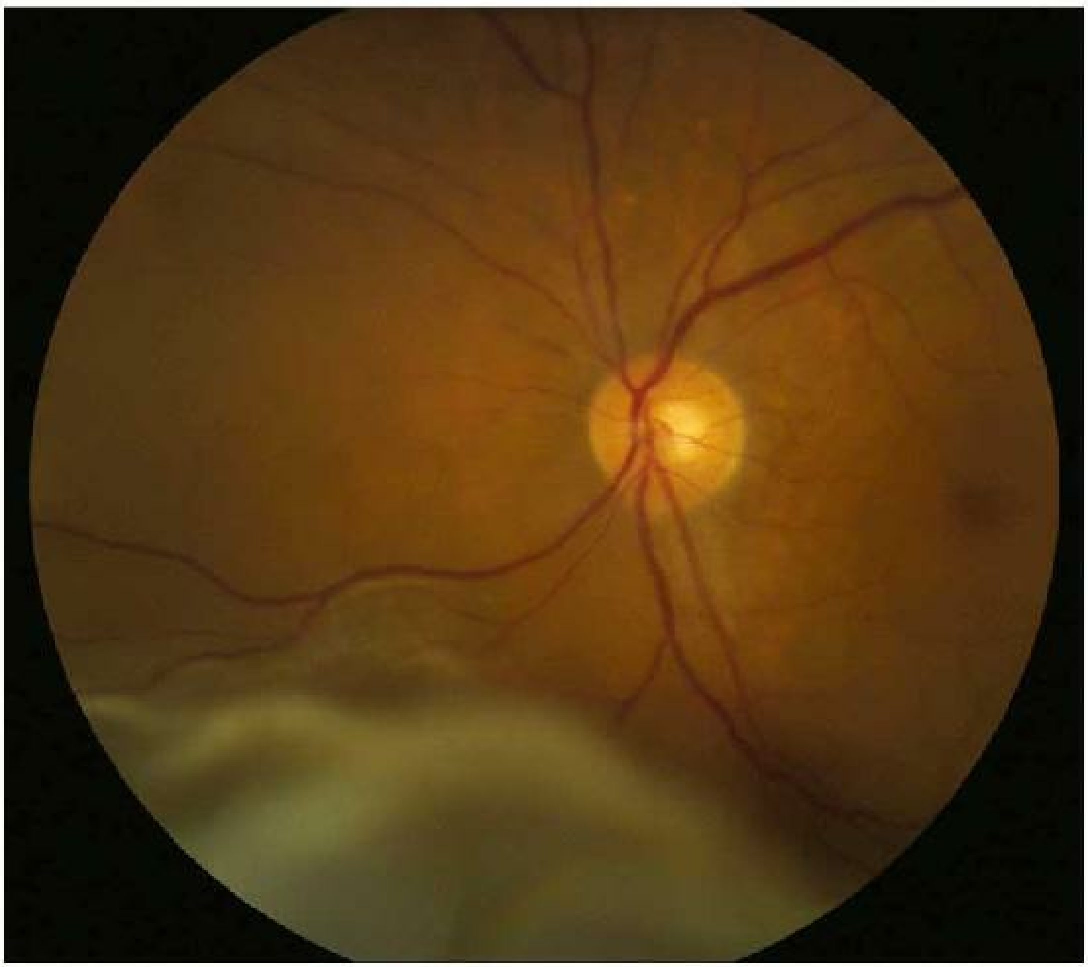

FIGURA 39.14 **O descolamento da retina** aparece como lâmina elevada no tecido da retina com dobras. Neste paciente, a fóvea foi poupada, de forma que a acuidade visual era normal, mas um descolamento inferior produziu escotoma superior.

Enxaqueca clássica (Ver também Cap. 447.) Ocorre, em geral, associada a uma aura visual que dura cerca de 20 minutos. Na crise típica, há um pequeno distúrbio no centro do campo visual que progride em direção à periferia, deixando atrás um escotoma transitório. Na enxaqueca, o limite de expansão do escotoma tem borda cintilante, oscilante ou em zigue-zague. Essa borda se assemelha às muralhas de uma cidade fortificada, daí a expressão *espectro de fortificação*. Os pacientes fornecem descrições diferentes do espectro de fortificação, e é possível que sejam confundidas com as da amaurose fugaz. Nos casos de enxaqueca, o sintoma geralmente tem maior duração e é percebido nos dois olhos, enquanto, na amaurose fugaz, é mais breve e ocorre em apenas um olho. Os fenômenos relacionados com a enxaqueca continuam visíveis no escuro ou quando o paciente fecha os olhos. Em geral, ficam restritos ao hemicampo visual esquerdo ou direito, mas podem ocorrer nos dois campos ao mesmo tempo. Os pacientes muitas vezes têm histórico de crises estereotipadas. Na maioria dos pacientes, a cefaleia surge quando os sintomas visuais desaparecem.

Ataques isquêmicos transitórios A insuficiência vertebrobasilar pode causar sintomas visuais homônimos agudos. Muitos pacientes afirmam, erroneamente, ter sintomas no olho esquerdo ou no direito. Na verdade, esses sintomas afetam os hemicampos direito ou esquerdo dos dois olhos. A interrupção da irrigação do córtex cerebral leva a um anuviamento ou acinzamento súbito da visão, às vezes com luzes lampejantes ou outros fenômenos positivos similares aos da enxaqueca. Os ataques isquêmicos corticais são mais breves que os da enxaqueca, ocorrem em pacientes mais idosos e não provocam cefaleia. Podem estar associados a sinais de isquemia do tronco encefálico, tais como diplopia, vertigem, parestesia, fraqueza ou disartria.

Acidente vascular encefálico Ocorre quando há interrupção prolongada da irrigação sanguínea do córtex visual pela artéria cerebral posterior. Ao exame, o único achado é um defeito homônimo dos campos visuais, cujo limite coincide com o meridiano vertical. Em geral, o AVE do lobo occipital é causado por oclusões trombóticas do sistema vertebrobasilar por êmbolo ou dissecção. Outras causas comuns de perda visual cortical hemianóptica são hemorragias lobares, tumores, abscessos e malformações arteriovenosas.

Perda visual factícia (funcional, não orgânica) Ocorre em pacientes histéricos ou simuladores. Os últimos representam a grande maioria, que finge ter perdido a visão buscando simpatia, tratamento especial ou ganho financeiro. Suspeita-se de simulação quando a história é atípica, os achados físicos estão ausentes ou são contraditórios, há incongruências nos achados dos exames ou existe a perspectiva de ganhos secundários. Nos EUA, onde são abundantes os processos judiciais, a busca de benefícios fraudulentos levou a uma verdadeira epidemia de cegueira factícia.

PERDA VISUAL CRÔNICA

Catarata Consiste em opacificação do cristalino em grau suficiente para reduzir a visão. A maioria das cataratas tem evolução lenta, acompanhando o envelhecimento. Evolui mais rapidamente nos pacientes com histórico de traumatismo ocular, uveíte ou diabetes melito. Várias doenças genéticas, como a distrofia miotônica, neurofibromatose tipo 2 e galactosemia, podem levar à catarata. A radioterapia e os glicocorticoides podem ter, como efeito colateral, o surgimento de cataratas. Nesses casos, sua localização é subcapsular posterior. A catarata pode ser detectada pela ausência do reflexo vermelho da luz do oftalmoscópio incidindo no fundo do olho ou pelo exame com lâmpada de fenda com dilatação pupilar.

O único tratamento para a catarata é a extração cirúrgica da lente opacificada. Milhões de cirurgias de catarata são realizadas anualmente em todo o planeta. A operação geralmente é feita com anestesia local em regime ambulatorial. Uma lente intraocular de plástico ou de silicone é implantada na cápsula esvaziada do cristalino na câmara posterior, como substituta da lente natural com recuperação rápida da visão. Mais de 95% dos pacientes que se submetem à extração da catarata têm melhora da visão. Em alguns pacientes, a cápsula da lente, que permanece no olho depois de extraída a catarata, eventualmente se opacifica, levando a uma perda secundária na visão. Para restaurar a claridade, faz-se uma pequena abertura com *laser* na cápsula, denominada capsulotomia posterior.

Glaucoma Trata-se de neuropatia óptica insidiosa e lentamente progressiva que geralmente está associada à elevação crônica da pressão intraocular. Depois da catarata, é a causa mais comum de cegueira em todo o mundo. É especialmente prevalente em afrodescendentes. Não se sabe por qual mecanismo a hipertensão intraocular danifica o nervo óptico. Os axônios que entram pelas áreas temporais inferior e superior do disco são os primeiros a serem danificados, o que produz os típicos escotomas arqueados (ou de feixes nervosos) à campimetria. Com a destruição das fibras, a borda neural do disco óptico se retrai, e sua escavação fisiológica aumenta **(Fig. 39.15)**. Esse processo é denominado "escavação" patológica. A razão escavação/disco é expressa como uma fração (p. ex., 0,2). A razão escavação/disco varia amplamente em indivíduos normais, o que dificulta o diagnóstico de glaucoma pela simples observação de escavação óptica incomumente grande ou profunda. O cuidadoso registro dos resultados de exames seriados pode ser útil. Nos pacientes em que a escavação é fisiológica, ela se mantém estável, enquanto, naqueles portadores de glaucoma, ela aumenta inexoravelmente ao longo dos anos. A observação de aumento progressivo da escavação e a detecção de escotoma arqueado ou de degrau nasal na campimetria computadorizada são suficientes para firmar o diagnóstico de glaucoma. A tomografia de coerência óptica revela perda correspondente de fibras ao longo das vias arqueadas na camada de fibras nervosas.

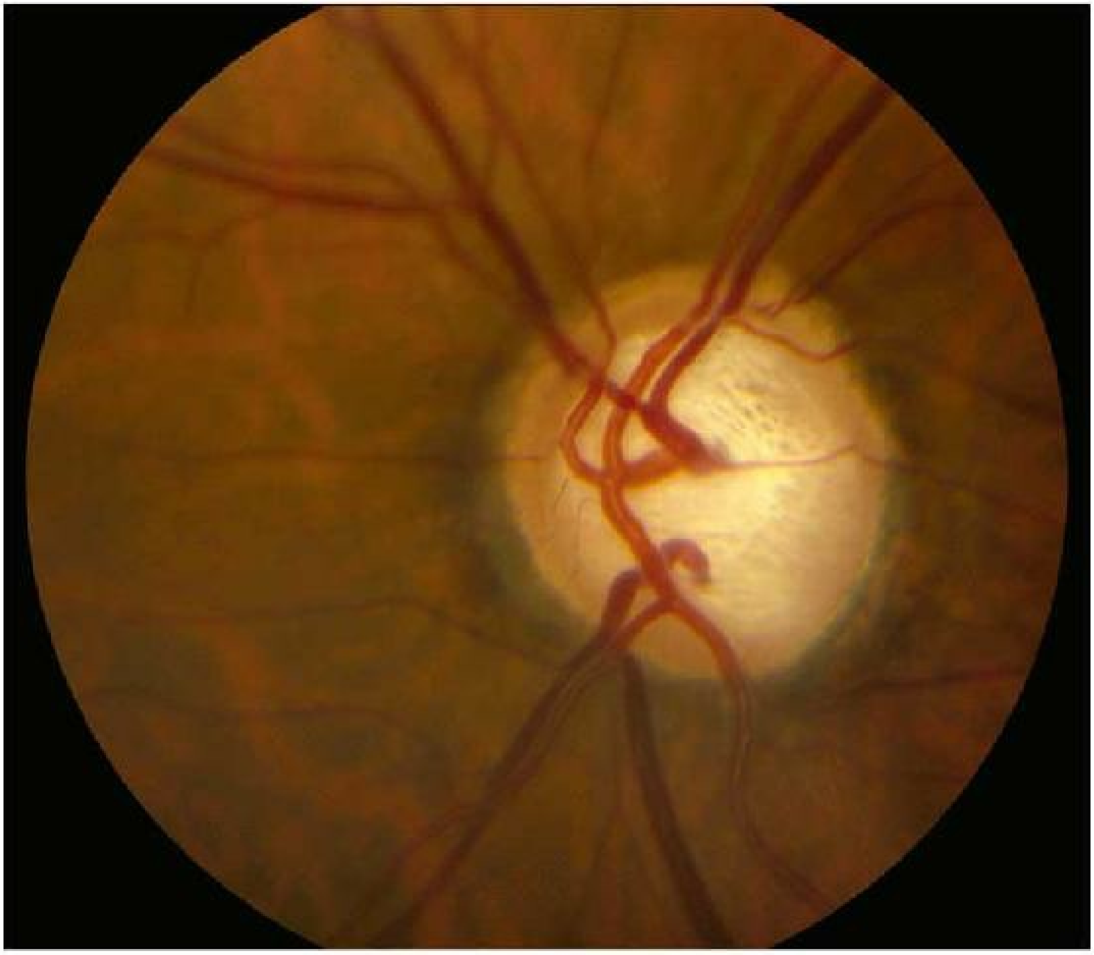

FIGURA 39.15 **O glaucoma resulta em "escavação"** à medida que a borda neural é destruída, e a escavação central vai se alargando e se tornando mais profunda. A razão escavação/disco neste paciente é de cerca de 0,8.

Cerca de 95% dos pacientes com glaucoma apresenta ângulo aberto da câmara anterior. Nos indivíduos mais afetados, a pressão intraocular está elevada. Não são conhecidas as causas da hipertensão intraocular, mas, nas formas hereditárias, há associação com mutações genéticas. Surpreendentemente, um terço dos pacientes com glaucoma de ângulo aberto apresenta pressão intraocular dentro da variação normal de 10-20 mmHg. Para essa forma, assim chamada glaucoma com pressão normal ou baixa, a miopia elevada é fator de risco.

Os glaucomas crônicos de ângulo fechado e de ângulo aberto geralmente são assintomáticos. Apenas o glaucoma agudo de ângulo fechado causa hiperemia ou dor ocular, em razão da elevação abrupta da pressão intraocular. Em todas as formas de glaucoma, a acuidade da fóvea é poupada até os estágios finais da doença. Por esses motivos, é possível haver danos graves e irreversíveis antes que paciente ou médico identifiquem o problema. Assim, é de vital importância proceder ao rastreamento de pacientes para glaucoma avaliando-se a razão escavação/disco e medindo-se a pressão intraocular. O tratamento do glaucoma é feito com uso tópico de agonistas adrenérgicos e colinérgicos, betabloqueadores e análogos das prostaglandinas. Em alguns casos, a absorção sistêmica dos betabloqueadores a partir do uso de colírios pode ser suficiente para causar efeitos colaterais, como bradicardia, hipotensão, bloqueio de ramo, broncospasmo e depressão. Os inibidores da anidrase carbônica, tópicos ou orais, são usados para diminuir a pressão intraocular por meio da redução da produção de humor aquoso. O tratamento da malha trabecular do ângulo da câmara anterior com *laser* melhora a drenagem ocular do humor aquoso. Se os tratamentos clínicos e a *laser* não conseguirem deter os danos ao nervo óptico provocados pelo glaucoma, a conduta deverá ser a construção cirúrgica de um filtro (trabeculectomia) ou a instalação de um dispositivo de drenagem para o escoamento de de humor aquoso do olho de maneira controlada.

Degeneração macular Nos pacientes idosos, esta é uma causa importante da perda gradual, indolor e bilateral da visão central. Ocorre nas formas não exsudativa (seca) e exsudativa (úmida). A inflamação pode ser importante em ambas as formas de degeneração macular; a suscetibilidade está associada a variações no gene que codifica o fator H do complemento, um inibidor da via alternativa do complemento. O processo não exsudativo se inicia com o acúmulo de depósitos extracelulares, denominados drusas, sob o epitélio pigmentar da retina. Na oftalmoscopia, esses depósitos são pleomórficos, mas geralmente aparecem como pequenas lesões amarelas isoladas agrupadas na mácula **(Fig. 39.16)**. Com o tempo, tornam-se maiores, mais numerosos e tendem a confluir. O epitélio pigmentar da retina fica atrófico e passa a apresentar descolamentos focais, o que interfere na função dos fotorreceptores, levando à perda visual. O tratamento feito com as vitaminas C e E, betacaroteno e zinco pode retardar a degeneração macular seca.

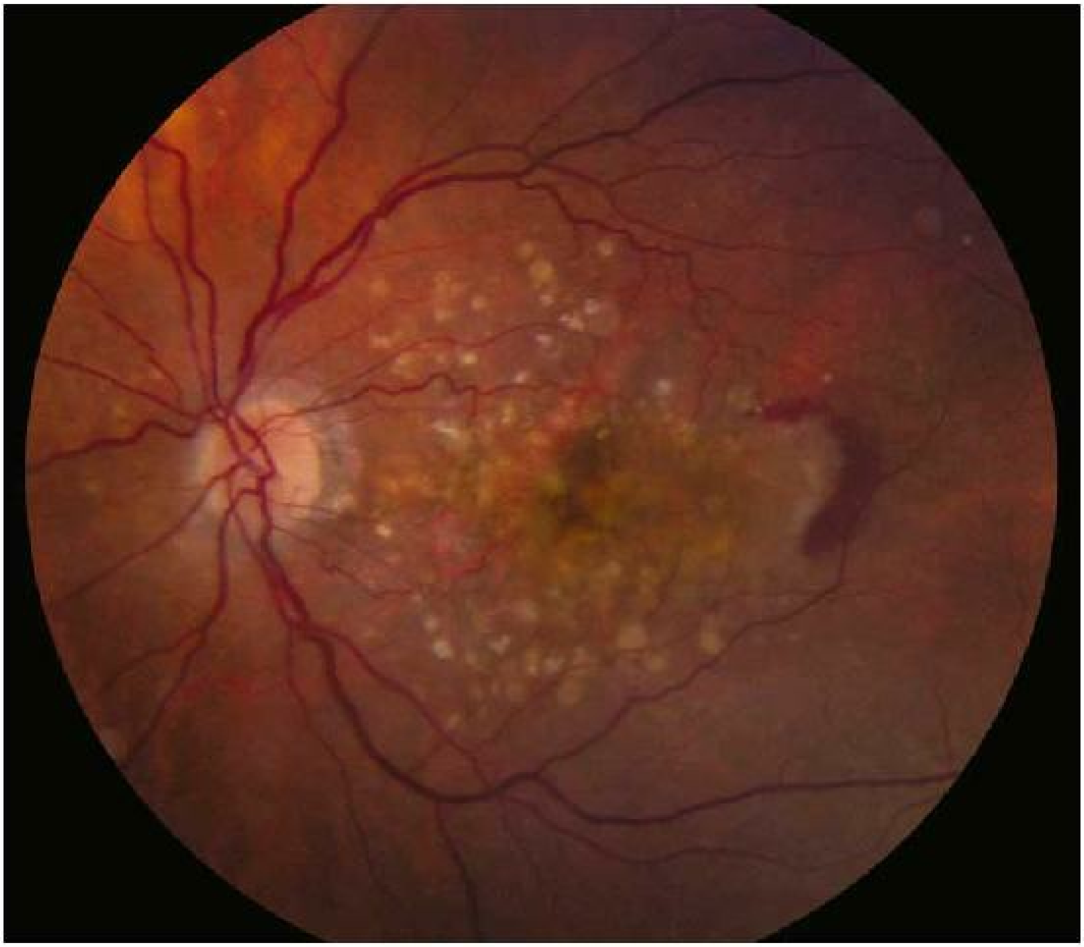

FIGURA 39.16 A degeneração macular relacionada com a idade consiste em drusas amarelas distribuídas na mácula (forma seca) e de um crescente de hemorragia temporal à fóvea com origem na membrana neovascular sub-retiniana (forma exsudativa).

A degeneração macular exsudativa, que responde pela minoria desses casos, ocorre quando vasos neovasculares da coroide crescem, passando por falhas na membrana de Bruch, e proliferam sob o epitélio pigmentado da retina ou sob a retina. O vazamento a partir desses vasos produz elevação da retina, com distorções (metamorfopsia) e turvação da visão. Embora a instalação dos sintomas geralmente seja gradual, o sangramento a partir da membrana sub-retiniana coroidal neovascular às vezes causa perda visual aguda. As membranas neovasculares podem ser difíceis de serem visualizadas ao exame fundoscópico, uma vez que se encontram sob a retina. A angiografia com fluoresceína e a tomografia de coerência óptica, uma técnica para adquirir imagens da retina em corte transversal, são extremamente úteis para a detecção. Hemorragias volumosas ou repetidas sob a retina a partir de membranas neovasculares resultam em fibrose, desenvolvimento de cicatriz macular redonda (em forma de disco) e perda permanente da visão central.

Houve um grande avanço terapêutico com a descoberta de que a degeneração macular exsudativa poderia ser tratada com injeção intraocular de antagonistas do fator de crescimento do endotélio vascular. Administra-se bevacizumabe, ranibizumabe ou aflibercepte por meio de injeção direta na cavidade vítrea, inicialmente com frequência mensal. Esses anticorpos produzem regressão das membranas neovasculares, bloqueando a ação do fator de crescimento do endotélio vascular e, consequentemente, melhoram a acuidade visual.

Coriorretinopatia serosa central Essa doença acomete principalmente homens entre 20 e 50 anos de idade. O extravasamento de líquido seroso a partir da coroide causa pequenos descolamentos localizados no epitélio pigmentado da retina e na retina neurossensorial. Esses descolamentos, ao atingir a mácula, produzem sintomas agudos ou crônicos de metamorfopsia e turvamento da visão. São difíceis de serem vistos à oftalmoscopia direta, pois a retina descolada é transparente, e a elevação, pequena. A tomografia de coerência óptica revela a presença de líquido sob a retina e a angiografia com fluoresceína demonstra fluxo do corante para o espaço sub-retiniano. Não se sabe a causa da coriorretinopatia serosa central. Os sintomas poderão ceder espontaneamente se a retina readerir, mas é comum a recorrência do descolamento. A fotocoagulação a *laser* tem sido benéfica em alguns casos.

Retinopatia diabética Doença considerada rara até 1921, quando a descoberta da insulina levou à melhora radical na expectativa de vida dos pacientes com diabetes melito. Atualmente, a retinopatia do diabetes é uma das causas mais importantes de cegueira nos EUA. A retinopatia leva anos para se desenvolver, mas acaba por surgir em quase todos os casos. A vigilância regular, feita por meio de fundoscopia com dilatação da pupila, é vital em todos os pacientes diabéticos. Na retinopatia diabética avançada, a proliferação de vasos neovasculares leva à cegueira por hemorragia vítrea, descolamento da retina e glaucoma **(Fig. 39.17)**. Na maioria dos pacientes, é possível evitar essas complicações com o uso de fotocoagulação a *laser* panretiniana no momento apropriado da evolução da doença. **Para uma discussão mais ampla acerca das manifestações e do tratamento da retinopatia diabética, ver os Capítulos 417, 418 e 419.**

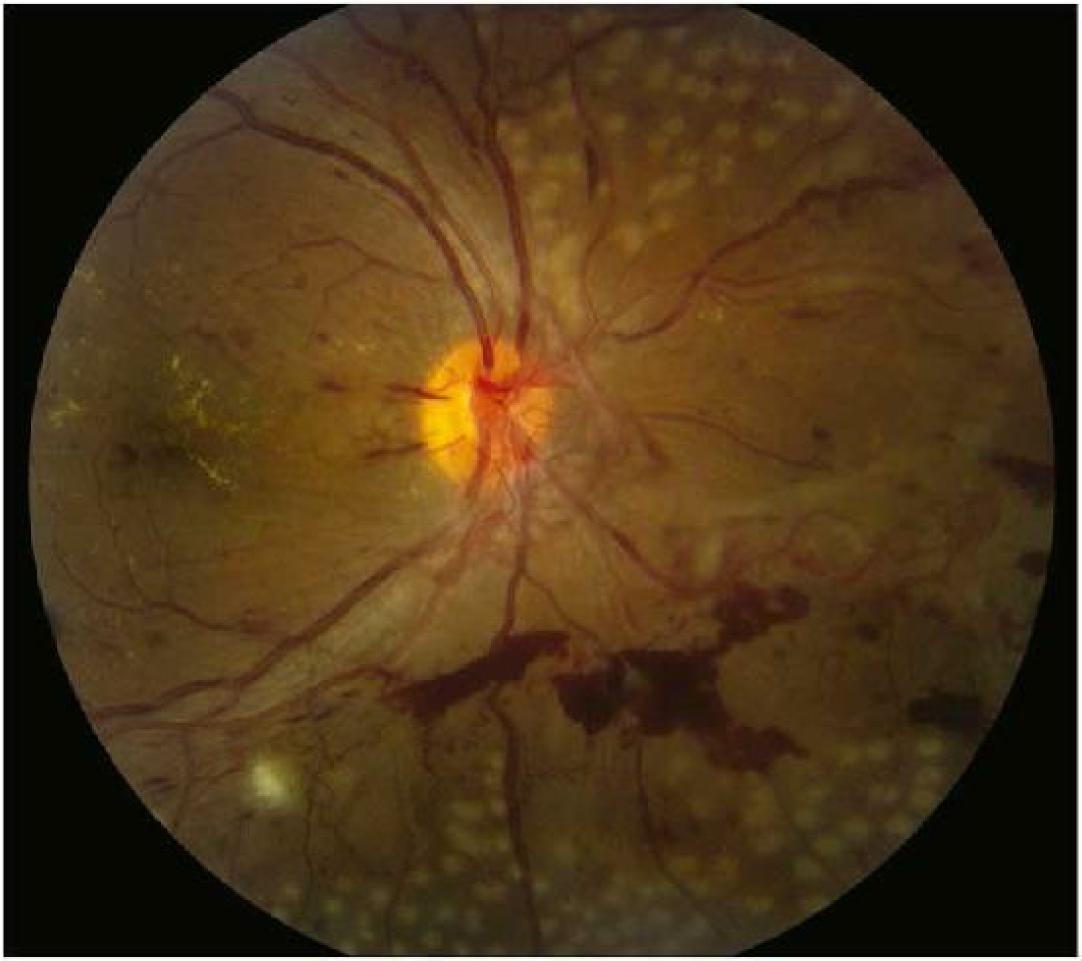

FIGURA 39.17 Retinopatia proliferativa do diabético em homem de 25 anos de idade e história de 18 anos de diabetes melito, com neovascularização originada no disco óptico, hemorragia de retina e vítreo, exsudatos algodonosos e exsudato na mácula. As manchas redondas na periferia representam fotocoagulação panretiniana recentemente aplicada.

Retinite pigmentosa Trata-se de termo geral utilizado para designar um grupo diverso de distrofias dos cones e bastonetes caracterizadas por cegueira noturna progressiva, constrição dos campos visuais com escotoma em anel, perda de acuidade e alterações ao eletrorretinograma (ERG). Existem formas autossômicas recessivas, dominantes, ligadas ao X e esporádicas. O nome da doença tem origem nos depósitos negros e irregulares de grumos de pigmento na retina periférica, denominados espículas ósseas, dada a sua semelhança com as espículas do osso esponjoso **(Fig. 39.18)**. A denominação é imprópria, uma vez que a retinite pigmentosa não é um processo inflamatório. A maioria dos casos deve-se a uma mutação do gene da rodopsina (o fotopigmento do bastonete) ou do gene da periferina, uma glicoproteína localizada nos segmentos externos dos fotorreceptores. A vitamina A (15.000 UI/dia) retarda um pouco a piora do ERG em pacientes com retinite pigmentosa, mas não produz benefícios na acuidade ou nos campos visuais.

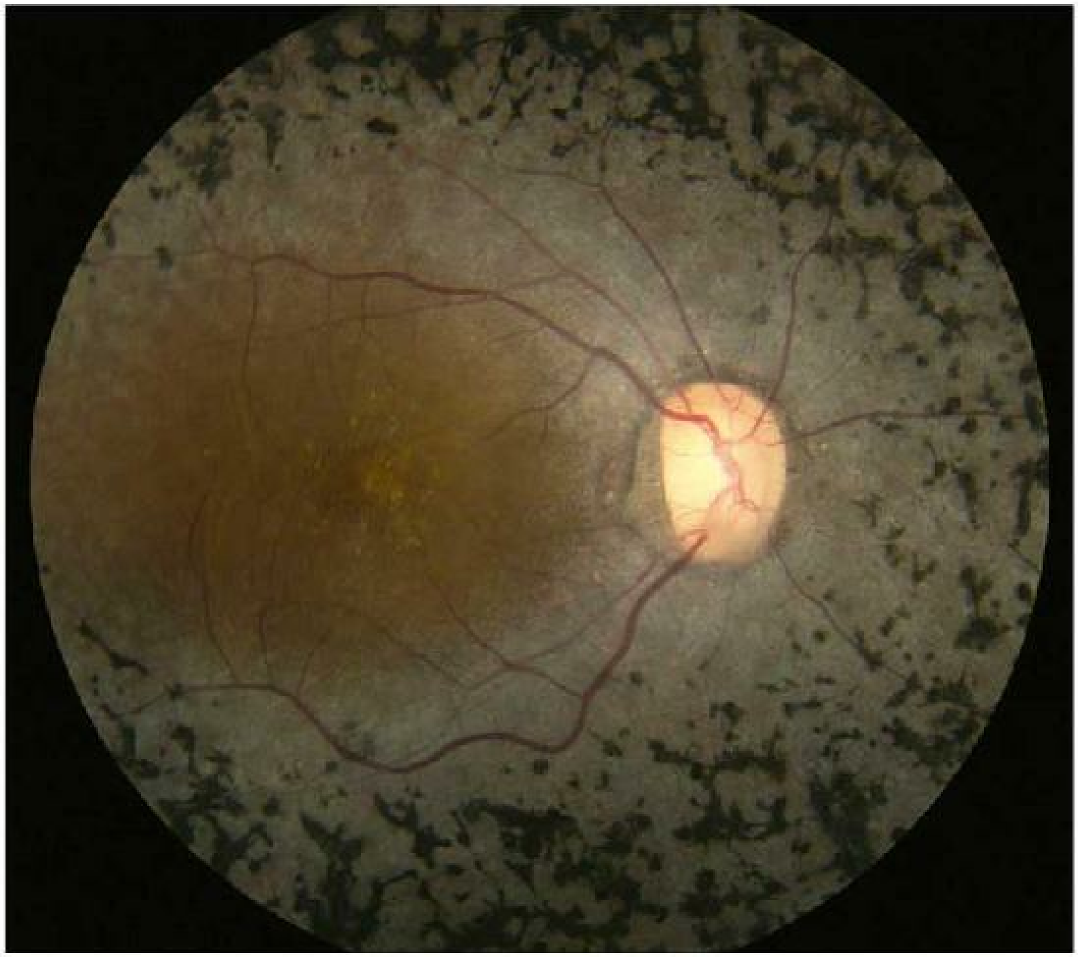

FIGURA 39.18 Retinite pigmentosa com depósitos de pigmento negro conhecidos como "espículas ósseas". O paciente apresentava perda de visão periférica com preservação da visão central (macular).

A amaurose congênita de Leber, uma rara distrofia de cones, tem sido tratada com reposição da proteína RPE65 faltante por meio de terapia gênica, com melhora discreta na função visual. Existem formas de retinite pigmentosa associadas a doenças hereditárias sistêmicas raras, como a degeneração olivopontinocerebelar, doença de Bassen-Kornzweig, síndrome de Kearns-Sayre e doença de Refsum. O uso prolongado de cloroquina, hidroxicloroquina e fenotiazínicos (sobretudo a tioridazina) pode causar uma retinopatia tóxica semelhante à retinite pigmentosa com perda da visão.

Membrana epirretiniana Trata-se de um tecido fibrocelular que cresce na superfície interna da retina, distorcendo a mácula e causando metamorfopsia além de redução da acuidade visual. Ao exame da retina, vê-se a membrana enrugada, de aspecto semelhante a celofane. A membrana epirretiniana é mais comum em pacientes com mais de 50 anos, sendo geralmente unilateral. A maioria dos casos é idiopática, mas alguns são causados por retinopatia hipertensiva, diabetes melito, descolamento da retina ou traumatismo. Quando a acuidade visual chega a um nível em torno de 6/24 (20/80), recomendam-se vitrectomia e *peeling* cirúrgico da membrana para reduzir o enrugamento da mácula. A contração de membrana epirretiniana às vezes produz um *buraco macular*. No entanto, a maioria desses buracos é causada por tração local do vítreo dentro da fóvea. Em alguns casos, a vitrectomia melhora a acuidade visual.

Melanoma e outros tumores O melanoma é o tumor ocular primário mais comum **(Fig. 39.19)**. Causa fotopsia, escotoma progressivo e perda da visão. Um melanoma pequeno é muitas vezes difícil de diferenciar de um nevo coroidal benigno. A comprovação de padrão de crescimento maligno requer exames seriados. O tratamento do melanoma é controverso. Algumas das opções são enucleação, ressecção local e irradiação. Os *tumores oculares metastáticos* são mais comuns que os tumores oculares primários. Os carcinomas de pulmão e mama são especialmente propensos a se disseminarem para a coroide e a íris. A invasão dos tecidos oculares por leucemias e linfomas também é comum. Às vezes, o único sinal ao exame do olho são restos celulares no vítreo, que podem ter o mesmo aspecto da uveíte posterior crônica. *Tumores retrobulbares* do nervo óptico (meningioma, glioma) ou *tumores quiasmáticos* (adenoma hipofisário, meningioma) produzem perda progressiva da visão com poucos achados objetivos, exceto a palidez do disco óptico. Raramente, a súbita expansão de adenoma hipofisário causada por infarto e sangramento (*apoplexia hipofisária*) leva a perda visual retrobulbar aguda, com cefaleia, náusea e paralisia dos nervos motores oculares. Em todos os pacientes que se queixam de diminuição do campo visual ou atrofia óptica, deverá ser considerada a necessidade de TC ou RM se a causa não for descoberta após cuidadosa revisão da história e exame oftalmológico meticuloso.

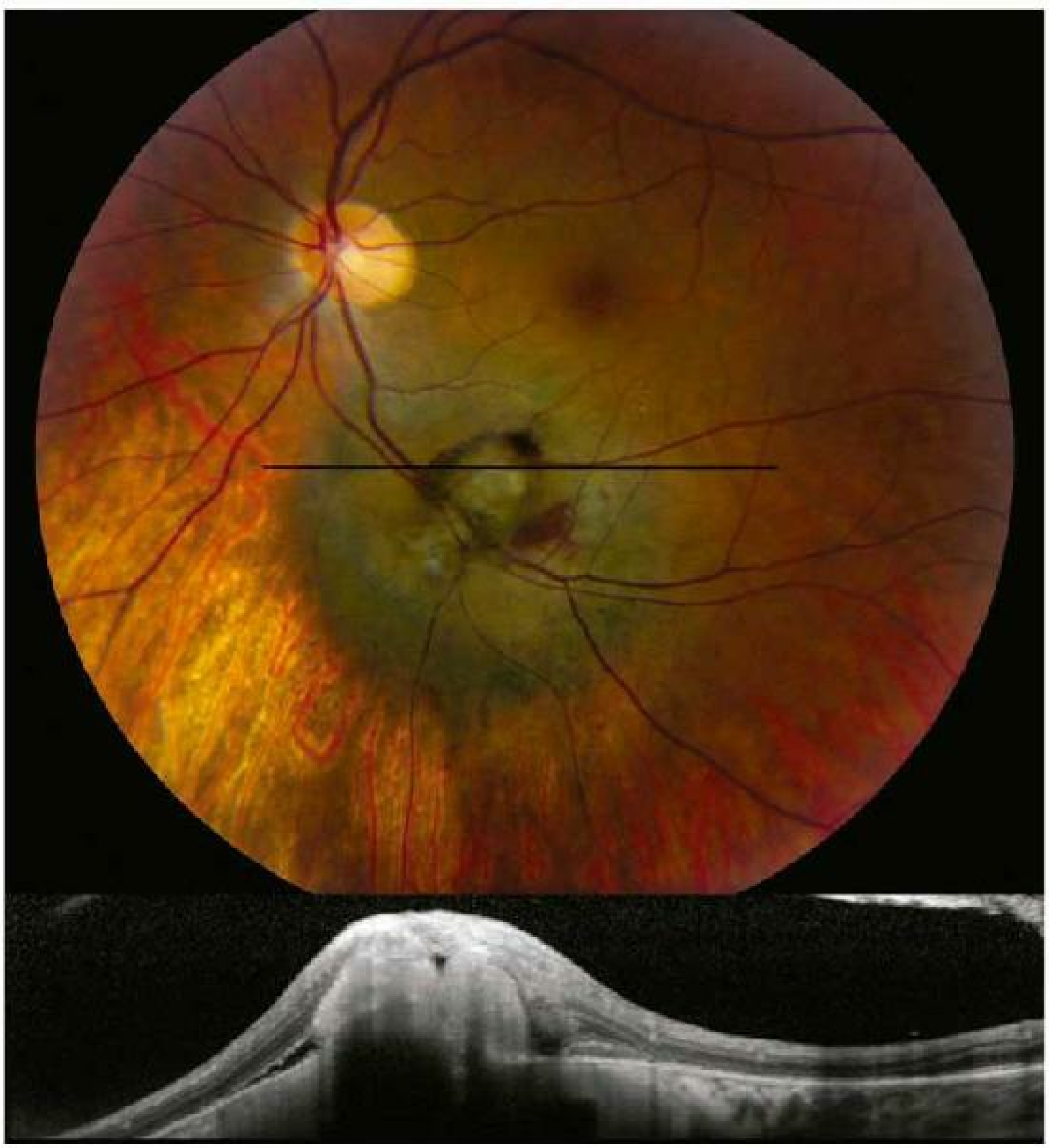

FIGURA 39.19 **O melanoma da coroide** aparece como massa elevada e escura no fundo inferior, com hemorragia sobrejacente. A linha negra indica o plano do exame de tomografia de coerência óptica (*abaixo*), revelando o tumor sub-retiniano.

PROPTOSE

Quando os globos oculares parecerem assimétricos, o médico deverá avaliar, inicialmente, qual dos olhos encontra-se anormal. Um dos olhos está recolhido dentro da órbita (*enoftalmia*) ou é o outro que se encontra saliente (*exoftalmia* ou *proptose*)? Um globo ocular pequeno ou a síndrome de Horner podem conferir o aspecto de enoftalmia. A enoftalmia verdadeira ocorre após traumatismo, por atrofia da gordura retrobulbar ou fratura do soalho da órbita. O exoftalmômetro de Hertel, instrumento portátil que mede a posição da superfície anterior da córnea em relação à borda lateral da órbita, possibilita que seja medida a posição dos olhos dentro das órbitas. Na ausência desse instrumento, é possível avaliar a posição relativa dos olhos pedindo-se ao paciente que incline a cabeça para frente e observando as órbitas de cima. Nessa posição, é possível detectar uma proptose monocular de apenas 2 mm. A proptose sugere lesão expansiva dentro da órbita e geralmente justifica o exame por TC ou RM.

Oftalmopatia de Graves É a principal causa da proptose em adultos **(Cap. 405)**. A proptose é muitas vezes assimétrica e pode até parecer unilateral. A inflamação orbital e o ingurgitamento dos músculos extraoculares, sobretudo do reto medial e do reto inferior, causam a protrusão do globo. Outros sintomas importantes são exposição da córnea, retração das pálpebras, hiperemia conjuntival, restrição da mobilidade ocular, diplopia e perda de acuidade visual por compressão do nervo óptico. A oftalmopatia de Graves é um diagnóstico clínico, mas alguns exames complementares podem ser úteis. O nível sérico da imunoglobulina estimulante da tireoide frequentemente está elevado. Os exames de imagem da órbita geralmente revelam aumento dos músculos extraoculares, mas isso não é obrigatório. A oftalmopatia de Graves pode ser tratada com prednisona oral (60 mg/dia) durante 1 mês, com retirada progressiva por vários meses a partir de então. É comum haver piora dos sintomas com a retirada do glicocorticoide. Lubrificantes tópicos, fechamento das pálpebras durante a noite, uso de câmaras úmidas e cirurgia palpebral são meios utilizados para reduzir a exposição dos tecidos oculares. A radioterapia não é efetiva. Em caso de exoftalmia grave e sintomática ou de redução da função visual em razão de compressão do nervo óptico, deve-se proceder à descompressão da órbita. Nos pacientes com diplopia, o uso de prisma ou a cirurgia da musculatura ocular podem ser usados para restaurar o alinhamento ocular na posição primária do olhar.

Pseudotumor orbital Trata-se de síndrome inflamatória idiopática da órbita diferenciada da oftalmopatia de Graves pela queixa destacada de dor. Outros sintomas são ptose, proptose e congestão da órbita. A investigação para sarcoidose, granulomatose com poliangeíte e outros tipos de vasculite da órbita ou doença do colágeno é negativa. Os exames radiológicos muitas vezes revelam edema dos músculos oculares (miosite orbital) com aumento dos tendões. Na oftalmopatia de Graves, geralmente não há alteração nos tendões dos músculos oculares. A síndrome de Tolosa-Hunt **(Cap. 455)** pode ser considerada como uma extensão de pseudotumor orbital passando pela fissura orbital superior até o seio cavernoso. O diagnóstico de pseudotumor orbital é difícil. A biópsia da órbita muitas vezes rende apenas achados inespecíficos, como infiltração da gordura por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. Uma resposta impressionante ao tratamento empírico com glicocorticoides é, indiretamente, o melhor meio de comprovar o diagnóstico.

Celulite orbital A celulite orbital causa dor, eritema palpebral, proptose, quemose conjuntival, mobilidade restrita, acuidade reduzida, defeito pupilar aferente, febre e leucocitose. Surge com frequência nos seios paranasais. Uma causa comum é a disseminação por contiguidade de infecções do seio etmoidal por meio da lâmina papirácea da órbita medial. História recente de infecções do trato respiratório superior, secreções mucosas espessas ou doença dentária são dados significativos quando há suspeita de celulite orbital. Devem-se obter hemoculturas, embora com frequência sejam negativas. A maioria dos pacientes responde bem à antibioticoterapia empírica de amplo espectro por via IV. Ocasionalmente, a celulite orbital evolui de forma fulminante, com proptose maciça, cegueira, trombose séptica do seio cavernoso e meningite. Para evitar esse desastre, a doença deve ser tratada precocemente e de forma agressiva, com exames de imagem da órbita e antibioticoterapia imediata com cobertura para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Se a função do nervo óptico continuar se deteriorando a despeito da antibioticoterapia, há indicação para drenagem cirúrgica imediata de abscesso orbital ou de rinossinusite paranasal.

Tumores Os tumores da órbita causam proptose progressiva e indolor. Os tumores primários mais comuns são hemangioma cavernoso, linfangioma, neurofibroma, schwannoma, cisto dermoide, carcinoma adenoide cístico, glioma do nervo óptico, meningioma do nervo óptico e tumor misto benigno da glândula lacrimal. As metástases para a órbita são frequentes nos carcinomas de mama e de pulmão, bem como no linfoma. Com o diagnóstico por punção com agulha fina, seguido de radioterapia urgente, algumas vezes é possível preservar a visão.

Fístulas carotidocavernosas Essas fístulas, ao drenarem anteriormente através da órbita, causam proptose, diplopia, glaucoma e vasos conjuntivais arterializados em saca-rolhas. A causa mais comum das fístulas diretas é o traumatismo. O diagnóstico é fácil em razão dos sinais eloquentes produzidos pelo *shunt* com fluxo de alto débito e pressão elevada. As fístulas indiretas, ou malformações arteriovenosas da dura-máter, surgem geralmente de maneira espontânea, sendo mais comuns em mulheres idosas. Seus sinais são mais sutis, e os erros de diagnóstico, frequentes. A combinação de proptose leve, diplopia, aumento dos músculos e hiperemia ocular leva muitas vezes a um diagnóstico errôneo de oftalmopatia tireóidea. A presença de sopro, auscultado na cabeça ou descrito pelo paciente, é uma pista diagnóstica importante. Os exames de imagem revelam aumento da veia oftálmica superior dentro da órbita. Os *shunts* carotidocavernosos podem ser eliminados com embolização intravascular.

PTOSE

Blefaroptose Trata-se de queda anormal da pálpebra. A ptose, uni ou bilateral, pode ser congênita e causada por disgenesia do levantador da pálpebra superior ou por inserção anômala de sua aponeurose na pálpebra. A ptose adquirida pode ter uma evolução tão insidiosa que o paciente não percebe o problema. O exame de fotografias antigas ajuda a determinar a época em que o problema se iniciou. Na anamnese, devem-se procurar antecedentes de traumatismo, cirurgia ocular, uso de lentes de contato, diplopia, sintomas sistêmicos (p. ex., disfagia ou fraqueza muscular periférica) ou história familiar de ptose. Uma ptose flutuante que piora no final do dia é característica da *miastenia gravis*. Ao exame físico, devem-se pesquisar evidências de proptose, massas ou deformidades palpebrais, inflamação, anisocoria ou perda de mobilidade. Para determinar o grau de ptose, mede-se a largura das fissuras palpebrais com o paciente na posição primária do olhar. O grau de ptose será subestimado se o paciente procurar compensar levantando as sobrancelhas com o músculo frontal.

Ptose mecânica Ocorre em muitos pacientes idosos em razão de estiramento e redundância da pele das pálpebras bem como da gordura subcutânea (dermatocalase). O peso desses tecidos redundantes leva à queda da pálpebra. O aumento ou a deformação da pálpebra por infecção, tumor, traumatismo ou inflamação também causam ptose puramente mecânica.

Ptose aponeurótica Consiste em deiscência adquirida ou estiramento do tendão aponeurótico que liga o músculo levantador à lâmina tarsal da pálpebra. Mais comum em pacientes idosos, aparentemente é causada pela diminuição da elasticidade do tecido conectivo. A ptose aponeurótica também constitui sequela comum do edema palpebral causado por infecção ou traumatismo contundente da pálpebra, cirurgia de catarata ou uso de lentes de contato.

Ptose miogênica Entre as causas de *ptose miogênica* estão a *miastenia gravis* (**Cap. 461**) e algumas miopatias raras que se manifestam com ptose. O termo *oftalmoplegia externa crônica progressiva* refere-se a uma série de doenças sistêmicas causadas por mutações do DNA mitocondrial. Como o nome indica, os achados mais comuns são ptose simétrica de progressão lenta e limitação da mobilidade ocular. A diplopia é geralmente tardia, pois a redução dos movimentos oculares é simétrica. Na variante da doença de *Kearns-Sayre*, há alterações na pigmentação da retina e anomalias da condução cardíaca. A biópsia de músculos periféricos mostra as típicas “fibras vermelhas rotas”. A *distrofia oculofaríngea* é uma doença autossômica dominante distinta que se inicia na meia-idade, caracterizada por ptose, limitação dos movimentos oculares e disfagia. A *distrofia miotônica*, outra doença autossômica dominante, causa ptose, oftalmoparesia, catarata e retinopatia pigmentar. Os pacientes apresentam perda de massa muscular, miotonia, alopecia frontal e anormalidades cardíacas.

Ptose neurogênica Resulta de lesões que afetam a inervação de qualquer dos dois músculos que elevam a pálpebra: o músculo de Müller ou o levantador da pálpebra superior. O exame da pupila ajuda a distinguir entre essas duas possibilidades. Na síndrome de Horner, a pupila do olho com ptose fica menor, e os movimentos oculares estão mantidos. Na paralisia do nervo oculomotor, a pupila do olho com ptose encontra-se normal ou aumentada. Se a pupila estiver normal, mas houver limitação da adução, da elevação e da depressão, é provável que haja paralisia do oculomotor sem acometimento da pupila (ver adiante). Raramente, uma lesão do pequeno subnúcleo central do complexo oculomotor causa ptose bilateral com movimentos oculares e pupilas normais.

VISÃO DUPLA (DIPLOPIA)

A primeira pesquisa a ser realizada é se a diplopia persiste em um dos olhos quando o outro é coberto. Caso positivo, o diagnóstico é diplopia monocular. A causa geralmente é intrínseca ao olho e, portanto, não há implicações nefastas para o paciente. Algumas causas de diplopia monocular são aberrações da córnea (p. ex., ceratocone e pterígio), erros de refração não corrigidos, catarata e tração da fóvea. Às vezes, trata-se de um sintoma de simulação ou uma doença psiquiátrica. A diplopia que desaparece ao cobrir um dos olhos é chamada diplopia binocular, sendo causada por alterações do alinhamento ocular. Deve-se perguntar ao paciente sobre a natureza do sintoma (se o deslocamento da imagem é apenas lateral ou se também tem um componente vertical), o modo de início, a duração, a intermitência, a variação durante o dia e os sintomas neurológicos ou sistêmicos associados. Se o paciente manifestar diplopia durante a consulta, o exame da mobilidade ocular deverá revelar a deficiência que corresponda aos sintomas do paciente. No entanto, pequenas deficiências da movimentação ocular podem ser difíceis de se detectarem. Por exemplo, a mobilidade ocular de um paciente que tem paresia leve do nervo abducente pode parecer normal, embora o indivíduo manifeste diplopia horizontal ao olhar para a esquerda. Em tal situação, o teste de cobertura é um método mais sensível para avaliar o mau alinhamento ocular. Esse teste deve ser feito primeiro com o paciente na posição primária do olhar e, depois, com a cabeça virada e inclinada em cada direção. No exemplo anterior, o teste de cobertura com a cabeça virada para a direita maximiza o deslocamento da fixação produzido pelo teste.

Às vezes, durante exame de rotina, encontram-se desvios oculares em pacientes assintomáticos. Se os movimentos oculares estiverem normais, e o desalinhamento ocular for igual em todas as direções do olhar (desvio concomitante), o diagnóstico será estrabismo. Nessa doença, que acomete 1% da população, a fusão é interrompida na primeira infância. Para evitar diplopia, a visão é suprimida no olho incapaz de fixar. Em algumas crianças, isso leva a prejuízo da visão (ambliopia ou olho “preguiçoso”) no olho desviado.

Há várias causas de diplopia binocular: infecciosas, neoplásicas, metabólicas, degenerativas, inflamatórias e vasculares. É preciso determinar se a diplopia é de origem neurogênica ou causada por restrições da rotação do globo ocular decorrentes de doenças locais na órbita. Pseudotumor orbital, miosite, infecção, tumores, doença tireóidea e pinçamento da musculatura (p. ex., na fratura do soalho da órbita) causam diplopia restritiva. O diagnóstico de restrição em geral é feito pelo reconhecimento de outros sinais e sintomas associados de doença orbital local. A não realização de imagem de alta resolução da órbita é um equívoco comum na investigação de diplopia.

***Miastenia gravis* (Ver também Cap. 461.)** Trata-se da principal causa de diplopia. A diplopia, muitas vezes, é intermitente, variável e não se restringe a uma única distribuição de nervos motores oculares. As pupilas sempre estão normais. Pode haver também ptose flutuante. Muitos pacientes apresentam uma forma exclusivamente ocular da doença, sem sinais de fraqueza muscular sistêmica. O diagnóstico pode ser confirmado por injeção IV de edrofônio, que produz reversão transitória da fraqueza palpebral ou da musculatura ocular. Os testes sanguíneos para anticorpos contra o receptor da acetilcolina ou antiproteína MuSK estabelecem diagnóstico, mas os testes são frequentemente negativos na forma puramente ocular da *miastenia gravis*. O *botulismo*, por intoxicação alimentar ou por ferimentos, pode simular miastenia ocular.

Tendo sido excluídas as possibilidades de doença orbital restritiva e de *miastenia gravis*, a causa mais provável para diplopia binocular é lesão de um dos nervos cranianos que suprem os músculos extraoculares.

Nervo oculomotor O terceiro nervo craniano inerva os retos medial, inferior e superior, o oblíquo inferior, o levantador da pálpebra superior e o esfincter da íris. A paralisia total do nervo oculomotor causa ptose, midríase e deixa o olho desviado “para baixo e para fora”, em razão da ação sem oposição do reto lateral e do oblíquo superior. Com essa combinação de achados, o diagnóstico é óbvio. Mais difícil é o diagnóstico de paralisia inicial ou parcial do nervo oculomotor. Nesse quadro, é possível haver qualquer combinação de ptose, dilatação pupilar e fraqueza dos músculos oculares inervados pelo nervo oculomotor. Devem-se fazer exames seriados frequentes durante a fase evolutiva da paralisia para que o diagnóstico não passe despercebido. O surgimento de paralisia do nervo oculomotor com acometimento pupilar, especialmente quando acompanhada de dor, sugere lesão compressiva, como um tumor ou aneurisma no polígono de Willis. Nesses casos, é necessário solicitar exames de neuroimagem, além de angiografia por TC e RM. Em algumas ocasiões, faz-se necessária a angiografia com cateter para se excluir a possibilidade de aneurisma.

A lesão do núcleo do oculomotor, situado no mesencéfalo rostral, produz sinais diferentes dos encontrados nos casos de lesão do nervo. Ocorre ptose bilateral, pois o músculo levantador é inervado por um único subnúcleo central. Há também perda de força do reto superior contralateral, uma vez que o músculo é inervado pelo núcleo oculomotor contralateral. Às vezes, há perda de força motora nos dois retos superiores. A paralisia isolada no núcleo oculomotor é rara. O exame neurológico geralmente revela outros sinais de lesão do tronco encefálico por infarto, hemorragia, tumor ou infecção.

As lesões nas estruturas que circundam os fascículos do nervo oculomotor e que descem pelo mesencéfalo deram origem a uma série de epônimos clássicos. Na *síndrome de Nothnagel*, a lesão do pedúnculo cerebelar superior produz paralisia oculomotora ipsilateral com ataxia cerebelar contralateral. Na *síndrome de Benedikt*, a lesão do núcleo rubro causa paralisia oculomotora ipsilateral com tremor, coreia e atetose contralaterais. A *síndrome de Claude* é a combinação das duas síndromes anteriores, pois há lesão simultânea do núcleo rubro e pedúnculo cerebelar superior. Finalmente, na *síndrome de Weber*, a lesão do pedúnculo cerebral causa paralisia oculomotora ipsilateral com hemiparesia contralateral.

No espaço subaracnóideo, o nervo oculomotor pode ser lesionado por aneurismas, meningite, tumores, infarto e compressão. Na herniação cerebral, o nervo fica preso entre a borda tentorial e o processo unciforme do lobo temporal. Durante a herniação, a torção do mesencéfalo e as hemorragias associadas também podem causar paralisia oculomotora. No seio cavernoso, a paralisia oculomotora origina-se de aneurisma carótico, fístula carotidocavernosa, trombose do seio cavernoso, tumor (adenoma hipofisário, meningioma, metástases), infecção por herpes-zóster e síndrome de Tolosa-Hunt.

A etiologia de uma paralisia oculomotora isolada com pupila normal muitas vezes não é esclarecida mesmo após neuroimagem e pesquisa laboratorial extensa. Acredita-se que a maioria dos casos decorra de infartos microvasculares do nervo em algum ponto do seu trajeto do tronco encefálico até a órbita. O paciente costuma se queixar de dor. Diabetes melito, hipertensão arterial e doenças vasculares são fatores de risco importantes. A recuperação espontânea, que ocorre ao longo de meses, é a regra. Se não houver recuperação ou surgirem novos sinais ou sintomas, o diagnóstico de paralisia oculomotora microvascular deve ser reavaliado. Quando há lesão do nervo oculomotor por traumatismo ou compressão (tumor, aneurisma), é comum haver regeneração aberrante. A conexão errônea das fibras que inervam os músculos levantador e retos produz elevação da pálpebra quando o paciente realiza adução do globo ou quando olha para baixo. A pupila também se contrai à tentativa de adução, elevação ou depressão do globo. A regeneração aberrante não é encontrada após paralisia oculomotora por infarto microvascular e, portanto, sua ocorrência invalida esse diagnóstico.

Nervo troclear O quarto nervo craniano se origina no tronco encefálico e é ligeiramente caudal na sua relação com o complexo do nervo oculomotor. As fibras saem pelo dorso do tronco encefálico e cruzam para inervar o oblíquo superior contralateral. As ações mais importantes do músculo são baixar e fazer convergir os globos oculares. Por isso, a paralisia produz hipertropia e exciclotorção. A ciclotorção raramente é notada pelos pacientes. Eles se queixam de diplopia vertical, principalmente quando leem ou quando olham para baixo. A inclinação da cabeça para o lado da paralisia também exacerba a diplopia vertical, e a inclinação para o outro lado a alivia. Esse teste de inclinação da cabeça é uma manobra vital para o diagnóstico.

Todas as etiologias anteriormente descritas, exceto o aneurisma, para a paralisia oculomotora também se aplicam à paralisia isolada no nervo troclear. O nervo troclear é especialmente propenso a lesões após traumatismo craniano fechado. Acredita-se que a borda livre do tentório comprima o nervo quando a cabeça é golpeada e há concussão. A maioria dos casos de paralisia isolada do nervo troclear é idiopática. O diagnóstico de paralisia “microvascular” acaba sendo feito por exclusão. Na maioria dos pacientes, há melhora espontânea ao longo de meses. Um prisma com a base para baixo (que pode ser colado aos óculos dos pacientes como uma lente de Fresnel destacável) pode aliviar temporariamente a diplopia. Se a paralisia não melhorar, os olhos poderão ser realinhados, enfraquecendo o músculo oblíquo inferior.

Nervo abducente O sexto nervo craniano inerva o músculo reto lateral. A paralisia desse nervo produz diplopia horizontal, que piora quando o paciente olha para o lado da lesão. Uma lesão nuclear produz sinais e sintomas diferentes, pois o núcleo abducente contém interneurônios que percorrem o fascículo longitudinal medial até o subnúcleo do reto medial do complexo oculomotor contralateral. Assim, a lesão nuclear do abducente produz paralisia completa do olhar lateral por fraqueza dos músculos reto lateral ipsilateral e reto medial contralateral. A *síndrome de Foville* é causada por lesões dorsais da ponte e tem como sintomas paralisia do olhar lateral, paralisia facial ipsilateral e hemiparesia contralateral, causada por danos às fibras corticospinais descendentes. A *síndrome de Millard-Gubler*, causada por lesões ventrais da ponte, é idêntica, exceto pelos achados oculares. Nessa síndrome, há apenas fraqueza do reto lateral, e não paralisia do olhar, pois ocorre lesão do fascículo abducente, e não do núcleo. As etiologias mais comuns para a paralisia do abducente ao nível do tronco encefálico são infarto, tumor, hemorragia, malformação vascular e esclerose múltipla.

Após deixar a ponte ventral, o nervo abducente avança no sentido anterior ao longo do clivo, perfura a dura-máter na altura do ápice petroso e entra no seio cavernoso. Em seu trajeto subaracnóideo, é suscetível a meningite, tumores (meningioma, cordoma, meningite carcinomatosa), hemorragia subaracnóidea, traumatismo e compressão por aneurismas ou vasos dolicoectásicos. No ápice petroso, a mastoidite pode causar surdez, dor e paralisia ipsilateral do abducente (*síndrome de Gradenigo*). No seio cavernoso, o abducente pode ser atingido por aneurisma da carótida, fístula carotidocavernosa, tumores (adenoma hipofisário, meningioma, carcinoma nasofaríngeo), infecções herpéticas e síndrome de Tolosa-Hunt.

A paralisia uni ou bilateral do abducente é um sinal clássico de hipertensão intracraniana. A visualização de papiledema à fundoscopia confirma o diagnóstico. O mecanismo da paralisia ainda é controverso, mas a causa parece ser o deslocamento rostrocaudal do tronco encefálico. Esse mesmo fenômeno explica a paralisia do abducente por malformação de Chiari ou por queda da pressão intracraniana (p. ex., após punção lombar, raquianestesia ou extravasamento dural espontâneo de líquido cerebrospinal).

O tratamento da paralisia do abducente visa à rápida correção da causa subjacente. No entanto, a causa primária muitas vezes permanece obscura mesmo após cuidadosas investigações. Assim como nos casos descritos anteriormente de paralisias oculomotora ou troclear isoladas, acredita-se que a maioria dos casos seja causada por infartos microvasculares, porque é comum a presença de diabetes melito ou de outros fatores de risco vasculares. Em alguns casos, pode haver mononeurite pós-infecciosa (p. ex., após *influenza*). A cobertura de um dos olhos com tampão ou lente ou o uso de prisma aliviam a diplopia até que a paralisia melhore. Se a recuperação for incompleta, a cirurgia da musculatura ocular quase sempre conseguirá realinhar os olhos, pelo menos em sua posição primária. Nos pacientes que apresentem paralisia do abducente sem melhora espontânea, deve-se procurar por etiologia oculta (p. ex., cordoma, meningite carcinomatosa, fístula carotidocavernosa, *miastenia gravis*). Os tumores da base do crânio facilmente passam despercebidos mesmo com neuroimagem com contraste.

Paralisias de múltiplos nervos oculomotores Tais paralisias não devem ser atribuídas a eventos microvasculares espontâneos que só atingem um nervo de cada vez. Essa notável coincidência, de fato, ocorre sobretudo nos pacientes diabéticos, no entanto o diagnóstico só é possível em retrospecto, quando todas as demais possibilidades tiverem sido excluídas. A neuroimagem deve ser concentrada em seio cavernoso, fissura orbital superior e ápice da órbita, onde os três nervos motores oculares estão mais próximos. No paciente diabético ou imunocomprometido, as infecções fúngicas (por *Aspergillus*, Mucorales e *Cryptococcus*) são causas comuns de paralisia de múltiplos nervos. Nos pacientes com câncer sistêmico, a meningite carcinomatosa é um diagnóstico provável. O exame citológico pode resultar negativo, mesmo quando são examinadas várias amostras de líquido cerebrospinal. A síndrome miastênica paraneoplásica de Lambert-Eaton também pode causar oftalmoplegia. A arterite (temporal) de células gigantes às vezes se manifesta por diplopia, causada por paralisia isquêmica dos músculos extraoculares. A síndrome de Fisher, uma variante ocular da síndrome de Guillain-Barré, causa oftalmoplegia com arreflexia e ataxia. A ataxia muitas vezes é suave, e os reflexos podem estar normais. Em cerca de 50% dos casos, são detectados anticorpos antigangliosídios (GQ1b).

Distúrbios supranucleares do olhar Esses distúrbios muitas vezes são confundidos com paralisias de múltiplos nervos oculares. A encefalopatia de Wernicke, por exemplo, pode causar nistagmo e déficit parcial do olhar vertical ou do horizontal, simulando uma paralisia combinada dos nervos abducente e oculomotor. Essa doença atinge os pacientes alcoolistas ou desnutridos, podendo ser revertida com tiamina. Outras causas importantes de paralisia supranuclear do olhar são infarto, hemorragia, tumor, esclerose múltipla, encefalite, vasculite e doença de Whipple. Os distúrbios do olhar vertical, sobretudo dos movimentos sacádicos para baixo, são um sinal precoce da paralisia supranuclear progressiva. O movimento de perseguição suave com o olhar é afetado mais adiante no curso da doença. Doença de Parkinson, doença de Huntington e degeneração olivopontinocerebelar também podem afetar o olhar vertical.

O *campo ocular frontal* do córtex cerebral participa da geração de sácades do lado contralateral. Após acidente vascular hemisférico, os olhos costumam apontar para o lado lesionado em razão da falta de oposição à ação do campo ocular frontal no hemisfério normal. Esse déficit melhora com o tempo. As convulsões tendem a ter efeito oposto: causam desvio conjugado dos olhos para longe do foco de irritação. *Lesões parietais* prejudicam a perseguição suave de objetos que se movam em direção ao lado da lesão. Lesões parietais bilaterais produzem a *síndrome de Balint*, caracterizada por deficiência da coordenação mão-olho (ataxia óptica), dificuldade de iniciar movimentos voluntários oculares (apraxia ocular) e desorientação visuoespacial (simultanagnosia).

Olhar horizontal Os impulsos corticais descendentes que controlam o olhar horizontal convergem na ponte. Os neurônios da formação reticular pontina paramediana controlam o olhar conjugado ipsilateral. Eles vão direto para o núcleo abducente ipsilateral. Uma lesão nessa região pontina ou no núcleo do abducente produz paralisia ipsilateral do olhar conjugado. A lesão em qualquer desses pontos produz síndromes clínicas quase idênticas, com a seguinte exceção: a estimulação vestibular (manobra oculocefálica ou de irrigação calórica) produz desvio conjugado dos olhos para o lado lesionado nos pacientes que apresentem lesão da formação reticular pontina paramediana, mas não nos portadores de lesão do núcleo abducente.

OFTALMOPLEGIA INTERNUCLEAR É causada por danos ao fascículo longitudinal medial, que sobe do núcleo abducente na ponte ao núcleo oculomotor no mesencéfalo (por isso a denominação “internuclear”). A lesão das fibras que levam o sinal conjugado dos interneurônios do abducente aos motoneurônios do reto medial contralateral produz uma falha da adução à tentativa de olhar lateralmente. Por exemplo, um paciente com oftalmoplegia internuclear (OIN) esquerda terá os movimentos de adução do olho esquerdo diminuídos ou ausentes **(Fig. 39.20)**. O paciente que apresenta lesão bilateral do fascículo longitudinal medial terá OIN bilateral. A causa mais comum é a esclerose múltipla, mas a lesão também pode ser provocada por tumores, acidentes vasculares, traumatismo ou qualquer processo no tronco encefálico. A *síndrome um-e-meio* é causada por lesão combinada do fascículo longitudinal medial e do núcleo abducente do mesmo lado. O único movimento ocular horizontal desses pacientes é a abdução do olho contralateral.

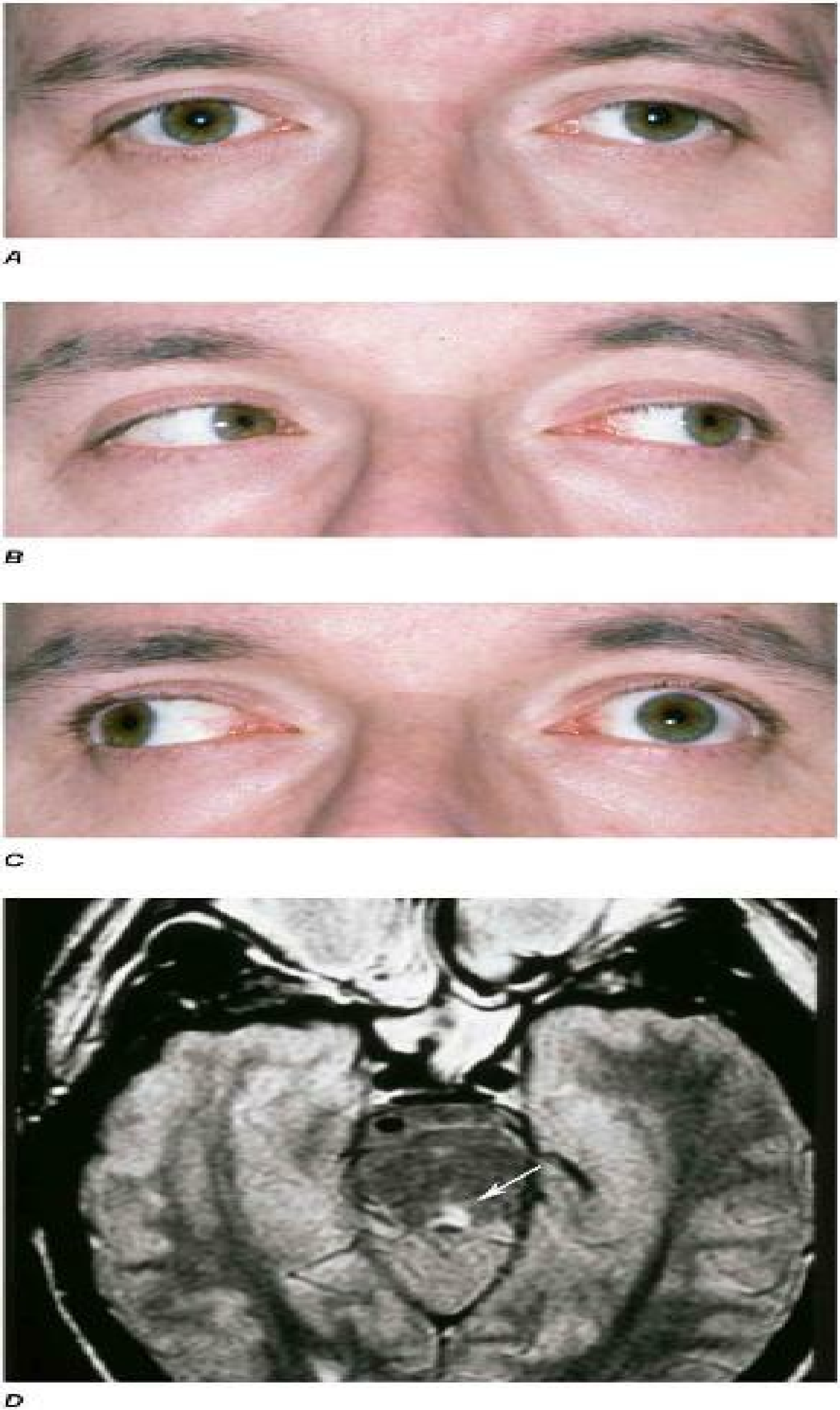
A
B
C
D

FIGURA 39.20 Oftalmoplegia internuclear (OIN) esquerda. ***A.*** Na posição inicial do olhar, os olhos parecem normais. ***B.*** O olhar horizontal para a esquerda encontra-se intacto. ***C.*** Ao tentar mover o olhar horizontalmente para a direita, o olho esquerdo não consegue aduzir. Nos pacientes levemente acometidos, o olho é capaz de aduzir parcialmente ou de forma mais lenta do que o normal. Geralmente, há nistagmo no olho abduzido. ***D.*** A imagem axial de ressonância magnética ponderada em T2 através da ponte mostra uma placa desmielinizante no fascículo longitudinal medial esquerdo (*seta*).

Olhar vertical É controlado ao nível do mesencéfalo. Não foram esclarecidos quais circuitos neuronais estão afetados nos distúrbios do olhar vertical. No entanto, sabe-se que lesões do núcleo rostral intersticial do fascículo longitudinal medial e do núcleo intersticial de Cajal causam paralisia supranuclear do olhar para cima, do olhar para baixo ou de todos os movimentos oculares verticais. A etiologia mais comum é a isquemia da artéria basilar distal. O *estrabismo vertical* é o desalinhamento vertical dos olhos que, geralmente, permanece constante em qualquer posição dos olhos. Nesses casos, é difícil localizar a lesão, pois já foi descrito estrabismo vertical após lesões de diversas áreas do tronco encefálico e do cerebelo.

SÍNDROME DE PARINAUD Também denominada síndrome mesencefálica dorsal, trata-se de distúrbio supranuclear peculiar do olhar vertical causado por lesão da comissura posterior. É um sinal clássico de hidrocefalia por estenose do aqueduto. Outras causas da síndrome de Parinaud são tumores da região pineal ou do mesencéfalo, cisticercose e acidentes vasculares. Essa síndrome tem como características a perda do olhar para cima (e, às vezes, para baixo), nistagmo de convergência-retração à tentativa de olhar para cima, desvio ocular para baixo (sinal do sol poente), retração palpebral (sinal de Collier), estrabismo vertical, pseudoparalisia do abducente, bem como dissociação dos reflexos fotomotor e de acomodação pupilares.

Nistagmo É uma oscilação rítmica dos olhos. Pode ser fisiológico, em resposta a estímulos vestibulares ou optocinéticos, ou patológico. Várias doenças podem provocar nistagmo **(Cap. 28)**. As anormalidades dos olhos e dos nervos ópticos, presentes ao nascimento ou adquiridas na infância, podem provocar nistagmo complexo, com movimentos de busca, componentes pendulares (senoidais) e verticais. São exemplos o albinismo, a amaurose congênita de Leber e a catarata bilateral. Esse tipo de nistagmo é comumente referido como *nistagmo sensorial congênito*. Trata-se de denominação inadequada, porque, mesmo em crianças com lesão congênita, o nistagmo só aparece semanas após o nascimento. O *nistagmo motor congênito*, semelhante ao nistagmo sensorial congênito, surge na ausência de qualquer anormalidade do sistema visual sensorial. A acuidade visual também se mostra reduzida no nistagmo motor congênito provavelmente em razão do próprio nistagmo, mas raramente abaixo de 20/200.

NISTAGMO ONDULATÓRIO Caracteriza-se por afastamento lento do ponto de observação, seguido de movimento sacádico rápido corretivo. Por convenção, o nistagmo é denominado segundo sua fase rápida. Pode ser vertical (para baixo ou para cima), horizontal (para qualquer dos lados) ou rotacional. O padrão do nistagmo pode variar de acordo com a posição do olhar. Alguns pacientes não percebem que têm nistagmo. Outros referem visão turva com movimento subjetivo de vaivém do ambiente (oscilopsia) e que corresponde ao nistagmo. Os nistagmos suaves podem ser difíceis de serem percebidos ao exame desarmado dos olhos. A observação de movimentos nistagmoides do disco óptico à fundoscopia é um método sensível para a detecção dos nistagmos sutis.

NISTAGMO SUSCITADO PELO OLHAR É a forma mais comum de nistagmo ondulatório. Quando assumem posições excêntricas nas órbitas, os olhos têm uma tendência natural a voltar à sua posição anterior. O indivíduo compensa com uma sácade corretiva para manter o olho desviado em posição. Muitas pessoas normais apresentam nistagmo leve suscitado pelo olhar. Algumas substâncias podem exacerbá-lo (sedativos, anticonvulsivantes, álcool). As outras causas são paresia muscular; *miastenia gravis*; doenças desmielinizantes; e lesões do cerebelo, tronco encefálico e ângulo pontocerebelar.

NISTAGMO VESTIBULAR *O nistagmo vestibular* é causado por disfunção de labirinto (doença de Ménière), nervo vestibular ou núcleo vestibular no tronco encefálico. O nistagmo vestibular periférico muitas vezes ocorre em episódios isolados, junto com sintomas de náuseas e vertigem. Podem ocorrer zumbido e disacusia associados. Mudanças súbitas na posição da cabeça podem provocar ou piorar os sintomas.

NISTAGMO DE BATIMENTO DESCENDENTE O *nistagmo de batimento descendente* resulta de lesões próximas da junção craniocervical (malformação de Chiari, invaginação basilar). Também foi relatado em AVE de tronco encefálico ou de cerebelo, intoxicação por lítio ou por anticonvulsivante, alcoolismo e esclerose múltipla. O *nistagmo vertical superior* está associado a danos no tegumento pontino por acidentes vasculares, desmielinização ou tumores.

Opsoclonia Esse distúrbio raro e impressionante dos movimentos oculares consiste em salvas de sácades consecutivas (sacadomania). Quando tais movimentos se restringem ao plano horizontal, prefere-se a designação *flutter ocular*. Pode ocorrer na encefalite viral, no traumatismo ou como efeito paraneoplásico de neuroblastoma, carcinoma de mama e outros tumores. Também já foi descrito como fenômeno benigno e transitório em pacientes sadios.

40e

Uso de oftalmoscópio portátil

Homayoun Tabandeh, Morton F. Goldberg

O exame da retina de um humano vivo fornece uma oportunidade única para o estudo direto dos tecidos nervoso, vascular e conectivo. Muitos distúrbios sistêmicos têm manifestações retinianas que são valiosas para rastreamento, diagnóstico e manejo dessas condições. Além disso, o envolvimento retiniano nos distúrbios sistêmicos, como o diabetes melito, é uma causa importante de morbidade. O reconhecimento precoce por rastreamento oftalmoscópico é um fator fundamental no tratamento eficaz. A oftalmoscopia tem o potencial de ser um dos elementos com mais “alto rendimento” do exame físico. A oftalmoscopia eficaz requer uma compreensão básica das estruturas oculares e das técnicas oftalmoscópicas e o reconhecimento de achados anormais.

VISÃO GERAL DAS ESTRUTURAS OCULARES

O olho consiste em um invólucro (córnea e esclera), o cristalino, o diafragma da íris, o corpo ciliar, a coroide e a retina. A câmara anterior é o espaço entre a córnea e o cristalino, e é preenchida pelo humor aquoso. O espaço entre o aspecto posterior do cristalino e a retina é preenchido pelo corpo vítreo. A coroide e a retina cobrem os dois terços posteriores da esclera internamente. A córnea e o cristalino formam o sistema de foco do olho, enquanto a retina age como o sistema fotorreceptor, traduzindo a luz em sinais neurológicos, que, por sua vez, são transmitidos ao cérebro por meio do nervo óptico e das vias visuais. A coroide é a camada de tecido altamente vascularizado que nutre a retina e está localizada entre a esclera e a retina. A camada do epitélio pigmentar retiniano (EPR) é uma monocamada de células pigmentadas que são aderentes às células fotorreceptoras sobrejacentes. O EPR tem papel importante no metabolismo fotorreceptor da retina.

FUNDO DE OLHO NORMAL

As áreas importantes que são visíveis pela oftalmoscopia incluem a mácula, o disco óptico, os vasos sanguíneos retinianos e a periferia da retina **(Fig. 40e.1)**.

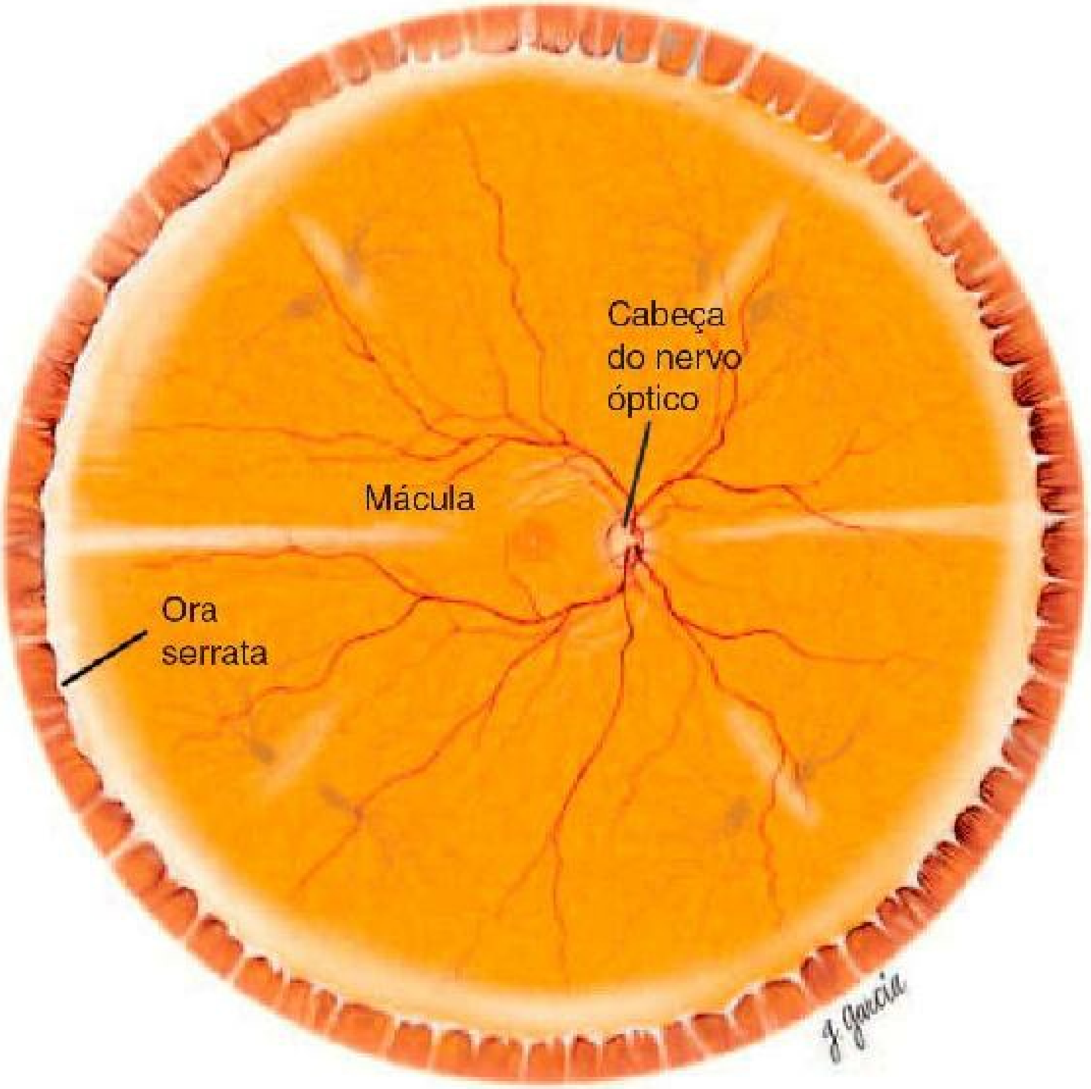

FIGURA 40e.1 Diagrama mostrando os pontos de referência do fundo de olho normal. A mácula é limitada pelas arcadas vasculares superior e inferior e se estende por 5 diâmetros discais (DD) temporalmente ao disco óptico (cabeça do nervo óptico). A parte central da mácula (fóvea) está localizada 2,5 DD temporalmente ao disco óptico. A periferia do fundo de olho é definida arbitrariamente como a área que se estende anteriormente a partir da abertura das veias do vórtice para a ora serrata (a junção entre a retina e o corpo ciliar). (Desenho cortesia de Juan R. Garcia. *Usado, com permissão, de Johns Hopkins University.)*

A MÁCULA

A mácula é a parte central da retina e é responsável pela visão detalhada (acuidade) e pela percepção das cores. A mácula é definida clinicamente como a área da retina centrada no polo posterior do fundo do olho, medindo cerca de 5 diâmetros de disco (DD) (7-8 mm) e limitada pelo disco óptico nasalmente e as arcadas vasculares temporais superiormente e inferiormente. Temporalmente, a mácula se estende por cerca de 2,5 DD do seu centro. A fóvea, na parte central da mácula, corresponde ao local da melhor acuidade visual. Ela tem aproximadamente 1 DD de tamanho e parece ter uma cor mais escura do que a área em torno. O centro da fóvea, a fovéola, tem uma configuração encovada, deprimida, medindo cerca de 350 µm.

O DISCO ÓPTICO

O disco óptico mede cerca de 1,5 mm e está localizado cerca de 4 mm (2,5 DD) da fóvea, em direção nasal. Ele contém a artéria e a veia central da retina de onde elas se ramificam, uma escavação central (fossa) e uma borda neural periférica. Normalmente, a proporção da fossa:disco é menor do que 0,6. A fossa está localizada temporalmente em relação à entrada dos vasos no disco. O disco óptico normal tem coloração amarelo/rosada. Ele tem margens claras e bem definidas e está no mesmo plano da retina **(Fig. 40e.2)**. Os achados patológicos incluem palidez (atrofia), edema e aumento da fossa.

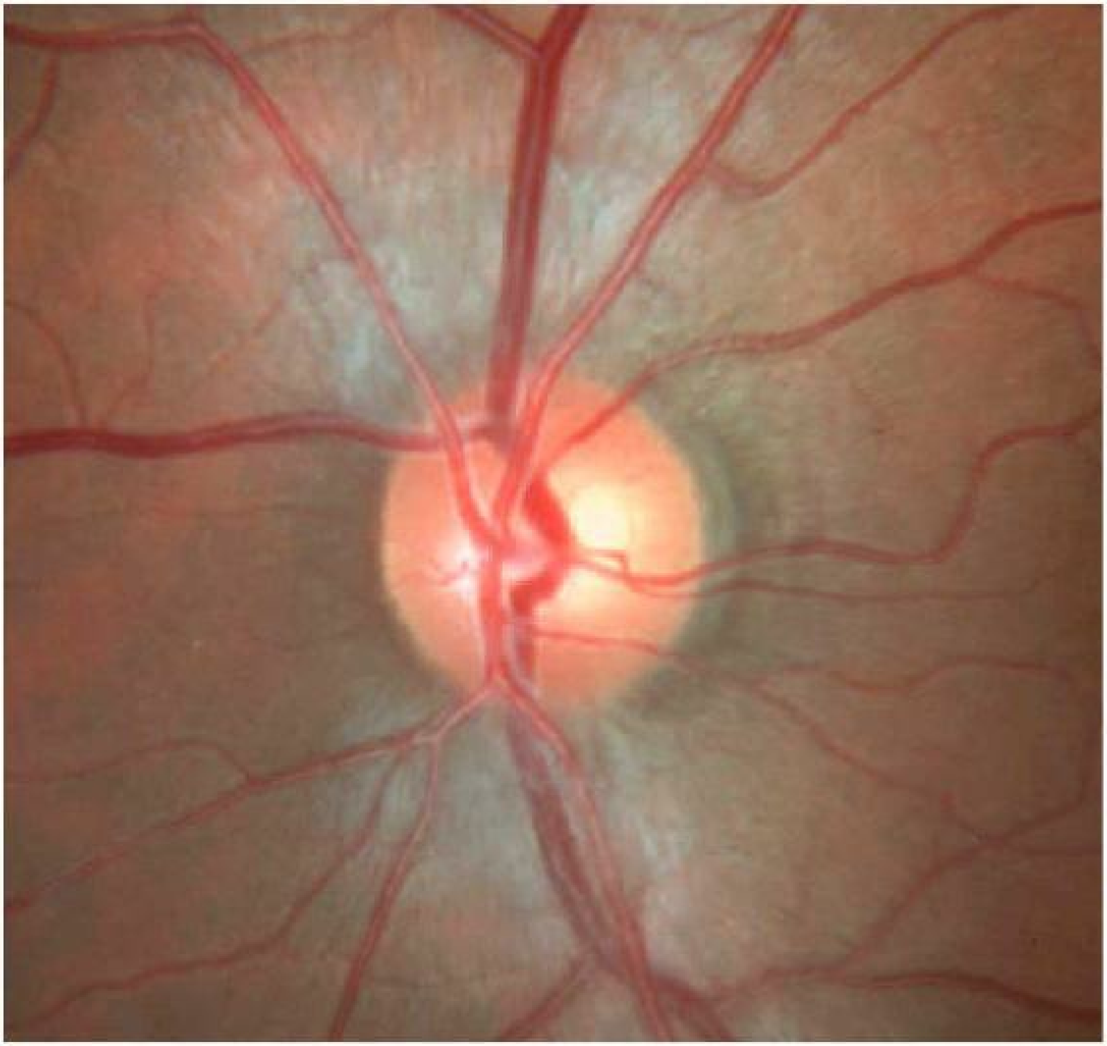

FIGURA 40e.2 **Fotografia de um disco óptico esquerdo normal** ilustrando a ramificação da artéria e veia retinianas centrais, uma escavação fisiológica, capilares

superficiais e margem distinta. A escavação está localizada temporalmente à entrada dos vasos do disco. *(De H Tabandeh, MF Goldberg: Retina in Systemic Disease: A Color Manual of Ophthalmoscopy. Nova Iorque, Thieme, 2009.)*

O EQUADOR E A RETINA PERIFÉRICA

O equador do fundo do olho é definido clinicamente como a área que inclui a abertura interna das veias do vórtice. A retina periférica se estende a partir do equador, anteriormente para a ora serrata.

OFTALMOSCOPIA

Há inúmeras formas de visualizar a retina, incluindo a oftalmoscopia direta, oftalmoscopia indireta binocular e a biomicroscopia de lâmpada de fenda. A maioria dos não oftalmologistas prefere a oftalmoscopia direta, realizada com um oftalmoscópio manual, porque a técnica é simples de dominar e o equipamento é portátil. Os oftalmologistas geralmente usam a biomicroscopia de lâmpada de fenda e a oftalmoscopia indireta para obter uma visão mais ampla do fundo do olho.

OFTALMOSCÓPIO DIRETO

Os oftalmoscópios diretos são equipamentos manuais simples que incluem uma pequena fonte de luz para iluminação, uma abertura de visualização por meio da qual o examinador vê a retina, e uma série de lentes usadas para correção dos erros de refração do examinador e do paciente. Um equipamento mais recente, o oftalmoscópio PanOptic fornece um campo de visão mais amplo.

Como usar um oftalmoscópio direto Um bom alinhamento é o ponto central. A meta é alinhar o olho do examinador com a abertura de visualização do oftalmoscópio, a pupila do paciente e a área de interesse na retina. Tanto o paciente quanto o examinador devem estar em uma posição confortável (sentado ou deitado para o paciente, sentado ou em pé para o examinador). A dilatação da pupila e a redução da luz ambiental facilitam o exame. As etapas para a realização da oftalmoscopia direta são resumidas no **Quadro 40e.1**.

QUADRO 40e.1 **DIRETRIZES PARA A REALIZAÇÃO DE OFTALMOSCOPIA DIRETA**

- Instruir o paciente a remover os óculos, manter a cabeça reta e olhar firmemente para um ponto distante em frente a você. Você pode remover ou manter os seus óculos. Posicionar a sua cabeça no mesmo nível da cabeça do paciente.
- Usar o seu olho direito e mão direta para examinar o olho direito do paciente, e o seu olho esquerdo e mão esquerda para examinar o olho esquerdo do paciente.
- Usando a luz do oftalmoscópio como uma lanterna, examinar rapidamente as características externas do olho, incluindo os cílios, margens da pálpebra, conjuntiva, esclera, íris e forma, tamanho e reatividade da pupila.
- Colocar a luz do oftalmoscópio na pupila do paciente na distância de um braço e observar o reflexo vermelho. Observar anormalidades do reflexo vermelho como uma opacidade do meio.

- Trocando-se até a lente +10 D na sequência de lentes, enquanto se examina o olho de uma distância de 10 cm, é possível uma visão amplificada do segmento anterior do olho.
- Reduzir a potência da lente para zero e se aproximar do paciente. Identificar o disco óptico apontando o oftalmoscópio cerca de 15° nasalmente ou acompanhando um vaso sanguíneo em direção ao ápice de qualquer ramificação. Se a retina estiver fora de foco, girar o dial de lentes para qualquer lado, sem mover a sua cabeça. Se o disco se tornar mais claro, continuar girando até atingir o melhor foco; se ele ficar mais borrado, girar para o outro lado.
- Quando você visualizar o nervo óptico, observar a forma, tamanho, cor, margens e a fossa. Observar também a presença de pulsações venosas ou pigmentos em torno como um crescente coroidal ou escleral.
- A seguir, examinar a mácula. A mácula é a área entre as arcadas vasculares temporais superior e inferior, e seu centro é a fóvea. Você pode examinar a mácula apontando o oftalmoscópio cerca de 15° temporalmente ao disco óptico. Alternativamente, peça ao paciente para olhar para o centro da luz. Observar o reflexo foveal e a presença de qualquer hemorragia, exsudato, vasos sanguíneos anormais, cicatrizes, depósitos ou outras anormalidades.
- Examinar os vasos sanguíneos retinianos pela reidentificação do disco óptico e seguindo cada um dos quatro ramos principais para longe do disco. As veias são vermelho-escuro e relativamente largas. As artérias são mais estreitas e vermelho brilhante.
- Peça ao paciente para olhar nas oito direções cardinais para permitir que você veja a periferia do fundo de olho. Em um paciente com uma pupila bem dilatada, é possível visualizar até o equador.

OFTALMOSCÓPIO PANOPTIC

O oftalmoscópio PanOptic é um tipo de oftalmoscópio direto que é projetado para prover uma visão mais ampla do fundo de olho e tem um pouco mais de aumento do que o oftalmoscópio direto padrão. As etapas para o uso do oftalmoscópio PanOptic são resumidas no **Quadro 40e.2**.

QUADRO 40e.2 **COMO USAR UM OFTALMOSCÓPIO PANOPTIC**

- Focar o oftalmoscópio: olhar através do visor para um objeto que esteja pelo menos 3,0-4,5 metros de distância. Focalizar a imagem do objeto usando o dial de lentes. Colocar a abertura do dial em “pequeno” ou posição inicial.
- Ligar o aparelho e ajustar a intensidade da luz para “máximo”.
- Instruir o paciente a olhar para frente. Mover o oftalmoscópio para perto do paciente até que o cálice óptico encoste na sobrancelha do paciente. O cálice óptico deve ser comprimido cerca de metade do seu comprimento para aperfeiçoar a visão.
- Visualizar o disco óptico.
- Examinar o fundo como descrito no **Quadro 40e.1**.

SINAIS RETINIANOS ASSOCIADOS A DOENÇAS SISTÊMICAS

ALTERAÇÕES RELACIONADAS COM A IDADE

As alterações comuns relacionadas com a idade incluem diminuição do reflexo foveal à luz, drusas (pequenos depósitos amarelos sub-retinianos), atrofia leve do EPR e aglomerados de pigmentos.

HEMORRAGIAS RETINIANAS

As hemorragias retinianas podem ter várias formas e tamanhos dependendo da sua localização dentro da retina **(Figs. 40e.3 e 40e.4)**. Hemorragias em chama de vela estão localizadas no nível da camada de fibras nervosas superficiais e representam sangramento da rede capilar interna da retina. Uma hemorragia com centro branco é uma hemorragia em chama de vela superficial com uma área central esbranquiçada, frequentemente representando edema, necrose focal ou infiltração celular. As causas de hemorragia com um centro branco incluem endocardite bacteriana e septicemia (manchas de Roth), distúrbios linfoproliferativos, diabetes melito, hipertensão, anemia e distúrbios do colágeno vascular. Hemorragias puntiformes são hemorragias pequenas, arredondadas, superficiais que também se originam da rede capilar superficial da retina. Elas lembram microaneurismas. As hemorragias maculares são um pouco maiores em tamanho, escuras e intrarretinianas. Elas representam sangramentos da rede capilar profunda da retina. Hemorragias sub-hialoides são variáveis na forma e no tamanho e tendem a ser maiores do que outros tipos de hemorragias. Elas frequentemente têm um nível líquido (hemorragia em "forma de barco") e estão localizadas dentro do espaço entre o vítreo e a retina. As hemorragias sub-retinianas estão localizadas profundamente (externas) na retina. Os vasos retinianos podem ser vistos cruzando sobre (internas a) tais hemorragias. As hemorragias sub-retinianas são variáveis em tamanho e, mais comumente, são causadas por neovascularização coroidal (p. ex., degeneração macular úmida).

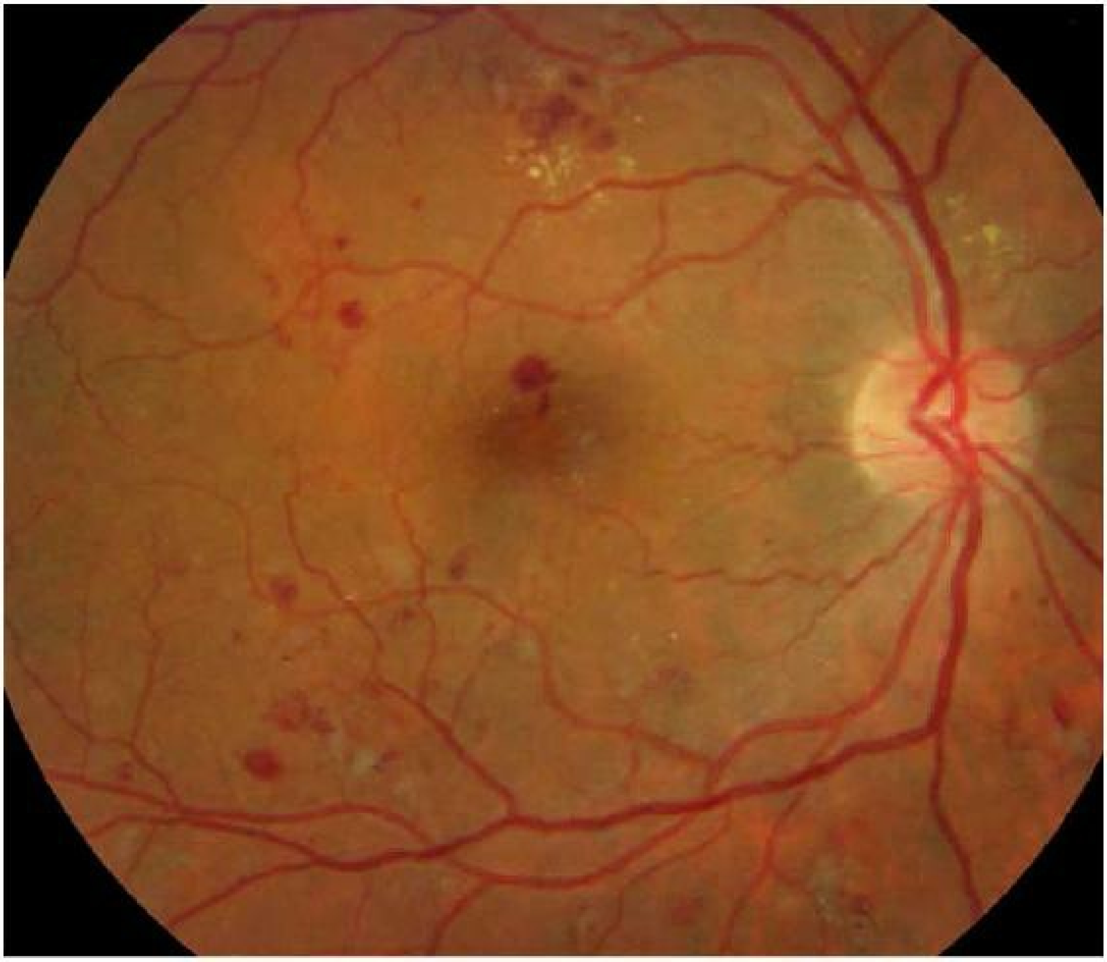

FIGURA 40e.3 **Hemorragias superficiais em chama de vela, hemorragias**

puntiformes e microaneurismas em um paciente com retinopatia diabética não proliferativa.

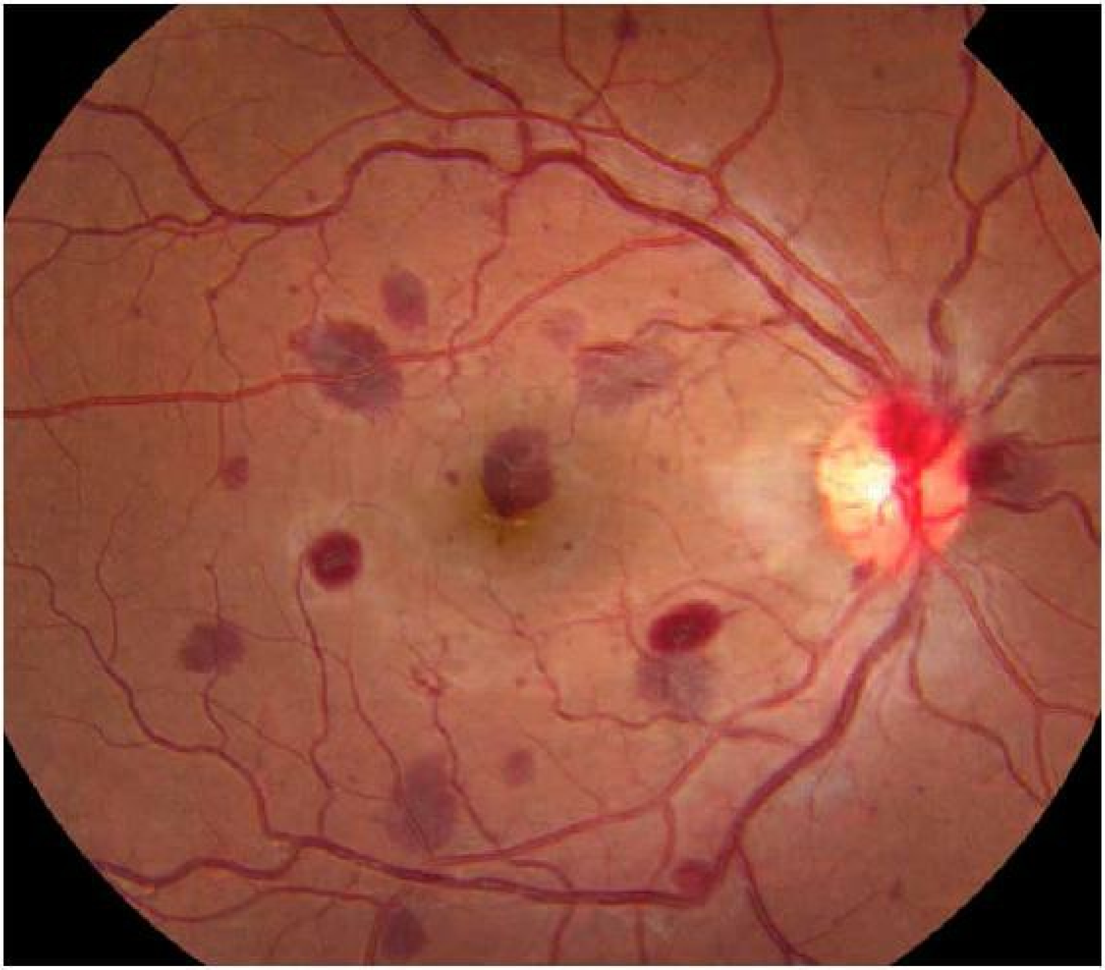

FIGURA 40e.4 Hemorragias retinianas profundas e superficiais em um paciente com leucemia crônica.

Condições associadas a hemorragias retinianas incluem doenças que causam microvasculopatia retiniana **(Quadro 40e.3)**, retinite, macroaneurisma retiniano, papiledema, hemorragia subaracnóidea (síndrome de Terson), retinopatia de Valsalva, trauma (lesão ocular, lesão craniana, lesões por compressão do tórax e do abdome, síndrome do bebê sacudido, estrangulamento), degeneração macular e descolamento do vítreo posterior. Os estados de hiperviscosidade podem produzir hemorragias puntiformes e maculares, veias dilatadas (aspecto em "cordão de salsichas"), edema do disco óptico e exsudatos; alterações similares podem ocorrer com a adaptação a grandes altitudes em escaladores de montanhas.

QUADRO 40e.3 DOENÇAS ASSOCIADAS À MICROVASCULOPATIA RETINIANA

- Diabetes melito
- Hipertensão sistêmica
- Oclusão da veia retiniana

- Oclusão da artéria retiniana
- Microembolia múltipla; p. ex., retinopatia por talco secundária a uso de drogas intravenosas, septicemia, endocardite, retinopatia de Purtscher
- Doença da artéria carótida, fístula carotidocavernosa, síndrome do arco aórtico
- Retinopatia por célula falciforme
- Retinopatia por radiação, irradiação da cabeça/pescoço
- Retinopatia por HIV
- Vasculite retiniana
- Anemia
- Trombocitopenia
- Distúrbios linfoproliferativos
- Coagulopatia
- Síndromes de hiperviscosidade
- Retinopatia da prematuridade

MICROANEURISMAS

Microaneurismas são formações saculares externas dos capilares retinianos, aparecendo como pontos vermelhos (similar a hemorragias puntiformes) e medindo 15-50 µm. Os microaneurismas têm uma permeabilidade aumentada e podem sangrar ou vazar, resultando em hemorragia retiniana localizada ou edema. Um microaneurisma por fim trombosa e desaparece dentro de 3-6 meses. Os microaneurismas podem ocorrer em qualquer condição que cause microvasculopatia retiniana **(Quadro 40e.3)**.

EXSUDATOS DUROS

Exsudatos duros são depósitos amarelos, brilhantes, bem circunscritos, localizados dentro da retina. Eles se originam às margens de áreas de edema retiniano e indicam aumento da permeabilidade capilar. Exsudatos duros contêm lipoproteínas e macrófagos cheios de lipídeos. Eles podem ser eliminados espontaneamente ou após fotocoagulação com *laser*, frequentemente dentro de 6 meses. Os exsudatos duros podem ocorrer isoladamente ou podem estar espalhados por todo o fundo de olho. Eles podem ocorrer em um padrão circular (circinado), centrado em torno de uma área de microaneurismas com vazamento. Uma estrela macular consiste em um padrão irradiante em forma de estrela de exsudatos duros que é visto caracteristicamente na hipertensão sistêmica grave e na neurorretinite associada à doença da arranhadura do gato. Condições associadas a exsudatos duros incluem aquelas que causam microvasculopatia retiniana **(Quadro 40e.3)**, papiledema, neurorretinite, como a doença da arranhadura do gato e a doença de Lyme, lesões vasculares da retina (macroaneurismas, hemangioma capilar da retina, doença de Coats), tumores intraoculares e degeneração macular úmida relacionada com a idade. A drusa pode ser confundida com exsudatos duros no oftalmoscópio. Ao contrário dos exsudatos duros, as drusas são depósitos sub-retinianos não refrácteis com margens borradas. Eles geralmente são vistos em associação com degeneração macular relacionada com a idade.

EXSUDATOS ALGODONOSOS

Os exsudatos algodonosos são lesões retinianas superficiais amarelo-esbranquiçadas com bordas emplumadas indistintas medindo 0,25-1 DD de tamanho **(Fig. 40e.5)**. Eles representam áreas de edema dentro da camada de fibras nervosas da retina devido à isquemia focal. Os exsudatos algodonosos geralmente se resolvem espontaneamente dentro de 3 meses. Se a condição isquêmica subjacente persistir, novas lesões podem se desenvolver em diferentes localizações. Os exsudatos algodonosos frequentemente ocorrem em conjunto com hemorragias retinianas e microaneurismas e representam microvasculopatias retinianas causadas por inúmeras condições sistêmicas **(Quadro 40e.3)**. Eles podem ocorrer isoladamente na retinopatia por HIV, lúpus eritematoso sistêmico, anemia, trauma corporal, outras condições sistêmicas (retinopatia de Purtscher ou similar) e terapia com interferon.

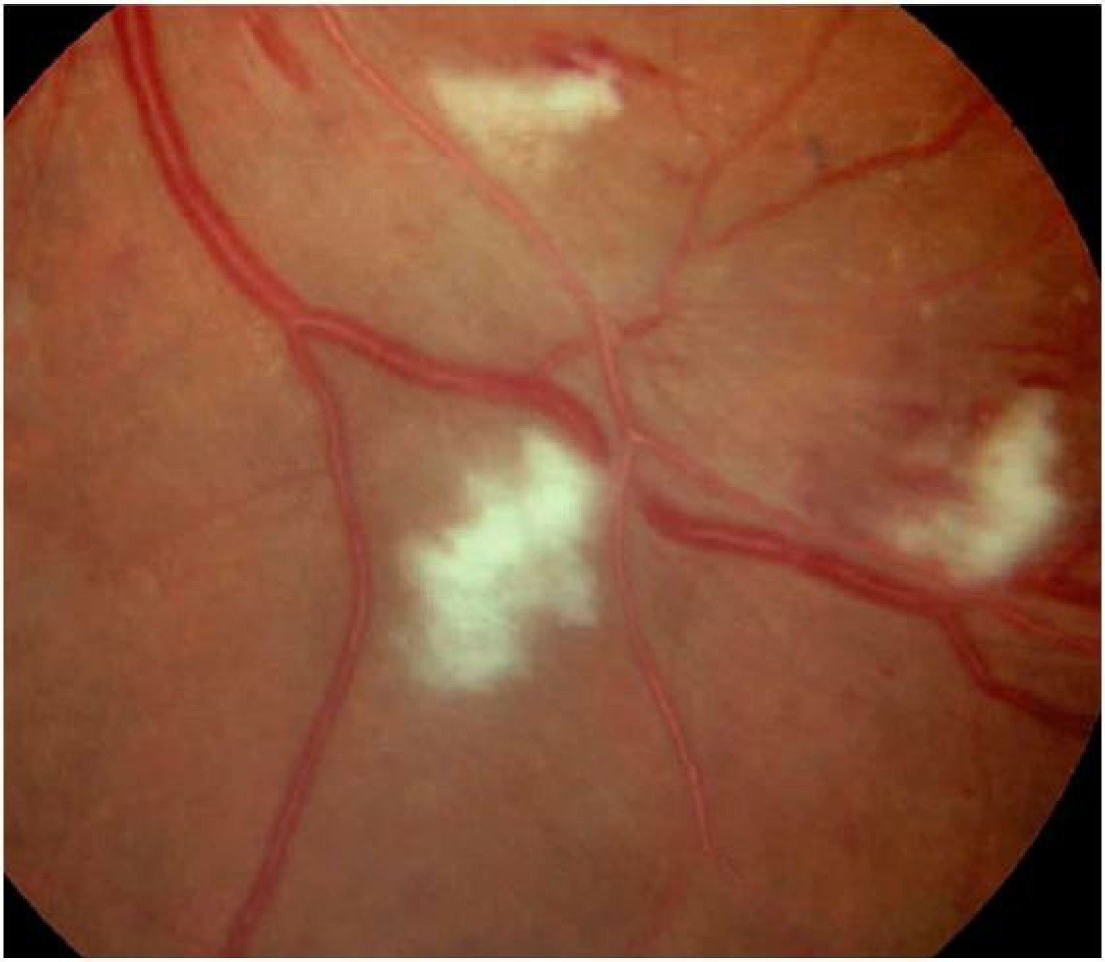

FIGURA 40e.5 Exsudatos algodonosos, lesões superficiais amarelo-esbranquiçadas com bordas emplumadas características, em um paciente com retinopatia hipertensiva. *(De H Tabandeh, MF Goldberg: Retina in Systemic Disease: A Color Manual of Ophthalmoscopy. Nova Iorque, Thieme, 2009.)*

NEOVASCULARIZAÇÃO RETINIANA

Complexos neovasculares retinianos são redes irregulares de finos vasos sanguíneos que crescem em resposta à isquemia retiniana grave ou inflamação crônica **(Fig. 40e.6)**. Eles podem ocorrer no disco óptico ou adjacente a ele ou em outra parte da retina. Os complexos neovasculares são muito frágeis e têm um alto risco de hemorragia, frequentemente causando perda visual. As doenças associadas a neovascularização retiniana incluem condições que causam microvasculopatia retiniana grave, especialmente as retinopatias diabética e de células falciforme **(Quadro 40e.3)**, tumores intraoculares, inflamação intraocular (sarcoidose, uveíte crônica) e descolamento crônico da retina.

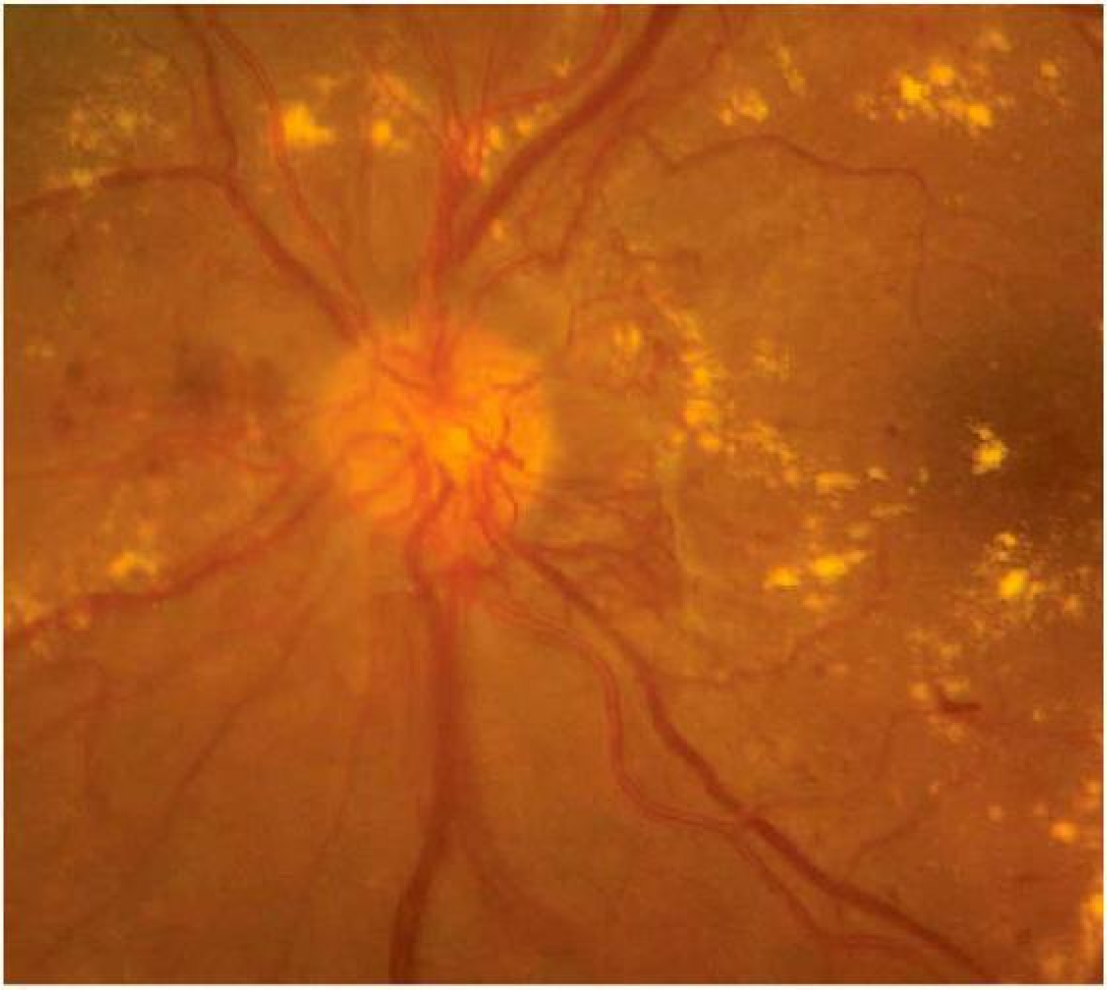

FIGURA 40e.6 Neovascularização do disco óptico em um paciente com retinopatia diabética proliferativa grave. Também estão presentes múltiplos exsudatos duros.

ÊMBOLOS RETINIANOS

As fontes comuns de êmbolos retinianos incluem placas ateromatosas da artéria carótida, válvulas cardíacas e anormalidades septais, arritmias cardíacas, mixoma atrial, endocardite bacteriana, septicemia, fungemia e uso de drogas intravenosas.

Os êmbolos plaquetários têm aspecto amarelado e adquirem o formato dos vasos sanguíneos. Eles geralmente se originam de placas ateromatosas dentro da artéria carótida e podem causar perda transitória da visão (amaurose fugaz). Os êmbolos de colesterol, também chamados de placas de Hollenhorst, são depósitos amarelos cristalinos que são encontrados comumente nas bifurcações das artérias retinianas e podem estar associados a amaurose fugaz. Os êmbolos calcificados têm aspecto branco-perolado, são maiores do que os êmbolos de plaquetas e os de colesterol, e tendem a se alojar nas grandes artérias da retina ou em torno do disco óptico. Os êmbolos calcificados frequentemente resultam em oclusão das arteríolas retinianas. Os êmbolos sépticos podem causar hemorragias retinianas de centro branco (manchas de Roth), microabscessos retinianos e endoftalmite endógena. A embolia gordurosa e a embolia por líquido amniótico são caracterizadas por múltiplas oclusões de pequenos vasos, causando exsudatos algodonosos típicos e poucas hemorragias (retinopatia do tipo Purtscher). A embolia por talco ocorre com usuários de drogas intravenosas e é caracterizada por múltiplos depósitos refrácteis dentro dos pequenos vasos retinianos. Qualquer forma grave de embolia da artéria retiniana pode resultar em isquemia da retina e suas sequelas, incluindo neovascularização retiniana.

MANCHA VERMELHO-CEREJA NA MÁCULA

Mancha vermelho-cereja na mácula é o termo usado para descrever o aspecto vermelho escuro da área foveal central comparado com a região central circunjacente **(Fig. 40e.7)**. Esse aspecto é devido mais comumente a uma perda relativa da transparência da retina parafoveal resultante de edema nebuloso isquêmico ou depósito de macromoléculas dentro da camada de células ganglionares. As doenças associadas às manchas vermelho-cereja na mácula incluem a oclusão da artéria central da retina, esfingolipidoses e mucolipidoses.

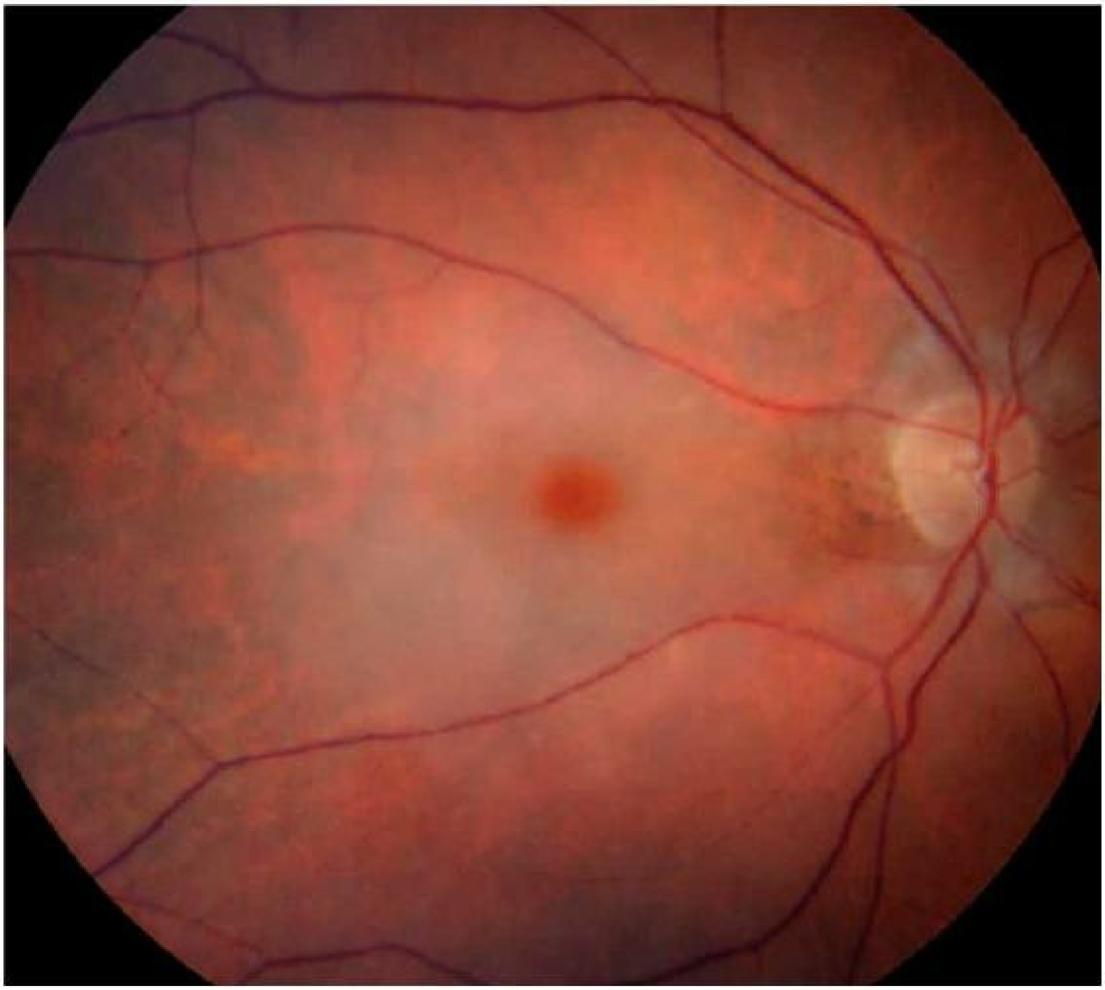

FIGURA 40e.7 **Manchas vermelho-cereja na mácula e edema nebuloso da mácula** em um paciente com oclusão da artéria central da retina devido a um êmbolo originário de uma placa ateromatosa da artéria carótida.

DEPOSIÇÃO DE CRISTAIS NA RETINA

Os cristais na retina aparecem como depósitos finos, refrácteis, amarelo-esbranquiçados. As condições associadas incluem cistinose infantil, hiperoxalúria primária, oxalose secundária, síndrome de Sjögren-Larson, uso de drogas intravenosas (retinopatia por talco) e fármacos como tamoxifeno, cantaxantina, nitrofurantoína, metoxiflurano e etilenoglicol. Os cristais também podem ser vistos nas doenças primárias da retina, como telangiectasia justafoveal, atrofia do giro e degeneração cristalina de Bietti. Microêmbolos antigos podem imitar cristais retinianos.

EMBAINHAMENTO VASCULAR RETINIANO

O embainhamento vascular aparece como uma bainha amarelo-esbranquiçada em torno de uma artéria ou veia retiniana (Fig. 40e.8). As doenças associadas ao embainhamento vascular retiniano incluem sarcoidose, tuberculose, toxoplasmose, sífilis, HIV, retinite (citomegalovírus, herpes-zóster e herpes simples), doença de Lyme, doença da arranhadura do gato, esclerose múltipla, leucemia crônica, amiloidose, doença de Behçet, vasculite retiniana, oclusão vascular retiniana e uveíte crônica.

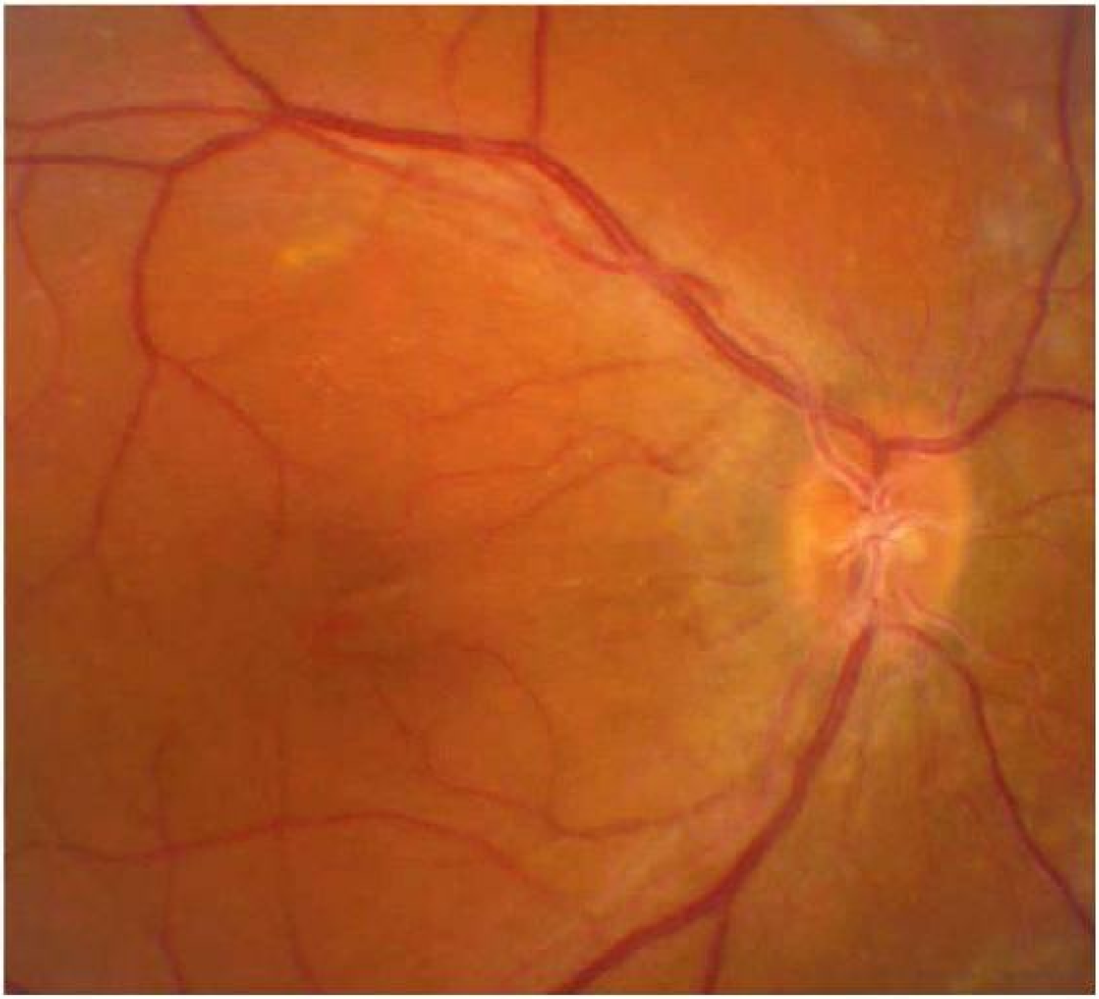

FIGURA 40e.8 Embainhamento vascular sobre o disco óptico em um paciente com neurossarcoidose.

DESCOLAMENTO DA RETINA

O descolamento da retina é a separação da retina do EPR subjacente. Há três tipos principais: (1) seroso/exsudativo, (2) por tração e (3) descolamento da retina regmatogênico.

No descolamento da retina do tipo seroso, a localização do líquido sub-retiniano depende da posição, caracteristicamente gravitando para a parte mais inferior do fundo de olho (sinal de desvio de líquido), e não há rupturas na retina. As doenças associadas ao descolamento da retina do tipo seroso/exsudativo incluem hipertensão sistêmica grave, *shunt* arteriovenoso dural, anomalias vasculares da retina, síndromes de hiperviscosidade, papiledema, uveíte posterior, esclerite, inflamação orbital e neoplasias intraorbitais, como o melanoma coroidal, metástases coroidais, linfoma e mieloma múltiplo.

O descolamento da retina do tipo tracional é causado por tração interna sobre a retina na ausência de ruptura da retina. A retina na área de descolamento é imóvel e côncava internamente. Proliferação fibrovascular é um achado associado com frequência. As condições associadas ao descolamento de retina por tração incluem retinopatias vasculares proliferativas, como retinopatia diabética proliferativa grave, oclusão de ramo da veia retiniana, retinopatia de células falciformes e retinopatia da prematuridade. O trauma ocular, vitreorretinopatia proliferativa e inflamação intraocular são outras causas de descolamento por tração da retina.

O descolamento da retina do tipo regmatogênico é causado pela presença de uma ruptura na retina, permitindo que o líquido da cavidade vítrea tenha acesso ao espaço sub-retiniano. A superfície da retina geralmente é convexa para frente. O descolamento da retina regmatogênico tem um aspecto enrugado e ondula com o movimento ocular. As causas de ruptura na retina incluem descolamento do vítreo posterior, tração vitreorretiniana grave, trauma, cirurgia intraocular, retinite e orifícios atróficos.

EDEMA DO DISCO ÓPTICO

O edema do disco óptico é uma elevação anormal do disco óptico com borramento de suas margens **(Fig. 40e.9)**. O termo “papiledema” é usado para descrever o edema do disco óptico secundário à elevação da pressão intracraniana. No papiledema, a pulsação venosa normal no disco caracteristicamente está ausente. O diagnóstico diferencial do edema do disco óptico inclui papiledema, neurite óptica anterior (papilite), oclusão da veia central da retina, neuropatia óptica isquêmica anterior, neuropatia óptica tóxica, neuropatia óptica hereditária, neurorretinite, papilopatia diabética, hipertensão **(Fig. 40e.10)**, insuficiência respiratória, fístula carotidocavernosa, infiltração nervosa do disco óptico (glioma, linfoma, leucemia, sarcoidose e infecções granulomatosas), hipotonia ocular, inflamação intraocular crônica, drusas do disco óptico (pseudopapiledema) e hipermetropia elevada (pseudopapiledema).

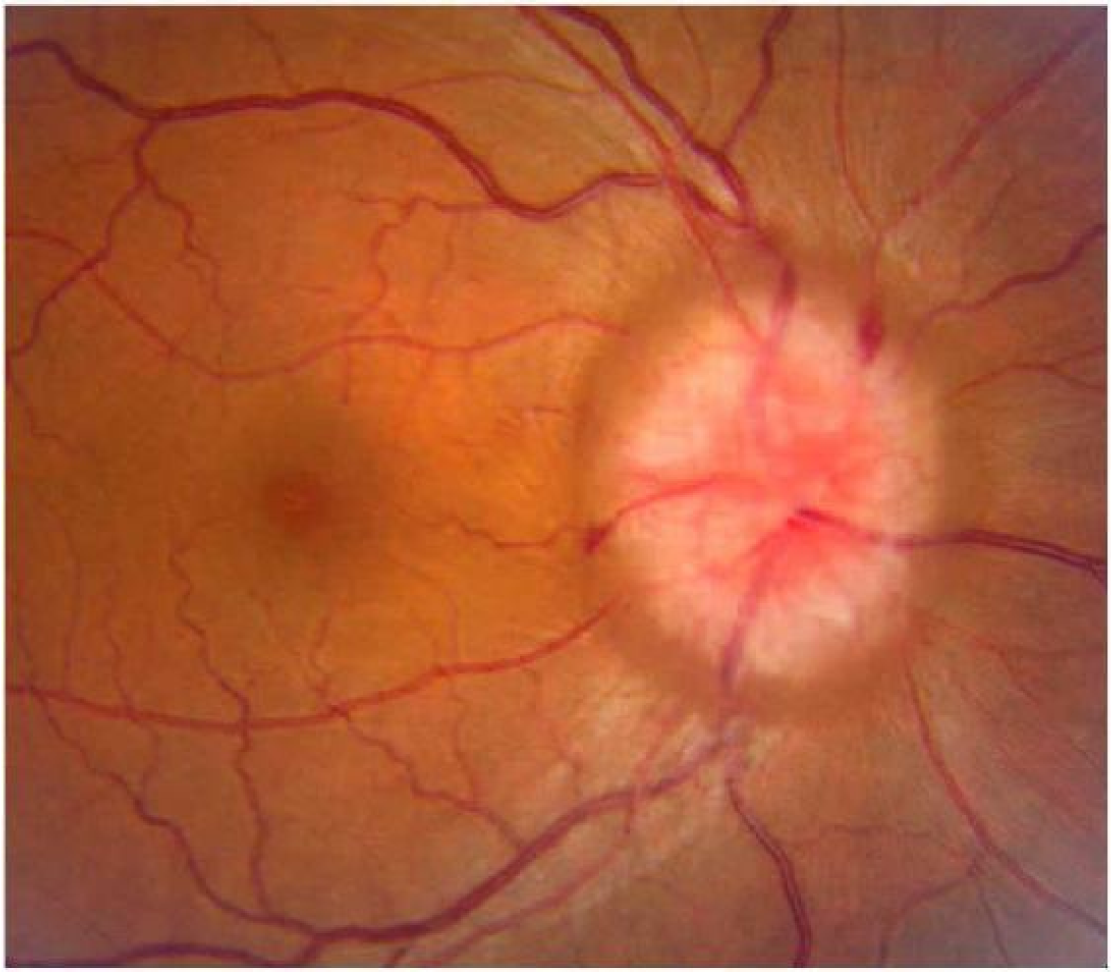

FIGURA 40e.9 Edema do disco óptico em um paciente com papiledema devido à hipertensão intracraniana idiopática. O disco óptico é hiperemiado, com margens indistintas. Hemorragias superficiais estão presentes.

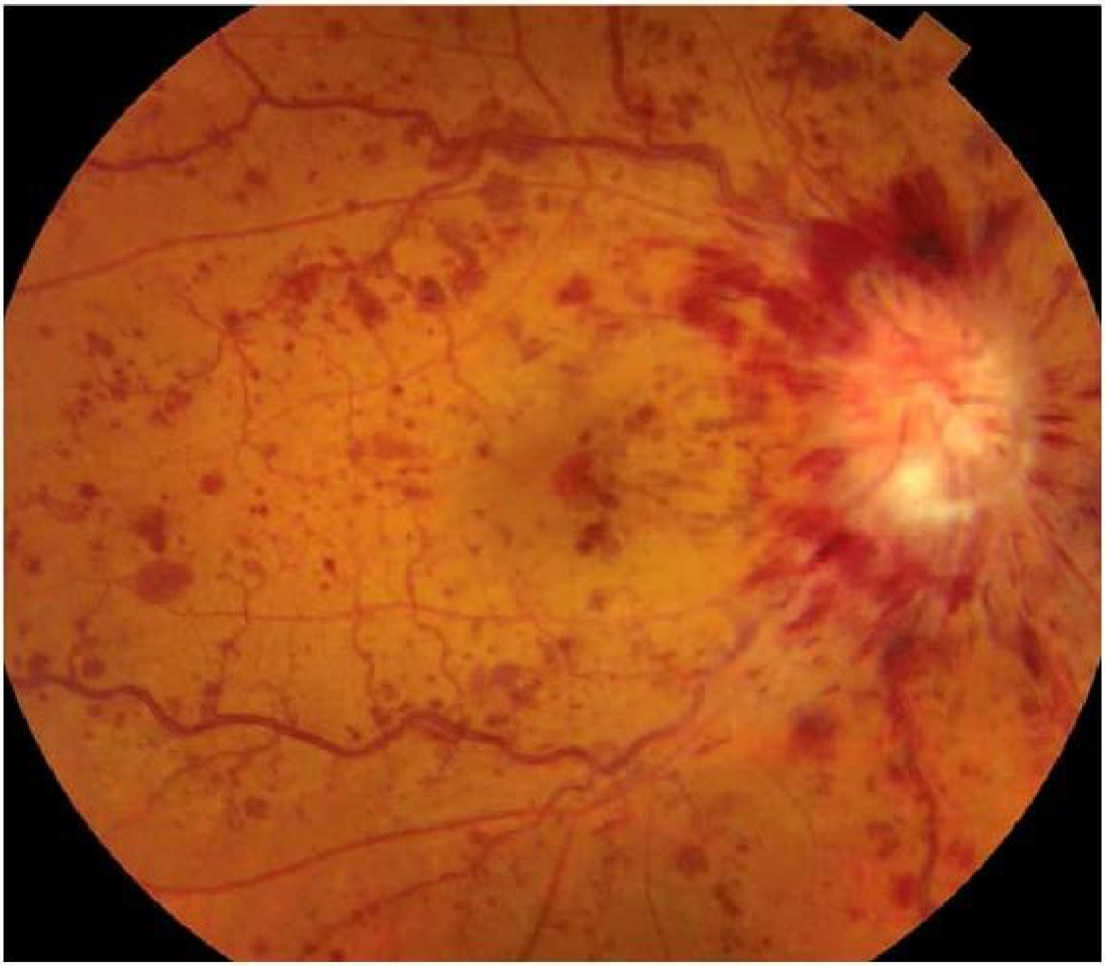

FIGURA 40e.10 **Edema do disco óptico e hemorragias retinianas** em um paciente com hipertensão maligna.

LESÕES EM MASSA CORIORRETINIANAS

As lesões coroidais em massa aparecem espessadas e podem ou não estar associadas a aumento da pigmentação. Lesões pigmentadas em massa incluem nevos coroidais (geralmente achatados), melanoma coroidal maligno **(Fig. 40e.11)** e melanocitoma. As lesões não pigmentadas incluem melanoma coroidal amelanótico, metástases coroidais, retinoblastoma, hemangioma capilar, granuloma (p. ex., *Toxocara canis*), descolamento coroidal, hemorragia coroidal e degeneração macular relacionada à idade. Outros tumores raros que podem ser visíveis ao oftalmoscópio incluem osteoma, astrocitoma (p. ex., esclerose tuberosa), neurilemoma e leiomioma.

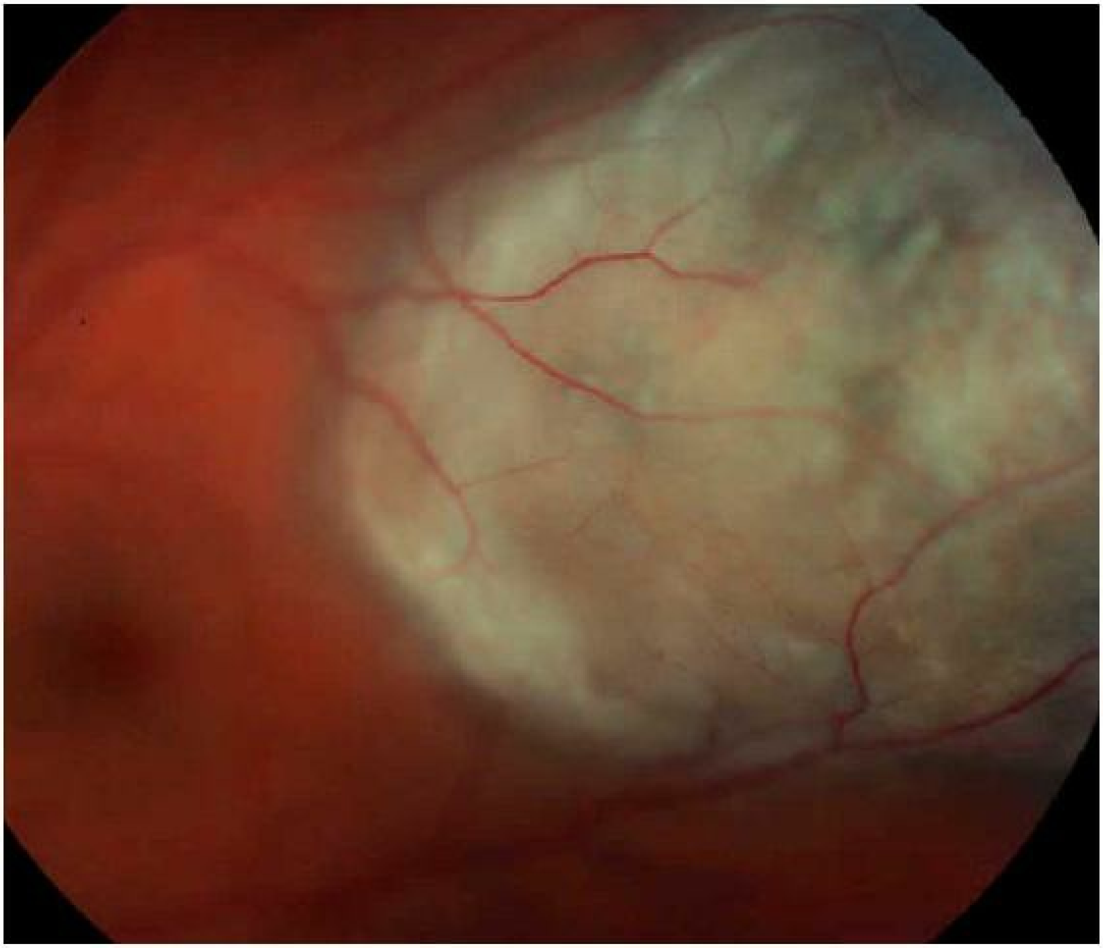

FIGURA 40e.11 Melanoma coroidal maligno. A lesão é bastante elevada e pigmentada e tem depósitos sub-retinianos de pigmento alaranjado característico de melanoma maligno.

LESÕES PIGMENTADAS

O diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas planas do fundo de olho é resumido no **Quadro 40e.4**. O aparecimento de cicatrizes coriorretinianas de coriorretinite antiga por *Toxoplasma* é mostrado na **Figura 40e.12**.

QUADRO 40e.4 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES PIGMENTADAS PLANAS DO FUNDO DE OLHO**

Pigmentação em espículas ósseas
- Retinite pigmentosa e suas variantes
- Retinopatia pigmentar nas doenças sistêmicas: síndrome de Usher, abetalipoproteinemia, doença de Refsum, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Alström, síndrome de Cockayne, ataxia de Friedreich, mucopolissacaridose, síndrome paraneoplásica
- Infecções: rubéola congênita (retinopatia em sal e pimenta), sífilis congênita
- Descolamento coroidal/retiniano resolvido
- Degeneração pigmentar reticular relacionada à idade

Lesões pigmentadas irregulares
- Cicatrizes coriorretinianas
  - Infecções: *Toxoplasma gondii, Toxocara canis,* sífilis, citomegalovírus, herpes-zóster e herpes simples, vírus do

  - oeste do Nilo, histoplamose, infecção parasitária
  - Coroidite: sarcoidose, oftalmia simpática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
  - Infarto coroidal: hipertensão grave, hemoglobinopatias falciformes
  - Trauma: crioterapia, cicatrizes de fotocoagulação a *laser*
  - Degeneração macular relacionada à idade
- Fármacos: cloroquina/hidroxicloroquina, tioridazina, clorpromazina, desferrioxamina
- Nevos coroidais
- Hipertrofia congênita do epitélio pigmentar retiniano

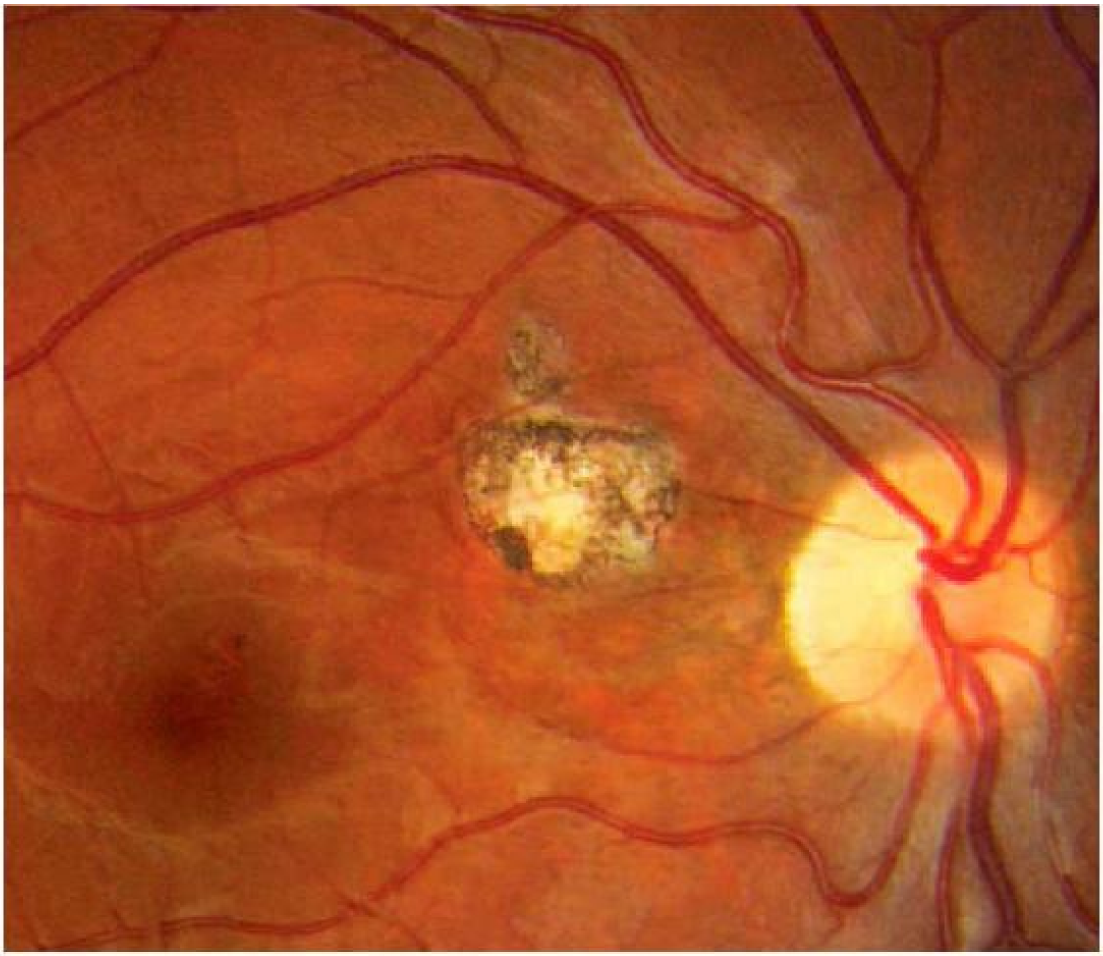

FIGURA 40e.12 **Cicatrização coriorretiniana devida à coriorretinite antiga por *Toxoplasma*.** A lesão é plana e pigmentada. Também estão presentes áreas de hipopigmentação.

41e

Videoteca de neuro-oftalmologia

Shirley H. Wray

O controle adequado dos movimentos dos olhos exige a atividade coordenada de muitas estruturas anatômicas diferentes do sistema nervoso central e periférico e, por sua vez, manifestações de uma série variada de distúrbios neurológicos e clínicos são reveladas como distúrbios dos movimentos dos olhos. Esta coleção de vídeos apresenta uma introdução a distúrbios distintos do movimento dos olhos encontrados no contexto dos distúrbios neuromusculares, paraneoplásicos, desmielinizantes neurovasculares e neurodegenerativos.

Casos com esclerose múltipla

Vídeo 41e.1 Síndrome do um-e-meio de Fisher (ID164-2)

Vídeo 41e.2 Caso de palpitação ocular (ID166-2)

Vídeo 41e.3 Nistagmo de batimento descendente e nistagmo periódico alternante (ID168-6)

Vídeo 41e.4 Oftalmoplegia internuclear bilateral (ID933-1)

Casos com *miastenia gravis* ou miopatia mitocondrial

Vídeo 41e.5 Ptose unilateral: *miastenia gravis* (tumores tímicos) (ID163-1)

Vídeo 41e.6 Oftalmoplegia externa progressiva (oftalmoplegia externa progressiva: citopatia mitocondrial) (ID906-2)

Casos com doença paraneoplásica

Vídeo 41e.7 Nistagmo paraneoplásico de batimento ascendente, câncer no pâncreas, anticorpo anti-Hu positivo (ID212-3)

Vídeo 41e.8 Palpitação ocular paraneoplásica; adenocarcinoma pulmonar de pequenas células; marcador negativo (ID936-7)

Vídeo 41e.9 Palpitação/opsoclonia; paralisia bilateral do sexto nervo; adenocarcinomas de mama; marcador negativo (ID939-8)

Casos com a síndrome de Fisher

Vídeo 41e.10 Ptose bilateral: diplegia facial; oftalmoplegia externa total; anticorpo anti-GQ_{1b} positivo (ID944-1)

Casos com doença vascular
Vídeo 41e.11 Êmbolos retinais (filme ou fundo) (ID16-1)

Vídeo 41e.12 Paralisia do terceiro nervo (microinfarto) (ID939-2)

Caso com doença neurodegenerativa
Vídeo 41e.13 Apraxia da abertura das pálpebras (paralisia supranuclear progressiva) (ID932-3)

Caso de oftalmopatia associada à tireoide
Vídeo 41e.14 Orbitopatia restritiva da doença de Graves; exoftalmia bilateral (ID925-4)

Caso com encefalopatia de Wernicke
Vídeo 41e.15 Paralisia bilateral do sexto nervo (ID163-3)

Caso com síndrome de bloqueio
Vídeo 41e.16 Mergulho ocular (ID4-1)

Caso com um paciente comatoso
Vídeo 41e.17 Nistagmo de batimento descendente (ID166-11)

Caso ocorrido dois anos após uma hemorragia pontina
Vídeo 41e.18 Tremor palatal (ID936-4)

A Videoteca de neuro-oftalmologia apresenta vários casos de distúrbios do movimento dos olhos. Todos os vídeos pertencem à coleção da Dra. Shirley Wray e foram acessados no *site* NOVEL.

Para ter acesso ao material, vá para:
http://NOVEL.utah.edu/Wray
http://countway.harvard.edu
e/ou consulte o livro
Eye Movement Disorders in Clinical Practice
Shirley H. Wray, MD, PhD, Oxford University Press, 2014

42

Distúrbios do olfato e do paladar

Richard L. Doty, Steven M. Bromley

Todas as substâncias químicas necessárias à vida penetram no corpo pelo nariz e pela boca. Os sentidos de odor (olfato) e sabor (paladar) monitoram tais substâncias químicas, determinam o aroma e a palatabilidade de alimentos e bebidas e alertam para condições ambientais perigosas, incluindo fogo, poluição do ar, escape de gás natural e alimentos contaminados com bactérias. Esses sentidos contribuem significativamente para a qualidade de vida e, quando comprometidos, podem levar a consequências físicas e psicológicas indesejadas. Um entendimento básico desses sentidos na saúde e na doença é crucial para o médico, pois milhares de pacientes se apresentam nos consultórios médicos por ano com queixas de disfunção quimiossensorial. Entre os mais importantes desenvolvimentos recentes na área de neurologia encontra-se a descoberta de que uma redução no sentido do olfato se encontra entre os primeiros sinais, senão for o primeiro, de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA), significando a sua fase “pré-sintomática”.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

Sistema olfatório As substâncias químicas que possuem cheiro penetram na região anterior do nariz durante a inalação e a aspiração ativa, bem como na parte posterior do nariz (nasofaringe) durante a deglutição. Após alcançar as áreas mais elevadas da cavidade nasal, dissolvem-se no muco olfatório e se difundem ou são ativamente transportadas por proteínas especializadas para os receptores localizados nos cílios das células receptoras olfatórias. Os cílios, dendritos, corpos celulares e segmentos axônicos proximais dessas células bipolares estão localizados dentro de um neuroepitélio invulgar que cobre a placa cribiforme, o septo nasal superior e partes do corneto superior e médio **(Fig. 42.1)**. Cada uma das cerca de 6 milhões de células receptoras bipolares expressa apenas um dos cerca de 450 tipos de proteínas receptoras, a maior parte das quais responde a mais de uma única substância química. Quando comprometidas, as células receptoras podem ser substituídas pelas células progenitoras próximas à membrana basal. Infelizmente, tal substituição é, em geral, incompleta.

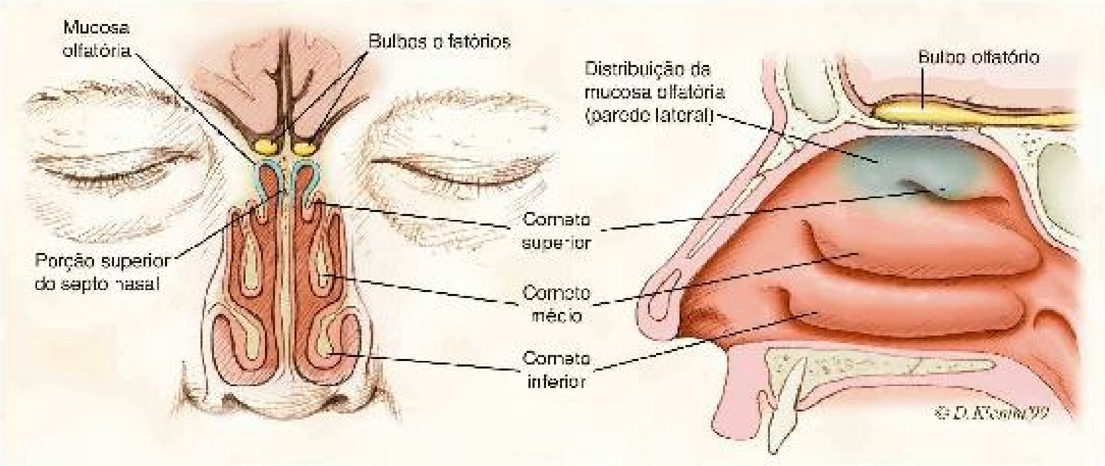

FIGURA 42.1 **Anatomia das vias neurais olfatórias,** mostrando a distribuição dos receptores olfatórios no teto da cavidade nasal. *(Copyright David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center; usada com autorização.)*

Após coalescer em feixes envolvidos por células que formam bainhas semelhantes à glia (denominadas fila), os axônios das células receptoras atravessam a placa cribiforme em direção aos bulbos olfatórios, onde estabelecem sinapse com dendritos de outros tipos celulares no interior dos glomérulos **(Fig. 42.2)**. Essas estruturas esféricas, que constituem uma camada distinta do bulbo olfatório, representam um sítio de convergência de informação, pois existe um número muito maior de fibras aferentes do que eferentes. As células receptoras que expressam o mesmo tipo de receptor se projetam para os mesmos tipos de glomérulos, efetivamente tornando cada glomérulo uma unidade funcional. Os principais neurônios de projeção do sistema olfatório – as células mitrais e em tufo – enviam dendritos primários para o interior dos glomérulos, estabelecendo conexão não apenas com os axônios aferentes das células receptoras como também com os dendritos das células periglomerulares. A atividade das células mitrais/em tufo é modulada pelas células periglomerulares, dendritos secundários de outras células mitrais/em tufo e células granulares, as células mais numerosas do bulbo. Essas últimas células, que são altamente gabaérgicas, recebem estímulos das estruturais cerebrais centrais e modulam a saída das células mitrais/em tufo. É interessante mencionar que, de forma semelhante às células receptoras olfatórias, algumas células do interior do bulbo sofrem substituição. Portanto, os neuroblastos formados no interior da zona subventricular anterior do cérebro migram ao longo da corrente migratória rostral, finalmente se transformando nas células granulares e periglomerulares.

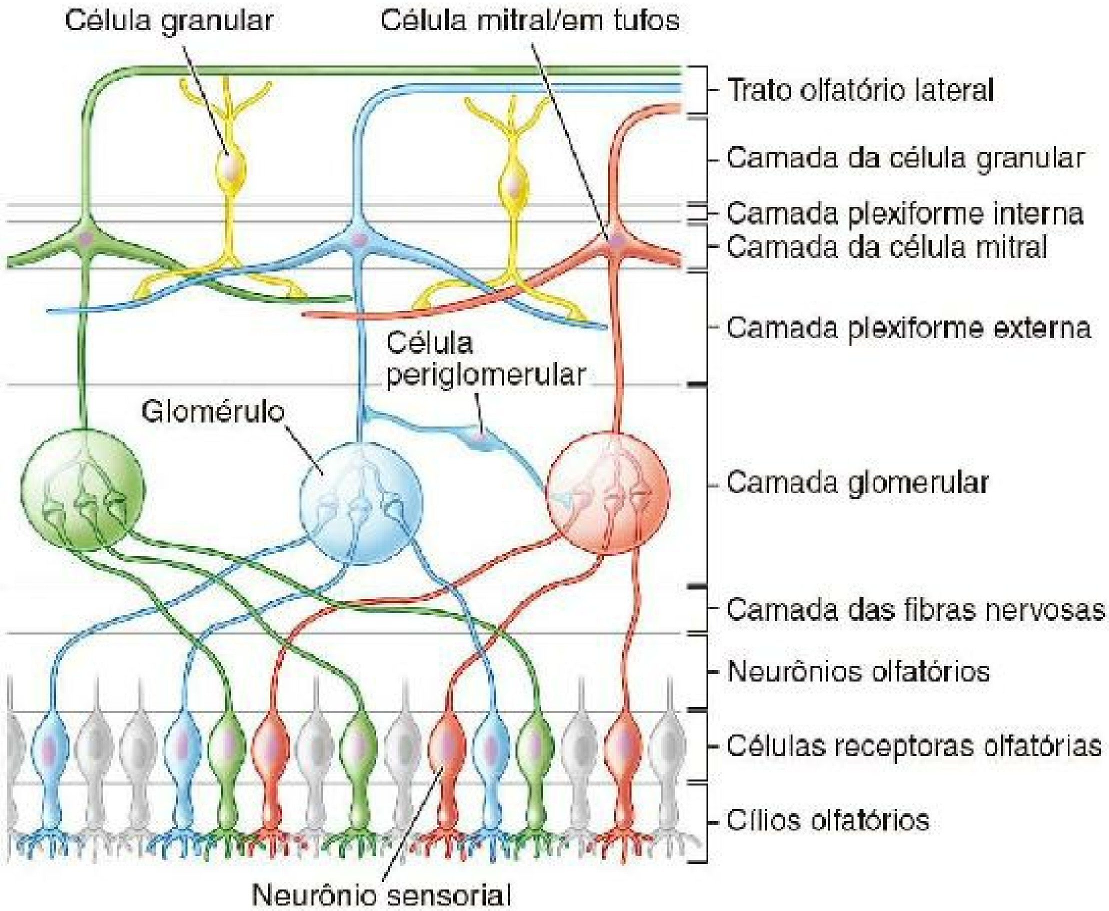
Célula granular
Célula mitral/em tufos
Trato olfatório lateral
Camada da célula granular
Camada plexiforme interna
Camada da célula mitral
Camada plexiforme externa
Célula periglomerular
Glomérulo
Camada glomerular
Camada das fibras nervosas
Neurônios olfatórios
Células receptoras olfatórias
Cílios olfatórios
Neurônio sensorial

FIGURA 42.2 Esquema das camadas e ramificações do bulbo olfatório. Cada tipo de receptor (*vermelho*, *verde*, *azul*) se projeta para um glomérulo comum. A atividade neural no interior de cada glomérulo é modulada pelas células periglomerulares. A atividade das células de projeção primária, as células mitrais e em tufo, é modulada pelas células granulares, células periglomerulares e dendritos secundários de células adjacentes mitrais e em tufo. *(Do site www.medicine.yale.edu/neurosurg/treloar/index.html.)*

Os axônios das células mitrais e em tufo estabelecem sinapse no interior do córtex olfatório primário (POC) **(Fig. 42.3)**. O POC é definido como aquelas estruturas corticais que recebem projeções diretas do bulbo olfatório, principalmente dos córtices entorinal e piriforme. Embora o olfato seja único no sentido de que suas projeções aferentes iniciais ultrapassam o tálamo, indivíduos com comprometimento do tálamo podem exibir déficits olfatórios, particularmente os de identificação de odor. Tais déficits provavelmente refletem o envolvimento de conexões talâmicas entre o córtex olfatório primário e o córtex orbitofrontal (OFC), onde ocorre a identificação do odor. As ligações anatômicas íntimas entre o sistema olfatório e as amígdalas, o hipocampo e o hipotálamo ajudam a explicar as associações íntimas entre a percepção do odor e as funções cognitivas, como memória, motivação, alerta, atividade autonômica, digestão e sexo.

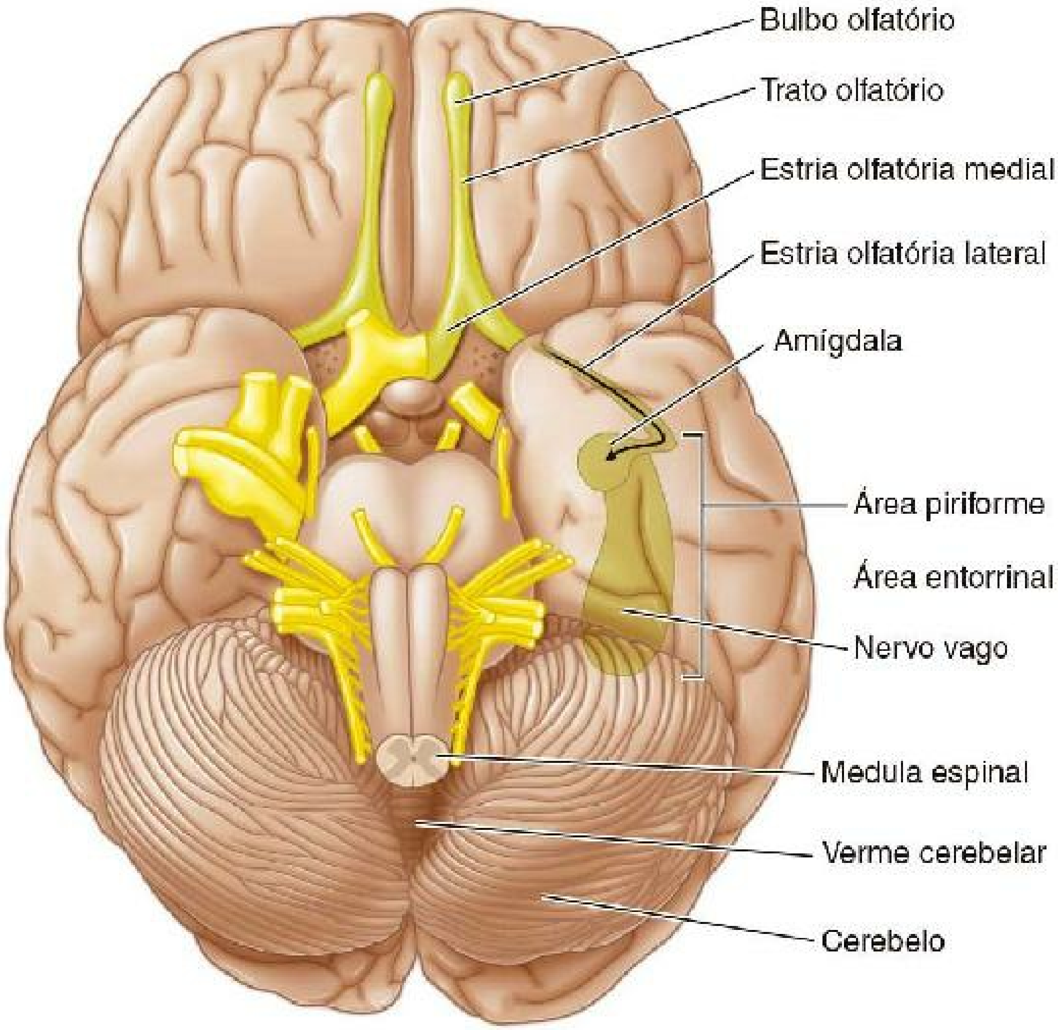
Bulbo olfatório
Trato olfatório
Estria olfatória medial
Estria olfatória lateral
Amígdala
Área piriforme
Área entorrinal
Nervo vago
Medula espinal
Verme cerebelar
Cerebelo

FIGURA 42.3 **Anatomia da base do cérebro** mostrando o córtex olfatório primário.

Sistema gustatório Os sabores são percebidos por células receptoras especializadas presentes no interior dos botões gustatórios – pequenas estruturas segmentadas semelhantes a uma toranja (*grapefruit*) localizadas nas margens laterais e no dorso da língua, céu da boca, faringe, laringe e esôfago superior (Fig. 42.4). Os botões gustatórios linguais estão envolvidos por protuberâncias bem definidas denominadas papilas fungiformes, foliáceas e circunvaladas. Após serem dissolvidas em um líquido, as partículas de sabor penetram na abertura do botão gustatório – o poro gustatório – e se ligam a receptores nas microvilosidades, pequenas extensões de células receptoras no interior de cada botão gustatório. Essa ligação altera o potencial elétrico da célula gustatória, resultando na liberação de neurotransmissor por sobre os neurônios gustatórios de primeira ordem. Embora os humanos possuam cerca de 7.500 botões gustatórios, nem todos abrigam células sensíveis ao sabor; alguns possuem apenas uma classe de receptor (p. ex., células respondedoras apenas a açúcares), enquanto outros contêm células sensíveis a mais de uma classe. O número de células receptoras de sabor por botão gustatório varia de zero a bem mais de 100. Uma pequena família de três receptores acoplados à proteína G (GPCRs), a saber T1R1, T1R2 e T1R3, medeia as sensações de sabores doce e *umami*. As sensações de amargo, por outro lado, dependem dos receptores T2R, uma família de aproximadamente 30 GPCRs expressos em células distintas daquelas que expressam os receptores para o doce e o *umami*. Os T2Rs respondem a uma ampla faixa de substâncias amargas, porém não as distinguem entre si. Os sabores ácidos são percebidos pelo receptor PKD2L1, um membro da família de proteínas dos receptores transitórios de potencial (TRP). A percepção das sensações salgadas, como aquelas induzidas pelo cloreto de sódio, surge a partir da entrada dos íons Na^+ nas células através de canais de membrana especializados, como o canal de Na^+ sensível à amilorida.

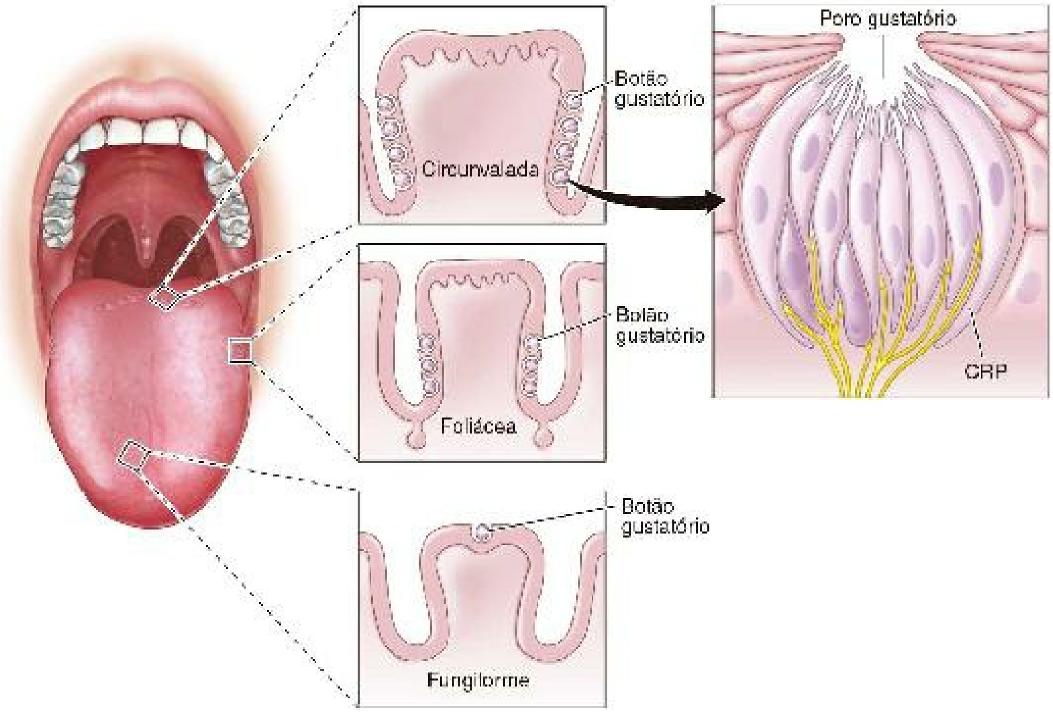

FIGURA 42.4 Esquema do botão gustatório e sua abertura (poro), bem como da localização dos botões nos três principais tipos de papilas: fungiforme (anterior), foliácea (lateral) e circunvalada (posterior). CRP, célula receptora do paladar.

Estudos recentes mostraram que ambos os receptores relacionados com os sabores amargo e doce também estão presentes em todo o corpo, principalmente nos tratos alimentar e respiratório. Essa importante descoberta generaliza o conceito da quimiorrecepção gustatória às outras áreas do corpo além da boca e da garganta, com a α-gustducina, a subunidade α da proteína G específica para o sabor, sendo expressa nas chamadas células em escova encontradas especificamente no interior da traqueia humana, pulmão, pâncreas e vesícula biliar. Essas células em escova são ricas em óxido nítrico (NO) sintase, conhecido por lutar contra organismos xenobióticos, proteger a mucosa de lesões induzidas por ácidos e, no caso do trato gastrintestinal, estimular os neurônios aferentes vagais e esplênicos. O NO age posteriormente sobre as células adjacentes, incluindo células enteroendócrinas, células epiteliais absorventes ou secretoras, vasos sanguíneos da mucosa e células do sistema imune. Membros da família T2R de receptores do sabor amargo e dos receptores do sabor doce da família T1R foram identificados no interior do trato gastrintestinal e nas linhagens celulares enteroendócrinas. Em alguns casos, esses receptores são importantes para o metabolismo, com os receptores T1R3 e a gustducina, desempenhando papéis decisivos na detecção e no transporte de açúcares da dieta, vindos do lúmen intestinal para o interior dos enterócitos absorventes via um transportador de glicose dependente de sódio e na regulação da liberação de hormônio a partir das células intestinais enteroendócrinas. Em outros casos, esses receptores poderão ser importantes para a proteção das vias respiratórias, com uma quantidade de receptores T2R de sabor amargo nos cílios móveis das vias respiratórias humanas que respondem às substâncias amargas aumentando sua frequência de batimento. Um receptor gustatório específico T2R38 é expresso no epitélio do trato respiratório superior humano e responde às moléculas sinalizadoras N-acil-homoserina lactonas secretadas pela *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias Gram-negativas. Diferenças na funcionalidade de T2R38, como as relacionadas com o genótipo TAS2R38, correlacionam-se com a suscetibilidade às infecções do trato respiratório superior em humanos.

A informação do sabor é enviada ao cérebro por três nervos cranianos (NCs): o NC VII (o *nervo facial*, que envolve o nervo intermediário com suas ramificações, os nervos petroso maior e corda do tímpano), o NC IX (o *nervo glossofaríngeo*) e o NC X (o *nervo vago*) **(Fig. 42.5)**. O NC VII enerva a porção anterior da língua e todo o palato mole, o NC IX enerva a parte posterior da língua, e o NC X inerva a superfície laríngea da epiglote, a laringe e a porção proximal do esôfago. O ramo mandibular de NC V (V_3) conduz a informação somatossensorial (p. ex., tato, queimação, resfriamento, irritação) ao cérebro. Embora não seja tecnicamente um nervo gustatório, o NC V compartilha vias nervosas primárias com diversas fibras nervosas gustatórias e acrescenta a sensação de temperatura, textura, sabor picante e aromático à experiência do sabor. O nervo corda do tímpano é famoso por traçar um curso recorrente através do canal facial para a porção petrosal do osso temporal, atravessando a orelha média e, em seguida, saindo do crânio pela fissura petrotimpânica, onde se junta ao nervo lingual (uma divisão do NC V) próximo à língua. Esse nervo também carrega fibras parassimpáticas para as glândulas submandibular e sublingual, enquanto o nervo petroso maior supre as glândulas palatinas, influenciando, assim, a produção de saliva.

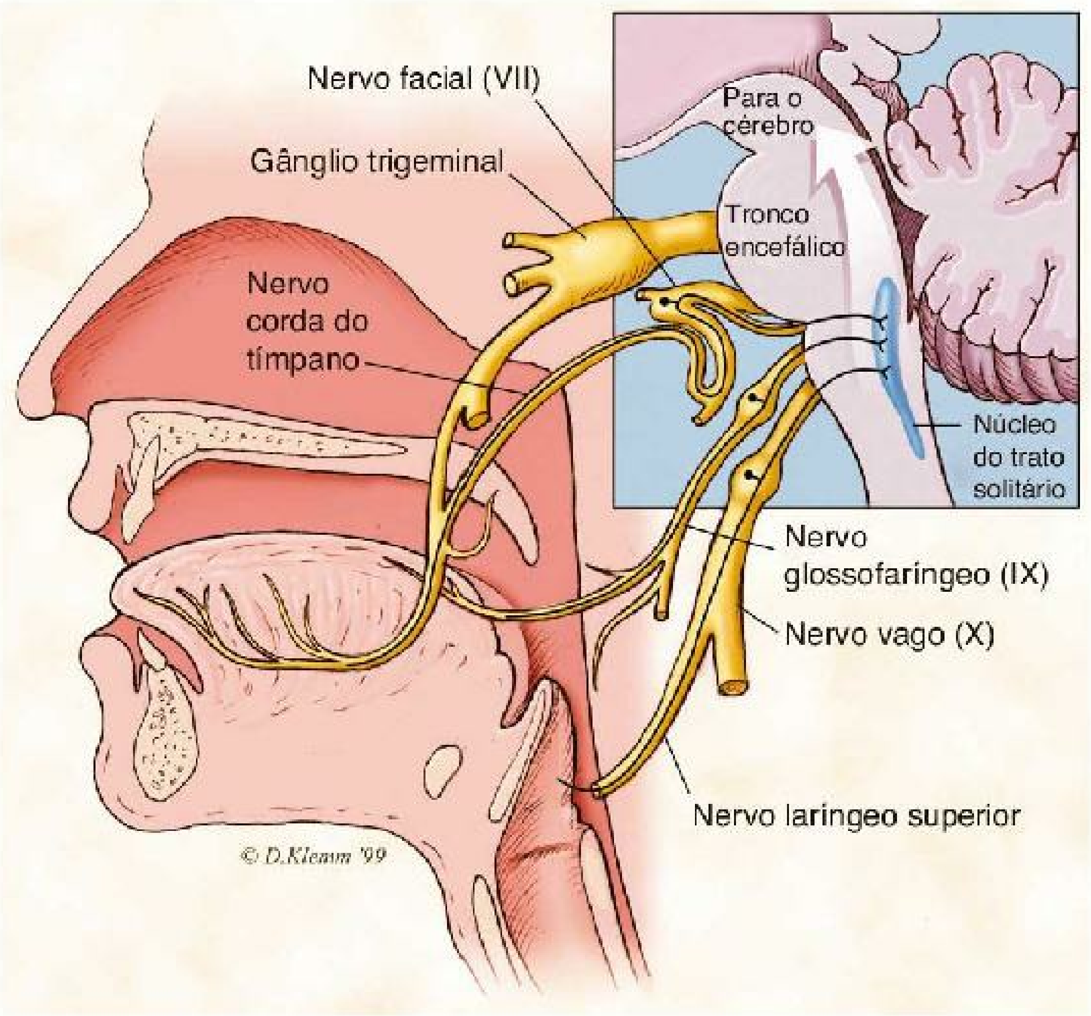
Nervo facial (VII)
Gânglio trigeminal
Para o cérebro
Tronco encefálico
Nervo corda do tímpano
Núcleo do trato solitário
Nervo glossofaríngeo (IX)
Nervo vago (X)
Nervo laríngeo superior
© D.Klemm '99

FIGURA 42.5 **Esquema dos nervos cranianos (NCs)** que medeiam o sentido do paladar, incluindo os nervos corda do tímpano (NC VII), o nervo glossofaríngeo (NC IX) e o nervo vago (NC X).

Os axônios das células de projeção que estabelecem sinapse com os botões gustatórios penetram na porção rostral do núcleo do trato solitário (NTS) para o interior da medula do tronco encefálico (Fig. 42.5). A partir do NTS, os neurônios se projetam para uma divisão do núcleo talâmico ventroposteromedial (VPM) através do lemnisco medial. A partir desse ponto, são emitidas projeções para a parte rostral do opérculo frontal e ínsula adjacente, uma região do cérebro considerada como o *córtex gustatório primário* (PTC). As projeções a partir do córtex gustatório primário vão, em seguida, para o *córtex gustatório secundário*, denominado de OFC caudolateral. Essa região do cérebro está envolvida no reconhecimento consciente das variedades gustatórias. Além disso, como ela contém células que são ativadas por diversas modalidades sensoriais, representa provavelmente um centro para o estabelecimento do "sabor".

DISTÚRBIOS DO OLFATO

A habilidade de sentir odores é influenciada, na vida diária, por fatores como idade, gênero, estado geral de saúde, nutrição, tabagismo e estado reprodutivo. As mulheres, em geral, sobrepujam os homens nos testes de função olfatória e conservam a função normal de sentir odores até uma idade mais avançada do que os homens. Significativas reduções na habilidade olfatória são observadas em mais de 50% da população entre 65 e 80 anos de idade e em 75% daqueles com ≥ 80 anos **(Fig. 42.6)**. Essa presbiosmia ajuda a explicar por que muitos indivíduos mais velhos observam que a comida tem menos sabor, um problema que poderá levar a distúrbios nutricionais. Ela também ajuda a explicar por que um número desproporcional de idosos morre por envenenamentos acidentais causados por gás. Uma lista relativamente completa de condições e distúrbios que têm sido associados à disfunção olfatória está apresentada no **Quadro 42.1**.

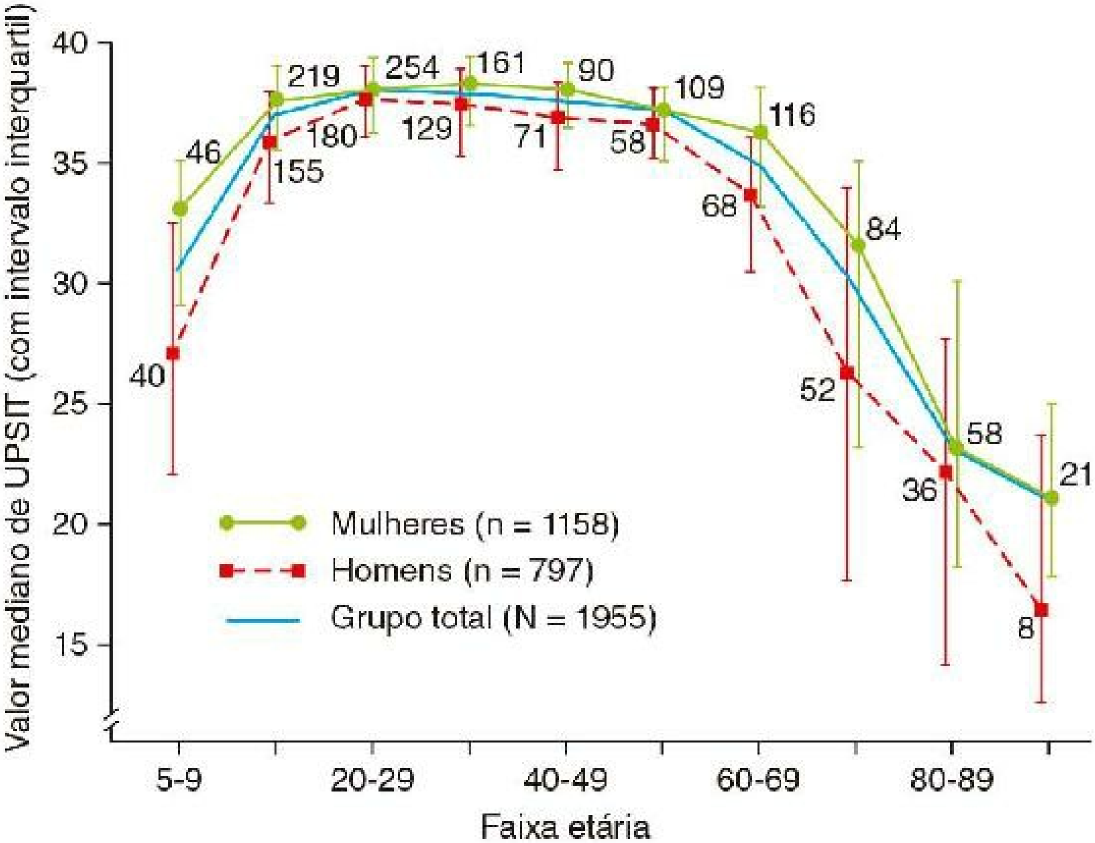

FIGURA 42.6 **Valores do University of Pennsylvania Smell Identification Test** (UPSIT) em função da idade e do sexo do indivíduo. Os números de cada ponto de dados indicam o tamanho das amostras. Observar que as mulheres identificam odores melhor do que os homens em todas as idades. *(De RL Doty et al: Science 226:1421, 1984. Copyright © 1984 American Association for the Advancement of Science.)*

QUADRO 42.1 DISTÚRBIOS E CONDIÇÕES ASSOCIADAS AO COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO OLFATÓRIA CONFORME AVALIAÇÃO DO TESTE OLFATÓRIO

Acidente vascular encefálico
Aids/infecção por HIV
Alcoolismo
Alergias
Anorexia nervosa
Ataxias
Ataxias degenerativas
Congênitas
Deficiência de vitamina B_{12}
Deficiências nutricionais
Deficit de atenção/distúrbio de hiperatividade
Degeneração do lobo frontotemporal
Demência multi-infarto
Diabetes melito
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)
Distúrbio do comportamento do sono REM
Doença de Alzheimer
Doença de Chagas
Doença de Huntington
Doença de Lubag
Doença de Parkinson (DP)
Doença de Pick
Doença de Refsum
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doenças hepáticas
ELA guamaniana/DP/demência
Encefalite por herpes simples
Enxaqueca
Epilepsia
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)
Esclerose múltipla
Esquizofrenia
Exposição a substâncias químicas tóxicas
Exposição química
Fármacos
Fibrose cística
Gestação
Hanseníase
Hipertrofia adenoide
Hipotireoidismo
Iatrogênese
Idade
Infecções do trato respiratório superior
Insuficiência do córtex da suprarrenal
Insuficiência pulmonar obstrutiva
Insuficiência renal/insuficiência renal de estágio terminal
Miastenia gravis
Narcolepsia com cataplexia
Neoplasias craniana/nasal
Obesidade
Paralisia facial
Pseudo-hipoparatireoidismo
Psicopatia
Psicose de Korsakoff
Radiação (terapêutica, craniana)
Rinossinusite/polipose
Síndrome da deleção de 22q11
Síndrome das pernas inquietas
Síndrome de Asperger
Síndrome de Bardet-Biedl
Síndrome de Cushing
Síndrome de Down
Síndrome de Kallmann
Síndrome de Sjögren
Síndrome de Usher
Tabagismo
Transtorno afetivo sazonal
Transtorno de estresse pós-traumático
Transtorno do pânico
Transtorno obsessivo-compulsivo
Traumatismo craniencefálico
Tremor ortostático

Além do envelhecimento, as três causas identificáveis mais comuns de perda de olfato duradoura ou permanente observadas na clínica são, em ordem de frequência, infecções respiratórias graves do trato superior, traumatismo craniano e rinossinusite crônica. A base psicológica para a maioria das perdas relacionadas ao traumatismo craniano é o rompimento e a subsequente cicatrização dos filamentos olfatórios quando passam da cavidade nasal para o interior da cavidade cerebral. A perda do olfato não precisa ser acompanhada de fratura ou patologia da placa cribiforme. A gravidade do trauma, relacionada a uma fraca Escala de Coma de Glasgow na apresentação e à extensão da amnésia pós-traumática, está associada a um risco mais elevado de comprometimento olfatório. Menos de 10% dos pacientes com anosmia pós-traumática irá recuperar a funcionalidade normal relacionada com a idade ao longo do tempo. Esse fato eleva para aproximadamente 25% aqueles com perda inferior à total. As infecções respiratórias do trato superior, como aquelas associadas à gripe comum, *influenza*, pneumonia ou HIV, podem comprometer direta e permanentemente o epitélio olfatório pela redução do número de células receptoras, danificando os cílios das células receptoras restantes e induzindo a substituição do epitélio sensorial pelo epitélio respiratório. A perda de olfato associada à rinossinusite crônica está relacionada à gravidade da doença, com a maior perda ocorrendo nos casos em que estão presentes tanto a rinossinusite quanto a polipose. Embora a terapia sistêmica com glicocorticoides possa geralmente induzir uma melhora funcional temporária, ela não restabelece, em geral, os níveis normais do teste olfatório, implicando na presença de perda neural permanente crônica e/ou e no fato de que a administração transitória de glicocorticoides sistêmicos não debela completamente a inflamação. Sabe-se que a microinflamação de um epitélio, aparentemente normal em outros aspectos, pode influenciar a função olfatória.

Diversas doenças neurodegenerativas são acompanhadas de comprometimento olfatório, incluindo DP, DA, doença de Huntington, síndrome de Down, complexo parkinsonismo-demência de Guam, demência de corpos de Lewy (DCL), atrofia sistêmica múltipla, degeneração corticobasal e demência frontotemporal; a perda olfatória também poderá ocorrer na esclerose múltipla (EM) e no distúrbio comportamental idiopático do sono REM (DCRi). O comprometimento olfatório na DP geralmente precede o diagnóstico clínico em pelo menos quatro anos. Em casos simulados, estudos da sequência de formação de agregados anormais de α-sinucleína e de corpos de Lewy sugerem que os bulbos olfatórios podem representar, juntamente com o núcleo dorsomotor do vago, o primeiro sítio de comprometimento neural na DP. Em estudos *post-mortem* de pacientes com sinais de DA "pré-sintomáticos" muito brandos, o comprometimento do olfato tem sido associado a níveis mais elevados de patologia relacionada com a DA. A perda do olfato é mais marcante em pacientes com manifestações clínicas precoces de DCL do que naqueles com DA branda. É interessante mencionar que a perda de olfato é mínima ou inexistente na paralisia supranuclear progressiva e no parksonismo induzido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). O distúrbio olfatório da EM varia em função da atividade da placa nos lobos frontal e temporal.

A perda do olfato na DCRi é da mesma magnitude da perda observada na DP. Esse fato é de particular importância porque pacientes com DCRi desenvolvem frequentemente DP e hiposmia. Existem algumas evidências de que DCRi pode realmente representar uma condição precoce associada à DP. O distúrbio do comportamento do REM não apenas é observado na sua forma idiopática, como também pode estar associado à narcolepsia. Essa observação originou um estudo recente de pacientes narcolépticos com e sem distúrbio do comportamento do REM que demonstrou que a narcolepsia, independentemente do distúrbio do comportamento do REM, estava associada a comprometimentos da função olfatória. A orexina A, também conhecida como hipocretina-1, encontra-se dramaticamente reduzida ou indetectável no líquido cerebrospinal (LCS) de pacientes com narcolepsia e cataplexia **(Cap. 38)**. Os neurônios contendo orexina no hipotálamo se projetam em todo o sistema olfatório (a partir do epitélio olfatório para o córtex olfatório), e a lesão dessas projeções que contêm orexina pode ser um mecanismo básico para o comprometimento da função olfatória em pacientes narcolépticos. A administração de orexina A (hipocretina-1) intranasal parece levar à melhora da função olfatória, sustentando a noção de que o comprometimento olfatório brando não é apenas uma característica primária de narcolepsia com cataplexia, mas que a deficiência de orexina do sistema nervoso central pode representar uma etapa fundamental do mecanismo para essa perda.

DISTÚRBIOS GUSTATÓRIOS

A maioria dos pacientes que se apresenta com disfunção gustatória exibe perda olfatória, e não gustatória. Isso ocorre porque a maior parte dos sabores atribuídos à gustação na verdade dependem de estímulo retronasal dos receptores olfatórios durante a deglutição. Como observado anteriormente, os botões gustatórios apenas medeiam sentidos básicos, como as sensações de doce, amargo, ácido, salgado e *umami*. O comprometimento significativo de toda a função gustatória bucal é raro, exceto em distúrbios metabólicos generalizados ou no uso sistêmico de algumas medicações, pois ocorre a regeneração dos botões gustatórios, e o comprometimento periférico isolado acarretaria no envolvimento de múltiplas vias dos nervos cranianos. Apesar disso, a gustação pode ser influenciada por (1) liberação de materiais que mascaram o paladar a partir da cavidade oral por condições médicas ou aparelhos (p. ex., gengivite, sialadenite purulenta); (2) problemas de transporte das substâncias para os botões gustatórios (p. ex., ressecamento da mucosa orolingual, infecções, condições inflamatórias); (3) lesão dos próprios botões gustatórios (p. ex., trauma local, carcinomas invasivos); (4) lesão das vias neurais que inervam os botões gustatórios (p. ex., infecções da orelha média); (5) lesão das estruturas centrais (p. ex., esclerose múltipla, tumor, epilepsia, acidente vascular) e (6) distúrbios sistêmicos do metabolismo (p. ex., diabetes, doença da tireoide, medicamentos). Ao contrário do NC VII, o NC IX está relativamente protegido ao longo de sua via, embora intervenções iatrogênicas como tonsilectomia, broncoscopia, laringoscopia, intubação endotraqueal e radioterapia possam levar a uma lesão seletiva. A lesão do NC VII geralmente resulta de mastoidectomia, timpanoplastia e estapedectomia, induzindo, em alguns casos, sensações metálicas persistentes. A paralisia de Bell **(Cap. 455)** é uma das causas mais comuns de lesão do NC VII, que leva ao distúrbio gustatório. Em raras ocasiões, as enxaquecas **(Cap. 447)** estão associadas a um pródromo ou aura gustatória e, em alguns casos, os sabores podem eliciar um ataque de enxaqueca. É interessante que a disgeusia ocorra em alguns casos de síndrome da boca ardente (SBA; também chamada de *glossodinia* ou *glossalgia*), assim como boca seca e sede. A SBA está provavelmente associada à disfunção do nervo trigêmeo (NC V). Algumas etiologias sugeridas para essa síndrome pouco conhecida são sensíveis a tratamento, incluindo (1) deficiências nutricionais (p. ex., ferro, ácido fólico, vitaminas B, zinco); (2) diabetes melito (predispondo possivelmente à candidíase oral); (3) alergia à dentadura; (4) irritação mecânica causada por dentaduras ou aparelhos orais; (5) movimentos repetitivos da boca (p. ex., deglutição atípica, ranger de dentes, bruxismo); (6) isquemia da língua resultante de arterite temporal; (7) doença periodontal; (8) esofagite de refluxo e (9) língua geográfica.

Embora tanto o paladar quanto o olfato possam ser contrariamente influenciados por agentes farmacológicos, as alterações de paladar relacionadas aos fármacos são mais comuns. Na verdade, tem-se observado que mais de 250 medicamentos alteram a habilidade de sentir o paladar. Os principais agressores incluem agentes antineoplásicos, antibióticos e medicamentos para o controle da pressão sanguínea. A terbinafina, um antifúngico comumente utilizado, tem sido associada a distúrbios do paladar que duram até 3 anos. Em um ensaio controlado, quase dois terços dos indivíduos recebendo eszopiclona experimentaram uma disgeusia amarga que foi mais forte nas mulheres, sistematicamente relacionada ao tempo de administração do fármaco e positivamente correlacionada com os níveis sanguíneos e salivares do fármaco. O uso intranasal de géis e *sprays* nasais contendo zinco, que representam uma profilaxia comum de balcão (sem receita médica) para as infecções virais das vias respiratórias superiores, tem sido implicado na perda da função olfatória. Ainda são necessários mais estudos a respeito de sua eficácia na prevenção de tais infecções, que representam a causa mais comum de anosmia e hiposmia. A disgeusia ocorre geralmente no contexto de fármacos usados para tratar ou minimizar sintomas de câncer, com uma prevalência ponderada de 56-76%, dependendo do tipo de tratamento de câncer. Tentativas para prevenir problemas gustatórios devidos a esses fármacos que usam sulfato de zinco ou amifostina profiláticos têm se demonstrado minimamente benéficas. Embora medicamentos antiepiléticos sejam ocasionalmente utilizados para tratar distúrbios olfatórios ou gustatórios, tem-se mostrado que o uso de topiramato leva a uma perda reversível de uma capacidade para se detectar e reconhecer paladares e odores durante o tratamento.

Juntamente com o olfato, vários distúrbios sistêmicos podem afetar o paladar. Eles incluem insuficiência renal crônica, doença hepática em estágio terminal, deficiências de vitaminas e minerais, diabetes melito e hipotireoidismo – para citar alguns. No diabetes, parece haver uma perda progressiva de paladar começando pela glicose e, em seguida, se ampliando para outros adoçantes, estímulos salgados e, depois, para todos os estímulos. Condições psiquiátricas podem estar associadas às alterações quimiossensoriais (p. ex., depressão, esquizofrenia, bulimia). Uma revisão recente sobre as alucinações táteis, gustatórias e olfatórias demonstrou que nenhum tipo de experiência alucinatória é patognomônica para qualquer diagnóstico estabelecido.

Sabe-se que a gravidez representa uma condição única em relação à função do paladar. Parece haver um aumento na aversão e intensidade dos sabores amargos durante o primeiro trimestre, que poderá ajudar a garantir que a mulher grávida evite venenos durante uma fase crítica do desenvolvimento fetal. Da mesma forma, um aumento relativo na preferência pelo sal e sabores amargos no segundo e terceiro trimestres pode suportar a ingestão mais necessária de eletrólitos para expandir o volume de fluido e sustentar uma dieta variada.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Na maioria dos casos, uma história clínica cuidadosa irá estabelecer a provável etiologia de um problema quimiossensorial, incluindo questões sobre a sua natureza, aparecimento, duração e padrão de flutuações. A *perda repentina* sugere a possibilidade de traumatismo craniano, isquemia, infecção ou uma condição psiquiátrica. A *perda gradual* poderá refletir o desenvolvimento de uma lesão obstrutiva progressiva. Uma *perda intermitente* sugere a probabilidade de um processo inflamatório. O paciente deverá ser perguntado a respeito de potenciais eventos precipitadores, como infecções virais (*influenza*) anteriores ao aparecimento de sintomas, porque estes normalmente são subdimensionados. Informações a respeito de traumatismo craniano, hábitos de tabagismo, abuso de drogas e álcool (p. ex., cocaína intranasal, alcoolismo crônico no contexto das síndromes de Wernicke e Korsakoff), exposições a pesticidas e outros agentes tóxicos e intervenções médicas também são úteis. Uma determinação de todos os medicamentos que o paciente tomou antes e no momento do aparecimento do sintoma é importante, porque muitos podem causar distúrbios quimiossensoriais. Condições médicas de comorbidade associadas ao comprometimento do olfato, como insuficiência renal, doença hepática, hipotireoidismo, diabetes ou demência, devem ser avaliadas. A puberdade retardada em associação à anosmia (com ou sem anormalidades craniofacial da linha média, surdez e anomalias renais), sugere a possibilidade de síndrome de Kallmann. A lembrança de epistaxe, secreção (clara, purulenta ou sanguinolenta), obstrução nasal, alergias e sintomas somáticos, incluindo dor de cabeça ou irritação, pode auxiliar na localização. Questões relacionadas à memória, sinais parkinsonianos e atividades convulsivas (p. ex., automatismos, ocorrência de *blackouts*, auras e *déjà vu*) deverão ser consideradas. Um litígio iminente e a possibilidade de se fingir de doente devem ser considerados. Testes olfatórios modernos de escolha forçada podem detectar a simulação de doença a partir de respostas improváveis.

Exames neurológicos e otorrinolaringológicos (ORLs), juntamente com os exames apropriados de imagem cerebral e nasossinusal, ajudam na avaliação de pacientes com queixas olfatórias e gustatórias. A avaliação neural deverá se focar na função do nervo craniano, com particular atenção às possíveis lesões intracranianas e na base do crânio. Os exames de acuidade e campo visual e do disco óptico auxiliam na detecção de lesões da massa intracraniana que induzem pressão intracraniana (papiledema) e atrofia óptica, especialmente quando se considera a síndrome de Foster Kennedy. O exame ORL deverá avaliar exaustivamente a arquitetura intranasal e as superfícies mucosas. Pólipos, massas e adesões dos turbinados para o septo nasal podem comprometer o fluxo de ar para os receptores olfatórios, pois menos de um quinto do ar expirado atravessa a fenda olfatória na ausência de obstrução. Testes séricos sanguíneos podem ser de grande ajuda na identificação de condições como diabetes, infecção, exposição a metais pesados, deficiência nutricional (p. ex., vitaminas B_6 ou B_{12}), alergia e doenças renal, hepática e da tireoide.

Como acontece em outros distúrbios sensoriais, é aconselhável a realização do teste sensorial quantitativo. Registros orais de pacientes podem ser mal interpretados, e alguns pacientes que se queixam de disfunção quimiossensorial apresentam função normal compatível com sua idade e sexo. Os testes quantitativos de paladar e olfato fornecem informações válidas para a dispensa do trabalhador e outras exigências legais, bem como uma forma de avaliar precisamente as intervenções de tratamento. Diversos testes padronizados para a avaliação do paladar e olfato estão disponíveis comercialmente. A maioria avalia a habilidade de pacientes em detectar e identificar odores ou sabores. Por exemplo, o mais amplamente utilizado desses testes, o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) de 40 itens, usa normas baseadas em quase 4.000 indivíduos normais. É feita uma determinação das disfunções absolutas (i.e., perda branda, perda moderada, perda severa, perda total, provável fingimento) e relativa (comparação percentual compatível com idade e sexo). Embora o teste eletrofisiológico esteja disponível em alguns centros de estudo dos sentidos de paladar e odor (p. ex., potenciais de odor relacionados a eventos), eles necessitam da apresentação de estímulos complexos e equipamento de gravação e raramente fornecem informações diagnósticas adicionais. Com exceção do eletrogustômetro, os testes de paladar comercialmente disponíveis foram disponibilizados apenas recentemente. A maioria utiliza tiras de papel de filtro impregnadas com substâncias, de forma a não ser necessária a preparação do estímulo.

TRATAMENTO E MANEJO

Considerando os vários mecanismos pelos quais os distúrbios olfatórios e gustatórios ocorrem, o controle de pacientes tende a ser específico para cada condição. Por exemplo, pacientes com hipotireoidismo, diabetes ou infecções geralmente se beneficiam de tratamentos específicos para corrigir a doença básica que influencia adversamente a quimiorrecepção. Para a maioria dos pacientes que se apresenta primariamente com perda obstrutiva/de transporte afetando as regiões nasais e paranasais (p. ex., rinite alérgica, polipose, neoplasias intranasais, desvios intranasais), intervenções médicas e/ou cirúrgicas normalmente são benéficas. Tratamento com antifúngicos e antibióticos podem reverter problemas de paladar secundários à candidíase ou outras infecções orais. O bochecho com clorexidina alivia algumas disgeusias para os sabores salgado ou amargo, provavelmente como resultado de sua forte carga positiva. A secura excessiva da mucosa oral é um problema causado por vários medicamentos e condições, e os tratamentos com saliva artificial ou pilocarpina oral podem ser benéficos. Outros métodos para melhorar o fluxo de saliva incluem o uso de pastilhas expectorantes, de menta ou sem açúcar. Os ativadores de sabor podem tornar o alimento mais palatável (p. ex., glutamato monossódico), mas aconselha-se cautela para que seja evitado o uso excessivo de ingredientes contendo sódio ou açúcar, particularmente em circunstâncias em que um paciente também apresenta hipertensão ou diabetes básica. Medicamentos que induzem distorções do sabor podem geralmente ser descontinuados e substituídos por outros tipos de medicamentos ou formas de terapia. Conforme mencionado anteriormente, agentes farmacológicos levam a distúrbios do paladar com muito mais frequência do que a distúrbios olfatórios, e mais de 250 medicamentos têm sido citados como responsáveis pela alteração do sentido do paladar. Entretanto, é importante observar que diversos efeitos relacionados com fármacos são duradouros e não são revertidos por sua breve interrupção.

Um recente estudo de cirurgia endocóspica dos seios paranasais em pacientes com rinossinusite crônica e hiposmia revelou que pacientes com disfunção olfatória severa anterior à cirurgia apresentaram uma melhora mais acentuada e sustentada ao longo do tempo, quando comparados com pacientes que apresentavam disfunção olfatória branda antes da intervenção. No caso de condições inflamatórias intranasais e relacionadas aos seios paranasais, como as observadas na alergia, infecção por vírus e traumas, o uso de glicocorticoides intranasais ou sistêmicos também poderá ser de grande ajuda. Uma estratégia comum consiste no uso de uma série decrescente de prednisona oral. A utilidade de ter o olfato restaurado pelo uso de glicocorticoides tópicos ou sistêmicos tem sido estudada. A administração intranasal tópica tem se mostrado menos eficaz, em geral, do que a administração sistêmica; entretanto os efeitos de diferentes técnicas de administração nasal não foram analisados; por exemplo, glicocorticoides intranasais são mais eficazes se administrados na postura de Moffett (cabeça na posição invertida, como por sobre a beira da cama com a ponte do nariz perpendicular ao chão). Após traumatismo craniano, um ensaio inicial de glicocorticoides poderá ajudar a reduzir o edema local e a deposição deletéria de tecido cicatrizante em torno dos filamentos olfatórios ao nível da placa cribiforme.

Os tratamentos são limitados aos pacientes com perda quimiossensorial ou lesão primária das vias neurais. Apesar disso, a recuperação espontânea poderá ocorrer. Em um estudo de acompanhamento de 542 pacientes que se apresentaram ao nosso departamento com perda olfatória por uma variedade de causas, ocorreu uma melhora modesta em um período de tempo médio de 4 anos em aproximadamente metade dos participantes. Entretanto, apenas 11% dos pacientes anósmicos e 23% dos hipósmicos recuperaram a função normal compatível com a idade. É interessante mencionar que o grau de disfunção presente no momento da apresentação, e não a etiologia, representou a melhor indicação prognóstica. Outros preditores foram a idade e a duração da disfunção anteriores à avaliação inicial.

Um estudo não cego mostrou que pacientes com hiposmia podem se beneficiar por sentir fortes odores (p. ex., eucaliptol, citronela, eugenol e álcool feniletílico) antes de se deitarem e imediatamente após se levantarem, diariamente, por vários meses. A razão para tal estratégia vem de estudos animais que demonstram que a exposição prolongada aos odores pode induzir atividade neural aumentada no interior do bulbo olfatório. Em um estudo não controlado, o ácido α-lipoico (400 mg/dia), um cofator essencial para vários complexos enzimáticos com possíveis efeitos antioxidantes, foi mostrado como benéfico na atenuação da perda olfatória após infecção viral do trato respiratório superior; é necessária a realização de estudos controlados para confirmar essa observação. Esse agente também tem sido indicado como útil em alguns casos de hipogeusia e da SBA.

O uso de zinco e vitamina A no tratamento de distúrbios olfatórios é controverso, e não parece ocorrer maior benefício do que o restabelecimento de deficiências estabelecidas. Entretanto, tem sido demonstrado que o zinco melhora a função do paladar secundária às deficiências hepáticas, e os retinoides (derivados da vitamina A bioativa) são conhecidos por desempenhar um papel essencial na sobrevida de neurônios olfatórios. Um protocolo, no qual o zinco foi infundido em tratamentos quimioterápicos, sugeriu um possível efeito protetor contra o comprometimento crescente do sentido do paladar. Doenças do trato alimentar podem não apenas influenciar a função quimiorreceptiva, como também influenciar ocasionalmente a absorção de vitamina B_{12}. Esse fato pode levar a uma deficiência relativa de vitamina B_{12}, contribuindo teoricamente para o distúrbio do nervo olfatório. Suplementos de vitamina B_2 (riboflavina) e magnésio são aventados na literatura alternativa como adjuvantes no controle de enxaquecas, que, por sua vez, podem estar associadas à disfunção olfatória. Como a deficiência de vitamina D representa um cofator da toxicidade mucocutânea induzida pela quimioterapia e da disgeusia, a adição de vitamina D_3, 1.000-2.000 unidades por dia, poderá beneficiar alguns pacientes com queixas olfatórias e gustatórias durante ou após a quimioterapia.

Diversos medicamentos têm sido citados como bem-sucedidos na melhora de sintomas olfatórios, embora em geral faltem evidências científicas fortes de sua eficácia. Um registro de que a teofilina melhorou a função olfatória não foi controlado e não considerou a ocorrência de alguma melhora significativa sem tratamento; na verdade, a porcentagem de respostas foi aproximadamente a mesma (cerca de 50%) do que a observada por outros para mostrar a melhora espontânea durante um período de tempo semelhante. Antiepiléticos e alguns antidepressivos (p. ex., amitriptilina) têm sido utilizados no tratamento de disosmias e distorções olfatórias, particularmente após traumatismo craniano. Ironicamente, a amitriptilina também aparece com frequência na lista de medicamentos que podem distorcer os sentidos do olfato e do paladar, possivelmente devido a seus efeitos anticolinérgicos. Um estudo recente sugere que o uso do inibidor de acetilcolinesterase donepezil na DA, que atua no sistema nervoso central, levou ao aumento das medidas de identificação olfatórias que se correlacionam com impressões médicas globais nos registros de gravidade da demência.

Terapias alternativas, como acupuntura, meditação, terapia comportamental cognitiva e ioga, podem auxiliar os pacientes a controlar experiências desconfortáveis associadas ao distúrbio quimiossensorial e às síndromes de dor oral e a lidar com os estresses psicossociais em torno do comprometimento. Além disso, a modificação da dieta e dos hábitos alimentares também é importante. Acentuando-se outras experiências sensoriais de uma refeição, tais como a textura, aroma, temperatura e cor do alimento, pode-se otimizar a experiência global da alimentação para um paciente. Em alguns casos, um acentuador de sabor, como o glutamato monossódico (GMS), pode ser adicionado aos alimentos para aumentar a palatabilidade e a apetência.

A higiene nasal e oral adequada e o tratamento dentário rotineiro são formas extremamente importantes para que os pacientes se protejam dos distúrbios da boca e do nariz que possam levar, em última análise, aos distúrbios quimiossensoriais. Os pacientes deverão ser aconselhados a não compensar sua perda de paladar pela adição de quantidades excessivas de açúcar ou sal. O ato de parar de fumar e a interrupção do uso oral de tabaco são essenciais no tratamento de qualquer paciente com distúrbio olfatório e/ou gustatório e deverão ser repetidamente enfatizados.

Um elemento terapêutico importante e geralmente negligenciado vem do próprio teste quimiossensorial. A confirmação ou a falta de conformação com a perda é benéfica aos pacientes que se apresentam com a crença, à luz de membros da família e profissionais de saúde não capacitados, de que podem estar “loucos”. Nos casos em que a perda é menor, os pacientes podem ser informados da probabilidade de um prognóstico mais positivo. É importante mencionar que testes quantitativos localizam o problema do paciente entre a perspectiva geral. Portanto, em geral é terapêutico para um idoso saber que, enquanto sua função olfatória não é a mesma do que costumava ser, ainda se situa acima da média do seu grupo de classificação. Sem a realização dos testes, muitos desses pacientes simplesmente recebem a informação de que estão ficando mais velhos e de que nada pode ser feito por eles, levando, em alguns casos, à depressão e à redução da autoestima.

43

Distúrbios da audição

Anil K. Lalwani

A perda da audição é um dos distúrbios sensoriais mais comuns entre os humanos e pode começar em qualquer idade. Cerca de 10% da população adulta têm algum grau de perda auditiva, e um terço dos pacientes com > 65 anos tem perdas auditivas suficientes para justificar a utilização de aparelhos auditivos.

FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO

A função das orelhas externa e média é amplificar o som para facilitar a conversão da energia mecânica da onda sonora em um sinal elétrico pelas células ciliares da orelha interna, processo conhecido como mecanotransdução (Fig. 43.1). As ondas sonoras entram no canal auditivo externo e colocam a membrana timpânica em movimento, que, por sua vez, movimenta o martelo, o estribo e a bigorna da orelha média. O movimento da base do estribo provoca alterações de pressão na orelha interna cheia de líquido, gerando uma onda que se estende pela membrana basilar da cóclea. A membrana timpânica e a cadeia de ossículos da orelha média atuam como mecanismo de compatibilização da impedância, aumentando a eficiência da transferência de energia do ar para a orelha interna cheia de líquido.

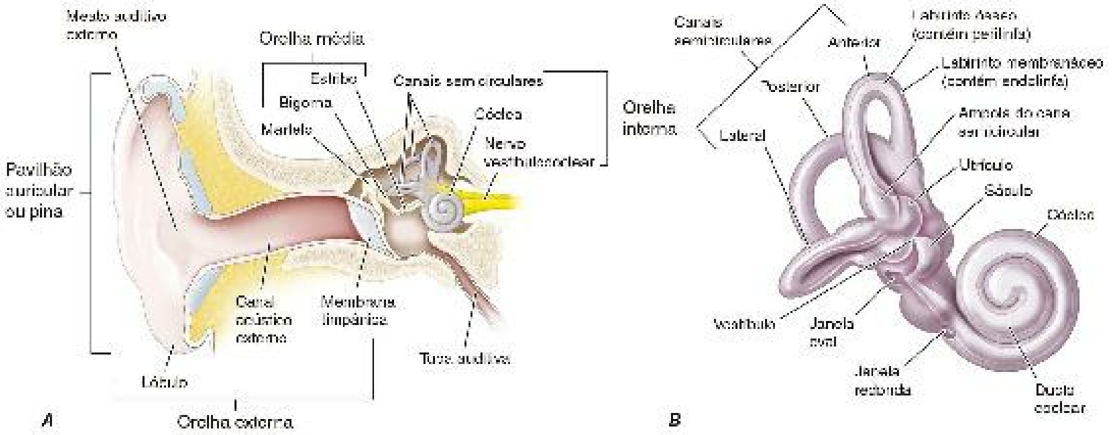
Meato auditivo externo
Orelha média
Estribo
Bigorna
Martelo
Canais semicirculares
Cóclea
Nervo vestibulococlear
Orelha interna
Pavilhão auricular ou pina
Canal acústico externo
Membrana timpânica
Tuba auditiva
Lóbulo
A
Orelha externa
Canais semicirculares
Anterior
Posterior
Lateral
Labirinto ósseo (contém perilinfa)
Labirinto membranáceo (contém endolinfa)
Ampola do canal semicircular
Utrículo
Sáculo
Cóclea
Vestíbulo
Janela oval
Janela redonda
Ducto coclear
B

FIGURA 43.1 **Anatomia da orelha.** ***A.*** Ilustração de um corte coronal modificado passando pela orelha externa e pelo osso temporal, com demonstração das estruturas das orelhas média e interna. ***B.*** Visão ampliada em alta resolução da orelha interna.

Os estereocílios das células ciliares do órgão de Corti, que estão localizadas na membrana basilar, estão em contato com a membrana tectorial e são deformados pela onda transmitida. O ponto de deslocamento máximo da membrana basilar é determinado pela frequência do tom estimulador. Os tons de alta frequência causam deslocamento máximo da membrana basilar nas proximidades da base da cóclea, enquanto, com os sons de baixa frequência, o ponto de deslocamento máximo é dirigido para o ápice da cóclea.

As células ciliares internas e externas do órgão de Corti têm padrões de inervação diferentes, mas ambas são mecanorreceptores. A inervação aferente relaciona-se principalmente com as células ciliares internas, enquanto a inervação eferente está relacionada predominantemente com as células ciliares externas. A mobilidade das células ciliares externas altera a micromecânica das células ciliares internas, criando um amplificador coclear que explica a sensibilidade extrema e a seletividade de frequência da cóclea.

A partir da cóclea, a especificidade das frequências é mantida em todos os pontos da via auditiva central: núcleos cocleares dorsais e ventrais, corpo trapezoide, complexo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, corpo geniculado medial e córtex auditivo. Com as frequências baixas, as fibras individuais do nervo auditivo podem responder com maior ou menor sincronismo ao tom estimulador. Com as frequências mais altas, há um bloqueio de fase, de forma que os neurônios alternam em resposta às fases específicas do ciclo da onda sonora. A intensidade é determinada pela quantidade de atividade neural em cada neurônio, pelo número de neurônios em atividade e pelos neurônios específicos que são ativados.

Há evidências de que as orelhas direita e esquerda, assim como o sistema nervoso central, podem processar a fala de maneira assimétrica. Em geral, um som é processado de maneira simétrica a partir do sistema auditivo periférico até o central. Há, porém, uma “vantagem da orelha direita” para tarefas de audição dicótica, nas quais os sujeitos devem relatar sons diferentes apresentados de forma concomitante a cada orelha. Na maioria das pessoas, há uma vantagem de percepção na orelha direita para sílabas formadas por consoantes-vogais, consoantes oclusivas e palavras. Da mesma forma, enquanto o processamento de sons no sistema auditivo central é simétrico com mínima especialização lateral em sua maior parte, o processamento da fala é lateralizado. Há especialização do córtex auditivo esquerdo para reconhecimento e produção da fala e do hemisfério direito para aspectos emocionais e tonais da fala. A dominância do hemisfério esquerdo para a fala é encontrada em 95-98% das pessoas destras e em 70-80% das pessoas sinistras.

DISTÚRBIOS DA AUDIÇÃO

A perda auditiva pode ser causada por anormalidades do pavilhão auricular, do canal auditivo externo, da orelha média ou interna, ou das vias auditivas centrais **(Fig. 43.2)**. *Em geral, as lesões do pavilhão auricular, do canal auditivo externo ou da orelha média – que impedem a transmissão do som do ambiente externo para a orelha interna – causam perdas da audição de condução, enquanto as lesões que bloqueiam a mecanotransdução na orelha interna ou a transmissão do sinal elétrico pelo oitavo nervo craniano ao cérebro causam perda da audição neurossensorial.*

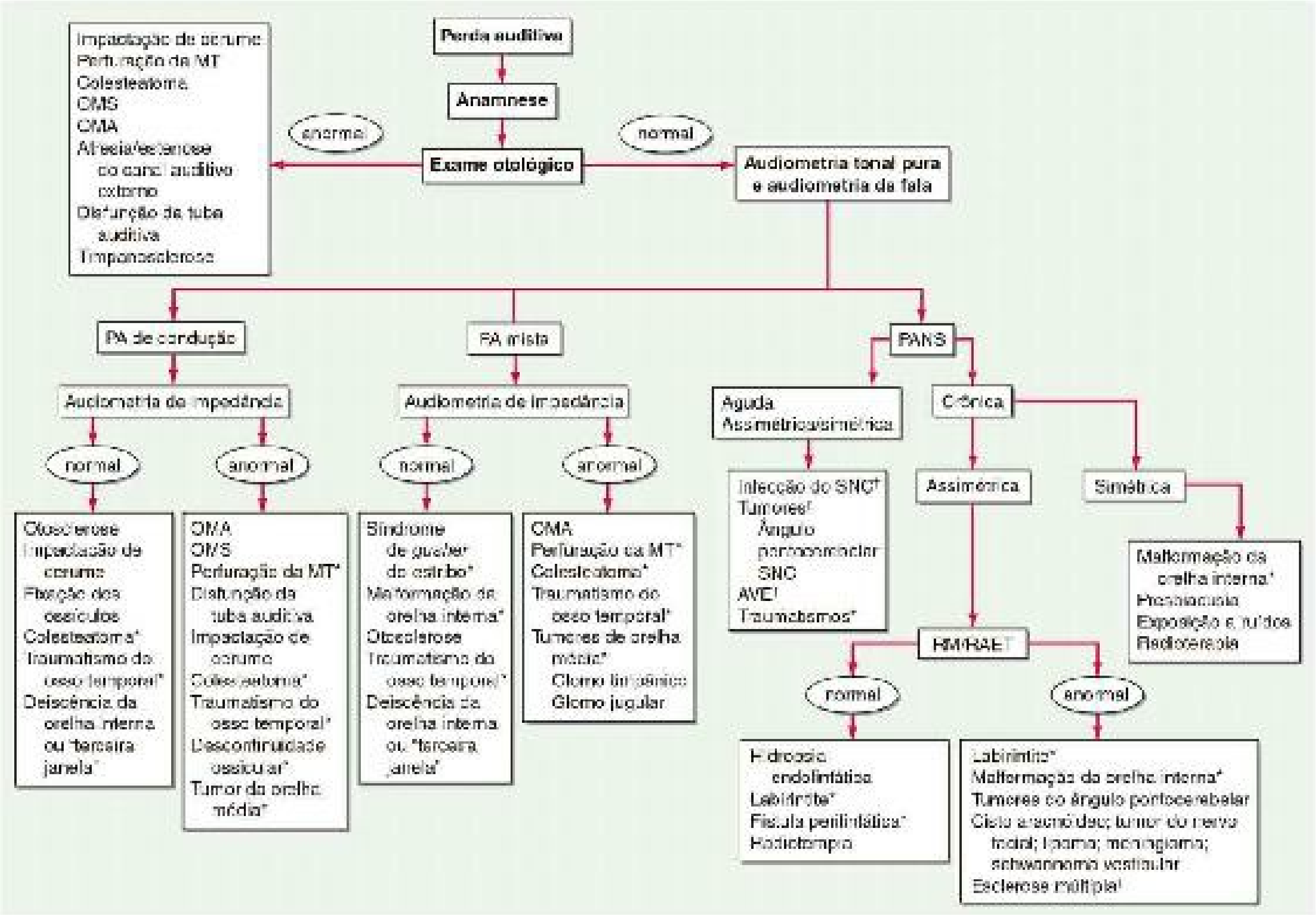
Perda auditiva
Anamnese
Exame otológico
anormal
normal
Impactação de cerume
Perfuração da MT
Colesteatoma
OMS
OMA
Atresia/estenose do canal auditivo externo
Disfunção da tuba auditiva
Timpanosclerose
Audiometria tonal pura e audiometria da fala
PA de condução
PA mista
PANS
Audiometria de impedância
normal
anormal
Otosclerose
Impactação de cerume
Fixação dos ossículos
Colesteatoma*
Traumatismo do osso temporal*
Deiscência da orelha interna ou "terceira janela"
OMA
OMS
Perfuração da MT*
Disfunção da tuba auditiva
Impactação de cerume
Colesteatoma*
Traumatismo do osso temporal*
Descontinuidade ossicular*
Tumor da orelha média*
Audiometria de impedância
normal
anormal
Síndrome de gusher do estribo*
Malformação da orelha interna*
Otosclerose
Traumatismo do osso temporal*
Deiscência da orelha interna ou "terceira janela"
OMA
Perfuração da MT*
Colesteatoma*
Traumatismo do osso temporal*
Tumores de orelha média*
Glomo timpânico
Glomo jugular
Aguda
Assimétrica/simétrica
Crônica
Infecção do SNC†
Tumores†
Ângulo pontocerebelar
SNC
AVE†
Traumatismos*
Assimétrica
Simétrica
Malformação da orelha interna*
Presbiacusia
Exposição a ruídos
Radioterapia
RM/RAET
normal
anormal
Hidropsia endolinfática
Labirintite*
Fístula perilinfática*
Radioterapia
Labirintite*
Malformação da orelha interna*
Tumores do ângulo pontocerebelar
Cisto aracnóideo; tumor do nervo facial; lipoma; meningioma; schwannoma vestibular
Esclerose múltipla†

FIGURA 43.2 Algoritmo para avaliação da perda auditiva. AVE, acidente vascular encefálico; OMA, otite média aguda; RAET, resposta auditiva evocada do tronco encefálico; SNC, sistema nervoso central; PA, perda auditiva; PANS, perda auditiva neurossensorial; OMS, otite média serosa; MT, membrana timpânica. *Tomografia computadorizada do osso temporal. †Ressonância magnética (RM).

Perda da audição de condução A orelha externa, o canal auditivo externo e as estruturas da orelha média são constituídos de forma a recolher e amplificar o som e transferir de maneira eficiente a energia mecânica da onda sonora para a cóclea cheia de líquido. Os fatores que obstruem a transmissão do som ou reduzem a energia acústica provocam perda da audição de condução. O déficit auditivo de condução pode ser causado por obstrução do canal auditivo externo por cerume, resíduos e corpos estranhos; edema do revestimento do canal auditivo; atresia ou neoplasias do canal; perfurações da membrana timpânica; ruptura da cadeia ossicular, como ocorre com a necrose do processo longo da bigorna depois de traumatismo ou infecção; otosclerose; ou líquidos, fibrose ou neoplasia da orelha média. Raramente, malformações ou patologias da orelha interna, como deiscência do canal semicircular superior, displasia do canal semicircular lateral, divisão incompleta da orelha interna e aqueduto vestibular grande, também podem estar associadas à perda auditiva de condução.

A disfunção da tuba auditiva é extremamente comum nos adultos e pode predispor à otite média aguda (OMA) ou à otite média serosa (OMS). Traumatismo, OMA e otite média crônica são os fatores comumente responsáveis pela perfuração da membrana timpânica. Embora as perfurações pequenas geralmente cicatrizem espontaneamente, as falhas maiores comumente exigem intervenção cirúrgica. A timpanoplastia é altamente eficaz (> 90%) para a reparação das perfurações da membrana timpânica. Em geral, a otoscopia é suficiente para diagnosticar OMA, OMS, otite média crônica, impactação de cerume, perfuração da membrana timpânica e disfunção da tuba auditiva; a timpanometria pode ser útil para confirmar a suspeita clínica desses distúrbios.

O *colesteatoma,* tumor benigno formado por epitélio escamoso estratificado na orelha média ou na mastoide, ocorre comumente nos adultos. Essa lesão benigna tem crescimento lento e destrói ossos e tecidos normais da orelha. Entre as teorias patogênicas propostas estão a migração e a invasão pós-traumáticas do epitélio escamoso por uma bolsa de retração, a implantação do epitélio escamoso na orelha média por uma perfuração ou um procedimento cirúrgico e a metaplasia associada a irritação e infecção crônicas. Ao exame, geralmente há uma perfuração da membrana timpânica, que se mostra preenchida por material escamoso esbranquiçado caseoso. A presença de um pólipo aural obscurecendo a membrana timpânica é altamente sugestiva de um colesteatoma subjacente. Secreção auricular crônica que não melhora com o tratamento antibiótico apropriado deve sugerir colesteatoma. É comum encontrar perda da audição de condução secundária à erosão dos ossículos. A intervenção cirúrgica é necessária para remover esse processo destrutivo.

A perda da audição de condução com canal auditivo normal e membrana timpânica íntegra sugere uma patologia dos ossículos ou a existência de uma “terceira janela” na orelha interna (ver adiante). A fixação do estribo pela *otosclerose* é uma causa comum de perda da audição de condução para frequências baixas. Isso ocorre com frequência igual nos homens e nas mulheres e é transmitido como traço autossômico dominante com penetrância parcial; em alguns casos, esse distúrbio pode ser uma das manifestações da osteogênese imperfeita. Em geral, o déficit auditivo evidencia-se entre o final da adolescência e a quarta década de vida. Nas mulheres, o processo otosclerótico é acelerado durante a gravidez, e a perda auditiva pode ser percebida inicialmente nessa ocasião. A recuperação adequada da audição pode ser conseguida com um aparelho auditivo ou por um procedimento cirúrgico ambulatorial (estapedectomia). A extensão da otosclerose além da base do estribo para envolver a cóclea (otosclerose coclear) pode causar perda auditiva mista ou neurossensorial. O tratamento com flúor para evitar a perda auditiva causada pela otosclerose coclear não tem eficácia comprovada.

Os distúrbios que resultam na formação de uma "terceira janela" patológica na orelha média podem estar associados à perda da audição de condução. Normalmente, existem dois orifícios (ou janelas) principais, que conectam a orelha interna à orelha média e funcionam como condutos para a transmissão do som; esses orifícios são, respectivamente, as janelas oval e redonda. A terceira janela é formada quando o osso ótico normalmente rígido que circunda a orelha interna sofre erosão; a dissipação da energia acústica na terceira janela é responsável pela "perda de audição de condução na orelha interna". A síndrome da deiscência do canal semicircular superior resultante da erosão do osso ótico acima do canal circular superior pode evidenciar-se por perda da audição de condução semelhante à otosclerose. Uma queixa comum é vertigem provocada por sons altos (fenômeno de Tulio), pelas manobras de Valsalva que alteram a pressão da orelha média, ou pela aplicação de pressão positiva no trago (cartilagem situada à frente do orifício externo do canal auditivo). Os pacientes com essa síndrome também referem que conseguem ouvir os movimentos dos seus olhos e do seu pescoço. O bulbo jugular volumoso ou um divertículo do bulbo jugular pode formar uma "terceira janela" em consequência da erosão para dentro do aqueduto vestibular ou do canal semicircular posterior; os sinais e os sintomas são semelhantes aos da síndrome da deiscência do canal semicircular superior.

Perda da audição neurossensorial A perda auditiva neurossensorial resulta de dano ao aparato de mecanotransdução da cóclea ou de alteração das vias de condução elétrica da orelha interna até o cérebro. Desse modo, a lesão das células ciliares, das células de sustentação, dos neurônios auditivos ou das vias auditivas centrais pode causar perda de audição neurossensorial. A lesão das células ciliares do órgão do Corti pode ser causada por exposição a ruídos intensos, infecções virais, fármacos ototóxicos (p. ex., salicilatos, quinina e seus análogos sintéticos, antibióticos aminoglicosídeos, diuréticos de alça, como furosemida e ácido etacrínico, e quimioterápicos para o câncer, inclusive cisplatina), fraturas do osso temporal, meningite, otosclerose coclear (ver seção anterior), doença de Ménière e envelhecimento. As malformações congênitas da orelha interna podem causar perdas auditivas em alguns adultos. A predisposição genética, isoladamente ou em combinação com as exposições ambientais, também pode causar esse tipo de surdez (ver adiante).

A *presbiacusia* (perda auditiva associada ao envelhecimento) é a causa mais comum de perda da audição neurossensorial nos adultos. Nos seus estágios iniciais, esse distúrbio caracteriza-se por perda auditiva simétrica para tons de alta frequência com progressão rápida (Fig. 43.3). Com a progressão, a perda auditiva afeta todas as frequências. O mais interessante é que o déficit auditivo está associado à perda significativa da clareza dos sons. Há dificuldade de discriminação dos fonemas, recrutamento (aumento anormal do volume dos sons) e dificuldade principalmente para entender conversações em ambientes ruidosos como restaurantes e eventos sociais. Os aparelhos auditivos são úteis para melhorar a razão entre sinal-ruído por amplificação dos sons emitidos mais perto do paciente. *Embora os aparelhos auditivos possam amplificar os sons, eles não conseguem recuperar a clareza da audição.* Desse modo, a amplificação com aparelhos auditivos pode oferecer apenas reabilitação limitada quando o escore de reconhecimento das palavras está abaixo de 50%. Os implantes cocleares são as opções preferíveis quando os aparelhos auditivos se mostram ineficazes, mesmo quando não há perda auditiva total (ver adiante).

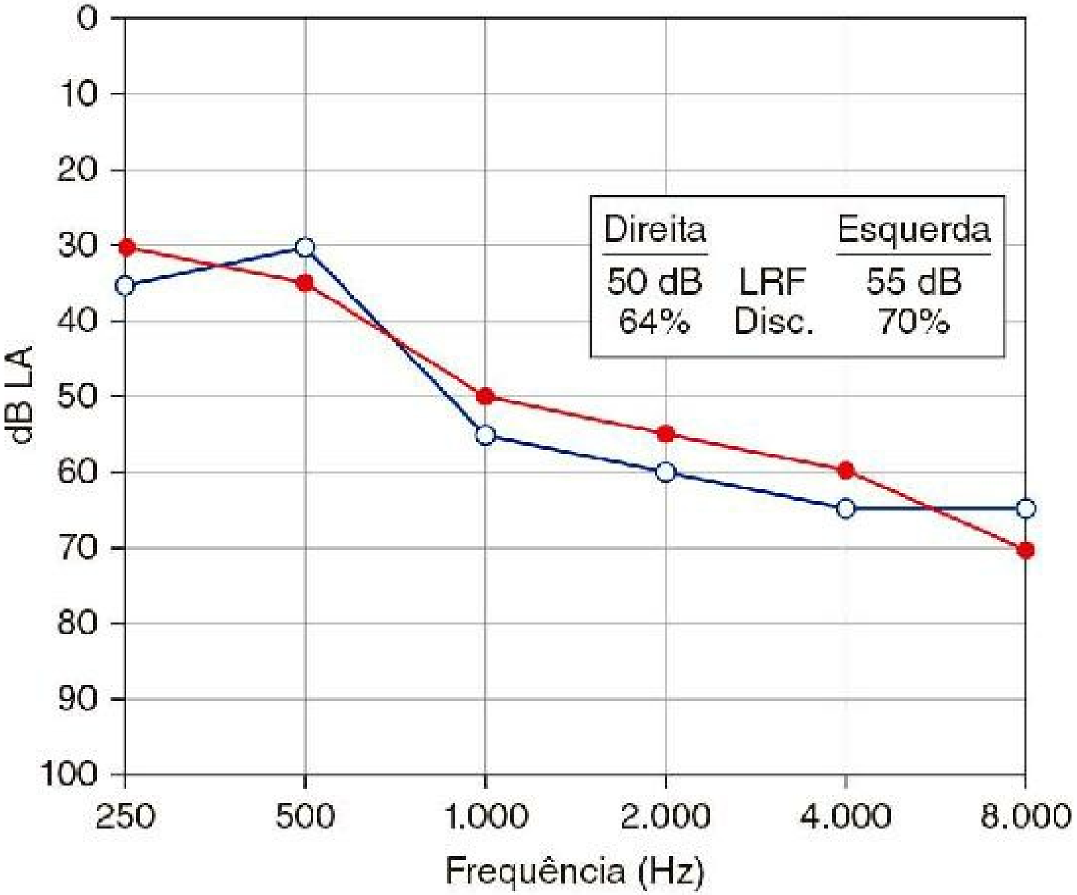

FIGURA 43.3 Presbiacusia ou perda auditiva relacionada ao envelhecimento. O audiograma mostra perda auditiva neurossensorial moderada a grave típica da presbiacusia. A perda da audição para altas frequências está associada a uma diminuição no escore de discriminação da fala; consequentemente, os pacientes se queixam de falta de clareza da audição, em especial nos ambientes ruidosos. LA, limiar

de audição; LRF, limiar de recepção da fala.

A *doença de Ménière* se caracteriza por vertigens transitórias, perda oscilante da audição neurossensorial, zumbido e sensação de plenitude nas orelhas. O zumbido e/ou a surdez podem não ocorrer durante as primeiras crises de vertigem, mas sempre ocorrem à medida que a doença progride, e sua gravidade aumenta durante as crises agudas. A incidência anual da doença de Ménière varia de 0,5-7,5 por 1.000; a doença começa geralmente na quinta década de vida, mas também pode acometer adultos jovens ou mais idosos. Histologicamente há distensão do sistema endolinfático (hidropsia endolinfática) que provoca degeneração das células ciliares vestibulares e cocleares. Isso pode ser causado pela disfunção do saco endolinfático como consequência de infecções, traumatismo, doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios ou tumor; os casos idiopáticos representam o grupo mais numeroso, e a condição é descrita mais precisamente como doença de Ménière. Embora possa ser observado qualquer padrão de perda auditiva, geralmente há déficit auditivo neurossensorial unilateral para frequências baixas. A ressonância magnética (RM) deve ser realizada para excluir uma patologia retrococlear, inclusive tumor do ângulo pontocerebelar ou um distúrbio desmielinizante. O tratamento tem como objetivo controlar a vertigem. A dieta hipossódica (2 g/dia) é fundamental como medida terapêutica para controlar a vertigem rotatória. Diuréticos, ciclos breves de corticoides e gentamicina intratimpânica também podem ser medidas coadjuvantes úteis aos casos recalcitrantes. O tratamento cirúrgico da vertigem deve ser reservado para os casos refratários e inclui descompressão do saco endolinfático, labirintectomia e secção do nervo vestibular. Esses dois últimos procedimentos cirúrgicos suprimem a vertigem rotatória em > 90% dos casos. Infelizmente, não há tratamento eficaz para a perda auditiva, zumbido ou a sensação de plenitude auricular associada à doença de Ménière.

A perda da audição neurossensorial também pode ser causada por qualquer doença neoplásica, vascular, desmielinizante, infecciosa ou degenerativa ou traumatismo que afete as vias auditivas centrais. A infecção pelo HIV causa anormalidades nos sistemas auditivos, periférico e central e está associada à surdez neurossensorial.

As doenças primárias do sistema nervoso central também podem causar déficit auditivo. Nos casos típicos, a redução da clareza da audição e a dificuldade de compreender a fala são muito mais significativas que a perda da capacidade de ouvir tons puros. Os exames audiométricos são compatíveis com uma neuropatia auditiva; em geral, as emissões otoacústicas (EOA) são normais e a resposta auditiva do tronco encefálico (RAT) é anormal (ver adiante). A perda auditiva pode estar associada às neuropatias sensitivomotoras hereditárias e aos distúrbios hereditários da mielina. Os tumores do ângulo pontocerebelar (p. ex., schwannoma vestibular e meningioma) geralmente se evidenciam por perda assimétrica da audição neurossensorial com deterioração mais grave da compreensão da fala que da audição dos tons puros. A esclerose múltipla pode causar perda auditiva unilateral ou bilateral aguda; em geral, a audiometria tonal pura permanece relativamente estável, enquanto a compreensão da fala é variável. O infarto isolado do labirinto pode evidenciar-se por perda auditiva aguda e vertigem em consequência de um acidente vascular encefálico (AVE) envolvendo a circulação posterior, geralmente a artéria cerebelar inferior anterior; esse também pode ser um sinal premonitório de um infarto catastrófico iminente da artéria basilar **(Cap. 446)**.

O termo *perda auditiva mista* descreve os pacientes com perdas simultâneas das audições de condução e neurossensorial. As perdas auditivas mistas são causadas por patologias das orelhas média e interna, como pode ocorrer na otosclerose dos ossículos e da cóclea, no traumatismo craniano, na otite média crônica, no colesteatoma, nos tumores da orelha média e em algumas malformações da orelha interna.

Os *traumatismos* com fraturas do osso temporal podem estar associados à perda da audição de condução, neurossensorial ou mista. Se a fratura preservar a orelha interna, pode haver simplesmente surdez de condução em razão da ruptura da membrana timpânica ou da ruptura da cadeia ossicular. Essas anormalidades podem ser corrigidas cirurgicamente. As fraturas do osso temporal com envolvimento da orelha interna causam perdas auditivas profundas e vertigem grave. Esses pacientes podem desenvolver uma fístula perilinfática com extravasamento do líquido da orelha interna para a orelha externa, que pode necessitar de reparação cirúrgica. É comum detectar lesões associadas do nervo facial. A tomografia computadorizada (TC) é mais apropriada para avaliar fraturas do osso temporal traumatizado, avaliar o canal auditivo e determinar a integridade da cadeia ossicular e o acometimento da orelha interna. Os vazamentos de líquido cerebrospinal associados às fraturas do osso temporal geralmente são autolimitados, e a utilidade dos antibióticos profiláticos não está comprovada.

O *zumbido* é definido como a percepção de um som quando não há sons no ambiente. Esse som pode ser um zumbido, rugido ou tinido e pode ser pulsátil (sincronizado com os batimentos cardíacos). Em geral, o zumbido está associado à perda da audição de condução ou neurossensorial. A fisiopatologia do zumbido não está bem esclarecida. Em geral, a causa desse sintoma pode ser determinada quando se define a etiologia da perda auditiva associada. O zumbido pode ser o primeiro sintoma de um distúrbio grave, como o schwannoma vestibular. O zumbido pulsátil requer uma avaliação do sistema vascular encefálico para excluir lesões vasculares, como tumores do corpo glômico, aneurismas, fístulas arteriovenosas da dura-máter e lesões arteriais estenóticas; esse sintoma também pode estar associado à OMS. O zumbido está associado mais comumente a alguma anormalidade do bulbo jugular, inclusive dilatação ou divertículo do bulbo jugular.

CAUSAS GENÉTICAS DA PERDA AUDITIVA

Mais da metade dos casos de déficit auditivo na infância parece ser hereditária; a deficiência auditiva hereditária (DAH) também pode ser evidenciada em uma idade mais avançada. A DAH pode ser classificada como não sindrômica quando a perda auditiva é a única anormalidade clínica, ou sindrômica quando o déficit auditivo está associado a anomalias de outros sistemas. Cerca de dois terços dos casos de DAH pertencem ao primeiro grupo, e o terço restante faz parte dos distúrbios sindrômicos. Cerca de 70-80% dos casos de DAH não sindrômica são transmitidos como traços autossômicos recessivos e designados como DNFB; os outros 15-20% são autossômicos dominantes (DNFA). Menos de 5% estão ligados ao X (DFNX) ou são herdados da mãe por anomalias mitocondriais.

Já foram mapeados mais de 150 *loci* de genes de DAH não sindrômica, com os *loci* recessivos sendo mais numerosos que os dominantes; já foram identificados vários genes **(Quadro 43.1)**. Os genes da audição são classificados nas categorias de proteínas estruturais (*MYH9, MYO7A, MYO15, TECTA, DIAPH1*), fatores de transcrição (*POU3F4, POU4F3*), canais iônicos (*KCNQ4, SLC26A4*) e proteínas das junções comunicantes (*GJB2, GJB3, GJB6*). Vários desses genes, inclusive o *GJB2*, o *TECTA* e o *TMC1*, causam formas autossômicas dominantes e recessivas de DAH não sindrômica. Em geral, a perda auditiva associada aos genes dominantes começa na adolescência ou na vida adulta, sua gravidade é variável e progride com a idade, enquanto as perdas auditivas associadas à transmissão recessiva são congênitas e profundas. A conexina 26 – produto do gene *GJB2* – é particularmente importante porque é responsável por quase 20% de todos os casos de surdez infantil; a metade dos casos de surdez genética infantil está relacionada com esse gene. Duas mutações de *frameshift* (35delG e 167delT) explicam > 50% dos casos; contudo, o rastreamento isolado para essas duas mutações não é suficiente, havendo necessidade de sequenciamento de todo o gene para diagnosticar a surdez recessiva associada ao *GJB2*. A mutação 167delT é altamente prevalente entre os judeus asquenazes, nos quais cerca de 1 em 1.765 indivíduos é homozigoto e tem surdez. A perda auditiva também pode variar entre os membros da mesma família, sugerindo que outros genes ou fatores influenciem o fenótipo auditivo.

QUADRO 43.1 **GENES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO AUDITIVA HEREDITÁRIA**

Designação	Gene	Função
Autossômica dominante		
	CRYM	Proteína de ligação dos hormônios tireóideos
DFNA1	*DIAPH1*	Proteína do citoesqueleto

DFNA2A	*KCNQ4*	Canal de potássio
DFNA2B	*GJB3 (Cx31)*	Junções comunicantes
DFNA3A	*GJB2 (Cx26)*	Junções comunicantes
DFNA3B	*GJB6 (Cx30)*	Junções comunicantes
DFNA4	*MYH14*	Miosina não muscular classe II
	CEACAM16	Molécula de adesão celular
DFNA5	*DFNA5*	Desconhecida
DFNA6/14/38	*WFS1*	Proteína transmembrana
DFNA8/12	*TECTA*	Proteína da membrana tectorial
DFNA9	*COCH*	Desconhecida
DFNA10	*EYA4*	Gene associado ao desenvolvimento
DFNA11	*MYO7A*	Proteína do citoesqueleto
DFNA13	*COL11A2*	Proteína do citoesqueleto
DFNA15	*POU4F3*	Fator de transcrição
DFNA17	*MYH9*	Proteína do citoesqueleto
DFNA20/26	*ACTG1*	Proteína do citoesqueleto
DFNA22	*MYO6*	Miosina não convencional
DFNA23	*SIX1*	Gene associado ao desenvolvimento
DFNA25	*SLC17AB*	Transportador do glutamato vesicular
DFNA28	*TFCP2L3*	Fator de transcrição
DFNA36	*TMC1*	Proteína transmembrana
DFNA41	*P2RX2*	Receptor purinérgico
DFNA44	*CCDC50*	Efetor da sinalização mediada pelo fator de crescimento epidérmico
DFNA48	*MYO1A*	Miosina não convencional
DFNA50	*MIRN96*	Micro-RNA
DFNA51	*TJP2*	Proteína da junção estreita
DFNA56	*TNC*	Proteínas da matriz extracelular
DFNA64	*SMAC/DIABLO*	Proteína pró-apoptótica mitocondrial
Autossômica recessiva		
DFNB1A	*GJB2 (CX26)*	Junções comunicantes
DFNB1B	*GJB6 (CX30)*	Junções comunicantes
DFNB2	*MYO7A*	Proteína do citoesqueleto
DFNB3	*MYO15*	Proteína do citoesqueleto
DFNB4	*PDS (SLC26A4)*	Transportador de cloro/iodo
DFNB6	*TMIE*	Proteína transmembrana
DFNB7/B11	*TMC1*	Proteína transmembrana
DFNB9	*OTOF*	Circulação das vesículas da membrana
DFNB8/10	*TMPRSS3*	Serinoprotease transmembrana

DFNB12	*CDH23*	Proteína de aderência intercelular
DFNB15/72/95	*GIPC3*	Proteína contendo domínios PDZ
DFNB16	*STRC*	Proteína dos estereocílios
DFNB18	*USH1C*	Desconhecida
DFNB21	*TECTA*	Proteína da membrana tectorial
DFNB22	*OTOA*	Adesão de gel a células não sensoriais
DFNB23	*PCDH15*	Morfogênese e coesão
DFNB24	*RDX*	Proteína do citoesqueleto
DFNB25	*GRXCR1*	*S*-glutationilação reversível de proteínas
DFNB28	*TRIOBP*	Proteína de organização do citoesqueleto
DFNB29	*CLDN14*	Junções firmes
DFNB30	*MYO3A*	Miosina de sinalização motora híbrida
DFNB31	*WHRN*	Proteína contendo domínios PDZ
DFNB35	*ESRRB*	Proteína beta do receptor de estrogênio
DFNB36	*ESPN*	Proteína de ramificação da actina insensível ao Ca
DFNB37	*MYO6*	Miosina não convencional
DFNB39	*HFG*	Fator de crescimento de hepatócitos
DFNB42	*ILDR1*	Receptor contendo domínios tipo Ig
DFNB48	*CIB2*	Proteína de ligação de cálcio e integrina
DFNB49	*MARVELD2*	Proteína da junção estreita
DFNB53	*COL11A2*	Proteína do colágeno
DFNB59	*PJVK*	Proteína ligadora de Zn
DFNB61	*SLC26A5*	Proteína motora
DFNB63	*LRTOMT/COMT2*	Provável metiltransferase
DFNB66/67	*LHFPL5*	Proteína transmembrana de 4 alças
DFNB70	*PNPT1*	Proteína de importação de RNA mitocondrial
DFNB74	*MSRB3*	Metionina sulfóxido redutase
DFNB77	*LOXHD1*	Proteína estereociliar
DFNB79	*TPRN*	Desconhecida
DFNB82	*GPSM2*	Modulador da sinalização das proteínas G
DFNB84	*PTPRQ*	Família de proteína-tirosina fosfatase tipo receptor do tipo III
DFNB86	*TBC1D24*	Proteína ativadora da GTPase
DFNB88	*ELMOD3*	Proteína ativadora da GTPase
DFNB89	*KARS*	Lisil-tRNA sintetase
DFNB91	*GJB3*	Junções comunicantes
DFNB93	*CABP2*	Proteína de ligação do cálcio
DFNB98	*TSPEAR*	Proteína contendo repetições associadas à epilepsia
	SERPINB6	Inibidor da protease

Além do *GJB2*, vários outros genes não sindrômicos estão associados à perda auditiva progressiva à medida que o indivíduo envelhece. A contribuição genética à presbiacusia está sendo esclarecida com mais detalhes. A sensibilidade à ototoxicidade dos aminoglicosídeos pode ser transmitida pelas mães portadoras de uma mutação mitocondrial. A suscetibilidade à perda auditiva causada pela exposição ao ruído também pode ser determinada geneticamente.

Existem > 400 formas sindrômicas de perda auditiva, inclusive síndrome de Usher (retinite pigmentosa e déficit auditivo), síndrome de Waardenburg (anormalidade da pigmentação e surdez), síndrome de Pendred (distúrbio da organificação dos hormônios tireóideos e déficit auditivo), síndrome de Alport (doença renal e surdez), síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (intervalo QT prolongado e deficiência auditiva), neurofibromatose tipo 2 (schwannomas acústicos bilaterais) e distúrbios mitocondriais (encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao AVE [MELAS]; epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas [MERRF]; oftalmoplegia externa progressiva [OEP]) **(Quadro 43.2)**.

QUADRO 43.2 GENES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO AUDITIVA HEREDITÁRIA SINDRÔMICA

Síndrome	Gene	Função
Síndrome de Alport	*COL4A3-5*	Proteína do citoesqueleto
Síndrome BOR	*EYA1*	Gene associado ao desenvolvimento
	SIX5	Gene associado ao desenvolvimento
	SIX1	Gene associado ao desenvolvimento
Síndromes de Jervell e Lange-Nielsen	*KCNQ1*	Canal retificador tardio do K^+
	KCNE1	Canal retificador tardio do K^+
Doença de Norrie	*NDP*	Interações celulares
Síndrome de Pendred	*SLC26A4*	Transportador de cloro/iodo
	FOXI1	Ativador transcricional de *SLC26A4*
	KCNJ10	Canal retificador do influxo de K^+
Síndrome de Treacher Collins	*TCOF1*	Transporte nucleolar-citoplasmático
	POLR1D	Subunidades de RNA-polimerases I e III
	POLR1C	Subunidades de RNA-polimerases I e III
Síndrome de Usher	*MYO7A*	Proteína do citoesqueleto
	USH1C	Desconhecida
	CDH23	Proteína de aderência intercelular
	PCDH15	Molécula de adesão celular
	SANS	Proteína associada à harmonina
	CIB2	Proteína ligadora de cálcio e integrina
	USH2A	Molécula de adesão celular
	VLGR1	Receptor acoplado às proteínas G

	WHRN	Proteína contendo domínios PDZ
	CLRN1	Proteína de sinapse celular
	PDZD7	Proteína contendo domínios PDZ
SW tipo I, III	*PAX3*	Fator de transcrição
SW tipo II	*MITF*	Fator de transcrição
	SNAI2	Fator de transcrição
SW tipo IV	*EDNRB*	Receptor da endotelina B
	EDN3	Ligante do receptor de endotelina B
	SOX10	Fator de transcrição

Abreviações: BOR, síndrome brânquio-otorrenal; SW, síndrome de Waardenburg.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios da audição

O objetivo da avaliação do paciente com queixas auditivas é determinar (1) o tipo de deficiência auditiva (condução vs. neurossensorial vs. mista); (2) a gravidade do déficit (brando, moderado, grave ou profundo); (3) a correlação anatômica da disfunção (orelhas externa, média ou interna ou vias auditivas centrais); e (4) a etiologia. A história deve elucidar as características da perda auditiva, inclusive a duração da surdez, o acometimento unilateral ou bilateral, o tipo de início (súbito vs. insidioso) e a taxa de progressão (rápida vs. lenta). Os sinais e sintomas como: zumbido, vertigem, desequilíbrio, sensação de congestão auricular, otorreia, cefaleia, disfunção do nervo facial e parestesias no pescoço e na cabeça, devem ser detectados. As informações sobre traumatismo de crânio, exposição às ototoxinas, exposições ocupacionais ou recreativas aos ruídos e história familiar de perda auditiva também podem ser importantes. A perda auditiva unilateral de início súbito, com ou sem zumbido, pode ser provocada por uma infecção viral da orelha interna, por schwannoma vestibular ou por um AVE. Os pacientes com surdez unilateral (neurossensorial ou de condução) geralmente se queixam de audição reduzida, dificuldade de localizar os sons e dificuldade de ouvir claramente em ambientes ruidosos. A progressão gradativa do déficit auditivo é comum com a otosclerose, a surdez induzida pela exposição a ruídos, o schwannoma vestibular e a doença de Ménière. Os schwannomas vestibulares pequenos geralmente se evidenciam por disfunção auditiva assimétrica, zumbido e distúrbios do equilíbrio (raramente com vertigem); a neuropatia craniana, principalmente com acometimento dos nervos trigêmeo ou facial, pode estar associada aos tumores mais volumosos. Além da perda auditiva, a doença de Ménière pode estar associada à vertigem transitória, ao zumbido e à sensação de congestão auricular. Perda auditiva com otorreia é causada mais provavelmente por otite média crônica ou colesteatoma.

O exame físico deve incluir o pavilhão auricular, o canal auditivo externo e a membrana timpânica. O canal auditivo externo dos indivíduos idosos geralmente é ressecado e frágil; é preferível limpar o cerume com aspiração vedada ou alças apropriadas para remoção de cerume e evitar a irrigação. Durante o exame da membrana timpânica, a sua topografia é mais importante que a presença ou ausência de reflexo da luz. Além da parte tensa (dois terços inferiores da membrana timpânica), a parte flácida (terço superior da membrana timpânica) situada acima do processo curto do martelo também deve ser examinada para detectar áreas de retração, que podem indicar disfunção crônica da tuba auditiva ou colesteatoma. A insuflação de ar no canal auditivo é necessária para avaliar a mobilidade e a complacência da membrana timpânica. A inspeção cuidadosa do nariz, da nasofaringe e das vias respiratórias superiores também está indicada. Secreção serosa unilateral deve indicar imediatamente uma endoscopia de fibra óptica da nasofaringe para excluir neoplasias. Os nervos cranianos devem ser avaliados com ênfase especial para os nervos facial e trigêmeo, que comumente são afetados pelos tumores do ângulo pontocerebelar.

Os testes de Rinne e de Weber com um diapasão de 512 Hz são realizados como rastreamento da perda auditiva para diferenciar entre as perdas de condução e neurossensorial e confirmar os resultados do exame audiológico. O teste de Rinne compara a capacidade de ouvir por meio da condução aérea com a capacidade auditiva por condução óssea. As pontas do diapasão vibrando são mantidas perto do orifício do canal auditivo externo e, em seguida, o cabo é aplicado no processo mastoide; para assegurar contato direto, o diapasão pode ser aplicado nos dentes ou nas dentaduras. O paciente é solicitado a indicar se o tom foi ouvido com mais intensidade por condução aérea ou óssea. Normalmente e em presença de perda da audição neurossensorial, o tom é percebido com mais intensidade por condução aérea que óssea; contudo, em presença de perda auditiva de condução ≥ 30 dB (ver "Avaliação audiológica", a seguir), o estímulo transmitido por condução óssea é percebido com mais intensidade que o estímulo transmitido por condução aérea. No teste de Weber, o cabo do diapasão vibrando é aplicado na linha média da cabeça e o paciente é solicitado a dizer se o tom é percebido nas duas orelhas ou é mais intenso em um lado que no outro. Com uma perda auditiva de condução unilateral, o tom é percebido com mais intensidade pela orelha afetada. Com uma perda auditiva neurossensorial unilateral, o tom é percebido mais intensamente no lado normal. Para confirmar a lateralização, é necessária uma diferença de 5 dB na audição entre as duas orelhas.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA AUDIÇÃO

Avaliação audiológica A avaliação audiológica mínima de um paciente com perda auditiva deve incluir as determinações dos limiares de condução aérea e óssea dos tons puros, o limiar de recepção da fala, o escore de reconhecimento das palavras, a timpanometria, os reflexos acústicos e o declínio do reflexo acústico. Essa bateria de testes possibilita uma avaliação de rastreamento de todo o sistema auditivo e permite determinar se há indicação para a diferenciação mais detalhada entre as perdas auditivas sensoriais (cocleares) e neurais (retrococleares).

A *audiometria de tons puros* avalia a acuidade auditiva para esses tons. Esse teste é aplicado por um audiologista em um compartimento com isolamento acústico. O estímulo tonal puro é liberado por um audiômetro, ou seja, um equipamento eletrônico que permite a apresentação de frequências específicas (geralmente entre 250 e 800 Hz) com intensidades pré-definidas. Os limiares de condução aérea e óssea são determinados para cada orelha. Os limiares de condução aérea são medidos por apresentação do estímulo transmitido pelo ar com utilização de fones de ouvido. Os limiares de condução óssea são determinados aplicando-se o cabo de um diapasão vibrando ou o oscilador de um audiômetro em contato com a cabeça. Se não houver perda auditiva, um ruído de espectro amplo é apresentado à orelha que não está sendo testada para *mascarar*, de forma que as respostas estejam baseadas na percepção pela orelha testada.

As respostas são medidas em decibéis. O *audiograma* é um gráfico de intensidade do limiar auditivo em decibéis *versus* frequência. Um decibel (dB) equivale a 20 vezes o logaritmo da relação entre a pressão sonora necessária para atingir o limiar do paciente e a pressão sonora necessária para alcançar o limiar de um indivíduo com audição normal. Desse modo, uma alteração de 6 dB representa uma duplicação da pressão sonora, enquanto uma alteração de 20 dB reflete uma oscilação de 10 vezes na pressão sonora. A sonoridade, que depende da frequência, da intensidade e da duração de um som, duplica a cada aumento de cerca de 10 dB no nível da pressão sonora. Por outro lado, a intensidade do som não se correlaciona diretamente com a frequência. A percepção da intensidade dos sons altera-se lentamente nas frequências baixas e altas. Com os tons intermediários, que são importantes para a fala humana, a intensidade dos sons varia mais rapidamente de acordo com as mudanças de frequência.

A audiometria de tons puros demonstra a existência e a gravidade da disfunção auditiva, o acometimento unilateral *versus* bilateral e o tipo de perda auditiva. As perdas da audição de condução com um componente volumétrico expressivo, como ocorre comumente nos derrames da orelha média, produzem elevação dos limiares com predomínio nas frequências mais altas. As perdas da audição de condução com um componente expressivo de rigidez, como se observa com a fixação da base do estribo na otosclerose, provocam elevações do limiar em frequências mais baixas. Em geral, a surdez de condução afeta todas as frequências, sugerindo o envolvimento de rigidez e volume. As perdas da audição neurossensorial (p. ex., presbiacusia) geralmente afetam predominantemente as frequências mais altas **(Fig. 43.3)**. Uma exceção é a doença de Ménière, que geralmente está associada à surdez neurossensorial para frequências baixas. A perda auditiva induzida pela exposição aos ruídos mostra um padrão incomum de déficit auditivo, no qual a perda a 4.000 Hz é maior que nas frequências mais altas. Nos casos típicos, os schwannomas vestibulares afetam as frequências mais altas, mas pode ser observado qualquer padrão de perda auditiva.

O reconhecimento da fala requer disparos neurais mais sincrônicos que os necessários para a detecção dos tons puros. A *audiometria da fala* testa a clareza com que um indivíduo ouve. O *limiar de recepção da fala* (LRF) é definido como a intensidade na qual a fala é reconhecida como um símbolo significativo e pode ser determinado apresentando-se palavras dissílabas com a mesma acentuação em cada sílaba. A intensidade na qual o paciente consegue repetir corretamente 50% das palavras é o LRF. Depois da determinação do LRF, a discriminação ou a capacidade de reconhecer palavras é testada apresentando-se palavras monossílabas a uma frequência entre 25 e 40 dB acima do LRF. As palavras são foneticamente equilibradas, de forma que os fonemas (sons da fala) ocorram na lista de palavras com a mesma frequência com que ocorrem nas conversações corriqueiras. Os indivíduos com audição normal ou com perda da audição de condução conseguem repetir corretamente 88-100% das palavras foneticamente equilibradas. Os pacientes com perda da audição neurossensorial têm perdas variáveis da discriminação. Como regra geral, as lesões neurais produzem déficits discriminativos mais intensos que as lesões cocleares. Por exemplo, em um paciente com perda auditiva neurossensorial assimétrica branda, um indício do diagnóstico de schwannoma vestibular é a ocorrência de deterioração da capacidade de discriminação maior do que seria esperado. A deterioração da capacidade discriminativa em intensidades acima do LRF também sugere lesões do oitavo nervo craniano ou das vias auditivas centrais.

A *timpanometria* mede a impedância da orelha média aos sons e ajuda a diagnosticar efusões nesse compartimento. O *timpanograma* é a representação gráfica da alteração da impedância ou da complacência, à medida que a pressão dentro do canal auditivo modifica-se. Em condições normais, a orelha média é mais complacente sob pressão atmosférica, mas a complacência diminui à medida que a pressão aumenta ou diminui (tipo A); esse padrão é observado nos indivíduos com audição normal ou nos pacientes com perda da audição neurossensorial. A complacência que não se altera com as mudanças de pressão sugere efusão da orelha média (tipo B). Com uma pressão negativa na orelha média, como ocorre com a obstrução da tuba auditiva, o ponto de complacência máxima ocorre com uma pressão negativa no canal auditivo (tipo C). O timpanograma no qual não é possível determinar o ponto de complacência máxima está associado mais comumente à perda de continuidade da cadeia ossicular (tipo A_d). Na otosclerose, pode haver redução do pico de complacência máxima (tipo A_s).

Durante a timpanometria, um tom intenso provoca a contração do músculo estapédio. A alteração da complacência da orelha média com a contração desse músculo pode ser detectada. A presença ou ausência desse *reflexo acústico* é importante para determinar a etiologia do déficit auditivo e também a localização anatômica da paralisia do nervo facial. O reflexo acústico pode ajudar a diferenciar entre perda da audição de condução secundária à otosclerose e déficit auditivo causado por uma "terceira janela" na orelha interna; esse reflexo desaparece nos pacientes com otosclerose, mas está presente nos indivíduos com perda auditiva de condução na orelha interna. Os limiares normais ou elevados do reflexo acústico de um indivíduo com déficit auditivo neurossensorial sugerem perda auditiva coclear. A ausência do reflexo acústico num paciente com perda da audição neurossensorial não ajuda a definir o local da lesão. A avaliação do *declínio do reflexo acústico* ajuda a diferenciar as perdas auditivas sensoriais e neurais. Com a perda auditiva neural, como no schwannoma vestibular, o reflexo adapta-se ou diminui com o tempo.

As EOAs geradas apenas pelas células ciliares externas podem ser medidas com microfones introduzidos nos canais auditivos externos. As emissões podem ser espontâneas ou evocadas pela estimulação sonora. A presença de EOA sugere que as células ciliares externas do órgão de Corti estejam intactas e isso pode ser utilizado para avaliar os limiares auditivos e diferenciar entre as perdas sensoriais e neurais.

Respostas evocadas A *eletrococleografia* detecta os primeiros potenciais evocados gerados na cóclea e no nervo auditivo. Os potenciais dos receptores registrados incluem os microfônicos cocleares, os gerados pelas células ciliares externas do órgão de Corti e o potencial somatório gerado pelas células ciliares internas em resposta ao som. O potencial de ação neural total, que representa os disparos totalizados dos neurônios de primeira ordem, também pode ser registrado durante a eletrococleografia. Na prática clínica, esse teste ajuda a diagnosticar a doença de Ménière, na qual se observa aumento da relação entre os potenciais somatórios e os de ação.

As *respostas auditivas evocadas do tronco encefálico* (RAETs), também conhecidas como *respostas auditivas do tronco encefálico* (RATs), ajudam a diferenciar a origem anatômica da perda auditiva neurossensorial. Em resposta ao som, podem ser identificados cinco potenciais elétricos diferentes originados das diversas estações ao longo das vias auditivas periféricas e centrais utilizando o cálculo das médias dos potenciais registrados por eletrodos aplicados no couro cabeludo. As RAETs são esclarecedoras nas situações em que os pacientes não conseguem ou não fornecem limiares voluntários confiáveis. Além disso, esse teste é utilizado para avaliar a integridade do nervo auditivo e do tronco encefálico em várias condições clínicas, inclusive monitoração intraoperatória e avaliação da morte cerebral.

O *teste do potencial miogênico vestibular evocado (PMVE)* desencadeia um reflexo vestibulocólico, cujo componente aferente origina-se das células sensíveis ao som existentes no sáculo, cujos sinais são conduzidos por meio do nervo vestibular inferior. O PMVE é uma resposta bifásica de latência curta registrada no músculo esternoclidomastóideo contraído tonicamente em resposta a estalidos ou tons auditivos fortes. Os PMVEs podem estar reduzidos ou suprimidos nos pacientes com doença de Ménière em fase inicial ou tardia, neurite vestibular, vertigem postural paroxística benigna e schwannoma vestibular. Por outro lado, o limiar dos PMVEs pode estar reduzido nos pacientes com deiscência do canal superior, outras deiscências da orelha interna e fístula perilinfática.

Exames de imagem A escolha dos exames radiológicos é determinada em grande parte com base no objetivo de avaliar a anatomia óssea das orelhas externa, média e interna ou estudar o nervo auditivo e o cérebro. A TC do osso temporal nos planos axial e coronal com cortes finos de 0,3-0,6 mm é ideal para determinar o diâmetro do canal auditivo externo, a integridade da cadeia ossicular e a existência de doença da orelha média ou do mastoide; além disso, essa técnica pode detectar malformações da orelha interna. A TC também é ideal para o diagnóstico de erosão óssea com otite média crônica e colesteatoma. É necessária a reformatação de Pöschl no plano do canal semicircular superior para a identificação de deiscência ou ausência de osso sobre o canal semicircular superior. A RM é mais esclarecedora que a TC na investigação de patologias retrococleares, inclusive schwannoma vestibular, meningioma, outras lesões do ângulo pontocerebelar, lesões desmielinizantes do tronco encefálico e tumores cerebrais. A TC e a RM são igualmente eficazes para detectar malformações da orelha interna e estimar a patência coclear para avaliação de pacientes que serão submetidos à implantação coclear.

TRATAMENTO DISTÚRBIOS DA AUDIÇÃO

Em geral, as perdas da audição de condução são passíveis de correção cirúrgica, enquanto os déficits neurossensoriais são manejados clinicamente. A atresia do canal auditivo pode ser reparada cirurgicamente, em geral com melhora significativa da audição. As perfurações da membrana timpânica associadas à otite média crônica ou aos traumatismos podem ser reparadas pela timpanoplastia ambulatorial. Do mesmo modo, a perda auditiva de condução associada à otosclerose pode ser tratada por estapedectomia, que é bem-sucedida em > 95% dos casos. Os tubos de timpanostomia possibilitam a recuperação imediata da audição normal nos indivíduos com efusões da orelha média. Os aparelhos auditivos são eficazes e bem tolerados pelos pacientes com perdas da audição de condução.

Os pacientes com perdas auditivas neurossensoriais brandas, moderadas e graves geralmente são reabilitados com aparelhos auditivos com configurações e potências variáveis. Os aparelhos auditivos foram aprimorados para assegurar maior fidelidade e foram miniaturizados. A geração atual de aparelhos auditivos pode ser colocada inteiramente dentro do canal auditivo e, dessa forma, atenua quaisquer estigmas associados à sua utilização. Em geral, quanto maior a gravidade do déficit auditivo, maiores serão as dimensões do aparelho auditivo necessário à recuperação da audição. Os aparelhos auditivos digitais podem ser programados individualmente, e os microfones múltiplos e direcionais posicionados no nível da orelha podem ser úteis em ambientes ruidosos. Como todos os aparelhos auditivos amplificam o ruído e a fala, a única solução definitiva para o problema dos ruídos é colocar o microfone mais perto da pessoa que fala que da fonte dos ruídos. Essa adaptação não é possível com os aparelhos compactos esteticamente mais aceitáveis. Uma limitação significativa da reabilitação com aparelho auditivo é que, embora o dispositivo possa aumentar a detecção dos sons amplificados, ele não consegue recuperar a clareza da audição que foi perdida com a presbiacusia.

Os pacientes com surdez unilateral têm dificuldade de localizar os sons e perdem a clareza da audição nos ambientes ruidosos. Esses indivíduos podem melhorar com um aparelho auditivo de direcionamento contralateral do sinal (DCLS), no qual um microfone é colocado no lado do déficit auditivo e o som é transmitido ao receptor colocado na orelha contralateral. O mesmo resultado pode ser conseguido com um aparelho auditivo ancorado no osso (AAAO), no qual o dispositivo é fixado a um parafuso integrado ao osso do crânio no mesmo lado afetado. Assim como ocorre com o aparelho auditivo de DCLS, o AAAO transfere o sinal acústico para a orelha contralateral preservada, mas isso é conseguido por meio de vibrações do crânio. Os pacientes com surdez profunda unilateral e alguma perda auditiva na orelha melhor são candidatos ao aparelho auditivo BI-DCLS; esse dispositivo difere do aparelho auditivo de DCLS porque o paciente utiliza um aparelho auditivo (não apenas um receptor) na orelha que está melhor. Infelizmente, apesar dos dispositivos DCLS e AAAO fornecerem benefícios, eles não restauram a audição na orelha surda. Apenas os implantes cocleares podem restaurar a audição (ver adiante). Os implantes cocleares estão sendo cada vez mais investigados para o tratamento de pacientes com surdez unilateral; os relatos iniciais se mostram muito promissores não apenas para a restauração da audição, mas também para melhorar a localização do som e o desempenho em ambientes ruidosos.

Em muitas situações, inclusive palestras e cinema, os pacientes com déficits auditivos podem ser beneficiados pelos dispositivos auxiliares baseados no princípio de colocar o indivíduo que fala mais perto do microfone que de qualquer outra fonte de ruído. Entre esses dispositivos auxiliares estão os transmissores infravermelhos e de frequência modulada (FM) e também um circuito eletromagnético posicionado ao redor da sala para transmissão ao aparelho auditivo do paciente. Os aparelhos auditivos com telespirais também podem ser utilizados em telefones adequadamente equipados da mesma forma.

Nos casos em que o aparelho auditivo não possibilita reabilitação satisfatória, os implantes cocleares podem ser apropriados **(Fig. 43.4)**. Entre os critérios para implantação estão perdas auditivas profundas com reconhecimento de sentenças abertas ≤ 40% nas melhores condições facilitadas. No mundo todo, mais de 300 mil pessoas com deficiência auditiva já receberam implantes cocleares. Esses implantes são próteses neurais que convertem a energia sonora em energia elétrica e podem ser utilizados para estimular diretamente o ramo auditivo do oitavo nervo craniano. Na maioria dos casos de perda auditiva profunda, as células ciliares auditivas foram perdidas, mas as células ganglionares do ramo auditivo do oitavo nervo estão preservadas. Os implantes cocleares consistem em eletrodos inseridos na cóclea por meio da janela redonda, em processadores da fala que extraem os elementos acústicos da fala para conversão em correntes elétricas e em um meio de transmissão da energia elétrica pela pele. Os pacientes com implantes percebem o som e isso facilita a leitura labial, possibilita o reconhecimento de palavras e ajuda a modular a própria voz da pessoa. Em geral, nos primeiros 3-6 meses após a implantação, os pacientes adultos conseguem entender a fala sem estímulos visuais. Com a geração atual dos implantes cocleares multicanais, cerca de 75% dos pacientes conseguem conversar ao telefone.

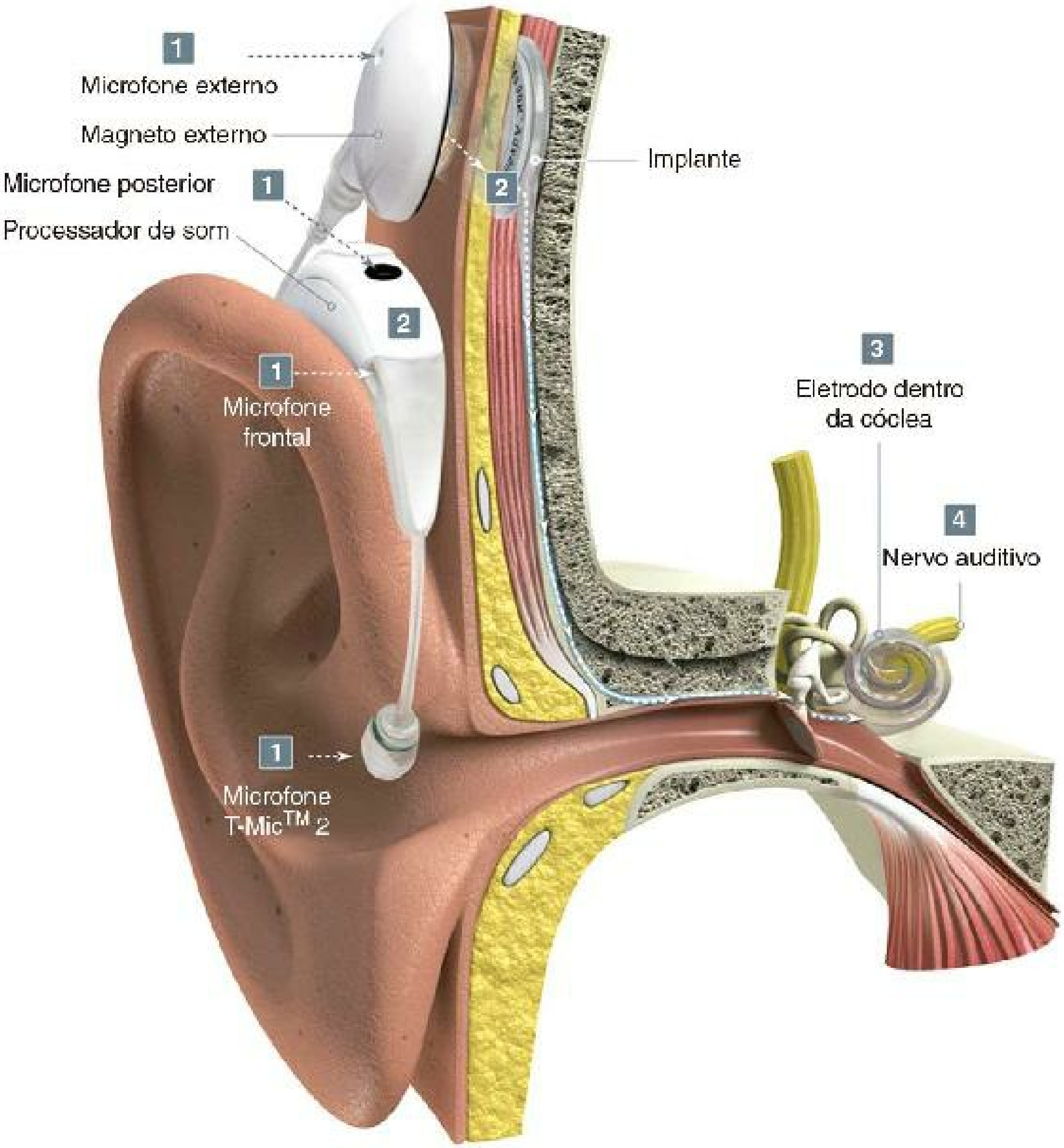
1
Microfone externo
Magneto externo
Microfone posterior
1
Processador de som
2
Implante
2
3
Eletrodo dentro da cóclea
1
Microfone frontal
4
Nervo auditivo
1
Microfone T-Mic™ 2

FIGURA 43.4 Um implante coclear é composto de um microfone externo e um processador de fala usados na orelha e de um receptor implantado sob o músculo temporal. O receptor interno está ligado a um eletrodo colocado cirurgicamente na cóclea.

A Food and Drug Administration dos Estados Unidos aprovou recentemente o primeiro implante coclear híbrido para o tratamento de perda auditiva para altas frequências. Os pacientes com presbiacusia geralmente têm audição normal para as baixas frequências, apesar de sofrerem pela perda auditiva para altas frequências associada a falta de clareza, que nem sempre pode ser adequadamente recuperada com aparelhos auditivos. Porém, esses pacientes não são candidatos a implantes cocleares convencionais, pois apresentam muita audição residual. O implante híbrido foi especificamente desenhado para essa população de pacientes; ele tem um eletrodo mais curto que o implante coclear convencional e pode ser introduzido na cóclea sem trauma, preservando, assim, a audição das baixas frequências. As pessoas com implante híbrido utilizam sua própria audição "acústica" natural para baixas frequências e utilizam o implante para providenciar a audição "elétrica" das frequências altas. Os pacientes que receberam implantes híbridos se saem melhor nos testes de fala tanto em ambientes silenciosos como nos ruidosos.

Para os pacientes que tiveram seus oitavos nervos destruídos por traumatismo ou schwannomas vestibulares bilaterais (p. ex., neurofibromatose tipo 2), os implantes auditivos do tronco encefálico posicionados perto do núcleo coclear podem permitir a reabilitação auditiva.

Em muitos casos, o zumbido está associado à perda auditiva. Assim como ocorre com o ruído de fundo, o zumbido pode dificultar a compreensão da fala dos indivíduos com déficit auditivo. Em geral, o tratamento do zumbido tem como objetivo atenuar sua percepção pelo paciente. Pode-se aliviar o zumbido pela atenuação com uma música de fundo. Os aparelhos auditivos também ajudam a suprimir o zumbido, assim como os dissimuladores de zumbido, que apresentam um som à orelha afetada, que é mais agradável de ouvir que o zumbido. A utilização do dissimulador de zumbido geralmente suprime sua percepção por várias horas. Alguns estudos demonstraram que os antidepressivos são eficazes para ajudar os pacientes a lidarem com o zumbido.

Os indivíduos com dificuldade auditiva frequentemente melhoram com a atenuação dos ruídos desnecessários do ambiente (p. ex., rádio ou televisão) para melhorar a relação sinal-ruído. A compreensão da fala é facilitada pela leitura labial; por essa razão, o deficiente auditivo deve sentar-se de forma que a face da pessoa que fala fique bem iluminada e facilmente visível. Embora a fala deva ser modulada em voz alta e clara, deve-se estar ciente de que, com as perdas auditivas neurossensoriais em geral e nas pessoas idosas com dificuldade auditiva em particular, o recrutamento (percepção anormal dos sons altos) pode ser problemático. Acima de tudo, a comunicação ideal não pode ocorrer sem que as duas partes dediquem sua atenção plena e exclusiva.

PREVENÇÃO

As perdas da audição de condução podem ser evitadas pelo tratamento imediato da OMA com antibiótico por um tempo suficiente e por ventilação da orelha média com tubos de timpanostomia se houver efusão da orelha média há ≥ 12 semanas. A perda da função vestibular e a surdez, causadas pelos aminoglicosídeos, podem ser praticamente evitadas pela monitoração cuidadosa dos níveis séricos máximos e mínimos.

Cerca de 10 milhões de americanos têm déficits auditivos induzidos pela exposição aos ruídos e 20 milhões ficam expostos a níveis perigosos em seus ambientes de trabalho. A perda auditiva induzida por ruídos pode ser evitada por meio da prevenção da exposição aos ruídos intensos ou pela utilização habitual de tampões de orelha ou abafadores auditivos cheios de líquidos para atenuar a intensidade do som. O **Quadro 43.3** lista os níveis de sonoridade para vários sons ambientais. Entre as atividades de alto risco para surdez induzida por ruídos estão os trabalhos com equipamentos elétricos para madeira e metal e a prática de tiro ao alvo e caça com armas de pequeno porte. Todos os equipamentos de combustão interna e elétricos, inclusive espalhadores de neve e folhas, veículos de neve, motores de popa e serras circulares, exigem proteção do usuário com protetores auditivos. Quase todas as perdas auditivas induzidas por ruídos são evitáveis pela educação, que deve começar antes da adolescência. Os programas industriais de preservação da audição são exigidos pela Occupational Safety and Health Administration (OSHA) quando há exposição média a 85 dB por um período de 8 horas. A OSHA exige que os trabalhadores que atuam nesses ambientes ruidosos façam a monitoração da audição e participem dos programas de proteção, que inclui um rastreamento pré-admissional, exames audiológicos anuais e uso obrigatório de protetores auriculares. A exposição a ruídos intensos acima de 85 dB no ambiente de trabalho é proibida pela OSHA, com redução à metade do tempo de exposição permitido para cada aumento de 5 dB acima desse limiar; por exemplo, a exposição a 90 dB é permitida por 8 horas; a 95 dB por 4 horas; e a 100 dB por 2 horas **(Quadro 43.4)**.

QUADRO 43.3 **NÍVEIS DE DECIBÉIS (SONORIDADE) DE RUÍDOS AMBIENTAIS COMUNS**

Fonte	Decibel (dB)
Mais fraco som audível	0
Sussurro	30
Conversação normal	55-65
Tráfego da cidade dentro do carro	85
Começa a necessidade de monitoramento da OSHA	**90**
Britadeira	95
Metrô a cerca de 70 m	95
Cortador de grama elétrico	107
Serra elétrica	110
Som doloroso	**125**
Motor de jato a cerca de 30 metros	140
Tiro de espingarda calibre 12	165
O mais alto som que pode ocorrer	194

Abreviação: OSHA, Occupational Safety and Health Administration.

QUADRO 43.4 **EXPOSIÇÃO DIÁRIA PERMITIDA CONFORME NÍVEL DE RUÍDO PELA OSHA**

Nível do som (dB)	Duração diária (h)
90	8

92	6
95	4
97	3
100	2
102	1,5
105	1
110	0,5
115	≤ 0,25

Nota: A exposição a ruídos de impulsão ou impacto não deve exceder um nível de pressão sonora de pico de 140 dB.
Fonte: De *https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=standards&p_id=9735.*

44

Dor de garganta, de ouvido e sintomas das vias respiratórias superiores

Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

As infecções do trato respiratório superior (ITRSs) têm impacto profundo sobre a saúde pública. Elas estão entre as causas mais comuns de consulta a profissionais da atenção primária, e, embora os quadros de doença sejam caracteristicamente leves, suas altas taxas de incidência e de transmissão as colocam entre as principais causas de absenteísmo no trabalho e na escola. Apesar de a minoria de tais doenças (cerca de 25%) ter causa bacteriana, elas são o principal diagnóstico usado como justificativa para a prescrição de antibióticos em ambulatórios nos Estados Unidos (EUA). O enorme consumo de antibióticos relacionado com essas doenças tem aumentado o fenômeno de resistência nas bactérias comumente adquiridas na comunidade, como o *Streptococcus pneumoniae* – tendência que, por si só, já produziu uma enorme influência na saúde pública.

Embora a maioria das ITRSs seja viral, é difícil distinguir os pacientes com infecção bacteriana primária daqueles com infecção viral primária. Os sinais e sintomas das ITRSs bacterianas e os das virais geralmente são indistinguíveis. Enquanto testes rápidos, consistentes e de baixo custo não forem disponibilizados e amplamente utilizados, as infecções agudas continuarão sendo diagnosticadas, principalmente a partir de critérios clínicos. Assim, o uso criterioso e a possibilidade de uso inadequado de antibióticos continua sendo um desafio.

INFECÇÕES INESPECÍFICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

As ITRSs inespecíficas representam um grupo de doenças definido de forma ampla que coletivamente constituem a principal causa de consultas ambulatoriais nos EUA. Por definição, as ITRSs inespecíficas não têm características localizadoras evidentes. Elas são identificadas por uma variedade de denominações descritivas, como *rinite infecciosa aguda, rinofaringite/nasofaringite aguda, coriza aguda* e *inflamação nasal aguda,* assim como pelo rótulo genérico de *resfriado comum.*

ETIOLOGIA

A grande variedade de classificações das ITRSs pode ser explicada pela multiplicidade de agentes causadores e pela variedade de manifestações causadas pelos patógenos comuns. Quase todas as ITRS inespecíficas são causadas por vírus, que podem ser de diferentes famílias e tipos antigênicos. Por exemplo, há pelo menos cem imunotipos de rinovírus **(Cap. 223)**, a causa mais comum de ITRS (cerca de 30-40% dos casos); entre as demais causas estão vírus *influenza* (três imunotipos; **Cap. 224**) vírus *parainfluenza* (quatro imunotipos), coronavírus (no mínimo três imunotipos) e adenovírus (47 imunotipos) **(Cap. 223)**. O vírus sincicial respiratório (VSR), um patógeno bem reconhecido na população pediátrica, também é uma causa bem identificada de doenças importantes nos idosos e nos indivíduos imunocomprometidos. Diversas outras viroses, incluindo algumas não associadas às ITRSs (p. ex., enterovírus, vírus da rubéola e vírus varicela-zóster) respondem por uma pequena porcentagem de casos em adultos a cada ano. Embora novas modalidades diagnósticas (p. ex., *swab* de nasofaringe para reação em cadeia da polimerase [PCR]) possam determinar a etiologia viral, há poucas opções específicas de tratamento, e, em uma proporção substancial de casos, não se identifica qualquer patógeno. Em adultos afora isso saudáveis, geralmente não há necessidade de se proceder a uma investigação específica para além do diagnóstico clínico.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas das ITRSs inespecíficas são semelhantes aos das outras ITRSs, mas sem que haja indícios que permitam determinar uma localização anatômica específica, como seios paranasais, faringe ou vias respiratórias inferiores. Uma ITRS inespecífica geralmente se apresenta como uma síndrome catarral aguda, leve e autolimitada, com duração média de 1 semana (variando entre 2-10 dias). Os sinais e sintomas são variáveis e frequentemente diferem entre os pacientes, mesmo quando causados pelo mesmo vírus. Os principais sinais e sintomas das ITRSs inespecíficas são rinorreia (purulenta ou não), congestão nasal, tosse e dor de garganta. Outras manifestações, como febre, mal-estar, espirros, linfadenopatia e rouquidão, são mais variáveis, sendo a febre mais comum em crianças pequenas e lactentes. Essa variedade de apresentações talvez reflita diferenças na resposta do hospedeiro assim como do organismo infectante; por exemplo, mialgia e fadiga podem ocorrer nas infecções por *influenza* e *parainfluenza*, e a presença de conjuntivite sugere infecção por adenovírus ou enterovírus. Ao exame físico, os achados com frequência são inespecíficos e banais. As infecções bacterianas secundárias (p. ex., rinossinusite, otite média e pneumonia) complicam 0,5-2% dos resfriados, sobretudo nas populações com risco elevado, como lactentes, idosos e pacientes cronicamente enfermos ou imunossuprimidos. As infecções bacterianas secundárias geralmente estão associadas a uma evolução prolongada da doença, maior gravidade do quadro e localização dos sinais e sintomas, frequentemente na forma de recidiva após melhora clínica inicial (sinal da “dupla queda”). As secreções purulentas oriundas das narinas ou da garganta com frequência são mal interpretadas como indícios de rinossinusite ou faringite bacterianas. No entanto, essas secreções também ocorrem nas ITRSs inespecíficas, razão pela qual, na ausência de outros achados clínicos, não são boas indicadoras de infecção bacteriana.

TRATAMENTO INFECÇÕES INESPECÍFICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

Os antibióticos não são indicados no tratamento das ITRSs inespecíficas, e o seu mau uso facilita o surgimento de resistência aos antimicrobianos; em voluntários saudáveis, um único curso de um antibiótico comumente usado, como a azitromicina, pode causar resistência aos macrolídeos entre os estreptococos orais muitos meses mais tarde. Na ausência de evidências clínicas de infecção bacteriana, o tratamento deve ser apenas sintomático, com o uso de descongestionantes e anti-inflamatórios não esteroides. Os ensaios clínicos feitos com zinco, vitamina C, equinácea e outros remédios alternativos não demonstraram qualquer benefício consistente no tratamento das ITRSs inespecíficas.

INFECÇÕES DOS SEIOS PARANASAIS

O termo *rinossinusite* refere-se ao quadro inflamatório que envolve os seios paranasais. Embora na maioria dos casos de rinossinusite haja comprometimento de mais de um seio paranasal, o seio maxilar é o mais afetado, seguido, em ordem de frequência, pelos seios etmoidais, frontais e esfenoidais. Todos os seios paranasais são revestidos por epitélio respiratório produtor de muco; esse muco é transportado pela ação ciliar, por meio do óstio sinusal, para dentro da cavidade nasal. Normalmente, o muco não se acumula nos seios, que permanecem praticamente estéreis apesar de adjacentes às vias respiratórias nasais, que contêm bactérias. A obstrução dos óstios dos seios, ou a deficiência parcial ou total do movimento ciliar, pode resultar na retenção de secreções, o que desencadeia os sinais e sintomas típicos de rinossinusite. O acúmulo das secreções com a obstrução as torna mais suscetíveis à infecção por diversos patógenos, incluindo vírus, bactérias e fungos. A rinossinusite afeta grande parte da população, é responsável por milhões de consultas a médicos da atenção primária todos os anos, sendo o quinto diagnóstico mais comum a justificar a prescrição de antibióticos. Normalmente é classificada segundo a duração da doença (aguda *versus* crônica); a etiologia (infecciosa *versus* não infecciosa); e, quando infecciosa, segundo o tipo de patógeno implicado (viral, bacteriana ou fúngica).

RINOSSINUSITE AGUDA

As rinossinusites agudas – definidas como aquelas com duração < 4 semanas – representam a grande maioria dos casos. A maior parte dos diagnósticos é feita em ambulatório, e a doença ocorre principalmente como consequência de uma ITRS viral precedente. A distinção entre rinossinusite aguda bacteriana e viral com base apenas nos achados clínicos é difícil. Não surpreende, portanto, que se prescrevam antibióticos com tanta frequência (85-98% dos casos) para essa doença.

Etiologia A obstrução dos óstios na rinossinusite pode ocorrer em função de causas infecciosas e não infecciosas. Entre as etiologias não infecciosas estão: rinite alérgica (com edema da mucosa ou obstrução por pólipo), barotrauma (p. ex., mergulho em águas profundas ou viagens aéreas) e exposição a irritantes químicos. A obstrução também pode ocorrer por tumores nasais ou dos seios paranasais (p. ex., carcinoma epidermoide) e doenças granulomatosas (p. ex., granulomatose com poliangeíte ou rinoescleroma), e, nas situações em que há modificações no conteúdo do muco (p. ex., fibrose cística), é possível a ocorrência de rinossinusite em razão de redução na depuração do muco. Nas unidades de terapia intensiva (UTIs), a intubação nasotraqueal é um fator de risco importante para a ocorrência de rinossinusite hospitalar.

A rinossinusite viral é muito mais comum do que a bacteriana, apesar de haver um número relativamente pequeno de estudos com aspirados sinusais para a pesquisa dos diferentes vírus. Nos estudos assim realizados, os vírus mais encontrados, isoladamente ou em conjunto com bactérias, foram o rinovírus, o vírus *parainfluenza* e o vírus *influenza*. As causas bacterianas de rinossinusite são mais bem caracterizadas. Nos casos adquiridos na comunidade, o *S. pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* não tipável são os agentes mais comuns, sendo responsáveis por 50-60% dos casos. A *Moraxella catarrhalis* é responsável por uma proporção maior (20%) em crianças, mas não é tão comum em adultos. Outras espécies de estreptococos e o *Staphylococcus aureus* causam apenas uma pequena porcentagem dos casos – ainda que haja uma preocupação crescente com o *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) como uma causa emergente. É difícil avaliar se a bactéria que aparece na cultura é, de fato, um organismo infectante, se estamos diante de material insuficientemente coletado (material que não se espera seja estéril) ou – especialmente no caso de cirurgias prévias nos seios paranasais – se representa um organismo contaminante. Os anaeróbios ocasionalmente são encontrados associados a infecções das raízes dos pré-molares com disseminação para os seios maxilares adjacentes. O papel de organismos atípicos, como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, na patogênese da rinossinusite não está claro. Casos hospitalares estão comumente associados a bactérias prevalentes nesse ambiente, como *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* e espécies de *Enterobacter*. Com frequência, tais infecções são polimicrobianas, envolvendo microrganismos altamente resistentes a vários antibióticos. Os fungos também são causas bem estabelecidas de rinossinusite aguda, mas a maioria dos casos ocorre em pacientes imunocomprometidos e são infecções invasivas que ameaçam a vida. O exemplo mais conhecido é a mucormicose rinocerebral, causada por fungos da ordem *Mucorales*, como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia (*anteriormente *Mycocladus,* anteriormente *Absidia)* e *Cunninghamella* **(Cap. 242)**. Essas infecções classicamente ocorrem em pacientes diabéticos com cetoacidose, mas também podem se desenvolver em receptores de transplante, portadores de cânceres hematológicos e pacientes em uso crônico de glicocorticoides ou de deferoxamina. Outros fungos hialinos, como algumas espécies de *Aspergillus* e de *Fusarium*, também são causas ocasionais dessa doença.

Manifestações clínicas Em sua maioria, os casos de rinossinusite aguda ocorrem após ou durante ITRS viral, e pode ser difícil diferenciar seus quadros clínicos, sendo que a sucessão dos sintomas é importante para o diagnóstico (ver adiante). Grande parte dos pacientes com resfriado tem inflamação dos seios paranasais, ainda que, conforme afirmado anteriormente, a verdadeira rinossinusite bacteriana complique apenas 0,2-2% dessas infecções virais. Entre os sinais e sintomas comuns à apresentação nos pacientes com rinossinusite, estão corrimento e congestão nasais, dor facial à compressão e cefaleia. Muitos acreditam que um corrimento nasal espesso, purulento ou de cor alterada seja um sinal de rinossinusite, mas esse sinal também ocorre precocemente nas infecções virais, como o resfriado comum, não podendo ser considerado específico da rinossinusite bacteriana. Outras manifestações são tosse, espirros e febre. A dor de dente, principalmente quando afeta os molares superiores, e a halitose ocasionalmente estão associadas à rinossinusite bacteriana.

Na rinossinusite aguda, a dor sinusal à compressão muitas vezes tem a mesma localização do seio acometido (particularmente o seio maxilar) e pode se agravar quando o paciente se curva ou se deita. Embora raras, as manifestações das rinossinusites esfenoidal ou etmoidal avançadas podem ser intensas, como dor frontal ou retro-orbital intensa com irradiação para o occipício, trombose do seio cavernoso e sinais de celulite orbital. A rinossinusite focal aguda não é comum, mas deve ser considerada nos casos com sintomas intensos envolvendo o seio maxilar e febre, independentemente da duração da doença. Da mesma forma, os pacientes com rinossinusite frontal avançada podem se apresentar com um quadro denominado *tumor edematoso de Pott*, com tumefação dos tecidos moles e edema com cacifo sobre o osso frontal causado por abscesso subperiosteal comunicante. Algumas complicações da rinossinusite potencialmente fatais são meningite, abscesso extradural e abscesso cerebral.

Pacientes com rinossinusite fúngica aguda (como a mucormicose; **Cap. 242**) frequentemente apresentam sintomas decorrentes do aumento da pressão, principalmente quando a infecção se estende para órbitas e seios cavernosos. Sinais como edema e celulite orbitários, proptose, ptose e diminuição dos movimentos extraoculares são comuns, assim como dor retro-orbital ou periorbital. Ulcerações nasofaríngeas, epistaxe e cefaleia também são comuns e há descrições de acometimento dos V e VII nervos cranianos em casos graves. A erosão óssea pode ser evidente ao exame ou à endoscopia. Muitas vezes, o paciente não aparenta estar muito enfermo apesar da natureza rapidamente progressiva dessas infecções.

Os pacientes com rinossinusite aguda hospitalar com frequência estão em estado crítico e, por esse motivo, não apresentam as características clínicas típicas da doença sinusal. No entanto, deve-se suspeitar do diagnóstico quando pacientes com fatores de risco compatíveis (p. ex., intubação nasotraqueal) evoluem com febre sem outra causa evidente.

Diagnóstico No ambulatório, é difícil distinguir entre rinossinusite bacteriana e viral em razão da sensibilidade e especificidade relativamente baixas das manifestações clínicas comuns. Uma característica clínica que tem sido usada para ajudar a orientar as decisões diagnósticas e terapêuticas é a duração da doença. Como a rinossinusite bacteriana aguda é incomum em pacientes com sintomas há < 10 dias, os painéis de especialistas atualmente recomendam reservar esse diagnóstico aos casos com sintomas persistentes (i.e., sintomas que durem > 10 dias nos adultos ou > 10-14 dias nas crianças), acompanhados pelos 3 sinais cardinais: secreção nasal purulenta, obstrução nasal e dor na face **(Quadro 44.1)**. Mas, mesmo entre os pacientes que satisfazem esses critérios, apenas 40-50% de fato apresentam rinossinusite bacteriana. Não se recomenda o uso rotineiro de tomografia computadorizada (TC) ou radiografia dos seios paranasais para a doença aguda, principalmente no início do quadro (i.e., < 10 dias), tendo em vista a alta prevalência de achados semelhantes em pacientes com rinossinusite viral aguda. Na avaliação de rinossinusite persistente, recorrente ou crônica, a TC dos seios paranasais passa a ser o método radiográfico de escolha.

QUADRO 44.1 **DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE AGUDA EM ADULTOS**

Critérios diagnósticos	Recomendações terapêuticas[a]
Sintomas moderados (p. ex., purulência/congestão nasal ou tosse) por > 10 dias *ou* Sintomas intensos de qualquer duração, incluindo edema facial unilateral/focal ou dor no dente	*Tratamento inicial:* Amoxicilina, 500 mg, VO, 3x/dia; *ou* Amoxicilina/clavulanato, 500/125 mg, VO, 3x/dia, ou 875/125 mg, VO, 2x/dia[b] *Alergia à penicilina:* Doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia); *ou*

	Clindamicina (300 mg, VO, 3x/dia) *Exposição a antibióticos nos últimos 30 dias ou prevalência de* S. pneumoniae *resistente à penicilina > 30%:* Amoxicilina/clavulanato (liberação lenta), 2.000/125 mg, VO, 2x/dia; *ou* Fluoroquinolona antipneumocócica (p. ex., moxifloxacino, 400 mg, VO, 1x/dia) *Fracasso terapêutico recente:* Amoxicilina/clavulanato (liberação lenta), 2.000 mg, VO, 2x/dia; *ou* Fluoroquinolona antipneumocócica (p. ex., moxifloxacino, 400 mg, VO, 1x/dia)

[a] A duração do tratamento é geralmente de 7-10 dias (com possibilidade de curso por 5 dias), com acompanhamento apropriado. Nos casos de doença grave, deve-se indicar antibioticoterapia IV e admissão hospitalar. [b] Embora as evidências não sejam tão robustas, pode-se considerar a opção de amoxicilina/clavulanato como tratamento inicial, particularmente se as taxas locais de resistência à penicilina ou de produção de β-lactamase forem altas.

A história ou o quadro clínico muitas vezes podem identificar casos de rinossinusite aguda por bactérias anaeróbias, rinossinusite fúngica aguda ou de causa não infecciosa (p. ex., rinossinusite alérgica). Em caso de indivíduo imunocomprometido com infecção sinusal aguda por fungos, é essencial que o paciente seja imediatamente examinado por um otorrinolaringologista. Devem-se coletar biópsias das áreas acometidas, para que o material seja examinado por patologista na busca por hifas de fungos e para avaliar se há invasão tecidual. Os casos suspeitos de rinossinusite hospitalar aguda devem ser confirmados por TC dos seios da face. Como o tratamento deve ser dirigido contra o microrganismo responsável, deve-se tentar obter um aspirado dos seios paranasais para a realização de cultura com teste de sensibilidade, se possível, antes de se iniciar a antibioticoterapia.

TRATAMENTO RINOSSINUSITE AGUDA

A maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de rinossinusite aguda melhora sem antibióticos. A conduta inicial nos pacientes com sintomas leves a moderados de curta duração deve ser a prescrição de medidas terapêuticas para aliviar os sintomas e facilitar a drenagem dos seios paranasais, como uso de descongestionantes tópicos e orais, lavagem nasal com soro fisiológico e – ao menos nos pacientes com antecedentes de rinossinusite crônica ou de alergias – glicocorticoides nasais. Estudos recentes colocaram em dúvida o papel dos antibióticos e dos glicocorticoides nasais no tratamento da rinossinusite aguda. Em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, nem os antibióticos nem os glicocorticoides tópicos produziram impacto significativo sobre a cura na população estudada, cuja maioria apresentava sintomas por < 7 dias. De forma semelhante, em outro ensaio randomizado de alto perfil comparando antibióticos e placebo em pacientes com rinossinusite aguda, não se demonstrou melhora significativa dos sintomas no terceiro dia de tratamento.

Ainda assim, pode-se considerar antibioticoterapia para pacientes adultos que não apresentem melhoras após 10 dias, e qualquer paciente com sintomas mais graves (independentemente da duração) deve ser tratado com antibiótico **(Quadro 44.1)**. Entretanto, a conduta expectante atenta continua sendo uma opção viável em muitos casos.

A antibioticoterapia empírica para adultos com rinossinusite adquirida na comunidade deve ser feita com o agente de espectro mais estreito a cobrir os patógenos bacterianos mais comuns, incluindo *S. pneumoniae* e *H. influenzae* – por exemplo, amoxicilina ou amoxicilina/clavulanato (sendo que a decisão deve ser orientada pelas taxas locais de *H. influenzae* produtor de β-lactamase). Não há dados de ensaios clínicos que corroborem o uso de agentes de espectro mais amplo em casos rotineiros de rinossinusite bacteriana, mesmo nos dias atuais em que enfrentamos o *S. pneumoniae* com resistência farmacológica. Para os pacientes que não responderem à antibioticoterapia inicial, deve-se considerar a possibilidade de solicitar avaliação por um otorrinolaringologista quanto à indicação de aspiração e/ou de lavagem dos seios paranasais. Não se recomenda o uso profilático de antibióticos para a prevenção de recorrências de rinossinusite bacteriana aguda.

A intervenção cirúrgica e a administração por via intravenosa de antibióticos geralmente são reservadas aos pacientes com doença grave ou com complicações intracranianas, como abscessos ou acometimento da órbita. Os pacientes imunocomprometidos com rinossinusite fúngica invasiva aguda em geral necessitam de desbridamento cirúrgico extenso e de tratamento com antifúngicos IV ativos contra hifas, como a anfotericina B. Deve-se individualizar o tratamento específico de acordo com a espécie fúngica, suas suscetibilidades e as características individuais do paciente.

O tratamento da rinossinusite hospitalar deve começar com antibióticos de amplo espectro ativos contra patógenos comuns e frequentemente resistentes, como o *S. aureus* e os bacilos Gram-negativos. Em seguida, deve-se modificar o tratamento de acordo com os resultados da cultura e do teste de sensibilidade dos aspirados dos seios paranasais.

RINOSSINUSITE CRÔNICA

A rinossinusite crônica é caracterizada por sintomas de inflamação sinusal com duração > 12 semanas. A doença está mais comumente associada a bactérias ou fungos, e, na maioria dos casos, é muito difícil obter a cura clínica. Muitos desses pacientes já receberam várias prescrições de antibióticos e tiveram os seios paranasais operados diversas vezes, fatores que aumentam os riscos de colonização por patógenos resistentes a antibióticos e complicações cirúrgicas. Tais pacientes com frequência apresentam taxas elevadas de morbidade, às vezes durante vários anos.

Na *rinossinusite bacteriana crônica*, acredita-se que a infecção ocorra em razão de alguma deficiência na depuração mucociliar causada por infecções repetidas, não se tratando, portanto, de infecção bacteriana persistente. Porém, a patogênese dessa doença é pouco compreendida. Embora algumas doenças (p. ex., fibrose cística) predisponham à rinossinusite bacteriana crônica, a maioria dos pacientes com rinossinusite crônica não tem problemas subjacentes que afetem a drenagem sinusal, inibam a ação ciliar ou a atividade imunológica. Tais pacientes sofrem congestão nasal constante e pressão dos seios paranasais, com períodos intermitentes de maior gravidade que podem persistir por anos. A TC pode auxiliar definindo a extensão da doença, detectando algum defeito anatômico subjacente ou algum processo obstrutivo (p. ex., um pólipo) e avaliando a resposta ao tratamento. O tratamento deve envolver um otorrinolaringologista para fazer exames endoscópicos e obter amostras de tecido para exame histológico e cultura. A cultura de material obtido por endoscopia não apenas tem índice elevado de positividade, mas também permite a visualização direta das estruturas na busca por alguma anormalidade anatômica.

A *rinossinusite fúngica crônica* é uma doença de pacientes imunocompetentes e geralmente não é invasiva, embora seja possível haver doença invasiva de progressão lenta. A doença não invasiva, que costuma estar associada a fungos hialinos, como *Aspergillus* sp., ou a fungos dematiáceos, como *Curvularia* sp. ou *Bipolaris* sp., pode se apresentar sob diversas formas. Nos casos de doença leve e indolente, que geralmente ocorrem num contexto de repetidos fracassos com tratamento antibacteriano, a TC mostra apenas alterações inespecíficas da mucosa. Embora haja controvérsias sobre esse ponto, a cirurgia endoscópica geralmente é curativa nesses casos, e não há necessidade de tratamento antifúngico. Outra possível apresentação da doença é aquela com sintomas arrastados, muitas vezes unilaterais, e opacificação de apenas um dos seios paranasais nos exames de imagem, causada por um micetoma (bola fúngica) dentro do seio paranasal. A conduta nesses casos também é cirúrgica, embora possa ser usado tratamento antifúngico sistêmico nos raros casos em que houver erosão óssea. Uma terceira forma da doença, também chamada *rinossinusite fúngica alérgica,* ocorre nos pacientes com história de polipose nasal e asma e que, muitas vezes, já foram submetidos a várias cirurgias dos seios paranasais. Os pacientes com essa doença produzem um muco espesso, repleto de eosinófilos, de consistência semelhante à da manteiga de amendoim, contendo hifas fúngicas esparsas ao exame histológico. Esses pacientes muitas vezes se apresentam com pansinusite.

TRATAMENTO RINOSSINUSITE CRÔNICA

O tratamento da rinossinusite bacteriana crônica pode ser desafiador e consiste primariamente em vários ciclos de antibióticos com escolha orientada por teste de sensibilidade e duração de 3-4 semanas ou mais; administração de glicocorticoides intranasais; e irrigação do seio paranasal com solução fisiológica estéril. Quando essa conduta falhar, deve-se considerar a indicação de cirurgia dos seios paranasais, procedimento que propicia significativa melhora, ainda que transitória. O tratamento da rinossinusite fúngica crônica consiste na remoção cirúrgica do muco impactado. Infelizmente, a recorrência é comum.

INFECÇÕES DA ORELHA E DA MASTOIDE

As infecções da orelha e das estruturas associadas podem acometer ambas as orelhas, média e externa, bem como pele, cartilagem, periósteo, canal auditivo, cavidades timpânicas e mastoides. Tais infecções podem ser causadas por vírus ou bactérias, acarretando morbidade significativa se não forem tratadas corretamente.

INFECÇÕES DAS ESTRUTURAS DA ORELHA EXTERNA

As infecções que envolvem as estruturas da orelha externa com frequência são difíceis de distinguir das patologias não infecciosas com manifestações clínicas semelhantes. Os médicos devem pensar nos distúrbios inflamatórios como possíveis causas de irritação na orelha externa, particularmente na ausência de adenopatia local ou regional. Além das causas mais prováveis de inflamação, como traumatismo, picada de inseto e exposição excessiva à luz solar ou ao frio extremo, o diagnóstico diferencial deve incluir distúrbios autoimunes (p. ex., lúpus ou policondrite recidivante) e vasculites (p. ex., granulomatose com poliangeíte).

Celulite auricular Trata-se de infecção da pele sobrejacente à orelha externa que, em geral, ocorre após traumatismo leve. A apresentação consiste nos sinais e sintomas típicos da celulite, com hipersensibilidade, eritema, edema e calor na orelha externa, sobretudo no lóbulo, mas sem envolvimento aparente do canal auditivo ou das estruturas internas. O tratamento consiste em compressas mornas e antibióticos orais, como a cefalexina, ativos contra patógenos típicos da pele e dos tecidos moles (especificamente, *S. aureus* e estreptococos). Antibióticos IV, como as cefalosporinas de primeira geração (p. ex., cefazolina) ou uma penicilina resistente à penicilinase (p. ex., nafcilina), podem ser necessários nos casos mais graves, devendo-se considerar a possibilidade de MRSA quando fatores de risco ou fracasso terapêutico apontem para esse organismo.

Pericondrite A pericondrite é a infecção do pericôndrio da cartilagem auricular que, caracteristicamente, ocorre após traumatismo local (p. ex., perfuração da orelha, queimaduras ou lacerações). Em alguns casos, quando a infecção se estende até a cartilagem do pavilhão auricular, os pacientes também podem desenvolver condrite. A infecção pode se assemelhar à celulite auricular, com eritema, edema e sensibilidade extrema do pavilhão, embora o acometimento do lóbulo seja menos comum na pericondrite. Os patógenos mais comuns são *P. aeruginosa* e *S. aureus*, ainda que, ocasionalmente, apareçam outros microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos envolvidos. O tratamento é feito com antibióticos sistêmicos ativos contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Alguns esquemas típicos são penicilina antipseudomonas (p. ex., piperacilina) ou uma combinação de penicilina resistente à penicilinase e quinolona antipseudomonas (p. ex., nafcilina e ciprofloxacino). O procedimento de incisão com drenagem pode ser útil para a realização de cultura e como auxiliar na resolução da infecção, o que muitas vezes demora semanas. Nos casos em que a pericondrite não responda à terapia antimicrobiana adequada, os médicos devem considerar a possibilidade de etiologia inflamatória não infecciosa, como, por exemplo, pericondrite recidivante.

Otite externa O termo *otite externa* refere-se a um conjunto de doenças que afetam principalmente o meato acústico. A otite externa geralmente resulta da combinação de calor e umidade retida com descamação e maceração do epitélio do canal auditivo externo. Há várias formas da doença: localizada, difusa, crônica e invasiva. Todas as formas têm origem predominante bacteriana, sendo a *P. aeruginosa* e o *S. aureus* os agentes mais comuns.

A *otite externa aguda localizada* (*furunculose*) pode surgir no terço externo do canal auditivo, onde a pele recobre a cartilagem e há numerosos folículos pilosos. Assim como na furunculose em qualquer região do corpo, o *S. aureus* é o principal patógeno, sendo o tratamento geralmente feito com uma penicilina antiestafilocócica VO (p. ex., dicloxacilina ou cefalexina) com incisão e drenagem nos casos que tenham evoluído com abscesso.

A *otite externa aguda difusa* é conhecida como “orelha de nadador”, embora possa ocorrer também em pessoas que não tenham nadado recentemente. O calor, a umidade e a perda do cerume protetor resultam em excesso de umidade e aumento do pH no canal auditivo, o que acarreta a maceração e irritação da pele. Pode sobrevir, então, uma infecção, cuja causa mais comum é a *P. aeruginosa*. Outros microrganismos, Gram-negativos, Gram-positivos e, raramente, fungos, foram isolados em pacientes com esse problema. A doença frequentemente começa com prurido e evolui para dor intensa, em geral desencadeada pela manipulação do pavilhão auricular ou do trago. O início da dor geralmente é acompanhado pelo surgimento de eritema e edema do canal auditivo, muitas vezes com um pequeno volume de secreção branca e grumosa. O tratamento consiste em limpeza do canal auditivo para remover os restos e aumentar a atividade dos agentes terapêuticos tópicos – geralmente soro hipertônico ou soluções combinando álcool com ácido acético. Pode-se diminuir a inflamação adicionando glicocorticoides ao esquema de tratamento ou usando a solução de Burow (acetato de alumínio em água). Os antibióticos são mais eficazes quando usados em preparações tópicas. As soluções auriculares em geral propiciam uma cobertura adequada contra esses patógenos; tais preparações geralmente associam neomicina e polimixina, com ou sem glicocorticoides. Normalmente a antibioticoterapia sistêmica é reservada aos casos graves ou às infecções em hospedeiros imunocomprometidos.

A causa mais importante de *otite externa crônica* é a irritação local repetida cuja origem mais comum é a drenagem persistente de infecção crônica da orelha média. Outras causas de irritação repetida, como a introdução de cotonetes ou de outros objetos estranhos no canal auditivo, podem provocar essa doença, assim como infecções crônicas raras, como sífilis, tuberculose e hanseníase. A apresentação típica da otite externa crônica é uma dermatite eritematosa e descamativa, na qual o principal sintoma é o prurido e não a dor. É preciso distingui-la de várias outras afecções que resultam em quadros clínicos semelhantes, como dermatite atópica, dermatite seborreica, psoríase e dermatomicose. O tratamento consiste em identificar e eliminar o processo responsável, mas frequentemente é difícil haver resolução completa.

A *otite externa invasiva*, também conhecida como otite externa *maligna* ou *necrosante*, é uma doença agressiva e potencialmente fatal que acomete sobretudo pacientes diabéticos idosos e outros imunocomprometidos. A doença se inicia na parte externa do canal auditivo e evolui lentamente durante semanas ou meses. Muitas vezes é difícil diferenciá-la de um caso grave de otite externa crônica em razão da presença de otorreia purulenta bem como de edema e eritema do canal auditivo. É frequente a ocorrência de otalgia intensa e profunda, muitas vezes desproporcional aos achados ao exame, o que pode ajudar a distingui-la da otite externa crônica. Ao exame, o achado típico é um tecido de granulação na parede posteroinferior do canal externo, próximo à junção entre o osso e a cartilagem. Se não for tratada, a infecção poderá migrar para a base do crânio (ocasionando osteomielite local) ou atingir as meninges e o cérebro, complicação com alta taxa de mortalidade. Ocasionalmente, observa-se envolvimento de nervos cranianos, sendo o facial o acometido em primeiro lugar e com maior frequência. Se a infecção atingir o seio sigmóideo é possível haver trombose. A TC é capaz de revelar erosão óssea do osso temporal e da base do crânio, podendo ser usada para determinar a extensão da doença, assim como a cintilografia com gálio ou com tecnécio-99. A *P. aeruginosa* é de longe o agente etiológico mais comum, mas outros – como *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus*, *Actinomyces* e algumas bactérias Gram-negativas – também têm sido associados a essa doença. Em todos os casos, deve-se proceder à limpeza do canal externo e coletar material de biópsia do tecido de granulação no interior do canal (ou dos tecidos mais profundos) para a cultura do microrganismo responsável. A antibioticoterapia IV deve ser administrada por período prolongado (6-8 semanas) e visar especificamente ao patógeno isolado. Para a *P. aeruginosa*, o esquema normalmente inclui uma penicilina ou cefalosporina antipseudomas (p. ex., piperacilina ou cefepima), frequentemente com um aminoglicosídeo ou uma fluoroquinolona; essa última pode ser administrada por via oral dada sua excelente biodisponibilidade. Além disso, geralmente prescreve-se um agente antibiótico em gotas contendo agente ativo contra *Pseudomonas* (p. ex., ciprofloxacino) em combinação com glicocorticoide para reduzir a inflamação. A otite externa invasiva por *Pseudomonas*, quando diagnosticada precocemente, pode, algumas vezes, ser tratada apenas com fluoroquinolonas orais e tópicas, mas sempre com acompanhamento rigoroso. O desbridamento cirúrgico extenso, que já foi parte importante do tratamento, hoje é raramente indicado.

Nos casos de *otite externa necrosante*, documentou-se recorrência em até 20% dos casos. É importante manter controle rigoroso da glicemia nos diabéticos, não apenas para que o tratamento seja bem-sucedido, mas também para evitar recorrências. O papel da oxigenoterapia hiperbárica não foi claramente estabelecido.

INFECÇÕES DAS ESTRUTURAS DA ORELHA MÉDIA

A *otite média* é um distúrbio inflamatório da orelha média que ocorre como resultado de disfunção da tuba de Eustáquio associada a várias doenças, como ITRS e rinossinusite crônica. A resposta inflamatória nessas doenças acarreta a produção de um exsudato estéril dentro da orelha média e das cavidades mastoides. Se esse líquido for contaminado por vírus ou bactérias da nasofaringe, poderá surgir uma doença aguda (ou, às vezes, crônica).

Otite média aguda A otite média aguda ocorre quando patógenos da nasofaringe penetram no líquido inflamatório acumulado na orelha média (p. ex., ao assoar o nariz durante uma ITRS). A proliferação de patógenos nesse espaço resulta no surgimento dos sinais e sintomas típicos de infecção aguda da orelha média. O diagnóstico de otite média aguda exige a demonstração da presença de líquido na orelha média (com imobilidade da membrana timpânica [MT]) bem como sinais e sintomas concomitantes de doença local ou sistêmica **(Quadro 44.2)**.

QUADRO 44.2 DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OTITE MÉDIA AGUDA

Gravidade da doença	Critérios diagnósticos	Recomendações para o tratamento
Leve a moderada	> 2 anos *ou* entre 6 meses e 2 anos sem efusão na orelha média	*Apenas observação* (retardando a antibioticoterapia por

		48-72 h com tratamento apenas sintomático)
	< 6 meses; *ou*	*Terapia inicial:*[a]
	6 meses a 2 anos com efusão na orelha média (presença de líquido na orelha média evidenciada por redução na mobilidade da MT, pela presença de nível hidroaéreo atrás da MT, por abaulamento da MT ou por otorreia purulenta) *e* instalação aguda dos sinais e sintomas de inflamação na orelha média, incluindo febre, otalgia, diminuição da audição, zumbido, vertigem, eritema de MT; *ou*	Amoxicilina, 80-90 mg/kg/dia (até 2 g), VO, fracionado em doses [2 ou 3x/dia]; *ou* Cefdinir, 14 mg/kg/dia, VO, em 1 dose ou fracionados em 2 doses*; ou* Cefuroxima, 30 mg/kg/dia, VO, em 2 doses diárias; *ou* Azitromicina, 10 mg/kg/dia, VO, no dia 1, seguidos por 5 mg/kg/dia, VO, por mais 4 dias
	> 2 anos com doença bilateral, perfuração de MT, febre alta, paciente imunocomprometido ou com vômitos	*Exposição a antibióticos nos últimos 30 dias ou fracasso terapêutico recente*[a,b]*:* Amoxicilina, 90 mg/kg/dia (até 2 g), VO, fracionados em 2 doses, mais clavulanato, 6,4 mg/kg/dia, VO, fracionados em 2 doses; *ou* Ceftriaxona, 50 mg/kg/dia, IV/IM, durante 3 dias; *ou* Clindamicina, 30-40 mg/kg/dia, VO, fracionados em 3 doses
Grave	Como anteriormente, com temperatura ≥ 39°C; *ou* otalgia moderada a grave	*Terapia inicial:*[a] Amoxicilina, 90 mg/kg/dia (até 2 g), VO, fracionados em 2 doses, mais clavulanato, 6,4 mg/kg/dia, VO, fracionados em 2 doses; *ou* Ceftriaxona, 50 mg/kg/dia, IV/IM, durante 3 dias *Exposição a antibióticos nos últimos 30 dias ou fracasso terapêutico recente:*[a,b] Ceftriaxona, 50 mg/kg/dia, IV/IM, durante 3 dias; *ou* Clindamicina, 30-40 mg/kg/dia, VO,

	fracionados em 3 doses; *ou* Considerar timpanocentese com cultura

[a]Duração (a não ser que tenha sido especificada): 10 dias para os pacientes < 6 anos e para aqueles com doença grave; 5-7 dias (com possibilidade de apenas manter sob observação os indivíduos previamente saudáveis com doença leve) nos pacientes ≥ 6 anos. [b]Ausência de melhora e/ou piora clínica após 48-72 h de observação ou de tratamento.
Abreviação: MT, membrana timpânica.
Fonte: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004.

ETIOLOGIA A otite média aguda em geral sucede uma ITRS viral. Os vírus causadores (sendo os mais comuns VSR, *influenza*, rinovírus e enterovírus) também são capazes de causar otite média aguda. No entanto, é mais comum que eles predisponham à otite média bacteriana. Estudos com timpanocentese mostraram que o *S. pneumoniae* é a causa bacteriana mais importante, tendo sido isolado em até 35% dos casos. O *H. influenzae* (cepas não tipáveis) e a *M. catarrhalis* também são causas bacterianas comuns de otite média aguda, havendo preocupação crescente com o MRSA como agente etiológico emergente. Em 17-40% dos casos, encontram-se vírus, como os mencionados anteriormente, isolados ou associados a bactérias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS A presença de líquido na orelha média é demonstrada ou confirmada à otoscopia pneumática. Na ausência de líquido, vê-se a MT movendo-se quando se aplica pressão positiva ou negativa. No entanto, esse movimento diminui na presença de líquido. Quando há infecção bacteriana, a MT também pode se mostrar eritematosa, abaulada ou retraída. Às vezes, ocorre perfuração espontânea. Os sinais e sintomas que acompanham a infecção podem ser localizados ou sistêmicos, incluindo otalgia, otorreia, perda da audição e febre. O eritema da MT frequentemente é evidente, mas tal achado é inespecífico, podendo ocorrer em associação à inflamação da mucosa respiratória alta. Outros sinais e sintomas ocasionalmente relatados são vertigem, nistagmo e zumbido.

TRATAMENTO OTITE MÉDIA AGUDA

Tem havido muita discussão sobre a utilidade dos antibióticos no tratamento da otite média aguda. Uma proporção maior de pacientes tratados encontra-se livre da doença 3-5 dias após o diagnóstico em comparação com os não tratados. A dificuldade de predizer quais pacientes se beneficiarão com a antibioticoterapia levou à adoção de abordagens diferentes. Na Holanda, por exemplo, os médicos costumam inicialmente apenas observar a otite média aguda e administrar anti-inflamatórios de forma agressiva para controlar a dor. Os antibióticos são reservados aos pacientes de alto risco, com complicações, ou para os que não melhoram após 48-72 horas. Já nos EUA, muitos especialistas continuam a recomendar antibioticoterapia para crianças < 6 meses em razão da maior frequência de complicações secundárias nessa população jovem e funcionalmente imunocomprometida. Entretanto, atualmente, nos EUA, recomenda-se observação sem antibioticoterapia para a otite média aguda em crianças com idade > 2 anos e para os casos leves a moderados sem secreção na orelha média em crianças entre 6 meses e 2 anos de idade. O tratamento normalmente está indicado para pacientes com < 6 meses de idade; para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos que se apresentem com secreção na orelha média e sinais ou sintomas de inflamação da orelha média; para todos os pacientes > 2 anos que se apresentem com doença bilateral, perfuração da MT, imunocomprometidos ou com vômitos; e para qualquer paciente que tenha sintomas intensos, incluindo febre ≥ 39°C ou otalgia moderada a intensa **(Quadro 44.2)**.

Considerando que a maioria dos estudos sobre os agentes etiológicos da otite média aguda descreve perfis semelhantes de patógenos, o tratamento em geral é empírico, exceto nos poucos casos em que se justifica a timpanocentese – por exemplo, otite refratária ao tratamento, pacientes gravemente enfermos ou imunodeficientes. Apesar da resistência à penicilina e amoxicilina encontrada em cerca de 25% dos isolados de *S. pneumoniae*, aproximadamente em 33% dos *H. influenzae* e em quase todos os isolados de *M. catarrhalis,* os estudos clínicos continuam a indicar que a amoxicilina é tão eficaz quanto qualquer outro agente, continuando a ser a primeira escolha nas recomendações de diversas fontes **(Quadro 44.2)**. Em geral, o tratamento da otite média não complicada dura 5-7 dias nos pacientes ≥ 6 anos. Tratamentos mais longos (p. ex., 10 dias) devem ser reservados a pacientes com doença grave para os quais o tratamento de curta duração pode ser insuficiente.

Recomenda-se troca de esquema se não houver melhora clínica no terceiro dia de tratamento em razão da possibilidade de infecção por uma cepa de *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* produtora de β-lactamase, ou por uma cepa de *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Descongestionantes e anti-histamínicos são usados frequentemente como agentes adjuvantes para reduzir a congestão e aliviar a obstrução da tuba de Eustáquio, embora não haja ensaios clínicos demonstrando evidências significativas de que sejam benéficos.

Otite média aguda recorrente A otite média aguda recorrente (mais de três episódios em 6 meses ou quatro episódios em 12 meses) geralmente decorre de reincidência ou reinfecção, embora os dados indiquem que a maioria das recorrências precoces seja constituída de infecções novas. Os mesmos patógenos responsáveis pela otite média aguda em geral causam a doença recorrente. Mesmo assim, recomenda-se o tratamento com um antibiótico ativo contra microrganismos produtores de β-lactamase. A profilaxia com antibióticos em pacientes com otite média aguda recorrente (p. ex., com sulfametoxazol-trimetoprima [SMX-TMP] ou com amoxicilina) pode reduzir os episódios em pacientes com otite média aguda recorrente para uma média de um por ano. Porém, esse benefício é pequeno diante do alto risco de colonização por patógenos resistentes a antibióticos. Outras abordagens, como a colocação de tubos de timpanostomia, adenoidectomia e tonsilectomia com adenoidectomia, são de valor global duvidoso, considerando o benefício relativamente pequeno em relação ao potencial de complicações.

Otite média serosa Na otite média serosa (otite média com efusão), há líquido presente na orelha média por longo período sem sinais ou sintomas de infecção. Em geral, as efusões agudas são autolimitadas; a maioria dos casos se resolve em 2-4 semanas. No entanto, em alguns casos, e especialmente após um episódio de otite média aguda, a efusão pode permanecer por meses. Essas efusões crônicas causam perda auditiva significativa na orelha acometida. A grande maioria dos casos de otite média com efusão melhora espontaneamente em 3 meses sem antibioticoterapia. Os antibióticos e a miringotomia com inserção de tubo de timpanostomia são reservados aos pacientes nos quais a efusão bilateral (1) tenha persistido por mais de 3 meses ou (2) esteja associada a perda auditiva bilateral significativa. Estima-se que, com essa abordagem conservadora e com o uso de critérios diagnósticos meticulosos para otite média aguda e otite média com efusão, poderiam ser evitados 6-8 milhões de ciclos de antibióticos por ano nos EUA.

Otite média crônica A otite média crônica supurativa é caracterizada por uma otorreia purulenta persistente ou recorrente que ocorre no contexto de perfuração da MT. Em geral, ocorre alguma perda auditiva condutiva. Essa condição pode ser classificada como ativa e inativa. A doença inativa tem como característica uma perfuração central da MT que permite a drenagem de líquido purulento da orelha média. Quando a perfuração é mais periférica, é possível que epitélio pavimentoso do canal auditivo invada a orelha média pela perfuração, formando uma massa de debris queratinosos (colesteatoma) no local da invasão. Essa massa pode aumentar com potencial para erodir o osso e estimular mais infecção, levando a meningite, abscesso cerebral ou paralisia do VII par craniano. O tratamento da otite média crônica ativa é cirúrgico; a mastoidectomia, a miringoplastia e a timpanoplastia podem ser feitas em ambulatório, com uma taxa de sucesso de cerca de 80%. A otite média crônica inativa é mais difícil de ser curada e costuma exigir vários ciclos de antibiótico tópico em gotas durante os períodos de drenagem. Os antibióticos sistêmicos podem oferecer taxas de cura maiores, mas ainda não está claro seu papel no tratamento dessa infecção.

Mastoidite A mastoidite aguda era relativamente comum entre as crianças antes do advento dos antibióticos. Como as células aéreas mastóideas se conectam com a orelha média, o processo de acúmulo de líquido com infecção geralmente é idêntico na mastoide e na orelha média. O tratamento precoce e frequente da otite média aguda é provavelmente a causa da queda da incidência da mastoidite aguda para apenas 1,2-2 casos em 100 mil pessoas-ano em países nos quais são altos os índices de prescrição para otite média aguda.

Em países como a Holanda, em que os antibióticos são pouco usados contra otite média, a incidência de mastoidite aguda é cerca de duas vezes maior do que em países como os EUA. No entanto, a Dinamarca, país vizinho, tem uma incidência de mastoidite aguda semelhante à da Holanda, embora sua taxa de prescrição de antibióticos seja mais semelhante à dos EUA.

Na mastoidite aguda típica, um exsudato purulento se acumula nas células aéreas mastóideas **(Fig. 44.1)**, produzindo elevação da pressão que pode levar à erosão do osso adjacente e formação de cavidades semelhantes a abscessos, geralmente evidentes à TC. Os pacientes se apresentam caracteristicamente com dor, eritema e edema da região mastoidea, além de deslocamento do pavilhão auricular, geralmente com sinais e sintomas concomitantes de infecção aguda da orelha média. Em casos raros, os pacientes evoluem com complicações graves se a infecção avançar sob o periósteo do osso temporal e formar um abscesso subperiosteal, desgastar e penetrar a ponta da mastoide para originar um abscesso profundo no pescoço ou se estender posteriormente, causando trombose séptica do seio lateral.

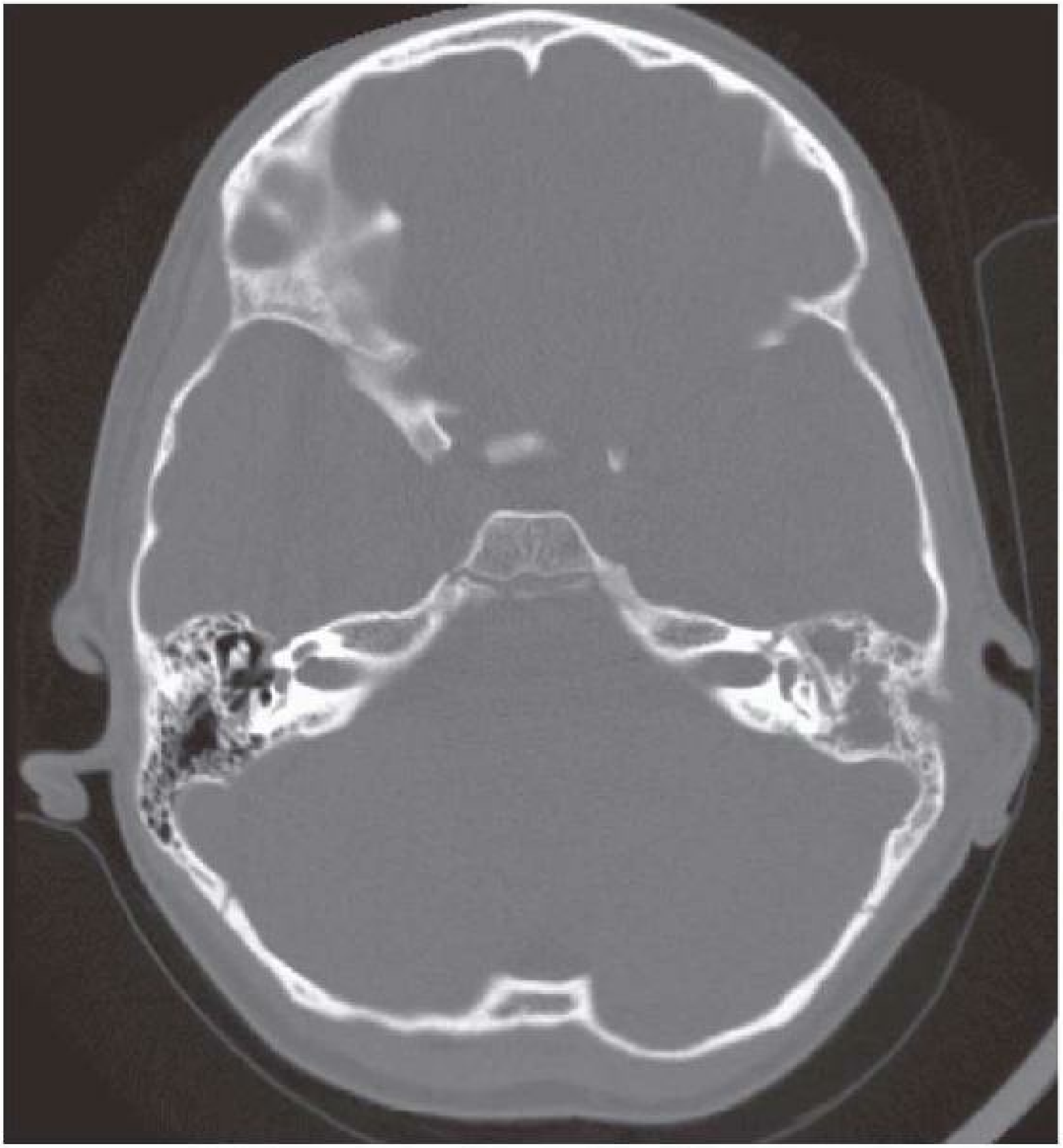

FIGURA 44.1 Mastoidite aguda. Imagem de TC axial que mostra coleção aguda de líquido no interior das células aéreas da mastoide à esquerda.

Deve-se cultivar o líquido purulento sempre que possível, para ajudar a orientar a antibioticoterapia. O tratamento empírico inicial costuma ser direcionado contra os microrganismos típicos da otite média, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Os pacientes com doença mais grave ou prolongada devem ser tratados com cobertura para *S. aureus* e Gram-negativos (inclusive *Pseudomonas*). A antibioticoterapia de amplo espectro deve ser adaptada de acordo com os resultados da cultura. A maioria dos pacientes pode ser tratada de forma conservadora com antibióticos IV. A cirurgia (mastoidectomia cortical) fica reservada aos casos complicados e aos pacientes nos quais a terapia conservadora tenha fracassado.

INFECÇÕES DA FARINGE E DA CAVIDADE ORAL

As infecções orofaríngeas abrangem desde doenças virais leves e autolimitadas a infecções bacterianas graves ameaçadoras à vida. O sintoma mais comum à apresentação é dor de garganta – uma das razões mais comuns para as consultas ambulatoriais tanto de adultos quanto de crianças. Ainda que esse sintoma também ocorra em diversas doenças não infecciosas, a grande maioria dos pacientes com dor de garganta de início recente apresenta faringite aguda de etiologia viral ou bacteriana.

FARINGITE AGUDA

A dor de garganta gera milhões de consultas a profissionais da atenção primária todos os anos; a maioria dos casos de faringite aguda é causada pelas viroses respiratórias comuns. A principal fonte de preocupação é a infecção por estreptococos β-hemolíticos do grupo A (*S. pyogenes*), associada à glomerulonefrite aguda e à febre reumática aguda. O risco de febre reumática pode ser reduzido com o tratamento oportuno feito com penicilina.

Etiologia Uma grande variedade de microrganismos pode causar faringite. A importância relativa dos diferentes patógenos pode ser apenas estimada, pois em muitos casos (cerca de 30%) não é possível identificar o agente. No seu conjunto, os vírus respiratórios são a causa identificável mais comum de faringite aguda, sendo os rinovírus e o coronavírus responsáveis por uma grande proporção dos casos (cerca de 20% e, no mínimo, 5% respectivamente). Os vírus *influenza*, *parainfluenza* e adenovírus também causam uma parcela ponderável das faringites, sendo que os dois primeiros são mais sazonais, e o último é parte de uma síndrome clinicamente mais grave: a febre faringoconjuntival. Outras causas virais importantes, porém menos comuns, são o herpes-vírus simples (HSV) tipos 1 e 2, o vírus Coxsackie A, o citomegalovírus (CMV) e o vírus Epstein-Barr (EBV). A infecção aguda pelo HIV pode se apresentar como faringite aguda, devendo-se considerar essa possibilidade nas populações de risco.

A faringite bacteriana aguda é causada pelo *S. pyogenes*, que responde por cerca de 5-15% dos casos de faringite aguda nos adultos, dependendo da estação e do acesso ao sistema de saúde. A faringite estreptocócica do grupo A é principalmente uma doença de indivíduos entre 5 e 15 anos de idade, sendo rara naquelas com < 3 anos, assim como a febre reumática. Os estreptococos dos grupos C e G são responsáveis por uma minoria dos casos, mas esses sorogrupos não são reumatogênicos. O *Fusobacterium necrophorum* tem sido crescentemente identificado como causador de faringite em adolescentes e adultos jovens e vem sendo isolado com a mesma frequência dos estreptococos do grupo A. Esse microrganismo é importante em razão da rara, mas potencialmente letal, *doença de Lemierre,* que geralmente ocorre associada ao *F. necrophorum* e comumente é precedida por faringite (ver "Infecções orais", adiante).

As demais causas bacterianas da faringite aguda são menos comuns (< 1% de casos cada uma), mas devem ser consideradas em grupos particularmente expostos em razão da gravidade potencial da doença não tratada. Alguns agentes etiológicos são *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersinia enterocolitica* e *Treponema pallidum* (na sífilis secundária). Bactérias anaeróbias também podem causar faringite aguda (*angina de Vincent*) e contribuir para infecções polimicrobianas mais graves, como os abscessos peritonsilar e retrofaríngeo (ver adiante). Microrganismos atípicos, como *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, já foram encontrados em pacientes com faringite aguda. Contudo, há controvérsia sobre se essas bactérias seriam comensais ou causadoras da infecção aguda.

Manifestações clínicas Embora os sinais e sintomas da faringite aguda não sejam preditores confiáveis do agente etiológico, a apresentação clínica às vezes sugere uma etiologia em detrimento das demais. A faringite aguda por vírus respiratórios, como o rinovírus ou o coronavírus, geralmente não é grave e costuma estar associada a um conjunto de sintomas relacionados com coriza, mais bem caracterizados como ITRS inespecífica. São incomuns os achados ao exame físico; a febre é rara e não há exsudatos faríngeos ou adenopatia cervical dolorosa. Diferentemente, a faringite aguda pelo vírus *influenza* pode ser grave, estando muito mais frequentemente associada a febre, mialgias, cefaleia e tosse. A apresentação da febre faringoconjuntival causada pelo adenovírus é semelhante. Nos casos com etiologia viral, pode haver produção de exsudato faríngeo, o que dificulta a distinção entre a faringite viral e a estreptocócica. No entanto, a faringite por adenovírus se distingue pela presença de conjuntivite em cerca de 33-50% dos pacientes. A faringite aguda na primoinfecção pelo HSV também pode simular uma faringite estreptocócica em alguns casos, ao provocar inflamação e exsudato faríngeos. A presença de vesículas e úlceras rasas no palato ajuda a diferenciar ambas as doenças. A síndrome pelo HSV é diferente da faringite causada por Coxsackie (*herpangina*), associada a pequenas vesículas que surgem no palato mole bem como na úvula e depois se rompem, formando úlceras brancas rasas. O quadro de faringite exsudativa aguda, com febre, fadiga, linfadenopatia generalizada e, às vezes, esplenomegalia, é característico da mononucleose infecciosa causada pelo EBV ou da infecção por CMV. A infecção primária aguda pelo HIV está muitas vezes associada a febre e faringite aguda, bem como mialgias, artralgias, mal-estar e, às vezes, um exantema maculopapular não pruriginoso, que pode ser sucedido por linfadenopatia e ulcerações da mucosa sem exsudato.

As manifestações clínicas da faringite aguda por estreptococos dos grupos A, C e G são semelhantes, variando desde uma doença relativamente leve, com poucos sintomas, a casos clinicamente graves, com dor faríngea intensa, febre, calafrios e dor abdominal. Em geral, encontra-se membrana faríngea com hiperemia e hipertrofia tonsilares além de exsudato, acompanhados de adenopatia cervical dolorosa. Normalmente não há manifestações de coriza, incluindo tosse, que, quando presentes, sugerem etiologia viral. Algumas cepas de *S. pyogenes* produtoras de toxinas eritrogênicas podem causar escarlatina, doença que tem como características um exantema eritematoso e a língua em framboesa. Outros tipos de faringite bacteriana (p. ex., gonocócica, diftérica e por Yersinia) muitas vezes se apresentam com faringite exsudativa, com ou sem outras manifestações clínicas. As etiologias muitas vezes são sugeridas apenas pela história clínica.

Diagnóstico O objetivo básico dos exames diagnósticos é distinguir a faringite estreptocócica das causadas por outros agentes etiológicos (principalmente os vírus), para que os antibióticos sejam prescritos de forma mais efetiva e apenas para os pacientes que possam ser beneficiados. No entanto, ainda não foi estabelecido definitivamente o melhor padrão para o diagnóstico de faringite estreptocócica. A cultura de *swabs* da garganta costuma ser considerada o método mais apropriado, mas é incapaz de distinguir entre infecção e colonização, e requer 24-48 horas para dar resultados que variam de acordo com a técnica e as condições de cultura. Os testes rápidos de detecção de antígeno têm especificidade elevada (> 90%), mas sensibilidade baixa, quando implementados na prática rotineira. Demonstrou-se que a sensibilidade também varia de acordo com o espectro clínico da doença (65-90%). Vários sistemas de predição clínica **(Fig. 44.2)** aumentam a sensibilidade dos testes rápidos de detecção de antígeno, podendo superar 90% em situações controladas. Como a sensibilidade obtida na prática clínica frequentemente é menor, diversas sociedades médicas e profissionais continuam a recomendar que todos os testes rápidos de antígeno negativos sejam confirmados por cultura de orofaringe, a fim de reduzir a transmissão e as complicações da doença causada por estreptococos do grupo A. Entretanto, os Centers for Disease Control and Prevention, a Infectious Diseases Society of America e a American Academy of Family Physicians não recomendam cultura complementar em adultos com resultados negativos em testes de detecção rápida de antígeno altamente sensíveis, considerando a menor prevalência e os benefícios menos evidentes nessa faixa etária.

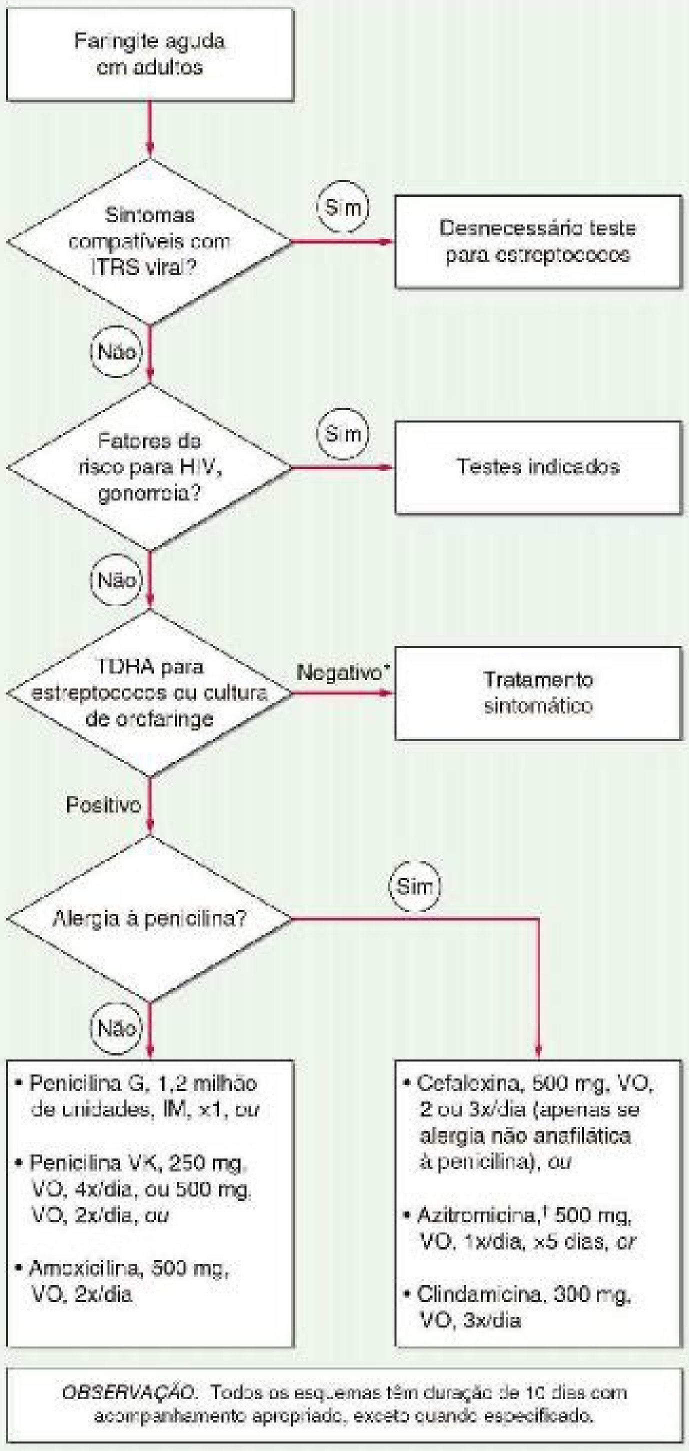
Faringite aguda em adultos
Sintomas compatíveis com ITRS viral?
Sim
Desnecessário teste para estreptococos
Não
Fatores de risco para HIV, gonorreia?
Sim
Testes indicados
Não
TDRA para estreptococos ou cultura de orofaringe
Negativo*
Tratamento sintomático
Positivo
Alergia à penicilina?
Sim
Não
• Penicilina G, 1,2 milhão de unidades, IM, ×1, ou
• Penicilina VK, 250 mg, VO, 4x/dia, ou 500 mg, VO, 2x/dia, ou
• Amoxicilina, 500 mg, VO, 2x/dia
• Cefalexina, 500 mg, VO, 2 ou 3x/dia (apenas se alergia não anafilática à penicilina), ou
• Azitromicina,† 500 mg, VO, 1x/dia, ×5 dias, ou
• Clindamicina, 300 mg, VO, 3x/dia
OBSERVAÇÃO. Todos os esquemas têm duração de 10 dias com acompanhamento apropriado, exceto quando especificado.

*Em adultos, não há necessidade de confirmar com cultura o teste de detecção rápida de antígeno negativo.
†Os macrolídeos não tratam *F. necrophorum*, uma possível causa de faringite em adultos jovens (ver no texto).
Abreviações: ITRS, infecção no trato respiratório superior; TDRA, teste para detecção rápida de antígeno.

FIGURA 44.2 Algoritmo para diagnóstico e tratamento de faringite aguda.

Culturas e testes diagnósticos rápidos para outras causas de faringite aguda, como vírus *influenza*, adenovírus, HSV, EBV, CMV e *M. pneumoniae*, estão disponíveis em muitos locais e podem ser usados quando se suspeita de alguma dessas infecções. O diagnóstico de infecção aguda por EBV depende principalmente da detecção de anticorpos contra o vírus com um ensaio de aglutinação heterófila (monoteste) ou ensaio por imunoabsorbância ligado à enzima. Também devem ser feitos testes para RNA do HIV ou antígeno (p24) quando houver suspeita de infecção primária. Suspeitando-se de outra etiologia bacteriana (especialmente *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* ou *Y. enterocolitica*), devem-se solicitar culturas específicas, pois os *swabs* de orofaringe rotineiros talvez não detectem esses agentes.

TRATAMENTO FARINGITE

A antibioticoterapia da faringite por *S. pyogenes* oferece vários benefícios, incluindo redução do risco de febre reumática, o principal foco do tratamento. Entretanto, o grau de beneficio é bem pequeno, pois a febre reumática atualmente é uma doença rara mesmo em pacientes que não recebem tratamento. De qualquer forma, quando se institui o tratamento nas primeiras 48 horas da doença, a duração dos sintomas é pouco reduzida. Um benefício adicional do tratamento é a possibilidade de reduzir a transmissão da faringite estreptocócica, sobretudo em áreas de aglomeração ou de contato próximo. Assim, recomenda-se antibioticoterapia nos casos em que se tenha confirmado o *S. pyogenes* como agente etiológico pelo teste rápido de detecção de antígeno ou por cultura de *swab* de orofaringe. Caso contrário, os antibióticos só devem ser prescritos quando for identificada outra etiologia bacteriana. O tratamento efetivo para faringite estreptocócica é feito com penicilina benzatina em dose única IM ou com penicilina oral por 10 dias **(Fig. 44.2)**.

Pode-se usar a azitromicina no lugar da penicilina, embora a resistência a este antibiótico entre cepas de *S. pyogenes* torne seu uso desaconselhável em algumas partes do mundo (especialmente na Europa). Antibióticos mais recentes (e com custo mais elevado) também são ativos contra estreptococos, porém não são mais eficazes que os agentes mencionados. Não há necessidade de exames para comprovar a cura, que poderiam revelar apenas colonização crônica. Não há evidências que corroborem o tratamento com antibiótico da faringite por estreptococos dos grupos C ou G, ou das faringites nas quais se tenha isolado *Mycoplasma* ou *Chlamydia*. A realização de cultura pode ser benéfica em razão da possibilidade de isolamento do *F. necrophorum*, uma causa crescentemente comum de faringite bacteriana em adultos jovens que não é coberta por macrolídeos. A profilaxia a longo prazo com penicilina (penicilina G benzatina, 1,2 milhão de unidades, IM, a cada 3-4 semanas; ou penicilina VK, 250 mg, VO, 2x/dia) é indicada aos pacientes sob risco de febre reumática recorrente.

O tratamento da faringite viral é exclusivamente sintomático, exceto na infecção por vírus *influenza* ou HSV. Para a *influenza*, o arsenal inclui amantadina e rimantadina e os inibidores da neuraminidase oseltamivir e zanamivir. A administração de todos esses agentes deve ser iniciada no prazo de 48 horas após o início dos sintomas ou não haverá efeito significativo sobre a evolução da doença. Desses agentes, apenas o oseltamivir e o zanamivir são ativos contra os *influenzas* A e B e, portanto, eles podem ser usados quando não se conhecem os padrões locais de infecção e de resistência aos antivirais. A infecção da orofaringe pelo HSV às vezes responde ao tratamento com antivirais, como o aciclovir, embora esses medicamentos em geral sejam reservados aos pacientes imunossuprimidos.

Complicações A febre reumática é a complicação mais conhecida da faringite estreptocócica aguda, mas o risco dessa doença após uma infecção aguda é bastante baixo. Outras complicações são glomerulonefrite aguda e diversos distúrbios supurativos, como abscesso peritonsilar (*fleimão*), otite média, mastoidite, rinossinusite, bacteremia e pneumonia – todos com baixa incidência. A antibioticoterapia é capaz de prevenir o surgimento de febre reumática, mas não há evidências de que possa prevenir a glomerulonefrite aguda. Algumas evidências apoiam o uso de antibióticos para prevenir complicações supurativas da faringite estreptocócica, principalmente o abscesso peritonsilar, que pode envolver também anaeróbios orais, como o *Fusobacterium*. Os abscessos em geral são acompanhados de dor faríngea intensa, disfagia, febre e desidratação; além disso, muitas vezes observam-se os deslocamentos medial da tonsila e lateral da úvula ao exame. Embora a utilização precoce de antibióticos IV (p. ex., clindamicina, penicilina G com metronidazol) possa evitar a necessidade de drenagem cirúrgica em alguns casos, o tratamento geralmente envolve aspiração com agulha ou incisão para drenagem do abscesso.

INFECÇÕES ORAIS

Exceto pelas doenças periodontais, como a gengivite, as infecções da cavidade oral envolvem com maior frequência o HSV ou espécies de *Candida*. Além de causar uma erupção bolhosa dolorida nos lábios, o HSV também pode infectar a língua e a mucosa oral, resultando na formação de vesículas dolorosas. Antivirais tópicos (p. ex., aciclovir e penciclovir) podem ser usados sobre as bolhas, mas as infecções primárias exigem o uso de aciclovir oral ou IV, assim como as infecções orais extensas ou em pacientes imunocomprometidos. A candidíase orofaríngea (*sapinho*) é causada por várias espécies de *Candida*, sendo mais comum a *C. albicans.* Ocorre principalmente em recém-nascidos, nos pacientes imunocomprometidos (principalmente com Aids) e naqueles em uso prolongado de glicocorticoides ou antibióticos. Os pacientes, além de dor de garganta, relatam queimação na língua, e seu exame físico revela placas friáveis brancas ou cinzentas sobre a gengiva, língua e mucosa oral. O tratamento, normalmente bem-sucedido, geralmente é feito com uma suspensão oral antifúngica (nistatina ou clotrimazol) ou com fluconazol oral. Nos raros casos de candidíase refratária ao fluconazol, observados em alguns pacientes com HIV/Aids, as opções terapêuticas são formulações que contenham itraconazol ou voriconazol, assim como a utilização IV de equinocandinas (caspofungina, micafungina ou anidulafungina), ou desoxicolato de anfotericina B, se necessário. Nesses casos, o ideal é o tratamento com base nos resultados de cultura com teste de sensibilidade.

A *angina de Vincent*, também conhecida como *gengivite necrosante aguda* ou *boca das trincheiras*, é uma forma singular e grave de gengivite que se caracteriza por dor e inflamação gengival com ulcerações das papilas interdentárias que sangram com facilidade. Os causadores da doença são os anaeróbios locais, e por isso os pacientes apresentam halitose, além de febre, mal-estar e linfadenopatia. O tratamento consiste em desbridamento e administração oral de penicilina e metronidazol. O uso isolado de clindamicina ou de doxiciclina é uma alternativa.

A *angina de Ludwig* é uma forma de celulite rapidamente progressiva, potencialmente fulminante, que acomete os espaços sublingual e submandibular bilateralmente e se origina em um dente infectado ou recém-extraído, mais comumente o segundo ou o terceiro molares inferiores. A melhora na assistência odontológica reduziu substancialmente a incidência dessa doença. A infecção de tais regiões resulta em disfagia, odinofagia e um edema “lenhoso” na região sublingual que força a língua para cima e para trás com potencial para causar obstrução da via respiratória. Pode haver febre, salivação e disartria, e a voz pode adquirir um timbre tipo “batata quente”. Podem ser necessárias intubação ou traqueotomia para manter a via respiratória, pois a asfixia é a causa mais comum de morte. Os pacientes devem ser observados de perto e tratados rapidamente com antibióticos IV contra estreptococos e anaeróbios orais. Entre os agentes recomendados, estão ampicilina-sulbactam, clindamicina ou penicilina em altas doses mais metronidazol.

A septicemia pós-anginosa (*doença de Lemierre*) é uma infecção orofaríngea rara causada por anaeróbios e cujo principal agente é o *F. necrophorum* . A doença é mais comum em adolescentes e adultos jovens, costumando começar com dor de garganta, que pode se apresentar como amigdalite exsudativa ou abscesso peritonsilar. A infecção do tecido faríngeo profundo permite que os microrganismos atinjam o espaço faríngeo lateral, que contém a artéria carótida e a veia jugular interna. Assim, é possível a evolução com tromboflebite séptica da veia jugular interna, cujos sintomas são dor, disfagia, edema cervical e rigidez da nuca. A sepse aparece 3-10 dias após o início da dor de garganta e, muitas vezes, ocorre também infecção metastática nos pulmões e em outros locais distantes. Em alguns casos, a infecção se estende ao longo da bainha da carótida, atinge o mediastino posterior e causa mediastinite; ou pode haver invasão da artéria carótida, sendo o sinal precoce a ocorrência de pequenos sangramentos repetidos para o interior da cavidade oral. A taxa de mortalidade associada a essas infecções invasivas pode chegar a 50%. O tratamento consiste na administração de antibióticos IV (clindamicina ou ampicilina/sulbactam) e drenagem cirúrgica de quaisquer coleções purulentas. O uso concomitante de anticoagulantes para prevenir embolização permanece controverso, mas, algumas vezes, é recomendado, com ponderação cuidadosa de riscos e benefícios.

INFECÇÕES DA LARINGE E DA EPIGLOTE

LARINGITE

Define-se *laringite* como qualquer processo inflamatório que envolva a laringe, podendo ter várias causas, infecciosas ou não. Em sua grande maioria, os casos de laringite encontrados na prática clínica de países desenvolvidos são agudos. A laringite aguda é uma síndrome comum causada predominantemente pelos mesmos vírus responsáveis por outras ITRSs. De fato, a maioria dos casos de laringite aguda ocorre no contexto de ITRS viral.

Etiologia Quase todos os vírus respiratórios importantes foram implicados na laringite viral aguda, como rinovírus, *influenza*, *parainfluenza*, adenovírus, Coxsackie, coronavírus e VSR. A laringite aguda pode estar associada a infecções respiratórias bacterianas agudas, como as causadas por estreptococos do grupo A ou por *C. diphtheriae* (embora a difteria tenha sido praticamente erradicada dos EUA). Outro patógeno bacteriano que se acredita ter um papel (não muito claro) na patogênese da laringite aguda é o *M. catarrhalis*, bactéria encontrada na cultura de nasofaringe de uma porcentagem significativa dos casos.

A laringite crônica de etiologia infecciosa é bem menos comum nos países desenvolvidos do que naqueles em desenvolvimento. Muitas vezes é difícil distinguir a laringite por *Mycobacterium tuberculosis* do câncer de laringe, em parte pela frequente ausência de sinais e sintomas, bem como de achados radiográficos típicos de lesão pulmonar. *Histoplasma* e *Blastomyces* podem causar laringite, geralmente como complicação de infecção sistêmica. Algumas espécies de *Candida* também causam laringite, frequentemente associada à candidíase oral ou à esofagite, sobretudo em pacientes imunossuprimidos. Há casos raros de laringite crônica por *Coccidioides* e *Cryptococcus*.

Manifestações clínicas A laringite caracteriza-se por rouquidão e também pode estar associada à redução do timbre da voz ou afonia. Como a principal causa de laringite são os vírus respiratórios, esses sintomas costumam ocorrer junto com outros sinais e sintomas de ITRS, como rinorreia, congestão nasal, tosse e dor de garganta. A laringoscopia direta muitas vezes revela eritema laríngeo difuso e edema, com ingurgitamento vascular das pregas vocais. Em pacientes com doenças crônicas (p. ex., laringite tuberculosa), também é possível haver nódulos mucosos e ulcerações visíveis à laringoscopia; tais lesões às vezes são confundidas com câncer da laringe.

TRATAMENTO LARINGITE

A laringite aguda geralmente é tratada apenas com umidificação e repouso da voz. Não se recomendam antibióticos, exceto se tiver sido isolado um estreptococo do grupo A em cultura, caso em que a penicilina é o fármaco preferido. A escolha do tratamento da laringite crônica depende do patógeno, cuja identificação geralmente exige biópsia e cultura. Os pacientes com tuberculose laríngea são altamente contagiosos, pois podem expelir com facilidade grande número de microrganismos em aerossóis. Devem-se tratar esses pacientes da mesma forma que aqueles com doença pulmonar ativa.

CRUPE

O termo *crupe* é usado atualmente para indicar um conjunto de doenças respiratórias agudas e predominantemente virais denominadas coletivamente “síndrome de crupe”, caracterizadas por edema acentuado da região subglótica da laringe. O crupe acomete principalmente crianças com < 6 anos de idade. Para uma discussão detalhada, o leitor deve consultar um livro-texto de pediatria.

EPIGLOTITE

A *epiglotite aguda* (supraglotite) é uma celulite aguda e rapidamente progressiva da epiglote e de estruturas adjacentes que pode ocasionar obstrução completa – e potencialmente fatal – da via respiratória tanto em crianças quanto em adultos. Antes do advento da vacina contra *H. influenzae* tipo b (Hib), essa doença era bem mais comum nas crianças, com um pico de incidência em torno dos 3,5 anos de idade. Em alguns países, a vacinação em massa contra o Hib reduziu em > 90% a incidência anual de epiglotite. Por outro lado, no mesmo período, a incidência anual entre os adultos pouco foi alterada. Em razão do risco de obstrução da via respiratória, a epiglotite aguda é uma emergência médica, sobretudo nas crianças. O diagnóstico rápido e a proteção da via respiratória são essenciais.

Etiologia Após a introdução da vacina anti-Hib em meados da década de 1980, a incidência em crianças nos EUA caiu de forma abrupta. No entanto, em razão de falhas no processo de vacinação ou na própria vacina ainda há, nos dias atuais, muitos casos pediátricos de epiglotite por Hib. Em adultos e (recentemente) em crianças, diversos outras bactérias patógenas foram associada à epiglotite, sendo a mais comum o estreptococo do grupo A. Outros patógenos –encontrados com menor frequência – são

S. pneumoniae, *Haemophilus parainfluenzae* e *S. aureus* (incluindo MRSA). Os vírus não foram confirmados como causadores de epiglotite aguda.

Manifestações clínicas e diagnóstico A epiglotite caracteristicamente se apresenta de forma mais aguda em crianças pequenas do que em adolescentes ou adultos. À apresentação, a maioria das crianças manifesta sintomas há < 24 horas, incluindo febre, dor de garganta intensa, taquicardia, toxemia e, em muitos casos, salivação quando o paciente se senta inclinado para frente. Também podem estar presentes sinais e sintomas de obstrução respiratória com potencial de evolução rápida. A forma mais leve da doença que acomete com frequência adolescentes e adultos ocorre 1-2 dias após uma dor de garganta intensa e comumente é acompanhada por dispneia, salivação e estridor. O exame físico de pacientes com epiglotite aguda pode revelar aungústia respiratória moderada a grave com estridor inspiratório e tiragem intercostal. Esses achados *diminuem* à medida que a doença evolui e o paciente vai se cansando. O exame da orofaringe, por sua vez, mostra infecção muito menor do que a esperada diante da gravidade dos sintomas – achado que deve alertar o clínico para a possibilidade de a origem dos sintomas e da obstrução estar localizada abaixo das tonsilas. O diagnóstico costuma ser definido a partir dos achados clínicos, mas é comum a realização de laringoscopia com fibra ótica em ambiente controlado (p. ex., centro cirúrgico) para a visualização da epiglote edematosa e "vermelho-cereja" e coleta de material para cultura, além de facilitar a introdução de um tubo endotraqueal. Não se recomenda a visualização direta na sala de exame (p. ex., com abaixador de língua e laringoscopia indireta) em razão do risco de laringospasmo com obstrução total da via respiratória. Radiografias da região cervical em perfil e exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico, mas retardam o controle essencial da via respiratória e fazem o paciente ser movido ou reposicionado mais do que seria desejável, aumentando, assim, o risco de maior comprometimento da via respiratória. O achado típico da radiografia cervical em perfil é uma epiglote aumentada e edemaciada (o "sinal do polegar", **Fig. 44.3**), em geral com dilatação da hipofaringe e estruturas subglóticas normais. Os exames laboratoriais caracteristicamente mostram leucocitose leve a moderada com predomínio de neutrófilos. As hemoculturas são positivas em uma proporção significativa dos casos.

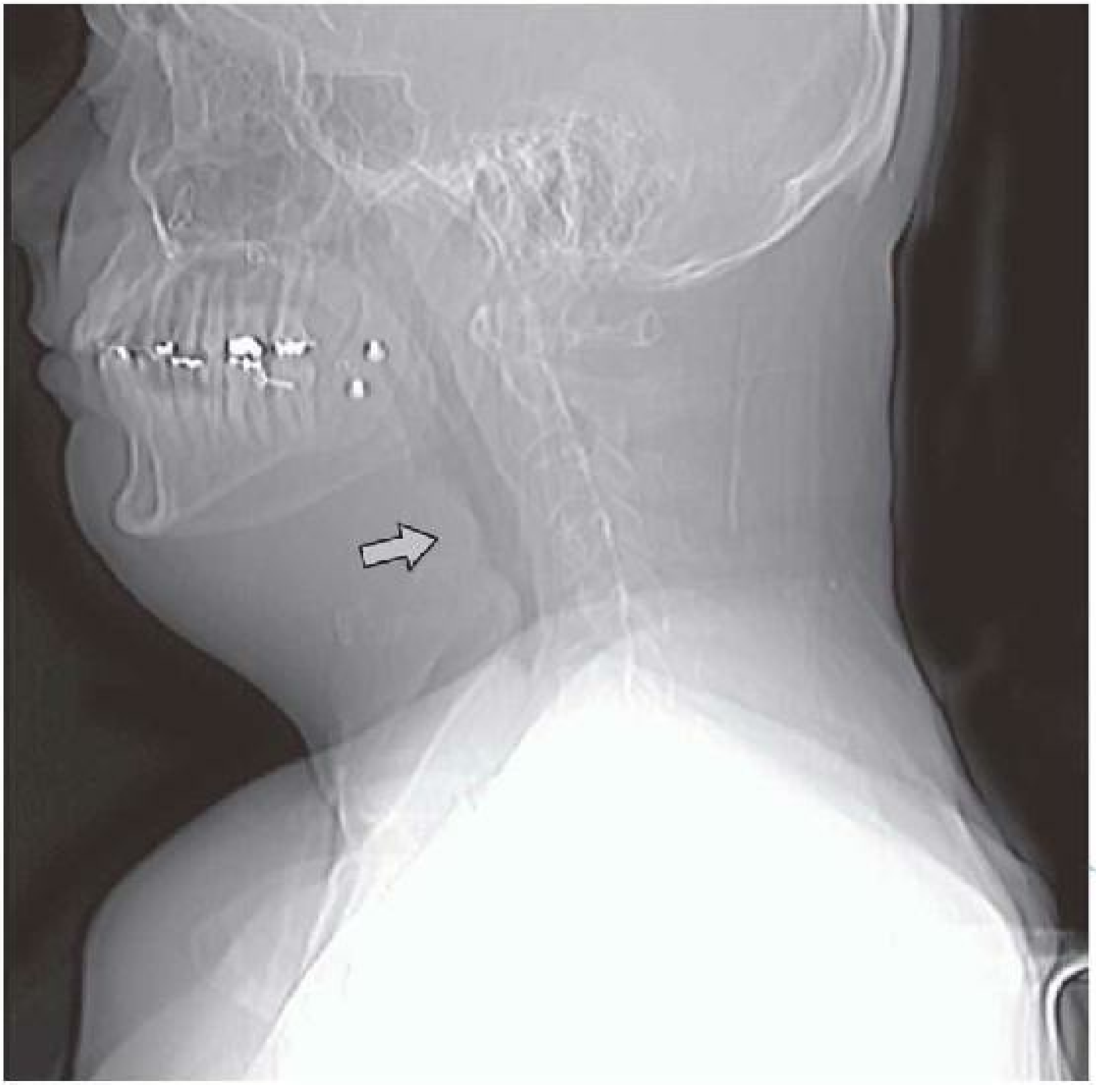

FIGURA 44.3 Epiglotite aguda. Nesta radiografia dos tecidos moles do pescoço obtida em perfil, a seta indica a epiglote aumentada e edemaciada ("sinal do polegar").

TRATAMENTO EPIGLOTITE

A segurança da via respiratória é sempre a principal preocupação nos casos com epiglotite aguda, mesmo se houver apenas a suspeita do diagnóstico. Não se recomenda a simples observação à procura de sinais de obstrução iminente da via respiratória, principalmente em crianças. Muitos adultos são tratados apenas com observação, uma vez que se acredita que nesse grupo etário a doença seja mais leve. No entanto, alguns dados sugerem que tal abordagem pode ser arriscada e deveria ser reservada apenas aos adultos que não estejam apresentando dispneia ou estridor. Uma vez assegurada a via respiratória e tendo sido enviadas amostras de sangue e de tecido da epiglote ao laboratório, deve-se iniciar o tratamento com antibióticos IV contra os microrganismos mais prováveis, sobretudo o *H. influenzae*. Como as taxas de resistência à ampicilina dessa bactéria aumentaram muito nos últimos anos, recomenda-se o uso de um β-lactâmico associado a um inibidor de β-lactamase ou a uma cefalosporina de segunda ou terceira gerações. Alguns esquemas muitos usados são ampicilina-sulbactam, cefuroxima, cefotaxima ou ceftriaxona. Em pacientes alérgicos aos β-lactâmicos, usam-se clindamicina e SMX-TMP. A antibioticoterapia deve ser mantida por 7-10 dias e adaptada ao microrganismo isolado na cultura. Se entre os contatos domiciliares de um paciente com epiglotite por *H. influenzae* houver uma criança não vacinada com menos de 4 anos, todos os habitantes da casa, incluindo o próprio paciente, deverão tomar rifampicina profilática por 4 dias para erradicar o estado de portador de *H. influenzae.*

INFECÇÕES DAS ESTRUTURAS PROFUNDAS DO PESCOÇO

As infecções cervicais profundas em geral são extensões de infecções de outros locais primários, mais comumente da faringe ou da cavidade oral. Várias dessas infecções podem ser fatais, porém é difícil detectá-las em sua fase inicial, quando o tratamento é mais fácil. No pescoço, três espaços têm grande importância clínica: o submandibular (e sublingual), o faríngeo lateral (ou parafaríngeo) e o retrofaríngeo. Tais espaços comunicam-se entre si e com outras estruturas importantes da cabeça, do pescoço e do tórax, oferecendo aos patógenos acesso fácil a certas regiões, como o mediastino, a bainha da carótida, a base do crânio e as meninges. Se a infecção alcançar essas áreas sensíveis, a taxa de mortalidade pode atingir 20-50%.

A infecção dos espaços submandibular e sublingual se origina mais comumente de um dente inferior infectado ou recém-extraído. O resultado é uma infecção grave e potencialmente fatal denominada angina de Ludwig (ver em "Infecções orais", anteriormente). A infecção do espaço faríngeo lateral (ou parafaríngeo) costuma ser uma complicação de infecções comuns da cavidade oral e do trato respiratório superior, como tonsilite, abscesso peritonsilar, faringite, mastoidite e infecção periodontal. Esse espaço, situado profundamente na parede lateral da faringe, contém várias estruturas sensíveis, como a artéria carótida, a veia jugular interna, a cadeia simpática cervical e segmentos do IX ao XII nervos cranianos; na sua extremidade distal, abre-se no mediastino posterior. Assim, uma infecção nesse espaço pode ser rapidamente fatal. O exame físico pode revelar algum deslocamento das tonsilas, trismo e rigidez do pescoço, mas o edema da parede lateral da faringe facilmente pode passar despercebido. O diagnóstico pode ser confirmado com TC. O tratamento consiste em controle da via respiratória, drenagem cirúrgica de coleções líquidas e no mínimo 10 dias de antibioticoterapia IV com fármacos ativos contra estreptococos e anaeróbios orais (p. ex., ampicilina-sulbactam). Uma forma especialmente grave dessa infecção, envolvendo os componentes da bainha da carótida (septicemia pós-angina ou doença de Lemierre), foi descrita neste capítulo (ver em "Infecções orais"). As infecções do espaço retrofaríngeo também podem ser extremamente perigosas, uma vez que esse espaço segue por trás da faringe desde a base do crânio até o mediastino superior. As infecções de tal espaço são mais comuns em crianças com < 5 anos em razão da presença de vários pequenos linfonodos retrofaríngeos que se atrofiam aproximadamente aos 4 anos de idade. A infecção em geral ocorre como extensão de outra infecção – mais comumente da faringite aguda. Outros focos possíveis são otite média, tonsilite, infecções dentárias, angina de Ludwig e extensão anterior de osteomielite vertebral. A infecção do espaço retrofaríngeo também pode ocorrer após traumatismo penetrante da faringe posterior (p. ex., um procedimento endoscópico). As infecções em geral são polimicrobianas, envolvendo uma combinação de aeróbios e anaeróbios. Os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e o *S. aureus* são os patógenos mais comuns. O *M. tuberculosis* já foi uma causa comum, mas atualmente é raro nos EUA.

Os pacientes com abscesso retrofaríngeo se apresentam caracteristicamente com dor de garganta, febre, disfagia e dor cervical. Muitas vezes, têm salivação causada pela dor e dificuldade de deglutição. O exame pode mostrar adenopatia cervical dolorosa, edema cervical, eritema e edema difusos da faringe posterior, bem como uma protuberância na parede posterior da faringe que pode não ser evidente em um exame rotineiro. Geralmente é possível identificar uma massa de tecidos moles na radiografia cervical de perfil ou à tomografia. Em razão do risco de obstrução da via respiratória, o tratamento começa com o controle da via respiratória, seguido de drenagem cirúrgica e antibióticos IV. O tratamento, inicialmente empírico, deve cobrir estreptococos, anaeróbios orais e *S. aureus*; ampicilina-sulbactam, clindamicina associada à ceftriaxona ou meropenem geralmente são esquemas efetivos. As complicações resultam principalmente da extensão para outras regiões; por exemplo, a invasão da faringe posterior pode causar pneumonia por aspiração e empiema. Também é possível haver disseminação para o espaço faríngeo lateral e o mediastino, causando mediastinite e pericardite, ou para os grandes vasos contíguos. Todos esses eventos estão associados a altas taxas de mortalidade.

45

Manifestações orais das doenças

Samuel C. Durso

Como médicos de assistência primária e consultores, os clínicos frequentemente são solicitados a avaliar pacientes com doença dos tecidos moles da boca, dos dentes e da faringe. É necessário conhecer o ambiente oral e suas estruturas singulares para orientar o paciente quanto aos procedimentos preventivos e reconhecer as manifestações orais de doenças locais ou sistêmicas **(Cap. 46e)**. Além disso, os clínicos muitas vezes colaboram com dentistas na assistência a pacientes com uma variedade de distúrbios clínicos que afetam a saúde oral ou que são submetidos a procedimentos dentários que elevam o risco de complicações clínicas.

DOENÇAS DOS DENTES E ESTRUTURAS PERIODONTAIS

A formação do dente começa durante a sexta semana de vida embrionária e prossegue até os 17 anos de idade. Os dentes começam a se desenvolver no útero e continuam até após a sua irrupção. Geralmente, por volta dos 3 anos, todos os 20 dentes decíduos irromperam e por volta dos 13 anos caíram. Os dentes permanentes, que totalizam 32, começam a irromper por volta dos 6 anos e já estão completamente erupcionados por volta dos 14 anos, embora os terceiros molares (dentes de siso) possam irromper mais tarde.

O dente erupcionado consiste em uma coroa visível coberta com esmalte, bem como uma raiz escondida abaixo da linha gengival e coberta com *cimento* semelhante a osso. *Dentina,* um material mais denso que o osso e intensamente sensível à dor, forma a maioria da substância do dente, circundando um núcleo de *polpa* mixomatosa contendo o suprimento vascular e nervoso. O dente é mantido firmemente na fossa alveolar pelo *periodonto*, composto por estruturas de sustentação que compreendem as gengivas, o osso alveolar, o cimento e o ligamento periodontal. Esse último une persistentemente o cimento do dente ao osso alveolar. Acima desse ligamento, há um colarinho de gengiva fixado logo abaixo da coroa. Alguns milímetros de gengiva livre (1-3 mm) sobrepõem a base da coroa, formando um sulco raso ao longo da margem da gengiva com o dente.

Cáries dentárias, doença pulpar e periapical e complicações As cáries dentárias começam assintomaticamente como um processo destrutivo da superfície dura do dente. Bactérias – principalmente *Streptococcus mutans* – colonizam a película que serve de tampão orgânico (*placa)* na superfície do dente. Se não forem removidas pela escovação ou pela ação de limpeza natural da saliva e antibactericida, os ácidos bacterianos podem desmineralizar o esmalte. As fissuras e orifícios nas superfícies de oclusão são os locais mais frequentes de deterioração precoce. As superfícies entre os dentes, adjacentes às restaurações dentárias e raízes expostas também são vulneráveis, em particular à medida que as pessoas envelhecem. Com o tempo, as cáries dentárias se estendem para a dentina subjacente, acarretando cavitação do esmalte. Sem o manejo, as cáries penetrarão à polpa do dente, produzindo *pulpite aguda*. Nesse estágio, quando há limitação na infecção da polpa, o dente pode tornar-se sensível à percussão, bem como ao calor e ao frio, e a dor se resolve de imediato quando o estímulo irritante é removido. Se a infecção disseminar-se para toda a polpa, ocorre *pulpite irreversível*, ocasionando necrose pulpar. Nesse estágio final, a dor pode ser grave e apresentar uma qualidade em pontada ou pulsátil visceral que pode piorar quando o paciente deita. Quando a necrose pulpar é completa, a dor pode ser constante ou intermitente, porém se perde a sensibilidade ao frio.

O tratamento da cárie envolve a remoção do tecido duro amolecido e infectado e a restauração da estrutura do dente com amálgama de prata, composto de resina, ouro ou porcelana. Depois que a pulpite irreversível ocorre, o tratamento do canal da raiz é necessário, devendo ser removido o conteúdo da câmara da polpa e dos canais da raiz seguido de limpeza completa e preenchimento com material inerte. Do contrário, pode ser que o dente tenha de ser extraído.

A infecção da polpa leva à formação de *abscesso periapical,* que pode produzir dor na mastigação. Se a infecção for leve e crônica, será formado um *granuloma periapical* ou, posteriormente, um *cisto periapical*, ambos acarretando radiotransparência no ápice da raiz. Quando não verificado, o abscesso periapical pode erodir no osso alveolar, produzindo osteomielite; penetrar e drenar através das gengivas, produzindo uma parúlide (abscesso gengival); ou seguir ao longo dos planos fasciais profundos, resultando em celulite virulenta (angina de Ludwig) que envolve o espaço submandibular e o soalho da boca **(Cap. 201)**. Pacientes idosos, portadores de diabetes melito e aqueles que tomam glicocorticoides podem apresentar pouca ou nenhuma dor ou febre quando essas complicações se desenvolvem.

Doença periodontal Doença periodontal e cáries dentárias são a causa primária da perda dentária. Como as cáries dentárias, a infecção crônica da gengiva e das estruturas de sustentação do dente começa com a formação da placa bacteriana. O processo inicia na linha da gengiva. Placa e *cálculo* (placa calcificada) são preveníveis pela higiene dentária oral, incluindo limpeza profissional periódica. Se não for interrompida, ocorre inflamação crônica que causa hiperemia da gengiva livre e imóvel (*gengivite*) que sangra com escovação. Se isso for ignorado, ocorre a *periodontite* grave, levando ao aprofundamento dos sulcos fisiológicos e destruição do ligamento periodontal. As bolsas gengivais se desenvolvem ao redor dos dentes. À medida que o periodonto é destruído (incluindo o osso de suporte), os dentes se desprendem. Foi proposto um papel para a inflamação crônica resultante da doença periodontal na promoção da doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico (AVE). Estudos epidemiológicos demonstram uma associação moderada, mas significativa, entre inflamação periodontal crônica e aterogênese, embora um papel causal ainda não tenha sido comprovado.

As formas agudas e agressivas de doença periodontal são menos comuns que as formas crônicas que acabamos de descrever. Entretanto, se o hospedeiro estiver estressado ou for exposto a um novo patógeno, pode ocorrer doença rapidamente progressiva e destrutiva do tecido periodontal. Um exemplo virulento é a *gengivite ulcerativa necrosante aguda.* O estresse e a higiene oral precária são fatores de risco. As manifestações incluem inflamação gengival súbita, ulceração, sangramento, necrose gengival interdentária e halitose fétida. *Periodontite juvenil localizada,* observada em adolescentes, é particularmente destrutiva e parece estar associada à deficiência de quimiotaxia neutrofílica. A *periodontite relacionada com a Aids* lembra a gengivite ulcerativa necrosante aguda em alguns pacientes e uma forma mais destrutiva de periodontite crônica adulta em outros. Ela também pode produzir um processo destrutivo tipo gangrena dos tecidos moles orais e osso que lembra a *noma*, uma condição infecciosa observada em crianças gravemente desnutridas nos países em desenvolvimento.

Prevenção das cáries dentárias e da infecção periodontal Apesar da reduzida prevalência de cáries dentárias e doença periodontal nos Estados Unidos (EUA) devido, em grande parte, à fluoretação da água e à melhora da assistência odontológica, respectivamente, ambas as doenças são um importante problema de saúde pública mundialmente e para certos grupos. O clínico geral deve promover os cuidados dentários e de higiene preventivos como parte da consulta de rotina. As populações sob alto risco de cáries dentárias e doença periodontal incluindo aquelas com hipossalivação e/ou xerostomia, diabetes, alcoolismo, tabagismo, síndrome de Down e hiperplasia gengival. Além disso, pacientes com dificuldade de acesso ao dentista (nível socioeconômico baixo) e pacientes com capacidade reduzida de cuidar de si mesmo (p. ex., indivíduos com incapacidades, residentes em instituições de saúde e aqueles com demência ou deficiência nos membros superiores) são acometidos de maneira desproporcional. É importante fornecer aconselhamento sobre a higiene dentária regular e limpeza profissional, do uso de pasta de dentes que contenha flúor, tratamentos profissionais com flúor e (para pacientes com destreza limitada) uso de escovas de dentes elétricas e também instruir as pessoas que cuidam dos incapazes de cuidar de si mesmos. Custo, medo do cuidado dentário e diferenças na linguagem e cultura podem criar barreiras que evitam que alguns procurem os serviços dentários preventivos.

Doença sistêmica e relacionada com o desenvolvimento que afeta os dentes e o periodonto Além da questão estética, a *má oclusão* é o problema do desenvolvimento oral mais comum, podendo interferir na mastigação, a menos que seja corrigida por meios de técnicas ortodônticas e cirúrgicas. Terceiros molares impactados são comuns e ocasionalmente se infectam ou sofrem erupção em um espaço insuficiente. Prognatia adquirida por *acromegalia* também pode ocasionar má oclusão, assim como a deformidade da maxila e da mandíbula por *doença de Paget* óssea. Irrupção dentária tardia, queixo retraído e língua protrusa são características ocasionais do *cretinismo* e do *hipopituitarismo*. Os pacientes com sífilis congênita têm incisivos estreitos e chanfrados (*de Hutchinson*), assim como coroas molares finamente nodulares (*em amora*). A *hipoplasia do esmalte* resulta em defeitos da coroa que variam de orifícios a fissuras profundas nos dentes decíduos ou permanentes. Infecção intrauterina (sífilis, rubéola), deficiência de vitamina (A, C ou D), distúrbios do metabolismo do cálcio (má absorção, raquitismo resistente à vitamina D, hipoparatireoidismo), prematuridade, febre alta ou defeitos hereditários raros (*amelogênese imperfeita*) são causas. A tetraciclina, administrada em doses suficientemente altas durante os primeiros 8 anos de vida, pode produzir hipoplasia e manchas do esmalte. A exposição a pigmentos endógenos pode manchar os dentes em desenvolvimento; as etiologias incluem *eritroblastose fetal* (esverdeado ou preto-azulados), doença hepática congênita (esverdeados ou amarelo-amarronzados) e porfiria (vermelhos ou castanhos emitindo fluorescência à luz ultravioleta). O *esmalte mosqueado* ocorre se a criança ingerir flúor em excesso durante o desenvolvimento. O desgaste do esmalte é observado com a idade, bruxismo ou exposição excessiva a ácido (p. ex., refluxo gástrico crônico ou bulimia). A doença celíaca está associada a defeitos de esmalte não específicos nas crianças, porém não nos adultos.

A perda dentária total ou parcial resultante da periodontite é verificada na neutropenia cíclica, síndrome de Papillon-Lefréve, síndrome de Chédiak-Higashi e leucemia. A perda dentária focal rápida é mais frequentemente consequência de infecção, porém causas mais raras incluem histiocitose de células de Langerhans, sarcoma de Ewing, osteossarcoma ou linfoma de Burkitt. A queda precoce dos dentes primários é uma característica da *hipofosfatasia*, um erro inato raro do metabolismo.

A gravidez pode produzir gengivite grave e *granulomas piogênicos* localizados. A doença periodontal grave ocorre no diabetes melito não controlado. A *hiperplasia gengival* pode ser provocada por fenitoína, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina) e ciclosporina, embora o cuidado dental diário possa prevenir ou reduzir sua ocorrência. A *fibromatose gengival familiar idiopática* e vários distúrbios relacionados causam condições similares. A interrupção da medicação pode reverter a forma medicamentosa, embora a cirurgia possa ser necessária para controlar ambas. O *eritema gengival linear* é variavelmente observado em pacientes com infecção pelo HIV avançada e provavelmente representa imunodeficiência e atividade neutrofílica diminuída. O edema gengival difuso ou focal pode ser uma característica da leucemia mielomonocítica aguda precoce ou tardia, assim como de outros distúrbios linfoproliferativos. Um raro, porém patognomônico sinal da granulomatose com poliangeíte, é uma gengivite granulosa roxo-avermelhada (*gengivas em morango)*.

DOENÇAS DA MUCOSA ORAL

Infecções A maioria das doenças da mucosa oral envolve microrganismos **(Quadro 45.1)**.

QUADRO 45.1 LESÕES VESICULARES, BOLHOSAS OU ULCERATIVAS DA MUCOSA ORAL

Condição	Localização habitual	Características clínicas	Evolução
Doenças virais			
Gengivoestomatite herpética aguda primária (herpes-vírus simples [HSV] tipo 1; raramente tipo 2)	Lábio e mucosa oral (mucosas bucal, gengival e lingual)	Vesículas labiais que se rompem e formam crostas e vesículas intraorais que ulceram com rapidez; extremamente dolorosa; gengivite aguda, febre, mal-estar, odor fétido e linfadenopatia cervical; ocorre primariamente em lactentes, crianças e adultos jovens	Cicatrizam espontaneamente em 10-14 dias; a menos que secundariamente infectadas, as lesões que duram > 3 semanas não são causadas por infecção primária por HSV
Herpes labial recorrente	Junção mucocutânea do lábio, pele perioral	Erupção de grupos de vesículas que podem coalescer, em seguida se rompem e formam crostas; dolorosas à pressão ou devido a alimentos condimentados	Dura cerca de 1 semana, mas o distúrbio pode ser prolongado se secundariamente infectado; quando grave, antivirais tópicos ou orais podem reduzir o tempo de cicatrização
Herpes simples intraoral recorrente	Palato e gengiva	Pequenas vesículas no epitélio ceratinizado que se rompem e coalescem; dolorosas	Cicatrizam espontaneamente em cerca de 1 semana; quando grave, antivirais tópicos ou orais podem reduzir o tempo de cicatrização
Catapora (VZV)	Gengiva e mucosa oral	As lesões cutâneas podem ser acompanhadas de pequenas vesículas na mucosa oral que se rompem para formar úlceras rasas; podem coalescer para formar grandes lesões bolhosas que ulceram; a mucosa pode ter eritema generalizado	As lesões cicatrizam espontaneamente em um período de 2 semanas
Herpes-zóster	Bochecha, língua,	Erupções vesiculares unilaterais e	Cura gradual sem formação de

(reativação do VZV)	gengiva ou palato	ulceração no padrão linear após a distribuição sensorial do nervo trigêmeo ou um dos seus ramos	cicatrizes, a menos que secundariamente infectadas; neuralgia pós-herpética é comum; aciclovir oral, fanciclovir ou valaciclovir reduzem tempo de cicatrização e neuralgia pós-herpética
Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr)	Mucosa oral	Fadiga, dor de garganta, mal-estar, febre e linfadenopatia cervical; pequenas úlceras numerosas em geral surgem dias antes da linfadenopatia; sangramento gengival e múltiplas petéquias na junção dos palatos duro e mole	As lesões orais desaparecem durante convalescença; nenhum tratamento é dado, embora os glicocorticoides sejam indicados se o edema tonsilar comprometer a via respiratória
Herpangina (vírus Coxsackie A; também possivelmente Coxsackie B e ecovírus)	Mucosa oral, faringe e língua	Início súbito de febre, dor de garganta e vesículas orofaríngeas, geralmente em crianças com < 4 anos, durante os meses de verão; congestão faríngea difusa e vesículas (de 1-2 mm) branco-acinzentadas, circundadas por aréola vermelha; as vesículas aumentam e ulceram	Período de incubação de 2-9 dias; febre por 1-4 dias; recuperação sem ocorrências especiais
Doença da mão-pé-boca (vírus Coxsackie A16 mais comum)	Mucosa oral, faringe, palmas das mãos e plantas dos pés	Febre, mal-estar, cefaleia com vesículas orofaríngeas que se tornam úlceras rasas dolorosas; altamente infecciosa; em geral, afeta crianças com menos de 10 anos	Período de incubação de 2-18 dias; as lesões cicatrizam espontaneamente em 2-4 semanas
Infecção primária pelo HIV	Gengiva, palato e faringe	Gengivite aguda e ulceração orofaríngea associada a doença febril semelhante à mononucleose e incluindo linfadenopatia	Seguida de soroconversão do HIV, infecção assintomática pelo HIV e, geralmente no final, por doença pelo HIV
Doenças bacterianas ou fúngicas			
Gengivite ulcerativa necrosante aguda (“boca das trincheiras”)	Gengiva	Gengiva dolorosa e hemorrágica caracterizada por necrose e ulceração das papilas gengivais e margens mais linfadenopatia e odor fétido	Desbridamento e lavagem com peróxido diluído (1:3) fornecem alívio em um período de 24 h; antibióticos em pacientes agudamente doentes; recidiva pode ocorrer
Sífilis pré-natal (congênita)	Palato, mandíbulas, língua e dentes	Envolvimento gomatoso do palato, mandíbulas e ossos da face; incisivos de Hutchinson, molares em amora, glossite, placas mucosas e fissuras no canto da boca	Deformidades dos dentes irreversíveis em dentição permanente
Sífilis primária (cancro)	A lesão aparece onde o microrganismo penetra no corpo; pode ocorrer nos lábios, língua ou área tonsilar	Pequena pápula que se desenvolve rapidamente em úlcera grande indolor com borda endurecida, linfadenopatia unilateral; cancro e linfonodos que contêm espiroquetas; testes sorológicos positivos nas terceira e quarta semanas	Cura do cancro em 1-2 meses, seguida de sífilis secundária em 6-8 semanas
Sífilis secundária	Mucosa oral frequentemente envolvida com placas mucosas,	Lesões maculopapulosas da mucosa oral, tendo 5-10 mm de diâmetro com ulceração central coberta por membrana acinzentada; as erupções	As lesões podem persistir de várias semanas a 1 ano

	que ocorrem primariamente no palato e também em comissuras da boca	ocorrem em várias superfícies mucosas e pele acompanhadas de febre, mal-estar e dor de garganta	
Sífilis terciária	Palato e língua	Infiltração gomatosa do palato ou língua seguida de ulceração e fibrose; atrofia das papilas da língua produz língua calva típica e glossite	Goma pode destruir o palato, causando perfuração completa
Gonorreia	As lesões podem ocorrer na boca, no local da inoculação, ou secundariamente por disseminação hematogênica a partir do foco primário em outro local	A maioria das infecções faríngeas é assintomática; podem produzir sensação de queimação ou prurido; orofaringe e tonsilas podem ser ulceradas e eritematosas; saliva viscosa e fétida	Mais difícil de erradicar do que a infecção urogenital, embora a faringite se resolva com tratamento antimicrobiano apropriado
Tuberculose	Língua, área tonsilar e palato mole	Úlcera indolor, solitária, irregular, de 1-5 cm, coberta por um exsudato persistente; a úlcera tem uma borda fina indefinida	Autoinoculação a partir de infecção pulmonar é comum; as lesões desaparecem com terapia antimicrobiana apropriada
Actinomicose cervicofacial	Edemas nas regiões da face, do pescoço e soalho da boca	A infecção pode ser associada a extração, fratura mandibular ou erupção de dente molar; na forma aguda, é semelhante a um abscesso piogênico, mas contém “grânulos de enxofre” amarelos (micélios Gram-positivos e suas hifas)	Em geral, o edema é duro e cresce indolor; há desenvolvimento de múltiplos abscessos com fístulas de drenagem; penicilina é a primeira escolha; em geral, é necessário cirurgia
Histoplasmose	Qualquer área da boca, particularmente língua, gengiva ou palato	Lesões nodulares, verrucosas ou granulomatosas; as úlceras são endurecidas e dolorosas; fonte habitual hematogênica ou pulmonar, mas pode ser primária	Terapia antifúngica sistêmica necessária
Candidíase[a]			
Doenças dermatológicas			
Penfigoide da membrana mucosa	Em geral, produz eritema gengival acentuado e ulceração; outras áreas da cavidade oral, do esôfago e da vagina podem ser afetadas	Vesículas branco-acinzentadas e dolorosas, ou bolhas de epitélio denso com zona eritematosa periférica; as lesões gengivais descamam, deixando área ulcerada	Evolução prolongada com remissões e exacerbações; o envolvimento de locais diferentes ocorre lentamente; os glicocorticoides podem reduzir temporariamente os sintomas, mas não controlam a doença
EM menor e maior (síndrome de Stevens-Johnson)	Primariamente, a mucosa oral e a pele das mãos e dos pés	Bolhas intraorais rompidas circundadas por uma área inflamatória; os lábios podem apresentar crostas hemorrágicas; a lesão em “íris” ou em “alvo” na pele é patognomônica; o paciente pode ter sinais graves de toxicidade	Início muito rápido; em geral, idiopática, mas pode ser associada a fator desencadeante como reação medicamentosa; a condição pode durar 3-6 semanas; a mortalidade com EM maior é de 5-15% se não for tratada

Pênfigo vulgar	Mucosa oral e pele; locais de traumatismo mecânico (palatos duro/mole, frênulo, lábios e mucosa bucal)	Em geral (> 70%), apresenta-se com lesões orais; bolhas frágeis, rompidas e áreas orais ulceradas; principalmente nos idosos	Com a repetida ocorrência das bolhas, a toxicidade pode levar a caquexia, infecção e morte em 2 anos; frequentemente controlável com glicocorticoides orais
Líquen plano	Mucosa oral e pele	Estrias brancas na boca; nódulos violáceos na pele, em locais de fricção; ocasionalmente, causa úlceras na mucosa oral e gengivite erosiva	Estrias brancas isoladas em geral assintomáticas; lesões erosivas frequentemente difíceis de tratar, mas que podem responder aos glicocorticoides
Outras doenças			
Úlceras aftosas recorrentes	Em geral, mucosa oral não ceratinizada (mucosas bucal e labial, soalho da boca, palato mole, bem como partes lateral e ventral da língua)	Úlceras dolorosas únicas ou agrupadas com borda eritematosa circundante; as lesões podem ser de 1-2 mm de diâmetro em grupos (herpetiformes), 1-5 mm (menores) ou 5-15 mm (maiores)	As lesões curam em 1-2 semanas, mas podem recorrer mensalmente ou várias vezes em um ano; barreira protetora com benzocaína e glicocorticoides tópicos aliviam os sintomas; glicocorticoides sistêmicos podem ser necessários nos casos graves
Síndrome de Behçet	Mucosa oral, olhos, genitália, intestino e SNC	Úlceras aftosas múltiplas na boca; alterações oculares inflamatórias, lesões ulcerativas na genitália; doença inflamatória intestinal e doença do SNC	As lesões orais são frequentemente a primeira manifestação; persistem por várias semanas e cicatrizam sem deixar marcas
Úlceras traumáticas	Qualquer local na mucosa oral; dentaduras são frequentemente responsáveis por úlceras no vestíbulo	Lesões ulceradas bem limitadas, localizadas com borda vermelha; produzidas por mordedura acidental de mucosa, penetração por objeto estranho ou irritação crônica por dentadura	As lesões geralmente cicatrizam de 7-10 dias quando o fator irritante é removido, a menos que haja infecção secundária
Carcinoma espinocelular	Qualquer área da boca, mais comumente no lábio inferior, bordas inferiores da língua e soalho da boca	Úlcera vermelha, branca ou vermelha e branca com borda elevada, endurecida, falha em cicatrizar, dor não proeminente na lesão precoce	Invade e destrói os tecidos subjacentes; frequentemente, envia metástase para os linfonodos regionais
Leucemia mielocítica aguda	Gengiva	Edema gengival e ulceração superficial acompanhada de hiperplasia da gengiva com necrose extensa e hemorragia; úlceras profundas podem ocorrer em qualquer lugar da mucosa, complicadas por infecção secundária	Geralmente responde ao tratamento sistêmico da leucemia; ocasionalmente requer irradiação local
Linfoma	Gengiva, língua, palato e área tonsilar	Área elevada, ulcerada que pode ter rápida proliferação, tendo uma aparência de inflamação traumática	Fatal se não for tratada; pode indicar infecção pelo HIV subjacente
Queimaduras	Qualquer área da	Revestimento branco devido a	A lesão cura em várias semanas

químicas ou térmicas	boca	contato com agentes corrosivos (p. ex., ácido acetilsalicílico, queijo quente) aplicados localmente; a remoção do revestimento deixa superfície ferida e dolorosa	se não estiver secundariamente infectada

[a]Ver Quadro 45.3.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; EM, eritema multiforme; HSV, vírus do herpes simples; VZV, vírus varicela-zóster.

Lesões pigmentadas Ver Quadro 45.2.

QUADRO 45.2 LESÕES PIGMENTADAS DA MUCOSA ORAL

Condição	Localização habitual	Características clínicas	Evolução
Mácula melanótica oral	Qualquer área da boca	Mácula localizada, delimitada ou difusa, marrom a negra	Continua indefinidamente; nenhum crescimento
Pigmentação difusa por melanina	Qualquer área da boca	Pigmentação difusa, pálida a marrom-escura; pode ser fisiológica ("racial") ou causada por tabagismo	Continua indefinidamente
Nevos	Qualquer área da boca	Pigmentação delimitada, localizada, marrom a negra	Continua indefinidamente
Melanoma maligno	Qualquer área da boca	Pode ser achatada e difusa, indolor, marrom a negra; ou pode ser elevada e nodular	Expande e invade precocemente; metástase leva à morte
Doença de Addison	Qualquer área da boca, mas principalmente a mucosa	Manchas ou pontos de pigmentação negro-azulados a marrom-escuros que ocorrem precocemente na doença, acompanhados de pigmentação difusa da pele; outros sintomas de insuficiência suprarrenal	Condição controlada por reposição de esteroides
Síndrome de Peutz-Jeghers	Qualquer área da boca	Pontos marrom-escuros nos lábios, mucosa bucal, com distribuição típica de pigmento ao redor dos lábios, nariz, olhos e nas mãos; polipose intestinal concomitante	As lesões orais pigmentadas continuam indefinidamente; os pólipos gastrintestinais podem tornar-se malignos
Ingestão de fármacos (neurolépticos, contraceptivos orais, minociclina, zidovudina e derivados de quinina)	Qualquer área da boca	Áreas de pigmentação marrom, negra ou cinza	Desaparece gradualmente após a cessação do uso do fármaco
Tatuagem por amálgama	Gengiva e mucosa alveolar	Pequenas áreas pigmentadas negro-azuladas, associadas a partículas de amálgama incorporadas no tecido mole; podem aparecer nas radiografias como partículas radiopacas em alguns casos	Continua indefinidamente
Pigmentação por metal pesado (bismuto, mercúrio, chumbo)	Margem gengival	Linha fina pigmentada negro-azulada ao longo da margem gengival; raramente vista, exceto em crianças expostas à tinta com base de chumbo	Indicativa de absorção sistêmica; nenhuma significância para a saúde oral
Língua pilosa negra	Dorso da	Alongamento das papilas filiformes da	Melhora em um período de 1-2

	língua	língua, que ficam manchadas de café, chá, tabaco ou bactérias pigmentadas	semanas com a escovação suave da língua ou (se devida ao crescimento bacteriano excessivo) interrupção do antibiótico
“Manchas” de Fordyce	Mucosas bucal e labial	Numerosas manchas pequenas e amareladas logo acima da superfície mucosa; sem sintomas; causadas por hiperplasia das glândulas sebáceas	Benignas; continuam sem alteração aparente
Sarcoma de Kaposi	O palato é o mais comum, mas pode ocorrer em qualquer outro lugar	Placas vermelhas ou azuis de tamanho e forma variados; frequentemente aumentam, tornam-se nodulares e podem ulcerar	Em geral, indicativo de infecção pelo HIV ou linfoma não Hodgkin; raramente fatal, mas pode requerer tratamento para conforto ou efeito estético
Cistos de retenção mucosos	Mucosas bucal e labial	Cisto preenchido com líquido claro e azulado devido ao extravasamento de muco da glândula salivar menor lesionada	Benigno; indolor a menos que traumatizado; pode ser removido cirurgicamente

Doenças dermatológicas Ver **Quadros 45.1, 45.2** e **45.3** e também **Capítulos 70-74**.

QUADRO 45.3 LESÕES BRANCAS DA MUCOSA ORAL

Condição	Localização habitual	Características clínicas	Evolução
Líquen plano	Mucosa bucal, língua, gengiva e lábios; pele	Estrias, placas brancas, áreas vermelhas, úlceras na boca; pápulas violáceas na pele; podem ser assintomáticas, doloridas ou intensamente dolorosas; as reações liquenoides a fármacos podem ter aparência semelhante	Prolongada, responde aos glicocorticoides tópicos
Nevo esponjoso branco	Mucosa oral, vagina, mucosa anal	Espessamento branco indolor de epitélio; início na adolescência/começo da vida adulta; familiar	Benigno e permanente
Leucoplasia do fumante e lesões do tabaco sem fumaça	Qualquer área da mucosa oral, algumas vezes relacionada com a localização do hábito	Placa branca que pode ficar firme, áspera ou com úlcera e fissuras vermelhas; pode-se tornar leve e intensamente dolorosa, mas geralmente é indolor	Pode ou não desaparecer com a cessação do hábito; 2% desenvolvem carcinoma espinocelular; biópsia precoce é essencial
Eritroplasia com ou sem placas brancas	Soalho da boca comum nos homens; língua e mucosa bucal nas mulheres	Placa avermelhada aveludada; ocasionalmente, misturada com placas brancas ou áreas vermelhas lisas	Alto risco de câncer espinocelular; biópsia precoce é essencial
Candidíase	Qualquer área da boca	*Tipo pseudomembranoso* (“sapinho”); placas cremosas brancas semelhantes a coalho que revelam uma superfície hemorrágica frágil	Responde favoravelmente à terapia antifúngica e à correção de causas predisponentes onde

		quando removidas; encontradas em crianças doentes, idosos debilitados que recebem altas doses de glicocorticoides ou antibióticos de amplo espectro, ou em pacientes com Aids	possível
		Tipo eritematoso: áreas algumas vezes doloridas, planas, vermelhas nos mesmos grupos de pacientes	Mesma evolução do tipo pseudomembranoso
		Leucoplasia por Candida: espessamento branco não removível do epitélio devido a *Candida*	Responde à terapia antifúngica prolongada
		Queilite angular: fissuras doloridas no canto da boca	Responde à terapia antifúngica tópica
Leucoplasia pilosa	Em geral, língua lateral, raramente em outro local na mucosa oral	Áreas brancas que variam de pequenas e planas até extensa acentuação de pregas verticais; encontrada nos portadores do HIV em todos os grupos de risco para Aids	Causada pelo vírus Epstein-Barr; responde a altas doses de aciclovir, mas recorre; raramente causa desconforto, a menos que secundariamente infectada por *Candida*
Verrugas (papilomavírus humano)	Qualquer local na pele e mucosa oral	Lesões papilares únicas ou múltiplas, com superfícies ceratinizadas brancas, espessas, que contêm muitas projeções pontiagudas; lesões em couve-flor cobertas com mucosa de cor normal ou múltiplas elevações róseas ou pálidas (hiperplasia epitelial focal)	As lesões crescem rapidamente e se disseminam; considerar carcinoma espinocelular e descartar com biópsia; excisão ou terapia com *laser;* podem regredir nos pacientes infectados pelo HIV na terapia antirretroviral

Doenças da língua Ver **Quadro 45.4**.

QUADRO 45.4 ALTERAÇÕES DA LÍNGUA

Tipo de mudança	Características clínicas
Tamanho ou morfologia	
Macroglossia	O aumento da língua, que pode ser parte da síndrome encontrada nos distúrbios de desenvolvimento, como a síndrome de Down, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel ou síndrome de Beckwith-Wiedemann; pode ser causado por tumor (hemangioma ou linfangioma), doença metabólica (p. ex., amiloidose primária) ou distúrbio endócrino (p. ex., acromegalia ou cretinismo); pode ocorrer quando todos os dentes são removidos
Língua fissurada (“escrotal”)	Superfícies dorsal e laterais da língua cobertas por fissuras rasas ou profundas indolores que podem acumular restos e tornar-se irritadas
Glossite romboide mediana	Anormalidade congênita com área ovoide desnuda na parte posterior da língua; pode estar associada a candidíase e pode responder a antifúngicos
Cor	
Língua “geográfica” (glossite migratória benigna)	Distúrbio inflamatório assintomático da língua com rápida perda e novo crescimento das papilas filiformes levando ao surgimento de placas vermelhas desnudas que “perambulam” pela superfície da língua

Língua pilosa	Alongamento das papilas filiformes da área da superfície dorsal mediana causado por falha da camada de ceratina das papilas em se descamar normalmente; a coloração negro-amarronzada pode ser causada por manchas de tabaco, alimentos ou microrganismos cromogênicos
Língua em “morango” e “framboesa”	Aparência da língua durante a escarlatina devido à hipertrofia das papilas fungiformes e alterações nas papilas filiformes
Língua “calva”	A atrofia pode ser associada a xerostomia, anemia perniciosa, anemia ferropriva, pelagra ou sífilis; pode ser acompanhada de sensação de queimação dolorosa; pode ser uma expressão de candidíase eritematosa e responde a antifúngicos

Doença causada pelo HIV e Aids Ver **Quadros 45.1, 45.2, 45.3** e **45.5; Capítulo 226**; e **Figura 218.3.**

QUADRO 45.5 **LESÕES ORAIS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO HIV**

Morfologia da lesão	Etiologias
Pápulas, nódulos e placas	Candidíase (hiperplásica e pseudomembranosa)[a] Condiloma acuminado (infecção por papilomavírus humano) Carcinoma espinocelular (pré-invasivo e invasivo) Linfoma não Hodgkin[a] Leucoplasia pilosa[a]
Úlceras	Úlceras aftosas recorrentes[a] Queilite angular Carcinoma espinocelular Gengivite ulcerativa necrosante aguda[a] Periodontite ulcerativa necrosante[a] Estomatite ulcerativa necrosante Linfoma não Hodgkin[a] Infecção viral (herpes simples, herpes-zóster, citomegalovírus) Infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium avium-intracellulare* Infecção fúngica (histoplasmose, criptococose, candidíase, geotricose e aspergilose) Infecção bacteriana (*Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa)* Reações medicamentosas (úlceras únicas ou múltiplas)
Lesões pigmentadas	Sarcoma de Kaposi[a] Angiomatose bacilar (lesões cutâneas e viscerais mais comuns que orais) Pigmentação pela zidovudina (pele, unhas e ocasionalmente mucosa oral) Doença de Addison
Outras	Eritema gengival linear[a]

[a] Fortemente associada(o) à infecção pelo HIV.

Úlceras A ulceração é a lesão da mucosa oral mais comum. Embora possa haver muitas causas, o hospedeiro e o padrão das lesões, incluindo a presença de características sistêmicas, estreitam o diagnóstico diferencial **(Quadro 45.1)**. As úlceras mais agudas são dolorosas e autolimitadas. As úlceras aftosas recorrentes e a infecção pelos herpes simples constituem a maioria dos casos. Úlceras aftosas persistentes e profundas podem ser idiopáticas ou observadas na infecção por HIV/Aids. As lesões aftosas são frequentemente sintoma de apresentação na síndrome de Behçet **(Cap. 387)**. Lesões de aparência semelhante, porém menos dolorosas, podem ocorrer na artrite reativa, e úlceras aftosas estão ocasionalmente presentes durante fases do *lúpus eritematoso sistêmico* ou *discoide* (**Cap. 382**). Úlceras tipo aftosas são observadas na *doença de Crohn* (**Cap. 351**), mas, diferentemente da variedade aftosa comum, podem exibir inflamação granulomatosa no exame histológico. Aftas mais recorrentes são mais predominantes em pacientes com *doença celíaca* e sofrem remissão com a eliminação do glúten.

Mais preocupantes são as úlceras crônicas relativamente indolores e as placas vermelhas/brancas (eritroplasia e leucoplasia) de > 2 semanas de duração. O carcinoma espinocelular e a displasia pré-maligna devem ser considerados precocemente, obtendo-se biópsia diagnóstica. Essa consciência e esse procedimento são crucialmente importantes porque a malignidade de estágio inicial é muito mais tratável do que a doença em estágio tardio. Locais de alto risco são o lábio inferior, o soalho da boca, as partes ventral e lateral da língua, bem como o complexo palato mole-pilar tonsilar. Fatores de risco significativos de câncer oral em países ocidentais incluem exposição ao sol (lábio inferior), assim como uso de tabaco e álcool e infecção por papilomavírus humano. Na Índia e em alguns países da Ásia, o tabaco sem fumaça misturado com noz-de-areca, cal extinta e condimentos é uma causa comum de câncer oral. As causas mais raras de úlceras orais crônicas, como tuberculose, infecção fúngica, granulomatose com poliangeíte e granuloma em linha média, podem parecer semelhantes ao carcinoma. O diagnóstico correto depende do reconhecimento de outras características clínicas e da realização de uma biópsia da lesão. O cancro sifilítico é indolor e, por isso, passa facilmente despercebido. Sempre há linfadenopatia regional. A etiologia sifilítica é confirmada com testes bacterianos e sorológicos apropriados.

Distúrbios da fragilidade mucosa comumente resultam em úlceras orais dolorosas que não cicatrizam em duas semanas. O *penfigoide da mucosa* e o *pênfigo vulgar* são os principais distúrbios adquiridos. Embora as manifestações clínicas sejam com frequência distintas, uma biópsia do exame imuno-histoquímico deve ser feita para diagnosticar essas entidades e distingui-las do *líquen plano* e de reações medicamentosas.

Doenças hematológicas e nutricionais Os clínicos gerais são mais propensos a encontrar pacientes com distúrbios hematológicos adquiridos que congênitos. O sangramento deve cessar em 15 minutos após o traumatismo e dentro 1 hora após a extração dentária, se for aplicada pressão local. A hemorragia mais prolongada, se não for por agressão continuada ou ruptura de um grande vaso, deve levar à investigação de uma anormalidade da coagulação. Além de sangramento, petéquias e equimoses tendem a ocorrer na linha de vibração entre os palatos mole e duro em pacientes com disfunção plaquetária ou trombocitopenia.

Todas as formas de leucemia, mas em particular a *leucemia mielomonocítica* *aguda,* podem causar hemorragia gengival, úlceras e aumento da gengiva. Úlceras orais são uma característica da agranulocitose, e úlceras e mucosite são frequentemente complicações graves de quimioterapia e radioterapia para cânceres hematológicos e outros. A *síndrome de Plummer-Vinson* (deficiência de ferro, estomatite angular, glossite e disfagia) eleva o risco de câncer epidermoide oral e câncer esofágico na membrana tecidual pós-cricoidea. Papilas atróficas bem como língua eritematosa e ardente podem ocorrer na anemia perniciosa. As deficiências nas vitaminas do grupo B produzem muitos desses sintomas, bem como ulceração oral e queilose. As consequências do *escorbuto* incluem edema, hemorragia gengival, úlceras e queda dos dentes.

CAUSAS NÃO DENTÁRIAS DA DOR ORAL

A maioria das dores orais origina-se da polpa dentária ou dos tecidos periodontais inflamados ou lesionados. As causas não odontogênicas podem ser negligenciadas. Na maioria dos casos, a odontalgia é previsível e proporcional ao estímulo aplicado, detectando-se um distúrbio identificável (p. ex., cáries, abscessos). A anestesia local elimina a dor oriunda de estruturas dentárias ou periodontais, mas não as dores referidas. A causa mais comum de origem não dentária é a dor miofascial referida a partir dos músculos da mastigação, que se tornam sensíveis e doem com o uso aumentado. Muitos queixosos apresentam *bruxismo* (ranger dos dentes) secundário ao estresse e à ansiedade. O *distúrbio temporomandibular* está estreitamente relacionado. Ele afeta ambos os sexos, com prevalência maior entre as mulheres. As características são dor, limitação dos movimentos mandibulares e ruídos na articulação temporomandibular. As etiologias são complexas, e a má oclusão não exerce o papel predominante que outrora lhe foi atribuído. A *osteoartrite* é uma causa comum de dor à mastigação. Medicação anti-inflamatória, repouso da mandíbula, alimentos pastosos e calor oferecem alívio. A articulação temporomadibular está envolvida em 50% dos pacientes com *artrite reumatoide,* e seu envolvimento é geralmente uma característica tardia da doença grave. A dor pré-auricular bilateral, principalmente de manhã, limita a amplitude dos movimentos.

A *neuralgia da enxaqueca* pode localizar-se na boca. Episódios de dor e remissão sem causa identificável e ausência de alívio com anestesia local são indícios importantes. A *neuralgia do trigêmeo* (*tic douloureux*) pode acometer todo o ramo ou parte do ramo mandibular ou maxilar do V nervo craniano e provocar dor em um ou alguns dentes.[1] A *neuralgia do glossofaríngeo* induz sintomas neuropáticos agudos similares na distribuição do IX nervo craniano.[2] Deglutição, espirros, tosse ou pressão no trago da orelha desencadeiam dor sentida na base da língua, na faringe e no palato mole, podendo ser referida à articulação temporomandibular. A *neurite* envolvendo as divisões maxilar e mandibular do nervo trigêmeo (p. ex., rinossinusite maxilar, neuroma e infiltrado leucêmico) é distinguida da odontalgia comum pela característica neuropática da dor. Ocasionalmente, a *dor fantasma* sucede uma extração dentária. Dor e hiperalgesia retroauriculares e no lado da face no dia, ou um pouco antes, do início da fraqueza facial muitas vezes são os primeiros sintomas da *paralisia de Bell*. Do mesmo modo, sintomas semelhantes podem preceder as lesões visíveis do herpes-zóster que infecta o VII nervo (*síndrome de Ramsey-Hunt*) ou o nervo trigêmeo. A *neuralgia pós-herpética* pode acompanhar uma ou outra condição. A *isquemia coronariana* pode causar dor exclusivamente na face e na mandíbula; assim como na angina do peito típica, geralmente é reproduzível com o aumento da demanda miocárdica. Dor em vários dentes molares ou pré-molares superiores não aliviada com anestesia dos dentes pode indicar *rinossinusite maxilar*.

A *arterite das células gigantes* é notória por provocar cefaleia, porém também pode causar dor facial ou de garganta sem cefaleia. A claudicação da mandíbula e da língua com a mastigação ou com a fala é relativamente comum. O infarto da língua é raro. Os pacientes com tireoidite subaguda muitas vezes apresentam dor referida na face ou na mandíbula antes de a glândula tireoide sensível e o hipertireoidismo transitório serem observados.

A “síndrome da boca ardente” (*glossodinia*) ocorre na ausência de causa identificável (p. ex., deficiência de vitamina B_{12}, de ferro, diabetes melito, infecção leve por *Candida,* sensibilidade a alimentos ou xerostomia discreta) e afeta predominantemente as mulheres na pós-menopausa. A etiologia pode ser neuropática. O clonazepam, ácido α-lipoico e terapia comportamental cognitiva beneficiam alguns pacientes. Alguns casos associados aos inibidores da enzima conversora da angiotensina tiveram remissão quando o medicamento foi interrompido.

DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A saliva é essencial à saúde oral. Sua ausência acarreta cáries dentárias, doença periodontal e dificuldades para usar próteses dentárias, mastigar e falar. Seus principais componentes, água e mucina, servem como solvente de limpeza e líquido lubrificante. Além disso, ela contém fatores antimicrobianos (p. ex., lisozima, lactoperoxidase, IgA secretora), fator de crescimento epidérmico, minerais e sistemas de tamponamento. As principais glândulas salivares secretam intermitentemente em resposta à estimulação autonômica, que se intensifica durante uma refeição, mas, de outra forma, é baixa. Centenas de glândulas menores nos lábios e bochechas secretam muco continuamente. Consequentemente, a função oral fica prejudicada quando a função salivar é reduzida. A sensação de boca seca (*xerostomia*) é percebida quando o fluxo salivar diminui 50%. A etiologia mais comum é medicação, especialmente fármacos com propriedades anticolinérgicas, mas também alfa e betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. As outras causas são a síndrome de Sjögren, parotidite crônica, obstrução do ducto salivar, diabetes melito, HIV/Aids e radioterapia que inclua as glândulas salivares no campo (p. ex., para doença de Hodgkin e os cânceres de cabeça e pescoço). O tratamento envolve a eliminação ou limitação dos medicamentos implicados, cuidados dentários preventivos e líquido oral suplementar ou substitutos salivares. O uso de menta ou chicletes sem açúcar pode estimular a secreção salivar se a disfunção for leve. Quando tecido exócrino suficiente permanece, mostrou-se que a pilocarpina ou a cevimelina aumentam as secreções. Substitutos comerciais de saliva ou géis aliviam o ressecamento. A suplementação com flúor é crucial para prevenir cáries.

A *sialolitíase* apresenta-se mais frequentemente como tumefação dolorosa, mas, em alguns casos, apenas como tumefação ou dor. O tratamento conservador consiste em calor local, massagem e hidratação. A promoção da secreção salivar com pastilhas de menta ou limão elimina os cálculos menores. A antibioticoterapia é necessária quando há suspeita de infecção bacteriana. Em adultos, a *parotidite bacteriana aguda* é unilateral e mais comumente afeta os pacientes desidratados e debilitados no pós-operatório. O *Staphylococcus aureus* (incluindo as formas resistentes à meticilina) e as bactérias anaeróbias são os patógenos mais comuns. A *sialadenite* bacteriana crônica resulta de secreção salivar diminuída e infecção bacteriana recorrente. Quando a infecção bacteriana suspeita não responde ao tratamento, o diagnóstico diferencial deve ser ampliado para incluir neoplasias benignas e malignas, distúrbios linfoproliferativos, síndrome de Sjögren, sarcoidose, tuberculose, linfadenite, actinomicose e granulomatose com poliangeíte. Aumento parotídeo indolor bilateral ocorre no diabetes melito, na cirrose, na bulimia, na infecção pelo HIV/Aids e com certos fármacos (p. ex., iodeto, propiltiouracila).

O *adenoma pleomorfo* compreende cerca de 66% das neoplasias salivares. A parótida é a principal glândula salivar acometida, e o tumor se apresenta como massa firme, de crescimento lento. Embora benigno, a recorrência será comum se a ressecção for incompleta. Os tumores malignos, como o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico e adenocarcinoma, tendem a crescer com relativa rapidez, dependendo do grau. Podem ulcerar e invadir nervos, causando dormência e paralisia facial. A ressecção cirúrgica é o tratamento primário. A radioterapia (principalmente a terapia com feixe de nêutrons) é usada quando não é possível fazer cirurgia e pós-ressecção para certos tipos histológicos com um alto risco de recidiva. Os tumores malignos da glândula salivar têm uma taxa de sobrevida após 5 anos de cerca de 68%.

ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA A PACIENTES COM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS COMPLEXAS

A assistência odontológica de rotina (p. ex., extração não complicada, desbaste e limpeza, restauração dentária e procedimento de canal da raiz) é completamente segura. As preocupações mais comuns relacionadas com a assistência a pacientes com doenças clínicas são sangramento excessivo em pacientes em uso de anticoagulantes, infecção das valvas cardíacas e dispositivos protéticos por disseminação hematogênica a partir da flora oral, bem como complicações cardiovasculares resultantes de vasopressores utilizados como anestésicos locais durante o tratamento dentário. A experiência confirma que os riscos de qualquer uma dessas complicações são muito baixos.

Os pacientes que estão sendo submetidos a extração dentária ou cirurgia alveolar e gengival raramente apresentam hemorragia que não possa ser controlada quando o anticoagulante varfarina é mantido dentro da faixa terapêutica atualmente recomendada para a prevenção de trombose venosa, fibrilação atrial ou complicações de valva cardíaca mecânica. Contudo, as complicações embólicas e morte têm sido descritas durante a anticoagulação subterapêutica. A anticoagulação terapêutica deve ser confirmada antes e mantida durante o procedimento. Da mesma forma, baixas doses de ácido acetilsalicílico (p. ex., 81-325 mg) podem continuar a ser administradas de forma segura. Para pacientes em uso de ácido acetilsalicílico e uma outra medicação antiplaquetária (p. ex., clopidogrel), a decisão de continuar a segunda medicação antiplaquetária deve ser baseada na consideração individual dos riscos de trombose e de sangramento.

Os pacientes com risco de endocardite bacteriana **(Cap. 155)** devem manter higiene oral adequada, incluindo uso de fio dental e limpeza profissional regular. Atualmente, as orientações recomendam que os antibióticos profiláticos sejam restritos àqueles pacientes sob alto risco de endocardite bacteriana que serão submetidos a procedimentos orais e dentários que envolvem manipulação significativa do tecido gengival ou periapical ou penetração da mucosa oral. Se houver sangramento inesperado, antibióticos administrados nas primeiras 2 horas após o procedimento fornecem profilaxia eficaz.

A disseminação bacteriana hematogênica de infecção oral sem dúvida pode causar infecção tardia de próteses articulares e, por isso, exige a remoção do tecido infectado (p. ex., drenagem, extração, procedimento de canal) e antibioticoterapia apropriada. Entretanto, não há evidências de infecção articular protética tardia após procedimentos dentários de rotina. Por essa razão, a profilaxia com antibióticos não é recomendada antes de cirurgia dentária em pacientes com pinos, parafusos e placas ortopédicas. A profilaxia com antibióticos é recomendada nos primeiros 2 anos após a substituição da articulação para pacientes que têm artropatia inflamatórias, imunossupressão, diabetes melito tipo 1, infecção em prótese articular prévia, hemofilia ou desnutrição.

Com frequência surge preocupação em torno do uso de vasoconstritores em pacientes com hipertensão e cardiopatia. Os vasoconstritores aumentam a profundidade e a duração da anestesia local, reduzindo, assim, a dose anestésica e a toxicidade em potencial. Se a injeção intravascular for evitada, pode-se usar lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (limitado a um total de 0,036 mg de epinefrina) seguramente naqueles com hipertensão controlada e doença arterial coronariana estável, arritmia ou insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter cautela nos pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos e betabloqueadores não seletivos, porque esses fármacos podem potencializar o efeito da epinefrina.

Os tratamentos dentários eletivos devem ser adiados por pelo menos 1 mês e preferencialmente por 6 meses após infarto agudo do miocárdio, depois do qual o risco de reinfarto é baixo, desde que o paciente se encontre clinicamente estável (p. ex., ritmo e angina estáveis e sem insuficiência cardíaca). Os pacientes que sofreram um AVE devem ter seu tratamento dentário eletivo adiado por seis meses. Em ambas as situações, a redução eficaz do estresse requer bom controle da dor, o que inclui o uso de uma quantidade mínima de vasoconstritor necessária para fornecer boa hemostasia e boa anestesia local.

A terapia com bisfosfonatos está associada à *osteonecrose* da mandíbula. Contudo, o risco com terapia com bisfosfonato oral é muito baixo. A maioria dos pacientes acometidos recebeu terapia com dose alta de aminobisfosfonato para mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático e foi submetida a extração de dentes ou cirurgia dentária. As lesões intraorais, das quais 66% são dolorosas, surgem como osso rijo exposto de coloração branco-amarelada envolvendo a mandíbula ou maxila. Os testes de rastreamento para determinar o risco de osteonecrose não são confiáveis. Os pacientes selecionados para terapia com aminobisfosfonato devem receber assistência dentária preventiva que reduz o risco de infecções e a necessidade de futura cirurgia.

HALITOSE

A halitose origina-se na cavidade oral ou nas vias nasais. Os compostos voláteis de enxofre resultantes da deterioração bacteriana dos alimentos e restos celulares são responsáveis pelo odor fétido. A doença periodontal, cáries, formas agudas da gengivite, dentaduras mal ajustadas, abscesso oral e revestimento lingual são causas comuns. O tratamento inclui corrigir higiene inadequada, tratar infecções e escovação da língua. A hipossalivação pode produzir e exacerbar a halitose. As bolsas de deterioração nas criptas amigdalares, divertículo esofágico, estase esofágica (p. ex., acalasia, estenose), rinossinusite e abscesso pulmonar são responsáveis em alguns casos. Algumas doenças sistêmicas produzem odores distintos: insuficiência renal (amoníaco), hepática (de peixe) e cetoacidose (semelhante a fruta). A gastrite por *Helicobacter pylori* também pode produzir hálito amoníaco. Se o paciente se apresentar devido à halitose, mas não houver detecção de odor, então a pseudo-halitose ou halitofobia devem ser considerados.

ENVELHECIMENTO E SAÚDE ORAL

Apesar de a queda de dentes e a doença dentária não serem consequências normais da idade, ocorre uma ordem complexa de alterações estruturais e funcionais que acontecem com a idade que podem afetar a saúde oral. As alterações sutis na estrutura dentária (p. ex., espaço e volume pulpares diminuídos, esclerose dos túbulos da dentina e proporções alteradas do conteúdo nervosa e vascular da polpa) resultam na eliminação ou diminuição da sensibilidade à dor e uma redução na capacidade reparadora dos dentes. Além disso, a substituição gordurosa dos ácinos salivares associada à idade pode reduzir a reserva fisiológica, aumentando, assim, o risco de xerostomia. Em adultos mais velhos saudáveis, há uma redução mínima, se houver, no fluxo salivar.

Frequentemente, ocorre higiene oral precária quando a saúde falha ou quando os pacientes perdem a destreza manual e a flexibilidade dos membros superiores. Essa situação é particularmente comum entre adultos mais velhos residentes em instituições de longa permanência e deve ser enfatizada porque já se demonstrou que a limpeza oral e os cuidados dentários regulares reduzem a incidência de pneumonia e doença oral bem como o risco de mortalidade nessa população. Outros riscos para a deterioração dentária incluem exposição limitada ao flúor. Sem os cuidados assíduos, a deterioração pode tornar-se completamente avançada, ainda que permaneça assintomática. Consequentemente, boa parte do dente – ou o dente inteiro – pode ser destruída antes que o processo seja detectado.

A doença periodontal, uma causa de perda dentária, é indicada pela perda da altura do osso alveolar. Mais de 90% dos norte-americanos apresentam algum grau de doença periodontal aos 50 anos de idade. Os adultos sadios que não apresentam perda óssea alveolar significativa até a sexta década de vida não costumam ter piora expressiva com o avanço da idade.

A ausência completa de dentes com a idade avançada, embora menos comum que nas décadas anteriores, ainda afeta aproximadamente 50% da população norte-americana com ≥ 85 anos de idade. A fala, a mastigação e as feições são intensamente afetadas. A ausência de dentes também pode piorar a apneia obstrutiva do sono, particularmente naqueles sem sintomas enquanto usam dentaduras. As dentaduras podem melhorar a articulação verbal e restaurar as feições faciais diminuídas. A mastigação também pode ser restaurada; contudo os pacientes que esperam que as dentaduras melhorem a ingestão oral frequentemente ficam desapontados. As próteses precisam de um período de ajustes. A dor pode resultar da fricção ou de lesões traumáticas provocadas pelo afrouxamento da dentadura. O ajuste inadequado e a higiene oral precária permitem o desenvolvimento da candidíase. A infecção fúngica pode ser assintomática ou dolorosa e é indicada por tecido liso eritematoso ou tecido granuloso adaptando-se a uma área coberta pela prótese. Os indivíduos com dentaduras e sem dentes naturais precisam de exames orais profissionais (anuais) regulares.

---

1 N. de R.T. V nervo craniano – trigêmeo. A dor pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada pelo toque do lábio ou da gengiva, pela escovação dos dentes ou mastigação.

2 N. de R.T. IX nervo craniano – glossofaríngeo.

46e

Atlas de manifestações orais de doenças

Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

O estado de saúde da cavidade oral está relacionado com doenças cardiovasculares, diabetes e outros distúrbios sistêmicos. Por essa razão, o exame da cavidade oral em busca de sinais dessas doenças é um componente essencial do exame físico. Este capítulo apresenta várias fotografias clínicas expressivas que ilustram alguns dos distúrbios descritos no **Capítulo 45**, Manifestações orais das doenças. Os distúrbios que afetam os dentes, os tecidos periodônticos e a mucosa oral também estão incluídos.

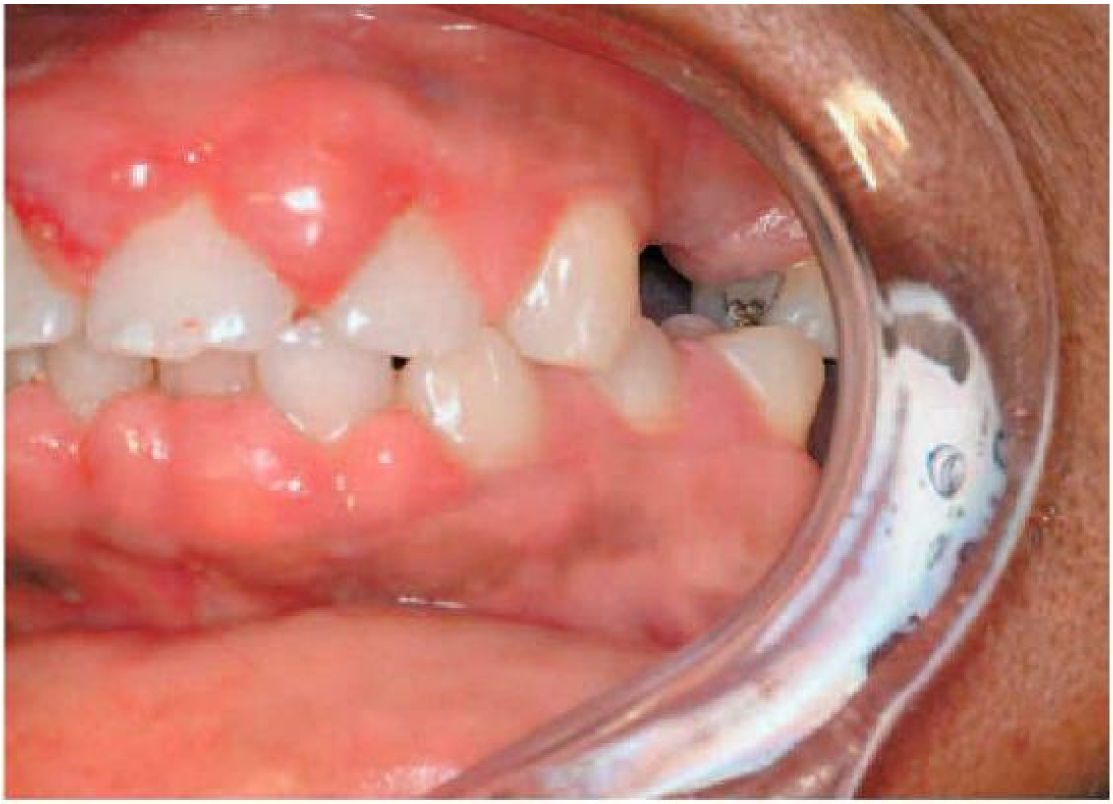

FIGURA 46e.1 **Hipertrofia gengival** secundária ao uso de um bloqueador dos canais de cálcio.

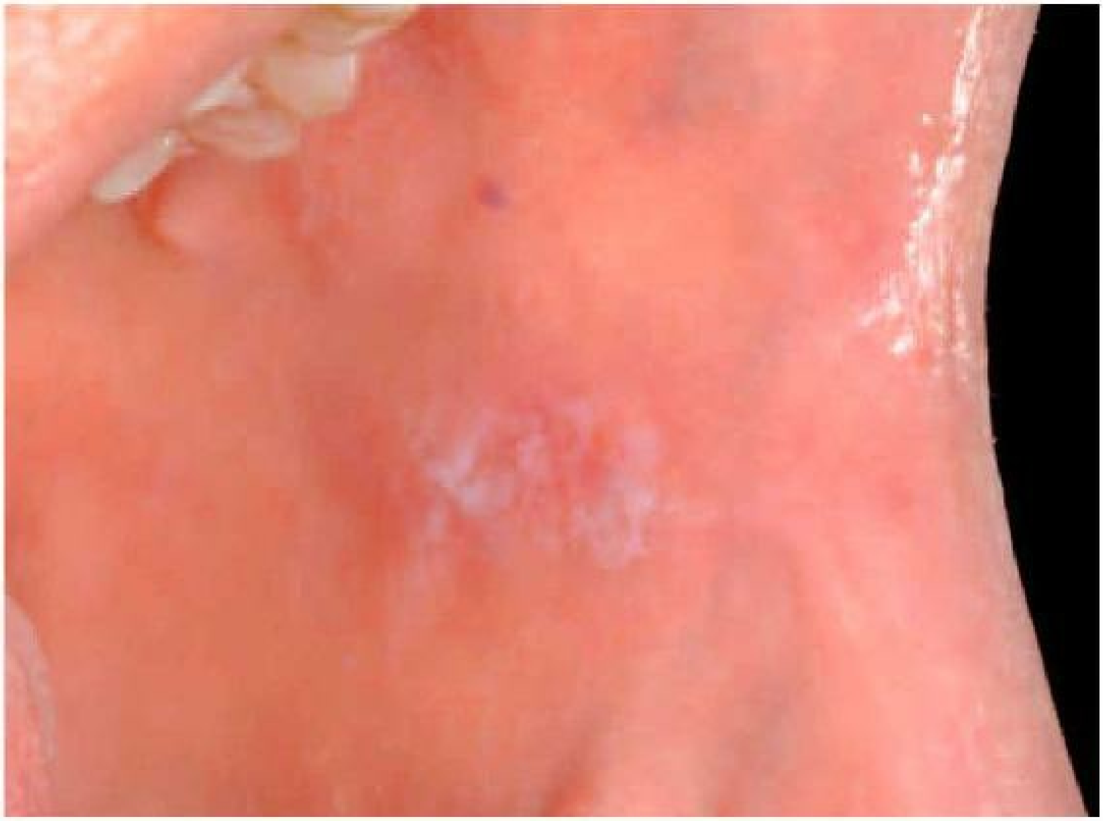

FIGURA 46e.2 Líquen plano oral.

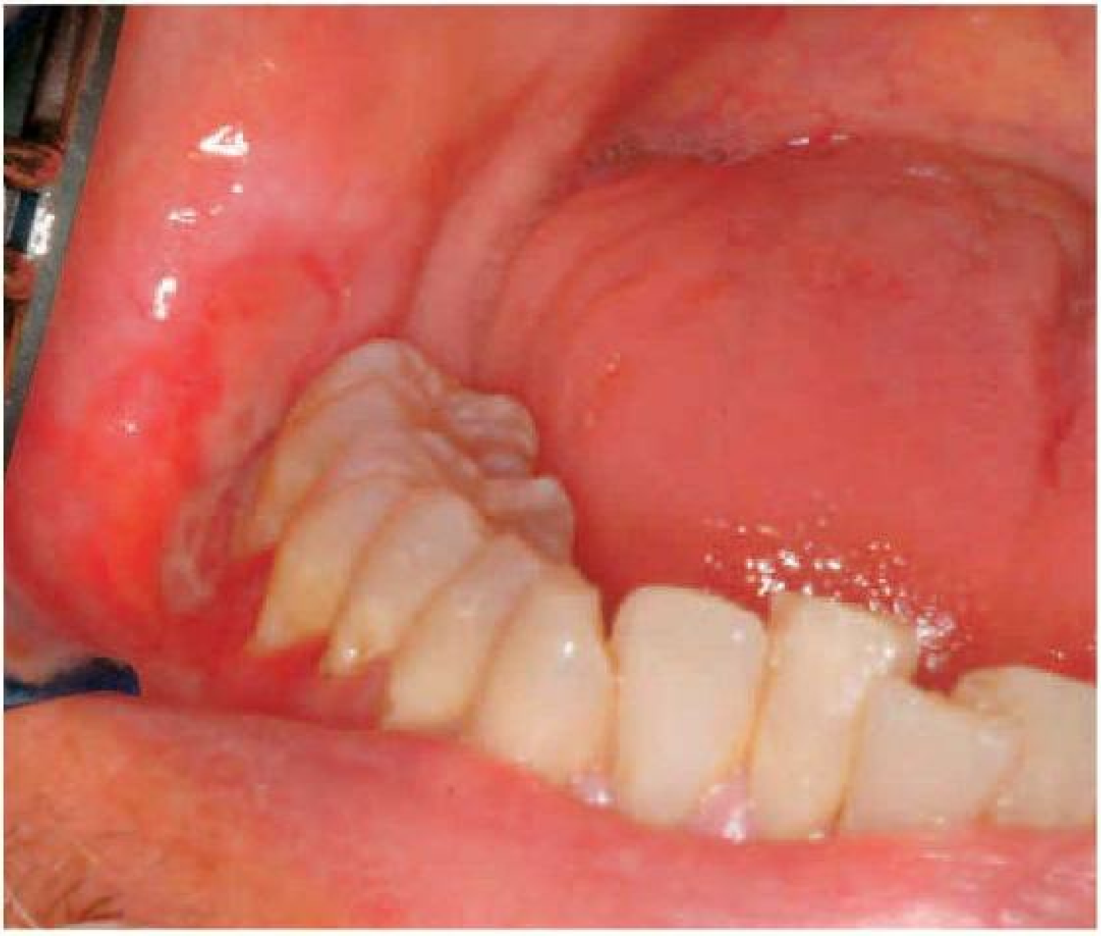

FIGURA 46e.3 **Líquen plano erosivo.**

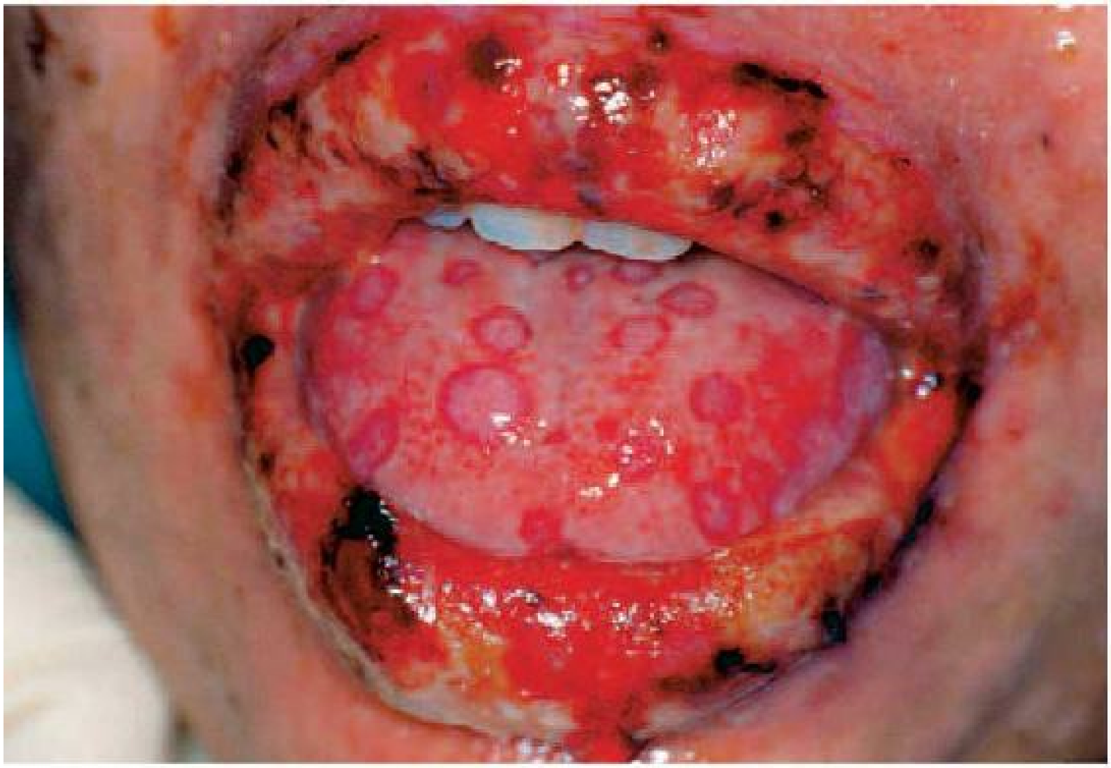

FIGURA 46e.4 **Síndrome de Stevens-Johnson** – reação à nevirapina.

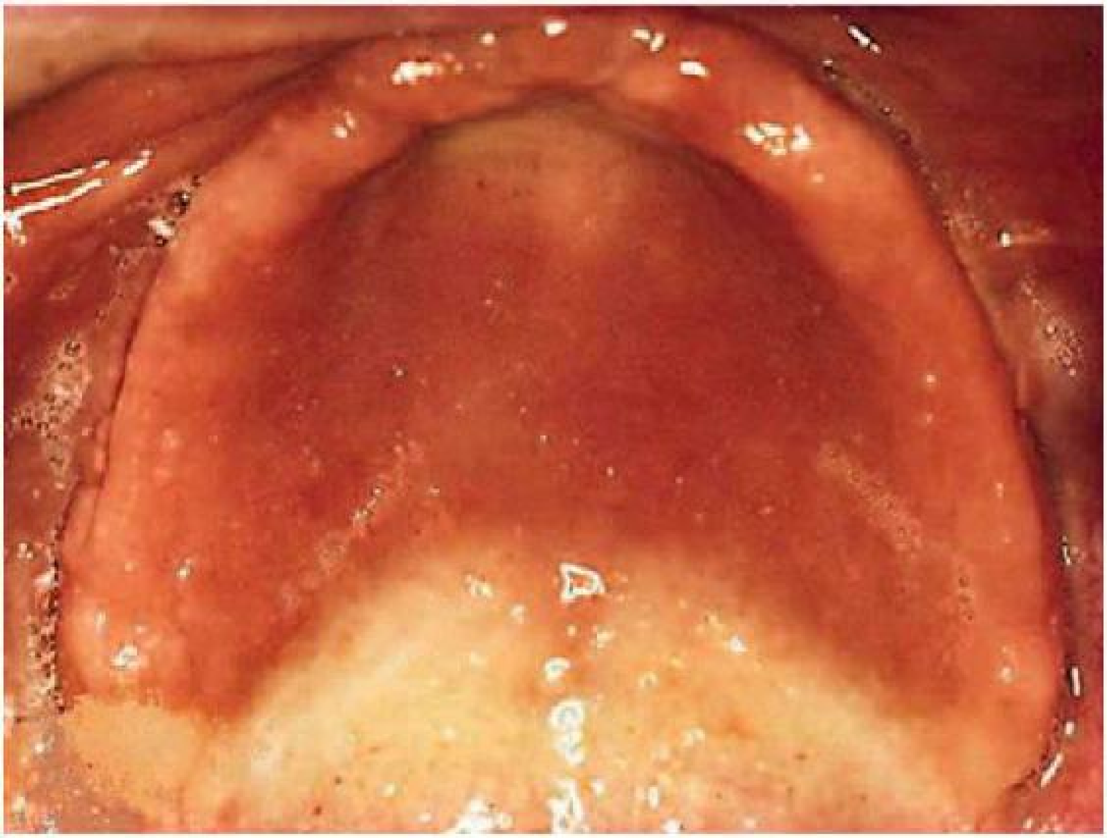

FIGURA 46e.5 **Candidíase eritematosa** sob uma dentadura (i.e., o paciente deve ser tratado para essa infecção fúngica).

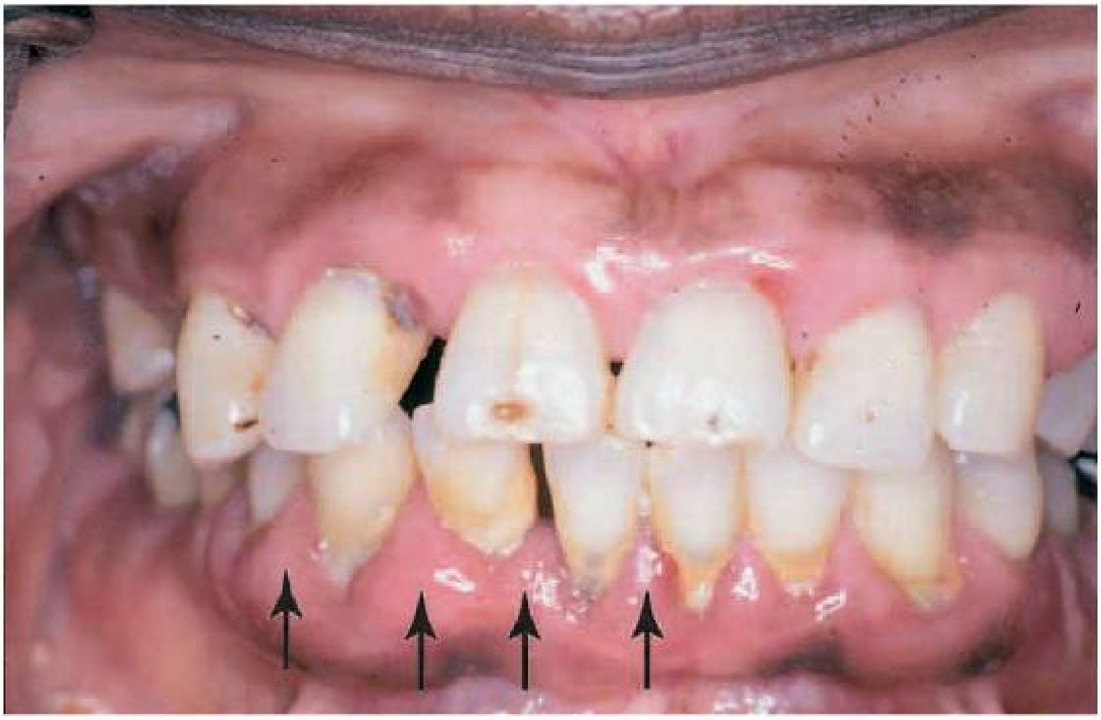

FIGURA 46e.6 Periodontite grave

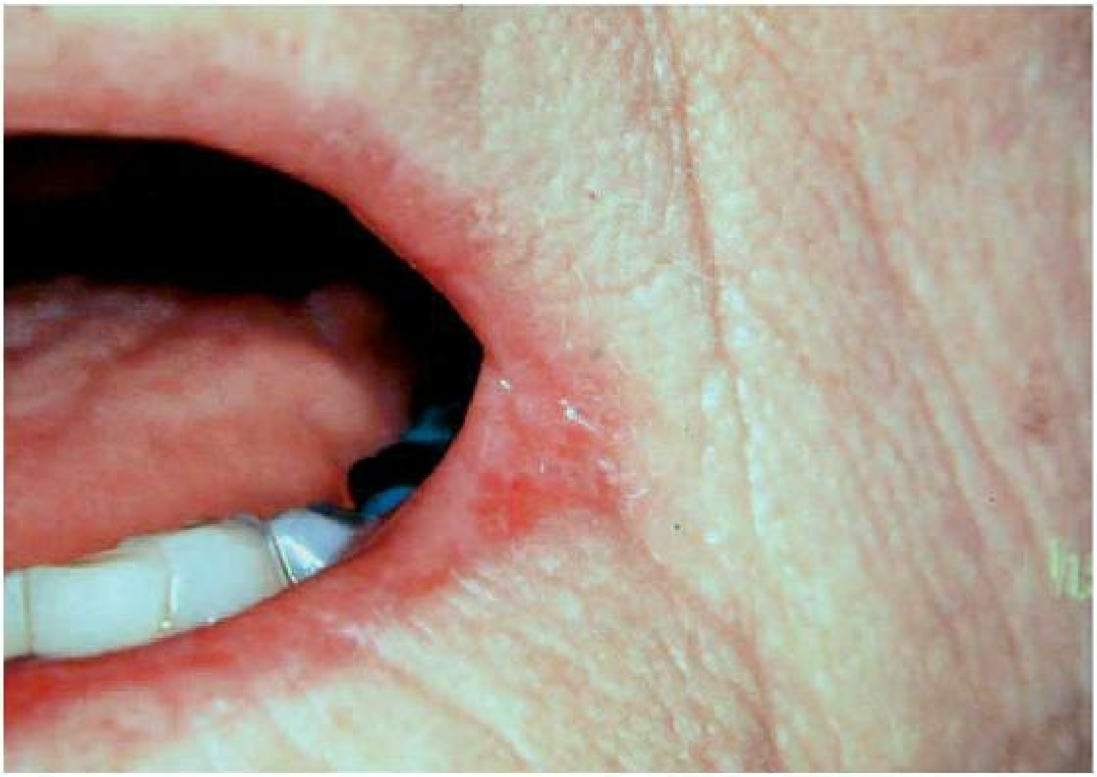

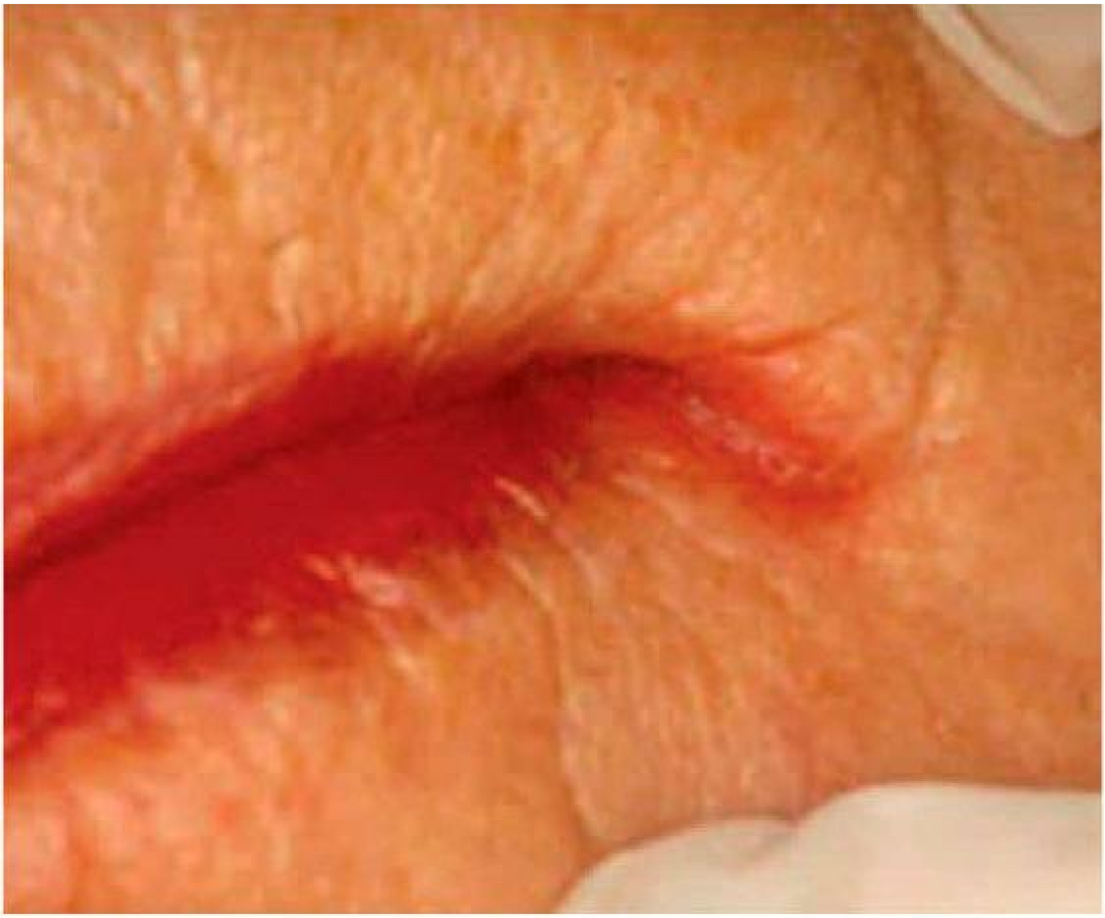

FIGURA 46e.7 Queilite angular.

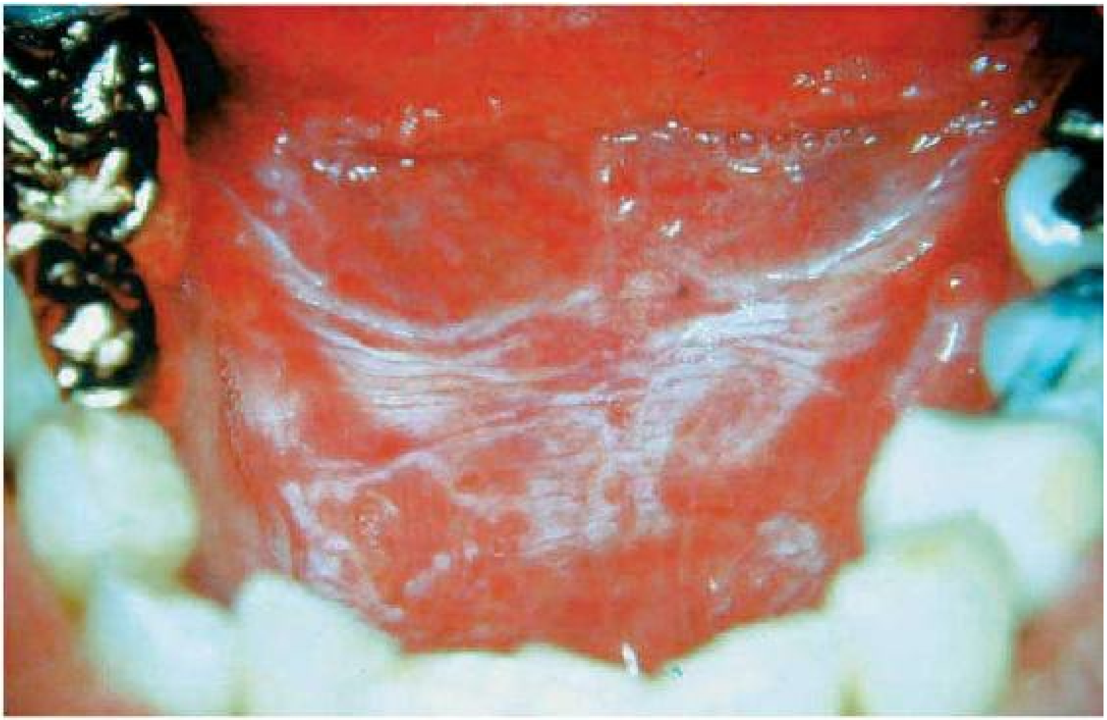

FIGURA 46e.8 Leucoplasia sublingual.

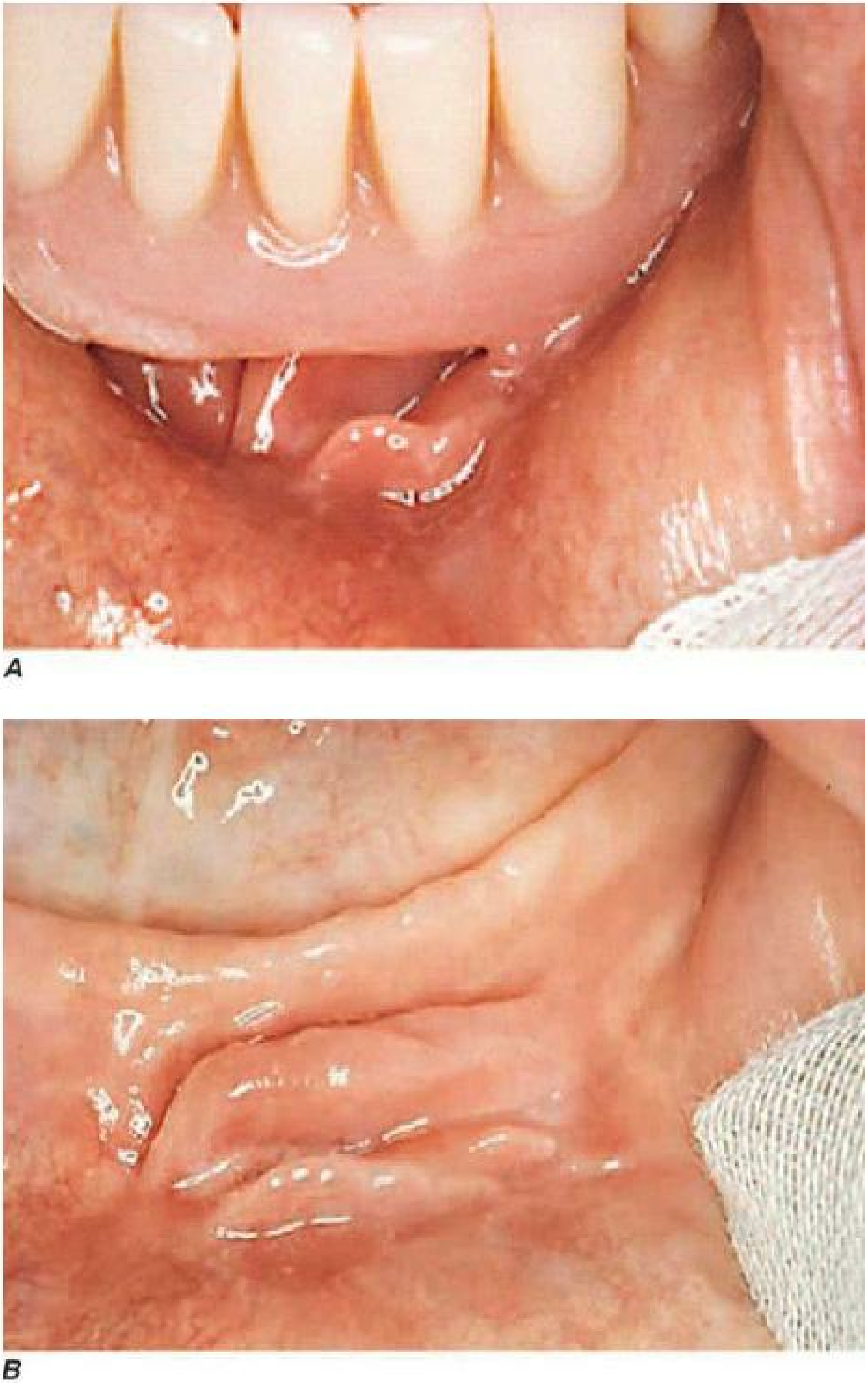

FIGURA 46e.9 ***A.*** Epúlide (hipertrofia gengival) sob a dentadura. ***B.*** *Epulis*

fissuratum.

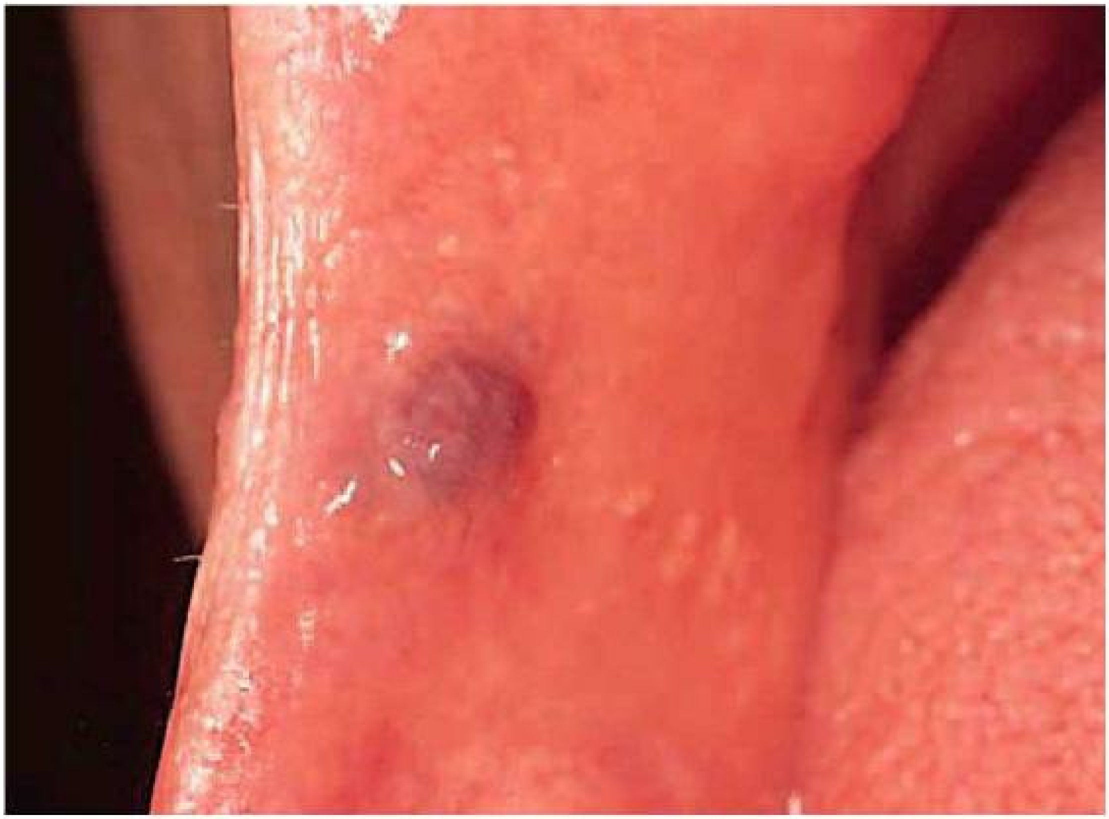

FIGURA 46e.10 Lesão traumática dentro da bochecha.

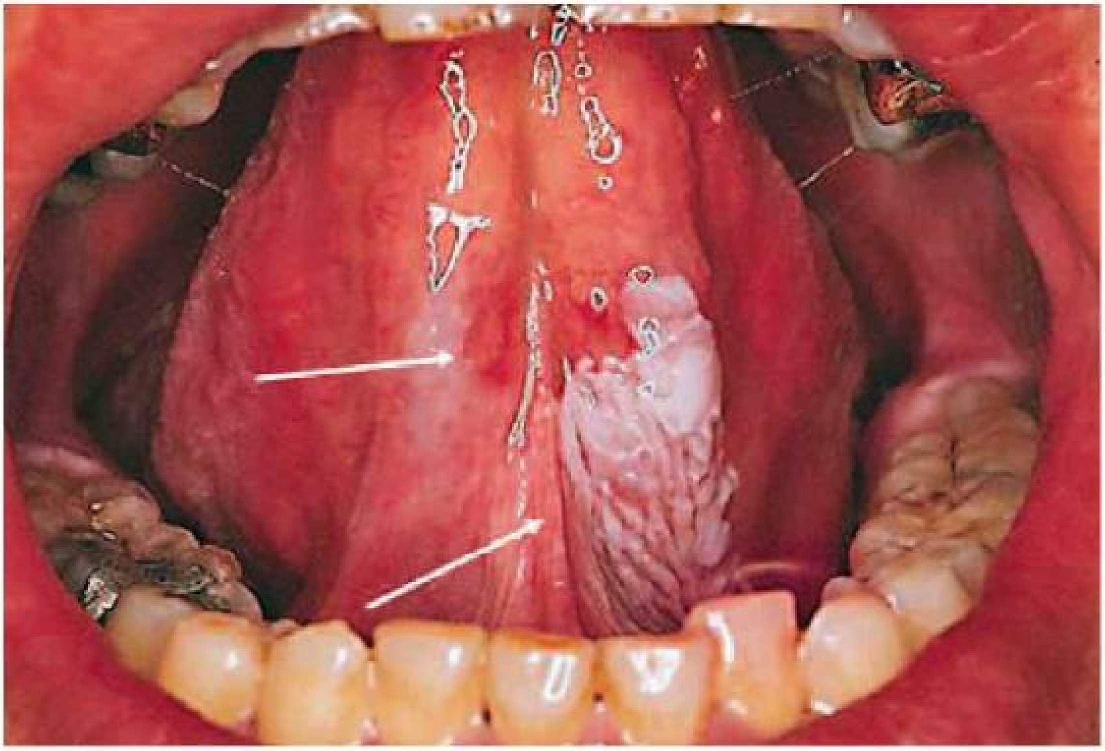

FIGURA 46e.11 Leucoplasia oral, subtipo leucoplasia homogênea.

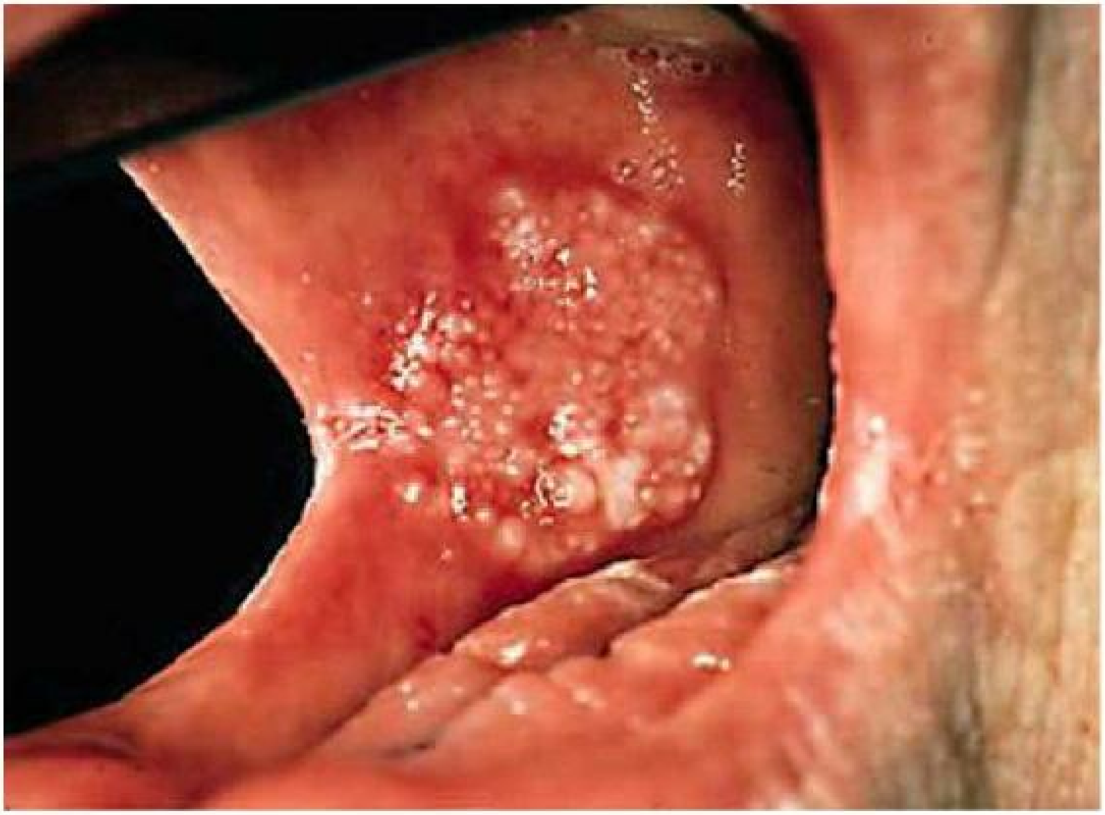

FIGURA 46e.12 Carcinoma oral.

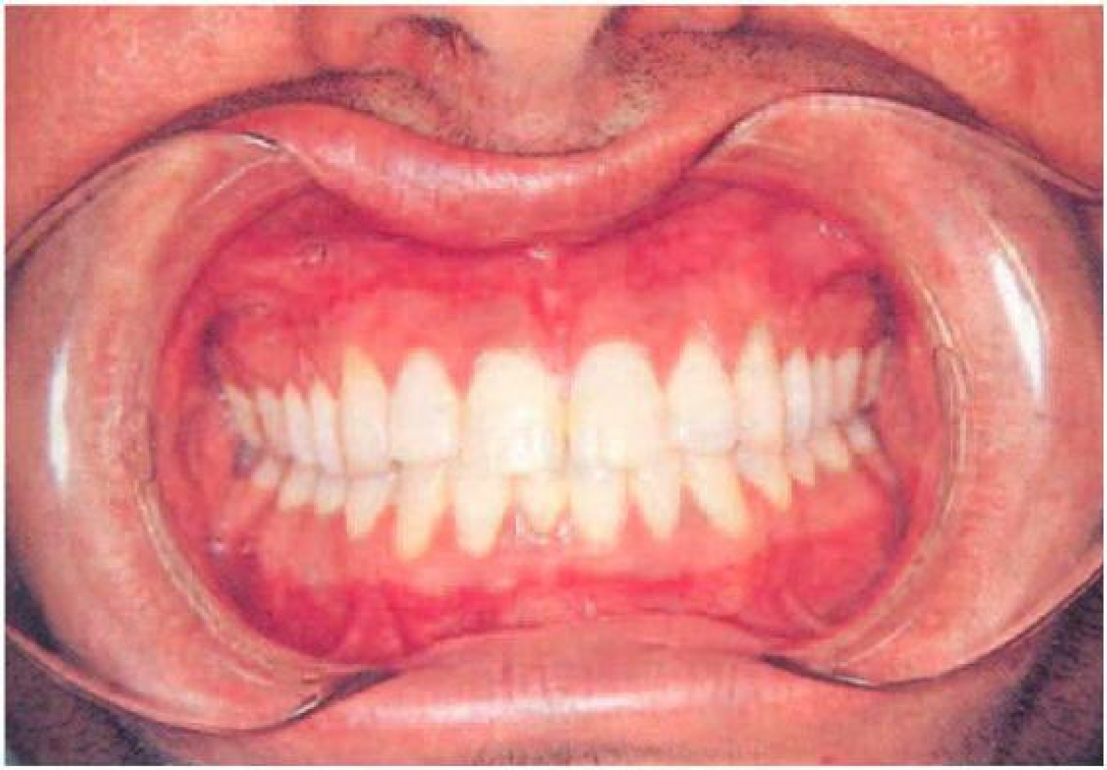

FIGURA 46e.13 Boca saudável.

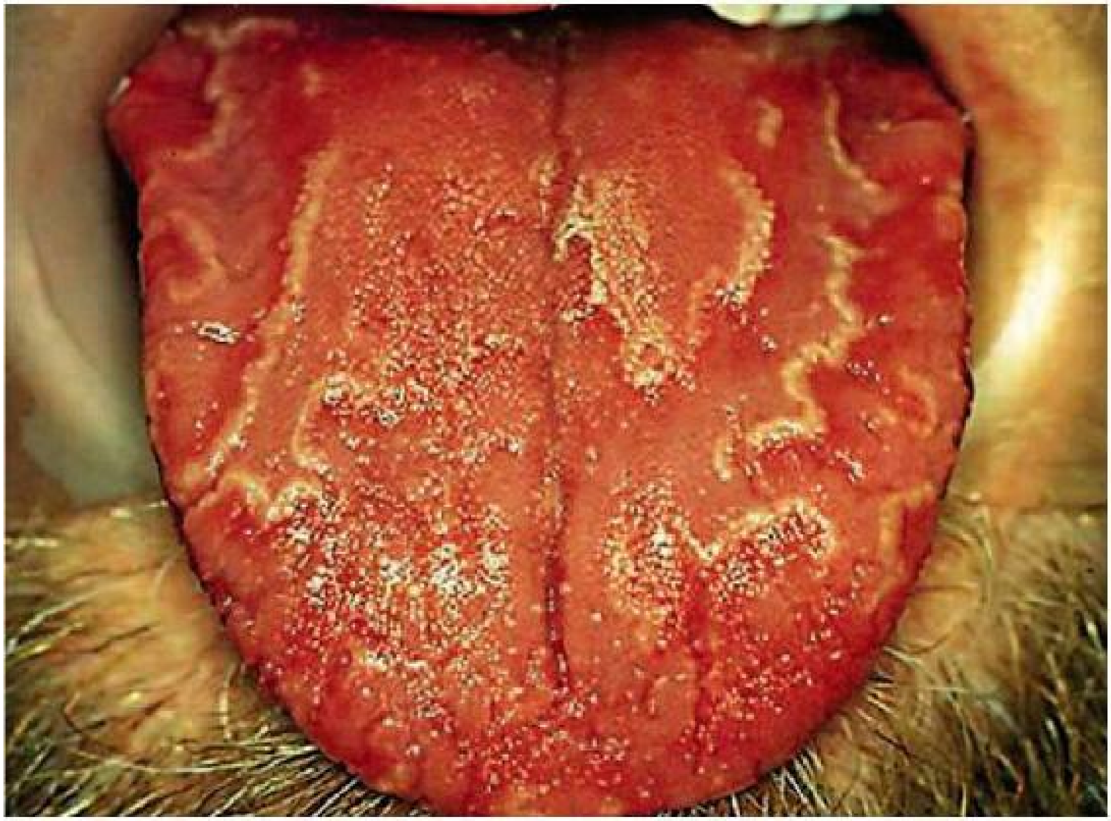

FIGURA 46e.14 Língua geográfica.

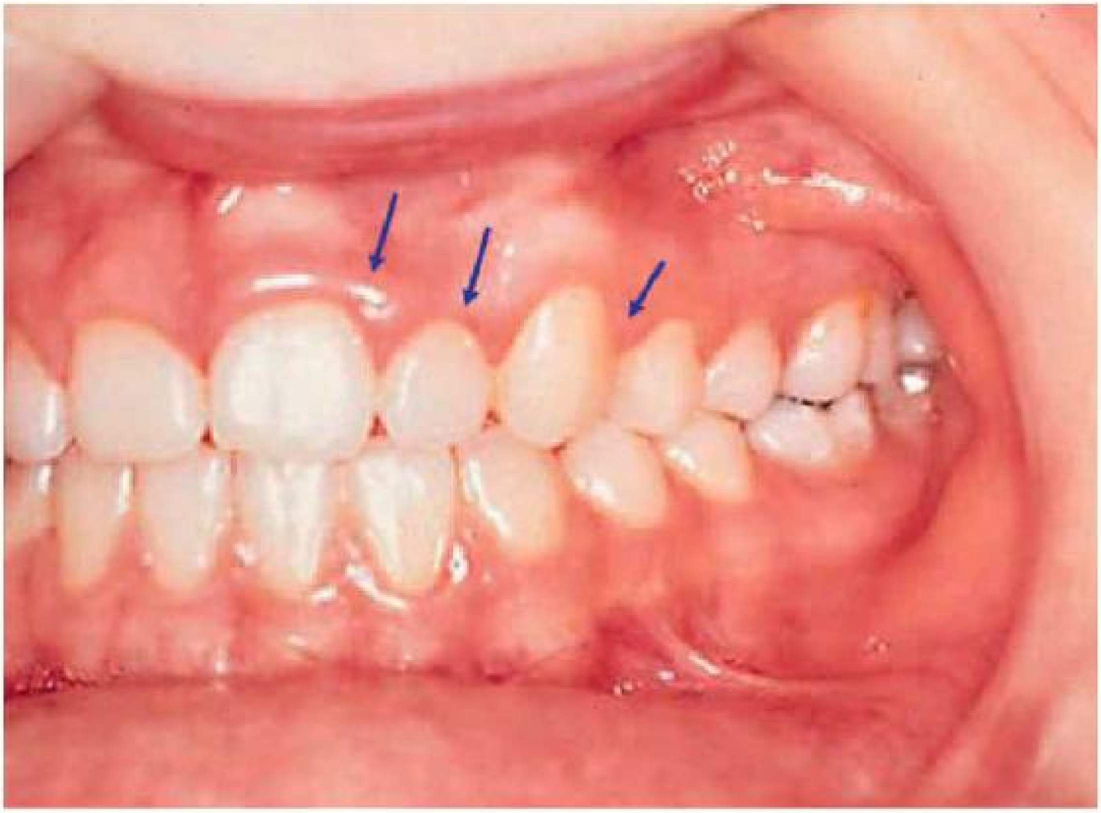

FIGURA 46e.15 Gengivite moderada.

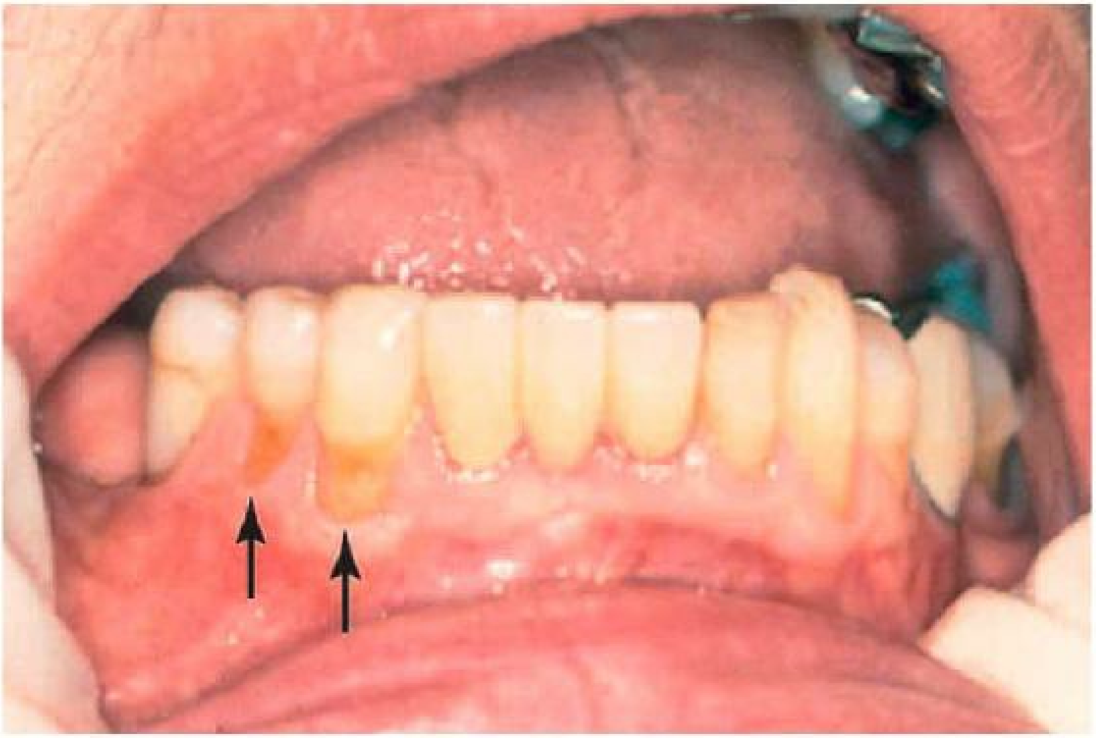

FIGURA 46e.16 **Recessão gengival.**

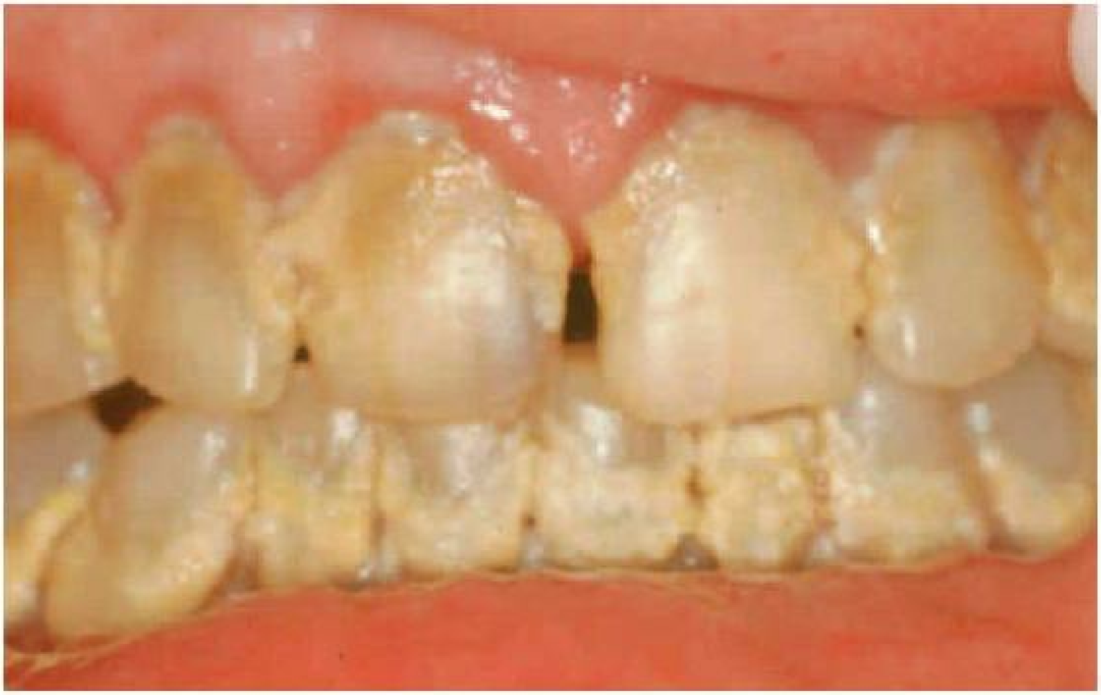

FIGURA 46e.17 **Cálculo maciço** e inflamação gengival.

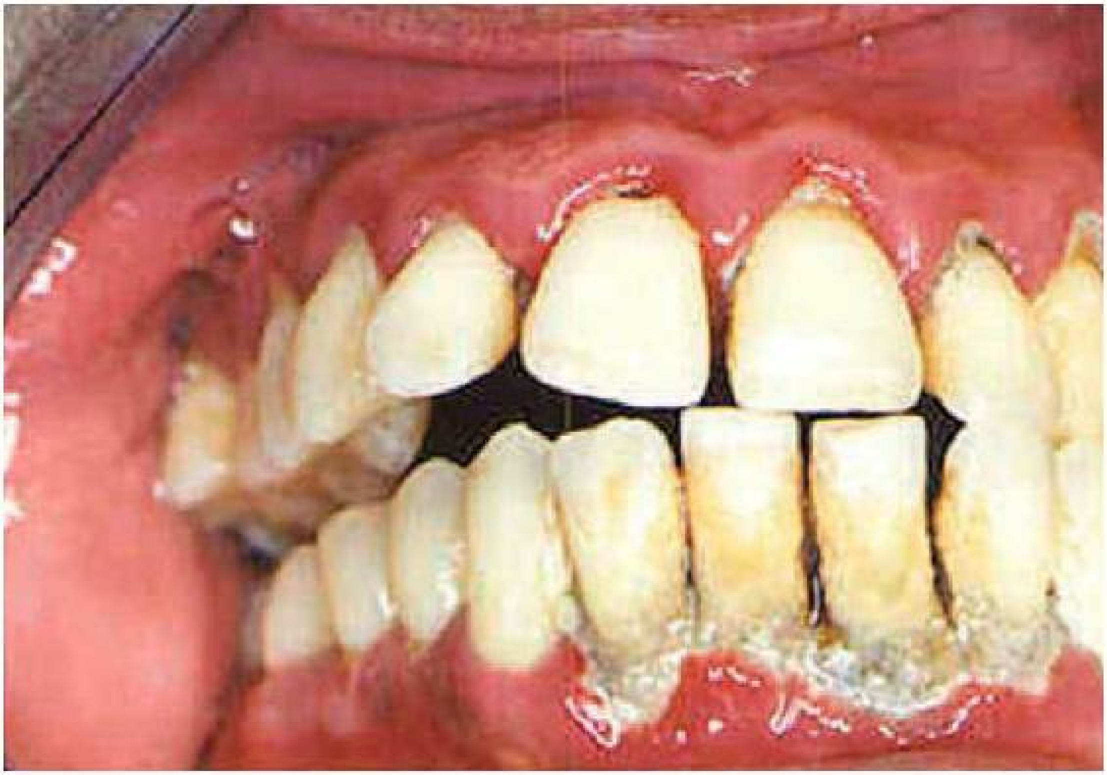

FIGURA 46e.18 Inflamação gengival grave e cálculo maciço.

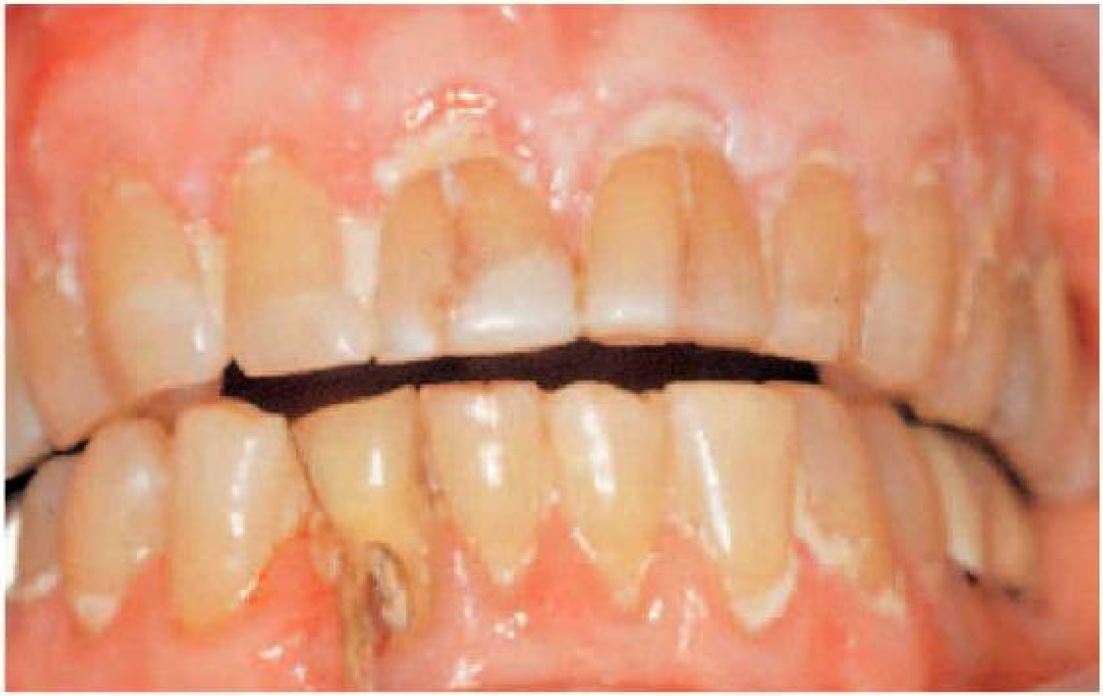

FIGURA 46e.19 Cárie da raiz na presença de doença periodôntica grave.

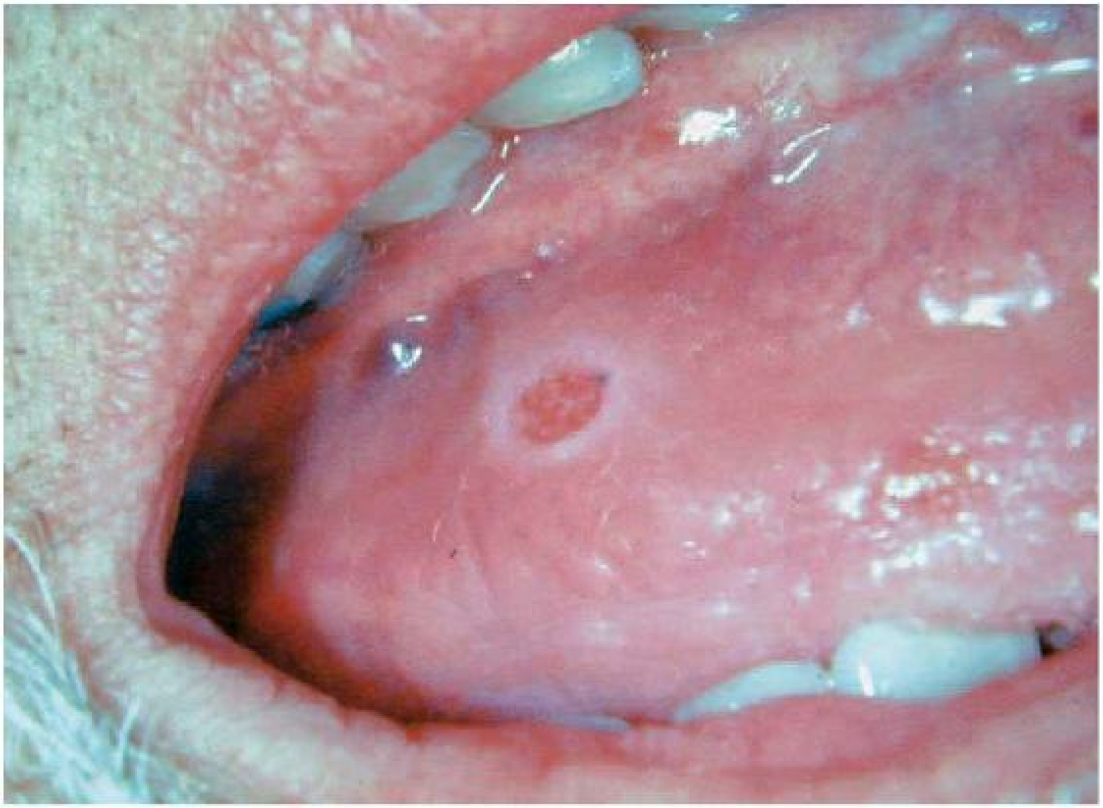

FIGURA 46e.20 Úlcera na borda lateral da língua – possível carcinoma.

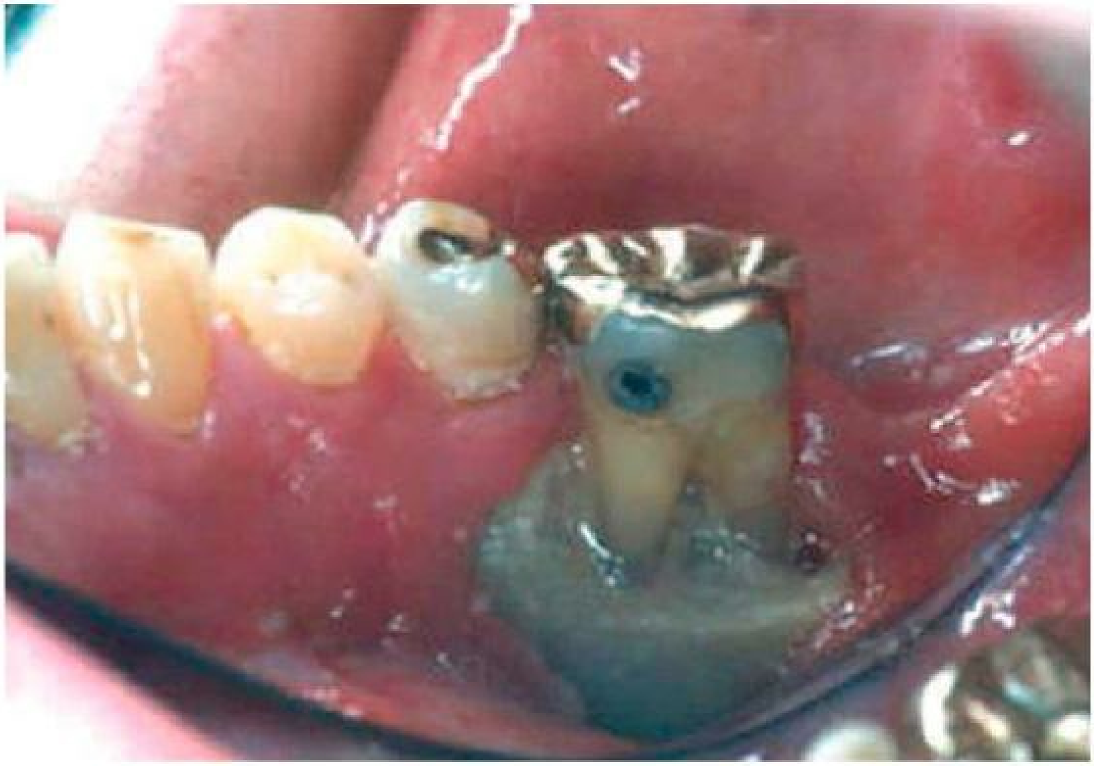

FIGURA 46e.21 Osteonecrose.

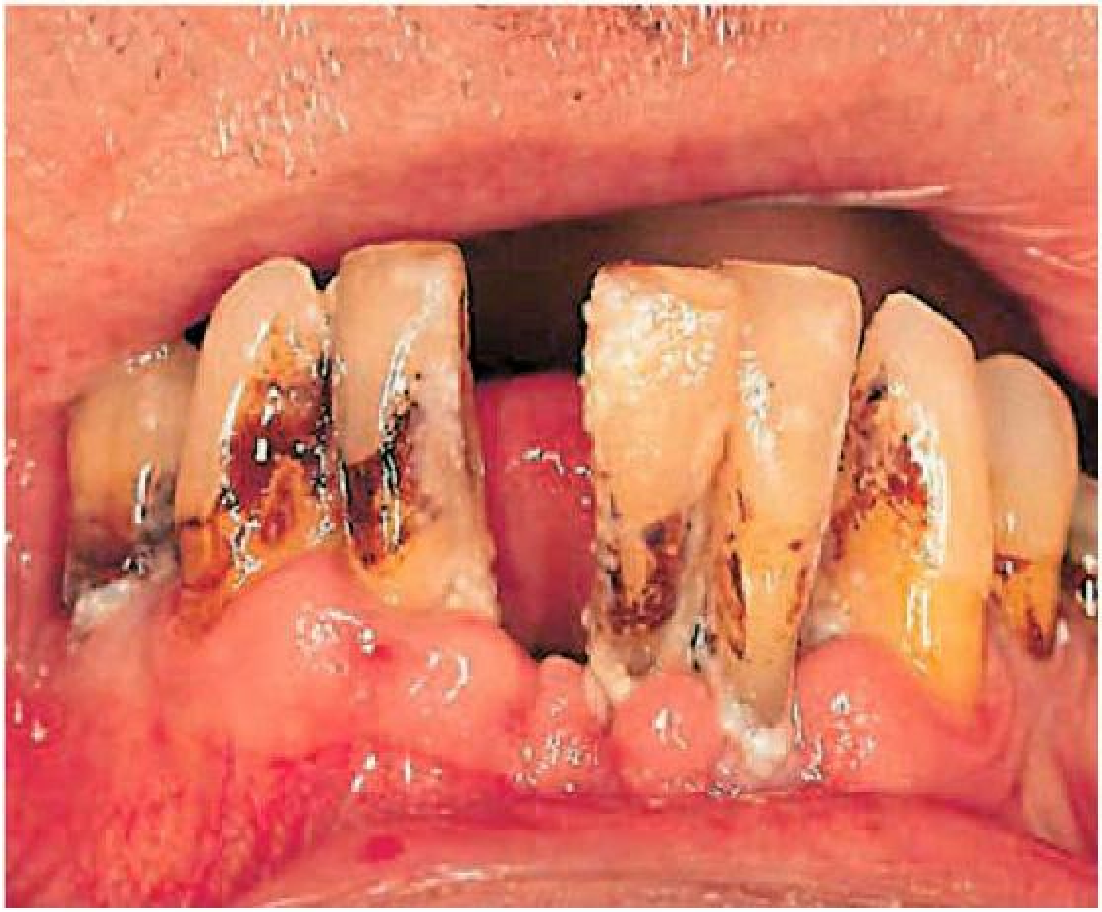

FIGURA 46e.22 Doença periodôntica grave, dente ausente e dentes muito móveis.

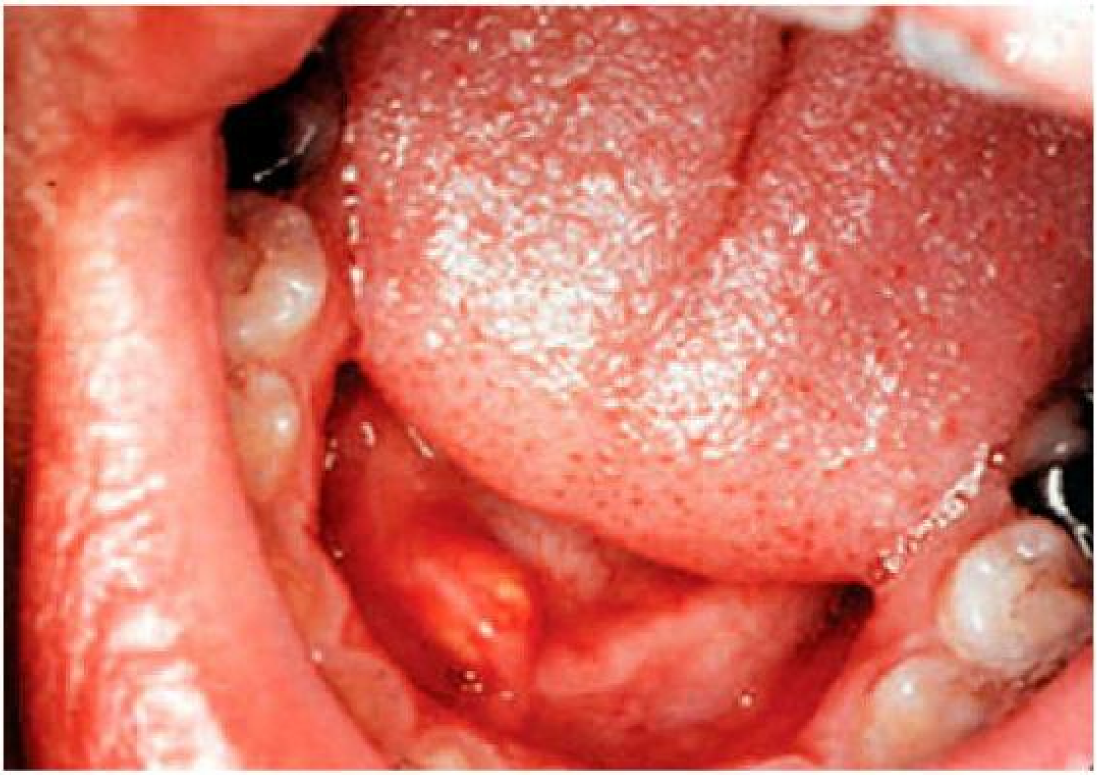

FIGURA 46e.23 Cálculo salivar.

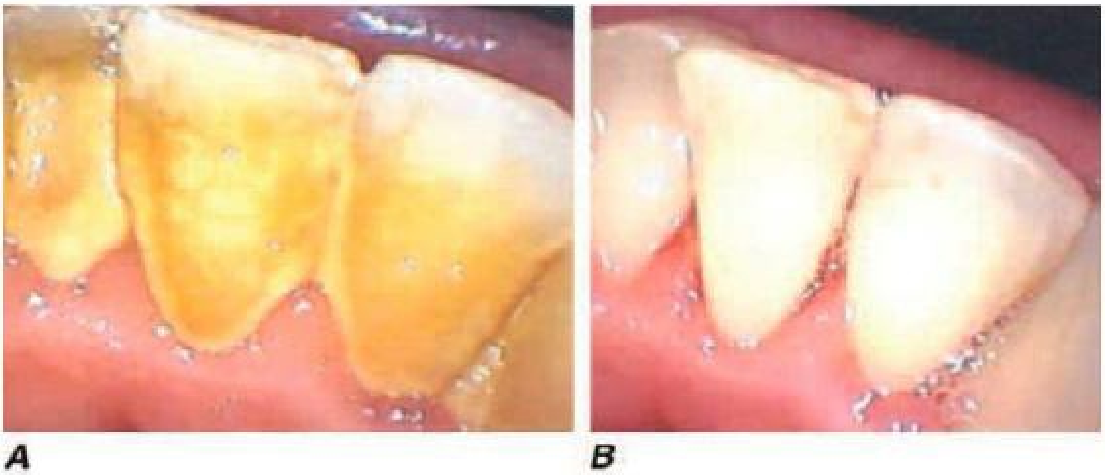

FIGURA 46e.24 ***A.*** Cálculo. ***B.*** Dentes limpos.

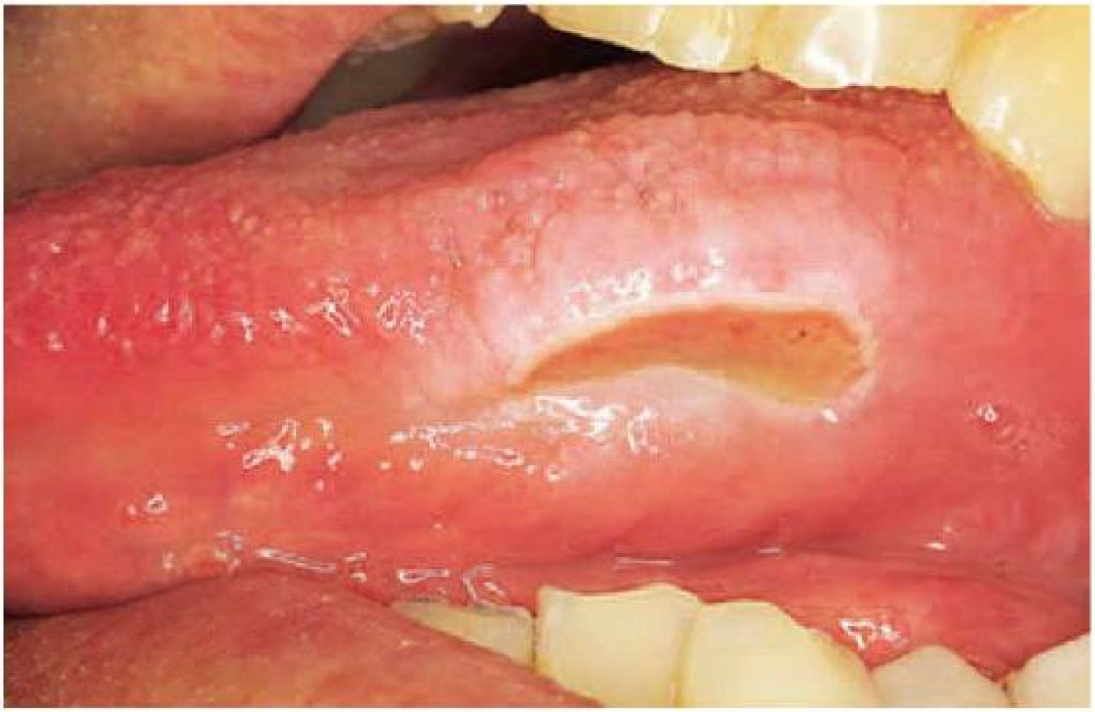

FIGURA 46e.25 **Úlcera traumática.**

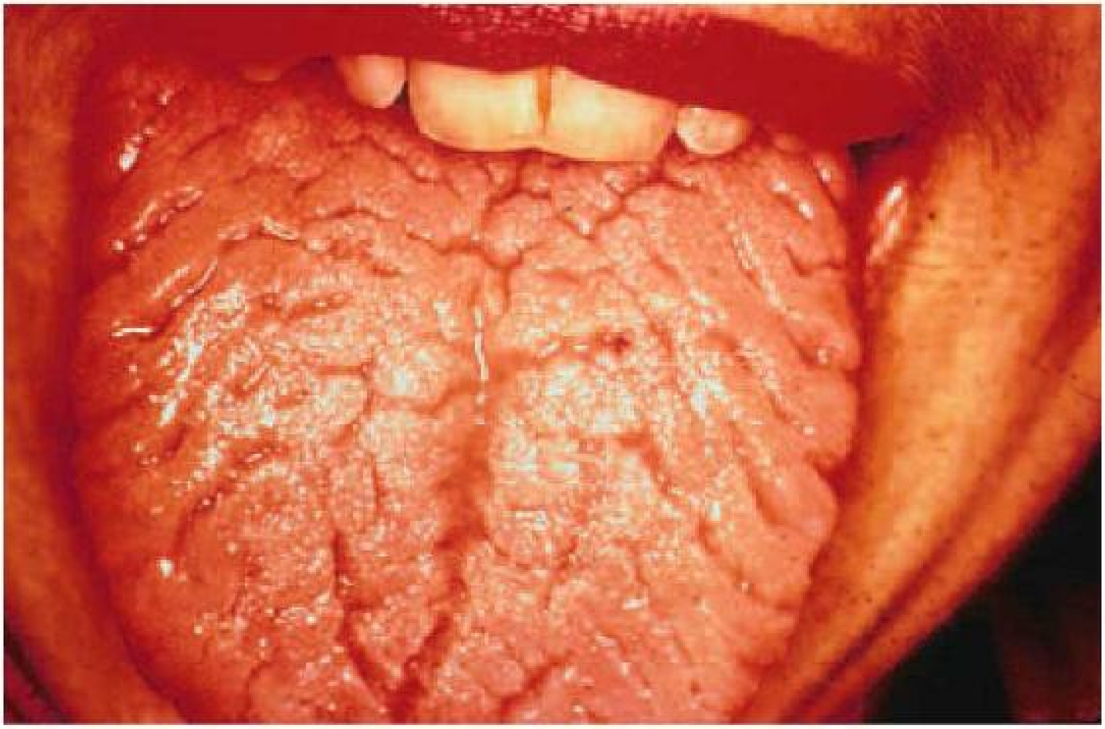

FIGURA 46e.26 **Língua fissurada.**

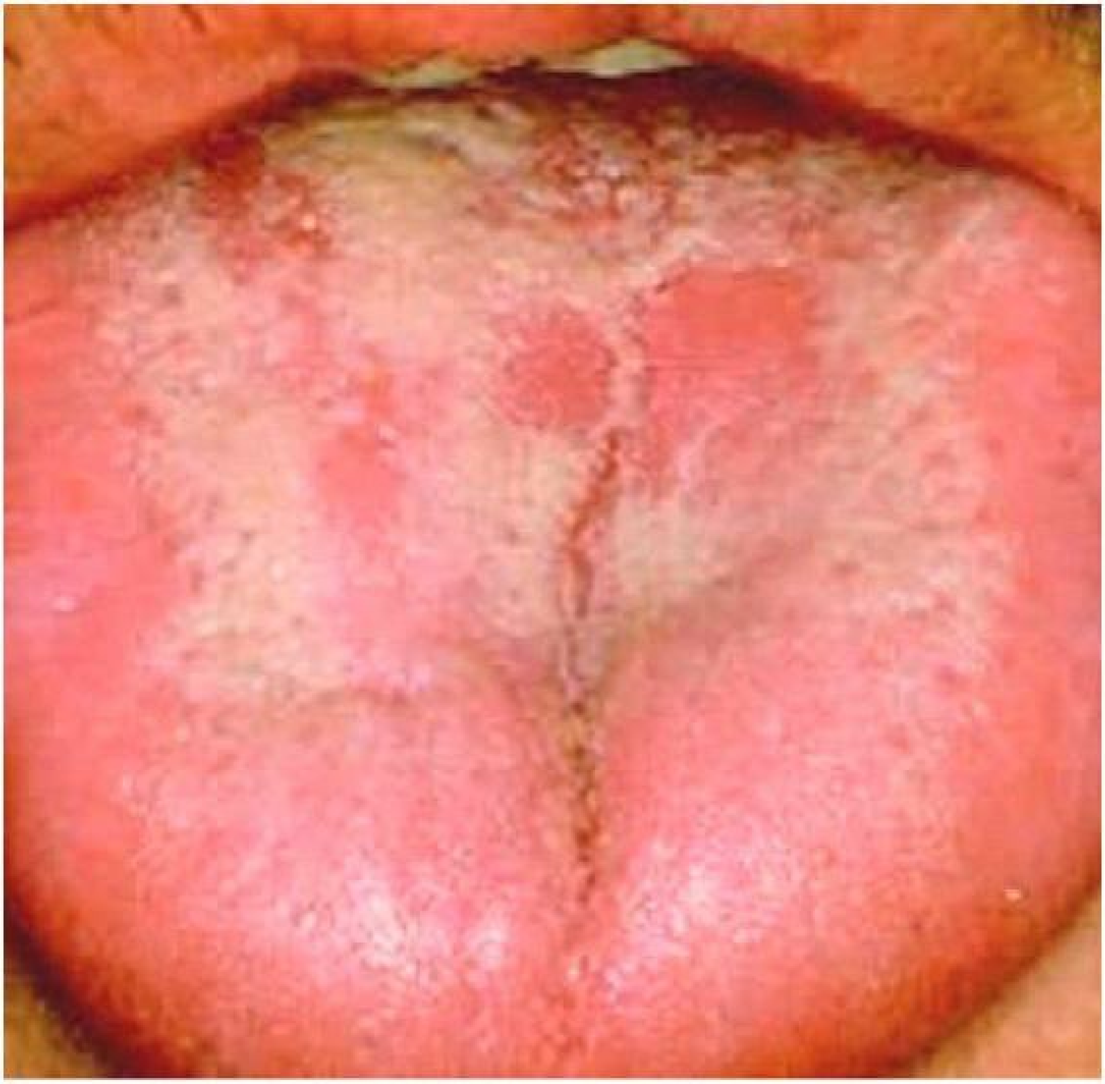

FIGURA 46e.27 Língua com cobertura esbranquiçada – provável candidíase.

Agradecimentos

A Dra. Jane Atkinson foi coautora deste Capítulo na 17ª edição. Parte do material foi mantido nesta edição.

SEÇÃO 5

ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES CIRCULATÓRIA E RESPIRATÓRIA

47e

Dispneia

Richard M. Schwartzstein

DISPNEIA

A American Thoracic Society define *dispneia* como uma “experiência subjetiva de desconforto ao respirar, que consiste em sensações qualitativamente diferentes com intensidades variáveis. Essa experiência é causada por interações de vários fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais e pode desencadear respostas fisiológicas e comportamentais secundárias”. A dispneia é um sintoma e pode ser percebida apenas pela pessoa que a experimenta, devendo ser diferenciada dos sinais de aumento do trabalho respiratório.

MECANISMOS DA DISPNEIA

As sensações respiratórias são geradas por interações entre os estímulos motores *eferentes* (que saem) que partem do cérebro e chegam aos músculos respiratórios (*feedforward*) e os estímulos sensoriais *aferentes* (que chegam) desencadeados pelos receptores presentes em todo o corpo (*feedback*), assim como pelo processamento integrativo dessas informações, que, em nossa opinião, deve ocorrer no cérebro **(Fig. 47e.1)**. Ao contrário das sensações dolorosas, que geralmente podem ser atribuídas à estimulação de uma única terminação nervosa, as sensações de dispneia são entendidas mais comumente como holísticas, algo semelhante à fome ou à sede. Determinada doença pode causar dispneia por um ou mais mecanismos, que podem atuar em algumas circunstâncias (p. ex., esforço físico), mas não em outras (p. ex., mudança de posição).

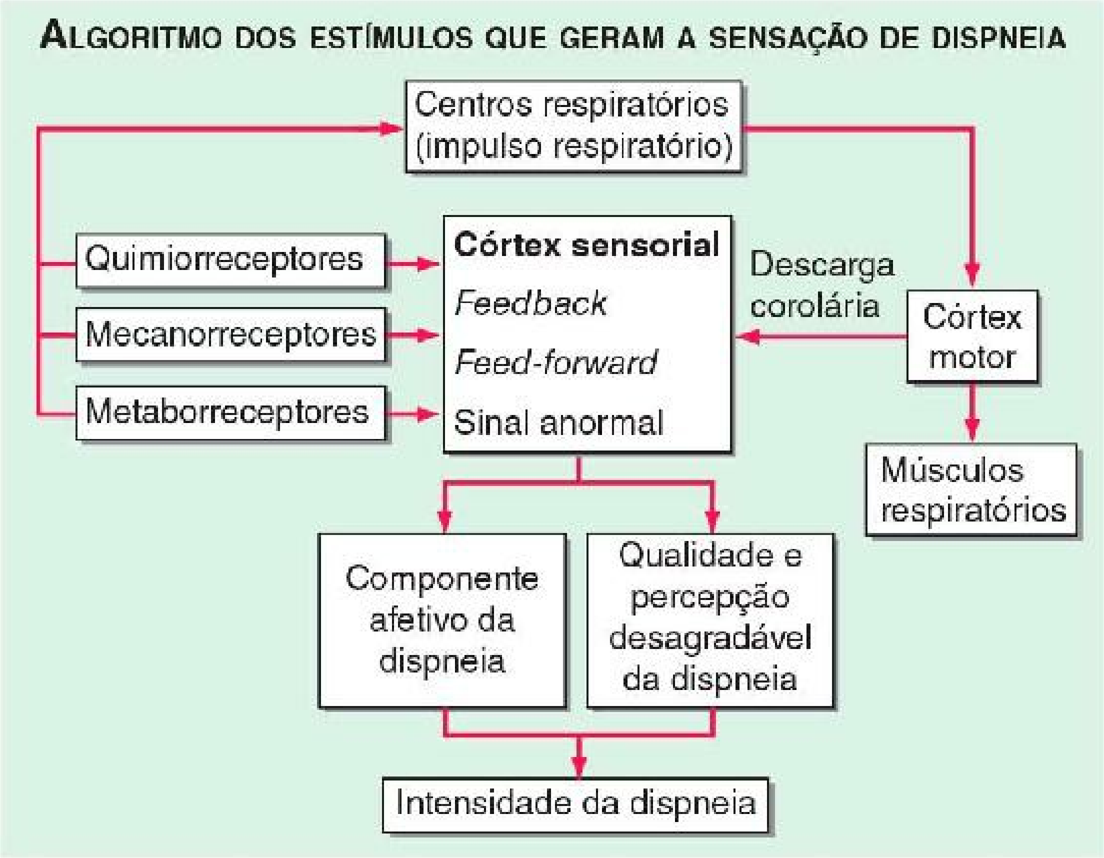
ALGORITMO DOS ESTÍMULOS QUE GERAM A SENSAÇÃO DE DISPNEIA
Centros respiratórios (impulso respiratório)
Quimiorreceptores
Mecanorreceptores
Metaborreceptores
Córtex sensorial
Feedback
Feed-forward
Sinal anormal
Descarga corolária
Córtex motor
Músculos respiratórios
Componente afetivo da dispneia
Qualidade e percepção desagradável da dispneia
Intensidade da dispneia

FIGURA 47e.1 Modelo teórico da integração dos estímulos sensoriais na produção da sensação de dispneia. Os estímulos aferentes provenientes dos receptores distribuídos por todo o sistema respiratório projetam-se diretamente para o córtex sensorial de forma a contribuir para as experiências sensoriais qualitativas primárias e geram *feedback* para o funcionamento do aparelho respiratório. Os aferentes também se projetam para as áreas cerebrais responsáveis pelo controle da ventilação. O córtex motor, que responde aos estímulos provenientes dos centros de controle, envia mensagens neurais aos músculos respiratórios e estímulos adicionais ao córtex sensorial (anterógrados com relação aos estímulos enviados aos músculos). Quando os estímulos anterógrados e o *feedback* não são proporcionais, são gerados sinais anormais e a intensidade da dispneia aumenta. Dados cada vez mais numerosos sustentam a contribuição de impulsos afetivos na percepção de sensações respiratórias desagradáveis. *(Adaptada de MA Gillette, RM Schwartzstein, in SH Ahmedzai, MF Muer [eds]. Supportive Care in Respiratory Disease. Oxford, UK, Oxford University Press, 2005.)*

Eferentes motores Os distúrbios da bomba ventilatória – mais comumente aumentos da resistência ou da rigidez das vias respiratórias (diminuição da complacência) do sistema respiratório – estão associados à acentuação do trabalho respiratório ou a uma sensação de esforço exagerado para respirar. Quando os músculos estão fracos ou fatigados, é necessário realizar mais esforço, mesmo que a mecânica do sistema esteja normal. A estimulação neural acentuada proveniente do córtex motor é percebida por uma *descarga corolária* (um sinal neural) enviada ao córtex sensorial ao mesmo tempo em que os estímulos motores são enviados aos músculos respiratórios.

Aferentes sensoriais Os *quimiorreceptores* localizados nos corpos carotídeos e no bulbo são ativados por hipoxemia, hipercapnia aguda e acidemia. A estimulação desses receptores e de outros que resultam no aumento da ventilação, produz a sensação de falta de ar. Os *mecanorreceptores* situados nos pulmões, quando são estimulados pelo broncoespasmo, geram uma sensação de constrição torácica. Os receptores J sensíveis ao edema intersticial e os receptores dos vasos sanguíneos pulmonares, quando são ativados por alterações agudas da pressão arterial pulmonar, parecem contribuir para a sensação de falta de ar. A hiperinsuflação está associada à sensação de esforço mais acentuado para respirar e à incapacidade de obter uma respiração profunda ou satisfatória. Os *metaborreceptores* localizados nos músculos esqueléticos parecem ser ativados por alterações da composição bioquímica local dos tecidos ativos durante o exercício e, quando estimulados, contribuem para a angústia respiratória.

Integração: desproporção eferente-reaferente A discrepância ou desproporção entre os estímulos anterógrados enviados aos músculos ventilatórios e o *feedback* gerado pelos receptores que monitoram a resposta da bomba ventilatória aumenta a intensidade da dispneia. Essa desproporção é particularmente importante quando há um desequilíbrio mecânico na bomba ventilatória, como ocorre na asma ou na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contribuição de fatores emocionais ou afetivos para a dispneia A ansiedade ou o medo agudos podem agravar a dispneia por alterarem a interpretação dos estímulos sensoriais ou gerarem padrões respiratórios que acentuam as anormalidades fisiológicas do sistema pulmonar. Por exemplo, nos pacientes com limitação do fluxo expiratório, a frequência respiratória acelerada provocada pela ansiedade aguda causa hiperinsuflação, aumentos do trabalho e do esforço para respirar e sensação de respiração insatisfatória.

AVALIAÇÃO DA DISPNEIA

Tipo de sensação Assim como ocorre com a dor, a avaliação da dispneia começa com a determinação do tipo de desconforto **(Quadro 47e.1)**. Os questionários para dispneia ou as listas das frases comumente utilizadas pelos pacientes ajudam aqueles que têm dificuldade de descrever suas sensações respiratórias.

QUADRO 47e.1 **CORRELAÇÃO ENTRE OS DESCRITORES QUALITATIVOS, AS CARACTERÍSTICAS**

CLÍNICAS E OS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DISPNEIA

Descritor	Exemplos clínicos	Fisiopatologia
Sensação de aperto ou constrição torácica	Asma, ICC	Broncoconstrição, edema intersticial
Aumento do trabalho ou esforço respiratório	DPOC, asma, doença neuromuscular, restrição da parede torácica	Obstrução das vias respiratórias, doença neuromuscular
Falta de ar, necessidade ou desejo urgente de respirar	ICC, EP, DPOC, asma, fibrose pulmonar	Aumento do estímulo (*drive*) respiratório
Incapacidade de respirar profundamente, respiração insatisfatória	Asma moderada a grave e DPOC, fibrose pulmonar, doença da parede torácica	Hiperinsuflação e restrição do volume corrente
Respiração pesada, rápida ou mais frequente	Sedentarismo em paciente saudável ou paciente com doença cardiopulmonar	Falta de condicionamento físico

Abreviações: ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; EP, embolia pulmonar.

Intensidade da sensação A escala de Borg modificada ou uma escala analógica visual pode ser utilizada para avaliar a dispneia em repouso, logo depois de um esforço físico ou ao recordar uma atividade física reprodutível, como subir as escadas de casa. Uma abordagem alternativa é compreender a dificuldade do paciente perguntando a ele sobre quais atividades são possíveis de serem realizadas. Esses métodos avaliam indiretamente a dispneia e podem ser influenciados por fatores não respiratórios, como artrite nas pernas e fraqueza. O Baseline Dyspnea Index (Índice de Dispneia Basal) e o Chronic Respiratory Disease Questionnaire (Questionário para Doenças Respiratórias Crônicas) são utilizados comumente com essa finalidade.

Dimensão afetiva Para que uma sensação seja referida como sintoma, ela deve ser percebida como algo desagradável e interpretada como anormal. Estudos laboratoriais demonstraram que a falta de ar desencadeia uma resposta afetiva mais vigorosa que o aumento do esforço ou do trabalho para respirar. Alguns tratamentos indicados para a dispneia, inclusive a reabilitação pulmonar, podem atenuar a angústia respiratória, em parte por alterarem a dimensão afetiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A dispneia costuma resultar de desvios na função normal dos sistemas cardiovascular e respiratório. Essas anormalidades causam dispneia em consequência do aumento do impulso respiratório; da acentuação do esforço ou trabalho para respirar; e/ou da estimulação dos receptores existentes no coração, nos pulmões ou no sistema vascular. A maioria das doenças do sistema respiratório está associada às alterações das propriedades mecânicas dos pulmões e/ou da parede torácica, sendo que algumas estimulam os receptores pulmonares. Por outro lado, os distúrbios do sistema cardiovascular causam dispneia mais comumente porque desencadeiam anormalidades da troca gasosa ou estimulam os receptores pulmonares e/ou vasculares (**Quadro 47e.2**).

QUADRO 47e.2 **MECANISMOS DA DISPNEIA EM DOENÇAS COMUNS**

Doença	↑ Esforço respiratório	↑ Impulso respiratório	Hipoxemia[a]	Hipercapnia aguda[a]	Estimulação dos receptores pulmonares	Estimulação dos receptores vasculares	Me
DPOC	•		•	•			
Asma	•	•	•	•	•		
DPI	•	•	•	•	•		
DVP		•	•			•	
EPC	•	•	•		•	•	
EPNC	•	•	•		•		
Anemia							
Falta de condicionamento físico							

[a] A hipoxemia e a hipercapnia nem sempre ocorrem com essas doenças. Quando há hipoxemia, a dispneia geralmente persiste, embora com menor int correção da hipoxemia por administração de oxigênio suplementar.

Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; EPC, edema pulmonar cardiogênico; DPI, doença pulmonar intersticial; EPNC, edema pulr cardiogênico; DVP, doença vascular pulmonar.

Dispneia do sistema respiratório • ***DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS*** A asma e a DPOC, as duas doenças pulmonares obstrutivas mais comuns, caracterizam-se por obstrução do fluxo expiratório, que geralmente causa hiperinsuflação dinâmica dos pulmões e distensão das paredes torácicas. Os pacientes com doença moderada a grave têm aumentos da resistência e da restrição elástica (um termo relativo à rigidez do sistema) dos músculos respiratórios e precisam fazer mais esforço para respirar. Os pacientes com broncoconstrição aguda também relatam sensação de constrição torácica, que pode ocorrer mesmo quando a função pulmonar ainda está na faixa normal. Esses pacientes costumam apresentar taquipneia; essa condição leva à hiperinsuflação e reduz a complacência do sistema respiratório, levando ainda à limitação do volume corrente. A sensação de constrição torácica e a taquipneia provavelmente se devem à estimulação dos receptores pulmonares. A asma e a DPOC podem causar hipoxemia e hipercapnia secundárias à desproporção entre ventilação e perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) (e limitação da difusão durante o esforço quando há enfisema); a hipoxemia é muito mais comum que a hipercapnia em consequência dos diferentes mecanismos de ligação do oxigênio e do dióxido de carbono à hemoglobina.

DOENÇAS DA PAREDE TORÁCICA Os distúrbios que enrijecem a parede torácica (p. ex., cifoescoliose) ou que enfraquecem os músculos respiratórios (p. ex., *miastenia* *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré) também estão associados ao aumento do esforço para respirar. Os derrames pleurais volumosos podem contribuir para a dispneia, tanto porque aumentam o esforço respiratório quanto porque estimulam os receptores pulmonares quando há atelectasia associada.

DOENÇAS DO PARÊNQUIMA PULMONAR As doenças pulmonares intersticiais, que podem ser causadas por infecções, exposições ocupacionais ou distúrbios autoimunes, estão associadas ao aumento da rigidez (diminuição da complacência) dos pulmões e à acentuação do esforço respiratório. Além disso, a desproporção entre $\dot{V}/\dot{Q}$ e a destruição e/ou o espessamento da interface alveolocapilar pode causar hipoxemia e aumentar o impulso respiratório. A estimulação dos receptores pulmonares pode acentuar ainda mais a hiperventilação, que geralmente está associada à doença intersticial branda a moderada.

Dispneia do sistema cardiovascular • ***DOENÇAS DAS CÂMARAS CARDÍACAS ESQUERDAS*** As anormalidades miocárdicas causadas pela doença arterial coronariana e pelas miocardiopatias não isquêmicas aumentam o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e provocam elevações das pressões diastólica final dessa câmara cardíaca e dos capilares pulmonares. Essas pressões elevadas causam edema intersticial e estimulam os receptores pulmonares e, desse modo, provocam dispneia; a hipoxemia secundária à desproporção $\dot{V}/\dot{Q}$ também pode contribuir para a sensação de falta de ar. A disfunção diastólica evidenciada por rigidez extrema do ventrículo esquerdo pode causar dispneia grave com níveis relativamente brandos de atividade física, principalmente quando está associada à regurgitação mitral.

DOENÇAS DOS VASOS SANGUÍNEOS PULMONARES A doença pulmonar tromboembólica e as doenças primárias da circulação pulmonar (hipertensão pulmonar primária, vasculite pulmonar) causam dispneia porque aumentam a pressão arterial pulmonar e estimulam os receptores pulmonares. A hiperventilação é comum, e alguns pacientes podem ter hipoxemia. Contudo, na maioria dos casos, a administração de oxigênio suplementar tem efeitos mínimos na gravidade da dispneia e da hiperventilação.

DOENÇAS DO PERICÁRDIO A pericardite constritiva e o tamponamento cardíaco estão associados às elevações das pressões intracardíacas e vasculares pulmonares, que provavelmente são responsáveis pela dispneia observada com esses distúrbios. Como o débito cardíaco é limitado (em repouso ou com esforço), os metaborreceptores podem ser estimulados se o débito cardíaco estiver comprometido e houver desenvolvimento de acidose láctica; os quimiorreceptores também serão ativados.

Dispneia com sistemas respiratório e cardiovascular normais A anemia leve a moderada está associada a angústia respiratória quando o paciente faz esforço físico. Esse sintoma parece estar relacionado com a estimulação dos metaborreceptores, porque a saturação de oxigênio é normal nos pacientes anêmicos. A sensação de falta de ar associada à obesidade provavelmente se deve a vários fatores, inclusive débito cardíaco aumentado e disfunção da bomba ventilatória (redução da complacência da parede torácica). A falta de condicionamento cardiovascular (despreparo físico) caracteriza-se pelo desenvolvimento rápido de metabolismo anaeróbio e estimulação dos quimiorreceptores e metaborreceptores. A dispneia sem explicação clínica tem sido associada com maior sensibilidade às sensações desagradáveis da hipercapnia aguda.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dispneia (ver Fig. 47e.2)

HISTÓRIA

Deve-se pedir ao paciente para descrever com suas próprias palavras o desconforto que sente, assim como os efeitos da posição, das infecções e dos estímulos ambientais na dispneia. A ortopneia é um indicador comum de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), limitação mecânica do diafragma associada à obesidade, ou asma desencadeada por refluxo esofágico. Dispneia noturna sugere ICC ou asma. Os episódios agudos e intermitentes de dispneia devem-se mais provavelmente aos episódios de isquemia miocárdica, broncospasmo ou embolia pulmonar, enquanto a dispneia persistente crônica é típica da DPOC, das doenças pulmonares intersticiais e da doença tromboembólica crônica. Informações sobre fatores de risco para doença pulmonar ocupacional e doença arterial coronariana devem ser pesquisadas. O mixoma atrial esquerdo ou a síndrome hepatopulmonar devem ser considerados quando o paciente queixa-se de *platipneia*, ou seja, dispneia na posição ereta com alívio na posição supina.

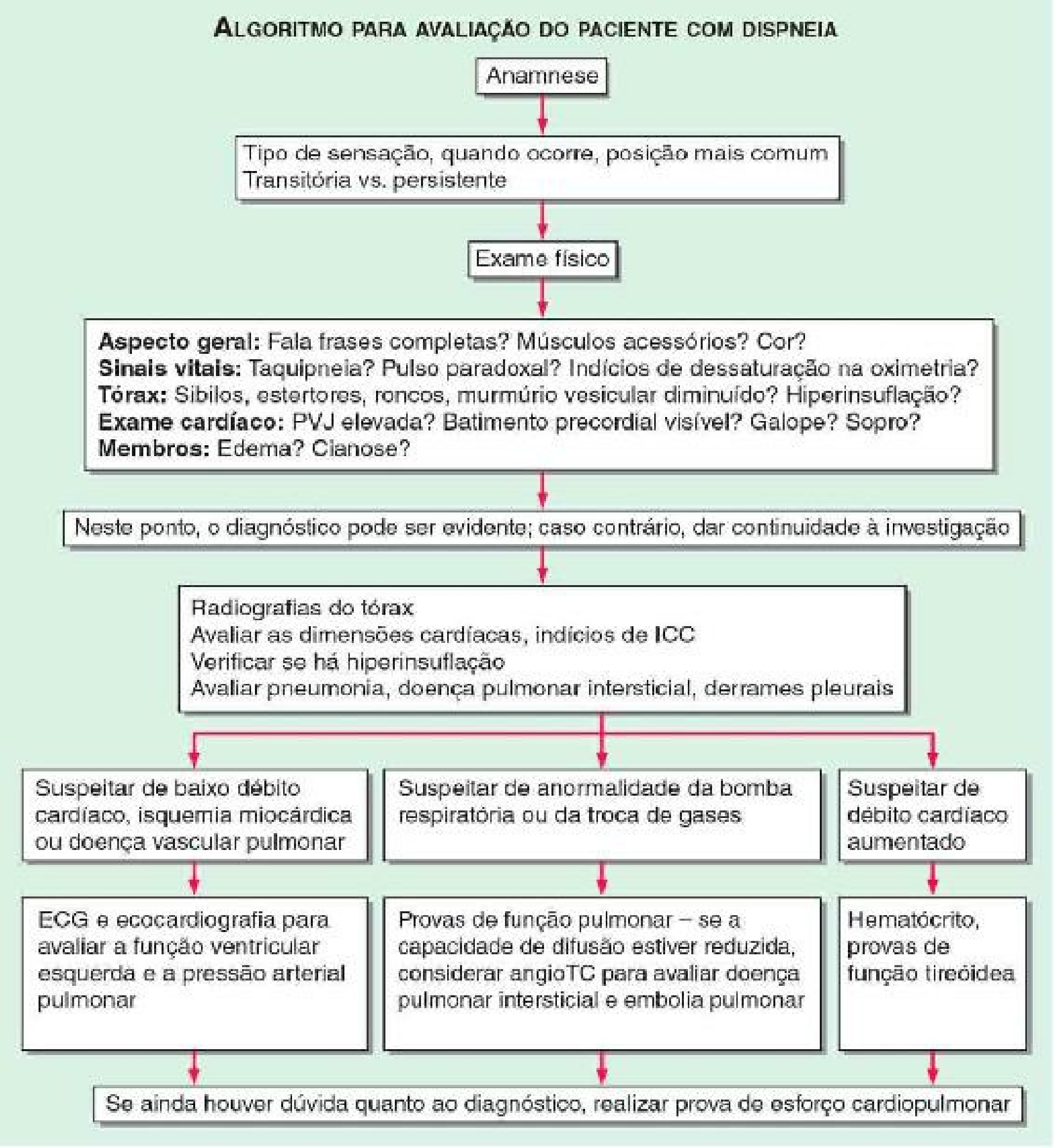
ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DISPNEIA
Anamnese
Tipo de sensação, quando ocorre, posição mais comum
Transitória vs. persistente
Exame físico
Aspecto geral: Fala frases completas? Músculos acessórios? Cor?
Sinais vitais: Taquipneia? Pulso paradoxal? Indícios de dessaturação na oximetria?
Tórax: Sibilos, estertores, roncos, murmúrio vesicular diminuído? Hiperinsuflação?
Exame cardíaco: PVJ elevada? Batimento precordial visível? Galope? Sopro?
Membros: Edema? Cianose?
Neste ponto, o diagnóstico pode ser evidente; caso contrário, dar continuidade à investigação
Radiografias do tórax
Avaliar as dimensões cardíacas, indícios de ICC
Verificar se há hiperinsuflação
Avaliar pneumonia, doença pulmonar intersticial, derrames pleurais
Suspeitar de baixo débito cardíaco, isquemia miocárdica ou doença vascular pulmonar
Suspeitar de anormalidade da bomba respiratória ou da troca de gases
Suspeitar de débito cardíaco aumentado
ECG e ecocardiografia para avaliar a função ventricular esquerda e a pressão arterial pulmonar
Provas de função pulmonar – se a capacidade de difusão estiver reduzida, considerar angioTC para avaliar doença pulmonar intersticial e embolia pulmonar
Hematócrito, provas de função tireóidea
Se ainda houver dúvida quanto ao diagnóstico, realizar prova de esforço cardiopulmonar

FIGURA 47e.2 **Algoritmo para avaliação do paciente com dispneia.** angioTC, angiotomografia computadorizada; PVJ, pulso venoso jugular; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ECG, eletrocardiograma; TC, tomografia computadorizada. *(Adaptada de RM Schwartzstein, D Feller-Kopman, in E Braunwald, L Goldman [eds]. Primary Cardiology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)*

EXAME FÍSICO

O exame físico deve começar durante a entrevista com o paciente. A impossibilidade de o paciente falar frases completas antes de parar para fazer uma respiração profunda sugere um distúrbio que estimula o centro de controle ou uma anormalidade da bomba ventilatória com diminuição da capacidade vital. Os indícios de aumento do esforço para respirar (retrações supraclaviculares, uso dos músculos acessórios da ventilação e posição de tripé – o paciente senta-se com os braços e as mãos ao redor dos joelhos) sugerem aumento da resistência das vias respiratórias ou rigidez dos pulmões e da parede torácica. Ao medir os sinais vitais, o médico deve avaliar de forma acurada a frequência respiratória e medir o pulso paradoxal **(Cap. 288)**; se a pressão sistólica diminuir > 10 mmHg, deve ser considerada a presença de DPOC, asma aguda ou doença pericárdica. Durante o exame físico geral, devem ser investigados sinais de anemia (palidez das conjuntivas), cianose e cirrose (angioma aracniforme, ginecomastia). O exame do tórax deve enfatizar a simetria dos movimentos; a percussão (macicez indica derrame pleural; hipertimpanismo é um sinal de enfisema); e a ausculta (sibilos, roncos, prolongamento da fase expiratória e diminuição do murmúrio vesicular são indícios de distúrbios das vias respiratórias; estertores sugerem edema ou fibrose intersticial). O exame do coração deve enfatizar sinais de elevação das pressões do coração direito (distensão das veias jugulares, edema, acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca); disfunção ventricular esquerda (galopes por B_3 e B_4); e doença valvar (sopros). Durante o exame do abdome do paciente em posição supina, deve-se verificar se há movimentos paradoxais do abdome: o abdome que afunda durante a inspiração é um sinal de fraqueza do diafragma, e o abaulamento do abdome durante a expiração sugere edema pulmonar. O baqueteamento dos dedos pode indicar fibrose pulmonar intersticial e edema ou deformação articular, e as alterações compatíveis com doença de Raynaud podem indicar uma doença do colágeno vascular, que também pode causar doença pulmonar.

Os pacientes com dispneia aos esforços devem ser solicitados a caminhar enquanto o médico os observa de forma a reproduzir seus sintomas. O paciente deve ser avaliado durante e após esforços quanto ao desenvolvimento de anormalidades que não estavam presentes em repouso e às alterações na saturação de oxigênio.

EXAMES DE IMAGEM DO TÓRAX

Depois da história e do exame físico, as radiografias do tórax devem ser realizadas. Os volumes pulmonares devem ser avaliados (hiperinsuflação indica doença pulmonar obstrutiva, enquanto volumes pulmonares reduzidos indicam edema ou fibrose intersticial, disfunção diafragmática ou limitação dos movimentos da parede torácica). O parênquima pulmonar deve ser examinado em busca de indícios de doença intersticial e enfisema. A ampliação da circulação pulmonar nas zonas superiores indica hipertensão venosa pulmonar, enquanto a dilatação das artérias pulmonares indica hipertensão arterial pulmonar. A dilatação da silhueta cardíaca sugere miocardiopatia ou doença valvar. Os derrames pleurais bilaterais são típicos da ICC e de alguns tipos de doença do colágeno vascular. Os derrames unilaterais sugerem carcinoma e embolia pulmonar, mas também ocorrem nos pacientes com insuficiência cardíaca. Em geral, a tomografia computadorizada (TC) do tórax é reservada para a avaliação mais detalhada do parênquima pulmonar (doença pulmonar intersticial) e da possibilidade de embolia pulmonar.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares devem incluir uma eletrocardiografia para detectar indícios de hipertrofia ventricular e infarto do miocárdio preexistente. A ecocardiografia está indicada para os pacientes com suspeita de disfunção sistólica, hipertensão pulmonar ou cardiopatia valvar. Os testes de estimulação brônquica são úteis aos pacientes com sintomas intermitentes sugestivos de asma, mas com exame físico e provas de função respiratória normais; até um terço dos pacientes com diagnóstico clínico de asma não apresentam doença reativa das vias respiratórias quando são testados formalmente. A medida dos níveis de peptídeo natriurético cerebral no soro é cada vez mais usada para avaliar ICC em pacientes com dispneia aguda, mas eles podem estar elevados também na presença de sobrecarga ventricular direita.

DIFERENCIAÇÃO ENTRE DISPNEIAS DE ETIOLOGIA CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIA

Se o paciente tiver evidências de doença cardíaca e pulmonar, será necessário realizar uma prova de esforço cardiopulmonar para determinar qual sistema é responsável pela limitação da capacidade de realizar esforços. No nível máximo de esforço, se o paciente alcançar a frequência cardíaca máxima prevista, apresentar ampliação do espaço morto ou hipoxemia ou desenvolver broncospasmo, o sistema respiratório provavelmente é a causa do problema. Por outro lado, se a frequência cardíaca for > 85% do valor máximo previsto, se o limiar anaeróbio for alcançado precocemente, se a pressão arterial aumentar excessivamente ou diminuir durante o exercício, se o índice de O_2 (relação entre consumo de O_2/frequência cardíaca, um indicador do volume ejetado) diminuir ou se surgirem alterações isquêmicas no eletrocardiograma, a explicação provável para a angústia respiratória é um distúrbio do sistema cardiovascular.

TRATAMENTO DISPNEIA

O primeiro objetivo é corrigir o problema responsável pelo sintoma. Se isso não for possível, deve-se tentar atenuar a intensidade do sintoma e seus efeitos na qualidade de vida do paciente. É necessário administrar O_2 suplementar se a saturação de O_2 em repouso for ≤ 89% ou se a saturação do paciente cair para esse patamar durante a atividade. Para os pacientes com DPOC, estudos demonstraram que os programas de reabilitação pulmonar produzem efeitos favoráveis na dispneia, na tolerância aos esforços e nos índices de hospitalização. Os estudos com ansiolíticos e antidepressivos não evidenciaram efeitos benéficos consistentes. Atualmente, estão sendo avaliadas intervenções experimentais – por exemplo, ar gelado na face, vibração da parede torácica e furosemida inalatória – visando modular os estímulos aferentes provenientes dos receptores distribuídos por todo o sistema respiratório. Foi demonstrado que a morfina reduz a dispneia de forma desproporcional à alteração da ventilação em modelos de laboratório.

EDEMA PULMONAR

MECANISMOS DE ACÚMULO DE LÍQUIDO

O volume de líquidos que se acumulam no interstício pulmonar depende do equilíbrio entre as forças hidrostáticas e oncóticas dentro dos capilares pulmonares e nos tecidos circundantes. A pressão hidrostática favorece a saída dos líquidos dos capilares para o interstício. A pressão oncótica, que é determinada pela concentração proteica do sangue, favorece a entrada dos líquidos nos vasos sanguíneos. Os níveis de albumina, principal proteína plasmática, podem estar reduzidos nos distúrbios como a cirrose e a síndrome nefrótica. Embora a hipoalbuminemia favoreça a passagem dos líquidos para os tecidos sob determinada pressão hidrostática dentro do capilar, isso em geral não é suficiente para causar edema intersticial. Nos indivíduos saudáveis, as junções estreitas do endotélio capilar são impermeáveis às proteínas, e os canais linfáticos dos tecidos removem pequenas quantidades de proteínas que possam ter extravasado; em conjunto, esses fatores geram uma força oncótica que mantém os líquidos nos capilares. Entretanto, a destruição da barreira endotelial permite que as proteínas escapem dos capilares e aumenta a transferência dos líquidos para os tecidos pulmonares.

EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO

(Ver também Cap. 326.) As anormalidades cardíacas que aumentam a pressão venosa pulmonar alteram o equilíbrio de forças entre os capilares e o interstício. A pressão hidrostática aumenta e os líquidos saem dos capilares a uma taxa mais elevada, resultando em edema intersticial e, nos casos mais graves, em edema alveolar. A acumulação progressiva de derrames pleurais pode comprometer ainda mais a função do sistema respiratório e contribuir para a angústia respiratória.

Entre os primeiros sinais de edema pulmonar estão a dispneia aos esforços e a ortopneia. As radiografias de tórax mostram espessamento peribrônquico, acentuação das tramas vasculares nas regiões superiores dos pulmões e linhas B de Kerley. À medida que o edema pulmonar agrava, os alvéolos ficam repletos de líquido; as radiografias de tórax demonstram preenchimento alveolar variegado, geralmente com distribuição peri-hilar, que mais tarde progride para infiltrados alveolares difusos. O edema progressivo das vias respiratórias causa roncos e sibilos.

EDEMA PULMONAR NÃO CARDIOGÊNICO

Com o edema pulmonar não cardiogênico, a quantidade de água dos pulmões aumenta em razão da lesão do revestimento dos capilares pulmonares com consequente extravasamento de proteínas e outras macromoléculas para os tecidos; os líquidos acompanham as proteínas à medida que as forças oncóticas são desviadas dos vasos para os tecidos pulmonares circundantes. Esse processo está associado à disfunção do surfactante que reveste os alvéolos, ao aumento das forças na superfície e à propensão a que os alvéolos entrem em colapso com os volumes pulmonares reduzidos. Fisiologicamente, o edema pulmonar não cardiogênico caracteriza-se por *shunt* intrapulmonar com hipoxemia e redução da complacência pulmonar, levando à redução da capacidade residual funcional. Ao exame patológico, são observadas membranas hialinas nos alvéolos e pode ser observada inflamação com fibrose pulmonar subsequente. Clinicamente, o quadro varia de dispneia branda à insuficiência respiratória. A ausculta dos pulmões pode ser relativamente normal, apesar de as radiografias de tórax mostrarem infiltrados alveolares difusos. A TC mostra que a distribuição do edema alveolar é mais heterogênea que se pensava. Embora alguns autores entendam que as pressões intracardíacas normais façam parte da definição do edema pulmonar não cardiogênico, a patologia do processo (conforme descrita anteriormente) é muito diferente, e alguns pacientes podem ter simultaneamente edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico.

É conveniente classificar as causas do edema pulmonar não cardiogênico com base na hipótese de que a lesão pulmonar provavelmente resulte de fatores diretos, indiretos ou vasculares pulmonares **(Quadro 47e.3)**. As lesões diretas são mediadas pelas vias respiratórias (p. ex., aspiração) ou são secundárias a um traumatismo pulmonar fechado. As lesões indiretas são atribuídas aos mediadores que chegam aos pulmões pela corrente sanguínea. A terceira categoria inclui os distúrbios que podem resultar de alterações agudas das pressões vasculares pulmonares, possivelmente em consequência da atividade autonômica súbita (nos casos de edema pulmonar neurogênico ou secundário às altitudes elevadas) ou de oscilações repentinas da pressão pleural e de lesões transitórias dos capilares pulmonares (no caso de edema pulmonar de reexpansão).

QUADRO 47e.3 **CAUSAS COMUNS DE EDEMA PULMONAR NÃO CARDIOGÊNICO**

Lesão pulmonar direta

Traumatismo de tórax, contusão pulmonar
Aspiração
Inalação de fumaça
Pneumonia
Toxicidade do oxigênio
Embolia pulmonar, reperfusão
Lesão hematogênica dos pulmões
Sepse
Pancreatite
Traumatismo extratorácico
Reações de leucoaglutinação
Transfusões múltiplas
Uso de drogas intravenosas (p. ex., heroína)
Bypass cardiopulmonar
Possível lesão pulmonar com pressões hidrostáticas altas
Edema pulmonar das altitudes elevadas
Edema pulmonar neurogênico
Edema pulmonar de re-expansão

DIFERENCIAÇÃO ENTRE EDEMAS PULMONARES CARDIOGÊNICO E NÃO CARDIOGÊNICO

A *história* é essencial para avaliar a existência de uma doença cardíaca subjacente e também para detectar um dos distúrbios associados ao edema pulmonar não cardiogênico. O *exame físico* dos pacientes com edema pulmonar cardiogênico caracteriza-se por evidências de elevação das pressões intracardíacas (galope por B_3, elevação do pulso venoso jugular, edema periférico) e estertores e/ou sibilos à ausculta torácica. Por outro lado, no exame físico dos pacientes com edema pulmonar não cardiogênico predominam as alterações secundárias ao distúrbio desencadeante, embora os achados pulmonares possam ser relativamente normais nos estágios iniciais. No edema pulmonar cardiogênico, as *radiografias de tórax* geralmente mostram aumento da silhueta cardíaca, redistribuição vascular, espessamento intersticial e infiltrados alveolares peri-hilares; os derrames pleurais são comuns. No edema pulmonar não cardiogênico, o coração tem dimensões normais, os infiltrados pulmonares estão distribuídos mais uniformemente pelos pulmões e os derrames pleurais não são comuns. Por fim, a *hipoxemia* associada ao edema pulmonar cardiogênico é atribuída principalmente à desproporção entre $\dot{V}/\dot{Q}$ e melhora com a administração de oxigênio suplementar. Por outro lado, a hipoxemia do edema pulmonar não cardiogênico é causada principalmente pelo *shunt* intrapulmonar e geralmente persiste apesar da inalação de concentrações altas de oxigênio.

48

Tosse e hemoptise

Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta

TOSSE

A tosse desempenha uma função protetora essencial para as vias respiratórias e pulmões humanos. Sem um reflexo de tosse efetivo, nós corremos o risco de reter secreções e material aspirado nas vias respiratórias, predispondo à infecção, atelectasia e comprometimento respiratório. No outro extremo, a tosse excessiva pode ser cansativa; pode ser complicada por vômito, síncope, dor muscular ou fraturas nas costelas; e pode agravar as hérnias inguinais ou abdominais e a incontinência urinária. A tosse é, muitas vezes, um indício da presença de doença respiratória. Em muitas ocasiões, a tosse é uma manifestação esperada e aceita da doença, como durante uma infecção aguda do trato respiratório. Contudo, a tosse persistente na ausência de outros sintomas respiratórios leva comumente os pacientes a procurarem auxílio médico.

MECANISMO DA TOSSE

A tosse espontânea é desencadeada pela estimulação de extremidades nervosas sensoriais que são consideradas primariamente como receptores de rápida adaptação e fibras C. Ambos os estímulos químico (p. ex., capsaicina) e mecânico (p. ex., particulados na poluição do ar) podem iniciar o reflexo da tosse. Um canal de íon catiônico – o receptor vaniloide do tipo 1 – encontrado nos receptores de adaptação rápida e fibras C é o receptor para a capsaicina, e sua expressão é aumentada em pacientes com tosse crônica. As extremidades nervosas aferentes inervam de forma abundante a faringe, a laringe e as vias respiratórias ao nível dos bronquíolos e se estendem para o parênquima pulmonar. Elas também podem ser encontradas no meato acústico externo (o ramo auricular do nervo vago, ou nervo de Arnold) e no esôfago. Os sinais sensoriais viajam por meio dos nervos vago e laríngeo superior para uma região do tronco encefálico no núcleo do trato solitário, vagamente identificado como o “centro da tosse”. O reflexo da tosse envolve uma série altamente orquestrada de ações musculares involuntárias, com o potencial para *input* a partir das vias corticais também. As pregas vocais aduzem, levando à oclusão transitória das vias respiratórias superiores. Os músculos expiratórios contraem, gerando pressões intratorácicas positivas de até 300 mmHg. Com a liberação súbita da contração laríngea, fluxos expiratórios rápidos são gerados, excedendo o “envelope” normal do fluxo expiratório máximo visto na curva de fluxo-volume (Fig. 48.1). A contração do músculo liso brônquico, junto com a compressão dinâmica das vias respiratórias, estreita os lumens das vias respiratórias e maximiza a velocidade de exalação. A energia cinética disponível para desalojar o muco da parte interna das paredes das vias respiratórias é diretamente proporcional ao quadrado da velocidade do fluxo expiratório. Uma respiração profunda que precede uma tosse otimiza a função dos músculos expiratórios; uma série de tossidas repetitivas em volumes pulmonares sucessivamente mais baixos limpa o ponto de velocidade expiratória máxima progressivamente mais para a periferia pulmonar.

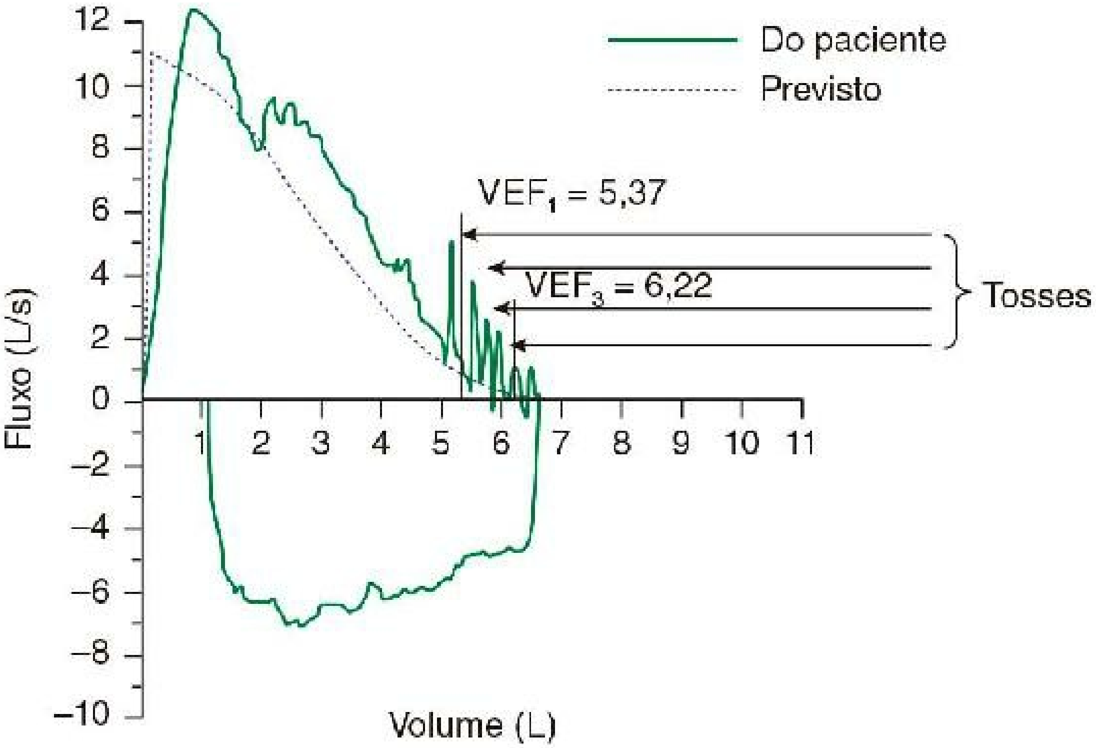

FIGURA 48.1 Curva de fluxo-volume mostra picos de fluxo expiratório alto atingidos com a tosse. VEF$_1$, volume expiratório forçado em 1 segundo.

TOSSE INEFICAZ

A tosse fraca ou ineficaz compromete a capacidade de limpar as infecções do trato respiratório inferior, predispondo a infecções mais graves e a suas sequelas. Fraqueza, paralisia ou dor dos músculos expiratórios (abdominal e intercostal) está em primeiro lugar na lista de causas da tosse ineficaz (Quadro 48.1). A força da tosse é em geral avaliada qualitativamente; o pico do fluxo expiratório ou a pressão expiratória máxima na boca pode ser usado como um marcador substituto para a força da tosse. Vários dispositivos e técnicas de assistência foram desenvolvidos para melhorar a força da tosse, variando de simples (imobilização dos músculos abdominais com um travesseiro firmemente preso para reduzir a dor pós-operatória enquanto se tosse) a complexos (dispositivo mecânico de auxílio à tosse aplicado via máscara facial ou tubo traqueal que aplica um ciclo de pressão positiva seguida rapidamente por pressão negativa). A tosse pode não conseguir limpar as secreções apesar da capacidade preservada de gerar velocidades expiratórias normais; tal incapacidade pode ser devida a secreções anormais das vias respiratórias (p. ex., bronquiectasia devida à fibrose cística) ou a anormalidades estruturais das vias respiratórias (p. ex., traqueomalacia com colapso respiratório durante a tosse).

QUADRO 48.1 **CAUSAS DE TOSSE INEFICAZ**

Força do músculo expiratório diminuída

Força do músculo inspiratório diminuída

Deformidade da parede torácica

Fechamento glótico prejudicado ou traqueostomia

Traqueomalacia

Secreções de vias respiratórias anormais

Depressão respiratória central (p. ex., anestesia, sedação ou coma)

TOSSE SINTOMÁTICA

A tosse proveniente da bronquite crônica em fumantes de longo prazo raramente leva o paciente a procurar ajuda médica. Ela dura apenas segundos a poucos minutos, é produtora de escarro mucoide de aparência benigna e geralmente não causa desconforto. A tosse pode ocorrer no contexto de outros sintomas respiratórios que, juntos, conduzem a um diagnóstico, como quando a tosse é acompanhada por respiração ofegante, dificuldade de respirar e opressão torácica e após a exposição a um gato ou outras fontes de alergia que sugiram asma. Às vezes, contudo, a tosse é o sintoma dominante ou único da doença e pode ser de duração e gravidade suficientes para que o alívio seja buscado. A duração da tosse é a pista para sua etiologia. A tosse aguda (< 3 semanas) é mais comumente devida a uma infecção do trato respiratório, aspiração ou inalação de agentes químicos nocivos ou fumaça. A tosse subaguda (3-8 semanas de duração) é um resíduo comum de traqueobronquite, como no pertússis ou "síndrome tussígena pós-viral". A tosse crônica (> 8 semanas) pode ser causada por uma ampla variedade de doenças cardiopulmonares, incluindo aquelas de etiologias inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e cardiovasculares. Quando a avaliação inicial com exame e radiografia torácica for normal, a tosse variante da asma, o refluxo gastresofágico, a drenagem nasofaríngea e medicações (inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA]) são as causas mais comuns de tosse crônica.

AVALIAÇÃO DA TOSSE CRÔNICA

Detalhes quanto ao som, tempo de ocorrência durante o dia e padrão da tosse não fornecem com frequência pistas úteis da etiologia. Independentemente da causa, a tosse muitas vezes piora quando a pessoa se deita à noite, quando conversa ou em associação com hiperpneia do exercício; ela frequentemente melhora com o sono. Uma exceção pode envolver a tosse que ocorre com a exposição apenas a determinados alérgenos ou com o exercício no ar frio ou na asma. As perguntas históricas úteis incluem as circunstâncias que cercam o início da tosse, o que torna a tosse melhor ou pior e se a tosse produz ou não escarro.

O exame físico procura pistas sobre a presença de doença cardiopulmonar, incluindo achados como sibilância ou crepitações no exame torácico. O exame dos canais auditivos e das membranas timpânicas (para irritação da membrana timpânica resultante da estimulação do nervo de Arnold), os percursos nasais (para rinite ou pólipo) e as unhas (para baqueteamento) também podem fornecer pistas etiológicas. Como a tosse pode ser uma manifestação de uma doença sistêmica, como sarcoidose ou vasculite, um exame geral minucioso é igualmente importante.

Em quase todos os casos, a avaliação da tosse crônica merece uma radiografia torácica. A lista das doenças que podem causar tosse persistente sem outros sintomas e sem anormalidade detectável no exame físico é longa. Ela inclui doenças graves, como sarcoidose ou doença de Hodgkin em adultos jovens, câncer pulmonar em pacientes idosos e tuberculose pulmonar (no mundo todo). Uma radiografia torácica anormal leva à avaliação objetivando a explicação da tosse. Em um paciente com tosse produtiva crônica, o exame do escarro expectorado é indicado. O escarro de aparência purulenta deve ser enviado para uma cultura bacteriana de rotina e, em determinadas circunstâncias, também para cultura micobacteriana. O exame citológico do escarro mucoide pode ser útil para avaliar a malignidade e para distinguir a bronquite neutrofílica da eosinofílica. A expectoração de sangue – seja estrias de sangue, sangue misturado com secreções das vias respiratórias ou sangue puro – merece uma abordagem especial para avaliação e manejo (ver “Hemoptise”, adiante).

TOSSE CRÔNICA COM RADIOGRAFIA TORÁCICA NORMAL

Argumenta-se comumente que o uso de um ECA (isolado ou em combinação), drenagem pós-nasal, refluxo gastresofágico e asma são responsáveis por mais de 90% dos casos de tosse crônica com uma radiografia torácica normal ou não conclusiva. Contudo, a experiência clínica não sustenta essa afirmação e a adesão estrita a esse conceito desencoraja a procura de explicações alternativas por médicos e pesquisadores. A tosse induzida por um inibidor da ECA ocorre em 5-30% dos pacientes que tomam esses agentes e não depende da dose. A ECA metaboliza a bradicinina e outras taquicininas, como a substância P. O mecanismo da tosse associada a um inibidor da

ECA pode envolver sensibilização das terminações nervosas sensoriais devido ao acúmulo de bradicinina. Na sustentação dessa hipótese, os polimorfismos do gene receptor de neurocinina-2 estão associados à tosse induzida por inibidor da ECA. Qualquer paciente com tosse crônica, inexplicada, que estiver tomando um inibidor da ECA deve receber um período de ensaio fora da medicação, independentemente do momento do início da tosse relativo à iniciação da terapia com inibidor da ECA. Na maioria dos casos, uma alternativa segura está disponível; bloqueadores de receptores de angiotensina não causam tosse. A falha em observar uma diminuição na tosse após 1 mês sem medicação tem fortes argumentos contra o diagnóstico. A drenagem pós-nasal de qualquer etiologia pode causar tosse como resposta ao estímulo de receptores sensoriais da via de reflexo da tosse na hipofaringe ou aspiração de secreções drenadas na traqueia. As pistas que sugeriem essa etiologia incluem gotejamento pós-nasal, limpeza frequente da garganta e espirro e rinorreia. No exame de espéculo do nariz, pode-se ver o excesso de secreções mucoides ou purulentas, mucosal nasal inflamada e edematosa e/ou pólipos; além disso, secreções ou uma aparência de pavimentação da mucosa junto à parede faríngea posterior pode ser vista. Infelizmente, não há meio de quantificar a drenagem pós-nasal. Em muitas ocasiões, esse diagnóstico deve ser baseado na informação subjetiva fornecida pelo paciente. Essa avaliação deve também ser contrabalançada pelo fato de que muitas pessoas que apresentam drenagem pós-nasal não têm tosse.

Ligar o refluxo gastresofágico à tosse crônica impõe desafios similares. Parece que o refluxo dos conteúdos gástricos no esôfago inferior pode desencadear a tosse por meio de vias reflexas iniciadas na mucosa esofágica. O refluxo no nível da faringe (refluxo laringofaríngeo) com aspiração consequente de conteúdos gástricos ocasiona uma bronquite química e possivelmente pneumonite que pode provocar tosse por dias após o evento. A queimação retroesternal após as refeições ou no repouso, eructação frequente, rouquidão e dor na garganta podem ser indicativos de refluxo gastresofágico. Todavia, o refluxo pode também não provocar nenhum sintoma. A inflamação da glote detectada na laringoscopia pode ser uma manifestação de refluxo recorrente no nível da garganta, mas isso é um achado não específico. A quantificação da frequência e do nível do refluxo requer um procedimento um tanto invasivo para medir diretamente o pH esofágico (um cateter com sonda de pH colocada de modo nasofaríngeo no esôfago por 24 horas ou colocação endoscópica de uma cápsula radiotransmissora no esôfago). A interpretação precisa dos resultados dos testes que permite uma ligação etiológica entre eventos de refluxo e tosse permanece controversa. Assim, atribuir a causa da tosse a refluxo gastresofágico deve ser ponderado contra a observação de que muitas pessoas com refluxo sintomático não apresentam tosse crônica.

A tosse isolada enquanto manifestação da asma é comum entre crianças, mas não entre os adultos. A tosse devida à asma na ausência de espirro, dificuldade de respiração e opressão torácica é referida como “tosse variante da asma”. Uma história sugestiva de tosse variante da asma liga o início da tosse aos desencadeadores típicos da asma e a sua resolução com a retirada da exposição a eles. O teste objetivo pode estabelecer o diagnóstico de asma (obstrução do fluxo aéreo na espirometria que varia com o passar do tempo ou reverte em resposta a um broncodilatador) ou excluí-lo com convicção (resposta negativa a um desafio de broncoprovocação, como a metacolina). Em um paciente capaz de realizar medidas confiáveis, a monitoração doméstica do fluxo expiratório máximo pode ser um método custo-efetivo para sustentar ou afastar um diagnóstico de asma.

A bronquite eosinofílica crônica causa tosse crônica com uma radiografia torácica normal. Essa condição é caracterizada pela eosinofilia no escarro em mais de 3% sem obstrução das vias respiratórias ou capacidade de resposta brônquica exacerbada e é tratada de modo satisfatório com inalação de glicocorticoides.

O tratamento da tosse crônica em um paciente com uma radiografia torácica normal é muitas vezes empírico e visa a(s) causa(s) mais prováveis de tosse como determinado pela história, exame físico e possivelmente prova de função pulmonar. A terapia para a drenagem pós-nasal depende da etiologia presumida (infecção, alergia ou rinite vasomotora) e pode incluir anti-histaminas sistêmicas; antibióticos; irrigação de solução salina nasal e *sprays* de bomba nasal com glicocorticoides, anti-histaminas ou anticolinérgicos. Antiácidos, antagonistas do receptor de histamina tipo 2 (H2) e inibidores da bomba de próton são usados para neutralizar ou diminuir a produção de ácido gástrico na doença do refluxo gastresofágico; mudanças alimentares, elevação da cabeça e tronco durante o sono e medicações para melhorar o esvaziamento gástrico são medidas terapêuticas adicionais. A tosse variante da asma responde bem aos glicocorticoides inalados e ao uso intermitente de broncodilatadores β-agonistas inalados.

Os pacientes que não conseguem responder ao tratamento das causas comuns da tosse ou que tiveram essas causas excluídas pelo teste diagnóstico apropriado devem se submeter à tomografia computadorizada (TC) do tórax. Exemplos de doenças que causam tosse que podem não ser detectadas pela radiografia torácica incluem tumores, doença pulmonar intersticial precoce, bronquiectasia e infecção pulmonar micobacteriana atípica. Por outro lado, os pacientes com tosse crônica que apresentam exames torácicos, função pulmonar, oxigenação e imagem por TC torácica normais podem ser tranquilizados quanto à ausência de patologia pulmonar grave.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA TOSSE

A *tosse idiopática crônica,* também chamada de *síndrome de hipersensibilidade à* *tosse* é lamentavelmente comum. Ela ocorre muitas vezes como cócegas ou sensibilidade na área da garganta, ocorre com mais frequência nas mulheres e é “seca” ou, na melhor das hipóteses, produtora de quantidades escassas de escarro mucoide. Ela pode ser exaustiva, interferir no trabalho e causar embaraço social. Uma vez que a patologia cardiopulmonar subjacente grave foi excluída, uma tentativa na supressão da tosse é apropriada. Mais efetivos são os narcóticos supressores da tosse, como codeína ou hidrocodona, que agem no “centro da tosse” no tronco encefálico. A tendência dos narcóticos supressores da tosse de causar tontura e constipação e seu potencial para dependência limitam seu apelo para o uso em longo prazo. O *dextrometorfano* é um inibidor da tosse vendido sem receita médica, que age centralmente, com poucos efeitos colaterais e menor eficácia se comparado com os narcóticos supressores da tosse. Ele parece ter um local de ação diferente dos narcóticos supressores da tosse e pode ser usado junto com eles, se necessário. Considera-se que o *benzonatato* iniba a atividade neural dos nervos sensoriais no trajeto do reflexo de tosse. Ele geralmente não tem efeitos colaterais; contudo sua efetividade na inibição da tosse é variável e imprevisível. Uma série de casos têm registrado o benefício do uso de *gabapentina* ou *amitriptilina off-label*[1] para a tosse idiopática crônica. Novos supressores da tosse sem as limitações dos agentes atualmente disponíveis são muito necessários. As abordagens que estão sendo feitas incluem o desenvolvimento de antagonistas do receptor da neurocinina, antagonistas do receptor vaniloide tipo 1 e novos opioides e opioides semelhantes aos agonistas receptores.

HEMOPTISE

Hemoptise, a expectoração de sangue do trato respiratório, pode surgir de qualquer local dos alvéolos à glote. É importante distinguir hemoptise de *epistaxe* (sangramento da nasofaringe) e *hematêmese* (sangramento do trato gastrintestinal superior). A hemoptise pode variar de escarro sanguinolento até grandes volumes de sangue vermelho claro potencialmente fatais. Para a maioria dos pacientes, qualquer grau de hemoptise pode causar ansiedade e muitas vezes induz uma avaliação médica.

Enquanto há carência de dados epidemiológicos precisos, a etiologia mais comum de hemoptise é infecção das vias respiratórias de tamanho médio. Nos EUA, a causa é igualmente bronquite viral ou bacteriana. A hemoptise pode surgir no ambiente de bronquite aguda ou durante uma exacerbação da bronquite crônica. No mundo todo, a causa mais comum de hemoptise é a infecção por *Mycobacterium tuberculosis,* presumivelmente devido à alta prevalência de tuberculose e sua predileção pela formação de cavidade. Enquanto essas são as causas mais comuns, há um diagnóstico diferencial extenso para hemoptise, e uma abordagem gradual para a avaliação desse sintoma é apropriada.

ETIOLOGIA

Uma maneira de abordar a fonte da hemoptise é procurar sistematicamente por potenciais locais de sangramento do alvéolo até a boca. O sangramento difuso no espaço alveolar, muitas vezes referido como *hemorragia alveolar difusa (HAD)* pode se apresentar como hemoptise. As causas de HAD podem ser inflamatórias ou não inflamatórias. A HAD inflamatória ocorre devido à vasculite/capilarite de um pequeno vaso a partir de uma grande variedade de doenças, incluindo granulomatose com poliangeíte e poliangeíte microscópica. De maneira similar, as doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, podem se manifestar como capilarite pulmonar. Os anticorpos para a membrana de base alveolar, como são vistos na doença de Goodpasture, também podem resultar em hemorragia alveolar. No período inicial após o transplante de medula óssea, os pacientes podem desenvolver uma forma de HAD inflamatório que pode ser catastrófico e potencialmente fatal. A fisiopatologia exata desse processo não é bem entendida, mas deve-se suspeitar de HAD em pacientes com dispneia de início súbito e hipoxemia nos primeiros cem dias após o transplante de medula óssea.

Os alvéolos também podem sangrar devido à lesão por inalação direta, incluindo lesão térmica proveniente de incêndios, inalação de substâncias ilícitas (p. ex., cocaína) e inalação de agentes químicos tóxicos. Se os alvéolos estiverem irritados por qualquer processo, pacientes com trombocitopenia, coagulopatia ou uso de antiplaquetários ou anticoagulantes terão risco aumentado de desenvolver hemoptise.

O sangramento na hemoptise surge mais comumente nas vias respiratórias de tamanho pequeno a médio. Irritação e lesão da mucosa brônquica podem levar a sangramento de pequeno volume. A hemoptise mais significativa pode ocorrer por causa da proximidade da artéria e da veia brônquica com a via respiratória, com esses vasos e o brônquio correndo juntos, no que é, muitas vezes, referido como o *feixe broncovascular*. Nas vias respiratórias menores, esses vasos sanguíneos estão próximos do espaço aéreo e graus menores de inflamação ou lesão podem resultar em ruptura desses vasos para as vias respiratórias. Enquanto a hemorragia alveolar surge dos capilares que fazem parte da circulação pulmonar de baixa pressão, o sangramento brônquico surge geralmente das artérias brônquicas, que estão sob pressão sistêmica e, portanto, predispostas ao sangramento de volume maior.

Qualquer infecção das vias respiratórias pode resultar em hemoptise, embora, mais comumente, a bronquite aguda seja causada por infecção viral. Em pacientes com uma história de bronquite crônica, superinfecção bacteriana com organismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o u *Moraxella catarrhalis* também podem resultar em hemoptise. Pacientes com bronquiectasia (uma dilatação permanente das vias respiratórias com perda da integridade da mucosa) são particularmente propensos à hemoptise devido a inflamação crônica e anormalidades anatômicas que trazem as artérias brônquicas mais para próximo da superfície da mucosa. Uma apresentação comum de pacientes com fibrose cística avançada – a doença pulmonar bronquiectásica prototípica – é a hemoptise, que, às vezes, pode ser fatal.

As pneumonias de qualquer tipo podem causar hemoptise. Infecção tuberculosa, que pode levar à bronquiectasia ou pneumonia cavitária, é uma causa muito comum de hemoptise no mundo todo. Os pacientes podem apresentar uma tosse crônica produtiva de escarro com vestígios de sangue ou com sangramento de volume maior. O *aneurisma de Rasmussen* (a dilatação de uma artéria pulmonar em uma cavidade formada por infecção tuberculosa prévia) continua sendo uma fonte de hemoptise maciça, fatal nos países em desenvolvimento. A pneumonia adquirida na comunidade e abscessos pulmonares também podem resultar em sangramento. Novamente, se a infecção resultar em cavitação, há uma probabilidade maior de sangramento devido à erosão nos vasos sanguíneos. As infecções com *Staphylococcus aureus* e bastonetes Gram-negativos (p. ex., *Klebsiella pneumoniae)* são mais propensas a causar infecções pulmonares necrosantes e, assim, estão muitas vezes associadas a hemoptise.

A paragonimíase pulmonar (i.e., infecção com o trematódeo pulmonar *Paragonimus westermani)* não é comum na América do Norte e se apresenta muitas vezes com febre, tosse e hemoptise. Essa infecção, no entanto, é um problema de saúde pública no sudeste asiático e na China, sendo comumente confundida com tuberculose ativa, porque os quadros clínicos podem ser similares. A paragonimíase deve ser considerada em imigrantes recentes de áreas endêmicas com hemoptise nova ou recorrente. Além disso, existem relatos de paragonimíase pulmonar nos EUA secundária à ingestão de caranguejos ou de pequenos siris.

Outras causas de irritação das vias respiratórias resultando em hemoptise incluem inalação de agentes químicos tóxicos, lesão térmica, trauma direto por sucção das vias respiratórias (principalmente em pacientes entubados). Todas essas etiologias devem ser consideradas levando-se em conta a história individual do paciente e exposições.

Talvez a causa mais temida de hemoptise seja câncer pulmonar broncogênico, embora a hemoptise seja um sintoma presente em apenas cerca de 10% dos pacientes. Os cânceres que surgem nas vias respiratórias proximais são muito mais prováveis de causarem hemoptise, embora qualquer malignidade no tórax possa fazer isso. Como o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de pequenas células são mais comumente centrais ou adjacentes às vias respiratórias proximais, e grandes na apresentação, eles são a causa mais comum de hemoptise. Esses cânceres podem se apresentar com hemoptise de grande volume e potencialmente fatal por causa da erosão nos vasos hilares. Tumores carcinoides, que são quase exclusivamente encontrados como lesões endobrônquicas com mucosa friável, também podem se apresentar com hemoptise.

Além dos cânceres que surgem no pulmão, a doença metastática no parênquima pulmonar também pode sangrar. As malignidades que comumente metastatizam para os pulmões incluem cânceres de célula renal, de mama, de cólon, testiculares e da tireoide, bem como melanoma. A hemoptise isoladamente não é uma manifestação comum de metástase pulmonar, no entanto, havendo combinação com nódulos pulmonares múltiplos, deve-se suspeitar dessa etiologia. Por fim, a doença da vasculatura pulmonar pode causar hemoptise. Talvez com mais frequência, a insuficiência cardíaca congestiva com transmissão de pressões elevadas no átrio esquerdo pode levar à ruptura de pequenos capilares alveolares. Esses pacientes raramente se apresentam com sangue vermelho-brilhante, mas mais comumente têm escarro rosado, espumoso ou secreções tingidas de sangue. Pacientes com um jato focal de regurgitação mitral podem se apresentar com infiltração no lóbulo superior na radiografia torácica junto com hemoptise. Isso parece ser devido a aumentos focais na pressão capilar pulmonar devido ao jato de regurgitação. Malformações arteriovenosas pulmonares são propensas a sangramento. O embolismo pulmonar também pode levar ao desenvolvimento de hemoptise, que é geralmente associada a infarto pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar proveniente de outras causas raramente resulta em hemoptise.

AVALIAÇÃO

Como a maioria dos sinais de possível doença, o passo inicial na avaliação da hemoptise é uma anamnese e um exame físico **(Fig. 48.2)**. Como já mencionado, deve-se determinar se o sangramento é verdadeiramente do trato respiratório e não da nasofaringe ou do trato gastrintestinal, porque essas fontes de sangramento requerem avaliação e abordagens de tratamento diferentes.

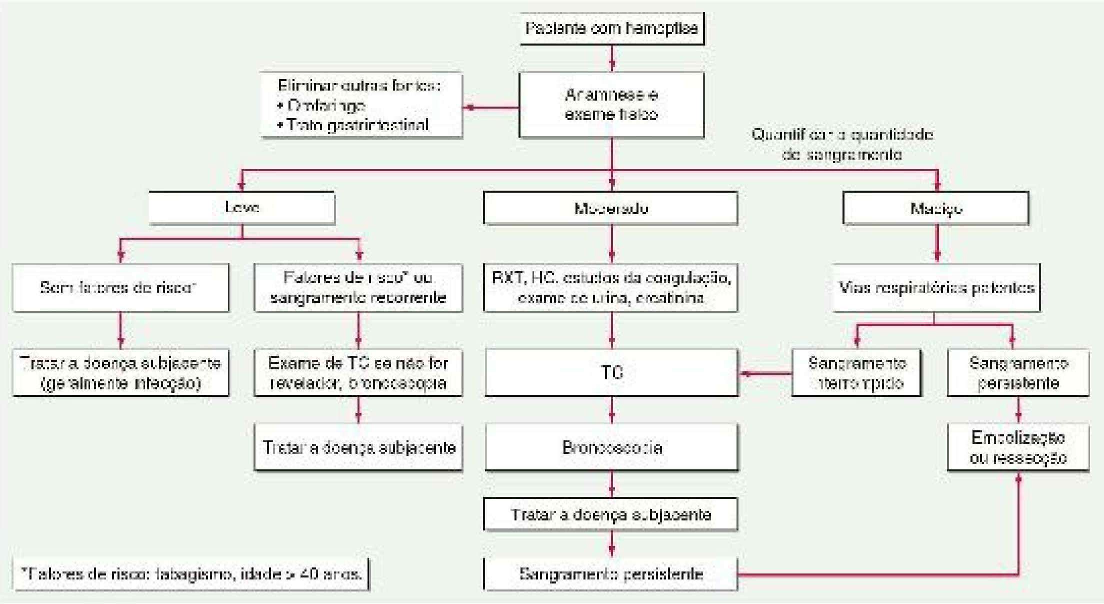
Paciente com hemoptise
Anamnese e exame físico
Eliminar outras fontes:
• Orofaringe
• Trato gastrintestinal
Quantificar a quantidade de sangramento
Leve
Moderado
Maciço
Sem fatores de risco*
Fatores de risco* ou sangramento recorrente
RXT, HC, estudos da coagulação, exame de urina, creatinina
Vias respiratórias patentes
Tratar a doença subjacente (geralmente infecção)
Exame de TC se não for revelador, broncoscopia
TC
Sangramento interrompido
Sangramento persistente
Tratar a doença subjacente
Broncoscopia
Embolização ou ressecção
Tratar a doença subjacente
*Fatores de risco: tabagismo, idade > 40 anos.
Sangramento persistente

FIGURA 48.2 Algoritmo para a avaliação da hemoptise. HC, hemograma completo; TC; tomografia computadorizada; RXT; raio X de tórax.

Anamnese e exame físico As características específicas da hemoptise podem ser úteis na determinação da etiologia, tais como se o material expectorado tem coloração sanguinolenta, secreções purulentas; escarro rosado, espumoso; ou sangue franco. Informações sobre desencadeadores específicos do sangramento (p. ex., exposições a inalações recentes), bem como qualquer episódio anterior de hemoptise, devem ser extraídas durante a obtenção da história. A hemoptise mensal em uma mulher sugere hemoptise catamenial da endometriose pulmonar. Além disso, o volume de sangue expectorado é importante não apenas na determinação da causa, mas na aferição da urgência para um diagnóstico e manobras terapêuticas adicionais. Os pacientes raramente dessangram da hemoptise, mas podem efetivamente "afogarem-se" em sangue aspirado. A hemoptise de grande volume, referida como *hemoptise maciça,* é variavelmente definida como hemoptise de > 200-600 mL em 24 horas. A hemoptise maciça deve ser considerada uma emergência médica. Todos os pacientes devem ser perguntados sobre consumo atual ou prévio de cigarros; esse comportamento predispõe à bronquite crônica e aumenta a probabilidade de câncer broncogênico. O profissional deve perguntar sobre sinais e sintomas sugestivos de infecção do trato respiratório (incluindo febre, calafrios e dispneia), recentes exposições de inalação, uso recente de substâncias ilícitas e fatores de risco para tromboembolismo venoso.

Uma história médica passada de malignidade ou de tratamento para isso, doença reumatológica, doença vascular ou doença pulmonar subjacente (p. ex., bronquiectasia) pode ser relevante para a causa da hemoptise. Como muitas dessas causas de HAD podem ser partes de uma síndrome pulmonar-renal, a inquirição específica sobre história de insuficiência renal também é importante.

O exame físico começa com uma avaliação dos sinais vitais e de saturação de oxigênio para medir se há evidência de sangramento letal. Taquicardia, hipotensão e saturação de oxigênio diminuída devem ditar uma avaliação mais rápida da hemoptise. O foco específico sobre exames cardíacos e respiratórios é importante e deve incluir inspeção das narinas, auscultação dos pulmões e coração, avaliação das extremidades inferiores para edema simétrico e assimétrico e avaliação para distensão venosa jugular. O hipocratismo digital pode sugerir doenças pulmonares subjacentes, como carcinoma broncogênico ou bronquiectasia, o que predispõe à hemoptise. De maneira similar, telangiectasias mucocutâneas devem elevar o espectro de malformações arteriovenosas pulmonares.

Avaliação diagnóstica Para a maioria dos pacientes, o próximo passo na avaliação da hemoptise deve ser uma radiografia torácica padrão. Se a fonte de sangramento não for identificada na radiografia simples, uma TC do tórax deve ser obtida. A TC permite melhor delineamento da bronquiectasia, preenchimento alveolar, infiltrações cavitárias e massas do que a radiografia de tórax. O profissional deve considerar um protocolo de TC para avaliar a embolia pulmonar se a história ou exame sugerirem tromboembolismo venoso como causa do sangramento.

Estudos laboratoriais devem incluir um hemograma completo para avaliar hematócrito bem como contagem de plaquetas e estudos de coagulação. A função renal e o exame de urina devem ser avaliados devido à possibilidade de síndromes pulmonares-renais presentes com hemoptise. A insuficiência renal aguda ou hemácias ou cilindros hemáticos no exame de urina devem aumentar a suspeita de vasculite dos pequenos vasos, e estudos como anticorpos contra citoplasma de neutrófilos, anticorpo antimembrana basal glomerular e anticorpos antinuclear devem ser considerados. Se um paciente estiver produzindo escarro, colorações de Gram e álcool-ácido resistentes, bem como uma cultura, devem ser obtidos.

Se todos esses estudos não forem reveladores, a broncoscopia deve ser considerada. Em qualquer paciente com uma história de tabagismo, a inspeção das vias respiratórias deve ser parte da avaliação de nova hemoptise, porque as lesões endobrônquicas não são confiavelmente visualizadas na TC.

TRATAMENTO HEMOPTISE

Para a maior parte dos profissionais, o tratamento da hemoptise varia com base em sua etiologia. Contudo, a hemoptise de grande volume, potencialmente fatal, geralmente requer intervenção imediata independentemente da causa. O primeiro passo é estabelecer uma via respiratória patente geralmente por meio de intubação endotraqueal e subsequente ventilação mecânica. Como a maioria das hemoptises de grande volume surge de uma lesão nas vias respiratórias, o ideal é que o local do sangramento possa ser identificado por imagem torácica ou broncoscopia (mais comumente rígida do que flexível). O objetivo é, então, limitar o sangramento a um pulmão e não permitir que os espaços aéreos preservados no outro pulmão sejam preenchidos com sangue, prejudicando mais a troca gasosa. Os pacientes devem ser colocados com o pulmão que sangra em uma posição com o sangramento para baixo e, se possível, tubos endotraqueais de lúmen duplo ou um bloqueador das vias respiratórias deve ser colocado na via respiratória proximal do pulmão que sangra. Essas intervenções geralmente requerem a ajuda de anestesiologistas, pneumologistas intervencionais ou cirurgiões torácicos.

Se o sangramento não parar com as terapias da causa subjacente e com o tempo, a hemoptise grave proveniente das artérias brônquicas pode ser tratada com embolização angiográfica da artéria brônquica responsável. Essa intervenção deve apenas ser empregada nos casos mais graves e letais de hemoptise, pois há um risco de embolização não intencional da artéria espinal e consequente paraplegia. As lesões endobrônquicas podem ser tratadas com uma variedade de intervenções direcionadas de modo broncoscópico, incluindo cauterização e terapia com *laser*. Em condições extremas, a ressecção cirúrgica da região afetada do pulmão é considerada. A maioria dos casos de hemoptise irá ser solucionada com o tratamento da infecção ou do processo inflamatório ou com a remoção dos estímulos ofensivos.

---

[1] N. de R.T. *Off-label:* medicamento prescrito sem indicação explícita na bula.

49

Hipoxia e cianose

Joseph Loscalzo

HIPOXIA

O principal propósito do sistema cardiorrespiratório é transportar O_2 e nutrientes para as células e delas remover o CO_2 e outros produtos metabólicos. A manutenção adequada dessa função depende não somente da integridade dos sistemas cardiovascular e respiratório, como também de uma quantidade adequada de hemácias e hemoglobina, bem como de um fornecimento de gás inspirado que contenha quantidade adequada de O_2.

RESPOSTAS À HIPOXIA

A diminuição da disponibilidade de O_2 para as células leva à inibição da fosforilação oxidativa e ao aumento da glicólise anaeróbia. Essa passagem do metabolismo aeróbio para o anaeróbio, o efeito Pasteur, conserva certa produção, embora bastante reduzida, de 5’-trifosfato de adenosina (ATP). Na hipoxia grave, quando a produção de ATP não se equipara às necessidades de energia do equilíbrio iônico e do osmótico, a despolarização da membrana celular leva a um influxo de Ca^{2+} descontrolado e à ativação das fosfolipases e proteases dependentes de Ca^{2+}. Tais eventos, por sua vez, levam ao intumescimento celular, ativação de vias apoptóticas e, por fim, à morte celular.

As adaptações à hipoxia são mediadas, em parte, pelo estímulo de genes que codificam uma variedade de proteínas, incluindo enzimas glicolíticas, tais como a fosfogliceratoquinase e a fosfofrutoquinase, bem como os transportadores de glicose Glut-1 e Glut-2, além dos fatores de crescimento, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e a eritropoetina, que aumenta a produção de eritrócitos. O aumento na expressão dessas proteínas fundamentais induzido pela hipoxia é governado pelo fator de transcrição sensível à hipoxia, o fator 1 induzível por hipoxia (HIF-1).

Durante a hipoxia, as arteríolas sistêmicas se dilatam, pelo menos em parte, por meio da abertura dos canais de K_{ATP} nas células do músculo liso vascular, devido à redução na concentração de ATP induzida pela hipoxia. Por outro lado, nas células do músculo liso vascular pulmonar, a inibição dos canais de K^+ causa despolarização, que ativa os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, elevando a $[Ca^{2+}]$ citossólica e causando a contração das células do músculo liso. A constrição arterial pulmonar induzida pela hipoxia desvia o sangue de porções pouco ventiladas para outras porções do pulmão mais bem ventiladas; entretanto, ele também aumenta a resistência vascular pulmonar e a pós-carga ventricular direita.

Efeitos no sistema nervoso central As alterações no sistema nervoso central (SNC), particularmente nos centros superiores, representam consequências especialmente importantes da hipoxia. A hipoxia aguda leva ao comprometimento do julgamento e da coordenação motora, bem como a um quadro clínico que lembra a intoxicação aguda por álcool. A doença de altitudes elevadas caracteriza-se por dor de cabeça secundária à vasodilatação cerebral, sintomas gastrintestinais, tontura, insônia, fadiga ou sonolência. A constrição arterial pulmonar, e algumas vezes venosa, causa extravasamento capilar e edema pulmonar de altitude elevada (HAPE) **(Cap. 47e)**, que intensifica a hipoxia, promovendo posteriormente vasoconstrição. Raramente se desenvolve um edema cerebral de altitude elevada (HACE), que se manifesta por dor de cabeça grave e papiledema, podendo levar ao coma. Conforme a hipoxia se torna mais grave, os centros reguladores do tronco encefálico são afetados, e a morte normalmente ocorre como consequência de insuficiência respiratória.

Efeitos sobre o sistema cardiovascular A hipoxia aguda estimula o arco reflexo quimiorreceptor a induzir vasoconstrição e vasodilatação arterial sistêmica. Essas alterações agudas são acompanhadas pelo aumento temporário da contratilidade do miocárdio, que é seguida pela redução da contratilidade do miocárdio com hipoxia prolongada.

CAUSAS DA HIPOXIA

Hipoxia respiratória Quando a hipoxia ocorre a partir da insuficiência respiratória, a $\mathrm{PaO_2}$ diminui, e, quando a insuficiência respiratória persiste, a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio ($\mathrm{Hb\text{-}O_2}$) **(ver Fig. 127.2)** é deslocada para a direita, liberando quantidades maiores de O_2 em qualquer nível de $\mathrm{PO_2}$ tecidual. A hipoxemia arterial, isto é, a redução da saturação de O_2 no sangue arterial ($\mathrm{SaO_2}$) e a consequente cianose costumam ser mais marcantes quando tal depressão de $\mathrm{PaO_2}$ resulta de doença pulmonar, se comparada à depressão que ocorre como resultado de diminuição na fração de oxigênio do ar inspirado ($\mathrm{FIO_2}$). Nessa última situação, a $\mathrm{PaCO_2}$ cai secundariamente à hiperventilação induzida pela anoxia, e a curva de dissociação $\mathrm{Hb\text{-}O_2}$ é deslocada para a esquerda, limitando a diminuição na $\mathrm{SaO_2}$ em qualquer nível de $\mathrm{PaO_2}$.

A causa mais comum da hipoxia respiratória é uma *desigualdade da ventilação-perfusão* resultante da perfusão de alvéolos mal ventilados. A hipoxemia respiratória também pode ser causada por *hipoventilação*, caso em que está associada à elevação da Pa_{CO_2} **(Cap. 306e)**. Essas duas formas de hipoxia respiratória habitualmente são corrigíveis pela inspiração de O_2 a 100% durante alguns minutos. Uma terceira causa de hipoxia respiratória é a derivação de sangue através do pulmão da artéria pulmonar para o leito venoso (*shunt* direito-esquerdo intrapulmonar) em virtude da perfusão de partes não ventiladas do pulmão, como na atelectasia pulmonar ou por meio de conexões arteriovenosas pulmonares. Nessa situação, a baixa de Pa_{O_2} é apenas parcialmente corrigida por uma F_{IO_2} de 100%.

Hipoxia secundária à altitude elevada Quando alguém sobe rapidamente para 3.000 metros, a redução do conteúdo de oxigênio no ar inspirado (F_{IO_2}) leva a uma diminuição na P_{O_2} alveolar de aproximadamente 60 mmHg e se desenvolve uma condição chamada de *doença de altitude elevada* (ver anteriormente). Em altitudes mais elevadas, a saturação arterial diminui rapidamente, e os sintomas tornam-se mais graves; aos 5.000 metros, as funções dos indivíduos não adaptados ao clima geralmente ficam comprometidas, sendo responsáveis pelas alterações no funcionamento do SNC descritas acima.

Hipoxia secundária ao *shunt* direito-esquerdo extrapulmonar Do ponto de vista fisiológico, essa causa de hipoxia assemelha-se ao *shunt* direito-esquerdo intrapulmonar, porém é causada por malformações cardíacas congênitas, como a tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias e síndrome de Eisenmenger **(Cap . 282)**. A exemplo do *shunt* direito-esquerdo pulmonar, a Pa_{O_2} não se normaliza com a inspiração de O_2 a 100%.

Hipoxia anêmica Uma redução na concentração de hemoglobina do sangue é acompanhada por uma diminuição correspondente da sua capacidade carreadora de O_2 do sangue. Embora a Pa_{O_2} seja normal na hipoxia anêmica, a quantidade absoluta de O_2 transportado por unidade de volume de sangue se encontra diminuída. Conforme o sangue anêmico flui pelos capilares e a quantidade normal de O_2 é dele removida, a P_{O_2} e a saturação no sangue venoso decai em uma extensão maior do que o normal.

Intoxicação por monóxido de carbono (CO) **(Ver também Cap. 472e.)** A hemoglobina que se liga ao CO (carboxiemoglobina, COHb) fica indisponível para o transporte de O_2. Além disso, a presença da COHb desloca a curva de dissociação Hb-O_2 para a esquerda **(ver Fig. 127.2)**, de modo que o O_2 se dissociará apenas a tensões inferiores, contribuindo posteriormente para a hipoxia tecidual.

Hipoxia circulatória Como na hipoxia anêmica, a Pa_{O_2} costuma ser normal, porém os valores da P_{O_2} venosa e tecidual ficam diminuídos em consequência da perfusão tecidual reduzida e maior extração tecidual de O_2. Essa fisiopatologia leva a um aumento na diferença de O_2 arteriovenosa (diferença a-v-O_2) ou a um gradiente. A hipoxia circulatória generalizada ocorre na insuficiência cardíaca **(Cap. 279)** e na maior parte dos tipos de acidentes vasculares **(Cap. 324)**.

Hipoxia de órgãos específicos A hipoxia circulatória localizada pode ocorrer como resultado da perfusão diminuída secundária à obstrução arterial, como na aterosclerose localizada em qualquer leito vascular, ou como consequência de vasoconstrição, conforme observado no fenômeno de Raynaud **(Cap. 302)**. A hipoxia localizada também pode advir de obstrução venosa e da consequente expansão de fluido intersticial, causando compressão arteriolar e, portanto, redução de influxo arterial. O edema, que aumenta a distância por meio da qual o O_2 deve se difundir antes de alcançar as células, pode também causar hipoxia localizada. Em uma tentativa de manter a perfusão adequada aos órgãos mais vitais, em pacientes com débito cardíaco reduzido secundário à insuficiência cardíaca ou ao choque hipovolêmico, a vasoconstrição pode reduzir a perfusão nos membros e na pele, causando a hipoxia dessas regiões.

Necessidades de O_2 aumentadas Se o consumo tecidual de O_2 for elevado sem aumento correspondente da perfusão, a hipoxia tecidual irá se estabelecer, e a P_{O_2} no sangue venoso cairá. Habitualmente, o quadro clínico do paciente com hipoxia devido à elevada taxa metabólica, como ocorre na febre ou na tireotoxicose, é muito diferente do secundário aos demais tipos de hipoxia: a pele mostra-se úmida e vermelha devido ao fluxo sanguíneo cutâneo aumentado que dispersa o excesso de calor produzido e, em geral, não há cianose.

O exercício é um exemplo clássico de aumento das necessidades teciduais de O_2. Essas demandas aumentadas são normalmente enfrentadas por meio de vários mecanismos que atuam simultaneamente: (1) aumento do débito cardíaco e da ventilação, e, portanto, do transporte de O_2 para os tecidos; (2) um deslocamento preferencial do fluxo sanguíneo para os músculos em exercício, por meio da alteração da resistência vascular nos leitos circulatórios de tecidos em exercício, de forma direta e/ou reflexa; (3) um aumento da extração de O_2 a partir do sangue fornecido e uma ampliação da diferença arteriovenosa de O_2; e (4) uma redução do pH dos tecidos e do sangue capilar, deslocando a curva de Hb-O_2 para a direita **(ver Fig. 127.2)** e liberando mais O_2 da hemoglobina. Caso a capacidade desses mecanismos seja superada, sobrevirá hipoxia, especialmente dos músculos em exercício.

Utilização inadequada de oxigênio Cianeto **(Cap. 473e)** e vários outros venenos ativos causam hipoxia celular. Os tecidos são incapazes de utilizar O_2, e, como consequência, o sangue venoso tende a apresentar uma tensão elevada de O_2. Essa condição tem sido chamada de *hipoxia histotóxica*.

ADAPTAÇÃO À HIPOXIA

Um importante componente da resposta respiratória à hipoxia se origina em células quimiossensitivas especiais nos corpos carotídeo e aórtico, bem como no centro respiratório do tronco encefálico. O estímulo dessas células pela hipoxia aumenta a ventilação, com uma perda de CO_2, e pode levar à alcalose respiratória. Quando combinado à acidose metabólica resultante da produção de ácido láctico, o nível de bicarbonato sérico diminui **(Cap. 66)**.

Com a redução da Pa_{O_2}, a resistência vascular cerebral diminui, e o fluxo sanguíneo cerebral aumenta, na tentativa de manter o transporte de O_2 para o cérebro. Entretanto, quando a redução da Pa_{O_2} é acompanhada de hiperventilação e de uma redução da Pa_{CO_2}, a resistência vascular cerebral aumenta, o fluxo sanguíneo cerebral diminui e a hipoxia tecidual se intensifica.

A vasodilatação sistêmica difusa que ocorre na hipoxia generalizada aumenta o débito cardíaco. Nos pacientes com patologia cardíaca subjacente na vigência de hipoxia, a necessidade de um aumento do débito cardíaco por parte dos tecidos periféricos pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva. Nos pacientes com cardiopatia isquêmica, uma Pa_{O_2} reduzida pode intensificar a isquemia miocárdica e, em seguida, agravar a função ventricular esquerda.

Um dos importantes mecanismos compensatórios da hipoxia crônica é um aumento na concentração de hemoglobina e no número de eritrócitos no sangue circulante, isto é, o desenvolvimento de policitemia secundária à produção de eritropoetina **(Cap. 131)**. Em pacientes com hipoxia crônica secundária à permanência prolongada em altitudes elevadas (> 4.200 metros), desenvolve-se uma condição chamada de *doença crônica da montanha*. Esse distúrbio é caracterizado por um impulso respiratório abrupto, ventilação reduzida, eritrocitose, cianose, fraqueza, alargamento ventricular direito secundário à hipertensão pulmonar e até inconsciência.

CIANOSE

Cianose refere-se a uma coloração azulada da pele e das mucosas que resulta de aumento da quantidade de hemoglobina reduzida (i.e., hemoglobina desoxigenada) ou de derivados da hemoglobina (p. ex., metemoglobina ou sulfemoglobina), nos pequenos vasos sanguíneos daqueles tecidos. Costuma ser mais acentuada nos lábios, nos leitos ungueais, nas orelhas e proeminências malares. A cianose, em especial a de início recente, é detectada mais comumente por um familiar do que pelo paciente. A pele florida característica de policitemia vera **(Cap. 131)** deve ser distinguida da cianose verdadeira aqui abordada. Um rubor avermelhado, distinto do observado na cianose, é causado pela COHb **(Cap. 473e)**.

O grau de cianose é modificado pela cor do pigmento cutâneo, pela espessura da pele e pelo estado dos capilares cutâneos. A detecção clínica exata da presença e do grau da cianose é difícil, conforme comprovado por estudos oximétricos. Em algumas circunstâncias, a cianose central pode ser detectada com segurança quando a Sao_2 caiu para 85%; em outras, particularmente em pessoas de pele escura, não pode ser detectada até que tenha havido uma queda para 75%. No último caso, o exame das mucosas da cavidade oral e das conjuntivas, em vez do exame da pele, é mais útil para a detecção de cianose.

O aumento na quantidade de hemoglobina reduzida nos vasos cutaneomucosos que produz a cianose pode ser provocado por aumento na quantidade de sangue venoso, como resultado da dilatação das vênulas (incluindo vênulas pré-capilares), ou por uma diminuição da Sao_2 no sangue capilar. Em geral, a cianose torna-se aparente quando a concentração de hemoglobina reduzida ultrapassa 40 g/L (4 g/dL) no sangue do capilar.

É a quantidade *absoluta*, em vez da *relativa*, de hemoglobina reduzida que é importante na produção da cianose. Por isso, no paciente com anemia grave, a quantidade *relativa* de hemoglobina reduzida nas veias pode ser muito grande quando considerada em relação à quantidade total de hemoglobina no sangue. Entretanto, como a concentração dessa última mostra-se acentuadamente reduzida, a quantidade *absoluta* de hemoglobina reduzida ainda pode ser baixa e, portanto, os pacientes com anemia grave e mesmo aqueles com dessaturação arterial *acentuada* podem não apresentar cianose. Por outro lado, quanto maior o conteúdo de hemoglobina total, maior a tendência à cianose; assim, os pacientes com policitemia acentuada tendem a manifestar cianose em níveis de Sao_2 mais elevados que aqueles com valores normais de hematócrito. Dessa forma, a congestão passiva local, que causa um aumento na quantidade total de hemoglobina reduzida nos vasos em uma determinada área, pode induzir cianose. A cianose é também observada quando a hemoglobina não funcional, como a meteglobina (consequencial ou adquirida) ou a sulfemoglobina **(Cap. 127)**, está presente no sangue.

A cianose pode ser subdividida nos tipos central e periférica. Na cianose *central*, a Sao_2 fica reduzida ou um derivado anormal da hemoglobina está presente, e tanto as membranas mucosas quanto a pele são afetadas. A cianose *periférica* deve-se a um fluxo sanguíneo mais lento e a uma extração anormalmente elevada de O_2 a partir do sangue arterial com saturação normal; ela resulta da vasoconstrição e da diminuição do fluxo de sangue periférico, como ocorre na exposição ao frio, no choque, na insuficiência congestiva e na doença vascular periférica. Com frequência, nesses distúrbios, as mucosas da cavidade oral ou aquelas debaixo da língua podem ser poupadas. A diferenciação clínica entre as cianoses central e periférica nem sempre é simples e, em situações como o choque cardiogênico com edema pulmonar, pode haver uma mistura de ambos os tipos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cianose central (Quadro 49.1) SaO_2 reduzida advém de uma redução acentuada na PaO_2. Essa redução pode se originar por um declínio na FIO_2 sem hiperventilação alveolar compensatória suficiente para manter a PO_2 alveolar. A cianose geralmente se manifesta em uma subida à altitude de 4.000 metros.

QUADRO 49.1 CAUSAS DA CIANOSE

Cianose central

- Saturação do oxigênio arterial diminuída
  - Pressão atmosférica diminuída – altitude elevada
  - Função pulmonar comprometida
    - Hipoventilação alveolar
    - Falta de homogeneidade na ventilação e perfusão pulmonar (perfusão de alvéolos hipoventilados)
    - Difusão de oxigênio comprometida
  - Desvios anatômicos
    - Certos tipos de doença cardíaca congênita
    - Fístulas arteriovenosas pulmonares
    - Desvios intrapulmonares pequenos e múltiplos (*shunts*)
  - Hemoglobina com baixa afinidade pelo oxigênio
- Anomalias da hemoglobina
  - Metemoglobinemia – hereditária, adquirida
  - Sulfemoglobinemia – adquirida
  - Carboxiemoglobinemia (cianose não verdadeira)

Cianose periférica

- Débito cardíaco diminuído
- Exposição ao frio
- Redistribuição do fluxo sanguíneo a partir das extremidades
- Obstrução arterial
- Obstrução venosa

Uma *função pulmonar* seriamente *diminuída* pela perfusão de áreas pulmonares não ventiladas ou mal ventiladas ou por hipoventilação alveolar é uma causa comum de cianose central (**Cap. 306e**). Esse distúrbio pode ocorrer de forma aguda, como na pneumonia extensa ou no edema pulmonar, ou crônica, em associação a doenças pulmonares crônicas (p. ex., enfisema). Na última circunstância, em geral ocorre policitemia secundária, podendo ocorrer o baqueteamento digital (ver adiante). Outra causa de SaO_2 reduzida é o *shunt do sangue venoso sistêmico para o circuito arterial*. Certas formas de cardiopatias congênitas estão associadas à cianose na sua origem (ver anteriormente e **Cap. 282**).

A *fístula arteriovenosa pulmonar* pode ser congênita ou adquirida, solitária ou múltipla, microscópica ou maciça. A gravidade da cianose produzida por essas fístulas depende de seu tamanho e número. Elas ocorrem com alguma frequência na telangiectasia hemorrágica hereditária. Redução da SaO_2 e cianose também podem ocorrer em alguns pacientes com cirrose, possivelmente como consequência de fístulas arteriovenosas pulmonares ou de anastomoses entre as veias porta e pulmonar.

Em pacientes com *shunt* direito-esquerdo cardíaco ou pulmonar, a presença e gravidade da cianose dependem do tamanho do *shunt* em relação ao fluxo sistêmico, bem como da saturação de Hb-O_2 no sangue venoso. Com a extração aumentada de O_2 do sangue pelos músculos em exercício, o sangue venoso que retorna para o lado direito do coração fica mais insaturado do que durante o repouso, e o desvio desse sangue intensifica a cianose. A policitemia secundária ocorre frequentemente em pacientes nessa situação e contribui para a cianose.

A cianose pode ser causada por pequenas quantidades de metemoglobina circulante (Hb Fe^{3+}) e por quantidades ainda menores de sulfemoglobina **(Cap. 127)**; esses dois derivados da hemoglobina comprometem a liberação de oxigênio para os tecidos. Embora sejam causas incomuns de cianose, essas espécies anormais da hemoglobina devem ser pesquisadas pela espectroscopia, quando a cianose não é prontamente explicada por disfunções dos sistemas circulatórios ou respiratórios. Em geral, não ocorre baqueteamento digital em associação a elas.

Cianose periférica Provavelmente, a causa mais comum da cianose periférica é a vasoconstrição normal resultante da exposição à água ou ao ar frio. Quando o débito cardíaco está reduzido, a vasoconstrição cutânea ocorre como mecanismo compensatório, de modo que o sangue é desviado da pele para regiões mais vitais, como o SNC e o coração, podendo sobrevir cianose dos membros, embora o sangue arterial fique normalmente saturado.

A obstrução arterial para uma extremidade, como ocorre com um êmbolo, ou constrição arteriolar, como no vasospasmo induzido pelo frio (fenômeno de Raynaud) **(Cap. 302)**, geralmente resulta em palidez e frio e poderá estar associada à cianose. A obstrução venosa, como na tromboflebite ou na trombose venosa profunda, dilata os plexos venosos subpapilares e, desse modo, intensifica a cianose.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Cianose

Certas características são importantes para a detecção da causa da cianose:

1. É importante certificar-se do momento da aparição da cianose. A cianose presente desde o nascimento ou no primeiro ano de vida é geralmente devida à cardiopatia congênita.
2. É preciso diferenciar entre a cianose central e a periférica. As evidências de distúrbios dos sistemas respiratório ou cardiovascular são úteis. A massagem ou o aquecimento moderado de um membro cianótico aumenta o fluxo sanguíneo

periférico e elimina a cianose periférica, mas não a cianose central.

3. A presença ou a ausência de baqueteamento digital (ver adiante) deve ser assinalada. A associação da cianose ao baqueteamento digital é frequente nos pacientes com cardiopatia congênita e naqueles com *shunt* direito-esquerdo, sendo observada ocasionalmente em pacientes com doença pulmonar, como abscesso pulmonar ou fístula arteriovenosa pulmonar. Diferentemente, a cianose periférica ou o desenvolvimento súbito de cianose central *não* está associado ao baqueteamento digital.
4. A PaO_2 e a SaO_2 devem ser determinadas e, nos pacientes com cianose cujo mecanismo seja obscuro, o exame espectroscópico do sangue deve ser realizado, para se pesquisar tipos anormais de hemoglobina (cruciais ao diagnóstico diferencial da cianose).

BAQUETEAMENTO

O aumento bulbiforme seletivo dos segmentos distais dos dedos das mãos e dos pés, devido à proliferação do tecido conectivo, particularmente na face dorsal, é chamado de *baqueteamento digital*; também se observa um esponjamento aumentado do tecido mole na base da unha baqueteada. O baqueteamento pode ser hereditário, idiopático ou adquirido, bem como associado a um conjunto de patologias, incluindo a cardiopatia congênita cianótica (ver anteriormente), endocardite infecciosa e uma variedade de condições pulmonares (entre elas, os cânceres primários e metastáticos de pulmão, a bronquiectasia, a asbestose, a sarcoidose, o abscesso pulmonar, a fibrose cística, a tuberculose e o mesotelioma), assim como a algumas patologias gastrintestinais (incluindo doença inflamatória intestinal e cirrose hepática). Em alguns casos, ele é ocupacional, por exemplo, como no caso dos operadores de britadeiras.

O baqueteamento em pacientes com câncer pulmonar primário e metastático, mesotelioma, bronquiectasia ou cirrose hepática pode estar associado à *osteoartropatia hipertrófica*. Nessa condição, a formação subperióstea do novo osso na diáfise distal dos ossos longos dos membros causa dor e alterações semelhantes à artrite simétrica nos ombros, joelhos, tornozelos, pulsos e cotovelos. O diagnóstico de osteoartropatia hipertrófica pode ser confirmado pela radiografia ou ressonância magnética (RM) dos ossos. Embora o mecanismo do baqueteamento seja desconhecido, parece advir de substâncias humorais que causam a dilatação dos vasos dos dígitos distais, bem como de fatores de crescimento liberados de precursores de plaquetas na circulação digital. Em determinadas circunstâncias, o baqueteamento é reversível, tais como após transplante pulmonar no caso de fibrose cística.

50

Edema

Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

FORÇAS DE STARLING E TROCAS DE FLUIDO

Aproximadamente um terço da água corporal total está confinado no espaço extracelular. Cerca de 75% deste espaço constitui o líquido intersticial, e o restante está no compartimento plasmático. As forças que regulam a disposição dos líquidos entre esses dois componentes do compartimento extracelular são frequentemente conhecidas como *forças de Starling*. A pressão hidrostática no interior dos capilares e a pressão oncótica no líquido intersticial tendem a promover o movimento de líquido do espaço vascular para o extravascular. Em contraste, a pressão oncótica exercida pelas proteínas plasmáticas e a pressão hidrostática no interior do líquido intersticial promovem a movimentação de fluido para o interior do compartimento vascular. Como consequência, há um movimento de água e solutos difusíveis a partir do espaço vascular na extremidade arteriolar dos capilares. O líquido retorna do espaço intersticial para o sistema vascular na extremidade venosa dos capilares e por intermédio dos vasos linfáticos. Esses movimentos normalmente estão equilibrados, de modo que ocorre uma estabilidade dinâmica entre os volumes dos compartimentos intravascular e intersticial, ainda que ocorra uma grande troca entre eles. Entretanto, caso a pressão hidrostática capilar esteja aumentada e/ou a pressão oncótica esteja reduzida, ocorrerá em seguida um movimento de fluido do espaço intravascular para o intersticial.

O *edema* é definido como um aumento clinicamente aparente no volume do líquido intersticial, que ocorre quando as forças de Starling são alteradas, de modo que exista um fluxo aumentado de líquido do sistema vascular para o interstício. O edema secundário a um aumento da pressão capilar pode resultar de elevação da pressão venosa causada pela obstrução para a drenagem venosa e/ou linfática. Um aumento na pressão capilar poderá ser generalizado, como ocorre na insuficiência cardíaca, ou poderá estar localizado em um membro, quando a pressão venosa estiver elevada devido à tromboflebite unilateral (ver adiante). As forças de Starling também poderão ser desequilibradas quando a pressão oncótica coloidal do plasma estiver reduzida devido a qualquer fator que possa induzir hipoalbuminemia, como quando grandes quantidades de proteína são perdidas na urina, como na síndrome nefrótica (ver abaixo), ou quando a síntese estiver reduzida em um estado catabólico grave.

LESÃO CAPILAR

O edema também pode resultar de lesão do endotélio capilar, que aumenta sua permeabilidade e permite o transporte de proteínas para o compartimento intersticial. A lesão da parede capilar pode resultar do uso de medicamentos (ver adiante), agentes virais ou bacterianos, e traumatismos térmicos ou mecânicos. A permeabilidade capilar aumentada também pode ser consequência de reação de hipersensibilidade e de lesão imunológica. A lesão do endotélio capilar é, possivelmente, responsável pelo edema inflamatório, que em geral não produz cacifo, sendo localizado e acompanhado de outros sinais de inflamação – isto é, rubor, calor e dor.

REDUÇÃO DE VOLUME ARTERIAL EFETIVO

Em diversos tipos de edema, apesar do aumento no volume do fluido extracelular, o volume efetivo do sangue arterial, um parâmetro que representa o preenchimento do tronco arterial e que efetivamente perfunde os tecidos, encontra-se reduzido. O preenchimento insuficiente do tronco arterial pode ser causado por uma redução de débito cardíaco e/ou resistência vascular sistêmica, por poças de sangue nas veias esplênicas (como na cirrose) e por hipoalbuminemia **(Fig. 50.1*A*)**. Como consequência do preenchimento insuficiente, é acionada uma série de respostas fisiológicas voltadas para restabelecer o volume arterial efetivo normal. Um elemento-chave dessas respostas é a retenção renal de sódio e, portanto, de água, restaurando, dessa forma, o volume arterial efetivo, porém, algumas vezes, também ocasionando ou intensificando um edema.

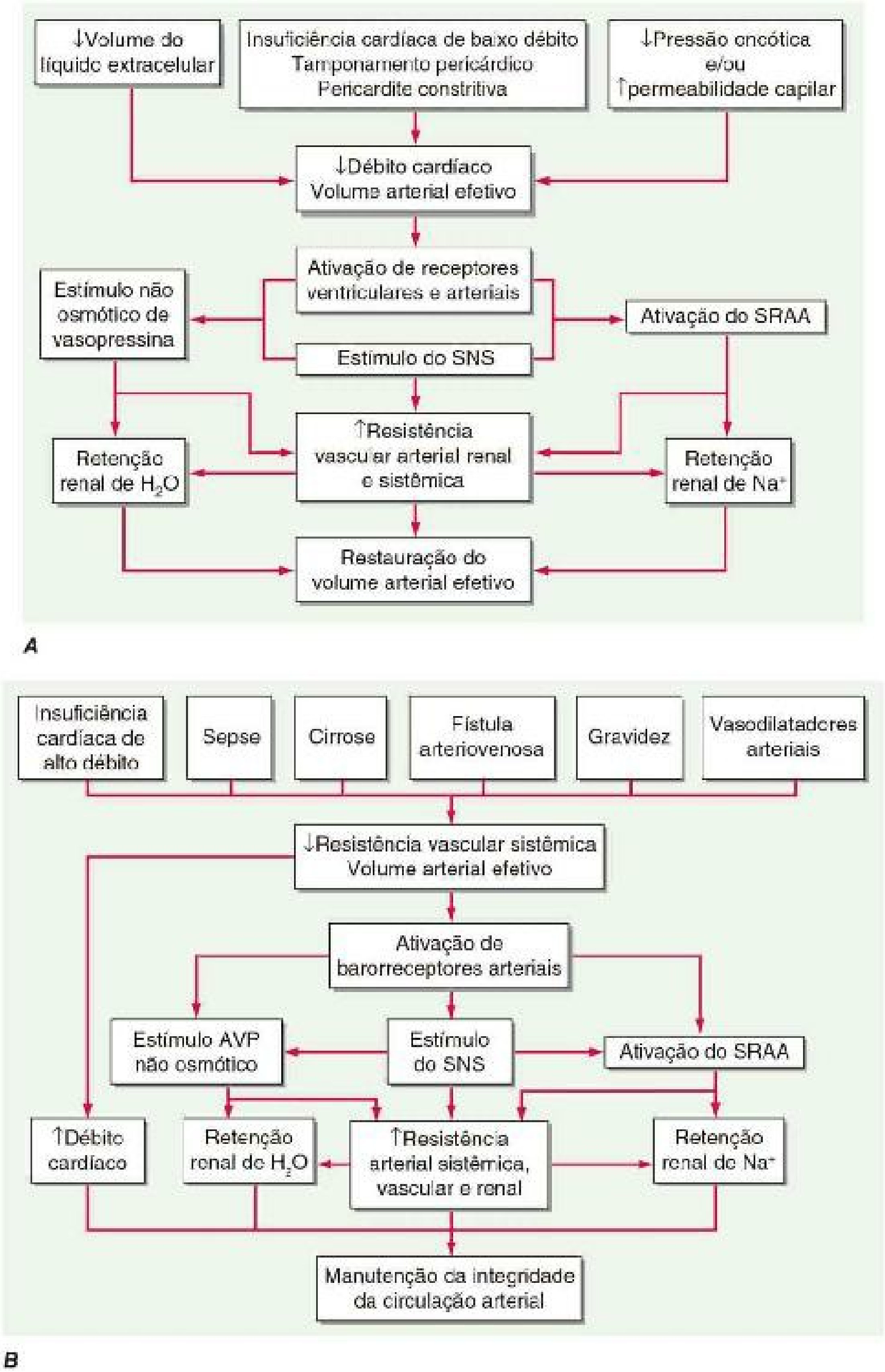
↓Volume do líquido extracelular
Insuficiência cardíaca de baixo débito
Tamponamento pericárdico
Pericardite constritiva
↓Pressão oncótica e/ou ↑permeabilidade capilar
↓Débito cardíaco
Volume arterial efetivo
Ativação de receptores ventriculares e arteriais
Estímulo não osmótico de vasopressina
Ativação do SRAA
Estímulo do SNS
↑Resistência vascular arterial renal e sistêmica
Retenção renal de H_2O
Retenção renal de Na^+
Restauração do volume arterial efetivo
A
Insuficiência cardíaca de alto débito
Sepse
Cirrose
Fístula arteriovenosa
Gravidez
Vasodilatadores arteriais
↓Resistência vascular sistêmica
Volume arterial efetivo
Ativação de barorreceptores arteriais
Estímulo AVP não osmótico
Estímulo do SNS
Ativação do SRAA
↑Débito cardíaco
Retenção renal de H_2O
↑Resistência arterial sistêmica, vascular e renal
Retenção renal de Na^+
Manutenção da integridade da circulação arterial
B

FIGURA 50.1 Condições clínicas nas quais uma redução no débito cardíaco (*A*) e a resistência vascular sistêmica (*B*) levam a um menor preenchimento arterial, resultando em ativação neuro-humoral e retenção renal de sódio e água. Além de ativar

o eixo neuro-humoral, o estímulo adrenérgico causa vasoconstrição renal e aumenta o transporte de sódio e fluido pelo epitélio do túbulo proximal. AVP, arginina-vasopressina; SNS, sistema nervoso simpático; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona. *(Modificada de RW Schrier: Ann Intern Med 113:155, 1990.)*

FATORES RENAIS E O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O fluxo sanguíneo renal diminuído, característico dos estados nos quais o volume de sangue arterial efetivo está reduzido, é traduzido pelas células justaglomerulares renais (células mioepiteliais especializadas em torno da arteríola aferente) em um sinal para maior liberação de renina. A renina é uma enzima com peso molecular em torno de 40.000 Da que age no seu substrato, o angiotensinogênio, uma α_2-globulina sintetizada pelo fígado, para liberar angiotensina I, um decapeptídeo que, por sua vez, é convertido em angiotensina II (AII), um octapeptídeo. A AII possui propriedades vasoconstritoras generalizadas, particularmente nas arteríolas eferentes renais. Esse efeito reduz a pressão hidrostática nos capilares peritubulares, enquanto a fração de filtração aumentada eleva a pressão osmótica coloidal nesses vasos, aumentando, assim, a reabsorção de sal e água nos túbulos proximais, assim como no ramo ascendente da alça de Henle.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) atua tanto como um sistema hormonal quanto como um sistema parácrino. A sua ativação leva à retenção de sódio e água e, portanto, contribui para formação de edema. O bloqueio da conversão de angiotensina I em AII e o bloqueio do receptor de AII aumentam a excreção de sódio e água e reduzem vários tipos de edema. A AII que penetra na circulação sistêmica estimula a produção de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex suprarrenal. A aldosterona, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio (e a excreção de potássio) pelo túbulo coletor, favorecendo a posterior formação de edema. Em pacientes com insuficiência cardíaca, não só a secreção de aldosterona fica elevada, mas também a meia-vida biológica do hormônio é prolongada, o que reduz o seu catabolismo hepático e eleva, em seguida, o nível plasmático do hormônio. O bloqueio da ação da aldosterona pela espironolactona ou eplerenona (antagonistas da aldosterona) ou pela amilorida (um bloqueador dos canais epiteliais de sódio) em geral induz uma diurese moderada nos estados edematosos.

ARGININA-VASOPRESSINA

(Ver também Cap. 404.) A secreção de arginina-vasopressina (AVP) ocorre em resposta a um aumento da concentração osmolar intracelular e, mediante a estimulação dos receptores V_2, AVP aumenta a reabsorção de água livre nos túbulos distais e ductos coletores dos rins, aumentando, assim, a água corporal total. A AVP circulante fica elevada em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, secundariamente a um estímulo não osmótico associado à diminuição do volume arterial efetivo e à complacência reduzida do átrio esquerdo. Tais pacientes deixam de apresentar a redução normal de AVP com uma redução da osmolalidade, contribuindo para a formação de edema e hiponatremia.

ENDOTELINA-1

Esse potente peptídeo vasoconstritor é liberado pelas células endoteliais. Sua concentração no plasma é elevada em pacientes com insuficiência cardíaca grave e contribui para vasoconstrição renal, retenção de sódio e edema.

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

A distensão atrial leva à liberação na circulação do peptídeo natriurético atrial (ANP), um polipeptídeo; um precursor do ANP de alto peso molecular é armazenado nos grânulos secretores no interior dos miócitos atriais. O peptídeo natriurético cerebral (pré-pró-hormônio BNP) é armazenado primariamente nos miócitos ventriculares e é liberado quando a pressão diastólica ventricular aumenta. ANP e BNP (que é derivado de seu precursor) liberados se ligam ao receptor-A natriurético, que causa: (1) a excreção de sódio e água pelo aumento da taxa de filtração glomerular, inibindo a reabsorção de sódio no túbulo proximal e inibindo a liberação de renina e aldosterona; e (2) dilatação de arteríolas e vênulas antagonizando as ações vasoconstritoras da AII, AVP e estimulação simpática. Portanto, níveis elevados de peptídeos natriuréticos possuem a capacidade de se contrapor à retenção de sódio nos estados hipervolêmico e edematoso.

Embora os níveis circulantes de ANP e BNP encontrem-se elevados na insuficiência cardíaca e na cirrose com ascite, os peptídeos natriuréticos não são suficientemente potentes para prevenir a formação de edema. Na verdade, nos estados edematosos, a resistência às ações de peptídeos natriuréticos poderá estar aumentada, reduzindo em seguida a sua eficácia.

Uma discussão adicional sobre o controle de equilíbrio de sódio e água é encontrada no **Capítulo 64e**.

CAUSAS CLÍNICAS DO EDEMA

Um ganho ponderal de vários quilogramas habitualmente precede as manifestações evidentes de edema generalizado, e uma perda ponderal semelhante pela diurese pode ser induzida em paciente levemente edematoso, até que ele alcance seu “peso seco”. *Anasarca* é um edema maciço e generalizado. *Ascite* **(Cap. 59)** e *hidrotórax* referem-se ao acúmulo de excesso de líquido no peritônio e nas cavidades pleurais, respectivamente, e são considerados formas especiais de edema.

O edema é reconhecido pela persistência de uma depressão da pele após pressão; este é conhecido como edema depressível (cacifo). Em sua forma mais sutil, pode ser detectado pela observação de que, após afastar-se o estetoscópio da parede torácica, a campânula deixa uma reentrância na pele do tórax que permanece por alguns minutos. O edema poderá estar presente quando o anel em um dedo fica mais apertado que antes, ou quando um paciente se queixa de dificuldade em calçar os sapatos, particularmente à noite. O edema também pode ser reconhecido pelo inchaço da face, que é mais aparente nas áreas periorbitais.

EDEMA GENERALIZADO

As diferenças entre as principais causas do edema generalizado são mostradas no **Quadro 50.1**. Os distúrbios cardíacos, renais, hepáticos ou nutricionais são responsáveis pela maioria de pacientes com edema generalizado. Em consequência, o diagnóstico diferencial do edema generalizado deve ser direcionado à identificação ou exclusão dessas várias patologias.

QUADRO 50.1 **PRINCIPAIS CAUSAS DE EDEMA GENERALIZADO: ANAMNESE, EXAME FÍSICO E ACHADOS LABORATORIAIS**

Sistema	Anamnese	Exame físico	Achados laboratoriais
Cardíaco	Dispneia com esforço notável – frequentemente associada à ortopneia – ou dispneia noturna paroxística	Pressão venosa jugular elevada, galope ventricular (B$_3$); ocasionalmente, com pulso apical discinético ou deslocado; cianose periférica, extremidades frias, pressão de pulso pequena quando grave	Razão entre nitrogênio ureico e creatinina elevada comum; sódio sérico geralmente reduzido; peptídeos natriuréticos elevados
Hepático	Dispneia rara, exceto se associada a um grau significativo de ascite; na maioria dos casos, existe história de uso abusivo de álcool	Frequentemente associada à ascite; pressão venosa jugular normal ou baixa; pressão sanguínea mais baixa do que a observada na doença renal ou na cardíaca; um ou mais sinais adicionais de doença hepática crônica (icterícia, eritema palmar, contratura de Dupuytren, angioma aracniforme, ginecomastia masculina, asterixe e outros sinais de encefalopatia) podem estar presentes	Quando grave, reduções na albumina sérica, colesterol, outras proteínas hepáticas (transferrina, fibrinogênio); enzimas hepáticas elevadas, dependendo da causa e intensidade da lesão hepática; tendência à hipopotassemia, alcalose respiratória; macrocitose a partir da deficiência de folato
Renal (IRC)	Geralmente crônica: pode estar associada a sinais e sintomas urêmicos, incluindo a diminuição do apetite, paladar alterado (metálico ou gosto de peixe), padrão de sono alterado, dificuldade de concentração,	Pressão sanguínea elevada; retinopatia hipertensiva; odor de amônia; atrito pericárdico em casos avançados com uremia	Elevação da creatinina sérica e cistatina C; albuminúria; hiperpotassemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia, anemia (geralmente normocítica)

	pernas cansadas ou mioclonia; a dispneia pode estar presente, mas em geral é menos notável do que na insuficiência cardíaca		
Renal (SN)	Diabetes melito da infância; discrasias dos plasmócitos	Edema periorbital; hipertensão	Proteinúria (≥ 3,5 g/dia); hipoalbuminemia; hipercolesterolemia; hematúria microscópica

Abreviações: IRC, insuficiência renal crônica; SN, síndrome nefrótica.
Fonte: Modificado a partir de GM Chertow: Approach to the patient with edema, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128

Insuficiência cardíaca **(Ver também Cap. 279.)** Na insuficiência cardíaca, o esvaziamento sistólico deficiente do(s) ventrículo(s) e/ou o comprometimento do relaxamento ventricular promovem um acúmulo de sangue na circulação venosa à custa do volume arterial efetivo. Além disso, o tom elevado do sistema nervoso simpático causa vasoconstrição renal e redução de filtração glomerular. Na insuficiência cardíaca branda, um pequeno aumento do volume sanguíneo total pode reparar o déficit de volume arterial efetivo por meio da operação da lei de Starling do coração, na qual um aumento no volume diastólico ventricular promove uma contração mais forçada e pode, portanto, manter o débito cardíaco. Entretanto, se a doença cardíaca for mais grave, a retenção de sódio e água continuará, e o incremento do volume sanguíneo irá acumular-se na circulação venosa, aumentando a pressão venosa e causando edema **(Fig. 50.1)**.

A presença de uma cardiopatia, manifestada por cardiomegalia e/ou hipertrofia ventricular, junto com evidências de insuficiência cardíaca, tais como dispneia, estertores basais, distensão venosa e hepatomegalia, geralmente indica que o edema resulta de insuficiência cardíaca. Testes não invasivos, como o ecocardiograma, podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico de doença cardíaca. O edema da insuficiência cardíaca ocorre nas porções dependentes do corpo.

Edema de doença renal **(Ver também Cap. 338.)** O edema que ocorre durante a fase aguda da glomerulonefrite é normalmente associado à hematúria, proteinúria e hipertensão arterial. Embora algumas evidências apoiem o ponto de vista de que a retenção hídrica se deva a um aumento da permeabilidade capilar, na maioria das circunstâncias, o edema resulta da retenção de sódio e água pelos rins em consequência da insuficiência renal. Esse estado diferencia-se da maioria das formas de insuficiência cardíaca pelo fato de se caracterizar por um débito cardíaco normal (ou, algumas vezes, ainda aumentado). Os pacientes com edema devido à insuficiência renal aguda comumente apresentam hipertensão arterial, bem como congestão pulmonar nas radiografias de tórax geralmente na ausência de cardiomegalia, mas podem não desenvolver ortopneia. Os pacientes com insuficiência renal *crônica* também podem desenvolver edema devido à retenção renal primária de sódio e água.

Síndrome nefrótica e outros estados hipoalbuminêmicos A alteração primária na síndrome nefrótica é uma diminuição da pressão oncótica coloidal devido às perdas de grandes quantidades de proteína (≥ 3,5 g/dia) na urina. Com a hipoalbuminemia grave (< 35 g/L) e a consequente redução da pressão osmótica coloidal, o sódio e a água que são retidos não podem ser mantidos no interior do compartimento vascular, e os volumes total e efetivo do sangue arterial diminuem. Esse processo inicia a sequência de eventos descritos anteriormente, formadores do edema, incluindo a ativação do sistema SRAA. A síndrome pode ocorrer durante o curso de uma variedade de doenças renais, que incluem glomerulonefrite, glomeruloesclerose diabética e reações de hipersensibilidade. O edema é difuso, simétrico e mais significativo nas áreas dependentes; como consequência, o edema periorbital é mais notável durante a manhã.

Cirrose hepática **(Ver também Cap. 365.)** Essa condição caracteriza-se em parte por bloqueio do fluxo venoso hepático, que, por sua vez, expande o volume sanguíneo esplâncnico e aumenta a formação hepática de linfa. A hipertensão intra-hepática atua como um estímulo à retenção renal de sódio e causa uma redução do volume sanguíneo arterial efetivo. Essas alterações são frequentemente complicadas pela hipoalbuminemia secundária à redução da síntese hepática de albumina, assim como pela vasodilatação arterial periférica. Esses efeitos reduzem o volume sanguíneo arterial efetivo levando posteriormente à ativação do SRAA e dos nervos simpáticos renais e à liberação de AVP, endotelina e outros mecanismos retentores de sódio e água **(Fig. 50.1*B*)**. A concentração de aldosterona circulante mostra-se frequentemente elevada pela incapacidade do fígado de metabolizar esse hormônio. Inicialmente, o excesso de líquido intersticial localiza-se preferencialmente proximal (a montante) ao sistema venoso portal congesto e aos vasos linfáticos hepáticos obstruídos, isto é, na cavidade peritoneal (causando ascite, **Cap. 59**). Nos estágios avançados, particularmente quando há hipoalbuminemia grave, pode ocorrer edema periférico. Um acúmulo considerável de líquido ascítico pode aumentar a pressão intra-abdominal e impedir o retorno venoso dos membros inferiores e contribuir para o acúmulo de edema dos membros inferiores.

A produção excessiva de prostaglandinas (PGE_2 e PGI_2) na cirrose atenua a retenção renal de sódio. Quando a síntese dessas substâncias é inibida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a função renal pode se deteriorar, e esse fato pode aumentar a retenção posterior de sódio.

Edema induzido por fármacos Um grande número de fármacos amplamente utilizados pode provocar edema **(Quadro 50.2)**. Os mecanismos consistem em vasoconstrição renal (AINEs e ciclosporina), dilatação arteriolar (vasodilatadores), aumento da reabsorção de sódio (hormônios esteroides) e lesão capilar.

QUADRO 50.2 FÁRMACOS ASSOCIADOS À FORMAÇÃO DE EDEMA

Anti-inflamatórios não esteroides
Agentes anti-hipertensivos
Vasodilatadores diretos arterial/arteriolar
  Hidralazina
  Clonidina
  Metildopa
  Guanetidina
  Minoxidil
Antagonistas dos canais de cálcio
Antagonistas α-adrenérgicos
Tiazolidinedionas
Hormônios esteroides
  Glicocorticoides
  Esteroides anabolizantes
  Estrogênios
  Progestinas
Ciclosporina
Hormônio do crescimento
Imunoterapias
  Interleucina 2
  Anticorpo monoclonal OKT3

Fonte: Modificado a partir de Chertow GM: Approach to the patient with edema, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128.

Edema de origem nutricional Uma dieta francamente pobre em proteínas durante um período prolongado pode produzir hipoproteinemia e edema. O último pode ser intensificado pelo desenvolvimento da cardiopatia devida ao beribéri, que também é de origem nutricional, em que múltiplas fístulas arteriovenosas periféricas reduzem a perfusão sistêmica e o volume sanguíneo arterial efetivos, aumentando, desse modo, a formação de edema **(Cap. 96e)** **(Fig. 50.1*B*)**. O edema pode agravar-se quando indivíduos desnutridos recebem pela primeira vez uma dieta adequada. A ingestão de mais alimentos pode aumentar a quantidade de sódio ingerida, que é então retida em conjunto com a água. O chamado edema de realimentação também pode estar relacionado com um aumento da liberação de insulina, que aumenta diretamente a reabsorção tubular de sódio. Além da hipoalbuminemia, a hipopotassemia e o déficit calórico podem estar envolvidos no edema da desnutrição.

EDEMA LOCALIZADO

Nessa situação, a pressão hidrostática no leito capilar acima da obstrução (proximal) aumenta, de modo que uma quantidade anormal de líquido é transferida do espaço vascular para o intersticial. Como a via alternativa (i.e., os canais linfáticos) também pode estar obstruída ou preenchida no seu nível máximo, ocorre um aumento do volume do líquido intersticial no membro (i.e., ocorre o aprisionamento de líquido no interstício da extremidade). O deslocamento de grandes quantidades de fluido para um membro pode ocorrer em detrimento do volume sanguíneo no resto do corpo, reduzindo, portanto, o volume sanguíneo arterial efetivo e levando à retenção de NaCl e H_2O até que o déficit do volume plasmático tenha sido corrigido.

O edema localizado devido à obstrução venosa ou linfática pode ser causado por tromboflebite, linfangite crônica, ressecção de linfonodos regionais e filariose, entre outras causas. O linfedema á particularmente intratável porque a restrição de fluxo linfático leva ao aumento da concentração de proteína no fluido intersticial, uma circunstância que agrava a retenção de líquido.

Outras causas de edema Essas causas incluem o hipotireoidismo (mixedema) e o hipertireoidismo (mixedema pré-tibial secundário à doença de Graves), cujo edema é não depressível e devido à deposição de ácido hialurônico e, na doença de Graves, à infiltração linfocítica e à inflamação; hiperadrenocorticismo exógeno; gravidez; e administração de estrogênios e vasodilatadores, em particular as di-hidropiridinas, como a nifedipina.

DISTRIBUIÇÃO DO EDEMA

A distribuição do edema é um indício importante de sua causa. O edema associado à insuficiência cardíaca tende a ser mais extenso nas pernas e acentuado ao anoitecer, característica também determinada primordialmente pela postura. Quando os pacientes com insuficiência cardíaca são mantidos no leito, o edema poderá ser mais acentuado na região pré-sacral. A insuficiência cardíaca grave pode causar ascite, que pode ser distinguida da causada por cirrose hepática por meio da pressão venosa jugular, que geralmente se encontra elevada na insuficiência cardíaca e normal na cirrose.

O edema resultante da hipoproteinemia, como ocorre na síndrome nefrótica, é normalmente generalizado, porém é especialmente evidente nos tecidos muito flácidos das pálpebras e na face, tendendo a ser mais pronunciado pela manhã devido à posição de decúbito assumida durante a noite. As causas menos frequentes do edema facial incluem a triquinelose, as reações alérgicas e o mixedema. O edema limitado a uma perna ou a um ou ambos os braços em geral resulta de obstrução venosa e/ou linfática. A paralisia unilateral reduz a drenagem linfática e venosa no lado acometido e pode também ser responsável por edema unilateral. Nos pacientes com obstrução da veia cava superior, o edema limita-se à face, ao pescoço e aos membros superiores, nos quais a pressão venosa se mostra elevada em comparação com a dos membros inferiores.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Edema

Uma primeira questão importante consiste em se o edema é localizado ou generalizado. Caso seja localizado, devem-se considerar os fenômenos locais que podem estar implicados. Se o edema for generalizado, deve-se determinar, inicialmente, se há hipoalbuminemia grave, p. ex., albumina sérica < 25 g/L. Em caso positivo, a anamnese, o exame físico, o exame de urina e outros dados laboratoriais ajudarão a avaliar as hipóteses de cirrose, desnutrição grave ou síndrome nefrótica ser a doença básica. Se não houver hipoalbuminemia, deve-se determinar se há evidências de insuficiência cardíaca grave o suficiente para produzir edema generalizado. Finalmente, deve-se verificar se o paciente apresenta ou não um débito urinário adequado ou se há oligúria ou anúria significativas. **Essas anormalidades são discutidas nos Capítulos 61, 334 e 335.**

51e

Abordagem ao paciente com sopro cardíaco

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

O diagnóstico diferencial de sopro cardíaco começa com uma avaliação cuidadosa de seus principais atributos e da resposta às manobras à beira do leito. A história, o contexto clínico e os achados de exame clínico associados fornecem indícios adicionais por meio dos quais a importância do sopro cardíaco pode ser estabelecida. A identificação precisa de um sopro cardíaco à beira do leito pode ajudar nas decisões relacionadas com as indicações de exame não invasivo e a necessidade de encaminhamento a um especialista cardiovascular. As discussões preliminares podem ser feitas com o paciente com relação ao uso de antibioticoterapia ou profilaxia de febre reumática e a necessidade de restringir várias formas de atividade física e o papel de um potencial exame da família.

Os sopros cardíacos são causados por vibrações audíveis que resultam de um aumento da turbulência devida a um fluxo sanguíneo acelerado através de orifícios normais ou anormais, através de um orifício estreito ou irregular para um vaso ou câmara dilatados ou por fluxo retrógrado através de uma valva incompetente, defeito septal ventricular ou ducto arterioso permeável. Eles são tradicionalmente definidos em termos de sua sincronização no ciclo cardíaco **(Fig. 51e.1)**. Os *sopros sistólicos* começam com a primeira bulha cardíaca (B_1) ou após esta e terminam no componente, ou antes dele (A_2 ou P_2), da segunda bulha cardíaca (B_2), que corresponde a seu local de origem (esquerdo ou direito respectivamente). Os *sopros diastólicos* começam com ou após o componente associado de B_2 e terminam na B_1 subsequente ou antes dela. Os *sopros contínuos* não estão restritos a uma ou outra fase do ciclo cardíaco, mas começam na sístole precoce e continuam por meio de B_2 por toda a diástole ou parte dela. A sincronização precisa dos sopros cardíacos é o primeiro passo para sua identificação. A distinção entre B_1 e B_2 e, portanto, sístole e diástole, em geral é um processo direto, mas pode ser difícil em um contexto de taquiarritmia, caso no qual as bulhas cardíacas podem ser distinguidas por palpação simultânea do pulso carotídeo, que deve ocorrer imediatamente após B_1.

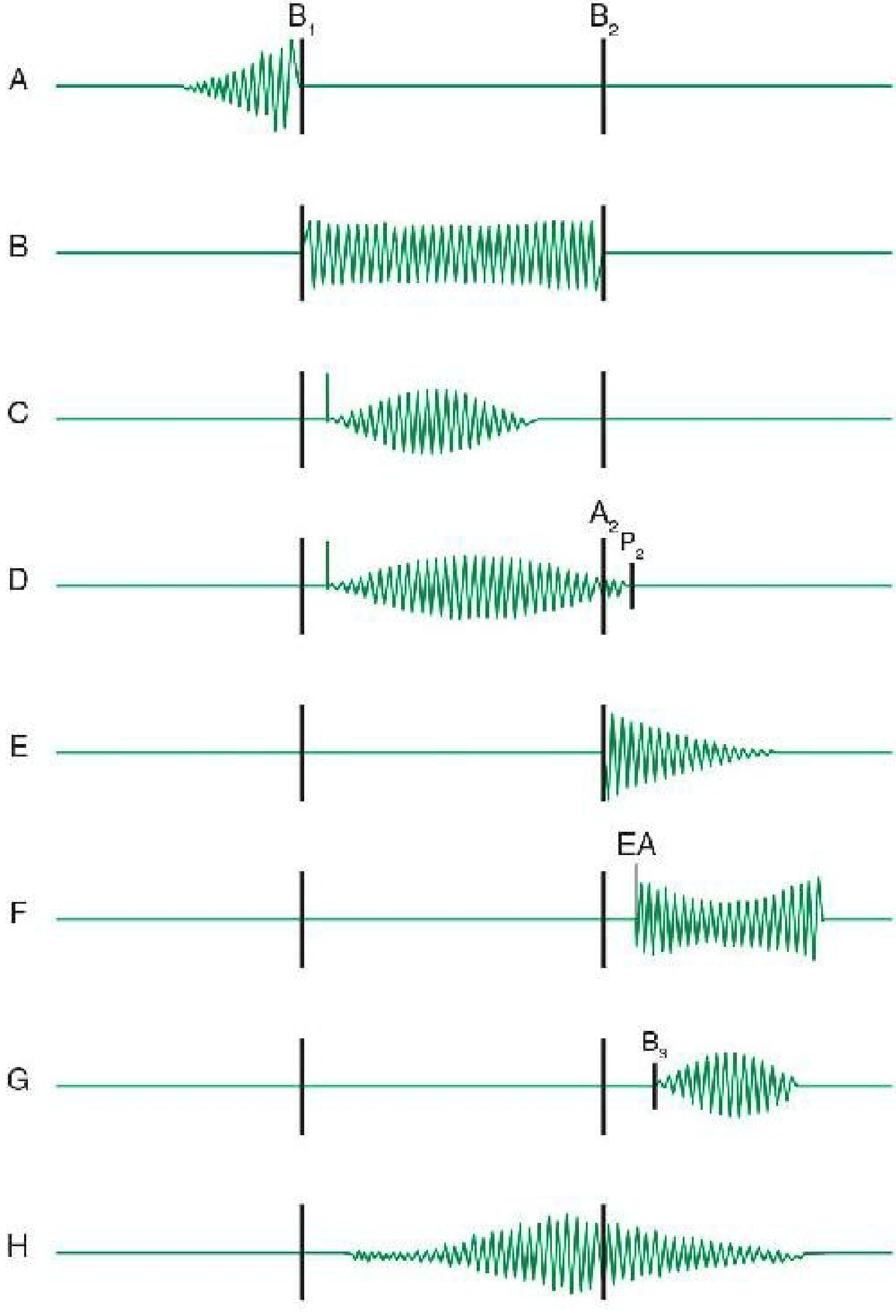

FIGURA 51e.1 Diagrama que representa os principais sopros cardíacos. ***A.*** Sopro pré-sistólico de estenose mitral ou tricúspide. ***B.*** Sopro holossistólico (pansistólico) de insuficiência mitral ou tricúspide ou de defeito septal ventricular. ***C.*** Sopro de ejeção aórtica que começa com um clique de ejeção e diminui de intensidade antes da segunda

bulha cardíaca. ***D.*** Sopro sistólico da estenose pulmonar que se espalha por meio da segunda bulha aórtica, sendo que o fechamento da valva pulmonar é retardado. ***E.*** Sopro diastólico aórtico ou pulmonar. ***F.*** Sopro diastólico longo de estenose mitral após o estalido de abertura (EA). ***G.*** Sopro com influxo mesodiastólico curto após uma terceira bulha cardíaca. ***H.*** Sopro contínuo de ducto arterioso permeável. *(Adaptada de P Wood: Diseases of the Heart and Circulation, London, Eyre & Spottiswood, 1968. Cortesia de Antony and Julie Wood, com autorização.)*

Duração e caráter A duração de um sopro cardíaco depende do tempo durante o qual existe diferença de pressão entre duas câmaras cardíacas, o ventrículo esquerdo e a aorta, o ventrículo direito e a artéria pulmonar ou os grandes vasos. A magnitude e variabilidade dessa diferença de pressão, juntamente com a geometria e a complacência das câmaras ou vasos envolvidos, determina a velocidade do fluxo, o grau de turbulência e a consequente frequência, configuração e intensidade do sopro. O sopro diastólico da insuficiência aórtica (IAo) crônica é um episódio de sopro de alta frequência, enquanto o sopro da estenose mitral (EM), indicativo de gradiente de pressão diastólica atrial esquerda-ventricular esquerda, é um evento de baixa frequência, auscultado como um ruflar prolongado com a campânula do estetoscópio. Os componentes da frequência de um sopro cardíaco podem variar em diferentes locais de ausculta. O sopro sistólico áspero de estenose aórtica (EAo) pode ter um som mais agudo e mais acusticamente puro no ápice, fenômeno eponimicamente chamado de *efeito de Gallavardin*. Alguns sopros podem ter uma qualidade distinta ou incomum, como um som “de buzina” reconhecido em alguns pacientes com insuficiência mitral (IM) devido a prolapso da valva mitral (PVM).

A configuração de um sopro cardíaco pode ser descrita como em crescendo, decrescendo, crescendo-decrescendo ou de platô. A configuração em decrescendo do sopro de IAo crônica **(Fig. 51e.1*E*)** pode ser compreendida em termos do declínio progressivo do gradiente de pressão diastólica entre a aorta e o ventrículo esquerdo. A configuração em crescendo-decrescendo do sopro de EAo reflete as mudanças no gradiente de pressão sistólica entre o ventrículo esquerdo e a aorta à medida que ocorre a ejeção, enquanto a configuração de platô do sopro da IM reumática crônica **(Fig. 51e.1*B*)** é compatível com a grande e quase constante diferença de pressão entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo.

Intensidade A intensidade do sopro cardíaco é graduada em uma escala de 1-6 (ou I-VI). Um sopro de grau 1 é muito suave e é auscultado apenas com grande esforço. O sopro de grau 2 é facilmente audível, mas não é particularmente alto. O sopro de grau 3 é alto, mas não é acompanhado de frêmito palpável sobre o local de intensidade máxima. Um sopro de grau 4 é muito alto e é acompanhado de frêmito. O de grau 5 é alto o suficiente para ser auscultado apenas com a extremidade do estetoscópio tocando o tórax, enquanto o de grau 6 é alto o suficiente para ser ouvido removendo-se o estetoscópio do contato com o tórax. Os sopros de grau 3 ou de maior intensidade em geral significam cardiopatia estrutural importante e indicam alta velocidade do fluxo sanguíneo no local da produção do sopro. As comunicações interventriculares (CIV) pequenas, por exemplo, são acompanhadas de sopros sistólicos hiperfonéticos, em geral de grau 4 ou mais, à medida que o sangue é ejetado em alta velocidade do ventrículo esquerdo para o direito. Os eventos de baixa velocidade, como o *shunt* esquerda-direita ao longo de uma comunicação interatrial (CIA), em geral são silenciosos. A intensidade de um sopro cardíaco pode ser diminuída por qualquer processo que aumente a distância entre a origem intracardíaca e o estetoscópio na parede torácica, como obesidade, doença pulmonar obstrutiva e derrame pericárdico extenso. A intensidade de um sopro também pode ser ilusoriamente suave quando o débito cardíaco é significativamente reduzido ou quando o gradiente de pressão entre as estruturas cardíacas envolvidas é baixo.

Localização e irradiação O reconhecimento da localização e irradiação do sopro contribui para facilitar sua identificação precisa **(Fig. 51e.2)**. Sons adventícios, como o clique sistólico ou o estalido diastólico, ou anormalidades de B_1 ou B_2, podem fornecer indícios adicionais. A atenção cuidadosa às características do sopro e a outras bulhas cardíacas durante o ciclo respiratório e o desempenho de manobras simples à beira do leito, quando indicado, completam o exame auscultatório. Essas características, juntamente com as recomendações para testes futuros, são discutidas adiante no contexto de sopros cardíacos sistólicos, diastólicos e contínuos específicos **(Quadro 51e.1)**.

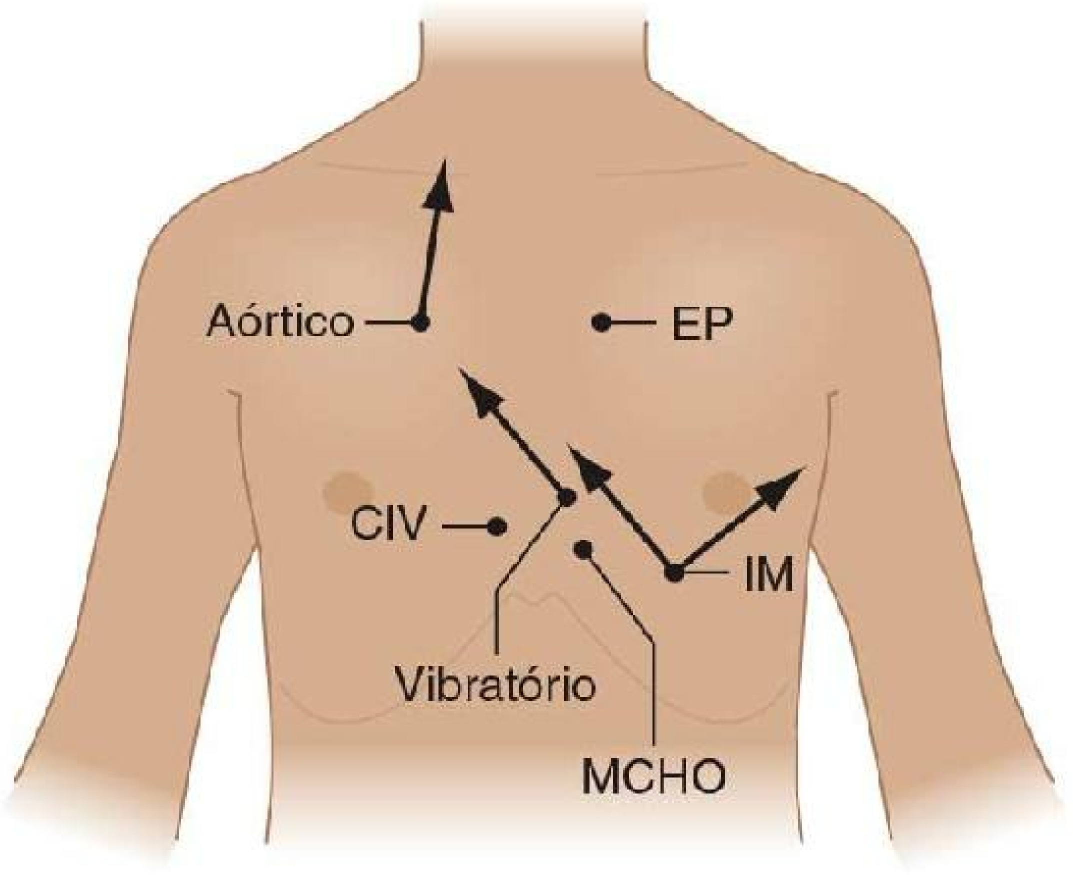

FIGURA 51e.2 Intensidade máxima e irradiação de seis sopros sistólicos isolados. MCHO, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; IM, insuficiência mitral; EP, estenose pulmonar; Aórtico, estenose aórtica; CIV, comunicação interventricular. *(De JB Barlow: Perspectives on the Mitral Valve. Philadelphia, FA Davis, 1987, p 140.)*

QUADRO 51e.1 PRINCIPAIS CAUSAS DE SOPROS CARDÍACOS

Sopros sistólicos

- Sistólico precoce
  - Mitral
    - IM aguda
  - CIV
    - Muscular
    - Não restritiva com hipertensão pulmonar
  - Tricúspide
    - IT com pressão arterial pulmonar normal
- Mesossistólico
  - Aórtico
    - Obstrutivas
      - Supravalvar – estenose aórtica supravalvar, coarctação da aorta
      - Valvar – EAo e esclerose aórtica
      - Subvalvar – distinta, túnel ou MCHO
    - Aumento do fluxo, estados hipercinéticos, IAo, bloqueio cardíaco completo
    - Dilatação de aorta ascendente, ateroma, aortite
  - Pulmonar
    - Obstrutivas

        - Supravalvar – estenose de artéria pulmonar
        - Valvar – estenose da valva pulmonar
        - Subvalvar – estenose infundibular (dinâmica)
    - Aumento do fluxo, estados hipercinéticos, *shunt* esquerda-direita (p. ex., CIA)
    - Dilatação de artéria pulmonar
- Sistólico tardio
  - Mitral
    - PVM, isquemia miocárdica aguda
  - Tricúspide
    - PVT
- Holossistólico
    - Insuficiência de valva atrioventricular (IM, IT)
    - *Shunt* esquerda-direita no nível ventricular (CIV)

Sopros diastólicos precoces

- Insuficiência aórtica
  - Valvar: congênita (valva bicúspide), deformidade reumática, endocardite, prolapso, traumatismo, pós-valvalotomia
  - Dilatação de anel valvar: dissecção aórtica, ectasia anuloaórtica, degeneração medial cística, hipertensão, espondilite anquilosante
  - Amplificação de comissuras: sífilis
- Insuficiência pulmonar
  - Valvar: pós-valvalotomia, endocardite, febre reumática, carcinoide
  - Dilatação de anel valvar: hipertensão pulmonar; síndrome de Marfan
  - Congênita: isolada ou associada a tetralogia de Fallot, CIV, estenose pulmonar

Sopros mesodiastólicos

- Mitral
  - Estenose mitral
  - Sopro de Carey-Coombs (sopro apical mesodiastólico na febre reumática aguda)
  - Aumento do fluxo através da valva mitral não estenótica (p. ex., IM, CIV, DAP, estados de alto débito e bloqueio cardíaco completo)
- Tricúspide
  - Estenose tricúspide
  - Aumento do fluxo através de valva tricúspide não estenótica (p. ex., IT, CIA e retorno venoso pulmonar anômalo)
- Tumores atriais esquerdos e direitos (mixoma)
- IAo grave (sopro de Austin Flint)

Sopros contínuos

- Ducto arterioso patente
- Fístula AV coronariana
- Ruptura de aneurisma de seio Valsalva
- Defeito septal aórtico
- Zumbido venoso cervical
- Artéria coronária esquerda anômala
- Estenose proximal de artéria coronária
- Sopro mamário da gravidez
- Estenose de ramo arterial pulmonar
- Circulação colateral brônquica
- CIA pequena (restritiva) com EM
- Fístula AV intercostal

Abreviações: IAo, insuficiência aórtica; EAo, estenose aórtica; CIA, comunicação interatrial; AV, arteriovenoso; MCHO, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; IM, insuficiência mitral; EM, estenose mitral; PVM, prolapso da valva mitral; DAP, ducto arterioso patente; IT, insuficiência tricúspide; PVT, prolapso de valva tricúspide; CIV, comunicação interventricular.

Fonte: E Braunwald, JK Perloff, in D Zipes et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; PJ Norton, RA O'Rourke, in E Braunwald, L Goldman (eds): *Primary Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2003.

SOPROS CARDÍACOS SISTÓLICOS

Sopros sistólicos precoces Os sopros sistólicos precoces começam com B_1 e estendem-se por um período variável de tempo, terminando logo antes de B_2. Há relativamente poucas causas para eles. A *IM grave aguda* em um átrio esquerdo relativamente não complacente de tamanho normal resulta em um sopro sistólico precoce em decrescendo mais bem auscultado no impulso apical ou apenas medialmente a ele. Essas características refletem a atenuação progressiva do gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo durante a sístole devido à rápida elevação da pressão atrial esquerda causada pela súbita carga de volume em uma câmara não preparada, não complacente e contrasta agudamente com as características auscultatórias da IM crônica. Os achados clínicos em que ocorrem insuficiência mitral grave, aguda incluem (1) ruptura de músculo papilar que complica o infarto agudo do miocárdio (IAM) **(Cap. 295)**, (2) ruptura de cordões tendíneos em caso de doença de válvula mitral mixomatosa (PVM, **Cap. 283**), (3) endocardite infecciosa **(Cap. 155)** e (4) traumatismo de parede torácica contuso.

A insuficiência mitral grave e aguda decorrente de ruptura de músculo papilar em geral acompanha o IAM inferior, posterior ou lateral e ocorre 2-7 dias após a apresentação. Frequentemente é sinalizada por dor torácica, hipotensão e edema pulmonar, mas pode haver ausência de sopro em até 50% dos casos. O músculo papilar posterolateral está envolvido de 6-10 vezes mais frequentemente do que o músculo papilar anterolateral. O sopro deve ser distinguido daquele associado à ruptura septal ventricular pós-IAM, que é acompanhada de frêmito sistólico na borda esternal esquerda em quase todos os pacientes e é de duração holossistólica. Um novo sopro cardíaco após IM é uma indicação para ecocardiografia transtorácica (ETT) **(Cap. 270 e)**, que possibilita delineamento à beira do leito de sua etiologia e fisiopatologia e importância fisiopatológica. A distinção entre IM aguda e ruptura septal ventricular também pode ser conseguida com cateterização cardíaca direita, determinação sequencial de saturações de oxigênio e análise das formas de onda da pressão (onda *v* alta na pressão em cunha da artéria pulmonar na IM). As complicações mecânicas pós-IAM dessa natureza exigem estabilização clínica agressiva e encaminhamento imediato para reparação cirúrgica.

A ruptura espontânea do cordão pode complicar o curso da doença da valva mitral mixomatosa (PVM) e resulta em IM de novo início ou “crônica agudizada” grave. O PVM pode ocorrer como um fenômeno isolado ou a lesão pode ser parte de um distúrbio mais generalizado de tecido conectivo, como observado, por exemplo, em pacientes com síndrome de Marfan. A IM grave aguda como consequência de endocardite infecciosa resulta de destruição de tecido do folheto, ruptura do cordão ou de ambos. O traumatismo fechado de parede torácica em geral é autoevidente, mas pode ser trivial. Ele pode resultar em contusão e ruptura do músculo papilar, separação do cordão ou avulsão do folheto. A ETT é indicada em todos os casos de suspeita de IM aguda grave para definir seu mecanismo e gravidade, delinear o tamanho ventricular esquerdo e a função sistólica e fornecer uma avaliação da adequabilidade à reparação primária da valva.

Um CIV muscular congênito, pequeno **(Cap. 282)** pode estar associado a sopro sistólico precoce. O defeito fecha progressivamente durante a contração septal e, portanto, o sopro é restrito à sístole precoce. Localiza-se na borda esternal esquerda **(Fig. 51e.2)** e geralmente sua intensidade é de grau 4 ou 5. Não há sinais de hipertensão pulmonar ou sobrecarga de volume ventricular esquerdo. CIVs anatomicamente grandes e não corrigidas, que em geral envolvem a porção membranosa do septo, podem levar à hipertensão pulmonar. O sopro associado a *shunt* esquerda-direita, que anteriormente pode ter sido holossistólico, torna-se limitado à primeira porção da sístole, pois a resistência vascular pulmonar elevada leva a um aumento abrupto da pressão ventricular direita e a uma atenuação do gradiente de pressão interventricular durante o restante do ciclo cardíaco. Nesses casos, os sinais de hipertensão pulmonar (íctus ventricular direito propulsivo, B_2 hiperfonética e única ou quase desdobrada) podem predominar. O sopro é mais bem auscultado ao longo da borda esternal esquerda, mas é mais suave. A suspeita de CIV é uma indicação para ETT.

A insuficiência tricúspide (IT) com pressões arteriais pulmonares normais, como pode ocorrer com endocardite infecciosa, pode produzir um sopro sistólico precoce. O sopro é suave (grau 1 ou 2), é mais bem auscultado na borda esternal inferior esquerda e pode aumentar de intensidade com a inspiração (sinal de Carvallo). As ondas "*c-v*" regurgitantes podem ser visíveis no pulso venoso jugular. A IT, nesse caso, não está associada a sinais de insuficiência cardíaca direita.

Sopros mesossistólicos Os sopros mesossistólicos começam em um intervalo curto após B_1, terminam antes de B_2 **(Fig. 51e.1*C*)** e em geral apresentam formato em crescendo-decrescendo. A estenose aórtica é a causa mais comum de sopro mesossistólico em adultos. O sopro de EAo em geral é mais alto no lado direito do esterno, no segundo espaço intercostal (área aórtica, **Fig. 51e.2**), e irradia para as carótidas. A transmissão do sopro mesossistólico para o ápice, onde se torna mais agudo, é comum (efeito de Gallavardin; ver anteriormente).

Pode ser difícil diferenciar esse sopro sistólico apical da IM. O sopro de EAo aumentará de intensidade ou ficará mais alto no batimento seguinte a uma extrassístole, enquanto o sopro de IM terá intensidade constante de batimento a batimento. A intensidade do sopro de EAo também varia proporcionalmente ao com o débito cardíaco. Com um débito cardíaco normal, um frêmito sistólico e um sopro de grau 4 ou maior sugere EAo grave. O sopro é mais suave no caso de insuficiência cardíaca e baixo débito cardíaco. Outros achados auscultatórios de EAo grave incluem A_2 suave ou ausente, desdobramento paradoxal de B_2, B_4 apical e sopro sistólico de pico tardio. Em crianças, adolescentes e adultos jovens com EAo valvar congênita, um som (clique) de ejeção precoce em geral é audível, mais frequentemente ao longo da borda esternal esquerda do que na base. Sua presença significa uma valva bicúspide flexível, não calcificada (ou uma de suas variantes) e localiza a obstrução do fluxo ventricular esquerdo no nível valvar (e não sub ou supravalvar).

A avaliação do volume e a taxa de aumento do pulso carotídeo podem fornecer informações adicionais. Um pulso pequeno e tardio (*parvus et tardus*) é compatível com EAo grave. O exame do pulso carotídeo, contudo, é menos discriminatório em pacientes idosos com artérias rígidas. O eletrocardiograma (ECG) mostra sinais de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) à medida que a gravidade da estenose aumenta. A ETT é indicada para avaliar as características anatômicas da valva aórtica, a gravidade da estenose, o tamanho do ventrículo esquerdo, a espessura e função da parede e o tamanho e contorno da raiz aórtica e da aorta ascendente proximal.

A forma obstrutiva de miocardiopatia hipertrófica (MCHO) está associada a um sopro mesossistólico que em geral é mais alto ao longo da borda esternal esquerda ou entre a borda esternal inferior esquerda e o ápice **(Cap. 287, Fig. 51e.2)**. O sopro é produzido pela obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo e IM, e, portanto, sua configuração é um híbrido entre ejeção e fenômenos regurgitantes. A intensidade do sopro pode variar de batimento para batimento e ocorrer após manobras provocativas, mas em geral não excede o grau 3. O sopro irá classicamente aumentar de intensidade com manobras que resultam em graus crescentes de obstrução do fluxo do trato, como uma redução da pré-carga ou da pós-carga (Valsalva, ficar em pé, vasodilatadores) ou com aumento da contratilidade (estimulação inotrópica). As manobras que aumentam a pré-carga (agachamento, elevação passiva da perna, administração de volume) ou a pós-carga (agachamento, vasopressores), ou que reduzem a contratilidade (betabloqueadores-adrenorreceptores) reduzem a intensidade do sopro. Raramente, um paciente apresenta desdobramento invertido de B_2. Podem-se observar um impulso apical ventricular esquerdo contínuo e uma B_4. Ao contrário da EAo, o pulso carotídeo é rápido e de volume normal. Raramente, é bisfério ou de contorno bifendido **(ver Fig. 267.2*D*)** devido ao fechamento mesossistólico da valva aórtica. Há presença de HVE no ECG e o diagnóstico é confirmado por ETT. Embora o sopro sistólico associado à PVM comporte-se de maneira semelhante àquela da MCHO em resposta à manobra de Valsalva e à posição em pé ou agachada **(Fig. 51e.3)**, essas duas lesões podem ser distinguidas com base em seus achados associados, como a presença de HVE na MCHO ou de um clique de não ejeção na PVM.

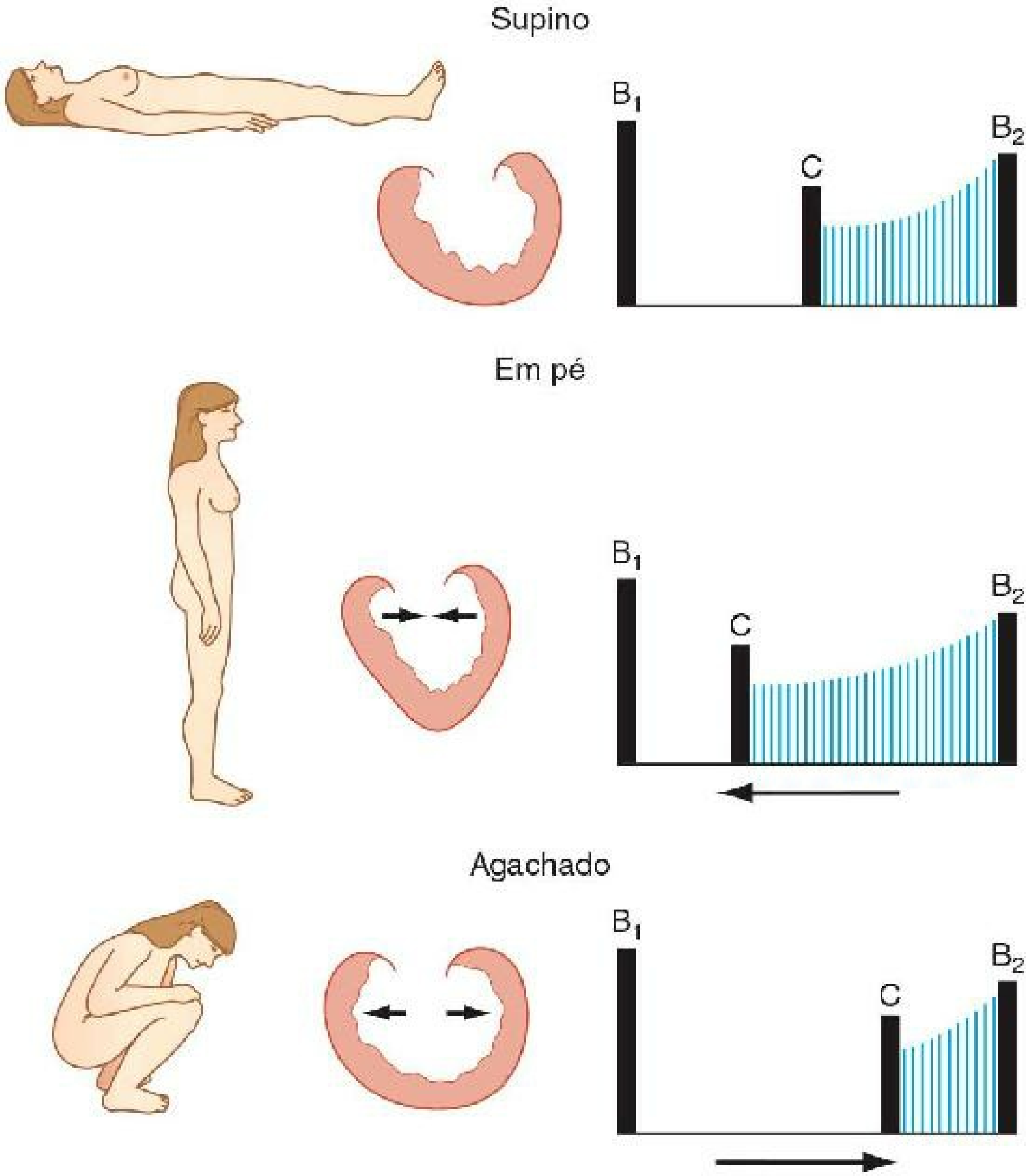

FIGURA 51e.3 Um som de não ejeção mesossistólico (C) ocorre no prolapso da valva mitral e é seguido por um sopro sistólico tardio que se mantém crescente até a segunda bulha cardíaca (B_2). A posição em pé reduz o retorno venoso; o coração fica menor; C move-se para mais perto da primeira bulha cardíaca (B_1) e o sopro regurgitante mitral tem um início mais precoce. Com o agachamento imediato, o retorno venoso e a pós-carga aumentam; o coração fica maior; C move-se em direção a B_2 e a duração do sopro fica mais curta. *(De JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p 13. Copyright, American Heart Association.)*

O sopro mesossistólico, em crescendo-decrescendo de estenose pulmonar congênita (EP, Cap. 282) é mais bem avaliado no segundo e terceiro espaços intercostais (área pulmonar) **(Figs. 51e.2 e 51e.4)**. A duração do sopro estende-se e a intensidade de P_2 diminui com os graus crescentes de estenose valvar **(Fig. 51e.1*D*)**. Um som de ejeção precoce, cuja intensidade diminui com a inspiração, é audível em pacientes mais jovens. Uma elevação paraesternal e evidências no ECG de hipertrofia ventricular direita indicam sobrecarga de pressão grave. Se obtido, o raio X de tórax pode apresentar dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar principal. A ETT é recomendada para a caracterização completa.

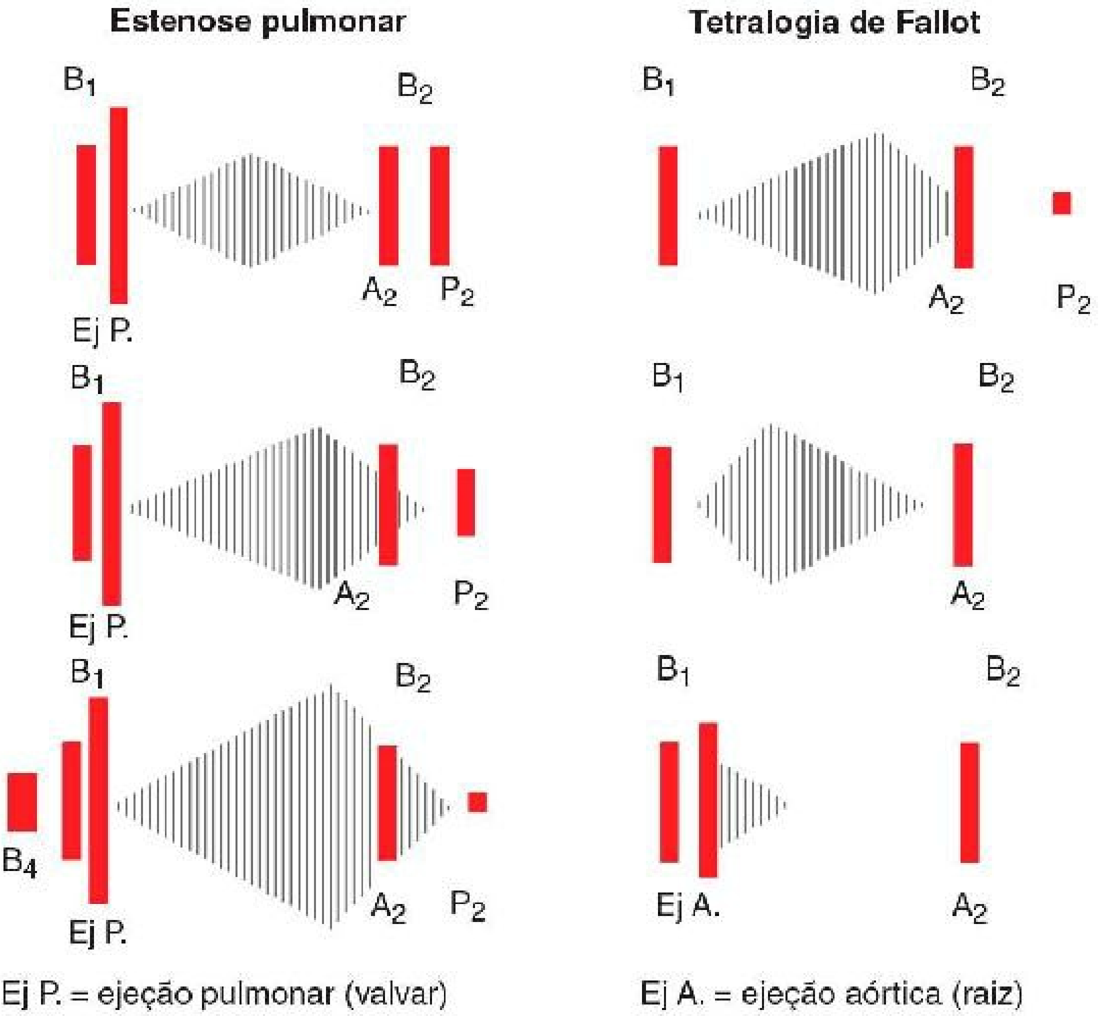
Estenose pulmonar
Tetralogia de Fallot
B1
B2
A2
P2
Ej P.
B1
B2
A2
P2
B1
B2
A2
B1
B2
A2
P2
Ej P.
B1
B2
A2
B1
B2
B4
A2
P2
Ej P.
Ej A.
A2
Ej P. = ejeção pulmonar (valvar)
Ej A. = ejeção aórtica (raiz)

FIGURA 51e.4 ***À esquerda.*** Na estenose pulmonar valvar com septo ventricular íntegro, a ejeção sistólica ventricular direita fica progressivamente mais longa, com obstrução crescente do fluxo. Como resultado, o sopro fica mais longo e mais alto, envolvendo o componente aórtico da segunda bulha cardíaca (A_2). O componente pulmonar (P_2) ocorre mais tarde, e o desdobramento fica mais amplo, mas mais difícil de auscultar, porque A_2 fica perdido no sopro e P_2 fica progressivamente mais fraco e com tom mais grave. À medida que o gradiente pulmonar aumenta, a contração isométrica encurta até que o som de ejeção valvar pulmonar funde-se com a primeira bulha cardíaca (B_1). Na estenose pulmonar grave com hipertrofia concêntrica e

complacência ventricular direita decrescente, surge uma quarta bulha cardíaca. ***À direita.*** Na tetralogia de Fallot com obstrução crescente, na área infundibular pulmonar, uma quantidade crescente de sangue ventricular direito é desviada por meio do defeito septal ventricular silencioso e o fluxo através do trato do fluxo obstruído diminui. Portanto, com a obstrução crescente, o sopro fica mais curto, mais precoce e mais fraco. P_2 está ausente na tetralogia de Fallot grave. Uma raiz aórtica grande recebe quase todo o débito cardíaco de ambas as câmaras ventriculares, e a aorta se dilata e é acompanhada por um som de ejeção da raiz que não varia com a respiração. *(De JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p 45. Copyright, American Heart Association.)*

O *shunt* intracardíaco esquerda-direita significativo devido a uma CIA **(Cap. 282)** conduz a um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e a um sopro mesossistólico de grau 2-3 na borda esternal esquerda medial ou superior atribuído a taxas aumentadas de fluxo através da valva pulmonar com desdobramento fixo de B_2. As CIAs do tipo *ostium secundum* são as causas mais comuns desses *shunts* em adultos. As características sugestivas de CIA do tipo *ostium primum* incluem a coexistência de IM causada por fissura do folheto da valva mitral anterior e desvio do eixo esquerdo do complexo QRS no ECG. Com CIA do seio venoso, o *shunt* esquerda-direita em geral não é grande o suficiente para resultar em sopro sistólico, embora o ECG possa apresentar anormalidades da função do nodo sinusal. Um sopro mesossistólico de grau 2 ou 3 também pode ser mais bem auscultado na borda esternal superior esquerda em pacientes com dilatação idiopática da artéria pulmonar; também há presença de um som de ejeção pulmonar nesses pacientes. A ETT é indicada para avaliar sopros mesossistólicos de grau 2 ou 3 quando há outros sinais de doença cardíaca.

Um sopro mesossistólico de grau 1 ou 2 isolado, auscultado na ausência de sinais ou sintomas de cardiopatia, é mais frequentemente um achado benigno para o qual não há necessidade de nenhuma avaliação adicional, incluindo a ETT. O exemplo mais comum de sopro desse tipo em um paciente adulto idoso é o sopro em crescendo-decrescendo da esclerose da valva aórtica, audível no segundo interespaço direito **(Fig. 51e.2)**. A esclerose aórtica é definida como espessamento e calcificação focais da valva aórtica até um grau em que não interfira na abertura do folheto. Os pulsos carotídeos são normais e não há presença de HVE eletrocardiográfica. Um sopro mesossistólico de grau 1 ou 2 pode com frequência ser auscultado na borda esternal esquerda em caso de gravidez, hipertireoidismo ou anemia, estados fisiológicos que estão associados a fluxo sanguíneo acelerado. O *sopro de Still* refere-se a um sopro mesossistólico vibratório ou musical de grau 2, benigno, na borda esternal inferior esquerda de crianças e adolescentes normais, mais bem auscultados na posição supina **(Fig. 51e.2)**.

Sopros sistólicos tardios Um sopro sistólico tardio, que é mais bem audível no ápice ventricular esquerdo, é frequentemente causado pela PVM **(Cap. 283)**. Muitas vezes, esse sopro é introduzido por um ou mais cliques de não ejeção. A irradiação do sopro pode ajudar a identificar o folheto mitral específico envolvido no processo de prolapso, ou *flail*. O termo *flail* refere-se ao movimento feito por uma porção não sustentada do folheto após perda de sua(s) fixação(ões) ao cordão. Com prolapso ou *flail* do folheto posterior, o jato resultante de IM é dirigido anterior e medialmente, o que faz o sopro se irradiar para a base do coração e mascarar-se como EAo. O prolapso ou *flail* do folheto anterior resulta em um jato de IM direcionado posteriormente que se irradia para as axilas ou para a região infraescapular esquerda. O *flail* do folheto está associado a um sopro de intensidade de grau 3 ou 4 que pode ser auscultado em todo o precórdio nos pacientes com tórax magro. A presença de uma B_3 ou de um sopro mesodiastólico curto e com ruflar decorrente de fluxo aumentado significa que há IM grave.

Manobras à beira do leito que reduzem a pré-carga ventricular esquerda, como ficar em pé, farão o clique e o sopro da PVM aproximarem-se da primeira bulha cardíaca, já que o prolapso do folheto ocorre mais cedo na sístole. A posição em pé também faz o sopro ficar mais alto e mais longo. Na posição de agachamento, a pré-carga ventricular esquerda e a pós-carga são aumentadas abruptamente, levando a um aumento do volume ventricular esquerdo, e o clique e sopro abandonam a primeira bulha cardíaca, à medida que o prolapso do folheto é retardado; o sopro fica mais suave e apresenta duração mais curta **(Fig. 51e.3)**. Como observado anteriormente, essas respostas às posições em pé e de agachamento são direcionalmente semelhantes àquelas observadas nos pacientes com MCHO.

Um sopro sistólico apical tardio indicativo de IM pode ser auscultado transitoriamente no contexto de isquemia miocárdica aguda; ele é causado por retração apical e má coaptação dos folhetos em resposta a alterações estruturais e funcionais do ânulo ventricular e mitral. A intensidade do sopro varia como função da pós-carga ventricular esquerda e aumentará em caso de hipertensão. A ETT é recomendada para avaliação de sopros sistólicos tardios.

Sopros holossistólicos **(Figs. 51e.1*B e 51e.5.)*** Sopros holossistólicos começam com B_1 e continuam por meio de sístole até B_2. Eles em geral são indicativos de insuficiência crônica da valva mitral ou tricúspide ou de CIV e justificam a ETT para uma melhor caracterização. O sopro holossistólico da IM crônica é mais bem auscultado no ápice do ventrículo esquerdo e se irradia para as axilas **(Fig. 51e.2)**; em geral tem um tom agudo e configuração em platô devido à ampla diferença entre a pressão ventricular esquerda e a pressão atrial esquerda em toda a sístole. Ao contrário da IM aguda, a complacência atrial esquerda é normal ou mesmo aumentada na IM crônica. Como resultado, há apenas um pequeno aumento na pressão atrial esquerda para qualquer aumento do volume regurgitante.

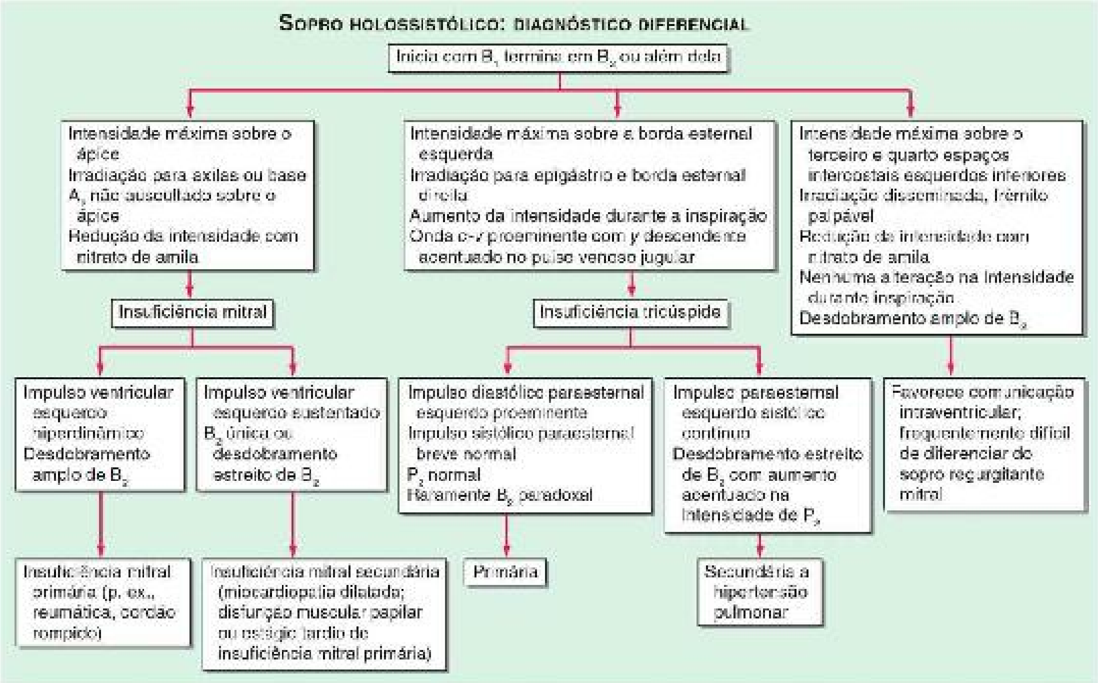
SOPRO HOLOSSISTÓLICO: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Inicia com B1, termina em B2 ou além dela
Intensidade máxima sobre o ápice
Irradiação para axilas ou base
A2 não auscultado sobre o ápice
Redução da intensidade com nitrato de amila
Intensidade máxima sobre a borda esternal esquerda
Irradiação para epigástrio e borda esternal direita
Aumento da intensidade durante a inspiração
Onda c-v proeminente com y descendente acentuado no pulso venoso jugular
Intensidade máxima sobre o terceiro e quarto espaços intercostais esquerdos inferiores
Irradiação disseminada, frêmito palpável
Redução da intensidade com nitrato de amila
Nenhuma alteração na intensidade durante inspiração
Desdobramento amplo de B2
Insuficiência mitral
Insuficiência tricúspide
Impulso ventricular esquerdo hiperdinâmico
Desdobramento amplo de B2
Impulso ventricular esquerdo sustentado
B2 única ou desdobramento estreito de B2
Impulso diastólico paraesternal esquerdo proeminente
Impulso sistólico paraesternal breve normal
P2 normal
Raramente B2 paradoxal
Impulso paraesternal esquerdo sistólico contínuo
Desdobramento estreito de B2 com aumento acentuado na intensidade de P2
Favorece comunicação intraventricular; frequentemente difícil de diferenciar do sopro regurgitante mitral
Insuficiência mitral primária (p. ex., reumática, cordão rompido)
Insuficiência mitral secundária (miocardiopatia dilatada; disfunção muscular papilar ou estágio tardio de insuficiência mitral primária)
Primária
Secundária a hipertensão pulmonar

FIGURA 51e.5 Diagnóstico diferencial de um sopro holossistólico.

Vários distúrbios são associados a IM crônica e a um sopro holossistólico apical, como a cicatrização reumática dos folhetos, a calcificação anular mitral, o remodelamento ventricular esquerdo pós-infarto e o grande aumento grave da câmara ventricular esquerda. A circunferência do ânulo mitral aumenta à medida que o ventrículo esquerdo se dilata e leva à insuficiência da coaptação do folheto com IM central em pacientes com miocardiopatia dilatada **(Cap. 287)**. A gravidade da IM é acentuada por qualquer contribuição do deslocamento apical dos músculos papilares e retração dos folhetos (remodelamento). Pelo fato de o ânulo mitral ser contíguo ao endocárdio atrial esquerdo, o aumento gradual do átrio esquerdo devido à IM crônica resultará em mais estiramento do ânulo e mais IM; portanto, "IM gera IM". A IM grave crônica resulta em aumento e deslocamento para a esquerda do batimento do ápice do ventrículo esquerdo e, em alguns pacientes, em um complexo de enchimento diastólico, como descrito anteriormente.

O sopro holossistólico da IT crônica em geral é mais suave do que o da IM, é mais alto na borda esternal esquerda inferior e em geral aumenta de intensidade com a inspiração (sinal de Carvallo). Os sinais associados incluem ondas *c-v* no pulso venoso jugular, fígado aumentado e pulsátil, ascite e edema periférico. As formas de onda venosa jugular anormal são o achado predominante e, muito frequentemente, são observadas na ausência de um sopro audível, apesar da verificação de IT na ecocardiografia com Doppler. As causas de IT primária incluem doença mixomatosa (prolapso), endocardite, doença reumática, carcinoide, anomalia de Ebstein e separação do cordão como complicação de biópsia endomiocárdica ventricular direita. IT é mais comumente um processo passivo que resulta secundariamente de aumento anular devido à dilatação ventricular direita em face de volume ou sobrecarga de pressão.

O sopro holossistólico de uma CIV é mais alto na borda esternal esquerda de medial a inferior **(Fig. 51e.2)** e irradia-se amplamente. Ocorre um frêmito no local de intensidade máxima na maioria dos pacientes. Não há mudanças na intensidade do sopro com a inspiração. A intensidade do sopro varia como função do tamanho anatômico do defeito. CIVs restritivas, pequenas, como exemplificado pela *doença de Roger*, criam um sopro muito alto devido ao gradiente de pressão sistólica significativo e contínuo entre os ventrículos esquerdo e direito. Com defeitos grandes, as pressões ventriculares tendem a se equalizar, o fluxo do *shunt* é equilibrado e não se ausculta sopro. A distinção entre ruptura septal ventricular pós-IAM e IM foi revisada anteriormente.

SOPROS CARDÍACOS DIASTÓLICOS

Sopros diastólicos precoces **(Fig. 51e.1*E*)** A IAo crônica resulta em sopro agudo, em assovio, em decrescendo, de precoce a mesodiastólico, que começa após o componente aórtico de B_2 (A_2) e é mais bem auscultado no segundo interespaço direito **(Fig. 51e.6)**. O sopro pode ser suave e difícil de auscultar, a menos que a ausculta seja realizada com o paciente inclinado para frente e com a expiração completa. Essa manobra leva a raiz aórtica para mais perto da parede torácica anterior. A irradiação do sopro pode fornecer um indício para a causa da IAo. Com doença valvar primária, como aquela causada por doença bicúspide congênita, prolapso ou endocardite, o sopro diastólico tende a se irradiar ao longo da borda esternal esquerda, onde frequentemente é mais alto do que o examinado no segundo interespaço direito. Quando a IAo é causada por doença da raiz aórtica, o sopro diastólico pode irradiar-se ao longo da borda esternal direita. As doenças da raiz aórtica causam dilatação ou distorção do ânulo aórtico e falha de coaptação do folheto. As causas incluem a síndrome de Marfan com formação de aneurisma, ectasia anuloaórtica, espondilite anquilosante e dissecção aórtica.

A IAo grave, crônica, também pode produzir um sopro diastólico de grau 1 ou 2, de tom mais grave, de médio a tardio no ápice (sopro de Austin Flint), que, acredita-se, reflete turbulência na área de influxo mitral devido à mistura de fluxo sanguíneo regurgitante (aórtico) e anterógrado (mitral) **(Fig. 51e.1*G*)**. Esse sopro diastólico apical de tom mais grave pode ser distinguido daquele causado por EM pela ausência de um estalido de abertura e pela resposta do sopro a um desafio com vasodilatador. A redução da pós-carga com um agente, como o nitrito de amila, diminuirá a duração e magnitude do gradiente de pressão diastólica ventricular esquerda-aórtica, e, portanto, o sopro de Austin Flint de IAo grave ficará mais curto e mais suave. A intensidade do sopro diastólico da estenose mitral **(Fig. 51e.6)** pode continuar constante ou aumentar com a redução da pós-carga, devido ao aumento reflexo do débito cardíaco e do fluxo da valva mitral.

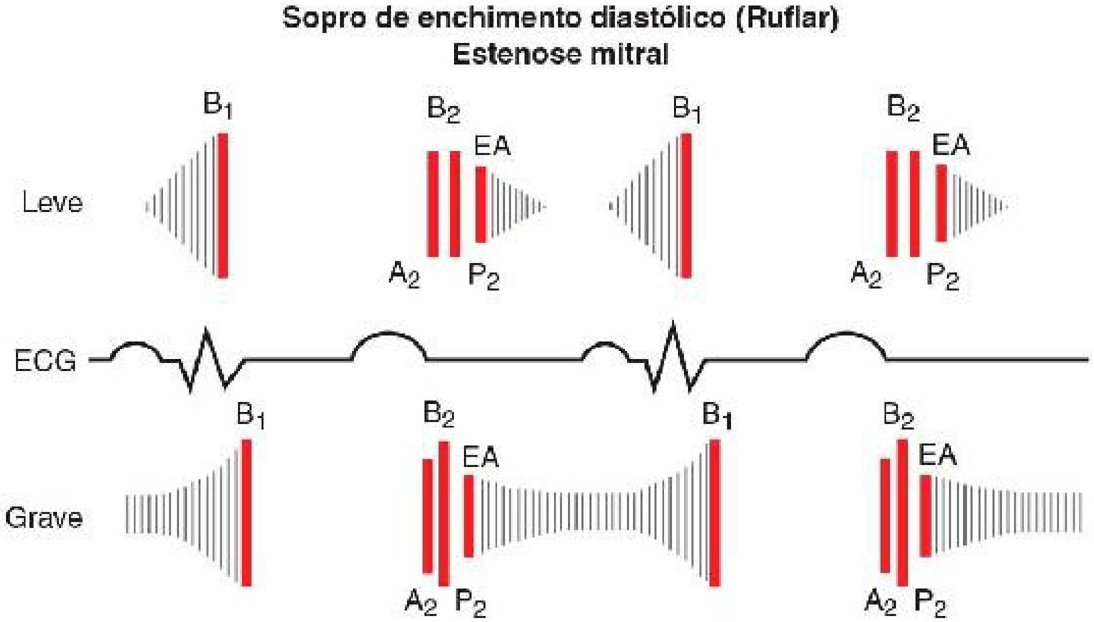

FIGURA 51e.6 Sopro de enchimento diastólico (ruflar) na estenose mitral. Na estenose mitral leve, o gradiente diastólico da valva é limitado às fases de enchimento ventricular rápido na diástole precoce e pré-sístole. O ruflar pode ocorrer durante um ou outro período ou em ambos. À medida que o processo de estenose torna-se grave, há um gradiente maior de pressão por meio da valva durante todo o período de enchimento diastólico, e o ruflar persiste por toda a diástole. À medida que a pressão atrial esquerda torna-se maior, o intervalo entre A_2 (ou P_2) e o estalido de abertura (EA) encurta-se. Na estenose mitral grave, desenvolve-se hipertensão pulmonar secundária que resulta em P_2 hiperfonético, e o intervalo de desdobramento em geral estreita-se. ECG, eletrocardiograma. *(De JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p 55. Copyright, American Heart Association.)*

Embora a EAo e a IAo possam coexistir, um sopro mesossistólico em crescendo-decrescendo de grau 2 ou 3 frequentemente é auscultado na base do coração em pacientes com IAo grave isolada e é causado por aumento do volume e da taxa de fluxo sistólico. A identificação precisa à beira do leito de EAo coexistente pode ser difícil, a menos que o exame de pulso carotídeo seja anormal ou o sopro mesossistólico seja de grau 4 ou de maior intensidade. Na ausência de insuficiência cardíaca, a IAo grave crônica é acompanhada de vários sinais periféricos de escoamento diastólico significativo, incluindo uma pressão de pulso ampla, pulso carotídeo em martelo d'água (pulso de Corrigan) e pulsações de Quincke dos leitos ungueais. O sopro diastólico da *IAo grave aguda* é notavelmente de duração mais curta e de tom mais grave do que o sopro da IAo crônica. Pode ser muito difícil de avaliar na presença de uma frequência cardíaca rápida. Esses atributos refletem a taxa abrupta de elevação da pressão diastólica dentro do ventrículo não preparado e não complacente e a queda correspondentemente rápida do gradiente de pressão diastólica aórtica-ventricular esquerda. A pressão diastólica ventricular esquerda pode aumentar suficientemente até resultar em fechamento prematuro da valva mitral e em uma primeira bulha cardíaca suave. Não há presença de sinais periféricos de escoamento diastólico significativo.

A insuficiência pulmonar (IP) resulta em um sopro de precoce a mesodiastólico em decrescendo (*sopro de Graham Steell*) que começa após o componente pulmonar de B_2 (P_2), é mais bem auscultado no segundo interespaço esquerdo e se irradia ao longo da borda esternal esquerda. A intensidade do sopro pode aumentar com a inspiração. Mais comumente, a IP é causada por dilatação do ânulo valvar devido à elevação da pressão da artéria pulmonar. Sinais de hipertensão pulmonar, como a elevação do ventrículo direito e uma B_2 hiperfonética, única ou estreitamente desdobrada, estão presentes. Essas características também ajudam a distinguir a IP da IAo como causa de um sopro diastólico em decrescendo audível ao longo da borda esternal esquerda. Pode ocorrer IP na ausência de hipertensão pulmonar com endocardite ou valva congenitamente deformada. A IP geralmente está presente após o reparo de tetralogia de Fallot na infância. Quando não há hipertensão pulmonar, o sopro diastólico é mais suave e de tom mais grave do que o sopro clássico de Graham Steell e pode ser difícil avaliar a gravidade da IP.

A ETT é indicada para uma avaliação adicional de um paciente com sopro de precoce a mesodiastólico. A avaliação longitudinal da gravidade da lesão valvar, do tamanho do ventrículo e da função sistólica ajuda a direcionar uma potencial decisão para o tratamento cirúrgico. A ETT também pode fornecer informações anatômicas em relação à raiz e à aorta ascendente proximal, embora a angiografia por ressonância magnética ou a tomografia computadorizada possam ser indicadas para uma caracterização mais precisa **(Cap. 270e)**.

Sopros mesodiastólicos (Figs. 51e.1*G e 51e.1H*.) Os sopros mesodiastólicos resultam de obstrução e/ou fluxo aumentado no nível da valva mitral ou tricúspide. A febre reumática é a causa mais comum de EM **(Fig. 51e.6)**. Em pacientes mais jovens com valvas flexíveis, a B_1 é hiperfonética e o sopro começa após um estalido de abertura, que é um som agudo que ocorre imediatamente após B_2. O intervalo entre o componente pulmonar da segunda bulha cardíaca (P_2) e o estalido de abertura é inversamente relacionado com a magnitude do gradiente de pressão atrial esquerdo e ventricular esquerdo. O sopro de EM é de tom grave e, portanto, mais bem auscultado com a campânula do estetoscópio. É mais alto no ápice do ventrículo esquerdo e frequentemente é reconhecido apenas quando o paciente está virado em posição de decúbito lateral esquerdo. Em geral tem intensidade de grau 1 ou 2, mas pode estar ausente quando o débito cardíaco está gravemente reduzido apesar de obstrução significativa. A intensidade do sopro aumenta durante as manobras que aumentam o débito cardíaco e o fluxo da valva mitral, como exercícios. A duração do sopro reflete a extensão de tempo durante a qual a pressão atrial esquerda excede a pressão diastólica ventricular esquerda. Um aumento da intensidade do sopro imediatamente antes de B_1, um fenômeno conhecido como *acentuação pré-sistólica* **(Figs. 51e.1*A e 51e.6*)**, ocorre em pacientes em ritmo sinusal e é causado por aumento tardio do fluxo transmitral com contração atrial. A acentuação pré-sistólica não ocorre em pacientes com fibrilação atrial.

O sopro mesodiastólico associado à estenose tricúspide é mais bem auscultado na borda esternal esquerda inferior e aumenta de intensidade com a inspiração. Uma deflexão *y* prolongada descendente pode ser visível sob a forma de onda venosa jugular. Esse sopro é muito difícil de auscultar e frequentemente é obscurecido pelos eventos acústicos do lado esquerdo.

Existem várias outras causas para os sopros mesodiastólicos. Mixomas atriais esquerdos de tamanho grande podem sofrer prolapso ao longo da valva mitral e causar graus variáveis de obstrução ao influxo ventricular esquerdo **(Cap. 289e)**. O sopro associado a um mixoma atrial pode mudar de duração e intensidade com alterações na posição do corpo. Não há presença de estalido de abertura e não há acentuação pré-sistólica. Um fluxo diastólico mitral aumentado pode ocorrer com IM grave isolada ou com um grande *shunt* esquerda-direita no nível ventricular ou de grande vaso e produzir uma bulha (B_3) de enchimento rápido e suave seguida de um sopro apical mesodiastólico curto e de tom grave. O sopro de Austin Flint da IAo crônica grave já foi descrito.

Um sopro mesodiastólico curto raramente é auscultado durante um episódio de febre reumática aguda (sopro de Carey-Coombs) e provavelmente é causado pelo fluxo através de uma valva mitral edematosa. Não há presença de estalido de abertura na fase aguda, e o sopro dissipa-se com a resolução do ataque agudo. O bloqueio cardíaco completo com ativação atrial e ventricular dessincronizada pode estar associado a sopros mesodiastólicos ou diastólicos tardios intermitentes se a contração atrial ocorrer quando a valva mitral estiver parcialmente fechada. Os sopros mesodiastólicos indicativos de aumento do fluxo da valva tricúspide podem ocorrer com IT isolada grave e com CIAs grandes e *shunt* esquerda-direita significativo. Outros sinais de CIA estão presentes **(Cap. 282)**, incluindo desdobramento de B_2 e um sopro mesossistólico na borda esternal esquerda média a superior. A ETT é indicada para avaliação de um paciente com sopro mesodiastólico ou tardio. Achados específicos de doenças discutidas anteriormente ajudarão a orientar o tratamento.

SOPROS CONTÍNUOS

(Figs. 51e.1*H e 51e.7.)* Sopros contínuos começam na sístole, atingem o pico próximo à segunda bulha cardíaca e continuam em toda ou parte da diástole. Sua presença em todo o ciclo cardíaco implica um gradiente de pressão entre duas câmaras ou vasos durante a sístole e a diástole. O sopro contínuo associado a um ducto arterioso patente é mais bem auscultado na borda esternal esquerda superior. *Shunts* grandes e não corrigidos podem levar a hipertensão pulmonar, atenuação ou obliteração do componente diastólico do sopro, reversão do fluxo do *shunt* e cianose diferencial dos membros inferiores. Um aneurisma rompido do seio de Valsalva cria um sopro contínuo de início abrupto na borda esternal direita superior. A ruptura geralmente ocorre em uma câmara cardíaca direita, e o sopro é indicativo de uma diferença de pressão contínua entre a aorta e o ventrículo direito ou o átrio direito. Um sopro contínuo também pode ser audível ao longo da borda esternal esquerda com uma fístula arteriovenosa coronariana e no local de uma fístula arteriovenosa usada para acesso à hemodiálise. O aumento do fluxo através das artérias colaterais intercostais aumentadas de pacientes com coarctação aórtica pode produzir um sopro contínuo ao longo do curso de uma ou mais costelas. Um ruído cervical com componentes sistólicos e diastólicos (um sopro de ida e volta, **Fig. 51e.7**) em geral indica uma estenose de artéria carotídea de alto grau.

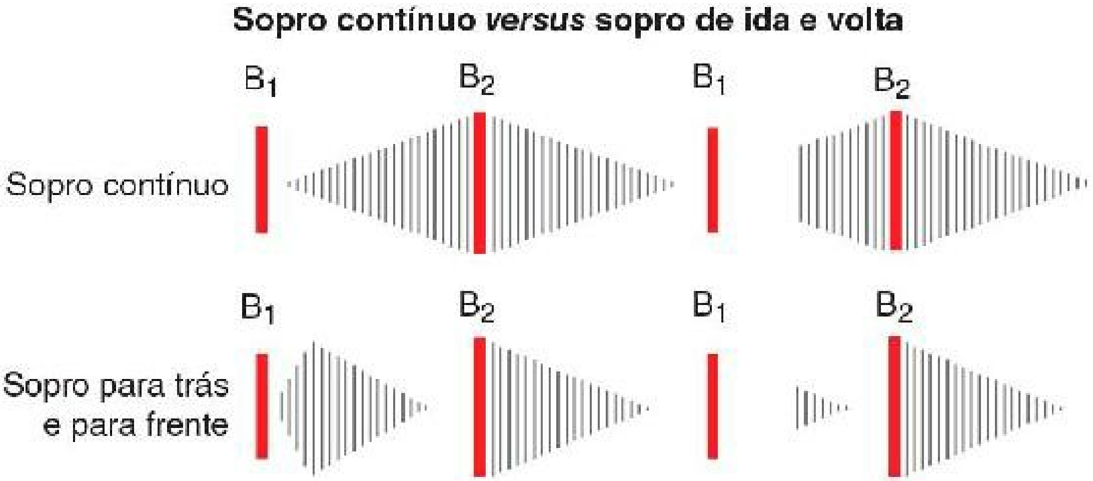
Sopro contínuo *versus* sopro de ida e volta
B_1
B_2
B_1
B_2
Sopro contínuo
B_1
B_2
B_1
B_2
Sopro para trás e para frente

FIGURA 51e.7 **Comparação entre sopro contínuo e sopro de ida e volta.** Durante a comunicação anormal entre sistemas de alta pressão e de baixa pressão, existe um grande gradiente de pressão em todo o ciclo cardíaco, que produz um sopro contínuo. Um exemplo clássico é o ducto arterioso patente. Às vezes, esse tipo de sopro pode ser confundido com um sopro de ida e volta, que é uma combinação de sopro de ejeção

sistólica e de um sopro de incompetência de valva semilunar. Um exemplo clássico de sopro de ida e volta é a estenose e a insuficiência aórticas. Um sopro contínuo ocorre em crescendo próximo à segunda bulha (B_2), enquanto o sopro de ida e volta tem dois componentes. O componente de ejeção mesossistólica ocorre em decrescendo e desaparece à medida que se aproxima de B_2. *(De JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p 55. Copyright, American Heart Association.)*

Nem todos os sopros contínuos são patológicos. Um zumbido venoso contínuo pode ser auscultado em crianças e adultos jovens sadios, especialmente durante a gravidez; ele é mais bem avaliado na fossa supraclavicular direita e pode ser obliterado por compressão digital sobre a veia jugular interna direita ou fazendo o paciente virar a cabeça na direção do médico. O sopro mamário contínuo da gravidez é criado por um aumento do fluxo arterial através de mamas ingurgitadas e em geral aparece durante o último trimestre ou no início do puerpério. O sopro é mais alto na sístole. A pressão firme com o diafragma do estetoscópio pode eliminar a porção diastólica do sopro.

AUSCULTA DINÂMICA

(Quadro 51e.2; ver também Quadro 267.1.) A atenção cuidadosa ao comportamento dos sopros cardíacos durante manobras simples que alteram a hemodinâmica cardíaca pode fornecer indícios importantes sobre sua causa e significado.

QUADRO 51e.2 AUSCULTA DINÂMICA: MANOBRAS À BEIRA DO LEITO QUE PODEM SER USADAS PARA MUDAR A INTENSIDADE DOS SOPROS CARDÍACOS (VER O TEXTO)

1. Respiração
2. Exercício isométrico (*handgrip*)
3. Oclusão arterial transitória
4. Manipulação farmacológica de pré-carga e/ou pós-carga
5. Manobra de Valsalva
6. Levantar-se/agachar-se rapidamente
7. Elevação passiva da perna
8. Batimento pós-prematuro

Respiração A ausculta deve ser realizada durante a respiração silenciosa ou com um pequeno aumento do esforço inspiratório, já que o movimento mais forçado do tórax tende a obscurecer as bulhas cardíacas. Os sopros do lado esquerdo podem ser mais bem auscultados ao final da expiração, quando os volumes pulmonares são minimizados e o coração e os grandes vasos são trazidos para mais perto da parede torácica. Esse fenômeno é característico do sopro de IAo. Os sopros com origem do lado direito, como a insuficiência tricúspide ou pulmonar, aumentam de intensidade durante a inspiração. A intensidade dos sopros do lado esquerdo continua constante ou diminui com a inspiração.

A avaliação à beira do leito também deve avaliar o comportamento de B_2 com a respiração e a relação dinâmica entre os componentes aórticos e pulmonares **(Fig. 51e.8)**. O desdobramento invertido pode ser uma característica de EAo, MCHO, bloqueio de ramo do feixe esquerdo, estimulação ventricular direita ou isquemia miocárdica aguda graves. O desdobramento fixo de B_2 na presença de um sopro mesossistólico de grau 2 ou 3 na borda esternal esquerda média ou superior indica CIA. O desdobramento fisiológico, mas amplo, durante o ciclo respiratório, implica em fechamento prematuro de valva aórtica, como ocorre com IM grave, ou fechamento tardio de valva pulmonar devido a EP ou bloqueio de ramo de feixe direito.

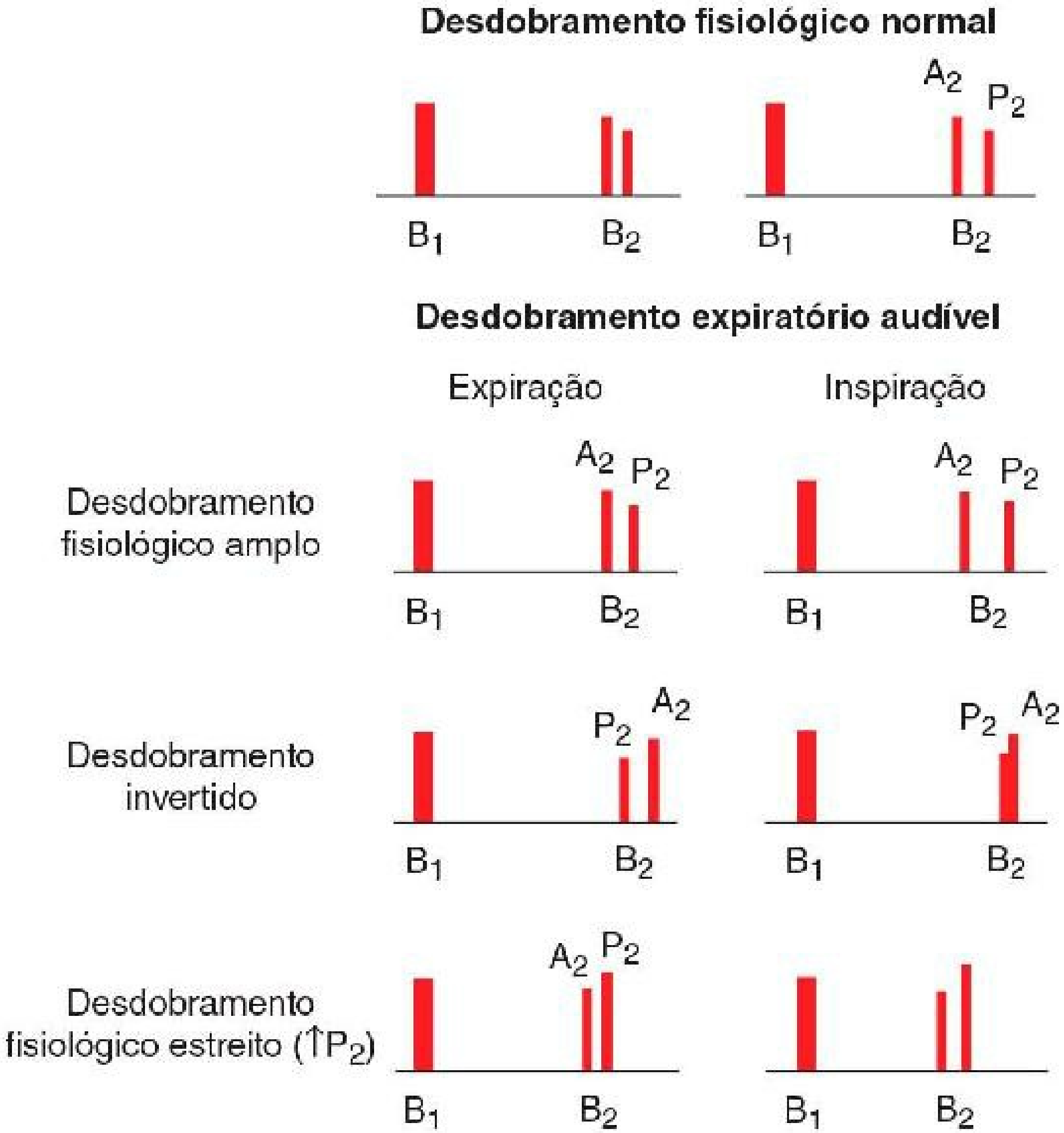
Desdobramento fisiológico normal
A2
P2
B1
B2
B1
B2
Desdobramento expiratório audível
Expiração
Inspiração
Desdobramento fisiológico amplo
A2
P2
B1
B2
A2
P2
B1
B2
Desdobramento invertido
P2
A2
B1
B2
P2
A2
B1
B2
Desdobramento fisiológico estreito (↑P2)
A2
P2
B1
B2
B1
B2

FIGURA 51e.8 ***No alto.*** Desdobramento fisiológico normal. Durante a expiração, os componentes aórticos (A_2) e pulmonares (P_2) da segunda bulha cardíaca são separados por < 30 ms e são escutados como uma única bulha. Durante a inspiração, o intervalo de desdobramento amplia-se e A_2 e P_2 são claramente separados em duas bulhas distintas. ***Embaixo.*** Desdobramento expiratório audível. O desdobramento fisiológico

amplo é causado por um atraso em P_2. O desdobramento invertido é produzido por um atraso em A_2, resultando em movimento paradoxal, isto é, com a inspiração, P_2 move-se em direção a A_2 e o intervalo de desdobramento é estreitado. O desdobramento fisiológico estreito ocorre na hipertensão pulmonar e tanto A_2 como P_2 são audíveis durante a expiração em um intervalo de desdobramento estreito devido ao aumento da intensidade e composição de alta frequência de P_2. *(De JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p 17. Copyright, American Heart Association.)*

Alterações da resistência vascular sistêmica Os sopros podem mudar as características após manobras que alteram a resistência vascular sistêmica e a pós-carga ventricular esquerda. Os sopros sistólicos da IM e da CIV ficam mais altos durante a preensão contínua com a mão (*handgrip*)[1], a insuflação simultânea dos manguitos de pressão arterial em ambos os membros superiores até pressões de 20-40 mmHg acima da pressão sistólica por 20 segundos ou a infusão de um agente vasopressor. Os sopros associados a EAo ou MCHO ficarão mais suaves ou continuarão sem alterações com essas manobras. O sopro diastólico da IAo fica mais alto em resposta a intervenções que elevam a resistência vascular sistêmica.

Alterações opostas nos sopros sistólicos e diastólicos podem ocorrer com o uso de agentes farmacológicos que reduzem a resistência vascular sistêmica. A inalação de nitrito de amila é hoje raramente usada para esse propósito, mas pode ajudar a distinguir o sopro da EAo ou MCHO daquele da IM ou CIV, se necessário. Os dois primeiros sopros aumentam de intensidade, enquanto os últimos ficam mais suaves após exposição ao nitrito de amila. Como observado anteriormente, o sopro de Austin Flint da IAo grave fica mais suave, mas o ruído mesodiastólico da EM fica mais alto, em resposta à redução abrupta da resistência vascular sistêmica com nitrito de amila.

Alterações no retorno venoso A manobra de Valsalva resulta em um aumento da pressão intratorácica, seguido por uma redução do retorno venoso, enchimento ventricular e débito cardíaco. A maioria dos sopros diminui de intensidade durante a fase de esforço da manobra. As duas exceções notáveis são os sopros associados ao PVM e à MCHO obstrutiva, sendo que ambos ficam mais altos durante a manobra de Valsalva. O sopro do PVM também pode tornar-se mais longo quando ocorre prolapso do folheto mais cedo na sístole com volumes ventriculares menores. Esses sopros comportam-se de maneira semelhante e paralela com a posição em pé. Tanto o clique como o sopro do PVM movem-se em uma sincronização semelhante à da B_1 ao levantar-se rapidamente de uma posição de agachamento **(Fig. 51e.3)**. O aumento na intensidade do sopro da MCHO baseia-se no aumento do gradiente dinâmico do trato do fluxo ventricular esquerdo que ocorre com a redução do enchimento ventricular. O agachamento resulta em aumentos abruptos tanto no retorno venoso (pré-carga) como na pós-carga ventricular esquerda que aumenta o volume ventricular, mudanças que previsivelmente causam uma redução da intensidade e duração dos sopros associados a PVM e MCHO; o clique e o sopro da PVM afastam-se de B_1 com o agachamento. A elevação passiva da perna pode ser usada para aumentar o retorno venoso em pacientes que não conseguem agachar-se ou ficar em pé. Essa manobra pode levar a uma redução da intensidade do sopro associada à MCHO mas tem menos efeito em pacientes com PVM.

Contração ventricular após extrassístole Uma mudança na intensidade de um sopro sistólico no primeiro batimento após uma extrassístole, ou no batimento após um ciclo de longa duração nos pacientes com fibrilação atrial, pode ajudar a distinguir EAo de IM, particularmente em um paciente idoso no qual o sopro de EAo é bem transmitido para o ápice. Os sopros sistólicos causados por obstrução do fluxo ventricular esquerdo, como aquele causado por EAo, aumentam de intensidade no batimento após uma extrassístole devido a efeitos combinados de aumento do enchimento ventricular esquerdo e potencialização pós-extrassistólica da função contrátil. O fluxo anterógrado se acelera, provocando um aumento do gradiente e um sopro mais alto. A intensidade do sopro de IM não muda no batimento pós-extrassístole, pois há um aumento adicional relativamente pequeno do fluxo da valva mitral ou alterações no gradiente ventricular esquerdo para o atrial esquerdo.

CONTEXTO CLÍNICO

Outros indícios sobre a etiologia e importância de um sopro cardíaco podem ser coletados a partir da história e de outros achados do exame físico. Os sintomas sugestivos de doença cardiovascular, neurológica ou pulmonar ajudam a enfocar o diagnóstico diferencial, o mesmo que fazem os achados relevantes para a pressão venosa jugular e as formas de onda, os pulsos arteriais, outras bulhas cardíacas, os pulmões, o abdome, a pele e as extremidades. Em muitos casos, estudos laboratoriais, ECG e/ou raios X de tórax podem ter sido obtidos anteriormente e podem conter informações valiosas. Um paciente com suspeita de endocardite infecciosa, por exemplo, pode ter um sopro em um contexto de febre, calafrios, anorexia, fadiga, dispneia, esplenomegalia, petéquias e hemoculturas positivas. Um sopro sistólico novo em um paciente com queda acentuada da pressão arterial após IAM recente sugere ruptura do miocárdio. Em contrapartida, um sopro mesossistólico isolado de grau 1 ou 2 na borda esternal esquerda em um adulto jovem sadio, ativo e assintomático é mais provavelmente um achado benigno para o qual nenhuma avaliação adicional é indicada. O contexto no qual o sopro é avaliado frequentemente exprime a necessidade de exames adicionais.

ECOCARDIOGRAFIA

(Fig. 51e.9; Caps. 267 e 270e.) A ecocardiografia com Doppler e fluxo em cores e espectral é uma ferramenta valiosa para a avaliação de sopros cardíacos. As informações em relação a estrutura e função valvar, tamanho da câmara, espessura da parede, função ventricular, pressões arteriais pulmonares estimadas, fluxo de *shunt* intracardíaco, fluxo venoso pulmonar e hepático e fluxo aórtico podem ser imediatamente verificados. É importante observar que sinais de Doppler de regurgitação valvar mínima ou branda sem consequências clínicas podem ser detectados com valvas tricúspides, pulmonares e mitrais estruturalmente normais. Esses sinais provavelmente não geram turbulência suficiente para criar um sopro audível.

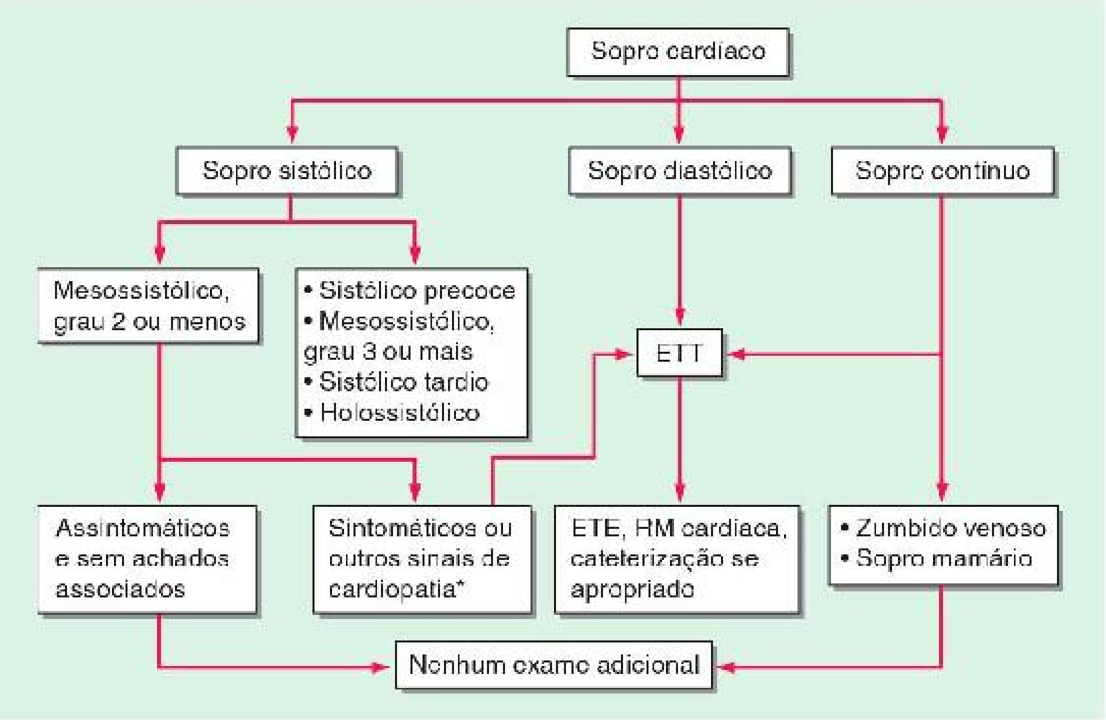
Sopro cardíaco
Sopro sistólico
Sopro diastólico
Sopro contínuo
Mesossistólico, grau 2 ou menos
• Sistólico precoce
• Mesossistólico, grau 3 ou mais
• Sistólico tardio
• Holossistólico
ETT
Assintomáticos e sem achados associados
Sintomáticos ou outros sinais de cardiopatia*
ETE, RM cardíaca, cateterização se apropriado
• Zumbido venoso
• Sopro mamário
Nenhum exame adicional

FIGURA 51e.9 Estratégia para a avaliação de sopros cardíacos. *Se um eletrocardiograma ou raio X de tórax tiverem sido obtidos e forem anormais, a ecocardiografia é indicada. ETT, ecocardiografia transtorácica; ETE, ecocardiografia transesofágica; RM, ressonância magnética. *(Adaptada de RO Bonow et al: J Am Coll Cardiol 32:1486, 1998.)*

A ecocardiografia é indicada para a avaliação de pacientes com sopros precoces, tardios ou holossistólicos e pacientes com sopros mesossistólicos de grau 3 ou mais altos. Os pacientes com sopros mesossistólicos de grau 1 ou 2, mas com outros sinais ou sintomas de doença cardiovascular, como aqueles de ECG ou raios X, também devem ser submetidos à ecocardiografia. A ecocardiografia também é indicada para a avaliação de qualquer paciente com sopro diastólico e para pacientes com sopros contínuos não causados por um zumbido venoso ou sopro mamário. A ecocardiografia também deve ser considerada quando há uma necessidade clínica de verificar a estrutura e a função cardíacas normais de um paciente cujos sinais e sintomas provavelmente são de origem não cardíaca. A realização de ecocardiografia seriada para acompanhar a evolução de indivíduos assintomáticos com cardiopatia valvar é uma característica primordial de sua avaliação longitudinal e fornece informações valiosas que podem influenciar consideravelmente as decisões quanto ao momento da cirurgia. A ecocardiografia de rotina não é recomendada para pacientes assintomáticos com sopro mesossistólico de grau 1 ou 2 sem outros sinais de cardiopatia. Para essa categoria de pacientes, o encaminhamento a um especialista cardiovascular deve ser considerado se houver dúvidas sobre a importância do sopro após o exame inicial.

O uso seletivo de ecocardiografia delineado anteriormente não foi submetido a uma análise rigorosa do custo-benefício. Para alguns médicos, os dispositivos portáteis ou miniaturizados de ultrassonografia cardíaca substituíram o estetoscópio. Embora vários relatos atestem a sensibilidade aperfeiçoada desses dispositivos para a detecção de cardiopatia valvar, a acurácia depende fortemente do operador, e as considerações sobre o aumento do custo não foram adequadamente abordadas. O uso de estetoscópios eletrônicos ou digitais com recursos como *display* espectral também foi proposto como método para melhorar a caracterização dos sopros cardíacos e o ensino orientado da ausculta cardíaca.

OUTROS TESTES CARDÍACOS

(Cap. 270e, Fig. 51e.9.) Em relativamente poucos pacientes, a avaliação clínica e a ETT não caracterizam de maneira adequada a origem e importância de um sopro cardíaco. A ecocardiografia transesofágica (ETE) pode ser considerada para avaliação adicional, especialmente quando as janelas de ETT são limitadas por tamanho do corpo, configuração do tórax ou patologia intratorácica. A ETE oferece sensibilidade aumentada para a detecção de uma grande variedade de distúrbios cardíacos estruturais. O exame de ressonância magnética cardíaca (RMC) com sincronia eletrocardiográfica, embora de capacidade limitada para apresentar a morfologia valvar, pode fornecer informações quantitativas em relação a funcionamento valvar, gravidade da estenose, fração regurgitante, volume regurgitante, fluxo do *shunt*, tamanho do grande vaso e da câmara, função ventricular e perfusão miocárdica. A RMC suplantou de longe a necessidade de cateterização cardíaca e a avaliação hemodinâmica invasiva quando há uma discrepância entre os achados clínicos e ecocardiográficos. A angiografia coronariana invasiva é realizada rotineiramente na maioria dos pacientes adultos antes da cirurgia valvar, especialmente quando há suspeita de coronariopatia com base nos sintomas, fatores de risco e/ou idade. O uso da angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) para excluir doença da artéria coronária em pacientes jovens com baixa probabilidade pré-exame de doença antes de cirurgia valvar está sob investigação ativa.

ABORDAGEM INTEGRADA

A identificação precisa de um sopro começa com uma abordagem sistemática à ausculta cardíaca. A caracterização de seus principais atributos, como revisado anteriormente, possibilita ao examinador construir um diagnóstico diferencial preliminar, que é depois refinado pela integração das informações disponíveis a partir da anamnese, de achados cardíacos associados, exame físico geral e contexto clínico. A necessidade e a urgência de exames adicionais vêm em seguida. A correlação dos achados à ausculta com os dados não invasivos fornece um recurso de informação adicional e uma oportunidade de aumentar as habilidades para o exame físico. Restrições de custos exigem que os exames de imagem não invasivos sejam justificados com base em sua contribuição para o diagnóstico, tratamento e prognóstico. Estudos adicionais são necessários para avaliar a relação custo-benefício da aplicação da tecnologia de imagem mais recente em pacientes com sopros cardíacos.

---

[1] N. de R.T. *Handgrip* – aperto de mão.

52

Palpitações

Joseph Loscalzo

As palpitações são extremamente comuns em pacientes que procuram um médico e podem ser mais bem definidas como uma sensação de “golpes”, “pancadas” ou “tremulações” no tórax. Essa sensação pode ser intermitente ou mantida e regular ou irregular. A maioria dos pacientes interpreta as palpitações como uma conscientização incomum dos batimentos cardíacos e fica muito preocupada quando lhes parece que os batimentos cardíacos “pularam” ou “se perderam”. Em geral, as palpitações são percebidas quando o paciente está calmo e em repouso, momento em que os demais estímulos são mínimos. As palpitações posturais em geral refletem um processo estrutural dentro do coração (p. ex., mixoma atrial) ou adjacente a ele (p. ex., massa mediastinal).

De acordo com uma grande série de estudos, as causas das palpitações podem ser cardíacas (43%), psiquiátricas (31%), diversas (10%) e desconhecidas (16%). Entre as causas cardiovasculares estão contrações atriais e ventriculares prematuras, arritmias supraventriculares e ventriculares, prolapso da valva mitral (com ou sem arritmias associadas), insuficiência aórtica, mixoma atrial e embolia pulmonar. Uma causa comum das palpitações intermitentes é constituída pelas contrações atriais e ventriculares prematuras: o batimento pós-extrassistólico é sentido pelo paciente devido ao aumento telediastólico nas dimensões ventriculares após a pausa no ciclo cardíaco e aumento da força de contração (potencialização pós-extrassistólica) do batimento. As palpitações regulares mantidas podem ser causadas por taquicardias regulares supraventriculares e ventriculares. As palpitações irregulares mantidas podem ser causadas por fibrilação atrial. É importante notar que a maioria das arritmias não está associada a palpitações. Nas que estão, costuma ser útil pedir ao paciente que simule o ritmo das palpitações ou verifique o seu pulso enquanto elas estão ocorrendo. Em geral, estados cardiovasculares hiperdinâmicos causados por estimulação dopaminérgica decorrente de exercício, estresse ou feocromocitoma podem desencadear palpitações. As palpitações são comuns entre atletas, especialmente atletas de resistência sêniors. Além disso, o aumento do ventrículo na regurgitação aórtica e o precórdio hiperdinâmico que o acompanha costumam provocar sensação de palpitações. Outros fatores que acentuam a força da contração miocárdica, como tabaco, cafeína, aminofilina, atropina, tiroxina, cocaína e anfetaminas, podem causar palpitações.

As causas psiquiátricas das palpitações incluem ataques ou transtornos de pânico, estados de ansiedade e somatização, isolados ou combinados. Os pacientes com palpitações de causas psiquiátricas relatam com maior frequência uma sensação mais duradoura (> 15 minutos) e outros sintomas simultâneos do que os pacientes cujas palpitações têm outras causas. Entre as causas diversas de palpitações estão a tireotoxicose, fármacos (ver anteriormente) e etanol, contrações musculares espontâneas da parede torácica, feocromocitoma e mastocitose sistêmica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Palpitações

O principal objetivo ao avaliar pacientes com palpitações é determinar se o sintoma é causado por uma arritmia potencialmente fatal. Os pacientes com doença arterial coronariana (DAC) preexistente ou fatores de risco para ela correm maior risco de ter arritmias ventriculares **(Cap. 276)** como causa de palpitações. Além disso, a associação de palpitações a outros sintomas sugestivos de comprometimento hemodinâmico, como síncope ou sensação de tonturas, confirmam o diagnóstico. As palpitações causadas por taquiarritmias mantidas em pacientes com DAC podem ser acompanhadas por angina do peito ou dispneia e, nos pacientes com disfunção ventricular (sistólica ou diastólica), estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica ou estenose mitral, com ou sem DAC, podem ser acompanhadas por dispneia devido ao aumento do átrio esquerdo e da pressão venosa pulmonar.

Os aspectos fundamentais do exame físico que ajudam a confirmar ou excluir a presença de uma arritmia como causa das palpitações (e suas consequências hemodinâmicas adversas) incluem medida dos sinais vitais, avaliação da pressão venosa jugular e do pulso, bem como auscultação do tórax e precórdio. Um eletrocardiograma em repouso pode ser feito para documentar a arritmia. Caso se saiba que algum esforço induziu a arritmia e as palpitações que a seguiram, pode-se fazer uma eletrocardiografia de esforço para estabelecer o diagnóstico. Se a arritmia for pouco frequente, outros métodos devem ser usados, como a monitoração eletrocardiográfica contínua (Holter); monitoração telefônica, em que o paciente pode transmitir um traçado eletrocardiográfico durante um episódio; registros em alça (monitor de eventos, externos ou implantados), que podem capturar o evento eletrocardiográfico para revisão posterior; e telemetria ambulatorial cardíaca móvel. Dados sugerem que a monitoração por Holter é de utilidade clínica limitada, enquanto o registro em alça implantável e a telemetria ambulatorial cardíaca móvel são seguros e possivelmente mais custo-efetivos na avaliação dos pacientes com palpitações recorrentes (infrequentes), inexplicadas.

A maioria dos pacientes com palpitações não tem arritmias graves nem cardiopatia estrutural subjacente. As contrações atriais ou ventriculares prematuras benignas ocasionais geralmente podem ser tratadas com betabloqueadores se causarem problemas para o paciente. As palpitações provocadas por álcool, tabaco ou drogas ilícitas têm de ser tratadas com abstinência, embora, nas causadas por agentes farmacológicos, devam ser consideradas terapias alternativas quando apropriado ou possível. As causas psiquiátricas das palpitações podem beneficiar-se de terapias cognitivas ou farmacológicas. O médico deve lembrar que as palpitações são o menor problema e, às vezes, amedrontam o paciente. Assim que as causas sérias do sintoma tenham sido excluídas, deve-se tranquilizar o paciente explicando-lhe que as palpitações não afetam de forma adversa o prognóstico.

SEÇÃO 6

ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO GASTRINTESTINAL

53

Disfagia

Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas

Disfagia – dificuldade na deglutição – refere-se a problemas com a passagem de alimento ou líquido da boca para a hipofaringe ou através do esôfago. A disfagia grave pode comprometer a nutrição, causar aspiração e reduzir a qualidade de vida. A terminologia adicional referente à disfunção da deglutição é a seguinte. *Afagia* (incapacidade de deglutir) significa obstrução esofágica completa mais comumente encontrada no cenário agudo de um bolo alimentar ou impacção de um corpo estranho. A *odinofagia* se refere à deglutição dolorosa, resultante da ulceração da mucosa dentro da orofaringe ou do esôfago. Ela é comumente acompanhada por disfagia, mas o inverso não é verdade. O *globo faríngeo* é uma sensação de corpo estranho localizada no pescoço que não interfere na deglutição e às vezes é até aliviada por ela. A *disfagia de transferência* resulta frequentemente em regurgitação nasal e aspiração pulmonar durante a deglutição e é característica da disfagia orofaríngea. A *fagofobia* (medo de deglutir) e a *recusa de engolir* podem ser psicogênicas ou relacionadas com a ansiedade de antecipação sobre a obstrução do bolo alimentar, odinofagia ou aspiração.

FISIOLOGIA DA DEGLUTIÇÃO

A deglutição começa com uma fase voluntária (oral) que inclui uma preparação durante a qual um alimento é mastigado e misturado com a saliva. Isso é seguido por uma fase de transferência na qual o bolo é empurrado para a faringe pela língua. A entrada do bolo na hipofaringe inicia a resposta de deglutição faríngea, que é mediada centralmente e que envolve uma série de ações complexas, cujo resultado final é propelir o alimento através da faringe para dentro do esôfago enquanto evita sua entrada nas vias respiratórias. Para executar isso, a laringe é elevada e puxada para frente, ações que também facilitam a abertura do esfincter esofágico superior (EES). A propulsão da língua impulsiona o bolo através do EES, seguido por uma contração peristáltica que limpa o resíduo da faringe e do esôfago. O esfincter esofágico inferior (EEI) relaxa à medida que o alimento entra no esôfago e permanece relaxado até que a contração peristáltica tenha liberado o bolo para dentro do estômago. As contrações peristálticas provocadas em resposta a uma deglutição são chamadas de *peristalse primária* e envolvem inibição sequenciada seguida por contração da musculatura junto com todo o comprimento do esôfago. A inibição que precede a contração peristáltica é chamada de *inibição deglutiva*. A distensão local do esôfago em qualquer local junto de seu comprimento, visto que pode ocorrer com o refluxo gastresofágico, ativa a *peristalse secundária* que começa no ponto de distensão e prossegue distalmente. As contrações esofágicas terciárias são contrações esofágicas não peristálticas, desordenadas, que podem ser observadas ocorrendo espontaneamente durante a observação fluoroscópica.

A musculatura da cavidade oral, faringe, EES e esôfago cervical é estriada e diretamente inervada por neurônios motores inferiores carregados nos nervos cranianos (Fig. 53.1). Os músculos da cavidade oral são inervados pelos quinto (trigêmeo) e sétimo (facial) nervos cranianos. A língua pelo décimo segundo (hipoglosso) nervo craniano. Os músculos faríngeos são inervados pelo nono (glossofaríngeo) e décimo (vago) nervos cranianos.

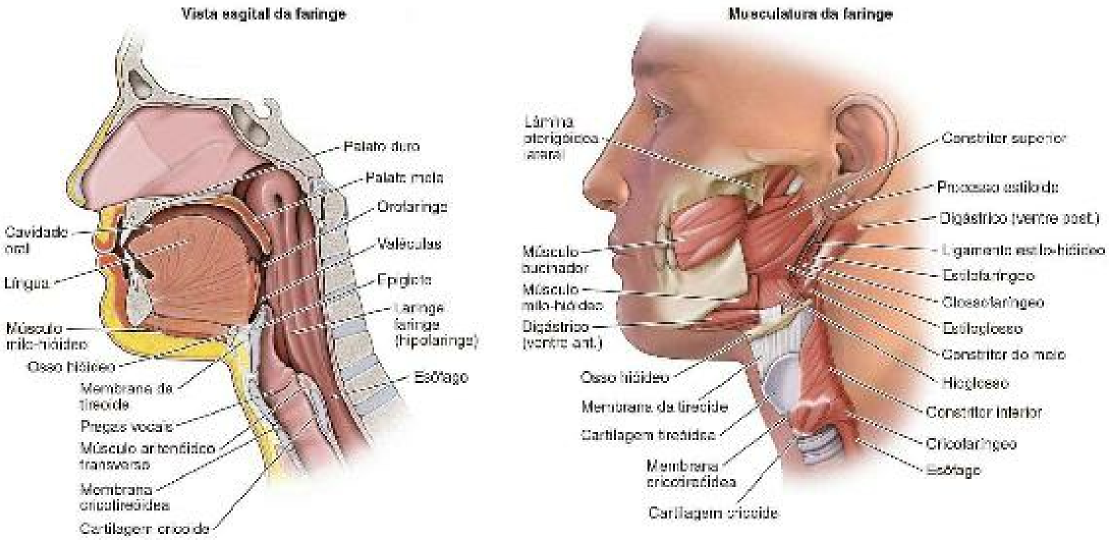
Vista sagital da faringe
Palato duro
Palato mole
Orofaringe
Valéculas
Epiglote
Laringe faringe (hipofaringe)
Esôfago
Cavidade oral
Língua
Músculo milo-hióideo
Osso hióideo
Membrana da tireoide
Pregas vocais
Músculo aritenóideo transverso
Membrana cricotireóidea
Cartilagem cricoide
Musculatura da faringe
Lâmina pterigóidea (asa)
Constritor superior
Processo estiloide
Digástrico (ventre post.)
Ligamento estilo-hióideo
Estilofaríngeo
Glossofaríngeo
Estiloglosso
Constritor do meio
Hioglosso
Constritor inferior
Cricofaríngeo
Esôfago
Músculo bucinador
Músculo milo-hióideo
Digástrico (ventre ant.)
Osso hióideo
Membrana da tireoide
Cartilagem tireóidea
Membrana cricotireóidea
Cartilagem cricoide

FIGURA 53.1 Vista sagital e diagramática da musculatura envolvida no desempenho da deglutição orofaríngea. Note-se a dominância da língua nos cortes sagital e da íntima relação entre a entrada da laringe (via respiratória) e do esôfago. Na configuração ilustrada em repouso, a passagem esofágica está fechada. Isso é transitoriamente reconfigurado de tal modo que a passagem esofágica está aberta e a passagem da

laringe está fechada durante a deglutição. *(Adaptada de PJ Kahrilas, in DW Gelfand and JE Richter [eds]: Dysfagia Diagnosis and Treatment. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1989, pp. 11-28.)*

Fisiologicamente, o EES consiste em músculo cricofaríngeo, constritor faríngeo inferior adjacente e porção proximal do esôfago cervical. A inervação do EES é derivada do nervo vago, enquanto a inervação da musculatura que age sobre o EES para facilitar sua abertura durante a deglutição provém do quinto, sétimo e décimo segundo nervos cranianos. O EES permanece fechado em repouso devido às suas propriedades elásticas inerentes e contração neurologicamente mediada do músculo cricofaríngeo. A abertura do EES durante a deglutição envolve a cessação da excitação vaga do cricofaríngeo e contração simultânea dos músculos supra-hióideos e gênio-hióideo que puxam o EES em conjunto com o deslocamento para cima e para frente da laringe.

O aparato neuromuscular para peristalse é distinto nas partes proximal e distal do esôfago. O esôfago cervical, como a musculatura faríngea, consiste em músculo estriado e é diretamente inervado pelos neurônios motores inferiores do nervo vago. A peristalse no esôfago proximal é governada pela ativação sequencial dos neurônios motores vagos no núcleo ambíguo. Em contrapartida, o esôfago distal e o EEI são compostos de músculo liso e são controlados pelos neurônios excitatórios inibidores dentro do plexo mesentérico esofágico. Neurônios pré-gangliônicos medulares do núcleo motor dorsal do vago desencadeiam a peristalse via esses neurônios gangliônicos durante a peristalse primária. Os neurotransmissores dos neurônios gangliônicos excitatórios são acetilcolina e substância P; aqueles dos neurônios inibidores são peptídeo intestinal vasoativo e óxido nítrico. A peristalse resulta da ativação padronizada dos neurônios gangliônicos inibitórios seguidos por excitatórios, com dominância progressiva dos neurônios inibitórios distalmente. De maneira similar, o relaxamento do EEI ocorre no início da inibição deglutiva e persiste até a sequência peristáltica completa. Em repouso, o EEI é contraído devido ao estímulo gangliônico excitatório e seu tom miogênico intrínseco, uma propriedade que o distingue do esôfago adjacente. A função do EEI é suplementada pelo músculo circundante da perna diafragmática direita que age como um esfincter externo durante a inspiração, tosse ou esforço abdominal.

FISIOPATOLOGIA DA DISFAGIA

A disfagia pode ser subclassificada pela localização e pelas circunstâncias nas quais ela ocorre. Com respeito à localização, considerações distintas aplicam-se à disfagia oral, faríngea ou esofágica. O transporte normal de um bolo ingerido depende da consistência e do tamanho do bolo, do calibre do lúmen, da integridade da contração peristáltica e da inibição deglutiva do EES e EEI. A disfagia causada por um bolo de tamanho exagerado ou por um lúmen estreito é chamada de *disfagia estrutural*, enquanto a disfagia devido a anormalidades de peristalse ou relaxamento do esfincter prejudicado após a deglutição é chamada de *disfagia propulsora* ou *motora*. Mais de um mecanismo pode ser operatório em um paciente com disfagia. O escleroderma comumente se apresenta com peristalse ausente bem como um EEI enfraquecido que predispõe os pacientes à formação de estreitamento péptico. Igualmente, a radioterapia para o câncer da cabeça e pescoço pode compor as deficiências funcionais na deglutição orofaríngea atribuível ao tumor e causar estenose esofágica cervical.

Disfagia oral e faríngea (orofaríngea) A disfagia de fase oral está associada à formação e ao controle insuficiente de bolo de modo que o alimento tem retenção prolongada dentro da cavidade oral e pode vazar da boca. A salivação e a dificuldade em iniciar a deglutição são outros sinais característicos. O controle precário do bolo também pode levar a derramamento prematuro do alimento na hipofaringe com aspiração resultante para a traqueia ou regurgitação para dentro da cavidade nasal. A disfagia de fase faríngea está associada à retenção de alimentos na faringe devido à propulsão precária da língua ou da faringe ou obstrução no EES. Sinais e sintomas de rouquidão concomitante ou disfunção do nervo craniano podem estar associados à disfagia orofaríngea.

A disfagia orofaríngea pode ser devida a causas neurológicas, musculares, estruturais, iatrogênicas, infecciosas e metabólicas. As patologias iatrogênicas, neurológicas e estruturais são as mais comuns. As causas iatrogênicas incluem cirurgia e radiação, muitas vezes no cenário do câncer de cabeça e pescoço. A disfagia neurogênica resultante de acidente vascular encefálico (AVE), doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica é uma grande fonte de morbidade relacionada com a aspiração e a desnutrição. Os núcleos medulares inervam diretamente a orofaringe. A lateralização da disfagia faríngea implica uma lesão faríngea estrutural ou um processo neurológico que objetivou seletivamente os núcleos do tronco encefálico ipsolateral ou nervos cranianos. Os avanços na imagem cerebral funcional têm elucidado um importante papel no córtex cerebral na função de deglutição e disfagia. A assimetria na representação cortical da faringe fornece uma explicação para a disfagia que ocorre como consequência de AVEs corticais unilaterais.

As lesões estruturais orofaríngeas que causam disfagia incluem divertículo de Zenker, barra cricofaríngea e neoplasia. O divertículo de Zenker é encontrado em pacientes idosos, com uma prevalência estimada entre 1:1.000 e 1:10.000. Além da disfagia, os pacientes podem se apresentar com regurgitação de restos de alimentos particulados, aspiração e halitose. A patogênese está relacionada com estenose da cricofaríngea que causa diminuição na abertura do EES e resulta em aumento na pressão hipofaríngea durante a deglutição com o desenvolvimento de um divertículo de pulsão imediatamente acima da cricofaríngea em uma região de fraqueza potencial conhecida como deiscência de Killian. Uma barra cricofaríngea, aparecendo como um sulco proeminente atrás do terço inferior da cartilagem cricoide, está relacionada com o divertículo de Zenker, visto que ele envolve capacidade de distensão limitada da cricofaríngea e pode levar à formação do divertículo de Zenker. Contudo, uma barra cricofaríngea é um achado radiográfico comum, e a maioria dos pacientes com barras cricofaríngeas transitórias é assintomática, tornando importante a eliminação de etiologias alternativas da disfagia antes do tratamento. Além disso, as barras cricofaríngeas podem ser secundárias a outros distúrbios neuromusculares.

Uma vez que a fase faríngea da deglutição ocorre em menos de 1 segundo, a fluoroscopia de sequência rápida é necessária para avaliar anormalidades funcionais. O exame fluoroscópico adequado requer que o paciente esteja consciente e cooperativo. O estudo incorpora registros de sequências de deglutição durante a ingestão de alimentos e líquidos de variadas consistências. A faringe é examinada para detectar retenção de bolo, regurgitação no nariz ou aspiração na traqueia. O momento e a integridade da contração e abertura faríngea do EES com uma deglutição são analisados para avaliar o risco de aspiração e o potencial para a terapia de deglutição. Anormalidades estruturais da orofaringe, especialmente aquelas que podem requerer biópsias, também devem ser avaliadas por exame laringoscópico direto.

Disfagia esofágica O esôfago adulto mede 18-26 cm de comprimento e está anatomicamente dividido dentro do esôfago cervical, estendendo-se da junção faringoesofágica para a incisura supraesternal e o esôfago torácico, que continua para o hiato diafragmático. Quando distendido, o lúmen do esôfago possui dimensões internas de cerca de 2 cm no plano anteroposterior e 3 cm no plano lateral. A disfagia com alimentos sólidos se torna comum quando o lúmen é estreitado para < 13 mm, mas também pode ocorrer com diâmetros maiores no cenário do alimento mal mastigado ou da disfunção motora. As lesões circunferenciais são mais propensas a causar disfagia do que as lesões que envolvem apenas parte da circunferência da parede esofágica. As causas estruturais mais comuns de disfagia são anéis de Schatzki, esofagite eosinofílica e estreitamentos pépticos. A disfagia também ocorre no cenário da doença do refluxo gastresofágico sem um estreitamento, talvez na base de uma sensação esofágica, capacidade de distensão ou função motora alteradas.

Os distúrbios de propulsão que levam à disfagia esofágica resultam das anormalidades da peristalse e/ou inibição deglutiva, afetando potencialmente o esôfago cervical ou torácico. Uma vez que a patologia dos músculos estriados em geral envolve a orofaringe e o esôfago cervical, as manifestações clínicas geralmente são dominadas pela disfagia orofaríngea. As doenças que afetam o músculo liso envolvem o esôfago torácico e o EEI. A manifestação dominante disso, peristalse ausente, refere-se à ausência completa de contração induzida por deglutição ou à presença de contrações não peristálticas, desordenadas. A peristalse ausente e a falha do relaxamento do EEI deglutivo são definidos como acalasia. No espasmo esofágico difuso (EED), a função do EEI é normal, com a motilidade desordenada restrita ao corpo esofágico. A peristalse ausente combinada com fraqueza grave do EEI é um padrão não específico comum encontrado em pacientes com escleroderma.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Disfagia

A **Figura 53.2** mostra um algoritmo para a abordagem a um paciente com disfagia.

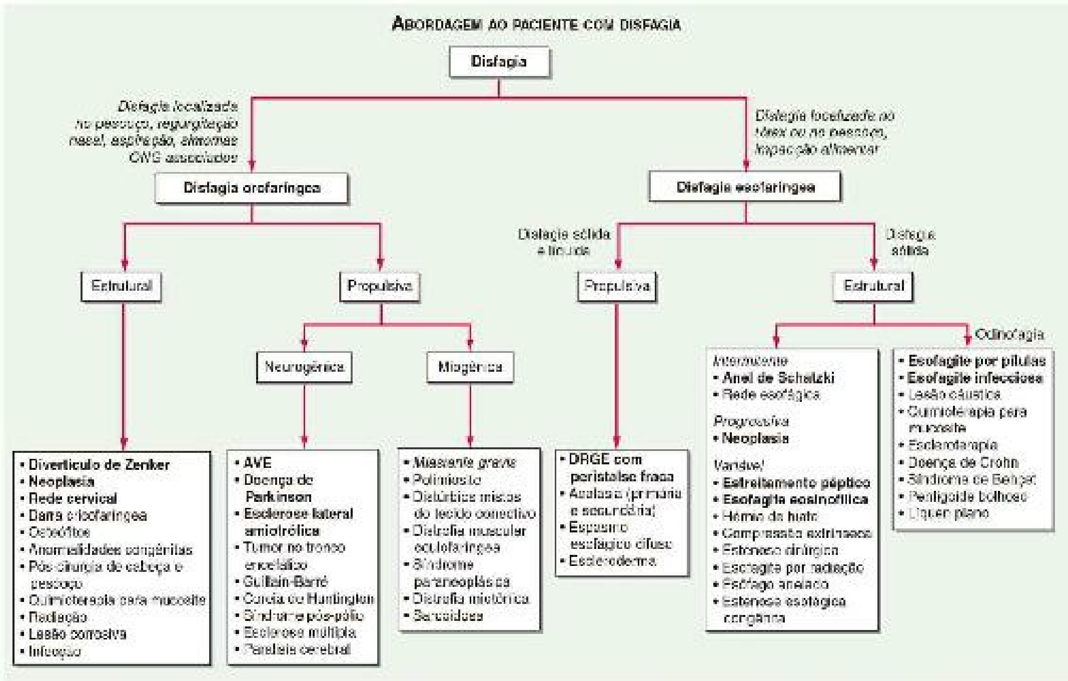

ABORDAGEM AO PACIENTE COM DISFAGIA
Disfagia
Disfagia localizada no pescoço, regurgitação nasal, aspiração, sintomas ONG associados
Disfagia localizada no tórax ou no pescoço, impacção alimentar
Disfagia orofaríngea
Disfagia esofaríngea
Estrutural
Propulsiva
Disfagia sólida e líquida
Disfagia sólida
Propulsiva
Estrutural
Neurogênica
Miogênica
Odinofagia
• Divertículo de Zenker
• Neoplasia
• Rede cervical
• Barra cricofaríngea
• Osteófitos
• Anormalidades congênitas
• Pós-cirurgia de cabeça e pescoço
• Quimioterapia para mucosite
• Radiação
• Lesão corrosiva
• Infecção
• AVE
• Doença de Parkinson
• Esclerose lateral amiotrófica
• Tumor no tronco encefálico
• Guillain-Barré
• Coreia de Huntington
• Síndrome pós-pólio
• Esclerose múltipla
• Paralisia cerebral
• Miastenia grave
• Polimiosite
• Distúrbios mistos do tecido conectivo
• Distrofia muscular oculofaríngea
• Síndrome paraneoplásica
• Distrofia miotônica
• Sarcoidose
• DRGE com peristalse fraca
• Acalasia (primária e secundária)
• Espasmo esofágico difuso
• Escleroderma
Intermitente
• Anel de Schatzki
• Rede esofágica
Progressiva
• Neoplasia
Variável
• Estreitamento péptico
• Esofagite eosinofílica
• Hérnia de hiato
• Compressão extrínseca
• Estenose cirúrgica
• Esofagite por radiação
• Esôfago anelado
• Estenose esofágica congênita
• Esofagite por pílulas
• Esofagite infecciosa
• Lesão cáustica
• Quimioterapia para mucosite
• Escleroterapia
• Doença de Crohn
• Síndrome de Behçet
• Penfigoide bolhoso
• Líquen plano

FIGURA 53.2 Abordagem ao paciente com disfagia. As etiologias em negrito são as mais comuns. AVE, acidente vascular encefálico; DRGE, doença do refluxo gastresofágico; ONG, orelha, nariz e garganta.

HISTÓRIA

A história do paciente é extremamente valiosa na formação de um diagnóstico presumível ou pelo menos substancialmente restritivo dos diagnósticos diferenciais na maioria dos pacientes. Os elementos principais da história são a localização da disfagia, as circunstâncias nas quais a disfagia é experimentada, outros sintomas associados a disfagia e progressão. A disfagia que se localiza na incisura supraesternal pode indicar tanto uma etiologia orofaríngea como esofágica, enquanto a disfagia distal é referida proximalmente em cerca de 30% do tempo. A disfagia que se localiza no tórax é de origem esofágica. A regurgitação nasal e a aspiração traqueobrônquica manifestadas pela tosse na deglutição são marcos da disfagia orofaríngea. A tosse intensa associada à deglutição também pode ser um sinal de fístula traqueoesofágica. A presença de rouquidão pode ser outra importante pista diagnóstica. Quando a rouquidão precede a disfagia, a lesão primária é geralmente laríngea; a rouquidão que ocorre após o desenvolvimento da disfagia pode resultar do comprometimento do nervo laríngeo recorrente por uma malignidade. O tipo de alimento que causa disfagia é um detalhe importante. A disfagia intermitente que ocorre apenas com alimentos sólidos implica disfagia estrutural, enquanto a disfagia constante com líquido e sólido sugere fortemente uma anormalidade motora. Duas advertências para esse padrão são que apesar de terem uma anormalidade motora, os pacientes com escleroderma geralmente desenvolvem disfagia leve apenas para sólidos e, um tanto quanto paradoxal, que pacientes com disfagia orofaríngea muitas vezes têm maior dificuldade em manejar líquidos do que sólidos. A disfagia que é progressiva durante o curso de semanas a meses traz preocupação quanto à neoplasia. A disfagia episódica a sólidos que não muda durante o passar dos anos indica um processo de doença benigno, como o anel de Schatzki ou esofagite eosinofílica. A impacção do alimento com a incapacidade prolongada de passar um bolo ingerido mesmo com a ingestão de líquido é típica de uma disfagia estrutural. A dor torácica frequentemente acompanha a disfagia, quer esteja relacionada com distúrbios motores, distúrbios estruturais ou doença do refluxo. Uma história prolongada de azia precedendo o início da disfagia é sugestiva de estreitamento péptico e, infrequentemente, adenocarcinomas esofágicos. Uma história de intubação nasogástrica prolongada, cirurgia esofágica ou da cabeça e pescoço, ingestão de agentes cáusticos ou pílulas, radiação ou quimioterapia prévias ou doenças mucocutâneas associadas pode ajudar a isolar a causa de disfagia. Com odinofagia acompanhante, que geralmente é indicativa de ulceração, deve-se suspeitar de esofagite infecciosa ou induzida por pílulas. Em pacientes com Aids ou outras condições imunocomprometidas, a esofagite devido a infecções oportunistas, tais como a *Candida*, vírus do herpes simples ou citomegalovírus, e a tumores, como sarcoma de Kaposi e linfoma deve ser considerada. Uma forte história de atopia aumenta as preocupações para esofagite eosinofílica.

EXAME FÍSICO

O exame físico é importante na avaliação da disfagia oral e faríngea porque a disfagia geralmente é apenas uma de muitas manifestações de um processo de doença mais globalizado. Sinais de paralisia bulbar ou pseudobulbar, incluindo disartria, disfonia, ptose, atrofia na língua e reflexo mandibular hiperativo além da evidência de doença neuromuscular generalizada, devem ser provocados. O pescoço deve ser examinado para tireomegalia. Uma inspeção cuidadosa da boca e da faringe deve mostrar lesões que possam interferir na passagem do alimento. A falta de dentes pode interferir na mastigação e exacerbar uma causa existente de disfagia. O exame físico é menos útil na avaliação da disfagia esofágica uma vez que a patologia mais relevante é restrita ao esôfago. Uma notável exceção é a doença de pele. As mudanças na pele podem sugerir um diagnóstico de escleroderma ou doenças mucocutâneas, como penfigoide, líquen plano e epidermólise bolhosa, todas as quais podem envolver o esôfago.

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

Embora a maioria dos casos de disfagia seja atribuível a processos de doença benignos, a disfagia também é um sintoma cardinal de várias malignidades, tornando-a um importante sintoma para avaliação. O câncer pode resultar em disfagia devido à obstrução intraluminal (câncer esofágico ou gástrico proximal, depósitos metastáticos), compressão extrínseca (linfoma, câncer de pulmão) ou síndromes paraneoplásicas. Mesmo quando não atribuível à malignidade, a disfagia geralmente é uma manifestação de uma doença identificável e tratável, tornando sua avaliação benéfica ao paciente e gratificante para o profissional. O algoritmo diagnóstico específico é orientado pelos detalhes da história **(Fig. 53.2)**. Se houver suspeita de disfagia oral ou faríngea, um estudo fluoroscópico de deglutição, geralmente feito por um terapeuta de deglutição, é o procedimento de escolha. A avaliação otorrinolaringoscópica e neurológica também pode ser importante, dependendo das circunstâncias. Para a suspeita de disfagia esofágica, endoscopia superior é o teste simples mais útil. A endoscopia permite uma visualização das lesões da mucosa melhor do que a radiografia com bário e também permite que se obtenham biópsias da mucosa. Anormalidades endoscópicas ou histológicas são evidentes nas principais causas de disfagia esofágica: anel de Schatzki, doença do refluxo gastresofágico e esofagite eosinofílica. Além disso, a intervenção terapêutica com dilatação esofágica pode ser feita como parte do procedimento se for considerada necessária. A emergência da esofagite eosinofílica como uma causa principal de disfagia em crianças e adultos tem levado à recomendação de que as biópsias das mucosas esofágicas sejam rotineiramente obtidas na avaliação da disfagia sem explicação mesmo que não haja lesões endoscópicas evidentes. Para os casos de suspeita de distúrbios de motilidade esofágica, a endoscopia ainda é a avaliação inicial adequada à medida que as condições neoplásicas e inflamatórias podem secundariamente produzir padrões de acalasia e espasmo esofágico. A manometria esofágica é feita se a disfagia não for adequadamente explicada pela endoscopia ou para confirmar o diagnóstico de uma suspeita de um distúrbio motor esofágico. A radiografia com bário pode fornecer uma informação adjunta útil em casos de estreitamentos esofágicos sutis ou complexos, antes da cirurgia esofágica, divertículos esofágicos ou herniação paraesofágica. Nos casos específicos, a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia endoscópica podem ser úteis.

TRATAMENTO

O tratamento da disfagia depende do local e da etiologia específica. A disfagia orofaríngea resulta mais comumente dos déficits funcionais causados por distúrbios neurológicos. Em tais circunstâncias, o tratamento foca na utilização de posturas ou manobras aconselhadas para reduzir o resíduo faríngeo e aumentar a proteção das vias respiratórias, aprendidas sob a direção de um terapeuta de deglutição experiente. O risco de aspiração pode ser reduzido pela alteração da consistência de alimento ou líquido ingeridos. A disfagia resultante de um AVE geralmente, mas nem sempre, melhora espontaneamente nas primeiras semanas após o evento. Casos mais graves e persistentes podem requerer gastrostomia e nutrição enteral. Os pacientes com *miastenia gravis* **(Cap. 461)** e polimiosite **(Cap. 388)** podem responder ao tratamento médico da doença neuromuscular primária. A intervenção cirúrgica com miotomia cricofaríngea geralmente não é útil, com a exceção de distúrbios específicos, como barra cricofaríngea idiopática, divertículo de Zenker e distrofia muscular oculofaríngea. Distúrbios neurológicos crônicos, como a doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica, podem se manifestar com a disfagia orofaríngea grave. A nutrição por meio de um tubo nasogástrico ou um tubo de gastrostomia endoscopicamente colocado pode ser considerada para apoio nutricional; contudo essas manobras não fornecem proteção contra a aspiração de secreções salivares ou conteúdos gástricos com refluxo.

O tratamento da disfagia esofágica é coberto em detalhes no **Capítulo 347**. A maioria das causas de disfagia esofágica é efetivamente tratada por meio de dilatação esofágica usando vela ou dilatação com balão. Câncer e acalasia são muitas vezes manejados cirurgicamente, embora as técnicas endoscópicas estejam disponíveis para terapia paliativa e primária, respectivamente. As etiologias infecciosas respondem a medicações antimicrobianas ou tratamento do estado imunossupressor adjacente. Por fim, a esofagite eosinofílica tem surgido como uma importante causa de disfagia que é receptiva ao tratamento pela eliminação de alérgenos alimentares ou administração de glicocorticoides engolidos, tópicos.

54

Náuseas, vômitos e indigestão

William L. Hasler

As *náuseas* constituem a sensação subjetiva da necessidade de vomitar. O *vômito* (êmese) é a expulsão oral do conteúdo gastrintestinal devido às contrações do intestino e da musculatura da parede toracoabdominal. O ato de vomitar contrasta com a *regurgitação*, a passagem de conteúdo gástrico para o interior da boca sem esforço. A *ruminação* é a regurgitação repetida do conteúdo gástrico, que pode ser mastigado e deglutido novamente. Ao contrário da êmese, esses fenômenos podem exibir controle volitivo. A *indigestão* é um termo que abrange uma faixa de queixas, incluindo náuseas, vômitos, pirose, regurgitação e dispepsia (a presença de sintomas considerados originários da região gastroduodenal). Alguns indivíduos com dispepsia relatam predominantemente queimação epigástrica, sensação de corrosão ou dor. Outros apresentam plenitude pós-prandial, saciedade precoce (incapacidade de completar uma refeição devido à plenitude precoce), distensão abdominal por gases, eructação (arrotos) e anorexia.

NÁUSEAS E VÔMITOS

MECANISMOS

Os vômitos são coordenados pelo tronco encefálico e efetivados por respostas no intestino, na faringe e na musculatura somática. Os mecanismos básicos da náusea são pouco conhecidos, porém envolvem provavelmente o córtex cerebral, pois a náusea requer percepção consciente. Esse fato é comprovado por estudos de imagem do cérebro funcional, evidenciando ativação de uma gama de regiões do córtex cerebral durante a náusea.

Coordenação da êmese Núcleos do tronco encefálico – incluindo o núcleo do trato solitário, núcleos dorsais do vago e frênico, núcleos medulares que regulam a respiração e núcleos que controlam os movimentos faríngeos, faciais e linguais – coordenam o início dos vômitos. As vias da neurocinina NK_1, serotonina 5-HT_3 e vasopressina participam dessa coordenação.

Os músculos somáticos e viscerais respondem estereotipicamente durante os vômitos. Os músculos inspiratórios das paredes torácica e abdominal se contraem, produzindo altas pressões intratorácica e intra-abdominal que esvaziam o estômago. O óstio gástrico hernia-se acima do diafragma, e a laringe move-se para cima para impulsionar o vômito. As contrações intestinais que migram no sentido distal são normalmente reguladas por um fenômeno elétrico, a onda lenta, que gira a 3 ciclos/minuto no estômago e a 11 ciclos/minuto no duodeno. Durante a êmese, a onda lenta é abolida e substituída por picos de propagação oral que suscitam contrações inversas que auxiliam a expulsão do conteúdo intestinal.

Ativadores da êmese Os estímulos eméticos atuam em vários locais. A êmese provocada por pensamentos ou odores desagradáveis origina-se no cérebro, enquanto os nervos cranianos medeiam os vômitos após a ativação do reflexo nauseoso. Distúrbios motores e da orelha interna atuam no sistema labiríntico. Irritantes gástricos e agentes citotóxicos, como a cisplatina, estimulam os nervos aferentes vagais gastroduodenais. Os aferentes não gástricos são ativados por obstrução do cólon e do intestino e pela isquemia mesentérica. A área postrema, na medula, responde aos estímulos sanguíneos (fármacos emetogênicos, toxinas bacterianas, uremia, hipoxia, cetoacidose) e é chamada de *zona de gatilho quimiorreceptora*.

Os neurotransmissores que medeiam o vômito são seletivos para locais diferentes. Distúrbios labirínticos estimulam os receptores muscarínicos vestibulares M_1 e histaminérgicos H_1. Os estímulos vagais aferentes ativam os receptores de serotonina 5-HT_3. A área postrema é servida por nervos que atuam nos subtipos de 5-HT_3, M_1, H_1 e D_2 da dopamina. As vias canabinoides CB_1 podem atuar no córtex cerebral. O tratamento farmacológico ideal dos vômitos requer a compreensão dessas vias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As náuseas e os vômitos são causados por condições internas e externas ao intestino, assim como podem ser causados por fármacos e toxinas circulantes **(Quadro 54.1)**.

QUADRO 54.1 **CAUSAS DAS NÁUSEAS E DOS VÔMITOS**

Intraperitoneais	Extraperitoneais	Medicamentos/ distúrbios metabólicos
Distúrbios obstrutivos	Doença cardiopulmonar	Fármacos
Obstrução pilórica	Miocardiopatia	Quimioterapia do câncer
Obstrução do intestino delgado	Infarto do miocárdio	Antibióticos
Obstrução colônica	Doença labiríntica	Antiarrítmicos cardíacos
Síndrome da artéria mesentérica superior	Cinetose	Digoxina
Infecções entéricas	Labirintite	Hipoglicemiantes orais
Viral	Câncer	Contraceptivos orais
Bacteriana	Distúrbios intracerebrais	Doença endócrina/ metabólica
Doenças inflamatórias	Câncer	
Colecistite	Hemorragia	Gestação
Pancreatite	Abscesso	Uremia
Apendicite	Hidrocéfalo	Cetoacidose
Hepatite	Doença psiquiátrica	Doenças da tireoide e paratireoide
Funções sensório-motoras alteradas	Anorexia e bulimia nervosa	Insuficiência da suprarrenal

  - Gastroparesia
  - Pseudo-obstrução intestinal
  - Refluxo gastresofágico
  - Náusea idiopática crônica
  - Vômitos funcionais
  - Síndrome dos vômitos cíclicos
  - Síndrome de hiperêmese canabinoide
  - Síndrome de ruminação
- Cólica biliar
- Irradiação abdominal

- Depressão
- Vômitos pós-operatórios

- Toxinas
  - Insuficiência hepática
  - Etanol

Distúrbios intraperitoneais A obstrução visceral e a inflamação das vísceras ocas e sólidas podem provocar vômitos. A obstrução gástrica resulta de úlceras e câncer, enquanto as obstruções do intestino delgado e do cólon ocorrem devido às aderências, tumores benignos ou malignos, vólvulo, intussuscepção ou doenças inflamatórias, como a doença de Crohn. A síndrome da artéria mesentérica superior, que ocorre após perda ponderal ou repouso prolongado no leito, se dá quando o duodeno é comprimido pela artéria mesentérica superior sobrejacente. A irradiação abdominal compromete a função motora intestinal e induz estenose. A cólica biliar causa náuseas atuando sobre nervos aferentes locais. Os vômitos com pancreatite, colecistite e apendicite são causados por irritação visceral e indução de íleo. As infecções entéricas por vírus como o norovírus ou rotavírus ou bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* causam frequentemente vômitos, especialmente em crianças. As infecções oportunistas, como as causadas por citomegalovírus e herpes-vírus simples, induzem vômitos em indivíduos imunocomprometidos.

Uma função sensorimotora intestinal comprometida geralmente causa náuseas e vômitos. A *gastroparesia* se apresenta com sintomas de retenção gástrica com evidências de esvaziamento gástrico tardio e ocorre após vagotomia ou no caso de carcinoma pancreático, insuficiência vascular mesentérica ou doenças orgânicas, como diabetes, escleroderma e amiloidose. A gastroparesia idiopática é a etiologia mais comum. Ela ocorre na ausência de doença sistêmica e pode vir após uma doença viral, sugerindo uma causa infecciosa. A *pseudo-obstrução intestinal* caracteriza-se por ruptura das atividades motoras intestinais e colônicas, com retenção de resíduos alimentares e secreções, crescimento bacteriano excessivo, má absorção de nutrientes e sintomas de náuseas, vômitos, distensão abdominal, dor e alteração da defecação. A pseudo-obstrução intestinal pode ser idiopática, herdada como uma miopatia ou neuropatia visceral familiar, pode resultar de doença sistêmica ou se apresentar como uma consequência paraneoplásica de câncer (p. ex., carcinoma pulmonar de pequenas células). Os pacientes com refluxo gastresofágico podem relatar náuseas e vômitos, bem como alguns com síndrome do intestino irritável (SII) ou constipação crônica.

Outros distúrbios gastroduodenais funcionais sem anormalidades orgânicas foram caracterizados em adultos. A *náusea idiopática crônica* é definida como náusea sem vômito que ocorre várias vezes por semana. O *vômito funcional* é definido como um ou mais episódios de vômito semanais na ausência de um distúrbio alimentar ou doença psiquiátrica. A *síndrome do vômito cíclico* se apresenta com discretos episódios periódicos inexoráveis em crianças e adultos e se mostra associada às dores de cabeça da enxaqueca, sugerindo que alguns casos podem ser variantes da enxaqueca. Alguns casos de adultos foram descritos em associação com esvaziamento gástrico rápido. Uma condição relacionada, a *síndrome canabinoide da hiperêmese*, apresenta-se com vômitos cíclicos alternados com períodos normais em indivíduos (principalmente homens) que utilizam grandes quantidades de *cannabis* por muitos anos e é curada com a sua descontinuação. Comportamentos patológicos, como tomar prolongados banhos quentes ou chuveiradas, estão associados à síndrome. A *síndrome da ruminação*, caracterizada pela regurgitação repetitiva de alimento recentemente ingerido, costuma ser erroneamente diagnosticada como vômito refratário.

Distúrbios extraperitoneais O infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca congestiva podem causar náuseas e vômitos. Os vômitos pós-operatórios ocorrem após 25% dos procedimentos cirúrgicos, mais comumente na laparotomia e cirurgia ortopédica. A hipertensão intracraniana aumentada decorrente de tumores, sangramento, abscesso ou bloqueio de saída do líquido cerebrospinal provoca vômitos com ou sem náuseas. Os pacientes com doenças psiquiátricas, incluindo anorexia nervosa, bulimia nervosa, ansiedade e depressão, geralmente relatam náuseas significativas que podem estar associadas ao esvaziamento gástrico tardio.

Fármacos e distúrbios metabólicos Os fármacos provocam vômitos por sua ação no estômago (analgésicos, eritromicina) ou na área postrema (opiáceos, fármacos antiparkinsonianos). Outros agentes emetogênicos incluem antibióticos, antiarrítmicos cardíacos, hipoglicêmicos orais, antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de serotonina e norepinefrina), fármacos para interrupção do tabagismo (vareniclina, nicotina) e contraceptivos. A quimioterapia para o câncer causa vômitos agudos (algumas horas após a administração), tardios (depois de 1 ou mais dias) ou antecipados. A êmese aguda resultante de agentes altamente eméticos (p. ex., cisplatina) é mediada pelas vias da 5-HT_3, enquanto os vômitos tardios são menos dependentes dos mecanismos de 5-HT_3. As náuseas antecipadas podem responder à terapia com ansiolíticos e não aos antieméticos.

Distúrbios metabólicos induzem náuseas e vômitos. A gravidez é a causa endocrinológica mais prevalente e afetam 70% das mulheres durante o primeiro trimestre. A hiperêmese gravídica é uma forma grave de náuseas na gravidez que induz perda significativa de líquido e distúrbios eletrolíticos. Uremia, cetoacidose, insuficiência da suprarrenal e doenças da paratireoide e tireoide representam outras causas metabólicas.

As toxinas circulantes provocam vômitos por meio dos efeitos na área postrema. As toxinas endógenas são produzidas na insuficiência hepática fulminante, enquanto as enterotoxinas exógenas podem ser produzidas nas infecções por bactérias entéricas. A intoxicação por etanol é uma etiologia tóxica comum das náuseas e vômitos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Náuseas e vômitos

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese ajuda a definir a etiologia das náuseas e dos vômitos. Os fármacos, as toxinas e as infecções frequentemente causam sintomas agudos, enquanto as doenças estabelecidas originam queixas crônicas. A gastroparesia e a obstrução pilórica levam ao vômito em uma hora após a alimentação. A êmese causada por bloqueio intestinal ocorre mais tardiamente. O vômito que ocorre em minutos após o consumo do alimento sugere a consideração da síndrome de ruminação. Nos casos graves de atraso do esvaziamento gástrico, os vômitos podem conter resíduos de alimentos ingeridos horas ou dias antes. A hematêmese levanta suspeitas da ocorrência de uma úlcera, de um câncer ou da lágrima de Mallory-Weiss. A êmese feculenta é observada na obstrução intestinal distal ou colônica. Os vômitos biliares excluem a obstrução gástrica, enquanto a êmese de alimentos não digeridos é compatível com o divertículo de Zenker ou acalasia. O vômito pode aliviar a dor abdominal causada por uma obstrução intestinal, porém não apresenta efeito sobre a pancreatite ou a colecistite. Uma perda de peso acentuada aumenta a preocupação com câncer ou obstrução. A febre sugere inflamação. Deve-se suspeitar de causa intracraniana se houver cefaleia ou alterações dos campos visuais. Vertigem ou zumbido indicam doença labiríntica.

O exame físico complementa a anamnese. A hipotensão ortostática e o turgor cutâneo reduzido indicam perda de líquido intravascular. As anormalidades pulmonares aumentam a preocupação com a aspiração de vômitos. A ausculta abdominal pode revelar a ausência de ruídos intestinais com íleo. Movimentos agudos de elevação sugerem obstrução intestinal, enquanto pode-se observar um ruído de sucussão durante o movimento lateral abrupto do paciente em caso de gastroparesia ou obstrução pilórica. A dor à palpação ou defesa involuntária levam à suspeita de inflamação, enquanto o sangue fecal sugere lesão da mucosa causada por úlcera, isquemia ou tumor. A doença neurológica se apresenta com papiledema, perda do campo visual ou anormalidades neurais focais. A presença de neoplasia é sugerida pela apalpação de massas ou adenopatia.

TESTES DIAGNÓSTICOS

No caso de sintomas intratáveis ou de um diagnóstico obscuro, testes de rastreamento selecionados podem direcionar o tratamento clínico. A reposição de eletrólitos é indicada para a hipopotassemia ou alcalose metabólica. A anemia com deficiência de ferro exige que se faça uma pesquisa de lesão das mucosas. Uma doença pancreatobiliar é indicada por características bioquímicas anormais pancreáticas ou hepáticas, enquanto as etiologias endocrinológicas, reumatológicas ou paraneoplásicas são sugeridas por anormalidades hormonais ou sorológicas. Se houver suspeita de obstrução intestinal, as radiografias abdominais nas posições deitada e vertical poderão mostrar níveis hidroaéreos intestinais com diminuição do ar colônico. O íleo caracteriza-se por alças intestinais cheias de ar e difusamente dilatadas.

Os exames anatômicos poderão ser indicados se a investigação inicial não definir o diagnóstico. A endoscopia superior detecta úlceras, cânceres e resíduos gástricos alimentares retidos na gastroparesia. A radiografia com bário ou a tomografia computadorizada (TC) do intestino delgado diagnostica obstrução intestinal parcial. A colonoscopia ou radiografia com enema de contraste pode detectar obstrução colônica. O ultrassom ou a TC definem a inflamação peritoneal; a TC e a enterografia por ressonância magnética (RM) evidenciam a inflamação superior na doença de Crohn. A TC ou a RM da cabeça pode delinear uma doença intracraniana. Uma angiografia mesentérica, TC ou RM é útil quando se suspeita de isquemia.

O teste da motilidade gastrintestinal pode detectar um distúrbio motor básico na ausência de anormalidades anatômicas. A gastroparesia é comumente diagnosticada por cintilografia gástrica, pela qual se mede o esvaziamento de refeição radiomarcada. Testes respiratórios com isótopos e métodos com a cápsula de motilidade sem fio são testes alternativos para definir a gastroparesia em diferentes regiões do mundo. A pseudo-obstrução intestinal geralmente é sugerida por trânsito anormal do bário e pela dilatação do lúmen na radiografia por contraste do intestino delgado. O trânsito retardado do intestino delgado também pode ser detectado pelas técnicas da cápsula sem fio. A manometria do intestino delgado pode confirmar o diagnóstico e, em seguida, caracterizar a anormalidade motora como neuropática ou miopática com base nos padrões contráteis. Tal investigação pode dispensar a necessidade de biópsia intestinal cirúrgica para avaliar a degeneração dos músculos liso ou neuronal. O exame de pHmetria esofágica ambulatorial combinado e a manometria de alta resolução podem facilitar o diagnóstico da síndrome de ruminação.

TRATAMENTO NÁUSEAS E VÔMITOS

PRINCÍPIOS GERAIS

O tratamento dos vômitos visa a correção de anormalidades remediáveis, quando possível. A hospitalização deve ser considerada nos casos de desidratação grave, especialmente se a reposição com líquidos orais não puder ser mantida. Uma vez que a ingestão oral seja tolerada, os alimentos devem ser reiniciados com líquidos pobres em gorduras, pois os lipídeos retardam o esvaziamento gástrico. Os alimentos com alto teor de resíduos não digeríveis devem ser evitados porque prolongam a retenção gástrica. O controle da glicose sanguínea em diabéticos instáveis pode reduzir as hospitalizações na gastroparesia.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Os agentes antieméticos mais comumente usados atuam em regiões do sistema nervoso central **(Quadro 54.2)**. Os anti-histamínicos, como o dimenidrinato e a meclizina, e os anticolinérgicos, como a escopolamina, atuam nas vias labirínticas para tratar a cinetose e os distúrbios da orelha interna. Os antagonistas D_2 da dopamina tratam a êmese produzida por estímulos da área postrema e são usados para as etiologias medicamentosas, tóxicas e metabólicas. Os antagonistas da dopamina cruzam a barreira hematencefálica e causam ansiedade, distúrbios do movimento e efeitos hiperprolactinêmicos (galactorreia e disfunção sexual).

QUADRO 54.2 **TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS**

Tratamento	Mecanismo	Exemplos	Indicações clínicas
Agentes antieméticos	Anti-histaminérgico	Dimenidrinato, meclizina	Cinetose, doença da orelha interna
	Anticolinérgico	Escopolamina	Cinetose, doença da orelha interna
	Antidopaminérgico	Proclorperazina, tietilperazina	Êmese induzida por medicamentos, toxinas ou metabolismo
	Antagonista 5-HT_3	Ondansetrona e granisetrona	Êmese induzida por quimioterapia e radiação, êmese pós-operatória
	Antagonista NK_1	Aprepitanto	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
	Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, nortriptilina	Vômito funcional, náusea idiopática crônica, síndrome do vômito cíclico, ? gastroparesia
	Outros antidepressivos	Mirtazapina, olanzapina	?Vômito funcional, ? náusea idiopática crônica, ? gastroparesia
Agentes	Agonista do 5-HT_4 e	Metoclopramida	Gastroparesia

pró-cinéticos	antidopaminérgico		
	Agonista da motilina	Eritromicina	Gastroparesia, ? pseudo-obstrução intestinal
	Antidopaminérgico periférico	Domperidona	Gastroparesia
	Análogo da somatostatina	Octreotida	Pseudo-obstrução intestinal
	Inibidor da acetilcolinesterase	Piridostigmina	? Dismotilidade/pseudo-obstrução do intestino delgado
Esquemas especiais	Benzodiazepínicos	Lorazepam	Náuseas e vômitos antecipatórios com quimioterapia
	Glicocorticoides	Metilprednisolona, dexametasona	Êmese induzida por quimioterapia
	Canabinoides	Tetra-hidrocanabinol	Êmese induzida por quimioterapia

Nota: ?, indicação é incerta.

Outras classes apresentam propriedades antieméticas. Antagonistas de 5-HT$_3$, como o ondansetrona e o granisetrona, podem prevenir vômitos pós-operatórios, sintomas induzidos pela radioterapia e êmese induzida pela quimioterapia do câncer, porém também são usados em casos de êmeses advindos de outras causas, com evidências limitadas de eficácia. Os agentes antidepressivos tricíclicos fornecem benefício sintomático aos pacientes com náuseas idiopáticas crônicas e vômitos funcionais, bem como aos pacientes diabéticos crônicos com náuseas e vômitos. Outros antidepressivos, como a mirtazapina e a olanzapina, podem também exibir efeitos antieméticos.

ESTIMULANTES MOTORES GASTRINTESTINAIS

Os fármacos que estimulam o esvaziamento gástrico são usados em casos de gastroparesia **(Quadro 54.2)**. A metoclopramida, uma combinação de agonista de 5-HT$_4$ e de antagonista de D$_2$, é eficaz na gastroparesia, porém os efeitos colaterais antidopaminérgicos, como as distonias e os distúrbios de humor e sono, limitam o seu uso em cerca de 25% dos casos. A eritromicina aumenta a motilidade gastrintestinal pela sua ação nos receptores para a motilina, um estimulante endógeno da atividade motora no jejum. A eritromicina intravenosa é útil para os pacientes internados com gastroparesia refratária, porém as formas orais apresentam alguma utilidade. A domperidona, um antagonista D$_2$ não disponível nos EUA, apresenta efeitos pró-cinéticos e antieméticos, mas não penetra na maioria das regiões cerebrais; desse modo, a ansiedade e as reações distônicas são raras. Os principais efeitos colaterais da domperidona estão relacionados com a indução de hiperprolactinemia por meio de efeitos nas regiões hipofisárias que apresentam uma barreira hematencefálica porosa.

Os distúrbios refratários de motilidade representam desafios significativos. A pseudo-obstrução intestinal pode responder à octreotida, um análogo da somatostatina que induz complexos motores que se propagam pelo intestino delgado. Inibidores da acetilcolinesterase como a piridostigmina também beneficiam alguns pacientes com dismotilidade do intestino delgado. Injeções pilóricas de toxina botulínica são responsáveis pela redução de sintomas da gastroparesia em estudos não controlados, porém pequenos ensaios controlados não demonstraram benefícios maiores do que os observados no tratamento-controle. A piloroplastia cirúrgica tem melhorado os sintomas em uma série de casos. A colocação de uma jejunostomia para alimentação reduz a hospitalização e melhora o estado de saúde geral em alguns pacientes com gastroparesia refratária a fármacos. A gastroparesia pós-vagotomia pode melhorar com ressecção gástrica quase total; operações semelhantes estão atualmente sendo testadas nos casos de gastroparesias de etiologias distintas. O implante de estimuladores elétricos gástricos pode reduzir os sintomas, aumentar a nutrição, melhorar a qualidade de vida e reduzir os dispêndios com assistência médica na gastroparesia refratária a fármacos, embora pequenos ensaios controlados não tenham demonstrado benefícios convincentes.

CONSIDERAÇÕES SOBRE SEGURANÇA

As preocupações sobre a segurança de antieméticos selecionados têm sido enfatizadas. Antidopaminérgicos de ação central, especialmente a metoclopramida, podem causar distúrbios de movimento irreversíveis, como a discinesia tardia, particularmente em pacientes mais velhos. Essa complicação deverá ser minuciosamente explicada e documentada no registro médico. Alguns agentes com propriedades antieméticas, incluindo domperidona, eritromicina, tricíclicos e antagonistas de 5-HT_3, podem induzir perigosos distúrbios rítmicos cardíacos, especialmente naqueles que apresentam prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (ECG). Os exames de ECG em vigilância têm sido defendidos no caso de alguns desses agentes.

SITUAÇÕES CLÍNICAS SELECIONADAS

Algumas quimioterapias do câncer são intensamente emetogênicas **(Cap. 103e)**. A combinação de um antagonista de 5-HT_3, um antagonista de NK_1, e um glicocorticoide fornece controle significativo de ambos os tipos de vômito, agudo e tardio, após quimioterapia altamente emetogênica. Diferentemente de outros fármacos da mesma classe, o antagonista de 5-HT_3 palonosetrona apresenta eficácia na prevenção do vômito tardio induzido por quimioterapia. Os benzodiazepínicos, como o lorazepam, podem reduzir antecipadamente as náuseas e os vômitos. Terapias mistas que beneficiam a êmese induzida pela quimioterapia incluem canabinoides, olanzapina e tratamentos alternativos, como gengibre. A maioria dos esquemas antieméticos provoca maiores reduções nos vômitos do que nas náuseas.

O clínico deve ter cuidado no tratamento de pacientes grávidas com náuseas. Os estudos dos efeitos teratogênicos dos agentes antieméticos forneceram resultados conflitantes. Poucos ensaios controlados foram realizados em casos de náuseas na gravidez. Anti-histamínicos como a meclizina e a doxilamina, antidopaminérgicos como a proclorperazina, e antisserotonérgicos como a ondansetrona demonstram eficácia limitada. Alguns obstetras oferecem terapias alternativas como a piridoxina, a acupressão ou o gengibre.

O controle da síndrome dos vômitos cíclicos é um desafio. A profilaxia com antidepressivos tricíclicos, cipro-heptadina ou com antagonistas do β-adrenorreceptor pode reduzir a frequência e a gravidade dos ataques. A administração intravenosa de antagonistas de 5-HT$_3$ combinada com os efeitos sedativos de um benzodiazepínico, como o lorazepam, é a base do tratamento dos surtos agudos. Pequenos estudos registram benefícios com agentes antienxaquecosos, incluindo o agonista 5-HT$_1$ sumatriptana, bem como anticonvulsivos selecionados, como a zonisamida e o levitiracetam.

INDIGESTÃO

MECANISMOS

As causas mais comuns da indigestão são o refluxo gastresofágico e a dispepsia funcional. Os outros casos são consequência de doença orgânica.

Refluxo gastresofágico O refluxo gastresofágico resulta de diversos distúrbios fisiológicos. A redução do tônus do esfincter esofágico inferior (EEI) contribui para o refluxo na esclerodermia e gravidez e pode representar um fator em alguns pacientes na ausência de doenças sistêmicas. Outros apresentam relaxamento transiente do esfincter esofágico inferior (RTEEI) frequente que causa enxaguamento do esôfago por fluido ácido ou não ácido. Alimentação excessiva e aerofagia sobrepujam a função de barreira do EEI, enquanto reduções da motilidade do corpo esofágico ou da secreção salivar prolongam a exposição ao fluido. A pressão intragástrica aumentada promove refluxo gastroesofágico na obesidade. O papel das hérnias de hiato é controverso – a maior parte dos pacientes com refluxo apresenta hérnias de hiato, porém a maioria dos indivíduos com hérnias de hiato não apresenta pirose excessiva.

Disfunção motora gástrica A motilidade comprometida pode contribuir para o refluxo gastresofágico em até um terço de casos. O esvaziamento gástrico tardio é também encontrado em aproximadamente 30% dos indivíduos com dispepsia funcional. Por outro lado, alguns dispépticos apresentam rápido esvaziamento gástrico. A relação desses defeitos com a indução dos sintomas não é precisa; estudos mostram uma correlação fraca entre a gravidade dos sintomas e o grau de disfunção motora. O comprometimento do relaxamento do fundo gástrico após a alimentação (i.e., acomodação) pode servir de base para determinados sintomas dispépticos, como distensão abdominal, náuseas e saciedade precoce em cerca de 40% dos pacientes.

Hipersensibilidade aferente visceral A sensação de comprometimento representa outro fator patogênico na dispepsia funcional. A hipersensibilidade visceral foi inicialmente observada na SII com a demonstração de maior percepção da insuflação do balão retal sem alterações na complacência. De forma semelhante, cerca de 35% dos pacientes dispépticos sentem desconforto com a distensão fúndica a pressões mais baixas do que os indivíduos sadios. Outros com dispepsia apresentam hipersensibilidade ao estímulo químico com capsaicina ou com exposição do duodeno aos ácidos ou aos lipídeos. Acredita-se que alguns indivíduos com pirose funcional, na ausência de aumento do refluxo ácido ou não ácido, possuam uma percepção mais elevada do pH e volumes normais do esôfago.

Outros fatores O *Helicobacter pylori* tem papel etiológico evidente na úlcera péptica, mas as úlceras são responsáveis por uma minoria de casos de dispepsia. O *H. pylori* representa um fator pouco importante na gênese da dispepsia funcional. A dispepsia funcional está associada à fadiga crônica, reduz o bem-estar físico e mental e se encontra exacerbada no estresse. A ansiedade, a depressão e a somatização poderão contribuir em alguns casos. Os exames funcionais de RM evidenciam aumento da ativação de várias regiões cerebrais, enfatizando contribuições dadas por fatores do sistema nervoso central. Os analgésicos causam dispepsia, enquanto os nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina e progesterona estimulam o refluxo gastresofágico. Outros estímulos que induzem o refluxo incluem o etanol, o tabaco e a cafeína, via relaxamento do EEI. Fatores genéticos podem promover o aparecimento do refluxo e da dispepsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doença do refluxo gastresofágico A doença por refluxo gastresofágico (DRGE) é prevalente. A pirose é relatada uma vez por mês por 40% dos norte-americanos e diariamente por 7-10%. A maioria dos casos de pirose decorre de refluxo ácido excessivo, porém o refluxo do fluido não ácido produz sintomas semelhantes. A esofagite de refluxo alcalino produz sintomas semelhantes aos da DRGE na maioria das vezes em pacientes que passaram por cirurgia de úlcera péptica. Dez por cento dos pacientes com pirose apresenta exposição esofágica ao ácido normal e nenhum aumento no refluxo não ácido funcional (pirose funcional).

Dispepsia funcional Aproximadamente 25% da população apresenta dispepsia pelo menos seis vezes ao ano, mas apenas 10-20% consulta um médico. A dispepsia funcional, a causa de sintomas em > 60% dos pacientes dispépticos, é definida por plenitude pós-prandial incômoda por ≥ 3 meses, saciedade precoce, dor ou queimação epigástrica com aparecimento de sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico na ausência de causa orgânica. A dispepsia funcional é subdividida em síndrome do desconforto pós-prandial, caracterizada por plenitude induzida pela refeição, saciedade precoce e desconforto, e síndrome da dor epigástrica, que se apresenta com queimação epigástrica não relacionada às refeições. A maioria dos casos segue evolução benigna, mas alguns com infecção pelo *H. pylori* ou em uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) desenvolvem úlceras. Assim como na gastroparesia idiopática, alguns casos de dispepsia funcional resultam de infecção prévia.

Doença ulcerosa Na maioria dos pacientes com DRGE, não há destruição do esôfago. Entretanto, 5% desenvolvem úlceras esofágicas, e, em alguns, há formação de estenoses. Os sintomas não distinguem entre a esofagite não erosiva e a erosiva ou ulcerativa. Uma minoria de casos de dispepsia se origina de úlceras gástricas ou duodenais. As causas mais comuns da doença ulcerativa são as infecções pelo *H. pylori* e o uso de AINEs. Outras causas raras de úlceras gastroduodenais incluem a doença de Crohn **(Cap. 351)** e a síndrome de Zollinger-Ellison **(Cap. 348)**, resultante da produção excessiva de gastrina por um tumor endócrino.

Câncer Pacientes dispépticos geralmente procuram tratamento devido ao medo do câncer, porém poucos casos estão relacionados com malignidade. O carcinoma de células escamosas do esôfago ocorre mais frequentemente associado ao tabagismo ou ao uso de álcool. Outros riscos incluem a ingestão pregressa de substância cáustica, acalasia e tilose hereditária. O adenocarcinoma esofágico geralmente complica o refluxo ácido prolongado. Oito a 20% de pacientes com DRGE apresentam metaplasia intestinal esofágica, chamada *metaplasia de Barrett*, uma condição que predispõe ao adenocarcinoma esofágico **(Cap. 109)**. Os cânceres gástricos incluem o adenocarcinoma, prevalente em certas sociedades asiáticas, e o linfoma.

Outras causas Infecções esofágicas oportunistas fúngicas ou virais podem causar pirose, embora mais frequentemente causem odinofagia. Outras causas de inflamação esofágica incluem a esofagite eosinofílica e a esofagite causada por pílulas. A cólica biliar participa do diagnóstico diferencial da dor abdominal superior não explicada, mas a maioria dos pacientes com cólica biliar relata episódios agudos discretos de dor no quadrante superior direito ou no epigástrio em vez da dispepsia. Vinte por cento dos pacientes com gastroparesia informam um predomínio da dor ou desconforto em vez de náuseas e vômitos. A deficiência de lactase intestinal como causa de gases, inchaço e desconforto ocorre em 15-25% dos brancos descendentes da Europa Setentrional, porém é mais comum em negros e asiáticos. A intolerância a outros carboidratos (p. ex., frutose, sorbitol) produz sintomas semelhantes. O crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado pode causar dispepsia, geralmente associada à disfunção, distensão e absorção deficiente do intestino. A infiltração eosinofílica da mucosa do duodeno é descrita em alguns dispépticos, particularmente na síndrome do desconforto pós-prandial. A doença celíaca, a doença pancreática (pancreatite crônica, câncer), o carcinoma hepatocelular, a doença de Ménétrier, as doenças infiltrativas (sarcoidose, gastrenterite eosinofílica), a isquemia mesentérica, as doenças da tireoide e da paratireoide e o estiramento da parede abdominal podem causar dispepsia. A sensibilidade ao glúten na ausência de doença celíaca é conhecida por desencadear sintomas inexplicados do abdome superior. As etiologias extraperitoneais da indigestão incluem a insuficiência cardíaca congestiva e a tuberculose.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Indigestão

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

O tratamento do paciente com indigestão requer uma rigorosa entrevista. A DRGE classicamente causa pirose, uma queimação subesternal que se move em direção ao pescoço. A pirose em geral é exacerbada pelas refeições e pode fazer o paciente acordar. Os sintomas associados incluem regurgitação precipitada de fluido ácido ou não ácido e *water brash*, a liberação reflexa de secreções salivares salgadas no interior da boca. Os sintomas atípicos incluem faringite, asma, tosse, bronquite, rouquidão e dor torácica que simula angina. Alguns pacientes com refluxo ácido no teste de pHmetria esofágica não relatam pirose, mas apresentam dor abdominal ou outros sintomas.

Pacientes dispépticos geralmente se referem aos sintomas do abdome superior, que poderão estar relacionados à refeição, como no caso da síndrome do desconforto pós-prandial, ou serem independentes da ingestão do alimento, como na síndrome da dor epigástrica. A dispepsia funcional se sobrepõe a outros distúrbios, incluindo o DRGE, a SII e a gastroparesia idiopática.

Na DRGE e na dispepsia funcional, geralmente o exame físico é normal. Na DRGE atípica, podem-se observar eritema faríngeo e sibilância. A regurgitação ácida recorrente pode causar dentição fraca. Dispépticos podem apresentar sensibilidade epigástrica ou distensão.

A discriminação entre as causas orgânicas e as funcionais da indigestão requer a exclusão de certas manifestações da anamnese e do exame físico. A odinofagia sugere infecção esofágica. A disfagia representa uma preocupação a respeito de um bloqueio esofágico benigno ou maligno. Outras manifestações alarmantes incluem perda de peso inexplicada, vômitos recorrentes, sangramento oculto ou visível, icterícia, massa palpável ou adenopatia, e uma história familiar de câncer gastrintestinal.

TESTES DIAGNÓSTICOS

Como a indigestão é prevalente e a maioria dos casos resulta de DRGE ou dispepsia funcional, um princípio geral é a realização apenas de testes diagnósticos direcionados e limitados a indivíduos selecionados.

Uma vez excluídos os fatores de alarme **(Quadro 54.3)**, os pacientes com DRGE típica não precisam de avaliação adicional e são tratados empiricamente. A endoscopia alta é indicada para excluir lesões da mucosa em casos com sintomas atípicos, sintomas refratários à supressão de ácidos ou fatores de alarme. Quando a pirose está presente há > 5 anos, especialmente em pacientes com > 50 anos de idade, a endoscopia é defendida para pesquisar a metaplasia de Barrett. Os benefícios e a eficácia de custo dessa conduta não foram validados em estudos controlados. O exame de pHmetria esofágica ambulatorial, usando cateterismo ou cápsula sem fio presa por endoscopia à parede esofágica, é considerado nos casos com sintomas refratários e sintomas atípicos, como dor torácica inexplicável. A manometria esofágica de alta resolução mais comumente é solicitada quando se considera o tratamento cirúrgico da DRGE. Uma baixa pressão do EEI prediz o fracasso da terapia medicamentosa e fornece um racional para que se proceda à cirurgia. O comprometimento da peristalse do corpo esofágico aumenta a preocupação sobre a disfagia pós-operatória e direciona a escolha da técnica cirúrgica. O refluxo não ácido pode ser detectado pelo teste combinado de impedâncio-pHmetria esofágica em pacientes refratários à medicação.

QUADRO 54.3 **SINTOMAS DE ALARME NA DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO**

Odinofagia
Perda de peso inexplicável
Vômitos recorrentes
Sangramento gastrintestinal grave ou oculto
Icterícia
Massa palpável ou adenopatia
História familiar de câncer gastrintestinal

A endoscopia alta deve ser realizada como teste diagnóstico inicial em pacientes com dispepsia inexplicável que tenham > 55 anos de idade ou que apresentem fatores de alarme devido aos elevados riscos expressos de câncer e úlcera nesses grupos. Entretanto, achados endoscópicos na dispepsia inexplicável incluem esofagite erosiva em 13%, úlcera péptica em 8% e câncer gástrico ou esofágico em apenas 0,3%. O tratamento de pacientes com < 55 anos de idade sem fatores de alarme depende da prevalência local da infecção pelo *H. pylori*. Em regiões com baixa prevalência do *H. pylori* (< 10%), recomenda-se um ensaio de 4 semanas com uma medicação antiácida, como um inibidor da bomba de prótons (IBP). Caso isso falhe, uma conduta do tipo "testar e tratar" é mais comumente aplicada. O estado do *H. pylori* é determinado por meio do teste da ureia no ar exalado, pesquisa de antígeno fecal ou teste sorológico sanguíneo. Aqueles que forem positivos para o *H. pylori* receberão tratamento para erradicar a infecção. Se os sintomas remitirem em qualquer um desses esquemas, nenhuma intervenção adicional será necessária. Para os pacientes em áreas com alta prevalência do *H. pylori* (> 10%), uma conduta inicial do tipo *"testar e tratar"* é preconizada, com um ensaio subsequente de um regime com antiácidos oferecido para aqueles que não responderam ao tratamento do *H. pylori* ou para aqueles que são negativos para a infecção. Em cada uma dessas subpopulações de pacientes, a endoscopia alta deve ser reservada para aqueles cujos sintomas não responderam à terapia.

Testes posteriores são indicados em alguns casos. Se for observado sangramento, um hemograma poderá excluir a anemia. As dosagens da tireoide ou os níveis de cálcio devem ser realizados como rastreamento de doenças metabólicas, enquanto as sorologias específicas podem sugerir doença celíaca. As dosagens pancreática e hepática são obtidas nos casos de possíveis causas pancreatobiliares. Quando forem observadas anormalidades, será realizada uma ultrassonografia, uma TC ou uma RM. O teste do esvaziamento gástrico é considerado para excluir a gastroparesia por sintomas dispépticos que lembram o desconforto pós-prandial quando a terapia medicamentosa falha e em alguns pacientes com DRGE, especialmente se a intervenção cirúrgica for uma opção. O teste do ar exalado após a ingestão de carboidratos pode detectar deficiência de lactase, intolerância a outros carboidratos ou excesso de crescimento bacteriano no intestino delgado.

TRATAMENTO INDIGESTÃO

PRINCÍPIOS GERAIS

Na indigestão leve, a única intervenção necessária pode ser a confirmação de que uma cuidadosa avaliação não mostrou qualquer doença orgânica de maior gravidade. Os fármacos que causam refluxo gastresofágico ou dispepsia devem ser interrompidos, quando possível. Os pacientes com DRGE devem limitar o consumo de etanol, cafeína, chocolate e tabaco devido aos seus efeitos no EEI. Outras medidas eficazes na DRGE incluem a ingestão de dieta pobre em lipídeos, evitar lanches antes de dormir e elevar a cabeceira da cama. Pacientes com dispepsia funcional também podem ser aconselhados a reduzir a ingestão de gorduras, alimentos picantes, cafeína e álcool.

Deve-se oferecer tratamento específico das doenças orgânicas, quando possível. A cirurgia é apropriada para a cólica biliar, enquanto modificações na dieta são indicadas para a deficiência de lactase ou doença celíaca. Úlceras pépticas podem ser curadas por regimes médicos específicos. Porém, como a maioria dos casos de indigestão é causada por DRGE ou dispepsia funcional, são utilizados medicamentos que reduzam o ácido gástrico, modulem a motilidade ou bloqueiem a sensibilidade gástrica.

MEDICAMENTOS ACIDOSSUPRESSORES OU ACIDONEUTRALIZADORES

Os fármacos que reduzem ou neutralizam o ácido gástrico são frequentemente prescritos para a DRGE. Os antagonistas dos receptores H_2 da histamina, como cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, são úteis para a DRGE leve a moderada. Para os sintomas graves, ou em muitos casos de esofagites erosiva ou ulcerativa, são necessários IBPs, como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ou dexlansoprazol. Esses fármacos inibem a H^+, K^+-ATPase gástrica e são mais potentes que os antagonistas dos receptores H_2. Aproximadamente um terço dos pacientes com DRGE não responde às doses-padrão de IBPs; um terço deles apresenta refluxo não ácido, enquanto 10% apresenta doença persistente relacionada ao ácido. Além disso, a azia responde melhor à terapia com IBP do que a regurgitação ou os sintomas atípicos de DRGE. Alguns indivíduos respondem à dose dobrada de IBP ou à adição de um antagonista de H_2 antagonista ao deitar. Complicações incomuns da terapia prolongada com IBP incluem infecção, diarreia (por infecção pelo *Clostridium difficile* ou colite microscópica), crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, deficiência nutricional (vitamina B_{12}, ferro, cálcio), hipomagnesemia, desmineralização óssea, nefrite intersticial e absorção medicamentosa deficiente (p. ex., clopidogrel). Muitos pacientes que iniciaram o tratamento com um IBP podem passar a um antagonista de H_2 ou a um programa excepcional *on-demand*.

Os fármacos supressores do ácido também são eficazes para os pacientes selecionados com dispepsia funcional. Uma metanálise de oito ensaios controlados calculou uma razão de risco de 0,86 com intervalo de confiança de 95% de 0,78-0,95, favorecendo a terapia com o IBP sobre o placebo. Antagonistas dos receptores de H_2 também aliviaram os sintomas da dispepsia funcional; entretanto, os achados dos ensaios dessa classe de fármacos são provavelmente influenciados pela inclusão de grandes quantidades de pacientes com DRGE.

Os antiácidos são úteis para o controle da DRGE branda em curto prazo, porém induzem menos benefícios em casos graves, a menos que administrados em altas doses, que causam efeitos colaterais (diarreia e constipação com fármacos que contêm magnésio e alumínio, respectivamente). O ácido algínico combinado com antiácidos forma uma barreira flutuante ao refluxo ácido em pacientes com sintomas evidentes. O sucralfato, um sal de hidróxido de alumínio e octassulfato de sacarose que tampona o ácido e se liga à pepsina e aos sais biliares, se mostra eficaz na DRGE de forma semelhante aos antagonistas de H_2.

ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*

A erradicação do *H. pylori* é indicada definitivamente apenas para a úlcera péptica e o linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa. A utilidade da terapia de erradicação na dispepsia funcional é limitada, embora alguns casos (particularmente com o subtipo da síndrome da dor epigástrica) se refiram a essa infecção. Uma metanálise de 18 ensaios controlados calculou redução de risco relativo de 10%, com um intervalo de confiança de 95% de 6-14%, favorecendo a erradicação do *H. pylori* sobre o placebo. A maioria das combinações medicamentosas **(Caps. 188 e 348)** incluem 10-14 dias de um IBP ou subsalicilato de bismuto em conjunto com dois antibióticos. A infecção pelo *H. pylori* está associada à prevalência reduzida de DRGE, especialmente nos mais idosos. Entretanto, a erradicação da infecção não piora os sintomas de DRGE. Não existe um consenso sobre as recomendações relacionadas com a erradicação do *H. pylori* em pacientes com DRGE.

AGENTES QUE MODIFICAM A ATIVIDADE MOTORA GASTRINTESTINAL

Pró-cinéticos, como metoclopramida, eritromicina e domperidona, são de utilidade limitada na DRGE. O agonista do ácido γ-aminobutírico B (GABA-B) baclofeno reduz a exposição esofágica aos fluidos ácidos e não ácidos por reduzir RTEEIs em 40%; esse fármaco é proposto para o refluxo refratário ácido e não ácido. Diversos estudos promoveram a eficácia de fármacos de estimulação motora na dispepsia funcional, porém o viés de publicação e o tamanho reduzido das amostras geraram dúvidas a respeito dos benefícios relatados desses agentes. Alguns médicos sugerem que os pacientes com o subtipo do desconforto pós-prandial possam responder preferencialmente aos fármacos pró-cinéticos. O agonista de $5\text{-}HT_1$ buspirona pode melhorar alguns sintomas da dispepsia funcional por aumentar a acomodação gástrica induzida pela refeição. A acotiamida promove o esvaziamento gástrico e aumenta a acomodação por aumentar a liberação gástrica de acetilcolina via antagonismo do receptor muscarínico e inibição da acetilcolinesterase. Esse agente é aprovado para a dispepsia funcional no Japão e está sendo testado em outros lugares.

OUTRAS OPÇÕES

A cirurgia antirrefluxo (fundoplicatura) para aumentar a pressão do EEI pode ser oferecida aos pacientes com DRGE que são jovens e necessitam de terapia prolongada, apresentam azia típica e regurgitação, respondem aos IBPs e mostram evidências de refluxo ácido no monitoramento do pH. A cirurgia também é eficaz para alguns casos de refluxo não ácido. Os indivíduos que respondem com menos eficiência à fundoplicatura incluem aqueles com sintomas atípicos ou que apresentam distúrbios motores esofágicos. A disfagia, a síndrome de gases e inchaço e a gastroparesia são complicações tardias desses procedimentos; cerca de 60% desenvolvem sintomas recorrentes de DRGE ao longo do tempo. A utilidade e a segurança das terapias endoscópicas (ablação por radiofrequência, fundoplicatura transoral sem incisão) para aumentar a funcionalidade da barreira gastresofágica apresentam benefícios duráveis não demonstrados para a DRGE refratária.

Alguns pacientes com azia funcional e dispepsia funcional refratárias às terapias comuns poderão responder aos antidepressivos nas classes de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e tricíclicos, embora os estudos sejam limitados. O seu mecanismo de ação pode envolver a atenuação do processamento da dor visceral no cérebro. Os gases e a distensão abdominal estão entre os sintomas mais problemáticos em alguns pacientes com indigestão e poderão ser de difícil tratamento. A exclusão de alimentos produtores de gases da dieta, como os legumes, e o uso de simeticona ou de carvão ativado proporcionam benefícios em alguns casos. As dietas pobres em FODMAPs (oligossacarídeo, dissacarídeo, monossacarídeo e poliol fermentáveis) e as terapias para modificar a flora intestinal (antibióticos não absorvíveis, probióticos) reduzem os sintomas gasosos em alguns pacientes com SII. A utilidade das dietas pobres em FODMAPs, antibióticos e probióticos na dispepsia funcional não está provada. Fármacos de origem vegetal, como o STW 5 (uma mistura de nove agentes vegetais), são úteis para alguns pacientes dispépticos. Podem-se oferecer terapias psicológicas (p. ex., terapia comportamental, psicoterapia, hipnoterapia) para a dispepsia funcional refratária, mas não existem dados convincentes que confirmem a sua eficácia.

55

Diarreia e constipação

Michael Camilleri, Joseph A. Murray

A diarreia e a constipação são extremamente comuns e, juntas, responsáveis por um enorme ônus em termos de mortalidade, morbidade, inconveniência social, perda de produtividade no trabalho e consumo de recursos médicos. No mundo, > 1 bilhão de pessoas sofrem um ou mais episódios de diarreia aguda a cada ano. Dos 100 milhões de pessoas acometidas anualmente por diarreia aguda nos EUA, quase metade tem de restringir as atividades, 10% consultam um médico, cerca de 250 mil precisam de hospitalização e aproximadamente 5 mil morrem (principalmente idosos). O custo econômico anual para a sociedade pode ultrapassar 20 bilhões de dólares. A diarreia infecciosa aguda continua sendo uma das causas mais comuns de mortalidade nos países em desenvolvimento, principalmente entre crianças pobres, causando 1,8 milhão de mortes por ano. A diarreia aguda, recorrente, em crianças de países tropicais, resulta em enteropatia ambiental com impactos de longo prazo nos desenvolvimentos físico e intelectual.

Já a constipação raramente está associada à mortalidade, sendo bastante comum nos países desenvolvidos, levando à prática da automedicação frequente e, em 33% dos casos, a consultas médicas. As estatísticas populacionais sobre diarreia crônica e constipação são mais incertas, talvez devido a variações nas definições e notificações, mas a frequência dessas condições também é alta. Com base em pesquisas populacionais nos EUA, as taxas de prevalência de diarreia crônica variam de 2-7% e as de constipação crônica de 12-19%, com as mulheres sendo acometidas 2 vezes mais que os homens. A diarreia e a constipação estão entre as queixas mais comuns dos pacientes atendidos por clínicos gerais e médicos de assistência primária, contribuindo com quase 50% dos encaminhamentos para gastrenterologistas.

Embora a diarreia e a constipação possam apresentar-se como simples sintomas incômodos, podem ser graves ou potencialmente fatais. Mesmo os sintomas leves podem sinalizar uma lesão gastrintestinal subjacente grave, como o câncer colorretal, ou um distúrbio sistêmico, como a doença tireoidiana. Diante das causas heterogêneas e da gravidade potencial dessas queixas comuns, é indispensável que os médicos avaliem a fisiopatologia, a classificação etiológica, as estratégias diagnósticas e os princípios terapêuticos da diarreia e da constipação, de modo a oferecer uma assistência racional e com razão custo/benefício favorável.

FISIOLOGIA NORMAL

Enquanto a função primária do intestino delgado é a digestão e a assimilação dos nutrientes provenientes dos alimentos, o intestino delgado e o cólon juntos executam funções importantes, que regulam a secreção e a absorção de água e eletrólitos, o armazenamento e o subsequente transporte do conteúdo intraluminal em direção anterógrada, e a recuperação de alguns nutrientes que não são absorvidos no intestino delgado depois que o metabolismo bacteriano de carboidratos permite recuperação de ácidos graxos de cadeia curta. As principais funções motoras estão resumidas no Quadro 55.1. Alterações no equilíbrio hidreletrolítico contribuem de maneira significativa para a diarreia. As alterações nas funções motoras e sensoriais do cólon resultam em síndromes altamente prevalentes, como a síndrome do intestino irritável (SII), diarreia e constipação crônicas.

QUADRO 55.1 MOTILIDADE GASTRINTESTINAL NORMAL: FUNÇÕES NOS DIFERENTES NÍVEIS ANATÔMICOS

Estômago e intestino delgado

CMM sincronizados em jejum

Acomodação, trituração, mistura, trânsito

- Estômago, cerca de 3 h
- Intestino delgado, cerca de 3 h

O reservatório ileal esvazia o bolo

Cólon: mistura irregular, fermentação, absorção, trânsito

Ascendente, transverso: reservatórios

Descendente: conduto

Sigmoide/reto: reservatório volitivo

Abreviação: CMM, complexo motor migratório.

CONTROLE NEURAL

O intestino delgado e o cólon possuem inervação intrínseca e extrínseca. A *inervação intrínseca*, também chamada de sistema nervoso entérico, compreende as camadas neuronais mioentérica, submucosa e mucosa. A função dessas camadas é modulada por interneurônios mediante as ações das aminas ou peptídeos neurotransmissores, como acetilcolina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), opioides, norepinefrina, serotonina, trifosfato de adenosina (ATP) e óxido nítrico (NO). O plexo mioentérico regula a função do músculo liso por meio de células intermediárias tipo marca-passo chamadas de células intersticiais de Cajal, e o plexo submucoso afeta a secreção, a absorção e o fluxo sanguíneo na mucosa. O sistema nervoso entérico recebe *input* dos nervos extrínsecos, mas é capaz de controle independente dessas funções.

As *inervações extrínsecas* do intestino delgado e do cólon fazem parte do sistema nervoso autônomo e também modulam as funções motoras e secretoras. Os nervos parassimpáticos conduzem as vias sensoriais e excitatórias viscerais para o intestino delgado e o cólon. As fibras parassimpáticas vindas do nervo vago atingem o intestino delgado e o cólon proximal juntamente com os ramos da artéria mesentérica superior. O cólon distal é suprido por nervos parassimpáticos sacrais ($S_{2\text{-}4}$) por meio do plexo pélvico; essas fibras seguem por meio da parede do cólon, como fibras intracolônicas ascendentes, até o cólon proximal, por vezes incluindo-o. Os principais neurotransmissores excitatórios que controlam a função motora são a acetilcolina e as taquicininas, como a substância P. A inervação simpática modula as funções motoras e alcança o intestino delgado e o cólon ao longo dos seus vasos arteriais. O estímulo simpático para o intestino é geralmente excitatório para os esfíncteres e inibitório para os músculos não esfinctéricos. Os aferentes viscerais conduzem a sensação do intestino até o sistema nervoso central (SNC); a princípio, eles seguem ao longo das fibras simpáticas, mas, à medida que se aproximam da medula espinal, se separam, possuem corpos celulares no gânglio da raiz dorsal e penetram no corno dorsal da medula espinal. Os sinais aferentes são conduzidos até o cérebro ao longo do trato espinotalâmico lateral e da via nociceptiva da coluna dorsal e, então, projetam-se além do tálamo e do tronco encefálico para a ínsula e o córtex cerebral, para serem percebidos. Outras fibras aferentes fazem sinapse nos gânglios pré-vertebrais e modulam de maneira reflexa a motilidade intestinal, o fluxo sanguíneo e a secreção.

ABSORÇÃO E SECREÇÃO DE LÍQUIDO INTESTINAL

Em um dia normal, cerca de 9 L de líquido penetram no trato gastrintestinal (GI), aproximadamente 1 L de líquido residual alcança o cólon e a excreção fecal de líquidos é de cerca de 0,2 L/dia. O cólon apresenta grande capacitância e reserva funcional, podendo recuperar até 4 vezes seu volume habitual de 0,8 L/dia, desde que a taxa de fluxo permita que a reabsorção aconteça. Dessa maneira, o cólon pode compensar parcialmente a entrada de líquido em excesso no cólon, resultante de distúrbios de absorção ou de secreção intestinais.

No intestino delgado e no cólon, a absorção de sódio é predominantemente eletrogênica (i.e., pode ser mensurada como uma corrente iônica através da membrana porque não há perda equivalente de um cátion pela célula) e a captação acontece na membrana apical, sendo compensada pelas funções exportadoras da bomba de sódio basolateral. Existem várias proteínas de transporte ativo na membrana apical, especialmente no intestino delgado, por meio do qual a entrada de íon sódio é acoplada aos monossacarídeos (p. ex., glicose através do transportador SGLT1, ou frutose através do GLUT-5). A glicose, então, sai da membrana basal através de uma proteína de transporte específica, GLUT-5, criando um gradiente de concentração de glicose entre o lúmen e o espaço intercelular, retirando água e eletrólitos passivamente a partir do lúmen. Uma variedade de mediadores neurais e não neurais regulam o líquido colônico e o equilíbrio eletrolítico, incluindo mediadores colinérgicos, adrenérgicos e serotonérgicos. A angiotensina e a aldosterona também influenciam a absorção colônica, refletindo o desenvolvimento embriológico comum do epitélio colônico distal e dos túbulos renais.

MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

Durante o jejum, a motilidade do intestino delgado caracteriza-se por um evento cíclico chamado de complexo motor migratório (CMM), que serve para remover os resíduos indigeríveis do intestino delgado (o "faxineiro" intestinal). Essa série organizada e propagada de contrações dura em média quatro minutos, ocorre a cada 60-90 minutos e geralmente envolve todo o intestino delgado. Depois da ingestão do alimento, o intestino delgado produz contrações irregulares de amplitude relativamente baixa que misturam o alimento, exceto no íleo distal, em que ocorrem contrações mais poderosas de maneira mais intermitente e que esvaziam o íleo por transferência do bolo.

ARMAZENAMENTO E RECUPERAÇÃO ILEOCOLÔNICAS

O íleo distal atua como um reservatório esvaziando-se de maneira intermitente pelos movimentos do bolo intestinal, ação que dá tempo para recuperação de líquidos, eletrólitos e nutrientes. A segmentação pelas saculações compartimentaliza o cólon e facilita a mistura, a retenção de resíduos e a formação de fezes sólidas. Há uma apreciação maior da interação íntima entre a função do cólon e a ecologia luminal. Os microrganismos residentes no cólon, predominantemente bactérias anaeróbias, são necessários para a digestão de carboidratos não absorvidos que alcançam o cólon mesmo em estado saudável, proporcionando, assim, uma fonte vital de nutrientes para a mucosa. A flora colônica normal também mantém os patógenos a distância por uma variedade de mecanismos. Em um indivíduo saudável, as regiões ascendente e transversa do cólon funcionam como reservatórios (trânsito médio de 15 horas) e o cólon descendente atua como um conduto (trânsito médio de 3 horas). O cólon é eficiente na conservação de sódio e água, função particularmente importante nos pacientes com depleção de sódio, em que apenas o intestino delgado é incapaz de manter o balanço de sódio. A diarreia ou a constipação podem resultar de alteração na função de reservatório do cólon proximal ou na função propulsora do cólon esquerdo. A constipação também pode resultar de distúrbios do reservatório retal ou sigmoide, em consequência da disfunção do soalho pélvico, dos esfincteres anais, da coordenação da defecação ou da desidratação.

TÔNUS E MOTILIDADE COLÔNICA

O CMM do intestino delgado apenas raramente continua dentro do cólon. Entretanto, a curta duração ou as contrações fásicas misturam o conteúdo colônico, sendo que as contrações propagadas de alta amplitude (CPAA, > 75 mmHg) estão por vezes associadas a movimentos de massa por meio do cólon e normalmente ocorrem cerca de 5 vezes por dia, em geral ao acordar pela manhã e no período pós-prandial. Um aumento da frequência das CPAA pode resultar em diarreia ou urgência fecal. As contrações fásicas predominantes no cólon são irregulares e não se propagam, exercendo uma função “misturadora”.

Tônus colônico refere-se à contratilidade básica sobre a qual se superpõe a atividade contrátil fásica (contrações que duram < 15 segundos), sendo um importante cofator na capacitância (acomodação de volume) e na sensação do cólon.

MOTILIDADE COLÔNICA APÓS A INGESTÃO DE REFEIÇÃO

Depois da ingestão de uma refeição, a contratilidade colônica tônica e a fásica aumentam por um período de aproximadamente 2 horas. A fase inicial (cerca de 10 minutos) é mediada pelo nervo vago em resposta à distensão mecânica do estômago. A resposta subsequente do cólon requer estimulação calórica (p. ex., ingestão de pelo menos 500 kcal) e é mediada, pelo menos em parte, por hormônios (p. ex., gastrina e serotonina).

DEFECAÇÃO

A contração tônica do músculo puborretal, que forma uma tipoia ao redor da junção retoanal, é importante para manter a continência; durante a defecação, os nervos parassimpáticos sacrais relaxam esse músculo, facilitando a retificação do ângulo retoanal **(Fig. 55.1)**. A distensão do reto resulta em relaxamento transitório do esfincter anal interno por meio da inervação simpática intrínseca e reflexa. À medida que as contrações sigmoides e retais, bem como a tensão (manobra de Valsalva), que aumenta a pressão intra-abdominal, aumentam a pressão dentro do reto, o ângulo retossigmoide se abre > 15 graus. O relaxamento voluntário do esfincter anal externo (músculo estriado invervado pelo nervo pudendo) em resposta à sensação produzida pela distensão permite a evacuação das fezes. A defecação também pode ser adiada voluntariamente mediante a contração do esfincter anal externo.

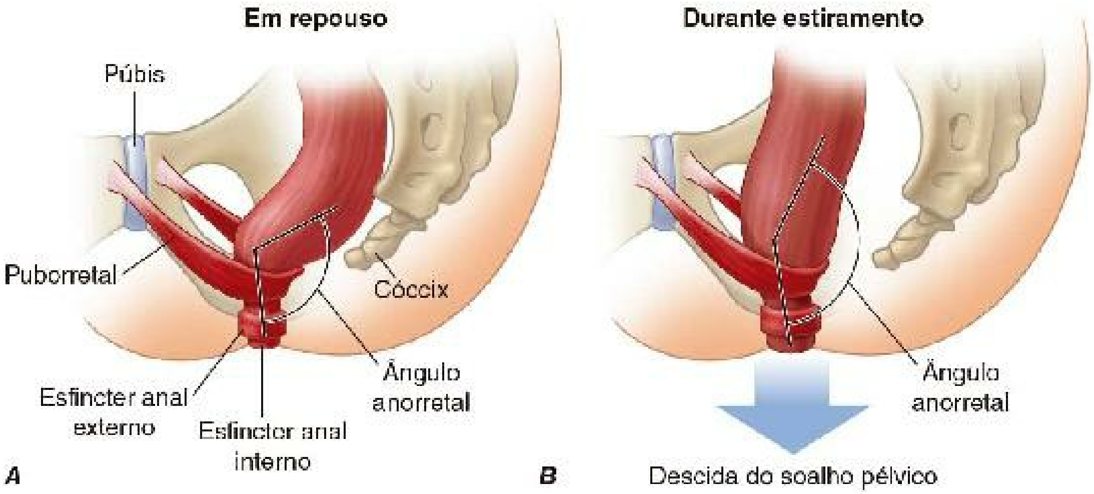

FIGURA 55.1 Visão sagital do anorreto (*A*) em repouso e (*B*) durante o estiramento para defecar. A continência é mantida pela sensação retal normal e pela contração tônica do esfincter anal interno bem como do músculo puborretal, que circunda o anorreto, mantendo um ângulo anorretal entre 80 e 110°. Durante a defecação, os músculos do soalho pélvico (inclusive o puborretal) relaxam, permitindo que o ângulo anorretal se retifique pelo menos 15°, e o períneo desce 1-3,5 cm. O esfincter anal externo também relaxa e reduz a pressão sobre o canal anal. *(Reproduzida, com permissão, de A Lembo, M Camilleri: N Engl J Med 349:1360, 2003.)*

DIARREIA

DEFINIÇÃO

A diarreia é vagamente definida como a eliminação de fezes não moldadas ou anormalmente líquidas com maior frequência do que o normal. No caso de adultos que consomem uma dieta ocidental típica, um peso das fezes > 200 g/dia geralmente é considerado diarreico. A diarreia pode ser definida ainda como *aguda* se durar < 2 semanas, *persistente* se durar 2-4 semanas e *crônica* se durar > 4 semanas.

Dois distúrbios comuns, em geral associados à eliminação de fezes totalizando < 200 g/dia, devem ser diferenciados da diarreia, porque existem diferenças nos algoritmos diagnóstico e terapêutico. *Pseudodiarreia,* ou a eliminação frequente de pequenos volumes de fezes, muitas vezes é associada à urgência retal, tenesmo ou a uma sensação de evacuação incompleta e acompanha a SII ou proctite. *Incontinência fecal* é a eliminação involuntária do conteúdo retal, causada com maior frequência por distúrbios neuromusculares ou problemas anorretais estruturais. A diarreia e a urgência, especialmente quando graves, podem exacerbar ou causar incontinência. A pseudodiarreia e a incontinência fecal acontecem em taxas de prevalência comparáveis ou superiores às da diarreia crônica e devem ser consideradas sempre em pacientes que se queixam de “diarreia”. Pode ocorrer diarreia por fluxo excessivo em pacientes acamados em casa, devido à impacção fecal, fácil de detectar ao exame retal. Uma anamnese minuciosa e um exame físico cuidadoso em geral permitem que esses distúrbios sejam diferenciados da diarreia verdadeira.

DIARREIA AGUDA

Mais de 90% dos casos de diarreia aguda são causados por agentes infecciosos; tais casos são frequentemente acompanhados por vômitos, febre e dor abdominal. Os 10% restantes ou mais são causados por medicações, ingestões tóxicas, isquemia, alimentação não balanceada e outras condições.

Agentes infecciosos A maioria das diarreias infecciosas é adquirida por transmissão fecal-oral ou, mais comumente, pela ingestão de alimentos ou água contaminados com patógenos a partir de fezes humanas ou de animais. Na pessoa imunocompetente, a flora fecal residente, contendo > 500 espécies taxonomicamente distintas, raramente é a origem da diarreia e pode, na realidade, desempenhar um papel na supressão do crescimento dos patógenos ingeridos. Os distúrbios da flora provocados por antibióticos podem levar à diarreia pela redução da função digestiva ou permitir a proliferação de patógenos como *Clostridium difficile* **(Cap. 161)**. Uma lesão ou infecção aguda ocorre quando o agente ingerido supera ou desvia das defesas imunes e não imunes (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreção de muco, peristalse e flora residente supressora) da mucosa do hospedeiro. As associações clínicas estabelecidas com enteropatógenos específicos podem oferecer indícios diagnósticos.

Nos EUA, são reconhecidos 5 grupos de alto risco:

1. *Viajantes*. Quase 40% dos turistas que visitam regiões endêmicas da América Latina da África e da Ásia apresentam a chamada diarreia dos viajantes, causada mais frequentemente por *Escherichia coli* enterotoxigênica ou enteroagregante, além de *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovírus, *Coronavirus* e *Salmonella*. Os que visitam a Rússia (especialmente São Petersburgo) podem correr maior risco de diarreia associada a *Giardia*; os que visitam o Nepal podem adquirir *Cyclospora*. Campistas, montanhistas e nadadores em áreas selvagens podem ser infectados por *Giardia*. Navios que fazem cruzeiros podem ter surtos de gastrenterite causada por agentes como o norovírus.
2. *Consumidores de certos alimentos*. A diarreia logo após o consumo de alimentos em um piquenique, banquete ou restaurante pode sugerir infecção por *Salmonella, Campylobacter* ou *Shigella* a partir de frangos; *E. coli* êntero-hemorrágica (O157:H7) a partir de hambúrguer malcozido; *Bacillus cereus* a partir de arroz frito ou outros alimentos relacionados; *Staphylococcus aureus* ou *Salmonella* a partir de

maionese ou patês; *Salmonella* a partir de ovos; *Listeria* a partir de alimentos crus ou queijos moles; e espécies de *Vibrio*, *Salmonella* ou hepatite A aguda a partir de frutos do mar, especialmente quando crus. Os departamentos de saúde pública de Estado publicam comunicações sobre doenças relacionadas à alimentação, que podem ter sido originadas dentro do país ou vindo de fora, mas que, por fim, causaram pandemias nos EUA (p. ex., a epidemia por *Cyclospora* de 2013 nos Estados do meio-oeste provenientes de saladas verdes).

3. *Pessoas imunodeficientes*. As pessoas sob risco de diarreia incluem aquelas com imunodeficiência primária (p. ex., deficiência de IgA, hipogamaglobulinemia variável comum, doença granulomatosa crônica) ou os estados de imunodeficiência secundária bem mais comuns (p. ex., Aids, senescência, supressão farmacológica). Os enteropatógenos comuns em geral causam doença diarreica mais grave e protraída, e, principalmente nas pessoas com Aids, infecções oportunistas, como a causada por espécies de *Mycobacterium*, determinados vírus (citomegalovírus, adenovírus e herpes simples) e protozoários (*Cryptosporidium*, *Isospora belli,* microsporídeos e *Blastocystis hominis*), também podem desempenhar uma função (**Cap. 226**). Nos pacientes com Aids, os agentes venéreos transmitidos via retal (p. ex., *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Chlamydia*) podem contribuir para a proctocolite. Pessoas com hemocromatose são especialmente propensas a infecções entéricas invasivas, até mesmo fatais, com espécies de *Vibrio* e *Yersinia*, devendo elas, portanto, evitar peixe cru.
4. *Os cuidadores de creches e seus familiares*. As infecções por *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavírus e outros agentes são bastante comuns e devem ser consideradas.
5. *Pessoas em instituições de longa permanência*. A diarreia infecciosa é uma das categorias mais frequentes de infecções hospitalares em muitas clínicas e instituições de longa permanência; as causas são vários microrganismos, porém o mais comum é o *C. difficile*. O *C. difficile* pode afetar aqueles sem história de uso antibiótico e pode ser adquirido na comunidade.

A fisiopatologia subjacente da diarreia aguda por agentes infecciosos produz manifestações clínicas específicas que também podem ser valiosas no diagnóstico **(Quadro 55.2)**. A diarreia aquosa profusa secundária à hipersecreção do intestino delgado ocorre com a ingestão de toxinas bacterianas pré-formadas, bactérias produtoras de enterotoxina e patógenos enteroaderentes. A diarreia associada a vômitos acentuados e febre mínima ou ausente pode ocorrer de forma abrupta algumas horas após a ingestão dos dois primeiros tipos; os vômitos em geral são menos intensos, sendo que as cólicas ou distensão abdominais são mais proeminentes e a febre é mais elevada com a última. Os microrganismos produtores de citotoxina e invasivos provocam, sem exceção, febre alta e dor abdominal. Com frequência, as bactérias invasivas e a *Entamoeba histolytica* provocam diarreia sanguinolenta (conhecida como *disenteria*). *Yersinia* invade as mucosas ileal terminal e colônica proximal, podendo gerar dor abdominal particularmente intensa com sensibilidade à palpação, simulando apendicite aguda.

QUADRO 55.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE A BIOPATOLOGIA DOS AGENTES CAUSAIS E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA DIARREIA INFECCIOSA AGUDA

Biopatologia/agentes	Período de incubação	Vômitos	Dor abdominal	Febre	Diarreia
Produtores de toxina					
Toxina pré-formada					
Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, *Clostridium perfringens*	1-8 h 8-24 h	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, aquosa
Enterotoxina					
Vibrio cholerae, *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Klebsiella pneumoniae*, espécies de *Aeromonas*	8-72 h	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, aquosa
Enteroaderentes					
E. coli enteropatogênica e enteroaderente, organismos *Giardia*, criptosporidiose, helmintos	1-8 dias	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, aquosa, mole
Produtores de citotoxina					
C. difficile	1-3 dias	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, em geral aquosa, ocasionalmente sanguinolenta
E. coli hemorrágica	12-72 h	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, de início aquosa, rapidamente sanguinolenta
Organismos invasivos					
Inflamação mínima					
Rotavírus e norovírus	1-3 dias	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, aquosa
Inflamação variável					
Espécies de *Salmonella*, *Campylobacter* e *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus, Yersinia*	12 h-11 d	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, aquosa ou sanguinolenta
Inflamação grave					
Espécies de *Shigella*, *E. coli* enteroinvasiva, *Entamoeba histolytica*	12 h-8 d	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, sanguinolenta

Fonte: Adaptado de DW Powell, em T Yamada (ed.): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Por fim, a diarreia infecciosa pode estar associada a manifestações sistêmicas. A artrite reativa (anteriormente conhecida como síndrome de Reiter), a artrite, a uretrite e a conjuntivite podem acompanhar ou suceder as infecções por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*. A iersiniose também pode acarretar uma tireoidite tipo autoimune, pericardite e glomerulonefrite. *E. coli* êntero-hemorrágica (O157:H7) e *Shigella* podem levar à *síndrome hemolítico-urêmica*, com taxa de mortalidade elevada associada. A SII pós-infecciosa agora é reconhecida como uma complicação da diarreia infecciosa. De maneira similar, a gastrenterite aguda pode preceder o diagnóstico de doença celíaca ou doença de Crohn. A diarreia aguda também pode ser um sintoma importante de diversas infecções sistêmicas, tais como *hepatite viral*, *listeriose*, *legionelose* e *síndrome do choque tóxico*.

Outras causas Os efeitos colaterais dos medicamentos provavelmente são as causas não infecciosas mais comuns de diarreia, e a etiologia pode ser sugerida por uma associação temporal entre o uso do fármaco e o início do sintoma. Embora inúmeros medicamentos possam provocar diarreia, alguns dos mais frequentemente implicados compreendem antibióticos, antiarrítmicos cardíacos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), certos antidepressivos, agentes quimioterápicos, broncodilatadores, antiácidos e laxativos. A *colite isquêmica* oclusiva ou a não oclusiva ocorrem em pessoas com > 50 anos de idade, apresentam-se frequentemente como dor abdominal baixa aguda precedendo a diarreia aguda, em seguida sanguinolenta, e em geral resultam em alterações inflamatórias agudas no sigmoide ou no cólon esquerdo, enquanto poupam o reto. A diarreia aguda pode acompanhar a *diverticulite* colônica e a *doença do enxerto versus hospedeiro*. A diarreia aguda, frequentemente associada a comprometimento sistêmico, pode suceder a ingestão de toxinas, como inseticidas organofosforados; amanita e outros cogumelos; arsênico; e toxinas ambientais pré-formadas em frutos do mar, como a ciguatera e o escombroide. A anafilaxia aguda por ingestão de alimentos pode ter uma apresentação similar. Os distúrbios que causam diarreia crônica também podem ser confundidos com a diarreia aguda no início de sua evolução. Tal confusão pode ocorrer com a doença inflamatória intestinal (DII) e algumas das outras diarreias crônicas inflamatórias que podem ter início abrupto, em vez de insidioso, e exibir aspectos que simulam uma infecção.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Diarreia aguda

A decisão de avaliar a diarreia aguda depende de sua gravidade e duração e dos vários fatores de hospedeiro (Fig. 55.2). A maioria dos episódios de diarreia aguda é leve e autolimitada, não justificando o custo e a taxa de morbidade em potencial das intervenções diagnósticas ou farmacológicas. As indicações para avaliação incluem diarreia profusa com desidratação, fezes francamente sanguinolentas, febre ≥ 38,5°C (≥ 101ºF), duração > 48 horas sem melhora, uso recente de antibiótico, novos surtos na comunidade, dor abdominal grave associada em pacientes com > 50 anos de idade e idosos (≥ 70 anos) ou imunocomprometidos. Em alguns casos de diarreia febril moderadamente grave associada a leucócitos fecais (ou com níveis fecais aumentados de proteínas leucocitárias) ou a sangue visível nas fezes, uma avaliação diagnóstica poderia ser omitida em favor de uma prova terapêutica empírica com antibiótico (ver adiante).

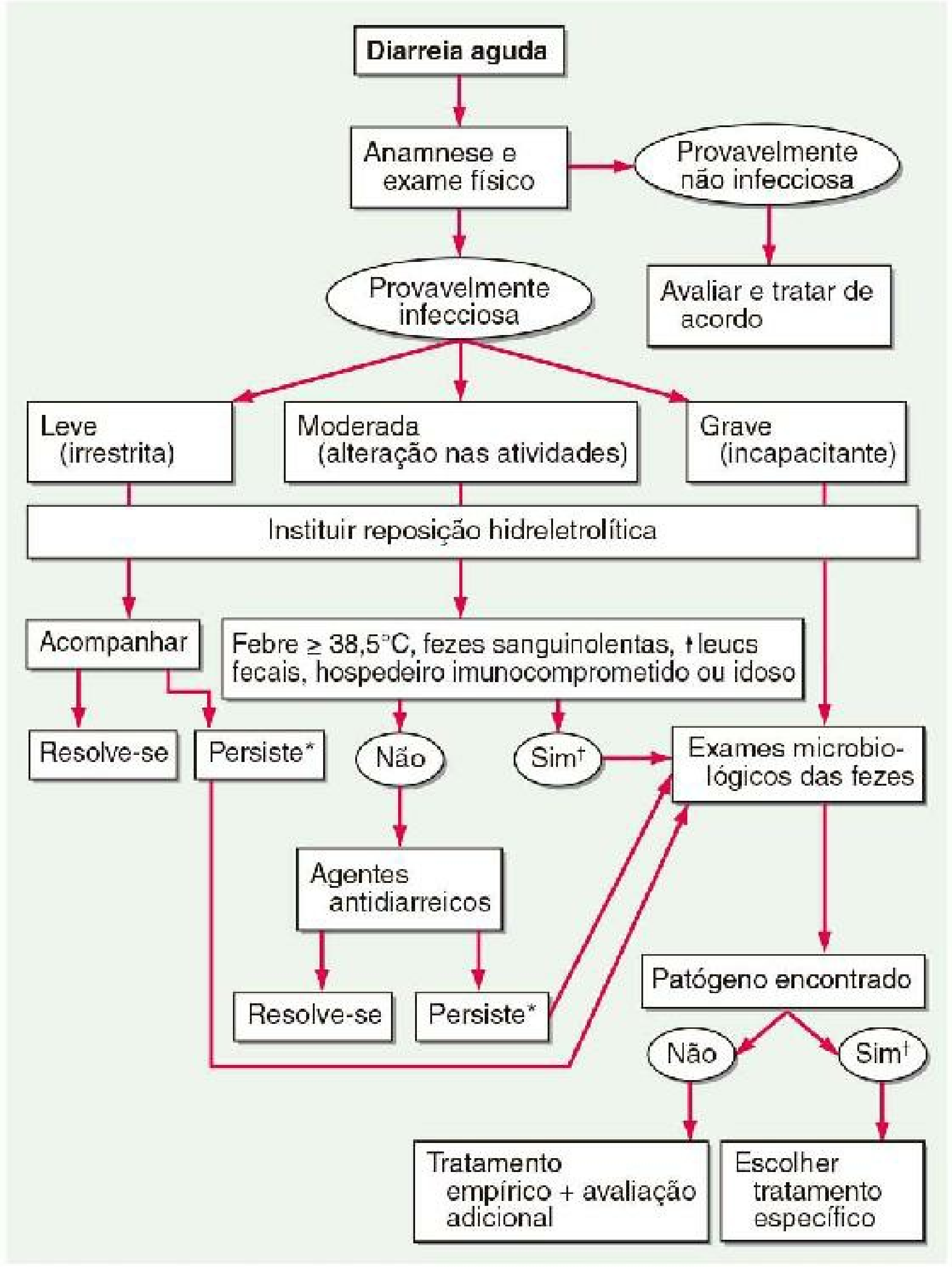
Diarreia aguda
Anamnese e exame físico
Provavelmente não infecciosa
Avaliar e tratar de acordo
Provavelmente infecciosa
Leve (irrestrita)
Moderada (alteração nas atividades)
Grave (incapacitante)
Instituir reposição hidreletrolítica
Acompanhar
Febre ≥ 38,5°C, fezes sanguinolentas, ↑leucs fecais, hospedeiro imunocomprometido ou idoso
Resolve-se
Persiste*
Não
Sim†
Exames microbiológicos das fezes
Agentes antidiarreicos
Resolve-se
Persiste*
Patógeno encontrado
Não
Sim†
Tratamento empírico + avaliação adicional
Escolher tratamento específico

FIGURA 55.2 Algoritmo para o tratamento da diarreia aguda. Considerar o tratamento empírico antes da avaliação com metronidazol (*) e com quinolona (†). Leucs, leucócitos.

A base do diagnóstico naqueles em que se suspeita de diarreia infecciosa aguda grave é a análise microbiológica das fezes. A investigação inclui culturas para patógenos bacterianos e virais, exame parasitológico das fezes e imunoensaios para determinadas toxinas bacterianas (*C. difficile*), antígenos virais (rotavírus) e protozoários (*Giardia*, *E. histolytica*). Essas associações clínicas e epidemiológicas mencionadas podem auxiliar no enfoque da avaliação. Quando determinado patógeno ou grupo de possíveis patógenos é implicado dessa maneira, então todo o painel de exames rotineiros pode ser desnecessário ou, em alguns casos, culturas especiais podem ser apropriadas para o tipo êntero-hemorrágico e outros tipos de *E. coli,* espécies de *Vibrio* e *Yersinia*. O diagnóstico molecular de patógenos nas fezes pode ser feito pela identificação de sequências únicas de DNA, e a evolução das tecnologias de microensaio poderia levar a uma conduta diagnóstica mais rápida, sensível, específica e custo-efetiva.

A diarreia persistente é comumente devida à *Giardia* (**Cap. 247**), mas os microrganismos causais adicionais que devem ser considerados incluem *C. difficile* (especialmente quando tiverem sido administrados antibióticos), *E. histolytica, Cryptosporidium, Campylobacter* e outros. Quando os exames de fezes são inconclusivos, a sigmoidoscopia flexível com biópsias e a endoscopia alta com aspirado e biópsia duodenais podem estar indicadas. A diarreia de Brainerd é uma entidade cada vez mais reconhecida, que se caracteriza por início abrupto e que persiste por pelo menos 4 semanas, mas pode durar 1-3 anos, e acredita-se que seja de origem infecciosa. Pode estar associada à inflamação sutil do intestino delgado distal ou do cólon proximal.

O exame estrutural por sigmoidoscopia, colonoscopia ou tomografia computadorizada (TC) abdominal (ou outras técnicas radiológicas) pode ser apropriado nos pacientes com diarreia persistente não caracterizada, a fim de se excluir a DII, ou como uma abordagem inicial nos pacientes em que se suspeita de diarreia aguda não infecciosa, como a que poderia ser causada por colite isquêmica, diverticulite ou obstrução intestinal parcial.

TRATAMENTO DIARREIA AGUDA

A reposição hidreletrolítica é de importância primordial em todas as formas de diarreia aguda. A reposição isolada de líquidos pode ser suficiente nos casos leves. As soluções de eletrólito com glicose (bebidas energéticas ou fórmulas especializadas) devem ser instituídas de imediato nos casos de diarreia grave para limitar a desidratação, que é a principal causa de morte. Os pacientes profundamente desidratados, em especial lactentes e idosos, necessitam de reidratação intravenosa.

Na diarreia moderadamente grave, afebril e não sanguinolenta, os agentes antissecretores e antimotilidade, como a loperamida, podem ser medidas adjuvantes úteis para controlar os sintomas. Esses agentes devem ser evitados nos casos de disenteria febril, que pode ser exacerbada ou prolongada por eles. O subsalicilato de bismuto pode reduzir os sintomas de vômito e diarreia, mas não deve ser usado no tratamento de pacientes imunocomprometidos ou naqueles com insuficiência renal devido ao risco de encefalopatia por bismuto.

O uso criterioso de antibióticos é apropriado em certos casos de diarreia aguda, podendo reduzir sua gravidade e sua duração **(Fig. 55.2)**. Muitos médicos tratam de forma empírica, sem avaliação diagnóstica, os pacientes de moderado a gravemente enfermos com disenteria febril usando quinolona, como o ciprofloxacino (500 mg, 2x/dia, durante 3-5 dias). O tratamento empírico com metronidazol (250 mg, 4x/dia, durante 7 dias) também pode ser considerado se houver suspeita de giardíase. Por outro lado, a seleção de antibióticos e os esquemas de dosagem são ditados pelos patógenos específicos, padrões geográficos de resistência e condições encontradas **(Caps. 160, 186 e 190-196)**. A cobertura com antibióticos está indicada quer um microrganismo causal seja descoberto ou não em pacientes imunocomprometidos, que tenham valvas cardíacas mecânicas ou enxertos vasculares recentes ou sejam idosos. O subsalicilato de bismuto pode reduzir a frequência da diarreia do viajante. A profilaxia com antibiótico está indicada para determinados pacientes que visitarão países de alto risco, nos quais a probabilidade ou seriedade da diarreia adquirida seria especialmente elevada, como aqueles com imunocomprometimento, DII, hemocromatose ou acloridria gástrica. O uso de ciprofloxacino, azitromicina ou rifaximina pode diminuir 90% a diarreia bacteriana nesses viajantes, embora a rifaximina não seja adequada para doença invasiva, mas sim como um tratamento para a diarreia do viajante descomplicada. Por fim, os médicos devem estar vigilantes para identificar se está ocorrendo um surto de diarreia e para alertar imediatamente as autoridades de saúde pública. Isso pode reduzir o tamanho da população acometida.

DIARREIA CRÔNICA

A diarreia que dura > 4 semanas exige avaliação para se excluir uma patologia subjacente grave. Em contrapartida com a aguda, a maioria das causas da diarreia crônica não é de origem infecciosa. A classificação da diarreia crônica por um mecanismo fisiopatológico facilita a abordagem racional ao manejo, embora muitas doenças causem diarreia por mais de um mecanismo **(Quadro 55.3)**.

QUADRO 55.3 **PRINCIPAIS CAUSAS DE DIARREIA CRÔNICA DE ACORDO COM O MECANISMO FISIOPATOLÓGICO PREDOMINANTE**

Causas secretoras
Laxativos estimulantes exógenos
Ingestão crônica de álcool
Outros fármacos e toxinas
Laxativos endógenos (ácidos di-hidroxibiliares)
Diarreia secretora idiopática ou diarreia de ácido da bile
Certas infecções bacterianas

Ressecção, doença ou fístula intestinal (↓ absorção) Obstrução intestinal parcial ou impacção fecal Tumores produtores de hormônios (carcinoide, VIPoma, câncer medular da tireoide, mastocitose, gastrinoma, adenoma colorretal viloso) Doença de Addison Defeitos congênitos da absorção de eletrólitos
Causas osmóticas
Laxantes osmóticos (Mg^{2+}, PO_4^{-3}, SO_4^{-2}) Deficiência de lactase e outros dissacarídeos Carboidratos não absorvíveis (sorbitol, lactulose, polietilenoglicol) Intolerância a glúten e a FODMAP
Causas esteatorreicas
Má digestão intraluminal (insuficiência pancreática exócrina, proliferação bacteriana, cirurgia bariátrica, doença hepática) Má absorção na mucosa (doença celíaca, doença de Whipple, infecções, abetalipoproteinemia, isquemia, enteropatia induzida por medicamento) Obstrução pós-mucosa (obstrução linfática de 1° ou 2° graus)
Causas inflamatórias
Doença inflamatória intestinal idiopática (de Crohn, retocolite ulcerativa crônica) Colites linfocítica e colagenosa Doença de mucosa imunorrelacionada (imunodeficiências de 1° ou 2° graus, alergia alimentar, gastrenterite eosinofílica, doença do enxerto *versus* hospedeiro) Infecções (bactérias invasivas, vírus e parasitas, diarreia de Brainerd) Lesão por radiação Malignidades gastrintestinais
Causada por dismotilidade
Síndrome do intestino irritável (inclusive SII pós-infecciosa) Neuromiopatias viscerais Hipertireoidismo Medicamentos (agentes pró-cinéticos) Pós-vagotomia
Causas factícias
Munchausen Transtornos alimentares
Causas iatrogênicas
Colecistectomia Ressecção ileal Cirurgia bariátrica Vagotomia, fundoplicatura

Abreviação: FODMAP, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis.

Causas secretoras As diarreias secretoras são provocadas por distúrbios no transporte hidreletrolítico por meio da mucosa enterocolônica. Caracterizam-se clinicamente por eliminações fecais aquosas e de grande volume, indolores e que persistem com o jejum. Como não há soluto mal-absorvido, a osmolalidade fecal é verificada por eletrólitos endógenos normais sem hiato osmótico fecal.

MEDICAÇÕES Os efeitos colaterais da ingestão regular de medicamentos e toxinas são as causas secretoras mais comuns de diarreia crônica. Centenas de medicamentos prescritos e adquiridos sem prescrição (ver, anteriormente, “Diarreia aguda, outras causas”) podem produzir diarreia. Também deve ser considerado o uso repentino ou habitual de laxativos estimulantes (p. ex., sene, cáscara, bisacodil, ácido ricinoleico [óleo de rícino]). O consumo crônico de etanol pode gerar diarreia do tipo secretora devido à lesão dos enterócitos, com comprometimento da absorção de sódio e água, bem como trânsito rápido e outras alterações. A ingestão inadvertida de determinadas toxinas ambientais (p. ex., arsênico) pode levar a formas crônicas, em vez de agudas, de diarreia. Certas infecções bacterianas às vezes podem persistir e estar associadas a uma diarreia do tipo secretora.

RESECÇÃO INTESTINAL, DOENÇA DA MUCOSA OU FÍSTULA ENTEROCÓLICA Essas condições são distúrbios que podem resultar em uma diarreia do tipo secretora por causa da superfície inadequada para a reabsorção dos líquidos e eletrólitos secretados. Diferentemente de outras diarreias secretoras, esse subgrupo de afecções tende a se agravar com a alimentação. Com a doença (p. ex., ileíte de Crohn) ou ressecção de < 100 cm de íleo terminal, os ácidos di-hidroxibiliares podem escapar da absorção e estimular a secreção colônica (diarreia colorreica). Esse mecanismo pode contribuir para a chamada *diarreia secretora idiopática ou diarreia de ácido da bile (DAB)*, na qual os ácidos biliares são funcionalmente mal absorvidos de um íleo terminal de aspecto normal. Essa *má absorção de ácido da bile idiopático (MAB)* pode ser responsável por uma média de 40% das diarreias crônicas sem explicação. A regulação de *feedback* negativa reduzida de síntese de ácido da bile pelo fator de crescimento do fibroblasto 19 (FGF-19) produzida pelos enterócitos ileais resulta em um grau de síntese de ácido da bile que excede a capacidade normal para a reabsorção ileal, produzindo diarreia de ácido da bile. Uma causa alternativa da DAB é uma variação genética nas proteínas do receptor (β-klotho e fator de crescimento de fibroblasto 4) no hepatócito que normalmente medeia o efeito do FGF-19. A disfunção dessas proteínas previne a inibição do FGF-19 da síntese de ácido da bile de hepatócito.

A obstrução intestinal parcial, a estenose de uma ostomia ou a impacção fecal podem levar, paradoxalmente, a um aumento do débito fecal devido à hipersecreção.

HORMÔNIOS Embora incomuns, os exemplos clássicos de diarreia secretora são as mediadas por hormônios. Os *tumores carcinoides gastrintestinais metastáticos* ou, raramente, os *carcinoides brônquicos primários* podem produzir apenas diarreia aquosa ou fazer parte da síndrome carcinoide, que compreende rubor episódico, sibilância, dispneia e cardiopatia valvar direita. A diarreia é gerada pela liberação de potentes secretagogos intestinais na circulação, tais como serotonina, histamina, prostaglandinas e várias cininas. Lesões cutâneas semelhantes às da pelagra ocorrem raramente, em consequência da hiperprodução de serotonina com depleção de niacina. O *gastrinoma*, um dos tumores neuroendócrinos mais comuns, apresenta-se com maior frequência com úlceras pépticas refratárias, mas a diarreia acontece em até 33% dos casos e é a única manifestação clínica em 10% deles. Embora diversos secretagogos liberados com a gastrina possam desempenhar uma função, a diarreia resulta com mais frequência da má digestão lipídica decorrente da inativação da enzima pancreática pelo pH intraduodenal baixo. A síndrome de diarreia aquosa com hipopotassemia e acloridria, também denominada *cólera pancreática*, deve-se a um adenoma pancreático de células não β, chamado de *VIPoma*, que secreta o VIP e uma variedade de outros hormônios peptídicos, como o polipeptídeo pancreático, a secretina, a gastrina, o polipeptídeo inibidor de gastrina (também chamado peptídeo insulinotrópico dependente de glicose), a neurotensina, a calcitonina e as prostaglandinas. A diarreia secretória é muitas vezes maciça com volumes de fezes > 3 L/dia; relataram-se volumes diários tão elevados quanto 20 L. Desidratação particularmente fatal; disfunção neuromuscular secundária proveniente da hipopotassemia, hipomagnesemia ou hipercalcemia associada; rubor; e hiperglicemia podem acompanhar um VIPoma. O *carcinoma medular de tireoide* pode manifestar-se com diarreia aquosa provocada pela calcitonina, por outros peptídeos secretores ou por prostaglandinas. Em geral, a diarreia proeminente está associada à doença metastática e a um prognóstico reservado. A *mastocitose sistêmica*, que pode estar associada à lesão cutânea da urticária pigmentosa, pode causar diarreia secretora e mediada por histamina ou inflamatória gerada por infiltração do intestino por mastócitos. Os grandes *adenomas vilosos colorretais* podem estar raramente associados a uma diarreia secretora, que pode gerar hipopotassemia, ser inibida por AINEs e são aparentemente mediadas por prostaglandinas.

DEFEITOS CONGÊNITOS NA ABSORÇÃO DE ÍON Raramente, defeitos nos transportadores específicos associados à absorção de íons causam diarreia aquosa desde o nascimento. Esses distúrbios incluem a troca defeituosa de Cl^-/HCO_3^- *(diarreia clorética congênita*) com alcalose (que resulta de uma mutação do gene *DRA* [*down-regulated* no adenoma]) e troca defeituosa de Na^+/H^+ (*diarreia de sódio congênita)*, que resulta de uma mutação no gene *NHE3* (sódio-hidrogênio isoforma 3) e resulta em acidose.

Algumas deficiências hormonais podem estar associadas à diarreia aquosa, como aquela que acontece na insuficiência do córtex suprarrenal (doença de Addison), que pode ser acompanhada por hiperpigmentação cutânea.

Causas osmóticas A diarreia osmótica acontece quando solutos ingeridos, pouco absorvíveis e osmoticamente ativos, atraem líquido suficiente para o lúmen, excedendo a capacidade de reabsorção do cólon. O débito hídrico fecal aumenta proporcionalmente a essa carga de soluto. Em geral, a diarreia osmótica cessa com o jejum ou com a suspensão da ingestão oral do agente causador.

LAXATIVOS OSMÓTICOS A ingestão de antiácidos contendo magnésio, suplementos vitamínicos ou laxativos pode induzir diarreia osmótica, tipificada por um hiato osmótico fecal (> 50 mOsmol/L): osmolaridade sérica (de 290 mOsmol/kg) – [2 × (sódio fecal + concentração de potássio)]. A medida da osmolaridade fecal não é mais recomendada porque, mesmo quando feita imediatamente após a evacuação, pode ser errônea, pois os carboidratos são metabolizados por bactérias colônicas, o que causa aumento na osmolaridade.

MÁ ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS A má absorção de carboidratos decorrente de defeitos adquiridos ou congênitos nas dissacaridases da borda ciliada e em outras enzimas resulta em diarreia osmótica com pH baixo. Uma das causas mais comuns de diarreia crônica em adultos é a *deficiência de lactase*, que aflige 75% de não brancos no mundo inteiro e 5-30% das pessoas nos EUA; a carga total de lactose a qualquer momento influencia os sintomas apresentados. A maioria dos pacientes aprende a evitar laticínios sem precisar de tratamento com suplementos enzimáticos. Alguns açúcares, como o sorbitol, a lactulose ou a frutose, costumam ser mal absorvidos, de modo que a diarreia se estabelece com a ingestão de medicamentos, chicletes ou doces que contenham esses açúcares mal ou incompletamente absorvidos.

INTOLERÂNCIA A GLÚTEN E A FODMAP Diarreia crônica, distensão abdominal e dor abdominal são considerados sintomas de intolerância a glúten não celíaca (que está associada à função de barreira colônica ou intestinal prejudicada) e intolerância a oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP). Os efeitos deste último representam a interação entre a microbiota GI e os nutrientes.

Causas esteatorreicas A má absorção de lipídeos pode induzir diarreia com fezes gordurosas, de odor fétido e difíceis de escoar, frequentemente associada à perda ponderal e deficiências nutricionais decorrentes da má absorção concomitante de aminoácidos e vitaminas. O aumento do débito fecal é causado pelos efeitos osmóticos dos ácidos graxos, especialmente depois da hidroxilação bacteriana, e, em menor extensão, pela carga de lipídeos neutros. Em termos quantitativos, a esteatorreia é definida como um nível de gordura fecal superior à taxa normal de 7 g/dia; a diarreia de trânsito rápido pode resultar em gordura fecal de até 14 g/dia; a gordura fecal diária alcança em média 15-25 g nas doenças do intestino delgado e, em geral, é > 32 g na insuficiência pancreática exócrina. Má digestão intraluminal, má absorção da mucosa ou obstrução linfática podem causar esteatorreia.

MÁ DIGESTÃO INTRALUMINAL É um distúrbio que resulta, com maior frequência, da insuficiência pancreática exócrina, que ocorre quando > 90% da função secretora pancreática são perdidos. A *pancreatite crônica*, em geral uma sequela do abuso de etanol, provoca disfunção pancreática com maior frequência. Outras causas compreendem *fibrose cística, obstrução do ducto pancreático* e, raramente, *somatostatinoma*. A proliferação bacteriana no intestino delgado pode desconjugar os ácidos biliares e alterar a formação de micelas, o que compromete a digestão dos lipídeos; ela ocorre com a estase dentro de uma alça cega, divertículo de intestino delgado ou dismotilidade, sendo especialmente provável no idoso. Por fim, a cirrose ou a obstrução biliar podem acarretar esteatorreia leve devido à concentração intraluminal deficiente de ácidos biliares.

MÁ ABSORÇÃO NA MUCOSA A má absorção na mucosa ocorre a partir de uma variedade de enteropatias, porém ocorre com mais frequência devido à *doença celíaca.* Essa enteropatia sensível ao glúten que acomete pessoas de todas as idades caracteriza-se por atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas no intestino delgado proximal, podendo apresentar-se com diarreia gordurosa associada a múltiplas deficiências nutricionais de gravidade variável. A doença celíaca é muito mais frequente do que se pensava, acometendo cerca de 1% da população; frequentemente manifesta-se sem esteatorreia, pode simular a SII e tem muitas outras manifestações GI e extraintestinais. O *espru tropical* pode causar uma síndrome histológica e clinicamente similar, mas ocorre em residentes ou pessoas que viajam para climas tropicais; seu início abrupto e a resposta aos antibióticos sugerem uma etiologia infecciosa. A *doença de Whipple*, devido ao bacilo *Tropheryma whipplei* e à infiltração histiocítica da mucosa do intestino delgado, é uma causa menos comum de esteatorreia mais típica em homens jovens e de meia-idade, estando frequentemente associada a artralgias, febre, linfadenopatia e fadiga extrema, além de poder afetar o SNC e o endocárdio. Um quadro clínico e histológico similar resulta da infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com Aids. A *abetalipoproteinemia* é um defeito raro da formação de quilomícrons com má absorção de lipídeos em crianças associado a eritrócitos acantocíticos, ataxia e retinite pigmentosa. Vários outros distúrbios podem causar má absorção na mucosa, incluindo infecções, especialmente por protozoários, como *Giardia;* vários medicamentos (p. ex., olmesartana, micofenolato mofetil, colchicina, colestiramina, neomicina); amiloidose e isquemia crônica.

OBSTRUÇÃO LINFÁTICA PÓS-MUCOSA A fisiopatologia desse distúrbio, decorrente da rara *linfangiectasia intestinal congênita* ou de *obstrução linfática* *adquirida* secundária a um traumatismo, tumor, doença cardíaca ou infecção, acarreta a constelação singular de má absorção lipídica com perdas entéricas de proteína (muitas vezes causando edema) e linfocitopenia. Há preservação da absorção de carboidratos e aminoácidos.

Causas inflamatórias As diarreias inflamatórias são geralmente acompanhadas de febre, dor, sangramento ou outras manifestações de inflamação. O mecanismo da diarreia pode ser não apenas a exsudação, mas, dependendo do local da lesão, pode incluir má absorção lipídica, redução da absorção hidreletrolítica e hipersecreção ou hipermotilidade decorrente da liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. O aspecto unificador na análise fecal é a presença de leucócitos ou de proteínas derivadas de leucócitos, como calprotectina. Com uma inflamação grave, a perda proteica exsudativa pode acarretar anasarca (edema generalizado). Qualquer pessoa de meia-idade ou mais velha com diarreia crônica do tipo inflamatório, especialmente com sangue, deve ser cuidadosamente avaliada para se excluir um tumor colorretal.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL IDIOPÁTICA As doenças nessa categoria, como a *doença de Crohn* e a *retocolite ulcerativa crônica*, estão entre as causas orgânicas mais comuns da diarreia crônica em adultos e sua gravidade varia de leve a fulminante e potencialmente fatal. Elas podem estar associadas a uveíte, poliartralgias, doença hepática colestática (colangite esclerosante primária) e lesões cutâneas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso). A *colite microscópica*, incluindo tanto a colite linfocítica quanto a *colite colagenosa*, é uma causa cada vez mais reconhecida de diarreia aquosa crônica, especialmente em mulheres de meia-idade e pacientes que usam AINEs, estatinas, inibidores da bomba de próton (IBPs) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs); a biópsia de um cólon de aspecto normal é essencial para o diagnóstico histológico. Pode coexistir com sintomas sugestivos de SII ou doença celíaca ou enteropatia induzida por fármaco. Costuma responder bem aos anti-inflamatórios (p. ex., bismuto), ao agonista opioide loperamida ou à budesonida.

FORMAS PRIMÁRIAS OU SECUNDÁRIAS DE IMUNODEFICIÊNCIA A imunodeficiência pode acarretar diarreia infecciosa prolongada. Com a deficiência de IgA seletiva ou *hipogamaglobulinemia* variável comum, a diarreia é particularmente prevalente e, com frequência, resulta de giardíase, crescimento bacteriano excessivo ou espru.

GASTRENTERITE EOSINOFÍLICA A infiltração eosinofílica da mucosa, muscular da mucosa ou da serosa em qualquer nível do trato GI pode provocar diarreia, dor, vômitos ou ascite. Com frequência, os pacientes acometidos apresentam uma história atípica, cristais de Charcot-Leyden decorrentes do conteúdo eosinofílico expelido podem ser observados à inspeção microscópica das fezes, e há eosinofilia periférica em 50-75% dos pacientes. Embora a hipersensibilidade a determinados alimentos ocorra em adultos, a alergia alimentar verdadeira causando diarreia crônica é rara.

OUTRAS CAUSAS A diarreia inflamatória crônica pode ser provocada por *enterocolite por irradiação, doença do enxerto versus hospedeiro crônica, síndrome de Behçet* e *síndrome de Cronkhite-Canada*, entre outras.

Causas associadas a dismotilidade Um trânsito rápido pode acompanhar muitas diarreias como um fenômeno secundário ou contribuinte, mas a dismotilidade primária é uma etiologia incomum de diarreia verdadeira. Com frequência, os achados fecais sugerem uma diarreia secretora, mas a esteatorreia leve de até 14 g de lipídeos por dia pode ser induzida por má digestão a partir apenas de um trânsito rápido. *Hipertireoidismo*, *síndrome carcinoide* e certos fármacos (p. ex., prostaglandinas, agentes pró-cinéticos) podem causar hipermotilidade com resultante diarreia. As neuromiopatias viscerais primárias ou a pseudo-obstrução intestinal adquirida idiopática podem ocasionar estase com proliferação bacteriana secundária, que causa diarreia. A *diarreia diabética*, frequentemente acompanhada por neuropatias autonômicas periféricas e generalizadas, pode advir, em parte, da dismotilidade intestinal.

A SII é extremamente comum (prevalência pontual de 10%, incidência de 1-2% ao ano) e se caracteriza por comprometimento das respostas sensoriais e motoras intestinais e colônicas a vários estímulos. Em geral, os sintomas de frequência fecal costumam cessar à noite, alternam-se com períodos de constipação, são acompanhados por dor abdominal aliviada com a defecação e raramente resultam em perda de peso.

Causas factícias A diarreia factícia responde por até 15% das diarreias inexplicadas encaminhadas a centros de assistência terciária. Quer como uma forma de *síndrome de Munchausen* (fingimento ou autolesão para obter ganho secundário), quer por distúrbios alimentares, alguns pacientes tomam clandestinamente laxativos por conta própria, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos (p. ex., diuréticos) ou acrescentam, de maneira sub-reptícia, água ou urina nas fezes enviadas para análise. Esses pacientes comumente são mulheres, na maioria das vezes com histórias de doença psiquiátrica e frequentemente seguem carreiras na área da saúde. Hipotensão e hipopotassemia são achados coexistentes comuns. A avaliação de tais pacientes pode ser difícil; a contaminação das fezes com água ou urina pode ser sugerida por uma osmolaridade fecal muito baixa ou alta, respectivamente. Com frequência, esses pacientes negam tal possibilidade quando questionados, mas realmente se beneficiam de tratamento psiquiátrico quando reconhecem seu comportamento.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Diarreia crônica

São vários os recursos laboratoriais disponíveis para avaliar o problema muito comum da diarreia, porém muitos são dispendiosos e invasivos. Assim, a avaliação diagnóstica deve ser racionalmente dirigida por uma anamnese e um exame físico minuciosos **(Fig. 55.3*A*)**. Quando essa estratégia nada revela, com frequência os exames simples de rastreamento são indicados para direcionar a escolha de exames mais complexos **(Fig. 55.3*B*)**. A anamnese, o exame físico **(Quadro 55.4)** e os exames de sangue rotineiros devem tentar caracterizar o mecanismo da diarreia, identificar as associações valiosas para o diagnóstico e avaliar os estados hidreletrolítico e nutricional do paciente. Os pacientes devem ser inquiridos sobre o início, a duração, o padrão, os fatores agravantes (especialmente a dieta) e atenuantes, bem como as características das fezes diarreicas. Deve-se observar a presença ou ausência de incontinência fecal, febre, perda ponderal, dor, determinadas exposições (viagem, medicamentos, contatos com diarreia) e as manifestações extraintestinais comuns (alterações cutâneas, artralgias, aftas orais). Antecedentes familiares de DII ou espru podem indicar tais possibilidades. Os achados físicos podem dar indícios, como uma massa tireóidea, sibilância, sopros cardíacos, edema, hepatomegalia, massas abdominais, linfadenopatia, anormalidades mucocutâneas, fístulas perianais ou flacidez do esfincter anal. Podem ocorrer leucocitose sanguínea periférica, elevação da taxa de sedimentação ou da proteína C-reativa, que sugerem inflamação; anemia refletindo perda sanguínea ou deficiências nutricionais; ou eosinofilia, que pode ocorrer com parasitoses, neoplasia, doença vascular do colágeno, alergia ou gastrenterite eosinofílica. A bioquímica sanguínea pode mostrar distúrbios eletrolíticos, hepáticos ou outros distúrbios metabólicos. A mensuração de anticorpos teciduais IgA contra a transglutaminase pode ajudar a detectar doença celíaca. A diarreia de ácido biliar é confirmada por um teste de retenção de ácido biliar de cintilografia marcada radioativamente; contudo, não está disponível em muitos países. As abordagens alternativas são um teste de tipagem sanguínea (C4 ou FGF-19 sérico), medida de ácidos biliares fecais ou uma prova terapêutica com um sequestrante de ácido biliar (p. ex., colestiramina ou colesevelam).

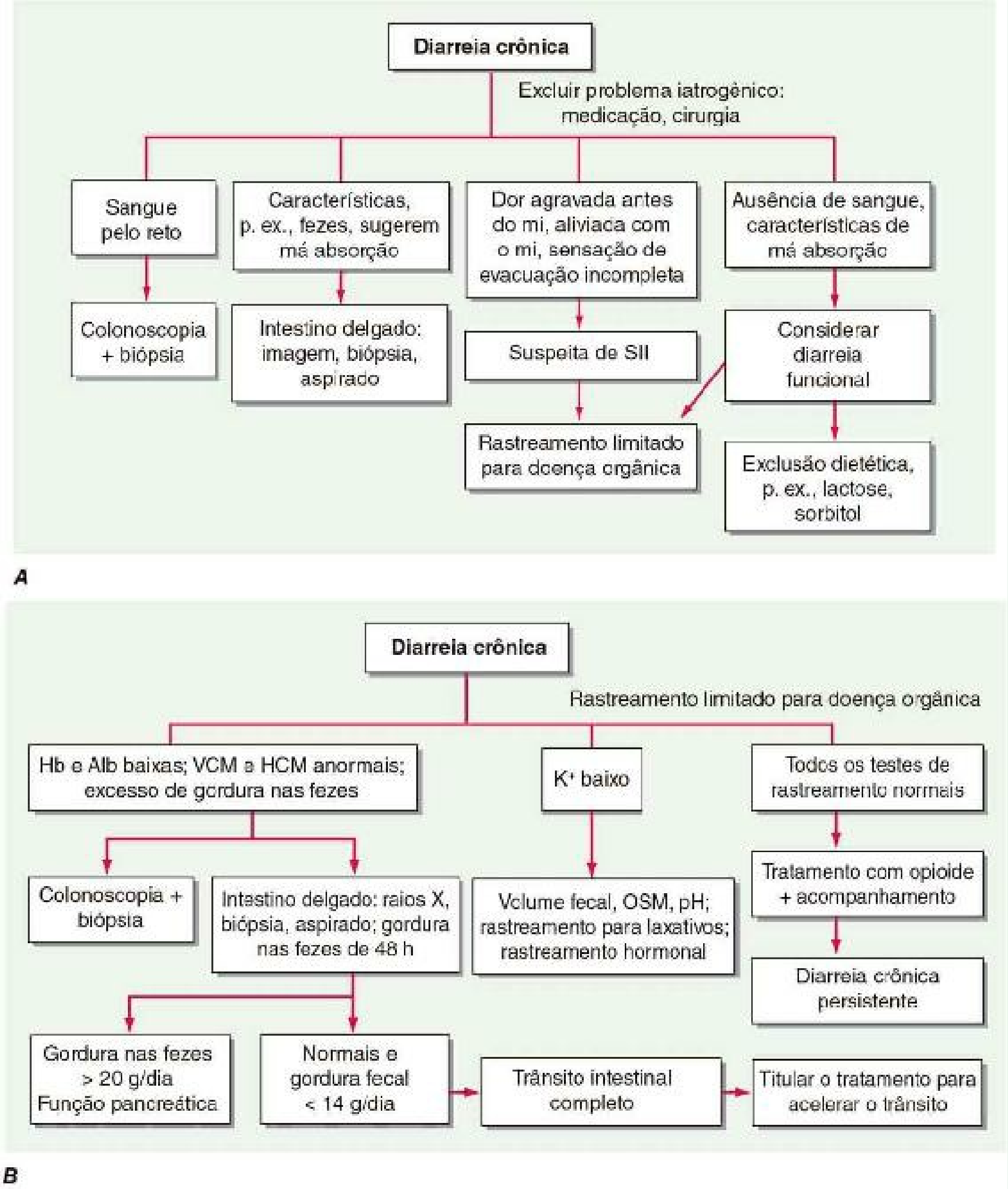
Diarreia crônica
Excluir problema iatrogênico: medicação, cirurgia
Sangue pelo reto
Características, p. ex., fezes, sugerem má absorção
Dor agravada antes do mi, aliviada com o mi, sensação de evacuação incompleta
Ausência de sangue, características de má absorção
Colonoscopia + biópsia
Intestino delgado: imagem, biópsia, aspirado
Suspeita de SII
Considerar diarreia funcional
Rastreamento limitado para doença orgânica
Exclusão dietética, p. ex., lactose, sorbitol
A
Diarreia crônica
Rastreamento limitado para doença orgânica
Hb e Alb baixas; VCM e HCM anormais; excesso de gordura nas fezes
K⁺ baixo
Todos os testes de rastreamento normais
Colonoscopia + biópsia
Intestino delgado: raios X, biópsia, aspirado; gordura nas fezes de 48 h
Volume fecal, OSM, pH; rastreamento para laxativos; rastreamento hormonal
Tratamento com opioide + acompanhamento
Diarreia crônica persistente
Gordura nas fezes > 20 g/dia Função pancreática
Normais e gordura fecal < 14 g/dia
Trânsito intestinal completo
Titular o tratamento para acelerar o trânsito
B

FIGURA 55.3 Diarreia crônica. ***A.*** Tratamento inicial com base nos sintomas ou características que a acompanham. ***B.*** Avaliação baseada nos achados de um rastreamento etário limitado apropriado para detectar doença orgânica. Alb, albumina; Hb, hemoglobina; HCM, hemoglobina corpuscular média; mi, movimento intestinal; OSM, osmolalidade; SII, síndrome do intestino irritável; VCM, volume corpuscular médio. *(Reimpressa, com autorização, de M Camilleri: Clin Gastroenterol Hepatol. 2:198; 2004.)*

QUADRO 55.4 **EXAME FÍSICO NOS PACIENTES COM DIARREIA CRÔNICA**

1. Há características gerais sugestivas de má absorção ou doença inflamatória intestinal (DII), como anemia, dermatite herpetiforme, edema ou baqueteamento dos dedos?
2. Há aspectos sugestivos de neuropatia autonômica subjacente ou doença vascular do colágeno nas pupilas, ortostase, pele, mãos ou articulações?

3. Há massa ou sensibilidade abdominal?
4. Há anormalidades na mucosa retal, defeitos retais ou alteração das funções do esfincter anal?
5. Há manifestações mucocutâneas de doença sistêmica, como dermatite herpetiforme (doença celíaca), eritema nodoso (retocolite ulcerativa), rubor (carcinoide) ou úlceras orais indicativas de DII ou doença celíaca?

Uma prova terapêutica costuma ser apropriada, definitiva e tem uma razão custo-benefício altamente favorável, quando um diagnóstico específico é sugerido na consulta inicial com o médico. Por exemplo, a diarreia aquosa crônica que cessa com o jejum em um adulto jovem sadio nos demais aspectos pode justificar uma prova terapêutica de uma dieta com restrição de lactose; distensão e diarreia persistentes após uma excursão de montanhismo também justificam uma prova terapêutica com metronidazol para um diagnóstico provável de giardíase; e a diarreia pós-prandial que persiste após ressecção do íleo terminal pode decorrer de má absorção de ácidos biliares e ser tratada com colestiramina ou colesevelam antes de uma investigação mais detalhada. A persistência dos sintomas exige exames adicionais.

Determinados diagnósticos podem ser sugeridos na consulta inicial, (p. ex., DII idiopática); entretanto avaliações adicionais específicas podem ser necessárias para confirmar o diagnóstico e caracterizar a gravidade ou extensão da doença, de modo que o tratamento possa ser mais bem orientado. Os pacientes nos quais se suspeita de SII devem ser inicialmente avaliados com sigmoidoscopia flexível e biópsias colorretais para excluir DII, ou particularmente colite microscópica, que não é clinicamente distinguível de SII com diarreia; aqueles com achados normais poderiam ser tranquilizados e, conforme indicado, tratados empiricamente com antiespasmódicos, antidiarreicos ou antidepressivos (p. ex., agentes tricíclicos). Qualquer paciente que se apresente com diarreia crônica e hematoquezia deve ser avaliado com exames microbiológicos fecais e colonoscopia.

Estima-se que em 66% dos casos a causa de diarreia crônica permanece incerta depois da consulta inicial, sendo necessários exames adicionais. A coleta quantitativa e a análise das fezes podem fornecer dados objetivos importantes, que podem definir o diagnóstico ou caracterizar o tipo de diarreia como um rastreamento para exames adicionais específicos **(Fig. 55.3*B*)**. Quando o peso fecal é > 200 g/dia, devem ser efetuadas análises fecais adicionais que possam incluir a concentração de eletrólitos, pH, pesquisa de sangue oculto, de leucócitos (ou ensaio para proteína leucocitária), quantificação de lipídeos e rastreamento para laxativos.

No caso das diarreias secretoras (aquosas, com hiato osmótico normal), os possíveis efeitos colaterais ligados a medicamentos ou o uso clandestino de laxativo devem ser reconsiderados. Os exames microbiológicos devem ser realizados, incluindo culturas bacterianas fecais (inclusive em meios para *Aeromonas* e *Plesiomonas*), exame parasitológico de fezes para detectar ovos e parasitas e ensaio para o antígeno de *Giardia* (o teste mais sensível para a giardíase). A proliferação bacteriana no intestino delgado pode ser excluída por aspirados intestinais com culturas quantitativas ou testes respiratórios com glicose ou lactulose que consistem em medir o hidrogênio, o metano ou outro metabólito. Contudo, a interpretação desses testes respiratórios pode ser confundida por perturbações do trânsito intestinal. A endoscopia e a colonoscopia superiores com biópsias e raios X do intestino delgado (antigamente com bário, mas cada vez mais TC com enterografia ou ressonância magnética com enteróclise) são úteis para eliminar doença inflamatória oculta ou estrutural. Quando sugerido pela história ou por outros achados, devem-se realizar avaliações para hormônios peptídicos (p. ex., gastrina sérica, VIP, calcitonina e hormônio estimulante da tireoide/hormônio tireoidiano ou ácido 5-hidroxindolacético urinário e histamina).

A avaliação adicional da diarreia osmótica deve incluir os testes para intolerância à lactose e ingestão de magnésio, as duas causas mais comuns. Um pH fecal baixo sugere má absorção de carboidratos; a má absorção de lactose pode ser confirmada por teste com lactose no ar exalado ou por uma prova terapêutica com a exclusão da lactose e observação do efeito de uma carga de lactose (p. ex., 1 L de leite). A determinação da lactase em uma biópsia de intestino delgado geralmente não está disponível. Quando os níveis fecais de magnésio ou laxativo estão elevados, deve-se considerar a ingestão inadvertida ou clandestina e solicitar um parecer psiquiátrico.

Para aqueles com diarreia gordurosa comprovada, deve-se empreender a endoscopia com biópsia de intestino delgado (incluindo aspirado para *Giardia* e procedimentos quantitativos); quando esse procedimento é inconclusivo, a radiografia de intestino delgado constitui, com frequência, uma etapa seguinte apropriada. Quando os exames do intestino delgado são negativos ou se suspeita de doença pancreática, a insuficiência pancreática exócrina deve ser excluída com testes diretos, como o de estimulação com secretina-colecistocinina, ou uma variação que poderia ser feita por via endoscópica. Em geral, testes indiretos, como o ensaio para elastase fecal ou a atividade da quimotripsina fecal ou o teste com a bentiromida não têm sido usados por causa da sensibilidade e da especificidade baixas.

Deve-se suspeitar de diarreias crônicas do tipo inflamatório ante a presença de sangue ou leucócitos nas fezes, achados que exigem culturas de fezes; exame para detecção de ovos e parasitas; ensaio para a toxina do *C. difficile;* colonoscopia com biópsias; e, quando indicado, exames do intestino delgado com contraste.

TRATAMENTO DIARREIA CRÔNICA

O tratamento da diarreia crônica depende da etiologia específica e pode ser curativo, supressor ou empírico. Quando a causa pode ser erradicada, o tratamento é curativo, como a ressecção de um câncer colorretal, a administração de antibiótico para a doença de Whipple ou espru tropical, ou a suspensão do uso de um fármaco. Em muitos distúrbios crônicos, a diarreia pode ser controlada por supressão do mecanismo subjacente. Os exemplos incluem eliminação da lactose alimentar para deficiência de lactase ou glúten para espru celíaco, uso de glicocorticoide ou outros agentes anti-inflamatórios para DII idiopática, agentes adsortivos para a má absorção ileal de ácidos da bile, IBPs para a hipersecreção gástrica de gastrinomas, análogos da somatostatina como a ocreotida para o tumor carcinoide maligno, inibidores da prostaglandina como indometacina para carcinoma medular da tireoide e reposição de enzima pancreática para a insuficiência pancreática. Quando não se consegue diagnosticar a causa ou o mecanismo específico da diarreia crônica, a terapia empírica pode ser benéfica. Os opiáceos leves, como o difenoxilato ou a loperamida, são frequentemente valiosos na diarreia aquosa leve ou moderada. Para aqueles com diarreia mais grave, a codeína ou a tintura de ópio podem ser benéficas. Esses agentes antimotilidade devem ser evitados na DII grave, porque poderiam precipitar megacólon tóxico. A clonidina, um agonista α_2-adrenérgico, pode permitir o controle da diarreia diabética, embora a medicação possa não ser muito bem tolerada porque ela causa hipotensão postural. Os antagonistas do receptor 5-HT_3 (p. ex., alosetron) podem aliviar a diarreia e a urgência em pacientes com diarreia por SII. Em todos os pacientes com diarreia crônica, a reposição hidreletrolítica é um componente importante do tratamento (ver “Diarreia aguda”, anteriormente). A reposição de vitaminas lipossolúveis também pode ser necessária nos pacientes com esteatorreia crônica.

CONSTIPAÇÃO

DEFINIÇÃO

A constipação é uma queixa comum na prática clínica e em geral se refere à defecação difícil, infrequente ou aparentemente incompleta, persistente. Em virtude da ampla faixa de hábitos intestinais normais, é difícil definir a constipação com exatidão. A maioria das pessoas apresenta pelo menos três defecações por semana; entretanto apenas a baixa frequência de evacuação não é um critério suficiente para o diagnóstico de constipação. Muitos pacientes com constipação têm uma frequência normal de evacuações, mas queixam-se de esforço excessivo, fezes endurecidas, plenitude abdominal inferior ou sensação de evacuação incompleta. Os sintomas de cada paciente devem ser analisados em detalhes para se determinar o que é compreendido como "constipação" ou "dificuldade" à defecação.

A forma e a consistência das fezes correlacionam-se bem com o intervalo de tempo transcorrido desde a defecação anterior. Fezes endurecidas e em pelotas ocorrem com um trânsito lento, enquanto fezes aquosas e amolecidas estão associadas a um trânsito rápido. É mais difícil expelir tanto fezes em pelotas quanto um volume fecal muito grande que eliminar fezes normais.

A percepção de fezes endurecidas ou esforço excessivo é mais difícil de avaliar de maneira objetiva, e a necessidade de enemas ou de desobstrução digital é um meio clinicamente útil para confirmar as percepções do paciente de defecação difícil.

Fatores psicossociais ou culturais também podem ser importantes. Uma pessoa cujos pais dão grande importância à defecação diária se tornará muito preocupada quando não conseguir uma evacuação diária; algumas crianças prendem a evacuação para chamar a atenção ou por medo de dor decorrente da irritação anal; e alguns adultos costumam ignorar ou adiar a defecação.

CAUSAS

Fisiopatologicamente, a constipação crônica geralmente resulta da ingestão inadequada de fibra ou líquidos ou do trânsito colônico ou função retal desordenada. Estes são resultado de distúrbio neurogastrenterológico, determinados medicamentos, idade avançada ou estão associados a um grande número de doenças sistêmicas que afetam o trato GI **(Quadro 55.5)**. A constipação de início recente pode ser um sintoma de doença orgânica significativa, como um tumor ou estenose. Na *constipação idiopática,* um subgrupo de pacientes exibe esvaziamento tardio do cólon ascendente e transverso com prolongamento do trânsito (frequentemente no cólon proximal) e uma frequência reduzida das CPAA propulsivas. *A obstrução da via de saída para defecação* (também chamada de *distúrbios de evacuação*) é responsável por cerca de 25% dos casos presentes com constipação no cuidado terciário e pode retardar o trânsito colônico, o que é geralmente corrigido pela reeducação da defecção desordenada por *biofeedback.* A constipação de qualquer etiologia pode ser exacerbada por hospitalização ou doenças crônicas que acarretam comprometimento físico ou mental e resultam em inatividade ou imobilidade física.

QUADRO 55.5 **CAUSAS DA CONSTIPAÇÃO EM ADULTOS**

Tipos e causas da constipação	Exemplos
Início recente	
Obstrução colônica	Neoplasia; estenose; isquêmica, diverticular, inflamatória
Espasmo do esfincter anal	Fissura anal, hemorroidas dolorosas

Fármacos	
Crônica	
Síndrome do intestino irritável	Constipação predominante ou alternada
Fármacos	Bloqueadores do Ca^{2+}, antidepressivos
Pseudo-obstrução colônica	Constipação por trânsito lento, megacólon (raro nas doenças de Hirschsprung e Chagas)
Distúrbios da evacuação retal	Disfunção do soalho pélvico; anismo; síndrome do períneo descendente; prolapso da mucosa retal; retocele
Endocrinopatias	Hipotireoidismo, hipercalcemia, gravidez
Transtornos psiquiátricos	Depressão, transtornos alimentares, fármacos
Doença neurológica	Doença de Parkinson, esclerose múltipla, lesão da medula espinal
Doença muscular generalizada	Esclerose sistêmica progressiva

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Constipação

Uma anamnese minuciosa deve explorar os sintomas do paciente e confirmar se ele realmente está com constipação com base na frequência (p. ex., menos de três evacuações por semana), na consistência (endurecida), no esforço excessivo, no tempo de defecação prolongado ou na necessidade de apoiar o períneo ou manipular o anorreto para facilitar a evacuação das fezes. Na grande maioria dos casos (provavelmente > 90%), não existe uma causa subjacente (p. ex., câncer, depressão ou hipotireoidismo) e a constipação responde a hidratação ampla, exercício e suplementação da dieta com fibras (15-25 g/dia). Uma boa dieta, a história medicamentosa e atenção às questões psicossociais são fundamentais. O exame físico e, particularmente, um exame retal devem excluir a impacção fecal e a maior parte das doenças importantes que se apresentam com a constipação e possivelmente indicar aspectos sugestivos de um distúrbio de evacuação (p. ex., hipertonia do esfincter anal, falha na descida perineal ou contração do puborretal paradoxal durante o esforço para simular a evacuação de fezes).

Perda ponderal, sangramento retal ou anemia com constipação tornam obrigatória uma sigmoidoscopia flexível com enema de bário (clister opaco) ou colonoscopia isolada, principalmente em pacientes com > 40 anos de idade, para excluir doenças estruturais, como câncer ou estenoses. A colonoscopia isolada tem uma razão custo-benefício mais favorável nesse contexto, porque proporciona uma oportunidade para biopsiar lesões da mucosa, realizar polipectomia ou dilatar estenoses. O enema de bário apresenta vantagens sobre a colonoscopia no paciente com constipação isolada, porque é menos dispendioso e identifica a dilatação colônica e todas as lesões ou estenoses significativas da mucosa, que estão possivelmente implicadas na constipação. A melanose colônica, ou pigmentação da mucosa do cólon, indica o uso de laxativos do tipo antraquinona, como cáscara ou sene; entretanto isso fica geralmente evidenciado a partir de uma anamnese cuidadosa. Um distúrbio inesperado, como megacólon ou cólon catártico, também pode ser detectado por meio de radiografias colônicas. A medição dos níveis séricos de cálcio, potássio e do hormônio estimulante da tireoide identificará os raros pacientes com distúrbios metabólicos.

Os pacientes com constipação mais problemática podem não responder à fibra isolada e podem obter benefício de um esquema de treinamento do intestino, que envolve tomar um laxativo osmótico (p. ex., sais de magnésio, lactulose, sorbitol, polietilenoglicol) ou evacuar com enema ou supositório (p. ex., glicerina ou bisacodil) quando necessário. Depois do desjejum, incentiva-se um período de 15-20 minutos sem distração no vaso sanitário e sem fazer esforço. O esforço excessivo pode levar ao desenvolvimento de hemorroidas, sendo que, quando há fraqueza do soalho pélvico ou lesão do nervo pudendo, pode resultar em obstrução da defecação a partir da síndrome do períneo descendente vários anos depois. Presume-se que aqueles poucos que não se beneficiam dessas medidas simples, que necessitam de tratamento em longo prazo ou que não respondem a laxativos potentes devem ser submetidos a uma investigação adicional **(Fig. 55.4)**. Novos agentes que induzem a secreção (p. ex., lubiprostona, um ativador do canal de cloro, ou linaclotide, um agonista do guanilato ciclase C que ativa a secreção de cloro) também estão disponíveis.

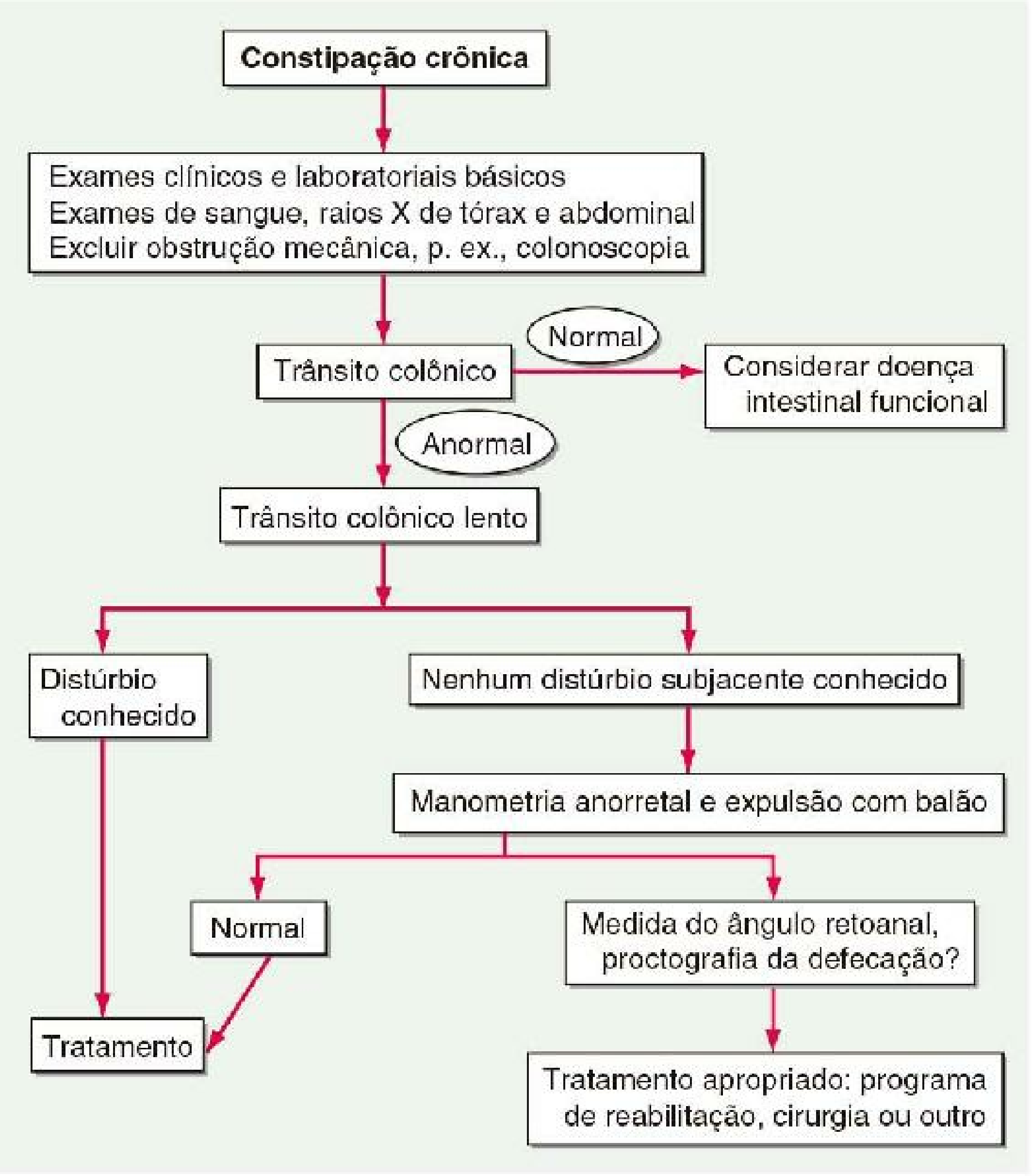
Constipação crônica
Exames clínicos e laboratoriais básicos
Exames de sangue, raios X de tórax e abdominal
Excluir obstrução mecânica, p. ex., colonoscopia
Trânsito colônico
Normal
Considerar doença intestinal funcional
Anormal
Trânsito colônico lento
Distúrbio conhecido
Nenhum distúrbio subjacente conhecido
Manometria anorretal e expulsão com balão
Normal
Medida do ângulo retoanal, proctografia da defecação?
Tratamento
Tratamento apropriado: programa de reabilitação, cirurgia ou outro

FIGURA 55.4 Algoritmo para o manejo da constipação.

INVESTIGAÇÃO DA CONSTIPAÇÃO GRAVE

Uma pequena minoria (provavelmente < 5%) de pacientes tem constipação “intratável” ou grave; cerca de 25% têm distúrbios de evacuação. Estes são aqueles com maior probabilidade de serem assistidos por gastrenterologistas ou em centros de referência. A observação adicional do paciente às vezes revela uma causa previamente despercebida, como um distúrbio da evacuação, abuso de laxativo, simulação ou transtorno psicológico. Nesses pacientes, exames recentes sugerem que as avaliações da função fisiológica do cólon e do soalho pélvico, bem como do estado psicológico auxiliam na escolha racional do tratamento. Mesmo entre esses pacientes altamente selecionados com constipação grave, uma causa pode ser identificada em apenas cerca de 33% dos encaminhamentos a centros terciários, com os outros sendo diagnosticados com constipação de trânsito normal.

Medição do trânsito colônico Os testes de trânsito com um marcador radiopaco são fáceis, podem ser repetidos, geralmente são seguros, baratos, confiáveis e altamente aplicáveis na avaliação de pacientes com constipação na prática clínica. Existem diversos métodos válidos que são bastante simples. Por exemplo, os marcadores radiopacos são ingeridos e uma radiografia simples de abdome obtida 5 dias depois deverá indicar a passagem de 80% dos marcadores para fora do cólon sem o uso de laxativos ou enemas. Esse exame não fornece informações úteis sobre o perfil do trânsito no estômago e no intestino delgado.

A radiocintilografia com uma cápsula de liberação prolongada contendo partículas radiomarcadas foi empregada para caracterizar de forma não invasiva a função colônica normal, acelerada ou tardia durante 24-48 horas, com baixa exposição à radiação. Essa conduta avalia simultaneamente o trânsito no estômago, no intestino delgado (que pode ser importante em cerca de 20% dos pacientes com atraso no trânsito colônico, porque refletem um distúrbio da motilidade GI mais generalizado) e no cólon. As desvantagens são o custo mais elevado e a necessidade de materiais específicos preparados em um laboratório de medicina nuclear.

Exames anorretais e do soalho pélvico A disfunção do soalho pélvico é sugerida pela incapacidade de evacuar o reto, uma sensação de plenitude retal persistente, dor retal, necessidade de extrair as fezes do reto com o dedo, aplicação de pressão sobre a parede posterior da vagina, apoiar o períneo durante o esforço e esforço excessivo. Esses sintomas significativos devem ser contrastados com a sensação simples de evacuação retal incompleta, que é comum na SII.

A avaliação psicológica formal pode identificar transtornos alimentares, “questões de controle”, depressão ou distúrbios do estresse pós-traumático que podem responder a intervenções cognitivas ou outras e ser importantes para restabelecer a qualidade de vida aos pacientes que poderiam vir a ter constipação crônica.

Um teste clínico simples feito no consultório para documentar um músculo puborretal que não relaxa consiste em pedir ao paciente para fazer força para expelir o dedo indicador do médico durante um toque retal. O movimento do puborretal em sentido posterior durante o esforço indica coordenação adequada da musculatura do soalho pélvico. O movimento em sentido anterior com contração paradoxal durante a evacuação simulada indica disfunção do soalho pélvico.

A medição da descida perineal é relativamente fácil de aferir clinicamente ao se colocar o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo e observando-se o períneo para avaliar se há descida inadequada (< 1,5 cm, um sinal de disfunção do soalho pélvico) ou abaulamento perineal durante o esforço com relação aos pontos de referência ósseos (> 4 cm sugerem descida perineal excessiva).

Um teste geral útil da evacuação é o de expulsão de um balão. Um cateter urinário com balão na ponta é colocado no reto e o balão é insuflado com 50 mL de água. Normalmente, o paciente pode expeli-lo enquanto sentado em um vaso sanitário ou na posição de decúbito lateral esquerdo. Na posição lateral, o peso necessário para facilitar a expulsão do balão é determinado; normalmente a expulsão ocorre com o acréscimo de < 200 g ou sem ajuda em 2 minutos.

A manometria anorretal, quando usada na avaliação de pacientes com constipação grave, pode revelar um tônus do esfincter anal em repouso excessivamente alto (> 80 mmHg), sugestivo de anismo (espasmo do esfincter anal). Esse teste também identifica síndromes raras, como a doença de Hirschsprung em adultos, pela ausência de reflexo inibitório retoanal.

A defecografia (um clister opaco dinâmico, incluindo as incidências laterais obtidas durante a expulsão de bário ou defecograma por ressonância magnética) revela “anormalidades tênues” em muitos pacientes; os achados mais relevantes são as mudanças mensuradas no ângulo retoanal, defeitos anatômicos do reto, como o prolapso da mucosa interna e enteroceles ou retoceles. Condições passíveis de correção cirúrgica são identificadas em apenas alguns pacientes. Tais defeitos são a intussuscepção grave de espessura total com obstrução completa da saída devido a um bloqueio em forma de funil no canal anal ou a uma retocele extremamente grande, que se enche de preferência durante as tentativas de defecação, em vez de ocorrer a expulsão do bário por meio do ânus. Em resumo, a defecografia requer um radiologista experiente e interessado, e as anormalidades não são patognomônicas de disfunção do soalho pélvico. A causa mais comum da obstrução da saída é a falha no relaxamento do músculo puborretal; isso não é identificado pela defecografia com bário, mas pode ser demonstrado pela defecografia por ressonância magnética, que fornece mais informação sobre a estrutura e a função do soalho pélvico, colorreto distal e esfincteres anais.

O teste neurológico (eletromiografia) é mais valioso na avaliação de pacientes com incontinência que naqueles com sintomas que sugerem obstrução da defecação. A ausência de sinais neurológicos nos membros inferiores sugere que qualquer denervação documentada do puborretal resulta de uma lesão pélvica (p. ex., obstétrica) ou do estiramento do nervo pudendo por alongamento crônico e duradouro. A constipação é comum em pacientes com lesões da medula espinal, doenças neurológicas como a de Parkinson, esclerose múltipla e neuropatia diabética.

As respostas evocadas espinais durante a estimulação retal elétrica ou da contração do esfincter anal externo por aplicação de estimulação magnética sobre a medula espinal lombossacra identificam os pacientes com neuropatias sacrais limitadas com condução nervosa residual suficiente para tentar o treinamento por *biofeedback*.

Em resumo, um teste de expulsão do balão é importante na avaliação de disfunção anorretal. Raramente, uma avaliação anatômica do reto ou esfincteres anais e uma avaliação do relaxamento do soalho pélvico são as ferramentas para avaliar pacientes nos quais há suspeita de defecção obstruída e associada a sintomas de prolapso da mucosa retal, pressão da parede posterior da vagina para facilitar a defecação (sugestiva de retocele anterior) ou cirurgia pélvica prévia que pode ser complicada pela enterocele.

TRATAMENTO CONSTIPAÇÃO

Depois que se caracteriza a causa da constipação, pode-se tomar uma decisão sobre o tratamento. A constipação por trânsito lento exige tratamento clínico ou cirúrgico agressivo; o anismo ou a disfunção do soalho pélvico geralmente responde ao tratamento com *biofeedback* **(Fig. 40.4)**. Contudo, apenas cerca de 60% dos pacientes com constipação grave têm trânsito colônico normal e pode ser tratada sintomaticamente. Os pacientes com lesões da medula espinal ou outros distúrbios neurológicos precisam de um esquema intestinal dedicado que em geral inclui estimulação retal, terapia com enema e doses de laxativos cuidadosamente cronometradas.

Os pacientes com constipação são tratados com laxativos de massa. Osmóticos, pró-cinéticos, secretores e estimulantes, incluindo fibras, psilium, leite de magnésia, lactulose, polietilenoglicol (solução de lavagem colônica), lubiprostona e bisacodil ou, em alguns países, prucaloprida, um agonista de 5-HT_4. Se uma tentativa de terapia clínica de 3-6 meses falhar, não associada com a defecção obstruída, os pacientes devem ser considerados para colectomia laparoscópica com ileorretostomia; entretanto isso não deve ser tentado se houver evidência contínua de um distúrbio de evacuação ou uma dismotilidade gastrintestinal generalizada. O encaminhamento a um centro especializado para a realização de outros testes da função colônica é indicado. A decisão de recorrer à cirurgia é facilitada na presença de megacólon e megarreto. As complicações pós-cirúrgicas consistem em obstrução do intestino delgado (11%) e escape fecal, principalmente à noite durante o primeiro ano após a cirurgia. A frequência de defecação é de 3-8 vezes por dia durante o primeiro ano, caindo para 1-3 por dia a partir do segundo ano após a cirurgia.

Os pacientes que apresentam um distúrbio combinado (evacuação e trânsito/motilidade) devem empreender retreinamento do soalho pélvico (*biofeedback* e relaxamento muscular), aconselhamento psicológico e dietético em primeiro lugar. Se os sintomas forem intratáveis apesar do *biofeedback* e da terapia clínica melhorada, colectomia e ileorretostomia devem ser consideradas tão logo o distúrbio de evacuação esteja resolvido e a terapia médica otimizada não tiver sucesso. Nos pacientes com disfunção isolada do soalho pélvico, o treinamento com *biofeedback* tem taxa de sucesso de 70-80%, medida pela aquisição de hábitos de evacuação confortáveis. As tentativas de controlar a disfunção do soalho pélvico com cirurgias (divisão do esfincter anal interno ou do músculo puborretal) ou injeções com toxina botulínica obtiveram um sucesso apenas mediano e foram, em grande parte, abandonadas.

56

Emagrecimento involuntário

Russell G. Robertson, J. Larry Jameson

O emagrecimento involuntário (EI) geralmente é insidioso e pode ter implicações importantes, porque comumente prenuncia uma doença coexistente grave. O emagrecimento clinicamente importante é definido por perdas de 4,5 kg ou > 5% do peso corporal do indivíduo ao longo de um intervalo de 6-12 meses. O EI é detectado em até 8% de todos os adultos atendidos ambulatorialmente e em 27% dos indivíduos frágeis com 65 anos ou mais. Em até 25% dos pacientes, não há uma causa identificável, apesar de investigação detalhada. Por outro lado, até 50% dos indivíduos que se queixam de emagrecimento não apresentam indícios comprovados de perda de peso. Os indivíduos sem causa detectável para o emagrecimento geralmente têm prognósticos mais favoráveis que os pacientes com causas conhecidas, principalmente quando a etiologia é neoplásica. O emagrecimento dos indivíduos idosos está associado a vários efeitos deletérios, inclusive fratura do quadril, úlceras de pressão, imunossupressão e piora do nível funcional. Como seria esperado, o emagrecimento significativo está associado a aumento da mortalidade, que pode variar de 9-38% em um intervalo de 1-2,5 anos se o paciente não receber cuidados médicos e intervenção apropriada.

FISIOLOGIA DA REGULAÇÃO DO PESO COM O ENVELHECIMENTO

(Ver também Caps. 94e e 415e.) Em indivíduos idosos saudáveis, o peso corporal total atinge níveis máximos na sexta década de vida e, em geral, permanece estável até a nona década, quando então começa a diminuir. Por outro lado, a massa corporal seca (massa sem gordura) começa a declinar a uma taxa de 0,3 kg por ano a partir da terceira década, e a taxa de declínio aumenta ainda mais a partir da idade de 60 anos nos homens e de 65 anos nas mulheres. Essas alterações da massa corporal magra refletem basicamente o declínio da secreção de hormônio do crescimento associado ao envelhecimento e, consequentemente, a redução dos níveis circulantes do fator de crescimento tipo I semelhante à insulina (IGF-I), que é observado com o envelhecimento normal. A perda de esteroides sexuais, em mulheres na menopausa e mais gradualmente com o envelhecimento nos homens, também contribui para essas alterações na composição corporal. Nos indivíduos idosos saudáveis, o aumento do tecido gorduroso equilibra a perda de massa corporal até uma idade muito avançada, quando ocorrem perdas de músculo esquelético e tecido adiposo. As alterações associadas ao envelhecimento também ocorrem no nível celular. Os telômeros encurtam, e a massa celular corporal – componente celular sem gordura – declina progressivamente com a idade.

Entre as idades de 20 e 80 anos, a ingestão calórica média diminui em até 1.200 kcal/dia nos homens e 800 kcal/dia nas mulheres. A redução da fome é um reflexo da diminuição da atividade física e da perda de massa corporal magra, que diminuem as demandas de calorias e ingestão alimentar. Várias alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento também predispõem os indivíduos idosos à perda de peso, inclusive o declínio da função quimiossensorial (olfato e gustação), a diminuição da eficiência da mastigação, o esvaziamento gástrico mais lento e as alterações do sistema neuroendócrino, inclusive as alterações dos níveis de leptina, colecistoquinina, neuropeptídeo Y e outros hormônios e peptídeos. Essas alterações estão associadas à saciedade precoce e aos declínios do apetite e da apreciação prazerosa dos alimentos. Em conjunto, todos esses fatores contribuem para a “anorexia do envelhecimento”.

CAUSAS DE EMAGRECIMENTO INVOLUNTÁRIO

A maioria das causas de EI pode ser classificada em quatro grupos: (1) neoplasias malignas; (2) doenças inflamatórias ou infecciosas crônicas; (3) distúrbios metabólicos (p. ex., hipertireoidismo e diabetes) ou (4) transtornos psiquiátricos **(Quadro 56.1)**. Em geral, o EI pode ser causado por mais de uma dessas causas. Na maioria dos estudos publicados, o EI era causado por doenças malignas em 25% dos casos e por doenças orgânicas em cerca de 30% dos casos; os casos restantes eram atribuíveis aos transtornos psiquiátricos, ao uso de fármacos ou às etiologias indefinidas.

QUADRO 56.1 **CAUSAS DE EMAGRECIMENTO INVOLUNTÁRIO**

Câncer
- Cólon
- Hepatobiliar
- Hematológico
- Pulmão
- Mama
- Geniturinário
- Ovariano
- Próstata

Distúrbios gastrintestinais
- Má absorção
- Úlcera péptica
- Doença inflamatória intestinal
- Pancreatite
- Obstrução/constipação
- Anemia perniciosa

Distúrbios endócrinos e metabólicos
- Hipertireoidismo
- Diabetes melito

Fármacos
- Sedativos
- Antibióticos
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroides
- Inibidores da recaptação da serotonina
- Metformina
- Levodopa
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- Outros fármacos

Distúrbios da boca e dos dentes
- Cáries
- Disgeusia

Fatores relacionados ao envelhecimento
- Alterações fisiológicas
- Déficit visual
- Diminuição de paladar e olfato
- Incapacidade funcional

Neurológicas
- Acidente vascular encefálico

- Feocromocitoma
- Insuficiência da suprarrenal

Distúrbios cardíacos
- Isquemia crônica
- Insuficiência cardíaca congestiva crônica

Distúrbios respiratórios
- Enfisema
- Doença pulmonar obstrutiva crônica

Insuficiência renal

Doença reumatológica

Infecções
- HIV
- Tuberculose
- Infecção parasitária
- Endocardite bacteriana subaguda

- Doença de Parkinson
- Distúrbios neuromusculares
- Demência

Sociais
- Isolamento
- Dificuldades econômicas

Psiquiátricas e comportamentais
- Depressão
- Ansiedade
- Paranoia
- Luto
- Alcoolismo
- Transtornos alimentares
- Aumento de atividade e exercícios

Idiopática

As causas malignas mais comuns de EI são tumores malignos gastrintestinais, hepatobiliares, hematológicos, pulmonares, mamários, geniturinários, ovarianos e prostáticos. Cinquenta por cento de todos os pacientes com câncer perdem algum peso corporal; um terço perde mais de 5% do seu peso corporal original e até 20% de todas as mortes por câncer são causadas diretamente pela caquexia (causada por imobilidade e/ou insuficiência cardíaca/respiratória). A incidência mais alta de emagrecimento ocorre entre os pacientes com tumores sólidos. As neoplasias malignas diagnosticadas em razão de uma perda significativa de peso geralmente têm prognóstico muito desfavorável.

Além das neoplasias malignas, os distúrbios gastrintestinais estão entre as causas mais importantes de EI. Doença ulcerosa péptica, doença inflamatória intestinal, síndromes caracterizadas por distúrbios da motilidade, pancreatite crônica, doença celíaca, constipação e gastrite atrófica são algumas das causas mais comuns. Os problemas dentários e orais podem passar despercebidos facilmente e evidenciam-se por halitose, higiene oral precária, xerostomia, incapacidade de mastigar, diminuição da força da mastigação, falha de oclusão, síndrome da articulação temporomandibular, ausência de dentes e dor causada por cáries ou abscessos.

Tuberculose, doenças fúngicas, parasitoses, endocardite bacteriana subaguda e infecção por HIV estão entre as causas bem conhecidas de EI. As doenças cardiovasculares e pulmonares causam perda de peso porque aumentam a demanda metabólica e diminuem o apetite e a ingestão calórica. A uremia causa náusea, anorexia e vômitos. As doenças do tecido conectivo podem aumentar as demandas metabólicas e alterar o equilíbrio nutricional. À medida que a incidência do diabetes melito aumenta com o envelhecimento, a glicosúria associada pode contribuir para a perda de peso. O hipertireoidismo do idoso pode evidenciar-se por manifestações simpaticomiméticas menos proeminentes e caracteriza-se por “hipertireoidismo apático” ou toxicose por T_3 **(Cap. 405)**.

Os distúrbios neurológicos, como acidentes vasculares encefálicos, tetraplegia e esclerose múltipla, podem causar disfunções viscerais e autonômicas, que podem reduzir a ingestão calórica. A disfagia causada por esses distúrbios neurológicos é um mecanismo comum. A incapacidade funcional que interfere com as atividades da vida diária (AVDs) é uma causa comum de desnutrição na população idosa. Os déficits visuais causados por doenças oftálmicas ou do sistema nervoso central (inclusive tremor) podem limitar a capacidade de preparar e ingerir as refeições. O EI pode ser uma das primeiras manifestações da demência de Alzheimer.

O isolamento e a depressão são causas importantes de EI e podem evidenciar-se por incapacidade de cuidar de si próprio, inclusive de atender às necessidades nutricionais. Uma reação metabólico-inflamatória em cadeia desencadeada pelas citocinas pode ser a causa e uma das manifestações da depressão. O luto pode ser uma causa de EI e, quando presente, é mais grave nos homens. As formas mais graves das doenças mentais, como os transtornos paranoides, podem causar ilusões quanto aos alimentos e emagrecimento. O alcoolismo pode ser uma causa importante de emagrecimento e desnutrição.

Os idosos que vivem na pobreza podem ter que escolher entre comprar comida ou usar o dinheiro para outras despesas, incluindo medicamentos. A institucionalização é um fator de risco independente, porque até 30-50% dos pacientes internados em asilos têm ingestão alimentar inadequada.

Os fármacos podem causar anorexia, náuseas, vômitos, distúrbios gastrintestinais, diarreia, ressecamento da boca e alterações gustatórias. Isso é particularmente comum nos idosos, muitos dos quais utilizam cinco ou mais fármacos simultaneamente.

AVALIAÇÃO

As quatro manifestações clínicas principais do EI são: (1) anorexia (perda do apetite); (2) sarcopenia (perda de massa muscular); (3) caquexia (uma síndrome evidenciada por emagrecimento, perdas de tecidos musculares e adiposos, anorexia e fraqueza) e (4) desidratação. A epidemia atual de obesidade aumenta a complexidade, porque o excesso de tecido adiposo pode ocultar o desenvolvimento de sarcopenia e postergar a detecção da caquexia. Se não for possível determinar o peso diretamente, a alteração dos números das roupas usadas, a confirmação da perda de peso por um parente ou amigo e a estimativa quantitativa da perda de peso fornecida pelo paciente sugerem emagrecimento real.

A avaliação inicial inclui história e exame físico detalhados, hemograma completo, dosagens das enzimas hepáticas, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, provas de função renal, provas de função tireóidea, radiografias do tórax e ultrassonografia abdominal **(Quadro 56.2)**. Também é necessário realizar exames de rastreamento para cânceres específicos para a idade, o sexo e os fatores de risco, inclusive mamografia e colonoscopia **(Cap. 100)**. Os pacientes de risco devem fazer teste para HIV. Todos os pacientes idosos com perda de peso devem fazer um rastreamento para demência e depressão por meio de instrumentos como o Miniexame do Estado Mental e a Escala de Depressão Geriátrica, respectivamente **(Cap. 11)**. A Mini Nutritional Assessment (*www.mna-elderly.com*) e a Nutrition Screening Initiative (*www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1694757/*) também estão disponíveis para a avaliação nutricional dos indivíduos idosos. Quase todos os pacientes com neoplasias malignas e > 90% dos indivíduos com outras doenças orgânicas têm no mínimo uma anormalidade laboratorial. Nos pacientes com EI expressivo, as doenças orgânicas e malignas principais são improváveis quando a avaliação inicial é absolutamente normal. A conduta recomendável é o acompanhamento cuidadoso em vez dos exames aleatórios, porque o prognóstico do emagrecimento de causa indeterminada geralmente é favorável.

QUADRO 56.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES PARA EMAGRECIMENTO INVOLUNTÁRIO

Indicações	Exames laboratoriais
Perda de 5% do peso em 30 dias	Hemograma completo
Perda de 10% do peso em 180 dias	Perfil metabólico e eletrolítico abrangente, inclusive provas das funções hepática e renal
Índice de massa corporal < 21	Provas de função tireóidea
25% das refeições rejeitadas por mais de 7 dias	Velocidade de hemossedimentação
Alteração dos ajustes das roupas	Proteína C-reativa
Alteração do apetite, do olfato ou do paladar	Ferritina
Dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, constipação, disfagia	Testes para HIV (se houver indicação)
Avaliação	**Exames radiológicos**
Exame físico completo, inclusive exame dentário	Radiografia de tórax Ultrassonografia do abdome
Revisão da medicação	
Testes de rastreamento recomendados para câncer	
Miniexame do Estado Mental[a]	
Mini-Nutritional Assessment[a]	
Nutrition Screening Initiative[a]	
Simplified Nutritional Assessment Questionnaire[a]	
Observação da alimentação[a]	
Atividades da vida diária[a]	
Atividades instrumentais da vida diária[a]	

[a] Podem ser mais específicos para a avaliação de emagrecimento em idosos.

TRATAMENTO EMAGRECIMENTO INVOLUNTÁRIO

As primeiras prioridades do tratamento do emagrecimento involuntário são identificar e tratar sistematicamente as causas subjacentes. O tratamento dos distúrbios metabólicos, psiquiátricos, infecciosos ou sistêmicos coexistentes pode ser suficiente para recuperar gradativamente o peso e o estado funcional. Os fármacos que causam náusea ou anorexia devem ser interrompidos ou substituídos, quando possível. Nos casos de EI inexplicável, os suplementos nutricionais (p. ex., bebidas hipercalóricas) revertem a perda de peso em alguns casos. Orientar os pacientes a consumir suplementos entre as refeições, em vez de junto com as refeições, pode ajudar a atenuar a supressão do apetite e facilitar o aumento da ingestão oral. Os fármacos orexígenos, anabólicos e anticitocina estão sendo investigados com essa indicação. Em pacientes selecionados, o antidepressivo mirtazapina produz aumentos significativos do peso corporal, da massa gordurosa e da concentração de leptina. Os pacientes com distúrbios debilitantes e que podem aderir a um programa de exercícios apropriados adquirem massa proteica, força e resistência musculares e podem ampliar suas capacidades de realizar as AVDs.

57

Hemorragia digestiva

Loren Laine

A hemorragia digestiva (HD) contribui para cerca de 150 hospitalizações em uma população de 100 mil indivíduos anualmente nos Estados Unidos, sendo a HD alta (HDA) aproximadamente 1,5-2 vezes mais comum do que a HD baixa (HDB). A incidência de HD diminuiu nas últimas décadas, principalmente devido a uma redução na HDA, e a mortalidade também foi reduzida para < 5%. Atualmente, é raro os pacientes morrerem por exsanguinação; em vez disso, morrem devido à descompensação de outras doenças subjacentes.

A HD se apresenta com hemorragia evidente ou oculta. A *HD evidente* se manifesta por *hematêmese*, vômito de sangue vermelho ou com a aparência de "grãos de café"; *melena*, fezes escuras, presas e de cheiro fétido; e/ou *hematoquezia*, passagem de sangue vermelho vivo ou castanho-avermelhado a partir do reto. A *HD oculta* pode ser identificada na ausência de hemorragia evidente quando os pacientes se apresentam com *sintomas de perda sanguínea ou anemia,* como tontura, síncope, angina ou dispneia; ou quando a avaliação diagnóstica de rotina revela anemia por deficiência de ferro ou um teste de sangue oculto fecal positivo. A HD também é classificada pelo sítio de hemorragia, como HDA, HDB ou HD obscura caso a origem não esteja clara.

FONTES DE HEMORRAGIA DIGESTIVA

Fontes de hemorragia digestiva alta (Quadro 57.1.) Úlceras pépticas são a causa mais comum de HDA, representando aproximadamente 50% dos casos. As lacerações de Mallory-Weiss contribuem para cerca de 5-10% dos casos. A proporção de pacientes com sangramento de varizes tem variação ampla de aproximadamente 5-40%, dependendo da população. A gastropatia hemorrágica ou erosiva (p. ex., causada por anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] ou álcool) e a esofagite erosiva com frequência provocam HDA leve, mas a ocorrência de um sangramento significativo é rara.

QUADRO 57.1 FONTES DE HEMORRAGIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Fontes de hemorragia	Proporção de pacientes, %
Úlceras	31-67

Varizes	6-39
Lacerações de Mallory-Weiss	2-8
Erosões gastroduodenais	2-18
Esofagite erosiva	1-13
Neoplasia	2-8
Ectasias vasculares	0-6
Sem origem identificada	5-14

Fonte: Dados sobre as hospitalizações do ano 2000 em diante do Am J Gastroenterol 98:1494, 2003; Gastrointest Endosc 57:AB147, 2003; 60;875, 2004; Eur J Gastroenterol Hepatol 16:177, 2004; 17:641, 2005; J Clin Gastroenterol 42:128, 2008; World J Gastroenterol 14:5046, 2008; Dig Dis Sci 54:333, 2009; Gut 60:1327, 2011; Endoscopy 44:998, 2012; J Clin Gastroenterol 48:113, 2014.

ÚLCERAS PÉPTICAS As características de uma úlcera na endoscopia fornecem informações importantes para o prognóstico. Um terço dos pacientes com sangramento ativo ou um vaso visível sem sangramento apresentam hemorragia adicional que exige cirurgia de urgência, quando tratado de maneira conservadora. Esses pacientes beneficiam-se da terapia endoscópica com eletrocoagulação bipolar, sonda térmica, terapia com injeção (p. ex., álcool absoluto, epinefrina a 1:10.000) e/ou clipes com reduções do sangramento, da estadia hospitalar, da taxa de mortalidade e dos custos. Por outro lado, os pacientes com úlceras de base limpa apresentam taxas de sangramento recorrente próximas de zero. Quando estáveis na ausência de outras razões para hospitalização, tais pacientes poderão receber alta após a endoscopia. Os pacientes sem úlceras de base limpa geralmente permanecem no hospital por três dias, porque a maioria dos episódios de sangramento recorrente ocorre em três dias.

Estudos randomizados controlados documentaram que infusão constante intravenosa de altas doses de inibidor da bomba de prótons (IBP) (*bolus* de 80 mg e infusão de 8 mg/h), destinada a manter o pH intragástrico > 6 e a aumentar a estabilidade do coágulo, diminuiu o sangramento adicional e a mortalidade em pacientes com úlceras de alto risco (sangramento ativo, vaso visível não hemorrágico, coágulo aderente) quando efetuada após terapia endoscópica. Pacientes com achados de baixo risco (mancha pigmentada plana ou base limpa) não necessitam de terapia endoscópica e recebem doses padrão de IBP oral. Aproximadamente um terço dos pacientes com úlceras hemorrágicas voltam a sangrar nos próximos 1-2 anos se não forem utilizadas estratégias de prevenção. A prevenção do sangramento recorrente focaliza os três principais fatores na patogênese da úlcera: *Helicobacter pylori*, AINEs e ácido. A erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlceras hemorrágicas diminui as taxas de recorrência de sangramento para < 5%. Caso uma úlcera hemorrágica surja em um paciente que está recebendo AINEs, estes deverão ser suspensos. Em caso de necessidade da administração dos AINEs, deve-se utilizar um inibidor seletivo da cicloxigenase 2 (COX-2) (coxibe) em conjunto com um IBP. A coterapia isolada com IBP ou o uso isolado de um coxibe está associada a uma taxa anual de recorrência do sangramento de cerca de 10% em pacientes com uma úlcera hemorrágica recente, enquanto a combinação de um coxibe e um IBP fornece posterior redução significativa no sangramento recorrente da úlcera. Pacientes com doença cardiovascular estabelecida que desenvolvem úlceras hemorrágicas enquanto estão recebendo baixas doses de ácido acetilsalicílico deverão reiniciar o seu uso assim que possível após o seu episódio de sangramento (1-7 dias). Um ensaio randomizado mostrou que o fato de não se reiniciar o tratamento com ácido acetilsalicílico foi associado a uma diferença não significativa em um novo sangramento (5% vs. 10% em 30 dias), porém a um aumento significativo na mortalidade em 30 dias (9% vs. 1%) e 8 semanas (13% vs. 1%), quando comparado à reinstituição imediata do ácido acetilsalicílico. Os pacientes com úlceras hemorrágicas não relacionadas ao *H. pylori* ou AINEs deverão permanecer sob terapia com IBP indefinidamente. **As úlceras pépticas são discutidas no Capítulo 348.**

LACERAÇÕES DE MALLORY-WEISS O histórico clássico inclui vômitos, ânsia de vômitos ou tosse que antecedem a hematêmese, especialmente em um paciente alcoolista. O sangramento a partir dessas lacerações, que em geral se localizam na porção gástrica da junção gastresofágica, estanca espontaneamente em 80-90% dos pacientes e reincide em apenas 0-10%. A terapia endoscópica é indicada para as lacerações de Mallory-Weiss com sangramento ativo. A terapia angiográfica com embolização e intervenção cirúrgica com sutura da laceração raramente é necessária. **As lacerações de Mallory-Weiss são discutidas no Capítulo 347.**

VARIZES ESOFÁGICAS Os pacientes com hemorragia por varizes apresentam resultados piores do que os pacientes com HDA de outras origens. Recomenda-se a endoscopia urgente em 12 horas na cirrose com HDA, e, na presença de varizes esofágicas, a ligação endoscópica é realizada e uma medicação IV vasoativa (p. ex., *bolus* de 50 μg e infusão de 50 μg/h de octreotida) é administrada por 2-5 dias. A combinação da terapia endoscópica e clínica parece ser superior a qualquer terapia isolada na redução da hemorragia recorrente. Em pacientes com doença hepática avançada (p. ex., classe C de Child-Pugh com escore 10-13), deve-se considerar seriamente a realização de um *shunt* intra-hepático transjugular peritoneal (TIPS) durante os primeiros 1-2 dias de hospitalização, pois ensaios randomizados mostram reduções significativas na hemorragia recorrente e na mortalidade, quando comparado à terapia endoscópica e clínica padrão. Em longo prazo, o tratamento com betabloqueadores não seletivos somado à ligação endoscópica é recomendado, porque a combinação da terapia médica e endoscópica é mais eficiente do que cada uma isoladamente na redução da hemorragia recorrente das varizes esofágicas.

Nos pacientes que apresentam sangramento persistente ou recorrente, apesar da terapia endoscópica e clínica, recomenda-se o TIPS. A cirurgia de descompressão (p. ex., *shunt* esplenorrenal distal) poderá ser considerada em vez do TIPS em pacientes com cirrose bem compensada.

A hipertensão portal também é responsável pela hemorragia de varizes gástricas, varizes nos intestinos delgado e grosso, gastropatia hipertensiva portal e enterocolopatia. A hemorragia de varizes gástricas devida à cirrose é tratada com injeção endoscópica de adesivo tissular (p. ex., *n*-butil cianoacrilato), quando disponível; caso contrário, é realizado o TIPS.

GASTROPATIA HEMORRÁGICA E EROSIVA ("GASTRITE") A gastropatia hemorrágica e erosiva, normalmente conhecida como gastrite, refere-se às erosões e hemorragias subepiteliais visualizadas durante uma endoscopia. Essas são lesões mucosas e não causam hemorragias importantes devido à ausência de artérias e veias na mucosa. As erosões ocorrem em vários contextos clínicos, dos quais os mais importantes são o uso de AINEs, a ingestão de álcool e o estresse. Metade dos pacientes que ingerem AINEs cronicamente exibe erosões, enquanto até 20% dos pacientes com ingestão ativa de álcool e sintomas de HDA apresentam evidências de erosões ou hemorragias subepiteliais.

A lesão da mucosa gástrica relacionada com o estresse ocorre apenas em pacientes extremamente enfermos, como aqueles que sofreram traumatismo grave, grande cirurgia, queimaduras que atingem mais de 33% da superfície corporal, doença intracraniana grave ou doença clínica grave (i.e., dependência do respirador, coagulopatia). A hemorragia grave não se desenvolve, a menos que aconteça a ulceração. A taxa de mortalidade nesses pacientes é bastante elevada em consequência de suas doenças subjacentes graves.

A incidência de hemorragia por lesão da mucosa gástrica ligada ao estresse reduziu drasticamente nos últimos anos, mais provavelmente em decorrência da melhor assistência prestada aos pacientes criticamente enfermos. A profilaxia farmacológica para a hemorragia pode ser considerada no caso dos pacientes de alto risco mencionados anteriormente. Metanálises de ensaios randomizados indicam que os IBPs são mais eficazes do que os antagonistas do receptor de H_2 na redução da HDA evidente e clinicamente importante sem diferenças na mortalidade ou na pneumonia nosocomial.

OUTRAS CAUSAS Outras causas menos frequentes de HDA compreendem a duodenite erosiva, neoplasias, fístulas aortoentéricas, lesões vasculares (incluindo telangiectasias hemorrágicas hereditárias [Osler-Weber-Rendu] e ectasia vascular do antro gástrico ["estômago em melancia"]), lesão de Dieulafoy (na qual um vaso aberrante na mucosa sangra em decorrência de um defeito puntiforme na mucosa), gastropatia por prolapso

(prolapso do estômago proximal para dentro do esôfago com o esforço para vomitar, especialmente em alcoolistas) e hemobilia ou suco pancreático hemorrágico (sangramento do ducto colédoco ou do ducto pancreático).

Fontes de hemorragia no intestino delgado As fontes hemorrágicas no intestino delgado (sangramento a partir de locais fora do alcance do endoscópio superior comum) são geralmente de difícil diagnóstico e respondem pela maioria dos casos de HD obscura. Felizmente, o sangramento no intestino delgado é raro. As causas mais comuns em adultos são as ectasias vasculares, os tumores (p. ex., tumor estromal gastrintestinal, carcinoide, adenocarcinoma, linfoma, metástases) e as erosões e úlceras induzidas por AINEs. As outras causas menos comuns em adultos incluem doença de Crohn, infecção, isquemia, vasculite, varizes do intestino delgado, divertículos, divertículo de Meckel, cistos de duplicação e intussuscepção.

O divertículo de Meckel é a causa mais comum de HDB significativa em crianças, diminuindo a sua frequência como causa de hemorragia com a idade. Em adultos com < 40-50 anos, os tumores de intestino delgado frequentemente contribuem para a HD obscura; nos pacientes com > 50-60 anos, as ectasias vasculares e as lesões induzidas por AINEs costumam ser as mais responsáveis.

As ectasias vasculares devem ser tratadas com terapia endoscópica, quando possível. Embora os compostos de estrogênio/progesterona tenham sido usados para as ectasias vasculares, um amplo estudo duplo-cego mostrou ausência de benefício na prevenção de sangramento recorrente. A octreotida também é utilizada, com base em séries de casos, porém não em ensaios randomizados. Um ensaio randomizado mostrou benefícios significativos da talidomida e aguarda posterior confirmação. Outras lesões isoladas, como tumores, costumam ser tratadas com ressecção cirúrgica.

Fontes de hemorragia no cólon As hemorroidas provavelmente são a causa mais frequente de HDB; as fissuras anais também causam sangramento leve e dor. Quando esses distúrbios anais locais, que raramente exigem hospitalização, são excluídos, as causas mais comuns de HDB em adultos são divertículos, ectasias vasculares (especialmente no cólon proximal de pacientes com > 70 anos), neoplasias (principalmente adenocarcinoma), colite (doença inflamatória intestinal isquêmica, infecciosa, idiopática) e hemorragia pós-polipectomia. Causas menos comuns incluem úlceras ou colite induzidas por AINEs, proctopatia por radiação, síndrome da úlcera retal solitária, trauma, varizes (mais comumente retal), hiperplasia nodular linfoide, vasculite e fístulas aortocólicas. Em crianças e adolescentes, as causas colônicas mais comuns de HD significativa são a doença inflamatória intestinal e pólipos juvenis.

O sangramento diverticular tem início súbito, em geral indolor, por vezes maciço e, com frequência, a partir do cólon direito; uma hemorragia crônica ou oculta não é típica. Relatos clínicos sugerem que os divertículos colônicos hemorrágicos param de sangrar espontaneamente em cerca de 80% dos pacientes e, em acompanhamento prolongado, voltam a sangrar em aproximadamente 15-25%. Séries de casos sugerem que a terapia endoscópica pode diminuir a hemorragia recorrente no raro caso em que a colonoscopia identifica o divertículo hemorrágico específico. Quando a hemorragia diverticular é observada na angiografia, a embolização arterial transcateter por técnica superseletiva interrompe a hemorragia na maioria dos pacientes. Quando o sangramento persiste ou recorre, indica-se ressecção cirúrgica segmentar.

O sangramento de ectasias vasculares do cólon direito no idoso pode ser evidente ou oculto; tende a ser crônico e apenas ocasionalmente é hemodinamicamente significativo. A terapia hemostática endoscópica pode ser útil no tratamento da ectasia vascular, bem como de úlceras hemorrágicas discretas e da hemorragia pós-polipectomia. Em geral, a terapia cirúrgica é necessária para o caso de um sangramento intenso, persistente ou recorrente a partir de uma grande variedade de fontes colônicas de HD que não podem ser tratadas por meios clínicos, angiográficos ou endoscópicos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Hemorragia digestiva

AVALIAÇÃO INICIAL

A determinação da frequência cardíaca e da pressão arterial é o melhor meio para avaliar inicialmente um paciente com HD. O sangramento clinicamente significativo leva a alterações posturais na frequência cardíaca ou pressão arterial, taquicardia e, por fim, hipotensão, com o paciente deitado. Por outro lado, o nível de hemoglobina não cai imediatamente no caso de uma HD aguda, devido às reduções proporcionais nos volumes plasmático e eritrocitário (i.e., “os indivíduos perdem sangue total”). Assim, a hemoglobina pode se apresentar normal ou apenas levemente diminuída à apresentação inicial de um episódio hemorrágico grave. Conforme o fluido extravascular penetra no espaço vascular para equilibrar o volume, a hemoglobina cai, porém esse processo poderá levar até 72 horas. A transfusão é recomendada quando a hemoglobina cai abaixo de 7 g/dL, com base em um amplo ensaio randomizado, mostrando que essa estratégia de transfusão restritiva reduz a hemorragia recorrente e a morte na HDA quando comparada a um limiar de transfusão de 9 g/dL. Pacientes com HD crônica e lenta podem apresentar valores muito baixos de hemoglobina, apesar da pressão sanguínea e frequência cardíaca normais. Com o aparecimento de anemia por deficiência de ferro, o volume corpuscular médio será baixo e o índice de anisocitose irá aumentar.

DISTINÇÃO ENTRE HDA E HDB

A hematêmese indica uma origem da hemorragia no trato digestivo superior (acima do ligamento de Treitz). A melena indica a presença de sangue no trato digestivo por pelo menos 14 horas, e por até 3-5 dias. Quanto mais proximal for o local da hemorragia, mais provável será a ocorrência de melena. A hematoquezia geralmente representa uma fonte de sangramento no trato digestivo inferior, embora uma lesão no trato digestivo superior possa sangrar tão rapidamente que o sangue ultrapasse o intestino antes que a melena se desenvolva. Quando é um sintoma de apresentação da HDA, a hematoquezia está associada à instabilidade hemodinâmica e queda da hemoglobina. As lesões hemorrágicas do intestino delgado podem apresentar-se como melena ou hematoquezia. Outros indícios de HDA incluem ruídos intestinais hiperativos e uma elevação do nitrogênio ureico sanguíneo (devido à depleção de volume e absorção de proteínas sanguíneas no intestino delgado).

Um aspirado nasogástrico sem sangue pode ser observado em até aproximadamente 18% dos pacientes com HDA, geralmente a partir de uma fonte duodenal. Mesmo um aspecto tinto de bile não exclui uma lesão hemorrágica pós-pilórica, porque os relatos de bile no aspirado são incorretos em cerca de 50% dos casos. O exame para sangue oculto, no aspirado que não exibe sangue macroscópico, é inútil.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA HDA (FIG. 57.1.)

Na apresentação, os pacientes geralmente são classificados como de alto ou baixo risco para hemorragia posterior e óbito. Características básicas preditoras de hemorragia recorrente incluem comprometimento hemodinâmico (taquicardia ou hipotensão), idade avançada e comorbidades. A infusão de IBP poderá ser considerada no momento da apresentação: ela reduz os estigmas da úlcera de alto risco (p. ex., hemorragia ativa) e a necessidade de terapia endoscópica, porém não melhora o prognóstico clínico, como posteriores hemorragia, cirurgia ou óbito. O tratamento para melhorar a visualização endoscópica com o agente pró-motilidade eritromicina, 250 mg, administrados por via intravenosa, cerca de 30 minutos antes da endoscopia, também pode ser considerado: ele causa um pequeno, porém significativo, aumento no campo diagnóstico e diminui nas segundas endoscopias, porém não está provado que reduza posterior hemorragia ou óbito. Pacientes cirróticos que se apresentam com HDA devem receber antibióticos (p. ex., quinolona, ceftriaxona) e iniciar um medicamento vasoativo (octreotida, terlipressina, somatostatina, vapreotida) no momento da apresentação, mesmo antes da endoscopia. Os antibióticos reduzem as infecções bacterianas, a hemorragia recorrente e a mortalidade nessa população, e parece que os medicamentos vasoativos melhoram o controle da hemorragia nas primeiras 12 horas após a apresentação.

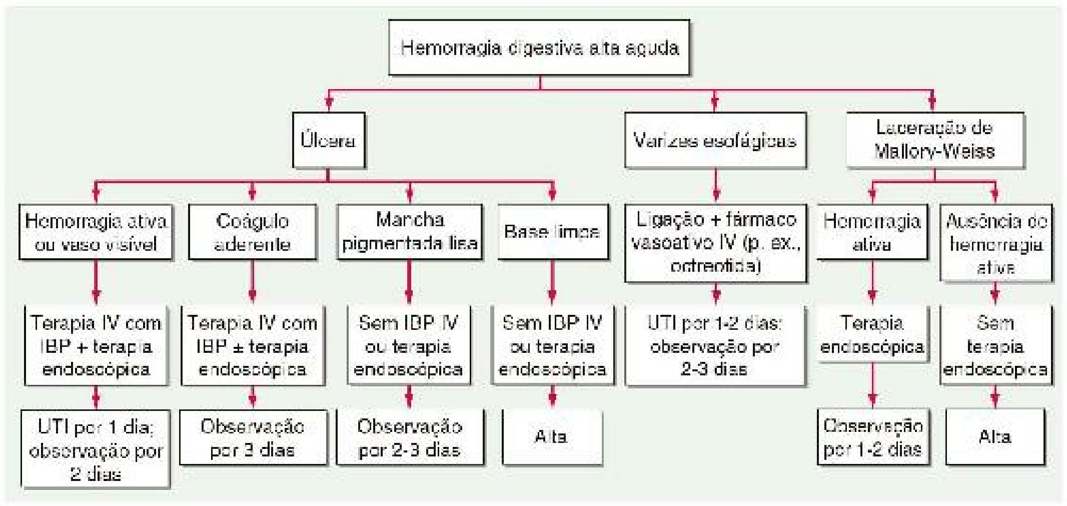
Hemorragia digestiva alta aguda
Úlcera
Varizes esofágicas
Laceração de Mallory-Weiss
Hemorragia ativa ou vaso visível
Coágulo aderente
Mancha pigmentada lisa
Base limpa
Ligação + fármaco vasoativo IV (p. ex., octreotida)
Hemorragia ativa
Ausência de hemorragia ativa
Terapia IV com IBP + terapia endoscópica
Terapia IV com IBP ± terapia endoscópica
Sem IBP IV ou terapia endoscópica
Sem IBP IV ou terapia endoscópica
UTI por 1-2 dias; observação por 2-3 dias
Terapia endoscópica
Sem terapia endoscópica
UTI por 1 dia; observação por 2 dias
Observação por 3 dias
Observação por 2-3 dias
Alta
Observação por 1-2 dias
Alta

FIGURA 57.1 Algoritmo sugerido para pacientes com hemorragia digestiva alta aguda. Recomendações em nível de tratamento e período de alta assumem que o paciente esteja estabilizado sem hemorragia posterior ou outros problemas médicos concomitantes. UTI, unidade de terapia intensiva; IBP, inibidor da bomba de prótons; IV, intravenosa.

A endoscopia alta deverá ser realizada em até 24 horas na maioria dos pacientes com HDA. Os pacientes de alto risco (p. ex., instabilidade hemodinâmica, cirrose) podem se beneficiar de uma endoscopia mais urgente em até 12 horas. A endoscopia precoce também é benéfica para pacientes de baixo risco nos casos de tomadas de decisões. Os pacientes com hemorragia grave e achados endoscópicos de alto risco (p. ex., varizes, úlceras com sangramento ativo ou um vaso visível) beneficiam-se da terapia hemostática endoscópica, enquanto os pacientes com lesões de baixo risco (p. ex., úlceras com base limpa, lacerações de Mallory-Weiss não hemorrágicas, gastropatia erosiva ou hemorrágica) que apresentam sinais vitais e hemoglobina estáveis e nenhum outro problema clínico, podem receber alta.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA HDB (FIG. 57.2)

Pacientes com hematoquezia e instabilidade hemodinâmica deverão ser submetidos à endoscopia alta para descartar uma origem no trato digestivo superior antes da avaliação do trato digestivo inferior.

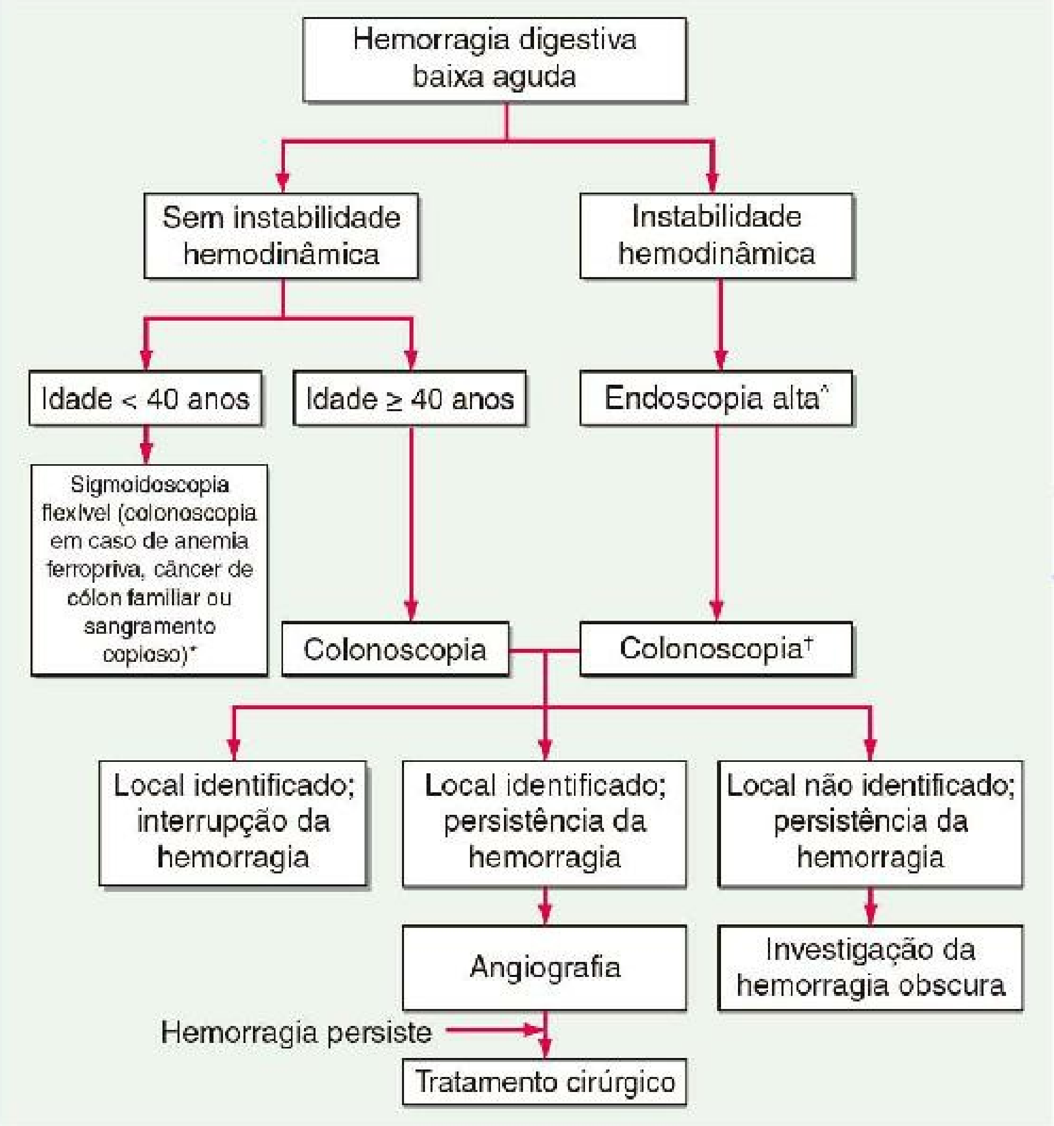
Hemorragia digestiva baixa aguda
Sem instabilidade hemodinâmica
Instabilidade hemodinâmica
Idade < 40 anos
Idade ≥ 40 anos
Endoscopia alta^
Sigmoidoscopia flexível (colonoscopia em caso de anemia ferropriva, câncer de cólon familiar ou sangramento copioso)*
Colonoscopia
Colonoscopia†
Local identificado; interrupção da hemorragia
Local identificado; persistência da hemorragia
Local não identificado; persistência da hemorragia
Angiografia
Investigação da hemorragia obscura
Hemorragia persiste
Tratamento cirúrgico

FIGURA 57.2 Algoritmo sugerido para pacientes com hemorragia digestiva baixa aguda. *Alguns sugerem a colonoscopia para qualquer grau de hemorragia retal também para pacientes < 40 anos. ^Caso a endoscopia digestiva superior evidencie a origem definitiva, nenhuma avaliação posterior será necessária. †Caso a hemorragia grave não permita o tempo necessário para a lavagem colônica, passar à angiografia.

A colonoscopia após solução de lavagem oral é o procedimento de escolha para a maioria dos pacientes internados com HDB, a menos que o sangramento seja maciço, caso em que a angiografia é recomendada. A sigmoidoscopia é usada principalmente em pacientes com < 40 anos de idade com sangramento mínimo. Em pacientes que não tiveram a origem identificada na colonoscopia, os estudos de imagem deverão ser empregados. A cintilografia com eritrócitos marcados com ^{99m}Tc permite a varredura repetida por até 24 horas e pode identificar a localização geral do sangramento. Entretanto, as cintilografias com radionuclídeos devem ser interpretadas com cautela, porque os resultados, especialmente nas imagens tardias, são altamente variáveis. A angiotomografia computadorizada (angioTC) com multidetectores é uma técnica cada vez mais utilizada que é provavelmente superior à cintilografia nuclear. Na HDB ativa, a angiografia pode detectar o local do sangramento (extravasamento de contraste para o interior do intestino) e permite o tratamento com embolização. Mesmo após a interrupção do sangramento, a angiografia pode identificar lesões com vasculatura anormal, tais como ectasias vasculares ou tumores.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA HD OBSCURA

A HD obscura é definida como sangramento persistente ou recorrente para o qual não foi identificada origem alguma por meio dos exames endoscópicos e radiográficos com contrastes rotineiros; pode ser clara (melena, hematoquezia) ou oculta (anemia ferropriva). As normas atuais sugerem a angiografia como o teste inicial para a hemorragia obscura grave e a cápsula endoscópica com vídeo, que permite o exame de todo o intestino delgado, para todos os outros tipos. A enteroscopia forçada, geralmente realizada com um colonoscópio pediátrico para inspecionar todo o duodeno e o jejuno proximal também pode ser considerada como uma avaliação inicial. Uma revisão sistemática de 14 ensaios comparando a enteroscopia forçada com a cápsula revelou “achados clinicamente significativos” em 26 e 56% dos pacientes, respectivamente. Contudo, diferentemente da endoscopia, a falta de controle da cápsula impede sua manipulação e visualização completa do intestino; além disso, não se pode coletar amostras de tecido nem instituir tratamento.

Se a cápsula endoscópica apresentar resultado positivo, o procedimento será ditado pelo achado. Se a cápsula endoscópica for negativa, as recomendações atuais sugerem que os pacientes sejam observados ou, caso o seu curso clínico indique (p. ex., hemorragia recorrente, necessidade de transfusões ou hospitalização), sejam submetidos a testes posteriores. A enteroscopia “profunda” (p. ex., enteroscopia de balão duplo, balão simples e espiral) é geralmente o próximo teste a ser realizado em pacientes com HD obscura clinicamente importante porque ela permite que o endoscopista examine, obtenha espécimes e forneça tratamento para parte ou totalidade do intestino delgado. A TC e a enterografia por ressonância magnética também são usadas para examinar o intestino delgado. Outras técnicas de imagem que são algumas vezes utilizadas na avaliação da HD obscura incluem a cintilografia de eritrócitos marcados com ^{99m}Tc, a angioTC com multidetector, a angiografia e a cintilografia com pertecnetato-^{99m}Tc para o divertículo de Meckel (especialmente em pacientes jovens). Caso todos os exames sejam inconclusivos, a endoscopia intraoperatória estará indicada para os pacientes com sangramento persistente ou recorrente grave que necessitem de transfusões repetidas.

TESTE DE SANGUE OCULTO NAS FEZES POSITIVO

O teste do sangue oculto fecal é recomendado apenas para o rastreamento de câncer colorretal e pode ser usado inicialmente aos 50 anos de idade em adultos com risco médio e começando aos 40 anos em adultos que possuem um parente de primeiro grau com neoplasia colorretal e idade ≥ 60 anos, ou dois parentes de segundo grau com câncer colorretal. Um teste positivo indica a realização de uma colonoscopia. Quando a avaliação do cólon é negativa, o acompanhamento posterior não é recomendado, salvo na presença de anemia ferropriva ou de sintomas gastrintestinais.

58

Icterícia

Savio John, Daniel S. Pratt

A icterícia é uma coloração amarelada dos tecidos, decorrente do depósito de bilirrubina. O depósito tecidual de bilirrubina acontece apenas na presença de hiperbilirrubinemia sérica, sendo um sinal de doença hepática ou, com menor frequência, de um distúrbio hemolítico. O grau de elevação da bilirrubina sérica pode ser estimado pelo exame físico. Aumentos discretos na bilirrubina sérica são mais bem detectados ao exame das escleras, que têm uma afinidade particular pela bilirrubina em razão do seu alto conteúdo de elastina. A presença de escleras ictéricas indica nível de bilirrubina sérica de no mínimo 51 μmol/L (3 mg/dL). A capacidade de detectar a esclera ictérica é dificultada quando a sala de exame possui iluminação fluorescente. Se o médico suspeita de escleras ictéricas, um segundo local para examinar é sob a língua. À medida que os níveis séricos de bilirrubina aumentam, a pele se torna amarelada nos pacientes de pele clara e mesmo esverdeada quando o processo é de longa duração; a coloração esverdeada é produzida por oxidação da bilirrubina em biliverdina.

O diagnóstico diferencial para a coloração amarelada da pele é limitado. Além da icterícia, devem ser considerados carotenodermia, uso do medicamento quinacrina e exposição excessiva a fenóis. A carotenodermia é a coloração amarelada imposta à pele de indivíduos saudáveis que consomem quantidades excessivas de vegetais e frutas que contêm caroteno, como cenoura, vegetais folhosos, abóbora, pêssego e laranja. Na icterícia, a coloração amarela da pele se distribui de maneira uniforme pelo corpo, enquanto, na carotenodermia, o pigmento concentra-se em palmas, plantas, fronte e pregas nasolabiais. A carotenodermia pode ser diferenciada da icterícia pela ausência de pigmentação das escleras. A quinacrina provoca uma coloração amarelada da pele em 4-37% dos pacientes tratados.

Outro indicador sensível do aumento de bilirrubina sérica é o escurecimento da urina, que decorre da excreção renal de bilirrubina conjugada. Com frequência, os pacientes descrevem a urina como tendo cor de chá ou de refrigerantes do tipo cola. A bilirrubinúria indica elevação da fração direta da bilirrubina sérica e, portanto, presença de doença hepática.

Os níveis séricos de bilirrubina aumentam quando há desequilíbrio entre a produção e a depuração de bilirrubina. Uma avaliação lógica do paciente ictérico requer uma compreensão da produção e do metabolismo da bilirrubina.

PRODUÇÃO E METABOLISMO DA BILIRRUBINA

(Ver também Cap. 359.) A bilirrubina, um pigmento tetrapirrólico, é um produto da degradação do heme (ferroprotoporfirina IX). Cerca de 70-80% dos 250-300 mg de bilirrubina produzidos a cada dia derivam da degradação da hemoglobina em eritrócitos senis. O restante advém de células eritroides prematuramente destruídas na medula óssea e do *turnover* das hemoproteínas, como a mioglobina e os citocromos, encontradas nos tecidos corporais.

A formação de bilirrubina ocorre nas células reticuloendoteliais, principalmente no baço e fígado. A primeira reação, catalisada pela enzima microssômica heme oxigenase, cliva de modo oxidativo a ponte α do grupo porfirina e abre o anel do heme. Os produtos finais dessa reação são a biliverdina, o monóxido de carbono e o ferro. A segunda reação, catalisada pela enzima citossólica biliverdina redutase, reduz a ponte de metileno central da biliverdina e a converte em bilirrubina. A bilirrubina formada nas células reticuloendoteliais é praticamente insolúvel em água, o que decorre de uma ligação de hidrogênio interna firme entre a fração hidrossolúvel da bilirrubina – isto é, a ligação dos grupos carboxila do ácido propiônico na metade dipirrólica da molécula, com os grupos imino e lactâmico da metade oposta. Essa configuração bloqueia o acesso de solvente aos resíduos polares da bilirrubina e dirige os resíduos hidrofóbicos para fora. Para ser transportada no sangue, a bilirrubina deve estar solubilizada. A solubilização é obtida pela ligação reversível, não covalente da bilirrubina à albumina. A bilirrubina não conjugada ligada a albumina é transportada ao fígado. Ali, a bilirrubina – mas não a albumina – é absorvida pelos hepatócitos por meio de processo que, ao menos em parte, envolve transporte pela membrana mediado por carreador. Ainda não se identificou qualquer transportador específico da bilirrubina **(Cap. 359, Fig. 359.1)**.

Após entrar no hepatócito, a bilirrubina não conjugada é ligada no citosol a diversas proteínas, incluindo a superfamília da glutationa S-transferase. Essas proteínas atuam tanto para reduzir o refluxo de bilirrubina para o soro quanto para apresentá-la à conjugação. No retículo endoplasmático, a bilirrubina é solubilizada por conjugação com o ácido glicurônico, um processo que rompe as ligações internas de hidrogênio e forma monoglicuronídeo e diglicuronídeo de bilirrubina. A conjugação do ácido glicurônico com a bilirrubina é catalisada pela bilirrubina uridina difosfato glicuronosil transferase (UDPGT). Os conjugados de bilirrubina, agora hidrofílicos, difundem-se do retículo endotelial para a membrana canalicular, em que o monoglicuronídeo e o diglicuronídeo de bilirrubina são ativamente transportados para dentro da bile canalicular por um mecanismo dependente de energia que envolve a proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 2 (MRP2).

A bilirrubina conjugada excretada dentro da bile drena para o duodeno e atravessa inalterada a parte proximal do intestino delgado. A bilirrubina conjugada não é captada pela mucosa intestinal. Quando atinge a parte distal do íleo e o cólon, a bilirrubina conjugada é hidrolisada em bilirrubina não conjugada pelas β-glicuronidases bacterianas. A bilirrubina não conjugada é reduzida pela flora bacteriana intestinal normal para formar um grupo de tetrapirróis incolores chamados *urobilinogênios*. Cerca de 80-90% desses produtos são excretados nas fezes, quer na forma inalterada, quer oxidados em derivados alaranjados denominados *urobilinas*. Os 10-20% restantes dos urobilinogênios são absorvidos passivamente, penetram no sangue venoso portal e são reexcretados pelo fígado. Uma pequena fração (geralmente < 3 mg/dL) escapa da captação hepática e é filtrada pelos glomérulos renais, sendo excretada na urina.

DOSAGEM DA BILIRRUBINA SÉRICA

Os termos *bilirrubina direta* e *bilirrubina indireta*, ou seja, respectivamente, bilirrubinas conjugada e não conjugada, baseiam-se na reação original de van den Bergh. Essa técnica, ou uma variação dela, ainda é usada em muitos laboratórios de análise clínica para determinar o nível sérico de bilirrubina. Em tal exame, a bilirrubina é exposta ao ácido sulfanílico diazotizado, dividindo-se em dois azopigmentos dipirrilmetenos relativamente estáveis, com absorção máxima a 540 nm, o que permite a análise fotométrica. A fração direta é a que reage com o ácido sulfanílico diazotizado na ausência de uma substância aceleradora, como o álcool. A fração direta fornece um valor aproximado de bilirrubina conjugada no soro. A bilirrubina sérica *total* é a quantidade que reage após a adição de álcool. A fração indireta é a diferença entre os níveis das bilirrubinas total e direta e é uma estimativa da bilirrubina não conjugada no soro.

Com o método de van den Bergh, a concentração normal de bilirrubina sérica geralmente é < 17 μmol/L (< 1 mg/dL). Até 30%, ou 5,1 μmol/L (0,3 mg/dL), do total podem ser de bilirrubina de reação direta (conjugada). As concentrações totais de bilirrubina sérica situam-se entre 3,4 e 15,4 μmol/L (0,2 e 0,9 mg/dL) em 95% de uma população normal.

Diversas novas técnicas, embora de realização menos conveniente, aumentaram consideravelmente nossa compreensão sobre o metabolismo da bilirrubina. Em primeiro lugar, estudos que utilizaram esses métodos demostraram que, em pessoas normais ou naquelas com síndrome de Gilbert, quase 100% da bilirrubina sérica são não conjugados; < 3% são compostos de bilirrubina monoconjugada. Em segundo lugar, em pacientes ictéricos com doença hepatobiliar, a concentração sérica de bilirrubina total medida por esses novos métodos com maior precisão é menor do que os valores encontrados com os métodos diazo. Esse achado sugere que há compostos diazo-positivos além da bilirrubina no soro dos pacientes com doença hepatobiliar. Em terceiro lugar, esses exames indicam que, nos pacientes ictéricos com doença hepatobiliar, os monoglicuronídeos da bilirrubina predominam sobre os diglicuronídeos. Em quarto lugar, parte da fração da bilirrubina de reação direta inclui a bilirrubina conjugada que está ligada de forma covalente à albumina. Essa fração de bilirrubina ligada à albumina (*fração delta* ou *biliproteína*) representa uma parte importante da bilirrubina sérica total em pacientes com colestase e distúrbios hepatobiliares. A fração delta se forma no soro quando a excreção hepática de glicuronídeos de bilirrubina está comprometida e estes se acumulam no soro. Em razão de sua estreita ligação à albumina, a taxa de depuração da delta bilirrubina do soro aproxima-se da meia-vida da albumina (12-14 dias) em vez da meia-vida curta da bilirrubina (cerca de 4 horas).

A meia-vida prolongada da bilirrubina conjugada ligada à albumina é responsável por dois fatos anteriormente enigmáticos, observados em indivíduos ictéricos com doença hepática: (1) que alguns pacientes com hiperbilirrubinemia conjugada não apresentam bilirrubinúria durante a fase de recuperação de suas doenças porque a bilirrubina está ligada de forma covalente à albumina e, por conseguinte, não é filtrada pelos glomérulos renais, e (2) que o nível elevado de bilirrubina sérica diminui mais lentamente que o esperado em alguns pacientes que, de outra forma, parecem estar se recuperando de maneira satisfatória. Em um período tardio na fase de recuperação dos distúrbios hepatobiliares, toda a bilirrubina conjugada pode estar na forma ligada à albumina.

DOSAGEM DA BILIRRUBINA URINÁRIA

A bilirrubina não conjugada sempre está ligada à albumina no soro e não é filtrada pelo rim nem encontrada na urina. A bilirrubina conjugada é filtrada no glomérulo, sendo a maior parte reabsorvida pelos túbulos proximais; uma pequena fração é excretada na urina. Qualquer bilirrubina encontrada na urina é conjugada. A presença da bilirrubinúria implica na existência de doença hepática. O teste urinário com fita de imersão fornece as mesmas informações que o fracionamento da bilirrubina sérica, e é muito acurado. É possível haver resultado falso-negativo em paciente com colestase prolongada em razão da predominância de delta bilirrubina, com ligação covalente à albumina e que, consequentemente, não é filtrada pelos glomérulos renais.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Icterícia

O objetivo deste capítulo não é realizar uma revisão enciclopédica de todos os quadros que causam icterícia. A intenção é oferecer um arcabouço que auxilie o médico a avaliar o paciente com icterícia de forma lógica (Fig. 58.1).

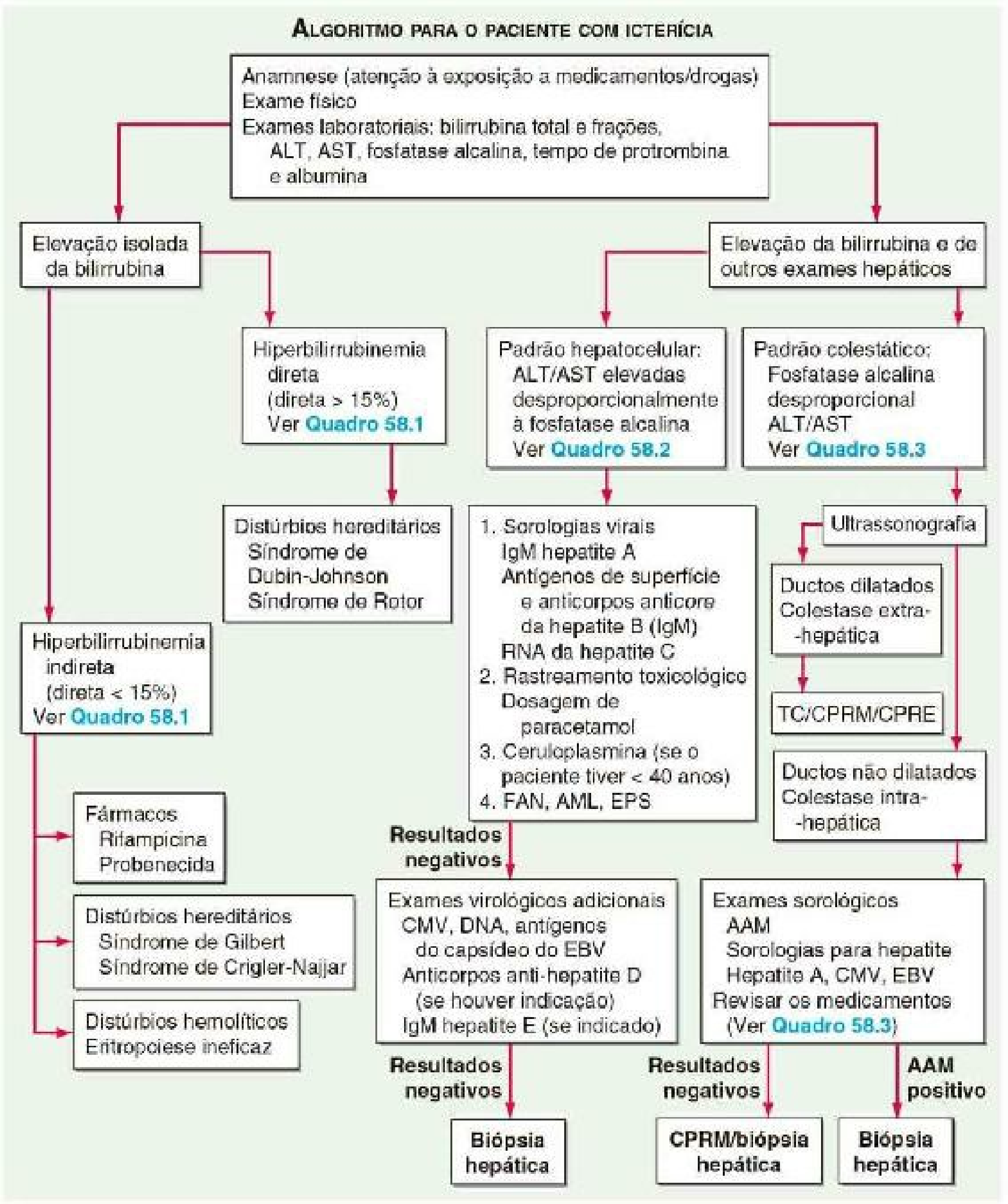
ALGORITMO PARA O PACIENTE COM ICTERÍCIA
Anamnese (atenção à exposição a medicamentos/drogas)
Exame físico
Exames laboratoriais: bilirrubina total e frações, ALT, AST, fosfatase alcalina, tempo de protrombina e albumina
Elevação isolada da bilirrubina
Elevação da bilirrubina e de outros exames hepáticos
Hiperbilirrubinemia direta (direta > 15%) Ver Quadro 58.1
Padrão hepatocelular: ALT/AST elevadas desproporcionalmente à fosfatase alcalina Ver Quadro 58.2
Padrão colestático: Fosfatase alcalina desproporcional ALT/AST Ver Quadro 58.3
Distúrbios hereditários Síndrome de Dubin-Johnson Síndrome de Rotor
1. Sorologias virais IgM hepatite A Antígenos de superfície e anticorpos anticore da hepatite B (IgM) RNA da hepatite C
2. Rastreamento toxicológico Dosagem de paracetamol
3. Ceruloplasmina (se o paciente tiver < 40 anos)
4. FAN, AML, EPS
Ultrassonografia
Ductos dilatados Colestase extra-hepática
TC/CPRM/CPRE
Ductos não dilatados Colestase intra-hepática
Hiperbilirrubinemia indireta (direta < 15%) Ver Quadro 58.1
Fármacos Rifampicina Probenecida
Distúrbios hereditários Síndrome de Gilbert Síndrome de Crigler-Najjar
Distúrbios hemolíticos Eritropoiese ineficaz
Resultados negativos
Exames virológicos adicionais CMV, DNA, antígenos do capsídeo do EBV Anticorpos anti-hepatite D (se houver indicação) IgM hepatite E (se indicado)
Exames sorológicos AAM Sorologias para hepatite Hepatite A, CMV, EBV Revisar os medicamentos (Ver Quadro 58.3)
Resultados negativos
Resultados negativos
AAM positivo
Biópsia hepática
CPRM/biópsia hepática
Biópsia hepática

FIGURA 58.1 Avaliação do paciente com icterícia. ALT, alanina aminotransferase; AAM, anticorpo antimitocondrial; FAN, fator antinuclear; AST, aspartato aminotransferase; CMV, citomegalovírus; EBV, vírus de Epstein-Barr; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; AML, anticorpo antimúsculo liso; EPS, eletroforese de proteínas séricas; TC, tomografia computadorizada.

Em resumo, a etapa inicial é realizar os exames de sangue apropriados para determinar se o paciente apresenta elevação isolada da bilirrubina sérica. Se for esse o caso, essa elevação é formada por aumento da fração não conjugada ou da conjugada? Quando a hiperbilirrubinemia é acompanhada por outras anormalidades dos exames hepáticos, o médico deve estabelecer se o distúrbio é hepatocelular ou colestático. Sendo colestático, se é intra ou extra-hepático. Todas essas questões podem ser respondidas com anamnese minuciosa, exame físico e interpretação correta de exames e procedimentos laboratoriais e radiológicos.

A bilirrubina presente no soro representa um equilíbrio entre o estímulo decorrente da produção de bilirrubina e a remoção hepática/biliar do pigmento. A hiperbilirrubinemia pode resultar (1) de produção excessiva de bilirrubina; (2) de deficiência na captação, conjugação ou excreção de bilirrubina; ou (3) de regurgitação da bilirrubina não conjugada ou conjugada a partir de hepatócitos ou ductos biliares comprometidos. O aumento na bilirrubina não conjugada no soro resulta de produção excessiva ou de comprometimento da captação ou da conjugação da bilirrubina. O aumento na bilirrubina conjugada é causado por redução da excreção para dentro dos pequenos ductos biliares ou por extravasamento retrógrado do pigmento. As etapas iniciais na avaliação do paciente com icterícia devem determinar (1) se a hiperbilirrubinemia é predominantemente de origem conjugada ou não conjugada, e (2) se outros exames hepáticos bioquímicos são anormais.

A interpretação lógica de dados limitados permite uma avaliação racional do paciente (Fig. 58.1). A seguir, abordaremos exclusivamente a investigação de pacientes adultos com icterícia.

AUMENTO ISOLADO DA BILIRRUBINA SÉRICA

Hiperbilirrubinemia não conjugada O diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia não conjugada isolada não é amplo (Quadro 58.1). O essencial é determinar se o paciente está sofrendo um processo hemolítico que resulte na produção excessiva de bilirrubina (distúrbios hemolíticos e eritropoiese ineficaz) ou se há comprometimento da captação/conjugação hepática de bilirrubina (efeito medicamentoso ou distúrbios genéticos).

QUADRO 58.1 CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA ISOLADA

I. Hiperbilirrubinemia indireta
  A. Distúrbios hemolíticos
    1. Hereditários
      a. Esferocitose, eliptocitose, deficiências de glicose-6-fosfato-desidrogenase e piruvatoquinase
      b. Anemia falciforme
    2. Adquiridos
      a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
      b. Hemoglobinúria paroxística noturna
      c. Anemia ligada à acantocitose
      d. Hemólise imune

        - e. Infecções parasitárias
            - (1) Malária
            - (2) Babesiose
    - B. Eritropoiese ineficaz
        - 1. Deficiências de cobalamina, folato e graves de ferro
        - 2. Talassemia
    - C. Produção aumentada de bilirrubina
        - 1. Transfusão sanguínea massiva
        - 2. Reabsorção de hematoma
    - D. Medicamentos
        - 1. Rifampicina
        - 2. Probenecida
        - 3. Ribavirina
    - E. Distúrbios hereditários
        - 1. Crigler-Najjar tipos I e II
        - 2. Síndrome de Gilbert
- II. Hiperbilirrubinemia direta (doenças hereditárias)
    - A. Síndrome de Dubin-Johnson
    - B. Síndrome de Rotor

Os distúrbios hemolíticos que produzem heme em excesso podem ser hereditários ou adquiridos. Entre os distúrbios hereditários estão esferocitose, anemia falciforme, talassemia e deficiência de enzimas de glóbulos vermelhos, como a piruvatoquinase e a glicose-6-fosfato-desidrogenase. Nessas doenças os níveis de bilirrubina raramente excedem 86 μmol/L (5 mg/dL). Podem ocorrer níveis mais altos quando há disfunção renal ou hepatocelular coexistente, ou em caso de hemólise aguda, como na crise falcêmica. Ao avaliar a icterícia em pacientes com hemólise crônica, é importante lembrar a elevada incidência de cálculos biliares pigmentados (bilirrubinato de cálcio) nesses pacientes, o que aumenta a probabilidade de coledocolitíase como explicação alternativa para a hiperbilirrubinemia.

Entre os distúrbios hemolíticos adquiridos estão anemia hemolítica microangiopática (p. ex., síndrome hemolítico-urêmica), hemoglobinúria paroxística noturna, anemia ligada à acantocitose, hemólise imune e infecções parasitárias incluindo, malária e babesiose. A eritropoiese ineficaz ocorre nas deficiências de cobalamina, folato e ferro. A reabsorção de hematomas e as transfusões massivas de sangue podem ambas resultar em aumento da liberação de hemoglobina e produção excessiva de bilirrubina.

Na ausência de hemólise, o médico deve considerar a possibilidade de haver algum problema com a captação hepática ou com a conjugação da bilirrubina. Determinados medicamentos, como a rifampicina e a probenecida, podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada por diminuição da captação hepática de bilirrubina. A redução da conjugação de bilirrubina ocorre em três quadros genéticos: os tipos I e II da síndrome de Crigler-Najjar e a síndrome de Gilbert. A *síndrome de Crigler-Najjar tipo I* é um distúrbio excepcionalmente raro, encontrado em neonatos e caracterizado por icterícia grave (bilirrubina > 342 μmol/L [> 20 mg/dL]) e comprometimento neurológico produzido por kernicterus, levando com frequência à morte na lactância ou segunda infância. Esses pacientes apresentam ausência total da atividade da bilirrubina UDPGT, geralmente provocada por mutações no domínio 3′ crítico do gene da *UDPGT*; eles são totalmente incapazes de conjugar a bilirrubina; e, portanto, não podem excretá-la.

A *síndrome de Crigler-Najjar tipo II* é um pouco mais comum. Os pacientes vivem até a idade adulta com níveis séricos de bilirrubina entre 103 e 428 μmol/L (6-25 mg/dL). Nesses pacientes, as mutações no gene da bilirrubina *UDPGT* provocam redução – mas não ausência total – da atividade da enzima. A atividade da bilirrubina UDPGT pode ser induzida pela administração de fenobarbital, capaz de reduzir os níveis séricos de bilirrubina nesses pacientes. Apesar da icterícia acentuada, tais pacientes geralmente sobrevivem até a idade adulta, embora suscetíveis ao kernicterus quando sob estresse de doença intercorrente ou cirurgia.

A *síndrome de Gilbert* também é caracterizada por redução na conjugação de bilirrubina (para aproximadamente um terço do normal) em razão de redução na atividade da bilirrubina UDPGT. Os pacientes com síndrome de Gilbert apresentam hiperbilirrubinemia não conjugada leve com níveis séricos quase sempre < 103 μmol/L (6 mg/dL). Os níveis séricos podem flutuar, e a icterícia é frequentemente identificada apenas durante os períodos de jejum. A falha molecular na síndrome de Gilbert está ligada à redução na transcrição do gene da bilirrubina *UDPGT* em razão de mutações na região promotora e, raramente, na codificadora. Ao contrário das síndromes de Crigler-Najjar, a síndrome de Gilbert é muito comum. A incidência relatada é de 3-7% da população, predominando os homens com relação às mulheres na razão de 2-7:1.

Hiperbilirrubinemia conjugada A hiperbilirrubinemia conjugada é encontrada em dois distúrbios hereditários raros: *síndrome de Dubin-Johnson* e *síndrome de Rotor* **(Quadro 58.1)**. Em ambas as síndromes, os pacientes se apresentam com icterícia assintomática. O defeito na síndrome de Dubin-Johnson são mutações no gene *MRP2*. Tais pacientes apresentam alteração na excreção da bilirrubina nos ductos biliares. A síndrome de Rotor pode representar a deficiência dos principais transportadores hepáticos de captação, OATP1B1 e OATP1B3. A diferenciação dessas síndromes é possível, mas clinicamente desnecessária em razão de sua natureza benigna.

ELEVAÇÃO DA BILIRRUBINA SÉRICA COM OUTRAS ANORMALIDADES DOS EXAMES HEPÁTICOS

O restante deste capítulo é dedicado à avaliação dos pacientes com hiperbilirrubinemia conjugada no contexto de outras anormalidades da função hepática. Tal grupo de pacientes pode ser dividido entre aqueles com processo hepatocelular primário e aqueles com colestase intra ou extra-hepática. Essa distinção, baseada na anamnese e no exame físico, assim como no padrão das anormalidades encontradas nas provas hepáticas, determina a investigação clínica **(Fig. 58.1)**.

Anamnese A história clínica completa é, talvez, a parte mais importante da avaliação do paciente com icterícia de origem desconhecida. Deve-se considerar o uso de ou a exposição a qualquer substância química ou medicamento, quer prescritos pelo médico, quer adquiridos sem prescrição, utilização de medicinas complementares ou alternativas, (p. ex., fitoterápicos e compostos vitamínicos), ou outros medicamentos, como esteroides anabolizantes. O paciente deve ser cuidadosamente inquirido sobre possíveis exposições parenterais, como transfusões, uso de drogas intravenosas e intranasais, tatuagens e atividade sexual. Também são importantes história de viagem recente, exposição a pessoas ictéricas, a alimentos possivelmente contaminados, exposição ocupacional a hepatotoxinas, consumo de álcool, duração da icterícia e presença de quaisquer sinais ou sintomas associados, como artralgias, mialgias, exantema, anorexia, perda ponderal, dor abdominal, febre, prurido, bem como alterações na urina e nas fezes. Embora nenhuma dessas últimas manifestações seja específica de qualquer distúrbio, qualquer uma delas pode sugerir um diagnóstico em particular. História de artralgias e mialgias antecedendo a icterícia sugere hepatite, seja viral ou medicamentosa. A icterícia associada a início súbito de dor intensa no quadrante superior direito e calafrios sugere coledocolitíase e colangite ascendente.

Exame físico A avaliação geral deve incluir o estado nutricional do paciente. A emaciação dos músculos temporais e proximais sugere doenças prolongadas, como câncer de pâncreas ou cirrose. Os estigmas de doença hepática crônica, incluindo aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, cabeça de medusa, contraturas de Dupuytren, aumento da glândula tireoide e atrofia testicular, são comumente observados na cirrose alcoólica avançada (de Laennec) e, às vezes, em outros tipos de cirrose. Um linfonodo supraclavicular esquerdo aumentado (nódulo de Virchow) ou linfonodo periumbilical (nódulo da irmã Maria José) sugerem câncer abdominal. A distensão venosa jugular, um sinal de insuficiência cardíaca direita, faz pensar em congestão hepática. Nos casos de cirrose avançada, é possível encontrar derrame pleural à direita em pacientes sem ascite clinicamente evidente.

O exame do abdome deve avaliar tamanho e consistência do fígado, se o baço está palpável e, portanto, aumentado, e presença de ascite. Os pacientes com cirrose podem ter aumento do lobo hepático esquerdo, percebido abaixo do processo xifoide, e aumento do baço. Um fígado nodular nitidamente aumentado ou a evidência de massa abdominal sugerem câncer. A identificação de fígado aumentado e doloroso indica hepatite viral ou alcoólica, processo infiltrativo, como amiloidose, ou, com menor frequência, congestão hepática aguda secundária à insuficiência cardíaca direita. A dor intensa no quadrante superior direito com suspensão da respiração à inspiração (sinal de Murphy) sugere colecistite. A ascite na presença de icterícia aponta para cirrose ou câncer com disseminação peritoneal.

Exames de laboratório Há uma bateria de testes que é útil na avaliação inicial de paciente com icterícia a ser esclarecida. Tais exames incluem bilirrubina sérica total e direta com fracionamento, dosagens de aminotransferases, fosfatase alcalina, albumina; e tempo de protrombina. Os testes enzimáticos (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST] e fosfatase alcalina [ALP]) são valiosos para diferenciar entre processos hepatocelulares e colestáticos **(Quadro 358.1; Fig. 58.1)**, uma etapa essencial para que se determine a indicação de investigações adicionais. Os pacientes com processo hepatocelular geralmente apresentam aumento das aminotransferases desproporcional ao da ALP, enquanto aqueles com processo colestático apresentam aumento da ALP desproporcional ao das aminotransferases. A bilirrubina sérica pode estar acentuadamente elevada tanto nos distúrbios hepatocelulares quanto nos colestáticos e, portanto, não é necessariamente útil na diferenciação entre os dois.

Além da dosagem das enzimas, em todos os pacientes ictéricos devem ser solicitados exames sanguíneos adicionais, especificamente dosagem de albumina e tempo de protrombina, para avaliar a função hepática. Níveis baixos de albumina sugerem processo crônico, como cirrose ou câncer. Valores normais de albumina sugerem um processo mais agudo, como hepatite viral ou coledocolitíase. Tempo de protrombina elevado indica deficiência de vitamina K em decorrência de icterícia prolongada e má absorção de vitamina K ou disfunção hepatocelular significativa. A incapacidade de corrigir o tempo de protrombina com a administração parenteral de vitamina K revela lesão hepatocelular grave.

Os resultados das dosagens de bilirrubina, das enzimas e da albumina, além da determinação do tempo de protrombina, geralmente indicam se um paciente ictérico apresenta doença hepatocelular ou colestática e fornecem algumas indicações acerca da duração e da gravidade da doença. As causas e a avaliação da doença hepatocelular são muito diferentes das da doença colestática.

Distúrbios hepatocelulares Entre as doenças hepatocelulares que podem causar icterícia, estão hepatite viral, toxicidades medicamentosa ou ambiental, alcoolismo e cirrose terminal por qualquer causa **(Quadro 58.2)**. A doença de Wilson ocorre principalmente em adultos jovens. A hepatite autoimune é caracteristicamente observada em mulheres jovens e de meia-idade, mas pode acometer homens e mulheres de qualquer idade. A hepatite alcoólica pode ser diferenciada das hepatites virais e relacionadas com toxinas pelo padrão das aminotransferases: os pacientes com hepatite alcoólica caracteristicamente apresentam relação AST-ALT no mínimo de 2:1, e a dosagem de AST raramente ultrapassa 300 U/L. Os pacientes com hepatite viral aguda e lesão ligada a uma toxina grave o suficiente para produzir icterícia apresentam níveis de aminotransferases > 500 U/L, com a ALT maior ou igual à AST. Enquanto nas doenças hepáticas hepatocelular ou colestática são observados valores de ALT e AST < 8 vezes acima do normal, nas doenças hepatocelulares agudas observam-se valores 25 vezes ou mais acima do normal. Os pacientes com icterícia decorrente de cirrose podem apresentar níveis de aminotransferases normais ou ligeiramente aumentados.

QUADRO 58.2 **DISTÚRBIOS HEPATOCELULARES QUE PODEM PRODUZIR ICTERÍCIA**

- Hepatite viral
  - Hepatites A, B, C, D e E
  - Vírus de Epstein-Barr
  - Infecção pelo citomegalovírus
  - Vírus do herpes simples
- Hepatite alcoólica
- Toxicidade de fármacos
  - Previsível, dependente da dose (p. ex., paracetamol)
  - Imprevisível, idiossincrásica (p. ex., isoniazida)
- Toxinas ambientais
  - Cloreto de vinil
  - Chá da Jamaica – alcaloides pirrolizidínicos
  - Cava-cava
  - Cogumelos silvestres – *Amanita phalloides*, *A. verna*
- Doença de Wilson
- Hepatite autoimune

Quando o médico conclui que o paciente é portador de doença hepatocelular, os testes a serem realizados para hepatite viral aguda são pesquisa de IgM para hepatite A, pesquisa de IgM para antígenos de superfície e *core* da hepatite B, teste de RNA do vírus da hepatite C e, dependendo das circunstâncias, pesquisa de anticorpos IgM para hepatite E. Como é possível que haja necessidade de muitas semanas para que o anticorpo anti-hepatite C seja detectável, a pesquisa é um teste pouco confiável em caso de suspeita de hepatite C aguda. Também é possível que haja indicação para investigação das hepatites virais D e E, do vírus de Epstein-Barr (EBV) e do citomegalovírus (CMV). A dosagem de ceruloplasmina é o teste inicial de rastreamento para a doença de Wilson. Os exames para hepatite autoimune comumente incluem ensaios de fatores antinucleares e dosagem de imunoglobulinas específicas.

A lesão hepatocelular induzida por fármacos pode ser classificada como previsível ou imprevisível. As reações medicamentosas previsíveis são dependentes da dose e afetam todos os pacientes que ingerem uma dose tóxica do medicamento em questão. O exemplo clássico é a hepatotoxicidade por paracetamol. As reações medicamentosas imprevisíveis, ou idiossincrásicas, não dependem da dose e ocorrem em uma minoria dos pacientes. Um grande número de medicamentos pode provocar lesão hepática idiossincrásica. As toxinas ambientais também são uma importante causa de lesão hepatocelular. São exemplos algumas substâncias químicas industriais, como o cloreto de vinil, fitoterápicos que contenham alcaloides da pirrolizidina (chá da Jamaica) ou cava-cava, bem como os cogumelos *Amanita phalloides* e *A. verna*, que contêm amatoxinas altamente hepatotóxicas.

Distúrbios colestáticos Quando o padrão dos exames hepáticos sugere distúrbio colestático, a próxima etapa é determinar se a colestase é intra ou extra-hepática **(Fig. 58.1)**. Algumas vezes é difícil a diferenciação entre colestase intra-hepática e extra-hepática. História, exame físico e testes laboratoriais frequentemente não são esclarecedores. O próximo exame a ser solicitado é a ultrassonografia. A ultrassonografia é um exame de baixo custo, que não expõe o paciente à radiação ionizante e é capaz de detectar dilatação da árvore biliar intra e extra-hepática com alto grau de sensibilidade e especificidade. A ausência de dilatação biliar sugere colestase intra-hepática, enquanto sua presença indica colestase extra-hepática. Ocorrem resultados falso-negativos em pacientes com obstrução parcial do ducto colédoco ou naqueles com cirrose ou colangite esclerosante primária (CEP), em que a fibrose impede que os canais intra-hepáticos sofram dilatação.

Embora a US possa indicar colestase extra-hepática, ela raramente identifica o local ou a causa da obstrução. O ducto colédoco distal é uma área particularmente difícil de visualizar com a ultrassonografia (US) em razão do gás intestinal sobrejacente. Os exames indicados a seguir são tomografia computadorizada (TC), colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e ultrassonografia endoscópica (USE). A TC e a CPRM são melhores do que a US para avaliar a cabeça do pâncreas e identificar a coledocolitíase no colédoco distal, principalmente quando os ductos não estão dilatados. A CPRE é o “padrão-ouro” para diagnóstico de coledocolitíase. Além de suas capacidades diagnósticas, a CPRE possibilita intervenções terapêuticas, incluindo remoção de cálculos do ducto colédoco e instalação de endopróteses (*stents*). A CPRM substituiu a CPRE como exame diagnóstico inicial em casos nos quais se supõe que a necessidade de intervenção seja pequena. A USE tem sensibilidade e especificidade comparáveis às da CPRM na detecção de obstrução do ducto colédoco. A USE também permite biópsia em caso de lesão suspeita de malignidade, mas é um procedimento invasivo que requer sedação.

Nos pacientes sob suspeita de *colestase intra-hepática*, o diagnóstico é frequentemente definido por testes sorológicos em combinação com biópsia hepática percutânea. A lista de causas possíveis de colestase intra-hepática é longa e variada **(Quadro 58.3)**. Diversas afecções que caracteristicamente produzem alterações com padrão hepatocelular também podem se apresentar como variante colestática. Os vírus das hepatites B e C podem causar hepatite colestática (hepatite colestática fibrosante). Essa variante da doença foi relatada em pacientes submetidos a transplante de órgão sólido. As hepatites A e E, a hepatite alcoólica e as infecções por EBV e CMV também podem apresentar-se como hepatopatia colestática.

QUADRO 58.3 **DISTÚRBIOS COLESTÁTICOS QUE PODEM PRODUZIR ICTERÍCIA**

I. Intra-hepáticos
  A. Hepatite viral
    1. Hepatite colestática fibrosante – hepatites B e C
    2. Hepatite A, infecção pelo vírus Epstein-Barr, infecção por citomegalovírus
  B. Hepatite alcoólica
  C. Toxicidade de medicamentos
    1. Colestase pura – esteroides anabólicos e contraceptivos
    2. Hepatite colestática – clorpromazina, estolato de eritromicina
    3. Colestase crônica – clorpromazina e proclorperazina
  D. Cirrose biliar primária
  E. Colangite esclerosante primária
  F. Síndrome dos ductos biliares evanescentes
    1. Rejeição crônica de transplantes hepáticos
    2. Sarcoidose
    3. Medicamentos
  G. Hepatopatia congestiva e hepatite isquêmica
  H. Doenças hereditárias
    1. Colestase intra-hepática familiar progressiva
    2. Colestase recorrente benigna
  I. Colestase da gravidez
  J. Nutrição parenteral total
  K. Sepse não hepatobiliar
  L. Colestase pós-operatória benigna
  M. Síndrome paraneoplásica
  N. Doença veno-oclusiva
  O. Doença do enxerto *versus* hospedeiro
  P. Doença infiltrante
    1. Tuberculose
    2. Linfoma
    3. Amiloidose
  Q. Infecções
    1. Malária
    2. Leptospirose
II. Extra-hepáticos

A. Malignos
  1. Colangiocarcinoma
  2. Câncer pancreático
  3. Câncer de vesícula biliar
  4. Câncer ampular
  5. Comprometimento maligno dos linfonodos da porta hepática

B. Benignos
  1. Coledocolitíase
  2. Estenoses biliares pós-operatórias
  3. Colangite esclerosante primária
  4. Pancreatite crônica
  5. Colangiopatia da Aids
  6. Síndrome de Mirizzi
  7. Doença parasitária (ascaridíase)

Alguns medicamentos podem causar colestase intra-hepática, que geralmente é reversível com a suspensão do agente agressor, embora a resolução da colestase possa levar muitos meses. Os medicamentos mais comumente associados à colestase são os esteroides anabolizantes e os contraceptivos. Há relatos de hepatite colestática com o uso de clorpromazina, imipramina, tolbutamida, sulindaco, cimetidina e estolato de eritromicina. Também pode ocorrer em pacientes tratados com trimetoprima; sulfametoxazol; e antibióticos à base de penicilina, como ampicilina, dicloxacilina e ácido clavulânico. Raramente, a colestase se torna crônica e associada à fibrose progressiva apesar da suspensão precoce do medicamento. A colestase crônica foi associada ao uso de clorpromazina e proclorperazina.

A *cirrose biliar primária* é uma doença autoimune que atinge predominantemente mulheres de meia-idade e é caracterizada por destruição progressiva dos ductos biliares interlobulares. O diagnóstico é feito com a detecção de anticorpos antimitocondriais, encontrados em 95% desses pacientes. A *colangite esclerosante primária* (CEP) caracteriza-se por destruição e fibrose dos ductos biliares maiores. O diagnóstico de CEP é feito com colangiografia (CPRM ou CPRE) com demonstração das estenoses segmentares patognomônicas. Cerca de 75% dos pacientes com CEP apresentam doença inflamatória intestinal.

A *síndrome dos ductos biliares evanescentes* e a *ductopenia biliar do adulto* são afecções raras nas quais se observa redução no número de ductos biliares em amostras de biópsia hepática. O quadro histológico é semelhante ao da cirrose biliar primária. Esse quadro é observado em pacientes que desenvolvem rejeição crônica após transplante de fígado e nos que evoluem com a doença do enxerto *versus* hospedeiro depois de transplante de medula óssea. A síndrome dos ductos biliares evanescentes também ocorre em raros casos de sarcoidose, nos pacientes que tomam determinados fármacos, como a clorpromazina, e de forma idiopática.

Também existem formas familiares de colestase intra-hepática. Sob a denominação de *síndromes colestáticas intra-hepáticas familiares*, estão incluídas a *colestase intra-hepática familiar progressiva* (CIFP) *tipos 1 a 3* e a *colestase recorrente benigna* (CRB). A CIFP1 e CRB são doenças autossômicas recessivas que resultam de mutações no gene *ATP8B1* que codifica uma proteína pertencente à subfamília da ATPase tipo P; a função exata dessa proteína ainda não foi claramente definida. Enquanto a CIFP1 é uma doença progressiva que se manifesta na infância, a CRB se caracteriza por episódios recorrentes de icterícia e prurido; os episódios são autolimitados, mas podem ser debilitantes. A CIFP2 é causada por mutações no gene *ABCB11*, que codifica a bomba de exportação de sais biliares. Já a CIFP3 é causada por mutações na glicoproteína-P 3 resistente a vários fármacos. A *colestase da gravidez* ocorre no segundo e no terceiro trimestres, desaparecendo após o parto. Sua causa é desconhecida, mas o distúrbio é provavelmente herdado, e a colestase pode ser desencadeada pela administração de estrogênio.

As outras causas da colestase intra-hepática incluem nutrição parenteral total (NPT), sepse não hepatobiliar, colestase pós-operatória benigna e síndrome paraneoplásica associada a diversos tipos de câncer, como linfoma de Hodgkin, câncer medular da tireoide, câncer de células renais, sarcoma renal, linfoma de células T, câncer de próstata e diversas neoplasias malignas gastrintestinais. A expressão *síndrome de Stauffer* tem sido usada para designar a colestase intra-hepática especificamente associada ao câncer de células renais. Nos pacientes que apresentam colestase na unidade de terapia intensiva, as principais hipóteses são sepse, hepatite esquêmica ("fígado de choque") e icterícia por NPT. A icterícia que ocorre depois de um transplante de medula óssea provavelmente é causada por doença veno-oclusiva ou por doença do enxerto *versus* hospedeiro. Além da hemólise, a doença falciforme pode causar colestase intra-hepática e extra-hepática. A icterícia pode ser um achado tardio em casos de insuficiência cardíaca e é causada por congestão hepática e hipoxia hepatocelular. A hepatite isquêmica é uma entidade distinta de hipoperfusão aguda caracterizada por elevação aguda e impressionante das aminotransferases séricas seguida por aumento gradual da bilirrubina sérica.

Observa-se icterícia associada a disfunção hepática em casos graves de malária por *Plasmodium falciparum.* Nesses casos, a icterícia é uma combinação de hiperbilirrubinemia indireta causada por hemólise e direta produzida por colestase e lesão hepatocelular. A doença de Well, um quadro grave de leptospirose, é evidenciada por icterícia com insuficiência renal, febre, cefaleia e dor muscular.

As causas da *colestase extra-hepática* podem ser divididas em malignas e benignas **(Quadro 58.3)**. Entre as causas malignas estão os cânceres de pâncreas, vesícula biliar e da ampola, assim como o colangiocarcinoma. Esse último câncer está associado mais frequentemente à CEP e é excepcionalmente difícil de diagnosticar porque seu aspecto costuma ser idêntico ao da CEP. Os tumores do pâncreas e da vesícula biliar, bem como o colangiocarcinoma, raramente são ressecáveis e implicam prognóstico reservado. O carcinoma ampular possui o maior índice de cura entre todos os tumores que se apresentam com quadro de icterícia indolor. A linfadenopatia hilar decorrente de metástases por outros cânceres pode provocar obstrução da árvore biliar extra-hepática.

A *coledocolitíase* é a causa mais comum de colestase extra-hepática. A apresentação clínica pode variar desde um desconforto leve no quadrante superior direito, com elevações mínimas dos níveis encontrados nos testes enzimáticos, até um quadro de colangite ascendente com icterícia, sepse e colapso circulatório. A CEP pode ocorrer com estenoses clinicamente importantes limitadas à árvore biliar extra-hepática. A colangite associada à IgG4 é caracterizada por estenose da árvore biliar. É essencial que o médico diferencie essa patologia da CEP, uma vez que ela responde ao tratamento com glicocorticoide. Raramente a pancreatite crônica causa estenose distal do ducto colédoco, no segmento que atravessa a cabeça do pâncreas. A colangiopatia da Aids é geralmente causada por infecção do epitélio dos ductos biliares por CMV ou *Cryptosporidium*, e o aspecto colangiográfico é semelhante ao da CEP. Em geral, os pacientes afetados apresentam-se com níveis muito elevados de fosfatase alcalina sérica (média de 800 UI/L), porém com bilirrubina sérica quase normal. Normalmente, esses pacientes não se apresentam com icterícia.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Enquanto a obstrução biliar extra-hepática e os medicamentos são causas comuns de icterícia de instalação recente nos países desenvolvidos, as infecções continuam sendo a principal causa nos países em desenvolvimento. Em numerosas infecções, observa-se envolvimento do fígado e icterícia, particularmente malária, babesiose, leptospirose grave, infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e pelo complexo *Mycobacterium avium*, febre tifoide, hepatite viral secundária à infecção pelos vírus das hepatites A-E, e à infecção por EBV e CMV, fases tardias da febre hemorrágica, dengue hemorrágica, esquistossomose, fasciolíase, clonorquíase, opistorquíase, ascaridíase, equinococose, candidíase hepatosplênica, histoplasmose disseminada, criptococose, coccidioidomicose, ehrlichiose, febre Q crônica, yersiníase, brucelose, sífilis e hanseníase. Infecções bacterianas que não necessariamente envolvem o fígado e os ductos biliares podem causar icterícia, como a colestase da sepse.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo é uma versão revisada de outros que apareceram em edições prévias do Harrison em que Marshall M. Kaplan foi coautor junto com Daniel Pratt.

59

Aumento do volume abdominal e ascite

Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

AUMENTO DO VOLUME ABDOMINAL

O aumento do volume abdominal é uma manifestação compartilhada por diversas doenças. Os pacientes se queixam de distensão ou plenitude abdominal e podem perceber esse aumento da circunferência abdominal a partir de suas roupas e do tamanho do cinto. Com frequência há queixa de desconforto abdominal, mas a dor é menos frequente. Quando há dor acompanhando o aumento do volume abdominal, frequentemente o quadro é resultante de infecção intra-abdominal, peritonite ou pancreatite. Os pacientes com distensão abdominal causada por *ascite* (líquido na cavidade abdominal) podem relatar surgimento recente de hérnia inguinal ou umbilical. É possível haver dispneia em razão do aumento da pressão contra o diafragma levando à impossibilidade de expandir completamente os pulmões.

CAUSAS

As causas de aumento do volume abdominal podem ser lembradas usando a técnica mnemônica dos *seis Fs*: flatos, gordura (*fat*), líquido (*fluid*), feto, fezes ou “crescimento fatal” (frequentemente uma neoplasia).

Flatulência O aumento do volume abdominal pode resultar de aumento dos gases intestinais. O intestino delgado normal contém aproximadamente 200 mL dos gases nitrogênio, oxigênio, dióxido de carbono, hidrogênio e metano. O nitrogênio e o oxigênio são deglutidos, enquanto o dióxido de carbono, o hidrogênio e o metano são produzidos no lúmen intestinal por fermentação bacteriana. Há várias situações capazes de produzir aumento dos gases intestinais. A *aerofagia*, deglutição de ar, pode levar ao aumento do volume de oxigênio e nitrogênio no intestino delgado e à distensão do abdome. Normalmente, a aerofagia está associada à sofreguidão ao comer; consumo de goma de mascar; ou é uma resposta à ansiedade associada a eructações repetidas. Em alguns casos, o aumento dos gases intestinais é consequência do metabolismo pelas bactérias de substâncias com alto grau de fermentação, como a lactose e outros oligossacarídeos, o que pode levar à produção de hidrogênio, dióxido de carbono ou metano. Em muitos casos, não é possível determinar a causa exata da distensão abdominal. Em alguns indivíduos, particularmente naqueles com síndrome do intestino irritável e aumento do volume, a sensação subjetiva de pressão abdominal pode ser atribuída à redução do trânsito intestinal dos gases e não ao aumento do volume gasoso. A distensão abdominal – um aumento objetivo da cintura abdominal – é resultado de perda de coordenação entre a contração do diafragma e o relaxamento da parede anterior do abdome, em alguns casos, em resposta ao aumento do volume intra-abdominal. Ocasionalmente, a hiperlordose lombar pode produzir uma aparente distensão abdominal.

Gordura O ganho ponderal com aumento da gordura abdominal pode resultar em maior circunferência do abdome e ser percebido como tumefação. A gordura abdominal pode ser causada por desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto de energia e estar associada à dieta inadequada com vida sedentária; também pode ser uma manifestação de algumas doenças, como a síndrome de Cushing. O excesso de gordura abdominal foi associado à resistência à insulina e à doença cardiovascular.

Líquidos O acúmulo de líquido na cavidade abdominal (ascite) com frequência causa distensão e é discutido em detalhes adiante.

Feto A gravidez produz aumento da circunferência abdominal. Normalmente, nota-se aumento do tamanho do abdome inicialmente com 12-14 semanas de gestação, quando o útero se move da pelve para o abdome. O aumento do volume do abdome pode ser observado precocemente em razão de retenção de líquidos e relaxamento dos músculos do abdome.

Fezes Em quadros de constipação grave ou de obstrução intestinal, o aumento do volume de fezes no cólon leva a aumento da circunferência abdominal. Esses quadros com frequência são acompanhados por desconforto abdominal, náusea e vômitos e podem ser diagnosticados por meio de exames de imagem.

Crescimento fatal Uma massa abdominal pode causar aumento do abdome. O aumento de órgãos intra-abdominais, especificamente do fígado (hepatomegalia) ou do baço (esplenomegalia), ou a presença de aneurisma da aorta abdominal, podem resultar em aumento do volume do abdome. A distensão da bexiga também pode produzir tumefação do abdome. Além disso, tumores malignos, abscessos ou cistos podem atingir volumes que levam a aumento da circunferência do abdome.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Aumento do volume abdominal

HISTÓRIA

A investigação etiológica do aumento do volume abdominal inicia-se com a anamnese e o exame físico. Os pacientes devem ser inquiridos acerca de sintomas sugestivos de doenças malignas, incluindo perda ponderal, suores noturnos e anorexia. A incapacidade de evacuar fezes ou eliminar flatos associada a náusea ou vômitos sugere obstrução intestinal, constipação intensa ou íleo (ausência de peristalse). O aumento da eructação e da eliminação de flatos aponta para aerofagia ou aumento da produção de gases intestinais. Os pacientes devem ser questionados sobre possíveis fatores de risco ou sintomas de hepatopatia crônica, incluindo consumo excessivo de bebidas alcoólicas e icterícia, que sugerem ascite. Os pacientes também devem ser questionados sobre sintomas caracteristicamente associados a outros quadros clínicos, como insuficiência cardíaca e tuberculose, possíveis causadores de ascite.

EXAME FÍSICO

No exame físico, deve-se incluir a verificação de sinais de doenças sistêmicas. A presença de linfadenopatia, especialmente supraclavicular (*nódulo de Virchow*), sugere câncer abdominal metastático. Durante o exame cardiológico, deve-se avaliar se há aumento da pressão venosa jugular (PVJ); *sinal de Kussmaul* (aumento da PVJ durante a inspiração); ou atrito pericárdico, que podem ser encontrados na insuficiência cardíaca ou na pericardite constritiva; ou sopro de regurgitação tricúspide. Aranhas vasculares, eritema palmar, dilatação de veias superficiais ao redor da cicatriz umbilical (*cabeça de medusa*) e ginecomastia são todos sinais que indicam doença hepática.

O exame do abdome deve-se iniciar com a inspeção buscando pela presença de distensão desigual ou mesmo por uma massa evidente. A ausculta deve vir a seguir. A ausência de ruídos intestinais ou a presença de um som intestinal de alta frequência localizado apontam para íleo ou para obstrução intestinal. A presença de um zunido venoso umbilical sugere a presença de hipertensão portal, e um raro sopro áspero sobre o fígado indica carcinoma hepatocelular ou hepatite alcoólica. O aumento do volume abdominal causado por gases intestinais pode ser diferenciado daquele produzido por líquidos ou por massa sólida utilizando-se a percussão; o abdome cheio de gás é timpânico, enquanto o abdome contendo uma massa ou líquido é maciço à percussão. Contudo, a ausência de macicez abdominal não exclui ascite, uma vez que há necessidade de pelo menos 1.500 mL de líquido ascítico para que seja detectado ao exame físico. Finalmente, o abdome deve ser palpado para investigação de regiões dolorosas, massas, aumento do fígado ou do baço ou presença de nódulos hepáticos sugestivos de cirrose ou tumor. À palpação leve do fígado é possível detectar pulsações sugerindo fluxo vascular retrógrado com origem no coração em pacientes com insuficiência cardíaca direita, especialmente regurgitação tricúspide.

EXAMES DE IMAGEM E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A radiografia do abdome pode ser usada para detectar alças intestinais dilatadas sugestivas de obstrução intestinal ou íleo. A ultrassonografia do abdome pode detectar volumes iguais ou superiores a 100 mL de líquido ascítico, hepatoesplenomegalia, nódulos hepáticos ou uma massa. A ultrassonografia frequentemente não é adequada para detecção de linfadenopatia retroperitoneal ou de lesão pancreática em razão do gás intestinal sobrejacente. Se houver suspeita de câncer ou de doença pancreática, a tomografia computadorizada (TC) deve ser o exame indicado. A TC também pode detectar alterações associadas à cirrose em estágio avançado e hipertensão portal **(Fig. 59.1)**.

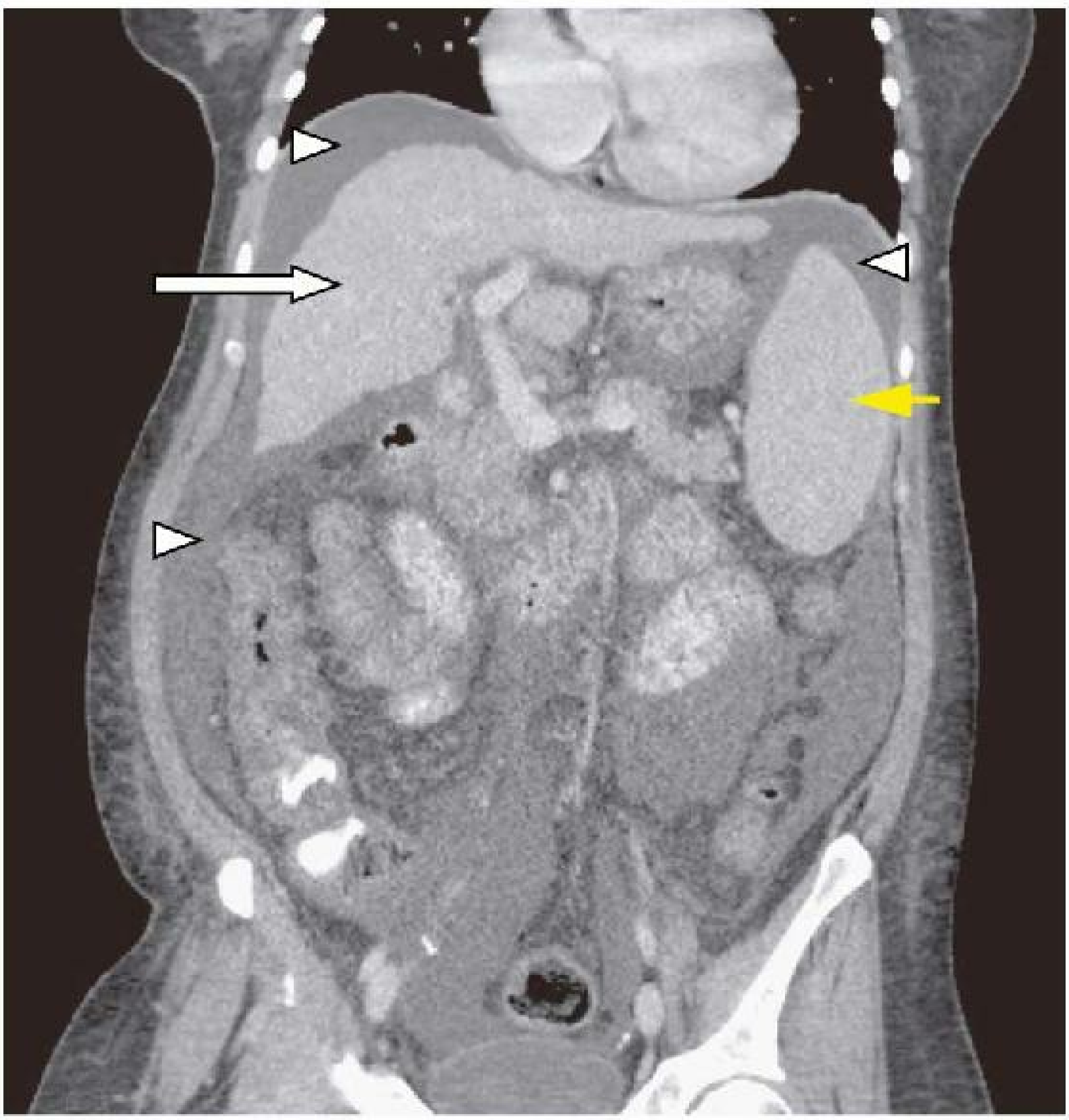

FIGURA 59.1 **TC de paciente com fígado nodular cirrótico** (*seta branca*), esplenomegalia (*seta amarela*) e ascite (*pontas de setas*).

Os exames laboratoriais devem incluir bioquímica hepática, dosagem dos níveis séricos de albumina e tempo de protrombina (razão internacional normalizada) para avaliação da função hepática, e hemograma completo para investigar a presença de citopenias eventualmente causadas por hipertensão portal, ou de leucocitose, anemia e trombocitose resultantes de infecção sistêmica. Os níveis séricos da amilase e da lipase devem ser dosados para investigar a possibilidade de pancreatite aguda. A dosagem da proteinúria está indicada quando houver suspeita de síndrome nefrótica, uma possível causa de ascite.

Em alguns casos, pode-se medir o gradiente de pressão venosa hepática (pressão no fígado entre as veias porta e hepática) por meio de punção da veia hepática para confirmar se a ascite é causada por cirrose **(Cap. 365)**. Em alguns casos, pode haver necessidade de biópsia hepática para confirmar o diagnóstico de cirrose.

ASCITE

PATOGÊNESE NA PRESENÇA DE CIRROSE

Nos pacientes com cirrose, a ascite é causada por hipertensão portal e retenção de água e sal pelos rins. Mecanismos similares contribuem para a formação de ascite na insuficiência cardíaca. A hipertensão portal implica elevação da pressão dentro do sistema porta. De acordo com a lei de Ohm, a pressão é produto da resistência pelo fluxo. Ocorre aumento da resistência hepática por diversos mecanismos. Primeiro, o desenvolvimento de fibrose hepática, fator que define a existência de cirrose, rompe a arquitetura normal dos sinusoides hepáticos e impede o fluxo normal de sangue pelo fígado. Segundo, a ativação das células estelares hepáticas, mediadoras da fibrogênese, leva à contração da musculatura lisa e à fibrose. Finalmente, a cirrose está associada à redução na produção da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS), o que resulta em menor produção de óxido nítrico e aumento da vasoconstrição intra-hepática.

O desenvolvimento de cirrose também está associado a aumento dos níveis circulantes de óxido nítrico (ao contrário da redução observada ao nível intra-hepático), assim como a aumento nos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e do fator de necrose tumoral resultando em vasodilatação arterial esplâncnica. A vasodilatação da circulação esplâncnica resulta em acúmulo de sangue com redução do volume circulante efetivo, o que é interpretado pelos rins como hipovolemia. Segue-se vasoconstrição compensatória por meio de liberação de hormônio antidiurético; as consequências são retenção de água e ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que produz retenção de água e sódio pelos rins.

PATOGÊNESE NA AUSÊNCIA DE CIRROSE

Nos pacientes sem cirrose, a ascite geralmente é causada por carcinomatose peritoneal, infecção do peritônio ou doença pancreática. A carcinomatose peritoneal pode resultar de câncer primário do peritônio, como mesotelioma ou sarcoma, de câncer abdominal, como o gástrico ou o adenocarcinoma do cólon, ou de metástase de carcinoma mamário ou pulmonar ou de melanoma **(Fig. 59.2)**. As células tumorais revestindo o peritônio produzem um líquido rico em proteínas que contribui para o desenvolvimento da ascite. A entrada de líquido do espaço extracelular para a cavidade peritoneal contribui para a formação da ascite. A peritonite tuberculosa produz ascite por um mecanismo semelhante; os tubérculos depositados sobre o peritônio produzem um exsudato proteináceo. A ascite pancreática resulta do extravasamento de enzimas pancreáticas para o peritônio.

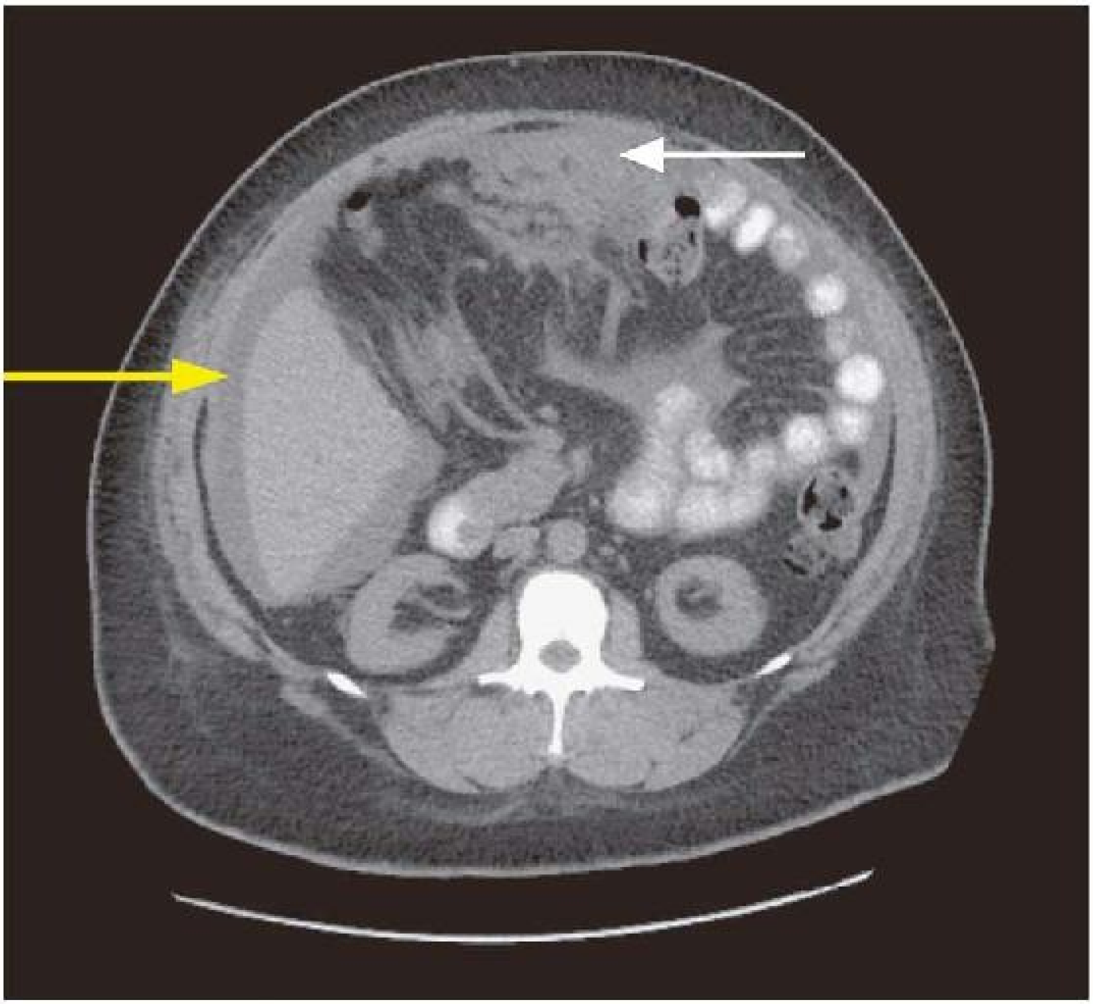

FIGURA 59.2 TC de paciente com carcinomatose peritoneal (*seta branca*) e ascite (*seta amarela*).

CAUSAS

A cirrose é responsável por 84% dos casos de ascite. A ascite cardíaca, a carcinomatose peritoneal e os casos "mistos" resultantes de cirrose e uma segunda patologia respondem por 10-15% dos casos. Entre as causas menos comuns de ascite estão metástase hepática maciça, infecção (tuberculose, infecção por *Chlamydia*), pancreatite e doença renal (síndrome nefrótica). Entre as causas raras de ascite estão hipotireoidismo e febre familiar do Mediterrâneo.

AVALIAÇÃO

Confirmada a ascite, sua etiologia deve ser determinada por *paracentese*, um procedimento realizado à beira do leito no qual uma agulha ou cateter pequeno é introduzido por via transcutânea para extrair líquido ascítico da cavidade peritoneal. Os quadrantes inferiores são os locais mais frequentemente puncionados. Dá-se preferência ao quadrante inferior esquerdo em razão da maior profundidade da ascite e da menor espessura da parede abdominal. A paracentese é um procedimento seguro mesmo em pacientes com coagulopatia; as complicações, incluindo hematoma de parede abdominal, hipotensão, síndrome hepatorrenal e infecção, são raras.

Uma vez obtido o líquido ascítico, deve-se examinar seu aspecto macroscópico. A presença de infecção ou de células tumorais resulta em turbidez do líquido. Líquido branco leitoso indica triglicerídeos em níveis > 200 mg/dL (frequentemente > 1.000 mg/dL), a marca registrada da *ascite quilosa*. A ascite quilosa é causada por rompimento de vasos linfáticos que pode ocorrer em razão de traumatismo, cirrose, tumor, tuberculose ou determinadas malformações congênitas. Líquido marrom-escuro indica concentração elevada de bilirrubina e perfuração do trato biliar. Líquido negro indica necrose pancreática ou melanoma metastático.

O líquido ascítico deve ser enviado para dosagem de albumina e das proteínas totais, contagem global e diferencial de células e, se houver suspeita de infecção, bacterioscopia por Gram e cultura, com inoculação em meio de hemocultura à beira do leito para aumentar o índice de positividade. Além disso, o nível sérico de albumina deve ser dosado simultaneamente para permitir o cálculo do *gradiente de albumina soro-ascite* (GASA).

O GASA é útil para distinguir a ascite causada por hipertensão portal daquela sem hipertensão portal **(Fig. 59.3)**. O GASA reflete a pressão dentro dos sinusoides e está correlacionado com o gradiente pressórico venoso hepático. O GASA é calculado subtraindo-se a concentração de albumina no líquido ascítico do nível sérico de albumina, e não se altera com a diurese. O GASA ≥ 1,1 g/dL reflete a presença de hipertensão portal e indica que a ascite é causada por aumento da pressão nos sinusoides hepáticos. De acordo com a lei de Starling, a elevação do GASA reflete a pressão oncótica que contrabalança a pressão porta. Entre as possíveis causas estão cirrose, ascite cardíaca, trombose de veia hepática (síndrome de Budd-Chiari), síndrome da obstrução de sinusoides (doença veno-oclusiva) ou metástase hepática massiva. Um GASA < 1,1 g/dL indica que a ascite não está relacionada com hipertensão portal, como ocorre na peritonite tuberculosa, carcinomatose peritoneal ou ascite pancreática.

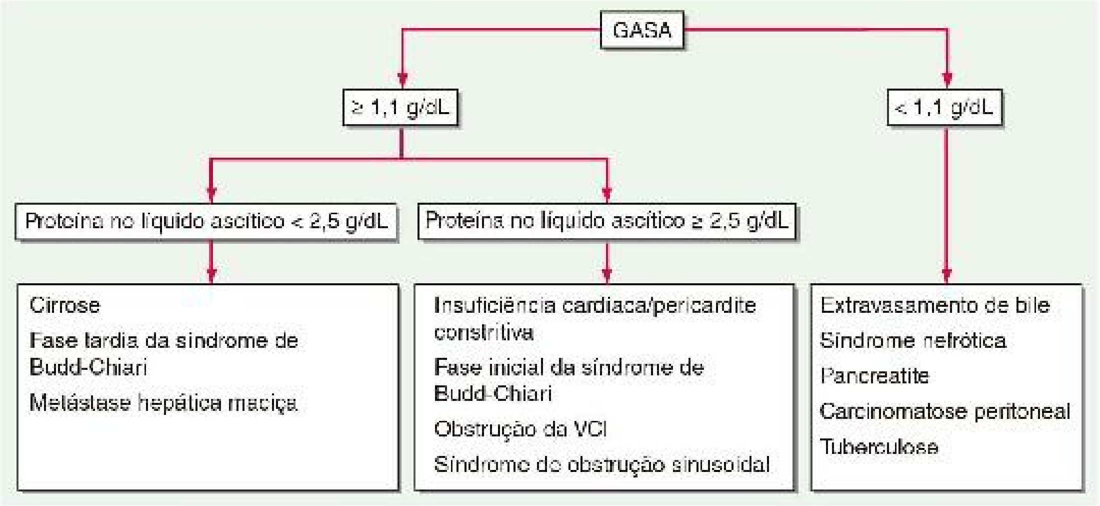
GASA
≥ 1,1 g/dL
< 1,1 g/dL
Proteína no líquido ascítico < 2,5 g/dL
Proteína no líquido ascítico ≥ 2,5 g/dL
Cirrose
Fase tardia da síndrome de Budd-Chiari
Metástase hepática maciça
Insuficiência cardíaca/pericardite constritiva
Fase inicial da síndrome de Budd-Chiari
Obstrução da VCI
Síndrome de obstrução sinusoidal
Extravasamento de bile
Síndrome nefrótica
Pancreatite
Carcinomatose peritoneal
Tuberculose

FIGURA 59.3 **Algoritmo para diagnóstico da causa da ascite** de acordo com o gradiente de albumina soro-ascite (GASA). VCI, veia cava inferior.

Para as ascites com elevação do GASA (≥ 1,1), o nível de proteína no líquido ascítico dá novas pistas sobre a etiologia **(Fig. 59.3)**. Níveis de proteína no líquido ascítico ≥ 2,5 g/dL indicam que os sinusoides hepáticos estão normais e permitem a passagem de proteína para o líquido, como ocorre na ascite cardíaca, na fase inicial da síndrome de Budd-Chiari ou na síndrome de obstrução dos sinusoides. Níveis de proteína no líquido ascítico < 2,5 g/dL indicam que os sinusoides hepáticos foram lesados e cicatrizaram e não permitem mais a passagem de proteína, como ocorre nos casos de cirrose, fase tardia da síndrome de Budd-Chiari ou metástase hepática maciça. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é um hormônio natriurético liberado pelo coração como resultado do aumento de volume e estiramento da parede do ventrículo. A elevação dos níveis de BNP no soro ocorre nos pacientes com insuficiência cardíaca e pode ser usado para identificar a insuficiência cardíaca como causa da ascite com elevação do GASA.

Outros exames só estão indicados em circunstâncias clínicas específicas. Quando houver suspeita de peritonite secundária à perfuração de víscera oca, pode-se solicitar a dosagem de glicose e lactato desidrogenase (LDH) no líquido ascítico. Diferentemente do que ocorre com a peritonite bacteriana “espontânea”, uma possível complicação da ascite cirrótica (ver “Complicações”, adiante), a peritonite secundária é sugerida pelas presenças no líquido ascítico de nível de glicose < 50 mg/dL, LDH acima do nível sérico e crescimento de múltiplos patógenos na cultura. Quando houver suspeita de ascite pancreática, deve-se solicitar a dosagem da amilase no líquido ascítico que caracteristicamente deve estar > 1.000 mg/dL. A citologia pode ser útil para o diagnóstico de carcinomatose peritoneal. No mínimo 50 mL de líquido devem ser obtidos e enviados para processamento imediato. A peritonite tuberculosa caracteristicamente está associada à linfocitose no líquido ascítico, mas pode ser difícil de diagnosticar com paracentese. O esfregaço para bacilo álcool-ácido-resistente tem sensibilidade diagnóstica de apenas 0-3%; a cultura aumenta a sensibilidade para 35-50%. Em pacientes sem cirrose, níveis elevados de adenosina deaminase no líquido ascítico apresentam sensibilidade > 90% quando se utiliza valor de corte de 30-45 U/L. Quando a causa da ascite não é esclarecida, o padrão-ouro continua sendo laparotomia ou laparoscopia com biópsias peritoneais para exame histológico e cultura.

TRATAMENTO ASCITE

O tratamento inicial da ascite causada por cirrose é feito com restrição da ingestão de sódio para 2 g/dia. Quando apenas a restrição de sódio é insuficiente para controlar a ascite, utilizam-se diuréticos por via oral – normalmente a combinação de espironolactona e furosemida. A espironolactona é um antagonista da aldosterona que inibe a reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal dos rins. O uso de espironolactona pode ser limitado por hiponatremia, hiperpotassemia e ginecomastia dolorosa. Se a ginecomastia for muito desconfortável, a amilorida (5-40 mg/dia) pode substituir a espironolactona. A furosemida é um diurético de alça geralmente associado à espironolactona na proporção de 40:100; em geral, as doses diárias máximas de espironolactona e furosemida são, respectivamente, 400 mg e 160 mg.

Diz-se que a ascite causada por cirrose é refratária ao tratamento quando persiste a despeito de restrição à ingestão de sódio e ao uso de doses máximas (ou maximamente toleradas) de diuréticos. O tratamento farmacológico da ascite refratária inclui a adição de midodrina, um antagonista α_1-adrenérgico, ou de clonidina, um antagonista α_2-adrenérgico, à terapia com diuréticos. Esses agentes atuam como vasoconstritores, neutralizando a vasodilatação esplâncnica. A midodrina, isoladamente ou em combinação com a clonidina, melhora a hemodinâmica sistêmica e controla melhor a ascite em comparação com o uso isolado de diuréticos. Embora agentes bloqueadores β-adrenérgicos (betabloqueadores) frequentemente sejam prescritos para prevenção de hemorragia de varizes em pacientes com cirrose, seu uso em pacientes com ascite refratária foi associado à redução nas taxas de sobrevida.

Quando o tratamento clínico for insuficiente, a ascite refratária pode ser tratada com parecenteses de grande volume (PGV) ou com a instalação de *shunt* intra-hepático transjugular peritoneal (TIPS) – uma derivação portossistêmica instalada sob direcionamento radiológico para descompressão dos sinusoides hepáticos. A infusão intravenosa de albumina acompanhando a PGV reduz o risco de "disfunção circulatória pós-paracentese" e de morte. Os pacientes tratados com PGV devem receber infusões IV de albumina na ordem de 6-8 g/L de líquido ascítico retirado. A instalação de TIPS mostrou-se superior às PGV para redução das recidivas de ascite, mas está associada a maior frequência de encefalopatia hepática sem qualquer diferença na taxa de mortalidade.

A ascite causada por câncer não responde à restrição de sódio ou ao uso de diuréticos. Os pacientes podem ser tratados com PGV, drenagem transcutânea por cateter ou, raramente, instalação de *shunt* peritoniovenoso (uma derivação entre a cavidade abdominal e a veia cava).

A ascite causada por peritonite tuberculosa deve ser tratada com terapia-padrão antituberculose. A ascite não cirrótica por outras causas é tratada corrigindo-se o fator desencadeante.

COMPLICAÇÕES

Peritonite bacteriana espontânea (PBE; **Cap. 159**) é uma complicação comum e potencialmente letal da ascite cirrótica. Ocasionalmente, a PBE também complica uma ascite causada por síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, hepatite aguda e insuficiência hepática aguda, mas é rara nos casos de ascite maligna. Os pacientes com PBE normalmente percebem aumento do volume abdominal; entretanto, em apenas 40% dos casos, há dor à palpação e é incomum que haja dor à descompressão rápida. Os pacientes podem se apresentar com febre, náusea e vômitos, ou com instalação recente de encefalopatia hepática ou agravação de preexistente.

Define-se que há PBE quando a contagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) no líquido ascítico é ≥ 250/μL. A cultura do líquido ascítico normalmente revela um patógeno bacteriano. A presença de múltiplos patógenos em um quadro de líquido ascítico com aumento na contagem de PMN sugere *peritonite secundária* a ruptura de víscera ou de abscesso **(Cap. 159)**. A presença de múltiplos patógenos sem elevação na contagem de PMN sugere perfuração intestinal pela agulha de paracentese. A PBE geralmente é causada por bactérias entéricas que atravessaram a parede intestinal edemaciada. Os patógenos mais comuns são os bastonetes Gram-negativos, incluindo *Escherichia coli* e *Klebsiella*, assim como estreptococos e enterococos.

O tratamento da PBE com antibioticoterapia, com cefotaxima intravenosa, é efetivo contra bactérias aeróbias Gram-negativas e Gram-positivas. O tratamento por 5 dias é suficiente se o paciente apresentar melhora clínica. A PBE nosocomial ou adquirida em instituição de saúde frequentemente é causada por bactérias multirresistentes, e a antibioticoterapia inicial deve ser orientada pela epidemiologia das bactérias no local.

Os pacientes cirróticos com história de PBE, proteína total no líquido ascítico < 1 g/dL ou sangramento gastrintestinal ativo devem receber antibioticoterapia profilática contra PBE; norfloxacina oral diária é o esquema comumente usado. A diurese aumenta a atividade das opsoninas proteicas no líquido ascítico e reduz o risco de PBE.

O *hidrotórax hepático* ocorre quando a ascite, frequentemente causada por cirrose, migra pelo diafragma para o espaço pleural. Esse quadro pode resultar em taquipneia, hipoxia e infecção. O tratamento é semelhante àquele descrito para a ascite cirrótica, incluindo restrição da ingestão de sódio, diuréticos e, se necessário, toracocentese ou instalação de TIPS. Deve-se evitar o uso de tubo torácico.

SEÇÃO 7

ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO RENAL E NO TRATO URINÁRIO

60e

Disúria, dor vesical e cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa

John W. Warren

Disúria e dor vesical são dois sintomas que normalmente chamam a atenção para o trato urinário inferior.

DISÚRIA

A *disúria*, ou dor que ocorre durante a micção, é comumente percebida como queimação ou fisgada na uretra, sendo um sintoma de várias síndromes. A presença ou ausência de *outros* sintomas costuma ser útil para diferenciar entre essas condições. Algumas dessas síndromes são diferentes em homens e em mulheres.

MULHERES

Cerca de 50% das mulheres experimentam disúria em algum momento de suas vidas; aproximadamente 20% relatam ter tido disúria no último ano. A maioria das síndromes de disúria em mulheres pode ser classificada em dois grandes grupos: cistite bacteriana e infecções do trato genital inferior.

A cistite bacteriana é geralmente causada por *Escherichia coli*; alguns outros bacilos Gram-negativos e *Staphylococcus saprophyticus* também podem ser responsáveis. A cistite bacteriana tem início agudo e se manifesta não apenas com disúria, mas também com frequência urinária, urgência urinária, dor suprapúbica e/ou hematúria.

As infecções do trato genital inferior incluem vaginite, uretrite e lesões ulcerativas; muitas dessas infecções são causadas por organismos sexualmente transmissíveis e devem ser consideradas particularmente em mulheres jovens com parceiros sexuais novos ou múltiplos ou quando o(s) parceiro(s) não usa(m) preservativo. O início da disúria associada a essas síndromes é mais gradual do que na cistite bacteriana e acredita-se (sem comprovação) que seja causada pelo fluxo de urina sobre o epitélio lesado. Frequência, urgência, dor suprapúbica e hematúria são relatadas com menor frequência do que na cistite bacteriana. A vaginite, causada por *Candida albicans* ou *Trichomonas vaginalis*, apresenta-se com corrimento ou irritação vaginal. A uretrite é uma consequência da infecção por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae.* As lesões genitais ulcerativas podem ser causadas pelo vírus herpes simples e por vários outros organismos específicos.

Entre as mulheres que apresentam disúria, a probabilidade de cistite bacteriana é de cerca de 50%. Esse número aumenta para > 90% se quatro critérios forem preenchidos: disúria e frequência sem corrimento ou irritação vaginal. O padrão atual sugere que as mulheres com esses quatro critérios, se forem saudáveis sob outros aspectos, não estiverem grávidas e tiverem um trato urinário aparentemente normal, podem ser diagnosticadas com cistite bacteriana não complicada e tratadas de forma empírica com antibióticos apropriados. Outras mulheres com disúria devem receber avaliação adicional com teste de fita reagente na urina, cultura de urina e exame pélvico.

HOMENS

A disúria é menos comum em homens. As síndromes que se apresentam com disúria são semelhantes àquelas das mulheres, mas com algumas diferenças importantes.

Na maioria dos homens com disúria, frequência, urgência e/ou dor suprapúbica, peniana e/ou perineal, a próstata está envolvida como fonte da infecção ou como obstrução ao fluxo urinário. A prostatite bacteriana é causada geralmente por *E. coli* ou outro bacilo Gram-negativo, com uma de duas apresentações. A *prostatite bacteriana aguda* apresenta-se com febre e calafrios; o exame da próstata deve ser delicado ou não ser realizado, pois a massagem pode resultar em bacteremia. A *prostatite bacteriana crônica* apresenta-se com episódios recorrentes de cistite bacteriana; o exame da próstata com massagem demonstra bactérias e leucócitos na próstata. A *hiperplasia prostática benigna* (HPB) pode obstruir o fluxo urinário com sintomas consequentes de jato fraco, hesitação e gotejamento. Se uma infecção bacteriana se desenvolve por trás de uma próstata obstrutiva, ocorrerá disúria e outros sintomas. Os homens cujos sintomas são consistentes com cistite bacteriana devem ser avaliados com exame comum de urina e cultura de urina.

Várias infecções sexualmente transmitidas podem se manifestar como disúria. A uretrite (geralmente sem frequência urinária) apresenta-se como corrimento uretral e pode ser causada por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* ou *T. vaginalis*. Herpes simples, cancroide e outras lesões ulcerosas podem apresentar disúria, novamente sem frequência urinária.

Para mais detalhes, ver os Capítulos 162 e 163.

MULHERES OU HOMENS

Outras causas de disúria podem ser encontradas em pacientes de ambos os sexos. Alguns casos são agudos e incluem cálculos no trato urinário inferior, trauma e exposição uretral a substâncias químicas tópicas. Outros podem ser relativamente crônicos e atribuíveis a neoplasias do trato urinário inferior, determinados medicamentos, síndrome de Behçet, artrite reativa, uma entidade pouco compreendida e conhecida como *síndrome uretral crônica* e a cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (ver adiante).

DOR VESICAL

Estudos indicam que os pacientes percebem a dor como vindo da bexiga urinária se ela for suprapúbica, mudar conforme o enchimento ou esvaziamento e/ou estiver associada a sintomas urinários como urgência e frequência. A dor vesical que ocorre agudamente (i.e., ao longo de horas ou de 1 ou 2 dias) é útil para a diferenciação entre cistite bacteriana e uretrite, vaginite e outras infecções genitais. A dor vesical crônica ou recorrente pode acompanhar cálculos do trato urinário inferior; neoplasia de bexiga, útero, colo uterino, vagina, uretra ou próstata; divertículo uretral; cistite induzida por radiação ou determinados medicamentos; cistite tuberculosa; obstrução do colo vesical; bexiga neurogênica; prolapso urogenital; ou HPB. Na ausência dessas condições, o diagnóstico de cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (CI/SBD) deve ser considerado.

CISTITE INTERSTICIAL/SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA

A maioria dos médicos que atendem em consultórios vê casos não diagnosticados de CI/SBD. Esse problema crônico se caracteriza por dor que é percebida como da bexiga, urgência e frequência urinária e noctúria. A maioria dos casos é diagnosticada em mulheres. Os sintomas aumentam e diminuem ao longo de meses ou anos ou, possivelmente, ao longo de toda a vida do paciente. O espectro de intensidade dos sintomas é amplo. A dor pode ser excruciante, a urgência pode ser perturbadora, a frequência pode ser de até 60 vezes em 24 horas, e a noctúria pode causar privação do sono. Esses sintomas podem atrapalhar as atividades diárias, horário de trabalho e relações pessoais; os pacientes com CI/SBD relatam menos satisfação com a vida do que aqueles com doença renal em estágio terminal.

A CI/SBD não é uma doença nova, tendo sido descrita pela primeira vez no final do século XIX em um paciente com os sintomas descritos anteriormente e uma úlcera única visível na cistoscopia (atualmente chamada de *lesão de Hunner* em referência ao urologista que primeiro a relatou). Nas décadas que se seguiram, ficou claro que muitos pacientes com sintomas semelhantes não tinham úlcera. Atualmente se observa que ≤ 10% dos pacientes com CI/SBD apresentam a lesão de Hunner. A definição da CI/SBD, suas características diagnósticas e mesmo o seu nome continuam a evoluir. A American Urological Association definiu a CI/SBD como "uma sensação desagradável (dor, pressão, desconforto) percebida como relacionada à bexiga urinária, associada a sintomas do trato urinário inferior por mais de seis semanas de duração na ausência de infecção ou outras causas identificáveis".

Muitos pacientes com CI/SBD também têm outras síndromes, como fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável e enxaqueca. O conjunto dessas síndromes é conhecido como *síndromes somáticas funcionais* (SSFs): condições crônicas em que a dor e a fadiga são características proeminentes, mas com exames laboratoriais e achados histológicos normais. Como a CI/SBD, as SSFs costumam estar associadas a depressão e ansiedade. A maioria dos casos de SSFs acomete mulheres e mais de uma SSF pode afetar um mesmo paciente. Em função de suas características semelhantes e das comorbidades, a CI/SBD é algumas vezes considerada uma SSF.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos contemporâneos populacionais nos Estados Unidos indicam prevalência de CI/SBD de 3-6% em mulheres e 2-4% em homens. Acreditou-se, durante décadas, que a CI/SBD ocorria principalmente em mulheres. Contudo, esses achados de prevalência levaram a pesquisas que visavam determinar a proporção de homens com sintomas geralmente diagnosticados como prostatite crônica (atualmente conhecida como prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica), mas que, na verdade, tinham CI/SBD.

Entre as mulheres, a idade média de início dos sintomas de CI/SBD ocorre no início da quinta década de vida, mas ela varia desde a infância até o início da sétima década. Os fatores de risco (características antecedentes que diferenciam casos e controles) têm sido principalmente SSFs. De fato, a chance de ocorrer CI/SBD aumenta conforme o número de tais síndromes presentes. Por muito tempo se acreditou que a cirurgia fosse um fator de risco para CI/SBD, mas análises que fizeram ajustes para a presença de SSFs refutaram essa associação. Cerca de um terço dos pacientes parecem ter cistite bacteriana no início da CI/SBD.

A história natural da CI/SBD não é conhecida. Embora estudos em serviços de urologia e uroginecologia tenham sido interpretados como se demonstrassem que a

CI/SBD durava por toda a vida do paciente, estudos populacionais sugerem que algumas pessoas com CI/SBD não consultam especialistas e podem não procurar nenhum cuidado médico, sendo que a maioria dos estudos sobre a prevalência não mostra uma tendência de aumento com a idade – um padrão que seria esperado com casos incidentes que aparecem ao longo da vida adulta sendo acompanhados por toda a vida em uma doença não fatal. Pode ser razoável concluir que os pacientes em serviços de urologia representam aqueles com quadros mais graves e recalcitrantes de CI/SBD.

PATOLOGIA

Para os ≤ 10% de pacientes com CI/SBD que têm uma lesão de Hunner, o termo *cistite intersticial* pode, de fato, descrever o quadro histopatológico. A maioria desses pacientes tem inflamação significativa, mastócitos e tecido de granulação. Porém, nos 90% de pacientes sem essas lesões, a mucosa vesical é relativamente normal com inflamação escassa.

ETIOLOGIA

Várias hipóteses têm sido descritas para a patogênese da CI/SBD. Não é de surpreender que a maioria das teorias iniciais se concentrasse na bexiga. Por exemplo, a CI/SBD foi investigada como uma infecção crônica da bexiga. Tecnologias sofisticadas não identificaram um organismo causador na urina ou no tecido vesical; porém, os pacientes estudados por esses métodos tinham CI/SBD de duração longa e os resultados não descartaram a possibilidade de que uma infecção possa desencadear a síndrome ou possa ser uma característica da CI/SBD inicial. Outros fatores inflamatórios, incluindo um papel dos mastócitos, foram postulados, mas, conforme descrito anteriormente, os 90% de pacientes sem úlcera de Hunner têm pouca inflamação vesical e não exibem uma proeminência de mastócitos no tecido vesical. A autoimunidade tem sido considerada, mas os autoanticorpos estão presentes em título baixo e são inespecíficos e considerados resultado e não a causa da CI/SBD. O aumento de permeabilidade da mucosa vesical por defeitos no epitélio ou em glicosaminoglicanos (a cobertura de muco vesical) tem sido estudado com frequência, mas os achados não têm sido conclusivos.

As investigações de causas externas à bexiga têm sido desencadeadas pela comorbidade com SSFs. Muitos pacientes com SSFs têm sensibilidade anormal à dor evidenciada por (1) baixo limiar para dor em regiões do corpo não relacionadas com a síndrome diagnosticada; (2) disfunção do controle neurológico descendente para sinais táteis e (3) aumento das respostas cerebrais ao toque em estudos de neuroimagem funcional. Além disso, em pacientes com CI/SBD, as superfícies do corpo distantes da bexiga são mais sensíveis à dor em comparação com indivíduos sem CI/SBD. Todos esses achados são consistentes com suprarregulação do processamento sensitivo no cérebro. De fato, uma teoria prevalente é a de que essas síndromes que ocorrem de forma concomitante têm em comum uma anormalidade no processamento cerebral dos estímulos sensitivos. Contudo, a antecedência é um critério fundamental para a causalidade e nenhum estudo demonstrou que a sensibilidade anormal à dor preceda a CI/SBD ou as SSFs.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Em alguns pacientes, a CI/SBD tem início gradual e/ou os sintomas principais de dor, urgência, frequência e noctúria aparecem de maneira sequencial sem uma ordem consistente. Outros pacientes podem identificar a data exata do início dos sintomas da CI/SBD. Mais da metade desses últimos pacientes descrevem disúria com início naquela data. Como citado, apenas uma minoria de pacientes com CI/SBD que obtém atendimento médico logo após o início dos sintomas tem bactérias uropatogênicas ou leucócitos na urina. Esses pacientes – e muitos outros com CI/SBD de início recente – são tratados com antibióticos por suspeita de cistite bacteriana ou, no caso dos homens, de prostatite bacteriana crônica. Sintomas persistentes ou recorrentes sem bacteriúria costumam levar à pesquisa de um diagnóstico diferencial, quando então é considerada a CI/SBD. Tradicionalmente, o diagnóstico de CI/SBD demora anos para ser feito, mas o recente interesse na doença encurtou esse intervalo.

A dor da CI/SBD inclui localização suprapúbica principal e alterações conforme o ciclo de esvaziamento miccional. Dois terços das mulheres com CI/SBD relatam dois ou mais locais de dor. O local mais comum (envolvido em 80% das mulheres) e geralmente aquele com a dor mais intensa é a região suprapúbica. Cerca de 35% das pacientes mulheres têm dor na uretra, 25% em outras regiões da vulva e 30% em regiões não urogenitais, principalmente na região lombar e nas porções anterior e posterior das coxas ou nas nádegas. A dor da CI/SBD é mais comumente descrita como contínua, em pressão, pulsátil, fraca e/ou penetrante. O que pode diferenciar a CI/SBD de outras causas de dor pélvica é que em 95% dos pacientes o enchimento vesical exacerba a dor e/ou o seu esvaziamento a alivia. Quase a mesma proporção de pacientes também relata algum intrincado padrão em que determinadas substâncias da dieta pioram a dor da CI/SBD. Proporções menores – mas ainda a maioria – de pacientes relatam que a dor da CI/SBD piora com menstruação, estresse, roupas apertadas, exercícios e andar de carro, bem como durante ou após intercurso vaginal.

A dor uretral e vulvar da CI/SBD merece menção especial. Além dos adjetivos descritivos mencionados anteriormente para a CI/SBD, essa dor costuma ser descrita como queimação, picada e lancinante, com piora causada pelo toque, uso de tampões e intercurso vaginal. Os pacientes relatam que a dor uretral aumenta durante a micção e costuma diminuir depois disso. Essas características fazem a dor uretral na CI/SBD ser comumente diagnosticada como síndrome uretral crônica, e a dor vulvar, como vulvodínia.

Em muitos pacientes com CI/SBD, há uma ligação entre a dor e a urgência urinária; isto é, dois terços dos pacientes descrevem a urgência miccional como desejo de aliviar a dor vesical. Apenas 20% relatam que a urgência se refere ao desejo de evitar a incontinência; de fato, bem poucos pacientes com CI/SBD são incontinentes. Conforme citado anteriormente, a frequência urinária pode ser intensa, com cerca de 85% dos pacientes urinando > 10 vezes em 24 horas e, em alguns casos, chegando a 60 vezes ao dia. O esvaziamento vesical continua durante a noite e a noctúria é comum, frequente e costuma estar associada a privação de sono.

Além desses sintomas comuns da CI/SBD, pode haver outros sintomas urinários e em outros locais. Entre os sintomas urinários estão a dificuldade em iniciar o fluxo urinário, a percepção de dificuldade para esvaziar a bexiga e espasmos vesicais. Outros sintomas em outros locais incluem as manifestações de SSFs concomitantes e os sintomas que não constituem síndromes reconhecidas, como dormência, espasmos musculares, tontura, zumbido e visão borrada.

A dor, urgência e frequência da CI/SBD podem ser incapacitantes. A proximidade de um banheiro é uma preocupação contínua, e os pacientes relatam dificuldades no ambiente de trabalho, atividades de lazer, viagens e simplesmente para sair de casa. As relações familiares e sexuais podem ser prejudicadas.

DIAGNÓSTICO

A CI/SBD tem sido tradicionalmente considerada como uma condição rara que é diagnosticada por urologistas por meio da cistoscopia. No entanto, esse distúrbio é muito mais comum do que se acreditava; ele agora é considerado mais precocemente no curso da doença e está sendo diagnosticado e manejado com maior frequência por médicos da atenção primária. Os resultados do exame físico, exame comum de urina e procedimentos urológicos não são sensíveis nem específicos. Assim, o diagnóstico se baseia na presença de sintomas apropriados e na exclusão de doenças com apresentação semelhante.

Três categorias de distúrbios podem ser consideradas no diagnóstico diferencial de CI/SBD. A primeira compreende doenças que se manifestam como dor vesical (ver anteriormente) ou sintomas urinários. Entre essas doenças está a *bexiga hiperativa*, uma condição crônica de mulheres e homens que se manifesta como urgência e frequência, podendo ser diferenciada da CI/SBD pela história do paciente: a dor não é uma característica da bexiga hiperativa e sua urgência surge da necessidade de evitar a incontinência. A endometriose é um caso especial: ela pode ser assintomática ou pode causar dor pélvica, dismenorreia e dispareunia – isto é, tipos de dor que simulam a CI/SBD. Os implantes endometriais na bexiga (apesar de incomuns) podem causar sintomas urinários, e a síndrome resultante pode ser semelhante à CI/SBD. Mesmo se for identificada a endometriose, é difícil, na ausência de implantes vesicais, determinar se ela é a causa dos sintomas de CI/SBD ou se é um achado incidental em uma determinada paciente.

A segunda categoria de distúrbios engloba as SSFs que podem acompanhar a CI/SBD. A CI/SBD pode ser erroneamente diagnosticada como dor pélvica crônica ginecológica, síndrome do intestino irritável ou fibromialgia. O diagnóstico correto pode ser considerado apenas quando as alterações na dor com as mudanças de volume vesical ou os sintomas urinários ficarem mais proeminentes.

A terceira categoria envolve as síndromes que a CI/SBD simula por meio de dor referida, como vulvodínia e síndrome uretral crônica. Dessa forma, a CI/SBD deve ser considerada no diagnóstico diferencial de “infecção do trato urinário (ITU)” persistente ou recorrente com culturas de urina estéreis; bexiga hiperativa com dor; dor pélvica crônica, endometriose, vulvodínia ou SSFs com sintomas urinários; e “prostatite crônica”. Conforme citado anteriormente, pistas importantes para o diagnóstico de CI/SBD são a dor que muda conforme o volume vesical ou determinados alimentos e bebidas. Alguns exemplos comuns são pimenta, chocolate, frutas cítricas, tomate, álcool, bebidas cafeinadas e bebidas carbonatadas; a lista completa de alimentos que costumam desencadear os sintomas está disponível nas páginas da internet citadas adiante na seção de tratamento.

Anteriormente se acreditava que a cistoscopia sob anestesia geral era necessária para o diagnóstico de CI/SBD pela sua capacidade de revelar uma lesão de Hunner ou – nos 90% de pacientes sem a úlcera – hemorragias petequiais após distensão vesical. Porém, como as lesões de Hunner são incomuns na CI/SBD e as petéquias são inespecíficas, a cistoscopia não é mais necessária para o diagnóstico. Dessa forma, as indicações de encaminhamento para a urologia se restringem à necessidade de descartar outras doenças ou de administrar tratamentos mais avançados.

Um paciente típico apresenta-se ao médico da atenção primária após dias, semanas ou meses de dor, urgência, frequência e/ou noctúria. A presença de nitritos, leucócitos ou bactérias uropatogênicas na urina deve levar ao tratamento para uma ITU em mulheres e de prostatite bacteriana crônica em homens. A persistência ou recorrência dos sintomas na ausência de bacteriúria deve induzir a um exame pélvico em mulheres, uma dosagem do antígeno prostático específico em homens e citologia urinária, e a inclusão de CI/SBD no diagnóstico diferencial em ambos os sexos.

No diagnóstico de CI/SBD é útil um questionamento sobre dor, pressão e desconforto; a CI/SBD deve ser considerada se algum desses sintomas for notado em uma ou mais regiões na face anterior ou posterior entre o umbigo e porção superior das coxas. Perguntas não direcionadas sobre o efeito das mudanças do volume vesical incluem: "À medida que se aproxima sua próxima micção, a dor melhora, piora ou permanece a mesma?" e "Após você urinar, a dor melhora, piora ou permanece a mesma?" Estabelecer se a dor é exacerbada pelo consumo de determinados alimentos e bebidas pode não apenas apoiar o diagnóstico de CI/SBD como também servir de base para uma das primeiras etapas no manejo da síndrome. Uma maneira não direcionada de perguntar sobre a urgência é descrevê-la para o paciente como uma urgência inevitável de urinar que é difícil de postergar; perguntas posteriores podem determinar se a urgência visa aliviar a dor ou evitar a incontinência. Para avaliar a intensidade e fornecer medidas basais quantitativas, a dor e a urgência devem ser estimadas pelo paciente em uma escala de 0-10, com 0 sendo nenhuma e 10 a pior imaginável. Deve ser determinada a frequência em um período de 24 horas, e a noctúria deve ser avaliada como o número de vezes em que o paciente acorda durante a noite pela necessidade de urinar.

Cerca de metade dos pacientes com CI/SBD tem hematúria microscópica intermitente ou persistente; essa manifestação e a necessidade de excluir câncer ou cálculos vesicais necessita de encaminhamento para urologia ou uroginecologia. O início do tratamento para CI/SBD não impede a avaliação urológica subsequente.

TRATAMENTO CISTITE INTERSTICIAL/SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA

O objetivo da terapia é aliviar os sintomas da CI/SBD; o desafio reside no fato de que nenhum tratamento obtém sucesso de maneira uniforme. Contudo, a maioria dos pacientes costuma obter alívio, em geral com uma abordagem multifacetada. As diretrizes da American Urological Association para o manejo da CI/SBD são um excelente recurso. A estratégia correta é iniciar com terapias conservadoras e evoluir para medidas mais arriscadas apenas se houver necessidade e sob a supervisão de um urologista ou uroginecologista. As táticas conservadoras incluem educação, redução do estresse, mudanças na dieta, medicamentos, fisioterapia para o soalho pélvico e tratamento da SSF associada.

Pode haver passado meses ou anos desde o início dos sintomas e a vida do paciente pode estar sendo continuamente prejudicada com repetidas consultas médicas provocando frustração e desânimo no paciente e nos médicos. Nessas circunstâncias, simplesmente dar um nome para a síndrome já é algo benéfico. O médico deve discutir a doença, as estratégias diagnósticas e terapêuticas e o prognóstico com o paciente e o cônjuge e/ou outros membros da família pertinentes que devem ser alertados de que, embora a CI/SBD não tenha manifestações visíveis, o paciente sente dor e sofrimento significativo. Essa informação é particularmente importante para os parceiros sexuais, pois a exacerbação da dor durante e após o intercurso é uma característica comum da CI/SBD. Como o estresse pode piorar os sintomas de CI/SBD, a redução do estresse e medidas ativas como exercícios de ioga e meditação podem ser sugeridas. A Interstitial Cystitis Association (*http://www.ichelp.com*) e a Interstitial Cystitis Network (*http://www.ic-network.com*) podem ser úteis nesse processo educacional.

Ao formular uma dieta favorável, alguns dos muitos pacientes que identificam determinados alimentos e bebidas como exacerbantes de seus sintomas consideram útil excluir todos os possíveis agressores e ir acrescentando os itens de volta na dieta, um de cada vez, para confirmar qual deles piora os sintomas. Os pacientes também devem fazer experiências com volumes de líquidos; alguns encontram alívio com menos líquidos e outros com mais líquidos.

O soalho pélvico costuma ser doloroso nos pacientes com CI/SBD. Dois estudos controlados randomizados mostraram que a fisioterapia semanal direcionada para o relaxamento da musculatura pélvica obtém mais alívio que um programa semelhante de massagem corporal geral. Essa intervenção pode ser iniciada sob a supervisão de um fisioterapeuta experiente que reconheça que o objetivo é o relaxamento do soalho pélvico e não o seu fortalecimento.

Entre os medicamentos orais, os anti-inflamatórios não esteroides são comumente usados, mas seu uso é controverso e frequentemente não costuma obter sucesso. Dois estudos controlados randomizados mostraram que a amitriptilina pode diminuir os sintomas de CI/SBD quando é administrada uma dose adequada (≥ 50 mg, à noite). Esse fármaco não é usado por sua atividade antidepressiva, mas pelos seus efeitos comprovados na dor neuropática; porém, ele não é aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento da CI/SBD. Uma dose inicial de 10 mg ao deitar é aumentada semanalmente para até 75 mg (ou menos se uma dose menor proporcionar alívio adequado dos sintomas). Pode haver efeitos colaterais, como boca seca, ganho ponderal, sedação e constipação. Se esse regime não controlar os sintomas de forma adequada, pode-se acrescentar o polissulfato de pentosana, um polissacarídeo semissintético, em dose de 100 mg, 3 vezes ao dia. Seu efeito teórico é repor a camada de glicosaminoglicanos possivelmente defeituosa sobre a mucosa da bexiga, mas ensaios clínicos controlados randomizados sugerem apenas um benefício modesto em relação ao placebo. As reações adversas são incomuns e incluem sintomas gastrintestinais, cefaleia e alopecia. O polissulfato de pentosana tem um discreto efeito anticoagulante e talvez deva ser evitado em pacientes com anormalidades da coagulação.

Alguns relatos sugerem que a terapia adequada para uma SSF é acompanhada por diminuição dos sintomas de outras SSFs. Conforme citado anteriormente, a CI/SBD costuma estar associada a uma ou mais SSFs. Dessa forma parece razoável esperar que, desde que as SSFs concomitantes forem adequadamente tratadas, os sintomas da CI/SBD também serão aliviados.

Se vários meses dessas terapias combinadas não obtiverem alívio adequado dos sintomas, o paciente deve ser encaminhado para a urologia ou uroginecologia, os quais têm acesso a modalidades adicionais de tratamento. A cistoscopia sob anestesia permite a distensão da bexiga com água, um procedimento que pode ser repetido e fornece vários meses de alívio em aproximadamente 40% dos pacientes. Nos poucos pacientes com uma lesão de Hunner, a fulguração pode oferecer alívio. A instilação da bexiga com soluções contendo lidocaína ou dimetilsulfóxido pode ser realizada. Médicos com experiência no cuidado de pacientes com CI/SBD têm usado anticonvulsivantes, narcóticos e ciclosporina como componentes da terapia. Especialistas no tratamento da dor podem ser úteis na assistência ao paciente. A neuromodulação sacral com eletrodos percutâneos temporários pode ser tentada e, se for eficaz, ela pode ser realizada com um dispositivo implantável. Em um número muito pequeno de pacientes com sintomas recalcitrantes, a cirurgia pode ser util, incluindo cistoplastia, cistectomia parcial ou total e derivação urinária.

61

Azotemia e anormalidades urinárias

Julie Lin, Bradley M. Denker

As funções normais dos rins são desempenhadas por inúmeros processos celulares que têm como objetivo manter a homeostase do organismo. A ocorrência de distúrbios em qualquer uma dessas funções pode levar a anormalidades que podem ser prejudiciais à sobrevivência. As manifestações clínicas desses distúrbios dependem da fisiopatologia da lesão renal e, com frequência, são identificadas como um complexo de sintomas, achados físicos anormais e alterações laboratoriais que constituem síndromes específicas. Essas síndromes renais **(Quadro 61.1)** podem surgir em consequência de uma doença sistêmica ou podem ocorrer como doença renal primária. Em geral, as síndromes nefrológicas consistem em vários elementos que refletem os processos patológicos subjacentes, incluindo uma ou mais das seguintes anormalidades: (1) redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (azotemia); (2) anormalidades do sedimento urinário (hemácias [eritrócitos], leucócitos, cilindros e cristais); (3) excreção anormal de proteínas séricas (proteinúria); (4) distúrbios do volume urinário (oligúria, anúria, poliúria); (5) hipertensão e/ou aumento do volume hídrico corporal total (edema); (6) anormalidades dos eletrólitos e (7) febre/dor em algumas síndromes. A combinação específica desses achados deve possibilitar a identificação de uma das principais síndromes nefrológicas **(Quadro 61.1)**, bem como a redução do diagnóstico diferencial, de modo que se possa estabelecer o diagnóstico apropriado e determinar o curso do tratamento. Todas essas síndromes e suas doenças associadas são analisadas mais detalhadamente em capítulos subsequentes. Este capítulo enfatiza vários aspectos das anormalidades renais que são extremamente importantes na diferenciação dos seguintes processos: (1) redução da TFG levando à azotemia; (2) alterações do sedimento urinário e/ou da excreção de proteínas e (3) anormalidades do volume urinário.

QUADRO 61.1 **DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS INICIAIS PARA DEFINIR AS PRINCIPAIS SÍNDROMES NEFROLÓGICAS**

Síndrome	Indícios importantes para o diagnóstico	Achados comuns	Capítulos que discutem a síndrome que leva à doença
Insuficiência renal aguda ou rapidamente progressiva	Anúria Oligúria	Hipertensão, hematúria Proteinúria, piúria	**334, 338, 340, 343**

	Oligúria	Proteinúria, piúria	
	Declínio recente comprovado da TFG	Cilindros, edema	
Nefrite aguda	Hematúria, cilindros hemáticos	Proteinúria	338
	Azotemia, oligúria	Piúria	
	Edema, hipertensão	Congestão circulatória	
Insuficiência renal crônica	Azotemia por > 3 meses	Proteinúria	333e, 335
	Sinais e sintomas persistentes de uremia	Cilindros	
	Sinais e sintomas de osteodistrofia renal	Poliúria, noctúria	
	Rins bilateralmente pequenos	Edema, hipertensão	
	Cilindros largos no sedimento urinário	Distúrbios eletrolíticos	
Síndrome nefrótica	Proteinúria, com > 3,5 g/24 h por 1,73 m^2	Cilindros	338
	Hipoalbuminemia	Lipidúria	
	Edema	Estado de hipercoagulabilidade	
	Hiperlipidemia		
Anormalidades urinárias assintomáticas	Hematúria		338
	Proteinúria (abaixo da faixa nefrótica)		
	Piúria estéril, cilindros		
Infecção urinária/pielonefrite	Bacteriúria, com > 10^5 UFC/mL	Hematúria	162
	Outros agentes infecciosos isolados na urina	Azotemia leve	
	Piúria, cilindros leucocitários	Proteinúria leve	
	Aumento da frequência, urgência urinária	Febre	
	Hipersensibilidade vesical e no flanco		
Defeitos dos túbulos renais	Distúrbios eletrolíticos	Hematúria	339, 340
	Poliúria, noctúria	Proteinúria “tubular” (< 1 g/24 h)	
	Calcificação renal	Enurese	
	Rins volumosos		
	Defeitos de transporte renal		
Hipertensão	Hipertensão sistólica/diastólica	Proteinúria	298, 341
		Cilindros	

		Azotemia	
Nefrolitíase	História pregressa de eliminação ou remoção de cálculos	Hematúria	**342**
	História pregressa de cálculos detectados em radiografias	Piúria	
	Cólica renal	Aumento da frequência, urgência urinárias	
Obstrução do trato urinário	Azotemia, oligúria, anúria	Hematúria	**343**
	Poliúria, noctúria, retenção urinária	Piúria	
	Jato urinário lento	Enurese, disúria	
	Próstata volumosa, rins grandes		
	Hipersensibilidade no flanco, bexiga cheia depois de urinar		

Abreviações: UFC, unidades formadoras de colônias; TFG; taxa de filtração glomerular.

AZOTEMIA

DETERMINAÇÃO DA TFG

A monitoração da TFG é importante tanto no contexto ambulatorial quanto no hospitalar, e, para isso, dispõe-se de várias metodologias diferentes. A TFG constitui a principal medida da “função” renal, e a sua medição direta envolve a administração de um isótopo radioativo (como a inulina ou o iotalamato), que é filtrado do glomérulo para dentro do espaço urinário, mas que não é reabsorvido nem secretado através do túbulo. A TFG – isto é, a depuração da inulina ou do iotalamato em mililitros por minuto – é calculada a partir da taxa de aparecimento do isótopo na urina dentro de várias horas. Na maioria das circunstâncias clínicas, não se dispõe de uma medição direta da TFG, e o nível plasmático de creatinina é utilizado como substituto para estimar a TFG. A creatinina plasmática (P_{Cr}) constitui o marcador mais amplamente utilizado para a TFG, que está relacionada diretamente com a excreção urinária de creatinina (U_{Cr}) e inversamente com a P_{Cr}. Com base nessa relação (com algumas ressalvas importantes, conforme discutido adiante), a TFG declina em proporção aproximadamente inversa à elevação da P_{Cr}. Não levar em consideração as reduções da TFG no cálculo das doses de fármacos pode resultar em morbidade e mortalidade significativas em consequência dos efeitos tóxicos de fármacos (p. ex., digoxina, aminoglicosídeos). No ambiente ambulatorial, a P_{Cr} é utilizada como estimativa da TFG (embora seja muito menos acurada; ver adiante). Nos pacientes com doença renal crônica progressiva, existe uma relação aproximadamente linear entre $1/P_{Cr}$ (eixo y) e o tempo (eixo x). A inclinação dessa linha mantém-se constante em determinado indivíduo; quando os valores sofrem desvio, deve-se iniciar uma investigação à procura de algum processo agudo superposto (p. ex., depleção de volume, reação medicamentosa). Verifica-se o desenvolvimento de sinais e sintomas de uremia com níveis de P_{Cr} significativamente diferentes, dependendo do paciente (peso, idade e sexo), da presença de doença renal subjacente, coexistência de outras doenças e TFG efetiva. Em geral, os pacientes não desenvolvem uremia sintomática até que a insuficiência renal seja grave (TFG < 15 mL/min).

Uma redução significativa da TFG (seja ela aguda ou crônica) reflete-se habitualmente em uma elevação da P_{Cr}, levando à retenção de produtos de degradação nitrogenados (definida como azotemia), como a ureia. A azotemia pode ser causada por redução da perfusão renal, doença renal intrínseca ou processos pós-renais (obstrução ureteral; ver adiante e **Fig. 61.1**). A determinação exata da TFG é problemática, visto que ambos os índices comumente determinados (ureia e creatinina) apresentam características que afetam a sua acurácia como marcadores da depuração. A depuração da ureia pode subestimar significativamente a TFG, em virtude de sua reabsorção tubular. Por outro lado, a creatinina deriva do metabolismo da creatina nos músculos, e a sua produção varia pouco de um dia para outro.

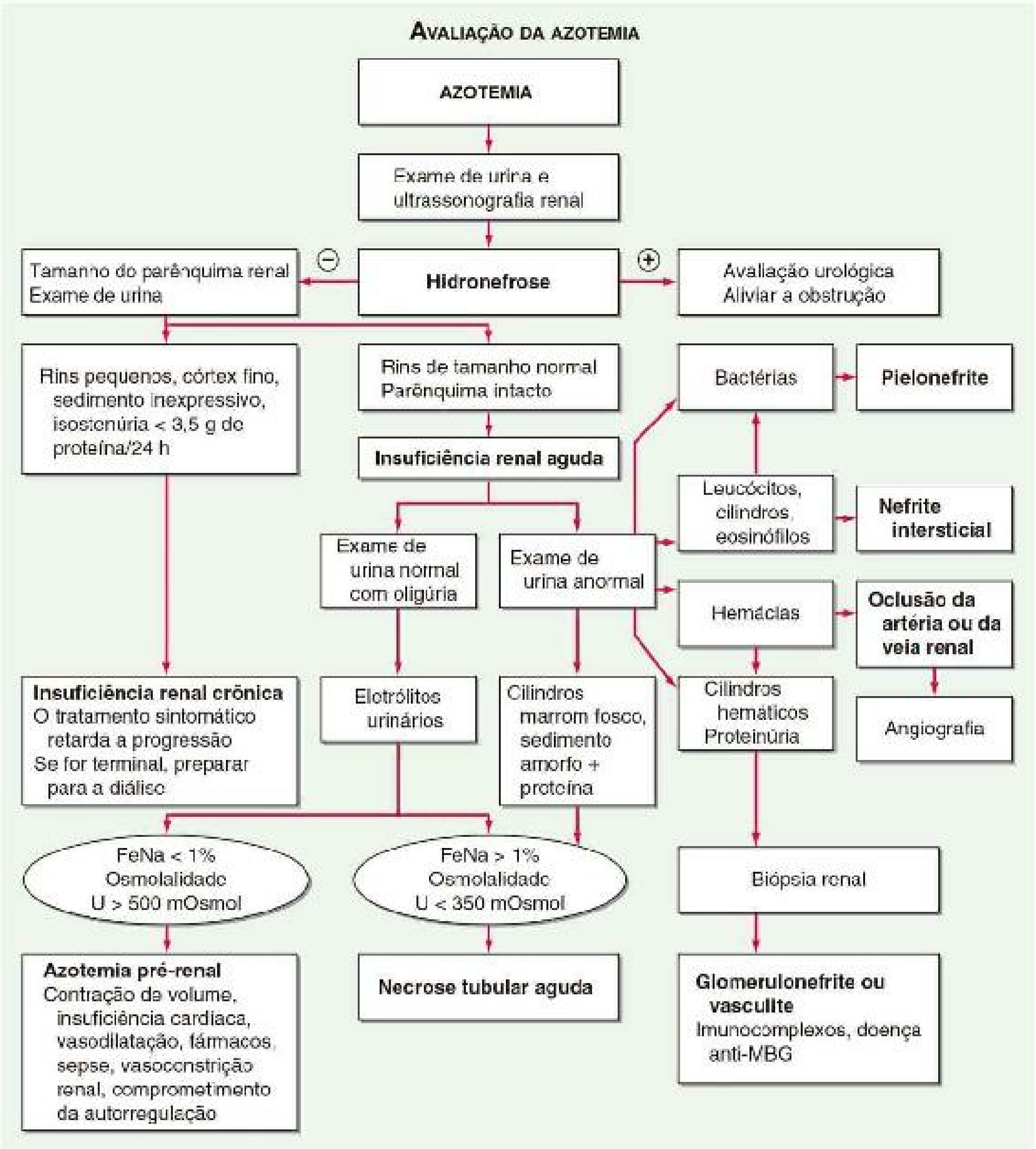
AVALIAÇÃO DA AZOTEMIA
AZOTEMIA
Exame de urina e ultrassonografia renal
Tamanho do parênquima renal Exame de urina
⊖
Hidronefrose
⊕
Avaliação urológica Aliviar a obstrução
Rins pequenos, córtex fino, sedimento inexpressivo, isostenúria < 3,5 g de proteína/24 h
Rins de tamanho normal Parênquima intacto
Bactérias
Pielonefrite
Insuficiência renal aguda
Leucócitos, cilindros, eosinófilos
Nefrite intersticial
Exame de urina normal com oligúria
Exame de urina anormal
Hemácias
Oclusão da artéria ou da veia renal
Insuficiência renal crônica
O tratamento sintomático retarda a progressão
Se for terminal, preparar para a diálise
Eletrólitos urinários
Cilindros marrom fosco, sedimento amorfo + proteína
Cilindros hemáticos Proteinúria
Angiografia
FeNa < 1% Osmolalidade U > 500 mOsmol
FeNa > 1% Osmolalidade U < 350 mOsmol
Biópsia renal
Azotemia pré-renal
Contração de volume, insuficiência cardíaca, vasodilatação, fármacos, sepse, vasoconstrição renal, comprometimento da autorregulação
Necrose tubular aguda
Glomerulonefrite ou vasculite
Imunocomplexos, doença anti-MBG

FIGURA 61.1 **Abordagem ao paciente com azotemia.** FeNa, excreção fracionada de sódio; MBG, membrana basal glomerular.

A depuração da creatinina (CrCl, de *creatinine clearance*), que proporciona uma estimativa da TFG, é medida a partir da creatinina plasmática e de sua taxa de excreção urinária por determinado período de tempo (habitualmente 24 horas), sendo expressa em mililitros por minuto: $\text{CrCl} = (U_{vol} \times U_{Cr})/(P_{Cr} \times T_{min})$. A creatinina é útil para estimar a TFG, visto que se trata de um pequeno soluto filtrado livremente, que não é absorvido pelos túbulos. Entretanto, os níveis de P_{Cr} podem aumentar agudamente em razão da ingestão dietética de carne cozida, e a creatinina pode ser secretada nos túbulos proximais por uma via de cátions orgânicos (particularmente na doença renal crônica progressiva avançada), levando à superestimação da TFG. Quando não se dispõe de uma amostra de 24 horas para determinar a CrCl, as decisões quanto à dose dos fármacos devem basear-se na P_{Cr} apenas. Duas fórmulas são amplamente utilizadas para estimar a função renal a partir da P_{Cr}: (1) fórmula de Cockcroft-Gault e (2) MDRD (Modificação da Dieta na Doença Renal, de *Modification of Diet in Renal Disease*) de quatro variáveis.

$$\text{Cockcroft-Gault: CrCl (mL/min)} = (140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)} \times [0{,}85 \text{ se for mulher}]) / (72 \times P_{Cr} \text{ (mg/dL)}.$$

$$\text{MDRD: eGFR (mL/min por } 1{,}73 \text{ m}^2) = 186{,}3 \times P_{Cr}\ (e^{-1{,}154}) \times \text{idade}\ (e^{-0{,}203}) \times (0{,}742 \text{ se for mulher}) \times (1{,}21 \text{ se for negro}).$$

Existem inúmeros *sites* para efetuar esses cálculos (*www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm*). Foi desenvolvida uma nova fórmula, a CKD-EPI eGFR, ao reunir várias coortes com e sem doença renal, contendo dados sobre a medição direta da TFG, que parece ser mais acurada:

$$\text{CKD-EPI: eGFR} = 141 \times \text{mín.}\ (P_{Cr}/k,\ 1)^{a} \times \text{máx.}\ (P_{Cr}/k,\ 1)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{idade}} \times 1{,}018\ [\text{se for mulher}] \times 1{,}159\ [\text{se for negro}],$$

onde P_{Cr} refere-se à creatinina plasmática, *k* é igual a 0,7 para as mulheres e 0,9 para os homens, *a* é igual a –0,329 para as mulheres e –0,411 para os homens, *mín.* indica o valor mínimo da P_{Cr}/k ou 1, e *máx.* indica o valor máximo de P_{Cr}/k ou 1 *(http://www.qxmd.com/renal/Calculate-CKD-EPI-GRF.php)*.

Existem limitações para todas as estimativas da TFG baseadas na creatinina. Cada equação, juntamente com a coleta de urina de 24 horas para determinação da depuração da creatinina, parte da pressuposição de que o paciente encontra-se em *estado de equilíbrio*, sem elevações ou reduções diárias da P_{Cr} em consequência da rápida mudança da TFG. A equação da MDRD exibe uma melhor correlação com a TFG verdadeira na presença de TFG < 60 mL/min por 1,73 m². A perda muscular gradativa, em decorrência de doença crônica, uso prolongado de glicocorticoides ou desnutrição, pode obscurecer a ocorrência de alterações significativas da TFG, com alterações pequenas ou imperceptíveis da P_{Cr}. A cistatina C é um membro da superfamília cistatina de inibidores da cisteína protease, que é produzida em taxa relativamente constante por todas as células nucleadas. A cistatina C sérica foi proposta como um marcador mais sensível do declínio inicial da TFG do que a P_{Cr}; entretanto, à semelhança da creatinina sérica, a cistatina C é influenciada por idade, raça e sexo do paciente e também está associada a diabetes melito, tabagismo e marcadores de inflamação.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Azotemia

Uma vez estabelecida a redução da TFG, o médico precisa decidir se essa anormalidade representa uma lesão renal aguda ou crônica. A situação clínica, a história e os resultados dos exames laboratoriais frequentemente facilitam essa distinção. Entretanto, as anormalidades laboratoriais típicas da insuficiência renal crônica, incluindo anemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, também são encontradas frequentemente em pacientes com insuficiência renal aguda. As evidências radiográficas de osteodistrofia renal **(Cap. 335)** podem ser observadas apenas na insuficiência renal crônica, porém constituem um achado muito tardio, e esses pacientes estão habitualmente em diálise. O exame de urina e a ultrassonografia renal podem facilitar a diferenciação entre insuficiência renal aguda e crônica. A **Figura 61.1** mostra uma abordagem para a avaliação de pacientes com azotemia. Com frequência, os pacientes com insuficiência renal crônica avançada apresentam alguma proteinúria, urina não concentrada (isostenúria; isosmótica com o plasma) e rins pequenos na ultrassonografia, que se caracteriza por aumento da ecogenicidade e adelgaçamento cortical. O tratamento deve ter por objetivo retardar a progressão da doença renal e proporcionar alívio sintomático para o edema, a acidose, a anemia e a hiperfosfatemia, conforme discutido no **Capítulo 335**. A insuficiência renal aguda **(Cap. 334)** pode resultar de processos que afetam o fluxo sanguíneo renal (azotemia pré-renal), de doenças renais intrínsecas (que acometem os vasos sanguíneos de pequeno calibre, os glomérulos ou os túbulos) ou de processos pós-renais (obstrução do fluxo urinário nos ureteres, na bexiga ou na uretra) **(Cap. 343)**.

INSUFICIÊNCIA PRÉ-RENAL

A redução da perfusão renal é responsável por 40-80% dos casos de insuficiência renal aguda e, se for tratada adequadamente, pode ser revertida facilmente. As etiologias da azotemia pré-renal incluem qualquer causa de redução do volume sanguíneo circulante (hemorragia gastrintestinal, queimaduras, diarreia, diuréticos), de sequestro de volume (pancreatite, peritonite, rabdomiólise) ou diminuição do volume arterial efetivo (choque cardiogênico, sepse). A perfusão renal também pode ser afetada por reduções do débito cardíaco em razão da vasodilatação periférica (sepse, fármacos) ou vasoconstrição renal profunda (insuficiência cardíaca grave, síndrome hepatorrenal, fármacos como agentes anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]). A hipovolemia arterial real ou "efetiva" resulta em queda da pressão arterial média, o que, por sua vez, desencadeia uma série de respostas neurais e humorais que incluem a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como a liberação de hormônio antidiurético (ADH). A TFG é mantida pelo relaxamento das arteríolas aferentes mediado pelas prostaglandinas e constrição das arteríolas eferentes mediada pela angiotensina II. Quando a pressão arterial média cai para menos de 80 mmHg, ocorre um declínio abrupto da TFG.

O bloqueio da produção de prostaglandinas pelos AINEs pode causar vasoconstrição grave e insuficiência renal aguda. O bloqueio da ação da angiotensina com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou com bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) diminui o tônus das arteríolas eferentes e, por sua vez, reduz a pressão de perfusão dos capilares glomerulares. Os pacientes tratados com AINEs e/ou com IECAs/BRAs são mais suscetíveis à insuficiência renal aguda mediada hemodinamicamente, quando ocorre redução do volume sanguíneo por qualquer motivo. Os pacientes com estenose bilateral das artérias renais (ou estenose em um único rim) dependem da vasoconstrição arteriolar eferente para manter a pressão de filtração glomerular e são particularmente suscetíveis a um declínio abrupto da TFG quando utilizam IECAs ou BRAs.

A hipoperfusão renal prolongada pode causar necrose tubular aguda (NTA), uma doença renal intrínseca descrita adiante. O exame de urina e a determinação dos eletrólitos urinários podem ajudar a diferenciar a azotemia pré-renal da NTA **(Quadro 61.2)**. O Na e a osmolalidade urinários de pacientes com azotemia pré-renal podem ser previstos com base nas ações estimuladoras da norepinefrina, da angiotensina II e do ADH, bem como da taxa lenta do fluxo tubular. Nos distúrbios pré-renais, os túbulos estão preservados, levando à formação de urina concentrada (> 500 mOsmol), com retenção acentuada de Na (concentração urinária de Na < 20 mmol/L, excreção fracionada de Na < 1%) e $U_{Cr}/P_{Cr} > 40$ **(Quadro 61.2)**. Em geral, o sedimento urinário na azotemia pré-renal está normal ou apresenta cilindros hialinos e granulosos, enquanto o sedimento da NTA mostra-se habitualmente repleto de restos celulares, cilindros epiteliais tubulares e cilindros granulosos escuros (marrom fosco).

QUADRO 61.2 **ACHADOS LABORATORIAIS NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA**

Índice	Azotemia pré-renal	Insuficiência renal aguda oligúrica
Razão BUN*/P_{Cr}	> 20:1	10-15:1
Sódio urinário (U_{Na}), mEq/L	< 20	> 40
Osmolalidade urinária, mOsmol/L H_2O	> 500	< 350
Excreção fracionada de sódio[a]	< 1%	> 2%
Creatinina urinária/plasmática (U_{Cr}/P_{Cr})	> 40	< 20
Exame de urina (cilindros)	Nenhum ou hialinos/granulosos	Marrom fosco

$^{a}\mathrm{FE}_{\mathrm{Na}} = \dfrac{\mathrm{U}_{\mathrm{Na}} \times \mathrm{PCr} \times 100}{\mathrm{P}_{\mathrm{Na}} \times \mathrm{U}_{\mathrm{Cr}}}$.

Abreviações: P_{Cr}, concentração plasmática de creatinina; P_{Na}, concentração plasmática de sódio; U_{Cr}, concentração urinária de creatinina; U_{Na}, concentração urinária de sódio.

*N. de R.T. A ureia sérica é a forma comumente usada no Brasil, com valores normais de 15 a 45 mg/dL. A literatura mundial geralmente descreve resultados sob a forma de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), cujos valores normais correspondem a cerca da metade da ureia sérica (8 a 25 mg/dL).

AZOTEMIA PÓS-RENAL

A obstrução do trato urinário é responsável por < 5% dos casos de insuficiência renal aguda, mas geralmente é reversível, devendo ser excluída no início do processo de avaliação **(Fig. 61.1)**. Como um rim único é capaz de manter uma depuração adequada, a insuficiência renal aguda obstrutiva ocorre quando há obstrução da uretra ou da saída da bexiga, obstrução ureteral bilateral ou obstrução unilateral no paciente com um único rim funcionante. A obstrução é habitualmente diagnosticada pela existência de dilatação dos ureteres e da pelve renal na ultrassonografia dos rins. Entretanto, nos estágios iniciais da obstrução, ou se os ureteres não puderem dilatar-se (p. ex., no encarceramento por tumores pélvicos ou periureterais), a ultrassonografia pode ser negativa. **Os distúrbios urológicos específicos que causam obstrução estão descritos no Capítulo 343.**

DOENÇA RENAL INTRÍNSECA

Quando as azotemias pré e pós-renal são excluídas como causas da insuficiência renal, há uma doença intrínseca do parênquima renal. A doença renal intrínseca pode ser causada por processos que afetam os vasos renais calibrosos, a microcirculação intrarrenal e os glomérulos ou os tecidos tubulointersticiais. As NTAs isquêmica e tóxica são responsáveis por cerca de 90% dos casos de insuficiência renal aguda intrínseca. Conforme demonstrado na **Figura 61.1**, o contexto clínico e o exame de urina mostram-se úteis para distinguir as possíveis etiologias. A azotemia pré-renal e a NTA fazem parte de um espectro de hipoperfusão renal; na NTA, há indícios de lesão estrutural dos túbulos, enquanto a azotemia pré-renal reverte imediatamente com a recuperação da perfusão renal adequada. Por essa razão, a NTA frequentemente pode ser diferenciada da azotemia pré-renal pelo exame de urina e pela composição eletrolítica da urina **(Quadro 61.2 e Fig. 61.1)**. A NTA isquêmica é encontrada mais frequentemente em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou que tiveram traumatismo, hipovolemia grave, sepse maciça ou queimaduras extensas. A NTA nefrotóxica ocorre como complicação do tratamento com muitos fármacos comuns, habitualmente ao induzir uma combinação de vasoconstrição intrarrenal, toxicidade tubular direta e/ou obstrução tubular. Os rins são sensíveis à lesão tóxica em virtude da sua rica irrigação sanguínea (25% do débito cardíaco), bem como de sua capacidade de concentrar e metabolizar toxinas. Uma investigação detalhada para detectar a presença de hipotensão e nefrotoxinas geralmente revela a etiologia específica da NTA. A interrupção da exposição às nefrotoxinas e a estabilização da pressão arterial frequentemente são suficientes, sem necessidade de diálise enquanto os túbulos se recuperam. **No Capítulo 334 encontra-se uma extensa lista de fármacos e toxinas potencialmente implicados na etiologia da NTA.**

Os processos que acometem os túbulos e o interstício podem causar lesão renal aguda (LRA), um subtipo de insuficiência renal aguda. Esses processos incluem a nefrite intersticial induzida por fármacos (principalmente antibióticos, AINEs e diuréticos), infecções graves (bacterianas e virais), doenças sistêmicas (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) e processos infiltrativos (p. ex., sarcoidose, linfoma ou leucemia). No **Capítulo 340**, há uma lista de fármacos associados à nefrite intersticial alérgica. Em geral, o exame de urina demonstra proteinúria leve a moderada, hematúria e piúria (cerca de 75% dos casos) e, em certas ocasiões, cilindros leucocitários. A detecção de cilindros hemáticos na nefrite intersticial também foi descrita, mas deve levar a uma investigação de doenças glomerulares **(Fig. 61.1)**. Em alguns casos, a biópsia renal é necessária para diferenciar essas possibilidades. A demonstração de eosinófilos na urina sugere nefrite intersticial alérgica ou doença renal ateroembólica, e essas células são detectadas mais facilmente pela coloração de Hansel. Contudo, a ausência de eosinofilúria não exclui essas etiologias.

A oclusão dos vasos renais de grande calibre, inclusive artérias e veias, constitui uma causa incomum de insuficiência renal aguda. Uma redução significativa da TFG por meio desse mecanismo sugere processos bilaterais ou lesão unilateral em pacientes com um rim único funcionante. As artérias renais podem ser obstruídas por ateroêmbolos, tromboêmbolos, trombose *in situ*, dissecção aórtica ou vasculite. A insuficiência renal ateroembólica pode ocorrer de modo espontâneo, porém está mais frequentemente associada à instrumentação aórtica recente. Os êmbolos são ricos em colesterol e alojam-se nas artérias de médio e pequeno calibres, onde geram uma reação inflamatória rica em eosinófilos. Os pacientes com insuficiência renal aguda ateroembólica geralmente têm exame de urina normal, mas a urina pode conter eosinófilos e cilindros. O diagnóstico pode ser confirmado pela biópsia renal, porém isso geralmente é desnecessário quando há outros sinais de ateroembolismo (livedo reticular, infartos periféricos distais, eosinofilia). A trombose da artéria renal pode causar proteinúria leve e hematúria, enquanto a trombose da veia renal geralmente provoca proteinúria maciça e hematúria. **Com frequência, essas complicações vasculares devem ser confirmadas por angiografia e estão descritas no Capítulo 341.**

As doenças dos glomérulos (glomerulonefrite e vasculite) e da microcirculação renal (síndromes hemolítico-urêmicas, púrpura trombocitopênica trombótica e hipertensão maligna) geralmente se manifestam por várias combinações de lesão glomerular: proteinúria, hematúria, TFG reduzida e alterações da excreção de sódio, que resultam em hipertensão, edema e congestão circulatória (síndrome nefrítica aguda). Essas anormalidades podem ocorrer como doenças renais primárias ou como manifestações renais de distúrbios sistêmicos. O quadro clínico e os resultados dos exames laboratoriais ajudam a diferenciar as doenças renais primárias das doenças sistêmicas. A detecção de cilindros hemáticos na urina é uma indicação para biópsia renal precoce **(Fig. 61.1)**, visto que o padrão patológico tem implicações importantes para o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento. A hematúria na ausência de cilindros hemáticos também pode ser um indício de doença glomerular, sendo essa avaliação resumida na **Figura 61.2**. **No Capítulo 340 encontra-se uma descrição detalhada das glomerulonefrites e doenças da microcirculação renal.**

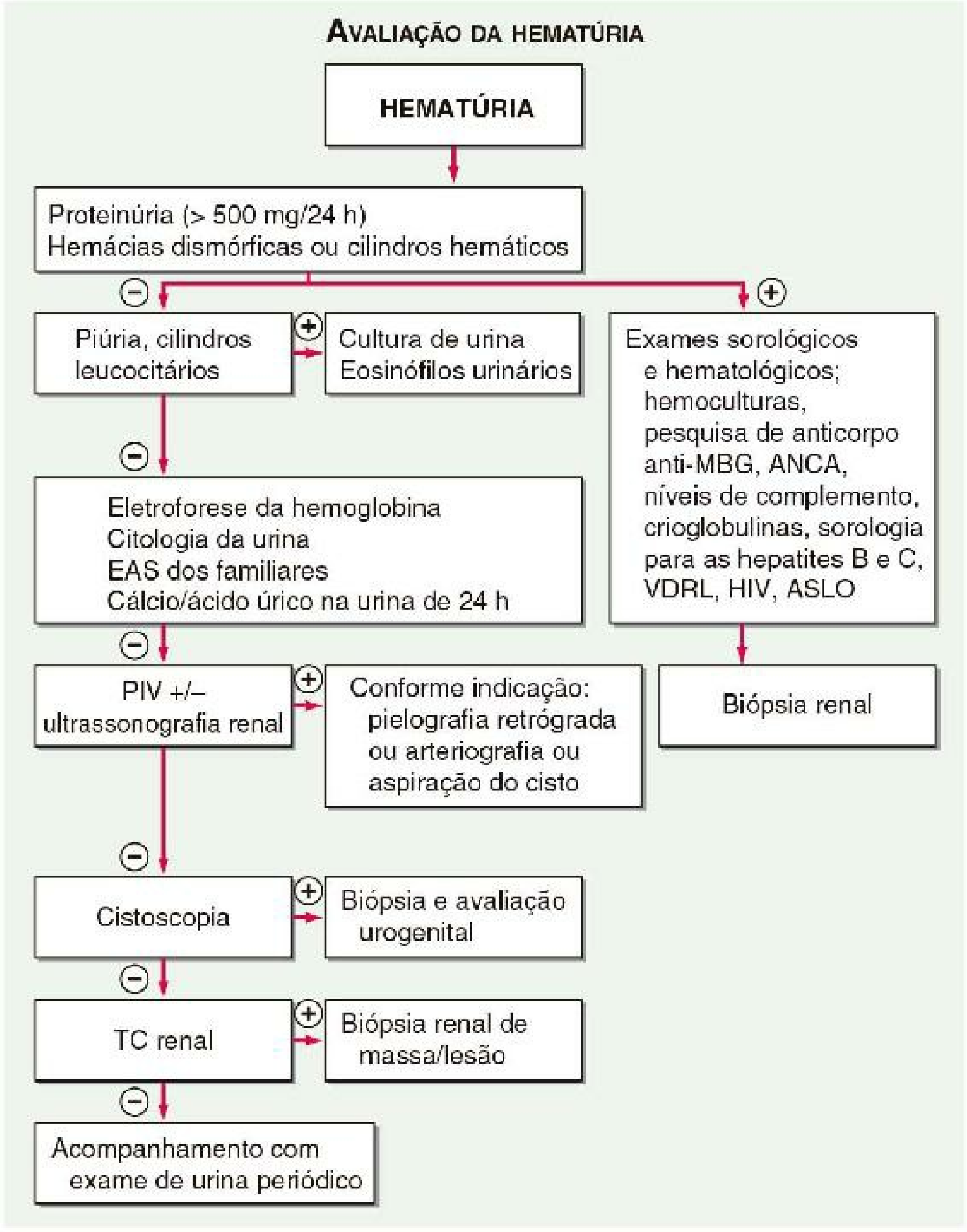
AVALIAÇÃO DA HEMATÚRIA
HEMATÚRIA
Proteinúria (> 500 mg/24 h)
Hemácias dismórficas ou cilindros hemáticos
⊖
⊕
Piúria, cilindros leucocitários
⊕
Cultura de urina
Eosinófilos urinários
Exames sorológicos e hematológicos; hemoculturas, pesquisa de anticorpo anti-MBG, ANCA, níveis de complemento, crioglobulinas, sorologia para as hepatites B e C, VDRL, HIV, ASLO
⊖
Eletroforese da hemoglobina
Citologia da urina
EAS dos familiares
Cálcio/ácido úrico na urina de 24 h
⊖
PIV +/– ultrassonografia renal
⊕
Conforme indicação: pielografia retrógrada ou arteriografia ou aspiração do cisto
Biópsia renal
⊖
Cistoscopia
⊕
Biópsia e avaliação urogenital
⊖
TC renal
⊕
Biópsia renal de massa/lesão
⊖
Acompanhamento com exame de urina periódico

FIGURA 61.2 Abordagem ao paciente com hematúria. ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; ASLO, antiestreptolisina O; TC, tomografia computadorizada; MBG, membrana basal glomerular; PIV, pielografia intravenosa; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; EAS, exame de urina.

OLIGÚRIA E ANÚRIA

O termo *oligúria* refere-se a um débito urinário < 400 mL em 24 horas, enquanto a *anúria* refere-se à ausência completa de formação de urina (< 100 mL). A anúria pode ser causada por obstrução completa do trato urinário, oclusão total das artérias ou das veias renais e choque (evidenciado por hipotensão grave e vasoconstrição renal intensa). A necrose cortical, a NTA e a glomerulonefrite rapidamente progressiva causam, em certas ocasiões, anúria. A oligúria pode estar associada à insuficiência renal aguda de qualquer etiologia e tem prognóstico menos favorável quanto à recuperação da função renal em todas as condições, exceto na azotemia pré-renal. O termo *não oligúria* refere-se a um débito urinário > 400 mL/dia em pacientes com azotemia aguda ou crônica. Na NTA não oligúrica, os distúrbios da homeostase do potássio e hidrogênio são menos graves que nos pacientes oligúricos, e a recuperação da função renal normal é mais rápida.

ANORMALIDADES DA URINA

PROTEINÚRIA

A avaliação da proteinúria é mostrada de modo esquemático na **Figura 61.3** e começa após a detecção dessa anormalidade urinária com fita reagente. A pesquisa com fita reagente detecta apenas a albumina e produz resultados falso-positivos quando o pH é > 7,0 ou quando a urina está muito concentrada ou contaminada por sangue. Como a fita reagente baseia-se na concentração urinária de albumina, uma urina muito diluída pode obscurecer a presença de proteinúria significativa com o uso desse teste. A quantificação da albumina urinária em uma amostra de urina (de preferência uma amostra da primeira urina da manhã) por meio da determinação da relação albumina-creatinina (RAC) mostra-se útil na estimativa da taxa de excreção de albumina (TEA) de 24 horas, em que a RAC (mg/g) ≈ TEA (mg/24 h). Além disso, a proteinúria que não consiste predominantemente em albumina será omitida por rastreamento com fita reagente. Essa informação é particularmente importante para a detecção das proteínas de Bence-Jones na urina dos pacientes com mieloma múltiplo. Os testes efetuados para determinar a concentração urinária total de proteína baseiam-se de modo acurado na precipitação com ácido sulfossalicílico ou tricloroacético **(Fig. 61.3)**.

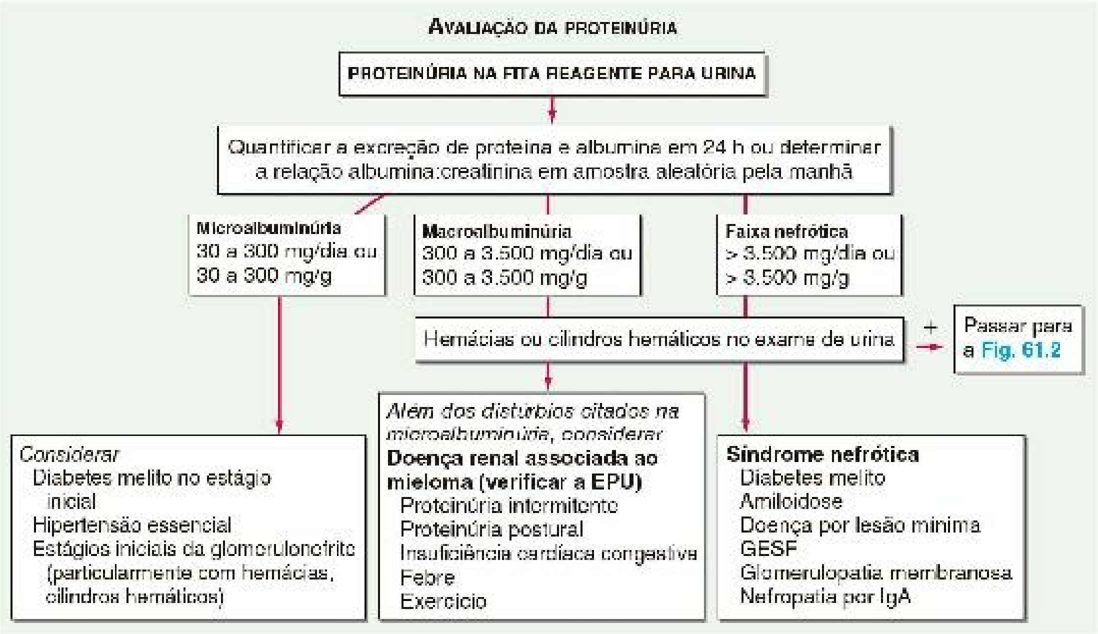
AVALIAÇÃO DA PROTEINÚRIA
PROTEINÚRIA NA FITA REAGENTE PARA URINA
Quantificar a excreção de proteína e albumina em 24 h ou determinar a relação albumina:creatinina em amostra aleatória pela manhã
Microalbuminúria 30 a 300 mg/dia ou 30 a 300 mg/g
Macroalbuminúria 300 a 3.500 mg/dia ou 300 a 3.500 mg/g
Faixa nefrótica > 3.500 mg/dia ou > 3.500 mg/g
Hemácias ou cilindros hemáticos no exame de urina
+
Passar para a Fig. 61.2
Considerar
Diabetes melito no estágio inicial
Hipertensão essencial
Estágios iniciais da glomerulonefrite (particularmente com hemácias, cilindros hemáticos)
Além dos distúrbios citados na microalbuminúria, considerar
Doença renal associada ao mieloma (verificar a EPU)
Proteinúria intermitente
Proteinúria postural
Insuficiência cardíaca congestiva
Febre
Exercício
Síndrome nefrótica
Diabetes melito
Amiloidose
Doença por lesão mínima
GESF
Glomerulopatia membranosa
Nefropatia por IgA

FIGURA 61.3 Abordagem ao paciente com proteinúria. A investigação da proteinúria é frequentemente iniciada por um resultado positivo da fita reagente no exame de urina. As fitas reagentes convencionais detectam predominantemente a albumina e fornecem uma avaliação semiquantitativa (traços, 1+, 2+ ou 3+), que é influenciada pela concentração urinária, refletida pela densidade específica da urina (mínimo < 1,005; máximo de 1,030). Contudo, para uma quantificação mais precisa da proteinúria, devem-se empregar uma amostra de urina pela manhã para a relação proteína/creatinina (mg/g) ou uma coleta de urina de 24 h (mg/24 h). GESF, glomerulosclerose segmentar focal; EPU, eletroforese de proteínas urinárias.

A magnitude da proteinúria e a sua composição na urina dependem do mecanismo da lesão renal que leva à perda de proteínas. Normalmente, a seletividade tanto da carga elétrica quanto do tamanho impede que quase toda a albumina, as globulinas e outras proteínas de alto peso molecular do plasma atravessem a parede glomerular. Contudo, se essa barreira for rompida, pode ocorrer extravasamento das proteínas plasmáticas para a urina (proteinúria glomerular; Fig. 61.3). As proteínas menores (< 20 kDa) são filtradas livremente, porém são prontamente absorvidas pelos túbulos proximais. Tradicionalmente, os indivíduos sadios excretam < 150 mg/dia de proteínas totais e < 30 mg/dia de albumina. Entretanto, mesmo na presença de níveis de albumina < 30 mg/dia, o risco de progressão para nefropatia franca ou doença cardiovascular subsequente apresenta-se aumentado. As proteínas restantes na urina são secretadas pelos túbulos (Tamm-Horsfall, IgA e uroquinase) ou representam quantidades pequenas de β_2-microglobulina, apoproteínas, enzimas e hormônios peptídicos filtrados. Outro mecanismo da proteinúria ocorre quando há produção excessiva de uma proteína anormal, que ultrapassa a capacidade de reabsorção tubular. Essa situação ocorre mais comumente nas discrasias de plasmócitos, como o mieloma múltiplo, amiloidose e linfomas associados à produção monoclonal de cadeias leves de imunoglobulinas.

As células endoteliais glomerulares normais formam uma barreira composta de poros com cerca de 100 nm, que retêm as células sanguíneas, mas oferecem pouco obstáculo à passagem da maioria das proteínas. A membrana basal glomerular sequestra a maior parte das proteínas grandes (> 100 kDa), enquanto os pedicelos das células epiteliais (podócitos) cobrem a face urinária da membrana basal glomerular e produzem uma série de canais estreitos (fendas diafragmáticas), que permitem a passagem molecular de pequenos solutos e água, mas não das proteínas. Algumas doenças glomerulares, como a doença por lesão mínima, causam a fusão dos pedicelos das células epiteliais dos glomérulos, resultando em perda predominantemente "seletiva" de albumina **(Fig. 61.3)**. Outras doenças glomerulares podem manifestar-se na forma de ruptura da membrana basal e das fendas diafragmáticas (p. ex., deposição de imunocomplexos), resultando em perda de albumina e de outras proteínas plasmáticas. A fusão dos pedicelos causa aumento da pressão através da membrana basal capilar, resultando em áreas com poros de maior tamanho (e em proteinúria "não seletiva" mais grave**; Fig. 61.3**).

Quando a excreção diária total de proteínas é > 3,5 g, verifica-se também com frequência a presença de hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema (síndrome nefrótica; **Fig. 61.3**). Entretanto, a excreção diária total de proteínas urinárias > 3,5 g pode ocorrer sem outras manifestações da síndrome nefrótica em uma variedade de outras doenças renais, incluindo diabetes melito **(Fig. 61.3)**. As discrasias de plasmócitos (mieloma múltiplo) podem estar associadas a grandes quantidades de cadeias leves excretadas na urina, que podem passar despercebidas no teste com fita reagente. As cadeias leves produzidas são filtradas pelos glomérulos e superam a capacidade de reabsorção dos túbulos proximais. A insuficiência renal secundária a esses distúrbios ocorre por uma variedade de mecanismos, inclusive lesão tubular proximal, obstrução tubular (nefropatia por cilindros) e depósito de cadeias leves **(Cap . 340)**. Entretanto, nem todas as cadeias leves excretadas são nefrotóxicas.

A hipoalbuminemia na síndrome nefrótica ocorre em consequência de perdas urinárias excessivas e aumento do catabolismo tubular proximal da albumina filtrada. O edema é causado pela retenção renal de sódio e diminuição da pressão oncótica do plasma, que favorece a transferência dos líquidos dos capilares para o interstício. Para compensar a diminuição percebida do volume intravascular efetivo, ocorrem ativação do sistema renina-angiotensina, estimulação do ADH e ativação do sistema nervoso simpático, que promovem uma reabsorção renal continuada de sal e de água e formação progressiva de edema. Apesar dessas alterações, a hipertensão é incomum nas doenças renais primárias que resultam em síndrome nefrótica **(Fig. 61.3 e Cap. 338)**. A perda urinária das proteínas reguladoras e as alterações da síntese hepática contribuem para as outras manifestações da síndrome nefrótica. Pode surgir um estado de hipercoagulabilidade em consequência das perdas urinárias de antitrombina III, dos níveis séricos reduzidos das proteínas S e C, da hiperfibrinogenemia e da agregação plaquetária exacerbada. A hipercolesterolemia, que pode ser grave, resulta do aumento da síntese hepática de lipoproteínas. A perda das imunoglobulinas contribui para o risco aumentado de infecção. Muitas doenças (algumas das quais estão relacionadas na **Fig. 61.3**) e fármacos podem causar a síndrome nefrótica, e uma lista completa pode ser encontrada no **Capítulo 338**.

HEMATÚRIA, PIÚRIA E CILINDROS

A hematúria isolada sem proteinúria, outras células ou cilindros frequentemente indica sangramento proveniente do trato urináro. A hematúria é definida pela presença de 2-5 hemácias por campo de grande aumento (CGA) e pode ser detectada com o uso de fita reagente. Pode-se obter um resultado falso-positivo na fita reagente para hematúria (nenhuma hemácia é detectada ao exame microscópico da urina) na presença de mioglobinúria, frequentemente no contexto de rabdomiólise. Entre as causas comuns de hematúria isolada estão cálculos, neoplasias, tuberculose, traumatismo e prostatite. A hematúria macroscópica com coágulos sanguíneos geralmente não constitui um processo renal intrínseco; na verdade, sugere uma fonte pós-renal no sistema coletor urinário. A avaliação dos pacientes com hematúria microscópica está descrita na **Figura 61.2**. É comum detectar a presença de hematúria no exame de urina, que pode ser causada por menstruação, doenças virais, alergia, exercício ou traumatismo leve. A hematúria persistente ou significativa (> 3 hemácias/CGA em três exames de urina, um único exame de urina com > 100 hemácias ou hematúria macroscópica) está associada a lesões renais ou urológicas significativas em 9,1% dos casos. A suspeita de neoplasias urogenitais em pacientes com hematúria indolor isolada e hemácias não dismórficas aumenta com a idade. As neoplasias são raras na população pediátrica, e a hematúria isolada tem mais tendência a ser "idiopática" ou a estar associada a alguma anomalia congênita. A hematúria com piúria e bacteriúria é típica de infecção, devendo ser tratada com antibióticos depois das culturas apropriadas. Nas mulheres, a cistite ou uretrite agudas podem causar hematúria macroscópica. A hipercalciúria e a hiperuricosúria também constituem fatores de risco para a hematúria isolada inexplicável tanto em crianças quanto em adultos. Em alguns desses pacientes (50-60%), a redução da excreção de cálcio e de ácido úrico por meio de intervenções dietéticas pode eliminar a hematúria microscópica.

A hematúria microscópica isolada pode constituir uma manifestação de doenças glomerulares. As hemácias de origem glomerular frequentemente são dismórficas quando examinadas por microscopia de contraste de fase. Os formatos irregulares das hemácias também podem ser causados pelas alterações do pH e da osmolaridade ao longo do néfron distal. É comum haver uma variabilidade entre diferentes observadores na detecção de hemácias dismórficas. As etiologias mais comuns da hematúria glomerular isolada são a nefropatia por IgA, a nefrite hereditária e a doença da membrana basal fina. A nefropatia por IgA e a nefrite hereditária podem causar episódios de hematúria macroscópica. Com frequência, obtém-se uma história familiar de insuficiência renal em pacientes com nefrite hereditária, e os pacientes com doença da membrana basal fina possuem comumente outros familiares com hematúria microscópica. É necessário efetuar uma biópsia renal para o diagnóstico definitivo desses distúrbios, que são discutidos com mais detalhes no **Capítulo 338**. A hematúria com hemácias dismórficas, cilindros hemáticos e excreção proteica > 500 mg/dia é virtualmente diagnóstica de glomerulonefrite. Os cilindros hemáticos são formados à medida que as hemácias que entram no líquido tubular ficam retidas em um molde cilíndrico de proteína de Tamm-Horsfall em forma de gel. Mesmo na ausência de azotemia, esses pacientes devem fazer avaliação sorológica e biópsia renal, conforme mostrado na **Figura 61.2**.

A piúria isolada é incomum, visto que as reações inflamatórias dos rins ou do sistema coletor também estão associadas à hematúria. A presença de bactérias sugere infecção, enquanto os cilindros leucocitários com bactérias indicam pielonefrite. Além disso, podem ser observados leucócitos e/ou cilindros leucocitários na glomerulonefrite aguda, bem como em processos tubulointersticiais, como nefrite intersticial e rejeição do transplante.

Podem-se observar *cilindros* nas doenças renais crônicas. Podem ocorrer cilindros celulares degenerados na urina, conhecidos como *cilindros céreos* ou *cilindros largos* (formados nos túbulos dilatados que sofreram hipertrofia compensatória em resposta à redução da massa renal).

ANORMALIDADES DO VOLUME URINÁRIO

POLIÚRIA

Com base na história clínica, é frequentemente difícil para os pacientes diferenciarem o aumento da frequência urinária (em geral, volumes pequenos) da poliúria verdadeira (> 3 L/dia), podendo ser necessária uma quantificação do volume por meio de coleta da urina de 24 horas **(Fig. 61.4)**. A poliúria resulta de dois mecanismos potenciais: (1) excreção de solutos não absorvíveis (como a glicose) ou (2) excreção de água (geralmente em decorrência de um defeito na síntese do ADH ou na responsividade renal). Com o propósito de diferenciar uma diurese de solutos de uma diurese aquosa, e para determinar se a diurese é apropriada para as condições clínicas do paciente, deve-se medir a osmolalidade urinária. O indivíduo de porte médio excreta 600-800 mOsmol de solutos por dia, principalmente ureia e eletrólitos. Se o débito urinário for > 3 L/dia e a urina estiver diluída (< 250 mOsmol/L), a excreção total em mOsm estará normal e o paciente terá diurese de água. Essa circunstância pode ser causada por polidipsia, secreção inadequada de vasopressina (*diabetes insípido central*) ou incapacidade dos túbulos renais de responder à vasopressina (*diabetes insípido nefrogênico*). Se o volume urinário for > 3 L/dia e a osmolalidade urinária for > 300 mOsmol/L, certamente existirá diurese de solutos e será obrigatório investigar o(s) soluto(s) responsável(is).

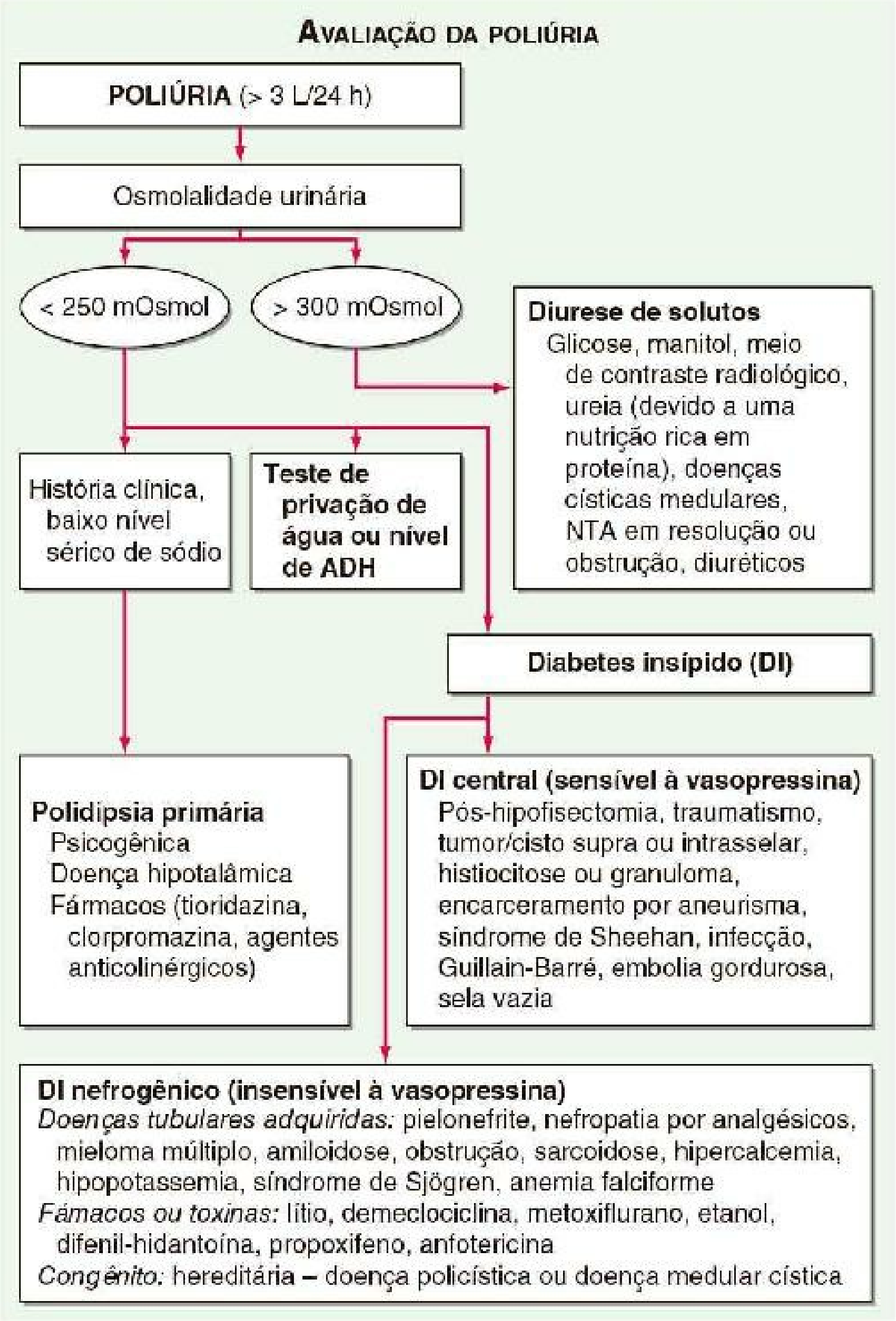
AVALIAÇÃO DA POLIÚRIA
POLIÚRIA (> 3 L/24 h)
Osmolalidade urinária
< 250 mOsmol
> 300 mOsmol
Diurese de solutos
Glicose, manitol, meio de contraste radiológico, ureia (devido a uma nutrição rica em proteína), doenças císticas medulares, NTA em resolução ou obstrução, diuréticos
História clínica, baixo nível sérico de sódio
Teste de privação de água ou nível de ADH
Diabetes insípido (DI)
Polidipsia primária
Psicogênica
Doença hipotalâmica
Fármacos (tioridazina, clorpromazina, agentes anticolinérgicos)
DI central (sensível à vasopressina)
Pós-hipofisectomia, traumatismo, tumor/cisto supra ou intrasselar, histiocitose ou granuloma, encarceramento por aneurisma, síndrome de Sheehan, infecção, Guillain-Barré, embolia gordurosa, sela vazia
DI nefrogênico (insensível à vasopressina)
Doenças tubulares adquiridas: pielonefrite, nefropatia por analgésicos, mieloma múltiplo, amiloidose, obstrução, sarcoidose, hipercalcemia, hipopotassemia, síndrome de Sjögren, anemia falciforme
Fámacos ou toxinas: lítio, demeclociclina, metoxiflurano, etanol, difenil-hidantoína, propoxifeno, anfotericina
Congênito: hereditária – doença policística ou doença medular cística

FIGURA 61.4 Abordagem ao paciente com poliúria. ADH, hormônio antidiurético; NTA, necrose tubular aguda.

A filtração excessiva de um soluto pouco reabsorvido, como a glicose ou o manitol, pode reduzir a reabsorção de NaCl e água pelos túbulos proximais e provocar diurese excessiva. O diabetes melito mal controlado com glicosúria constitui a causa mais comum da diurese de solutos, levando à depleção de volume e à hipertonicidade sérica. Como a concentração urinária de sódio é menor do que a do sangue, o indivíduo perde mais água do que sódio, o que causa hipernatremia e hipertonicidade. A diurese de solutos iatrogênica ocorre em associação com a administração de manitol, meios de contraste radioativos e nutrição hiperproteica (enteral ou parenteral), resultando na produção e excreção aumentadas de ureia. Em casos menos frequentes, a perda excessiva de sódio pode resultar de doenças renais císticas ou da síndrome de Bartter ou pode ocorrer durante a evolução de processo tubulointersticial (como a NTA em resolução). Nesses denominados distúrbios com perda de sal, a lesão tubular resulta em comprometimento direto da reabsorção de sódio e, indiretamente, diminui a responsividade dos túbulos à aldosterona. Em geral, as perdas de sódio são discretas, e o débito urinário obrigatório é < 2 L/dia; a NTA em resolução e a diurese pós-obstrutiva constituem exceções e podem estar associadas a natriurese e poliúria significativas.

A produção de grandes volumes de urina diluída é habitualmente devida a estados de polidipsia ou diabetes insípido. A polidipsia primária pode ser causada por hábito, transtornos psiquiátricos, lesões neurológicas ou fármacos. Durante a polidipsia deliberada, o volume do líquido extracelular apresenta-se normal ou expandido, e os níveis plasmáticos da vasopressina encontram-se reduzidos, visto que a osmolalidade sérica tende a ficar próxima dos limites inferiores normais. A osmolalidade urinária também tem uma diluição máxima em 50 mOsmol/L.

O diabetes insípido central pode ser de origem idiopática ou pode ser secundário a uma variedade de condições, inclusive hipofisectomia, traumatismo, doenças neoplásicas, inflamatórias, vasculares ou infecciosas do hipotálamo. O diabetes insípido central idiopático está associado à destruição seletiva dos neurônios que secretam vasopressina nos núcleos supraópticos e paraventriculares, podendo ser herdado como traço autossômico dominante ou ocorrer espontaneamente. O diabetes insípido nefrogênico pode ocorrer em várias condições clínicas, conforme resumido na **Figura 61.4**.

O nível plasmático de vasopressina é recomendado como o melhor método para diferenciar a forma nefrogênica do diabetes insípido da central. Como alternativa, o teste de privação hídrica com administração de vasopressina exógena também pode diferenciar a polidipsia primária do diabetes insípido nefrogênico e central. **Para uma discussão detalhada, ver o Capítulo 404.**

62e

Atlas de biópsias renais e sedimentos urinários

Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

Aspectos diagnósticos importantes de doenças selecionadas na biópsia renal são ilustrados, com imagens à microscopia óptica, de imunofluorescência e eletrônica. Achados comuns de exame de urina também são documentados.

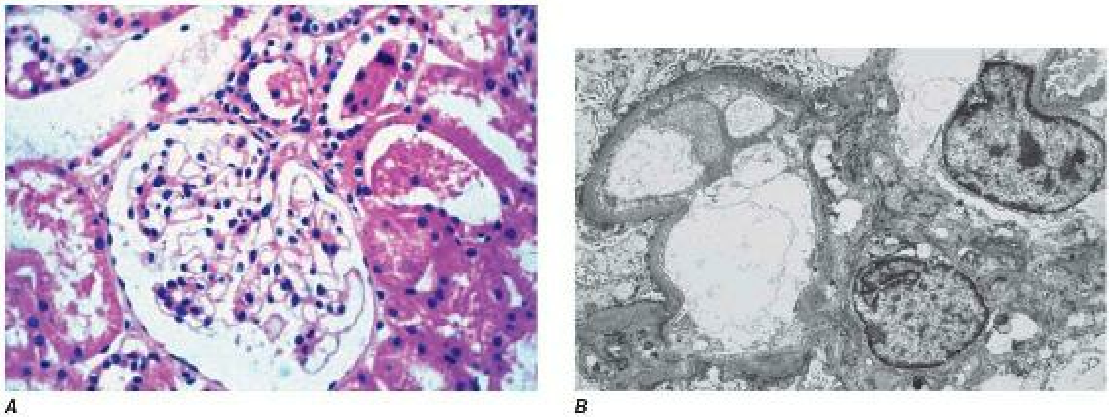

FIGURA 62e.1 **Doença por lesões mínimas.** Na doença por lesões mínimas, a microscopia óptica não é digna de nota (***A***), enquanto a microscopia eletrônica (***B***) revela lesão no podócito evidenciada por apagamento completo do pedicelo. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

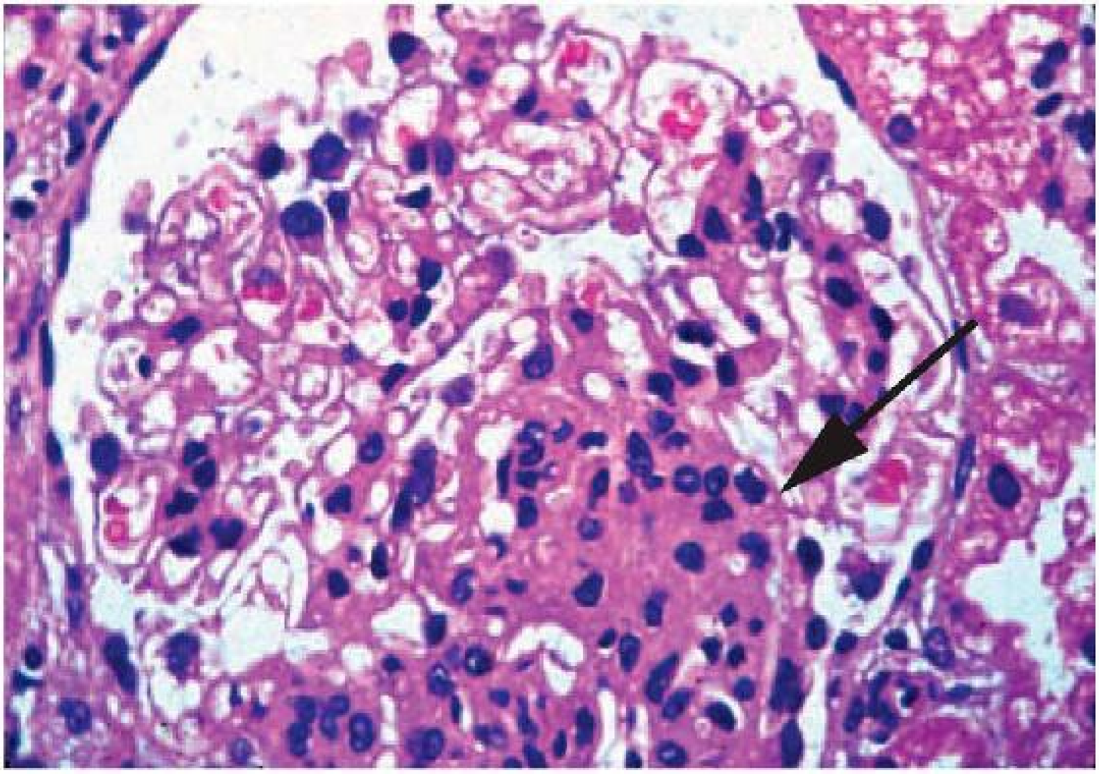

FIGURA 62e.2 Glomerulosclerose segmentar focal (GESF). Há aumento segmentar bem definido na matriz e obliteração das alças capilares (*seta*), condição *sine qua non* para esclerose segmentar de variante sem outra especificação (NOS). *(EGN/UPenn Collection.)*

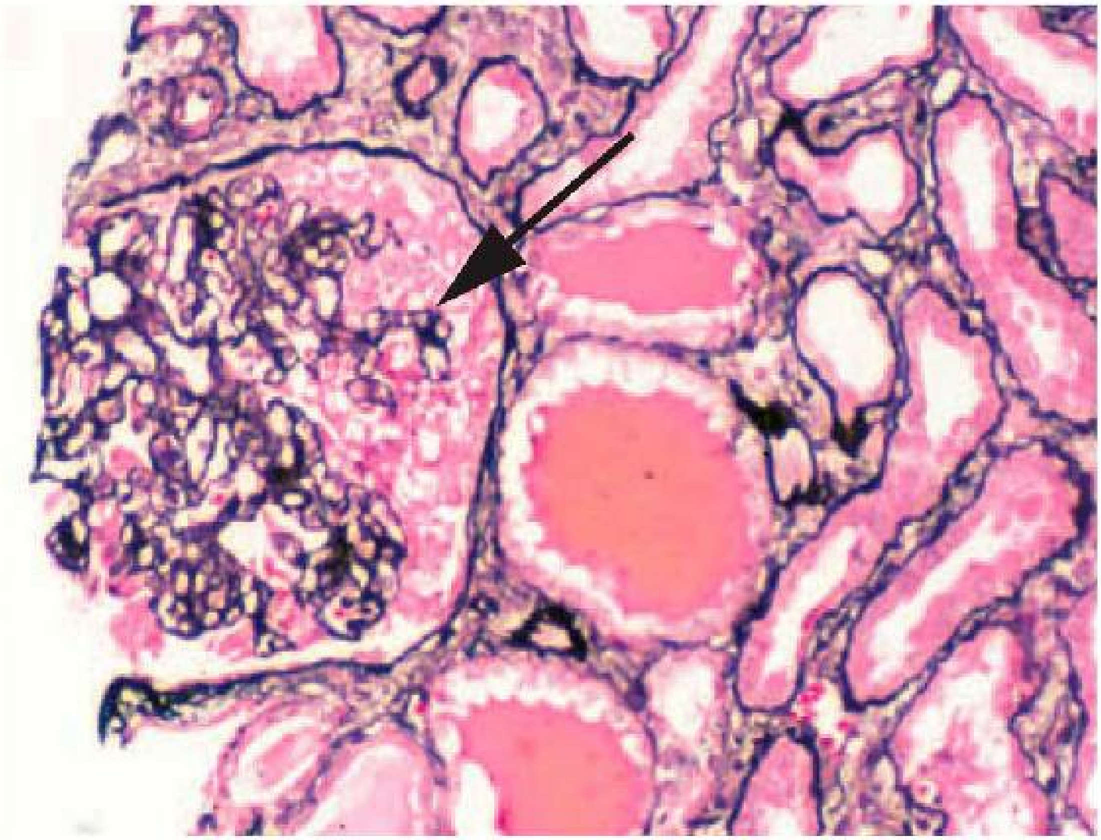

FIGURA 62e.3 Glomerulopatia colapsante. Há um colapso segmentar (*seta*) das alças capilares glomerulares e hiperplasia do podócito sobrejacente. Essa lesão pode ser idiopática ou associada à infecção pelo HIV e tem prognóstico particularmente sombrio. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

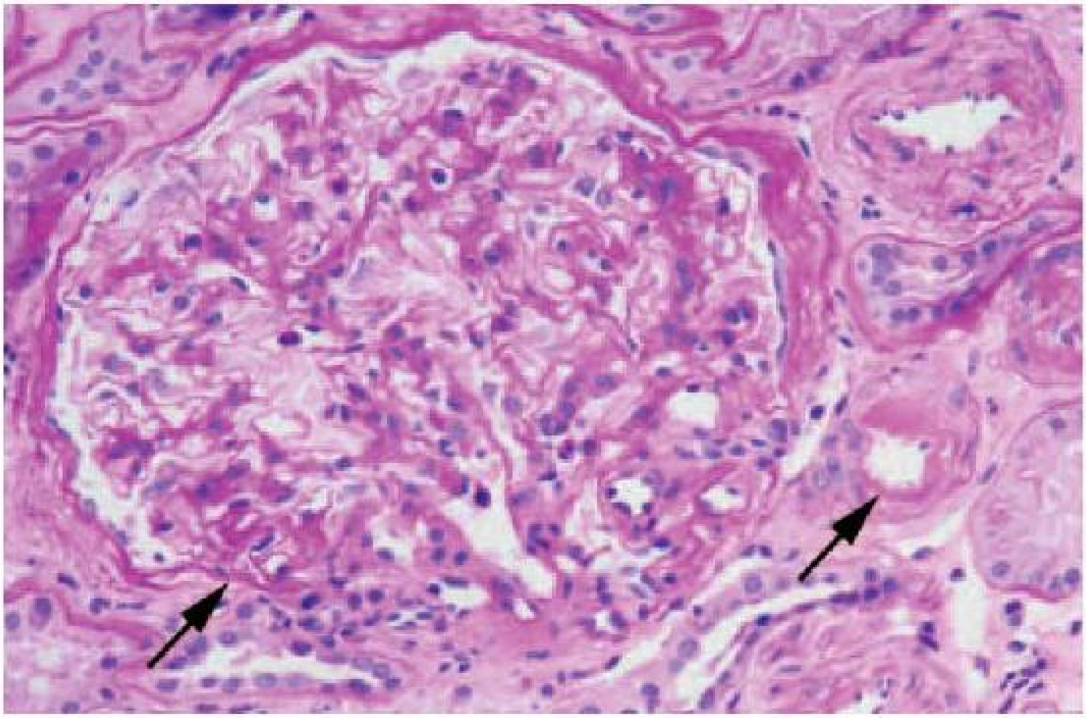

FIGURA 62e.4 Variante hilar de GESF. Há esclerose segmentar do tufo glomerular no polo vascular com hialinose associada, também presente na arteríola aferente *(setas)*. Essa lesão frequentemente ocorre como resposta secundária quando uma massa de néfrons é perdida devido, por exemplo, à formação de cicatrizes decorrentes de outras condições. Os pacientes em geral apresentam menos proteinúria e menos resposta a esteroides do que na GESF, de variante sem outra especificação. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

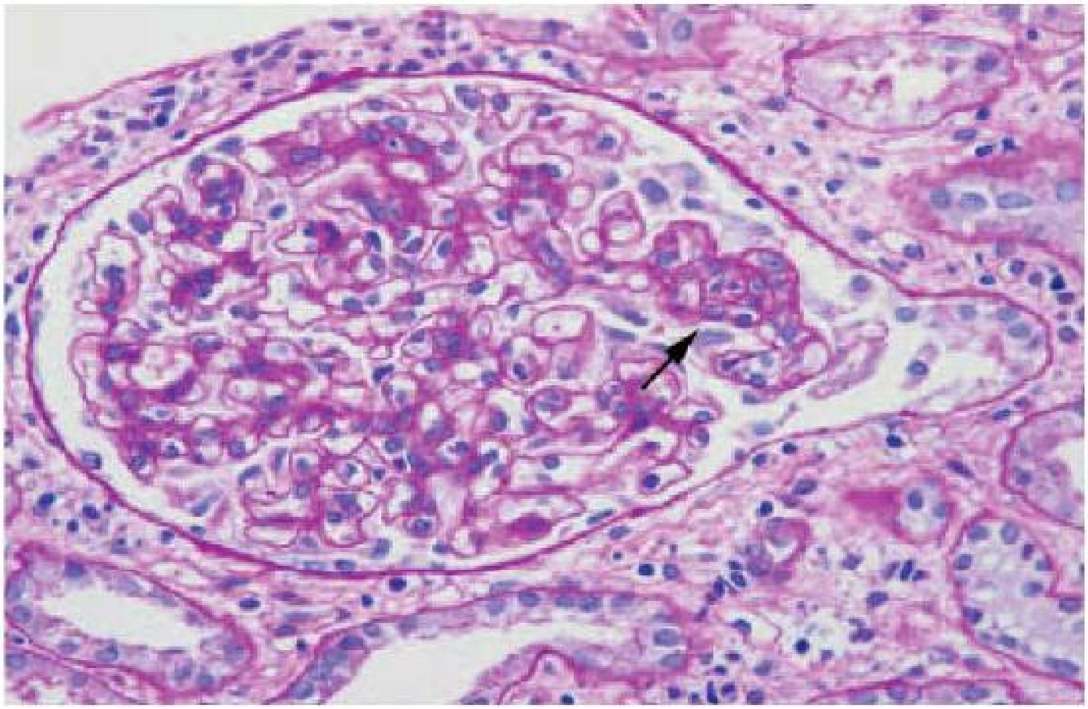

FIGURA 62e.5 Variante de lesão apical (*tip lesion*) da GESF. Há esclerose segmentar das alças capilares glomerulares na saída tubular proximal (*seta*). Essa lesão tem um prognóstico melhor do que os outros tipos de GESF. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

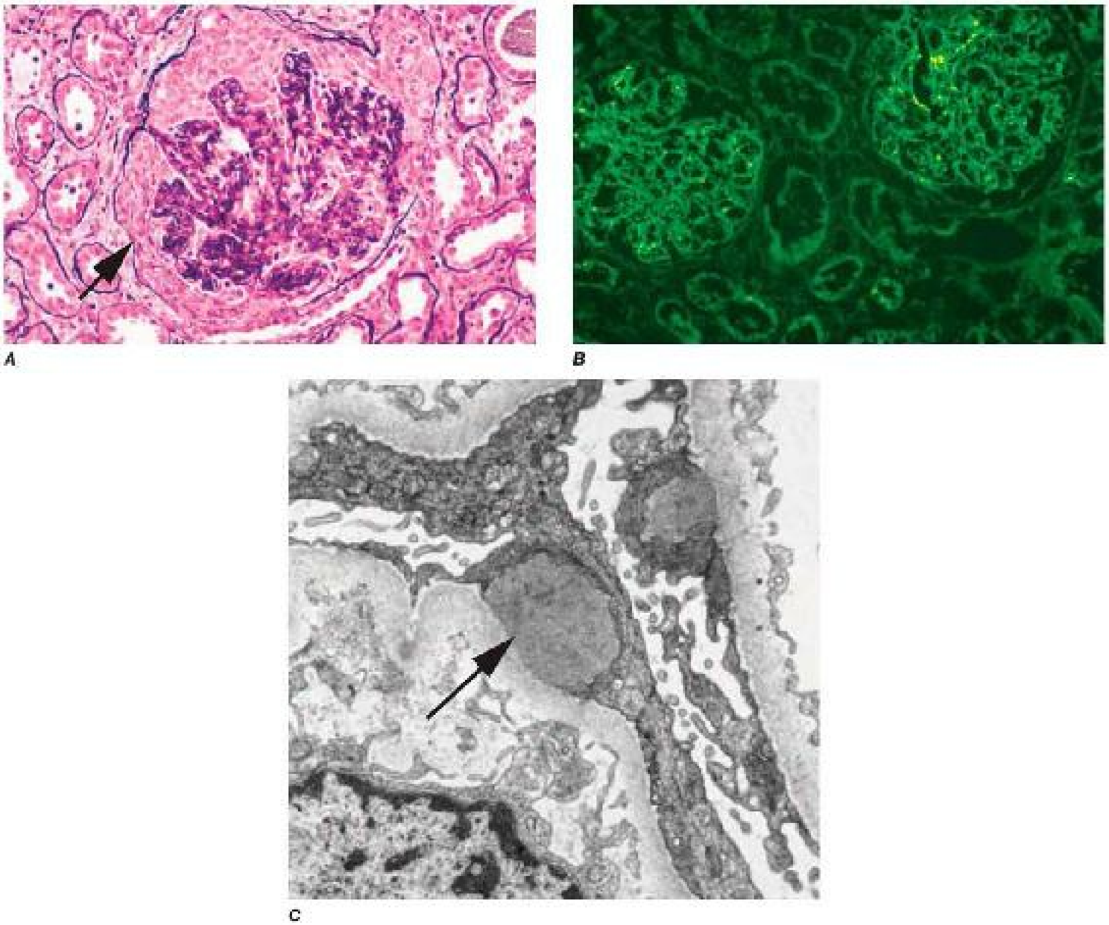

FIGURA 62e.6 Glomerulonefrite pós-infecciosa (pós-estreptococos). O tufo glomerular apresenta alterações proliferativas com inúmeros leucócitos polimorfonucleares (PMNs), com uma reação crescêntica (*seta*) nos casos graves (***A***). Esses depósitos localizam-se no mesângio e ao longo da parede capilar em um padrão subepitelial e coram para C3 e, em menor extensão, para IgG (***B***). Os depósitos subepiteliais em forma de corcova são observados à microscopia eletrônica (*seta*) (***C***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

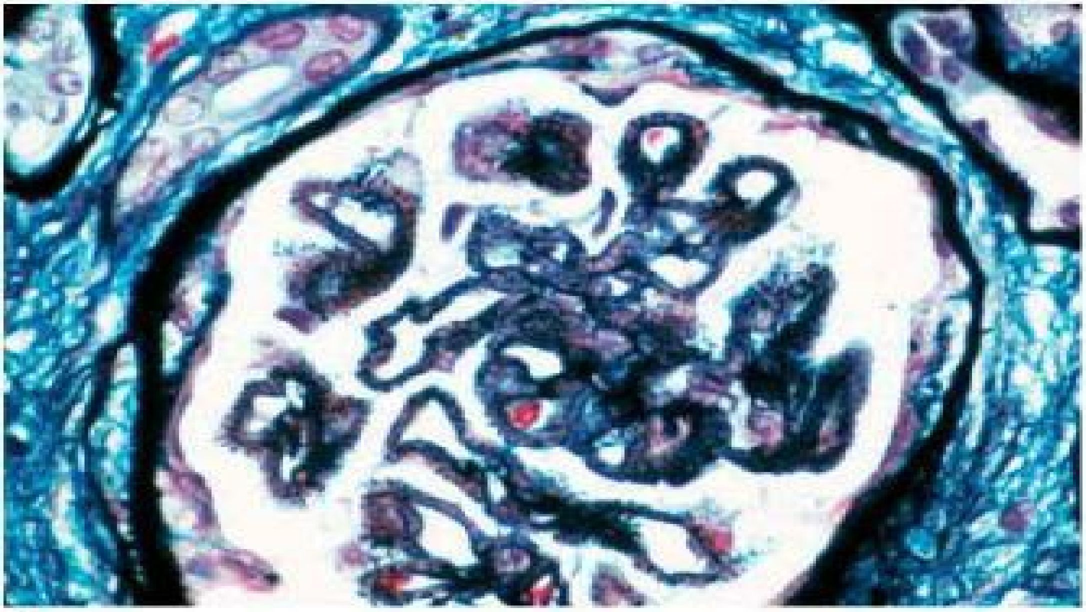

A

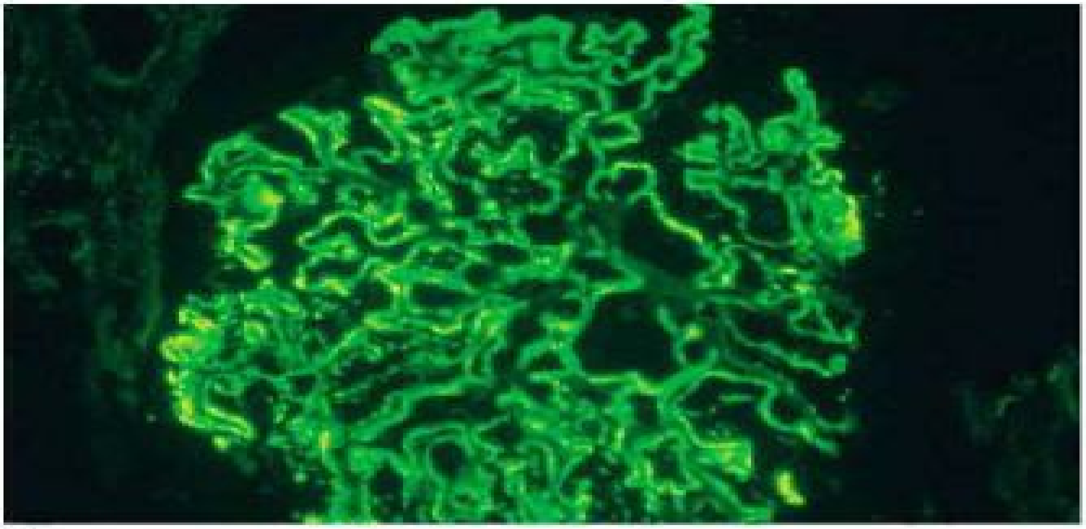

B

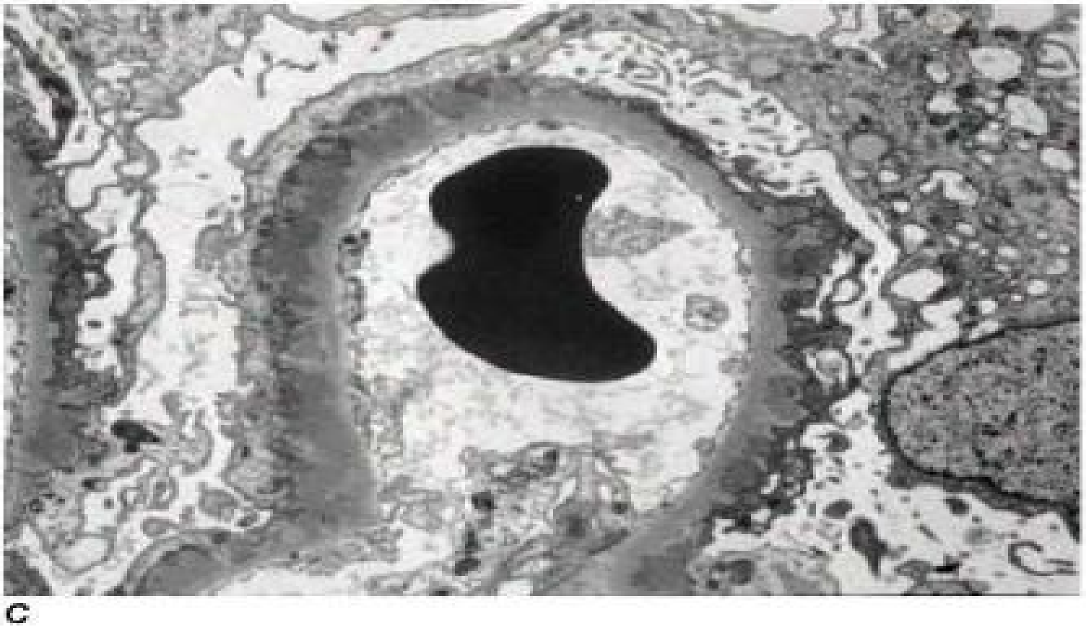

C

FIGURA 62e.7 Glomerulopatia membranosa. A glomerulopatia membranosa é causada por depósitos subepiteliais, com consequente reação da membrana basal, que resulta no surgimento de projeções semelhantes a espículas na coloração pela prata (***A***). Os depósitos são diretamente visualizados por anti-IgG fluorescente, revelando coloração de alça capilar granulosa difusa (***B***). À microscopia eletrônica, a localização subepitelial dos depósitos e a reação precoce da membrana basal circundante é evidente, com apagamento do pedicelo subjacente (***C***) *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

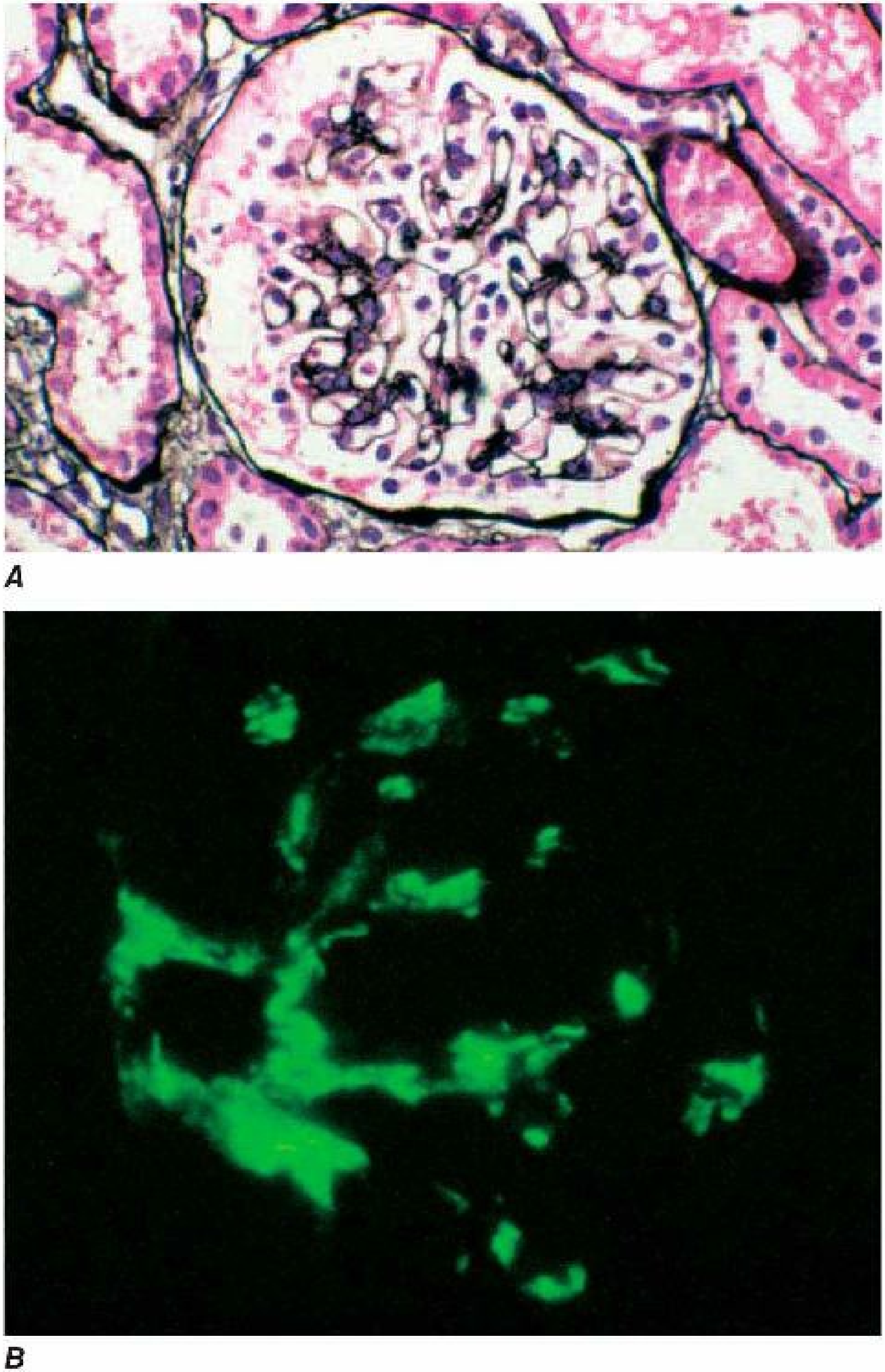

FIGURA 62e.8 **Nefropatia de IgA.** Há uma expansão mesangial variável causada por depósitos mesangiais, sendo que alguns casos também apresentam proliferação endocapilar ou esclerose segmentar (*A*). Por imunofluorescência, os depósitos

mesangiais de IgA são evidentes (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

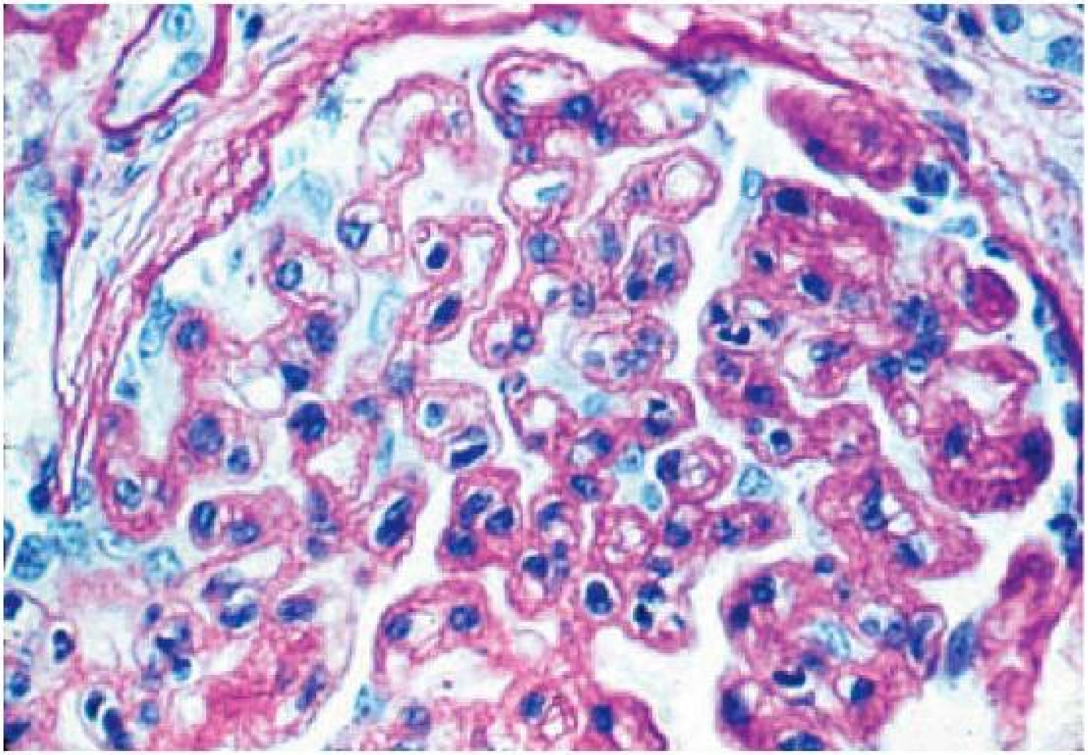

FIGURA 62e.9 Glomerulonefrite membranoproliferativa. Há expansão mesangial e proliferação endocapilar com interposição celular em resposta a depósitos subendoteliais que resultam em sinal de duplo contorno em "trilho de bonde" (*tram-track*) da membrana basal glomerular. *(EGN/UPenn Collection.)*

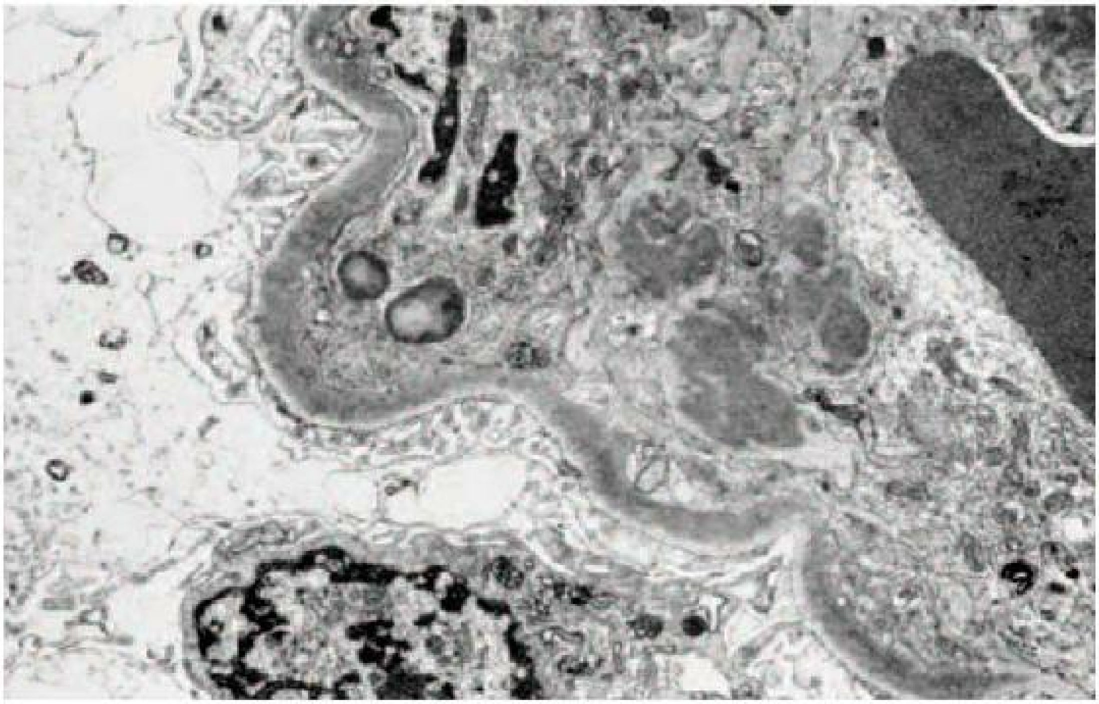

FIGURA 62e.10 Doença de depósito denso (glomerulonefrite

membranoproliferativa tipo II). À microscopia óptica, há um padrão membranoproliferativo. À microscopia eletrônica, há uma transformação densa da membrana basal glomerular com depósitos redondos, globulares, dentro do mesângio. Por imunofluorescência, em geral há presença apenas da coloração para o C3. A doença de depósito denso é parte do grupo de doenças renais chamado de glomerulopatia C3, relacionada com desregulação do complemento subjacente. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

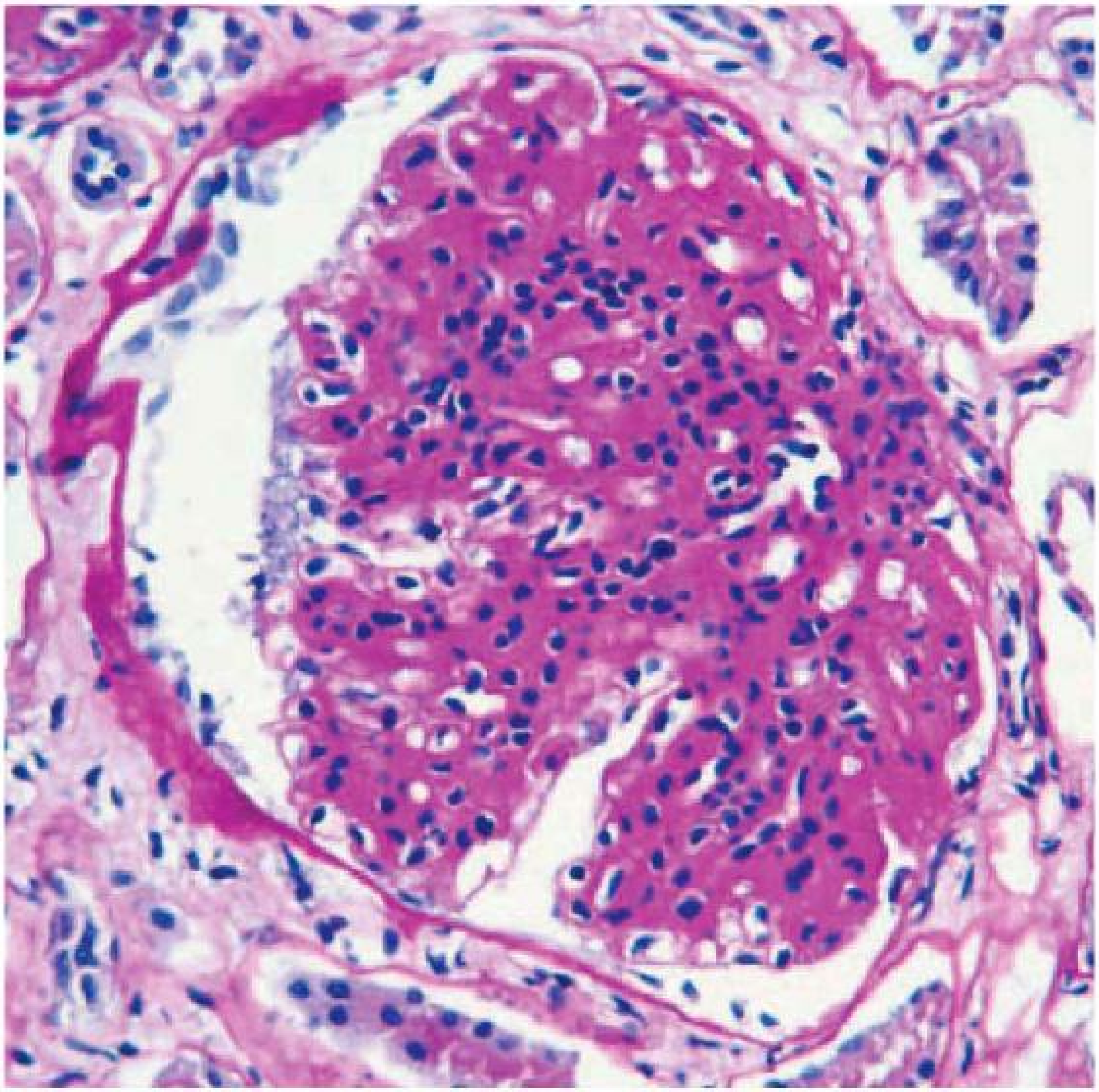

FIGURA 62e.11 Glomerulonefrite C3. À microscopia óptica, há um padrão membranoproliferativo. A glomerulonefrite C3 é parte do grupo de doenças renais chamado de glomerulopatia C3, relacionada com desregulação de complemento subjacente. *(ABF/ Vanderbilt Collection.)*

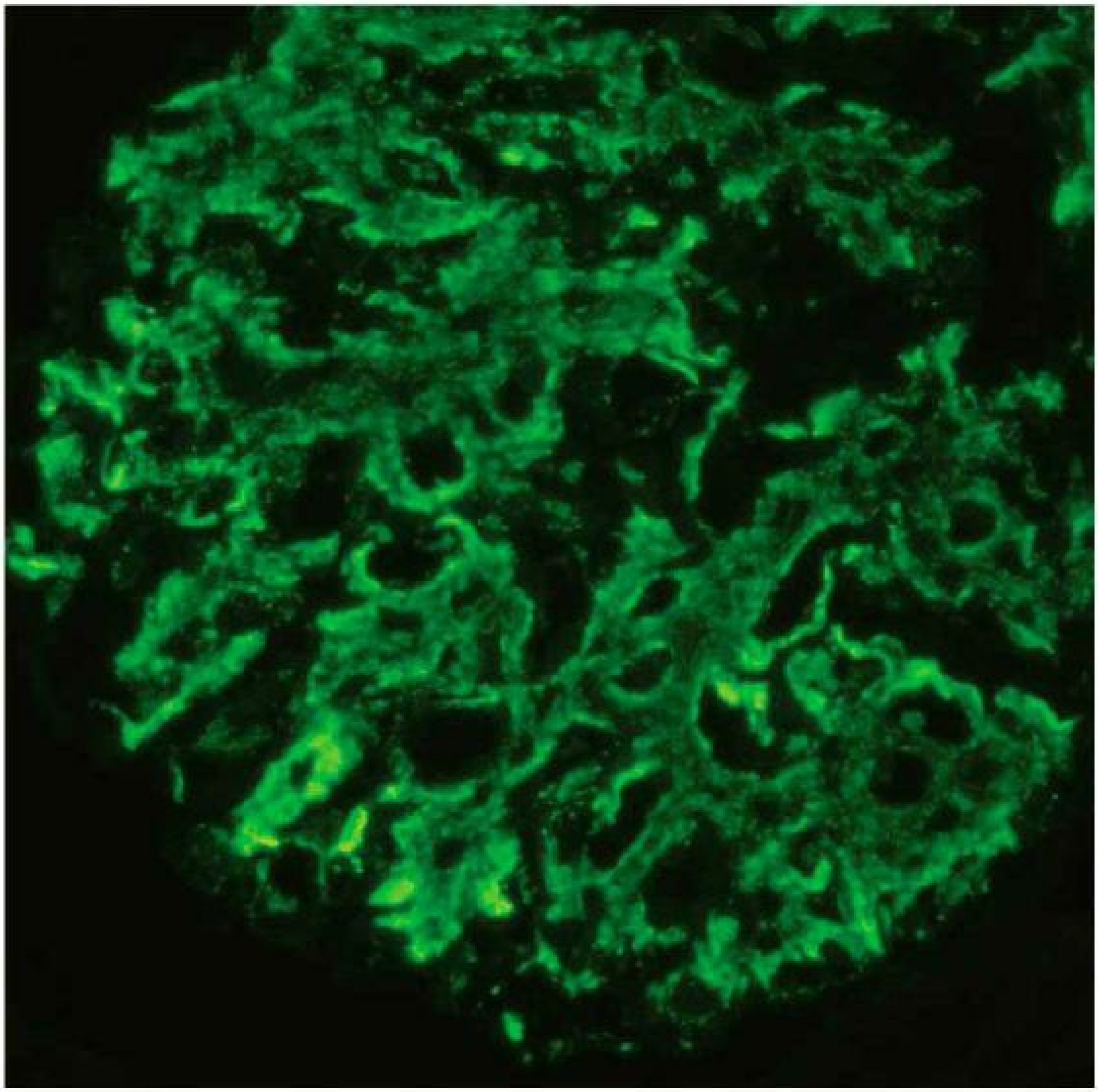

FIGURA 62e.12 Glomerulonefrite C3. Por imunofluorescência, apenas coloração de C3 em geral está presente, com imunoglobulina mínima ocasional, em uma parede capilar irregular e distribuição mesangial. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

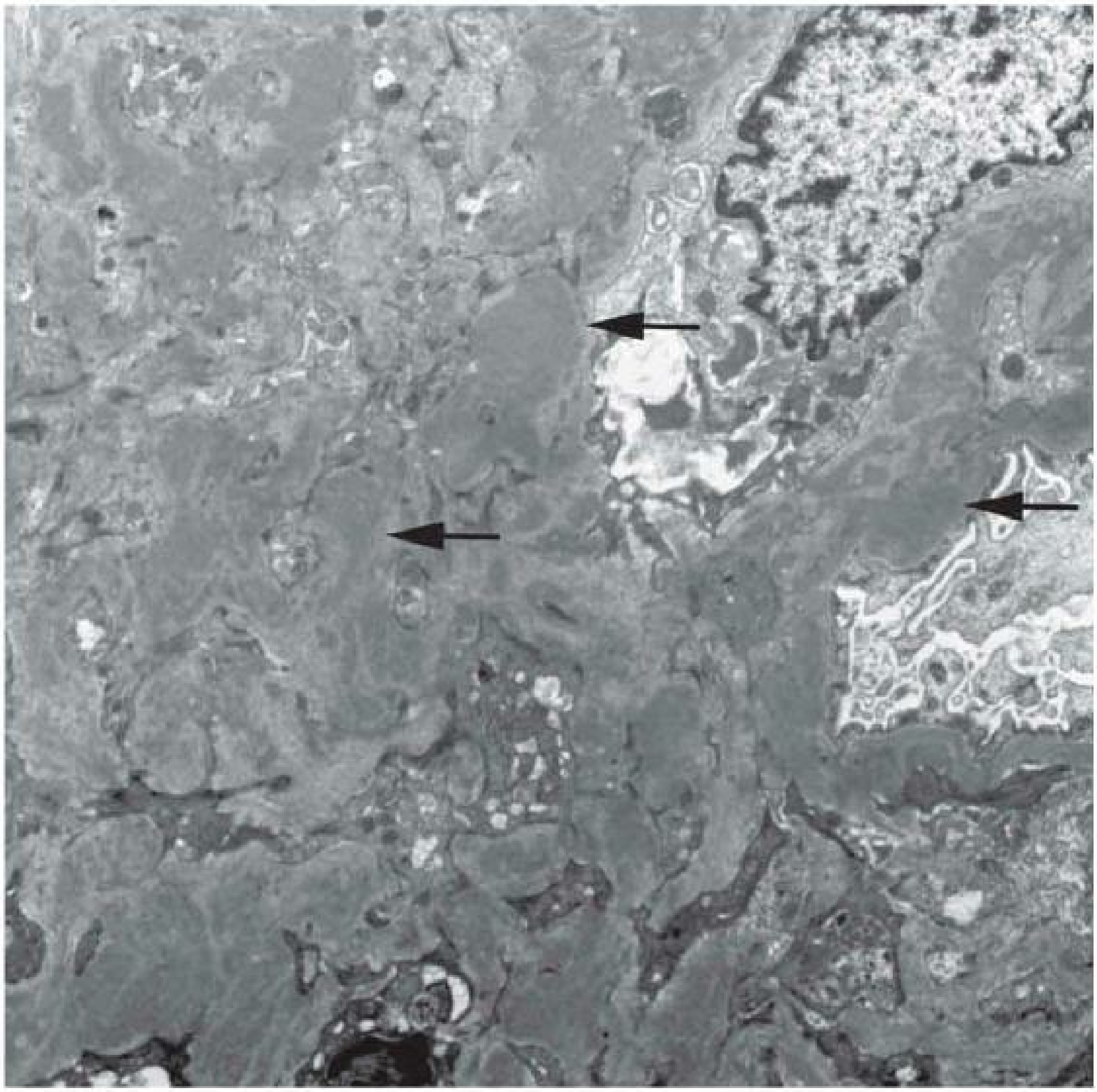

FIGURA 62e.13 Glomerulonefrite C3. Por microscopia eletrônica, depósitos de densidade usuais estão presentes (*setas*), incluindo depósitos mesangiais, subendoteliais e ocasionalmente depósitos subepiteliais do tipo corcova. *(ABF/ Vanderbilt Collection.)*

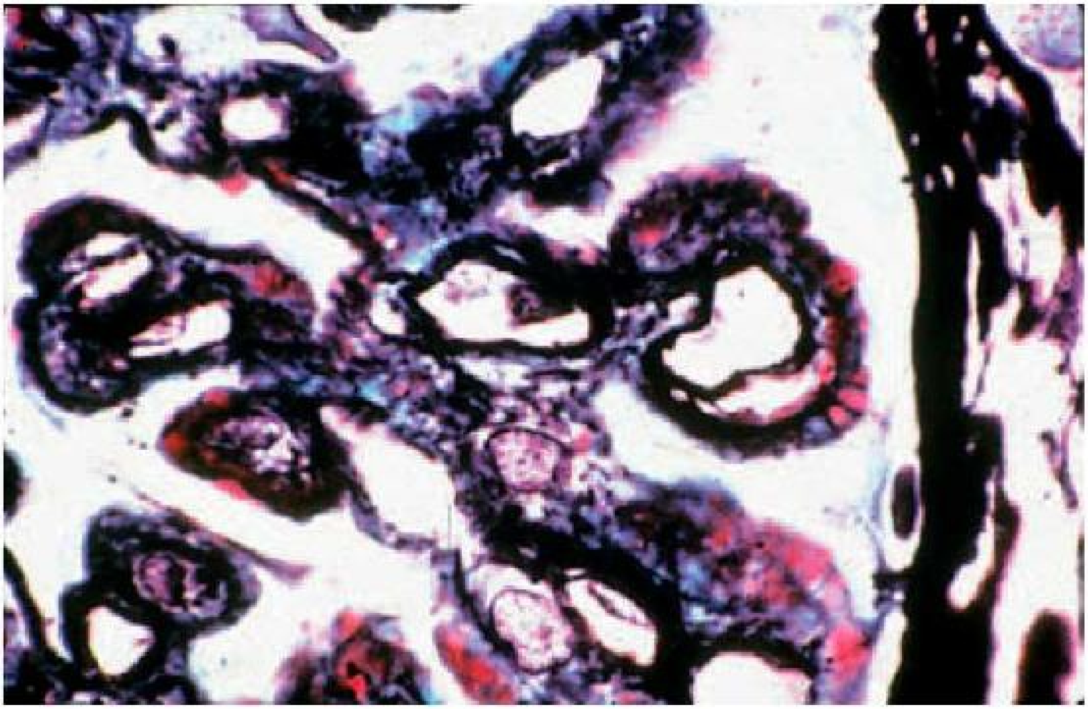

FIGURA 62e.14 Glomerulonefrite proliferativa e membranosa mista. Esta amostra apresenta depósitos subepiteliais róseos com reação espicular e o sinal de duplo contorno (*tram-track*) de reduplicação da membrana basal glomerular, que resultam de depósitos subendoteliais, assim como se pode observar na nefrite mista membranosa e na nefrite proliferativa lúpica (International Society of Nephrology [ISN]/Renal Pathology Society [RPS] classes V e IV da ISN/RPS). *(EGN/UPenn Collection.)*

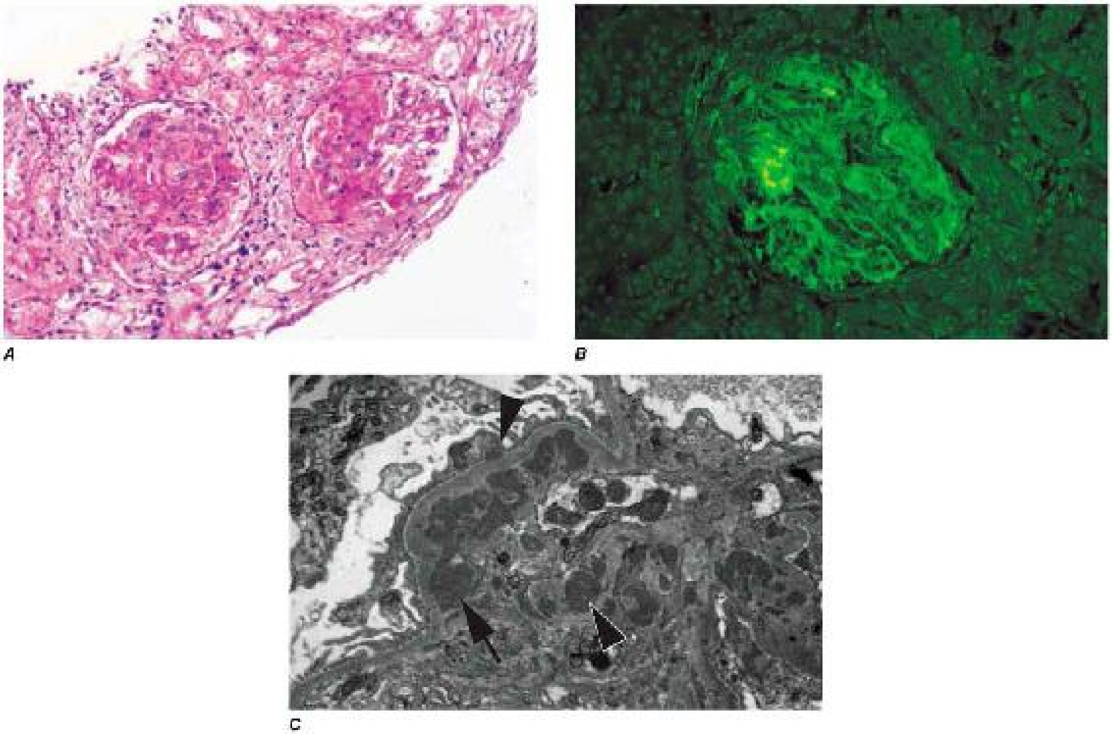

FIGURA 62e.15 Nefrite lúpica. Nefrite lúpica proliferativa, classes III (focal) ou IV

(difusa) da ISN/RPS, manifesta-se como proliferação endocapilar, que pode resultar em necrose segmentar devido a depósitos, particularmente na área subendotelial (***A***). À imunofluorescência, depósitos mesangiais e de alças capilares volumosos e irregulares são evidentes, sendo que alguns depósitos de alça periférica têm um contorno externo liso e emoldurado devido à localização subendotelial. Esses depósitos geralmente coram para todas as três imunoglobulinas, IgG, IgA e IgM e C3 e C1q (***B***). À microscopia eletrônica, depósitos de imunocomplexos subendoteliais (*seta*), mesangiais (*ponta de seta com borda branca*) e subepiteliais densos raros (*ponta de seta preta*) são evidentes, juntamente com apagamento extenso do pedicelo (***C***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

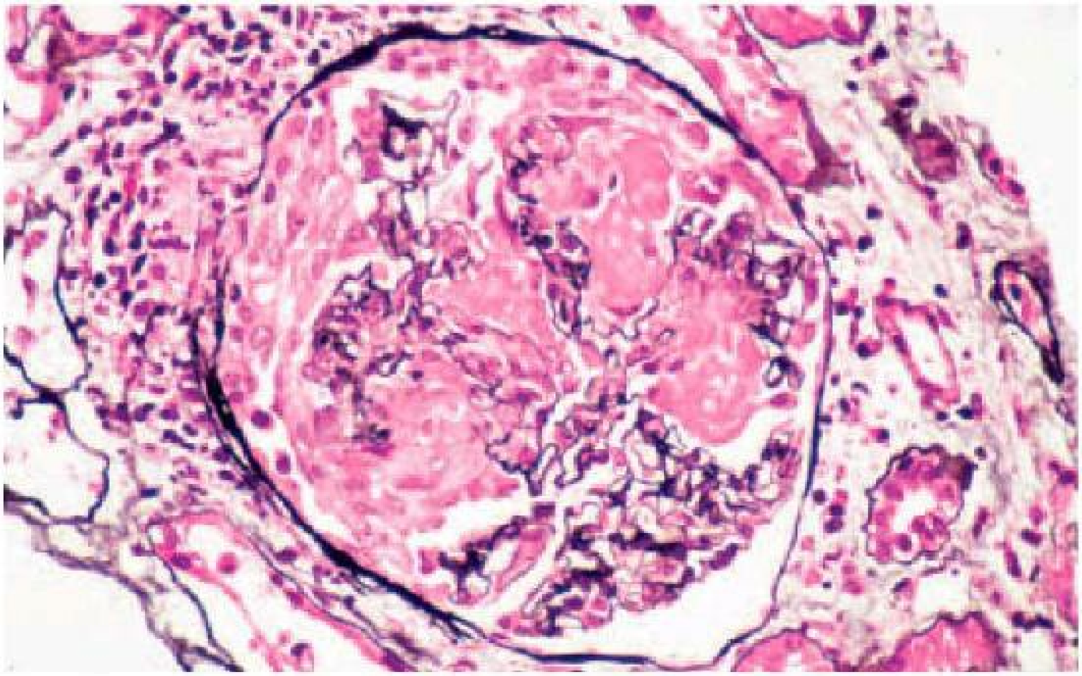

FIGURA 62e.16 Granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Esta glomerulonefrite crescêntica necrosante pauci-imune apresenta inúmeras quebras na membrana basal glomerular com necrose fibrinoide segmentar associada e um crescente formado por proliferação do epitélio parietal. Observar que o segmento não envolvido do glomérulo (na posição aproximada de 5 horas) não apresenta evidências de proliferação ou imunocomplexos. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

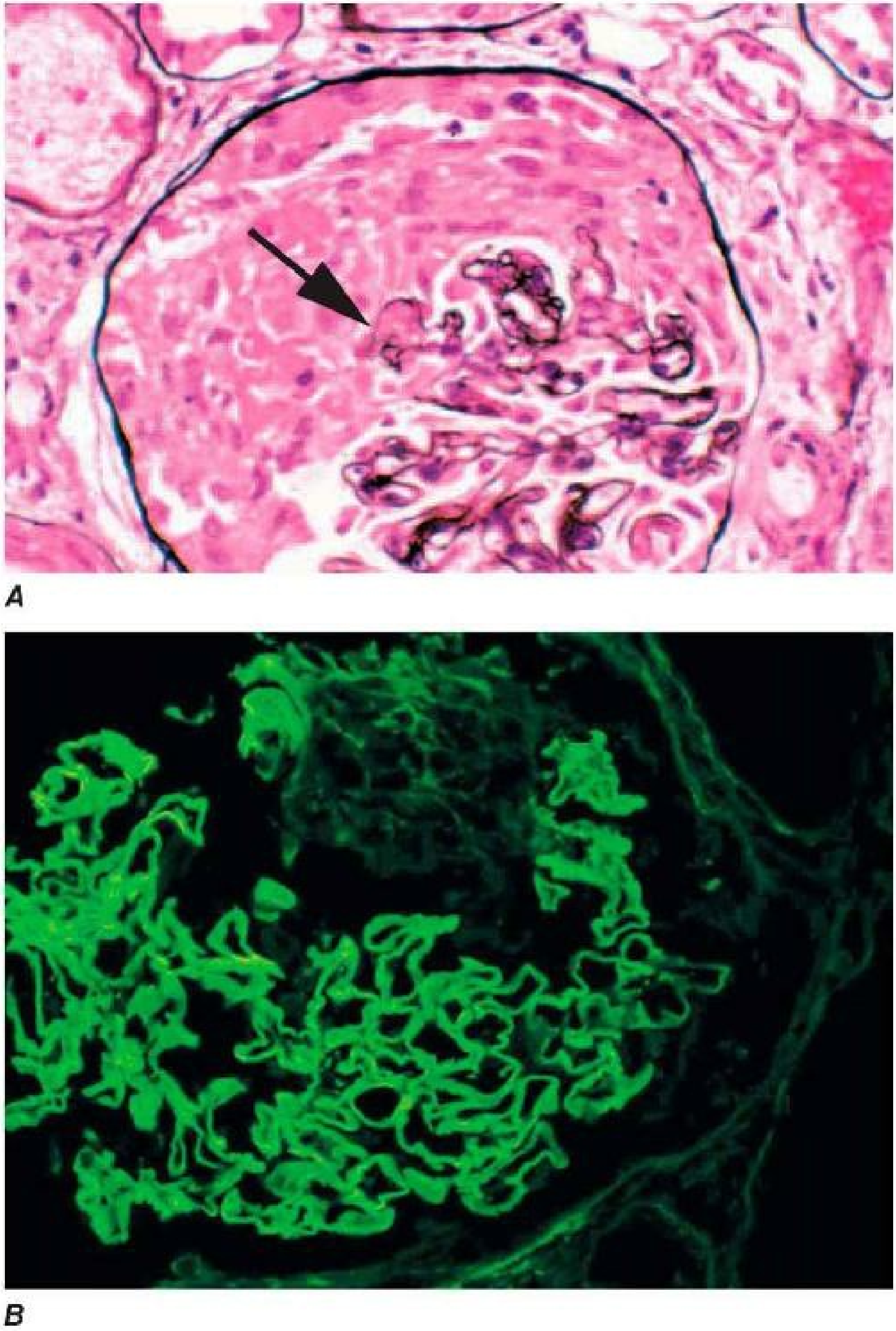

FIGURA 62e.17 Glomerulonefrite mediada por anticorpos anti-membrana basal glomerular. Há uma necrose segmentar com uma quebra da membrana basal glomerular (*seta*) e um crescente celular (*A*), e a imunofluorescência para IgG mostra coloração linear da membrana basal glomerular com um pequeno crescente na posição

aproximada de 1 hora (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

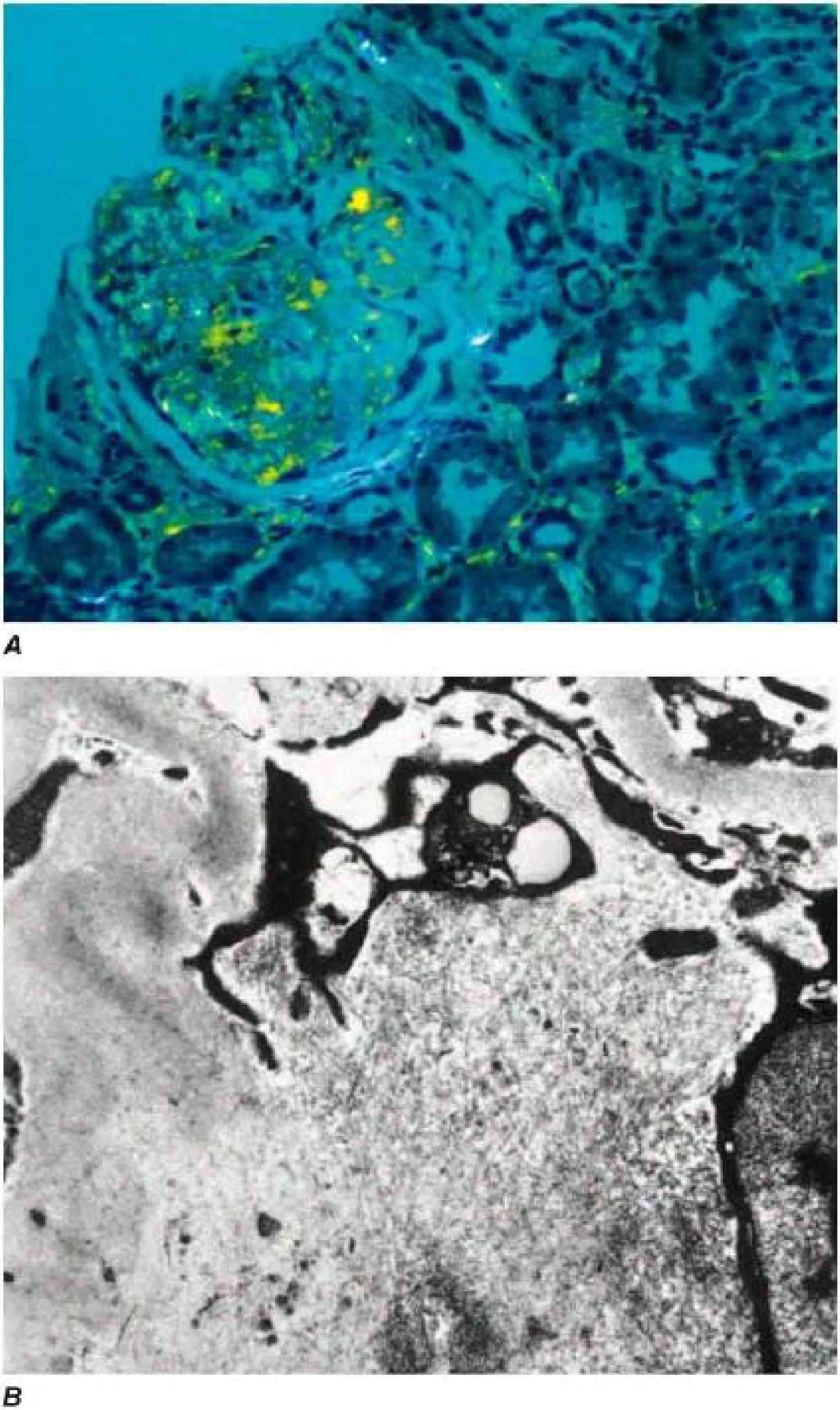
A
B

FIGURA 62e.18 Amiloidose. A amiloidose apresenta expansão acelular amorfa do mesângio, com material frequentemente infiltrando também as membranas basais glomerulares, vasos e o interstício, com birrefringência verde-maçã por coloração vermelho-congo em luz polarizada (***A***). Os depósitos são compostos de fibrilas aleatoriamente organizadas de 9-11 nm por microscopia eletrônica (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

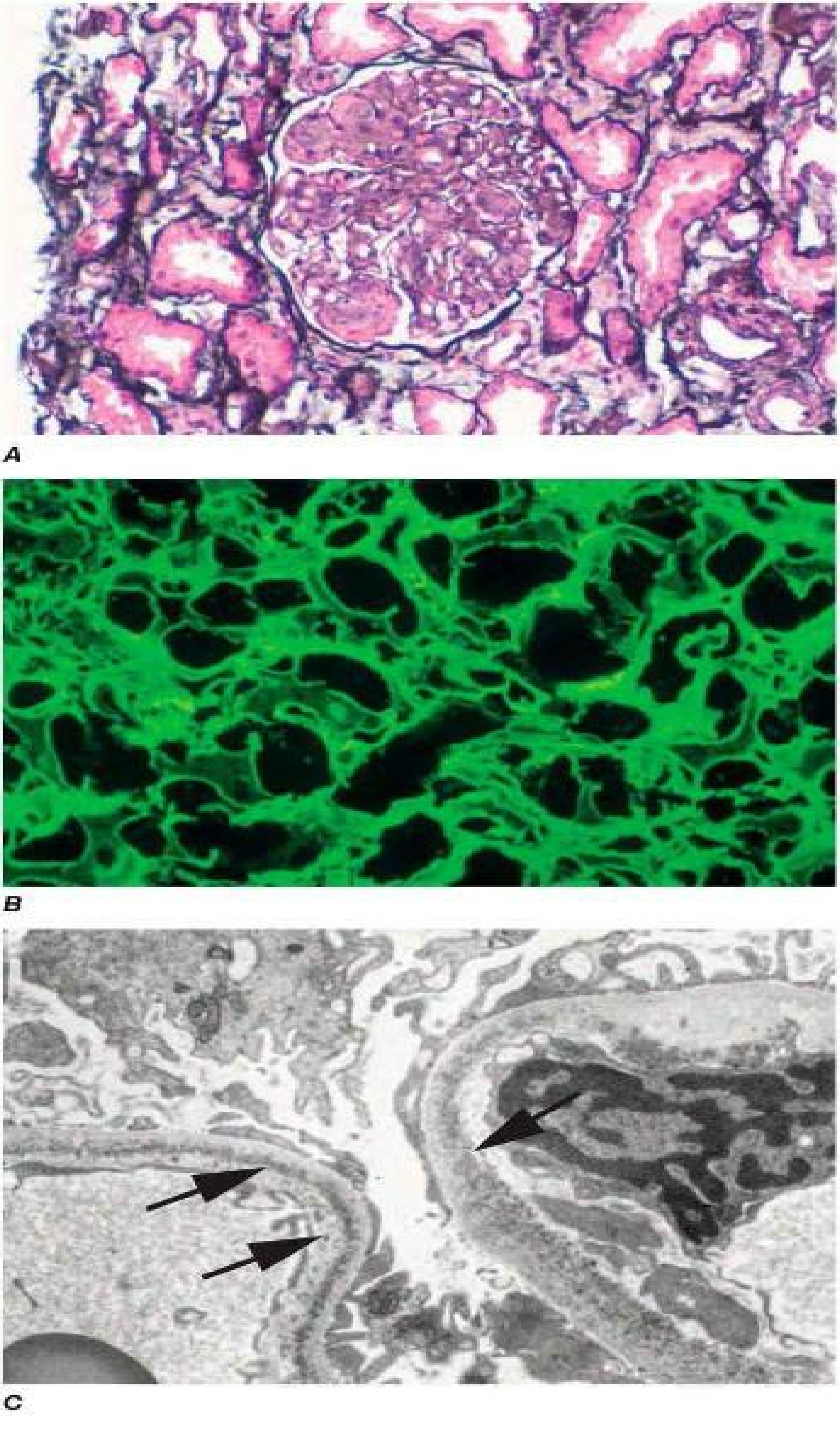
A
B
C

FIGURA 62e.19 Doença de depósito de cadeias leves. Há uma expansão mesangial, frequentemente nodular à microscopia óptica (***A***), com imunofluorescência mostrando coloração monoclonal, mais comumente com cadeia leve kappa do que lambda, dos túbulos (***B***) e tufos glomerulares. À microscopia eletrônica (***C***), os depósitos apresentam um aspecto granuloso amorfo e revestem o interior da membrana basal glomerular (*setas*) e também são encontrados ao longo das membranas basais tubulares. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

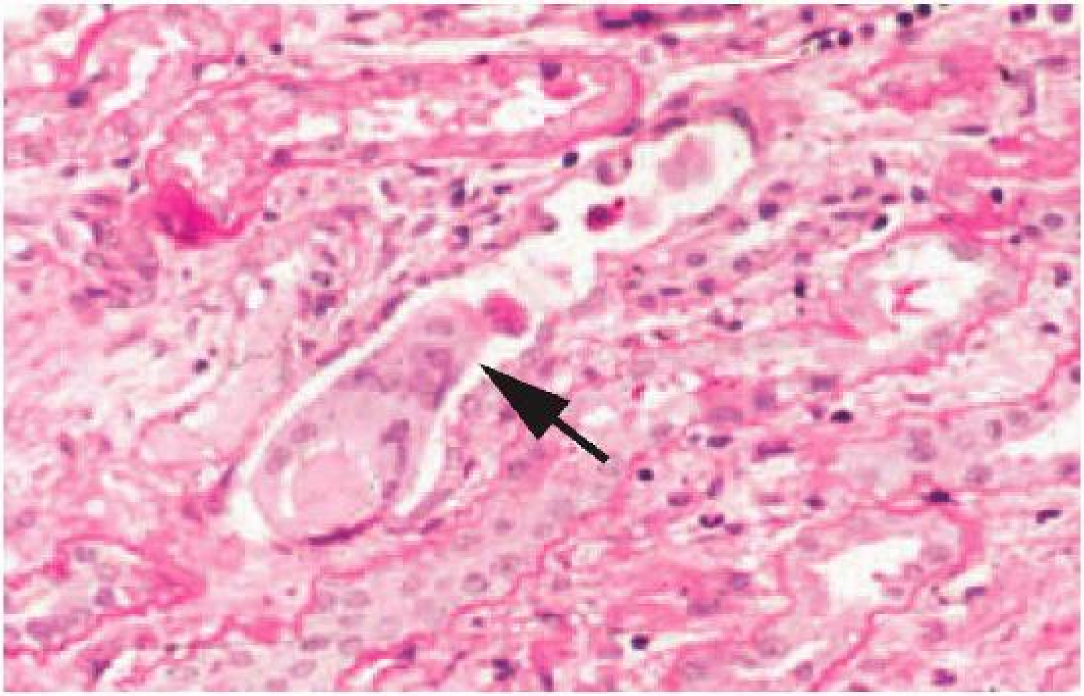

FIGURA 62e.20 Nefropatia por cilindro de cadeia leve (rim do mieloma). Cadeias leves monoclonais precipitam-se nos túbulos e resultam em uma reação celular sincicial gigante (*seta*) ao redor dos cilindros e em nefrite intersticial crônica circundante com fibrose tubulointersticial. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

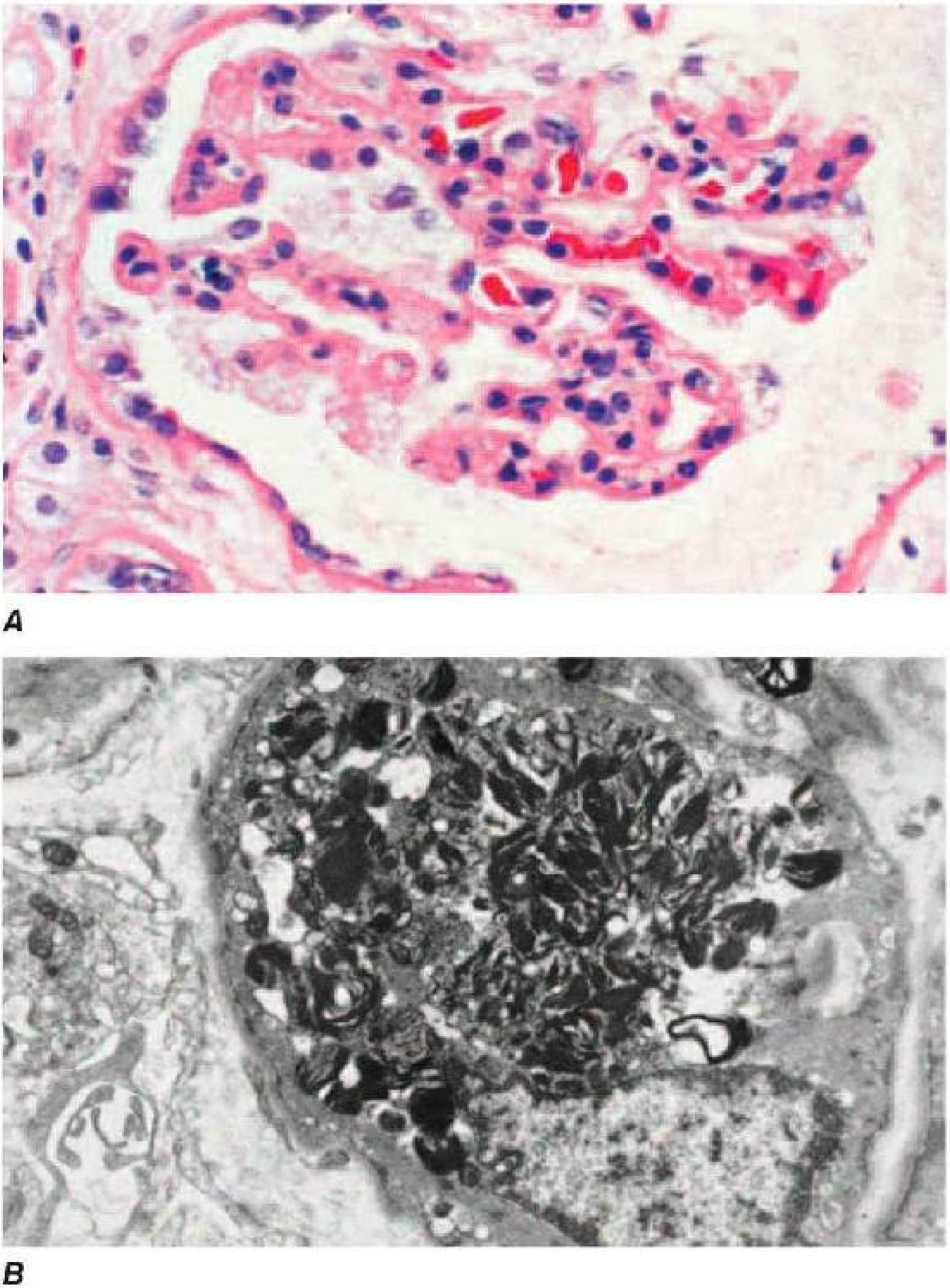

FIGURA 62e.21 Doença de Fabry. Devido à deficiência de α-galactosidase, há acúmulo anormal de glicolipídeos, que resultam em podócitos espumosos à microscopia óptica (*A*). Esses depósitos podem ser diretamente visualizados à microscopia eletrônica (***B***), em que o glicoesfingolipídeo aparece como espirais chamados de corpos mieloides, particularmente nos podócitos. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

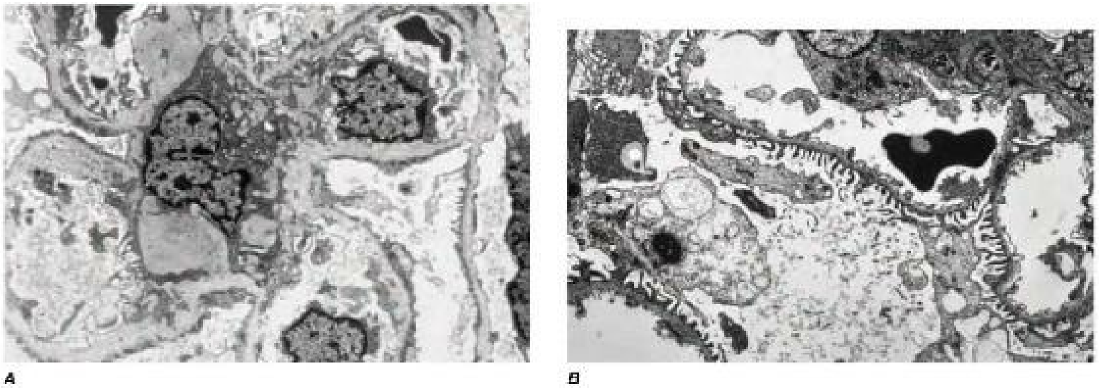

FIGURA 62e.22 Síndrome de Alport e lesão de membrana basal glomerular fina. Na síndrome de Alport, há adelgaçamento irregular que alterna com organização anormal espessada, o chamado cesto de tecelagem da membrana basal glomerular (***A***). Na hematúria familiar benigna, ou em casos precoces de síndrome de Alport ou em portadoras do sexo feminino, observa-se apenas adelgaçamento extenso da membrana basal glomerular à microscopia eletrônica (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

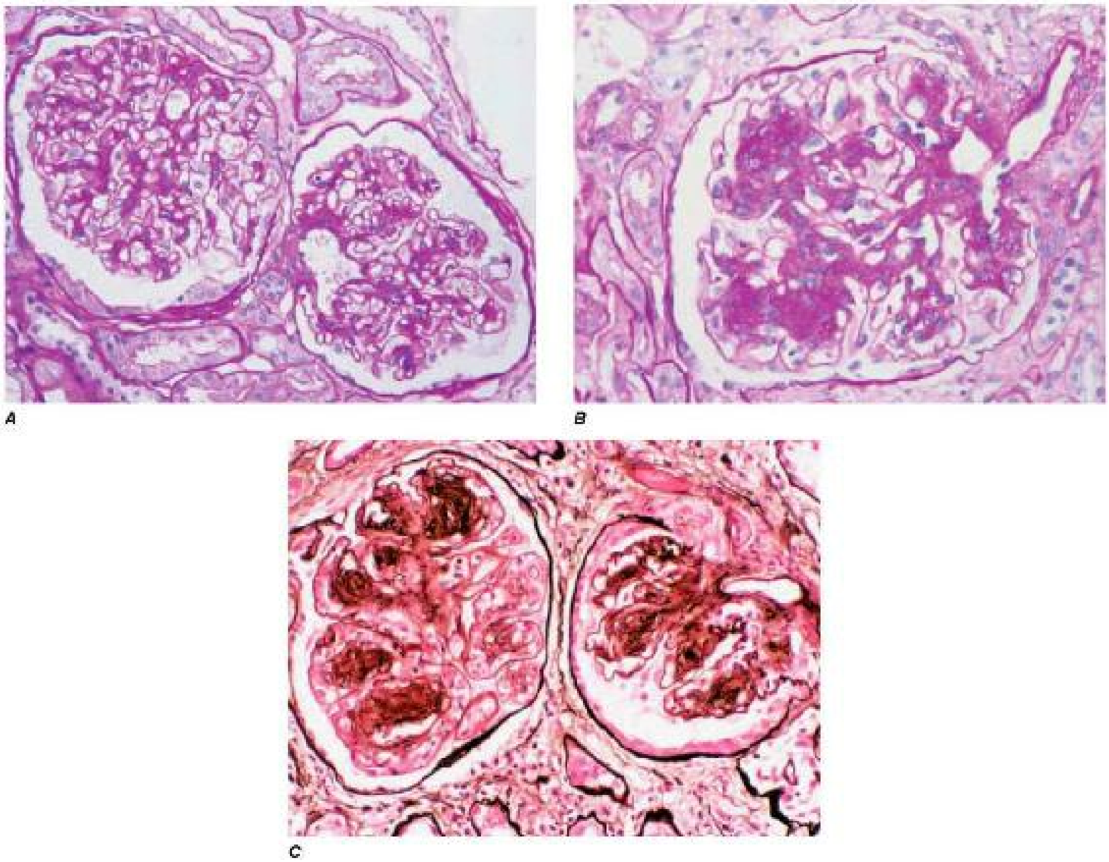

FIGURA 62e.23 Nefropatia diabética. No estágio mais inicial da nefropatia diabética, há presença apenas de aumento mesangial leve e membranas basais glomerulares proeminentes (confirmadas como espessadas por microscopia eletrônica) (***A***). Em estágios ligeiramente mais avançados, há desenvolvimento de expansão mesangial acentuada com formação precoce de nódulos, com hialina arteriolar evidente

(***B***). Na nefropatia diabética estabelecida, há expansão mesangial nodular, chamada de nódulos de Kimmelstiel-Wilson, com aumento da matriz mesangial e da celularidade, formação de microaneurisma no glomérulo à esquerda e membranas basais glomerulares proeminentes sem evidências de depósitos imunes e hialinose arteriolar de ambas as arteríolas aferentes e eferentes (***C***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

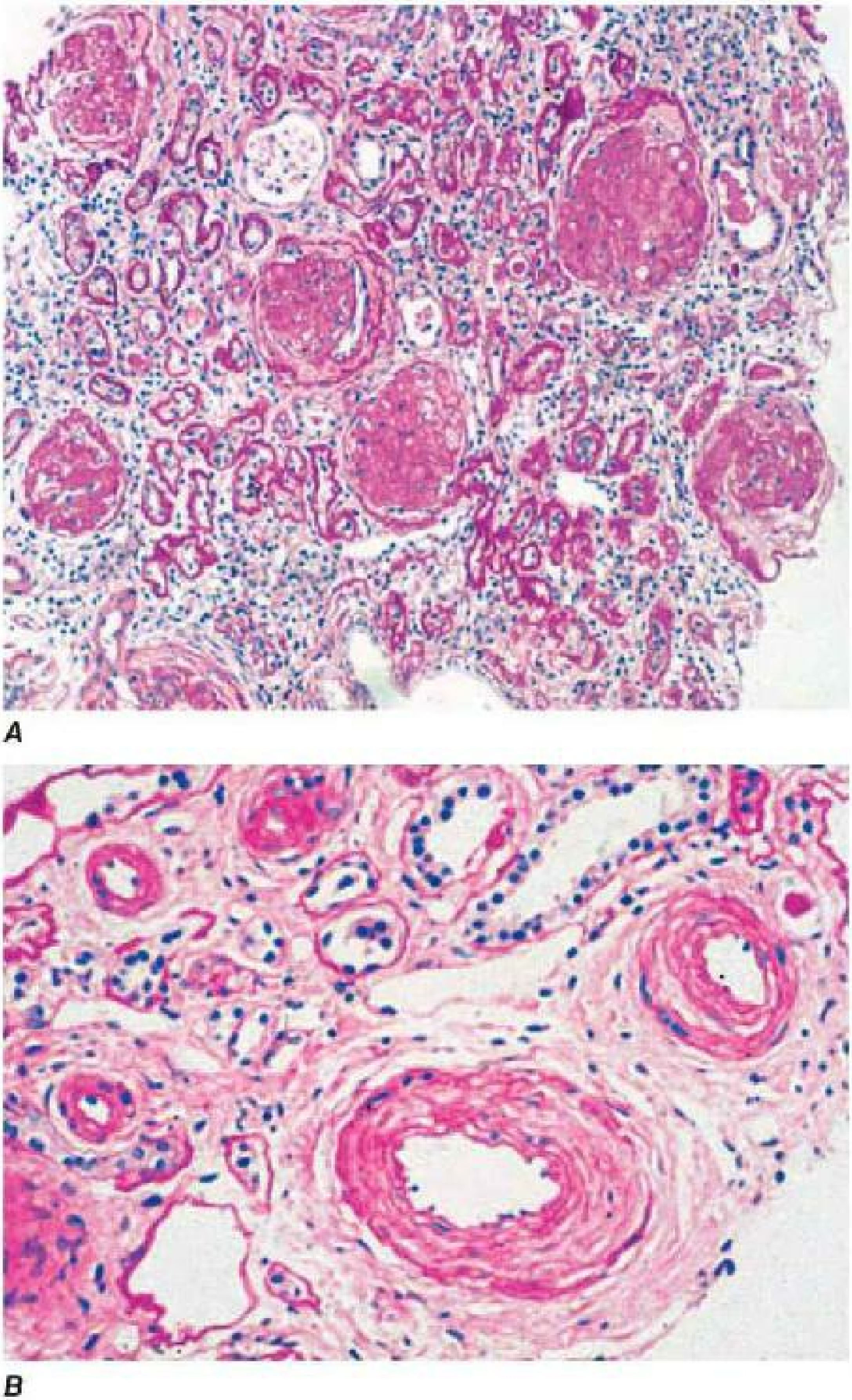

FIGURA 62e.24 Arterionefrosclerose. Lesão associada a hipertensão, frequentemente

manifesta esclerose global extensa dos glomérulos, com fibrose tubulointersticial acompanhante e proporcional e fibrose pericapsular; pode haver esclerose segmentar (***A***). Os vasos apresentam alterações desproporcionalmente graves da fibrose da íntima, hipertrofia medial e depósitos arteriolares de hialina (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

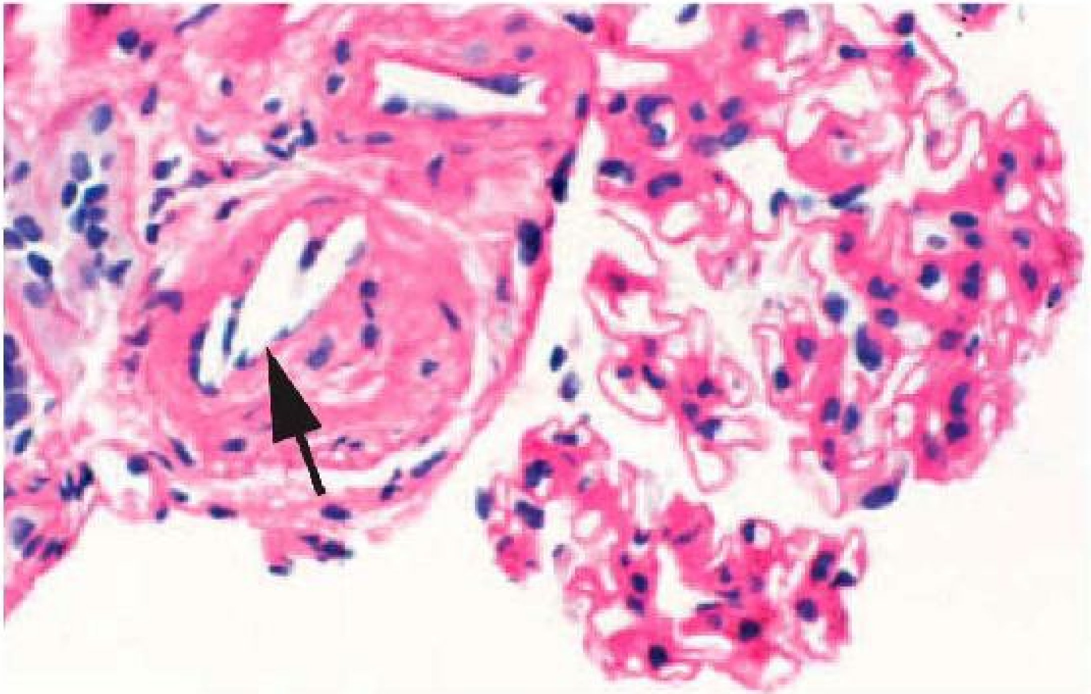

FIGURA 62e.25 Êmbolos de colesterol. Os êmbolos de colesterol causam espaços semelhantes a fendas (*seta)*, em que o lipídeo foi extraído durante o processamento, com contornos externos lisos e reação celular fibrótica e mononuclear circundante nessas arteríolas. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

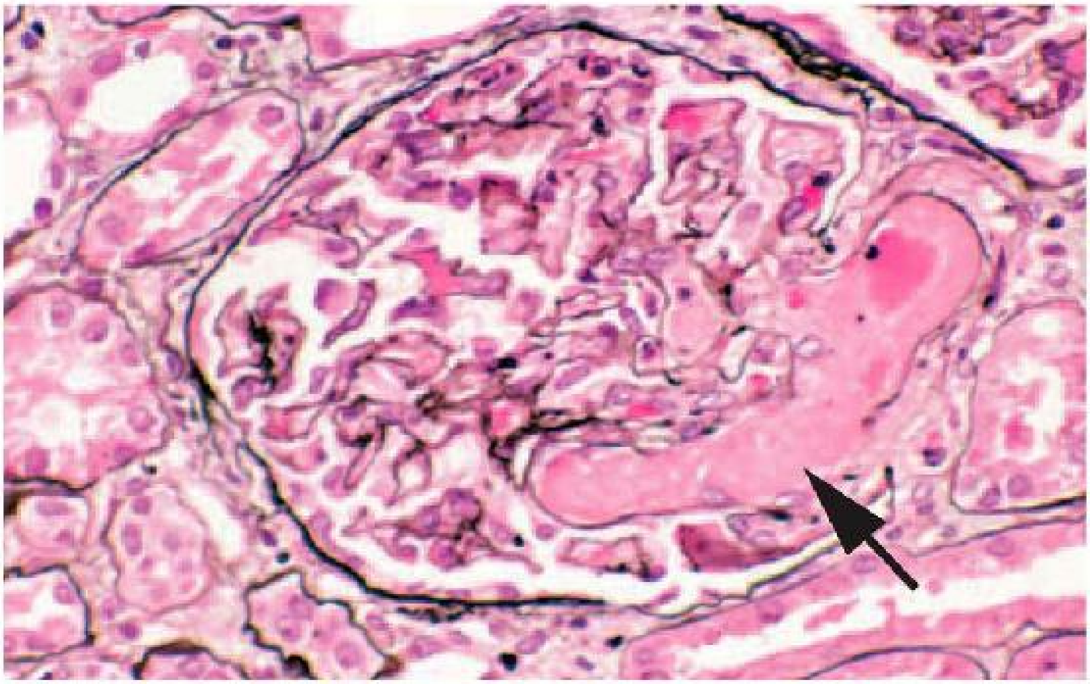

FIGURA 62e.26 Síndrome hemolítico-urêmica. Há trombos de fibrina intraglomerulares típicos, com um aspecto róseo volumoso (microangiopatia trombótica) (*seta*). A porção remanescente do tufo capilar apresenta corrugação da membrana basal glomerular devido à isquemia. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

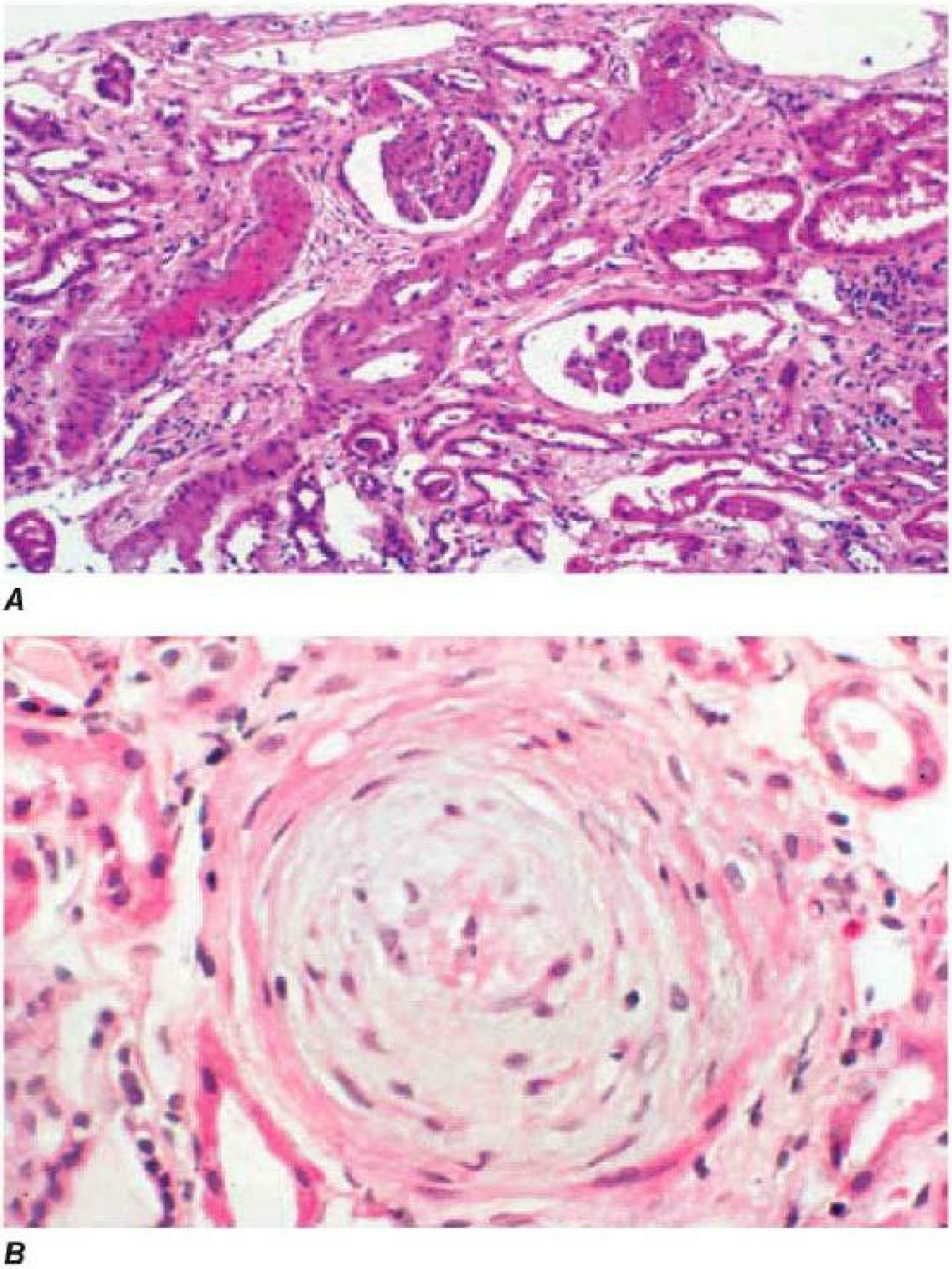

FIGURA 62e.27 Esclerose sistêmica progressiva. Agudamente, há necrose fibrinoide de vasos interlobulares e maiores, com vasos normais intervenientes e alteração isquêmica nos glomérulos (*A*). Cronicamente, essa lesão leva à proliferação da íntima,

o chamado aspecto de casca de cebola (***B***). *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

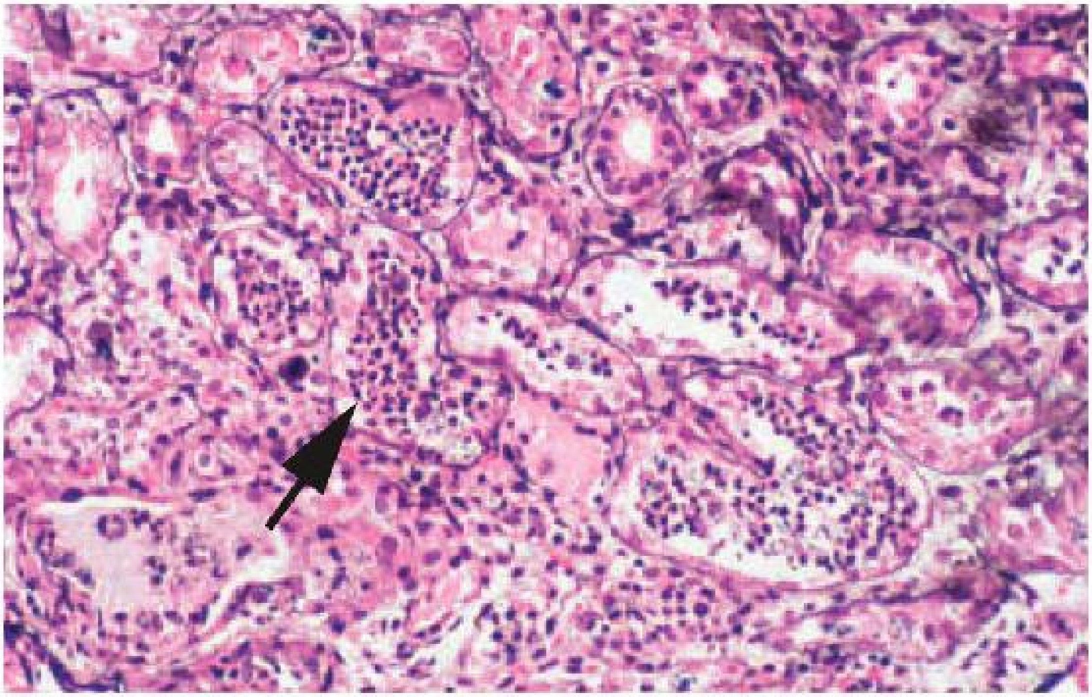

FIGURA 62e.28 Pielonefrite aguda. Há plugues e cilindros de PMNs intratubulares típicos (*seta*) com inflamação que se estende para o interstício circundante e lesão tubular acompanhante. *(ABF/ Vanderbilt Collection.)*

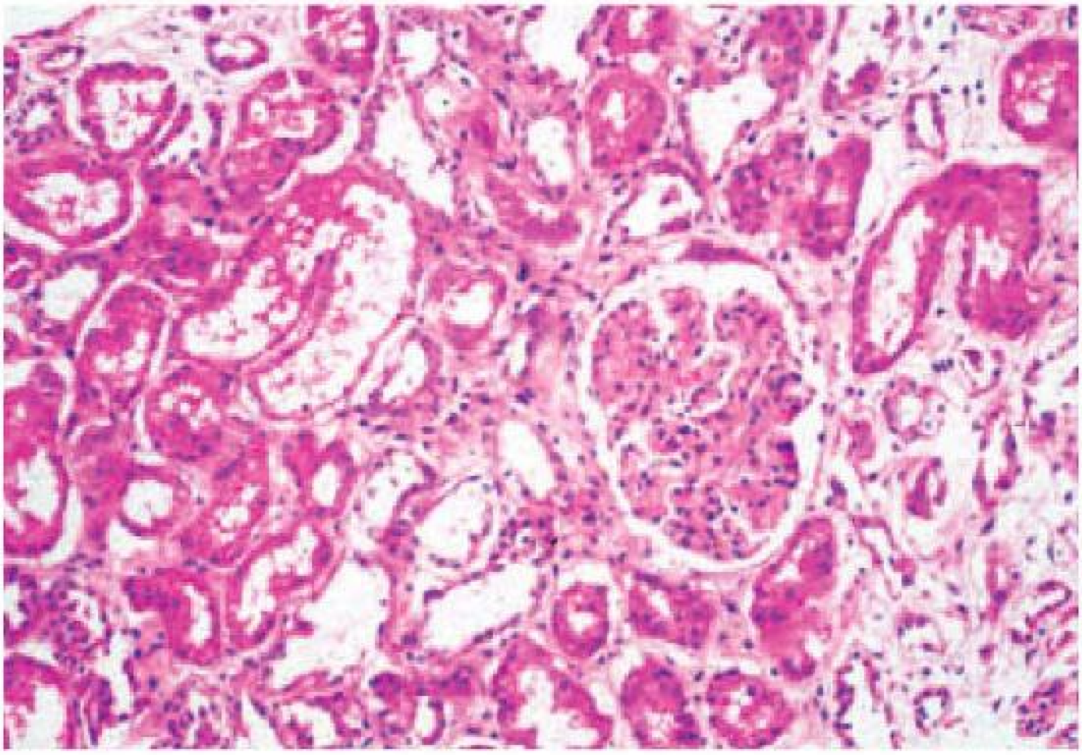

FIGURA 62e.29 Lesão tubular aguda. Há um achatamento extenso do epitélio tubular e perda da borda em escova, com ligeiro edema intersticial, típico de lesão tubular

aguda decorrente de isquemia. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

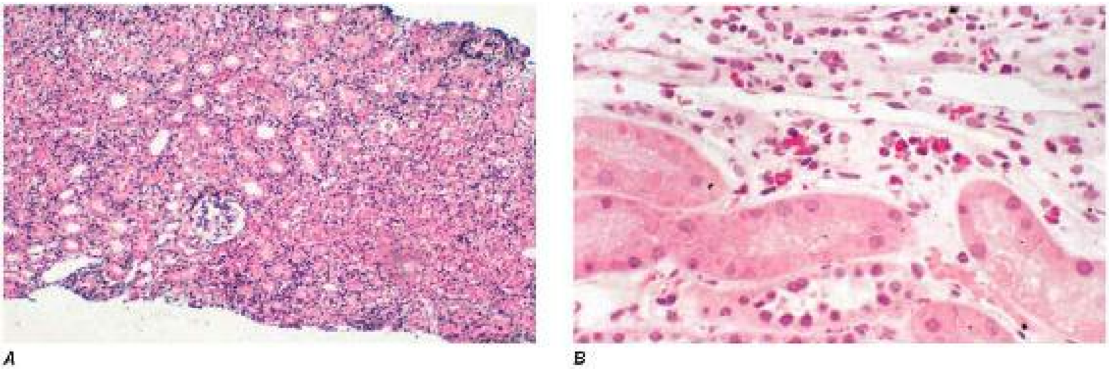

FIGURA 62e.30 Nefrite intersticial aguda. Há um infiltrado linfoplasmocítico intersticial extenso com ligeiro edema e lesão tubular associada (***A***), que frequentemente está associada a eosinófilos intersticiais (***B***) , quando causados por uma reação medicamentosa de hipersensibilidade. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

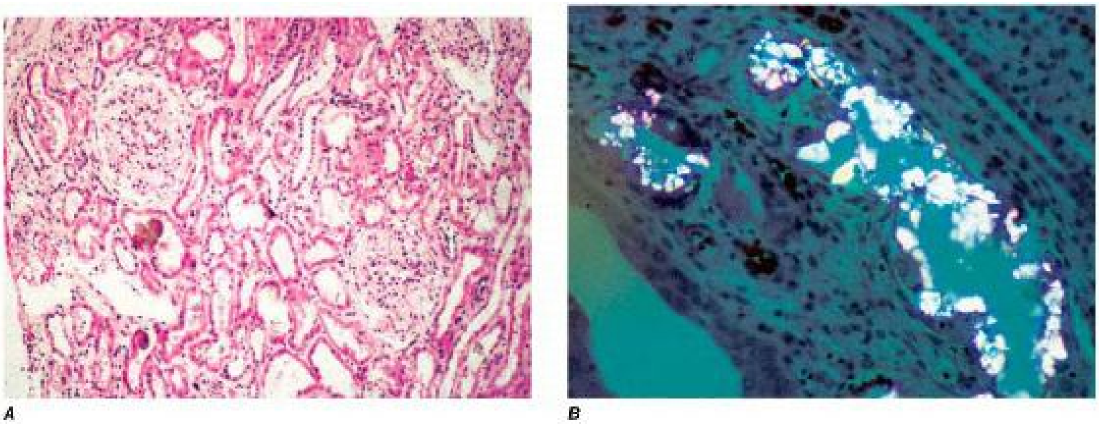

FIGURA 62e.31 Oxalose. Cristais de oxalato de cálcio causaram lesão tubular extensa, com achatamento e regeneração de epitélio tubular (***A***). Os cristais são bem visualizados como feixes quando vistos sob luz polarizada (***B***) . *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

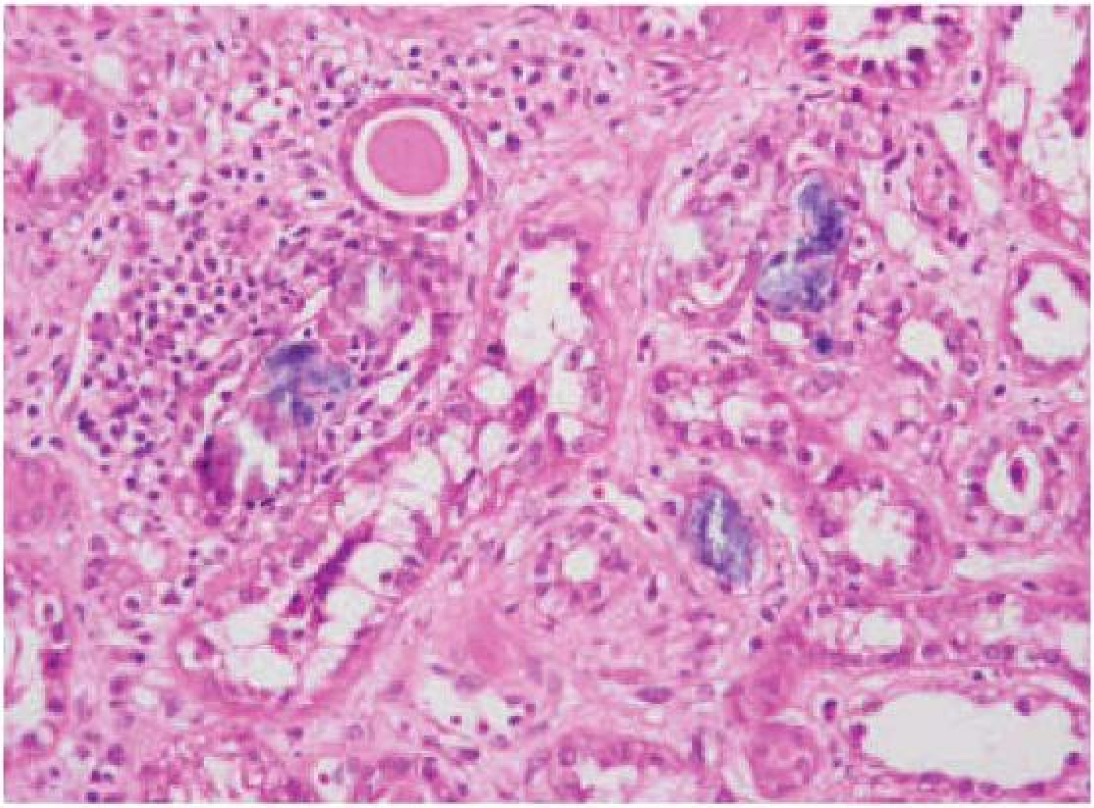

FIGURA 62e.32 Nefropatia aguda por fosfato. Há lesão tubular aguda extensa com cristais de fosfato de cálcio intratubulares não polarizáveis. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

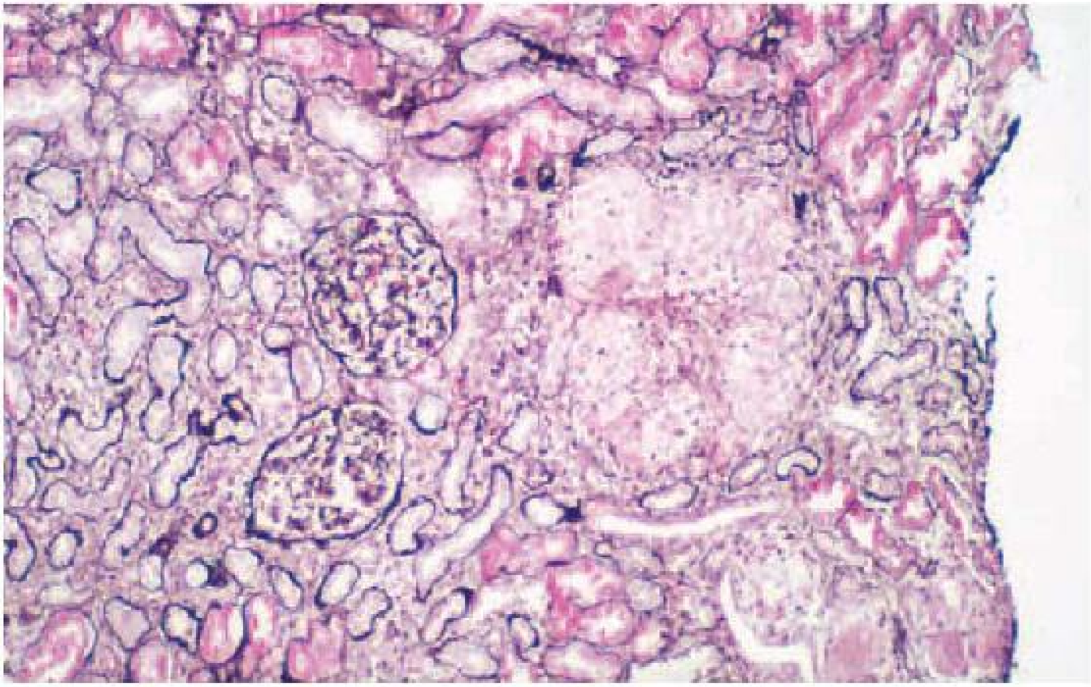

FIGURA 62e.33 Sarcoidose. Há nefrite intersticial crônica com numerosos granulomas não necrosantes confluentes. Os glomérulos são insignificantes, mas há atrofia tubular moderada e fibrose intersticial. (ABF/Vanderbilt Collection.)

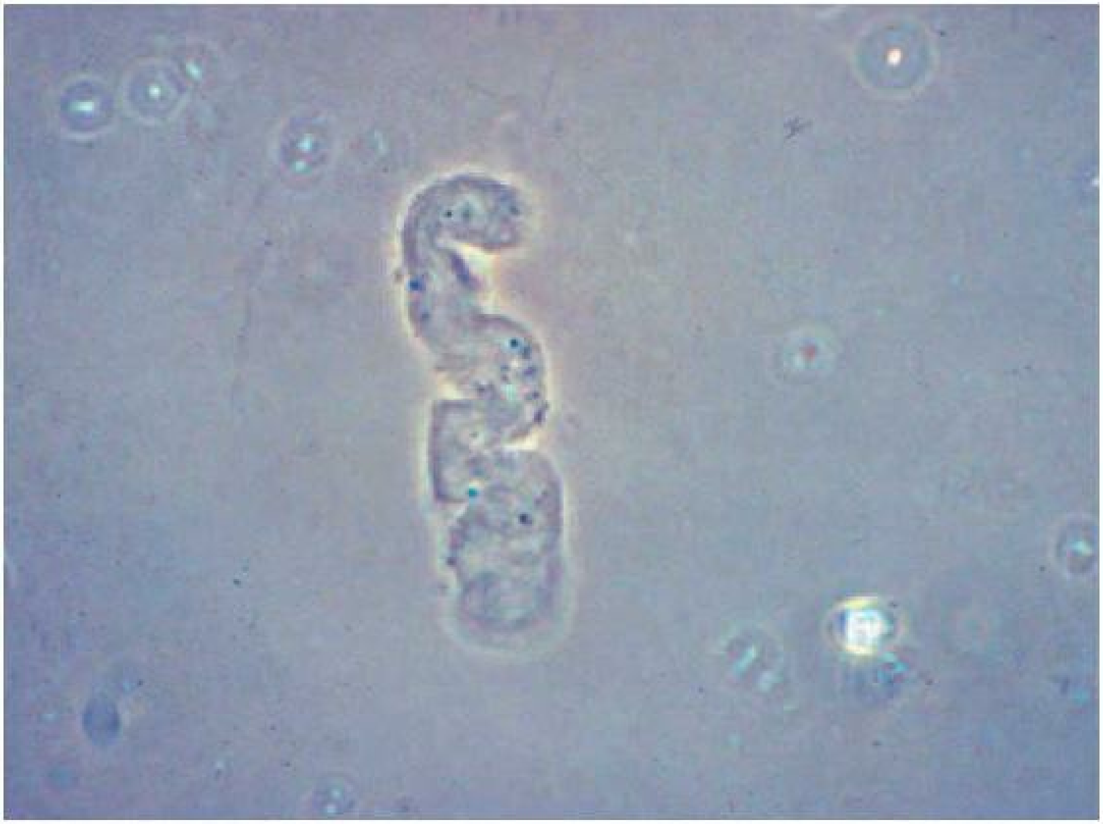

FIGURA 62e.34 Cilindro hialino. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

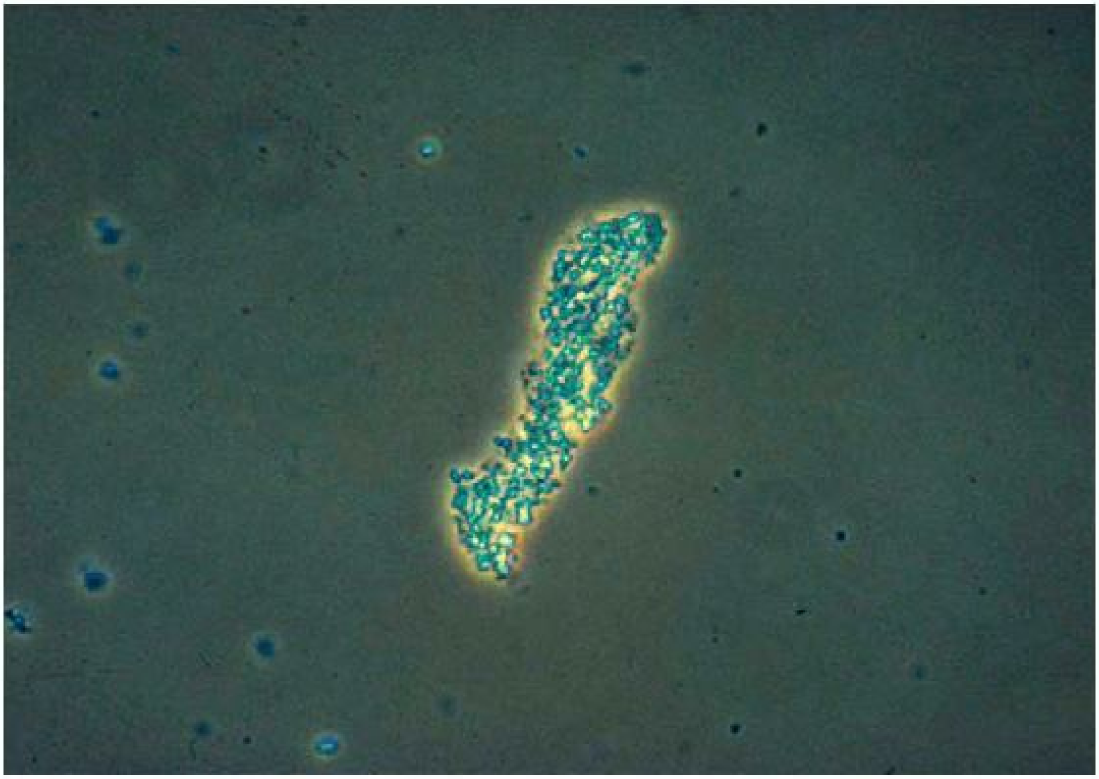

FIGURA 62e.35 Cilindro granuloso grosseiro. *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

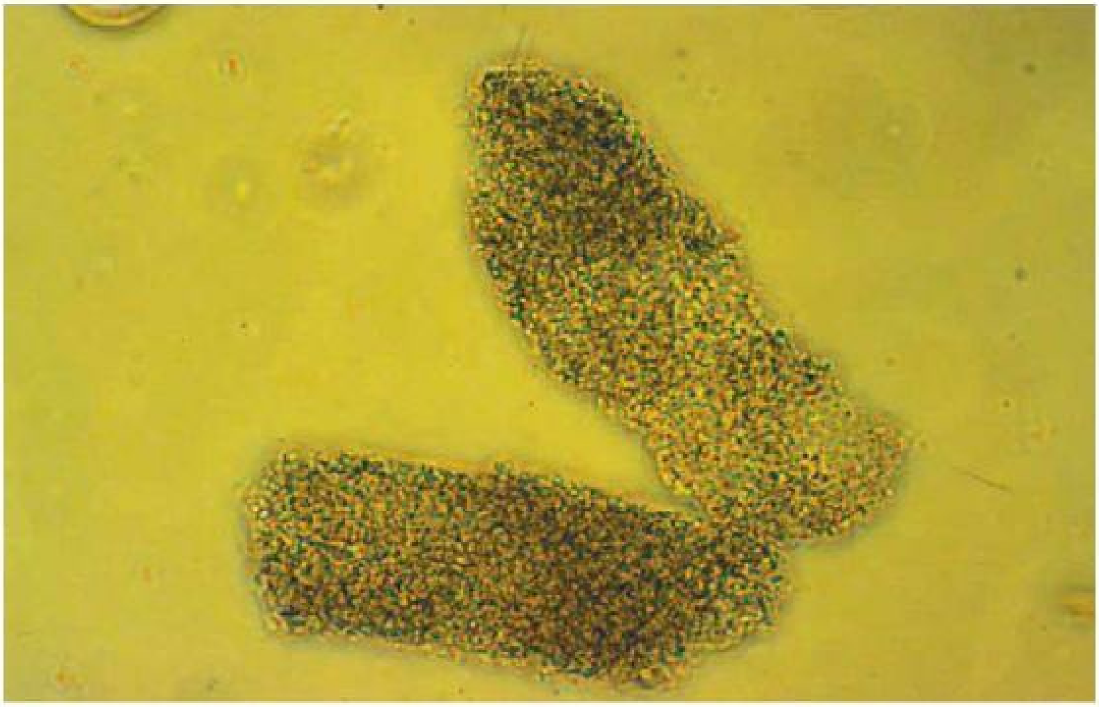

FIGURA 62e.36 **Cilindros granulosos finos.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

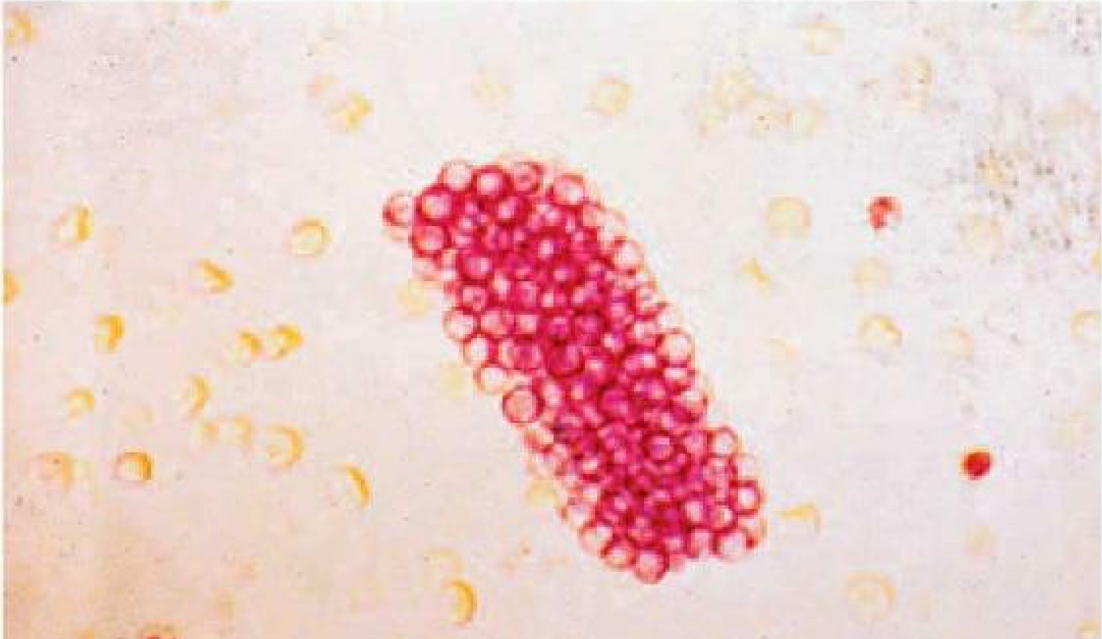

FIGURA 62e.37 **Cilindro eritrocitário.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

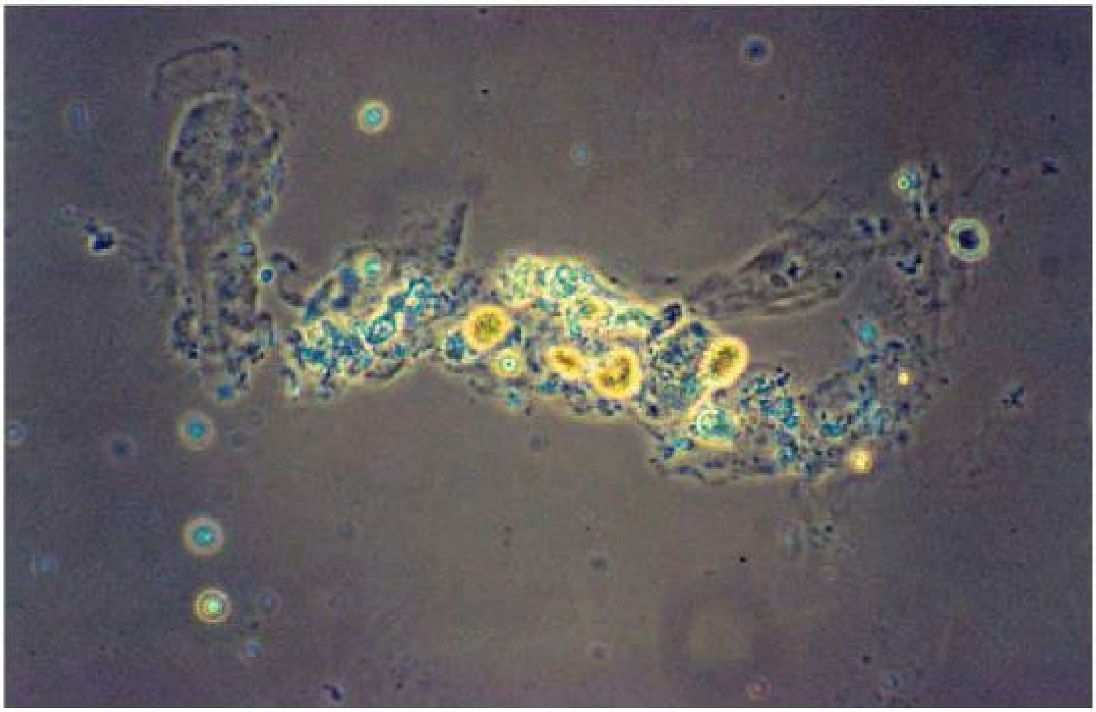

FIGURA 62e.38 **Cilindro leucocitário.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

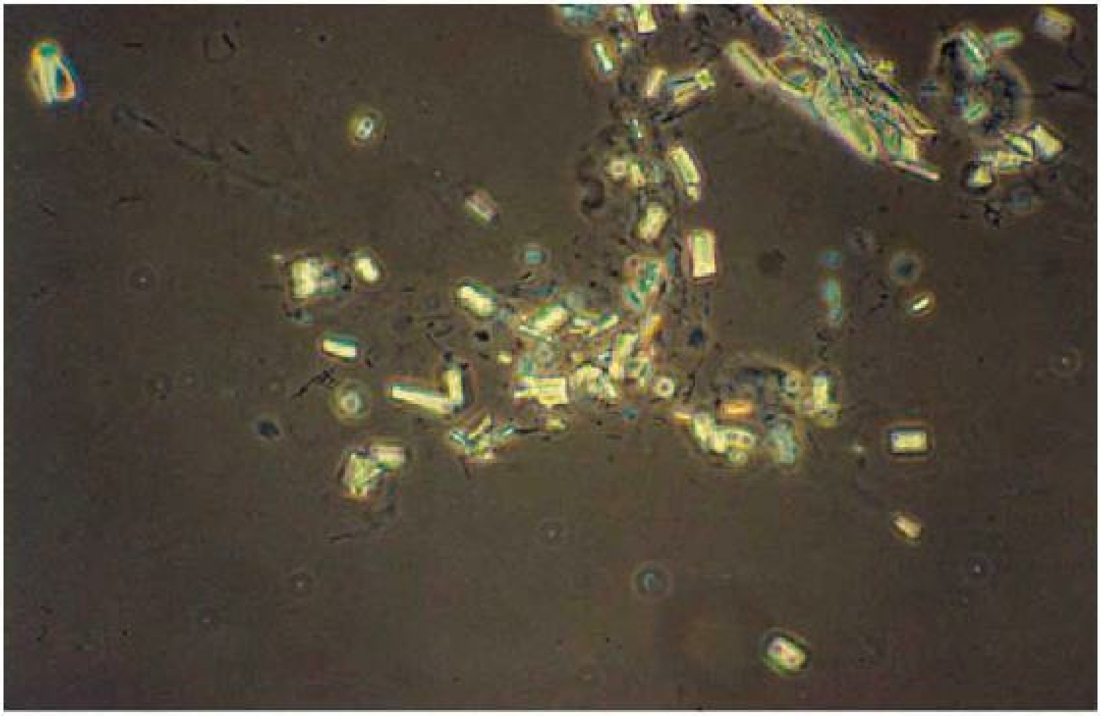

FIGURA 62e.39 **Cristais de fosfato triplo.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

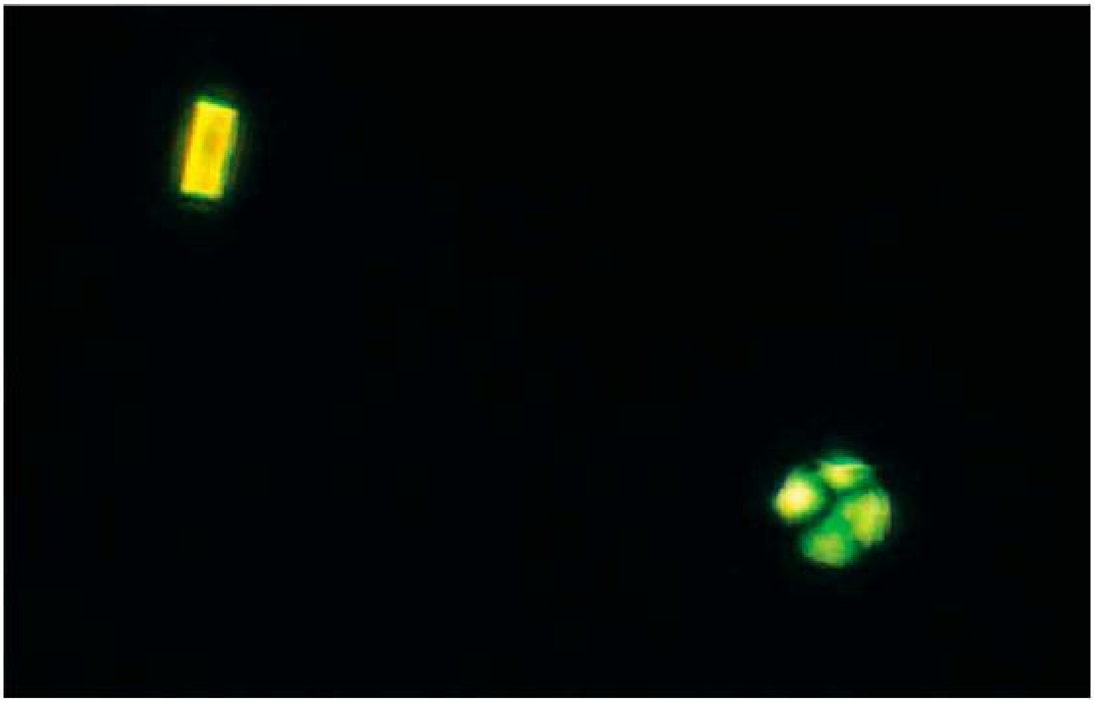

FIGURA 62e.40 **Formação de “cruz de malta” em um corpo gorduroso oval.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

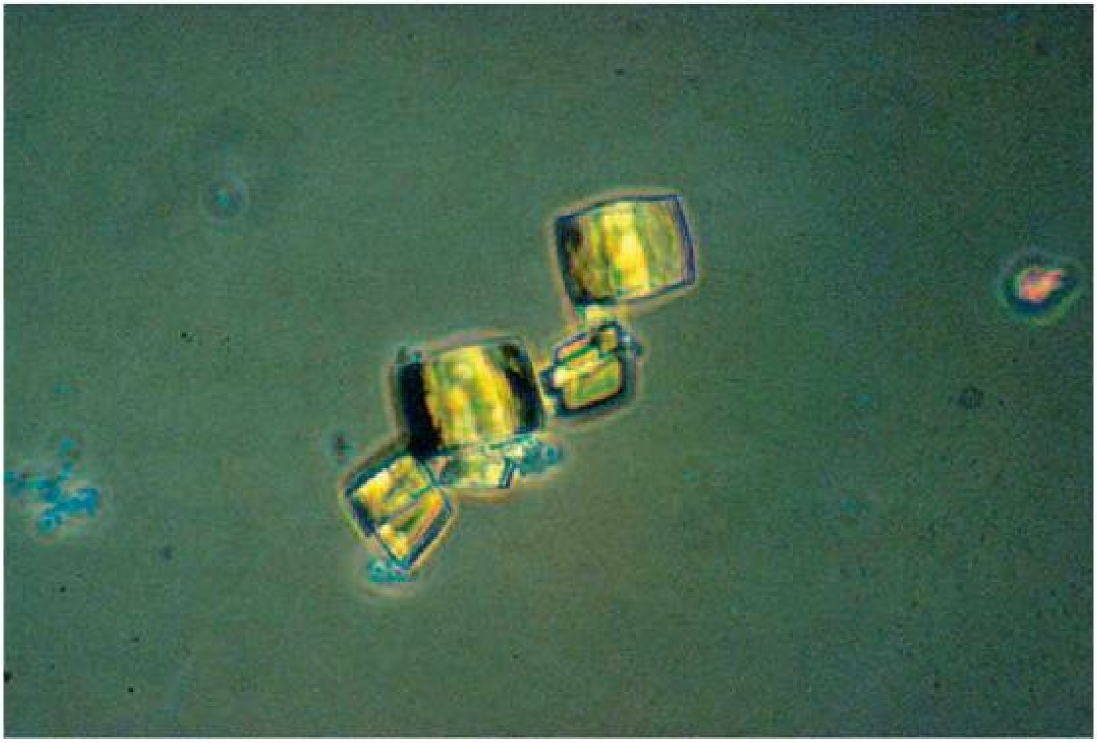

FIGURA 62e.41 **Cristais de ácido úrico.** *(ABF/Vanderbilt Collection.)*

63

Distúrbios hidreletrolíticos

David B. Mount

SÓDIO E ÁGUA

COMPOSIÇÃO DOS LÍQUIDOS CORPORAIS

A água é o componente mais abundante no organismo, representando cerca de 50% do peso corporal nas mulheres e 60% nos homens. A água corporal total é distribuída em dois compartimentos principais: 55-75% são intracelulares [líquido intracelular (LIC)] e 25-45% são extracelulares (líquido extracelular [LEC]). O LEC ainda se subdivide nos espaços intravascular (água plasmática) e extravascular (intersticial) em uma razão de 1:3. O movimento de líquido entre os espaços intravascular e intersticial ocorre através da parede capilar e é determinado pelas forças de Starling, isto é, pela pressão hidráulica capilar e pressão coloidosmótica. O gradiente de pressão hidráulica transcapilar ultrapassa o gradiente de pressão oncótica correspondente, favorecendo, assim, o movimento do ultrafiltrado de plasma para o espaço extravascular. O retorno do líquido para o compartimento intravascular ocorre através do fluxo linfático.

A concentração de solutos ou partículas de um líquido é conhecida como sua osmolalidade, sendo expressa em miliosmóis por quilograma de água (mOsm/kg). A água difunde-se facilmente através da maioria das membranas celulares até atingir um equilíbrio osmótico (osmolalidade do LEC = osmolalidade do LIC). É notável observar que as composições de solutos extracelulares e intracelulares diferem de modo considerável em virtude da atividade de vários transportadores, canais e bombas de membrana impulsionadas pelo ATP. As principais partículas do LEC são o Na^+ e seus ânions que o acompanham, o Cl^- e o HCO_3^-, enquanto o K^+ e os ésteres de fosfato orgânico (ATP, fosfato de creatina e fosfolipídeos) constituem os osmóis predominantes do LIC. Os solutos restritos ao LEC ou ao LIC determinam a "tonicidade" ou osmolalidade efetiva desse compartimento. Determinados solutos, em particular a ureia, não contribuem para os deslocamentos da água através da maioria das membranas e, por esse motivo, são conhecidos como *osmóis inefetivos*.

Balanço hídrico A secreção de vasopressina, a ingestão de água e o transporte renal de água colaboram para manter a osmolalidade dos líquidos corporais entre 280 e 295 mOsm/kg nos humanos. A vasopressina (AVP) é sintetizada em neurônios magnocelulares no hipotálamo, cujos axônios distais se projetam para a hipófise posterior ou neuro-hipófise, a partir da qual a AVP é liberada na circulação. Uma rede de neurônios "osmorreceptores" centrais, que inclui os próprios neurônios magnocelulares que expressam a AVP, detecta a osmolalidade circulante através de canais de cátions não seletivos, ativados por estiramento. Esses neurônios osmorreceptores são ativados ou inibidos por elevações e reduções modestas da osmolalidade circulante respectivamente; a ativação leva à liberação de AVP e à sensação de sede.

A secreção de AVP é estimulada à medida que a osmolalidade sistêmica aumenta acima de um nível limiar de cerca de 285 mOsm/kg, acima do qual aparece uma relação linear entre a osmolalidade e a AVP circulante **(Fig. 63.1)**. A sede e, em consequência, a ingestão de água também são ativadas em um nível de cerca de 285 mOsm/kg, acima do qual existe um aumento linear equivalente na intensidade da sede percebida como função da osmolalidade circulante. As alterações no volume sanguíneo e na pressão arterial também constituem estímulos diretos para a liberação de AVP e para a sensação de sede, porém com um perfil de resposta menos sensível. Talvez de maior relevância clínica para a fisiopatologia da homeostase da água seja o volume de LEC, que modula acentuadamente a relação entre a osmolalidade circulante e a liberação de AVP, de modo que a hipovolemia diminui o limiar osmótico e aumenta a inclinação da curva de resposta à osmolalidade, enquanto a *hipervolemia* possui o efeito oposto, elevando o limiar osmótico e reduzindo a inclinação da curva de resposta **(Fig. 63.1)**. Notavelmente, a AVP possui meia-vida na circulação de apenas 10-20 minutos; por conseguinte, alterações no volume de LEC e/ou na osmolalidade circulante podem afetar rapidamente a homeostase da água. Além do estado de volume, diversos estímulos "não osmóticos" exercem efeitos ativadores potentes sobre os neurônios osmossensíveis e sobre a liberação de AVP, incluindo náusea, angiotensina II intracerebral, serotonina e múltiplos fármacos.

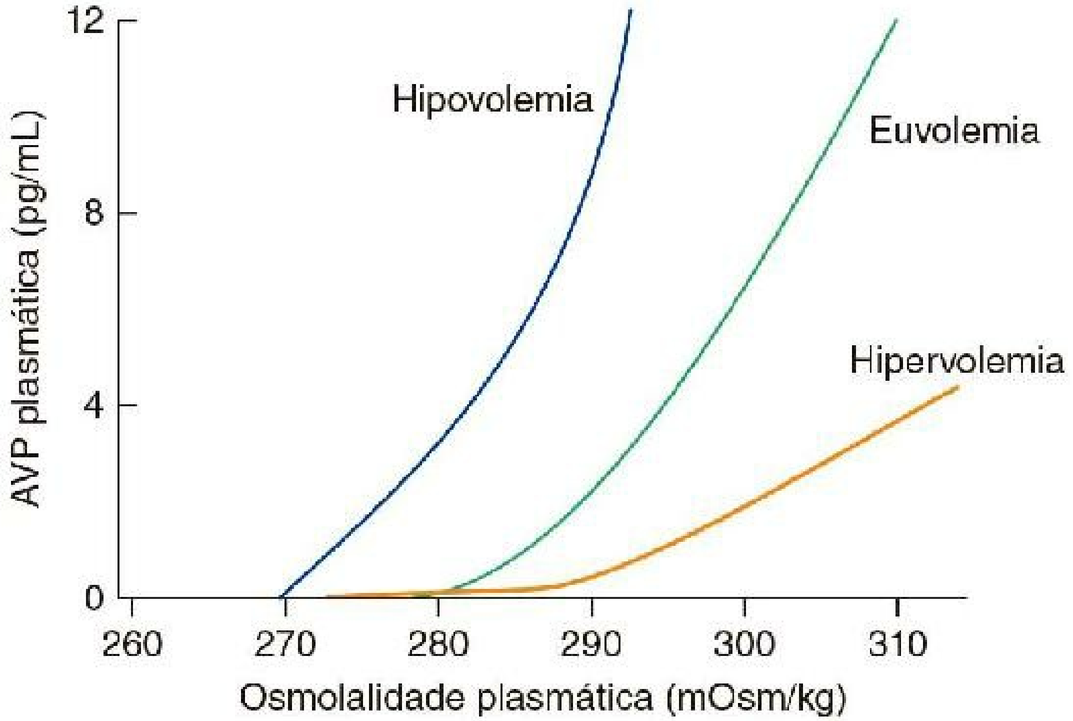

FIGURA 63.1 Níveis circulantes de vasopressina (AVP) em resposta a alterações na osmolalidade. A AVP plasmática torna-se detectável em indivíduos sadios euvolêmicos em um limiar de cerca de 285 mOsm/kg, acima do qual existe uma relação linear entre a osmolalidade e a AVP circulante. A resposta da vasopressina à osmolalidade é fortemente modulada pelo estado de volume. Por conseguinte, o limiar osmótico é ligeiramente mais baixo na hipovolemia, com uma curva de resposta mais inclinada; a hipervolemia reduz a sensibilidade dos níveis circulantes de AVP à osmolalidade.

A excreção ou a retenção de água sem eletrólitos pelos rins são moduladas pelos níveis circulantes de AVP. A AVP atua sobre os receptores tipo V_2 no ramo ascendente espesso da alça de Henle e células principais do ducto coletor (DC), aumentando os níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPc) e ativando a fosforilação de múltiplas proteínas de transporte dependente de proteína-quinase A (PKA). A ativação do transporte de Na^+-Cl^- e K^+ dependente de AVP e PKA pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle (TALH, de *thick ascending limb of Henle's loop*) constitui um fator-chave no mecanismo de contracorrente (Fig. 63.2). O mecanismo de contracorrente aumenta, por fim, a osmolalidade intersticial na medula interna do rim, impulsionando a absorção de água através do DC renal. Entretanto, o transporte de água, sal e solutos pelos segmentos tanto proximais quanto distais do néfron participa no mecanismo de concentração renal (Fig. 63.2). O transporte de água através dos canais de água aquaporina-1 apicais e basolaterais no ramo descendente delgado da alça de Henle está, portanto, envolvido, bem como a absorção passiva de Na^+-Cl^- pelo ramo ascendente delgado, por meio dos canais de cloreto CLC-K1 apicais e basolaterais e do transporte de Na^+ paracelular. Por sua vez, o transporte renal de ureia desempenha um importante papel na geração do gradiente osmótico medular e na capacidade de excretar água livre de solutos, em condições de aporte de proteína tanto alto quanto baixo **(Fig. 63.2)**.

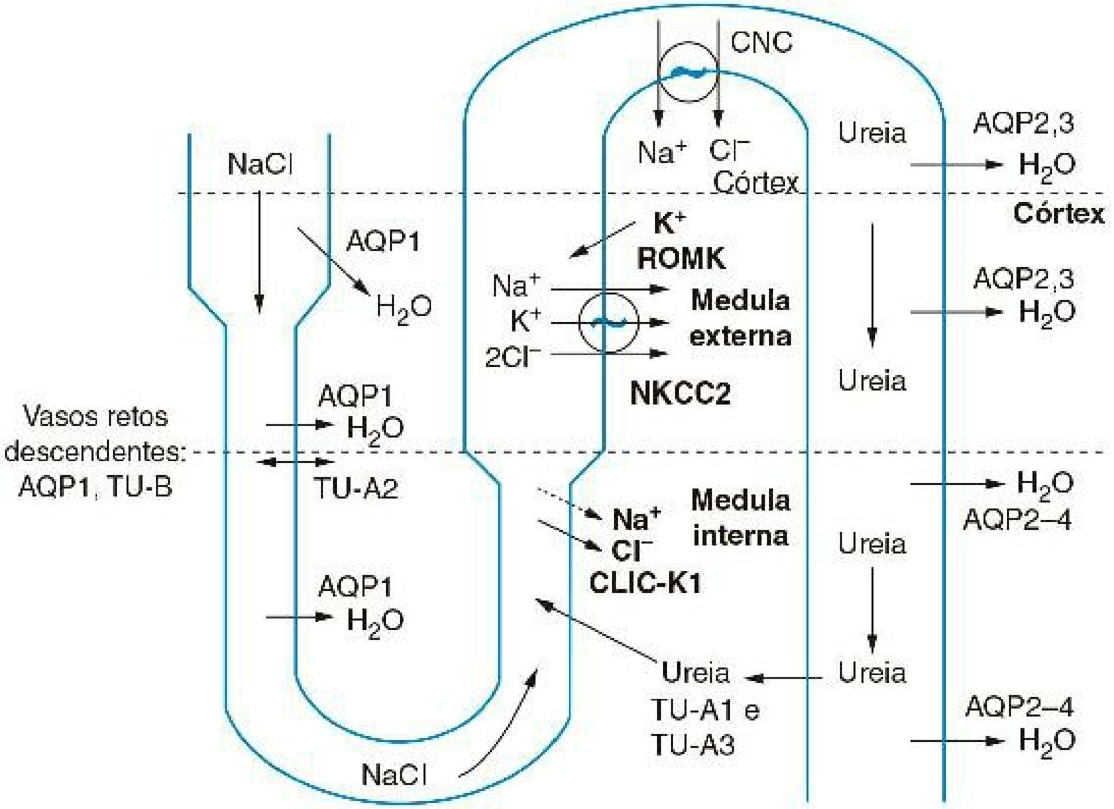
CNC
Na^+ Cl^-
Córtex
Ureia
AQP2,3
H_2O
Córtex
NaCl
AQP1
H_2O
K^+
ROMK
Na^+
K^+
$2Cl^-$
Medula
externa
NKCC2
AQP2,3
H_2O
Ureia
Vasos retos
descendentes:
AQP1, TU-B
AQP1
H_2O
TU-A2
Na^+
Cl^-
CLIC-K1
Medula
interna
Ureia
H_2O
AQP2–4
AQP1
H_2O
Ureia
TU-A1 e
TU-A3
Ureia
AQP2–4
H_2O
NaCl

FIGURA 63.2 O mecanismo de concentração renal. O transporte de água, sal e solutos pelos segmentos proximal e distal do néfron participa no mecanismo de concentração renal (ver o texto para detalhes). Esquema mostrando a localização das principais proteínas de transporte envolvidas; uma alça de Henle está ilustrada *à esquerda*, e um ducto coletor, *à direita*. AQP, aquaporina; CLC-K1, canal de cloreto; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, canal de K^+ da medula externa renal; TU, transportador de ureia. *(Utilizada, com autorização, de JM Sands: Molecular approaches to urea transporters. J Am Soc Nephrol 13:2795, 2002.)*

A fosforilação do canal de água de aquaporina-2 induzida pela AVP e dependente de PKA nas células principais estimula a inserção de canais de água ativos na luz do DC, resultando em absorção transepitelial de água ao longo do gradiente osmótico medular **(Fig. 63.3)**. Em condições “antidiuréticas”, com aumento da AVP circulante, os rins reabsorvem a água filtrada pelo glomérulo, equilibrando a osmolalidade através do epitélio do DC para excretar uma urina “concentrada” hipertônica (com osmolalidade de até 1.200 mOsm/kg). Na ausência de AVP circulante, a inserção de canais de aquaporina-2 e a absorção de água através do DC são essencialmente abolidas, resultando na secreção de uma urina diluída hipotônica (com osmolalidade tão baixa quanto 30-50 mOsm/kg). A maioria dos distúrbios da homeostase da água está associada a anormalidades nessa “via comum final”, por exemplo, redução ou ausência de inserção de canais de água de aquaporina-2 ativos na membrana das células principais no diabetes insípido.

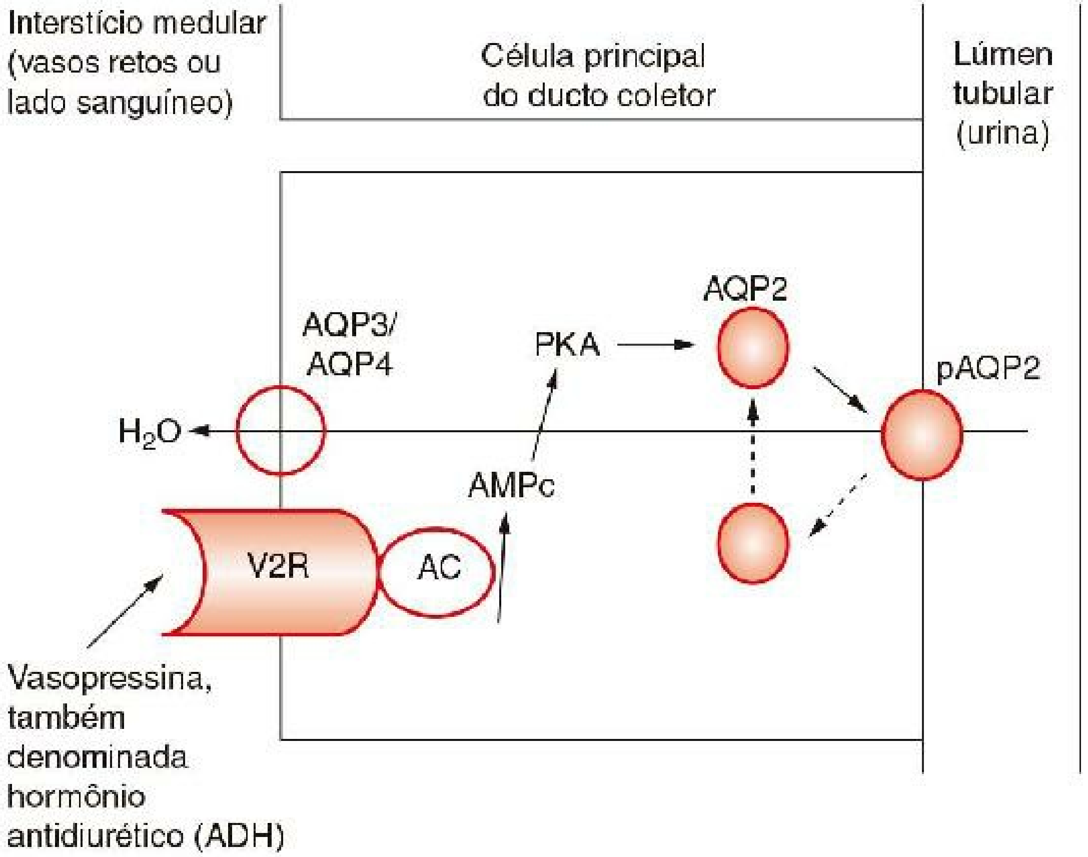
Interstício medular
(vasos retos ou
lado sanguíneo)
Célula principal
do ducto coletor
Lúmen
tubular
(urina)
AQP2
AQP3/
AQP4
PKA
pAQP2
H_2O
AMPc
V2R
AC
Vasopressina,
também
denominada
hormônio
antidiurético (ADH)

FIGURA 63.3 Vasopressina e regulação da permeabilidade à água no ducto coletor renal. A vasopressina liga-se ao receptor de vasopressina tipo 2 (V2R) na membrana basolateral das células principais, ativa a adenilil ciclase (AC), aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular e estimula a atividade da proteína-quinase A (PKA). As vesículas citoplasmáticas que transportam as proteínas do canal de água de aquaporina-2 (AQP) são inseridas na membrana luminal, em resposta à vasopressina, aumentando a permeabilidade dessa membrana à água. Quando a estimulação da vasopressina termina, os canais de água são recuperados por um processo endocítico, e a permeabilidade à água retorna a seu estado basal baixo. Os canais de água AQP3 e AQP4 são expressos na membrana basolateral e completam a via transcelular de reabsorção de água. pAQP2, aquaporina-2 fosforilada. *(De JM Sands, DG Bichet: Nephrogenic Diabetes Insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006, com autorização.)*

Manutenção da integridade circulatória arterial O sódio é bombeado ativamente para fora das células pela bomba de membrana Na^+/K^+-ATPase. Em consequência, 85-90% do Na^+ corporal são extracelulares, e o volume de LEC (VLEC) constitui uma função do conteúdo corporal total de Na^+. Por sua vez, a perfusão arterial e a integridade circulatória são determinadas pela retenção ou excreção renal de Na^+, além da modulação da resistência arterial sistêmica. Nos rins, o Na^+ é filtrado pelos glomérulos e, em seguida, é reabsorvido sequencialmente pelos túbulos renais. O cátion Na^+ é geralmente reabsorvido com o ânion cloreto (Cl^-), de modo que a homeostase do cloreto também afeta o VLEC. Em nível quantitativo, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 180 L/dia e níveis séricos de Na^+ de cerca de 140 m*M*, os rins filtram cerca de 25.200 mmol/dia de Na^+. Isso equivale a cerca de 1,5 kg de sal, o que ocuparia aproximadamente 10 vezes o espaço extracelular; 99,6% do Na^+-Cl^- filtrado precisam ser reabsorvidos para uma excreção de 100 m*M* por dia. Por conseguinte, a ocorrência de alterações mínimas na excreção renal de Na^+-Cl^- terá efeitos significativos sobre o VLEC, resultando em síndromes de edema ou hipovolemia.

Cerca de dois terços do Na^+-Cl^- filtrado são reabsorvidos pelo túbulo proximal renal por meio de mecanismos tanto paracelulares quanto transcelulares. Subsequentemente, o TALH reabsorve outros 25-30% de Na^+-Cl^- filtrado por meio do cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ apical, sensível à furosemida. O néfron distal adjacente sensível à aldosterona, que compreende o túbulo contorcido distal (TCD), o túbulo conector (TC) e o DC, é responsável pelo "controle fino" da excreção renal de Na^+-Cl^-. O cotransportador de Na^+-Cl^- (CNC) apical sensível aos tiazídicos reabsorve 5-10% do Na^+-Cl^- filtrado no TCD. As células principais no TC e no DC reabsorvem o Na^+ por meio de canais de Na^+ epiteliais (CENa) eletrogênicos sensíveis à amilorida; os íons Cl^- são reabsorvidos principalmente pelas células intercaladas adjacentes, por meio de troca apical de Cl^- (troca de Cl^--OH^- e Cl^--HCO_3^-, mediada pelo trocador de ânions SLC26A4) **(Fig. 63.4)**.

A reabsorção tubular renal de Na^+-Cl^- filtrado é regulada por múltiplos hormônios circulantes e parácrinos, além da atividade dos nervos renais. A angiotensina II ativa a reabsorção proximal de Na^+-Cl^-, assim como receptores adrenérgicos sob a influência da inervação simpática renal; em contrapartida, a dopamina gerada localmente exerce um efeito *natriurético*. A aldosterona ativa primariamente a reabsorção de Na^+-Cl^- no néfron distal sensível à aldosterona. Em particular, a aldosterona ativa o canal CENa nas células principais, induzindo a absorção de Na^+ e promovendo a excreção de K^+ **(Fig. 63.4)**.

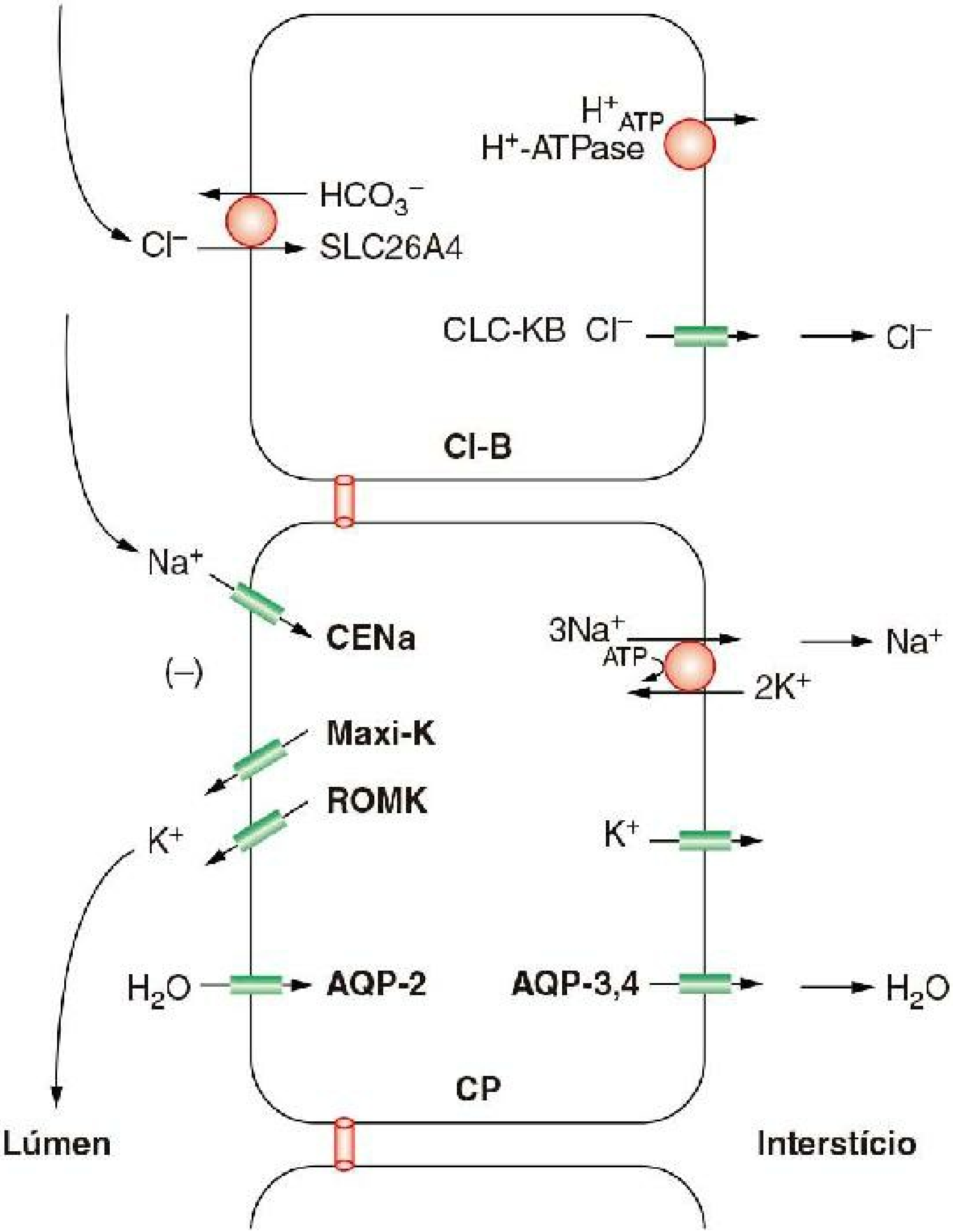
H+ ATP
H+-ATPase
HCO3−
Cl−
SLC26A4
CLC-KB Cl−
Cl−
Cl-B
Na+
CENa
(–)
3Na+
ATP
Na+
2K+
Maxi-K
ROMK
K+
K+
H2O
AQP-2
AQP-3,4
H2O
CP
Lúmen
Interstício

FIGURA 63.4 Transporte de sódio, de água e de potássio nas células principais (CP) e células intercaladas β (CI-B) adjacentes. A absorção de Na^+ através do canal epitelial de sódio (CENa) sensível à amilorida gera uma diferença de potencial negativa do lúmen, que impulsiona a excreção de K^+ através do canal secretor de K^+ apical ROMK (canal de K^+ da medula externa renal) e/ou do canal BK dependente de fluxo. O transporte de Cl^- transepitelial ocorre nas células intercaladas β adjacentes através dos canais de cloreto CLC basolaterais de troca de Cl^--HCO_3^- e Cl^--OH^- apical (trocador de ânions SLC26A4, também conhecido como pendrina). A água é absorvida

ao longo do gradiente osmótico pelas células principais, através da aquaporina-2 (AQP2) apical e aquaporina-3 e aquaporina-4 basolaterais **(Fig. 63.3)**.

A integridade da circulação é de suma importância para a perfusão e a função dos órgãos vitais. O "enchimento deficiente" da circulação arterial é detectado por receptores de pressão ventriculares e vasculares, resultando em ativação neuro-humoral (aumento do tônus simpático, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e aumento dos níveis circulantes de AVP), que aumenta sinergicamente a reabsorção renal de Na^+-Cl^-, a resistência vascular e a reabsorção renal de água. Isso ocorre no contexto do débito cardíaco diminuído, conforme observado em estados de hipovolemia, insuficiência cardíaca de baixo débito, diminuição da pressão oncótica e/ou aumento da permeabilidade capilar. Alternativamente, a vasodilatação arterial excessiva resulta em enchimento deficiente arterial *relativo,* levando à ativação neuro-humoral na defesa da perfusão tecidual. Essas respostas fisiológicas desempenham um importante papel em muitos dos distúrbios discutidos neste capítulo. Em particular, é importante reconhecer que a AVP atua na defesa da integridade da circulação, induzindo vasoconstrição, aumentando o tônus do sistema nervoso simpático, aumentando a retenção renal de água e de Na^+-Cl^- e modulando o reflexo barorreceptor arterial. Essas respostas envolvem, em sua maioria, a ativação dos receptores sistêmicos de AVP V_{1A}, porém a ativação concomitante dos receptores V_2 nos rins pode resultar em retenção renal de água e hiponatremia.

HIPOVOLEMIA

Etiologia A depleção de volume verdadeira ou hipovolemia refere-se, em geral, a um estado de perda concomitante de sal e de água, que leva à contração do VLEC. A perda de sal e de água pode ser de origem renal ou não renal.

CAUSAS RENAIS A perda urinária excessiva de água e Na^+-Cl^- constitui uma característica de várias condições. Uma carga filtrada elevada de solutos endógenos, como a glicose e a ureia, pode comprometer a reabsorção tubular de Na^+-Cl^- e de água, levando a uma diurese osmótica. O manitol exógeno, que frequentemente é utilizado para diminuir a pressão intracerebral, é filtrado pelos glomérulos, porém não é reabsorvido pelo túbulo proximal, causando, assim, uma diurese osmótica. Os diuréticos farmacológicos reduzem seletivamente a reabsorção de Na^+-Cl^- em locais específicos ao longo do néfron, resultando em aumento da excreção urinária de Na^+-Cl^-. Outros fármacos podem induzir natriurese como efeito colateral. Por exemplo, a acetazolamida pode inibir a absorção tubular proximal de Na^+-Cl^- por meio da inibição da anidrase carbônica; outros fármacos, como os antibióticos trimetoprima e pentamidina, inibem a reabsorção tubular distal de Na^+ através do canal CENa sensível à amilorida, levando à perda de Na^+-Cl^- na urina. Os defeitos hereditários nas proteínas de transporte renais também estão associados a uma reabsorção reduzida do Na^+-Cl^- filtrado e/ou da água. De modo alternativo, a deficiência de mineralocorticoides, a resistência aos mineralocorticoides ou a inibição do receptor de mineralocorticoides (MLR) podem reduzir a reabsorção de Na^+-Cl^- pelo néfron distal sensível à aldosterona. Por fim, a lesão tubulointersticial, como a que ocorre na nefrite intersticial, na lesão tubular aguda ou na uropatia obstrutiva, pode reduzir a absorção tubular distal de Na^+-Cl^- e/ou de água.

A excreção excessiva de água livre, isto é, de água sem eletrólitos, também pode levar à hipovolemia. Todavia, o efeito sobre o VLEC é habitualmente menos pronunciado, devido ao fato de que dois terços do volume de água perdida vêm do LIC. Ocorre excreção renal excessiva de água em condições de diminuição dos níveis circulantes de AVP ou de resistência renal à AVP (diabetes insípido central e nefrogênico, respectivamente).

CAUSAS EXTRARRENAIS As causas não renais de hipovolemia incluem perda de líquido pelo trato gastrintestinal, pele e sistema respiratório. O acúmulo de líquido em compartimentos teciduais específico, geralmente o interstício, o peritônio ou o trato gastrintestinal, também pode causar hipovolemia.

Cerca de 9 L de líquido entram diariamente no trato gastrintestinal, 2 L por ingestão e 7 L por secreção; quase 98% desse volume são absorvidos, de modo que a perda fecal de líquido diariamente é de apenas 100-200 mL. A redução da reabsorção gastrintestinal ou o aumento da secreção de líquido podem causar hipovolemia. Como as secreções gástricas apresentam pH baixo (concentração alta de H^+), enquanto as secreções biliares, pancreáticas e intestinais são alcalinas (concentração alta de HCO_3^-), os vômitos e a diarreia são frequentemente acompanhados de alcalose e acidose metabólicas, respectivamente.

A evaporação de água pela pele e pelo trato respiratório (as denominadas “perdas insensíveis”) constitui a principal via de perda de água livre de solutos, que é normalmente de 500-650 mL/dia nos adultos sadios. Essa perda evaporativa pode aumentar durante uma doença febril ou a exposição prolongada ao calor. A hiperventilação também pode aumentar as perdas insensíveis por meio do trato respiratório, particularmente em pacientes ventilados; a umidade do ar inspirado constitui outro fator determinante. Além disso, a atividade física e/ou a temperatura ambiente elevada aumentam as perdas insensíveis por meio do suor, que é hipotônico em relação ao plasma. A sudorese profusa sem reposição adequada de água e de Na^+-Cl^-, portanto, pode levar ao desenvolvimento de hipovolemia e hipertonicidade. Alternativamente, a reposição dessas perdas insensíveis com excesso de água livre, sem reposição adequada de eletrólitos, pode resultar em hiponatremia hipovolêmica.

O acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticial e/ou peritoneal também pode causar hipovolemia intravascular. Aumentos na permeabilidade vascular e/ou uma redução da pressão oncótica (hipoalbuminemia) alteram as forças de Starling, resultando em "terceiro espaço" excessivo do VLEC. Isso ocorre na síndrome séptica, em queimaduras, na pancreatite, na hipoalbuminemia nutricional e na peritonite. De modo alternativo, a hipovolemia distributiva pode resultar do acúmulo de líquido dentro de compartimentos específicos, por exemplo, na luz intestinal em caso de obstrução gastrintestinal ou íleo. A hipovolemia também pode ocorrer após hemorragia extracorpórea ou após hemorragia significativa em um espaço passível de expansão, como, por exemplo, o retroperitônio.

Avaliação diagnóstica A etiologia da hipovolemia é habitualmente estabelecida por meio de cuidadosa história clínica. Os sintomas de hipovolemia são inespecíficos e consistem em fadiga, fraqueza, sede e tontura postural; os sinais e sintomas mais graves incluem oligúria, cianose, dor abdominal e torácica e confusão mental ou obnubilação. Os distúrbios eletrolíticos associados podem causar outros sintomas, por exemplo, fraqueza muscular em pacientes com hipopotassemia. Ao exame, a redução do turgor cutâneo e as mucosas orais secas constituem marcadores menos que ideais de diminuição do VLEC em pacientes adultos; os sinais mais confiáveis de hipovolemia consistem em diminuição da pressão venosa jugular (PVJ), taquicardia ortostática (aumento de > 15-20 batimentos/min na posição ortostática) e hipotensão ortostática (queda de > 10-20 mmHg da pressão arterial em posição ortostática). A perda mais pronunciada de líquido resulta em choque hipovolêmico, com hipotensão, taquicardia, vasoconstrição periférica e hipoperfusão periférica; esses pacientes podem apresentar cianose periférica, extremidades frias, oligúria e alteração do estado mental.

Os exames de bioquímica de rotina podem revelar aumento dos níveis sanguíneos de ureia e creatinina, refletindo a diminuição da TFG. A creatinina constitui a medida mais confiável de TFG, visto que os níveis de ureia podem ser influenciados por um aumento da reabsorção tubular ("azotemia pré-renal"), aumento da geração de ureia nos estados catabólicos, hiperalimentação ou sangramento gastrintestinal, e/ou diminuição da produção de ureia no aporte reduzido de proteínas. No choque hipovolêmico, as provas de função hepática e os biomarcadores cardíacos podem revelar evidências de isquemia hepática e isquemia cardíaca, respectivamente. A bioquímica de rotina e/ou a gasometria podem revelar evidências de distúrbios do equilíbrio acidobásico. Por exemplo, a perda de bicarbonato devido à doença diarreica constitui uma causa muito comum de acidose metabólica; alternativamente, pacientes com choque hipovolêmico grave podem desenvolver acidose láctica, com *anion gap* elevado.

A resposta neuro-humoral à hipovolemia estimula um aumento na reabsorção tubular renal de Na^+ e de água. Por conseguinte, a concentração urinária de Na^+ típica é < 20 m*M* nas causas não renais de hipovolemia com osmolalidade urinária de > 450 mOsm/kg. A redução tanto da TFG quanto do aporte tubular distal de Na^+ pode causar um defeito na excreção renal de potássio, com elevação da concentração plasmática de K^+. Convém assinalar que os pacientes com hipovolemia e que apresentam alcalose hipoclorêmica devido à ocorrência de vômito, diarreia ou uso de diuréticos irão exibir uma concentração urinária de Na^+ de > 20 m*M* e pH urinário de > 7,0, devido ao aumento do HCO_3^- filtrado; nessa situação, a concentração urinária de Cl^- constitui um indicador mais acurado do estado de volume, e que a presença de níveis < 25 m*M* sugere hipovolemia. A concentração urinária de Na^+ está frequentemente > 20 m*M* em pacientes com causas *renais* de hipovolemia, como necrose tubular aguda; de forma semelhante, os pacientes portadores de diabetes insípido terão uma urina inapropriadamente diluída.

TRATAMENTO HIPOVOLEMIA

O tratamento da hipovolemia tem por objetivo restaurar a normovolemia e repor as perdas hídricas continuadas. A hipovolemia leve geralmente pode ser tratada com hidratação oral e retomada de uma dieta de manutenção normal. A hipovolemia mais grave exige hidratação intravenosa, e a escolha da solução irá depender da fisiopatologia de base. A solução salina isotônica “normal” (NaCl a 0,9%, 154 m*M* de Na^+) constitui o líquido de reanimação mais adequado para pacientes com natremia normal ou hiponatremia que apresentam hipovolemia grave; para essa finalidade, não foi demonstrada a superioridade das soluções de coloides, como a albumina intravenosa. Os pacientes com hipernatremia devem receber uma solução hipotônica, glicose a 5% se houve apenas perda hídrica (como no diabetes insípido) ou solução salina hipotônica (1/2 ou 1/4 da solução salina normal) caso tenha ocorrido perda de água e de Na^+-Cl^-. Os pacientes com perda de bicarbonato e acidose metabólica, conforme observado frequentemente na diarreia, devem receber bicarbonato por via intravenosa, na forma de solução isotônica (150 mEq de Na^+-HCO_3^- em glicose a 5%) ou de solução de bicarbonato mais hipotônica em glicose ou solução salina diluída. Os pacientes que apresentam hemorragia grave ou anemia devem receber transfusões de hemácias evitando aumentar o hematócrito além de 35%.

DISTÚRBIOS DO SÓDIO

Os distúrbios na concentração sérica de Na^+ são causados por anormalidades na homeostase da água, que levam a alterações na razão relativa entre Na^+ e água corporal. O aporte de água e os níveis circulantes de AVP constituem os dois efetores essenciais na defesa da osmolalidade sérica; a ocorrência de defeitos em um desses mecanismos de defesa ou em ambos é responsável pela maioria dos casos de hiponatremia e hipernatremia. Em contrapartida, as anormalidades na homeostase do sódio por si só levam a um déficit ou excesso do conteúdo corporal total de Na^+-Cl^-, um determinante essencial do VLEC e da integridade da circulação. Notavelmente, o estado de volume também modula a liberação de AVP pela neuro-hipófise, de modo que a hipovolemia está associada a níveis circulantes mais elevados do hormônio em cada nível de osmolalidade sérica. De forma semelhante, nas causas "hipervolêmicas" de enchimento arterial deficiente, como, por exemplo, insuficiência cardíaca e cirrose, a ativação neuro-humoral está associada a um aumento dos níveis circulantes de AVP, resultando em retenção hídrica e hiponatremia. Por conseguinte, um conceito-chave nos distúrbios do sódio é que a concentração plasmática absoluta de Na^+ não fornece nenhuma informação sobre o estado de volume de determinado paciente, e isso precisa ser considerado na abordagem diagnóstica e terapêutica.

HIPONATREMIA

A hiponatremia, que é definida por uma concentração plasmática de Na^+ de < 135 m*M*, é um distúrbio muito comum, que acomete até 22% dos pacientes hospitalizados. Esse distúrbio resulta quase sempre de um aumento dos níveis circulantes de AVP e/ou sensibilidade renal aumentada à AVP, combinada com um aporte de água livre; uma exceção notável é a hiponatremia causada pelo baixo aporte de solutos (ver adiante). A fisiopatologia subjacente da resposta exagerada ou "inapropriada" à AVP difere em pacientes com hiponatremia, em função de seu VLEC. Por conseguinte, a hiponatremia é subdividida, para diagnóstico, em três grupos, dependendo da história clínica e do estado de volume, isto é, "hipovolêmica", "euvolêmica" e "hipervolêmica" **(Fig. 63.5)**.

Hiponatremia hipovolêmica A hipovolemia provoca uma acentuada ativação neuro-humoral, com consequente aumento dos níveis circulantes de AVP. A elevação dos níveis circulantes de AVP ajuda a preservar a pressão arterial por meio dos receptores V_{1A} vasculares e barorreceptores e aumenta a reabsorção de água por meio dos receptores V_2 renais. A ativação dos receptores V_2 pode levar à hiponatremia na situação de aporte aumentado de água livre. As causas não renais de hiponatremia hipovolêmica incluem perda GI (p. ex., vômitos, diarreia, drenagem com sonda) e perda insensível (sudorese, queimaduras) de Na^+-Cl^- a e água, na ausência de reposição oral adequada; a concentração urinária de Na^+ é geralmente < 20 m*M*. Notavelmente, esses pacientes podem ser classificados clinicamente como euvolêmicos, e apenas a redução da concentração urinária de Na^+ indica a causa da hiponatremia. Com efeito, uma concentração urinária de Na^+ de < 20 m*M*, na ausência de uma causa de hiponatremia hipervolêmica, indica uma rápida elevação da concentração plasmática de Na^+ em resposta à solução salina normal intravenosa; nesse contexto, a solução salina induz, portanto, uma diurese aquosa enquanto os níveis circulantes de AVP declinam rapidamente.

As causas *renais* de hiponatremia hipovolêmica compartilham uma perda inapropriada de Na^+-Cl^- na urina, com consequente depleção de volume e elevação dos níveis circulantes de AVP; a concentração urinária de Na^+ é geralmente de > 20 m*M* **(Fig. 63.5)**. A deficiência de aldosterona circulante e/ou seus efeitos renais podem levar à hiponatremia na insuficiência suprarrenal primária e em outras causas de hipoaldosteronismo; a presença de hiperpotassemia e de hiponatremia em um paciente hipotenso e/ou hipovolêmico com alta concentração urinária de Na^+ (muito acima de 20 m*M*) deve sugerir fortemente esse diagnóstico. As nefropatias perdedoras de sal podem levar ao desenvolvimento de hiponatremia quando o aporte de sódio está reduzido, devido ao comprometimento da função tubular renal; as causas típicas incluem nefropatia de refluxo, nefropatias intersticiais, uropatia pós-obstrutiva, doença cística medular e fase de recuperação da necrose tubular aguda. Os diuréticos tiazídicos causam hiponatremia por meio de diversos mecanismos, incluindo polidipsia e depleção de volume induzida por diuréticos. Notavelmente, os tiazídicos não inibem o mecanismo de concentração renal, de modo que os níveis circulantes de AVP exercem um efeito integral sobre a retenção renal de água. Em contrapartida, os diuréticos de alça, que estão associados menos frequentemente à ocorrência de hiponatremia, inibem a absorção de Na^+-Cl^- e de K^+ pelo TALH, atenuando o mecanismo de contracorrente e reduzindo a capacidade de concentração da urina. A excreção aumentada de um soluto pouco ou não reabsorvível e osmoticamente ativo também pode levar à depleção de volume e à hiponatremia; as causas importantes incluem glicosúria, cetonúria (p. ex., na inanição ou na cetoacidose diabética ou alcoólica) e bicarbonatúria (p. ex., na acidose tubular renal ou alcalose metabólica, em que a bicarbonatúria associada resulta em perda de Na^+).

Por fim, a síndrome cerebral perdedora de sal constitui uma causa rara de hiponatremia hipovolêmica, caracterizada por hiponatremia com hipovolemia clínica e natriurese inapropriada em associação com doença intracraniana; os distúrbios associados consistem em hemorragia subaracnóidea, traumatismo cranioencefálico, craniotomia, encefalite e meningite. A distinção com a síndrome de antidiurese inapropriada, que é mais comum, é de importância crucial, visto que a perda cerebral de sal normalmente responde à reposição agressiva de Na^+-Cl^-.

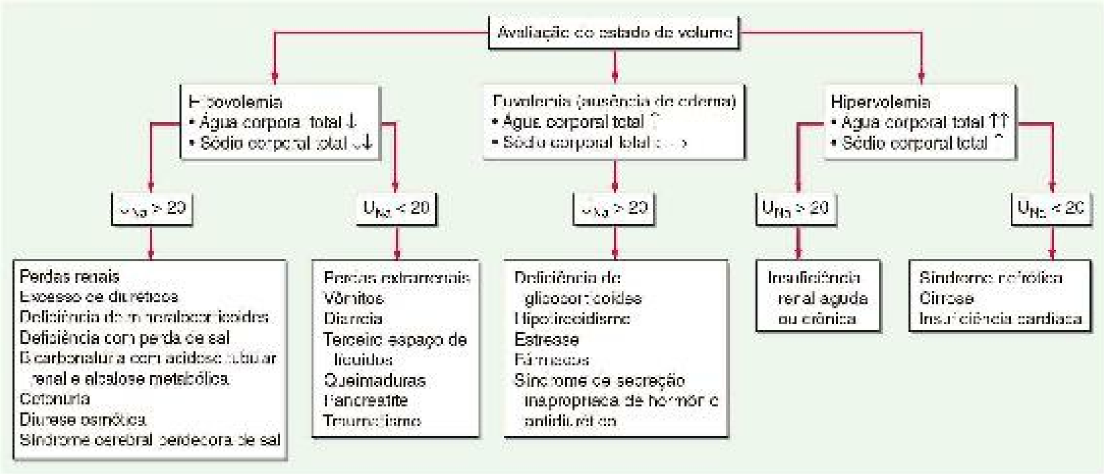
Avaliação do estado de volume
Hipovolemia
• Água corporal total ↓
• Sódio corporal total ↓↓
Euvolemia (ausência de edema)
• Água corporal total ↑
• Sódio corporal total ↔
Hipervolemia
• Água corporal total ↑↑
• Sódio corporal total ↑
$U_{Na} > 20$
$U_{Na} < 20$
$U_{Na} > 20$
$U_{Na} > 20$
$U_{Na} < 20$
Perdas renais
Excesso de diuréticos
Deficiência de mineralocorticoides
Deficiência com perda de sal
Bicarbonatúria com acidose tubular renal e alcalose metabólica
Cetonúria
Diurese osmótica
Síndrome cerebral perdedora de sal
Perdas extrarrenais
Vômitos
Diarreia
Terceiro espaço de líquidos
Queimaduras
Pancreatite
Traumatismo
Deficiência de glicocorticoides
Hipotireoidismo
Estresse
Fármacos
Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Insuficiência renal aguda ou crônica
Síndrome nefrótica
Cirrose
Insuficiência cardíaca

FIGURA 63.5 Abordagem diagnóstica para a hiponatremia. *(De S Kumar, T Berl: Diseases of water metabolism, in Atlas of Diseases of the Kidney, RW Schrier [ed]. Philadelphia, Current Medicine, Inc, 1999; com autorização.)*

Hiponatremia hipervolêmica Os pacientes com hiponatremia hipervolêmica desenvolvem aumento do Na^+-Cl^- corporal total, acompanhado de um aumento proporcionalmente *maior* da água corporal total, com consequente redução da concentração plasmática de Na^+. À semelhança da hiponatremia hipovolêmica, os distúrbios responsáveis podem ser separados pelo efeito exercido sobre a concentração urinária de Na^+, entre os quais a insuficiência renal aguda ou crônica caracteristicamente associada a um aumento na concentração urinária de Na^+ (Fig. 63.5). A fisiopatologia da hiponatremia nos distúrbios edematosos ávidos de sódio (insuficiência cardíaca congestiva [ICC], cirrose e síndrome nefrótica) assemelha-se àquela da hiponatremia hipovolêmica, exceto que o enchimento arterial e a integridade da circulação estão diminuídos, devido aos fatores etiológicos específicos (p. ex., disfunção cardíaca na ICC e vasodilatação periférica na cirrose). Em geral, a concentração urinária de Na^+ está muito baixa, isto é, < 10 m*M*, mesmo após hidratação com solução salina normal; esse estado de avidez de Na^+ pode ser obscurecido pela terapia diurética. O grau de hiponatremia fornece um índice indireto da ativação neuro-humoral associada e constitui um importante indicador de prognóstico na hiponatremia hipervolêmica.

Hiponatremia euvolêmica A hiponatremia euvolêmica pode ocorrer no hipotireoidismo moderado a grave, com correção após a obtenção de um estado eutireóideo. A hiponatremia grave também pode constituir uma consequência da insuficiência suprarrenal secundária devido a doença hipofisária; enquanto o déficit de aldosterona circulante na insuficiência suprarrenal primária provoca hiponatremia *hipovolêmica,* a deficiência predominante de glicocorticoides na insuficiência suprarrenal secundária está associada à hiponatremia *euvolêmica.* Os glicocorticoides exercem um efeito de *feedback* negativo sobre a liberação de AVP pela neuro-hipófise, de modo que a reposição de hidrocortisona nesses pacientes normaliza rapidamente a resposta da AVP à osmolalidade, reduzindo os níveis circulantes de AVP.

A síndrome de antidiurese inapropriada (SIAD) constitui a causa mais frequente de hiponatremia euvolêmica **(Quadro 63.1)**. O desenvolvimento de hiponatremia na SIAD exige um aporte de água livre, com aporte persistente na presença de osmolalidade sérica abaixo do limiar habitual para a sede; como se pode esperar, as curvas de limiar osmótico e de resposta osmótica para a sensação de sede são desviadas para baixo nos pacientes com SIAD. Foram reconhecidos quatro padrões distintos de secreção de AVP em pacientes com SIAD, independentemente da maior parte da causa subjacente. Em cerca um terço dos pacientes, ocorre secreção errática e desregulada de AVP, sem nenhuma correlação óbvia entre a osmolalidade sérica e os níveis circulantes de AVP. Outros pacientes são incapazes de suprimir a secreção de AVP na presença de osmolalidade sérica mais baixa, com uma curva de resposta normal a condições hiperosmolares; outros exibem um "*reset osmostat*", com limiar de osmolalidade mais baixo e curva de resposta osmótica desviada para a esquerda. Por fim, o quarto subgrupo consiste em pacientes que essencialmente não apresentam AVP circulante detectável, sugerindo um ganho de função na reabsorção renal de água ou a presença de uma substância antidiurética circulante que é distinta da AVP. Em alguns desses pacientes, foram descritas mutações com ganho de função de um único resíduo específico no receptor V_2 de AVP, levando à ativação constitutiva do receptor na ausência de AVP e SIAD "nefrogênica".

Em termos estritos, os pacientes com SIAD não são euvolêmicos, e sim apresentam expansão de volume subclínica devido à retenção de água e de Na^+-Cl^- induzida pela AVP. Os mecanismos de "escape da AVP" induzidos pelos aumentos sustentados da AVP servem para limitar o transporte tubular renal distal, preservando um estado moderadamente hipervolêmico em equilíbrio dinâmico. Com frequência, os níveis séricos de ácido úrico estão baixos (< 4 mg/dL) em pacientes com SIAD, em coerência com o transporte tubular proximal suprimido no contexto do transporte tubular distal aumentado de Na^+-Cl^- e de água. Em contrapartida, os pacientes com hiponatremia hipovolêmica frequentemente apresentam hiperuricemia, devido à ativação compartilhada do transporte tubular proximal de Na^+-Cl^- e de urato.

Causas comuns de SIAD incluem doença pulmonar (p. ex., pneumonia, tuberculose, derrame pleural) e doenças do sistema nervoso central (SNC) (p. ex., tumor, hemorragia subaracnóidea, meningite). A SIAD também ocorre em neoplasias malignas, mais comumente no carcinoma de pulmão de pequenas células (75% dos casos de SIAD associada à neoplasia maligna); cerca de 10% dos pacientes portadores desse tumor apresentam uma concentração plasmática de Na^+ de < 130 m*M* na apresentação. A

SIAD também constitui uma complicação comum de certos fármacos, mais frequentemente dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Outros fármacos podem potencializar o efeito renal da AVP sem exercer efeitos diretos sobre os níveis circulantes de AVP **(Quadro 63.1)**.

QUADRO 63.1 CAUSAS DA SÍNDROME DE ANTIDIURESE INAPROPRIADA (SIAD)

Doenças malignas	Distúrbios pulmonares	Distúrbios do sistema nervoso central	Fármacos e substâncias	Outras causas
Carcinoma Pulmão Pequenas células Mesotelioma Orofaringe Trato gastrintestinal Estômago Duodeno Pâncreas Trato geniturinário Ureter Bexiga Próstata Endométrio Timoma endócrino Linfomas Sarcomas Sarcoma de Ewing	Infecções Pneumonia bacteriana Pneumonia viral Abscesso pulmonar Tuberculose Aspergilose Asma Fibrose cística Insuficiência respiratória associada à ventilação com pressão positiva	Infecção Encefalite Meningite Abscesso cerebral Febre maculosa das Montanhas Rochosas Aids Sangramento e massas Hematoma subdural Hemorragia subaracnóidea Acidente vascular encefálico Tumores cerebrais Traumatismo craniencefálico Hidrocefalia Trombose do seio cavernoso Outros Esclerose múltipla Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Shy-Drager *Delirium tremens* Porfiria intermitente aguda	Fármacos que estimulam a liberação de AVP ou que aumentam a sua ação Clorpropamida ISRS Antidepressivos tricíclicos Clofibrato Carbamazepina Vincristina Nicotina Narcóticos Agentes antipsicóticos Ifosfamida Ciclofosfamida Anti-inflamatórios não esteroides MDMA (*ecstasy*) Análogos da AVP Desmopressina Ocitocina Vasopressina	Hereditárias (mutações com ganho de função no receptor V_2 de vasopressina) Idiopática Transiente Exercício de resistência (*endurance*) Anestesia geral Náusea Dor Estresse

Abreviações: AVP, vasopressina; MDMA; 3,4-metilenodioximetanfetamina; ISRS, inibidor seletivo da recaptação de serotonina.
Fonte: De DH Ellison, T Berl: Syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356:2064, 2007.

Baixa ingestão de solutos e hiponatremia Em certas ocasiões, pode ocorrer hiponatremia em pacientes com ingestão dietética muito baixa de solutos. Classicamente, isso é observado em alcoolistas cujo único nutriente é a cerveja, levando à designação diagnóstica de *potomania de cerveja*; a cerveja tem um teor muito baixo de proteína e de sal, contendo apenas 1-2 mM de Na^+. A síndrome também foi descrita em pacientes não alcoolistas com ingestão altamente restrita de solutos, devido a dietas com restrição de nutrientes, como, por exemplo, dietas vegetarianas extremas. Os pacientes com hiponatremia devido a uma baixa ingestão de solutos geralmente apresentam uma osmolalidade urinária muito baixa (< 100-200 mOsm/kg) com concentração urinária de Na^+ de < 10-20 m*M*. A anormalidade fundamental reside no aporte dietético inadequado de solutos; a excreção urinária reduzida de solutos limita a excreção de água, de modo que surge hiponatremia após uma polidipsia relativamente modesta. Não foram relatados níveis de AVP em pacientes com potomania de cerveja, porém o esperado é que estejam suprimidos ou rapidamente suprimidos com hidratação salina; isso concorda com a correção muito rápida da concentração plasmática de Na^+ que pode ser observada na hidratação salina. A retomada de uma dieta normal e/ou a hidratação salina também corrigem o déficit causador na excreção urinária de solutos, de modo que, nos pacientes com potomania de cerveja, ocorre normalmente uma correção imediata da concentração plasmática de Na^+ após internação.

Manifestações clínicas da hiponatremia A hiponatremia induz edema celular generalizado, em consequência do movimento de água ao longo do gradiente osmótico do LEC hipotônico para o LIC. Os sintomas de hiponatremia são principalmente neurológicos, refletindo o desenvolvimento de edema cerebral dentro de um crânio rígido. A resposta inicial do SNC à hiponatremia aguda consiste em elevação da pressão intersticial, levando a um desvio do LEC e dos solutos do espaço intersticial para o líquido cerebrospinal e, em seguida, para a circulação sistêmica. Esse processo é acompanhado de um efluxo dos principais íons intracelulares, Na^+, K^+, e Cl^-, das células cerebrais. Ocorre desenvolvimento de encefalopatia hiponatrêmica aguda quando esses mecanismos reguladores de volume são sobrepujados por rápida diminuição da tonicidade, resultando em edema cerebral agudo. Os sintomas iniciais podem consistir em náusea, cefaleia e vômitos. Entretanto, pode haver uma rápida evolução das complicações graves, incluindo atividade convulsiva, herniação do tronco encefálico, coma e morte. Uma importante complicação da hiponatremia aguda é a insuficiência respiratória normocápnica ou hipercápnica; a hipoxemia associada pode amplificar a lesão neurológica. Nesse contexto, a insuficiência respiratória normocápnica é geralmente causada por edema pulmonar "neurogênico", não cardiogênico, com pressão encunhada da artéria pulmonar normal.

A hiponatremia sintomática aguda é uma emergência clínica, que ocorre em diversos contextos específicos **(Quadro 63.2)**. As mulheres, particularmente antes da menopausa, têm muito mais tendência do que os homens a desenvolver encefalopatia e sequelas neurológicas graves. Com frequência, a hiponatremia aguda tem um componente iatrogênico, por exemplo, quando são administrados líquidos intravenosos hipotônicos a pacientes no pós-operatório com aumento dos níveis circulantes de AVP. De forma semelhante, a hiponatremia associada ao exercício, que representa um importante problema clínico em maratonas e outras provas de resistência (*endurance*) foi associada a um aumento "não osmótico" da AVP circulante e a uma ingestão excessiva de água livre. As drogas recreacionais *Molly* e *ecstasy*, que compartilham um ingrediente ativo (MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina) causam uma indução rápida e potente de sede e da AVP, levando ao desenvolvimento de hiponatremia aguda grave.

QUADRO 63.2 **CAUSAS DE HIPONATREMIA AGUDA**

- Iatrogênica
  - Pós-operatória: mulheres na pré-menopausa
  - Líquidos hipotônicos com causa de ↑ vasopressina
  - Irrigação com glicina: RTUP, cirurgia de útero
  - Preparação para colonoscopia
- Instituição recente de tiazídicos
- Polidipsia
- Ingestão de MDMA (*ecstasy*, *Molly*)
- Induzida por exercício
- Multifatorial, p. ex., tiazídicos e polidipsia

Abreviações: MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina; RTUP, ressecção transuretral da próstata.

A hiponatremia crônica persistente resulta em um efluxo de osmólitos orgânicos (creatina, betaína, glutamato, mioinositol e taurina) das células cerebrais; essa resposta diminui a osmolalidade intracelular e o gradiente osmótico, favorecendo a entrada de água. Essa redução dos osmólitos intracelulares torna-se, em grande parte, completa dentro de 48 horas, o período de tempo que define clinicamente a hiponatremia crônica; essa definição temporal é de considerável importância no tratamento da hiponatremia (ver adiante). A resposta celular à hiponatremia crônica não protege totalmente os pacientes dos sintomas, que podem incluir vômitos, náusea, confusão e convulsões, habitualmente com concentrações plasmáticas de Na^+ de < 125 m*M*. Mesmo os pacientes considerados "assintomáticos" podem exibir defeitos cognitivos e da marcha sutis, que desaparecem com a correção da hiponatremia; notavelmente, a hiponatremia "assintomática" crônica aumenta o risco de quedas. A hiponatremia crônica também aumenta o risco de fraturas ósseas, devido à disfunção neurológica associada e à redução da densidade óssea associada à hiponatremia. Por conseguinte, todas as tentativas devem ser envidadas para corrigir a concentração plasmática de Na^+ de maneira segura em pacientes com hiponatremia crônica, mesmo na ausência de sintomas francos (ver seção sobre o tratamento da hiponatremia, adiante).

O tratamento da hiponatremia crônica é significativamente complicado pela assimetria da resposta celular à correção da concentração plasmática de Na^+. Especificamente, o *reacúmulo* de osmólitos orgânicos pelas células cerebrais é atenuado e tardio à medida que a osmolalidade aumenta após a correção da hiponatremia, resultando, algumas vezes, em perda degenerativa dos oligodendrócitos e desenvolvimento de uma síndrome de desmielinização osmótica (SDO). A correção demasiado rápida da hiponatremia (> 8-10 m*M* em 24 horas ou 18 m*M* em 48 horas) também está associada a uma ruptura na integridade da barreira hematencefálica, possibilitando a entrada de mediadores imunes que podem contribuir para a desmielinização. Classicamente, as lesões da SDO afetam a ponte, uma estrutura em que o atraso no reacúmulo osmolitos osmóticos é particularmente pronunciado; clinicamente, os pacientes com mielinólise pontina central podem apresentar, dentro de 1 dia ou mais após a correção excessiva da hiponatremia, paraparesia ou tetraparesia, disfagia, disartria, diplopia, "síndrome do encarceramento" e/ou perda da consciência. Outras regiões do encéfalo também podem estar acometidas na SDO, mais comumente em associação a lesões da ponte, porém isoladamente, em certas ocasiões; por ordem de frequência, as lesões da mielinólise extrapontina podem ocorrer no cerebelo, corpo geniculado lateral, tálamo, putame e córtex cerebral ou subcórtex. Por conseguinte, a apresentação clínica da SDO pode variar em função da extensão e da localização da mielinólise extrapontina, com desenvolvimento de ataxia, mutismo, parkinsonismo, distonia e catatonia. Reduzir novamente a concentração plasmática de Na^+ após a sua correção excessivamente rápida pode impedir ou atenuar a SDO (ver seção sobre tratamento da hiponatremia, adiante). Entretanto, mesmo uma correção apropriadamente lenta pode estar associada à SDO, particularmente em pacientes com outros fatores de risco, que incluem alcoolismo, desnutrição, hipopotassemia e transplante de fígado.

Avaliação diagnóstica da hiponatremia A avaliação clínica dos pacientes com hiponatremia deve enfocar a causa subjacente, e a obtenção de uma história medicamentosa detalhada é particularmente crucial **(Quadro 63.1)**. É obrigatório proceder a uma cuidadosa avaliação clínica do estado de volume para a abordagem diagnóstica clássica da hiponatremia **(Fig. 63.5)**. Com frequência, a hiponatremia é multifatorial, particularmente quando grave; a avaliação clínica deve considerar *todas* as causas possíveis de excesso de AVP circulante, incluindo estado de volume, fármacos e presença de náusea e/ou dor. A obtenção de exames radiológicos também pode ser apropriada para verificar se os pacientes apresentam uma causa pulmonar ou do SNC para a hiponatremia. Uma radiografia de tórax de rastreamento pode não detectar a presença de carcinoma de pulmão de pequenas células; deve-se considerar a tomografia computadorizada (TC) do tórax em pacientes com alto risco desse tumor (p. ex., pacientes com história de tabagismo).

A avaliação laboratorial deve incluir a determinação da osmolalidade sérica para excluir a possibilidade de pseudo-hiponatremia, que é definida como a coexistência de hiponatremia com tonicidade plasmática normal ou aumentada. A maioria dos laboratórios clínicos mede as concentrações plasmáticas de Na^+ em amostras diluídas com eletrodos automáticos íon-sensíveis, sendo a diluição corrigida pela pressuposição de que o plasma consiste em 93% de água. Esse fator de correção pode não ser acurado em pacientes com pseudo-hiponatremia, devido à hiperlipidemia e/ou hiperproteinemia extremas, nas quais os lipídeos ou as proteínas do soro compreendem uma maior porcentagem do volume plasmático. A osmolalidade medida também deve ser convertida na osmolalidade efetiva (tonicidade) ao subtrair a concentração de ureia medida (dividindo por 5,6, se o resultado for expresso em mg/dL); os pacientes com hiponatremia apresentam uma osmolalidade efetiva de < 275 mOsm/kg.

Os níveis sanguíneos elevados de ureia e de creatinina nos exames de bioquímica de rotina também podem indicar uma disfunção renal como causa potencial da hiponatremia, enquanto a hiperpotassemia pode sugerir insuficiência suprarrenal ou hipoaldosteronismo. O nível sérico de glicose também deve ser determinado; a concentração plasmática de Na^+ cai em cerca de 1,6-2,4 m*M* para cada aumento de 100 mg/dL da glicose, devido ao efluxo de água das células induzido pela glicose; essa hiponatremia "verdadeira" desaparece após a correção da hiperglicemia. Deve-se efetuar também uma dosagem do ácido úrico sérico; enquanto os pacientes com fisiologia do tipo SIAD normalmente irão apresentar hipouricemia (nível sérico de ácido úrico < 4 mg/dL), aqueles com depleção de volume frequentemente terão hiperuricemia. No contexto clínico apropriado, deve-se avaliar também a função tireoidea, suprarrenal e hipofisária; o hipotireoidismo e a insuficiência suprarrenal secundária à insuficiência hipofisária constituem causas importantes de hiponatremia euvolêmica, enquanto a insuficiência suprarrenal primária provoca hiponatremia hipovolêmica. É necessário efetuar um teste de estimulação com cosintropina para avaliar a insuficiência suprarrenal primária.

Os eletrólitos e a osmolalidade da urina são exames fundamentais na avaliação inicial da hiponatremia. Uma concentração urinária de Na^+ de < 20-30 m*M* é compatível com hiponatremia hipovolêmica, na ausência clínica de síndrome de avidez de Na^+ hipervolêmica, como ICC **(Fig. 63.5)**. Por outro lado, os pacientes com SIAD normalmente excretam uma urina com concentração de Na^+ que é > 30 m*M*. Todavia, pode haver uma superposição substancial dos valores das concentrações urinárias de Na^+ em pacientes com SIAD e com hiponatremia hipovolêmica, particularmente no indivíduo idoso; o "padrão de referência" final para o diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica consiste na demonstração da correção da concentração plasmática de Na^+ após hidratação com solução salina normal. Os pacientes com hiponatremia associada ao uso de tiazídicos também podem apresentar uma concentração urinária de Na^+ mais alta do que o esperado, bem como outros achados sugestivos de SIAD; o diagnóstico de SIAD nesses pacientes deve ser adiado até 1-2 semanas após a interrupção do tiazídico. A obtenção de uma osmolalidade urinária de < 100 mOsm/kg sugere polidipsia; uma osmolalidade urinária de > 400 mOsm/kg indica que o excesso de AVP está desempenhando um papel mais predominante, enquanto valores intermediários são mais compatíveis com uma fisiopatologia multifatorial (p. ex., excesso de AVP com componente significativo de polidipsia). Os pacientes com hiponatremia devido a uma diminuição do aporte de solutos (potomania de cerveja) geralmente apresentam concentrações urinárias de $Na^+ < 20$ m*M* e osmolalidade urinária na faixa de < 100 até um pouco acima de 200. Por fim, a determinação da concentração urinária de K^+ é necessária para calcular a razão dos eletrólitos na urina-plasma, que é útil para prever a resposta à restrição hídrica (ver seção sobre o tratamento da hiponatremia adiante).

TRATAMENTO HIPONATREMIA

O tratamento da hiponatremia é orientado por três considerações principais. Em primeiro lugar, a urgência e as metas do tratamento são determinadas pela presença e/ou gravidade dos sintomas. Os pacientes com hiponatremia aguda **(Quadro 63.2)** apresentam sintomas que podem incluir desde cefaleia, náusea e/ou vômitos até convulsões, obnubilação e herniação central; os pacientes com hiponatremia crônica de > 48 horas de duração têm menos tendência a ter sintomas graves. Em segundo lugar, os pacientes com hiponatremia crônica correm risco de SDO se a concentração plasmática de Na^+ for corrigida em > 8-10 m*M* dentro das primeiras 24 horas e/ou em > 18 m*M* nas primeiras 48 horas. Em terceiro lugar, a resposta a determinadas intervenções, como solução salina hipertônica, solução salina isotônica e antagonistas da AVP, pode ser altamente imprevisível, de modo que é obrigatório proceder a um monitoramento frequente das concentrações plasmáticas de Na^+ durante a terapia corretiva.

Uma vez estabelecida a urgência na correção da concentração plasmática de Na^+ e instituída a terapia apropriada, o enfoque deve ser para o tratamento ou a correção da causa subjacente. Os pacientes com hiponatremia euvolêmica devido a SIAD, hipotireoidismo ou insuficiência suprarrenal secundária irão responder ao tratamento bem-sucedido da causa subjacente, com elevação das concentrações plasmáticas de Na^+. Entretanto, nem todas as causas de SIAD são imediatamente reversíveis, exigindo o uso de terapia farmacológica para aumentar a concentração plasmática de Na^+ (ver adiante). A hiponatremia hipovolêmica responde à hidratação intravenosa com solução salina isotônica, com rápida redução dos níveis circulantes de AVP e diurese aquosa vigorosa; pode ser necessário reduzir a velocidade da correção se a história clínica sugerir que a hiponatremia é crônica, isto é, se ela tiver mais de 48 horas de duração (ver adiante). A hiponatremia hipervolêmica em consequência de ICC frequentemente responde ao tratamento da miocardiopatia subjacente, por exemplo, após instituição ou intensificação da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA). Por fim, os pacientes com hiponatremia devido à potomania de cerveja e baixa ingestão de solutos respondem muito rapidamente à solução salina intravenosa e ao reinício de uma dieta normal. Notavelmente, os pacientes com potomania de cerveja correm risco muito alto de desenvolver SDO, devido à hipopotassemia associada, alcoolismo, desnutrição e alto risco de correção excessiva da concentração plasmática de Na^+.

A privação de água tem sido, há muito tempo, a base da terapia para a hiponatremia crônica. Entretanto, os pacientes que excretam água livre com quantidade mínima de eletrólitos necessitam de restrição hídrica agressiva; os pacientes com SIAD podem ter muita dificuldade em tolerar esse tratamento, visto que a sua sede também é inapropriadamente estimulada. A razão dos eletrólitos na urina-plasma ($[Na^+] + [K^+]$ urinárias/$[Na^+]$ plasmática) pode ser utilizada como rápido indicador de excreção de água isenta de eletrólitos **(Quadro 63.3)**; os pacientes com uma razão > 1 devem ser submetidos a uma restrição mais agressiva (< 500 mL/dia), aqueles com uma razão de cerca de 1 devem ter uma restrição de 500-700 mL/dia, enquanto a restrição de pacientes com razão < 1 deve ser de < 1 L/dia. Nos pacientes hipopotassêmicos, a reposição de potássio serve para aumentar a concentração plasmática de Na^+, visto que a concentração plasmática de Na^+ constitui uma função tanto do Na^+ intercambiável quanto do K^+ intercambiável dividido pela água corporal total; uma consequência é que reposição de K^+ tem o potencial de corrigir excessivamente a concentração plasmática de Na^+, mesmo na ausência de solução salina hipertônica. A concentração plasmática de Na^+ também tende a responder a um aumento no consumo dietético de solutos, o que aumenta a capacidade de excretar água livre; todavia o uso de comprimidos orais de ureia e/ou sal para essa finalidade geralmente não é prático ou não é bem tolerado.

QUADRO 63.3 **TRATAMENTO DA HIPERNATREMIA**

Déficit de água

1. Estimar a água corporal total (ACT): 50% do peso corporal nas mulheres e 60% nos homens
2. Calcular o déficit de água livre: $[(Na^+ - 140)/140] \times ACT$
3. Administrar o valor correspondente ao déficit no decorrer de 48-72 h, evitando diminuir a concentração plasmática de Na^+ em > 10 m*M*/24 h

Perdas hídricas vigentes

4. Calcular a depuração de água livre, C_eH_2O:

$$C_eH_2O = V \times \left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}}\right)$$

onde V é o volume urinário; U_{Na} é a $[Na^+]$ urinária; U_K é a $[K^+]$ urinária; e P_{Na} é a $[Na^+]$ plasmática

Perdas insensíveis

5. Cerca de 10 mL/kg por dia – menos que isso se o paciente for submetido à ventilação mecânica; mais se estiver febril

Total

6. Adicionar componentes para determinar o déficit hídrico e a perda hídrica vigente; corrigir o déficit de água durante 48-72 h e repor diariamente a perda de água. Evitar a correção da $[Na^+]$ plasmática em > 10 m*M*/dia

Os pacientes que não respondem ao tratamento com restrição hídrica, reposição de potássio e/ou aumento do consumo de solutos podem necessitar de terapia farmacológica para aumentar a concentração plasmática de Na^+. Muitos pacientes com

SIAD respondem à terapia combinada com furosemida oral, em uma dose de 20 mg, duas vezes ao dia (podem ser necessárias doses mais altas na insuficiência renal), e comprimidos orais de sal; a furosemida tem por objetivo inibir o mecanismo de contracorrente renal e atenuar a capacidade de concentração urinária, enquanto os comprimidos de sal neutralizam a natriurese associada ao uso de diuréticos. A demeclociclina, que é um potente inibidor das células principais, pode ser administrada a pacientes cujos níveis de Na não aumentam em resposta à furosemida e aos comprimidos de sais. Todavia, esse agente pode estar associado a uma redução da TFG, devido à natriurese excessiva e/ou toxicidade renal direta; seu uso deve ser evitado em pacientes cirróticos, em particular, que correm maior risco de nefrotoxicidade, devido ao acúmulo do fármaco.

Os antagonistas da AVP (vaptanas) mostram-se altamente efetivos na SIAD e na hiponatremia hipervolêmica, devido à insuficiência cardíaca ou cirrose, aumentando com segurança a concentração plasmática de Na^+, em virtude de seus efeitos “aquaréticos” (aumento da depuração de água livre). A maioria desses agentes antagoniza especificamente o receptor V_2 de AVP; a tolvaptana é, hoje, o único antagonista V_2 oral aprovado pela U.S. Food and Drug Administration. A conivaptana, a única vaptana intravenosa disponível, é um antagonista V_{1A}/V_2 misto, com risco modesto de hipotensão, devido à inibição do receptor V_{1A}. A terapia com vaptanas deve ser iniciada no ambiente hospitalar, com liberalização da restrição hídrica (> 2 L/dia) e monitoração rigorosa da concentração plasmática de Na^+. Embora esses fármacos estejam aprovados para o tratamento de todas as formas de hiponatremia, exceto a hipovolêmica e a aguda, as indicações clínicas não estão totalmente claras. A tolvaptana oral é, talvez, a mais apropriada para o tratamento da SIAD significativa e persistente (p. ex., no carcinoma de pulmão de pequenas células) que não responde à restrição hídrica e/ou à furosemida oral e comprimidos de sais. Foram relatadas anormalidades das provas de função hepática durante o tratamento crônico com tolvaptana, de modo que o uso desse fármaco deve ser restrito a < 1-2 meses.

O tratamento da hiponatremia sintomática aguda deve incluir uma solução salina hipertônica a 3% (513 m*M*) para elevação aguda da concentração de Na^+ em 1-2 m*M*/h, até um total de 4-6 m*M*; esse aumento modesto geralmente é suficiente para aliviar os sintomas agudos graves, quando as diretrizes corretivas para a hiponatremia crônica são, então, apropriadas (ver adiante). Foram desenvolvidas várias equações para estimar a velocidade de infusão necessária da solução salina hipertônica que tem uma concentração de Na^+-Cl^- de 513 m*M*. A abordagem tradicional consiste em calcular o déficit de Na^+, em que o déficit de Na^+ = 0,6 × peso corporal × (concentração plasmática alvo de Na^+ – concentração plasmática inicial de Na^+), seguido do cálculo da velocidade necessária. Independentemente do método utilizado para determinar a velocidade de administração, o aumento da concentração plasmática de Na^+ pode ser altamente imprevisível durante o tratamento com solução salina hipertônica, devido a rápidas mudanças da fisiologia subjacente; a concentração plasmática de Na^+ deve ser monitorada a cada 2-4 horas durante o tratamento, com alterações apropriadas no tratamento, baseadas na velocidade de mudança observada. A administração de oxigênio suplementar e o suporte ventilatório são de importância crítica na hiponatremia aguda, no caso em que os pacientes desenvolvem edema pulmonar agudo ou insuficiência respiratória hipercápnica. Os diuréticos de alça intravenosos ajudam a tratar o edema pulmonar agudo e também aumentam a excreção de água livre, interferindo no sistema de multiplicação por contracorrente renal. Os antagonistas da AVP *não* têm um papel aprovado no tratamento da hiponatremia aguda.

A velocidade de correção deve ser comparativamente lenta na hiponatremia *crônica* (< 8-10 m*M* nas primeiras 24 horas e < 18 m*M* nas primeiras 48 horas) de modo a evitar o desenvolvimento de SDO; uma velocidade-alvo menor é apropriada para pacientes com risco particular de SDO, como alcoolistas ou pacientes com hipopotassemia. Pode ocorrer correção excessiva da concentração plasmática de Na^+ quando os níveis de AVP se normalizam rapidamente; por exemplo, após tratamento de pacientes com hiponatremia hipovolêmica crônica com solução salina intravenosa ou após a reposição de glicocorticoides em pacientes com hipopituitarismo e insuficiência suprarrenal secundária. Ocorre correção excessiva em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com vaptanas; o risco aumenta se a ingestão de água não for liberada. Se houver correção excessiva da concentração plasmática de Na^+ após a terapia, seja com solução salina hipertônica, solução isotônica ou uma vaptana, a hiponatremia pode ser reinduzida com segurança ou estabilizada pela administração do *agonista* da AVP, o acetato de desmopressina (DDAVP), e/ou administração de água livre, geralmente soro glicosado a 5% por via intravenosa; a meta é impedir ou reverter o desenvolvimento de SDO. De modo alternativo, o tratamento de pacientes com hiponatremia pronunciada pode ser iniciado com a administração de DDAVP, duas vezes ao dia, para manter uma bioatividade constante da AVP, em associação com a administração de solução salina hipertônica para corrigir lentamente o sódio sérico de maneira mais controlada, reduzindo antecipadamente o risco de correção excessiva.

HIPERNATREMIA

Etiologia A hipernatremia é definida por aumento da concentração plasmática de Na^+ para > 145 m*M*. Apesar de ser consideravelmente menos comum do que a hiponatremia, a hipernatremia está, entretanto, associada a uma taxa de mortalidade de até 40-60%, principalmente devido à gravidade dos processos mórbidos subjacentes associados. A hipernatremia é habitualmente o resultado de um déficit combinado de água e eletrólitos, com perda de H_2O superior à perda de Na^+. Com menos frequência, a causa pode consistir na ingestão ou na administração iatrogênica de Na^+ em excesso, como, por exemplo, após administração IV de Na^+-Cl^- ou Na^+-HCO_3^- hipertônicos em excesso (Fig. 63.6).

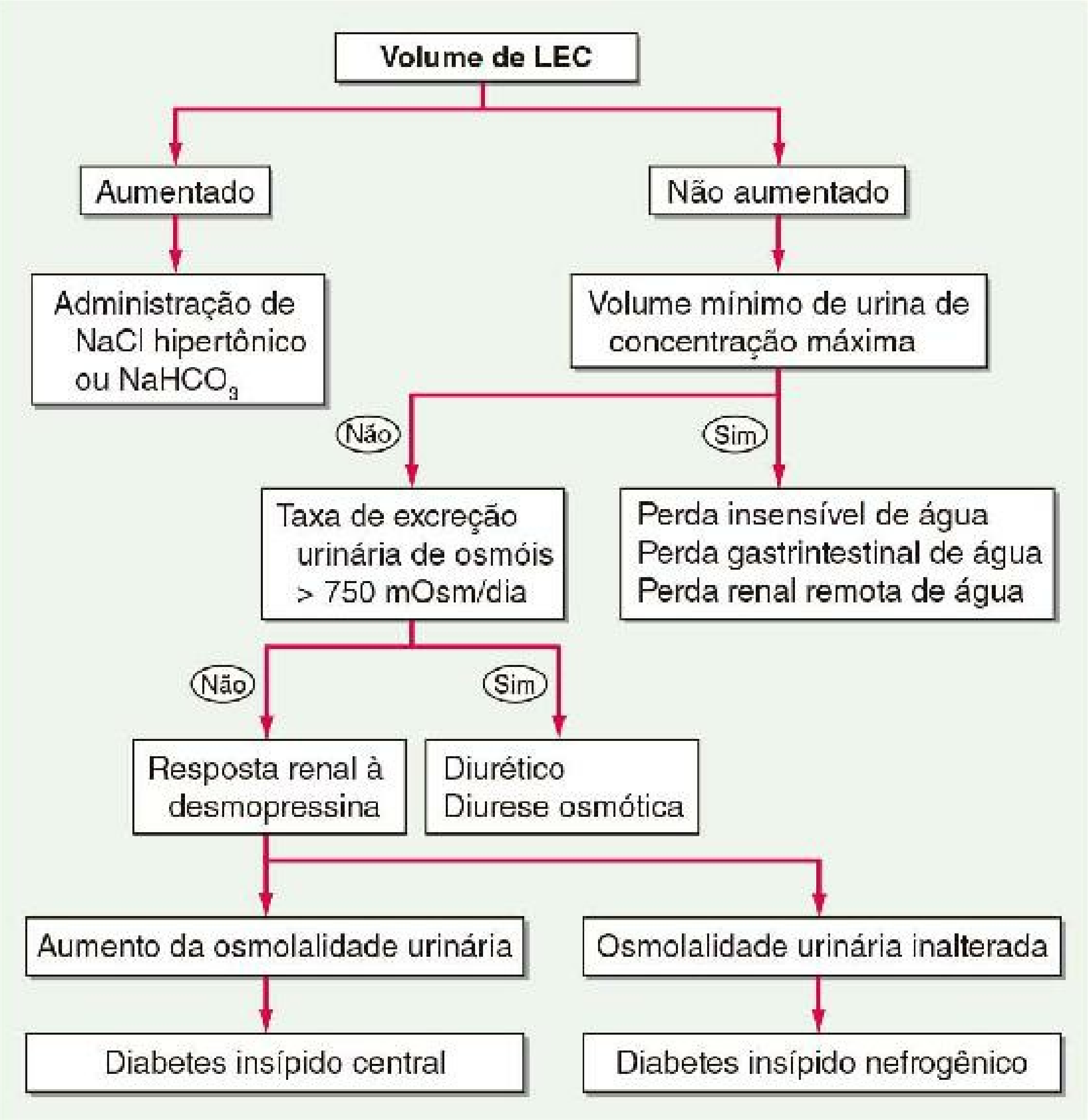
Volume de LEC
Aumentado
Não aumentado
Administração de NaCl hipertônico ou NaHCO3
Volume mínimo de urina de concentração máxima
Não
Sim
Taxa de excreção urinária de osmóis > 750 mOsm/dia
Perda insensível de água
Perda gastrintestinal de água
Perda renal remota de água
Não
Sim
Resposta renal à desmopressina
Diurético
Diurese osmótica
Aumento da osmolalidade urinária
Osmolalidade urinária inalterada
Diabetes insípido central
Diabetes insípido nefrogênico

FIGURA 63.6 Abordagem diagnóstica para a hipernatremia. LEC, líquido extracelular.

Os indivíduos idosos com diminuição da sede e/ou acesso reduzido a líquidos correm maior risco de desenvolver hipernatremia. Os pacientes com hipernatremia podem, raramente, exibir um defeito central na função osmorreceptora do hipotálamo, com uma mistura de diminuição da sede e redução da secreção de AVP. As causas desse diabetes insípido adípsico incluem tumor primário ou metastático, oclusão ou ligadura da artéria comunicante anterior, traumatismo, hidrocefalia e inflamação.

Pode-se observar o desenvolvimento de hipernatremia após a perda de água tanto por via renal quanto por vias não renais. As perdas insensíveis de água podem aumentar na presença de febre, exercício, exposição ao calor, queimaduras graves ou ventilação mecânica. A diarreia, por sua vez, constitui a causa gastrintestinal mais comum de hipernatremia. De modo notável, a diarreia osmótica e a gastrenterite viral costumam produzir fezes com Na^+ e $K^+ < 100$ m*M*, levando, assim, à perda de água e ao desenvolvimento de hipernatremia; em contrapartida, a diarreia secretora geralmente resulta em fezes isotônicas e, portanto, em hipovolemia, com ou sem hiponatremia hipovolêmica.

As causas comuns de perda renal de água incluem diurese osmótica secundária à hiperglicemia, excesso de ureia, diurese pós-obstrutiva ou manitol; esses distúrbios compartilham um aumento da excreção urinária de solutos e osmolalidade urinária (ver “Abordagem diagnóstica”, adiante). A hipernatremia em consequência de diurese aquosa ocorre no diabetes insípido (DI) central ou nefrogênico.

O DI nefrogênico (DIN) caracteriza-se pela resistência renal à AVP, que pode ser parcial ou completa (ver “Abordagem diagnóstica”, adiante). As causas genéticas incluem mutações com perda de função do receptor V_2 ligado ao X; as mutações no canal de água de aquaporina-2 sensível à AVP pode causar DIN autossômico dominante e autossômico recessivo, enquanto a deficiência recessiva do canal de água de aquaporina-1 provoca um defeito de concentração mais modesto **(Fig. 63.2)**. A hipercalcemia também pode causar poliúria e DIN; o cálcio sinaliza diretamente por meio do receptor sensor de cálcio para infrarregular o transporte de Na^+, K^+ e Cl^- pelo TALH e o transporte de água nas células principais, reduzindo, assim, a capacidade de concentração renal na hipercalcemia. Outra causa adquirida comum de DIN é a hipopotassemia, que inibe a resposta renal à AVP e infrarregula a expressão da aquaporina-2. Diversos fármacos podem causar DIN adquirido, em particular o lítio, a ifosfamida e vários agentes antivirais. O lítio provoca DIN por meio de múltiplos mecanismos, incluindo inibição direta da glicogênio sintase quinase-3 (GSK3) renal, uma quinase que se acredita ser o alvo farmacológico do lítio na doença bipolar; a GSK3 é necessária para a resposta das células principais à AVP. A entrada de lítio através do canal de Na^+, CENa, sensível à amilorida **(Fig. 63.4)** é necessária para o efeito do fármaco sobre as células principais, de modo que a terapia combinada com lítio e amilorida pode aliviar o DIN associado ao lítio. Todavia, o lítio forma cicatrizes tubulointesticiais crônicas e doença renal crônica depois de terapia prolongada, de maneira que os pacientes podem ter DIN persistente muito tempo depois de interromper o uso do medicamento, com benefícios terapêuticos reduzidos com o uso de amilorida.

Por fim, o DI gestacional constitui uma complicação rara do final da gravidez, em que o aumento na atividade de uma protease placentária circulante com atividade de “vasopressinase” leva a uma redução dos níveis circulantes de AVP e ao desenvolvimento de poliúria, frequentemente acompanhada de hipernatremia. O DDAVP constitui uma terapia efetiva para essa síndrome em virtude de sua resistência à enzima vasopressinase.

Manifestações clínicas A hipernatremia aumenta a osmolalidade do LEC, gerando um gradiente osmótico entre o LEC e o LIC, um efluxo de água intracelular e contração celular. À semelhança da hiponatremia, os sintomas de hipernatremia são predominantemente neurológicos. A alteração do estado mental constitui a manifestação mais comum, incluindo desde confusão leve e letargia até coma profundo. A súbita contração das células cerebrais na hipernatremia aguda pode resultar em hemorragia parenquimatosa ou subaracnóidea e/ou hematomas subdurais; entretanto essas complicações vasculares são encontradas principalmente em pacientes pediátricos e neonatais. A lesão osmótica das membranas musculares também pode levar à rabdomiólise hipernatrêmica. As células cerebrais acomodam-se para um aumento crônico da osmolalidade do LEC (> 48 horas) pela ativação de transportadores de membrana, que medeiam o influxo e o acúmulo intracelular de osmólitos orgânicos (creatina, betaína, glutamato, mioinositol e taurina). Isso resulta em aumento da água do LIC e normalização do volume do parênquima cerebral. Em consequência, os pacientes com hipernatremia *crônica* têm menos tendência a desenvolver comprometimento neurológico grave. Entretanto, a resposta celular à hipernatremia crônica predispõe esses pacientes ao desenvolvimento de edema cerebral e convulsões durante a hidratação excessivamente rápida (correção excessiva da concentração plasmática de Na^+ em > 10 m*M*/dia).

Abordagem diagnóstica A anamnese deve concentrar-se na presença ou ausência de sede, poliúria e/ou fonte extrarrenal de perda de água, como diarreia. O exame físico deve incluir um exame neurológico detalhado e uma avaliação do VLEC; os pacientes com déficit hídrico particularmente grande e/ou déficit combinado de eletrólitos e água podem apresentar hipovolemia, com redução da PVJ e ortostase. A documentação acurada do consumo diário de líquidos e do débito urinário também é de suma importância para o diagnóstico e o tratamento da hipernatremia.

Os exames laboratoriais devem incluir a determinação da osmolalidade do soro e da urina, além dos eletrólitos urinários. A resposta apropriada à hipernatremia e a uma osmolalidade sérica de > 295 mOsm/kg consiste em elevação dos níveis circulantes de AVP e excreção de baixos volumes (< 500 mL/dia) de urina com concentração máxima, isto é, urina com osmolalidade > 800 mOsm/kg; se esse for o caso, uma fonte extrarrenal de perda de água é o principal responsável pelo desenvolvimento de hipernatremia. Muitos pacientes com hipernatremia apresentam poliúria; se a diurese osmótica for o fator responsável, com excreção excessiva de Na^+-Cl^-, glicose e/ou ureia, a excreção diária de solutos será de > 750-1.000/dia (> 15 mOsm/kg de água corporal por dia) **(Fig. 63.6)**. Com mais frequência, os pacientes com hipernatremia e poliúria apresentam diurese aquosa predominante, com excreção excessiva de urina diluída hipotônica.

A diferenciação adequada entre causas nefrogênicas e centrais de DI exige a medição da resposta da osmolalidade urinária ao DDAVP, combinada com a determinação dos níveis circulantes de AVP na presença de hipertonicidade. Por definição, os pacientes com hipernatremia basal são hipertônicos, com estímulo adequado para a liberação de AVP pela neuro-hipófise. Por conseguinte, diferentemente dos pacientes com poliúria que apresentam valores normais ou reduzidos da concentração plasmática de Na^+ e da osmolalidade, não há necessidade de teste de privação de água **(Cap. 61)** na hipernatremia. Na verdade, a privação de água está absolutamente contraindicada nesse contexto, devido ao risco de agravamento da hipernatremia. Os pacientes com DIN não irão responder ao DDAVP, com aumento da osmolalidade urinária de < 50% ou < 150 mOsm/kg em relação aos valores basais, juntamente com níveis circulantes normais ou elevados de AVP. Os pacientes com DI central irão responder ao DDAVP, com redução dos níveis circulantes de AVP. Os pacientes podem exibir uma resposta parcial ao DDAVP, com elevação de > 50% na osmolalidade urinária, que, entretanto, não consegue atingir 800 mOsm/kg; o nível circulante de AVP irá ajudar a diferenciar a causa subjacente, isto é, DI nefrogênico *versus* central. Em mulheres grávidas, a amostra para determinação da AVP deve ser coletada em tubos contendo o inibidor da protease, a 1,10-fenantrolina, para impedir a degradação *in vitro* da AVP pela vasopressinase placentária.

Para pacientes com hipernatremia devido à perda renal de água, é essencial quantificar as perdas diárias *vigentes* utilizando a depuração de água livre de eletrólitos calculada, além do cálculo do déficit hídrico basal (as fórmulas relevantes são discutidas no **Quadro 63.3**). Isso requer a determinação diária dos eletrólitos urinários, juntamente com medição acurada do volume urinário diariamente.

TRATAMENTO HIPERNATREMIA

A causa subjacente da hipernatremia deve ser removida ou corrigida, seja ela fármacos, hiperglicemia, hipercalcemia, hipopotassemia ou diarreia. A abordagem para a correção da hipernatremia está delineada no **Quadro 63.3**. É fundamental corrigir lentamente a hipernatremia, a fim de evitar a formação de edema cerebral, em geral com reposição do déficit de água livre calculado no decorrer de 48 horas. De modo notável, a concentração plasmática de Na^+ deve ser corrigida sem ultrapassar 10 m*M*/dia, o que pode levar mais de 48 horas em pacientes com hipernatremia grave (> 160 m*M*). Uma rara exceção é o paciente com hipernatremia aguda (< 48 horas) devido a uma carga de sódio, que pode ser corrigida rapidamente com segurança em uma velocidade de 1 m*M*/h.

A conduta ideal consiste em administrar água por via oral ou por sonda nasogástrica, como forma mais direta de fornecer água livre, isto é, água sem eletrólitos. De modo alternativo, pode-se administrar água livre aos pacientes em soluções IV contendo glicose, como glicose a 5% (D_5W); o nível de glicemia deve ser monitorado caso ocorra hiperglicemia. Dependendo da história clínica, da pressão arterial ou do estado de volume clínico, pode ser apropriado tratar inicialmente o paciente com solução salina hipotônica (solução salina normal 1/4 ou 1/2); em geral, a solução salina normal é inapropriada na ausência de hipernatremia muito grave – caso em que a solução salina normal é proporcionalmente mais hipotônica em relação ao plasma – ou na hipotensão franca. É necessário calcular a depuração de água livre de eletrólitos na urina **(Quadro 63.3)** para a estimativa da perda vigente diária de água livre em pacientes com DIN ou DI central, devendo-se efetuar uma reposição diária.

Outros tratamentos podem ser possíveis em casos específicos. Os pacientes com DI central devem responder à administração de DDAVP por via intravenosa, intranasal ou oral. Os pacientes com DIN devido ao uso do lítio podem reduzir a poliúria com amilorida (2,5-10 mg/dia), que diminui a entrada de lítio nas células principais por meio da inibição do CENa (ver anteriormente); todavia, na prática, os pacientes com DI associado ao lítio são capazes, em sua maioria, de compensar a poliúria simplesmente por meio de um aumento no consumo diário de água. Os tiazídicos podem reduzir a poliúria devido ao DIN, ao induzir hipovolemia e aumentar a reabsorção tubular proximal de água. Em certas ocasiões, foram utilizados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para tratar a poliúria associada ao DIN, reduzindo o efeito negativo das prostaglandinas intrarrenais sobre os mecanismos de concentração urinária; entretanto, isso cria o risco de toxicidade gástrica e/ou renal associada aos AINEs. Além disso, é preciso ressaltar que os tiazídicos, a amilorida e os AINEs são apropriados apenas para o tratamento *crônico* da poliúria do DIN e *não* desempenham nenhum papel no tratamento agudo da hipernatremia associada, para a qual o foco consiste na reposição dos déficits de água livre e perda vigente de água livre.

DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

Os mecanismos homeostáticos mantêm a concentração plasmática de K^+ entre 3,5 e 5,0 m*M*, apesar de uma acentuada variação no aporte dietético de K^+. No indivíduo saudável em estado de equilíbrio dinâmico, todo o aporte diário de potássio é excretado, aproximadamente 90% na urina e 10% nas fezes; por conseguinte, os rins desempenham um papel dominante na homeostase do potássio. Entretanto, mais de 98%

do potássio corporal total é intracelular, localizado principalmente no músculo; o tamponamento do K^+ extracelular por esse grande reservatório intracelular desempenha um papel crucial na regulação da concentração plasmática de K^+. Por conseguinte, a ocorrência de alterações na troca e na distribuição do K^+ intra e extracelular pode levar ao desenvolvimento de hipopotassemia ou hiperpotassemia de grau pronunciado. Como corolário, a necrose maciça e a liberação concomitante de K^+ tecidual podem causar hiperpotassemia grave, particularmente na presença de lesão renal aguda e excreção reduzida de K^+.

As alterações no conteúdo corporal total de K^+ são mediadas principalmente pelo rim, que *reabsorve* o K^+ filtrado nos estados de deficiência de K^+ com hipopotassemia, enquanto *secreta* K^+ nos estados de repleção de K^+ com hiperpotassemia. Embora o K^+ seja transportado ao longo de todo néfron, as células principais do túbulo conector (TC) e do DC cortical é que desempenham um papel dominante na secreção renal de K^+, enquanto as células intercaladas alfa do DC da medula externa atuam na reabsorção tubular renal do K^+ filtrado nos estados de deficiência desse cátion. Nas células principais, a entrada apical de Na^+ através do CENa sensível à amilorida gera uma diferença de potencial negativa do lúmen, que impulsiona a saída passiva de K^+ através dos canais apicais de K^+ **(Fig. 63.4)**. Dois canais importantes de K^+ medeiam a secreção tubular distal do cátion: o canal de K^+ secretor ROMK (canal de K^+ da medula externa renal; também conhecido como Kir1.1 ou KcnJ1) e o canal de potássio (BK, *big potassium*) ou maxi-K sensível ao fluxo. Acredita-se que o canal ROMK medeia a maior parte da secreção constitutiva de K^+, enquanto aumentos na velocidade de fluxo distal e/ou ausência genética do canal ROMK ativam a secreção de K^+ através do canal BK.

É necessário ter um conhecimento da relação existente entre a entrada de Na^+ dependente do CENa e a secreção distal de K^+ **(Fig. 63.4)** para a interpretação dos distúrbios do potássio à cabeceira do paciente. Por exemplo, a diminuição do aporte distal de Na^+, como a que ocorre nos estados pré-renais hipovolêmicos, tende a reduzir a capacidade de excreção do K^+, levando ao desenvolvimento de hiperpotassemia. Por outro lado, um *aumento* no aporte distal de Na^+ e na velocidade de fluxo distal, conforme observado após tratamento com diuréticos tiazídicos e de alça, pode aumentar a secreção de K^+, resultando em hipopotassemia. A hiperpotassemia também é uma consequência previsível dos fármacos que inibem diretamente o CENa, devido ao papel desempenhado por esse canal de Na^+ na geração de uma diferença de potencial negativa de lúmen. Por sua vez, a aldosterona exerce uma importante influência sobre a excreção de potássio, aumentando a atividade dos canais de CENa e, dessa maneira, amplificando a força propulsora para a secreção de K^+ através da membrana luminal das células principais. Por conseguinte, as anormalidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar tanto hipopotassemia quanto hiperpotassemia. Todavia, de modo notável, o excesso e a restrição de potássio possuem efeitos opostos, independentes da aldosterona, sobre a densidade e a atividade dos canais de K^+ apicais no néfron distal, isto é, outros fatores, diferentes da aldosterona, modulam a capacidade renal de secreção de K^+. Além disso, a restrição de potássio e a hipopotassemia ativam a *reabsorção* distal independente de aldosterona do K^+ filtrado, promovendo ativação da H^+/K^+-ATPase apical nas células intercaladas dentro do DC da medula externa. Talvez como reflexo dessa fisiologia, as alterações na concentração plasmática de K^+ não são universais nos distúrbios associados a alterações da atividade da aldosterona.

HIPOPOTASSEMIA

A hipopotassemia, definida como uma concentração plasmática de K^+ de $< 3{,}5$ m*M*, é observada em até 20% dos pacientes hospitalizados. A hipopotassemia está associada a um aumento de 10 vezes nas taxas de mortalidade de pacientes internados, devido aos efeitos adversos sobre o ritmo cardíaco, a pressão arterial e a morbidade cardiovascular. Quanto ao mecanismo envolvido, a hipopotassemia pode ser causada por uma redistribuição do K^+ entre os tecidos e o LEC, ou pela perda renal e não renal de K^+ **(Quadro 63.4)**. A hipomagnesemia sistêmica também pode causar hipopotassemia resistente ao tratamento devido a uma combinação de redução da captação celular de K^+ e secreção renal exagerada. Em certas ocasiões, a hipopotassemia espúria ou "pseudo-hipopotassemia" pode resultar da captação celular *in vitro* de K^+ após punção venosa, por exemplo, devido à presença de leucocitose profunda na leucemia aguda.

QUADRO 63.4 **CAUSAS DE HIPOPOTASSEMIA**

I. Aporte diminuído
  A. Inanição
  B. Ingestão de barro
II. Redistribuição para as células
  A. Acidobásico
    1. Alcalose metabólica
  B. Hormonal
    1. Insulina
    2. Aumento da atividade simpática β_2-adrenérgica: após infarto do miocárdio, traumatismo craniencefálico
    3. Agonistas β_2-adrenérgicos – broncodilatadores, tocolíticos
    4. Antagonistas α-adrenérgicos
    5. Paralisia periódica tireotóxica
    6. Estimulação distal da Na^+/K^+-ATPase: teofilina, cafeína
  C. Estado anabólico
    1. Administração de vitamina B_{12} ou de ácido fólico (produção de eritrócitos)
    2. Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (produção de leucócitos)
    3. Nutrição parenteral total
  D. Outras
    1. Pseudo-hipopotassemia
    2. Hipotermia

        3. Paralisia periódica hipopotassêmica familiar
        4. Toxicidade do bário: inibição sistêmica dos canais de K^+ "permeáveis"
- III. Aumento das perdas
    - A. Não renais
        - 1. Perda gastrintestinal (diarreia)
        - 2. Perda tegumentar (sudorese)
    - B. Renais
        - 1. Aumento do fluxo distal e aporte distal de Na^+: diuréticos, diurese osmótica, nefropatias com perda de sal
        - 2. Secreção aumentada de potássio
            - a. Excesso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primário (adenomas produtores de aldosterona, hiperplasia suprarrenal primária ou unilateral, hiperaldosteronismo idiopático devido à hiperplasia suprarrenal bilateral e carcinoma suprarrenal), hiperaldosteronismo genético (hiperaldosteronismo familiar tipos I/II/III, hiperplasias suprarrenais congênitas), hiperaldosteronismo secundário (hipertensão maligna, tumores secretores de renina, estenose da artéria renal, hipovolemia), síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
            - b. Excesso aparente de mineralocorticoides: deficiência genética de 11β-desidrogenase-2 (síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides), inibição da 11β-desidrogenase-2 (ácido glicirretínico/glicirrizínico e/ou carbenoxolona; alcaçuz, produtos alimentares, fármacos), síndrome de Liddle (ativação genética dos canais epiteliais de Na^+)
            - c. Aporte distal de ânions não reabsorvidos: vômito, aspiração nasogástrica, acidose tubular renal proximal, cetoacidose diabética, inalação de cola (abuso de tolueno), derivados da penicilina (penicilina, nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina e carbenicilina)
        - 3. Deficiência de magnésio

Redistribuição e hipopotassemia A insulina, a atividade β_2-adrenérgica, o hormônio tireoidiano e a alcalose promovem a captação celular de K^+ mediada pela Na^+/K^+-ATPase, resultando em hipopotassemia. A inibição do *efluxo* passivo de K^+ também pode causar hipopotassemia, embora isso ocorra raramente; em geral, essa situação é observada no contexto da inibição sistêmica dos canais de K^+ por íons bário tóxicos. A insulina exógena pode causar hipopotassemia iatrogênica, particularmente durante o tratamento dos estados deficiência de K^+, como cetoacidose diabética. De modo alternativo, a estimulação da insulina *endógena* pode provocar hipopotassemia, hipomagnesemia e/ou hipofosfatemia em pacientes desnutridos que recebem uma carga de carboidratos. Alterações na atividade do sistema nervoso simpático endógeno podem causar hipopotassemia em diversos contextos, incluindo abstinência de álcool, hipertireoidismo, infarto agudo do miocárdio e traumatismo cranienc efálico grave. Os agonistas β_2, incluindo tanto broncodilatadores quanto tocolíticos (ritodrina), são potentes ativadores da captação celular de K^+; os simpaticomiméticos "ocultos", como a pseudoefedrina e a efedrina em xaropes para tosse ou agentes para emagrecer, também podem causar hipopotassemia inesperada. Por fim, a ativação dependente de xantina da sinalização dependente de AMPc distalmente ao receptor β_2 pode resultar em hipopotassemia, habitualmente na situação de superdosagem (teofilina) ou ingestão excessiva (cafeína) dietética.

A hipopotassemia por redistribuição também pode ocorrer no contexto do hipertireoidismo, com ataques periódicos de paralisia hipopotassêmica (paralisia periódica tireotóxica [PPT]). São observados episódios semelhantes de fraqueza hipopotassêmica na ausência de anormalidades da tireoide na paralisia periódica hipopotassêmica *familiar*, habitualmente causada por mutação *missense* de domínios sensores de voltagem dentro da subunidade α_1 dos canais de cálcio tipo L ou do canal de Na^+ do esqueleto; essas mutações geram uma corrente anormal nos poros de regulação, ativada pela hiperpolarização. A PPT desenvolve-se mais frequentemente em pacientes de origem asiática ou hispânica; essa predisposição compartilhada tem sido associada a uma variação genética do Kir2.6, um canal de K^+ específico do músculo e responsivo ao hormônio tireoidiano. Geralmente, os pacientes PPT apresentam fraqueza dos membros e da cintura pélvica e episódios paralíticos que ocorrem mais frequentemente entre 1 e 6 horas da manhã. Nem sempre há sinais e sintomas de hipertireoidismo. A hipopotassemia é habitualmente profunda e quase sempre acompanhada de hipofosfatemia e hipomagnesemia. A hipopotassemia na PPT é atribuída à ativação tanto direta quanto indireta da Na^+/K^+-ATPase, resultando em captação aumentada de K^+ pelo músculo e por outros tecidos. Aumentos na atividade β-adrenérgica desempenham um importante papel, visto que o propranolol em alta dose (3 mg/kg) reverte rapidamente a hipopotassemia associada, a hipofosfatemia e a paralisia.

Perda não renal de potássio A perda de K^+ no suor em geral é baixa, exceto em casos de esforço físico extremo. As perdas gástricas diretas de K^+ em consequência de vômito ou aspiração nasogástrica também são mínimas; todavia a consequente alcalose hipoclorêmica resulta em caliurese persistente, devido ao hiperaldosteronismo secundário e à bicarbonatúria, isto é, perda *renal* de K^+. A diarreia constitui uma causa globalmente importante de hipopotassemia, tendo em vista a prevalência mundial da doença diarreica infecciosa. Os processos gastrintestinais não infecciosos, como doença celíaca, ileostomia, adenomas vilosos, doença inflamatória intestinal, pseudo-obstrução colônica (síndrome de Ogilvie), VIPomas e abuso crônico de laxantes, também podem causar hipopotassemia significativa. Uma secreção intestinal exagerada de potássio pelos canais de BK colônicos suprarregulados foi diretamente implicada na patogênese da hipopotassemia em muitos desses distúrbios.

Perda renal de potássio Os fármacos podem aumentar a excreção renal de K^+ por uma variedade de mecanismos diferentes. Os diuréticos constituem uma causa particularmente comum, devido a aumentos associados no aporte tubular distal de Na^+ e velocidade do fluxo tubular renal, além do hiperaldosteronismo secundário. Os tiazídicos exercem maior efeito sobre a concentração plasmática de K^+ do que os diuréticos de alça, apesar de seu menor efeito natriurético. O efeito diurético dos tiazídicos deve-se, em grande parte, à inibição do cotransportador de Na^+-Cl^- CNC nas células do TCD. Isso leva a um aumento direto no aporte de Na^+ luminal às células principais distalmente ao TCD e DC cortical, que intensifica a entrada de Na^+ através do CENa, aumenta a diferença de potencial negativa do lúmen e amplifica a secreção de K^+. A maior propensão dos diuréticos tiazídicos a provocar hipopotassemia também pode ser secundária à hipocalciúria associada a esses fármacos *versus* a *hipercalciúria* observada com os diuréticos de alça. Os aumentos do cálcio luminal distal em resposta aos diuréticos de alça inibem o CENa nas células principais, reduzindo, assim, a diferença de potencial negativa do lúmen e atenuando a excreção distal de K^+. Os antibióticos relacionados com a penicilina (nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina e carbenicilina) em altas doses podem aumentar a excreção obrigatória de K^+, atuando como ânions não reabsorvíveis no néfron distal. Por fim, várias toxinas tubulares renais causam perda renal de K^+ e magnésio, levando ao desenvolvimento de hipopotassemia e hipomagnesemia; esses fármacos incluem aminoglicosídeos, anfotericina, foscarnet, cisplatina e ifosfamida (ver também "Deficiência de magnésio e hipopotassemia", adiante).

A aldosterona ativa o canal CENa nas células principais por meio de múltiplos mecanismos sinérgicos, aumentando, assim, a força propulsora para a excreção de K^+. Em consequência, aumentos na bioatividade da aldosterona e/ou ganhos de função nas vias de sinalização dependentes da aldosterona estão associados à hipopotassemia. Os aumentos da aldosterona circulante (hiperaldosteronismo) podem ser primários ou secundários. Os níveis elevados de renina circulante nas formas secundárias de hiperaldosteronismo levam a um aumento da angiotensina II e, portanto, da aldosterona; a estenose da artéria renal constitui, talvez, a causa mais frequente **(Quadro 63.4)**. O hiperaldosteronismo primário pode ser genético ou adquirido. Ocorrem hipertensão e hipopotassemia devido a aumentos dos níveis circulantes de 11-desoxicorticosterona em pacientes com hiperplasia suprarrenal congênita causada por defeitos nos esteroides 11β-hidroxilase ou 17α-hidroxilase. A deficiência da 11β-hidroxilase resulta em virilização associada e outros sinais de excesso androgênico, enquanto a redução dos esteroides sexuais na deficiência de 17α-hidroxilase leva ao hipogonadismo.

As principais formas de hiperaldosteronismo genético primário *isolado* são o hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I, também conhecido como hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoides [ARG]) e o hiperaldosteronismo familiar tipos II e III (HF-II e HF-III), em que a produção de aldosterona não é reprimida por glicocorticoides exógenos. O HF-I é causado por uma duplicação de genes quiméricos entre os genes homólogos da 11β-hidroxilase (*CYP11B1*) e aldosterona sintase (*CYP11B2*), com fusão do promotor da 11β-hidroxilase responsivo ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) com a região de codificação da aldosterona sintase; esse gene quimérico está sob o controle do ACTH e, portanto, é passível de repressão pelos glicocorticoides. O HF-III é causado por mutações no gene *KCNJ5*, que codifica o canal de K^+ retificador interno 4 ativado pela proteína G (GIRK4); essas mutações levam à aquisição de permeabilidade ao sódio nos canais GIRK4 mutantes, causando uma despolarização exagerada da membrana nas células glomerulosas suprarrenais e ativação dos canais de cálcio voltagem-dependente. O consequente influxo de cálcio é suficiente para produzir secreção de aldosterona e proliferação celular, levando ao desenvolvimento de adenomas suprarrenais e hiperaldosteronismo.

As causas adquiridas de hiperaldosteronismo primário incluem adenomas produtores de aldosterona (APAs), hiperplasia suprarrenal primária (HSRP) ou unilateral, hiperaldosteronismo idiopático (HAI), devido à hiperplasia suprarrenal bilateral, e carcinoma suprarrenal. Os APAs e o HAI respondem por quase 60% e 40%, respectivamente, dos casos diagnosticados de hiperaldosteronismo. Mutações somáticas adquiridas no gene *KCNJ5* ou, com menos frequência, nos genes *ATP1A1* (uma subunidade α da Na^+/K^+-ATPase) e *ATP2B3* (uma Ca^{2+} ATPase) podem ser detectadas nos APAs; à semelhança do HF-III (ver anteriormente), a despolarização exagerada das células glomerulosas das suprarrenais causada por essas mutações está implicada na proliferação suprarrenal excessiva e na liberação exagerada de aldosterona.

A determinação aleatória da atividade da renina plasmática (ARP) e da aldosterona constitui um instrumento de rastreamento útil em pacientes com hipopotassemia e/ou hipertensão, nos quais a obtenção de uma razão aldosterona: ARP de > 50 sugere hiperaldosteronismo primário. A hipopotassemia e múltiplos agentes anti-hipertensivos podem alterar a razão aldosterona: ARP ao suprimir a aldosterona ou aumentar a ARP, levando a uma razão de < 50 em pacientes que, de fato, apresentam hiperaldosteronismo primário; por conseguinte, é sempre necessário considerar o contexto clínico para interpretar esses resultados.

O glicocorticoide cortisol possui afinidade pelo receptor de mineralocorticoides (MLR), igual à da aldosterona, com consequente atividade “semelhante aos mineralocorticoides”. Entretanto, as células no néfron distal sensível à aldosterona são protegidas dessa ativação “ilícita” pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase-2 (11βHSD-2), que converte o cortisol em cortisona, a qual possui afinidade mínima pelo MLR. Por conseguinte, as mutações recessivas com perda de função no gene *11βHSD-2* estão associadas à ativação do MLR dependente de cortisol e à síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides (SEAM), que consiste em hipertensão, hipopotassemia, hipercalciúria e alcalose metabólica, com supressão da ARP e da aldosterona. Uma síndrome semelhante é causada pela inibição bioquímica da 11βHSD-2 pelo ácido glicirretínico/glicirrizínico e/ou pela carbenoxolona. O ácido glicirrizínico é um adoçante natural presente na raiz do alcaçuz, normalmente encontrado no alcaçuz e suas numerosas formas, ou como agente aromatizante no tabaco e em produtos alimentares.

A hipopotassemia também pode ocorrer na presença de aumentos sistêmicos dos glicocorticoides. Na síndrome de Cushing causada por aumento do ACTH hipofisário (Cap. 406), a incidência de hipopotassemia é de apenas 10%, enquanto alcança 60-100% em pacientes com secreção ectópica de ACTH, apesar de uma incidência semelhante de hipertensão. Evidências indiretas sugerem que a atividade da 11βHSD-2 renal encontra-se reduzida em pacientes com ACTH ectópico, em comparação com a síndrome de Cushing, resultando em SEAM.

Por fim, a hipopotassemia está associada a defeitos em múltiplas vias de transporte tubular renal. Por exemplo, as mutações com perda de função em subunidades da H^+-ATPase acidificante nas células intercaladas alfa provocam acidose tubular renal distal hipopotassêmica, assim como muitos distúrbios adquiridos do néfron distal. A síndrome de Liddle é causada por mutações com ganho de função autossômicas dominantes de subunidades do CENa. As mutações associadas à doença ativam diretamente o canal ou abolem a recuperação inibida pela aldosterona de subunidades do CENa da membrana plasmática; o resultado final consiste em aumento da expressão dos canais CENa ativados na membrana plasmática das células principais. Classicamente, os pacientes com síndrome de Liddle apresentam hipertensão grave com hipopotassemia, que não responde à espironolactona, mas que é sensível à amilorida. Entretanto, a hipertensão e a hipopotassemia constituem aspectos variáveis do fenótipo de Liddle; as características mais consistentes incluem supressão da resposta da aldosterona ao ACTH e excreção urinária reduzida de aldosterona.

A perda das funções de transporte dos segmentos do TALH e TCD do néfron provoca alcalose hipopotassêmica hereditária, a síndrome de Bartter (SB) e a síndrome de Gitelman (SG), respectivamente. Normalmente, os pacientes com SB clássica apresentam poliúria e polidipsia, devido a uma redução da capacidade de concentração renal. Podem exibir aumento na excreção urinária de cálcio, e 20% tem hipomagnesemia. Outras características incluem a ativação acentuada do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Os pacientes com SB pré-natal possuem um grave distúrbio sistêmico, caracterizado por acentuada perda de eletrólitos, poli-hidrâmnio e hipercalciúria com nefrocalcinose; observa-se um aumento significativo na síntese e na excreção renais de prostaglandinas, o que explica grande parte dos sintomas sistêmicos. Existem 5 genes para a doença na SB, todos atuando em algum aspecto do transporte regulado de Na^+, K^+ e Cl^- pelo TALH. Em contrapartida, a SG é geneticamente homogênea e causada quase exclusivamente por mutações com perda de função no cotransportador de Na^+-Cl^- sensível aos tiazídicos no TCD. Os pacientes com SG apresentam uniformemente hipomagnesemia e exibem hipocalciúria acentuada, em lugar da hipercalciúria geralmente observada na SB; por conseguinte, a excreção urinária de cálcio constitui um exame complementar decisivo na SG. A SG exibe um fenótipo mais leve do que a SB; todavia pacientes com SG podem apresentar condrocalcinose, que consiste em depósito anormal de pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD) na cartilagem articular (**Cap. 339**).

Deficiência de magnésio e hipopotassemia A depleção de magnésio possui efeitos inibitórios sobre a atividade muscular da Na^+/K^+-ATPase, reduzindo o influxo nas células musculares e causando caliurese secundária. Além disso, a depleção de magnésio provoca secreção exagerada de K^+ pelo néfron distal; esse efeito é atribuído a uma redução no bloqueio intracelular dependente de magnésio do efluxo de K^+ através do canal secretor de K^+ das células principais (ROMK; **Fig. 63.4**). Em consequência, os pacientes com hipomagnesemia são clinicamente refratários à reposição de K^+ na ausência de reposição de Mg^{2+}. De modo notável, a deficiência de magnésio também constitui um achado concomitante comum da hipopotassemia, visto que muitos distúrbios no néfron distal podem causar perda tanto de potássio quanto de magnésio (**Cap. 339**).

Manifestações clínicas A hipopotassemia possui efeitos proeminentes sobre as células musculares cardíacas, esqueléticas e intestinais. Em particular, trata-se de um importante fator de risco para arritmias tanto ventriculares quanto atriais. A hipopotassemia predispõe à toxicidade digitálica da digoxina por diversos mecanismos, incluindo competição reduzida entre o K^+ e a digoxina por sítios de ligação compartilhados em subunidades da Na^+/K^+-ATPase cardíaca. As alterações eletrocardiográficas observadas na hipopotassemia incluem ondas T largas e achatadas, depressão de ST e prolongamento de QT, que são mais pronunciadas quando o nível sérico de K^+ é $< 2,7$ mmol/L. Por conseguinte, a hipopotassemia pode constituir um importante fator desencadeante de arritmia em pacientes com causas genéticas ou adquiridas adicionais de prolongamento de QT. A hipopotassemia também resulta em hiperpolarização do músculo esquelético, comprometendo, dessa maneira, a capacidade de despolarização e contração; em consequência, podem surgir fraqueza e até mesmo paralisia. Além disso, provoca miopatia esquelética e predispõe à rabdomiólise. Por fim, os efeitos paralíticos da hipopotassemia sobre o músculo liso intestinal podem causar íleo.

Os efeitos funcionais da hipopotassemia sobre os rins podem incluir retenção de Na^+-Cl^- e HCO_3^-, poliúria, fosfatúria, hipocitratúria e ativação da amoniagênese renal. A retenção de bicarbonato e outros efeitos da hipopotassemia sobre o equilíbrio acidobásico podem contribuir para o desenvolvimento de alcalose metabólica. A poliúria hipopotassêmica resulta de uma combinação de polidipsia central e defeito de concentração renal resistente à AVP. As alterações estruturais dos rins observadas em consequência da hipopotassemia consistem em lesão de vacuolização relativamente específica das células tubulares proximais, nefrite intersticial e cistos renais. A hipopotassemia também predispõe à lesão renal aguda e pode levar ao desenvolvimento de doença renal em estágio terminal em pacientes com hipopotassemia de longa duração, secundária a transtornos alimentares e/ou abuso de laxantes.

A hipopotassemia e/ou a redução do K^+ da dieta estão implicadas na fisiopatologia e progressão da hipertensão, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico. Por exemplo, a restrição de K^+ a curto prazo em indivíduos saudáveis e em pacientes com hipertensão essencial induz retenção de Na^+-Cl^- e hipertensão. A correção da hipopotassemia é particularmente importante em pacientes hipertensos tratados com diuréticos, nos quais a pressão arterial melhora com o estabelecimento da normopotassemia.

Abordagem diagnóstica A etiologia da hipopotassemia é habitualmente evidente com base na anamnese, no exame físico e/ou nos exames laboratoriais básicos. A anamnese deve concentrar-se no uso de medicamentos (p. ex., laxantes, diuréticos, antibióticos), dieta e hábitos dietéticos (p. ex., alcaçuz) e/ou sintomas que sugerem uma causa específica (p. ex., fraqueza periódica, diarreia). O exame físico deve dispensar uma atenção particular para a pressão arterial, o estado de volume e os sinais sugestivos de distúrbios hipopotassêmicos específicos, como, por exemplo, hipertireoidismo e síndrome de Cushing. A avaliação laboratorial inicial deve incluir eletrólitos, ureia, creatinina, osmolalidade sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+}, hemograma completo; pH, osmolalidade, creatinina e eletrólitos urinários **(Fig. 63.7)**. A presença de acidose sem *anion gap* sugere acidose tubular renal hipopotassêmica distal ou diarreia; o cálculo do *anion gap* urinário pode ajudar a diferenciar esses dois diagnósticos. A excreção renal de K^+ pode ser determinada em uma coleta de urina de 24 horas; uma excreção de K^+ de 24 horas de < 15 mmol indica uma causa extrarrenal de hipopotassemia **(Fig. 63.7)**. Se apenas uma amostra de urina aleatória estiver disponível, a osmolalidade do soro e da urina pode ser usada para calcular o gradiente de K^+ transtubular (GTTK), que deve ser < 3 na presença de hipopotassemia (ver também "Hiperpotassemia"). De modo alternativo, uma razão entre K^+ e creatinina urinária de > 13 mmol/g de creatinina (> 1,5 mmol/mmol de creatinina) é compatível com uma excreção renal excessiva de K^+. Em geral, a concentração urinária de Cl^- está diminuída em pacientes com hipopotassemia, devido a um ânion não reabsorvível, como antibióticos ou HCO_3^-. As causas mais comuns de alcalose hipopotassêmica crônica consistem em vômito sub-reptício, abuso de diuréticos e SG; essas causas podem ser distinguidas pelo padrão dos eletrólitos urinários. Por conseguinte, os pacientes com hipopotassemia que apresentam vômitos em consequência de bulimia apresentam um nível urinário de Cl^- < 10 mmol/L. Os níveis de Na^+, K^+ e Cl^- na urina estão persistentemente elevados na SG, devido à perda de função do cotransportador de Na^+-Cl^- sensível a tiazídicos, porém estão menos elevados no abuso de diuréticos e exibem maior variabilidade. Pode ser necessária uma dosagem de diuréticos de alça e tiazídicos na urina para excluir o abuso de diuréticos.

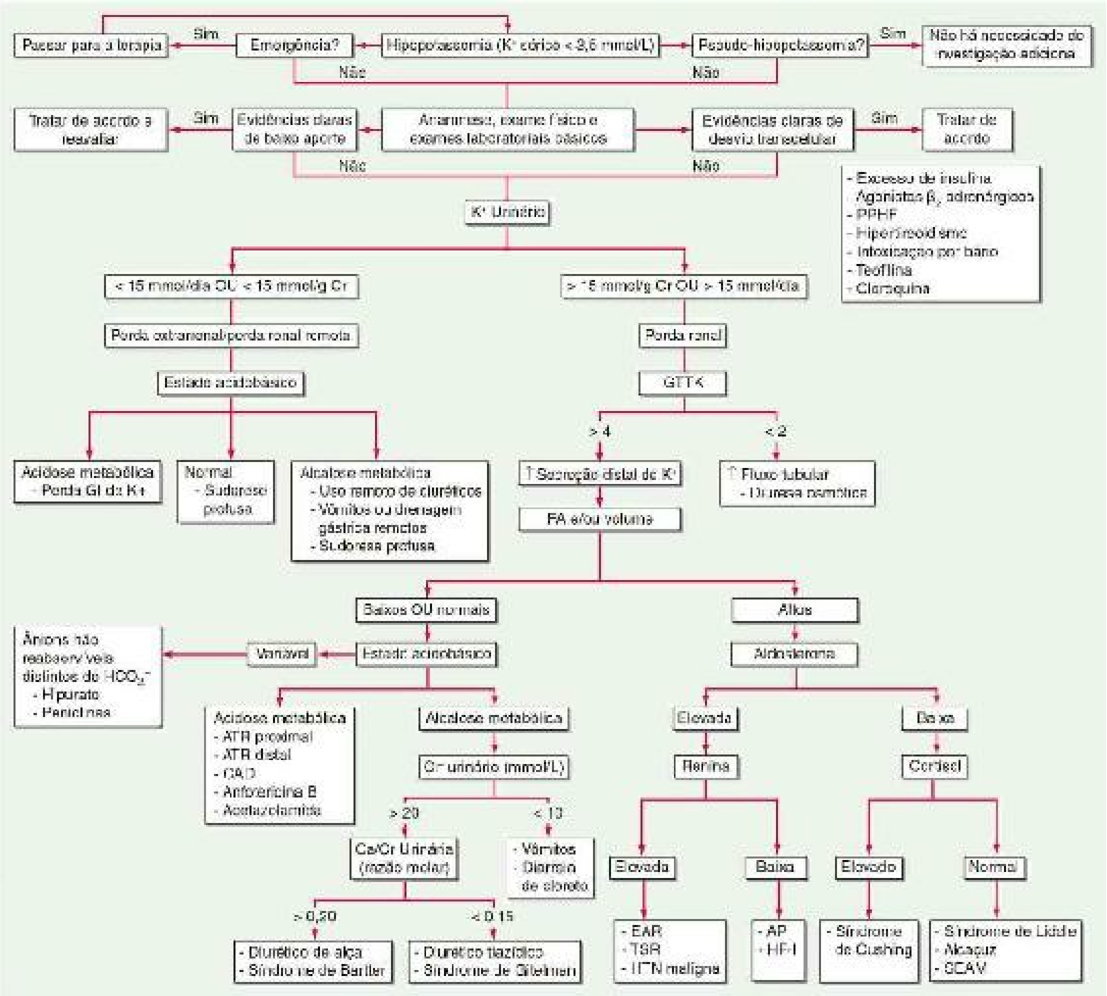
Passar para a terapia
Sim
Emergência?
Hipopotassemia (K⁺ sérico < 3,6 mmol/L)
Pseudo-hipopotassemia?
Sim
Não há necessidade de investigação adicional
Não
Não
Tratar de acordo e reavaliar
Sim
Evidências claras de baixo aporte
Anamnese, exame físico e exames laboratoriais básicos
Evidências claras de desvio transcelular
Sim
Tratar de acordo
Não
Não
- Excesso de insulina
Agonistas β₂ adrenérgicos
- PPHF
- Hipertireoidismo
- Intoxicação por bário
- Teofilina
- Cloroquina
K⁺ Urinário
< 15 mmol/dia OU < 15 mmol/g Cr
> 15 mmol/g Cr OU > 15 mmol/dia
Perda extrarrenal/perda renal remota
Perda renal
Estado acidobásico
GTTK
> 4
< 2
Acidose metabólica
- Perda GI de K+
Normal
- Sudorese profusa
Alcalose metabólica
- Uso remoto de diuréticos
- Vômitos ou drenagem gástrica remotos
- Sudorese profusa
↑ Secreção distal de K⁺
↑ Fluxo tubular
- Diurese osmótica
PA e/ou volume
Baixos OU normais
Altos
Ânions não reabsorvíveis distintos de HCO₃⁻
- Hipurato
- Penicilinas
Variável
Estado acidobásico
Aldosterona
Acidose metabólica
- ATR proximal
- ATR distal
- CAD
- Anfotericina B
- Acetazolamida
Alcalose metabólica
Cl⁻ urinário (mmol/L)
> 20
< 10
Ca/Cr Urinária (razão molar)
- Vômitos
- Diarreia de cloreto
> 0,20
< 0,15
- Diurético de alça
- Síndrome de Bartter
- Diurético tiazídico
- Síndrome de Gitelman
Elevada
Baixa
Renina
Cortisol
Elevada
Baixa
Elevado
Normal
- EAR
- TSR
- HTN maligna
- AP
- HF-I
- Síndrome de Cushing
- Síndrome de Liddle
- Alcaçuz
- SEAM

FIGURA 63.7 Abordagem diagnóstica para a hipopotassemia. Ver detalhes no texto. PA, pressão arterial; CAD, cetoacidose diabética; HF-I, hipoaldosteronismo familiar tipo I; PPHF, paralisia periódica hipopotassêmica familiar; GI, gastrintestinal; HTN, hipertensão; AP, aldosteronismo primário; EAR, estenose da artéria renal; TSR, tumor secretor de renina; ATR, acidose tubular renal; SEAM, síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides; GTTK, gradiente transtubular de potássio. *(Utilizada, com autorização, de DB Mount, K Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008, pp 547-587.)*

Outros exames, como o nível urinário de Ca^{2+}, provas de função da tireoide e/ou níveis de ARP e aldosterona, também podem ser apropriados em casos específicos. A obtenção de uma razão aldosterona plasmática:ARP > 50, devido à supressão da renina circulante e elevação da aldosterona circulante, sugere hiperaldosternonismo. Os pacientes com hiperaldosteronismo ou excesso aparente de mineralocorticoides podem exigir exames adicionais, como, por exemplo, cateterismo da veia suprarrenal **(Cap. 406)** ou exames clinicamente disponíveis para causas genéticas específicas (p. ex., HF-I, SEAM, síndrome de Liddle). Por conseguinte, nos pacientes com aldosteronismo primário, deve-se efetuar uma pesquisa para o gene HF-I/ARG quimérico (ver anteriormente) se tiverem menos de 20 anos de idade ou uma história familiar de aldosteronismo primário ou acidente vascular encefálico em uma idade jovem (< 40 anos). A diferenciação preliminar da síndrome de Liddle (devido a canais CENa mutantes) da SEAM, devido à 11βHSD-2 mutante (ver anteriormente), ambos os quais causam hipopotassemia e hipertensão com supressão de aldosterona, pode ser realizada em uma base clínica e, em seguida, confirmada por análise genética; os pacientes com síndrome de Liddle devem responder à amilorida (inibição do CENa), mas não à espironolactona, enquanto os pacientes com SEAM respondem à espironolactona.

TRATAMENTO HIPOPOTASSEMIA

As metas do tratamento para a hipopotassemia consistem em impedir as consequências crônicas graves e/ou potencialmente fatais, repor o déficit de K^+ associado e corrigir a causa subjacente e/ou reduzir a futura hipopotassemia. A urgência da terapia depende da gravidade da hipopotassemia, dos fatores clínicos associados (p. ex., doença cardíaca, terapia com digoxina) e da velocidade de declínio do nível sérico de K^+. Pacientes com intervalo QT prolongado e/ou outros fatores de risco para arritmias devem ser monitorados por meio de telemetria cardíaca contínua durante a reposição. Deve-se considerar uma reposição urgente, porém cautelosa de K^+ em pacientes com hipopotassemia grave por redistribuição (concentração plasmática de K^+ de < 2,5 m*M*) e/ou quando surgem complicações graves; todavia, essa abordagem está associada a um risco de hiperpotassemia de rebote após resolução aguda da causa subjacente. Quando se acredita que a atividade excessiva do sistema nervoso simpático desempenha um papel dominante na hipopotassemia por redistribuição, como na PPT, superdosagem de teofilina e traumatismo craniencefálico agudo, deve-se considerar a administração de propranolol em altas doses (3 mg/kg); esse bloqueador β-adrenérgico não específico corrige a hipopotassemia, sem o risco de hiperpotassemia de rebote.

A reposição oral com K^+-Cl^- constitui a base da terapia para a hipopotassemia. O fosfato de potássio por via oral ou IV pode ser apropriado para pacientes com hipopotassemia e hipofosfatemia combinadas. Deve-se considerar o uso de bicarbonato de potássio ou citrato de potássio em pacientes com acidose metabólica concomitante. De maneira notável, os pacientes com hipomagnesemia são refratários à reposição isolada de K^+, de modo que a deficiência de Mg^{2+} concomitante deve ser *sempre* corrigida com reposição oral ou intravenosa. O déficit de K^+ e a velocidade da correção devem ser estimados o mais acuradamente possível; a função renal, o uso de medicamentos e a existência de comorbidades, como diabetes melito, também devem ser considerados, de modo a avaliar o risco de correção excessiva. Na ausência de redistribuição anormal do K^+, o déficit total correlaciona-se com os níveis séricos de K^+, de modo que o declínio do K^+ é de aproximadamente 0,27 m*M* para cada redução de 100 mmol das reservas corporais totais; a perda de 400-800 mmol de K^+ corporal total resulta em uma diminuição dos níveis séricos de K^+ de aproximadamente 2,0 m*M*. De modo notável, tendo em vista o retardo da redistribuição de potássio nos compartimentos intracelulares, é preciso repor esse déficit gradualmente no decorrer de 24-48 horas, com monitoramento frequente da concentração plasmática de K^+, a fim de evitar uma reposição excessiva transitória e a ocorrência de hiperpotassemia transitória.

O uso da via intravenosa deve limitar-se a pacientes incapazes de utilizar a via enteral ou no contexto de complicações graves (p. ex., paralisia, arritmias). O K^+-Cl^- intravenoso deve ser sempre administrado em soluções salinas, e não com glicose, visto que o aumento da insulina induzido pela glicose pode causar exacerbação aguda da hipopotassemia. A dose intravenosa periférica é habitualmente de 20-40 mmol de K^+-Cl^- por litro; concentrações mais altas podem causar dor localizada, devido à flebite química, irritação e esclerose. Se a hipopotassemia for grave (< 2,5 mmol/L) e/ou criticamente sintomática, pode-se administrar K^+-Cl^- por via intravenosa em uma veia central, com monitoramento cardíaco em uma unidade de terapia intensiva, uma velocidade de 10-20 mmol/h; o uso de uma velocidade mais alta deve ser reservado para as complicações agudas que comportam risco de vida. A quantidade absoluta de K^+ administrado deve ser restrita (p. ex., 20 mmol em 100 mL de solução salina) para evitar a infusão inadvertida de uma grande dose. A veia femoral é preferida, visto que a infusão através das linhas jugular interna ou subclávia pode aumentar agudamente a concentração local de K^+ e afetar a condução cardíaca.

Além disso, devem-se considerar estratégias para reduzir ao mínimo as perdas de K^+. Essas medidas podem consistir em reduzir ao mínimo a dose de diuréticos não poupadores de K^+, restringir o aporte de Na^+ e usar combinações clinicamente apropriadas de medicamentos não poupadores e poupadores de K^+ (p. ex., diuréticos de alça com inibidores da enzima conversora de angiotensina).

HIPERPOTASSEMIA

A hiperpotassemia é definida como um nível plasmático de potássio de 5,5 m*M*, que ocorre em até 10% dos pacientes hospitalizados; a hiperpotassemia grave (> 6,0 m*M*) é observada em aproximadamente 1%, com aumento significativo do risco de mortalidade. Embora a redistribuição e a redução da captação tecidual possam causar hiperpotassemia de forma aguda, a diminuição da excreção renal de K+ constitui a causa subjacente mais frequente **(Quadro 63.5)**. O aporte excessivo de K+ representa uma causa rara, devido à capacidade adaptativa de aumentar a secreção renal; todavia o consumo dietético pode exercer um efeito importante em pacientes suscetíveis, por exemplo, pacientes diabéticos com hipoaldosteronismo hiporreninêmico e doença renal crônica. Os fármacos que possuem impacto no eixo renina-angiotensina-aldosterona também constituem uma importante causa de hiperpotassemia.

QUADRO 63.5 CAUSAS DE HIPERPOTASSEMIA

I. Pseudo-hiperpotassemia
  A. Efluxo celular; trombocitose, eritrocitose, leucocitose, hemólise in vitro
  B. Defeitos hereditários no transporte através da membrana eritrocitária
II. Deslocamento intracelular para extracelular
  A. Acidose
  B. Hiperosmolalidade; meios de contraste radiológicos, glicose hipertônica, manitol
  C. Antagonistas β_2-adrenérgicos (agentes não cardiosseletivos)
  D. Digoxina e glicosídeos relacionados (oleandro amarelo, dedaleira, bufonídeo)
  E. Paralisia periódica hiperpotassêmica
  F. Lisina, arginina e ácido ε-aminocaproico (estruturalmente semelhante, de carga positiva)
  G. Succinilcolina; traumatismo térmico, lesão neuromuscular, atrofia por desuso, mucosite ou imobilização
  H. Lise tumoral rápida
III. Excreção inadequada
  A. Inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona; ↑ risco de hiperpotassemia quando usado em combinação
    1. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)
    2. Inibidores da renina: alisquireno (em combinação com inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina [BRA])
    3. Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)
    4. Bloqueio do receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospirenona
    5. Bloqueio do canal epitelial de sódio (CENa): amilorida, triantereno, trimetoprima, pentamidina, nafamostate
  B. Diminuição do aporte distal
    1. Insuficiência cardíaca congestiva
    2. Depleção de volume
  C. Hipoaldosteronismo hiporreninêmico
    1. Doenças tubulointersticiais: lúpus eritematoso sistêmico (LES), anemia falciforme, uropatia obstrutiva
    2. Diabetes melito, nefropatia diabética
    3. Fármacos: anti-inflammatórios não esteroides (AINEs), inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2), β-bloqueadores, ciclosporina, tacrolimo
    4. Doença renal crônica, idade avançada
    5. Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II: defeitos nas WNK1 ou WNK4 quinases, Kelch-*like* 3 (KLHL3) ou Cullin 3 (CUL3)
  D. Resistência renal aos mineralocorticoides
    1. Doenças tubulointersticiais: LES, amiloidose, anemia falciforme, uropatia obstrutiva, após necrose tubular aguda
    2. Hereditária: pseudo-hipoaldosteronismo tipo I; defeitos no receptor de mineralocorticoides receptor *ou* no canal epitelial de sódio (CENa)
  E. Insuficiência renal avançada
    1. Doença renal crônica
    2. Doença renal em estágio terminal
    3. Lesão renal oligúrica aguda
  F. Insuficiência suprarrenal primária
    1. Autoimune: doença de Addison, endocrinopatia poliglandular
    2. Infecciosa: HIV, citomegalovírus, tuberculose, infecção fúngica disseminada
    3. Infiltrativa: amiloidose, neoplasia maligna, câncer metastático
    4. Associada a fármacos: heparina, heparina de baixo peso molecular

5. Hereditária: hipoplasia suprarrenal congênita, hiperplasia suprarrenal lipoide congênita, deficiência de aldosterona sintase
6. Hemorragia ou infarto suprarrenal, incluindo síndrome antifosfolipídeo

Pseudo-hiperpotassemia A hiperpotassemia deve ser diferenciada da hiperpotassemia factícia ou “pseudo-hiperpotassemia”, que consiste em uma elevação artificial da concentração sérica de K^+ devido à liberação de K^+ durante ou após uma punção venosa. A pseudo-hiperpotassemia pode ocorrer no contexto de atividade muscular excessiva durante a punção venosa (p. ex., fechamento da mão), aumento pronunciado dos elementos celulares (trombocitose, leucocitose e/ou eritrocitose) com efluxo de K^+ *in vitro* e ansiedade aguda durante a punção venosa, com alcalose respiratória e hiperpotassemia por redistribuição. O resfriamento do sangue após a punção venosa constitui outra causa, devido à captação celular reduzida; o inverso consiste em aumento da captação de K^+ pelas células em alta temperatura ambiente, resultando em valores normais para pacientes com hiperpotassemia e/ou hipopotassemia espúria em pacientes normopotassêmicos. Por fim, existem múltiplos subtipos genéticos de pseudo-hiperpotassemia hereditária, que são causados por aumentos da permeabilidade passiva dos eritrócitos ao K^+. Por exemplo, foram descritas mutações causais no trocador de ânions dos eritrócitos (AE1, codificado pelo gene *SLC4A1*), resultando em transporte reduzido dos ânions dos eritrócitos, anemia hemolítica, aquisição de extravasamento de K^+ mediado por AE1 novo e pseudo-hiperpotassemia.

Redistribuição e hiperpotassemia Vários mecanismos diferentes podem induzir um efluxo do K^+ intracelular e hiperpotassemia. A acidemia está associada à captação celular de H^+ e a um efluxo associado de K^+; acredita-se que essa troca de K^+-H^+ efetiva ajude a manter o pH extracelular. De maneira notável, esse efeito da acidose limita-se a causas de acidose metabólica sem *anio gap* e, em menor grau, a causas respiratórias de acidose. A hiperpotassemia devido a um desvio de potássio induzido pela acidose das células para o LEC *não* ocorre nas acidoses com *anio gap*, acidose láctica e cetoacidose. A hiperpotassemia causada por manitol hipertônico, solução salina hipertônica e imunoglobulina intravenosa é geralmente atribuída a um efeito de “dragagem do solvente”, à medida que a água sai das células ao longo do gradiente osmótico. Os pacientes diabéticos também são propensos à hiperpotassemia osmótica em resposta à glicose hipertônica intravenosa, quando administrada sem insulina adequada. Os aminoácidos catiônicos, especificamente a lisina, a arginina e o fármaco estruturalmente relacionado, o ácido épsilon-aminocaproico, provocam efluxo de K^+ e hiperpotassemia por meio de uma troca de cátion-K^+ efetiva de identidade e mecanismo desconhecidos. A digoxina inibe a Na^+/K^+-ATPase e compromete a captação de K^+ pelo músculo esquelético, de modo que a superdosagem de digoxina resulta, de modo previsível, em hiperpotassemia. Glicosídeos estruturalmente relacionados são encontrados em plantas específicas (p. ex., oleandro amarelo, dedaleira) e no sapo *Bufo marinus* (bufonídeo); a ingestão dessas substâncias e seus extratos também podem causar hiperpotassemia. Por fim, os íons fluoreto também inibem a Na^+/K^+-ATPase, de modo que a intoxicação por fluoreto está geralmente associada à hiperpotassemia.

A succinilcolina despolariza as células musculares, causando um efluxo de K^+ por meio dos receptores de acetilcolina (AChRs). O uso desse agente está contraindicado para pacientes que apresentam traumatismo térmico sustentado, lesão neuromuscular, atrofia por desuso, mucosite ou imobilização prolongada. Esses distúrbios compartilham um acentuado aumento e redistribuição dos AChRs na membrana plasmática das células musculares; a despolarização desses AChRs suprarregulados pela succinilcolina leva a um efluxo exagerado de K^+ através dos canais de cátions associados ao receptor, resultando em hiperpotassemia aguda.

Hiperpotassemia devido a aporte excessivo ou necrose tecidual O consumo aumentado de K^+, mesmo em pequenas quantidades, pode provocar hiperpotassemia grave em pacientes com fatores predisponentes; por esse motivo, é fundamental proceder a uma avaliação do consumo dietético. Os alimentos ricos em potássio incluem tomates, bananas e frutas cítricas; as fontes ocultas de K^+, particularmente os substitutos do sal contendo K^+, também podem contribuir de modo significativo. As causas iatrogênicas incluem a reposição excessiva com K^+-Cl^- ou a administração de um medicamento contendo potássio (p. ex., K^+-penicilina) a um paciente suscetível. A transfusão de hemácias constitui uma causa bem descrita de hiperpotassemia, nos casos de transfusões maciças. Por fim, a necrose tecidual grave, como a que ocorre na síndrome de lise tumoral aguda e na rabdomiólise, causa previsivelmente hiperpotassemia, devido à liberação de K^+ intracelular.

Hipoaldosteronismo e hiperpotassemia A liberação de aldosterona pela glândula suprarrenal pode ser reduzida pelo hipoaldosteronismo hiporreninêmico, por determinados medicamentos, hipoaldosteronismo primário ou pela deficiência isolada de ACTH (hipoaldosteronismo secundário). O hipoaldosteronismo primário pode ser genético ou adquirido **(Cap. 406)**, porém é comumente causado por autoimunidade na doença de Addison ou no contexto de uma endocrinopatia poliglandular. O HIV ultrapassou a tuberculose como causa infecciosa mais importante de insuficiência suprarrenal. O comprometimento suprarrenal na doença pelo HIV é habitualmente subclínico; entretanto, a insuficiência suprarrenal pode ser precipitada por estresse, por determinados fármacos, como o cetoconazol, que inibem a esteroidogênese, ou pela suspensão aguda de agentes esteroides, como o megestrol.

O hipoaldosteronismo hiporreninêmico é um fator predisponente muito comum em vários subgrupos superpostos de pacientes com hiperpotassemia: pacientes diabéticos, indivíduos idosos e pacientes com insuficiência renal. Classicamente, esses pacientes devem apresentar supressão da ARP e da aldosterona; aproximadamente 50% exibem acidose associada, com redução da excreção renal de NH_4^+, *anion gap* urinário positivo e pH urinário < 5,5. Ocorre expansão do volume na maioria dos pacientes, com aumentos secundários do peptídeo natriurético atrial (ANP) circulante, que inibem tanto a liberação renal de renina quanto a liberação suprarrenal de aldosterona.

Doença renal e hiperpotassemia A doença renal crônica e a doença renal em estágio terminal constituem causas muito comuns de hiperpotassemia, devido ao déficit ou ausência de néfrons funcionantes. A hiperpotassemia é mais comum na lesão renal aguda oligúrica; o fluxo tubular distal e o aporte de Na^+ constituem fatores menos limitantes em pacientes não oligúricos. A hiperpotassemia desproporcional à TFG também pode ser observada no contexto da doença tubulointersticial que afeta o néfron distal, como amiloidose, anemia falciforme, nefrite intersticial e uropatia obstrutiva.

As causas renais hereditárias de hiperpotassemia apresentam manifestações clínicas que se sobrepõem ao hipoaldosteronismo, daí a designação diagnóstica de *pseudo-hipoaldosteronismo* (PHA). O PHA tipo I (PHA-I) ocorre tanto em uma forma autossômica dominante quanto em uma forma autossômica recessiva. A forma autossômica dominante é causada por mutações com perda de função no MLR; a forma recessiva é produzida por várias combinações de mutações nas três subunidades do CENa, resultando em comprometimento da atividade do canal de Na^+ nas células principais e em outros tecidos. Os pacientes com PHA-I recessivo apresentam perda de sal, hipotensão e hiperpotassemia permanentes, enquanto o fenótipo de PHA-I autossômico dominante, devido à disfunção do MLR, melhora na vida adulta. O PHA tipo II (PHA-II, também conhecido como *hipertensão hereditária com hiperpotassemia*) é, em todos os aspectos, a imagem espelhada da SG causada por perda de função do CNC, o cotransportador de Na^+-Cl^- sensível aos tiazídicos (ver anteriormente); o fenótipo clínico consiste em hipertensão, hiperpotassemia, acidose metabólica hiperclorêmica, supressão da ARP e da aldosterona, hipercalciúria e diminuição da densidade óssea. Por conseguinte, o PHA-II comporta-se como um ganho de função do CNC, e o tratamento com tiazídicos resulta em resolução de todo o fenótipo clínico. Todavia, o gene CNC não está diretamente envolvido no PHA-II, que é causado por mutações nas serinas-treoninas quinases WNK1 e WNK4 ou nos Kelch-like 3 (KLHL3) e Cullin 3 (CUL3) proximais, dois componentes de um complexo E3 ubiquitina ligase, que regula essas quinases; essa proteínas regulam coletivamente a atividade do CNC, com ativação do transportador associado ao PHA-II.

Hiperpotassemia associada a medicamentos A maioria dos medicamentos associados à hiperpotassemia provoca inibição de algum componente do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores de angiotensina, os inibidores da renina e os MLR constituem causas previsíveis e comuns de hiperpotassemia, particularmente quanto prescritos em combinação. O contraceptivo oral Yasmin-28 contém a progestina drospirenona, que inibe o MLR, podendo causar hiperpotassemia em pacientes suscetíveis. A ciclosporina, o tacrolimo, os AINEs e os inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) provocam hiperpotassemia por múltiplos mecanismos, porém compartilham a capacidade de causar hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Notavelmente, a maioria dos fármacos que afetam o eixo renina-angiotensina-aldosterona também bloqueia a resposta suprarrenal local à hiperpotassemia, atenuando, assim, a estimulação *direta* da liberação de aldosterona pela concentração plasmática aumentada de K^+.

A inibição da atividade do CENa apical no néfron distal pela amilorida e por outros diuréticos poupadores de K^+ resulta em hiperpotassemia, frequentemente com acidose hiperclorêmica voltagem-dependente e/ou hiponatremia hipovolêmica. A amilorida assemelha-se, do ponto de vista estrutural, aos antibióticos trimetoprima (TMP) e pentamidina, que também bloqueiam o CENa; os fatores de risco para a hiperpotassemia associada à TMP incluem a dose administrada, a presença de insuficiência renal e o hipoaldosteronismo hiporreninêmico. A inibição indireta do CENa na membrana plasmática também constitui uma causa de hiperpotassemia associada a fármacos; o nafamostate, um inibidor da protease utilizado em alguns países para o tratamento da pancreatite, inibe as proteases renais induzidas pela aldosterona que ativam o CENa por clivagem proteolítica.

Manifestações clínicas A hiperpotassemia é uma emergência clínica em virtude de seus efeitos sobre o coração. As arritmias cardíacas associadas à hiperpotassemia incluem bradicardia sinusal, parada sinusal, ritmos idioventriculares lentos, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e assistolia. Aumentos discretos do K^+ extracelular afetam a fase de repolarização do potencial de ação cardíaco, resultando em alterações na morfologia da onda T; aumentos mais acentuados na concentração plasmática de K^+ provocam depressão da condução intracardíaca, com prolongamento progressivo dos intervalos PR e QRS. A hiperpotassemia grave resulta em perda da onda P e alargamento progressivo do complexo QRS; o desenvolvimento de um ritmo sinoventricular de onda senoidal sugere fibrilação ventricular ou assistolia iminentes. A hiperpotassemia também pode causar um padrão de Brugada tipo I no eletrocardiograma (ECG), com pseudobloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST e *coved* em pelo menos duas derivações precordiais. O sinal de Brugada hiperpotassêmico ocorre em pacientes em estado crítico com hiperpotassemia grave e pode ser diferenciado da síndrome de Brugada genética pela ausência de ondas P, alargamento acentuado de QRS e eixo QRS anormal. Classicamente, as manifestações eletrocardiográficas na hiperpotassemia progridem desde ondas T apiculadas e altas (5,5-6,5 m*M*) até perda das ondas P (6,5-7,5 m*M*), alargamento do complexo QRS (7,0-8,0 m*M*) e, por fim, um padrão de onda senoidal (> 8,0 m*M*). Todavia, essas alterações são notoriamente insensíveis, sobretudo em pacientes com doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal.

A hiperpotassemia devida a uma variedade de etiologias também pode se manifestar com paralisia ascendente, designada como *paralisia hiperpotassêmica secundária*, para diferenciá-la da paralisia periódica hiperpotassêmica (PPH) familiar. A apresentação pode incluir paralisia diafragmática e insuficiência respiratória. Os pacientes com PPH familiar desenvolvem fraqueza miopática durante a hiperpotassemia induzida pelo aporte aumentado de K^+ ou repouso após exercício intenso. A despolarização do músculo esquelético pela hiperpotassemia revela um defeito de inativação nos canais de Na^+ esqueléticos; a causa predominante consiste em mutações autossômicas dominantes no gene *SCN4A* que codifica esse canal.

Nos rins, a hiperpotassemia possui efeitos negativos sobre a capacidade de excreção de uma carga ácida, de modo que a hiperpotassemia por si só pode contribuir para a acidose metabólica. Esse defeito pode ser devido, em parte, à competição entre o K^+ e o NH_4^+ para reabsorção pelo TALH e multiplicação por contracorrente subsequente, reduzindo finalmente o gradiente medular para a excreção de NH_3/NH_4 pelo néfron distal. Independentemente do mecanismo subjacente, a restauração da normopotassemia pode, em muitos casos, corrigir a acidose metabólica hiperpotassêmica.

Abordagem diagnóstica A prioridade no manejo da hiperpotassemia consiste em avaliar a necessidade de tratamento de emergência, seguido de avaliação abrangente para determinar a etiologia **(Fig. 63.8)**. A anamnese e o exame físico devem focalizar o uso de medicamentos, a dieta e suplementos dietéticos, os fatores de risco para insuficiência renal, a redução do débito urinário, a pressão arterial e o estado de volume. Os exames laboratoriais iniciais devem incluir eletrólitos, ureia sanguínea, creatinina, osmolalidade sérica, Mg^{2+} e Ca^{2+}, hemograma completo; pH, osmolalidade, creatinina e eletrólitos urinários. Uma concentração urinária de Na^+ de < 20 m*M* indica que o aporte distal de Na^+ constitui um fator limitante na excreção de K^+; a reposição de volume com solução salina a 0,9% ou o tratamento com furosemida podem ser efetivos para reduzir a concentração plasmática de K^+. A osmolalidade do soro e a da urina são necessárias para o cálculo do gradiente transtubular de potássio (GTTK) **(Fig. 63.8)**. Os valores esperados do GTTK baseiam-se, em grande parte, em dados da história e são < 3 na presença de hipopotassemia e > 7-8 na hiperpotassemia.

$$\text{GTTK} = \frac{[\text{K}^+]_{\text{urina}}\ \text{0sm}_{\text{sérica}}}{[\text{K}^+]_{\text{sérica}}\ \text{0sm}_{\text{urina}}}$$

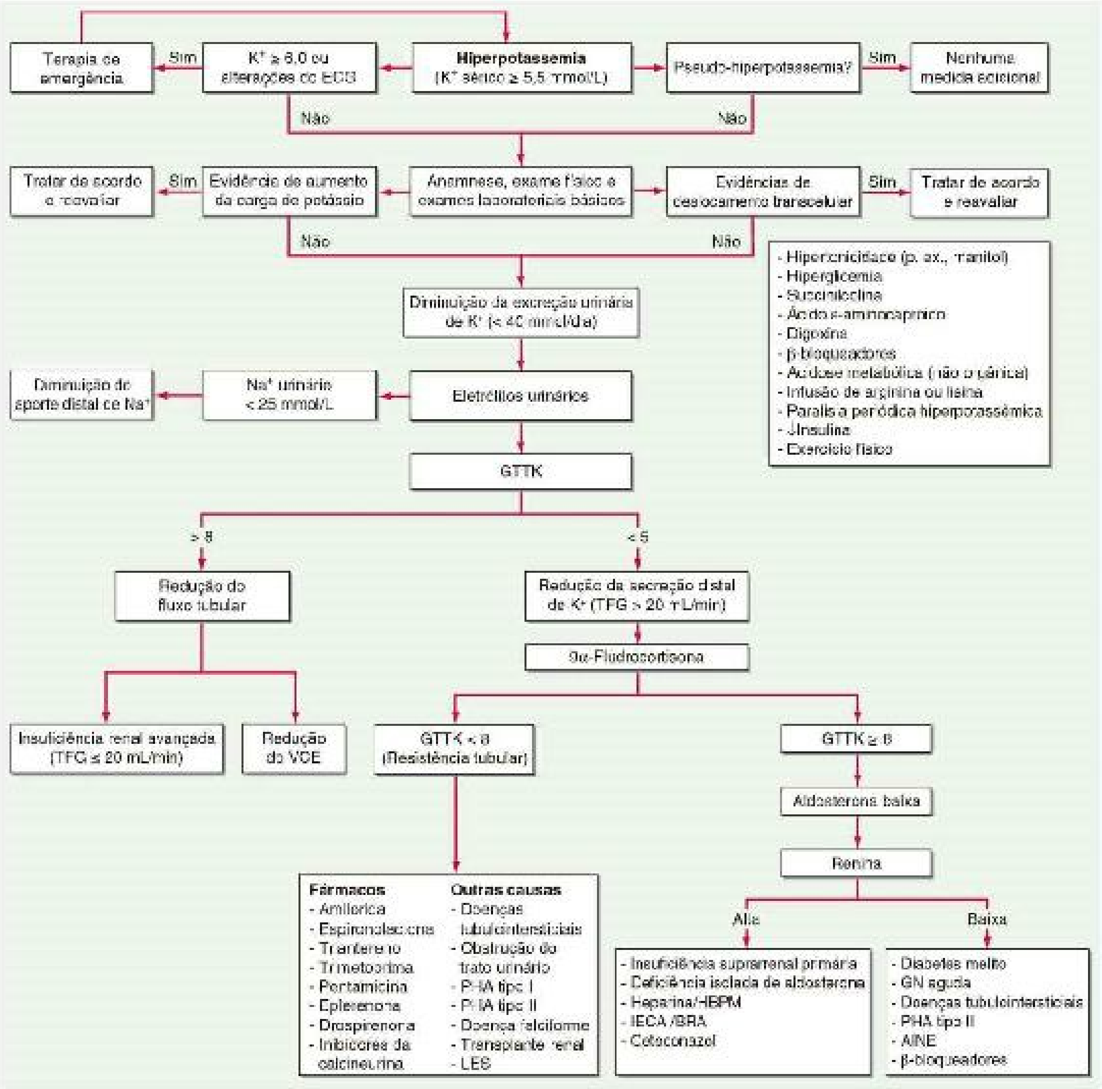

Terapia de emergência
Sim
K⁺ ≥ 6,0 ou alterações do ECG
Hiperpotassemia (K⁺ sérico ≥ 5,5 mmol/L)
Pseudo-hiperpotassemia?
Sim
Nenhuma medida adicional
Não
Não
Tratar de acordo e reavaliar
Sim
Evidência de aumento da carga de potássio
Anamnese, exame físico e exames laboratoriais básicos
Evidências de deslocamento transcelular
Sim
Tratar de acordo e reavaliar
Não
Não
- Hiperosmolaridade (p. ex., manitol)
- Hiperglicemia
- Succinilcolina
- Ácido ε-aminocaproico
- Digoxina
- β-bloqueadores
- Acidose metabólica (não orgânica)
- Infusão de arginina ou lisina
- Paralisia periódica hiperpotassêmica
- ↓Insulina
- Exercício físico
Diminuição da excreção urinária de K⁺ (< 40 mmol/dia)
Diminuição do aporte distal de Na⁺
Na⁺ urinário < 25 mmol/L
Eletrólitos urinários
GTTK
> 8
< 5
Redução do fluxo tubular
Redução da secreção distal de K⁺ (TFG > 20 mL/min)
9α-Fludrocortisona
Insuficiência renal avançada (TFG ≤ 20 mL/min)
Redução do VCE
GTTK < 8 (Resistência tubular)
GTTK ≥ 8
Aldosterona baixa
Renina
Fármacos
- Amilorida
- Espironolactona
- Triantereno
- Trimetoprima
- Pentamidina
- Eplerenona
- Drospirenona
- Inibidores da calcineurina
Outras causas
- Doenças tubulointersticiais
- Obstrução do trato urinário
- PHA tipo I
- PHA tipo II
- Doença falciforme
- Transplante renal
- LES
Alta
Baixa
- Insuficiência suprarrenal primária
- Deficiência isolada de aldosterona
- Heparina/HBPM
- IECA /BRA
- Cetoconazol
- Diabetes melito
- GN aguda
- Doenças tubulointersticiais
- PHA tipo II
- AINE
- β-bloqueadores

FIGURA 63.8 Abordagem diagnóstica para a hiperpotassemia. Ver detalhes no texto. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador dos receptores de angiotensina II; ECG, eletrocardiograma; VCE, volume circulatório efetivo; TFG, taxa de filtração glomerular; GN, glomerulonefrite; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HBPM, heparina de baixo peso molecular; AINE, anti-inflamatórios não esteroides; PHA, pseudo-hipoaldosteronismo; LES, lúpus eritematoso sistêmico; GTTK, gradiente transtubular de potássio. *(Utilizada, com autorização, de DB Mount, K Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008; pp 547-587.)*

TRATAMENTO HIPERPOTASSEMIA

As manifestações eletrocardiográficas da hiperpotassemia devem ser consideradas como emergência clínica e tratadas urgentemente. Entretanto, pacientes com hiperpotassemia significativa (concentração plasmática de $K^+ \geq 6{,}5$ m*M*) na ausência de alterações no ECG também devem ser tratados prontamente, em virtude das limitações das alterações do ECG como preditor de cardiotoxicidade. O tratamento de urgência da hiperpotassemia consiste em internação do paciente, monitoração cardíaca contínua e tratamento imediato. O tratamento da hiperpotassemia é dividido em três estágios:

1. *Antagonismo imediato dos efeitos cardíacos da hiperpotassemia*. O cálcio intravenoso serve para proteger o coração, enquanto são tomadas outras medidas para corrigir a hiperpotassemia. O cálcio eleva o limiar do potencial de ação e diminui a excitabilidade sem modificar o potencial de repouso da membrana. Ao restaurar a diferença entre os potenciais de repouso e limiar, o cálcio reverte o bloqueio de despolarização causado pela hiperportassemia. A dose recomendada é de 10 mL de gliconato de cálcio a 10% (3-4 mL de cloreto de cálcio), em infusão intravenosa, durante 2-3 minutos, com monitoração cardíaca. O efeito da infusão começa em 1-3 minutos e dura 30-60 minutos; a dose deve ser repetida se não houver nenhuma alteração dos achados do ECG ou se esses achados recorrem após uma melhora inicial. A hipercalcemia potencializa a cardiotoxicidade da digoxina; por esse motivo, o cálcio intravenoso deve ser usado com extrema cautela em pacientes em uso desse medicamento; se for considerado necessário, podem ser acrescentados 10 mL de gliconato de cálcio a 10% a 100 mL de soro glicosado a 5%, com infusão durante 20-30 minutos para evitar a ocorrência de hipercalcemia aguda.
2. *Rápida redução da concentração plasmática de K^+ por meio de sua redistribuição nas células*. A insulina diminui a concentração plasmática de K^+ ao deslocá-lo para dentro das células. A dose recomendada é de 10 unidades de insulina regular intravenosa, seguida imediatamente de 50 mL de glicose a 50% ($D_{50}W$, 25 g de glicose total); o efeito começa em 10-20 minutos, alcança ou seu máximo em 30-60 minutos e dura 4-6 horas. A $D_{50}W$ em injeção direta sem insulina *nunca* é apropriada, devido ao risco de agravamento agudo da hiperpotassemia, em consequência do efeito osmótico da glicose hipertônica. A hipoglicemia é comum com insulina mais glicose; por esse motivo, deve ser seguida de infusão de glicose a 10%, numa taxa de 50-75 mL/h, com monitoração rigorosa da concentração plasmática de glicose. Nos pacientes com hiperpotassemia cujas concentrações de glicose são ≥ 200-250 mg/dL, a insulina deve ser administrada *sem* glicose, também com monitoração rigorosa das concentrações de glicose.

   Os agonistas β_2, mais comumente o salbutamol, são agentes efetivos, porém subutilizados no tratamento agudo da hiperpotassemia. O salbutamol e a insulina com glicose possuem efeito aditivo sobre a concentração plasmática de K^+; todavia cerca de 20% dos pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) mostram-se resistentes ao efeito dos agonistas β_2; por esse motivo, esses fármacos não devem ser usados sem insulina. A dose recomendada de salbutamol inalado é de 10-20 mg de salbutamol nebulizado em 4 mL de solução salina, inalados durante 10 minutos; o efeito começa em cerca de 30 minutos, alcança o seu máximo em cerca de 90 minutos e dura 2-6 horas. A hiperglicemia constitui um efeito colateral juntamente com taquicardia. Os agonistas β_2 devem ser usados com cautela em pacientes com hiperpotassemia portadores de cardiopatia conhecida.

O bicarbonato intravenoso não desempenha nenhum papel no tratamento agudo da hiperpotassemia, porém pode atenuar lentamente a hiperpotassemia com a sua administração sustentada durante várias horas. Não deve ser administrado repetidamente na forma de injeção intravenosa hipertônica de ampolas não diluídas, devido ao risco de hipernatremia associada, mas deve ser infundido em solução isotônica ou hipotônica (p. ex., 150 mEq em 1 L de D_5W). Em pacientes com acidose metabólica, pode-se observar uma queda tardia da concentração plasmática de K^+ depois de 4-6 horas de infusão de bicarbonato isotônica.

3. *Remoção do potássio*. Normalmente, é realizada com o uso de resinas trocadoras de cátions, diuréticos e/ou diálise. A resina trocadora de cátions, o poliestireno sulfonato de sódio (SPS) troca o Na^+ pelo K^+ no trato gastrintestinal e aumenta a excreção fecal de K^+; resinas à base de cálcio, quando disponíveis, podem ser mais apropriadas em pacientes com aumento do VLEC. A dose recomendada de SPS é de 15-30 g de pó, quase sempre administrada em suspensão pronta para uso com sorbitol a 33%. O efeito do SPS sobre a concentração plasmática de K^+ é lento, o efeito total pode levar até 24 horas e exige habitualmente doses repetidas a cada 4-6 horas. A necrose intestinal, geralmente do cólon ou do íleo, constitui uma complicação rara, porém habitualmente fatal do SPS. A necrose intestinal é mais comum em pacientes com SPS administrado por enema e/ou em pacientes com mobilidade intestinal reduzida (p. ex., no período pós-operatório ou após tratamento com opioides). A coadministração de SPS com sorbitol parece aumentar o risco de necrose intestinal; entretanto essa complicação também pode ocorrer com o uso isolado de SPS. Se não houver disponibilidade de SPS sem sorbitol, o médico precisa considerar se existe uma necessidade absoluta de tratamento com SPS em sorbitol. O risco baixo, porém real, de necrose intestinal com SPS, que algumas vezes pode constituir a única terapia disponível ou apropriada para a remoção de potássio, precisa ser ponderado com o início tardio da eficácia. Sempre que possível, terapias alternativas para o tratamento agudo da hiperpotassemia (i.e.,

terapia de redistribuição agressiva, infusão de bicarbonato isotônico, diuréticos e/ou hemodiálise) devem ser usadas no lugar do SPS.

A terapia com solução salina intravenosa pode ser benéfica em pacientes hipovolêmicos com oligúria e diminuição do aporte distal de Na^+, com reduções associadas na excreção renal de K^+. Os diuréticos de alça e tiazídicos podem ser usados para reduzir a concentração plasmática de K^+ em pacientes com repleção de volume ou hipervolêmicos com função renal suficiente para obter uma resposta diurética; pode ser necessário combinar esses diuréticos com solução salina intravenosa ou bicarbonato isotônico para obter ou manter a euvolemia.

A hemodiálise constitui o método mais efetivo e confiável para reduzir a concentração plasmática de K^+; a diálise peritoneal é consideravelmente menos efetiva. Os pacientes com lesão renal aguda necessitam de acesso venoso temporário e urgente para hemodiálise, com seus riscos associados; por outro lado, pacientes com DRET ou doença renal crônica avançada podem ter um acesso venoso preexistente. A quantidade de K^+ removido durante a hemodiálise depende da distribuição relativa do K^+ entre o LIC e o LEC (potencialmente afetada pela terapia anterior para a hiperpotassemia), do tipo e da área de superfície do dialisador, da velocidade de fluxo do dialisado e do sangue, da velocidade do fluxo do dialisado, da duração da diálise e do gradiente de K^+ entre o plasma e o dialisado.

64e

Desequilíbrios entre líquidos e eletrólitos e distúrbios acidobásicos: exemplos de casos

David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

CASO 1

Um mulher de 23 anos de idade foi admitida com histórico de febre há 3 dias, tosse produtiva de escarro com raias de sangue, confusão e ortostase. A história médica pregressa incluía diabetes melito tipo 1. O exame físico feito no departamento de emergências indicou a presença de condições como hipotensão postural, taquicardia e respiração de Kussmaul. O hálito apresentava odor "cetônico". O exame do tórax sugeriu consolidação no lobo inferior direito.

Dados laboratoriais	**Valor**	**Unidades**
Sódio	130	mEq/L
Potássio	5,0	mEq/L
Cloreto	96	mEq/L
CO_2	14	mEq/L
Nitrogênio ureico sanguíneo (BUN*)	20	mg/dL
Creatinina	1,3	mg/dL
Glicose	450	mg/dL
Gasometria arterial	**Em ar ambiente**	
pH	7,39	
P_{CO_2}	24	mmHg
Pa_{O_2}	89	mmHg
$[HCO_3^-]$	14	mEq/L
Anion gap	20	mEq/L
Exame de urina		
Cetonas urinárias	Positivo 4+	
Glicose	Positivo 4+	
Cetonas séricas	Fortemente positiva 1:8	
Radiografia torácica		
Infiltrado pneumônico no lobo inferior direito		

*N. de R.T. A ureia sérica é a forma comumente usada no Brasil, com valores normais de 15-45 mg/dL. A literatura mundial geralmente descreve resultados sob a forma de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), cujos valores normais correspondem a cerca da metade da ureia sérica (8-25 mg/dL).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico do distúrbio acidobásico deve ser feito por etapas:

1. *Anion gap* (AG) normal é de 8-10 mEq/L; neste caso, porém, o AG está elevado (20 mEq/L). Portanto, a variação no AG (ΔAG) = 10 mEq/L.
2. Comparação entre o (ΔAG) e o $\Delta[HCO_3^-]$. Neste caso, o valor do ΔAG é 10, de acordo com o item acima, e o $\Delta[HCO_3^-]$ (25-14) é 11. Portanto, o *incremento no AG* é aproximadamente igual ao *decréscimo no nível de bicarbonato*.
3. Estimativa da resposta respiratória compensatória. Neste caso, a $Paco_2$ prevista para um $[HCO_3^-]$ de 14 deve ser de aproximadamente 29 mmHg. Para se obter esse valor basta adicionar 15 ao $[HCO_3^-]$ medido (15 + 14 = 29) ou calcular a $Paco_2$ prevista a partir da equação de Winter: $1{,}5 \times [HCO_3^-] + 8$. Neste caso, o valor previsto para a $Paco_2$ de 29 é significativamente mais elevado do que o valor medido de 24. Portanto, o valor predominante da $Paco_2$ excede a faixa compensatória e é excessivamente baixo, indicando a presença de alcalose respiratória sobreposta.
4. Portanto, esta paciente apresenta um *distúrbio acidobásico misto* com dois componentes: (a) acidose com AG elevado, secundária à cetoacidose; e (b) alcalose respiratória (que, neste caso, foi secundária à pneumonia adquirida na comunidade). Essa última condição resultou em um componente adicional de hiperventilação que superou a resposta compensatória estimulada pela acidose metabólica, explicando o nível normal de pH. O achado de alcalose respiratória em um quadro de acidose com AG elevado sugere outra causa para o componente respiratório. Com frequência, a alcalose respiratória acompanha a pneumonia adquirida na comunidade.

Neste caso, as características clínicas incluem hiperglicemia, hipovolemia, cetoacidose, sinais de confusão no sistema nervoso central (SNC) e pneumonia sobreposta. Esse cenário clínico é consistente com cetoacidose diabética (CAD) que se desenvolve em pacientes com diabetes melito tipo 1 conhecido. A presença de infecções em casos de CAD é comum e pode ser um fator precipitante do desenvolvimento de cetoacidose.

Geralmente, o diagnóstico de CAD não chega a ser um grande desafio, porém deve ser considerado em todos os pacientes com AG elevado e acidose metabólica. A hiperglicemia e a cetonemia (acetoacetato positivo em uma diluição de 1:8 ou mais) são critérios suficientes para diagnóstico em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1. O $\Delta[HCO_3^-]$ deve se aproximar do aumento do AG no plasma (ΔAG), embora essa equalização possa ser modificada por diversos fatores. Por exemplo, o ΔAG geralmente diminui com hidratação intravenosa, levando-se em consideração que a filtração glomerular aumenta e as cetonas são expelidas através da urina. A queda no nível plasmático de sódio é resultado da hiperglicemia, que induz a movimentação de água para o compartimento extracelular a partir do compartimento intracelular de células que necessitam de insulina para o transporte de glicose. Além disso, ocorre uma natriurese em resposta à diurese osmótica associada à hiperglicemia. Em pacientes com CAD, a sede é muito comum e, em geral, a ingestão de água é contínua. Geralmente, as concentrações plasmáticas de potássio são ligeiramente elevadas, porém, diante da acidose e como resultado de uma diurese osmótica em curso, um significativo déficit corporal total de potássio quase sempre está presente. O reconhecimento do déficit corporal total de potássio é extremamente importante. A inclusão da reposição de potássio no regime terapêutico no momento apropriado e com as indicações adequadas (ver adiante) é essencial. A depleção volêmica é um achado muito comum nos casos de CAD e um componente fundamental na patogênese do distúrbio.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Com frequência, os pacientes com CAD apresentam déficits sustentados e significativos de sódio, potássio, água, bicarbonato e fosfato. A abordagem geral ao tratamento exige atenção especial a todas essas anormalidades. Para que seja bem-sucedido, o tratamento de CAD envolve abordagens por etapas, como segue:

1. *Reposição do déficit de volume do líquido extracelular (LEC).* Levando-se em consideração que a maioria dos pacientes se apresenta com hipotensão real ou relativa e, às vezes, em choque iminente, a administração inicial de fluidos deve ser de infusão rápida de NaCl a 0,9%, até a pressão arterial sistólica ultrapassar 100 mmHg ou até a administração acumulada de 2-3 litros. Durante o período inicial de 2-3 horas de infusão salina, o declínio do nível de glicose no sangue pode ser resultado da diluição e do aumento na excreção renal. Deve-se adicionar glicose na infusão como solução salina normal (SN) ou D_5 0,45% SN, uma vez que o nível de glicose plasmática cair para 230 mg/dL ou menos.
2. *Redução na produção de cetoácidos*. A administração intravenosa de insulina regular como um bolo inicial de 0,1 U/kg de peso corporal (PC) é necessário duante a CAD e deverá ser seguida imediatamente por uma infusão contínua de 0,1 U/kg de PC em solução salina por hora. A efetividade da administração intravenosa (não subcutânea) de insulina pode ser controlada pela observação do declínio no nível de cetonas plasmáticas. Levando-se em consideração que incrementos no AG acima do valor normal de 10 mEq/L representam o acúmulo de cetoácidos na CAD, o desaparecimento dos ânions cetoácidos se reflete pela redução e pela correção final do AG. Tipicamente, o AG plasmático retorna ao nível normal dentro de 8-12 horas.

3. *Reposição dos déficits de potássio.* Embora, de maneira geral, tenham hiperpotassemia devido a deficiência insulínica, geralmente os pacientes com CAD apresentam depleção grave de K^+. Deve-se adicionar KCl (20 mEq/L) a cada litro IV de fluidos depois do estabelecimento do débito urinário e da administração de insulina.
4. *Correção da acidose metabólica.* De maneira geral, a concentração plasmática de bicarbonato não aumenta por várias horas devido a diluição do NaCl que foi administrado por via intravenosa. A $[HCO^-]$ no plasma se aproxima de 18 mEq/L logo após o desaparecimento da cetoacidose. Em geral, a terapia com bicarbonato de sódio não é recomendada ou necessária, sendo contraindicada para crianças. O bicarbonato deve ser administrado em adultos com CAD por acidemia extrema (pH < 7,1); em pacientes idosos (> 70 anos), o limite recomendado de pH é de 7,20. O bicarbonato de sódio, caso seja necessário, deverá ser aplicado apenas em pequenas quantidades. Considerando que os cetoácidos são metabolizados em resposta à terapia insulínica, o bicarbonato será adicionado ao LEC na medida em que os cetoácidos forem sendo convertidos. A combinação entre administração exógena de bicarbonato de sódio e a produção metabólica de bicarbonato poderá produzir alcalose excessiva.
5. *Fosfato.* Durante as primeiras 6-8 horas de terapia pode ser necessário fazer infusõe de potássio com fosfato por causa do desmascaramento da depleção de fosfato durante a terapia combinada de insulina e glicose. A glicose transporta o fosfato para a célula. Portanto, em pacientes com CAD, o nível de fosfato plasmático deve ser seguido de perto, porém a reposição de fosfato nunca deverá ser feita de forma empírica. O fosfato deve ser administrado em pacientes com nível de fosfato plasmático em queda, uma vez que o nível de fosfato cai para o nível normal baixo. A terapia recomendada é na forma de fosfato de potássio a uma taxa de 6 mmol/h.
6. *É importante sempre buscar fatores subjacentes,* tais como infecção, infarto do miocárdio, pancreatite, interrupção da terapia insulínica ou outros eventos responsáveis pelo início da CAD. O caso apresentado aqui ilustra esse cenário comum.
7. Expansões volêmicas excessivas com administração intravenosa de fluidos são comuns e contribuem para o desenvolvimento de acidose hiperclorêmica durante os estágios finais do tratamento de CAD. *Recomenda-se evitar expansões volêmicas excessivas*.

CASO 2

Um homem de 25 anos de idade e com histórico de 6 anos de HIV-Aids complicado recentemente por pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC) foi tratado com administração intravenosa de trimetoprima + sulfametoxazol (20 mg de trimetoprima/kg por dia). No quarto dia de tratamento, foram obtidos os seguintes dados laboratoriais:

Dados laboratoriais	**Unidades**	**Plasma**	**Urina**
Na^+	mEq/L	135	60
K^+	mEq/L	6,5	15
Cl^-	mEq/L	110	43
HCO_3^-	mEq/L	15	0
pH		7,30	5,5
BUN	mg/dL	14	—
Creatinina	mg/dL	0,9	—
Osmolalidade	mOsm/kg H_2O	268	270

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Qual a causa de hiperpotassemia e de acidose metabólica neste paciente? Que outras medicações poderão estar associadas a apresentações semelhantes? Como utilizar os dados eletrolíticos da urina para determinar se a hiperpotassemia é de natureza renal ou foi produzida por um deslocamento das células para o compartimento extracelular?

A hiperpotassemia ocorre em 15-20% dos pacientes hospitalizados portadores de HIV/Aids. As causas usuais são insuficiência suprarrenal, síndrome do hipoaldosteronismo hiporreninêmico ou uso de vários medicamentos, incluindo trimetoprima, pentamidina, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II, espironolactona e eplerenona. A trimetoprima geralmente é administrada em combinação com sulfametoxazol ou dapsona para PPC e, em média, aumenta a concentração plasmática de K^+ em cerca de 1 mEq/L; no entanto a hiperpotassemia pode ser grave. Sob os pontos de vista estrutural e químico, a trimetoprima está relacionada à amilorida e ao triantereno e, consequentemente, pode agir como diurético poupador de potássio. Esse efeito resulta na inibição do canal epitelial de sódio (CENa) na célula principal do ducto coletor. O bloqueio do canal de Na^+ inibe também a secreção de K^+. A secreção de K^+ depende da diferença do potencial negativa do lúmen gerada pela penetração do Na^+ através do CENa **(Fig. 64e.1)**.

A trimetoprima está associada à acidose sem AG que ocorre paralelamente ao desenvolvimento de hiperpotassemia, de modo que a ocorrência concomitante de hiperpotassemia e acidose metabólica é muito comum nesse tipo de cenário. A secreção de H^+ por meio das bombas apicais H^+-ATPase em células adjacentes intercaladas tipo A **(Fig. 64e.1)** também é eletrogênica, de modo que a redução na diferença de potencial negativa do lúmen devido à ação da trimetoprima inibe a secreção distal de H^+. Em geral, esse fato é conhecido como forma de acidose tubular renal distal (ATRd) com "defeito de voltagem". A hiperpotassemia sistêmica pode suprimir também a amoniagênese renal, a excreção de amônia e, consequentemente, a excreção ácida; isto é, a hiperpotassemia propriamente dita exerce múltiplos efeitos sobre a acidificação urinária.

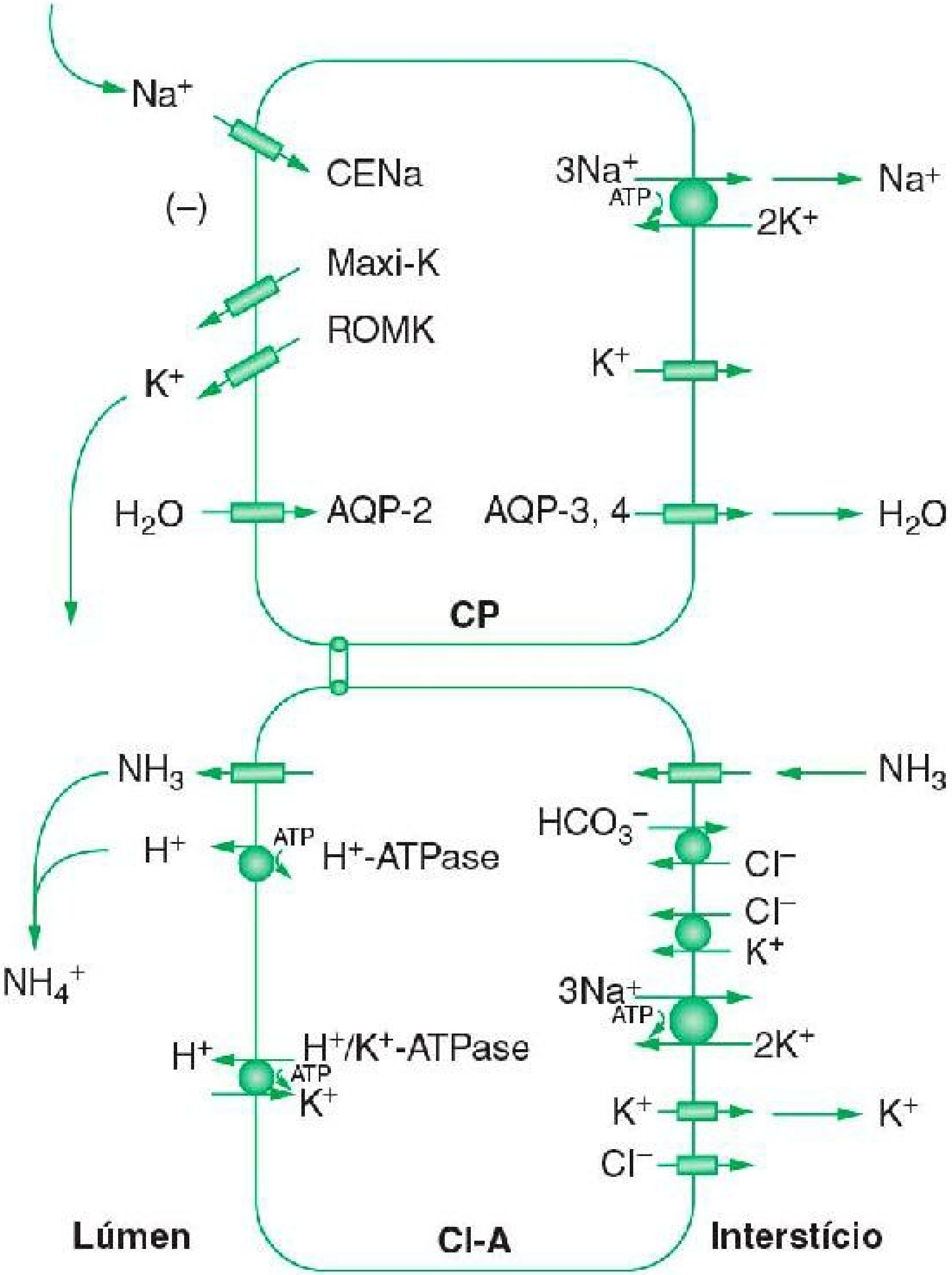
Na+
CENa
(–)
3Na+
ATP
Na+
2K+
Maxi-K
ROMK
K+
K+
H2O
AQP-2
AQP-3, 4
H2O
CP
NH3
NH3
HCO3–
H+
ATP
H+-ATPase
Cl–
Cl–
K+
NH4+
3Na+
ATP
2K+
H+
H+/K+-ATPase
ATP
K+
K+
K+
Cl–
Lúmen
CI-A
Interstício

FIGURA 64e.1 **Transporte de água, sódio, potássio, amônia e próton nas células principais (CPs) e nas células intercaladas adjacentes tipo A (CI-A).** A água é absorvida no gradiente osmótico pelas células principais através dos canais da

aquaporina apical-2 (AQP-2), da aquaporina basolateral-3 (AQP-3) e da aquaporina-4 (AQP-4). A absorção de Na^+ através do canal epitelial de sódio (CENa) sensível à amilorida gera uma diferença de potencial negativa do lúmen que aciona a excreção de K^+ pelo canal secretor apical de potássio, ROMK (canal renal medular externo de K^+) e/ou pelo canal maxi-K dependente do fluxo. O transporte transepitelial de amônia (NH_3) e o transporte de prótons ocorrem em células intercaladas tipo A adjacentes através dos canais basolaterais de amônia e das bombas apicais de H^+-ATPase, respectivamente. Finalmente, o NH_4^+ é expelido pela urina em defesa do pH sistêmico. A secreção eletrogênica de prótons pelas células intercaladas tipo A também é afetada pela diferença de potencial negativa do lúmen gerada pelas células adjacentes principais, de modo que a redução nesse gradiente elétrico negativo de lúmen possa diminuir a excreção de H^+. Além disso, em estados com deficiência de potássio, as células intercaladas tipo A reabsorvem o K^+ filtrado através da H^+/K^+-ATPase apical.

O efeito inibitório da trimetoprima sobre a secreção de K^+ e H^+ no túbulo coletor cortical acompanha a relação dose-resposta. Portanto, doses maiores desse agente usadas em pacientes portadores de HIV/Aids com PPC ou em infecções teciduais profundas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) resultam na prevalência mais elevada de hiperpotassemia e acidose. Doses convencionais de trimetoprima também podem induzir hiperpotassemia e/ou acidose em pacientes predispostos, principalmente pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal e/ou pacientes com hipoaldosteronismo hiporreninêmico prévio.

Uma das formas de avaliar o papel dos rins no desenvolvimento de hiperpotassemia é calcular, a partir de uma amostra urinária e de uma amostra de plasma coincidente, o gradiente transtubular de potássio (GTTK). O GTTK é calculado com base na seguinte fórmula: $(P_{osmol} \times U_{potássio})/(P_{potássio} \times U_{osmol})$. Os valores esperados do GTTK são < 3 na presença de hipopotassemia (ver também os Casos 7 e 8) e > 7-8 na presença de hiperpotassemia. Neste caso, o valor do GTTK de aproximadamente 2 indica que a excreção renal de potássio é anormalmente baixa para a hiperpotassemia existente. Portanto, níveis inapropriadamente baixos de GTTK indicam que a origem da hiperpotassemia é tubular renal.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

O conhecimento dos fatores que controlam a secreção de potássio pelas células principais do túbulo coletor cortical pode ser útil na compreensão da base para o tratamento de hiperpotassemia, em especial nos casos em que a descontinuação do agente causador não seja uma opção clínica razoável. A secreção de potássio é estimulada por um volume urinário maior, pelo aumento na liberação distal de sódio, pela liberação distal de ânions mal reabsorvidos (como o bicarbonato) e/ou pela administração de diuréticos de alça. Portanto, no caso deste paciente, a abordagem de tratamento deve incluir a administração intravenosa de NaCl a 0,9% para expandir o LEC e liberar uma quantidade maior de Na^+ e de Cl^- para o túbulo coletor cortical. Além disso, considerando que a molécula de trimetoprima deve ser protonada para inibir o CENa, a alcalinização do líquido do túbulo renal aumenta a secreção tubular distal de K^+. A administração do inibidor da anidrase carbônica para indução de caliurese é uma alternativa para induzir bicarbonatúria e ajudar a secreção de potássio. Entretanto, neste caso, em primeiro lugar, é necessário corrigir a acidose metabólica sem AG para garantir a eficácia da acetazolamida. Consequentemente, a acetazolamida deve exigir a administração intravenosa concomitante de bicarbonato de sódio para maximizar os benefícios. Finalmente, a hiperpotassemia sistêmica resulta na supressão direta da amoniagênese renal, na secreção de amônio e, portanto, na excreção ácida. Eventualmente, a correção da hiperpotassemia com uma resina ligadora de potássio é apropriada nesses pacientes; a queda subsequente na concentração plasmática de K^+ também aumentará a excreção urinária de amônio, ajudando a corrigir a acidose.

CASO 3

Um homem de 63 anos de idade foi admitido na unidade de tratamento intensivo (UTI) com pneumonia aspirativa grave. O histórico médico anterior incluía esquizofrenia, que exigiu tratamento em instituição; o tratamento incluía neurolépticos e lítio intermitente, sendo que a administração de lítio tinha sido reiniciada 6 meses antes da admissão. O paciente foi tratado com antibióticos e intubado por vários dias, com desenvolvimento de poliúria (3-5 L/dia), hipernatremia e insuficiência renal aguda. O pico da concentração plasmática de Na^+ foi de 156 mEq/L e o nível máximo de creatinina foi de 2,6 mg/dL. A osmolalidade urinária medida apenas uma vez foi de 157 mOsm/kg, com osmolalidade plasmática simultânea de 318 mOsm/kg. A administração de lítio foi interrompida logo após a admissão na UTI.

No exame físico, o paciente estava alerta, extubado e com sede. O peso era de 97,5 kg. O débito urinário nas últimas 24 horas foi de 3,4 L, com infusão IV de 2 L/dia de D_5W.

Dados laboratoriais

Na 150	K 3,9	Cl 114	HCO_3^- 26	BUN 8	Creat 1,7
Gli 95	Alb 3,1	Ca 8,1	Fos 2,6	Mg 2,0	Osm Plasm 315
Urina:	Na 34	K 5,2	Osm 137		

Depois de 3 dias de hidratação intravenosa, foi feito um teste de privação de água. Foi aplicada uma dose única de 2 µg IV de desmopressina (DDAVP) às 9 horas (+9):

Dados laboratoriais

Horário (h)	0	+6	+8	+12	+18
Na^+	145	148	150	152	149
$K+$	5,4	5,3	3,9	3,9	3,9
Cl^-	111	110	118	120	114
HCO_3^-	24	27	25	242	25
Creat	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3
S_{osmol}	300	311	315		
U_{osmol}	132	140	201	237	257
AVP		8,4	6,3		

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Por que o paciente desenvolveu hipernatremia, poliúria e insuficiência renal aguda? O que o teste de privação de água mostrou? Qual a fisiopatologia subjacente da síndrome hipernatrêmica deste paciente?

O paciente se tornou poliúrico depois da admissão na UTI com pneumonia grave e desenvolveu hipernatremia significativa e insuficiência renal aguda. A poliúria pode resultar de diurese osmótica ou diurese hídrica. A diurese osmótica pode ser provocada por excreção excessiva de Na^+-Cl^-, manitol, glicose e/ou ureia, com excreção diária de soluto variando entre > 750-1.000 mOsm/dia (> 15 mOsm/kg de água corporal por dia). Entretanto, neste caso, o paciente estava eliminando grandes volumes de urina muito hipotônica, com osmolalidade urinária substancialmente inferior em comparação com a do plasma. Por definição, esse fato se caracterizava como diurese hídrica, resultando na excreção inadequada de água livre e em hipernatremia. A resposta adequada à hipernatremia e à osmolalidade plasmática > 295 mOsm/kg é o aumento na vasopressina (AVP) circulante e a excreção de volumes baixos (< 500 mL/dia) de urina maximamente concentrada, isto é, urina com osmolalidade > 800 mOsm/kg. A resposta desse paciente à hipernatremia foi claramente inapropriada devido à perda de AVP circulante (diabetes insípido central [DIC]) ou resistência renal à AVP (diabetes insípido nefrogênico [DIN]). Nesse paciente, a perda corrente de água livre foi suficientemente grave para produzir hipovolemia absoluta, a despeito do fato de que aproximadamente dois terços da água eliminada tiveram origem no compartimento do líquido intracelular e não no compartimento do LEC. A hipovolemia provocou uma queda aguda na taxa de filtração glomerular (TGF), isto é, insuficiência renal aguda, com melhora gradual depois da hidratação (ver adiante).

Depois da correção da hipernatremia e da insuficiência renal aguda com hidratação adequada (ver adiante), o paciente fez um teste de privação de água seguido da administração de DDAVP. Esse teste auxilia a determinar se a causa de diurese hídrica inadequada é DIC ou DIN. O paciente restringiu o uso de água logo no início da manhã, com monitoramento cuidadoso dos sinais vitais e do débito urinário. A privação de água durante a noite em pacientes com diabetes insípido não é segura e, sob o ponto de vista clínico, inadequada, por causa do potencial de hipernatremia grave. A concentração plasmática de Na^+, que é mais acurada e disponível com maior rapidez do que a osmolalidade plasmática, foi monitorada a cada hora durante a privação de água. Uma amostra de AVP na linha de base foi coletada no início do teste; uma segunda amostra foi coletada depois que o nível de Na^+ plasmático atingiu 148-150 mEq/L. Nesse ponto, foi administrada uma dose única de 2 μg de DDAVP, agonista do receptor da AVP V_2. Uma abordagem alternativa seria medir a AVP e administrar a DDAVP no momento em que o paciente se tornou hipernatrêmico pela primeira vez. Entretanto, seria menos seguro administrar a DDAVP em quadro de disfunção renal, tendo em vista que a eliminação desse medicamento depende dos rins.

O resultado do teste de privação de água do paciente foi consistente com DIN, com o nível de AVP dentro da faixa normal no quadro de hipernatremia (i.e., nenhuma evidência de DIC) e com um nível de osmolalidade urinária inadequadamente baixo que não chegou a aumentar em > 50% ou > 150 mOsmol/kg, depois da privação de água e da administração de DDAVP. Esse defeito seria compatível com DIN completo; pacientes com DIN parcial podem atingir osmolalidades urinárias de 500-600 mOsm/kg após o tratamento com DDAVP, porém não conseguem atingir a concentração urinária máxima de 800 mOsm/kg ou mais.

O DIN possui inúmeras causas genéticas e adquiridas que compartilham a interferência com alguns aspectos do mecanismo da concentração renal. Por exemplo, as mutações de perda de função no receptor da AVP V_2 produz DIN com ligação ao X. Esse paciente sofreu DIN devido a terapia com lítio, talvez a causa mais comum de DIN na medicina de adultos. O lítio causa DIN pela inibição direta do glicogênio sintase quinase-3 (GSK3) renal. A quinase foi considerada o alvo farmacológico do lítio em doenças psiquiátricas, sendo que o GSK3 renal é imprescindível para as respostas das células principais à AVP. O lítio induz também a expressão da cicloxigenase 2 (COX-2) na medula renal; a COX-2 derivada de prostaglandinas inibe o transporte de sal estimulado pela AVP pelo ramo espesso ascendente e o transporte de água estimulado pela AVP pelo ducto coletor, exacerbando, consequentemente, a poliúria associada ao lítio. A penetração do lítio através do canal de NA^+ sensível à amilorida (CENa) **(Fig. 64e.1)** é imprescindível para o efeito do medicamento nas células principais, de maneira que a terapia combinada com lítio e amilorida possa atenuar o DIN associado ao lítio. Todavia, o lítio causa cicatrizes tubulointestinais e doença renal crônica depois de terapias prolongadas, de maneira que os pacientes podem ter DIN muito tempo depois de interromper o uso do medicamento, com benefícios terapêuticos reduzidos com o uso de amilorida. Este paciente em particular havia sido tratado com lítio durante vários anos de forma intermitente com desenvolvimento de doença renal crônica (creatinina na linha de base de 1,3-1,4) e DIN, que persistiu após a interrupção do uso do medicamento.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Como esse paciente deveria ser tratado? Quais são as maiores armadilhas da terapia?

O paciente desenvolveu hipernatremia grave devido à diurese hídrica causada pelo uso de lítio associado ao DIN. O tratamento de hipernatremia deve incluir reposição do déficit existente de água livre e reposição diária da perda de água livre em curso. O primeiro passo é calcular o volume de água corporal total (ACT), normalmente estimado em 50% do peso corporal para mulheres e em 60% para homens. Consequentemente, o déficit de água livre poderá ser calculado de acordo com a fórmula $([Na^+ - 140]/140] \times ACT$. Nesse paciente, o déficit de água livre era de 4,2 L para o peso de 97,5 kg e uma concentração plasmática de Na^+ de 150 mEq/L. A reposição desse déficit de água livre deveria ser lenta por 48-72 horas para evitar elevações na concentração plasmática de Na^+ em > 10 mEq/L durante 24 horas. Um erro comum é repor esse déficit e não fazer a reposição das perdas de água livre em curso, de forma que não é possível corrigir a concentração plasmática de Na^+, que, realidade, aumenta.

As perdas de água livre em curso podem ser estimadas por meio da equação de *clearance* de água livre de eletrólitos:

$$C_eH_2O = V\,(1 - [U_{Na} + U_K]/P_{Na})$$

onde V é o volume urinário; U_{Na} é o $[Na^+]$ urinário; U_K é o $[K^+]$ urinário; e P_{Na} é o $[Na^+]$ plasmático.

Para esse paciente em particular, o C_eH_2O era de 2,5 L/dia na avaliação inicial, isto é, com concentrações urinárias de Na^+ e K^+ de 34 e 5,2 mEq/L e um volume urinário de 3,4 L. Portanto, o paciente recebeu 2,5 L de D_5W durante as primeiras 24 horas para repor as perdas de água livre em curso, juntamente com 2,1 L de D_5W para repor a metade do déficit de água livre. Medições aleatórias dos eletrólitos urinários e do volume urinário podem ser utilizadas para monitorar o C_eH_2O e para fazer ajustes diários na administração de fluidos com o acompanhamento da concentração plasmática do Na^+. Frequentemente, os médicos calculam o déficit de água livre para orientar a terapia de hipernatremia, repondo metade do déficit nas primeiras 24 horas. Essa abordagem pode ser adequada em pacientes que não tenham perdas correntes significativas de água livre, como, por exemplo, em casos de hipernatremia causada pela ingestão deficiente de água livre. Este caso ilustra como as demandas de água livre podem ser grosseiramente subestimadas em pacientes hipernatrêmicos se as perdas diárias de água livre não forem levadas em consideração.

CASO 4

Um homem de 78 anos de idade foi admitido com pneumonia e hiponatremia. A concentração plasmática inicial de Na^+ era de 129 mEq/L, diminuindo, depois de 3 dias, para 118-120 mEq/L, a despeito da restrição hídrica para 1 L/dia. A tomografia computadorizada (TC) do tórax revelou a presença de uma massa infra-hilar direita de 2,8 x 1,6 cm e pneumonia pós-obstrutiva. O paciente era um tabagista ativo. O histórico médico anterior indicava um carcinoma laríngeo que havia sido tratado 15 anos antes com radioterapia, um carcinoma de células renais, doença vascular periférica e hipotireoidismo. Na revisão de sistemas, o paciente negou a presença de cefaleia, náusea e vômito. O paciente sentia dor crônica no quadril tratada com paracetamol e codeína. Outras medicações incluíam cilostazol, amoxicilina/clavulanato, digoxina, diltiazem e tiroxina. O exame revelou que o paciente estava euvolêmico, sem linfadenopatia, e o exame torácico foi normal.

Dados laboratoriais

Na^+ 120	K^+ 4,3	Cl^- 89	HCO_3^- 23	BUN 8	Creat 1,0	Gli 93
Alb 3,1	Ca 8,9	Fos 2,8	Mg 2,0	Osm plasmática 248 mOsm/kg		
Cortisol 25 µg/dL		TSH 2,6	Ácido úrico 2,7 mg/dL			
Urina:	Na^+ 97	K^+ 22	Cl^- 86	Osm 597		

O paciente foi tratado com administração oral de furosemida, 20 mg, 2 vezes ao dia, e com comprimidos de sal. Com essa terapia, a concentração plasmática de Na^+ aumentou para 129 mEq/L; no entanto o paciente desenvolveu hipotensão ortostática e tontura. Ele iniciou o tratamento com demeclociclina, 600 mg, via oral, na parte da manhã, e 300 mg à tarde, antes de receber alta hospitalar. A concentração plasmática de Na^+ aumentou para 140 mEq/L, com um BUN de 23 e creatinina de 1,4. Nesse ponto, a dose de demeclociclina foi reduzida para 300 mg, via oral, 2 vezes ao dia. Finalmente, a biópsia broncoscópica confirmou a presença de carcinoma pulmonar de pequenas células. O paciente se recusou a fazer quimioterapia e foi internado em uma instituição.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E AO TRATAMENTO

Quais fatores contribuíram para a hiponatremia desse paciente? Quais são as opções terapêuticas?

O paciente desenvolveu hiponatremia no contexto de uma massa pulmonar central e pneumonia pós-obstrutiva. Sob o ponto de vista clínico, o paciente era euvolêmico com concentração generosa de Na^+ urinário e baixa concentração plasmática de ácido úrico.

Ele era eutireóideo sem evidências de disfunção hipofisária ou de insuficiência suprarrenal secundária. A apresentação clínica é consistente com a síndrome da antidiurese inapropriada (SIAD). Embora a pneumonia tenha sido um fator potencial para a SIAD, percebemos que houve uma queda na concentração plasmática de Na^+ a despeito da resposta clínica aos antibióticos. Havia suspeita de que esse paciente tinha SIAD causada por um carcinoma pulmonar de pequenas células, com massa pulmonar central na TC do tórax e um histórico significativo de tabagismo. Apesar do histórico de câncer laríngeo e de câncer renal, não havia evidências de recorrência dessas doenças. Essas malignidades não contribuíram para a SIAD. Em última análise, a biópsia de massa pulmonar confirmou o diagnóstico de carcinoma pulmonar de pequenas células, que é responsável por aproximadamente 75% das malignidades associadas à SIAD. Cerca de 10% de pacientes portadores desse tumor neuroendócrino têm concentração plasmática de $Na^+ < 130$ mEq/L na apresentação. O paciente não tinha nenhum outro estímulo "não osmótico" para aumento na AVP, sem medicações associadas à SIAD e nível mínimo de dor ou de náusea.

Embora não apresentasse sintomas atribuíveis à hiponatremia, o paciente foi considerado com risco de agravamento da hiponatremia causada por SIAD grave. A hiponatremia crônica persistente (> 48 horas de duração) resulta em efluxos de osmólitos orgânicos (creatina, betaína, glutamato, mioinositol e taurina) provenientes das células do cérebro. Essa resposta diminui a osmolalidade intracelular e o gradiente osmótico, facilitando a entrada de água. Essa resposta celular não protege totalmente os pacientes contra os sintomas, que podem incluir vômito, náusea, confusão e convulsões, geralmente em concentrações plasmáticas de $Na^+ < 125$ mEq/L. Mesmo pacientes que sejam considerados "assintomáticos" podem apresentar defeitos sutis na marcha e na cognição, que revertem com correção da hiponatremia. A hiponatremia crônica aumenta também o perigo de fraturas ósseas por causa do aumento no risco de quedas e devido à redução na densidade óssea associada a hiponatremia. Portanto, o objetivo de cada tentativa deve ser corrigir com segurança a concentração plasmática de Na^+ em pacientes portadores de hiponatremia crônica. Esse fato é particularmente verdadeiro nos casos de SIAD associada a malignidades, nos quais a obtenção do diagnóstico tecidual poderá levar de semanas a meses e à subsequente redução na AVP depois do início de quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia.

Quais são as opções terapêuticas para a SIAD? Nesse paciente, a privação de água, um dos pilares da terapia para SIAD, teve pouco efeito sobre a concentração plasmática de Na^+. A razão eletrolítica entre urina e plasma ($[Na^+]$ urinário + $[K^+]$ / $[Na^+]$ plasmático) pode ser usada para estimar a excreção de água livre de eletrólitos e o grau necessário de restrição hídrica. Pacientes com razão > 1 devem ter restrição mais agressiva (< 500 mL/dia), a restrição para pacientes com razão em torno de 1 deve variar de 500-700 mL/dia, e pacientes com razão < 1 devem ter restrição < 1 L/dia. A razão entre urina e eletrólitos plasmáticos desse paciente era 1 e, como havíamos previsto, não respondeu a uma restrição moderada de aproximadamente 1 L/dia. Teoricamente, uma restrição hídrica mais agressiva teria sido bem-sucedida; entretanto pode ser extremamente difícil para os pacientes com SIAD tolerar esse tipo de situação, considerando que a sede também é inapropriadamente estimulada.

Em geral, a terapia combinada com furosemida e com comprimidos de sal aumenta a concentração plasmática de Na^+ nos casos de SIAD; a furosemida reduz a capacidade de concentração urinária máxima por meio da inibição do mecanismo de contracorrente, enquanto os comprimidos de sal amenizam a perda de NaCl associada ao uso de diuréticos e ampliam a capacidade para eliminar água livre aumentando a excreção de soluto urinário. Nem sempre esse regime é bem-sucedido e exige titulações cuidadosas dos comprimidos de sal para evitar a ocorrência de depleções volêmicas. Na realidade, no caso desse paciente, a concentração plasmática de Na^+ permaneceu < 130 mEq/L. O paciente se tornou ortostático. O uso de demeclociclina, a principal toxina celular, é uma alternativa oral para os casos de SIAD. Nesse paciente, o tratamento com demeclociclina foi bem-sucedido, aumentando a concentração plasmática de Na^+ para 140 mEq/L. Entretanto, a demeclociclina pode ser natriurética, levando a uma redução pré-renal na TFG. A demeclociclina está também envolvida em lesões nefrotóxicas, particularmente em pacientes com cirrose e com doença hepática crônica, nos quais há um acúmulo do medicamento. Este paciente em particular desenvolveu uma redução significativa, porém estável, na TFG durante a terapia com demeclociclina, necessitando uma redução da dose.

O desenvolvimento clínico de antagonistas da AVP (vaptanas) representou um avanço importante no tratamento de hiponatremia. Esses agentes inibem o efeito da AVP nos receptores renais V_2, resultando na excreção água livre de eletrólitos e na correção da hiponatremia. Embora tenham sido aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o manejo de hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica, as indicações específicas para uso desses agentes ainda não estão suficientemente claras. Entretanto, é possível prever que as vaptanas irão desempenhar um papel cada vez mais importante no tratamento de SIAD e de outras causas de hiponatremia. Na realidade, se esse paciente específico tivesse continuado com a terapia ativa para seu tipo de câncer, a substituição da demeclociclina por tolvaptana oral (uma vaptana oral V_2–específica) teria sido o próximo passo mais adequado, levando-se em conta o desenvolvimento de insuficiência renal com a demeclociclina. Assim como ocorre com outras medidas para corrigir a hiponatremia (p. ex., solução salina hipertônica, demeclociclina), as vaptanas têm o potencial de “corrigir excessivamente” a concentração plasmática de Na^+ (uma elevação de > 8-10 mEq/L por 24 horas ou 18 mEq/L por 18 horas), aumentando, consequentemente, o risco de desmielinização osmótica (ver Caso 5). Portanto, a concentração plasmática de Na^+ deve ser monitorada de perto durante a fase inicial da terapia com esses agentes. Além disso, o uso de tolvaptana em longo prazo foi associado a anormalidades nos testes da função hepática; portanto o uso desse agente deve se restringir a um período de 1-2 meses.

CASO 5

Uma mulher com 76 anos de idade apresentou-se com um histórico de vários meses de diarreia, com agravamento acentuado durante 2-3 semanas antes da admissão (até 12 evacuações por dia). A revisão dos sistemas foi negativa para febre, tontura ortostática, náusea e vômito, e cefaleia. O histórico médico anterior incluía hipertensão, cálculos renais e hipercolesterolemia. As medicações incluíam atenolol, espironolactona e lovastatina. A paciente consumia também > 2 L de líquido por dia no tratamento de nefrolitíase.

A paciente recebeu 1 L de solução salina durante as primeiras 5 horas após sua admissão no hospital. O exame realizado depois de 6 horas apresentou os seguintes resultados: frequência cardíaca de 72 na posição sentada e 90 na posição em pé; pressão arterial de 105/50 mmHg com a paciente deitada ou em pé. A pressão venosa jugular (PVJ) era indistinta e não apresentava edema periférico. O exame abdominal revelou que a paciente teve um ligeiro aumento nos sons intestinais, porém nenhuma sensibilidade no abdome e sem organomegalia.

A concentração plasmática de Na^+ na admissão era de 113 mEq/L, e o nível de creatinina de 2,35 **(Quadro 64e.1)**. Depois de 7 horas de hospitalização, a paciente apresentava as seguintes condições: concentração plasmática de Na^+ de 120 mEq/L, potássio de 5,4 mEq/L, cloreto de 90 mEq/L, bicarbonato de 22 mEq/L, BUN de 32 mg/dL, creatinina de 2,02 mg/dL, glicose de 89 mg/dL, proteína total 5,0 e albumina de 1,9. O hematócrito era de 33,9, a contagem de leucócitos era de 7,6 e a contagem de plaquetas era de 405. O cortisol matinal era de 19,5, e o hormônio estimulante da tireoide (TSH) era de 1,7. O tratamento da paciente consistiu na administração intravenosa de 1 μg de DDAVP juntamente com 75 mL/h IV de solução salina meio normal. Após a queda da concentração plasmática de Na^+ para 116 mEq/L, o fluido intravenoso foi substituído por solução salina normal, com a mesma taxa de infusão. O **Quadro 64e.1** mostra os resultados subsequentes.

QUADRO 64e.1 DADOS LABORATORIAIS SERIAIS PARA O CASO 5

Hora hospitalar	Linha de base	0	3	7	11	14	24	48	72
Na^+ plasmático (mEq/L)	137	113	115	120	117	116	117	124	130
Creatinina (mg/dL)	1,2	2,35	2,10	2,02	1,97	1,79	1,53	1,20	1,13

Osmolalidade urinária (mOsm/kg)	319	415	397
Na^+ urinário (mEq/L)	17	23	47

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A paciente se apresentou com hiponatremia hipovolêmica e uma redução “pré-renal” na TFG, com elevação no nível de creatinina sérica. A paciente teve diarreia por algum tempo e manifestou taquicardia ortostática depois de 1 L de solução salina normal. Como era de se esperar em casos de hiponatremia hipovolêmica, a concentração do Na^+ urinário era < 20 mEq/L na ausência de insuficiência cardíaca congestiva ou de outras causas de hiponatremia “hipervolêmica”. A paciente respondeu à hidratação salina com elevação na concentração plasmática de Na^+ e uma redução no nível de creatinina.

A hipovolemia inicial aumentou a sensibilidade da resposta da AVP dessa paciente à osmolalidade, diminuindo o limiar osmótico para liberação de AVP e aumentando a curva de resposta à osmolalidade. Como a meia-vida da AVP é de apenas 10-20 minutos, o aumento agudo no volume intravascular depois da administração intravenosa de 1 L de solução salina provocou uma rápida redução na AVP em circulação. A diurese hídrica subsequente é a explicação primária para a rápida elevação na concentração plasmática de Na^+ nas primeiras 7 horas de hospitalização.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Neste caso, a preocupação principal era a cronicidade evidente da hiponatremia da paciente, com várias semanas de diarreia seguidas de 2-3 dias de exacerbação aguda. A paciente foi considerada portadora de hiponatremia crônica, isto é, a suspeita de duração estava > 48 horas. Nessas circunstâncias, ela estaria predisposta à desmielinização osmótica se houvesse uma correção muito rápida da sua concentração plásmatica de Na^+, isto é, em torno de > 8-10 mEq/L em 24 horas ou 18 mEq/L em 48 horas. Na apresentação, ela não apresentava nenhum sintoma que, normalmente, pudesse ser atribuído à hiponatremia aguda e a concentração plasmática de Na^+ já havia aumentado em um nível suficiente para proteger contra edema cerebral. No entanto, ela corrigiu cerca de 1 mEq/L por hora dentro das primeiras 7 horas após a admissão, o que era consistente com a correção excessiva iminente. Para reduzir ou interromper a elevação na concentração plasmática de Na^+, a paciente recebeu 1 µg IV de DDAVP juntamente com a administração intravenosa de água livre. Levando-se em consideração a hipovolemia e a insuficiência renal aguda em fase de resolução, a decisão foi a administração de solução salina meio normal como fonte de água livre em vez de D_5W. A solução foi alterada para solução salina normal a partir do momento em que a concentração plasmática de Na^+ caiu para 117 mEq/L **(Quadro 64e.1)**.

A correção excessiva de hiponatremia crônica é um fator de risco importante para o desenvolvimento da síndrome da desmielinização osmótica (SDO). Estudos em animais mostram que há um benefício neurológico e de sobrevida nos casos de SDO ao reduzir novamente a concentração plasmática de Na^+ com DDAVP e com a administração de água livre. A segurança dessa abordagem pode ser demonstrada em pacientes com hiponatremia, sem risco evidente de convulsões e de outras sequelas. Essa combinação pode ser usada para prevenir uma correção excessiva ou para reduzir novamente a concentração plásmatica de sódio em pacientes que já tiveram uma correção excessiva prévia. O uso de DDAVP é muito importante porque, na maior parte dos pacientes, já ocorreu uma queda vertiginosa nos níveis endógenos da AVP, resultando na diurese de água livre; o efeito da administração isolada de água é mínimo nesse contexto, considerando a ausência relativa de AVP em circulação. Uma abordagem alternativa em pacientes que se apresentam com hiponatremia grave é o tratamento prospectivo com DDAVP 2 vezes ao dia para evitar alterações na bioatividade da AVP, com administração concomitante de solução salina hipertônica para elevar lentamente a concentração plasmática de Na^+ de uma forma mais controlada.

A concentração plasmática de Na^+ da paciente permaneceu baixa por vários dias depois da administração de DDAVP. Possivelmente, a hiponatremia hipovolêmica atenuou a recuperação da concentração plasmática de Na^+. Como alternativa, a recuperação atenuada talvez tenha sido resultado dos efeitos persistentes da dose única de DDAVP. Cabe observar que, embora a meia-vida plasmática do DDAVP seja de apenas 1-2 horas, os estudos farmacodinâmicos indicam efeitos muito mais prolongados no débito urinário e/ou na osmolalidade urinária. Uma consideração final é o efeito da disfunção renal inicial da paciente na farmacocinética e na farmacodinâmica do DDAVP administrado, cuja excreção é renal. A administração de DDAVP deve ser considerada com muita cautela nos casos de reindução de hiponatremia na presença de doença renal crônica ou disfunção renal aguda.

CASO 6

Uma mulher de 44 anos de idade havia sido encaminhada por um hospital local depois de apresentar-se com paralisia flácida. Hipopotassemia grave (2,0 mEq/L) foi documentada, ensejando o início de uma infusão contendo KCl.

Dados laboratoriais	**Valor**	**Unidades**
Sódio	140	mEq/L
Potássio	2,6	mEq/L
Cloreto	115	mEq/L
Bicarbonato	15	mEq/L
Anion gap	10	mEq/L
BUN	22	mg/dL

Creatinina	1,4	mg/dL
Gasometria arterial		
pH	7,32	U
$Paco_2$	30	mmHg
HCO_3^-	15	mEq/L
Dados laboratoriais adicionais		
Fator reumatoide positivo, anti-Ro/SS-A positivo e anti-La/SS-B positivo		
Exame de urina		
pH = 6,0, sedimento normal sem cilindro leucocitário ou cilindro eritrocitário e sem bactérias. O índice proteína/creatina era de 0,150 g/g. Os valores dos eletrólitos urinários eram: Na^+ = 35, K^+ = 40, Cl^- = 18 mEq/L. Portanto, o *anion gap* urinário era positivo, indicando baixo nível de excreção de NH_4^+ pela urina.		

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Neste caso, o diagnóstico é de ATRd hipopotassêmica clássica causada pela síndrome de Sjögren. Esta paciente se apresentou com acidose metabólica sem AG. O AG urinário era positivo, indicando uma excreção anormalmente baixa de amônio em face da acidose sistêmica. O pH da urina era inapropriadamente alcalino, embora não houvesse nenhuma evidência de hipercalciúria, nefrocalcinose ou doença óssea. Subsequentemente, identificou-se hiperglobulinemia. Esses achados, considerados em conjunto, indicam que a causa de hipopotassemia e acidose metabólica sem AG da paciente foi uma anormalidade tubular renal. A hipopotassemia e a excreção anormalmente baixa de amônio, estimadas pelo AG da urina, na ausência de glicosúria, fosfatúria ou aminoacidúria (síndrome de Fanconi), definem a entidade de acidose tubular renal distal (ATRd) clássica, também conhecida como ATR tipo 1. Por causa da hiperglobulinemia, foi necessário obter sorologia adicional para produzir evidências para o diagnóstico de síndrome de Sjögren primária. Além disso, o histórico complementar indicou um histórico de 5 anos de xerostomia e de ceratoconjuntivite seca, porém sem rinosinusite, artrite ou erupções cutâneas.

A ATRd clássica ocorre com frequência em pacientes com a síndrome de Sjögren e resulta de um ataque imunológico no túbulo coletor, provocando falha de inserção da H^+-ATPase nas membranas apicais das células intercaladas tipo A. Síndrome de Sjögren é uma das causas adquiridas mais bem documentadas de ATRd clássica. A perda funcional da H^+-ATPase ocorre também com determinadas formas herdadas de ATRd clássica. Não havia histórico familiar neste caso e nenhum outro membro da família chegou a ser afetado. Vários anticorpos foram associados à síndrome de Sjögren, sendo provável que esses autoanticorpos impeçam o trânsito ou a função da H^+-ATPase nas células intercaladas tipo A do túbulo coletor. Embora muito menos comuns, há também relatos de ATR proximal em pacientes portadores da síndrome de Sjögren, não tendo sido encontradas no caso dessa paciente nenhuma característica de disfunção no túbulo proximal (síndrome de Fanconi). A hipopotassemia é o resultado de hiperaldodosteronismo secundário causado por depleção volêmica.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Ainda não foi estabelecido prognóstico renal de longo prazo para pacientes com ATRd clássica causada pela síndrome de Sjögren. Não obstante, a acidose metabólica e hipopotassemia respondem à reposição alcalina com solução de citrato de sódio (solução de Shohl) ou com comprimidos de bicarbonato de sódio. Obviamente, nos estágios iniciais é necessário repor os déficits de potássio, embora a reposição de potássio geralmente não seja exigida em longo prazo em pacientes com ATRd, tendo em vista que a terapia com bicarbonato (ou citrato) de sódio expande o volume e corrige o hiperaldodosteronismo secundário. Uma das consequências do infiltrado intersticial observado em pacientes portadores da síndrome de Sjögren e da ATRd clássica é a progressão para doença renal crônica. A terapia citotóxica acrescida de glicocorticoides tem sido o grande pilar terapêutico da síndrome de Sjögren por muitos anos, embora haja uma regressão na infiltração de linfócitos B nos tecidos das glândulas salivares e uma melhora na acidificação urinária depois do tratamento com rituximabe.

CASO 7

Um homem de 32 anos de idade foi admitido no hospital com fraqueza e hipopotassemia. O paciente era uma pessoa saudável até 2 meses antes, quando começou a desenvolver fraqueza intermitente nas pernas. A revisão de sistemas foi negativa. Ele negava abuso de drogas e de laxantes e não estava tomando nenhuma medicação. Nada constava no histórico médico anterior e não havia histórico de doença neuromuscular. Na história familiar, constava uma irmã portadora de doença tireóidea. O exame físico revelou apenas redução nos reflexos tendinosos profundos.

Dados laboratoriais	Admissão	Linha de base	Unidades
Sódio	139	143	mEq/L
Potássio	2,0	3,8	mEq/L
Cloreto	105	107	mEq/L
Bicarbonato	26	29	mEq/L
BUN	11	16	mg/dL
Creatinina	0,6	1,0	mg/dL
Cálcio	8,8	8,8	mg/dL
Fosfato	1,2		mg/dL
Albumina	3,8		mg/dL
Osmolalidade plasmática	290		mOsm/kg

Osmolalidade urinária	590	mOsm/kg
Potássio urinário	10	mEq/L
TSH 0,08 µUI/L (normal: 0,2-5,39)		
T_4 livre 41 pmol/L (normal: 10-27)		

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Este paciente desenvolveu hipopotassemia causada por uma redistribuição de potássio entre os compartimentos intracelular e extracelular, sendo que essa fisiopatologia se tornou imediatamente aparente depois do cálculo do GTTK. O GTTK é calculado com base na seguinte fórmula: $(P_{osmol} \times U_{potássio}) / (P_{potássio} \times U_{osmol})$. Os valores esperados para o GTTK são < 3 na presença de hipopotassemia e > 7-8 na presença de hiperpotassemia (ver Casos 2 e 8). Como alternativa, uma razão entre K^+ urinário e creatinina > 13 mmol/g de creatinina (> 1,5 mmol/mmol de creatinina) é compatível com excreção renal excessiva de K^+. Neste caso o GTTK era 2,5, consistente com a conservação renal adequada de K^+ e com uma causa não renal para a hipopotassemia. Na ausência de perdas gastrintestinais significativas de K^+, o diagnóstico do paciente foi de um tipo "redistributivo" de hipopotassemia.

Mais de 98% do potássio corporal total é intracelular. O tamponamento regulado do K^+ extracelular por esse grande acúmulo intracelular desempenha um papel importante na manutenção de concentrações plasmáticas estáveis de K^+. Sob o ponto de vista clínico, alterações na troca e na distribuição de K^+ intra e extracelular podem provocar hipo ou hiperpotassemia significativas. Insulina, atividade β_2-adrenérgica, hormônio da tireoide e alcalose promovem a captação celular de K^+ por meio de vários mecanismos inter-relacionados, levando à hipopotassemia. Em particular, alterações na atividade do sistema nervoso simpático endógeno podem causar hipopotassemia em várias situações, incluindo abstinência de álcool, hipertireoidismo, infarto agudo do miocárdio e trauma cranuiano grave.

A fraqueza é comum em casos de hipopotassemia grave; a hipopotassemia provoca hiperpolarização muscular, prejudicando a capacidade de despolarização e de contração. Neste paciente específico, a doença de Graves produziu hipertireoidismo e paralisia hipopotassêmica (paralisia periódica tireotóxica [PPT]). Esse tipo de paralisia se desenvolve com mais frequência em pacientes de origem asiática ou hispânica. Essa predisposição foi associada à variação genética em Kir2.6 – um canal de K^+ induzido pelo hormônio da tireoide específico para os músculos. Entretanto, ainda resta esclarecer os mecanismos fisiopatológicos que ligam a disfunção desse canal iônico à PPT. A hipopotassemia na PPT é atribuída à ativação direta e indireta de Na^+/K^+-ATPase pelo hormônio da tireoide, resultando no aumento da captação de K^+ pelos músculos e por outros tecidos. O hormônio da tireoide induz a expressão de várias subunidades de Na^+/K^+-ATPase nos músculos esqueléticos, aumentando a capacidade de reabsorção de K^+. Acredita-se também que o hipertireoidismo, aumentando a atividade β-adrenérgica, desempenhe papel importante na PPT.

Sob o ponto de vista clínico, os pacientes com PPT se apresentam com fraqueza nas extremidades e na cintura pélvica, com episódios paralisantes, que são mais frequentes entre 1 e 6 horas da manhã. Os agentes precipitantes de fraqueza incluem cargas elevadas de carboidratos e exercícios extenuantes. Os sinais e sintomas de hipertireoidismo nem sempre estão presentes, levando frequentemente ao atraso diagnóstico. Hipopotassemia é frequentemente profunda e, como nesse caso, geralmente acompanhada de hipofosfatemia redistributiva. O GTTK < 2-3 é o divisor de águas entre pacientes com PPT e pacientes com hipopotassemia causada pela perda renal de potássio, cujos valores de GTTK são > 4. Essa distinção é extremamente importante para a terapia. Pacientes com grandes déficits de potássio exigem reposição agressiva com K^+-Cl^-, a qual aumenta o risco de hiperpotassemia de rebote em casos de paralisia tireotóxica periódica e de distúrbios relacionados.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Em última análise, a terapia definitiva para PPT exige tratamento do hipertireoidismo associado. Entretanto, em curto prazo, a reposição de potássio é necessária para acelerar a recuperação muscular e evitar arritmias cardíacas. O tempo médio de recuperação de ataques agudos é reduzido pela metade em pacientes tratados com administração intravenosa de K^+-Cl^- a uma taxa de 10 mEq/h; entretanto isso incorre em um risco significativo de hiperpotassemia de rebote, sendo que até 70% dos pacientes desenvolvem concentrações plasmáticas de $K^+ > 5{,}0$ mEq/L. Esse potencial para hiperpotassemia de rebote é um problema geral no manejo de todas as causas de hipopotassemia redistributiva, resultando na necessidade de fazer uma distinção precisa e rápida entre esses pacientes e aqueles com grandes déficits de K^+ devido às perdas renais ou extrarrenais de potássio. Uma das alternativas atraentes para reposição de K^+-Cl^- é o tratamento com doses elevadas de propranolol (3 mg/kg), que reverte rapidamente a hipopotassemia, a hipofosfatemia e a paralisia. Cabe ressaltar que a hiperpotassemia de rebote não está associada a esse tipo de tratamento.

CASO 8

Um homem de 66 anos de idade foi admitido no hospital com concentração plasmática de K^+ de 1,7 mEq/L e em estado profundo de fraqueza. Esse paciente havia percebido a presença de fraqueza progressiva durante vários dias, até o ponto em que não conseguia levantar-se da cama. O histórico médico indicava carcinoma pulmonar de pequenas células com metástases para o cérebro, fígado e suprarrenais. O paciente havia sido tratado com um ciclo de cisplatina/etoposide um ano antes desta admissão, que foi complicado por uma lesão renal aguda (pico de creatinina de 5, com doença renal crônica residual), e três ciclos subsequentes de ciclofosfamida/doxorrubicina/vincristina, além de 15 tratamentos com radioterapia cerebral total.

No exame físico, o paciente estava ictérico. A pressão arterial era de 130/70 mmHg, que aumentou para 160/98 após a administração de 1 L de solução salina, com PVJ a 8 cm. A fraqueza muscular era generalizada.

Dados laboratoriais	**2 Meses ADA**	**Admissão**	**HD2**	**Unidades**
Sódio	143	149	144	mEq/L
Potássio	3,7	1,7	3,5	mEq/L
Cloreto	103	84	96	mEq/L
Bicarbonato	26	44	34	mEq/L
pH venoso		7,47		pH
$P\text{CO}_2$ venosa		62		mmHg
BUN	21	41	40	mg/dL
Creatinina	2,8	2,9	2,3	mg/dL
Magnésio	1,3	1,6	2,4	mg/dL
CPK		183		U/L
ALT	8	75		U/L
Albumina	3,4	2,8	2,3	
Anion gap ajustado	15	24	18	
Bilirrubina total	0,65	5,19		mg/dL
Fosfatase alcalina	93	217		U/L
Sódio urinário		35	28	mEq/L
Potássio urinário		25	49	mEq/L
Cloreto urinário		48	51	mEq/L
Osmolalidade urinária		391		mOsm/kg
Osmolalidade plasmática		312		mOsm/kg
pH urinário		5,5		
ACTH plasmático		185		pg/mL (7-50 pg/mL)
Cortisol no plasma		94		pg/mL (3-16 pg/mL)
Cortisol na urina de 24 h		1044		µg/24 h (4-50 µg/24 h)

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; HD2, hospital dia 2; ADA, antes da admissão.

O curso hospitalar do paciente foi complicado por insuficiência respiratória aguda, que foi atribuída a embolia pulmonar. O paciente faleceu 2 semanas depois da admissão.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Por que esse paciente era hipopotassêmico? Por que estava tão fraco? Por que teve alcalose?

O paciente era portador de câncer pulmonar de pequenas células metastático, que persistiu apesar de várias seções de quimioterapia e radioterapia. O paciente se apresentou com hipopotassemia profunda, alcalose, hipertensão, fraqueza grave, icterícia e piora dos testes da função hepática.

No que diz respeito à hipopotassemia, não havia causas evidentes de perda não renal de potássio, isto é, de diarreia. O GTTK urinário era de 11,7 com concentração plasmática de K^+ de 1,7 mEq/L. Esse valor do GTTK é consistente com secreção inadequada de K^+ renal, a despeito do estado grave de hipopotassemia. O GTTK é calculado com base na seguinte fórmula: $(P_{osmol} \times U_{potássio})/(P_{potássio} \times U_{osmol})$. Os valores esperados para o GTTK são < 3 na presença de hipopotassemia e > 7-8 na presença de hiperpotassemia (ver também Casos 2 e 6).

O paciente tinha várias explicações para a perda renal excessiva de potássio. Em primeiro lugar, ele tinha um histórico de lesão renal aguda associada ao uso de cisplatina e de doença renal crônica residual. A cisplatina pode causar defeitos tubulares persistentes, como hipopotassemia e hipomagnesemia proeminentes. Entretanto, esse paciente não havia necessitado previamente de reposição de potássio ou de magnésio, indicando que os efeitos tubulares renais associados à cisplatina não desempenhavam papel importante nessa apresentação com hipopotassemia grave. Em segundo lugar, o paciente estava hipomagnesêmico na apresentação, sugerindo depleção corporal total de magnésio. A depleção de magnésio tem efeitos inibidores sobre a atividade da Na^+/K^+-ATPase muscular, reduzindo o influxo para as células musculares, provocando um aumento secundário na excreção de K^+. A depleção de magnésio aumenta também a secreção de K^+ pelo néfron distal. Atribui-se esse fato ao bloqueio intracelular do fluxo de K^+ dependente de magnésio através do canal secretor de K^+ das células principais (ROMK, **Fig. 64e.1**). Sob o ponto de vista clínico, os pacientes hipomagnesêmicos são refratários à reposição de K^+, na ausência reposição de Mg^{2+}. No entanto, cabe insistir que esse paciente não havia desenvolvido previamente hipopotassemia significativa, apesar da hipomagnesemia periódica, de modo que outros fatores devem ter sido a causa da hipopotassemia grave.

Neste caso, a hipertensão associada sugeria aumento na atividade mineralocorticoide provocando intensificação na atividade dos canais CENa nas células principais, retenção de NaCl, hipertensão e hipopotassemia. O aumento no transporte de Na^+ mediado pelo CENa nas células principais teria resultado em um aumento na diferença de potencial negativa do lúmen no túbulo conector e no ducto coletor cortical, estimulando um acréscimo na secreção de K^+ através dos canais potássicos apicais **(Fig. 64e.1)**. Essa explicação é compatível com GTTK extremamente elevados, isto é, aumentos na excreção de K^+ incompatíveis com as concentrações plasmáticas de K^+.

O que provocou o aumento na atividade mineralocorticoide desse paciente? O paciente possuía metástases suprarrenais bilaterais, indicando como improvável a presença de hiperaldosteronismo primário. A apresentação clínica (hipopotassemia, hipertensão e alcalose) e o histórico de câncer pulmonar de pequenas células sugeriam síndrome de Cushing, com um aumento maciço nos glicocorticoides em circulação em resposta à secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ectópico pelo tumor pulmonar de pequenas células. A confirmação desse diagnóstico foi feita pelo nível muito elevado de cortisol plasmático, pelo nível elevado de ACTH e pelo aumento no nível de cortisol urinário (ver dados laboratoriais anteriormente).

Por que um aumento no cortisol em circulação provocaria uma elevação aparente no nível da atividade mineralocorticoide? O cortisol e a aldosterona têm a mesma afinidade em relação ao receptor de mineralocorticoides (MLR) e, consequentemente, a atividade do cortisol se assemelha à dos mineralocorticoides. Entretanto, as células do néfron distal sensível à aldosterona (túbulo contorcido distal [TCD]), do túbulo conector [TC] e do ducto coletor são protegidas contra o cortisol em circulação pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase-2 (11β-HSD-2), que converte o cortisol em cortisona **(Fig. 64e.2)**, sendo que a afinidade da cortisona com o receptor de mineralocorticoides é mínima. A ativação do MLR ativa a Na^+/K^+ ATPase basolateral, o cotransportador de N^+-Cl^- sensível à tiazida no TCD e os canais CENa apicais nas células principais do TCN e no ducto coletor **(Fig. 64e.2)**. As mutações com perda de função recessivas no gene da enzima *11β-HSD-2* levam à ativação dependente de cortisol do MLR e à síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides (SEAM), que consiste em hipertensão, hiperpotassemia, hipercalciúria e alcalose metabólica, supressão da atividade da renina plasmática (ARP) e supressão da aldosterona. Uma síndrome semelhante á causada pela inibição bioquímica da enzima 11β-HSD-2 pelo ácido glicirretínico/glicirrizínico (encontrado no alcaçuz, por exemplo) e/ou pela carbenoxolona.

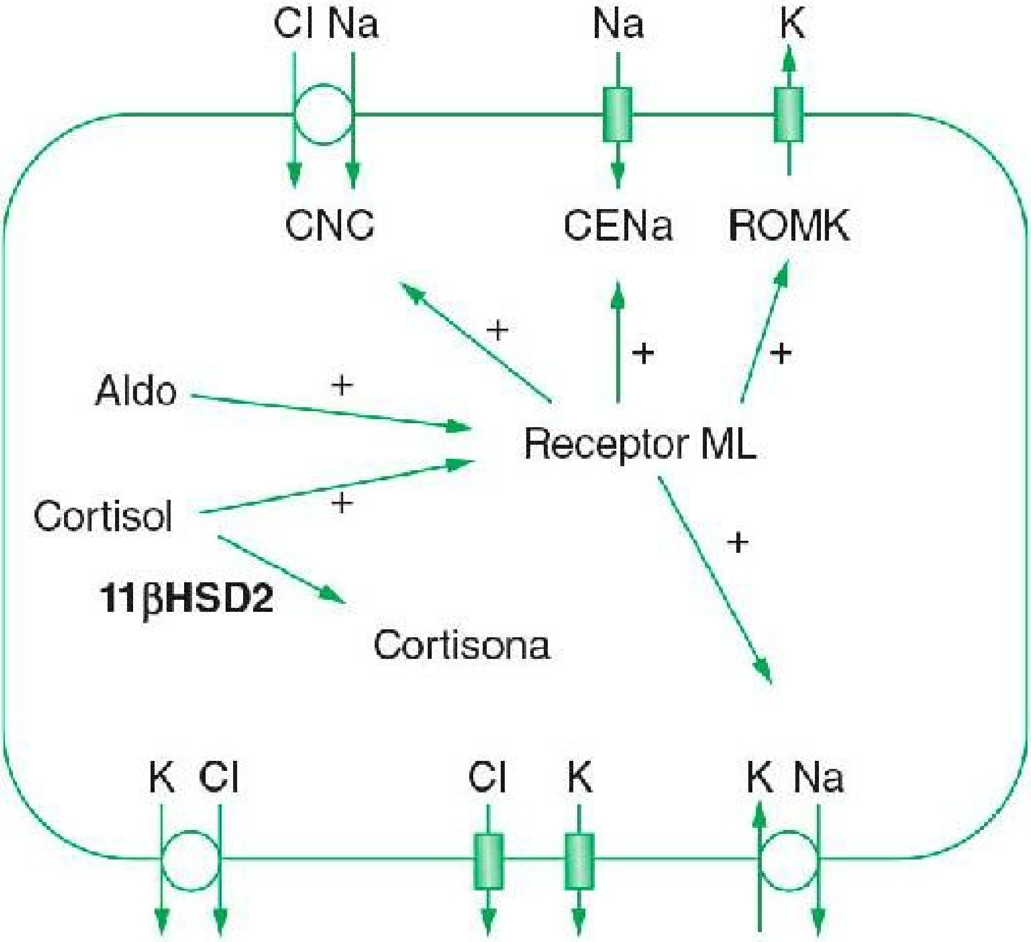

FIGURA 64e.2 **11β-hidroxiesteroide desidrogenase-2 (11β-HSD-2) e síndromes do excesso aparente de mineralocorticoides.** A enzima 11β-HSD-2 protege as células do néfron distal sensível à aldosterona (túbulo contorcido distal [TCD], túbulo conector [TC] e ducto coletor) contra a ativação irregular dos receptores de mineralocorticoides (MLRs) pelo cortisol. A ligação da aldosterona com o MLR ativa o cotransportador Na^+-Cl^- sensível à tiazida nas células do TCD e o canal epitelial de sódio sensível à amilorida (CENa) nas células principais (TC e ducto coletor). A aldosterona ativa também a Na^+/K^+-ATPase basolateral e, em menor extensão, o canal secretor apical de K^+ (canal de potássio medular externo renal [ROMK]). No que diz respeito aos MLRs, o cortisol possui afinidade equivalente à da aldosterona. O metabolismo do cortisol em cortisona, a qual não tem afinidade com os MLRs, impede a ativação dessas células pelo cortisol em circulação. A deficiência genética de 11β-HSD-2 ou a inibição de sua atividade, provoca a síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides (ver Caso 8). CNC, cotransportador de Na^+-Cl^-.

Na síndrome de Cushing causada por elevações no nível do ACTH hipofisário, a incidência de hipopotassemia é apenas de 10%, ao passo que é de aproximadamente 70% em pacientes com secreção ectópica de ACTH, a despeito de uma incidência semelhante de hipertensão. A atividade da enzima 11β-HSD-2 renal é reduzida em pacientes com ACTH ectópico em comparação com a síndrome de Cushing, resultando na SEAM. A teoria predominante é que a produção muito maior de cortisol nas síndromes ectópicas de ACTH supera a enzima 11β-HSD-2 renal, resultando na ativação de MLRs renais pelo cortisol não metabolizado **(Fig. 64e.2)**.

Por que o paciente estava tão enfraquecido? O paciente sentia uma fraqueza profunda devido ao efeito combinado de hipopotassemia e da elevação no nível de cortisol. A hipopotassemia produz hiperpolarização muscular que altera a capacidade de despolarizar e contrair. Com frequência, fraqueza e mesmo paralisia ascendente podem complicar os casos de hipopotassemia grave. Além disso, a hipopotassemia provoca miopatia e predispõe para a rabdomiólise. Entretanto, o nível de creatina fosfoquinase (CPK) do paciente era normal. Em geral, a síndrome de Cushing é acompanhada de miopatia proximal causada pelos efeitos na perda de proteínas decorrentes do excesso de cortisol.

O paciente se apresentou com um distúrbio acidobásico misto, com alcalose metabólica significativa e uma concentração de bicarbonato de 44 mEq/L. Logo após a apresentação, foi retirada uma gasometria venosa. As gasometrias venosas e arteriais apresentaram um nível elevado de concordância em pacientes com estabilidade hemodinâmica. Isso permite interpretar o distúrbio acidobásico de acordo com os resultados da gasometria venosa. Em resposta a essa alcalose metabólica, a Pco_2 deveria ter aumentado em 0,75 mmHg para cada 1 mEq/L de aumento no nível de bicarbonato; o nível aproximado esperado da Pco_2 deveria ter sido em torno de 55 mmHg. Considerando-se que a Pco_2 era de 62 mmHg, o paciente teve uma acidose respiratória adicional, provavelmente causada pela fraqueza dos músculos respiratórios como consequência da hipopotassemia aguda e do hipercortisolismo subagudo.

O AG do paciente, ajustado pelo nível de albumina, era de 21 + ([4 – 2,8] × 2,5) = 24, sugerindo a presença de um terceiro distúrbio acidobásico, uma acidose com AG. Cabe observar que o AG medido aumenta na alcalose devido às elevações nas concentrações plasmáticas de proteínas (nos casos de alcalose hipovolêmica) e ao aumento na carga negativa líquida de proteínas plasmáticas associado à alcalemia, ambas as situações produzindo um aumento nos ânions não medidos. No entanto, esse paciente não apresentava depleção volêmica e nem era particularmente alcalêmico, sugerindo que esses efeitos desempenharam papel inexpressivo no aumento do AG. A alcalose estimula também o aumento na produção de ácido láctico devido à ativação da fosfofructoquinase e da glicólise acelerada. Entretanto, infelizmente, neste paciente, o nível de ácido láctico não chegou a ser medido. Nesse aspecto, é importante observar que, tipicamente, a alcalose eleva os níveis de ácido láctico em apenas 1,5-3 mEq/L e que o paciente não era significativamente alcalêmico. Independentemente da fisiopatologia subjacente, o aumento no AG provavelmente estava relacionado à alcalose metabólica, levando-se em conta que o AG diminuiu para 18 no segundo dia de hospitalização concomitantemente com uma redução no nível de bicarbonato plasmático.

Por que o paciente teve alcalose metabólica? A ativação de MLRs no néfron distal aumenta a acidificação e a secreção ácida naquela região do néfron. Como consequência, o excesso de mineralocorticoides provoca alcalose metabólica resistente a soluções salinas, que é exacerbada significativamente pelo desenvolvimento da hipopotassemia. A hipopotassemia desempenha papel importante na geração da maioria das formas de alcalose metabólica, estimulando a produção tubular proximal de amônio, a reabsorção tubular proximal de bicarbonato e a atividade tubular distal da H^+/K^+-ATPase.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

A primeira prioridade no tratamento deste paciente foi elevar rapidamente as concentrações plásmaticas de K^+ e de magnésio. Os pacientes hipomagnesêmicos são refratários à reposição de K^+ isoladamente, resultando na necessidade de corrigir de imediato a hipomagnesemia. Essa medida foi tomada com administração oral e intravenosa de K^+-Cl^- com um total de 240 mEq nas primeiras 18 horas; foi administrada também uma dose intravenosa de 5 g de sulfato de magnésio. A infusão de várias “minibolsas” de 100 mL de solução salina contendo 20 mEq cada uma, com monitoramento cardíaco e medições frequentes dos eletrólitos plasmáticos. Cabe ressaltar que o K^+-Cl^- intravenoso deveria sempre ser administrado em soluções salinas, tendo em vista que as soluções contendo dextrose podem elevar os níveis insulínicos e exacerbar a hipopotassemia.

Esse caso ilustra a dificuldade para predizer os déficits corporais totais de K^+ em pacientes hipopotassêmicos. Na ausência de redistribuição anormal de K^+, o déficit total se correlaciona com a concentração plasmática de potássio, que cai em aproximadamente 0,27 m*M* para cada redução de 100 mmol nos estoques totais do corpo. No caso deste paciente, esse fato poderia sugerir um déficit de cerca de 650 mEq de K^+ diante da concentração plasmática de potássio de 1,7 mEq/L por ocasião da admissão. Entretanto, é importante observar que a alcalemia induz um modesto deslocamento intracelular do K^+ em circulação, de maneira que a concentração plasmática de K^+ deste paciente não era um indicador ideal do déficit total de potássio. Neste caso, seja qual for a fisiopatologia subjacente, o monitoramento rigoroso da concentração plasmática de potássio é sempre essencial durante a correção de hipopotassemia grave para medir a adequação da reposição e evitar correções excessivas.

O manejo subsequente da síndrome de Cushing e da secreção ectópica de ACTH desse paciente foi complicado por problemas respiratórios. O prognóstico em pacientes com secreção ectópica de ACTH depende da histologia tumoral e da presença ou da ausência de metástases a distância. Esse paciente teve um prognóstico excepcionalmente ruim com carcinoma pulmonar de pequenas células amplamente metastático cujo tratamento não foi bem-sucedido. Outros pacientes com secreção ectópica de ACTH causada por tumores isolados mais benignos, em geral tumores carcinoides brônquicos, apresentam melhores prognósticos. Na ausência de ressecção cirúrgica com sucesso do tumor causativo, o manejo dessa síndrome inclui adrenalectomia cirúrgica ou terapia médica para bloquear a produção de esteroides suprarrenais.

CASO 9

Um homem de 22 anos de idade com estupor foi admitido com histórico de comportamento estranho. Seus amigos informaram que ele havia passado por problemas emocionais recentes decorrentes de um relacionamento malsucedido e que havia ameaçado cometer suicídio. Embora houvesse um histórico de abuso de bebidas alcóolicas, seus amigos desconheciam o consumo recente de álcool. O paciente estava obnubilado na admissão, sem evidências de déficits neurológicos focais. O restante do exame não mostrou nada excepcional.

Dados laboratoriais	Valor	Unidades
Na^+	140	mEq/L
K^+	5	mEq/L
Cl^-	95	mEq/L
HCO_3^-	10	mEq/L
Glicose	125	mg/dL
BUN	15	mg/dL
Creatinina	0,9	mg/dL
Cálcio ionizado	4,0	mg/dL
Osmolalidade plasmática	325	mOsm kg/H_2O

O exame de urina revelou a presença de cristalúria, com uma mistura de cristais com forma de envelopes e de agulhas.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Este paciente apresentou-se com manifestações no SNC e com histórico de comportamento suspeito, sugerindo ingestão de alguma toxina. O AG foi surpreendentemente elevado em 35 mEq/L. O ΔAG de 25 excedia de forma significativa o ΔHCO_3^- de 15. O fato de que os valores de Δ foram significativamente díspares indica que o diagnóstico acidobásico mais provável neste paciente é uma combinação de acidose metabólica com AG elevado e alcalose metabólica. Neste caso, a alcalose metabólica pode ter sido resultado de vômitos. Todavia, o achado mais útil é o *osmolar gap* elevado. O *osmolar gap* de 33 (diferença entre a osmolalidade medida e a osmolalidade calculada ou 325 – 292) em face de acidose metabólica com *anion gap* elevado é diagnóstico de metabólitos osmoticamente ativos no plasma. Diferenças > 10 mOsm/kg indicam concentrações significativas de osmólitos não medidos. Os exemplos de osmólitos tóxicos incluem etilenoglicol, dietilenoglicol, metanol e propilenoglicol.

Um alerta se aplica à interpretação do *osmolar gap* e do AG no diagnóstico diferencial de ingestões tóxicas de álcool. Primeiro, os osmólitos neutros não medidos podem também se acumular na acidose láctica e na cetoacidose alcóolica, isto é, os *osmolar gaps* elevados não são específicos de acidoses com AG associadas a ingestões tóxicas de álcool. Segundo, os pacientes poderão se apresentar com metabolização extensiva da toxina ingerida, com um *osmolar gap* inexpressivo e com AG significativo; isto é, a ausência de um *osmolar gap* elevado não exclui a hipótese de ingestão alcóolica tóxica. Terceiro, o oposto também pode ocorrer em pacientes que se apresentam imediatamente após a ingestão da toxina, ou seja, um *osmolar gap* significativo com elevação mínima no AG. Finalmente, os médicos deveriam permanecer alertas para o efeito da ingestão concomitante de etanol que, considerada isoladamente, poderá elevar o *osmolar gap* e reduzir o metabolismo dos alcoóis tóxicos por meio da inibição competitiva da desidrogenase alcoólica (ver adiante), atenuando, consequentemente, a elevação esperada no AG.

Geralmente, o etilenoglicol é comercializado como anticongelante ou solvente e pode ser ingerido por acidente ou em tentativas de suicídio. O metabolismo do etilenoglicol por meio da desidrogenase alcoólica gera ácidos, como o glicoaldeído, o ácido glicólico e o ácido oxálico. Os efeitos precoces da intoxicação ocorrem no SNC e, nos estágios iniciais, simulam um estado de inebriação, podendo progredir rapidamente para um estado de coma profundo. Atrasos no tratamento são as causas mais comuns de mortalidade por envenenamento por álcool tóxico. Os rins mostram evidências de lesão tubular aguda com deposição generalizada de cristais de oxalato de cálcio dentro das células epiteliais tubulares. A presença de edema cerebral é comum, assim como a deposição de cristais no cérebro. A deposição de cristais é irreversível.

A ocorrência simultânea de cristalúria é típica em casos de intoxicação por etilenoglicol. Tanto os cristais de oxalato de cálcio de mono-hidrato em forma de agulha como de di-hidrato em forma de envelope são observados na urina durante a evolução do processo. O oxalato em circulação pode também formar um complexo com o cálcio plasmático e reduzir o nível de cálcio ionizado como ocorreu neste caso.

Mesmo que a intoxicação seja avaliada pela medição dos níveis de etilenoglicol, a terapia deve ser iniciada imediatamente em situações com risco de vida. Embora a terapia possa ser iniciada com um determinado grau de confiança no caso de ingestões conhecidas ou testemunhadas, raramente esse tipo de histórico está à disposição do médico. Portanto, a terapia deve ser iniciada em pacientes com acidose metabólica grave e níveis elevados de AG e *osmolar gap*. Outras características diagnósticas, como hipocalcemia e insuficiência renal aguda com cristalúria, podem produzir confirmações importantes para as terapias empíricas de urgência.

ABORDAGEM AO TRATAMENTO

Levando-se em consideração que todos os quatro alcoóis tóxicos osmoticamente ativos – etilenoglicol, dietilenoglicol, metanol e propilenoglicol – são metabolizados pela desidrogenase alcoólica gerando produtos tóxicos, a inibição competitiva dessa importante enzima é comum no tratamento de todos os quatro tipos de intoxicação. Nessas circunstâncias, o fomepizol (4-metil-pirazol) é o inibidor mais potente da desidrogenase alcoólica e o medicamento de escolha. O fomepizol deve ser administrado por via intravenosa, sendo que a dose de ataque (15 mg/kg) deve ser seguida por doses de 10 mg/kg, a cada 12 horas para quatro doses, e, a partir de então, 15 mg/kg, a cada 12 horas, até que os níveis de etilenoglicol sejam reduzidos para < 20 mg/dL e o paciente se torne assintomático e com pH normal. Componentes adicionais muito importantes no tratamento de intoxicação por ingestão alcoólica incluem ressuscitação com líquidos, tiamina, piridoxina, folato, bicarbonato de sódio e hemodiálise. A hemodiálise permite remover o composto principal e seus metabólitos tóxicos, porém remove também o fomepizol que havia sido administrado, sendo necessário fazer o ajuste na frequência da dosagem. Medidas como aspiração gástrica, indução de êmese ou administração de carvão ativado somente são efetivas se forem iniciadas dentro de 30-60 minutos após a ingestão da toxina. Uma das alternativas efetivas é o etanol, cuja afinidade é 10 vezes maior para a desidrogenase alcoólica, em comparação com outros tipos de álcool, nas situações em que não houver disponibilidade de fomepizol; a administração intravenosa de etanol deve permitir atingir um nível sanguíneo de 22 mEq/L (100 mg/dL). Uma das desvantagens do etanol é a obnubilação que ocorre depois da administração, que é um efeito adicional aos do etilenoglicol no SNC. Além disso, nos casos de hemodiálise, é necessário aumentar a taxa de infusão de etanol, tendo em vista que sua diálise é extremamente rápida. De maneira geral, a hemodiálise é recomendada para uso em todos os pacientes com intoxicação por etilenoglicol quando o pH arterial for < 7,3 ou o *osmolar gap* exceder 20 mOsm/kg H_2O.

65

Hipercalcemia e hipocalcemia

Sundeep Khosla

O íon cálcio desempenha um papel fundamental na função e sinalização celulares normais, regulando diversos processos fisiológicos, como a sinalização neuromuscular, a contratilidade cardíaca, a secreção hormonal e a coagulação sanguínea. Por essa razão, as concentrações do cálcio extracelular são mantidas dentro de uma faixa extremamente estreita por meio de uma série de mecanismos de *feedback* que envolvem o paratormônio (PTH) e o metabólito ativo da vitamina D, conhecido como 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)$_2$D]. Esses mecanismos de *feedback* são coordenados por meio de sinais integrativos entre as glândulas paratireoides, os rins, o intestino e os ossos **(Fig. 65.1; Cap. 423)**. Os distúrbios da concentração sérica do cálcio são relativamente comuns e, em geral, constituem indícios de alguma doença subjacente. Este capítulo apresenta um resumo sucinto da abordagem a pacientes com alterações do cálcio sérico. **Ver Capítulo 424 para uma discussão detalhada desse assunto.**

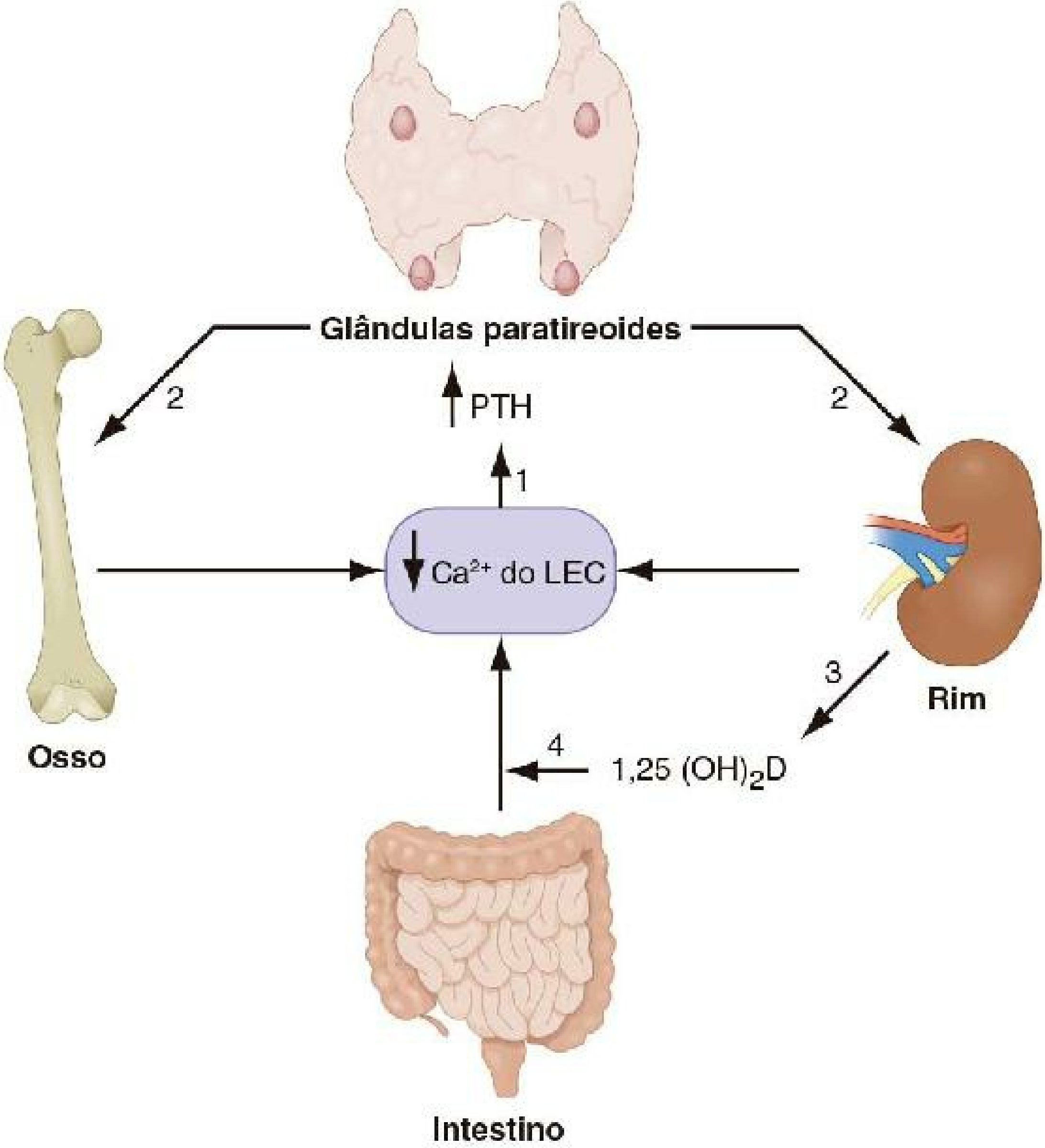

FIGURA 65.1 Mecanismos de *feedback* que mantêm as concentrações de cálcio extracelular dentro de uma faixa fisiológica estreita (8,9-10,1 mg/dL [2,2-2,5 mM]). Uma redução do cálcio (Ca^{2+}) do líquido extracelular (LEC) desencadeia um aumento na secreção do paratormônio (PTH) (1) por meio do receptor sensor de cálcio das células paratireóideas. Por sua vez, o PTH resulta em aumento da reabsorção tubular de cálcio pelos rins (2) e reabsorção de cálcio do osso (2), e também estimula a produção renal de $1,25(OH)_2D$ (3). Por sua vez, a $1,25(OH)_2D$ atua principalmente no intestino, aumentando a absorção do cálcio (4). Em conjunto, esses mecanismos homeostáticos atuam para normalizar os níveis séricos de cálcio.

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGIA

As causas da hipercalcemia podem ser entendidas e classificadas com base nas alterações dos mecanismos normais de *feedback* que regulam o cálcio sérico **(Quadro 65.1)**. A produção excessiva de PTH, que não é apropriadamente suprimida pela elevação das concentrações do cálcio sérico, ocorre em distúrbios neoplásicos primários das glândulas paratireoides (adenoma, hiperplasia ou, raramente, carcinoma das paratireoides), que estão associados a um aumento da massa das células paratireoides e comprometimento da inibição pelo cálcio por meio de *feddback*. A secreção inadequada do PTH, com relação ao nível vigente de cálcio sérico, também ocorre na presença de mutações inativadoras heterozigotas do receptor sensor de cálcio (CaSR) ou da proteína G, que dificultam a detecção do cálcio extracelular pelas glândulas paratireoides e pelos rins, resultando em hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). Embora a secreção do PTH por tumores seja extremamente rara, muitos tumores sólidos secretam um peptídeo relacionado com o PTH (PTHrP), que compartilha uma homologia com o PTH em seus primeiros 13 aminoácidos e que se liga ao receptor do PTH, reproduzindo, assim, os efeitos desse hormônio nos ossos e nos rins. Na hipercalcemia da malignidade mediada pelo PTHrP, os níveis do PTH são suprimidos pelos níveis séricos elevados do cálcio. A hipercalcemia associada à doença granulomatosa (p. ex., sarcoidose) ou aos linfomas é causada pelo aumento da conversão da 25(OH)D em seu derivado potente 1,25$(OH)_2$D. Nesses distúrbios, a 1,25$(OH)_2$D aumenta a absorção intestinal de cálcio, resultando em hipercalcemia e supressão do PTH. Os distúrbios que aumentam diretamente a mobilização do cálcio ósseo, como o hipertireoidismo e as metástases osteolíticas, também causam hipercalcemia com secreção suprimida do PTH, do mesmo modo que a sobrecarga de cálcio exógeno, como na síndrome do leite-álcali, ou a nutrição parenteral total com suplementação exagerada de cálcio.

QUADRO 65.1 **CAUSAS DA HIPERCALCEMIA**

- Síntese excessiva de PTH
    - Hiperparatireoidismo primário (adenoma, hiperplasia, raramente carcinoma)
    - Hiperparatireoidismo terciário (estimulação crônica da secreção de PTH na insuficiência renal)
    - Secreção ectópica de PTH (muito rara)
    - Mutações inativadoras do CaSR ou da proteínas G (HHF)
    - Alterações da função do CaSR (tratamento com lítio)
- Hipercalcemia de neoplasias malignas
    - Produção excessiva de PTHrP (muitos tumores sólidos)
    - Metástases osteolíticas (câncer de mama, mieloma)
- Produção excessiva de 1,25$(OH)_2$D
    - Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, silicose)
    - Linfomas
    - Intoxicação pela vitamina D
- Aumento primário da reabsorção óssea
    - Hipertireoidismo
    - Imobilização
- Aporte excessivo de cálcio

Síndrome de leite-álcali
  Nutrição parenteral total
Outras causas
  Distúrbios endócrinos (insuficiência suprarrenal, feocromocitoma, VIPoma)
  Fármacos (tiazídicos, vitamina A, antiestrogênicos)

Abreviações: CaSR, receptor sensor de cálcio; HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, paratormônio; PTHrP, peptídeo relacionado com o PTH.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a hipercalcemia leve (até 11-11,5 mg/dL) é assintomática, sendo detectada apenas pelas dosagens rotineiras do cálcio. Alguns pacientes podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos mal definidos, inclusive dificuldade de concentração, alterações da personalidade ou depressão. Outros sintomas por ocasião da apresentação podem ser atribuídos à doença ulcerosa péptica ou à nefrolitíase, e o risco de fratura também pode ser maior. A hipercalcemia mais grave (> 12-13 mg/dL), principalmente se tiver progressão rápida, pode causar letargia, estupor ou coma, além de sintomas gastrintestinais (náuseas, anorexia, constipação intestinal ou pancreatite). A hipercalcemia reduz a capacidade de concentração renal e pode causar poliúria e polidipsia, bem como polidipsia. No hiperparatireoidismo crônico, os pacientes podem ter dor óssea ou fraturas patológicas. Por fim, a hipercalcemia pode resultar em alterações eletrocardiográficas significativas, inclusive bradicardia, bloqueio AV e intervalo QT curto; as alterações do cálcio sérico podem ser monitoradas com o acompanhamento do intervalo QT.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A primeira etapa na avaliação diagnóstica da hiper ou hipocalcemia é confirmar que a alteração dos níveis séricos do cálcio não é secundária às concentrações anormais de albumina. Cerca de 50% do cálcio total estão ionizados, e o restante encontra-se ligado principalmente à albumina. Embora as determinações diretas do cálcio ionizado sejam possíveis, elas são facilmente influenciadas pelos métodos de coleta e por outros artefatos; por essa razão, geralmente é preferível dosar o cálcio total e a albumina para “corrigir” o cálcio sérico. Quando as concentrações séricas de albumina estão reduzidas, o nível corrigido do cálcio deve ser calculado somando 0,2 m*M* (0,8 mg/dL) ao valor do cálcio total para cada decréscimo de 1,0 g/dL na albumina sérica abaixo do valor de referência 4,1 g/dL da albumina, ou em sentido inverso se houver a elevação do nível sérico da albumina.

A história detalhada pode fornecer indícios importantes quanto à etiologia da hipercalcemia **(Quadro 65.1)**. Na maioria dos casos, a hipercalcemia crônica é causada pelo hiperparatireoidismo primário, enquanto a segunda causa mais comum é uma neoplasia maligna subjacente. A anamnese deve incluir os fármacos utilizados, história de cirurgia do pescoço, assim como sintomas sistêmicos sugestivos de sarcoidose ou linfoma.

Uma vez estabelecida a presença de hipercalcemia verdadeira, o segundo exame laboratorial mais importante para a investigação diagnóstica é a dosagem do PTH por um ensaio de duplo sítio para o hormônio intacto. Em geral, as elevações do PTH são acompanhadas de hipofosfatemia. Além disso, a creatinina sérica deve ser dosada para avaliar a função renal, porque a hipercalcemia pode comprometer a função renal, e a depuração renal do PTH pode se mostrar alterada, dependendo dos fragmentos detectados pelo ensaio. Se o nível do PTH estiver elevado (ou “inapropriadamente normal”) em um paciente com cálcio elevado e fósforo baixo, o diagnóstico quase sempre será de hiperparatireoidismo primário. Como os pacientes com HHF também podem apresentar níveis discretamente elevados de PTH e hipercalcemia, esse diagnóstico deve ser considerado e excluído, visto que a cirurgia das paratireoides é ineficaz nessa condição. Uma taxa de depuração do cálcio:creatinina (calculada pela relação entre cálcio urinário/sérico dividida pela relação entre creatinina urinária/sérica) < 0,01 sugere HHF, particularmente quando existe uma história familiar de hipercalcemia leve assintomática. Além disso, a análise de sequência do gene CaSR é, hoje, comumente realizada para o diagnóstico definitivo de HHF, embora, em algumas famílias, a HHF possa ser causada por mutações em proteínas G que medeiam a sinalização pelo CaSR. A secreção ectópica do PTH é extremamente rara.

Níveis suprimidos de PTH na presença de hipercalcemia são compatíveis com hipercalcemia não mediada pelo paratormônio que, na maioria dos casos, é causada por neoplasia maligna subjacente. Embora o tumor responsável pela hipercalcemia geralmente seja evidente, pode ser necessário dosar o nível de PTHrP para confirmar o diagnóstico de hipercalcemia de neoplasia maligna. Os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ estão aumentados nos distúrbios granulomatosos, e a avaliação clínica combinada com exames laboratoriais geralmente estabelece o diagnóstico dos vários distúrbios relacionados no **Quadro 65.1**.

TRATAMENTO HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia leve assintomática não exige tratamento imediato, devendo a abordagem terapêutica ser voltada para o diagnóstico subjacente. Por outro lado, a hipercalcemia significativa sintomática geralmente requer intervenção terapêutica independentemente da causa da elevação do cálcio sérico. O tratamento inicial da hipercalcemia significativa começa com a expansão de volume, visto que a hipercalcemia sempre leva à desidratação; nas primeiras 24 horas, podem ser necessários 4-6 L de soro fisiológico intravenoso, tendo em mente que as comorbidades associadas (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva) podem exigir a utilização de diuréticos de alça para aumentar a excreção de sódio e cálcio. Entretanto, os diuréticos de alça não devem ser iniciados antes que o volume tenha sido normalizado. Se houver a mobilização aumentada do cálcio ósseo (como ocorre no câncer ou no hiperparatireoidismo grave), os fármacos que inibem a reabsorção óssea deverão ser considerados. O ácido zoledrônico (p. ex., 4 mg por via intravenosa durante aproximadamente 30 minutos), o pamidronato (p. ex., 60-90 mg por via intravenosa, em 2-4 horas) e o ibandronato (2 mg por via intravenosa durante 2 horas) são os bifosfonatos comumente usados no tratamento da hipercalcemia de neoplasias malignas em adultos. O início da ação é observado dentro de 1-3 dias, e ocorre normalização dos níveis séricos de cálcio em 60-90% dos pacientes. As infusões de bifosfonatos poderão precisar ser repetidas se a hipercalcemia recidivar. Uma alternativa para os bifosfonatos é o nitrato de gálio (200 mg/m^2 ao dia, por via intravenosa, durante 5 dias), que também é efetivo, mas que exibe nefrotoxicidade potencial. Em casos raros, pode ser necessário fazer diálise. Por fim, embora o fosfato intravenoso faça a quelação do cálcio e diminua seus níveis séricos, esse tratamento pode ser tóxico porque os complexos cálcio-fosfato podem depositar-se nos tecidos e causar lesões graves nos órgãos.

Nos pacientes com hipercalcemia mediada pela 1,25(OH)$_2$D, os glicocorticoides constituem o tratamento preferido, visto que eles diminuem a produção de 1,25(OH)$_2$D. A hidrocortisona intravenosa (100-300 mg/dia) ou a prednisona oral (40-60 mg/dia), durante 3-7 dias, são usadas com mais frequência. Outros fármacos, como o cetoconazol, a cloroquina e a hidroxicloroquina, também podem diminuir a produção de 1,25(OH)$_2$D e são usados em certas ocasiões.

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGIA

As causas da hipocalcemia podem ser diferenciadas com base na presença de níveis séricos de PTH baixos (hipoparatireoidismo) ou elevados (hiperparatireoidismo secundário). Embora existam muitas causas potenciais de hipocalcemia, a síntese comprometida de PTH e o comprometimento da produção de vitamina D constituem as etiologias mais comuns **(Quadro 65.2)** **(Cap. 424)**. Como o PTH é a principal defesa contra a hipocalcemia, os distúrbios associados à produção ou secreção deficiente desse hormônio podem ser associados à hipocalcemia grave e potencialmente fatal. Nos adultos, o hipoparatireoidismo é causado mais comumente pela lesão acidental das quatro glândulas durante uma cirurgia da tireoide ou das paratireoides. O hipoparatireoidismo constitui uma importante característica das endocrinopatias autoimunes **(Cap. 408)**; raramente, pode estar associado a doenças infiltrativas, como a sarcoidose. A secreção diminuída de PTH pode ser secundária à deficiência de magnésio ou pode resultar de mutações ativadoras do CaSR ou das proteínas G que medeiam a sinalização do CaSR, que suprimem o PTH, levando a efeitos que são opostos àqueles observados na HHF.

QUADRO 65.2 **CAUSAS DE HIPOCALCEMIA**

Níveis baixos de paratormônio (hipoparatireoidismo)

- Agenesia das paratireoides
  - Isolada
  - Síndrome de DiGeorge
- Destruição das paratireoides
  - Cirúrgica
  - Irradiação
  - Infiltração por metástases ou doenças sistêmicas
- Autoimune
  - Função reduzida das paratireoides
  - Hipomagnesemia
  - Mutações ativadoras de CaSR ou das proteínas G

Níveis elevados de paratormônio (hiperparatireoidismo secundário)

- Deficiência de vitamina D ou comprometimento na produção/ação de $1,25(OH)_2D$
- Deficiência nutricional de vitamina D (aporte ou absorção reduzidas)
  - Insuficiência renal com produção diminuída de $1,25(OH)_2D$
  - Resistência à vitamina D, inclusive anormalidades do receptor
- Síndromes de resistência ao paratormônio
  - Mutações do receptor do PTH
  - Pseudo-hipoparatireoidismo (mutações da proteína G)
- Fármacos
  - Quelantes do cálcio
  - Inibidores da reabsorção óssea (bifosfonatos, plicamicina)
  - Metabolismo alterado da vitamina D (fenitoína, cetoconazol)
- Outras causas
  - Pancreatite aguda
  - Rabdomiólise aguda
  - Síndrome do osso “faminto” ou “fome óssea” pós-paratireoidectomia
  - Metástases osteoblásticas com estimulação acentuada da formação óssea (câncer de próstata)

Abreviações: CaSR, receptor sensor de cálcio; PTH, paratormônio.

A deficiência de vitamina D, o comprometimento na produção de $1,25(OH)_2D$ (principalmente em consequência de insuficiência renal) ou a resistência à vitamina D também causam hipocalcemia. Contudo, a gravidade da hipocalcemia associada a esses distúrbios geralmente não é tão acentuada quanto a que se observa no hipoparatireoidismo, porque as glândulas paratireoides conseguem produzir um aumento compensatório da secreção de PTH. A hipocalcemia também pode ocorrer nos distúrbios associados à destruição tecidual grave, inclusive queimaduras, rabdomiólise, lise tumoral ou pancreatite. Nessas situações, a causa da hipocalcemia pode incluir uma combinação de baixos níveis de albumina, hiperfosfatemia, depósito tecidual de cálcio e secreção reduzida de PTH.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com hipocalcemia poderão ser assintomáticos se as reduções do cálcio sérico forem relativamente leves e crônicas ou apresentar complicações potencialmente fatais. A hipocalcemia moderada a grave causa parestesias, geralmente nos dedos das mãos e dos pés, bem como na região perioral, causadas pela irritabilidade neuromuscular exacerbada. Ao exame físico, pode-se detectar o sinal de Chvostek (espasmos dos músculos periorais em resposta à percussão suave do nervo facial um pouco à frente da orelha), embora também esteja presente em cerca de 10% dos indivíduos normais. O espasmo do carpo pode ser induzido pela insuflação do manguito de pressão arterial até 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente por 3 minutos (sinal de Trousseau). A hipocalcemia grave pode provocar convulsões, espasmo carpopodálico, broncospasmo, laringospasmo e prolongamento do intervalo QT.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Além de dosar o cálcio sérico, é útil determinar os níveis de albumina, fósforo e magnésio. Como no caso da avaliação da hipercalcemia, a dosagem do nível do PTH é fundamental à avaliação da hipocalcemia. Um nível suprimido (ou “inapropriadamente baixo”) na presença de hipocalcemia confirma a redução ou ausência de secreção do PTH (hipoparatireoidismo) como causa da hipocalcemia. Os outros elementos da história clínica geralmente definem a causa subjacente (i.e., agenesia *versus* destruição das paratireoides). Por outro lado, os níveis altos de PTH (hiperparatireoidismo secundário) devem dirigir a atenção para o eixo da vitamina D como causa da hipocalcemia. A deficiência nutricional dessa vitamina é mais bem avaliada pela dosagem dos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D, que refletem as reservas dessa vitamina. Na presença de insuficiência renal ou suspeita de resistência à vitamina D, os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ são esclarecedores.

TRATAMENTO HIPOCALCEMIA

A conduta terapêutica depende da gravidade da hipocalcemia, rapidez com que se desenvolveu e complicações associadas (p. ex., convulsões, laringospasmo). A hipocalcemia sintomática aguda é tratada inicialmente com 10 mL de gliconato de cálcio a 10% (90 mg ou 2,2 mmol) por via intravenosa, diluídos em 50 mL de soro glicosado a 5% ou soro fisiológico a 0,9%, infundidos em 5 minutos. Em geral, a persistência da hipocalcemia requer infusão intravenosa contínua (geralmente 10 ampolas de gliconato de cálcio ou 900 mg de cálcio em 1 L de soro glicosado a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% administrados em 24 horas). Se estiver presente, a hipomagnesemia associada deverá ser tratada com suplementos apropriados de magnésio.

A hipocalcemia crônica em consequência de hipoparatireoidismo é tratada com suplementos de cálcio (1.000-1.500 mg/dia de cálcio elementar em doses fracionadas) e vitamina D_2 ou D_3 (25.000-100.000 U/dia) ou calcitriol [1,25$(OH)_2$D, 0,25-2 μg/dia]. Hoje, os outros metabólitos da vitamina D (di-hidrotaquisterol, alfacalcidiol) são utilizados com menos frequência. Entretanto, a deficiência da vitamina D é tratada mais facilmente com suplementos dessa vitamina, cuja dose depende da gravidade do déficit e da causa subjacente. Assim, a deficiência nutricional de vitamina D geralmente responde a doses relativamente pequenas dessa vitamina (50.000 U, 2-3 vezes por semana, durante vários meses), enquanto a deficiência causada por má absorção requer doses muito maiores (100.000 U/dia ou mais). A meta terapêutica é trazer o cálcio sérico para a faixa normal baixa e evitar a hipercalciúria, que pode causar nefrolitíase.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Nos países com acesso mais limitado a serviços de saúde ou exames laboratoriais de rastreamento com determinação dos níveis séricos de cálcio, o hiperparatireoidismo primário frequentemente manifesta-se em sua forma grave, com complicações esqueléticas (osteíte fibrosa cística), em contraste com a forma assintomática que é comum nos países desenvolvidos. Além disso, a deficiência de vitamina D é paradoxalmente comum em alguns países, apesar de muita luz solar (p. ex., Índia), visto que as pessoas evitam a exposição ao sol e têm um aporte precário de vitamina D na nutrição.

66

Acidose e alcalose

Thomas D. DuBose, Jr.

HOMEOSTASE ACIDOBÁSICA NORMAL

O pH arterial sistêmico se mantém entre 7,35 e 7,45 por tamponamento químico extracelular e intracelular, em associação a mecanismos reguladores respiratórios e renais. O controle da tensão arterial de CO_2 ($Paco_2$) pelo sistema nervoso central (SNC) e sistema respiratório e o controle do bicarbonato plasmático pelos rins estabilizam o pH arterial por meio da excreção ou retenção de ácido ou de álcali. Os componentes metabólico e respiratório que regulam o pH sistêmico são descritos pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$P^{H} = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{Paco_2 \times 0{,}0301}$$

Na maioria das circunstâncias, a produção e a excreção de CO_2 são equivalentes, e a $Paco_2$ habitual no estado de equilíbrio dinâmico é mantida em 40 mmHg. A excreção deficiente de CO_2 provoca hipercapnia, enquanto a sua excreção excessiva causa hipocapnia. Todavia, tanto a produção quanto a excreção voltam a ser equivalentes quando de um novo valor de $Paco_2$ em estado de equilíbrio dinâmico. Por conseguinte, a $Paco_2$ é regulada principalmente por fatores respiratórios neurais e não está sujeita à regulação pela taxa de produção de CO_2. Em geral, a hipercapnia é o resultado da hipoventilação, e não do aumento da produção de CO_2. Aumentos ou reduções da $Paco_2$ representam transtornos do controle respiratório neural ou devem-se a alterações compensatórias em resposta a uma alteração primária da $[HCO_3^-]$ plasmática.

DIAGNÓSTICO DOS TIPOS GERAIS DE DISTÚRBIOS

Os distúrbios clínicos mais comuns são os distúrbios acidobásicos simples, isto é, acidose ou alcalose metabólicas ou acidose ou alcalose respiratórias.

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES

Os distúrbios respiratórios primários (alterações primárias da $PaCO_2$) desencadeiam respostas metabólicas compensatórias (alterações secundárias da $[HCO_3^-]$), enquanto os distúrbios metabólicos primários provocam respostas respiratórias compensatórias previsíveis (alterações secundárias da $PaCO_2$). A compensação fisiológica pode ser prevista a partir das relações apresentadas no **Quadro 66.1**. Em geral, com uma exceção, as respostas compensatórias levam a um retorno do pH levam em direção ao valor normal, sem alcançá-lo. A alcalose respiratória crônica, quando prolongada, é uma exceção a essa regra e, com frequência, normaliza o pH. A acidose metabólica em consequência de aumento dos ácidos endógenos (p. ex., cetoacidose) reduz a $[HCO_3^-]$ do líquido extracelular e diminui o pH extracelular. Isso estimula os quimiorreceptores medulares a aumentar a ventilação e a restaurar a razão entre $[HCO_3^-]$ e $PaCO_2$ e, portanto, o pH, sem contudo alcançar o valor normal. O grau de compensação respiratória esperado em uma forma simples de acidose metabólica pode ser previsto a partir da seguinte relação: $PaCO_2 = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$. Por conseguinte, seria esperado que um paciente com acidose metabólica e $[HCO_3^-]$ de 12 mmol/L apresentasse uma $PaCO_2$ situada entre 24 e 28 mmHg. Valores de $PaCO_2 < 24$ ou > 28 mmHg definem um distúrbio misto (acidose metabólica e alcalose respiratória ou alcalose metabólica e acidose respiratória respectivamente). As respostas compensatórias para os distúrbios metabólicos primários levam a $PaCO_2$ na mesma direção do que alteração da $[HCO_3^-]$; em contrapartida, a compensação para distúrbios respiratórios primários levam a $[HCO_3^-]$ na mesma direção do que a alteração primária da $PaCO_2$ **(Quadro 66.1)**. Por conseguinte, alterações da $PaCO_2$ e da $[HCO_3^-]$ em **direções opostas** (i.e., $PaCO_2$ ou $[HCO_3^-]$ estão aumentadas, enquanto o outro valor está diminuído) indicam um **distúrbio misto**. Outra maneira de avaliar a propriedade da resposta da $[HCO_3^-]$ ou da $PaCO_2$ consiste em utilizar um nomograma acidobásico **(Fig. 66.1)**. Embora a área sombreada do nomograma mostre limites de confiança de 95% para a compensação normal nos distúrbios simples, a detecção de valores acidobásicos dentro da área sombreada não exclui necessariamente um distúrbio misto. A superposição de um distúrbio sobre outro pode resultar em valores situados dentro da área de um terceiro. Assim, o nomograma, embora conveniente, não substitui as equações apresentadas no **Quadro 66.1**.

QUADRO 66.1 PREDIÇÃO DAS RESPOSTAS COMPENSATÓRIAS NOS DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES E PADRÃO DE MUDANÇAS

		Faixa de valores		
Distúrbio	**Compensação prevista**	**pH**	**HCO_3^-**	**$PaCO_2$**
Acidose metabólica	$PaCO_2 = (1{,}5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *ou* $PaCO_2$ irá ↓ 1,25 mmHg por mmol/L ↓ na $[HCO_3^-]$	Baixa	Baixa	Baixa

	ou PaCO_2 = $[HCO_3^-]$ + 15			
Alcalose metabólica	PaCO_2 irá ↑ 0,75 mmHg por mmol/L ↑ na $[HCO_3^-]$ *ou* PaCO_2 irá ↑ 6 mmHg por 10 mmol/L ↑ na $[HCO_3^-]$ *ou* PaCO_2 = $[HCO_3^-]$ + 15	Alta	Alta	Alta
Alcalose respiratória		Alta	Baixa	Baixa
Aguda	$[HCO_3^-]$ irá ↓ 0,2 mmol/L por mmHg ↓ na PaCO_2			
Crônica	$[HCO_3^-]$ irá ↓ 0,4 mmol/L por mmHg ↓ na PaCO_2			
Acidose respiratória		Baixa	Alta	Alta
Aguda	$[HCO_3^-]$ irá ↑ 0,1 mmol/L por mmHg ↑ na PaCO_2			
Crônica	$[HCO_3^-]$ irá ↑ 0,4 mmol/L por mmHg ↑ na PaCO_2			

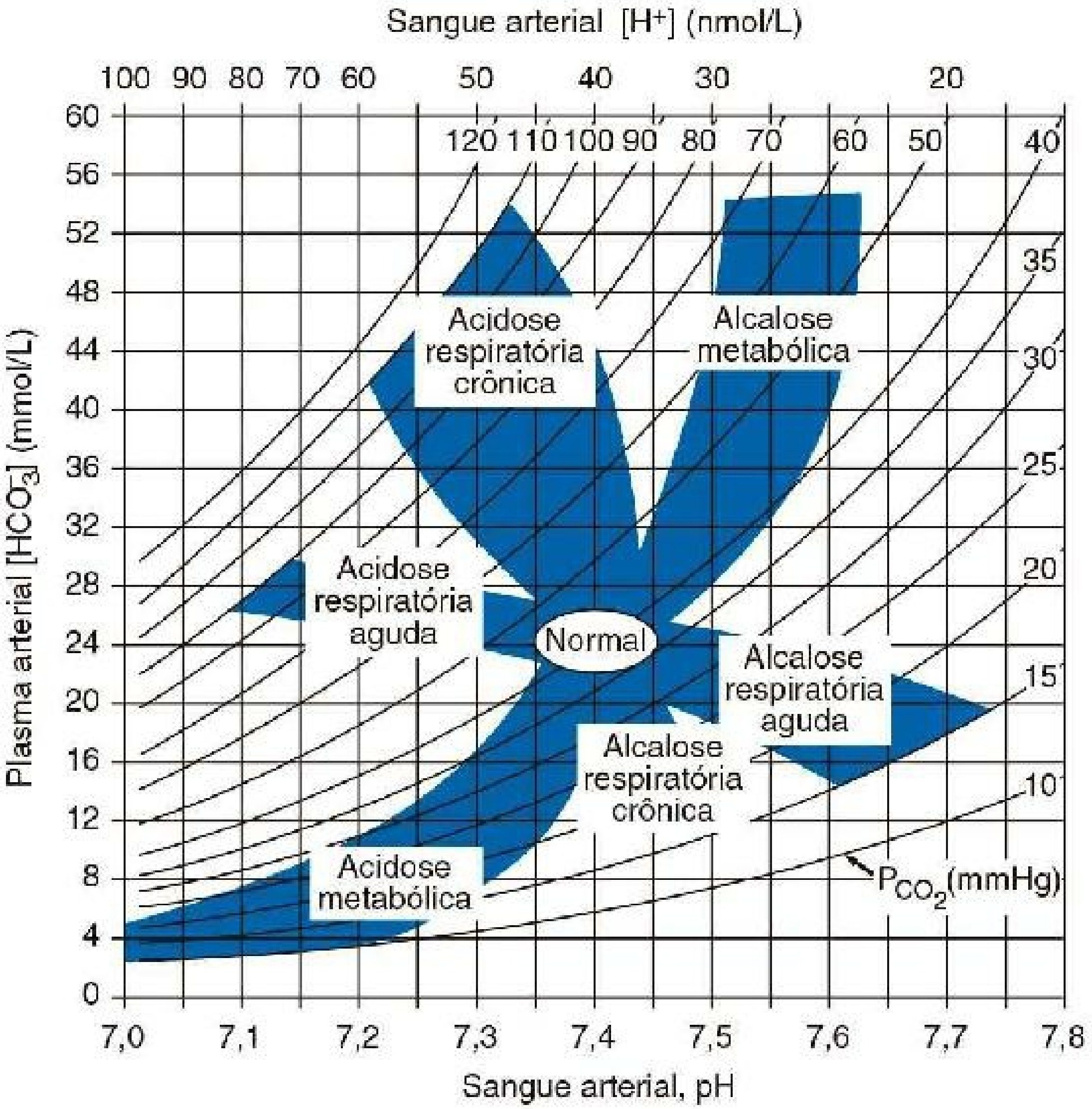

FIGURA 66.1 Nomograma acidobásico. São mostrados os limites de confiança de 90% (variação dos valores) das compensações normais respiratórias e metabólicas para os distúrbios acidobásicos primários. *(De TD DuBose Jr: Acid-base disorders, in*

Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, Saunders, 2008, pp 505-546, com autorização.)

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS MISTOS

Os distúrbios acidobásicos mistos – definidos como distúrbios de coexistência independente, e não meramente respostas compensatórias – costumam ser observados em pacientes que se encontram em unidades de terapia intensiva, podendo resultar em extremos perigosos do pH **(Quadro 66.2)**. Um paciente com cetoacidose diabética (acidose metabólica) pode desenvolver um problema respiratório independente (p. ex., pneumonia), com consequente acidose ou alcalose respiratórias. Os pacientes com doença pulmonar subjacente (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica) podem não responder à acidose metabólica com uma resposta ventilatória apropriada, devido à sua reserva respiratória insuficiente. Essa superposição da acidose respiratória sobre a acidose metabólica pode provocar acidemia grave. Quando a acidose metabólica e a alcalose metabólica coexistem no mesmo paciente, o pH pode ser normal ou quase normal. Quando o pH é normal, a observação de um *anion gap* (AG; ver adiante) elevado indica com segurança a presença de acidose metabólica com AG, na presença de um nível sérico normal de albumina de 4,5 g/dL. Pressupondo um AG normal de 10 mmol/L, uma discrepância entre o ΔAG (AG atual menos o normal) e o ΔHCO_3^- (valor normal de 25 mmol/L menos o HCO_3^- anormal no paciente) indica a presença de acidose mista com *anion gap* elevado – alcalose metabólica (ver exemplo adiante). O paciente diabético com cetoacidose pode apresentar disfunção renal resultando na presença simultânea de acidose metabólica. Os pacientes que ingeriram uma superdosagem de combinações medicamentosas, como sedativos e salicilatos, podem apresentar distúrbios mistos devido à resposta acidobásica a cada fármaco (acidose metabólica mista com acidose respiratória ou alcalose respiratória respectivamente). Os distúrbios acidobásicos tríplices são mais complexos. Por exemplo, os pacientes com acidose metabólica em decorrência de cetoacidose alcoólica podem ter alcalose metabólica secundária a vômitos e alcalose respiratória superposta devido à hiperventilação da disfunção hepática ou à abstinência de álcool.

QUADRO 66.2 **EXEMPLOS DE DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS MISTOS**

Respiratórios e metabólicos mistos

Acidose metabólica – alcalose respiratória

Chave: acidose metabólica com AG elevado ou normal; $PaCO_2$ medida *abaixo* do valor previsto **(Quadro 66.1)**

Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4,0; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; AG, 20; $PaCO_2$, 24; pH, 7,39 (acidose láctica, sepse na UTI)

Acidose metabólica – acidose respiratória

Chave: acidose metabólica com AG elevado ou normal; $PaCO_2$ medida *acima* do valor previsto **(Quadro 66.1)**

Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4,0; Cl^-, 102; HCO_3^-, 18; AG, 20; $PaCO_2$, 38; pH, 7,30 (pneumonia grave, edema pulmonar)

Alcalose metabólica – alcalose respiratória

Chave: $PaCO_2$ não aumenta conforme previsto; pH acima do esperado

Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4,0; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; AG, 16; $PaCO_2$, 38; pH, 7,55 (doença hepática e diuréticos)

Alcalose metabólica – acidose respiratória

Chave: $PaCO_2$ acima do previsto; pH normal

Exemplo: Na^+, 140; K^+, 3,5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; AG, 10; $PaCO_2$, 67; pH, 7,42 (DPOC com diuréticos)

Distúrbios metabólicos mistos

Acidose metabólica – alcalose metabólica

Chave: detectável somente na acidose com AG elevado; $\Delta AG >> \Delta HCO_3^-$

Exemplo: Na^+, 140; K^+, 3,0; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; AG, 20; $PaCO_2$, 40; pH, 7,42 (uremia com vômitos)

Acidose metabólica – acidose metabólica

Chave: acidose mista com AG elevado – AG normal; ΔHCO_3^- é explicado pelas alterações combinadas no ΔAG e no ΔCl^-

Exemplo: Na^+, 135; K^+, 3,0; Cl^-, 110; HCO_3^-, 10; AG, 15; $PaCO_2$, 25; pH, 7,20 (diarreia e acidose láctica, intoxicação por tolueno, tratamento da cetoacidose diabética)

Abreviações: AG, *anion gap*; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; UTI, unidade de terapia intensiva.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios acidobásicos

Uma abordagem sequencial ao diagnóstico dos distúrbios acidobásicos é apresentada a seguir **(Quadro 66.3)**. Ao determinar a gasometria, deve-se ter o cuidado de obter uma amostra de sangue arterial sem heparina em excesso. As amostras de sangue para a determinação dos eletrólitos e da gasometria arterial devem ser coletadas simultaneamente, antes de se iniciar a terapia, visto que ocorre aumento da $[HCO_3^-]$ na alcalose metabólica e na acidose respiratória. Por outro lado, ocorre diminuição da $[HCO_3^-]$ na acidose metabólica e na alcalose respiratória. Na determinação da gasometria arterial pelo laboratório clínico, tanto o pH quanto a $PaCO_2$ são medidos, e a $[HCO_3^-]$ é calculada a partir da equação de Henderson-Hasselbalch. Esse valor calculado deve ser comparado com a $[HCO_3^-]$ medida (CO_2 total) no painel de eletrólitos. Esses dois valores devem ter uma diferença máxima de 2 mmol/L. Caso contrário, os valores podem não ter sido obtidos simultaneamente, pode ter ocorrido um erro laboratorial, ou algum erro pode ter sido cometido no cálculo da $[HCO_3^-]$. Após verificar os valores acidobásicos no sangue, o distúrbio acidobásico preciso pode ser então identificado.

QUADRO 66.3 **ETAPAS NO DIAGNÓSTICO ACIDOBÁSICO**

1. Obter simultaneamente a gasometria arterial (GA) e dosagem dos eletrólitos.
2. Comparar a [HCO_3^-] na GA e os eletrólitos para confirmar a precisão.
3. Calcular o *anion gap* (AG).
4. Conhecer quatro causas de acidose com AG elevado (cetoacidose, acidose láctica, insuficiência renal e toxinas).
5. Conhecer duas causas de acidose hiperclorêmica ou acidose sem AG (perda de bicarbonato pelo trato gastrintestinal, acidose tubular renal).
6. Estimar a resposta compensatória **(Quadro 66.1)**.
7. Comparar o ΔAG com o ΔHCO_3^-.
8. Comparar a alteração na [Cl^-] com a observada na [Na^+].

CÁLCULO DO *ANION GAP*

Todas as avaliações dos distúrbios acidobásicos devem incluir um cálculo simples do AG, que representa os ânions não medidos no plasma (normalmente de 8-10 mmol/L) e é calculado da seguinte maneira: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Os ânions não medidos incluem as proteínas aniônicas (p. ex., albumina), o fosfato, o sulfato e os ânions orgânicos. Quando ânions ácidos, como o acetoacetato e o lactato, acumulam-se no líquido extracelular, o AG aumenta, causando acidose com *anion gap* elevado. Mais frequentemente, o aumento do AG resulta de aumento dos ânions não medidos e, menos comumente, de diminuição dos cátions não medidos (cálcio, magnésio, potássio). Além disso, o AG pode aumentar com uma elevação da albumina aniônica em razão do aumento da concentração de albumina ou do desenvolvimento de alcalose, que altera a carga elétrica da albumina. A redução do AG pode decorrer de: (1) aumento dos cátions não medidos; (2) acréscimo de cátions anormais ao sangue, como o lítio (intoxicação por lítio) ou imunoglobulinas catiônicas (discrasias plasmocitárias); (3) redução na concentração plasmática da albumina aniônica principal (síndrome nefrótica); (4) diminuição da carga aniônica efetiva da albumina por acidose; ou (5) hiperviscosidade e hiperlipidemia grave, que podem resultar em subestimativa das concentrações de sódio e cloreto. Uma queda da albumina sérica de 1 g/dL a partir do valor normal (4,5 g/dL) reduz o AG em 2,5 mEq/L. É preciso conhecer as causas mais comuns de acidose com AG elevado **(Quadro 66.3)**.

Na presença de níveis séricos de albumina normais, a elevação do AG costuma ser causada por ácidos desprovidos de cloreto que contêm ânions inorgânicos (fosfato, sulfato), orgânicos (cetoácidos, lactato, ânions orgânicos urêmicos), exógenos (salicilato ou toxinas ingeridas com produção de ácido orgânico) ou ânions não identificados. O AG elevado é significativo, mesmo quando existe outro distúrbio acidobásico superposto, modificando independentemente a [HCO_3^-]. A acidose metabólica simultânea da variedade de AG elevado mais a acidose respiratória crônica ou alcalose metabólica representam essa situação, em que a [HCO_3^-] pode estar normal ou até mesmo elevada **(Quadro 66.3)**. Compare a alteração na [HCO_3^-] (ΔHCO_3^-) com a do AG (ΔAG).

De modo semelhante, valores normais de [HCO_3^-], Pa_{CO_2} e pH não asseguram a ausência de distúrbio acidobásico. Por exemplo, um alcoolista que apresentou vômitos pode desenvolver alcalose metabólica com pH de 7,55, Pa_{CO_2} de 47 mmHg, [HCO_3^-] de 40 mmol/L, [Na^+] de 135, [Cl^-] de 80 e [K^+] de 2,8. Se esse paciente desenvolvesse, em seguida, cetoacidose alcoólica superposta, com concentração de β-hidroxibutirato de 15 m*M*, o pH arterial cairia para 7,40, a [HCO_3^-] para 25 mmol/L, e a Pa_{CO_2} para 40 mmHg. Apesar da normalidade desses gases sanguíneos, o AG fica elevado em 30 mmol/L, indicando alcalose metabólica e acidose metabólica mistas. Uma combinação de acidose com *anion gap* elevado e alcalose metabólica é facilmente identificada comparando-se as diferenças (valores Δ) entre os valores normais e os apresentados pelo paciente. Nesse exemplo, o ΔHCO_3^- é de 0 (25 – 25 mmol/L), porém o ΔAG é de 20 (30 – 10 mmol/L). Por conseguinte, 20 mmol/L não estão computados no valor de Δ/Δ (ΔAG para ΔHCO_3^-).

ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica pode advir de aumento na produção de ácidos endógenos (como lactato e cetoácidos), perda de bicarbonato (como na diarreia) ou acúmulo de ácidos endógenos (conforme observado na insuficiência renal). Exerce efeitos profundos sobre os sistemas respiratório, cardíaco e nervoso. A queda do pH sanguíneo é acompanhada de aumento característico da ventilação, em particular do volume corrente (respiração de Kussmaul). Pode ocorrer depressão da contratilidade cardíaca intrínseca, porém a função inotrópica pode estar normal devido à liberação de catecolaminas. Pode haver tanto vasodilatação arterial periférica quanto venoconstrição central; a diminuição das complacências vasculares central e pulmonar predispõe ao edema pulmonar mesmo com sobrecarga mínima de volume. A função do SNC fica deprimida, com cefaleia, letargia, estupor e, em alguns casos, coma. Também pode haver intolerância à glicose.

Existem duas categorias principais de acidose metabólica clínica: com AG elevado e sem AG ou acidose hiperclorêmica **(Quadro 66.3 e Quadro 66.4)**.

TRATAMENTO ACIDOSE METABÓLICA

O tratamento da acidose metabólica com álcali deve ser reservado para a acidemia grave, exceto quando o paciente não apresenta "HCO_3^- potencial" no plasma. A [HCO_3^-] potencial pode ser estimada a partir do incremento (Δ) do AG (ΔAG = AG do paciente – 10). Deve-se estabelecer se o ânion ácido do plasma é metabolizável (i.e., β-hidroxibutirato, acetoacetato e lactato) ou não (ânions que se acumulam na insuficiência renal crônica e após a ingestão de toxinas). A última situação exige uma recuperação da função renal para repor o déficit de [HCO_3^-], um processo lento e frequentemente imprevisível. Por conseguinte, os pacientes que apresentam acidose com AG normal (acidose hiperclorêmica), AG ligeiramente elevado (acidose hiperclorêmica mista e com AG) ou AG atribuível a um ânion não metabolizável na presença de insuficiência renal devem receber terapia com álcali por via oral ($NaHCO_3$ ou solução de Shohl) ou por via IV ($NaHCO_3$), em uma quantidade necessária para aumentar lentamente a [HCO_3^-] plasmática até a faixa de 20-22 mmol/L. Deve-se evitar uma correção excessiva.

Entretanto, existem controvérsias quanto ao uso de álcalis para os pacientes com acidose pura com AG devido ao acúmulo de um ânion ácido orgânico metabolizável (cetoacidose ou acidose láctica). Em geral, uma acidose grave (pH < 7,10) justifica a administração por via intravenosa de 50-100 mEq de $NaHCO_3$ ao longo de 30-45 minutos durante as primeiras 1-2 horas de terapia. Em tal situação, o suprimento dessas quantidades moderadas de álcalis parece proporcionar medida de segurança adicional, porém é essencial monitorar os eletrólitos plasmáticos durante o tratamento, visto que a [K^+] pode diminuir com a elevação do pH. A meta é aumentar a [HCO_3^-] para 10 mEq/L e o pH até aproximadamente 7,20, e não aumentar esses valores até a faixa normal.

ACIDOSES COM *ANION GAP* ELEVADO

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Acidoses com *anion gap* elevado

Existem quatro causas principais de acidose com AG elevado: (1) acidose láctica; (2) cetoacidose; (3) ingestão de toxinas e (4) insuficiência renal aguda e crônica **(Quadro 66.4)**. O rastreamento inicial para diferenciar as acidoses com AG elevado deve incluir: (1) investigação da história clínica à procura de sinais de ingestão de fármacos e toxinas, bem como determinação da gasometria arterial para detectar a presença concomitante de alcalose respiratória (salicilatos); (2) determinação da presença de diabetes melito (cetoacidose diabética); (3) pesquisa de evidências de alcoolismo ou níveis elevados de β-hidroxibutirato (cetoacidose alcoólica); (4) observação à procura de sinais clínicos de uremia e medição da ureia e creatinina séricas (acidose urêmica); (5) inspeção da urina à procura de cristais de oxalato (etilenoglicol); e (6) reconhecimento das numerosas situações clínicas em que os níveis de lactato podem estar aumentados (hipotensão, choque, insuficiência cardíaca, leucemia, câncer e ingestão de fármacos e toxinas).

QUADRO 66.4 **CAUSAS DE ACIDOSE METABÓLICA COM *ANION GAP* ELEVADO**

- Acidose láctica
- Cetoacidose
  - Diabética
  - Alcoólica
  - Inanição
- Toxinas
  - Etilenoglicol
  - Metanol
  - Salicilatos
  - Propilenoglicol
  - Ácido piroglutâmico (5-oxoprolina)
- Insuficiência renal (aguda e crônica)

Acidose láctica O aumento de L-lactato no plasma pode ser secundário à hipoperfusão tecidual (tipo A) – insuficiência circulatória (choque, insuficiência cardíaca), anemia grave, defeitos das enzimas mitocondriais e inibidores (monóxido de carbono, cianeto) – ou a distúrbios aeróbios (tipo B) – cânceres, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo para tratamento do HIV, diabetes melito, insuficiências hepática ou renal, deficiência de tiamina, infecções graves (cólera, malária), convulsões ou fármacos/toxinas (biguanidas, etanol, metanol, propilenoglicol, isoniazida e frutose). A isquemia ou o infarto intestinais não reconhecidos em paciente com aterosclerose grave ou com descompensação cardíaca que fazem uso de vasopressores são causas comuns de acidose láctica. Foi relatada a ocorrência de acidemia piroglutâmica em pacientes em estado crítico que receberam paracetamol, cujo uso está associado à depleção de glutationa. A acidose por ácido D-láctico, que pode estar associada a derivação jejunoileal, síndrome do intestino curto ou obstrução intestinal, é causada pela formação de D-lactato pelas bactérias intestinais.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Acidose por ácido L-láctico

Em primeiro lugar, deve-se corrigir o distúrbio subjacente que comprometeu o metabolismo do lactato; a perfusão tecidual deverá ser restaurada se estiver inadequada. Deve-se evitar o uso de vasoconstritores, se possível, visto que esses fármacos podem agravar a perfusão tecidual. Geralmente recomenda-se a terapia com álcalis para a acidemia aguda grave (pH < 7,15) a fim de melhorar a função cardíaca e o uso de lactato. Todavia, a terapia com $NaHCO_3$ pode deprimir paradoxalmente o desempenho cardíaco e exacerbar a acidose pelo aumento da produção de lactato (o HCO_3^- estimula a fosfofrutoquinase). Embora o uso de álcali na acidose láctica moderada seja controverso, existe um consenso geral de que as tentativas de normalização do pH ou da [HCO_3^-] pela administração de $NaHCO_3$ exógeno são deletérias. Uma conduta razoável consiste em infundir uma quantidade suficiente de $NaHCO_3$ para elevar o pH para não mais de 7,2 no decorrer de 30-40 minutos.

A terapia com $NaHCO_3$ pode causar sobrecarga hídrica e hipertensão, visto que a quantidade necessária pode ser maciça quando o acúmulo de ácido láctico é incessante. A administração de líquidos não é bem tolerada em virtude da venoconstrição central, sobretudo no paciente oligúrico. Nos casos em que é possível remediar a causa subjacente da acidose láctica, o lactato sanguíneo será convertido em HCO_3^-, podendo resultar em alcalose por excesso de correção.

Cetoacidose • ***CETOACIDOSE DIABÉTICA (CAD)*** Essa condição é causada por aumento do metabolismo dos ácidos graxos e acúmulo de cetoácidos (acetoacetato e β-hidroxibutirato). Em geral, a CAD ocorre no diabetes melito insulina-dependente em associação à interrupção da insulina ou a uma enfermidade intercorrente, como infecção, gastrenterite, pancreatite ou infarto do miocárdio, que aumente temporariamente e de forma aguda as necessidades de insulina. O acúmulo de cetoácidos é responsável pelo aumento do AG e é mais frequentemente acompanhado de hiperglicemia (glicose > 17 mmol/L [300 mg/dL]). Na CAD, a relação entre o ΔAG e o ΔHCO_3^- é normalmente de cerca de 1:1. Deve-se assinalar que, como a insulina impede a produção de cetonas, a terapia com bicarbonato raramente é necessária, exceto em caso de acidemia extrema (pH < 7,1) e, mesmo assim, apenas em quantidades limitadas. Os pacientes com CAD geralmente apresentam depleção volumétrica e necessitam de reposição hídrica com solução salina isotônica. Entretanto, não é incomum a ocorrência de expansão excessiva de volume com a administração de líquidos IV, o que contribui para o desenvolvimento de acidose hiperclorêmica durante o tratamento da CAD. A base para o tratamento dessa condição consiste na administração de insulina regular IV, descrita de modo mais detalhado no **Capítulo 417**.

CETOACIDOSE ALCOÓLICA (CAA) Os alcoolistas crônicos podem apresentar cetoacidose quando o consumo de álcool é bruscamente interrompido e a nutrição é pobre. A CAA geralmente está associada a consumo excessivo de álcool, vômitos, dor abdominal, inanição e hipovolemia. A concentração de glicose é variável, e a acidose pode ser grave em razão dos níveis elevados de cetonas, predominantemente β-hidroxibutirato. A hipoperfusão pode intensificar a produção de ácido láctico, a alcalose respiratória crônica pode acompanhar a doença hepática, e a alcalose metabólica pode resultar de vômitos (consultar a relação entre ΔAG e ΔHCO_3^-).

Assim, os distúrbios acidobásicos mistos são comuns nos casos de CAA. À medida que a circulação é restaurada pela administração de solução salina isotônica, o acúmulo preferencial de β-hidroxibutirato é então desviado para o acetoacetato. Isso explica a observação clínica comum de uma reação do nitroprussiato cada vez mais positiva à medida que o paciente melhora. A reação do nitroprussiato para os corpos cetônicos é capaz de detectar o ácido acetoacético, mas não o β-hidroxibutirato, de modo que o grau de cetose e de cetonúria pode não apenas ser alterado com a terapia, mas também ser inicialmente subestimado. Os pacientes com CAA geralmente se apresentam com função renal relativamente normal, ao contrário do que é observado nos casos de CAD, nos quais a função renal muitas vezes se encontra comprometida em razão de depleção volumétrica (diurese osmótica) ou nefropatia diabética. O paciente com CAA e função renal normal pode excretar quantidades relativamente grandes de cetoácidos na urina e, portanto, pode apresentar um AG relativamente normal e uma discrepância na relação $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$.

TRATAMENTO CETOACIDOSE ALCOÓLICA

Déficits de líquido extracelular quase sempre acompanham a CAA, devendo ser repostos por meio da administração por via intravenosa de solução salina e glicose (glicose a 5% em NaCl a 0,9%). A hipofosfatemia, hipopotassemia e hipomagnesemia podem coexistir, devendo ser corrigidas. A hipofosfatemia surge habitualmente dentro de 12-24 horas após a internação; pode ser exacerbada pela infusão de glicose e, quando grave, pode induzir rabdomiólise ou até mesmo parada respiratória. Esse distúrbio é algumas vezes acompanhado de hemorragia digestiva alta, pancreatite e pneumonia.

Acidose induzida por fármacos e toxinas • ***SALICILATOS*** **(Ver também Cap. 472e.)** Nos adultos, a intoxicação por salicilatos provoca habitualmente alcalose respiratória ou um distúrbio misto de acidose metabólica com AG elevado e alcalose respiratória. Apenas parte do AG se deve aos salicilatos. Com frequência, a produção de ácido láctico também fica aumentada.

TRATAMENTO ACIDOSE INDUZIDA POR SALICILATOS

Deve-se iniciar imediatamente uma lavagem gástrica vigorosa com solução salina isotônica (mas não com $NaHCO_3$), seguida pela administração de carvão ativado por sonda nasogástrica. No paciente acidótico, para facilitar a remoção do salicilato, administra-se $NaHCO_3$ por via IV em quantidades adequadas para alcalinizar a urina e manter o débito urinário (pH urinário > 7,5). Apesar de essa forma de tratamento ser direta nos pacientes com acidose, a presença concomitante de alcalose respiratória pode tornar tal abordagem perigosa. Os pacientes com alcalemia não devem receber $NaHCO_3$. Pode-se administrar acetazolamida na presença de alcalemia, quando não for possível obter uma diurese alcalina ou para melhorar a sobrecarga de volume associada à administração de $NaHCO_3$; todavia esse fármaco pode causar acidose metabólica sistêmica se não for efetuada uma reposição de HCO_3^-. A possibilidade de haver hipopotassemia acompanhando a diurese alcalina deve ser prevista, e o quadro tratado prontamente e de forma agressiva. Devem-se administrar soluções glicosadas em razão do risco de hipoglicemia. As perdas insensíveis excessivas de líquido podem causar grave depleção de volume e hipernatremia. Quando a presença de insuficiência renal impede a rápida depuração dos salicilatos, pode-se efetuar uma hemodiálise com dialisado à base de bicarbonato.

ALCOÓIS Na maioria dos estados fisiológicos, o sódio, a ureia e a glicose são responsáveis pela pressão osmótica do sangue. A osmolalidade plasmática é calculada de acordo com a seguinte expressão: $P_{osm} = 2Na^+ + Gli + ureia$ (todos expressos em mmol/L) ou utilizando-se valores laboratoriais convencionais, em que a glicose e a ureia são expressas em miligramas por decilitro: $P_{osm} = 2Na^+ + Gli/18 + ureia/5,6$. A osmolalidade calculada e determinada deve ter uma concordância dentro de uma faixa de 10-15 mmol/kg H_2O. Quando a osmolalidade medida ultrapassa a osmolalidade calculada em > 10-15 mmol/kg H_2O, prevalece uma das duas circunstâncias: ou o sódio sérico está artificialmente baixo, conforme observado na hiperlipidemia ou na hiperproteinemia (pseudo-hiponatremia), ou houve acúmulo no plasma de osmólitos diferentes dos sais de sódio, glicose ou ureia. Exemplos desses osmólitos incluem o manitol, meios de contraste radiológicos, etanol, álcool isopropílico, etilenoglicol, propilenoglicol, metanol e acetona. Nessa situação, a diferença entre a osmolalidade calculada e a medida (*osmolar gap*) é proporcional à concentração de soluto não medido. Diante de história clínica apropriada e elevado índice de suspeita, a identificação de um *osmolar gap* ajuda a identificar a presença de acidose com AG associada à intoxicação. Três alcoóis podem produzir intoxicações fatais: etilenoglicol, metanol e álcool isopropílico. Todos produzem *osmolar gap* elevado, mas apenas os dois primeiros causam uma acidose com AG elevado.

ETILENOGLICOL **(Ver também Cap. 472e.)** A ingestão de etilenoglicol (comumente utilizado como anticongelante) resulta em acidose metabólica e lesão grave do SNC, coração, pulmões e rins. O aumento do AG e do *osmolar gap* é atribuível ao etilenoglicol e a seus metabólitos, ácido oxálico, ácido glicólico e outros ácidos orgânicos. A produção de ácido láctico aumenta secundariamente à inibição do ciclo dos ácidos tricarboxílicos e à alteração do estado redox intracelular. O diagnóstico é facilitado pela identificação de cristais de oxalato na urina, presença de *osmolar gap* no soro e acidose com AG elevado. Embora se use uma lâmpada de Wood para visualizar o aditivo fluorescente no anticongelante comercial na urina de pacientes com ingestão de etilenoglicol, isso raramente é reproduzível. A combinação de um AG elevado e *osmolar gap* também elevado em um paciente com suspeita de ingestão de etilenoglicol deve ser considerada como evidência de toxicidade do etilenoglicol. Nesse contexto, o tratamento não deve ser adiado enquanto se aguarda a dosagem dos níveis de etilenoglicol.

TRATAMENTO ACIDOSE INDUZIDA POR ETILENOGLICOL

O tratamento consiste em instituição imediata de diurese salina ou osmótica, suplementos de tiamina e piridoxina, fomepizol e, em geral, hemodiálise. A administração IV do inibidor da desidrogenase alcoólica, o fomepizol (4-metilpirazol; 15 mg/kg como dose de ataque), constitui o agente de escolha e oferece a vantagem de um declínio previsível dos níveis de etilenoglicol, sem obnubilação excessiva, como aquele observado durante a infusão de álcool etílico. O etanol por via IV, quando utilizado, deve ser infundido para se obter um nível sanguíneo de 22 mmol/L (100 mg/dL). Tanto o fomepizol quanto o etanol reduzem a toxicidade, visto que ambos competem com o etilenoglicol para o seu metabolismo pela desidrogenase alcoólica. A hemodiálise está indicada quando o pH arterial é < 7,3 ou o *osmolar gap* excede 20 mOsm/kg.

METANOL **(Ver também Cap. 472e.)** A ingestão de metanol (álcool de madeira) provoca acidose metabólica, e seus metabólitos, o formaldeído e o ácido fórmico, causam lesão grave do nervo óptico e do SNC. O ácido láctico, os cetoácidos e outros ácidos orgânicos não identificados podem contribuir para a acidose. Em razão de sua baixa massa molecular (32 Da), verifica-se habitualmente a presença de *osmolar gap*.

TRATAMENTO ACIDOSE INDUZIDA POR METANOL

Assemelha-se ao da intoxicação por etilenoglicol, incluindo medidas gerais de suporte, administração de fomepizol e hemodiálise (conforme indicado anteriormente).

PROPILENOGLICOL O propilenoglicol é o veículo usado na administração IV de diazepam, lorazepam, fenobarbital, nitroglicerina, etomidato, enoximoma e fenitoína. O propilenoglicol é geralmente seguro para uso limitado nessas preparações IV; entretanto foi relatada a ocorrência de toxicidade, mais frequentemente no ambiente da unidade de terapia intensiva, onde os pacientes recebem terapia frequente ou contínua. Essa forma de acidose com *gap* elevado deve ser considerada em pacientes com acidose com *gap* elevado, hiperosmolalidade e deterioração clínica inexplicáveis. O propilenoglicol, à semelhança do etilenoglicol e do metanol, é metabolizado pela desidrogenase alcoólica. Na intoxicação pelo propilenoglicol, a primeira resposta consiste em interromper a infusão responsável. Além disso, deve-se administrar também fomepizol a pacientes com acidose.

ÁLCOOL ISOPROPÍLICO O isopropanol ingerido é rapidamente absorvido e pode ser fatal quando são consumidos apenas 150 mL na forma de álcool para assepsia, solvente ou descongelador. Um nível plasmático de > 400 mg/dL representa uma ameaça à vida. O álcool isopropílico é metabolizado pela desidrogenase alcoólica gerando acetona. As suas características diferem daquelas do etilenoglicol e do metanol, visto que o composto original, e não os metabólitos, provoca toxicidade, e *não* ocorre acidose com AG, devido à rápida excreção da acetona. Tanto o álcool isopropílico quanto a acetona aumentam o *osmolar gap*, e é comum a ocorrência de hipoglicemia. Devem ser considerados diagnósticos alternativos se não houver melhora significativa do paciente dentro de algumas horas. Pacientes com instabilidade hemodinâmica que apresentam níveis plasmáticos acima de 400 mg/dL devem ser considerados para hemodiálise.

TRATAMENTO TOXICIDADE POR ÁLCOOL ISOPROPÍLICO

A intoxicação pelo álcool isopropílico é tratada por meio de espera vigilante e terapia de suporte, líquidos IV, vasopressores, suporte ventilatório, se necessário, e, em certas ocasiões, hemodiálise para o coma prolongado, a instabilidade hemodinâmica ou a presença de níveis > 400 mg/dL.

ÁCIDO PIROGLUTÂMICO A acidose metabólica com AG elevado induzida por paracetamol é incomum; todavia está sendo diagnosticada mais frequentemente em pacientes com superdosagem de paracetamol ou desnutridos, ou em pacientes em estado crítico em uso de paracetamol em doses usuais. Deve-se suspeitar do acúmulo de 5-oxoprolina após a administração de paracetamol na presença de acidose com AG elevado inexplicada, sem elevação do *osmolar gap*, em pacientes em uso de paracetamol. A primeira etapa no tratamento consiste em interromper imediatamente o fármaco. Além disso, deve-se administrar bicarbonato de sódio por via IV. Embora se tenha sugerido a *N*-acetilcisteína, não se sabe se ela acelera o metabolismo da 5-

oxoprolina ao aumentar a concentração intracelular de glutationa nesse contexto.

Insuficiência renal (Ver também Cap. 335.) A acidose hiperclorêmica da insuficiência renal moderada transforma-se finalmente em acidose com AG elevado da insuficiência renal avançada. A filtração e reabsorção deficientes de ânions orgânicos contribuem para a patogênese. Com a progressão da doença renal, o número de néfrons funcionantes acaba se tornando insuficiente para acompanhar o ritmo da produção efetiva de ácidos. Por conseguinte, a acidose urêmica caracteriza-se por uma taxa reduzida de produção e excreção de NH_4^+. O ácido retido na doença renal crônica é tamponado por sais alcalinos provenientes dos ossos. Apesar da retenção significativa de ácido (até 20 mmol/dia), a $[HCO_3^-]$ sérica não diminui ainda mais, indicando a participação de tampões fora do compartimento extracelular. A acidose metabólica crônica resulta em perda significativa da massa óssea devido a uma redução do carbonato de cálcio ósseo. A acidose crônica também aumenta a excreção urinária de cálcio proporcionalmente à retenção cumulativa de ácidos.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA RENAL

Devido à associação da acidose da insuficiência renal com o catabolismo muscular e a doença óssea, tanto a acidose urêmica quanto a acidose hiperclorêmica da insuficiência renal exigem reposição oral de álcali para manter a $[HCO_3^-] > 22$ mmol/L. Isso pode ser obtido com quantidades relativamente modestas de álcalis (1,0-1,5 mmol/kg de peso corporal por dia). O citrato de sódio (solução de Shohl) ou os comprimidos de $NaHCO_3$ (os comprimidos de 650 mg contêm 7,8 mEq) são sais alcalinizantes igualmente efetivos. O citrato potencializa a absorção de alumínio pelo trato gastrintestinal, nunca devendo ser administrado concomitantemente com antiácidos à base de alumínio devido ao risco de intoxicação por alumínio.

ACIDOSES METABÓLICAS SEM *ANION GAP*

Pode ocorrer a perda de álcalis pelo trato gastrintestinal na diarreia ou pelos rins (acidose tubular renal, ATR). Nesses distúrbios **(Quadro 66.5)** as alterações recíprocas na $[Cl^-]$ e $[HCO_3^-]$ resultam em AG normal. Por conseguinte, na acidose sem AG pura, o aumento da $[Cl^-]$ acima do valor normal aproxima-se da diminuição observada na $[HCO_3^-]$. A ausência dessa relação sugere um distúrbio misto.

QUADRO 66.5 **CAUSAS DA ACIDOSE SEM *ANION GAP***

I. Perda gastrintestinal de bicarbonato
  A. Diarreia
  B. Drenagem externa do pâncreas ou intestino delgado

- C. Ureterossigmoidostomia, alça jejunal e alça ileal
- D. Fármacos
  - 1. Cloreto de cálcio (agente acidificante)
  - 2. Sulfato de magnésio (diarreia)
  - 3. Colestiramina (diarreia por ácidos biliares)

II. Acidose renal
- A. Hipopotassemia
  - 1. ATR proximal (tipo2)
    Induzida por fármaco: acetazolamida, topiramato
  - 2. ATR distal (clássica) (tipo 1)
    Induzida por fármaco: anfotericina B, ifosfamida
- B. Hiperpotassemia
  - 1. Disfunção generalizada do néfron distal (ATR tipo 4)
    - a. Deficiência de mineralocorticoides
    - b. Resistência aos mineralocorticoides (PHA tipo I autossômico dominante)
    - c. Defeito na voltagem (PHA I, autossômico recessivo e PHA II)
    - d. Doença tubulointersticial
- C. Normopotassemia
  - 1. Doença renal progressiva crônica

III. Hiperpotassemia induzida por fármacos (com insuficiência renal)
- A. Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, triantereno, espironolactona, eplerenona)
- B. Trimetoprima
- C. Pentamidina
- D. IECAs e BRAs
- E. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides
- F. Inibidores da calcineurina

IV. Outros
- A. Cargas de ácidos (cloreto de amônio, hiperalimentação)
- B. Perda de bicarbonato potencial: cetose com excreção de cetonas
- C. Acidose por expansão (administração rápida de solução salina)
- D. Hipurato
- E. Resinas de troca catiônica

Abreviações: IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; PHA, pseudo-hipoaldosteronismo; ATR, acidose tubular renal.

TRATAMENTO ACIDOSES METABÓLICAS SEM *ANION GAP*

Na diarreia, as fezes contêm valores mais altos de [HCO_3^-] e HCO_3^- decomposto do que o plasma, de modo que ocorre acidose metabólica juntamente com depleção de volume. Em lugar de um pH urinário ácido (como seria de esperar na acidose sistêmica), o pH urinário é habitualmente > 6, visto que a acidose metabólica e a hipopotassemia aumentam a síntese e a excreção renais de NH_4^+, proporcionando, assim, um tampão urinário que aumenta o pH da urina. A acidose metabólica causada por perdas gastrintestinais com pH urinário elevado pode ser diferenciada da ATR, visto que a excreção urinária de NH_4^+ está geralmente baixa na ATR e elevada na presença de diarreia. Os níveis urinários de NH_4^+ podem ser estimados ao se calcular o *anion gap* urinário (UAG): $UAG = [Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Quando $[Cl^-]_u > Na^+ + K^+]_u$, o UAG é, por definição, negativo. Isso indica que o nível urinário de amônio está apropriadamente aumentado, sugerindo uma causa extrarrenal para a acidose. Por outro lado, quando o UAG é positivo, o nível urinário de amônio mostra-se baixo, sugerindo uma causa renal para a acidose.

A **ATR proximal** (ATR tipo 2) **(Cap. 339)** é mais frequentemente causada por disfunção tubular proximal generalizada, que se manifesta por glicosúria, aminoacidúria generalizada e fosfatúria (síndrome de Fanconi). Na presença de baixa concentrações plasmáticas de [HCO_3^-], o pH urinário apresenta-se ácido (pH < 5,5). A fração de excreção de [HCO_3^-] pode ultrapassar 10-15%, quando o nível sérico de HCO_3^- é > 20 mmol/L. Como a HCO_3^- não é normalmente reabsorvido no túbulo proximal, a terapia com $NaHCO_3$ intensifica a perda renal de potássio e a hipopotassemia.

Os achados típicos nas formas adquiridas ou hereditárias de **ATR distal clássica** (ATR tipo 1) consistem em hipopotassemia, acidose metabólica sem AG, baixa excreção urinária de NH_4^+ (UAG positivo, baixa concentração urinária de [NH_4^+]) e pH urinário inapropriadamente alto (pH > 5,5). A maioria dos pacientes apresenta hipocitratúria e hipercalciúria, de forma que são comuns a nefrolitíase, a nefrocalcinose e a doença óssea. Na **ATR distal generalizada** (ATR tipo 4), a hiperpotassemia é desproporcional à redução da taxa de filtração glomerular (TFG), devido à disfunção concomitante na secreção de potássio e ácido. A excreção urinária de amônio fica invariavelmente deprimida, e a função renal pode estar comprometida, como, por exemplo, devido a nefropatia diabética, uropatia obstrutiva ou doença tubulointersticial crônica.

O hipoaldosteronismo hiporreninêmico caracteristicamente causa acidose metabólica sem AG, mais comumente em adultos idosos com diabetes melito ou doença tubulointersticial e insuficiência renal. Em geral, os pacientes apresentam DRC leve a moderada (TFG de 20-50 mL/min) e acidose, com elevação da [K+] sérica (5,2-6,0 mmol/L), hipertensão concomitante e insuficiência cardíaca congestiva. A acidose metabólica e a hiperpotassemia são desproporcionais à diminuição da TFG. Os anti-inflamatórios não esteroides, a trimetoprima, a pentamidina e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) também podem causar acidose metabólica sem AG em pacientes com insuficiência renal **(Quadro 66.5)**.

ALCALOSE METABÓLICA

A alcalose metabólica manifesta-se por elevação do pH arterial, aumento da [HCO_3^-] sérica, e de um aumento da Pa_{CO_2}, em consequência da hipoventilação alveolar compensatória **(Quadro 66.1)**. Com frequência, é acompanhada por hipocloremia e hipopotassemia. O pH arterial estabelece o diagnóstico, visto que fica aumentado na alcalose metabólica e diminuído ou normal na acidose respiratória. Costuma ocorrer alcalose metabólica em associação a outros distúrbios, como acidose ou alcalose respiratórias, ou acidose metabólica.

PATOGÊNESE

Ocorre alcalose metabólica em consequência de um ganho efetivo de [HCO_3^-] ou da perda de ácido não volátil (habitualmente HCl por vômitos) do líquido extracelular. Para que o HCO_3^- seja acrescentado ao líquido extracelular, ele precisa ser administrado de forma exógena ou sintetizado por via endógena, em parte ou totalmente pelos rins. Como é incomum o acréscimo de álcalis ao organismo, o distúrbio envolve um estágio de geração, em que a perda de ácido causa habitualmente alcalose, e um estágio de manutenção, em que os rins não conseguem compensar a situação com a excreção de HCO_3^-.

A manutenção da alcalose metabólica representa uma incapacidade dos rins de eliminar o HCO_3^- da maneira habitual. Os rins irão reter, e não excretar, o excesso de álcali e irão manter a alcalose se houver (1) deficiência de volume, cloreto e K^+ em associação a uma redução da TFG; ou (2) hipopotassemia, devido à presença de hiperaldosteronismo autônomo. Na primeira situação, a alcalose é corrigida pela administração de NaCl e KCl, ao passo que, na segunda, pode ser necessário corrigir a alcalose mediante intervenção farmacológica ou cirúrgica, mas não com a administração de solução salina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para estabelecer a etiologia da alcalose metabólica **(Quadro 66.6)**, é necessário avaliar o estado do volume de líquido extracelular (VLEC), a pressão arterial em decúbito e na posição ortostática, a [K^+] sérica e o sistema renina-aldosterona. Por exemplo, a presença de hipertensão e hipopotassemia crônicas em um paciente com alcalose sugere excesso de mineralocorticoides ou uso de diuréticos por um paciente hipertenso. Uma baixa atividade da renina plasmática e valores normais da [Na^+] e [Cl^-] urinárias em um paciente que não está fazendo uso de diuréticos indicam uma síndrome de excesso primário de mineralocorticoides. A associação de hipopotassemia e alcalose em um paciente normotenso sem edema pode ser devida à síndrome de Bartter ou de Gitelman, deficiência de magnésio, vômitos, álcalis exógenos ou ingestão de diuréticos. A determinação dos eletrólitos urinários (particularmente [Cl^-] urinária) e o rastreamento da urina para a detecção de diuréticos podem ser úteis. Se a urina for alcalina, com [Na^+] e [K^+] elevadas, mas com [Cl^-] baixa, o diagnóstico consiste habitualmente em vômitos (evidentes ou sub-reptícios) ou ingestão de álcalis. Se a urina estiver relativamente ácida, com baixas concentrações de Na^+, K^+ e Cl^-, as possibilidades mais prováveis consistem em vômitos prévios, estado de pós-hipercapnia ou ingestão prévia de diuréticos. No entanto, se não ocorrer redução nas concentrações urinárias de sódio, potássio ou cloreto, deverá ser considerada a possibilidade de deficiência de magnésio, síndrome de Bartter ou de Gitelman, ou ingestão atual de diuréticos. A síndrome de Bartter é diferenciada da síndrome de Gitelman devido à ocorrência de hipocalciúria e hipomagnesemia nessa última.

QUADRO 66.6 CAUSAS DE ALCALOSE METABÓLICA

- I. Cargas exógenas de HCO_3^-
  - A. Administração aguda de álcalis
  - B. Síndrome do leite-álcali
- II. Contração do VLEC efetivo, normotensão, deficiência de K^+ e hiperaldosteronismo hiper-reninêmico secundário
  - A. Origem gastrintestinal
    - 1. Vômitos
    - 2. Aspiração gástrica
    - 3. Cloridorreia congênita
    - 4. Adenoma viloso
  - B. Origem renal
    - 1. Diuréticos
    - 2. Estado pós-hipercapnia
    - 3. Hipercalcemia/hipoparatireoidismo
    - 4. Recuperação da acidose láctica ou da cetoacidose
    - 5. Ânions não reabsorvíveis, incluindo penicilina e carbenicilina
    - 6. Deficiência de Mg^{2+}
    - 7. Depleção de K^+
    - 8. Síndrome de Bartter (mutações com perda de função de transportadores e canais iônicos no TALH)
    - 9. Síndrome de Gitelman (mutação com perda de função no cotransportador de Na^+-Cl^- no TCD)
- III. Expansão do VLEC, hipertensão, deficiência de K^+ e excesso de mineralocorticoides
  - A. Renina elevada
    - 1. Estenose de artéria renal
    - 2. Hipertensão acelerada
    - 3. Tumor secretor de renina
    - 4. Terapia com estrogênio
  - B. Renina baixa
    - 1. Aldosteronismo primário
      - a. Adenoma
      - b. Hiperplasia
      - c. Carcinoma
    - 2. Defeitos das enzimas suprarrenais
      - a. Deficiência 11β-hidroxilase
      - b. Deficiência de 17α-hidroxilase
    - 3. Síndrome ou doença de Cushing
    - 4. Outros
      - a. Alcaçuz
      - b. Carbenoxolona
      - c. Fumo de mascar
- IV. Mutação com ganho de função do canal de sódio renal com a expansão do VLEC, hipertensão arterial, deficiência de K^+ e hipoaldosteronismo hiporreninêmico
  - A. Síndrome de Liddle

Abreviações: TCD, túbulo contorcido distal; VLEC, volume de líquido extracelular; TALH, ramo ascendente espesso da alça de Henle.

Administração de álcalis A administração crônica de álcalis a indivíduos com função renal normal raramente provoca alcalose. Todavia, em pacientes com distúrbios hemodinâmicos coexistentes, pode-se verificar o desenvolvimento de alcalose, visto que a capacidade normal de excretar HCO_3^- pode ser ultrapassada, ou pode haver aumento da reabsorção de HCO_3^-. Esses pacientes incluem os que recebem HCO_3^- (VO ou IV), cargas de acetato (soluções de hiperalimentação parenteral), cargas de citrato (transfusões) ou antiácidos juntamente com resinas de troca catiônica (hidróxido de alumínio e sulfonato de poliestireno sódico). Os pacientes com assistência domiciliar que recebem alimentação por sonda apresentam maior incidência de alcalose metabólica do que aqueles também com assistência domiciliar, mas que recebem alimentação oral.

ALCALOSE METABÓLICA ASSOCIADA À CONTRAÇÃO DO VLEC, DEPLEÇÃO DE K^+ E HIPERALDOSTERONISMO HIPER-RENINÊMICO SECUNDÁRIO

Origem gastrintestinal A perda gastrintestinal de H^+ em decorrência de vômitos ou aspiração gástrica resulta em retenção de HCO_3^-. Durante o vômito ativo, a carga filtrada de bicarbonato aumenta agudamente para exceder a capacidade de reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo proximal, de modo que a urina torna-se alcalina e com alto conteúdo de potássio. Quando o vômito cessa, a persistência da depleção de volume, potássio e cloreto, leva à manutenção da alcalose, devido à capacidade aumentada de reabsorção de HCO_3^- pelo néfron. A correção do VLEC contraído com NaCl e a restauração dos déficits de K^+ corrigem o distúrbio acidobásico, restaurando a capacidade do rim de excretar o excesso de bicarbonato.

Origem renal • ***DIURÉTICOS*** (Ver também Cap. 279.) Os fármacos que induzem clorurese, como os tiazídicos e os diuréticos de alça (furosemida, bumetanida, torsemida e ácido etacrínico), diminuem agudamente o VLEC, sem alterar o conteúdo corporal total de bicarbonato. A $[HCO_3^-]$ sérica aumenta, visto que o VLEC reduzido "contrai" a $[HCO_3^-]$ plasmática (alcalose de contração). A administração crônica de diuréticos tende a produzir alcalose, aumentando o aporte distal de sal, com consequente estímulo da secreção de K^+ e H^+. A alcalose é mantida pela persistência da contração do VLEC, pelo hiperaldosteronismo secundário, pela deficiência de K+ e pelo efeito direto do diurético (enquanto ele for administrado). Consegue-se corrigir a alcalose com a administração de solução salina isotônica para corrigir o déficit do VLEC.

DISTÚRBIOS COM PERDA DE SOLUTOS: SÍNDROME DE BARTTER E SÍNDROME DE GITELMAN Ver Capítulo 339.

ÂNIONS NÃO REABSORVÍVEIS E DEFICIÊNCIA DE MAGNÉSIO A administração de grandes quantidades de ânions não reabsorvíveis, como penicilina ou carbenicilina, pode aumentar a acidificação distal e a secreção de K^+ por aumentar a diferença de potencial transepitelial. A deficiência de Mg^{2+} resulta em alcalose hipopotassêmica ao intensificar a acidificação distal mediante a estimulação da renina e, portanto, da secreção de aldosterona.

DEPLEÇÃO DE POTÁSSIO A depleção crônica de K^+ pode causar alcalose metabólica através do aumento da excreção urinária de ácido. Tanto a produção quanto a absorção de NH_4^+ estão aumentadas, e ocorre estimulação da reabsorção de HCO_3^-. A deficiência crônica de K^+ suprarregula a H^+, K^+-ATPase renal, aumentando a absorção de K^+ à custa do aumento da secreção de H^+. A alcalose associada à depleção grave de K^+ mostra-se resistente à administração de sal, porém o reparo da deficiência de K^+ corrige a alcalose.

APÓS TRATAMENTO DA ACIDOSE LÁCTICA OU DA CETOACIDOSE Quando um estímulo subjacente para a geração de ácido láctico ou de cetoácidos é removido rapidamente, como na correção da insuficiência circulatória ou na insulinoterapia, o lactato ou as cetonas são metabolizados, produzindo uma quantidade equivalente de HCO_3^-. Outras fontes de HCO_3^- novo são acrescentadas à quantidade original gerada pelo metabolismo de ânions orgânicos, criando um excesso de HCO_3^-. Essas fontes incluem (1) HCO_3^- novo, acrescentado ao sangue pelos rins em consequência da excreção aumentada de ácidos durante o período preexistente de acidose, e (2) terapia com álcalis durante a fase de tratamento da acidose. A contração do VLEC induzida por acidose e a deficiência de K^+ atuam mantendo a alcalose.

PÓS-HIPERCAPNIA A retenção prolongada de CO_2 com acidose respiratória crônica aumenta a absorção renal de HCO_3^- e a geração de HCO_3^- novo (excreção final aumentada de ácido). A alcalose metabólica resulta do efeito da elevação persistente da $[HCO_3^-]$, quando a Pa_{CO_2} elevada é subitamente normalizada.

ALCALOSE METABÓLICA ASSOCIADA À EXPANSÃO DO VLEC, HIPERTENSÃO ARTERIAL E HIPERALDOSTERONISMO

Níveis elevados de aldosterona podem ser causados por uma produção excessiva primária e autônoma pela suprarrenal ou podem ser secundários à superprodução de renina pelos rins. O excesso de mineralocorticoides aumenta a excreção final de ácido e pode resultar em alcalose metabólica, que pode ser agravada pela deficiência associada de K^+. A expansão do VLEC em decorrência da retenção de sal provoca hipertensão. A caliurese persiste, devido ao excesso de mineralocorticoides e à absorção distal de Na^+, produzindo excreção aumentada de K^+, depleção contínua de K^+ com polidipsia, incapacidade de concentrar a urina e poliúria.

A síndrome de Liddle (**Cap. 339**) resulta de um aumento na atividade do canal de Na^+ (CENa) dos ductos coletores e constitui uma forma monogênica rara de hipertensão, devido à expansão do volume, que se manifesta na forma de alcalose hipopotassêmica e níveis normais de aldosterona.

Sintomas Na presença de alcalose metabólica, as alterações nas funções do SNC e do sistema nervoso periférico assemelham-se àquelas da hipocalcemia **(Cap. 423)**. Os sintomas consistem em confusão mental, obnubilação e predisposição a convulsões, parestesia, cãibras musculares, tetania, agravamento de arritmias e hipoxemia na doença pulmonar obstrutiva. As anormalidades eletrolíticas relacionadas incluem hipopotassemia e hipofosfatemia.

TRATAMENTO ALCALOSE METABÓLICA

O tratamento é direcionado principalmente para a correção do estímulo subjacente para a geração de HCO_3^-. Se houver aldosteronismo primário, estenose da artéria renal ou síndrome de Cushing, a correção da causa subjacente reverterá a alcalose. A perda de $[H^+]$ pelo estômago ou pelos rins pode ser reduzida pelo uso de inibidores da bomba de prótons ou pela interrupção dos diuréticos. O segundo aspecto do tratamento consiste em remover os fatores que sustentam o aumento inapropriado da reabsorção de HCO_3^-, como contração do VLEC ou deficiência de K^+. É sempre necessário corrigir os déficits de K^+. A solução salina isotônica é habitualmente suficiente para reverter a alcalose se houver contração do VLEC.

Se houver distúrbios associados que impedem a infusão de solução salina, a perda renal de HCO_3^-, pode ser acelerada pela administração de acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica, que habitualmente é efetivo em pacientes com função renal adequada, mas que pode agravar as perdas de K^+. O ácido hidroclórico diluído (HCl de 0,1 *N*) também é efetivo, mas pode causar hemólise e deve ser administrado lentamente em uma veia central.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA

A acidose respiratória pode ser causada por doença pulmonar grave, fadiga dos músculos respiratórios ou anormalidades no controle da ventilação. A sua presença é identificada por um aumento da Pa_{CO_2} e redução do pH **(Quadro 66.7)**. Na acidose respiratória aguda, verifica-se uma elevação compensatória imediata (devido a mecanismos de tamponamento celular) do HCO_3^-, que aumenta 1 mmol/L para cada 10 mmHg de aumento da Pa_{CO_2}. Na acidose respiratória crônica (> 24 horas), a adaptação renal aumenta a $[HCO_3^-]$ em 4 mmol/L para cada 10 mmHg de aumento da Pa_{CO_2}. Em geral, o HCO_3^- sérico não ultrapassa 38 mmol/L.

QUADRO 66.7 **DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS RESPIRATÓRIOS**

- I. Alcalose
  - A. Estimulação do sistema nervoso central
    - 1. Dor
    - 2. Ansiedade, psicose
    - 3. Febre
    - 4. Acidente vascular encefálico
    - 5. Meningite, encefalite
    - 6. Tumor
    - 7. Traumatismo
  - B. Hipoxemia ou hipoxia tecidual
    - 1. Grandes altitudes
    - 2. Pneumonia, edema pulmonar
    - 3. Aspiração
    - 4. Anemia grave
  - C. Fármacos ou hormônios
    - 1. Gravidez, progesterona
    - 2. Salicilatos
    - 3. Insuficiência cardíaca
  - D. Estimulação dos receptores torácicos
    - 1. Hemotórax
    - 2. Tórax instável
    - 3. Insuficiência cardíaca
    - 4. Embolia pulmonar
  - E. Diversos
    - 1. Septicemia
    - 2. Insuficiência hepática
    - 3. Hiperventilação mecânica
    - 4. Exposição ao calor
    - 5. Recuperação da acidose metabólica
- II. Acidose
  - A. Central
    - 1. Fármacos (anestésicos, morfina, sedativos)
    - 2. Acidente vascular encefálico
    - 3. Infecção
  - B. Vias respiratórias
    - 1. Obstrução
    - 2. Asma
  - C. Parênquima
    - 1. Enfisema
    - 2. Pneumoconiose
    - 3. Bronquite
    - 4. Síndrome da angústia respiratória aguda
    - 5. Barotrauma
  - D. Neuromuscular
    - 1. Poliomielite
    - 2. Cifoescoliose
    - 3. Miastenia
    - 4. Distrofias musculares
  - E. Diversos
    - 1. Obesidade
    - 2. Hipoventilação
    - 3. Hipercapnia permissiva

As manifestações clínicas variam de acordo com a gravidade e a duração da acidose respiratória, a doença subjacente e o fato de haver hipoxemia concomitante.

Uma elevação rápida da Pa_{CO_2} pode causar ansiedade, dispneia, confusão, psicose e alucinações, podendo evoluir para o coma. Os graus menores de disfunção na hipercapnia crônica incluem distúrbios do sono, perda de memória, sonolência diurna, alterações da personalidade, dificuldade de coordenação e distúrbios motores, como tremor, abalos mioclônicos e asterixe. As cefaleias e outros sinais que simulam uma hipertensão intracraniana, como papiledema, reflexos anormais e fraqueza muscular focal, são devidos à vasoconstrição secundária à perda dos efeitos vasodilatadores do CO_2.

A depressão do centro respiratório por uma variedade de substâncias, lesão ou doença pode ocasionar acidose respiratória. Esse quadro pode ocorrer de forma aguda com anestésicos gerais, sedativos e traumatismo craniencefálico ou, de forma crônica, com sedativos, álcool, tumores intracranianos e síndromes de distúrbio respiratório do sono, incluindo síndromes alveolares primárias e de obesidade-hipoventilação **(Caps. 318 e 319)**. As anormalidades ou doenças dos neurônios motores, da junção neuromuscular e da musculatura esquelética podem causar hipoventilação por meio da fadiga dos músculos respiratórios. A ventilação mecânica, se não for apropriadamente ajustada ou supervisionada, poderá resultar em acidose respiratória, sobretudo nos casos em que ocorre o aumento súbito da produção de CO_2 (devido a febre, agitação, sepse ou alimentação excessiva), ou se houver a queda da ventilação alveolar devido ao agravamento da função pulmonar. Os níveis elevados de pressão expiratória final positiva na presença de débito cardíaco reduzido podem causar hipercapnia, em virtude de grandes aumentos no espaço morto alveolar **(Cap. 306e)**. A hipercapnia permissiva está sendo utilizada com frequência crescente devido a estudos que sugerem uma taxa de mortalidade menor do que a observada com a ventilação mecânica convencional, sobretudo na presença de doença do SNC ou cardiopatia grave. A acidose respiratória associada à hipercapnia permissiva pode exigir a administração de $NaHCO_3$ para aumentar o pH arterial para 7,25, porém a correção excessiva da acidemia pode ser deletéria.

A hipercapnia aguda sucede a oclusão súbita das vias respiratórias superiores ou um broncoespasmo generalizado, como na asma grave, na anafilaxia, nas queimaduras por inalação ou na lesão por toxinas. Ocorrem hipercapnia e acidose respiratória crônicas no estágio terminal da doença pulmonar obstrutiva. Os distúrbios restritivos que comprometem a parede torácica e os pulmões podem causar acidose respiratória, visto que o elevado custo metabólico da respiração provoca fadiga dos músculos respiratórios. Os estágios avançados dos defeitos restritivos intrapulmonares e extrapulmonares manifestam-se como acidose respiratória crônica.

O diagnóstico de acidose respiratória exige a determinação da Pa_{CO_2} e do pH arteriais. Com frequência, uma anamnese e um exame físico detalhados indicam a etiologia. As provas de função pulmonar **(Cap. 306e)**, incluindo espirometria, capacidade de difusão do monóxido de carbono, volumes pulmonares e Pa_{CO_2} e saturação de O_2 arteriais, habitualmente permitem determinar se a acidose respiratória é secundária à doença pulmonar. A avaliação das causas não pulmonares deve incluir história farmacológica detalhada, determinação do hematócrito e avaliação das vias respiratórias superiores, parede torácica, pleura e função neuromuscular.

TRATAMENTO ACIDOSE RESPIRATÓRIA

O tratamento da acidose respiratória depende de sua gravidade e rapidez de início. A acidose respiratória aguda pode comportar risco de vida, e devem-se tomar medidas para reverter a causa subjacente, simultaneamente com restauração da ventilação alveolar adequada. Isso pode exigir intubação traqueal e ventilação mecânica assistida. A administração de oxigênio deve ser titulada adequadamente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva grave e retenção crônica de CO_2 que estão respirando espontaneamente **(Cap. 314)**. Quando se utiliza o oxigênio sem critério, esses pacientes podem sofrer o agravamento da acidose respiratória. Deve-se evitar a correção agressiva e rápida da hipercapnia, visto que a queda da Pa_{CO_2} pode provocar as mesmas complicações observadas na alcalose respiratória aguda (i.e., arritmias cardíacas, redução da perfusão cerebral e convulsões). A Pa_{CO_2} deve ser reduzida gradualmente na acidose respiratória crônica, visando restaurar os níveis basais de Pa_{CO_2} e fornecer uma quantidade suficiente de Cl^- e K^+ para aumentar a excreção renal de HCO_3^-.

Com frequência, é difícil corrigir a acidose respiratória crônica; todavia as medidas destinadas a melhorar a função pulmonar **(Cap. 314)** podem ajudar alguns pacientes e impedem uma deterioração adicional na maioria dos casos.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA

A hiperventilação alveolar diminui a Pa_{CO_2} e aumenta a razão HCO_3^-/Pa_{CO_2}, com consequente aumento do pH **(Quadro 66.7)**. Os tampões celulares sem bicarbonato respondem ao consumir HCO_3^-. Observa-se o desenvolvimento de hipocapnia quando um estímulo ventilatório forte o suficiente faz o débito de CO_2 nos pulmões ultrapassar a sua produção metabólica pelos tecidos. O pH e a $[HCO_3^-]$ do plasma parecem variar proporcionalmente com a Pa_{CO_2}, ao longo de uma faixa de 40-15 mmHg. A relação entre a concentração arterial de $[H^+]$ e a Pa_{CO_2} é de cerca de 0,7 mmol/L por mmHg (ou 0,01 unidade de pH/mmHg), enquanto a $[HCO_3^-]$ plasmática é de 0,2 mmol/L por mmHg. A hipocapnia mantida por > 2-6 horas é ainda mais compensada por uma redução da excreção renal de amônio e ácidos tituláveis, bem como pela diminuição da reabsorção do HCO_3^- filtrado. A adaptação renal completa à alcalose respiratória pode levar vários dias e exige que a volemia e a função renal estejam normais. Os rins parecem responder diretamente à diminuição da Pa_{CO_2}, e não à alcalose em si. Na alcalose respiratória crônica, uma redução de 1 mmHg na Pa_{CO_2} provoca uma queda de 0,4-0,5 mmol/L na $[HCO_3^-]$ e uma redução de 0,3 mmol/L (ou aumento de 0,003 no pH) na $[H^+]$.

Os efeitos da alcalose respiratória variam de acordo com sua duração e gravidade, mas são primariamente os da doença subjacente. A redução do fluxo sanguíneo cerebral em consequência de um rápido declínio da Pa_{CO_2} pode causar tontura, confusão mental e convulsões, mesmo na ausência de hipoxemia. Os efeitos cardiovasculares da hipocapnia aguda no humano consciente costumam ser mínimos; entretanto, no paciente anestesiado ou sob ventilação mecânica, pode haver uma queda do débito cardíaco e da pressão arterial devido aos efeitos depressores da anestesia e ventilação com pressão positiva sobre a frequência cardíaca, a resistência sistêmica e o retorno venoso. Podem ocorrer arritmias cardíacas em pacientes com cardiopatia em virtude de alterações na liberação de oxigênio pelo sangue em consequência de um desvio à esquerda da curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio (efeito de Bohr). A alcalose respiratória aguda provoca deslocamentos intracelulares do Na^+, K^+ e PO_4^{2-} e reduz a $[Ca^{2+}]$ livre ao aumentar a fração ligada às proteínas. Em geral, a hipopotassemia induzida por hipocapnia não é significativa.

A alcalose respiratória crônica é o distúrbio acidobásico mais comum em pacientes criticamente enfermos e, quando grave, encerra um prognóstico sombrio. Muitos distúrbios cardiopulmonares manifestam-se como alcalose respiratória nos estágios iniciais a intermediários, e o achado de normocapnia e hipoxemia em um paciente com hiperventilação pode indicar o início de insuficiência respiratória rápida, exigindo avaliação para determinar se o paciente está evoluindo para fadiga. A alcalose respiratória é comum durante a ventilação mecânica.

A síndrome de hiperventilação pode ser incapacitante. As parestesias, a dormência perioral, a dor ou a sensação de constrição torácica, a tontura, a incapacidade de respirar adequadamente e, em raras ocasiões, a tetania podem ser estressantes o suficiente para perpetuar o distúrbio. A gasometria arterial revela alcalose respiratória aguda ou crônica, frequentemente com hipocapnia na faixa de 15-30 mmHg, sem hipoxemia. As doenças ou lesões do SNC podem produzir vários padrões de hiperventilação e níveis sustentados de Pa_{CO_2} de 20-30 mmHg. O hipertireoidismo, a sobrecarga calórica e o exercício físico aumentam o metabolismo basal; entretanto a ventilação aumenta de modo proporcional, de maneira que a gasometria arterial não é alterada, e a alcalose respiratória não se desenvolve. Os salicilatos constituem a causa mais comum de alcalose respiratória induzida por fármacos, em consequência da estimulação direta do quimiorreceptor medular **(Cap. 472e)**. As metilxantinas, a teofilina e a aminofilina estimulam a ventilação e aumentam a resposta ventilatória ao CO_2. A progesterona aumenta a ventilação e diminui a Pa_{CO_2} arterial em até 5-10 mmHg. Por conseguinte, a alcalose respiratória crônica é uma característica comum da gravidez. A alcalose respiratória também é proeminente na insuficiência hepática e sua gravidade correlaciona-se com o grau de insuficiência hepática. A alcalose respiratória muitas vezes é um achado inicial da septicemia por microrganismos Gram-negativos antes do início de febre, hipoxemia ou hipotensão.

O diagnóstico de alcalose respiratória depende da determinação do pH arterial e da Pa_{CO_2}. A $[K^+]$ plasmática está frequentemente reduzida, enquanto a $[Cl^-]$ está aumentada. Na fase aguda, a alcalose respiratória não está associada a uma excreção renal aumentada de HCO_3^-; todavia, dentro de poucas horas, a excreção final de ácido está reduzida. Em geral, a concentração de HCO_3^- cai em 2,0 mmol/L para cada redução de 10 mmHg da Pa_{CO_2}. A hipocapnia crônica reduz a $[HCO_3^-]$ sérica em 4,0 mmol/L para cada redução de 10 mmHg na Pa_{CO_2}. Não é comum observar uma concentração plasmática de $HCO_3^- < 12$ mmol/L em consequência de alcalose respiratória pura.

Quando se estabelece o diagnóstico de alcalose respiratória, deve-se investigar sua causa. O diagnóstico da síndrome de hiperventilação é estabelecido por exclusão. Nos casos difíceis, pode ser importante excluir outros distúrbios, como embolia pulmonar, doença arterial coronariana e hipertireoidismo.

TRATAMENTO ALCALOSE RESPIRATÓRIA

O tratamento da alcalose respiratória visa a aliviar o distúrbio subjacente. Quando a alcalose respiratória complica o controle da ventilação, as alterações no espaço morto, no volume corrente e na frequência podem minimizar hipocapnia. Os pacientes com síndrome de hiperventilação podem beneficiar-se de tranquilização, respiração dentro de um saco de papel durante os episódios sintomáticos e atenção para o estresse psicológico subjacente. Antidepressivos e sedativos não são recomendados. Os bloqueadores β-adrenérgicos podem melhorar as manifestações periféricas do estado hiperadrenérgico.

SEÇÃO 8

ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO SEXUAL E NA REPRODUÇÃO

67

Disfunção sexual

Kevin T. McVary

A disfunção sexual masculina afeta 10-25% dos homens de meia-idade e idosos, e a disfunção sexual feminina ocorre com frequência semelhante. Alterações demográficas, popularidade de tratamentos recentes e maior conscientização da disfunção sexual pelos pacientes e pela sociedade levaram ao aumento do número de diagnósticos e dos gastos com assistência médica associados ao tratamento desse distúrbio comum. Como muitos pacientes relutam em iniciar a discussão sobre sua vida sexual, o médico, para descobrir uma história de disfunção sexual, deve abordar esse tópico diretamente.

DISFUNÇÃO SEXUAL MASCULINA

FISIOLOGIA DA RESPOSTA SEXUAL MASCULINA

A função sexual masculina normal exige (1) libido intacta; (2) capacidade de alcançar e manter a ereção peniana; (3) ejaculação; e (4) detumescência. A *libido* relaciona-se com o desejo sexual e é influenciada por vários estímulos visuais, olfatórios, táteis, auditivos, imaginativos e hormonais. Os esteroides sexuais, particularmente a testosterona, atuam para aumentar a libido. A libido pode estar diminuída por distúrbios hormonais ou psiquiátricos e por efeito de medicamentos.

A tumescência peniana que leva à ereção depende de um aumento do fluxo sanguíneo para a rede lacunar acompanhado de relaxamento completo das artérias e da musculatura lisa dos corpos. A microarquitetura dos corpos compõe-se de uma massa de músculo liso (trabécula) que contém uma rede de vasos revestidos por endotélio (espaços lacunares). A subsequente compressão do músculo liso trabecular contra a túnica albugínea fibroelástica provoca o fechamento passivo das veias emissárias e o acúmulo de sangue nos corpos. Quando há ereção completa e mecanismo valvar competente, os corpos tornam-se cilindros não compressíveis dos quais o sangue não escapa.

O sistema nervoso central (SNC) exerce uma influência importante ao estimular ou antagonizar as vias espinais que desencadeiam a função erétil e a ejaculação. A resposta erétil é mediada por uma combinação de inervação central (psicogênica) e periférica (reflexogênica). Os nervos sensoriais que se originam de receptores na pele do pênis e da glande convergem, formando o nervo dorsal do pênis, cujo trajeto alcança os gânglios das raízes dorsais de S2-S4 via nervo pudendo. As fibras nervosas parassimpáticas que chegam ao pênis emergem de neurônios nas colunas intermediolaterais dos segmentos espinais sacros S2-S4. A inervação simpática origina-se dos segmentos espinais T11 até L2 e segue ao longo do plexo hipogástrico.

Os impulsos neurais para o tônus da musculatura lisa são fundamentais para o início e a manutenção de uma ereção. Também há interação complexa entre as células da musculatura lisa dos corpos e seu revestimento de células endoteliais sobrejacentes **(Fig. 67.1)**. O óxido nítrico, que induz relaxamento vascular, promove a ereção e é antagonizado pela endotelina 1 (ET-1) e pela Rho-quinase, que medeiam a contração vascular. O óxido nítrico é sintetizado a partir de L-arginina pelo óxido nítrico sintase e liberado do estoque nervoso autônomo não adrenérgico não colinérgico (NANC), atuando sobre as células musculares lisas com estimulação pós-juncional. O óxido nítrico aumenta a produção de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que relaxa a musculatura lisa **(Fig. 67.2)**. O GMPc é degradado gradualmente pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5). Os inibidores dessa enzima, tais como os medicamentos orais sildenafila, vardenafila e tadalafila, mantêm a ereção pela redução da degradação do GMPc. No entanto, se o óxido nítrico não for produzido em algum nível, os inibidores da PDE-5 deixam de ser eficazes, uma vez que tais fármacos facilitam, mas não desencadeiam, a cascata enzimática inicial. Além do óxido nítrico, prostaglandinas vasoativas (PGE_1, $PGF_{2\alpha}$) são sintetizadas no interior do tecido cavernoso e elevam os níveis de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, levando também ao relaxamento das células musculares lisas cavernosas.

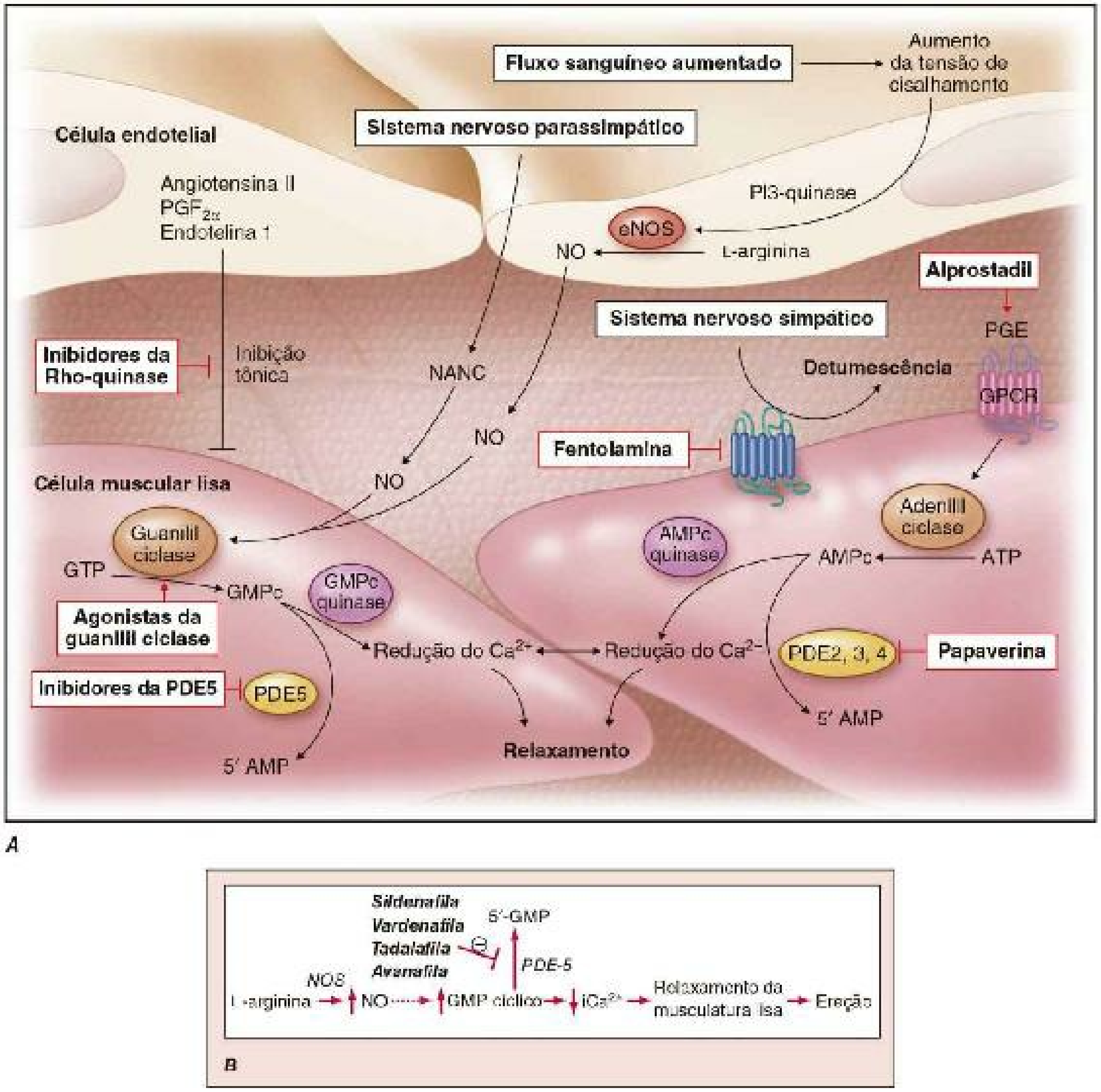
Fluxo sanguíneo aumentado
Aumento da tensão de cisalhamento
Célula endotelial
Sistema nervoso parassimpático
Angiotensina II
$PGF_{2\alpha}$
Endotelina 1
PI3-quinase
eNOS
NO
L-arginina
Alprostadil
Sistema nervoso simpático
PGE
Inibidores da Rho-quinase
Inibição tônica
NANC
Detumescência
GPCR
NO
Fentolamina
Célula muscular lisa
NO
Adenilil ciclase
Guanilil ciclase
AMPc quinase
AMPc
ATP
GTP
GMPc
GMPc quinase
Agonistas da guanilil ciclase
Redução do Ca^{2+}
Redução do Ca^{2+}
PDE2, 3, 4
Papaverina
Inibidores da PDE5
PDE5
5′ AMP
Relaxamento
5′ AMP
A
Sildenafila
Vardenafila
Tadalafila
Avanafila
5′-GMP
PDE-5
NOS
L-arginina
NO
GMP cíclico
iCa^{2+}
Relaxamento da musculatura lisa
Ereção
B

FIGURA 67.1 Vias que regulam o relaxamento da musculatura lisa peniana e a ereção. ***A.*** A estimulação originada no sistema nervoso parassimpático leva ao relaxamento dos sinusoides cavernosos de duas maneiras, ambas aumentando a concentração de óxido nítrico (NO) nas células musculares lisas. Na primeira, o NO é o neurotransmissor nas fibras não adrenérgicas, não colinérgicas (NANC); no segundo, a estimulação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), por meio do débito colinérgico, causa aumento na produção de NO. O NO produzido no endotélio sofre difusão para o interior das células musculares lisas e reduz a concentração intracelular de cálcio por uma via mediada pelo monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), induzindo relaxamento. Um mecanismo independente que reduz o nível intracelular de cálcio é mediado pelo monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Com o aumento do fluxo sanguíneo cavernoso, assim como com os níveis elevados do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), a liberação endotelial de NO é adicionalmente sustentada pela via do fosfatidilinositol-3′-quinase (PI3K). Os tratamentos ativos (caixas em vermelho) incluem medicamentos que afetam a via do GMPc (inibidores da

fosfodiesterase [PDE] tipo 5 e agonistas da adenilato-ciclase), a da via do AMPc (alprostadil), ou ambas as vias (papaverina), além de mediadores do tônus neural (fentolamina e inibidores da Rho-quinase.). Entre os agentes sendo desenvolvidos estão os agonistas da guanilil ciclase (para evitar a necessidade de NO endógeno) e os inibidores da Rho-quinase (para inibir a contração tônica das células musculares lisas mediada pela endotelina). Receptor α1, α-adrenérgico; GPCR, receptores acoplados à proteína G, GTP, trifosfato de guanosina; PGE, prostaglandina E; PGF, prostaglandina F. ***B.*** Vias bioquímicas para síntese e ação do NO. Sildenafila, vardenafila e tadalafila melhoram a função erétil inibindo a fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e mantendo, assim, níveis elevados de 3′,5′-monofosfato cíclico de guanosina (GMP cíclico). iCa^{2+}, cálcio intracelular; NOS, óxido nítrico sintase. *(Parte A de K McVary: N Engl J Med 357:2472, 2007; com autorização.)*

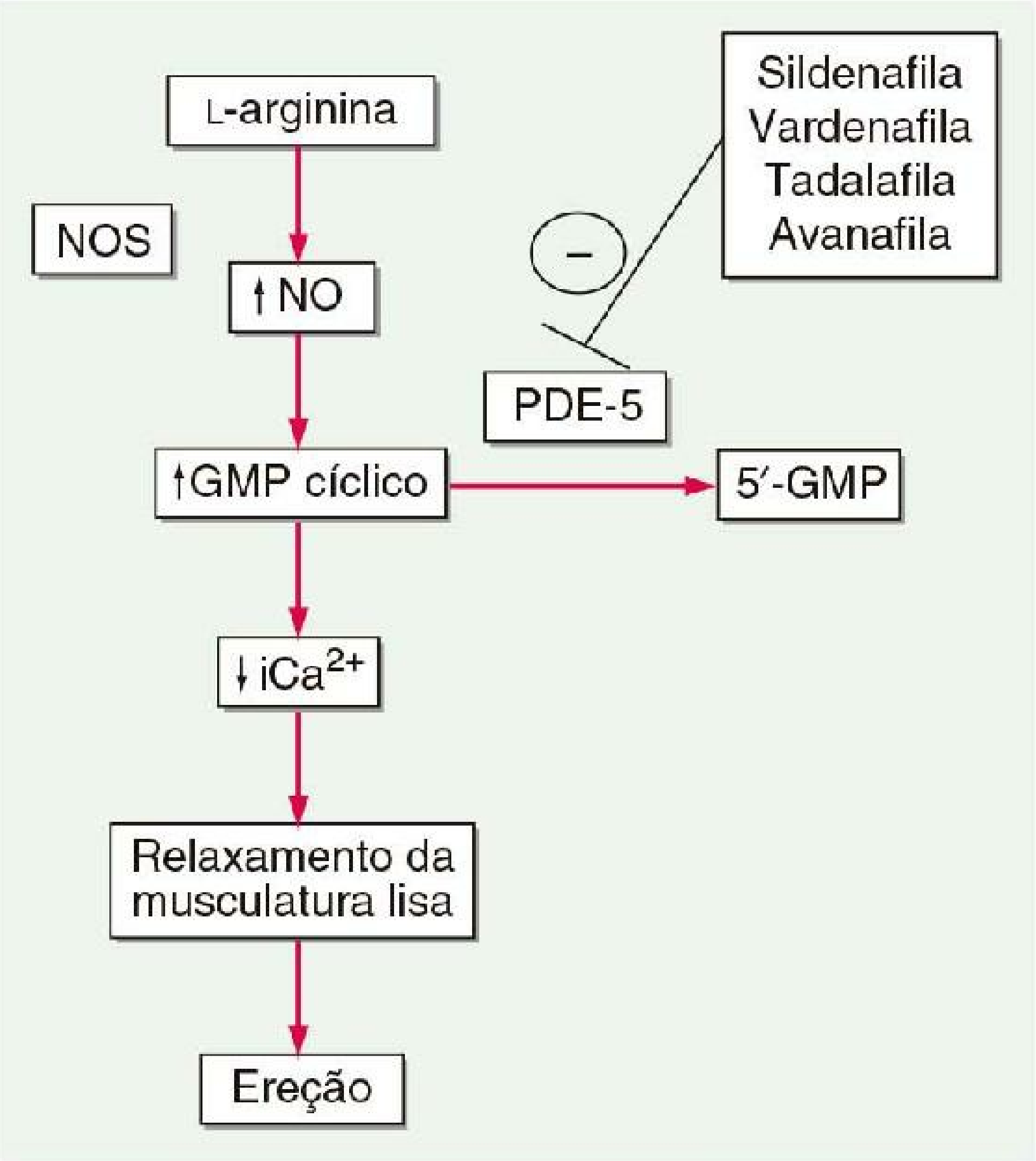
L-arginina
NOS
↑NO
Sildenafila
Vardenafila
Tadalafila
Avanafila
–
PDE-5
↑GMP cíclico
5′-GMP
↓iCa2+
Relaxamento da musculatura lisa
Ereção

FIGURA 67.2 Vias bioquímicas modificadas pelos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5). Sildenafila, vardenafila, tadalafila e avanafila melhoram a função erétil inibindo a PDE-5 e, assim, mantendo níveis altos do 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico. iCa^{2+}, cálcio intracelular; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintase.

A *ejaculação* é estimulada pelo sistema nervoso simpático, estimulação que resulta na contração do epidídimo, do ducto deferente, das vesículas seminais e da próstata, provocando a entrada do líquido seminal na uretra. A emissão do líquido seminal é seguida de contrações rítmicas dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, provocando a ejaculação. A *ejaculação precoce* geralmente está relacionada com ansiedade ou é um comportamento adquirido, e é sensível à terapia comportamental ou a tratamento com medicamentos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Ocorre *ejaculação retrógrada* quando o esfincter uretral interno não se fecha, podendo ocorrer em homens que têm diabetes ou após cirurgia que envolva o colo da bexiga.

A *detumescência* é mediada pela norepinefrina dos nervos simpáticos, pela endotelina oriunda da superfície vascular e pela contração da musculatura lisa induzida pelos receptores α-adrenérgicos pós-sinápticos e pela ativação da Rho-quinase. Tais eventos aumentam o fluxo de saída venoso e restabelecem o estado flácido. O extravasamento venoso pode provocar detumescência prematura e é causado por relaxamento insuficiente da musculatura lisa dos corpos, e não por um defeito anatômico específico. O termo *priapismo* refere-se à ereção persistente e dolorosa, e pode estar associado à anemia falciforme, aos estados de hipercoagulação, ao traumatismo raquimedular ou à injeção de agentes vasodilatadores no pênis.

DISFUNÇÃO ERÉTIL

Epidemiologia A disfunção erétil (DE) não é considerada uma parte normal do processo de envelhecimento. Não obstante, está associada a determinadas alterações fisiológicas e psicológicas relacionadas com a idade. No Massachusetts Male Aging Study (MMAS), uma pesquisa de base comunitária envolvendo homens de 40-70 anos de idade, 52% dos respondentes relataram algum grau de DE. Em 10% dos respondentes, ocorria DE completa, moderada em 25% e mínima em 17%. A incidência de DE moderada ou grave mais que dobrou entre os 40 e os 70 anos de idade. Nos EUA, a pesquisa National Health and Social Life Survey (NHSLS), que incluiu uma amostra de homens e mulheres na faixa de 18-59 anos de idade, 10% dos homens relataram serem incapazes de manter uma ereção (correspondendo à proporção de homens no estudo MMAS que relatava DE grave). A incidência foi mais alta entre os homens na faixa etária de 50-59 anos (21%), naqueles muito pobres (14%), divorciados (14%) e com nível de instrução mais baixa (13%).

A incidência de DE também é mais alta entre homens portadores de certos distúrbios clínicos, tais como diabetes melito, obesidade, sintomas do trato urinário inferior secundários à hiperplasia prostática benigna (HPB), cardiopatia, hipertensão arterial, níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e doenças associadas à inflamação sistêmica (p. ex., artrite reumatoide). As doenças cardiovasculares e a DE compartilham etiologias e fisiopatologia (p. ex., disfunção endotelial), e parece que o grau de DE está correlacionado com a gravidade da doença cardiovascular. Consequentemente, a DE representa um "sintoma sentinela" para pacientes com doenças cardiovascular e vascular periférica ocultas.

O tabagismo também é um fator de risco importante para o desenvolvimento de DE. Os medicamentos usados no tratamento do diabetes ou das doenças cardiovasculares são fatores de risco adicionais (ver adiante). A incidência de DE é mais alta entre homens que foram submetidos à radiação ou a cirurgia para tratar câncer da próstata e naqueles que sofreram lesão na medula espinal inferior. As causas psicológicas de DE incluem depressão, raiva ou estresse provocados por desemprego e outras causas relacionadas com estresse.

Fisiopatologia A DE pode advir de três mecanismos básicos: (1) dificuldade de iniciação (psicogênica, endócrina ou neurogênica); (2) dificuldade de enchimento (arteriogênica); e (3) dificuldade de manutenção de um volume sanguíneo adequado dentro da rede lacunar (disfunção venoclusiva). Essas categorias não se excluem mutuamente, e múltiplos fatores contribuem para DE em muitos pacientes. Por exemplo, a redução na pressão de enchimento pode acarretar extravasamento venoso secundário. Frequentemente, os fatores psicogênicos coexistem com outros fatores etiológicos e devem ser considerados em todos os casos. Causas diabéticas, ateroscleróticas e relacionadas com drogas são responsáveis por mais de 80% dos casos de DE em homens idosos.

VASCULOGÊNICA A causa orgânica mais comum de DE é um distúrbio do fluxo sanguíneo de entrada e de saída do pênis. As doenças arteriais, aterosclerótica ou traumática podem diminuir o fluxo para os espaços lacunares, resultando em redução da rigidez do pênis e em aumento do tempo necessário para que a ereção esteja completa. Um fluxo de saída em excesso pelas veias, mesmo com influxo adequado, também pode contribuir para DE. Alterações estruturais dos componentes fibroelásticos dos corpos podem causar perda da complacência e incapacidade de comprimir as veias da túnica. Essa situação pode decorrer de envelhecimento, entrecruzamento aumentado das fibras de colágeno induzido por glicosilação não enzimática, hipoxemia ou alteração da síntese de colágeno associada à hipercolesterolemia.

NEUROGÊNICA Distúrbios que afetem a medula espinal sacral ou as fibras autonômicas dirigidas ao pênis impedem o relaxamento do músculo liso peniano pelo sistema nervoso e, dessa forma, provocam DE. Nos pacientes que sofreram traumatismo raquimedular, o grau de DE depende da extensão e do nível da lesão. Os pacientes com lesões ou traumatismos incompletos da parte superior da medula espinal são mais propensos a manter a habilidade erétil do que aqueles que apresentam lesões ou traumatismos completos da parte inferior. Embora 75% dos pacientes que sofreram traumatismo raquimedular apresentem alguma capacidade de ereção, apenas 25% conseguem ereções suficientes para a penetração. Outras doenças neurológicas que comumente estão associadas à DE são esclerose múltipla e neuropatia periférica. A neuropatia periférica frequentemente é causada por diabetes melito ou por alcoolismo. A cirurgia pélvica pode causar DE em razão de ruptura do suprimento nervoso autônomo.

ENDOCRINOLÓGICA Os androgênios aumentam a libido, mas sua participação exata na função erétil permanece incerta. Os indivíduos com níveis de testosterona compatíveis com castração podem alcançar ereções provocadas por estímulos visuais ou sexuais. Não obstante, níveis normais de testosterona parecem ser importantes para a função erétil, especialmente em homens mais idosos. A terapia de reposição de androgênio pode melhorar a função erétil deprimida quando ela for secundária a hipogonadismo; entretanto será inútil para a DE quando os níveis de testosterona endógena forem normais. A prolactina aumentada pode diminuir a libido por suprimir o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), além de reduzir também os níveis de testosterona. O tratamento da hiperprolactinemia com agonistas da dopamina pode restabelecer a libido e a testosterona.

DIABÉTICA A DE ocorre em 35-75% dos homens com diabetes melito. Os mecanismos patológicos estão relacionados principalmente com as complicações vasculares e neurológicas associadas ao diabetes. As complicações macrovasculares do diabetes estão relacionadas principalmente com a idade, enquanto as microvasculares se relacionam com a duração do diabetes e com o grau de controle glicêmico **(Cap. 417)**. Os indivíduos com diabetes também apresentam quantidades reduzidas de óxido nítrico sintase nos tecidos endoteliais e neurais.

PSICOGÊNICA Dois mecanismos contribuem para a inibição da ereção na DE psicogênica. Em primeiro lugar, os estímulos psicogênicos na medula sacra podem inibir respostas reflexogênicas, bloqueando, assim, a ativação dos impulsos vasodilatadores para o pênis. Em segundo lugar, a estimulação simpática excessiva no homem ansioso pode aumentar o tônus da musculatura lisa peniana. As causas mais comuns de DE psicogênica são ansiedade quanto ao desempenho, depressão, conflito na relação, perda de atração, inibição sexual, conflitos acerca de preferência sexual, abuso sexual na infância e temor de gestação ou de doença sexualmente transmissível. Quase todos os pacientes com DE, mesmo quando a disfunção tem base claramente orgânica, desenvolvem um componente psicogênico reacional.

RELACIONADA COM MEDICAMENTO Estima-se que ocorra DE medicamentosa **(Quadro 67.1)** em 25% dos homens atendidos em ambulatórios de medicina geral. Os efeitos adversos relacionados com terapias farmacológicas são aditivos, especialmente em homens idosos. Além do efeito do próprio medicamento, é provável que a doença sob tratamento contribua para a disfunção sexual. Entre os agentes anti-hipertensivos, os diuréticos tiazídicos e os betabloqueadores são os implicados com maior frequência. Os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da enzima conversora da angiotensina são citados com menor frequência. Tais fármacos podem atuar diretamente ao nível dos corpos (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio) ou indiretamente, reduzindo a pressão arterial pélvica, que é importante para que aconteça a rigidez peniana. Os bloqueadores α-adrenérgicos são menos propensos a causar DE. Estrogênios, agonistas do GnRH, antagonistas de H_2 e espironolactona causam DE por suprimirem a produção de gonadotrofinas ou por bloquearem a ação do androgênio. Antidepressivos e antipsicóticos – em particular neurolépticos, tricíclicos e ISRSs – estão associados a dificuldades de ereção, ejaculação, orgasmo e desejo sexual.

QUADRO 67.1 DROGAS ASSOCIADAS À DISFUNÇÃO ERÉTIL

Classificação	Drogas
Diuréticos	Tiazidas Espironolactona
Anti-hipertensivos	Bloqueador dos canais de cálcio Metildopa Clonidina Reserpina Betabloqueador Guanetidina
Cardíacos/anti-hiperlipidêmicos	Digoxina Genfibrozila Clofibrato
Antidepressivos	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina Antidepressivos tricíclicos Lítio Inibidores da monoaminoxidase
Tranquilizantes	Butirofenonas Fenotiazinas

Antagonistas de H_2	Ranitidina Cimetidina
Hormônios	Progesterona Estrogênios Corticosteroides Agonistas do GnRH Inibidores da 5α-redutase Acetato de ciproterona
Agentes citotóxicos	Ciclofosfamida Metotrexato Roferon-A
Anticolinérgicos	Disopiramida Anticonvulsivantes
Drogas recreativas	Etanol Cocaína Maconha

Abreviação: GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas.

Se houver associação evidente entre a instituição de um fármaco e o início de DE, deve-se considerar a possibilidade de utilizar medicamentos alternativos. Do contrário, em geral é mais prático tratar a DE sem tentar muitas alterações na medicação, já que pode ser difícil estabelecer uma relação causal com um fármaco.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Disfunção erétil

Uma boa relação médico-paciente ajuda a revelar possíveis causas de DE, muitas das quais implicam na discussão de assuntos pessoais e, às vezes, constrangedores. Por essa razão, com frequência o ideal é que o médico da atenção primária inicie a investigação. Contudo, um porcentual significativo de homens sofrem de DE e permanecem sem diagnóstico a não ser que sejam questionados especificamente acerca do problema. De longe, as duas razões mais comuns para subnotificação de DE são vergonha do paciente e percepção de falta de atenção do médico para o problema. Uma vez que o tópico seja iniciado pelo médico os pacientes em geral se mostram dispostos a falar sobre sua potência sexual. Deve-se proceder a uma anamnese clínica e sexual completa, na tentativa de avaliar se a causa da DE é orgânica, psicogênica ou multifatorial **(Fig. 67.3)**.

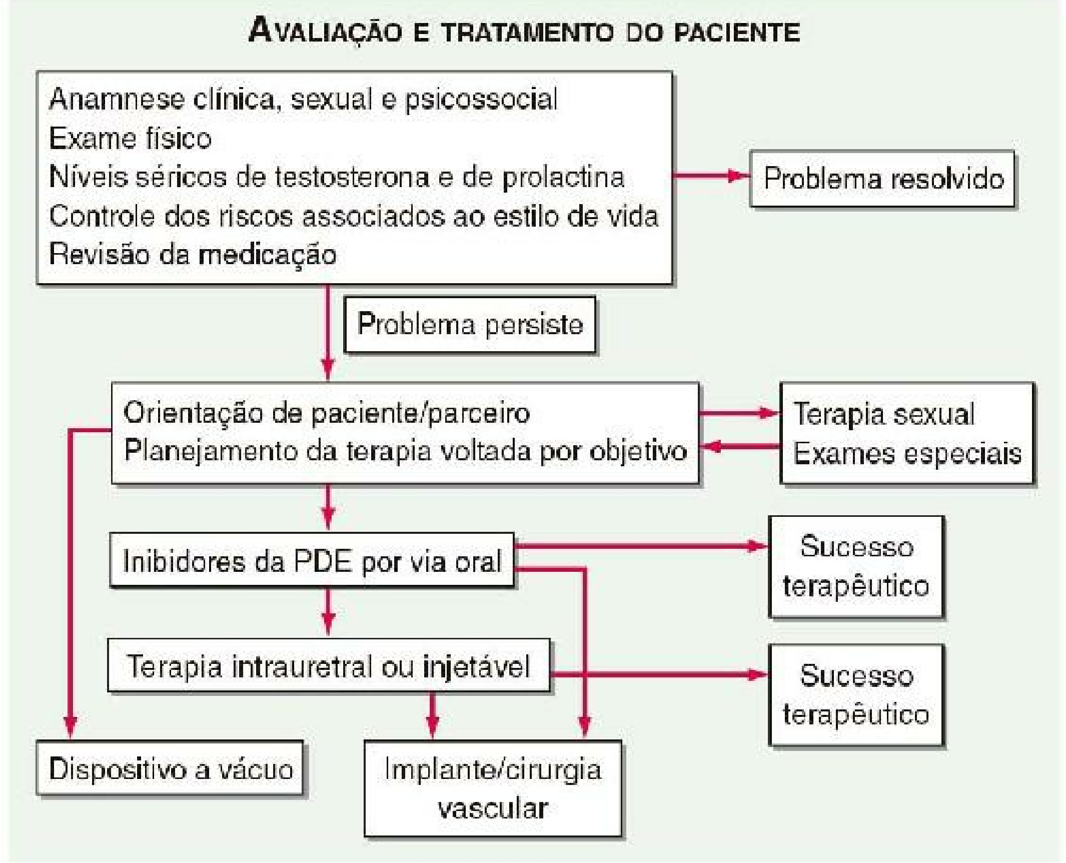
AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DO PACIENTE
Anamnese clínica, sexual e psicossocial
Exame físico
Níveis séricos de testosterona e de prolactina
Controle dos riscos associados ao estilo de vida
Revisão da medicação
Problema resolvido
Problema persiste
Orientação de paciente/parceiro
Planejamento da terapia voltada por objetivo
Terapia sexual
Exames especiais
Inibidores da PDE por via oral
Sucesso terapêutico
Terapia intrauretral ou injetável
Sucesso terapêutico
Dispositivo a vácuo
Implante/cirurgia vascular

FIGURA 67.3 **Algoritmo para avaliação e tratamento de pacientes com disfunção erétil.** PDE, fosfodiesterase.

Tanto o paciente quanto seu parceiro sexual devem ser entrevistados sobre a história sexual. A DE deve ser diferenciada de outros problemas sexuais, como ejaculação precoce. Fatores comportamentais, como orientação sexual, nível de estresse causado pela DE, ansiedade quanto ao desempenho e detalhes sobre as técnicas sexuais devem ser abordados. Há questionários padronizados para avaliação de DE, incluindo o International Index of Erectile Function (IIEF) e o Sexual Health Inventory for Men (SHIM), mais fácil de ser aplicado, sendo uma versão resumida validada do IIEF.

A avaliação da DE se inicia com uma revisão das histórias clínica, cirúrgica, sexual e psicossocial do paciente. Na anamnese, deve-se assinalar se o paciente sofreu traumatismo, cirurgia ou irradiação da pelve. Pela crescente relação entre sintomas do trato urinário inferior e DE, é aconselhável investigar a presença de sintomas de obstrução da via de saída da bexiga. As perguntas devem enfocar o início dos sintomas, a presença e a duração de ereções parciais e a progressão da DE. Um relato de ereções noturnas ou matinais é útil para se distinguir DE fisiológica de psicogênica. As ereções noturnas ocorrem durante o sono com movimentos oculares rápidos (REM) e requerem sistemas neurológico e circulatório íntegros. Causas orgânicas de DE geralmente caracterizam-se por alteração gradual e persistente na rigidez ou incapacidade de manter ereções noturnas, durante o coito ou autoestimuladas. O paciente deve ser perguntado acerca da presença de curvatura peniana ou de dor durante o coito. É importante enfocar a libido, pois o impulso sexual diminuído e a DE às vezes são os primeiros sinais de anormalidades endócrinas (p. ex., níveis de prolactina elevados, níveis de testosterona diminuídos). É útil questionar se o problema ocorre apenas com uma ou também envolve outras parceiras; a DE surge não raramente associada a relações sexuais novas ou extraconjugais. A DE circunstancial, diferentemente da constante, sugere causas psicogênicas. A ejaculação é afetada com frequência muito menor do que a ereção, mas devem ser feitas perguntas quanto a ser normal, precoce, tardia ou ausente. Devem-se identificar fatores de risco relevantes, tais como diabetes melito, doença arterial coronariana (DAC) ou distúrbios neurológicos. A história cirúrgica do paciente deve ser explorada com ênfase em procedimentos realizados no intestino, na bexiga, na próstata ou nos vasos sanguíneos. Também é importante uma anamnese farmacológica completa. Alterações sociais que podem desencadear DE também são fundamentais para a avaliação, incluindo preocupações com a saúde, morte do cônjuge, divórcio, dificuldades na relação e preocupações financeiras.

Uma vez que a DE frequentemente envolve diversos fatores de risco para células endoteliais, os homens que têm tal disfunção apresentam índices mais elevados de infarto do miocárdio franco ou silencioso. Sendo assim, o surgimento de DE em um indivíduo de resto assintomático implica na possibilidade de outros distúrbios vasculares, inclusive DAC.

O exame físico é um elemento essencial para o diagnóstico de DE. Sinais de hipertensão, bem como evidências de doenças tireoidianas, hepáticas, hematológicas, cardiovasculares ou renais, devem ser pesquisados. Os sistemas endócrino e vascular devem ser examinados, assim como a genitália externa e a próstata. O pênis deve ser palpado com cuidado ao longo dos corpos à procura de placas fibróticas. Tamanho testicular diminuído e perda de características sexuais secundárias sugerem hipogonadismo. O exame neurológico deve incluir avaliação do tônus do esfincter anal, do reflexo bulbocavernoso e pesquisa de neuropatia periférica.

Embora a hiperprolactinemia seja incomum, deve-se medir o nível sérico de prolactina, pois libido diminuída e/ou DE podem ser sintomas iniciais de um prolactinoma ou de outras lesões expansivas da sela **(Cap. 403)**. O nível sérico de testosterona deve ser medido e, se estiver baixo, devem-se também dosar as gonadotrofinas para se determinar se o hipogonadismo é de origem primária (testicular) ou secundária (hipotalâmico-hipofisário) **(Cap. 411)**. Não havendo exames recentes, a bioquímica sérica, o hemograma completo e o lipidograma podem ser importantes, pois podem evidenciar anemia, diabetes melito, hiperlipidemia ou outras doenças sistêmicas associadas à DE. A dosagem do antígeno prostático específico (PSA) sérico deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas recomendadas **(Cap. 115)**.

Raramente há necessidade de outros exames diagnósticos na avaliação de DE. Contudo, em alguns pacientes, testes especializados podem proporcionar uma visão mais clara sobre os mecanismos patológicos envolvidos e auxiliar na escolha do tratamento. Os testes especializados opcionais são: (1) estudos sobre tumescência e rigidez peniana noturna; (2) exames vasculares (injeção no consultório de substâncias vasoativas, ultrassonografia com Doppler do pênis, angiografia do pênis, cavernosografia/cavernosometria com infusão dinâmica); (3) exames neurológicos (percepção vibratória graduada com biotesiometria; potenciais evocados somatossensoriais); e (4) testes diagnósticos psicológicos. As informações que podem ser obtidas com esses procedimentos devem ser ponderadas em função de invasividade e custo.

TRATAMENTO DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA

ORIENTAÇÃO DO PACIENTE

A orientação do paciente e dos parceiros é fundamental para o tratamento da DE. Na terapia guiada por objetivo, a orientação facilita a compreensão da doença, dos resultados dos testes e da escolha do tratamento. A discussão das opções terapêuticas ajuda a esclarecer como o tratamento pode ser mais eficiente e a estratificar as terapias como de primeira e segunda linha. Os pacientes que apresentem problemas relacionados com comportamentos de alto risco, como obesidade, tabagismo, abuso de álcool ou uso de drogas ilícitas, devem ser informados sobre a participação desses fatores no desenvolvimento de DE.

Entre as terapias atualmente empregadas para o tratamento da DE estão administração por via oral de inibidores da PDE-5 por via oral (os mais usados), terapias com injeção peniana, terapia com testosterona, dispositivos penianos e terapia psicossocial. Além disso, há dados limitados a sugerir que o tratamento voltado para fatores de risco ou comorbidades – por exemplo, perda ponderal, exercícios, redução do estresse e cessação do hábito de fumar – podem melhorar a função erétil. As decisões acerca do tratamento devem ser tomadas levando em consideração as preferências e expectativas de pacientes e parceiros.

AGENTES ORAIS

Sildenafila, tadalafila, vardenafila e avanafila são os únicos agentes orais aprovados e efetivos para o tratamento de DE. Esses quatro medicamentos melhoraram sobremaneira o tratamento da DE porque são efetivos para uma ampla gama de causas, incluindo a psicogênica, a diabética, a vasculogênica, a pós-prostatectomia radical (procedimentos que preservam nervos) e o traumatismo raquimedular. Tais fármacos pertencem à classe dos inibidores seletivos e potentes da PDE-5, a isoforma de fosfodiesterase predominante no pênis. São administrados em doses graduais e acentuam a ereção após estimulação sexual. O início da ação dá-se em aproximadamente 30-120 minutos, dependendo do medicamento utilizado e de outros fatores, tais como ingestão recente de alimentos. Doses iniciais reduzidas devem ser consideradas para os pacientes idosos, para aqueles que estejam tomando concomitantemente α-bloqueadores, para os que apresentam insuficiência renal ou, ainda, para os que estejam tomando medicamentos que inibam a via metabólica CYP3A4 no fígado (p. ex., eritromicina, cimetidina, cetoconazol e, possivelmente, itraconazol e mibefradil), pois esses fármacos podem aumentar a concentração sérica dos inibidores da PDE-5 (PDE-5i) ou produzir hipotensão.

Inicialmente, houve preocupação acerca da segurança cardiovascular dos agentes PDE-5i. Esses agentes atuam como vasodilatadores leves, e há advertência sobre a possibilidade de hipotensão ortostástica com o uso concomitante de α-bloqueadores. Não há contraindicação ao uso de PDE-5i nos homens que estejam sendo tratados com α-bloqueadores, mas esses pacientes devem estar estabilizados com esses anti-hipertensivos antes de iniciar o tratamento. Também houve preocupação sobre se o uso de PDE-5i aumentaria a probabilidade de eventos cardiovasculares. Contudo, a segurança desses medicamentos foi confirmada em diversos ensaios controlados nos quais não se observou aumento na frequência de episódios isquêmicos do miocárdio nem aumento na mortalidade global em comparação com a população geral.

Diversos ensaios randomizados demonstraram a eficácia dessa classe de medicamentos. Não há dados convincentes para apoiar à superioridade de um dos PDE-5i sobre os demais. Há diferenças sutis entre esses agentes com importância clínica variável (Quadro 67.2).

QUADRO 67.2 **CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS PDE-5i**

Fármaco	Início de ação	Meia-vida	Dose	Efeitos adversos	Contraindicações
Sildenafila	$T_{máx}$, 30-120 min Duração, 4 h Refeições muito gordurosas reduzem a absorção	2-5 h	25-100 mg Dose inicial, 50 mg	Cefaleia, rubor, dispepsia, congestão nasal, alteração da visão	Nitratos Hipotensão Fatores de risco cardiovasculares Retinite pigmentar

	ETOH pode afetar a eficácia				Modificar a dose com alguns antirretrovirais Deve estar com a dose de α-bloqueadores estabilizada
Vardenafila	$T_{\text{máx}}$, 30-120 min Duração, 4-5 h Refeições muito gordurosas reduzem a absorção ETOH pode afetar a eficácia	4,5 h	5-10 mg	Cefaleia, rubor, rinite, dispepsia	As mesmas da sildenafila É possível haver pequeno prolongamento do intervalo QT Uso concomitante de antiarrítmicos classe I
Tadalafila	$T_{\text{máx}}$, 30-60 min Duração, 12-36 h Concentração plasmática não afetada por alimento ou por ETOH	17,5 h	10 mg, 20 mg; 2,5 ou 5 mg para dose diária	Cefaleia, dispepsia, lombalgia, congestão, mialgia	As mesmas da sildenafila
Avanafila	$T_{\text{máx}}$, 30 min Duração, 2 h Concentração plasmática não afetada por alimento	3-5 h	50, 100 e 200 mg	Cefaleia, rubor, congestão, nasofaringite, dor lombar	As mesmas da sildenafila

Abreviações: ETOH, álcool; $T_{\text{máx}}$, período até a concentração plasmática máxima.

Alguns pacientes podem não responder ao tratamento com PDE-5i por diversos motivos **(Quadro 67.3)**. Alguns não toleram os PDE-5i em razão de eventos adversos produzidos pela vasodilatação em tecidos não penianos que expressam a PDE-5 ou em razão da inibição de isoenzimas homólogas não penianas (i.e., a PDE-6 encontrada na retina). As alterações visuais atribuídas ao efeito dos PDE-5i sobre a PDE-6 da retina têm curta duração, foram relatados apenas com a sildenafila e não se acredita que tenham significância clínica. Mais preocupante é a possibilidade de os PDE-5i causarem neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica; embora os dados que corroboram essa associação sejam limitados, é prudente evitar o uso desses agentes em homens com antecedentes pessoais de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica.

QUADRO 67.3 QUESTÕES A SEREM CONSIDERADAS EM PACIENTES QUE RELATAM INSUCESSO COM O USO DE PDE-5i NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

- Deve-se proceder a uma prova terapêutica com duração mínima de 6 dias com dose máxima antes de se declarar o paciente como não responsivo ao tratamento com PDE-5i
- Confirmar que o paciente não tomou o medicamento após refeição com alto teor de gordura
- O paciente não recebe estimulação física e psíquica durante as preliminares para induzir a liberação de NO endógeno
- Hipogonadismo não diagnosticado

Abreviações: NO, óxido nítrico; PDE-5i, inibidor da fosfodiesterase tipo 5.

A suplementação de testosterona associada ao uso de um PDE-5i pode ser benéfica na melhora da função erétil em homens portadores de hipogonadismo e DE que não tenham respondido bem ao uso isolado do inibidor de PDE-5i. Esses medicamentos não afetam a ejaculação, o orgasmo ou o impulso sexual. Os efeitos colaterais associados aos PDE-5i incluem cefaleia (19%), rubor facial (9%), dispepsia (6%) e congestão nasal (4%). Aproximadamente 7% dos homens que utilizam a sildenafila experimentam uma alteração transitória da visão colorida (efeito do halo azul), e 6% dos que tomam tadalafila podem sentir dor lombar. Os PDE-5i estão contraindicados nos homens tratados com nitrato para doença cardiovascular, incluindo agentes administrados pelas vias oral, sublingual, transnasal ou tópica. Tais agentes podem potencializar o efeito hipotensor produzindo choque profundo. Da mesma forma, os nitritos voláteis (conhecidos como *poppers*) à base de amilbutil podem ter efeito sinérgico fatal sobre a pressão arterial. Os PDE-5i também devem ser evitados nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e miocardiopatia, em razão do risco de colapso vascular. Como a atividade sexual provoca incremento no dispêndio fisiológico (5-6 equivalentes metabólicos [METs]), os médicos têm sido orientados a terem cautela na prescrição de qualquer fármaco para atividade sexual em pacientes que apresentem DAC ativa, insuficiência cardíaca, hipotensão limítrofe ou hipovolemia e naqueles tratados com esquemas anti-hipertensivos complexos.

Conquanto as diversas formas de PDE-5i tenham um mecanismo de ação comum, há algumas diferenças a serem ressaltadas entre esses quatro agentes **(Quadro 67.2)**. A tadalafila é única em sua meia-vida longa, enquanto a avanafila parece ter o início de ação mais rápido. Todos os quatro fármacos são efetivos para pacientes de todas as idades portadores de DE de quaisquer gravidade e etiologia. Ainda que haja diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre esses agentes, não é evidente a existência de diferenças clinicamente relevantes.

TRATAMENTO COM ANDROGÊNIO

A reposição de testosterona é usada para tratar o hipogonadismo tanto primário quanto secundário **(Cap. 411)**. A suplementação de androgênios em paciente com níveis normais de testosterona l raramente é eficaz no tratamento da DE e não é recomendada. Entre os métodos para reposição de androgênios estão géis e adesivos transdérmicos, administração parenteral de ésteres de testosterona de ação prolongada (enantato e cipionato) e formulações orais (derivados 17 α-alquilados) **(Cap. 411)**. As formulações orais de androgênios apresentam potencial de hepatotoxicidade e devem ser evitadas.

Os pacientes do sexo masculino tratados com testosterona devem ser reavaliados após 1-3 meses e no mínimo 1 vez por ano em diante. As avaliações devem incluir níveis de testosterona, função erétil e efeitos adversos, incluindo ginecomastia, apneia do sono, desenvolvimento ou agravação de sintomas do trato urinário inferior ou de HPB, câncer da próstata, redução do HDL, eritrocitose, alteração nas provas de função hepática e redução da fertilidade. A reavaliação periódica deve incluir hemograma completo e dosagem do PSA além de toque retal. O tratamento deve ser suspenso nos pacientes que não respondam em 3 meses.

DISPOSITIVOS DE CONSTRIÇÃO A VÁCUO

Os dispositivos de constrição a vácuo (DCVs) fazem parte de terapia não invasiva bem estabelecida. Eles são uma alternativa razoável de tratamento para determinados pacientes que não possam fazer uso de sildenafila ou não desejem outras intervenções. Os DCVs direcionam sangue venoso para o pênis e utilizam um anel de constrição para limitar o retorno venoso e manter a tumescência. Os eventos adversos relacionados com o uso dos DCVs incluem dor, dormência, formação de hematoma e ejaculação alterada. Além disso, muitos pacientes queixam-se de que os dispositivos são volumosos e induzem ereções com características e sensações não fisiológicas.

ALPROSTADIL INTRAURETRAL

Se um paciente não responde bem a agentes orais, outra opção razoável é a administração intrauretral ou por autoinjeção de substâncias vasoativas. A prostaglandina E_1 intrauretral (alprostadil), em forma de comprimido semissólido (doses de 125-1.000 μg), é administrada com um aplicador. Aproximadamente 65% dos homens que utilizam alprostadil intrauretral respondem com uma ereção quando testados no consultório, mas apenas 50% conseguem coito bem-sucedido em casa. A inserção intrauretral está associada a uma incidência muito reduzida de priapismo quando comparada àquela observada com a injeção intracavernosa.

AUTOINJEÇÃO INTRACAVERNOSA

A injeção de formulações sintéticas de alprostadil é eficaz em 70-80% dos pacientes com DE, mas as taxas de abandono do tratamento são altas em razão da natureza invasiva da administração. A dose varia de 1-40 μg. A terapia injetável está contraindicada nos homens com história de hipersensibilidade ao fármaco e naqueles sob alto risco de priapismo (estados de hipercoagulabilidade, anemia falciforme). Os efeitos colaterais incluem eventos adversos locais, ereções prolongadas, dor e fibrose com o uso crônico. Diversas associações de alprostadil, fentolamina e/ou papaverina são usadas ocasionalmente.

CIRURGIA

Uma forma menos utilizada de terapia para DE é a implantação cirúrgica de prótese peniana semirrígida ou inflável. A escolha do tipo de prótese depende da preferência do paciente e devem ser levadas em consideração a compleição física e a destreza manual dos pacientes, que podem afetar a capacidade de manipular o dispositivo. Em razão da permanência da prótese, os pacientes devem ser orientados a considerar primeiro as opções menos invasivas. Esses tratamentos cirúrgicos são invasivos, estão associados a complicações potenciais e, em geral, devem ser reservados para o tratamento da DE refratária. Apesar do alto custo e da invasividade, as próteses penianas estão associadas a altas taxas de satisfação do paciente e do parceiro.

TERAPIA SEXUAL

Um programa de terapia sexual pode ser útil para abordagem de fatores interpessoais específicos que possam estar prejudicando a função sexual. Em geral, a terapia sexual consiste em discussões durante a sessão e exercícios domiciliares específicos para a pessoa e para a relação. A terapia psicossexual envolve técnicas como foco sensorial (massagem não genital), exercícios para despertar a sensibilidade, correção de concepções equivocadas sobre sexualidade e terapia para dificuldades interpessoais (p. ex., comunicação franca sobre questões sexuais, programação de intimidade física e intervenção comportamental). Essas abordagens podem ser úteis em pacientes que tenham componentes psicogênicos ou sociais contribuindo para a DE, embora os dados de ensaios randomizados sejam limitados e inconsistentes. Caso o paciente esteja envolvido em uma relação constante, é preferível que a terapia inclua ambos os parceiros.

DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA

A disfunção sexual feminina (DSF) tradicionalmente inclui distúrbios de desejo, excitação, dor e falta de orgasmo. Os fatores de risco associados à DSF são semelhantes aos dos homens: doença cardiovascular, distúrbios endócrinos, hipertensão arterial, distúrbios neurológicos e tabagismo **(Quadro 67.4)**.

QUADRO 67.4 **FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA**

Doença neurológica: acidente vascular encefálico, traumatismo raquimedular, parkinsonismo

Traumatismo, cirurgia genital, radiação

Endocrinopatias: diabetes, hiperprolactinemia

Insuficiências hepática e/ou renal

Doença cardiovascular

Fatores psicológicos e distúrbios do relacionamento interpessoal: abuso sexual, situações estressantes

Medicamentos

Antiandrogênios: cimetidina, espironolactona
Antidepressivos, álcool, hipnóticos, sedativos

Antiestrogênios ou antagonistas do GnRH

Anti-histamínicos, aminas simpaticomiméticas

Anti-hipertensivos: diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio

Agentes alquilantes

Anticolinérgicos

Abreviação: GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas.

EPIDEMIOLOGIA

Os dados epidemiológicos são limitados, mas as estimativas existentes sugerem que até 43% das mulheres tenham pelo menos um problema sexual. Apesar do interesse recente pelas causas orgânicas da DSF, os distúrbios de desejo e da fase de excitação (incluindo queixas quanto à lubrificação) continuam a ser os problemas mais comuns nos inquéritos de base comunitária.

FISIOLOGIA DA RESPOSTA SEXUAL FEMININA

A resposta sexual feminina requer a presença de estrogênios. É possível que os androgênios também exerçam um papel, mas isso não está bem estabelecido. Os estrogênios e os androgênios atuam sinergicamente no SNC para aumentar a excitação e a resposta sexual. Vários trabalhos relatam aumento da libido em mulheres durante a fase pré-ovulatória do ciclo menstrual, sugerindo que os hormônios envolvidos na ovulação (p. ex., estrogênios) aumentem o desejo.

A motivação sexual é fortemente influenciada pelo contexto, incluindo fatores ambientais e relacionados com o parceiro. Uma vez atingido um desejo sexual suficiente, a excitação é mediada pelo sistema nervoso central e autônomo. Acredita-se que as vias eferentes simpáticas cerebrais aumentem o desejo, enquanto a atividade parassimpática periférica produza congestão clitoridiana e secreção vaginal (lubrificação).

Os neurotransmissores para o intumescimento do corpo clitoridiano são semelhantes àqueles do sexo masculino, e o controle neural da musculatura lisa e o óxido nítrico (NO) liberado pelo endotélio têm papéis destacados. Uma delicada rede de nervos e arteríolas vaginais produz um transudato vaginal. Os principais transmissores dessa resposta vaginal complexa não foram claramente identificados, mas suspeita-se que o NO e o polipeptídeo vasointestinal (PVI) tenham papéis relevantes. Os pesquisadores que estudam a resposta sexual feminina normal têm posto em dúvida a concepção há muito mantida de uma relação linear estrita entre desejo inicial, excitação, vasocongestão, lubrificação e, finalmente, orgasmo. Os profissionais de saúde devem pensar na possibilidade de um modelo que admita como resultados emocionais e físicos positivos a ocorrência de um, múltiplos ou nenhum orgasmo.

Ainda que haja diferenças anatômicas e variações na densidade dos leitos vascular e neural entre homens e mulheres, os principais efetores da resposta sexual são notavelmente semelhantes. A integridade sensorial é importante para a excitação. Assim, é mais comum a observação de níveis reduzidos de função sexual em mulheres que apresentam neuropatias periféricas (p. ex., diabetes). A lubrificação vaginal é um transudato de soro resultante do aumento do fluxo sanguíneo pélvico associado à excitação. A insuficiência vascular por diferentes causas pode comprometer uma lubrificação adequada e causar dispareunia. O relaxamento da musculatura lisa cavernosa e arteriolar ocorre via aumento da atividade da óxido nítrico-sintase (NOS) e provoca ingurgitamento do clitóris e do vestíbulo circundante. Para que o orgasmo ocorra, é essencial um trato simpático eferente e íntegro; por isso, os distúrbios orgásticos são comuns em pacientes que sofreram traumatismo raquimedular.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Disfunção sexual feminina

Muitas mulheres não fornecem voluntariamente informações relativas às suas reações sexuais. A formulação de questões abertas em uma atmosfera acolhedora pode ajudar a iniciar a discussão acerca da adequação sexual em mulheres que se mostrem relutantes em debater tais questões. Havendo uma queixa, deve-se realizar uma avaliação ampla, incluindo histórias clínica e psicossocial, exame físico e alguns exames laboratoriais.

A história deve incluir as informações clínicas, cirúrgicas, obstétricas, psicológicas, ginecológicas, sexuais e sociais usuais. Devem-se avaliar ainda as experiências passadas, a existência de relacionamentos íntimos, os conhecimentos sobre o tema e a disponibilidade de parceiros. Quadros clínicos capazes de afetar a saúde sexual devem ser investigados. Entre eles estão diabetes, doença cardiovascular, doenças ginecológicas, história obstétrica, depressão, transtorno de ansiedade e doença neurológica. Os medicamentos utilizados pela paciente devem ser revistos, uma vez que podem afetar a excitação, a libido e o orgasmo. Devem-se identificar fatores de estresse e a necessidade de orientação psicológica. O exame físico deve avaliar a genitália, incluindo o clitóris. Com o exame do soalho pélvico é possível identificar prolapsos ou outros distúrbios. São necessários exames laboratoriais, especialmente se houver dúvidas quanto a um eventual estado de menopausa. Geralmente são solicitadas as dosagens de estradiol, do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) e deve-se considerar a possibilidade de dosar a desidroepiandrosterona (DHEA), uma vez que seus níveis refletem a secreção de androgênio pela suprarrenal. Hemograma completo, avaliação da função hepática e do perfil lipídico podem ser úteis. Avaliações diagnósticas mais complexas, como ultrassonografia com Doppler e biotesiometria do clitóris, requerem equipamentos de alto custo e sua utilidade é discutível. É importante que a paciente identifique os sintomas que lhe causam mais sofrimento.

Antigamente, a investigação dos casos de DSF ocorria sobretudo em um contexto psicossocial. No entanto, as inconsistências observadas entre as categorias diagnósticas criadas com base unicamente em considerações psicossociais e o reconhecimento de etiologias orgânicas levaram a uma nova classificação para as DSFs. Esse esquema diagnóstico é baseado em quatro componentes que não são mutuamente excludentes: (1) *desejo sexual hipoativo* – falta persistente ou recorrente de pensamentos sexuais e/ou de receptividade à atividade sexual que cause sofrimento emocional; o desejo sexual hipoativo pode ser causado por insuficiência endócrina ou estar associado a distúrbios psicológicos ou emocionais; (2) *distúrbio da excitação sexual* – incapacidade persistente ou recorrente de atingir ou de manter a excitação sexual, causando sofrimento pessoal; (3) *distúrbio orgástico* – perda persistente ou recorrente de potencial orgástico após suficientes estimulação e excitação sexuais, causando sofrimento pessoal; (4) *distúrbios sexuais dolorosos* – dor genital persistente ou recorrente associada a estimulação sexual sem penetração, causando sofrimento pessoal. Essa nova classificação enfatiza o "sofrimento pessoal" como uma necessidade para que se defina a disfunção e garante aos médicos uma estrutura para avaliação antes ou em conjunto com os métodos mais tradicionais de aconselhamento.

TRATAMENTO DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA

GERAL

É importante que se faça uma discussão aberta sobre a questão com a paciente, uma vez que é possível que o casal necessite de orientações acerca das reações anatômicas e fisiológicas normais, incluindo o papel do orgasmo nos encontros sexuais. Devem ser explicadas as alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento e/ou a doenças. Talvez seja necessário lembrar ao casal que a estimulação do clitóris, e não a penetração, pode ser mais eficaz.

Os primeiros passos devem ser as modificações comportamentais e as terapias não farmacológicas. É possível que o aconselhamento do casal melhore a comunicação e desfaça tensões do relacionamento. Modificações no modo de vida relacionadas com fatores de risco conhecidos podem ser importantes para o processo de tratamento. É importante enfatizar a importância de se buscarem atividades que favoreçam a saúde física e evitar comportamentos (p. ex., tabagismo, abuso de álcool) e medicamentos que possam produzir DSF **(Quadro 67.4)**. O uso de lubrificantes tópicos talvez resolva queixas como dispareunia e secura. É possível que seja necessário modificar a prescrição de medicamentos, tais como antidepressivos, que possam estar contribuindo para o problema, inclusive com sua substituição por outros que causem menor impacto na função sexual, ou com diminuição da dosagem ou, ainda, com sua suspensão temporária.

TRATAMENTO HORMONAL

Em pós-menopáusicas, a terapia de reposição de estrogênio pode ser útil para tratar a atrofia vaginal, diminuir a dor ao coito e aumentar a sensibilidade do clitóris **(Cap. 413)**. A reposição de estrogênio em forma de creme local é o método preferido, uma vez que evita efeitos colaterais sistêmicos. Os níveis de androgênio diminuem substancialmente nas mulheres antes da menopausa. Contudo, níveis baixos de testosterona ou de desidroepiandrosterona (DHEA) não são fatores preditivos efetivos de desfecho terapêutico positivo para a terapia androgênica. O uso disseminado de androgênios exógenos não encontra apoio na literatura médica, exceto em algumas circunstâncias (insuficiência ovariana prematura ou estados de menopausa) e nos distúrbios secundários da excitação.

AGENTES ORAIS

A eficácia de PDE-5i na DSF foi muito decepcionante, considerando-se o papel proposto da fisiologia dependente de óxido nítrico na resposta sexual feminina normal. O uso de sildenafila para DSF deve ser desestimulado, até que se prove efetivo.

DISPOSITIVO CLITORIDIANO A VÁCUO

Nas pacientes que apresentam dificuldades de excitação e de orgasmo, pode-se optar pelo emprego do dispositivo clitoridiano a vácuo. Esse dispositivo manual operado com bateria tem uma pequena abóbada plástica macia que aplica vácuo sobre o clitóris estimulado. Com isso, ocorrem aumento do fluxo sanguíneo cavernoso, ingurgitamento e lubrificação vaginal.

68

Hirsutismo

David A. Ehrmann

O *hirsutismo*, definido como crescimento excessivo de pelos dependente de androgênio com distribuição masculina, acomete aproximadamente 10% das mulheres. Na maioria das vezes, o hirsutismo é idiopático ou ocorre como consequência de excesso de androgênio associado à síndrome dos ovários policísticos (SOP). Menos frequentemente, pode resultar de produção excessiva de androgênio como ocorre na hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) **(Quadro 68.1)**. Raramente, é um sinal de doença subjacente grave. As manifestações cutâneas comumente associadas ao hirsutismo englobam acne e um padrão masculino de calvície (alopecia androgênica). O termo *virilização* refere-se a um distúrbio no qual os níveis de androgênios são suficientemente altos para provocar outros sinais e sintomas, como voz mais grave, atrofia da mama, aumento da massa muscular, clitoromegalia e libido aumentada; a virilização é um sinal nefasto, que sugere a possibilidade de neoplasia ovariana ou da suprarrenal.

QUADRO 68.1 **CAUSAS DE HIRSUTISMO**

- Hiperandrogenismo gonadal
    - Hiperandrogenismo ovariano
    - Síndrome do ovário policístico/hiperandrogenismo ovariano funcional
    - Bloqueios da esteroidogênese ovariana
    - Síndromes de resistência extrema à insulina (p. ex., lipodistrofia)
    - Neoplasias ovarianas
- Hiperandrogenismo suprarrenal
    - Adrenarca prematura
    - Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
    - Hiperplasia suprarrenal congênita (clássica e não clássica)
    - Ação/metabolismo anormal do cortisol
    - Neoplasias suprarrenais
- Outros distúrbios endócrinos
    - Síndrome de Cushing
    - Hiperprolactinemia
    - Acromegalia

- Hiperprodução periférica de androgênio
    - Obesidade
    - Idiopática
- Hiperandrogenismo relacionado com a gravidez
    - Hiper-reação luteínica
    - Tecoma da gravidez
- Fármacos
    - Androgênios
    - Contraceptivos orais contendo progestinas androgênicas
    - Minoxidil
    - Fenitoína
    - Diazóxido
    - Ciclosporina
- Hermafroditismo verdadeiro

CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO DO FOLÍCULO PILOSO

O pelo pode ser categorizado como *velo* (fino, macio e não pigmentado) ou *terminal* (longo, grosso e pigmentado). O número de folículos pilosos não se modifica durante a vida da pessoa, mas o tamanho do folículo e o tipo de pelo podem mudar em resposta a inúmeros fatores, principalmente os androgênios. Os androgênios são necessários para o desenvolvimento do pelo terminal e da glândula sebácea e medeiam a diferenciação de unidades pilossebáceas (UPS), seja para folículo piloso terminal, seja para glândula sebácea. No primeiro caso, os androgênios transformam o cabelo veloso em pelo terminal; no último, o componente sebáceo se prolifera e o pelo permanece veloso.

Existem três fases no ciclo de crescimento dos pelos: (1) *anágena* (fase de crescimento), (2) *catágena* (fase de involução) e (3) *telógena* (fase de repouso). De acordo com a localização no corpo, a regulação hormonal pode desempenhar uma função importante no ciclo de crescimento de pelos. Por exemplo, as sobrancelhas, os cílios e os pelos velosos são insensíveis aos androgênios, enquanto as regiões axilar e púbica são sensíveis a níveis baixos de androgênios. O crescimento de pelos em face, tórax, abdome superior e dorso exige níveis mais elevados de androgênios, e, em consequência, esse é o padrão de distribuição típico nos homens. O excesso de androgênios em mulheres leva a aumento do crescimento de pelos na maioria dos locais sensíveis a esses hormônios, exceto na região do couro cabeludo, em que ocorre perda porque os androgênios reduzem o período em que os pelos do couro cabeludo passam na fase anágena.

Embora o excesso de androgênio esteja associado à maioria dos casos de hirsutismo, a correlação entre os níveis de androgênio e o grau de crescimento de pelos é modesta. Isso pode ser explicado pelo fato de o crescimento de pelos a partir dos folículos também depender de fatores locais e da variabilidade na sensibilidade do órgão-alvo. Fatores genéticos e a origem étnica também influem no crescimento de pelos. Em geral, as pessoas de cabelo escuro tendem a ser mais hirsutas do que as louras ou claras. Os asiáticos e os nativos norte-americanos apresentam relativa escassez de pelos nas regiões sensíveis ao androgênio em níveis elevados, enquanto indivíduos de ascendência mediterrânea são mais hirsutos.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os elementos relevantes da anamnese para a avaliação do hirsutismo incluem a idade de início e a velocidade de progressão do crescimento dos pelos, além dos sinais ou sintomas associados (p. ex., acne). Dependendo da causa, o crescimento excessivo de pelos é caracteristicamente observado pela primeira vez durante a segunda e a terceira décadas. Em geral, o crescimento é lento, porém progressivo. O surgimento súbito e a rápida progressão do hirsutismo sugerem a possibilidade de neoplasia secretora de androgênios, e, nesse caso, é possível que também haja virilização.

A idade de início dos ciclos menstruais (menarca) e o padrão do ciclo menstrual devem ser verificados; ciclos irregulares desde a menarca têm maior probabilidade de serem causados por excesso de androgênio ovariano e não da suprarrenal. Sintomas associados, como galactorreia, determinam investigação de hiperprolactinemia **(Cap. 403)** e, possivelmente, hipotireoidismo **(Cap. 405)**. Hipertensão arterial, estrias, equimoses que surgem com facilidade, ganho ponderal centrípeto e fraqueza sugerem hipercortisolismo (síndrome de Cushing; **Cap. 406**). Os pacientes com excesso de hormônio do crescimento (i.e., acromegalia) raramente apresentam hirsutismo. O uso de medicamentos, como fenitoína, minoxidil e ciclosporina, pode estar associado ao crescimento excessivo de pelos independente de androgênio (i.e., hipertricose). Antecedentes familiares de infertilidade e/ou de hirsutismo podem indicar distúrbios, como HSRC não clássica **(Cap. 406)**. A lipodistrofia está frequentemente associada a aumento na produção ovariana de androgênio que ocorre em consequência da resistência à insulina. As pacientes com lipodistrofia se apresentam com distribuição de gordura predominantemente central e redução da camada de gordura subcutânea nos membros superiores e inferiores.

O exame físico deve incluir medição de estatura e peso e cálculo do índice de massa corporal (IMC). Um IMC > 25 kg/m^2 é indicativo de excesso de peso para a estatura, e valores > 30 kg/m^2 são frequentemente observados em associação com hirsutismo, provavelmente como resultado do aumento da conversão de precursores de androgênio em testosterona. Deve-se registrar a pressão arterial, pois as causas suprarrenais podem ser acompanhadas de hipertensão. Entre os sinais cutâneos por vezes associados ao excesso de androgênios e à resistência à insulina estão acantose nigricante e papilomas cutâneos. A distribuição da gordura corporal também deve ser assinalada.

Uma avaliação clínica objetiva da quantidade e da distribuição de pelos é primordial para a investigação de qualquer paciente do sexo feminino que se apresente com hirsutismo. Essa avaliação permite a distinção entre hirsutismo e hipertricose e fornece um ponto de referência basal para se mensurar a resposta ao tratamento. Um método simples e comumente utilizado para graduar o crescimento dos pelos é a escala modificada de Ferriman e Gallwey **(Fig. 68.1)**, na qual cada um dos nove locais sensíveis aos androgênios é graduado de 0 a 4. Cerca de 95% das mulheres brancas apresentam um escore abaixo de 8 nessa escala; assim, é normal que a maioria das mulheres tenha algum crescimento de pelos nos locais sensíveis aos androgênios. Escores acima de 8 sugerem excesso de crescimento de pelos mediado por androgênio, achado que deve ser mais bem pesquisado por meio de avaliação hormonal (ver adiante). Nos grupos raciais/étnicos menos propensos a manifestar hirsutismo (p. ex., mulheres asiáticas), devem-se pesquisar outras evidências cutâneas de excesso de androgênio, incluindo acne pustular e adelgaçamento dos pelos do escalpo.

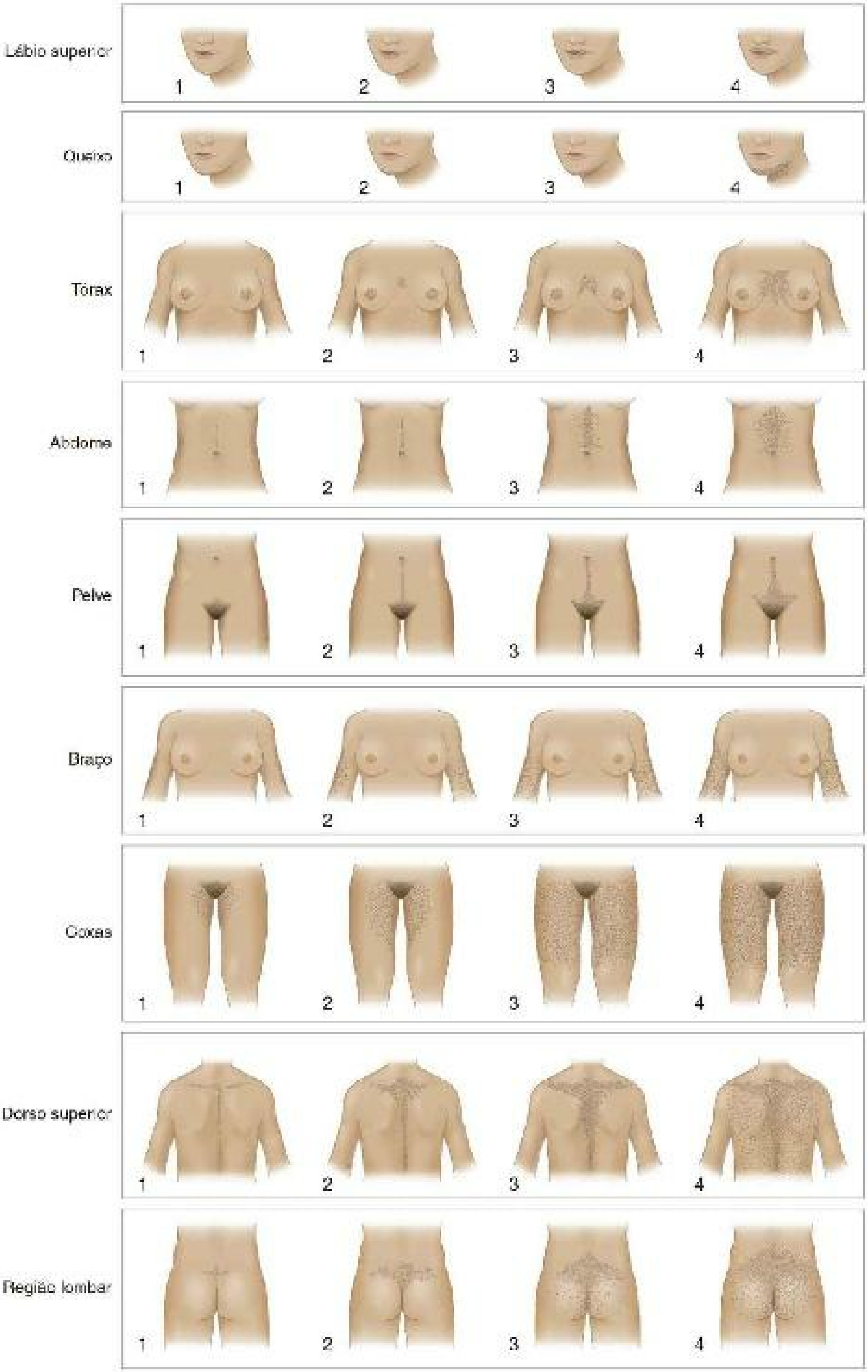
Lábio superior
1
2
3
4
Queixo
1
2
3
4
Tórax
1
2
3
4
Abdome
1
2
3
4
Pelve
1
2
3
4
Braço
1
2
3
4
Coxas
1
2
3
4
Dorso superior
1
2
3
4
Região lombar
1
2
3
4

FIGURA 68.1 Escala de Ferriman e Gallwey para graduação do hirsutismo. As nove regiões do corpo com sensibilidade aos androgênios são graduadas de 0 (nenhum pelo terminal) a 4 (francamente viril) para que se obtenha o escore final. Considera-se

normal um hirsutismo com graduação < 8. *(Modificada de DA Ehrmann et al.: Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome, in LJ DeGroot and JL Jameson [eds], Endocrinoly, 5th Ed. Philadelphia, Saunders, 2006; com autorização.)*

AVALIAÇÃO HORMONAL

Os androgênios são secretados pelos ovários e pelas glândulas suprarrenais em resposta a seus respectivos hormônios tróficos, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os principais esteroides circulantes envolvidos na etiologia do hirsutismo são a testosterona, a androstenediona, a desidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEAS). Normalmente, os ovários e as glândulas suprarrenais contribuem, de forma aproximadamente idêntica, para a produção de testosterona. Aproximadamente metade da testosterona total origina-se de secreção glandular direta, e o restante é derivado da conversão periférica de androstenediona e de DHEA **(Cap. 411)**.

Embora seja o mais importante dos androgênios circulantes, a testosterona é, na verdade, o penúltimo androgênio na mediação do hirsutismo; ela é convertida em di-hidrotestosterona (DHT), que é mais potente, pela enzima 5α-redutase, localizada na UPS. A DHT apresenta maior afinidade e dissociação mais lenta com o receptor de androgênio. A produção local de DHT faz este ser o mediador primário da ação androgênica no nível da unidade pilossebácea. Há duas isoenzimas da 5α-redutase: o tipo 2 é encontrado na próstata e nos folículos pilosos, e o tipo 1 é encontrado principalmente nas glândulas sebáceas.

A **Figura 68.2** apresenta um método para investigação de hirsutismo. Além da medição dos níveis sanguíneos de testosterona e de DHEAS, também é importante medir o nível de testosterona livre (ou não ligada). A fração da testosterona que não está ligada à sua proteína transportadora, a globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), está biologicamente disponível para conversão em DHT e ligação aos receptores de androgênio. A hiperinsulinemia e/ou o excesso de androgênio diminuem a produção hepática de SHBG, resultando em níveis de testosterona total dentro da faixa normal alta, enquanto a fração livre do hormônio apresenta-se bastante elevada. Embora haja um declínio da síntese de testosterona após a menopausa, a produção ovariana de estrogênio diminui ainda mais, e a concentração de SHBG é reduzida. Em consequência, há um aumento na proporção relativa de testosterona livre, o que pode exacerbar o hirsutismo após a menopausa.

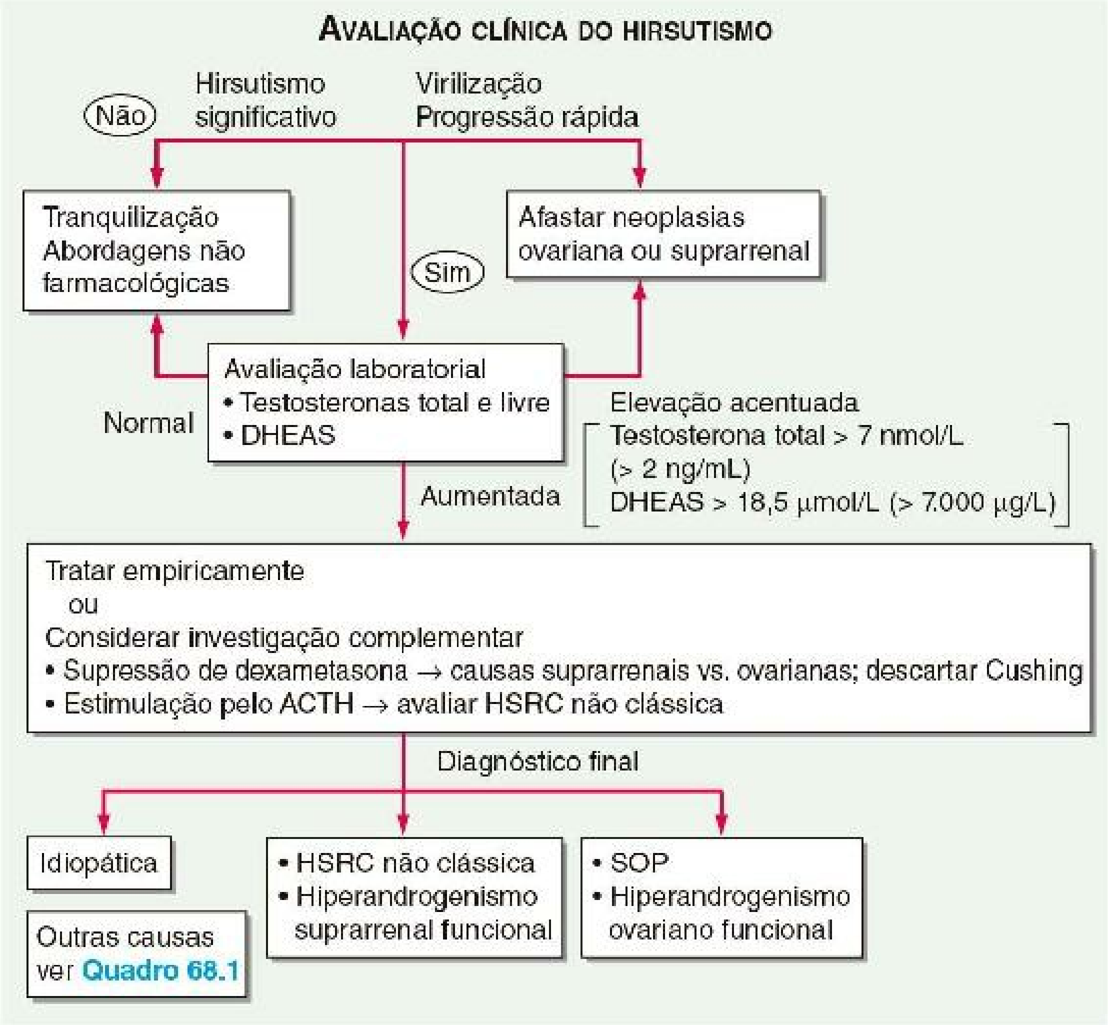
AVALIAÇÃO CLÍNICA DO HIRSUTISMO
Hirsutismo significativo
Não
Virilização
Progressão rápida
Tranquilização
Abordagens não farmacológicas
Sim
Afastar neoplasias ovariana ou suprarrenal
Normal
Avaliação laboratorial
• Testosteronas total e livre
• DHEAS
Elevação acentuada
Testosterona total > 7 nmol/L (> 2 ng/mL)
DHEAS > 18,5 µmol/L (> 7.000 µg/L)
Aumentada
Tratar empiricamente
ou
Considerar investigação complementar
• Supressão de dexametasona → causas suprarrenais vs. ovarianas; descartar Cushing
• Estimulação pelo ACTH → avaliar HSRC não clássica
Diagnóstico final
Idiopática
Outras causas ver Quadro 68.1
• HSRC não clássica
• Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
• SOP
• Hiperandrogenismo ovariano funcional

FIGURA 68.2 Algoritmo para avaliação e diagnóstico diferencial de hirsutismo. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; HSRC, hiperplasia suprarrenal congênita; DHEAS, sulfato da desidroepiandrosterona; SOP, síndrome dos ovários policísticos.

Um nível plasmático basal de testosterona total > 12 nmol/L (> 3,5 ng/mL) em geral indica tumor virilizante, enquanto um nível > 7 nmol/L (> 2 ng/mL) é apenas sugestivo. Um nível basal de DHEAS > 18,5 µmol/L (> 7.000 µg/L) sugere tumor de suprarrenal. Embora a DHEAS tenha sido proposta como um “marcador” do excesso de androgênios predominantemente originário das suprarrenais, não é raro encontrar elevações modestas na DHEAS entre mulheres com SOP. Deve-se empregar a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) para localizar massa suprarrenal, sendo que a ultrassonografia será suficiente para identificar massa ovariana, quando a avaliação clínica e os níveis hormonais sugerirem essas possibilidades.

A SOP é a causa mais comum de excesso de androgênio ovariano (**Cap. 412**). Observa-se aumento característico na razão entre LH e hormônio folículo-estimulante

(FSH) nas pacientes com SOP cuidadosamente estudadas. Contudo, em razão da natureza pulsátil da secreção da gonadotrofina, esse sinal pode estar ausente em até 50% das mulheres portadoras de SOP. Portanto, não há necessidade de dosar o LH e o FSH plasmáticos para firmar o diagnóstico de SOP. Classicamente, a ultrassonografia transvaginal mostra ovários maiores e estroma aumentado em muitas das mulheres com SOP. Entretanto, ovários policísticos também podem ser encontrados em mulheres sem manifestações clínicas ou laboratoriais de SOP.

Sugeriu-se que a dosagem dos níveis circulantes do hormônio antimülleriano (AMH) ajudaria no diagnóstico de SOP; contudo, ainda há controvérsia. Os níveis de AMH refletem a reserva ovariana e mantêm correlação com o número de folículos. A dosagem do AMH pode ser útil quando se estiver investigando a possibilidade de insuficiência ovariana prematura em paciente que se apresente com oligomenorreia e, nesse caso, o AMH deverá estar abaixo do normal.

Uma vez que os androgênios suprarrenais são rapidamente suprimidos por doses baixas de glicocorticoides, é possível a realização do teste de supressão androgênica com a dexametasona para distinguir entre sobreprodução de androgênios de origem ovariana e suprarrenal. Coletam-se amostras de sangue antes e após a administração de dexametasona (0,5 mg, VO, a cada 6 horas, durante 4 dias). A supressão da testosterona livre até a faixa de normalidade sugere origem suprarrenal. A supressão incompleta sugere que o excesso de androgênio tem origem ovariana. O teste de supressão feito com a administração de 1 mg de dexametasona na noite anterior e medição do cortisol sérico às 8 horas da manhã é útil nos casos em que houver suspeita de síndrome de Cushing **(Cap. 406)**.

A HSRC não clássica é causada com maior frequência pela deficiência de 21-hidroxilase, mas também pode ser provocada por defeitos autossômicos recessivos em outras enzimas esteroidogênicas essenciais à síntese de corticosteroides pela suprarrenal **(Cap. 406)**. Em razão do defeito enzimático, a glândula suprarrenal não secreta glicocorticoides de maneira eficiente (especialmente o cortisol). Isso resulta na diminuição da inibição por *feedback* negativo do ACTH, ocasionando hiperplasia suprarrenal compensatória e acúmulo de precursores de esteroides, que depois são convertidos em androgênios. A possibilidade de deficiência da 21-hidroxilase pode ser afastada com segurança se a dosagem do nível matinal de 17-hidroxiprogesterona for < 6 nmol/L (< 2 μg/L) (coletado na fase folicular). Como alternativa, pode-se diagnosticar deficiência de 21-hidroxilase pela medição da 17-hidroxiprogesterona 1 hora após a administração IV de 250 μg de ACTH sintético (cosintropina).

TRATAMENTO HIRSUTISMO

O tratamento do hirsutismo pode ser feito farmacologicamente ou por meios mecânicos, com a extração de pelos. Os não farmacológicos devem ser considerados em todas as pacientes, seja como único tratamento, seja como adjuvante à terapia medicamentosa.

Os tratamentos não farmacológicos incluem (1) descoramento; (2) depilação (remoção dos pelos da superfície cutânea), tal como raspagem e tratamentos químicos; ou (3) epilação (a retirada do pelo incluindo a raiz), como arrancamento, depilação por cera, eletrólise e terapia a *laser*. Apesar das percepções em contrário, a raspagem não aumenta a velocidade ou a densidade do crescimento dos pelos. Os tratamentos depilatórios químicos podem ser úteis para o hirsutismo leve que afeta apenas áreas cutâneas limitadas, embora possam provocar irritação cutânea. O tratamento com cera remove temporariamente os pelos, mas é desconfortável. A eletrólise é eficaz para a retirada mais permanente dos pelos, principalmente nas mãos de um eletrologista habilidoso. A fototerapia a *laser* parece ser eficaz para a retirada de pelos. Retarda o novo crescimento e provoca a retirada permanente dos pelos na maioria das pacientes. Os efeitos em longo prazo e as complicações associadas ao tratamento com *laser* estão sendo avaliados.

A terapia farmacológica é direcionada para a interrupção de uma ou mais etapas na via da síntese e ação dos androgênios: (1) supressão da produção ovariana e/ou suprarrenal de androgênios; (2) estimulação da ligação de androgênio às proteínas de ligação plasmáticas, principalmente a SHBG; (3) comprometimento da conversão periférica dos precursores de androgênio em androgênio ativo; e (4) inibição da ação do androgênio no nível do tecido-alvo. A atenuação do crescimento de pelos geralmente não é evidente antes de 4-6 meses de tratamento clínico e, na maioria dos casos, leva a uma redução apenas modesta.

A terapia combinando estrogênio e progestina, em forma de um contraceptivo oral, em geral é considerada o tratamento endócrino de primeira linha para hirsutismo e acne, depois do controle estético e dermatológico. O componente estrogênico da maioria dos contraceptivos orais atualmente em uso é o etinilestradiol ou o mestranol. A supressão do LH leva à produção reduzida de androgênios ovarianos. Os níveis reduzidos de androgênios também resultam em aumento da SHBG relacionado com a dose, reduzindo, desse modo, a fração livre de testosterona plasmática. Também se comprovou que a terapia de combinação diminui a DHEAS, talvez por reduzir os níveis de ACTH. Os estrogênios também exercem um efeito supressor direto, dependente da dose, no funcionamento da célula sebácea.

A escolha de um contraceptivo oral específico deve ser fundamentada no componente progestacional, já que as progestinas variam quanto a seu efeito supressor sobre os níveis de SHBG e quanto a seu potencial androgênico. O diacetato de etinodiol tem potencial androgênico relativamente baixo, enquanto as progestinas, como o norgestrel e o levonorgestrel, são particularmente androgênicas, a julgar pela atenuação do aumento na SHBG induzida por estrogênio. O norgestimato é um exemplo de uma nova geração de progestinas que praticamente não tem atividade androgênica. A drospirenona, análoga da espironolactona com ações antimineralocorticoide e antiandrogênica, foi aprovada para uso como agente progestacional em combinação com o etinilestradiol.

Os contraceptivos orais estão contraindicados em mulheres com história de doença tromboembólica e naquelas sob risco aumentado de câncer de mama ou outros cânceres dependentes de estrogênio **(Cap. 413)**. Há contraindicação relativa ao uso de contraceptivos orais em fumantes e em mulheres com hipertensão arterial ou história de enxaqueca. Na maioria dos estudos, a terapia isolada com estrogênio-progestina melhora a extensão da acne até o máximo de 50-70%. O efeito sobre o crescimento de pelos pode não ser evidente nos primeiros 6 meses, e o resultado máximo pode exigir 9-12 meses em razão da extensão do ciclo de crescimento de pelos. A melhora no hirsutismo em geral se situa na faixa de 20%, mas a progressão adicional do crescimento de pelos pode ser interrompida.

Os androgênios suprarrenais são mais sensíveis que o cortisol aos efeitos supressores dos glicocorticoides. Por conseguinte, os glicocorticoides são a base do tratamento nas pacientes com HSRC. Embora tenha sido relatado que os glicocorticoides restauram a função ovariana em algumas mulheres que têm SOP, esse efeito é muito variável. Por causa dos efeitos colaterais ligados ao excesso de glicocorticoides, devem-se usar doses baixas. A dexametasona (0,2-0,5 mg) ou a prednisona (5-10 mg) devem ser tomadas ao deitar-se para se alcançar a supressão máxima por inibição do pico noturno de ACTH.

O acetato de ciproterona é o antiandrogênio prototípico. Atua principalmente por inibição competitiva da ligação de testosterona e DHT ao receptor de androgênio. Além disso, pode aumentar a depuração metabólica da testosterona ao induzir as enzimas hepáticas. Embora não esteja disponível para uso nos EUA, o acetato de ciproterona é amplamente utilizado no Canadá, no México e na Europa. A ciproterona (50-100 mg) é fornecida do 1º-15º dias, e o etinilestradiol (50 μg), do 5º-26º dias do ciclo menstrual. Os efeitos colaterais incluem sangramento uterino irregular, náuseas, cefaleia, fadiga, ganho ponderal e libido diminuída.

A espironolactona, que geralmente é usada como um antagonista dos mineralocorticoides, também é um antiandrogênio fraco. É quase tão efetiva quanto o acetato de ciproterona, quando usada em doses suficientemente altas (100-200 mg/dia). As pacientes devem ser monitoradas de modo intermitente para que se possa detectar hiperpotassemia ou hipotensão, embora esses efeitos colaterais sejam raros. A gestação deve ser evitada por causa do risco de feminilização de um feto masculino. A espironolactona também pode causar irregularidade menstrual. Com frequência, é usada em combinação com um contraceptivo oral, que suprime a produção ovariana de androgênios e ajuda a prevenir a gestação.

A flutamida é um potente antiandrogênio não esteroide, eficaz no tratamento do hirsutismo, mas as preocupações quanto à indução de disfunção hepatocelular limitaram sua utilização. A finasterida é um inibidor competitivo da 5α-redutase tipo 2. Relataram-se efeitos benéficos sobre o hirsutismo, mas o predomínio da 5α-redutase tipo 1 na UPS parece explicar sua eficácia limitada. Também é esperado que a finasterida comprometa a diferenciação sexual em um feto masculino e, portanto, esse medicamento não deve ser usado em mulheres que possam engravidar.

O creme de eflornitina foi aprovado como novo tratamento para pelos faciais indesejáveis em mulheres, porém sua eficácia em longo prazo ainda não foi estabelecida. Pode causar irritação cutânea em circunstâncias de uso exagerado. Por fim, a escolha de qualquer agente deve ser adequada às necessidades específicas de cada paciente sob tratamento. Conforme já foi dito, os tratamentos farmacológicos para o hirsutismo devem ser usados em conjunto com os recursos não farmacológicos. Também é útil revisar o padrão feminino de distribuição de pelos na população normal para se refutarem expectativas irrealistas.

69

Distúrbios menstruais e dor pélvica

Janet E. Hall

A disfunção menstrual pode sinalizar uma anormalidade subjacente que pode trazer consequências para a saúde em longo prazo. Embora o sangramento frequente ou prolongado costume induzir a mulher a procurar atendimento médico, o sangramento infrequente ou ausente pode parecer menos preocupante e a paciente pode não procurar um médico. Assim, concentrar-se na história menstrual é uma parte muito importante de toda consulta feminina. A dor pélvica é uma queixa comum que pode relacionar-se com uma anormalidade dos órgãos reprodutivos, mas pode também ser de origem gastrintestinal, do trato urinário ou musculoesquelética. Dependendo da causa, a dor pélvica pode requerer atenção cirúrgica.

DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A *amenorreia* se refere à ausência de períodos menstruais. Ela é classificada como *primária* se o sangramento menstrual nunca tiver ocorrido na ausência de tratamento hormonal, ou *secundária* se os períodos menstruais forem ausentes por 3-6 meses. A amenorreia primária é um distúrbio raro que ocorre em < 1% da população feminina. Entretanto, 3-5% das mulheres têm pelo menos 3 meses de amenorreia secundária em um determinado ano. Não há evidências de que a raça ou a etnia influencie na prevalência de amenorreia. Entretanto, devido à importância da nutrição adequada para que haja uma função reprodutiva normal, tanto a idade na menarca quanto a prevalência de amenorreia secundária variam significativamente em diferentes partes do mundo.

A *oligomenorreia* é definida como um ciclo com duração > 35 dias ou < 10 menstruações por ano. Tanto a frequência como a quantidade de sangramento vaginal são irregulares na oligomenorreia, e os sintomas pré-menstruais (hipersensibilidade mamária, compulsão alimentar, labilidade emocional) sugestivos de ovulação estão presentes de forma variável. A anovulação também pode ocorrer com intervalos intermenstruais de < 24 dias ou sangramento vaginal por > 7 dias. O sangramento irregular frequente ou intenso é chamado de *sangramento uterino disfuncional* caso se excluam lesões uterinas anatômicas e do trato de saída ou uma diátese hemorrágica.

Amenorreia primária A ausência de menstruação aos 16 anos de idade tem sido tradicionalmente usada para definir amenorreia primária. Entretanto, devem-se investigar outros fatores, como crescimento, características sexuais secundárias, presença de dor pélvica cíclica e a tendência secular a uma idade precoce para a menarca, particularmente nas meninas afro-americanas. Assim, deve-se iniciar uma avaliação para amenorreia aos 15 ou 16 anos de idade, na presença de crescimento normal e características sexuais secundárias; aos 13 anos, na ausência de características sexuais secundárias ou se a altura for menor do que o terceiro percentil; aos 12 ou 13 anos, na presença de desenvolvimento das mamas e dor pélvica cíclica; ou nos 2 anos de desenvolvimento das mamas se a menarca, definida pelo primeiro período menstrual, não ocorrer.

Amenorreia secundária ou oligomenorreia A anovulação e os ciclos irregulares são relativamente comuns por até 2 anos após a menarca e por 1-2 anos antes do período menstrual final. Nos anos entre esse intervalo, a duração do ciclo menstrual é de aproximadamente 28 dias, com um intervalo intermenstrual que normalmente varia entre 25 e 35 dias. A variabilidade ciclo a ciclo em uma mulher que esteja ovulando sistematicamente em geral é de +/– 2 dias. A gravidez é a causa mais comum de amenorreia, devendo ser excluída no início de qualquer avaliação de irregularidade menstrual. Contudo, muitas mulheres algumas vezes "pulam" um período menstrual. Três ou mais meses de amenorreia secundária exigem uma avaliação, assim como uma história de intervalos intermenstruais de > 35 ou < 21 dias, ou sangramento que persista por > 7 dias.

DIAGNÓSTICO

A avaliação da disfunção menstrual depende da compreensão das inter-relações entre os quatro componentes essenciais do trato reprodutivo: (1) o hipotálamo, (2) a hipófise, (3) os ovários e (4) o útero, bem como a via de saída **(Fig. 69.1; Cap. 412)**. Esse sistema é mantido por alças de *feedbacks* negativos e positivos complexas que envolvem os esteroides ovarianos (estradiol e progesterona) e peptídeos (inibina B e inibina A), bem como componentes hipotalâmicos (hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH]) e hipofisários (hormônio folículo-estimulante [FSH] e hormônio luteinizante [LH]) desse sistema **(Fig. 69.1)**.

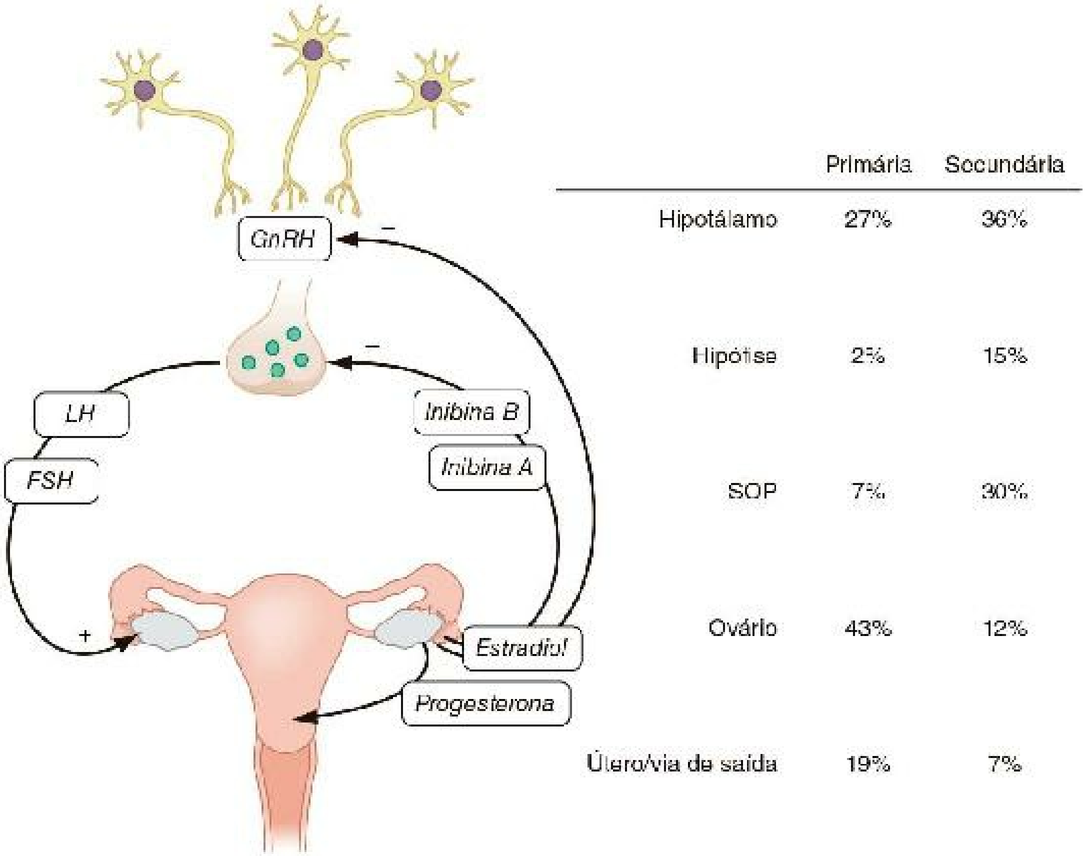

	Primária	Secundária
Hipotálamo	27%	36%
Hipófise	2%	15%
SOP	7%	30%
Ovário	43%	12%
Útero/via de saída	19%	7%

FIGURA 69.1 **Papel do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal na etiologia da amenorreia.** A secreção do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) a partir do hipotálamo estimula o hormônio folículo-estimulante (FSH) e a secreção do hormônio luteinizante (LH) a partir da hipófise para induzir foliculogênese ovariana e esteroidogênese. A secreção ovariana de estradiol e progesterona controla a descamação do endométrio, resultando na menstruação, e, em combinação com as inibinas, fornece regulação do *feedback* do hipotálamo e da hipófise para controlar a secreção de FSH e LH. A prevalência de amenorreia que resulta das anormalidades em cada nível do sistema reprodutivo (hipotálamo, hipófise, ovário, útero e via de saída) varia dependendo de a amenorreia ser primária ou secundária. SOP, síndrome dos ovários policísticos.

Os distúrbios da função menstrual podem ser considerados em duas categorias principais: distúrbios do útero e via de saída e distúrbios de ovulação. Grande parte dos problemas que causam amenorreia primária é congênita, mas não é reconhecida até a época da puberdade normal (p. ex., anormalidades genéticas, cromossômicas e anatômicas). Todas as causas de amenorreia secundária também podem provocar amenorreia primária.

Distúrbios uterinos ou da via de saída As anormalidades uterinas ou da via de saída apresentam-se como amenorreia primária. Nas pacientes com desenvolvimento puberal normal e vagina cega, o diagnóstico diferencial inclui *obstrução* por um septo vaginal transverso ou hímen imperfurado; *agenesia mülleriana* (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), associada a mutações no gene *WNT4*; e *síndrome da insensibilidade androgênica* (SIA), um distúrbio recessivo ligado ao X responsável por aproximadamente 10% de todos os casos de amenorreia primária **(Cap. 411)**. As pacientes com SIA têm um cariótipo 46,XY, mas, devido à ausência de responsividade do receptor androgênico, aquelas com SIA completa apresentam subandrogenização e genitália feminina externa. A ausência de pelos pubianos e axilares distingue-as clinicamente das pacientes com agenesia mülleriana, bem como um nível elevado de testosterona. A *síndrome de Asherman* apresenta-se como amenorreia secundária ou hipomenorreia e resulta de obliteração parcial ou completa da cavidade uterina por aderências que evitam crescimento normal e descamação do endométrio. A curetagem realizada devido a complicações da gravidez é responsável por > 90% dos casos; a tuberculose genital é uma causa importante nas regiões endêmicas.

TRATAMENTO DISTÚRBIOS UTERINOS OU DA VIA DE SAÍDA

A *obstrução* da via de saída requer correção cirúrgica. O risco de endometriose é aumentado com essa condição, talvez devido a fluxo menstrual retrógrado. A *agenesia mülleriana* também pode requerer intervenção cirúrgica para permitir as relações sexuais, embora a dilatação vaginal seja adequada em alguns casos. Como a função ovariana se mostra normal, as técnicas reprodutivas assistidas podem ser usadas com uma mãe de aluguel. A *síndrome da resistência androgênica* requer gonadectomia porque há risco de gonadoblastoma nas gônadas disgenéticas. Há controvérsias sobre a época de realização desse procedimento, se no início da infância ou após o completo desenvolvimento das mamas. A reposição de estrogênio é indicada após gonadectomia, e a dilatação vaginal pode ser necessária para possibilitar a relação sexual.

Distúrbios da ovulação Uma vez excluídas as anormalidades uterinas e da via de saída, as outras causas de amenorreia envolvem distúrbios de ovulação. O diagnóstico diferencial baseia-se nos resultados dos exames iniciais, incluindo exame de gravidez, um nível de FSH (para determinar se a causa é provavelmente ovariana ou central) e avaliação de hiperandrogenismo **(Fig. 69.2)**.

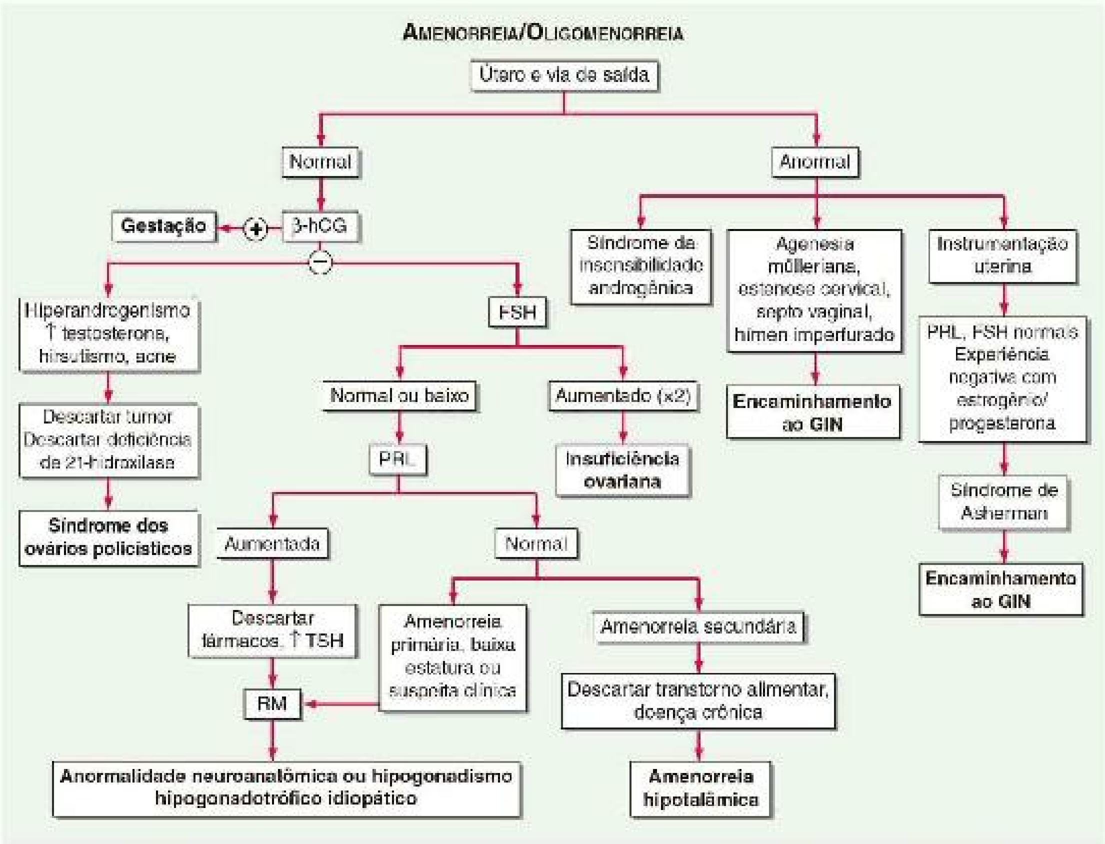
AMENORREIA/OLIGOMENORREIA
Útero e via de saída
Normal
Anormal
Gestação
+
β-hCG
−
Hiperandrogenismo
↑ testosterona, hirsutismo, acne
Descartar tumor
Descartar deficiência de 21-hidroxilase
Síndrome dos ovários policísticos
FSH
Normal ou baixo
Aumentado (×2)
PRL
Insuficiência ovariana
Aumentada
Normal
Descartar fármacos, ↑ TSH
RM
Amenorreia primária, baixa estatura ou suspeita clínica
Amenorreia secundária
Descartar transtorno alimentar, doença crônica
Anormalidade neuroanatômica ou hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático
Amenorreia hipotalâmica
Síndrome de insensibilidade androgênica
Agenesia mülleriana, estenose cervical, septo vaginal, hímen imperfurado
Encaminhamento ao GIN
Instrumentação uterina
PRL, FSH normais
Experiência negativa com estrogênio/ progesterona
Síndrome de Asherman
Encaminhamento ao GIN

FIGURA 69.2 Algoritmo para avaliação da amenorreia. β-hCG, gonadotrofina coriônica humana β; FSH, hormônio folículo-estimulante; GIN, ginecologista; RM, ressonância magnética; PRL, prolactina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO Níveis baixos de estrogênio, em combinação com níveis normais ou baixos de LH e FSH, são observados nas anormalidades anatômicas, genéticas ou funcionais que interferem na secreção hipotalâmica de GnRH ou na responsividade hipofisária ao GnRH. Embora relativamente incomum, os tumores e doenças infiltrativas devem ser considerados no diagnóstico diferencial de hipogonadismo hipogonadotrófico **(Cap. 403)**. Esses distúrbios podem apresentar-se com amenorreia primária ou secundária. Eles podem ocorrer em associação com outras manifestações sugestivas de disfunção hipotalâmica ou hipofisária, como baixa estatura, diabetes insípido, galactorreia e cefaleia. O hipogonadismo hipogonadotrófico também pode ser observado após radioterapia craniana. No período pós-parto, pode ser causado por necrose hipofisária (síndrome de Sheehan) ou hipofisite linfocítica. Como a disfunção reprodutiva é comumente associada à hiperprolactinemia devido a lesões neuroanatômicas ou medicamentos, a prolactina deve ser medida em todos os pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico **(Cap. 403)**.

O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) ocorre em mulheres, embora seja três vezes mais comum em homens. O HHI geralmente se apresenta com amenorreia primária, embora 50% dos casos tenham algum grau de desenvolvimento mamário e uma ou duas menstruações tenham sido descritas em cerca de 10% dos casos. O HHI está associado à anosmia em cerca de 50% das mulheres (chamado síndrome de Kallman). As causas genéticas do HHI foram identificadas em aproximadamente 60% das pacientes **(Caps. 411 e 412)**.

A amenorreia hipotalâmica (AH) funcional é causada por um desequilíbrio entre o gasto de energia e a entrada de energia. Estudos recentes sugerem que variantes nos genes associados ao HHI podem aumentar a suscetibilidade a essas contribuições ambientais, sendo em parte responsável pela variabilidade clínica nesse distúrbio. A secreção de leptina pode desempenhar um papel na conversão dos sinais da periferia para o hipotálamo na AH. O eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal também pode desempenhar um papel. O diagnóstico de AH em geral pode ser feito com base em anamnese e exame físico cuidadosos, bem como na demonstração de baixos níveis de gonadotrofinas e níveis normais de prolactina. Os transtornos alimentares e as doenças crônicas têm de ser especificamente excluídos. História atípica, cefaleia, sinais de outra disfunção hipotalâmica ou hiperprolactinemia, mesmo branda, requerem a realização de exames de imagem cranianos com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para excluir uma causa neuroanatômica.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO A insuficiência ovariana é considerada prematura quando ocorre em mulheres com < 40 anos de idade e é responsável por aproximadamente 10% da amenorreia secundária. A *insuficiência ovariana primária* (IOP) tem substituído os termos *menopausa prematura* e *insuficiência ovariana prematura* por se reconhecer que esse distúrbio representa uma continuidade da deficiência da função ovariana. A insuficiência ovariana está associada à perda da inibição do *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise, resultando em aumento dos níveis de FSH e LH. O FSH é um marcador melhor da insuficiência ovariana, pois seus níveis são menos variáveis do que os de LH. Os níveis do hormônio antimülleriano (AMH) também estarão baixos em pacientes com IOP, mas são mais frequentemente usados no manejo da infertilidade. Assim como na menopausa normal, a IOP pode ir e vir, e as medições seriadas podem ser necessárias para se estabelecer o diagnóstico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de IOP, uma avaliação adicional é indicada em razão de outros problemas de saúde que podem ser associados à IOP. Por exemplo, a IOP ocorre em associação a uma variedade de anormalidades cromossômicas, como a síndrome de Turner, síndromes de insuficiência poliglandular autoimune, radioterapia e quimioterapia, bem como galactosemia. O reconhecimento de que a insuficiência ovariana precoce ocorre nos portadores prematuros da síndrome do X frágil é importante devido ao risco de deficiência intelectual grave em crianças do sexo masculino com mutações do *FMR1*. Na maioria dos casos, não se determinou uma causa para a IOP. Embora haja relatos crescentes de mutações genéticas em pessoas e famílias com IOP, a testagem para outras anormalidades cromossômicas e mutações *FMR1* não está recomendada.

O hipogonadismo hipergonadotrófico raramente ocorre em outros distúrbios, como mutações nos receptores de FSH ou LH. A deficiência de aromatase e a deficiência de 17α-hidroxilase estão associadas a reduções de estrogênio e gonadotrofinas elevadas com hiperandrogenismo e hipertensão, respectivamente. Os tumores que secretam gonadotrofina nas mulheres em idade reprodutiva geralmente apresentam-se com níveis altos, e não baixos, de estrogênio, causando hiperestimulação ovariana ou sangramento disfuncional.

TRATAMENTO CAUSAS HIPOGONADOTRÓFICAS E HIPERGONADOTRÓFICAS DE AMENORREIA

A amenorreia quase sempre é associada a níveis cronicamente baixos de estrogênio, independentemente de serem provocados por hipogonadismo hipogonadotrófico ou insuficiência ovariana. O desenvolvimento de características sexuais secundárias requer a titulação gradual de reposição de estradiol com a subsequente adição de uma progestina. A reposição hormonal com regimes de baixa dose de estrogênio/progesterona ou contraceptivos orais é recomendada até a idade habitual da menopausa para a proteção óssea e cardiovascular. As pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que desejem a fertilidade necessitam de tratamento com FSH exógeno combinado com LH ou com GnRH pulsado. As pacientes com insuficiência ovariana podem considerar a doação de oócitos, a qual tem alta taxa de sucesso nessa população, embora seu uso em mulheres com síndrome de Turner seja limitado pelo risco cardiovascular materno significativo.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) A SOP é diagnosticada com base na presença de uma combinação de evidências clínicas e bioquímicas de hiperandrogenismo, amenorreia ou oligomenorreia e o aparecimento de ovários policísticos na ultrassonografia. Aproximadamente metade das pacientes com SOP é obesa e anormalidades na dinâmica insulínica são comuns, como o é a síndrome metabólica. Os sintomas em geral começam logo após a menarca e são lentamente progressivos. As pacientes magras e oligo-ovulatórias com SOP geralmente têm níveis altos de LH na presença de níveis, normais a baixos, de FSH e estradiol. A razão LH/FSH é menos pronunciada nas pacientes obesas nas quais a resistência à insulina é uma característica mais proeminente.

TRATAMENTO SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A principal anormalidade em pacientes com SOP é a falência de ovulação regular previsível. Assim, essas pacientes apresentam risco de desenvolver sangramento disfuncional e hiperplasia endometrial associados à exposição ao estrogênio sem oposição. Pode-se proteger o endométrio com o uso de contraceptivos orais ou progestinas (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg, ou prométrio, 200 mg/dia, durante 10-14 dias de cada mês). Os contraceptivos orais também são úteis para o manejo de sintomas de hiperandrogenismo, assim como a espironolactona e o acetato de ciproterona (não disponível nos EUA), que funcionam como bloqueadores fracos de receptores andrógenos. O tratamento da síndrome metabólica associada pode ser apropriado para algumas pacientes **(Cap. 422)**. Para aquelas interessadas em fertilidade, o controle do peso é um primeiro passo importante. O citrato de clomifeno é altamente efetivo como tratamento de primeira linha e há evidências crescentes de que o inibidor da aromatase letrozol também pode ser efetivo. Gonadotrofinas exógenas podem ser usadas por profissionais experientes; um diagnóstico de ovários policísticos na presença ou ausência de anormalidades cíclicas aumenta o risco de hiperestimulação.

DOR PÉLVICA

Os mecanismos que causam dor pélvica são semelhantes àqueles que causam dor abdominal **(Cap. 20)** e incluem inflamação do peritônio parietal, obstrução de víscera oca, distúrbios vasculares e dor que se origina na parede abdominal. A dor pélvica pode refletir doença pélvica propriamente dita, mas também pode refletir distúrbios extrapélvicos que referem a dor na pelve. Em até 60% dos casos, a dor pélvica pode ser atribuída a problemas gastrintestinais que incluem apendicite, colecistite, infecções, obstrução intestinal, diverticulite e doença inflamatória intestinal. O trato urinário e os distúrbios musculoesqueléticos também são causas comuns de dor pélvica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dor pélvica

Como em todos os tipos de dor abdominal, a prioridade é identificar condições que ameaçam a vida (choque, sinais peritoneais) e que possam necessitar de manejo cirúrgico de emergência. A possibilidade de gestação deve ser identificada assim que possível pela anamnese menstrual e/ou exames. Uma anamnese abrangente, que inclui tipo, localização, radiação e estado relacionado com o aumento ou redução da gravidade, pode ajudar a identificar a causa da dor pélvica aguda. Associações a sangramento vaginal, atividade sexual, defecação, micção, movimento ou ingestão de alimentos devem ser procuradas. Determinar se a dor é aguda ou crônica e cíclica ou não cíclica irá direcionar as investigações adicionais **(Quadro 69.1)**. Entretanto, os distúrbios que causam dor cíclica podem, ocasionalmente, causar dor não cíclica, e o contrário também é verdadeiro.

QUADRO 69.1 **CAUSAS DA DOR PÉLVICA**

	Aguda	Crônica
Dor pélvica cíclica		Sintomas pré-menstruais
		Mittelschmerz
		Dismenorreia
		Endometriose
Dor pélvica não cíclica	Doença inflamatória pélvica	Síndrome da congestão pélvica
	Cisto ovariano rompido ou hemorrágico, endometrioma ou torção ovariana	Aderências e retroversão do útero
	Gravidez ectópica	Neoplasias malignas pélvicas
	Endometrite	Vulvodínia
	Crescimento agudo ou degeneração de mioma uterino Ameaça de abortamento	Doença inflamatória pélvica crônica Salpingite tuberculosa História de abuso sexual

DOR PÉLVICA AGUDA

A *doença inflamatória pélvica* mais comumente se apresenta com dor abdominal inferior bilateral. Ela costuma ter início recente e é exacerbada por relações sexuais ou por movimentos. Há presença de febre em cerca de metade dessas pacientes; o sangramento uterino anormal ocorre em cerca de 33%. Pode haver secreção vaginal, uretrite e calafrios, mas esses são sinais menos específicos. A *patologia dos anexos* pode apresentar-se de maneira aguda e pode ser causada por ruptura, sangramento ou torção dos cistos ou, bem menos comumente, por neoplasias do ovário, tubas uterinas ou áreas paraovarianas. Pode haver febre com torção ovariana. A *gravidez ectópica* está associada a dor abdominal inferior do lado direito ou do lado esquerdo com sinais clínicos que geralmente surgem 6-8 semanas após o último período menstrual normal. A amenorreia está presente em cerca de 75% dos casos, e o sangramento vaginal, em aproximadamente 50% dos casos. Pode haver sinais ortostáticos e febre. Os fatores de risco consistem na presença de doença tubária conhecida, gestações ectópicas anteriores, história de infertilidade, exposição intrauterina ao dietilestilbestrol (DES) ou história de infecções pélvicas. A *ameaça de abortamento* pode se apresentar com amenorreia, dor abdominal e sangramento vaginal. Embora seja mais comum que a gravidez ectópica, ela raramente está associada a sinais sistêmicos. A *patologia uterina* inclui endometrite e, menos frequentemente, leiomiomas em degeneração (fibroides). A endometrite comumente está associada a sangramento vaginal e a sinais sistêmicos de infecção. Ocorre em caso de infecções sexualmente transmissíveis, instrumentação uterina ou infecção pós-parto.

Um exame sensível de gravidez, hemograma completo com diferencial, exame de urina, exames para infecções por clamídias e gonococos, bem como ultrassonografia abdominal ajudam a fazer o diagnóstico e direcionar o tratamento adicional.

TRATAMENTO DOR PÉLVICA AGUDA

O tratamento de dor pélvica aguda depende da etiologia suspeita, mas pode exigir intervenção cirúrgica ou ginecológica. O tratamento conservador é considerado importante para cistos ovarianos, caso não haja suspeita de torção, para evitar cirurgia pélvica desnecessária e risco subsequente de infertilidade causada por aderências. Pode haver necessidade de tratamento cirúrgico para a gravidez ectópica; porém cerca de 35% dos casos de gravidez ectópica não apresentam ruptura e podem ser adequados para o tratamento com metotrexato, que é efetivo em cerca de 90% dos casos.

DOR PÉLVICA CRÔNICA

Algumas mulheres sentem desconforto na época da ovulação (*mittelschmerz*). A dor pode ser bastante intensa, mas geralmente é de curta duração. Acredita-se que o mecanismo envolva rápida expansão do folículo dominante, embora também possa ser causado por irritação peritoneal devido à liberação de líquido folicular no momento da ovulação. Muitas mulheres apresentam sintomas pré-menstruais como desconforto nas mamas, desejo por alimentos e inchaço abdominal ou desconforto. Tais sintomas pré-menstruais são um bom marcador de ovulação prévia, embora a ausência deles não tenham valor clínico correspondente.

Dismenorreia A *dismenorreia* refere-se ao desconforto abdominal inferior na linha média com cólicas que começa com o início do sangramento menstrual e reduz-se gradualmente nas próximas 12-72 horas. Pode estar associada a náuseas, diarreia, fadiga e cefaleia, ocorrendo em 60-93% das adolescentes, começando com o estabelecimento de ciclos ovulatórios regulares. Sua prevalência cai após a gravidez e com o uso de contraceptivos orais.

A *dismenorreia primária* resulta de aumento dos estoques do precursor de prostaglandinas, que são gerados por estimulação sequencial do útero pelo estrogênio e pela progesterona. Durante a menstruação, esses precursores são convertidos em prostaglandinas, que causam contrações uterinas intensas, redução do fluxo sanguíneo e aumento da hipersensibilidade do nervo periférico, resultando em dor.

A *dismenorreia secundária* é causada por patologia pélvica subjacente. A *endometriose* resulta da presença de glândulas endometriais e estroma fora do útero. Esses depósitos de endométrio ectópico respondem à estimulação hormonal e causam dismenorreia, que começa vários dias antes da menstruação. A endometriose também pode estar associada a dor na relação sexual, movimentos intestinais dolorosos e nódulos sensíveis no ligamento uterossacral. A fibrose e as aderências podem produzir o deslocamento lateral do colo do útero. A ultrassonografia pélvica transvaginal é parte da avaliação inicial e pode detectar um endometrioma dentro do ovário, nódulos retrovaginais ou vesicais ou envolvimento ureteral. O nível de CA125 pode ser aumentado, mas tem valor preditivo negativo baixo. O diagnóstico definitivo requer laparoscopia. A sintomatologia nem sempre prevê a extensão da endometriose. A prevalência é menor em mulheres negras e hispânicas em comparação com as brancas e asiáticas. *Outras causas secundárias* de dismenorreia incluem a adenomiose, uma condição causada pela presença de glândulas endometriais ectópicas e estroma no interior do miométrio. A estenose cervical pode resultar de traumatismo, infecção ou cirurgia.

TRATAMENTO DISMENORREIA

A aplicação local de calor, ingestão de laticínios na dieta, uso das vitaminas B_1, B_6 e E, bem como óleo de peixe, acupuntura, ioga e exercícios apresentam algum benefício para o tratamento da dismenorreia. Os estudos com vitamina D_3 ainda não são adequados para fornecer uma recomendação. Entretanto, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são o tratamento mais efetivo, fornecendo > 80% de taxas contínuas de resposta. Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, ácido mefenâmico e nimesulida são superiores ao placebo. O tratamento deve ser iniciado 1 dia antes da menstruação esperada e em geral continuado por 2-3 dias. Os contraceptivos orais também reduzem os sintomas de dismenorreia. O uso de tocolíticos, inibidores da fosfodiesterase e de magnésio foi sugerido, mas não há dados suficientes para recomendá-los. A falha da resposta aos AINEs e/ou aos contraceptivos orais é sugestiva de distúrbio pélvico, como a endometriose, devendo a laparoscopia diagnóstica ser considerada para guiar o tratamento posterior.

SEÇÃO 9

ALTERAÇÕES CUTÂNEAS

70

Abordagem ao paciente com doença de pele

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

No exame da pele, o desafio reside em distinguir entre o normal e o anormal, entre achados significativos e triviais, bem como em integrar sinais e sintomas pertinentes em um diagnóstico diferencial apropriado. O fato de que o maior órgão do corpo é visível traz ao médico vantagens e desvantagens. É vantajoso porque não são necessários instrumentos especiais e pode-se fazer a biópsia da pele com pouca morbidade. No entanto, um observador casual pode ser enganado por diversos estímulos ou desprezar sinais sutis, porém importantes, de doença cutânea ou sistêmica. Por exemplo, às vezes pode ser difícil reconhecer as diferenças mínimas de cor e forma que possibilitam distinguir um melanoma maligno **(Fig. 70.1)** de um nevo nevomelanocítico benigno **(Fig. 70.2)**. Vários termos descritivos foram desenvolvidos para caracterizar as lesões cutâneas **(Quadros 70.1, 70.2 e 70.3; Fig. 70.3)**, ajudando em sua interpretação e na formulação de um diagnóstico diferencial **(Quadro 70.4)**. Por exemplo, o achado de pápulas descamativas (presentes em pacientes com psoríase ou dermatite atópica) coloca o paciente em uma categoria diagnóstica diferente da de outro paciente com pápulas hemorrágicas, que podem indicar vasculite ou sepse (**Figs. 70.4 e 70.5**, respectivamente). Também é importante diferenciar lesões primárias de alterações secundárias da pele. Se o médico se detiver em erosões lineares sobre uma área de eritema e descamação, poderá supor erroneamente que a erosão é a lesão primária, e que a vermelhidão e a descamação são secundárias, embora a interpretação correta fosse que o paciente tem uma dermatite eczematosa pruriginosa com erosões provocadas pelo ato de coçar.

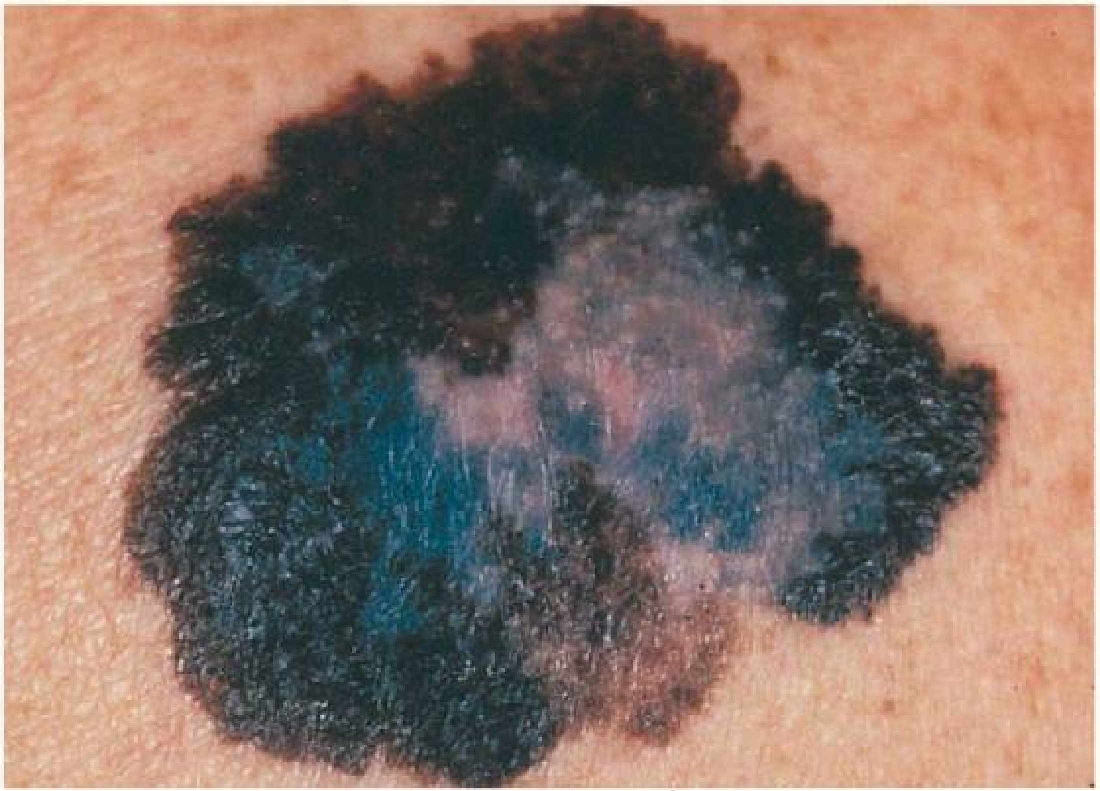

FIGURA 70.1 **Melanoma superficial extensivo.** É o tipo mais comum de melanoma. Em geral, tais lesões demonstram assimetria, margens irregulares, variedade de cor (preto, azul, marrom, rosa e branco), diâmetro > 6 mm e uma história de alterações (p. ex., aumento de tamanho ou desenvolvimento de sintomas associados, como prurido ou dor).

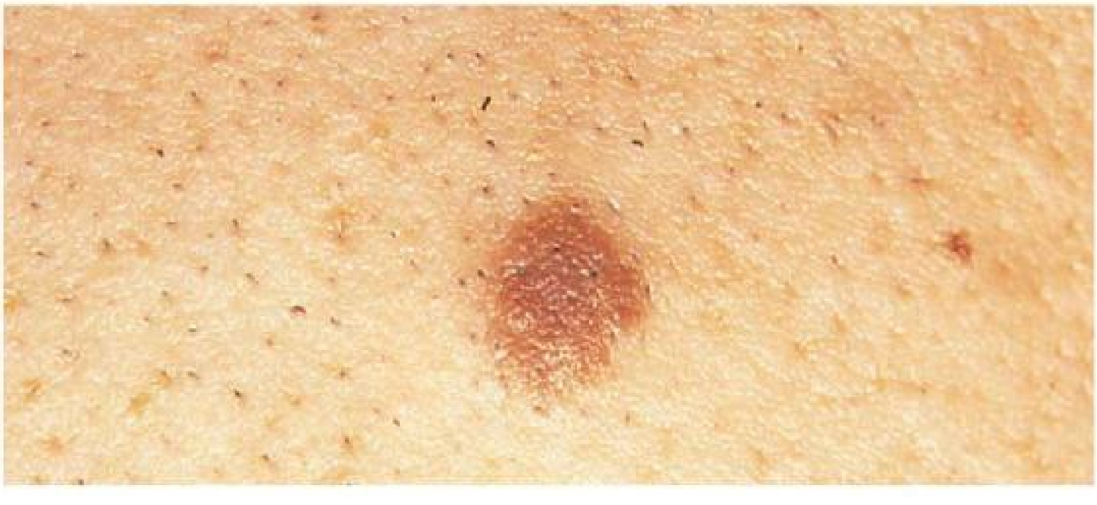

FIGURA 70.2 **Nevo nevomelanocítico.** Os nevos são proliferações benignas de células névicas caracterizados por máculas ou pápulas hiperpigmentadas de forma regular e de cor uniforme.

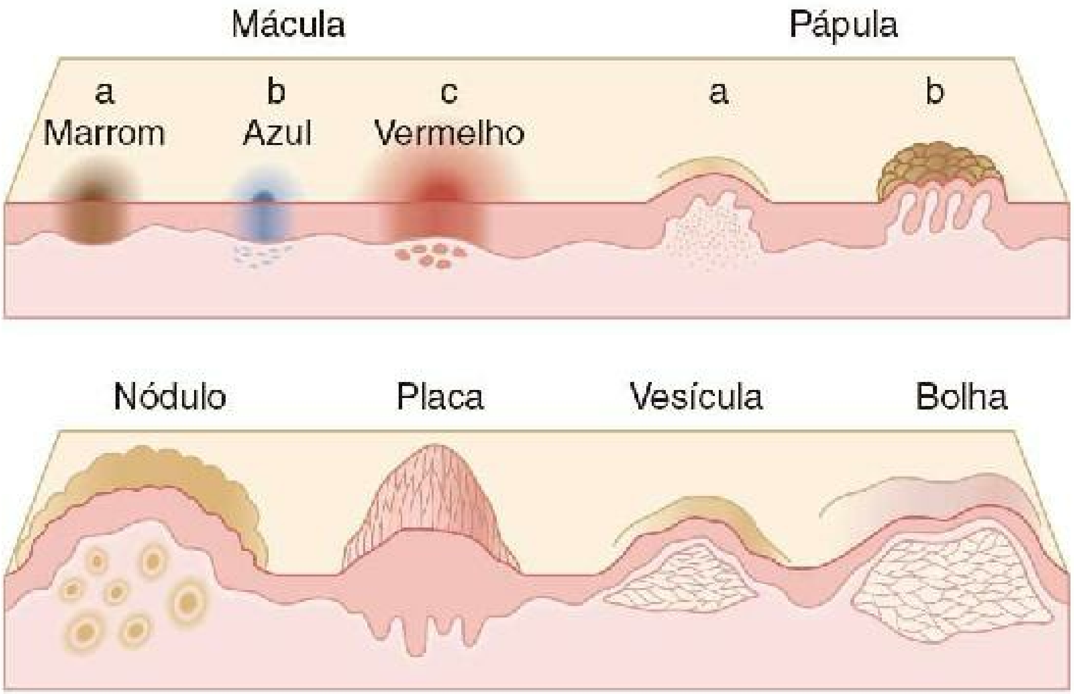

FIGURA 70.3 Representação esquemática de várias lesões cutâneas primárias comuns (ver Quadro 70.1).

QUADRO 70.1 DESCRIÇÃO DAS LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS

Mácula: lesão plana com alteração da cor, de diâmetro < 2 cm, sem elevação acima da superfície da pele circundante. Uma efélide ou "sarda" é o protótipo de uma mácula pigmentada.

Placa maculosa: lesão plana grande (> 2 cm) com cor diferente da pele circundante. Difere da mácula apenas pelo tamanho.

Pápula: lesão sólida pequena, de diâmetro < 0,5 cm, elevada acima da superfície da pele circundante e, portanto, palpável (p. ex., um comedão fechado ou aberto na acne).

Nódulo: lesão firme grande (0,5-5 cm) elevada acima da superfície da pele circundante. Difere de uma pápula apenas pelo tamanho (p. ex., um nevo nevomelanocítico dérmico grande).

Tumor: crescimento sólido e elevado, de diâmetro > 5 cm.

Placa: lesão grande (> 1 cm) elevada, achatada; as margens podem ser nítidas (p. ex., na psoríase) ou se confundir gradualmente com a pele circundante (p. ex., na dermatite eczematosa).

Vesícula: lesão pequena cheia de líquido, com diâmetro < 0,5 cm, elevada acima do plano da pele circundante. O líquido em geral é visível e as lesões são translúcidas (p. ex., vesículas na dermatite de contato alérgica causada por *Toxicodendron* [hera venenosa]).

Pústula: uma vesícula cheia de leucócitos. Nota: A presença de pústulas não significa necessariamente a existência de uma infecção.

Bolha: lesão elevada cheia de líquido, em geral translúcida, com diâmetro > 0,5 cm.

Lesão urticada: pápula ou placa eritematosa e edematosa elevada, em geral representando vasodilatação e vasopermeabilidade de curta duração.

Telangiectasia: vaso sanguíneo superficial dilatado.

QUADRO 70.2 DESCRIÇÃO DAS LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS

Liquenificação: espessamento característico da pele, com acentuação intensa dos sulcos cutâneos.

Descamação: acúmulo excessivo de estrato córneo.

Crosta: exsudato seco de líquidos corporais que pode ser amarelo (i.e., crosta serosa) ou vermelho (i.e., crosta hemorrágica).

Erosão: perda da epiderme sem perda associada da derme.

Úlcera: perda da epiderme e de pelo menos parte da derme subjacente.

Escoriação: erosões angulares lineares que podem estar cobertas por crostas e são causadas pelo ato de coçar.

Atrofia: perda adquirida de substância. Na pele, pode surgir como uma depressão com a epiderme intacta (i.e., perda de tecido dérmico ou subcutâneo) ou em locais de lesões enrugadas, brilhantes, delicadas (i.e., atrofia epidérmica).

Cicatriz: alteração da pele, secundária a traumatismo ou inflamação. Os locais podem ficar eritematosos e hipopigmentados ou hiperpigmentados, dependendo da idade ou característica da lesão. Em áreas pilosas, podem se caracterizar por destruição dos folículos pilosos.

QUADRO 70.3 TERMOS DERMATOLÓGICOS COMUNS

Alopecia: perda parcial ou completa de pelos.

Anular: em forma de anel.

Cisto: lesão encapsulada elevada, mole, preenchida com conteúdo semissólido ou líquido.

Herpetiforme: em configuração agrupada.

Erupção liquenoide: lesões poligonais, violáceas a purpúricas, que lembram as observadas no líquen plano.

Milia**:** pápulas brancas pequenas e firmes, cheias de ceratina.

Erupção morbiliforme: pequenas máculas e/ou pápulas eritematosas generalizadas que lembram as lesões vistas no sarampo.

Numular: em forma de moeda.

Poiquilodermia: pele que exibe pigmentação variegada, atrofia e telangiectasias.

Lesões policíclicas: configuração de lesões cutâneas formadas a partir de anéis coalescentes ou incompletos.

Prurido: sensação que desencadeia a vontade de coçar. Em geral é o sintoma predominante das doenças cutâneas inflamatórias (p. ex., dermatite atópica, dermatite de contato alérgica); também é comumente associado à xerose e à pele envelhecida. Condições sistêmicas que podem estar associadas ao prurido incluem doença renal crônica, colestase, gravidez, doença da tireoide, policitemia vera e parasitose fictícia.

QUADRO 70.4 CONDIÇÕES DERMATOLÓGICAS COMUNS SELECIONADAS

Diagnóstico	Distribuição comum	Morfologia habitual	Diagnóstico	Distribuição comum	Morfologia habitual
Acne vulgar	Face, parte superior do dorso, tórax	Comedões abertos e fechados, pápulas eritematosas, pústulas, cistos	Ceratose seborreica	Tronco, face	Placas marrons com descamação aderente, gordurosa; aspecto "pegajoso"
Rosácea	Rubor nas bochechas, no nariz, na fronte e no queixo	Eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas	Foliculite	Qualquer área pilosa	Pústulas foliculares
			Impetigo	Qualquer localização	Pápulas, vesículas, pústulas, em

					geral com crostas cor de mel
Dermatite seborreica	Couro cabeludo, sobrancelhas, áreas perinasais	Eritema com descamação untuosa amarelo-acastanhada	Herpes simples	Lábios, genitália	Vesículas agrupadas que progridem para erosões crostosas
Dermatite atópica	Fossas antecubital e poplítea; pode ser disseminada	Manchas e placas de eritema, descamação e liquenificação; prurido	Herpes-zóster	Dermatômica, em geral no tronco, mas pode ocorrer em qualquer lugar	Vesículas limitadas a um dermátomo (frequentemente doloroso)
Dermatite por estase	Tornozelos, pernas sobre maléolo medial	Manchas eritematosas e descamação sobre uma base hiperpigmentada associada a sinais de insuficiência venosa	Varicela	Face, tronco, poupa relativamente os membros	As lesões surgem em grupos e progridem rapidamente de máculas eritematosas para pápulas a vesículas até pústulas e crostas
Eczema disidrótico	Palmas das mãos, plantas dos pés, face lateral dos dedos e artelhos	Vesículas profundas	Pitiríase rósea	Tronco (padrão em árvore de Natal); placa precursora seguida por múltiplas lesões menores	Manchas eritematosas simétricas com um colarete de descamação
Dermatite de contato alérgica	Qualquer localização	Eritema localizado, vesículas, descamação e prurido (p. ex., dedos, lobos das orelhas – níquel; região dorsal do pé – sapato; superfícies expostas – hera venenosa)	Pitiríase versicolor	Tórax, costas, abdome, parte proximal dos membros	Máculas descamativas hiper ou hipopigmentadas
Psoríase	Cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região inferior do dorso, unhas (pode ser generalizada)	Pápulas e placas cobertas com descamação prateada; unhas com depressões	Candidíase	Virilha, pregas inframamárias, vagina, cavidade oral	Áreas maceradas eritematosas com pústulas satélites; placas brancas friáveis nas mucosas
Líquen plano	Punhos, tornozelos, boca (pode ser disseminado)	Pápulas e placas violáceas achatadas	Dermatofitose	Pés, virilha, barba ou couro cabeludo	Varia conforme o local (p. ex., tinha do corpo – placa

					descamativa anular)
Ceratose pilar	Superfícies extensoras dos braços e coxas, nádegas	Pápulas foliculares ceratóticas com eritema circundante	Escabiose	Virilha, axilas, entre os dedos e artelhos, sob as mamas	Pápulas escoriadas, sulcos, prurido
Melasma	Fronte, bochechas, têmporas, lábio superior	Manchas com tonalidades do marrom	Picadas de insetos	Qualquer localização	Pápulas eritematosas com pontos centrais
Vitiligo	Periorificial, tronco, superfícies extensoras dos membros, área flexora dos punhos, axilas	Máculas brancas como giz	Angioma cereja	Tronco	Pápulas vermelhas cheias de sangue
			Queloide	Qualquer localização (local de lesão prévia)	Tumor firme, rosado, purpúrico ou marrom
			Dermatofibroma	Qualquer localização	Nódulo firme e vermelho a marrom que apresenta uma depressão da pele sobrejacente à compressão lateral
Ceratose actínica	Áreas expostas ao sol	Mácula ou pápula cor de pele ou vermelho-acastanhada com descamação seca, áspera e aderente	Acrocórdons (apêndices cutâneos)	Virilha, axila, pescoço	Pápulas cor de pele
Carcinoma basocelular	Face	Pápula com bordas telangiectásicas peroladas na pele lesada pelo sol	Urticária	Qualquer localização	Vergões, às vezes com rubor circundante; prurido
Carcinoma espinocelular	Face, especialmente lábio inferior, orelhas	Lesões endurecidas e possivelmente hiperceratóticas, em geral mostrando ulceração e/ou crostas	Dermatose acantolítica transitória	Tronco, especialmente a parte anterior do tórax	Pápulas eritematosas
			Xerose	Extremidades extensoras, em especial as pernas	Placas descamativas eritematosas secas; prurido

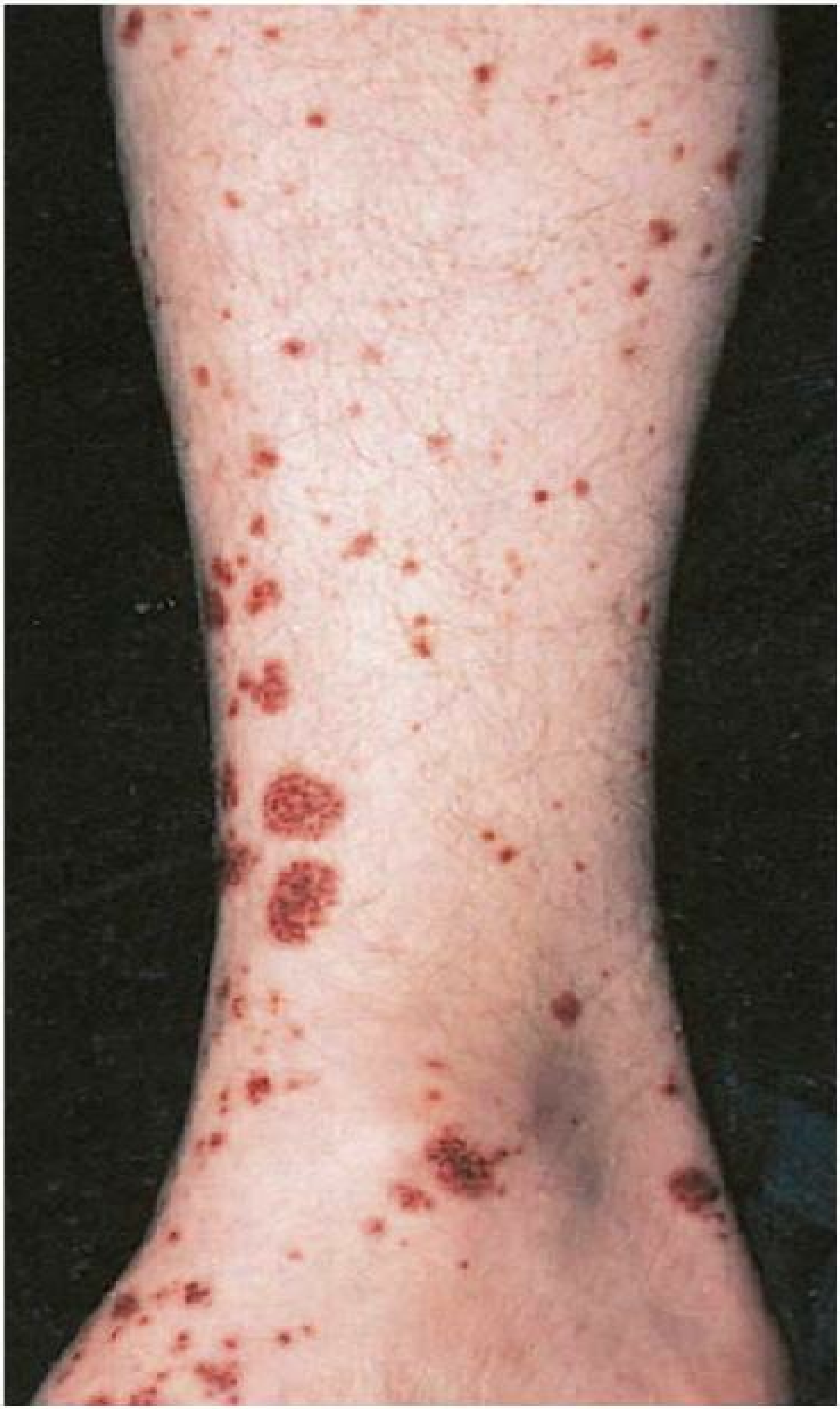

FIGURA 70.4 Vasculite necrosante. Pápulas purpúricas palpáveis nas pernas são observadas neste paciente com vasculite cutânea de pequeno vaso. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

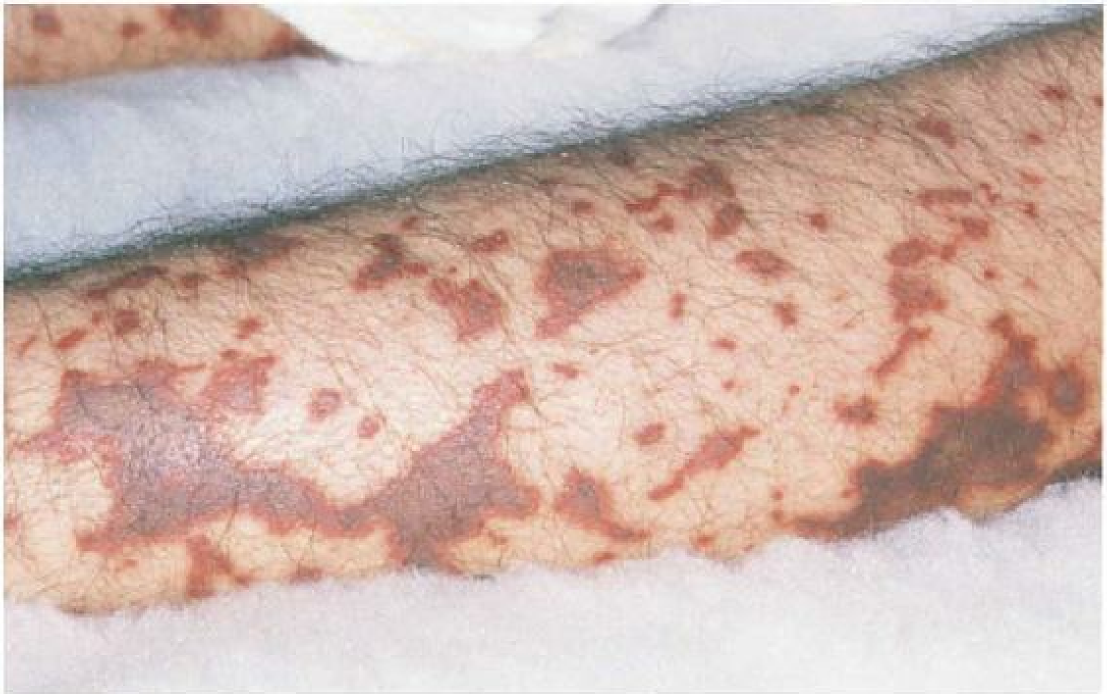

FIGURA 70.5 Meningococemia. Exemplo de meningococemia fulminante com manchas purpúricas angulares extensas. *(Cortesia de Stephen E. Gellis, MD; com autorização.)*

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Muitas doenças da pele são diagnosticáveis pelo seu aspecto clínico macroscópico, mas, às vezes, procedimentos diagnósticos relativamente simples fornecem informações valiosas. Na maioria dos casos, eles podem ser feitos à beira do leito, com equipamento mínimo.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbio cutâneo

No exame da pele, em geral é aconselhável avaliar o paciente antes de se obter uma anamnese detalhada. Assim, certamente toda a superfície cutânea será avaliada, e os achados objetivos poderão ser integrados com dados relevantes da anamnese. É preciso observar e considerar quatro características básicas de qualquer lesão cutânea durante o exame físico: a *distribuição* da erupção, o(s) *tipo(s)* de lesão primária e secundária, a *forma* das lesões individuais e a *conformação* das lesões.

Um exame cutâneo ideal inclui a avaliação da pele, dos pelos e das unhas, bem como das mucosas da boca, dos olhos, do nariz, da nasofaringe e da região anogenital. No exame inicial, é importante despir o paciente o máximo possível, o que diminui as chances de que lesões isoladas importantes não sejam vistas e permite avaliar acuradamente a distribuição da erupção. Deve-se primeiro observar o paciente de uma distância de cerca de 1,5-2 metros para poder avaliar o aspecto geral da pele e a distribuição das lesões. De fato, a distribuição das lesões costuma ter correlação estreita com o diagnóstico **(Fig. 70.6)**. Por exemplo, é mais provável que um paciente hospitalizado com um exantema eritematoso generalizado tenha uma farmacodermia do que outro com erupção semelhante, porém limitada às áreas da face expostas ao sol. Depois de estabelecida a distribuição das lesões, é preciso determinar a natureza da lesão primária. Assim, quando há lesões nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo, as causas mais prováveis, com base apenas na distribuição, são psoríase ou dermatite herpetiforme (**Figs. 70.7 e 70.8**, respectivamente). A lesão primária da psoríase é uma pápula descamativa que, após breve intervalo, forma pápulas eritematosas recobertas por uma escama branca, enquanto a da dermatite herpetiforme é uma pápula urticariforme que rapidamente se transforma em uma pequena vesícula. Desse modo, a identificação da lesão primária leva o médico ao diagnóstico correto. Alterações secundárias da pele podem ser bastante úteis. Por exemplo, descamação representa excesso de epiderme, ao passo que crostas são decorrentes da descontinuidade da camada de células epiteliais. A palpação da pele pode dar informações sobre as características de uma erupção. Por exemplo, pápulas vermelhas nos membros inferiores que empalidecem à compressão podem ser manifestação de diferentes doenças, mas pápulas vermelhas hemorrágicas que não empalidecem quando pressionadas indicam púrpura palpável, típica de vasculite necrosante **(Fig. 70.4)**.

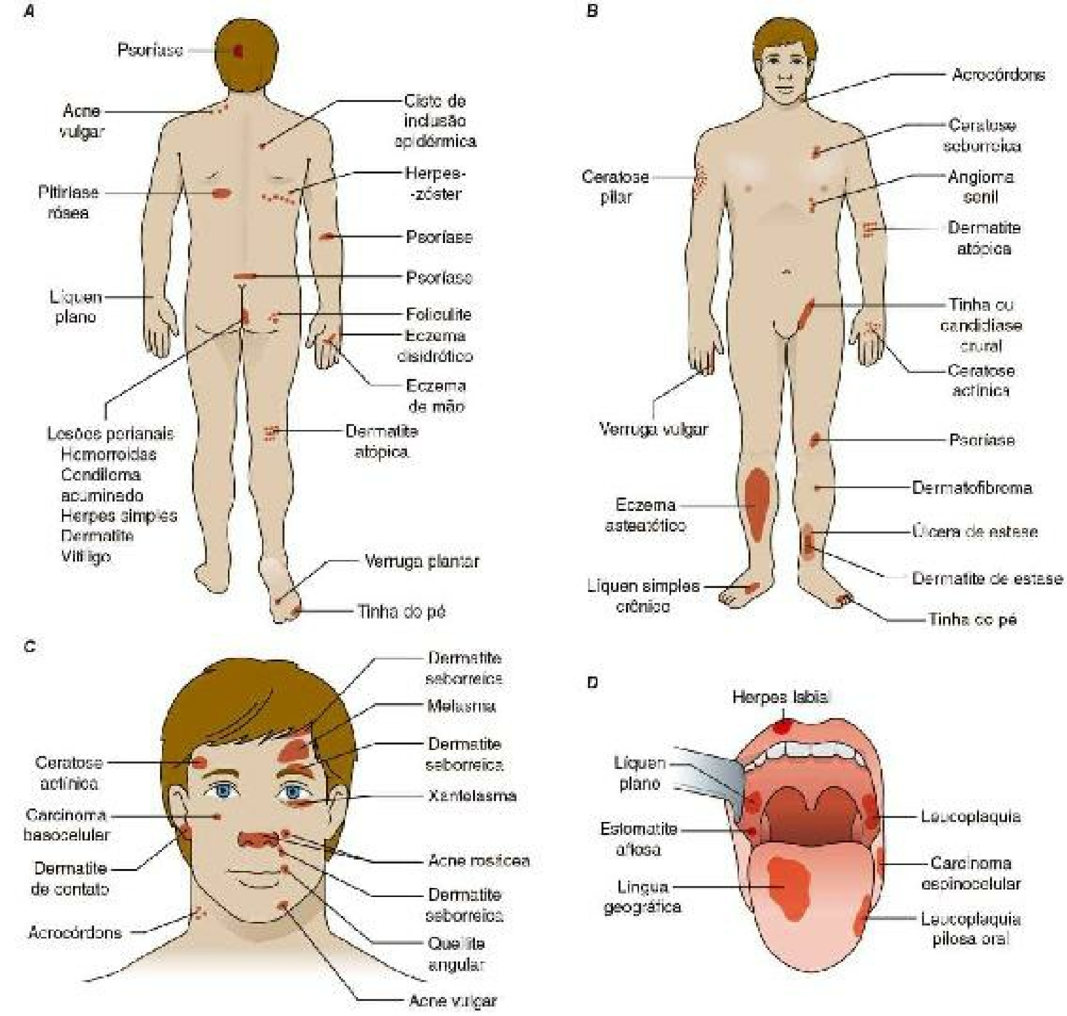
A
Psoríase
Acne vulgar
Pitiríase rósea
Líquen plano
Lesões perianais
Hemorroidas
Condiloma acuminado
Herpes simples
Dermatite
Vitiligo
Cisto de inclusão epidérmica
Herpes-zóster
Psoríase
Psoríase
Foliculite
Eczema disidrótico
Eczema de mão
Dermatite atópica
Verruga plantar
Tinha do pé
B
Acrocórdons
Ceratose seborreica
Ceratose pilar
Angioma senil
Dermatite atópica
Tinha ou candidíase crural
Ceratose actínica
Verruga vulgar
Psoríase
Dermatofibroma
Eczema asteatótico
Úlcera de estase
Dermatite de estase
Líquen simples crônico
Tinha do pé
C
Dermatite seborreica
Melasma
Ceratose actínica
Dermatite seborreica
Xantelasma
Carcinoma basocelular
Acne rosácea
Dermatite de contato
Dermatite seborreica
Acrocórdons
Queilite angular
Acne vulgar
D
Herpes labial
Líquen plano
Estomatite aftosa
Leucoplaquia
Língua geográfica
Carcinoma espinocelular
Leucoplaquia pilosa oral

FIGURA 70.6 Distribuição das doenças e lesões dermatológicas mais comuns.

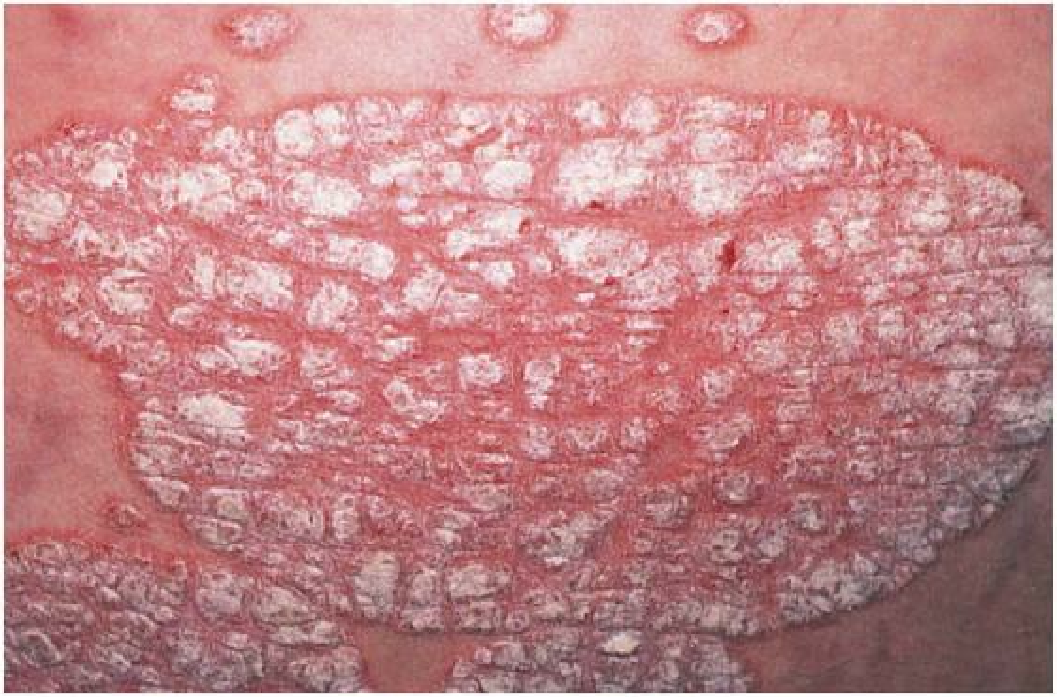

FIGURA 70.7 Psoríase. Doença cutânea papulodescamativa que se caracteriza por

pápulas e placas eritematosas pequenas e grandes com descamação prateada sobrejacente aderente.

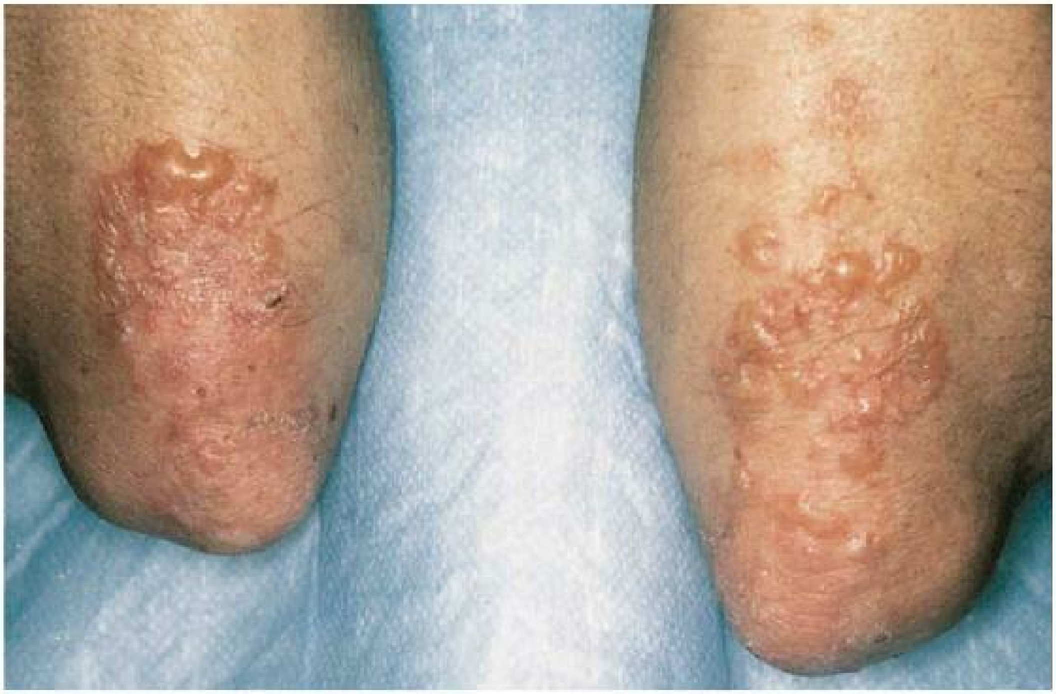

FIGURA 70.8 Dermatite herpetiforme. Distúrbio que se caracteriza por papulovesículas pruriginosas agrupadas nos cotovelos, joelhos, nádegas e na parte posterior do couro cabeludo. As vesículas em geral ficam escoriadas devido ao prurido associado.

A forma das lesões é outra característica relevante. Pápulas e placas planas, arredondadas e eritematosas são comuns em muitas doenças cutâneas. Porém, lesões em forma de alvo que consistem em parte de placas eritematosas são específicas de eritema multiforme **(Fig. 70.9)**. Também pode ser importante a disposição das lesões individuais. Pápulas eritematosas e vesículas podem ocorrer em muitas condições, mas seu arranjo em certa disposição linear sugere uma etiologia externa, como a dermatite de contato alérgica **(Fig. 70.10)** ou a dermatite por irritante primário. Já as lesões com distribuição generalizada são comuns e sugerem uma etiologia sistêmica.

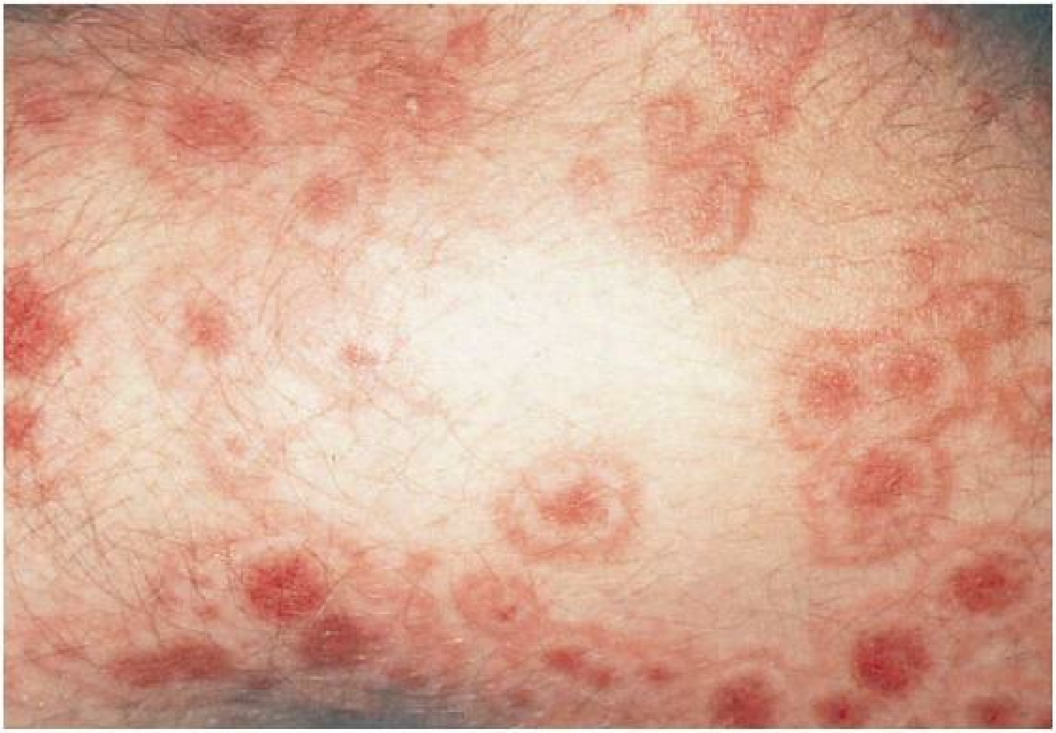

FIGURA 70.9 **Eritema multiforme.** Erupção que se caracteriza por múltiplas placas eritematosas com morfologia em alvo ou em íris. Em geral representa uma reação de hipersensibilidade a fármacos (p. ex., sulfonamidas) ou a infecções (p. ex., HSV). *(Cortesia de Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

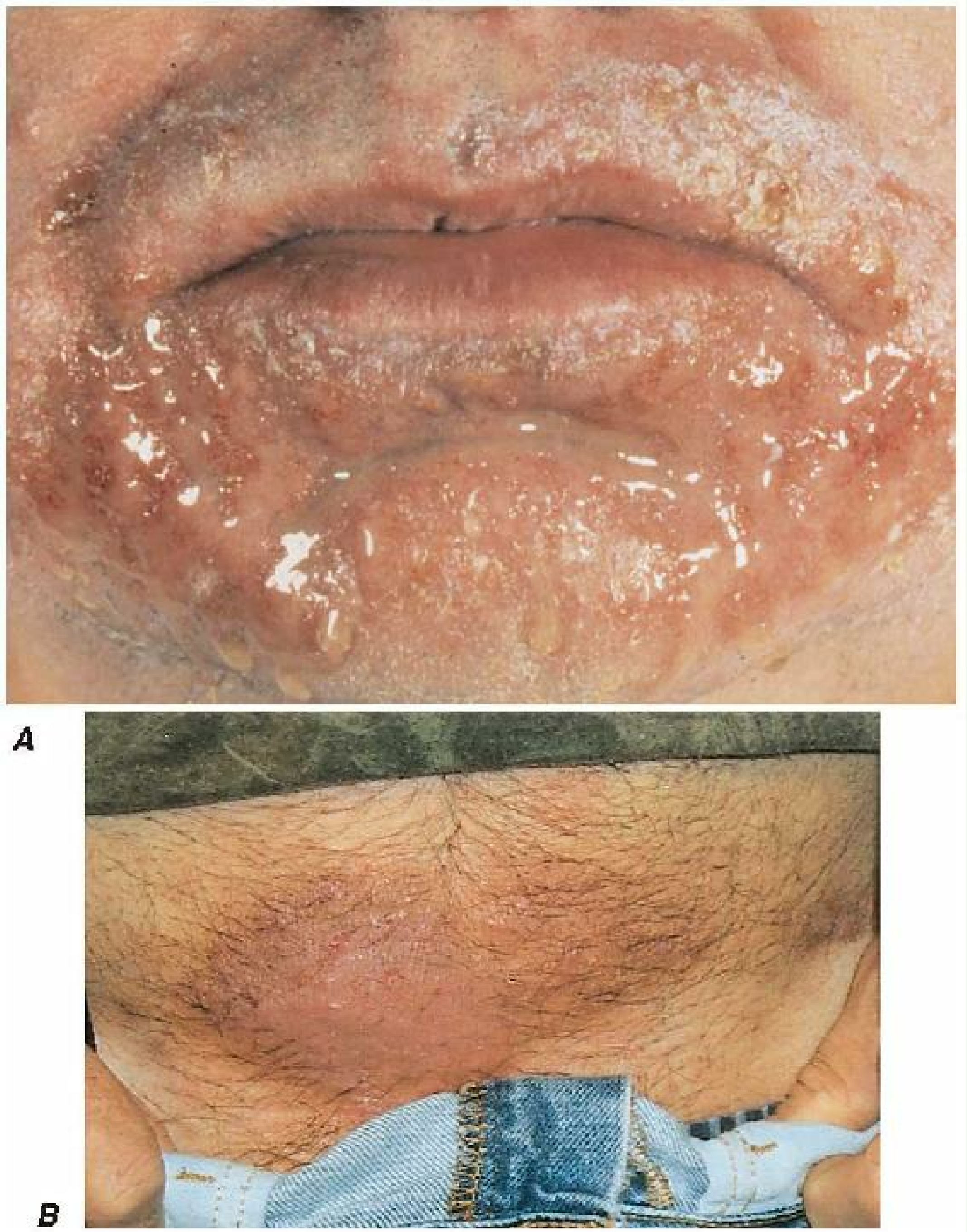

FIGURA 70.10 Dermatite de contato alérgica (DCA). ***A.*** Exemplo de DCA em sua fase aguda, com placas eczematosas úmidas bem demarcadas em distribuição perioral. ***B.*** DCA em sua fase crônica com uma placa eritematosa, liquenificada e exsudativa na pele sob exposição crônica ao níquel de uma fivela de metal. *(B, cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

Como em outros ramos da medicina, deve-se obter a anamnese completa com ênfase nas seguintes características:

1. Evolução das lesões
    a. Local de início

    b. Modo de progressão ou de disseminação da erupção
    c. Duração
    d. Períodos de resolução ou melhora das erupções crônicas
2. Sintomas associados à erupção
    a. Prurido, queimação, dor, dormência
    b. Fatores que aliviam os sintomas, se existirem
    c. Hora do dia em que os sintomas são mais intensos
3. Medicações em uso atual ou recente (com ou sem prescrição)
4. Sintomas sistêmicos associados (p. ex., mal-estar, febre, artralgias)
5. Doenças atuais ou pregressas
6. História de alergias
7. Presença de fotossensibilidade
8. Revisão de sistemas
9. Antecedentes familiares (de muita importância nos pacientes com melanoma, atopia, psoríase ou acne)
10. Anamnese social, sexual ou histórico de viagens

Biópsia de pele A biópsia de pele consiste em uma pequena cirurgia. Porém, é importante biopsiar uma lesão que tenha a máxima probabilidade de render achados diagnósticos, decisão que exige conhecimento das doenças cutâneas e reconhecimento das estruturas anatômicas superficiais de determinadas áreas do corpo. Para tanto, anestesia-se uma pequena área de pele com lidocaína a 1%, com ou sem epinefrina. Um fragmento da pele lesada pode ser obtido com bisturi por excisão ou pela técnica de "*shaving*"[1] ou pela biópsia com "*punch*". No último caso, pressiona-se um biótomo contra a superfície da pele, aplicando pressão para baixo e girando até atingir o tecido subcutâneo. Em seguida, levanta-se o fragmento circular com uma pinça e corta-se o fundo com tesoura do tipo íris. A necessidade ou não de sutura no local da biópsia depende do tamanho e da localização.

Preparação de KOH Faz-se a preparação com hidróxido de potássio (KOH) em lesões descamativas quando se suspeita de etiologia fúngica. A borda da lesão é delicadamente raspada com um bisturi de lâmina 15. A escama removida é colocada em uma lâmina de microscopia e tratada com 1 ou 2 gotas de solução de KOH a 10-20%. O KOH dissolve a ceratina e facilita a visualização de elementos fúngicos. Um rápido aquecimento da lâmina acelera a dissolução da ceratina. Ao examinar a preparação ao microscópio, é mais fácil ver as hifas refringentes com baixa intensidade de luz e com o condensador rebaixado. Pode-se usar essa técnica para identificar hifas nas dermatofitoses, pseudo-hifas e brotamentos de leveduras nas infecções por *Candida*, bem como as formas de leveduras semelhantes a "espaguete com almôndegas" na pitiríase versicolor. Pode-se usar a mesma técnica de coleta na obtenção de escamas para cultura de determinados patógenos.

Esfregaço de Tzanck É uma técnica citológica usada com mais frequência no diagnóstico de infecções por herpes-vírus (herpes-vírus simples [HSV] ou vírus varicela-zóster [VZV]) **(ver Figs. 217.1 e 217.3)**. Retira-se o teto de uma vesícula incipiente, não de uma pústula nem de lesão crostosa, e raspa-se suavemente a base da lesão com uma lâmina de bisturi. Coloca-se o material sobre lâmina de vidro, seca-se ao ar e cora-se pelo método de Giemsa ou Wright. Células epiteliais gigantes multinucleadas sugerem a presença de HSV ou VZV, mas é preciso identificar o vírus específico por meio de cultura ou testes de microscopia com imunofluorescência ou genéticos.

Diascopia Técnica concebida para avaliar se uma lesão de pele empalidece à compressão. Permite determinar, por exemplo, se uma lesão vermelha é hemorrágica ou está apenas cheia de sangue. A urticária **(Fig. 70.11)**, por exemplo, empalidece quando pressionada, o que não ocorre com uma lesão purpúrica causada por vasculite necrosante **(Fig. 70.4)**. A diascopia é feita pressionando-se uma lâmina de microscópio ou lente de aumento contra uma lesão e observando-se o quanto ela empalidece. Os granulomas têm muitas vezes um aspecto opaco a transparente, róseo-amarronzado de “geleia de maçã” à diascopia.

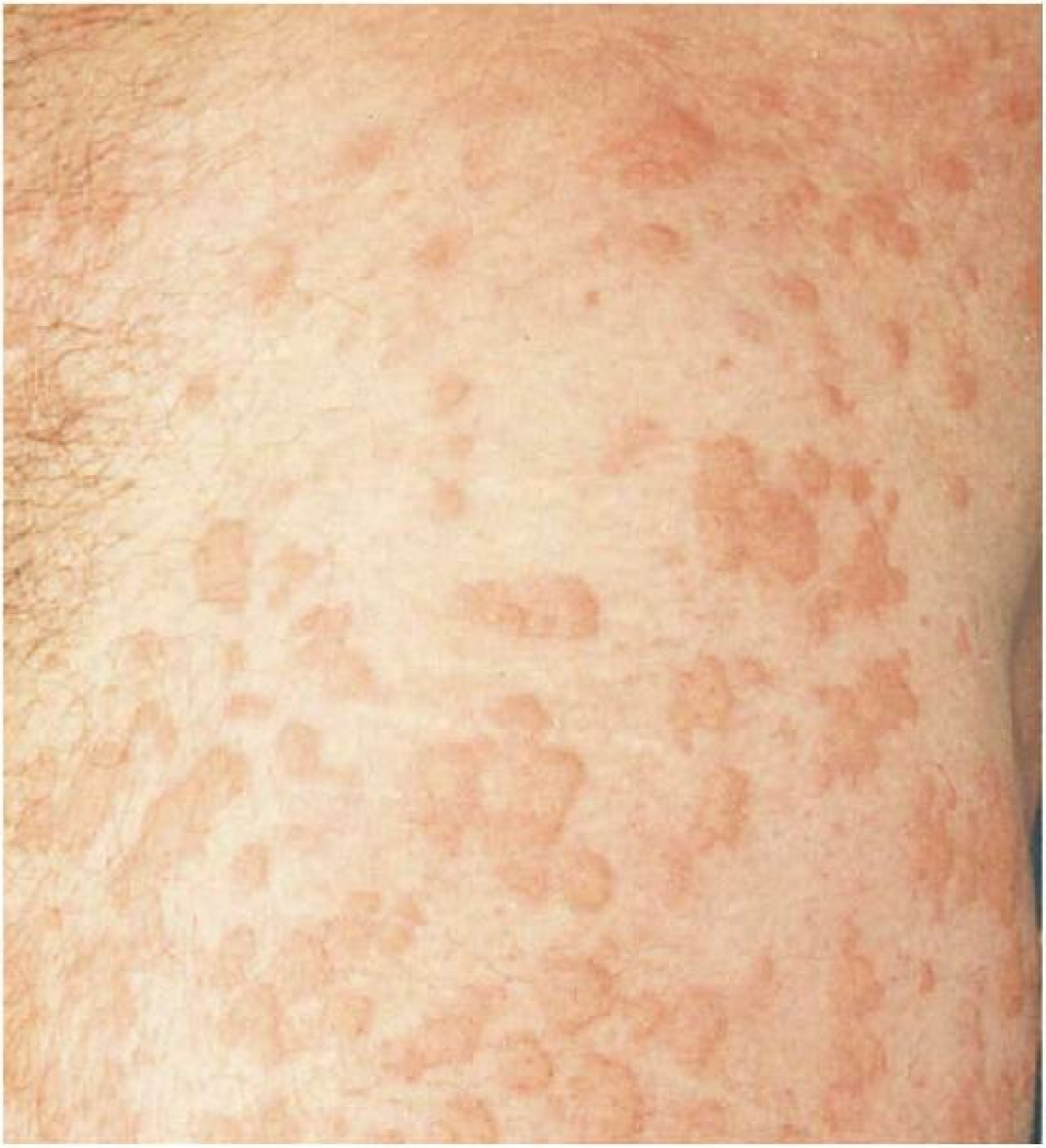

FIGURA 70.11 Urticária. Pápulas e placas eritematosas, edematosas, distintas e confluentes são características dessa erupção urticariforme.

Lâmpada de Wood Produz luz ultravioleta de 360 nm (ou "luz negra"), que pode ser usada na avaliação de determinadas doenças cutâneas. Uma lâmpada de Wood fará, por exemplo, o eritrasma (infecção intertriginosa superficial causada por *Corynebacterium minutissimum*) adquirir uma cor vermelho-coral típica, e as ulcerações colonizadas por *Pseudomonas* tornarem-se azul-claras. A tinha do couro cabeludo, causada por certos dermatófitos, como *Microsporum canis* ou *M. audouinii*, apresenta fluorescência amarela. Lesões pigmentadas da epiderme, como as sardas, acentuam-se, e os pigmentos dérmicos, como os da hiperpigmentação pós-inflamatória, desaparecem sob a lâmpada de Wood. O vitiligo **(Fig. 70.12)** fica totalmente branco sob a lâmpada de Wood, e muitas vezes são reveladas áreas de cujo acometimento não se suspeitava anteriormente. A lâmpada de Wood também pode ajudar na demonstração da pitiríase versicolor e no reconhecimento das manchas em folha de freixo (*ash leaf*) de pacientes com esclerose tuberosa.

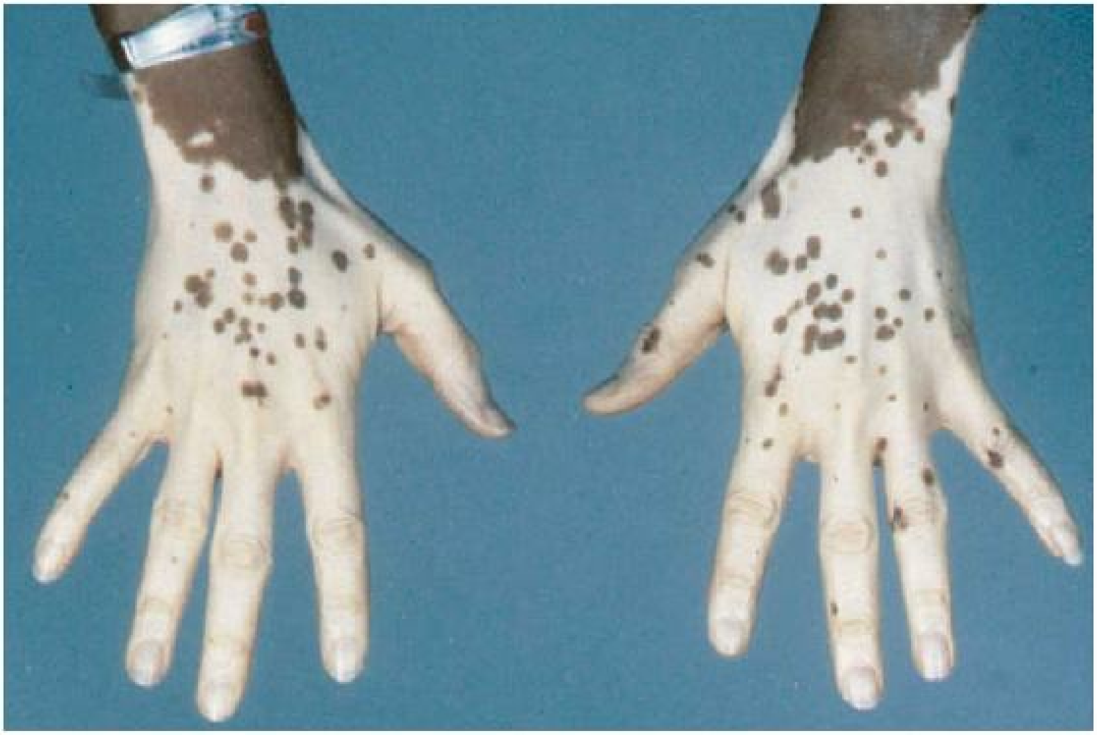

FIGURA 70.12 **Vitiligo.** As lesões características exibem distribuição acral e despigmentação acentuada como resultado da perda de melanócitos.

Testes de contato Foram criados para documentar hipersensibilidade a um antígeno específico. São feitos colocando-se uma bateria de alergênios suspeitos no dorso do paciente, sob curativos oclusivos, deixando-os em contato com a pele durante 48 horas. Em seguida, retiram-se os curativos e examina-se a região à procura de sinais de reações de hipersensibilidade tardia (p. ex., eritema, edema ou papulovesículas). Esse teste é mais confiável quando feito por médicos com treinamento específico em testes de contato, sendo muitas vezes útil na avaliação de pacientes com dermatite crônica.

---

[1] N. de R.T. A técnica de *shaving* consiste na obtenção de um fragmento de pele pelo corte com bisturi paralelamente ao nível da pele adjacente a uma lesão papulosa.

71

Eczema, psoríase, infecções cutâneas, acne e outras doenças de pele comuns

Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

ECZEMA E DERMATITE

Eczema é um tipo de dermatite, e esses termos são utilizados comumente como sinônimos (eczema atópico ou dermatite atópica [DA]). O eczema é um padrão de reação que se evidencia por manifestações clínicas variáveis e pelo achado histológico comum de *espongiose* (edema intercelular da epiderme). O eczema é a expressão final comum de alguns distúrbios, inclusive os que estão descritos nas seções subsequentes. As lesões primárias podem ser máculas eritematosas, pápulas e vesículas que podem coalescer formando placas. No eczema grave, pode haver a predominância de lesões secundárias por infecção ou escoriação, caracterizadas por exsudação e formação de crostas. Nos distúrbios eczematosos crônicos, a *liquenificação* (hipertrofia da pele e acentuação dos sulcos cutâneos normais) pode alterar o aspecto característico do eczema.

DERMATITE ATÓPICA

A DA é a expressão cutânea do estado atópico, que se caracteriza por história familiar de asma, rinite alérgica ou eczema. A prevalência da DA tem aumentado no mundo todo. O **Quadro 71.1** relaciona algumas de suas manifestações clínicas.

QUADRO 71.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DERMATITE ATÓPICA

1. Prurido e escarificação
2. Evolução marcada por exacerbações e remissões
3. Lesões típicas da dermatite eczematosa
4. História pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica, alergias alimentares ou eczema)
5. Evolução clínica durando > 6 semanas
6. Liquenificação da pele

A etiologia da DA está apenas parcialmente definida, mas há uma predisposição genética inequívoca. Quando os dois pais têm DA, > 80% dos filhos apresentam manifestações da doença. Se apenas um dos pais for acometido, a prevalência diminui a pouco mais de 50%. Um defeito característico na DA que contribui para a fisiopatologia é um problema na barreira epidérmica. Em muitos pacientes com DA, uma mutação no gene que codifica a filagrina, uma proteína estrutural do estrato córneo, é responsável pela doença. Os pacientes com DA podem apresentar várias anormalidades da imunorregulação, como aumento na síntese da IgE, elevação dos níveis de IgE sérica e alterações das reações de hipersensibilidade retardada.

Em geral, a apresentação clínica varia de acordo com a idade. Metade dos pacientes com DA apresentam a doença no primeiro ano de vida, e 80%, até os 5 anos de idade. Por fim, cerca de 80% desenvolvem simultaneamente rinite alérgica e asma. O padrão típico dos lactentes caracteriza-se por placas inflamatórias exsudativas e placas crostosas na face, no pescoço e nas superfícies extensoras. O padrão observado na infância e na adolescência caracteriza-se por dermatite das dobras cutâneas, principalmente nas fossas antecubitais e poplíteas **(Fig. 71.1)**. A DA pode regredir espontaneamente, mas cerca de 40% dos pacientes que apresentaram a doença na infância têm dermatite também na idade adulta. A distribuição das lesões em adultos pode ser idêntica à da forma infantil. No entanto, é comum que os adultos tenham doença localizada, que se evidencia por eczema da mão ou líquen simples crônico (ver adiante). Nos pacientes com doença localizada, pode-se suspeitar de DA com base na história pessoal ou familiar típica ou na presença dos sinais cutâneos da DA, como palidez perioral, dobras extras de pele sob a pálpebra inferior (pregas de Dennie-Morgan), acentuação dos sulcos na pele palmar e aumento na incidência de infecções cutâneas, principalmente por *Staphylococcus aureus*. Independentemente das outras manifestações, o prurido é uma característica proeminente da DA em todas as faixas etárias e é exacerbado pelo ressecamento da pele. Muitas das anormalidades cutâneas detectadas nos pacientes acometidos, como a liquenificação, são secundárias aos atos de esfregar e coçar.

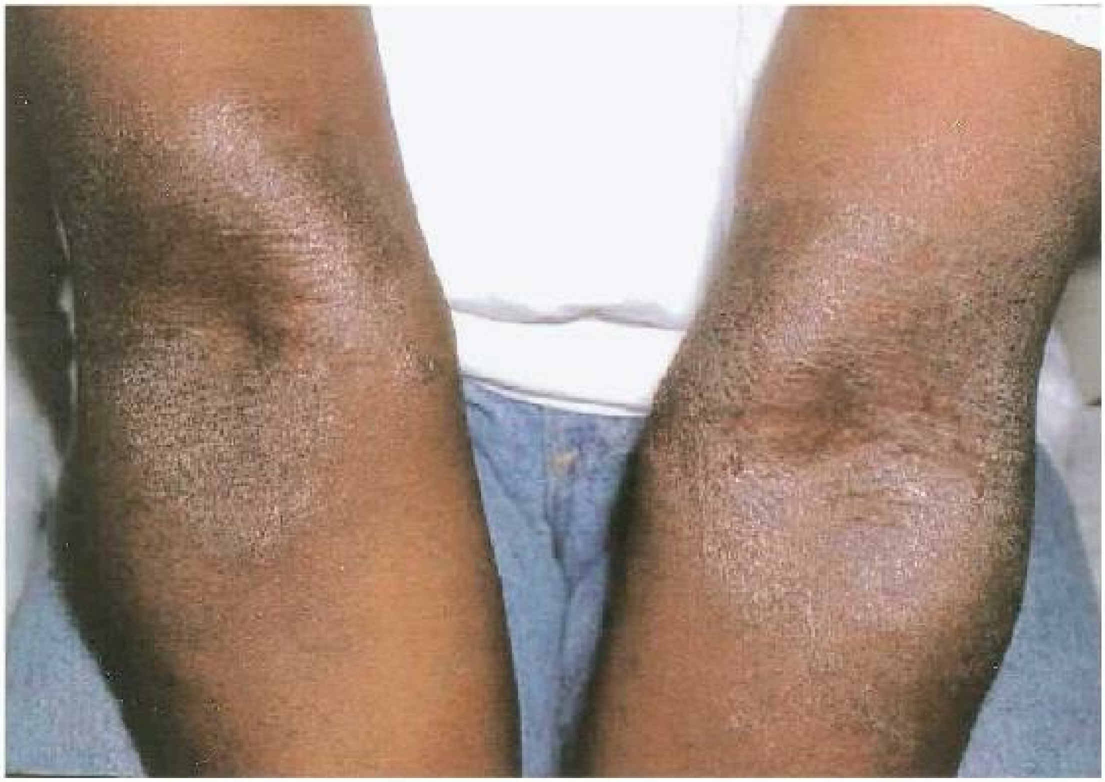

FIGURA 71.1 Dermatite atópica. Hiperpigmentação, liquenificação e descamação das fossas antecubitais desse paciente com dermatite atópica. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

TRATAMENTO DERMATITE ATÓPICA

O tratamento da DA deve consistir em evitar substâncias irritantes cutâneas, hidratação adequada com aplicação de emolientes, uso criterioso de anti-inflamatórios tópicos e tratamento imediato das infecções secundárias. Os pacientes devem ser orientados a não tomar mais que um banho por dia com água morna ou fria e a utilizar apenas sabonetes suaves. Imediatamente depois do banho, com a pele ainda úmida, aplica-se nas áreas de dermatite um anti-inflamatório tópico na forma de creme ou pomada; todas as outras áreas da pele devem ser lubrificadas com hidratante. Cerca de 30 gramas de um agente tópico são suficientes para cobrir toda a superfície corporal de um adulto médio.

Os glicocorticoides de potência baixa a média são utilizados na maioria dos regimes de tratamento da DA. A atrofia da pele e a possibilidade de absorção sistêmica são preocupações constantes, principalmente com os agentes mais potentes. Os glicocorticoides tópicos de baixa potência ou os anti-inflamatórios não esteroides devem ser preferidos para a aplicação na face e nas áreas intertriginosas com o objetivo de reduzir o risco de atrofia da pele. Hoje, existem dois anti-inflamatórios não esteroides disponíveis: a pomada de tacrolimo e o creme de pimecrolimo. Esses fármacos são macrolídeos imunossupressores aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso tópico na DA. Há relatos de eficácia mais ampla na literatura com o uso desses medicamentos. Esses agentes não causam atrofia cutânea nem suprimem o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal. Contudo, surgiram dúvidas quanto à possibilidade de que esses fármacos causarem linfomas nos pacientes tratados. Por essa razão, deve-se ter cuidado quando se considera a sua utilização. Hoje, esses fármacos também são mais caros que os glicocorticoides tópicos. Produtos para reparo da barreira, os quais tentam restaurar o problema na barreira epidérmica, também são agentes não esteroides e têm ganhado popularidade no tratamento da DA.

A infecção secundária da pele eczematosa pode causar exacerbação da DA. As lesões crostosas e exsudativas podem estar infectadas por *S. aureus*. Quando se suspeita de infecção secundária, as secreções das lesões eczematosas devem ser cultivadas, e os pacientes tratados com antibióticos ativos contra o *S. aureus*. A administração inicial das penicilinas resistentes à penicilinase ou das cefalosporinas é preferível. A dicloxacilina ou a cefalexina (250 mg, 4x/dia, durante 7-10 dias) geralmente é adequada para os adultos; entretanto a escolha do antibiótico deve ser orientada pelos resultados da cultura e pela resposta clínica. Mais de 50% das cepas de *S. aureus* isoladas hoje são resistentes à meticilina em algumas comunidades. As recomendações atuais para o tratamento das infecções causadas pelo *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (MRSA-AC) nos adultos incluem sulfametoxazol-trimetoprima (1 comprimido de dose dupla, 2x/dia), minociclina (100 mg, 2x/dia), doxiciclina (100 mg, 2x/dia) ou clindamicina (300-450 mg, 4x/dia). A duração do tratamento deve ser de 7-10 dias. A resistência indutível pode limitar a utilidade da clindamicina. Esse tipo de resistência pode ser detectado pelo teste de difusão em disco duplo, que deverá ser solicitado se a cepa isolada for resistente à eritromicina e sensível à clindamicina. Como medidas coadjuvantes, podem ser realizadas lavagens com soluções antibacterianas ou hipoclorito de sódio diluído (0,005%) e aplicação nasal intermitente de mupirocina.

O controle do prurido é essencial ao tratamento, pois a DA frequentemente é “uma coceira que produz erupção”. Os anti-histamínicos são mais comumente usados para controle do prurido. Difenidramina (25 mg, a cada 4-6 horas), hidroxizina (10-25 mg, a cada 6 horas) ou doxepina (10-25 mg ao deitar) são úteis principalmente por sua ação sedativa. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais altas desses fármacos, mas a sedação pode causar problemas. Os pacientes devem ser orientados quanto a dirigir ou operar máquinas pesadas depois de utilizarem esses fármacos. Quando usados ao deitar, os anti-histamínicos sedativos podem melhorar o sono do paciente. Embora sejam efetivos na urticária, os anti-histamínicos não sedativos e os bloqueadores H_2 seletivos são pouco eficazes na atenuação do prurido da DA.

O tratamento com glicocorticoides sistêmicos deve ser restrito às exacerbações graves que não tenham respondido ao tratamento local. No paciente com DA crônica, o tratamento com glicocorticoides geralmente limpa a pele, mas por pouco tempo, porque a interrupção do tratamento sempre é seguida de recidiva ou até agravação da dermatite. Nos pacientes refratários aos tratamentos convencionais, deve-se avaliar a realização dos testes de contato para excluir dermatite de contato alérgica (DCA). O papel dos alergênios dietéticos na DA é controvertido e existem poucas evidências de que eles sejam importantes, exceto na infância, quando uma porcentagem pequena dos pacientes com DA pode ser afetada pelos alergênios alimentares.

LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO

O líquen simples crônico pode representar o estágio final de vários distúrbios pruriginosos e eczematosos, inclusive da DA. Essa lesão consiste em placa(s) circunscrita(s) de pele liquenificada em consequência da esfregação ou escarificação repetidas. As áreas comumente afetadas são a região posterior do pescoço, o dorso do pé e os tornozelos. O tratamento do líquen simples crônico consiste em quebrar o ciclo de prurido e esfregação crônicos. Os glicocorticoides de alta potência são úteis na maioria casos, mas pode ser necessário aplicar glicocorticoides tópicos sob curativo oclusivo ou injeção intralesional de glicocorticoides nos casos refratários.

DERMATITE DE CONTATO

A dermatite de contato é um processo inflamatório cutâneo causado por um ou mais agentes exógenos, que lesam direta ou indiretamente a pele. Na dermatite de contato por *irritante* (DCI), essa lesão é causada por uma característica inerente ao composto – por exemplo, um ácido ou base concentrados. Os agentes que causam DCA induzem a uma resposta imune específica ao antígeno (p. ex., dermatite causada pela hera venenosa). De acordo com a persistência da ação lesiva, as lesões clínicas da dermatite de contato podem ser agudas (úmidas e edematosas) ou crônicas (secas, espessadas e descamativas) **(ver Fig. 70.10)**.

Dermatite de contato por irritante (DCI) A DCI geralmente é bem demarcada e localiza-se em áreas de pele fina (pálpebras, áreas intertriginosas) ou nas regiões nas quais a substância irritante estava coberta. As lesões podem variar de eritema mínimo da pele, até áreas de edema acentuado, vesículas e úlceras. Não há necessidade de exposição prévia ao agente agressor, e a reação se desenvolve em minutos ou poucas horas. A forma branda da dermatite por irritante crônica é o tipo mais comum de DCI e a região mais acometida é a das mãos (ver adiante). As substâncias irritantes mais comuns são encontradas nas condições de trabalho que envolvem umidade e uso constante de sabões e detergentes. O tratamento deve ter como objetivo evitar os irritantes e usar luvas ou roupas de proteção.

Dermatite de contato alérgica A DCA é uma manifestação de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T de memória na pele. Há necessidade de exposição prévia ao agente agressor para o desenvolvimento da reação de hipersensibilidade, que pode demorar entre 12 e 72 horas para se desenvolver. A causa mais comum de DCA é a exposição às plantas, principalmente aos membros da família das anacardiáceas, inclusive o gênero *Toxicodendron*. A hera venenosa, o carvalho e o sumagre venenosos pertencem a esse gênero e causam uma reação alérgica caracterizada por eritema, formação de vesículas e prurido intenso. A erupção geralmente é linear ou angular e corresponde às áreas da pele tocadas pelas plantas. O antígeno sensibilizante comum a essas plantas é o urushiol, uma resina oleosa que contém o ingrediente ativo pentadecilcatecol. Essa resina oleosa pode aderir à pele, às roupas, às ferramentas e aos animais de estimação, e os objetos contaminados podem causar dermatite, mesmo depois de longo tempo de armazenamento. O líquido das bolhas não contém urushiol, nem é capaz de induzir a erupções cutâneas nos indivíduos expostos.

TRATAMENTO DERMATITE DE CONTATO

Se houver suspeita de dermatite de contato e um agente responsável for identificado e removido, a erupção regredirá. De modo geral, o tratamento com glicocorticoides de alta potência é suficiente para aliviar os sintomas, embora a dermatite siga seu curso. Nos pacientes que necessitam de tratamento sistêmico, a prednisona oral na dose inicial de 1 mg/kg (geralmente ≤ 60 mg/dia) é suficiente. A dose deve ser reduzida progressivamente ao longo de 2-3 semanas, e todas as doses devem ser administradas pela manhã junto com a primeira refeição.

A identificação de um alergênio de contato pode ser difícil e demorada. A dermatite de contato alérgica deve ser suspeitada em pacientes com dermatite que não respondem à terapia convencional ou com um padrão de distribuição incomum. Os indivíduos acometidos devem ser cuidadosamente inquiridos sobre exposição ocupacional e uso de fármacos tópicos. Os agentes sensibilizantes comuns são conservantes de preparações tópicas, sulfato de níquel, dicromato de potássio, timerosal, sulfato de neomicina, perfumes, formaldeído e agentes usados para purificar a borracha. O teste de contato é útil à identificação desses agentes, mas não deve ser realizado nos pacientes com dermatite ativa disseminada ou em uso de glicocorticoides sistêmicos.

ECZEMA DAS MÃOS

Esse eczema é uma doença cutânea crônica muito comum, na qual os fatores exógenos e endógenos podem desempenhar funções importantes. Ele pode estar associado a outras doenças cutâneas, como a DA, e pode haver contato com várias substâncias. O eczema das mãos representa uma porcentagem expressiva das doenças cutâneas ocupacionais. A exposição crônica e excessiva à água e aos detergentes, às substâncias químicas irritantes ou aos alergênios pode desencadear ou agravar essa doença. O eczema pode evidenciar-se por ressecamento e fissuras na pele das mãos, bem como por graus variáveis de eritema e edema. A dermatite muitas vezes começa sob os anéis, onde a água e os irritantes ficam retidos. Uma variante da dermatite das mãos, o eczema *disidrótico*, caracteriza-se por múltiplas pápulas e vesículas pequenas e intensamente pruriginosas, que surgem nas eminências tênares e hipotênares, assim como nas faces laterais dos dedos **(Fig. 71.2)**. As lesões tendem a ocorrer em grupos que lentamente formam crostas e depois regridem.

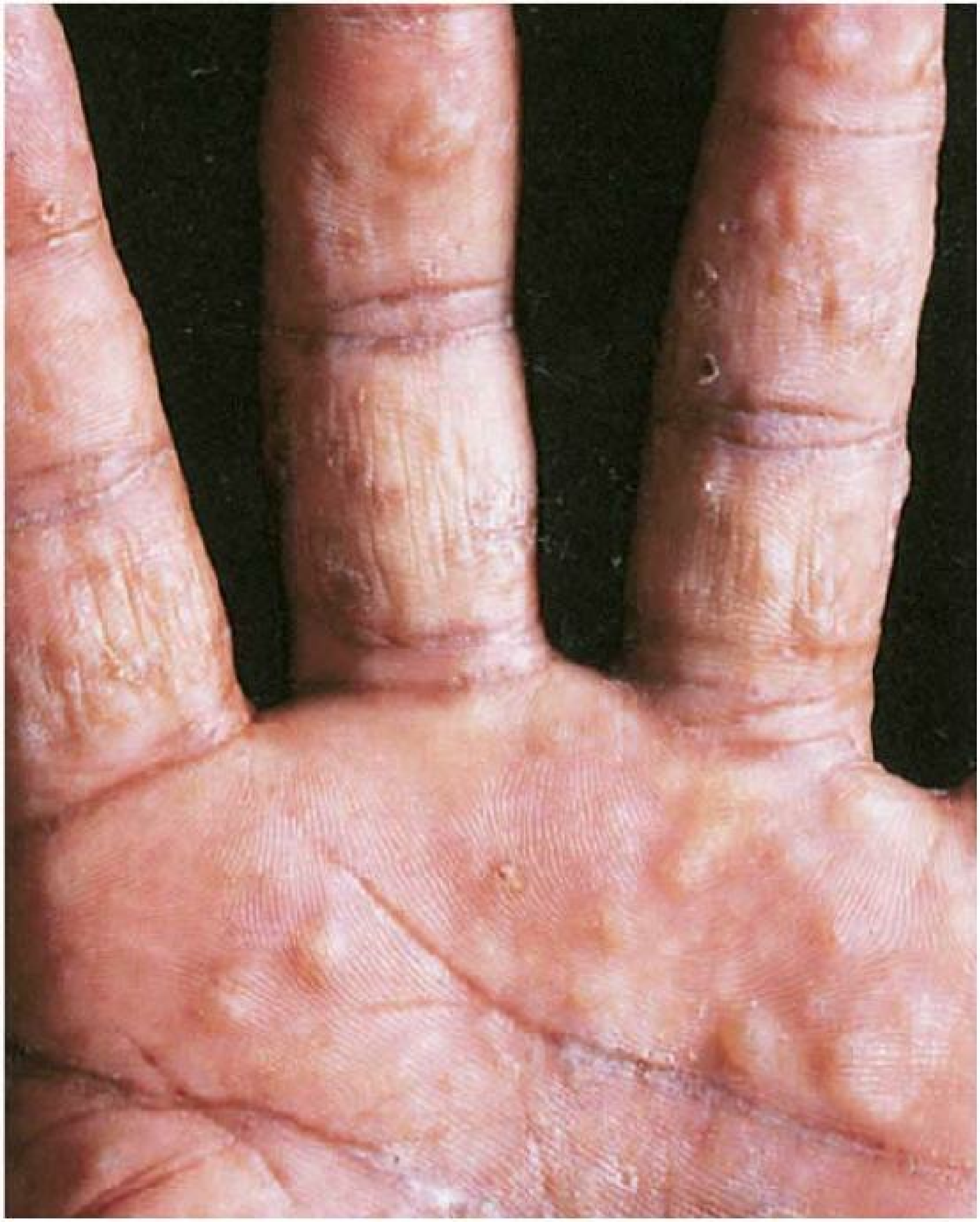

FIGURA 71.2 **Eczema disidrótico.** Este exemplo caracteriza-se por vesículas profundas e descamação das palmas e das superfícies laterais dos dedos; essa doença geralmente está associada à diátese atópica.

A avaliação do paciente com eczema das mãos deve incluir uma pesquisa de possíveis exposições ocupacionais. A história deve ser orientada para a identificação de possíveis exposições a agentes alergênios ou substâncias irritantes.

TRATAMENTO ECZEMA DAS MÃOS

O tratamento do eczema das mãos tem como objetivos evitar o contato com substâncias irritantes, identificar os possíveis alergênios de contato, tratar a infecção coexistente e aplicar glicocorticoides tópicos. Sempre que possível, as mãos devem ser protegidas com luvas, de preferência de vinil. O uso de luvas de borracha (látex) para proteger a pele com dermatite às vezes está associado ao surgimento de reações de hipersensibilidade aos componentes das luvas. Os pacientes podem ser tratados com compressas úmidas frias seguidas da aplicação de glicocorticoides tópicos de potência média a alta na forma de creme ou pomada. Assim como ocorre com a DA, o tratamento das infecções secundárias é essencial ao controle apropriado da doença. Além disso, os pacientes com eczema das mãos também devem ser examinados para dermatofitose por meio da preparação em KOH e cultura (ver adiante).

ECZEMA NUMULAR

O eczema numular caracteriza-se por lesões circulares ou ovais em forma de moeda, que começam como pequenas pápulas edematosas que se tornam crostosas e escamosas. A etiologia do eczema numular é desconhecida, mas a pele seca contribui para seu desenvolvimento. As localizações comuns são o tronco e as superfícies extensoras dos membros, principalmente nas regiões pré-tibiais e no dorso das mãos. O eczema numular é mais frequente nos homens e mais comum na meia-idade. O tratamento do eczema numular é semelhante ao da DA.

ECZEMA ASTEATÓTICO

Também conhecido como *eczema xerótico* ou “*prurido do inverno*”, o eczema asteatótico é uma dermatite moderadamente inflamatória que ocorre nas áreas de pele extremamente secas, sobretudo durante os meses secos do inverno. Ao exame clínico, esse distúrbio pode ser muito semelhante ao eczema numular. Esse tipo de eczema é responsável por muitas consultas médicas motivadas pelo prurido associado. Nos casos típicos, surgem pequenas fissuras e escamas com ou sem eritema nas áreas de pele seca, principalmente nas superfícies anteriores dos membros inferiores dos pacientes idosos. O eczema asteatótico responde bem aos hidratantes tópicos e à eliminação dos irritantes cutâneos. O excesso de banhos e o uso de sabões irritantes pioram o eczema asteatótico.

DERMATITE E ULCERAÇÃO ASSOCIADAS À ESTASE

A dermatite de estase desenvolve-se nos membros inferiores e é secundária à insuficiência venosa e ao edema crônico. Os pacientes podem referir história de trombose venosa profunda, mostrar evidências de que foram extraídas algumas veias ou apresentar veias varicosas. As primeiras alterações causadas pela dermatite de estase são eritema leve e descamação com prurido. O local inicial típico é a superfície medial do tornozelo, muitas vezes sobre uma veia distendida (Fig. 71.3).

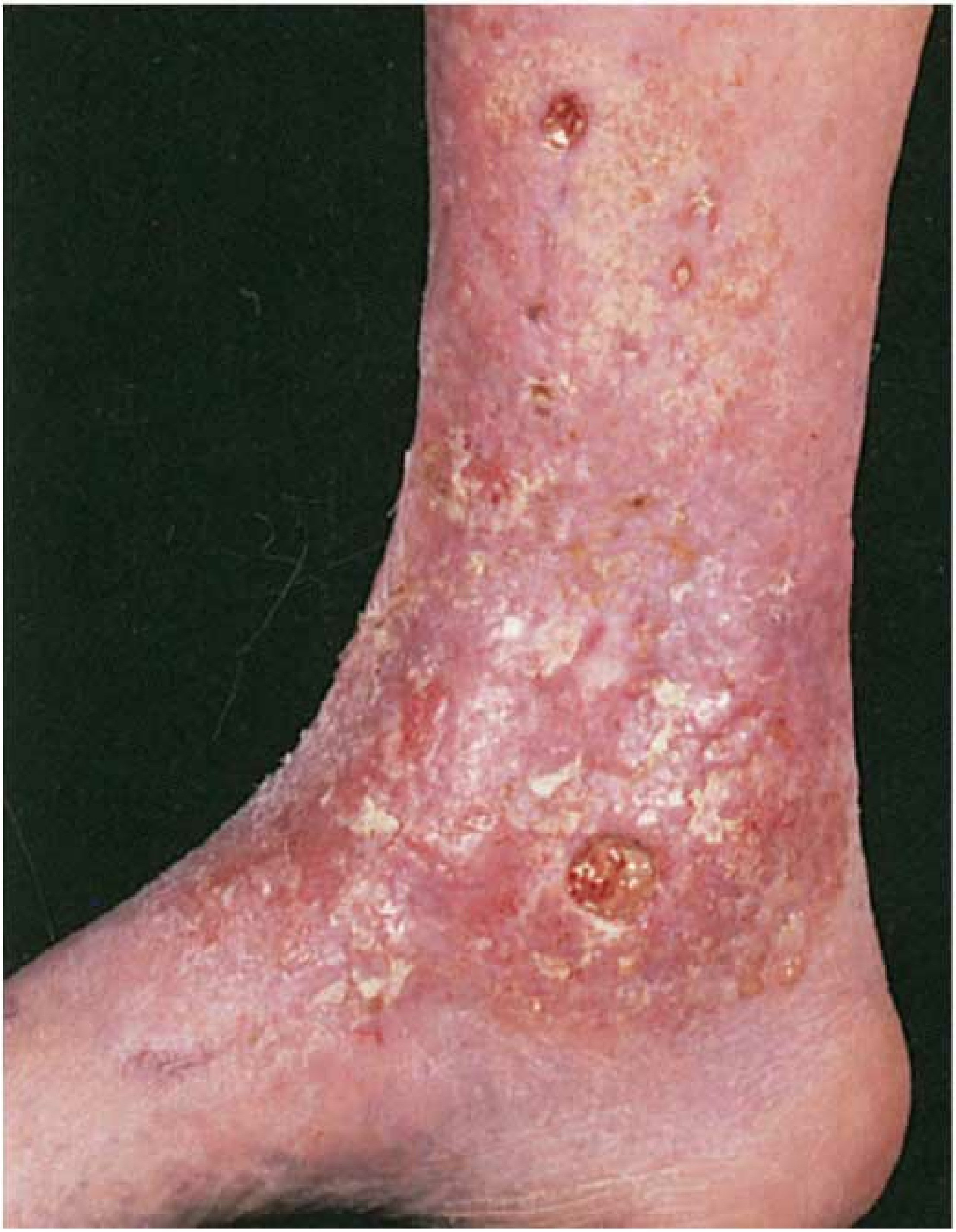

FIGURA 71.3 **Dermatite de estase.** Esse é um exemplo de dermatite de estase com placas exsudativas, eritematosas e descamativas na região inferior da perna. Várias úlceras de estase também são observadas neste paciente.

A dermatite de estase pode apresentar inflamação aguda com formação de crostas e exsudato. Nesses casos, pode-se confundi-la facilmente com celulite. A dermatite de estase crônica está comumente associada à fibrose da derme, que se evidencia clinicamente por edema duro da pele. À medida que o distúrbio progride, a dermatite torna-se cada vez mais pigmentada em razão do extravasamento crônico dos eritrócitos, que resulta na deposição de hemossiderina. Infecção secundária e dermatite de contato são complicações da dermatite de estase. A dermatite de estase grave pode preceder o surgimento das úlceras de estase.

TRATAMENTO DERMATITE E ULCERAÇÃO ASSOCIADAS À ESTASE

Os pacientes com dermatite e ulceração associadas à estase melhoram muito com a elevação da perna e o uso rotineiro de meias elásticas com gradiente de pelo menos 30-40 mmHg. As meias que oferecem menos compressão, como as meias contra embolia, são menos eficazes. O uso de emolientes e/ou glicocorticoides de potência média, bem como a exclusão de substâncias irritantes, também são medidas úteis ao tratamento da dermatite de estase. A proteção da perna contra lesões (incluindo as provocadas pelo ato de coçar) e o controle do edema crônico são essenciais para evitar úlceras. Os diuréticos podem ser necessários para controlar adequadamente o edema crônico.

As úlceras de estase são difíceis de tratar, e sua resolução é lenta. É essencial elevar o membro afetado o máximo possível. A úlcera deve ser mantida sem material necrótico por desbridamento suave e deve ser coberta com um curativo semipermeável e um curativo compressivo ou uma meia de compressão. Os glicocorticoides não devem ser aplicados nas úlceras, porque podem retardar a cicatrização; contudo podem ser utilizados na pele circundante para atenuar o prurido, a escarificação e o traumatismo subsequente. As lesões com infecção secundária devem ser tratadas adequadamente com antibióticos orais, mas é importante ressaltar que todas as úlceras são colonizadas por bactérias e que a antibioticoterapia não deve visar à eliminação de toda a proliferação bacteriana. É necessário ter o cuidado de excluir outras causas tratáveis de úlceras de perna (estados de hipercoagulabilidade, vasculite) antes de iniciar o tratamento prolongado supradescrito.

DERMATITE SEBORREICA

A dermatite seborreica é uma doença crônica comum e caracteriza-se por descamação gordurosa sobre manchas ou placas eritematosas. A induração e a descamação geralmente são menos proeminentes que na psoríase, mas há superposição clínica dessas doenças – daí o termo “seborríase”. A localização mais frequente é o couro cabeludo, onde pode ser identificada como caspa intensa. Na face, a dermatite seborreica afeta os supercílios, as pálpebras, a glabela e os sulcos nasolabiais **(Fig.**

71.4). A descamação do canal auditivo externo é comum na dermatite seborreica. Além disso, a região retroauricular muitas vezes fica macerada e dolorida. A dermatite seborreica também pode ocorrer no centro do tórax, na axila, na virilha, nas dobras inframamárias e no sulco interglúteo. Em casos raros, pode causar dermatite generalizada difusa; o prurido é variável.

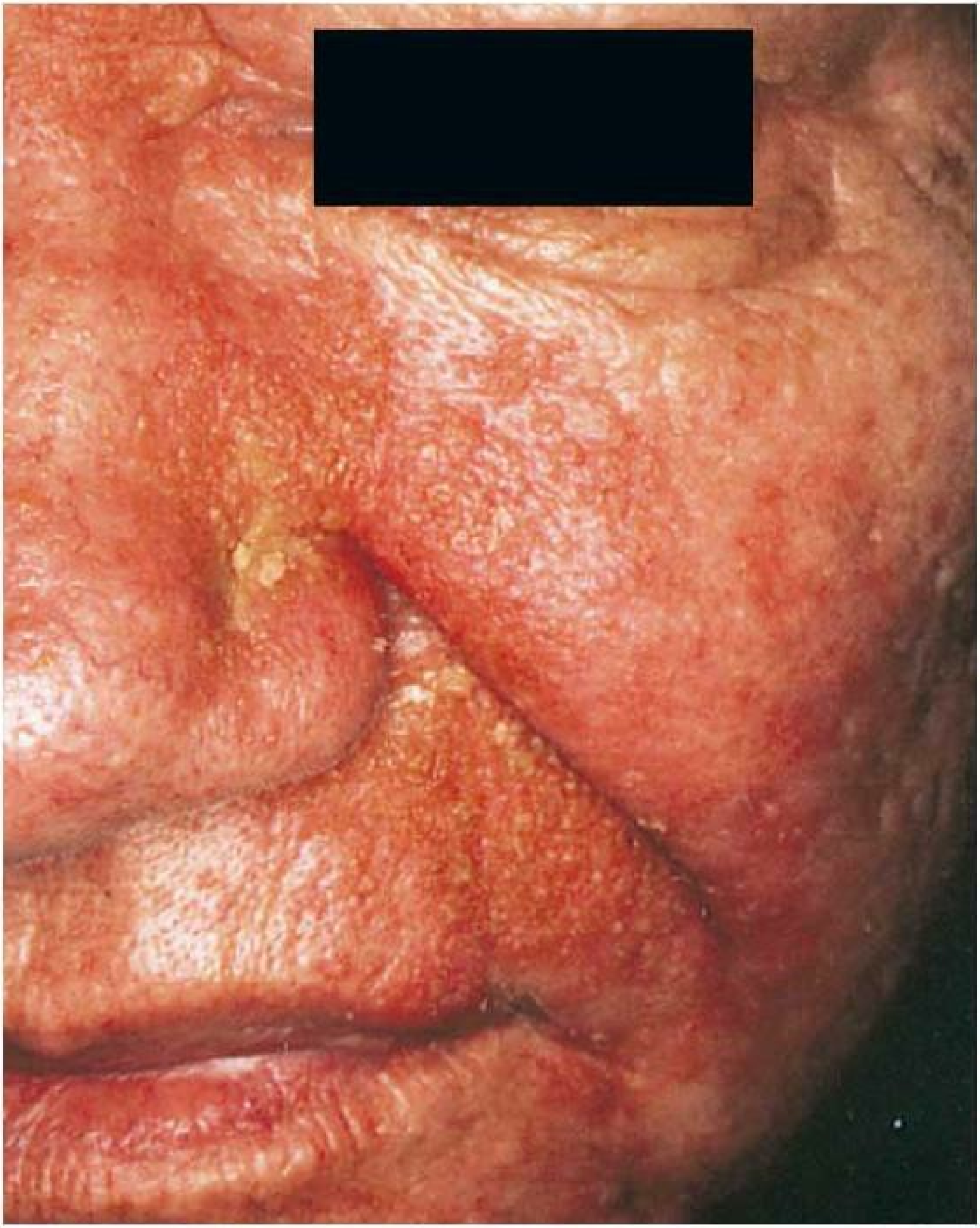

FIGURA 71.4 **Dermatite seborreica.** Esse paciente tinha eritema facial central com descamações amareladas e gordurosas. *(Cortesia da Dra. Jean Bolognia, MD; com autorização.)*

A dermatite seborreica pode estar presente nas primeiras semanas de vida e, nesses casos, geralmente afeta o couro cabeludo (“crosta láctea”), a face ou a virilha. Essa dermatite raramente é encontrada depois da fase de lactente, mas reaparece na vida adulta. Embora seja comum nos pacientes com doença de Parkinson, acidentes vasculares encefálicos e infecção pelo HIV, a grande maioria dos indivíduos com dermatite seborreica não tem patologia subjacente.

TRATAMENTO DERMATITE SEBORREICA

O tratamento com glicocorticoides tópicos de baixa potência combinados com um agente antifúngico tópico (p. ex., creme de cetoconazol ou ciclopirox) geralmente é eficaz. As regiões do couro cabeludo e da barba podem melhorar com o uso de xampus anticaspa, que devem permanecer por 3-5 minutos antes de enxaguar. As soluções tópicas de glicocorticoides de alta potência (betametasona ou clobetasol) são eficazes no controle das lesões graves do couro cabeludo. Os glicocorticoides de alta potência não devem ser usados na face, porque estão frequentemente associados à rosácea ou à atrofia induzida pelos corticoides.

DISTÚRBIOS PAPULOESCAMOSOS (QUADRO 71.2)

PSORÍASE

A psoríase é uma das doenças dermatológicas mais comuns e afeta até 2% da população mundial. Clinicamente, essa doença imunomediada caracteriza-se por pápulas eritematosas bem demarcadas e placas arredondadas cobertas por escamas prateadas semelhantes à mica. As lesões cutâneas da psoríase apresentam graus variados de prurido. As áreas traumatizadas frequentemente desenvolvem lesões de psoríase (fenômeno de *Koebner* ou isomórfico). Além disso, outros fatores externos podem exacerbar a psoríase, inclusive infecções, estresse e fármacos (lítio, betabloqueadores e antimaláricos).

QUADRO 71.2 **DISTÚRBIOS PAPULOESCAMOSOS**

	Características clínicas	**Outras manifestações importantes**	**Aspecto histológico**
Psoríase	Placas eritematosas bem demarcadas com descamação semelhante à mica; acomete preferencialmente cotovelos, joelhos e couro cabeludo; as formas atípicas podem localizar-se nas áreas intertriginosas; as formas eruptivas podem estar associadas à infecção	Pode ser agravada por alguns fármacos e infecções; as formas graves estão associadas ao HIV	Acantose, proliferação vascular
Líquen plano	Pápulas poligonais purpúreas extremamente pruriginosas;	Alguns fármacos	Dermatite da

	estrias brancas entrelaçadas, principalmente quando associadas às lesões das mucosas	podem desencadear: tiazídicos, antimaláricos	interface
Pitiríase rósea	A erupção geralmente é precedida por uma placa prenunciadora; placas ovais ou redondas com descamação nas bordas; mais comum no tronco; a erupção reveste as dobras cutâneas, conferindo aspecto semelhante a um pinheiro; geralmente preserva as palmas e plantas	O prurido é variável; autolimitada, regride em 2-8 semanas; pode ser semelhante à sífilis secundária	Os achados histopatológicos geralmente são inespecíficos
Dermatofitoses	Aspecto polimórfico, dependendo do dermatófito, da área afetada e da resposta do hospedeiro; placas descamativas bem demarcadas ou pouco demarcadas, com ou sem inflamação; pode causar queda dos pelos (cabelos)	A preparação com KOH pode demonstrar hifas ramificadas; a cultura é útil	Hifas e neutrófilos no estrato córneo

A forma mais comum da doença é a *psoríase em placas*. Os pacientes acometidos apresentam placas estáveis que aumentam lentamente e podem permanecer inalteradas durante longos períodos. A psoríase é mais frequente nos cotovelos, joelhos, sulco interglúteo e couro cabeludo. O acometimento tende a ser simétrico. A psoríase em placas geralmente se desenvolve lentamente e tem evolução insidiosa, mas raramente regride espontaneamente. A *psoríase invertida* acomete as regiões intertriginosas, como a axila, a virilha, as regiões inframamárias e o umbigo e também tende a afetar o couro cabeludo, as palmas e as plantas. As lesões individuais são placas bem demarcadas **(ver Fig. 70.7)**, mas podem ser úmidas e sem escamas devido à sua localização.

A *psoríase gutata* (psoríase eruptiva) é mais comum nas crianças e nos adultos jovens. A doença começa repentinamente nos indivíduos sem psoríase ou nos portadores de psoríase em placas crônica. Os pacientes apresentam várias pequenas pápulas eritematosas e descamativas, frequentemente depois de infecções do trato respiratório superior por estreptococos β-hemolíticos. O diagnóstico diferencial deve incluir a pitiríase rósea e a sífilis secundária.

Na *psoríase pustulosa*, os pacientes podem ter doença localizada nas palmas e nas plantas ou generalizada. Independentemente da extensão da doença, a pele mostra-se eritematosa com pústulas e descamação variável. Como se localiza nas palmas das mãos e plantas dos pés, esse tipo de psoríase é facilmente confundido com eczema. Quando é generalizada, os episódios caracterizam-se por febre (39-40°C) ao longo de vários dias e erupção simultânea de pústulas estéreis em uma base de eritema intenso; alguns pacientes podem desenvolver eritrodermia. Os episódios de febre e formação das pústulas são recidivantes. Irritantes locais, gravidez, fármacos, infecções e interrupção do tratamento com glicocorticoides sistêmicos podem desencadear esse tipo de psoríase. Os retinoides orais são as opções preferíveis para o tratamento dos pacientes, com exceção das gestantes.

O acometimento das unhas dos dedos das mãos com depressões puntiformes, onicólise, espessamento das unhas ou hiperceratose subungueal pode ser um indício do diagnóstico de psoríase quando as manifestações clínicas não são clássicas.

De acordo com a National Psoriasis Foundation, até 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriásica (APs). Existem cinco subtipos de APs: simétrica, assimétrica, predominantemente interfalângica distal (IFD), espondilite e artrite mutilante. A artrite simétrica é semelhante à artrite reumatoide, mas geralmente é mais branda. A artrite assimétrica pode acometer qualquer articulação e pode evidenciar-se por “dedos de salsicha”. A IFD é a forma clássica, mas ocorre em apenas cerca de 5% dos pacientes com APs; essa forma pode acometer os dedos das mãos e dos pés. A espondilite também ocorre em cerca de 5% dos pacientes com APs. A artrite mutilante é grave e deformante. Ela afeta principalmente as pequenas articulações de mãos e pés. Ela é responsável por menos de 5% dos casos de APs.

Nos pacientes com psoríase foi demonstrado um risco aumentado de síndrome metabólica, incluindo maior morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares. Devem ser realizados os exames de rastreamento adequados. A etiologia da psoríase ainda não está bem esclarecida, mas há um componente genético inequívoco. Em vários estudos, 30-50% dos pacientes com psoríase têm história familiar positiva. As lesões psoriásicas contêm infiltrados de linfócitos T ativados que parecem produzir as citocinas responsáveis pela proliferação exagerada dos ceratinócitos e causam as manifestações típicas da doença. Os fármacos inibidores da ativação dos linfócitos T, da expansão clonal ou da liberação de citocinas pró-inflamatórias geralmente são eficazes no tratamento da psoríase grave (ver adiante).

TRATAMENTO PSORÍASE

O tratamento da psoríase depende do tipo, da localização e da extensão da doença. Todos os pacientes devem ser orientados a evitar ressecamento excessivo ou irritação da pele e a manter hidratação cutânea adequada. A maioria dos pacientes com psoríase em placas localizadas pode ser tratada com glicocorticoides tópicos de potência média, embora o uso prolongado desses fármacos comumente esteja associado à perda de eficácia (taquifilaxia) e à atrofia da pele. Um análogo tópico da vitamina D (calcipotrieno) e um retinoide (tazaroteno) também são eficazes no tratamento da psoríase limitada e praticamente substituíram os agentes tópicos, como o alcatrão, o ácido salicílico e a antralina.

A luz ultravioleta (UV) natural ou artificial é um tratamento eficaz para muitos pacientes com psoríase disseminada. A luz ultravioleta B (UVB), a luz UVB de faixa estreita e a luz ultravioleta A (UVA) com psoralenos orais ou tópicos (PUVA) são usadas clinicamente. Acredita-se que as propriedades imunossupressivas da luz UV sejam responsáveis por sua atividade terapêutica na psoríase. Ela também é mutagênica, potencialmente levando a uma incidência aumentada de câncer de pele do tipo melanoma e não melanoma. O tratamento com luz UV é contraindicado nos pacientes que receberam ciclosporina, devendo ser usado com muito cuidado em todos os pacientes imunocomprometidos devido ao risco aumentado de câncer de pele.

Vários fármacos sistêmicos podem ser usados para tratar a psoríase disseminada grave **(Quadro 71.3)**. Os glicocorticoides orais não devem ser usados para tratar psoríase, pois podem desencadear psoríase pustulosa potencialmente fatal quando o tratamento é interrompido. O metotrexato é eficaz, principalmente nos pacientes com artrite psoriásica. O retinoide sintético acitretina é útil, especialmente quando é necessário evitar imunossupressão; contudo a teratogenicidade limita sua utilidade.

QUADRO 71.3 **TRATAMENTO SISTÊMICO DA PSORÍASE APROVADO PELA FDA**

		Administração		
Agente	**Classe do medicamento**	**Via de administração**	**Frequência**	**Efeitos adversos (selecionados)**
Metotrexato	Antimetabólito	Oral	Semanal	Hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, pancitopenia, aumento potencial da incidência de câncer, estomatite ulcerativa, náusea, diarreia, teratogenia
Acitretina	Retinoide	Oral	Diária	Teratogenicidade, hepatotoxicidade, hiperostose, hiperlipidemia/pancreatite, depressão, efeitos oftalmológicos, *pseudotumor cerebral*
Ciclosporina	Inibidor da calcineurina	Oral	Duas vezes ao dia	Disfunção renal, hipertensão, hiperpotassemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia, aumento do risco de câncer

As evidências de que a psoríase seja uma doença mediada pelos linfócitos T dirigiram os esforços terapêuticos à imunorregulação. A ciclosporina e outros agentes imunossupressores podem ser muito eficazes no tratamento da psoríase e, hoje, há grande interesse em desenvolver agentes biológicos com propriedades imunossupressoras mais seletivas e melhor perfil de segurança **(Quadro 71.4)**. A experiência com esses fármacos biológicos é limitada, e as informações quanto ao tratamento combinado bem como aos efeitos adversos continuam a surgir. A utilização dos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF-α) pode agravar a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e esses fármacos devem ser utilizados com cautela nos pacientes sob risco de desenvolver essa complicação ou nos que já têm ICC. Além disso, nenhum dos agentes imunossupressores utilizados no tratamento da psoríase deve ser iniciado, caso o paciente tenha infecção em atividade; os pacientes tratados com esses fármacos devem fazer rastreamento rotineiro para tuberculose. Existem relatos de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao tratamento com inibidores do TNF-α. As neoplasias malignas, inclusive o risco ou a história de determinados tipos de câncer, podem limitar a utilização desses fármacos sistêmicos.

QUADRO 71.4 **AGENTES BIOLÓGICOS APROVADOS PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE OU DA ARTRITE PSORIÁSICA**

		Administração			
Agente	**Mecanismo de ação**	**Indicação**	**Via de administração**	**Frequência**	**Alertas**
Etanercepte	Anti-TNF-α	Ps, APs	SC	1 ou 2 vezes/semana	Infecções graves, hepatotoxicidade, ICC, complicações hematológicas, reações de hipersensibilidade, efeitos neurológicos adversos, possível aumento da incidência de neoplasias malignas
Adalimumabe	Anti-TNF-α	Ps, APs	SC	A cada 2 semanas	Infecções graves, hepatotoxicidade, ICC, complicações hematológicas, reações de hipersensibilidade, efeitos neurológicos adversos, possível aumento da incidência de neoplasias malignas
Infliximabe	Anti-TNF-α	Ps, APs	IV	Infusão inicial seguida de infusões na 2ª e 6ª semanas; depois, a cada 8 semanas	Infecções graves, hepatotoxicidade, ICC, complicações hematológicas, reações de hipersensibilidade, efeitos neurológicos adversos, possível aumento da incidência de neoplasias malignas
Golimumabe	Anti-TNF-α	APs	SC	Mensal	Infecções graves, hepatotoxicidade, ICC, reações de hipersensibilidade, efeitos neurológicos adversos, possível aumento da incidência de neoplasias malignas
Ustequinumabe	Anti-IL-12 e anti-IL-23	Ps	SC	2 doses com intervalo de 4 semanas, depois a cada 12 semanas	Infecções graves, complicações neurológicas, possível aumento da incidência de neoplasias malignas

Abreviações: APs, artrite psoriásica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IL, inteleucina; IV, intravascular; Ps, psoríase; SC, subcutânea; TNF, fator de necrose tumoral.

LÍQUEN PLANO

O líquen plano (LP) é uma doença papuloescamosa que pode afetar a pele, o couro cabeludo, as unhas e as mucosas. As lesões cutâneas primárias são pápulas pruriginosas, poligonais, violáceas e planas. O exame acurado da superfície dessas pápulas frequentemente revela uma rede de linhas cinzentas (*estrias de Wickham*). As lesões cutâneas podem ocorrer em qualquer lugar, mas têm predileção pelos punhos, regiões tibiais anteriores, região lombar e genitália **(Fig. 71.5)**. O envolvimento do couro cabeludo (*líquen planopapilar*) pode causar alopecia cicatricial, enquanto o acometimento das unhas pode provocar deformidade permanente ou perda das unhas dos dedos das mãos e pés. O LP frequentemente acomete as mucosas, sobretudo a oral, em que pode ser evidenciado por um espectro que varia da erupção reticulada esbranquiçada leve da mucosa até uma estomatite erosiva grave. A estomatite erosiva pode persistir por vários anos e pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolver carcinoma espinocelular oral. Clinicamente, foram observadas erupções cutâneas semelhantes ao LP depois da administração de diversos fármacos, como diuréticos tiazídicos, ouro, antimaláricos, penicilamina e fenotiazinas, bem como nos pacientes com lesões cutâneas da doença do enxerto *versus* hospedeiro. Além disso, o LP pode estar associado à infecção pelo vírus da hepatite C. Sua evolução é variável, mas a maioria dos pacientes entra em remissão dentro de 6 meses a 2 anos depois do início da doença. Os glicocorticoides tópicos formam a base da terapia.

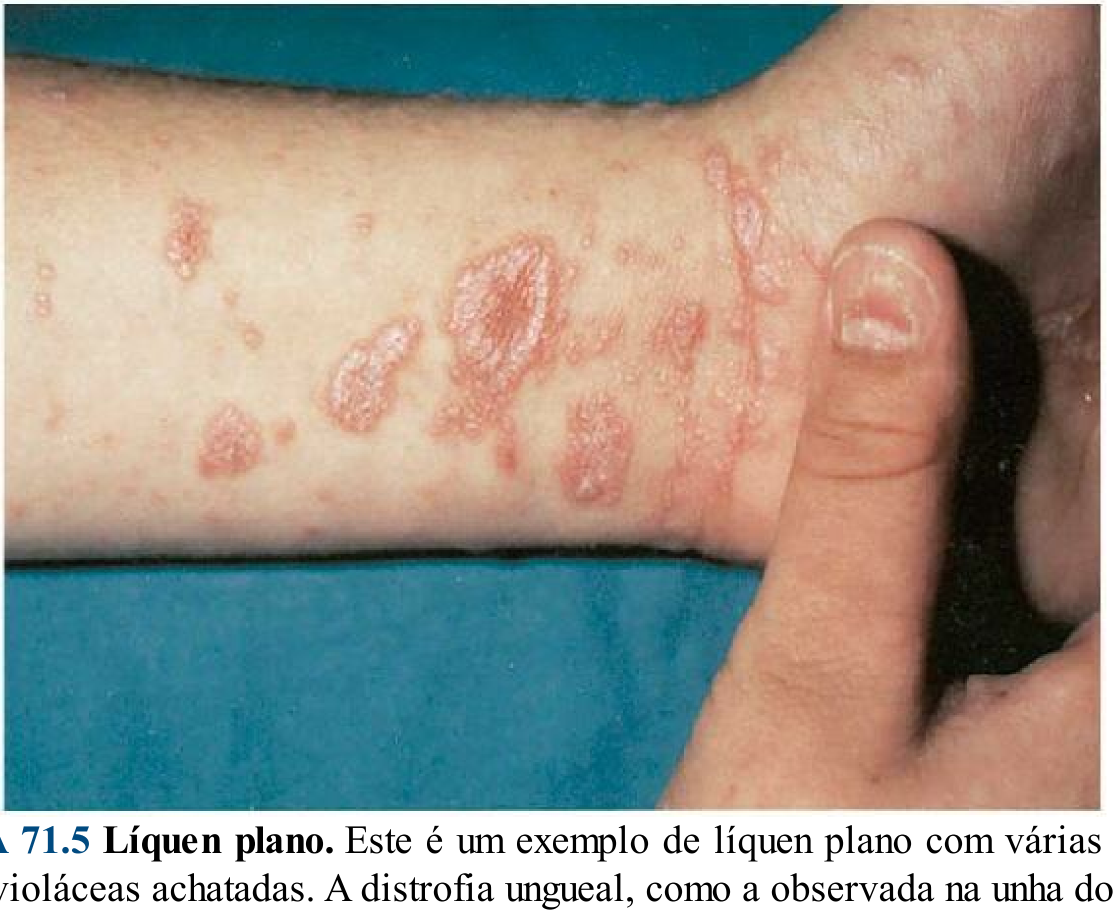

FIGURA 71.5 Líquen plano. Este é um exemplo de líquen plano com várias placas e pápulas violáceas achatadas. A distrofia ungueal, como a observada na unha do polegar deste paciente, também pode fazer parte do quadro clínico do líquen plano. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

PITIRÍASE RÓSEA

A pitiríase rósea (PR) é uma erupção papuloescamosa de etiologia desconhecida, mais comum na primavera e no outono. Sua primeira manifestação é o surgimento de uma lesão anular que mede entre 2 e 6 cm (medalhão inicial). Depois de alguns dias ou semanas, surgem várias lesões menores, anulares ou papulosas com predileção pelo tronco **(Fig. 71.6)**. As lesões são geralmente ovais, e seu maior eixo é paralelo às linhas da pele. Sua cor varia do vermelho ao castanho, e as lesões apresentam descamação que segue a progressão da borda. Clinicamente, a PR tem muitas semelhanças com a sífilis secundária, mas as lesões das palmas e das plantas são extremamente raras na PR e comuns na sífilis secundária. A erupção tende a ser moderadamente pruriginosa e persiste por 3-8 semanas. O tratamento visa aliviar o prurido e consiste em anti-histamínicos orais, glicocorticoides tópicos de potência média e, em alguns casos, fototerapia com UVB.

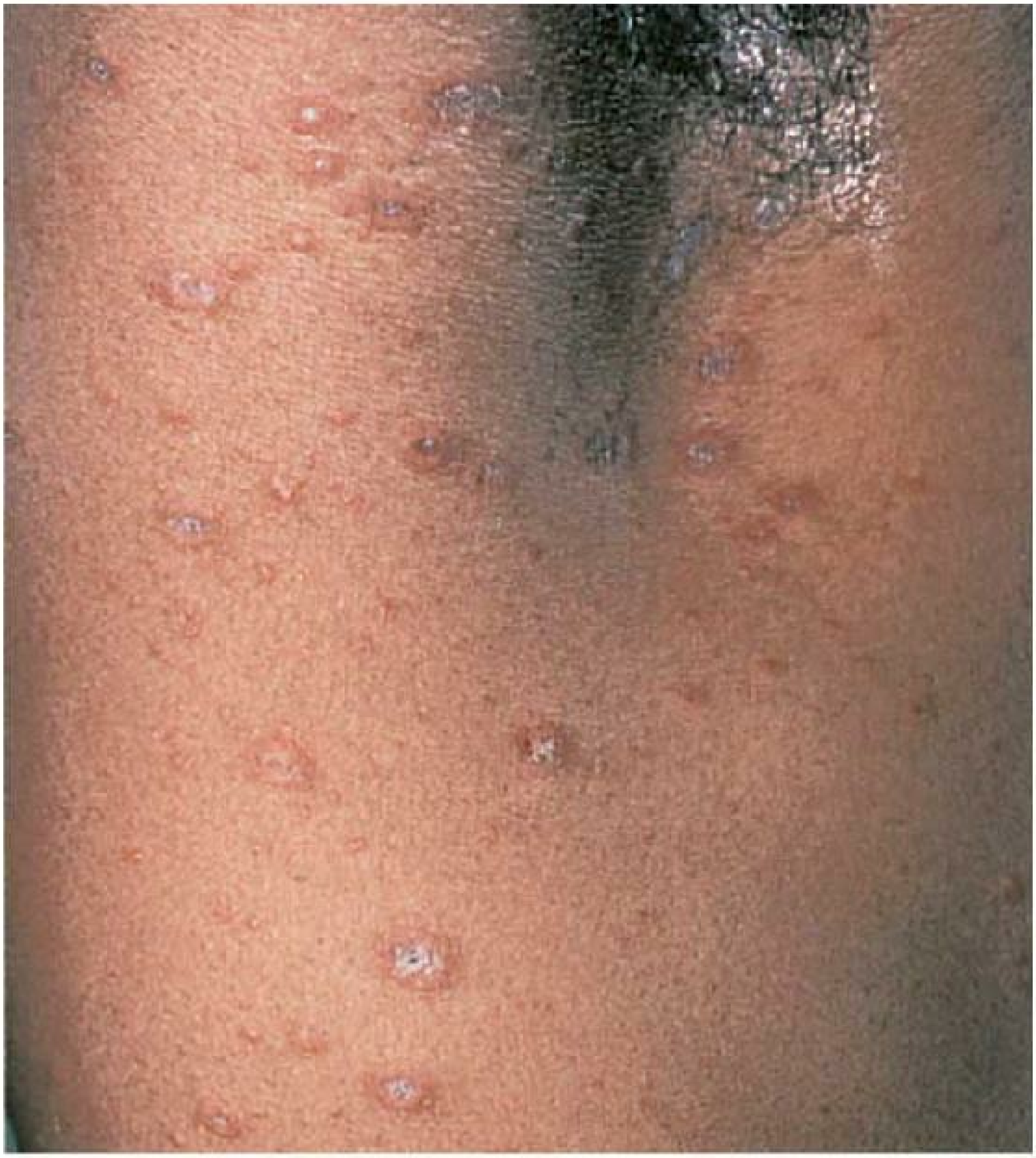

FIGURA 71.6 Pitiríase rósea. Neste paciente com pitiríase rósea, múltiplas manchas eritematosas redondas ou ovais com fina descamação central estão distribuídas ao longo das linhas de tensão da pele no tronco.

INFECÇÕES CUTÂNEAS (QUADRO 71.5)

IMPETIGO, ECTIMA E FURUNCULOSE

O *impetigo* é uma infecção bacteriana superficial comum causada mais frequentemente pelo *S. aureus* **(Cap. 172)** e, em alguns casos, pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A **(Cap. 173)**. A lesão primária é uma pústula superficial que se rompe formando uma crosta típica castanho-amarelada da cor de mel **(ver Fig. 173.3)**. As lesões podem ocorrer na pele normal (infecção primária) ou nas áreas previamente afetadas por outra doença cutânea (infecção secundária). As lesões causadas por estafilococos podem ser bolhas tensas e claras, e essa apresentação menos comum da doença é conhecida como *impetigo bolhoso*. As bolhas são causadas pela liberação de uma toxina esfoliativa pelo *S. aureus* do fago tipo II. Essa é a mesma toxina responsável pela síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE), que geralmente provoca a perda extensiva da epiderme depois da formação das bolhas. A SPEE é muito mais comum nas crianças que nos adultos; contudo essa síndrome deve ser considerada, bem como a necrólise epidérmica tóxica e as erupções farmacogênicas graves, nos pacientes com a formação de bolhas cutâneas generalizadas. O *ectima* é uma variante profunda e não bolhosa do impetigo que causa lesões ulcerativas em saca-bocado. Ela é mais comumente causada por uma infecção primária ou secundária por *Streptococcus pyogenes*. O ectima é uma infecção mais profunda do que o impetigo típico e forma cicatriz após a resolução. O tratamento do ectima e do impetigo consiste no desbridamento suave das crostas aderentes, facilitado pelo uso de banhos e antibióticos tópicos, junto com os antibióticos orais adequados.

QUADRO 71.5 INFECÇÕES CUTÂNEAS COMUNS

	Características clínicas	**Agente etiológico**	**Tratamento**
Impetigo	Pápulas, placas ou bolhas com crostas cor de mel	Estreptococos do grupo A e *Staphylococcus aureus*	Antibióticos antiestafilocócicos e antiestreptocócicos tópicos ou sistêmicos
Dermatofitoses	Placas descamativas anulares inflamatórias ou não inflamatórias; pode causar queda dos pelos; acometimento da virilha com preservação do escroto; hifas na preparação com KOH	Espécies de *Trichophyton, Epidermophyton* ou *Microsporum*	Imidazóis tópicos; griseofulvina, terbinafina ou imidazóis sistêmicos
Candidíase	Pápulas e placas inflamatórias com pústulas satélites, frequentemente nas regiões intertriginosas; pode envolver o escroto; pseudo-hifas na preparação com KOH	*Candida albicans* e outras espécies do gênero *Candida*	Nistatina ou imidazóis tópicos; imidazóis sistêmicos nos casos resistentes
Pitiríase versicolor	Placas descamativas hiperpigmentadas ou hipopigmentadas no tronco; mistura característica de hifas e esporos na preparação com KOH ("espaguete com almôndegas")	*Malassezia furfur*	Loção de sulfeto de selênio ou imidazóis tópicos

A *furunculose* também é causada pelo *S. aureus*, e esse distúrbio adquiriu maior importância na última década com o surgimento do MRSA-AC. O furúnculo é um nódulo eritematoso doloroso que pode se desenvolver em qualquer superfície cutânea. As lesões podem ser solitárias, mas são múltiplas na maioria dos casos. Os pacientes frequentemente acreditam que foram picados por aranhas ou insetos. Os familiares ou contatos próximos também podem ser afetados. Os furúnculos podem romper e drenar espontaneamente, ou necessitar de incisão e drenagem, que podem ser suficientes como tratamento das lesões solitárias pequenas sem celulite ou manifestações sistêmicas.

Sempre que for possível, o material obtido da lesão deverá ser enviado para cultura. As recomendações atuais para as infecções sensíveis à meticilina são os antibióticos β-lactâmicos. O tratamento do MRSA-AC já foi descrito (ver “Dermatite atópica”). Compressas quentes e mupirocina nasal também são úteis. As infecções graves devem ser tratadas com antibióticos IV.

ERISIPELA E CELULITE

Ver **Capítulo 156**.

DERMATOFITOSES

Os dermatófitos são fungos que infectam a pele, os pelos e as unhas e incluem membros dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* (**Cap. 243**). A *tinha do corpo*, ou infecção da pele relativamente sem pelos (pele glabra), pode ter aspecto variável de acordo com a intensidade da reação inflamatória associada. A infecção típica consiste em placas eritematosas escamosas com aspecto anular, o que explica o nome comum de *ringworm* (impingem). Nódulos inflamatórios profundos ou granulomas ocorrem em algumas infecções – principalmente nas lesões tratadas erroneamente com glicocorticoides tópicos de média ou alta potência. O envolvimento das virilhas (*tinha crural*) é mais comum nos homens que nas mulheres. Ele se apresenta como uma erupção eritematosa e descamativa que poupa o escroto. A infecção do pé (*tinha dos pés*) é a dermatofitose mais comum e geralmente é crônica; a doença caracteriza-se por graus variados de eritema, edema, descamação, prurido e, às vezes, formação de vesículas. O acometimento pode ser localizado ou difuso, mas geralmente atinge o espaço interdigital entre o quarto e o quinto dedos do pé. A infecção das unhas (*tinha ungueal* ou *onicomicose*) ocorre em muitos pacientes com tinha dos pés e caracteriza-se por unhas opacas e espessadas e detritos subungueais. A variante distal-lateral é muito comum. A onicomicose subungueal proximal pode ser um marcador da infecção pelo HIV ou de outros estados de imunossupressão. A dermatofitose do couro cabeludo (*tinha do couro cabeludo*) ainda é comum, principalmente entre crianças de áreas urbanas pobres, mas ocorre também nos adultos. O agente etiológico predominante é o *Trichophyton tonsurans*, que pode causar uma lesão relativamente não inflamatória com pouca descamação e alopecia difusa ou localizada. O *T. tonsurans* também pode causar uma dermatose intensamente inflamatória com edema e nódulos, que é conhecida como *quérion*.

O diagnóstico da tinha pode ser realizado a partir de escamas obtidas pela raspagem da pele, das unhas ou dos pelos, por meio de cultura ou do exame direto com hidróxido de potássio (KOH). Os fragmentos de unha podem ser enviados para exame histológico com coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS).

TRATAMENTO DERMATOFITOSES

Pode-se usar terapias tópicas e sistêmicas nas infecções por dermatófitos. O tratamento depende do local envolvido e do tipo de infecção. O tratamento tópico geralmente é eficaz para os casos simples de tinha do corpo, tinha crural e tinha dos pés limitada. Os agentes tópicos não são efetivos como monoterapia para a tinha do couro cabeludo ou onicomicose (ver adiante). Os imidazólicos, os triazólicos e as alilaminas tópicos podem ser eficazes para o tratamento da dermatofitose, mas a nistatina é ineficaz contra dermatófitos. Os agentes tópicos geralmente são aplicados 2 vezes ao dia, e o tratamento deve continuar até 1 semana depois da cura clínica da infecção. A tinha dos pés frequentemente exige tratamento mais longo, e as recidivas são comuns. Podem ser necessários antifúngicos orais para o tratamento dos casos refratários de tinha dos pés ou do corpo.

As dermatofitoses dos pelos e das unhas ou as que não respondem ao tratamento tópico devem ser tratadas com agentes antifúngicos orais. Antes de se prescreverem esses fármacos, deve-se confirmar a etiologia fúngica por exame microscópico direto ou cultura. Todos os agentes orais podem causar hepatotoxicidade. Eles não devem ser usados em mulheres gestantes ou lactantes.

A griseofulvina está aprovada nos Estados Unidos (EUA) para tratar as dermatofitoses da pele, dos pelos ou das unhas. Quando se utiliza griseofulvina, a dose diária de 500 mg da preparação microcristalina ou de 375 mg da ultramicrocristalina administrada junto com uma refeição gordurosa é adequada para a maioria das dermatofitoses. São necessárias doses mais altas para alguns casos de tinha dos pés e tinha do couro cabeludo. A tinha do couro cabeludo com inflamação intensa pode levar à formação de cicatriz e perda de cabelos, e os glicocorticoides sistêmicos ou tópicos podem ajudar a evitar essas sequelas. A duração do tratamento com griseofulvina pode ser de 2 semanas para os casos de tinha do corpo sem complicações, 8-12 semanas para a tinha do couro cabeludo ou até 6-18 meses para as infecções ungueais. Em vista do índice elevado de recidivas, a griseofulvina raramente é utilizada no tratamento das onicomicoses. Alguns efeitos colaterais comuns da griseofulvina são desconforto gastrintestinal, cefaleia e urticária.

O itraconazol oral está aprovado para onicomicoses. O itraconazol é utilizado como tratamento oral contínuo (200 mg/dia) ou intermitente (200 mg, 2x/dia, durante 1 semana, a cada mês) às refeições. As unhas das mãos necessitam de 2 meses de terapia contínua ou dois pulsos. As unhas dos pés necessitam de 3 meses de terapia contínua ou três pulsos. O itraconazol pode produzir interações medicamentosas graves com outros fármacos metabolizados pelo sistema enzimático P450. O itraconazol não deve ser administrado a pacientes com evidências de disfunção ventricular ou a pacientes com

ICC conhecida. A terbinafina (250 mg/dia) também é efetiva para a onicomicose, e a versão granulada está aprovada para tratamento da tinha do couro cabeludo. A terapia com terbinafina é continuada por 6 semanas para infecções das unhas das mãos e do couro cabeludo e 12 semanas para infecções das unhas dos pés. A terbinafina causa menos interações medicamentosas que o itraconazol, mas deve-se ter cuidado com pacientes que utilizam vários fármacos ao mesmo tempo. A relação risco/benefício deve ser considerada quando uma infecção assintomática de uma unha do pé é tratada com agentes sistêmicos.

PITIRÍASE VERSICOLOR

A ptiríase versicolor é causada por um fungo dimórfico não dermatófito, *Malassezia furfur*, que vive normalmente na pele. O calor e a umidade favorecem a manifestação da infecção. As lesões típicas consistem em máculas descamativas ovoides, pápulas e placas localizadas principalmente no tórax, nos ombros e no dorso. O acometimento da face e das partes distais dos membros é raro. Nos indivíduos de pele escura, as lesões frequentemente se evidenciam por áreas hipopigmentadas, enquanto, nos pacientes de pele clara, as lesões são ligeiramente eritematosas ou hiperpigmentadas. A preparação com KOH das descamações obtidas das lesões mostra uma combinação de hifas curtas e esporos redondos (“espaguete com almôndegas”). As loções ou xampus que contêm enxofre, ácido salicílico ou sulfeto de selênio atenuam a infecção se forem usados diariamente por 1-2 semanas e, em seguida, 1 vez por semana. Essas preparações causam irritação se forem deixadas na pele por > 10 minutos; desse modo, devem ser removidas completamente com água. O tratamento com alguns agentes antifúngicos orais também é eficaz, mas esses fármacos não produzem resultados duradouros nem foram aprovados pela FDA para essa indicação. O cetoconazol em curso muito breve, o itraconazol e o fluconazol também têm sido utilizados. O paciente deve suar após tomar o medicamento para aumentar sua eficácia. A griseofulvina não é eficaz, e a terbinafina não apresenta eficácia consistente no tratamento de pitiríase versicolor.

CANDIDÍASE

Candidíase é uma infecção fúngica causada por um grupo relacionado de leveduras, cujas manifestações clínicas podem ficar limitadas a pele e mucosas ou, mais raramente, são sistêmicas e potencialmente fatais **(Cap. 240)**. O agente causador costuma ser a *Candida albicans*. Esses microrganismos são saprófitos normais do trato gastrintestinal, mas podem proliferar excessivamente (geralmente devido ao tratamento com antibióticos de amplo espectro, diabetes melito ou imunossupressão) e causar doença. A candidíase é muito comum nos indivíduos infectados pelo HIV **(Cap. 226)**. A cavidade oral é acometida frequentemente. Podem surgir lesões na língua ou na mucosa bucal (*sapinho*) com aspecto de placas brancas. Lesões fissuradas e maceradas no canto da boca (*queilite angular* ou *perlécme*) são comuns nos indivíduos que usam dentaduras mal adaptadas e também podem estar associadas à infecção por *Candida*. Além disso, a candidíase tem mais afinidade pelas áreas continuamente úmidas e maceradas, inclusive a pele ao redor das unhas (onicólise e paroníquia) e as áreas intertriginosas. As lesões intertriginosas são edematosas, eritematosas e descamativas com "pústulas satélites" disseminadas. Nos homens, é frequente o acometimento do pênis e da bolsa escrotal, assim como das superfícies internas das coxas. Ao contrário das dermatofitoses, as infecções por *Candida* frequentemente são dolorosas e acompanhadas de intensa resposta inflamatória. O diagnóstico de infecção por *Candida* baseia-se nos achados clínicos e na identificação de leveduras na preparação com KOH ou pela cultura.

TRATAMENTO CANDIDÍASE

O tratamento consiste em eliminar os fatores predisponentes como antibioticoterapia ou umidade crônica e usar antifúngicos tópicos ou sistêmicos. Os fármacos tópicos eficazes incluem nistatina e os derivados imidazólicos (miconazol, clotrimazol, econazol ou cetoconazol). A resposta inflamatória associada à infecção da pele glabra por *Candida* pode ser tratada com um glicocorticoide de baixa potência em forma de loção ou creme (hidrocortisona a 2,5%). O tratamento sistêmico é geralmente reservado aos pacientes imunossuprimidos ou indivíduos com doença crônica ou recorrente que não respondem ao tratamento tópico apropriado. Entre os fármacos orais aprovados para o tratamento da candidíase estão o itraconazol e o fluconazol. A nistatina oral somente é eficaz para tratamento da candidíase do trato gastrintestinal. A griseofulvina e a terbinafina são ineficazes.

VERRUGAS

As verrugas são neoplasias cutâneas causadas por papilomavírus. Já foram descritos mais de 100 tipos de papilomavírus humano (HPV). A verruga típica (*verruga vulgar*) é séssil, convexa e geralmente tem cerca de 1 cm de diâmetro. Sua superfície é hiperceratótica e formada por várias pequenas projeções filamentosas. O HPV que causa a verruga vulgar típica também é o agente etiológico da verruga plantar típica, das verrugas planas (*verruca plana*) e das verrugas filiformes. As verrugas plantares são endofíticas e recobertas por ceratina espessa. Com o corte da verruga, aparece um núcleo central de restos ceratinizados e pequenos sangramentos puntiformes. As verrugas filiformes são mais comuns na face, no pescoço e nas dobras cutâneas e caracterizam-se por lesões papilomatosas de base estreita. As verrugas planas são um pouco elevadas e têm superfície aveludada e não verrucosa. Esse tipo tem predileção pela face, braços e pernas, e comumente é disseminado pela depilação.

As verrugas genitais começam como pequenos papilomas que podem crescer e formar grandes lesões fungiformes. Nas mulheres, podem acometer os lábios, o períneo e a pele perianal. Além disso, as mucosas da vagina, da uretra e do ânus podem ser afetadas, assim como o epitélio cervical. Nos homens, as lesões frequentemente começam no sulco coronal, mas também ocorrem no corpo do pênis, na bolsa escrotal, na pele perianal ou na uretra.

Existem evidências significativas sugerindo que o HPV desempenhe um papel importante no desenvolvimento das neoplasias do colo uterino e da pele anogenital **(Cap. 117)**. Os HPV tipos 16 e 18 têm sido os mais estudados e são os principais fatores de risco para neoplasia intraepitelial e carcinomas espinocelulares do colo uterino, do ânus, da vulva e do pênis. O risco é maior nos pacientes imunossuprimidos depois de transplantes de órgãos sólidos e nos indivíduos infectados pelo HIV. Evidências recentes também implicaram outros tipos de HPV. O exame histológico de amostras de biópsias dos locais afetados pode revelar alterações associadas às verrugas típicas e/ou anormalidades características do carcinoma intraepidérmico (doença de Bowen). Os carcinomas espinocelulares associados às infecções por HPV também foram detectados na pele extragenital **(Cap. 105)**, mais comumente em pacientes imunossuprimidos depois de transplantes de órgãos. Os pacientes mantidos em imunossupressão crônica devem ser monitorados quanto à ocorrência de carcinoma espinocelular e outras neoplasias malignas da pele.

TRATAMENTO VERRUGAS

Com exceção das verrugas anogenitais, o tratamento das verrugas deve ser planejado levando-se em consideração que, nos indivíduos normais, a maioria dessas lesões regride espontaneamente dentro de 1-2 anos. Há várias modalidades de tratamento para as verrugas, mas nenhum tratamento específico é eficaz em todos os casos. Os fatores que influenciam a escolha do tratamento são a localização da verruga, a extensão da doença, a idade e o estado imunológico do paciente, bem como suas preferências quanto ao tratamento. A crioterapia com nitrogênio líquido talvez seja o método mais útil e conveniente para o tratamento das verrugas em praticamente qualquer localização. Igualmente eficaz nas verrugas não genitais, mas exigindo muito mais cooperação do paciente, é o uso de agentes ceratolíticos, tal como ácido salicílico na forma de adesivos ou soluções. Para as verrugas genitais, a aplicação de solução de podofilina em consultório é moderadamente eficaz, mas pode causar reações locais intensas. Existem preparações diluídas e purificadas de podofilina, de uso exclusivo com prescrição médica, para aplicação doméstica. O imiquimode tópico, um indutor potente da liberação local das citocinas, também foi aprovado para tratar verrugas genitais. Também está disponível um novo agente tópico composto de extratos de chá verde (sinecatequinas). A cirurgia, convencional ou a *laser* pode ser necessária para as verrugas recalcitrantes. A recidiva das verrugas é frequente depois qualquer um desses tratamentos. A FDA aprovou uma vacina altamente eficaz contra determinados tipos de HPV e é provável que sua utilização reduza a incidência dos carcinomas anogenitais e cervicais.

HERPES SIMPLES

Ver Capítulo 216.

HERPES-ZÓSTER

Ver Capítulo 217.

ACNE

ACNE VULGAR

A acne vulgar é uma doença autolimitada que acomete principalmente adolescentes e adultos jovens, embora 10-20% dos adultos continuem a apresentar alguma forma da doença. O fator que permite a expressão da doença na adolescência é o aumento na produção de sebo pelas glândulas sebáceas depois da puberdade. Pequenos cistos conhecidos como *comedões* formam-se nos folículos pilosos em consequência do bloqueio do óstio folicular pela retenção de material ceratinoso e de sebo. A atividade de bactérias (*Proprionibacterium acnes*) dentro dos comedões libera ácidos graxos livres do sebo, causa inflamação dentro do cisto e leva à ruptura de sua parede. Uma reação inflamatória do tipo corpo estranho desenvolve-se em consequência da eliminação dos restos gordurosos e ceratinosos pelo cisto.

O sinal clínico típico da acne vulgar é o comedão, que pode ser fechado (*pontos brancos*) ou aberto (*pontos negros*). Os comedões fechados são pequenas pápulas brancas granulosas de 1-2 mm, mais bem visíveis quando a pele é esticada. Esses comedões são os precursores das lesões inflamatórias da acne vulgar. O conteúdo dos comedões fechados é difícil de se espremer. Os comedões abertos, que raramente produzem lesões inflamatórias, têm óstios foliculares grandes e dilatados e estão cheios de restos oleosos, oxidados e escurecidos, fáceis de serem espremidos. Os comedões são geralmente acompanhados de lesões inflamatórias: pápulas, pústulas ou nódulos.

As primeiras lesões observadas na adolescência geralmente são comedões com pouca ou nenhuma inflamação na fronte. Em seguida, surgem lesões inflamatórias mais típicas nas bochechas, no nariz e no queixo **(Fig. 71.7)**. A localização mais comum da acne é a face, mas é comum o envolvimento do tórax e dorso. Na maioria dos casos, a doença é leve e não deixa cicatrizes. Alguns pacientes têm grandes nódulos e cistos inflamatórios, que podem drenar e formar cicatrizes significativas. Independentemente da gravidade, a acne pode afetar a qualidade de vida dos pacientes. Com o tratamento adequado, esse efeito pode ser transitório. Nos casos de acne cicatricial grave, os efeitos podem ser irreversíveis e profundos. A intervenção terapêutica precoce é fundamental nos casos graves.

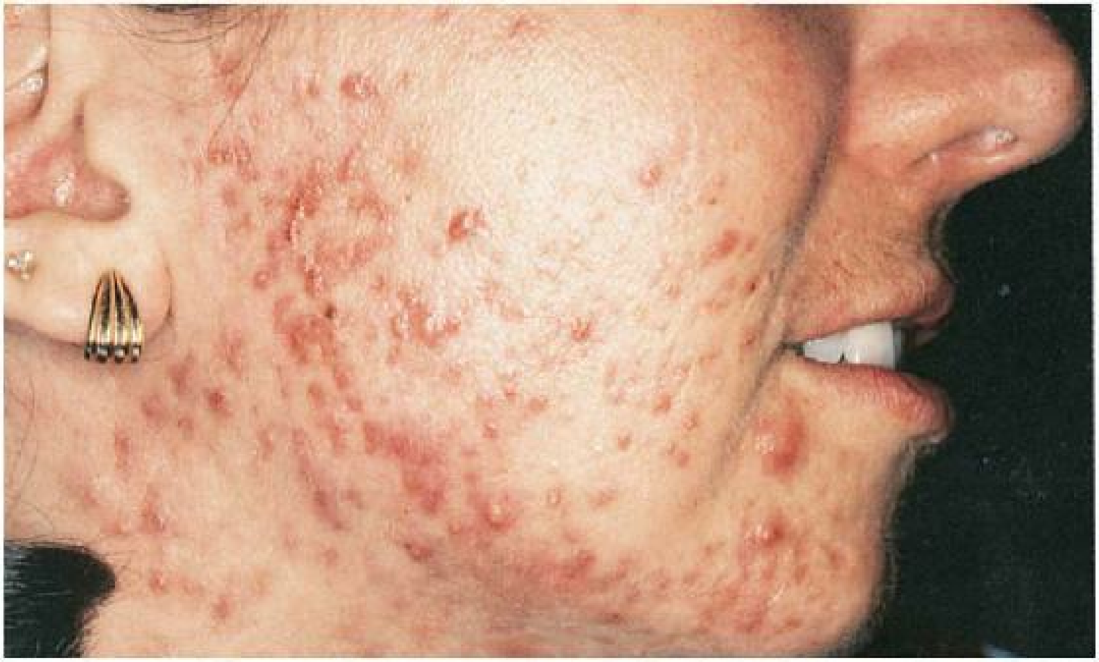

FIGURA 71.7 Acne vulgar. Esse é um exemplo de acne vulgar com pápulas inflamatórias, pústulas e comedões. *(Cortesia de Kalman Watsky, MD; com autorização.)*

Fatores exógenos e endógenos alteram a expressão da acne vulgar. Atrito e traumatismo (faixas na cabeça ou correias dos capacetes de atletismo), aplicação tópica de preparações comedogênicas (cosméticos ou preparações capilares) e exposição tópica crônica a certos compostos industriais podem provocar ou agravar a acne. Os glicocorticoides tópicos ou sistêmicos também podem produzir acne. Outros fármacos sistêmicos, como pílulas anticoncepcionais, lítio, isoniazida, esteroides androgênios, halogênios, fenitoína e fenobarbital, também podem desencadear erupções acneiformes ou piorar a acne preexistente. Fatores genéticos e síndrome dos ovários policísticos também podem predispor à doença.

TRATAMENTO ACNE VULGAR

O tratamento da acne vulgar visa a eliminar os comedões por meio da normalização da ceratinização folicular, da diminuição da atividade das glândulas sebáceas, da redução da população de *P. acnes* e da atenuação da inflamação. A acne leve ou moderada com pouca inflamação pode melhorar apenas com tratamento local. Embora as áreas afetadas pela acne devam ser mantidas limpas, a esfregação excessivamente vigorosa pode agravar a acne devido à ruptura mecânica dos comedões. Os fármacos tópicos, como o ácido retinoico, o peróxido de benzoíla ou o ácido salicílico, podem alterar o padrão de descamação da pele, impedindo a formação de comedões e ajudando na resolução de cistos preexistentes. Os antibacterianos tópicos (como o peróxido de benzoíla, a eritromicina, a clindamicina ou a dapsona) são úteis como coadjuvantes do tratamento.

Os pacientes com acne moderada a grave com componente inflamatório acentuado melhoram com o acréscimo de tratamentos sistêmicos, como tetraciclina em doses de 250-500 mg (2x/dia) ou doxiciclina na dose de 100 mg (2x/dia). A minociclina também pode ser útil. Além do seu efeito antibacteriano, esses antibióticos parecem ter propriedades anti-inflamatórias. As mulheres que não respondem à antibioticoterapia oral podem melhorar com o tratamento hormonal. Hoje, existem vários contraceptivos orais aprovados pela FDA para tratar acne vulgar.

Os pacientes com acne nodulocística grave refratária aos tratamentos citados anteriormente podem se beneficiar com o uso da isotretinoína, um retinoide sintético. A dose desse fármaco depende do peso do paciente e é administrada 1 vez ao dia, durante 5 meses. Os resultados são excelentes nos pacientes selecionados adequadamente. Sua utilização é estritamente regulada devido ao risco de efeitos colaterais graves, principalmente de teratogenicidade e depressão. Além disso, alguns pacientes tratados com esse fármaco desenvolvem extremo ressecamento da pele e queilite e devem ser acompanhados porque podem desenvolver hipertrigliceridemia.

Hoje, os médicos que prescrevem esse fármaco devem estar inscritos em um programa destinado a evitar gravidez e efeitos adversos durante o tratamento dos seus pacientes. Essas medidas visam garantir que todos os profissionais que a prescrevem conheçam os riscos da isotretinoína; que todas as pacientes tenham dois testes de gravidez negativos antes de começar o tratamento e mais um teste negativo antes de receber cada renovação da prescrição; e que todos os pacientes saibam dos riscos da isotretinoína.

ACNE ROSÁCEA

A acne rosácea (conhecida comumente como rosácea) é uma doença inflamatória que afeta principalmente a região central da face. Os pacientes mais comumente afetados são brancos descendentes do norte europeu, embora a doença também ocorra nos indivíduos com peles mais pigmentadas. A rosácea é vista quase exclusivamente nos adultos, sendo rara em pacientes com idade < 30 anos. Essa doença é mais comum nas mulheres, mas os casos mais graves ocorrem nos homens. As lesões caracterizam-se por eritema, telangiectasias e pústulas superficiais **(Fig. 71.8)**, mas não está ligada à presença de comedões. A rosácea raramente afeta o tórax ou o dorso.

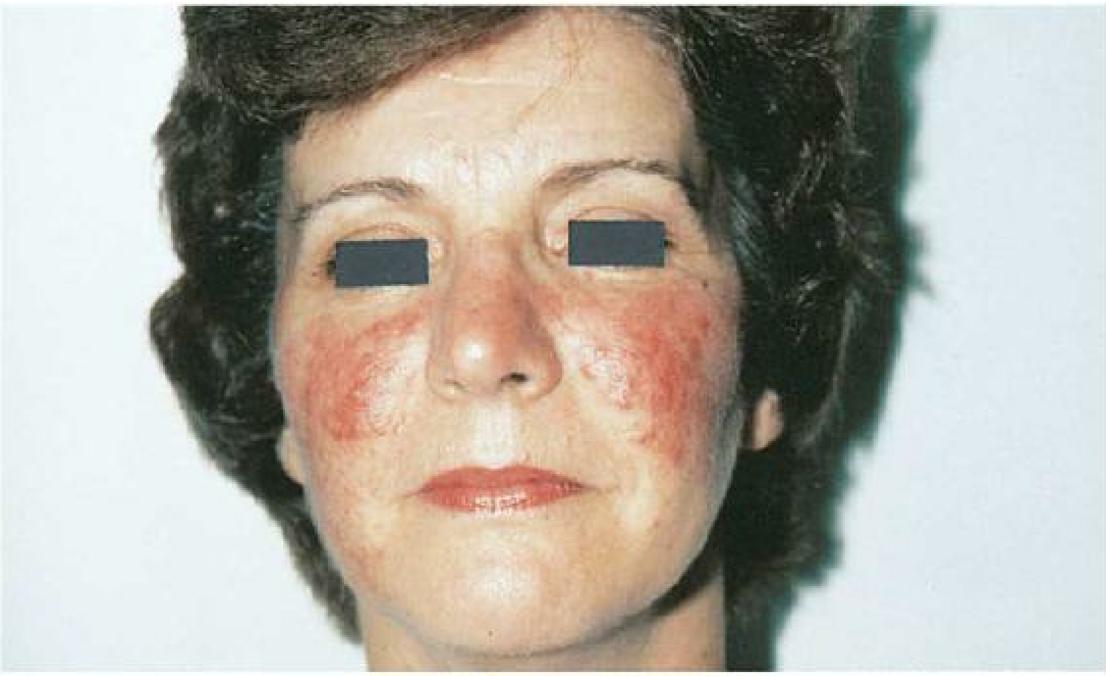

FIGURA 71.8 Acne rosácea. Esta paciente com acne rosácea tinha eritema facial proeminente, telangiectasia, pápulas dispersas e pústulas pequenas. (*Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização*).

Há uma relação entre a tendência ao rubor facial acentuado e o surgimento subsequente de acne rosácea. É comum que os pacientes com rosácea inicialmente demonstrem uma pronunciada reação de rubor. Isso pode ocorrer em resposta ao calor, estímulos emocionais, álcool, bebidas quentes ou alimentos picantes. Com a evolução da doença, o rubor persiste por períodos cada vez mais longos e, por fim, pode tornar-se permanente. Podem surgir pápulas, pústulas e telangiectasias superpostas a esse rubor persistente. A rosácea de longa duração pode causar proliferação excessiva do tecido conectivo, principalmente do nariz (*rinofima*). Essa doença também pode ser complicada por várias doenças inflamatórias oculares, como ceratite, blefarite, irite e calázio recorrente. Essas complicações oculares podem comprometer a visão e justificam o acompanhamento oftalmológico.

TRATAMENTO ACNE ROSÁCEA

O tratamento da acne rosácea pode ser tópico ou sistêmico. A doença leve costuma responder ao uso tópico de metronidazol, sulfacetamida sódica ou ácido azelaico. As formas mais graves devem ser tratadas com tetraciclinas orais: tetraciclina (250-500 mg, 2x/dia), doxiciclina (100 mg, 2x/dia) ou minociclina (50-100 mg, 2x/dia). As telangiectasias residuais podem melhorar com o tratamento a *laser*. Os glicocorticoides tópicos devem ser evitados, principalmente os agentes potentes, porque seu uso crônico pode causar rosácea. O tratamento tópico da pele não é eficaz para o acometimento ocular da doença.

DOENÇAS CUTÂNEAS E VACINAÇÃO CONTRA A VARÍOLA

Embora a vacinação contra varíola tenha sido suspensa há várias décadas para a população em geral, ela ainda é necessária para determinados militares e equipes de emergência. Na ausência de um ataque bioterrorista e uma exposição real ou potencial à varíola, tal vacinação está contraindicada em pessoas com história de doenças cutâneas, como DA, eczema e psoríase, as quais têm maior incidência de efeitos adversos associados à vacinação contra varíola. Nos casos de exposição, o risco de infecção pela varíola é maior que o risco de ocorrerem efeitos adversos da vacina (**Cap. 261e**).

72

Manifestações cutâneas de doenças internas

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

A medicina geralmente reconhece o conceito de que a pele pode desenvolver sinais de doenças sistêmicas. Por essa razão, os livros-texto de medicina trazem capítulo descrevendo, em detalhes, os principais distúrbios sistêmicos que podem ser identificados por sinais cutâneos. O conceito implícito neste capítulo é o de que o clínico conseguiu identificar o distúrbio do paciente e precisa apenas ler sobre o assunto em um livro-texto. Na verdade, os diagnósticos diferenciais concisos e a identificação desses distúrbios são difíceis para o médico que não é dermatologista, porque ele não tem treinamento suficiente para diagnosticar as lesões cutâneas ou seu espectro de apresentações. Assim, este capítulo aborda esse tópico específico da dermatologia não por meio da descrição de cada distúrbio, mas pela descrição dos diferentes sinais e sintomas clínicos que indicam a presença desses distúrbios. Serão gerados diagnósticos diferenciais concisos, nos quais as doenças importantes serão diferenciadas dos distúrbios cutâneos mais comuns, que têm pouca ou nenhuma importância no contexto das doenças sistêmicas associadas. Esses últimos distúrbios locais são apresentados aqui em forma de quadros e sempre será necessário excluí-los quando forem consideradas as manifestações cutâneas das doenças internas relevantes. O leitor deverá consultar um livro de dermatologia se desejar descrições mais detalhadas de cada doença específica.

LESÕES CUTÂNEAS PAPULOESCAMOSAS

(Quadro 72.1.) Quando a erupção caracteriza-se por lesões elevadas, pápulas (< 1 cm) ou placas (> 1 cm) com descamação, é denominada *lesão papuloescamosa.* As doenças papuloescamosas mais comuns – *tinha, psoríase, pitiríase rósea* e *líquen plano* – são distúrbios cutâneos primários **(Cap. 71)**. Quando as lesões psoriásicas estão acompanhadas de artrite, deve-se considerar a possibilidade de artrite psoriásica ou artrite reativa (antes conhecida como síndrome de Reiter). Uma história de úlceras orais, conjuntivite, uveíte e/ou uretrite é sugestiva desse último diagnóstico. Entre as condições que reconhecidamente agravam a psoríase estão tratamento com lítio ou betabloqueadores, infecções por estreptococos ou pelo HIV e interrupção repentina do tratamento com glicocorticoides sistêmicos. As comorbidades em pacientes com psoríase incluem doença cardiovascular e síndrome metabólica.

QUADRO 72.1 **ALGUMAS CAUSAS DE LESÕES CUTÂNEAS PAPULOESCAMOSAS**

1. Distúrbios cutâneos primários
   a. Tinha[a]
   b. Psoríase[a]
   c. Pitiríase rósea[a]
   d. Líquen plano[a]
   e. Parapsoríase, placas pequenas e grandes
   f. Doença de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*)[b]
2. Fármacos
3. Doenças sistêmicas
   a. Lúpus eritematoso sistêmico, principalmente lesões subagudas ou crônicas[c]
   b. Linfoma de células T cutâneo, principalmente micose fungoide[d]
   c. Sífilis secundária
   d. Artrite reativa (anteriormente conhecida como síndrome de Reiter)
   e. Sarcoidose[e]

[a] Descrita detalhadamente no **Capítulo 71**; doença cardiovascular e síndrome metabólica são comorbidades na psoríase; principalmente na Europa, o vírus da hepatite C está associado ao líquen plano oral. [b] Associada à exposição solar crônica com mais frequência do que à exposição ao arsênico; geralmente uma ou poucas lesões. [c] Ver também Lesões vermelhas em "Lesões cutâneas papulonodulares". [d] Também lesões cutâneas de leucemia/linfoma de células T do adulto associada ao HTLV-1. [e] Ver também Lesões castanho-avermelhadas em "Lesões cutâneas papulonodulares".

Sempre que for estabelecido o diagnóstico de pitiríase rósea ou de líquen plano, é importante rever os medicamentos do paciente, porque a erupção pode melhorar com a simples suspensão do agente agressor. As farmacodermias semelhantes à pitiríase rósea estão associadas mais comumente aos betabloqueadores, aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e ao metronidazol, enquanto os fármacos que podem produzir uma erupção liquenoide incluem os tiazídicos, os antimaláricos, a quinidina, os betabloqueadores e os inibidores da ECA. Em algumas populações, a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C é mais alta nos pacientes com líquen plano. Lesões semelhantes ao líquen plano também são observadas na doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Nos estágios iniciais, a forma de micose fungoide (MF) do *linfoma de células T cutâneo* (LCTC) pode ser confundida com eczema ou psoríase, mas geralmente não responde ao tratamento recomendado para essas doenças inflamatórias. A MF pode desenvolver-se dentro das lesões da parapsoríase em placas grandes, e sua presença é sugerida pelo aumento da espessura das lesões. O diagnóstico da MF baseia-se na biópsia de pele, na qual se encontram acúmulos de linfócitos T atípicos na epiderme e na derme. À medida que a doença progride, podem surgir tumores cutâneos e aumento dos linfonodos.

Na *sífilis secundária*, surgem pápulas castanho-avermelhadas disseminadas com descamação fina. Com frequência, a erupção envolve as palmas e plantas e pode assemelhar-se à pitiríase rósea. As manifestações clínicas associadas são úteis para a determinação do diagnóstico e incluem placas anulares na face, alopecia não cicatricial, condilomas planos (lesões úmidas de base ampla) e placas mucosas, bem como linfadenopatia, mal-estar, febre, cefaleia e mialgias. O intervalo entre o cancro primário e o estágio secundário geralmente é de 4-8 semanas e pode haver resolução espontânea sem tratamento apropriado.

ERITRODERMIA

(Quadro 72.2.) *Eritrodermia* é o termo empregado quando a maior parte da superfície cutânea está eritematosa (avermelhada). Pode haver escamas, erosões ou pústulas associadas, bem como queda dos pelos e das unhas. As manifestações sistêmicas possíveis incluem febre, calafrios, hipotermia, linfadenopatia reativa, edema periférico, hipoalbuminemia e insuficiência cardíaca de alto débito. As principais etiologias da eritrodermia são (1) doenças cutâneas, como psoríase e dermatite **(Quadro 72.3)**; (2) fármacos; (3) doenças sistêmicas, mais comumente LCTC; e (4) idiopática. Nos primeiros três grupos, a localização e a descrição das lesões iniciais, antes do desenvolvimento de eritrodermia, auxiliam no diagnóstico. Por exemplo, a história de placas vermelhas descamativas nos cotovelos e joelhos indica a presença de psoríase. Também é importante examinar a pele com cuidado quanto à migração do eritema e às alterações secundárias associadas, inclusive pústulas ou erosões. Ondas migratórias de eritema salpicado de pústulas superficiais ocorrem na *psoríase pustulosa*.

QUADRO 72.2 **CAUSAS DE ERITRODERMIA**

1. Distúrbios cutâneos primários
   a. Psoríase[a]
   b. Dermatite (atópica > de contato >> de estase [com autossensibilização] ou seborreica)[a]
   c. Pitiríase rubra pilar
2. Fármacos
3. Doenças sistêmicas
   a. Linfoma de células T cutâneo (síndrome de Sézary, micose fungoide eritrodérmica)
   b. Outros linfomas
4. Idiopática (geralmente homens idosos)

[a] Descritos detalhadamente no **Capítulo 71**.

QUADRO 72.3 **ERITRODERMIA (DISTÚRBIOS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS)**

	Lesões iniciais	Localização das lesões iniciais	Outras anormalidades	Recursos diagnósticos	Tratamento
Psoríase[a]	Vermelho-rosadas com descamação prateada, bem demarcadas	Cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região pré-sacral, sulco interglúteo	Distrofia ungueal, artrite, pústulas; síndrome SAPHO, principalmente com pustulose palmoplantar	Biópsia de pele	Glicocorticoides tópicos; vitamina D; UVB (banda estreita) > PUVA; retinoide oral; MTX, ciclosporina, agentes anti-TNF,

					Ac anti-IL-12/23
Dermatite[a]					
Atópica	Aguda: Eritema, descamação fina, crostas, bordas indefinidas, escoriações Crônica: Liquenificação (acentuação dos sulcos cutâneos), escoriações	Fossas antecubitais e poplíteas, pescoço, mãos, pálpebras	Prurido História familiar e/ou pessoal de atopia, inclusive asma, rinite alérgica ou conjuntivite e dermatite atópica Excluir infecção secundária por *S. aureus* ou HSV Excluir a coexistência de dermatite de contato alérgica ou por irritante	Biópsia de pele	Glicocorticoides tópicos, tacrolimo, pimecrolimo, alcatrão e antipruriginosos; anti-histamínicos orais; curativos úmidos abertos; UVB ± UVA > PUVA; glicocorticoides orais ou IM; MTX, micofenolato mofetila; azatioprina; ciclosporina Antibióticos orais ou tópicos
Contato	Local: Eritema, crostas, vesículas e bolhas	Depende do agente desencadeante	Irritante – geralmente começa em algumas horas Alérgica – hipersensibilidade do tipo retardado; intervalo de 48 h	Teste de contato; fazer teste sem oclusão	Remover o irritante ou alergênio; glicocorticoides tópicos; anti-histamínicos orais; glicocorticoides orais ou IM (curso breve)
	Sistêmica: Eritema, descamação fina, crostas	Generalizada *versus* áreas intertriginosas principais (especialmente virilhas)	O paciente refere história de dermatite de contato alérgica ao agente tópico e, em seguida, recebe um fármaco sistêmico estruturalmente semelhante – p. ex., tiuran (pele), dissulfiram (oral)	Teste de contato	Mesmo de local
Seborreica (rara em adultos)	Rosa-avermelhado a laranja-avermelhado, escama gordurosa	Couro cabeludo, sulcos nasolabiais, sobrancelhas, zonas intertriginosas	Crise de estresse, infecção por HIV Associada com Doença de Parkinson	Biópsia de pele	Glicocorticoides tópicos e imidazol
Estase (com autossensibilização)	Eritema, crostas, escoriações	Extremidades inferiores	Prurido, edema do membro inferior, dilatações varicosas, depósitos de hemossiderina História de úlceras	Biópsia de pele	Glicocorticoides tópicos; curativos úmidos abertos; elevação dos membros; meias compressivas;

			venosas, tromboflebite e/ou celulite Excluir celulite Excluir dermatite de contato superposta (p. ex., neomicina tópica)		curativos compressivos se houver ulceração associada
Pitiríase rubra pilar	Pápulas perifoliculares ver melito-alaranjadas (cor de salmão)	Generalizada, mas com áreas típicas de pele normal “salteadas”	Ceratodermia palmoplantar cérea Excluir linfoma de células T cutâneo	Biópsia de pele	Isotretinoína ou acitretina; MTX; talvez Ac anti-IL-12/23,agente anti-TNF IV

[a] Descritas detalhadamente no **Capítulo 71**.

Abreviações: Ac, anticorpo; HSV, herpes-vírus simples; IL, interleucina; IM, intramuscular; MTX, metotrexato; PUVA, psoralenos com raios ultravioleta A; SAPHO, *s*inovite, *a*cne, *p*ustulose, *h*iperostose, *o*steíte (também conhecida como osteomielite multifocal recidivante crônica); TNF, fator de necrose tumoral; UVA, radiação ultravioleta A; UVB, radiação ultravioleta B.

A eritrodermia medicamentosa (dermatite esfoliativa) pode começar como uma erupção exantemática (morbiliforme) **(Cap. 74)** ou surgir como eritema difuso. Diversos fármacos podem produzir eritrodermia, inclusive penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, fenitoína e alopurinol. Febre e eosinofilia periférica frequentemente acompanham a erupção e também pode haver edema facial, hepatite, miocardite e nefrite intersticial alérgica; essa síndrome geralmente é descrita como *reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos* (DRESS) ou *síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos* (DIHS). Além disso, essas reações – principalmente aos anticonvulsivantes aromáticos – podem desencadear uma síndrome de pseudolinfoma (com linfadenopatia e linfócitos atípicos circulantes), enquanto as reações ao alopurinol podem acarretar hemorragia gastrintestinal.

O câncer mais comum associado à eritrodermia é o LCTC; em alguns estudos, até 25% dos casos de eritrodermia eram causados pelo LCTC. O paciente pode começar com placas e tumores isolados, mas, na maioria dos casos, a eritrodermia está presente durante todo o curso da doença (síndrome de Sézary). Nessa síndrome, há linfócitos T clonais atípicos circulantes, prurido e linfadenopatia. Nos casos de eritrodermia sem causa aparente (idiopática), a reavaliação periódica é obrigatória para monitorar o possível desenvolvimento de LCTC. Existem relatos de casos isolados de eritrodermia secundária a alguns tumores sólidos – pulmão, fígado, próstata, tireoide e cólon –, mas isso geralmente ocorre num estágio avançado da doença.

ALOPECIA

(Quadro 72.4.) As duas principais formas de alopecia são a cicatricial e a não cicatricial. Na *alopecia cicatricial,* fibrose, inflamação e perda de folículos pilosos acompanham o processo. Ao exame clínico, geralmente se observa que o couro cabeludo é liso com número diminuído de orifícios foliculares, mas, em alguns pacientes, as alterações são detectadas apenas nas amostras de biópsias obtidas das áreas afetadas. Na *alopecia não cicatricial,* as hastes pilosas estão ausentes ou miniaturizadas, mas os folículos permanecem preservados, o que explica a natureza reversível da alopecia não cicatricial.

QUADRO 72.4 CAUSAS DE ALOPECIA

I. Alopecia não cicatricial
  A. Distúrbios cutâneos primários
    1. Alopecia androgenética
    2. Eflúvio telógeno
    3. Alopecia areata
    4. Tinha do couro cabeludo
    5. Alopecia traumática[a]
  B. Fármacos
  C. Doenças sistêmicas
    1. Lúpus eritematoso sistêmico
    2. Sífilis secundária
    3. Hipotireoidismo
    4. Hipertireoidismo
    5. Hipopituitarismo
    6. Deficiências de proteínas, biotina, zinco e, talvez, ferro
II. Alopecia cicatricial
  A. Distúrbios cutâneos primários
    1. Lúpus cutâneo (lesões discoides crônicas)[b]
    2. Líquen plano
    3. Alopecia cicatricial centrífuga central
    4. Foliculite decalvante
    5. Esclerodermia linear (morfeia)[c]
  B. Doenças sistêmicas
    1. Lesões discoides em presença de lúpus eritematoso sistêmico[b]
    2. Sarcoidose
    3. Metástases cutâneas

[a] A maioria dos pacientes com tricotilomania, alopecia induzida por pressão ou estágios iniciais de alopecia por tração. [b] Enquanto a maioria dos pacientes com lesões discoides tem apenas doença cutânea, essas lesões representam um dos 11 critérios (1982) para lúpus eritematoso sistêmico do American College of Rheumatology. [c] Pode envolver músculos e estruturas ósseas subjacentes.

As causas mais comuns de alopecia não cicatricial são *alopecia androgenética, eflúvio telógeno, alopecia areata, tinha do couro cabeludo* e a fase inicial da *alopecia traumática* **(Quadro 72.5)**. Nas mulheres com alopecia, pode-se observar um aumento dos níveis circulantes de androgênios como resultado de disfunção ou neoplasia dos ovários ou da glândula suprarrenal. Quando há sinais de virilização, inclusive voz grossa e clitóris aumentado, deve se considerar a possibilidade de tumor do ovário ou da glândula suprarrenal.

QUADRO 72.5 ALOPECIA NÃO CICATRICIAL (DISTÚRBIOS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS)

	Características clínicas	Patogênese	Tratamento
Eflúvio	Queda difusa dos	O estresse faz os ciclos de	Observação; suspender quaisquer

telógeno	cabelos normais Ocorre depois de estresses significativos (febre alta, infecção grave) ou alterações hormonais (puerpério) Pode regredir sem tratamento	crescimento normalmente assincrônicos dos pelos adquirir um padrão sincrônico; por essa razão, quantidades maiores de cabelos em crescimento (anágenos) entram simultaneamente na fase de deterioração (telógeno)	fármacos que tenham alopecia como efeito colateral; é preciso excluir distúrbios metabólicos subjacentes, p. ex., hipotireoidismo, hipertireoidismo
Alopecia androgenética (padrão masculino; padrão feminino)	Miniaturização dos cabelos ao longo da linha média no couro cabeludo Recuo da linha anterior do couro cabeludo dos homens e de algumas mulheres	Sensibilidade exagerada dos pelos afetados aos efeitos dos androgênios Níveis elevados de androgênios circulantes (origem ovariana ou suprarrenal nas mulheres)	Se não houver indícios de hiperandrogenismo, aplicar minoxidil tópico; finasterida;[a] espironolactona (mulheres); transplante de cabelos
Alopecia areata	Áreas circulares bem circunscritas de queda dos cabelos, com 2-5 cm de diâmetro Nos casos graves, as lesões coalescem e/ou há acometimento de outras superfícies pilosas do corpo Depressões punctiformes ou aspecto de lixa nas unhas	As zonas germinativas dos folículos pilosos estão circundadas por linfócitos T Há doenças associadas em alguns casos: hipertireoidismo, hipotireoidismo, vitiligo, síndrome de Down	Antralina ou tazaroteno tópico; glicocorticoides intralesionais; sensibilizadores de contato tópicos
Tinha do couro cabeludo	Varia de descamação com perda mínima dos cabelos, até placas bem demarcadas com "pontos negros" (cabelos tonsurados) ou placa úmida com pústulas (quérion)[b]	Invasão dos pelos por dermatófitos, mais comumente por *Trichophyton tonsurans*	Griseofulvina ou terbinafina oral mais xampu de sulfeto de selênio a 2,5% ou cetoconazol; examinar os familiares
Alopecia traumática[c]	Cabelos partidos, com frequência de comprimentos variados Contorno irregular	Tração com grampos, faixas de borracha, tranças Exposição ao calor ou agentes químicos (p. ex., alisadores) Tração mecânica (tricotilomania)	Mudança do estilo de penteado ou dos tratamentos químicos desencadeantes; a tricotilomania pode exigir que os cabelos sejam cortados e examinados quanto ao crescimento ou pode haver necessidade de biópsia para firmar o diagnóstico, possivelmente seguido de psicoterapia

[a] Até o momento, aprovado pela Food and Drug Administration para homens. [b] A alopecia cicatricial pode ocorrer em locais de quérions. [c] Também pode haver fibrose, especialmente na fase final da alopecia por tração.

A exposição a diferentes fármacos também pode provocar a perda difusa de cabelos, em geral pela indução de eflúvio telógeno. Uma exceção é o eflúvio anágeno observado com os antimitóticos como a daunorrubicina. A alopecia é um efeito colateral dos seguintes fármacos: varfarina, heparina, propiltiouracila, carbimazol, isotretinoína, acitretina, lítio, betabloqueadores, interferons, colchicina e anfetaminas. Felizmente, os cabelos geralmente voltam a crescer espontaneamente depois da interrupção do uso do agente desencadeante.

Com menor frequência, a alopecia não cicatricial está associada ao *lúpus eritematoso* e à *sífilis secundária.* No lúpus sistêmico, existem duas formas de alopecia – uma é a cicatricial secundária às lesões discoides (ver adiante) e a outra é não cicatricial. Essa última apresentação coincide com agudizações da doença sistêmica e pode ser difusa e comprometer todo o couro cabeludo, ou pode ser localizada, limitando-se à parte frontal do couro cabeludo com aparecimento de muitos fios de cabelos curtos ("cabelo do lúpus") como sinal de reinício do crescimento. Placas dispersas mal delimitadas de alopecia, com um aspecto de "roído de traças", constituem uma manifestação do estágio secundário da sífilis. O afilamento difuso dos cabelos também está associado ao hipotireoidismo e ao hipertireoidismo **(Quadro 72.4)**.

A alopecia cicatricial resulta mais frequentemente de um distúrbio cutâneo primário, inclusive *líquen plano, foliculite decalvante, lúpus cutâneo crônico* (*discoide*) ou *esclerodermia linear* (*morfeia*), do que de uma doença sistêmica. Embora as lesões cicatriciais do *lúpus discoide* possam ser encontradas nos pacientes com lúpus sistêmico, na maioria dos pacientes, o processo patológico limita-se à pele. As causas menos comuns de alopecia cicatricial incluem *sarcoidose* (ver "Lesões cutâneas papulonodulares", adiante) e *metástases cutâneas.*

Nas fases iniciais do lúpus discoide, do líquen plano e da foliculite decalvante, observam-se áreas circunscritas de alopecia. A fibrose e a perda subsequente dos folículos são observadas principalmente no centro de cada placa de alopecia, enquanto o processo inflamatório é mais proeminente na periferia. As áreas de inflamação ativa do lúpus discoide são eritematosas com descamação, ao passo que as áreas de inflamação prévia frequentemente são hipopigmentadas com halos de hiperpigmentação. No líquen plano, as máculas perifoliculares periféricas em geral têm cor violeta. O exame completo da pele e da mucosa oral, combinado com a biópsia e a microscopia de imunofluorescência direta da pele inflamada, ajuda a distinguir essas duas entidades. As lesões ativas periféricas da foliculite decalvante são pústulas foliculares; esses pacientes podem desenvolver artrite reativa.

LESÕES CUTÂNEAS FIGURADAS

(Quadro 72.6.) Nas *erupções figuradas,* as lesões formam anéis e arcos que geralmente são eritematosos, mas podem variar da cor da pele ao castanho. Mais comumente, essas lesões devem-se às doenças cutâneas primárias como *tinha, urticária, granuloma anular* e *eritema anular centrífugo* **(Caps. 71 e 73)**. Um segundo grupo menos comum dos eritemas anulares migratórios está associado a algumas doenças sistêmicas subjacentes. Esse grupo inclui *eritema migratório, eritema figurado súbito, eritema marginado* e *eritema necrolítico migratório.*

QUADRO 72.6 **CAUSAS DE LESÕES CUTÂNEAS FIGURADAS**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Tinha
  B. Urticária (primária em ≥ 90% dos casos)
  C. Granuloma anular
  D. Eritema anular centrífugo
  E. Psoríase
II. Doenças sistêmicas
  A. Migratório
    1. Eritema migratório (definição de caso do CDC é ≥ 5 cm de diâmetro)
    2. Urticária (9 10% dos casos)
    3. Eritema figurado súbito
    4. Eritema marginado
    5. Psoríase pustulosa (generalizada)
    6. Eritema migratório necrolítico (síndrome do glucagonoma)[a]
  B. Não migratório
    1. Sarcoidose
    2. Lúpus eritematoso cutâneo subagudo
    3. Sífilis secundária
    4. Linfoma de células T cutâneo (principalmente micose fungoide)

[a] Eritema migratório com erosões, principalmente nos membros inferiores e na região da cintura.
Abreviação: CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

No eritema figurado súbito, ocorrem vários arcos e ondas concêntricas móveis que se assemelham aos veios da madeira. É obrigatória a procura de câncer no paciente que apresenta essa erupção. O eritema migratório é a manifestação cutânea da doença de Lyme, causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. No estágio inicial (3-30 dias depois da picada do carrapato), geralmente há uma lesão anular única, que pode se expandir até ≥ 10 cm de diâmetro. Em alguns dias, até 50% dos pacientes apresentam várias lesões eritematosas menores em locais distantes da picada. Os sinais e sintomas associados incluem febre, cefaleia, fotofobia, mialgias, artralgias e erupção malar. O eritema marginado, principalmente no tronco, é observado nos pacientes que têm febre reumática. As lesões são vermelho-rosadas, achatadas a levemente elevadas e transitórias.

Existem outras doenças cutâneas que se manifestam como erupções anulares, mas não exibem um componente migratório evidente. Os exemplos são *LCTC, lúpus cutâneo subagudo*, *sífilis secundária* e *sarcoidose* (ver “Lesões cutâneas papulonodulares”, adiante).

ACNE

(Quadro 72.7.) Além da *acne vulgar* e da *acne rosácea*, as duas principais formas de acne **(Cap. 71)**, há fármacos e doenças sistêmicas que podem causar erupções acneiformes.

QUADRO 72.7 CAUSAS DE ERUPÇÕES ACNEIFORMES

I. Distúrbios cutâneos primários
    A. Acne vulgar
    B. Acne rosácea
II. Fármacos, p. ex., esteroides anabólicos, glicocorticoides, lítio, inibidores do EGFR,[a] iodetos
III. Doenças sistêmicas
    A. Produção aumentada de androgênios
        1. Origem suprarrenal, p. ex., doença de Cushing, deficiência de 21-hidroxilase
        2. Origem ovariana, p. ex., síndrome do ovário policístico, hipertecose ovariana
    B. Criptococose disseminada
    C. Infecções por fungos dimórficos
    D. Doença de Behçet

[a] EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico.

Os pacientes que têm *síndrome carcinoide* apresentam episódios de ruborização da cabeça, do pescoço e às vezes do tronco. As alterações cutâneas resultantes na face, particularmente telangiectasias, podem simular o aspecto clínico da acne rosácea.

LESÕES PUSTULOSAS

As *erupções acneiformes* (ver "Acne", anteriormente) e a *foliculite* são as dermatoses pustulosas mais comuns. Uma consideração importante na avaliação de pústulas foliculares é uma determinação de patógenos associados, por exemplo, flora normal, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (foliculite do "banho quente"), *Malassezia*, dermatófitos (granuloma de Majocchi) e *Demodex* spp. As formas não infecciosas de foliculite incluem a foliculite eosinofílica associada a HIV ou imunossupressão e a foliculite secundária a fármacos, como glicocorticoides, lítio e receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A administração de doses altas de glicocorticoides sistêmicos pode desencadear uma erupção disseminada com pústulas foliculares no tronco, caracterizadas por lesões no mesmo estágio de desenvolvimento. Com relação às doenças sistêmicas subjacentes, as pústulas de base não folicular constituem um componente típico da psoríase pustulosa (estéril) e podem ser encontradas nas embolias sépticas de origem bacteriana ou fúngica (ver "Púrpura", adiante). Nos pacientes com pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), geralmente causada por fármacos (p. ex., cefalosporinas), há grandes áreas de eritema salpicado por inúmeras pústulas estéreis e neutrofilia.

TELANGIECTASIAS

(Quadro 72.8.) De forma a diferenciar os diversos tipos de telangiectasias, é importante examinar a forma e a configuração dos vasos sanguíneos dilatados. As *telangiectasias lineares* são encontradas na face dos pacientes cujas peles desenvolveram *lesão actínica* e *acne rosácea* e são detectadas nas pernas dos pacientes com *hipertensão venosa* e *telangiectasia idiopática generalizada*. Os pacientes que apresentam uma forma incomum de *mastocitose* (telangiectasia maculosa eruptiva persistente) e a *síndrome carcinoide* (ver "Acne", anteriormente) também apresentam telangiectasias lineares. Finalmente, as telangiectasias lineares são encontradas nas áreas de inflamação cutânea. Por exemplo, as lesões do lúpus discoide comumente apresentam telangiectasias em seu interior.

QUADRO 72.8 **CAUSAS DE TELANGIECTASIAS**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Linear/ramificada
    1. Acne rosácea
    2. Pele com lesões actínicas
    3. Hipertensão venosa
    4. Telangiectasia essencial generalizada
    5. Vasculopatia colagenosa cutânea
    6. Dentro de carcinomas basocelulares ou linfomas cutâneos
  B. Poiquilodermia
    1. Radiação ionizante[a]
    2. Parapsoríase, placas grandes
  C. Angioma aracneiforme
    1. Idiopática
    2. Gestação
II. Doenças sistêmicas
  A. Linear/ramificada
    1. Carcinoide
    2. Ataxia-telangiectasia
    3. Mastocitose
  B. Poiquilodermia
    1. Dermatomiosite
    2. Micose fungoide
    3. Xeroderma pigmentoso
  C. Emaranhadas
    1. Esclerose sistêmica (esclerodermia)
  D. Periungueal/cuticular
    1. Lúpus eritematoso
    2. Esclerose sistêmica (esclerodermia)
    3. Dermatomiosite
    4. Telangiectasia hemorrágica hereditária
  E. Papulosa
    1. Telangiectasia hemorrágica hereditária
  F. Angioma aracneiforme
    1. Cirrose

[a] Tornou-se menos comum.

Poiquilodermia é um termo usado para descrever uma placa de pele com: (1) hipo e hiperpigmentação reticulada; (2) enrugamento secundário a atrofia epidérmica e (3) telangiectasias. A poiquilodermia não constitui uma entidade patológica individual – embora esteja se tornando menos frequente, é encontrada na pele danificada por *radiação ionizante*, bem como nos pacientes com doenças autoimunes do tecido conectivo, principalmente *dermatomiosite* (DM) e genodermatoses raras (p. ex., síndrome de Kindler).

Na *esclerose sistêmica (esclerodermia)*, os vasos sanguíneos dilatados apresentam uma configuração singular conhecida como *telangiectasias emaranhadas*. As lesões consistem em máculas amplas que geralmente medem 2-7 mm de diâmetro, mas às vezes são maiores. Os emaranhados podem assumir uma forma poligonal ou oval, e sua cor eritematosa pode parecer uniforme, mas, à inspeção mais cuidadosa, o eritema é formado por telangiectasias minúsculas. As localizações mais comuns das telangiectasias emaranhadas são a face, a mucosa oral e as mãos – locais periféricos propensos à isquemia intermitente. A forma limitada da esclerose sistêmica, geralmente chamada de variante CREST (*c*alcinose cutânea, fenômeno de *R*aynaud, distúrbio da motilidade *e*sofágica, esclerodactilia [s*clerodactyly*] e *t*elangiectasia) **(Cap. 382)**, está associada a um curso crônico e anticorpos anticentrômero. As telangiectasias emaranhadas são indícios importantes para o diagnóstico de síndrome CREST e da forma difusa de esclerodermia sistêmica, porque podem ser as únicas anormalidades cutâneas detectáveis.

As *telangiectasias periungueais* são sinais patognomônicos dos três principais distúrbios autoimunes do tecido conectivo – *lúpus eritematoso*, *esclerose sistêmica* e *DM*. Elas são facilmente visualizadas a olho nu e ocorrem em pelo menos 66% desses pacientes. Na DM e no lúpus, há eritema associado da prega ungueal e, na primeira doença, o eritema frequentemente vem acompanhado de cutículas "irregulares" e dor à palpação das pontas dos dedos. Sob ampliação de 10 vezes, os vasos sanguíneos das pregas ungueais dos pacientes com lúpus apresentam-se tortuosos e assemelham-se a "glomérulos", enquanto na esclerose sistêmica e na DM, ocorre perda de alças capilares, e as que permanecem mostram-se acentuadamente dilatadas.

Na *telangiectasia hemorrágica hereditária* (doença de Osler-Rendu-Weber), as lesões geralmente surgem na adolescência (mucosas) e na idade adulta (cutâneas) e são encontradas com maior frequência nas mucosas (nasal, orolabial), na face e nas partes distais dos membros, inclusive sob as unhas. Essas telangiectasias representam malformações arteriovenosas (AV) da microcirculação da derme, têm cor vermelho-escura e, em geral, são um pouco elevadas. Quando a pele sobre uma lesão individual é estirada, visualiza-se um ponto excêntrico com linhas que se irradiam. Embora o grau de envolvimento sistêmico varie nessa doença autossômica dominante (devido principalmente às mutações do gene da endoglina ou da quinase semelhante ao receptor de activina), os principais sintomas são epistaxe e sangramento gastrintestinal recorrentes. O fato de essas telangiectasias de mucosas serem na verdade comunicações AVs ajuda a explicar sua tendência a sangrar.

HIPOPIGMENTAÇÃO

(Quadro 72.9.) Os distúrbios evidenciados por hipopigmentação são classificados como difusos ou localizados. O exemplo clássico de *hipopigmentação difusa* é o *albinismo oculocutâneo* (AOC). As formas mais comuns devem-se às mutações do gene da tirosinase (tipo I) ou no gene *P* (tipo II); os pacientes que têm AOC tipo IA apresentam ausência total de atividade enzimática. Por ocasião do nascimento, as diferentes formas do AOC podem ter aspecto semelhante – cabelos brancos, olhos azul-acinzentados e pele branco-rósea. Contudo, os pacientes que não apresentam atividade de tirosinase mantêm esse fenótipo, enquanto os que apresentam atividade diminuída adquirem alguma pigmentação dos olhos, dos cabelos e da pele com o aumento da idade. O grau de pigmentação também é uma função da etnia, e a escassez de pigmento é mais evidente quando os pacientes são comparados com os seus parentes de primeiro grau. As anormalidades oculares do AOC correlacionam-se com o grau de hipopigmentação e incluem acuidade visual diminuída, nistagmo, fotofobia e perda da visão binocular normal.

QUADRO 72.9 **CAUSAS DE HIPOPIGMENTAÇÃO**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Difuso
    1. Vitiligo generalizado[a]
  B. Localizados
    1. Hipomelanose gutata idiopática
    2. Pós-inflamatória
    3. Pitiríase versicolor
    4. Vitiligo[a]
    5. Leucodermia induzida por fármacos ou compostos químicos
    6. Nevo acrômico
    7. Piebaldismo[a]
II. Doenças sistêmicas
  A. Difusas
    1. Albinismo oculocutâneo[b]
    2. Síndrome de Hermansky-Pudlak[b,c]
    3. Síndrome de Chédiak-Higashi[b,d]
    4. Fenilcetonúria
  B. Localizadas
    1. Esclerose sistêmica (esclerodermia)
    2. Leucodermia associada a melanoma, espontânea ou induzida por imunoterapia
    3. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
    4. Oncocercose
    5. Sarcoidose
    6. Linfoma de células T cutâneo (principalmente micose fungoide)

7. Hanseníase, forma indeterminada e tuberculoide
8. Hipopigmentação nevoide linear (hipomelanose de Ito)[e]
9. Incontinência pigmentar (estágio IV)
10. Esclerose tuberosa
11. Síndrome de Waardenburg e síndrome de Shah-Waardenburg

[a] Ausência de melanócitos em áreas de leucodermia. [b] Quantidades normais de melanócitos. [c] Anormalidade do armazenamento plaquetário e doença pulmonar restritiva secundária à deposição de material ceroide ou imunodeficiência; devida à mutação da subunidade β da proteína adaptadora 3 e também das subunidades da biogênese do complexo de organelas relacionadas com os lisossomos (BLOC-1, –2 e –3). [d] Grânulos lisossômicos gigantes e infecções repetidas. [e] Minoria de pacientes em ambiente primário tem anormalidades sistêmicas (musculoesqueléticas, sistema nervoso central, ocular).

O diagnóstico diferencial da *hipomelanose localizada* inclui os seguintes distúrbios cutâneos primários: *hipomelanose gutata idiopática, hipopigmentação pós-inflamatória, pitiríase versicolor, vitiligo, leucodermia induzida por fármacos ou compostos químicos, nevo acrômico* (ver adiante) e *piebaldismo* **(Quadro 72.10)**. Nesse grupo de doenças, as áreas acometidas são máculas ou placas com diminuição ou ausência de pigmentação. Os pacientes com vitiligo também apresentam incidência maior de vários distúrbios autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, anemia perniciosa, doença de Addison, uveíte, alopecia areata, candidíase mucocutânea crônica e síndromes autoimunes poliglandulares (tipos I e II). As doenças da glândula tireoide são os distúrbios mais frequentemente associados e ocorrem em até 30% dos pacientes com vitiligo. Com frequência, detectam-se autoanticorpos circulantes e os tipos mais comuns são os anticorpos antitireoglobulina, antimicrossomo e antirreceptor do hormônio estimulante da tireoide.

Existem quatro doenças sistêmicas que devem ser levadas em consideração no paciente que apresenta anormalidades cutâneas sugestivas de vitiligo – *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, esclerose sistêmica, oncocercose* e *leucodermia associada ao melanoma.* Uma história de meningite asséptica, uveíte não traumática, zumbido, perda auditiva e/ou disacusia indica o diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Nesses pacientes, a face e o couro cabeludo são os locais mais comuns de perda de pigmento. A leucodermia semelhante ao vitiligo, que é observada nos pacientes com esclerodermia, assemelha-se clinicamente ao vitiligo idiopático que começou a pigmentar-se novamente em consequência de tratamento; ou seja, máculas perifoliculares de pigmentação normal são encontradas dentro das áreas despigmentadas. A etiologia dessa leucodermia é desconhecida; não há evidências de inflamação nas áreas comprometidas, mas o processo pode regredir se a doença subjacente do tecido conectivo tornar-se inativa. Em contrapartida com o vitiligo idiopático, a leucodermia associada ao melanoma frequentemente começa no tronco, e seu surgimento espontâneo deve levantar a suspeita de doença metastática. Isso também é observado nos pacientes submetidos à imunoterapia para melanoma, incluindo o ipilimumabe, porque os linfócitos T citotóxicos provavelmente reconhecem os antígenos de superfície das células do melanoma e dos melanócitos normais; esse também é um sinal de probabilidade maior de ocorrer resposta clínica.

Há dois distúrbios sistêmicos (neurocristopatias) que podem apresentar os achados cutâneos do piebaldismo **(Quadro 72.9)**: as *síndromes de Shah-Waardenburg* e de *Waardenburg*. Uma explicação possível para esses dois distúrbios consiste na migração ou na persistência embrionária anormal de dois elementos derivados da crista neural, um deles sendo melanócitos, e o outro, as células ganglionares mioentéricas (resultando na doença de Hirschsprung e na síndrome de Shah-Waardenburg) ou células do nervo auditivo (síndrome de Waardenburg). Essa última síndrome caracteriza-se por perda auditiva neurossensorial congênita, distopia dos ângulos do olho (deslocamento lateral dos ângulos mediais dos olhos, mas com distância interpupilar normal), íris heterocrômicas e base nasal larga, além de piebaldismo. O dismorfismo facial pode ser explicado pela origem na crista neural dos tecidos conectivos da cabeça e pescoço. Os pacientes com síndrome de Waardenburg apresentam mutações em quatro genes, incluindo *PAX-3* e *MITF*, todos eles codificando proteínas de ligação ao DNA, enquanto os pacientes que apresentam a doença de Hirschsprung e também manchas brancas têm mutações em um dos três genes seguintes – endotelina 3, receptor de endotelina B e *SOX-10*.

Na *esclerose tuberosa*, o primeiro sinal cutâneo é uma hipomelanose maculosa chamada de mancha em forma de folha de freixo (*ash leaf*). Essas lesões geralmente estão presentes desde o nascimento e comumente são múltiplas; no entanto, para serem detectadas, pode ser necessário o exame com lâmpada de Wood, especialmente nos indivíduos de pele clara. O pigmento dentro das lesões apresenta-se reduzido, mas não ausente. O tamanho médio é de 1-3 cm, e as formas comuns são poligonal e lanceolada. É recomendável examinar o paciente para detectar outros sinais cutâneos, inclusive angiofibromas múltiplos da face (adenoma sebáceo), fibromas ungueais e gengivais, placas fibrosas da fronte e nevos do tecido conectivo (placa chagrém). É importante lembrar que a mancha semelhante à folha de freixo localizada no couro cabeludo forma uma área circunscrita de cabelos com pigmentação clara. As manifestações sistêmicas incluem convulsões, deficiência intelectual, hamartomas do sistema nervoso central (SNC) e da retina, linfangioleiomiomatose pulmonar (mulheres), angiomiolipomas renais e rabdomiomas cardíacos. Os últimos são detectados em até 60% das crianças (< 18 anos) que têm esclerose tuberosa pela ecocardiografia.

O *nevo acrômico* é uma hipomelanose bem circunscrita estável que está presente ao nascimento. Em geral, o paciente tem uma única lesão oval ou retangular, mas, quando as lesões são múltiplas, a possibilidade de esclerose tuberosa deve ser considerada. Na *hipopigmentação nevoide linear,* termo utilizado em substituição à hipomelanose de Ito e nevo acrômico segmentar ou sistematizado, são encontradas faixas e espirais de hipopigmentação. Até um terço dos pacientes em centros de cuidados terciários têm anormalidades associadas envolvendo o sistema musculoesquelético (assimetria), SNC (convulsões e retardo mental) e olhos (estrabismo e hipertelorismo). O mosaicismo cromossômico foi detectado nesses pacientes, sustentando a hipótese de que o padrão cutâneo resulta da migração de dois clones de melanócitos primordiais, cada um com um diferente potencial pigmentar.

Áreas localizadas de hipopigmentação são encontradas comumente em consequência de inflamação cutânea **(Quadro 72.10)** e foram observadas na pele sobrejacente às lesões ativas de sarcoidose (ver Lesões cutâneas papulonodulares, adiante) e também no LCTC. As infecções cutâneas também se manifestam com hipopigmentação e, na *hanseníase tuberculoide*, ocorrem algumas manchas assimétricas de hipomelanose que exibem anestesia, anidrose e alopecia associadas. As amostras de biópsia da borda palpável mostram granulomas dérmicos que contêm, em alguns casos, raros microrganismos *Mycobacterium leprae.*

QUADRO 72.10 **HIPOPIGMENTAÇÃO (DISTÚRBIOS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS LOCALIZADOS)**

	Características clínicas	**Exame com lâmpada de Wood (UVA; pico = 365 nm)**	**Amostra de biópsia de pele**	**Patogênese**	**Tratamento**
Hipomelanose gutata idiopática	Comum; adquirida; 1-4 mm de diâmetro Região pré-tibial e superfícies extensoras dos antebraços	Menos realçada do que o vitiligo	Redução súbita do teor de melanina da epiderme	Possíveis mutações somáticas associadas ao envelhecimento; exposição à radiação UV	Nenhum
Hipopigmentação pós-inflamatória	Pode formar-se em lesões em atividade (p. ex., lúpus cutâneo subagudo) ou depois da regressão das lesões (p. ex., dermatite atópica)	Depende da doença específica Geralmente há menos acentuação que no vitiligo	O tipo de infiltrado inflamatório depende da doença específica	O bloqueio da transferência da melanina dos melanócitos para os ceratinócitos poderia ser secundário ao edema ou à redução do tempo de contato Destruição dos melanócitos, se as células inflamatórias atacarem a camada basal	Tratar a doença inflamatória subjacente
Pitiríase versicolor	Distúrbio comum Parte superior do tronco e pescoço (distribuição em xale), virilha Adultos jovens Máculas com fina	Fluorescência dourada	Hifas e leveduras em germinação no estrato córneo	Invasão do estrato córneo pela levedura *Malassezia* A levedura é lipofílica e produz ácidos	Sulfeto de selênio a 2,5%; imidazólicos tópicos; triazólicos orais

	descamação branca quando são raspadas			dicarboxílicos C_9 e C_{11}, que inibem a tirosinase *in vitro*	
Vitiligo	Adquirido; progressivo Áreas simétricas de despigmentação completa Periorificial – ao redor da boca, do nariz, dos olhos, dos mamilos, do umbigo e do ânus Outras áreas – flexoras dos punhos, faces extensoras das pernas A forma segmentar é menos comum – unilateral, semelhante aos dermátomos	Mais aparente Branco-giz	Ausência de melanócitos Inflamação leve	Fenômeno autoimune, que provoca a destruição dos melanócitos – principalmente celular (linfócitos T autorreativos circulantes que se localizam na pele)	Glicocorticoides tópicos; inibidores tópicos da calcineurina; NBUV-B; PUVA; transplantes, se estiver estável; despigmentação (MBEH tópico), se as lesões forem generalizadas
Leucodermia induzida por fármacos ou compostos químicos	Aspecto semelhante ao do vitiligo Geralmente começa nas mãos, quando está associada à exposição química Lesões satélites nas áreas que não foram expostas à substância química	Mais aparente Branco-giz	Quantidades reduzidas ou ausência de melanócitos	Exposição às substâncias químicas que destroem seletivamente os melanócitos, principalmente fenóis e catecóis (germicidas; adesivos), ou ingestão de fármacos, como o imatinibe A liberação de antígenos celulares e a ativação dos linfócitos circulantes podem explicar a presença das lesões satélites Possível inibição do receptor KIT	Evitar a exposição ao agente desencadeante; depois tratar da mesma forma que o vitiligo A variante induzida por fármacos pode repigmentar quando o agente desencadeante é interrompido
Piebaldismo	Autossômica dominante Congênito, estável Topete branco As áreas de hipomelanose contêm máculas normalmente	Acentuação da leucodermia e das máculas hiperpigmentadas	Áreas amelanóticas – poucos ou nenhum melanócito	Anormalidade na migração dos melanoblastos da crista neural para a pele envolvida, ou incapacidade de os melanoblastos	Nenhum; transplantes em alguns casos

	pigmentadas e hiperpigmentadas de vários tamanhos Acometimento simétrico da região central da fronte, parte anterior do tronco e regiões intermediárias dos membros superiores e inferiores		sobreviverem ou se diferenciarem nessas áreas Mutações do proto-oncogene c-*kit*, que codifica o receptor de tirosina-quinase do fator de crescimento das células-tronco (ligante kit)

Abreviações: MBEH, monobenzil éter de hidroquinona; NBUV-B, ultravioleta B de faixa estreita; PUVA, psoralenos + raios ultravioleta A.

HIPERPIGMENTAÇÃO

(Quadro 72.11.) Os distúrbios evidenciados por hiperpigmentação também se dividem em dois grupos – localizados e difusos. As formas localizadas devem-se à alteração da epiderme, à proliferação dos melanócitos ou ao aumento da produção de pigmento. As ceratoses seborreicas e a acantose nigricante pertencem ao primeiro grupo. As *ceratoses seborreicas* são lesões comuns, mas raramente são sinais de doença sistêmica – especialmente quando surgem várias lesões repentinamente, geralmente com base inflamatória e associadas aos acrocórdons (apêndices cutâneos) e à acantose nigricante. Essa condição clínica é conhecida como *sinal de Leser-Trélat* e deve alertar o médico para a necessidade de buscar uma neoplasia maligna dos órgãos internos. A *acantose nigricante* também pode ser um reflexo de câncer interno, mais comumente do trato gastrintestinal, quando se evidencia por hiperpigmentação aveludada, principalmente nas áreas flexoras. Porém, na maioria dos pacientes, a acantose nigricante está associada à obesidade e à resistência à insulina, mas pode ser um reflexo de endocrinopatia, como acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome dos ovários policísticos ou diabetes melito resistente à insulina (tipo A, tipo B e formas lipoatróficas).

QUADRO 72.11 **CAUSAS DE HIPERPIGMENTAÇÃO**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Localizados
    1. Alteração da epiderme
      a. Ceratose seborreica
      b. Ceratose actínica pigmentada
    2. Proliferação dos melanócitos
      a. Lentigo
      b. Nevo melanocítico (sinal)
      c. Melanoma
    3. Produção aumentada de pigmento
      a. Efélides (sardas)
      b. Mancha café com leite
      c. Hiperpigmentação pós-inflamatória

- B. Localizados e difusos
  - 1. Fármacos (p. ex., minociclina, hidroxicloroquina, bleomicina)
- II. Doenças sistêmicas
  - A. Localizadas
    - 1. Alteração da epiderme
      - a. Ceratoses seborreicas (sinal de Leser-Trélat)
      - b. Acantose nigricante (resistência à insulina, distúrbios endócrinos, paraneoplásicos)
    - 2. Proliferação dos melanócitos
      - a. Lentigos (síndromes de Peutz-Jeghers e LEOPARD; xeroderma pigmentoso)
      - b. Nevos melanocíticos (complexo de Carney [síndromes LAMB e NAME])[a]
    - 3. Produção aumentada de pigmento
      - a. Manchas café com leite (neurofibromatose, síndrome de McCune-Albright[b])
      - b. Urticária pigmentosa[c]
    - 4. Pigmentação da derme
      - a. Incontinência pigmentar (estágio III)
      - b. Disceratose congênita
  - B. Difusas
    - 1. Endocrinopatias
      - a. Doença de Addison
      - b. Síndrome de Nelson
      - c. Síndrome do ACTH ectópico
      - d. Hipertireoidismo
    - 2. Distúrbios metabólicos
      - a. Porfiria cutânea tardia
      - b. Hemocromatose
      - c. Deficiência de vitamina B_{12}, folato
      - d. Pelagra
      - e. Má absorção, inclusive doença de Whipple
    - 3. Melanose secundária ao melanoma metastático
    - 4. Autoimune
      - a. Cirrose biliar
      - b. Esclerose sistêmica (esclerodermia)
      - c. Síndrome POEMS
      - d. Síndrome da eosinofilia-mialgia[d]
    - 5. Fármacos e metais (p. ex., arsênico)

[a] Também lentigos.
[b] Displasia fibrosa poliostótica.
[c] Ver também "Lesões cutâneas papulonodulares".
[d] Final da década de 1980.
Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; LAMB, *l*entigos, mixomas *a*triais, mixomas *m*ucocutâneos e nevo *a*zul; LEOPARD, *l*entigos, anormalidades no *E*CG, hipertelorismo *o*cular, estenose *p*ulmonar e estenose valvar subaórtica, genitália *a*normal, *r*etardo do crescimento e surdez (*deafness*) (neurossensorial); NAME, *n*evos, mixoma *a*trial, neurofibroma *m*ixoide e *e*félides (sardas); POEMS, *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatias, proteína *M* e alterações cutâneas (*skin*).

Uma proliferação de melanócitos resulta nas seguintes lesões pigmentadas: *lentigo*, *nevo melanocítico* e *melanoma* (**Cap. 105**). No adulto, a maioria dos lentigos relaciona-se com a exposição ao sol, o que explica a sua distribuição. Contudo, nas síndromes de Peutz-Jeghers e LEOPARD [*l*entigos; alterações de *E*CG, principalmente distúrbios da condução; hipertelorismo *o*cular; estenose *p*ulmonar e estenose valvar subaórtica; genitália *a*normal (criptorquidia, hipospadia); *r*etardo do crescimento; e *d*eficiência auditiva (neurossensorial)], os lentigos representam indícios de doença sistêmica. Na *síndrome LEOPARD*, centenas de lentigos surgem durante a infância e espalham-se por toda a superfície corporal. Os lentigos dos pacientes com a *síndrome de Peutz-Jeghers* localizam-se basicamente ao redor do nariz e da boca, nas mãos e nos pés e na cavidade oral. Embora as máculas pigmentadas da face possam clarear com a idade, as lesões orais persistem. Entretanto, lesões intraorais semelhantes também são observadas na doença de Addison, na síndrome de Laugier-Hunziker (nenhuma manifestação interna) e como achado normal nos indivíduos de pele mais pigmentada. Os pacientes com essa síndrome autossômica dominante (decorrente de mutações de um gene da serina treonina quinase recém-identificado) apresentam vários pólipos benignos do trato gastrintestinal, tumores testiculares ou ovarianos e risco mais alto de cânceres gastrintestinais (basicamente cólon) e pancreáticos.

No *complexo de Carney* numerosos lentigos também ocorrem, mas estão associados aos mixomas cardíacos. Esse distúrbio autossômico dominante também é conhecido como *síndrome LAMB* (*l*entigos, mixomas *a*triais, *m*ixomas mucocutâneos e nevos azuis [*b*lue]) ou *síndrome NAME* (*n*evos, mixoma *a*trial, neurofibroma *m*ixoide e *e*félides [sardas]). Esses pacientes também podem apresentar evidências de hiperatividade endócrina na forma de síndrome de Cushing (doença adrenocortical nodular pigmentada) e acromegalia.

O terceiro tipo de hiperpigmentação localizada decorre do aumento local da produção de pigmento e inclui *efélides* e *manchas café com leite* (MCCL). Embora uma única MCCL possa ser encontrada em até 10% dos indivíduos normais, a presença de MCCLs grandes ou múltiplas aumenta a possibilidade de genodermatoses associadas (p. ex., neurofibromatose [NF] ou síndrome de McCune-Albright). As MCCLs são planas e de coloração castanha uniforme (geralmente dois tons mais escuros que a pele normal) e variam em tamanho de 0,5-12 cm. Cerca de 80-90% dos pacientes adultos com *NF tipo I* têm seis ou mais MCCLs com diâmetros ≥ 1,5 cm. As outras anormalidades dessa doença estão descritas na seção sobre neurofibromas (ver “Lesões cutâneas papulonodulares”, adiante). Em comparação com a NF, as MCCLs dos pacientes com *síndrome de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica com puberdade precoce em mulheres, decorrente de mosaicismo para uma mutação ativadora em um gene da proteína G [$G_s\alpha$]) são geralmente maiores, de contornos mais irregulares e tendem a respeitar a linha média.

Na incontinência pigmentar, na disceratose congênita e na pigmentação causada pela bleomicina, as áreas de hiperpigmentação localizada formam um padrão – espiralado na primeira doença, reticulado na segunda e flagelado na terceira. Na *disceratose congênita,* a hiperpigmentação reticulada atrófica é encontrada no pescoço, no tronco e nas coxas e acompanha-se de distrofia ungueal, pancitopenia e leucoplasia das mucosas oral e anal. A leucoplasia frequentemente evolui para carcinoma epidermoide. Além da pigmentação flagelada (estrias lineares) no tronco, os pacientes tratados com bleomicina frequentemente apresentam hiperpigmentação recobrindo os cotovelos, os joelhos e as pequenas articulações das mãos.

A hiperpigmentação localizada é encontrada como efeito colateral de diversos *fármacos sistêmicos*, inclusive os que causam o eritema pigmentado fixo (anti-inflamatórios não esteroides [AINES], sulfonamidas e barbitúricos e tetraciclinas) e os que podem formar complexos com a melanina (antimaláricos) ou o ferro (minociclina). O eritema pigmentado fixo recidiva na mesma localização como áreas circulares de eritema que podem se tornar bolhosas e depois regredir formando máculas castanhas. Em geral, a erupção aparece horas depois da administração do fármaco desencadeante, e os locais comuns são os órgãos genitais, os membros e a região perioral. A cloroquina e a hidroxicloroquina produzem coloração castanho-acinzentada a negro-azulada nas regiões tibiais anteriores, no palato duro e na face, enquanto possam ser encontradas máculas azuis (frequentemente confundidas com equimoses) nos membros inferiores e em locais de inflamação com a administração prolongada de minociclina. O estrogênio dos contraceptivos orais pode induzir o melasma – manchas castanhas simétricas na face, especialmente nas regiões malares, no lábio superior e na fronte. Alterações semelhantes são encontradas nas gestantes e nos pacientes tratados com fenitoína.

Nas formas difusas de hiperpigmentação, o escurecimento da pele pode ser de igual intensidade sobre todo o corpo ou mais acentuado nas áreas expostas ao sol. As causas de hiperpigmentação difusa podem ser divididas em quatro grupos principais: endócrinas, metabólicas, autoimunes e farmacogênicas. As endocrinopatias que frequentemente estão associadas à hiperpigmentação são *doença de Addison, síndrome de Nelson* e *síndrome da secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)*. Nessas doenças, a hiperpigmentação é difusa, mas é mais acentuada nas áreas expostas ao sol, nas dobras palmares, nas áreas de atrito e nas cicatrizes. A produção excessiva dos hormônios hipofisários α-MSH (hormônio estimulador dos melanócitos) e ACTH pode acarretar aumento da atividade dos melanócitos. Esses peptídeos são produtos do gene da propiomelanocortina e são semelhantes (p. ex., o α-MSH e o ACTH têm 13 aminoácidos em comum). Um pequeno número de pacientes com doença de Cushing ou hipertireoidismo apresenta hiperpigmentação generalizada.

As causas metabólicas de hiperpigmentação incluem *porfiria cutânea tardia* (PCT), *hemocromatose, deficiência de vitamina* B_{12}*, deficiência de ácido fólico, pelagra* e *má absorção*, inclusive *doença de Whipple*. Nos pacientes com PCT (ver “Vesículas/bolhas”, adiante), o escurecimento da pele ocorre nas áreas expostas ao sol e reflete as propriedades fotorreativas das porfirinas. O nível aumentado de ferro na pele dos pacientes com hemocromatose tipo I estimula a produção do pigmento melânico e provoca a coloração bronzeada clássica. Os pacientes com pelagra apresentam coloração castanha da pele, especialmente nas áreas expostas ao sol, em virtude da deficiência de ácido nicotínico (niacina). Nas áreas hiperpigmentadas, ocorre descamação fina e luzidia. Essas alterações também são observadas nos pacientes com deficiência de vitamina B_6 ou tumores carcinoides em atividade (consumo aumentado de niacina) ou que são tratados com isoniazida. Cerca de 50% dos pacientes com doença de Whipple apresentam hiperpigmentação generalizada associada à diarreia, à perda ponderal, à artrite e à linfadenopatia. Os pacientes com *melanose secundária ao melanoma metastático* apresentam coloração azul-acinzentada difusa. A cor reflete a deposição disseminada de melanina dentro da derme como resultado da alta concentração de precursores da melanina circulante.

Entre as doenças autoimunes associadas à hiperpigmentação difusa, *cirrose biliar* e *esclerose sistêmica* são as mais comuns e, em alguns casos, os dois distúrbios são encontrados no mesmo paciente. A pele apresenta coloração castanho-escura, especialmente nas áreas expostas ao sol. Na cirrose biliar, a hiperpigmentação acompanha-se de prurido, icterícia e xantomas, ao passo que, na esclerodermia, há esclerose dos membros, da face e, com menor frequência, do tronco. Outros indícios do diagnóstico de esclerodermia são telangiectasias emaranhadas e periungueais, calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud e ulcerações distais (ver “Telangiectasias” nas seções anteriores). O diagnóstico diferencial da esclerose cutânea com hiperpigmentação inclui as síndromes POEMS (*p*olineuropatia; *o*rganomegalia [fígado, baço, linfonodos]; *e*ndocrinopatias [impotência, ginecomastia]; proteína *M ;* e alterações cutâneas [do inglês, *skin*]). As alterações cutâneas incluem hiperpigmentação, induração, hipertricose, angiomas, baqueteamento digital e lipoatrofia facial.

A hiperpigmentação difusa provocada por medicamentos ou por metais pode ter diversos mecanismos – estimulação da síntese do pigmento melânico; formação de complexos do fármaco ou de seus metabólitos com a melanina; e deposição do fármaco na derme. Bussulfano, ciclofosfamida, 5-fluoruracila e arsênico inorgânico induzem a produção de melanina. Complexos que contenham melanina ou hemossiderina combinada com o fármaco ou seus metabólitos são encontrados nos pacientes em tratamento com minociclina; além da pigmentação das mucosas, dos dentes, das unhas, dos ossos e da tireoide, os pacientes podem ter coloração azul-acinzentada pardacenta difusa nas áreas expostas ao sol. A administração de amiodarona pode acarretar uma erupção fototóxica (queimadura solar exagerada) e/ou coloração cinza-ardósia a violácea na pele exposta ao sol. As amostras de biópsia dessas manchas mostram grânulos castanho-amarelados nos macrófagos dérmicos, que representam acúmulos intralisossômicos de lipídeos, amiodarona e seus metabólitos. A deposição direta de um fármaco ou metal na pele ocorre com a prata (argiria), que confere coloração azul-acinzentada; ouro (crisíase), que torna a pele marrom ou azul-acinzentada; e clofazimina, que torna a pele marrom-avermelhada. A pigmentação associada é mais acentuada nas áreas expostas ao sol, e as alterações da cor dos olhos ocorrem com o ouro (escleras) e a clofazimina (conjuntivas).

VESÍCULAS/BOLHAS

(Quadro 72.12.) Dependendo do seu tamanho, as lesões cutâneas bolhosas são denominadas *vesículas* (< 1 cm) ou *bolhas* (> 1 cm). Os distúrbios bolhosos autoimunes primários incluem *pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo paraneoplásico, penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial, epidermólise bolhosa adquirida, dermatose bolhosa da IgA linear (DBAL)* e *dermatite herpetiforme* **(Cap. 73)**.

QUADRO 72.12 CAUSAS DE VESÍCULAS/BOLHAS

- I. Doenças mucocutâneas primárias
  - A. Doenças bolhosas primárias (autoimunes)
    - 1. Pênfigo foliáceo e vulgar[a]
    - 2. Penfigoide bolhoso[b]
    - 3. Penfigoide gestacional[b]
    - 4. Penfigoide cicatricial[b]
    - 5. Dermatite herpetiforme[b,c]
    - 6. Dermatose bolhosa da IgA linear[b]
    - 7. Epidermólise bolhosa adquirida[b,d]
  - B. Doenças bolhosas secundárias
    - 1. Dermatite de contato[a,b]
    - 2. Eritema multiforme[e]
    - 3. Síndrome de Stevens-Johnson[e]
    - 4. Necrólise epidérmica tóxica[e]
  - C. Infecções
    - 1. Vírus varicela-zóster[a,f]
    - 2. Herpes-vírus simples[a,f]
    - 3. Enteroviroses (p. ex., doença mão-pé-boca)[f]
    - 4. Síndrome da pele escaldada estafilocócica[a,g]
    - 5. Impetigo bolhoso[a]
- II. Doenças sistêmicas
  - A. Autoimune
    - 1. Pênfigo paraneoplásico[a]
  - B. Infecções
    - 1. Êmbolos cutâneos[b]
  - C. Distúrbios metabólicos
    - 1. Bolhas diabéticas[a,b]
    - 2. Porfiria cutânea tardia[b]
    - 3. Porfiria variegada[b]
    - 4. Pseudoporfiria[b]
    - 5. Dermatose bolhosa da hemodiálise[b]
  - D. Isquemia
    - 1. Bolhas do coma

[a]Intraepidérmicas. [b]Subepidérmicas. [c]Associada à enteropatia causada pelo glúten. [d]Associada à doença inflamatória intestinal. [e]A degeneração das células da camada basal da epiderme pode dar a impressão de que as fendas são subepidérmicas. [f]Também sistêmica. [g]Nos adultos, está associada à insuficiência renal e à imunossupressão.

As vesículas e as bolhas também ocorrem na *dermatite de contato* em suas formas alérgica e por irritante **(Cap. 71)**. Quando há distribuição linear das lesões vesiculosas, deve-se suspeitar de uma causa exógena ou herpes-zóster. A doença bolhosa secundária à ingestão de fármacos pode assumir diversas formas, inclusive erupções fototóxicas, bolhas isoladas, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) **(Cap. 74)**. Clinicamente, as erupções fototóxicas assemelham-se a uma queimadura solar exagerada com eritema difuso e bolhas nas áreas expostas ao sol. Os fármacos mais comumente associados são a doxiciclina, as quinolonas, as tiazidas, os AINEs, o voriconazol e os psoralenos. O desenvolvimento de uma erupção fototóxica depende das doses do fármaco e da exposição à radiação ultravioleta A (UVA).

A *necrólise epidérmica tóxica* caracteriza-se por bolhas que surgem em áreas disseminadas de eritema e depois se desprendem. Isso resulta na formação de grandes áreas de pele desnuda. A morbidade (p. ex., sepse) e a mortalidade associadas são relativamente altas e dependem da extensão da necrose epidérmica. Além disso, esses pacientes também podem apresentar lesões das mucosas e dos tratos intestinal e respiratório. Os fármacos são as causas principais da NET, e os agentes etiológicos mais comuns são anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), sulfonamidas, aminopenicilinas, alopurinol e AINEs. A doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda e grave (grau 4), a DBAL induzida pela vancomicina e a síndrome aguda da panepidermólise apoptótica (SPAP) dos pacientes com lúpus também podem assemelhar-se à NET.

No *eritema multiforme* (EM), as lesões primárias são manchas vermelho-rosadas e pápulas edematosas, cujos centros podem se tornar vesiculosos. Ao contrário da erupção morbiliforme, o indício do diagnóstico do EM e principalmente da SSJ é o aparecimento de cor violeta “opaca” no centro das lesões. As lesões em alvo também são características de EM e surgem como consequência dos centros e das margens em atividade, combinados com a disseminação centrífuga. No entanto, as lesões em alvo não precisam estar presentes para estabelecer o diagnóstico de EM.

O EM foi subdividido em dois grupos principais: (1) EM menor, associado ao herpes-vírus simples (HSV), e (2) EM maior, provocado pelo HSV, pelo *Mycoplasma pneumoniae* ou ocasionalmente por fármacos. O comprometimento das mucosas (oral, nasal, ocular e genital) é encontrado com maior frequência no segundo grupo. As crostas hemorrágicas dos lábios são típicas do EM maior e da SSJ, bem como do herpes simples, do pênfigo vulgar e do pênfigo paraneoplásico. Febre, mal-estar, mialgias, odinofagia e tosse podem preceder ou acompanhar a erupção. As lesões de EM geralmente regridem em 2-4 semanas, mas podem recorrer, especialmente quando são causadas por HSV. Além desse vírus (com o qual as lesões surgem 7-12 dias depois da erupção viral), o EM também pode ocorrer depois de vacinações, radioterapia e exposição às toxinas ambientais, inclusive à resina oleosa da hera venenosa.

Na maioria dos casos, a SSJ é desencadeada por fármacos, principalmente sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, lamotrigina, aminopenicilinas, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (p. ex., nevirapina) e carbamazepina. As máculas pardacentas generalizadas e o acometimento significativo das mucosas são típicos dessa síndrome, e as lesões cutâneas podem ou não evoluir com desprendimento da epiderme. Se essa última anormalidade ocorrer, por definição, a área afetada limita-se a < 10% da superfície corporal (SC). O acometimento de áreas maiores define o diagnóstico de SSJ/NET superpostas (10-30% da SC) ou apenas NET (> 30% da SC).

Além dos distúrbios bolhosos primários e das reações de hipersensibilidade, as infecções bacterianas e virais podem acarretar vesículas e bolhas. Os agentes infecciosos mais comuns são HSV **(Cap. 216)**, vírus varicela-zóster **(Cap. 217)** e *S. aureus* **(Cap. 172)**.

A *síndrome da pele escaldada estafilocócica* (SPEE) e o *impetigo bolhoso* são dois distúrbios bolhosos associados à infecção estafilocócica (fagos do grupo II). Na SPEE, os achados iniciais são eritema e hipersensibilidade da parte central da face, do pescoço, do tronco e das zonas intertriginosas. Em seguida, surgem bolhas flácidas de curta duração e há desprendimento ou esfoliação da epiderme superficial. Depois, surgem áreas crostosas, caracteristicamente ao redor da boca com padrão radial. A SPEE é diferenciada da NET pelas seguintes manifestações: faixa etária menor (principalmente lactentes), localização mais superficial das bolhas, ausência de lesões orais, resolução mais rápida, morbidade e mortalidade menores e associação à toxina esfoliativa estafilocócica (“esfoliatina”), em vez de aos fármacos. A diferenciação diagnóstica rápida entre a SPEE e a NET pode ser realizada por meio de um corte de congelação da cobertura da bolha ou por citologia esfoliativa do conteúdo da bolha. Na SPEE, a localização da infecção estafilocócica geralmente é extracutânea (conjuntivite, rinorreia, otite média, faringite, amigdalite), e as lesões cutâneas são estéreis, enquanto, no impetigo bolhoso, as lesões cutâneas ocorrem no local de infecção. O impetigo é mais localizado que a SPEE e, em geral, manifesta-se com crostas cor de mel. Em alguns casos, também se formam bolhas purulentas superficiais. Os *êmbolos cutâneos* provenientes de infecções por Gram-negativos podem causar bolhas isoladas, mas a base da lesão é violácea ou necrótica e podem se transformar em uma úlcera (ver “Púrpura”, adiante).

Vários distúrbios metabólicos estão associados à formação de bolhas, inclusive diabetes melito, insuficiência renal e porfiria. A hipoxemia local secundária ao fluxo sanguíneo cutâneo diminuído também pode provocar bolhas, o que explica sua presença sobre pontos de pressão dos pacientes comatosos (bolhas do coma). No *diabetes melito*, surgem bolhas tensas com líquido viscoso límpido estéril sobre a pele normal.

As lesões podem alcançar 6 cm de diâmetro e localizam-se nas partes distais dos membros. Existem vários tipos de porfiria, mas a forma mais comum com anormalidades cutâneas é a *porfiria cutânea tardia* (PCT). Nas áreas expostas ao sol (principalmente a face e as mãos), a pele é muito frágil e o traumatismo provoca erosões misturadas com vesículas tensas. Em seguida, essas lesões regridem, deixando cicatrizes e *milia* (pápulas brancas ou amarelas, firmes, de 1-2 mm, que representam cistos de inclusão epidérmica). As anormalidades associadas podem incluir hipertricose da região malar lateral (homens) ou da face (mulheres) e, nas áreas expostas ao sol, hiperpigmentação e placas escleróticas firmes. Os níveis elevados das uroporfirinas urinárias confirmam o diagnóstico e devem-se à diminuição da atividade da uroporfirinogênio-descarboxilase. A PCT também pode ser exacerbada por álcool, hemocromatose e outras formas de sobrecarga de ferro, hidrocarbonetos clorados, infecções por vírus da hepatite C e HIV e hepatomas.

O diagnóstico diferencial de PCT inclui (1) *porfiria variegada* – sinais cutâneos de PCT além de achados sistêmicos de porfiria intermitente aguda; o plasma tem emissão de fluorescência diagnóstica da porfirina em 626 nm; (2) pseudoporfiria *farmacogênica* – os achados clínicos e histológicos são semelhantes aos da PCT, mas as porfirinas são normais; os agentes etiológicos incluem naproxeno e outros anti-inflamatórios não esteroides, tais como furosemida, tetraciclina e voriconazol; (3) *dermatite bolhosa da hemodiálise* – o mesmo aspecto da PCT, mas as porfirinas em geral são normais ou mostram elevação limítrofe; os pacientes têm insuficiência renal crônica e fazem hemodiálise; (4) PCT associada aos hepatomas e à hemodiálise; e (5) *epidermólise bolhosa adquirida* **(Cap. 73)**.

EXANTEMAS

(Quadro 72.13.) Os exantemas caracterizam-se por uma erupção generalizada aguda. A apresentação clínica mais comuns é de máculas e pápulas eritematosas (morbiliforme) e, menos comumente, eritema confluente que empalidece à compressão (escarlatiniforme). As erupções *morbiliformes* geralmente são causadas por fármacos ou infecções virais. Por exemplo, até 5% dos pacientes que usam penicilinas, sulfonamidas, fenitoína ou nevirapina apresentam erupção maculopapulosa. Os sinais associados podem incluir prurido, febre, eosinofilia e linfadenopatia transitória. Erupções maculopapulosas semelhantes são encontradas nos exantemas virais clássicos da infância, como (1) *sarampo* – pródromo de coriza, tosse e conjuntivite, seguido de manchas de Koplik na mucosa oral; a erupção começa atrás das orelhas, na linha de implantação dos cabelos e na fronte e, em seguida, dissemina-se para o corpo, tornando-se com frequência confluente; (2) *rubéola* – começa na fronte e na face e, em seguida, espalha-se pelo corpo; regride na mesma ordem e está associada às linfadenopatias retroauricular e suboccipital; e (3) *eritema infeccioso* (quinta moléstia da infância) – eritema das bochechas seguido de um padrão reticulado nos membros; é secundário à infecção pelo parvovírus B19 e observa-se artrite associada nos adultos.

QUADRO 72.13 CAUSAS DE EXANTEMAS

I. Morbiliforme
    A. Fármacos
    B. Viral
        1. Sarampo
        2. Rubéola
        3. Eritema infeccioso (eritema das bochechas; reticulado nas extremidades)
        4. Infecções por vírus Epstein-Barr, ecovírus, coxsackievírus, CMV, adenovírus, HHV-6/HHV-7[a], vírus da dengue e vírus do oeste do Nilo
        5. Exantema da soroconversão do HIV (mais ulcerações mucosas)
    C. Bacterianos
        1. Febre tifoide
        2. Fase inicial da sífilis secundária
        3. Fase inicial das riquetsioses
        4. Fase inicial da meningococemia
        5. Erliquiose
    D. Doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda
    E. Doença de Kawasaki
II. Escarlatiniforme
    A. Escarlatina
    B. Síndrome do choque tóxico
    C. Doença de Kawasaki
    D. Fase inicial da síndrome da pele escaldada estafilocócica

[a] Infecção primária em lactentes e reativação em casos de imunossupressão.
Abreviações: CMV, citomegalovírus; HHV, herpes-vírus humano; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

O sarampo e a rubéola podem ocorrer nos adultos não vacinados, e uma forma atípica dessa doença é observada nos adultos imunizados com vacina antissarampo de vírus morto ou na imunização com vacina de vírus mortos seguida da vacina de vírus vivos. Em contrapartida com o sarampo clássico, a erupção do sarampo atípico começa nas palmas, nas plantas, nos punhos e tornozelos, e as lesões podem se tornar purpúricas. O paciente com sarampo atípico pode manifestar comprometimento pulmonar e desenvolver doença grave. As erupções rubeoliformes e roseoliformes também estão associadas às infecções pelo *vírus Epstein-Barr* (5-15% dos pacientes), *vírus Echo, vírus Coxsackie, citomegalovírus, adenovírus, vírus da dengue* e *vírus do oeste do Nilo*. A detecção de anticorpos IgM específicos ou elevação de quatro vezes nos anticorpos IgG permite o diagnóstico, mas a reação em cadeia da polimerase (PCR) está gradualmente substituindo os exames sorológicos. Ocasionalmente, a farmacodermia maculopapulosa é o reflexo de uma infecção viral subjacente. Por exemplo, cerca de 95% dos pacientes com mononucleose infecciosa tratados com ampicilina desenvolvem exantema.

É importante salientar que, no início da evolução das infecções por *Rickettsia* e meningococos e antes do aparecimento de petéquias e púrpuras, as lesões podem ser máculas e pápulas eritematosas. Esse também é o caso da varicela antes do aparecimento de vesículas. As erupções maculopapulosas estão associadas à fase inicial da *infecção pelo HIV*, à *sífilis* secundária, à *febre tifoide* e à *doença do enxerto versus hospedeiro aguda*. Nesse último caso, as lesões frequentemente começam nos dorsos das mãos e nos antebraços; as máculas rosadas da febre tifoide envolvem principalmente a parte anterior do tronco.

O protótipo das erupções *escarlatiniformes* é a *escarlatina* e deve-se a uma eritrotoxina produzida pelas infecções por estreptococos β-hemolíticos do grupo A contendo bacteriófagos, mais comumente em casos de faringite. Essa erupção caracteriza-se por eritema difuso que começa no pescoço e na parte superior do tronco e por pontos foliculares vermelhos. Outras anormalidades incluem língua em morango branca (revestimento branco com papilas vermelhas) seguida de língua em morango vermelha (língua vermelha com papilas vermelhas); petéquias no palato; rubor facial com palidez perioral; petéquias lineares nas dobras dos antebraços; e descamação da pele afetada, das palmas e das plantas 5-20 dias depois do início da erupção. Uma descamação semelhante das palmas e das plantas ocorre com a síndrome do choque tóxico (SCT), a doença de Kawasaki e depois de doenças febris graves. Certas cepas de estafilococos também produzem uma eritrotoxina que provoca as mesmas manifestações clínicas da escarlatina estreptocócica, exceto pelos títulos de antiestreptolisina O ou anti-DNase B, que não aumentam nesses casos.

Na *síndrome do choque tóxico*, as infecções estafilocócicas (fagos do grupo I) produzem uma exotoxina (TSCT-1) que provoca a febre e a erupção, e também enterotoxinas. Inicialmente, a maioria dos casos era relatada nas mulheres que usavam absorventes internos no período da menstruação. Contudo, outros locais de infecção (como feridas e tamponamento nasal) podem acarretar a SCT. O diagnóstico de SCT baseia-se em critérios clínicos **(Cap. 172)**, e três deles incluem lesões mucocutâneas (eritema difuso da pele, descamação das palmas e das plantas dentro 1-2 semanas depois do início da doença e lesões das mucosas). As lesões mucosas caracterizam-se por hiperemia da vagina, da orofaringe ou das conjuntivas. Achados clínicos semelhantes foram descritos na *síndrome do choque tóxico estreptocócico* **(Cap. 173)** e, embora o exantema seja visto com menor frequência do que na SCT por estafilococos, a infecção subjacente costuma se localizar em tecidos moles (p. ex., celulite).

A erupção cutânea na *doença de Kawasaki* **(Cap. 385)** é polimorfa, mas as duas formas mais comuns são morbiliforme e escarlatiniforme. Outras anormalidades mucocutâneas são congestão conjuntival bilateral; eritema e edema das mãos e dos pés seguidos de descamação; e eritema difuso da orofaringe, língua em morango vermelha e lábios secos fissurados. Esse quadro clínico pode assemelhar-se à SCT e à escarlatina, mas os indícios ao diagnóstico da doença de Kawasaki são linfadenopatia cervical, queilite e trombocitose. A manifestação sistêmica mais grave associada a essa doença são os aneurismas coronarianos secundários à arterite. As erupções escarlatiniformes também são encontradas na fase inicial da SPEE (ver "Vesículas/bolhas", anteriormente) em adultos jovens com infecção por *Arcanobacterium haemolyticum* e nas reações aos fármacos.

URTICÁRIA

(Quadro 72.14.) A *urticária* caracteriza-se por lesões transitórias compostas de um vergão central circundado por um halo eritematoso. As lesões individuais são redondas, ovais ou figuradas e frequentemente pruriginosas. As urticárias aguda e crônica têm grande variedade de etiologias alérgicas e são decorrentes do edema na derme. Lesões urticariformes também são encontradas nos pacientes com mastocitose (urticária pigmentosa), hipotireoidismo ou hipertireoidismo e artrite idiopática sistêmica de início juvenil (doença de Still). Nas formas juvenil e adulta da doença de Still, as lesões coincidem com o pico febril, são transitórias e secundárias à infiltração dérmica por neutrófilos.

QUADRO 72.14 **CAUSAS DE URTICÁRIA E ANGIOEDEMA**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Urticárias aguda e crônica[a]
  B. Urticária física
    1. Dermatografismo
    2. Urticária solar[b]
    3. Urticária do frio[b]
    4. Urticária colinérgica[b]
  C. Angioedema (hereditário e adquirido)[b,c]
II. Doenças sistêmicas
  A. Vasculite urticariforme
  B. Infecção pelo vírus das hepatites B ou C
  C. Doença do soro
  D. Angioedema (hereditário e adquirido)

[a] Uma pequena minoria desenvolve anafilaxia. [b] Também sistêmica. [c] O angioedema adquirido pode ser idiopático, associado a distúrbio linfoproliferativo ou causado por fármacos, por exemplo, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

As *urticárias físicas* comuns incluem o dermografismo, a urticária solar, a urticária provocada pelo frio e a urticária colinérgica. Os pacientes com *dermografismo* desenvolvem lesões urticariformes lineares depois da mais leve compressão ou arranhadura da pele. Trata-se de um distúrbio comum, que acomete cerca de 5% da população. A *urticária solar* geralmente ocorre minutos depois do início da exposição ao sol e é um sinal cutâneo de uma doença sistêmica – protoporfiria eritropoiética. Além da urticária, esses pacientes têm cicatrizes deprimidas sutis no nariz e nas mãos. A *urticária provocada pelo frio* é precipitada pela exposição às temperaturas baixas e, sendo assim, as áreas expostas geralmente são afetadas. Em alguns pacientes, a doença está associada a proteínas circulantes anormais – mais comumente crioglobulinas e, com menor frequência, criofibrinogênios. Outros sintomas sistêmicos incluem dificuldade respiratória e síncope, e isso explica a necessidade de esses pacientes evitarem nadar em água fria. A urticária provocada pelo frio tem herança autossômica dominante e está associada à disfunção da criopirina. A *urticária colinérgica* é desencadeada por calor, exercícios ou emoção e caracteriza-se por pequenas lesões urticariformes com edema relativamente intenso. Ela está algumas vezes associada à sibilância.

Enquanto as urticárias são causadas pelo edema da derme, o edema subcutâneo produz o quadro clínico de *angioedema*. Os locais acometidos incluem as pálpebras, os lábios, a língua, a laringe, o trato gastrintestinal e também o tecido subcutâneo. O angioedema ocorre isoladamente ou está associado à urticária, inclusive vasculite urticariforme e urticárias físicas. O angioedema pode ser adquirido ou hereditário (autossômico dominante) **(Cap. 376)** e, nesse último, a urticária é rara ou ausente.

A *vasculite urticariforme* é uma doença por imunocomplexos que pode ser confundida com a urticária simples. Ao contrário da urticária simples, as lesões individuais tendem a permanecer por mais de 24 horas e, em geral, surgem petéquias centrais que podem ser observadas mesmo depois da resolução da fase urticariforme. O paciente também pode queixar-se de ardência em vez de prurido. A biópsia revela vasculite leucocitoclástica dos pequenos vasos sanguíneos da derme. Embora muitos casos de vasculite urticariforme sejam idiopáticos, a afecção pode ser o reflexo de uma doença sistêmica subjacente, inclusive lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren ou deficiência hereditária do complemento. Existe um espectro de vasculites urticariformes, que variam de comprometimento puramente cutâneo até as formas multissistêmicas. Os sinais e os sintomas sistêmicos mais comuns são artralgias e/ou artrite, nefrite e dor abdominal em cólica, enquanto asma e doença pulmonar obstrutiva crônica são diagnosticadas com menor frequência. A hipocomplementemia ocorre em 33-66% dos pacientes, mesmo nos casos idiopáticos. A vasculite urticariforme também pode ser diagnosticada nos pacientes com infecções pelos *vírus das hepatites B* e *C*, *doença do soro* e *doenças semelhantes à doença do soro* (p. ex., causada por cefaclor ou minociclina).

LESÕES CUTÂNEAS PAPULONODULARES

(Quadro 72.15.) Nas *doenças papulonodulares,* as lesões são elevadas acima da superfície da pele e podem coalescer e formar placas. A localização, a consistência e a cor das lesões são fundamentais para o diagnóstico; esta seção está organizada com base na cor das lesões.

QUADRO 72.15 LESÕES CUTÂNEAS PAPULONODULARES CLASSIFICADAS DE ACORDO COM A COR

I. Brancas
  A. Calcinose cutânea
  B. Osteoma cutâneo (também cor da pele ou azul)
II. Cor da pele
  A. Nódulos reumatoides
  B. Neurofibromas (doença de von Recklinghausen)
  C. Angiofibromas (esclerose tuberosa, síndrome NEM tipo 1)
  D. Neuromas (síndrome NEM tipo 2b)
  E. Tumores anexiais
    1. Carcinomas basocelulares (síndrome do carcinoma basocelular nevoide)
    2. Tricolemomas (doença de Cowden)
  F. Osteomas (surgem no crânio e na mandíbula na síndrome de Gardner)
  G. Distúrbios cutâneos primários
    1. Cistos de inclusão epidérmica[a]
    2. Lipomas
III. Rosas/translúcidas[b]
  A. Amiloidose primária sistêmica
  B. Escleromixedema (mucinose papulosa)
  C. Retículo-histiocitose multicêntrica
IV. Amarelas
  A. Xantomas
  B. Tofos
  C. Necrobiose lipoídica
  D. Pseudoxantoma elástico
  E. Adenomas sebáceos (síndrome de Muir-Torre)
V. Vermelhas[b]
  A. Pápula
    1. Angioceratomas (doença de Fabry)
    2. Angiomatose bacilar (principalmente na Aids)
  B. Pápulas/placas
    1. Lúpus cutâneo
    2. Linfoma cutâneo
    3. Leucemia cutânea
    4. Síndrome de Sweet
  C. Nódulos
    1. Paniculite
    2. Vasculite de vasos de médio calibre (p. ex., poliarterite nodosa cutânea)
  D. Distúrbios cutâneos primários
    1. Picadas de artrópodes
    2. Hemangiomas em cereja
    3. Infecções; p. ex., celulite estreptocócica, esporotricose
    4. Erupção polimorfa à luz
    5. Linfocitoma cutâneo (pseudolinfoma)
VI. Vermelho-acastanhadas[b]
  A. Sarcoidose
  B. Urticária pigmentosa
  C. Eritema elevado diutinum (vasculite leucocitoclástica crônica)
  D. Lúpus vulgar
VII. Azuladas[b]
  A. Malformações venosas (síndrome do *blue rubber bleb nevus*)
  B. Distúrbios cutâneos primários
    1. Lago venoso
    2. Nevo azul

VIII. Violáceas
  A. Lúpus pérnio (sarcoidose)

  - B. Linfoma cutâneo
  - C. Lúpus cutâneo
- IX. Purpúricas
  - A. Sarcoma de Kaposi
  - B. Angiossarcoma
  - C. Púrpura palpável **(ver Quadro 72.16)**
- X. Marron-negras[c]
- XI. Qualquer cor
  - A. Metástases

[a]Se forem múltiplas a aparecerem na infância, considerar síndrome de Gardner. [b]Pode ter tonalidade mais escura nos indivíduos mais intensamente pigmentados [c]Ver também “Hiperpigmentação”.
Abreviação: NEM, neoplasia endócrina múltipla.

LESÕES BRANCAS

Na *calcinose cutânea*, ocorrem pápulas firmes brancas ou branco-amareladas de superfície irregular. Quando o conteúdo é espremido, observa-se um material branco-giz. A *calcificação distrófica* é encontrada nos locais de inflamação ou em lesão prévia da pele. Isso ocorre nas cicatrizes da acne e também nas extremidades distais dos pacientes com esclerodermia e no tecido subcutâneo, bem como nos planos fasciais intermusculares na DM. As lesões dessa última doença são mais extensivas e encontradas com maior frequência nas crianças. A elevação do produto fosfato × cálcio, mais comumente causada por hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal, pode acarretar os nódulos de *calcinose cutânea metastática,* que tendem a ser subcutâneos e periarticulares. Esses pacientes também podem desenvolver calcificação das artérias musculares e necrose isquêmica (calcifilaxia) subsequente. O *osteoma cutâneo*, na forma de pequenas pápulas, ocorre mais comumente na face de indivíduos com história de acne vulgar, enquanto as lesões planas ocorrem em raras síndromes genéticas **(Cap. 82)**.

LESÕES COR DA PELE

Existem vários tipos de lesões cor da pele, inclusive cistos de inclusão epidermoides, lipomas, nódulos reumatoides, neurofibromas, angiofibromas, neuromas e tumores dos anexos, como os tricolemomas. Os *cistos de inclusão epidérmica* e os *lipomas* são nódulos subcutâneos móveis muito comuns – os primeiros têm consistência elástica e, quando são incisados, drenam material caseoso (sebo e ceratina). Os lipomas são firmes e algo lobulados à palpação. Quando os cistos de inclusão epidérmica faciais extensivos desenvolvem-se durante a infância ou quando existe histórico familiar dessas lesões, o paciente deve ser examinado para outros sinais da síndrome de Gardner, inclusive osteomas e tumores desmoides. Os *nódulos reumatoides* são firmes, medem 0,5-4 cm e tendem a se localizar ao redor de pontos de pressão, especialmente os cotovelos. Esses nódulos são encontrados em cerca de 20% dos pacientes com artrite reumatoide e em 6% dos indivíduos com doença de Still. As biópsias dos nódulos mostram granulomas em paliçada. Lesões semelhantes, mas de tamanho menor e de duração mais curta, são vistas na febre reumática.

Os *neurofibromas* (tumores benignos das células de Schwann) são pápulas ou nódulos moles que apresentam o sinal da "casa de botão", ou seja, invaginam na pele sob pressão de maneira semelhante a uma hérnia. As lesões isoladas são detectadas nas pessoas normais, porém neurofibromas múltiplos, em geral associados a seis ou mais MCCLs, medindo > 1,5 cm (ver "Hiperpigmentação", anteriormente), sardas axilares e múltiplos nódulos de Lisch, são observados na doença de von Recklinghausen (NF tipo I; **Cap. 118**). Em alguns pacientes, os neurofibromas são localizados e unilaterais e devem-se ao mosaicismo somático.

Os *angiofibromas* são pápulas firmes, cor da pele ou róseas, medindo de 3 mm a alguns centímetros de diâmetro. Quando várias lesões estão localizadas na parte central das regiões malares (adenomas sebáceos), o paciente tem esclerose tuberosa ou síndrome da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1. Essa primeira doença é um distúrbio autossômico causado por mutações de dois genes diferentes, e as outras manifestações clínicas estão descritas na seção sobre as manchas em folhas de freixo e também no **Capítulo 118**.

Os *neuromas* (proliferações benignas de fibras nervosas) também são pápulas firmes cor da pele. Essas lesões são encontradas com maior frequência em locais de amputação e em forma de dedos supranumerários rudimentares. Contudo, quando existem múltiplos neuromas nas pálpebras, nos lábios, na porção distal da língua e/ou na mucosa oral, devem-se pesquisar outros sinais da síndrome NEM tipo 2b. As anormalidades associadas incluem compleição marfanoide, lábios protuberantes, ganglioneuromas intestinais e carcinoma medular da tireoide (> 75% dos pacientes; **Cap. 408**).

Os *tumores anexiais* originam-se de células pluripotenciais da epiderme, que podem se diferenciar em pelos, glândulas sebáceas, apócrinas ou écrinas, ou podem permanecer indiferenciadas. Os *carcinomas basocelulares* (CBCs) são exemplos de tumores anexiais que apresentam pouca ou nenhuma evidência de diferenciação. Do ponto de vista clínico, essas lesões são pápulas translúcidas com margens elevadas, telangiectasias e erosão central. Os CBCs surgem com frequência na pele da cabeça e do pescoço danificada pelo sol, bem como na região superior do tórax. Quando um paciente apresenta vários CBCs, especialmente antes dos 30 anos de idade, deve-se suspeitar de síndrome do carcinoma basocelular nevoide. Essa síndrome é herdada como traço autossômico dominante e está associada a cistos no maxilar, depressões palmares e plantares, protuberância frontal, meduloblastomas e calcificação da foice cerebral e da sela do diafragma. Os *tricolemomas* também são tumores anexiais da cor da pele, mas se diferenciam no sentido dos folículos pilosos e podem ter aspecto verrucoso. A presença de vários tricolemomas na face e o aspecto de calçamento de pedras na mucosa oral apontam para o diagnóstico da doença de Cowden (síndrome dos hamartomas múltiplos) provocada por mutações no gene homólogo da fosfatase e tensina (*PTEN*). O acometimento dos órgãos internos (em ordem decrescente de frequência) inclui doença fibrocística e carcinoma de mama, adenomas e carcinomas da tireoide e polipose gastrintestinal. Também são vistas ceratoses nas palmas, nas plantas e no dorso das mãos.

LESÕES ROSADAS

As lesões cutâneas associadas à *amiloidose* sistêmica primária geralmente são de cor rosa e translúcidas. As localizações frequentes são face (especialmente nas regiões periorbital e perioral) e superfícies flexoras. A biópsia mostra depósitos homogêneos de amiloide na derme e nas paredes dos vasos sanguíneos, levando ao aumento da fragilidade da parede vascular. Em consequência, petéquias e púrpura surgem na pele clinicamente normal e também na pele lesada por traumatismo leve, daí o nome *púrpura do beliscão*. Os depósitos de amiloide também são encontrados no músculo estriado da língua, causando macroglossia.

Mesmo que lesões mucocutâneas específicas estejam presentes apenas em cerca de 30% dos pacientes com amiloidose (AL) sistêmica primária, o diagnóstico pode ser feito por meio do exame histológico da gordura subcutânea abdominal em conjunto com exame sérico para cadeias leves livres. Com a utilização de corantes especiais, os depósitos de amiloide são detectados ao redor dos vasos sanguíneos ou dos adipócitos isolados em até 40-50% dos pacientes. Também existem três formas de amiloidose limitadas à pele, que não devem ser consideradas lesões cutâneas da amiloidose sistêmica. Esses distúrbios são amiloidose maculosa (na parte superior do dorso), amiloidose liquenoide (geralmente nos membros inferiores) e amiloidose nodular. Nas amiloidoses maculosa e liquenoide, os depósitos são constituídos de ceratina epidérmica alterada. As amiloidoses maculosa e liquenoide têm sido associadas à síndrome da NEM tipo 2a.

Os pacientes com *retículo-histiocitose multicêntrica* também apresentam pápulas e nódulos de cor rosada na face e nas mucosas e também na superfície extensora das mãos e dos antebraços. Esses pacientes desenvolvem poliartrite que pode simular clinicamente a artrite reumatoide. Ao exame histopatológico, as pápulas apresentam células gigantes características, que não são encontradas nas biópsias dos nódulos reumatoides. Pápulas de coloração rósea ou cor da pele, de consistência firme, com 2-5 mm de diâmetro e frequentemente distribuídas em padrão linear ocorrem nos pacientes com *mucinose papulosa*. Essa doença também é denominada de *líquen mixedematoso generalizado* ou *escleromixedema*. Esse último nome origina-se da induração rija da face e dos membros, que pode acompanhar a erupção papulosa. As amostras da biópsia das pápulas apresentam depósito localizado de mucina, e a eletroforese das proteínas séricas e/ou a eletroforese de imunofixação mostram um pico monoclonal de IgG geralmente com uma cadeia leve λ.

LESÕES AMARELAS

Vários distúrbios sistêmicos caracterizam-se por pápulas ou placas cutâneas de cor amarela – hiperlipidemia (xantomas), gota (tofos), diabetes (necrobiose lipoídica), pseudoxantoma elástico e síndrome de Muir-Torre (tumores sebáceos). Os xantomas eruptivos são as formas mais comum de *xantomas* e estão associados à hipertrigliceridemia (principalmente hiperlipoproteinemias tipos I, IV e V). Grupos de pápulas amarelas com halo eritematoso ocorrem principalmente nas superfícies extensoras dos membros e das nádegas e desaparecem espontaneamente quando os triglicerídeos séricos diminuem. Os tipos II e III resultam em um ou mais dos seguintes tipos de xantoma: xantelasma, xantomas tendíneos e xantomas planos. Os xantelasmas são encontrados nas pálpebras, enquanto os xantomas tendíneos estão frequentemente associados ao tendão do calcâneo e aos tendões extensores dos dedos; os xantomas planos são achatados e ocorrem mais frequentemente nas pregas palmares, pescoço, parte superior do tronco e em pregas de flexão. Com frequência, os xantomas tuberosos estão associados à hipertrigliceridemia, mas também são diagnosticados nos pacientes com hipercolesterolemia e são encontrados com maior frequência nas grandes articulações ou nas mãos. As amostras de biópsia de xantomas mostram coleções de macrófagos contendo lipídeos (células espumosas).

Os pacientes portadores de vários distúrbios, incluindo cirrose biliar, podem apresentar uma forma secundária de hiperlipidemia com xantomas tuberosos e planos associados. Contudo, os pacientes com discrasias plasmocitárias apresentam *xantomas planos normolipêmicos*. Essa última forma de xantoma pode alcançar ≥ 12 cm de diâmetro e é encontrada com maior frequência na parte superior do tronco ou na face lateral do pescoço. É importante salientar que o contexto mais frequente para os xantomas eruptivos é o diabetes melito não controlado. O sinal menos específico para hiperlipidemia é o xantelasma, porque pelo menos 50% dos pacientes com essa lesão apresentam perfis lipídicos normais.

Na *gota tofácea*, ocorrem depósitos de urato monossódico na pele ao redor das articulações, particularmente das mãos e dos pés. Outros locais de formação de *tofos* são as hélices das orelhas e as bolsas olecraniana e pré-patelar. As lesões são firmes, amarelas e ocasionalmente secretam material semelhante ao giz. Seu tamanho varia de 1 mm a 7 cm, e o diagnóstico pode ser estabelecido por meio da microscopia óptica polarizada do conteúdo aspirado de uma lesão. As lesões da *necrobiose lipóidica* são encontradas principalmente na região tibial anterior (90%), e os pacientes podem ter diabetes melito ou desenvolver essa doença mais tarde. Os achados típicos incluem coloração central amarela, atrofia (transparência), telangiectasias e borda vermelha ou castanho-avermelhada. Ulcerações também podem se desenvolver no interior das placas. As amostras das biópsias mostram necrobiose do colágeno e inflamação granulomatosa.

N o *pseudoxantoma elástico* (PXE) causado por mutações do gene *ABCC6*, há deposição anormal de cálcio nas fibras elásticas da pele, nos olhos e nos vasos sanguíneos. Na pele, as superfícies flexoras, como o pescoço, as axilas, as dobras dos antebraços e a região inguinal, são os primeiros locais afetados. As pápulas amarelas coalescem, formando placas reticuladas semelhantes à pele de frango depenado. Na pele acometida de forma intensa, surgem pregas redundantes e pendentes. As amostras de biópsia da pele comprometida mostram fibras elásticas acumuladas de modo irregular e intumescidas com depósitos de cálcio. No olho, os depósitos de cálcio na membrana de Bruch provocam estrias angioides e coroidite; nas artérias do coração, dos rins, do trato gastrintestinal e dos membros, os depósitos provocam angina, hipertensão, hemorragia digestiva e claudicação respectivamente.

Os tumores anexiais que se diferenciaram em glândulas sebáceas incluem o adenoma sebáceo, o carcinoma sebáceo e a hiperplasia sebácea. Exceto pela última, que é comumente encontrada na face, esses tumores são muito raros. Os pacientes com síndrome de Muir-Torre apresentam um ou mais *adenomas sebáceos* e também podem desenvolver carcinomas sebáceos e hiperplasia sebácea, além de ceratoacantomas. As manifestações internas da síndrome de Muir-Torre incluem carcinomas *múltiplos* do trato gastrintestinal (principalmente do intestino grosso), bem como cânceres de laringe, trato geniturinário e mama.

LESÕES VERMELHAS

As lesões cutâneas de cor vermelha apresentam uma grande variedade de etiologias; na tentativa de simplificar sua identificação, essas lesões são subdivididas em pápulas, pápulas/placas e nódulos subcutâneos. As pápulas vermelhas comuns incluem *picadas de artrópodes* e *hemangiomas em forma de cereja;* esses últimos são pápulas pequenas, cupuliformes e vermelho-vivas que representam proliferação benigna dos capilares. Nos pacientes com Aids **(Cap. 226)**, o desenvolvimento de várias lesões vermelhas semelhantes aos hemangiomas sugere angiomatose bacilar, e as amostras de biópsia mostram aglomerados de bacilos, que se coram positivamente com o corante de Warthin-Starry; os patógenos foram identificados como *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*. A doença visceral disseminada é encontrada principalmente nos hospedeiros imunossuprimidos, mas pode ocorrer em pacientes imunocompetentes.

Os *angioceratomas* múltiplos são encontrados na doença de Fabry, um distúrbio recessivo do armazenamento lisossômico ligado ao cromossomo X, causado pela deficiência de α-galactosidase A. As lesões são vermelhas ou azul-avermelhadas, podem ser muito pequenas (1-3 mm) e a localização mais frequente é a parte inferior do tronco. As anormalidades associadas incluem insuficiência renal crônica, neuropatia periférica e opacidades da córnea (córnea verticilada). As fotografias de microscopia eletrônica dos angioceratomas e da pele clinicamente normal mostram depósitos lipídicos lamelares nos fibroblastos, nos pericitos e nas células endoteliais, que são diagnósticos dessa doença. As erupções agudas disseminadas com pápulas eritematosas estão descritas na seção de exantemas.

Existem várias doenças infecciosas que se manifestam com pápulas ou nódulos eritematosos em um padrão linfocutâneo ou esporotricoide, ou seja, disposição linear ao longo dos canais linfáticos. As duas etiologias mais comuns são as infecções causadas por *Sporothrix schenckii* (esporotricose) e a micobactéria atípica *Mycobacterium marinum*. Os microrganismos são introduzidos em consequência de traumatismo, e o local de inoculação primária é frequentemente visualizado além dos nódulos linfáticos. Outras causas incluem *Nocardia, Leishmania,* outras micobactérias atípicas e outros fungos dimórficos; a cultura do tecido lesionado ajuda no diagnóstico.

As doenças que se caracterizam por placas eritematosas com descamação estão revistas na seção sobre alterações papuloescamosas, e as diferentes formas de dermatite estão descritas na seção sobre eritrodermia. Outros distúrbios a serem levados em consideração no diagnóstico diferencial das pápulas/placas vermelhas incluem *celulite, erupção polimorfa à luz* (EPL), *hiperplasia linfoide cutânea* (linfocitoma cutâneo)*, lúpus cutâneo, linfoma cutâneo* e *leucemia cutânea.* As primeiras três doenças representam distúrbios cutâneos primários, embora a celulite possa estar acompanhada por bacteremia. A EPL caracteriza-se por pápulas e placas eritematosas distribuídas principalmente nas áreas expostas ao sol – dorso da mão, face extensora do antebraço e parte superior do tronco. As lesões ocorrem depois da exposição à UVB e/ou à UVA, e, nas latitudes do norte, a EPL é mais grave no final da primavera e no início do verão. Um processo denominado “tolerância” ocorre com a exposição contínua à UV e a erupção desvanece, mas, nas regiões de clima temperado, recidiva na primavera. A EPL deve ser diferenciada do lúpus cutâneo, e isso é conseguido por observação da história natural, pelo exame histológico e pela imunofluorescência direta das lesões. A hiperplasia linfoide cutânea (pseudolinfoma) é uma proliferação policlonal *benigna* de linfócitos na pele, que se manifesta com pápulas e placas infiltradas de cor vermelho-rósea ou roxo-avermelhada; essa última doença deve ser diferenciada do linfoma cutâneo.

Diversos tipos de placas vermelhas são encontrados nos pacientes com *lúpus* sistêmico, inclusive (1) placas urticariformes eritematosas nas regiões malares e no nariz, que constituem a clássica erupção em asa de borboleta; (2) lesões discoides eritematosas com descamação fina ou "tachas de tapete", telangiectasias, hipopigmentação central, hiperpigmentação periférica, tamponamento folicular e atrofia localizada na face, no couro cabeludo, nas orelhas, nos braços e na parte superior do tronco; e (3) lesões psoriasiformes ou anulares do lúpus subagudo com centros hipopigmentados localizadas principalmente nas superfícies extensoras dos braços e na parte superior do tronco. Outras anormalidades cutâneas são (1) rubor violáceo na face e no V do pescoço; (2) fotossensibilidade; (3) vasculite urticariforme (ver "Urticária", anteriormente); (4) paniculite lúpica (ver adiante); (5) alopecia difusa; (6) alopecia secundária às lesões discoides; (7) telangiectasias e eritema periungueais; (8) lesões semelhantes ao EM que podem se tornar bolhosas; (9) úlceras orais; e (10) ulcerações distais secundárias ao fenômeno de Raynaud, à vasculite ou à vasculopatia livedoide. Os pacientes que apresentam apenas lesões discoides geralmente têm a forma de lúpus limitada à pele. Porém, até 10% desses pacientes por fim desenvolverão lúpus sistêmico. A imunofluorescência direta da pele comprometida, especialmente das lesões discoides, mostra depósitos de IgG ou IgM e C3 em distribuição granulosa ao longo da junção dermoepidérmica.

No *linfoma cutâneo*, há proliferação dos linfócitos malignos na pele e o aspecto clínico assemelha-se ao da hiperplasia linfoide cutânea – pápulas e placas infiltradas de cor vermelho-rósea ou roxo-avermelhada. O linfoma cutâneo pode acometer qualquer parte da superfície da pele, enquanto as localizações mais frequentes dos linfocitomas são a crista malar, a ponta do nariz e os lobos das orelhas. Os pacientes com linfomas não Hodgkin apresentam lesões cutâneas específicas com maior frequência que os que têm a doença de Hodgkin e, ocasionalmente, os nódulos cutâneos precedem ao desenvolvimento de linfoma não Hodgkin extracutâneo ou representam o único local de comprometimento (p. ex., linfoma de células B cutâneas primário). Em alguns casos, encontram-se lesões arqueadas no linfoma e no linfocitoma cutâneos e também no LCTC. A *leucemia/linfoma de células T do adulto*, que está associada à infecção pelo HTLV-1, caracteriza-se por placas cutâneas, hipercalcemia e linfócitos CD25+ circulantes. A *leucemia cutânea* apresenta o mesmo aspecto do linfoma cutâneo e as lesões específicas são encontradas mais frequentemente nas leucemias monocíticas que nas leucemias linfocíticas ou granulocíticas. Os cloromas cutâneos (sarcomas granulocíticos) podem preceder ao aparecimento de blastos circulantes na leucemia mielocítica aguda e, assim, representam uma forma de leucemia cutânea aleucêmica.

A *síndrome de Sweet* caracteriza-se por placas edematosas rosa-avermelhadas ou castanho-avermelhadas geralmente dolorosas, que ocorrem principalmente na cabeça, no pescoço e nos membros superiores (e, menos comumente, nos membros inferiores).

Os pacientes também apresentam febre, neutrofilia e infiltrado dérmico denso de neutrófilos nas lesões. Em cerca de 10% dos pacientes, há uma neoplasia maligna associada, mais comumente leucemia mielocítica aguda. A síndrome de Sweet também foi relatada em pacientes com doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e tumores sólidos (principalmente do trato geniturinário), mas também foi associada a alguns fármacos (p. ex., ácido all-*trans*-retinoico, fator estimulador das colônias de granulócitos [G-CSF]). O diagnóstico diferencial inclui hidradenite écrina neutrofílica; formas bolhosas do pioderma gangrenoso; e, ocasionalmente, celulite. Os locais extracutâneos de comprometimento incluem articulações, músculos, olhos, rins (proteinúria, às vezes glomerulonefrite) e pulmões (infiltrados neutrofílicos). A forma idiopática da síndrome de Sweet é encontrada com maior frequência nas mulheres após uma infecção do trato respiratório.

As causas frequentes de nódulos subcutâneos eritematosos incluem cistos de inclusão epidérmicos inflamados, cistos da acne e furúnculos. A *paniculite*, uma inflamação do tecido adiposo, também se manifesta com nódulos subcutâneos e comumente é um sinal de doença sistêmica. Existem diversas formas de paniculite, como o eritema nodoso, o eritema endurado/vasculite nodular, a paniculite lúpica, a lipodermatosclerose, a deficiência de α_1-antitripsina, úlceras factícias e adiponecrose secundária à doença pancreática. Exceto pelo eritema nodoso, essas lesões podem romper-se e ulcerar ou regredir, formando uma cicatriz. A superfície tibial anterior é a localização mais comum dos nódulos do eritema nodoso, enquanto a panturrilha é o local mais comum das lesões do eritema indurado. No eritema nodoso, os nódulos inicialmente são vermelhos, mas depois adquirem uma coloração azul à medida que melhoram. Os pacientes que têm eritema nodoso, mas não apresentam doença sistêmica subjacente, podem ainda apresentar febre, mal-estar, leucocitose, artralgias e/ou artrite. Contudo, a possibilidade de uma doença subjacente sempre deverá ser excluída, e as associações mais comuns são infecções estreptocócicas, infecções virais do trato respiratório superior, sarcoidose e doença inflamatória intestinal, além dos fármacos (anticoncepcionais orais, sulfonamidas, penicilinas, brometos e iodetos). As associações menos frequentes são com gastrenterites bacterianas (*Yersinia, Salmonella*) e coccidioidomicose, seguidas de tuberculose, histoplasmose, brucelose e infecções por *Chlamydophila pneumoniae* ou *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* ou vírus da hepatite B.

O eritema indurado e a vasculite nodular têm manifestações clínicas e histológicas semelhantes e ainda não está claro se representam duas doenças diferentes ou as fases finais de um único distúrbio; em geral, a vasculite nodular geralmente é idiopática, enquanto o eritema indurado está associado à presença do DNA do *Mycobacterium tuberculosis* detectado dentro das lesões cutâneas pela PCR. As lesões da paniculite lúpica são encontradas principalmente nas regiões malares, nos braços e nas nádegas (locais de gordura abundante) e estão associadas às formas cutânea e sistêmica do lúpus. A pele sobrejacente pode ser normal, eritematosa ou mostrar as alterações do lúpus discoide. A necrose da gordura subcutânea que está associada à doença pancreática é presumivelmente secundária às lipases circulantes e é diagnosticada nos pacientes com carcinoma pancreático e pancreatites aguda e crônica. Nesse distúrbio, pode haver artrite, febre e inflamação da gordura visceral associadas. O exame histopatológico das amostras de biópsia incisional profunda facilita o diagnóstico do tipo específico de paniculite.

Nódulos eritematosos subcutâneos também são encontrados na poliarterite nodosa *cutânea* e como manifestação das vasculites sistêmicas de vasos de médio calibre (p. ex., poliarterite nodosa sistêmica, granulomatose alérgica ou granulomatose com poliangeíte [granulomatose de Wegener]) **(Cap. 385)**. A poliarterite nodosa cutânea apresenta-se com nódulos subcutâneos dolorosos e úlceras com padrão reticulado roxo-avermelhado de livedo reticular. Esse último padrão resulta do fluxo sanguíneo lento pelo plexo venoso horizontal superficial. A maioria das lesões é encontrada no membro inferior e, embora artralgias e mialgias possam acompanhar a poliarterite nodosa cutânea, não há evidências de comprometimento sistêmico. Nas formas cutâneas e sistêmicas de vasculite, as amostras de biópsias de pele dos nódulos associados mostrarão as alterações características de uma vasculite necrosante e/ou inflamação granulomatosa.

LESÕES CASTANHO-AVERMELHADAS

Nos casos clássicos, as lesões cutâneas da *sarcoidose* **(Cap. 390)** são vermelhas ou castanho-avermelhadas e, por meio da diascopia (pressão com uma lâmina de vidro), observa-se coloração residual castanho-amarelada secundária ao infiltrado granulomatoso. Pápulas e placas céreas podem ser encontradas em qualquer ponto da pele, mas a face é a localização mais comum. Em geral, não há alterações superficiais, mas às vezes as lesões descamam. As amostras de biópsia das pápulas exibem o granuloma “nu” na derme, ou seja, granulomas circundados por um número mínimo de linfócitos. Outras anormalidades cutâneas da sarcoidose são lesões anulares com centro atrófico ou escamoso, pápulas no interior das cicatrizes, pápulas e placas hipopigmentadas, alopecia, ictiose adquirida, eritema nodoso e lúpus pérnio (ver adiante).

O diagnóstico diferencial da sarcoidose inclui granulomas de corpo estranho produzidos por substâncias químicas como berílio e zircônio; sífilis secundária tardia; e *lúpus vulgar*. Essa última doença é uma forma de tuberculose cutânea observada nos indivíduos previamente infectados e sensibilizados. Em geral, o paciente também tem tuberculose ativa em qualquer outro órgão, geralmente nos pulmões ou nos linfonodos. As lesões ocorrem principalmente na região da cabeça e do pescoço e são placas castanho-avermelhadas de coloração castanho-amarelada à diascopia. Cicatrizes secundárias e carcinomas espinocelulares podem desenvolver-se nas placas. As culturas ou análise por PCR das lesões devem ser realizadas, junto com um ensaio com liberação de interferon γ em sangue periférico, porque a coloração para bacilos álcool-ácido resistentes raramente apresenta esses microrganismos nos granulomas dérmicos.

A distribuição generalizada de máculas e pápulas castanho-avermelhadas são observadas na forma de mastocitose conhecida como *urticária pigmentosa* **(Cap. 376)**. Cada lesão representa uma coleção de mastócitos na derme com hiperpigmentação da epiderme sobrejacente. Estímulos como a fricção induzem a desgranulação desses mastócitos e, desse modo, desencadeia a formação de urticária localizada (sinal de Darier). Outros sintomas podem resultar da desgranulação dos mastócitos e incluem cefaleia, rubor, diarreia e prurido. Os mastócitos também infiltram vários órgãos como fígado, baço e trato gastrintestinal e os acúmulos dos mastócitos nos ossos podem revelar lesões osteoscleróticas ou osteolíticas nas radiografias. No entanto, na maioria desses pacientes o acometimento interno permanece indolente. Um subtipo de vasculite crônica dos pequenos vasos, o *eritema elevatum diutinum* (EED), também se apresenta com pápulas castanho-avermelhadas. As pápulas coalescem e formam placas nas superfícies extensoras dos joelhos, dos cotovelos e das pequenas articulações das mãos. As exacerbações do EED foram associadas a infecções estreptocócicas.

LESÕES AZULADAS

As lesões azuladas originam-se de ectasias, hiperplasias e tumores vasculares, ou do pigmento melânico na derme. Os *lagos venosos* (dilatações) são lesões azul-escuro compressíveis encontradas com frequência na região da cabeça e do pescoço. As *malformações venosas* também são lesões papulonodulares e placas azuis compressíveis, que podem ocorrer em qualquer região do corpo, incluindo a mucosa oral. Quando há várias lesões congênitas em vez de lesões únicas, o paciente pode apresentar a síndrome do nevo *blue rubber bleb* ou a síndrome de Mafucci. Os pacientes com a síndrome do nevo *blue rubber bleb* também apresentam anomalias vasculares do trato gastrintestinal que podem sangrar, enquanto os pacientes com síndrome de Mafucci apresentam osteocondromas associados. Os *nevos azuis* (sinais) são encontrados quando existem grupos de células névicas que produzem pigmento na derme. Essas lesões papulosas benignas são cupuliformes e ocorrem mais comumente no dorso da mão ou do pé ou na região da cabeça e do pescoço.

LESÕES VIOLÁCEAS

As pápulas e as placas violáceas são encontradas no *lúpus pérnio,* no *linfoma cutâneo* e no *lúpus cutâneo.* O lúpus pérnio é um tipo especial de sarcoidose que envolve a ponta e a borda do nariz e os lobos das orelhas, com lesões violáceas em vez de castanho-avermelhadas. Essa forma de sarcoidose está associada ao comprometimento do trato respiratório superior. As placas do linfoma cutâneo e do lúpus cutâneo podem ser vermelhas ou violáceas e foram descritas anteriormente.

LESÕES PURPÚRICAS

Pápulas e placas de cor púrpura são vistas em tumores vasculares, como o *sarcoma de Kaposi* **(Cap. 226)** e *angiossarcomas,* e quando há extravasamento de hemácias para a pele em associação com inflamação, como na *púrpura palpável* (ver "Púrpura", adiante). Os pacientes com fístulas AVs congênitas ou adquiridas e hipertensão venosa podem ter pápulas roxas nos membros inferiores, que se assemelham clínica e histologicamente ao sarcoma de Kaposi; essa condição é denominada pseudossarcoma de Kaposi (angiodermatite acral). O angiossarcoma é encontrado com maior frequência no couro cabeludo e na face dos pacientes idosos ou nas áreas de linfedema crônico e apresenta-se com pápulas e placas roxas. Na região da cabeça e do pescoço, o tumor muitas vezes se estende além das margens clinicamente definidas e pode estar acompanhado de edema facial.

LESÕES MARRONS E NEGRAS

As pápulas marrons e negras estão revisadas, anteriormente, na seção sobre "Hiperpigmentação".

METÁSTASES CUTÂNEAS

Essas lesões estão descritas por último porque podem apresentar uma ampla variedade de cores. Na maioria dos casos, as metástases evidenciam-se por nódulos subcutâneos firmes cor da pele ou por lesões papulonodulares firmes, de cor vermelha ou castanho-avermelhada. As lesões do linfoma cutâneo variam do vermelho-róseo à cor de ameixa, enquanto o melanoma metastático pode ser rosado, azul ou negro. As metástases cutâneas desenvolvem-se por disseminação hematogênica ou linfática e provêm, com maior frequência, dos seguintes carcinomas primários: nos homens, melanoma, orofaringe, pulmão e intestino grosso; nas mulheres, mama, melanoma e ovário. Essas lesões metastáticas podem ser as primeiras manifestações clínicas do carcinoma, especialmente quando a lesão primária encontra-se no pulmão.

PÚRPURA

(Quadro 72.16.) As *púrpuras* são vistas quando ocorre extravasamento dos eritrócitos para a derme e, como consequência, as lesões não empalidecem à compressão. Esse aspecto contrasta com as lesões eritematosas ou roxas provocadas por vasodilatação localizada – estas empalidecem sob pressão. A púrpura (≥ 3 mm) e as petéquias (≤ 2 mm) podem ser divididas em dois grupos principais: palpáveis e impalpáveis. As causas mais frequentes de petéquias e púrpuras *impalpáveis* são distúrbios cutâneos primários como *traumatismo, púrpura solar (actínica)* e *capilarite.* As causas menos comuns são *púrpura secundária aos corticoides* e *vasculopatia livedoide* (ver "Úlceras", adiante). A púrpura solar é diagnosticada principalmente nas superfícies extensoras dos antebraços, enquanto a púrpura secundária aos glicocorticoides tópicos potentes ou à síndrome de Cushing endógena ou exógena pode apresentar uma disseminação mais ampla. Nos dois casos, existe alteração do tecido conectivo de sustentação que circunda os vasos sanguíneos dérmicos. Por outro lado, as petéquias resultantes da capilarite são encontradas principalmente nos membros inferiores. Na capilarite, ocorre extravasamento de eritrócitos em consequência de inflamação linfocítica perivascular. As petéquias são de cor vermelho-brilhante, medem 1-2 mm de tamanho e estão dispersas em máculas castanho-amareladas. A cor castanho-amarelada é causada pelos depósitos de hemossiderina na derme.

QUADRO 72.16 **CAUSAS DE PÚRPURA**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Impalpáveis
    1. Traumatismos
    2. Púrpura solar (actínica, senil)
    3. Púrpura dos corticoides
    4. Capilarite
    5. Vasculopatia livedoide com hipertensão venosa[a]
II. Doenças sistêmicas
  A. Impalpáveis
    1. Distúrbios da coagulação
      a. Trombocitopenia (inclusive PTI)
      b. Função plaquetária anormal
      c. Distúrbios dos fatores da coagulação
    2. Fragilidade vascular
      a. Amiloidose (em pele com aparência normal)
      b. Síndrome de Ehlers-Danlos
      c. Escorbuto
    3. Trombos
      a. Coagulação intravascular disseminada
      b. Necrose induzida por varfarina
      c. Trombocitopenia e trombose induzidas pela heparina
      d. Síndrome antifosfolipídeo
      e. Crioglobulinemia monoclonal
      f. Vasculopatia induzida por cocaína adulterada por levamisol
      g. Púrpura trombocitopênica trombótica
      h. Trombocitose
      i. Deficiência homozigótica de proteína C ou S
    4. Êmbolos
      a. Colesterol

        - b. Gordura
    - 5. Possível imunocomplexo
        - a. Síndrome de Gardner-Diamond (autossensibilidade eritrocitária)
        - b. Púrpura hipergamaglobulinêmica de Waldenström
- B. Palpáveis
    - 1. Vasculite
        - a. Vasculite cutânea de pequenos vasos, incluindo casos de vasculite sistêmica
        - b. Poliarterite nodosa
    - 2. Êmbolos[b]
        - a. Meningococemia aguda
        - b. Infecção gonocócica disseminada
        - c. Febre maculosa das Montanhas Rochosas
        - d. Ectima gangrenoso

[a] Também associada às doenças sistêmicas que causam hipercoagulabilidade, inclusive deficiência/disfunção do fator V de Leiden ou de proteína C.
[b] Bactérias (incluindo riquétsias), fungos ou parasitas.
Abreviação: PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.

As causas sistêmicas da púrpura impalpável são classificadas em várias categorias; as secundárias aos distúrbios da coagulação e à fragilidade vascular serão descritas primeiramente. O primeiro grupo inclui a *trombocitopenia* **(Cap. 140)**, as *anormalidades da função plaquetária* causadas pela uremia e os *distúrbios dos fatores da coagulação*. O local de apresentação inicial das petéquias induzidas por trombocitopenia é a parte distal do membro inferior. A fragilidade capilar acarreta púrpura impalpável nos pacientes com *amiloidose* sistêmica (ver "Lesões cutâneas papulonodulares", anteriormente), distúrbios da produção de colágeno (p. ex., *síndrome de Ehlers-Danlos*) e *escorbuto.* No escorbuto, ocorrem pelos achatados em forma de saca-rolha com hemorragia circundante nos membros inferiores, além de gengivite. A vitamina C é um cofator da lisil hidroxilase, enzima envolvida na modificação pós-translacional do pró-colágeno essencial à formação das ligações cruzadas.

Em contrapartida com o grupo anterior de distúrbios, a púrpura (não inflamatória com contorno retilíneo) encontrada no grupo de doenças descritas a seguir está associada à formação de trombos intravasculares. É importante observar que esses trombos são detectáveis nas amostras de biópsia de pele. Esse grupo de distúrbios inclui a coagulação intravascular disseminada (CID), a crioglobulinemia monoclonal, a trombocitose, a púrpura trombocitopênica trombótica, a síndrome antifosfolipídeo e as reações à varfarina e à heparina (trombocitopenia e trombose induzidas pela heparina). A CID é desencadeada por diversos tipos de infecção (Gram-negativos, Gram-positivos, vírus e riquétsias) e também por lesão tecidual e neoplasias. Nesses casos, há púrpura disseminada e infartos hemorrágicos dos membros distais. Lesões semelhantes são encontradas na púrpura fulminante, que é uma forma de CID associada à febre e à hipotensão e que ocorre com maior frequência nas crianças e depois de uma doença infecciosa como varicela, escarlatina ou de uma infecção do trato respiratório superior. Nos dois distúrbios, podem surgir bolhas hemorrágicas na pele acometida.

A *crioglobulinemia monoclonal* está associada a discrasias de plasmócitos, à leucemia linfocítica crônica e ao linfoma. Esses pacientes têm púrpura (principalmente nas pernas) e infartos hemorrágicos nos dedos das mãos e dos pés, além de nas orelhas. As exacerbações da atividade da doença podem ser subsequentes à exposição ao frio ou ao aumento da viscosidade do soro. As amostras de biópsia demonstram precipitados da crioglobulina no interior de vasos sanguíneos da derme. Depósitos semelhantes são encontrados no pulmão, no cérebro e nos glomérulos renais. Os pacientes com *púrpura trombocitopênica trombótica* também podem apresentar infartos hemorrágicos em consequência das tromboses intravasculares. Outros sinais incluem anemia hemolítica microangiopática e anormalidades neurológicas flutuantes, especialmente cefaleia e confusão.

A administração de *varfarina* pode causar áreas dolorosas de eritema que se tornam purpúricas e depois necróticas com formação de escaras negras aderentes; essa condição é conhecida como necrose induzida pela varfarina. Essa reação é encontrada com maior frequência nas mulheres e nas áreas de gordura subcutânea abundante – mama, abdome, nádegas, coxas e panturrilhas. O eritema e a púrpura surgem entre o terceiro e o décimo dias de terapia, mais provavelmente como resultado de desequilíbrio transitório nos níveis de fatores dependentes de vitamina K anticoagulantes e pró-coagulantes. A continuação da terapia não exacerba as lesões preexistentes e os pacientes com deficiência herdada ou adquirida de proteína C estão sob risco para essa reação específica, bem como para púrpura fulminante e calcifilaxia.

A púrpura secundária aos *êmbolos de colesterol* geralmente é encontrada nos membros inferiores dos pacientes com vasculopatia aterosclerótica. Frequentemente, essa lesão está associada ao tratamento anticoagulante ou a um procedimento vascular invasivo (p. ex., arteriografia), mas também ocorre espontaneamente em consequência da desintegração das placas ateromatosas. As anormalidades associadas incluem livedo reticular, gangrena, cianose e úlceras isquêmicas. Podem ser necessários vários cortes seriados da amostra de biópsia para comprovar a presença de fendas de colesterol dentro dos vasos. As petéquias também são sinais importantes de *embolia gordurosa* e ocorrem basicamente na parte superior do corpo 2-3 dias depois de um traumatismo importante. Com a utilização de fixadores especiais, a presença de êmbolos pode ser demonstrada nas biópsias das petéquias. Êmbolos de tumor ou trombos são encontrados nos pacientes com mixomas atriais e endocardite marântica.

Na *síndrome de Gardner-Diamond* (autossensibilidade eritrocitária), as mulheres apresentam grandes equimoses dentro das áreas de eritema doloroso e quente. Injeções intradérmicas de eritrócitos autólogos ou de fosfatidilserina derivada da membrana eritrocitária podem reproduzir as lesões em algumas pacientes; no entanto há casos em que a reação é detectada no local de injeção do antebraço, mas não na região média do dorso. Essa última característica levou alguns observadores a considerarem a síndrome de Gardner-Diamond como uma manifestação cutânea do estresse emocional intenso. Mais recentemente, alguns autores sugeriram a possibilidade de uma disfunção plaquetária (evidenciada nos estudos da agregação plaquetária). A *púrpura hipergamaglobulinêmica de Waldenström* é um distúrbio crônico caracterizado por petéquias nos membros inferiores. Existem complexos circulantes de moléculas de IgG-anti-IgG e as exacerbações estão associadas a períodos longos na posição ereta ou caminhadas longas.

As *púrpuras palpáveis* são subdivididas em vasculíticas e embólicas. No grupo dos distúrbios vasculíticos, a vasculite dos pequenos vasos cutâneos, também conhecida como *vasculite leucocitoclástica* (VLC), está associada mais comumente à púrpura palpável **(Cap. 385)**. As etiologias subjacentes incluem fármacos (p. ex., antibióticos), infecções (p. ex., hepatite C) e doenças autoimunes do tecido conectivo (p. ex., artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus). A *púrpura de Henoch-Schönlein* (PHS) é um subtipo de VLC aguda encontrada mais comumente nas crianças e nos adolescentes depois de infecções do trato respiratório superior. A maior parte das lesões é encontrada nos membros inferiores e nas nádegas. As manifestações sistêmicas incluem febre, artralgias (principalmente dos joelhos e tornozelos), dor abdominal, hemorragia gastrintestinal e nefrite. O exame de imunofluorescência direta mostra depósitos de IgA no interior das paredes de vasos sanguíneos dérmicos. A doença renal é particularmente preocupante nos adultos com PHS. Na *poliarterite nodosa,* as lesões cutâneas específicas resultam de vasculite das artérias (arterite), ou pode haver uma VLC associada. A arterite provoca infarto da pele, e isso explica o contorno irregular da púrpura (ver adiante).

Vários tipos de êmbolos infecciosos podem causar púrpura palpável. Em geral, essas lesões embólicas apresentam um contorno *irregular* em contraste com as lesões da VLC, que são *circulares*. O contorno irregular indica infarto cutâneo, e o tamanho corresponde à área da pele que recebia suprimento sanguíneo daquela arteríola ou artéria em particular. A púrpura palpável da VLC é circular porque os eritrócitos simplesmente saem uniformemente das vênulas pós-capilares em consequência da inflamação. Os êmbolos infecciosos são provocados com maior frequência por cocos Gram-negativos (meningococos, gonococos), bastonetes Gram-negativos (enterobactérias) e cocos Gram-positivos (*Staphylococcus*). Outras causas incluem *Rickettsia* e, nos pacientes imunossuprimidos, *Aspergillus* e outros fungos oportunistas.

As lesões embólicas da *meningococcemia aguda* são encontradas principalmente no tronco, nas pernas e nos locais de compressão, e uma coloração cinza-bronzeada muitas vezes aparece no seu interior. O tamanho varia de alguns milímetros até vários centímetros, e os microrganismos podem ser isolados das lesões. As anormalidades associadas incluem infecção precedente do trato respiratório superior; febre; meningite; CID; e, em alguns pacientes, deficiência dos componentes terminais do complemento. Na *infecção gonocócica disseminada* (síndrome de artrite-dermatite), um pequeno número de pápulas e vesicopústulas inflamatórias, geralmente com púrpura central ou necrose hemorrágica, é encontrado nas regiões distais dos membros. Outros sintomas incluem artralgias, tenossinovite e febre. Para estabelecer o diagnóstico, deve-se obter uma coloração de Gram dessas lesões. A *febre maculosa das Montanhas Rochosas* é uma doença transmitida por carrapatos provocada por *Rickettsia rickettsii.* A história clínica de alguns dias de febre, calafrios, cefaleia intensa e fotofobia precede o início da erupção cutânea. As lesões iniciais são máculas e pápulas eritematosas nos punhos, tornozelos, palmas e plantas. Com o tempo, as lesões se disseminam de modo centrípeto e tornam-se purpúricas.

As lesões de *ectima gangrenoso* começam com pápulas ou placas eritematosas e edematosas que, em seguida, desenvolvem púrpura central e necrose. Também ocorre a formação de bolhas nessas lesões, que são frequentemente encontradas na região da cintura. O microrganismo classicamente associado ao ectima gangrenoso é a *Pseudomonas aeruginosa,* mas outros bastonetes Gram-negativos, como *Klebsiella, Escherichia coli* e *Serratia,* podem produzir lesões semelhantes. Nos pacientes imunossuprimidos, a relação de patógenos potenciais é mais ampla e inclui *Candida* e outros fungos oportunistas (p. ex., *Aspergillus, Fusarium*).

ÚLCERAS

A abordagem ao paciente que apresenta uma úlcera cutânea está descrita no **Quadro 72.17**. As doenças vasculares periféricas dos membros estão resumidas no **Capítulo 302**, assim como o fenômeno de Raynaud.

QUADRO 72.17 **CAUSAS DE ÚLCERAS MUCOCUTÂNEAS**

I. Distúrbios cutâneos primários
  A. Doença vascular periférica **(Cap. 302)**
    1. Venosa
    2. Arterial[a]
  B. Vasculopatia livedoide com hipertensão venosa[b]
  C. Carcinoma espinocelular (p. ex., em cicatrizes), carcinoma basocelular
  D. Infecções (p. ex., ectima estreptocócico) **(Cap. 173)**
  E. Fatores físicos (p. ex., traumatismo, pressão)
  F. Fármacos (p. ex., hidroxiureia)
II. Doenças sistêmicas
  A. Pernas
    1. Vasculite dos vasos de pequeno e médio calibres[c]
    2. Hemoglobinopatias **(Cap. 127)**
    3. Crioglobulinemia[c], criofibrinogenemia
    4. Êmbolos de colesterol[c]
    5. Necrobiose lipoídica[d]

        6. Síndrome antifosfolipídeo **(Cap. 141)**
        7. Neuropática[e] **(Cap. 417)**
        8. Paniculite
        9. Sarcoma de Kaposi, angiodermatite acral
        10. Angiomatose dérmica difusa
    B. Mãos e pés
        1. Fenômeno de Raynaud **(Cap. 302)**
        2. Doença de Buerger
    C. Generalizada
        1. Pioderma gangrenoso, embora seja mais comum nas pernas
        2. Calcifilaxia **(Cap. 424)**
        3. Infecções (p. ex., fungos dimórficos, leishmânias)
        4. Linfoma
    D. Face (principalmente perioral) e região anogenital
        1. Herpes simples crônico[f]
III. Mucosa
    A. Síndrome de Behçet **(Cap. 387)**
    B. Eritema multiforme maior, síndrome de Stevens-Johnson, NET
    C. Distúrbios bolhosos primários **(Cap. 73)**
    D. Lúpus eritematoso, líquen plano
    E. Doença inflamatória intestinal
    F. Infecção aguda pelo HIV
    G. Artrite reativa (anteriormente conhecida como síndrome de Reiter)

[a] Aterosclerose coexistente. [b] Também associada aos distúrbios subjacentes que causam hipercoagulabilidade, inclusive fator V de Leiden, deficiência/disfunção de proteína C, síndrome antifosfolipídeo. [c] Revisada na seção sobre Púrpuras. [d] Revisada da seção sobre Lesões cutâneas papulonodulares. [e] Acomete preferencialmente a superfície plantar do pé. [f] Sinal de imunossupressão.
Abreviação: NET, necrólise epidérmica tóxica.

A *vasculopatia livedoide* (vasculite livedoide; atrofia branca) representa uma combinação de vasculopatia com trombose intravascular. As lesões purpúricas e o livedo reticular são encontrados em associação com ulcerações dolorosas dos membros inferiores. Essas úlceras frequentemente demoram a cicatrizar, mas quando isto ocorre, formam-se cicatrizes brancas com contornos irregulares. A maioria dos casos é secundária à hipertensão venosa, mas doenças subjacentes possíveis são criofibrinogenemia e distúrbios caracterizados por hipercoagulabilidade, por exemplo, síndrome antifosfolipídeo **(Caps. 142 e 379)**.

No *pioderma gangrenoso,* as bordas das úlceras ativas não tratadas têm aspecto típico evidenciado por margens violáceas necróticas solapadas e halo eritematoso periférico. Com frequência, as úlceras começam com pústulas que depois se expandem com certa rapidez até atingir diâmetros de até 20 cm. Embora sejam mais comuns nos membros inferiores, essas lesões podem surgir em qualquer parte do corpo, inclusive áreas de traumatismo (patergia). Algumas estimativas sugeriram que 30-50% dos casos sejam idiopáticos e os distúrbios associados mais comumente são retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Menos comumente, o pioderma gangrenoso está associado à artrite reumatoide soropositiva, às leucemias mielocíticas aguda e crônica, à leucemia de células pilosas, à mielofibrose ou à gamopatia monoclonal, geralmente por IgA. Como a histologia do pioderma gangrenoso pode ser inespecífica (infiltrado dérmico de neutrófilos, quando o paciente não é tratado), o diagnóstico geralmente é definido em bases clínicas por meio da exclusão de causas menos comuns de úlceras semelhantes, como vasculite necrosante, úlcera de Meleney (infecção sinérgica em local de traumatismo ou cirurgia), infecções por fungos dimórficos, amebíase cutânea, picada de aranha e úlcera factícia. Nos distúrbios mieloproliferativos, as úlceras podem ser mais superficiais com borda pustulobolhosa, e essas lesões estabelecem uma conexão entre o pioderma gangrenoso clássico e a dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet).

FEBRE E EXANTEMA

As principais considerações em um paciente com febre e exantema são doenças inflamatórias *versus* doenças infecciosas. No ambiente hospitalar, o cenário mais comum é o de um paciente que apresenta farmacodermia além de febre secundária a uma infecção subjacente. Contudo, deve-se enfatizar que a farmacodermia pode causar erupção cutânea e febre ("febre medicamentosa"), principalmente em presença da síndrome DRESS, PEGA ou reação do tipo doença do soro. Outras doenças inflamatórias frequentemente associadas à febre são psoríase pustulosa, eritrodermia e síndrome de Sweet. Doença de Lyme, sífilis secundária e exantemas virais e bacterianos (ver "Exantemas", anteriormente) são exemplos de doenças infecciosas que produzem exantema e febre. Por fim, é importante determinar se as lesões cutâneas representam ou não êmbolos sépticos (ver "Púrpura", anteriormente). Essas lesões geralmente apresentam evidências de isquemia em forma de púrpura, necrose ou necrose iminente (cor cinza-bronzeada). Contudo, no paciente com trombocitopenia, a púrpura pode estar associada às reações inflamatórias como farmacodermias morbiliformes e lesões infecciosas.

73

Doenças de pele imunologicamente mediadas

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

Diversas doenças cutâneas imunologicamente mediadas e doenças sistêmicas imunologicamente mediadas com manifestações cutâneas são atualmente reconhecidas como entidades específicas que apresentam achados clínicos, histológicos e imunopatológicos coerentes. Clinicamente, esses distúrbios caracterizam-se por morbidade (dor, prurido, desfiguração) e, em alguns casos, resultam em morte (principalmente devido à perda da função de barreira da epiderme e/ou por infecção secundária). Neste capítulo, estão resumidas as principais características das doenças cutâneas imunologicamente mediadas mais comuns **(Quadro 73.1)** bem como os distúrbios sistêmicos autoimunes com manifestações cutâneas.

QUADRO 73.1 DOENÇAS BOLHOSAS IMUNOLOGICAMENTE MEDIADAS

Doença	Manifestações clínicas	Histologia	Imunopatologia	Autoantígenos[a]
Pênfigo vulgar	Bolhas flácidas, pele desnuda, lesões na mucosa oral	Bolha acantolítica formada na camada suprabasal da epiderme	Depósitos de IgG na superfície celular dos ceratinócitos	Dsg3 (mais Dsg1 em pacientes com envolvimento cutâneo)
Pênfigo foliáceo	Crostas e erosões rasas no couro cabeludo, região central da face, região superior do tórax e costas	Bolha acantolítica formada na camada superficial da epiderme	Depósitos de IgG na superfície celular dos ceratinócitos	Dsg1
Pênfigo paraneoplásico	Estomatite dolorosa com erupções papuloescamosas ou liquenoides que podem progredir para bolhas	Acantólise, necrose de ceratinócito e dermatite da interface vacuolar	Depósitos de IgG e C3 na superfície celular dos ceratinócitos e imunorreagentes (variavelmente) semelhantes na ZMB epidérmica	Membros da família da proteína plaquina e caderinas desmossômicas (ver texto para detalhes)
Penfigoide bolhoso	Bolhas grandes tensas nas superfícies flexoras e tronco	Bolha subepidérmica com infiltrados ricos em eosinófilos	Faixa linear de IgG e/ou C3 na ZMB epidérmica	AgPB1, AgPB2
Penfigoide gestacional	Placas urticariformes, pruriginosas, margeadas por vesículas e bolhas no tronco e nos membros	Bolhas subepidérmicas em forma de lágrima nas	Faixa linear de C3 na ZMB epidérmica	AgPB2 (mais AgPB1 em alguns pacientes)

		papilas dérmicas; infiltrado rico em eosinófilos		
Dermatite herpetiforme	Pequenas pápulas extremamente pruriginosas e vesículas nos cotovelos, joelhos, nádegas e nuca	Bolha subepidérmica com neutrófilos nas papilas dérmicas	Depósitos granulosos de IgA nas papilas dérmicas	Transglutaminase epidérmica
Dermatose da IgA linear	Pequenas pápulas pruriginosas nas superfícies extensoras; ocasionalmente, bolhas maiores arciformes	Bolha subepidérmica com infiltrado rico em neutrófilos	Faixa linear de IgA na ZMB epidérmica	AgPB2 (ver texto para detalhes específicos)
Epidermólise bolhosa adquirida	Bolhas, erosões, cicatrizes e *milia* nos locais expostos a traumatismos; bolhas tensas, inflamatórias e disseminadas podem ser observadas inicialmente	Bolha subepidérmica que pode ou não incluir um infiltrado leucocítico	Faixa linear de IgG e/ou C3 na ZMB epidérmica	Colágeno tipo VII
Penfigoide da membrana mucosa	Lesões erosivas e/ou bolhosas de membranas mucosas e possivelmente da pele; formação de cicatriz em alguns locais	Bolha subepidérmica que pode ou não incluir um infiltrado leucocítico	Faixa linear de IgG, IgA e/ou C3 na ZMB epidérmica	AgPB2, laminina 332 ou outros

[a]Autoantígenos ligados pelos autoanticorpos desses pacientes são definidos como se segue: Dsg1, desmogleína 1; Dsg3, desmogleína 3; AgPB1, antígeno penfigoide bolhoso 1; AgPB2, antígeno penfigoide bolhoso 2.
Abreviação: ZMB, zona da membrana basal.

DOENÇAS CUTÂNEAS AUTOIMUNES

PÊNFIGO VULGAR

Pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas intraepidérmicas mediadas por autoanticorpos, caracterizadas pela perda de coesão entre as células epidérmicas (processo denominado *acantólise*). A pressão manual sobre a pele desses pacientes pode causar a separação da epiderme (*sinal de Nikolsky*). Esse achado, embora típico do pênfigo, não é específico de tal grupo de distúrbios e pode ser observado na necrólise epidérmica tóxica, na síndrome de Stevens-Johnson e em algumas outras doenças cutâneas.

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença mucocutânea bolhosa que ocorre predominantemente em pacientes com > 40 anos de idade. O PV começa nas superfícies das mucosas e frequentemente evolui envolvendo a pele. Essa doença é caracterizada por bolhas flácidas e frágeis que se rompem produzindo a desnudação extensa das membranas mucosas e da pele **(Fig. 73.1)**. Costuma haver envolvimento de boca, couro cabeludo, face, pescoço, axilas, virilhas e tronco. Pode estar associado à dor intensa na pele; alguns pacientes também apresentam prurido. As lesões geralmente regridem sem formar cicatriz, exceto nos locais onde há complicação por infecção secundária ou lesões dérmicas mecanicamente induzidas. Costuma haver hiperpigmentação pós-inflamatória por algum tempo nos locais de lesões cicatrizadas.

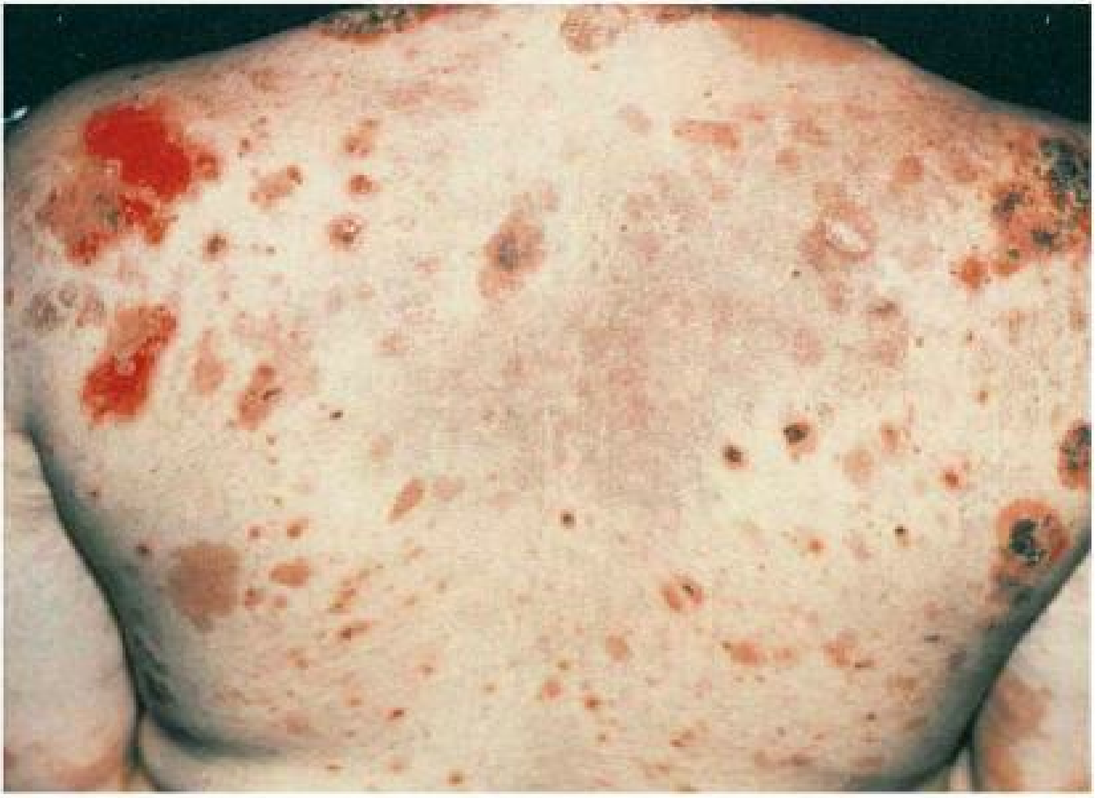

A

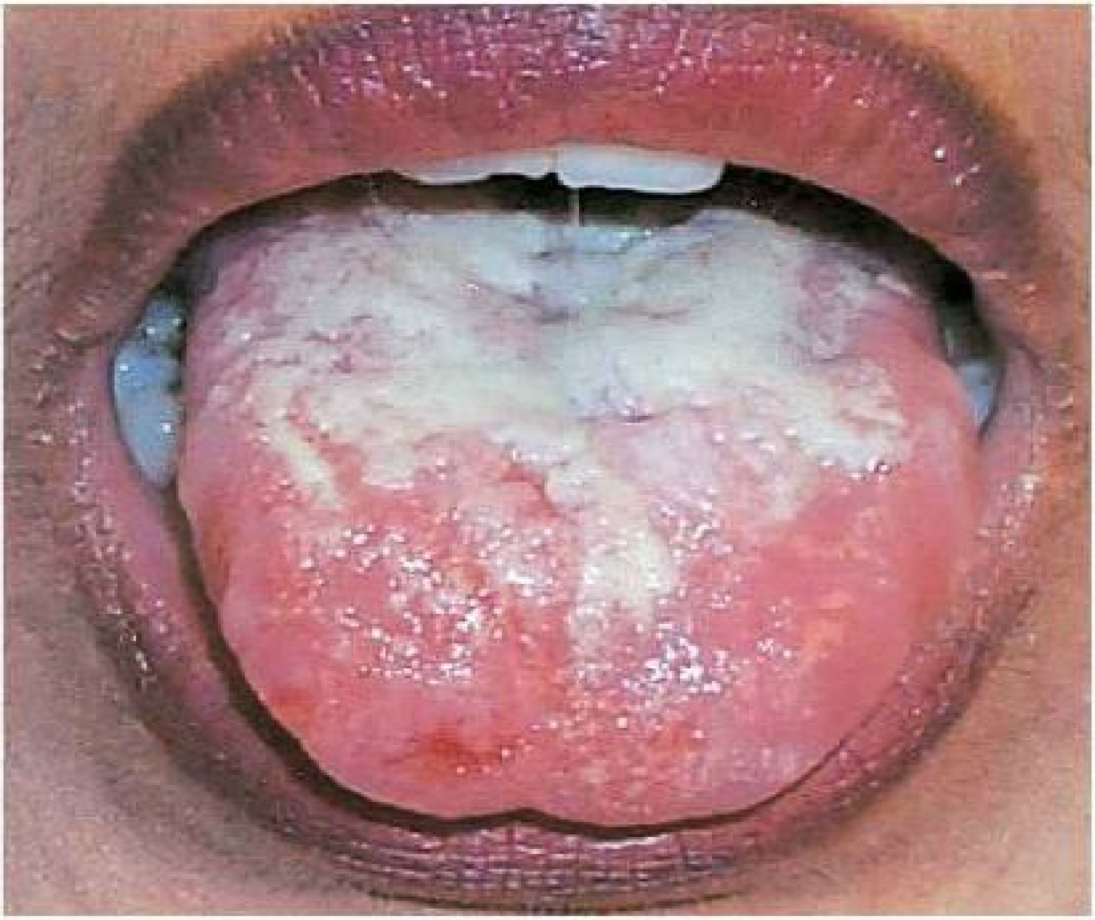

B

FIGURA 73.1 **Pênfigo vulgar.** ***A.*** Bolha flácida facilmente rompida, resultando em erosões múltiplas e placas crostosas. ***B.*** O envolvimento da mucosa oral, que é quase invariável, pode apresentar-se com erosões de gengiva, mucosa bucal, palato, faringe posterior ou língua. (*B, cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.*)

As biópsias das lesões iniciais demonstram a formação intraepidérmica de vesículas secundária à perda da coesão entre as células epidérmicas (i.e., bolhas acantolíticas). As cavidades das bolhas contêm células epidérmicas acantolíticas que aparecem como células redondas homogêneas contendo núcleos hipercromáticos. Os ceratinócitos basais permanecem ligados à membrana basal epidérmica, por isso a formação de bolhas ocorre na porção suprabasal da epiderme. A pele lesionada pode conter coleções focais de eosinófilos intraepidérmicos na cavidade das bolhas; as alterações da derme são discretas, muitas vezes limitadas a infiltrado leucocitário com predomínio de eosinófilos. A microscopia de imunofluorescência direta da pele lesada ou íntegra do paciente mostra depósitos de IgG na superfície dos ceratinócitos; depósitos de componentes do complemento são encontrados na pele lesada, mas não na íntegra. Os depósitos de IgG nos ceratinócitos são derivados de autoanticorpos circulantes dirigidos contra os autoantígenos da superfície celular. Tais autoanticorpos circulantes podem ser demonstrados, em 80-90% dos pacientes com PV, à microscopia por imunofluorescência indireta; o substrato ideal para esses exames é o esôfago de macacos. Os pacientes com PV têm autoanticorpos IgG contra as *desmogleínas* (Dsg), glicoproteínas desmossômicas transmembrana que pertencem à família da caderina de moléculas de aderência dependentes de cálcio. Esses autoanticorpos podem ser quantificados precisamente por meio do ensaio de imunoadsorção ligada à enzima (ELISA). Os pacientes com PV inicial (i.e., doença das mucosas) têm autoanticorpos IgG anti-Dsg3; os pacientes com PV avançado (i.e., doença mucocutânea) apresentam autoanticorpos IgG contra Dsg3 e Dsg1. Estudos experimentais mostraram que os autoanticorpos de pacientes com PV são patogênicos (i.e., responsáveis por formação de bolhas) e que sua titulação corresponde à atividade da doença. Estudos recentes mostraram que o perfil sorológico de autoanticorpos anti-Dsg desses pacientes e a distribuição tecidual de Dsg3 e Dsg1 determinam os locais de formação de bolhas nos pacientes com PV. A coexpressão de Dsg3 e Dsg1 por meio de células epidérmicas protege contra anticorpos IgG patogênicos contra qualquer uma dessas caderinas, mas não contra autoanticorpos patogênicos contra ambas.

O PV pode ameaçar a vida. Antes da disponibilidade dos glicocorticoides, a taxa de mortalidade variava de 60-90%; a mortalidade atual é de aproximadamente 5%. As causas comuns de morbidade e mortalidade são infecção e complicações do tratamento com glicocorticoides. Os fatores prognósticos ruins incluem idade avançada, acometimento disseminado e necessidade de altas doses de glicocorticoides (com ou sem agentes imunossupressores) para o controle da doença. A evolução do PV em cada paciente é variável e difícil de predizer. Alguns pacientes alcançam remissão embora outros possam requerer tratamentos de longo prazo ou sucumbir a complicações da doença ou do tratamento. A base do tratamento é constituída pelos glicocorticoides sistêmicos. Os pacientes com PV moderado a grave geralmente começam com prednisona, 1 mg/kg/dia. Se novas lesões continuarem a aparecer após 1-2 semanas de tratamento, poderá ser necessário aumentar a dose e/ou combinar a prednisona com outros agentes imunossupressores, como a azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia), o micofenolato mofetila (20-35 mg/kg/dia) ou a ciclofosfamida (1-2 mg/kg/dia). Os pacientes com doença grave resistente ao tratamento podem beneficiar-se de plasmaférese (seis trocas de alto volume [i.e., 2-3 L por troca] durante aproximadamente 2 semanas), imunoglobulina IV (IgIV) (2 g/kg durante 3-5 dias a cada 6-8 semanas) ou rituximabe (375 mg/m^2/semana x 4 ou 1.000 mg nos dias 1 e 15). É importante controlar rapidamente a doença grave ou progressiva a fim de diminuir a gravidade e/ou a duração da doença. Assim, alguns sugeriram que o rituximabe e glicocorticoides diários devem ser inicialmente usados em pacientes com PV para evitar o desenvolvimento de doença resistente ao tratamento.

PÊNFIGO FOLIÁCEO

O pênfigo foliáceo (PF) é diferente do PV em vários aspectos. No PF, as bolhas acantolíticas localizam-se na porção mais alta da epiderme, geralmente logo abaixo do estrato córneo. Assim, o PF é uma doença bolhosa mais superficial que o PV. A distribuição das lesões nos dois distúrbios é bem semelhante, exceto que, no PF, as mucosas quase sempre são poupadas. Os pacientes com PF raramente apresentam bolhas intactas, exibindo, em vez disso, erosões superficiais associadas a eritema, descamação e formação de crostas. Os casos leves de PF se assemelham à dermatite seborreica grave; o PF grave pode provocar esfoliação extensa. A exposição ao sol (radiação ultravioleta – UV) pode ser um fator agravante.

O PF tem características imunopatológicas em comum com o PV. Especificamente, a microscopia de imunofluorescência direta da pele perilesional demonstra a presença de IgG na superfície dos ceratinócitos. De maneira semelhante, os pacientes com PF têm autoanticorpos IgG circulantes contra a superfície dos ceratinócitos. No PF, os autoanticorpos são dirigidos contra a Dsg1, uma caderina desmossômica de 160 kDa. Esses autoanticorpos podem ser quantificados por ELISA. Como observado no PV, o perfil de autoanticorpos dos pacientes com PF (i.e., IgG anti-Dsg1) e a distribuição tecidual desse autoantígeno (i.e., expressão na mucosa oral compensada pela coexpressão de Dsg3) parecem ser responsáveis pela distribuição das lesões nessa doença.

Formas endêmicas do PF são encontradas em áreas rurais do centro-sul do Brasil, onde a doença é conhecida como *fogo selvagem* (FS), bem como em alguns outros locais da América Latina e Tunísia. O PF endêmico, como outras formas dessa doença, é mediado por autoanticorpos IgG contra DsG1. Aglomerados de casos de FS se sobrepõem àqueles de leishmaniose, uma doença transmitida por picada do mosquito *Lutzomyia longipalis*. Estudos recentes mostraram que antígenos salivares do mosquito (especificamente a proteína salivar LJM11) são reconhecidos por autoanticorpos IgG de pacientes com FS (bem como por anticorpos monoclonais contra Dsg1 derivada desses pacientes). Além disso, camundongos imunizados com LJM11 produzem anticorpos contra Dsg1. Assim, esses achados sugerem que as picadas de insetos podem liberar antígenos salivares que iniciam uma resposta imune humoral cruzada, o que pode causar o FS em pessoas geneticamente suscetíveis.

Embora o pênfigo tenha sido associado a doenças autoimunes graves, sua associação ao timoma e/ou à *miastenia gravis* destaca-se particularmente. Até hoje, relataram-se > 30 casos de timoma e/ou *miastenia gravis* associados ao pênfigo, geralmente com o PF. Os pacientes também podem desenvolver pênfigo em consequência da exposição a medicamentos; o pênfigo medicamentoso costuma se assemelhar ao PF em vez de ao PV. Os fármacos que contêm um grupo tiol em sua estrutura química (p. ex., penicilamina, captopril, enalapril) são mais comumente associados ao pênfigo induzido por fármaco. Os fármacos não tiol ligados ao pênfigo incluem as penicilinas, cefalosporinas e piroxicam. Foi sugerido que fármacos que contêm ou não tiol induzem pênfigo por meio de mecanismos bioquímicos e imunológicos respectivamente – assim, o melhor prognóstico com a retirada do fármaco em caso de pênfigo ocorre naquele induzido por fármacos que contêm tiol. Alguns casos de pênfigo medicamentoso são duradouros, requerendo tratamento com glicocorticoides sistêmicos e/ou imunossupressores.

O PF costuma ser uma doença menos grave que o PV, apresentando melhor prognóstico. A doença localizada pode, algumas vezes, ser tratada com glicocorticoide tópico ou intralesional; os casos mais ativos em geral podem ser controlados com glicocorticoides sistêmicos. Os pacientes com doença grave, resistente ao tratamento, podem requerer intervenções mais agressivas, como descrito anteriormente para os pacientes com PV grave.

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

O pênfigo paraneoplásico (PPN) é uma doença acantolítica mucocutânea autoimune associada à neoplasia oculta ou confirmada. Os pacientes com PPN geralmente apresentam lesões mucosas erosivas dolorosas associadas a erupções papuloescamosas e/ou liquenoides que muitas vezes evoluem para bolhas. O acometimento palmoplantar é comum nesses pacientes e levanta a possibilidade de que os relatos anteriores de eritema polimorfo associado a neoplasias indiquem na realidade casos não identificados de PPN. As biópsias da pele lesionada desses pacientes mostram combinações variadas de acantólise, necrose dos ceratinócitos e dermatite de interface vacuolar. A microscopia de imunofluorescência direta da pele dos pacientes mostra depósitos de IgG e complemento na superfície dos ceratinócitos, bem como imunorreagentes (variavelmente) semelhantes na zona da membrana basal epidérmica. Os pacientes com PPN têm autoanticorpos IgG contra as proteínas citoplasmáticas da família das plaquinas (p. ex., desmoplaquinas I e II, antígeno do penfigoide bolhoso (AgPB) 1, envoplaquina, periplaquina e plectina), além de proteínas das superfícies celulares da família das caderinas (p. ex., Dsg1 e Dsg3). Os estudos de transferência passiva mostraram que os autoanticorpos dos pacientes com PPN são patogênicos em modelos animais.

As neoplasias predominantemente associadas ao PPN são o linfoma não Hodgkin, a leucemia linfocítica crônica, o timoma, os tumores das células fusiformes, a macroglobulinemia de Waldenström e a doença de Castleman; a última neoplasia citada é particularmente comum em crianças com PPN. Foram relatados casos raros de PPN soronegativo em pacientes com neoplasias malignas de célula B previamente tratados com rituximabe. Além das lesões cutâneas graves, muitos pacientes com PPN desenvolvem bronquiolite obliterante potencialmente fatal. A PPN geralmente é resistente a terapias convencionais (i.e., as usadas para tratar o PV); raramente, a doença pode melhorar (ou mesmo sofrer remissão) após ablação ou remoção das neoplasias subjacentes.

PENFIGOIDE BOLHOSO

O penfigoide bolhoso (PB) é uma doença bolhosa autoimune subepidérmica polimórfica, geralmente observada em idosos. As lesões iniciais podem consistir em placas urticariformes; em seguida, a maioria dos pacientes apresenta bolhas tensas sobre a pele normal ou eritematosa **(Fig. 73.2)**. Em geral, as lesões se distribuem na região inferior do abdome, na virilha e na face flexora dos membros; são encontradas lesões na mucosa oral em alguns pacientes. O prurido pode ser inexistente ou intenso. À medida que as lesões evoluem, as bolhas tensas tendem a romper-se e ser substituídas por erosões com ou sem sobreposição de crostas. As bolhas que não sofreram traumatismos desaparecem sem deixar cicatrizes. O alelo HLA-DQβ1*0301 da classe II do complexo principal de histocompatibilidade é prevalente nos pacientes com PB. Apesar de relatos isolados, diversos estudos demonstraram que os pacientes com PB não apresentam maior incidência de câncer em comparação com controles adequadamente pareados para idade e sexo.

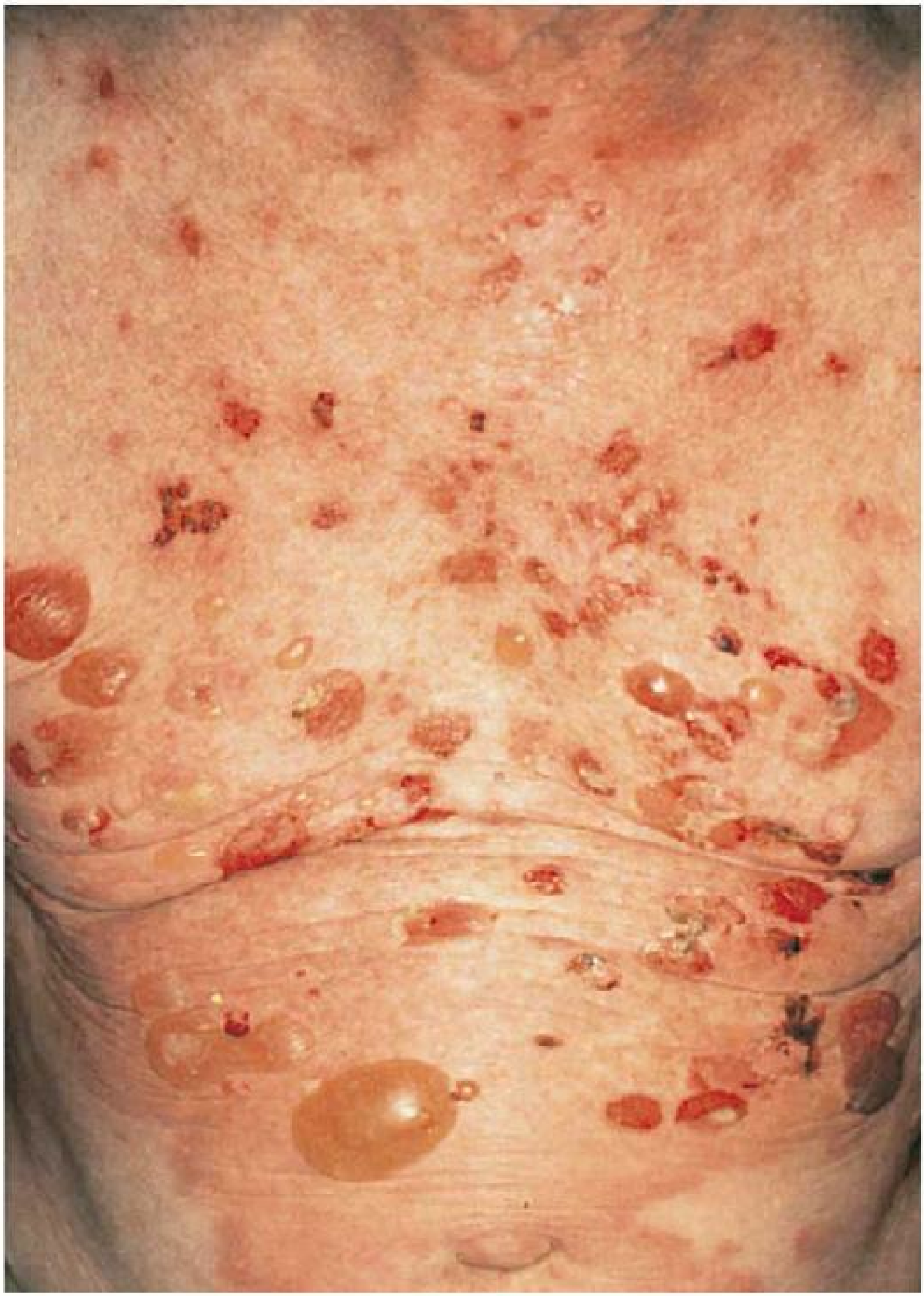

FIGURA 73.2 Penfigoide bolhoso com vesículas tensas e bolhas sobre bases eritematosas, urticariformes. *(Cortesia de Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

Biópsias de pele das lesões iniciais mostram bolhas subepidérmicas e características histológicas que se correlacionam, grosseiramente, com o caráter clínico de cada lesão sob estudo. As lesões sobre a pele de aparência normal geralmente mostram um infiltrado leucocitário perivascular esparso com alguns eosinófilos; já as biópsias das lesões inflamatórias mostram um infiltrado rico em eosinófilos nos locais de formação das vesículas e nas áreas perivasculares. Além dos eosinófilos, as lesões ricas em células também contêm células mononucleares e neutrófilos. Não é possível diferenciar o PB de outras doenças bolhosas subepidérmicas apenas por exames histológicos rotineiros.

A microscopia de imunofluorescência direta da pele perilesional de aparência normal dos pacientes com PB mostra depósitos de IgG e/ou C3 na membrana basal epidérmica. O soro de aproximadamente 70% desses pacientes contém autoanticorpos circulantes IgG que se ligam à membrana basal epidérmica da pele humana normal à microscopia de imunofluorescência indireta. A IgG de um percentual ainda maior de pacientes reage com o lado epidérmico da pele separada com NaCl 1 *M* (exame alternativo de microscopia de imunofluorescência do substrato utilizado para diferenciar autoanticorpos antimembrana basal IgG circulantes nos pacientes com PB dos pacientes com doenças bolhosas semelhantes, porém diferentes [ver adiante]). No PB, os autoanticorpos circulantes reconhecem as proteínas associadas aos hemidesmossomos de 230 e 180 kDa nos ceratinócitos basais (i.e., AgPB1 e AgPB2 respectivamente). Acredita-se que autoanticorpos contra AgPB2 se depositam *in situ*, ativam o complemento, produzem desgranulação dos mastócitos dérmicos e geram infiltrados granulocitários que provocam dano tecidual e formação de bolhas.

O PB pode persistir durante meses ou anos, com exacerbações ou remissões. O acometimento extenso pode resultar em erosões disseminadas e comprometer a integridade cutânea; pacientes idosos e/ou debilitados podem morrer por causa da doença. A base do tratamento é constituída pelos glicocorticoides sistêmicos. A doença local ou mínima pode, às vezes, ser controlada apenas com glicocorticoides tópicos; os pacientes com lesões mais extensas geralmente respondem aos glicocorticoides sistêmicos sozinhos ou associados a imunossupressores. Os pacientes costumam responder à prednisona (0,75-1 mg/kg/dia). Em alguns casos, pode haver necessidade de tratamento adjunto com azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia), micofenolato mofetila (20-35 mg/kg/dia) ou ciclofosfamida (1-2 mg/kg/dia).

PENFIGOIDE GESTACIONAL

O penfigoide gestacional (PG), também conhecido como *herpes gestacional*, é uma doença bolhosa rara, subepidérmica, não virótica, da gestação e do puerpério. Pode surgir em qualquer trimestre da gestação ou logo após o parto. As lesões em geral se distribuem pelo abdome, tronco e membros; lesões de mucosas são raras. As lesões cutâneas nessas pacientes podem ser bem polimorfas, consistindo em pápulas e placas eritematosas urticariformes, vesicopápulas e/ou bolhas francas. As lesões são quase sempre extremamente pruriginosas. As exacerbações graves do PG frequentemente ocorrem após o parto, geralmente dentro de 24-48 horas. O PG tende a recorrer em gestações subsequentes, em geral começando mais cedo durante essas gestações. Breves surtos da doença podem ocorrer no reinício das menstruações e desenvolver-se nas pacientes posteriormente expostas a contraceptivos orais. Às vezes, os recém-nascidos de mães acometidas têm lesões cutâneas transitórias.

As biópsias da pele das lesões incipientes mostram vesículas subepidérmicas em forma de lágrima nas papilas dérmicas, associadas a infiltrado leucocitário rico em eosinófilos. A diferenciação do PG de outras doenças bolhosas subepidérmicas à microscopia óptica é difícil. Porém, a microscopia com imunofluorescência direta da pele perilesional de pacientes com PG revela a característica imunopatológica desse distúrbio: depósitos lineares de C3 na membrana basal epidérmica. Esses depósitos se desenvolvem em consequência da ativação do complemento produzida por títulos baixos de autoanticorpos IgG contra a membrana basal dirigidos contra AgPB2, a mesma proteína associada a hemidesmossomos que é alvo de autoanticorpos em pacientes com PB – uma doença bolhosa subepidérmica que lembra clinicamente, histologicamente e imunopatologicamente o PG.

Os objetivos do tratamento nos pacientes com PG são prevenir o desenvolvimento de novas lesões, aliviar o intenso prurido e tratar as erosões nos locais de formação de bolhas. Muitos pacientes requerem tratamento com doses moderadas de glicocorticoides diários (i.e., 20-40 mg de prednisona) em algum momento da evolução. Os casos leves (ou exacerbações breves) podem ser controlados pelo uso intenso de potentes glicocorticoides tópicos. Os bebês de mães com PG parecem estar sob risco aumentado de serem ligeiramente prematuros ou pequenos para a idade gestacional. Evidências atuais sugerem que não há diferença na incidência de nascidos vivos sem complicações entre as pacientes com PG tratadas com glicocorticoides sistêmicos e as tratadas de modo mais conservador. Se houver administração de glicocorticoides sistêmicos, os recém-nascidos correm risco de desenvolver insuficiência suprarrenal reversível.

DERMATITE HERPETIFORME

A dermatite herpetiforme (DH) é uma doença cutânea papulovesiculosa intensamente pruriginosa que se caracteriza por lesões de distribuição simétrica nas faces extensoras (i.e., cotovelos, joelhos, região glútea, couro cabeludo e nuca) **(ver Fig. 70.8)**. As lesões primárias nesse distúrbio consistem em pápulas, papulovesículas ou placas urticariformes. Como o prurido predomina, os pacientes podem apresentar escoriações e pápulas crostosas, não visíveis nas lesões primárias. Os pacientes às vezes queixam-se de que seu prurido tem um componente em queimação ou urticante diferente; o início desses sintomas locais anuncia com segurança o desenvolvimento de lesões clinicamente características em 12-24 horas. Quase todos os pacientes com DH têm associação com enteropatia sensível ao glúten, geralmente subclínica **(Cap. 349)** e > 90% expressam os haplótipos HLA-B8/DRw3 e HLA-DQw2. A DH pode surgir em qualquer idade, inclusive na infância; o início na segunda ou quarta décadas de vida é mais comum. A doença costuma ser crônica.

A biópsia da pele das lesões incipientes revela infiltrados ricos em neutrófilos nas papilas dérmicas. A presença de neutrófilos, fibrina, edema e formação de microvesículas nesses locais é típica da doença inicial. As lesões mais antigas podem apresentar características inespecíficas de bolha subepidérmica ou pápula escoriada. Como as características clínicas e histológicas dessa doença podem ser variadas e se assemelhar a outros distúrbios bolhosos subepidérmicos, o diagnóstico é confirmado pela microscopia de imunofluorescência direta da pele perilesional de aparência normal. Tais exames evidenciam depósitos granulosos de IgA (com ou sem componentes do complemento) na derme papilar e ao longo da zona da membrana basal epidérmica. Os depósitos de IgA na pele não são alterados pelo controle medicamentoso da doença; no entanto esses imunorreagentes podem diminuir de intensidade ou desaparecer nos pacientes mantidos durante muito tempo em uma dieta rigorosa isenta de glúten (ver adiante). Os pacientes com DH têm depósitos granulosos de IgA na zona da membrana basal epidérmica, devendo ser diferenciados daqueles com depósitos lineares de IgA nesse local (ver adiante).

Embora a maioria dos pacientes com DH não relate sintomas gastrintestinais francos nem apresente evidências laboratoriais de má absorção, as biópsias de intestino delgado geralmente revelam apagamento das vilosidades intestinais e infiltrado linfocitário na lâmina própria. Como ocorre nos pacientes com doença celíaca, tal anomalia gastrintestinal pode ser revertida por uma dieta sem glúten. Além disso, a manutenção dessa dieta pode, sozinha, controlar a doença cutânea e resultar na remoção dos depósitos de IgA na zona da membrana basal epidérmica dos referidos pacientes. A exposição subsequente ao glúten em tais pacientes altera a morfologia do intestino delgado, promove uma exacerbação de doença cutânea e está associada ao ressurgimento de IgA na zona da membrana basal epidérmica. Assim como em pacientes com doença celíaca, a sensibilidade ao glúten alimentar em pacientes com DH está associada a autoanticorpos IgA antiendomísio que visam à transglutaminase tecidual. Estudos indicam que os pacientes com DH também possuem autoanticorpos IgA de alta atividade contra a transglutaminase epidérmica 3, e que os últimos se colocalizam com os depósitos granulosos de IgA na derme papilar dos pacientes com DH. Os pacientes com DH também têm maior incidência de anomalias da tireoide, acloridria, gastrite atrófica e autoanticorpos contra as células parietais gástricas. Essas associações provavelmente estão correlacionadas com a alta frequência do haplótipo HLA-B8/DRw3 nesses pacientes, uma vez que tal marcador geralmente está ligado às doenças autoimunes. A base do tratamento da DH é a dapsona, uma sulfona. Os pacientes respondem rapidamente (entre 24 e 48 horas) à dapsona (50-200 mg/dia), mas requerem avaliação rigorosa pré-tratamento e acompanhamento estreito, de modo a garantir a prevenção e o controle das complicações. Todos os pacientes em uso de > 100 mg/dia de dapsona irão apresentar algum grau de hemólise e metemoglobinemia, que são efeitos colaterais esperados desse fármaco. A restrição do glúten pode controlar a DH e diminuir as exigências decorrentes do uso de dapsona; a dieta deve excluir completamente o glúten para obter benefício máximo. Podem ser necessários vários meses de restrição alimentar antes de se alcançar um bom resultado. É fundamental haver uma boa orientação alimentar por um nutricionista treinado.

DERMATOSE DA IgA LINEAR

A dermatose da IgA linear, anteriormente considerada uma forma variante da DH, na verdade é uma entidade distinta e característica. Clinicamente, os pacientes com dermatose da IgA linear podem se assemelhar a indivíduos com DH, PB ou outras doenças bolhosas subepidérmicas. As lesões consistem em papulovesículas, bolhas e/ou placas urticariformes que predominam nas regiões centrais ou flexoras. Há o acometimento da mucosa oral em alguns pacientes. O intenso prurido se assemelha ao observado nos pacientes com DH. Os pacientes com dermatose da IgA linear não apresentam aumento da frequência do haplótipo HLA-B8/DRw3 ou enteropatia associada, não sendo, portanto, candidatos ao tratamento com dieta isenta de glúten.

As alterações histológicas nas lesões iniciais podem ser praticamente indistinguíveis daquelas da DH. No entanto, a microscopia de imunofluorescência direta da pele perilesional de aparência normal revela faixas lineares de IgA (e muitas vezes de C3) na zona da membrana basal epidérmica. A maioria dos pacientes com dermatose da IgA linear apresenta autoanticorpos IgA antimembrana basal circulantes contra neoepítopos no domínio extracelular proteoliticamente processado da AgPB2. Esses pacientes geralmente respondem ao tratamento com dapsona, 50-200 mg/dia.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA ADQUIRIDA

A epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é uma doença bolhosa subepidérmica rara, não hereditária, polimorfa e crônica. **(A forma hereditária é discutida no Cap. 427.)** Os pacientes com EBA clássica ou não inflamatória apresentam bolhas na pele sem inflamação, cicatrizes atróficas, *milia*, distrofia ungueal e lesões orais. Como as lesões ocorrem geralmente nos locais expostos a pequenos traumatismos, a EBA clássica é considerada uma doença bolhosa mecânica. Outros pacientes com EBA apresentam lesões bolhosas inflamatórias e cicatriciais disseminadas que se assemelham ao PB grave. A EBA inflamatória pode evoluir para a forma não inflamatória clássica dessa doença. Raros pacientes apresentam-se com lesões predominantes nas mucosas. O haplótipo HLA-DR2 é encontrado com maior frequência nesses pacientes. Estudos sugerem que a EBA algumas vezes está associada à doença inflamatória intestinal (especialmente a doença de Crohn).

A histologia da pele lesada varia conforme o caráter da lesão estudada. As bolhas não inflamatórias são subepidérmicas com infiltrado leucocitário esparso e se assemelham às dos pacientes com porfiria cutânea tardia. As lesões inflamatórias consistem em bolhas subepidérmicas ricas em neutrófilos. Os pacientes com EBA têm depósitos contínuos de IgG (e frequentemente C3) em um padrão linear na zona da membrana basal epidérmica. Em termos ultraestruturais, esses imunorreagentes são encontrados na região da sublâmina densa, associados a fibrilas de ancoragem. Aproximadamente 50% dos pacientes com EBA têm autoanticorpos IgG circulantes antimembrana basal demonstráveis dirigidos contra o colágeno tipo VII – a espécie de colágeno que contém fibrilas de ancoragem. Tais autoanticorpos IgG ligam-se ao lado dérmico da pele separada em NaCl 1 *M* (ao contrário dos autoanticorpos IgG nos pacientes com PB). Estudos mostraram que a transferência passiva de IgG experimental ou clínica contra o colágeno do tipo VII pode produzir lesões em camundongos que são clínica, histológica e imunopatologicamente semelhantes às observadas nos pacientes com EBA inflamatória.

O tratamento da EBA costuma ser insatisfatório. Alguns pacientes com EBA inflamatória podem responder aos glicocorticoides sistêmicos, sozinhos ou associados a imunossupressores. Outros pacientes (especialmente aqueles com lesões inflamatórias ricas em neutrófilos) podem responder à dapsona. A forma crônica não inflamatória da EBA é amplamente resistente ao tratamento, embora alguns pacientes possam responder à ciclosporina, azatioprina ou IgIV.

PENFIGOIDE DA MEMBRANA MUCOSA

O penfigoide da membrana mucosa (PMM) é uma doença imunobolhosa subepitelial rara, adquirida, que se caracteriza por lesões erosivas das mucosas e da pele, resultando em cicatrizes em alguns locais acometidos. Os locais comuns de acometimento são a mucosa oral (especialmente a gengiva) e conjuntiva; outros locais que também podem ser acometidos são as mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica e anogenital. As lesões cutâneas (presentes em 33% dos pacientes) tendem a predominar no couro cabeludo, na face e na parte superior do tronco, consistindo geralmente em poucas erosões dispersas ou bolhas tensas sobre uma base eritematosa ou urticariforme.

O PMM é normalmente um distúrbio crônico e progressivo. Podem ocorrer complicações graves consequentes de lesões oculares, laríngeas, esofágicas ou anogenitais. A conjuntivite erosiva pode levar a diminuições do fórnice, simbléfaro, ancilobléfaro, entrópio, opacidades das córneas e (nos casos graves) cegueira. Do mesmo modo, as lesões erosivas da laringe podem provocar rouquidão, dor e perda tecidual que, se não forem reconhecidas e tratadas, podem causar destruição total da via respiratória. As lesões esofágicas podem ocasionar estenoses ou estreitamentos que colocam o paciente em risco de broncoaspiração. O envolvimento anogenital também pode ser complicado por fibrose.

A biópsia dos tecidos lesados geralmente mostra vesiculobolhas subepiteliais e infiltrado leucocitário mononuclear. Podem-se observar neutrófilos e eosinófilos nas biópsias das lesões incipientes; as lesões mais antigas podem apresentar infiltrado leucocitário mínimo e fibrose. A microscopia de imunofluorescência direta do tecido perilesional revela depósitos de IgG, IgA e/ou C3 na membrana basal epidérmica. Como muitos dos pacientes com PMM não têm evidências de autoanticorpos antimembrana basal circulantes, o exame da pele perilesional é importante para o diagnóstico. Embora o PMM tenha sido considerado uma entidade nosológica única, atualmente é considerado um fenótipo patológico que pode desenvolver-se em consequência de reação autoimune contra diversas moléculas na membrana basal epidérmica (p. ex., AgPB2, laminina 332, colágeno tipo VII e outros antígenos ainda não inteiramente definidos). Estudos sugerem que os pacientes com PMM e autoanticorpos contra a laminina 332 têm aumento no risco relativo de câncer. O tratamento do PMM depende em grande parte dos locais de acometimento. Devido à gravidade das complicações em potencial, os pacientes com acometimento ocular, laríngeo, esofágico e/ou anogenital requerem tratamento sistêmico agressivo com dapsona, prednisona ou essa última associada a um imunossupressor (p. ex., azatioprina, micofenolato mofetila, ciclofosfamida ou rituximabe) ou IgIV. As apresentações menos ameaçadoras da doença podem ser tratadas com glicocorticoides tópicos ou intralesionais.

DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES COM ACHADOS CUTÂNEOS PROEMINENTES

DERMATOMIOSITE

As manifestações cutâneas da dermatomiosite **(Cap. 388)** costumam ser características, mas algumas vezes podem lembrar aquelas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) **(Cap. 378)**, esclerodermia **(Cap. 382)** ou outras doenças sobrepostas do tecido conectivo **(Cap. 382)**. A extensão e a gravidade da doença cutânea podem correlacionar-se ou não com a extensão e a gravidade da miosite. As manifestações cutâneas da dermatomiosite são semelhantes, quer a doença apareça em crianças, quer em idosos, exceto pela calcificação do tecido subcutâneo, uma sequela tardia comum da dermatomiosite infantil.

Os sinais cutâneos de dermatomiosite podem preceder ou suceder o desenvolvimento da miosite em meses ou anos. Também foram relatados casos sem acometimento muscular (i.e., *dermatomiosite sem miosite*). A manifestação mais comum é uma coloração vermelho-violácea das pálpebras superiores, às vezes associada a descamação (eritema heliotrópico; **Fig. 73.3**) e edema periorbitário. O eritema nas bochechas e no nariz em distribuição em "asa de borboleta" pode assemelhar-se à erupção malar do LES. Placas eritematosas ou violáceas descamativas são comuns na região anterossuperior do tórax, na nuca, no couro cabeludo e nas faces extensoras dos braços, pernas e mãos. O eritema e a descamação podem ser particularmente predominantes nos cotovelos, joelhos e face dorsal das articulações interfalângicas. Cerca de 33% dos pacientes apresentam pápulas violáceas achatadas sobre a face dorsal das articulações interfalângicas, patognomônicas de dermatomiosite (pápulas de Gottron). Pápulas e placas violáceas finas nos cotovelos e joelhos de pacientes com dermatomiosite são chamadas de *sinal de Gottron* **(Fig. 73.4)**. Essas lesões podem ser confrontadas com o eritema e a descamação no dorso dos dedos que preserva a pele sobre as articulações interfalângicas de alguns pacientes com LES. As telangiectasias periungueais podem ser proeminentes em pacientes com dermatomiosite. Um eritema rendilhado ou reticulado pode estar associado à descamação fina das faces extensoras e laterais das coxas e da parte superior dos braços. Outros pacientes, particularmente aqueles com doença de longa evolução, desenvolvem áreas de hipopigmentação, hiperpigmentação, atrofia leve e telangiectasias conhecidas como *poiquilodermia*. A poiquilodermia é rara no LES e na esclerodermia e, assim, pode servir como sinal clínico que diferencia a dermatomiosite dessas duas doenças. As alterações cutâneas podem ser semelhantes na dermatomiosite e em várias síndromes de sobreposição, onde podem ser vistos o espessamento e endurecimento da pele das mãos (*esclerodactilia*), assim como o fenômeno de Raynaud. No entanto, a presença de doença muscular grave, pápulas de Gottron, eritema heliotrópico e poiquilodermia serve para diferenciar os pacientes com dermatomiosite. A biópsia cutânea das lesões eritematosas e descamativas da dermatomiosite pode revelar apenas inflamação inespecífica leve – mas, às vezes, mostra alterações indistinguíveis das encontradas no LES, consistindo em atrofia da epiderme, degeneração hidrópica dos ceratinócitos basais, edema da parte superior da derme e leve infiltrado de células mononucleares. A microscopia de imunofluorescência direta da pele das lesões é geralmente negativa, embora já tenham sido descritos, em alguns pacientes, depósitos granulosos de imunoglobulina(s) e complemento na zona da membrana basal da epiderme. O tratamento deve ser dirigido à doença sistêmica. Os glicocorticoides tópicos algumas vezes são úteis; os pacientes devem evitar exposição à radiação UV e adotar medidas fotoprotetoras vigorosas, como o uso de filtros solares de amplo espectro.

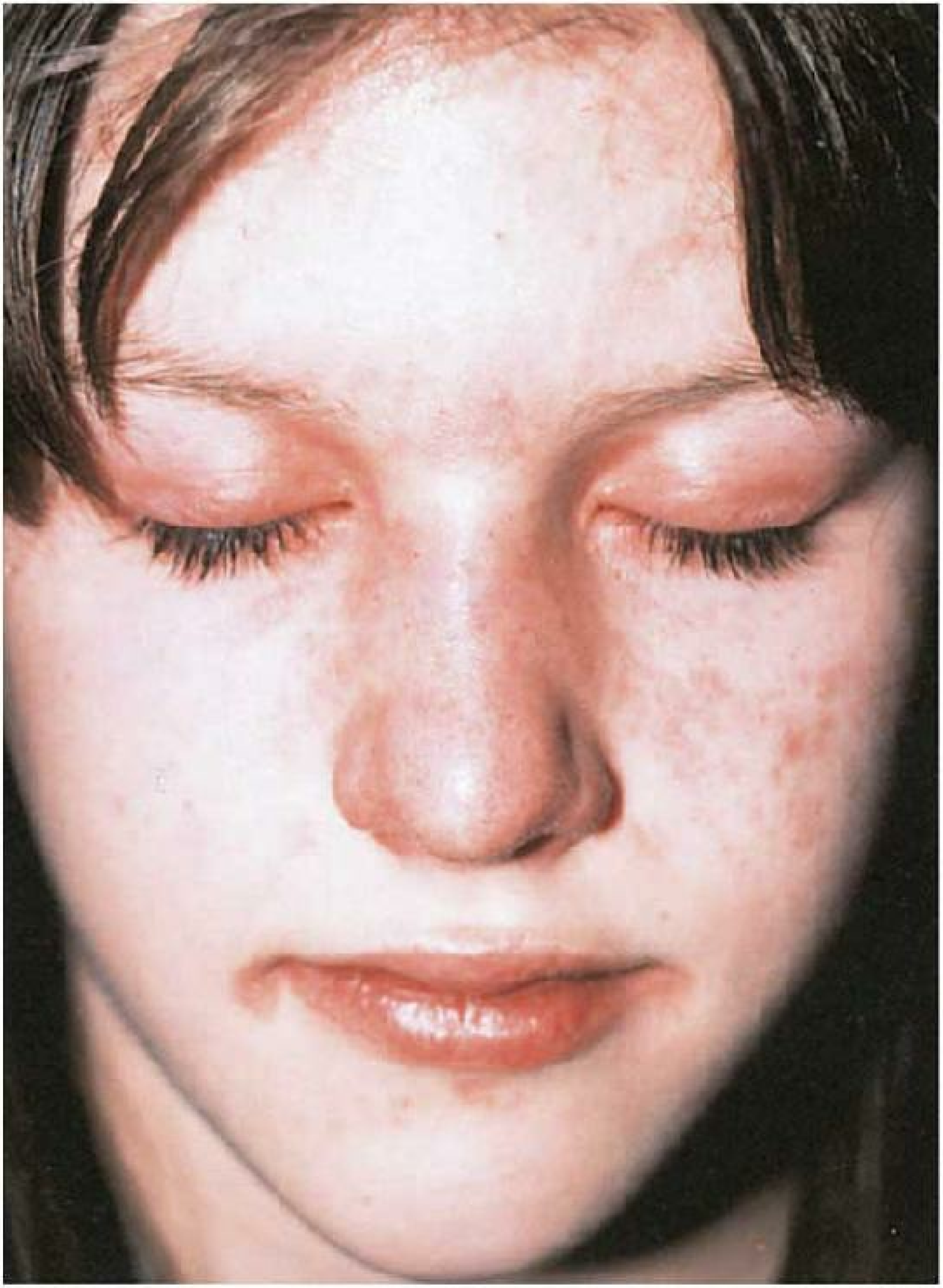

FIGURA 73.3 Dermatomiosite. O eritema violáceo periorbital caracteriza o exantema heliotrópico clássico. (*Cortesia de James Krell, MD; com autorização.*)

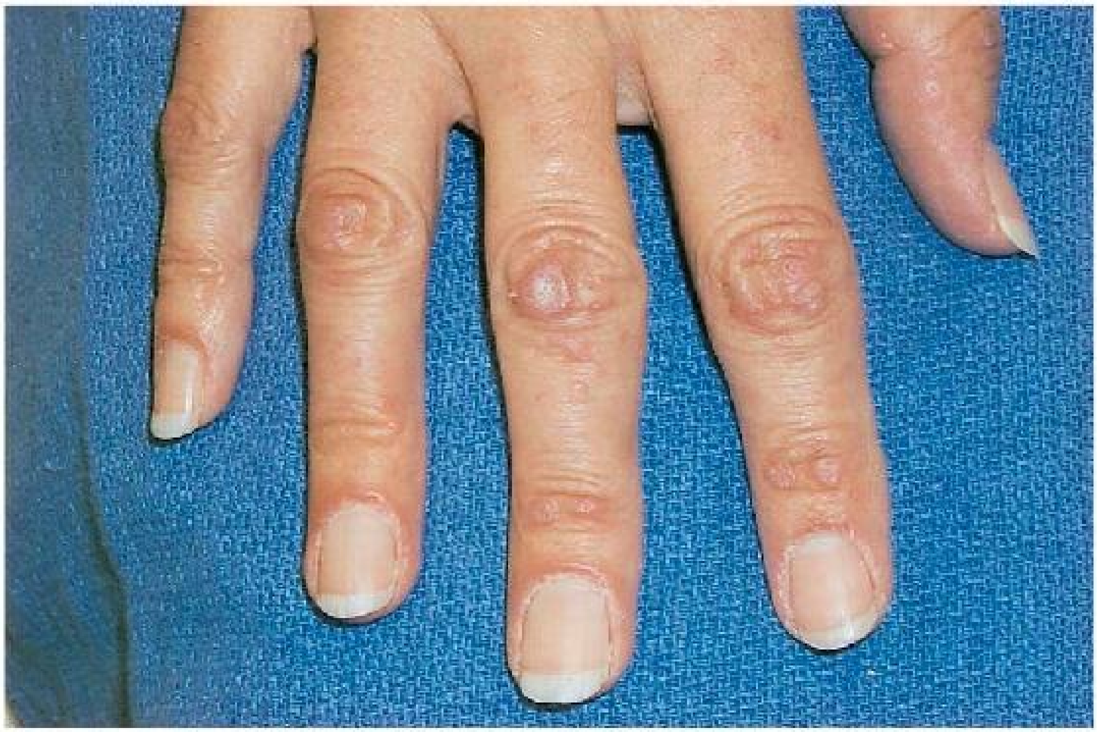

FIGURA 73.4 Pápulas de Gottron. A dermatomiosite frequentemente envolve as mãos com pápulas eritematosas achatadas sobre os nós dos dedos. Também são evidentes as telangiectasias periungueais.

LÚPUS ERITEMATOSO

As manifestações cutâneas do lúpus eritematoso (LE) **(Cap. 378)** podem ser divididas em formas agudas, subagudas e crônicas ou discoides. O *LE cutâneo agudo* caracteriza-se por eritema no nariz e nas proeminências malares, com um aspecto em “asa de borboleta” **(Fig. 73.5*A*)**. O eritema muitas vezes é de início súbito, acompanhado por edema e descamação fina, e correlacionado com o acometimento sistêmico. Os pacientes podem apresentar acometimento disseminado da face, assim como eritema e descamação nas faces extensoras dos membros e da região superior do tórax **(Fig. 73.5*B*)**. Essas lesões agudas, às vezes passageiras, geralmente duram dias e, em muitos casos, estão associadas a exacerbações da doença sistêmica. A biópsia das lesões agudas pode mostrar apenas um infiltrado dérmico esparso de células mononucleares e edema da derme. Em alguns casos, observam-se infiltrados celulares em torno dos vasos sanguíneos e dos folículos pilosos, como ocorre na degeneração hidrópica das células basais da epiderme. A microscopia de imunofluorescência direta da pele lesionada frequentemente revela depósitos de imunoglobulina(s) e complemento na zona da membrana basal epidérmica. O tratamento deve ser voltado para o controle da doença sistêmica. A fotoproteção é muito importante nessa doença e em outras formas de LE.

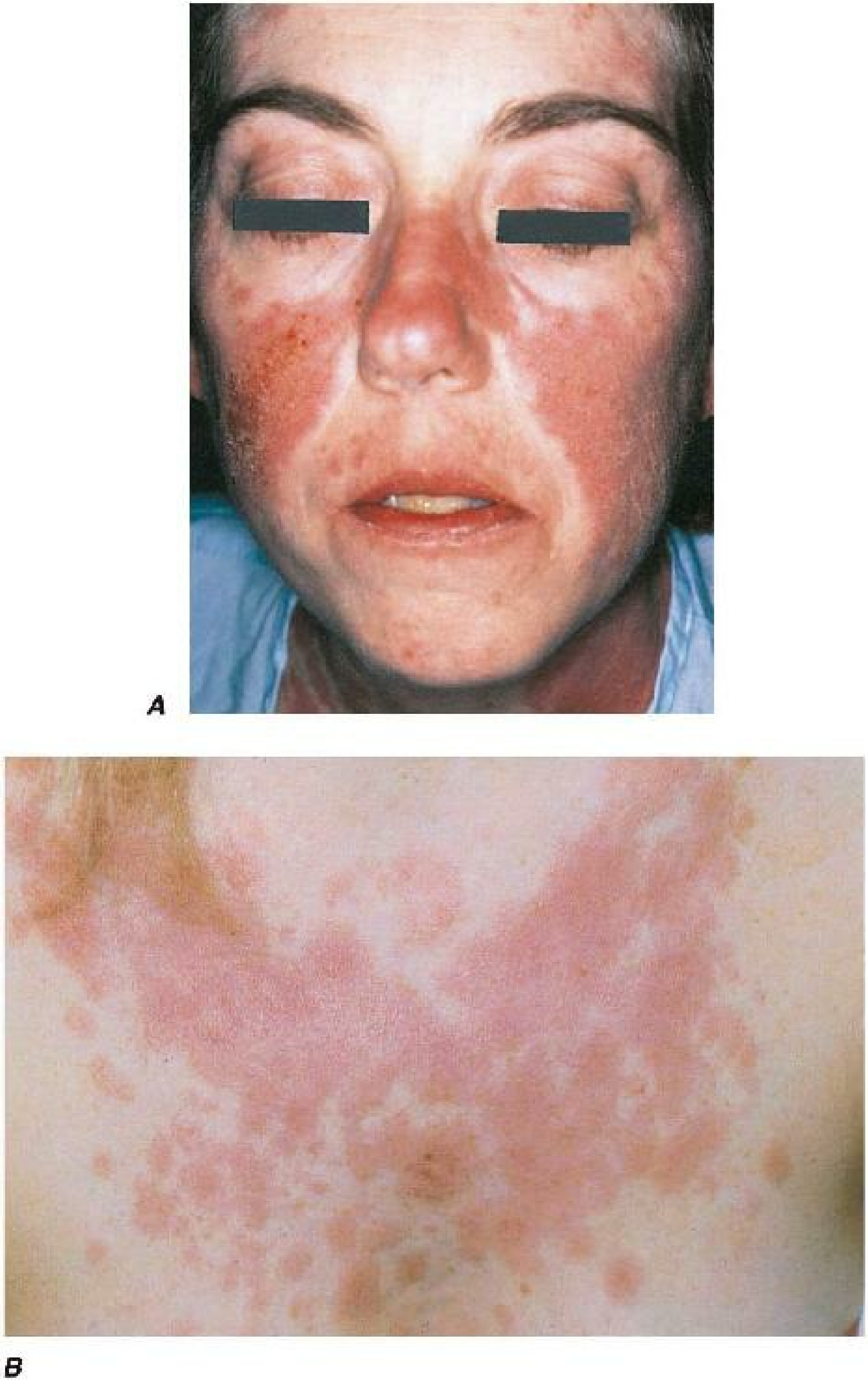

FIGURA 73.5 Lúpus eritematoso (LE) cutâneo agudo. *A.* Lúpus eritematoso cutâneo

agudo na face que mostra eritema malar proeminente, escamoso. O envolvimento de outros locais expostos ao sol também é comum. ***B.*** LE cutâneo agudo na região superior do tórax que demonstra pápulas e placas eritematosas brilhantes e ligeiramente edematosas. (*B, cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.*)

O *lúpus eritematoso cutâneo subagudo* (LECS) caracteriza-se por erupção disseminada com fotossensibilidade, sem formação de cicatrizes. Na maioria dos pacientes, o envolvimento renal e do sistema nervoso central é leve ou ausente. O LECS pode se apresentar como erupção papuloescamosa semelhante à psoríase ou como lesões anulares policíclicas semelhantes às observadas no eritema multiforme. Na forma papuloescamosa, surgem pápulas eritematosas características no dorso, tórax, ombros, faces extensoras dos braços e dorso das mãos; as lesões são incomuns na região central da face, superfícies flexoras dos braços e abaixo da cintura. Essas pápulas levemente descamativas tendem a coalescer em grandes placas, algumas de aparência reticular. A forma anular acomete as mesmas áreas e apresenta pápulas eritematosas que evoluem para lesões ovais, circulares ou policíclicas. As lesões do LECS são mais disseminadas, porém apresentam menor tendência à formação de cicatrizes do que as lesões do LE discoide. A biópsia cutânea revela um denso infiltrado de células mononucleares em torno dos folículos pilosos e dos vasos sanguíneos na parte superior da derme, associado à degeneração hidrópica das células basais da epiderme. A microscopia de imunofluorescência direta da pele lesionada revela depósitos de imunoglobulina(s) na membrana basal epidérmica na zona da membrana em metade dos casos. Um padrão específico de depósitos de IgG em toda a epiderme foi associado ao LECS. A maioria dos pacientes com LECS tem autoanticorpos anti-Ro. O tratamento tópico isolado geralmente fracassa. A maioria dos pacientes requer tratamento com antimaláricos aminoquinolinas. Às vezes é necessário um tratamento com baixas doses de glicocorticoides orais. Medidas fotoprotetoras contra os raios com comprimentos de onda UVB e UVA são muito importantes.

O *lúpus eritematoso discoide* (LED, também chamado de *LE cutâneo crônico*) caracteriza-se por lesões típicas, na maior parte das vezes encontradas na face, no couro cabeludo e/ou na parte externa das orelhas. As lesões são pápulas ou placas eritematosas com descamação espessa e aderente que oclui os folículos pilosos (obstrução folicular). Ao remover a descamação, sua superfície inferior mostra pequenas excrescências relacionadas com a abertura dos folículos pilosos (as chamadas “tachas de carpete”), achado relativamente específico do LED. As lesões antigas desenvolvem atrofia central, cicatrizes e hipopigmentação, mas frequentemente apresentam bordas eritematosas, às vezes elevadas **(Fig. 73.6)**. Essas lesões persistem durante anos e tendem a se expandir lentamente. Até 15% dos pacientes com LED acabam preenchendo os critérios de LES do American College of Rheumatology. No entanto, as lesões discoides típicas costumam ser observadas nos pacientes com LES. A biópsia das lesões do LED mostra hiperceratose, obstrução folicular, atrofia da epiderme, degeneração hidrópica dos ceratinócitos basais e infiltrado de células mononucleares adjacentes às membranas basais epidérmicas, anexiais e microvasculares. A microscopia de imunofluorescência direta demonstra depósitos de imunoglobulina(s) e complemento na zona da membrana basal em cerca de 90% dos casos. O tratamento enfatiza o controle da doença cutânea local e consiste principalmente em fotoproteção e glicocorticoides tópicos ou intralesionais. Se o tratamento local for ineficaz, pode ser indicado o uso de antimaláricos aminoquinolinas.

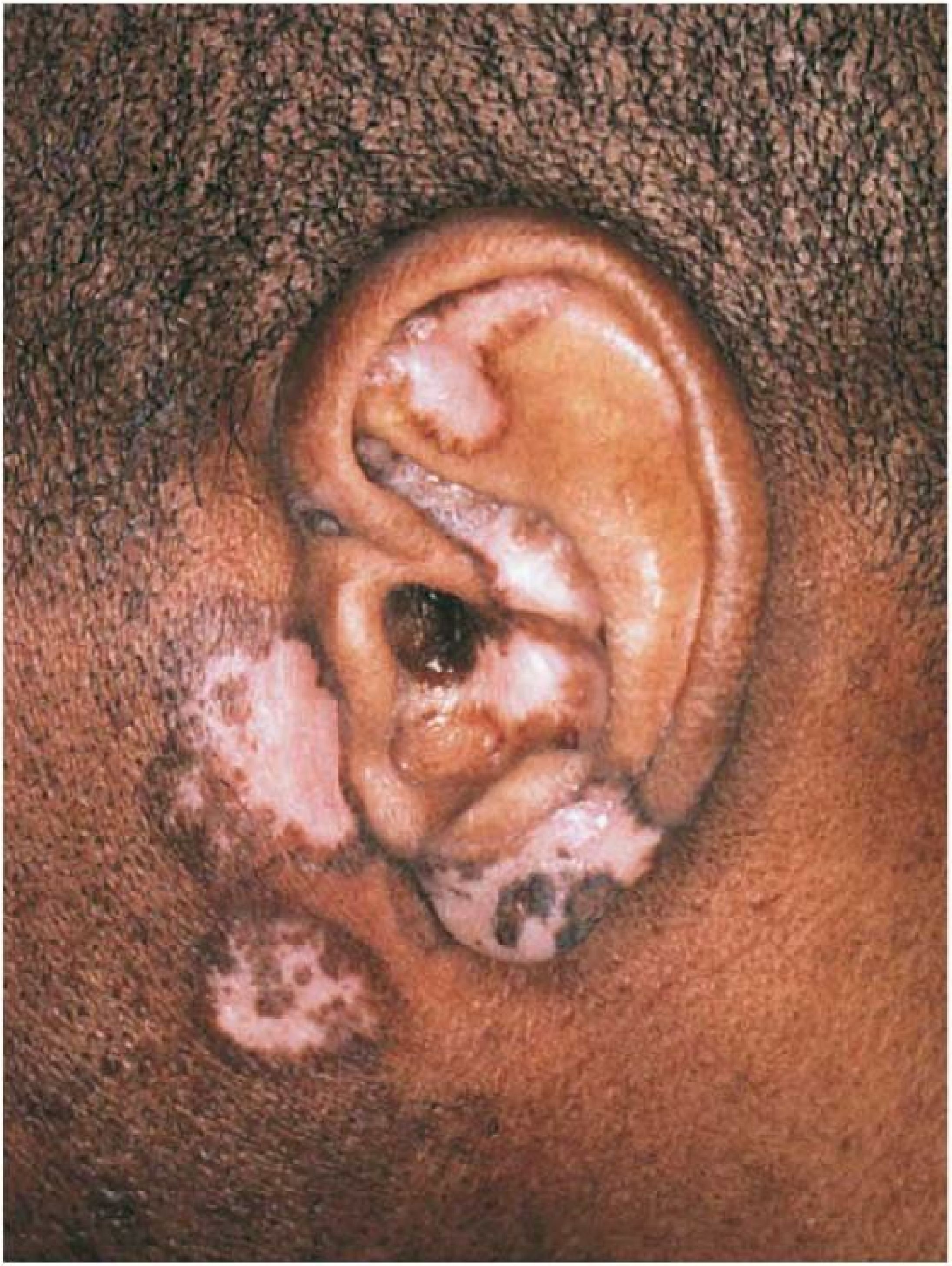

FIGURA 73.6 **Lúpus eritematoso discoide (cutâneo crônico).** Placas atróficas, violáceas, hiperpigmentadas, frequentemente com sinais de tamponamento folicular (que pode resultar em formação de cicatrizes), são típicas.

ESCLERODERMIA E MORFEIA

As alterações cutâneas da esclerodermia (**Cap. 382**) geralmente surgem nas mãos, pés e face, com episódios de edema recorrente sem cacifo. A esclerose da pele começa na extremidade distal dos dedos (esclerodactilia) e se propaga em direção proximal, geralmente acompanhada por reabsorção óssea das pontas dos dedos, que podem apresentar úlceras em saca-bocado, cicatrizes estreladas ou áreas de hemorragia **(Fig. 73.7)**. Os dedos podem realmente encolher e adquirir forma de salsicha, e as unhas, como não são acometidas, podem se curvar sobre a extremidade dos dedos. Geralmente há telangiectasia periungueal, mas o eritema periungueal é raro. Nos casos avançados, os membros mostram contraturas e calcinose cutânea. O acometimento da face inclui fronte lisa e sem rugas, pele retesada sobre o nariz, encolhimento do tecido em volta da boca e sulcos radiais periorais **(Fig. 73.8)**. Muitas vezes, há telangiectasias estriadas, particularmente na face e nas mãos. A pele acometida fica endurecida, lisa e aderida às estruturas subjacentes; muitas vezes também há hiper e hipopigmentação. O *fenômeno de Raynaud* (palidez, cianose e hiperemia reativa induzidas pelo frio) é documentado em quase todos os pacientes e pode preceder, em muitos anos, o desenvolvimento da esclerodermia. A *esclerodermia linear* é uma forma limitada de doença que se apresenta em distribuição linear, semelhante a uma faixa, e tende a envolver tanto as camadas cutâneas profundas como as superficiais. A associação de calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia denomina-se *síndrome CREST.* Relataram-se anticorpos anticentrômeros em um percentual muito alto de pacientes com a síndrome CREST, mas em pequena minoria dos pacientes com esclerodermia. A biópsia cutânea revela o espessamento da derme e homogeneização dos feixes de colágeno. A microscopia com imunofluorescência direta da pele lesionada costuma ser negativa.

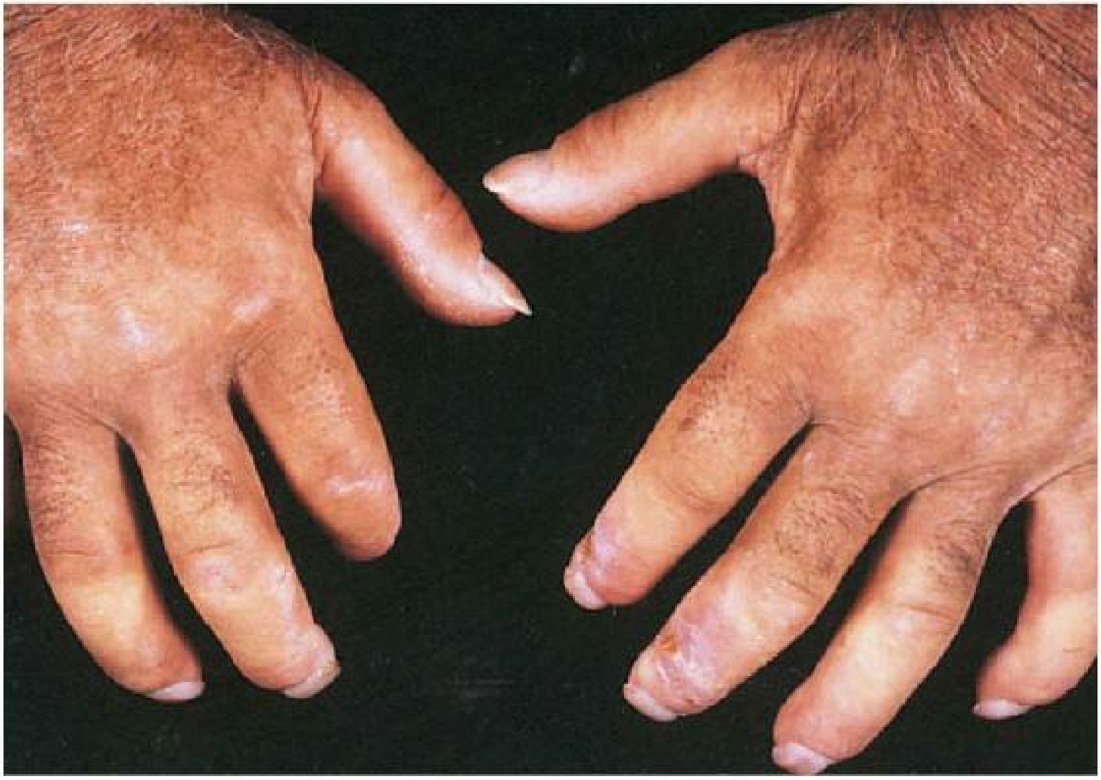

FIGURA 73.7 Esclerodermia mostrando esclerose acral e úlceras digitais focais.

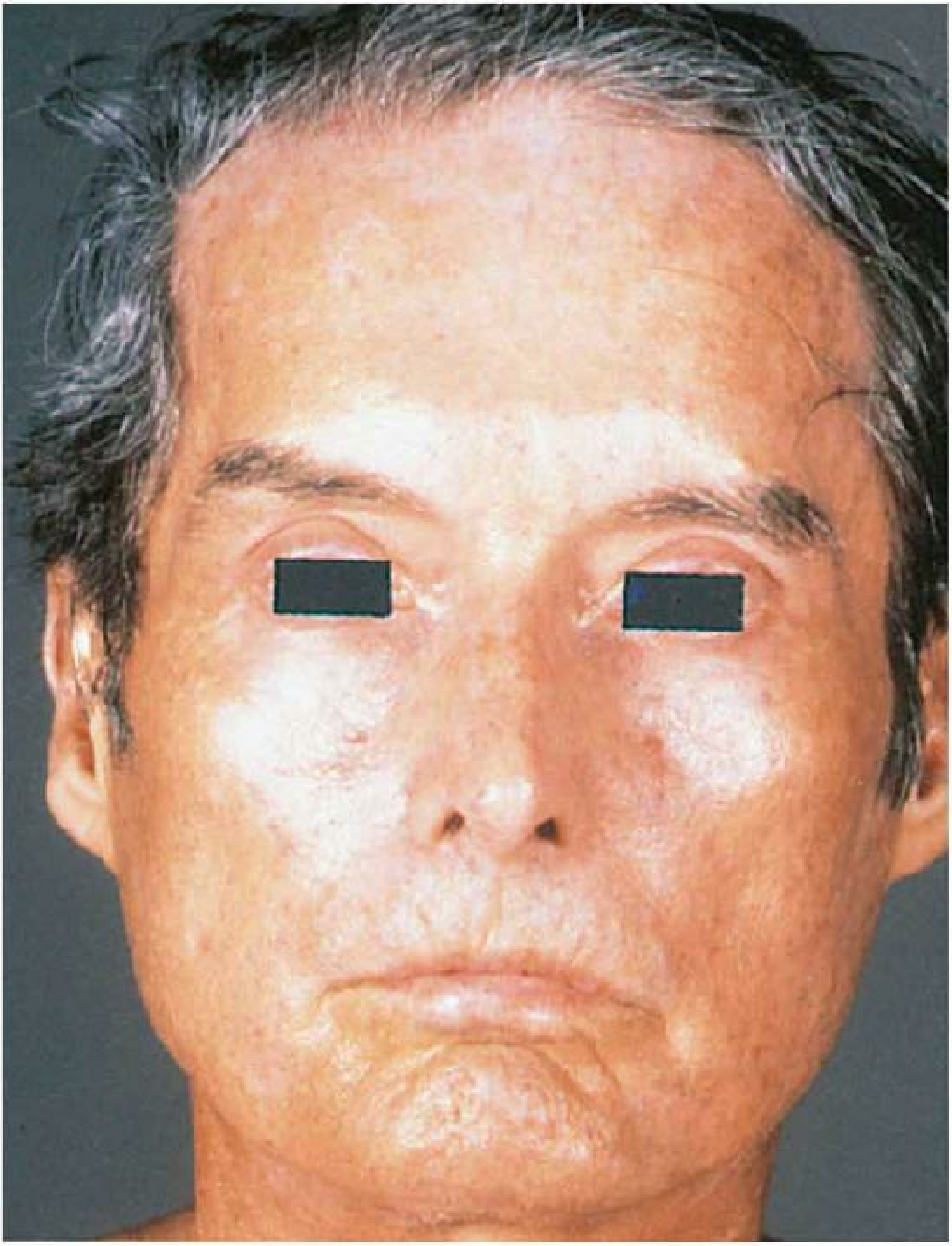

FIGURA 73.8 A esclerodermia frequentemente resulta em desenvolvimento de fácies sem expressão, semelhante a uma máscara.

A morfeia é caracterizada por espessamento e esclerose localizados da pele, predominando no tronco. Esse distúrbio pode acometer crianças ou adultos. Começa com placas eritematosas ou róseas que se tornam escleróticas, desenvolvem hipopigmentação central e apresentam uma borda eritematosa. Na maioria dos casos, os pacientes têm apenas uma ou poucas lesões, e a doença é denominada *morfeia localizada.* Em alguns pacientes, há disseminação cutânea das lesões sem acometimento sistêmico (*morfeia generalizada)*. Muitos adultos com morfeia generalizada apresentam distúrbios reumáticos concomitantes ou outros distúrbios autoimunes. A biópsia cutânea da morfeia é indistinguível daquela da esclerodermia. A esclerodermia e a morfeia são geralmente muito resistentes ao tratamento. Por isso, utiliza-se a fisioterapia como auxílio para evitar as contraturas articulares e manter a função. As opções de tratamento para doença inicial rapidamente progressiva incluem fototerapia (UVA1 ou PUVA) ou metotrexato (15-20 mg/semana) isoladamente ou em combinação com glicocorticoides diários.

A *fascite difusa com eosinofilia* é uma entidade clínica que às vezes pode ser confundida com esclerodermia. Há geralmente início súbito de tumefação, endurecimento e eritema dos membros, frequentemente após grande esforço físico. As partes proximais dos membros (parte superior dos braços, antebraços, coxas e panturrilhas) são acometidas com maior frequência do que as mãos e os pés. Apesar de a pele ser endurecida, ela costuma mostrar aspecto lenhoso, encovado ou de "pseudocelulite" em vez da rigidez da esclerodermia; pode haver contraturas precoces secundárias ao envolvimento da fáscia. Esse último também pode causar a separação de grupos musculares e fazer as veias parecerem deprimidas (i.e., "sinal do sulco"). Tais achados cutâneos são acompanhados de eosinofilia no sangue periférico, aumento da velocidade de hemossedimentação e, às vezes, hipergamaglobulinemia. A biópsia de áreas profundas da pele acometida revela inflamação e espessamento da fáscia profunda que recobre o músculo. Em geral, encontra-se um infiltrado inflamatório composto de eosinófilos e células mononucleares. Os pacientes com fascite eosinofílica parecem correr maior risco de desenvolver insuficiência da medula óssea ou outras anomalias hematológicas. Embora a evolução final da fascite eosinofílica seja incerta, muitos pacientes respondem favoravelmente ao tratamento com prednisona em doses de 40-60 mg/dia.

A *síndrome da eosinofilia-mialgia* – um distúrbio com números epidêmicos de casos relatados em 1989, associado à ingestão de L-triptofano fabricado por uma única companhia japonesa – é um distúrbio multissistêmico que se caracteriza por mialgias debilitantes e eosinofilia absoluta, associado a várias combinações de artralgias, sintomas pulmonares e edema periférico. Em uma fase subsequente (3-6 meses após os sintomas iniciais), esses pacientes frequentemente apresentam alterações cutâneas esclerodérmicas localizadas, perda ponderal e/ou neuropatia **(Cap. 382)**. A causa exata dessa síndrome, que pode se assemelhar a outras afecções cutâneas escleróticas, é desconhecida. Porém, os lotes de L-triptofano implicados continham o contaminante 1,1-etilideno bis[triptofano]. Esse contaminante pode ser patogênico ou pode ser um marcador para outra substância que provoque a doença.

74

Farmacodermias

Kanade Shinkai, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

As reações cutâneas situam-se entre as mais frequentes reações adversas aos fármacos. A maioria é benigna, mas algumas podem ser potencialmente fatais. O reconhecimento imediato de reações graves, a suspensão do medicamento e as intervenções terapêuticas apropriadas podem minimizar a toxicidade. Este capítulo enfoca as farmacodermias causadas por medicamentos sistêmicos; abrange a incidência, as características e a patogênese, bem como fornece algumas diretrizes sobre o tratamento, determinação da etiologia e futura utilização dos fármacos.

USO DE FÁRMACOS VENDIDOS COM PRESCRIÇÃO NOS ESTADOS UNIDOS

Nos Estados Unidos (EUA), mais de 3 bilhões de prescrições para mais de 60 mil produtos farmacêuticos, que incluem mais de 2 mil agentes ativos diferentes, são dispensadas anualmente. Somente os pacientes internados em hospitais recebem anualmente cerca de 120 milhões de procedimentos de terapia medicamentosa, e metade dos norte-americanos adultos recebe fármacos prescritos regularmente em atendimentos ambulatoriais. Muitos pacientes usam medicamentos isentos de prescrição que podem causar reações cutâneas adversas.

INCIDÊNCIA DE REAÇÕES CUTÂNEAS

Vários estudos de coorte de grande porte estabeleceram que uma reação cutânea aguda a fármacos afetou cerca de 3% dos pacientes internados. As reações costumam ocorrer de alguns dias até 4 semanas após o início da terapia.

Muitos fármacos de uso comum são associados a uma taxa de 1-2% de exantemas durante os experimentos clínicos anteriores à comercialização. O risco frequentemente é mais alto quando os medicamentos são usados em populações não selecionadas. A taxa pode atingir 3-7% para amoxicilina, sulfametoxazol, muitos anticonvulsivantes e agentes anti-HIV.

Além das erupções agudas, uma variedade de doenças cutâneas pode ser induzida ou exacerbada pela utilização prolongada de fármacos (p. ex., prurido, pigmentação, distúrbios nas unhas ou cabelos, psoríase, penfigoide bolhoso, fotossensibilidade e até neoplasias cutâneas). Essas reações medicamentosas não são frequentes, mas nem sua incidência nem seu impacto na saúde pública foram avaliados.

Em uma série de 48.005 pacientes internados durante um período de 20 anos, o exantema morbiliforme (91%) e a urticária (6%) foram as reações cutâneas mais frequentes. As reações graves na verdade são demasiadamente raras para serem detectadas nessas coortes. Embora raras, as reações cutâneas graves aos fármacos têm um impacto importante na saúde devido às sequelas significativas, incluindo a mortalidade. As erupções medicamentosas adversas são responsáveis por hospitalizações, aumento da permanência hospitalar, além de ameaçarem a vida. Algumas populações apresentam maior risco de reações aos fármacos, incluindo os pacientes com doenças vasculares do colágeno, receptores de enxerto de medula óssea e aqueles com infecção aguda por vírus Epstein-Barr. A fisiopatologia subjacente a essa associação não é conhecida, mas pode estar relacionada a imunocomprometimento ou desregulação imune. O risco de alergia a fármacos, incluindo reações de hipersensibilidade graves, é maior na infecção pelo HIV; os indivíduos com doença avançada pelo HIV (p. ex., contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/μL) têm risco 40-50 vezes maior de reações adversas ao sulfametoxazol **(Cap. 226)**.

PATOGÊNESE DAS REAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As respostas cutâneas adversas a fármacos podem surgir como resultado de mecanismos imunológicos e não imunológicos.

REAÇÕES MEDICAMENTOSAS NÃO IMUNOLÓGICAS

Exemplos de repostas que surgem a partir de mecanismos não imunológicos são as alterações pigmentares relacionadas ao acúmulo na derme de medicamentos ou de seus metabólitos; alteração dos folículos pilosos por antimetabólitos e inibidores da sinalização; e lipodistrofia associada a efeitos metabólicos de medicamentos anti-HIV. Esses efeitos colaterais são, em sua maioria, tóxicos, previsíveis e algumas vezes podem em parte ser evitados por medidas preventivas simples.

REAÇÕES MEDICAMENTOSAS IMUNOLÓGICAS

As evidências sugerem uma base imunológica para a maioria das erupções medicamentosas agudas. As reações medicamentosas podem resultar da liberação imediata de mediadores pré-formados (p. ex., urticária, anafilaxia), reações mediadas por anticorpos, deposição de complexos imunes e respostas específicas a antígenos. Clones de células T fármaco-específicos podem originar-se do sangue ou de lesões cutâneas de pacientes com uma variedade de alergias medicamentosas, sugerindo fortemente que essas células T desempenham um papel na alergia medicamentosa de uma maneira específica para antígenos. Clones específicos foram obtidos com a penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina (medicações que frequentemente constituem a causa de erupções medicamentosas). Tanto os clones de CD4 como os de CD8 foram obtidos, entretanto seus papéis específicos nas manifestações de alergia não foram elucidados. A apresentação de fármacos a células T era restrita ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e pode envolver o reconhecimento de complexos fármaco-peptídeo por receptores de células T (TCRs) específicos.

Após o fármaco induzir uma resposta imune, o fenótipo final da reação provavelmente dependerá da natureza dos efetores: células T citotóxicas (CD8+) em reações bolhosas e de determinada hipersensibilidade, quimiocinas para reações mediadas por neutrófilos ou eosinófilos e colaboração com células B para a produção de anticorpos específicos para as reações urticariformes. As reações imunológicas foram recentemente classificadas em outros subtipos, fornecendo um modelo útil para a designação de reações medicamentosas adversas com base no envolvimento de vias imunes específicas **(Quadro 74.1)**.

Reações imediatas As reações imediatas dependem da liberação de mediadores da inflamação pelos mastócitos do tecido ou pelos basófilos circulantes. Esses mediadores consistem em histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicininas, fator de ativação das plaquetas, enzimas e proteoglicanas. Os fármacos podem desencadear a liberação do mediador diretamente (reação “anafilactoide”) ou por meio de anticorpos IgE-específicos. Essas reações em geral manifestam-se na pele e nos sistemas gastrintestinal, respiratório e cardiovascular **(Cap. 376)**. Os sinais e sintomas primários incluem prurido, urticária, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, broncospasmo, edema laríngeo e, ocasionalmente, choque anafilático com hipotensão e morte. Eles ocorrem em um período de minutos após a exposição ao fármaco. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inclusive o ácido acetilsalicílico, e os meios de contraste, são causas frequentes de degranulação direta de mastócitos ou de reações anafilactoides que podem ocorrer na primeira exposição. As penicilinas e os relaxantes musculares usados na anestesia geral são as causas mais frequentes de reações medicamentosas dependentes da IgE que requerem sensibilização prévia. A liberação dos mediadores é desencadeada quando conjugados proteicos de fármacos polivalentes fazem ligação cruzada com as moléculas de IgE fixadas nas células sensibilizadas. Determinadas vias de administração favorecem padrões clínicos diferentes (p. ex., efeitos gastrintestinais por via oral, efeitos circulatórios por via intravenosa).

Reações dependentes de imunocomplexo A doença do soro é produzida por depósitos teciduais de imunocomplexos circulantes com consumo de complemento. Caracteriza-se por febre, artrite, nefrite, neurite, edema e um exantema urticariforme, papuloso ou purpúrico **(Cap. 385)**. Foi descrita pela primeira vez após a administração de soro não humano, atualmente ocorre com anticorpos monoclonais e outros medicamentos semelhantes. Na doença do soro clássica, os sintomas desenvolvem-se 6 dias ou mais após a exposição ao fármaco, representando o período latente o tempo necessário para sintetizar o anticorpo. As vasculites cutânea ou sistêmica, complicações medicamentosas relativamente raras, também podem ser resultado do depósito de imunocomplexos **(Cap. 385)**. As cefalosporinas e outros medicamentos, incluindo anticorpos monoclonais, como infliximabe, rituximabe e omalizumabe, podem estar associados a reações clinicamente semelhantes às reações da "doença do soro-*like*". O mecanismo dessa reação é desconhecido, mas não está relacionado com a ativação do complemento e não tem formação de imunocomplexos.

Hipersensibilidade tardia Apesar de não ser completamente compreendida, a hipersensibilidade tardia causada por células T específicas para fármacos é um mecanismo importante para as erupções medicamentosas mais comuns (i.e., erupções morbiliformes) e também formas raras e graves como a síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (DIHS) (também conhecida como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos [DRESS]), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) **(Quadro 74.1)**. As células T fármaco-específicas foram detectadas nesses tipos de erupções medicamentosas. Por exemplo, as células T citotóxicas fármaco-específicas foram detectadas nas lesões cutâneas do eritema fixo e da NET. Na NET, as lesões cutâneas contêm linfócitos T reativos a linfócitos e ceratinócitos autólogos em uma via fármaco-específica, restrita ao HLA e mediada pela perforina/granzima.

QUADRO 74.1 CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS DE ACORDO COM A VIA IMUNE

Tipo	Via principal	Mediadores imunes principais	Tipo de reação medicamentosa adversa
Tipo I	IgE	IgE	Urticária, angioedema, anafilaxia
Tipo II	Citotoxicidade mediada por IgG	IgG	Hemólise induzida por fármacos, trombocitopenia (p. ex., penicilina)
Tipo III	Imunocomplexos	IgG + antígeno	Vasculite, doença do soro, lúpus induzido por fármacos
Tipo IVa	Inflamação com macrófagos mediada por linfócitos T	IFN-γ, TNF-α Células T_H1	Teste cutâneo com tuberculina, dermatite de contato
Tipo	Inflamação com eosinófilos	IL-4, IL-5, IL-13	Síndrome de hipersensibilidade

IVb	mediada por linfócitos T	Células T_H2 Eosinófilos	induzida por fármacos (DIHS) Erupção morbiliforme
Tipo IVc	Inflamação com linfócitos T citotóxicos mediada por linfócitos T	Linfócitos T citotóxicos Granzima Perforina Granulisina (apenas síndrome de Stevens-Johnson [SSJ]/necrólise epidérmica tóxica [NET])	SJS/NET Erupção morbiliforme
Tipo IVd	Inflamação com neutrófilos mediada por linfócitos T	CXCL8, IL-17, GM-CSF Neutrófilos	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)

Abreviações: GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

Não se sabe qual(is) o(s) mecanismo(s) responsável(is) pela ativação de células T. Há duas hipóteses principais: primeiro, que os antígenos responsáveis por essas reações possam ser o próprio fármaco nativo ou componentes do fármaco que formam complexos covalentes com proteínas endógenas, apresentadas em associação com moléculas HLA às células T por meio da via clássica de apresentação de antígenos ou, de modo alternativo, por meio de interação direta do fármaco/metabólito com o receptor da célula T ou HLA carregada com peptídeo (p. ex., a interação farmacológica de fármacos com receptores imunes ou hipótese p-i). Dados recentes de cristalografia com raios X caracterizando a ligação entre moléculas HLA específicas e determinados fármacos que sabidamente causam reações de hipersensibilidade demonstram alterações exclusivas no sulco de ligação do peptídeo MHC, sugerindo uma base molecular para a ativação de células T e o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade.

FATORES GENÉTICOS E REAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS

Determinantes genéticos podem predispor um indivíduo a reações medicamentosas graves que afetam ou o metabolismo do fármaco ou as respostas imunológicas aos fármacos. Polimorfismos em enzimas do citocromo P450, metilação e acetilação de fármacos (como a atividade da tiopurina metiltransferase e da azatioprina) e outras formas de metabolismo (como a glicose-6-fosfato desidrogenase) podem aumentar a suscetibilidade à toxicidade farmacológica ou à subdose, salientando o papel de efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos diferenciais.

Associações entre hipersensibilidades medicamentosas e haplótipos HLA também sugerem um papel importante para os mecanismos imunes. A hipersensibilidade ao medicamento anti-HIV abacavir está fortemente associada ao HLA B*57:01 (**Cap. 226**). Em Taiwan, em uma população homogênea de chineses Han, observou-se uma associação de 100% entre SSJ/NET (mas não DIHS) relacionada com a carbamazepina e com o HLA B*15:02. Na mesma população, outra associação de 100% foi encontrada entre SSJ, NET ou DIHS em relação com alopurinol e HLA-B*58:01. Essas associações são específicas para fármaco e fenótipo; isto é, a estimulação de células T HLA-específicas por medicamentos leva a reações diferentes e pode explicar o fato de haver padrões de reações clinicamente tão diferentes. Entretanto, as fortes associações encontradas em Taiwan não foram observadas em outros países com populações mais heterogêneas.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

O reconhecimento das associações do HLA com hipersensibilidade a fármacos foi confirmado com as recomendações para o rastreamento em populações de alto risco. O rastreamento genético para o HLA-B*57:01 para evitar a hipersensibilidade ao abacavir, que tem um valor preditivo negativo de 100% quando confirmado por teste cutâneo e 55% de valor preditivo positivo generalizável entre as raças, está se tornando o padrão de cuidados clínicos no mundo todo (número necessário para tratar = 13). A Food and Drug Administration recentemente solicitou a mudança da rotulagem da carbamazepina recomendando o rastreamento para o HLA-B*15:02 em indivíduos asiáticos antes de receber uma nova prescrição da medicação. O American College of Rheumatology recomendou o rastreamento para o HLA-B*58:01 de pacientes chineses Han que recebem alopurinol. Até o momento, o rastreamento para um único HLA (mas não para múltiplos haplótipos de HLA) em populações específicas se mostrou custo-efetivo.

Vários investigadores propuseram que haplótipos específicos do HLA associados com hipersensibilidade a fármacos na verdade têm um papel patogênico; a estimulação de linfócitos T citotóxicos (LTCs) carbamazepina-específicos no contexto do HLA-B*15:02 resulta na produção de um mediador putativo de necrose de ceratinócitos na NET. Outros estudos identificaram LTCs reativos à carbamazepina que utilizam repertórios TCR V-alfa e V-beta restritos em pacientes com hipersensibilidade à carbamazepina e que não são encontrados em pessoas tolerantes à carbamazepina. Embora ainda não haja disponibilidade clínica, alguns investigadores sugeriram a testagem genética combinada para haplótipos HLA-específicos e rastreamento funcional para repertório TCR para identificar melhor os pacientes de risco.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS REAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS

REAÇÕES CUTÂNEAS NÃO IMUNES

Exacerbação ou indução de doenças dermatológicas Uma variedade de agentes pode exacerbar doenças preexistentes ou algumas vezes induzir uma doença que pode ou não desaparecer após a suspensão do medicamento indutor. Por exemplo, AINEs, lítio, betabloqueadores, antagonistas da citocina fator de necrose tumoral (TNF) α, interferon

(IFN) α e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem exacerbar a psoríase em placas, enquanto os antimaláricos e a retirada dos glicocorticoides sistêmicos podem piorar a psoríase pustulosa. A situação dos inibidores do TNF-α é incomum, pois essa classe de medicamentos é usada para tratar a psoríase; porém, em outros casos, elas podem induzir a psoríase (especialmente palmoplantar) em pacientes tratados para outras doenças. A acne pode ser induzida por glicocorticoides, androgênios, lítio e antidepressivos. Erupções papulosas ou pustulosas de face e tronco, algumas vezes simulando a acne, frequentemente ocorrem com os antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF). No caso dos antagonistas do receptor de EGF, a gravidade da erupção se correlaciona com um melhor efeito anticâncer. Pode haver impetigo secundário muitas vezes poupando áreas de irradiação prévia ou atual. Antibióticos de tetraciclina, corticosteroides tópicos e tratamentos tópicos antiacne (como loção de peróxido de benzoíla e clindamicina) são úteis.

Vários medicamentos induzem ou exacerbam doença autoimune. A interleucina (IL) 2, o IFN-α e o anti-TNF-α estão associados a lúpus eritematoso sistêmico (LES) de início recente. O lúpus induzido por fármacos é classicamente marcado por fatores antinucleares e anti-histona e, em alguns casos, anti-DNA de fita dupla (D-penicilamina, anti-TNF-α) ou p-ANCA (minociclina). A minociclina e os diuréticos tiazídicos podem exacerbar o LES subagudo, e o pênfigo pode ser induzido pela D-penicilamina e inibidores da ECA. A furosemida está associada a penfigoide bolhoso induzido por fármacos. A vancomicina está associada a dermatite bolhosa por IgA linear, um distúrbio bolhoso transitório.

Outros medicamentos podem causar reações cutâneas altamente seletivas. O agente de contraste gadolínio foi associado a fibrose sistêmica nefrogênica, uma condição de esclerose da pele com raro envolvimento de órgãos internos; o comprometimento renal avançado pode ser um fator de risco importante. O fator de estimulação das colônias dos granulócitos pode induzir a várias dermatoses neutrofílicas, como a síndrome de Sweet e o pioderma gangrenoso. Os glicocorticoides sistêmicos e tópicos causam uma variedade de alterações cutâneas atróficas, incluindo atrofia e estrias e, em doses suficientemente altas, podem impedir a cicatrização de feridas.

A hipótese de que um fármaco possa ser responsável deve sempre ser considerada, especialmente nos casos com apresentação clínica atípica. A resolução da reação cutânea pode ser retardada com a suspensão do medicamento (p. ex., as erupções medicamentosas liquenoides podem demorar anos para melhorar).

Erupções por fotossensibilidade As erupções por fotossensibilidade em geral são mais acentuadas nas áreas expostas ao sol, mas podem estender-se para as áreas protegidas do sol. O mecanismo é quase sempre fototóxico. As reações fototóxicas são semelhantes às queimaduras solares e podem ocorrer com a primeira exposição ao fármaco. Pode haver formação de bolhas na pseudoporfiria relacionada a fármacos mais comumente com AINEs (Fig. 74.1). A gravidade das reações depende do nível de fármaco no tecido, de sua eficiência como fotossensibilizador e da extensão da exposição aos comprimentos de onda de luz ultravioleta (UV) (Cap. 75).

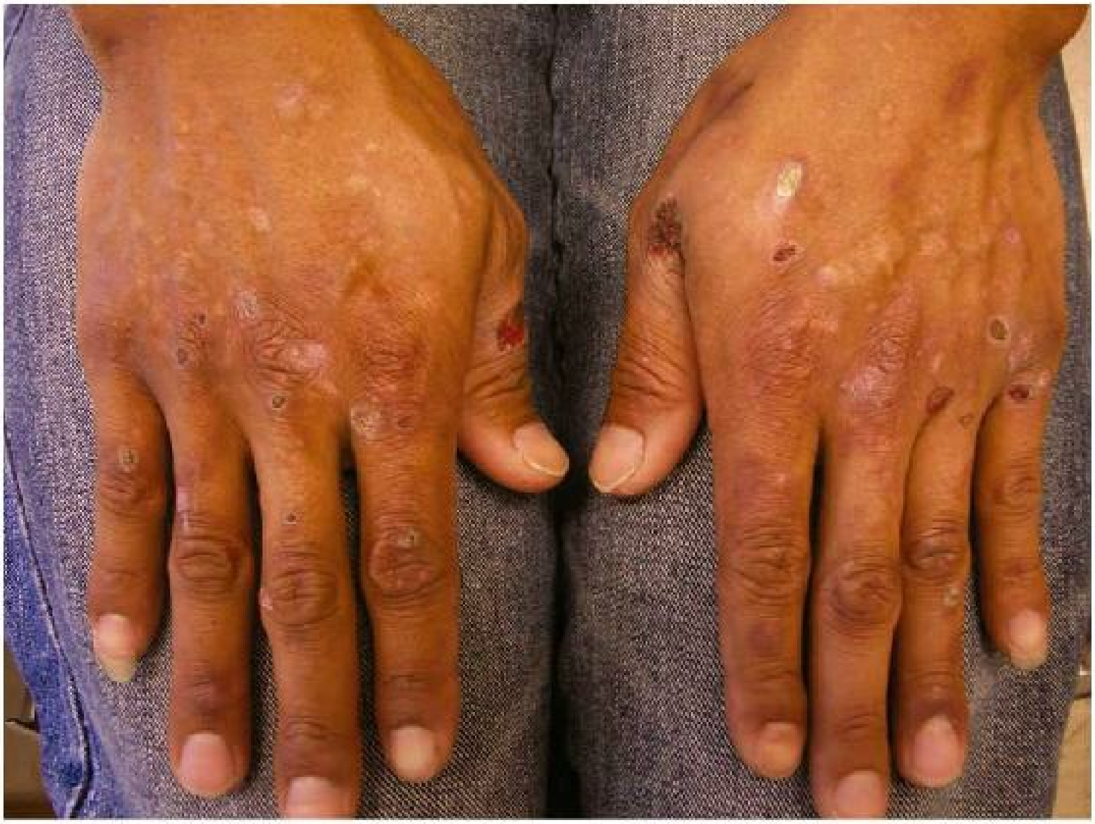

FIGURA 74.1 **Pseudoporfiria** causada por fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

Os fármacos fotossensibilizantes comuns, administrados por via oral, incluem fluoroquinolonas e antibióticos de tetraciclina. Outros fármacos menos frequentemente encontrados são a clorpromazina, tiazídicos e AINEs. O voriconazol pode resultar em fotossensibilidade grave, envelhecimento fotoinduzido acelerado e carcinogênese cutânea em determinados receptores de transplantes de órgãos.

Pelo fato de a UVA e de a luz visível, que desencadeiam essas reações, não serem facilmente absorvidas por filtros solares não opacos e serem propagadas através do vidro da janela, as reações por fotossensibilidade podem ser difíceis de serem bloqueadas. As reações de fotossensibilidade diminuem com a suspensão do fármaco ou da radiação UV, uso de filtros solares que bloqueiam a luz UVA e tratamento da reação como se fosse uma queimadura solar. Raramente, os indivíduos desenvolvem reatividade persistente à luz, e precisam evitar, por um longo tempo, a exposição à luz solar.

Alterações na pigmentação Os fármacos, sejam sistêmicos ou tópicos, podem causar uma variedade de alterações pigmentares na pele. Os contraceptivos orais podem induzir o melasma. O uso por longo período de minociclina, pefloxacina e amiodarona pode causar uma pigmentação cinza-azulada. Fenotiazina, ouro e bismuto resultam em pigmentação marrom-acinzentada das áreas expostas ao sol. Inúmeros agentes quimioterápicos contra o câncer podem ser associados a padrões característicos de pigmentação (p. ex., bleomicina, bussulfano, daunorrubicina, ciclofosfamida, hidroxiureia e metotrexato). A clofazimina causa uma lipofuscinose induzida por fármacos com coloração característica vermelho-amarronzada. A hiperpigmentação da face, membranas mucosas e regiões pré-tibiais e subungueais ocorre com os antimaláricos. A quinacrina causa descoloração cutânea generalizada amarelada. As alterações de pigmentação também podem ocorrer em mucosas (bussulfano, bismuto), conjuntivas (clorpromazina, tioridazina, imipramina, clomipramina), unhas (zidovudina, doxorrubicina, ciclofosfamida, bleomicina, fluoruracila, hidroxiureia), pelos e dentes (tetraciclinas).

Necrose cutânea devido à varfarina Essa reação rara (0,01-0,1%) normalmente ocorre entre o terceiro e o décimo dia de terapia com varfarina, em geral nas mulheres. Os locais comuns são os seios, as coxas e as nádegas **(Fig. 74.2)**. As lesões são nitidamente demarcadas, eritematosas, endurecidas e purpúricas, podendo progredir, formando bolhas grandes e hemorrágicas com subsequentes necrose e formação de escaras de cicatrização lenta. Essas lesões podem ser ameaçadoras da vida.

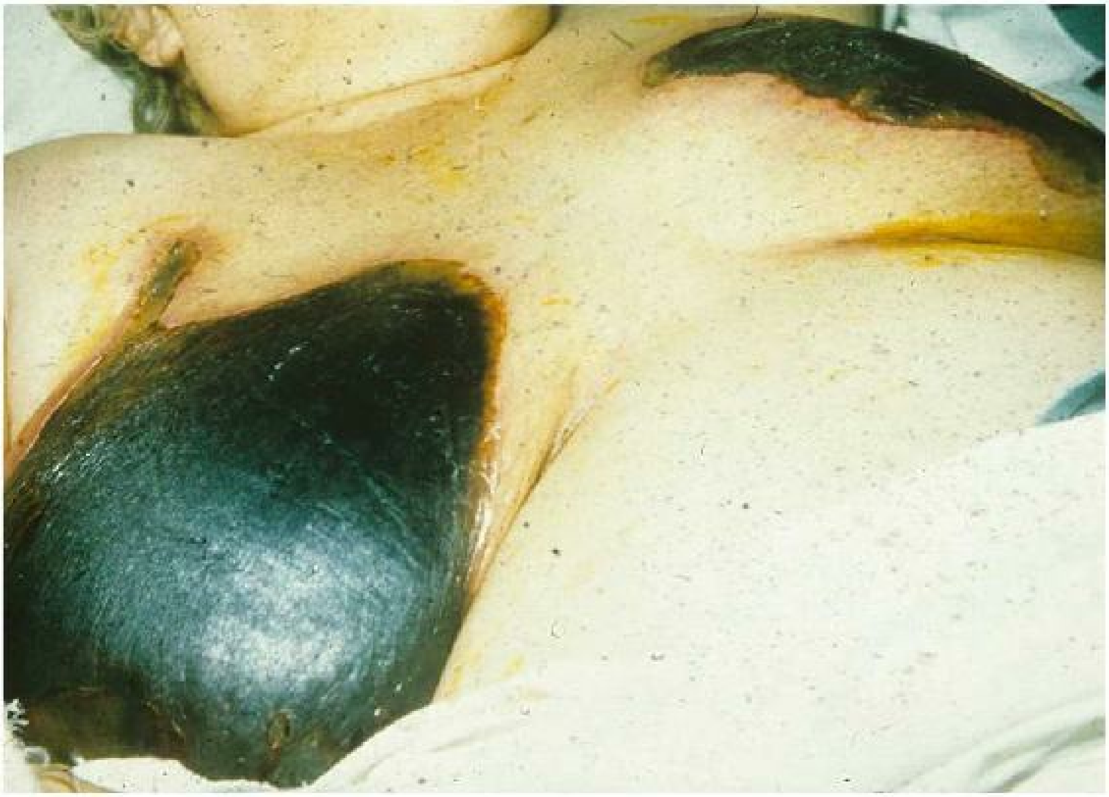

FIGURA 74.2 Necrose por varfarina.

O desenvolvimento da síndrome não está relacionado com a dose do fármaco, e a evolução não é alterada pela descontinuação do fármaco após o início da erupção. A anticoagulação da varfarina nos pacientes heterozigotos para a deficiência de proteína C causa uma queda íngreme dos níveis circulantes de proteína C, permitindo hipercoagulabilidade e trombose na microvasculatura cutânea, com áreas resultantes de necrose. A necrose induzida pela heparina pode apresentar aspectos clinicamente semelhantes, mas provavelmente é causada pela agregação de plaquetas induzida pela heparina com a subsequente oclusão dos vasos sanguíneos; pode afetar áreas adjacentes ao local da injeção ou locais mais distantes se infundida.

A necrose cutânea induzida pela varfarina é tratada com vitamina K, heparina, desbridamento cirúrgico e cuidado intensivo das feridas. O tratamento com concentrados de proteína C também pode ser útil. Novos agentes, como o etexilato de dabigatrana, podem evitar a necrose pela varfarina em pacientes de alto risco.

Distúrbios de cabelos induzidos por fármacos • ***PERDA DE CABELOS INDUZIDA POR FÁRMACOS*** As medicações podem afetar os folículos pilosos em duas fases diferentes de seu ciclo de crescimento: anágeno (crescimento) e telógeno (repouso). O *eflúvio anágeno* ocorre em um período de dias após a administração do fármaco, especialmente com antimetabólitos ou outros fármacos quimioterápicos. Em contrapartida, no *eflúvio telógeno,* o atraso é de 2-4 meses após o início de uma nova medicação. Ambos se apresentam como alopecia não cicatricial difusa, mais comumente reversível após a suspensão do agente responsável. A prevalência e a intensidade da alopecia dependem do fármaco assim como da predisposição individual.

Um número considerável de fármacos pode induzir a perda de cabelos. Isso inclui agentes antineoplásicos (agentes alquilantes, bleomicina, alcaloides da vinca, compostos de platina), anticonvulsivantes (carbamazepina, valproato), fármacos anti-hipertensivos (betabloqueadores), antidepressivos, fármacos antitireoidianos, IFNs (especialmente IFN-α), contraceptivos orais e agentes hipolipemiantes.

CRESCIMENTO DE CABELOS INDUZIDO POR FÁRMACOS Os medicamentos também podem causar crescimento de cabelos. Hirsutismo é um crescimento excessivo de pelos terminais em padrão masculino em uma mulher, mais comumente na face e no tronco, devido à estimulação androgênica de folículos pilosos sensíveis a hormônios (esteroides anabolizantes, contraceptivos orais, testosterona, corticotrofina). A hipertricose é um padrão distinto de crescimento dos pelos, de padrão não masculino, geralmente localizado na fronte e regiões temporais da face. Os fármacos responsáveis pela hipertricose consistem em anti-inflamatórios, glicocorticoides, vasodilatadores (diazóxido, minoxidil), diuréticos (acetazolamida), anticonvulsivantes (fenitoína), agentes imunossupressores (ciclosporina A), psoralenos e zidovudina.

As alterações na cor ou na estrutura dos cabelos são efeitos adversos incomuns de medicamentos. A descoloração dos cabelos pode ocorrer com a cloroquina, IFN-α, agentes quimioterapêuticos e inibidores da tirosina-quinase. As alterações na estrutura capilar foram observadas em pacientes que receberam inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibidores da tirosina-quinase **(Fig. 74.3)** e acitretina.

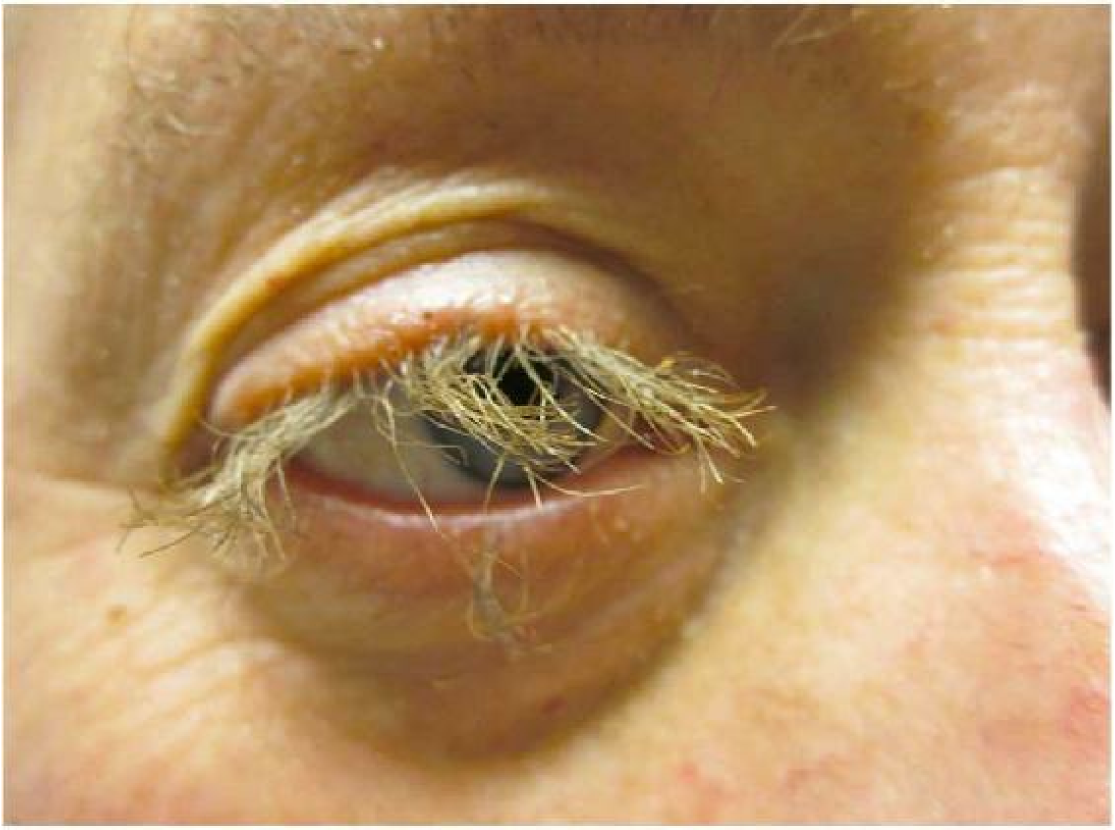

FIGURA 74.3 Cílios dismórficos em associação com o erlotinibe.

Distúrbios das unhas induzidos por fármacos Os distúrbios ungueais relacionados com fármacos em geral envolvem as 20 unhas e precisam de meses para desaparecer após a suspensão do agente agressor. A patogênese é mais frequentemente tóxica. As alterações ungueais induzidas por fármacos incluem a linha de Beau (depressão transversal da lâmina ungueal), onicólise (descolamento da parte distal da lâmina ungueal), onicomadese (descolamento da parte proximal da lâmina ungueal), pigmentação e paroníquia (inflamação da pele periungueal).

ONICÓLISE Pode ocorrer com tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas e psoralenos, assim como em pessoas que tomam AINEs, captopril, retinoides, valproato de sódio e muitos agentes quimioterápicos, como antraciclinas ou taxanos, tais como o paclitaxel e o docetaxel. O risco de onicólise em pacientes que recebem fármacos citotóxicos, tetraciclinas, quinolonas, fenotiazinas e psoralenos pode ser aumentado pela exposição à luz solar.

ONICOMADESE É causada por parada temporária da atividade mitótica da matriz ungueal. Entre os fármacos comuns relatados como indutores de onicomadese, estão a carbamazepina, o lítio, os retinoides e os agentes quimioterápicos, como a ciclofosfamida e a vincristina.

PARONÍQUIA A paroníquia e o granuloma piogênico múltiplo **(Fig. 74.4)** com abscessos periungueais progressivos e dolorosos dos dedos das mãos e dos pés são um efeito colateral dos retinoides sistêmicos, lamivudina, indinavir e anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximabe, gefitinibe).

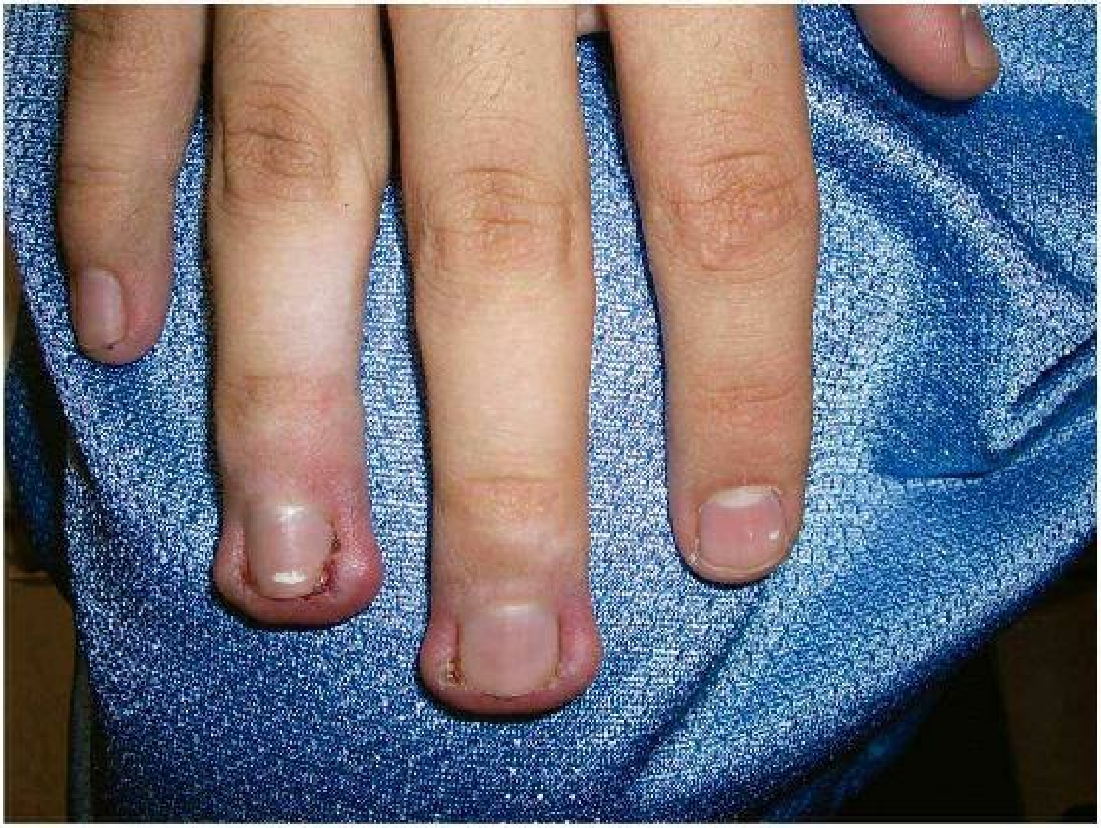

FIGURA 74.4 **Granuloma piogênico** em associação com a isotretinoína.

MUDANÇA DE COR DAS UNHAS Alguns fármacos, como antraciclinas, taxanos, fluorouracila, psoralenos e zidovudina, podem induzir à hiperpigmentação do leito ungueal por meio da estimulação do melanócito. Isso parece ser reversível e dependente da dose.

Eritema tóxico e outras reações decorrentes da quimioterapia Como muitos agentes usados na quimioterapia contra o câncer inibem a divisão celular, os elementos da pele que se proliferam rapidamente, como cabelos, membranas mucosas e apêndices, são sensíveis a seus efeitos. Um amplo espectro de toxicidades cutâneas relacionadas à quimioterapia foi relatado, incluindo hidradenite écrina neutrofílica, celulite estéril, dermatite esfoliativa e eritemas flexurais; embora previamente designadas como erupções cutâneas distintas, a nomenclatura recente classifica essas alterações sob o diagnóstico único de eritema tóxico da quimioterapia (TEC). O eritema acral, marcado por disestesias e erupção eritematosa e edematosa de palmas e solas, é causado por citarabina, doxorrubicina, metotrexato, hidroxiureia e fluoruracila e pode ser aliviado pela suplementação de piridoxina.

A recente introdução de muitos novos anticorpos monoclonais e inibidores da sinalização molecular para o tratamento do câncer foi acompanhado por inúmeros relatos de toxicidade na pele e nos cabelos; apenas os casos mais comuns são relatados nesse texto. O cetuximabe e outros antagonistas do receptor de EGF induzem erupções foliculares e toxicidade ungueal após um intervalo médio de 10 dias na maioria dos pacientes. Xerose, erupções eczematosas, erupções acneiformes e prurido são comuns. O erlotinibe está associado a alterações marcantes na textura dos cabelos **(Fig. 74.3)**. O sorafenibe, um inibidor da tirosina-quinase, pode resultar em erupções foliculares e erupções palmoplantares bolhosas com disestesia **(Fig. 74.5)**. Os inibidores de BRAF estão associados a fotossensibilidade, erupção disceratótica (tipo Grover), neoplasias cutâneas benignas hiperceratóticas e carcinomas espinocelulares tipo ceratoacantomas. Erupção, prurido e descoloração tipo vitiligo foram relatados em associação com o tratamento com ipilimumabe (anti-CTLA4).

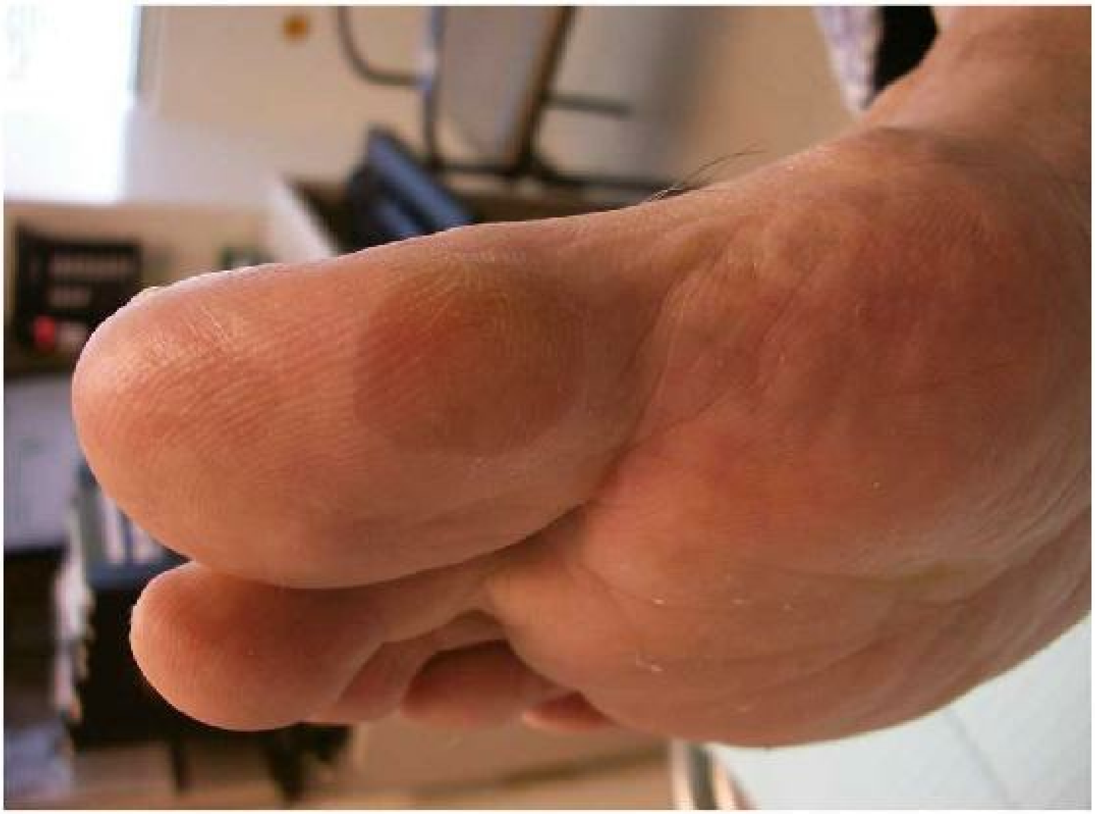

FIGURA 74.5 Síndrome mão-pé associada ao sorafenibe.

REAÇÕES CUTÂNEAS IMUNES: COMUNS

Erupções maculopapulosas As erupções morbiliformes ou maculopapulosas **(Fig. 74.6)** são as mais comuns entre todas as reações induzidas por fármacos. Frequentemente começam no tronco ou em áreas intertriginosas e consistem em máculas e pápulas eritematosas simétricas e confluentes. O envolvimento das membranas mucosas é incomum; a erupção pode estar associada a prurido moderado a intenso e febre. O diagnóstico raramente é auxiliado por exames laboratoriais. A biópsia de pele mostra alterações inflamatórias inespecíficas. Um exantema viral é a principal consideração diagnóstica diferencial, especialmente em crianças, e doença do enxerto *versus* hospedeiro também é uma consideração no contexto clínico adequado. A ausência de enantemas, de sintomas nas orelhas, nariz, garganta, bem como no trato respiratório superior, e o polimorfismo das lesões cutâneas sustentam o diagnóstico de erupção medicamentosa em detrimento da viral. Alguns medicamentos têm taxas muito altas de erupção morbiliforme, incluindo nevirapina e lamotrigina, mesmo na ausência de reações de hipersensibilidade. A erupção morbiliforme da lamotrigina está associada a doses iniciais mais elevadas, aumento rápido da dose, uso concomitante de valproato (o que aumenta os níveis e a meia-vida da lamotrigina) e o uso em crianças, especialmente para distúrbio convulsivo.

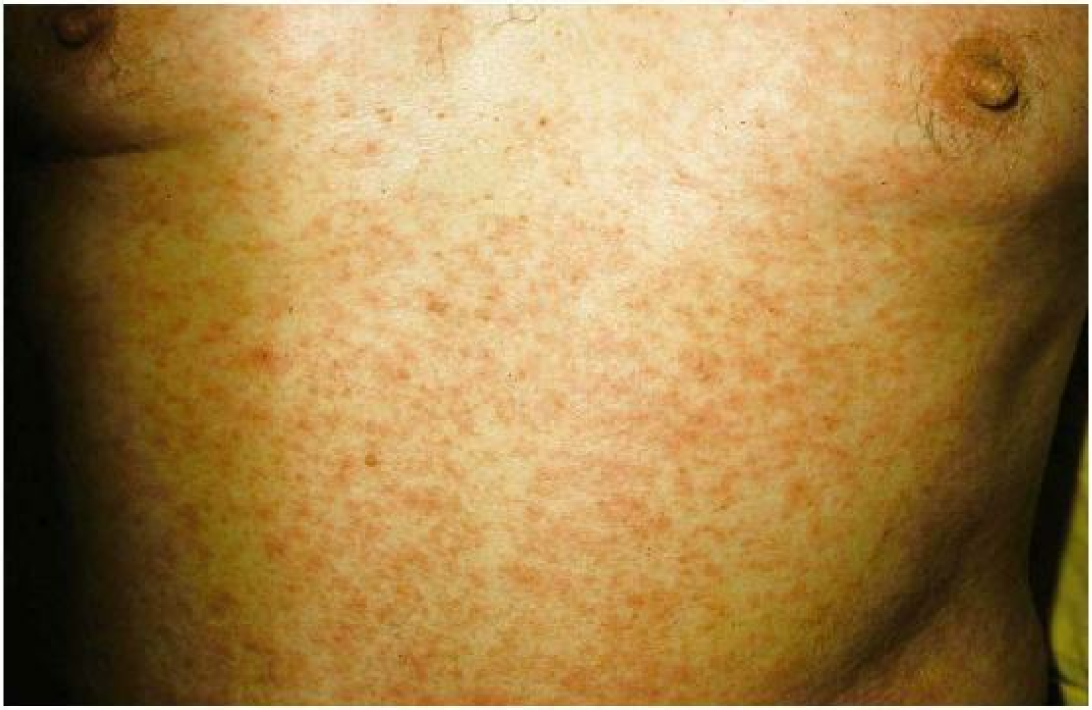

FIGURA 74.6 Erupção medicamentosa morbiliforme.

As reações maculopapulosas em geral desenvolvem-se em um período de 1 semana a partir do início da terapia e duram menos de 2 semanas. Ocasionalmente, essas erupções melhoram mesmo com o uso contínuo do fármaco responsável. Como a erupção também pode piorar, o fármaco suspeito deve ser suspenso, a menos que seja essencial; é importante observar que a erupção pode continuar a progredir por alguns dias e até uma semana após a suspensão do medicamento. Anti-histamínicos orais e os emolientes podem ajudar a aliviar o prurido. Cursos curtos de glicocorticoides tópicos potentes podem reduzir a inflamação e os sintomas. O tratamento com glicocorticoides sistêmicos raramente é indicado.

Prurido O prurido está associado a quase todas as erupções medicamentosas e, em alguns casos, pode representar o único sintoma da reação cutânea adversa. Ele costuma ser aliviado por anti-histamínicos, como hidroxizina ou difenidramina. O prurido causado por determinados medicamentos pode necessitar de tratamento distinto; o relacionado a opioides pode necessitar de antagonistas seletivos de opioides para o alívio. O prurido é uma complicação comum da terapia com antimaláricos, ocorrendo em até 50% dos pacientes negros que recebem cloroquina e pode ser suficientemente intenso para levar à suspensão do tratamento. Ele é muito mais raro nos pacientes brancos usando cloroquina. O prurido intenso, algumas vezes acompanhado por erupção eczematosa, pode ocorrer em 20% dos pacientes que recebem IFN e ribavirina para tratamento de hepatite C; a adição do inibidor da protease telaprevir pode aumentar essa ocorrência para 50% dos pacientes tratados.

Urticária/angioedema/anafilaxia A urticária, o segundo tipo mais frequente de reação medicamentosa na pele, caracteriza-se por vergões pruriginosos vermelhos de tamanho variável que raramente duram mais de 24 horas. Ela é observada em associação com quase todos os fármacos, mais frequentemente com inibidores da ECA, ácido acetilsalicílico, penicilina e derivados de sangue. Entretanto, a alergia medicamentosa explica não mais que 10-20% dos casos de urticária aguda. O edema profundo nos tecidos dérmicos e subcutâneos é conhecido como angioedema, que pode envolver também as membranas mucosas respiratórias e gastrintestinais. A urticária e o angioedema podem ser parte de uma reação anafilática potencialmente fatal.

A urticária induzida por fármacos pode ser causada por três mecanismos: por um mecanismo IgE-dependente, por imunocomplexos circulantes (doença do soro) e pela ativação não imunológica das vias efetoras. As reações urticárias dependentes de IgE em geral ocorrem dentro de 36 horas a partir da exposição ao fármaco, mas podem ocorrer dentro de minutos. A urticária induzida por imunocomplexos associada a reações “doença do soro-*like*” em geral ocorre 6-12 dias após a primeira exposição. Nessa síndrome, a erupção urticariforme (normalmente com placas policíclicas) pode ser acompanhada de febre, hematúria, artralgias, disfunção hepática e sintomas neurológicos. Determinados fármacos, como os AINEs, inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, contrastes radiográficos e opioides podem induzir às reações urticariformes, angioedema e anafilaxia na ausência de anticorpo fármaco-específico por meio de desgranulação direta de mastócitos.

Os agentes de contraste radiológicos são uma causa comum de urticária e, em casos raros, podem causar anafilaxia. Os meios de radiocontraste de alta osmolalidade apresentavam uma probabilidade cerca de cinco vezes maior de induzir urticária (1%) ou anafilaxia do que os meios mais recentes com baixa osmolalidade. Cerca de 33% daqueles com reações leves à exposição anterior reagem novamente na reexposição. O pré-tratamento com prednisona e difenidramina reduz as taxas de reação. As pessoas com reação a meio de contraste de alta osmolalidade podem receber meios de baixa osmolalidade se estudos com contraste posteriores forem necessários.

O tratamento da urticária ou do angioedema depende da gravidade da reação. Nos casos graves, com comprometimento respiratório ou cardiovascular, a epinefrina é a base da terapia, mas seu efeito é reduzido em pacientes que usam betabloqueadores. O tratamento com glicocorticoides sistêmicos intravenosos é útil. Para pacientes com urticária sem sintomas de angioedema ou anafilaxia, a suspensão do medicamento e o uso de anti-histamínicos orais costumam ser suficientes. É recomendado evitar a reexposição ao fármaco; a retestagem, especialmente em pessoas com reações graves, só deve ser feita em ambiente de cuidados intensivos.

Reações anafilactoides A vancomicina está associada à síndrome do “homem vermelho”, uma reação anafilactoide relacionada à histamina e caracterizada por rubor, erupção maculopapulosa difusa e hipotensão. Em casos raros, pode haver parada cardíaca em associação com a infusão IV rápida do medicamento.

Dermatite de contato por irritante/alérgica Os pacientes que usam medicamentos tópicos podem desenvolver uma dermatite de contato por irritante ou alérgica ao medicamento ou a um conservante ou outro componente da fórmula. São comuns as reações a clorexidina, sulfato de neomicina e polimixina B. A dermatite de contato alérgica aos glicocorticoides tópicos também pode ocorrer e é paradoxalmente em parte mascarada pela natureza anti-inflamatória do próprio medicamento; em geral essa alergia é seletiva para uma das quatro classes de glicocorticoides, conforme a subdivisão pelas propriedades alergênicas. O teste cutâneo pode ser útil para determinar se um paciente é alérgico aos esteroides. A desoximetasona raramente é alergênica.

Eritema pigmentado fixo Essas reações menos comuns se caracterizam por uma ou mais lesões bem demarcadas vermelhas ou marrons, algumas vezes com uma bolha central **(Fig. 74.7)**. A hiperpigmentação frequentemente ocorre após a resolução da inflamação aguda. Com readministração, a lesão recorre no mesmo local (i.e., fixa). As lesões frequentemente envolvem lábios, mãos, pernas, face, genitália e mucosa oral, causando uma sensação de queimação. A maioria dos pacientes apresenta múltiplas lesões. O eritema pigmentado fixo foi associado à pseudoefedrina (frequentemente uma reação não pigmentada), fenolftaleína (em laxantes), sulfonamidas, tetraciclinas, AINEs e barbitúricos.

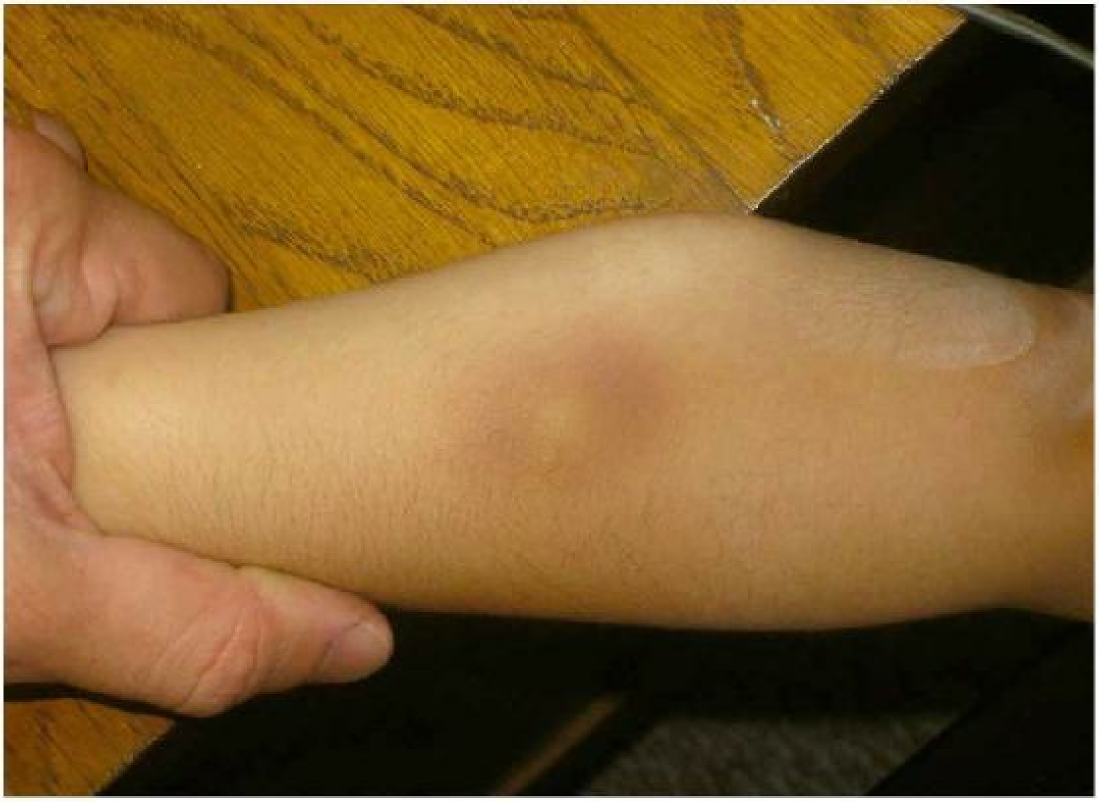

FIGURA 74.7 Eritema pigmentado fixo.

REAÇÕES CUTÂNEAS IMUNES: RARAS E GRAVES

Vasculite A vasculite cutânea de pequenos vasos frequentemente apresenta-se como lesões purpúricas palpáveis que podem ser generalizadas ou limitadas às pernas ou a outras áreas dependentes **(Cap. 385)**. Também ocorrem lesões pustulosas e bolhas hemorrágicas. Pode envolver outros órgãos, como fígado, rins, cérebro e articulações. Os fármacos constituem uma causa de 10-15% de todos os casos de vasculite de pequenos vasos. As infecções, neoplasias malignas e doença vascular do colágeno são responsáveis pela maioria dos casos não relacionados com fármacos.

A propiltiouracila induz uma vasculite cutânea acompanhada de leucopenia e esplenomegalia. As alterações observadas por meio da imunofluorescência direta, nessas lesões, sugerem depósito de imunocomplexos. Os fármacos comumente envolvidos na vasculite incluem alopurinol, tiazídicos, sulfonamidas, antimicrobianos e AINEs. A presença de eosinófilos no infiltrado perivascular da biópsia cutânea sugere etiologia medicamentosa.

Erupções pustulosas A pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) é um raro padrão de reação (3-5 casos/milhão/ano) que costuma estar associado à exposição a fármacos **(Fig. 74.8)**. Em geral, com início na face ou nas áreas intertriginosas, pequenas pústulas não foliculares sobrejacentes à pele eritematosa e edematosa podem coalescer e levar à erosão superficial. A diferenciação entre essa erupção e a NET em seus estágios iniciais pode ser difícil. Uma biópsia cutânea é importante e mostra coleções de neutrófilos e ceratinócitos necróticos na parte superior da epiderme e não necrose epidérmica em toda a espessura, o que caracteriza a NET. Febre e leucocitose são comuns, e a eosinofilia ocorre em um terço dos casos. A psoríase pustulosa aguda é a principal consideração diagnóstica diferencial. A DIHS com características pustulosas deve ser clinicamente considerada, embora o momento de início da DIHS seja distinto (início mais tardio). A PEGA costuma iniciar dentro de alguns dias a partir do início do tratamento farmacológico, mais notavelmente com antibióticos, mas pode ocorrer tão tarde como 7-14 dias após o início do tratamento. Uma ampla gama de classes farmacológicas (anticonvulsivantes, mercúrio, contraste radiológico) e de infecções (vírus, *Mycoplasma*) também está associada a PEGA. O teste de contato com o fármaco responsável resulta em uma erupção pustulosa localizada.

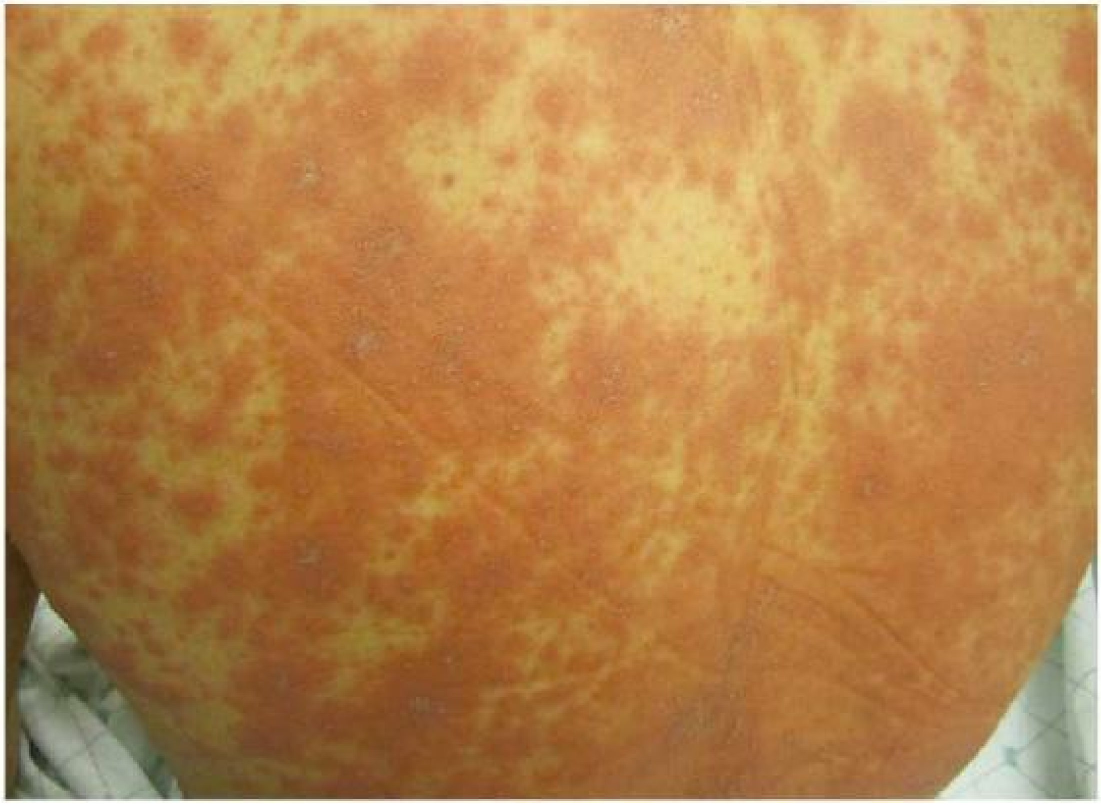

FIGURA 74.8 Pustulose exantematosa generalizada aguda.

Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos A síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (DIHS) é uma reação medicamentosa de múltiplos órgãos previamente conhecida como DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos); como a eosinofilia nem sempre está presente, o termo *DIHS* é atualmente preferido. O alopurinol é a causa mais comum. Embora seja menos frequentemente prescrito, o abacavir tem sido relatado como causa de DIHS com uma incidência de até 4-8%. Ela se apresenta como erupção eritematosa disseminada que pode tornar-se purpúrica, pustulosa ou liquenoide e é acompanhada de muitas manifestações: febre, edema facial, linfadenopatia, leucocitose (frequentemente com linfócitos atípicos e eosinófilos), hepatite, miosite (incluindo miocardite) e, algumas vezes, nefrite (com proteinúria) ou pneumonite. Pode haver padrões distintos de início e envolvimento de órgãos; por exemplo, o alopurinol classicamente induz DIHS com envolvimento renal. O envolvimento cardíaco e pulmonar é mais comum com a minociclina; o envolvimento gastrintestinal é quase exclusivamente visto com abacavir, e alguns medicamentos normalmente não apresentam eosinofilia (abacavir, dapsona, lamotrigina). A reação cutânea em geral começa 2-8 semanas após o fármaco ser iniciado e dura mais que as erupções brandas após a suspensão dele. Os sinais e sintomas podem persistir durante várias semanas, especialmente aqueles associados à hepatite. A erupção recorre com a readministração, e as reações cruzadas entre os anticonvulsivantes aromáticos, como a fenitoína, carbamazepina e barbitúricos, são frequentes. Outros fármacos que causam essa síndrome incluem sulfonamidas e outros antibióticos. A hipersensibilidade a metabólitos de fármacos reativos, hidroxilamina para sulfametoxazol e areno-óxido para anticonvulsivantes aromáticos, podem estar envolvidos na patogênese da DIHS. A reativação do herpes-vírus, especialmente o herpes-vírus 6 e o vírus Epstein-Barr (EBV), tem sido frequentemente relatada nessa síndrome, embora o papel causal da infecção viral seja motivo de debate. Pesquisas recentes sugerem que fármacos causadores podem reativar o vírus do herpes quiescente, resultando na expansão de linfócitos T CD8+ vírus-específico com subsequente dano a órgãos-alvo. A reativação viral pode estar associada a pior prognóstico clínico. Relataram-se taxas de mortalidade de até 10%; a mortalidade é mais alta em associação com hepatite. Os glicocorticoides sistêmicos (prednisona, 1-2 mg/kg/dia) devem ser iniciados com redução lenta durante 8-12 semanas. Um agente poupador de esteroides, como o micofenolato mofetila, pode estar indicado em casos de rápida recorrência com a redução do esteroide. Em todos os casos, a rápida suspensão do fármaco suspeito é necessária. Considerando as complicações graves a longo prazo da miocardite, os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca se o envolvimento do coração for suspeitado por hipotensão ou arritmias. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para desaparecimento da disfunção orgânica e para o desenvolvimento de tireoidite autoimune de início tardio (até 6 meses).

Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica *SSJ* e *NET* são caracterizadas por bolhas e descolamento de mucosas/epiderme resultante de necrose de toda a espessura epidérmica na ausência de inflamação dérmica substancial (Fig. 74.9). O termo *síndrome de Stevens-Johnson* descreve casos com bolhas que se desenvolvem em lesões em alvo, máculas escuras ou purpúricas nas quais o envolvimento da mucosa é significativo, e a formação de bolhas na área de superfície corporal total e o subsequente descolamento são < 10% dos casos. O termo *sobreposição de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica* é usado para descrever os casos com 10-30% de descolamento, e o termo *NET* para descrever os casos com > 30% de descolamento.

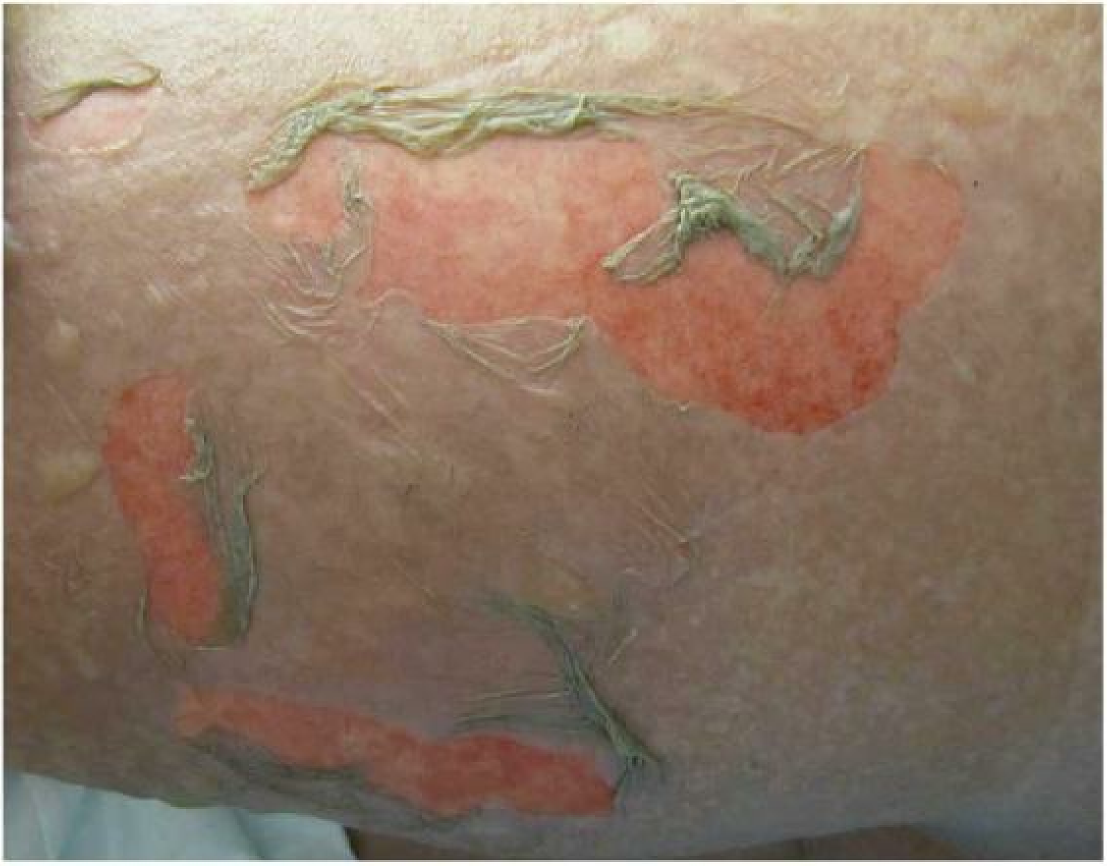

FIGURA 74.9 Necrólise epidérmica tóxica. *(Crédito da foto: Lindy Peta Fox, MD, e Jubin Ryu, MD, PhD.)*

Outras erupções bolhosas com mucosite associadas a infecções podem ser confundidas com SSJ/NET. Eritema multiforme (EM) associado ao vírus do herpes simples se caracteriza por envolvimento de mucosas e lesões em alvo geralmente com distribuição mais acral e com descolamento limitado da pele. A infecção por *Mycoplasma* em crianças causa uma apresentação clínica distinta com mucosite proeminente e lesões bolhosas limitadas; alguns autores acreditam que essa entidade clínica é a síndrome originalmente descrita por Stevens e Johnson.

Os pacientes com a SSJ, SSJ/NET ou NET inicialmente se apresentam com início agudo de lesões cutâneas dolorosas, febre > 39°C, dor de garganta e conjuntivite resultante de lesões mucosas. Os acometimentos intestinal e pulmonar estão associados a prognóstico não favorável, assim como o descolamento epidérmico em maior extensão e a idade avançada. Cerca de 10% e 30% das pessoas acometidas por SSJ e NET morrem da doença respectivamente. Os fármacos que mais comumente causam SSJ ou NET são as sulfonamidas, a nevirapina (risco de 1 em 1.000 para SSJ ou NET), o alopurinol, a lamotrigina, os anticonvulsivantes aromáticos e os AINEs da classe oxicam. A biópsia cutânea de corte congelado pode ajudar no diagnóstico rápido. Atualmente, a SSJ e a NET não têm tratamento de eficácia comprovada. Os melhores resultados advêm do diagnóstico precoce, descontinuação imediata de qualquer fármaco suspeito, terapia de suporte e maior atenção às complicações oculares e infecção. A terapia com glicocorticoides sistêmicos (prednisona 1-2 mg/kg) pode ser útil no início da evolução da doença, mas o uso de glicocorticoides sistêmicos por longo período tem sido associado a maior mortalidade. A ciclosporina pode ser uma terapia para SSJ/NET. Após o entusiasmo inicial pelo uso de imunoglobulina intravenosa (IgIV) no tratamento de SSJ/NET, alguns dados recentes questionam os benefícios da IgIV nesses pacientes. Faltam mais estudos randomizados para uma avaliação mais definitiva do benefício potencial dos glicocorticoides sistêmicos e IgIV; além disso, eles são de difícil realização, mas são necessários.

Síndromes de hipersensibilidade sobrepostas Um importante conceito que está surgindo na abordagem clínica para erupções medicamentosas graves é a presença de síndromes de sobreposição, mais notavelmente com características de DIHS com NET, DIHS com erupção pustulosa (tipo PEGA) e PEGA com NET. Em diversas séries de casos de PEGA, 50% dos casos tinham características de NET ou DRESS e 20% dos casos tinham envolvimento de mucosas lembrando SSJ/NET. Em um estudo, até 20% de todas as erupções medicamentosas graves tinham características sobrepostas, sugerindo que PEGA, DIHS e SSJ/NET representam um espectro clínico com mecanismos fisiopatológicos comuns. A designação de um único diagnóstico com base em envolvimento cutâneo e extracutâneo nem sempre é possível em casos de hipersensibilidade.

MANEJO DO PACIENTE COM ERUPÇÃO MEDICAMENTOSA

Há quatro perguntas a serem respondidas no que diz respeito a uma erupção:

1. É uma reação medicamentosa?
2. É uma erupção grave ou o início de uma forma que pode tornar-se grave?
3. Quais fármacos são suspeitos e quais fármacos devem ser suspensos?
4. O que é recomendado para o uso futuro dos fármacos?

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ERUPÇÕES GRAVES

O reconhecimento rápido das reações medicamentosas adversas que podem tornar-se graves ou ameaçadoras da vida é essencial. O **Quadro 74.2** lista as manifestações clínicas e laboratoriais que, se presentes, sugerem que a reação pode ser mais grave. O **Quadro 74.3** fornece as manifestações importantes da maioria das reações cutâneas adversas mais graves. A intensidade dos sintomas e a rápida progressão dos sinais devem levantar a suspeita de erupção grave. Qualquer dúvida deve levar a uma consulta imediata com um dermatologista e/ou o encaminhamento do paciente a um centro especializado.

QUADRO 74.2 **ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AOS ACHADOS CLÍNICOS CUTÂNEOS MAIS GRAVES INDUZIDOS POR FÁRMACOS**

Cutâneos
Eritema generalizado Edema facial Dor na pele Púrpura palpável Lesões em alvo Necrose cutânea Bolhas ou descolamento epidérmico Sinal de Nikolsky positivo Erosões na membrana mucosa Urticária Edema da língua
Gerais
Febre alta (temperatura > 40°C) Aumento dos linfonodos Artralgias ou artrite Falta de ar, sibilância e hipotensão
Resultados laboratoriais
Contagem dos eosinófilos > 1.000/µL Linfocitose com linfócitos atípicos Provas de função hepática ou renal anormais

Fonte: Adaptado de JC Roujeau, RS Stern: N Engl J Med 331:1272, 1994.

QUADRO 74.3 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS GRAVES**

	Sinais e	**Causas alternativas não relacionadas**

Diagnóstico	Lesões mucosas	Lesões cutâneas típicas	sintomas frequentes	com fármacos
Síndrome de Stevens-Johnson	Erosões geralmente em dois ou mais locais	Pequenas bolhas em máculas purpúricas escuras ou alvos atípicos; áreas raras de confluência; descolamento ≤ 10% da área de superfície do corpo	A maioria dos casos envolve febre	10-20% são de causa não determinada
Necrólise epidérmica tóxica[a]	Erosões geralmente em dois ou mais locais	Lesões isoladas como as observadas na síndrome de Stevens-Johnson; eritema confluente; camada externa da epiderme separada imediatamente da camada basal com pressão lateral; lâmina grande de epiderme necrosada; descolamento total de > 30% da área de superfície do corpo	Quase todos os casos envolvem febre, “insuficiência cutânea aguda”, leucopenia	10-20% são de causa não determinada
Síndrome da hipersensibilidade	Infrequente	Erupção exantematosa grave (pode tornar-se purpúrica), dermatite esfoliativa, edema facial	30-50% dos casos envolvem febre, linfadenopatia, hepatite, nefrite, miocardite, eosinofilia, linfócitos atípicos	Linfoma cutâneo
Pustulose exantematosa generalizada aguda	Cerca de 20% de erosões (boca, língua)	Inicialmente, pequenas pústulas não foliculares sobrejacentes ao eritema edematoso, algumas vezes levando a erosões superficiais	Febre, ardência, prurido, edema facial, leucocitose, hipocalcemia	Infecção
Doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro	Ausente	Lesões morbiliforme, algumas vezes com placas urticariformes (geralmente policíclicas)	Febre, artralgias	Infecção
Necrose induzida por anticoagulantes	Infrequente	Eritema seguido de púrpura e necrose, especialmente de áreas gordurosas	Dor nas áreas afetadas	Coagulopatia intravascular disseminada, septicemia
Angioedema	Geralmente envolvidas	Urticária ou edema da parte central da face	Insuficiência respiratória, colapso cardiovascular	Picadas de insetos, alimentos

[a] Sobreposição da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com manifestações de ambas e inserção de 10-30% da área de superfície corporal podem ocorrer.

Fonte: Adaptado de JC Roujeau, RS Stern: N Engl J Med 331:1272, 1994.

CONFIRMAÇÃO DE REAÇÃO MEDICAMENTOSA

A probabilidade de etiologia medicamentosa varia de acordo com o padrão de reação. Apenas o eritema pigmentado fixo é sempre induzido por fármacos. As erupções morbiliformes em geral são virais em crianças e induzidas por fármacos em adultos. Entre as reações graves, os fármacos são responsáveis por 10-20% para a anafilaxia e vasculite e entre 70-90% para a PEGA, DIHS, SSJ ou NET. A biópsia cutânea ajuda a caracterizar a reação, mas não indica o agente etiológico medicamentoso. Hemogramas e testes das funções renal e hepática são importantes para a avaliação do envolvimento orgânico. A associação de elevação discreta das enzimas hepáticas e contagem eosinofílica alta é frequente, mas não específica para uma reação medicamentosa. Os exames sanguíneos que podem identificar uma causa alternativa, exames de anticorpo anti-histona (para descartar lúpus induzido por fármacos) e sorologia ou reação em cadeia da polimerase para infecções podem ter grande importância para a determinação da etiologia.

DE QUAIS FÁRMACOS SUSPEITAR E QUAIS FÁRMACOS SUSPENDER

A maioria dos casos de erupções medicamentosas ocorre durante o primeiro curso do tratamento com um novo medicamento. Uma exceção notável é a urticária e anafilaxia mediadas pela IgE que precisam de pré-sensibilização e desenvolvem-se de minutos a horas após a readministração. Os prazos característicos para o início de uma reação medicamentosa são os seguintes: 4-14 dias para erupções morbiliformes, 2-4 dias para PEGA, 5-28 dias para SSJ/NET e 14-48 dias para DIHS. Uma relação dos fármacos, compilando informações de todos os medicamentos/suplementos atuais ou prévios e o momento da administração em relação à erupção, é uma ferramenta importante para identificar o fármaco causador. Os medicamentos introduzidos pela primeira vez no período relevante são os primeiros suspeitos. Dois outros elementos importantes para serem suspeitos da causa nesse estágio são (1) a experiência anterior com o fármaco na população e (2) os candidatos etiológicos alternativos.

A decisão de continuar ou descontinuar qualquer medicamento dependerá da gravidade da reação, da gravidade da doença primária, do grau de suspeição da causalidade e da viabilidade de um tratamento alternativo mais seguro. Em qualquer reação medicamentosa potencialmente fatal, deve-se tentar eliminar todos os possíveis fármacos ou medicamentos desnecessários. Alguns exantemas podem melhorar com o “tratamento” para uma erupção benigna relacionada a fármacos. Contudo, a decisão de tratar sem interrupção uma erupção deve continuar sendo a exceção, e a suspensão de qualquer fármaco suspeito deve ser a regra geral. Por outro lado, os fármacos não suspeitos e importantes para o paciente (p. ex., agentes anti-hipertensivos) geralmente não devem ser suspensos rapidamente. Essa abordagem evita a relutância à futura utilização desses agentes.

RECOMENDAÇÃO PARA O USO FUTURO DE FÁRMACOS

Os objetivos são (1) evitar a recorrência da erupção medicamentosa e (2) não comprometer futuros tratamentos ao contraindicar medicamentos de outra forma úteis.

Convém começar com uma avaliação completa do papel etiológico do fármaco. A causalidade do fármaco deve ser avaliada com base no tempo para a reação, avaliação de outras causas possíveis, efeito da suspensão ou continuação do fármaco e conhecimento dos medicamentos associados à reação observada. A combinação desses critérios leva a considerar a etiologia medicamentosa como definitiva, provável, possível ou improvável. O grupo RegiSCAR propôs um algoritmo útil chamado Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis (ALDEN) para determinar a causalidade de fármacos na SSJ/NET. Um fármaco com uma causalidade "definitiva" ou "provável" deve ser contraindicado, o paciente deve usar um cartão de alerta ou outro alerta médico (p. ex., pulseira) e os fármacos devem ser listados no prontuário do paciente como alergênicos.

Um fármaco com uma causalidade "possível" pode ser submetido a investigações adicionais conforme a necessidade esperada para futuro tratamento.

Um fármaco de etiologia "improvável" ou que foi continuado quando a reação melhorou, ou que foi reintroduzido sem uma reação pode ser administrado de maneira segura.

A utilidade dos testes laboratoriais para determinar a causalidade ainda é debatida. Muitos ensaios imunológicos *in vitro* foram desenvolvidos, mas o valor preditivo de tais testes não foi validado em qualquer série numerosa de pacientes acometidos; esses exames existem primariamente para pesquisas e não com propósitos clínicos.

Em alguns casos, pode ser apropriado repetir o desafio diagnóstico, mesmo com fármacos com altas taxas de reações adversas. A dessensibilização frequentemente é bem-sucedida nos pacientes infectados por HIV com erupções morbiliformes causadas por sulfonamidas, mas não recomendada aos pacientes infectados por HIV que manifestaram eritrodermia ou reação bolhosa em resposta à exposição anterior à sulfonamida.

Nos pacientes com história sugestiva de reações imediatas mediadas pela IgE à penicilina, o teste cutâneo por puntura com penicilinas ou cefalosporinas provou ser útil para identificar os pacientes em risco de reações anafiláticas a esses agentes. Entretanto, os testes cutâneos em si carregam um risco pequeno de anafilaxia. Testes cutâneos negativos não descartam totalmente a reatividade mediada por IgE, mas o risco de anafilaxia em resposta à administração de penicilina em pacientes com testes cutâneos negativos é de cerca de 1%. Por outro lado, dois terços dos pacientes com teste cutâneo positivo experimentam uma resposta alérgica com a repetição do desafio.

Nos pacientes com hipersensibilidade tardia, a utilidade clínica dos testes cutâneos é mais questionável. Pelo menos 1 de uma combinação de vários testes (por puntura, contato e intradérmico) é positiva em 50-70% dos pacientes com uma reação "definitivamente" atribuída a um único medicamento. Essa baixa sensibilidade corresponde à observação de que a readministração de fármacos com teste cutâneo negativo resultou em erupções em 17% dos casos.

SENSIBILIDADE CRUZADA

Devido à possibilidade de sensibilidade cruzada entre fármacos quimicamente relacionados, muitos médicos recomendam evitar não apenas o medicamento que induziu a reação, mas também todos os fármacos da mesma classe farmacológica.

Há dois tipos de sensibilidade cruzada. As reações que dependem de uma interação farmacológica podem ocorrer com todos os fármacos que têm como alvo a mesma via, sejam elas estruturalmente semelhantes ou não. Esse é o caso do angioedema causado por AINEs e inibidores da ECA. Em tal situação, o risco de recorrência varia de fármaco para fármaco em uma determinada classe; entretanto, geralmente se recomenda evitar todos os fármacos dessa classe. O reconhecimento imunológico de fármacos estruturalmente relacionados é o segundo mecanismo pelo qual ocorre a sensibilidade cruzada. Um exemplo clássico é a hipersensibilidade a antiepiléticos aromáticos (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina), com até 50% de reação a um segundo fármaco em pacientes que reagiram a um. Para outros fármacos, dados *in vitro* e *in vivo* sugeriram que a reatividade cruzada existiu apenas entre compostos com estruturas químicas muito semelhantes. Os linfócitos específicos de sulfametoxazol podem ser ativados por outras sulfonamidas antibacterianas, mas não os diuréticos, fármacos antidiabéticos ou AINEs anti-COX-2 com um grupo sulfonamida. Aproximadamente 10% dos pacientes com alergias à penicilina também irão desenvolver reações alérgicas a antibióticos da classe das cefalosporinas.

Dados recentes sugerem que, embora o risco de erupção medicamentosa devido a outro fármaco seja aumentado em pessoas com reação anterior, a “sensibilidade cruzada” provavelmente não foi uma explicação. Como exemplo, as pessoas com história de reação alérgica à penicilina apresentavam maior risco de desenvolver uma reação às sulfonamidas antibacterianas do que às cefalosporinas.

Esses dados sugerem que a lista de fármacos a serem evitados após a reação medicamentosa deve ser limitada a um medicamento causador e a poucos outros muito semelhantes.

Devido às crescentes evidências de que algumas reações cutâneas graves aos fármacos estão associadas a genes HLA, recomenda-se que os membros da família de primeiro grau dos pacientes com reações cutâneas graves também evitem esses medicamentos causadores. Isso pode ser mais relevante para sulfonamidas e anticonvulsivantes.

A dessensibilização pode ser considerada naqueles com história de reação a um medicamento que tem de ser novamente utilizado. A eficácia de tais procedimentos foi demonstrada em casos de reação imediata à penicilina e testes cutâneos positivos, reações anafiláticas à quimioterapia com platina e reações tardias a sulfonamidas em pacientes com Aids. Vários protocolos estão disponíveis, incluindo as abordagens oral e parenteral. A dessensibilização oral parece ter um risco mais baixo de reações anafiláticas graves. Entretanto, a dessensibilização carrega o risco de anafilaxia, independentemente de como é realizada e deve ser feita em locais clínicos monitorados como uma unidade de terapia intensiva. Após a dessensibilização, muitos pacientes experimentam reações não ameaçadoras da vida durante a terapia com o fármaco causador.

NOTIFICAÇÃO

Qualquer reação grave a fármacos deve ser relatada para uma agência reguladora ou a empresas farmacêuticas (p. ex., nos EUA, MedWatch, *http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm*). Pelo fato de reações graves serem demasiadamente raras para serem detectadas nos experimentos clínicos pré-comercialização, os relatos espontâneos são de importância crucial para a detecção precoce de eventos ameaçadores da vida inesperados. Para ser útil, a notificação deve conter detalhes suficientes para permitir que se determine a gravidade e a causalidade do fármaco. Isso permite o reconhecimento de casos semelhantes que podem ser relatados a partir de várias fontes diferentes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição do Dr. Jean-Claude Roujeau para este capítulo na 17ª edição deste livro.

75

Fotossensibilidade e outras reações à luz

Alexander G. Marneros, David R. Bickers

RADIAÇÃO SOLAR

A luz solar é a mais visível e óbvia fonte de conforto no ambiente. O sol proporciona os efeitos benéficos de calor e de síntese de vitamina D. Contudo, a exposição aguda e crônica ao sol também tem consequências patológicas. Foram identificados poucos efeitos da exposição solar além dos que afetam a pele, mas a exposição cutânea à luz solar é a principal causa de câncer de pele humano e pode ter efeitos imunossupressores.

A energia solar que alcança a superfície da Terra está limitada aos componentes do espectro ultravioleta (UV), do espectro visível e porções do espectro infravermelho. O ponto de corte na extremidade curta do UV é de aproximadamente 290 nm, basicamente devido ao ozônio estratosférico, formado por radiação ionizante altamente energética, prevenindo a penetração na superfície da Terra dos comprimentos de onda menores da radiação solar, mais energéticos e potencialmente mais lesivos. De fato, a preocupação com a destruição da camada de ozônio por clorofluorocarbonos liberados na atmosfera levou à assinatura de acordos internacionais a fim de reduzir a produção dessas substâncias químicas.

As medições do fluxo solar mostraram uma variação regional de 20 vezes na quantidade de energia a 300 nm que alcança a superfície da Terra. Essa variabilidade relaciona-se com efeitos sazonais; com o trajeto que a luz solar percorre através do ozônio e do ar; e com a altitude (aumento de 4% para cada 300 metros de elevação), a latitude (crescente intensidade com a diminuição da latitude) e a quantidade de cobertura de nuvens, nevoeiro e poluição.

Os principais componentes do espectro de ação fotobiológica capazes de afetar a pele humana são o UV e os comprimentos de onda visíveis entre 290 e 700 nm. Além disso, os comprimentos de onda além de 700 nm no espectro infravermelho basicamente emitem calor e, em certas circunstâncias, podem exacerbar os efeitos patológicos da energia nos espectros UV e visível.

O espectro UV que alcança a Terra representa < 10% da energia solar incidente total e divide-se arbitrariamente em dois segmentos principais: UVB e UVA, constituindo os comprimentos de onda entre 290 e 400 nm. A radiação UVB consiste em comprimentos de onda entre 290 e 320 nm. Essa parte do espectro de ação fotobiológica é a mais eficiente na produção de vermelhidão ou eritema na pele humana, e por isso algumas vezes é conhecida como “espectro da queimadura solar”. A UVA inclui os comprimentos de onda entre 320 e 400 nm e é aproximadamente mil vezes menos eficiente na produção de vermelhidão cutânea do que a UVB.

Os comprimentos de onda entre 400 e 700 nm são visíveis ao olho humano. A energia de fótons no espectro visível não é capaz de lesionar a pele humana se não houver uma substância química fotossensibilizante. Sem a absorção de energia por uma molécula, não há fotossensibilidade. Assim, o *espectro de absorção* de uma molécula é definido como a amplitude dos comprimentos de onda absorvidos por ela, e o *espectro de ação* para um efeito de radiação incidente é definido como a amplitude dos comprimentos de onda que suscitam a resposta.

Ocorre fotossensibilidade quando uma substância química que absorve fóton (*cromóforo*) presente na pele absorve energia incidente, torna-se excitada e transfere a energia absorvida para diferentes estruturas ou para o oxigênio.

RADIAÇÃO UV (RUV), ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PELE

A pele consiste em dois compartimentos principais: a epiderme externa, que é um epitélio escamoso estratificado, e a derme subjacente, que é rica em proteínas matriciais, como o colágeno e a elastina. Os dois compartimentos são suscetíveis à lesão provocada pela exposição ao sol. A epiderme e a derme contêm vários cromóforos capazes de absorver energia solar incidente, incluindo ácidos nucleicos, proteínas e lipídeos. A camada epidérmica mais externa, o estrato córneo, é um absorvedor importante de UVB, e < 10% dos comprimentos de onda UVB incidentes penetram através da epiderme, chegando à derme. Aproximadamente 3% da radiação abaixo de 300 nm, 20% da radiação abaixo de 360 nm e 33% da radiação visível curta alcançam a camada de células basais na pele humana não bronzeada. Por outro lado, a UVA penetra facilmente na derme, sendo capaz de alterar as proteínas estruturais e matriciais, contribuindo para o fotoenvelhecimento da pele exposta ao sol de forma crônica, particularmente em pessoas de pele clara. Dessa forma, comprimentos de onda mais longos podem penetrar mais profundamente na pele.

Alvos moleculares para os efeitos cutâneos induzidos pela RUV O DNA epidérmico, predominantemente em ceratinócitos e nas células de Langerhans, que são células dendríticas apresentadoras de antígeno, absorve UVB e sofre alterações estruturais entre as bases de pirimidina adjacentes (timina ou citosina), incluindo a formação de dímeros de ciclobutano e 6,4-fotoprodutos. Tais alterações estruturais são potencialmente mutagênicas e são encontradas na maioria dos carcinomas basocelulares e de células escamosas (CBC e CCE respectivamente). Elas podem ser reparadas por mecanismos celulares que resultam no seu reconhecimento e excisão, bem como na restauração das sequências de bases normais. O reparo eficiente dessas aberrações estruturais é crucial, já que os indivíduos com reparo defeituoso de DNA estão sob alto risco de câncer cutâneo. Por exemplo, os pacientes com xeroderma pigmentoso, um distúrbio autossômico recessivo, caracterizam-se por reparo variavelmente deficiente de fotoprodutos induzidos por UV. A pele desses pacientes muitas vezes tem aspecto ressecado, coriáceo, de pele fotoenvelhecida prematuramente, e esses pacientes têm uma frequência aumentada de câncer de pele já nas primeiras duas décadas de vida. Estudos em camundongos transgênicos verificaram a importância dos genes funcionais que regulam essas vias de reparo na prevenção do desenvolvimento do câncer de pele induzido por UV. A lesão do DNA nas células de Langerhans também pode contribuir para os conhecidos efeitos imunossupressores da UVB (ver “Fotoimunologia” adiante).

Além do DNA, o oxigênio molecular é um alvo para RUV solar incidente, levando à geração de espécies reativas do oxigênio (ROS). Essas ROS podem danificar os componentes cutâneos, como os lipídeos epidérmicos, sejam lipídeos livres do estrato córneo ou lipídeos da membrana celular. A RUV também pode atingir proteínas, levando à reticulação (*cross-linking*) aumentada e degradação de proteínas matriciais na derme e acúmulo de elastina dérmica anormal que leva a alterações de fotoenvelhecimento, conhecidas como *elastose solar*.

Óptica cutânea e cromóforos Os *cromóforos* são componentes químicos endógenos ou exógenos que podem absorver energia física. Os cromóforos endógenos são de dois tipos: (1) componentes normais da pele, incluindo ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos e 7-desidrocolesterol, o precursor da vitamina D, e (2) componentes que são sintetizados em outro local no corpo e que circulam na corrente sanguínea e se difundem para a pele, como as porfirinas. Normalmente, encontram-se apenas traços de porfirinas na pele, mas, em algumas doenças conhecidas como *porfirias* **(Cap. 430)**, quantidades aumentadas de porfirina são liberadas na circulação, oriundas da medula óssea e do fígado, sendo transportadas para a pele, em que absorvem energia incidente tanto na faixa de Sorete (cerca de 400 nm; visível curta), quanto em menor grau, na porção vermelha do espectro visível (580-660 nm). Essa absorção de energia resulta na geração de ROS, que podem mediar lesão estrutural da pele, manifestada como eritema, edema, urticária ou formação de bolhas. É de interesse que as porfirinas fotoexcitadas sejam atualmente usadas no tratamento de cânceres de pele não melanoma e de suas lesões precursoras, ceratoses actínicas. Conhecida como *terapia fotodinâmica* (PDT, de *photodynamic therapy*), essa modalidade gera ROS na pele, levando à morte celular. Fotossensibilizadores tópicos usados na PDT são os precursores porfirínicos do ácido 5-aminolevulínico e metil aminolevulinato, que são convertidos em porfirinas na pele. Acredita-se que a PDT atinja células tumorais mais seletivamente para destruição do que atinge as células não neoplásicas adjacentes. A eficácia da PDT requer a sincronia apropriada da aplicação de metil aminolevulinato ou de ácido 5-aminolevulínico para a pele afetada seguida pela exposição a fontes artificiais de luz visível. A luz azul de intensidade alta tem sido usada com sucesso para o tratamento de ceratoses actínicas finas. A luz vermelha tem um comprimento de onda maior e penetra mais profundamente na pele, sendo mais benéfica no tratamento de CBCs superficiais.

Efeitos agudos da exposição ao sol Os efeitos agudos da exposição cutânea à luz solar consistem em queimadura solar e síntese da vitamina D.

QUEIMADURA SOLAR Essa condição cutânea dolorosa é uma resposta inflamatória aguda da pele principalmente à UVB. Em termos gerais, a capacidade de um indivíduo de tolerar a luz solar é proporcional ao grau de pigmentação melânica desse indivíduo. A melanina, um polímero complexo de derivados da tirosina, é sintetizada em células dendríticas epidérmicas especializadas conhecidas como *melanócitos* e depositada nos *melanossomos*, transferidos por meio de processos dendríticos aos *ceratinócitos*, promovendo, dessa forma, a fotoproteção e simultaneamente escurecendo a pele. A melanogênese induzida pelo sol é uma consequência da atividade aumentada de tirosinase nos melanócitos. Central à resposta de bronzeamento solar está o receptor de melanocortina-1 (*MC1R*), e as mutações nesse gene são responsáveis pela grande variação na cor da pele humana e dos cabelos; indivíduos com cabelos ruivos e pele clara normalmente têm baixa atividade de MC1R. Estudos genéticos revelaram genes adicionais que influenciam a variação da cor da pele em humanos, como o gene para tirosinase (*TIR*) e os genes *APBA2[OCA2], SLC45A2* e *SLC24A5*. O gene *MC1R* humano codifica um receptor acoplado à proteína G que liga o hormônio estimulador do α-melanócito, que é secretado na pele principalmente pelos ceratinócitos em resposta à RUV. A expressão desse hormônio induzida por UV é controlada pelo supressor tumoral p53, e a ausência de p53 funcional atenua a resposta de bronzeamento. A ativação do receptor da melanocortina leva a um aumento intracelular de 5’-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e ativação da proteína-quinase A, que resulta em um aumento do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), que estimula a melanogênese. Visto que o precursor do hormônio estimulador do α-melanócito, o pró-opiomelanocortina, também é o precursor de β-endorfina, a RUV pode resultar em aumento da pigmentação e de produção de β-endorfina, o que hipoteticamente estimularia uma maior exposição ao sol pelas pessoas.

A classificação de Fitzpatrick da pele humana é baseada na eficiência da unidade epiderme-melanina e, em geral, pode ser determinada fazendo duas perguntas ao paciente: (1) Você se queima após exposição ao sol? (2) Você se bronzeia após exposição ao sol? As respostas a essas perguntas permitem a divisão da população em seis tipos cutâneos, que variam do tipo I (sempre se queima, jamais se bronzeia) até o tipo VI (jamais se queima, sempre se bronzeia) **(Quadro 75.1)**.

QUADRO 75.1 **TIPO DE PELE E SENSIBILIDADE À QUEIMADURA SOLAR (CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK)**

Tipo	Descrição
I	Sempre se queima, jamais se bronzeia
II	Sempre se queima, às vezes se bronzeia
III	Algumas vezes se queima, às vezes se bronzeia
IV	Às vezes se queima, sempre se bronzeia
V	Jamais se queima, às vezes se bronzeia
VI	Jamais se queima, sempre se bronzeia

O eritema da queimadura solar é provocado pela vasodilatação dos vasos sanguíneos dérmicos. Há uma lacuna de tempo (geralmente 4-12 horas) entre a exposição da pele à luz solar e o desenvolvimento de vermelhidão visível. O espectro de ação para o eritema da queimadura solar consiste na UVB e na UVA, embora a UVB seja mais eficiente do que a UVA para provocar a resposta. Contudo, a UVA pode contribuir para o eritema solar ao meio-dia, quando existe quantidade muito maior de UVA do que UVB no espectro solar. O eritema que acompanha a resposta inflamatória induzida pela RUV resulta da liberação orquestrada de citocinas junto com os fatores de crescimento e a geração de ROS. Além disso, a ativação induzida pela UV da transcrição gênica dependente do fator nuclear-kB pode aumentar a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias de mediadores vasoativos. O acúmulo local dessas citocinas e desses mediadores ocorre na pele queimada pelo sol, fornecendo fatores quimiotáticos que atraem neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, que promovem a resposta inflamatória. A RUV também estimula a infiltração de células inflamatórias por meio da expressão induzida de moléculas de adesão como a E-seletina e a molécula de adesão intercelular-1 nas células endoteliais e nos ceratinócitos. A RUV também mostrou ativar a fosfolipase A_2, resultando em aumento de eicosanoides, como a prostaglandina E_2, que é conhecida por ser um potente indutor de eritema da queimadura solar. O papel dos eicosanoides nessa reação foi verificado por estudos que mostram que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir o eritema.

As mudanças epidérmicas na queimadura solar incluem a indução de “células da queimadura solar”, que são ceratinócitos que sofrem apoptose dependente do p53 como uma defesa para eliminação de células que abrigam o DNA estrutural danificado induzido por UVB.

SÍNTESE E FOTOQUÍMICA DA VITAMINA D A exposição cutânea à UVB provoca a fotólise do 7-desidrocolesterol epidérmico, convertendo-o em pré-vitamina D_3, que, em seguida, sofre isomerização dependente da temperatura, formando o hormônio estável vitamina D_3. Esse composto se difunde para a vasculatura dérmica e circula para o fígado e os rins, onde é convertido no hormônio funcional di-hidroxilado 1,25-di-hidroxivitamina D_3. Os metabólitos da vitamina D oriundos da circulação e aqueles produzidos na própria pele podem aumentar a sinalização de diferenciação na epiderme e inibem a proliferação de ceratinócitos. Esses efeitos sobre os ceratinócitos são usados terapeuticamente na psoríase com a aplicação tópica de análogos sintéticos da vitamina D. Além disso, a vitamina D é cada vez mais reconhecida como tendo efeitos benéficos em várias outras condições inflamatórias e há alguma evidência sugerindo que ela está associada a risco reduzido para várias malignidades internas, além de seus efeitos fisiológicos clássicos sobre o metabolismo do cálcio e a homeostase óssea. Há controvérsia em relação ao risco/benefício da exposição ao sol na homeostase da vitamina D. Atualmente, é importante enfatizar que não há evidência nítida sugerindo que o uso de filtros solares diminua substancialmente os níveis de vitamina D. Como o envelhecimento também diminui substancialmente a habilidade da pele humana de produzir vitamina D_3 por meio fotocatalítico, o uso disseminado de filtros solares que não permitem a passagem da UVB levou à preocupação de que a deficiência de vitamina D possa se tornar um problema clínico importante no idoso. Contudo, a quantidade de luz solar necessária para produzir vitamina D suficiente é pequena e não justifica os riscos de câncer de pele e de outros tipos de fotolesão relacionados ao aumento da exposição solar ou o comportamento de bronzeamento. A suplementação nutricional de vitamina D é uma estratégia preferida para pacientes com deficiência de vitamina D.

Efeitos crônicos da exposição ao sol: não malignos Os aspectos clínicos do fotoenvelhecimento (*dermatoeliose*) consistem em enrugamento, manchas e telangiectasias, bem como um aspecto coriáceo irregular e rugoso, “curtido pelo tempo”.

A RUV é importante na patogênese do fotoenvelhecimento na pele humana, e a ROS provavelmente está envolvida. A derme e sua matriz de tecido conectivo são os principais locais da lesão crônica associada ao sol, manifestada como elastose solar, um aumento volumoso nas massas irregulares espessadas de fibras elásticas de aparência anormal. As fibras de colágeno também se encontram aglomeradas anormalmente, na derme mais profunda, nos casos de pele lesionada pelo sol. Os cromóforos, espectros de ação e eventos bioquímicos específicos que orquestram essas alterações são conhecidos apenas parcialmente, embora a UVA, que penetra mais profundamente na derme, pareça estar primariamente envolvida. A pele envelhecida cronologicamente e protegida do sol, assim como a pele fotoenvelhecida compartilham aspectos moleculares importantes, como o dano do tecido conectivo e metaloproteinases matriciais (MPMs) elevadas. As MPMs são enzimas envolvidas na degradação da matriz extracelular. A UVA induz a expressão de MPMs, incluindo MPM-1 e MPM-3, levando a um aumento da degradação do colágeno. Além disso, a UVA reduz a expressão de mRNA de pró-colágeno do tipo I. Assim, a RUV crônica altera a estrutura e a função de colágeno dérmico. Com base nessas observações, não é surpreendente que a fototerapia de alta dose de UVA pode ter efeitos benéficos em alguns pacientes com doenças fibróticas localizadas da pele, como a esclerodermia localizada.

Efeitos crônicos da exposição ao sol: malignos Uma das principais consequências conhecidas da exposição crônica à luz solar é o câncer de pele do tipo não melanoma. Os dois tipos mais comuns de câncer de pele do tipo não melanoma são o CBC e o CCE **(Cap. 105)**. O modelo para indução de câncer de pele envolve três etapas principais: iniciação, promoção e progressão. A exposição da pele humana à luz solar resulta em *iniciação*, uma etapa pela qual alterações estruturais (mutagênicas) no DNA provocam uma alteração irreversível na célula-alvo (ceratinócito) que desencadeia o processo tumorigênico. Acredita-se que a exposição a um iniciador tumoral, como a UVB, seja uma etapa necessária, porém não suficiente, no processo maligno, já que as células cutâneas iniciadas não expostas a promotores tumorais geralmente não desenvolvem tumores. O segundo estágio do desenvolvimento tumoral é a *promoção*, um processo de múltiplos estágios pelo qual a exposição crônica à luz solar provoca alterações adicionais que culminam na expansão clonal das células iniciadas e provoca o desenvolvimento, com o passar dos anos, de crescimentos pré-malignos, conhecidos como *ceratoses actínicas*, podendo uma minoria delas progredir, formando os CCEs. Como resultado de extensos estudos, parece claro que a UVB é um *carcinógeno completo,* significando que pode agir tanto como iniciador quanto como promotor tumoral. A terceira e última etapa no processo maligno é a *conversão maligna* de precursores benignos em lesões malignas, um processo que, acredita-se, precisa de alterações genéticas adicionais.

Em nível molecular, a carcinogênese cutânea resulta do acúmulo de mutações genéticas que causam a inativação de supressores tumorais, a ativação de oncogenes ou a reativação de vias de sinalização celular que normalmente são expressas somente durante o desenvolvimento embriológico da epiderme. O acúmulo de mutações no gene supressor tumoral *p53* como consequência de lesão do DNA induzida pelo UV ocorre nos CCEs e nos CBCs e é importante na promoção de carcinogênese cutânea. De fato, os cânceres de pele humanos e murinos, induzidos pelo UV, apresentam mutações características no *p53* (transições C → T e CC → TT). Estudos em camundongos mostraram que os filtros solares podem reduzir substancialmente a frequência de tais mutações típicas no *p53* e inibir abruptamente a indução de tumores.

Os CBCs também demonstram mutações desativadas no gene supressor tumoral conhecido como *patched,* o que resulta na ativação da sinalização de *hedgehog* e proliferação celular aumentada. Assim, esses tumores podem exibir mutações nos supressores tumorais (*p53* e *patched*) ou nos oncogenes (*smoothened*). Uma nova evidência liga alterações na via de sinalização Wnt/β-catenina, conhecida como crucial para o desenvolvimento do folículo piloso, como também para o câncer de pele. Assim, as interações entre essa via e a via de sinalização *hedgehog* parecem estar envolvidas na carcinogênese cutânea e no desenvolvimento embriológico da pele e dos folículos pilosos.

A análise clonal em modelos murinos de CBC revelou que as células tumorais surgem de células progenitoras residentes de longo prazo da epiderme interfolicular e do infundíbulo superior do folículo piloso. Essas células iniciadoras de CBC são reprogramadas para lembrar progenitores de folículo piloso embriônico, cuja habilidade de iniciação tumoral depende da ativação da via de sinalização Wnt/β-catenina.

A iniciação de CCE ocorre tanto na epiderme folicular quanto nas populações de células-tronco do bulbo piloso. Em modelos murinos, a combinação de K-Ras mutante e p53 é suficiente para induzir CCEs invasivos a partir dessas populações de células.

O fator de transcrição Myc é importante para a manutenção das células-tronco na pele, e a ativação oncogênica da Myc esteve implicada no desenvolvimento de CBCs e CCEs. Assim, o câncer de pele não melanoma envolve mutações e alterações em múltiplos genes e vias que ocorrem como resultado do acúmulo crônico dessas alterações promovidas pela exposição a fatores ambientais, como a RUV.

Estudos epidemiológicos associaram a exposição solar excessiva a um risco aumentado de cânceres de pele não melanoma e melanoma; as evidências são muito mais diretas para cânceres de pele não melanoma (CBC e CCE) do que para melanoma. Aproximadamente 80% dos cânceres cutâneos do tipo não melanoma desenvolvem-se em áreas do corpo expostas ao sol, o que inclui a face, o pescoço e as mãos. Os principais fatores de risco são sexo masculino, exposição solar na infância, idade avançada, pele clara e residência em latitudes mais próximas do Equador. As pessoas com pele mais escura apresentam um risco mais baixo de desenvolver câncer de pele do que as pessoas de pele clara. Mais de 2 milhões de pessoas nos EUA apresentam câncer de pele não melanoma anualmente, e o risco de um indivíduo de pele clara desenvolver durante a vida tal neoplasia é estimado em aproximadamente 15%. A incidência do câncer de pele não melanoma na população está aumentando em uma taxa de 2-3% por ano. Uma potencial explicação é o uso disseminado de bronzeamento artificial. Estima-se que 30 milhões de pessoas façam bronzeamento artificial nos EUA, anualmente, incluindo > 2 milhões de adolescentes.

A relação entre exposição solar e desenvolvimento de melanoma é menos direta, porém fortes evidências apoiam uma associação. Os fatores de risco mais prováveis para o melanoma incluem uma história familiar positiva para melanoma, múltiplos nevos displásicos e melanoma anterior. Os melanomas podem ocorrer na adolescência, indicando que o período latente para o crescimento do tumor é inferior ao do câncer de pele não melanoma. Por razões pouco compreendidas, os melanomas estão entre os cânceres humanos com crescimento mais rápido **(Cap. 105)**. Estudos epidemiológicos indicam que o bronzeamento artificial é um fator de risco para melanoma, o que pode contribuir para a incidência aumentada de formação de melanoma. Além disso, estudos epidemiológicos sugerem que a vida em um clima ensolarado desde o nascimento ou no início da infância aumenta o risco de melanoma. Em geral, o risco não se correlaciona com a exposição cumulativa ao sol, mas pode estar relacionado com a duração e extensão da exposição na infância.

Contudo, em contraste aos cânceres de pele não melanoma, o melanoma muitas vezes se desenvolve na pele protegida do sol, e mutações oncogênicas no melanoma podem não ser mutações de sinalização da RUV; essas observações sugerem que fatores independentes da RUV contribuam para a melanomagênese. A baixa atividade de MC1R leva à produção de pigmento de feomelanina vermelho/amarela em indivíduos com cabelos ruivos e pele clara, enquanto a atividade aumentada de MC1R resulta em aumento na produção da eumelanina preta/marrom. Os experimentos com camundongos sugerem que o alto conteúdo de feomelanina na pele (como nos indivíduos ruivos e pele clara) leva a um aumento no risco de melanoma independente da RUV por meio de um mecanismo que envolve dano oxidativo. Assim, tanto os fatores dependentes quanto os independentes da RUV provavelmente contribuam para a formação do melanoma.

Fotoimunologia A exposição à radiação solar provoca imunossupressão local (inibição de respostas imunes a antígenos aplicados no local irradiado) e sistêmica (inibição de respostas imunes a antígenos aplicados em locais remotos não irradiados). Por exemplo, a administração de doses moderadas de UVB à pele humana pode diminuir as células que apresentam o antígeno epidérmico, conhecidas como células de Langerhans, reduzindo, desse modo, o grau de sensibilização alérgica ao dinitroclorobenzeno de contato no local irradiado.

Um exemplo dos efeitos imunossupressores sistêmicos de doses mais altas de RUV é a resposta imunológica diminuída aos antígenos introduzidos de forma epicutânea ou intracutânea em locais distantes do local irradiado. Vários fatores de imunomodulação e células imunes estão implicados na imunossupressão sistêmica induzida por RUV, incluindo fator de necrose tumoral α, interleucina 4, interleucina 10, ácido *cis*-urocânico e eicosanoides. A evidência experimental sugere que a sinalização de prostaglandina E_2 por intermédio do subtipo do receptor de prostaglandina E_4 medeia a imunossupressão induzida pela RUV elevando o número de células T reguladoras, e esse efeito pode ser inibido com AINEs.

Os principais cromóforos da epiderme superior que iniciam a imunossupressão mediada por UV incluem DNA, ácido *trans*-urocânico e componentes de membrana. O espectro de ação para a imunossupressão induzida pela UV mimetiza estreitamente o espectro de absorção do DNA. Os dímeros da pirimidina nas células de Langerhans podem inibir a apresentação de antígeno. O espectro de absorção do ácido urocânico epidérmico mimetiza rigorosamente o espectro de ação para a imunossupressão induzida pela UVB. O ácido urocânico é um produto metabólito do aminoácido histidina e se acumula na epiderme superior por meio da ruptura da proteína rica em histidina filagrina devido à ausência de sua enzima de catabolização nos ceratinócitos. O ácido urocânico é sintetizado como um isômero trans, e a isomerização *trans-cis* induzida por UV de ácido urocânico no estrato córneo acarreta seus efeitos imunossupressores. O ácido *cis*-urocânico foi proposto para exercer seus efeitos imunossupressores por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo inibição de apresentação de antígeno por células de Langerhans.

Uma consequência importante da exposição crônica ao sol e a concomitante imunossupressão é o risco aumentado de câncer de pele. Em parte, a UVB ativa as células T reguladoras que suprimem as respostas imunes antitumorais via expressão da IL-10, ao passo que, na ausência de grande exposição à UVB, as células que apresentam antígenos epidérmicos mostram antígenos associados a tumores e induzem à imunidade protetora, inibindo, assim, a tumorigênese cutânea. O dano ao DNA induzido por UV é o principal deflagrador molecular desse efeito imunossupressor.

Talvez a demonstração mais vívida do papel da imunossupressão no aumento do risco de câncer de pele não melanoma venha de estudos com pacientes que são receptores de transplante de órgão que são tratados cronicamente com esquemas antirrejeição com imunossupressores. Mais de 50% dos pacientes transplantados desenvolvem CBC e CCE, sendo tais cânceres as neoplasias malignas mais comuns que surgem nesses pacientes. As taxas de CBC e CCE aumentam com a duração e o grau de imunossupressão. Esses pacientes precisam de monitoração periódica atenta e fotoproteção rigorosa por meio do uso de filtros solares, roupas protetoras e devem evitar a exposição ao sol. Notavelmente, os medicamentos imunossupressores que visam a trajetória mTOR, como sirolimo e everolimo, podem reduzir o risco de câncer de pele não melanoma em pacientes transplantados desde que associados ao uso de inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) que pode contribuir para a formação do câncer de pele não melanoma, não apenas por seus efeitos imunossupressores, mas também pela supressão das trajetórias de senescência do câncer de célula dependente de p53 independentemente da imunidade do hospedeiro.

DOENÇAS DE FOTOSSENSIBILIDADE

O diagnóstico de fotossensibilidade requer uma cuidadosa anamnese para definir a duração dos sinais e sintomas, o intervalo de tempo entre a exposição ao sol e o desenvolvimento de sintomas subjetivos e as alterações visíveis na pele. A idade de início também pode ser uma indicação diagnóstica importante; por exemplo, a fotossensibilidade aguda da protoporfiria eritropoiética quase sempre começa na infância, e a fotossensibilidade crônica da porfiria cutânea tardia (PCT) começa na quarta e quinta décadas de vida. A história de exposição a fármacos tópicos e sistêmicos, bem como a substâncias químicas pode fornecer indícios diagnósticos importantes. Muitas classes de fármacos podem causar fotossensibilidade devido à fototoxicidade ou à fotoalergia. Fragrâncias, como o almíscar, empregado anteriormente em muitos produtos cosméticos, também são fotossensibilizantes potentes.

O exame da pele pode oferecer indícios importantes. As áreas anatômicas naturalmente protegidas da luz solar direta, como o couro cabeludo piloso, as pálpebras superiores, as regiões retroauriculares, além das regiões infranasais e submentonianas, podem não estar acometidas, porém as áreas expostas mostram aspectos típicos do processo patológico. Esses padrões de localização anatômica frequentemente são úteis, mas não infalíveis, na determinação do diagnóstico. Por exemplo, os sensibilizantes de contato transportados pelo ar que atingem a pele podem produzir dermatite difícil de ser diferenciada da fotossensibilidade, embora tal material possa desencadear reatividade cutânea em áreas protegidas da luz solar direta.

Muitas afecções dermatológicas podem ser causadas ou agravadas pela luz solar **(Quadro 75.2)**. O papel da luz no desencadeamento dessas respostas pode depender de anormalidades genéticas que variam desde defeitos bem descritos no reparo do DNA que ocorrem no xeroderma pigmentoso até anormalidades hereditárias na síntese do heme que caracterizam as porfirias. Em certas doenças de fotossensibilidade, o cromóforo foi identificado, mas, na maioria, o agente que absorve energia é desconhecido.

QUADRO 75.2 **CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS POR FOTOSSENSIBILIDADE**

Tipo	Doença
Genética	Porfiria eritropoiética Protoporfiria eritropoiética Porfiria cutânea tardia familiar Porfiria variegada

	Porfiria hepatoeritropoiética Albinismo Xeroderma pigmentoso Síndrome de Rothmund-Thomson Síndrome de Bloom Síndrome de Cockayne Síndrome de Kindler Fenilcetonúria
Distúrbios metabólicos	Porfiria cutânea tardia – esporádica Doença de Hartnup Kwashiorkor Pelagra Síndrome carcinoide
Fototóxica Interna Externa	Fármacos Fármacos, plantas, alimentos
Fotoalérgica Imediata Tardia	Urticária solar Fotoalergia ao fármaco Reação persistente à luz/dermatite actínica crônica
Neoplásica e degenerativa	Fotoenvelhecimento Ceratose actínica Câncer de pele melanoma e não melanoma
Idiopática	Erupção polimorfa à luz Hidroa estival Prurigo actínico
Fotoagravado	Lúpus eritematoso Sistêmico Cutâneo subagudo Discoide Dermatomiosite Herpes simples Líquen plano actínico Acne vulgar (estival)

Erupção polimorfa à luz Um tipo comum de doença de fotossensibilidade é a *erupção polimorfa à luz* (EPL). Muitas pessoas acometidas jamais procuram orientação médica porque a alteração frequentemente é transitória, tornando-se manifesta a cada primavera com as primeiras exposições ao sol, mas depois cedendo espontaneamente com a manutenção da exposição, um fenômeno conhecido como tolerância. As principais manifestações da EPL são as pápulas eritematosas pruriginosas (com frequência, intensamente) que podem coalescer formando placas que se distribuem de forma irregular nas áreas expostas do tronco e dos antebraços. Em geral, a face é envolvida de modo menos grave. Enquanto os achados morfológicos da pele permanecem semelhantes para cada paciente com recidivas subsequentes, as variações interindividuais significativas nos achados da pele são características (por isso o termo “polimorfo”).

O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia da pele e por meio de procedimentos de fototestagem nos quais a pele é exposta a múltiplas doses de UVA e

UVB capazes de provocar eritema. O espectro de ação para EPL costuma estar dentro dessas faixas do espectro solar.

Enquanto o tratamento de um surto agudo de EPL pode precisar de glicocorticoides tópicos ou sistêmicos, as abordagens para prevenir EPL são importantes e incluem o uso de filtros solares de amplo espectro e indução da tolerância por meio de administração cautelosa artificial de radiação UVB (de faixa larga ou de faixa estreita) e/ou radiação UVA ou o uso de psolareno mais fotoquimioterapia de UVA (PUVA) durante 2-4 semanas antes da exposição inicial ao sol. Tal fototerapia profilática ou fotoquimioterapia no início da primavera pode prevenir a ocorrência de EPL durante todo o verão.

Fototoxicidade e fotoalergia Esses distúrbios de fotossensibilidade estão relacionados com a administração tópica ou sistêmica de fármacos e de outras substâncias químicas. As duas reações precisam da absorção de energia por um fármaco ou por uma substância química, resultando na produção de um fotossensibilizante estimulado que pode transferir sua energia absorvida para uma molécula próxima ou ao oxigênio molecular, gerando, assim, estruturas químicas destruidoras de tecido, incluindo ROS.

A fototoxicidade é uma reação não imunológica causada por fármacos e por substâncias químicas, alguns dos quais citados no Quadro 75.3. As manifestações clínicas comuns são o eritema semelhante à reação por queimadura solar que descama rapidamente ou "descasca" no período de alguns dias. Além disso, também podem ocorrer edema, vesículas e bolhas.

QUADRO 75.3 **FÁRMACOS QUE PODEM CAUSAR UMA REAÇÃO FOTOTÓXICA**

Fármaco	Tópico	Sistêmico
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fluoroquinolonas		+
5-fluoruracila	+	+
Furosemida		+
Ácido nalidíxico		+
Fenotiazinas		+
Psoralenos	+	+
Retinoides	+/–	+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureias		+
Tetraciclinas		+
Tiazidas		+

Vimblastina	+

A *fotoalergia* é muito menos comum e se distingue por ser um processo imunopatológico. O fotossensibilizante estimulado pode criar radicais livres do tipo hapteno bastante instáveis que se ligam, de modo covalente, a macromoléculas, formando um antígeno funcional capaz de provocar uma resposta de hipersensibilidade tardia. Alguns dos fármacos e substâncias químicas que produzem fotoalergias são citados no **Quadro 75.4**. As manifestações clínicas diferem daquelas da fototoxicidade, porque ocorre uma dermatite eczematosa intensamente pruriginosa que tende a predominar e evoluir para alterações coriáceas, espessadas e liquenificadas nas áreas expostas ao sol. Um pequeno subgrupo (talvez 5-10%) de pacientes com fotoalergia pode desenvolver extraordinária hipersensibilidade persistente à luz mesmo quando o fármaco ou a substância química agressora são identificados e eliminados, alteração conhecida como *reação persistente à luz*.

QUADRO 75.4 FÁRMACOS QUE PODEM CAUSAR UMA REAÇÃO FOTOALÉRGICA

Fármaco	Tópico	Sistêmico
6-Metilcumarina	+	
Ácido aminobenzoico e ésteres	+	
Bitionol	+	
Clorpromazina		+
Diclofenaco		+
Fluoroquinolonas		+
Salicilanilidas halogenadas	+	
Hipericina (erva-de-são-joão)	+	+
Almíscar	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureias		+

Um tipo muito incomum de fotossensibilidade persistente é conhecido como *dermatite actínica crônica*. Os pacientes afetados são homens idosos com uma longa história de dermatite por contato alérgica preexistente ou fotossensibilidade. Em geral são bastante sensíveis à UVB, UVA e comprimentos de onda visíveis.

A confirmação diagnóstica da fototoxicidade e fotoalergia frequentemente pode ser obtida empregando-se procedimentos de fototeste. Nos pacientes suspeitos de fototoxicidade, a determinação da dose de eritema mínima (DEM), enquanto o paciente é exposto a um agente suspeito, e depois a repetição da DEM, após a descontinuação do agente, podem fornecer uma indicação do fármaco ou da substância química causal. O teste de fotocontato pode ser realizado para confirmar o diagnóstico de fotoalergia. Essa é uma variante simples do teste de contato comum, no qual uma série de fotoalérgenos conhecidos é aplicada na pele em duplicata e um conjunto é irradiado com uma dose suberitematosa de UVA. O desenvolvimento de alterações eczematosas nos lugares expostos ao sensibilizante e à luz é um resultado positivo. A anormalidade característica nos pacientes com reação persistente à luz é um limiar diminuído para a formação de eritema desencadeado pela UVB. Os pacientes com dermatite actínica crônica geralmente manifestam amplo espectro de hiper-responsividade ao UV e precisam de meticulosa fotoproteção, incluindo evitar a exposição ao sol, filtros com fator de proteção solar (FPS) alto (> 30) e, em casos graves, imunossupressão sistêmica, preferivelmente com azatioprina.

O tratamento da fotossensibilidade medicamentosa envolve, em primeiro lugar, e principalmente, a eliminação da exposição aos agentes químicos responsáveis pela reação e minimização da exposição ao sol. Os sintomas agudos de fototoxicidade podem ser aliviados por compressas frias e úmidas, glicocorticoides tópicos e AINEs administrados por via sistêmica. Nos pacientes gravemente afetados, um ciclo rapidamente diminuído de glicocorticoides sistêmicos pode ser útil. O uso criterioso de analgésicos pode ser necessário.

As reações fotoalérgicas exigem uma abordagem terapêutica semelhante. Além do mais, os pacientes com reação persistente à luz e dermatite actínica crônica devem ser protegidos cuidadosamente contra a exposição à luz. Em alguns pacientes nos quais doses altas permanentes de glicocorticoides por via sistêmica acarretam riscos inaceitáveis, pode ser necessário o emprego de um fármaco imunossupressor, como a azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina ou micofenolato mofetila.

Porfirias As porfirias **(Cap. 430)** são um grupo de doenças que apresentam em comum anormalidades hereditárias ou adquiridas na síntese do heme, um tetrapirrol quelado com ferro ou porfiria, sendo as porfirias queladas não metálicas fotossensibilizantes potentes que absorvem intensamente a luz nos comprimentos de onda curtos (400-410 nm) e longos (580-650 nm) do espectro visível.

O heme não pode ser reutilizado, devendo ser sintetizado continuamente. Os dois compartimentos corporais com a maior capacidade para tal produção são a medula óssea e o fígado. Em consequência, as porfirias originam-se em um desses dois órgãos, com o resultado final da produção endógena excessiva de porfirinas fotossensibilizantes potentes. As porfirinas circulam na corrente sanguínea e se difundem para a pele, onde absorvem energia solar, tornam-se fotoativadas, geram ROS e desencadeiam fotossensibilidade cutânea. Sabe-se que o mecanismo de fotossensibilização da porfirina é fotodinâmico, ou oxigênio-dependente, e mediado por

ROS, como o oxigênio singleto e ânions superóxido.

A *porfiria cutânea tardia* é o tipo mais comum de porfiria humana e está associada à diminuição da atividade da enzima uroporfirinogênio descarboxilase. Existem dois tipos básicos de PCT: (1) o tipo esporádico ou adquirido, encontrado geralmente em indivíduos que ingerem etanol ou são submetidos a tratamento com estrogênios; e (2) o tipo hereditário, no qual há transmissão autossômica dominante de atividade enzimática deficiente. As duas formas estão associadas a aumento das reservas hepáticas de ferro.

Nos dois tipos de PCT, o aspecto predominante é o de fotossensibilidade crônica, caracterizada por maior fragilidade da pele exposta ao sol, particularmente nas áreas sujeitas a traumatismo repetido, como o dorso das mãos, os antebraços, a face e as orelhas. As lesões cutâneas predominantes são vesículas e bolhas que se rompem, produzindo erosões úmidas, frequentemente com base hemorrágica, que cicatrizam lentamente com a formação de crostas e coloração arroxeada da pele afetada. Hipertricose, alteração pigmentar mosqueada e endurecimento semelhante à esclerodermia são manifestações associadas. A confirmação bioquímica do diagnóstico pode ser obtida pela determinação da excreção urinária de porfirina, pelo teste da porfirina plasmática e pelo teste de uroporfirinogênio descarboxilase eritrocitária e/ou hepática. Múltiplas mutações do gene da uroporfirinogênio descarboxilase foram identificadas em populações humanas. Alguns pacientes com PCT apresentam mutações associadas no gene *HFE*, que é ligado à hemocromatose; essas mutações podem contribuir para a sobrecarga de ferro encontrada na PCT, embora o estado do ferro, quando medido por ferritina sérica, níveis de ferro e saturação de transferrina, não seja diferente do exibido por pacientes com PCT sem mutações no *HFE.* A infecção prévia pelo vírus da hepatite C parece ser um fator de risco independente para a PCT.

O tratamento da PCT consiste em flebotomias repetidas, com o intuito de diminuir os depósitos hepáticos excessivos de ferro, e/ou doses baixas intermitentes dos antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina. A remissão prolongada da doença poderá ser alcançada se o paciente eliminar a exposição aos agentes porfirinogênicos e a exposição prolongada ao sol.

A *protoporfiria eritropoiética* origina-se na medula óssea, devendo-se à diminuição da enzima mitocondrial ferroquelatase secundariamente a numerosas mutações de genes. A principal manifestação clínica consiste em fotossensibilidade aguda, caracterizada por sensação de queimação e ardência da pele exposta, que frequentemente surgem durante ou logo após a exposição ao sol. Pode haver edema cutâneo concomitante e, após episódios repetidos, cicatrizes ceráceas.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração de níveis elevados de protoporfirina eritrocitária livre. A detecção de protoporfirina plasmática elevada ajuda a diferenciar entre intoxicação por chumbo e anemia ferropriva, porque, nos dois casos, os níveis de protoporfirina eritrocitária elevados ocorrem na ausência de fotossensibilidade cutânea e na ausência de níveis elevados de protoporfirina plasmática.

O tratamento inclui redução da exposição ao sol e administração oral do carotenoide betacaroteno, um removedor eficaz dos radicais livres. Esse fármaco aumenta a tolerância à exposição ao sol em muitos pacientes acometidos, embora não tenha efeito sobre a deficiência de ferroquelatase.

A **Figura 75.1** apresenta um algoritmo para o tratamento dos pacientes com fotossensibilidade.

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DO PACIENTE COM FOTOSSENSIBILIDADE

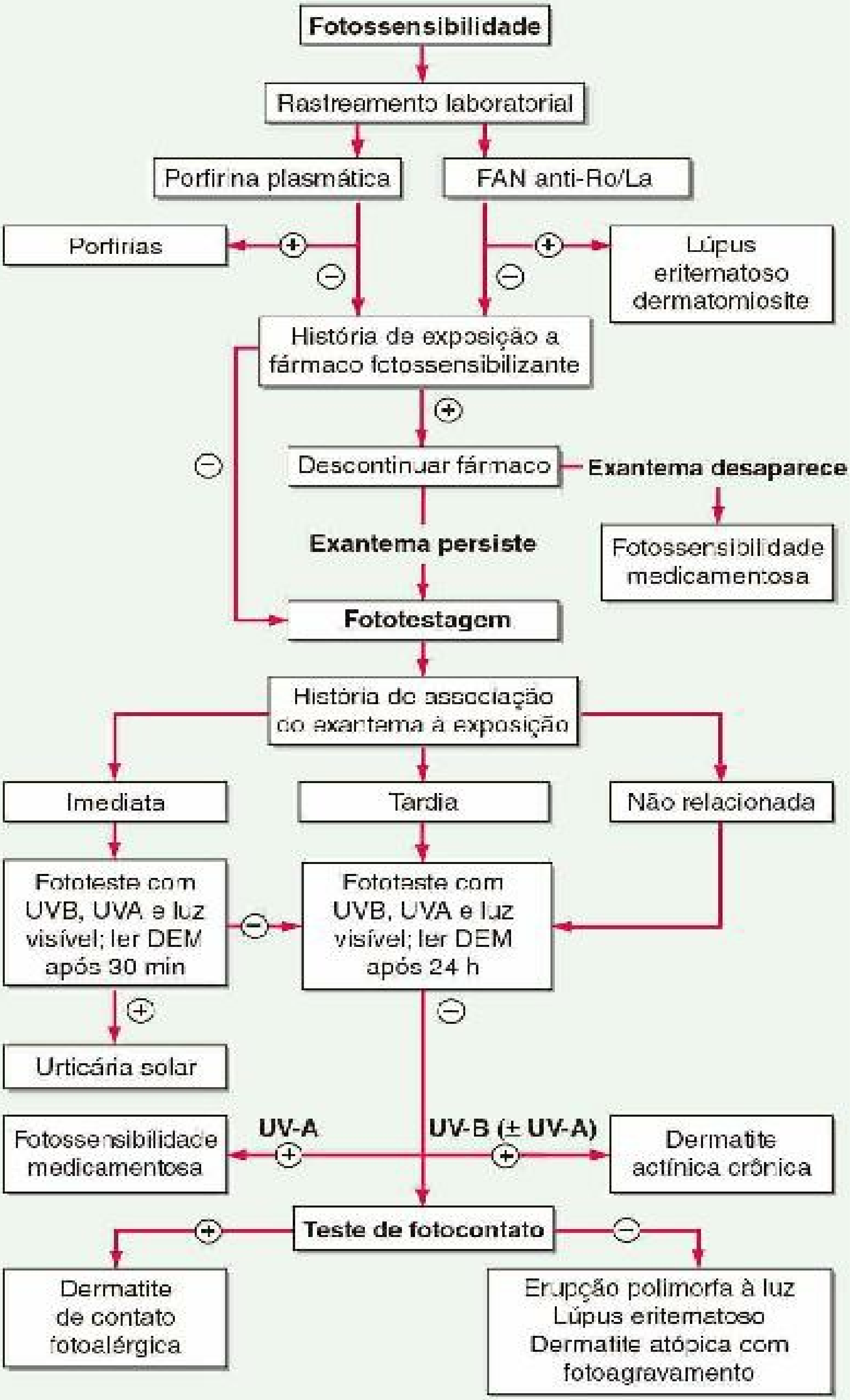
Fotossensibilidade
Rastreamento laboratorial
Porfirina plasmática
FAN anti-Ro/La
Porfirias
+
−
+
−
Lúpus eritematoso dermatomiosite
História de exposição a fármaco fotossensibilizante
+
−
Descontinuar fármaco
Exantema desaparece
Exantema persiste
Fotossensibilidade medicamentosa
Fototestagem
História de associação do exantema à exposição
Imediata
Tardia
Não relacionada
Fototeste com UVB, UVA e luz visível; ler DEM após 30 min
−
Fototeste com UVB, UVA e luz visível; ler DEM após 24 h
+
−
Urticária solar
UV-A
UV-B (± UV-A)
Fotossensibilidade medicamentosa
+
+
Dermatite actínica crônica
Teste de fotocontato
+
−
Dermatite de contato fotoalérgica
Erupção polimorfa à luz
Lúpus eritematoso
Dermatite atópica com fotoagravamento

FIGURA 75.1 Algoritmo para o diagnóstico de um paciente com fotossensibilidade. FAN, fator antinuclear; DEM, dose eritematosa mínima; UVA e UVB, segmentos do espectro ultravioleta incluem comprimentos de onda de 320-400 nm e 290-320 nm, respectivamente.

FOTOPROTEÇÃO

Como a fotossensibilidade da pele resulta da exposição à luz solar, logicamente a exclusão absoluta do sol deverá eliminar esses distúrbios. Contudo, os estilos de vida contemporâneos tornam essa abordagem impraticável para a maioria dos indivíduos, fato que levou à pesquisa por melhores abordagens de fotoproteção.

A fotoproteção natural é proporcionada por proteínas estruturais da epiderme, particularmente ceratina e melanina. A quantidade de melanina e sua distribuição nas células são reguladas geneticamente, e os indivíduos com pele mais escura (pele tipos IV a VI) encontram-se sob menor risco de queimadura solar aguda e câncer de pele.

As roupas e os filtros solares são outras formas de fotoproteção. As roupas feitas de tecidos de trama fechada que protegem contra o sol, independentemente da cor, conferem substancial proteção. Os chapéus de abas largas, as mangas compridas e as calças compridas reduzem a exposição direta. Atualmente, os filtros solares são considerados fármacos de balcão, e os ingredientes da categoria 1 são reconhecidos pela Food and Drug Administration (FDA) como seguros e efetivos. Esses ingredientes são mencionados no **Quadro 75.5**. Os filtros solares são classificados pelo seu efeito fotoprotetor de acordo com seu fator de proteção solar (FPS), que é simplesmente uma proporção entre o tempo necessário para produzir eritema da queimadura solar com e sem a aplicação do filtro solar. O FPS dos filtros solares em sua maioria reflete principalmente a proteção de UVB, mas não a de UVA. A monografia estipula que os filtros solares devem ser classificados em uma escala que varia desde proteção mínima (FPS $\geq$ 2 e < 12), moderada (FPS $\geq$ 12 e < 30) até alta (FPS $\geq$ 30, representado como 30+).

QUADRO 75.5 COMPONENTES DOS FILTROS SOLARES MONOGRAFADOS NA CATEGORIA 1 DA FDA[a]

Ingredientes	Concentração máxima (%)
Ácido *p*-aminobenzoico (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinoxato	3
Dioxibenzona (benzofenona-8)	3
Ecamsule	15
Homossalato	15
Metila antranilato	5

Octocrileno	10
Octila metoxicinamato	7,5
Octila salicilato	5
Oxibenzona (benzofenona-3)	6
Padimato O (octila dimetil PABA)	8
Ácido sulfônico fenilbenzimidazol	4
Sulisobenzona (benzofenona-4)	10
Dióxido de titânio	25
Salicilato de trolamina	12
Óxido de zinco	25

[a] FDA, Food and Drug Administration.

Os filtros solares de espectro amplo possuem substâncias químicas absorventes de UVB e UVA, essa última incluindo avobenzona e ecamsule (ácido tereftalideno dicânfora sulfônico). Essas substâncias químicas absorvem RUV e transferem a energia absorvida para as células adjacentes. Em contrapartida, bloqueadores físicos de UV (óxido de zinco e dióxido de titânio) dissipam ou refletem a RUV.

Além da absorção da luz, um determinante fundamental do efeito fotoprotetor persistente dos filtros solares é a sua resistência à água. A monografia da FDA definiu critérios estritos de testagem para os filtros solares que anunciam essa característica.

Algum grau de fotoproteção pode ser alcançado limitando o tempo de exposição durante o dia. Como a grande parte da exposição ao sol de toda a vida de um indivíduo ocorre até os 18 anos de idade, é importante orientar os pais e as crianças pequenas acerca dos malefícios da luz solar. A simples eliminação da exposição ao meio-dia reduz substancialmente a exposição à UVR ao longo do dia.

FOTOTERAPIA E FOTOQUIMIOTERAPIA

A RUV pode ser empregada com fins terapêuticos. A administração de UVB individualmente ou associada a agentes aplicados topicamente pode induzir a remissões de muitas doenças dermatológicas, incluindo psoríase e dermatite atópica. Em particular, os tratamentos com UVB de faixa estreita (com bulbos fluorescentes que emitem radiação em aproximadamente 311 nm) aumentaram a eficiência comparados com a UVB de faixa larga no tratamento da psoríase.

A fotoquimioterapia em que psoralenos aplicados topicamente ou por via sistêmica são associados ao UVA (PUVA) também é eficaz no tratamento da psoríase assim como nos estágios iniciais do linfoma de células T cutâneo e no vitiligo. Os psoralenos são furocumarinas tricíclicas que, quando intercaladas no DNA e expostas à UVA, formam combinações com bases de pirimidina e finalmente estabelecem ligações cruzadas no DNA. Acredita-se que essas mudanças estruturais diminuam a síntese do DNA e se relacionem com a melhora que ocorre na psoríase. A razão pela qual a fotoquimioterapia com PUVA é eficaz no linfoma de células T cutâneo ainda não está clara, mas ela mostrou a indução de apoptose de populações de linfócitos T atípicos na pele. Consequentemente, o tratamento direto de linfócitos atípicos circulantes por fotoquimioterapia extracorpórea (fotofereses) tem sido usado na síndrome de Sézary bem como em outras doenças sistêmicas graves com linfócitos atípicos circulantes, como a doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Além dos seus efeitos sobre o DNA, a fotoquimioterapia com PUVA estimula o espessamento epidérmico e a síntese de melanina; essa última proporciona a base racional para o seu uso na doença que provoca despigmentação, o vitiligo. 8-Metoxipsoraleno VO e UVA parecem ser mais eficazes nesse aspecto, mas podem ser necessárias até cem sessões de tratamento durante 12-18 meses para que ocorra repigmentação satisfatória.

Não surpreende o fato de os principais efeitos colaterais da fototerapia com UVB prolongada e a fotoquimioterapia com PUVA simularem aqueles verificados em indivíduos com exposição crônica ao sol e que consistem no ressecamento da pele, ceratoses actínicas e maior risco de câncer de pele. Apesar de tais riscos, o índice terapêutico dessas modalidades continua a ser excelente. É importante escolher a abordagem fototerapêutica mais apropriada para uma doença dermatológica específica. Por exemplo, a UVB de faixa estreita foi relatada em vários estudos como tão efetiva quanto a fotoquimioterapia PUVA no tratamento da psoríase, mas tem um risco menor de desenvolvimento de câncer de pele que a PUVA.

76e

Atlas de manifestações cutâneas de doenças internas

Thomas J. Lawley, Calvin McCall, Robert A. Swerlick

No exercício da medicina, praticamente todo médico encontra pacientes com doenças de pele. Médicos de todas as especialidades enfrentam a tarefa diária de determinar a natureza e a implicação clínica de uma doença dermatológica. Nos pacientes com doenças cutâneas, o médico deve confrontar-se com a questão sobre se o processo cutâneo é restrito à pele, representando um incidente puramente dermatológico ou se é uma manifestação de uma doença interna relacionada com o estado clínico geral do paciente. A avaliação e o diagnóstico precisos das lesões cutâneas também são cruciais devido ao aumento acentuado tanto de melanomas como de cânceres de pele não associados ao melanoma. As condições dermatológicas podem ser classificadas e categorizadas de várias formas. Nesse atlas, um conjunto selecionado de erupções cutâneas inflamatórias e condições neoplásicas são agrupados da seguinte maneira: (1) doenças e lesões cutâneas comuns; (2) cânceres de pele não associados ao melanoma; (3) melanoma e lesões pigmentadas benignas; (4) doenças infecciosas e a pele; (5) doença cutânea imunologicamente mediada e (6) manifestações cutâneas de doença interna.

DOENÇAS E LESÕES CUTÂNEAS COMUNS

(Figs. 76e.1 a 76e.19.) Embora a maioria dessas doenças cutâneas inflamatórias comuns, neoplasias benignas e lesões reativas geralmente se apresentem como um processo dermatológico predominante, associações sistêmicas subjacentes podem ser encontradas em algumas situações clínicas. A dermatite atópica frequentemente está presente em pacientes com uma diátese atópica, como asma ou rinossinusite. A psoríase varia desde placas limitadas nos cotovelos e joelhos até o envolvimento eritrodérmico e pustuloso grave e artrite psoriásica associada. Alguns pacientes com alopecia areata podem ter uma anormalidade tireóidea subjacente que exija investigação. Finalmente, mesmo a acne vulgar, uma das dermatoses inflamatórias mais comuns, pode estar associada a um processo sistêmico, como a síndrome do ovário policístico.

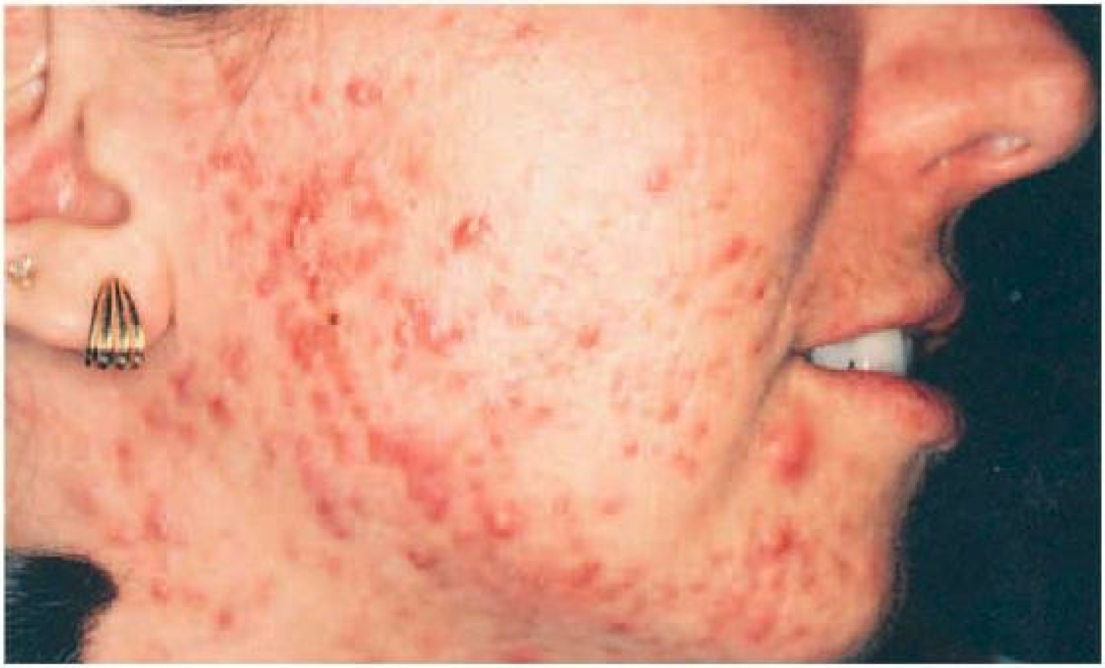

FIGURA 76e.1 Acne vulgar com comedões, pápulas e pústulas inflamatórias. *(Cortesia de Kalman Watsky, MD; com autorização.)*

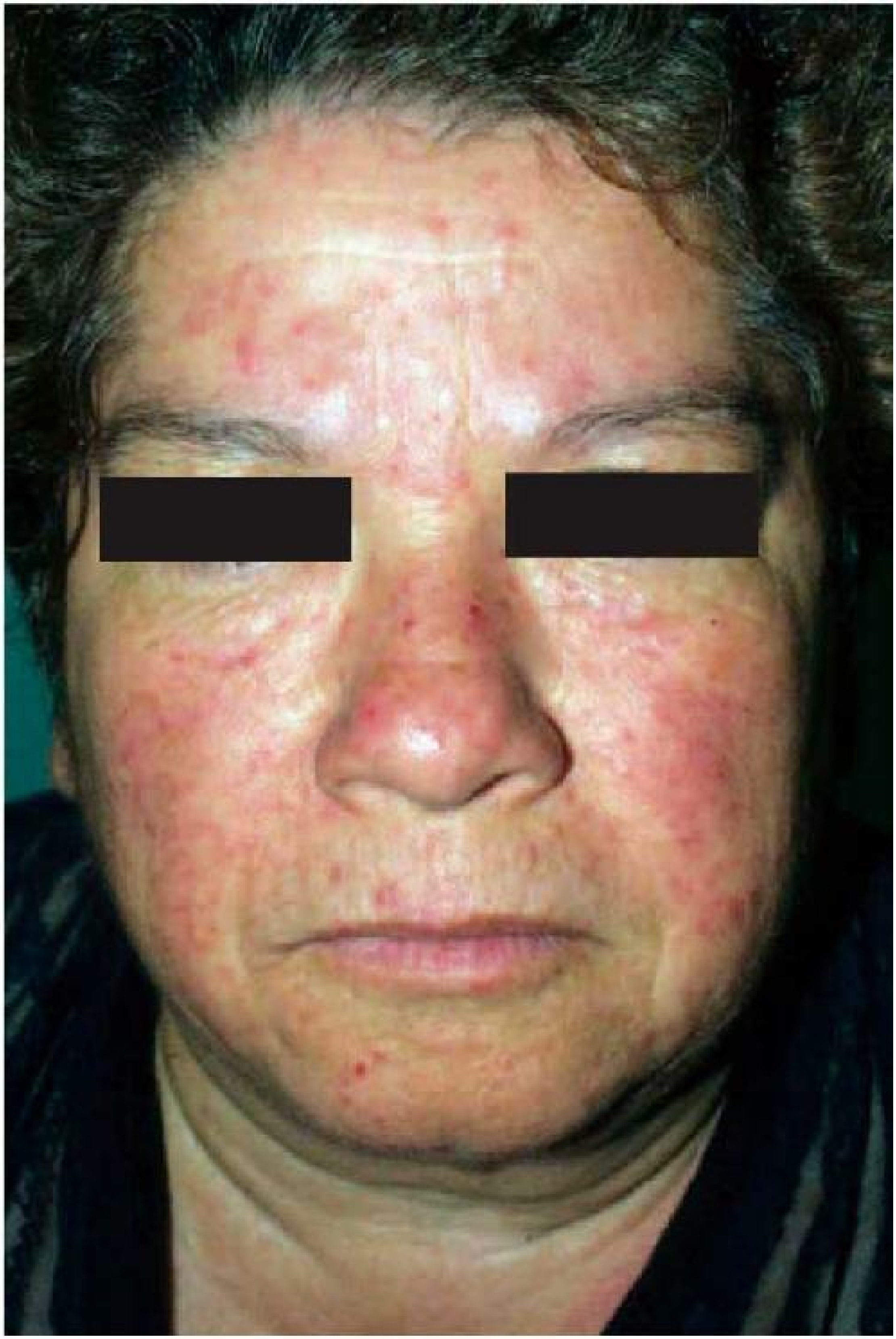

FIGURA 76e.2 Acne rosácea com eritema facial proeminente, telangiectasias, pápulas disseminadas e pequenas pústulas. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

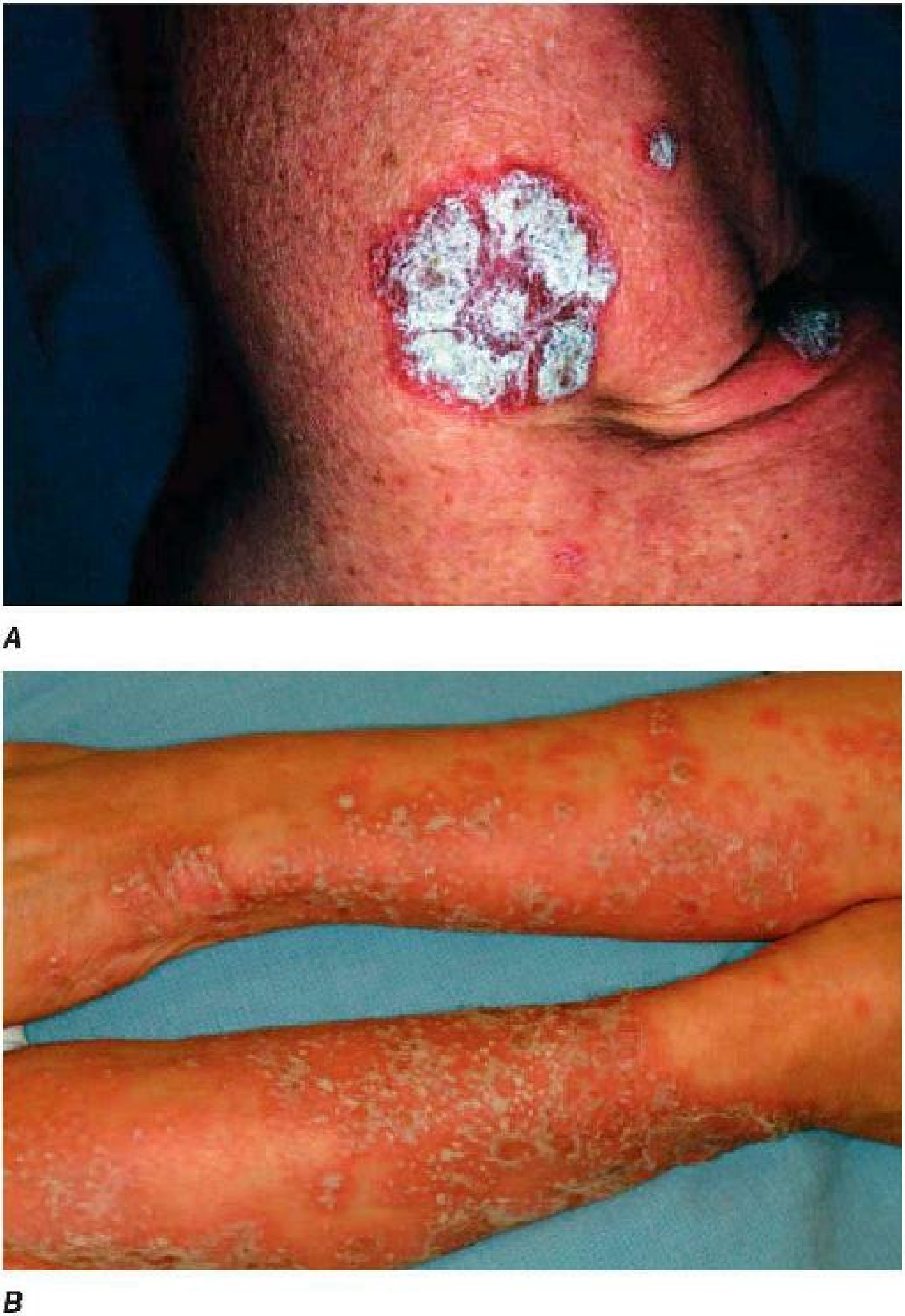

FIGURA 76e.3 Psoríase. ***A.*** A psoríase típica é caracterizada por placas eritematosas pequenas e grandes com escamas prateadas aderentes. ***B.*** As variantes inflamatórias agudas da psoríase podem apresentar-se com pústulas superficiais disseminadas.

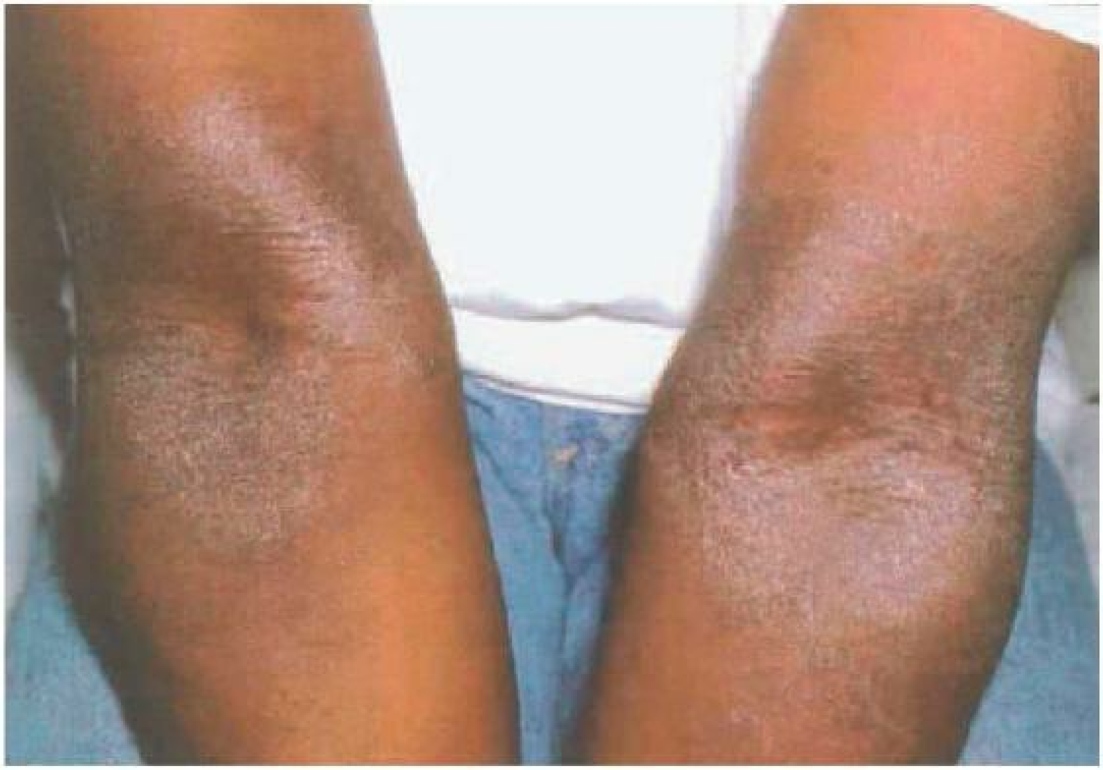

FIGURA 76e.4 **Dermatite atópica** com hiperpigmentação, liquenificação e descamação nas fossas antecubitais. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

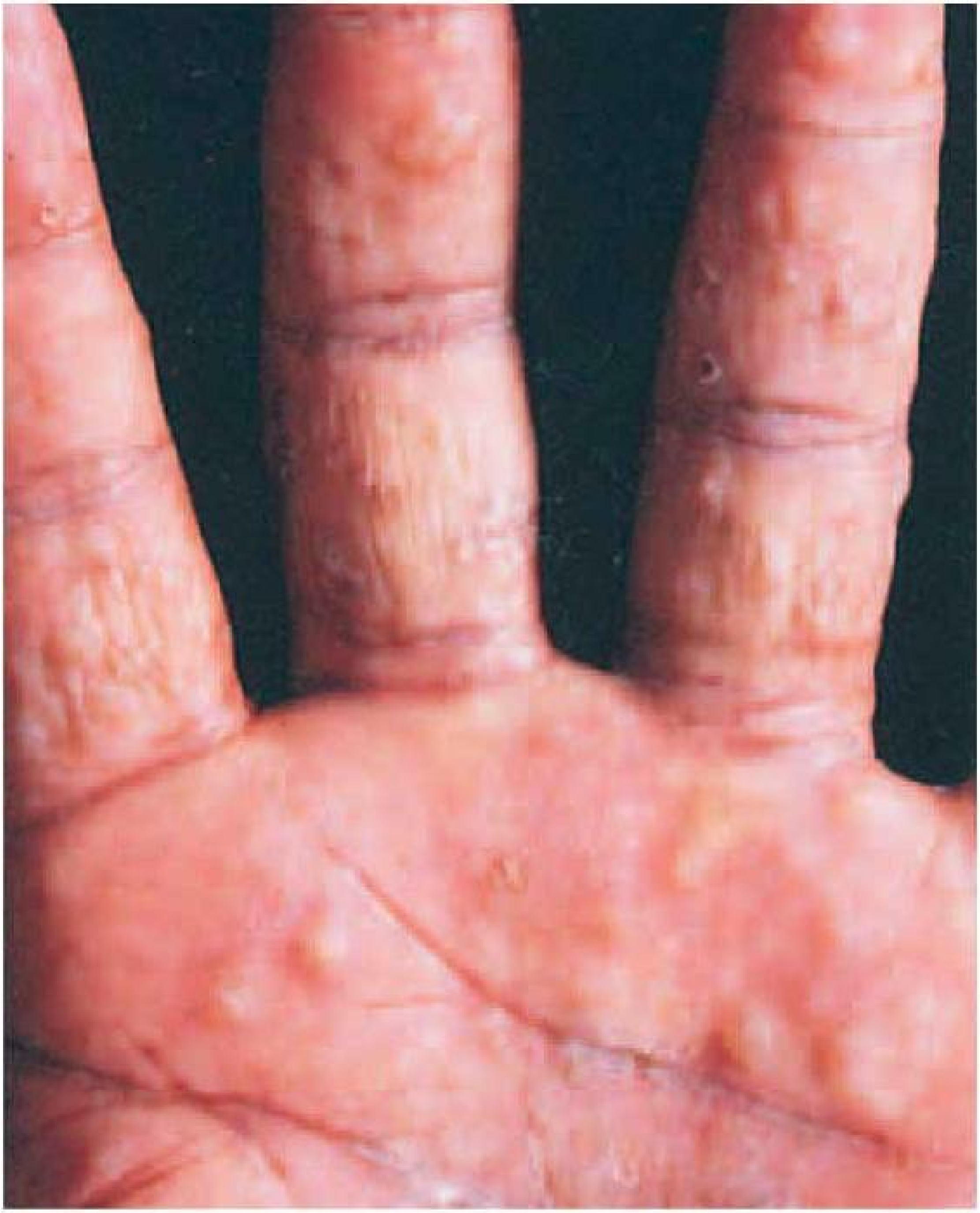

FIGURA 76e.5 **O eczema disidrótico,** caracterizado por vesículas profundas e descamação nas palmas e na face lateral dos dedos, está frequentemente associado à diátese atópica.

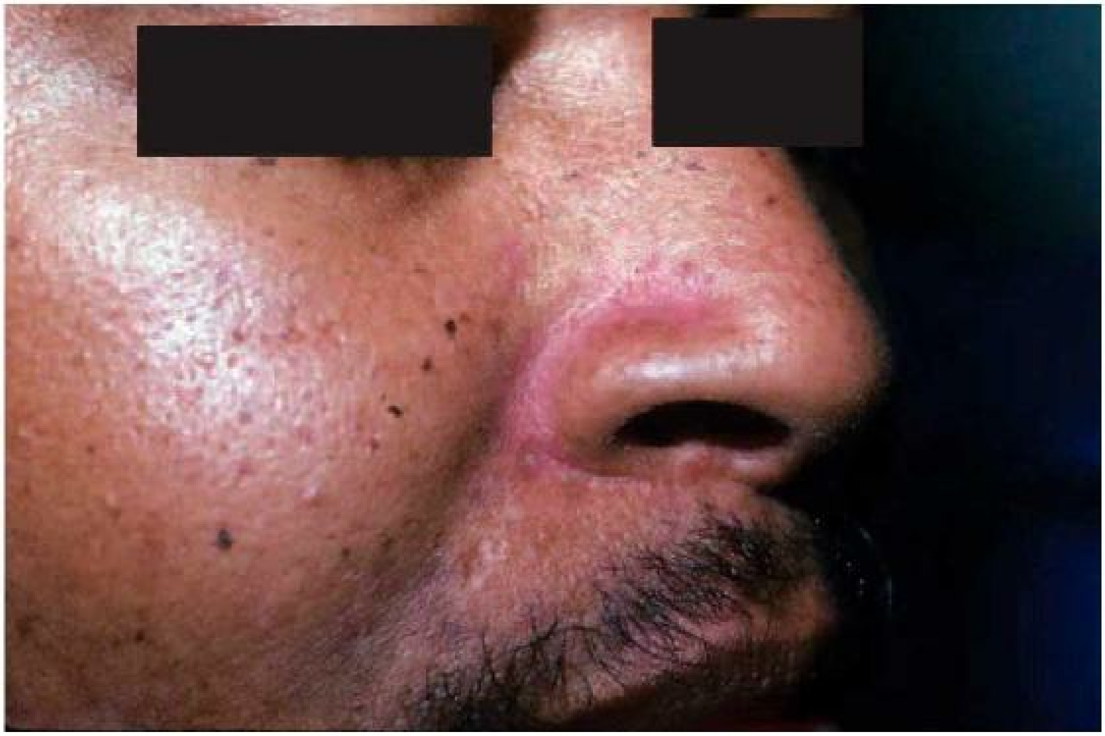

FIGURA 76e.6 Dermatite seborreica, com eritema e descamação no sulco nasolabial. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

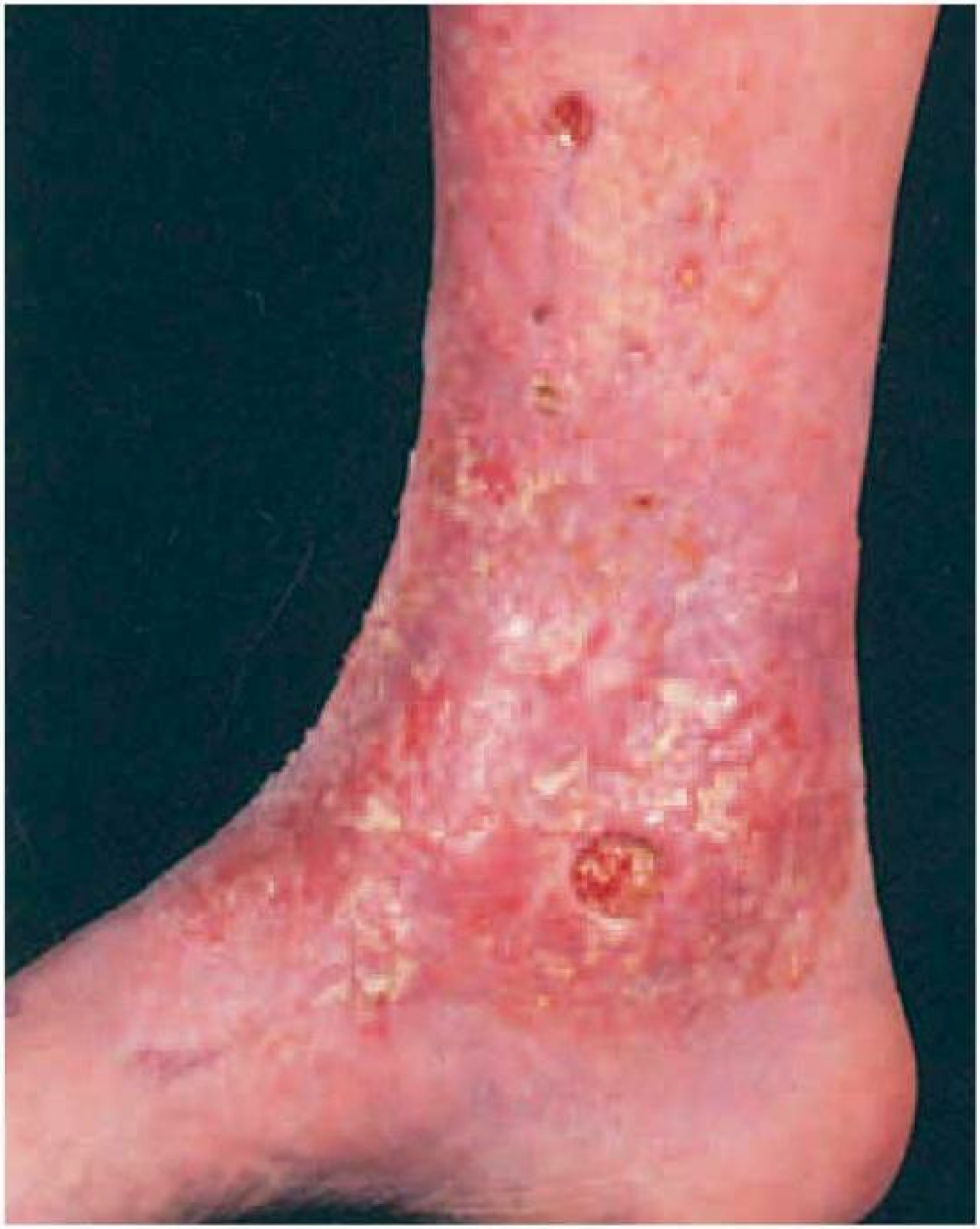

FIGURA 76e.7 Dermatite de estase mostrando placas eritematosas, descamativas e exsudativas na região inferior da perna. Várias úlceras de estase também são observadas neste paciente.

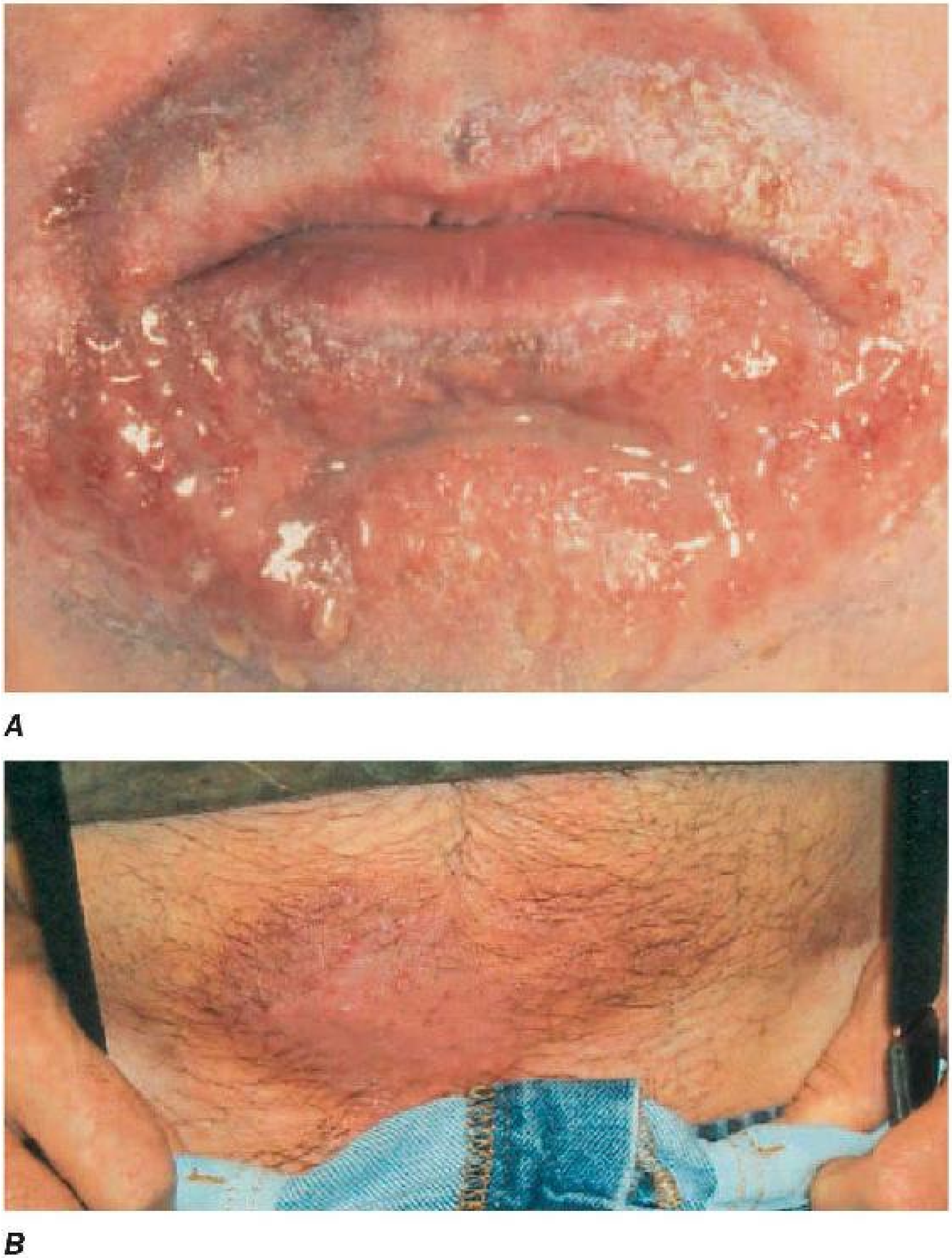

FIGURA 76e.8 Dermatite de contato alérgica. ***A.*** Fase aguda, com placas bem demarcadas, exsudativas e eczematosas em distribuição perioral. ***B.*** Dermatite de contato alérgica ao níquel, fase crônica, demonstrando placa eritematosa, liquenificada e exsudativa na pele cronicamente exposta a uma fivela de metal. (*B: Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.*)

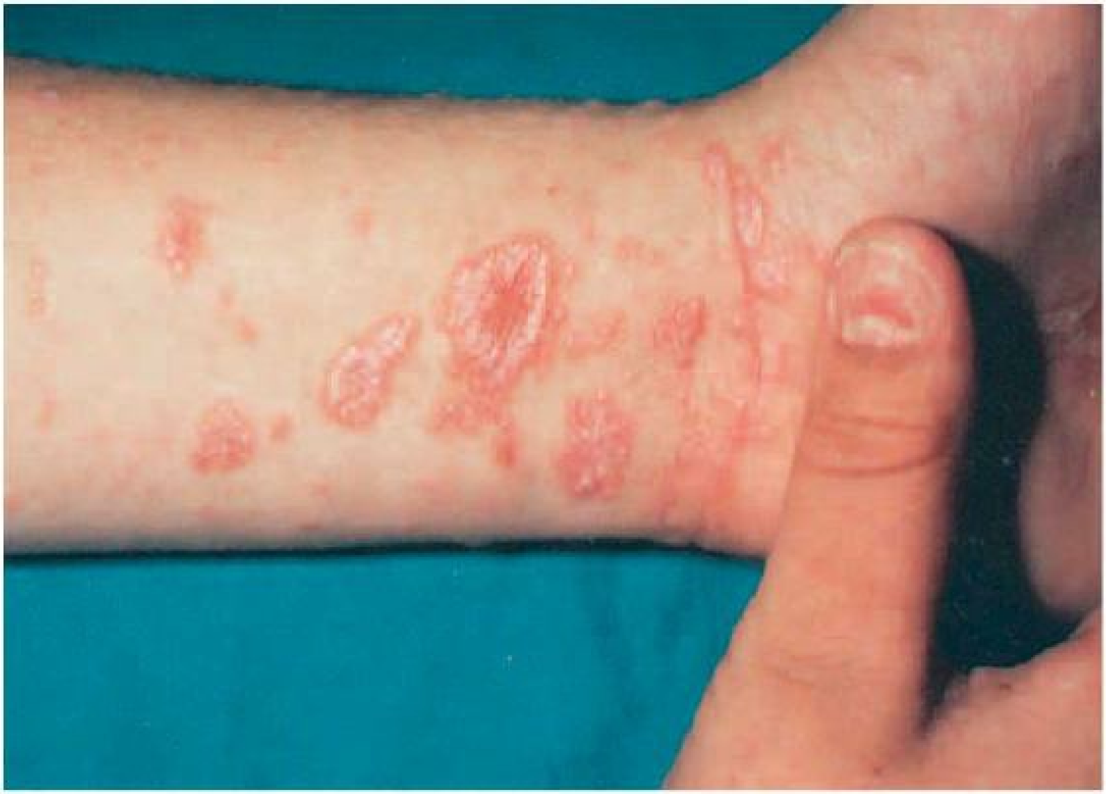

FIGURA 76e.9 Líquen plano mostrando múltiplas pápulas e placas violáceas achatadas. A distrofia ungueal, como a observada na unha do polegar deste paciente, também pode fazer parte do quadro clínico do líquen plano. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

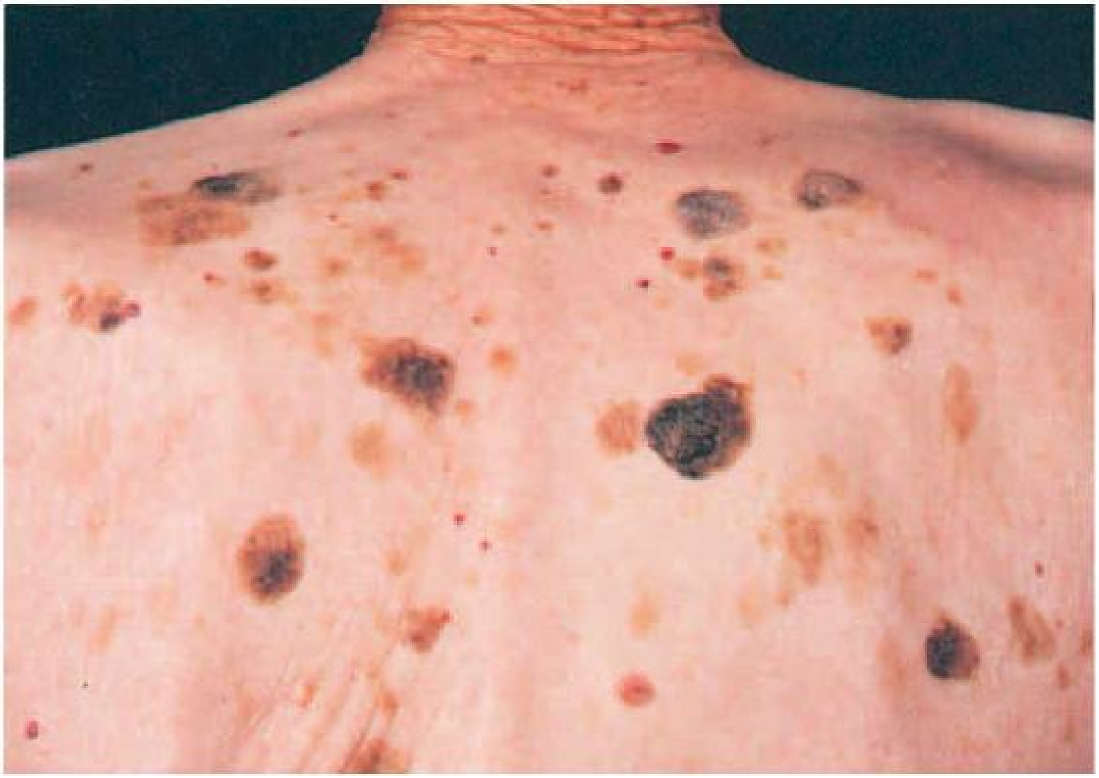

FIGURA 76e.10 Ceratoses seborreicas são observadas como pápulas e placas

verrucosas, cerosas, “grudadas”, com as cores variando do alaranjado ao preto.

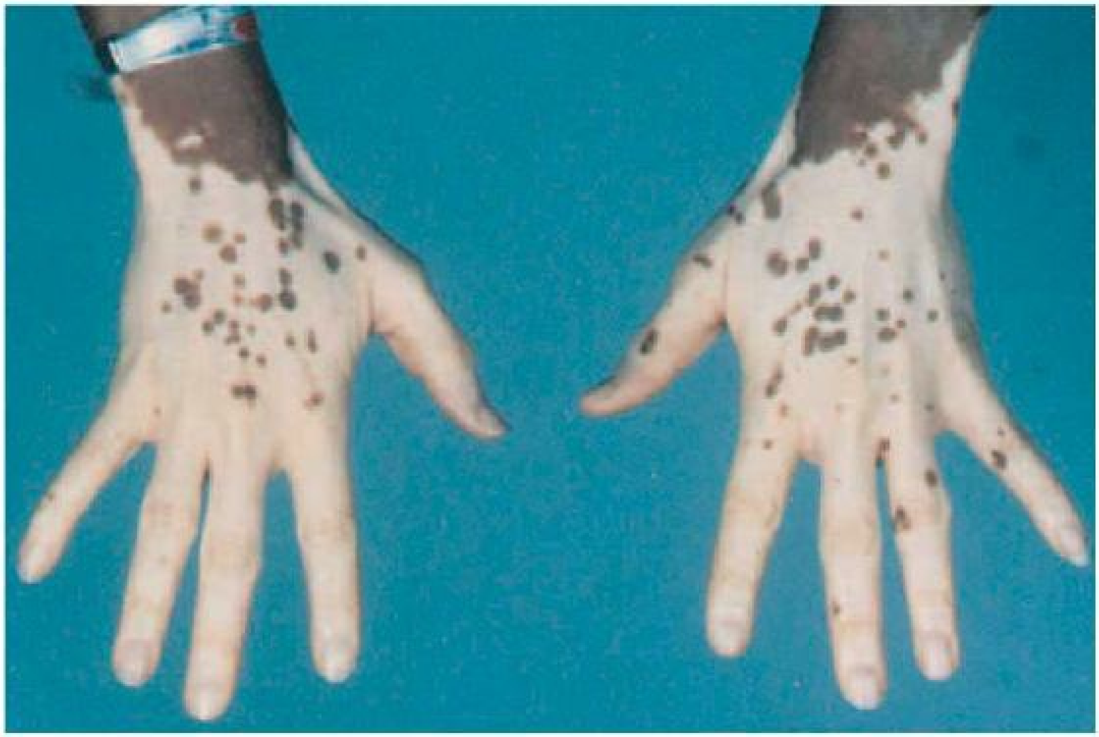

FIGURA 76e.11 Vitiligo em uma distribuição acral típica, demonstrando despigmentação cutânea bastante evidente, como resultado da perda de melanócitos.

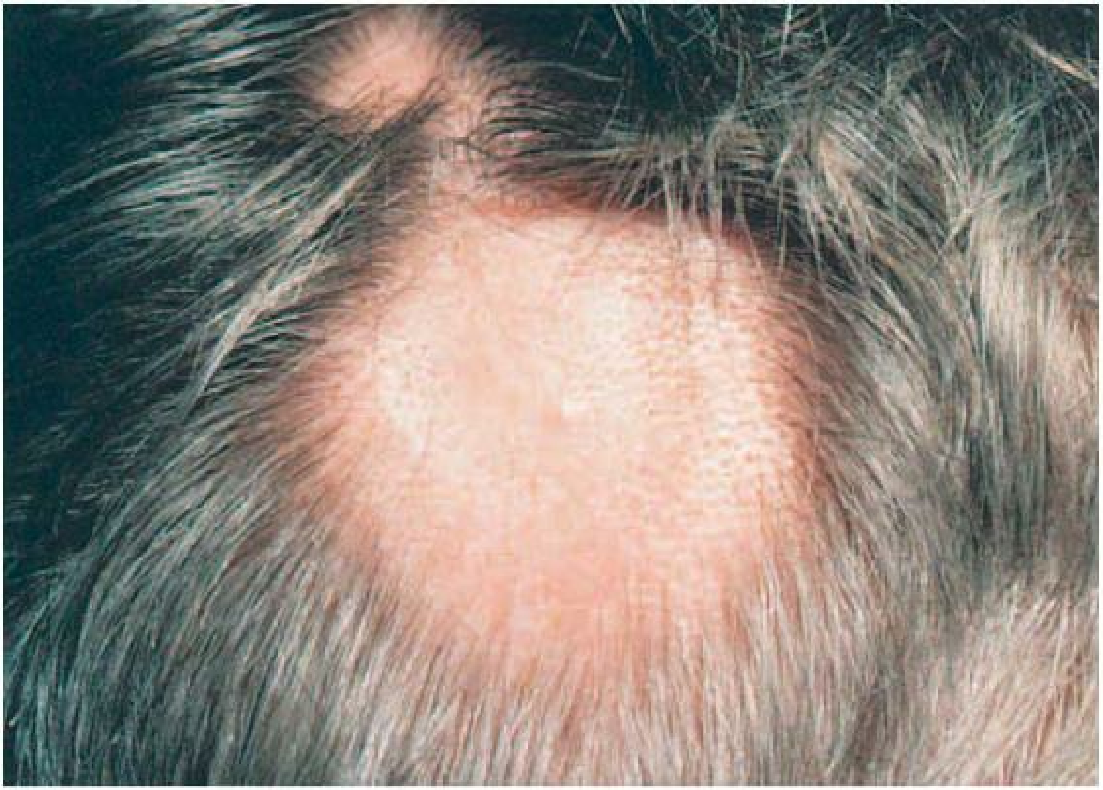

FIGURA 76e.12 Alopecia areata caracterizada por uma placa circular bem demarcada do couro cabeludo completamente sem cabelos. A preservação dos orifícios

foliculares indica alopecia não cicatricial. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

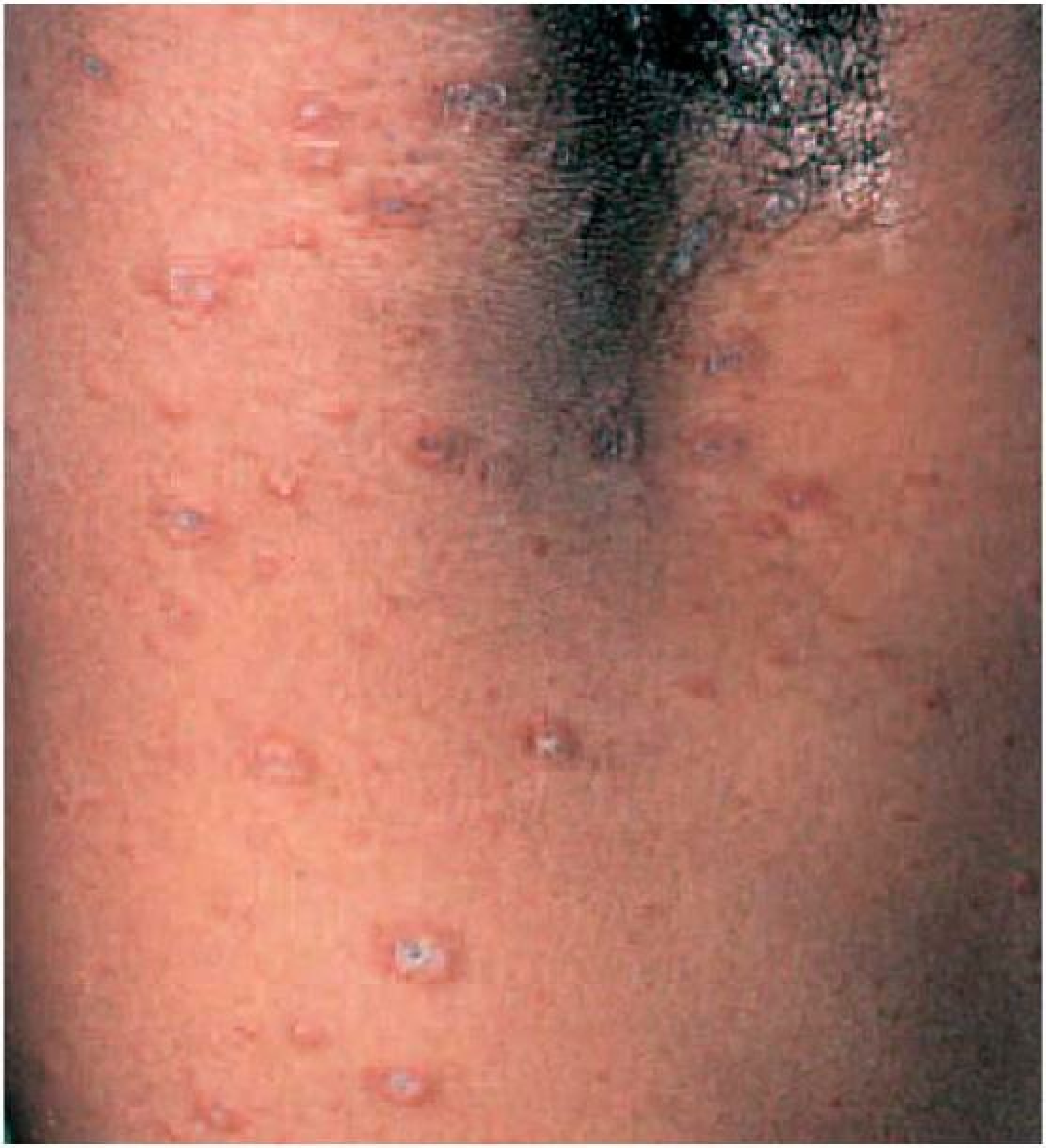

FIGURA 76e.13 **Pitiríase rósea.** Múltiplas manchas eritematosas redondas ou ovais com fina descamação central estão distribuídas ao longo das linhas de tensão da pele no tronco.

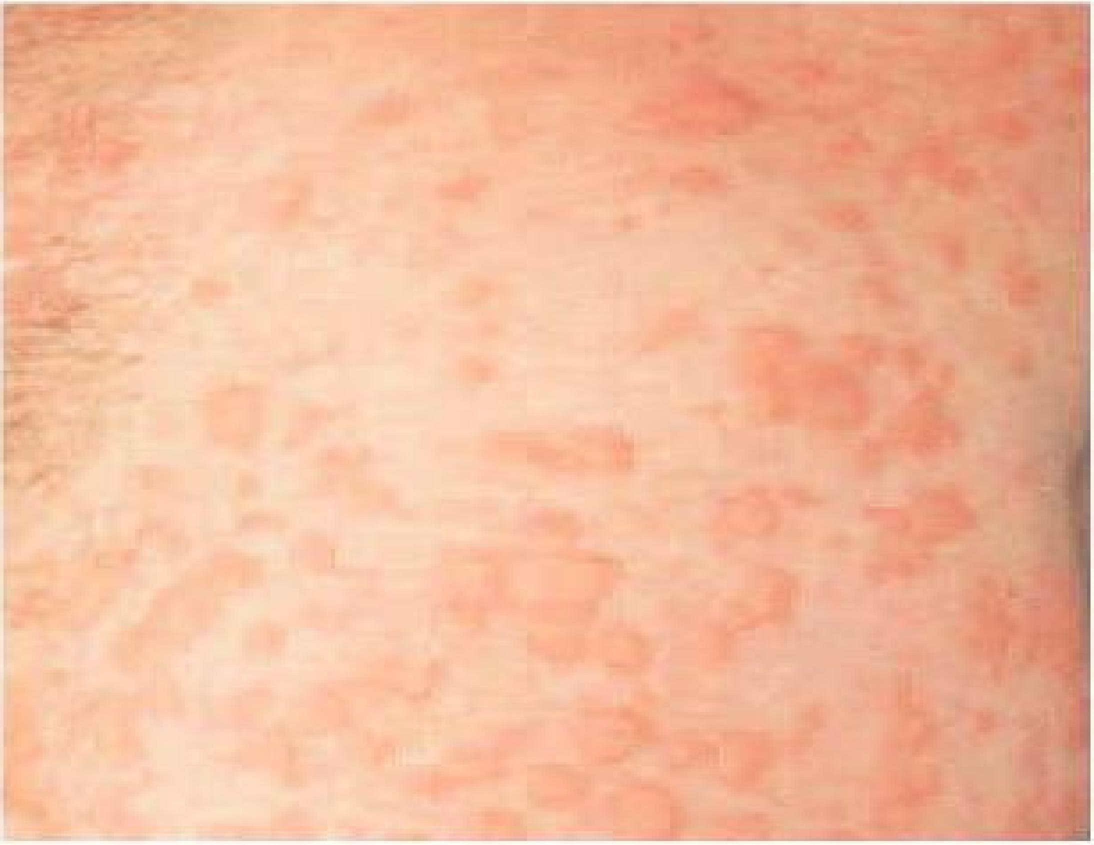

A

B

FIGURA 76e.14 ***A.*** Urticária mostrando pápulas e placas eritematosas, edematosas, dispersas e confluentes típicas. ***B.*** Dermatografismo. Eritema e lesões urticadas que se desenvolveram após golpe firme na pele. *(B: Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

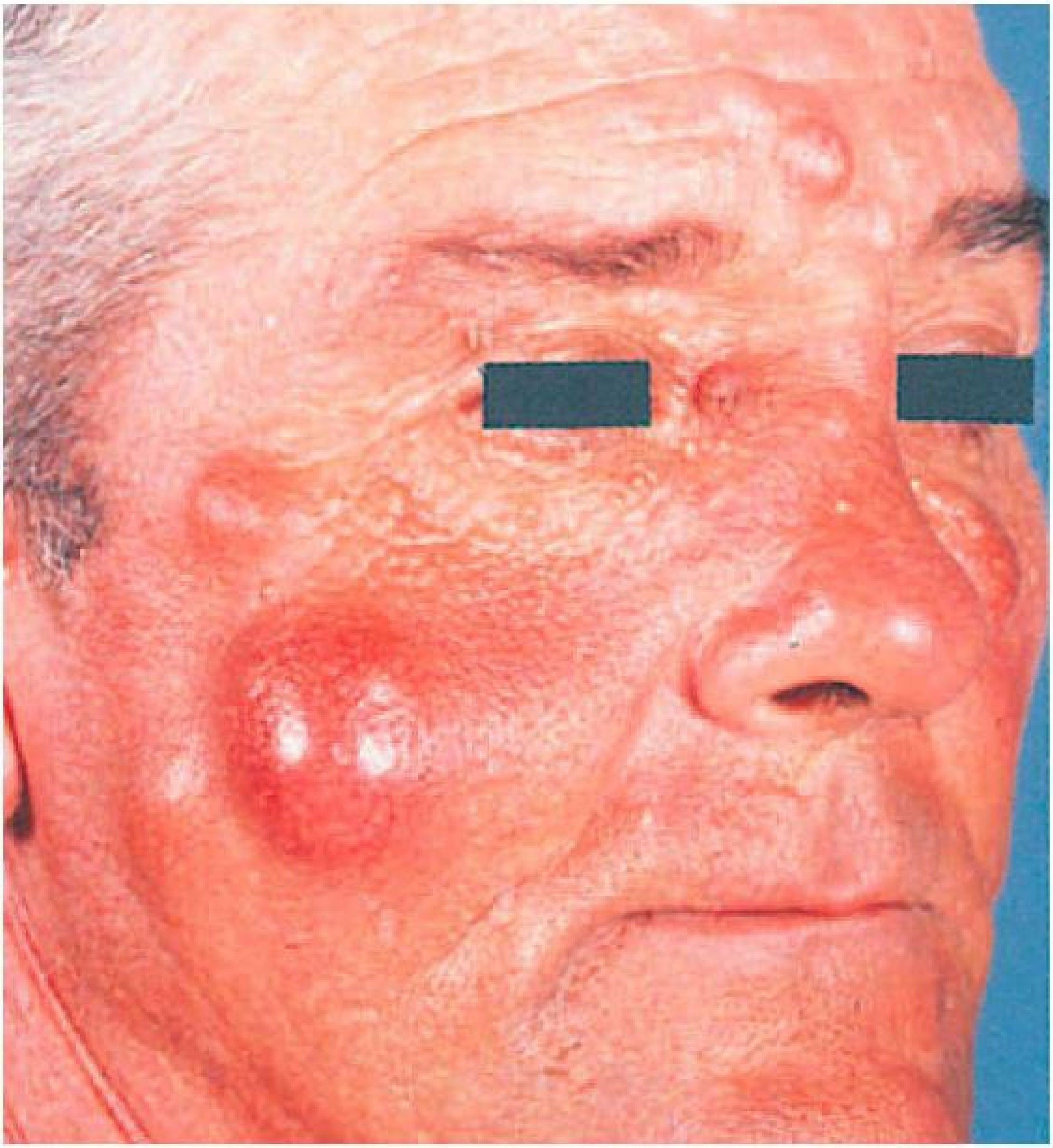

FIGURA 76e.15 **Cistos epidermoides.** Vários nódulos císticos firmes, inflamados e não inflamados, são observados neste paciente. Frequentemente, observa-se um ponto folicular aberto na superfície epidérmica sobrejacente.

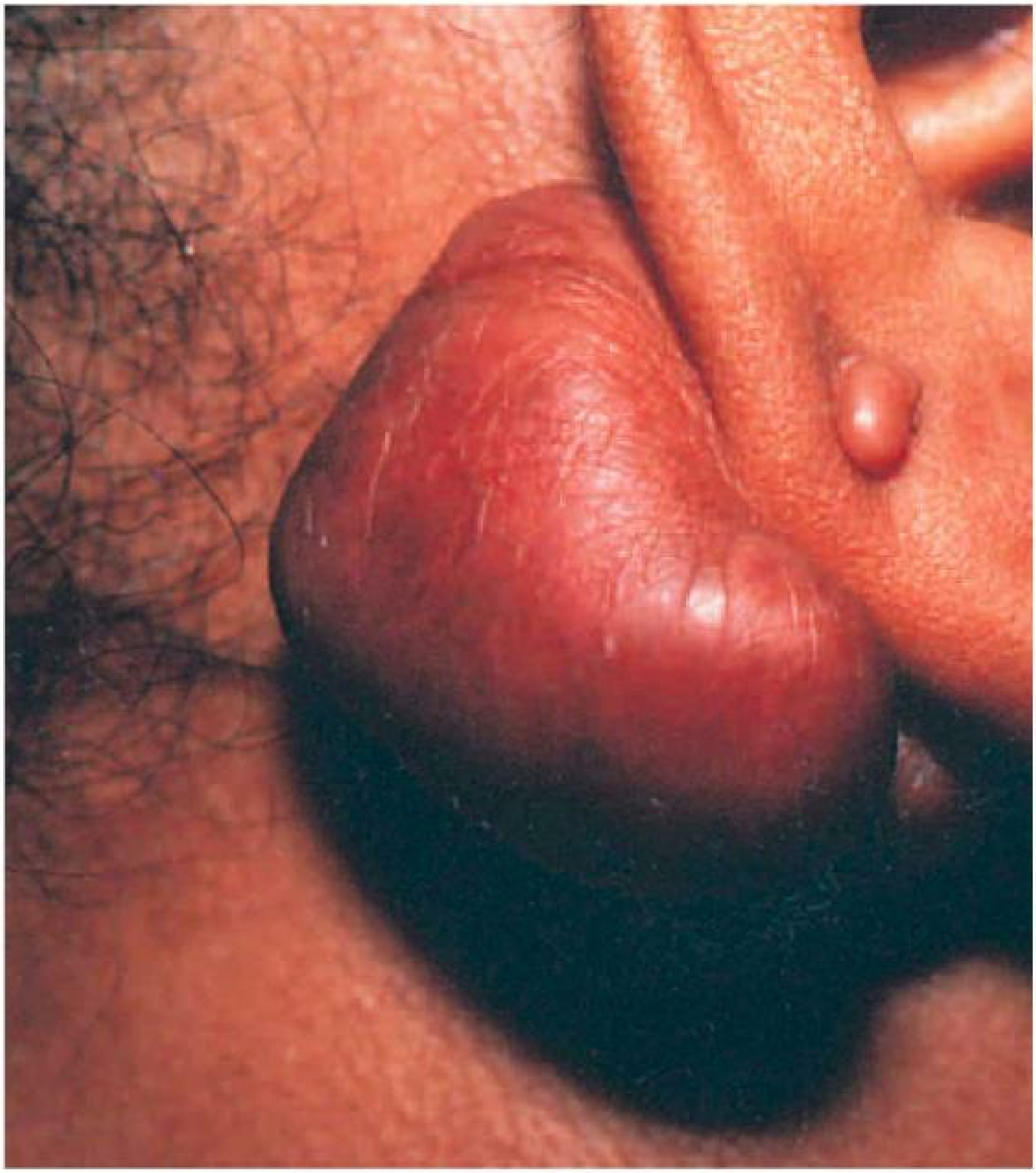

FIGURA 76e.16 **Queloide** resultante da colocação de brincos, com nódulos de tecido cicatricial exofíticos firmes variando de cor da pele até eritematosos.

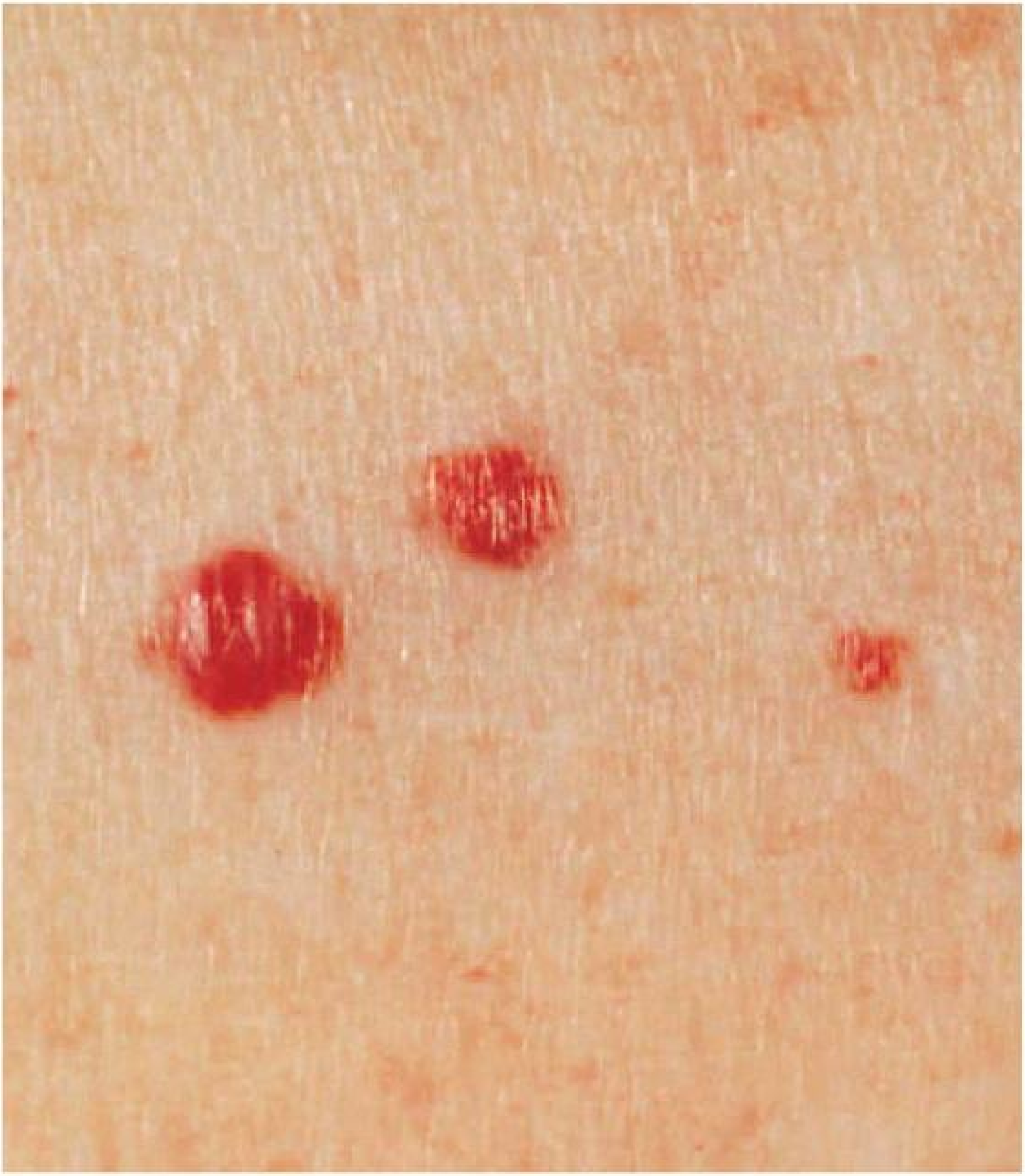

FIGURA 76e.17 **Hemangiomas tipo cereja** – múltiplas pápulas eritematosas ou de cor púrpura escura, geralmente localizadas no tronco – são muito comuns e surgem em adultos de meia-idade ou idosos.

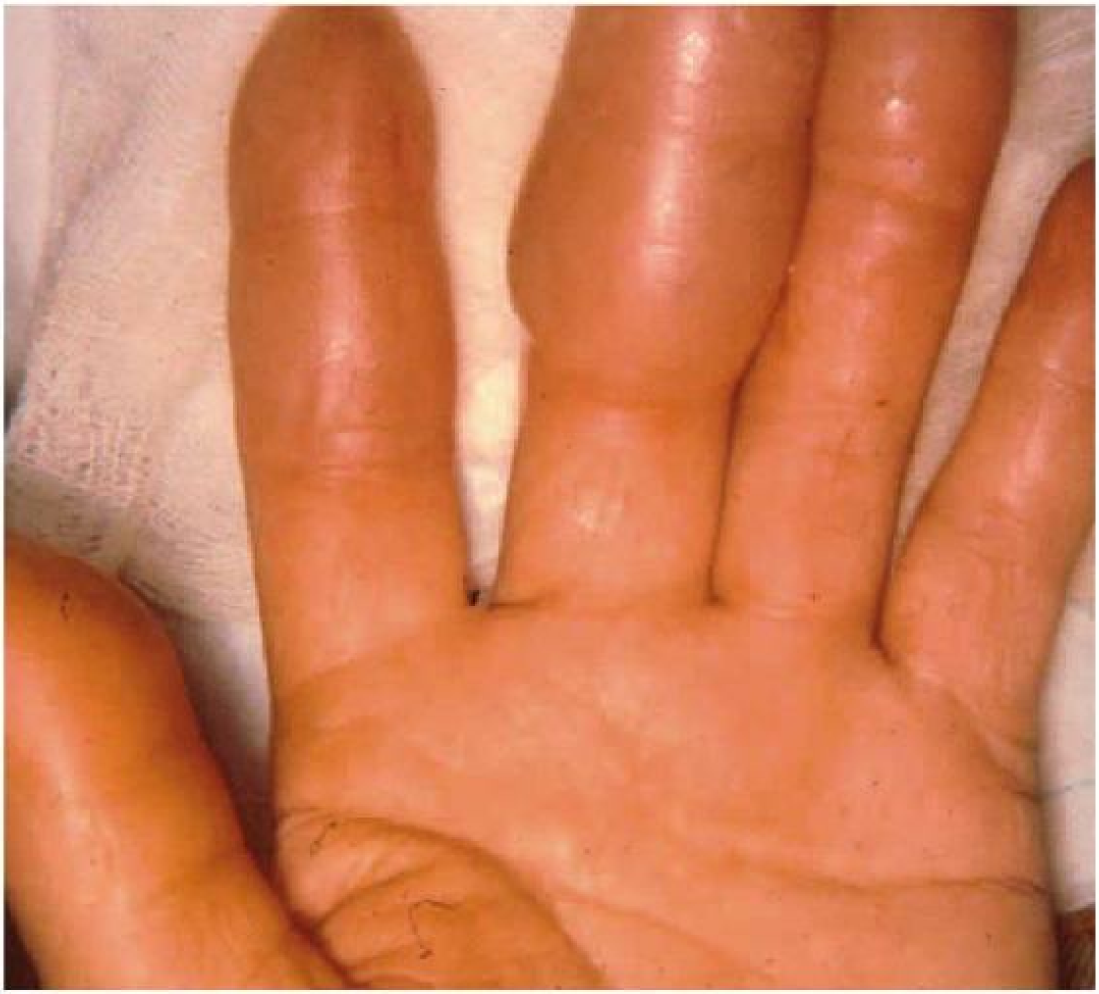

FIGURA 76e.18 Geladura da mão com vesiculação, circundada por edema e eritema. *(Cortesia de Daniel F. Danzl, MD; com autorização.)*

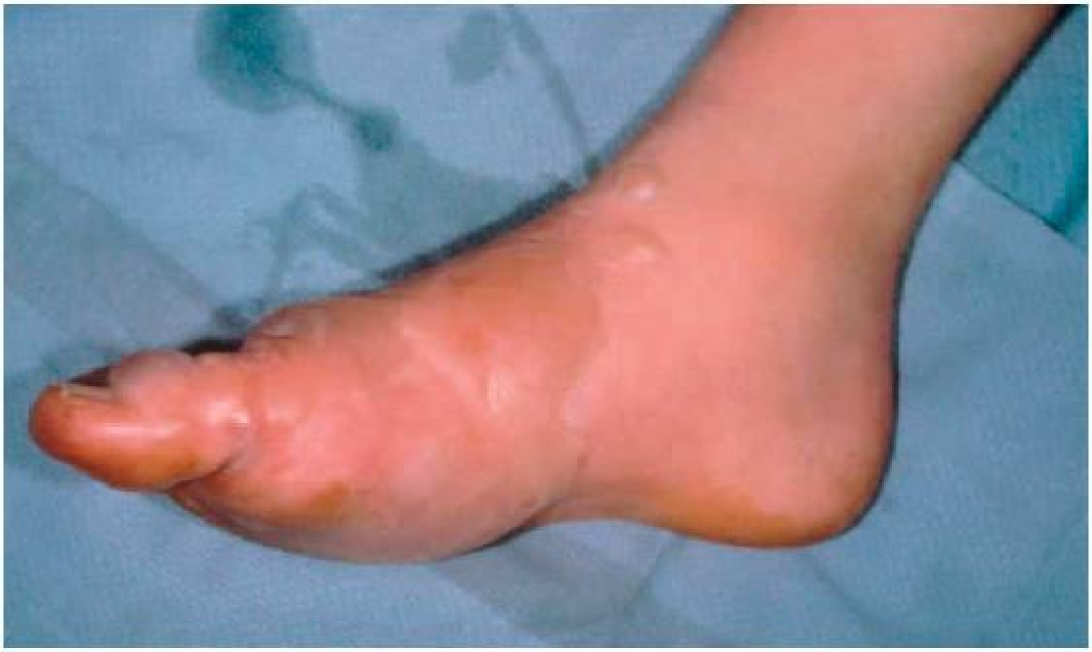

FIGURA 76e.19 Geladura do pé com vesiculação, circundada por edema e eritema.

(Cortesia de Daniel F. Danzl, MD; com autorização.)

CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA

(Figs. 76e.20 a 76e.27.) Em populações étnicas de pele clara, as taxas de câncer de pele não melanoma estão aumentando a uma velocidade alarmante. O carcinoma basocelular é o câncer mais comum nos humanos e está fortemente ligado à radiação ultravioleta. O carcinoma espinocelular, incluindo o ceratoacantoma, é o segundo câncer de pele mais comum na maioria dos grupos étnicos e também está mais comumente ligado à radiação ultravioleta. As neoplasias malignas cutâneas menos comuns incluem o linfoma cutâneo de células T (micose fungoide) e carcinomas e linfomas metastáticos para a pele.

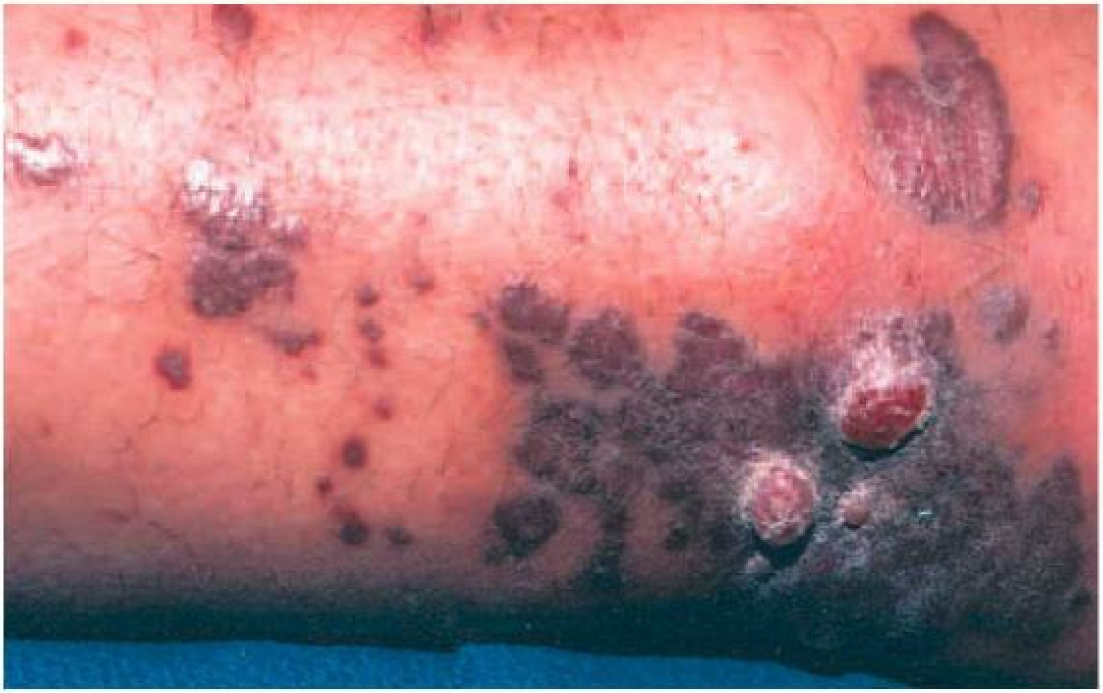

FIGURA 76e.20 **Sarcoma de Kaposi** em paciente com Aids. São mostrados os estágios de lesão plana pequena, placa e tumor.

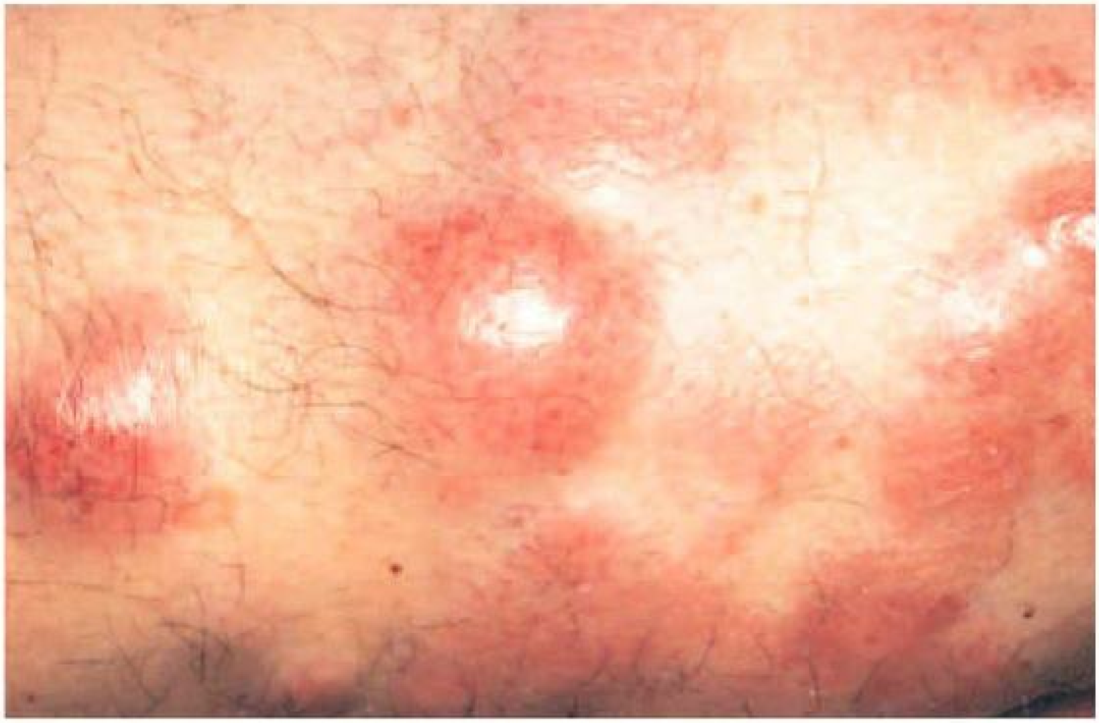

FIGURA 76e.21 Linfoma não Hodgkin envolve a pele com nódulos violáceos típicos "cor de ameixa". *(Cortesia de Jean Bolognia, MD; com autorização.)*

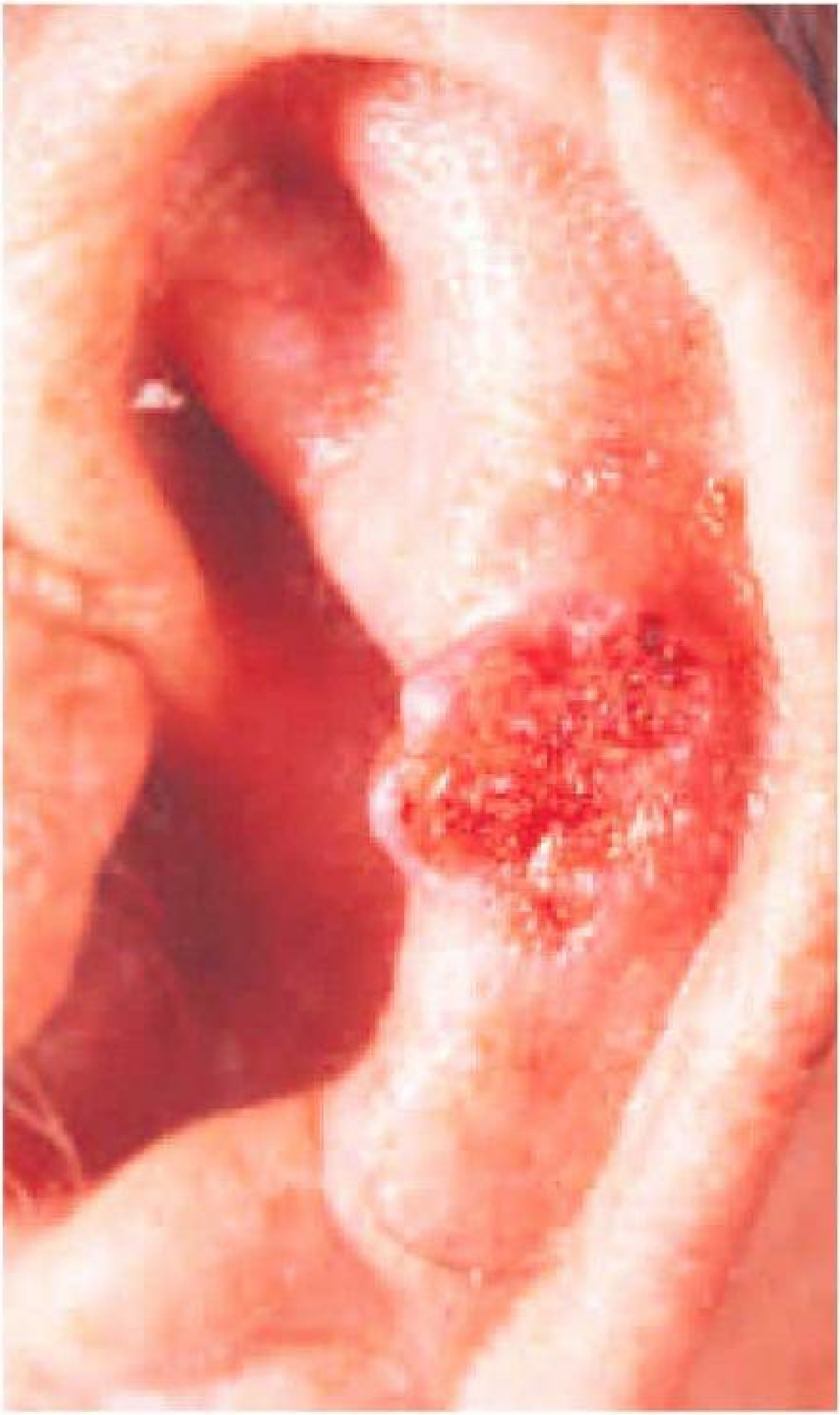

FIGURA 76e.22 **Carcinoma basocelular** mostrando ulceração central e borda de tumor telangiectásica, cilíndrica, perolada.

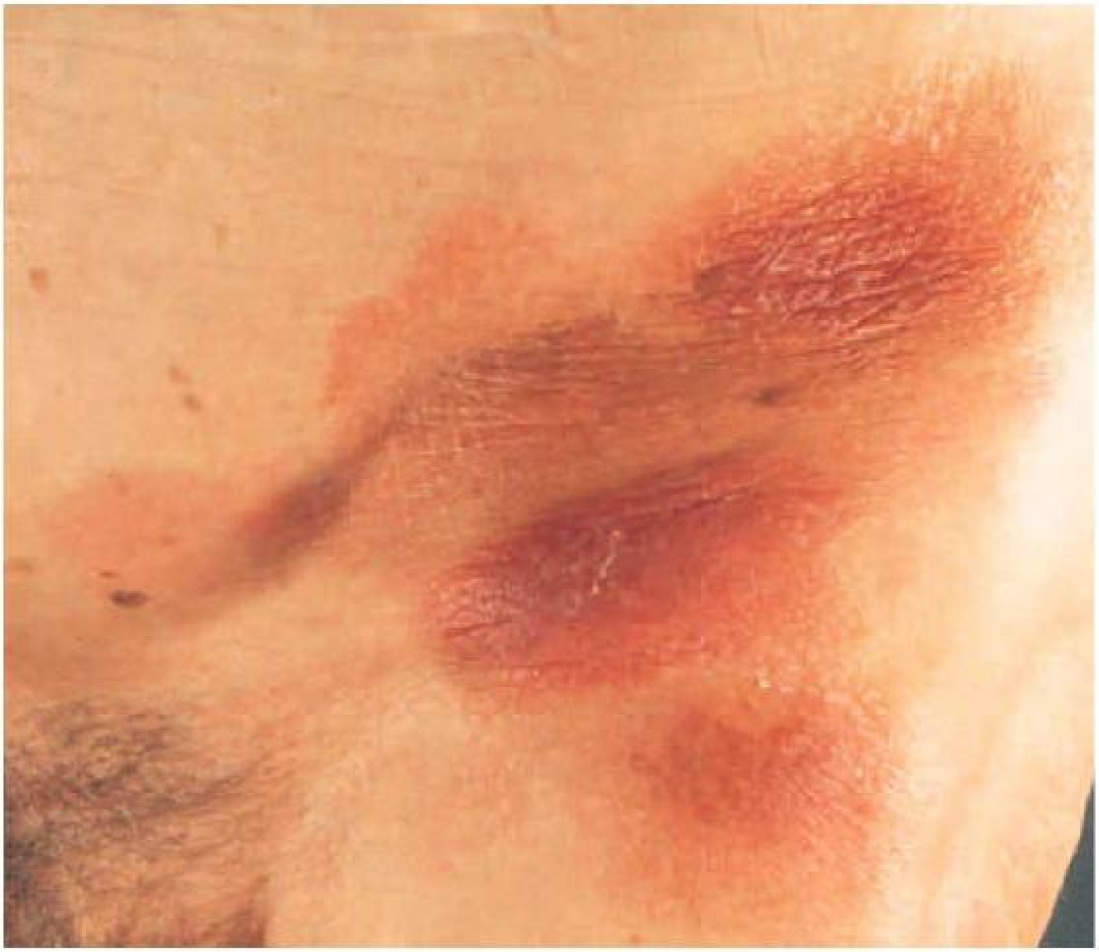

FIGURA 76e.23 **A micose fungoide** é um linfoma cutâneo de células T. Lesões em estágio de placas são vistas neste paciente.

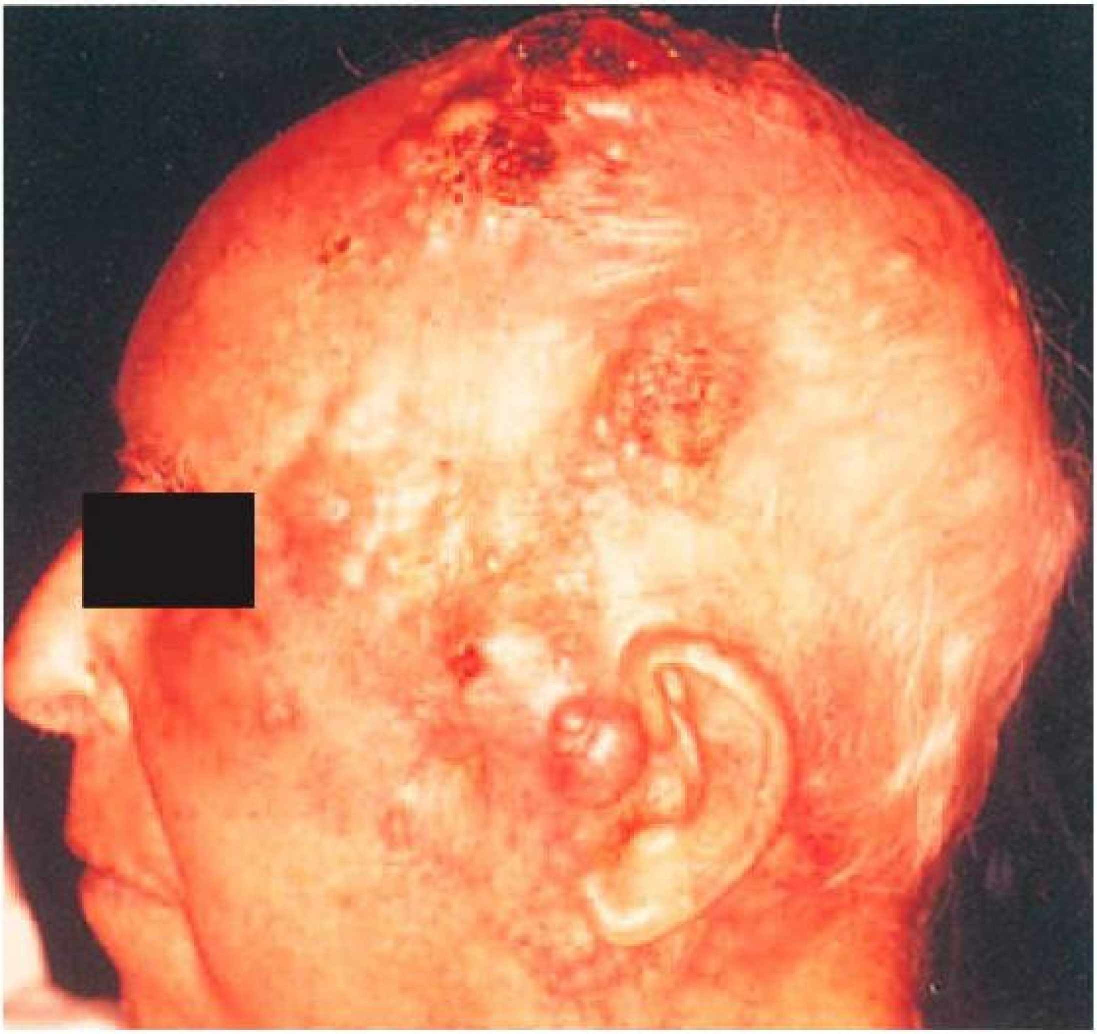

FIGURA 76e.24 O carcinoma metastático para a pele é caracterizado por nódulos dérmicos inflamatórios, frequentemente ulcerados.

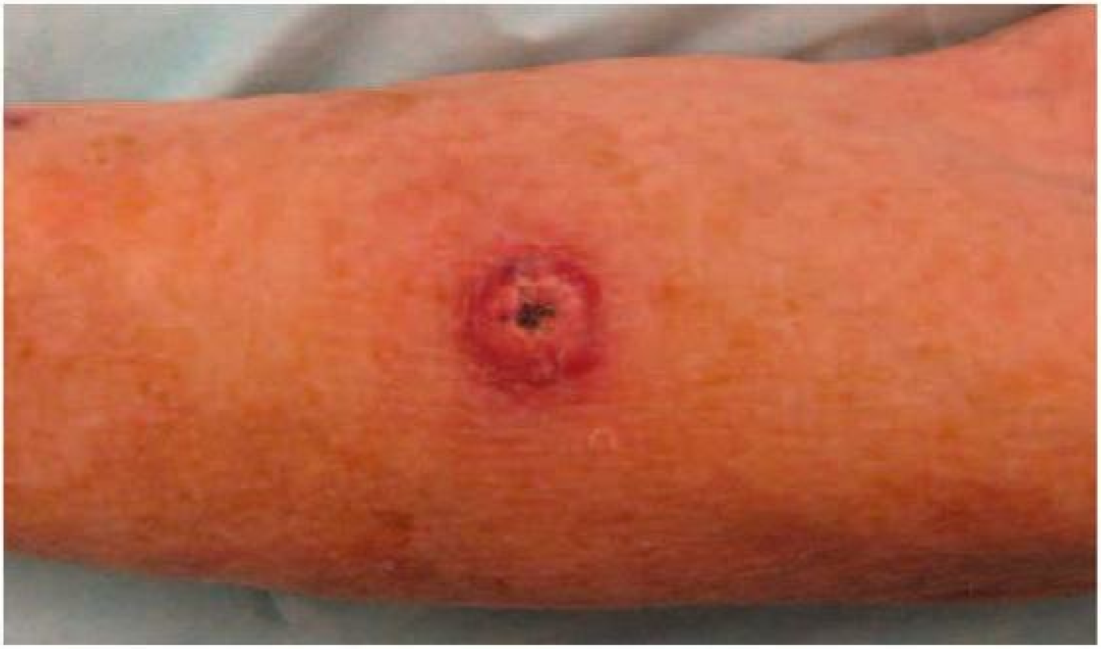

FIGURA 76e.25 Ceratoacantoma é um carcinoma espinocelular com baixo grau de malignidade que se apresenta como um nódulo exofítico com fragmentos ceratinosos centrais.

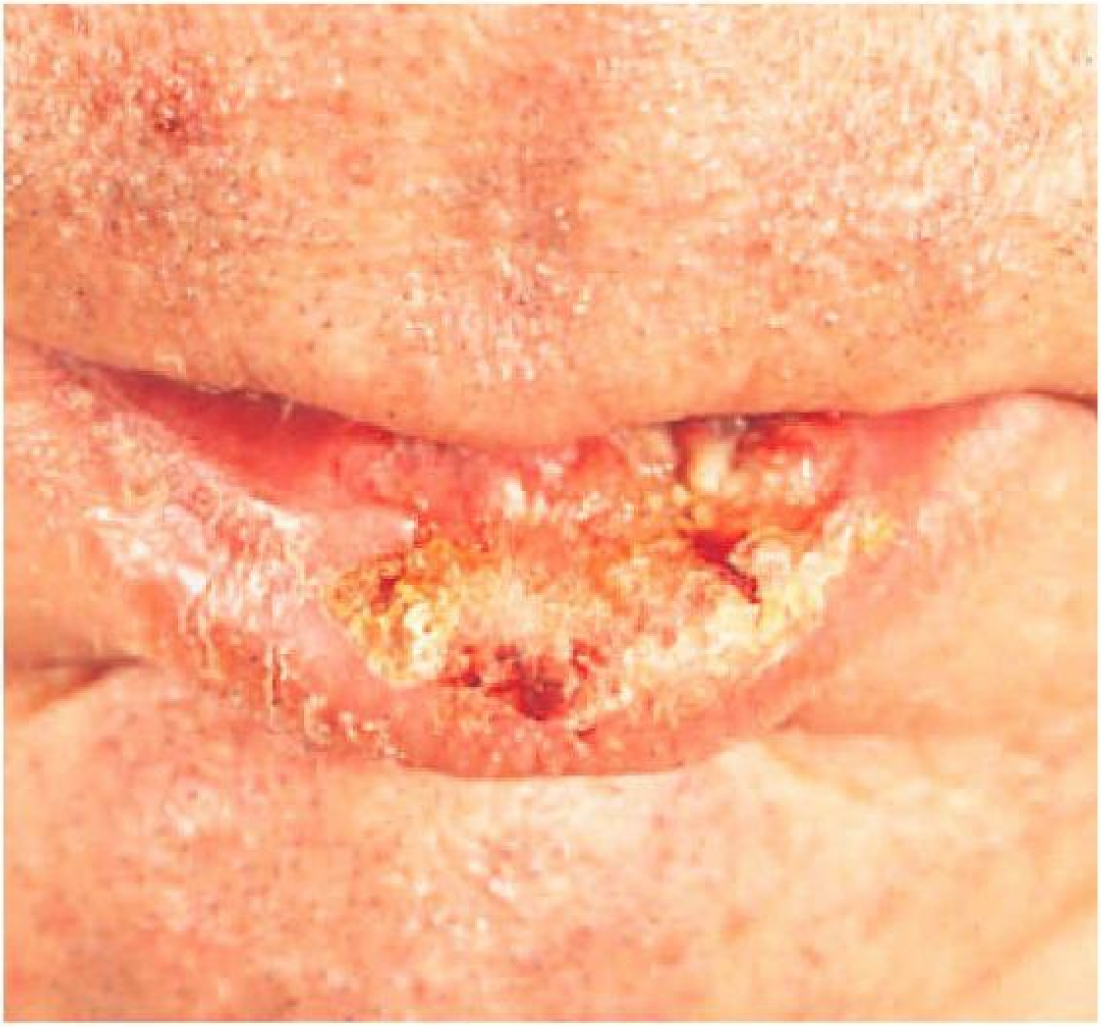

FIGURA 76e.26 O carcinoma espinocelular é visto aqui como uma placa hiperceratótica crostosa e com alguma erosão no lábio inferior. A pele da cabeça, pescoço, mãos e braços exposta ao sol constitui outra localização típica de acometimento.

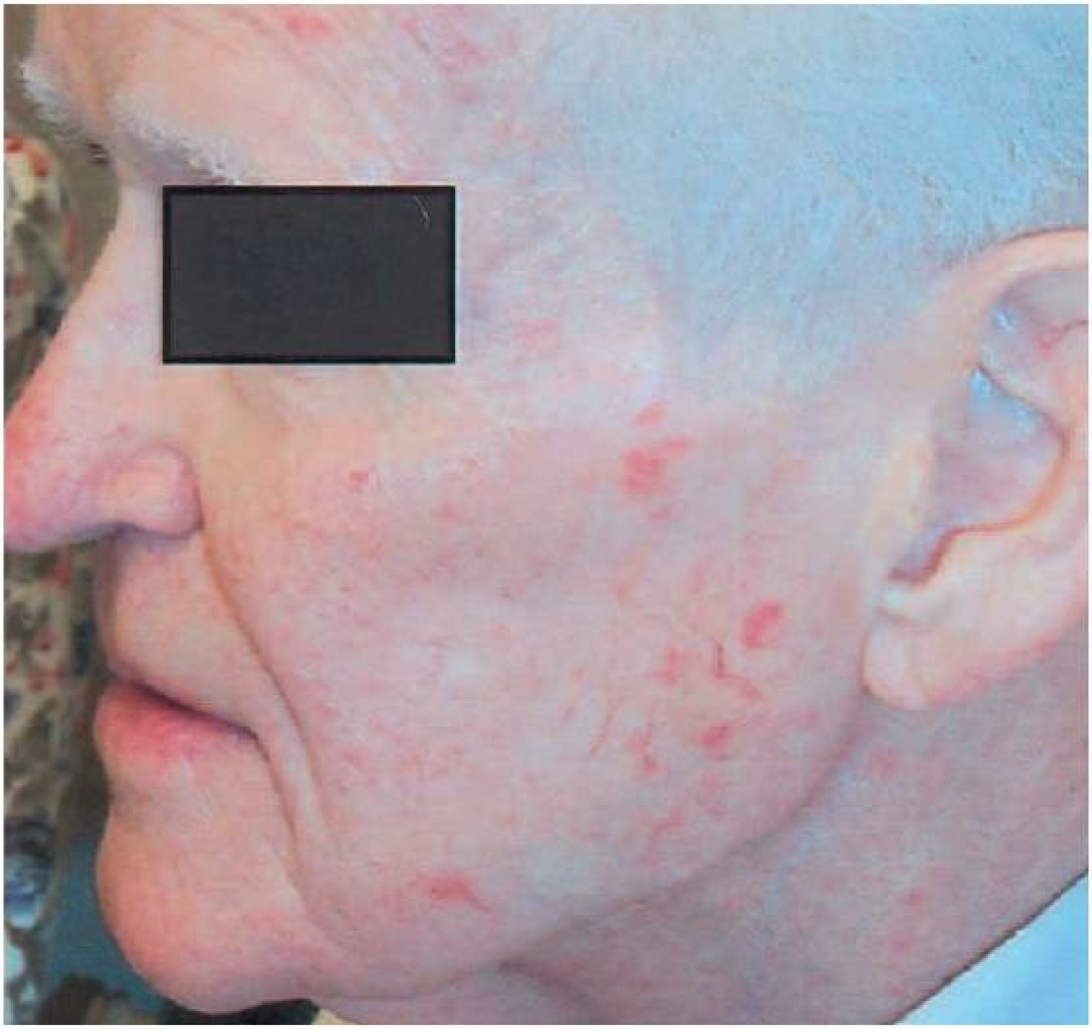

FIGURA 76e.27 **Ceratoses actínicas** consistem em pápulas e placas eritematosas hiperceratóticas na pele exposta ao sol. Elas surgem em adultos de meia-idade até idosos e têm algum potencial para transformação maligna. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

MELANOMA E LESÕES PIGMENTADAS BENIGNAS

(Figs. 76e.28 a 76e.33.) Como o prognóstico do melanoma se relaciona primariamente com a profundidade da invasão microscópica e como a detecção precoce com tratamento cirúrgico pode ser curativa em uma alta porcentagem dos pacientes, é fundamental que os médicos tenham experiência na avaliação de lesões pigmentadas. Três subtipos clinicopatológicos de melanoma – extensivo superficial, lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral – em geral apresentam manifestações observadas na “regra ABCD”: *a*ssimetria (uma metade da lesão é diferente da outra metade); *b*ordas irregulares (a borda circunferencial exibe aspecto irregular e algumas vezes denteado); *c*or (há coloração e tonalidade irregulares na pigmentação da lesão, com sombras diferentes de marrom, preto, vermelho e branco em áreas diferentes); e *d*iâmetro (o diâmetro normalmente é > 6 mm). O subtipo mais incomum, o melanoma nodular, pode não manifestar todas essas características, mas pode apresentar-se como uma lesão mais simétrica, de pigmentação uniforme ou como lesão amelanótica. Nevos melanocíticos displásicos (atípicos) podem ocorrer como lesões múltiplas ou solitárias, bem como na ambiência de melanoma familiar. Esses nevos apresentam algum grau de assimetria, borda irregular e variação da cor. Os nevos comuns podem ser adquiridos ou congênitos e são muito frequentes.

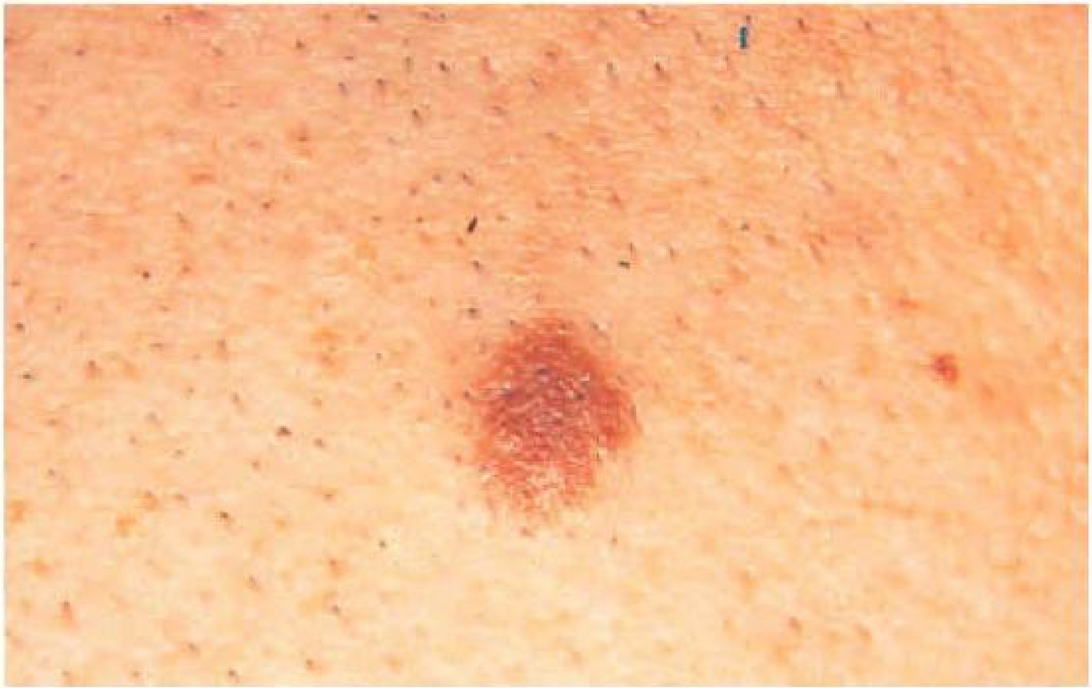

FIGURA 76e.28 **Os nevos** são proliferações benignas de células névicas caracterizados por máculas ou pápulas hiperpigmentadas de forma regular e de cor uniforme.

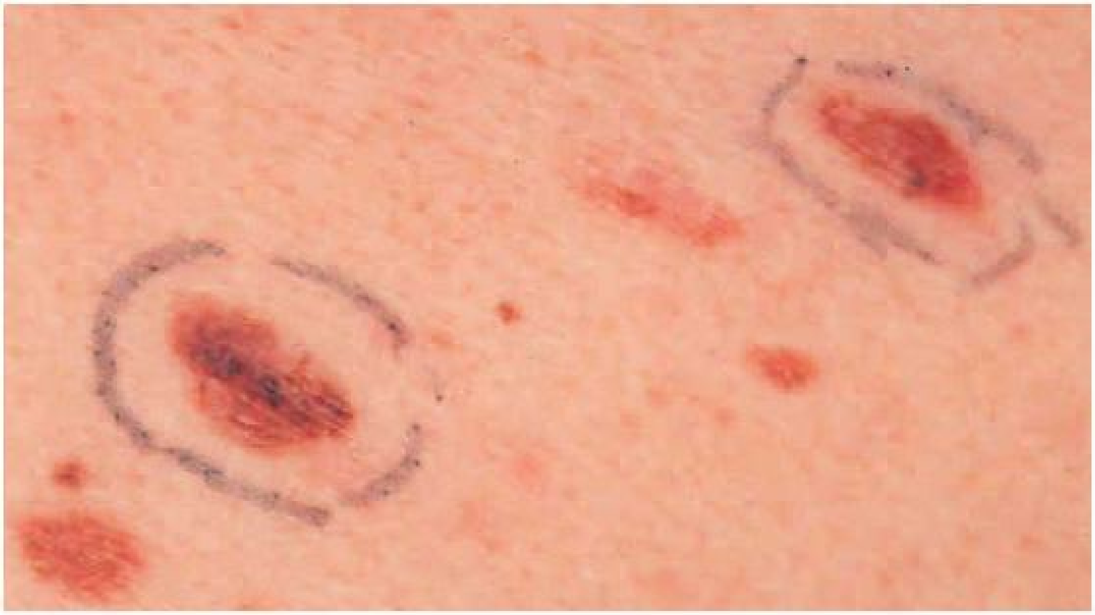

FIGURA 76e.29 **Nevos displásicos** são lesões constituídas por células névicas, de forma e pigmentação irregulares que podem estar associadas ao melanoma familiar.

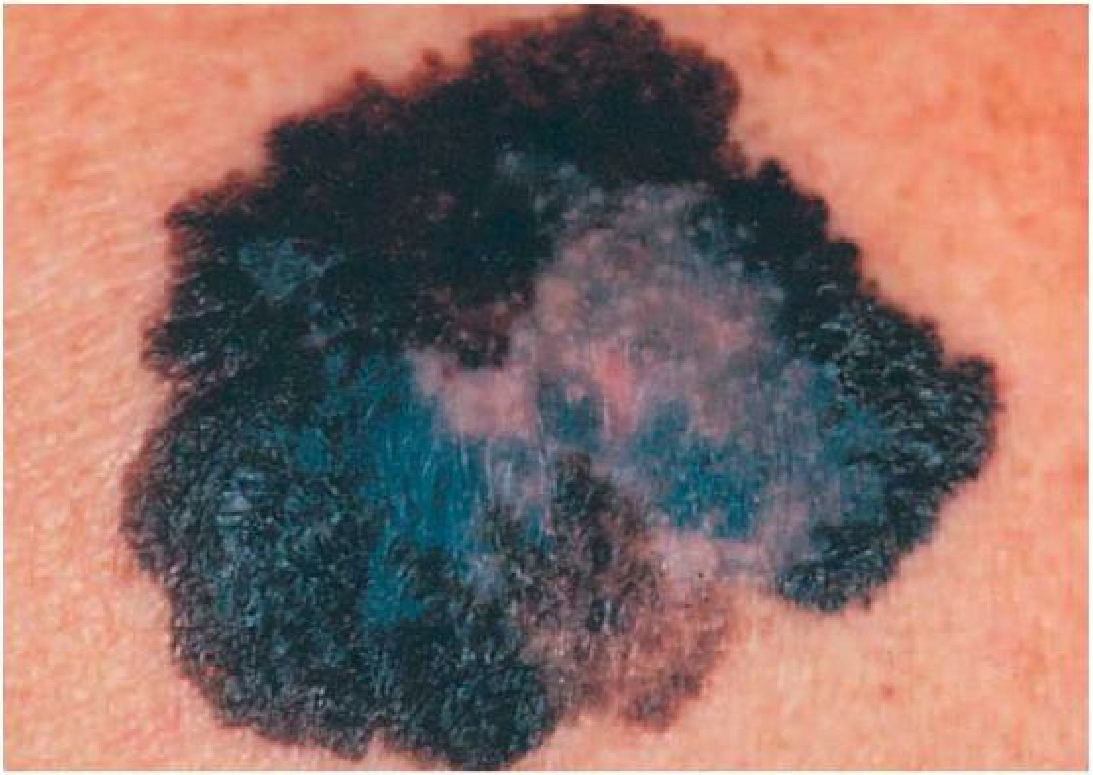

FIGURA 76e.30 **Melanoma extensivo superficial** é o tipo de melanoma maligno mais comum e se caracteriza por variegação de cor (preto, azul, marrom, rosa e branco) e bordas irregulares.

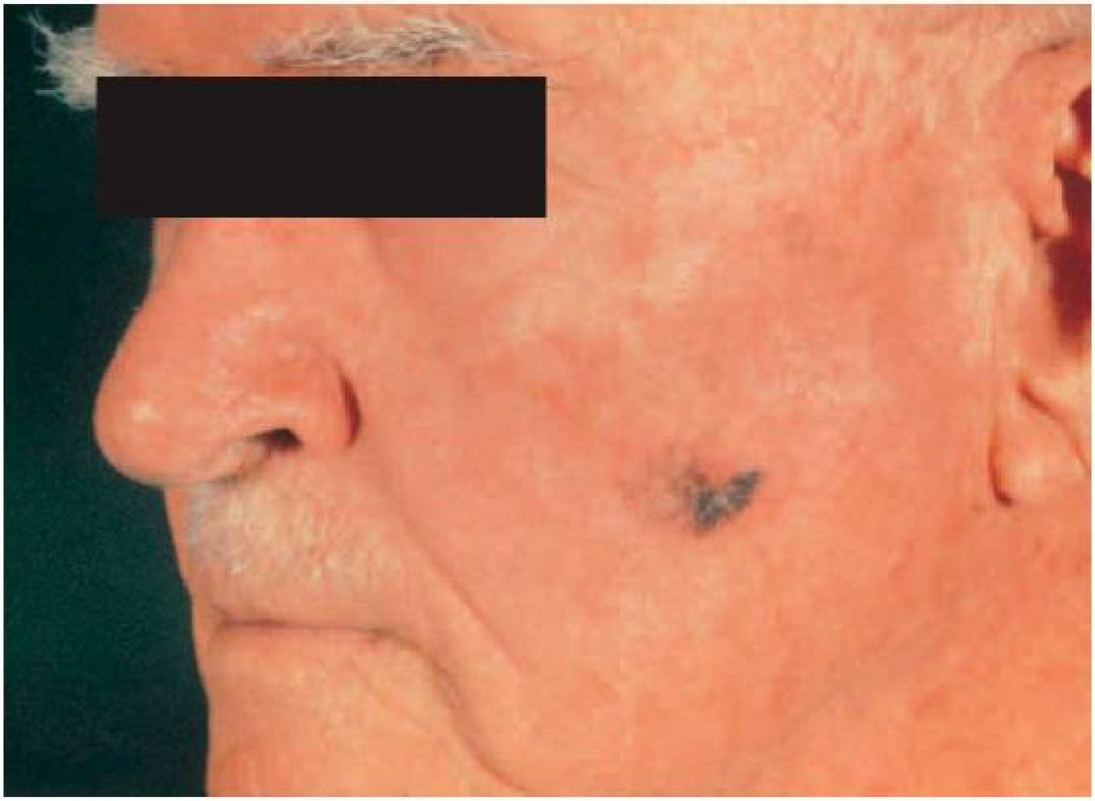

FIGURA 76e.31 O melanoma lentigo maligno ocorre na pele exposta ao sol como uma mácula ou placa hiperpigmentada grande com bordas irregulares e pigmentação variável. *(Cortesia de Alvin Solomon, MD; com autorização.)*

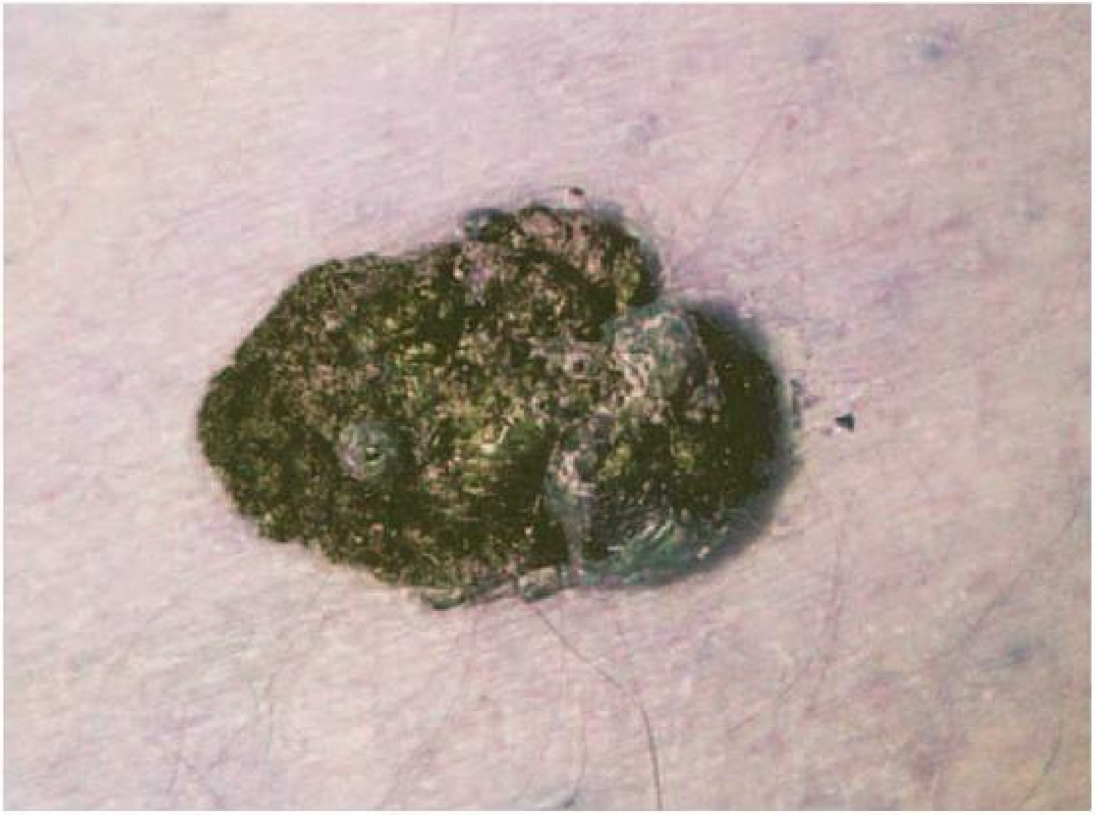

FIGURA 76e.32 A manifestação mais comum do melanoma nodular é um nódulo

negro de crescimento rápido, em geral ulcerado ou crostoso. *(Cortesia de S. Wright Caughman, MD; com autorização.)*

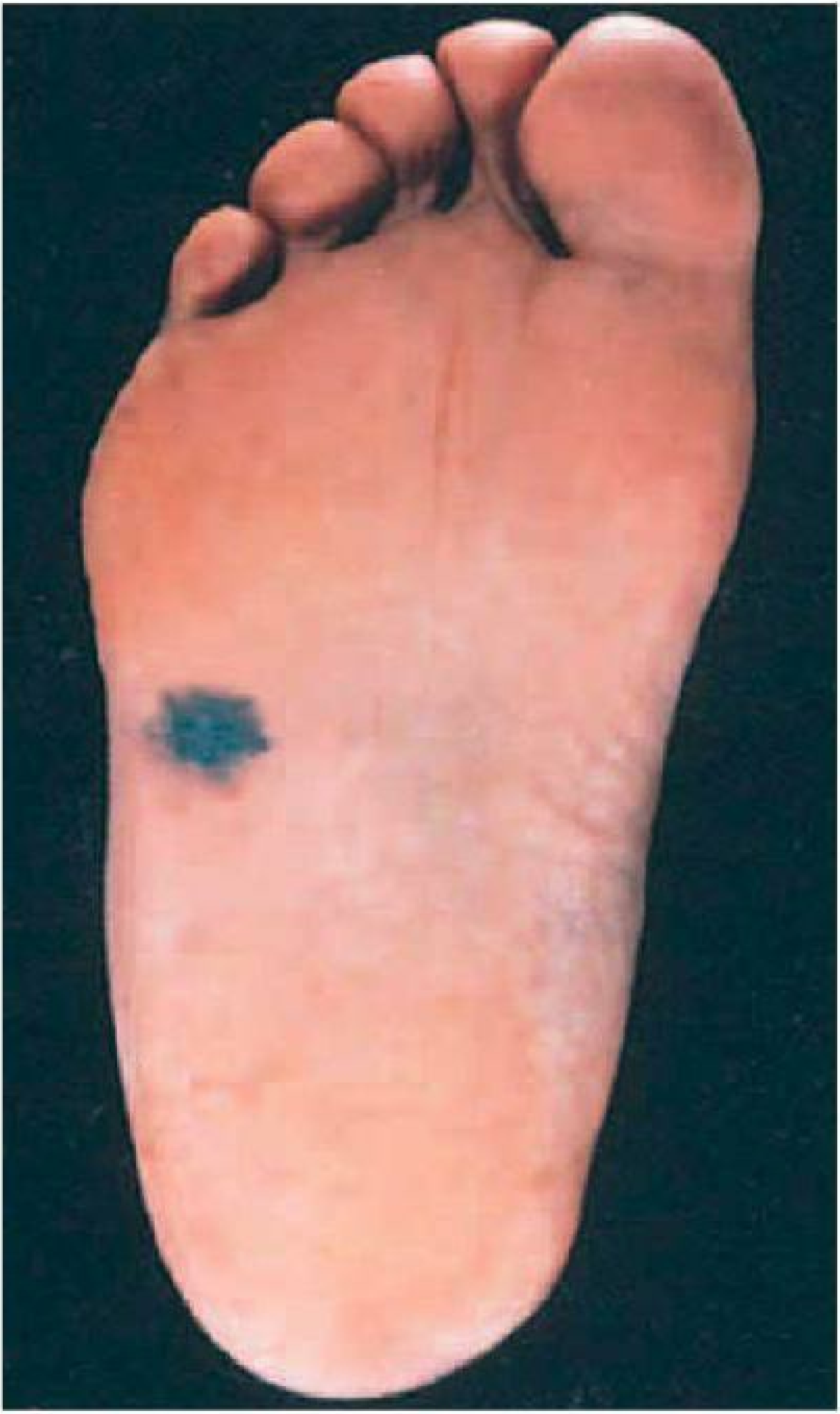

FIGURA 76e.33 **O melanoma lentiginoso acral** é mais comum em negros, asiáticos e hispânicos, ocorrendo como uma mácula ou placa hiperpigmentada que aumenta de tamanho nas palmas das mãos e plantas dos pés. Ocorre difusão lateral do pigmento.

DOENÇAS INFECCIOSAS E A PELE

(Figs. 76e.34 a 76e.58.) Um dos papéis da pele é funcionar como barreira em relação ao mundo externo. Como tal, ocorre exposição a agentes infecciosos e podem surgir infecções bacterianas, virais, fúngicas e infestações parasitárias. Além disso, a pele pode ser secundariamente envolvida e fornecer indícios diagnósticos para infecções sistêmicas, como a meningococcemia, a febre maculosa das Montanhas Rochosas, doença de Lyme e êmbolos sépticos. A maioria das doenças sexualmente transmissíveis bacterianas e virais revela envolvimento cutâneo e os exemplos incluem sífilis primária e secundária, cancroide, herpes simples genital e condiloma acuminado.

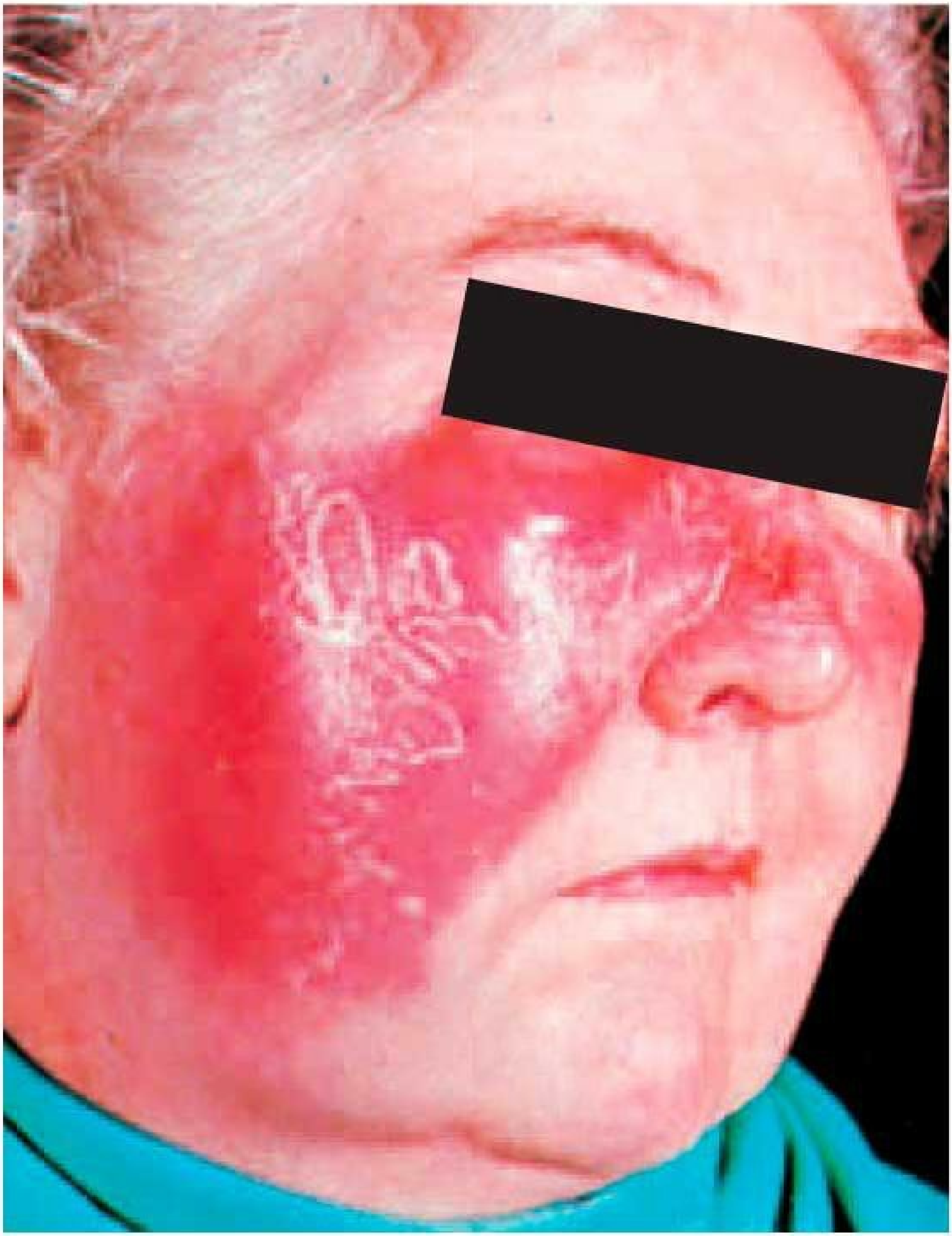

FIGURA 76e.34 **A erisipela** é uma infecção estreptocócica da derme superficial e consiste em placas bem demarcadas, eritematosas, edematosas e quentes.

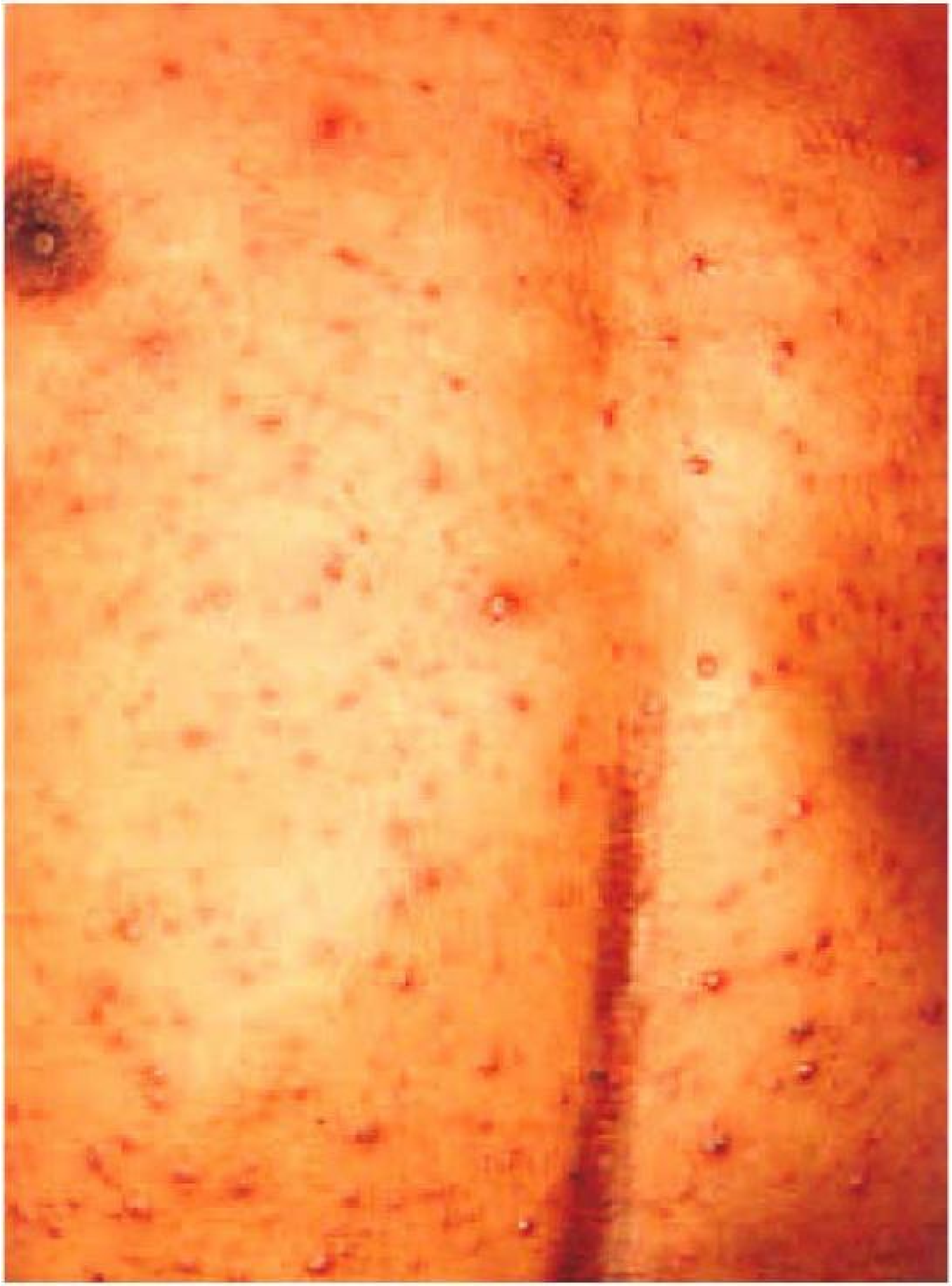

FIGURA 76e.35 Varicela mostrando inúmeras lesões em vários estágios de evolução: vesículas em uma base eritematosa, vesículas umbilicadas e crostas. *(Cortesia de Robert Hartman, MD; com autorização.)*

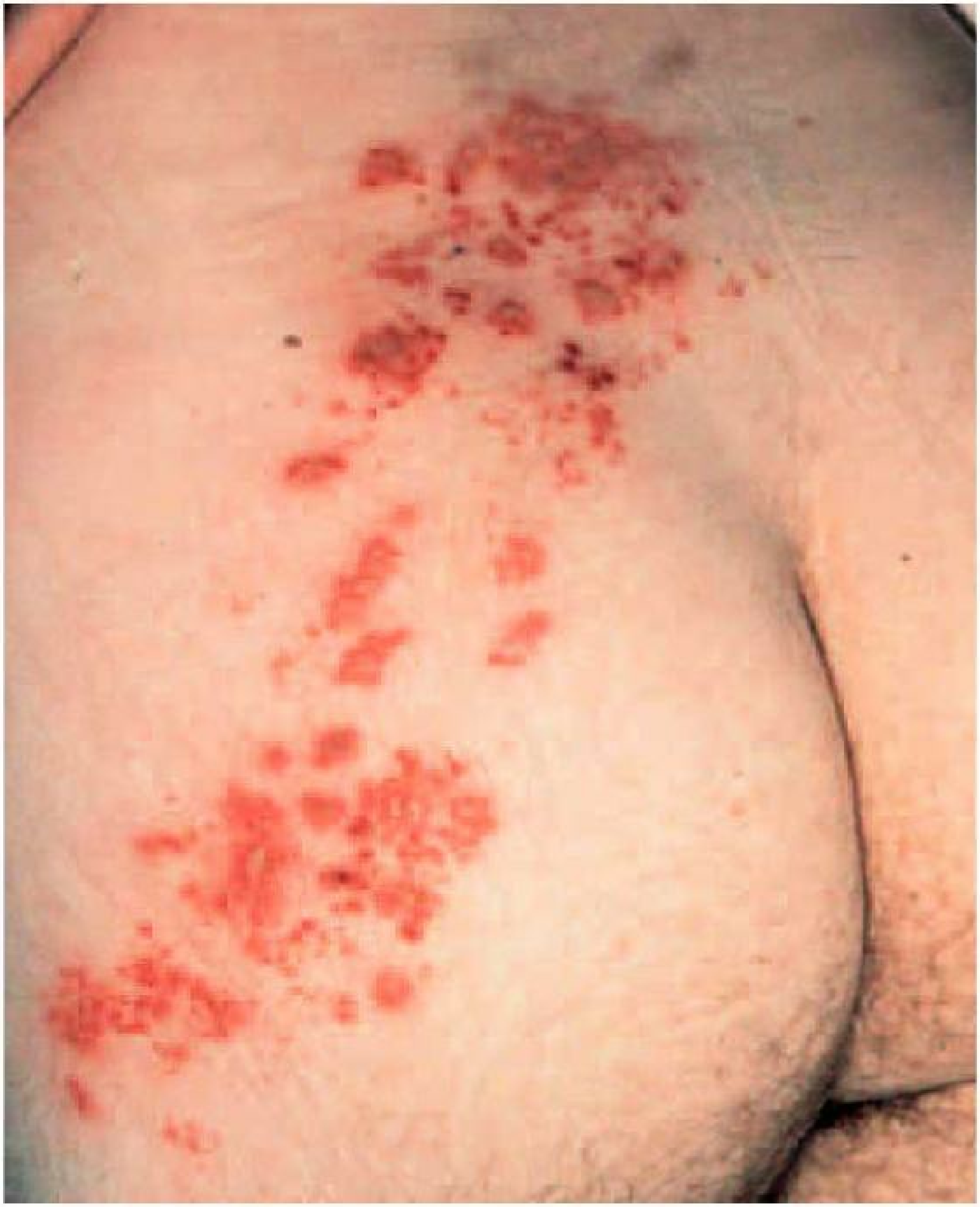

FIGURA 76e.36 O herpes-zóster é observado neste paciente infectado pelo HIV como vesículas e pústulas hemorrágicas sobre base eritematosa em uma distribuição dermatômica. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

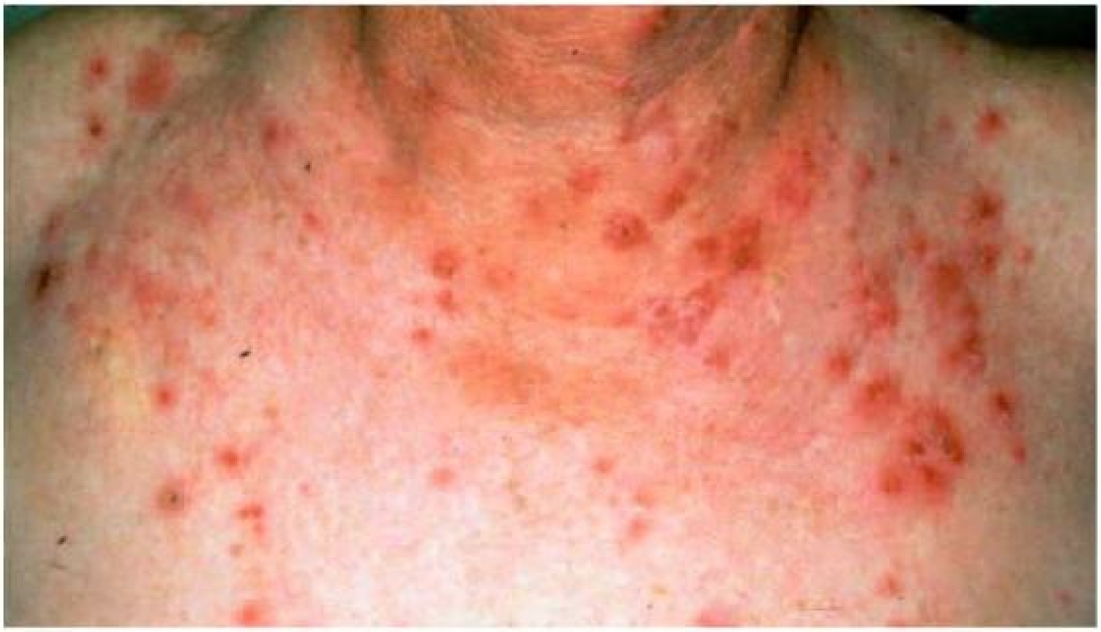

FIGURA 76e.37 O impetigo contagioso é uma infecção estreptocócica ou por *Staphylococcus aureus*, que consiste em crostas cor de mel e erosões exsudativas eritematosas. Lesões bolhosas são ocasionalmente vistas.

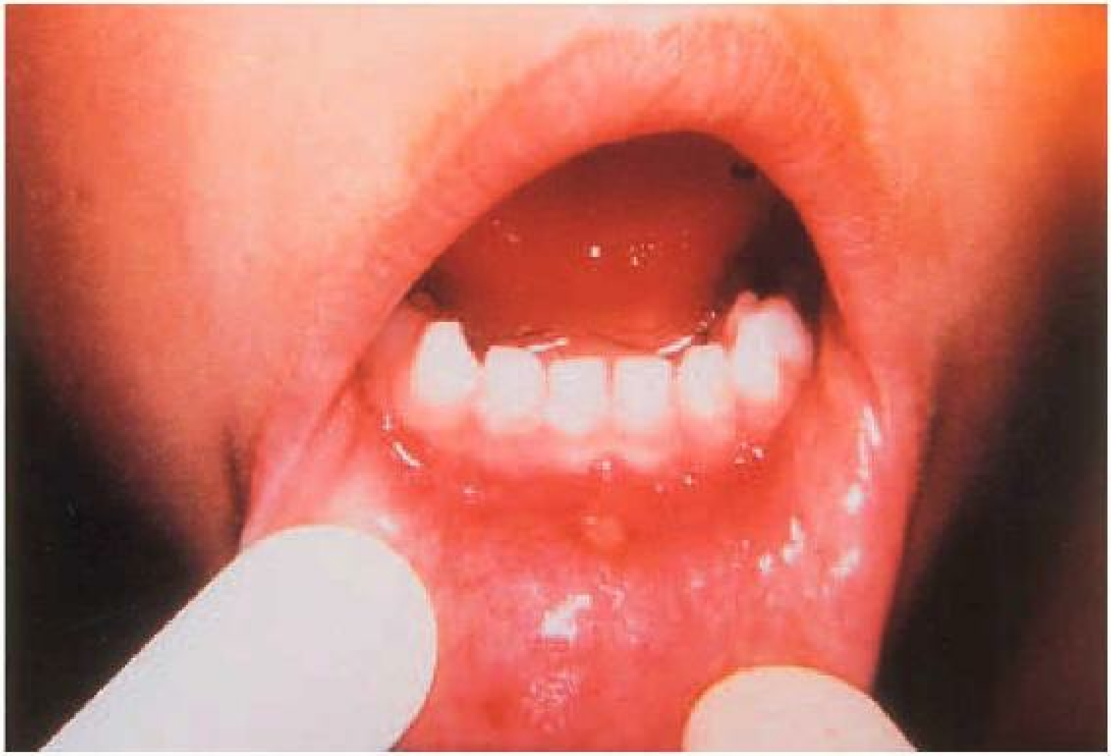

FIGURA 76e.38 Vesículas e erosões dolorosas na boca de um paciente com doença da mão-pé-boca. *(Cortesia de Stephen D. Gellis, MD; com autorização.)*

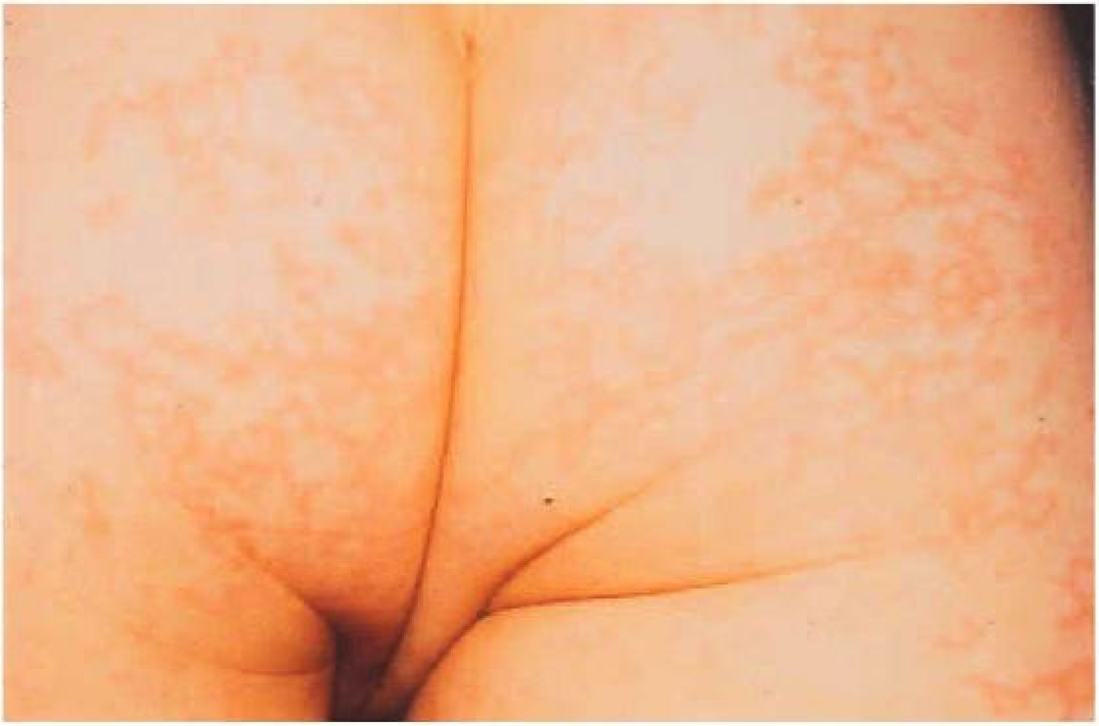

FIGURA 76e.39 **Exantema reticular rendilhado do eritema infeccioso** (quinta doença).

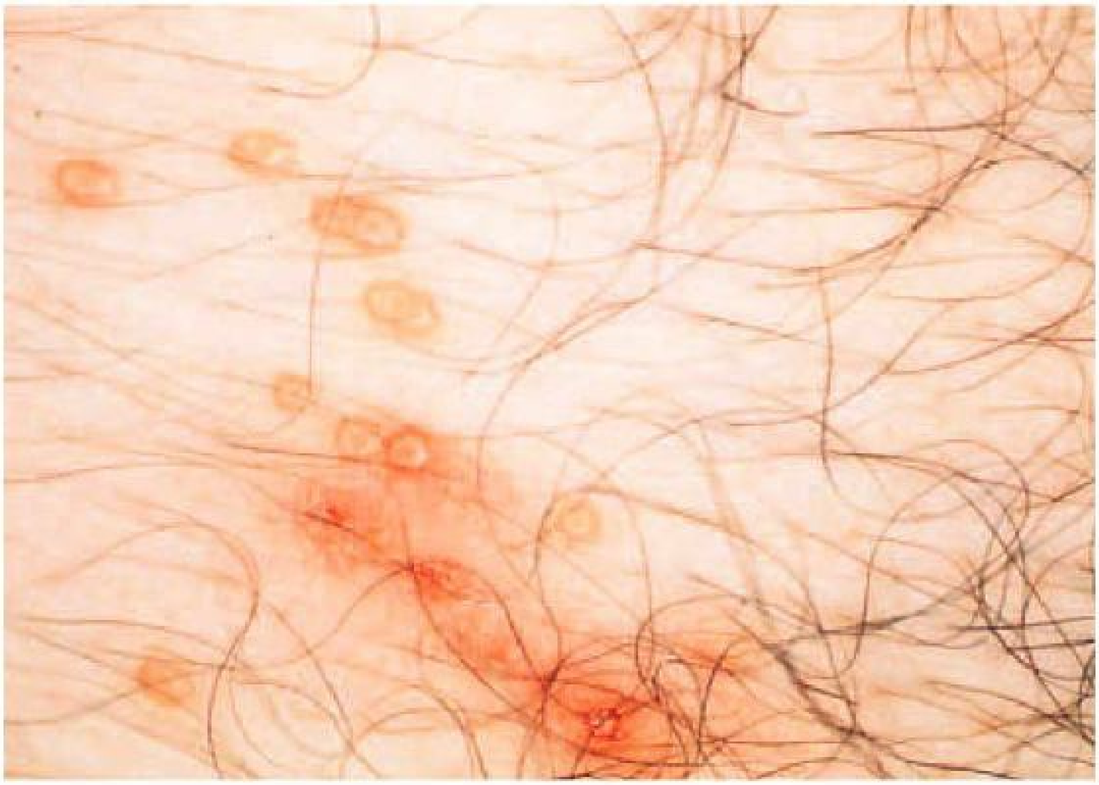

FIGURA 76e.40 **Molusco contagioso** é uma infecção cutânea por poxvírus caracterizada por múltiplas pápulas umbilicadas cor de pele ou hipopigmentadas. *(Cortesia da Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

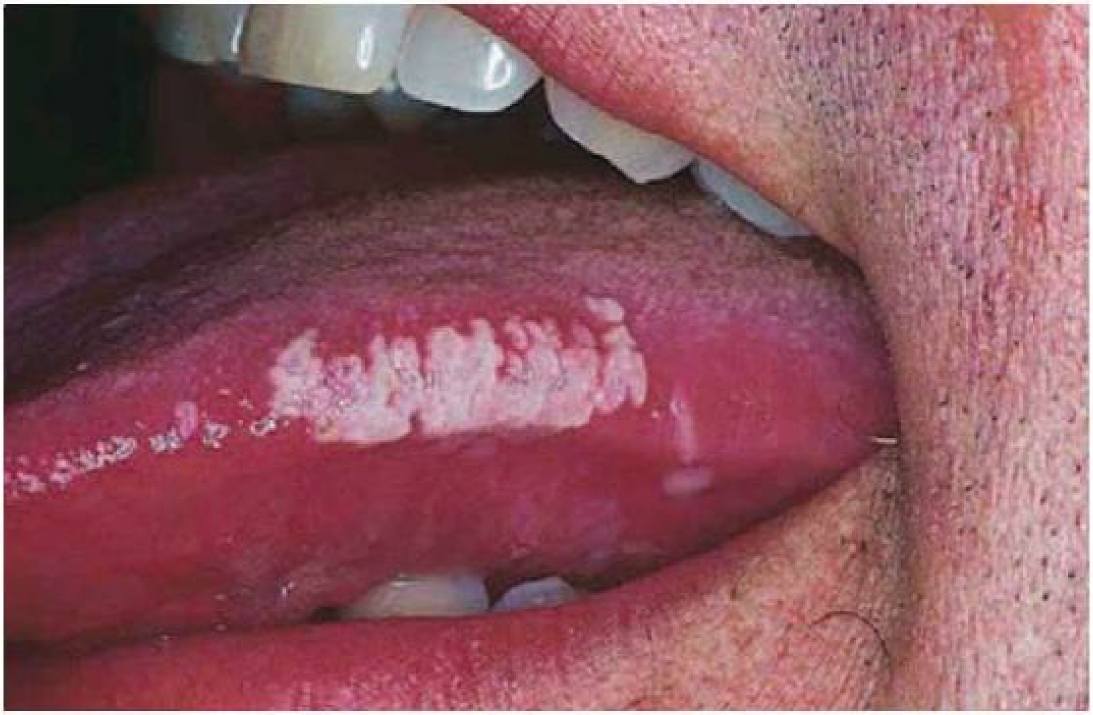

FIGURA 76e.41 A leucoplaquia pilosa oral frequentemente apresenta-se como placas brancas na borda lateral da língua e está associada a infecção pelo vírus Epstein-Barr. *(De K Wolff et al: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005. www.accessmedicine.com.)*

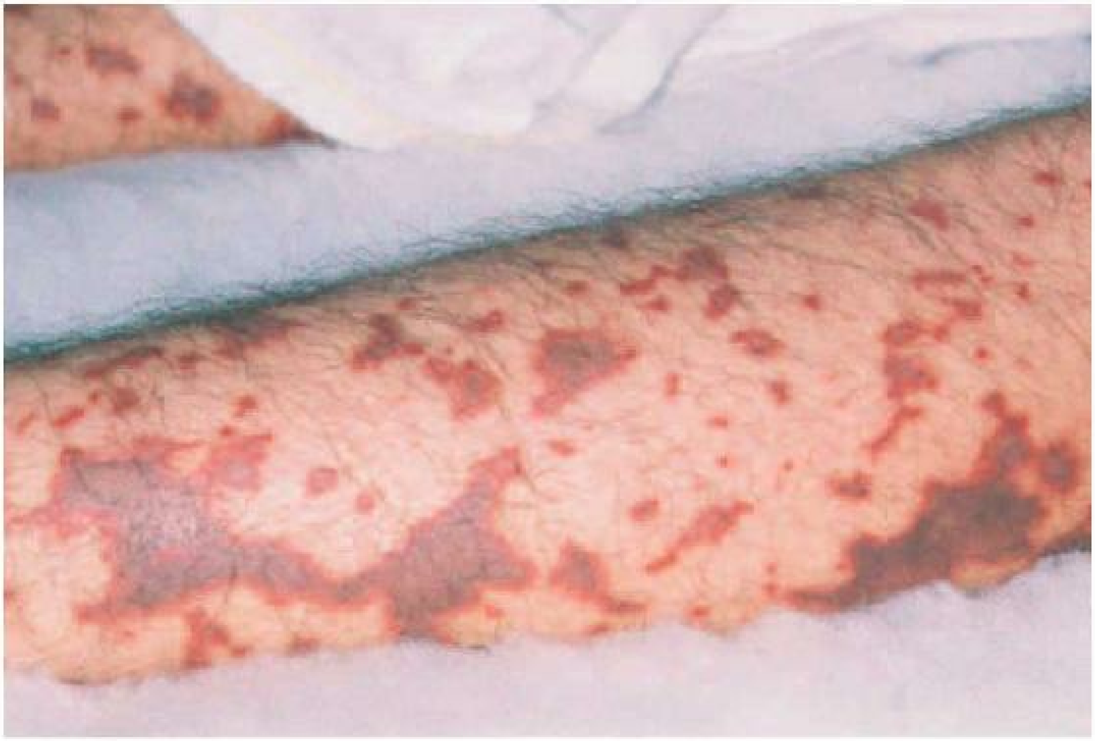

FIGURA 76e.42 Meningococcemia fulminante com placas purpúricas angulares extensivas. *(Cortesia de Stephen D. Gellis, MD; com autorização.)*

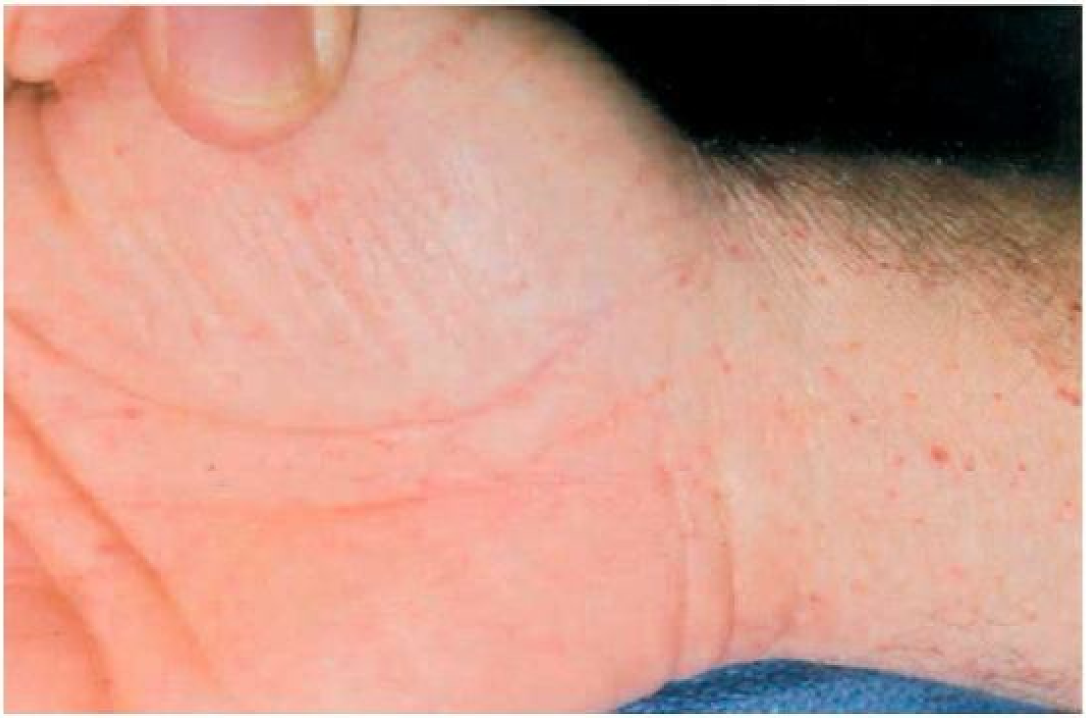

FIGURA 76e.43 Febre maculosa das Montanhas Rochosas demonstrando lesões petequiais pontilhadas na palma da mão e na face volar do punho. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

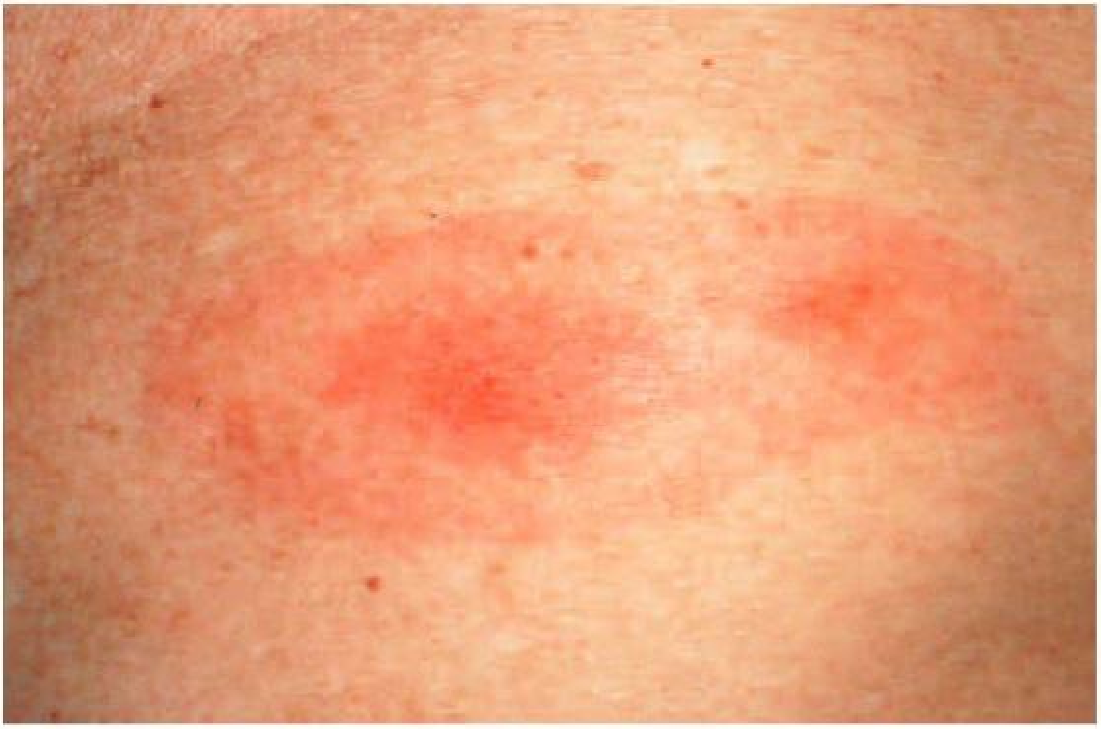

FIGURA 76e.44 O eritema migratório é a manifestação cutânea inicial da doença de Lyme e é caracterizado por placas eritematosas anulares, frequentemente com uma pápula eritematosa central no local da picada do carrapato. *(Cortesia da Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

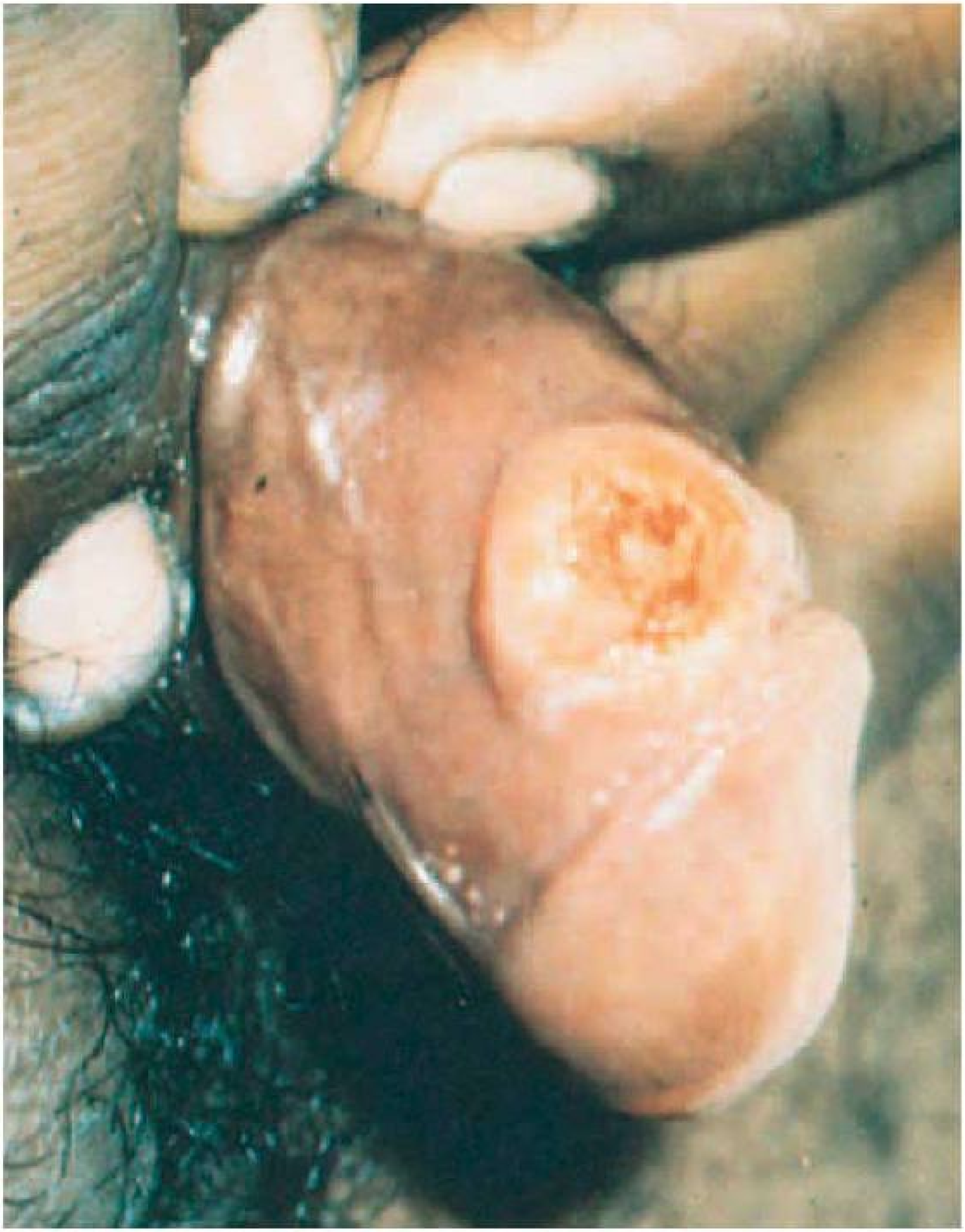

FIGURA 76e.45 **Sífilis primária** com cancro não doloroso firme. *(Cortesia de Gregory Cox, MD; com autorização.)*

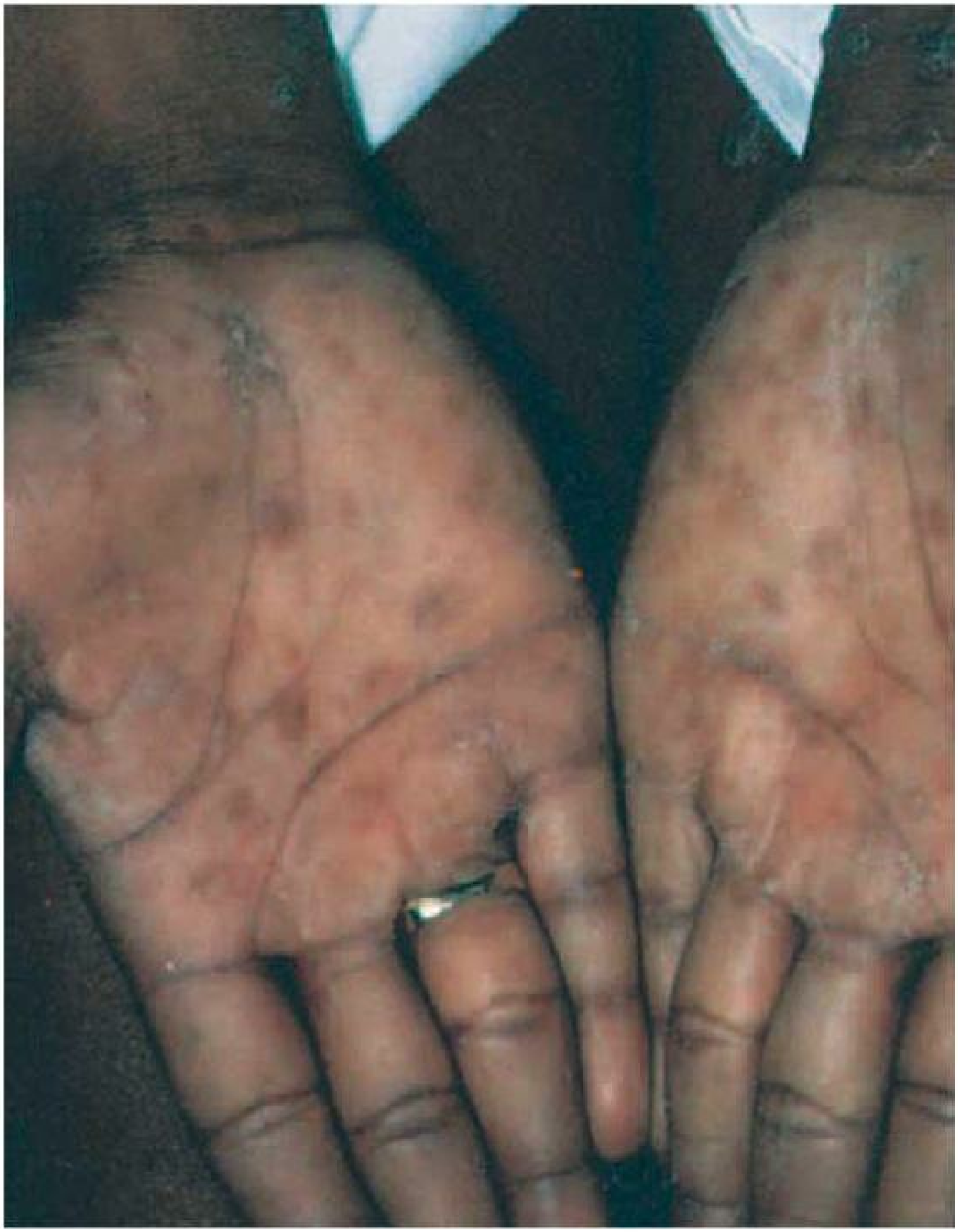

FIGURA 76e.46 **A sífilis secundária** normalmente acomete as palmas das mãos e plantas dos pés com pápulas descamativas, firmes e de cor vermelho-acastanhada. *(Cortesia de Alvin Solomon, MD; com autorização.)*

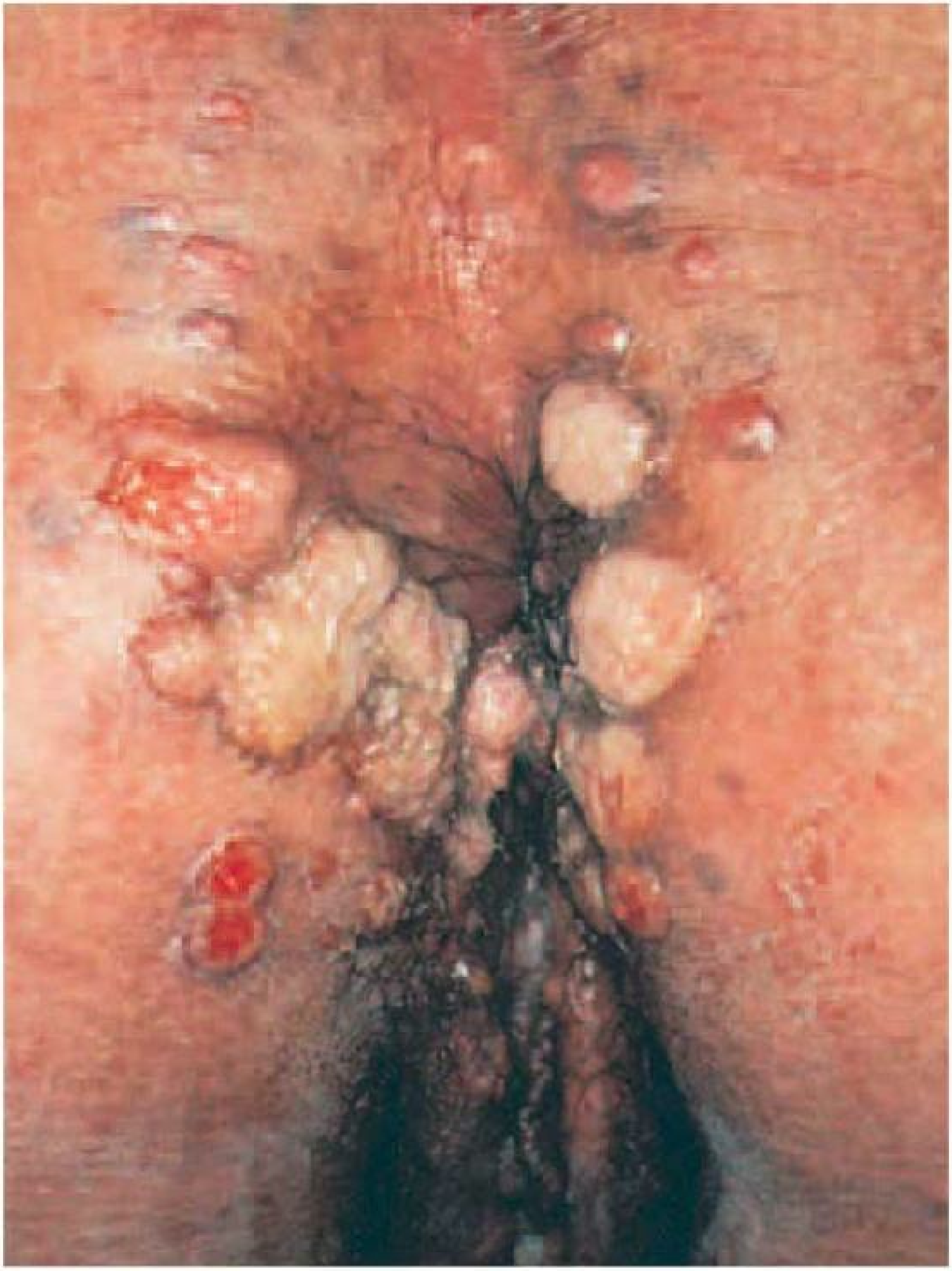

FIGURA 76e.47 Condilomas planos são placas intertriginosas algo verrucosas, úmidas, observadas na sífilis secundária. *(Cortesia da Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

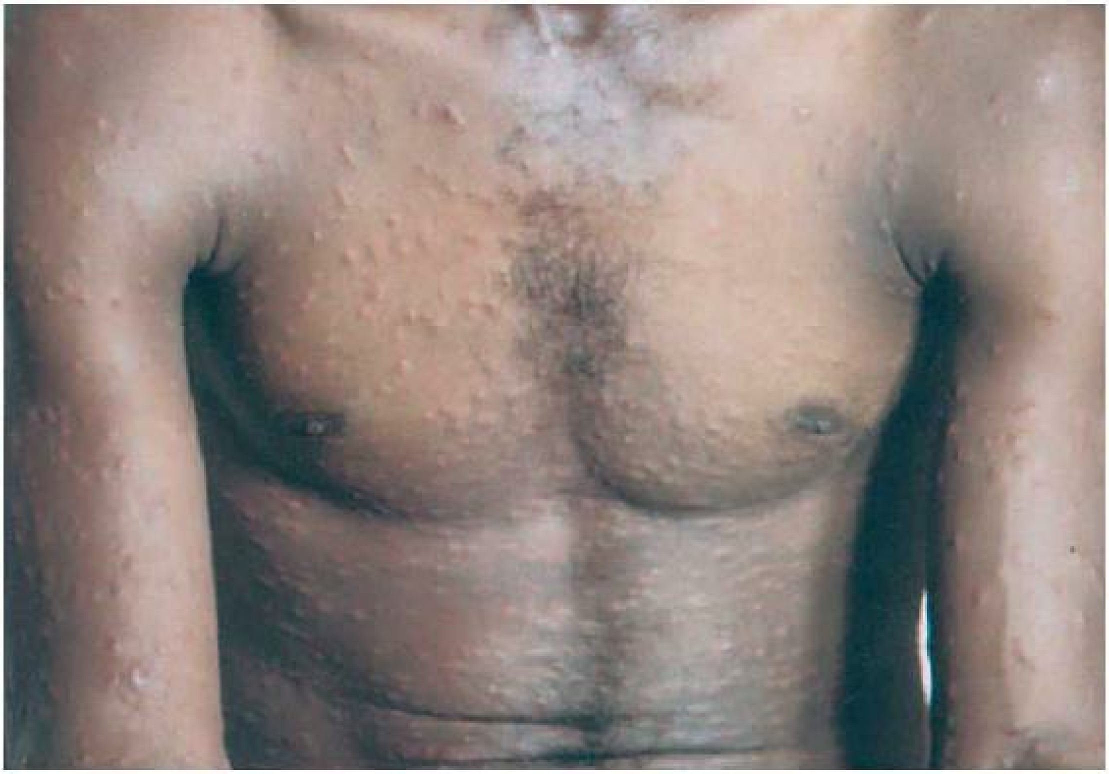

FIGURA 76e.48 Sífilis secundária demonstrando a característica erupção papuloescamosa no tronco.

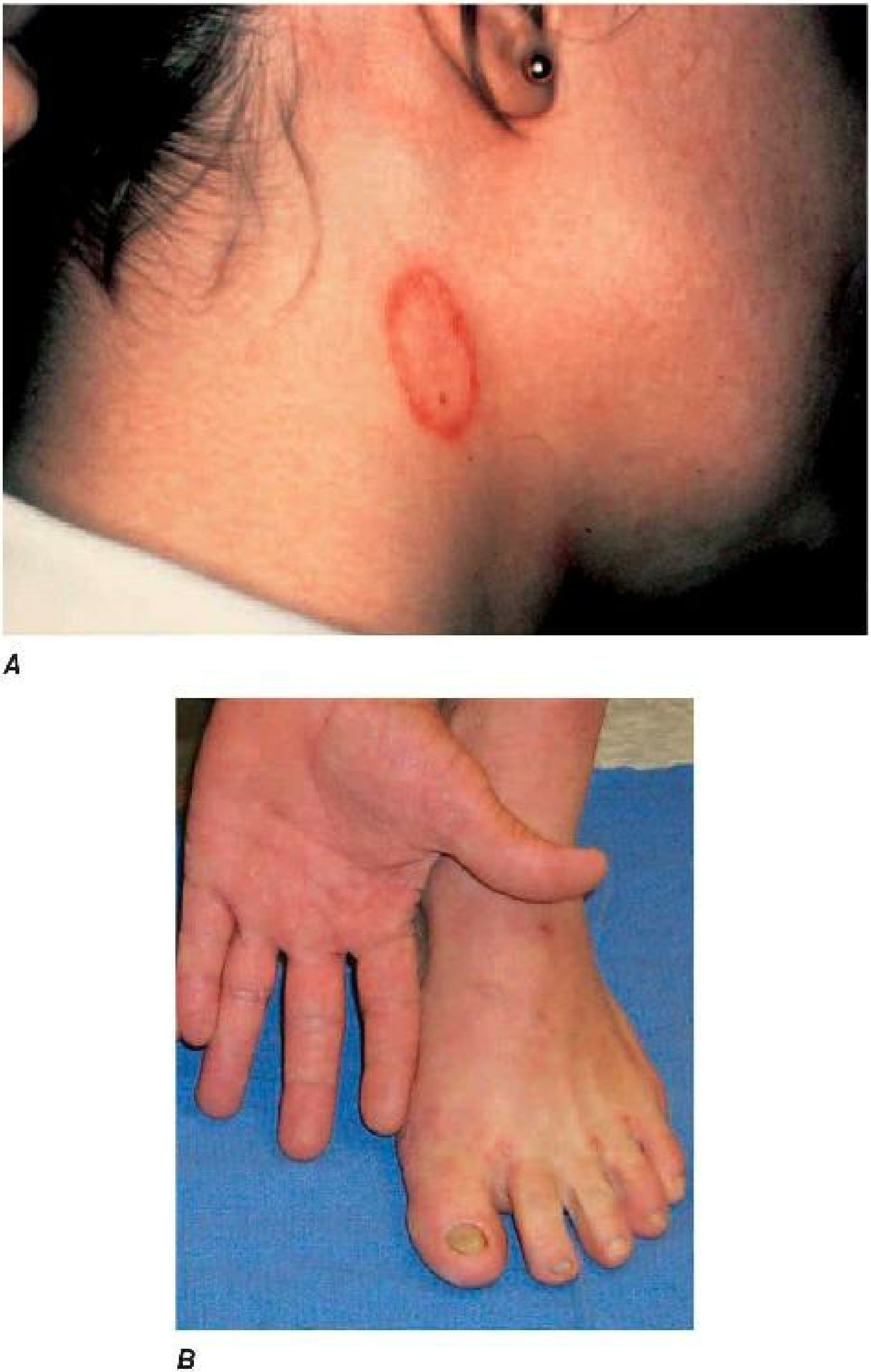

FIGURA 76e.49 ***A.*** A tinha de corpo é uma infecção fúngica superficial, observada aqui como placa escamosa anular eritematosa com involução central. ***B.*** Uma

apresentação comum da infecção crônica por dermatófitos envolve o pé (tinha do pé), as mãos (tinha da mão) e as unhas (tinha ungueal).

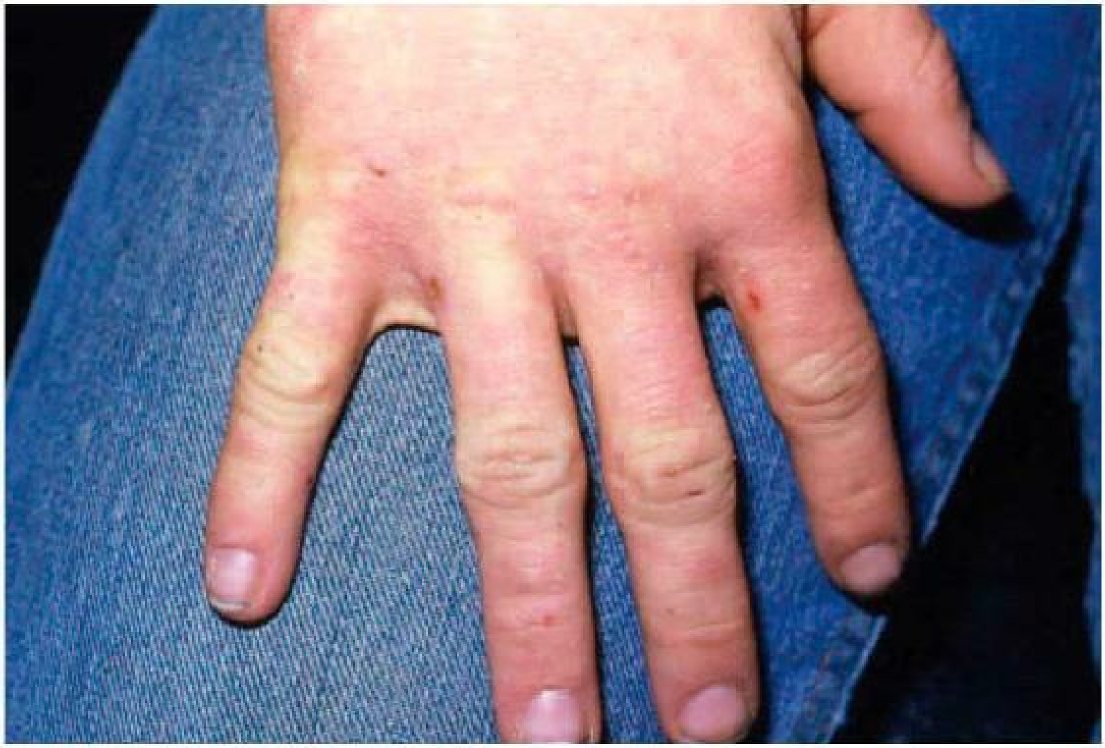

FIGURA 76e.50 Escabiose apresentando pápulas eritematosas descamativas típicas e alguns túneis lineares.

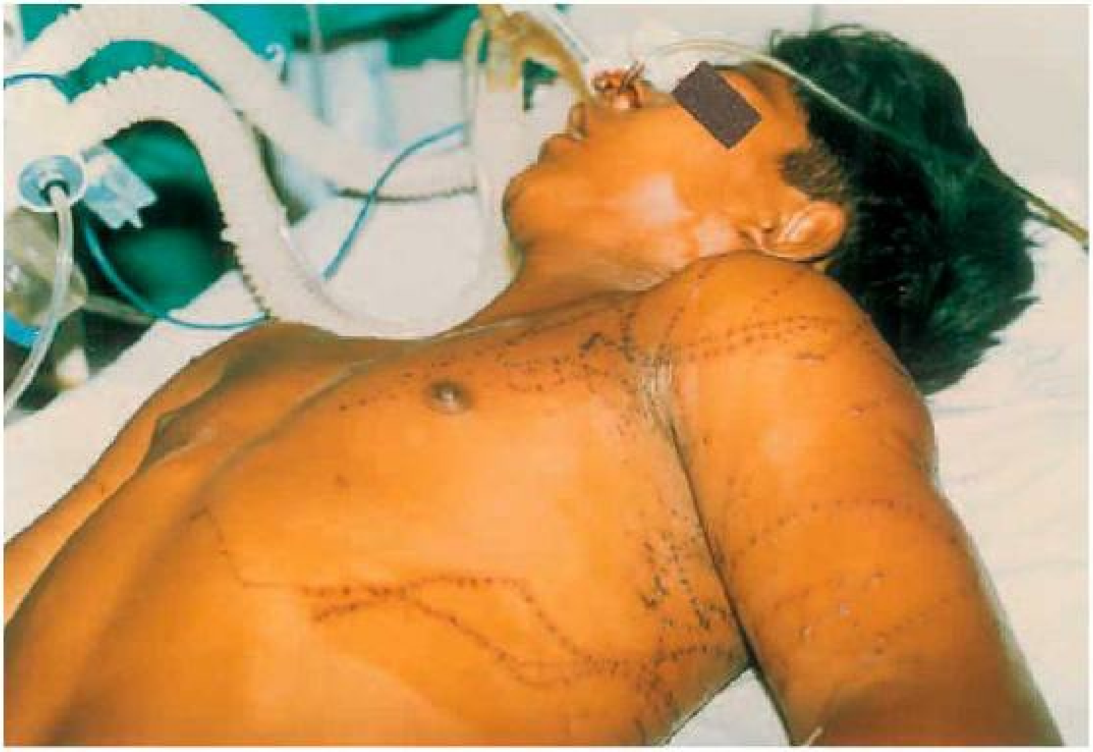

FIGURA 76e.51 Lesões de pele causadas por picada de *Chironex fleckeri*. *(Cortesia de V. Pranava Murthy, MD; com autorização.)*

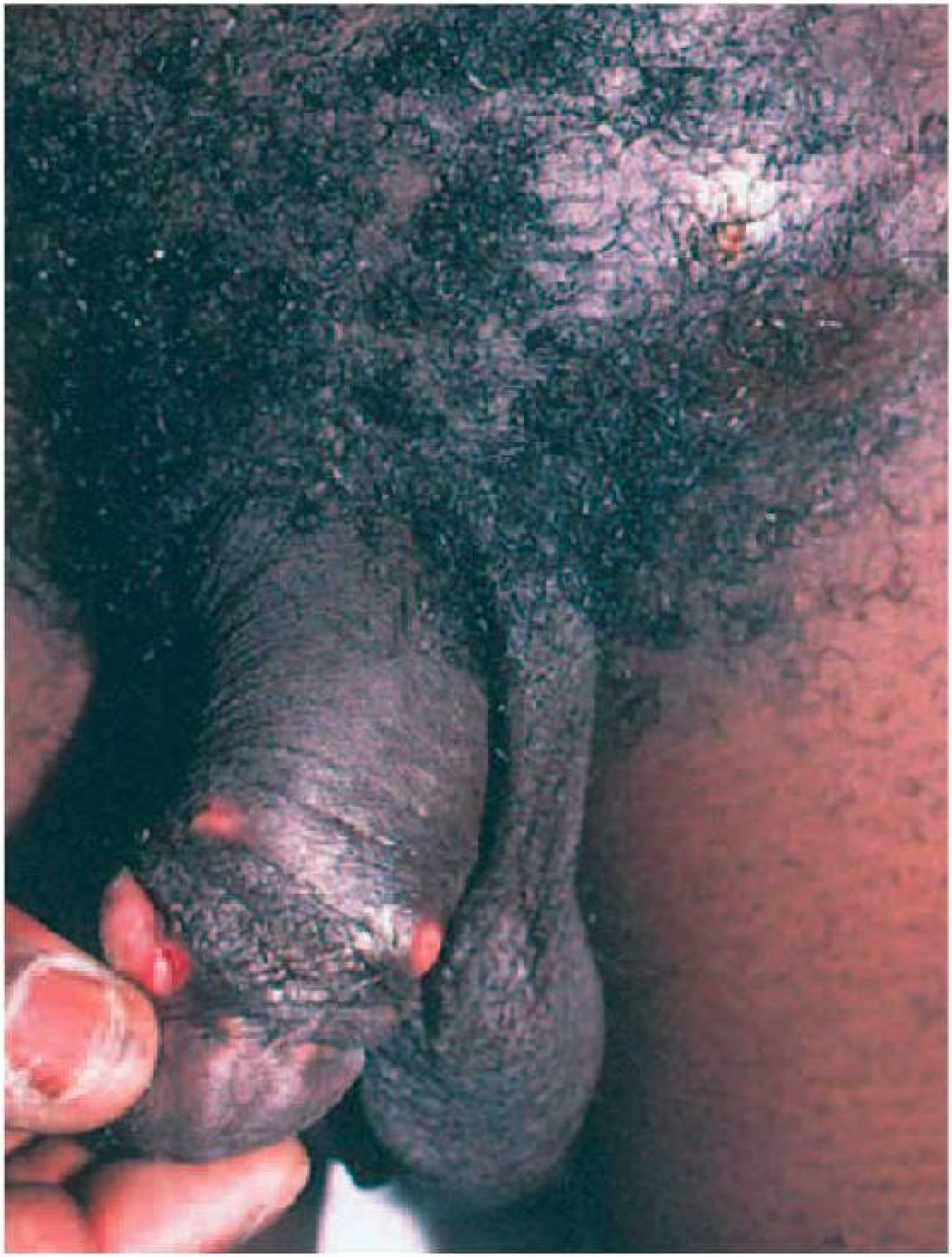

FIGURA 76e.52 **Cancroide** com úlceras penianas típicas, associadas a adenite inguinal esquerda (bubão).

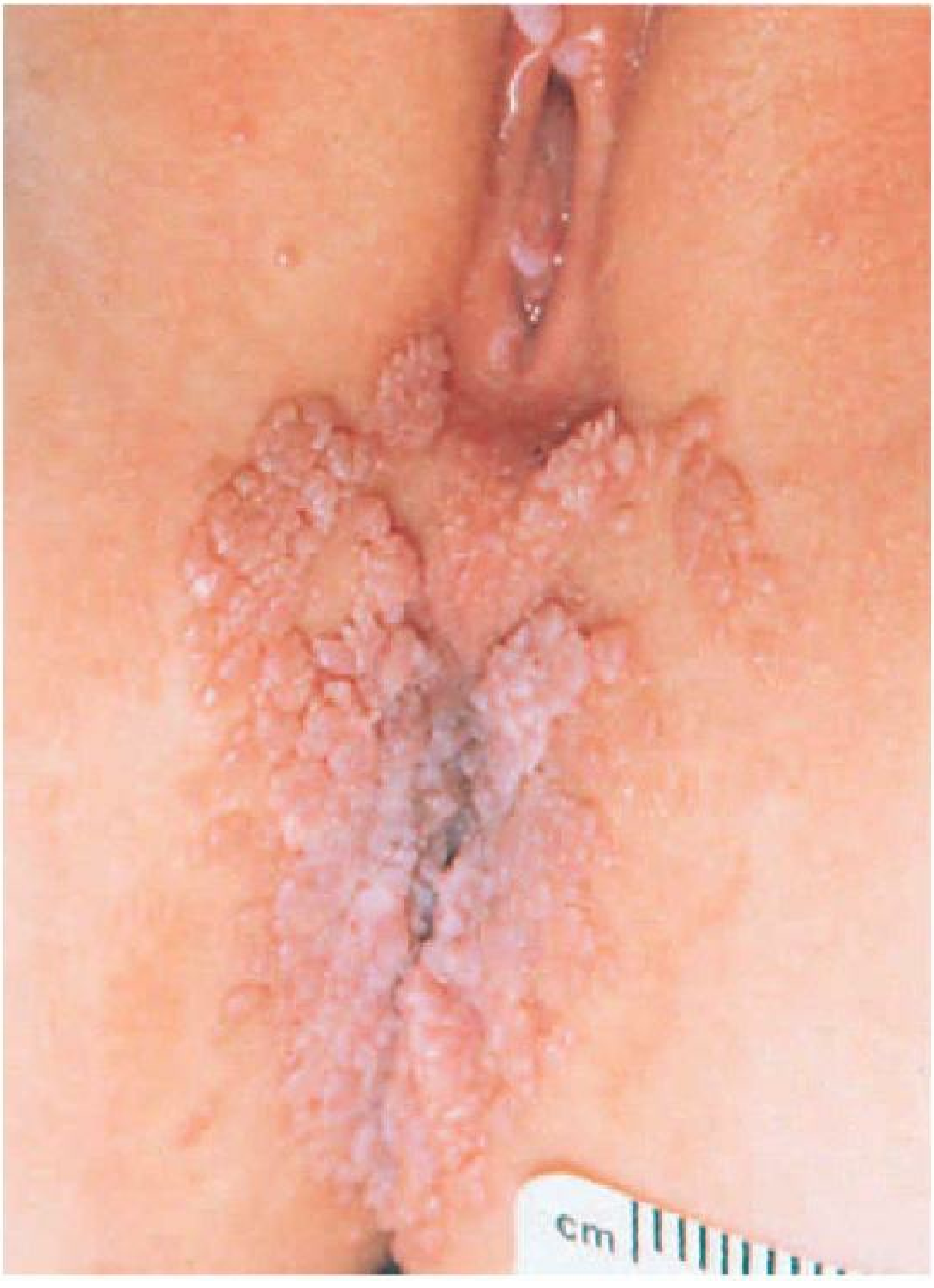

FIGURA 76e.53 Condilomas acuminados são lesões induzidas por papilomavírus humano e, neste paciente, são observados como múltiplas pápulas verrucosas que coalescem em placas. *(Cortesia de S. Wright Caughman, MD; com autorização.)*

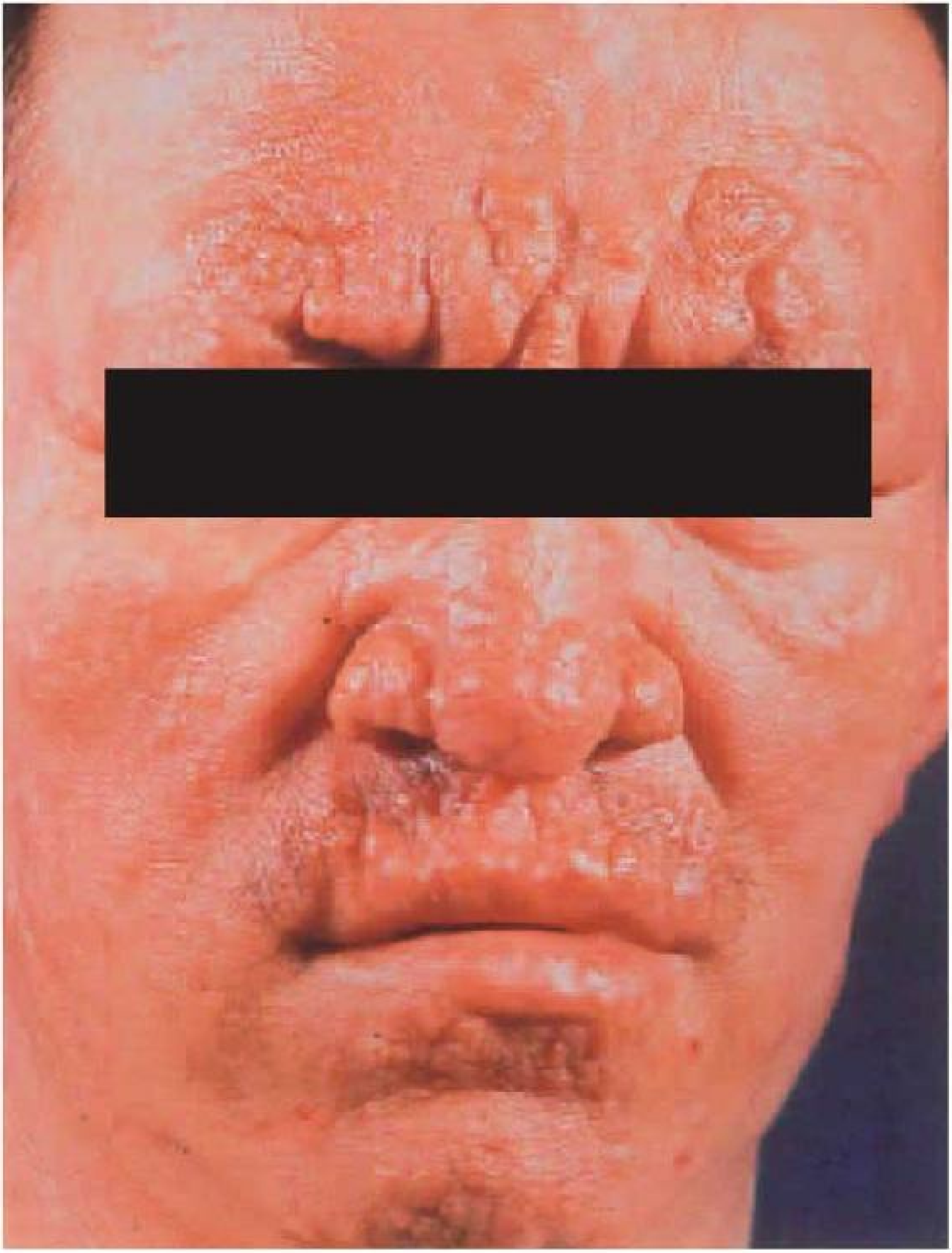

FIGURA 76e.54 Paciente com características de hanseníase lepromatosa polar; múltiplas lesões cutâneas nodulares, particularmente na testa, e perda das sobrancelhas. *(Cortesia de Robert Gelber, MD; com autorização.)*

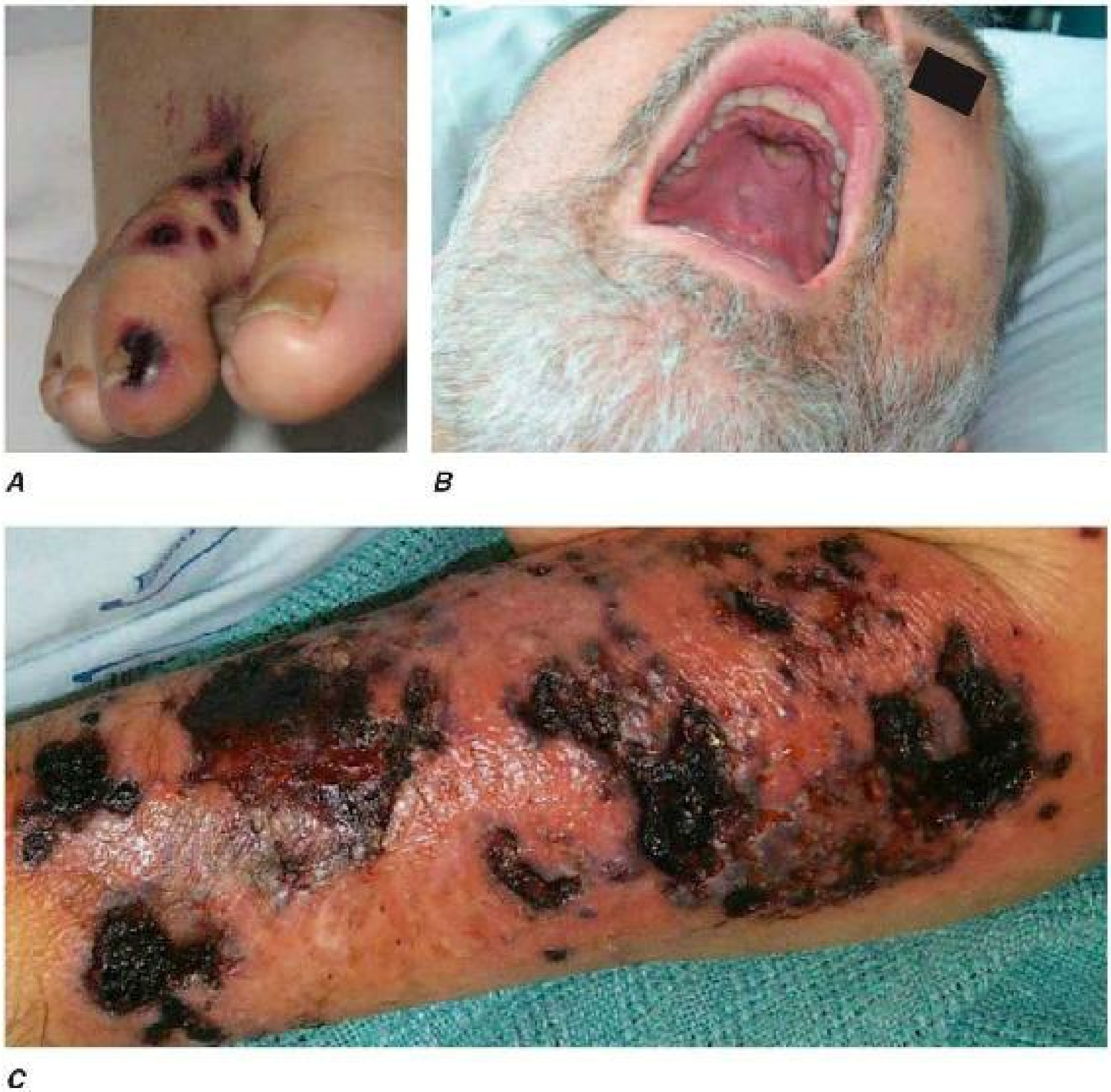

FIGURA 76e.55 Lesões cutâneas de pacientes neutropênicos. ***A.*** Pápulas hemorrágicas no pé em um paciente submetido a tratamento para mieloma múltiplo. A biópsia e a cultura demonstraram espécies de *Aspergillosis*. ***B.*** Nódulo erosado no palato duro de um paciente em quimioterapia. Biópsia e cultura demonstraram espécies de *Mucor*. ***C.*** Ectima gangrenoso em um paciente neutropênico com bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*.

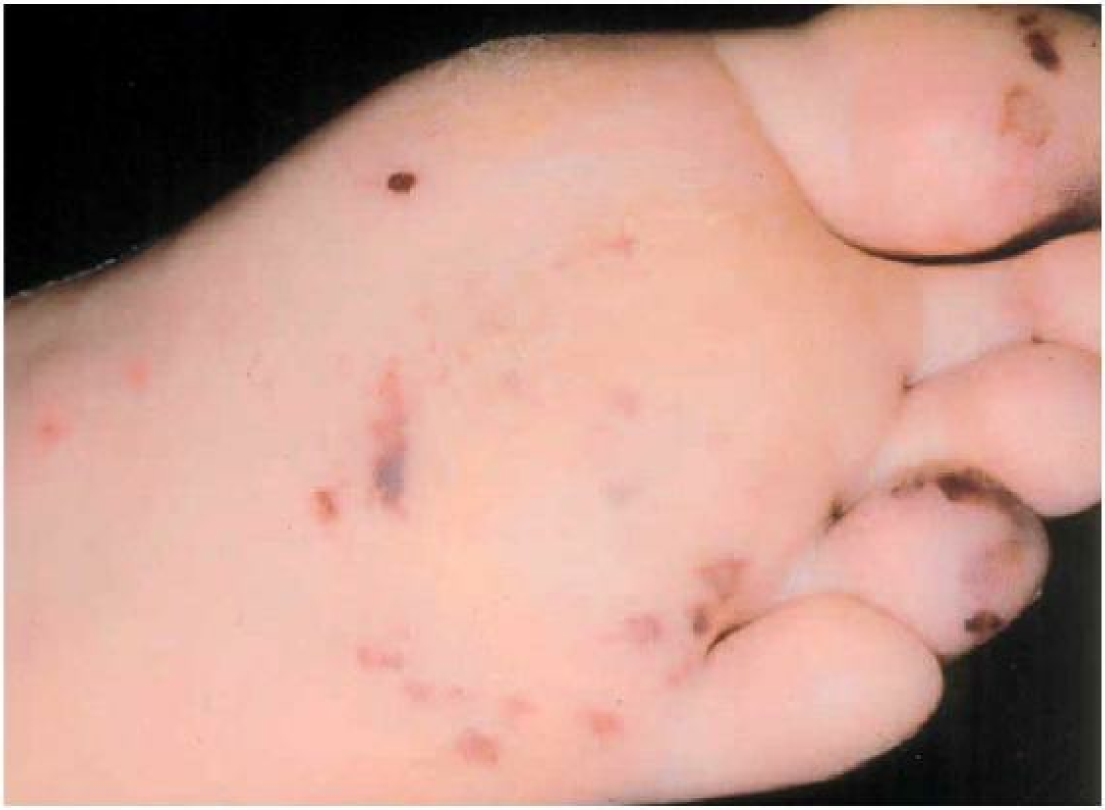

FIGURA 76e.56 Êmbolos sépticos com hemorragia e infarto devido a endocardite aguda por *Staphylococcus aureus*. (*Cortesia de L. Baden, MD; com autorização*.)

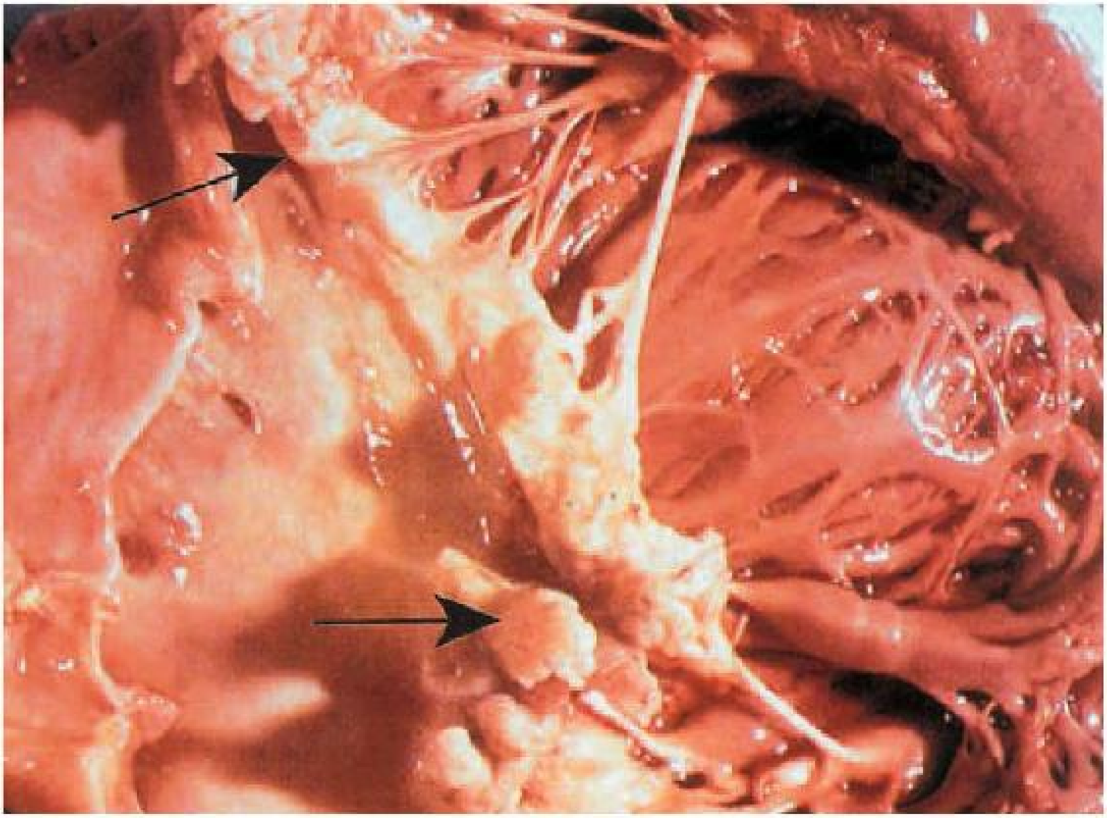

FIGURA 76e.57 Vegetações (*setas*) causadas por endocardite por estreptococos viridans envolvendo a valva mitral. *(Cortesia de AW Karchmer, MD; com*

autorização.)

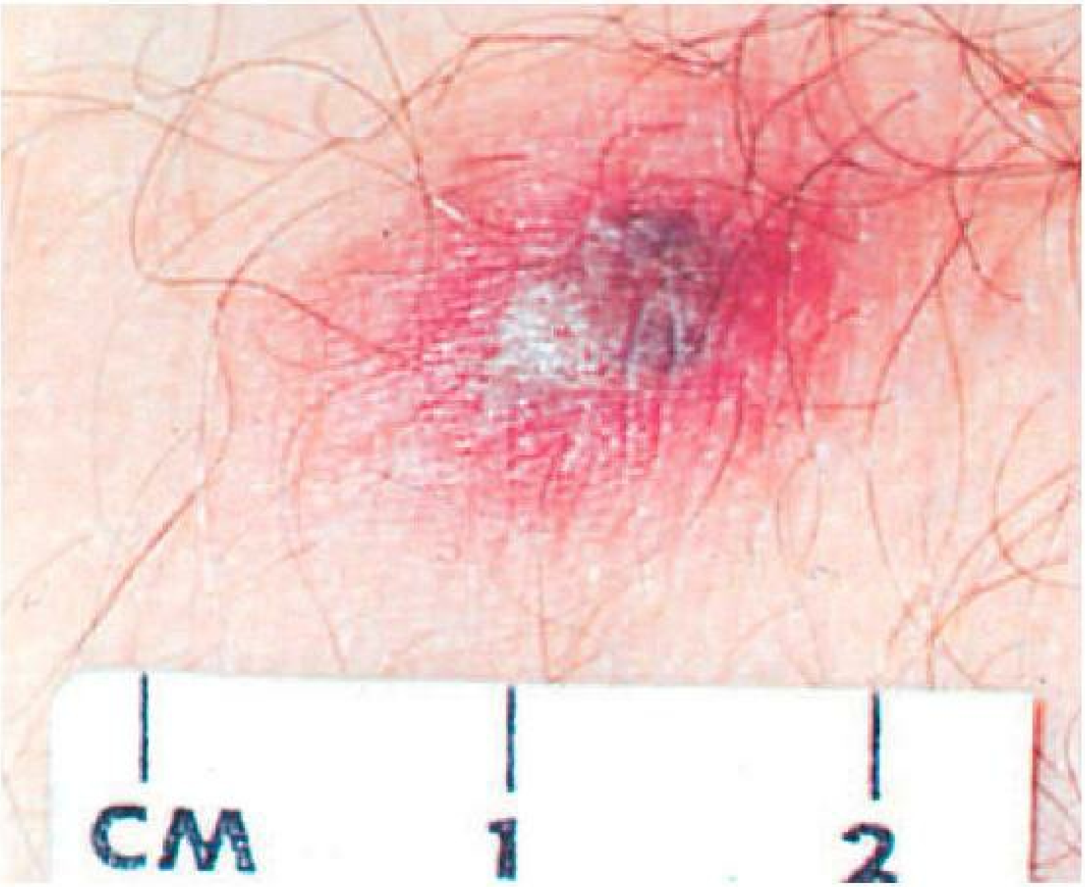

FIGURA 76e.58 **A gonococcemia disseminada** na pele é observada como pápulas e pústulas hemorrágicas com centros purpúricos em uma distribuição acral. *(Cortesia de Daniel M. Musher, MD; com autorização.)*

DOENÇAS CUTÂNEAS MEDIADAS IMUNOLOGICAMENTE

(Figs. 76e.59 a 76e.70.) As doenças cutâneas mediadas imunologicamente podem ser localizadas principalmente na pele e membranas mucosas se manifestando com bolhas e erosões como o pênfigo, penfigoide e a dermatite herpetiforme. Nas doenças como o lúpus eritematoso sistêmico, a dermatomiosite e as vasculites, as manifestações cutâneas frequentemente são apenas um elemento de um processo disseminado.

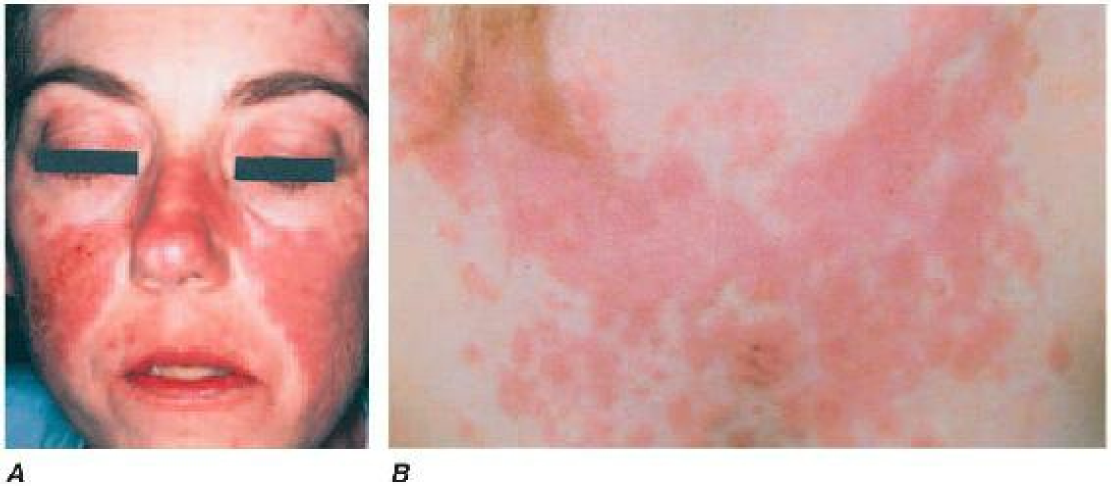

FIGURA 76e.59 Lúpus eritematoso. ***A.*** Lúpus eritematoso sistêmico com eritema malar descamativo proeminente. O envolvimento de outros locais expostos ao sol também é comum. ***B.*** Lúpus eritematoso agudo na região superior do tórax demonstrando coalescência vivamente eritematosa e ligeiramente edematosa de pápulas e placas. *(B: Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

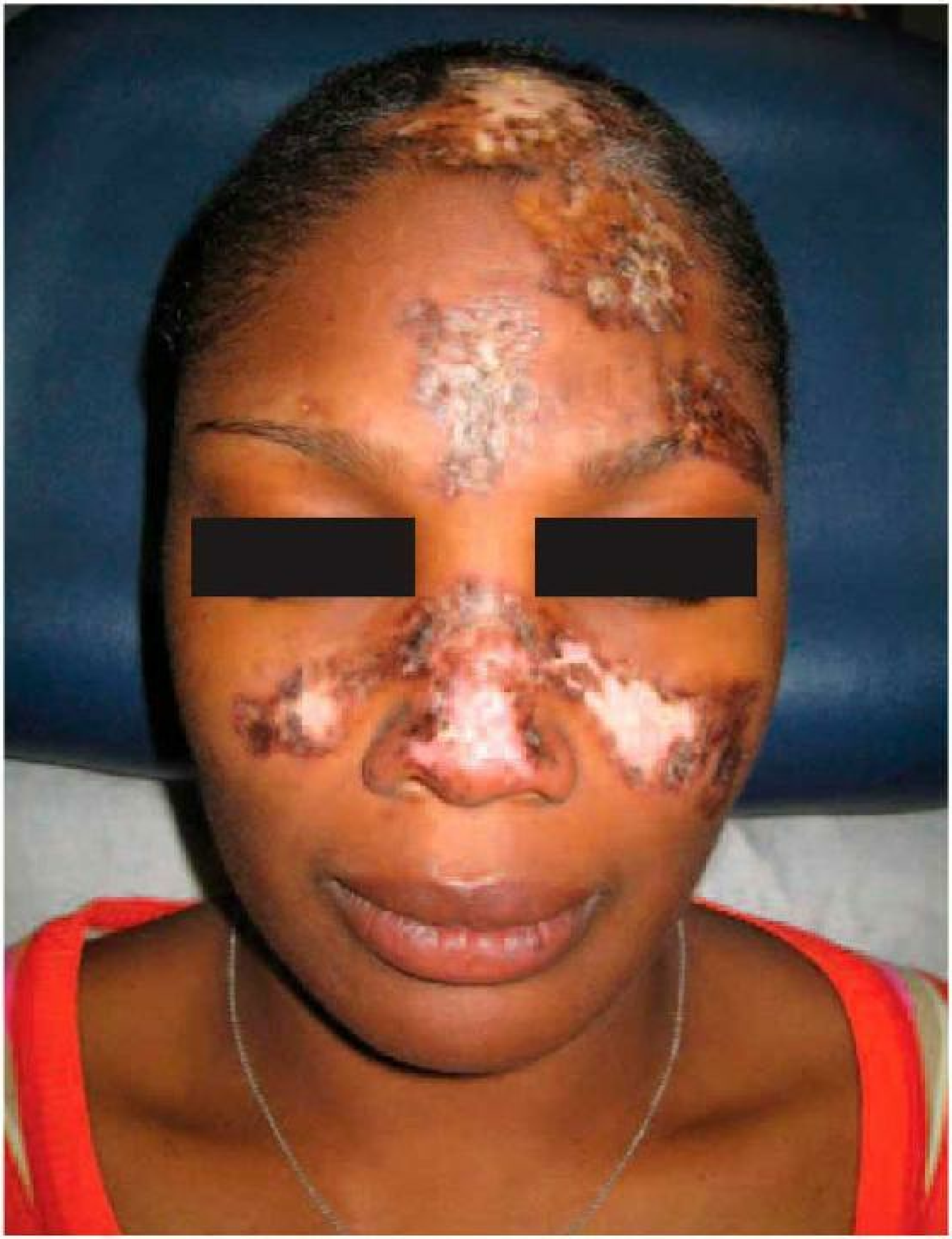

FIGURA 76e.60 Lúpus eritematoso discoide. Placas atróficas, despigmentadas circundadas por hiperpigmentação e eritema associados a formação de cicatriz e alopecia são típicas desta forma cutânea de lúpus.

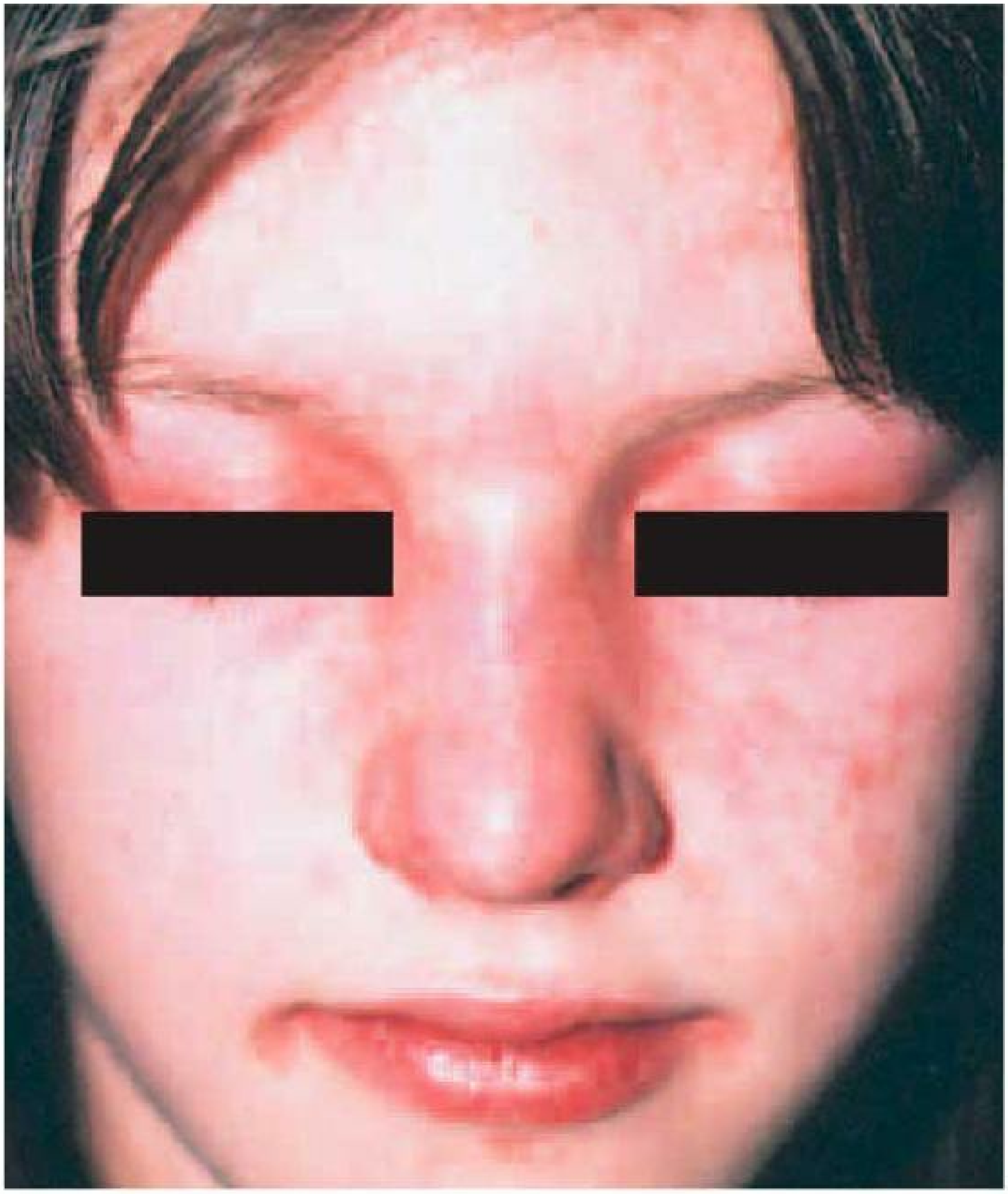

FIGURA 76e.61 Dermatomiosite. O eritema violáceo periorbital caracteriza o exantema heliotrópico clássico. *(Cortesia de James Krell, MD; com autorização.)*

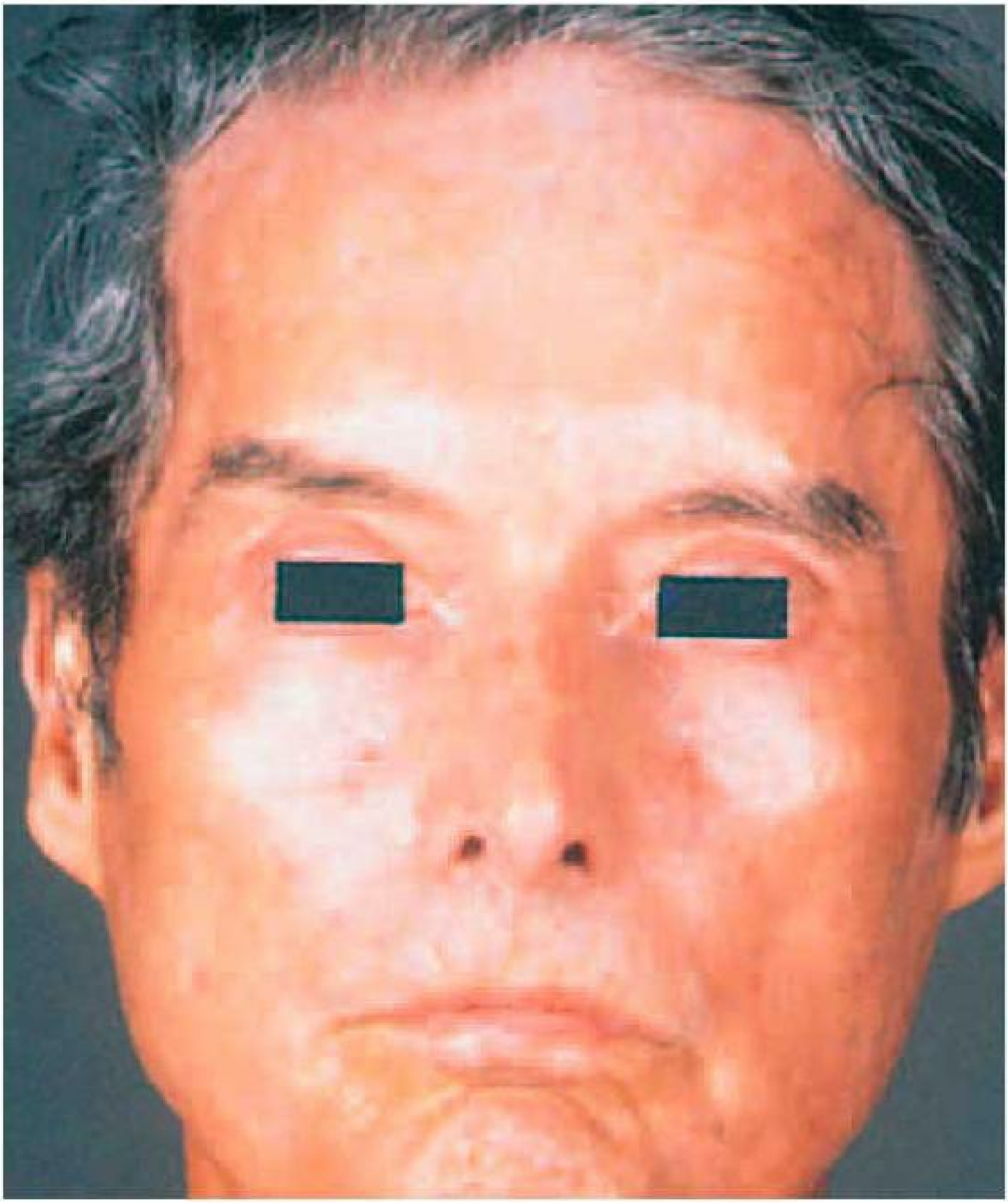

FIGURA 76e.62 **Esclerodermia** caracterizada pela típica fácies semelhante a uma máscara.

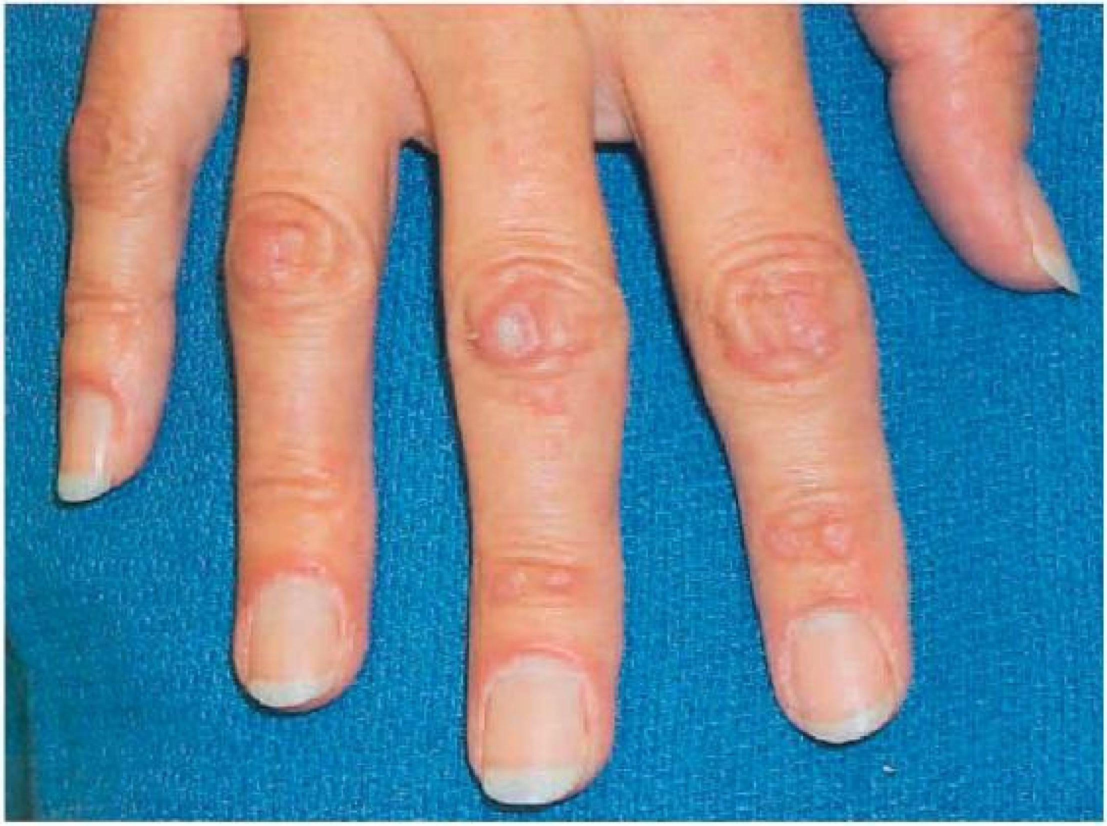

FIGURA 76e.63 Esclerodermia com esclerose acral e úlceras digitais focais.

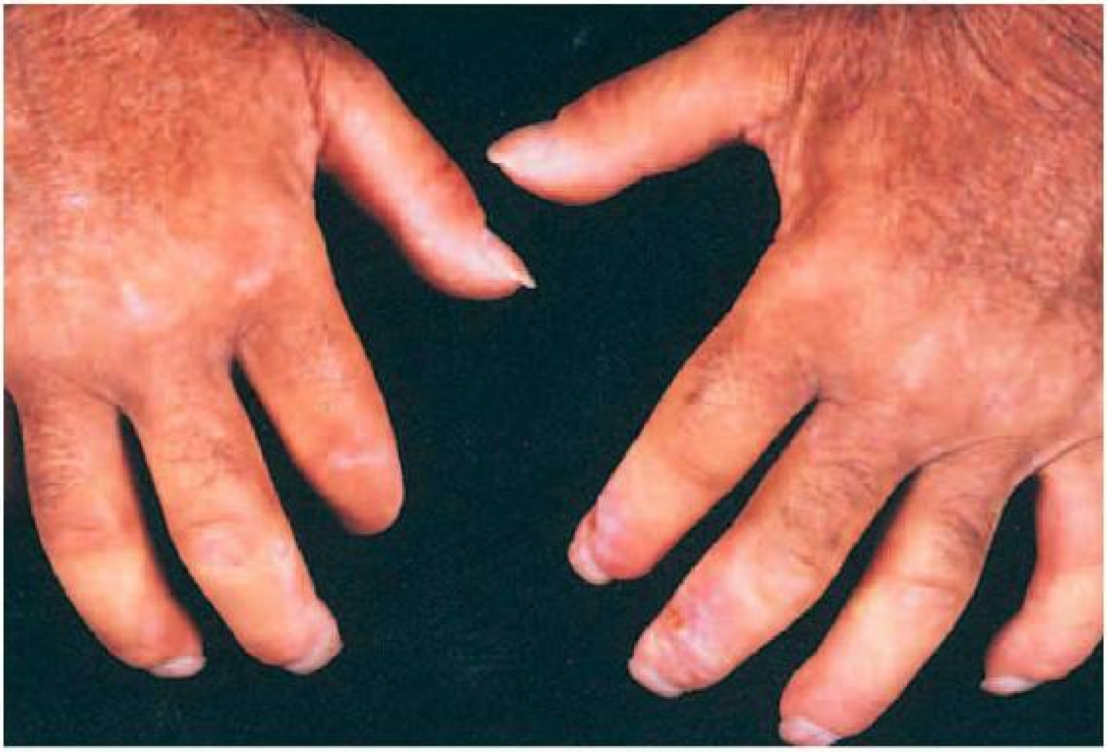

FIGURA 76e.64 A dermatomiosite frequentemente envolve as mãos com pápulas eritematosas achatadas sobre os nós dos dedos (sinal de Gottron) e telangiectasia periungueal.

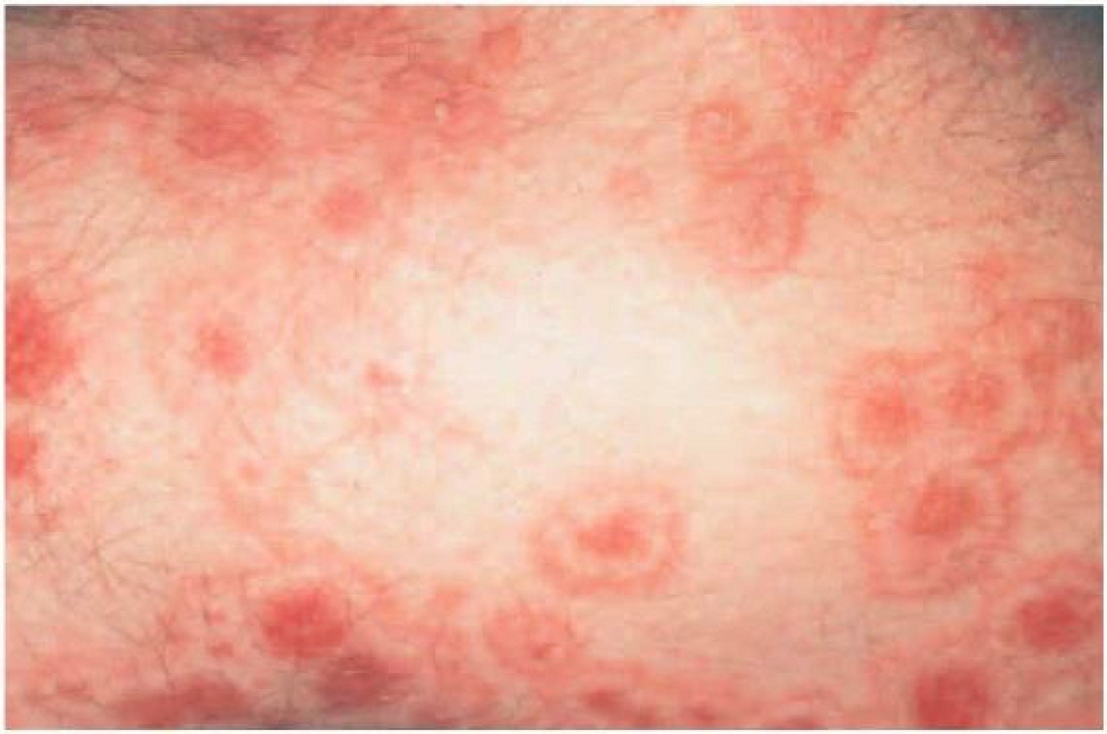

FIGURA 76e.65 **O eritema multiforme** é caracterizado por placas eritematosas múltiplas com morfologia em alvo ou em íris e em geral representa uma reação de hipersensibilidade a fármacos ou infecções (especialmente herpes simples). *(Cortesia da Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

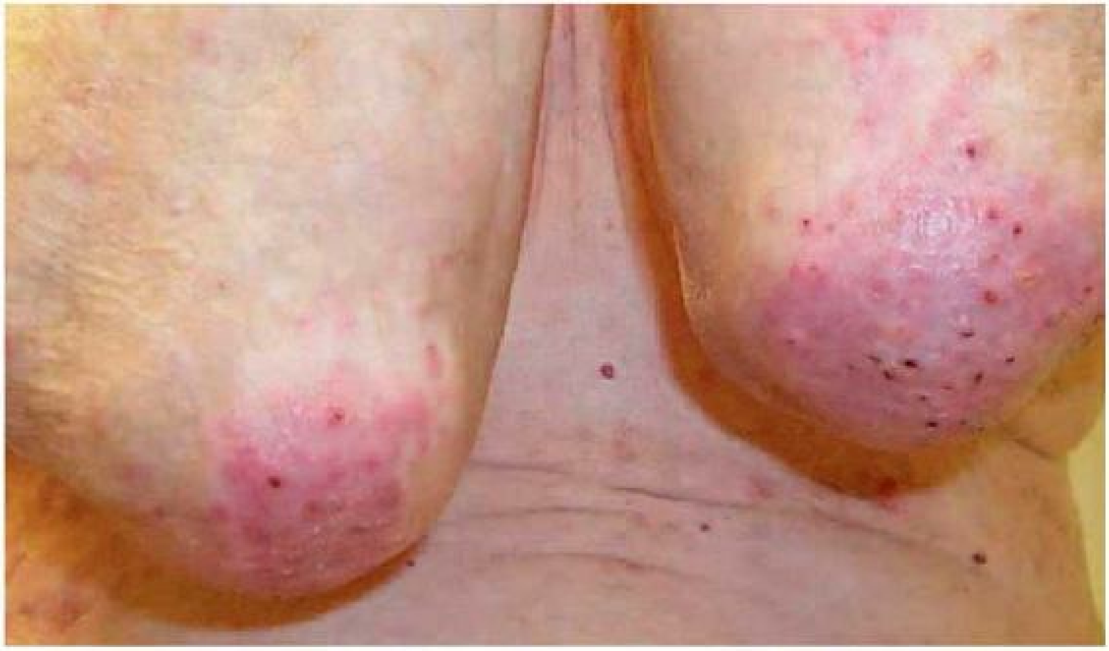

FIGURA 76e.66 **Dermatite herpetiforme** manifestada por vesículas agrupadas, pruriginosas em uma localização típica. As vesículas frequentemente são escoriadas e podem também ocorrer nos joelhos, cotovelos, nádegas e na região posterior do couro cabeludo.

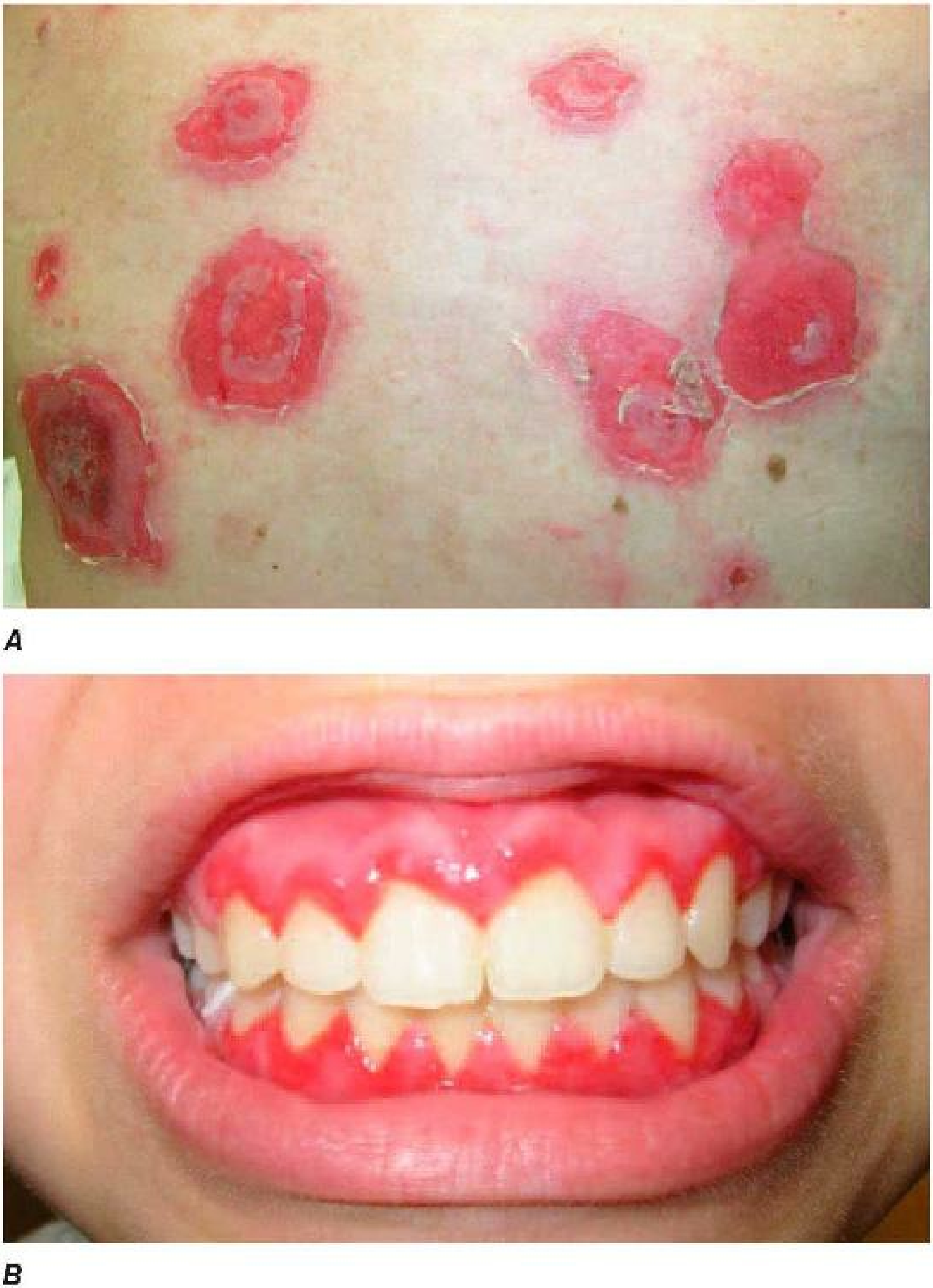

FIGURA 76e.67 Pênfigo vulgar. ***A.*** Bolha erosada no dorso. ***B.*** A mucosa oral é quase sempre envolvida, algumas vezes com erosão em gengiva, mucosa bucal, palato, faringe posterior ou língua. *(B: Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

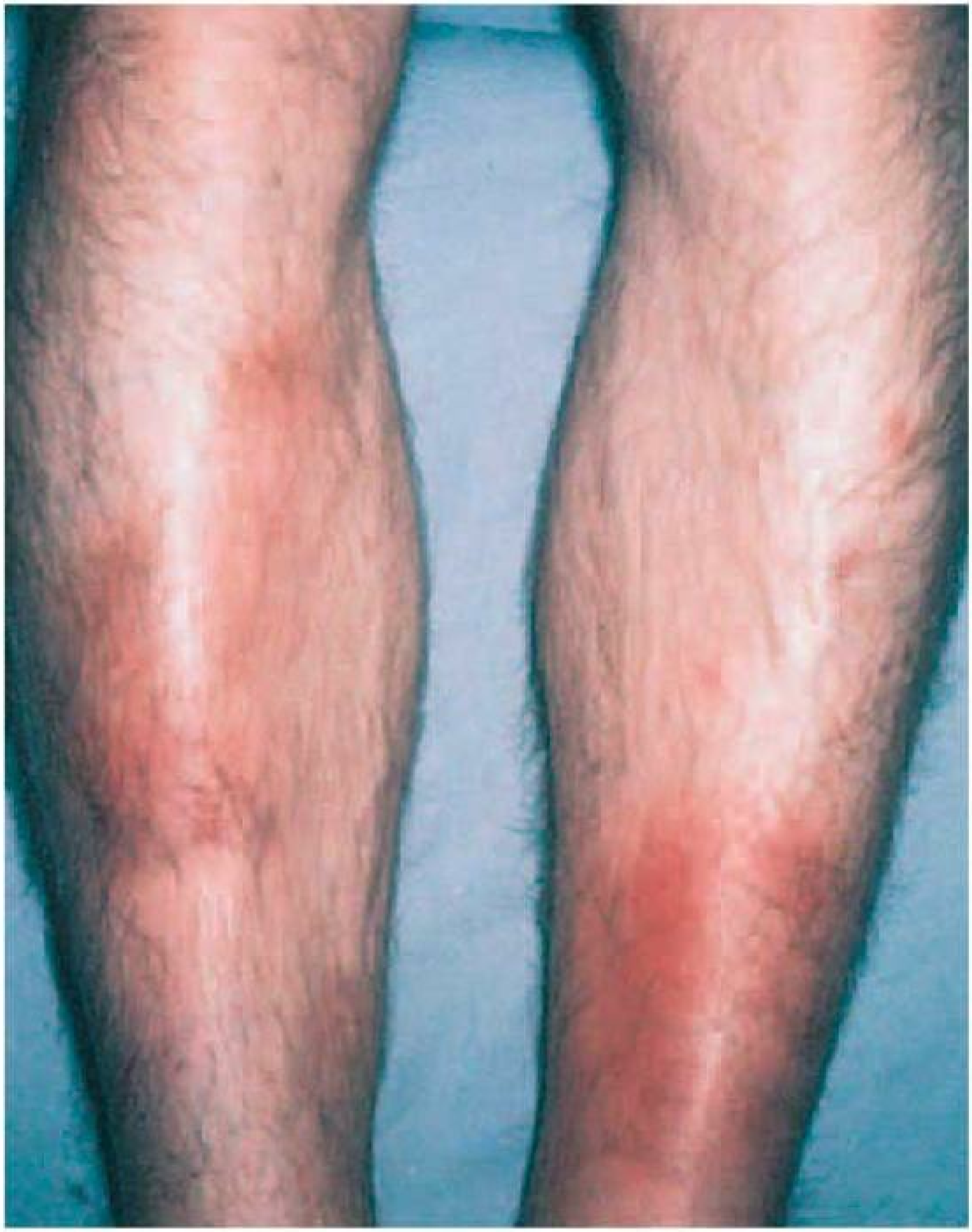

FIGURA 76e.68 **O eritema nodoso** é uma paniculite caracterizada por nódulos e placas profundos e dolorosos geralmente localizados nos membros inferiores. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

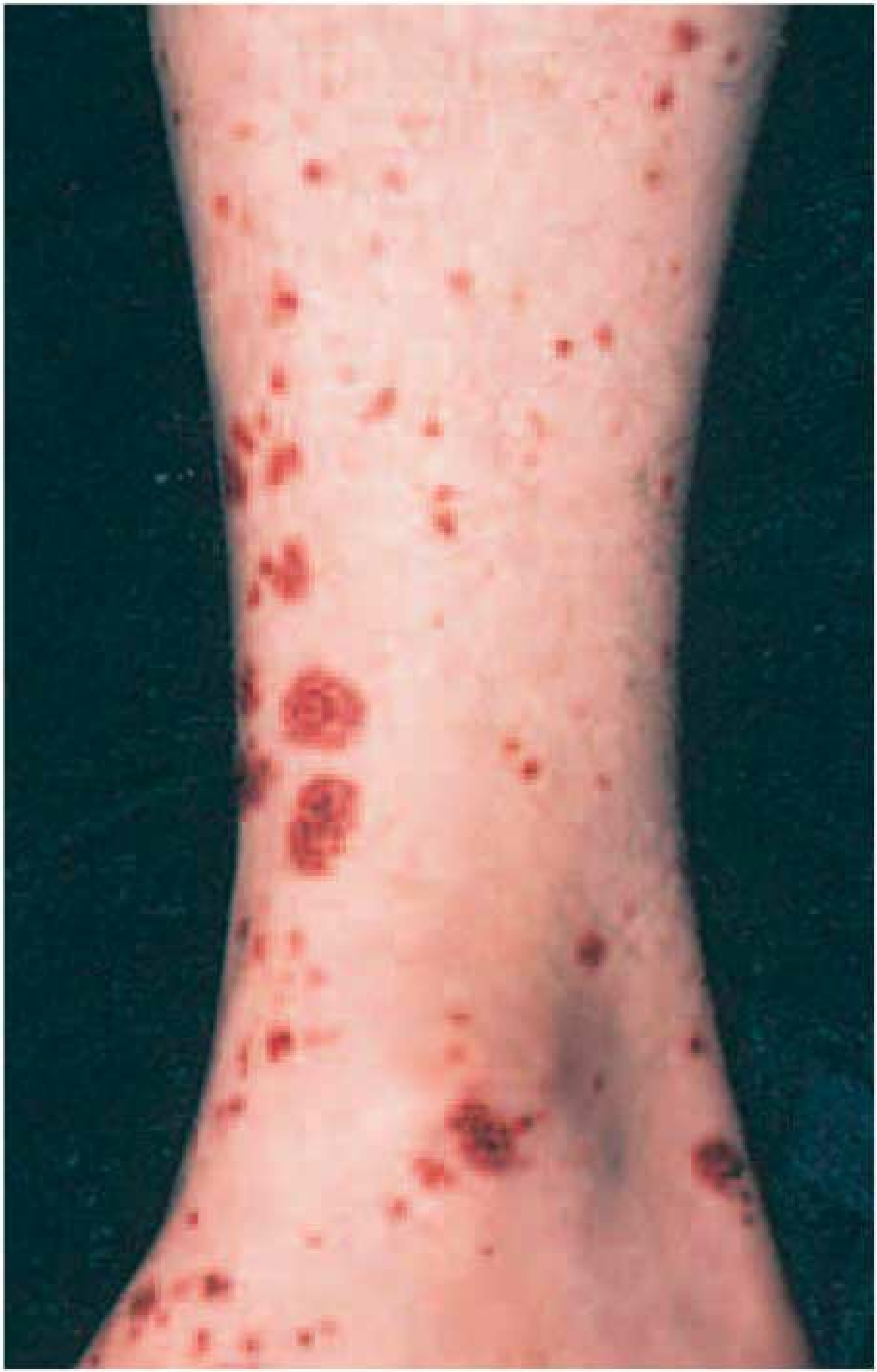

FIGURA 76e.69 Vasculite. Pápulas purpúricas palpáveis nas pernas são observadas neste paciente com vasculite cutânea de pequeno vaso. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

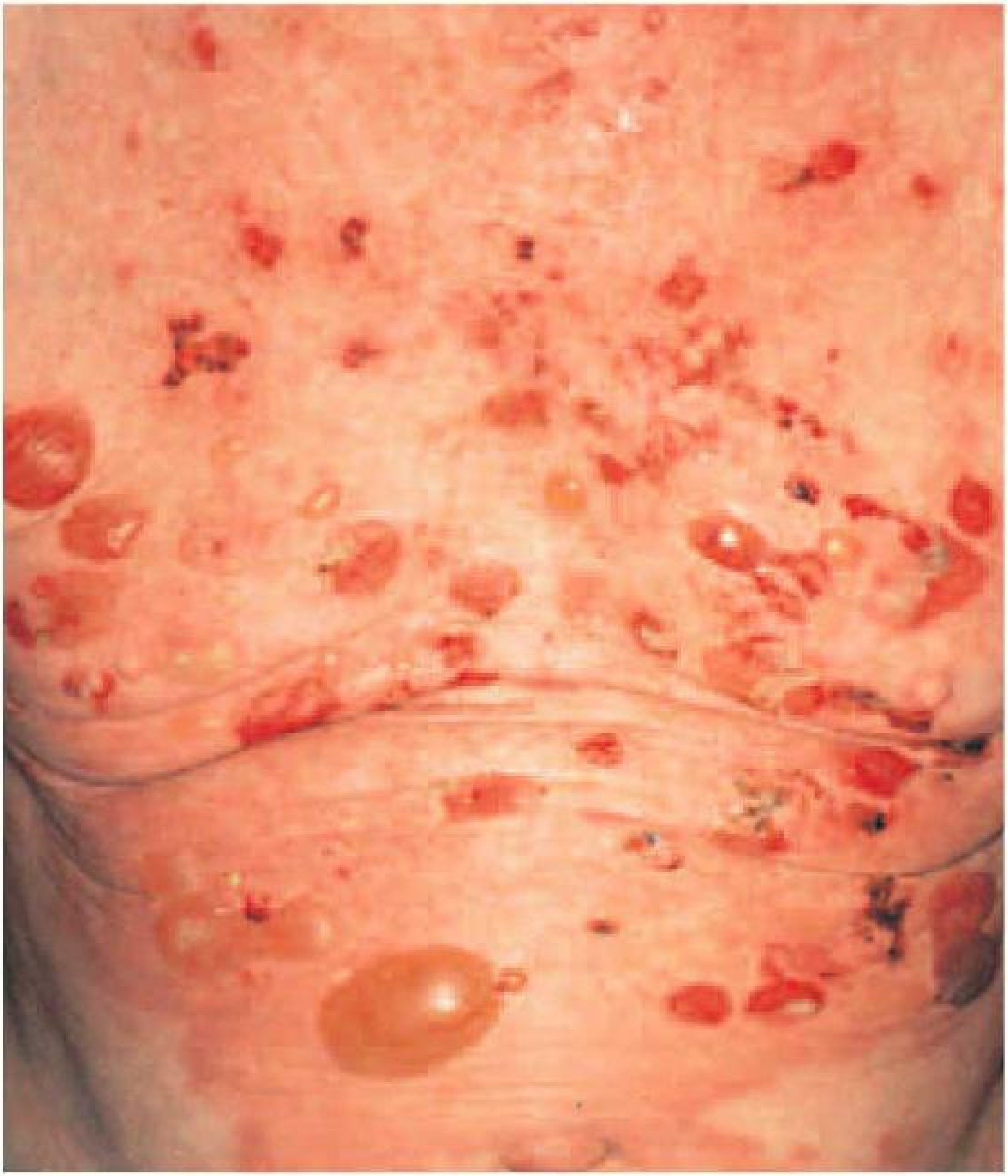

FIGURA 76e.70 Penfigoide bolhoso com vesículas e bolhas tensas em base urticariforme e eritematosa. *(Cortesia da Yale Resident's Slide Collection; com autorização.)*

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DE DOENÇAS INTERNAS

(Figs. 76e.71 a 76e.78.) Embora muitas doenças sistêmicas tenham também manifestações cutâneas, há marcadores dermatológicos bem reconhecidos de doença interna, alguns dos quais são mostrados nesta seção. Muitos desses marcadores dermatológicos podem preceder, acompanhar ou vir após o diagnóstico de doença sistêmica. A acantose nigricante é um processo dermatológico prototípico que frequentemente ocorre associada a anormalidades sistêmicas subjacentes, mais comumente à obesidade e à resistência à insulina. Ela também pode estar associada a outros distúrbios endócrinos e a várias síndromes genéticas raras. A acantose nigricante maligna pode ocorrer em associação a várias neoplasias malignas, especialmente o adenocarcinoma do trato gastrintestinal, pulmões e mamas. Outros marcadores de doenças internas nesta seção incluem o mixedema pré-tibial, que está associado à doença tireóidea, e síndrome de Sweet, que pode estar associada a neoplasias hematológicas, tumores sólidos, infecções ou doença inflamatória intestinal. A pele também é envolvida em muitas doenças inflamatórias sistêmicas, como sarcoidose, artrite reumatoide e lúpus eritematoso.

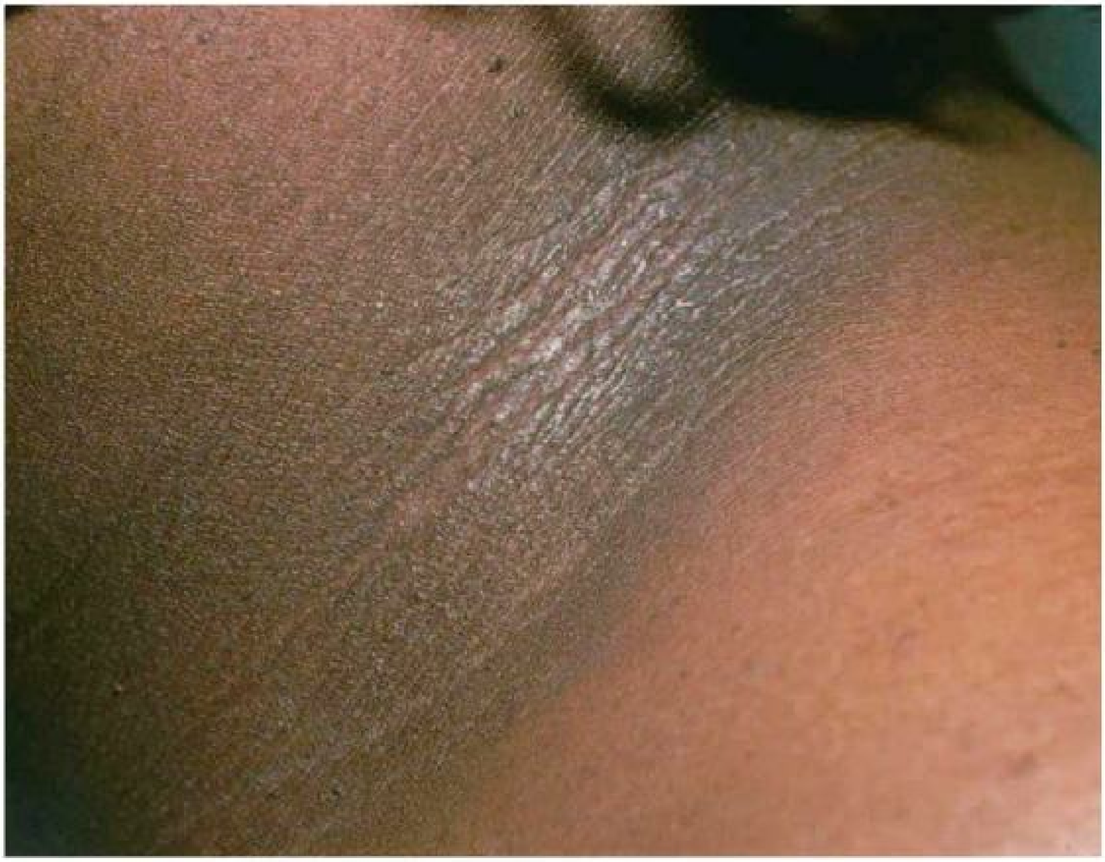

FIGURA 76e.71 **Acantose nigricante** mostrando placas hiperpigmentadas típicas com superfície verrucosa e aveludada no pescoço.

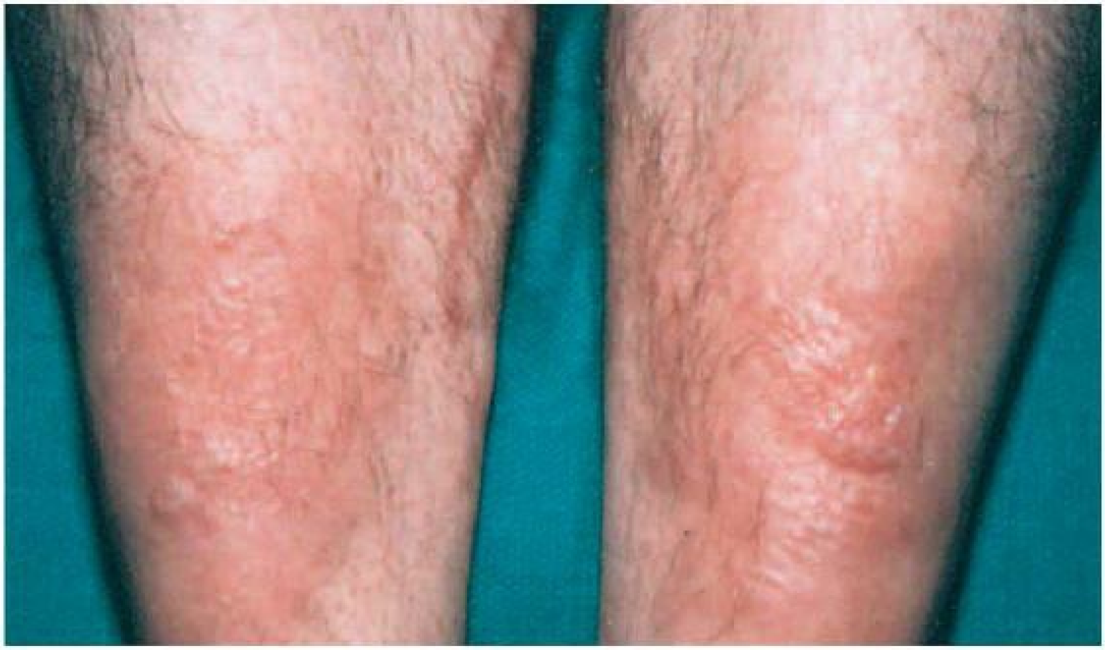

FIGURA 76e.72 **Mixedema pré-tibial** manifestando-se como placas céreas, infiltradas em um paciente com doença de Graves.

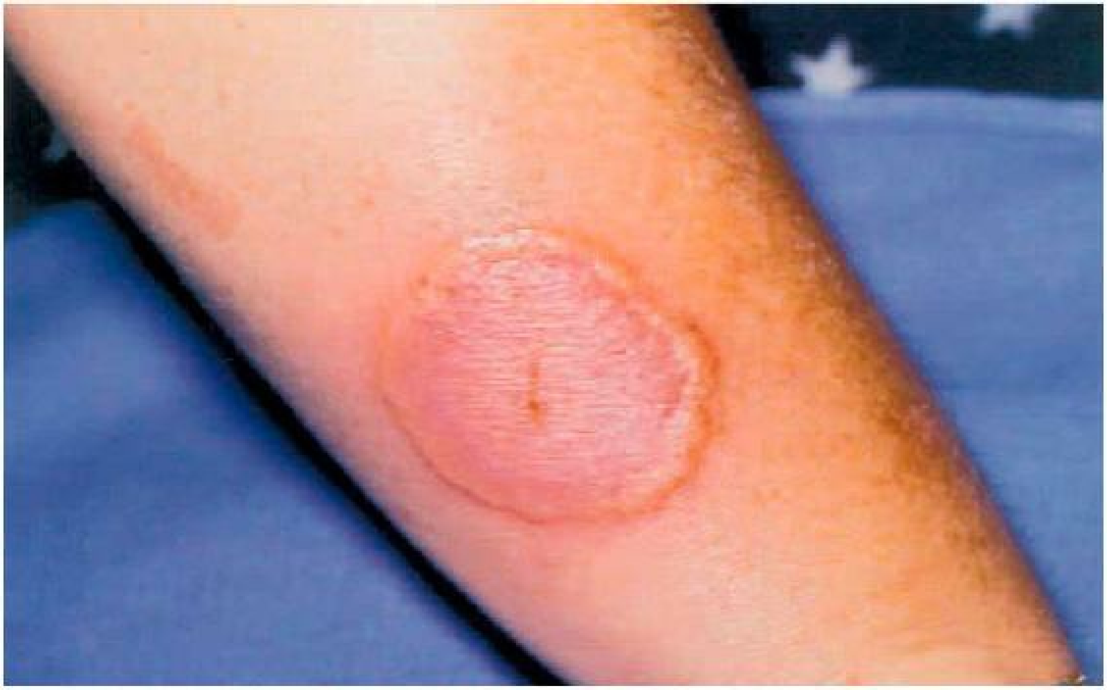

FIGURA 76e.73 **Placa eritematosa dura na síndrome de Sweet** com uma borda pseudovesiculosa. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

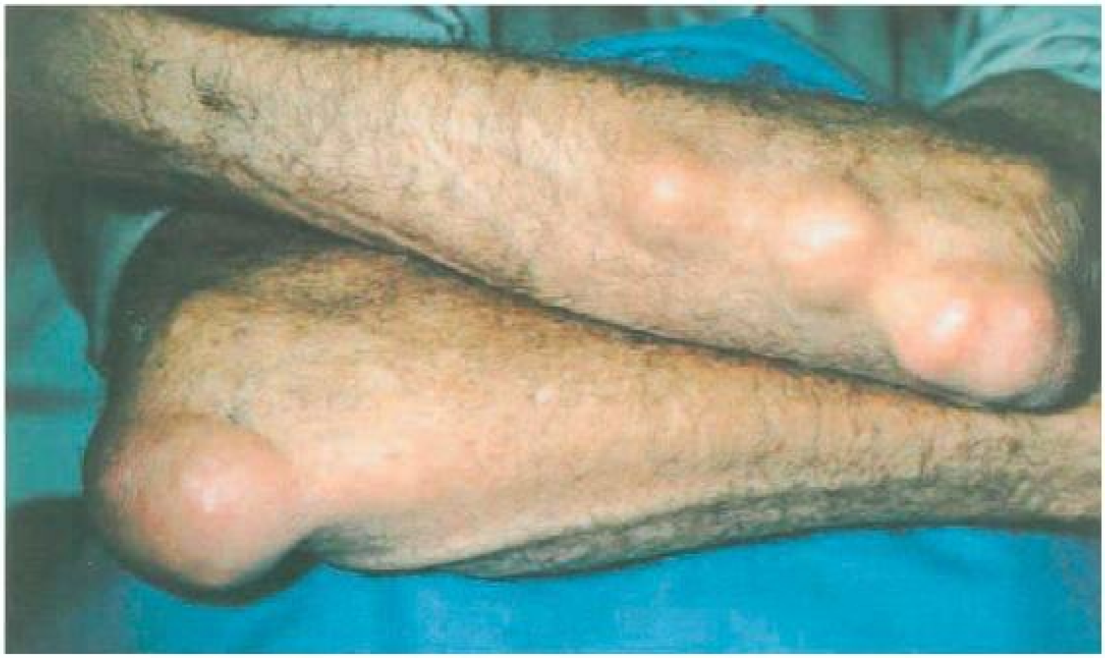

FIGURA 76e.74 Nódulos reumatoides bilaterais dos membros superiores. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

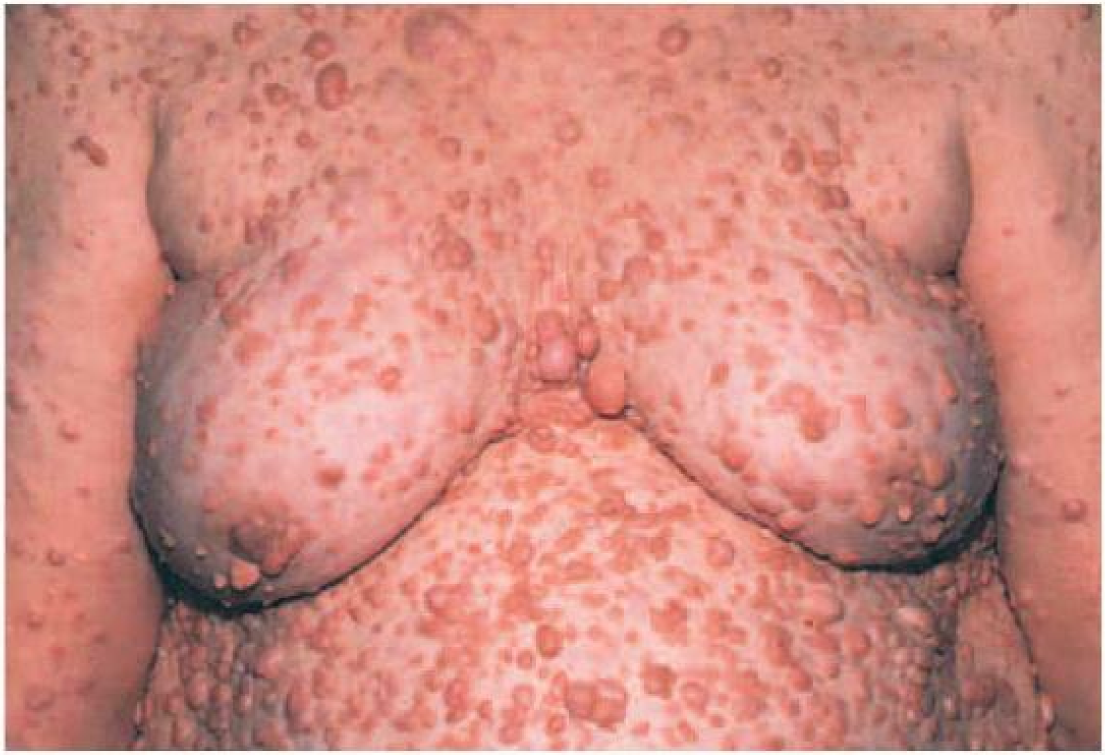

FIGURA 76e.75 Neurofibromatose mostrando inúmeros neurofibromas cutâneos cor de pele.

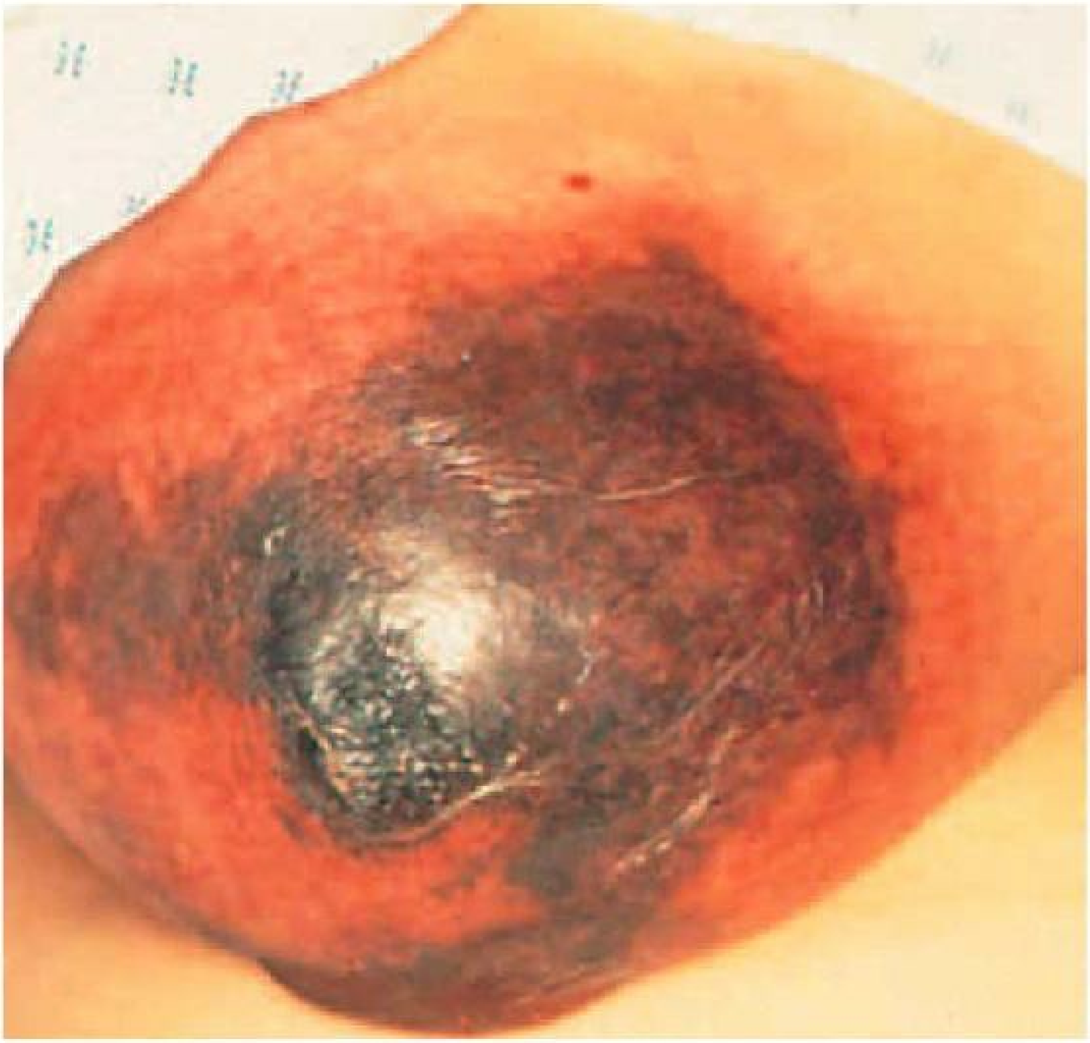

FIGURA 76e.76 **Necrose por cumarínicos.** A imagem mostra necrose cutânea e subcutânea de uma das mamas. Outras áreas gordurosas, como as nádegas e coxas, também são locais de envolvimento comuns. *(Cortesia de Kim Yancey, MD; com autorização.)*

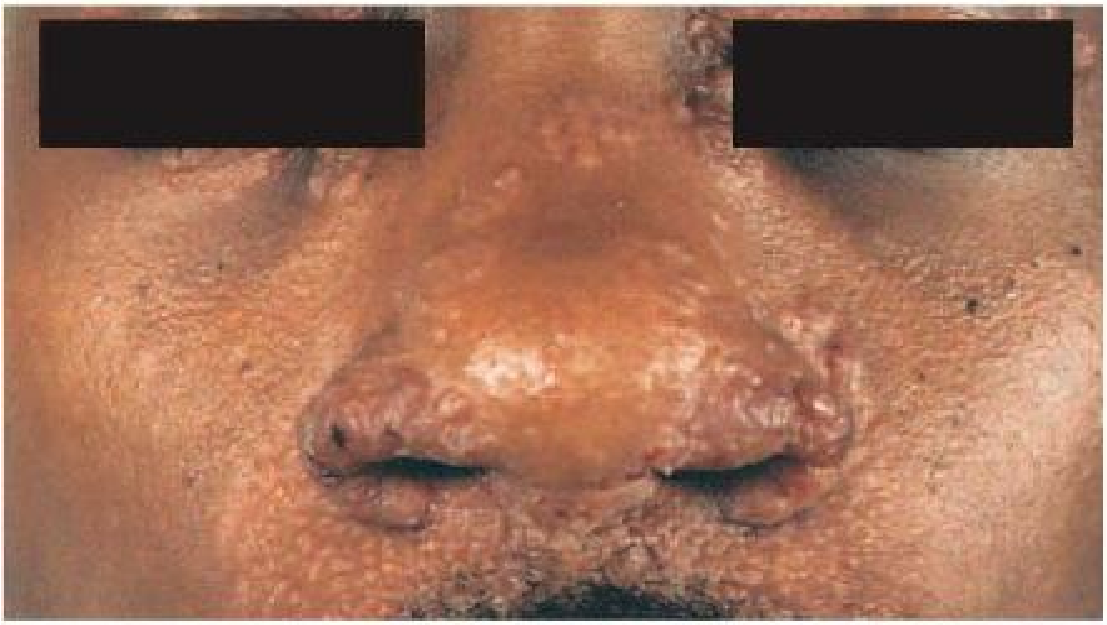

A

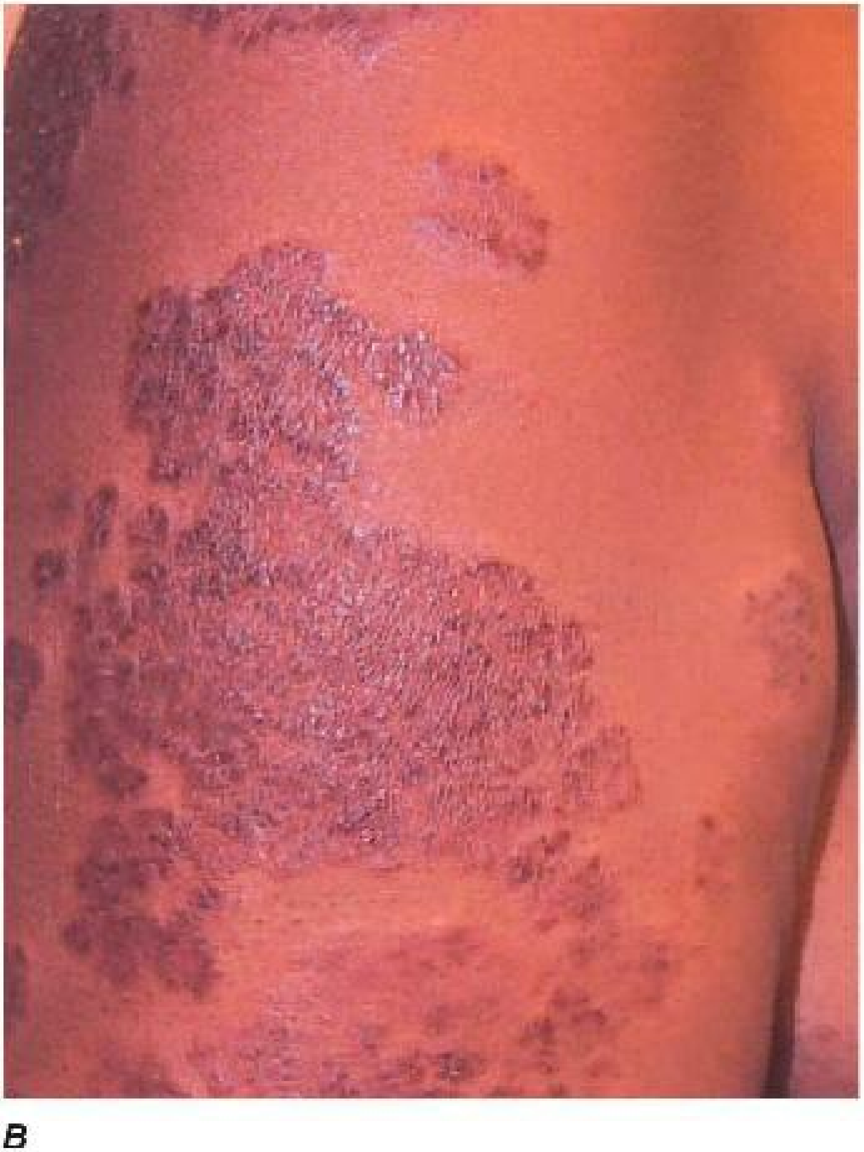

B

FIGURA 76e.77 Sarcoidose. ***A.*** Pápulas e placas infiltradas de cor variável são observadas em uma localização paranasal e periorbital típica. ***B.*** Pápulas e placas coalescentes, infiltradas, hiperpigmentadas e ligeiramente eritematosas na parte superior do braço. *(B: Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

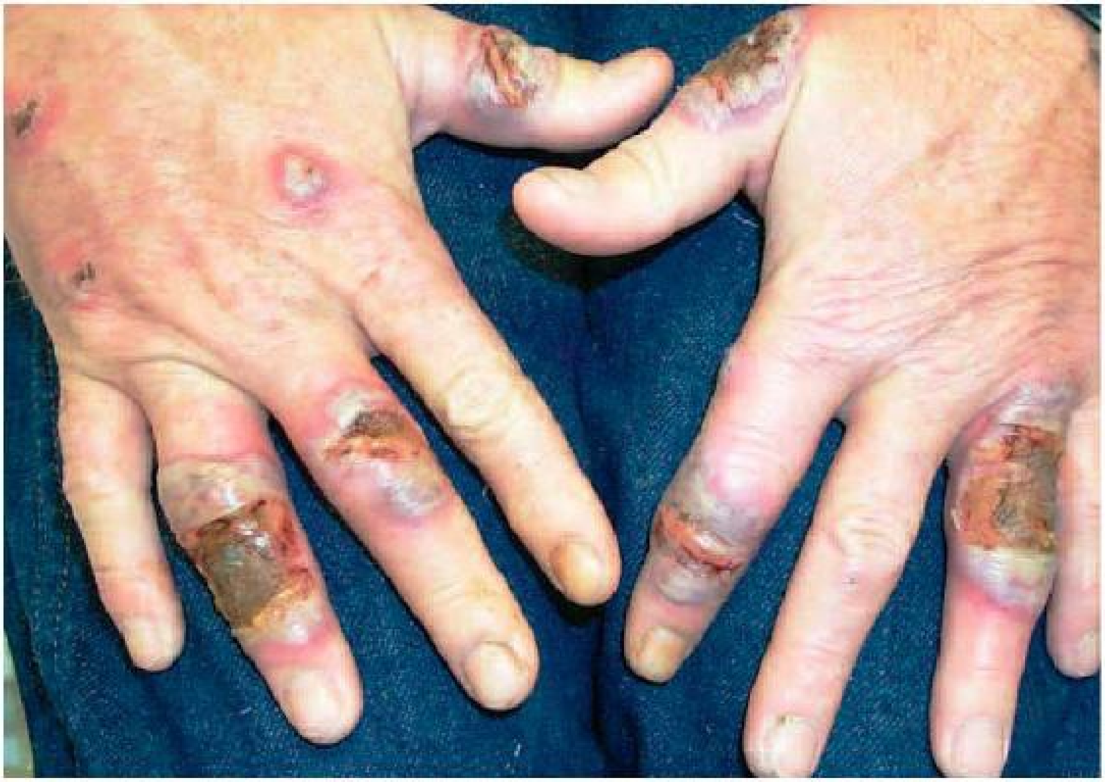

FIGURA 76e.78 Pioderma gangrenoso na face dorsal de ambas as mãos. As úlceras necróticas múltiplas são circundadas por uma borda violácea e escavada. *(Cortesia de Robert Swerlick, MD; com autorização.)*

SEÇÃO 10

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

77

Anemia e policitemia

John W. Adamson, Dan L. Longo

HEMATOPOIESE E A BASE FISIOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS

A *hematopoiese* refere-se ao processo de produção dos elementos figurados do sangue. O processo é regulado por meio de uma série de etapas que começa com a célula-tronco hematopoiética. As células-tronco têm a capacidade de produzir eritrócitos, granulócitos de todas as classes, monócitos, plaquetas e células do sistema imune. O mecanismo molecular exato – seja intrínseco à própria célula-tronco, seja pela ação de fatores extrínsecos –, pelo qual a célula-tronco se diferencia em determinada linhagem, não está completamente definido. Entretanto, experimentos em camundongos sugerem que as células eritroides originam-se de um progenitor eritroide/megacariocítico comum que não se desenvolve na ausência da expressão dos fatores de transcrição de GATA-1 e FOG-1 (de *friend of* GATA-1) **(Cap. 89e)**. Após a diferenciação em determinada linhagem, as células progenitoras e precursoras hematopoiéticas ficam cada vez mais sob a influência reguladora dos fatores de crescimento e hormônios. A eritropoetina (EPO) é o hormônio regulador envolvido na produção dos eritrócitos. A EPO é necessária para a manutenção das células progenitoras eritroides diferenciadas que, na ausência do hormônio, sofrem morte celular programada (*apoptose*). O processo regulado de produção dos eritrócitos é denominado *eritropoiese*, e seus elementos-chave estão ilustrados na **Figura 77.1**.

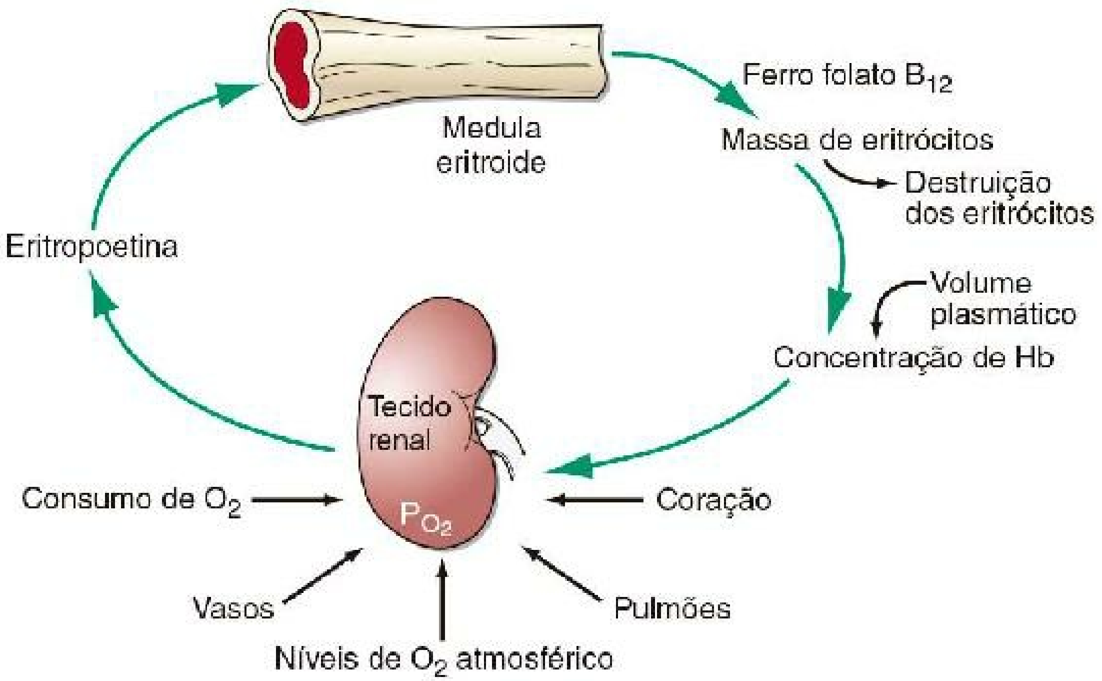
Medula eritroide
Ferro folato B_{12}
Massa de eritrócitos
Destruição dos eritrócitos
Volume plasmático
Concentração de Hb
Eritropoetina
Tecido renal
P_{O_2}
Consumo de O_2
Coração
Vasos
Pulmões
Níveis de O_2 atmosférico

FIGURA 77.1 Regulação fisiológica da produção dos eritrócitos pela tensão tecidual de oxigênio. Hb, hemoglobina.

Na medula óssea, o pró-normoblasto é o primeiro precursor eritroide morfologicamente identificável. Essa célula pode sofrer 4-5 divisões celulares, que resultam na produção de 16-32 eritrócitos maduros. Em caso de aumento na produção de EPO ou administração de EPO como fármaco, ocorre amplificação do número de células precursoras imaturas, as quais dão origem a número aumentado de eritrócitos. A regulação da própria produção de EPO está ligada à oxigenação tecidual.

Nos mamíferos, o O_2 é transportado até os tecidos ligados à hemoglobina contida no interior dos eritrócitos circulantes. O eritrócito maduro tem 8 μm de diâmetro, é anucleado, de forma discoide e extremamente flexível para atravessar com sucesso a microcirculação. A integridade de sua membrana é mantida pela geração intracelular de ATP. A produção normal dos eritrócitos permite a reposição diária de 0,8-1% das hemácias circulantes no corpo, pois a sobrevida média dos eritrócitos é de 100-120 dias. O órgão responsável pela produção dos eritrócitos é denominado *éritron*. Trata-se de um órgão dinâmico, constituído por um reservatório de células precursoras eritroides medulares de rápida proliferação e por uma grande massa de eritrócitos circulantes maduros. O tamanho da massa eritrocitária reflete o equilíbrio entre a produção e a destruição dos eritrócitos. A base fisiológica da produção e destruição dos eritrócitos fornece uma compreensão dos mecanismos que podem levar à anemia.

O regulador fisiológico da produção dos eritrócitos, o hormônio glicoproteico EPO, é sintetizado e liberado por células de revestimento dos capilares peritubulares nos rins. Essas células são do tipo epitelial e altamente especializadas. Os hepatócitos sintetizam uma pequena quantidade de EPO. O estímulo fundamental para a produção de EPO é a disponibilidade de O_2 para as necessidades metabólicas dos tecidos. O fator induzível por hipoxia (HIF)-1α representa um elemento fundamental na regulação do gene da EPO. Na presença de O_2, o HIF-1α é hidroxilado em uma prolina-chave, que possibilita a ubiquitinação e degradação do HIF-1α por meio da via do proteassoma. Caso o O_2 se torne um fator limitante, essa etapa de hidroxilação crítica não ocorre, permitindo ao HIF-1α unir-se a outras proteínas, ser transportado até o núcleo e suprarregular o gene da EPO, entre outros.

Um aporte deficiente de O_2 para os rins pode resultar de uma diminuição da massa eritrocitária (*anemia*), da ligação deficiente do O_2 à molécula de hemoglobina ou de hemoglobina mutante de alta afinidade pelo O_2 (*hipoxemia*) ou, raramente, do fluxo sanguíneo deficiente para os rins (estenose da artéria renal). A EPO regula a produção diária dos eritrócitos, e os níveis do hormônio podem ser medidos no plasma por meio de imunoensaios sensíveis – o nível normal de EPO é de 10-25 U/L. Quando a concentração de hemoglobina cai abaixo de 100-120 g/L (10-12 g/dL), os níveis plasmáticos de EPO aumentam proporcionalmente à gravidade da anemia **(Fig. 77.2)**. Na circulação, a EPO tem meia-vida de depuração de 6-9 horas e atua mediante sua ligação a receptores específicos na superfície dos precursores eritroides medulares induzindo sua proliferação e maturação. Sob o estímulo da EPO, a produção de eritrócitos pode aumentar 4-5 vezes em um período de 1-2 semanas, porém apenas na presença de nutrientes adequados, particularmente o ferro. Por conseguinte, a capacidade funcional do éritron exige uma produção renal normal de EPO, medula eritroide funcionante e um suprimento adequado de substratos para a síntese de hemoglobina. A ocorrência de um defeito em qualquer um desses componentes-chave pode acarretar anemia. Em geral, a anemia é reconhecida no laboratório quando os níveis de hemoglobina ou o hematócrito do paciente estão reduzidos abaixo de um valor esperado (faixa normal). A probabilidade e intensidade da anemia são definidas com base no desvio dos níveis de hemoglobina/hematócrito do paciente dos valores esperados para os indivíduos normais da mesma idade e sexo. No adulto, a concentração de hemoglobina exibe uma distribuição Gaussiana. O valor médio do hematócrito para homens adultos é de 47% (desvio-padrão de ±7), enquanto nas mulheres adultas, é de 42% (±5). Qualquer valor isolado do hematócrito ou da hemoglobina está associado a uma probabilidade de anemia. Por conseguinte, um hematócrito < 39% em um homem adulto ou < 35% em uma mulher adulta tem probabilidade de apenas cerca de 25% de ser normal. O hematócrito tem menos utilidade do que os níveis de hemoglobina na avaliação da anemia, visto que ele é calculado, em lugar de ser medido diretamente. Os valores baixos suspeitos da hemoglobina ou do hematócrito serão interpretados com mais facilidade se valores anteriores do mesmo paciente forem conhecidos para comparação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a anemia como um nível de hemoglobina < 130 g/L (13 g/dL) nos homens e < 120 g/L (12 g/dL) nas mulheres.

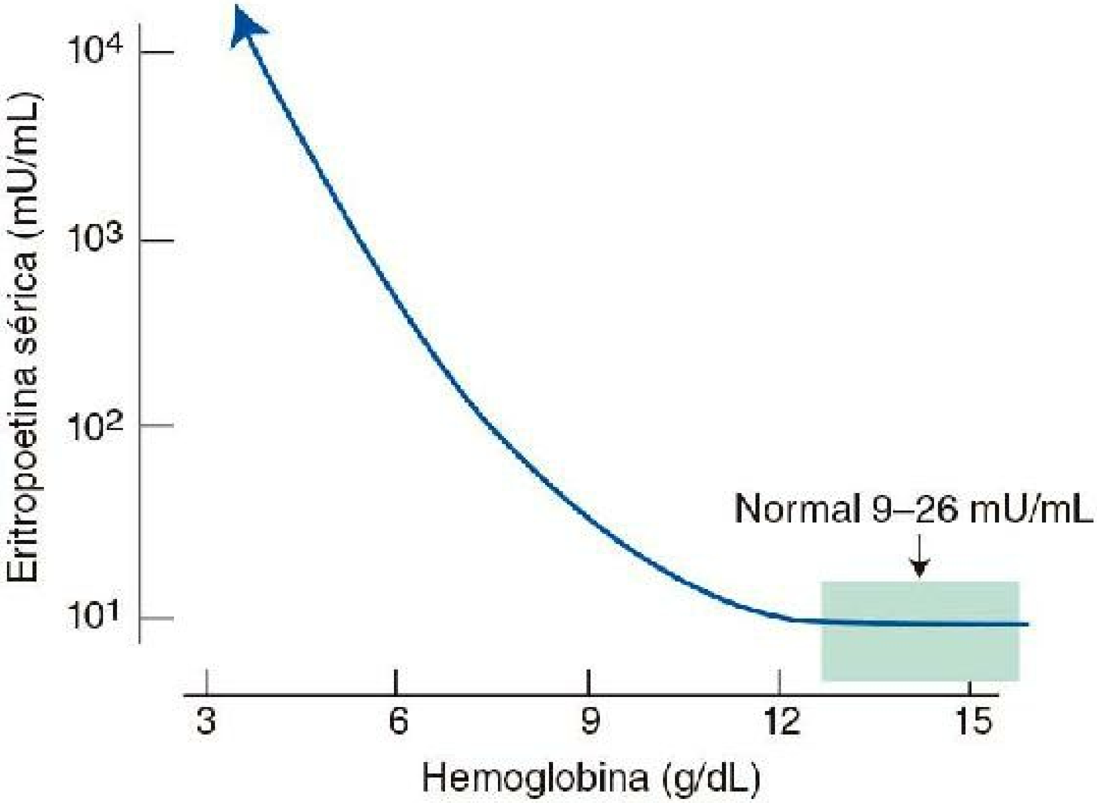

FIGURA 77.2 Níveis de eritropoetina (EPO) na resposta à anemia. Quando o nível de hemoglobina cai para 120 g/L (12 g/dL), os níveis plasmáticos de eritropoetina aumentam logaritmicamente. Na presença de doença renal ou inflamação crônica, os níveis de EPO geralmente ficam mais baixos do que o esperado para o grau de anemia. À medida que o indivíduo envelhece, o nível de EPO necessário para sustentar níveis normais de hemoglobina parece aumentar. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Os elementos essenciais da eritropoiese – produção de EPO, disponibilidade de ferro, capacidade de proliferação da medula óssea e maturação efetiva dos precursores eritroides – são utilizados para a classificação inicial da anemia (ver adiante).

ANEMIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA

Sinais e sintomas A anemia é mais frequentemente diagnosticada com base em exames laboratoriais de rastreamento anormais. Uma situação menos comum é a presença de anemia avançada com seus sinais e sintomas associados. A anemia aguda é causada por perda de sangue ou hemólise. Se a perda de sangue for leve, ocorrerá aumento da liberação de O_2 por meio de alterações na curva de dissociação da O_2-hemoglobina mediadas por uma redução do pH ou aumento do CO_2 (*efeito Bohr*). Em caso de perda aguda de sangue, a hipovolemia domina o quadro clínico, e tanto o hematócrito quanto os níveis de hemoglobina não refletem o volume de sangue perdido. Surgem sinais de instabilidade vascular com perdas agudas de 10-15% do volume sanguíneo total. Nesses pacientes, o problema não é a anemia, mas a hipotensão e redução da perfusão dos órgãos. Quando ocorre perda súbita de > 30% do volume sanguíneo, o paciente é incapaz de compensar com os mecanismos habituais de contração vascular e alterações do fluxo sanguíneo regional. Ele prefere permanecer deitado, apresentando hipotensão postural e taquicardia. Se a perda de volume sanguíneo for > 40% (i.e., > 2 L no adulto médio), aparecerão sinais de choque hipovolêmico, como confusão, dispneia, sudorese, hipotensão e taquicardia **(Cap. 129)**. Esses pacientes apresentam déficits significativos na perfusão dos órgãos vitais e necessitam de reposição de volêmica imediata.

Na hemólise aguda, os sinais e sintomas dependem do mecanismo que leva à destruição dos eritrócitos. A hemólise intravascular com liberação de hemoglobina livre pode estar associada à dor lombar aguda, hemoglobina livre no plasma e na urina, bem como insuficiência renal. Os sintomas associados à anemia mais crônica ou gradual dependem da idade do paciente e do suprimento sanguíneo adequado para órgãos cruciais. Os sintomas associados à anemia moderada incluem fadiga, perda da energia, dispneia e taquicardia (particularmente com esforço físico). Todavia, em virtude dos mecanismos compensatórios intrínsecos que influenciam a curva de dissociação da O_2-hemoglobina, o início gradual da anemia – particularmente em pacientes jovens – pode não ser acompanhado de sinais ou sintomas, até que a anemia se torne grave (nível de hemoglobina < 70-80 g/L [7-8 g/dL]). Quando a anemia se desenvolve no decorrer de um período de vários dias ou semanas, o volume sanguíneo total apresenta-se normal ou ligeiramente aumentado, e as alterações no débito cardíaco e no fluxo sanguíneo regional ajudam a compensar a perda global da capacidade de transporte de O_2. As alterações na posição da curva de dissociação da O_2-hemoglobina são responsáveis por parte da resposta compensatória à anemia. Na anemia crônica, verifica-se uma elevação dos níveis intracelulares de 2,3-difosfoglicerato, deslocando a curva de dissociação para a direita e facilitando a liberação de O_2. Esse mecanismo compensatório pode manter um suprimento normal de O_2 para os tecidos na presença de um déficit de 20-30 g/L (2-3 g/dL) na concentração de hemoglobina. Por fim, uma proteção adicional do transporte de O_2 para os órgãos vitais é alcançada pelo desvio de sangue de órgãos relativamente ricos em suprimento sanguíneo, particularmente os rins, o intestino e a pele.

Certos distúrbios encontram-se comumente associados à anemia. Os estados inflamatórios crônicos (p. ex., infecção, artrite reumatoide, câncer) estão associados à anemia leve a moderada, enquanto os distúrbios linfoproliferativos, como a leucemia linfocítica crônica e determinadas outras neoplasias das células B, podem causar hemólise autoimune.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Anemia

A avaliação do paciente com anemia exige uma cuidadosa anamnese e exame físico minucioso. Convém avaliar sempre a história nutricional relacionada com o uso de fármacos ou o consumo de álcool, bem como a história familiar de anemia. Certas regiões geográficas e origens étnicas estão associadas a uma maior probabilidade de distúrbio hereditário da hemoglobina ou do metabolismo intermediário. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e certas hemoglobinopatias são observadas mais comumente em indivíduos do Oriente Médio e afrodescendentes incluindo afro-americanos que apresentam alta frequência de deficiência de G6PD. Outras informações que podem ser úteis incluem a exposição a determinados agentes tóxicos e sintomas relacionados com outros distúrbios que costumam estar associados à anemia. Esses sinais e sintomas incluem sangramento, fadiga, mal-estar, febre, perda de peso, sudorese noturna e outros sintomas sistêmicos. Os indícios relativos aos mecanismos da anemia podem ser obtidos no exame físico pelo achado de infecção, sangue nas fezes, linfadenopatia, esplenomegalia ou petéquias. A esplenomegalia e a linfadenopatia sugerem doença linfoproliferativa subjacente, enquanto a presença de petéquias indica alguma disfunção plaquetária. Os resultados de exames laboratoriais anteriores são úteis para estabelecer a época de início.

No paciente anêmico, o exame físico pode revelar um batimento cardíaco vigoroso, pulsos periféricos fortes e sopro sistólico. A pele e as mucosas poderão se mostrar pálidas se o nível de hemoglobina for < 80 a 100 g/L (8-10 g/dL). Essa parte do exame físico deve concentrar-se nas áreas em que os vasos estão perto da superfície, como as mucosas, os leitos ungueais e as pregas palmares. Se a coloração das pregas palmares for mais clara que a pele circundante com a mão em hiperextensão, o nível de hemoglobina será habitualmente < 80 g/L (8 g/dL).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O **Quadro 77.1** fornece uma lista dos exames utilizados na investigação inicial da anemia. O hemograma completo (HC) de rotina é necessário como parte da avaliação e inclui o nível de hemoglobina, o hematócrito e os índices eritrocitários: o volume corpuscular médio (VCM), expresso em fentolitros, a hemoglobina corpuscular média (HCM), em picogramas por célula, e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) por volume de eritrócitos, em gramas por litro (Sistema Internacional). Os índices eritrocitários são calculados como mostra o **Quadro 77.2**, e as variações normais da hemoglobina e do hematócrito com a idade são apresentadas no **Quadro 77.3**. Diversos fatores fisiológicos afetam o hemograma, como idade, sexo, gravidez, tabagismo e altitude. Podem-se observar valores normais altos da hemoglobina em homens e mulheres que vivem em grandes altitudes ou que são fumantes inveterados. As elevações da hemoglobina em decorrência do tabagismo refletem uma compensação normal devido ao deslocamento do O_2 pelo CO na ligação à hemoglobina. Outras informações importantes são obtidas com a contagem dos reticulócitos e as determinações do suprimento de ferro, incluindo o nível de *ferro sérico,* a *capacidade total de ligação ao ferro* (TIBC; medida indireta do nível de transferrina) e a *ferritina sérica.* Alterações acentuadas nos índices eritrocitários geralmente refletem distúrbios da maturação ou deficiência de ferro. Uma cuidadosa avaliação do esfregaço de sangue periférico é importante, e os laboratórios clínicos frequentemente fornecem uma descrição da morfologia dos eritrócitos e leucócitos, contagem diferencial e contagem plaquetária. Em pacientes com anemia grave e anormalidades na morfologia dos eritrócitos e/ou contagens baixas dos reticulócitos, o aspirado ou a biópsia de medula óssea podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. Outros testes valiosos no diagnóstico de anemias específicas são discutidos nos capítulos que tratam de cada doença.

QUADRO 77.1 **EXAMES LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DA ANEMIA**

I. Hemograma completo (HC)
  A. Contagem de eritrócitos
    1. Hemoglobina
    2. Hematócrito
    3. Contagem de reticulócitos
  B. Índices eritrocitários
    1. Volume corpuscular médio (VCM)
    2. Hemoglobina corpuscular média (HCM)
    3. Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)
    4. Índice de anisocitose (RDW)
  C. Contagem de leucócitos
    1. Contagem diferencial
    2. Segmentação nuclear dos neutrófilos
  D. Contagem de plaquetas
  E. Morfologia celular
    1. Tamanho da célula
    2. Conteúdo de hemoglobina
    3. Anisocitose
    4. Poiquilocitose

    - 5. Policromasia
- II. Estudos de suprimento de ferro
  - A. Ferro sérico
  - B. Capacidade total de ligação ao ferro
  - C. Ferritina sérica
- III. Exame da medula
  - A. Aspirado
    - 1. Razão M/E[a]
    - 2. Morfologia celular
    - 3. Coloração para o ferro
  - B. Biópsia
    - 1. Celularidade
    - 2. Morfologia

[a] Razão M/E, razão entre os precursores mieloides e eritroides.

QUADRO 77.2 ÍNDICES ERITROCITÁRIOS

Índice	**Valor normal**
Volume corpuscular médio (VCM) = (hematócrito × 10)/(contagem de eritrócitos × 10^6)	90 ± 8 fL
Hemoglobina corpuscular média (HCM) = (hemoglobina × 10)/ (contagem de eritrócitos × 10^6)	30 ± 3 pg
Concentração de hemoglobina corpuscular média = (hemoglobina × 10)/hematócrito ou HCM/VCM	33 ± 2%

QUADRO 77.3 ALTERAÇÕES NOS VALORES NORMAIS DE HEMOGLOBINA/HEMATÓCRITO CONFORME A IDADE, O SEXO E A GRAVIDEZ

Idade/sexo	**Hemoglobina (g/dL)**	**Hematócrito (%)**
Ao nascimento	17	52
Infância	12	36
Adolescência	13	40
Homem adulto	16 (±2)	47 (±6)
Mulher adulta (menstruando)	13 (±2)	40 (±6)
Mulher adulta (pós-menopausa)	14 (±2)	42 (±6)
Durante a gravidez	12 (±2)	37 (±6)

Fonte: De RS Hillman et al: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.

Os componentes do HC também ajudam na classificação da anemia. A *microcitose* reflete-se por um VCM inferior ao normal (< 80), enquanto valores elevados (> 100) indicam *macrocitose*. A HCM e CHCM refletem defeitos na síntese da hemoglobina (*hipocromia*). Os contadores celulares automáticos descrevem o índice de anisocitose (RDW). O VCM (que representa o pico da curva de distribuição) não é sensível ao aparecimento de pequenas populações de macrócitos ou micrócitos. Um técnico de laboratório experiente é capaz de identificar pequenas populações de células grandes ou pequenas, ou de células hipocrômicas antes do aparecimento de alteração nos índices eritrocitários.

Esfregaço de sangue periférico O esfregaço de sangue periférico fornece informações importantes sobre defeitos na produção dos eritrócitos **(Cap. 81e)**. Como complemento dos índices eritrocitários, o esfregaço de sangue periférico também revela a presença de variações no tamanho (*anisocitose*) e na forma (*poiquilocitose*) das células. Em geral, o grau de anisocitose correlaciona-se com aumento no RDW ou na faixa de tamanho das células. A poiquilocitose sugere um defeito na maturação dos precursores eritroides na medula óssea ou a ocorrência de fragmentação dos eritrócitos circulantes. O esfregaço de sangue periférico também pode revelar a existência de *policromasia* – eritrócitos ligeiramente maiores do que o normal e que exibem uma cor azul-acinzentada à coloração de Wright-Giemsa. Essas células consistem em reticulócitos liberados prematuramente da medula óssea, e a sua cor revela a presença de quantidades residuais de RNA ribossômico. Essas células aparecem na circulação em resposta à estimulação da EPO ou a alguma lesão estrutural da medula óssea (fibrose, infiltração medular por células malignas, etc.), resultando em sua liberação desordenada pela medula. O aparecimento de eritrócitos nucleados, corpúsculos de Howell-Jolly, células em alvo, células falciformes e outras anormalidades pode fornecer indícios sobre distúrbios específicos **(Figs. 77.3 a 77.11)**.

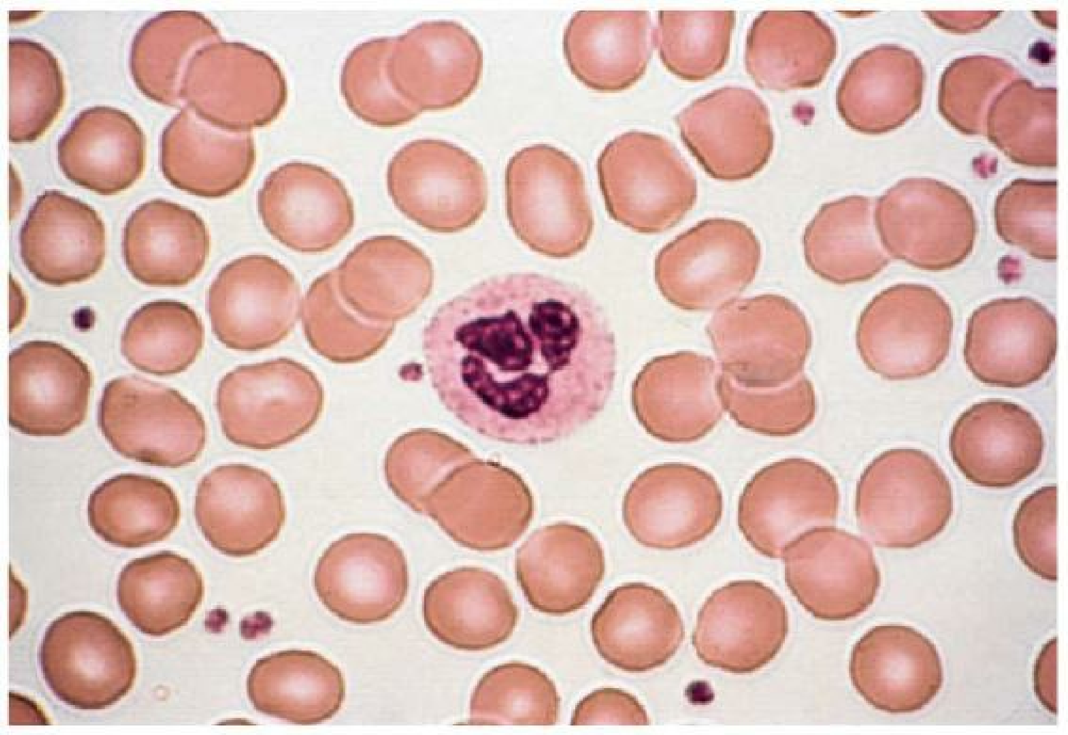

FIGURA 77.3 Esfregaço sanguíneo normal (coloração de Wright). Campo de grande aumento mostrando eritrócitos normais, um neutrófilo e algumas plaquetas. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

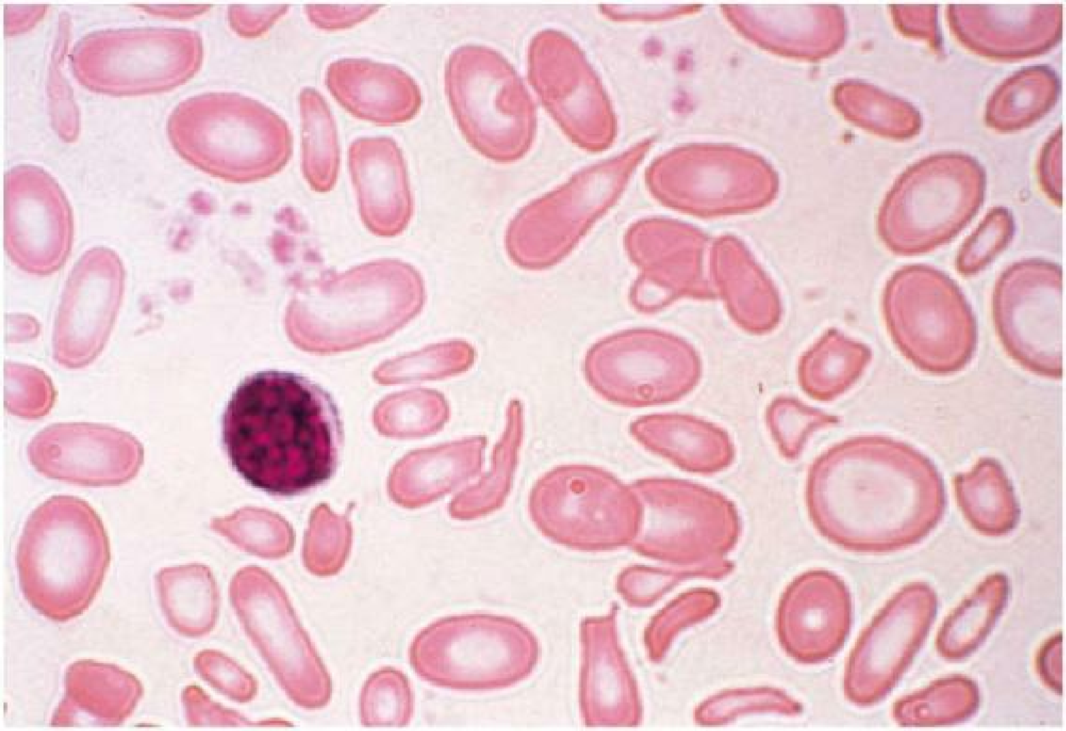

FIGURA 77.4 Anemia ferropriva grave. Eritrócitos microcíticos e hipocrômicos menores do que o núcleo de um linfócito associados a uma acentuada variação de tamanho (anisocitose) e forma (poiquilocitose). *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

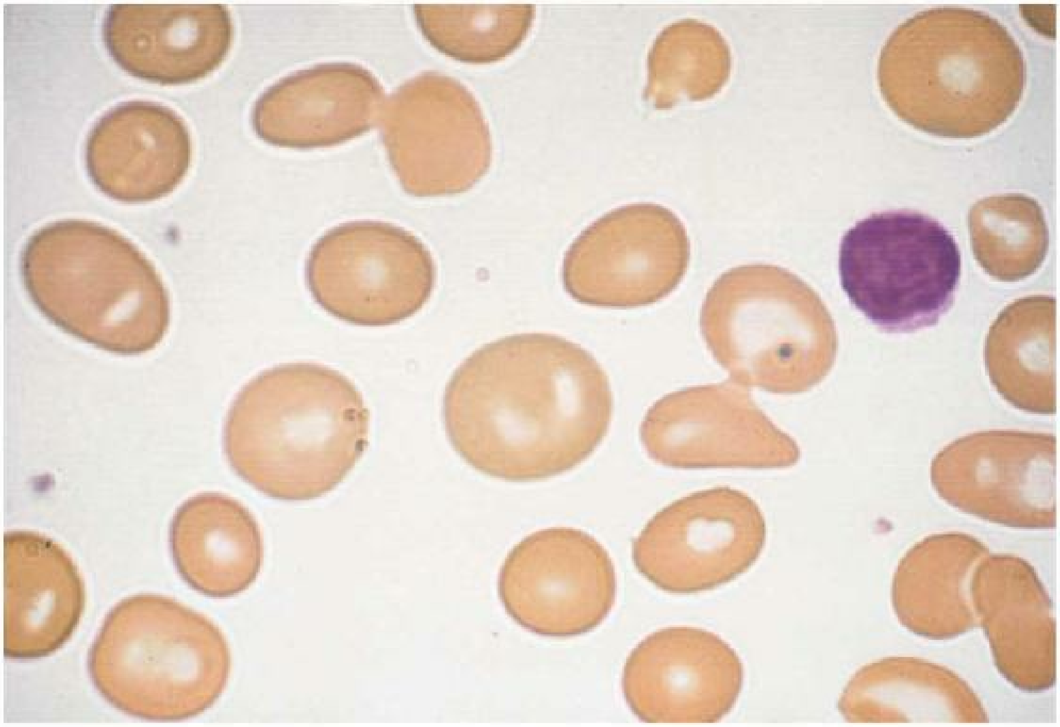

FIGURA 77.5 Macrocitose. Os eritrócitos são maiores do que um linfócito pequeno e estão com conteúdo normal de hemoglobina. Com frequência, os macrócitos exibem uma forma ovalada (macro-ovalócitos).

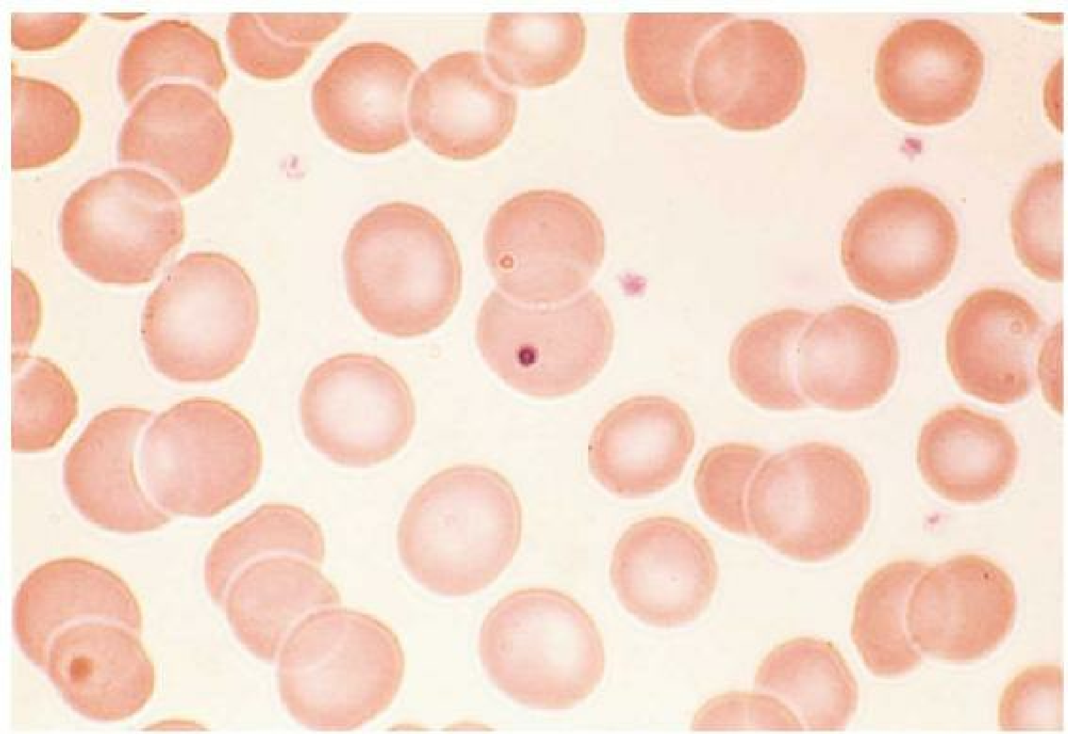

FIGURA 77.6 **Corpúsculos de Howell-Jolly.** Na ausência funcional de baço, os remanescentes nucleares não são removidos dos eritrócitos e continuam como pequenas inclusões de cor azul homogênea na coloração de Wright. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

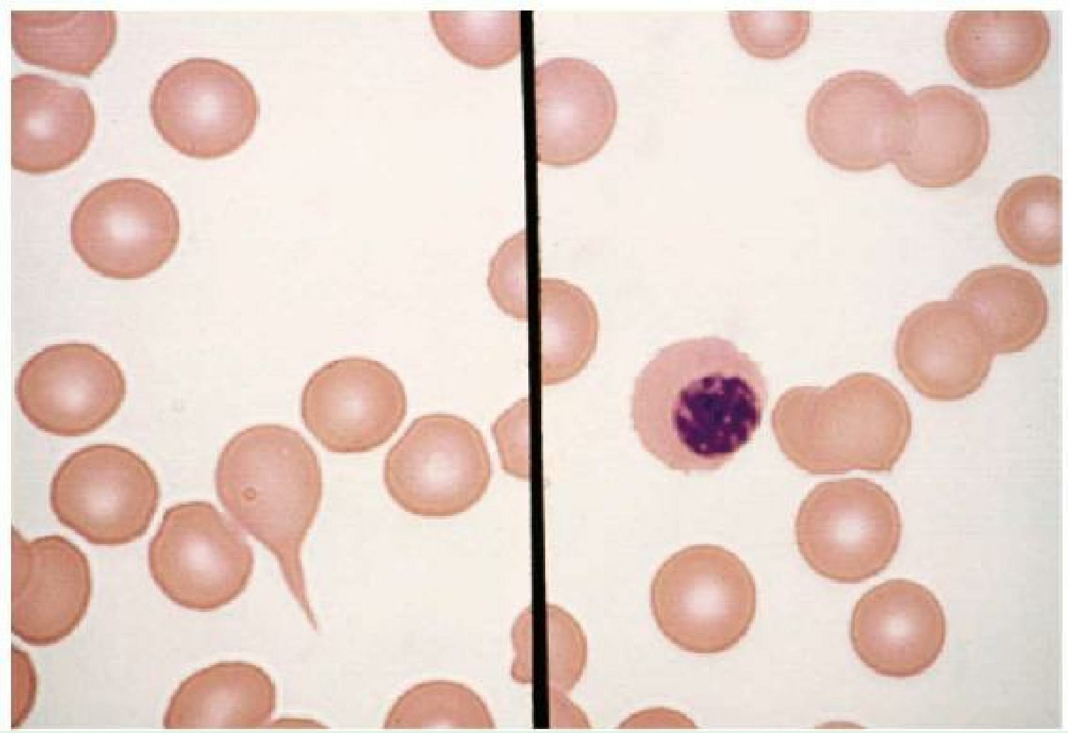

FIGURA 77.7 **Alterações dos eritrócitos na mielofibrose.** O painel à esquerda mostra uma célula em forma de lágrima (dacriócitos); o painel à direita, um eritrócito nucleado. Estas formas são observadas na mielofibrose.

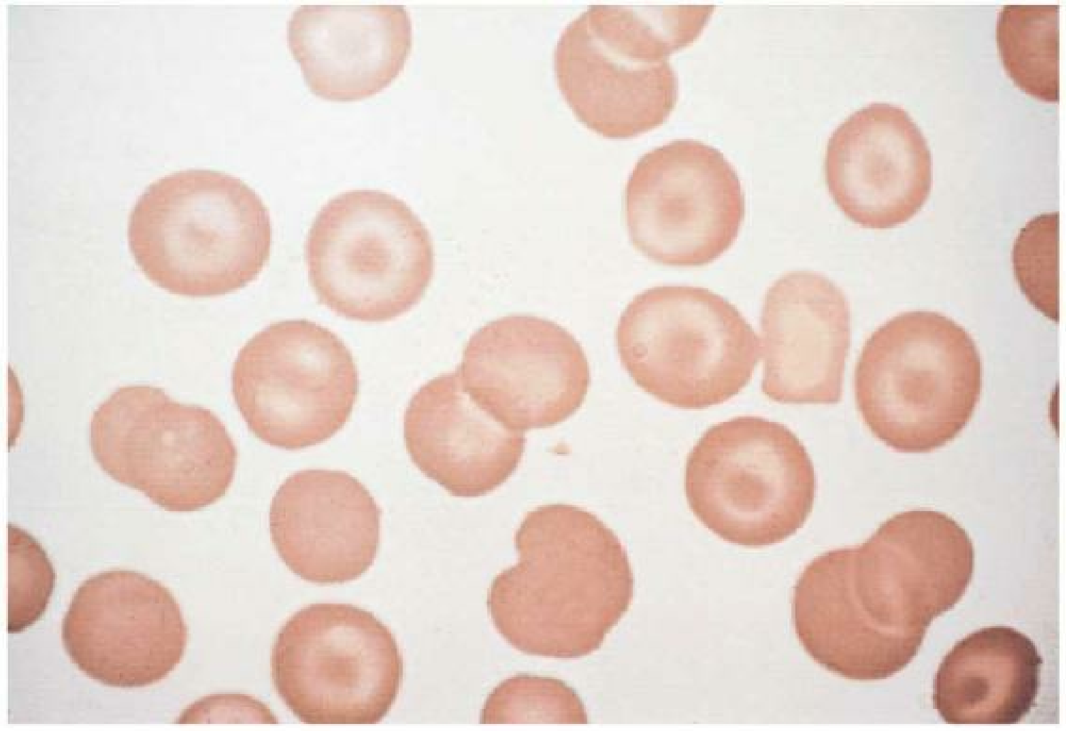

FIGURA 77.8 **Células-alvo.** Essas células apresentam um aspecto em olho de boi e são observadas na talassemia e na doença hepática. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

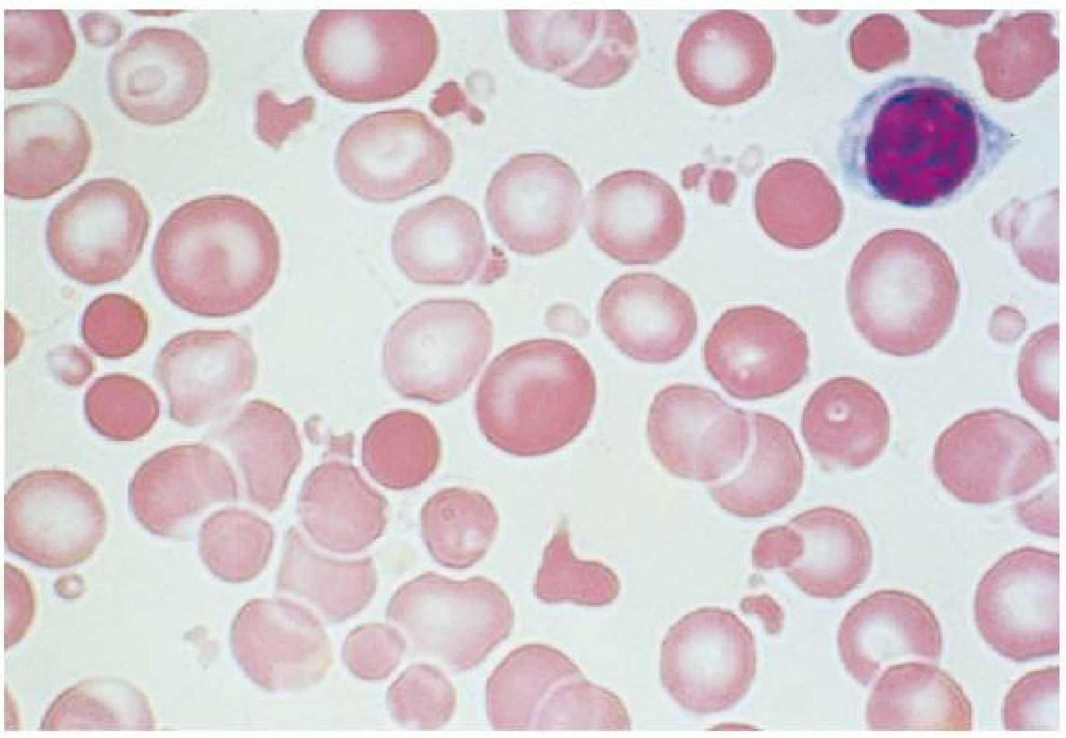

FIGURA 77.9 **Fragmentação dos eritrócitos.** Os eritrócitos podem tornar-se fragmentados na presença de corpos estranhos na circulação, como valvas cardíacas mecânicas, ou em caso de injúria térmica. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

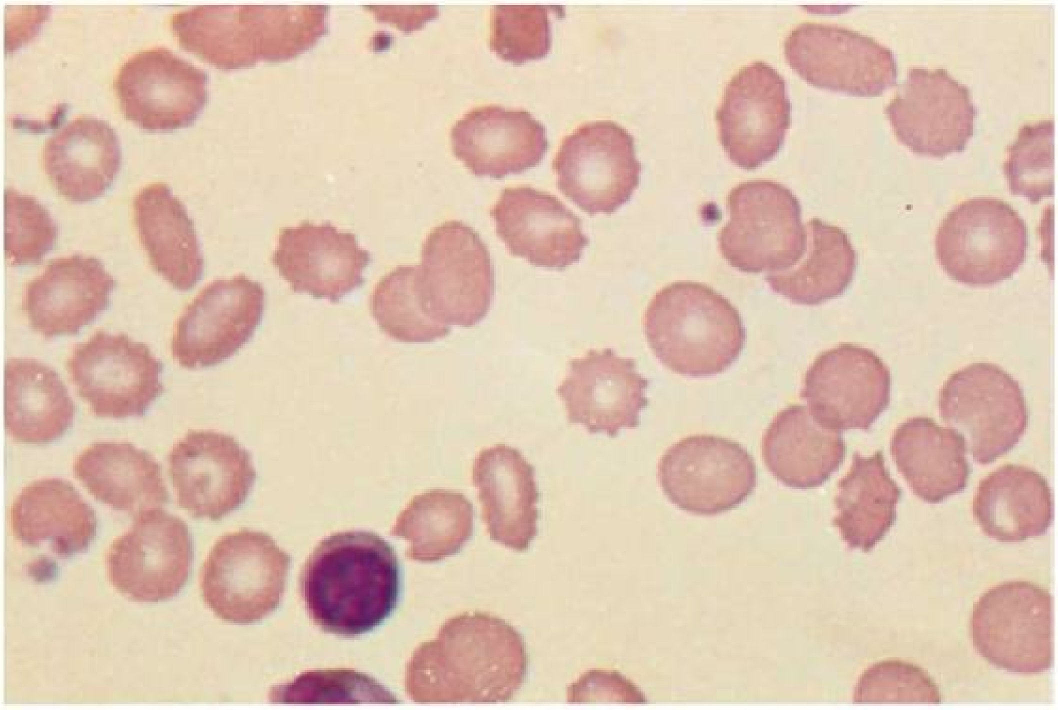

FIGURA 77.10 Uremia. Os eritrócitos na uremia podem adquirir numerosas projeções regularmente espaçadas. Essas células, chamadas de células espiculadas ou equinócitos, são imediatamente distinguíveis dos acantócitos irregularmente espiculados mostrados na Figura 77.11.

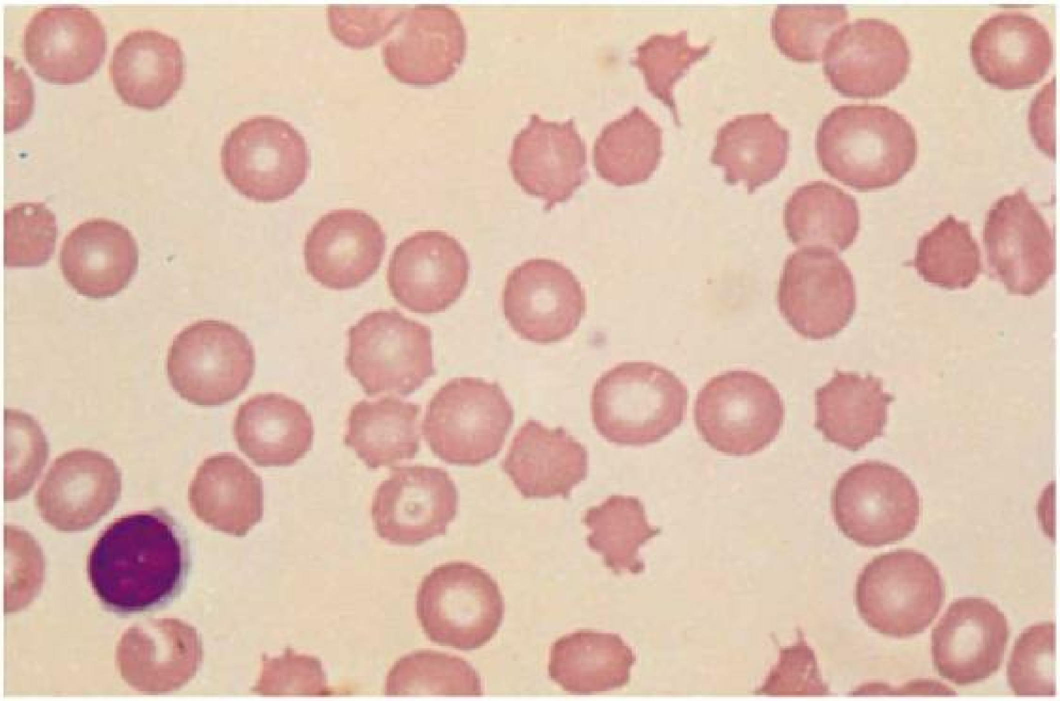

FIGURA 77.11 Células espiculadas. Estas células são reconhecidas como eritrócitos deformados que contêm várias projeções semelhantes a espinhos irregularmente distribuídas. As células com essa anormalidade morfológica também são chamadas de acantócitos. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical*

Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)

Contagem de reticulócitos A contagem acurada dos reticulócitos é essencial para a classificação inicial da anemia. Os reticulócitos são eritrócitos que foram recentemente liberados da medula óssea. São identificados pela sua coloração com corante supravital que precipita o RNA ribossômico **(Fig. 77.12)**. Esses precipitados aparecem como manchas puntiformes azuis ou pretas e podem ser contados manualmente ou, na atualidade, pela emissão fluorescente de corantes que se ligam ao RNA. Esse RNA residual é metabolizado nas primeiras 24-36 horas de vida do reticulócito na circulação. Em condições normais, a contagem de reticulócitos varia de 1-2% e reflete a reposição diária de 0,8-1,0% da população circulante de eritrócitos. A contagem dos reticulócitos corrigida fornece uma medida confiável da produção efetiva de eritrócitos.

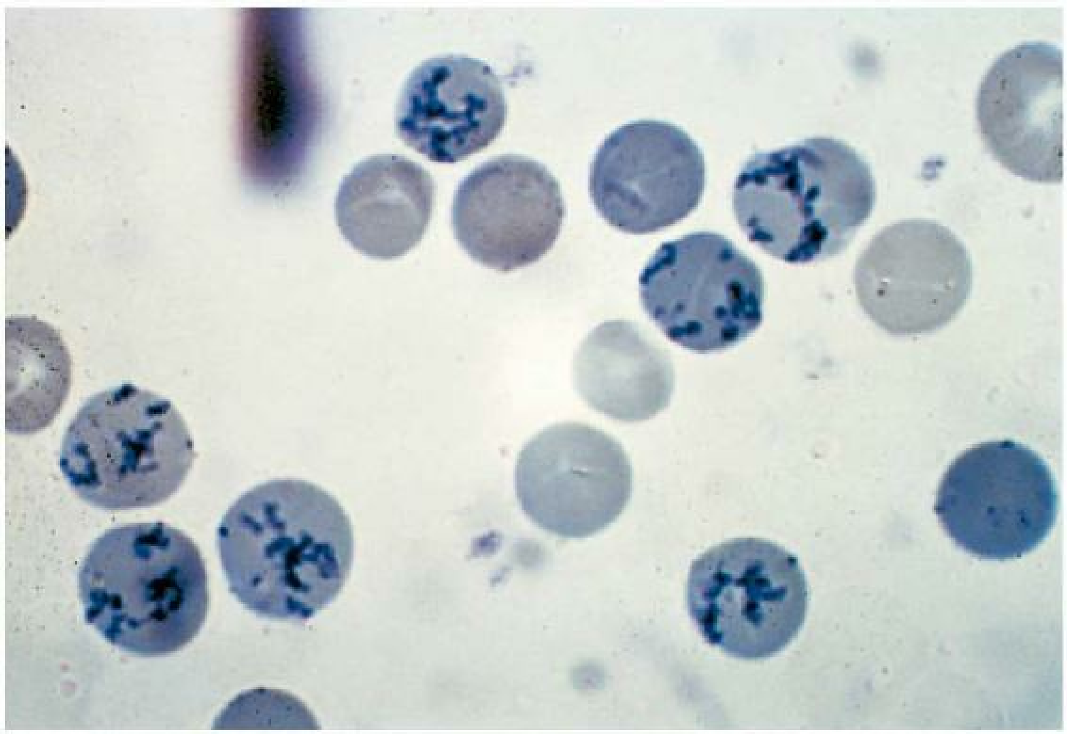

FIGURA 77.12 Reticulócitos. A coloração com azul de metileno demonstra a presença de RNA residual nos eritrócitos recentemente formados. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Na classificação inicial da anemia, a contagem de reticulócitos observada é comparada com a resposta esperada dessas células. Em geral, se as respostas da EPO e da medula eritroide à anemia moderada (hemoglobina < 100 g/L [10 g/dL]) estiverem intactas, a taxa de produção dos eritrócitos aumentará 2-3 vezes o normal dentro de 10 dias após o início da anemia. Na presença de anemia estabelecida, uma resposta dos reticulócitos inferior a 2-3 vezes o normal indica uma resposta inadequada da medula óssea.

Para utilizar a contagem de reticulócitos como estimativa da resposta da medula óssea, é necessário fazer duas correções. A primeira ajusta a contagem de reticulócitos com base no número reduzido de eritrócitos circulantes. Na presença de anemia, a porcentagem de reticulócitos pode estar aumentada, enquanto o número absoluto permanece inalterado. Para corrigir esse efeito, multiplica-se a porcentagem de reticulócitos pela razão entre a hemoglobina ou o hematócrito do paciente e o valor esperado da hemoglobina/hematócrito para a idade e o sexo dele **(Quadro 77.4)**. O valor obtido fornece uma estimativa da contagem de reticulócitos corrigida para a presença de anemia. Para converter a contagem de reticulócitos corrigida em índice de produção medular, é necessário efetuar outra correção, dependendo da liberação prematura de reticulócitos na circulação. Para essa segunda correção, examina-se o esfregaço de sangue periférico à procura de macrócitos policromatófilos.

QUADRO 77.4 CÁLCULO DO ÍNDICE RETICULOCÍTICO

Correção # 1 para a anemia:

Esta correção resulta na contagem de reticulócitos corrigida.
Em uma pessoa cuja contagem dos reticulócitos é de 9%, a hemoglobina, de 7,5 g/dL, e o hematócrito, de 23%, a contagem absoluta dos reticulócitos = 9 × (7,5/15) [ou × (23/45)] = 4,5%
Nota: essa correção não é efetuada se a contagem de reticulócitos for expressa em números absolutos (p. ex., 50.000/µL de sangue)

Correção #2 para a sobrevida mais longa dos reticulócitos prematuramente liberados no sangue:

Esta correção resulta no índice reticulocítico.
Em uma pessoa cuja contagem de reticulócitos é de 9%, a hemoglobina, de 7,5 gm/dL, e o hematócrito, de 23%, o índice de produção de reticulócitos é

$$= 9 \times \frac{(7{,}5/15)\ \text{(correção da hemoglobina}}{2\ \text{(correção do tempo de maturação)}} = 2{,}25$$

Essas células, que representam reticulócitos liberados prematuramente, são descritas como “desvio”, e a relação entre o grau de desvio e a necessidade do fator de correção de desvio é mostrada na **Figura 77.13**. A correção é necessária, visto que essas células liberadas prematuramente sobrevivem como reticulócitos durante > 1 dia, fornecendo, assim, uma estimativa falsamente elevada da produção diária dos eritrócitos. Se houver aumento da policromasia, a contagem de reticulócitos, já corrigida para a anemia, deverá ser novamente dividida por 2, para considerar o tempo de maturação prolongado dos reticulócitos. O segundo fator de correção varia de 1-3, dependendo da gravidade da anemia. Em geral, utiliza-se simplesmente uma correção de 2. O **Quadro 77.4** apresenta uma correção apropriada. Na ausência de células policromatófilas no esfregaço periférico, a segunda correção é desnecessária. A contagem de reticulócitos duplamente corrigida constitui o *índice reticulocítico,* que fornece uma estimativa da produção medular com relação ao normal. Em muitos laboratórios, a contagem de reticulócitos é expressa não apenas como porcentagem, mas também em valor absoluto. Nesse caso, não há necessidade de correção para a diluição. O **Quadro 77.5** fornece um resumo da resposta apropriada da medula óssea a graus variáveis de anemia.

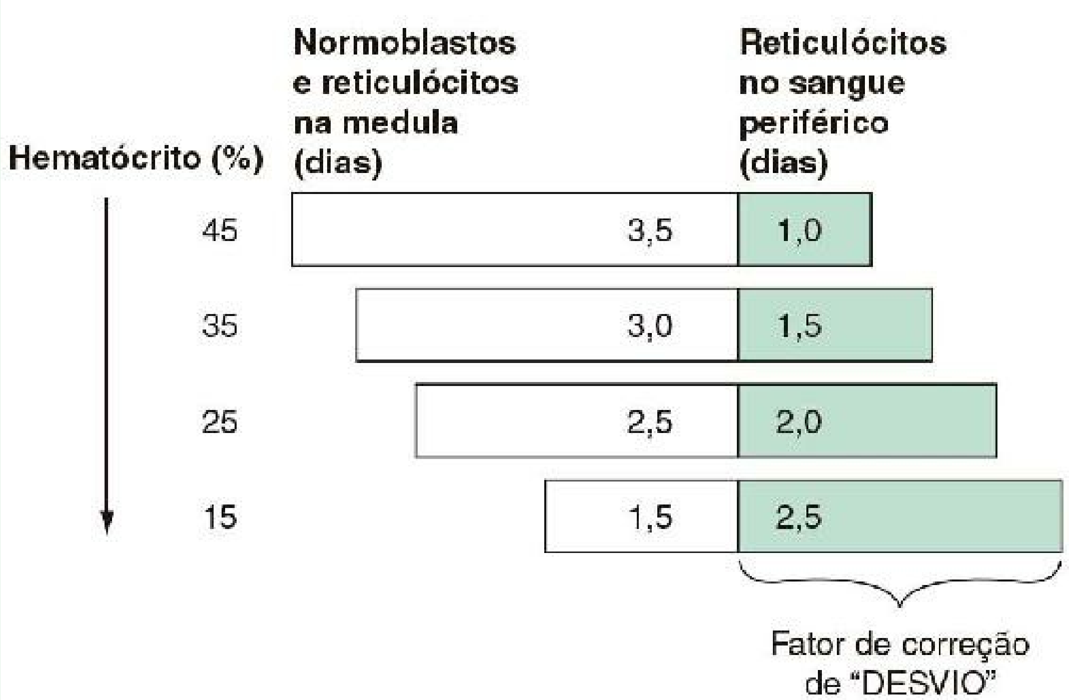
Normoblastos e reticulócitos na medula (dias)
Reticulócitos no sangue periférico (dias)
Hematócrito (%)
45
3,5
1,0
35
3,0
1,5
25
2,5
2,0
15
1,5
2,5
Fator de correção de "DESVIO"

FIGURA 77.13 Correção da contagem de reticulócitos. Com o objetivo de usar a contagem de reticulócitos como um indicador da produção efetiva de eritrócitos, a porcentagem de reticulócitos precisa ser corrigida com base no nível de anemia e tempo de sobrevida dos reticulócitos na circulação. As células eritroides levam aproximadamente 4,5 dias para amadurecer. Com níveis normais de hemoglobina, os reticulócitos são liberados na circulação e permanecem nesse estágio por cerca de 1 dia. Entretanto, com níveis diferentes de anemia, os reticulócitos (e até mesmo células eritroides mais imaturas) podem ser liberados prematuramente da medula. A maioria dos pacientes procura atendimento médico com hematócritos em torno de 25%, e, por conseguinte, utiliza-se comumente um fator de correção 2, visto que os reticulócitos observados irão permanecer por 2 dias na circulação antes de perderem seu RNA.

QUADRO 77.5 **RESPOSTA NORMAL DA MEDULA À ANEMIA**

Hemoglobina	Índice de produção	Contagem de reticulócitos
15 g/dL	1	50.000/µL
11 g/dL	2,0-2,5	100-150.000/µL

8 g/dL	3,0-4,0	300-400.000/µL

A liberação prematura dos reticulócitos normalmente decorre de aumento na estimulação pela EPO. Entretanto, se houver perda da integridade do processo de liberação da medula óssea em consequência de infiltração tumoral, fibrose ou outros distúrbios, o aparecimento de eritrócitos nucleados ou de macrócitos policromatófilos ainda deverá exigir a segunda correção dos reticulócitos. A correção do desvio deve ser sempre aplicada a pacientes com anemia e uma contagem muito elevada de reticulócitos, para obter um índice verdadeiro da produção efetiva dos eritrócitos. Os pacientes com anemia hemolítica crônica grave podem aumentar a sua produção de eritrócitos até 6-7 vezes. Por isso, essa medida por si só confirma uma resposta apropriada à EPO, bem como a presença de função normal da medula óssea e ferro disponível suficiente para suprir as demandas para a formação de novos eritrócitos. Se o índice reticulocítico for < 2 na presença de anemia estabelecida, isso significa a existência de um defeito na proliferação medular ou na maturação das células eritroides.

Testes de suprimento e armazenamento de ferro As medidas laboratoriais que refletem a disponibilidade de ferro para a síntese da hemoglobina incluem o ferro sérico, a TIBC e a porcentagem de saturação da transferrina. Essa última é obtida ao se dividir o nível sérico de ferro (× 100) pela TIBC. Os níveis séricos normais de ferro variam de 9-27 µmol/L (50-150 µg/dL), enquanto a TIBC normal é de 54-64 µmol/L (300-360 µg/dL). A saturação da transferrina varia normalmente de 25-50%. Uma variação diurna nos níveis séricos de ferro resulta em variação na porcentagem de saturação da transferrina. Utiliza-se o nível sérico de ferritina para avaliar as reservas corporais totais de ferro. Os homens adultos apresentam níveis séricos de ferritina de cerca de 100 µg/L em média, correspondendo a reservas de ferro de cerca de 1 grama. As mulheres adultas têm níveis séricos mais baixos de ferritina, de 30 µg/L em média, refletindo reservas menores de ferro (cerca de 300 mg). Níveis séricos de ferritina de 10-15 µg/L refletem depleção das reservas corporais de ferro. Contudo, a ferritina também é um reagente da fase aguda que, na presença de inflamação aguda ou crônica, pode aumentar várias vezes acima dos valores basais. Como regra, um nível sérico de ferritina > 200 µg/L indica a existência de pelo menos alguma reserva tecidual de ferro.

Exame da medula óssea O aspirado ou a biópsia por agulha da medula óssea podem ser úteis na avaliação de alguns pacientes com anemia. Nos pacientes com anemia hipoproliferativa e reserva de ferro normal, o exame da medula óssea é indicado. Esse exame pode diagnosticar distúrbios primários da medula, como a mielofibrose, um defeito na maturação dos eritrócitos ou a presença de doença infiltrativa (Figs. 77.14 a 77.16). A ocorrência de aumento ou diminuição de uma linhagem celular em comparação com outra (mieloide *versus* eritroide) é detectada pela contagem diferencial das células nucleadas em um esfregaço da medula óssea (a razão mieloide/eritroide [M/E]). Um paciente com anemia hipoproliferativa (ver adiante) e índice reticulocítico < 2 irá apresentar uma razão M/E de 2 ou 3:1. Em contrapartida, os pacientes com doença hemolítica e índice de produção > 3 terão uma razão M/E de pelo menos 1:1. Os distúrbios de maturação são identificados a partir da discrepância entre a razão M/E e o índice reticulocítico (ver adiante). O esfregaço e a biópsia da medula óssea podem ser corados para verificar se há reservas de ferro ou a presença de ferro nos eritrócitos em desenvolvimento. O ferro armazenado encontra-se na forma de ferritina ou *hemossiderina*. Nos esfregaços de medula óssea adequadamente preparados, podem-se observar pequenos grânulos de ferritina na imersão em óleo em 20-40% dos eritroblastos em desenvolvimento. Essas células denominam-se *sideroblastos*.

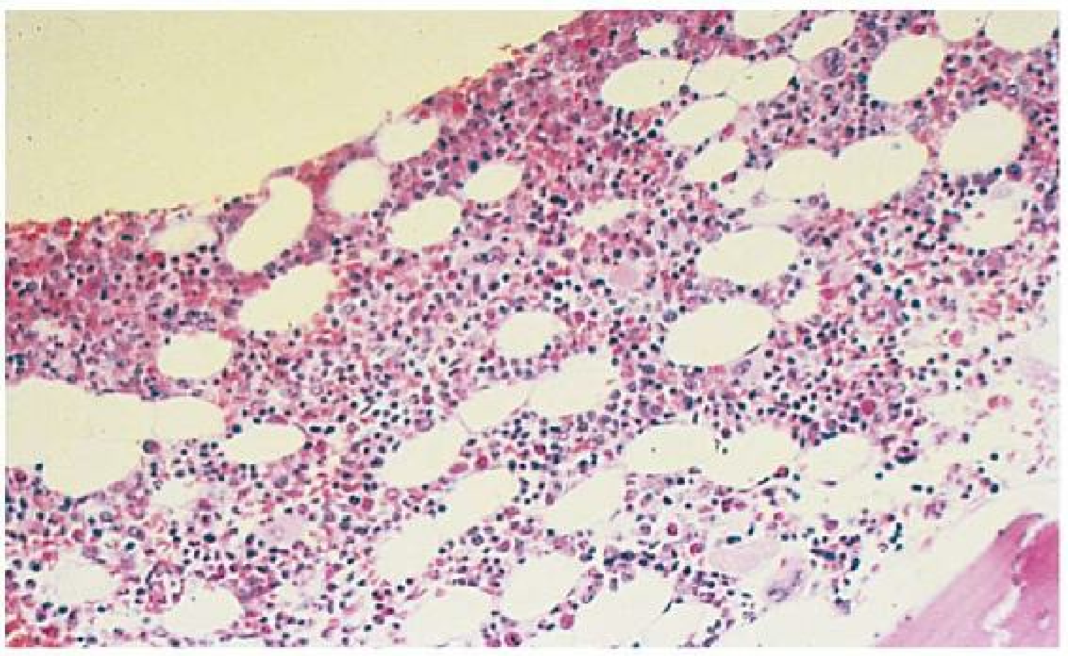

FIGURA 77.14 **Medula óssea normal.** Visão em pequeno aumento de um corte de biópsia de medula óssea normal corada pela hematoxilina e eosina (H&E). Observar que os elementos celulares nucleados são responsáveis por cerca de 40-50%, enquanto a gordura (áreas claras) responde por cerca de 50-60% da área. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

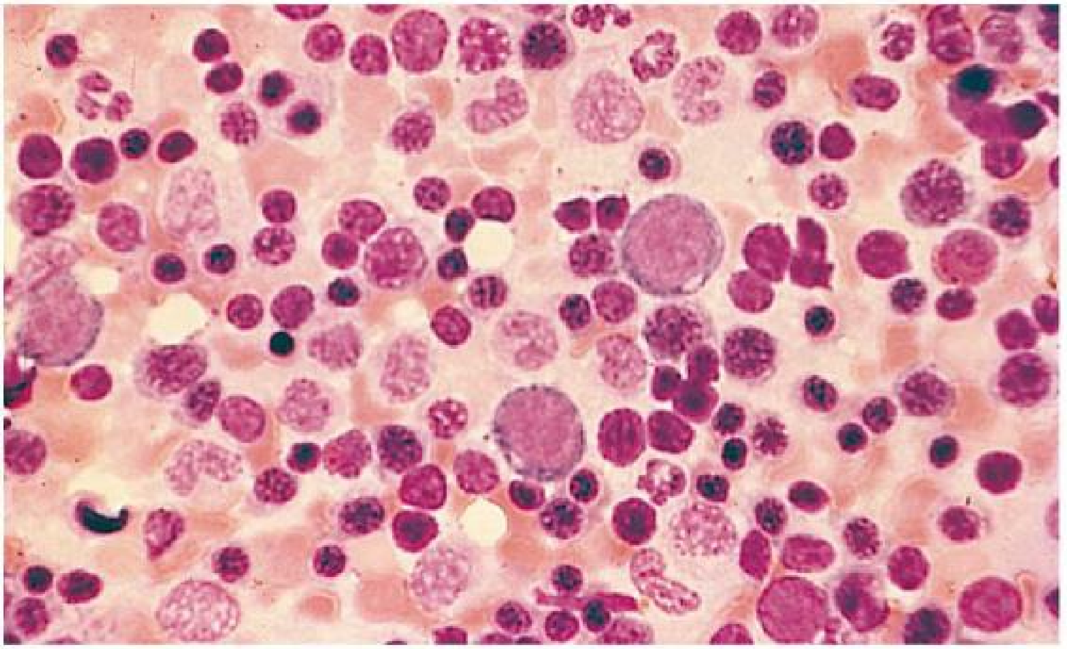

FIGURA 77.15 Hiperplasia eritroide. Esta medula apresenta um aumento na fração de células na linhagem eritroide, como se pode ver quando a medula normal compensa a perda de sangue aguda ou a hemólise. A razão mieloide/eritroide (M/E) é de cerca de 1:1. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

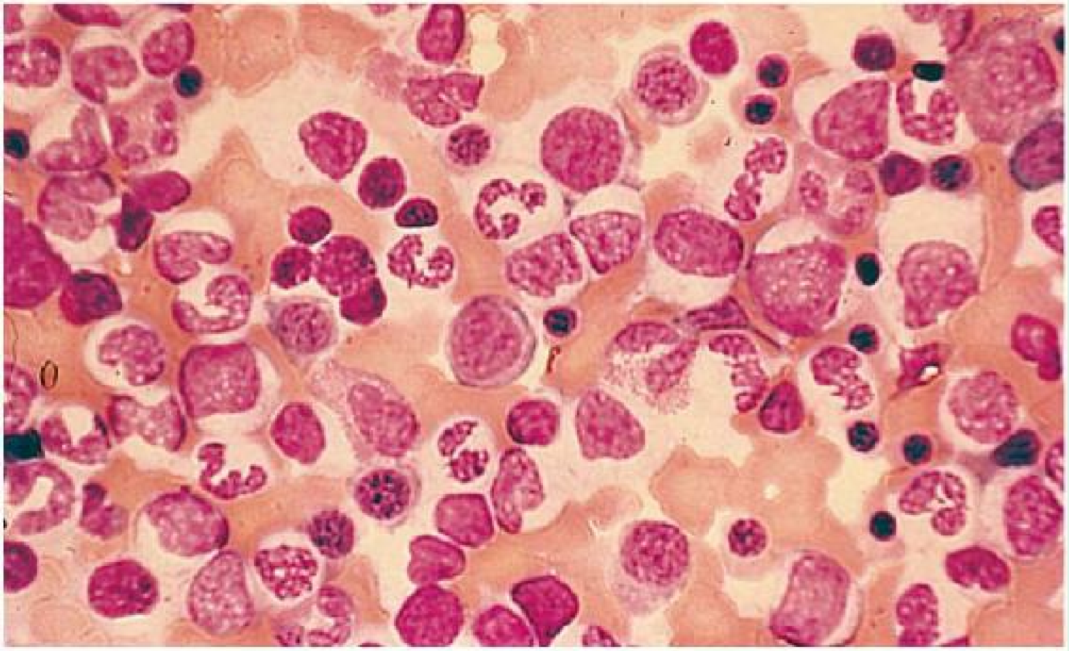

FIGURA 77.16 Hiperplasia mieloide. Esta medula apresenta um aumento na fração de células na linhagem mieloide ou granulocítica, como se pode observar em medula normal que responde à infecção. A razão mieloide/eritroide M/E é > 3:1. *(De RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed., New York, McGraw-Hill, 2010.)*

OUTRAS MEDIDAS LABORATORIAIS

Outros exames laboratoriais podem ser valiosos na confirmação de diagnósticos específicos. **Ver os detalhes desses exames e suas aplicações nos distúrbios específicos nos Capítulos 126 a 130.**

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA

Classificação inicial da anemia A classificação funcional da anemia tem três categorias principais: (1) defeitos na produção medular (*hipoproliferação*), (2) defeitos na maturação dos eritrócitos (*eritropoiese ineficaz*) e (3) diminuição da sobrevida dos eritrócitos (*perda de sangue/hemólise*). Essa classificação é apresentada na **Figura 77.17**. Tipicamente, a anemia hipoproliferativa é observada em associação a um baixo índice reticulocítico, juntamente com pouca ou nenhuma alteração na morfologia dos eritrócitos (anemia normocítica normocrômica) **(Cap. 126)**. Os distúrbios da maturação geralmente exibem um aumento discreto a moderado do índice reticulocítico, acompanhado de índices eritrocitários macrocíticos **(Cap. 128)** ou microcíticos **(Caps. 126, 127)**. O aumento da destruição dos eritrócitos em consequência de hemólise resulta na elevação de pelo menos 3 vezes o normal do índice reticulocítico **(Cap. 129)**, contanto que haja ferro suficiente. Em geral, a anemia por sangramento não resulta em índices de produção maiores que 2,0-2,5 vezes o normal, devido às limitações à expansão da medula eritroide pela disponibilidade do ferro.

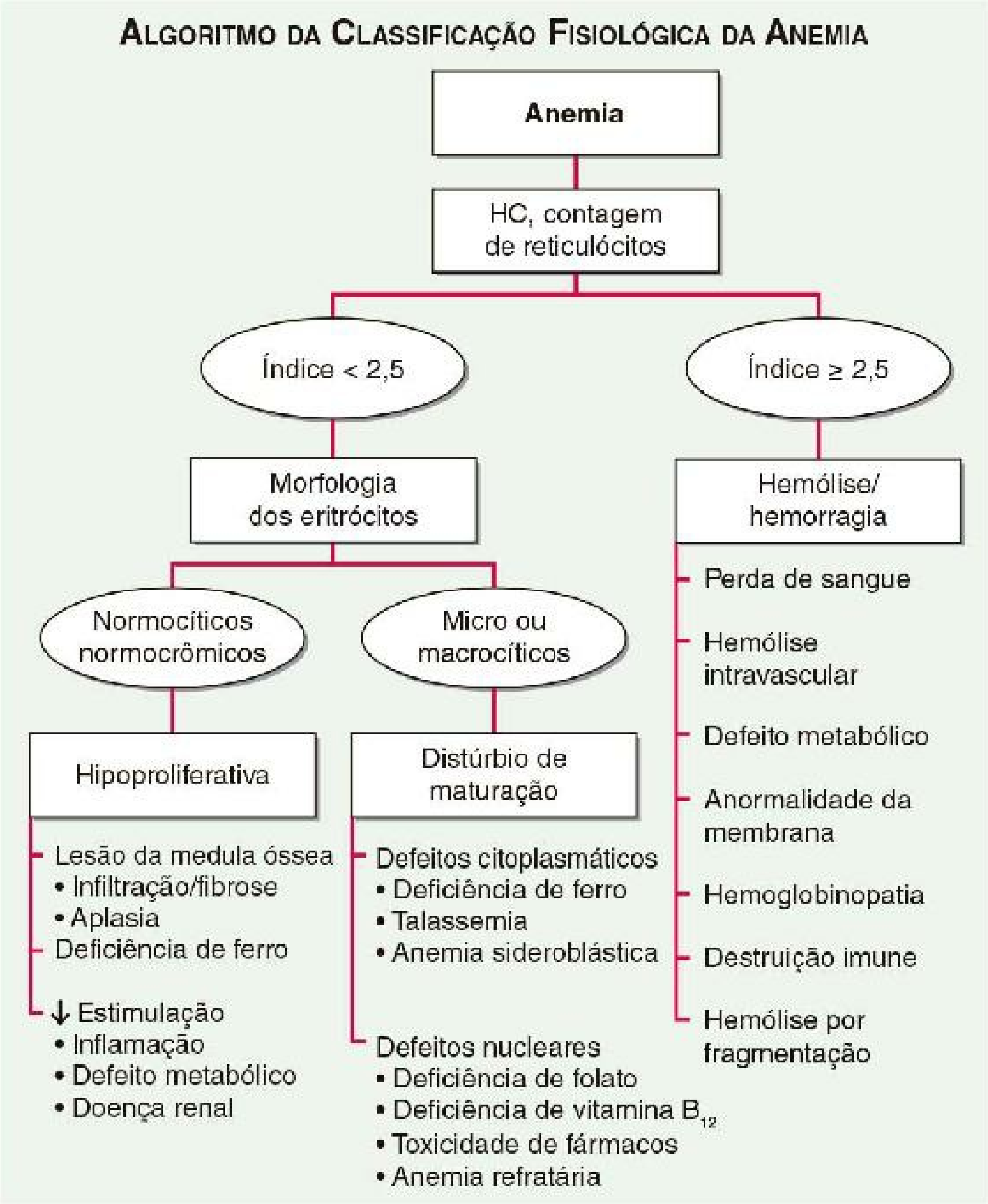
ALGORITMO DA CLASSIFICAÇÃO FISIOLÓGICA DA ANEMIA
Anemia
HC, contagem de reticulócitos
Índice < 2,5
Índice ≥ 2,5
Morfologia dos eritrócitos
Hemólise/ hemorragia
Normocíticos normocrômicos
Micro ou macrocíticos
Hipoproliferativa
Distúrbio de maturação
Lesão da medula óssea
• Infiltração/fibrose
• Aplasia
Deficiência de ferro
↓ Estimulação
• Inflamação
• Defeito metabólico
• Doença renal
Defeitos citoplasmáticos
• Deficiência de ferro
• Talassemia
• Anemia sideroblástica
Defeitos nucleares
• Deficiência de folato
• Deficiência de vitamina B12
• Toxicidade de fármacos
• Anemia refratária
Perda de sangue
Hemólise intravascular
Defeito metabólico
Anormalidade da membrana
Hemoglobinopatia
Destruição imune
Hemólise por fragmentação

FIGURA 77.17 Classificação fisiológica da anemia. HC, hemograma completo.

No primeiro ponto do algoritmo da classificação da anemia, um índice reticulocíto > 2,5 indica maior probabilidade de hemólise. Um índice reticulocíto < 2, anemia hipoproliferativa ou distúrbio da maturação. Com frequência, essas duas últimas possibilidades podem ser diferenciadas pelos índices eritrocitários, exame do esfregaço de sangue periférico ou exame da medula óssea. Se os índices eritrocitários estiverem normais, a anemia será quase certamente de natureza hipoproliferativa. Os distúrbios da maturação caracterizam-se pela produção ineficaz dos eritrócitos e baixo índice reticulocíto. No esfregaço de sangue periférico, observam-se eritrócitos com morfologia bizarra – macrócitos ou micrócitos hipocrômicos. Na presença de anemia hipoproliferativa, não há hiperplasia eritroide na medula óssea, enquanto os pacientes com produção ineficaz dos eritrócitos apresentam hiperplasia eritroide e razão M/E < 1:1.

Anemias hipoproliferativas Pelo menos 75% dos casos de anemia são de natureza hipoproliferativa. A anemia hipoproliferativa reflete insuficiência medular absoluta ou relativa, em que a medula eritroide não prolifera apropriadamente para o grau de anemia. A maioria das anemias hipoproliferativas é causada por deficiência branda a moderada de ferro ou inflamação. A anemia hipoproliferativa pode resultar de dano à medula óssea, deficiência de ferro ou estimulação inadequada pela EPO. A última pode refletir a ocorrência de disfunção renal, supressão da síntese da EPO por citocinas inflamatórias, como a interleucina 1, ou necessidade tecidual reduzida de O_2 em consequência de doença metabólica, como o hipotireoidismo. Apenas em certas ocasiões é que a medula óssea se mostra incapaz de produzir eritrócitos em uma taxa normal, e essa situação é mais prevalente em pacientes com insuficiência renal. Com diabetes melito ou mieloma, a deficiência de EPO pode ser mais acentuada do que seria esperado pelo grau de insuficiência renal. Em geral, as anemias hipoproliferativas caracterizam-se pela existência de eritrócitos normocíticos e normocrômicos, embora possam ser observadas células microcíticas e hipocrômicas com deficiência leve de ferro ou doença inflamatória crônica de longa duração. Os testes laboratoriais essenciais para distinguir as várias formas de anemia hipoproliferativa incluem os níveis séricos de ferro e a capacidade de ligação ao ferro, a avaliação das funções renal e da tireoide, a biópsia ou o aspirado de medula óssea para detectar a presença de lesão medular ou doença infiltrativa, e a ferritina sérica para a avaliação das reservas de ferro. A coloração da medula óssea para ferro irá determinar o padrão de distribuição do ferro. Os pacientes com anemia da inflamação aguda ou crônica exibem um padrão distinto de ferro sérico (baixos valores), TIBC (normal ou baixa), porcentagem de saturação da transferrina (baixa) e ferritina sérica (normal ou elevada). Essas alterações nos valores de ferro surgem devido à hepcidina, o hormônio regulador do ferro, que é produzido pelo fígado e que está aumentado na presença de inflamação (**Cap. 126**). Observa-se um padrão distinto de resultados na deficiência de ferro leve a moderada (baixos níveis séricos de ferro, TIBC elevada, baixa porcentagem de saturação da transferrina e níveis séricos baixos de ferritina) (**Cap. 126**). A lesão da medula óssea por fármacos, a presença de doença infiltrativa, como leucemia ou linfoma, ou a aplasia medular são diagnosticadas com base na morfologia das células no sangue periférico e na medula óssea. Em caso de doença infiltrativa ou fibrose, é necessária uma biópsia da medula óssea.

Distúrbio de maturação A presença de anemia com índice reticulocítico inapropriadamente baixo, macro ou microcitose no esfregaço e índices eritrocitários anormais sugere um distúrbio de maturação. Os distúrbios de maturação dividem-se em duas categorias: defeitos da maturação nuclear, associados à macrocitose, e defeitos da maturação citoplasmática, associados à microcitose e hipocromia, habitualmente em decorrência de defeitos na síntese da hemoglobina. O índice reticulocítico inapropriadamente baixo reflete a eritropoiese ineficaz que ocorre em consequência da destruição dos eritroblastos em desenvolvimento no interior da medula óssea. O exame da medula óssea revela hiperplasia eritroide.

Os defeitos da maturação nuclear resultam de deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico, lesão por fármacos ou mielodisplasia. Os fármacos que interferem na síntese do DNA celular, como o metotrexato ou os agentes alquilantes, podem provocar um defeito na maturação nuclear. O álcool isoladamente também é capaz de produzir macrocitose ou grau variável de anemia; contudo essa situação geralmente está associada à deficiência de ácido fólico. A dosagem do ácido fólico e da vitamina B_{12} são fundamentais não apenas para identificar a deficiência da vitamina específica, como também pelo fato de refletirem diferentes mecanismos patogênicos **(Cap. 128)**.

Os defeitos da maturação citoplasmática resultam da deficiência grave de ferro ou de anormalidades na síntese da globina ou do heme. A deficiência de ferro ocupa uma posição incomum na classificação das anemias. Se a anemia ferropriva for leve a moderada, a proliferação medular eritroide é reduzida, e a anemia é então classificada como hipoproliferativa. Entretanto, se a anemia for grave e prolongada, a medula eritroide se tornará hiperplásica apesar do suprimento inadequado de ferro, sendo a anemia classificada como causada por eritropoiese ineficaz com defeito da maturação citoplasmática. Em ambos os casos, um índice reticulocítico inapropriadamente baixo, a microcitose e a observação de um padrão clássico nos valores do ferro tornam o diagnóstico evidente e permitem diferenciar facilmente a deficiência de ferro de outros defeitos da maturação citoplasmática, como as talassemias. Os defeitos na síntese do heme, diferentemente da síntese da globina, são menos comuns e podem ser adquiridos ou hereditários **(Cap. 430)**. Em geral, as anormalidades adquiridas são associadas à mielodisplasia, podem resultar em anemia macrocítica ou microcítica e, com frequência, estão associadas a sobrecarga mitocondrial de ferro. Nesses casos, o ferro é retido pelas mitocôndrias das células eritroides em desenvolvimento, porém não incorporado no heme. As mitocôndrias incrustadas com ferro circundam o núcleo da célula eritroide, formando um anel. Com base no achado dos denominados sideroblastos em anel na coloração para ferro medular, estabelece-se o diagnóstico de anemia sideroblástica – refletindo quase sempre mielodisplasia. De novo, os exames dos parâmetros do ferro são úteis no diagnóstico diferencial desses pacientes.

Perda de sangue/anemia hemolítica Diferentemente das anemias associadas a um índice reticulocítico indevidamente baixo, a hemólise está associada a índices de produção de eritrócitos ≥ 2,5 vezes o normal. A eritropoiese estimulada reflete-se no esfregaço periférico pelo aparecimento de número aumentado de macrócito policromatófilo. Raramente, será indicado o exame de medula óssea se houver um aumento apropriado no índice reticulocítico. Os índices eritrocitários são geralmente normocíticos ou ligeiramente macrocíticos, refletindo o aumento do número de reticulócitos. A perda aguda de sangue não está associada a aumento do índice reticulocítico, devido ao tempo necessário para aumentar a produção de EPO e, subsequentemente, a proliferação medular. A perda subaguda de sangue pode estar associada à reticulocitose moderada. A anemia da perda sanguínea crônica manifesta-se mais frequentemente na forma de deficiência de ferro do que com um quadro de produção aumentada de eritrócitos.

A avaliação da anemia por perda de sangue não costuma ser difícil. A maioria dos problemas surge quando o paciente apresenta aumento no índice de produção dos eritrócitos em decorrência de um episódio de perda aguda de sangue que não foi reconhecido. A causa da anemia e do aumento na produção de eritrócitos pode não ser óbvia. A confirmação de um estado de recuperação pode exigir observação durante um período de 2-3 semanas, quando a concentração de hemoglobina deverá aumentar, com queda no índice reticulocítico **(Cap. 129)**.

A doença hemolítica, embora dramática, está entre as formas menos comuns de anemia. A capacidade de manter um elevado índice reticulocítico reflete a capacidade da medula eritroide de compensar a hemólise e, no caso da hemólise extravascular, a reciclagem eficiente do ferro dos eritrócitos destruídos para sustentar a produção de eritrócitos. Na hemólise intravascular, como a hemoglobinúria paroxística noturna, a perda de ferro pode limitar a resposta da medula. O nível de resposta depende da gravidade da anemia e da natureza da doença subjacente.

As hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e as talassemias, exibem um quadro misto. O índice reticulocítico pode estar elevado, porém é impropriamente baixo para o grau de hiperplasia eritroide medular **(Cap. 127)**.

As anemias hemolíticas manifestam-se de diferentes maneiras. Algumas surgem subitamente como episódio agudo e autolimitado de hemólise intra ou extravascular, um padrão de apresentação frequentemente observado em pacientes com hemólise autoimune ou com defeitos hereditários da via de Embden-Meyerhof ou a da glutationa redutase. Os pacientes com distúrbios hereditários da hemoglobina ou da membrana dos eritrócitos geralmente apresentam história clínica típica do processo mórbido desde a infância. Os pacientes com doença hemolítica crônica, como a esferocitose hereditária, podem não apresentar anemia, exibindo complicações pelo aumento prolongado da destruição dos eritrócitos, como cálculos biliares sintomáticos ou esplenomegalia. Os pacientes com hemólise crônica também são suscetíveis a crises aplásicas se um processo infeccioso interromper a produção de eritrócitos.

O diagnóstico diferencial de um episódio agudo ou crônico de hemólise exige cuidadosa integração entre a história familiar, o padrão de apresentação clínica e – se a doença for congênita ou adquirida – um exame cuidadoso do esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico preciso pode requerer exames laboratoriais especializados adicionais, como a eletroforese da hemoglobina ou rastreamento das enzimas eritrocitárias. Os defeitos adquiridos na sobrevida dos eritrócitos com frequência são mediados imunologicamente e exigem um teste da antiglobulina direto ou indireto, ou título das crioaglutininas para detectar a presença de anticorpos hemolíticos ou de destruição dos eritrócitos mediada pelo complemento **(Cap. 129)**.

TRATAMENTO ANEMIA

A conduta usual é o de iniciar o tratamento da anemia leve a moderada só depois do estabelecimento de um diagnóstico específico. Raramente, em uma situação aguda, a anemia pode ser grave a ponto de exigir transfusões de hemácias antes do estabelecimento do diagnóstico. Independentemente de a anemia ser de início agudo ou gradual, a escolha do tratamento apropriado é determinada pela(s) causa(s) documentada(s) da anemia. Com frequência, a etiologia da anemia é multifatorial. Assim, por exemplo, um paciente com artrite reumatoide grave que utilizou anti-inflamatórios pode apresentar anemia hipoproliferativa associada à inflamação crônica, bem como perda crônica de sangue devido à ocorrência de hemorragia digestiva intermitente. Em todas as circunstâncias, é importante avaliar por completo o estado do paciente em relação ao ferro antes e no decorrer do tratamento de qualquer anemia. **A transfusão é discutida no Capítulo 138e; a terapia com ferro, no Capítulo 126; o tratamento da anemia megaloblástica, no Capítulo 128; o tratamento de outras entidades, nos respectivos capítulos (anemia falciforme, Cap. 127; anemia hemolítica, Cap. 129; anemia aplásica e mielodisplasia, Cap. 130).**

As opções terapêuticas para o tratamento das anemias aumentaram notavelmente nos últimos 30 anos. A terapia com hemocomponentes está disponível e é segura. A EPO recombinante como adjuvante do tratamento da anemia transformou a vida dos pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à diálise e reduziu as necessidades de transfusão dos pacientes anêmicos portadores de câncer que estão recebendo quimioterapia. Por fim, os pacientes com distúrbios hereditários da síntese de globina ou mutações no gene da globina, como a anemia falciforme, poderão ser beneficiados com a introdução bem-sucedida da terapia gênica **(Cap. 91e)**.

POLICITEMIA

A *policitemia* é definida como um aumento da hemoglobina acima do normal. Esse aumento pode ser real ou apenas aparente, devido a uma diminuição do volume plasmático (policitemia espúria ou relativa). O termo *eritrocitose* pode ser utilizado como sinônimo de policitemia; todavia alguns fazem uma distinção entre eles: a eritrocitose implica a documentação de um aumento da massa eritrocitária, enquanto a policitemia refere-se a qualquer aumento dos eritrócitos. Com frequência, os pacientes com policitemia são detectados em decorrência do achado casual de níveis elevados de hemoglobina ou do hematócrito. Em geral, surge a preocupação de que o nível de hemoglobina possa estar anormalmente elevado quando atinge 170 g/L (17 g/dL) em homens e 150 g/L (15 g/dL) em mulheres. Níveis de hematócrito > 50% nos homens ou > 45% nas mulheres podem ser anormais. Os valores do hematócrito > 60% em homens ou > 55% em mulheres estão quase sempre associados a um aumento da massa eritrocitária. Tendo em vista o fato de que o equipamento que quantifica os parâmetros eritrocitários mede, na realidade, a concentração de hemoglobina e calcula o hematócrito, o nível de hemoglobina pode ser considerado o melhor índice.

Os aspectos da história clínica que se mostram úteis no diagnóstico diferencial incluem história de tabagismo, residência atual em grandes altitudes ou história clínica de cardiopatia congênita, apneia do sono ou doença pulmonar crônica.

Os pacientes com policitemia podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas relacionados ao aumento da massa eritrocitária ou o processo mórbido subjacente que leva ao aumento da massa de eritrócitos. Os sintomas dominantes em decorrência do aumento da massa eritrocitária estão relacionados com hiperviscosidade e trombose (venosa e arterial), visto que a viscosidade sanguínea aumenta de modo logarítmico com hematócritos > 55%. As manifestações incluem desde isquemia digital até a síndrome de Budd-Chiari, com trombose da veia hepática. As tromboses dos vasos abdominais são particularmente comuns. Pode haver sintomas neurológicos, como vertigem, zumbido, cefaleia e perturbações visuais. Com frequência, há hipertensão. Os pacientes com *policitemia vera* podem apresentar prurido aquagênico e sintomas relacionados com a hepatoesplenomegalia. Os pacientes podem exibir equimoses de ocorrência fácil, epistaxe ou sangramento do trato gastrintestinal. É comum a ocorrência de úlcera péptica. Os pacientes com hipoxemia podem manifestar cianose com esforço mínimo ou cefaleia, redução da acuidade mental e fadiga.

Em geral, o exame físico revela uma aparência pletórica. A esplenomegalia favorece a policitemia vera como diagnóstico **(Cap. 131)**. A presença de cianose ou evidências de *shunt* direita-esquerda sugerem uma cardiopatia congênita que se manifesta no adulto, particularmente a tetralogia de Fallot ou síndrome de Eisenmenger **(Cap. 236)**. O aumento da viscosidade sanguínea eleva a pressão arterial pulmonar; a hipoxemia pode resultar em aumento da resistência vascular pulmonar. Em seu conjunto, esses fatores podem provocar *cor pulmonale*.

A policitemia pode ser espúria (relacionada com diminuição do volume plasmático; síndrome de Gaisbock), de origem primária ou secundária. As causas secundárias estão associadas a elevações dos níveis de EPO: aumento apropriado e fisiologicamente adaptado, baseado na hipoxia tecidual (doença pulmonar, grandes altitudes, intoxicação por CO, hemoglobinopatia de alta afinidade) ou superprodução anormal (cistos renais, estenose da artéria renal, tumores com produção ectópica de EPO). Uma forma familiar rara de policitemia está associada a níveis normais de EPO, porém com receptores de EPO hiper-responsivos devido a mutações.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Policitemia

Como mostra a **Figura 77.18**, a primeira etapa é documentar a presença de aumento da massa eritrocitária utilizando o princípio da diluição isotópica mediante a administração de hemácias autólogas marcadas com Cr^{51} do paciente e determinar a radioatividade do sangue em 2 horas. Se a massa eritrocitária estiver normal (< 36 mL/kg em homens; < 32 mL/kg em mulheres), pode-se estabeler o diagnóstico de policitemia espúria ou relativa. Se a massa eritrocitária estiver aumentada (> 36 mL/kg em homens; > 32 mL/kg em mulheres), será necessário determinar os níveis séricos de EPO. Se os níveis de EPO estiverem baixos ou indetectáveis, será mais provável que o paciente tenha policitemia vera. Uma mutação em *JAK2* (Val617Phe), um membro essencial da via de sinalização intracelular de citocinas, pode ser encontrada em 90-95% dos pacientes com policitemia vera. Muitos dos pacientes portadores dessa mutação *JAK2* particular apresentam mutações no éxon 12. Por uma questão prática, alguns centros determinam a massa eritrocitária na presença de hematócrito elevado. A investigação rápida consiste em medir os níveis de EPO, verificar a presença da mutação *JAK2* e efetuar uma ultrassonografia de abdome para avaliar o tamanho do baço. Os exames que corroboram o diagnóstico de policitemia vera incluem contagem elevada de leucócitos, contagem absoluta aumentada de basófilos e trombocitose.

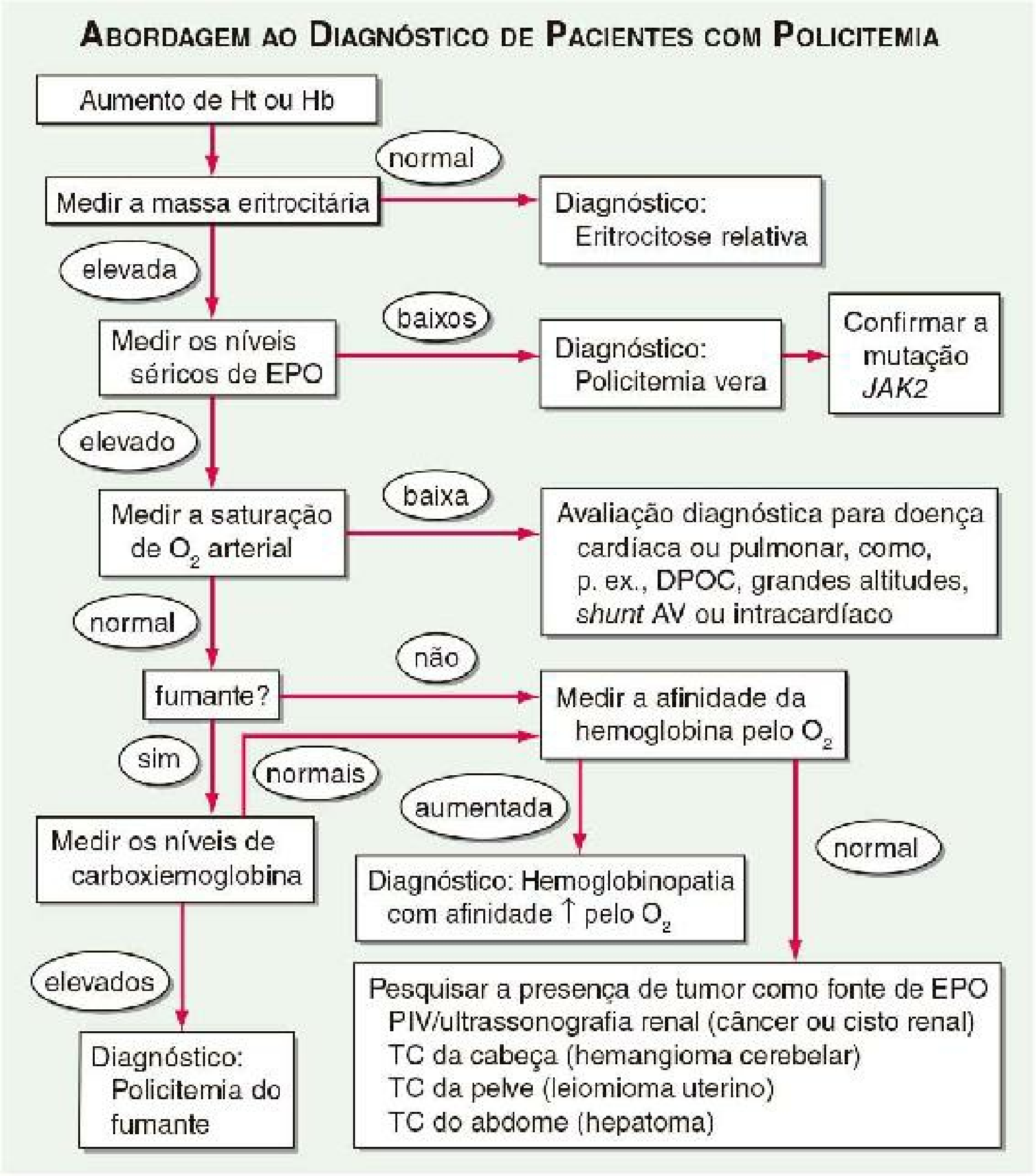
ABORDAGEM AO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM POLICITEMIA
Aumento de Ht ou Hb
Medir a massa eritrocitária
normal
Diagnóstico: Eritrocitose relativa
elevada
Medir os níveis séricos de EPO
baixos
Diagnóstico: Policitemia vera
Confirmar a mutação JAK2
elevado
Medir a saturação de O2 arterial
baixa
Avaliação diagnóstica para doença cardíaca ou pulmonar, como, p. ex., DPOC, grandes altitudes, shunt AV ou intracardíaco
normal
fumante?
não
Medir a afinidade da hemoglobina pelo O2
sim
normais
Medir os níveis de carboxiemoglobina
aumentada
Diagnóstico: Hemoglobinopatia com afinidade ↑ pelo O2
normal
elevados
Diagnóstico: Policitemia do fumante
Pesquisar a presença de tumor como fonte de EPO
PIV/ultrassonografia renal (câncer ou cisto renal)
TC da cabeça (hemangioma cerebelar)
TC da pelve (leiomioma uterino)
TC do abdome (hepatoma)

FIGURA 77.18 Abordagem ao diagnóstico diferencial de pacientes com nível elevado de hemoglobina (possível policitemia). AV, atrioventricular; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; TC, tomografia computadorizada; EPO, eritropoetina; Ht, hematócrito; Hb, hemoglobina; PIV, pielografia venosa.

Se os níveis séricos de EPO estiverem elevados, é necessário distinguir se a elevação representa uma resposta fisiológica à hipoxia ou se está relacionada com a produção autônoma de EPO. Nos pacientes com baixa saturação de O_2 arterial (< 92%), deve-se efetuar uma avaliação adicional à procura de cardiopatia ou doença pulmonar, se não estiverem residindo em grandes altitudes. Os pacientes fumantes com saturação normal de O_2 podem apresentar níveis elevados de EPO, devido ao deslocamento do O_2 pelo CO. Se os níveis de carboxiemoglobina (COHb) estiverem elevados, o diagnóstico será de "policitemia do fumante". Esses pacientes devem ser aconselhados a abandonar o tabagismo. Os que não conseguem fazê-lo irão necessitar de flebotomia para controlar a policitemia. Os pacientes com saturação normal de O_2 que não fumam apresentam hemoglobina anormal, que não libera O_2 para os tecidos (avaliada pelo achado de hemoglobina de alta afinidade pelo O_2), ou possuem uma fonte de produção de EPO que não está respondendo à inibição normal por *feedback*. Qualquer avaliação adicional é determinada pelo diagnóstico diferencial de neoplasias produtoras de EPO. O hepatoma, o leiomioma uterino e câncer ou cistos renais são detectáveis na tomografia computadorizada abdominopélvica. Os hemangiomas cerebelares podem produzir EPO, porém estão associados a sinais e sintomas neurológicos e não relacionados à policitemia na apresentação.

78

Sangramento e trombose

Barbara A. Konkle

O sistema hemostático humano proporciona um equilíbrio natural entre forças pró-coagulantes e anticoagulantes. As forças pró-coagulantes consistem na adesão e agregação plaquetárias, bem como na formação de coágulos de fibrina; as forças anticoagulantes incluem os inibidores naturais da coagulação e fibrinólise. Sob circunstâncias normais, a hemostasia é regulada para promover o fluxo sanguíneo; entretanto também está preparada para coagular o sangue rapidamente a fim de interromper o fluxo sanguíneo e evitar a exsanguinação. Após o sangramento ser estancado com sucesso, o sistema remodela o vaso lesionado para restaurar o fluxo sanguíneo normal. Os principais componentes do sistema hemostático, que funcionam em consonância, são (1) plaquetas e outros elementos figurados do sangue, como monócitos e eritrócitos; (2) proteínas plasmáticas (os fatores e inibidores fibrinolíticos e da coagulação); e (3) a parede do vaso.

ETAPAS DA HEMOSTASIA NORMAL

FORMAÇÃO DO TAMPÃO PLAQUETÁRIO

Na lesão vascular, as plaquetas aderem ao local da lesão, em geral no endotélio vascular lesado. A adesão plaquetária é mediada principalmente pelo fator de Von Willebrand (FVW), uma proteína multimérica grande presente tanto no plasma como na matriz extracelular da parede subendotelial do vaso, que serve como “cola molecular” primária, fornecendo força suficiente para suportar os altos níveis de estresse de cisalhamento que tenderiam a separá-las com o fluxo sanguíneo. A adesão plaquetária também é facilitada pela ligação direta ao colágeno subendotelial por meio de receptores específicos de colágeno da membrana plaquetária.

A adesão das plaquetas resulta em ativação e agregação plaquetárias subsequentes. Esse processo é intensificado e amplificado por mediadores humorais no plasma (p. ex., epinefrina, trombina); por mediadores liberados das plaquetas ativadas (p. ex., difosfato de adenosina, serotonina); e por constituintes da matriz extracelular da parede dos vasos, que entram em contato com as plaquetas aderentes (p. ex., colágeno, FVW). As plaquetas ativadas passam por reação de liberação, durante a qual secretam o conteúdo que depois promove a agregação e inibem os fatores celulares endoteliais (anticoagulantes naturais). Durante a agregação plaquetária (interação plaqueta-plaqueta), as plaquetas adicionais são recrutadas a partir da circulação para o local da lesão vascular, levando à formação de um trombo plaquetário oclusivo. O tampão plaquetário é ancorado e estabilizado pela malha de fibrina em desenvolvimento.

O complexo da glicoproteína plaquetária (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) constitui o receptor mais abundante na superfície das plaquetas. A ativação da plaqueta converte o receptor Gp IIb/IIIa, normalmente inativo, em um receptor ativo, possibilitando a ligação ao fibrinogênio e FVW. Pelo fato da superfície de cada plaqueta ter cerca de 50 mil sítios de ligação de Gp IIb/IIIa, numerosas plaquetas ativadas recrutadas para o local da lesão vascular podem formar rapidamente um agregado oclusivo por meio de uma densa rede de pontes de fibrinogênio intercelular. Como esse receptor é o principal mediador da agregação de plaquetas, tornou-se um alvo efetivo para a terapia antiplaquetária.

FORMAÇÃO DO COÁGULO DE FIBRINA

As proteínas plasmáticas da coagulação (*fatores da coagulação*) normalmente circulam no plasma nas suas formas inativas. A sequência de reações das proteínas da coagulação que culminam na formação da fibrina foi originalmente descrita como uma *cachoeira* ou *cascata*. Duas vias de coagulação sanguínea foram descritas no passado: a via extrínseca ou de fator tecidual e a via intrínseca ou de ativação de contato. Hoje se sabe que a coagulação normalmente é iniciada por meio da exposição e ativação do fator tecidual (TF, de *tissue factor*) por meio da *via extrínseca* clássica, mas com amplificação criticamente importante por meio da via intrínseca clássica, como ilustrado na **Figura 78.1**. Essas reações ocorrem nas superfícies fosfolipídicas, em geral a superfície plaquetária ativada. O teste de coagulação no laboratório pode refletir outras influências devido à natureza artificial dos sistemas *in vitro* utilizados (ver adiante).

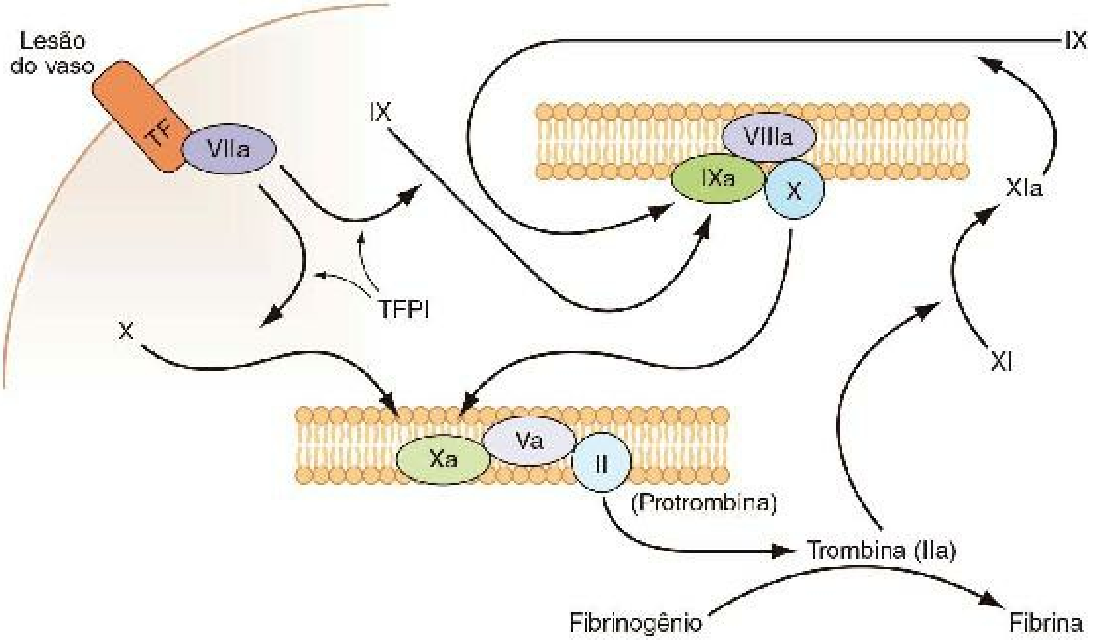

FIGURA 78.1 **A coagulação é iniciada pela exposição do fator tecidual (TF),** que, juntamente com o fator (F)VIIa, ativa o FIX e o FX, o qual, por sua vez, tendo o FVIII e o FV como cofatores, respectivamente, resultam em formação de trombina e conversão subsequente do fibrinogênio em fibrina. A trombina ativa o FXI, o FVIII e o FV, amplificando o sinal de coagulação. Uma vez formado o complexo TF/FVIIa/FXa, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) inibe a via TF/FVIIa, tornando a coagulação dependente da alça de amplificação por meio de FIX/FVIII. A coagulação requer cálcio (não mostrado) e ocorre nas superfícies fosfolipídicas, geralmente a membrana da plaqueta ativada.

O gatilho imediato para a coagulação é a lesão vascular que expõe o sangue ao TF constitutivamente expresso nas superfícies dos componentes celulares subendoteliais da parede do vaso, como as células musculares lisas e fibroblastos. O TF também está presente nas micropartículas circulantes, presumivelmente oriundas de células como os monócitos e as plaquetas. O TF liga a serina-protease fator VII; o complexo ativa o fator X em fator Xa. Alternativamente, o complexo pode ativar indiretamente o fator X convertendo inicialmente o fator IX em fator IXa, que, em seguida, ativa o fator X. A participação do fator XI na hemostasia não depende de sua ativação pelo fator XIIa, mas sim de sua ativação pela trombina por *feedback* positivo. Assim, o fator XIa age na propagação e amplificação, e não na iniciação da cascata de coagulação.

O fator Xa pode ser formado por meio de ações do complexo TF/fator VIIa ou fator IXa (tendo o fator VIIIa como cofator) e converte a protrombina em trombina, a protease essencial do sistema de coagulação. O cofator essencial para essa reação é o fator Va. Assim como o fator VIIIa homólogo, o fator Va é produzido pela proteólise limitada induzida pela trombina do fator V. A trombina é uma enzima multifatorial que converte o fibrinogênio plasmático solúvel em uma matriz de fibrina insolúvel. A polimerização da fibrina envolve um processo ordenado de associações intermoleculares (Fig. 78.2). A trombina também ativa o fator XIII (fator de estabilização da fibrina) em fator XIIIa, que faz ligação cruzada covalente e, portanto, estabiliza o coágulo de fibrina.

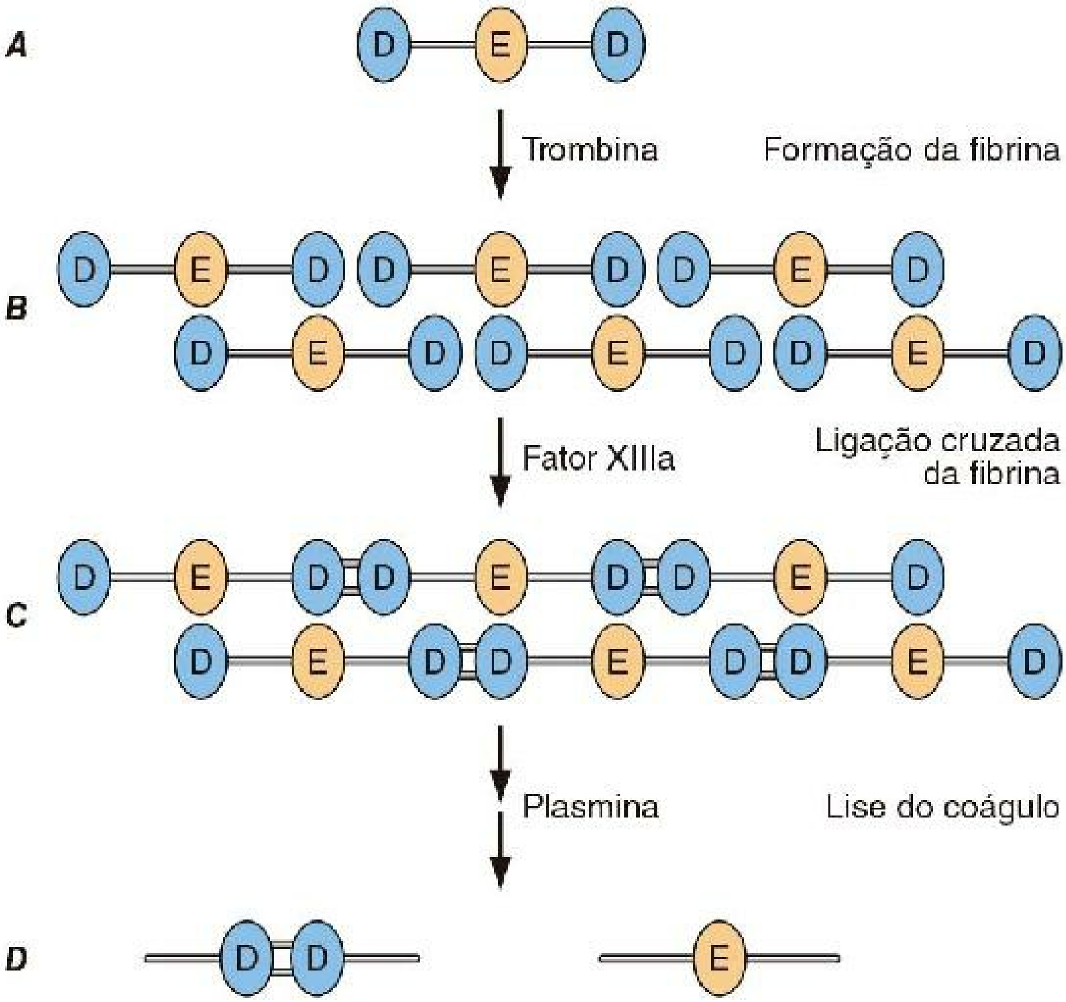

FIGURA 78.2 Formação e dissolução de fibrina. (***A***). O fibrinogênio é uma estrutura trinodular, que consiste em dois domínios D e um domínio E. A ativação da trombina resulta em uma montagem lateral ordenada de protofibrilas (***B***) com associações não covalentes. O fator XIIIa estabelece uma ligação cruzada com os domínios D nas moléculas adjacentes (***C***). A lise da fibrina e do fibrinogênio (não mostrados) pela plasmina ocorre em locais distintos e resulta em produtos de degradação intermediários da fibrina (fibrinogênio) (não mostrados). Os dímeros-D são o produto da lise completa da fibrina (***D***), mantendo os domínios D com ligação cruzada.

O conjunto dos fatores de coagulação nas superfícies da membrana celular ativada acelera grandemente suas taxas de reação e também serve para localizar a coagulação sanguínea nos sítios de lesão vascular. Componentes cruciais da membrana celular, os fosfolipídeos ácidos normalmente não são expostos nas superfícies da membrana celular íntegras. Entretanto, quando plaquetas, monócitos e células endoteliais são ativados pela lesão vascular ou estímulos inflamatórios, os principais grupos pró-coagulantes dos fosfolipídeos aniônicos da membrana são translocados para as superfícies dessas células ou liberados como parte de micropartículas, tornando-as disponíveis para sustentar e promover as reações de coagulação plasmática.

MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS

Vários mecanismos antitrombóticos fisiológicos agem em consonância para evitar a coagulação sob circunstâncias normais. Esses mecanismos operam para preservar a fluidez do sangue e para limitar a coagulação sanguínea em locais específicos da lesão vascular. As células endoteliais exercem muitos efeitos antitrombóticos. Produzem prostaciclina, óxido nítrico e ectoADPase/CD39, que atuam para inibir a ligação, a secreção e a agregação das plaquetas. Tais células produzem fatores anticoagulantes que incluem as proteoglicanas de heparan, antitrombina, inibidor da via TF e trombomodulina. Também ativam mecanismos fibrinolíticos por meio da produção do ativador do plasminogênio tecidual 1, uroquinase, inibidor do ativador do plasminogênio e anexina 2. Os locais de ação das principais vias fisiológicas antitrombóticas são mostrados na **Figura 78.3**.

A antitrombina (ou antitrombina III) é o principal inibidor da protease plasmática da trombina e outros fatores da coagulação. A antitrombina neutraliza a trombina e outros fatores de coagulação ativados formando um complexo entre o local ativo da enzima e o centro reativo da antitrombina. A taxa de formação desses complexos de inativação aumenta milhares de vezes na presença de heparina. A inativação pela antitrombina da trombina e outros fatores de coagulação ativados ocorre fisiologicamente nas superfícies vasculares, em que os glicosaminoglicanos, incluindo os sulfatos de heparan, estão presentes para catalisar essas reações. As deficiências quantitativas e qualitativas da antitrombina levam a uma predisposição ao tromboembolismo venoso durante toda a vida.

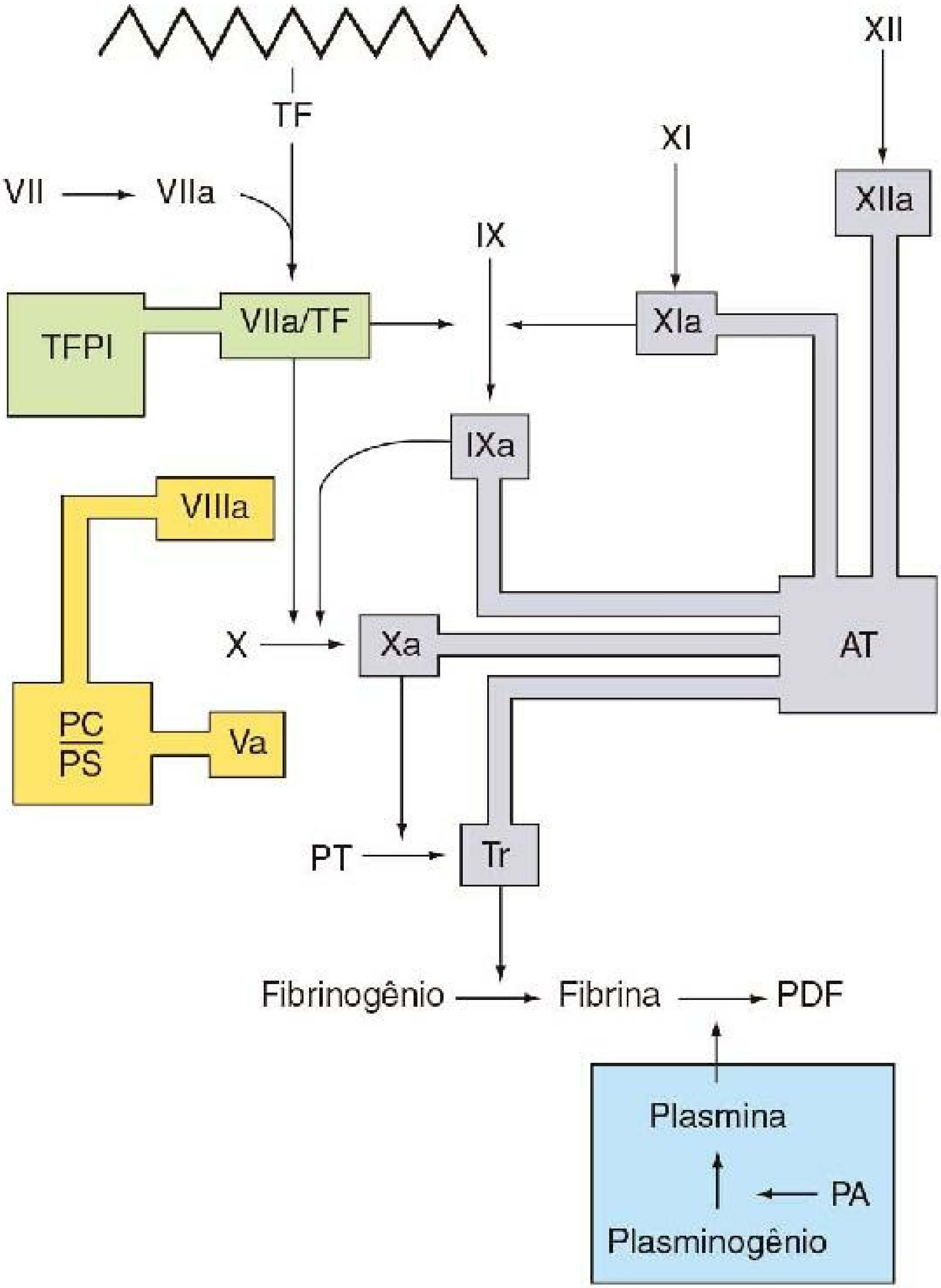
TF
XII
XI
VII
VIIa
XIIa
IX
VIIa/TF
XIa
TFPI
IXa
VIIIa
X
Xa
AT
PC
PS
Va
PT
Tr
Fibrinogênio
Fibrina
PDF
Plasmina
PA
Plasminogênio

FIGURA 78.3 Locais de ação das quatro principais vias fisiológicas antitrombóticas: antitrombina (AT); proteína C/S (PC/PS); inibidor da via do fator tecidual (TFPI); e sistema fibrinolítico, que consiste em plasminogênio, ativador do plasminogênio (PA) e plasmina. PT, protrombina; Tr, trombina; PDF, produtos de degradação da(o) fibrina(ogênio). *(Modificada de BA Konkle, Al Shafer, em DP Zipes et al. [eds.]: Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005.)*

A proteína C é uma glicoproteína plasmática que se torna um anticoagulante quando ativada pela trombina. A ativação da proteína C induzida pela trombina ocorre fisiologicamente na trombomodulina, um sítio de ligação para a trombina, formado por proteoglicanas transmembranas na superfície das células endoteliais. A ligação da proteína C a seu receptor nas células endoteliais a coloca em proximidade com o complexo trombina-trombomodulina, aumentando sua eficiência de ativação. A proteína C ativada age como um anticoagulante clivando e inativando os fatores V e VIII ativados. Essa reação é acelerada por um cofator, a proteína S, que, à semelhança da proteína C, é uma glicoproteína que sofre modificação pós-tradução dependente da vitamina K. As deficiências quantitativas ou qualitativas da proteína C ou da proteína S, ou a resistência à ação da proteína C ativada por uma mutação específica em seu sítio de clivagem no fator Va (fator V de Leiden), levam a estados hipercoaguláveis.

O inibidor da via do fator tecidual (TFPI) é um inibidor da protease plasmática que regula a via extrínseca da coagulação induzida pelo TF. O TFPI inibe o complexo TF/fator VIIa/fator Xa, desligando essencialmente a iniciação da coagulação pelo TF/fator VIIa, que se torna, então, dependente da “alça de amplificação” por meio da ativação do fator XI e do fator VIII pela trombina. O TFPI é ligado à lipoproteína e também pode ser liberado pela heparina das células endoteliais, onde é ligado a glicosaminoglicanos e das plaquetas. A liberação de TFPI mediada pela heparina pode desempenhar um papel no efeito anticoagulante das heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular.

O SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Qualquer trombina que escapa dos efeitos inibitórios dos sistemas anticoagulantes fisiológicos está disponível para converter o fibrinogênio em fibrina. Em resposta, o sistema fibrinolítico endógeno é ativado para descartar a fibrina intravascular e, assim, manter ou restabelecer a desobstrução da circulação. Assim como a trombina é a enzima essencial do sistema da coagulação, a plasmina é a principal enzima do sistema fibrinolítico, atuando na digestão da fibrina em produtos de degradação da fibrina. O esquema geral de fibrinólise e seu controle são mostrados na **Figura 78.4**.

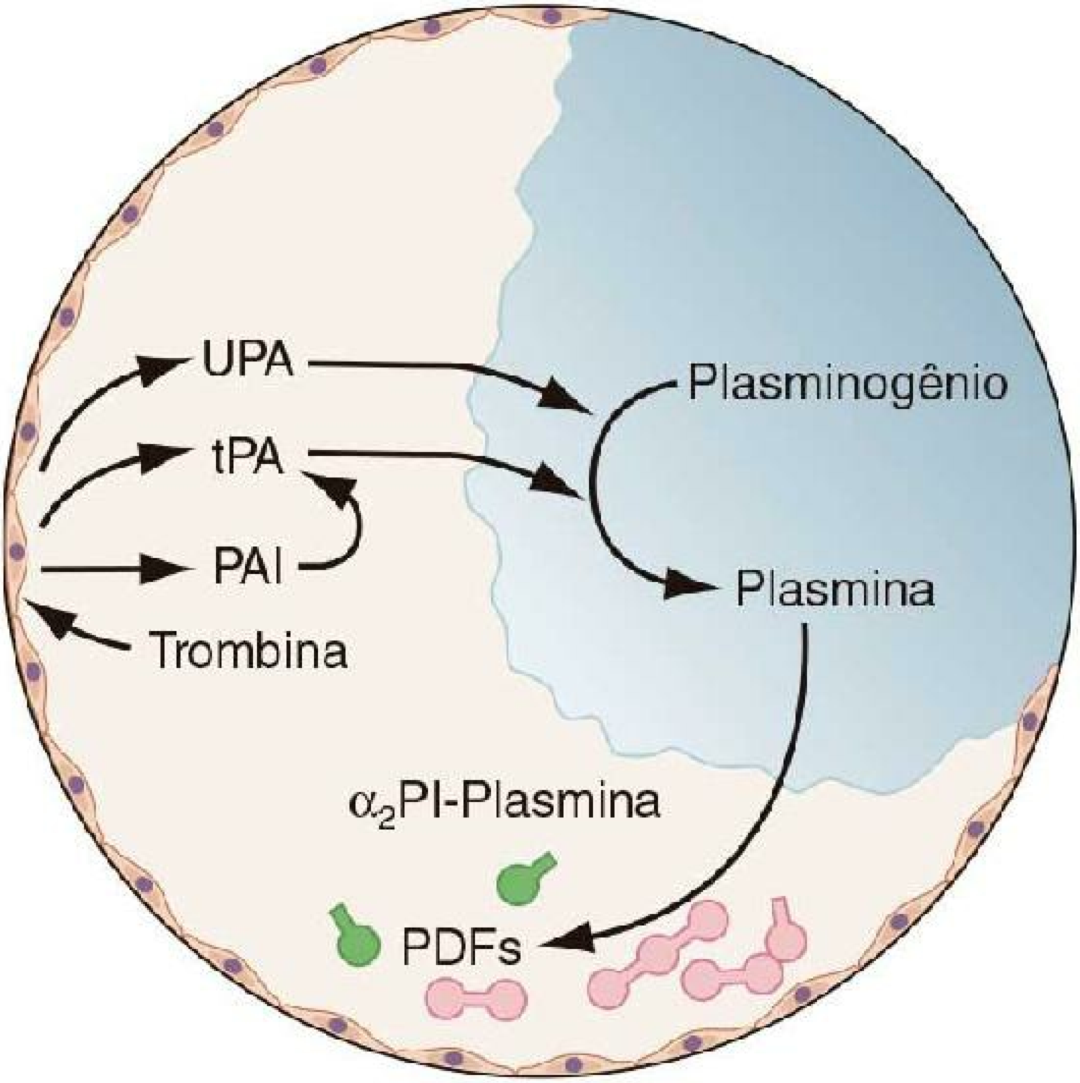

FIGURA 78.4 **Diagrama esquemático do sistema fibrinolítico.** O ativador do plasminogênio tecidual (tPA) é liberado das células endoteliais, liga-se ao coágulo de fibrina e ativa o plasminogênio em plasmina. O excesso de fibrina é degradado pela plasmina em produtos da degradação (PDF) distintos. Qualquer plasmina livre forma um complexo com a α_2-antiplasmina (α_2PI). PAI, inibidor do ativador do plasminogênio; UPA, ativador do plasminogênio do tipo uroquinase.

Os ativadores do plasminogênio, o ativador do plasminogênio do tipo tecidual (tPA) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) clivam a ligação Arg560-Val561 do plasminogênio para gerar a plasmina enzimática ativa. Os locais de ligação à lisina na plasmina (e plasminogênio) permitem que ela se ligue à fibrina, de forma que a fibrinólise fisiológica seja “específica da fibrina”. Tanto o plasminogênio (por meio de locais de ligação à lisina) como tPA possuem afinidade específica para a fibrina e, portanto, ligam-se seletivamente aos coágulos. A montagem de um complexo ternário, que consiste em fibrina, plasminogênio e tPA, promove a interação localizada entre plasminogênio e tPA, bem como acelera grandemente a taxa de ativação do plasminogênio em plasmina. Além disso, a degradação parcial da fibrina pela plasmina expõe novos sítios de ligação do plasminogênio e tPA nos resíduos de lisina carboxiterminal dos fragmentos de fibrina, aumentando ainda mais essas reações. Isso cria um mecanismo altamente eficiente para gerar plasmina focalmente no coágulo de fibrina, que passa então a constituir o substrato de plasmina para digestão em produtos de degradação da fibrina.

A plasmina cliva a fibrina em locais distintos de sua molécula, resultando na produção de fragmentos de fibrina característicos durante o processo da fibrinólise **(Fig. 78.2)**. Os locais de clivagem da fibrina pela plasmina são os mesmos que aqueles no fibrinogênio. Entretanto, quando a plasmina age na fibrina com ligação cruzada covalente, os dímeros-D são liberados; e, assim, podem ser medidos no plasma como um teste relativamente específico de degradação da fibrina (e não de fibrinogênio). A medida dos dímeros-D pode ser usada como marcador sensível de formação de coágulos, e alguns foram validados para uso clínico, visando excluir o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar em populações selecionadas. Além disso, a determinação dos dímeros-D pode ser usada para estratificar os pacientes (particularmente mulheres), para risco de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) quando medido dentro de 1 mês após interrupção da anticoagulação administrada para tratamento de um evento idiopático inicial. Os níveis de dímeros-D podem estar elevados na ausência de TEV em indivíduos idosos.

A regulação fisiológica da fibrinólise ocorre primariamente em três níveis: (1) os inibidores do ativador do plasminogênio (PAI), especificamente PAI-1 e PAI-2, inibem os ativadores fisiológicos do plasminogênio; (2) o inibidor da fibrinólise passível de ativação pela trombina (TAFI) limita a fibrinólise, e (3) α_2-antiplasmina inibe a plasmina. O PAI-1 constitui o principal inibidor do tPA e do uPA no plasma. O TAFI cliva os resíduos de lisina N-terminais da fibrina, o que ajuda na localização da atividade da plasmina. A α_2-antiplasmina é o principal inibidor da plasmina no plasma humano, inativando qualquer plasmina associada a coágulo sem fibrina.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Sangramento e trombose

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os distúrbios da hemostasia podem ser hereditários ou adquiridos. Uma anamnese pessoal e familiar detalhada é a chave para determinar a cronicidade dos sintomas e a probabilidade do distúrbio ser herdado, fornecendo indícios de condições subjacentes que contribuíram para o sangramento ou estado trombótico. Além disso, a anamnese pode apresentar indícios da etiologia ao determinar (1) o local do sangramento (mucosa e/ou articulação) ou trombose (arterial e/ou venosa) e (2) se uma tendência a sangramento ou formação de coágulos subjacente foi aumentada por outro distúrbio clínico ou pela introdução de medicamentos ou suplementos dietéticos.

História do sangramento O levantamento da história do sangramento é o previsor mais importante do risco de sangramento. Ao avaliar um paciente com distúrbio hemorrágico, a história das situações de risco, como a resposta a cirurgias anteriores, deve ser avaliada. O paciente tem uma história de sangramento espontâneo ou induzido por traumatismo/cirurgia? As hemartroses espontâneas constituem uma característica essencial da deficiência moderada e grave dos fatores VIII e IX e, em raras circunstâncias, de outras deficiências de fatores coagulação. Os sintomas de sangramento de mucosa são mais sugestivos de distúrbios plaquetários subjacentes ou de doença de Von Willebrand (DVW), chamados de *distúrbios de hemostasia primária ou formação de tampões plaquetários.* Os distúrbios que afetam a hemostasia primária são apresentados no **Quadro 78.1**.

QUADRO 78.1 **DISTÚRBIOS HEMOSTÁTICOS PRIMÁRIOS (TAMPÃO PLAQUETÁRIO)**

Defeitos da adesão plaquetária

- Doença de von Willebrand
- Síndrome de Bernard-Soulier (ausência ou disfunção da Gp Ib-IX-V plaquetária)

Defeitos da agregação plaquetária

- Trombastenia de Glanzmann (ausência ou disfunção da glicoproteína [Gp] IIb/IIIa plaquetária)
- Afibrinogenemia

Defeitos de secreção das plaquetas

- Redução da atividade da cicloxigenase
  - Induzida por fármacos (ácido acetilsalicílico, agentes anti-inflamatórios não esteroides, tienopiridinas)
  - Hereditários
- Defeito no reservatório de armazenamento de grânulos
  - Hereditários
  - Adquiridos
- Defeitos secretores herdados inespecíficos
- Efeitos medicamentosos inespecíficos
- Uremia
- Revestimento plaquetário (p. ex., paraproteína, penicilina)

Defeito da atividade coagulante plaquetária

- Síndrome de Scott

Um escore de sangramento foi validado como instrumento para prever os pacientes que têm maior tendência a apresentar DVW do tipo 1 (International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool [*www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf*]). Trata-se do instrumento de maior utilidade para excluir o diagnóstico de distúrbio hemorrágico, evitando, assim, a realização desnecessária de exames. Em um estudo, foi constatado que um escore de sangramento baixo (≤ 3) e um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) normal tinham um valor preditivo negativo de 99,6% para o diagnóstico de DVW. Os sintomas de sangramento que parecem ser mais comuns em pacientes com distúrbios hemorrágicos incluem sangramento prolongado com cirurgia, procedimentos odontológicos e extrações dentárias e/ou traumatismo, menorragia ou hemorragia pós-parto e grandes equimoses (frequentemente acompanhadas de aumento de volume).

Os hematomas de formação fácil e a menorragia constituem queixas comuns em pacientes com e sem distúrbios hemorrágicos. A formação fácil de hematomas também pode ser um sinal de distúrbios clínicos nos quais não há coagulopatia identificável; em vez disso, as condições são causadas por uma anormalidade dos vasos sanguíneos ou de seus tecidos de suporte. Na síndrome de Ehlers-Danlos, pode haver sangramento pós-traumático e história de hiperextensibilidade articular. A síndrome de Cushing, o uso crônico de esteroides e o envelhecimento resultam em mudanças na pele e tecido subcutâneo, ocorrendo sangramento subcutâneo em resposta a traumatismos menores. Esse último é denominado *púrpura senil.*

A epistaxe é um sintoma comum, particularmente em crianças e em climas secos, e pode não refletir um distúrbio hemorrágico subjacente. Entretanto, é o sintoma mais comum na telangiectasia hemorrágica hereditária e em meninos com DVW. Os indícios de que a epistaxe é um sintoma de distúrbio hemorrágico subjacente são ausência de variação sazonal e sangramento que requer avaliação clínica ou tratamento, como cauterização. Observa-se a ocorrência de sangramento com a erupção dos dentes primários em crianças com distúrbios hemorrágicos mais graves, como hemofilia moderada e grave. É incomum em crianças com distúrbios hemorrágicos leves. Os pacientes com distúrbios da hemostasia primária (adesão plaquetária) podem apresentar aumento do sangramento após higiene dentária e outros procedimentos que envolvem manipulação da gengiva.

A *menorragia* é definida quantitativamente como uma perda de > 80 mL de sangue por ciclo, com base na quantidade de perda sanguínea necessária para produzir anemia ferropriva. Uma queixa de menstruação intensa é subjetiva e tem pouca correlação com perda excessiva de sangue. Os preditores da menorragia consistem em sangramento resultando em anemia ferropriva ou necessidade de transfusão de sangue, eliminação de coágulos de > 2,5 cm de diâmetro e troca de absorvente a intervalos de menos de 1 hora. A menorragia é um sintoma comum em mulheres com distúrbios hemorrágicos subjacentes, e a sua ocorrência é relatada na maioria das mulheres com DVW, mulheres com deficiência de fator XI e portadoras sintomáticas de hemofilia. As mulheres com distúrbios hemorrágicos subjacentes têm mais tendência a apresentar outros sintomas hemorrágicos, incluindo sangramento após extrações dentárias, sangramento pós-operatório e pós-parto, e têm muito mais probabilidade de apresentar menorragia na menarca, em comparação com mulheres com menorragia devido a outras causas.

A hemorragia pós-parto (HPP) é um sintoma comum em mulheres com distúrbios hemorrágicos subjacentes. Em mulheres com DVW do tipo 1 e portadoras sintomáticas de hemofilia A, cujos níveis de FVW e de fator VIII se normalizam habitualmente durante a gravidez, a HPP pode ser tardia. As mulheres com história de HPP correm alto risco de recidiva em gestações subsequentes. A ruptura de cistos ovarianos com hemorragia intra-abdominal também foi relatada em mulheres com distúrbios hemorrágicos subjacentes.

A tonsilectomia é um importante desafio hemostático, pois os mecanismos hemostáticos íntegros são essenciais para evitar sangramento excessivo do leito amigdaliano. O sangramento pode ocorrer logo após a cirurgia ou aproximadamente 7 dias após, com perda da crosta no local cirúrgico. Sangramento tardio semelhante é observado após ressecção de pólipo colônico. O sangramento gastrintestinal (GI) e a hematúria geralmente são causados por patologia subjacente, devendo-se adotar procedimentos para identificar e tratar o local do sangramento mesmo em pacientes com distúrbios hemorrágicos conhecidos. A DVW, particularmente tipos 2 e 3, foi associada a angiodisplasia do intestino e homorragia digestiva.

As hemartroses e os hematomas musculares espontâneos são característicos de deficiência congênita moderada ou grave do fator VIII ou do IX. Também podem ser observados em deficiências moderadas e graves do fibrinogênio, protrombina, bem como dos fatores V, VII e X. As hemartroses espontâneas ocorrem raramente em outros distúrbios hemorrágicos exceto na DVW grave, com níveis de fator VIII associados < 5%. O sangramento do músculo ou de tecidos moles também é comum na deficiência de fator VIII adquirida. O sangramento em uma articulação resulta em dor e edema graves, assim como perda da função, mas raramente está associado a alteração de cor devido à formação de hematoma ao redor da articulação. Os locais de sangramento com risco de vida incluem a orofaringe, em que a hemorragia pode obstruir a via respiratória, o sistema nervoso central e o retroperitônio. O sangramento no sistema nervoso central constitui a principal causa de morte relacionada com sangramento em pacientes com deficiências congênitas graves de fator.

Efeitos pró-hemorrágicos dos medicamentos e suplementos dietéticos O ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que inibem a cicloxigenase 1 prejudicam a hemostasia primária, podendo exacerbar o sangramento devido a outra causa ou mesmo revelar um sangramento brando previamente oculto, como DVW. Contudo, todos os AINEs podem precipitar homorragia digestiva, que pode ser mais grave em pacientes com distúrbios hemorrágicos subjacentes. O efeito do ácido acetilsalicílico na função plaquetária, como avaliado por agregometria, pode persistir por até 7 dias, embora frequentemente tenha retornado ao normal em um período de 3 dias após a última dose. O efeito de outros AINEs é mais curto, pois o efeito inibidor é revertido quando o fármaco é suspenso. As tienopiridinas (clopidogrel e prasugrel) inibem a agregação plaquetária mediada pelo ADP e, à semelhança dos AINEs, podem precipitar ou exacerbar os sintomas hemorrágicos.

Muitos suplementos fitoterápicos podem prejudicar a função hemostática **(Quadro 78.2)**. Alguns estão mais convincentemente associados a um risco de sangramento do que outros. O óleo de peixe ou suplementos concentrados de ácido graxo ômega-3 prejudicam a função plaquetária. Eles alteram a bioquímica das plaquetas, produzindo mais PGI_3, um inibidor plaquetário mais potente do que a prostaciclina (PGI_2), e mais tromboxano A_3, um ativador plaquetário menos potente do que o tromboxano A_2. Na verdade, as dietas naturalmente ricas em ácidos graxos ômega-3 podem resultar em um tempo de sangramento prolongado e exames de agregação plaquetária anormais, porém o verdadeiro risco de sangramento associado é incerto. A vitamina E parece inibir a agregação plaquetária mediada pela proteína-quinase C e produção de óxido nítrico. Nos pacientes com hematoma ou sangramento inexplicados, é prudente revisar quaisquer novas medicações ou suplementos e descontinuar os que podem estar associados a sangramentos.

QUADRO 78.2 **SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS ASSOCIADOS AO AUMENTO DO SANGRAMENTO**

Ervas com potencial de atividade antiplaquetária

Ginkgo (*Ginkgo biloba L.*)
Alho (*Allium sativum*)
Mirtilo (*Vaccinium myrtillus*)
Gengibre (*Gingiber officinale*)
Dong quai (*Angelica sinensis*)
Tanaceto (*Tanacetum parthenium*)
Ginseng asiático (*Panax ginseng*)
Ginseng americano (*Panax quinquefolius*)
Ginseng siberiano/eleutero (*Eleutherococcus senticosus*)
Cúrcuma (*Circuma longa*)
Ulmeira (*Filipendula ulmaria*)
Salgueiro (*Salix* spp.)

Ervas que contêm cumarina

Agripalma (*Leonurus cardiaca*)
Camomila (*Matricaria recutita, Chamaemelum mobile*)
Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum*)
Trevo-vermelho (*Trifolium pratense*)
Feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*)

Doenças sistêmicas subjacentes que causam ou exacerbam uma tendência a sangramento Os distúrbios hemorrágicos adquiridos são comumente secundários ou associados a doença sistêmica. Por isso, a avaliação clínica de um paciente com tendência a sangramento tem de incluir uma avaliação abrangente para evidências de doença subjacente. Hematomas ou sangramento de mucosa podem ser a queixa de apresentação na doença hepática, deficiência renal grave, hipotireoidismo, paraproteinemias ou amiloidose, além de distúrbios que causam insuficiência da medula óssea. Todos os fatores da coagulação são sintetizados no fígado, e a insuficiência hepática resulta em deficiência combinada de fatores. Isso é frequentemente complicado pela trombocitopenia em decorrência de esplenomegalia causada por hipertensão portal. Os fatores de coagulação II, VII, IX, X e as proteínas C, S e Z são dependentes da vitamina K para modificação pós-translacional. Embora a vitamina K seja necessária nos processos pró-coagulantes e anticoagulantes, o fenótipo da deficiência de vitamina K ou o efeito da varfarina na coagulação é o sangramento.

A contagem normal de plaquetas varia de 150.000-450.000/µL. A trombocitopenia resulta de redução da produção, aumento da destruição e/ou sequestro. Embora o risco de sangramento varie um pouco conforme a causa da trombocitopenia, raramente ocorre sangramento na trombocitopenia isolada com contagens < 50.000/µL e, em geral, não antes de < 10.000-20.000/µL. As coagulopatias coexistentes, conforme observado na insuficiência hepática ou coagulação disseminada; a infecção, os fármacos inibidores de plaquetas; e os distúrbios clínicos subjacentes, podem aumentar o risco de sangramento no paciente trombocitopênico. A maior parte dos procedimentos pode ser realizada em pacientes com uma contagem plaquetária de 50.000/µL. O nível necessário para cirurgia de grande porte depende do tipo de cirurgia e do estado clínico subjacente do paciente, embora uma contagem de aproximadamente 80.000/µL provavelmente seja suficiente.

HISTÓRIA DE TROMBOSE

O risco de trombose, assim como o de sangramento, é influenciado pela genética e pelo ambiente. O principal fator de risco para trombose arterial é a aterosclerose, enquanto os fatores de risco para trombose venosa consistem em imobilidade, cirurgia, distúrbios clínicos subjacentes, como neoplasias malignas, medicações, como terapia hormonal, obesidade e predisposições genéticas. O **Quadro 78.3** apresenta os fatores que aumentam os riscos para trombose tanto venosa quanto arterial.

QUADRO 78.3 **FATORES DE RISCO PARA TROMBOSE**

Venosa	Venosa e arterial
Hereditários	**Hereditários**
Fator V de Leiden	Homocistinúria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficiência de antitrombina	**Mistos (hereditários e adquiridos)**
Deficiência de proteína C	Hiper-homocisteinemia
Deficiência de proteína S	**Adquiridos**
Fator VIII elevado	Câncer
Adquiridos	Síndrome antifosfolipídeo
Idade	Terapia hormonal
Trombose anterior	Policitemia vera
Imobilização	Trombocitopenia essencial
Cirurgia de grande porte	Hemoglobinúria paroxística noturna
Gravidez e puerpério	Púrpura trombocitopênica trombótica
Hospitalização	Trombocitopenia induzida por heparina
Obesidade	Coagulação intravascular disseminada
Infecção	
Resistência à PCA, não genética	
Tabagismo	
Desconhecidos[a]	
Fatores II, IX, XI elevados	
Níveis de TAFI elevados	
Níveis baixos de TFPI	

[a] Não se sabe se o risco é hereditário ou adquirido.

Abreviações: PCA, proteína C ativada; TAFI, inibidor da fibrinólise passível de ativação pela trombina; TFPI, inibidor da via do fator tecidual.

O aspecto mais importante em uma história relacionada com trombose venosa é determinar se o evento trombótico foi idiopático (significando que não houve fator precipitante evidente) ou se foi um evento precipitado. Nos pacientes sem neoplasia maligna subjacente, a ocorrência de um evento idiopático constitui o preditor mais forte de recidiva de TEV. Nos pacientes que têm uma vaga história de trombose, história de tratamento com varfarina sugere TVP pregressa. A idade é um fator de risco importante para a trombose venosa – o risco de TVP aumenta a cada década, com uma incidência aproximada de 1/100.000 por ano no início da infância até 1/200 por ano entre octogenários. A história familiar mostra-se útil para determinar se há predisposição genética e qual parece ser o grau de predisposição. Uma trombofilia genética que confere um aumento relativamente pequeno de risco, como ser heterozigoto para a protrombina G20210A ou mutação do fator V de Leiden, pode ser um determinante menor de risco em indivíduos idosos que passam por procedimento cirúrgico de alto risco. Conforme ilustrado na Figura 78.5, um evento trombótico representa habitualmente mais de um fator contribuinte. Os fatores predisponentes precisam ser cuidadosamente avaliados para determinar o risco de trombose recorrente e, com a consideração do risco de sangramento do paciente, deve-se determinar a duração da anticoagulação. Deve-se considerar também se há necessidade ou não de realizar um exame no paciente e nos familiares para a detecção de trombofilias.

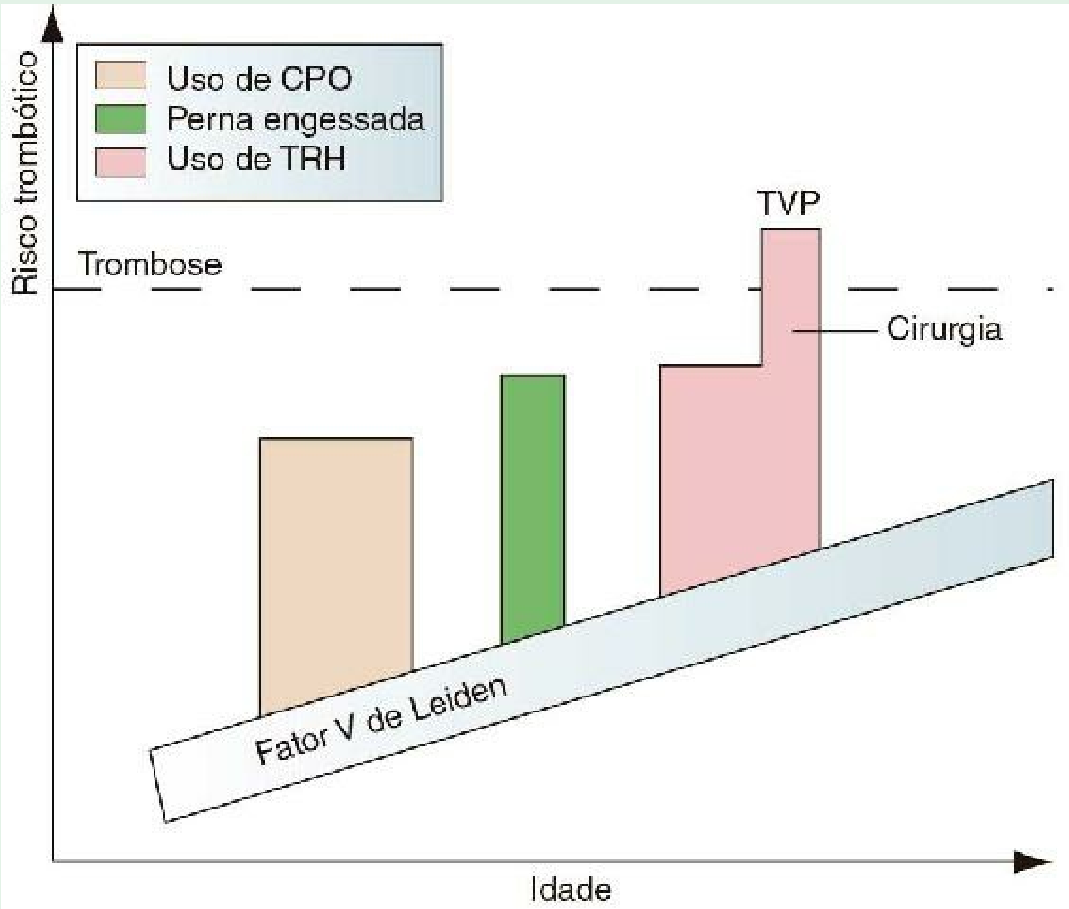

FIGURA 78.5 **Risco trombótico com o passar do tempo.** Esta figura mostra de modo esquemático o risco trombótico de um indivíduo com o passar do tempo. A ocorrência de uma mutação subjacente do fator V de Leiden fornece um risco aumentado “teoricamente” constante. O risco trombótico aumenta com a idade e, intermitentemente, com contraceptivos orais (CPO) ou o uso de terapia de reposição hormonal (TRH); outros eventos podem aumentar ainda mais o risco. Em algum ponto, o risco cumulativo pode aumentar até o limiar para trombose, resultando em trombose venosa profunda (TVP). Nota: A magnitude e a duração do risco delineado na figura são usadas apenas como exemplo e podem não refletir precisamente o risco relativo determinado pelo estudo clínico. *(De BA Konkle, A Schafer, em DP Zipes et al. [eds.]: Braunwald’s Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005; modificada com autorização de FR Rosendaal: Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999.)*

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A anamnese e o exame clínico cuidadosos são componentes essenciais na avaliação do sangramento e risco trombótico. O uso de exames laboratoriais de coagulação complementa, mas não substitui, a avaliação clínica. Não existe nenhum exame que forneça uma avaliação global da hemostasia. O tempo de sangramento tem sido usado para avaliar o risco de sangramento; entretanto ele não prevê o risco de sangramento com uma cirurgia e tampouco é recomendado para essa indicação. O PFA-100, um instrumento que mede a coagulação dependente das plaquetas em condições de fluxo, é mais sensível e específico para a DVW do que o tempo de sangramento; todavia não é sensível o suficiente para excluir a possibilidade de distúrbios hemorrágicos leves. Os tempos de fechamento do PFA-100 são prolongados em pacientes com alguns distúrbios plaquetários hereditários, mas não todos eles. Além disso, sua utilidade para prever o risco de sangramento não foi determinada.

Para exames pré-operatórios e pré-procedimentos de rotina, um tempo de protrombina (TP) anormal pode detectar doença hepática ou deficiência de vitamina K que não foram previamente analisadas. Os estudos conduzidos não confirmaram a utilidade de um TTPa nas avaliações pré-operatórias de pacientes com história negativa de sangramento. O uso primário de exame de coagulação deve ser para confirmar a presença e o tipo de distúrbio hemorrágico em um paciente com história clínica suspeita.

Devido à natureza dos exames de coagulação, a aquisição e manuseio adequados da amostra são cruciais para obter resultados válidos. Nos pacientes com exames de coagulação anormais que não têm história de sangramento, a repetição dos exames com atenção para esses fatores frequentemente resulta em valores normais. A maioria dos exames de coagulação é realizada em plasma anticoagulado com citrato de sódio recalcificado para o exame. Pelo fato de o anticoagulante estar em uma solução líquida e precisar ser adicionado ao sangue em proporção ao volume plasmático, tubos de coleta incorretamente preenchidos ou inadequadamente misturados apresentam resultados errados. Os tubos Vacutainer devem ser preenchidos para > 90% do preenchimento recomendado, o que em geral é denotado por uma linha no tubo. Um hematócrito elevado (> 55%) pode resultar em um falso valor devido a uma razão reduzida entre plasma e anticoagulante.

Exames de rastreamento Os exames de rastreamento mais comumente usados são o TP, o TTPa e a contagem de plaquetas. O TP avalia os fatores I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII e X **(Fig. 78.6)**. O TP mede o tempo para a formação de coágulo do plasma citrado após recalcificação e adição de tromboplastina, uma mistura de TF e fosfolipídeos. A sensibilidade do exame varia de acordo com a fonte de tromboplastina. A relação entre os defeitos na hemostasia secundária (formação de fibrina) e as anormalidades dos testes de coagulação é mostrada no **Quadro 78.4**. Para ajustar essa variabilidade, a sensibilidade geral das diferentes tromboplastinas para a redução dos fatores de coagulação II, VII, IX e X dependentes da vitamina K nos pacientes anticoagulados é hoje expressa como o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI). Existe uma relação inversa entre ISI e sensibilidade da tromboplastina. A razão normalizada internacional (INR) é então determinada com base na fórmula: $INR = (TP_{paciente}/TP_{\text{média normal}})^{ISI}$.

QUADRO 78.4 **DISTÚRBIOS HEMOSTÁTICOS E ANORMALIDADES DOS TESTES DE COAGULAÇÃO**

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado
Nenhum sangramento clínico – ↓ fatores XII, cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína
Sangramento variável, porém habitualmente leve – ↓ fator XI, leve ↓ fator VIII e fator IX
Sangramento frequente grave – deficiências graves dos fatores VIII e IX
Heparina e inibidores diretos da trombina
Tempo de protrombina (TP) prolongado
Deficiência de fator VII
Deficiência de vitamina K – precoce
Anticoagulação com varfarina
Inibidores diretos de Xa (rivaroxabana, apixabana)
TTPa e TP prolongados
Deficiência de fatores II, V, X ou fibrinogênio
Deficiência de vitamina K – tardia
Inibidores direto da trombina
Tempo de trombina prolongado
Heparina ou inibidores semelhantes à heparina
Inibidores diretos da trombina (p. ex., dabigatrana, argatrobana, bivalirudina)
Sangramento brando ou ausente – disfibrinogenemia
Sangramento grave, frequente – afibrinogenemia
TP prolongado e/ou TTPa não corrigido com mistura de plasma normal
Sangramento – inibidor de fator específico
Ausência de sintoma ou formação de coágulo e/ou perda de gestação – anticoagulante lúpico
Coagulação intravascular disseminada
Heparina ou inibidor direto da trombina
Solubilidade anormal do coágulo
Deficiência de fator XIII
Inibidores ou ligação cruzada defeituosa
Lise rápida de coágulo
Deficiência de α_2-antiplasmina ou inibidor do ativador do plasminogênio 1
Tratamento com terapia fibrinolítica

O INR foi desenvolvido para avaliar a anticoagulação causada pela redução dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K; é comumente usado na avaliação dos pacientes com doença hepática. Enquanto permite uma avaliação entre laboratórios, a sensibilidade do reagente, quando usado para determinar o ISI, não é a mesma na doença hepática do que com a anticoagulação com varfarina. Além disso, a insuficiência hepática progressiva está associada a alterações variáveis nos fatores de coagulação; o grau de prolongamento do TP e da INR prevê o risco de sangramento apenas de maneira aproximada. A geração de trombina apresentou-se normal em muitos pacientes com disfunção hepática branda a moderada. Como o TP mede apenas um aspecto da hemostasia afetada pela disfunção hepática, apresentamos uma tendência a superestimar o risco de sangramento de uma INR brandamente elevada nessa situação.

O TTPa avalia as vias da coagulação intrínseca e comum; os fatores XI, IX, VIII, X, V e II; o fibrinogênio; a pré-calicreína; o cininogênio de alto peso molecular; e o fator XII **(Fig. 78.6)**. O reagente de TTPa contém fosfolipídeos derivados de fontes animais e vegetais que funcionam como substitutos plaquetários nas vias de coagulação e inclui um ativador do sistema de coagulação intrínseco, como o ácido elágico não particulado, ou os ativadores particulados caulim, celite ou sílica micronizada.

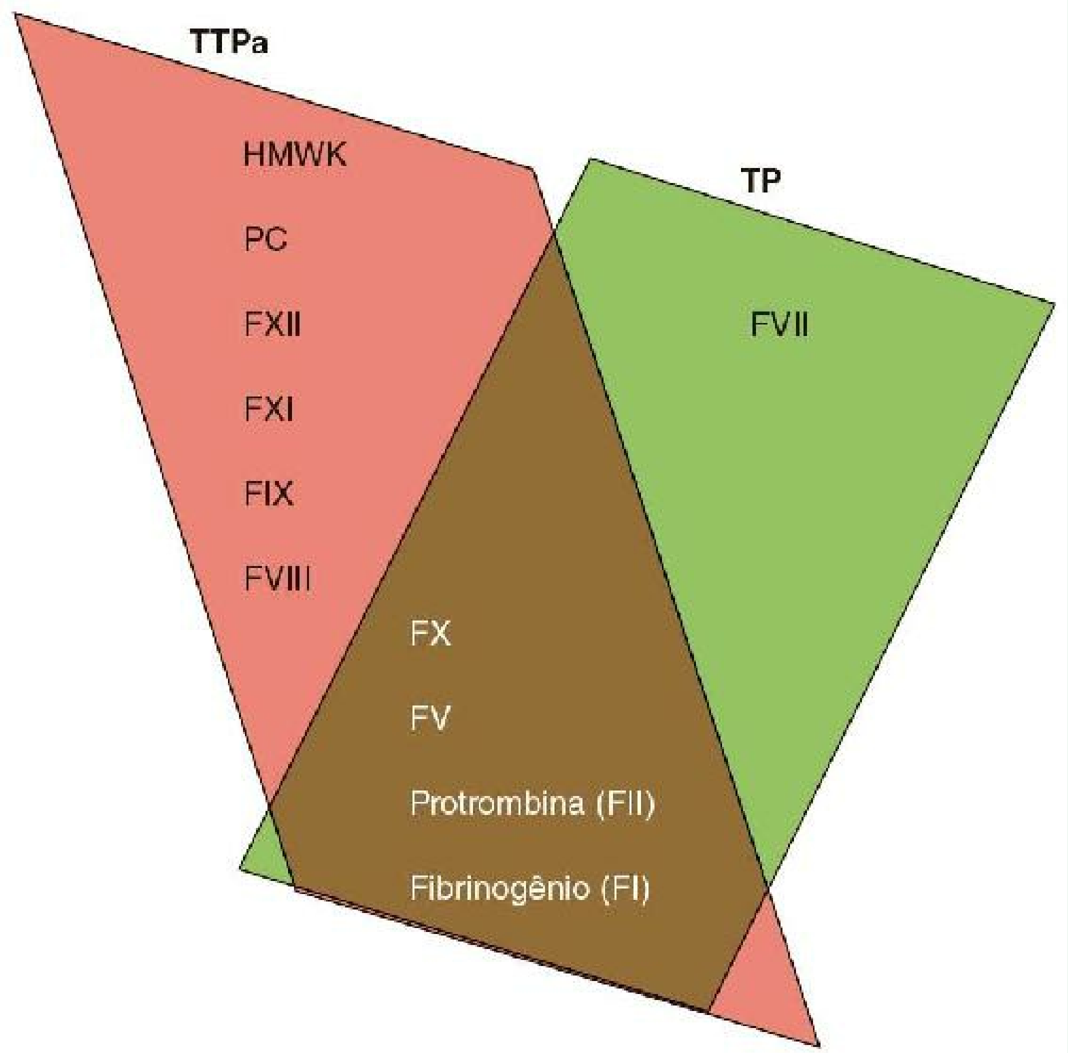

FIGURA 78.6 **Atividade do fator de coagulação** testada no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em vermelho e tempo de protrombina (TP) em verde, ou ambos. F, fator; HMWK, cininogênio de alto peso molecular; PC, pré-calicreína.

A composição fosfolipídica dos reagentes no TTPa varia, o que influencia a sensibilidade dos reagentes individualmente às deficiências do fator de coagulação e aos inibidores, como a heparina e os anticoagulantes lúpicos. Assim, os resultados do TTPa irão variar de um laboratório para outro e a faixa normal no laboratório em que o teste ocorre deve ser usada na interpretação. Os laboratórios locais podem relacionar seus valores de TTPa com a anticoagulação terapêutica da heparina correlacionando valores de TTPa com mensurações diretas da atividade da heparina (ensaios anti-Xa ou titulação da protamina) em amostras de pacientes heparinizados, embora a correlação entre esses ensaios frequentemente seja precária. O reagente de TTPa irá variar em sensibilidade às deficiências isoladas de fator e em geral se tornará prolongado com as deficiências de fator na ordem de 30-50%.

Teste da mistura Esses exames são usados para avaliar um TTPa ou, menos comumente, um TP prolongado distinguindo entre uma deficiência de fator e um inibidor. Nesse ensaio, o plasma normal e o plasma do paciente são misturados em uma proporção de 1:1, sendo o TTPa e o TP determinados imediatamente e após incubação a 37°C por tempos variados, normalmente 30, 60 e/ou 120 minutos. Com deficiências de fator isoladas, o TTPa será corrigido com a mistura e permanecerá corrigido com incubação. Com o prolongamento de TTPa causado por anticoagulante lúpico, a mistura e a incubação não irão apresentar correção. Nos anticorpos adquiridos neutralizantes do fator, como um inibidor do fator VIII adquirido, o exame inicial pode ou não ser imediatamente corrigido após a mistura, mas se prolongará ou continuará prolongado com a incubação a 37°C. A falha em corrigir com a mistura pode também ser causada pela presença de outros inibidores ou substâncias de interferência, como a heparina, produtos da degradação da fibrina e paraproteínas.

Ensaios de fatores específicos As decisões para avançar com os ensaios de fator de coagulação específicos serão influenciadas pela situação clínica e os resultados dos testes de rastreamento de coagulação. O diagnóstico preciso e o tratamento efetivo das deficiências de coagulação hereditárias e adquiridas necessitam de quantificação dos fatores relevantes. Quando o sangramento é grave, existe uma necessidade urgente de ensaios específicos para orientar o tratamento adequado. Os ensaios de fator isolados em geral são realizados como modificações do estudo da mistura, em que o plasma do paciente é misturado com plasma deficiente no fator que está sendo estudado. Isso irá corrigir todas as deficiências de fator em > 50%, tornando, assim, o prolongamento da formação do coágulo devido à deficiência de fator dependente do fator ausente no plasma adicionado.

Teste para anticorpos antifosfolipídicos Os anticorpos dirigidos contra fosfolipídeos (cardiolipina) ou proteínas de ligação aos fosfolipídeos (β_2-microglobulina e outras) são detectados pelo ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA). Quando estes anticorpos interferem nos testes de coagulação dependentes de fosfolipídeos, são chamados de *anticoagulantes lúpicos*. O TTPa exibe uma variabilidade quanto à sensibilidade aos anticoagulantes lúpicos, dependendo, em parte, dos reagentes de TTPa usados. Um ensaio que utiliza um reagente sensível foi denominado *LA-PTT*. O teste do veneno de víbora de Russel diluído (TVVRD) e o teste de inibição da tromboplastina tecidual (TTI) são modificações dos testes-padrão com o reagente fosfolipídico diminuído, aumentando, assim, a sensibilidade aos anticorpos que interferem no componente fosfolipídico. Contudo, os testes não são específicos para anticoagulantes lúpicos, pois as deficiências de fator ou outros inibidores também irão resultar em prolongamento. A documentação de um anticoagulante lúpico requer não apenas o prolongamento de um teste de coagulação dependente de fosfolipídeo, mas também a ausência de correção quando misturado com plasma normal e a correção com a adição de membranas plaquetárias ativadas ou determinados fosfolipídeos (p. ex., fase hexagonal).

Outros testes de coagulação O tempo de trombina e o de reptilase medem a conversão do fibrinogênio em fibrina, sendo prolongados quando o nível de fibrinogênio é baixo (em geral, < 80-100 mg/dL) ou qualitativamente anormais, como observado em disfibrinogenemias hereditárias ou adquiridas; ou quando há interferência dos produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio. O tempo de trombina, mas não o de reptilase, é prolongado na presença de heparina. O tempo de trombina está acentuadamente prolongado na presença do inibidor direto da trombina, a dabigatrana; pode-se utilizar um tempo de trombina diluída para avaliar a atividade do fármaco. A determinação da atividade inibitória plasmática do antifator Xa é um teste frequentemente usado para avaliar os níveis de heparina de baixo peso molecular (HBPM), ou como mensuração direta da atividade da heparina não fracionada (HNF), além de avaliar a atividade dos novos inibidores diretos do fator Xa, a rivaroxabana ou apixabana. O fármaco na amostra do paciente inibe a conversão enzimática de um substrato cromogênico específico do fator Xa em produto colorido pelo fator Xa. São criadas curvas-padrão usando múltiplas concentrações do fármaco, e essas curvas são usadas para calcular a concentração de atividade anti-Xa no plasma do paciente.

Exames laboratoriais para trombofilia Os ensaios laboratoriais para detectar estados trombofílicos incluem diagnóstico molecular e ensaios imunológicos e funcionais. Esses ensaios variam quanto à sua sensibilidade e especificidade para o distúrbio que está sendo testado. Além disso, a trombose aguda, as doenças agudas, os distúrbios inflamatórios, a gravidez e determinados medicamentos afetam os níveis de muitos fatores de coagulação e seus inibidores. A antitrombina é reduzida pela heparina e em caso de trombose aguda. Os níveis das proteínas C e S podem ser aumentados em caso de trombose aguda, sendo reduzidos pela varfarina. Os anticorpos antifosfolipídicos frequentemente são transitoriamente positivos na doença aguda. Em geral, os testes para as trombofilias genéticas só devem ser realizados se houver uma forte história familiar de trombose e quando os resultados obtidos afetam a tomada de decisão clínica.

Como as avaliações de trombofilia são habitualmente realizadas para avaliar a necessidade de estender a anticoagulação, o teste deve ser realizado em estado estacionário, longe do evento agudo. Na maioria dos casos, a anticoagulação com varfarina pode ser interrompida depois dos 3-6 meses iniciais de tratamento, e pode-se realizar um teste depois de pelo menos 3 semanas. Como marcador sensível da ativação da coagulação, o ensaio quantitativo dos dímeros-D, realizado 4 semanas após interromper a anticoagulação, pode ser usado para estratificar o risco de trombose recorrente em pacientes que apresentam um evento idiopático.

Medidas da função plaquetária O tempo de sangramento tem sido usado para avaliar o risco de sangramento; no entanto não há comprovação de que prevê o risco de sangramento com cirurgia nem é recomendado para essa indicação. O PFA-100 e instrumentos semelhantes que medem a coagulação dependente das plaquetas em condições de fluxo são geralmente mais sensíveis e específicos para os distúrbios plaquetários e a DVW do que o tempo de sangramento; todavia os dados são insuficientes para sustentar o seu uso na previsão do risco de sangramento ou para monitorar a resposta ao tratamento, e são obtidos resultados normais em alguns pacientes com distúrbios plaquetários e DVW leve. Quando são usados na avaliação de um paciente com sintomas de sangramento, os resultados anormais, assim como se dá com o tempo de sangramento, requerem testes específicos, como ensaios de DVW e/ou estudos de agregação plaquetária. Como todos esses ensaios de “rastreamento” podem negligenciar os pacientes com distúrbios hemorrágicos brandos, estudos adicionais são necessários para definir seu papel na avaliação da hemostasia.

Para a agregometria plaquetária clássica, são adicionados vários agonistas ao plasma rico em plaquetas do paciente, e a agregação plaquetária é observada. Os testes de secreção plaquetária em resposta aos agonistas também podem ser medidos. Esses testes são afetados por muitos fatores, incluindo numerosos medicamentos, e a associação entre defeitos menores na agregação ou secreção nesses estudos e o risco de sangramento ainda não foi claramente estabelecido.

AGRADECIMENTO

Robert I. Handin, MD, fez contribuições a este capítulo na 16ª edição, e parte do material daquele capítulo foi mantida aqui.

79

Linfadenopatia e esplenomegalia

Patrick H. Henry, Dan L. Longo

Este capítulo pretende ser um guia à avaliação dos pacientes que apresentam aumento dos linfonodos (*linfadenopatia*) ou do baço (*esplenomegalia*). A linfadenopatia é um achado clínico bastante comum nas situações de assistência primária, enquanto a esplenomegalia palpável é menos frequente.

LINFADENOPATIA

A linfadenopatia pode ser um achado casual em pacientes que estão sendo examinados por vários motivos, ou pode representar um sinal ou sintoma inicial da doença do paciente. O médico precisará decidir se a linfadenopatia representa um achado normal ou se exige exames adicionais, incluindo até mesmo uma biópsia. Os linfonodos submandibulares lisos e macios (< 1 cm) são frequentemente palpáveis em crianças e adultos jovens sadios; os adultos sadios podem ter linfonodos inguinais palpáveis de até 2 cm, considerados normais. Não há necessidade de avaliação adicional desses linfonodos normais. Por outro lado, se o médico acreditar que o(s) linfonodo(s) é(são) anormal(is), será preciso estabelecer um diagnóstico mais preciso.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Linfadenopatia

A linfadenopatia pode constituir uma manifestação primária ou secundária de numerosos distúrbios, como mostra o **Quadro 79.1**. Muitos desses distúrbios são causas infrequentes de linfadenopatia. Na assistência primária, mais de 66% dos pacientes com linfadenopatia apresenta causas inespecíficas ou doenças das vias respiratórias superiores (virais ou bacterianas), enquanto < 1% possui uma neoplasia maligna. Em um estudo, 84% dos pacientes encaminhados para avaliação da linfadenopatia tiveram um diagnóstico “benigno”. Os demais 16% apresentaram uma neoplasia maligna (linfoma ou adenocarcinoma metastático). Dos pacientes com linfadenopatia benigna, 63% apresentavam uma etiologia inespecífica ou reativa (não foi encontrado agente causal), enquanto o restante apresentou uma causa específica demonstrada, mais comumente mononucleose infecciosa, toxoplasmose ou tuberculose. Por conseguinte, a grande maioria dos pacientes com linfadenopatia apresenta uma etiologia inespecífica, exigindo a realização de alguns exames complementares.

QUADRO 79.1 **DOENÇAS ASSOCIADAS À LINFADENOPATIA**

1. Doenças infecciosas
   a. Virais – síndromes de mononucleose infecciosa (EBV, CMV), hepatite infecciosa, herpes simples, herpes-vírus-6, vírus varicela-zóster, rubéola, sarampo, adenovírus, HIV, ceratoconjuntivite epidêmica, vacínia, herpes-vírus-8
   b. Bacterianas – estreptococos, estafilococos, doença da arranhadura do gato, brucelose, tularemia, peste, cancroide, melioidose, mormo, tuberculose, infecção micobacteriana atípica, sífilis primária e secundária, difteria, hanseníase, *Bartonella*
   c. Fúngicas – histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose
   d. Por Clamídias – linfogranuloma venéreo, tracoma
   e. Parasitárias – toxoplasmose, leishmaniose, tripanossomíase, filariose
   f. Riquetsioses – tifo rural, riquetsiose variceliforme, febre Q
2. Doenças imunológicas
   a. Artrite rematoide
   b. Artrite reumatoide juvenil
   c. Doença mista do tecido conectivo
   d. Lúpus eritematoso sistêmico
   e. Dermatomiosite
   f. Síndrome de Sjögren
   g. Doença do soro
   h. Hipersensibilidade a fármacos – difenil-hidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, ouro, carbamazepina, etc.
   i. Linfadenopatia angioimunoblástica
   j. Cirrose biliar primária
   k. Doença de enxerto *versus* hospedeiro
   l. Associadas ao silicone
   m. Síndrome linfoproliferativa autoimune
   n. Doença relacionada com IgG4
   o. Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)
3. Doenças malignas
   a. Hematológicas – doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, leucemia linfocítica aguda ou crônica, leucemia de células pilosas, histiocitose maligna, amiloidose
   b. Metastáticas – de numerosos locais primários
4. Doenças de depósito de lipídeos – Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Doenças endócrinas – hipertireoidismo
6. Outros distúrbios
   a. Doença de Castleman (hiperplasia gigante de linfonodos)
   b. Sarcoidose
   c. Linfadenite dermatopática
   d. Granulomatose linfomatoide
   e. Linfadenite necrosante histiocítica (doença de Kikuchi)
   f. Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (doença de Rosal-Dorfman)
   g. Síndrome do linfonodo mucocutâneo (doença de Kawasaki)
   h. Histiocitose X
   i. Febre familiar do Mediterrâneo
   j. Hipertrigliceridemia grave
   k. Transformação vascular dos seios linfonodais
   l. Pseudotumor inflamatório de linfonodos
   m. Insuficiência cardíaca congestiva

Abreviações: CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A obtenção de uma cuidadosa história clínica, o exame físico, a realização de exames laboratoriais selecionados e, talvez, uma biópsia excisional do linfonodo irão auxiliar o médico na busca de uma explicação para a linfadenopatia.

A *anamnese* deve revelar o contexto em que a linfadenopatia está ocorrendo. Devem-se investigar sintomas como faringite, tosse, febre, sudorese noturna, fadiga, perda de peso ou dor nos linfonodos. Outros aspectos importantes da anamnese são idade, sexo, ocupação, exposição a animais domésticos, comportamento sexual e uso de fármacos como a difenil-hidantoína. Por exemplo, crianças e adultos jovens geralmente apresentam distúrbios benignos (i.e., não malignos) que são responsáveis pela linfadenopatia observada, como infecções virais ou bacterianas das vias respiratórias superiores, mononucleose infecciosa, toxoplasmose e, em alguns países, tuberculose. Em contrapartida, depois dos 50 anos de idade, a incidência de distúrbios malignos aumenta, enquanto a dos distúrbios benignos diminui.

O *exame físico* pode fornecer indícios úteis, como extensão da linfadenopatia (localizada ou generalizada), tamanho dos linfonodos, textura, presença ou ausência de dor à palpação dos linfonodos, sinais de inflamação no linfonodo, lesões cutâneas e esplenomegalia. Indica-se um exame otorrinolaringológico completo para os pacientes adultos com adenopatia cervical e história de tabagismo. A adenopatia localizada ou regional implica o comprometimento de uma única área anatômica. A adenopatia generalizada foi definida como o comprometimento de três ou mais áreas de linfonodos não contíguas. Muitas das causas da linfadenopatia **(Quadro 79.1)** podem produzir adenopatia localizada *ou* generalizada, de modo que essa diferenciação tem utilidade limitada no diagnóstico diferencial. Contudo, a linfadenopatia generalizada está frequentemente associada a distúrbios não malignos, como a mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr [EBV] ou citomegalovírus [CMV]), toxoplasmose, Aids, outras infecções virais, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conectivo. As leucemias linfocíticas aguda e crônica, bem como os linfomas malignos, também provocam adenopatia generalizada em adultos.

A região anatômica da adenopatia localizada ou regional pode fornecer um indício útil sobre a causa. Com frequência, a adenopatia occipital reflete uma infecção do couro cabeludo, enquanto a adenopatia pré-auricular acompanha infecções das conjuntivas e a doença da arranhadura do gato. O local mais frequente da adenopatia regional é o pescoço, e a maioria das causas é benigna – infecções das vias respiratórias superiores, lesões orais e dentárias, mononucleose infecciosa ou outras doenças virais. As principais causas malignas incluem cânceres metastáticos de cabeça e pescoço, mama, pulmão e tireoide. O aumento dos linfonodos supraclaviculares e escalenos sempre é anormal. Como tais linfonodos drenam regiões do pulmão e do espaço retroperitoneal, podem refletir a presença de linfomas, outros tipos de câncer ou processos infecciosos que surgem nessas áreas. O nódulo de Virchow é um linfonodo supraclavicular esquerdo aumentado, infiltrado com câncer metastático proveniente de neoplasia gastrintestinal primária. Ocorrem também metástases para os linfonodos supraclaviculares a partir de um câncer de pulmão, mama, testículos ou ovários. A tuberculose, sarcoidose e toxoplasmose são causas não neoplásicas de adenopatia supraclavicular. Em geral, a adenopatia axilar é produzida por lesões ou infecções localizadas no membro superior ipsolateral. As causas malignas incluem o melanoma ou linfoma e, em mulheres, câncer de mama. A linfadenopatia inguinal é habitualmente secundária a infecções ou a traumatismo dos membros inferiores e pode acompanhar doenças sexualmente transmissíveis, como linfogranuloma venéreo, sífilis primária, herpes genital ou cancroide. Esses linfonodos também podem ser acometidos por linfomas ou câncer metastático proveniente de lesões primárias do reto, da genitália ou dos membros inferiores (melanoma).

O tamanho e a textura do(s) linfonodo(s) e a presença de dor constituem parâmetros úteis na avaliação do paciente com linfadenopatia. Linfonodos com área $< 1{,}0$ cm^2 (1,0 cm × 1,0 cm ou menos) são quase sempre secundários a causas reativas inespecíficas benignas. Em uma análise retrospectiva de pacientes mais jovens (9-25 anos de idade) submetidos a biópsia de linfonodo, o diâmetro máximo > 2 cm serviu como discriminante para predizer que a biópsia poderia revelar a existência de doença maligna ou granulomatosa. Outro estudo mostrou que um linfonodo com tamanho de 2,25 cm^2 (1,5 cm × 1,5 cm) era o maior limite de tamanho para diferenciar a linfadenopatia maligna ou granulomatosa das outras causas da linfadenopatia. Os pacientes com linfonodo(s) $\leq 1{,}0$ cm^2 devem ser observados após a exclusão de mononucleose infecciosa e/ou toxoplasmose, a menos que existam sinais e sintomas de doença sistêmica subjacente.

A textura dos linfonodos pode ser descrita como macia, firme, elástica, dura, distinta, emaranhada, hipersensível, móvel ou fixa. Ocorre hipersensibilidade quando a cápsula é distendida durante um aumento rápido, em geral de modo secundário a algum processo inflamatório. Certas doenças malignas, como a leucemia aguda, podem provocar aumento rápido e dor nos linfonodos. Os linfonodos acometidos por linfoma tendem a serem grandes, distintos, simétricos, elásticos, firmes, móveis e indolores. Os linfonodos envolvidos por câncer metastático com frequência são duros, indolores e imóveis, em virtude de fixação aos tecidos circundantes. A coexistência de esplenomegalia no paciente com linfadenopatia indica doença sistêmica, como a mononucleose infecciosa, linfoma, leucemia aguda ou crônica, LES, sarcoidose, toxoplasmose, doença da arranhadura do gato ou outros distúrbios hematológicos menos comuns. A história do paciente deve fornecer indícios úteis sobre a doença sistêmica subjacente.

Uma apresentação não superficial (torácica ou abdominal) da adenopatia é habitualmente detectada em decorrência de avaliação diagnóstica orientada para os sintomas. A adenopatia torácica pode ser detectada pela radiografia de tórax de rotina ou durante uma avaliação para adenopatia superficial. Também pode ser encontrada porque o paciente se queixa de tosse ou sibilos em decorrência de compressão das vias respiratórias; rouquidão por comprometimento do nervo laríngeo recorrente; disfagia por compressão do esôfago; ou edema do pescoço, da face ou dos braços secundário à compressão da veia cava superior ou da veia subclávia. O diagnóstico diferencial de adenopatia mediastinal e hilar inclui distúrbios pulmonares primários e doenças sistêmicas que normalmente acometem os linfonodos mediastinais ou hilares. No indivíduo jovem, a adenopatia mediastinal está associada à mononucleose infecciosa e à sarcoidose. Nas regiões endêmicas, a histoplasmose pode causar comprometimento unilateral dos linfonodos paratraqueais, simulando um linfoma. A tuberculose também pode provocar adenopatia unilateral. Nos pacientes de mais idade, o diagnóstico diferencial deve incluir câncer primário de pulmão (sobretudo entre fumantes), linfomas, carcinoma metastático (geralmente do pulmão), tuberculose, micose e sarcoidose.

O aumento dos linfonodos intra-abdominais ou retroperitoneais em geral é maligno. Embora a tuberculose possa manifestar-se como linfadenite mesentérica, essas massas habitualmente contêm linfomas e, em homens jovens, tumores das células germinativas.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A investigação laboratorial de pacientes com linfadenopatia deve ser individualizada para elucidar a etiologia suspeita com base na história clínica e nos achados físicos do paciente. Um estudo realizado em ambulatório de medicina familiar avaliou 249 pacientes mais jovens com “linfonodos aumentados de causa não infecciosa” ou “linfadenite”. Não foram feitos exames laboratoriais em 51% dos pacientes. Quando realizados, os mais comuns foram hemograma completo (HC) (33%), cultura de material da orofaringe (16%), radiografia de tórax (12%) ou teste de rastreamento da mononucleose infecciosa (10%). Apenas 8 pacientes (3%) foram submetidos à biópsia de linfonodo, e metade dos linfonodos biopsiados era normal ou reativa. O HC pode fornecer dados úteis para o diagnóstico de leucemia aguda ou crônica, mononucleose por EBV ou CMV, linfoma com componente leucêmico, infecções piogênicas ou citopenias imunes em doenças como o LES. Os exames sorológicos podem demonstrar anticorpos específicos contra componentes do EBV, CMV, HIV e de outros vírus; *Toxoplasma gondii*; *Brucella*; etc. Se houver suspeita de LES, justifica-se a realização de pesquisa para fatores antinucleares e anticorpos anti-DNA.

A radiografia de tórax geralmente é negativa, porém a presença de infiltrado pulmonar ou de linfadenopatia mediastinal deve sugerir a existência de tuberculose, histoplasmose, sarcoidose, linfoma, câncer de pulmão primário ou câncer metastático, exigindo investigações adicionais.

Diversas técnicas de imagem (tomografia computadorizada [TC], ressonância magnética [RM], ultrassom, ultrassonografia com Doppler colorido) foram utilizadas para diferenciar os linfonodos benignos dos malignos, particularmente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A TC e RM são de precisão comparável (65-90%) no diagnóstico de metástases para os linfonodos cervicais. A ultrassonografia tem sido usada para determinar o eixo maior, o eixo menor e a razão entre os eixos maior e menor nos linfonodos cervicais. Uma razão eixo maior/eixo menor < 2,0 tem uma sensibilidade e especificidade de 95% para diferenciar linfonodos benignos de malignos em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço. Essa razão tem maiores especificidade e sensibilidade do que a palpação ou medição do eixo maior ou do eixo menor isoladamente.

As indicações para biópsia de linfonodos são imprecisas, porém ela é um valioso instrumento de diagnóstico. A decisão quanto à realização de biópsia pode ser tomada no início da avaliação do paciente ou adiada até depois de 2 semanas. Deverá ser feita uma biópsia imediata se a anamnese e o exame físico do paciente sugerirem neoplasia maligna; são exemplos o linfonodo cervical solitário, duro e indolor em um paciente de idade mais avançada que seja fumante crônico; adenopatia supraclavicular e adenopatia solitária ou generalizada de consistência firme, móvel e sugestiva de linfoma. Se houver suspeita de câncer primário de cabeça e pescoço com base em um linfonodo cervical duro e solitário, deverá ser realizado um cuidadoso exame otorrinolaringológico. Toda lesão em mucosas suspeita de processo neoplásico primário deve ser inicialmente submetida à biópsia. Se não for detectada lesão alguma na mucosa, deverá ser feita uma biópsia excisional do maior linfonodo. A aspiração com agulha fina não deve ser realizada como primeiro procedimento diagnóstico. Na maioria dos casos, o diagnóstico exige mais tecido que a aspiração pode fornecer e, com frequência, retarda o diagnóstico definitivo. A aspiração com agulha fina deve ser reservada para nódulos da tireoide e confirmação de recidiva em pacientes cujo diagnóstico primário é conhecido. Se o médico de cuidados primários tiver dúvida quanto à realização de biópsia, poderá ser útil consultar um hematologista ou oncologista clínico. Nos ambulatórios de assistência primária, < 5% dos pacientes com linfadenopatia necessitam de biópsia. Essa porcentagem é consideravelmente maior em clínicas especializadas, ou seja, hematologia, oncologia ou otorrinolaringologia.

Dois grupos apresentaram algoritmos que afirmam irão identificar de maneira precisa quais os pacientes com linfadenopatia que devem ser submetidos à biópsia. Ambos os relatos foram análises retrospectivas em clínicas especializadas. O primeiro estudo incluiu pacientes de 9-25 anos de idade que foram submetidos a uma biópsia de linfonodos. Identificaram-se três variáveis que indicam quais pacientes jovens com linfadenopatia periférica devem ser submetidos à biópsia. Linfonodos com diâmetro > 2 cm e radiografias de tórax anormais tiveram valor preditivo positivo, enquanto sintomas otorrinolaringológicos recentes apresentaram valores preditivos negativos. No segundo estudo, foram avaliados 220 pacientes com linfadenopatia em um centro de hematologia e identificadas cinco variáveis (tamanho dos linfonodos, localização [supraclavicular ou não], idade [> 40 anos ou < 40 anos], textura (não duro ou duro) e dor à palpação) que foram utilizadas em um modelo matemático para identificar os pacientes que necessitam de biópsia. Encontrou-se um valor preditivo positivo para idade > 40 anos, localização supraclavicular, linfonodo com tamanho > 2,25 cm^2, consistência dura e ausência de dor ou de hipersensibilidade à palpação. Um valor preditivo negativo foi evidente para uma idade < 40 anos, linfonodo < 1,0 cm^2, consistência não dura e linfonodos hipersensíveis ou dolorosos. Cerca de 91% dos pacientes que necessitaram de biópsia foram corretamente classificados por esse modelo. Como ambos os estudos foram análises retrospectivas e um deles limitou-se a pacientes jovens, desconhece-se a utilidade desses modelos quando aplicados prospectivamente em uma situação de assistência primária.

A maioria dos pacientes com linfadenopatia não necessita de biópsia e pelo menos metade tampouco precisa de exames laboratoriais. Se a anamnese e os achados físicos do paciente indicarem uma causa benigna da linfadenopatia, poderá ser efetuado um cuidadoso acompanhamento após um intervalo de 2-4 semanas. O paciente deverá ser instruído a retornar para reavaliação se houver aumento no tamanho dos linfonodos. Os antibióticos não são indicados para o tratamento da linfadenopatia, a menos que tenham fortes evidências de infecção bacteriana. Os glicocorticoides não devem ser usados no tratamento da linfadenopatia, visto que seu efeito linfolítico obscurece alguns diagnósticos (linfoma, leucemia, doença de Castleman), e esses fármacos contribuem para a resolução tardia ou ativação de infecções subjacentes. Uma exceção é a obstrução faríngea potencialmente fatal por tecido linfoide aumentado no anel de Waldeyer, às vezes observada na mononucleose infecciosa.

ESPLENOMEGALIA

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO BAÇO

O baço é um órgão reticuloendotelial que tem a sua origem embriológica no mesogástrio dorsal em torno de 5 semanas de gestação. Surge em uma série de proeminências, migra para sua localização normal no adulto, no quadrante superior esquerdo (QSE), e insere-se no estômago por meio do ligamento gastresplênico e ao rim pelo ligamento esplenorrenal. Quando as proeminências não se unem em uma única massa de tecido, surgem baços acessórios em cerca de 20% dos indivíduos. A função do baço é indefinível. Galeno acreditava que o baço era a fonte da “bile negra” ou melancolia, e a palavra *hipocondria* (literalmente, abaixo das costelas) bem como a expressão “desabafar o baço” confirmam a crença de que o baço tem uma importante influência na psique e nas emoções. Nos humanos, suas funções fisiológicas normais parecem ser as seguintes:

1. Manutenção do controle de qualidade dos eritrócitos na polpa vermelha pela remoçã dos eritrócitos senescentes e defeituosos. O baço realiza essa função em virtude da organização singular de seu parênquima e vascularização **(Fig. 79.1)**.
2. Síntese dos anticorpos na polpa branca.
3. Remoção da circulação das bactérias recobertas por anticorpos e das células sanguíneas também recobertas por anticorpos.

Um aumento dessas funções normais pode resultar em esplenomegalia.

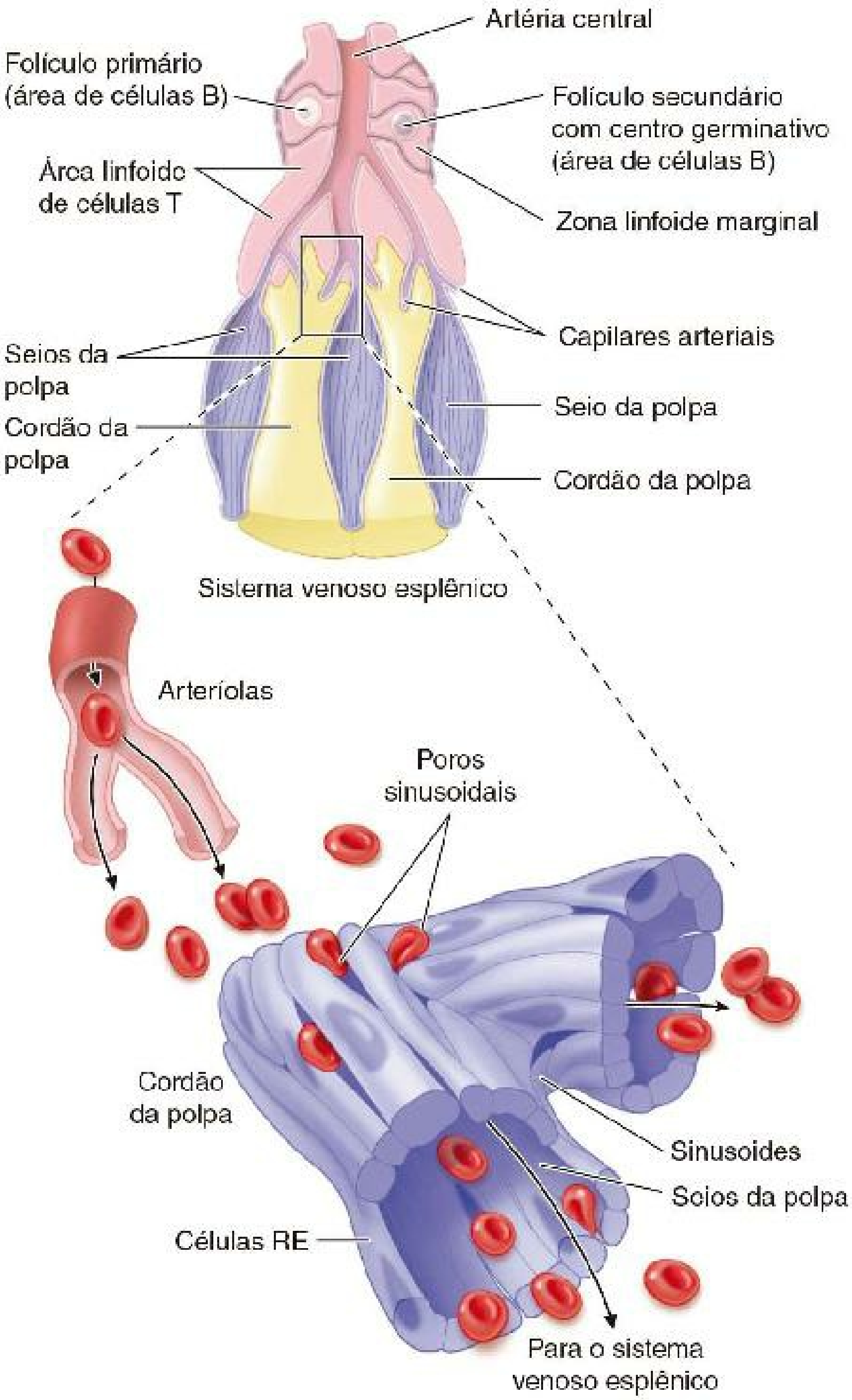
Artéria central
Folículo primário (área de células B)
Folículo secundário com centro germinativo (área de células B)
Área linfoide de células T
Zona linfoide marginal
Capilares arteriais
Seios da polpa
Seio da polpa
Cordão da polpa
Cordão da polpa
Sistema venoso esplênico
Arteríolas
Poros sinusoidais
Cordão da polpa
Sinusoides
Seios da polpa
Células RE
Para o sistema venoso esplênico

FIGURA 79.1 Estrutura esquemática do baço. O baço é composto de muitas

unidades de polpas vermelha e branca centralizadas ao redor de pequenos ramos da artéria esplênica, chamados de *artérias centrais*. A polpa branca é de natureza linfoide e contém folículos de células B, uma zona marginal ao redor dos folículos e áreas ricas em células T, formando uma bainha ao redor das arteríolas. As áreas de polpa vermelha consistem nos seios da polpa e cordões da polpa. Os cordões são terminações em fundo cego. Para ter novamente acesso à circulação, os eritrócitos precisam atravessar minúsculas aberturas no revestimento sinusoidal. Os eritrócitos rígidos, lesionados ou senescentes não conseguem entrar nos seios. RE, reticuloendoteliais. *(Parte inferior da figura de RS Hillman, KA Ault: Hematology in Clinical Practice, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2005.)*

O baço compõe-se de *polpa vermelha* e *polpa branca*, termos utilizados por Malpighi para referir-se aos seios repletos de eritrócitos e cordões revestidos por células reticuloendoteliais, bem como aos folículos linfoides brancos dispostos na matriz da polpa vermelha. O baço encontra-se na circulação portal. O motivo disso é desconhecido, mas pode estar relacionado com o fato de que a pressão sanguínea menor permite um fluxo menos rápido e minimiza a lesão dos eritrócitos normais. O sangue flui para o baço a uma taxa aproximada de 150 mL/min através da artéria esplênica, que finalmente se ramifica em arteríolas centrais. Parte do sangue flui das arteríolas para os capilares e, a seguir, para as veias esplênicas, saindo do baço, enquanto a maior parte do sangue proveniente das arteríolas centrais flui para os seios e cordões revestidos por macrófagos. O sangue que penetra nos seios entra novamente na circulação através das vênulas esplênicas, enquanto o sangue que penetra nos cordões está sujeito a uma inspeção para controle de qualidade. Para retornar à circulação, as células sanguíneas nos cordões precisam espremer-se por meio de fendas nos revestimentos dos cordões para penetrar nos seios que levam às vênulas. Os eritrócitos senescentes e lesionados exibem menor deformabilidade e, por isso, são retidos nos cordões, onde são destruídos, enquanto seus componentes são reciclados. Os corpúsculos de inclusão dos eritrócitos, como parasitas **(Caps. 248 e 250e)**, resíduos nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly, **ver Fig. 77.6**), ou hemoglobina desnaturada (corpúsculos de Heinz) são removidos no processo de passagem através das fendas, um processo denominado *retirada seletiva.* A seleção das células mortas e lesionadas, bem como a retirada seletiva de células com inclusões parecem ocorrer sem demora significativa, visto que o tempo de trânsito do sangue através do baço é apenas um pouco mais lento que em outros órgãos.

O baço também é capaz de auxiliar o hospedeiro a adaptar-se ao ambiente hostil. Desempenha pelo menos três funções de adaptação: (1) depuração das bactérias e substâncias particuladas do sangue, (2) geração de respostas imunes a determinados patógenos e (3) produção de componentes celulares do sangue em circunstâncias nas quais a medula óssea é incapaz de suprir as necessidades (i.e., hematopoiese extramedular). A última adaptação representa uma recapitulação da função hematopoiética desempenhada pelo baço durante a gestação. Em alguns animais, o baço também desempenha um papel na adaptação vascular ao estresse, visto que armazena eritrócitos (frequentemente hemoconcentrado com hematócritos mais altos que o normal) em circunstâncias normais e sofre contração sob a influência da estimulação β-adrenérgica para fornecer ao animal uma autotransfusão e melhorar a capacidade de transporte de oxigênio. Entretanto, o baço humano normal não sequestra nem armazena eritrócitos, tampouco sofre contração em resposta a estímulos simpáticos. O baço humano normal contém aproximadamente 33% das plaquetas corporais totais bem como um número significativo de neutrófilos marginados. Essas células sequestradas estarão disponíveis quando for necessário responder a sangramento ou infecção.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Esplenomegalia

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os *sintomas* mais comuns produzidos por doenças que acometem o baço são a dor e sensação de peso no QSE. A esplenomegalia maciça pode causar saciedade precoce. A dor pode resultar do aumento de volume agudo do baço com estiramento, infarto ou inflamação da cápsula. Durante muitos anos, acreditou-se que o infarto esplênico era clinicamente silencioso, o que, às vezes, é verdadeiro. Entretanto, Soma Weiss, em seu clássico relato de 1942 sobre auto-observações feitas por um estudante de medicina de Harvard a respeito da evolução clínica da endocardite bacteriana subaguda, documentou que a dor intensa no QSE e a dor torácica pleurítica podem acompanhar a oclusão tromboembólica do fluxo sanguíneo esplênico. A oclusão vascular, com infarto e dor, é comumente observada em crianças com crises de anemia falciforme. A ruptura do baço, seja por traumatismo, seja por doença infiltrativa que desintegra a cápsula, pode resultar em sangramento intraperitoneal, choque e morte. A ruptura propriamente dita pode ser indolor.

Um baço palpável é o principal *sinal físico* produzido por doenças que afetam o baço e sugere aumento de tamanho do órgão. O baço normal pesa < 250 gramas, diminui de tamanho com a idade, situa-se, em condições normais, totalmente dentro do gradil costal, possui um diâmetro cefalocaudal máximo de 13 cm na ultrassonografia ou comprimento máximo de 12 cm e/ou largura de 7 cm na cintilografia com radionuclídeo, sendo geralmente impalpável. Entretanto, foi encontrado um baço palpável em 3% de 2.200 estudantes universitários assintomáticos do sexo masculino. O acompanhamento realizado durante um período de 3 anos revelou que 30% desses estudantes ainda tinha baço palpável sem qualquer aumento na prevalência de doenças. Um acompanhamento de 10 anos não revelou nenhuma evidência de processos malignos linfoides. Além disso, em alguns países tropicais (p. ex., Nova Guiné), a incidência de esplenomegalia pode atingir 60%. Por conseguinte, o fato de um baço ser palpável nem sempre significa que há doença. Ainda que exista alguma doença, a esplenomegalia pode não refletir a doença primária, mas sim uma reação a ela. Por exemplo, em pacientes com doença de Hodgkin, apenas 66% dos baços palpáveis exibem comprometimento pelo câncer.

No exame físico do baço, utilizam-se basicamente as técnicas de palpação e percussão. A inspeção pode revelar plenitude no QSE, que desce com a inspiração, achado associado a um baço maciçamente aumentado. A ausculta pode revelar um rumor venoso ou ruído de atrito.

A *palpação* pode ser efetuada por palpação bimanual, rechaço e palpação a partir de cima (manobra de Middleton). Na palpação bimanual, tão confiável quanto as outras técnicas, o paciente deve ficar em decúbito dorsal com os joelhos fletidos. O médico coloca a mão esquerda sobre a parte inferior do gradil costal e puxa a pele em direção à margem costal, permitindo que as pontas dos dedos da mão direita percebam a ponta do baço à medida que ele desce enquanto o paciente inspira de forma lenta, suave e profunda. A palpação é iniciada com a mão direita no quadrante inferior esquerdo, com movimento gradual em direção à margem costal esquerda, identificando, assim, a borda inferior de um baço com aumento maciço. Quando a ponta do baço é percebida, o achado é registrado em centímetros abaixo da margem costal esquerda em algum ponto arbitrário, isto é, 10-15 cm a partir do ponto médio do umbigo ou da junção xifoesternal. Isso permite que outros examinadores possam comparar os achados, ou que o examinador inicial determine a ocorrência de alterações no tamanho com o passar do tempo. A palpação bimanual com o paciente em decúbito lateral direito nada acrescenta ao exame em decúbito dorsal.

A *percussão* para macicez esplênica é realizada por meio de qualquer uma das três técnicas descritas por Nixon, Castell ou Barkun:

1. *Método de Nixon*: o paciente é colocado sobre o lado direito, de modo que o baço fique acima do cólon e do estômago. A percussão começa no nível inferior do som timpânico pulmonar, na linha axilar posterior, e prossegue diagonalmente ao longo de uma linha perpendicular, em direção à margem costal anterior média. A borda superior da macicez fica normalmente 6-8 cm acima da margem

costal. Presume-se que uma macicez > 8 cm em adulto indique esplenomegalia.

2. *Método de Castell*: com o paciente em decúbito dorsal, a percussão no espaço intercostal mais inferior, na linha axilar anterior (oitavo ou nono espaços) produz um som ressonante se o baço tiver tamanho normal. Isso ocorre durante a expiração ou a inspiração total. Um som maciço na percussão à inspiração completa sugere esplenomegalia.
3. *Percussão do espaço semilunar de Traube*: as bordas do espaço de Traube são a sexta costela superiormente, a linha axilar média esquerda lateralmente e a margem costal esquerda inferiormente. O paciente é colocado em decúbito dorsal com o braço esquerdo em leve abdução. Durante a respiração normal, efetua-se a percussão desse espaço da margem medial para a lateral, obtendo um som timpânico normal. Uma nota surda à percussão sugere esplenomegalia.

Os estudos realizados que compararam os métodos de percussão e palpação com um padrão de ultrassonografia ou cintilografia revelaram sensibilidade de 56-71% para a palpação e de 59-82% para a percussão. A reprodutibilidade entre os examinadores é melhor para a palpação do que para a percussão. Ambas as técnicas são menos confiáveis em pacientes obesos ou nos que acabaram de comer. Por conseguinte, as técnicas de exame físico de palpação e percussão são imprecisas. Foi sugerido que o médico realize primeiro a percussão e, se positiva, proceda à palpação; se o baço for palpável, poderá ser afirmada, razoavelmente, a existência de esplenomegalia. Contudo, nem todas as massas no QSE são baços aumentados; tumores do estômago ou cólon, e cistos pancreáticos ou renais podem simular esplenomegalia.

A presença de um baço aumentado pode ser determinada com maior precisão, se necessário, por cintilografia hepatoesplênica com radionuclídeo, TC, RM ou ultrassonografia. Essa última constitui o procedimento de escolha atual para a avaliação rotineira do tamanho do baço (normal = diâmetro cefalocaudal máximo de 13 cm), visto que tem alta sensibilidade e especificidade, sendo um procedimento seguro, não invasivo, rápido, móvel e de menor custo. As cintilografias nucleares são precisas, sensíveis e confiáveis, porém de elevado custo; além disso, exigem maior tempo para fornecer dados e utilizam um equipamento imóvel. Têm a vantagem de mostrar a presença de tecido esplênico acessório. A TC e RM fornecem uma determinação precisa das dimensões do baço, porém o equipamento é imóvel e os procedimentos são de custo elevado. A RM não parece oferecer vantagem alguma sobre a TC. As alterações na estrutura do baço, como lesões expansivas, infartos, infiltrados heterogêneos e cistos, são mais facilmente avaliadas pela TC, RM ou ultrassonografia. Nenhuma dessas técnicas é muito confiável na detecção de infiltração irregular (p. ex., doença de Hodgkin).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas das doenças associadas à esplenomegalia estão listadas no **Quadro 79.2**. São classificadas de acordo com os mecanismos básicos pressupostos, responsáveis pelo aumento de tamanho do órgão:

1. Hiperplasia ou hipertrofia relacionadas com determinada função esplênica, como a hiperplasia reticuloendotelial (hipertrofia funcional) em doenças, como a esferocitose hereditária ou as síndromes talassêmicas, que exigem a remoção de grande número de eritrócitos defeituosos; hiperplasia imune em resposta a infecção sistêmica (mononucleose infecciosa, endocardite bacteriana subaguda) ou a doenças imunológicas (trombocitopenia imune, LES, síndrome de Felty).
2. Congestão passiva decorrente da redução do fluxo sanguíneo do baço em distúrbios que provocam hipertensão portal (cirrose, síndrome de Budd-Chiari, insuficiência cardíaca congestiva).
3. Doenças infiltrativas do baço (linfomas, câncer metastático, amiloidose, doença de Gaucher, distúrbios mieloproliferativos com hematopoiese extramedular).

As possibilidades de diagnóstico diferencial tornam-se muito menores quando o baço está “maciçamente aumentado”, mais de 8 cm abaixo da margem costal esquerda ou apresenta um peso drenado de ≥ 1.000 gramas **(Quadro 79.3)**. A grande maioria desses pacientes apresenta linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, leucemia das células pilosas, leucemia mieloide crônica, mielofibrose com metaplasia mieloide ou policitemia vera.

QUADRO 79.2 **DOENÇAS ASSOCIADAS À ESPLENOMEGALIA AGRUPADAS POR MECANISMO PATOGÊNICO**

Aumento causado por demanda aumentada da função esplênica

- Hiperplasia do sistema reticuloendotelial (para a remoção dos eritrócitos defeituosos)
  - Esferocitose
  - Anemia falciforme precoce
  - Ovalocitose
  - Talassemia *major*
  - Hemoglobinopatias
  - Hemoglobinúria paroxística noturna
  - Anemia perniciosa
- Hiperplasia imune
  - Resposta a infecção (viral, bacteriana, fúngica, parasitária)
    - Mononucleose infecciosa
    - Aids
    - Hepatite viral
    - Infecção pelo citomegalovírus
    - Endocardite bacteriana subaguda
    - Sepse bacteriana
    - Leishmaniose
    - Tripanossomíase
    - Erliquiose
  - Imunorregulação comprometida
    - Artrite reumatoide (síndrome de Felty)
    - Lúpus eritematoso sistêmico
    - Doenças vasculares do colágeno
    - Doença do sono
    - Anemias hemolíticas imunes
    - Trombocitopenias imunes
    - Neutropenias imunes
    - Reações aos fármacos
    - Linfadenopatia angioimunoblástica
    - Sarcoidose
    - Tireotoxicose (hipertrofia linfoide benigna)
    - Terapia com interleucina2
- Hematopoiese extramedular
  - Mielofibrose

  - Sífilis congênita
  - Abscessos esplênicos
  - Tuberculose
  - Histoplasmose
  - Malária

- Lesão da medula por toxinas, radiação, estrôncio
- Infiltração da medula por tumores, leucemias, doença de Gaucher

Aumento causado por fluxo sanguíneo esplênico ou portal anormal

- Cirrose
- Obstrução da veia hepática
- Obstrução da veia porta, intra-hepática ou extra-hepática
- Transformação cavernosa da veia porta
- Obstrução da veia esplênica
- Aneurisma da artéria esplênica
- Esquistossomose hepática
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Equinococose hepática
- Hipertensão portal (qualquer causa, incluindo as anteriores): "doença de Banti"

Infiltração do baço

- Depósitos intracelulares ou extracelulares
  - Amiloidose
  - Doença de Gaucher
  - Doença de Niemann-Pick
  - Doença de Tangier
  - Síndrome de Hurler e outras mucopolissacaridoses
  - Hiperlipidemias
- Infiltrações celulares benignas e malignas
  - Leucemias (aguda, crônica, linfoide, mieloide, monocítica)
  - Linfomas
- Doença de Hodgkin
- Síndromes mieloproliferativas (p. ex., policitemia vera, trombocitose essencial)
- Angiossarcomas
- Tumores metastáticos (o melanoma é o mais comum)
- Granuloma eosinofílico
- Histiocitose X
- Hamartomas
- Hemangiomas, fibromas, linfangiomas
- Cistos esplênicos

Etiologia desconhecida

- Esplenomegalia idiopática
- Beriliose
- Anemia ferropriva

QUADRO 79.3 **DOENÇAS ASSOCIADAS À ESPLENOMEGALIA MACIÇA**[a]

- Leucemia mielocítica crônica
- Linfomas
- Leucemia de células pilosas
- Mielofibrose com metaplasia mieloide
- Policitemia vera
- Doença de Gaucher
- Leucemia linfocítica crônica
- Sarcoidose
- Anemia hemolítica autoimune
- Hemangiomatose esplênica difusa

[a] O baço estende-se > 8 cm abaixo da margem costal esquerda e/ou pesa > 1.000 g.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As principais anormalidades laboratoriais que acompanham a esplenomegalia são determinadas pela doença sistêmica subjacente. A contagem de eritrócitos pode estar normal, diminuída (síndromes de talassemia *major*, LES, cirrose com hipertensão portal) ou aumentada (policitemia vera). A contagem de granulócitos pode se mostrar normal, diminuída (síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, leucemias) ou aumentada (infecções ou doença inflamatória, distúrbios mieloproliferativos). De modo semelhante, a contagem plaquetária pode ser normal, reduzida quando houver aumento do sequestro ou da destruição das plaquetas no baço aumentado (esplenomegalia congestiva, doença de Gaucher, trombocitopenia imune) ou elevada nos distúrbios mieloproliferativos, como a policitemia vera.

O HC pode revelar citopenia de um ou mais tipos de células sanguíneas, sugerindo *hiperesplenismo*. Essa condição caracteriza-se por esplenomegalia, citopenia(s), medula óssea normal ou hiperplásica e resposta à esplenectomia. A última característica é menos precisa, visto que a reversão da citopenia, sobretudo da granulocitopenia, às vezes não persiste após a esplenectomia. As citopenias resultam de destruição aumentada dos elementos celulares, em consequência de uma redução do fluxo sanguíneo através dos cordões aumentados e congestos (esplenomegalia congestiva), ou devido a mecanismos imunomediados. No hiperesplenismo, vários tipos celulares exibem habitualmente uma morfologia normal no esfregaço de sangue periférico, embora os eritrócitos possam ser esferocíticos, devido à perda da área de superfície durante o seu trânsito mais prolongado através do baço aumentado. O aumento na produção medular de eritrócitos deve refletir-se por um aumento no índice reticulocítico, embora o valor possa ser inferior ao esperado, devido ao sequestro aumentado dos reticulócitos no baço.

A necessidade de outros exames laboratoriais é determinada pelo diagnóstico diferencial da doença subjacente, da qual a esplenomegalia é uma das manifestações.

ESPLENECTOMIA

A esplenectomia é raramente realizada para fins diagnósticos, sobretudo na ausência de doença clínica ou de outros exames complementares que sugiram doença subjacente. Com mais frequência, a esplenectomia é feita para o controle dos sintomas em pacientes com esplenomegalia maciça, para o controle da doença em pacientes com ruptura traumática do baço ou para a correção das citopenias em pacientes com hiperesplenismo ou destruição imunomediada de um ou mais elementos celulares do sangue. A esplenectomia é necessária para o estadiamento dos pacientes com doença de Hodgkin apenas naqueles com doença clínica nos estágios I ou II, para os quais se planeja instituir radioterapia isolada. O estadiamento não invasivo do baço na doença de Hodgkin não fornece uma base confiável o suficiente para a tomada de decisões terapêuticas, visto que 33% dos baços com dimensões normais estão acometidos pela doença de Hodgkin e 33% dos baços aumentados não apresentam tumor. O uso disseminado da terapia sistêmica para tratar todos os estágios da doença de Hodgkin tornou desnecessário a laparotomia de estadiamento com esplenectomia. Apesar de a esplenectomia na leucemia mielocítica crônica (LMC) não afetar a história natural da doença, a remoção do baço maciço em geral faz o paciente se sentir bem mais confortável e simplifica o tratamento ao reduzir, sobremodo, as necessidades de transfusão. Os avanços na terapia da LMC reduziram a necessidade de esplenectomia para o controle dos sintomas. A esplenectomia é um tratamento secundário ou terciário efetivo para duas leucemias crônicas de células B, a leucemia de células pilosas e a leucemia pró-linfocítica, bem como para o raríssimo linfoma da zona marginal ou de células do manto esplênico. Nessas doenças, a esplenectomia pode estar associada a uma regressão significativa do tumor na medula óssea e em outros locais da doença. Foram observadas regressões semelhantes da doença sistêmica após irradiação do baço em alguns tipos de tumores linfoides, particularmente a leucemia linfocítica crônica e a leucemia pró-linfocítica. Esse processo foi denominado *efeito abscopal*. Essas respostas tumorais sistêmicas à terapia local direcionada para o baço sugerem que algum hormônio ou fator de crescimento produzido pelo baço, pode afetar a proliferação das células tumorais, mas tal suposição ainda não foi comprovada. Uma indicação terapêutica comum para esplenectomia é ruptura esplênica traumática ou iatrogênica. Em uma fração de pacientes com ruptura esplênica, a implantação peritoneal de fragmentos esplênicos pode resultar em *esplenose* – presença de múltiplos restos de tecido esplênico sem conexão com a circulação portal. Esse tecido esplênico ectópico pode provocar dor ou obstrução gastrintestinal, como na endometriose. Numerosas causas hematológicas, imunológicas e congestivas de esplenomegalia podem levar à destruição de um ou mais elementos celulares do sangue. Na maioria desses casos, a esplenectomia pode corrigir as citopenias, sobretudo a anemia e trombocitopenia. Em uma grande série de pacientes assistidos em dois hospitais terciários, a indicação da esplenectomia foi diagnóstica em 10% dos pacientes, terapêutica em 44%, houve estadiamento da doença de Hodgkin em 20% e casual em associação a outro procedimento em 26%. Talvez a única contraindicação à esplenectomia seja a presença de insuficiência medular, na qual o baço aumentado é a única fonte de tecido hematopoiético.

A ausência de baço tem efeitos mínimos a longo prazo sobre o perfil hematológico. No período pós-esplenectomia imediato, pode haver desenvolvimento de leucocitose (até 25.000/µL) e de trombocitose (até 1×10^6/µL); todavia, dentro de 2-3 semanas, o hemograma e a sobrevida de cada linhagem celular costumam estar normais. As manifestações crônicas da esplenectomia consistem em variação acentuada no tamanho e na forma dos eritrócitos (anisocitose, poiquilocitose), bem como presença de corpúsculos de Howell-Jolly (remanescentes nucleares), corpúsculos de Heinz (hemoglobina desnaturada), pontilhado basofílico e eritrócitos nucleados eventuais no sangue periférico. Quando essas anormalidades eritrocitárias aparecem em um paciente cujo baço não foi removido, deve-se suspeitar de infiltração esplênica por tumor, interferindo em suas funções normais de seleção e remoção.

A consequência mais grave da esplenectomia é um aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas, em particular as causadas por microrganismos encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae,* o *Haemophilus influenzae* e alguns microrganismos entéricos Gram-negativos. Os pacientes com menos de 20 anos de idade são particularmente suscetíveis à sepse maciça por *S. pneumoniae*, e o risco atuarial global de sepse em pacientes submetidos à esplenectomia é de cerca de 7% em 10 anos. A taxa de letalidade da sepse pneumocócica em pacientes esplenectomizados é de 50-80%. Cerca de 25% dos pacientes esplenectomizados desenvolvem infecção grave em algum momento de suas vidas. A frequência é maior nos primeiros 3 anos após a esplenectomia. Cerca de 15% das infecções são polimicrobianas, e os locais mais comuns de acometimento incluem os pulmões, a pele e o sangue. Não se observou maior risco de infecção viral em pacientes submetidos à esplenectomia. A suscetibilidade a infecções bacterianas está relacionada com a incapacidade de remover as bactérias opsonizadas da corrente sanguínea e ao defeito na produção de anticorpos contra antígenos independentes das células T, como os componentes polissacarídicos das cápsulas bacterianas. Deve-se administrar vacina pneumocócica a todos os pacientes dentro de 2 semanas antes da esplenectomia eletiva. O Advisory Committee on Immunization Practices recomenda que esses pacientes recebam vacina de reforço dentro de 5 anos após a esplenectomia. A eficácia ainda não foi comprovada para esse grupo, e a recomendação não leva em conta a possibilidade de que a administração da vacina possa, na verdade, baixar os títulos de anticorpos antipneumocócicos específicos. Atualmente, há disponibilidade de uma vacina pneumocócica conjugada mais eficaz que envolve as células T na resposta. A vacina contra a *Neisseria meningitidis* também deve ser administrada a pacientes para os quais se planeja uma esplenectomia eletiva. Embora os dados de eficácia para a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo B não estejam disponíveis para crianças mais velhas ou em adultos, pode ser administrada em pacientes que sofreram esplenectomia.

Os pacientes esplenectomizados devem ser orientados a considerar qualquer febre inexplicada como emergência médica. O atendimento médico imediato com avaliação e tratamento de bacteremia suspeita pode salvar a vida do paciente. A quimioprofilaxia de rotina com penicilina oral pode resultar no aparecimento de cepas resistentes a fármacos, não sendo recomendada.

Além da maior suscetibilidade a infecções bacterianas, os pacientes submetidos à esplenectomia também são mais propensos à doença parasítica babesiose. O paciente esplenectomizado deve evitar áreas onde o parasita *Babesia* seja endêmico.

A remoção cirúrgica do baço é uma causa óbvia de hipoesplenismo. Os pacientes com anemia falciforme muitas vezes sofrem autoesplenectomia em consequência da destruição do baço pelos numerosos infartos associados às crises falciformes durante a infância. Com efeito, a presença de baço palpável em um paciente com anemia falciforme depois dos 5 anos de idade sugere uma hemoglobinopatia concomitante, como, por exemplo, talassemia ou hemoglobina C. Além disso, os pacientes submetidos a irradiação esplênica para uma doença neoplásica ou autoimune também são funcionalmente hipoesplênicos. O termo *hipoesplenismo* é preferido a *asplenismo* para referir-se às consequências fisiológicas da esplenectomia, por ser a asplenia a anormalidade congênita rara, específica e fatal que se caracteriza por ausência de desenvolvimento normal do lado esquerdo da cavidade celômica (que inclui o primórdio esplênico). Os lactentes com asplenia não têm baço, embora esse seja o menor de seus problemas. O lado direito do embrião em desenvolvimento mostra-se duplicado no lado esquerdo, de modo que o fígado se encontra no local onde deveria estar o baço, existem dois pulmões direitos, e o coração é composto por dois átrios direitos, assim como por dois ventrículos direitos.

80

Distúrbios de granulócitos e monócitos

Steven M. Holland, John I. Gallin

Os leucócitos são as principais células que compõem as respostas inflamatórias e imunes e consistem em neutrófilos, linfócitos T e B, células *natural killer* (NK), monócitos, eosinófilos e basófilos. Essas células desempenham funções específicas, como a produção de anticorpos pelos linfócitos B ou a destruição de bactérias pelos neutrófilos; todavia não foi possível estabelecer por completo o papel exato dos tipos celulares em nenhuma doença infecciosa isolada. Por conseguinte, embora os neutrófilos sejam classicamente considerados fundamentais na defesa do hospedeiro contra bactérias, eles também podem desempenhar um importante papel na defesa contra infecções virais.

O sangue distribui os leucócitos para os vários tecidos a partir da medula óssea, onde são produzidos. As contagens normais dos leucócitos no sangue circulante são de 4,3-10,8 × 10^9/L, representando os neutrófilos 45-74% das células; as células em bastão 0-4%; os linfócitos 16-45%; os monócitos 4-10%; os eosinófilos 0-7%; e os basófilos 0-2%. A variação observada entre os indivíduos e entre os diferentes grupos étnicos pode ser substancial, com menor número de leucócitos em determinados grupos étnicos afro-americanos. Os diferentes leucócitos originam-se de uma célula-tronco comum na medula óssea. Cerca de 75% das células nucleadas da medula óssea estão comprometidas com a produção de leucócitos. A maturação dos leucócitos na medula óssea encontra-se sob o controle regulador de diversos fatores, conhecidos como fatores estimuladores de colônias (CSFs) e interleucinas (ILs). Como a ocorrência de alteração no número e no tipo de leucócitos está frequentemente associada a processos mórbidos, a contagem total dos leucócitos (células por µL) e as contagens diferenciais fornecem informações importantes. Este capítulo trata dos neutrófilos, dos monócitos e dos eosinófilos. **Os linfócitos e os basófilos são discutidos nos Capítulos 372e e 376 respectivamente.**

NEUTRÓFILOS

MATURAÇÃO

A **Figura 80.1** fornece um resumo dos eventos importantes na vida dos neutrófilos. Nos humanos normais, os neutrófilos são produzidos apenas na medula óssea. Estima-se que o número mínimo de células-tronco necessário para manter a hematopoiese seja de 400-500 em qualquer momento. Os monócitos do sangue circulante, os macrófagos teciduais e as células do estroma nos humanos produzem CSFs, hormônios essenciais ao crescimento dos monócitos e dos neutrófilos na medula óssea. O sistema hematopoiético não apenas produz neutrófilos em número suficiente (~1,3 × 10^{11} células/dia em um indivíduo de 80 kg) para desempenhar funções fisiológicas, como também dispõe de uma grande reserva na medula óssea, que pode ser mobilizada em resposta à inflamação ou infecção. Um aumento do número de neutrófilos no sangue circulante é denominado *neutrofilia*, enquanto a presença de células imaturas é designada como *desvio para a esquerda*. A redução do número de neutrófilos no sangue circulante é chamada de *neutropenia*.

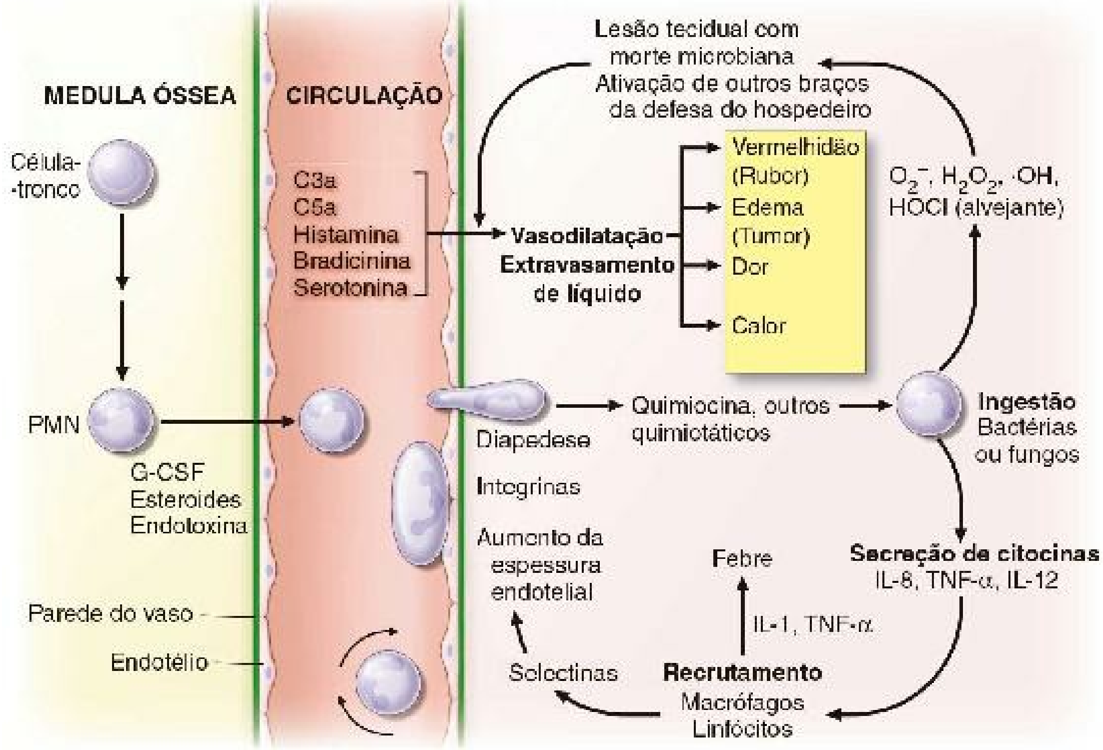
MEDULA ÓSSEA
CIRCULAÇÃO
Célula-
-tronco
PMN
G-CSF
Esteroides
Endotoxina
Parede do vaso
Endotélio
C3a
C5a
Histamina
Bradicinina
Serotonina
Lesão tecidual com
morte microbiana
Ativação de outros braços
da defesa do hospedeiro
Vasodilatação
Extravasamento
de líquido
Vermelhidão
(Rubor)
Edema
(Tumor)
Dor
Calor
O_2^-, H_2O_2, ·OH,
HOCl (alvejante)
Diapedese
Quimiocina, outros
quimiotáticos
Ingestão
Bactérias
ou fungos
Integrinas
Aumento da
espessura
endotelial
Febre
Secreção de citocinas
IL-8, TNF-α, IL-12
IL-1, TNF-α
Selectinas
Recrutamento
Macrófagos
Linfócitos

FIGURA 80.1 Esquema dos eventos na produção, no recrutamento de neutrófilos e na inflamação. Os quatro sinais cardinais da inflamação (rubor, tumor, calor e dor) estão indicados, assim como as interações dos neutrófilos com outras células e citocinas. G-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos; IL, interleucina; PMN, neutrófilos polimorfonucleares (leucócitos); TNF-α, fator de necrose tumoral α.

Os neutrófilos e monócitos evoluem a partir de células-tronco pluripotentes, sob a influência de citocinas e CSF (Fig. 80.2). A fase de proliferação até o estágio de metamielócito leva cerca de 1 semana, enquanto a de maturação do metamielócito até o neutrófilo maduro requer outra semana. O mieloblasto é a primeira célula precursora identificável, seguida do *promielócito*, que evolui quando são produzidos os grânulos lisossômicos clássicos, denominados *grânulos azurófilos* ou *primários*. Os grânulos primários contêm hidrolases, elastase, mieloperoxidase, catepsina G e proteínas catiônicas, bem como proteína bactericida e de aumento da permeabilidade, que é importante na destruição das bactérias Gram-negativas. Os grânulos azurófilos também contêm *defensinas*, uma família de polipeptídeos ricos em cisteína, com ampla atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos e certos vírus com invólucro. O promielócito divide-se para produzir o *mielócito*, célula responsável pela síntese dos *grânulos específicos* ou *secundários*, que contêm constituintes peculiares (específicos), como a lactoferrina, proteína de ligação à vitamina B_{12}, componentes de membrana da oxidase do fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADPH) reduzido, necessária à produção de peróxido de hidrogênio, histaminase e receptores de certos quimiotáticos e fatores promotores da adesão (CR3), bem como receptores do componente da membrana basal, a laminina. Os grânulos secundários não contêm hidrolases ácidas e, por isso, não são lisossomos clássicos. O acondicionamento do conteúdo dos grânulos secundários durante a mielopoiese é controlado pelo CCAAT/proteína de ligação intensificadora ε. O conteúdo dos grânulos secundários é prontamente liberado no meio extracelular, sendo sua mobilização importante na modulação da inflamação. Durante os estágios finais da maturação, não ocorre mais divisão celular, a célula passa pelo estágio de metamielócito e, a seguir, de neutrófilo em bastão, com núcleo em forma de salsicha **(Fig. 80.3)**. Quando a célula em bastão amadurece, o núcleo assume uma configuração lobulada. Em condições normais, o núcleo dos neutrófilos contém até quatro segmentos **(Fig. 80.4)**. A segmentação excessiva (mais de cinco lóbulos nucleares) pode ser uma manifestação de deficiência de folato ou vitamina B_{12} ou da síndrome da neutropenia congênita, que inclui verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia (VHIM) descrita adiante. A anomalia de Pelger-Hüet **(Fig. 80.5)**, um caráter hereditário dominante benigno e de ocorrência incomum, resulta em neutrófilos com núcleos bilobulados distintos que devem ser diferenciados das formas em bastão. Os núcleos bilobulados adquiridos, pseudoanomalia de Pelger-Hüet, podem ocorrer em infecções agudas ou em síndromes mielodisplásicas. O papel fisiológico do núcleo multilobulado normal dos neutrófilos é desconhecido, entretanto é possível que permita uma grande deformação da célula durante a sua migração dos tecidos para os locais de inflamação.

Célula	Estágio	Marcadores de superfície[a]	Características
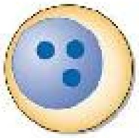	MIELOBLASTO	CD33, CD13, CD15	Nucléolos proeminentes
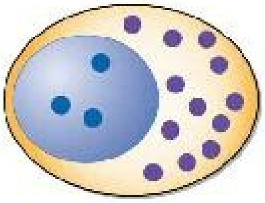	PROMIELÓCITO	CD33, CD13, CD15	Célula grande Aparecimento de grânulos primários
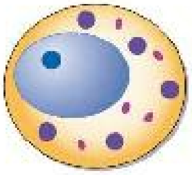	MIELÓCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Aparecimento de grânulos secundários
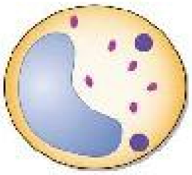	METAMIELÓCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Núcleo em forma de feijão
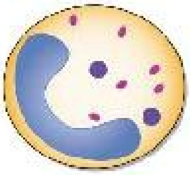	FORMA EM BASTÃO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Núcleo condensado em forma de bastão
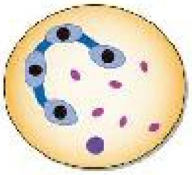	NEUTRÓFILO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Núcleo condensado multilobulado

[a]CD = Determinante de grupo; ● Nucléolo; ● Grânulo primário; • Grânulo secundário.

FIGURA 80.2 Esquema dos estágios de desenvolvimento do neutrófilo. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) são cruciais para esse processo. As características celulares de identificação e os marcadores de superfície celular específicos estão listados para cada estágio de maturação.

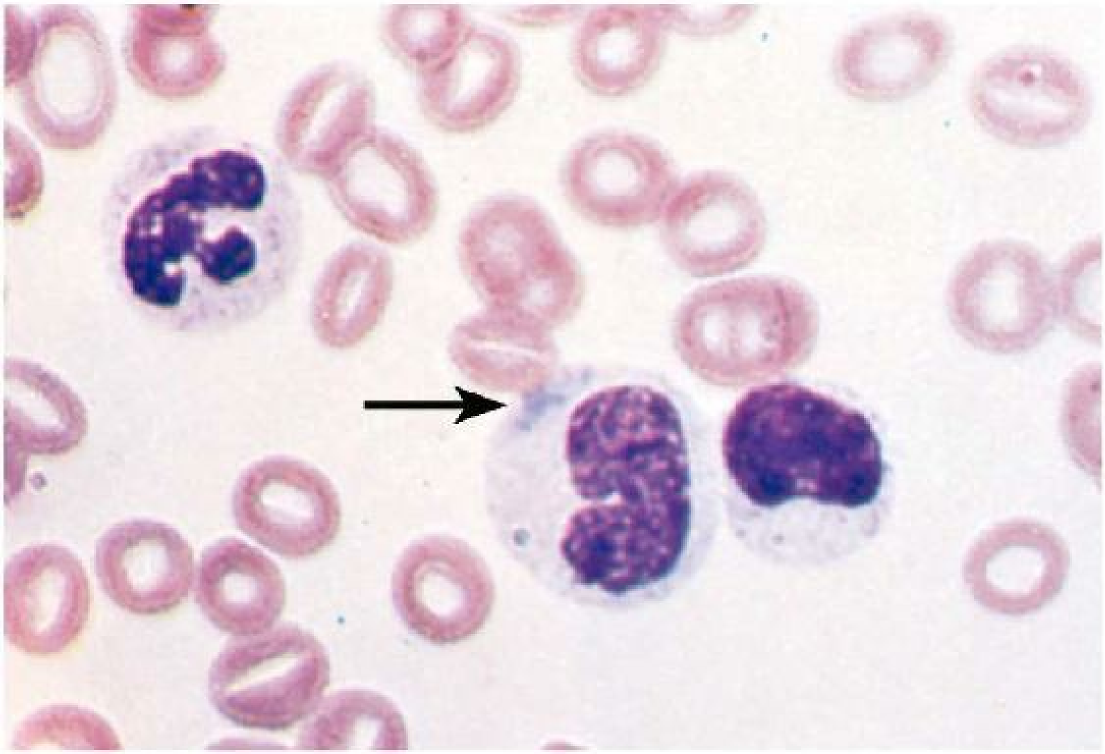

FIGURA 80.3 **Neutrófilo em bastão com corpúsculo de Döhle.** O neutrófilo com núcleo em forma de salsicha no centro do campo é um bastão. Os corpúsculos de Döhle consistem em áreas não granulares distintas, de coloração azul, encontradas na periferia do citoplasma dos neutrófilos nas infecções e em outros estados toxêmicos. Representam agregados de retículo endoplasmático rugoso.

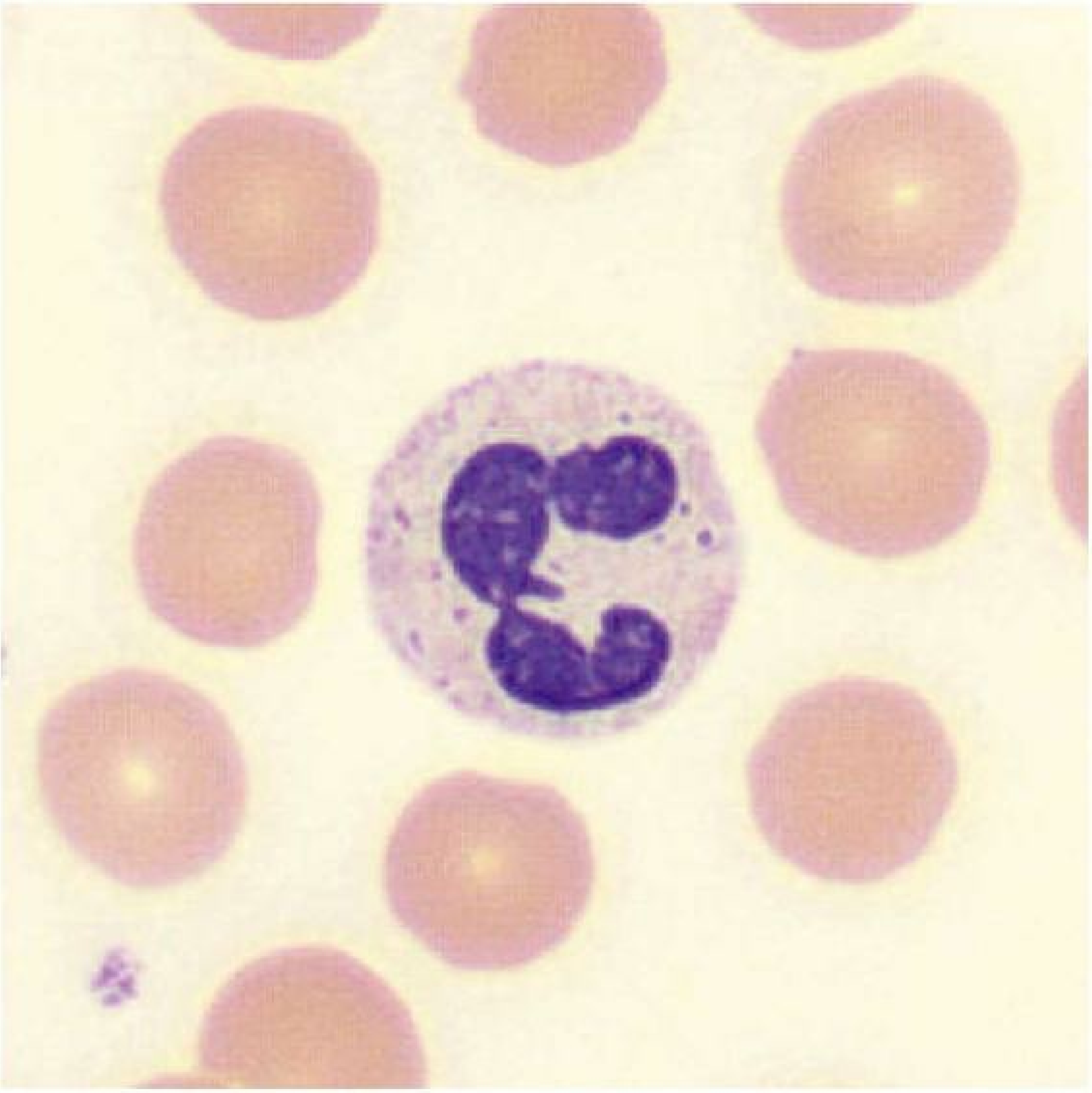

FIGURA 80.4 Granulócito normal. O granulócito normal possui um núcleo segmentado, com cromatina densa e aglomerada; os grânulos neutrofílicos finos estão dispersos por todo o citoplasma.

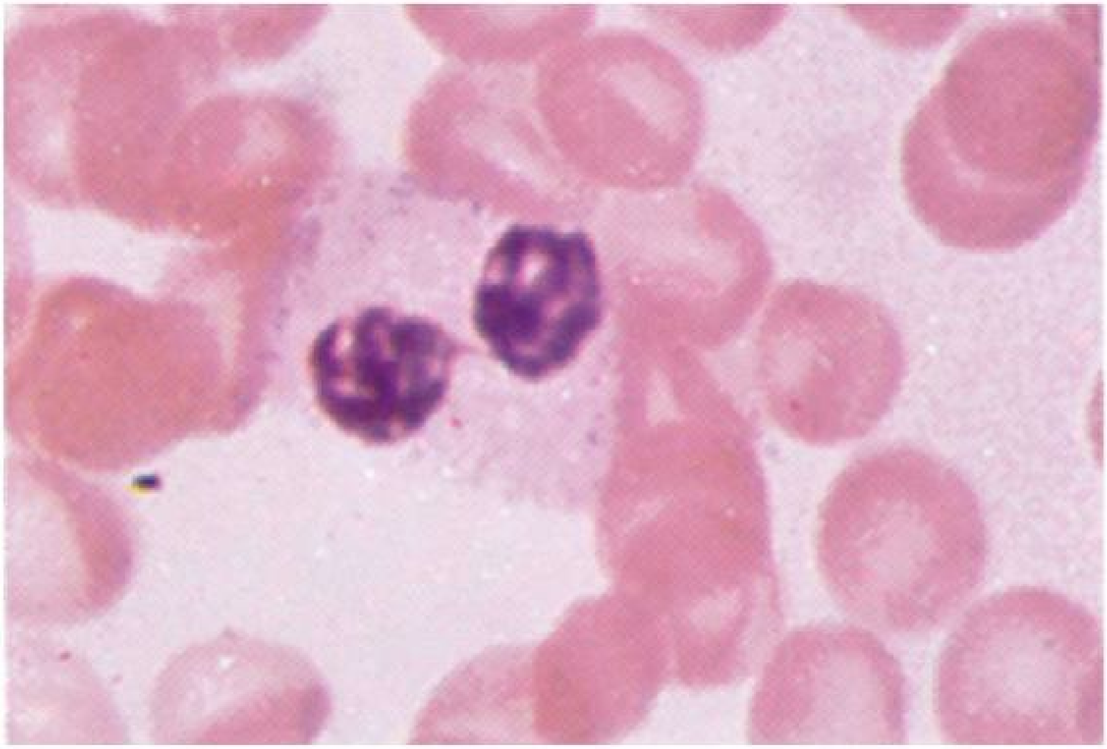

FIGURA 80.5 Anomalia de Pelger-Hüet. Nesse distúrbio benigno, os granulócitos são, em sua maioria, bilobados. Com frequência, o núcleo possui uma aparência de óculos ou uma configuração em *pince-nez*.

Na infecção bacteriana aguda grave, observam-se, em certas ocasiões, grânulos citoplasmáticos proeminentes nos neutrófilos, denominados *granulações tóxicas*. As granulações tóxicas consistem em grânulos azurófilos imaturos ou de coloração anormal. Podem-se observar inclusões citoplasmáticas, denominadas *corpúsculos de Döhle* (Fig. 80.3), durante uma infecção; são fragmentos de retículo endoplasmático rico em ribossomos. Com frequência, são observados grandes vacúolos neutrofílicos na infecção bacteriana aguda, os quais provavelmente representam a membrana que sofreu pinocitose (interiorizada).

Os neutrófilos exercem funções heterogêneas. Foram desenvolvidos anticorpos monoclonais que reconhecem apenas um subgrupo de neutrófilos maduros. O significado da heterogeneidade dos neutrófilos permanece desconhecido.

A morfologia dos eosinófilos e basófilos é mostrada na Figura 80.6.

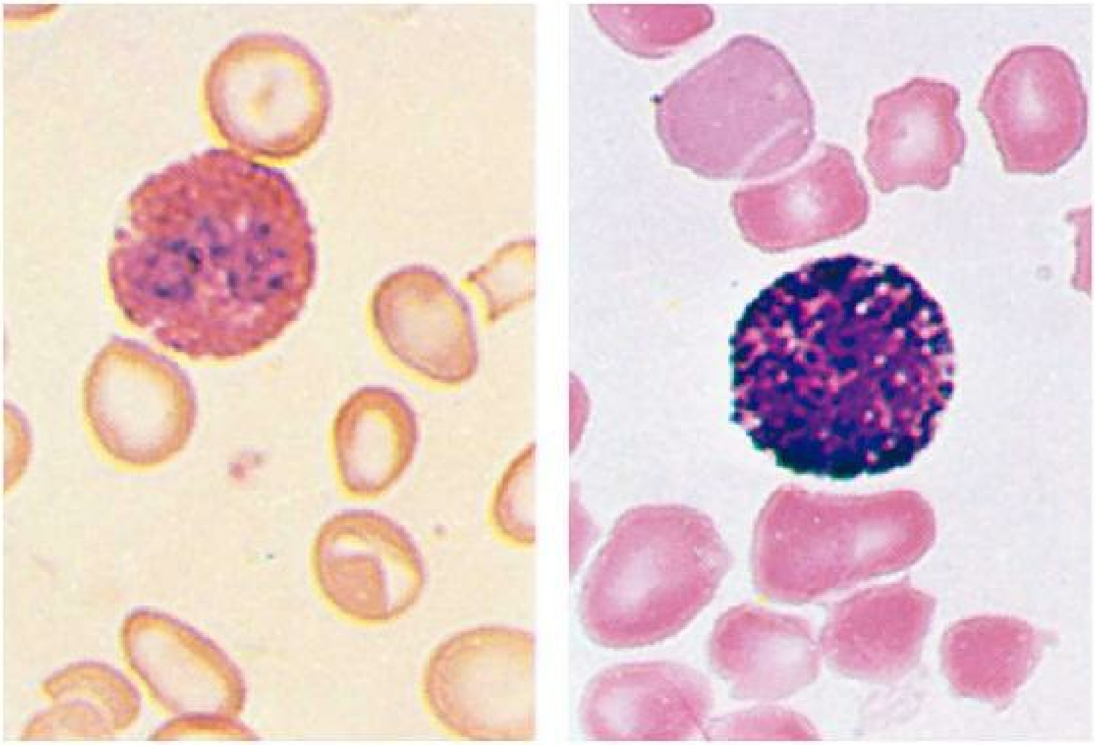

FIGURA 80.6 Eosinófilos (*à esquerda*) e basófilos (*à direita*) normais. O eosinófilo contém grandes grânulos de coloração laranja-clara e, em geral, um núcleo bilobulado. O basófilo possui grânulos negro-violáceos grandes, que preenchem a célula e obscurecem o núcleo.

LIBERAÇÃO MEDULAR E COMPARTIMENTOS CIRCULANTES

Os leucócitos são mobilizados da medula óssea e liberados no sangue no estado não estimulado por sinais específicos, incluindo IL-1, fator de necrose tumoral α (TNF-α), CSF, fragmentos do complemento e quimiocinas. Em condições normais, cerca de 90% do reservatório de neutrófilos encontra-se na medula óssea, enquanto 2-3% está na circulação, e o restante permanece nos tecidos **(Fig. 80.7)**.

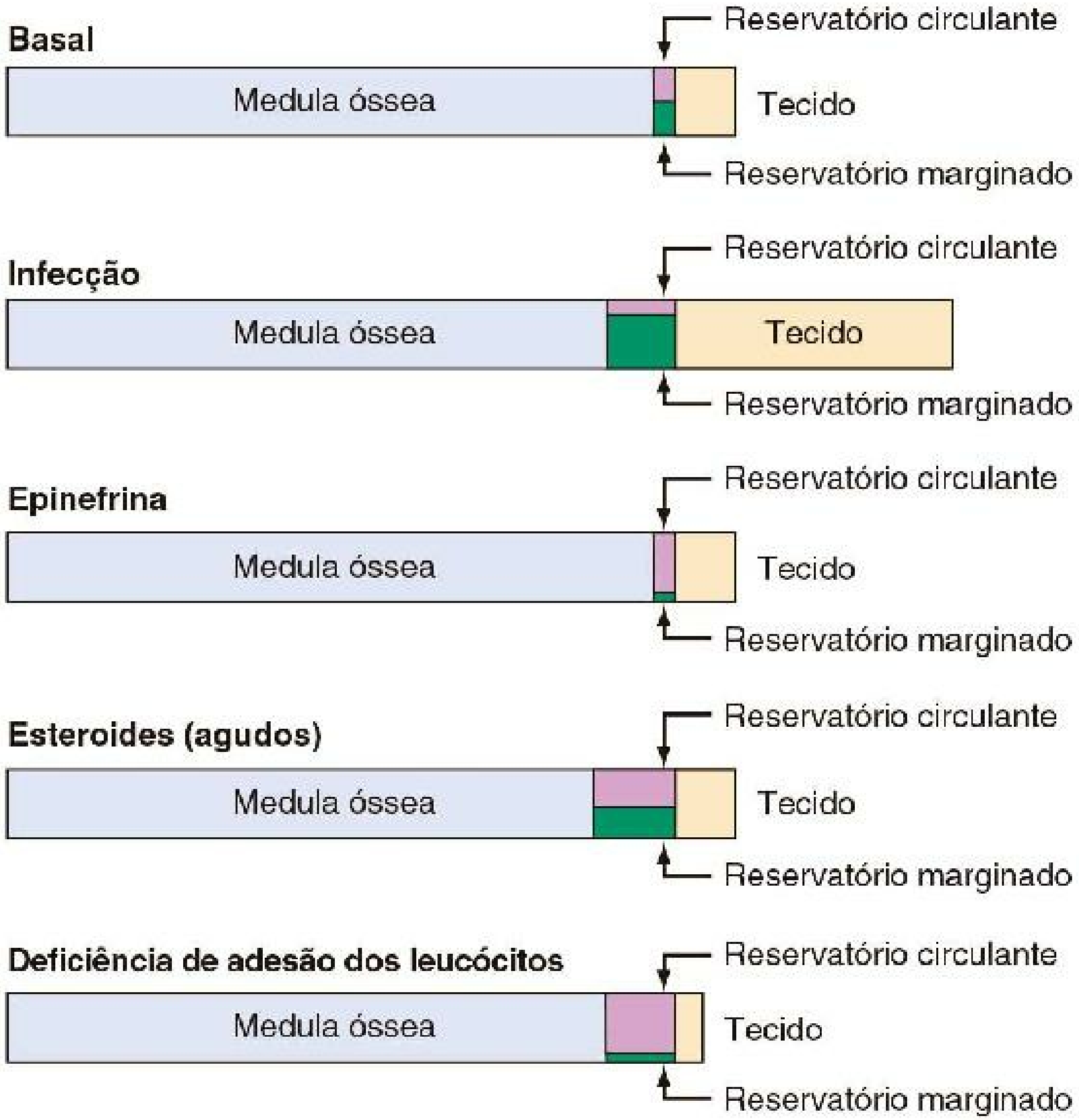
Basal
Medula óssea
Reservatório circulante
Tecido
Reservatório marginado
Infecção
Medula óssea
Reservatório circulante
Tecido
Reservatório marginado
Epinefrina
Medula óssea
Reservatório circulante
Tecido
Reservatório marginado
Esteroides (agudos)
Medula óssea
Reservatório circulante
Tecido
Reservatório marginado
Deficiência de adesão dos leucócitos
Medula óssea
Reservatório circulante
Tecido
Reservatório marginado

FIGURA 80.7 Esquema mostrando a distribuição dos neutrófilos e a sua cinética entre os diferentes reservatórios anatômicos e funcionais.

O reservatório circulante ocorre em dois compartimentos dinâmicos: um compartimento de fluxo livre e outro marginado. O reservatório de fluxo livre contém cerca de metade dos neutrófilos no estado basal e é constituído pelas células que estão no sangue e não estabelecem contato com o endotélio. Os leucócitos marginados são os que estão em estreito contato físico com o endotélio (Fig. 80.8). Na circulação pulmonar, onde existe um extenso leito capilar (cerca de 1.000 capilares por alvéolo), ocorre marginação, visto que os capilares têm aproximadamente o mesmo tamanho de um neutrófilo maduro. Por conseguinte, a fluidez e a deformabilidade dos neutrófilos são imprescindíveis para o trânsito dessas células através do leito pulmonar. O aumento de rigidez dos neutrófilos e a redução de sua deformabilidade resultam em aumento da retenção e marginação dessas células nos pulmões. Em contrapartida, nas vênulas pós-capilares sistêmicas, a marginação é mediada pela interação de moléculas de superfície específicas, denominadas *selectinas*. Trata-se de glicoproteínas expressas nos neutrófilos e nas células endoteliais, entre outras células, que causam uma interação de baixa afinidade, resultando em "rolagem" do neutrófilo ao longo da superfície endotelial. Nos neutrófilos, a molécula de L-selectina (determinante de grupo [CD] 62L) liga-se a proteínas glicosiladas sobre as células endoteliais (p. ex., molécula de adesão celular dependente da glicosilação [GlyCAM-1] e CD34). As glicoproteínas nos neutrófilos, entre as quais a mais importante é a sialil-Lewis^x (SLe^x, CD15s), são alvos para a ligação de selectinas expressas nas células endoteliais (E-selectina [CD62E] e P-selectina [CD62P]) e outros leucócitos. Em resposta a estímulos quimiotáticos provenientes dos tecidos lesionados (p. ex., o produto do complemento C5a, leucotrieno B_4, IL-8) ou a produtos bacterianos (p. ex., *N*-formilmetionil-leucilfenilalanina [f-met-leu-fe]), a aderência dos neutrófilos aumenta, e as células "grudam" no endotélio por intermédio das *integrinas*. As integrinas são glicoproteínas leucocitárias existentes na forma de complexos de uma cadeia β comum de CD18 com CD11a (LFA-1), CD11b (denominada Mac-1, CR3 ou receptor de C3bi) e CD11c (denominada p150,95 ou CR4). As moléculas CD11a/CD18 e CD11b/CD18 ligam-se a receptores endoteliais específicos (moléculas de adesão intercelular [ICAMs] 1 e 2).

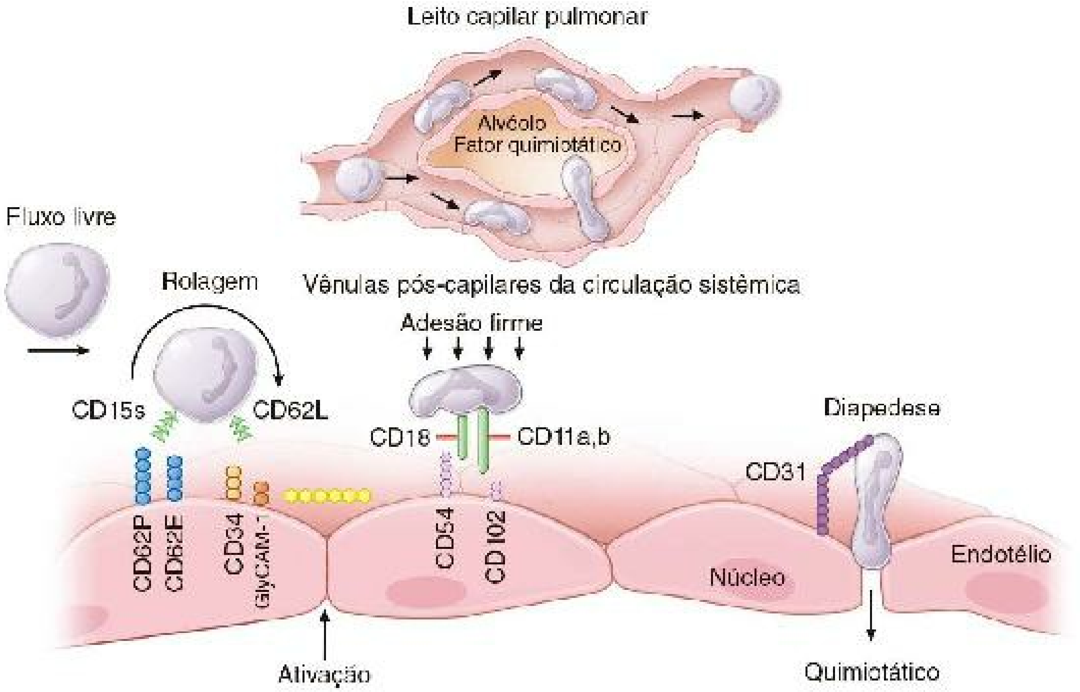
Leito capilar pulmonar
Alvéolo
Fator quimiotático
Fluxo livre
Rolagem
Vênulas pós-capilares da circulação sistêmica
Adesão firme
CD15s
CD62L
CD18
CD11a,b
Diapedese
CD31
CD62P
CD62E
CD34
GlyCAM-1
CD54
CD 102
Núcleo
Endotélio
Ativação
Quimiotático

FIGURA 80.8 O trânsito do neutrófilo através dos capilares pulmonares depende de sua deformabilidade. A rigidez do neutrófilo (p. ex., causada por C5a) aumenta a sua retenção pulmonar e resposta a patógenos pulmonares de forma a não depender tanto dos receptores de superfície celular. Os fatores quimiotáticos intra-alveolares, como os causados por determinadas bactérias (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*), levam à diapedese dos neutrófilos a partir dos capilares pulmonares para o espaço

alveolar. A interação dos neutrófilos com o endotélio das vênulas pós-capilares sistêmicas depende de moléculas de fixação. O neutrófilo "rola" ao longo do endotélio, usando selectinas: a CD15s do neutrófilo (sialil-Lewis^x) liga-se à CD62E (E-selectina) e CD62P (P-selectina) sobre as células endoteliais; a CD62L (L-selectina) nos neutrófilos liga-se à CD34 e a outras moléculas (p. ex., GlyCAM-1) expressas no endotélio. As quimiocinas ou outros fatores de ativação estimulam uma "adesão firme" mediada pela integrina: CD11a/CD18 (LFA-1) e CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) ligam-se a CD54 (ICAM-1) e CD102 (ICAM-2) no endotélio. Ocorre diapedese entre as células endoteliais: a CD31 (PECAM-1), expressa pelo neutrófilo em migração, interage com CD31 expressa na junção célula-célula endotelial. CD, determinante de grupo; GlyCAM, molécula de adesão celular dependente de glicosilação; ICAM, molécula de adesão intercelular; PECAM, molécula de adesão de plaquetas/células endoteliais.

Com a estimulação da célula, a L-selectina é liberada dos neutrófilos, e a E-selectina aumenta no sangue, presumivelmente devido à sua liberação a partir das células endoteliais; os receptores quimiotáticos e de opsoninas são mobilizados; e os fagócitos orientam-se para a fonte de quimioatração no espaço extravascular, aumentam sua atividade móvel (quimiocinese) e migram de modo dirigido (quimiotaxia) para dentro dos tecidos. O processo de migração nos tecidos é denominado *diapedese* e envolve o rastejamento dos neutrófilos entre as células endoteliais pós-capilares, que abrem junções entre células adjacentes para permitir a passagem dos leucócitos. A diapedese envolve a molécula de adesão de plaquetas/células endoteliais (PECAM) 1 (CD31), expressa tanto nos leucócitos migratórios quanto nas células endoteliais. As respostas endoteliais (aumento do fluxo sanguíneo em virtude do aumento da vasodilatação e da permeabilidade) são mediadas por anafilatoxinas (p. ex., C3a e C5a), bem como por vasodilatadores, como histamina, bradicinina, serotonina, óxido nítrico, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e prostaglandinas E e I. As citocinas regulam alguns desses processos (p. ex., indução do VEGF pelo TNF-α, inibição da prostaglandina E pelo interferon [IFN] γ).

No adulto sadio, a maioria dos neutrófilos deixa o corpo por migração através da mucosa do trato gastrintestinal. Normalmente, os neutrófilos permanecem por curto tempo na circulação (meia-vida de 6-7 horas). Os neutrófilos senescentes são eliminados da circulação pelos macrófagos no pulmão e no baço. Uma vez no interior dos tecidos, os neutrófilos liberam enzimas, como a colagenase e elastase, que podem ajudar a estabelecer cavidades de abscessos. Os neutrófilos ingerem materiais patogênicos que foram opsonizados pela IgG e C3b. A fibronectina e o tetrapeptídeo tuftsina também facilitam a fagocitose.

A fagocitose é acompanhada de um pico de consumo de oxigênio e ativação da derivação de hexose monofosfato. Uma NADPH oxidase associada à membrana, que consiste em componentes da membrana e do citosol, é organizada para catalisar a redução monovalente do oxigênio a ânion superóxido, que é então convertido pela superóxido dismutase em peróxido de hidrogênio e outros produtos tóxicos de oxigênio (p. ex., radical hidroxila). O peróxido de hidrogênio + cloreto + mieloperoxidase do neutrófilo produzem ácido hipocloroso (alvejante), hipoclorito e cloro. Esses produtos oxidam e halogenam os microrganismos e as células tumorais, podendo, quando descontrolados, lesionar o tecido do hospedeiro. As proteínas fortemente catiônicas, as defensinas, a elastase, as catepsinas e, provavelmente, o óxido nítrico também participam da destruição microbiana. A lactoferrina quela o ferro, um fator de crescimento importante para os microrganismos, especialmente os fungos. Outras enzimas, como a lisozima e as proteases ácidas, ajudam a digerir restos microbianos. Depois de 1-4 dias nos tecidos, os neutrófilos morrem. A apoptose dos neutrófilos também é regulada por citocinas; o G-CSF e o IFN-γ prolongam sua vida. Em certas condições, como na hipersensibilidade tardia, ocorre acúmulo de monócitos 6-12 horas após o início da inflamação. O exsudato inflamatório, conhecido como pus, é constituído por neutrófilos, monócitos, microrganismos em vários estágios de digestão e células teciduais locais alteradas. A mieloperoxidase confere ao pus sua cor esverdeada típica e pode participar na resolução do processo inflamatório ao inativar os quimiotáticos e imobilizar as células fagocíticas.

Os neutrófilos respondem a determinadas citocinas (IFN-γ, fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF] e IL-8) e produzem citocinas, bem como sinais quimiotáticos (TNF-α, IL-8, proteína inflamatória dos macrófagos [MIP] 1), que modulam a resposta inflamatória. Na presença de fibrinogênio, a f-met-leu-fe ou o leucotrieno B_4 induzem a produção de IL-8 pelos neutrófilos, proporcionando uma amplificação autócrina da inflamação. As *quimiocinas* (cito*cinas quimio*táticas) são pequenas proteínas produzidas por muitos tipos diferentes de células, como as células endoteliais, fibroblastos, células epiteliais, neutrófilos e monócitos, que regulam o recrutamento e a ativação dos neutrófilos, monócitos, eosinófilos e linfócitos. As quimiocinas transduzem seus sinais através de receptores heterotriméricos ligados à proteína G, que possuem sete domínios que atravessam a membrana celular, constituindo o mesmo tipo de receptor de superfície celular que media a resposta aos quimiotáticos clássicos, f-met-leu-fe e C5a. São reconhecidos quatro grupos principais de quimiocinas com base na estrutura da cisteína próximo à extremidade N terminal: C, CC, CXC e CXXXC. As citocinas CXC, como a IL-8, atraem principalmente os neutrófilos; as quimiocinas CC, como a MIP-1, atraem os linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos; a quimiocina C, linfotactina, é trópica para as células T; e a quimiocina CXXXC, fractalcina, atrai neutrófilos, monócitos e células T. Essas moléculas e seus receptores não apenas regulam o trânsito e a ativação das células inflamatórias, como também os receptores da quimiocina específicos servem de correceptores para a infecção pelo HIV **(Cap. 226)** e desempenham um papel em outras infecções virais, como a infecção pelo vírus do Oeste do Nilo e na aterogênese.

ANORMALIDADES DOS NEUTRÓFILOS

A ocorrência de um defeito no ciclo biológico do neutrófilo pode resultar em disfunção e comprometimento das defesas do hospedeiro. A inflamação em geral é deprimida, sendo o resultado clínico com frequência recorrente, com infecções bacterianas e fúngicas graves. As úlceras aftosas das mucosas (úlceras cinzentas sem pus), bem como a ocorrência de gengivite e doença periodontal, sugerem um distúrbio das células fagocíticas. Os pacientes com defeitos congênitos dos fagócitos podem apresentar infecções nos primeiros dias de vida. Infecções da pele, das orelhas, vias respiratórias superiores e inferiores e ossos são comuns. Sepse e meningite são raras. Em alguns distúrbios, a frequência de infecção é variável, e os pacientes podem passar meses ou mesmo anos sem infecção significativa. O tratamento agressivo dessas doenças congênitas aumentou a o tempo de vida dos pacientes além dos 30 anos.

Neutropenia As consequências da ausência de neutrófilos são dramáticas. A suscetibilidade a doenças infecciosas aumenta acentuadamente quando as contagens dos neutrófilos caem abaixo de 1.000 células/µL. Quando ocorre a queda da contagem absoluta dos neutrófilos (CAN; soma das formas em bastão e neutrófilos maduros) para < 500 células/µL, verifica-se um comprometimento no controle da flora endógena (p. ex., boca e intestino). Quando a CAN é < 200/µL, não há processo inflamatório local. A neutropenia pode ser causada por produção diminuída, aumento da destruição periférica ou acúmulo periférico excessivo. A queda da contagem dos neutrófilos ou uma redução significativa no número de neutrófilos abaixo dos níveis no estado de equilíbrio dinâmico, juntamente com a incapacidade de aumentar a contagem dos neutrófilos em situações de infecção ou outra estimulação, exigem investigação. A neutropenia aguda, como a causada por quimioterapia do câncer, tem mais tendência a estar associada a um risco aumentado de infecção do que a neutropenia de longa duração (meses a anos), que reverte em resposta à infecção ou administração cuidadosamente controlada de endotoxina (ver “Diagnóstico laboratorial e tratamento”, adiante).

Algumas causas de neutropenia hereditária e adquirida estão listadas no **Quadro 80.1**. As neutropenias mais comuns são as iatrogênicas e resultam do uso de terapia citotóxica ou imunossupressora para o câncer ou para o controle de doenças autoimunes. Esses fármacos provocam neutropenia, visto que causam uma redução da produção das células progenitoras (células-tronco) de crescimento rápido na medula óssea. Certos antibióticos, como o cloranfenicol, o sulfametoxazol-trimetoprima, a flucitosina, a vidarabina e o agente antirretroviral zidovudina, podem causar neutropenia ao inibir a proliferação dos precursores mieloides. A azatioprina e a 6-mercaptopurina são metabolizadas pela enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), cujos polimorfismos hipofuncionais são encontrados em 11% dos indivíduos brancos e podem levar ao acúmulo de 6-tioguanina, com toxicidade profunda da medula óssea. Em geral, a supressão da medula óssea está relacionada com a dose e depende da administração contínua do fármaco. A interrupção do agente agressor e o G-CSF humano recombinante revertem habitualmente essas formas de neutropenia.

QUADRO 80.1 CAUSAS DA NEUTROPENIA

Produção diminuída

Induzida por fármacos – agentes alquilantes (mostarda nitrogenada, bussulfano, clorambucila, ciclofosfamida); antimetabólitos (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-flucitosina); agentes não citotóxicos (antibióticos [cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas], fenotiazinas, tranquilizantes [meprobamato], anticonvulsivantes [carbamazepina], antipsicóticos [clozapina], determinados diuréticos, agentes anti-inflamatórios, fármacos antitireoideos, muitos outros)

Doenças hematológicas – neutropenia idiopática, cíclica, síndrome de Chédiak-Higashi, anemia aplásica, distúrbios genéticos infantis (ver texto)

Invasão tumoral, mielofibrose

Deficiência nutricional – vitamina B_{12}, folato (especialmente alcoolistas)

Infecção – tuberculose, febre tifoide, brucelose, tularemia, sarampo, mononucleose infecciosa, malária, hepatite viral, leishmaniose, Aids

Destruição periférica

Anticorpos antineutrófilos e/ou sequestro esplênico ou pulmonar

Distúrbios autoimunes – síndrome de Felty, artrite reumatoide, lúpus eritematoso

Fármacos como haptenos – aminopirina, α-metildopa, fenilbutazona, diuréticos mercuriais, algumas fenotiazinas

Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)

Acúmulo periférico (neutropenia transitória)

Infecção bacteriana maciça (endotoxemia aguda)

Hemodiálise

Bypass cardiopulmonar

Outro mecanismo importante para a neutropenia iatrogênica é o efeito dos fármacos que atuam como haptenos imunes e sensibilizam os neutrófilos ou seus precursores à destruição periférica imunologicamente mediada. Essa forma de neutropenia induzida por fármacos pode ser observada até 7 dias após a exposição ao agente; com exposição prévia ao fármaco, resultando em anticorpos preexistentes, a neutropenia pode surgir poucas horas após a sua administração. Embora qualquer fármaco possa provocar essa forma de neutropenia, as causas mais frequentes são os antibióticos de uso comum, como os compostos que contêm sulfa, penicilinas e cefalosporinas. A febre e a eosinofilia também estão associadas a reações medicamentosas, mas esses sinais frequentemente estão ausentes. A neutropenia induzida por fármacos pode ser grave, porém a interrupção do agente sensibilizante é suficiente para a recuperação, que costuma ser observada em 5-7 dias, completando-se em 10 dias. Deve-se evitar a readministração do agente sensibilizante, visto que isso resulta frequentemente em neutropenia abrupta. Por esse motivo, deve-se evitar qualquer teste provocativo diagnóstico.

As neutropenias autoimunes provocadas por anticorpos antineutrófilos circulantes são outra forma de neutropenia adquirida, que resulta em aumento da destruição dos neutrófilos. A neutropenia adquirida também pode ser observada em infecções virais, incluindo aquela pelo HIV. Pode ser de natureza cíclica, ocorrendo em intervalos de várias semanas. A neutropenia cíclica ou estável adquirida pode estar associada a uma expansão dos grandes linfócitos granulosos (GLG), que podem ser células T, células NK ou células semelhantes às NK. Os pacientes com linfocitose de grandes linfócitos granulosos podem apresentar linfocitose sanguínea e medular moderada, neutropenia, hipergamaglobulinemia policlonal, esplenomegalia, artrite reumatoide e ausência de linfadenopatia. Esses pacientes podem seguir uma evolução crônica e relativamente estável. As infecções bacterianas recorrentes são frequentes. Ocorrem formas benignas e malignas dessa síndrome. Em alguns pacientes, houve regressão espontânea, mesmo depois de 11 anos, sugerindo um defeito da imunorregulação como a origem de pelo menos uma forma do distúrbio. Os glicocorticoides, a ciclosporina e o metotrexato são comumente utilizados para tratamento dessas citopenias.

Neutropenias hereditárias São raras, podendo manifestar-se no início da infância, na forma de neutropenia profunda constante ou agranulocitose. As formas congênitas de neutropenia incluem a síndrome de Kostmann (contagem de neutrófilos < 100/µL), que é frequentemente fatal e devida a mutações no gene *HAX-1* antiapoptose; a neutropenia crônica grave (contagem de neutrófilos de 300-1.500/µL) causada por mutações na elastase do neutrófilo (*ELANE*); a neutropenia cíclica hereditária ou, mais apropriadamente, hematopoiese cíclica, também causada por mutações na elastase do neutrófilo (*ELANE*); a síndrome de hipoplasia da cartilagem e dos pelos, devido a mutações na endorribonuclease de processamento do RNA mitocondrial, *RMRP*; a síndrome de Shwachman-Diamond associada a insuficiência pancreática, causada por mutações no gene da síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond, *SBDS*; a síndrome VHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções, mielocatexia [retenção de leucócitos na medula óssea]), caracterizada por hipersegmentação dos neutrófilos e parada mieloide da medula óssea em consequência de mutações no receptor das quimiocinas *CXCR4*; e neutropenias associadas a outros defeitos imunes, como a agamaglobulinemia ligada ao X, a síndrome de Wiskott-Aldrich e a deficiência do ligante CD40. Na neutropenia congênita grave, podem ocorrer mutações no receptor de

G-CSF que estão ligadas à leucemia. Verifica-se a ausência de células mieloides e linfoides na disgenesia reticular, devido a mutações na enzima mitocondrial codificada pelo genoma nuclear, a adenilato quinase-2 (*AK2*).

Fatores maternos podem estar associados ao desenvolvimento de neutropenia no recém-nascido. A transferência transplacentária de IgG dirigida contra antígenos nos neutrófilos fetais pode resultar em destruição periférica. Certos fármacos (p. ex., tiazidas) ingeridos durante a gravidez podem causar neutropenia no recém-nascido devido à produção diminuída ou destruição periférica.

Na síndrome de Felty – a tríade de artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia **(Cap. 380)** –, os anticorpos produzidos pelo baço podem encurtar a vida dos neutrófilos, enquanto os grandes linfócitos granulosos podem atacar os precursores dos neutrófilos da medula óssea. A esplenectomia pode aumentar a contagem dos neutrófilos nos pacientes com síndrome de Felty e reduzir a IgG sérica ligada aos neutrófilos. Alguns pacientes com síndrome de Felty também apresentam neutropenia associada a um aumento no número de GLG. Observa-se também a ocorrência de esplenomegalia com retenção periférica e destruição dos neutrófilos nas doenças de depósito dos lisossomos e na hipertensão portal.

Neutrofilia A neutrofilia resulta de aumento na produção de neutrófilos, liberação aumentada da medula óssea ou marginação defeituosa **(Quadro 80.2)**. As infecções constituem a causa aguda mais importante de neutrofilia. A neutrofilia em decorrência de infecção aguda representa um aumento tanto na produção quanto na liberação pela medula óssea. A produção aumentada também está associada a inflamação crônica e a certas doenças mieloproliferativas. Os glicocorticoides induzem aumento da liberação pela medula óssea e mobilização do reservatório dos leucócitos marginados. A liberação de epinefrina, como a que ocorre com exercício físico vigoroso, excitação ou estresse, desmargina os neutrófilos no baço e nos pulmões e duplica sua contagem em questão de minutos. O tabagismo pode elevar a contagem dos neutrófilos acima da faixa normal. Ocorre leucocitose, com contagens de 10.000-25.000/μL, em resposta à infecção e a outras formas de inflamação aguda; a presença de leucocitose resulta da liberação do reservatório marginado, bem como da mobilização das reservas medulares. A neutrofilia persistente com contagens ≥ 30.000-50.000 μL é denominada *reação leucemoide* – uma expressão frequentemente utilizada para diferenciar esse grau de neutrofilia da leucemia. Na reação leucemoide, os neutrófilos circulantes em geral são maduros e não são de origem clonal.

QUADRO 80.2 CAUSAS DA NEUTROFILIA

Aumento da produção
Idiopática

Induzida por fármacos – glicocorticoides, G-CSF
Infecção – bacteriana, fúngica, algumas vezes viral
Inflamação – lesão térmica, necrose tecidual, infarto do miocárdio e pulmonar, estados de hipersensibilidade, colagenoses
Doenças mieloproliferativas – leucemia mielocítica, metaplasia mieloide, policitemia vera
Aumento da liberação pela medula óssea
Glicocorticoides
Infecção aguda (endotoxina)
Inflamação – lesão térmica
Redução ou defeito de marginação
Fármacos – epinefrina, glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides
Estresse, agitação, exercício vigoroso
Deficiência de adesão dos leucócitos tipo 1 (CD18); deficiência de adesão dos leucócitos tipo 2 (ligante da selectina, CD15s); deficiência de adesão dos leucócitos tipo 3 (FERMT3)
Outras
Distúrbios metabólicos – cetoacidose, insuficiência renal aguda, eclâmpsia, intoxicação aguda
Fármacos – lítio
Outros – carcinoma metastático, hemorragia aguda ou hemólise

Abreviação: G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos.

Função anormal dos neutrófilos As anormalidades hereditárias e adquiridas da função fagocítica são citadas no Quadro 80.3. As doenças resultantes são mais bem consideradas em termos de defeitos funcionais na adesão, quimiotaxia e atividade microbicida. As características que diferenciam entre os distúrbios hereditários importantes e a função dos fagócitos são apresentadas no Quadro 80.4.

QUADRO 80.3 TIPOS DE DISTÚRBIOS DOS GRANULÓCITOS E MONÓCITOS

	Causa da disfunção indicada		
Função	**Induzidos por fármacos**	**Adquiridos**	**Hereditários**
Adesão-agregação	Ácido acetilsalicílico, colchicina, álcool, glicocorticoides, ibuprofeno, piroxicam	Estado neonatal, hemodiálise	Deficiência de adesão dos leucócitos tipos 1, 2 e 3
Deformabilidade		Leucemia, estado neonatal, diabetes melito, neutrófilos imaturos	
Quimiocinesia – quimiotaxia	Glicocorticoides (dose alta), auranofina, colchicina	Lesão térmica, neoplasia maligna, subnutrição, doença periodontal, estado neonatal, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide,	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiência de grânulos específicos dos neutrófilos, síndrome da hiperimunoglobulina E-infecção

	(efeito fraco), fenilbutazona, naproxeno, indometacina, interleucina 2	diabetes melito, sepse, infecção por vírus *influenza*, infecção por herpes-vírus simples, acrodermatite enteropática, Aids	(síndrome de Job) (em alguns pacientes), síndrome de Down, deficiência de α-manosidase, deficiências de adesão dos leucócitos, síndrome de Wiskott-Aldrich
Atividade microbicida	Colchicina, ciclofosfamida, glicocorticoides (alta dose), anticorpos bloqueadores do TNF-α	Leucemia, anemia aplásica, determinadas neutropenias, deficiência de tuftsina, lesão térmica, sepse, estado neonatal, diabetes melito, subnutrição, Aids	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiência de grânulos específicos dos neutrófilos, doença granulomatosa crônica, defeitos do eixo IFN-γ-/IL-12

Abreviações: IFN-γ, interferon γ; IL, interleucina; TNF-α, fator de necrose tumoral α.

QUADRO 80.4 DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA FUNÇÃO FAGOCÍTICA: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS

Manifestações clínicas	Defeitos celulares ou moleculares	Diagnóstico
Doenças granulomatosas crônicas (70% ligados ao X, 30% autossômicos recessivos)		
Infecções graves da pele, orelhas, pulmões, fígado e osso por microrganismos catalase-positivos, como o *S. aureus,* complexo *Burkholderia cepacia, Aspergillus* spp., *Chromobacterium violaceum;* cultura do microrganismo frequentemente difícil; inflamação excessiva com granulomas, supuração frequente de linfonodos; os granulomas podem obstruir os tratos GI ou GU; gengivite, úlceras aftosas, dermatite seborreica	Ausência de cadeia respiratória, devido à falta de uma das quatro subunidades de NADPH oxidase nos neutrófilos, monócitos e eosinófilos	Teste de NBT ou DHR; ausência de produção de superóxido e H_2O_2 pelos neutrófilos; *immunoblot* para os componentes da NADPH oxidase; detecção genética
Síndrome de Chédiak-Higashi (autossômica recessiva)		
Infecções piogênicas recorrentes, especialmente por *S. aureus;* muitos pacientes adquirem doença semelhante ao linfoma na adolescência; doença periodontal; albinismo oculocutâneo parcial, nistagmo, neuropatia periférica progressiva, retardo mental em alguns pacientes	Redução da quimiotaxia e fusão do fagolisossomo, aumento do extresse oxidativo, saída deficiente da medula, janela cutânea anormal; defeito em *CHS1*	Grânulos primários gigantes nos neutrófilos e outras células que possuem grânulos (coloração de Wright); detecção genética
Deficiência de grânulos específicos (autossômica recessiva e dominante)		
Infecções recorrentes da pele, orelhas e trato sinopulmonar; cicatrização tardia de feridas; redução da inflamação; diátese hemorrágica	Quimiotaxia anormal, comprometimento do extresse oxidativo e destruição bacteriana, incapacidade de suprarregulação dos receptores quimiotáticos e de adesão com estimulação; defeito na transcrição das proteínas dos grânulos; defeito em C/EBP-ε	Ausência de grânulos secundários (específicos) nos neutrófilos (coloração de Wright), nenhum conteúdo dos grânulos específicos dos neutrófilos (i.e., lactoferrina), ausência de defensinas, anormalidade dos grânulos α das plaquetas; detecção genética
Deficiência de mieloperoxidase (autossômica recessiva)		
Clinicamente normal, exceto em pacientes com doença subjacente, como diabetes melito; em seguida, candidíase ou outras infecções fúngicas	Ausência de mieloperoxidase devido a defeitos pré e pós-tradução na deficiência de	Ausência de peroxidase nos neutrófilos; detecção genética

	mieloperoxidase	
Deficiência de adesão dos leucócitos		
Tipo 1: separação tardia do cordão umbilical, neutrofilia duradoura, infecções recorrentes da pele e mucosa, gengivite, doença periodontal	Comprometimento da adesão dos fagócitos, agregação, disseminação, quimiotaxia, fagocitose das partículas revestidas por C3bi; produção defeituosa de subunidade CD18 comum às integrinas dos leucócitos	Expressão reduzida da superfície dos fagócitos das integrinas que contém CD18 com anticorpos monoclonais contra LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 ou CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); detecção genética
Tipo 2: retardo mental, baixa estatura, fenótipo sanguíneo de Bombay (hh), infecções recorrentes, neutrofilia	Comprometimento do rolamento dos fagócitos ao longo do endotélio	Expressão reduzida de sialil-Lewis^{x} na superfície dos fagócitos, com anticorpos monoclonais contra CD15s; detecção genética
Tipo 3: hemorragia petequial, infecções recorrentes	Redução da sinalização para ativação das integrinas, resultando em comprometimento da adesão devido a mutação em *FERMT3*	Redução da sinalização para adesão por meio das integrinas; detecção genética
Defeitos de ativação do fagócito (ligados ao X e autossômicos recessivos)		
Deficiência de NEMO: displasia ectodérmica hipo-hidrótica branda; amplo defeito de base imunológica: bactérias piogênicas e encapsuladas, vírus, *Pneumocystis,* micobactérias; ligada ao X	Comprometimento da ativação dos fagócitos por IL-1, IL-18, TLR, CD40L, TNF-α, resultando em problemas de inflamação e produção de anticorpos	Resposta *in vitro* precária à endotoxina; comprometimento da ativação de NF-κB; detecção genética
Deficiência de IRAK4 e MyD88: suscetibilidade a bactérias piogênicas, como estafilococos, estreptococos, clostrídeos; resistente à *Candida*; autossômica recessiva	Comprometimento da ativação dos fagócitos pela endotoxina através de TLR e outras vias; sinalização do TNF-α preservada	Resposta *in vitro* precária à endotoxina; ausência de ativação de NF-κB pela endotoxina; detecção genética
Síndrome da hiper-IgE-infecção recorrente (autossômica dominante) (síndrome de Job)		
Dermatite eczematoide ou pruriginosa, abscessos cutâneos "frios", pneumonias recorrentes por *S. aureus* com fístulas broncopleurais e formação de cistos, eosinofilia branda, candidíase mucocutânea, fácies típica, doença pulmonar restritiva, escoliose, queda tardia da dentição primária	Quimiotaxia reduzida em alguns pacientes, redução das células B e T de memória, mutação em *STAT3*	Manifestações somáticas e imunes envolvendo os pulmões, o esqueleto e o sistema imune; IgE sérica > 2.000 UI/mL; teste genético
Deficiência de DOCK8 (autossômica recessiva), eczema grave, dermatite atópica, abscessos cutâneos, HSV, HPV e infecções por molusco, alergias graves, câncer	Comprometimento da proliferação de células T a mitógenos; mutação em *DOCK8*	Alergias graves, infecções virais, IgE elevada, eosinofilia, IgM baixa, linfopenia progressiva, detecção genética
Suscetibilidade a micobactérias (formas autossômicas dominante e recessiva)		
Infecções extrapulmonares ou disseminadas graves pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG), micobactérias não tuberculosas, salmonela, histoplasmose, coccidioidomicose, formação	Incapacidade de destruir microrganismos intracelulares, devido à baixa produção ou resposta de	Níveis anormalmente baixos ou muito altos do receptor 1 da IFN-γ; ensaios funcionais de produção e resposta de

deficiente de granulomas	IFN-γ; mutações nos receptores de IFN-γ, receptor de IL-12, IL-12 p40, *STAT1*, *NEMO*, *ISG15*, *GATA2*	citocinas; detecção genética
Deficiência de GATA2 (autossômica dominante)		
Verrugas persistentes e disseminadas, doença micobacteriana disseminada, baixa contagem de monócitos, células NK, células B; mielodisplasia hipoplásica, leucemia, anormalidades citogenéticas, proteinose alveolar pulmonar	Comprometimento da atividade dos macrófagos, citopenias; mutações de *GATA2*	Monocitopenia circulante profunda, citopenias de células NK e B; detecção genética

Abreviações: C/EBP-ε, CCAAT/proteína de ligação intensificadora ε; DHR, di-hidrorrodamina (teste de oxidação); DOCK8, dedicador de citocinese 8; GI, gastrintestinal; GU, geniturinário; HPV, papilomavírus humano; HSV, herpes-vírus simples; IFN, interferon; IL, interleucina; IRAK-4, quinase 4 associada ao receptor de IL-1; LFA-1, antígeno 1 associado à função leucocitária; MyD88, gene 88 da resposta primária de diferenciação mieloide; NADPH, fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida; NBT, tetrazólio nitroazul (teste do corante); NEMO, modulador essencial de NF-κB; NF-κB, fator nuclear κB; NK, *natural killer*; STAT1-3, transdutor de sinal e ativador da transcrição 1-3; TLR, receptor semelhante ao *Toll*; TNF, fator de necrose tumoral.

DISTÚRBIOS DA ADESÃO Foram descritos três tipos principais de deficiência de adesão dos leucócitos (DAL). Todos são herdados de modo autossômico recessivo e resultam na incapacidade dos neutrófilos de abandonar a circulação e migrar para locais de infecção, resultando em leucocitose e aumento da suscetibilidade à infecção **(Fig. 80.8)**. Os pacientes com DAL 1 apresentam mutações no *CD18*, o componente comum das integrinas LFA-1, Mac-1 e p150,95, resultando em defeito na adesão firme entre os neutrófilos e o endotélio. O heterodímero formado por CD18/CD11b (Mac-1) também é o receptor da opsonina derivada do complemento, C3bi (CR3). O gene *CD18* localiza-se na parte distal do cromossomo 21q. A intensidade do defeito determina a gravidades da doença clínica. A ausência completa de expressão das integrinas leucocitárias resulta em um fenótipo grave, em que os estímulos inflamatórios não aumentam a expressão das integrinas leucocitárias nos neutrófilos ou nas células T e B ativadas. Os neutrófilos (e monócitos) dos pacientes com DAL 1 aderem precariamente às células endoteliais e superfícies recobertas por proteínas, exibindo deficiência em sua propagação, agregação e quimiotaxia. Os pacientes com DAL 1 apresentam infecções bacterianas recorrentes que acometem a pele, as mucosas oral e genital, assim como os tratos respiratório e intestinal; leucocitose persistente (contagens dos neutrófilos em condições basais de 15.000-20.000/μL), visto que as células não sofrem marginação; e, nos casos graves, história de queda tardia do coto umbilical. As infecções, particularmente da pele, podem tornar-se necróticas com o aumento progressivo das bordas, cicatrização lenta e formação de cicatrizes displásicas. As bactérias mais comuns incluem *Staphylococcus aureus* e bactérias Gram-negativas entéricas. A DAL 2 é causada por anormalidade da fucosilação de SLe^x (CD15s), o ligante dos neutrófilos que interage com as selectinas nas células endoteliais e é responsável pela rolamento dos neutrófilos ao longo do endotélio. A suscetibilidade à infecção na DAL 2 parece ser menos grave do que na DAL 1. A DAL 2 também é conhecida como *distúrbio congênito da glicosilação IIc* (CDGIIc), devido a uma mutação em um transportador de GDP-fucose (*SLC35C1*). A DAL 3 caracteriza-se por suscetibilidade à infecção, leucocitose e hemorragia petequial em consequência do comprometimento da ativação da integrina causado por mutações no gene *FERMT3*.

DISTÚRBIOS DOS GRÂNULOS DOS NEUTRÓFILOS O defeito mais comum dos neutrófilos é a deficiência de mieloperoxidase, um defeito dos grânulos primários herdado de modo autossômico recessivo, com incidência de cerca de 1 em 2.000 indivíduos. A deficiência isolada de mieloperoxidase não está associada a comprometimento clínico das defesas, presumivelmente devido à amplificação de outros sistemas de defesa do hospedeiro, como a geração de peróxido de hidrogênio. A atividade microbicida dos neutrófilos encontra-se retardada, mas não ausente. A deficiência de mieloperoxidase pode tornar outros defeitos adquiridos das defesas do hospedeiro mais graves, e pacientes com deficiência de mieloperoxidase e diabetes melito são mais suscetíveis a infecções por *Candida*. Ocorre uma forma adquirida de deficiência de mieloperoxidase na leucemia mielomonocítica e na leucemia mielocítica aguda.

A síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) é uma doença rara de herança autossômica recessiva, causada por defeitos na proteína de transporte lisossômica LYST, codificada pelo gene *CHS1* em 1q42. Essa proteína é necessária para o acondicionamento normal e liberação dos grânulos. Os neutrófilos (e todas as células que contêm lisossomos) de pacientes com SCH geralmente apresentam grânulos grandes **(Fig. 80.9)**, tornando-a uma doença sistêmica. Os pacientes com SCH são acometidos por nistagmo, albinismo oculocutâneo parcial e um número elevado de infecções causadas por numerosos agentes bacterianos. Alguns pacientes com SCH desenvolvem uma “fase acelerada” na infância com uma síndrome hemofagocítica e linfoma agressivo, exigindo transplante de medula óssea. Os neutrófilos e monócitos da SCH exibem quimiotaxia comprometida e taxas anormais de destruição microbiana devido à velocidade lenta de fusão dos grânulos lisossômicos com os fagossomos. A função das células NK também se torna comprometida. Os pacientes com SCH podem desenvolver neuropatia periférica incapacitante e grave na vida adulta que pode levar ao confinamento ao leito.

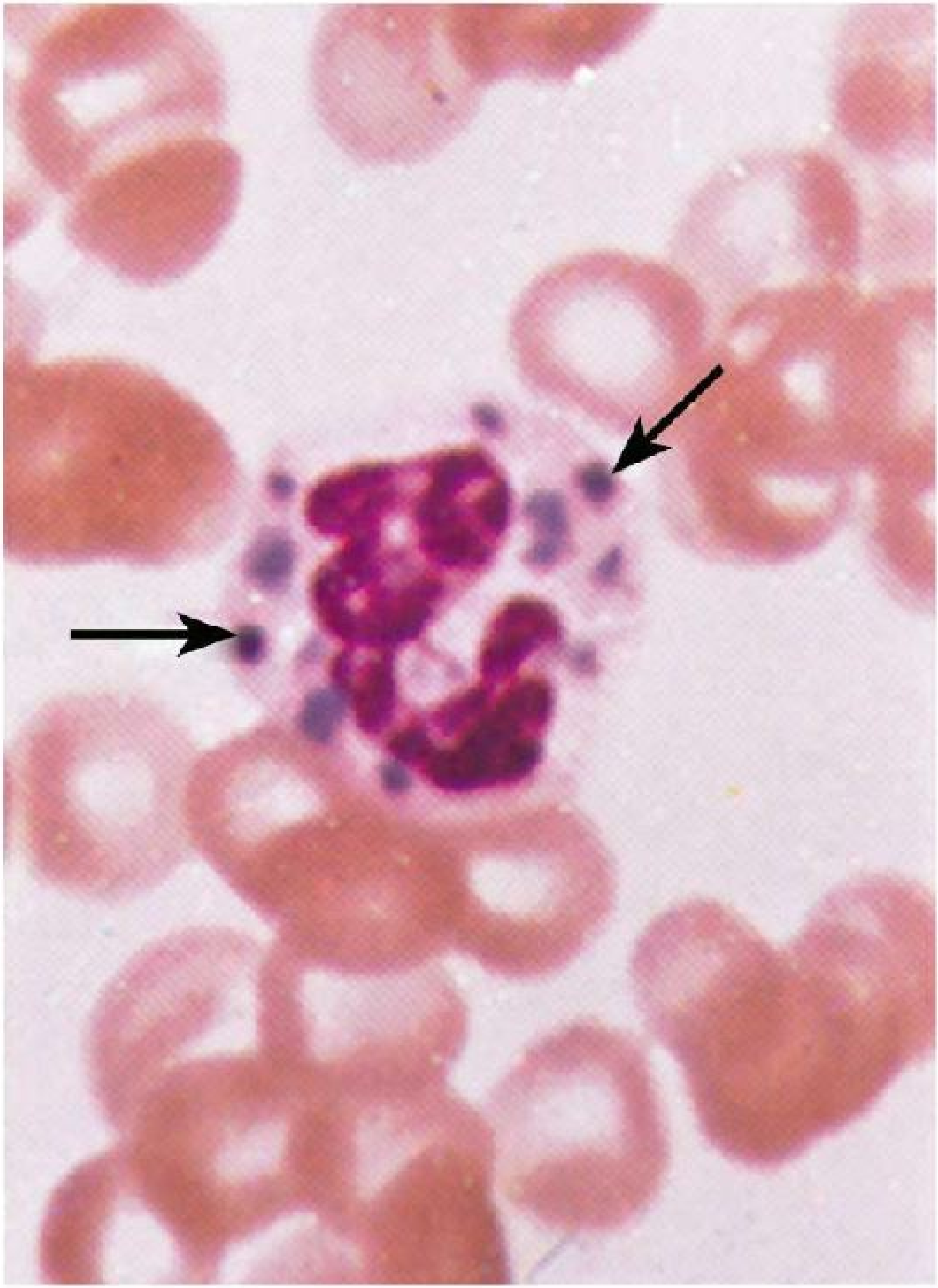

FIGURA 80.9 Síndrome de Chédiak-Higashi. Os granulócitos contêm grânulos citoplasmáticos enormes formados a partir da agregação e fusão de grânulos azurofílicos e grânulos específicos. Os grânulos grandes anormais são encontrados em outras células que contêm grânulos em todo o corpo.

A deficiência de grânulos específicos é uma doença autossômica recessiva rara, em que a produção de grânulos secundários e seu conteúdo, bem como a das defensinas dos grânulos primários, são deficientes. O defeito na destruição das bactérias resulta em infecções bacterianas graves. Um tipo de deficiência de grânulos específicos é causado por mutação da CCAAT/proteína de ligação intensificadora ε, um regulador da expressão dos componentes dos grânulos. Foi também descrita uma mutação dominante em *C/EBP*-ε.

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA A doença granulomatosa crônica (DGC) compreende um grupo de distúrbios do metabolismo oxidativo dos granulócitos e monócitos. Apesar de ser rara, com incidência de cerca de 1 em 200 mil indivíduos, a DGC fornece um importante modelo de deficiência do metabolismo oxidativo dos neutrófilos. Em cerca de dois terços dos pacientes, a DGC é herdada como caráter recessivo ligado ao X; 30% dos pacientes herdam a doença de acordo com um padrão autossômico recessivo. As mutações nos genes das cinco proteínas que se organizam na membrana plasmática são responsáveis por todos os casos de DGC. Duas proteínas (uma proteína de 91 kDa, anormal na DGC ligada ao X, e uma proteína de 22 kDa, ausente em uma forma de DGC autossômica recessiva) formam o citocromo heterodimérico b-558 na membrana plasmática. Três outras proteínas (40, 47 e 67 kDa, anormais nas outras formas autossômicas recessivas de DGC) são de origem citoplasmática e interagem com o citocromo após ativação celular, formando a NADPH oxidase, necessária à produção de peróxido de hidrogênio. Os leucócitos dos pacientes com DGC apresentam acentuada redução na produção de peróxido de hidrogênio. Os genes envolvidos em cada um dos defeitos foram clonados, e a sua sequência estabelecida, com identificação de sua localização cromossômica. Geralmente, os pacientes com DGC apresentam um número aumentado de infecções por microrganismos catalase positivos (microrganismos que destroem o seu próprio peróxido de hidrogênio) como *S. aureus, Burkholderia cepacia* e espécies de *Aspergillus*. Quando infectados, os pacientes com DGC frequentemente exibem reações inflamatórias extensas, e é comum haver supuração dos linfonodos, apesar da administração de antibióticos apropriados. Em muitos casos, observam-se úlceras aftosas e inflamação crônica das narinas. Os granulomas são frequentes, podendo causar obstrução do trato gastrintestinal ou do geniturinário. A inflamação excessiva resulta da incapacidade de infrarregular a inflamação, refletindo uma incapacidade de inibir a síntese e a degradação das quimiocinas ou antígenos residuais ou a resposta a eles, com consequente acúmulo persistente de neutrófilos. A destruição dos microrganismos intracelulares pelos macrófagos pode resultar em ativação imune celular persistente e formação de granulomas. Na DGC, há também um aumento de complicações autoimunes, como púrpura trombocitopênica imune e artrite reumatoide juvenil. Além disso, por razões inexplicadas, o lúpus discoide é mais comum nos portadores ligados ao X. As complicações tardias, incluindo hiperplasia regenerativa nodular e hipertensão portal, estão sendo cada vez mais reconhecidas em sobreviventes de longo prazo da DGC grave.

DISTÚRBIOS DA ATIVAÇÃO DOS FAGÓCITOS Os fagócitos dependem da estimulação de sua superfície celular para induzir sinais capazes de desencadear múltiplos níveis da resposta inflamatória, como a síntese das citocinas, quimiotaxia e apresentação de antígenos. Detectaram-se mutações que afetam a principal via de sinalização por meio do NF-κB em pacientes com uma variedade de síndromes de suscetibilidade a infecções. Se os defeitos estiverem localizados em um estágio muito avançado da transdução de sinais, na proteína fundamental à ativação de NF-κB, conhecida como modulador essencial de NF-κB (NEMO), os indivíduos do sexo masculino acometidos apresentarão displasia ectodérmica e imunodeficiência grave, com suscetibilidade a bactérias, fungos, micobactérias e vírus. Se os defeitos na ativação de NF-κB estiverem mais próximos dos receptores de superfície celular, nas proteínas que traduzem os sinais dos receptores semelhantes ao *Toll*, na quinase 4 associada ao receptor de IL-1 (IRAK4) e no gene 88 de resposta primária da diferenciação mieloide (MyD88), as crianças exibirão então uma acentuada suscetibilidade às infecções piogênicas no início da vida; no entanto, posteriormente, irão desenvolver resistência à infecção.

FAGÓCITOS MONONUCLEARES

O sistema mononuclear fagocitário é composto de monoblastos, pró-monócitos e monócitos, além dos macrófagos teciduais de estrutura diversa que compõem o antigamente denominado sistema reticuloendotelial. Os macrófagos são células fagocíticas de vida longa, capazes de desempenhar muitas das funções dos neutrófilos. Além disso, são células secretoras que participam em muitos processos imunológicos e inflamatórios distintos daqueles dos neutrófilos. Os monócitos abandonam a circulação por diapedese mais lentamente que os neutrófilos e apresentam meia-vida no sangue de 12-24 horas.

Uma vez nos tecidos, os monócitos do sangue diferenciam-se em macrófagos (“grandes comedores”) com funções especializadas apropriadas para localizações anatômicas específicas. Os macrófagos são particularmente abundantes nas paredes capilares dos pulmões, baço, fígado e medula óssea, em que sua função é remover microrganismos e outros elementos nocivos do sangue. Os macrófagos alveolares, células de Kupffer do fígado, macrófagos esplênicos, macrófagos peritoneais, macrófagos da medula óssea, macrófagos linfáticos, células microgliais do cérebro e macrófagos dendríticos possuem funções especializadas. Os produtos secretados pelos macrófagos incluem lisozima, proteases neutras, hidrolases ácidas, arginase, componentes do complemento, inibidores enzimáticos (plasmina, α_2-macroglobulina), proteínas de ligação (transferrina, fibronectina e transcobalamina II), nucleosídeos e citocinas (TNF-α; IL-1, 8, 12 e 18). A IL-1 **(Caps. 23 e 372e)** exerce muitas funções, como o desencadeamento da febre no hipotálamo, a mobilização dos leucócitos da medula óssea e a ativação dos linfócitos e neutrófilos. O TNF-α é um pirógeno, que duplica muitas das ações da IL-1 e desempenha importante papel na patogênese do choque por microrganismos Gram-negativos **(Cap. 325)**. O TNF-α estimula a produção de peróxido de hidrogênio e espécies de oxigênio tóxicas relacionadas pelos macrófagos e neutrófilos. Além disso, o TNF-α produz alterações catabólicas que contribuem para a profunda debilidade (caquexia) associada a muitas doenças crônicas.

Outros produtos secretados pelos macrófagos incluem oxigênio reativo e metabólitos do nitrogênio, lipídeos bioativos (metabólitos do ácido araquidônico e fatores ativadores das plaquetas), quimiocinas, CSF e fatores estimuladores da proliferação dos fibroblastos e vasos sanguíneos. Os macrófagos ajudam a regular a replicação dos linfócitos e participam da destruição de tumores, vírus e certas bactérias (*Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*). Os macrófagos são células efetoras essenciais na eliminação dos microrganismos intracelulares. Sua capacidade de fusão para formar células gigantes que coalescem em granulomas em resposta a alguns estímulos inflamatórios é importante na eliminação de micróbios intracelulares e está sob o controle da IFN-γ. O óxido nítrico induzido pela IFN-γ é um importante efetor contra parasitas intracelulares, como a tuberculose e *Leishmania.*

Os macrófagos desempenham um importante papel na resposta imune **(Cap. 372e)**. Processam e apresentam antígenos aos linfócitos e secretam citocinas que modulam e dirigem o desenvolvimento e a função dos linfócitos. Os macrófagos participam dos fenômenos autoimunes ao remover imunocomplexos e outras substâncias da circulação. Os polimorfismos nos receptores dos macrófagos para imunoglobulina (FcγRII) determinam a suscetibilidade a algumas infecções e doenças autoimunes. No processo de cicatrização de feridas, os macrófagos eliminam células senescentes e contribuem para o desenvolvimento de ateromas. A elastase dos macrófagos medeia o desenvolvimento do enfisema causado pelo tabagismo.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA DOS FAGÓCITOS MONONUCLEARES

Muitos distúrbios dos neutrófilos estendem-se aos fagócitos mononucleares. A monocitose está associada a tuberculose, brucelose, endocardite bacteriana subaguda, febre maculosa das Montanhas Rochosas, malária e leishmaniose visceral (calazar). A monocitose também ocorre em neoplasias malignas, leucemias, síndromes mieloproliferativas, anemias hemolíticas, neutropenias idiopáticas crônicas e doenças granulomatosas, como a sarcoidose, enterite regional e algumas doenças vasculares do colágeno. Os pacientes com DAL, síndrome da hiperimunoglobulina E-infecção recorrente (síndrome de Job), SCH e DGC apresentam defeitos no sistema de fagócitos mononucleares.

A produção de citocinas pelos monócitos ou a sua resposta mostram-se afetadas em alguns pacientes com infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada que não estão infectados pelo HIV. Os defeitos genéticos nas vias reguladas por IFN-γ e IL-12 levam a um comprometimento na destruição das bactérias intracelulares, micobactérias, salmonelas e certos vírus **(Fig. 80.10)**.

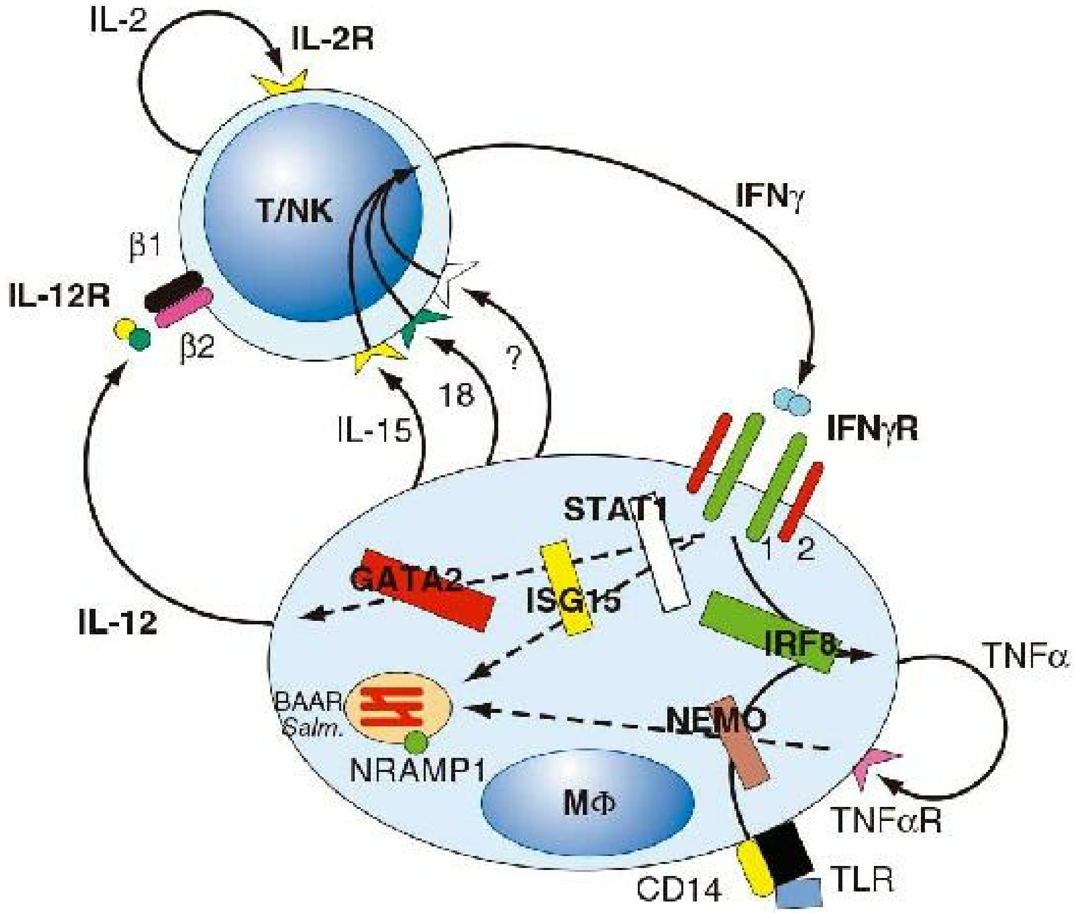

FIGURA 80.10 **Interações linfócito-macrófago subjacentes à resistência a micobactérias** e outros patógenos intracelulares, como *Salmonella, Histoplasma* e *Coccidioides*. As micobactérias (e outros microrganismos) infectam os macrófagos, levando à produção de IL-12, que ativa as células T ou NK por meio de seu receptor, levando à produção de IL-2 e IFN-γ. O IFN-γ age por meio de seu receptor nos macrófagos para suprarregular o TNF-α e a IL-12, bem como para destruir os parasitas intracelulares. Outras moléculas de interação de importância clínica incluem transdutor de sinais e ativador da transcrição 1 (STAT1), fator regulador do interferon 8 (IFR8), GATA2 e ISG15. As formas mutantes das citocinas e receptores mostrados em *negrito* foram encontradas em casos graves de infecção micobacteriana não tuberculosa,

salmonelose e outros patógenos intracelulares. BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente; IFN, interferon; IL, interleucina; NEMO, modulador essencial do fator nuclear-κB; NK, *natural killer*; TLR, receptor semelhante ao *Toll*; TNF, fator de necrose tumoral.

Algumas infecções virais comprometem a função dos fagócitos mononucleares. Por exemplo, a infecção pelo vírus *influenza* provoca quimiotaxia anormal dos monócitos. Os fagócitos mononucleares podem ser infectados pelo HIV ao utilizar o CCR5, o receptor das quimiocinas que atua como correceptor com CD4 para o HIV. Os linfócitos T produzem IFN-γ, que induz a expressão do FcR e a fagocitose, assim como estimula a produção de peróxido de hidrogênio por fagócitos mononucleares e neutrófilos. Em certas doenças, como a Aids, a produção de IFN-γ pode estar deficiente, enquanto em outras doenças, como os linfomas de células T, a liberação excessiva de IFN-γ pode estar associada a eritrofagocitose por macrófagos esplênicos.

As doenças autoinflamatórias são caracterizadas por regulação anormal das citocinas, levando à inflamação excessiva na ausência de infecção. Essas doenças podem mimetizar as síndromes infecciosas ou de imunodeficiência. As mutações com ganho de função no receptor do TNF-α causam síndrome periódica associada ao receptor TNF-α (TRAPS), caracterizada por febre recorrente na ausência de infecção, devido à estimulação persistente do receptor do TNF-α **(Cap. 392)**. As doenças com regulação anormal de IL-1 que provocam febre incluem a febre familiar do Mediterrâneo causada por mutações na *PYRIN*. As mutações na *síndrome autoinflamatória induzida por frio 1* (CIAS1) causam doença autoinflamatória multissistêmica de início neonatal, urticária familiar provocada pelo frio e síndrome de Muckle-Wells. A síndrome de *p*ioderma gangrenoso, *a*cne e *a*rtrite *p*iogênica estéril (síndrome PAPA) é causada por mutações em *PSTPIP1*. Diferentemente dessas síndromes de hiperexpressão de citocinas pró-inflamatórias, o bloqueio do TNF-α pelos antagonistas infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe ou etanercepte tem sido associado a infecções graves, devido a tuberculose, micobactérias não tuberculosas e fungos **(Cap. 392)**.

Ocorre monocitopenia na presença de infecções agudas, estresse e após tratamento com glicocorticoides. Os fármacos que suprimem a produção de neutrófilos na medula óssea podem causar monocitopenia. A monocitopenia circulante grave persistente é observada na deficiência de GATA2, embora macrófagos sejam encontrados nos locais de inflamação. A monocitopenia também ocorre na anemia aplásica, na leucemia das células pilosas, na leucemia mielocítica aguda e como resultado direto de agentes mielotóxicos.

EOSINÓFILOS

Os eosinófilos e neutrófilos compartilham morfologia semelhante, numerosos constituintes lisossômicos, capacidade de fagocitose e metabolismo oxidativo. Os eosinófilos expressam um receptor específico de quimiotáticos e respondem a uma quimiocina específica, a eotaxina, porém sabe-se pouco a respeito do papel que precisam desempenhar. Essas células apresentam uma sobrevida muito mais longa que a dos neutrófilos, e, ao contrário destes, os eosinófilos teciduais podem recircular. Os eosinófilos não parecem ser importantes na maioria das infecções. Todavia, nas helmintíases invasivas, como a ancilostomíase, esquistossomose, estrongiloidíase, toxocaríase, triquinelose, filariose, equinococose e cisticercose, essas células desempenham um papel fundamental na defesa do hospedeiro. Os eosinófilos estão associados à asma brônquica, reações alérgicas cutâneas e a outros estados de hipersensibilidade.

A característica diferencial do grânulo eosinofílico de coloração vermelha (coloração de Wright) é seu cerne cristalino, que consiste em uma proteína rica em arginina (proteína básica principal) com atividade de histaminase, importante na defesa do hospedeiro contra parasitas. Os grânulos eosinofílicos também contêm uma peroxidase eosinofílica peculiar que catalisa a oxidação de muitas substâncias pelo peróxido de hidrogênio, podendo facilitar a destruição dos microrganismos.

A peroxidase eosinofílica, na presença de peróxido de hidrogênio e haloide, desencadeia a secreção *in vitro* dos mastócitos e, dessa maneira, promove a inflamação. Os eosinófilos contêm proteínas catiônicas, algumas das quais se ligam à heparina e reduzem sua atividade anticoagulante. A neurotoxina derivada dos eosinófilos e a proteína catiônica eosinofílica são ribonucleases que têm a capacidade de destruir o vírus sincicial respiratório. O citoplasma dos eosinófilos contém a proteína do cristal de Charcot-Leyden, um cristal bipiramidal hexagonal observado pela primeira vez em um paciente com leucemia e, a seguir, no escarro de pacientes com asma; essa proteína é a lisofosfolipase e pode atuar na desintoxicação de determinados lisofosfolipídeos.

Diversos fatores potencializam a função dos eosinófilos na defesa do hospedeiro. Os fatores derivados das células T aumentam a capacidade dos eosinófilos de destruir parasitas. O fator quimiotático eosinofílico da anafilaxia (ECFa), oriundo dos mastócitos, aumenta o número de receptores de complemento dos eosinófilos e potencializa a destruição dos parasitas pelos eosinófilos. Os CSF dos eosinófilos (p. ex., IL-5) produzidos por macrófagos aumentam a produção de eosinófilos na medula óssea e ativam essas células para que destruam os parasitas.

EOSINOFILIA

Refere-se à presença de > 500 eosinófilos/μL de sangue. É comum em muitos contextos, além das parasitoses. Pode ocorrer eosinofilia tecidual significativa sem elevação da contagem das células sanguíneas. A causa mais comum da eosinofilia consiste nas reações alérgicas a fármacos (iodetos, ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, nitrofurantoína, penicilinas e cefalosporinas). As alergias, como a febre do feno, asma, eczema, doença do soro, vasculite alérgica e pênfigo, estão associadas à eosinofilia. Ocorre também eosinofilia em doenças vasculares do colágeno (p. ex., artrite reumatoide, fascite eosinofílica, angeíte alérgica e periarterite nodosa) e em neoplasias malignas (p. ex., doença de Hodgkin, micose fungoide, leucemia mieloide crônica e cânceres de pulmão, estômago, pâncreas, ovário ou útero), bem como na síndrome de Job, na deficiência de DOCK8 (ver adiante) e na DGC. É comum observar a ocorrência de eosinofilia nas helmintíases. A IL-5 é o fator de crescimento dominante dos eosinófilos. A administração terapêutica das citocinas IL-2 e GM-CSF resulta frequentemente em eosinofilia transitória. As síndromes hipereosinofílicas mais graves são a de Loeffler, a eosinofilia pulmonar tropical, a endocardite de Loeffler, a leucemia eosinofílica e a síndrome de hipereosinofilia idiopática (50.000-100.000/μL). A IL-5 constitui o fator de crescimento dos eosinófilos dominante e pode ser especificamente inibida com o anticorpo monoclonal, o mepolizumabe.

A síndrome de hipereosinofilia idiopática representa um grupo heterogêneo de distúrbios com a característica comum de eosinofilia prolongada de causa desconhecida e disfunção de sistemas orgânicos, como coração, sistema nervoso central, rins, pulmões, trato gastrintestinal e pele. A medula óssea é afetada em todos os indivíduos acometidos, porém as complicações mais graves são observadas no coração e no sistema nervoso central. As manifestações clínicas e a disfunção orgânica são altamente variáveis. Os eosinófilos são encontrados nos tecidos acometidos e tendem a causar lesão tecidual em virtude do depósito local de proteínas eosinofílicas tóxicas, como a proteína catiônica eosinofílica e a proteína básica principal. No coração, as alterações patológicas acarretam trombose, fibrose endocárdica e endomiocardiopatia restritiva. A lesão dos tecidos em outros sistemas orgânicos é semelhante. Alguns casos resultam de mutações envolvendo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, e esses pacientes são extremamente sensíveis ao inibidor da tirosina-quinase, o imatinibe. Os glicocorticoides, a hidroxiureia e o IFN-α têm sido usados com sucesso, assim como os anticorpos terapêuticos contra a IL-5. As complicações cardiovasculares devem ser tratadas de maneira agressiva.

A *síndrome de eosinofilia-mialgia* é uma doença multissistêmica, com manifestações cutâneas, hematológicas e viscerais proeminentes, que muitas vezes evolui de forma crônica e, às vezes, é fatal. Caracteriza-se por eosinofilia (contagem dos eosinófilos > 1.000/μL) e mialgias incapacitantes generalizadas sem outras causas reconhecidas. Podem ocorrer fascite, pneumonite e miocardite eosinofílicas;

neuropatia, que culmina em insuficiência respiratória; e encefalopatia. A doença é causada pela ingestão de contaminantes contidos em produtos que contêm L-triptofano. Verifica-se o acúmulo de eosinófilos, linfócitos, macrófagos e fibroblastos nos tecidos acometidos; todavia seu papel na patogênese ainda não foi bem elucidado. A ativação dos eosinófilos e dos fibroblastos, bem como o depósito de proteínas tóxicas derivadas dos eosinófilos nos tecidos acometidos, podem contribuir para o processo. A IL-5 e o fator de crescimento transformador β foram implicados como mediadores potenciais. O tratamento consiste em suspender os produtos que contêm L-triptofano e administrar glicocorticoides. A maioria dos pacientes recupera-se por completo, permanece estável ou apresenta recuperação lenta; todavia a doença pode ser fatal em até 5% dos pacientes.

As neoplasias eosinofílicas são discutidas no Capítulo 135e.

EOSINOPENIA

Ocorre em situações de estresse, como infecção bacteriana aguda e após tratamento com glicocorticoides. O mecanismo da eosinopenia na infecção bacteriana aguda é desconhecido, porém não depende dos glicocorticoides endógenos, visto que ocorre em animais após adrenalectomia total. A eosinopenia não exerce qualquer efeito adverso conhecido.

SÍNDROME DA HIPERIMUNOGLOBULINA E-INFECÇÃO RECORRENTE

A síndrome da hiperimunoglobulina E-infecção recorrente ou síndrome de Job é uma doença multissistêmica rara na qual os sistemas imune e somático estão acometidos, incluindo neutrófilos, monócitos, células T, células B e osteoclastos. A ocorrência de mutações autossômicas *dominantes* no transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) leva à inibição da sinalização normal do STAT, com efeitos abrangentes e profundos. Os pacientes apresentam uma fácie típica com o nariz largo, cifoescoliose e eczema. Os dentes decíduos nascem normalmente, mas não caem, o que exige frequentemente a sua extração. Os pacientes contraem infecções sinopulmonares e cutâneas recorrentes, as quais tendem a apresentar muito menos inflamação do que o esperado para o grau de infecção, sendo designadas como “abscessos frios”. Normalmente, há cavitação da pneumonia, resultando em pneumatocele. Os aneurismas das artérias coronárias são comuns, assim como o aparecimento de placas desmielinizadas cerebrais, que se acumulam com a idade. Um aspecto importante é o fato de que as células produtoras de IL-17, que se acredita serem responsáveis pela proteção contra infecções extracelulares e das mucosas, estão profundamente reduzidas na síndrome de Job. A despeito dos níveis muito elevados de IgE, esses pacientes não apresentam graus elevados de alergia. Uma síndrome importante exibindo superposição clínica com a deficiência de STAT3 é devida a defeitos autossômicos recessivos no dedicador de citocinese 8 (DOCK8). Na deficiência de DOCK8, a elevação da IgE está associada a alergia grave, suscetibilidade viral e aumento da taxa de câncer.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO

Os exames iniciais dos leucócitos, a contagem diferencial e, com frequência, o exame da medula óssea são seguidos de avaliação das reservas medulares (teste de estimulação com esteroides), do reservatório circulante marginado de células (teste provocativo com epinefrina) e da capacidade de marginação (teste provocativo com endotoxina) **(Fig. 80.7)**. É possível efetuar uma avaliação *in vivo* da inflamação com o teste da janela cutânea de Rebuck ou um ensaio de formação de vesículas *in vivo* na pele, que mede a capacidade de acúmulo dos leucócitos e mediadores inflamatórios na pele. Os testes *in vitro* de agregação, adesão, quimiotaxia, fagocitose, desgranulação e atividade microbicida (contra o *S. aureus*) dos fagócitos podem ajudar a estabelecer as lesões celulares ou humorais. As deficiências do metabolismo oxidativo são detectadas pelo teste do corante tetrazólio nitroazul (NBT) ou pelo de oxidação da di-hidrorrodamina (DHR). Esses testes baseiam-se na capacidade dos produtos do metabolismo oxidativo de alterar os estados de oxidação das moléculas propagadoras, de modo que possam ser detectadas ao microscópio (NBT) ou por citometria de fluxo (DHR). Os estudos qualitativos da produção de superóxido e peróxido de hidrogênio podem definir ainda melhor a função oxidativa dos neutrófilos.

Os pacientes com leucopenias ou disfunção leucocitária frequentemente apresentam respostas inflamatórias tardias. Por conseguinte, as manifestações clínicas podem ser mínimas apesar de infecção maciça, devendo-se sempre suspeitar da possibilidade de infecções incomuns. Os primeiros sinais de infecção exigem cultura imediata e agressiva dos microrganismos, uso de antibióticos e drenagem cirúrgica dos abscessos. Com frequência, é necessário um ciclo prolongado de antibióticos. Nos pacientes com DGC, os antibióticos profiláticos (sulfametoxazol-trimetoprima) e agentes antifúngicos (itraconazol) diminuem acentuadamente a frequência de infecções potencialmente fatais. Os glicocorticoides podem aliviar a obstrução do trato gastrintestinal ou do geniturinário por granulomas em pacientes com DGC. Embora os agentes bloqueadores do TNF-α possam aliviar acentuadamente os sintomas intestinais inflamatórios, é preciso ter extrema cautela no seu uso em pacientes portadores de DGC com doença inflamatória intestinal, visto que esses fármacos aumentam profundamente a suscetibilidade já elevada desses pacientes à infecção. O IFN-γ recombinante humano, que estimula de modo inespecífico a função das células fagocíticas, reduz em 70% a frequência de infecções em pacientes com DGC e diminui a gravidade das infecções.

Esse efeito do IFN-γ na DGC é aditivo ao dos antibióticos profiláticos. A dose recomendada é de 50 μg/m^2 por via subcutânea, três vezes por semana. O IFN-γ também foi utilizado com sucesso no tratamento da hanseníase, infecções micobacterianas não tuberculosas e leishmaniose visceral.

A higiene oral rigorosa diminui o desconforto ocasionado pela gengivite, doença periodontal e úlceras aftosas, porém não o elimina; o colutório de clorexidina e a escovação dos dentes com pasta que contenha peróxido de hidrogênio-bicarbonato de sódio ajudam muitos pacientes. Os antifúngicos orais (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) reduziram a candidíase cutaneomucosa em pacientes com síndrome de Job. Os androgênios, glicocorticoides, lítio e terapia imunossupressora têm sido utilizados para restaurar a mielopoiese em pacientes com neutropenia causada por redução da produção. O G-CSF recombinante mostra-se útil no tratamento de certas formas de neutropenia secundária à produção diminuída de neutrófilos, em particular as relacionadas com a quimioterapia do câncer. Os pacientes com neutropenia crônica e evidências de boa reserva medular não precisam receber antibióticos profiláticos. Os pacientes com contagens de neutrófilos crônicas ou cíclicas < 500/μL podem beneficiar-se dos antibióticos profiláticos e G-CSF durante os períodos de neutropenia. A administração oral de sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg) 2 vezes ao dia pode evitar infecção. Não são observados números aumentados de infecções fúngicas em pacientes com DGC aos quais se administra esse esquema. As quinolonas orais, como levofloxacino e ciprofloxacino, são alternativas.

Dentro do contexto da quimioterapia citotóxica com disfunção grave e persistente dos linfócitos, o sulfametoxazol-trimetoprima evita a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Esses pacientes, bem como os com disfunção das células fagocíticas, devem evitar a exposição maciça a solo, poeira ou material em decomposição transportados pelo ar (estrume, adubo), frequentemente ricos em *Nocardia*, bem como esporos de *Aspergillus* e outros fungos. A restrição das atividades ou do contato social não tem papel comprovado na redução do risco de infecção para os defeitos dos fagócitos.

Embora o tratamento clínico agressivo para muitos pacientes com distúrbios dos fagócitos possa lhes permitir uma sobrevida durante anos sem qualquer infecção potencialmente fatal, eles ainda podem apresentar efeitos tardios do uso prolongado de antimicrobianos e outras complicações inflamatórias. A cura da maioria dos defeitos congênitos dos fagócitos é possível com transplante de medula óssea, e as taxas de sucesso estão melhorando **(Cap. 139e)**. A identificação de defeitos gênicos específicos em pacientes com DAL 1, DGC e outras imunodeficiências levou a provas de terapia gênica em alguns dos distúrbios genéticos dos leucócitos.

81e

Atlas de hematologia e análise de esfregaços do sangue periférico

Dan L. Longo

Alguns dos achados mais relevantes no sangue periférico, em linfonodos aumentados e na medula óssea estão ilustrados neste capítulo. Um exame histológico sistemático da medula óssea e dos linfonodos está além do escopo de um livro-texto de medicina geral. Entretanto, todo internista deve saber como examinar um esfregaço de sangue periférico.

O exame de um esfregaço de sangue periférico é um dos exercícios mais informativos que um médico pode realizar. Embora os avanços na tecnologia automatizada tenham feito o exame de um esfregaço de sangue periférico por um médico parecer menos importante, a tecnologia não é um substituto totalmente satisfatório da interpretação de um esfregaço sanguíneo feita por um profissional médico treinado que também conhece a história clínica, a história familiar, a história social e os achados do exame físico do paciente. É útil solicitar ao laboratório que faça um esfregaço de sangue periférico corado pelo método de Wright para examiná-lo.

O melhor local para examinar a morfologia das células sanguíneas é a borda fina do esfregaço, onde os eritrócitos encontram-se em uma única camada, lado a lado, apenas ligeiramente em contato uns com os outros, porém sem superposição. A abordagem do autor é procurar, em primeiro lugar, os menores elementos, as plaquetas, e seguir por ordem crescente de tamanho para os eritrócitos e, em seguida, para os leucócitos.

Usando uma lente de imersão em óleo com capacidade de aumento de 100 vezes, contamos as plaquetas em 5-6 campos, calculamos a média por campo e multiplicamos esse número por 20 mil para obter uma estimativa, *grosso modo*, da contagem de plaquetas. As plaquetas geralmente têm diâmetro de 1-2 µm com uma aparência granulada e azulada. Em geral, há 1 plaqueta para cerca de 20 eritrócitos. É claro que a contagem automatizada é muito mais acurada, mas grandes disparidades encontradas entre as contagens manual e automatizada devem ser avaliadas. A presença de grandes plaquetas pode constituir um sinal de renovação rápido, visto que as plaquetas jovens são, com frequência, maiores do que as plaquetas mais velhas; por outro lado, algumas síndromes herdadas raras podem produzir plaquetas grandes. A presença de aglomerados plaquetários visíveis no esfregaço pode estar associada a contagens automatizadas falsamente baixas. De forma semelhante, a fragmentação de neutrófilos pode ser uma fonte de contagens automatizadas falsamente elevadas do número de plaquetas.

A seguir, são examinados os eritrócitos. Pode-se medir o seu tamanho comparando-os com o núcleo de um pequeno linfócito. Ambos medem normalmente cerca de 8 μm de largura. Os eritrócitos que são menores do que o núcleo de um pequeno linfócito podem ser microcíticos, enquanto os maiores do que o núcleo de um pequeno linfócito podem ser macrocíticos. As células macrocíticas também tendem a ser mais ovais do que esféricas e, algumas vezes, são denominadas macro-ovalócitos. O volume corpuscular médio (VCM) automatizado pode ajudar a efetuar uma classificação. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar deficiências tanto de ferro quanto de vitamina B_{12}, produzindo um VCM com valores normais, mas com grande variação no tamanho das hemácias. Quando há uma grande variação no tamanho, diz-se que se está diante de uma *anisocitose*. Já quando encontramos uma grande variação na forma, diz-se que se está diante de uma *poiquilocitose*. O contador de células eletrônico fornece uma avaliação independente da variabilidade no tamanho dos eritrócitos. Esse aparelho mede a amplitude do volume dos eritrócitos e fornece os resultados como "índice de anisocitose" (RDW, *red cell distribution width*). Esse valor é calculado a partir do VCM; por conseguinte, o que está sendo medido não é a largura, porém o volume da célula. O termo deriva da curva que representa a frequência de células em cada volume, também denominada distribuição. A amplitude da curva de distribuição do volume dos eritrócitos é que determina o RDW. O RDW é calculado da seguinte maneira: RDW = (desvio-padrão do VCM ÷ VCM médio) × 100. Na presença de anisocitose morfológica, o RDW (cujo valor normal é de 11-14%) aumenta para 15-18%. O RDW mostra-se útil em pelo menos dois contextos clínicos. Em pacientes com anemia microcítica, o diagnóstico diferencial é geralmente efetuado entre deficiência de ferro e talassemia. Na talassemia, os eritrócitos pequenos apresentam, em geral, um tamanho uniforme, com valor normal baixo do RDW. Na deficiência de ferro, a variabilidade do tamanho e o RDW são grandes. Além disso, a obtenção de um RDW alto pode sugerir anemia dimórfica, quando a presença de gastrite atrófica crônica pode produzir tanto má absorção de vitamina B_{12}, causando anemia macrocítica, quanto perda de sangue, causando deficiência de ferro. Nessas situações, o RDW também está alto. Foi também relatado um RDW elevado como fator de risco de mortalidade de todas as causas em estudos populacionais (Patel KV et al: Arch Intern Med 169:515, 209), um achado que, no momento atual, permanece inexplicado.

Após a avaliação do tamanho dos eritrócitos, deve-se examinar o conteúdo de hemoglobina das células. Os eritrócitos podem ter coloração normal (*normocrômicos*) ou pálida (*hipocrômicos*). Nunca são "hipercrômicos." Se houver uma quantidade de hemoglobina maior do que o normal, as células ficam mais volumosas – mas não se tornam mais escuras. Além do conteúdo de hemoglobina, os eritrócitos são examinados quanto à presença de inclusões. As inclusões encontradas nos eritrócitos são as seguintes:

1. *Pontilhado basofílico* – pontos azuis finos ou grosseiros distribuídos difusamente no eritrócitos, representando habitualmente resíduos de RNA – particularmente comuns no envenenamento por chumbo.
2. *Corpúsculos de Howell-Jolly* – inclusões circulares azuis e densas, que representam remanescentes nucleares – a sua presença implica uma função deficiente do baço.
3. *Núcleos* – os eritrócitos podem ser liberados ou expulsos prematuramente da medula óssea, antes da extrusão do núcleo – a sua presença frequentemente implica um processo mielotísico ou uma resposta intensa da medula à anemia, habitualmente anemia hemolítica.
4. *Parasitas* – os parasitas dos eritrócitos incluem a malária e babésia **(Cap. 250e)**.
5. *Policromatofilia* – o citoplasma dos eritrócitos possui uma tonalidade azulada, que reflete a persistência de ribossomos que ainda sintetizam ativamente a hemoglobina em um eritrócito jovem.

São necessários corantes vitais para visualizar a hemoglobina precipitada, denominada *corpúsculos de Heinz*.

Os eritrócitos podem assumir uma variedade de formas diferentes. Todos os eritrócitos com formato anormal são denominados *poiquilócitos.* Os eritrócitos pequenos que carecem da palidez central são denominados *esferócitos*; podem ser encontrados na esferocitose hereditária, em anemias hemolíticas de outras etiologias e na sepse por clostrídeos. Os *dacriócitos* são células em forma de lágrima, que podem ser encontrados nas anemias hemolíticas, na deficiência grave de ferro, nas talassemias, na mielofibrose e nas síndromes mielodisplásicas. Os *esquizócitos* são células em forma de capacete, que refletem a presença de anemia hemolítica microangiopática ou fragmentação de uma valva cardíaca artificial. Os *equinócitos* são eritrócitos espiculados, com espículas regularmente espaçadas; podem representar um artefato causado pelo ressecamento anormal do esfregaço sanguíneo ou podem refletir alterações no sangue conservado. Além disso, podem ser observados na presença de insuficiência renal e desnutrição e, com frequência, são reversíveis. Os *acantócitos* são eritrócitos espiculados, em que as espículas estão distribuídas de modo irregular. Esse processo tende a ser irreversível e reflete a presença de doença renal subjacente e abetalipoproteinemia ou esplenectomia. Os *eliptócitos* são eritrócitos em forma de elipse, cuja presença pode refletir um defeito herdado da membrana celular; entretanto, são também observados na deficiência de ferro, nas síndromes mielodisplásicas, na anemia megaloblástica e nas talassemias. Os *estomatócitos* são eritrócitos cuja área de palidez central assume a morfologia de uma fenda, em lugar do formato redondo habitual. Os estomatócitos podem indicar um defeito herdado da membrana celular do eritrócito e também podem ser observados no alcoolismo. As *células-alvo* possuem uma área de palidez central, que contém um centro denso ou "olho de boi". Essas células são observadas classicamente na talassemia, mas também podem estar presentes na deficiência de ferro, na doença hepática colestática e em algumas hemoglobinopatias. Além disso, podem ser produzidas como artefato quando a lâmina é preparada de modo inadequado.

O último aspecto dos eritrócitos a ser examinado antes de passar para os leucócitos é a sua distribuição no esfregaço. Na maioria dos indivíduos, as células distribuem-se em uma única camada, lado a lado. Alguns pacientes apresentam aglomerados (denominados *aglutinação*), em que os eritrócitos ficam empilhados uns sobre os outros; esse processo é observado em algumas paraproteinemias e em anemias hemolíticas autoimunes. Outra distribuição anormal envolve a formação de fileiras, com um eritrócito sobre o outro, à semelhança de moedas empilhadas. Esse processo é denominado *formação de rouleaux* e reflete a presença de níveis séricos anormais de proteína.

Por fim, são examinados os leucócitos. Em geral, verifica-se a presença de 3 tipos de granulócitos: os neutrófilos, os eosinófilos e os basófilos por frequência decrescente. Em geral, os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes. São redondos, têm 10-14 μm de largura e contêm um núcleo lobulado, com 2 a 5 lobos conectados por um filamento de cromatina fina. Os bastões são neutrófilos imaturos, que não completaram a condensação nuclear e que possuem um núcleo em forma de U. A presença de bastões reflete um desvio da maturação dos neutrófilos para esquerda, em uma tentativa de produzir células mais rapidamente. Os neutrófilos podem fornecer indícios para uma variedade de condições. Os neutrófilos vacuolados podem constituir um sinal de sepse bacteriana. A presença de inclusões citoplasmáticas azuis de 1-2 μm, denominados *corpúsculos de Döhle*, pode refletir infecções, queimaduras ou outros estados inflamatórios. Os grânulos dos neutrófilos, quando maiores do que o normal e quando adquirem uma coloração azul mais intensa, são designados como "granulações tóxicas" e também sugerem uma inflamação sistêmica. A presença de neutrófilos com mais de cinco lobos nucleares sugere anemia megaloblástica. Grânulos grandes e de formato anormal podem refletir a síndrome de Chédiak-Higashi congênita.

Os eosinófilos são ligeiramente maiores do que os neutrófilos, possuem núcleos bilobados e contêm grandes grânulos vermelhos. As doenças dos eosinófilos estão associadas a um aumento de sua contagem, e não a qualquer alteração morfológica ou qualitativa. Normalmente, representam menos de 3% do número de neutrófilos. Os basófilos são ainda mais raros do que os eosinófilos no sangue. Apresentam grânulos grandes azul-escuros, e o seu número pode estar aumentado como parte da leucemia mieloide crônica.

Os linfócitos podem estar presentes em diversas formas morfológicas. Nos indivíduos saudáveis, os mais comuns consistem em pequenos linfócitos com um núcleo escuro pequeno e citoplasma escasso. Na presença de infecções virais, os linfócitos são, em grande parte, de tamanho maior, aproximadamente do tamanho dos neutrófilos, com citoplasma abundante e cromatina nuclear menos condensada. Essas células são denominadas *linfócitos reativos.* Cerca de 1% dos linfócitos são maiores e contêm grânulos azuis em um citoplasma azul-claro; são os denominados *grandes linfócitos granulosos*. Na leucemia linfocítica crônica, os pequenos linfócitos estão aumentados em número, e muitos sofrem ruptura durante a preparação do esfregaço sanguíneo, deixando restos de material nuclear sem citoplasma circundante ou membrana celular; constituem as denominadas *células-fantasma,* que são raras na ausência de leucemia linfocítica crônica.

Os monócitos são os maiores leucócitos, com diâmetro variando de 15-22 µm. O núcleo pode assumir uma variedade de formatos, porém aparece habitualmente dobrado; o citoplasma é cinza.

Podem aparecer células anormais no sangue. Com mais frequência, essas células originam-se de neoplasias de células derivadas da medula óssea, incluindo células linfoides, células mieloides e, em certas ocasiões, eritrócitos. Mais raramente, outros tipos de tumores podem ter acesso à corrente sanguínea, e pode-se identificar a presença de células malignas epiteliais raras. A probabilidade de visualizar essas células anormais aumenta se forem examinados esfregaços sanguíneos preparados a partir de camada leuco-plaquetária, a camada de células visível na parte superior dos eritrócitos sedimentados, quando se deixa o sangue em repouso no tubo de ensaio por uma hora. Os esfregaços preparados a partir de punção digital podem incluir células endoteliais raras.

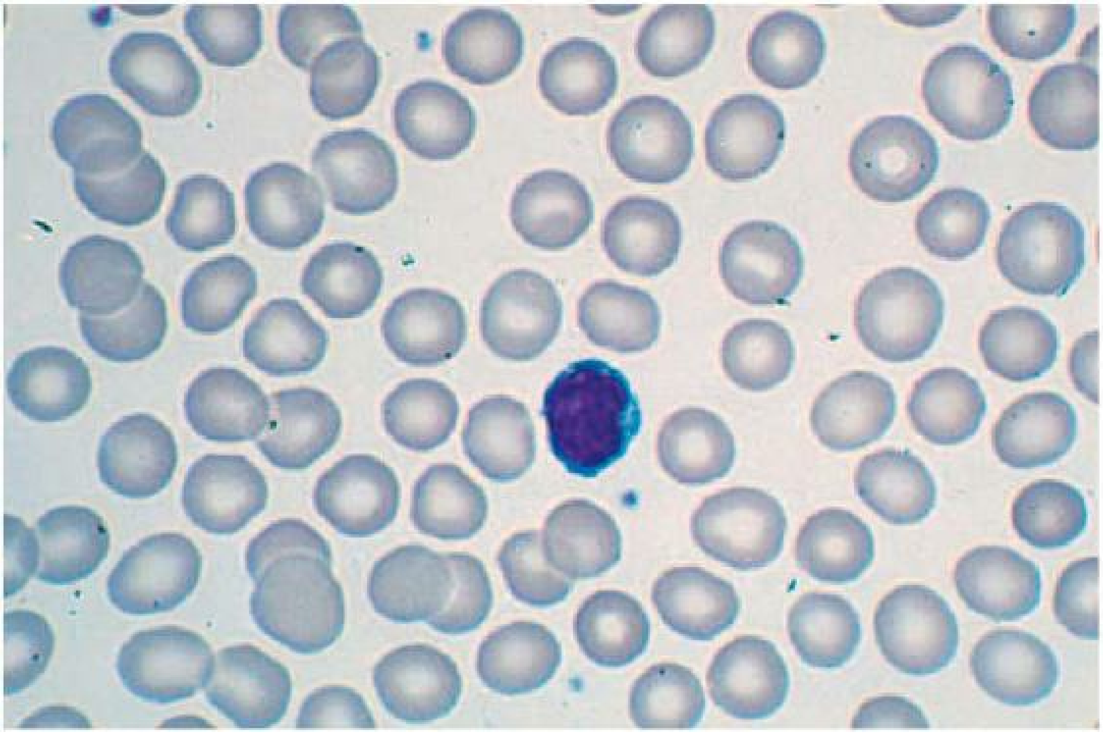

FIGURA 81e.1 Esfregaço de sangue periférico normal. Pequeno linfócito no centro do campo. Observe que o diâmetro do eritrócito é semelhante ao diâmetro do núcleo do pequeno linfócito.

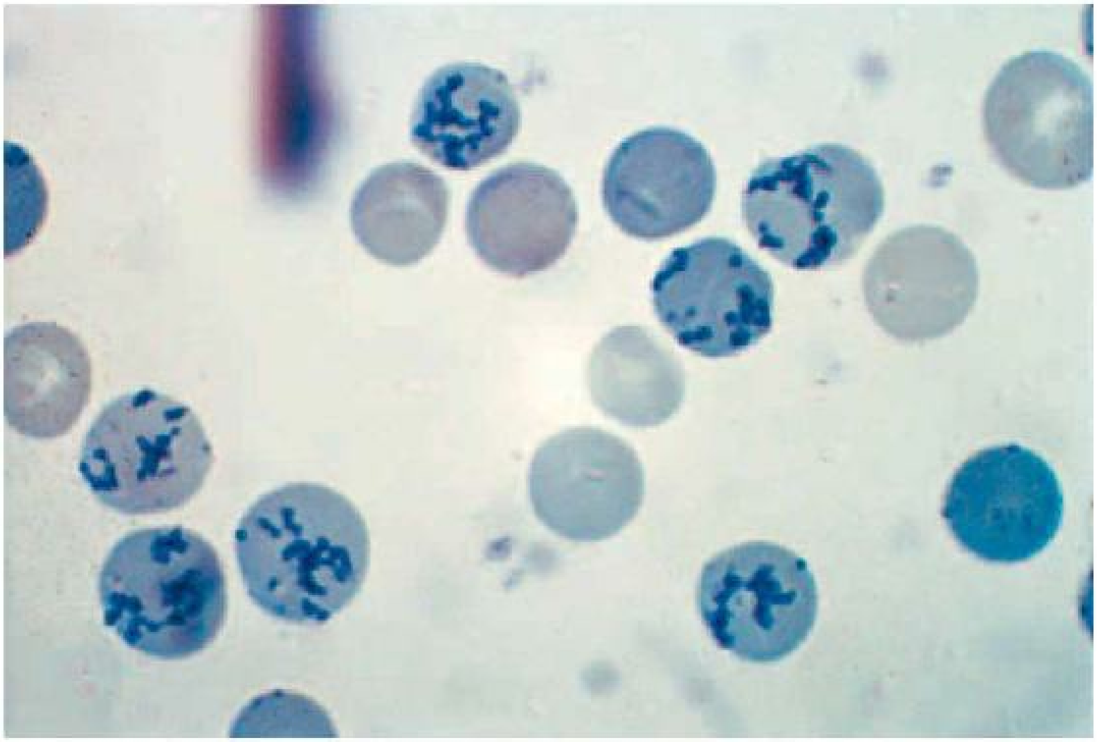

FIGURA 81e.2 Preparação para contagem de reticulócitos. Este esfregaço sanguíneo corado pelo novo azul de metileno mostra grande número de reticulócitos (as células que contêm precipitados de RNA de coloração azul-escuro) densamente corados.

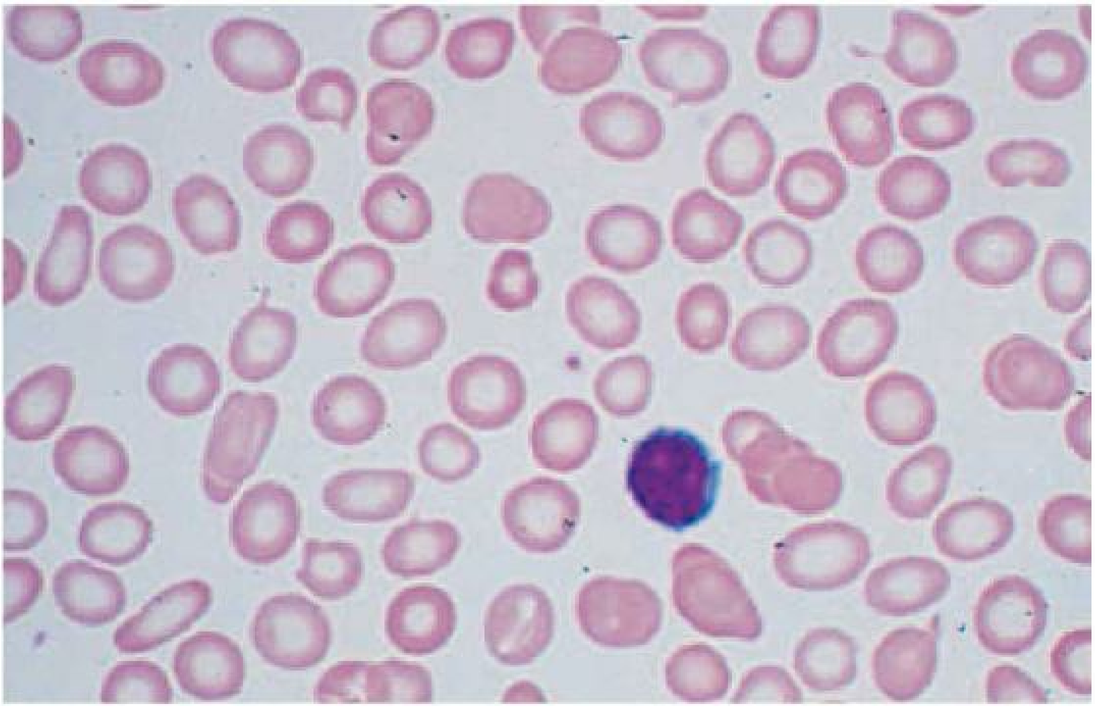

FIGURA 81e.3 **Anemia microcítica hipocrômica da deficiência de ferro.** O pequeno linfócito no campo ajuda a estimar o tamanho dos eritrócitos.

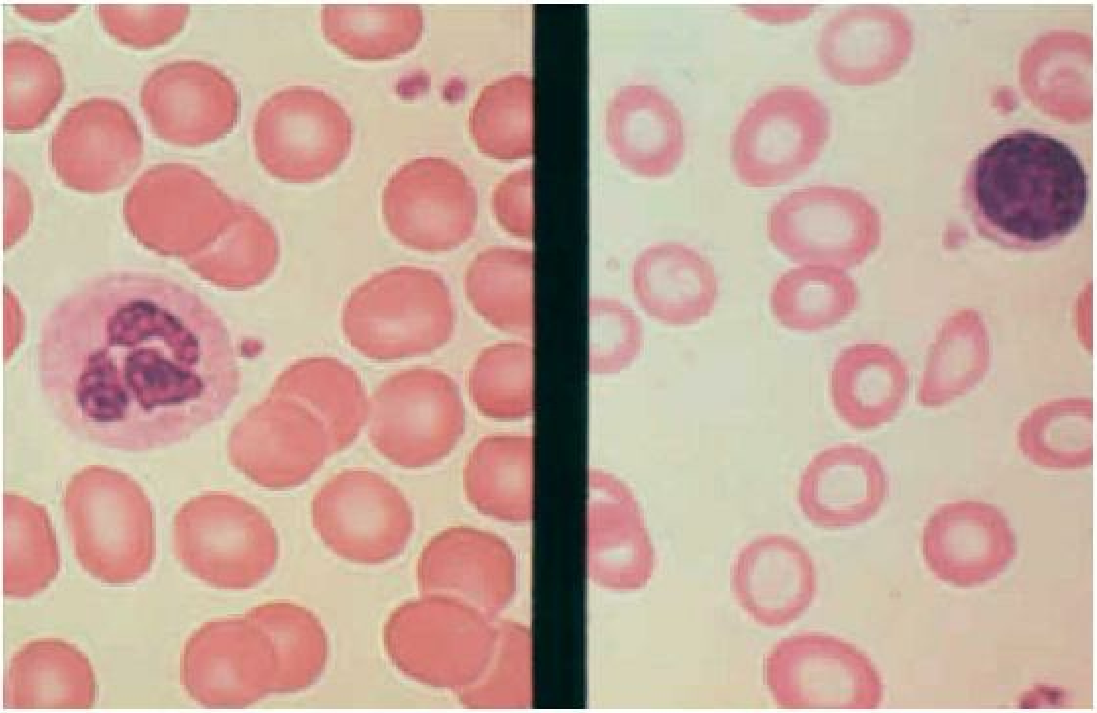

FIGURA 81e.4 **Anemia ferropriva comparada com eritrócitos normais.** Os micrócitos (*à direita*) são menores do que os eritrócitos normais (com diâmetro celular < 7 µm) e podem ou não ser pouco hemoglobinizados (hipocrômicos).

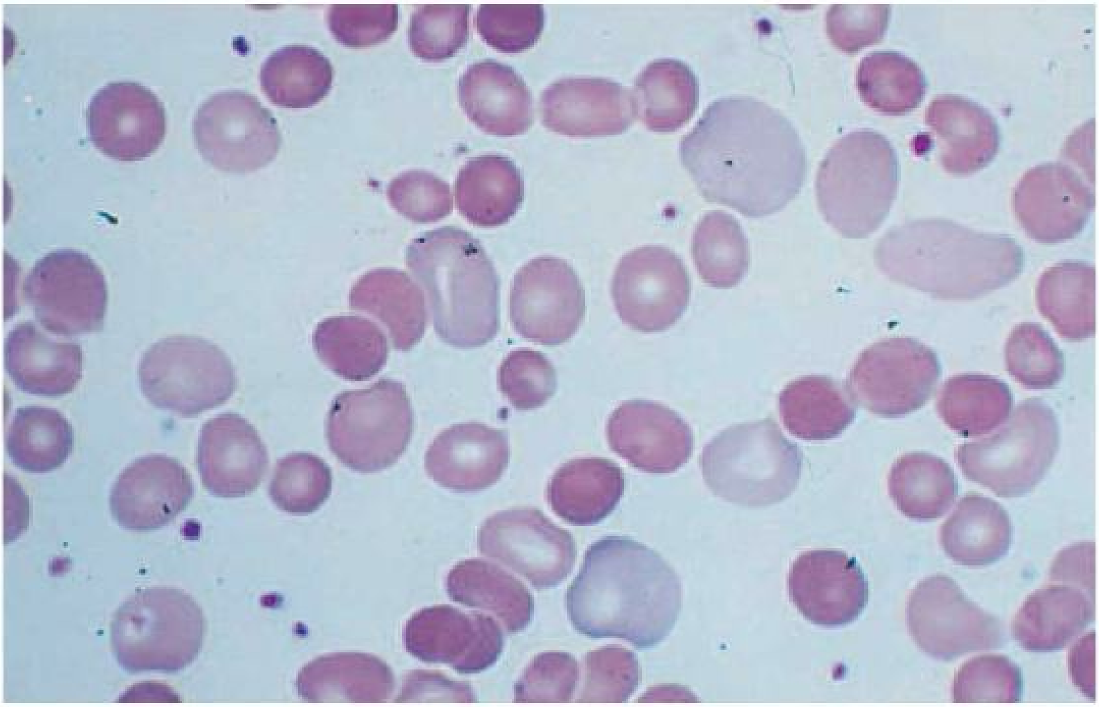

FIGURA 81e.5 Policromatofilia. Observe os grandes eritrócitos com coloração púrpura clara.

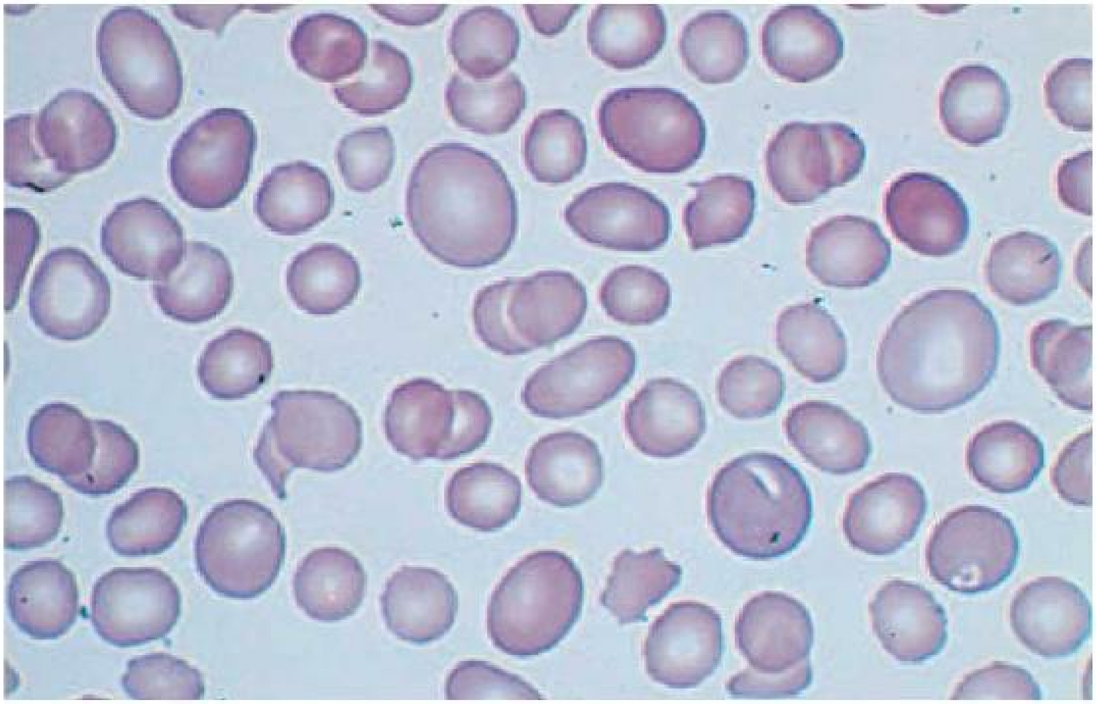

FIGURA 81e.6 Macrocitose. Essas células são maiores (volume corpuscular médio > 100) do que o normal e exibem um formato ligeiramente oval. Alguns morfologistas dão a essas células o nome de macro-ovalócitos.

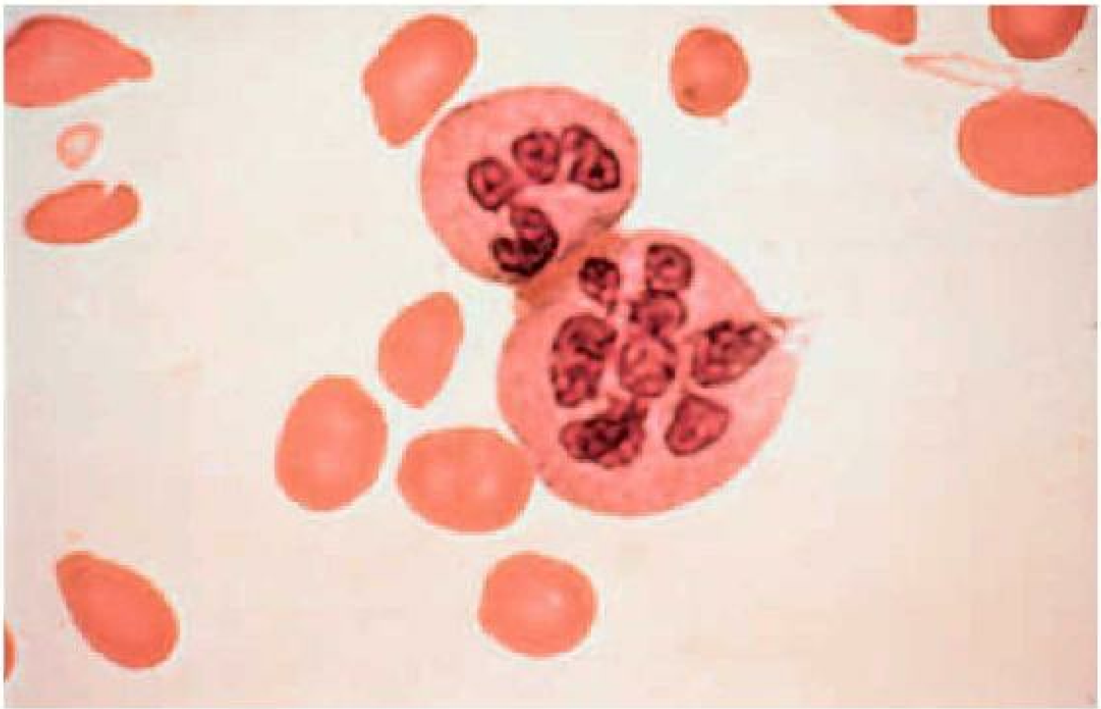

FIGURA 81e.7 Neutrófilos hipersegmentados. Os neutrófilos hipersegmentados (leucócitos polimorfonucleares multilobados) são maiores do que os neutrófilos normais, com 5 ou mais lobos nucleares segmentados. São encontrados comumente nas deficiências de ácido fólico ou de vitamina B_{12}.

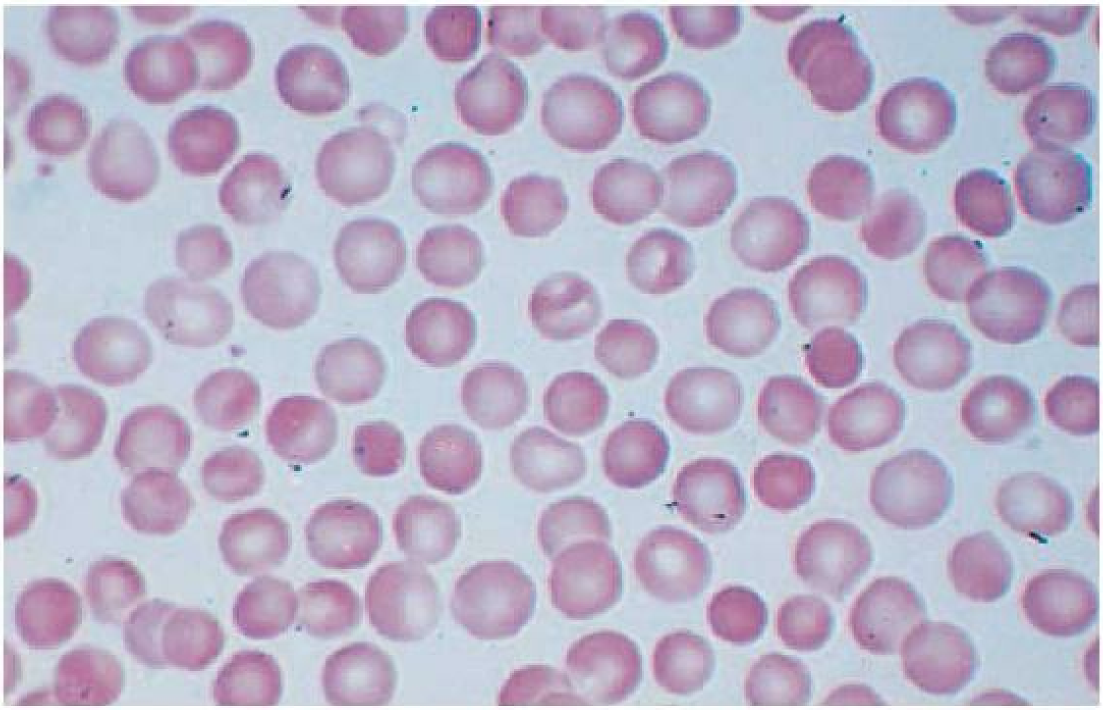

FIGURA 81e.8 Esferocitose. Observar as células hipercromáticas pequenas, sem a área central clara habitual.

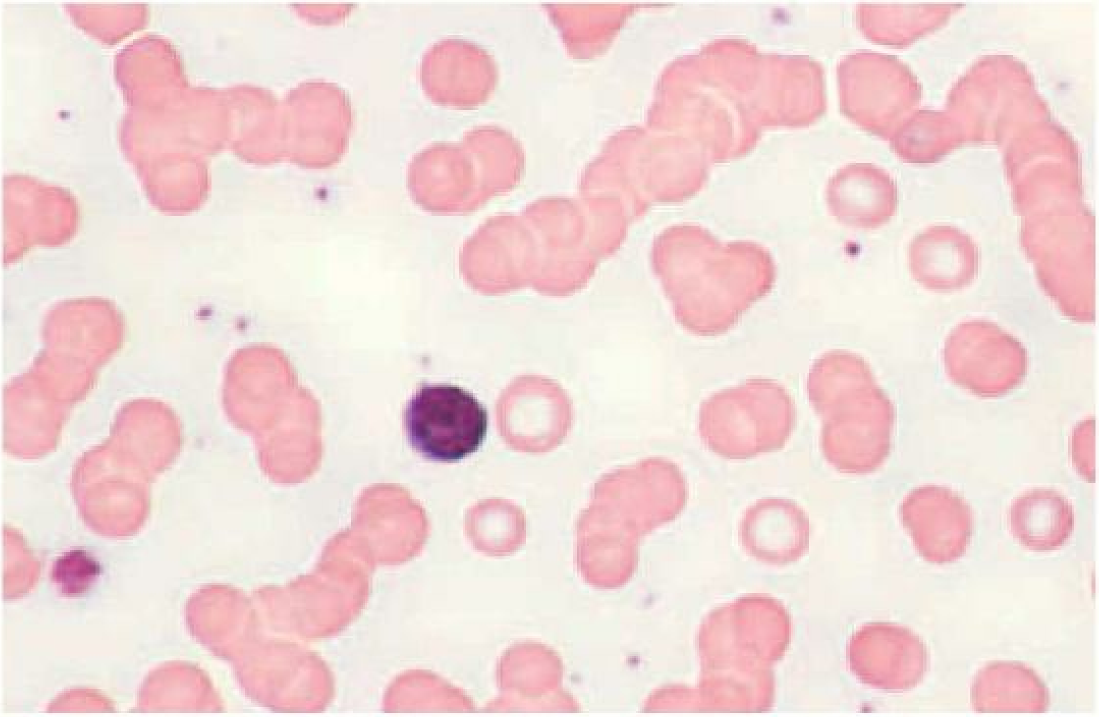

FIGURA 81e.9 Formação de *rouleaux*. Pequeno linfócito no centro do campo. Esses eritrócitos alinham-se em pilhas e estão relacionados a níveis séricos elevados de proteína.

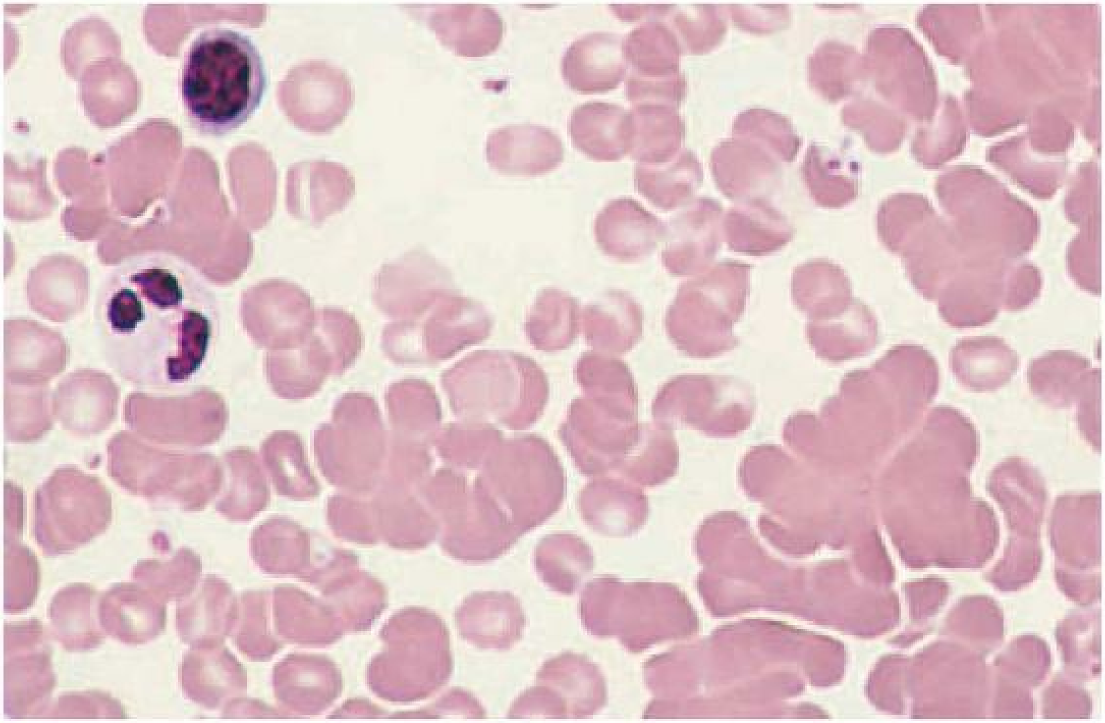

FIGURA 81e.10 Aglutinação dos eritrócitos. Pequeno linfócito e neutrófilo segmentado na parte superior, à esquerda. Observe os grupos irregulares de eritrócitos agregados.

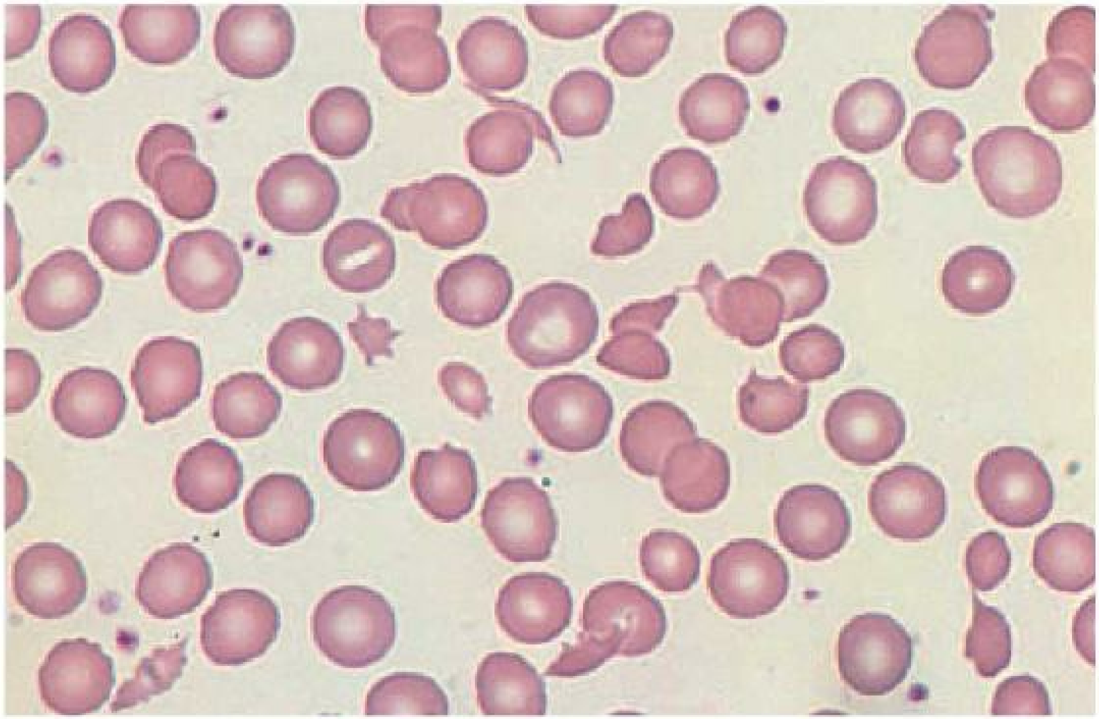

FIGURA 81e.11 Eritrócitos fragmentados. Hemólise por valva cardíaca.

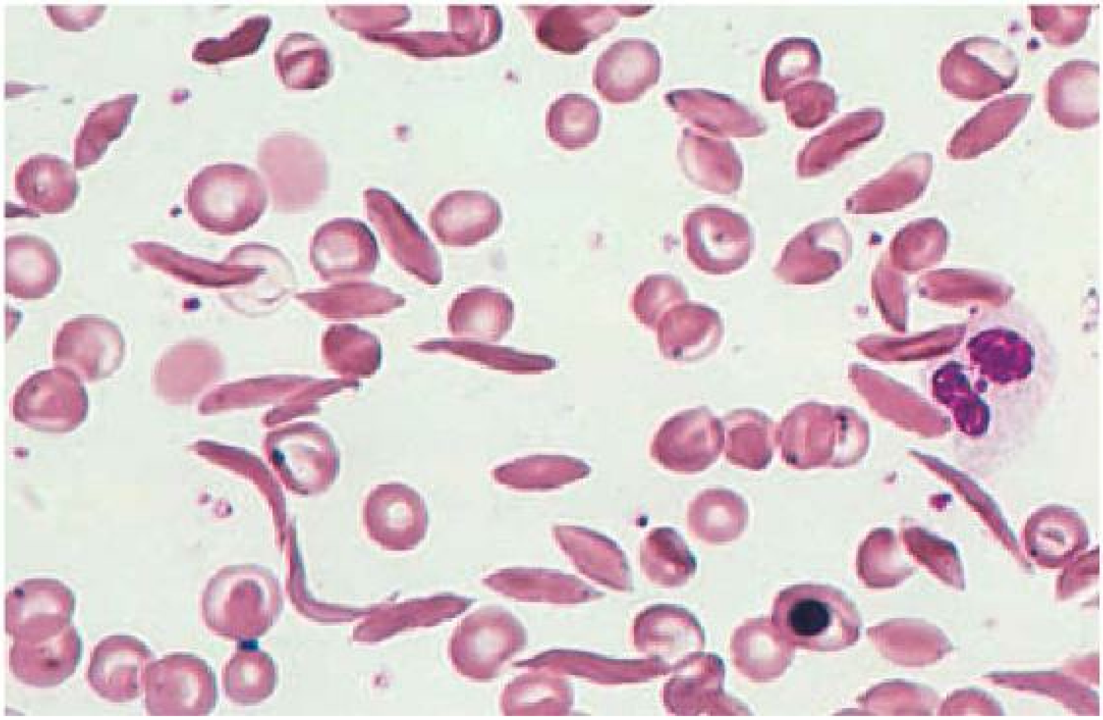

FIGURA 81e.12 Células falciformes. Doença falciforme homozigota. Um eritrócito nucleado e um neutrófilo também são visualizados no campo.

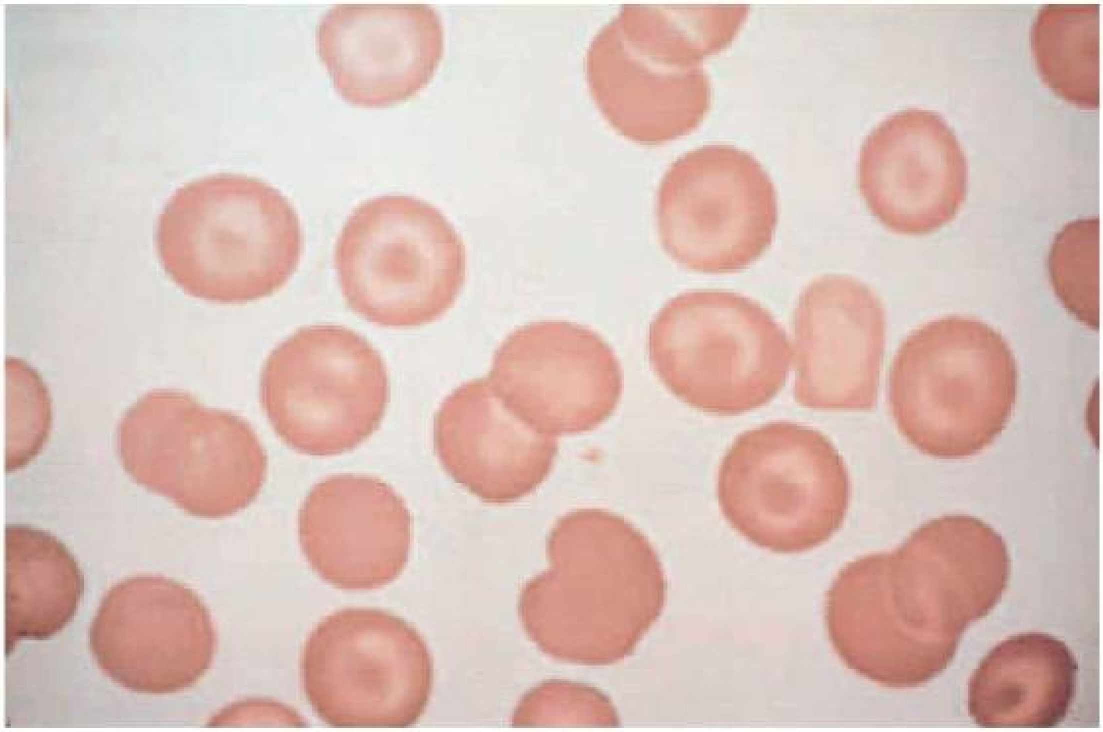

FIGURA 81e.13 Células-alvo. As células-alvo são reconhecidas pelo seu aspecto em olho de boi. São observadas em pequeno número na doença hepática e na talassemia. A presença de números maiores é típica da doença da hemoglobina C.

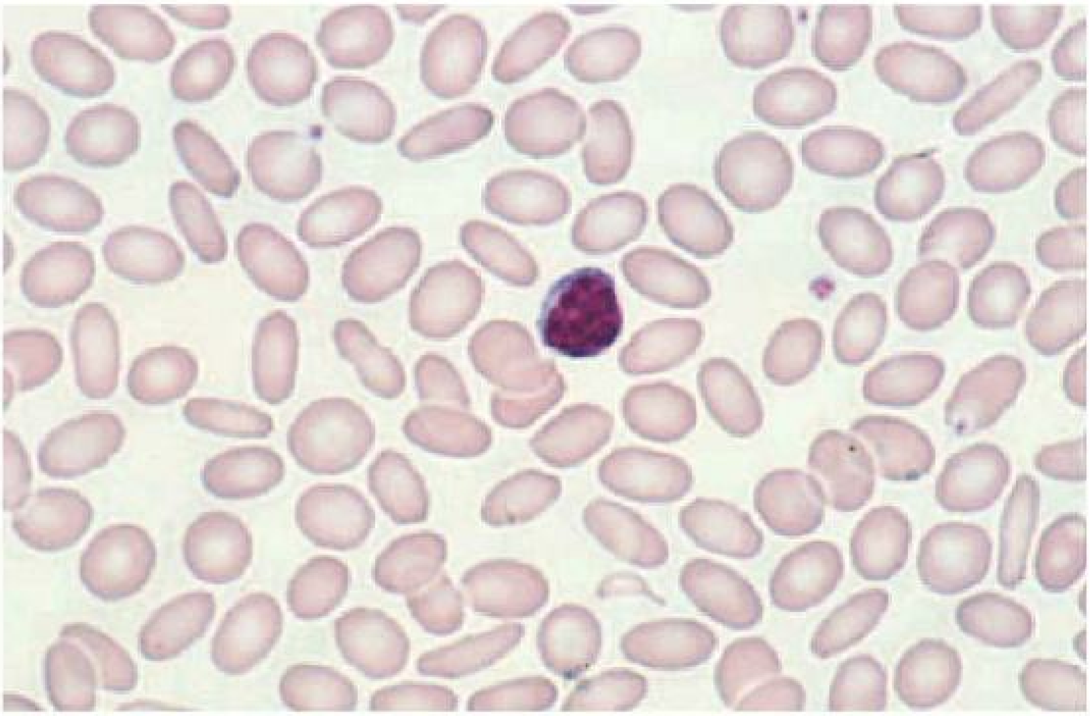

FIGURA 81e.14 Eliptocitose. Pequeno linfócito no centro do campo. A forma elíptica dos eritrócitos está relacionada ao enfraquecimento da estrutura da membrana, habitualmente devido a mutações na espectrina.

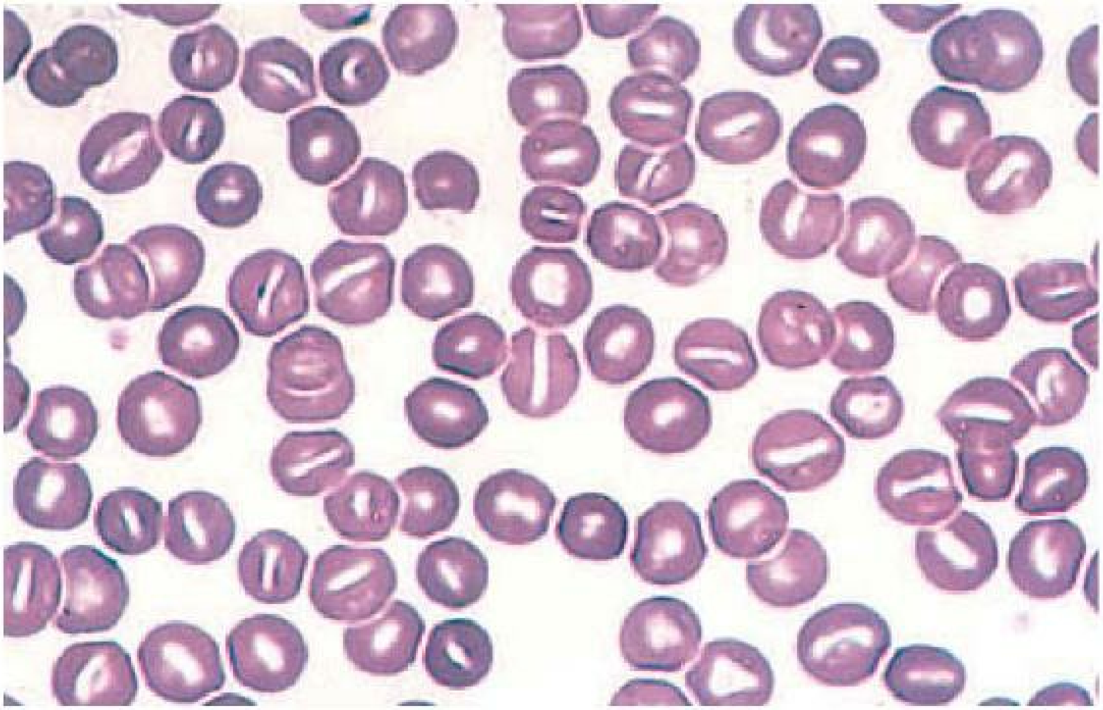

FIGURA 81e.15 Estomatocitose. Eritrócitos caracterizados por uma ampla fenda ou estoma transversal. Com frequência, esses eritrócitos são observados como artefato em um esfregaço sanguíneo desidratado. Podem ser observados nas anemias hemolíticas e em condições nas quais os eritrócitos estão excessivamente hidratados ou desidratados.

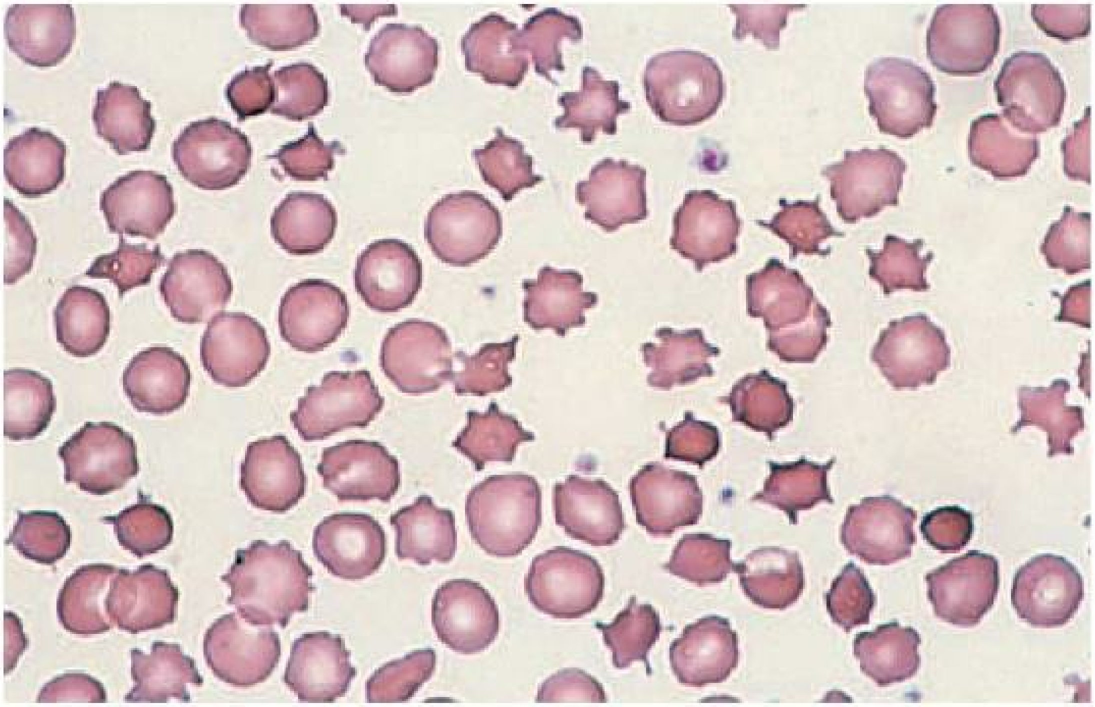

FIGURA 81e.16 Acantocitose. Existem dois tipos de eritrócitos espiculados: os *acantócitos* são células densas contraídas, com projeções irregulares da membrana, que variam quanto ao comprimento e largura; os *equinócitos* possuem projeções da membrana pequenas, uniformes e de distribuição regular. Os acantócitos estão

presentes na doença hepática grave, em pacientes com abetalipoproteinemia e nos raros pacientes com grupo sanguíneo de McLeod. Os equinócitos são encontrados em pacientes com uremia grave, em defeitos das enzimas glicolíticas dos eritrócitos e na anemia hemolítica microangiopática.

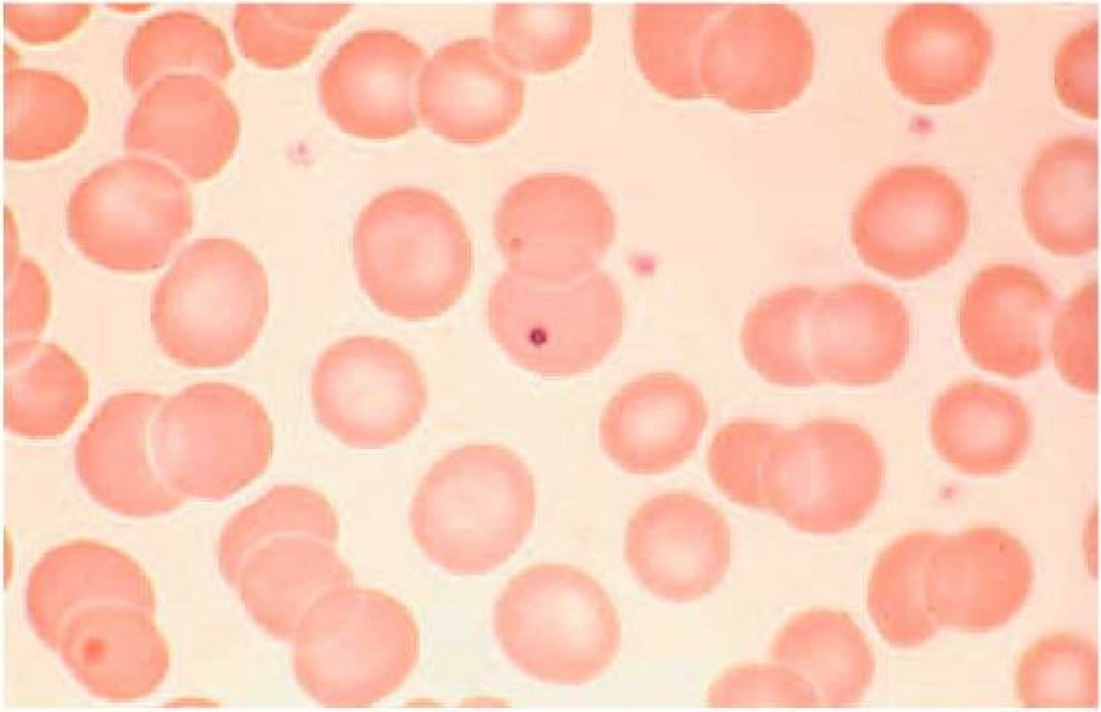

FIGURA 81e.17 **Corpúsculos de Howell-Jolly.** Os corpúsculos de Howell-Jolly consistem em remanescentes nucleares minúsculos, que normalmente são removidos pelo baço. Aparecem no sangue após esplenectomia (defeito na remoção) e na presença de distúrbios de maturação/displásicos (produção excessiva).

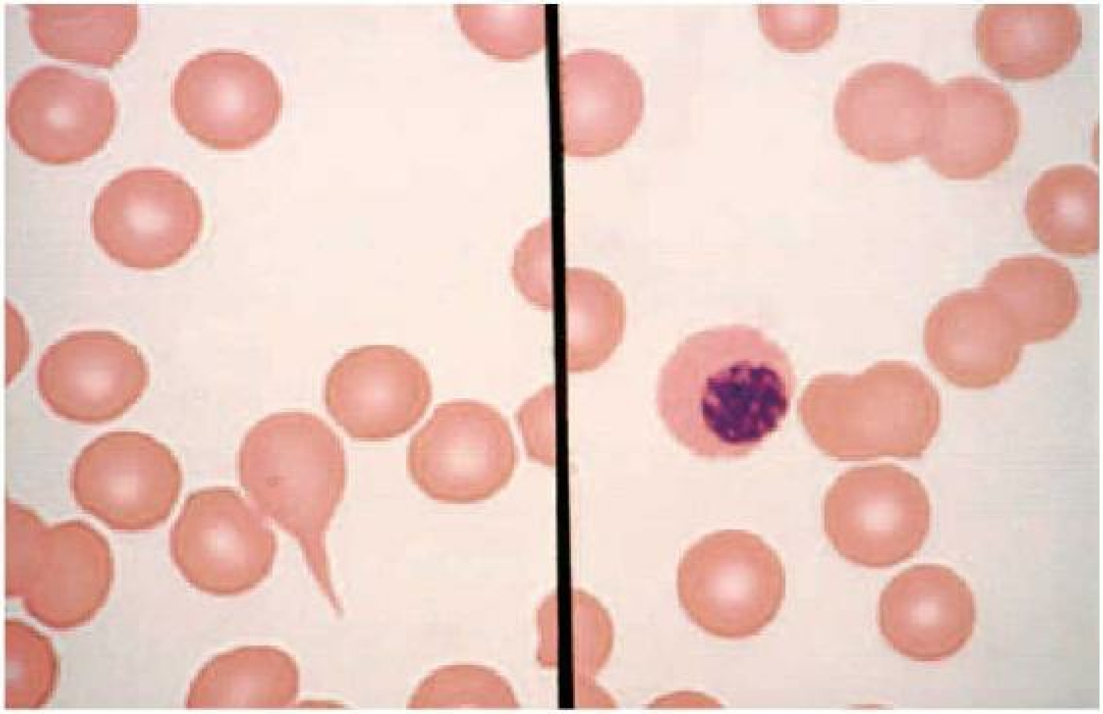

FIGURA 81e.18 Células em forma de lágrima e eritrócitos nucleados característicos da mielofibrose. Um eritrócito em forma de lágrima (*à esquerda*) e um eritrócito nucleado (*à direita*), observados na mielofibrose e hematopoiese extramedular.FIGURA 81e.19 Mielofibrose na medula óssea. Substituição total dos precursores da medula óssea e das células gordurosas por um infiltrado denso de fibras de reticulina e colágeno (coloração pela H&E).

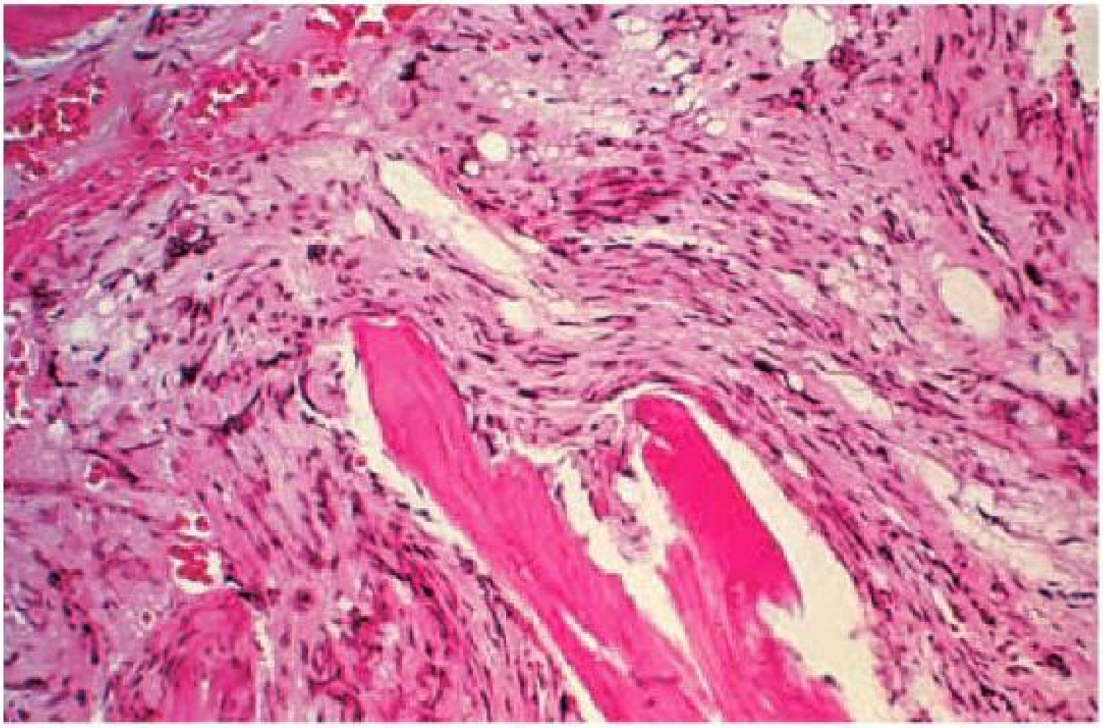

FIGURA 81e.19 Mielofibrose na medula óssea. Substituição total dos precursores da medula óssea e das células gordurosas por um infiltrado denso de fibras de reticulina e

colágeno (coloração pela H&E).

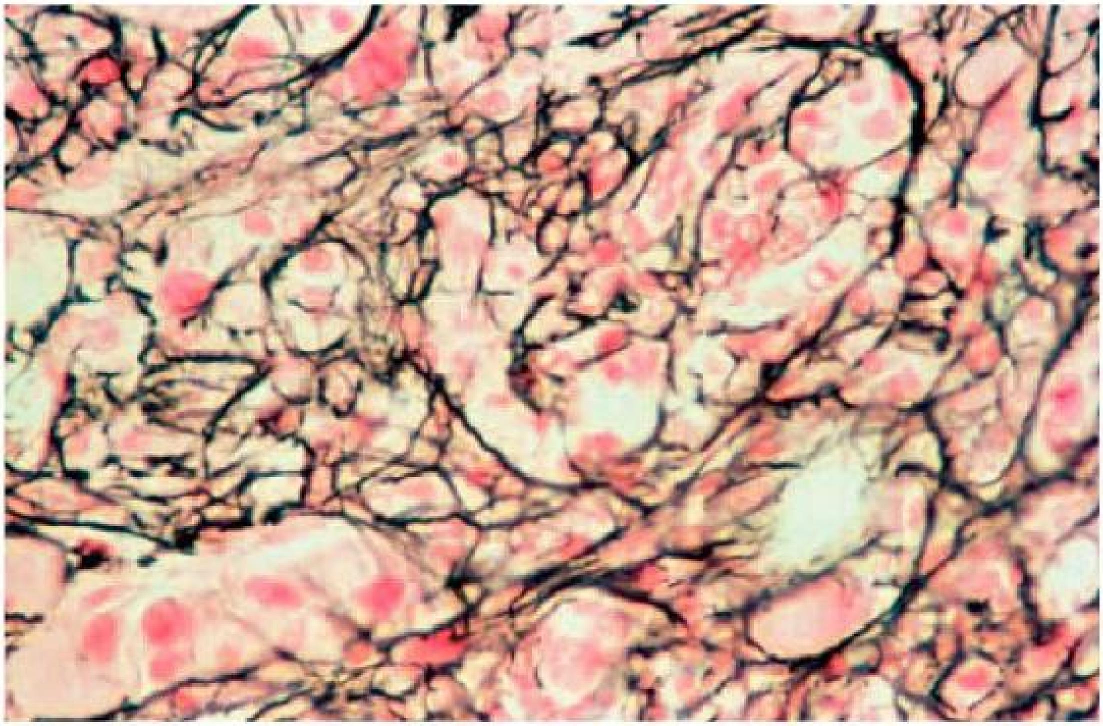

FIGURA 81e.20 Coloração para reticulina na mielofibrose da medula óssea. A coloração de uma medula mielofibrótica pela prata mostra aumento das fibras de reticulina (filamentos corados em negro).

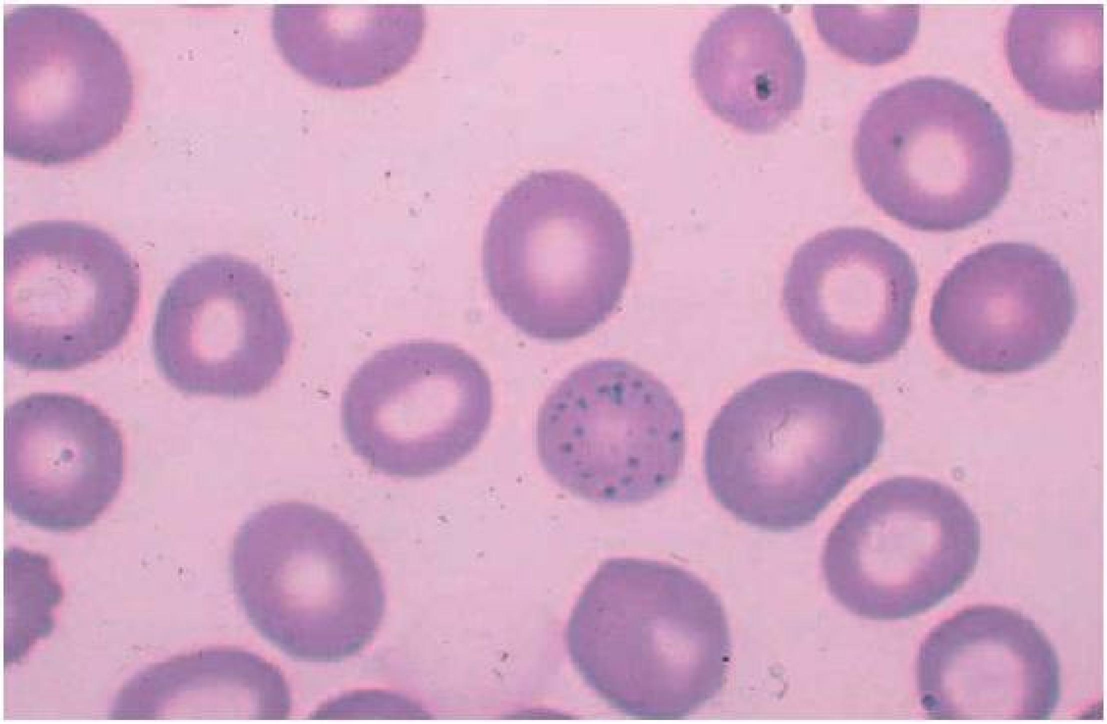

FIGURA 81e.21 Eritrócito pontilhado no envenenamento por chumbo. Hipocromia leve. Eritrócito com pontilhado grosseiro.

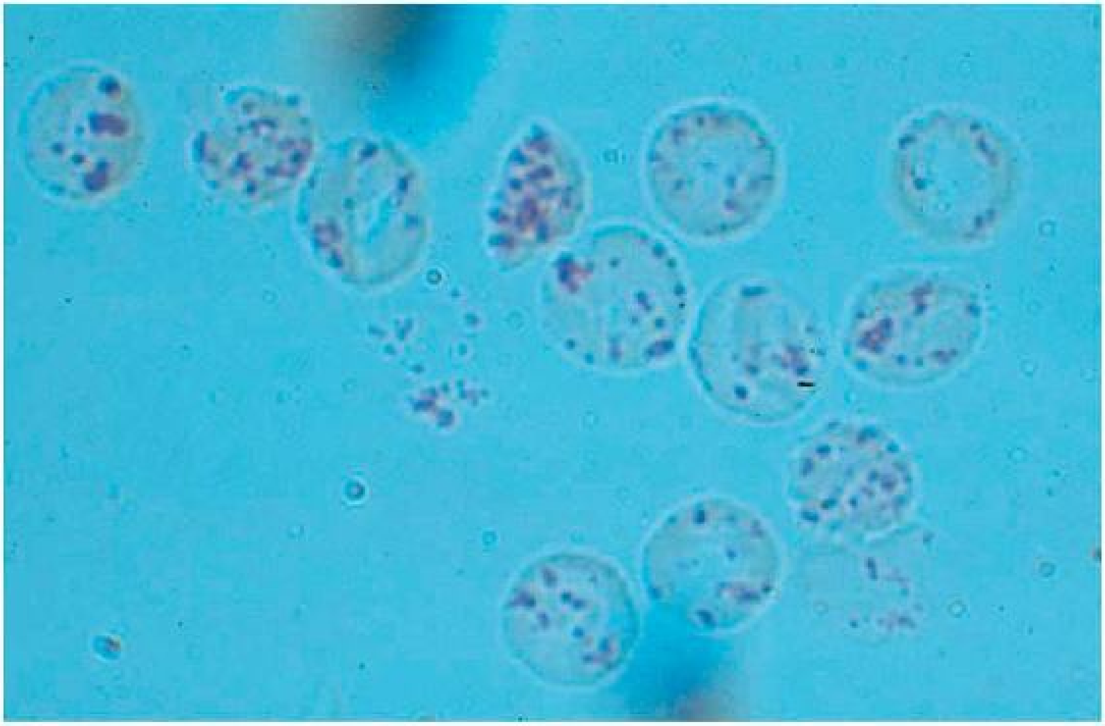

FIGURA 81e.22 Corpúsculos de Heinz. Sangue misturado com solução hipotônica de cristal violeta. O material corado consiste em precipitados de hemoglobina desnaturada dentro das células.

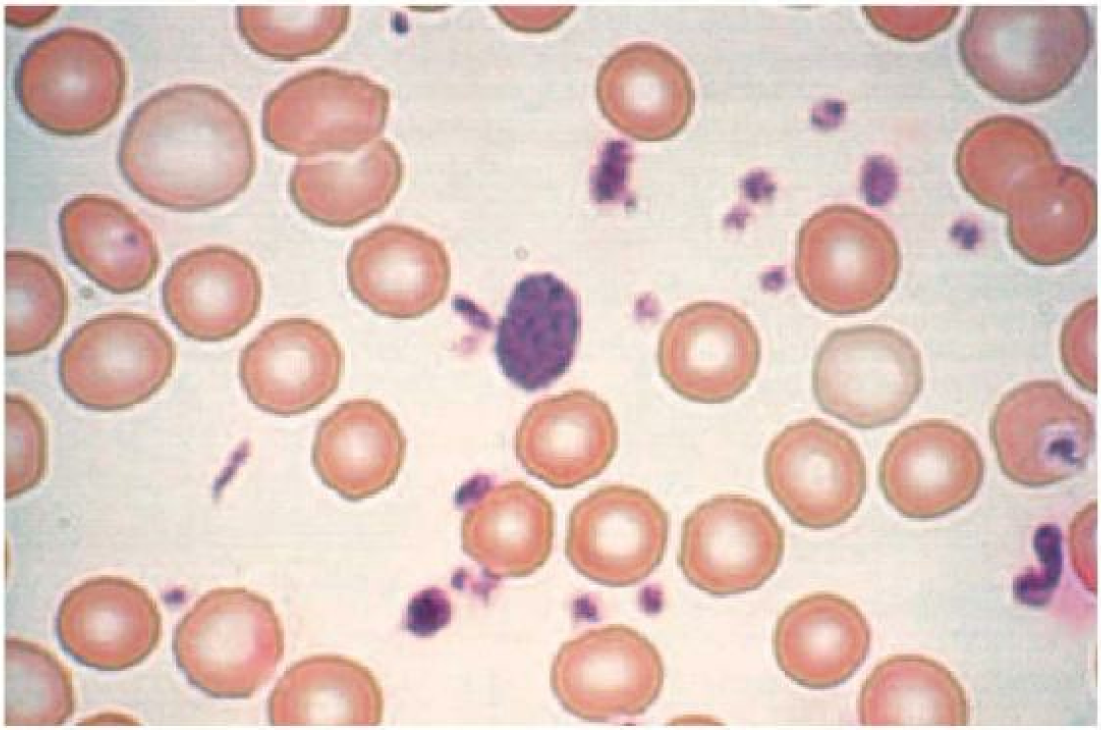

FIGURA 81e.23 Plaquetas gigantes. As plaquetas gigantes, juntamente com aumento acentuado da contagem plaquetária, são encontradas nos distúrbios mieloproliferativos, particularmente a trombocitopenia primária.

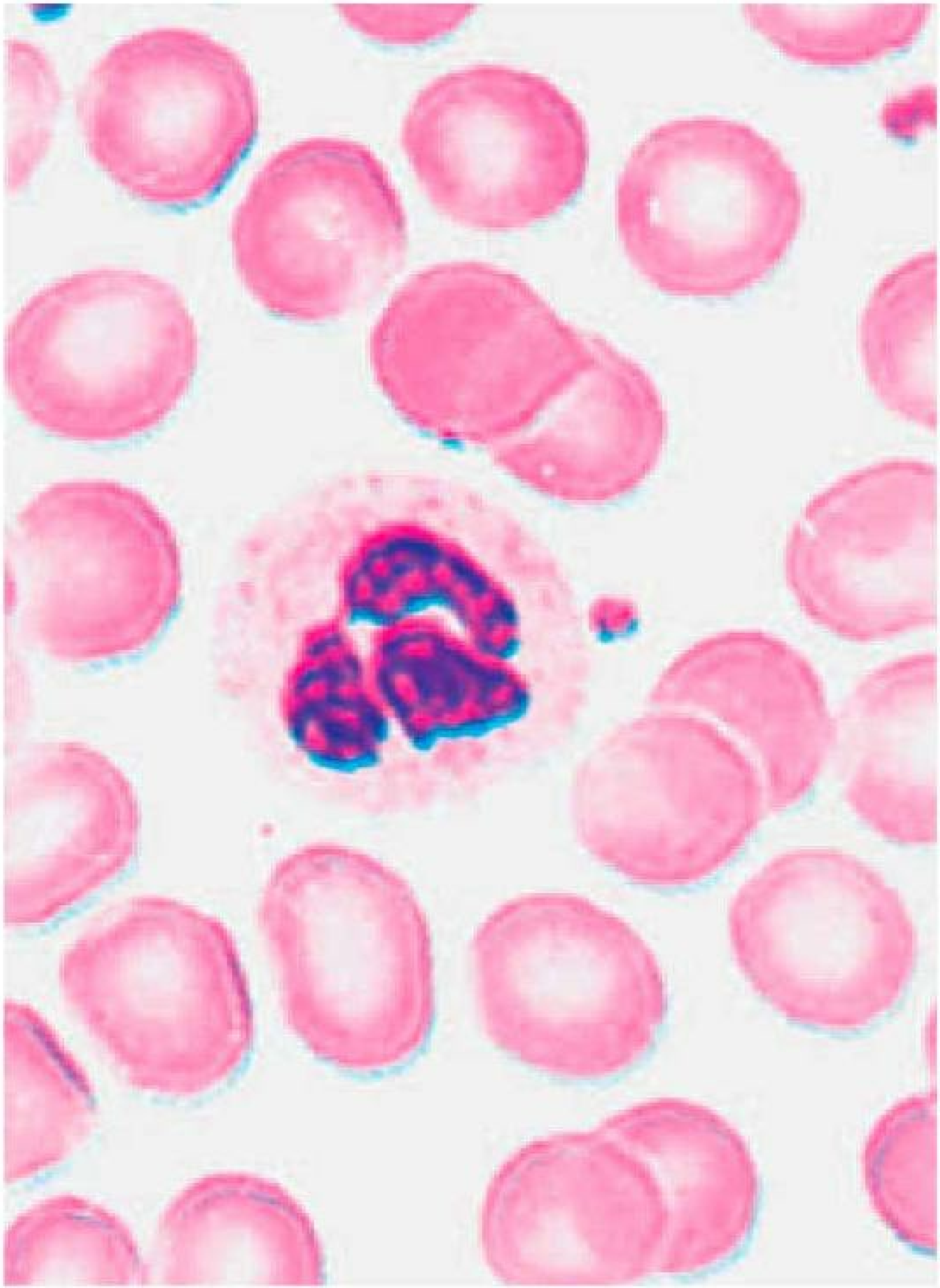

FIGURA 81e.24 Granulócitos normais. O granulócito normal possui um núcleo segmentado, com cromatina densa e aglomerada; os grânulos neutrofílicos finos estão dispersos por todo o citoplasma.

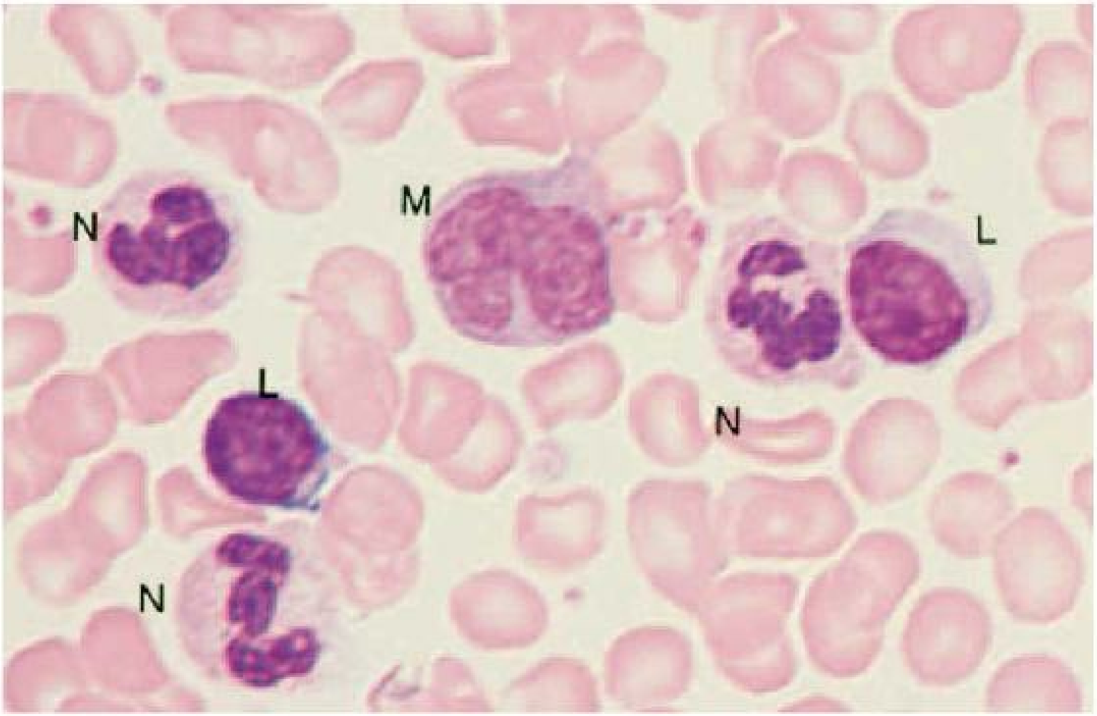

FIGURA 81e.25 Monócitos normais. O esfregaço foi preparado a partir da camada leuco-plaquetária do sangue de um doador normal. L, linfócito; M, monócito; N, neutrófilo.

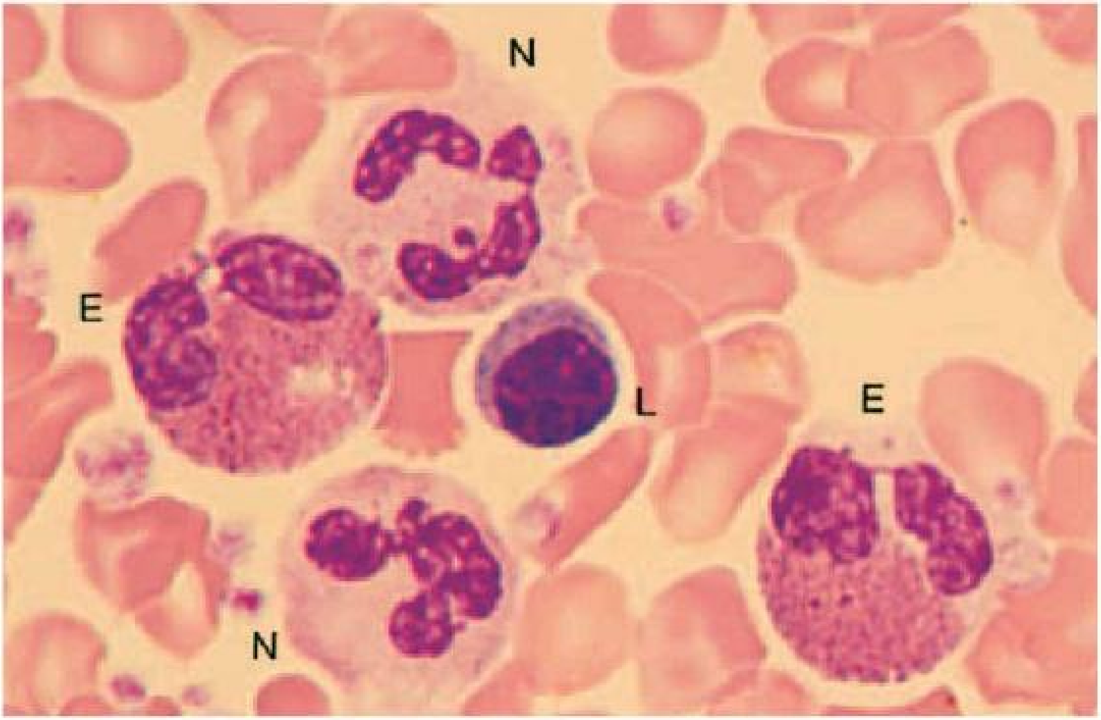

FIGURA 81e.26 Eosinófilos normais. O esfregaço foi preparado a partir da camada leuco-plaquetária do sangue de um doador normal. N, neutrófilo; E, eosinófilo; L, linfócito.

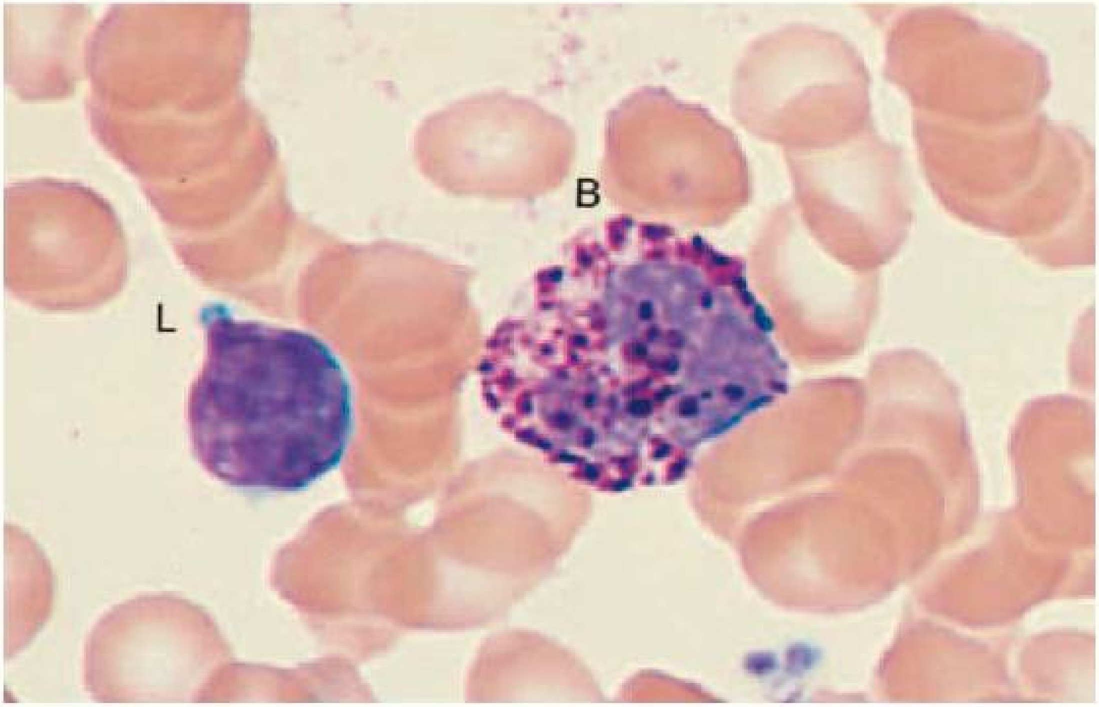

FIGURA 81e.27 Basófilo normal. O esfregaço foi preparado a partir da camada leuco-plaquetária do sangue de um doador normal. B, basófilo; L, linfócito.

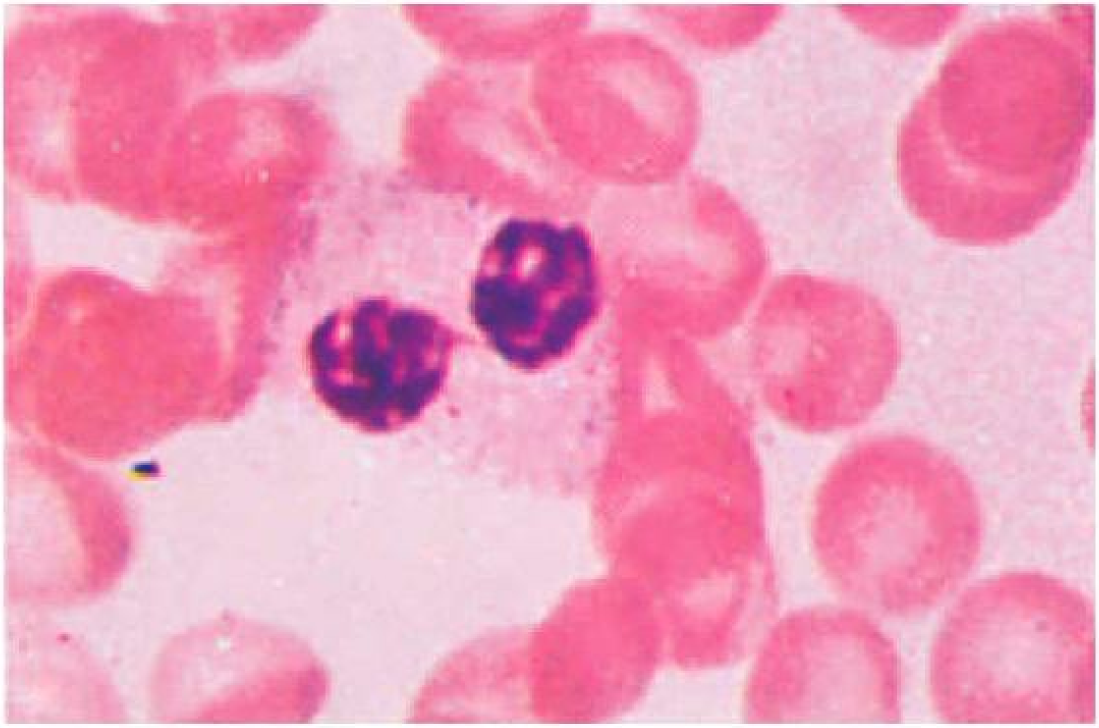

FIGURA 81e.28 Anomalia de Pelger-Hüet. Nesse distúrbio benigno, os granulócitos são, em sua maioria, bilobados. Com frequência, o núcleo possui uma aparência de óculos, ou configuração em *pince-nez*.

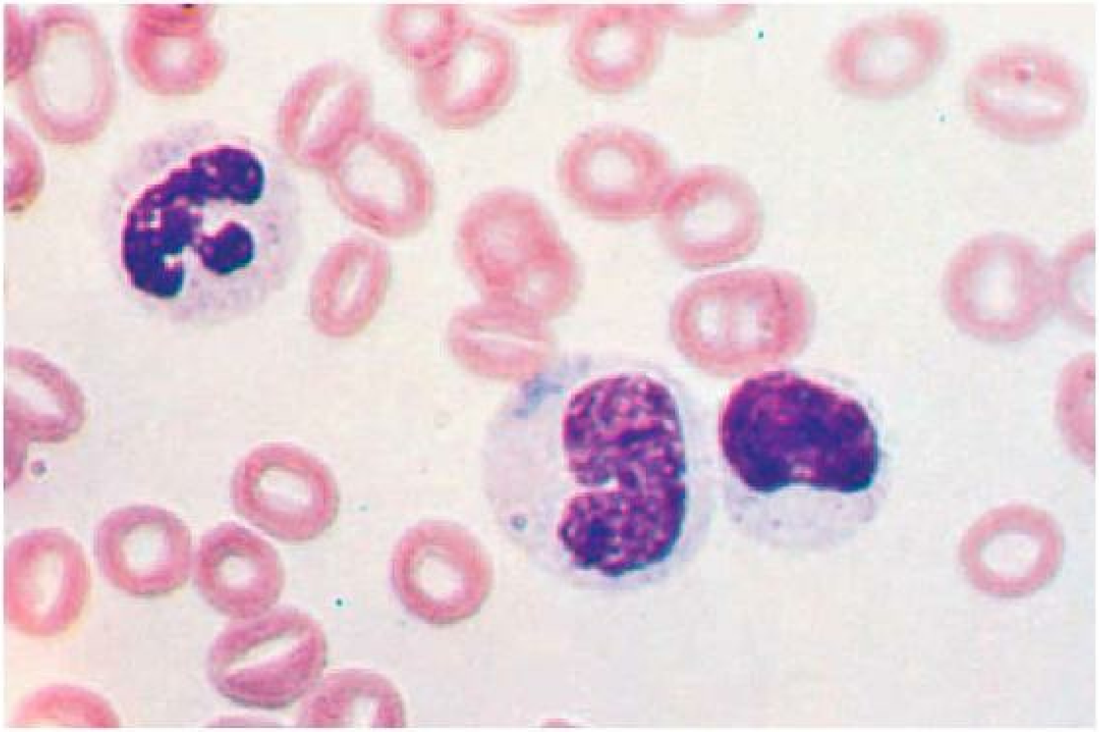

FIGURA 81e.29 **Corpúsculo de Döhle.** Neutrófilo em bastão com corpúsculo de Döhle. O neutrófilo com núcleo em forma de salsicha no centro do campo é um bastão. Os corpúsculos de Döhle consistem em áreas não granulares distintas, de coloração azul, encontradas na periferia do citoplasma dos neutrófilos nas infecções e em outros estados toxêmicos. Representam agregados de retículo endoplasmático rugoso.

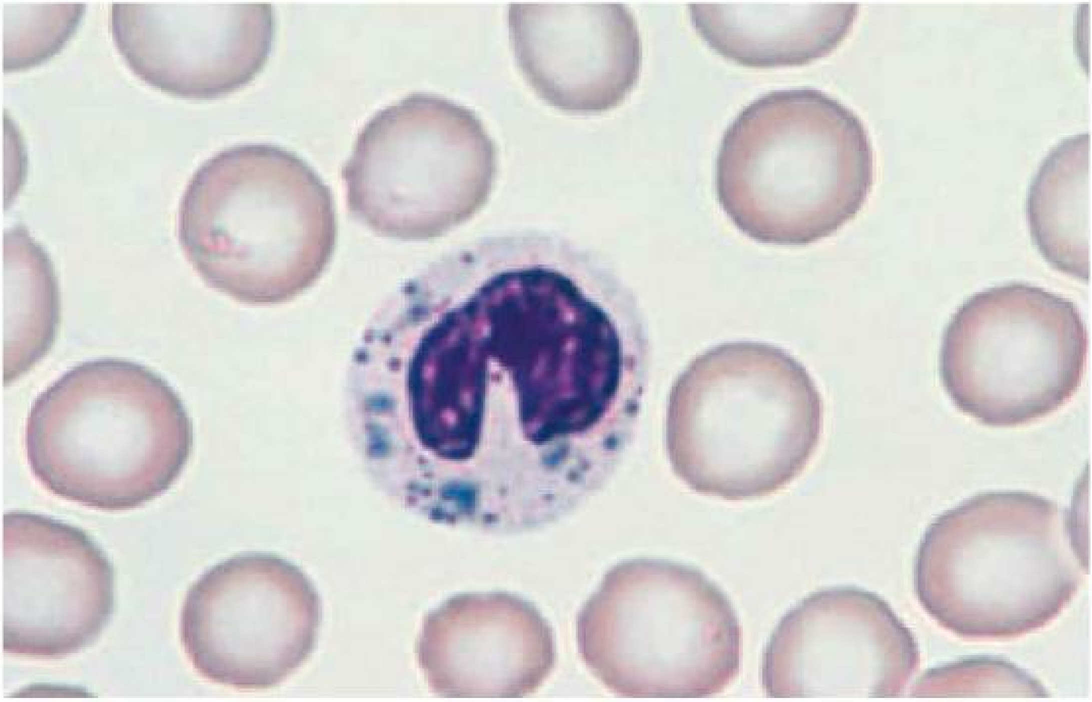

FIGURA 81e.30 **Doença de Chédiak-Higashi.** Observe os grânulos gigantes no neutrófilo.

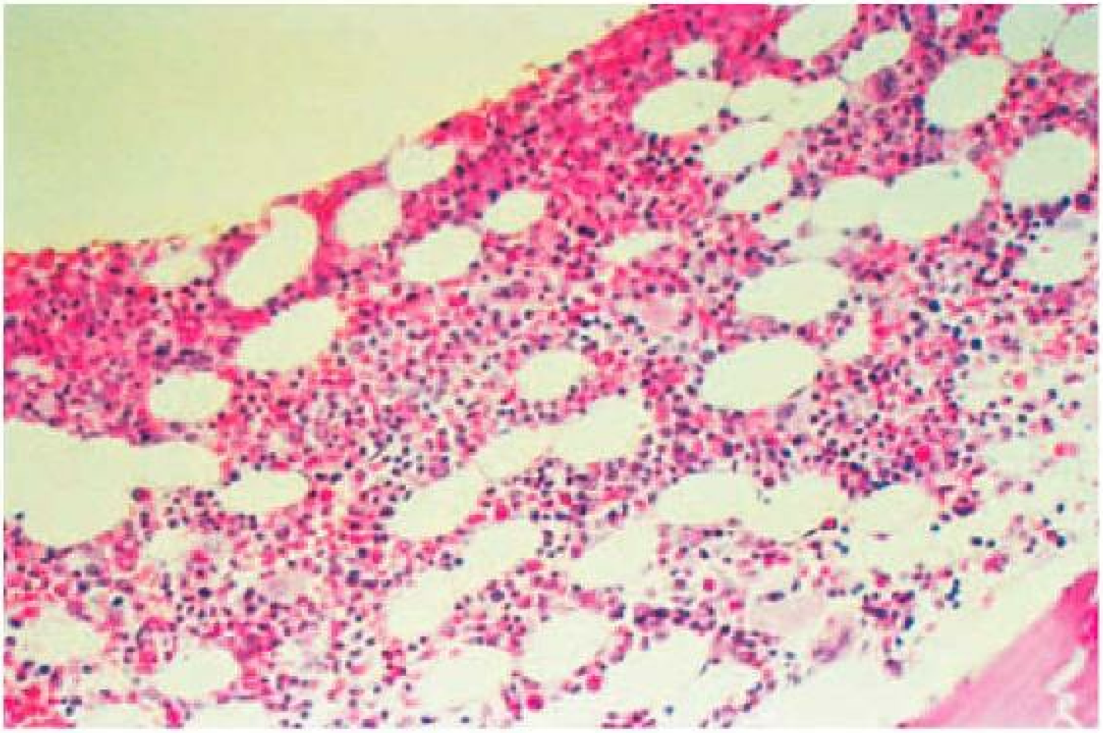

FIGURA 81e.31 **Medula óssea normal.** Vista em pequeno aumento da medula óssea normal de adulto (coloração pela hematoxilina e eosina [H&E]), mostrando uma mistura de células gordurosas (áreas claras) e células hematopoiéticas. A porcentagem do espaço ocupado pelas células hematopoiéticas é designado como *celularidade da medula óssea*. Nos adultos, a celularidade da medula óssea normal é de 35-40%. Se houver necessidade de produção aumentada da medula, a celularidade pode aumentar para suprir a demanda. À medida que o indivíduo envelhece, a celularidade da medula óssea diminui, enquanto aumenta a gordura da medula. Os pacientes com > 70 anos podem apresentar uma celularidade da medula óssea de 20-30%.

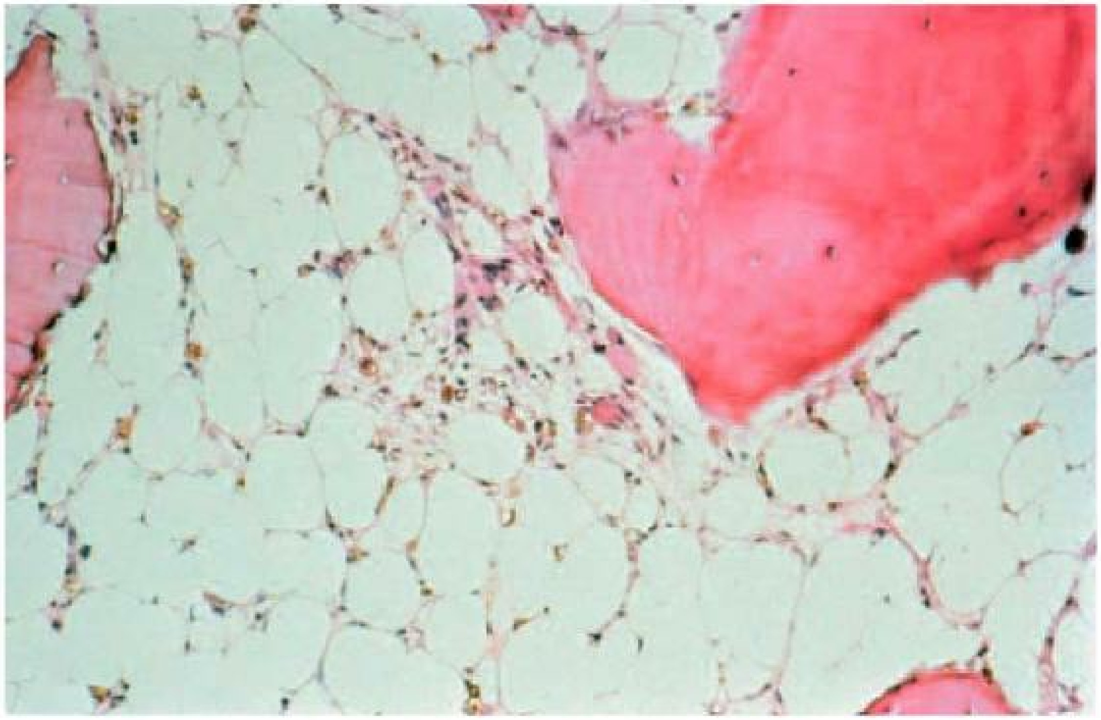

FIGURA 81e.32 Medula óssea na anemia aplásica. As células precursoras hematopoiéticas normais estão praticamente ausentes, deixando células gordurosas, células reticuloendoteliais e a estrutura sinusoidal subjacente.

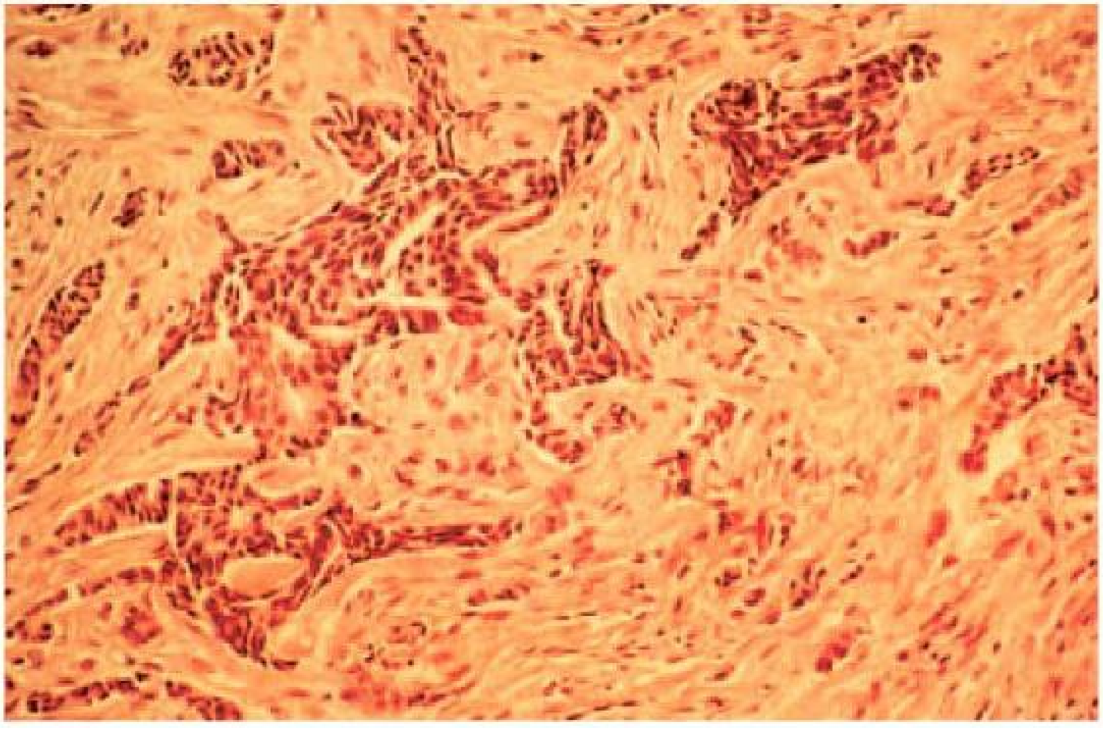

FIGURA 81e.33 Câncer metastático na medula óssea. Amostra de biópsia óssea infiltrada com câncer de mama metastático e fibrose reativa (coloração por H&E).

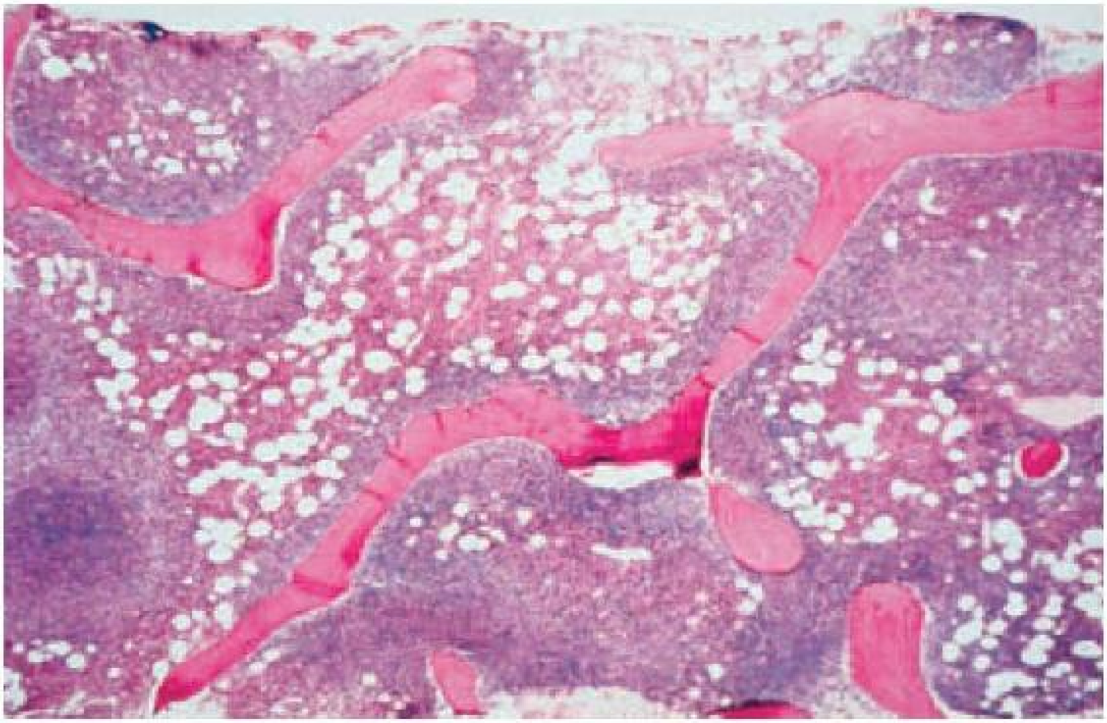

FIGURA 81e.34 Linfoma na medula óssea. Infiltrado de linfoma nodular (folicular) em uma amostra de biópsia de medula óssea. Observe a localização paratrabecular característica das células do linfoma.

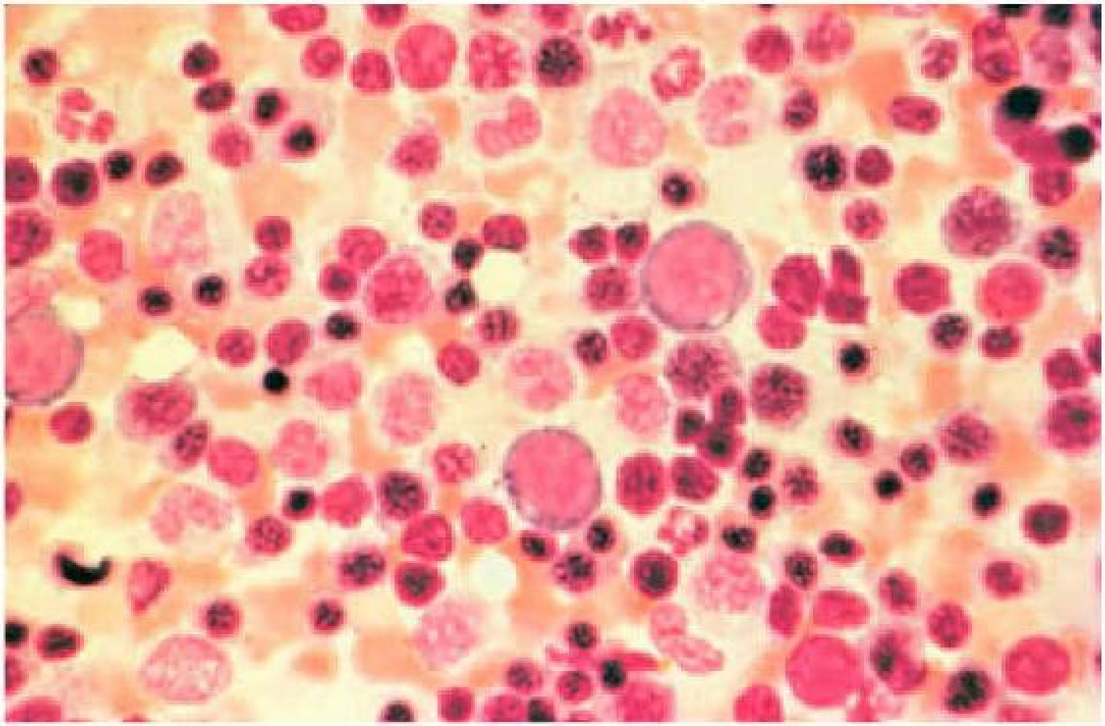

FIGURA 81e.35 Hiperplasia eritroide da medula óssea. Amostra de aspirado de medula óssea com razão mieloide:eritroide (razão M:E) de 1:1-2, típica de um paciente com anemia hemolítica ou em fase de recuperação de perda sanguínea.

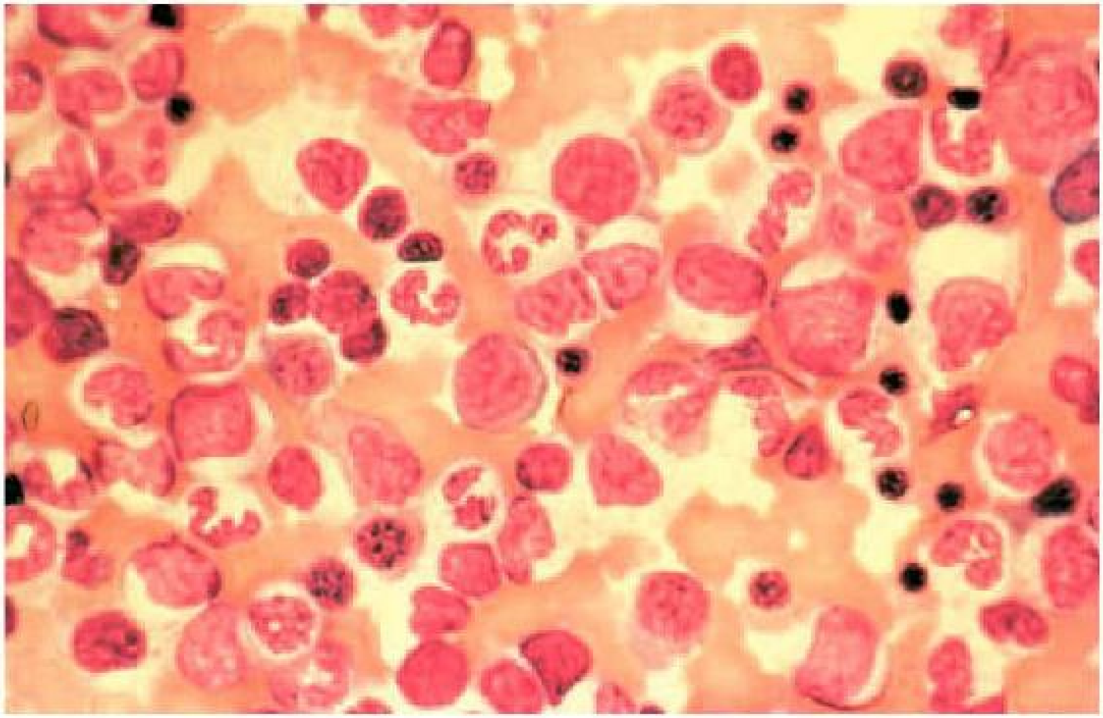

FIGURA 81e.36 Hiperplasia mieloide da medula óssea. Amostra de aspirado de medula óssea mostrando uma razão mieloide:eritroide de ≥ 3:1, sugerindo perda dos precursores eritroides ou expansão de elementos mieloides.

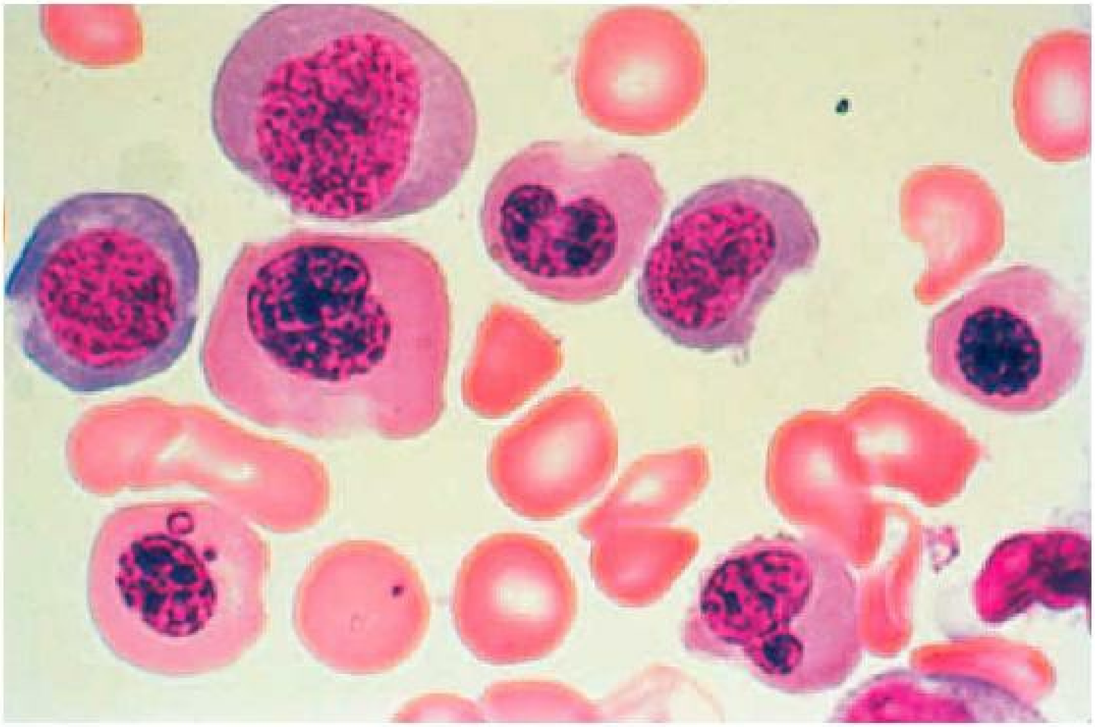

FIGURA 81e.37 Eritropoiese megaloblástica. Visão em grande aumento de precursores de eritrócitos megaloblásticos em um paciente com anemia macrocítica. A maturação está retardada, e os normoblastos em estágio mais avançado de desenvolvimento exibem um padrão em rede, com maturação normal do citoplasma.

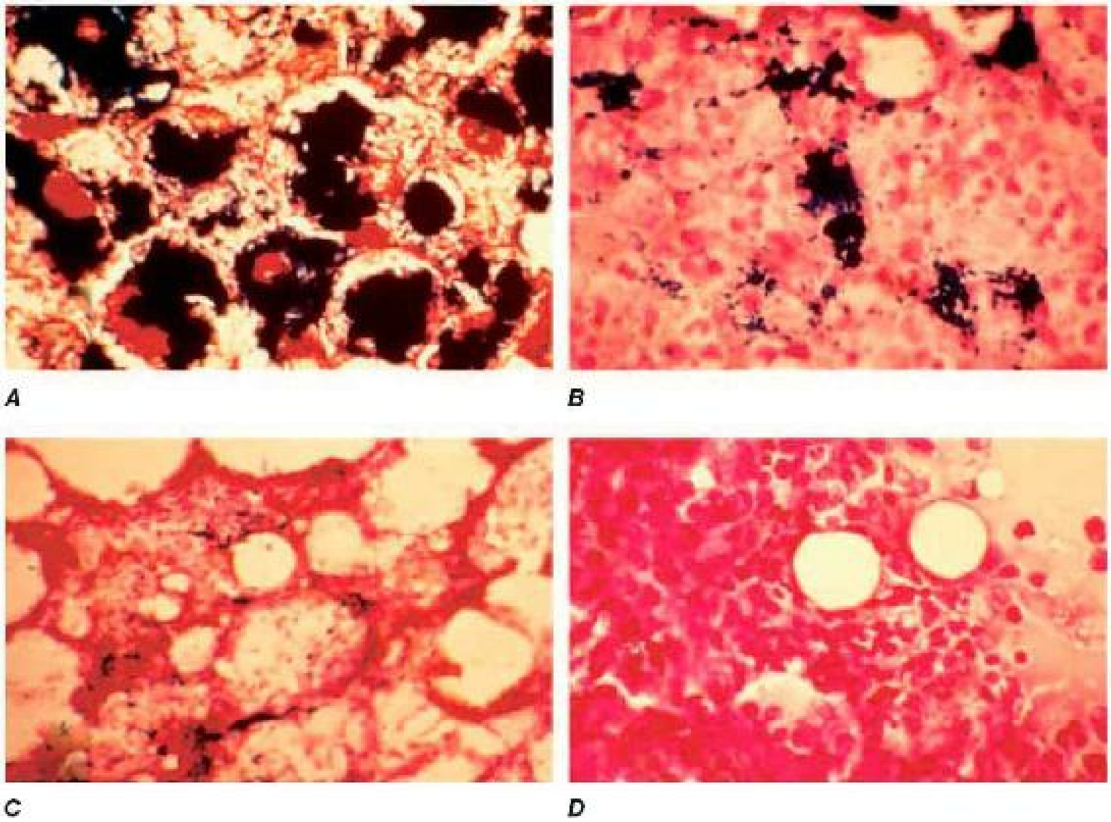

FIGURA 81e.38 Coloração das reservas de ferro da medula óssea pelo azul-da-prússia. As reservas de ferro podem ser graduadas em uma escala de 0 a 4+. (***A***). medula óssea com excesso de reserva de ferro (> 4+); (***B***) reservas normais (2 a 3+); (***C***) reservas mínimas (1+); e (***D***) ausência de reservas de ferro (0).

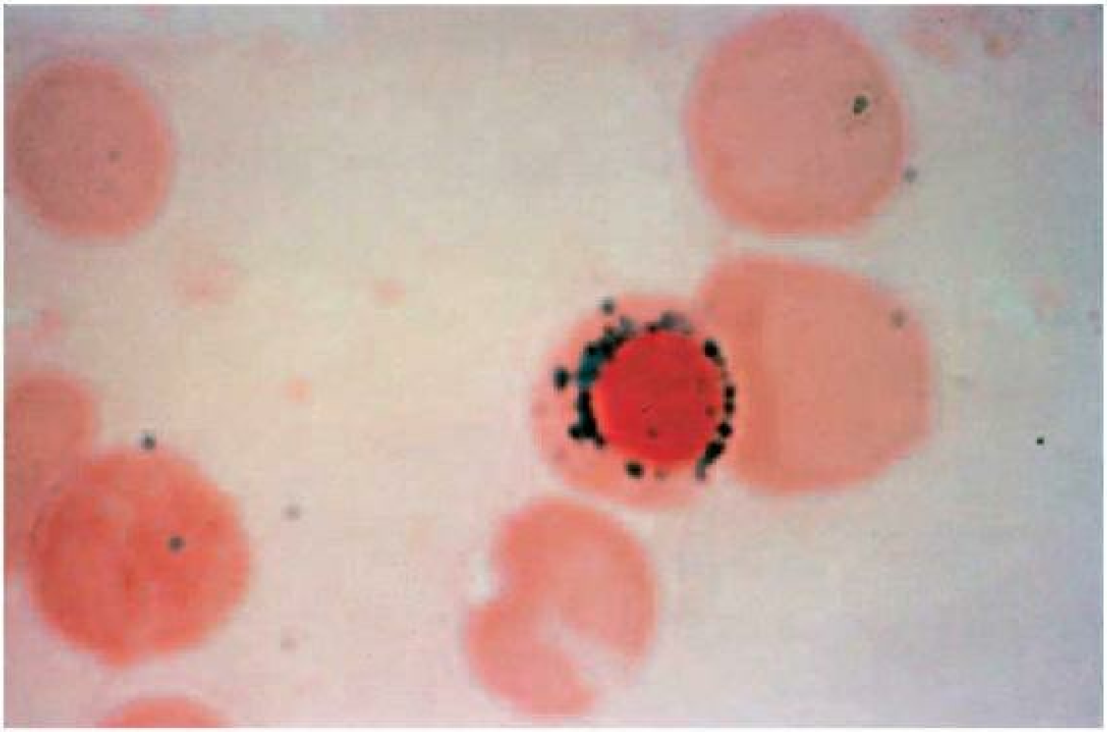

FIGURA 81e.39 Sideroblasto em anel. Um normoblasto ortocromático com um colar

de grânulos azuis (mitocôndrias incrustadas com ferro) circundando o núcleo.

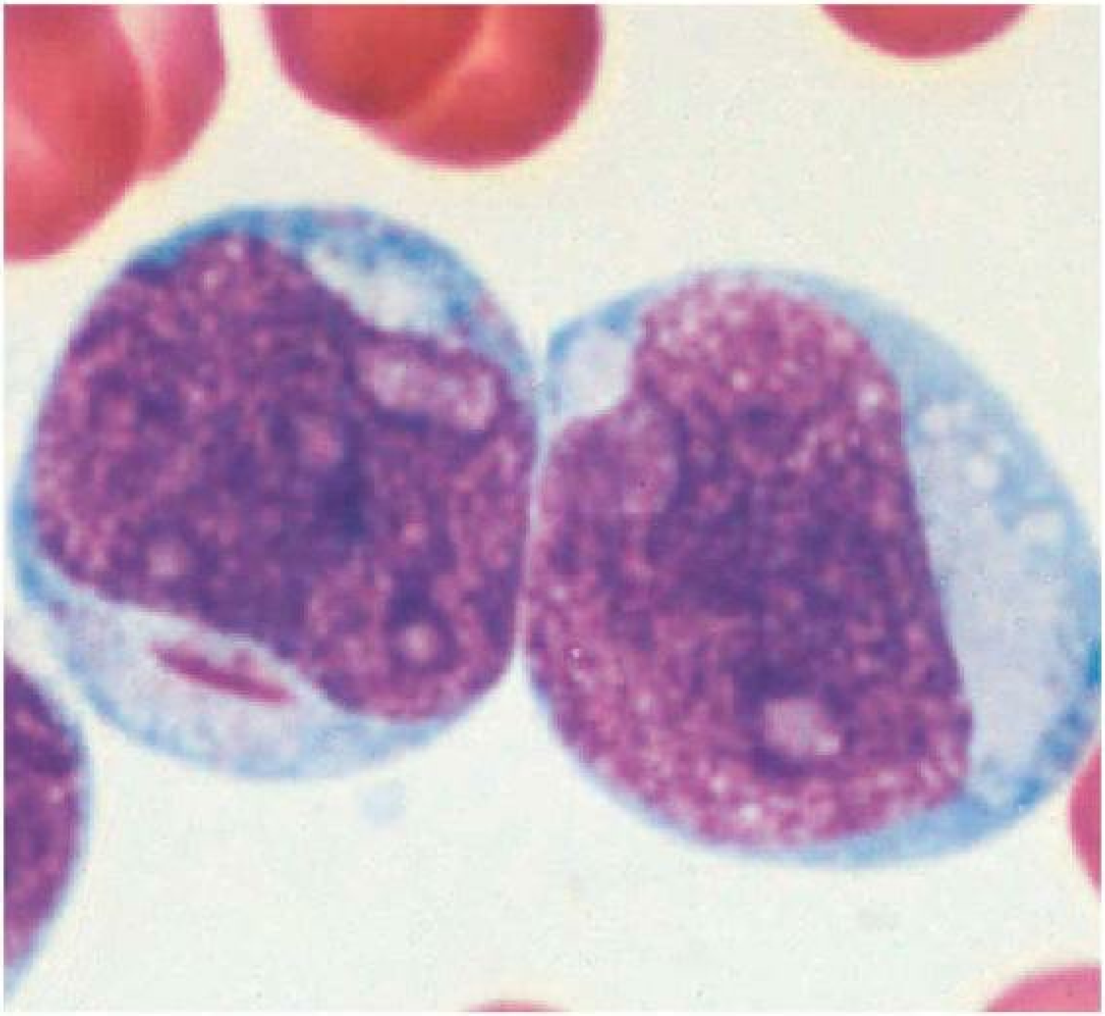

FIGURA 81e.40 **Leucemia mielocítica aguda.** Mieloblasto leucêmico com bastonete de Auer. Observe 2-4 grandes nucléolos proeminentes em cada célula.

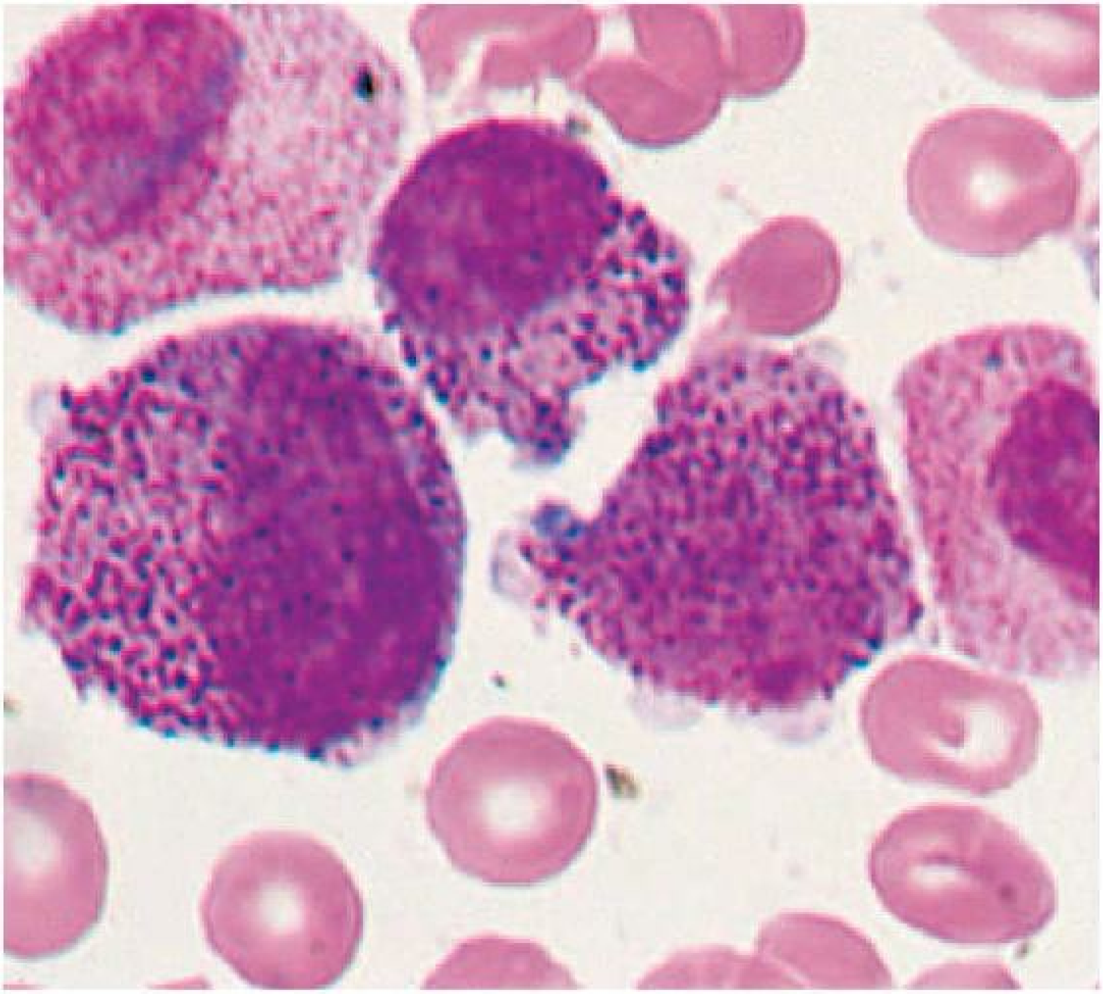

FIGURA 81e.41 Leucemia promielocítica aguda. Observe os grânulos citoplasmáticos proeminentes nas células leucêmicas.

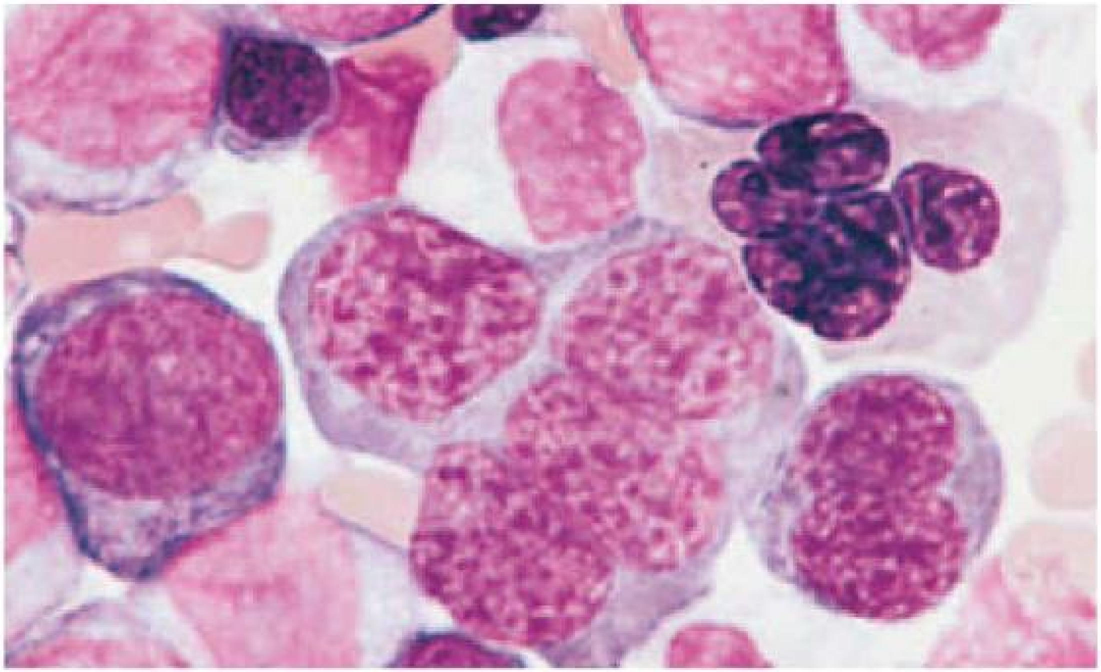

FIGURA 81e.42 Eritroleucemia aguda. Observe os eritroblastos dismórficos

gigantes, dois dos quais são binucleados, enquanto um deles é multinucleado.

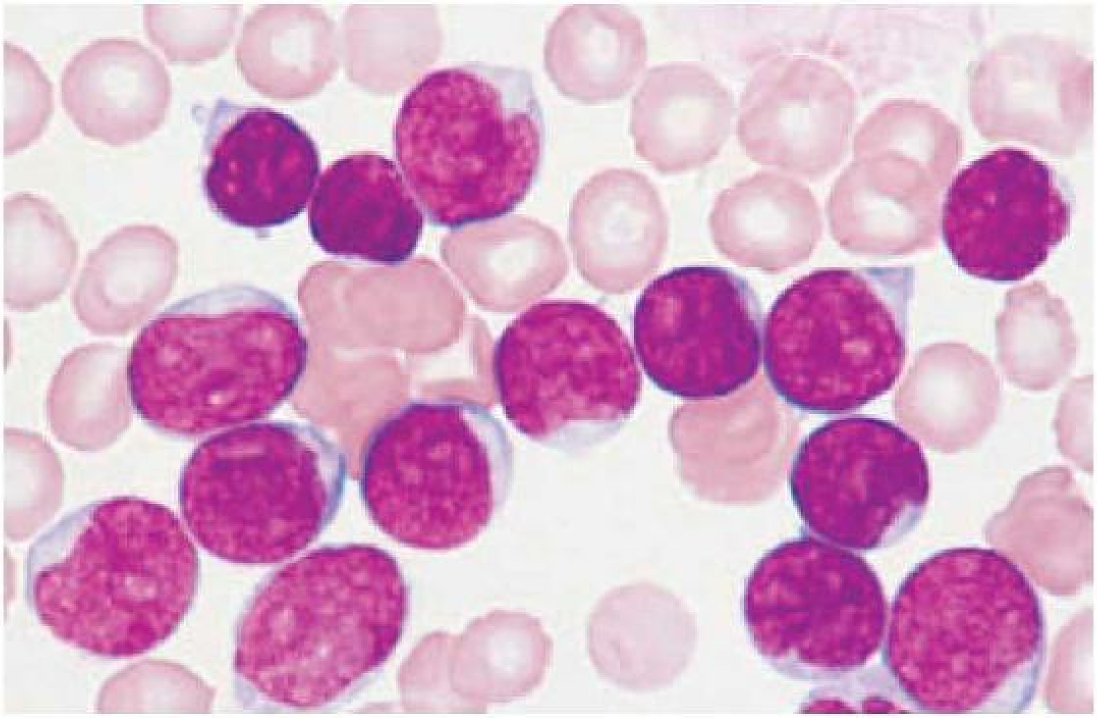

FIGURA 81e.43 Leucemia linfoblástica aguda.

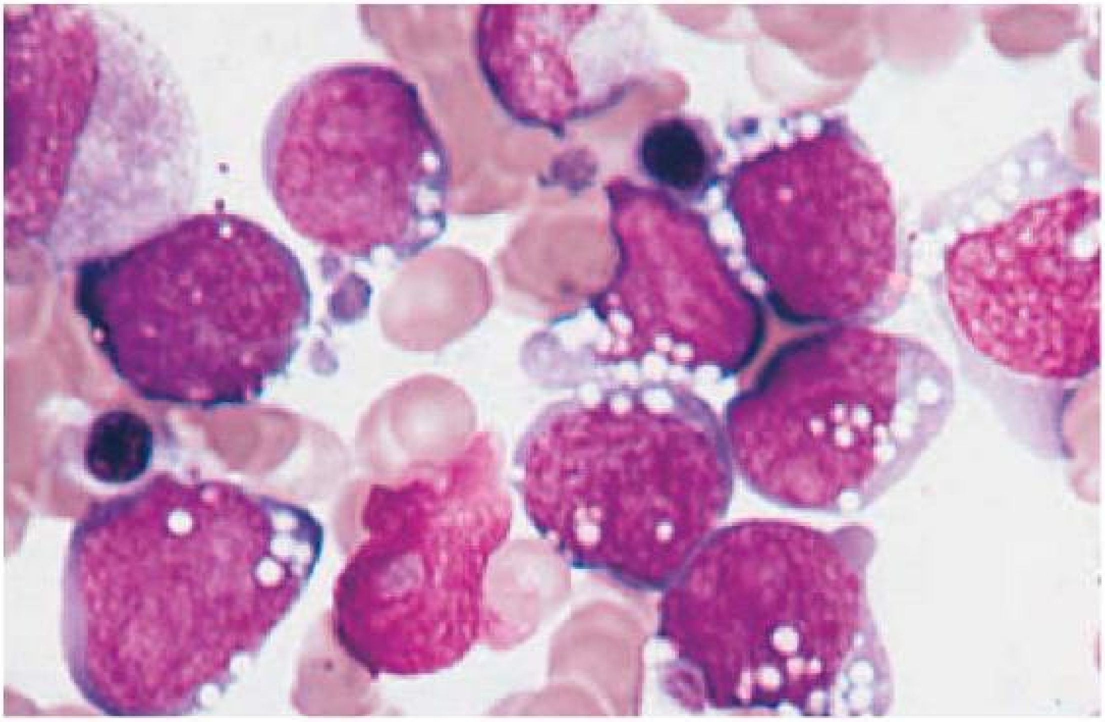

FIGURA 81e.44 Leucemia de Burkitt, leucemia linfoblástica aguda.

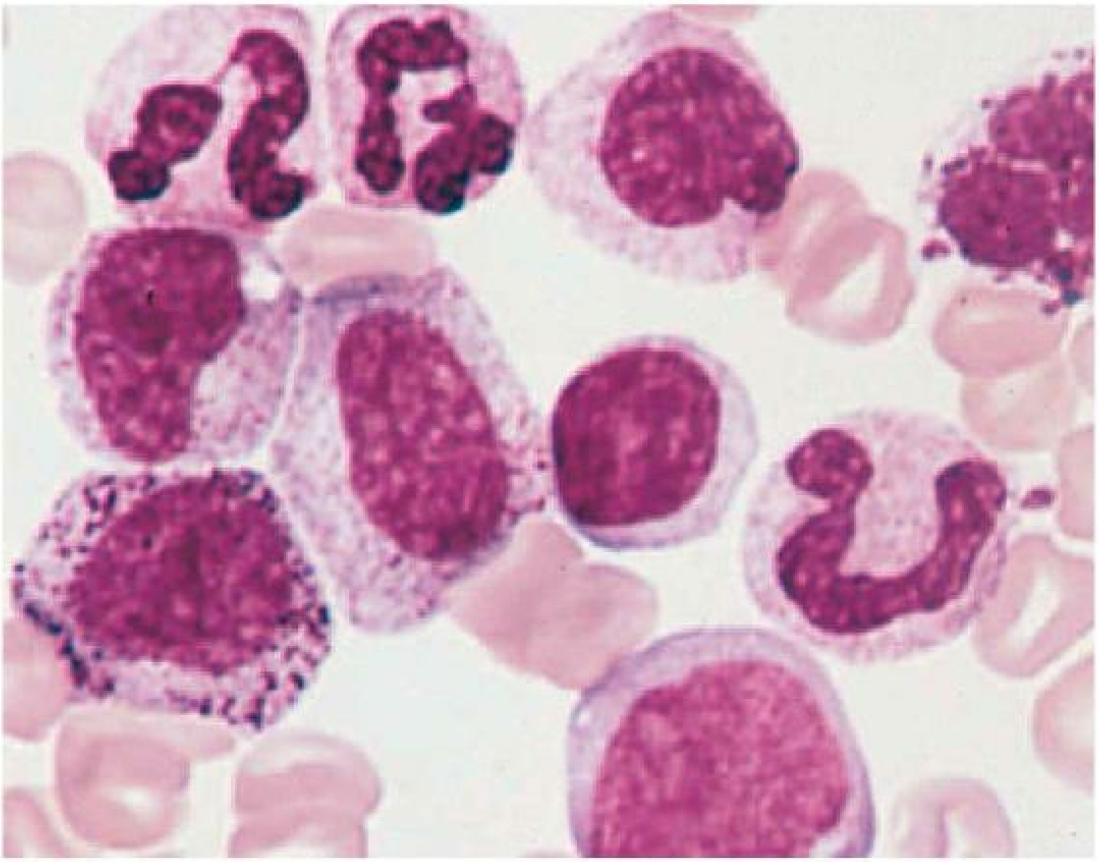

FIGURA 81e.45 Leucemia mielocítica crônica no sangue periférico.

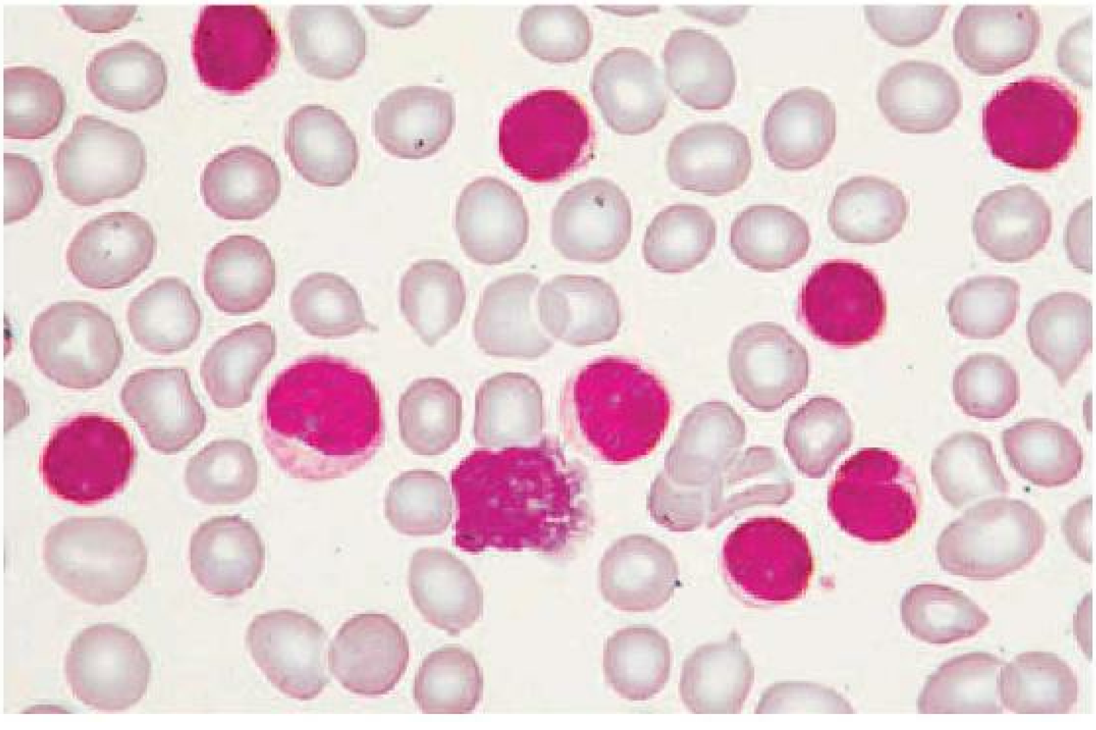

FIGURA 81e.46 Leucemia linfocítica crônica no sangue periférico.

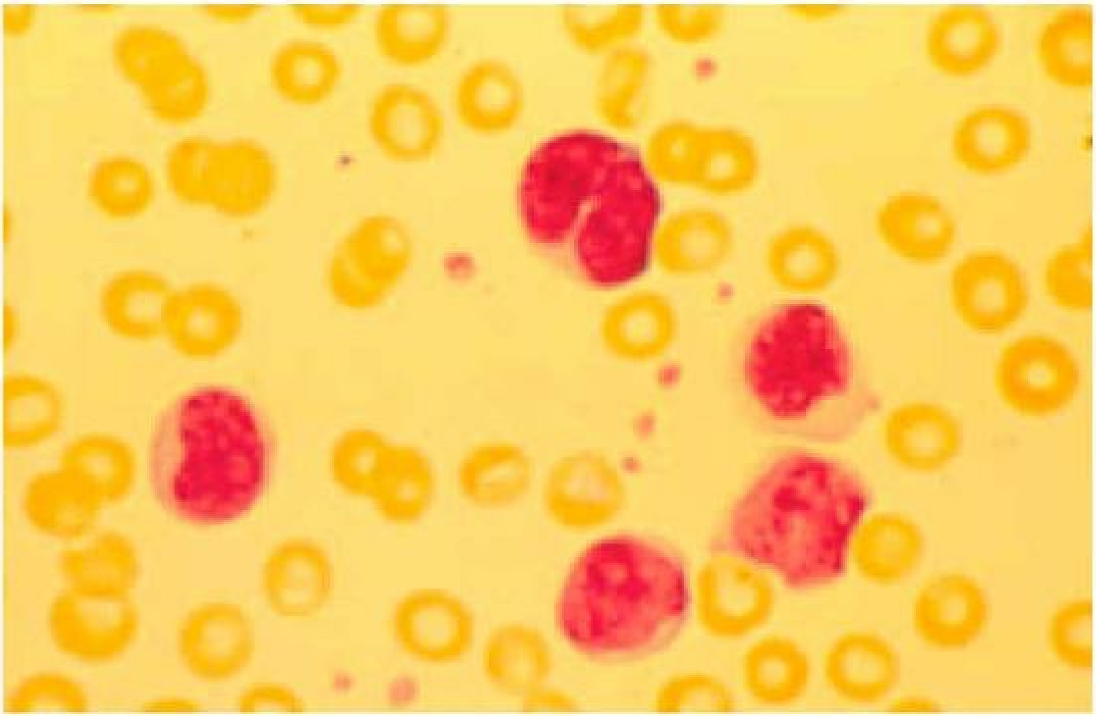

FIGURA 81e.47 Síndrome de Sézary. Linfócitos com núcleos frequentemente convolutos (células de Sézary) em um paciente com micose fungoide avançada.

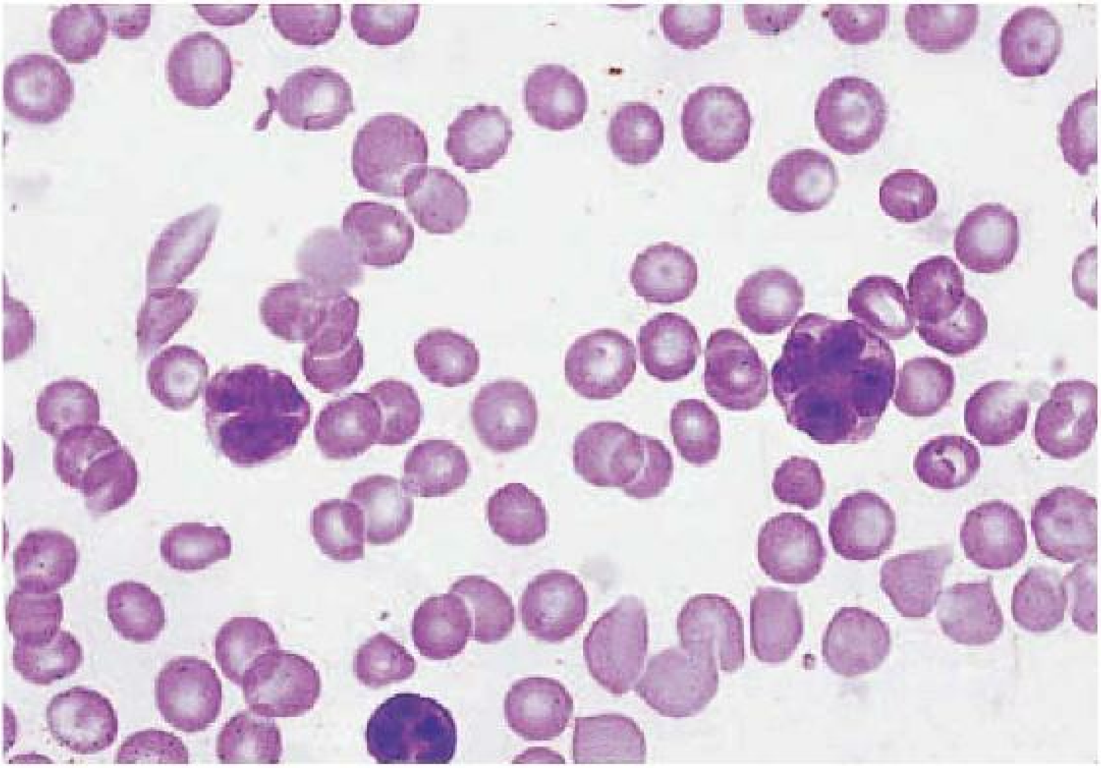

FIGURA 81e.48 Leucemia de células T do adulto. Esfregaço de sangue periférico mostrando células leucêmicas com núcleo em “forma de flor” típico.

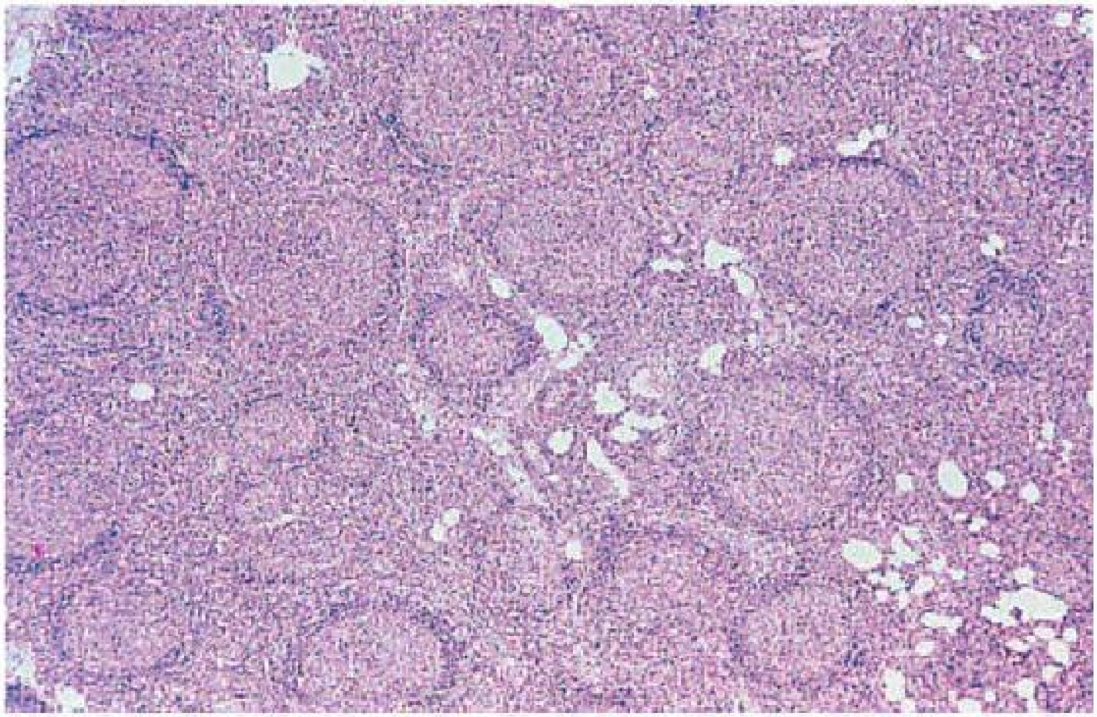

FIGURA 81e.49 Linfoma folicular em um linfonodo. A arquitetura nodal normal está apagada por expansões nodulares de células tumorais. Os nódulos variam de tamanho e contêm predominantemente pequenos linfócitos com núcleos clivados, juntamente com números variáveis de células maiores que apresentam cromatina vesicular e nucléolos proeminentes.

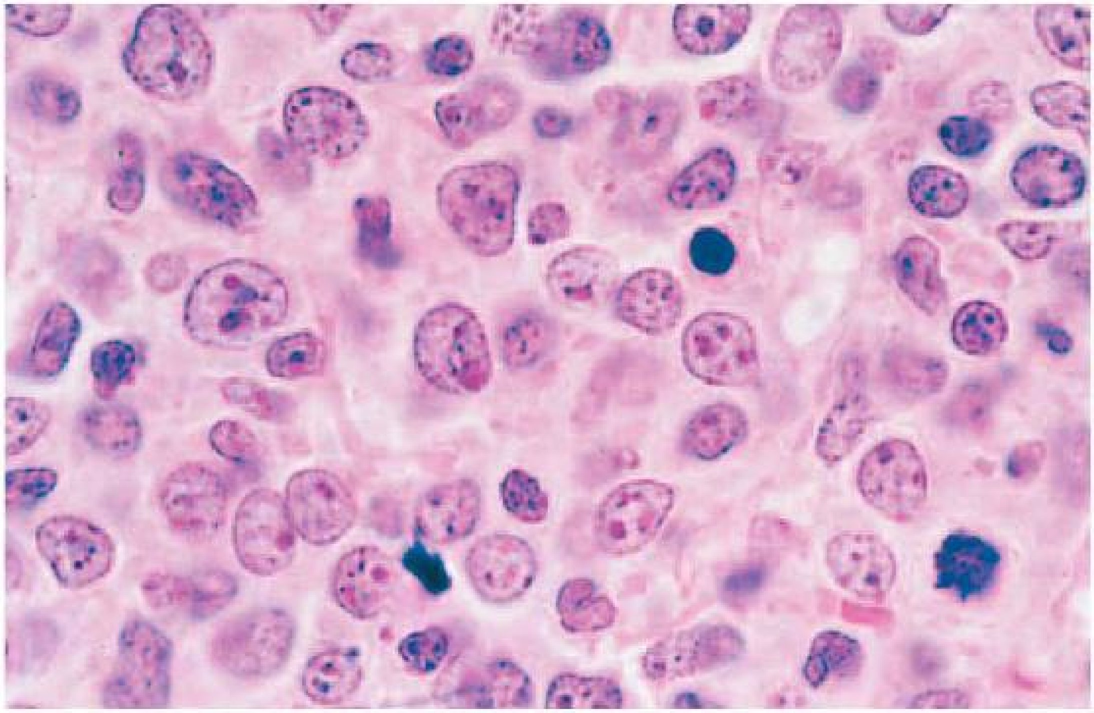

FIGURA 81e.50 Linfoma difuso de grandes células B em um linfonodo. As células neoplásicas são heterogêneas, mas consistem predominantemente em células grandes

com cromatina vesicular e nucléolos proeminentes.

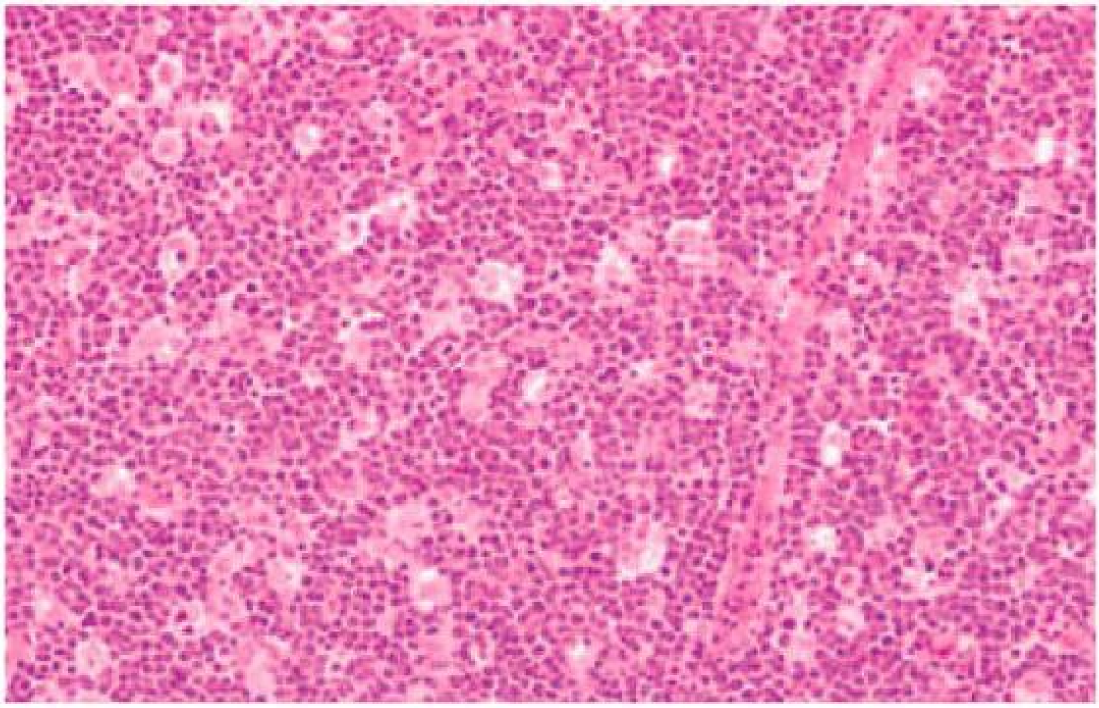

FIGURA 81e.51 Linfoma de Burkitt em um linfonodo. Linfoma de Burkitt com aspecto de céu estrelado. As áreas mais claras consistem em macrófagos tentando eliminar as células mortas.

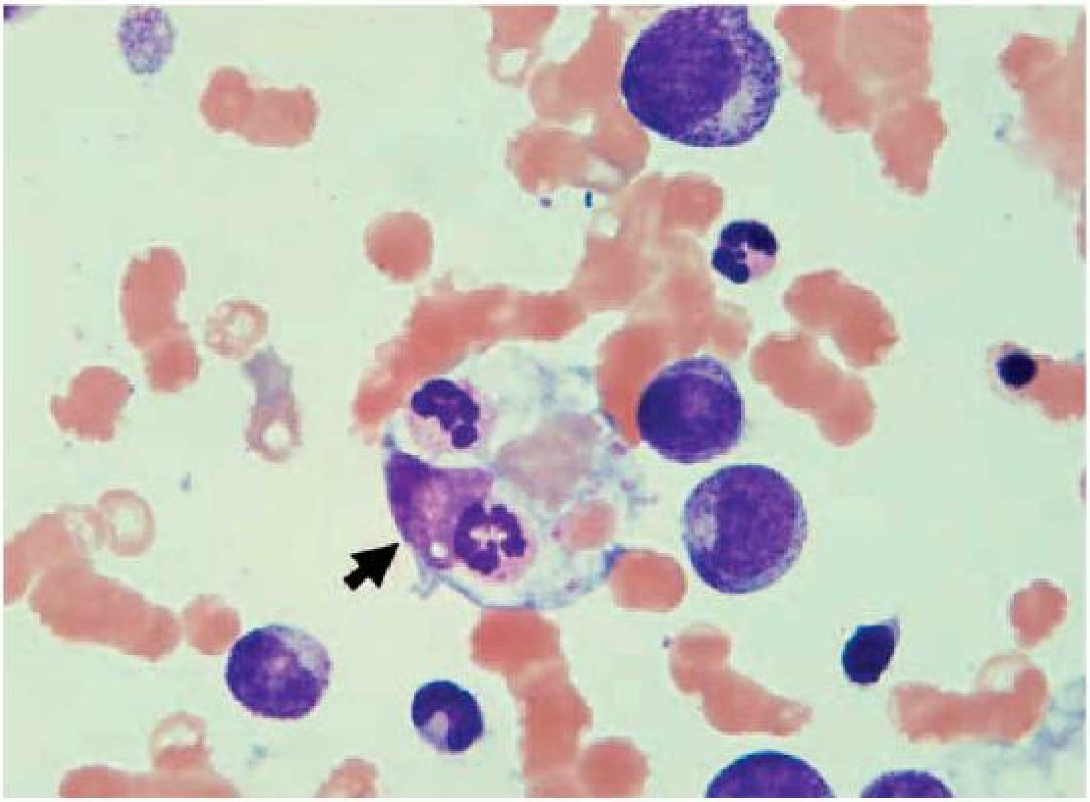

FIGURA 81e.52 Eritrofagocitose associado a linfoma agressivo. O macrófago no

centro está ingerindo eritrócitos, neutrófilos e plaquetas. *(Cortesia do Dr. KiyomiTsukimori, Kyushu University, Fukuoka, Japão.)*

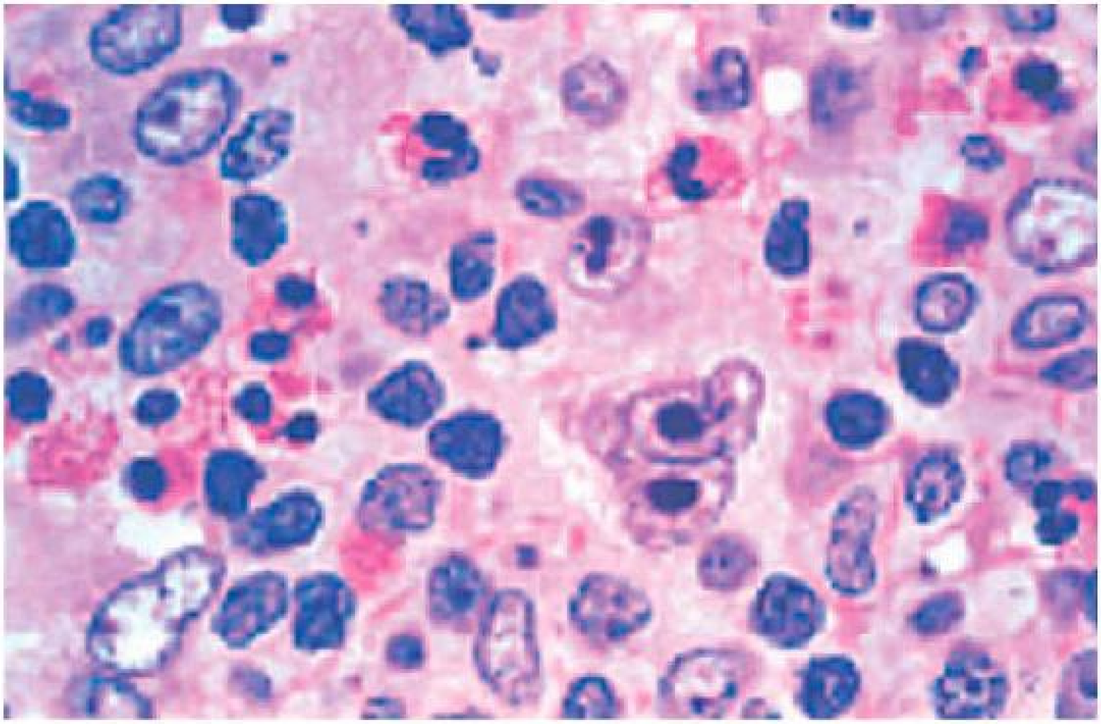

FIGURA 81e.53 Doença de Hodgkin. Há uma célula de Reed-Sternberg próximo ao centro do campo; trata-se de uma grande célula com núcleo bilobado e nucléolos proeminentes, conferindo um aspecto de "olhos de coruja". As células são, em sua maioria, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos normais que formam um infiltrado celular pleomórfico.

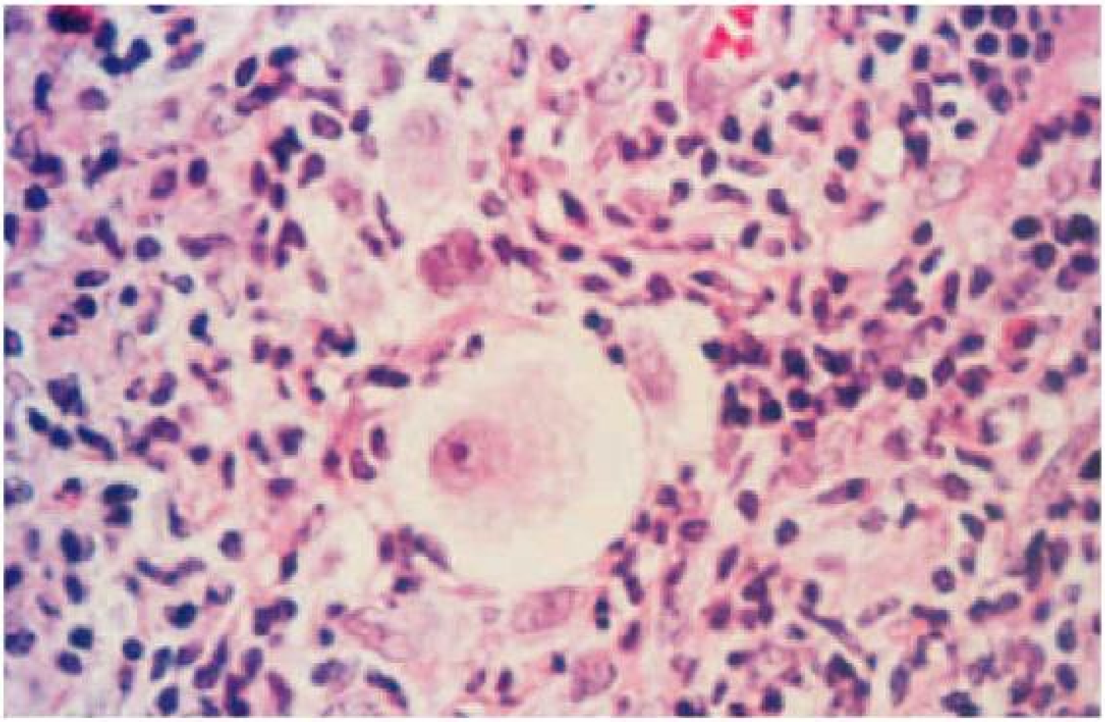

FIGURA 81e.54 Célula lacunar; variante da célula de Reed-Sternberg na doença de Hodgkin do tipo esclerose nodular. Vista de grande aumento de uma única célula lacunar mononuclear com citoplasma retraído em um paciente com doença de Hodgkin do tipo esclerose nodular.

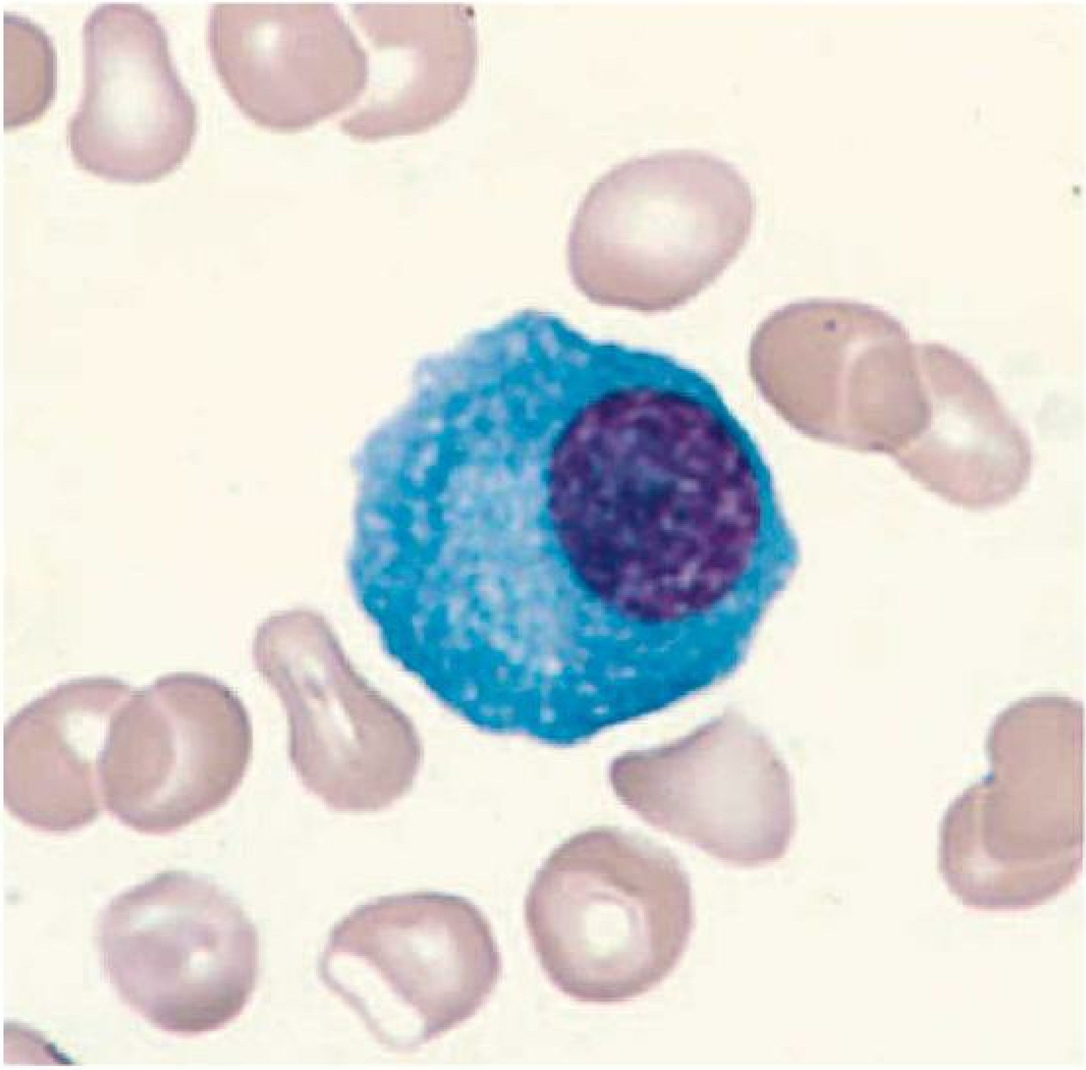

FIGURA 81e.55 Plasmócito normal.

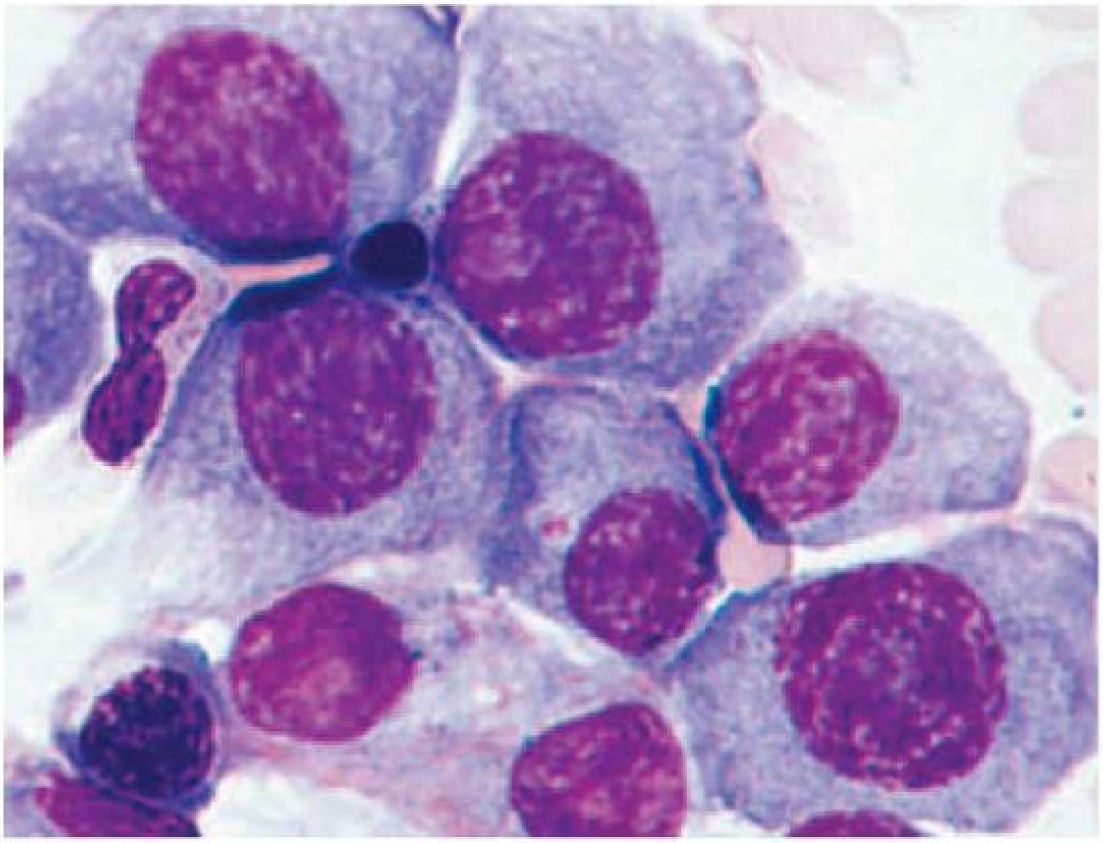

FIGURA 81e.56 Mieloma múltiplo.

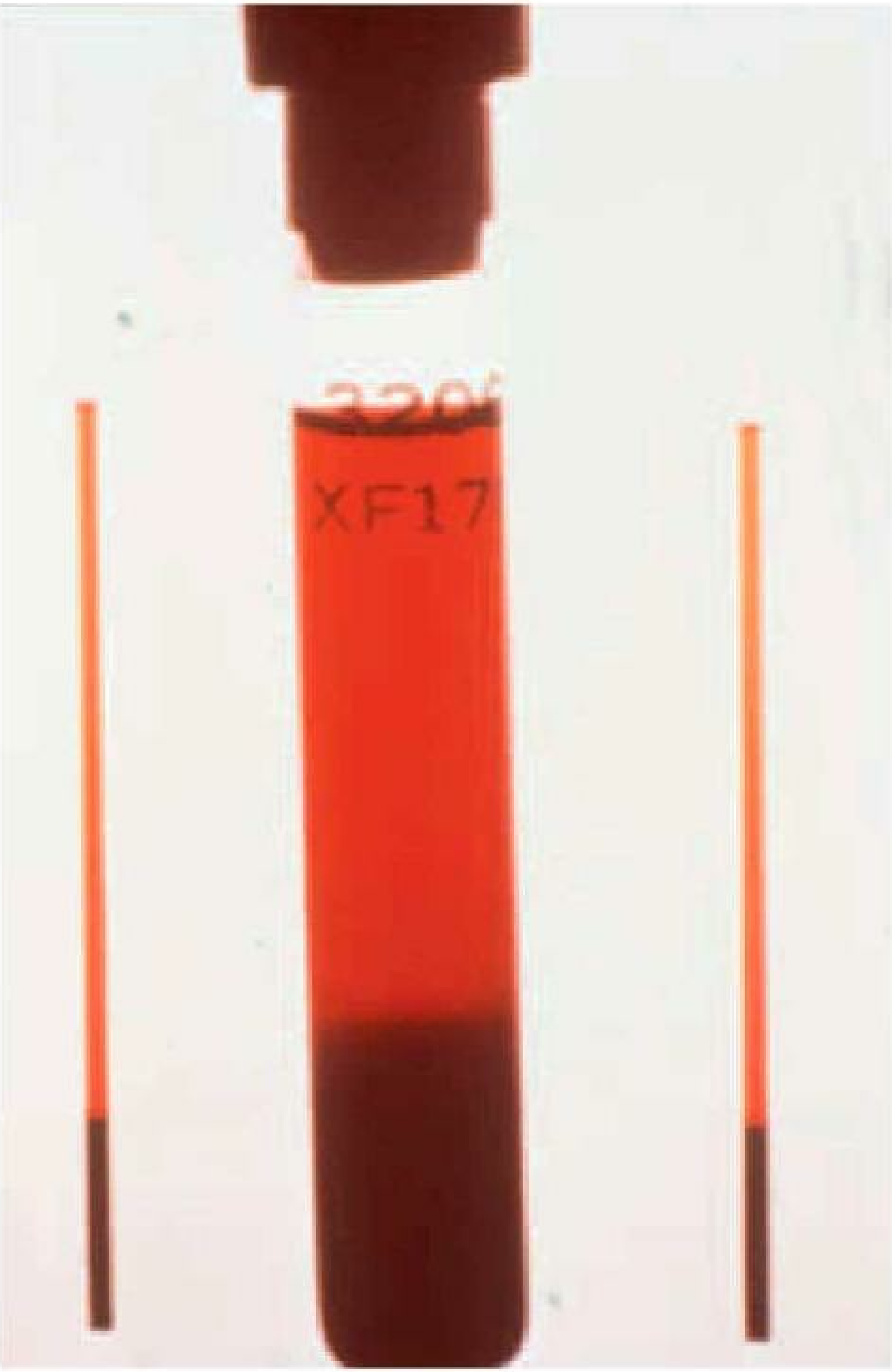

FIGURA 81e.57 Coloração do soro na hemoglobinemia. Coloração vermelha distinta do plasma (hemoglobinemia) em uma amostra de sangue centrifugada de um paciente com hemólise intravascular.

AGRADECIMENTOS

As figuras deste capítulo foram retiradas de Williams Hematology, 7th edition, M Lichtman et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2005; Hematology in General Practice, 4th edition, RS Hillman, KA Ault, New York, McGraw-Hill, 2005.

Parte 3: Genes, meio ambiente e doenças

82

Princípios da genética humana

J. Larry Jameson, Peter Kopp

IMPACTO DA GENÉTICA E DA GENÔMICA NA PRÁTICA MÉDICA

A prevalência das doenças genéticas, combinada com suas gravidade e natureza crônica, impõe à sociedade enormes custos humanos, sociais e financeiros. A expressão genética humana refere-se ao estudo dos genes, seu papel e função na doença e seu modo de transmissão. O termo genômica refere-se à informação genética completa do organismo, o *genoma*, e à função e interação do DNA no interior do genoma, assim como com os fatores ambientais ou não genéticos, como o estilo de vida do indivíduo. Com a caracterização do genoma humano, a genômica complementa a genética tradicional nos esforços para esclarecer a etiologia e a patogênese das doenças e para aprimorar as intervenções terapêuticas e seus resultados. Considerando a impressionante evolução havida na genética, na genômica e na tecnologia da informação em saúde, as consequências dessa riqueza de conhecimentos para a prática médica são profundas e têm papel crescentemente relevante no diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças **(Cap. 84)**.

A *medicina individualizada*, a individualização das decisões médicas para cada paciente específico, se baseia grandemente em informações genéticas. Por exemplo, podem-se utilizar as características genéticas de um paciente (genótipo) para otimizar o tratamento farmacológico e predizer a eficácia, os eventos adversos e a posologia de alguns medicamentos (*farmacogenética*) **(Cap. 5)**. O perfil de mutação de um câncer permite a seleção de terapias com alvo nas moléculas de sinalização mutadas ou sobre-expressas. Embora ainda em fase de investigação, começam a aparecer modelos de predição de risco para doenças comuns com base na genômica.

Tradicionalmente, a genética era tida apenas como relacionada com as doenças monogênicas relativamente raras. Esses distúrbios respondem por cerca de 10% das internações e mortalidade pediátricas. Historicamente, a genética se concentrava predominantemente nas doenças cromossômicas e metabólicas, fato que refletia a antiga disponibilidade de técnicas para o diagnóstico desses distúrbios. Por exemplo, doenças como a trissomia do 21 (síndrome de Down) ou a monossomia do X (síndrome de Turner) são diagnosticáveis pela citogenética **(Cap. 83e)**. De forma semelhante, muitas doenças metabólicas (p. ex., fenilcetonúria, hipercolesterolemia familiar) são detectáveis por meio de análises bioquímicas. Os avanços no diagnóstico do DNA estenderam o campo de atuação da genética para incluir praticamente todas as especialidades médicas e levaram ao esclarecimento da patogênese de diversos distúrbios monogênicos. Além disso, é cada vez mais evidente que praticamente todos os quadros médicos têm um componente genético. Como muitas vezes a história familiar do paciente evidencia, várias doenças comuns, como hipertensão arterial, cardiopatias, asma, diabetes melito e transtornos mentais, são significativamente influenciadas pela constituição genética. Esses distúrbios poligênicos ou multifatoriais (complexos) sofrem a influência de muitos genes diferentes, assim como de fatores ambientais, que podem modificar o risco das doenças **(Cap. 84)**. Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) elucidaram numerosos *loci* associados a doenças e têm proporcionado novas percepções sobre a estrutura alélica de traços complexos. Tais estudos foram facilitados pela disponibilidade de catálogos amplos de haplótipos de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), gerados pelo Projeto HapMap. O sequenciamento de genomas completos ou de exomas (os éxons no interior do genoma) tem sido crescentemente usado no dia a dia da clínica a fim de caracterizar indivíduos com quadros complexos não diagnosticados ou para caracterizar o perfil mutacional de doenças malignas avançadas com o objetivo de aprimorar a seleção de terapias-alvo.

O câncer tem uma base genética, uma vez que resulta de mutações somáticas adquiridas nos genes que controlam crescimento, apoptose e diferenciação celulares **(Cap. 101e)**. Além disso, o desenvolvimento de muitos cânceres está relacionado com predisposição hereditária. A caracterização do genoma (e do epigenoma) em diversos cânceres levou a novos *insights* fundamentais sobre a biologia do câncer e revelou que o perfil genômico das mutações é, em muitos casos, mais importante para a determinação da quimioterapia apropriada do que o órgão de origem do tumor. Assim, a definição do perfil mutacional abrangente das malignidades tem influência crescente na taxonomia do câncer, na escolha das terapias-alvo e na melhora dos resultados obtidos.

As abordagens genéticas e genômicas têm se mostrado inestimáveis para a detecção de patógenos infecciosos e estão sendo usadas clinicamente para identificar agentes difíceis de serem cultivados, tais como micobactérias, vírus e parasitas, ou para rastrear agentes infecciosos local ou globalmente. Em muitos casos, a genética molecular aumentou a viabilidade e a precisão dos exames diagnósticos, e está começando a abrir novos caminhos terapêuticos, como as terapias gênica e celular (**Caps. 90e e 91e**). A genética molecular também proporcionou a oportunidade de caracterizar o *microbioma*, um campo recente que estuda a dinâmica populacional de bactérias, vírus e parasitas que coexistem com humanos e outros animais (**Cap. 86e**). Dados recentes indicam que o microbioma produz efeitos significativos sobre a fisiologia normal, assim como em vários estados de doença.

A biologia molecular alterou substancialmente o tratamento das doenças humanas. Hormônios peptídicos, fatores de crescimento, citocinas e vacinas atualmente podem ser produzidos em larga escala usando a tecnologia do DNA recombinante. Modificações direcionadas desses peptídeos fornecem ao médico melhores ferramentas terapêuticas, como, por exemplo, os análogos de insulina geneticamente modificados que possuem uma cinética mais favorável. Finalmente, há motivos para acreditar que a maior compreensão das bases genéticas das doenças humanas produza um impacto crescente sobre a prevenção de doenças.

A incrível velocidade com que vêm sendo produzidas informações genéticas criou um grande desafio para os médicos, demais profissionais de saúde e pesquisadores das ciências básicas. Embora muitos aspectos funcionais do genoma permaneçam desconhecidos, há diversas situações clinicas sobre as quais há evidências suficientes para o uso de informações genéticas e genômicas com o objetivo de aprimorar o cuidado e o tratamento dos pacientes. Muitas informações genéticas são mantidas em bancos de dados ou publicadas em revistas das ciências básicas. Os bancos de dados permitem acesso fácil às informações crescentes sobre o genoma humano, doenças genéticas e testes genéticos (**Quadro 82.1**). Um exemplo é o catálogo OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), um grande compêndio, atualizado continuamente, que descreve milhares de doenças monogênicas (**Quadro 82.1**). O refinamento progressivo da bioinformática está facilitando a análise e o acesso a essa esmagadora quantidade de novas informações.

QUADRO 82.1 ALGUNS BANCOS DE DADOS RELEVANTES SOBRE GENÔMICA E DOENÇAS GENÉTICAS

Site	URL	Comentário
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/*	Acesso amplo a informações e literatura (PubMed) biomédicas e genômicas, banco de dados de sequenciamento, programas para análises de nucleotídeos e proteínas Conexões com outros bancos de dados, informações sobre o genoma e material educativo introdutório

National Human Genome Research Institute	*http://www.genome.gov/*	Uma instituição dos National Institutes of Health com foco na pesquisa genômica e genética; *links* com informações acerca do sequenciamento do genoma humano, genomas de outros organismos e pesquisa genômica
Catalog of Published Genome-Wide Association Studies	*http://www.genome.gov/GWAStudies/*	Estudos de alta resolução de associação genômica ampla (GWAS) publicados
Ensembl Genome browser	*http://www.ensembl.org*	Mapas e informações sobre o sequenciamento de genomas eucarióticos
Online Mendelian Inheritance in Man	*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim*	Compêndio *online* de doenças mendelianas e genes humanos causadores de doença genética
Office of Biotechnology Activities, National Institutes of Health	*http://oba.od.nih.gov/oba*	Informação sobre DNA recombinante e transferência de genes; questões médicas, éticas, sociais e legais levantadas pelos testes genéticos; questões médicas, éticas, sociais e legais levantadas pelos xenotransplantes
American College of Medical Genetics and Genomics	*http://www.acmg.net/*	Conexões com outros bancos de dados relevantes para diagnóstico, tratamento e prevenção das doenças genéticas
American Society of Human Genetics	*http://www.ashg.org*	Informação sobre avanços na pesquisa genética, educação profissional e pública e políticas sociais e científicas
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	*http://cgap.nci.nih.gov/*	Informações sobre o perfil de expressão gênica das células normais, pré-cancerosas e cancerosas
Gene Tests	*http://www.genetests.org/*	Diretório internacional de laboratórios de testes genéticos e clínicas de diagnóstico pré-natal; material de revisão e para atividades educativas
Genomes Online Database (GOLD)	*http://www.genomesonline.org/*	Informações sobre genomas publicados e não publicados
HUGO Gene Nomenclature	*http://www.genenames.org/*	Nomes e símbolos dos genes
MITOMAP, um banco de dados sobre o genoma mitocondrial humano	*http://www.mitomap.org/*	Um compêndio dos polimorfismos e mutações do DNA mitocondrial humano
Projeto Internacional HapMap	*http://www.hapmap.org/*	Catálogo dos haplótipos em diferentes grupos étnicos relevantes para estudos associativos e farmacogenômicos
ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements)	*http://www.genome.gov/10005107*	Enciclopédia de elementos do DNA; catálogo de todos os elementos funcionais do genoma humano
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	*http://www.dnalc.org/*	Material educativo sobre as doenças genéticas, DNA, eugenia e origem genética
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	*http://www.ommbid.com/*	Versão *online* do texto completo da obra sobre as bases metabólicas e moleculares das doenças hereditárias
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	*http://omia.angis.org.au/*	Compêndio *online* sobre as doenças mendelianas em animais

The Jackson Laboratory	*http://www.jax.org/*	Informações sobre modelos murinos e o genoma do camundongo
	http://www.informatics.jax.org	Informática do genoma do camundongo

***Nota*:** Os bancos de dados estão em constante evolução. A informação necessária poderá ser encontrada nos *links* relacionados em alguns bancos de dados.

O GENOMA HUMANO

Estrutura do genoma humano • ***PROJETO GENOMA HUMANO*** O Projeto Genoma Humano foi iniciado em meados da década de 1980 como um esforço ambicioso para caracterizar todo o genoma humano. Conquanto a ideia de determinar a sequência completa do genoma humano pudesse parecer assombrosa há alguns anos, os avanços técnicos no sequenciamento do DNA e na bioinformática permitiram que o delineamento da sequência fosse concluído no ano 2000 com a finalização da sequência do DNA para os derradeiros cromossomos humanos em maio de 2006. Atualmente, facilitado pela rápida redução nos custos das análises abrangentes de sequenciamento e na evolução do processamento para análise dos dados, tem-se usado sequenciamento de genomas e exomas com frequência crescente no ambiente clínico. O alcance das análises de sequenciamento completo do genoma pode ser ilustrado com a seguinte analogia. O DNA humano é formado por aproximadamente 3 bilhões de pares de bases (pb) de DNA por genoma haploide, que é quase mil vezes maior do que o genoma da *Escherichia coli*. Se a sequência do DNA humano fosse impressa, ocuparia cerca de 120 volumes do *Medicina Interna de Harrison*.

Além do humano, os genomas completos de muitos organismos foram total (cerca de 4.000) ou parcialmente (cerca de 10.000) sequenciados (Genomes Online Database [GOLD]; **Quadro 82.1**). Entre esses organismos, há eucarióticos, como o camundongo (*Mus musculus), Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, e *Drosophila melanogaster*; bactérias (p. ex., *E. coli*) e arqueobactérias, vírus, organelas (mitocôndrias, cloroplastos) e plantas (p. ex., *Arabidopsis thaliana*). A informação genômica sobre os agentes infecciosos tem efeito significativo na caracterização de surtos e epidemias infecciosas. Entre as ramificações surgidas a partir da disponibilização dos dados genômicos estão, entre outras, (1) comparação dos genomas completos (*genômica comparativa*); (2) realização de estudo em larga escala da expressão dos RNAs (*genômica funcional*) e das proteínas (*proteômica*) com o objetivo de detectar diferenças nos diversos tecidos, na saúde e na doença; (3) caracterização das variações entre indivíduos, estabelecendo um catálogo das variações de sequências e dos SNPs (Projeto HapMap), e (4) identificação dos genes que tenham papel fundamental no desenvolvimento dos distúrbios poligênicos e multifatoriais.

CROMOSSOMOS O genoma humano divide-se em 23 cromossomos diferentes: 22

autossomos (numerados de 1 a 22) e os cromossomos sexuais X e Y. **(Fig. 82.1)**. As células adultas são *diploides*, ou seja, contêm dois conjuntos homólogos de 22 cromossomos e um par de cromossomos sexuais. As mulheres têm dois cromossomos X (XX), e os homens um cromossomo X e um Y (XY). Em razão da meiose, as células germinativas (espermatozoides ou ovócitos) são haploides e contêm um conjunto de 22 autossomos e um dos cromossomos sexuais. Durante a fertilização, o pareamento de cromossomos homólogos maternos e paternos reconstitui o genoma diploide. A cada divisão celular (mitose), os cromossomos são replicados, pareados, segregados e divididos em duas células-filhas.

ESTRUTURA DO DNA O DNA é uma hélice dupla-fita composta de quatro bases diferentes: adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C). A adenina é pareada à timina, e a guanina à citosina, por meio de pontes de hidrogênio que unem os pares de bases entre as fitas da dupla-hélice **(Fig. 82.1)**. O DNA tem várias características notáveis que o tornam ideal para transmitir informações genéticas. É relativamente estável e a estrutura em dupla-fita e a complementaridade estrita entre os pares de bases permitem uma replicação fiel durante a divisão celular. Como veremos adiante, a complementaridade também permite a passagem de informações genéticas do DNA → RNA → proteína **(Fig. 82.2)**. O mRNA é codificado pela assim chamada fita-sentido ou fita-codificadora da dupla-hélice do DNA e traduzido em proteínas pelos ribossomos.

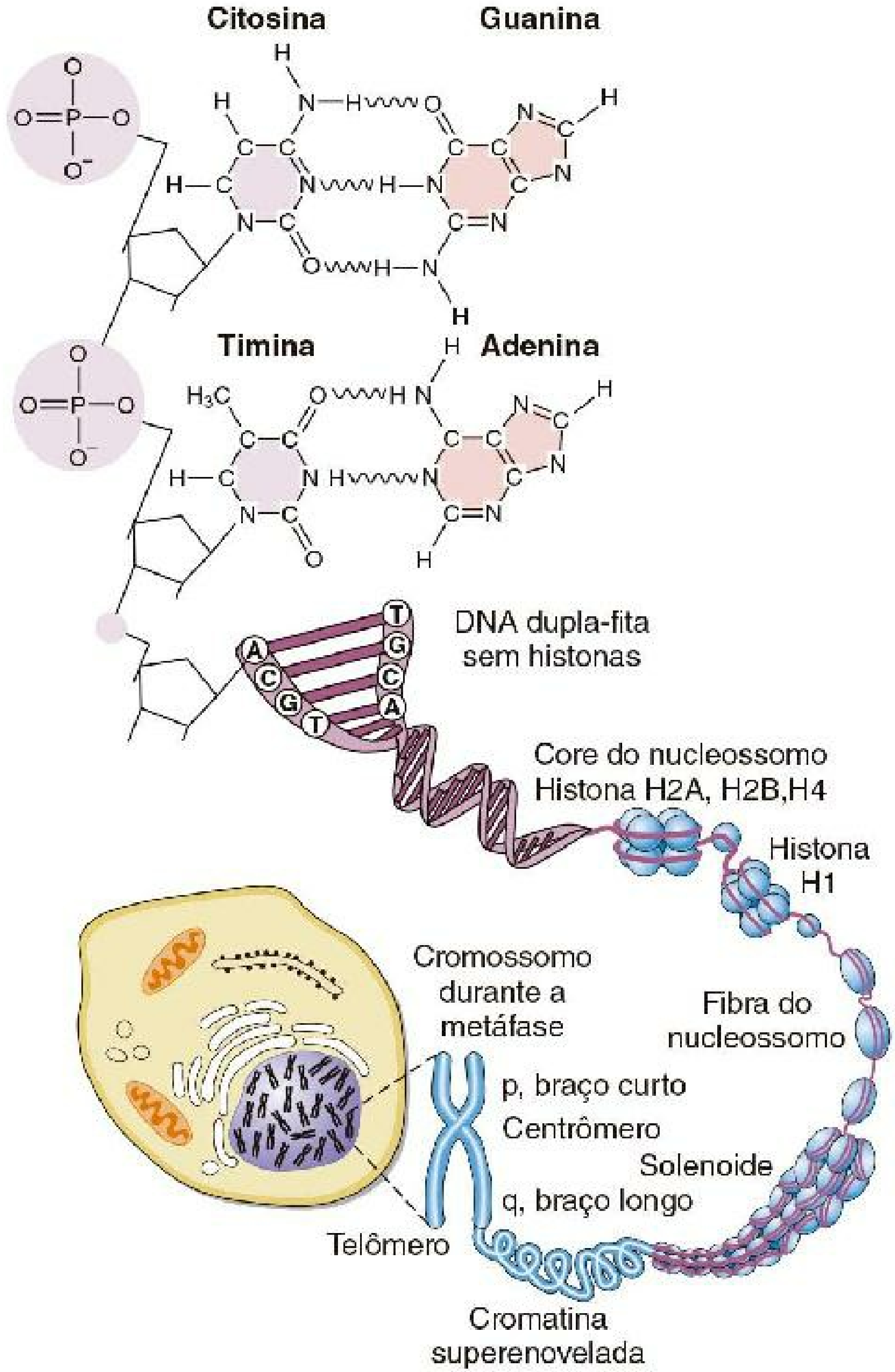
Citosina
Guanina
Timina
Adenina
H
N
C
O
P
H₃C
DNA dupla-fita sem histonas
T
G
C
A
Core do nucleossomo Histona H2A, H2B,H4
Histona H1
Cromossomo durante a metáfase
Fibra do nucleossomo
p, braço curto
Centrômero
Solenoide
q, braço longo
Telômero
Cromatina superenovelada

FIGURA 82.1 Estrutura da cromatina e dos cromossomos. A cromatina é composta por DNA dupla-fita que envolve proteínas histonas e não histonas, formando os nucleossomos. Os nucleossomos se organizam em estruturas solenoides. Os

cromossomos assumem sua estrutura característica com braços curtos (p) e longos (q) durante o estágio de metáfase do ciclo celular.

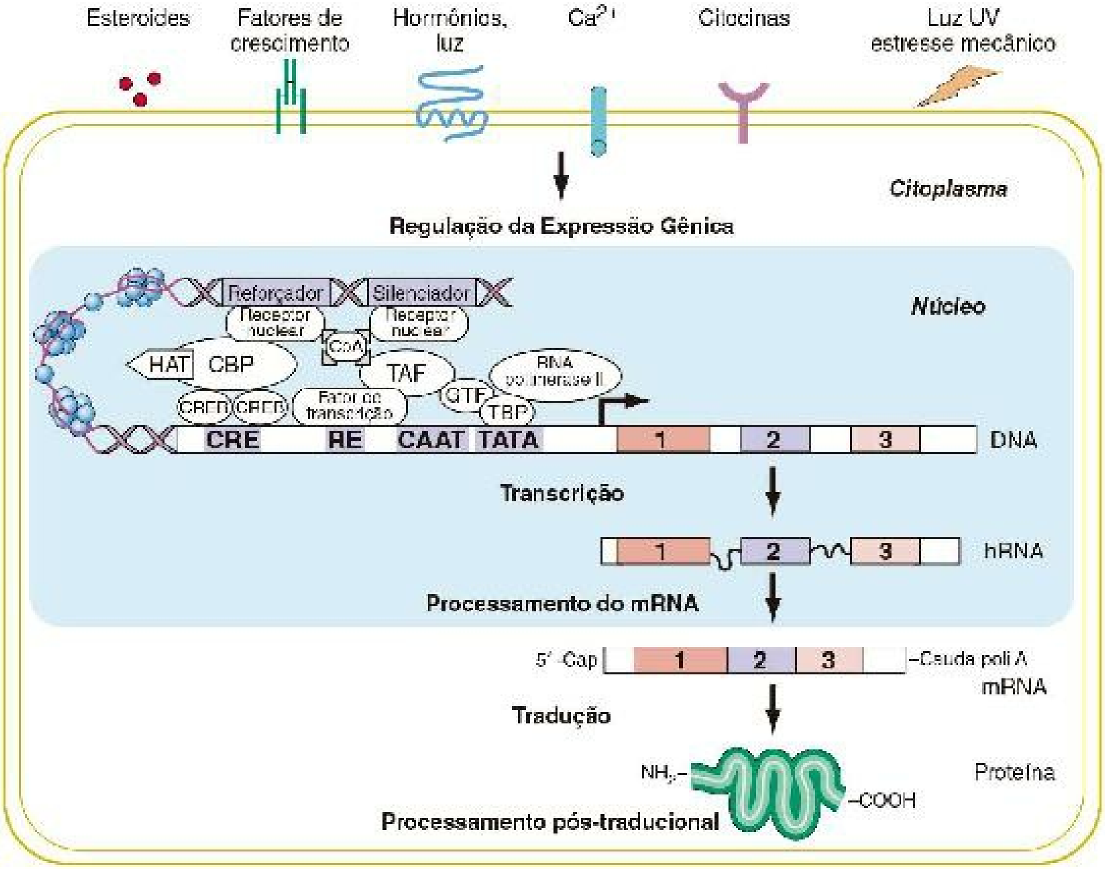
Esteroides
Fatores de crescimento
Hormônios, luz
Ca^{2+}
Citocinas
Luz UV estresse mecânico
Citoplasma
Regulação da Expressão Gênica
Núcleo
Reforçador
Silenciador
Receptor nuclear
Receptor nuclear
CoA
HAT
CBP
TAF
RNA polimerase II
CREB
CREB
Fator de transcrição
GTF
TBP
CRE
RE
CAAT
TATA
1
2
3
DNA
Transcrição
hRNA
Processamento do mRNA
5' Cap
Cauda poli A
mRNA
Tradução
NH_2–
–COOH
Proteína
Processamento pós-traducional

FIGURA 82.2 **O fluxo das informações genéticas.** Diversos sinais extracelulares ativam cascatas de sinais intracelulares que resultam em alteração na regulação da expressão gênica por meio da interação dos fatores de transcrição com as regiões reguladoras dos genes. A RNA-polimerase transcreve o DNA em RNA heterogêneo (hRNA), que é processado em mRNA com a excisão de sequências intrônicas. O mRNA é traduzido em uma cadeia polipeptídica, formando uma proteína madura após ter sido submetida ao processamento pós-traducional. CBP, proteína de ligação ao CREB; CoA, coativador; COOH, carboxiterminal; CRE, elemento responsivo ao AMP cíclico; CREB, proteína de ligação ao elemento responsivo do AMP cíclico; GTF, fatores gerais de transcrição; HAT, histona acetiltransferase; NH2, aminoterminal; RE, elemento de resposta; TAF, fatores associados a TBP; TATA, TATA box; TBP, proteína ligante de TATA.

A existência de quatro bases diferentes permite uma surpreendente diversidade genética. Nas regiões dos genes que codificam proteínas, as bases de DNA são dispostas em códons: trincas de bases que especificam um determinado aminoácido. As quatro bases podem formar 64 (4^3) códons triplos distintos. Cada códon especifica um entre 20 aminoácidos diferentes, ou um sinal regulador, como o início ou o fim da tradução. Como há mais códons que aminoácidos, diz-se que o código é degenerado, ou seja, a maioria dos aminoácidos pode ser especificada por mais de um códon. Com a disposição dos códons em combinações e tamanhos diferentes, é possível gerar a imensa diversidade da estrutura primária das proteínas.

O comprimento do DNA normalmente é medido em unidades de 1.000 pb (quilobases ou kb) ou 1.000.000 pb (megabases ou Mb). Nem todo DNA codifica genes. Na verdade, aproximadamente apenas 10 a 15% do DNA formam genes. Grande parte do DNA restante contém apenas sequências frequentemente de natureza altamente repetitivas, cuja função é pouco compreendida. Essas regiões repetitivas do DNA, assim como as sequências não repetitivas que não codificam genes, talvez tenham, em parte, um papel estrutural no empacotamento do DNA em cromatina (isto é, DNA ligado a proteínas histonas e cromossomos), com função de regulação **(Fig. 82.1)**.

GENES O *gene* é uma unidade funcional regulada por transcrição (ver adiante) e que codifica um produto de RNA que, na maioria das vezes, mas não sempre, é traduzido em uma proteína, que vai exercer sua atividade dentro ou fora da célula **(Fig. 82.3)**. Historicamente, os genes eram identificados por conferir caracteres específicos que seriam transmitidos de uma geração a outra. Cada vez mais, eles vêm sendo caracterizados com base na sua expressão nos vários tecidos (*transcritoma*). Os genes variam muito em tamanho; alguns são formados por apenas algumas centenas de pares de bases, enquanto outros são extraordinariamente extensos (2 Mb). O número de genes pode nos fazer subestimar a complexidade da expressão gênica, isso porque um único gene pode gerar vários produtos (*isoformas)* de RNA mensageiro (mRNA) que são traduzidos em proteínas sujeitas a modificações complexas após a tradução, como a fosforilação. Os *éxons* são as regiões dos genes finalmente encadeadas para formar o mRNA. Os *íntrons* são as regiões entre os éxons que são removidas do RNA precursor durante o processamento do RNA. O *locus* do gene inclui ainda regiões necessárias ao controle de sua expressão **(Fig. 82.2)**. As estimativas atuais predizem 20.687 genes codificadores de proteínas no genoma humano com uma média de cerca de quatro transcritos codificadores por gene. É notável que o exoma represente apenas 1,14% do genoma. Além disso, há milhares de transcritos não codificadores (RNAs de vários comprimentos, como microRNAs e RNAs longos não codificadores) cuja função como reguladores transcricionais e pós-transcricionais da expressão gênica foi, ao menos em parte, identificada. Observou-se que a expressão aberrante de microRNAs tem participação na patogênese de diversas doenças.

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNP) Um SNP é uma variação em um único par de bases no DNA. A identificação dos cerca de 10 milhões de SNPs que se estima existam no genoma humano gerou um catálogo de variantes genéticas comuns que ocorrem em seres humanos de etnias distintas **(Fig. 82.3)**. Os SNPs são o tipo mais comum de variação de sequência e respondem por aproximadamente 90% dessas variações. Eles ocorrem em média a cada 100 a 300 bases e são a principal fonte de heterogeneidade genética. Entretanto, é notável que a sequência primária de DNA nos humanos tenha similaridade de aproximadamente 99,9% em comparação com a de qualquer outro humano. Os SNPs que se encontram em locais próximos são transmitidos em conjunto (p. ex., eles são ligados) e são referidos como *haplótipos* **(Fig. 82.4)**. O HapMap descreve a natureza e a localização desses haplótipos de SNPs e como estão distribuídos entre os indivíduos e entre as populações. As informações contidas no mapa de haplótipos, denominado HapMap, têm facilitado muito os estudos em larga escala do genoma concebidos para esclarecer as interações complexas entre múltiplos genes e os fatores ambientais nos distúrbios multifatoriais (ver adiante). Além disso, as análises dos haplótipos são úteis para avaliar as variações nas respostas aos medicamentos (*farmacogenômica*) e aos fatores ambientais, assim como para prever a predisposição às doenças.

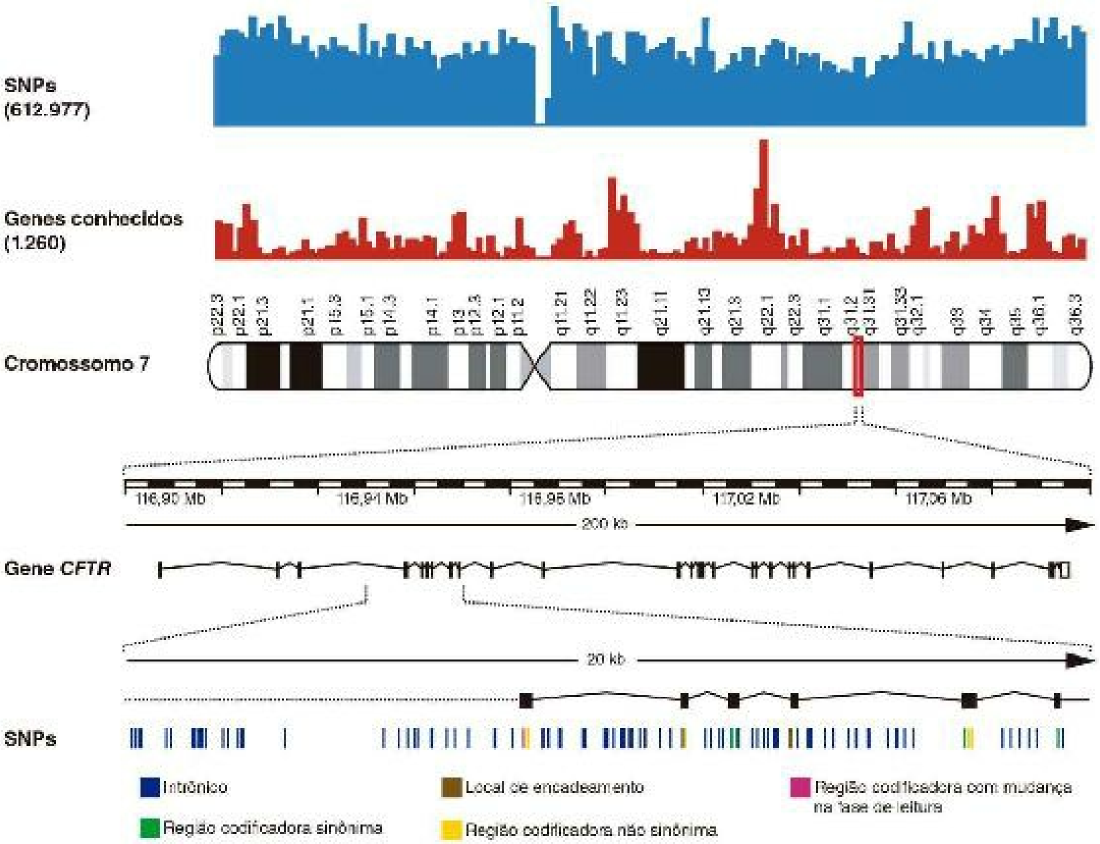
SNPs
(612.977)
Genes conhecidos
(1.260)
p22.3
p22.1
p21.3
p21.1
p15.3
p15.1
p14.3
p14.1
p13
p12.3
p12.1
p11.2
q11.21
q11.22
q11.23
q21.11
q21.13
q21.3
q22.1
q22.3
q31.1
q31.2
q31.31
q31.33
q32.1
q33
q34
q35
q36.1
q36.3
Cromossomo 7
116,90 Mb
116,94 Mb
116,98 Mb
117,02 Mb
117,06 Mb
200 kb
Gene *CFTR*
20 kb
SNPs
Intrônico
Local de encadeamento
Região codificadora com mudança na fase de leitura
Região codificadora sinônima
Região codificadora não sinônima

FIGURA 82.3 O cromossomo 7 é mostrado com a densidade dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e genes acima. Abaixo, é apresentada uma região com 200 kb em 7q31.2 contendo o gene *CFTR*. O gene *CFTR* contém 27 éxons. Foram encontradas mais de 1.900 mutações nesse gene em pacientes com fibrose cística. Uma região com 20 kb que contém os éxons 4 a 9 é apresentada e amplificada com o

objetivo de ilustrar os SNPs nessa região.

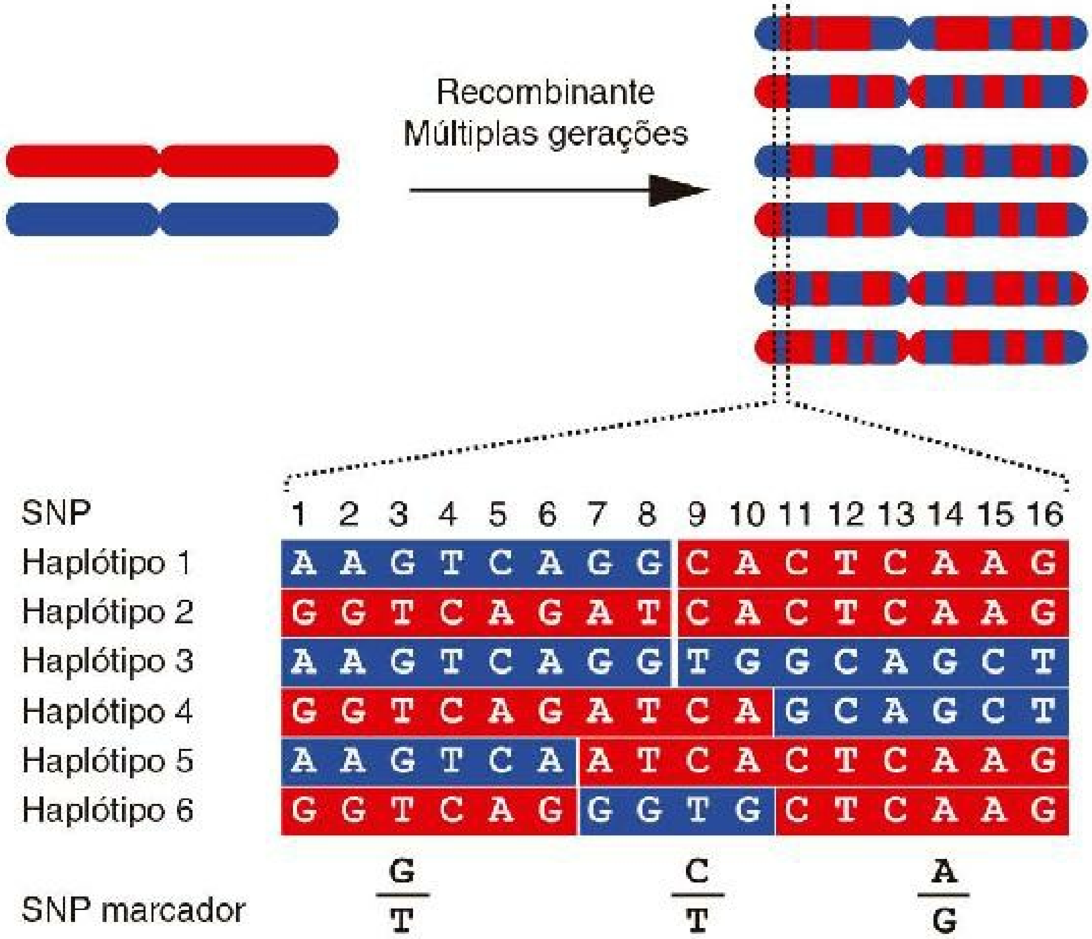

SNP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Haplótipo 1	A	A	G	T	C	A	G	G	C	A	C	T	C	A	A	G
Haplótipo 2	G	G	T	C	A	G	A	T	C	A	C	T	C	A	A	G
Haplótipo 3	A	A	G	T	C	A	G	G	T	G	G	C	A	G	C	T
Haplótipo 4	G	G	T	C	A	G	A	T	C	A	G	C	A	G	C	T
Haplótipo 5	A	A	G	T	C	A	A	T	C	A	C	T	C	A	A	G
Haplótipo 6	G	G	T	C	A	G	G	G	T	G	C	T	C	A	A	G

FIGURA 82.4 A origem dos haplótipos deve-se a recombinações repetidas ocorridas em múltiplas gerações. Ao longo do tempo, surgem distintos haplótipos. Com frequência, é possível caracterizar esses blocos de haplótipos a partir da genotipagem de determinadas sequências marcadoras (etiquetas ou *tags*) de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), uma abordagem que facilita a realização de estudos de associação genômica ampla (GWAS).

VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS As variações no número de cópias (CNVs) são regiões genômicas relativamente grandes (1 kb a vários Mb) que foram duplicadas ou deletadas em determinados cromossomos (Fig. 82.5). Estimou-se que haja até 1.500 CNVs distribuídas pelo genoma em um dado indivíduo. Quando se comparam os genomas de dois indivíduos, aproximadamente 0,4–0,8% deles diferem em termos de CNVs. Deve-se notar que foram observadas novas CNVs entre gêmeos monozigotos que de resto possuíam genomas idênticos. Algumas CNVs foram associadas a suscetibilidade ou resistência a doenças, e observou-se aumento de CNVs em células cancerosas.

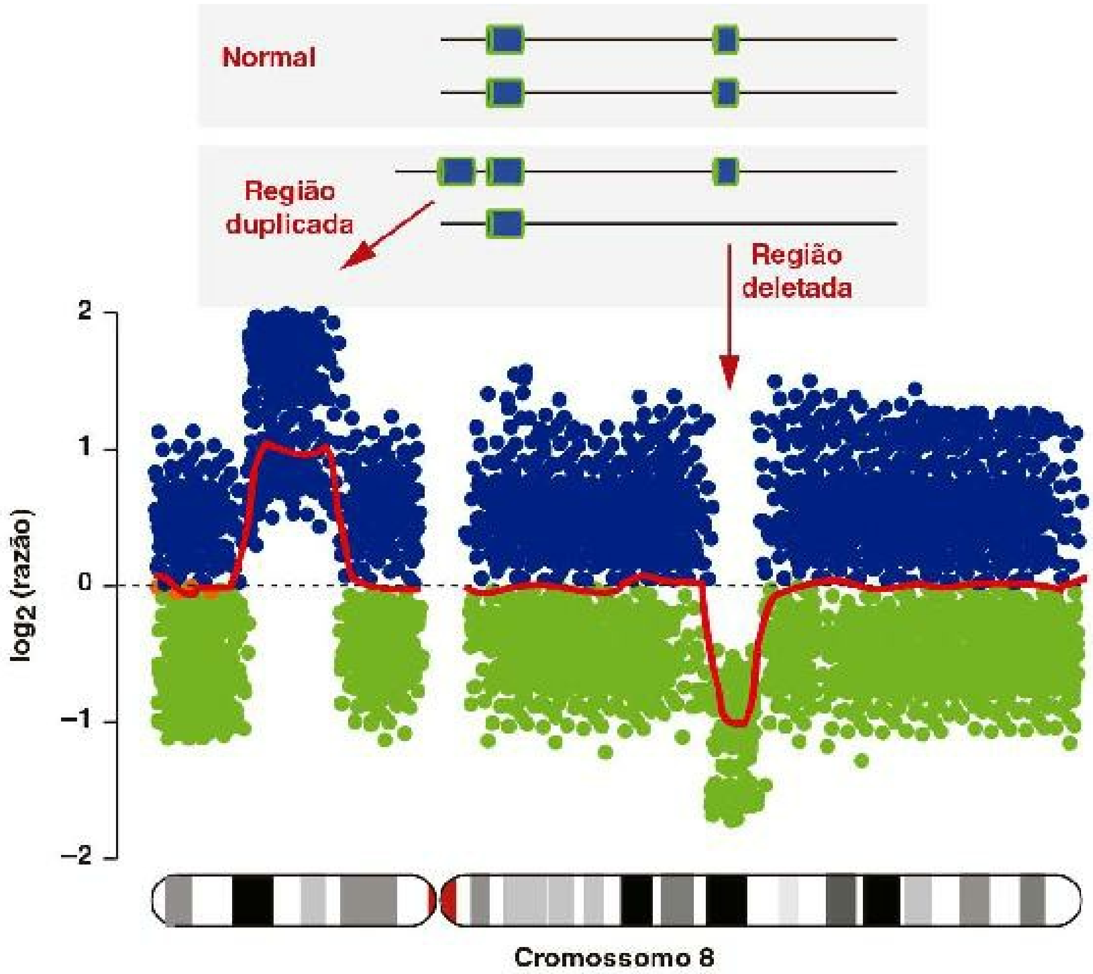

FIGURA 82.5 A variação no número de cópias (CNV) engloba regiões relativamente grandes do genoma que foram duplicadas ou deletadas. O cromossomo 8 é apresentado com CNV detectada por hibridização genômica. O aumento na intensidade do sinal indica duplicação, enquanto a redução indica deleção das regiões cromossômicas cobertas.

Replicação do DNA e mitose As informações genéticas do DNA são transmitidas às células-filhas em duas situações diferentes: (1) as células somáticas se dividem por *mitose*, permitindo a replicação completa do genoma diploide (2*n*) imediatamente antes da divisão celular; e (2) as células germinativas (espermatozoides e ovócitos) sofrem *meiose*, processo que permite reduzir o conjunto diploide (2*n*) de cromossomos para o estado haploide (1*n*).

Antes da mitose, as células saem do estado de repouso, ou G_0, e entram no ciclo celular **(Cap. 101e)**. Após atravessar um ponto crítico de checagem em G_1, as células passam pela síntese do DNA (fase S), durante a qual o DNA de cada um dos cromossomos é replicado, gerando dois pares de cromátides-irmãs ($2n \rightarrow 4n$). O processo de síntese do DNA exige fidelidade meticulosa, para evitar que se transmitam erros às próximas gerações de células. Entre as anormalidades genéticas relacionadas com mau pareamento/reparo do DNA estão xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e o câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC), entre outras. Muitas dessas doenças implicam em forte predisposição a neoplasia em razão da aquisição rápida de novas mutações **(Cap. 101e)**. Ao final da síntese do DNA, as células entram em G_2 e passam por um segundo ponto de checagem antes de entrar em mitose. Nesse estágio, os cromossomos se condensam e se alinham na placa equatorial na metáfase. As duas cromátides-irmãs idênticas, reunidas no centrômero, se dividem e migram para polos opostos da célula. Após a formação de uma membrana nuclear em torno de cada um dos dois conjuntos de cromátides, a célula se divide, formando duas células-filhas, e, assim, a divisão restaura o estado diploide ($2n$).

Distribuição e segregação dos genes durante a meiose A meiose ocorre apenas nas células germinativas das gônadas. A meiose compartilha certas características com a mitose, mas envolve duas etapas distintas de divisão celular que reduzem o número de cromossomos ao estado haploide. Além disso, ocorre recombinação ativa que gera diversidade genética. Durante a primeira divisão celular, formam-se duas cromátides-irmãs ($2n \rightarrow 4n$) para cada par de cromossomos, e ocorre troca de DNA entre os cromossomos paternos e maternos homólogos. Esse processo envolve a formação de *quiasmas*, estruturas que correspondem aos segmentos de DNA que trocam de posição entre os homólogos materno e paterno **(Fig. 82.6)**. Geralmente há pelo menos um *crossover* em cada braço do cromossomo; a recombinação é mais comum na meiose feminina do que na masculina. Depois, os cromossomos segregam-se aleatoriamente. Como existem 23 cromossomos, há 2^{23} (mais de 8 milhões) de combinações possíveis de cromossomos. A segregação cromossômica, junto com as trocas genéticas que ocorrem durante o rearranjo, gera uma enorme diversidade, e cada gameta é geneticamente único. O processo de rearranjo e a segregação independente dos cromossomos são a base das análises de ligações por meio das quais se tenta correlacionar a herança de certas regiões cromossômicas (ou genes ligados) à presença de uma doença ou caráter genético (ver adiante).

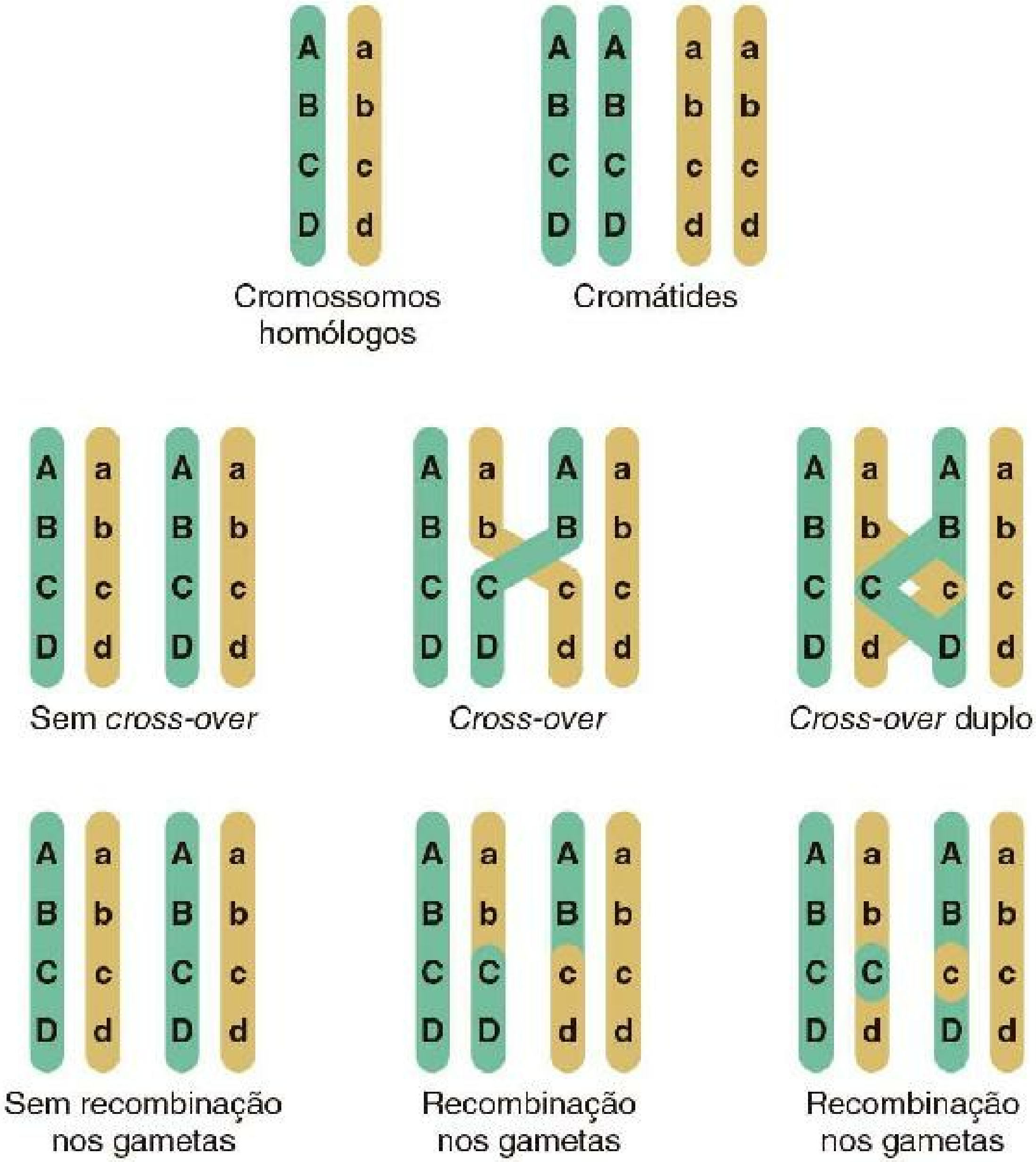
A B C D
a b c d
Cromossomos homólogos
Cromátides
Sem *cross-over*
Cross-over
Cross-over duplo
Sem recombinação nos gametas
Recombinação nos gametas
Recombinação nos gametas

FIGURA 82.6 ***Crossing-over* e recombinação genética.** Durante a formação do quiasma, uma das duas cromátides-irmãs de um dos cromossomos forma um par com uma das cromátides do cromossomo homólogo. A recombinação genética ocorre por meio de *cross-over* e produz segmentos recombinantes e não recombinantes dos cromossomos nos gametas. A segregação aleatória dos cromossomos materno e paterno e a recombinação contribuem para a diversidade genética e formam a base do conceito de ligação.

Após a primeira divisão meiótica, que produz duas células-filhas ($2n$), as duas cromátides de cada cromossomo se separam durante a segunda divisão meiótica, gerando quatro gametas haploides ($1n$). Quando o espermatozoide fertiliza o ovócito, os dois conjuntos haploides se combinam, restaurando, assim, o estado diploide ($2n$) no zigoto.

REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA

Regulação pelos fatores de transcrição A expressão dos genes é regulada por proteínas ligantes de DNA que ativam ou reprimem a transcrição. O número de sequências de DNA e de fatores que regulam a transcrição é muito maior do que se acreditava inicialmente. A maioria dos genes contém pelo menos 15 a 20 elementos reguladores separados nos primeiros 300 pb a partir do local do início da transcrição. Essa região promotora densamente compactada muitas vezes contém locais de ligação para fatores de transcrição onipresentes, como a proteína de ligação intensificadora do boxe CAAT (C/EBP), a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB), o fator promotor seletivo 1 (Sp-1) ou a proteína ativadora 1 (AP-1). Todavia, os fatores envolvidos na expressão gênica, de acordo com o tipo celular, também podem ligar-se a essas sequências. Elementos reguladores essenciais podem estar distantes do promotor proximal. Os genes das globinas e imunoglobulinas, por exemplo, contêm *regiões de controle de locus* que estão a várias quilobases da parte estrutural do gene. Grupos específicos de fatores de transcrição que se ligam a essas sequências promotoras e acentuadoras propiciam um código combinatório para a regulação da transcrição. Desse modo, fatores relativamente onipresentes interagem com fatores mais restritos, permitindo que cada gene seja expresso e regulado de forma singular, dependendo do estágio de desenvolvimento, do tipo de célula e de numerosos estímulos extracelulares. Fatores reguladores também se ligam ao próprio gene, particularmente nas regiões intrônicas. Os fatores de transcrição que se ligam ao DNA na verdade representam apenas o primeiro nível de controle regulatório. Outras proteínas – *coativadoras e correpressoras* – interagem com os fatores de transcrição que se ligam ao DNA, gerando grandes complexos reguladores. Tais complexos são controlados por numerosas vias de sinalização celular e enzimas, levando a fosforilação, acetilação, sumoilação e ubiquitinação. No final, os fatores de transcrição recrutados interagem com e estabilizam os componentes do complexo de transcrição basal que se forma no local do boxe TATA e na região iniciadora. Esse complexo contém mais de 30 proteínas diferentes. A transcrição do gene ocorre quando a RNA-polimerase começa a sintetizar RNA a partir do molde de DNA. Um grande número de doenças genéticas identificadas envolve fatores de transcrição **(Quadro 82.2)**.

QUADRO 82.2 **EXEMPLOS SELECIONADOS DE DOENÇAS CAUSADAS POR MUTAÇÕES E REARRANJOS NAS CLASSES DOS FATORES DE TRANSCRIÇÃO**

Classe do fator de transcrição	Exemplo	Doença associada
Receptores nucleares	Receptor de androgênio	Insensibilidade total ou parcial ao androgênio (mutações recessivas de sentido errôneo) Atrofia muscular espinobulbar (expansão da repetição CAG)

Proteínas em dedos de zinco	WT1	Síndrome WAGR: Tumor de *W*ilms, *a*niridia, malformações *g*eniturinárias, deficiência intelectual (*r*etardation)
Hélice-alça-hélice básica	MITF	Síndrome de Waardenburg tipo 2A
Homeobox	IPF1	Diabetes melito tipo 4 com início na maturidade (mutação heterozigota/haploinsuficiência) Agenesia pancreática (mutação homozigota)
Zíper de leucina	Zíper de leucina da retina (NRL)	Retinite pigmentar autossômica dominante
Proteínas do grupo de alta mobilidade (HMG)	SRY	Reversão sexual
Forkhead	HNF4α, HNF1α, HNF1β	Diabetes melito tipos 1, 3 e 5 com início na maturidade
Boxe pareado	PAX3	Síndrome de Waardenburg tipos 1 e 3
T-box	TBX5	Síndrome de Holt-Oram (anomalias no polegar, defeitos nos septos atrial ou ventricular, focomelia)
Proteínas de controle do ciclo celular	P53	Síndrome de Li-Fraumeni, outros cânceres
Coativadores	Proteína de ligação ao CREB (CBP)	Síndrome de Rubinstein-Taybi
Fatores gerais de transcrição	Proteína de ligação ao TATA (TBP)	Ataxia espinocerebelar 17 (expansão de CAG)
Fator de alongamento da transcrição	VHL	Síndrome von Hippel-Lindau (carcinoma de células renais, feocromocitoma, tumores pancreáticos, hemangioblastomas) Herança autossômica dominante, inativação somática do segundo alelo (modelo de dois eventos de Knudson)
Runt	CBFA2	Trombocitopenia familiar com propensão à leucemia mielocítica aguda
Proteínas quiméricas formadas por translocações	LPM-RAR	Leucemia promielocítica aguda devida à translocação t(15;17)(q22;q11.2-q12)

Abreviações: CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico; HNF, fator nuclear dos hepatócitos; LPM, leucemia promielocítica; RAR, receptor do ácido retinoico; SRY, região determinante do sexo do cromossomo Y; VHL, von Hippel-Lindau.

O campo da *genômica funcional* é baseado no conceito de que a compreensão das alterações ocorridas na expressão dos genes, sob diversas condições fisiológicas e patológicas, permite que se façam novas descobertas acerca do papel funcional subjacente do gene. Ao revelar perfis específicos de expressão dos genes, esse conhecimento pode ter relevância no diagnóstico e na terapêutica. O estudo em larga escala dos perfis de expressão, que se beneficia das tecnologias de microarranjo (*microarray*) e arranjo em fragmentos (*bead array*) também é chamado de *transcritômica* porque o conjunto de mRNAs transcritos pelo genoma celular é denominado *transcritoma*.

A maioria dos estudos da expressão gênica se concentrou nos elementos reguladores do DNA dos genes que controlam a transcrição. No entanto, deve-se enfatizar que a expressão gênica exige uma série de etapas, como o processamento do mRNA, tradução de proteínas e modificações pós-traducionais, todas ativamente reguladas **(Fig. 82.2)**.

Regulação epigenética da expressão gênica A *epigenética* descreve os mecanismos e alterações fenotípicas que não resultem de variação na sequência primária de nucleotídeos do DNA, mas que sejam causados por modificações secundárias no DNA ou nas histonas. Entre essas modificações estão alterações transmissíveis, como inativação do X e impressão genômica, mas também podem ocorrer como resultado de alterações proteicas dinâmicas pós-traducionais em resposta a influências do meio ambiente, como dieta, idade ou fármacos. As modificações epigenéticas resultam em expressão alterada de genes específicos ou de *loci* cromossômicos englobando diversos genes. O termo *epigenoma* descreve o conjunto de modificações covalentes de DNA e histonas que influenciam a estrutura de cromatina, assim como os transcritos não codificados que modulam a atividade de transcrição do DNA. Embora a sequência primária do DNA geralmente seja idêntica em todas as células do organismo, modificações no epigenoma específicas de tecidos contribuem para a determinação da assinatura transcricional de uma célula (transcritoma) e, assim, para o perfil da expressão proteica (proteoma).

Mecanisticamente, modificações no DNA ou nas histonas podem resultar em ativação ou em silenciamento da expressão gênica **(Fig. 82.7)**. A metilação do DNA envolve a adição de um grupo metila aos resíduos de citosina. Geralmente o fenômeno é restrito às citosinas dos dinucleotídeos CpG, que são abundantes em todo o genoma. Supõe-se que a metilação desses dinucleotídeos seja um mecanismo de defesa que minimize a expressão de sequências que tenham sido incorporadas ao genoma, como sequências de retrovírus. Há também dinucleotídeos CpG nas assim chamadas *ilhas CpG,* segmentos de DNA caracterizados por conteúdo elevado de CG, encontrados na maioria dos promotores gênicos humanos. As ilhas CpG em regiões promotoras normalmente não são metiladas, e a ausência de metilação facilita a transcrição.

A metilação das histonas envolve a adição de um grupo metila aos resíduos de lisina nessas proteínas **(Fig. 82.7)**. Dependendo do resíduo especifico de lisina sendo metilado, altera-se a configuração da cromatina, tornando-a mais aberta ou rigidamente compactada. A acetilação das histonas é outro mecanismo bem caracterizado que resulta em abertura na configuração da cromatina, o que favorece a transcrição. A acetilação geralmente é mais dinâmica que a metilação, e muitos complexos transcricionais apresentam atividade de histona acetilase, enquanto os complexos repressores frequentemente contêm desacetilases e removem grupos acetil das histonas. Outras modificações na histona, cujos efeitos não estão completamente caracterizados, são fosforilação e sumoilação. Finalmente, RNAs não codificadores que se ligam ao DNA podem ter influência significativa sobre a atividade transcricional.

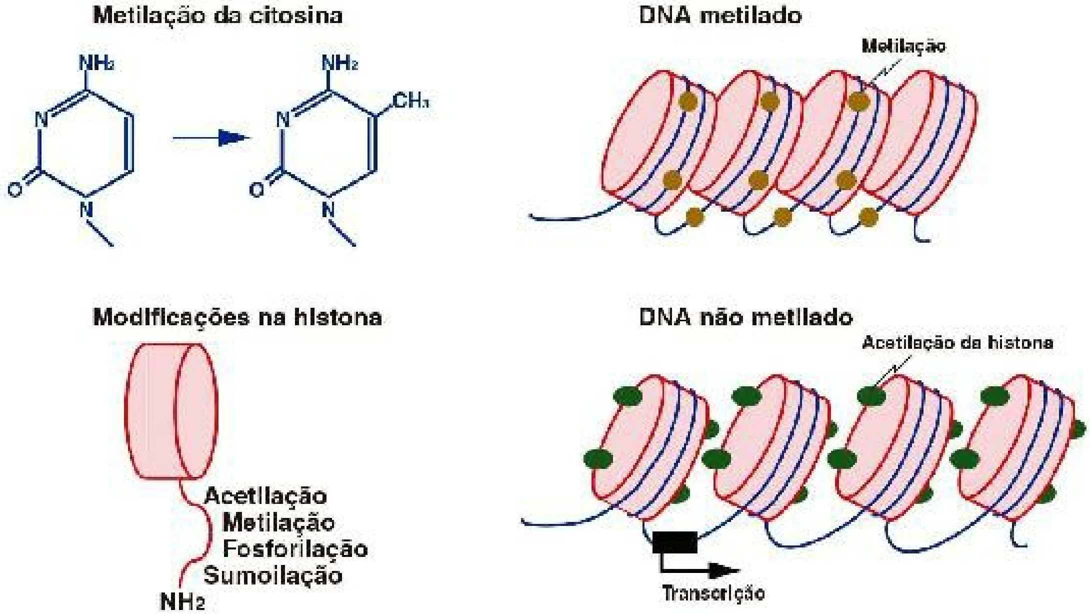

FIGURA 82.7 Modificações epigenéticas no DNA e nas histonas. A metilação de resíduos de citosina está associada ao silenciamento de genes. A metilação de determinadas regiões genômicas é hereditária (*imprinting*) e está envolvida no silenciamento de um dos dois cromossomos X no sexo feminino (inativação do X). Alterações na metilação também podem ser adquiridas, p. ex., nas células cancerígenas. Modificações covalentes pós-traducionais de histonas têm papel importante na alteração da acessibilidade do DNA e da estrutura de cromatina e, consequentemente, na regulação da transcrição. As histonas podem ser modificadas de forma reversível nas suas extremidades aminoterminais, que se destacam da partícula nuclear do nucleossomo, por acetilação da lisina, fosforilação da serina, metilação dos resíduos de lisina e arginina, e sumoilação. A acetilação das histonas por histonas acetilases (HATs), p. ex., leva ao desenrolamento da cromatina e à acessibilidade aos fatores de transcrição. Por outro lado, a desacetilação pelas histonas desacetilases (HDACs) resulta em compactação da estrutura da cromatina e em silenciamento da transcrição.

Fisiologicamente, os mecanismos epigenéticos têm papel importante em diversas situações. Por exemplo, a inativação do X refere-se ao silenciamento relativo de um dos cromossomos X presentes no sexo feminino. O processo de inativação é uma forma de compensação de dose para que os indivíduos femininos (XX) geralmente não expressem duas vezes mais produtos gênicos do cromossomo X em comparação com os do sexo masculino (XY). Em uma dada célula, a escolha de qual cromossomo será inativado ocorre aleatoriamente nos humanos. Mas uma vez que o cromossomo X materno ou paterno seja inativado, ele permanecerá inativo, e essa informação será transmitida a cada divisão celular. O gene do *transcrito específico de inativação do X* (*Xist*) codifica um grande RNA não codificador que atua como mediador do silenciamento do cromossomo X a partir do qual ele é transcrito, cobrindo-o com RNA do Xist. O cromossomo X inativo é altamente metilado e apresenta níveis baixos de acetilação de histona.

A inativação epigenética do gene também ocorre em determinadas regiões de cromossomos autossômicos, um fenômeno conhecido como *imprinting* (ou *reimpressão genômica*). Por meio desse mecanismo, um pequeno subgrupo de genes só é expresso de forma monoalélica. O *imprinting* é hereditário e leva à expressão preferencial de um dos alelos parentais, o que representa um desvio da expressão dialélica usual encontrada na maioria dos genes. Observa-se que o *imprinting* pode estar limitado a um subconjunto de tecidos. O *imprinting* é mediado por metilação do DNA de um dos alelos. As marcas epigenéticas nos genes submetidos a *imprinting* permanecem por toda a vida, mas durante a formação do zigoto podem ser ativadas ou inativadas de forma especificamente relacionada com o sexo (reinício ou re-estabelecimento da impressão) **(Fig. 82.8)**, o que permite um padrão de expressão diferenciado no ovo fertilizado e nas divisões mitóticas subsequentes. A expressão apropriada dos genes submetidos à impressão é importante para o desenvolvimento normal das funções celulares. Falhas de *imprinting* e dissomia uniparental, que é a herança de dois cromossomos ou de regiões cromossômicas de um mesmo progenitor, são as causas de diversos distúrbios do desenvolvimento, como a síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Silver-Russell, síndrome de Angelman e a síndrome de Prader-Willi (ver adiante). Mutações monoalélicas com perda de função no gene *GNAS1* causam a osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). A transmissão paterna de mutações em *GNAS1* levam a um fenótipo OHA isolado (pseudopseudo-hipoparatireoidismo), enquanto a transmissão materna leva à OHA em combinação com resistência hormonal a paratormônio, tireotrofina e gonadotrofinas (pseudo-hipoparatireoidismo tipo IA). Essas diferenças fenotípicas são explicadas por *imprinting* do gene *GNAS1* específico de tecidos, expresso primariamente do alelo materno na tireoide, nos gonadotropos e no túbulo proximal renal. Na maioria dos demais tecidos, o gene *GNAS1* é expresso de forma dialélica. Nos pacientes com resistência renal isolada ao paratormônio (pseudo-hipoparatireoidismo tipo IB), a falha no *imprinting* do gene *GNAS1* resulta em menor expressão de GSα nos túbulos proximais renais. A síndrome de Rett é um distúrbio dominante ligado ao X que resulta em atraso no desenvolvimento e movimentos manuais estereotípicos nas meninas afetadas. É causada por mutações no gene *MECP2*, que codifica uma proteína ligante de metila. A consequente metilação aberrante resulta em expressão anormal do gene nos neurônios que, de resto, apresentam desenvolvimento normal.

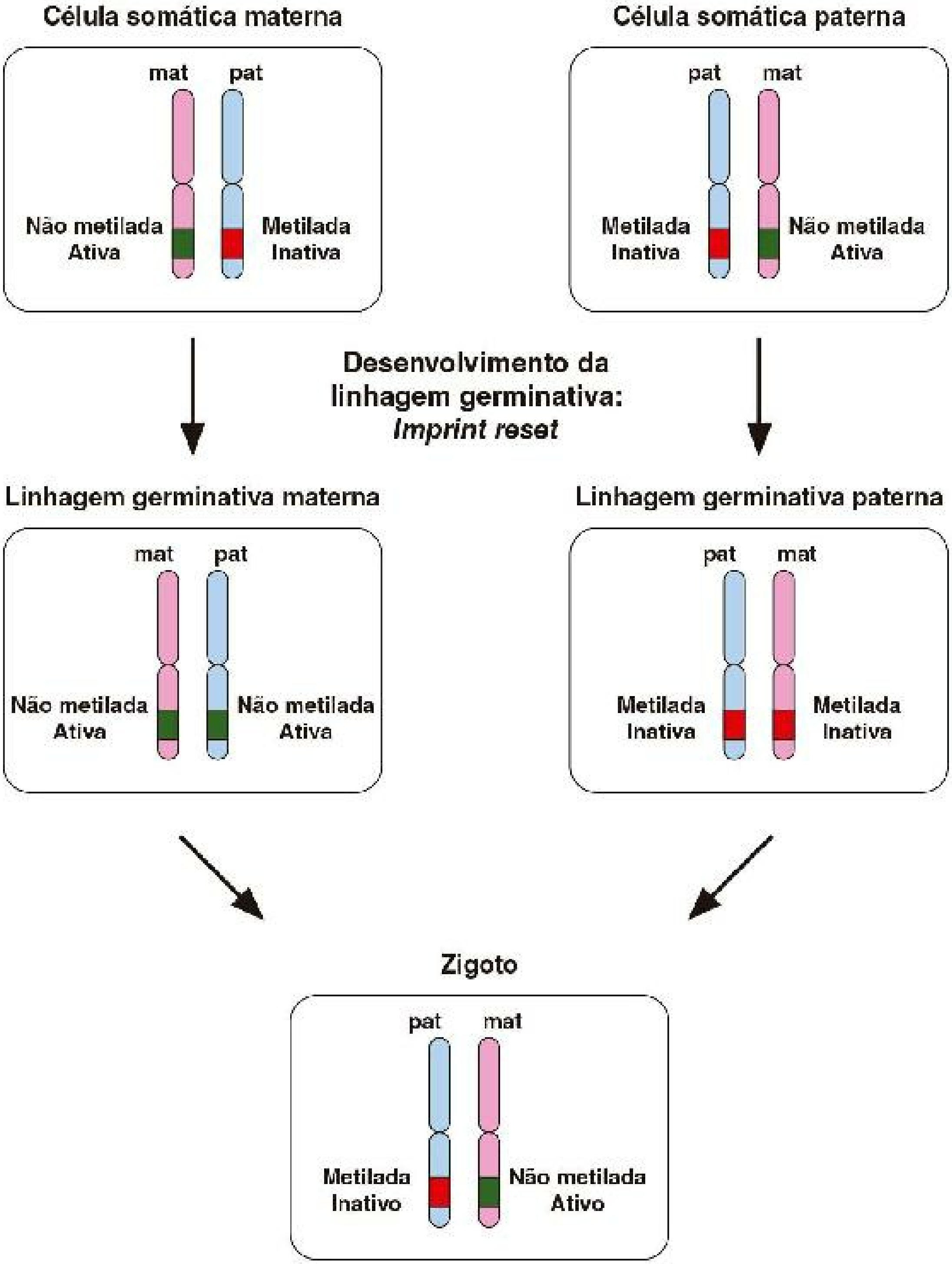
Célula somática materna
mat
pat
Não metilada
Ativa
Metilada
Inativa
Célula somática paterna
pat
mat
Metilada
Inativa
Não metilada
Ativa
Desenvolvimento da
linhagem germinativa:
Imprint reset
Linhagem germinativa materna
mat
pat
Não metilada
Ativa
Não metilada
Ativa
Linhagem germinativa paterna
pat
mat
Metilada
Inativa
Metilada
Inativa
Zigoto
pat
mat
Metilada
Inativo
Não metilada
Ativo

FIGURA 82.8 **Algumas regiões genômicas sofreram *imprint* de forma parental específica.** As regiões não metiladas do cromossomo são ativamente expressas, enquanto as regiões metiladas permanecem silentes. Na linhagem germinativa, o *imprint* é zerado especificamente em relação a um dos progenitores: ambos o cromossomos da linhagem materna (mat) permanecem sem metilação e são metilados na paterna (pat). No zigoto, o padrão de *imprinting* resultante é idêntico ao padrão das células somáticos dos pais.

O interessante é que também ocorrem diferenças epigenéticas em gêmeos monozigóticos. Embora os gêmeos sejam epigeneticamente indistinguíveis nos primeiros anos de vida, os gêmeos monozigóticos, quando mais velhos, apresentam diferenças no conteúdo geral e na distribuição genômica da metilação do DNA e na acetilação das histonas, o que se espera altere a expressão gênica em diversos tecidos.

No câncer, o epigenoma caracteriza-se por perdas e ganhos simultâneos na metilação do DNA em diferentes regiões genômicas, assim como por modificações repressivas nas histonas. Os fenômenos de hiper- e hipometilação estão associados a mutações em genes que controlam a metilação do DNA. Supõe-se que a hipometilação bloqueie os mecanismos normais de controle que impedem a expressão das regiões reprimidas do DNA. Também está associada à instabilidade genômica. A hipermetilação, por outro lado, resulta no silenciamento das ilhas CpG nas regiões promotoras dos genes, incluindo os genes supressores de tumores. Considera-se que as alterações epigenéticas sejam mais facilmente reversíveis em comparação com as alterações genéticas, e as modificações no epigenoma com o uso de agentes desmetilantes e com desacetilases de histona vêm sendo investigadas em ensaios clínicos.

MODELOS DE DOENÇA GENÉTICA

Vários organismos já foram amplamente estudados como modelos genéticos, incluindo *M. musculus* (camundongo), *D. melanogaster* (moscas-da-fruta), *C. elegans* (nematódeo), *S. cerevisiae* (fermento biológico) e *E. coli* (bactéria colônica). A possibilidade de usar esses organismos, tão distantes na escala da evolução, como modelos genéticos relevantes para a fisiologia humana, reflete a surpreendente conservação das vias genéticas e da função dos genes. Os modelos de camundongos transgênicos têm sido especialmente valiosos, pois muitos genes murinos e humanos exibem estrutura e função semelhantes, e a manipulação do genoma do camundongo é relativamente simples em comparação com a de outras espécies de mamíferos. Em camundongos, as estratégias transgênicas podem ser divididas em duas categorias principais: (1) expressão de um gene por inserção aleatória no genoma e (2) deleção ou mutagênese orientada de um gene por recombinação homóloga com o gene endógeno nativo (*knock-out, knock-in*). Versões prévias deste capítulo apresentam mais detalhes sobre os princípios técnicos subjacentes ao desenvolvimento de animais geneticamente modificados. Diversos bancos de dados fornecem informações abrangentes acerca de modelos animais naturais e transgênicos, fenótipos associados e dados genéticos, genômicos e biológicos integrados **(Quadro 82.1)**.

TRANSMISSÃO DE DOENÇAS GENÉTICAS

Origens e tipos de mutações Define-se *mutação* como qualquer alteração na sequência primária de nucleotídeos do DNA independentemente de suas consequências funcionais. Algumas mutações são letais, outras menos nocivas, e algumas conferem uma vantagem evolutiva. As mutações podem ocorrer nas células germinativas (espermatozoides ou ovócitos); estas podem ser transmitidas à prole. De outro modo, as mutações podem ocorrer durante a embriogênese ou em tecidos somáticos. As que ocorrem durante a embriogênese levam ao *mosaicismo*, situação na qual os tecidos são formados por células com constituições genéticas diferentes. Se houver mosaicismo nas células germinativas, é possível ocorrer a transmissão da mutação apenas para parte da prole, o que dificulta o estudo do padrão de herança. Algumas vezes são detectadas mutações somáticas que não afetam a sobrevida das células a em razão de efeitos fenotípicos variáveis nos tecidos (p. ex., as lesões pigmentadas na síndrome de McCune-Albright). As mutações somáticas que facilitam a proliferação celular estão associadas a neoplasias. Eventos epigenéticos também podem influenciar a expressão gênica ou facilitar danos a genes. Com exceção das repetições de trincas de nucleotídeos, que podem se expandir (ver adiante), as mutações costumam ser estáveis.

As mutações são estruturalmente diversas – podem envolver todo o genoma, como na triploidia (um conjunto extra de cromossomos), ou alterações numéricas ou estruturais grosseiras em cromossomos ou genes específicos **(Cap. 83e)**. Grandes deleções podem afetar parte ou a totalidade de um gene, ou, se houver envolvimento de vários genes, levar a uma *síndrome de genes contíguos*. O *crossover* desigual entre genes homólogos pode levar a mutações com fusão de genes, como ilustrado pela cegueira parcial às cores (daltonismo). As mutações de um único nucleotídeo são denominadas *mutações de ponto* ou *mutações pontuais*. As substituições são chamadas *transições* quando uma base purina é substituída por outra purina (A ↔ G) ou uma pirimidina por outra pirimidina (C ↔ T). As mudanças de purina para pirimidina, ou vice-versa, são chamadas *transversões*. Se a mudança da sequência do DNA ocorrer em uma região codificadora e alterar um aminoácido, será chamada de *mutação de sentido errôneo* (*missense mutation)*. De acordo com as consequências funcionais de uma mutação de sentido errôneo, as substituições de aminoácidos em regiões diferentes da proteína acarretam fenótipos distintos.

Podem ocorrer mutações em todos os domínios de um gene **(Fig. 82.9)**. Uma mutação de ponto em uma região codificadora leva à substituição de um aminoácido se o códon for alterado **(Fig. 82.10)**. Mutações de ponto que introduzem códons de parada prematuros resultam em uma proteína truncada. Deleções grandes podem afetar parte de ou todo o gene, enquanto pequenas deleções e inserções alteram a fase de leitura caso não contenham um múltiplo de três bases. Essas mutações de mudança da fase de leitura produzem uma terminação carboxila totalmente alterada. Mutações em íntrons ou em junções de éxons podem destruir ou criar locais doadores ou aceptores de emendas. As sequências reguladoras dos genes também podem sofrer mutação, reduzindo ou aumentando a transcrição do gene.

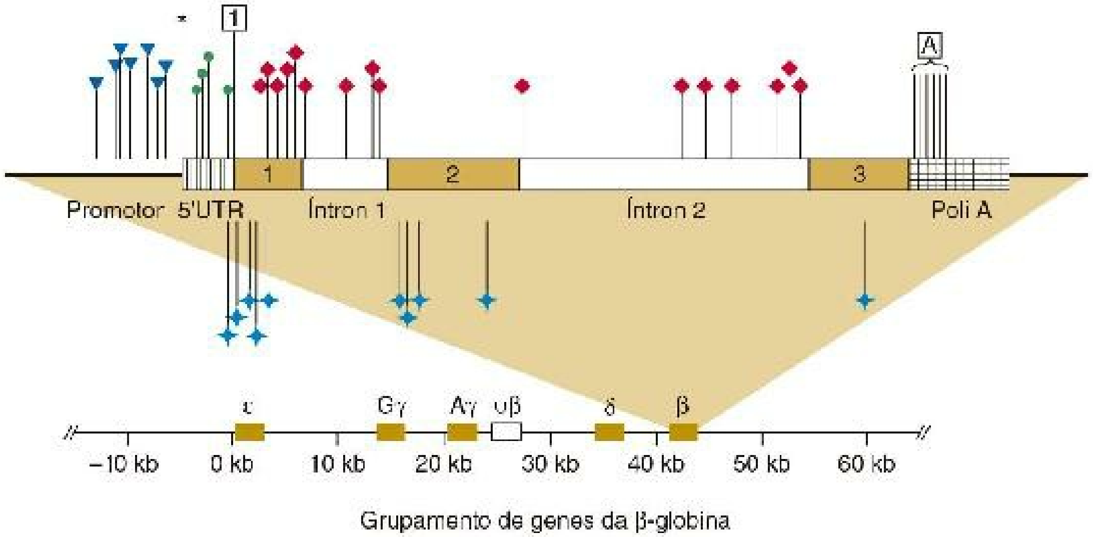

FIGURA 82.9 Mutações de ponto causadoras da β-talassemia como exemplo de heterogeneidade alélica. O gene da β-globina está localizado no grupamento dos genes da globina. As mutações de ponto podem ocorrer no promotor, no local CAP, na região 5´ não traduzida, no códon de iniciação, em qualquer um dos três éxons, nos íntrons ou no sinal de poliadenilação. Muitas mutações têm sentido errôneo ou não têm sentido algum, enquanto outras causam defeitos no encadeamento do RNA. A figura não mostra as mutações por deleção do gene da β-globina ou deleções maiores no *locus* da globina que também podem causar talassemia. ▼, mutações no promotor; *, local CAP; ●, 5'UTR; $\boxed{1}$, códon de iniciação; ◆, defeito no processamento do RNA; ✦, mutações de sentido errôneo ou sem sentido; ; $\boxed{A}$, sinal poli-A.

Algumas sequências do DNA são mais sensíveis à mutagênese. Resíduos contíguos de pirimidinas (p. ex., T-T ou C-C) podem se fundir quando expostos à luz ultravioleta. Se a via de excisão e reparo de nucleotídeos não reparar esses dímeros de pirimidina, ocorrerão mutações após a síntese do DNA. O dinucleotídeo C-G, ou CpG, também é suscetível a um tipo específico de mutação. Nesse caso, a metilação da citosina aumenta a taxa de desaminação em uracila, depois substituída por timina. Essa transição C → T (ou G → A na fita oposta) é responsável no mínimo por 33% das mutações de ponto associadas a polimorfismos e mutações gênicas. Além de certos tipos de mutação (C → T ou G → A) serem relativamente comuns, a natureza do código genético facilita a ocorrência de determinadas substituições de aminoácidos.

Os *polimorfismos* são variações da sequência que ocorrem com frequência mínima de 1%. Em geral, não produzem um fenótipo perceptível. Frequentemente são substituições de um único par de bases que não alteram a sequência codificadora da proteína em razão da natureza degenerada do código genético (polimorfismo sinônimo), embora seja possível que algumas alterem a estabilidade do mRNA, a tradução ou a sequência de aminoácidos (polimorfismo não sinônimo) **(Fig. 82.10)**. A detecção de variantes nas sequências representa um problema prático porque muitas vezes não fica claro se estamos diante de uma mutação com consequências funcionais ou de um polimorfismo benigno. Nessa situação, a alteração na sequência é descrita como uma *variante de significado indeterminado (VUS)*.

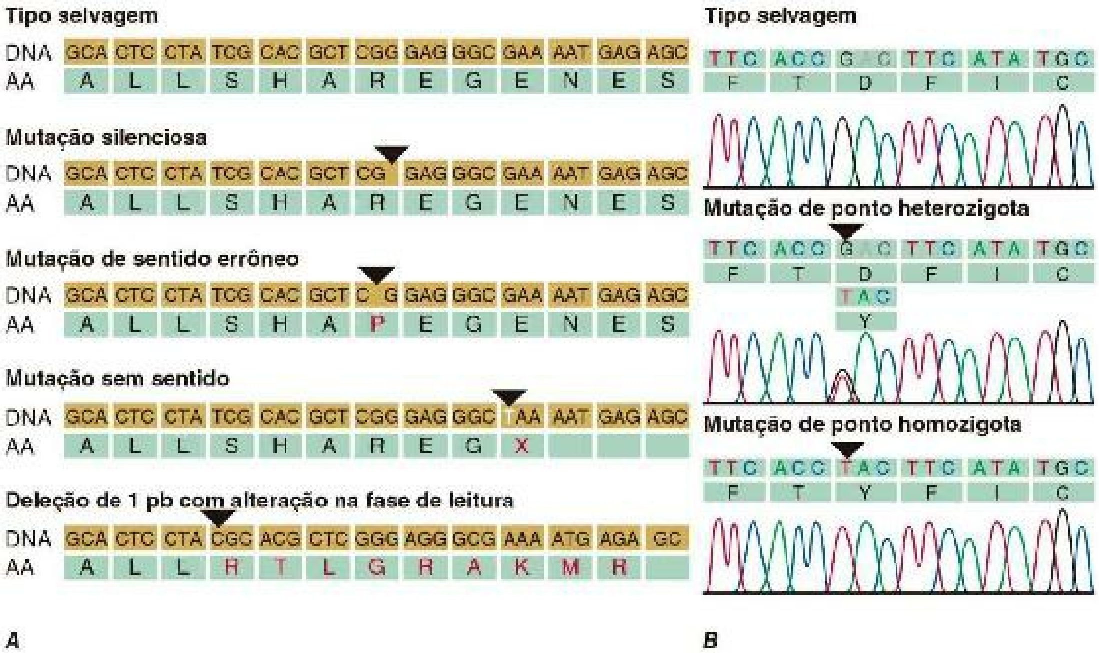
Tipo selvagem
DNA GCA CTC CTA TCG CAC GCT CGG GAG GGC GAA AAT GAG AGC
AA A L L S H A R E G E N E S
Mutação silenciosa
DNA GCA CTC CTA TCG CAC GCT CG GAG GGC GAA AAT GAG AGC
AA A L L S H A R E G E N E S
Mutação de sentido errôneo
DNA GCA CTC CTA TCG CAC GCT C G GAG GGC GAA AAT GAG AGC
AA A L L S H A P E G E N E S
Mutação sem sentido
DNA GCA CTC CTA TCG CAC GCT CGG GAG GGC AA AAT GAG AGC
AA A L L S H A R E G X
Deleção de 1 pb com alteração na fase de leitura
DNA GCA CTC CTA CGC ACG CTC GGG AGG GCG AAA ATG AGA GC
AA A L L R T L G R A K M R
A
Tipo selvagem
TTC ACC G C TTC ATA TGC
F T D F I C
Mutação de ponto heterozigota
TTC ACC G C TTC ATA TGC
F T D F I C
TAC
Y
Mutação de ponto homozigota
TTC ACC TAC TTC ATA TGC
F T Y F I C
B

FIGURA 82.10 ***A.*** Exemplos de mutações. A fita codificadora é apresentada junto com a sequência de aminoácidos codificada. ***B.*** Cromatogramas de análises de sequências após a amplificação do DNA genômico pela reação em cadeia da polimerase.

FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES As mutações são uma causa importante de diversidade genética assim como de doenças. Em humanos, é difícil avaliar a frequência das mutações, pois várias delas são silenciosas, e os testes disponíveis muitas vezes não conseguem detectar as alterações fenotípicas. As taxas de mutação variam em genes diferentes, mas estima-se que ocorram à razão aproximada de 10^{-10}/pb por divisão celular. As taxas de mutação em células germinativas (mas não em células somáticas) são relevantes para a transmissão de doenças genéticas. Como a população de ovócitos surge precocemente no desenvolvimento, são necessárias apenas aproximadamente 20 divisões celulares para completar a ovogênese, enquanto a espermatogênese requer cerca de 30 divisões até a época da puberdade e 20 divisões celulares a cada ano subsequente. Assim, as chances de surgimento de novas mutações de ponto são muito maiores na linhagem germinativa masculina do que na feminina que, por sua vez, tem taxas maiores de aneuploidia **(Cap. 83e)**. Por isso, a incidência de novas mutações de ponto nas espermatogônias aumenta com a idade paterna (p. ex., acondroplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatose). Estima-se que um a cada dez espermatozoides contenha uma mutação nova deletéria. As taxas de mutações novas são mais facilmente calculadas para as doenças autossômicas dominantes ou para as ligadas ao X e aproximam-se de 10^{-5}–10^{-6}/*locus* por geração. Como a maioria das doenças monogênicas é relativamente rara, novas mutações são responsáveis por uma fração significativa dos casos. Isso é importante para o aconselhamento genético, uma vez que o fato de uma mutação nova ter sido transmitida ao indivíduo acometido não significa necessariamente que os pais desse paciente possam transmitir a doença para outros filhos. Há uma exceção quando a mutação nova ocorre no início do desenvolvimento da linhagem germinativa, o que leva ao *mosaicismo gonadal*.

CROSS-OVER *DESIGUAL* Normalmente, o rearranjo do DNA nas células germinativas ocorre com notável fidelidade, mantendo os locais juncionais exatos para as sequências de DNA trocadas **(Fig. 82.6)**. No entanto, erros de pareamento de sequências homólogas acarretam um *crossover* desigual com duplicação do gene em um cromossomo e deleção do gene no outro. Grande parte das deleções do gene do hormônio de crescimento (*GH*), por exemplo, envolve *crossover* desigual **(Cap. 402)**. O gene *GH* pertence a um grande grupamento gênico que inclui um gene variante do *GH* bem como vários genes da somatomamotrofina coriônica estruturalmente relacionados e pseudogenes (parentes altamente homólogos, mas funcionalmente inativos de um gene normal). Como esses grupamentos gênicos contêm várias sequências homólogas de DNA dispostas em tandem, são mais propensos a sofrer recombinação e, por conseguinte, duplicação ou deleção de genes. Já a duplicação do gene *PMP22* por *crossover* desigual resulta em maior dose do gene e na doença de Charcot-Marie-Tooth tipo IA. O *crossover* desigual com a deleção do *PMP22* resulta em uma neuropatia distinta, chamada *propensão hereditária à paralisia por pressão* **(Cap. 459)**.

O aldosteronismo remediável com glicocorticoides (ARG) é causado por uma fusão gênica ou um rearranjo dos genes da aldosterona sintase (*CYP11B2*) e da esteroide 11β-hidroxilase (*CYP11B1*), normalmente dispostos em tandem no cromossomo 8q. Esses dois genes são 95% idênticos, o que predispõe à duplicação e à deleção por *crossover* desigual. O produto gênico rearranjado contém as regiões reguladoras da 11β-hidroxilase fundidas à sequência codificadora da aldosterona sintetase. Consequentemente, a última enzima é expressa na zona fasciculada dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da suprarrenal, resultando em produção excessiva de mineralocorticoides e em hipertensão arterial **(Cap. 406)**.

A expressão *conversão gênica* refere-se à troca não recíproca de informação genética homóloga. O fenômeno tem sido usado para explicar como uma parte interna de um gene pode ser substituída por um segmento homólogo copiado de outro alelo ou *locus*; essas alterações genéticas podem variar desde alguns poucos até milhares de nucleotídeos. A conversão gênica permite que trechos curtos de segmentos de DNA de dois cromossomos sejam idênticos, mesmo quando essas sequências são diferentes nos genitores. Uma consequência prática de tal fenômeno é que podem ocorrer substituições de nucleotídeos durante a conversão gênica entre genes relacionados, o que muitas vezes altera a função do gene. Em algumas doenças, a conversão gênica envolve muitas vezes uma troca intergênica de DNA entre um gene e um pseudogene relacionado. Por exemplo, o gene da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) é adjacente a um pseudogene não funcional (*CYP21A1P*). Muitas das substituições de nucleotídeos encontradas no gene *CYP21A2* em pacientes com hiperplasia suprarrenal congênita são iguais a sequências presentes no *CYP21A1P,* sugerindo que a conversão gênica seja um mecanismo de mutagênese. Também é possível que a conversão gênica mitótica seja o mecanismo do mosaicismo reversível, em que uma mutação hereditária é corrigida em algumas células. Por exemplo, alguns pacientes com epidermólise bolhosa atrófica generalizada benigna autossômica recessiva adquiriram mutações reversas em um dos dois alelos *COL17A1* mutados e apresentam áreas da pele clinicamente normais.

INSERÇÕES E DELEÇÕES Embora muitos casos de deleções e inserções decorram de *crossover* desigual, também há evidências de duplicação, inversão ou deleção internas de sequências de DNA. O fato de que algumas inserções ou deleções ocorrem com frequência, e de forma independente, indica que determinadas regiões dentro da sequência do DNA predisponham a esses erros. Por exemplo, determinadas regiões do gene *DMD*, que codifica a distrofina, parecem ser pontos ativos para deleções que resultam em distrofia muscular **(Cap. 462e)**. Algumas regiões dentro do genoma humano são pontos ativos de rearranjo e levam a CNVs.

ERROS NO REPARO DO DNA Como as mutações somáticas causadas por defeitos no reparo do DNA se acumulam à medida que as células somáticas se dividem, esse tipo de mutação é especialmente importante nas doenças neoplásicas **(Cap. 102e)**. Vários distúrbios genéticos envolvendo enzimas de reparo do DNA ressaltam sua importância. Os pacientes com xeroderma pigmentoso são portadores de defeitos no reconhecimento de danos ao DNA ou nas vias de excisão e reparo de nucleotídeos **(Cap. 105)**. A pele exposta torna-se seca, pigmentada e extremamente sensível aos efeitos mutagênicos da radiação ultravioleta. Demonstrou-se que mais de dez genes distintos causam formas diferentes de xeroderma pigmentoso. Esse achado é compatível com a classificação mais antiga da doença em diferentes grupos complementares nos quais a função normal é resgatada pela fusão de células derivadas de duas formas diferentes de xeroderma pigmentoso.

A ataxia-telangiectasia induz grandes lesões telangiectásicas na face, ataxia cerebelar, defeitos imunológicos e hipersensibilidade à radiação ionizante **(Cap. 450)**. A descoberta do gene mutante na ataxia-telangiectasia (*ATM*) revelou que ele é homólogo dos genes envolvidos no reparo do DNA e no controle dos pontos de checagem do ciclo celular. Mutações do gene *ATM* induzem o surgimento de defeitos na meiose e aumentam a suscetibilidade a danos causados pela radiação ionizante. A anemia de Fanconi também está associada a aumento no risco de múltiplas anormalidades genéticas adquiridas. Caracteriza-se por diversas anomalias congênitas e forte predisposição à anemia aplásica bem como à leucemia mielocítica aguda **(Cap. 132)**. As células desses pacientes são suscetíveis a quebras cromossômicas causadas por defeitos na recombinação genética. Foram identificados pelo menos 13 grupos complementares distintos, e foram mapeados ou clonados os *loci* e genes associados à anemia de Fanconi. O HNPCC (síndrome de Lynch) caracteriza-se pela presença de câncer de cólon com transmissão autossômica dominante de apresentação precoce (menos de 50 anos), predisposição a lesões na porção proximal do intestino grosso e associação a outras doenças malignas, como câncer de útero e de ovário. O HNPCC é predominantemente causado por mutações contidas em um dos vários genes de reparo do mau pareamento (*MMR*), como MutS homólogo 2 (*MSH2*), MutL homólogos 1 e 6 (*MLH1* e *MLH6*), *MSH6*, *PMS1* e *PMS2* **(Cap. 110)**. Essas proteínas participam da detecção dos erros de pareamento de nucleotídeos e do reconhecimento de repetições de trinucleotídeos em fitas deslocadas. As mutações germinativas desses genes acarretam a instabilidade dos microssatélites e uma taxa elevada de mutação em cânceres do cólon. Atualmente estão sendo usados testes de rastreamento genético em famílias consideradas de alto risco **(Cap. 84)**. A identificação do HNPCC permite o rastreamento precoce com colonoscopia e a implementação de estratégias preventivas com anti-inflamatórios não esteroides.

SEQUÊNCIAS DE DNA INSTÁVEIS As *repetições de trinucleotídeos* podem ser instáveis e expandir-se além de um número crítico. Acredita-se que essas expansões sejam causadas por recombinação desigual e erros de pareamento por deslocamento. Uma pré-mutação representa um pequeno aumento no número de cópias de um trinucleotídeo. Nas gerações seguintes, o comprimento da repetição pode aumentar, agravando o fenótipo, processo que se chama *mutação dinâmica* (ver adiante a discussão sobre antecipação). A expansão dos trinucleotídeos foi reconhecida inicialmente como a causa da síndrome do X frágil, uma das causas mais comuns de incapacidade intelectual. Entre outros distúrbios produzidos por mecanismos semelhantes estão a doença de Huntington **(Cap. 448)**, atrofia espinobulbar ligada ao X **(Cap. 452)** e distrofia miotônica **(Cap. 462e)**. As células malignas também têm instabilidade genética, indicando ruptura dos mecanismos que regulam o reparo do DNA e o ciclo celular.

Consequências funcionais das mutações Em termos funcionais, as mutações são classificadas como ganhadoras ou perdedoras de função. As mutações de ganho de função tendem a ser dominantes (p. ex., induzem alterações fenotípicas quando há um único alelo afetado). As mutações inativadoras em geral são recessivas, e os indivíduos portadores são homozigotos ou heterozigotos compostos (p. ex., portadores de dois alelos mutantes diferentes de um mesmo gene), relacionados com as mutações causadoras da doença. De outro modo, a mutação de um único alelo pode ocasionar *haploinsuficiência*, situação em que um único alelo normal não é suficiente para manter um fenótipo normal. A haploinsuficiência é um mecanismo comum nas doenças associadas a mutações dos fatores de transcrição **(Quadro 82.2)**. Cabe notar que as manifestações clínicas de pacientes portadores de mutações idênticas em um fator de transcrição frequentemente variam significativamente. Um dos mecanismos responsáveis por essa variabilidade é a influência dos genes modificadores. A haploinsuficiência também pode afetar a expressão das enzimas limitadoras da velocidade. Por exemplo, a haploinsuficiência das enzimas envolvidas na síntese do grupamento heme pode causar porfirias **(Cap. 430)**.

Um aumento na dose de um produto gênico pode provocar doença, como ilustrado pela duplicação do gene *DAX1* na reversão sexual sensível à dose **(Cap. 410)**. A mutação em um único alelo também pode resultar em perda de função causada por efeito dominante negativo. Nesse caso, o alelo que sofreu mutação interfere na função do produto gênico normal por meio de um entre diversos mecanismos diferentes: (1) a proteína mutante pode interferir na função de um complexo proteico multimérico, como o que ocorre nas mutações dos genes do colágeno tipo 1 (*COL1A1, COL1A2*) na osteogênese imperfeita **(Cap. 427)**; (2) a proteína mutante pode ocupar locais de ligação em outras proteínas ou em elementos de resposta aos promotores. Um exemplo é a resistência ao hormônio tireoidiano, distúrbio no qual o receptor β do hormônio tireoidiano inativado se liga aos genes-alvo funcionando como antagonista dos receptores normais **(Cap. 405)**; ou (3) uma proteína mutante pode ser citotóxica, como ocorre na deficiência de α_1 antitripsina **(Cap. 314)** ou no diabetes insípido neuro-hipofisário autossômico dominante **(Cap. 404)**, no qual as proteínas anormalmente dobradas ficam aprisionadas no interior do retículo endoplasmático e finalmente produzem dano celular.

Genótipo e fenótipo • ***ALELOS, GENÓTIPOS E HAPLÓTIPOS*** Denomina-se *fenótipo* qualquer caráter observado; a informação genética que o define é chamada *genótipo*. Formas alternativas de um gene ou de um marcador genético são denominadas *alelos*. Os alelos podem ser variantes polimórficas de ácidos nucleicos sem qualquer efeito evidente sobre a expressão ou a função dos genes. Em outras situações, essas variantes podem ter efeitos sutis na expressão gênica, o que poderia conferir vantagens adaptativas associadas à diversidade genética. Por outro lado, variantes alélicas podem refletir mutações que evidentemente alteram a função de um produto gênico. A mutação Glu6Val (E6V) no gene da *β-globina* na anemia falciforme e a deleção ΔF508 da fenilalanina (F) no gene *CFTR* são exemplos de variantes alélicas desses genes que resultam em doença. Como cada indivíduo possui duas cópias de cada cromossomo (uma herdada da mãe e a outra do pai), é possível haver apenas dois alelos em um dado *locus*. No entanto, podem existir muitos alelos diferentes na população. O alelo normal, o mais comum, costuma ser chamado o *tipo selvagem*. Quando os alelos de um dado *locus* são idênticos, o indivíduo é *homozigoto*. Em muitos distúrbios autossômicos recessivos cópias idênticas de um alelo mutante são transmitidas, particularmente em situações de consanguinidade ou em populações isoladas. Se os alelos forem diferentes nas cópias, materna e paterna, do gene, o indivíduo será *heterozigoto* nesse *locus* **(Fig. 82.10)**. Se dois alelos mutantes diferentes forem herdados em um mesmo *locus*, o indivíduo será um *heterozigoto composto*. O termo *hemizigoto* é usado para descrever um homem com mutação de um gene do cromossomo X ou uma mulher com perda de um dos *loci* do cromossomo X.

Os genótipos descrevem alelos específicos de um dado *locus*. Por exemplo, existem três alelos comuns (*E2*, *E3* e *E4*) do gene da apolipoproteína E (*APOE*). O genótipo de um indivíduo pode, então, ser descrito como *APOE3/4, APOE4/4* ou qualquer outra variante. Essas designações indicam quais alelos estão presentes nos dois cromossomos do gene *APOE* no *locus* 19q13.2. Em outros casos, o genótipo pode receber números (p. ex., 1/2) ou letras (p. ex., B/b) arbitrários para distinguir os diferentes alelos.

Um *haplótipo* descreve um grupo de alelos estreitamente ligados em um *locus* do genoma **(Fig. 82.4)**. Os haplótipos são úteis para rastrear a transmissão de segmentos genômicos em famílias e pesquisar evidências de recombinação genética quando ocorre *crossover* entre os alelos **(Fig. 82.6)**. Vários alelos do antígeno do *locus* de histocompatibilidade (HLA) no cromossomo 6p são usados para estabelecer haplótipos associados a certas doenças. Por exemplo, a deficiência de 21-hidroxilase, a deficiência de complemento e a hemocromatose estão associadas a haplótipos específicos do HLA. Hoje se sabe que esses genes se encontram na proximidade do *locus* do HLA, o que explica a identificação de associações com HLA antes mesmo que os genes de tais doenças tivessem sido clonados e localizados. Em outros casos, as associações específicas entre HLA e doenças, como a espondilite anquilosante (HLA-B27) ou o diabetes melito tipo 1 (HLA-DR4), refletem o papel de variantes alélicas específicas do HLA na predisposição a essas doenças autoimunes. A caracterização de haplótipos de SNPs comuns em numerosas populações de diferentes regiões do planeta, obtida com o Projeto HapMap, representa uma nova ferramenta para estudos associativos criados para detectar os genes envolvidos na patogênese de distúrbios complexos **(Quadro 82.1)**. A presença ou a ausência de certos haplótipos também podem ser relevantes à especificidade das opções nas terapias clínicas (farmacogenômica) ou às estratégias preventivas.

A *correlação genótipo-fenótipo* descreve a associação de uma mutação específica com o fenótipo resultante. O fenótipo pode variar em função da localização ou do tipo de mutação em alguns genes. Por exemplo, na doença de von Hippel–Lindau, uma doença multissistêmica autossômica dominante que inclui carcinoma de célula renal, hemangioblastoma, e feocromocitoma, entre outros, o fenótipo varia muito e a identificação da mutação específica pode ser clinicamente útil para predizer o espectro fenotípico.

HETEROGENEIDADE ALÉLICA A *heterogeneidade alélica* ocorre quando mutações diferentes no mesmo *locus* gênico resultam em um fenótipo idêntico ou semelhante. Por exemplo, várias mutações do *locus* da β-globina podem causar β-talassemia **(Quadro 82.3) (Fig. 82.9)**. Essencialmente, a heterogeneidade alélica reflete o fato de que muitas mutações distintas são capazes de alterar a estrutura e a função das proteínas. Por esse motivo, os mapas de mutações inativadoras de genes têm distribuição quase aleatória. Algumas exceções são (1) efeito do fundador, no qual a origem de mutação específica, que não afeta a capacidade reprodutiva, é identificada em um indivíduo; (2) "pontos quentes" para mutações, em que a natureza da sequência de DNA predispõe a mutações recorrentes; e (3) localização de mutações em alguns domínios fundamentais à função da proteína. A heterogeneidade alélica cria um problema prático para os testes genéticos, pois muitas vezes é necessário procurar mutações em todo o *locus* gênico, porque sua estrutura varia em cada paciente. Por exemplo, atualmente há 1.963 mutações descritas para o gene *CFTR* **(Fig. 82.3)**. A análise mutacional pode inicialmente se concentrar em um painel de mutações especialmente frequentes (geralmente levando em consideração a origem étnica do paciente), mas um resultado negativo não exclui a possibilidade de haver mutação em outra região do gene. Devemos estar cientes de que as análises mutacionais geralmente se concentram na região codificadora do gene, sem considerar as regiões reguladoras ou intrônicas. Como as mutações causadoras de doenças podem estar localizadas fora das regiões codificadoras, os resultados negativos precisam ser interpretados com cautela. O advento de tecnologias de sequenciamento mais abrangentes facilitou muito as análises mutacionais concomitantes de vários genes após enriquecimento específico, ou mesmo as análises integrais do exoma ou do genoma. Contudo, o sequenciamento abrangente pode resultar em grandes desafios diagnósticos, uma vez que a detecção de uma sequência alterada nem sempre é suficiente para estabelecer um papel causal.

HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA Ocorre *heterogeneidade fenotípica* quando mutações alélicas produzem mais de um fenótipo (p. ex., mutações diferentes no mesmo gene) **(Quadro 82.3)**. Por exemplo, laminopatias são distúrbios monogênicos multissistêmicos causados por mutações no gene *LMNA* gene, que codifica as laminas nucleares A e C. Doze distúrbios autossômicos dominantes e quatro autossômicos recessivos são causados por mutações no gene *LMNA*. Entre esses estão diversas formas de lipodistrofia, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndrome de progéria, uma forma neuronal de doença de Charcot-Marie-Tooth (tipo 2B1), e um grupo de síndromes sobrepostas. É interessante observar que a análise hierárquica dos agrupamentos revelou que os fenótipos variam de acordo com a posição da mutação (*correlação genótipo-fenótipo*). De forma semelhante, mutações idênticas no gene *FGFR2* podem resultar em fenótipos muito diferentes: a síndrome de Crouzon (sinostose craniofacial) ou a síndrome de Pfeiffer (acrocefalopolissindactilia).

QUADRO 82.3 ALGUNS EXEMPLOS SELECIONADOS DE HETEROGENEIDADE DE *LOCUS* E HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA

Heterogeneidade fenotípica

Gene, proteína	Fenótipo	Herança	OMIM
LMNA, Lamina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AD)	AD	181350
	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan	AD	151660
	Progéria de Hutchinson-Gilford	AD	176670
	Síndrome de Werner atípica	AD	150330
	Miocardiopatia dilatada	AD	115200
	Fibrilação atrial de início precoce	AD	607554
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)	AR	604929
	Distrofia muscular do cíngulo dos membros tipo 1B	AR	159001
	Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	AR	605588
KRAS	Síndrome de Noonan	AD	163950
	Síndrome cárdio-fácio-cutânea	AD	115150

Heterogeneidade de *locus*

Fenótipo	Gene	Localização cromossômica	Proteína
Miocardiopatia hipertrófica familiar	*MYH7*	14q12	Miosina de cadeia pesada do tipo beta
Genes que codificam proteínas sarcoméricas	*TNNT2*	1q2	Troponina T2

	TPM1	15q22.1	Tropomiosina alfa
			Ligante de miosina
	MYBPC3	11p11q	Proteína C
	TNNI3	19q13.4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24.3	Cadeia leve 2 da miosina
	MYL3	3p	Cadeia leve 3 da miosina
	TTN	2q24.3	Titina cardíaca
	ACTC	15q11	Actina alfa cardíaca
	MYH6	14q1	Cadeia pesada alfa da miosina
	MYLK2	20q13.3	Quinase da miosina de peptídeo leve
	CAV3	3p25	Caveolina 3
Genes que codificam proteínas não sarcoméricas	*MTT1*	Mitocondrial	Isoleucina do tRNA
	MTTG	Mitocondrial	Glicina do tRNA
	PRKAG2	7q35-q36	Subunidade γ2 ativada por AMP da proteína-quinase
	DMPK	19q13.2-13.3	Miotonina proteína-quinase (distrofia miotônica)
	FRDA	9q13	Frataxina (ataxia de Friedreich)
Doença renal policística	*PKD1*	16p13.3-13.12	Policistina 1 (AD)
	PKD2	4q21-23	Policistina 2 (AD)
	PKDH1	6p21.1-p12	Fibrocistina (AR)
Síndrome de Noonan	*PTPN11*	12q24.1	Proteína tirosina fosfatase 2c
	KRAS	12p12.1	KRAS

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

HETEROGENEIDADE DE* LOCUS *(OU NÃO ALÉLICA) E FENOCÓPIAS Com *heterogeneidade de* locus *ou não alélica* referimo-nos à situação em que um fenótipo de doença semelhante resulta de mutações em *loci* genéticos distintos **(Quadro 82.3)**. Isso geralmente ocorre quando mais de um produto gênico gera diferentes subunidades em um complexo interativo, ou quando genes diferentes estão envolvidos com a mesma cascata genética ou via fisiológica. Por exemplo, a osteogênese imperfeita pode advir de mutações em dois genes diferentes de pró-colágeno (*COL1A1* ou *COL1A2*), localizados em dois cromossomos distintos, e pelo menos oito outros genes **(Cap. 427)**. Os efeitos das mutações que inativam esses dois genes são semelhantes, pois os produtos proteicos são duas subunidades diferentes da fibra de colágeno helicoidal. De forma semelhante, as síndromes de distrofia muscular podem ser causadas por mutações em vários genes, o que explica por que sua transmissão pode ser ligada ao X (Duchenne ou Becker), autossômica dominante (distrofia muscular do cíngulo dos membros tipo 1) ou autossômica recessiva (distrofia muscular do cíngulo dos membros tipo 2) **(Cap. 462e)**. Mutações no gene *DMD* ligado ao X, responsável por codificar a distrofina, são as causas mais comuns de distrofia muscular. Essa característica reflete o grande tamanho do gene assim como o fato de o fenótipo ser expresso em indivíduos masculinos hemizigotos, já que eles têm apenas uma cópia do cromossomo X. A distrofina está associada a um grande complexo proteico ligado ao citoesqueleto na membrana do músculo. As mutações em diversos componentes desse complexo proteico também podem causar distrofias musculares. Essas doenças têm fenótipos distintos, mas o espectro de manifestações clínicas produzido pelas mutações de diferentes genes se superpõe, produzindo heterogeneidade não alélica. Deve-se mencionar que as mutações na distrofina também causam heterogeneidade alélica. Por exemplo, as mutações do gene *DMD* podem causar a distrofia muscular de Duchenne ou a distrofia menos grave de Becker, dependendo da gravidade do defeito da proteína.

O reconhecimento da heterogeneidade não alélica é importante por vários motivos: (1) com a inclusão de pacientes com fenótipos parecidos, mas doenças genéticas distintas, reduz-se a capacidade de identificar os *loci* de doenças em estudos de ligações genéticas; (2) os testes genéticos são mais complexos porque é necessário avaliar vários genes, bem como possíveis mutações diferentes em cada gene candidato; e (3) obtêm-se novas informações acerca da interação dos genes e das proteínas, o que propicia percepções originais sobre a fisiologia molecular.

As *fenocópias* são alterações não genéticas que simulam uma doença genética. Por exemplo, algumas síndromes neurológicas induzidas por toxinas ou drogas podem simular a doença de Huntington, e a demência vascular possui algumas características fenotípicas em comum com as formas hereditárias da demência de Alzheimer **(Cap. 448)**. Assim como ocorre na heterogeneidade não alélica, é possível que a presença de fenocópias confunda os estudos de ligações e os testes genéticos. A história do paciente e as alterações sutis no fenótipo, muitas vezes, fornecem indícios que distinguem essas doenças das afecções genéticas relacionadas.

EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL E PENETRÂNCIA INCOMPLETA Quando uma mesma mutação genética causa manifestações fenotípicas diversas em diferentes indivíduos, estamos diante do fenômeno denominado *expressividade variável*. É possível haver manifestações diferentes de uma doença envolvendo diversos órgãos (p. ex., neoplasia endócrina múltipla [NEM]), variações na gravidade da doença (p. ex., fibrose cística) ou na idade de início da doença (p. ex., doença de Alzheimer). A NEM1 ilustra várias dessas características. Nesta síndrome tumoral autossômica dominante, os indivíduos afetados são portadores de uma mutação inativadora na linhagem germinativa que é transmitida de forma autossômica dominante. Após a inativação somática do alelo alternativo, os indivíduos podem desenvolver tumores de paratireoide, do pâncreas endócrino e da adeno-hipófise **(Cap. 408)**. No entanto, o padrão dos tumores nas diversas glândulas, a idade de seu aparecimento e o tipo de hormônio produzido variam entre os indivíduos acometidos, inclusive em uma mesma família. Nesse exemplo, a variabilidade fenotípica decorre, em parte, da necessidade de uma segunda mutação somática na cópia normal do gene *MEN1*, e da ampla variedade de tipos celulares suscetíveis aos efeitos das mutações do gene *MEN1*. Até certo ponto, a expressão variável reflete a influência de genes modificadores, ou do restante da bagagem genética, sobre os efeitos de uma dada mutação. Mesmo em gêmeos idênticos, cuja constituição genética é essencialmente a mesma, a expressão de uma doença genética pode ser variável.

As interações com o ambiente também influenciam a evolução de uma doença. Por exemplo, as manifestações e a gravidade da hemocromatose podem ser influenciadas pela ingestão de ferro **(Cap. 428)**, e a evolução da fenilcetonúria é afetada pela exposição à fenilalanina na dieta **(Cap. 434e)**. Outras doenças metabólicas, como as hiperlipidemias e a porfiria, também estão nessa categoria. Por isso, muitos mecanismos, incluindo efeitos genéticos e influências ambientais, tornam a expressividade variável. No aconselhamento genético, é importante reconhecer tal variabilidade, pois nem sempre é possível prever a evolução da doença mesmo quando a mutação é conhecida.

O termo *penetrância* refere-se à proporção de indivíduos com genótipo mutante que expressa o fenótipo. Se todos os portadores de um gene mutante expressarem o fenótipo, a penetrância será completa. A *penetrância* é dita *reduzida* ou *incompleta* se alguns indivíduos não apresentarem características do fenótipo. Nas doenças dominantes com penetrância incompleta, ocorrem saltos de gerações, e portadores são podem transmitir o gene mutante. Um exemplo é a miocardiopatia hipertrófica obstrutiva causada por mutações no gene da *proteína C ligante de qualquer miosina*, uma doença dominante cujas manifestações clínicas aparecem apenas em um subgrupo dos pacientes com a mutação **(Cap. 283)**. Aqueles que sejam portadores da mutação, ainda que sem evidência da doença, podem transmiti-la às gerações seguintes. Em muitas doenças de início pós-natal, a proporção de portadores do gene que apresentam a doença varia com a idade. Logo, ao descrever a penetrância, é preciso mencionar a idade. Por exemplo, na doença de Huntington ou na esclerose lateral amiotrófica familiar, doenças que surgem tardiamente na vida, a idade em que é feita a avaliação clínica influencia a taxa de penetrância. A impressão genômica (*imprinting)* também pode modificar a penetrância de uma doença. Por exemplo, em pacientes com osteodistrofia hereditária de Albright, as mutações da subunidade Gsα (gene *GNAS1*) têm expressão clínica apenas nos indivíduos que herdam a mutação de suas mães **(Cap. 424)**.

FENÓTIPOS INFLUENCIADOS PELO SEXO Algumas mutações têm efeitos bem diferentes sobre homens e mulheres. Em alguns casos, isso ocorre porque o gene se encontra em um cromossomo sexual X ou Y (doenças ligadas ao X ou ao Y). Por isso, o fenótipo dos genes ligados ao X que sofreram mutação se expressa totalmente apenas nos indivíduos do sexo masculino, e as manifestações são variáveis nas mulheres heterozigotas, dependendo do grau de inativação do X e da função do gene. Por exemplo, a maioria das mulheres heterozigotas com deficiência do fator VIII (hemofilia A) é assintomática, pois a produção do fator VIII é suficiente para prevenir um defeito na coagulação **(Cap. 141)**. Já algumas mulheres heterozigotas para o defeito do depósito lipídico ligado ao X, causado por deficiência de α-galactosidase A (doença de Fabry), apresentam sintomas leves de neuropatia dolorosa, além de outras manifestações da doença **(Cap. 432e)**. Como apenas os homens possuem o cromossomo Y, as mutações em genes como o *SRY*, que causa a reversão do sexo masculino para o feminino, ou o *DAZ* (deletado na azoospermia), que causa anormalidades na espermatogênese, são exclusivas do sexo masculino **(Cap. 410)**.

Outras doenças têm sua expressão limitada pelo sexo em razão da função diferencial do produto gênico em homens e mulheres. As mutações que ativam o receptor do hormônio luteinizante causam puberdade precoce apenas nos meninos **(Cap. 411)**. Isso porque a ativação do receptor induz à produção de testosterona nos testículos, mas não afeta o ovário imaturo. As mutações dialélicas inativadoras do receptor do hormônio foliculoestimulante (FSH) causam insuficiência ovariana primária em mulheres, pois os folículos não se desenvolvem na ausência de ação do FSH. Por outro lado, os homens com essa mutação têm um fenótipo mais sutil porque a produção de testosterona é preservada (permitindo a maturação sexual) e a espermatogênese é apenas parcialmente prejudicada **(Cap. 411)**. Na hiperplasia suprarrenal congênita, cuja causa mais comum é a deficiência de 21-hidroxilase, há inibição da produção de cortisol, e o ACTH estimula a glândula suprarrenal, aumentando a produção dos precursores androgênicos **(Cap. 406)**. Em mulheres, o aumento dos androgênios causa genitália ambígua, evidente ao nascimento. Em homens, faz-se o diagnóstico com base na presença de insuficiência suprarrenal ao nascer, porque o nível aumentado de androgênio suprarrenal não altera a diferenciação sexual, ou mais tarde na infância, em razão da puberdade precoce. A hemocromatose é mais comum nos homens talvez em razão das diferenças no consumo de ferro na dieta e das perdas associadas à menstruação e à gravidez em mulheres **(Cap. 428)**.

Distúrbios cromossômicos Os distúrbios cromossômicos ou citogenéticos são causados por aberrações numéricas ou estruturais nos cromossomos. Para uma discussão detalhada acerca dos distúrbios relacionados com número e estrutura cromossômicos, ver o **Cap. 83e**. As variações no número de cromossomos são causas comuns de abortos, de distúrbios do desenvolvimento e de malformações. As *síndromes de genes contíguos* (isto é, grandes deleções que afetam diversos genes) têm sido utilizadas para identificar a localização de novos genes causadores de doença. Em razão do tamanho variável das deleções em pacientes distintos, a comparação sistemática entre os fenótipos e os locais onde se encontram os pontos de quebra da deleção permite mapear a localização de determinados genes dentro da região genômica crítica.

Doenças mendelianas monogênicas As doenças monogênicas humanas com frequência são denominadas *doenças mendelianas*, uma vez que obedecem aos princípios da transmissão genética originalmente descritos por Gregor Mendel em sua obra clássica. O catálogo OMIM, constantemente atualizado, lista milhares dessas doenças e fornece informações acerca de fenótipo clínico, base molecular, variações alélicas e modelos animais pertinentes **(Quadro 82.1)**. O modo de transmissão de um determinado traço fenotípico ou doença é determinado pela análise genealógica. Todos os indivíduos da família, afetados ou não, são registrados usando símbolos padronizados **(Fig. 82.11)**. Os princípios da segregação alélica e a transmissão dos alelos dos genitores para os filhos são ilustrados na **Figura 82.12**. Um alelo dominante (*A*) e um recessivo (*a*) podem apresentar três modos de herança mendelianos: autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X. Cerca de 65% dos distúrbios monogênicos humanos são autossômicos dominantes, 25% são autossômicos recessivos e 5% são ligados ao X. Atualmente há testes genéticos para muitos desses distúrbios com importância crescente na medicina clínica **(Cap. 84)**.

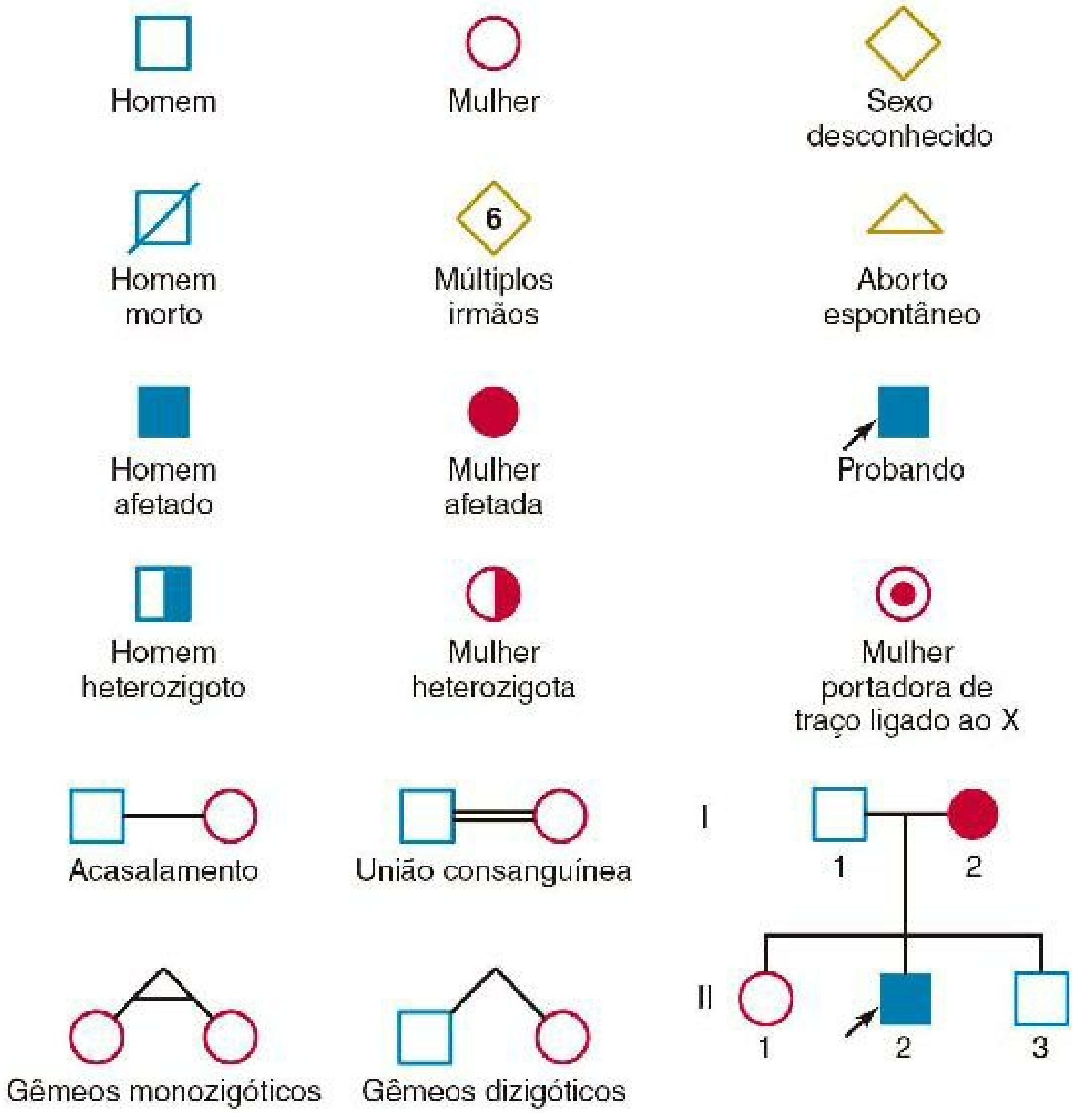
Homem
Mulher
Sexo desconhecido
Homem morto
6
Múltiplos irmãos
Aborto espontâneo
Homem afetado
Mulher afetada
Probando
Homem heterozigoto
Mulher heterozigota
Mulher portadora de traço ligado ao X
Acasalamento
União consanguínea
I
1
2
II
1
2
3
Gêmeos monozigóticos
Gêmeos dizigóticos

FIGURA 82.11 Símbolos-padrão para heredogramas.

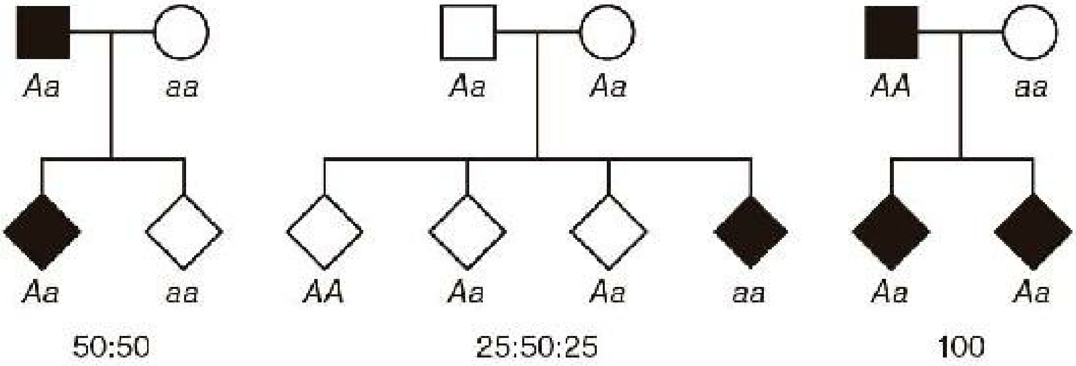
Aa
aa
Aa
Aa
AA
aa
Aa
aa
AA
Aa
Aa
aa
Aa
Aa
50:50
25:50:25
100

FIGURA 82.12 Segregação dos alelos. Segregação dos genótipos na descendência de genitores com um alelo dominante (*A*) e um recessivo (*a*). A distribuição dos alelos parentais aos seus descendentes depende da combinação presente nos genitores. Símbolos preenchidos = indivíduos acometidos.

DOENÇAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES Tais doenças são particularmente importantes porque podem ser causadas por mutações em um único alelo. Diferentemente das doenças recessivas, nas quais a patogênese é relativamente mais simples, já que há perda da função do gene, as doenças dominantes podem ter vários mecanismos, muitos deles específicos para a função da via genética envolvida.

As doenças autossômicas dominantes atingem várias gerações consecutivas e não ocorrem na prole dos indivíduos sãos. A frequência é idêntica em homens e mulheres, pois o gene defeituoso está em um dos 22 autossomos **(Fig. 82.13*A*)**. As mutações autossômicas dominantes alteram apenas um dos dois alelos de um dado *locus*. A separação desses alelos na meiose é aleatória, por isso a chance de um descendente ser acometido é de 50%. A menos que tenha havido uma nova mutação na linhagem germinativa, todos os indivíduos acometidos devem ter um dos genitores acometido. As crianças com genótipo normal não transmitem a doença. As manifestações clínicas das doenças autossômicas dominantes podem variar em função de diferenças na penetrância ou na expressividade (ver anteriormente). Tais variações podem dificultar a determinação do padrão de herança.

No entanto, deve-se ter em mente que alguns indivíduos podem herdar o gene mutante de um genitor não acometido. As mutações novas da linhagem germinativa são mais frequentes nas etapas mais tardias da divisão celular durante a gametogênese, o que explica por que é raro que irmãos sejam acometidos. Como mencionamos antes, as novas mutações na linhagem germinativa são mais comuns em pais de idade avançada. Por exemplo, a média de idade dos pais que transmitiram síndrome de Marfan por meio de novas mutações ocorridas na linhagem germinativa é de cerca de 37 anos, enquanto os pais que transmitiram a doença por herança têm, em média, aproximadamente 30 anos.

DOENÇAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS Nas doenças recessivas, os alelos mutantes resultam em perda parcial ou total da função. Tais doenças costumam envolver enzimas de vias metabólicas, receptores ou proteínas das cascatas de sinalização. Em doenças autossômicas recessivas, o indivíduo acometido, que pode ser de qualquer sexo, é um homozigoto ou um heterozigoto composto para um determinado defeito monogênico. Salvo poucas e importantes exceções, as doenças autossômicas recessivas são raras e muitas vezes ocorrem em um contexto de consanguinidade dos genitores. A frequência de algumas doenças recessivas, como a anemia falciforme, a fibrose cística e a talassemia, pode, em parte, ser explicada pela vantagem biológica seletiva do estado heterozigoto (ver adiante). Embora os portadores heterozigotos de um alelo defeituoso costumem ser clinicamente normais, eles às vezes apresentam diferenças sutis no fenótipo que só aparecem quando são feitos testes mais precisos ou o paciente é submetido a determinados fatores ambientais. Na anemia falciforme, por exemplo, os heterozigotos geralmente são assintomáticos. Entretanto, em situações de desidratação ou de redução na pressão de oxigênio, é possível ocorrer crise falcêmica em heterozigotos. **(Cap. 127)**.

Na maioria dos casos, os indivíduos acometidos são descendentes de genitores heterozigotos. Nesse caso, cada filho tem 25% de chance de ser portador de genótipo normal, 50% de chance de ser heterozigoto e 25% de chance de ser homozigoto para os alelos recessivos **(Figs. 82.10, 82.13*B*)**. Em caso de um dos genitores ser heterozigoto não afetado e o outro homozigoto afetado, a probabilidade de doença aumenta para 50% a cada criança. Nessa situação a análise genealógica se assemelha à do modo de herança autossômico dominante (*pseudodominância*). Diferentemente do que ocorre nas doenças autossômicas dominantes, novas mutações de alelos recessivos raramente se manifestam, pois em geral resultam no estado de portador assintomático.

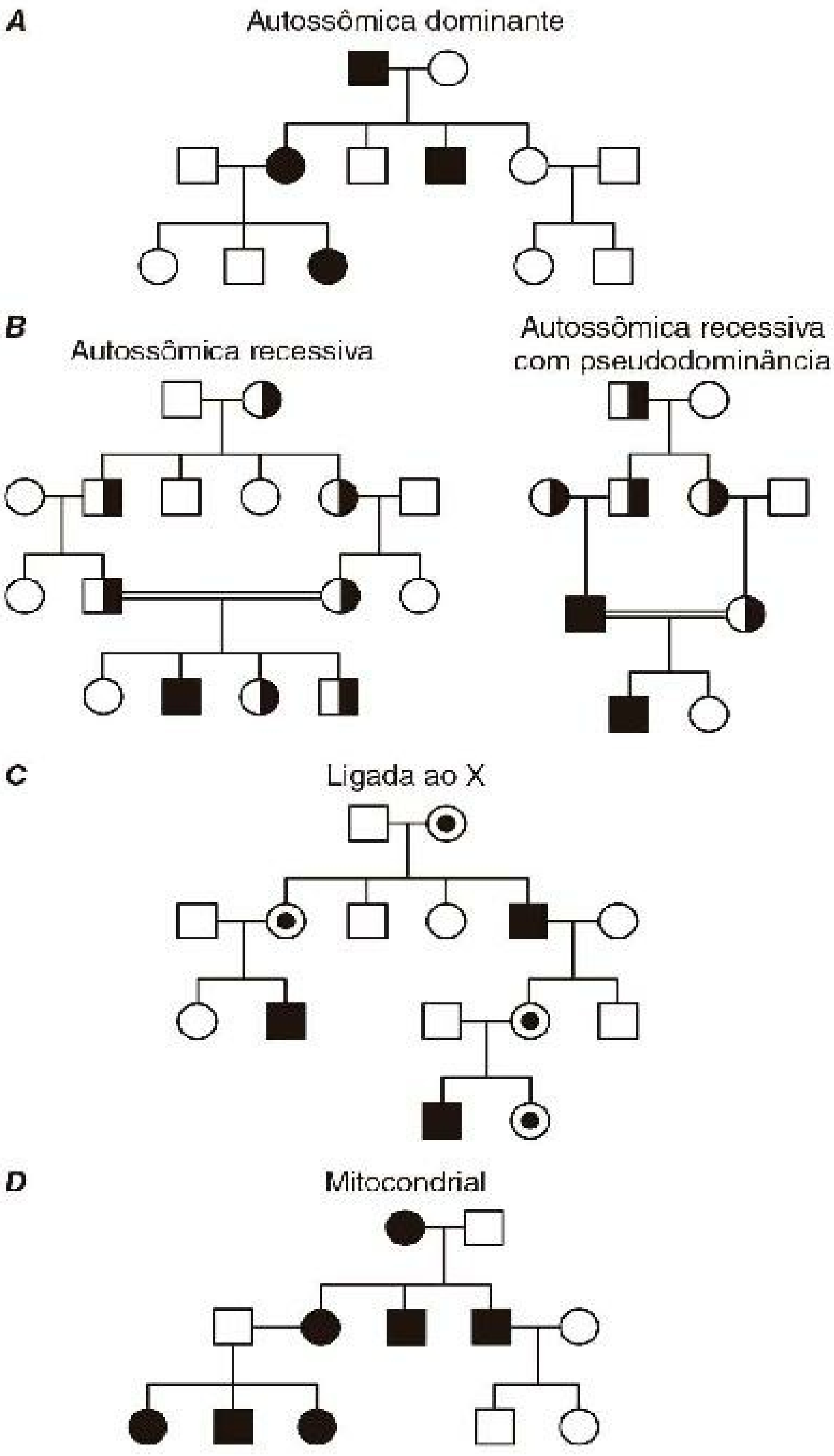
A
Autossômica dominante
B
Autossômica recessiva
Autossômica recessiva com pseudodominância
C
Ligada ao X
D
Mitocondrial

FIGURA 82.13 Heranças (***A***) dominante, (***B***) recessiva, (***C***) ligada ao X e (***D***) mitocondrial (matrilinear).

DOENÇAS LIGADAS AO X Os homens têm apenas um cromossomo X. Consequentemente uma filha herdará sempre o cromossomo X do pai e um dos cromossomos X da mãe. Um filho herdará o cromossomo Y do pai e um cromossomo X materno. Assim, as peculiaridades da herança ligada ao X são: (1) não há transmissão de pai para filho, e (2) todas as filhas de um homem acometido são portadoras obrigatórias do alelo mutante **(Fig. 82.13*C*)**. O risco de manifestar a doença em razão da presença de um gene mutante do cromossomo X é diferente nos dois sexos. Como os homens têm apenas um cromossomo X, eles são hemizigotos para o alelo mutante e, por isso, têm mais chances de apresentar o fenótipo mutante, independentemente de a mutação ser dominante ou recessiva. Um indivíduo do sexo feminino pode ser heterozigoto ou homozigoto para o alelo mutante, que, por sua vez, pode ser dominante ou recessivo. Portanto, os termos *dominante ligado ao X* e *recessivo ligado ao X* se aplicam apenas à expressão do fenótipo mutante nas mulheres. A inativação do cromossomo X também influencia a expressão dos genes desse cromossomo.

DOENÇAS LIGADAS AO Y O cromossomo Y tem um número relativamente pequeno de genes. Um desses genes, o gene (ou fator) relacionado com o sexo no cromossomo Y (*SRY*), que codifica o fator determinante dos testículos (*TDF*), é vital para o desenvolvimento masculino normal. Normalmente, não é frequente que haja troca de sequências entre os cromossomos Y e X. A região *SRY* é próxima da região pseudoautossômica, um segmento dos cromossomos X e Y com alto grau de homologia. Nos indivíduos do sexo masculino, algumas vezes o *crossover* envolve a região *SRY* e a extremidade distal do cromossomo X durante a meiose. Essas translocações podem gerar mulheres XY cujo cromossomo Y não tenha o gene *SRY*, ou homens XX com o gene *SRY* em um dos dois cromossomos X **(Cap. 410)**. Mutações de ponto do gene *SRY* também podem gerar indivíduos com genótipo XY e um fenótipo feminino incompleto. A maioria dessas mutações é esporádica (não hereditária). Homens com oligospermia ou azoospermia muitas vezes têm microdeleções no braço longo do cromossomo Y com eliminação de um ou mais dos genes do fator de azoospermia (*AZF*).

Exceções aos padrões de herança mendeliana simples • ***DOENÇAS MITOCONDRIAIS*** A herança mendeliana é a transmissão de genes codificados pelo DNA contido nos cromossomos nucleares. Além disso, as mitocôndrias contêm várias cópias de um pequeno cromossomo circular **(Cap. 85e)**. O DNA mitocondrial (mtDNA) tem cerca de 16,5 kb e codifica RNAs transportadores e ribossômicos, bem como 13 proteínas centrais componentes da cadeia respiratória que participam da fosforilação oxidativa e da geração de ATP. O genoma mitocondrial não se recombina e, como o espermatozoide contribui pouco para o citoplasma do zigoto, é herdado por meio da linhagem materna. Uma região não codificante do cromossomo mitocondrial, denominada alça-D (*D-loop)* é altamente polimórfica. Essa propriedade, associada à inexistência de rearranjo do mtDNA, torna-se um recurso valioso para estudos de reconstituição da migração e evolução humanas, bem como para algumas aplicações na medicina legal.

A transmissão dos distúrbios mitocondriais hereditários é matrilinear: toda a prole de uma mãe acometida terá a doença, mas o pai portador não a transmitirá a seus filhos **(Fig. 82.13*D*)**. As alterações no mtDNA que envolvam as enzimas necessárias à fosforilação oxidativa reduzem a oferta de ATP, geram radicais livres e induzem apoptose. São conhecidos vários distúrbios sindrômicos causados por mutações do genoma mitocondrial em seres humanos, mutações essas que afetam os genes codificadores de proteínas e do tRNA **(Cap. 85e)**. Seu amplo espectro clínico envolve muitas vezes miopatias, miocardiopatias e encefalopatias, porque esses tecidos são altamente dependentes da fosforilação oxidativa. A idade de início e a evolução clínica são muito variáveis em razão do mecanismo incomum de transmissão do mtDNA, que se replica de forma independente do DNA nuclear. Durante a replicação celular, a proporção de mitocôndrias comuns e mutantes pode variar em diferentes células e tecidos. A heterogeneidade resultante na proporção de mitocôndrias com e sem mutação denomina-se *heteroplasmia* e está por trás da variabilidade fenotípica característica das doenças mitocondriais.

Acredita-se que mutações somáticas adquiridas nas mitocôndrias estejam implicadas em várias doenças degenerativas dependentes da idade que afetam principalmente os músculos bem como os sistemas nervosos central e periférico (p. ex., as doenças de Alzheimer e de Parkinson). É difícil demonstrar que uma mutação do mtDNA seja a produtora de um dado fenótipo clínico em razão do alto grau de polimorfismo do mtDNA e da variabilidade do fenótipo dessas doenças. Alguns tratamentos farmacológicos podem afetar as mitocôndrias e/ou sua função. Por exemplo, o tratamento com o composto antirretroviral azidotimidina (AZT) causa miopatia mitocondrial adquirida em razão da depleção do mtDNA muscular.

MOSAICISMO O termo *mosaicismo* refere-se à presença de duas ou mais linhagens celulares geneticamente distintas nos tecidos de um mesmo indivíduo. Resulta de uma mutação ocorrida durante o desenvolvimento embrionário, fetal ou extrauterino. A etapa do desenvolvimento em que ocorre a mutação determina se as células germinativas e/ou somáticas serão envolvidas. O mosaicismo cromossômico é causado por uma não disjunção no início da divisão mitótica do embrião, que leva à persistência de mais de uma linhagem celular. Isso ocorre, por exemplo, em alguns casos de síndrome de

Turner **(Cap. 410)**. Uma característica do mosaicismo somático é a distribuição irregular de células somáticas geneticamente alteradas. A síndrome de McCune-Albright, por exemplo, é causada por mutações ativadoras da proteína G α estimuladora (Gsα) que ocorrem no início do desenvolvimento **(Cap. 424)**. O fenótipo clínico varia de acordo com a distribuição da mutação nos tecidos; as manifestações incluem cistos ovarianos secretores de esteroides sexuais que causam puberdade precoce, displasia fibrosa poliostótica, manchas cutâneas café com leite, adenomas hipofisários secretores do hormônio do crescimento e nódulos tireoideos autônomos hipersecretores **(Cap. 412)**.

INATIVAÇÃO DO X, IMPRESSÃO GENÔMICA E DISSOMIA UNIPARENTAL

De acordo com os princípios mendelianos tradicionais, a origem parental de um gene mutante não influencia a expressão do fenótipo. No entanto, há importantes exceções a essa regra. A *inativação do X* impede a expressão da maioria dos genes em um dos cromossomos X em todas as células de uma mulher. A inativação gênica por meio de impressão genômica ocorre em determinadas regiões cromossômicas dos autossomos e leva à expressão preferencial, transmissível por herança, de um dos alelos parentais. Esse fato tem importância fisiopatológica nas doenças cuja transmissão dependa do sexo do progenitor que a transmitiu e, portanto, tem papel importante na expressão de algumas doenças genéticas. Dois exemplos clássicos são as síndromes de Prader-Willi e de Angelman **(Cap. 83e)**. A síndrome de Prader-Willi tem como características diminuição da atividade fetal, obesidade, hipotonia, deficiência intelectual, baixa estatura e hipogonadismo hipogonadotrófico. As deleções na cópia paterna do *locus* Prader-Willi localizado no braço longo do cromossomo 15 resultam em uma síndrome de genes contíguos envolvendo as cópias paternas faltantes dos genes *necdin* e *SNRPN*, entre outros. Já os portadores da síndrome de Angelman, caracterizada por deficiência intelectual, convulsões, ataxia e hipotonia, têm deleções envolvendo a cópia materna dessa mesma região do cromossomo 15. Essas duas síndromes também podem ser causadas por *dissomia uniparental*. Nesse caso, as síndromes não são causadas por deleções do cromossomo 15, mas pela herança de dois cromossomos maternos (síndrome de Prader-Willi) ou dois cromossomos paternos (síndrome de Angelman). Finalmente, os dois fenótipos distintos também podem ser causados por uma falha no *imprinting* que prejudique a recomposição do *imprint* durante o desenvolvimento do zigoto (falha paterna leva a síndrome de Prader-Willi; falha materna causa síndrome de Angelman).

É possível que a impressão genômica e o fenômeno correlato da exclusão alélica sejam mais comuns do que foi possível comprovar até o momento, uma vez que é difícil avaliar os níveis de expressão do mRNA dos alelos maternos e paternos em tecidos específicos ou em células individuais. A impressão genômica, ou dissomia parental, está envolvida na patogênese de vários outros distúrbios, incluindo os cânceres **(Cap. 83e)**. Por exemplo, a mola hidatiforme contém um número normal de cromossomos diploides, mas são todos de origem paterna. O contrário ocorre nos teratomas do ovário, que têm 46 cromossomos de origem materna. A expressão do gene impresso do fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGF-II) está envolvida na patogênese da síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), que predispõe ao câncer **(Cap. 101e)**. Essas crianças têm crescimento somático excessivo, com organomegalias e hemi-hipertrofia, correndo também maior risco de apresentarem tumores embrionários, como o de Wilms. Normalmente, apenas a cópia paterna do gene *IGF-II* é ativa, e a materna permanece inativa. A impressão do gene *IGF-II* é regulada pelo *H19*, que codifica um transcrito de RNA não traduzido em proteína. A ruptura ou a falta de metilação do *H19* levam a um relaxamento da impressão do *IGF-II* e, portanto, à expressão dos dois alelos. Alterações no epigenoma por meio de ganho ou perda de metilação do DNA, assim como alterações na modificação da histona, têm papel importante na patogênese dos cânceres.

MUTAÇÕES SOMÁTICAS O câncer pode ser considerado como uma doença genética no nível celular **(Cap. 101e)**. Os cânceres têm origem monoclonal. Surgem de uma única célula precursora com de uma ou mais mutações nos genes que controlam o crescimento (proliferação ou apoptose) e/ou a diferenciação. Essas mutações somáticas adquiridas ficam restritas ao tumor e às suas metástases, não sendo encontradas no tecido normal adjacente. Algumas das possíveis alterações moleculares são mutações dominantes de ganho de função em oncogenes, mutações recessivas de perda de função em genes supressores tumorais e genes de reparo do DNA, amplificação de genes e rearranjos cromossômicos. É raro que uma única mutação seja suficiente para transformar uma célula normal em maligna. De qualquer forma, na maioria dos cânceres, o surgimento de um fenótipo maligno exige várias alterações genéticas para que uma célula normal evolua gradualmente como célula cancerosa, fenômeno conhecido como *carcinogênese em múltiplas etapas* **(Caps. 101e e 102e)**. As análises de associação genômica ampla utilizando sequenciamento profundo de cânceres frequentemente revelam rearranjos somáticos que resultam em genes de fusão e mutações ocorridas em múltiplos genes. As análises de sequenciamento abrangente proporcionam uma visão complementar sobre a heterogeneidade genética do câncer; aqui estão incluídas heterogeneidade intratumoral entre as células do tumor primário, heterogeneidade intermetastática e intrametastática, e diferenças entre os pacientes. Essas análises corroboram a noção do câncer como um processo constante de evolução clonal, no qual ciclos sucessivos de seleção clonal no interior do tumor primário e das lesões metastáticas resultam em alterações genéticas e epigenéticas diversas a requerer terapias com alvo específico (personalizadas). A heterogeneidade das mutações no interior de um tumor também pode levar a resistência às terapias-alvo porque as células com mutações que sejam resistentes à terapia, mesmo se forem uma parte minoritária da população tumoral, serão selecionadas à medida que as mais sensíveis são mortas. A maioria dos tumores em humanos expressa a telomerase, uma enzima formada de uma proteína e um componente de RNA que adiciona repetições de telômero nas extremidades dos cromossomos durante a replicação. Esse mecanismo impede o encurtamento dos telômeros, fenômeno associado à senescência nas células normais, e favorece o aumento da capacidade de replicação nas células cancerígenas. Os inibidores da telomerase representam uma nova estratégia para o tratamento dos cânceres humanos em estágios avançados.

Em muitas síndromes cancerígenas, há *predisposição* hereditária à formação de tumor. Nesses casos, a mutação germinativa é herdada de forma autossômica dominante, inativando um alelo de um gene autossômico supressor tumoral. Se o segundo alelo for inativado por mutação somática ou por silenciamento epigenético em uma única célula, haverá o desenvolvimento de uma neoplasia (modelo dos dois eventos de Knudson). Assim, o alelo defeituoso na linhagem germinativa é transmitido de modo dominante, embora o tumor resulte da perda dialélica do gene supressor tumoral no tecido afetado. O exemplo clássico que ilustra esse fenômeno é o retinoblastoma, que pode ocorrer como tumor esporádico ou de forma hereditária. No retinoblastoma esporádico, ambas as cópias do gene do retinoblastoma (*RB*) são inativadas por dois eventos somáticos. No retinoblastoma hereditário, um alelo *RB* mutante, ou deletado, é herdado de modo autossômico dominante, e o segundo alelo é inativado por mutação somática subsequente. Esse modelo de dois eventos se aplica a outras síndromes de câncer hereditário, como a NEM1 **(Cap. 408)** e a neurofibromatose tipo 2 **(Cap. 118)**.

DISTÚRBIOS COM EXPANSÃO DA REPETIÇÃO DE NUCLEOTÍDEOS Várias doenças estão associadas a aumento do número de repetições de nucleotídeos acima de certo limiar **(Quadro 82.4)**. Essas repetições às vezes estão localizadas em regiões codificadoras de genes, como na doença de Huntington ou na forma ligada ao X da atrofia muscular espinobulbar (AMEP, síndrome de Kennedy). Em outras situações, as repetições provavelmente alteram sequências reguladoras de genes. Quando há expansão, o fragmento de DNA se torna instável e tende a expandir-se durante a divisão celular. O comprimento da repetição de nucleotídeos frequentemente correlaciona-se com a gravidade da doença. Quando o comprimento da repetição aumenta de uma geração para outra, as manifestações da doença podem piorar ou surgir mais precocemente, fenômeno chamado de *antecipação*. Na doença de Huntington, por exemplo, há correlação entre a idade de início e o comprimento da expansão de trincas de códons repetitivas **(Cap. 444e)**. A antecipação também já foi descrita em outras doenças causadas por mutações dinâmicas em repetições de trinucleotídeos (**Quadro 82.4**). O número de repetições também pode variar de acordo com o tecido. Na distrofia miotônica, a repetição CTG pode ser dez vezes maior nos tecidos musculares do que nos linfócitos (**Cap. 462e**).

QUADRO 82.4 ALGUMAS DOENÇAS POR REPETIÇÃO DE TRINUCLEOTÍDEOS

Doença	***Locus***	**Repetição**	**Comprimento da trinca (normal/doença)**	**Herança**	**Produto gênico**
Atrofia muscular espinobulbar ligada ao cromossomo X (AMEP)	Xq11-q12	CAG	11–34/40–62	XR	Receptor de androgênio
Síndrome do X frágil (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6–50/200–300	XR	Proteína FMR-1
Síndrome do X frágil (FRAXE)	Xq28	GCC	6–25/>200	XR	Proteína FMR-2
Distrofia miotônica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5–30/200–1.000	AD, penetrância variável	Miotonina proteína-quinase
Doença de Huntington (DH)	4p16.3	CAG	6–34/37–180	AD	Huntingtina
Ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6–39/40–88	AD	Ataxina 1
Ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15–31/34–400	AD	Ataxina 2
Ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3); doença de Machado-Joseph (DMJ)	14q21	CAG	13–36/55–86	AD	Ataxina 3
Ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6, CACNAIA)	19p13.1-13.2	CAG	4–16/20–33	AD	Canal de cálcio tipo L dependente de voltagem alfa 1A
Ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4–19/37 a >300	AD	Ataxina 7
Ataxia espinocerebelar tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6–26/66–78	AD	Proteína fosfatase 2A
Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL)	12p	CAG	7–23/49–75	AD	Atrofina 1
Ataxia de Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7–22/200–900	AR	Frataxina

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; XR, recessiva ligada ao X.

Doenças genéticas complexas A expressão de muitas doenças comuns, como as cardiovasculares, a hipertensão arterial, o diabetes melito, a asma, os transtornos psiquiátricos e determinados cânceres, é determinada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e relacionados com o estilo de vida. Um traço é denominado *poligênico* quando múltiplos genes contribuem para o fenótipo, e *multifatorial* quando se supõe que múltiplos genes interajam com fatores ambientais. Os modelos genéticos para esses traços complexos precisam explicar a heterogeneidade genética e as interações com outros genes bem como com o ambiente. Os traços genéticos complexos podem ser influenciados por genes modificadores não ligados ao principal gene envolvido com a sua patogênese. Esse tipo de interação gene-gene, ou *epistasia*, exerce um papel importante nos traços poligênicos que requerem a presença simultânea de variações em múltiplos genes melito para resultar em um fenótipo patológico.

O diabetes melito tipo 2 é um modelo de doença multifatorial na medida em que fatores genéticos, nutricionais e ligados ao estilo de vida estão intimamente interrelacionados na patogênese da doença **(Quadro 82.5)** **(Cap. 417)**. A identificação de variações genéticas e de fatores ambientais que predisponham o indivíduo ou o protejam da doença é essencial para predizer o risco, criar estratégias preventivas e desenvolver novas abordagens terapêuticas. O estudo de doenças monogênicas raras pode proporcionar novas ideias sobre alguns dos mecanismos genéticos e moleculares importantes na patogênese das doenças complexas. Por exemplo, a identificação dos genes causadores das formas monogênicas de diabetes melito neonatal permanente ou do diabetes com início na maturidade os definiu como *genes candidatos* na patogênese do diabetes melito tipo 2. **(Quadros 82.2 e 82.5)**. Os estudos sobre o genoma identificaram vários genes e *loci* que podem estar associados à suscetibilidade ao desenvolvimento do diabetes melito em algumas populações. Os esforços para identificar genes relacionados com suscetibilidade requerem amostras muito grandes, e resultados positivos podem depender de fatores étnicos, critérios de verificação e análise estatística. Estudos associativos, analisando a influência potencial dos SNPs (biologicamente funcionais) e haplótipos dos SNPs sobre um determinado fenótipo, estão proporcionando novas percepções sobre os genes envolvidos na patogênese dessas doenças comuns. As grandes variações ([micro] deleções, duplicações e inversões) presentes na população de humanos também contribuem para a patogênese das doenças complexas, mas suas contribuições ainda não estão bem compreendidas.

QUADRO 82.5 **GENES E *LOCI* ENVOLVIDOS NAS FORMAS MONOGÊNICAS E POLIGÊNICAS DO DIABETES**

Distúrbio	Genes ou *loci* de suscetibilidade	Localização cromossômica	Outros fatores
Diabetes melito neonatal permanente monogênico	*KCNJ11* (canal de potássio de retificação de influxo Kir6.2)	11p15.1	AD
	GCK (glicoquinase)	7p15-p13	AR
	INS (insulina)	11p15.5	AR, hiperproinsulinemia
	ABCC8 (membro 8 da subfamília c do cassete de ligação ao ATP; receptor de sulfonilureia)	11p15.1	AD ou AR
	GLIS3 (família GLIS da proteína dedo de zinco 3)	9p24.2	AR, diabetes, hipotireoidismo congênito

Diabetes do jovem com início na maturidade (MODY); formas monogênicas do diabetes melito			
MODY 1	*HNF4α* (fator nuclear do hepatócito 4α)	20q12-q13.1	Herança AD
MODY 2	*GCK* (glicoquinase)	7p15-p13	
MODY 3	*HNF1α* (fator nuclear do hepatócito 1α)	12q24.2	
MODY 4	*IPF1* (substrato do receptor de insulina)	13q12.1	
MODY 5 (cistos renais, diabetes)	*HNF1β* (fator nuclear do hepatócito 1β)	17cen-q21.3	
MODY 6	*NeuroD1* (fator de diferenciação neurogênica 1)	2q32	
MODY 7	*KLF1* (fator 1 Kruppel-like)	19p13.13-p13.12	
MODY 8	*CEL* (carboxila éster lipase)	9q34.3	
MODY 9	*PAX4* (fator 4 de transcrição box pareado)	7q32	
MODY 10	*INS* (insulina)	11p15.5	
MODY 11	*BLK* (tirosina-quinase específica de linfócitos B)	8p23-p22	
Diabetes melito tipo 2; *loci* e genes ligados e/ou associados à suscetibilidade para o diabetes melito tipo 2	Genes e *loci* identificados por meio de estudos de ligação/associação		Altamente influenciados por dieta, gasto de energia, obesidade
	PPARG, KCNJ11/ABCC8, TCF7L2, IGF2BP2, CDKAL1, SLC30A8, CDKN2A/B, HHEX, FTO, HNF1B, NOTCH2, THADA, ADAMSTS9, JAZF1, CDC122/CAMK1D, KCNQ1, TSPAN8/LGR5, IRS1, DUSP9, PROX1, BCK11A, G6PC2, GCKR, ADCY5, SLC2A2, WFS1, ZBED3, DGKB/TMEM195, GCK, KLF14, TP53INP1, GLIS3, TLE4, ADRA2A, CENTD2, CRY2, FADS1, MADD, MTNR1B, HMGA1, HNF1A, IGF1A, IGF1, C2CD4B, PRC1, VPS13C, ZFAND6, GIPR		

Abreviações: AD, autossômico dominante AR, autossômico recessivo; MODY, diabetes do jovem com início na maturidade.

Estudos de ligação e de associação Há duas estratégias principais para mapear os genes que causam ou aumentam a suscetibilidade a doenças humanas: (1) podem-se efetuar estudos clássicos de ligação a partir de um modelo genético conhecido ou, quando o modelo é desconhecido, estudar pares de parentes acometidos; ou (2) os genes patogênicos podem ser mapeados por estudos de associação alélica **(Quadro 82.6)**.

QUADRO 82.6 ABORDAGENS GENÉTICAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DOS GENES DAS DOENÇAS

Método	Indicações e vantagens	Limitações
Estudos de ligação		
Análise clássica de ligação (métodos paramétricos)	Análise dos caracteres monogênicos	Dificuldade de coletar heredogramas suficientemente amplos e informativos
	Adequada para o exame do genoma	Dificuldade de obter suficiente poder estatístico para os caracteres complexos
	Não é necessária população de controle	
	Útil para as doenças multifatoriais em populações isoladas	
Métodos com compartilhamento de alelos (métodos não paramétricos)	Adequados para identificar genes de suscetibilidade em doenças poligênicas e multifatoriais	Dificuldade de obter um número suficiente de sujeitos
Análise de irmãos e pares de parentes	Adequada para o exame do genoma	Dificuldade de obter suficiente poder estatístico para os caracteres complexos
Análise com pares de irmãos (*sib pair*)	Não há necessidade de população de controle caso as frequências dos alelos sejam conhecidas	Poder reduzido em comparação com a ligação clássica e sem sensibilidade para especificar o modo genético
	O poder estatístico pode ser aumentado com a inclusão de genitores e parentes	
Estudos de associação		
Estudos do tipo caso-controle	Adequados para identificar genes de suscetibilidade em doenças poligênicas e multifatoriais	Exigem uma grande amostra e uma população comparável para controle
Desequilíbrio de ligação	Adequado para testar variantes alélicas específicas quando se conhecem os *loci* candidatos	Resultados falso-positivos quando não há uma população adequada para controle
Teste de desequilíbrio da transmissão (TDT)	Facilitados pelos dados do HapMap, que tornaram viáveis os GWAS	A abordagem por gene-candidato não permite a detecção de novos genes e vias
Estudos de associação em todo o genoma	Não implicam obrigatoriamente na participação de parentes	Os genes de suscetibilidade podem variar entre populações diferentes

Abreviação: GWAS, estudos de associação genômica ampla.

LIGAÇÃO GENÉTICA A expressão *ligação genética* refere-se ao fato de os genes estarem fisicamente conectados ou ligados uns aos outros ao longo dos cromossomos. Dois princípios fundamentais são essenciais à compreensão do conceito de ligação: (1) quando dois genes estão juntos em um cromossomo, eles geralmente são transmitidos conjuntamente, a não ser que um evento de recombinação os separe **(Fig. 82.6)**; e (2) a chance de um *crossover*, ou evento de recombinação, entre dois genes ligados é proporcional à distância que os separa. Assim, os genes mais distantes têm maior probabilidade de sofrer recombinação do que os que se encontram mais próximos. A detecção dos *loci* cromossômicos que sofrem segregação com uma doença por ligação pode ser usada para identificar o gene responsável pela doença (*clonagem posicional*) e prever as chances de transmissão do gene da doença quando do aconselhamento genético.

Os polimorfismos são essenciais para os estudos de ligação uma vez que fornecem um meio de distinguir os cromossomos, maternos e paternos, em um indivíduo. Na média, 1 a cada 1.000 pb varia de uma pessoa para outra. Embora o nível de variação pareça baixo (99,9% idênticos), indica que existem mais de 3 milhões de sequências diferentes em dois indivíduos não aparentados e que é alta a probabilidade de que as sequências de tais *loci* sejam diferentes em dois cromossomos homólogos (frequentemente > 70 a 90%). Essas variações de sequências incluem número variável de repetições em tandem (VNTR), repetições curtas em tandem (STR) e SNPs. A maior parte das STR, também chamadas *marcadores polimórficos microssatélites*, consiste em repetições de di, tri ou tetranucleotídeos que podem ser prontamente mensuradas por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A caracterização dos SNPs usando *chips* ou fragmentos (*beads*) de DNA permite análises abrangentes nos estudos de variação, ligação e associação genéticos. Embora tais variações de sequências geralmente não tenham qualquer consequência funcional evidente, fornecem grande parte da base para as variações nos traços genéticos.

Com o objetivo de identificar o *locus* cromossômico que está sendo segregado em uma doença, é necessário caracterizar os marcadores polimórficos de DNA nos indivíduos afetados e nos não afetados de uma ou de diversas genealogias. Pode-se, então, avaliar se determinados alelos marcadores também sofrem segregação com a doença. Os marcadores que se encontram mais próximos ao gene da doença têm menor probabilidade de sofrerem recombinação e, portanto, recebem um escore de ligação mais elevado. A ligação é expressa na forma de um escore de lod (logaritmo de probabilidade) – a razão de probabilidade de que a doença e os *loci* do marcador estejam ligados contra a de que não estejam ligados. Geralmente são aceitos escores de lod de +3 (1.000:1) em favor da existência de ligação, enquanto um escore de –2 é considerado compatível com ausência de ligação.

ASSOCIAÇÃO ALÉLICA, DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO E HAPLÓTIPOS A *associação alélica* é uma situação na qual a frequência de um alelo encontra-se significativamente aumentada ou diminuída nos indivíduos afetados por uma determinada doença em comparação com os controles. A ligação e a associação são diferentes em vários aspectos. A ligação genética é demonstrável em famílias e entre irmãos. Os estudos de associação comparam uma população de indivíduos acometidos com uma população controle. Os estudos de associações podem ser realizados como estudos de casos-controle, que incluem indivíduos acometidos não aparentados e controles equivalentes, ou como estudos de famílias, que comparam as frequências dos alelos transmitidos ou não às crianças acometidas.

Os estudos de associação alélica são especialmente úteis para identificar genes de suscetibilidade em doenças complexas. Quando *a combinação* de alelos em dois *loci* ocorre com uma frequência maior do que a prevista com base nas frequências e frações de recombinação conhecidas para esses alelos, diz-se que há *desequilíbrio de ligação*. A evidência de desequilíbrio de ligação pode ser útil para o mapeamento de genes de doenças porque sugere que os dois *loci* estão intimamente ligados.

A detecção dos fatores genéticos que contribuem para a patogênese das doenças complexas comuns continua a ser um grande desafio. Em muitas situações, estes são alelos de baixa penetrância (p. ex., variações que individualmente produzem um efeito sutil sobre o desenvolvimento da doença, e eles só podem ser identificados por meio de GWAS não enviesados) (Catálogo dos Estudos de Associação Genômica Ampla Publicados; **Quadro 82.1**) **(Fig. 82.14)**. Em sua maioria, as variáveis ocorrem nas sequências não codificadoras ou regulatórias, mas não alteram a estrutura proteica. A análise das doenças complexas é dificultada pelas diferenças étnicas na prevalência de doenças, diferenças nas frequências dos alelos em genes de suscetibilidade conhecidos, interações gene-gene e gene-ambiente, e possibilidade de fenocópias. Os dados gerados pelo Projeto HapMap estão facilitando muito os GWAS para a caracterização das doenças complexas. Os SNPs adjacentes são herdados juntos na forma de blocos, e tais blocos podem ser identificados por meio da genotipagem de SNPs marcadores, denominados *Tag SNPs*, reduzindo, assim, os custos e a sobrecarga de trabalho **(Fig. 82.4)**. A disponibilidade dessa informação permite a caracterização de um número limitado de SNPs para identificar o grupo de haplótipos presentes em um indivíduo (por exemplo, nos casos e controles). Por outro lado, isso permite a realização de GWAS por meio da busca por associações entre determinados haplótipos e os fenótipos da doença que sejam de interesse, um passo essencial para revelar os fatores genéticos que contribuem para as doenças complexas.

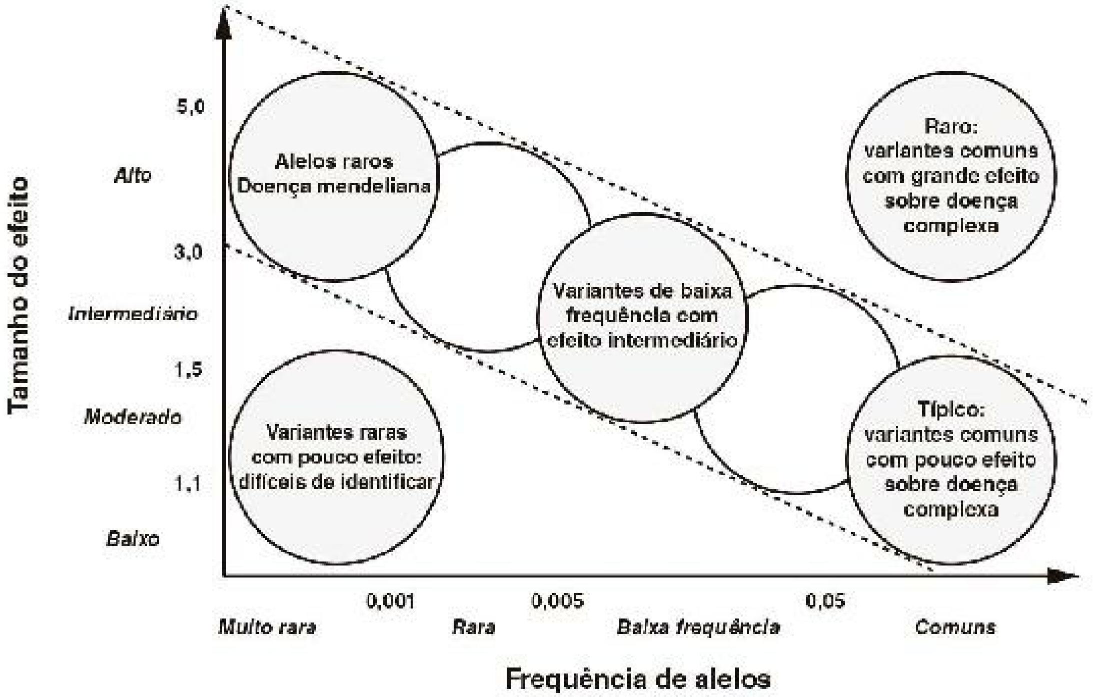
Tamanho do efeito
5,0
Alto
3,0
Intermediário
1,5
Moderado
1,1
Baixo
Alelos raros Doença mendeliana
Raro: variantes comuns com grande efeito sobre doença complexa
Variantes de baixa frequência com efeito intermediário
Variantes raras com pouco efeito: difíceis de identificar
Típico: variantes comuns com pouco efeito sobre doença complexa
0,001
0,005
0,05
Muito rara
Rara
Baixa frequência
Comuns
Frequência de alelos

FIGURA 82.14 **Relação entre frequência de alelos e tamanho do efeito nas doenças monogênicas e poligênicas.** Nas doenças mendelianas clássicas, a frequência de alelos é tipicamente baixa, mas com um grande efeito (doença monogênica). Em contrapartida, temos as doenças poligênicas que requerem a combinação de múltiplos alelos de baixo impacto que frequentemente são muito comuns na população geral.

GENÉTICA POPULACIONAL Na genética populacional, o foco muda de alterações em genomas individuais para a distribuição de diferentes genótipos e alelos na população. Em um caso com apenas dois alelos, *A* e *a*, a frequência dos genótipos será de $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, com p^2 correspondendo à frequência de *AA*, $2pq$ à de *Aa*, e q^2 à de *aa*. Quando se sabe a frequência de um alelo, é possível calcular a do genótipo. É possível também determinar a frequência do alelo quando se sabe a do genótipo.

As frequências alélicas variam entre grupos étnicos e regiões geográficas. As mutações heterozigotas no gene *CFTR*, por exemplo, são relativamente comuns em populações de origem europeia, mas raras na população africana. A frequência dos alelos pode variar porque algumas variantes alélicas oferecem vantagem seletiva. Por exemplo, os heterozigotos para a mutação da anemia falciforme, particularmente comum na África Ocidental, são mais resistentes à malária porque seus eritrócitos constituem um ambiente menos favorável aos parasitas do gênero *Plasmodium*. Embora a homozigosidade para a mutação da célula falciforme esteja associada à anemia grave e crises falcêmicas **(Cap. 127)**, os heterozigotos têm maior probabilidade de sobrevida em razão de menor morbidade e menor mortalidade por malária; este fenômeno levou a aumento na frequência do alelo mutante. As doenças recessivas são mais comuns em populações geograficamente isoladas em razão do *pool* gênico restrito.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doenças hereditárias

Para o clínico, a história familiar continua sendo um passo essencial para o reconhecimento da possibilidade de uma predisposição hereditária a doenças. Ao realizar a anamnese, é útil fazer um heredograma detalhado dos parentes de primeiro grau (p. ex., genitores, irmãos e filhos), uma vez que eles compartilham 50% dos genes com o paciente. Os símbolos-padrão utilizados no heredograma são mostrados na **Fig. 82.11**. A história familiar deve incluir informações acerca de antecedentes étnicos, idade, estado de saúde e mortes, inclusive de lactentes. A seguir, o médico deve investigar se há antecedentes familiares de ocorrência da mesma doença ou de outras que estejam relacionadas com o problema atual. O próximo passo é a investigação sobre as doenças mais comuns, como cânceres, doenças cardíacas e diabetes melito. Em razão da possibilidade de expressividade e penetrância dependentes da idade, a história familiar necessitará de atualizações intermitentes. Se os achados forem sugestivos de distúrbios genéticos, o médico deve avaliar se algum dos parentes do paciente apresenta risco de ser portador ou transmissor da doença. Nesse caso, é útil confirmar e estender o heredograma incluindo informações de diversos membros da família. Essa informação é a base a partir da qual será possível realizar aconselhamento genético, detecção de portadores, intervenção precoce e prevenção da doença em parentes do paciente (**Cap. 84**).

Nas situações em que o diagnóstico molecular pode ser relevante, é importante identificar um laboratório aparelhado para realizar o exame. Estão disponíveis testes genéticos para um número crescente de doenças monogênicas nos laboratórios comerciais. Para as doenças incomuns, o exame talvez só possa ser realizado em laboratórios de pesquisa especializada. Os laboratórios aprovados que oferecem exames para doenças hereditárias podem ser encontrados em páginas *online* constantemente atualizadas (p. ex., GeneTests; **Quadro 82.1**). Se for considerada a necessidade de testes genéticos, o paciente e sua família deverão ser orientados sobre as possíveis implicações de resultados positivos, tais como sofrimento psicológico e possibilidade de discriminação. O paciente ou seus responsáveis deverão ser informados acerca do significado de um resultado negativo, das limitações técnicas e da possibilidade de resultados falso-negativos ou inconclusivos. Por essas razões, os testes genéticos devem ser realizados apenas após ter-se obtido o *consentimento informado*. Foram publicadas diretrizes éticas que abordam os aspectos específicos a serem considerados quando se testam crianças e adolescentes. Os testes genéticos em geral devem ser limitados às situações nas quais seus resultados possam produzir algum impacto sobre o tratamento clínico.

IDENTIFICAÇÃO DO GENE CAUSADOR DA DOENÇA

A *medicina genômica* visa a melhorar a qualidade da assistência médica com o uso da análise genotípica (testes de DNA) para identificar predisposições genéticas a doenças, selecionar tratamentos farmacológicos mais específicos e individualizar o tratamento médico com base no genótipo. É possível deduzir o genótipo pela análise de proteínas (p. ex., hemoglobina, apoproteína E), mRNA ou DNA. No entanto, os avanços tecnológicos tornaram a análise do DNA particularmente útil, em razão de sua aplicação rápida.

Nos indivíduos em risco de evoluir com alguma doença genética presente em sua família, é possível realizar testes de DNA por análise das mutações ou estudos de ligações genéticas. Programas de rastreamento em massa exigem testes com elevadas sensibilidade e especificidade e relação custo/benefício favorável. Alguns dos pré-requisitos para o sucesso de programas de rastreamento genético são os seguintes: o distúrbio deve ser potencialmente grave; influenciável, no estágio pré-sintomático, por mudanças no comportamento, na dieta e/ou por manipulações farmacêuticas; e o rastreamento não deve produzir qualquer dano ou discriminação. O rastreamento em populações judaicas para a doença de depósito neurodegenerativa autossômica recessiva de Tay-Sachs reduziu o número de indivíduos acometidos. Já o rastreamento do traço falcêmico/anemia falciforme em afrodescendentes levou a um problema imprevisto de discriminação por seguros de saúde e empregadores. Os programas de rastreamento em massa podem trazer outros problemas. Por exemplo, o rastreamento para a alteração genética mais frequentemente encontrada nos casos de fibrose cística, a mutação ΔF508, com frequência de aproximadamente 70% no norte da Europa, é viável e parece ser eficaz. Contudo, é preciso considerar a heterogeneidade alélica acentuada, e que a doença pode ser causada por mais de 2.000 outras mutações. A pesquisa dessas mutações menos comuns aumentaria significativamente os custos, mas não a efetividade, do programa de rastreamento como um todo. O sequenciamento genômico de última geração permite análises mutacionais abrangentes e custo-efetivas após enriquecimento seletivo de genes candidatos. Por exemplo, já estão disponíveis para comercialização testes que produzem o sequenciamento de todos os genes comuns que causam surdez hereditária. Programas de rastreamento ocupacional têm como objetivo detectar indivíduos com risco elevado para determinadas atividades profissionais (p. ex., deficiência de α1-antitripsina e exposição à fumaça ou à poeira). A integração dos dados genômicos aos prontuários médicos eletrônicos está em evolução e pode ser um fator de apoio importante na ponta da atenção médica, por exemplo, ao fornecer ao médico clínico dados genômicos e algoritmos decisórios para a prescrição de medicamentos sujeitos a influências farmacogenéticas.

Análises mutacionais A análise da sequência do DNA, atualmente, é muito usada como recurso diagnóstico, o que vem produzindo aumentos significativos na precisão diagnóstica. O exame tem sido usado para identificar portadores e como teste pré-natal para doenças monogênicas **(Cap. 84)**. Há numerosas técnicas, discutidas nas versões prévias deste capítulo, disponíveis para a detecção de mutações. Em um sentido muito amplo, pode-se distinguir entre técnicas que permitem o rastreamento de mutações conhecidas (modos de rastreamento) e técnicas que caracterizam definitivamente as mutações. As análises de grandes alterações no genoma são possíveis usando métodos clássicos como citogenética, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou transferência de Southern **(Cap. 83e)**, assim como técnicas modernas mais sensíveis que buscam por múltiplas deleções ou duplicações em éxons individuais.

As alterações isoladas na sequência dependem muito do uso da PCR, que permite amplificação e análise rápidas dos genes. A PCR também permite fazer testes genéticos e análises mutacionais com pequena quantidade de DNA extraída de leucócitos ou até de células isoladas, da boca ou de raízes capilares. É possível sequenciar o DNA diretamente nos produtos da PCR ou em fragmentos clonados em vetores plasmideais amplificados em células hospedeiras bacterianas. Atualmente é possível o sequenciamento de todos os éxons do genoma ou de cromossomos específicos, assim como de diversos genes candidatos em uma única etapa, utilizando plataformas de sequenciamento de última geração.

A maioria dos métodos diagnósticos tradicionais baseava-se em gel. Contudo, novas tecnologias de análise de mutações, sequenciamento genotípico em larga escala e expressão de perfis de mRNA estão em rápida evolução. As tecnologias de *chips* de DNA permitem a hibridização do DNA ou RNA em centenas a milhares de sondas simultaneamente. Os microarranjos estão sendo usados na clínica para detectar mutações em vários genes patogênicos humanos e para identificar variações em sequências virais ou bacterianas. Com a evolução na tecnologia do sequenciamento de DNA de alto desempenho, o sequenciamento completo do genoma entrou no campo da clínica cotidiana. Embora o sequenciamento abrangente de grandes regiões genômicas já seja realidade, as subsequentes análises de bioinformática, montagem dos fragmentos de sequências e alinhamentos comparativos constituem desafios significativos e comumente subestimados. A descoberta incidental (ou secundária) de dados não relacionados com a indicação para a análise do sequenciamento, mas que sejam indicadores de outras doenças possivelmente relevantes para o paciente impõe um difícil dilema ético. Ela pode levar à detecção de quadros genéticos clinicamente não diagnosticados, mas também pode revelar mutações deletérias que não sejam passíveis de influência, uma vez que numerosas variações de sequência têm relevância desconhecida.

A **Figura 82.15** apresenta um algoritmo geral para a abordagem da análise mutacional. Um fenótipo clínico detalhado tem importância crucial. É nessa etapa que se deve avaliar a possibilidade de heterogeneidade genética e de fenocópias. Se o fenótipo sugerir claramente os genes candidatos, pode-se proceder à análise direta deles. Identificada uma mutação, é essencial demonstrar que ela segrega junto com o fenótipo. A caracterização funcional de novas mutações é trabalhosa, podendo exigir análises *in vitro* ou em modelos transgênicos para documentar a relevância da alteração genética.

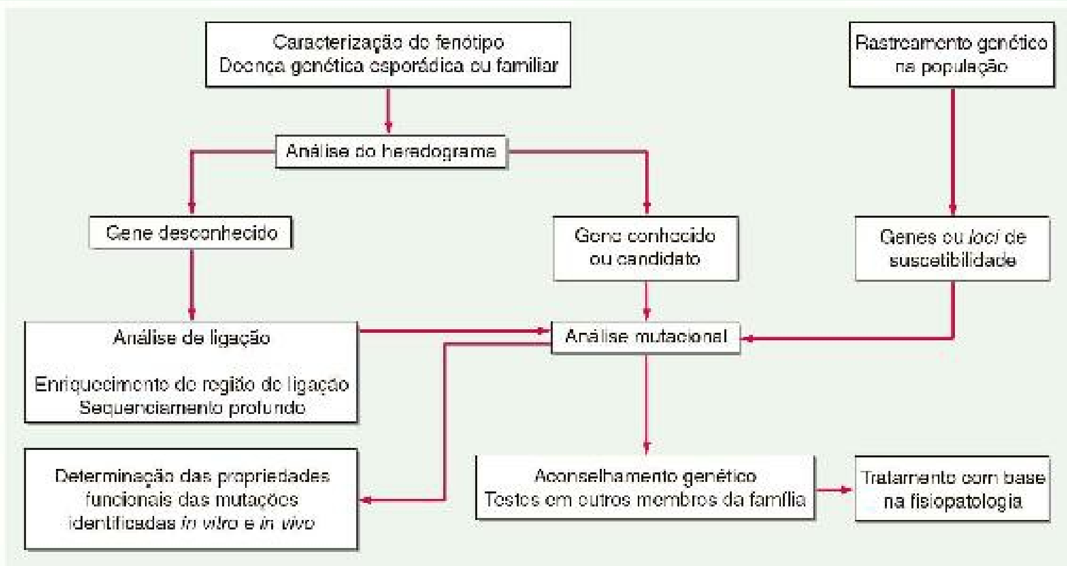
Caracterização do fenótipo
Doença genética esporádica ou familiar
Rastreamento genético na população
Análise do heredograma
Gene desconhecido
Gene conhecido ou candidato
Genes ou *loci* de suscetibilidade
Análise de ligação
Enriquecimento da região de ligação
Sequenciamento profundo
Análise mutacional
Determinação das propriedades funcionais das mutações identificadas *in vitro* e *in vivo*
Aconselhamento genético
Testes em outros membros da família
Tratamento com base na fisiopatologia

FIGURA 82.15 Abordagem à doença genética.

A análise direta do DNA já permite o *diagnóstico pré-natal* de várias doenças genéticas em situações de alto risco. A *amniocentese* consiste em coletar uma pequena quantidade de líquido amniótico, em geral com 16 semanas de gestação. As células podem ser coletadas e enviadas para análise do cariótipo, FISH e análise mutacional de genes selecionados. As principais indicações para amniocentese são idade materna avançada (acima de 35 anos), ocorrência de teste tríplice anormal (α-fetoproteína, β-gonadotrofina coriônica humana, proteína A plasmática associada à gravidez ou estriol não conjugado), história familiar de anormalidades cromossômicas ou doença mendeliana identificável por teste genético. O diagnóstico pré-natal também pode ser feito por *coleta de amostra das vilosidades coriônicas* (CAVC), procedimento no qual uma pequena amostra do córion é retirada por biópsias transcervical ou transabdominal. Os cromossomos e o DNA obtidos dessas células podem ser enviados para estudos citogenéticos e mutacionais. A CAVC pode ser realizada mais cedo na gestação (entre a 9ª e a 12ª semanas) em comparação com a amniocentese, o que pode ser relevante nos casos em que houver possibilidade de interrupção da gravidez. Mais tarde na gravidez, a partir da 18ª semana de gestação, a coleta percutânea de amostras de sangue umbilical (CPASU) permite obter sangue fetal para cultura de linfócitos e análise. Recentemente, tornou-se possível a determinação pré-natal de todo o genoma fetal a partir de células obtidas no plasma materno por meio de sequenciamento profundo e contagem dos haplótipos parentais, ou por meio de sua inferência a partir do sequenciamento do DNA obtido em amostras de sangue da mãe, do pai e do cordão umbilical. Essas abordagens permitem o rastreamento de alelos clinicamente relevantes e deletérios herdados dos pais, assim como de novas mutações na linhagem germinativa, com potencial para alterar o diagnóstico de doenças genéticas no cenário pré-natal.

Quando associada a técnicas de fertilização *in vitro* (FIV), é possível fazer diagnósticos genéticos a partir de uma única célula retirada de embriões com 4 a 8 células ou analisar o primeiro corpúsculo polar de um ovócito. Fazer o diagnóstico antes da concepção evita abortos terapêuticos, mas tem custo elevado e é extremamente trabalhoso. É importante enfatizar que a exclusão de uma patologia específica por quaisquer dessas abordagens jamais equivale à certeza de ter uma criança normal.

Mutações em certos genes de suscetibilidade ao câncer, como o *BRCA1* e o *BRCA2*, podem identificar indivíduos com alto risco de desenvolvimento de cânceres e indicar intervenções que reduzam este risco. A detecção de mutações é um recurso diagnóstico e prognóstico importante nas leucemias e linfomas. A demonstração de presença ou ausência de mutações e polimorfismos também é relevante para o campo dinâmico da farmacogenômica, incluindo a identificação de diferenças nas respostas ao tratamento medicamentoso como função dos antecedentes genéticos. Por exemplo, as tiopurinas 6-mercaptopurina e azatioprina são agentes citotóxicos e imunossupressores de uso comum. Elas são metabolizadas pela tiopurina metiltransferase (TPMT), uma enzima de atividade variável associada a polimorfismos genéticos em 10% dos brancos e a deficiência total em cerca de 1/300 indivíduos. Os pacientes com atividade de TPMT intermediária ou deficiente correm risco de toxicidade excessiva, incluindo mielossupressão fatal. A caracterização desses polimorfismos permite modificar as doses de mercaptopurina de acordo com o genótipo para TPMT. A farmacogenômica tende a permitir crescentemente tratamentos com fármacos individualizados, melhorar a eficácia dos medicamentos, reduzir efeitos colaterais e fornecer uma assistência farmacêutica com relação custo/benefício mais favorável **(Cap. 5)**.

QUESTÕES ÉTICAS

A definição de associações entre alterações genéticas e doenças, a possibilidade de obter dados abrangentes sobre o genoma individual, e os estudos sobre variação genética produziram muitas questões éticas e legais. A informação genética geralmente é considerada como informação delicada que não deve ser facilmente acessível sem consentimento explícito (*privacidade genética*). A revelação da informação genética implica risco de discriminação por seguradoras ou empregadores. A parte científica do Projeto Genoma Humano foi complementada em paralelo por esforços para avaliar as implicações éticas, sociais e legais. Um marco importante surgido desses esforços foi o projeto de lei denominado Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), transformado em lei em 2008, que visa a proteger indivíduos assintomáticos contra o uso indevido de informação genética por seguradoras de saúde e empregadores. Contudo, a lei não protege os indivíduos sintomáticos. O Patient Protection and Affordable Care Act dos EUA, com validade a partir de 2014, preenche essa lacuna proibindo a exclusão de cobertura ou encerramento do seguro de saúde com base no estado de saúde pessoal. Como ameaças à manutenção da privacidade genética há a integração crescente dos dados genômicos nos prontuários médicos eletrônicos, a revelação compulsória de registros de saúde e os testes genéticos diretos ao consumidor.

É amplamente aceito o conceito segundo o qual a identificação dos genes patogênicos pode ajudar no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. Contudo, as informações obtidas com as experiências genéticas podem ter efeitos bastante diferentes, dependendo da disponibilidade de estratégias que permitam modificar a evolução da doença **(Cap. 84)**. Por exemplo, a identificação das mutações responsáveis pela NEM2 ou hemocromatose permite que se façam intervenções específicas em familiares acometidos. Por outro lado, até o momento, a identificação dos genes responsáveis pelas doenças de Alzheimer e de Huntington não alterou o tratamento nem a evolução. A maioria das doenças genéticas provavelmente ficará em uma categoria intermediária, na qual a oportunidade de prevenção ou tratamento é significativa, porém limitada **(Cap. 84)**. Contudo, o progresso nessa área é imprevisível, como ressalta o achado de que os bloqueadores dos receptores da angiotensina II podem retardar a evolução da doença na síndrome de Marfan. Os resultados dos testes genéticos podem gerar ansiedade nos indivíduos afetados e nos familiares. Nesse sentido, as análises de sequenciamento abrangentes são particularmente problemáticas porque é esperado que a maioria dos indivíduos seja portadora de várias mutações gênicas recessivas importantes.

O impacto dos exames genéticos nos custos da atenção à saúde ainda não foi esclarecido. É provável que varie em função das doenças e da disponibilidade de medidas terapêuticas efetivas. Um problema relevante é a propaganda de exames genéticos feita diretamente aos consumidores pelas companhias comerciais. Esses exames não foram validados e há muitas questões acerca de ausência de marcos reguladores, acurácia e confiabilidade das informações genéticas, disponibilidade de consultas com especialistas e utilização desses resultados.

Muitas questões levantadas pelo Projeto Genoma Humano são, em princípio, familiares aos médicos. Sabe-se, por exemplo, que um paciente assintomático com aumento do colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL), hipertensão arterial ou história familiar relevante de infarto do miocárdio precoce corre um risco maior de doença arterial coronariana. Nesses casos, há um evidente benefício na identificação dos fatores de risco com intervenções apropriadas. De modo semelhante, muitos pacientes com fenilcetonúria, fibrose cística ou anemia falciforme podem ser identificados precocemente como portadores de doença genética. Esses precedentes podem auxiliar na adaptação das políticas para lidar com a informação genética. Podemos prever que esforços semelhantes, baseados no genótipo ou em outros marcadores da predisposição genética, sejam aplicados a muitas doenças. Um aspecto desconcertante da expansão acelerada dessas informações é que a capacidade de tomar decisões clínicas não acompanha as descobertas genéticas acerca dos mecanismos das doenças. Por exemplo, quando são descritos genes que predispõem ao câncer de mama, como o *BRCA1,* este fato gera um enorme interesse público quanto ao potencial de prever a doença, mas ainda serão necessários muitos anos de pesquisas clínicas para que possam ser estritamente estabelecidas correlações entre o genótipo e o fenótipo.

A genômica pode contribuir para a saúde global ao proporcionar melhor entendimento de patógenos e diagnósticos, e ao contribuir para o desenvolvimento de fármacos. Contudo, há preocupações quanto à possibilidade de surgir uma “divisão genômica” em razão dos custos associados a esses desenvolvimentos e da incerteza se tais avanços serão acessíveis às populações de países em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde resumiu as questões e as iniquidades vigentes relacionadas com a medicina genômica em um documento detalhado denominado “Genomics and World Health”.

Ainda são necessárias muitas informações sobre os princípios básicos da genética para que se possa orientar as decisões sobre consentimento informado, participação em pesquisas ou tratamento de doença genética que afete um indivíduo ou sua família. A natureza abrangente da genética na medicina torna importante que médicos e demais profissionais de saúde se informem melhor sobre a genética para que sejam capazes de aconselhar e orientar os pacientes junto com geneticistas qualificados **(Cap. 84)**. Consequentemente, a aplicação de estratégias de rastreamento e prevenção exigirá esforços intensivos para informar médicos e pacientes e mudanças no financiamento do sistema de saúde com legislação protetora dos direitos dos pacientes.

83e

Distúrbios cromossômicos

Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin

DISTÚRBIOS CROMOSSÔMICOS

As alterações cromossômicas (numéricas e estruturais) ocorrem em aproximadamente 1% da população geral, em 8% dos natimortos e em cerca de 50% dos fetos abortados espontaneamente. O genoma humano é codificado por 3×10^9 pares de bases (pb), compactados em 23 pares de cromossomos, que consistem em porções descontínuas de DNA, ligadas a diversas classes de proteínas reguladoras. Os avanços técnicos que conduziram à capacidade de analisar os cromossomos humanos propiciaram, imediatamente, a revelação de que determinados distúrbios humanos podem ser causados por uma anormalidade no número de cromossomos. Em 1959, demonstrou-se que a síndrome de Down, um distúrbio reconhecível clinicamente, resultava da presença de três cópias do cromossomo 21 (trissomia do 21). Por conseguinte, sem demora, em 1960, observou-se um pequeno cromossomo estruturalmente anormal nas células de alguns pacientes com leucemia mielocítica crônica (LMC), e esse cromossomo anormal tornou-se conhecido como o cromossomo Filadélfia.

Desde essas descobertas iniciais, as técnicas para análise dos cromossomos humanos e do DNA em geral passaram por várias revoluções, e a cada progresso tecnológico nossa compreensão sobre o papel das anormalidades cromossômicas nas doenças humanas igualmente se expandiu. Embora os primeiros estudos, nas décadas de 1950 e 1960, identificassem facilmente as alterações numéricas dos cromossomos (aneuploidias) e as grandes alterações estruturais, como as deleções (cromossomos com perda de segmentos), as duplicações (cópias extras de segmentos cromossômicos) ou as translocações (cromossomos com rearranjos de segmentos), outros tipos diferentes de alterações estruturais só puderam ser identificados com o aperfeiçoamento tecnológico. O primeiro avanço importante ocorreu em fins da década de 1960, com a introdução da técnica de bandeamento cromossômico, que possibilitou a coloração dos cromossomos, de modo que cada um pudesse ser identificado pelo seu padrão de bandas alternadas claras e escuras (ou fluorescentes e não fluorescentes). Surgiram outras inovações tecnológicas, variando da apresentação da hibridização *in situ* por fluorescência, na década de 1980, ao uso de tecnologias de sequenciamento e de microarranjos no início da década de 2000. Atualmente, podemos considerar que muitos tipos de anormalidades cromossômicas contribuem para as doenças humanas, abrangendo: aneuploidias; alterações estruturais como deleções e duplicações, translocações ou inversões; dissomia uniparental, em que as duas cópias de um cromossomo (ou de um segmento cromossômico) são herdadas somente de um genitor; alterações complexas, como isocromossomos, cromossomos marcadores e cromossomos em anel; e mosaicismo, para todas as anormalidades já mencionadas. Os primeiros distúrbios cromossômicos identificados tinham fenótipos bastante surpreendentes e geralmente graves, porque suas anormalidades envolviam amplas regiões do genoma, porém, como os métodos de análise se tornaram mais sensíveis, agora é possível reconhecer muitos fenótipos mais sutis, que frequentemente envolvem regiões genômicas menores.

MÉTODOS PARA A ANÁLISE CROMOSSÔMICA

ANÁLISE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

A análise citogenética convencional refere-se ao exame dos cromossomos humanos preparados pelas técnicas de bandeamento. A análise dos cromossomos bandeados leva em conta tanto a determinação do número e da identidade dos cromossomos na célula, como o reconhecimento dos padrões anormais de bandeamento associados a um rearranjo estrutural. Uma banda corada é definida como a parte de um cromossomo que é claramente distinguível de seus segmentos adjacentes, por parecer mais escura ou mais clara mediante uso de uma ou mais técnicas de bandeamento. A análise citogenética é realizada, mais comumente, em células que se encontram em mitose, visto necessitar de células em divisão. A obtenção de células em crescimento ativo ocorre, com maior frequência, no sangue periférico; no entanto, somente um pequeno subgrupo de células sanguíneas é realmente utilizado para a análise citogenética. É comum o uso de substâncias químicas, como a fito-hemaglutinina (FHA), para estimular especialmente o crescimento das células T em uma amostra de sangue. Outras fontes de células em divisão incluem os fibroblastos cutâneos, o líquido amniótico ou o tecido placentário (para o diagnóstico pré-natal), e o tecido tumoral (para o diagnóstico de câncer). Depois de serem cultivadas, as células são tratadas com um inibidor do fuso mitótico, que impede a separação [completa] das cromátides durante a metáfase. A interrupção da mitose na metáfase é essencial, porque os cromossomos se encontram em seu estado mais condensado durante essa fase da mitose. O padrão de bandeamento de um cromossomo metafásico é facilmente reconhecível, sendo ideal para a cariotipagem. Há diferentes tipos de técnicas de coloração dos cromossomos, incluindo o bandeamento R, o bandeamento C e a coloração com quinacrina, mas a técnica mais usada é a do bandeamento G. As bandas G são obtidas mediante tratamento dos cromossomos com uma enzima proteolítica, como a tripsina, que digere algumas das proteínas que sustentam a estrutura tridimensional do DNA, e, a seguir, pela coloração com um corante (Giemsa) que se liga ao DNA. Os padrões resultantes apresentam bandas escuras e claras; em geral, as bandas claras ocorrem nas regiões cromossômicas em que os genes estão sendo transcritos ativamente, enquanto as bandas escuras se encontram em regiões cromossômicas de transcrição menos ativa.

Atualmente, o cariótipo humano com bandas está padronizado, com base em um acordo internacional sobre um sistema para designar não somente os cromossomos individuais, mas também as regiões cromossômicas, proporcionando, assim, um meio de descrição dos rearranjos estruturais e suas variantes segundo a sua composição. O cariótipo feminino humano normal é referido como 46,XX (46 cromossomos, com 22 pares de autossomos e dois cromossomos sexuais do mesmo tipo [dois Xs], indicando que se trata de uma mulher); e o cariótipo masculino humano normal é referido como 46,XY (46 cromossomos, com 22 pares de autossomos e um cromossomo sexual de cada tipo [um X e um Y], indicando que se trata de um homem). A anatomia de um cromossomo inclui: a constrição primária, conhecida como centrômero, que é essencial para o movimento dos cromossomos durante a mitose e a meiose; os dois braços cromossômicos (p [de *petit*] para o braço pequeno ou menor, e q para o braço maior); e as extremidades cromossômicas, que contêm os telômeros. Os telômeros são constituídos de *n* repetições de hexanucleotídeos (TTAGGG)*n* e, diferentemente do centrômero, não são visíveis no nível da microscopia óptica. Os telômeros têm importância funcional, porque dão estabilidade às extremidades do cromossomo. Os cromossomos que sofrem quebras tendem a fusionar mutuamente suas extremidades, ao passo que um cromossomo normal, com telômeros intactos, é estável. Para a elaboração do mapa de bandeamento cromossômico padrão, cada cromossomo é dividido em segmentos numerados que, por sua vez, são também subdivididos. Os nomes exatos das bandas são registrados em um catálogo internacional, de forma que cada banda tenha um número distinto. A **Figura 83e.1** mostra um ideograma (mapa cromossômico com as bandas) do cromossomo X e um cromossomo X com bandeamento G. Esse sistema proporciona um meio para descrever uma anormalidade cromossômica, com a indicação de qual banda está deletada, duplicada ou rearranjada.

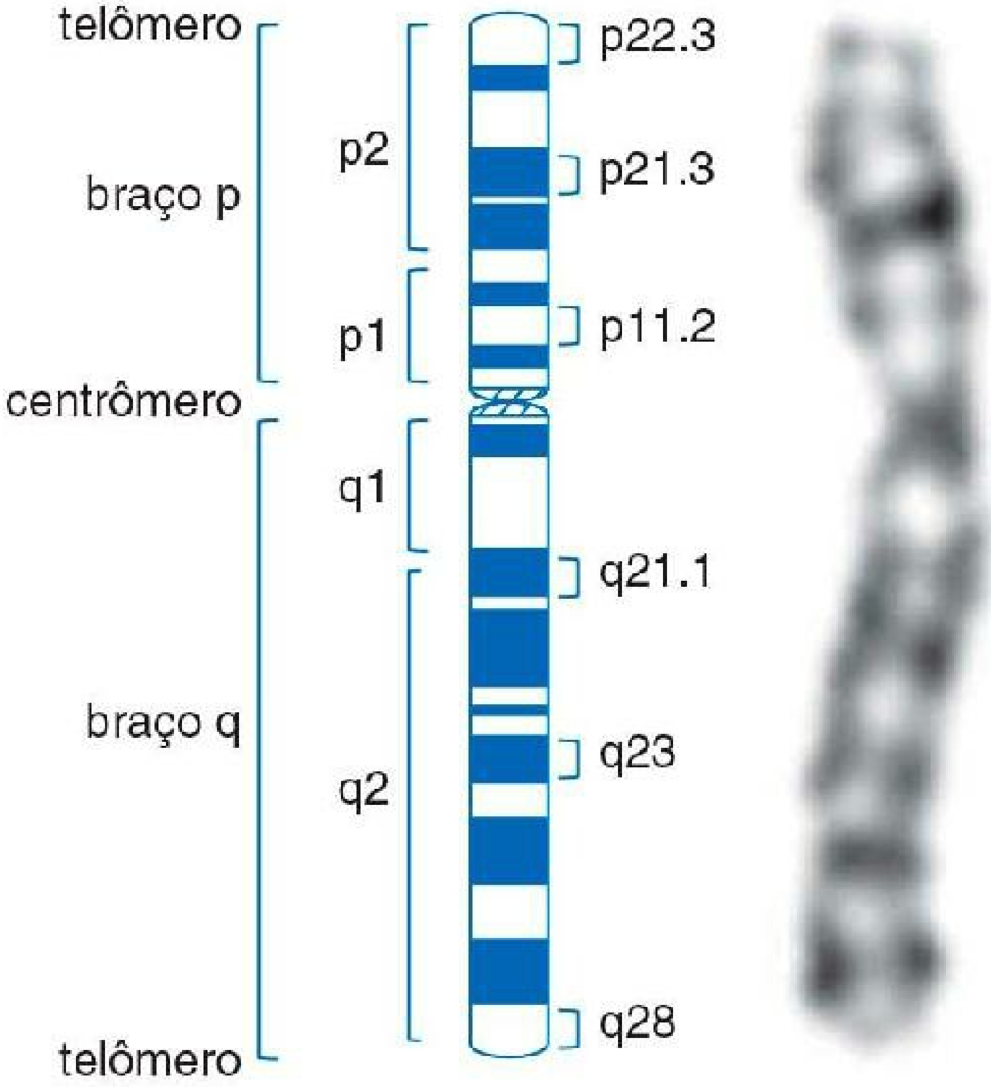

FIGURA 83e.1 Ideograma do cromossomo X e um cromossomo X com bandeamento G. Os dísticos do ideograma do X mostram o posicionamento dos braços cromossômicos p e q, do centrômero e dos telômeros. Também é demonstrada a numeração das bandas, indicando as sub-bandas mais amplas (p1, p2, q1, q2), com as subdivisões adicionais à direita. A numeração começa no centrômero e cresce, ao longo de cada braço, em direção aos telômeros.

CITOGENÉTICA MOLECULAR

A citogenética molecular proporciona uma relação entre os cromossomos e a análise molecular, e supera algumas limitações da citogenética convencional. As deleções menores do que alguns milhões de pb não são comumente detectáveis pelas técnicas padronizadas de bandeamento G, e as anormalidades cromossômicas com padrões de bandeamento novos ou indistintos podem ser difíceis ou impossíveis de interpretar. Para realizar a análise citogenética, as células precisam estar em divisão, o que nem sempre é possível de obter (p. ex., em material de necropsia ou de tumor que já foi fixado). Finalmente, a seleção ou o viés de crescimento podem, às vezes, causar resultados enganosos nos estudos citogenéticos, pois as células que proliferam *in vitro* podem não ser representativas da população original, como é o caso, frequentemente, das amostras tumorais.

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é uma técnica combinada citogeneticomolecular que soluciona grande parte dos problemas mencionados anteriormente. A FISH possibilita a determinação do número e da localização de sequências específicas de DNA nas células humanas. Essa técnica pode ser realizada com cromossomos em metáfase, como no bandeamento G, mas também pode ser utilizada em células que não estão progredindo ativamente na mitose. A FISH realizada em células que não se encontram em divisão é referida como FISH nuclear ou de intérfase **(Fig. 83e.2)**. O procedimento da FISH depende da complementaridade entre as duas fitas (ou os dois filamentos) da dupla-hélice de DNA, e usa uma sonda molecular. Essa sonda pode ser um conjunto de sequências ao longo de um cromossomo inteiro, uma sequência de DNA de uma parte repetitiva do genoma (p. ex., centrômeros ou telômeros), ou uma sequência de DNA encontrada somente uma vez no genoma (p. ex., gene associado a uma doença). A escolha das sondas para os estudos de FISH é importante, devendo variar com a informação necessária para o diagnóstico de um determinado distúrbio. O tipo mais comum de sondas é o das sondas específicas de *locus*, que é usado para determinar se um gene ou uma região críticos estão ausentes (indicando uma deleção) ou presentes no número normal de cópias, ou, ainda, se uma cópia adicional da região pesquisada está presente. A FISH aplicada nos cromossomos em metáfase dará a informação adicional sobre a localização da cópia adicional, que é a informação necessária para determinar se está presente um rearranjo estrutural, como uma translocação. A FISH também pode ser realizada com sondas que se ligam a sequências repetidas, tais como o DNA encontrado nos centrômeros ou nos telômeros, ou com sondas que se ligam a um cromossomo inteiro (sondas de “pintura”), para determinar a composição [nucleotídica] de um cromossomo anormal. Além disso, os estudos de FISH em células em intérfase podem auxiliar na identificação de alterações estruturais, quando são utilizadas sondas que mapeiam ambos os lados de um ponto de quebra de uma translocação. Cada lado do ponto de quebra é marcado com uma cor diferente, e quando não há presença de translocação as duas sondas parecem sobrepor-se. Quando uma translocação está presente, as duas sondas parecem separar-se uma da outra. Esse conjunto de sondas, chamado sondas “de separação”, é usado em geral para detector translocações recorrentes em células cancerosas.

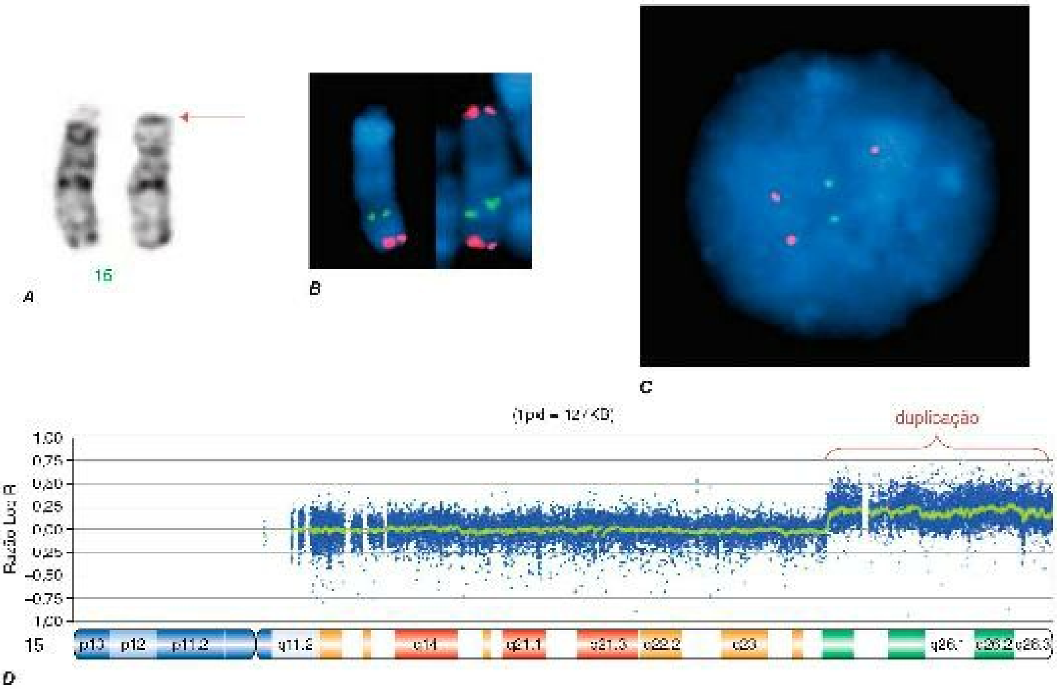

FIGURA 83e.2 Bandeamento G, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e arranjos de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) demonstram um cromossomo 15 anormal. ***A.*** O bandeamento G mostra um cromossomo 15 anormal, com material irreconhecível em lugar do braço p no cromossomo à direita (*seta superior*). ***B.*** FISH na metáfase (somente os cromossomos 15 são mostrados), usando uma sonda da região telomérica 15q (em *vermelho*) e uma sonda de controle, que mapeia fora da região duplicada (em *verde*) ***C.*** FISH na intérfase demonstra três cópias da sonda tel 15q (em *vermelho)* e duas cópias da sonda de controle 15q (em *verde*). ***D.*** Arranjo genômico amplo de SNP demonstra o aumento do número de cópias para uma região de 15q. Observe que, isoladamente, o bandeamento G indica o cromossomo 15 anormal, mas a origem do material extra só pode ser demonstrada por FISH ou arranjo. A análise por FISH necessita de informações adicionais sobre as possíveis causas genéticas para a seleção da sonda correta. O arranjo pode identificar exatamente a origem do material extra, mas sozinho não deve proporcionar informações posicionais.

METODOLOGIAS FUNDAMENTADAS EM ARRANJOS (CITOGENÔMICA)

Os métodos de arranjos foram introduzidos nos laboratórios clínicos no início de 2003, e rapidamente revolucionaram o campo da citogenética. Essas técnicas usavam arranjos (coleções de segmentos de DNA do genoma inteiro) que podiam ser examinados com respeito ao número de cópias. Na citogenética convencional, os segmentos extras ou ausentes de DNA precisam ser suficientemente grandes (em geral, maiores que 5 Mb) para serem visualizados, ao microscópio, nos cromossomos bandeados. A FISH requer uma pré-seleção de uma sonda molecular informativa, antes da análise. Em contrapartida, as técnicas de arranjos permitem a análise de várias regiões do genoma em uma única aplicação, com um extraordinário aumento de resolução sobre a citogenética convencional. A tecnologia de arranjos possibilita o escaneamento para a pesquisa de pequenas deleções ou duplicações com rapidez e precisão. A resolução do teste é uma função do número de sondas ou de sequências de DNA presentes no arranjo. Em geral, os arranjos utilizam sondas de diferentes tamanhos (variando de 50 a 200.000 pb de DNA) e distintas densidades de sonda, dependendo das necessidades da aplicação. As plataformas de baixa resolução podem ter centenas de sondas marcadas para regiões conhecidas por sua relação com doenças, enquanto as plataformas de alta resolução podem ter milhões de sondas espalhadas no genoma inteiro. Dependendo do tamanho e da localização das sondas ao longo do genoma, é possível que os testes fundamentados em arranjos detectem deleções ou duplicações de um único éxon.

Análise de hibridização genômica comparativa (CGH) e de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) Os arranjos de genotipagem por CGH e por SNP podem ser usados para a análise de deleções e duplicações genômicas. Em ambas as técnicas, as sondas de oligonucleotídeos são colocadas sobre uma lâmina ou um *chip* em formato de grade. Cada sonda é específica para uma determinada região genômica. No arranjo de CGH, a quantidade de DNA de um paciente é comparada à de um controle clinicamente normal, ou à de um conjunto de controles, para cada uma das sondas presentes no arranjo. O DNA de um paciente é marcado com um corante fluorescente de uma cor e o DNA do indivíduo controle é marcado com um corante de outra cor. Essas amostras de DNA são, a seguir, hibridizadas ao mesmo tempo ao arranjo. O sinal fluorescente resultante poderá variar, dependendo se tanto o DNA do controle como o DNA do paciente estiverem presentes em iguais quantidades, ou se um tiver um número de cópias diferente do outro. As plataformas de SNP usam arranjos que marcam os SNPs que estão distribuídos ao longo do genoma. Os arranjos de SNP variam na densidade de marcadores e na tecnologia usada para a genotipagem, de acordo com o fabricante do arranjo. Inicialmente, os arranjos de SNP foram planejados para a determinação de genótipos dialélicos polimórficos (p. ex., CC, CT ou TT) e são utilizados, cada vez mais, em estudos de associação genômica ampla para identificar os genes de suscetibilidade a doenças. Subsequentemente, esses arranjos foram adaptados para identificar deleções e duplicações genômicas **(Fig. 83e.2)**. Além de revelarem alterações no número de cópias, também podem detectar regiões genômicas com excesso de genótipos homozigotos e ausência de genótipos heterozigotos (p. ex., somente genótipos CC e TT, sem genótipos CT). Às vezes, a ausência de heterozigose está associada à dissomia uniparental (discutida mais adiante neste capítulo), mas também é observada quando os genitores de um indivíduo são aparentados entre si (identidade por descendência). As regiões de homozigose são usadas como auxílio à identificação de genes cujas mutações homozigotas causam fenótipos mórbidos em famílias com consanguinidade conhecida.

As técnicas de arranjos (que agora denominaremos análise citogenômica) mostram-se superiores à análise cromossômica na identificação de deleções ou duplicações clinicamente significativas. Estima-se que, para uma deleção ou duplicação ser visualizada pela citogenética convencional, seu tamanho deve encontrar-se, no mínimo, entre 5 e 10 milhões de pb. Na maioria dos casos, as deleções e duplicações desse tamanho contêm múltiplos genes, e essas alterações cromossômicas são causadoras de doenças. No entanto, a utilização da análise citogenômica de arranjos, que rotineiramente pode identificar deleções e duplicações de tamanho inferior a 50.000 pb, revela que todos os indivíduos clinicamente normais têm algumas deleções e duplicações. Isso apresenta um dilema, pois o analista deve discernir quais são as menores variações no número de cópias (CNVs) que causam doenças (patogênicas) e quais as que provavelmente são polimorfismos benignos. Embora inicialmente fosse uma tarefa difícil, a comunidade da citogenômica vem solucionando esse dilema das CNVs há quase uma década, e já foram criados bancos de dados que relatam as CNVs observadas com frequência em indivíduos clinicamente normais e as que são observadas geralmente em indivíduos com anormalidades clínicas. Não obstante, cada CNV identificada em um indivíduo que se submete a testes genômicos deve ser avaliada quanto ao seu conteúdo gênico e à sobreposição com CNVs de outros pacientes e de controles.

As tecnologias de arranjos se baseiam no DNA, diferentemente das tecnologias citogenéticas, que se baseiam em células. Ainda que a resolução de ganhos e perdas tenha aumentado imensamente com a tecnologia de arranjos, essa tecnologia não consegue identificar as alterações estruturais. Quando o DNA é extraído para os estudos de arranjos, a estrutura cromossômica é perdida, porque o DNA é fragmentado para hibridizar melhor com as lâminas. Exemplificando, o arranjo está apto a detectar uma duplicação de uma pequena região cromossômica, mas nenhuma informação sobre a localização desse material extra pode ser obtida a partir desse teste. A localização dessa cópia extra no genoma é imprescindível, pois o material cromossômico pode estar envolvido em uma translocação, uma inserção, um marcador, ou outro rearranjo complexo. Dependendo da posição cromossômica desse material extra, o paciente pode ter diferentes consequências clínicas, e os riscos de recorrência para a família podem ser significativamente distintos. Com frequência, são necessárias combinações de técnicas de arranjos e de citogenética para caracterizar completamente as anormalidades cromossômicas (ver **Quadro 83e.1** para comparação dessas tecnologias).

QUADRO 83e.1 **COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS CITOGENÉTICAS E CITOGENÔMICAS**

Método	Requer células em crescimento	Detecta deleções e duplicações	Detecta rearranjos estruturais balanceados	Detecta dissomia uniparental	Limites de detecção (limite inferior)
Bandeamento G	Sim	Sim	Sim	Não	5–10 milhões de bases
FISH em metáfase	Sim	Sim	Sim	Não	40–250 mil bases
FISH em intérfase	Não	Sim	Alguns	Não	40–250 mil bases
Arranjo de CGH	Não	Sim	Não	Não	Um éxon ou um gene
Arranjo de SNP	Não	Sim	Não	Alguns	Um éxon ou um gene

METODOLOGIAS FUNDAMENTADAS NO SEQUENCIAMENTO DE ÚLTIMA GERAÇÃO

Os recentes avanços no sequenciamento genômico, conhecidos como sequenciamento de última geração (NGS), aumentaram extraordinariamente a velocidade e o rendimento da análise das sequências de DNA. O NGS está chegando rapidamente ao laboratório diagnóstico para a detecção de mutações intragênicas clinicamente relevantes, e já se encontram em desenvolvimento novas ferramentas de bioinformática para a análise de deleções e duplicações genômicas. Prevê-se que o NGS permita, em breve, a análise completa do genoma de um paciente, com a identificação de mutações intragênicas, bem como das anormalidades cromossômicas que resultam em ganho ou perda de material genético. O principal desafio para o NGS é a identificação de translocações inteiramente balanceadas, porém os recentes relatos bem-sucedidos nessa área sugerem que, em uma questão de tempo, o sequenciamento será usado para todos os tipos de análise genômica.

INDICAÇÕES PARA A ANÁLISE CROMOSSÔMICA/CITOGENÔMICA

A análise citogenética é usada mais comumente para: (1) exame dos cromossomos ou genomas fetais durante a gestação (diagnóstico pré-natal) ou no caso de um aborto espontâneo; (2) exame dos cromossomos na população neonatal ou pediátrica, com o objetivo de pesquisar um diagnóstico subjacente no caso de anomalias do desenvolvimento ou congênitas, incluindo baixa estatura e anormalidades da diferenciação ou do desenvolvimento sexual; (3) análise cromossômica em adultos que estão se deparando com problemas de fertilidade; ou (4) exame de células cancerosas em busca de alterações que ajudem a estabelecer um diagnóstico ou contribuam para o prognóstico de um tumor **(Quadro 83e.2)**.

QUADRO 83e.2 **INDICAÇÕES PARA AS ANÁLISES CITOGENÉTICA E CITOGENÔMICA AO LONGO DA VIDA**

Período da vida	Indicações para as análises
Pré-natal	Idade materna avançada Anormalidades no exame ultrassonográfico Risco aumentado para distúrbio genético no exame do soro materno
Neonatal e infância	Anomalias congênitas múltiplas Deficiência intelectual Autismo Desenvolvimento lento Insuficiência do desenvolvimento Baixa estatura Distúrbios do desenvolvimento sexual História familiar de alteração cromossômica Câncer
Adulto	Infertilidade Abortos recorrentes Câncer

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal é realizado pela análise de amostras obtidas por meio de quatro técnicas: (1) amniocentese, (2) coleta de amostra das vilosidades coriônicas, (3) amostragem de sangue fetal e (4) análise de DNA acelular do soro materno. A amniocentese, que tem sido o procedimento usado com maior frequência até esta data, geralmente é realizada entre 15 e 17 semanas de idade gestacional e apresenta um risco pequeno, mas significante, de aborto. A amniocentese pode ser feita mais cedo, com 12 semanas de gestação, porém, devido à existência de um menor volume de líquido, os riscos de dano fetal ou aborto são maiores. A coleta de amostra das vilosidades coriônicas (CAVC), ou biópsia placentária, é realizada rotineiramente mais cedo do que a amniocentese, entre 10 e 12 semanas, mas o relato de aumento em defeitos dos membros quando esse procedimento é feito antes de 10 semanas provocou redução no uso dessa técnica em alguns centros. A amostragem de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical [CPASU]) é um procedimento de maior risco que é realizado no segundo ou terceiro trimestre de gestação, geralmente para acompanhar um resultado incerto de uma amniocentese (tal como o mosaicismo) ou uma anormalidade do ultrassom que foi detectada posteriormente na gravidez. Um dos avanços recentes de amplo alcance no diagnóstico pré-natal de distúrbios cromossômicos e outros distúrbios genéticos é a utilização do DNA fetal acelular, que pode ser identificado no soro materno. A vantagem evidente da utilização do DNA fetal obtido do soro materno é que o DNA pode ser coletado com um risco mínimo para a gestação, pois esse procedimento necessita de uma amostra de sangue materno, em vez do líquido amniótico, que é obtido mediante punção das membranas uterinas e causa risco de aborto ou infecção. Embora o rastreamento de DNA fetal acelular, também conhecido como rastreamento pré-natal não invasivo, tenha começado a ser oferecido clinicamente, esse procedimento requer subsequente confirmação dos tecidos fetais quando é obtido um resultado anormal. Além disso, surgiram preocupações éticas, devido ao receio de que a facilidade de realização desse rastreamento possa estimular os indivíduos a fazê-la, mesmo que possam não estar verdadeiramente preparados para lidar com as escolhas que acompanham o diagnóstico de uma doença genética, e esse teste pode mudar as implicações éticas do exame pré-natal. Entretanto, essa é uma área de pesquisa ativa, em termos tanto das tecnologias como da sua utilização e implicações.

Indicações comuns As indicações comuns para o diagnóstico pré-natal por análise citogenética ou citogenômica são: (1) idade materna avançada; (2) presença de uma anormalidade do feto ao exame ultrassonográfico e (3) anormalidades no rastreamento do soro materno que revelem um risco aumentado para anormalidade cromossômica.

Sabe-se bem que a *idade materna* é um importante fator de risco para a gestação de um feto com trissomia. Quando a idade materna é inferior a 25 anos, 2% de todas as gestações reconhecidas clinicamente são trissômicas, porém na idade materna de 36 anos essa porcentagem aumenta para 10%, e na idade materna de 42 anos chega a >33%. Com base no risco de estar gestando um feto cromossomicamente anormal, em comparação ao risco de um evento adverso decorrente da amniocentese ou da CAVC, recomenda-se que as mulheres com idade superior a 35 anos considerem a possibilidade da testagem pré-natal, se quiserem conhecer o *status* cromossômico de seu feto. O mecanismo exato para o efeito da idade materna não é conhecido, mas se acredita que envolva uma perturbação no processo de segregação dos cromossomos. Um efeito semelhante não é observado para a trissomia e a idade paterna. Essa diferença pode refletir o fato de que os ovócitos são gerados precocemente durante o desenvolvimento ovariano na mulher, enquanto as espermatogônias são geradas continuamente após a puberdade no homem.

As *anormalidades ao exame ultrassonográfico pré-natal* consistem na segunda indicação mais frequente para o rastreamento genético pré-natal. O rastreamento por ultrassom pode revelar anomalias estruturais ou funcionais, no feto, as quais poderiam estar associadas a distúrbios cromossômicos ou genômicos. Nesse caso, portanto, podem ser recomendados os estudos cromossômicos de acompanhamento.

Os resultados do *rastreamento do soro materno* são a terceira indicação mais frequente para a análise cromossômica pré-natal. Houve várias versões de rastreamento do soro materno, oferecidas ao longo de algumas décadas passadas. Atualmente, o rastreamento “quádruplo” analisa os níveis de α-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica humana (hCG), estriol e inibina A. Os valores desses níveis analisados são usados para ajustar o risco predito pela idade materna de um feto com trissomia do 21 ou trissomia do 18.

INDICAÇÕES PÓS-NATAIS

As indicações pós-natais para a análise citogenética ou citogenômica em neonatos e crianças em geral são variadas, e sua lista está aumentando com a crescente capacidade para diagnosticar alterações genômicas menores por meio de técnicas de arranjos. As indicações comuns incluem: anomalias congênitas múltiplas; suspeita de uma síndrome citogenética ou citogenômica conhecida; deficiência intelectual ou desenvolvimento lento, ambos com ou sem características dismórficas concomitantes; autismo; insuficiência de desenvolvimento em lactentes, ou baixa estatura durante a infância; e distúrbios do desenvolvimento sexual. A capacidade para detectar alterações genômicas menores com envolvimento de poucos genes, e às vezes somente de um gene, sugere que uma faixa mais ampla de fenótipos poderia ser investigada pela análise citogenômica. As razões para a análise cromossômica em adultos incluem abortos recorrentes ou infertilidade, em que podem ocorrer rearranjos cromossômicos balanceados, tais como as translocações recíprocas. Além disso, alguns adultos que apresentam anomalias e não foram diagnosticados quando eram crianças são encaminhados para a análise citogenética, com frequência quando outros membros de sua família querem entender todas as implicações genéticas potenciais, uma vez que planejam ter suas próprias famílias.

TIPOS DE ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS

A **aneuploidia** (cromossomos extras ou ausentes) é o tipo mais comum de anormalidade, ocorrendo em 3/1.000 recém-nascidos, e em uma frequência muito mais alta (aproximadamente 35%) em fetos abortados espontaneamente. As únicas trissomias autossômicas compatíveis com a condição de nativivos, em humanos, são as trissomias do 13, do 18 e do 21, embora existam alguns cromossomos que possam ser trissômicos na forma de mosaico. A trissomia do 21 é associada à síndrome de Down, um distúrbio relativamente comum. A síndrome de Down apresenta aspectos característicos, incluindo os traços faciais reconhecíveis, junto à deficiência intelectual e às anormalidades de outros sistemas orgânicos múltiplos, incluindo o sistema circulatório (coração). A trissomia do 13 e a trissomia do 18 são distúrbios muito mais graves que a síndrome de Down, com baixa frequência de pacientes sobrevivendo ao primeiro ano de vida. A trissomia do 13 é caracterizada pelo baixo peso ao nascer, polidactilia pós-axial, microcefalia, malformações oculares, como a anoftalmia ou a microftalmia, fissura labiopalatina, defeitos cardíacos e malformações renais. Os recém-nascidos com a trissomia do 18 têm características faciais distintas ao nascer, acompanhadas por um exame neurológico anormal, genitália subdesenvolvida, ausência geral de responsividade e defeitos estruturais congênitos, tais como cardiopatia congênita, atresia esofagiana e onfalocele.

O **mosaicismo** se refere à presença de duas ou mais populações de células com constituições cromossômicas diferentes, originadas do mesmo zigoto: por exemplo, um indivíduo com um cariótipo feminino normal em algumas células (46,XX) e trissomia do 21 em outras células (47,XX,+21). Em geral, os indivíduos que são mosaicos para uma anormalidade cromossômica mostram fenótipos menos graves do que os indivíduos com o mesmo achado em todas as células. A gravidade e a apresentação dos fenótipos estão relacionadas com os níveis de mosaicismo e a distribuição tecidual das células anormais. Há relatos de várias trissomias na forma de mosaico, como as trissomias em mosaico para os cromossomos 8, 9, 14, 17 e 22. Além disso, diversas trissomias, que não são observadas em indivíduos nativivos, têm sido descritas em abortos espontâneos, como a trissomia do 16, que é a trissomia mais comum nesses abortos. A monossomia para os cromossomos humanos é muito rara, sendo a única exceção a monossomia do cromossomo X, associada à síndrome de Turner (45,X). A monossomia do cromossomo X ocorre em 1% de todas as concepções, todavia 98% dessas concepções não chegam a termo e resultam em abortos espontâneos. Também ocorrem trissomias para os cromossomos sexuais, com cariótipos 47,XXX (trissomia do X ou síndrome do triplo X), 47,XXY (síndrome de Klinefelter) e 47,XYY (síndrome do duplo Y), todas relatadas em indivíduos com fenótipos relativamente leves **(Cap. 410)**. A síndrome de Klinefelter é a anormalidade dos cromossomos sexuais, reconhecida clinicamente, mais comum, e suas características clínicas incluem ginecomastia, azoospermia, testículos pequenos e hipogonadismo. O cariótipo 47,XYY é encontrado, com maior frequência, em meninos com desenvolvimento lento e/ou dificuldades comportamentais, porém alguns estudos populacionais mostraram que a inteligência dos indivíduos com esse cariótipo geralmente se encontra dentro da faixa de normalidade, embora levemente inferior à inteligência de suas irmandades.

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS

As anormalidades cromossômicas estruturais incluem deleções, duplicações, translocações e inversões, bem como outros tipos de anormalidades, relativamente raras, que, no entanto, contribuem para as doenças clínicas resultantes de alterações cromossômicas. Essas alterações raras abrangem os isocromossomos, cromossomos em anel, cromossomos dicêntricos e cromossomos marcadores (cromossomos com estrutura anormal, que não podem ser identificados com base apenas na citogenética). Em alguns casos, as translocações e as inversões podem ser completamente balanceadas, de tal modo que não causam desorganização das regiões codificadoras do genoma, com um fenótipo clínico inteiramente normal; entretanto, os portadores se encontram em risco para formas não balanceadas desses rearranjos em suas proles.

As *translocações recíprocas* são encontradas em aproximadamente 1/500 a 1/600 indivíduos da população geral, e resultam da troca de segmentos cromossômicos entre, no mínimo, dois cromossomos. Essa troca geralmente ocorre entre cromossomos não homólogos, e pode ser identificada com base em uma alteração no padrão de bandas G. Os portadores de uma translocação balanceada apresentam um risco de segregação cromossômica anormal durante a meiose, portanto estão sujeitos a um risco mais alto de infertilidade, abortos espontâneos e prole nativiva com malformações congênitas múltiplas. Esses fenótipos são observados quando somente um dos pares de cromossomos envolvidos em uma translocação é herdado de um genitor, resultando em um genótipo não balanceado **(Fig. 83e.3)**. Às vezes, os segmentos trocados são tão pequenos que não podem ser observados mediante bandeamento (translocação críptica), sendo reconhecidos, então, quando nasce prole fenotipicamente afetada com uma forma não balanceada. Subsequentemente, os cromossomos parentais podem ser estudados por meio de FISH, para determinar se o rearranjo é herdado de um genitor com uma forma balanceada da translocação. A maioria das translocações recíprocas aparentemente balanceadas ocorre em indivíduos fenotipicamente normais. O risco de uma anormalidade clínica quando uma nova translocação recíproca é conhecida (em geral, durante estudos de diagnóstico pré-natal) é de aproximadamente 7%. A análise de translocações citogeneticamente recíprocas com a técnica de arranjos tem demonstrado que, em indivíduos clinicamente normais, é mais provável que as translocações não apresentem deleções, nem duplicações nos pontos de quebra; em contrapartida, nos indivíduos clinicamente afetados, é mais provável que as translocações mostrem deleções ou duplicações associadas aos pontos de quebra. A maioria das translocações recíprocas ocorre de modo isolado, em localizações aparentemente casuais ao longo do genoma; no entanto, existem algumas exceções, com a ocorrência de casos múltiplos de translocações recorrentes. Essas translocações recorrentes incluem a t(11;22), que, na forma não balanceada, causa a síndrome de Emanuel, e várias translocações que envolvem determinadas regiões nos cromossomos 4p, 8p e 12p. Essas translocações recorrentes ocorrem em regiões genômicas que contêm tipos específicos de repetições ricas em AT, ou outras sequências repetidas, que são propensas a rearranjos. Uma categoria especial de anormalidades cromossômicas estruturais é a das translocações robertsonianas, envolvendo os cromossomos acrocêntricos, que são os cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22. Esses cromossomos têm material genético único somente nos braços longos, enquanto os braços curtos contêm DNA repetitivo. As translocações robertsonianas ocorrem quando um braço longo inteiro de um cromossomo acrocêntrico é translocado para a região correspondente ao braço curto de outro cromossomo acrocêntrico. Os portadores balanceados de uma translocação robertsoniana contêm apenas 45 cromossomos, com um cromossomo consistindo em dois braços longos provenientes de dois cromossomos acrocêntricos não homólogos. Tecnicamente, esse cromossomo assim formado é uma translocação não balanceada, pois os dois braços curtos dos cromossomos acrocêntricos estão faltando; entretanto, uma vez que os braços curtos são repetitivos, não há consequência fenotípica alguma. Os portadores não balanceados da translocação robertsoniana têm 46 cromossomos, mas possuem três cópias do braço longo de um cromossomo acrocêntrico. A translocação robertsoniana mais comum envolve os cromossomos 13 e 14. As translocações robertsonianas não balanceadas que envolvem os cromossomos 13 e 21 resultam, respectivamente, em trissomia do 13 e síndrome de Down. Aproximadamente 4% dos pacientes com síndrome de Down têm uma translocação e, como são diferentes os riscos de recorrência para as famílias desses indivíduos, todos os pacientes com síndrome de Down diagnosticada clinicamente devem fazer um cariótipo para pesquisar se há translocações.

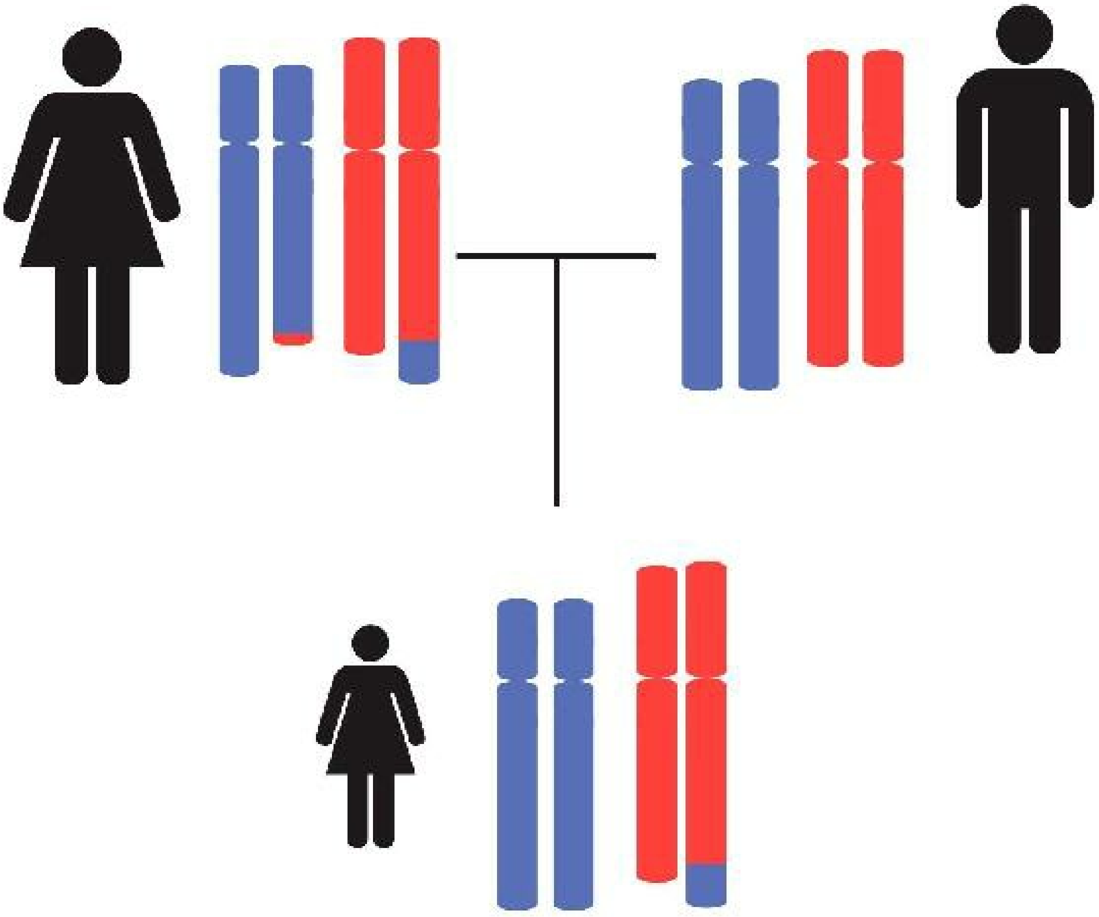

FIGURA 83e.3 Segregação de uma translocação balanceada em uma mãe, com herança de forma não balanceada em sua filha. Observe que a mãe tem dois

cromossomos rearranjados, mas sua filha recebeu somente um deles, resultando em cópia extra de uma região do cromossomo azul, com perda de algum material do cromossomo vermelho.

As *inversões* consistem em outro tipo de anormalidade cromossômica que envolve segmentos rearranjados, no qual existem duas quebras no interior de um cromossomo, com o material cromossômico interposto inserido em uma orientação invertida. Do mesmo modo que acontece com as translocações recíprocas, se houver uma quebra no interior de um gene ou na região controladora de um gene, pode ocorrer um fenótipo clínico, porém frequentemente não há consequências para o indivíduo portador da inversão; no entanto, existe um risco para anormalidades na prole de portadores, pois podem resultar cromossomos recombinantes após o *crossing-over* entre um cromossomo normal e um cromossomo com a inversão durante a meiose.

A *deleção* se refere à perda de um segmento cromossômico, resultando na presença de apenas uma cópia única dessa região no genoma de um indivíduo. A deleção pode ocorrer na extremidade de um cromossomo (terminal) ou no interior do cromossomo (intersticial). As deleções visíveis no nível microscópico, mediante análise citogenética padronizada, são geralmente de tamanho superior a 5 Mb. As deleções menores são identificadas pelas técnicas de FISH e microarranjos cromossômicos. As consequências clínicas de uma deleção dependem do número e da função dos genes localizados na região deletada. Os genes que causam um fenótipo anormal quando uma única cópia é deletada são conhecidos como genes haploinsuficientes (uma cópia não é suficiente para um fenótipo normal), sendo estimado que menos de 10% dos genes sejam haploinsuficientes. Os genes associados a doenças que não são haploinsuficientes incluem os genes para distúrbios recessivos conhecidos, como a fibrose cística ou a doença de Tay-Sachs.

As primeiras síndromes de deleções cromossômicas foram diagnosticadas clinicamente e, em seguida, se demonstrou, por análise citogenética, que sua causa era uma deleção cromossômica. Os exemplos desses distúrbios incluem a síndrome de Wolf-Hirschhorn, que é associada à deleção de uma pequena região do braço curto do cromossomo 4 (4p); a síndrome do *cri-du-chat*, associada à deleção de uma pequena região do braço curto do cromossomo 5 (5p); a síndrome de Williams, que é associada a deleções intersticiais do braço longo do cromossomo 7 (7q11.23); e as síndromes de DiGeorge/velocardiofacial, associadas a deleções intersticiais do braço longo do cromossomo 22 (22q11.2). Os estudos citogenéticos iniciais puderam fornecer a localização aproximada das deleções em diferentes pacientes, mas com o aumento do uso de arranjos, se tornou muito mais fácil mapear precisamente a extensão e o conteúdo gênico dessas deleções. Em vários casos, foram identificados um ou dois genes que eram críticos para os fenótipos associados com essas deleções. Em outros casos, os fenótipos originaram-se da deleção de múltiplos genes. A crescente utilização dos testes genômicos por meio de arranjos, identificando deleções muito menores do que as detectáveis pela análise citogenética padrão, resultou na descoberta de diversos distúrbios citogenômicos novos, que incluem as síndromes de microdeleções 1q21.1, 15q13.3, 16p11.2 e 17q21.31.

A *duplicação* de regiões genômicas é mais bem tolerada do que a deleção, como é evidenciado pela viabilidade de diversas trissomias autossômicas (duplicações de um cromossomo inteiro), porém de nenhuma monossomia autossômica (deleções de um cromossomo inteiro). Existem várias síndromes de duplicação em que a região duplicada do genoma está presente como um cromossomo supernumerário. A utilização da análise cromossômica por meio de microarranjos facilitou muito a análise das origens do material cromossômico duplicado **(Fig. 83e.2)**. As síndromes recorrentes associadas aos cromossomos supernumerários incluem a síndrome da duplicação invertida do 15 (inv dup 15), causada pela presença de um cromossomo marcador derivado do cromossomo 15, com duas cópias de 15q proximal, resultando em tetrassomia (quatro cópias) dessa região. A síndrome da duplicação invertida do 15 tem um fenótipo distinto, associado a hipotonia, desenvolvimento lento, deficiência intelectual, epilepsia e comportamento autístico. Outra síndrome é a síndrome do olho-de-gato, assim denominada devido à aparência semelhante à do olho-de-gato da pupila, resultante de um coloboma da íris. Essa síndrome resulta de um cromossomo supernumerário derivado de um segmento do cromossomo 22, e os cromossomos marcadores podem ser de tamanho variável e com frequência são mosaicos. O fenótipo dessa síndrome é muito variável, o que é compatível com as expectativas de um distúrbio em mosaico, e inclui malformações renais, anomalias do trato urinário, defeitos cardíacos congênitos, atresia anal com fístula, ânus imperfurado e deficiência intelectual leve a moderada. Além das mencionadas, outra síndrome de duplicação rara é a síndrome de Pallister-Killian (SPK), que ilustra o princípio do mosaicismo específico do tecido. Os indivíduos com SPK têm aspectos faciais grosseiros, com anomalias pigmentares na pele, alopecia localizada, deficiência intelectual profunda e convulsões. Esse distúrbio é causado por um isocromossomo supernumerário do braço curto do cromossomo 12 (isocromossomo do 12p). Os isocromossomos consistem em duas cópias de um braço cromossômico (p ou q), em vez de uma cópia de cada braço. Essa anormalidade cromossômica estrutural geralmente não é percebida nos linfócitos do sangue periférico, quando são analisados pelo bandeamento G, mas é detectada em fibroblastos. Há relatos de que a tecnologia de arranjos detecta os isocromossomos no sangue periférico não cultivado de alguns pacientes, e lançou-se a hipótese de que um viés de crescimento contra as células que contêm o isocromossomo impede sua identificação nos estudos citogenéticos.

As anormalidades numéricas, as translocações e as deleções são as alterações cromossômicas mais comuns observadas nos laboratórios de diagnósticos. Além das inversões e duplicações, outros tipos diversos de cromossomos anormais são também descritos, incluindo os cromossomos em anel, em que as duas extremidades do cromossomo se fusionam, formando um círculo, e as inserções, em que um segmento de um cromossomo é inserido em outro cromossomo ou em um lugar qualquer do cromossomo de origem.

A *dissomia uniparental* (*DUP*) é a herança de um par de cromossomos (ou de parte de um cromossomo) de somente um dos genitores. Isso ocorre, em geral, como consequência de uma não disjunção durante a meiose, com um gameta tendo a falta de um cromossomo ou o ganho de uma cópia extra desse cromossomo. O óvulo fecundado resultante deve, então, ter a contribuição de apenas um genitor para um dado par de cromossomos, ou uma trissomia para um dado cromossomo. Se a monossomia ou a trissomia não forem compatíveis com a vida, o embrião passa por um “resgate” ao número normal de cópias. Se a monossomia for resgatada, o cromossomo único pode ser duplicado, resultando em uma célula com dois cromossomos idênticos (resgate da monossomia) **(Fig. 83e.4)**. No caso da trissomia, uma não disjunção subsequente pode resultar em células em que um dos cromossomos extras é perdido (resgate da trissomia) **(Fig. 83e.4)**. Para o resgate da trissomia, há um terço de probabilidade de que o cromossomo perdido seja o cromossomo único de um genitor, resultando em uma célula com dois cromossomos originados do outro genitor. Às vezes, a DUP está associada a anormalidades clínicas, e isso pode ocorrer por meio de dois mecanismos. O primeiro mecanismo é que a DUP pode causar uma doença, quando há um gene impresso no cromossomo envolvido, produzindo expressão alterada. A impressão é a marcação química da origem parental de um cromossomo, e os genes que são impressos se expressam somente a partir do cromossomo materno ou do paterno **(Cap. 82)**. Por conseguinte, a impressão resulta na expressão diferencial de genes alterados, com base na origem parental. Em geral, a impressão ocorre por meio de modificação diferencial do cromossomo de um dos genitores, e a metilação consiste em um dos vários mecanismos epigenéticos (os outros incluem a acetilação de histonas, a ubiquitilação e a fosforilação). Os cromossomos com a impressão, que estão associados com fenótipos, incluem a DUP6 paterna (associada com diabetes neonatal), as DUP7 e DUP11 maternas (associadas à síndrome de Russell-Silver), a DUP11 paterna (associada à síndrome de Beckwith-Wiedemann), a DUP14 paterna, a DUP15 materna (síndrome de Angelman) e a DUP15 paterna (síndrome de Prader-Willi). No segundo mecanismo, a DUP também pode resultar em doença, se as duas cópias do mesmo genitor forem do mesmo cromossomo (isodissomia uniparental), e o cromossomo contiver um alelo que envolva uma mutação patogênica associada a um distúrbio recessivo. As duas cópias do alelo deletério devem resultar na doença associada, ainda que apenas um genitor seja portador da doença

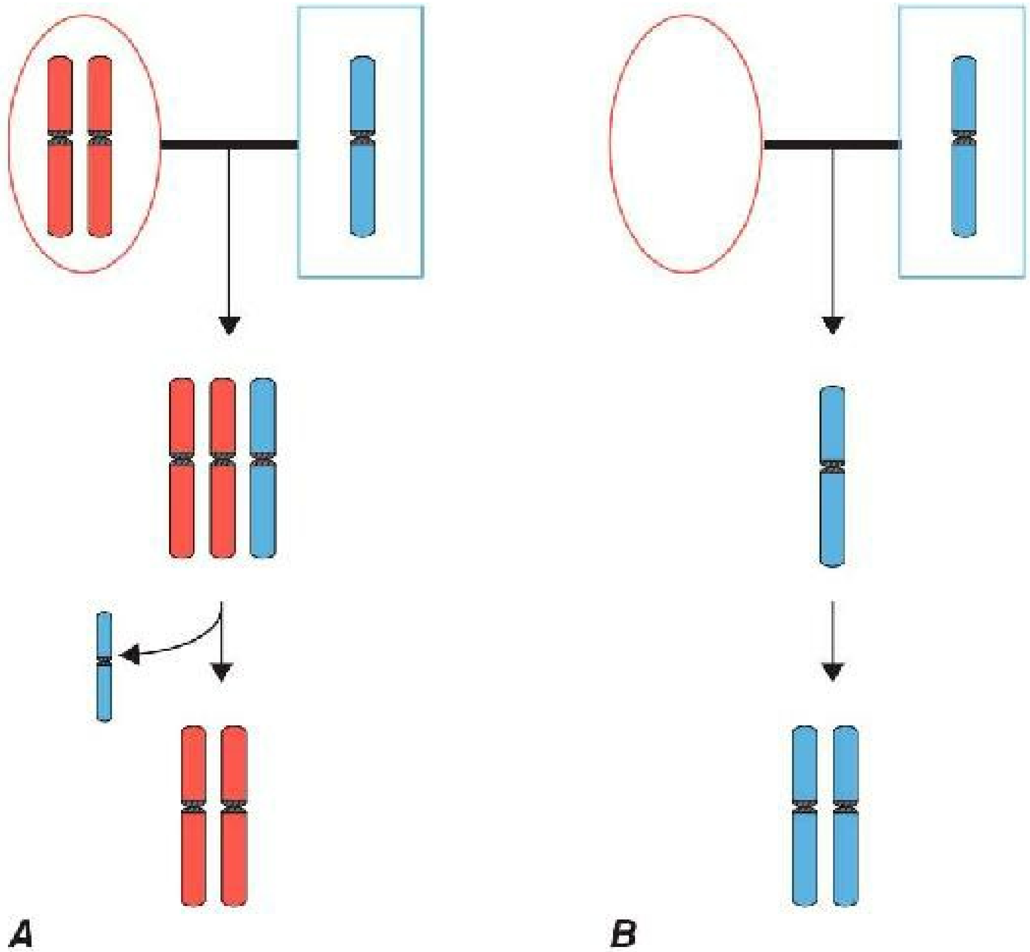

FIGURA 83e.4 **Mecanismos de formação da dissomia uniparental.** ***A.*** Demonstração da não disjunção em um genitor (mãe, representada em *vermelho*), com trissomia no zigoto. Uma não disjunção subsequente, com perda do cromossomo paterno (representado em *azul*) restaura o cariótipo diploide, mas deixa duas cópias do cromossomo materno (dissomia uniparental [DUP] materna). ***B.*** Demonstração da não disjunção em um genitor (a mãe, indicada pela *oval vermelha*), resultando em somente uma cópia desse cromossomo no zigoto. Uma não disjunção subsequente duplica o cromossomo único, resgatando a monossomia, porém resultando em duas cópias do cromossomo paterno (representado em *azul*; DUP paterna)..

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS ADQUIRIDAS E CÂNCER

As alterações cromossômicas podem ocorrer durante a meiose ou a mitose, e em qualquer período da vida. O mosaicismo para um distúrbio do desenvolvimento é uma consequência das anormalidades cromossômicas mitóticas, e outra consequência é o câncer, quando a alteração cromossômica confere uma vantagem para o crescimento ou a proliferação na célula. Os tipos de anormalidades cromossômicas observadas no câncer são semelhantes às presentes nos distúrbios do desenvolvimento (p. ex., aneuploidias, deleções, duplicações, translocações, isocromossomos, cromossomos em anel, inversões). Frequentemente, as células tumorais têm alterações cromossômicas múltiplas, algumas das quais surgem precocemente no desenvolvimento de um tumor, e podem contribuir para sua vantagem seletiva, ao passo que outras consistem em efeitos secundários da desregulação que caracteriza vários tumores. As alterações cromossômicas no câncer são amplamente estudadas, e proporcionam importantes informações para o diagnóstico, a classificação e o prognóstico da doença. A determinação dos pontos de quebra em translocações específicas para os tipos de câncer conduziu à identificação de numerosos genes associados ao câncer. Por exemplo, quando as técnicas de bandeamento cromossômico foram introduzidas, demonstrou-se que o pequeno cromossomo anormal encontrado em associação à leucemia mielocítica crônica (LMC), em 1960, é resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, e subsequentemente o ponto de quebra da translocação foi clonado, revelando o oncogene *ABL* no cromossomo 9. Essa translocação produz uma proteína de fusão, que é alvo para o tratamento da LMC. **Ver discussão detalhada da genética do câncer no Capítulo 101e.**

84

Prática da genética na medicina clínica

Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

APLICAÇÕES DA GENÉTICA MOLECULAR NA MEDICINA CLÍNICA

Os exames genéticos das anormalidades hereditárias associadas com os riscos de doenças são utilizados de forma crescente na prática da medicina clínica. As alterações da linhagem germinativa incluem as anormalidades cromossômicas **(Cap. 83e)**, as mutações gênicas específicas com padrões de transmissão autossômicos dominantes ou recessivos **(Cap. 82)** e os polimorfismos de nucleotídeo único com pequenos riscos relativos associados a doenças. Essas alterações germinativas são responsáveis por distúrbios que não estão entre as condições mendelianas clássicas, com suscetibilidade genética a doenças comuns cujo início se dá na idade adulta, como asma, hipertensão, diabetes melito, degeneração macular e várias formas de câncer. Para grande parte dessas doenças, há uma interação complexa de genes (frequentemente múltiplos) e fatores ambientais que afeta o risco vitalício, a idade de início, a gravidade da doença e as opções terapêuticas.

A expansão dos conhecimentos relacionados à genética está modificando nosso entendimento da fisiopatologia e influenciando a classificação das doenças. A compreensão da etiologia genética exerce um impacto sobre o manejo clínico, incluindo a prevenção, o rastreamento e o tratamento de uma faixa de doenças. Conta-se com os médicos de atendimento primário para auxiliar os pacientes a se conduzirem entre as opções de exames e de tratamento. Consequentemente, esses médicos devem entender a base genética de várias doenças influenciadas geneticamente, integrar a história pessoal e familiar do paciente para que se determine o risco de uma mutação específica e estar disponíveis para prestar o respectivo aconselhamento. Ainda que os pacientes sejam entrevistados pelos especialistas em genética, os quais avaliam o risco genético e coordenam a realização dos exames, os médicos responsáveis pelo atendimento primário devem fornecer aos seus pacientes as informações sobre indicações, limitações, riscos e benefícios dos exames e do aconselhamento genético. Também devem estar preparados para oferecer um tratamento com base no risco genético tão logo esse seja avaliado. Dado o ritmo acelerado da genética, essa tarefa torna-se cada vez mais difícil. A área da genética clínica está rapidamente se transferindo da testagem de genes isolados para a testagem de painéis de múltiplos genes, com técnicas como o futuro sequenciamento do genoma e do exoma inteiros, aumentando a complexidade da seleção e da interpretação dos exames, assim como das instruções ao paciente e da tomada de decisão terapêutica.

DISTÚRBIOS GENÉTICOS COMUNS COM INÍCIO NA IDADE ADULTA

PADRÕES DE HERANÇA

As doenças hereditárias com início na idade adulta seguem múltiplos padrões de herança. Algumas condições são autossômicas dominantes. Entre essas, estão incluídas várias síndromes comuns de suscetibilidade ao câncer, como o câncer de mama e de ovário hereditário (devido às mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*) e a síndrome de Linch (causada por mutações germinativas nos genes de reparo do mau pareamento *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*). Nesses dois exemplos, as mutações hereditárias estão associadas a uma alta penetrância (risco vitalício) do câncer, embora esse risco não seja de 100%. Em outras condições, ainda que sua transmissão seja autossômica dominante, existe penetrância mais baixa, dificultando, desse modo, o reconhecimento dos distúrbios. Por exemplo, as mutações germinativas em *CHEK2* aumentam o risco de câncer de mama, mas com um risco vitalício moderado, na faixa de 20-40%, quando comparado ao risco de 50-70% para as mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*. Outras doenças hereditárias com início na idade adulta são transmitidas de modo autossômico recessivo, em que são necessários dois alelos mutantes para causar uma doença. Entre seus exemplos, incluem-se a hemocromatose e o câncer de cólon associado ao gene *MYH*. Há mais distúrbios autossômicos recessivos com início na infância, como as doenças do armazenamento lisossômico e a fibrose cística.

Para vários distúrbios com início na idade adulta, o risco genético é multifatorial. Esse risco pode ser atribuído por fatores genéticos em numerosos *loci*, que individualmente têm efeitos muito pequenos (em geral, com riscos relativos de < 1,5). Esses *loci* de risco (geralmente, polimorfismos de nucleotídeo único [SNPs]) combinam-se com outros genes e fatores ambientais por meio de mecanismos que ainda não são bem compreendidos. Existe a disponibilidade de painéis de SNPs para a avaliação dos riscos de doenças, mas o melhor meio de se usar essa informação no contexto clínico continua indefinido.

Diversas doenças têm padrões múltiplos de herança, o que se acresce à complexidade da avaliação dos pacientes e suas famílias para essas condições. Por exemplo, o câncer de cólon pode estar associado a uma única mutação germinativa em um gene de reparo do mau pareamento (síndrome de Lynch, autossômica dominante), a mutações dialélicas no gene *MYH* (herança autossômica recessiva) ou a múltiplos SNPs (herança poligênica). A quantidade de indivíduos que terá alelos SNP de risco em vez de mutações germinativas em genes de alta penetrância é maior, mas o risco vitalício cumulativo de câncer de cólon relacionado aos SNPs é moderado, ao passo que o risco associado às mutações germinativas é significativo. As histórias pessoal e familiar do paciente propiciam importantes percepções sobre o possível modo de herança.

HISTÓRIA FAMILIAR

Quando dois ou mais parentes em primeiro grau são afetados por asma, doença cardiovascular, diabetes melito tipo 2, câncer de mama, câncer de cólon ou melanoma, o risco relativo para os parentes próximos é 2 a 5 vezes maior, salientando a importância da história familiar para esses distúrbios prevalentes. Na maioria das situações, a chave para avaliar o risco hereditário para doenças comuns com início na idade adulta é a obtenção e a interpretação de uma minuciosa história clínica pessoal e familiar do paciente, junto a um exame físico objetivo.

A história familiar deve ser registrada na forma de um heredograma. Os heredogramas devem transmitir os dados relacionados com a saúde dos parentes em primeiro e segundo graus. Quando esses heredogramas sugerirem uma doença hereditária, devem ser estendidos para incluir outros membros da família. A determinação do risco para um indivíduo assintomático irá variar dependendo de alguns fatores: a extensão do heredograma, o número de parentes não afetados, os tipos de diagnóstico e as idades de início da doença. Por exemplo, uma mulher com dois parentes em primeiro grau com câncer de mama encontra-se em maior risco para um distúrbio mendeliano específico se tiver um total de três parentes em primeiro grau do sexo feminino (com apenas uma não afetada) do que se tiver um total de 10 parentes em primeiro grau do sexo feminino (com sete não afetadas). Fatores como adoção e estrutura familiar limitada (poucas mulheres na família) devem ser levados em conta na interpretação de um heredograma. Outros aspectos que devem ser considerados incluem o início da doença em idade mais precoce (p. ex., uma mulher de 30 anos, não fumante, com infarto do miocárdio), doenças incomuns (p. ex., câncer de mama masculino ou câncer medular de tireoide) e encontro de doenças múltiplas possivelmente relacionadas em um indivíduo (p. ex., uma mulher com história de câncer de colo e de endométrio). Algumas doenças com início na idade adulta são mais prevalentes em determinados grupos étnicos. Por exemplo, 2,5% dos indivíduos descendentes de judeus *ashkenazi* são portadores de uma das três mutações fundadoras nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. As mutações do fator V de Leiden são muito mais comuns em brancos do que em africanos ou asiáticos.

Outras variáveis que devem ser documentadas são os fatores de risco não hereditários entre os indivíduos com doenças (como tabagismo e infarto do miocárdio; exposição ao asbesto e doença pulmonar; radiação do manto e câncer de mama). A associação significante de uma doença com exposições ambientais ou fatores relacionados ao estilo de vida reduz a probabilidade de que essa doença seja um distúrbio genético específico. Em contrapartida, a ausência de fatores de risco não hereditários em geral associados com uma doença suscita a preocupação sobre uma possível associação genética. Uma história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda, na ausência de fatores de riscos clínicos ou ambientais conhecidos, sugere um distúrbio trombótico hereditário. O exame físico também pode proporcionar indícios importantes sobre o risco para um distúrbio hereditário específico. Um paciente que apresenta xantomas em idade jovem deve levantar a suspeita de hipercolesterolemia familiar. A presença de triquilemomas em uma mulher com câncer de mama suscita a ideia da possível síndrome de Cowden, associada com mutações no gene *PTEN*.

Com frequência, o levantamento da história familiar é impreciso, em especial quando a história é remota e as famílias perdem o contato ou se tornam geograficamente separadas. Pode ser útil pedir aos pacientes que preencham formulários sobre a história familiar antes ou após as consultas, proporcionando-lhes, assim, uma oportunidade de contatar os parentes. Idealmente, essa informação deverá ser incluída em registros eletrônicos de saúde e atualizada intermitentemente. Deve-se tentar confirmar a ocorrência das doenças relatadas na história familiar antes de se tomar decisões terapêuticas importantes e, em certas circunstâncias, irreversíveis. Esse processo muitas vezes é laborioso, e o melhor seria envolver outros membros da família nas entrevistas ou rever prontuários médicos, relatórios de necropsia e atestados de óbito.

Embora muitos distúrbios hereditários sejam sugeridos pelo agrupamento de parentes com distúrbios semelhantes ou relacionados, é importante observar que a penetrância de uma doença é incompleta para a maioria dos distúrbios genéticos. Em consequência, o heredograma obtido nessas famílias talvez não mostre um padrão claro de herança mendeliana, pois nem todos os membros da família que têm os alelos associados à doença manifestarão evidência clínica dessa condição. Além disso, os genes associados com alguns desses distúrbios costumam exibir expressão variável da doença. Por exemplo, o gene *BRCA2*, associado ao câncer de mama, pode predispor a algumas malignidades diferentes na mesma família, incluindo os cânceres de mama, ovário, pâncreas, pele e próstata. Para doenças comuns, como o câncer de mama, alguns membros da família que não têm o alelo de suscetibilidade (ou genótipo) podem desenvolver câncer de mama (ou fenótipo) esporadicamente. Essas fenocópias representam outra variável passível de confusão na análise do heredograma.

Alguns dos aspectos mencionados anteriormente sobre a história familiar estão ilustrados na **Figura 84.1**. Nesse exemplo, a probanda, uma mulher de 36 anos (IV-1), apresenta importante história de cânceres de mama e ovário no lado paterno da família. A idade precoce de início e a ocorrência simultânea dos cânceres de mama e de ovário na família sugerem a possibilidade de uma mutação hereditária em *BRCA1* ou *BRCA2*. No entanto, não está evidente, sem o exame genético, se o pai da probanda possui tal mutação e a transmitiu para ela. Após o aconselhamento genético adequado da probanda e sua família, a conduta mais informativa e econômica para a análise do DNA é testar a prima existente de 42 anos de idade, afetada pelo câncer, quanto à presença de uma mutação em *BRCA1* ou *BRCA2*. Se uma mutação for encontrada, será possível testar essa alteração em especial em outros membros da família, caso desejarem. No exemplo citado, se o pai da probanda apresentar a mutação em *BRCA1*, existe uma probabilidade de 50:50 de que a mutação tenha sido transmitida à filha, podendo recorrer ao teste genético para estabelecer a ausência ou a presença dessa alteração. Nesse mesmo exemplo, se uma mutação não for detectada na prima afetada por câncer, o teste não será indicado para os parentes não afetados.

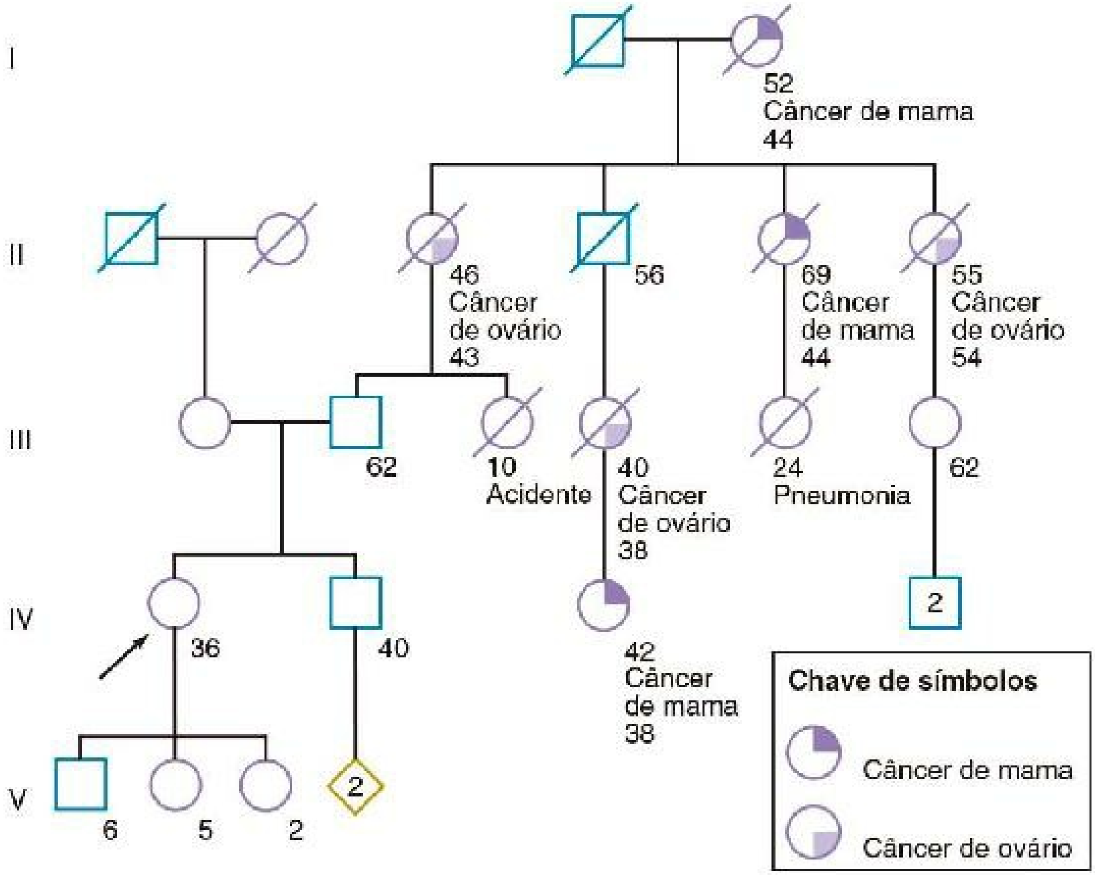
I
52
Câncer de mama
44
II
46
Câncer
de ovário
43
56
69
Câncer
de mama
44
55
Câncer
de ovário
54
III
62
10
Acidente
40
Câncer
de ovário
38
24
Pneumonia
62
IV
36
40
42
Câncer
de mama
38
2
V
6
5
2
2
Chave de símbolos
Câncer de mama
Câncer de ovário

FIGURA 84.1 Uma mulher com 36 anos de idade (*seta*) procura consulta médica em razão de sua história familiar de câncer. A paciente se mostra preocupada com o fato de que os múltiplos cânceres de seus parentes impliquem em predisposição hereditária para o desenvolvimento de câncer. A história familiar é registrada, e os registros dos parentes da paciente confirmam os diagnósticos relatados.

TESTES GENÉTICOS PARA DISTÚRBIOS COM INÍCIO NA IDADE ADULTA

A primeira etapa crucial antes de começar uma investigação genética é garantir que o diagnóstico clínico tenha sido feito corretamente, que esteja baseado na história familiar e nos achados físicos típicos ou nos exames bioquímicos. Essa avaliação clínica cuidadosa pode definir o fenótipo. No modelo tradicional de testagem genética, os testes são direcionados inicialmente para os genes mais prováveis (determinados pelo fenótipo), o que evita a realização de testes desnecessários. Muitos distúrbios exibem a característica de heterogeneidade de *locus*, que se refere ao fato de que mutações em diferentes genes podem provocar distúrbios fenotipicamente semelhantes. Por exemplo, a osteogênese imperfeita **(Cap. 427)**, a síndrome do QT longo **(Cap. 277)**, a distrofia muscular **(Cap. 462e)** e a predisposição hereditária ao câncer de mama **(Cap. 108)** ou de colo **(Cap. 110)** podem ser causadas por mutações em vários genes distintos. O padrão de transmissão da doença, o risco de doença, a evolução clínica e o tratamento podem diferir de modo significativo, de acordo com o gene específico afetado. Historicamente, a escolha do gene a ser testado era determinada pelas características clínicas exclusivas, pela história familiar e pela prevalência relativa dos distúrbios genéticos candidatos. Entretanto, os rápidos avanços nas técnicas de testagem genética, como discutido adiante, produziram um impacto nesse paradigma. Atualmente, é possível, técnica e financeiramente, sequenciar vários genes (ou até um exoma inteiro) de uma só vez. Além disso, a incorporação de testes múltiplos para as mutações germinativas está evoluindo aceleradamente.

ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS PARA OS TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos são regulamentados e realizados, em sua maioria, do mesmo modo que outros exames laboratoriais especializados. Nos Estados Unidos, os laboratórios que realizam testes genéticos são aprovados legalmente pelas Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) para assegurar que se enquadrem nos padrões de proficiência e qualidade. Uma fonte útil de informações para diversos testes genéticos é o *site* *www.genetests.org*. Deve-se observar que vários testes precisam ser requisitados por meio de laboratórios especializados.

Os *testes genéticos* são realizados principalmente por meio de análise da sequência do DNA para detectar mutações, embora o genótipo também possa ser deduzido mediante estudo do RNA e das proteínas (p. ex., apolipoproteína E, hemoglobina S e proteínas da imuno-histoquímica). Por exemplo, o rastreamento universal da síndrome de Lynch, por meio da análise imuno-histoquímica de cânceres colorretais para a ausência de expressão de proteínas do reparo do mau pareamento, está em andamento em muitos hospitais de um extremo ao outro dos EUA. A determinação de alterações na sequência do DNA baseia-se intensamente no uso da reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a rápida amplificação e análise do gene de interesse. Além disso, a PCR possibilita a realização dos testes genéticos com quantidades mínimas do DNA extraído de uma grande variedade de tecidos, incluindo leucócitos, células epiteliais mucosas (obtidas da saliva ou de esfregaços bucais) e de tecidos preservados em arquivos. O DNA amplificado pode ser analisado diretamente pelo seu sequenciamento ou ser hibridizado com *chips* ou membranas de DNA para detectar a presença de sequências de DNA normais e alteradas. O sequenciamento direto do DNA é usado com frequência para a determinação de suscetibilidade a doenças hereditárias e no diagnóstico pré-natal. As análises de grandes alterações do genoma são possíveis por meio da citogenética, da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), da transferência de Southern ou da amplificação múltipla de sondas dependente de ligação (MLPA) **(Cap. 83e)**.

O *sequenciamento de DNA paralelo em massa* (também chamado *sequenciamento de última geração*) está alterando significativamente a estratégia dos testes genéticos para o distúrbio de suscetibilidade hereditária com início na idade adulta. Essa tecnologia abrange diversas estratégias de alta resolução para o sequenciamento do DNA, todas com capacidade de sequenciar de forma confiável vários genes de uma só vez. Tecnicamente, isso envolve o uso de modelos de DNA amplificados em uma célula de fluxo, um processo muito diferente do tradicional sequenciamento de Sanger, o qual consome tempo e é dispendioso.

Os *painéis múltiplos* para a suscetibilidade hereditária encontram-se disponíveis comercialmente e incluem testes para numerosos genes que tenham sido associados à condição de interesse. Esses painéis estão disponíveis, por exemplo, para a síndrome de Brugada, a miocardiopatia hipertrófica e a neuropatia de Charcot-Marie-Tooth. Esse tipo de testagem em painel faz sentido para várias síndromes; todavia, em outras situações, sua utilidade é discutível. Atualmente, os painéis existentes para a suscetibilidade ao câncer de mama contêm seis genes ou mais. Alguns dos genes incluídos nos painéis maiores estão associados somente com um pequeno risco de câncer de mama, sendo precária sua aplicação clínica. Um problema adicional de sequenciar vários genes (em vez dos genes para os quais existe maior suspeita) é a identificação de uma ou mais variantes de significado indeterminado (VUS), discutidas a seguir.

O *sequenciamento do exoma inteiro* (WES) agora se encontra também disponível comercialmente, embora seja muito usado em indivíduos com síndromes inexplicadas pelos testes genéticos tradicionais. À medida que seus custos diminuírem, o WES terá maior abrangência de utilização. O sequenciamento do genoma inteiro também está disponível comercialmente, porém, mesmo sendo bem mais prático sequenciar todo o genoma, há muitos problemas em sua execução, incluindo a desanimadora tarefa de analisar a vasta quantidade de dados gerados. Os outros problemas abrangem (1) o melhor modo de obtenção do consentimento informado; (2) a interpretação das frequentes sequências variantes de significado indeterminado; (3) a interpretação de alterações em genes com relevância indefinida para a patologia humana específica e (4) o manejo de achados genéticos inesperados, porém clinicamente significativos.

Em consequência dessas novas plataformas de testes genéticos, as estratégias de testagem estão evoluindo. Conforme os custos dos painéis múltiplos de genes e do WES continuarem a baixar, e a interpretação dos resultados desses testes melhorar, pode ocorrer uma mudança dos testes sequenciais de um gene único (ou de poucos genes) para os testes multigênicos. Por exemplo, hoje, uma mulher de 30 anos com câncer de mama, mas sem história familiar de câncer nem qualquer característica sindrômica, seria submetida aos testes de *BRCA1/2.* Se os resultados fossem negativos, depois lhe seria oferecido o teste de *TP53*. De modo notório, uma quantidade razoável de indivíduos a quem é oferecido o teste de *TP53*, devido à possível síndrome de Li-Fraumeni, recusa-se a fazê-lo, pois as mutações são associadas a riscos extremamente altos de câncer (inclusive na infância) em múltiplos órgãos e não existem intervenções comprovadas para mitigar esse risco. Na ausência de características compatíveis com a síndrome de Cowden, não seriam oferecidos a essa paciente os testes de rotina de *PTEN* ou os de *CHEK2*, *ATM*, *BRIP*, *BARD*, *NBN* e *PALB2*. No entanto, já é possível analisar sincronicamente todos esses genes por um custo mais alto do que o dos testes de *BRCA1/2* somente. As preocupações quanto a esses painéis incluem as estratégias apropriadas de consentimento, relacionadas com os achados inesperados, as VUSs e a utilidade clínica indefinida de testar genes de penetrância moderada. Assim, as mudanças do modelo tradicional de testes genéticos de genes individuais devem ser feitas com cautela **(Fig. 84.2)**.

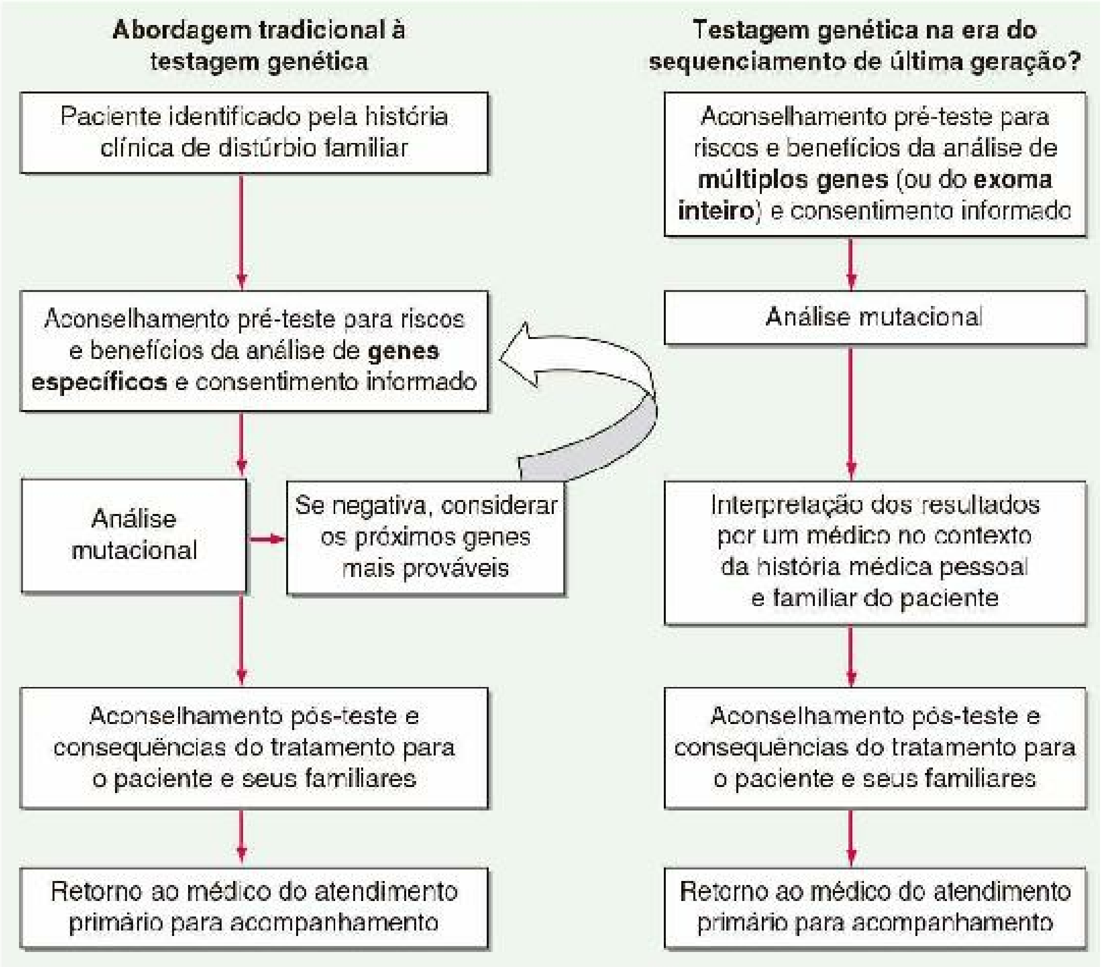
Abordagem tradicional à testagem genética
Paciente identificado pela história clínica de distúrbio familiar
Aconselhamento pré-teste para riscos e benefícios da análise de **genes específicos** e consentimento informado
Análise mutacional
Se negativa, considerar os próximos genes mais prováveis
Aconselhamento pós-teste e consequências do tratamento para o paciente e seus familiares
Retorno ao médico do atendimento primário para acompanhamento
Testagem genética na era do sequenciamento de última geração?
Aconselhamento pré-teste para riscos e benefícios da análise de **múltiplos genes** (ou do **exoma inteiro**) e consentimento informado
Análise mutacional
Interpretação dos resultados por um médico no contexto da história médica pessoal e familiar do paciente
Aconselhamento pós-teste e consequências do tratamento para o paciente e seus familiares
Retorno ao médico do atendimento primário para acompanhamento

FIGURA 84.2 **Estratégias para os testes genéticos.**

Existem limitações para a precisão e a interpretação dos testes genéticos. Além dos erros técnicos, os testes genéticos são algumas vezes planejados para detectar apenas as mutações mais comuns. Ademais, os testes genéticos evoluíram ao longo do tempo. Por exemplo, até 2006, não era possível obter comercialmente os testes para o grande e abrangente rearranjo genômico de *BRCA1* e *BRCA2*. Portanto, um resultado negativo deve ser qualificado pela possibilidade de o indivíduo ter uma mutação não incluída no teste. Além disso, um resultado negativo não significa que não exista mutação em algum outro gene que cause um distúrbio hereditário semelhante. Um resultado negativo, a menos que haja uma mutação conhecida na família, é geralmente classificado como não informativo.

As VUSs consistem em outra limitação aos testes genéticos. Uma VUS (também denominada *variante inclassificada*) é uma variação de sequência, em um gene, a qual produz um efeito desconhecido na função da proteína. Muitas dessas variantes são substituições de nucleotídeos únicos (também chamadas mutações com sentido incorreto) que resultam na mudança de um aminoácido. Embora muitas VUSs sejam, afinal, reclassificadas como polimorfismos benignos, algumas se mostram funcionalmente importantes. Quando mais genes são sequenciados (p. ex., em um painel múltiplo ou por meio de WES), mais aumenta a porcentagem de indivíduos com uma VUS. O encontro de uma VUS é difícil para os pacientes e os profissionais também, complicando as decisões relativas ao tratamento clínico.

A utilidade clínica é um aspecto importante a considerar, pois os testes genéticos para a suscetibilidade às doenças crônicas estão cada vez mais integrados à prática da medicina. Em algumas situações, existe uma utilidade clínica evidente para os testes genéticos, com mudanças significativas baseadas em evidências nas decisões quanto ao tratamento clínico com base nos resultados. No entanto, em vários casos, a descoberta de genes associados às doenças ocorreu em ritmo mais acelerado do que os estudos que avaliam o quanto dessas informações deve ser usado no manejo clínico do paciente e sua família. Isso é particularmente verdadeiro para as mutações gênicas de baixa e moderada penetrância. Portanto, os testes genéticos preditivos devem ser abordados com cautela, sendo oferecidos somente aos pacientes que foram aconselhados com adequação e forneceram seu consentimento informado.

Os testes genéticos preditivos enquadram-se em duas categorias distintas. Os testes pré-sintomáticos aplicam-se a doenças em que uma alteração genética específica está associada a quase 100% de probabilidade de desenvolver a doença. Já os testes de predisposição predizem um risco para doença inferior a 100%. Por exemplo, os exames pré-sintomáticos estão disponíveis para pessoas em risco da doença de Huntington, ao passo que o exame de predisposição é considerado para aquelas com risco de câncer de cólon hereditário. É importante ressaltar que, para a maioria dos distúrbios com início na idade adulta, os testes são somente preditivos. Os resultados dos testes não definem de maneira precisa se, quando ou como a doença se manifestará. Por exemplo, nem todos os indivíduos que têm o alelo *E4* da apolipoproteína E desenvolverão a doença de Alzheimer, e os indivíduos que não possuem tal marcador genético ainda podem manifestar essa doença.

A melhor estratégia de testagem de uma família é iniciar os testes em um familiar afetado. A identificação de uma mutação pode direcionar os testes para outros membros em risco dessa família (sejam sintomáticos ou não). Se não houver fatores de risco familiares ou ambientais adicionais, os indivíduos com teste negativo para a mutação encontrada no membro da família acometido podem ser informados de que apresentam o mesmo risco da população geral para aquela doença. Além disso, podem ser tranquilizados quanto ao fato de não estarem sob risco de transmitir a mutação a seus filhos. Por outro lado, os familiares assintomáticos com resultado positivo do teste para a mutação conhecida devem ser informados de que apresentam maior risco em contrair a doença e transmitir a alteração a seus filhos.

O aconselhamento e a orientação realizados antes dos testes são importantes, assim como uma avaliação da capacidade do paciente para compreender e lidar com os resultados dos testes. A testagem genética tem consequências para a família inteira, portanto, os indivíduos interessados na sua realização devem considerar o impacto que os resultados dos testes poderiam exercer em suas relações com parentes, parceiros, cônjuges e filhos. Nas famílias com mutação genética conhecida, os membros com resultado positivo devem considerar o impacto do seu estado de portador em seu estilo de vida atual e futuro; os que tiverem resultado negativo poderão manifestar a culpa do sobrevivente. Os genitores que apresentam mutação associada à doença com frequência manifestam ansiedade e desespero consideráveis quando discutem a questão do risco para seus filhos. Além disso, alguns indivíduos consideram opções como o diagnóstico genético pré-implantação em sua tomada de decisão quanto à reprodução.

Quando uma condição não se manifesta até a idade adulta, os clínicos e os genitores se deparam com a questão de se os testes genéticos devem ser realizados nas crianças em risco e, se decidirem fazê-los, em qual idade. Embora o assunto seja controverso, muitas organizações profissionais advertem que os testes genéticos para distúrbios de início na idade adulta não devem ser realizados em crianças. Para vários desses distúrbios não há intervenções terapêuticas, na infância, para evitá-los; consequentemente, essa informação pode trazer um significativo risco psicossocial à criança. Além disso, existe a preocupação de que o teste durante a infância viole o direito da pessoa de tomar uma decisão consciente com relação ao teste durante a idade adulta. No entanto, os exames devem ser feitos na infância quando os distúrbios se manifestam em uma fase precoce da vida, em especial se houver opções de tratamento. Por exemplo, as crianças com neoplasia endócrina múltipla 2 (NEM 2) podem desenvolver câncer medular de tireoide (CMT) no início da infância e devem ser consideradas para a tireoidectomia profilática **(Cap. 408)**. De modo semelhante, as crianças com polipose adenomatosa familiar (PAF), devido a uma mutação no gene *APC*, podem desenvolver pólipos, durante a adolescência, que progridem para um câncer invasivo na segunda década de vida, assim, o rastreamento para colonoscopia é iniciado entre 10 e 15 anos de idade **(Cap. 110)**.

CONSENTIMENTO INFORMADO

O consentimento informado para a testagem genética começa com informações e aconselhamento. O paciente deve compreender os riscos, os benefícios e as limitações dos exames genéticos, assim como as possíveis implicações dos resultados desses exames. O consentimento informado deve incluir um documento por escrito, redigido com nitidez e concisão em linguagem e formato compreensíveis para o paciente. Como os testes geneticomoleculares de um indivíduo assintomático possibilitam, muitas vezes, a predição de um risco futuro, o paciente deve entender todas as possíveis consequências médicas, psicológicas e sociais dessa testagem em longo prazo. Durante muito tempo, houve preocupações quanto às possibilidades de discriminação genética. A Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) foi aprovada em 2008 e estabelece algumas proteções relacionadas com a discriminação no emprego e no seguro-saúde. É importante analisar com os pacientes o possível impacto dos resultados dos exames genéticos em sua saúde no futuro, bem como a cobertura do seguro de vida e de invalidez. Os indivíduos devem saber sobre as alternativas disponíveis, se decidirem não se submeter aos testes genéticos, incluindo a opção de adiarem a realização desses testes para uma data posterior. Deve-se apresentar a opção do banco de DNA, de modo que as amostras estejam disponíveis, no futuro, para uso pelos membros da família, se necessário.

ACOMPANHAMENTO APÓS OS TESTES GENÉTICOS

Dependendo da natureza do distúrbio genético, as intervenções posteriores podem incluir (1) vigilância e percepção cuidadosas; (2) intervenções médicas específicas, como reforço do rastreamento, quimioprevenção ou cirurgia para redução do risco; (3) evitação ou abstenção do risco; e (4) encaminhamento para serviços de apoio. Por exemplo, as pacientes com mutações patogênicas conhecidas em *BRCA1* ou *BRCA2* são fortemente encorajadas a se submeter à salpingo-ooforectomia redutora de risco, sendo-lhes oferecida uma investigação intensiva de câncer de mama, bem como a opção de mastectomia redutora de risco. Além disso, essas mulheres talvez queiram fazer a quimioprevenção com tamoxifeno, raloxifeno ou exemestano. Aos pacientes que tiverem opções mais limitadas de prevenção e de tratamento médico, como os que têm a doença de Huntington, devem ser proporcionados acompanhamento contínuo e serviços de apoio, incluindo fisioterapia, terapia ocupacional, serviços sociais ou grupos de apoio, conforme indicado. As intervenções específicas se modificarão conforme as pesquisas continuarem a aumentar os nossos conhecimentos sobre o tratamento clínico dessas condições genéticas e mais for aprendido sobre as funções dos produtos gênicos envolvidos.

Os indivíduos com resultado negativo na pesquisa de mutação gênica associada à doença em um parente acometido devem ser lembrados de que talvez continuem sob risco de ter a doença. Isso é muito importante, principalmente para doenças comuns, como diabetes melito, câncer e doença arterial coronariana. Por exemplo, uma mulher que descobre não ser portadora da mutação em *BRCA2* associada à doença previamente descoberta na sua família deve ser lembrada de que ainda precisa ser submetida ao mesmo rastreamento para câncer de mama recomendado para a população geral.

ORIENTAÇÃO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético deve ser distinguido da testagem e do rastreamento genéticos, ainda que os profissionais que realizam o aconselhamento genético estejam frequentemente envolvidos em questões relacionadas com a testagem genética. O aconselhamento genético refere-se a um processo que lida com problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de um distúrbio genético na família. A avaliação do risco genético é complexa e, em geral, envolve elementos de incerteza. Por isso, o aconselhamento inclui orientação genética e aconselhamento psicossocial. O aconselhamento genético pode ser útil em muitas situações **(Quadro 84.1)**. O papel do consultor genético inclui o seguinte:

1. Obter e documentar a história familiar detalhada.
2. Orientar os pacientes sobre os princípios genéticos gerais relacionados com o risco da doença tanto para eles quanto para outros familiares.
3. Avaliar e estimular a habilidade do paciente em lidar com as informações genéticas apresentadas.
4. Discutir como os fatores não genéticos podem se relacionar com a expressão final da doença.
5. Abordar questões do tratamento médico.
6. Auxiliar na determinação do papel dos testes genéticos para o indivíduo e sua família.
7. Garantir que o paciente esteja ciente das indicações, processos, riscos, benefícios e limitações das várias opções de investigação genética.
8. Ajudar o paciente, a família e o médico que o encaminhou a interpretarem os resultados dos testes.
9. Encaminhar o paciente e outros familiares sob risco para serviços médicos e de apoio, quando necessário.

QUADRO 84.1 **INDICAÇÕES PARA O ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

Idade materna avançada (> 35 anos)
Consanguinidade
História prévia de prole com defeitos congênitos ou com um distúrbio genético
História pessoal ou familiar sugestiva de distúrbio genético
Grupos étnicos de alto risco
Alteração genética documentada em um membro da família
Ultrassonografia ou teste pré-natal que sugerem distúrbio genético

O aconselhamento costuma ser realizado de modo não diretivo, no qual os pacientes aprendem a compreender como seus valores influenciam determinada decisão médica. O aconselhamento não diretivo é particularmente adequado quando não existem dados que comprovem um benefício óbvio associado à determinada intervenção ou quando a intervenção é considerada experimental. Por exemplo, o aconselhamento genético não diretivo é usado quando uma pessoa está decidindo se irá se submeter aos testes genéticos para a doença de Huntington. Atualmente, não há benefício evidente (em termos do prognóstico médico) para um indivíduo de risco se submeter à avaliação genética de tal doença, porque sua evolução não será alterada por intervenções terapêuticas. No entanto, os testes podem ter um impacto importante na percepção do indivíduo sobre o planejamento prévio de cuidados de saúde, as suas relações interpessoais e os planos de ter filhos. Assim, a decisão de continuar a investigação apoia-se nos valores e na crença de cada indivíduo. Contudo, quando uma afecção pode ser tratada, uma abordagem mais impositiva é adequada. Em uma família com PAF, a investigação e a colectomia profilática para câncer de cólon devem ser recomendadas a todos os portadores conhecidos da mutação em *APC*. O consultor e o médico que acompanham essa família devem garantir que os membros de alto risco tenham acesso aos recursos necessários para cumprirem as recomendações.

A orientação genética é fundamental para que o indivíduo consiga tomar uma decisão consciente com relação às opções de exames e tratamento. O conhecimento adequado de padrões de hereditariedade permite aos pacientes compreenderem a probabilidade do risco da doença para eles próprios e outros membros da família. Também é importante revelar os conceitos de penetrância e expressão da doença. No caso de distúrbios genéticos mais complexos com início na idade adulta, os pacientes assintomáticos devem ser informados de que um resultado positivo para os testes nem sempre representa futuro aparecimento da doença. Além disso, o papel de fatores não genéticos, como exposições ambientais e estilo de vida, deve ser discutido no contexto do risco de doenças multifatoriais e da prevenção de doenças. Por fim, os pacientes devem entender a história natural da doença, bem como as possíveis opções para intervenção, incluindo rastreamento, prevenção e, em certas circunstâncias, o tratamento farmacológico ou a cirurgia profilática.

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS COM BASE NO RISCO GENÉTICO DA DOENÇA

Existe disponibilidade de tratamentos específicos para muitos distúrbios genéticos. As estratégias para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas têm uma longa história nas doenças metabólicas da infância; entretanto, esses princípios têm sido aplicados também no diagnóstico e no tratamento de doenças com início na idade adulta **(Quadro 84.2)**. A hemocromatose hereditária é causada, geralmente, por mutações no gene *HFE* (embora mais raramente outros genes tenham sido associados) e manifestada como uma síndrome de sobrecarga de ferro, a qual pode resultar em doença hepática, pigmentação da pele, diabetes melito, artropatia, impotência masculina e problemas cardíacos **(Cap. 428)**. Quando identificado precocemente, esse distúrbio pode ser tratado com eficácia por meio de flebotomia terapêutica. Portanto, quando for feito o diagnóstico de hemocromatose em um probando, é importante fazer o aconselhamento e apresentar a possibilidade de testagem a outros membros da família, a fim de minimizar o impacto do distúrbio.

QUADRO 84.2 **EXEMPLOS DE TESTES GENÉTICOS E POSSÍVEIS INTERVENÇÕES PARA ALGUNS DISTÚRBIOS GENÉTICOS**

Distúrbios genéticos	Herança	Genes	Intervenções
Oncológicos			
Síndrome de Lynch (HNPCC)	AD	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	Rastreamento endoscópico precoce; cirurgia redutora de risco
Polipose adenomatosa familiar	AD	*APC*	Endoscopia precoce e frequente; colectomia profilática
Cânceres hereditários de mama e ovário	AD	*BRCA1, BRCA2*	Salpingo-ooforectomia redutora de risco; inspeção intensificada da mama, incluindo RM da mama; mastectomia redutora de risco
Câncer gástrico difuso hereditário	AD	*CDH1*	Gastrectomia profilática; inspeção intensificada para câncer de mama
Hematológicos			
Fator V de Leiden	AD	*F5*	Abstenção de fatores de risco trombogênicos
Hemofilia A	LX	*F8*	Reposição do fator VIII
Hemofilia B	LX	*F9*	Reposição do fator IX
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	LX	*G6PD*	Abstenção de fármacos oxidantes e certos alimentos
Cardiovasculares			
Miocardiopatia hipertrófica	AD	> 10 genes, incluindo *MYBPC3, MYH7, TNNT2, TPM1*	Rastreamento ecocardiográfico; intervenção farmacológica; miomectomia
Síndrome do QT longo	AD, AR	> 10 genes, incluindo *KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2*	Rastreamento eletrocardiográfico; intervenção farmacológica; aparelhos desfibriladores cardioversores implantáveis
Síndrome de Marfan	AD	*FBN1*	Rastreamento ecocardiográfico; β-bloqueadores profiláticos; substituição da valva da aorta, quando indicada
Gastrintestinais			
Febre familiar do Mediterrâneo	AR	*MEFV*	Colchicina
Hemocromatose	AR	*HFE*	Flebotomia
Pulmonares			
Deficiência de α_1-	AR	*SERPINA1*	Abstenção do tabagismo e de toxinas ocupacionais e

antitripsina			ambientais
Fibrose cística	AR	*CFTR*	Fisioterapia torácica; agentes promotores da depuração de secreções das vias respiratórias; moduladores de *CFTR* (mutações G551D); transplante de pulmão
Endócrinos			
Diabetes insípido neuro-hipofisário	AD	*AVP*	Reposição da vasopressina
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD	*CASR*	Evitar a paratireoidectomia
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2	AD	*RET*	Tireoidectomia profilática; rastreamento para feocromocitoma e hiperparatireoidismo
Renais			
Doença renal policística	AD, AR	*PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*	Prevenção de hipertensão; prevenção de infecções do trato urinário; transplante de rim
Diabetes insípido nefrogênico	LX, AR	*AVPR2*, *AQP2*	Reposição de líquidos; tiazidas com ou sem amilorida
Neurológicos			
Hipertermia maligna	AD	*RYR1*, *CACNA1S*	Evitar anestésicos precipitantes
Paralisia periódica hiperpotassêmica	AD	*SCN4A*	Dieta rica em cálcio e baixa em potássio; tiazidas ou acetazolamida
Distrofias musculares de Duchenne e de Becker	LX	*DMD*	Corticosteroides; fisioterapia
Doença de Wilson	AR	*ATP7B*	Zinco, trienteno

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; HNPCC, câncer colorretal hereditário sem polipose; LX, ligada ao X; RM, ressonância magnética.

As medidas preventivas e intervenções terapêuticas não se restringem às doenças metabólicas. A identificação das formas familiares da síndrome do QT longo, associada com arritmias ventriculares, possibilita exames eletrocardiográficos precoces e uso de terapia antiarrítmica profilática, marca-passos de superestímulo ou desfibriladores. Os indivíduos com miocardiopatia hipertrófica familiar podem ser detectados mediante rastreamento por ultrassonografia, tratados com β-bloqueadores ou outros medicamentos e aconselhados sobre a importância de evitarem exercícios extenuantes e desidratação. As pessoas com síndrome de Marfan podem ser tratadas com β-bloqueadores ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II e monitoradas para o desenvolvimento de aneurismas aórticos.

O campo da farmacogenética identifica os genes que alteram o metabolismo dos fármacos ou conferem suscetibilidade às reações tóxicas por medicamentos. A farmacogenética busca individualizar a terapia farmacológica, na tentativa de melhorar os efeitos terapêuticos e reduzir a toxicidade. Os exemplos incluem a deficiência de tiopurina metiltransferase (TPMT), a deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase, a hipertermia maligna e a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Apesar dos resultados bem-sucedidos nessa área, nem sempre é preciso o modo de incorporar a farmacogenética à prática clínica. Por exemplo, embora exista uma associação entre a dosagem de varfarina e os genótipos *CYP2C6* e *VKORC1*, não há evidência alguma de que a inclusão da genotipagem na prática clínica melhore os resultados para os pacientes.

A identificação de anormalidades da linhagem germinativa que aumentam o risco de tipos específicos de câncer está modificando rapidamente o tratamento clínico. O conhecimento de membros da família com mutações que predispõem à PAF ou à síndrome de Lynch conduz às recomendações de rastreamento precoce de câncer e cirurgia profilática, bem como à consideração de realizar a quimioprevenção e adotar hábitos saudáveis para seu estilo de vida. Princípios semelhantes aplicam-se às formas familiares de melanoma, assim como aos cânceres de mama, ovário e tireoide. Além do rastreamento intensificado e da cirurgia profilática, a identificação de mutações germinativas associadas com o câncer também pode levar ao desenvolvimento de terapias direcionadas, como a pesquisa em andamento sobre o uso de inibidores da poli-A-ribose-polimerase nos indivíduos com cânceres associados aos genes *BRCA*.

Mesmo que o papel da testagem genética no contexto clínico continue a evoluir, essa testagem mantém a promessa de possibilitar intervenções precoces e mais direcionadas, as quais possam reduzir a morbidade e a mortalidade. Os rápidos avanços tecnológicos estão mudando os meios de realizar a testagem genética. À medida que sua realização se torna menos dispendiosa e tecnicamente mais fácil, prevê-se a expansão do seu uso. Tal expansão apresentará dificuldades, mas também oportunidades. É imprescindível que os médicos e outros profissionais da área da saúde acompanhem os avanços da medicina genética, a fim de facilitar o encaminhamento adequado para o aconselhamento genético e o uso criterioso dos testes genéticos, bem como proporcionar o estado da arte do cuidado, com base em evidências, para os pacientes afetados ou em risco e aos seus familiares.

85e

DNA mitocondrial, doenças e traços hereditários

Karl Skorecki, Doron Behar

As *mitocôndrias* são organelas citoplasmáticas cuja principal função é produzir trifosfato de adenosina (ATP) pelo processo de fosforilação oxidativa em condições de aerobiose. Esse processo é mediado pelos complexos enzimáticos I-V da multiproteína respiratória da cadeia de transporte de elétrons (CTE) e pelos dois carreadores de elétrons, a coenzima Q (CoQ) e o citocromo c. Outros processos celulares para os quais as mitocôndrias contribuem, em grande parte, incluem a apoptose (morte celular programada) e as funções adicionais específicas do tipo celular **(Quadro 85e.1)**. A eficiência da CTE mitocondrial na produção de ATP é um dos principais determinantes do equilíbrio energético e da termogênese corporais globais do organismo. Além disso, as mitocôndrias consistem na fonte predominante de espécies reativas do oxigênio (ROS), cuja taxa de produção também se relaciona com o acoplamento da produção de ATP para o consumo de oxigênio. Dada a importância central da fosforilação oxidativa para as atividades normais de quase todas as células, não é surpreendente que uma disfunção mitocondrial possa afetar quase todos os sistemas orgânicos **(Fig. 85e.1)**. Portanto, os médicos de várias especialidades podem encontrar pacientes com doenças mitocondriais e devem estar conscientes de sua existência e de suas características.

QUADRO 85e.1 **FUNÇÕES DAS MITOCÔNDRIAS**

Todas as células e tecidos
Fosforilação oxidativa
Apoptose (morte celular programada)
Tecidos ou células específicas
Metabolismo do colesterol
Metabolismo dos aminoácidos e dos ácidos orgânicos
Betaoxidação dos ácidos graxos
Síntese dos esteroides sexuais
Síntese do grupamento heme
Destoxificação da amônia hepática
Metabolismo dos neurotransmissores

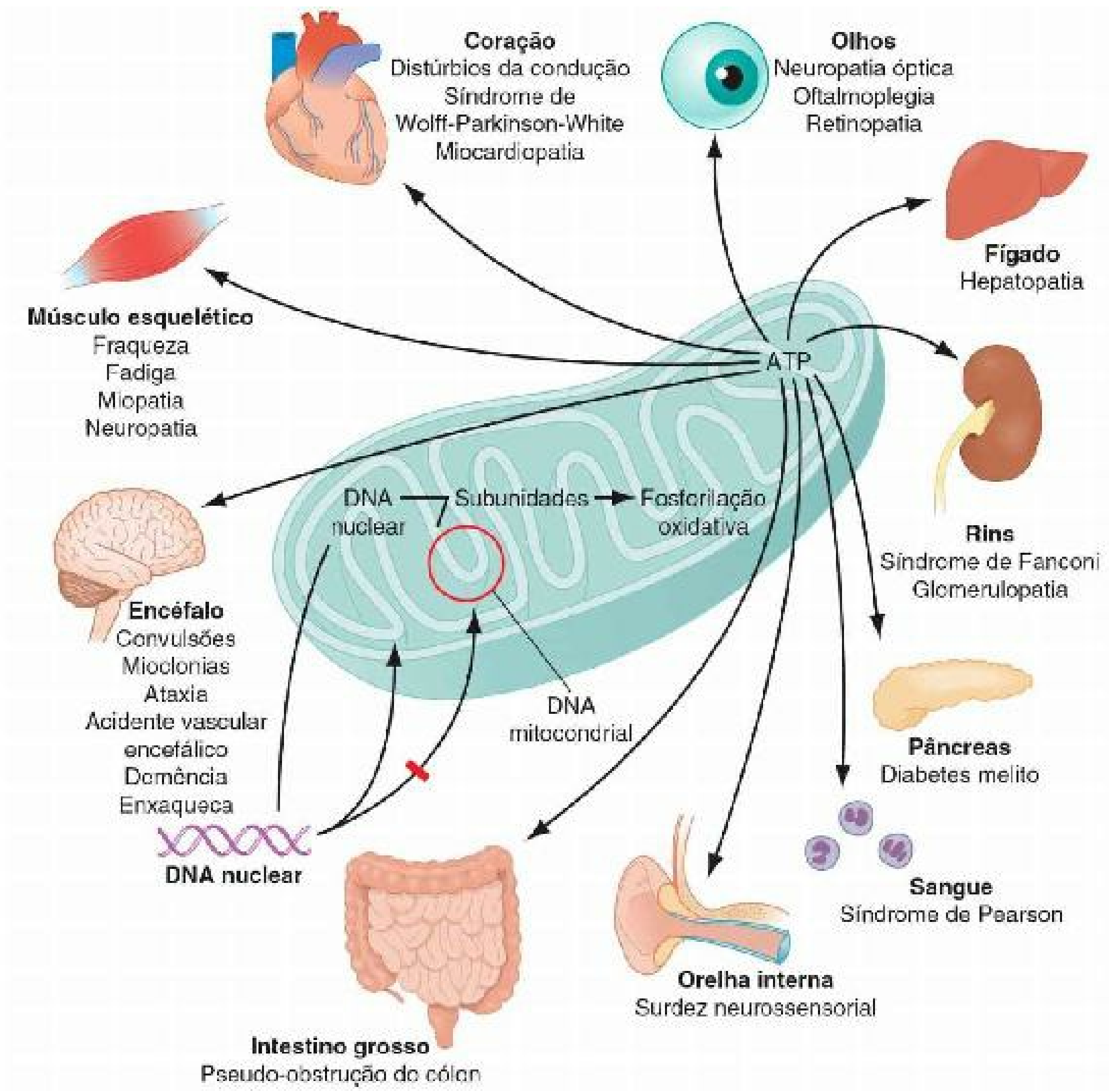
Coração
Distúrbios da condução
Síndrome de
Wolff-Parkinson-White
Miocardiopatia
Olhos
Neuropatia óptica
Oftalmoplegia
Retinopatia
Fígado
Hepatopatia
Músculo esquelético
Fraqueza
Fadiga
Miopatia
Neuropatia
ATP
DNA
nuclear
Subunidades
Fosforilação
oxidativa
Rins
Síndrome de Fanconi
Glomerulopatia
Encéfalo
Convulsões
Mioclonias
Ataxia
Acidente vascular
encefálico
Demência
Enxaqueca
DNA
mitocondrial
Pâncreas
Diabetes melito
DNA nuclear
Sangue
Síndrome de Pearson
Orelha interna
Surdez neurossensorial
Intestino grosso
Pseudo-obstrução do cólon

FIGURA 85e.1 Controle genético duplo e manifestações das doenças mitocondriais nos vários sistemas do organismo. *(Reproduzida, com permissão, de DR Johns: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995.)*

A atividade integrada de cerca de 1.500 produtos gênicos é necessária à biogênese, função e integridade das mitocôndrias normais. Quase todos esses produtos são codificados por genes nucleares e, por isso, seguem as regras e os padrões da herança genômica nuclear **(Cap. 84)**. Essas proteínas codificadas no núcleo são sintetizadas no citoplasma celular e importadas para o seu local de atividade no interior das mitocôndrias por meio de um processo bioquímico complexo. Além disso, as mitocôndrias contêm um pequeno genoma próprio, que consiste em numerosas cópias (poliploidia), por mitocôndria, de uma molécula de DNA mitocondrial (mtDNA) de fita dupla e circular, contendo 16.569 nucleotídeos. Essa sequência de mtDNA (também conhecida como o “mitogenoma”) poderia representar os vestígios de procariotos endossimbióticos, dos quais se acredita que as mitocôndrias tenham se originado. A sequência de mtDNA contém um total de 37 genes, 13 deles codificando os componentes proteicos mitocondriais da CTE (Fig. 85e.2). Entre os genes restantes, 22 codificam o tRNA e dois codificam o rRNA envolvidos no processo de tradução das 13 proteínas codificadas pelo mtDNA. Esse controle genético duplo nuclear e mitocondrial das funções mitocondriais resulta em padrões de herança exclusivos e desafiantes para o diagnóstico. Este capítulo enfatiza as características e as doenças hereditárias relacionadas ao mtDNA que compõe o controle genético duplo das funções mitocondriais. Encaminha-se o leitor aos **Capítulos 84 e 462e** para considerar as doenças mitocondriais causadas por mutações no genoma nuclear. Essas doenças incluem (1) distúrbios devidos a mutações nos genes nucleares codificadores diretos dos componentes estruturais ou dos fatores de formação dos complexos da fosforilação oxidativa, (2) distúrbios devidos a mutações nos genes nucleares codificadores de proteínas relacionadas indiretamente à fosforilação oxidativa e (3) síndromes de depleção do mtDNA (SDM), caracterizadas por uma redução do número de cópias do mtDNA nos tecidos afetados, sem mutações ou rearranjos no mtDNA.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO DNA MITOCONDRIAL

Em consequência de sua estrutura circular e sua localização extranuclear, os mecanismos de replicação e transcrição do mtDNA são diferentes dos mecanismos correspondentes ao genoma nuclear, cujas compactação e estrutura nucleossômicas são mais complexas. Como cada célula contém várias cópias do mtDNA e o número de mitocôndrias pode variar durante o ciclo vital de cada célula, o número de cópias do mtDNA não está diretamente coordenado com o ciclo celular. Desse modo, existem grandes diferenças no número de cópias de mtDNA entre os diversos tipos de célula e tecido, bem como ao longo do ciclo de vida de uma célula. Outro aspecto importante do processo de replicação do mtDNA é a extrema escassez dos processos de correção dos erros de leitura e replicação, resultando em um grau mais acentuado de variação das sequências em comparação com o genoma nuclear. Algumas dessas variantes de sequência constituem polimorfismos silenciosos que não podem produzir efeitos fenotípicos ou patogênicos, enquanto outras podem ser classificadas como mutações patogênicas.

Com relação à transcrição, seu início (também chamado de iniciação) pode ocorrer em ambas as fitas, e esse processo continua mediante produção de um RNA precursor, policistrônico e sem íntrons, que é imediatamente processado para produzir os seguintes produtos individuais: 13 mRNAs e 24 tRNAs e rRNAs. Os 37 genes do mtDNA abrangem completamente 93% dos 16.569 nucleotídeos desse DNA, no segmento que é conhecido como *região codificadora*. A *região de controle* consiste em cerca de 1,1 quilobases (kb) de DNA não codificador cujo papel é considerado importante na replicação e no início da transcrição.

HERANÇA MATERNA E AUSÊNCIA DE RECOMBINAÇÃO

Diferentemente da recombinação do par de cromossomos homólogos que ocorre no núcleo, as moléculas de mtDNA não sofrem recombinação, de modo que os eventos mutacionais representam a única fonte de diversificação genética do mtDNA. Além disso, com raríssimas exceções, apenas o DNA materno é transmitido à prole. O ovócito fertilizado degrada o mtDNA contido no espermatozoide em um processo complexo que envolve o sistema proteossômico da ubiquitina. Dessa maneira, embora as mães transmitam seu mtDNA aos filhos e às filhas, somente as filhas são capazes de transmitir o mtDNA hereditário para as futuras gerações. Por essa razão, a variação da sequência do mtDNA e as doenças e os traços fenotípicos associados são herdados exclusivamente pelos descendentes maternos.

Como está descrito adiante, tendo em vista a relação complexa entre as mutações do mtDNA e a expressão das doenças, em alguns casos é difícil reconhecer essa hereditariedade materna em nível clínico ou genealógico. No entanto, a evidência de transmissão paterna pode excluir, quase com certeza, a origem genética de uma variação fenotípica ou uma doença no mtDNA; de modo contrário, uma doença que afeta ambos os sexos, sem evidência de transmissão paterna, sugere fortemente um distúrbio hereditário do mtDNA (Fig. 85e.2).

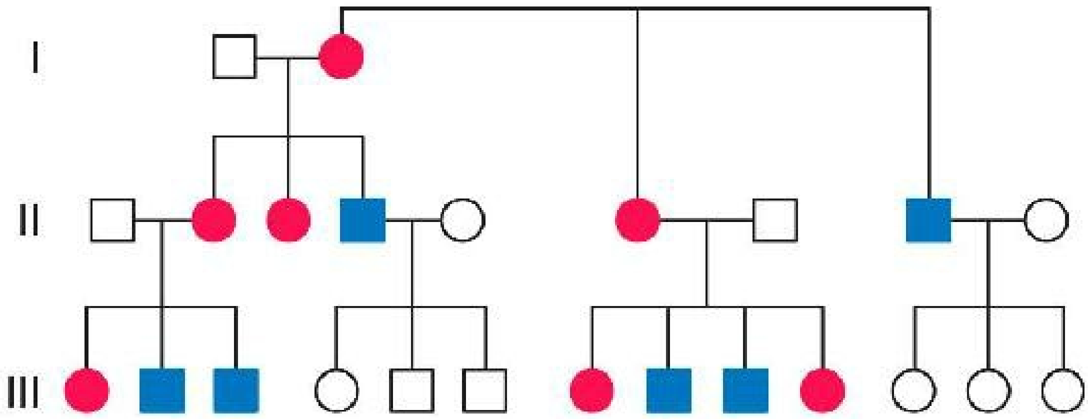

FIGURA 85e.2 Herança materna dos distúrbios e características hereditárias do DNA mitocondrial (mtDNA). As mulheres afetadas (*círculos preenchidos*) transmitem a característica para toda a sua prole. Os homens afetados (*quadrados preenchidos*) não transmitem a característica a prole alguma.

NÚMERO MÚLTIPLO DE CÓPIAS (POLIPLOIDIA), ALTA TAXA DE MUTAÇÃO HETEROPLASMIA E SEGREGAÇÃO MITÓTICA

Cada célula aeróbia do corpo tem muitas mitocôndrias, e geralmente há centenas ou mais dessas organelas nas células que precisam produzir grandes quantidades de energia. Além disso, o número de cópias do mtDNA no interior de cada mitocôndria varia de algumas a centenas; isso é verdadeiro tanto para as células somáticas como para as células germinativas, incluindo os ovócitos nas mulheres. No caso das células somáticas, isso significa que o impacto da maioria das mutações somáticas recém-adquiridas provavelmente é muito pequeno em termos da função global da célula ou do sistema do organismo; contudo, em virtude do índice muitas vezes maior de mutações durante a replicação do mtDNA, podem acumular-se várias mutações diferentes com o envelhecimento do organismo. Alguns autores sugeriram que a carga cumulativa total de mutações somáticas adquiridas no mtDNA com o envelhecimento possa resultar em um distúrbio global da função mitocondrial, o qual contribui para a redução da eficiência da fosforilação oxidativa e o aumento da produção de ROS deletérias. O acúmulo dessas mutações somáticas adquiridas do mtDNA com o envelhecimento pode contribuir para doenças relacionadas com a idade, como síndrome metabólica, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, em qualquer indivíduo. Entretanto, as mutações somáticas não são transmitidas para a próxima geração, e o impacto hereditário da mutagênese do mtDNA exige a consideração dos eventos separadamente na linhagem germinativa feminina.

O número múltiplo de cópias do mtDNA no interior de cada célula, incluindo as células germinativas maternas, resulta no fenômeno da heteroplasmia, que se diferencia da uniformidade muito maior (homoplasmia) da sequência do DNA nuclear somático. A heteroplasmia para uma dada variante de sequência ou mutação do mtDNA surge em consequência da coexistência de moléculas de mtDNA que contêm mais de uma versão da variante de sequência no interior de uma célula, um tecido ou um indivíduo **(Fig. 85e.3)**. A importância dos fenômenos de heteroplasmia para a compreensão das doenças mitocondriais relacionadas ao mtDNA é crítica. A coexistência de mtDNA mutante e não mutante e a variação da carga de mutantes entre indivíduos da mesma irmandade materna, e entre órgãos e tecidos no interior do mesmo indivíduo, desempenham papéis essenciais na manifestação e na gravidade da doença, sendo também cruciais para o entendimento da complexidade da herança dos distúrbios do mtDNA. No nível do ovócito, a porcentagem de moléculas de mtDNA que contém cada versão da variante de sequência polimórfica ou mutação depende de eventos estocásticos relacionados com a distribuição das moléculas de mtDNA durante o próprio processo da ovogênese. Desse modo, os ovócitos diferem entre si quanto ao grau de heteroplasmia para essa variante de sequência ou mutação. Por outro lado, o estado de heteroplasmia é transmitido ao zigoto e ao organismo como um todo em graus variáveis, dependendo da segregação mitótica das moléculas do mtDNA durante o desenvolvimento e a conservação dos sistemas orgânicos. Por essa razão, a fertilização *in vitro* seguida do diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) não consegue prever com tanta precisão a saúde genética da prole com relação às mutações do mtDNA em comparação com as mutações do genoma nuclear. De modo semelhante, o impacto das mutações somáticas do mtDNA, adquiridas durante o desenvolvimento e depois, também mostra um amplo espectro de variabilidade.

A *segregação mitótica* refere-se à distribuição desigual das versões originais e mutantes das moléculas de mtDNA durante todas as divisões celulares que ocorrem ao longo do desenvolvimento pré-natal e, mais tarde, durante toda a vida do indivíduo. Desse modo, o efeito fenotípico ou o impacto da doença depende não apenas do efeito patogênico intrínseco (patogenicidade) do gene codificado pelo mtDNA (mutações da região codificadora) ou da integridade da molécula do mtDNA (mutações da região de controle), como também de sua distribuição entre as diversas cópias do mtDNA nas várias mitocôndrias, nas células e nos tecidos do indivíduo afetado. Assim, uma consequência pode ser a geração de um ”gargalo”, devido ao declínio marcante em dados conjuntos de variantes do mtDNA, resultante da segregação mitótica. A heterogeneidade surge de diferenças no grau de heteroplasmia entre os ovócitos da mulher afetada, em conjunto com a subsequente segregação mitótica da mutação patogênica durante o desenvolvimento dos tecidos e órgãos e por todo o ciclo de vida da prole individual. A expressão real da doença poderia depender, então, de uma porcentagem limiar de mitocôndrias cuja função é perturbada por mutações no mtDNA. Isso, por sua vez, confunde os padrões de transmissão hereditária e, por consequência, o diagnóstico genético das mutações heteroplásmicas patogênicas. Em geral, se a proporção de mtDNA mutante é inferior a 60%, é quase improvável que o indivíduo seja afetado, enquanto proporções superiores a 90% causam doença clínica.

VARIANTES HOMOPLÁSMICAS E FILOGENIA DO DNA MITOCONDRIAL HUMANO

Ao contrário das doenças clássicas associadas ao mtDNA, cuja maioria começa na infância e resulta de mutações heteroplásmicas, conforme já foi assinalado, durante o processo de evolução humana, algumas variantes da sequência do mtDNA podem ser convertidas em um estado de homoplasmia, no qual todas as moléculas do mtDNA do organismo contêm a nova variante de sequência. Isso se deve a um efeito de “gargalo” seguido de deriva genética durante o mesmo processo de ovogênese **(Fig. 85e.3)**. Em outras palavras, durante certos estágios da ovogênese, o número de cópias do mtDNA torna-se tão reduzido que o tipo específico do mtDNA que contém a variante de sequência nova ou derivada pode vir a ser a versão do mtDNA crescentemente predominante e, por fim, exclusiva para esse sítio nucleotídeo particular. Todos os descendentes de uma mulher com variante de sequência ou mutação do mtDNA que se tornou homoplásmica também serão homoplásmicos e transmitirão essa variante de sequência às gerações futuras.

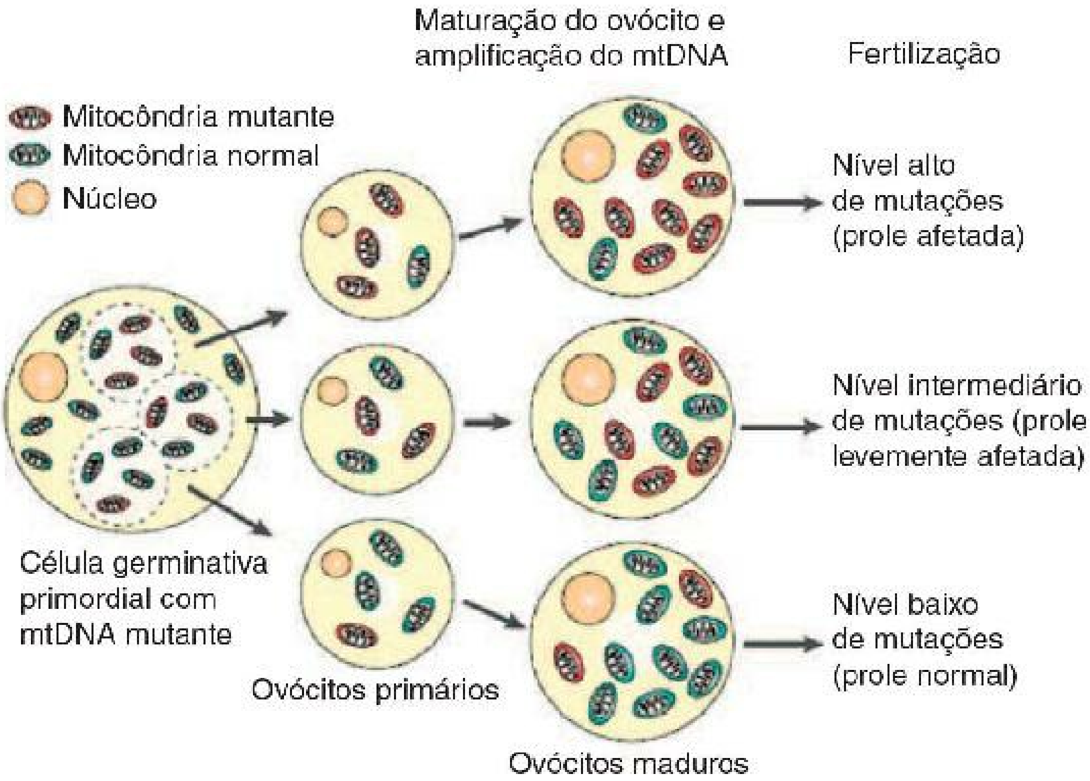
Maturação do ovócito e amplificação do mtDNA
Fertilização
Mitocôndria mutante
Mitocôndria normal
Núcleo
Nível alto de mutações (prole afetada)
Nível intermediário de mutações (prole levemente afetada)
Nível baixo de mutações (prole normal)
Célula germinativa primordial com mtDNA mutante
Ovócitos primários
Ovócitos maduros

FIGURA 85e.3 Heteroplasmia e "gargalo" genético mitocondrial. Durante a formação dos ovócitos primários, um número predeterminado de moléculas do DNA mitocondrial (mtDNA) é transferido para cada célula. A maturação do ovócito está associada à rápida replicação dessa população de mtDNAs. Essa restrição-amplificação pode resultar em um desvio aleatório da carga de mutações do mtDNA entre as gerações, e é responsável pelos níveis variáveis de mtDNA mutante observados nas proles afetadas das mães com mutações patogênicas no mtDNA. As mitocôndrias que contêm mtDNA mutante estão assinaladas em *vermelho*, enquanto as que possuem mtDNA normal aparecem em *verde*. *(Reproduzida, com permissão, de R Taylor, D Turnbull: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genetics 6:389, 2005.)*

As considerações relativas à aptidão reprodutiva limitam o desenvolvimento evolutivo ou populacional das mutações homoplásmicas letais ou que causam doença grave na lactância ou na infância. Desse modo, com várias exceções notáveis (p. ex., as mutações do mtDNA que causam a neuropatia óptica hereditária de Leber; ver adiante), muitas mutações homoplásmicas são consideradas como marcadores neutros da evolução humana, os quais são de utilidade e interesse na genética de populações para a análise da ancestralidade materna compartilhada, mas têm pequena significância na variação fenotípica ou na predisposição a doenças da espécie humana.

Mais relevante é o conhecimento de que esse acúmulo de mutações homoplásmicas ocorre em um *locus* genético que é transmitido somente pela linhagem germinativa feminina e não apresenta recombinação. Como consequência, isso possibilita a reconstrução da topologia sequencial e da filogenia irradiante de mutações acumuladas durante a evolução humana desde a época do ancestral comum mais recente do mtDNA e de todas as sequências de mtDNA contemporâneas, há cerca de 200.000 anos. O termo haplogrupo costuma ser usado para definir os principais pontos de ramificação ou bifurcação da filogenia do mtDNA humano, aninhados um dentro do outro, os quais demonstram, muitas vezes, a notável distribuição geográfica e continental desse ancestral. No nível da sequência completa do mtDNA, é usado em geral o termo haplótipo para descrever o somatório das mutações observadas para uma dada sequência de mtDNA, de modo que, quando comparada a uma sequência de referência, todos os haplótipos que caem dentro de um determinado haplogrupo compartilhem a soma total de mutações que se acumularam desde o ancestral comum mais recente e o ponto de bifurcação que eles assinalam. As variantes remanescentes observadas são privativas de cada haplótipo. Consequentemente, a sequência do mtDNA humano é um protótipo molecular quase perfeito para um *locus* não recombinante, e sua variação tem sido extensivamente usada em estudos filogenéticos. Além disso, a taxa de mutação do mtDNA é mais alta do que a taxa observada para o genoma nuclear, em especial na região de controle, que contém o deslocamento, ou alça D, a qual, por sua vez, abrange duas regiões hipervariáveis (HVR-I e HVR-II). Junto à ausência de recombinação, isso amplia o impulso para altas frequências dos novos haplótipos. Em consequência, os haplótipos do mtDNA costumam ser mais distribuídos entre as populações definidas geograficamente do que as variantes de sequência em outras partes do genoma. Apesar das pesquisas extensas, não está bem estabelecido que tal distribuição com base em haplótipos tenha uma influência significativa sobre as condições de saúde dos seres humanos. Todavia, a análise filogenética com base no mtDNA pode ser usada como ferramenta de garantia de qualidade e como um filtro para distinguir as variantes neutras do mtDNA que abarcam a filogenia do mtDNA humano a partir de mutações potencialmente deletérias.

DOENÇAS DO DNA MITOCONDRIAL

A prevalência real das doenças associadas ao mtDNA é difícil de estimar em razão de vários aspectos a considerar: (1) a heterogeneidade fenotípica que ocorre em função da heteroplasmia; (2) a dificuldade de detectar e avaliar a heteroplasmia nos diferentes tecidos afetados; e (3) os outros aspectos singulares da função e da transmissão hereditária do mtDNA, conforme foi descrito anteriormente. Estima-se que no mínimo 1 em 200 humanos sadios contenha uma mutação patogênica no mtDNA com potencial para causar doença, mas é também estimado que as mutações patogênicas do mtDNA da linhagem germinativa heteroplásmica realmente afetem até cerca de 1 em 8.500

indivíduos.

A verdadeira carga mórbida relativa às variações de sequência do mtDNA somente será conhecida quando as seguintes capacitações se tornarem disponíveis: (1) capacidade para distinguir uma variante de sequência completamente neutra, de uma verdadeira mutação modificadora do fenótipo ou patogênica; (2) avaliação precisa da heteroplasmia, que pode ser determinada com fidelidade; e (3) uma abordagem da biologia de sistemas **(Cap. 87e)** para determinar a rede de interações epistáticas das variações de sequência do mtDNA com as mutações do genoma nuclear.

VISÃO GERAL DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DAS DOENÇAS DO DNA MITOCONDRIAL HUMANO

Dados os papéis vitais das mitocôndrias em todas as células nucleadas, não é surpreendente que as mutações do mtDNA possam afetar vários tecidos com efeitos pleiotrópicos. Existem descritas mais de 200 mutações do mtDNA (a maioria heteroplásmica) que causam doenças diferentes, em sua maior parte envolvendo as funções da CTE. A **Figura 85e.4** ilustra um mapa parcial do mtDNA de alguns dos distúrbios mais bem caracterizados. Alguns indícios clínicos podem aumentar o grau de suspeita de que uma mutação heteroplásmica do mtDNA seja responsável por um traço ou uma doença hereditária, inclusive (1) o agrupamento familiar sem transmissão paterna; (2) a semelhança a uma das síndromes clássicas (ver adiante) ou combinações paradigmáticas de fenótipos patológicos envolvendo vários sistemas do organismo, que normalmente não se encaixam em uma única categoria de mutações do genoma nuclear; (3) um conjunto de anormalidades laboratoriais e patológicas que refletem o distúrbio da energética celular (p. ex., acidose láctica e manifestações neurodegenerativas e miodegenerativas com a detecção de fibras vermelhas anfractuosas, refletindo a acumulação de mitocôndrias anormais sob a membrana sarcolêmica do músculo); e (4) o padrão de mosaico sugestivo de um estado heteroplásmico.

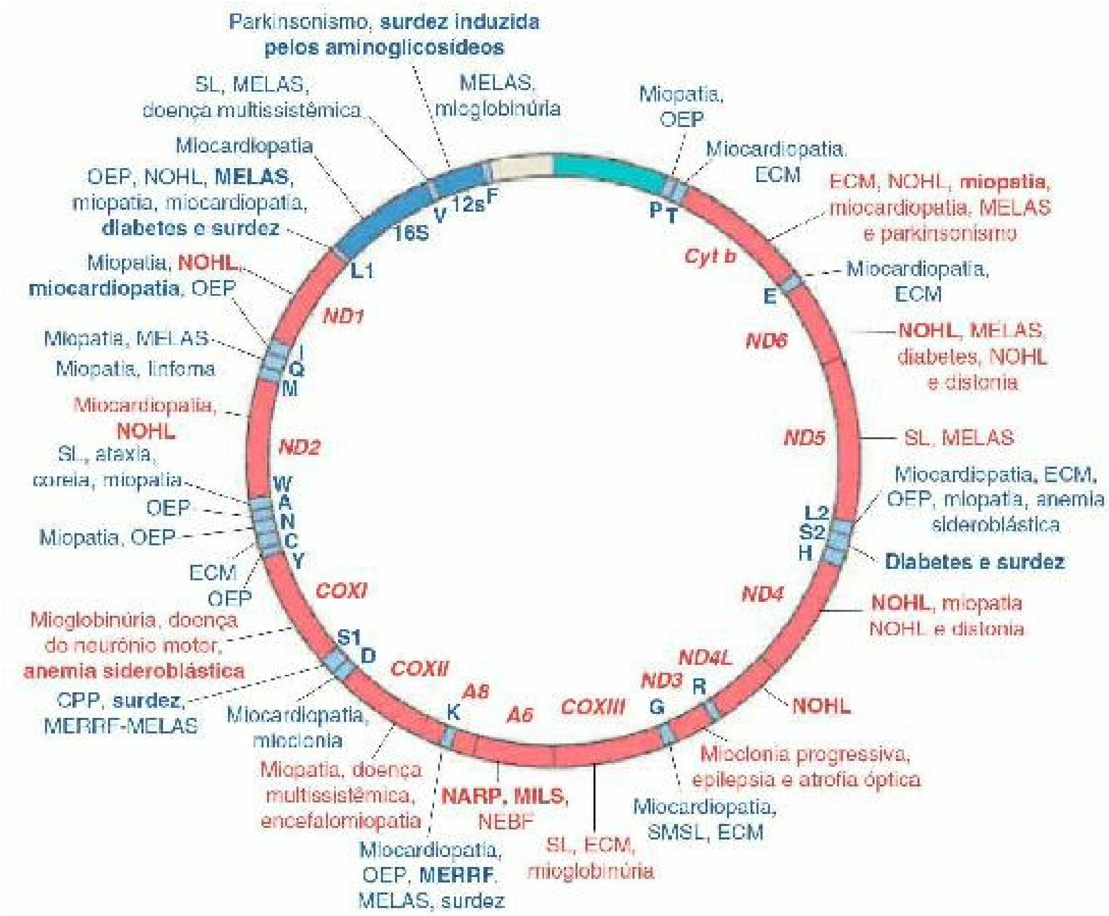
Parkinsonismo, surdez induzida pelos aminoglicosídeos
SL, MELAS, doença multissistêmica
MELAS, mioglobinúria
Miopatia, OEP
Miocardiopatia
Miocardiopatia, ECM
OEP, NOHL, MELAS, miopatia, miocardiopatia, diabetes e surdez
ECM, NOHL, miopatia, miocardiopatia, MELAS e parkinsonismo
12s
F
V
16S
P
T
Cyt b
L1
Miopatia, NOHL, miocardiopatia, OEP
E
Miocardiopatia, ECM
ND1
ND6
NOHL, MELAS, diabetes, NOHL e distonia
Miopatia, MELAS
I
Q
M
Miopatia, linfoma
Miocardiopatia, NOHL
ND2
ND5
SL, MELAS
SL, ataxia, coreia, miopatia
W
A
N
C
Y
OEP
Miopatia, OEP
Miocardiopatia, ECM, OEP, miopatia, anemia sideroblástica
L2
S2
H
Diabetes e surdez
ECM
OEP
COXI
ND4
NOHL, miopatia
NOHL e distonia
Mioglobinúria, doença do neurônio motor, anemia sideroblástica
S1
D
COXII
ND4L
ND3
R
CPP, surdez, MERRF-MELAS
A8
K
A6
COXIII
G
NOHL
Miocardiopatia, mioclonia
Mioclonia progressiva, epilepsia e atrofia óptica
Miopatia, doença multissistêmica, encefalomiopatia
NARP, MILS, NEBF
Miocardiopatia, SMSL, ECM
Miocardiopatia, OEP, MERRF, MELAS, surdez
SL, ECM, mioglobinúria

FIGURA 85e.4 Mutações do genoma mitocondrial humano que comprovadamente causam doenças. Os distúrbios frequentes ou predominantemente associados às mutações de determinados genes estão assinalados em *negrito*. As doenças atribuídas às mutações que diminuem a síntese das proteínas mitocondriais encontram-se marcadas em *azul*. As doenças secundárias às mutações dos genes que codificam proteínas estão assinaladas em *vermelho*. CPP, ceratodermia palmoplantar; ECM, encefalomiopatia; MELAS, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidentes vasculares encefálicos; MERRF, epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas.; MILS, síndrome de Leigh com transmissão materna; NARP, neuropatia, ataxia e retinite pigmentar; NEBF, necrose estriatal bilateral familiar; NOHL, neuropatia óptica hereditária de Leber; OEP, oftalmoplegia externa progressiva; SL, síndrome de Leigh; SMSL, síndrome da morte súbita do lactente. *(Reproduzida, com permissão, de S DiMauro, E Schon: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 348:2656, 2003.)*

Às vezes, a heteroplasmia pode ser demonstrada, com refinamento, no nível tecidual, usando coloração histoquímica para enzimas na via da fosforilação oxidativa, com um padrão de mosaico indicando heterogeneidade do genótipo para a região codificadora da enzima codificada pelo mtDNA. O complexo II, a CoQ e o citocromo c são codificados exclusivamente pelo DNA nuclear. Por outro lado, os complexos I, III, IV e V contêm ao menos algumas subunidades codificadas pelo mtDNA. Apenas três das 13 subunidades da enzima do complexo IV da CTE (citocromo c oxidase) são codificadas pelo mtDNA e, por essa razão, essa enzima tem o limiar mais baixo de disfunção quando se atinge um limite de mtDNA mutante. A coloração histoquímica da atividade da citocromo c oxidase nos tecidos dos pacientes afetados por mutações hereditárias heteroplásmicas do mtDNA (ou com acumulação somática de mutações do mtDNA; ver adiante) pode mostrar um padrão de mosaico com coloração histoquímica reduzida, em comparação com a coloração para a enzima do complexo II, succinato desidrogenase (Fig. 85e.5). A heteroplasmia também pode ser detectada no nível genético, por meio de genotipagem direta do mtDNA pela técnica de Sanger, em condições especiais, embora níveis baixos de heteroplasmia, porém clinicamente significativos, possam escapar dessa detecção em amostras genômicas extraídas de sangue total com o uso de técnicas convencionais de genotipagem e sequenciamento.

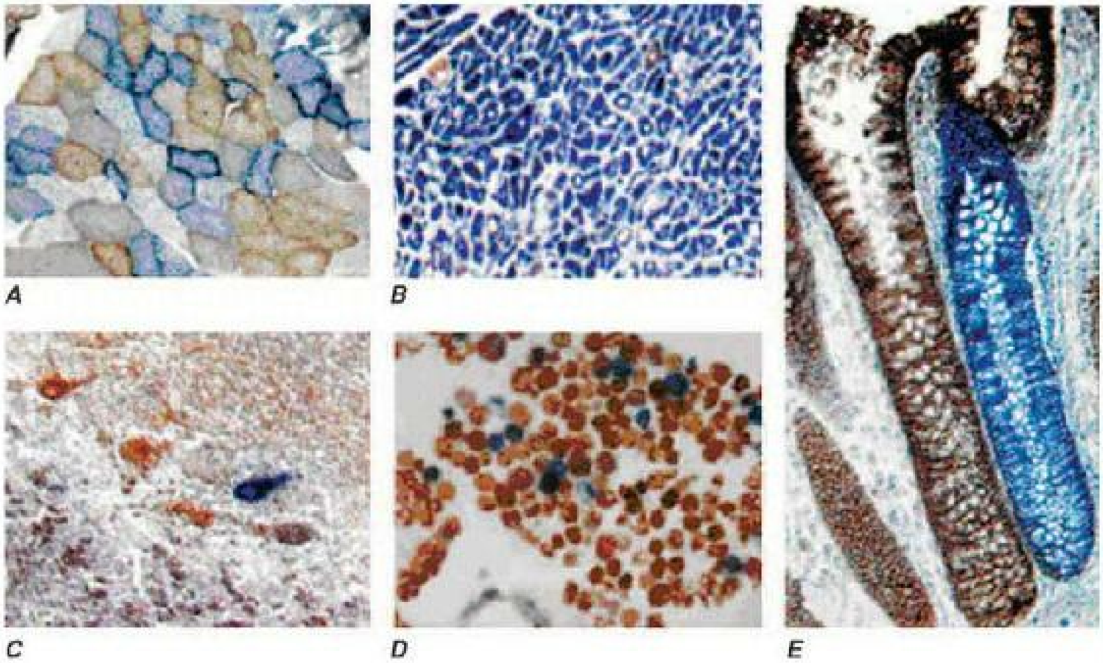

FIGURA 85e.5 Deficiência de citocromo c oxidase (COX) em doença associada ao DNA mitocondrial (mtDNA). Cortes transversais de tecidos que foram corados sequencialmente para as atividades de COX e succinato desidrogenase (SDH), com as células COX-positivas mostradas em *castanho* e as células COX-deficientes, em *azul*. ***A***. Músculo esquelético de um paciente com mutação heteroplásmica pontual do tRNA mitocondrial. O corte histológico mostra um padrão em "mosaico" de atividade da COX, pois algumas fibras musculares têm níveis de mtDNA mutante acima do limiar crítico para produzir um complexo enzimático funcional. ***B***. Tecido cardíaco (ventrículo esquerdo) de um paciente com mutação homoplásmica do tRNA responsável pela miocardiopatia hipertrófica, demonstrando a inexistência de atividade da COX na maioria das células. ***C***. Corte do cerebelo de um paciente com rearranjo do

mtDNA, realçando a presença de neurônios com deficiência de COX. ***D, E.*** Tecidos que mostram deficiência de COX, devido à expansão clonal de mutações somáticas do mtDNA no interior de células únicas – um fenômeno que é observado tanto em células pós-mitóticas (***D***, músculos extrínsecos do bulbo do olho) quanto em células de divisão rápida (***E***, cripta do cólon) de humanos idosos. *(Reproduzida, com permissão, de R Taylor, D Turnbull: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genetics 6:389, 2005.)*

Espera-se que as técnicas emergentes para o sequenciamento de última geração (NGS) e sua rápida penetração e seu reconhecimento como ferramentas úteis para o diagnóstico clínico também melhorem de forma extraordinária a avaliação diagnóstica, genética e clínica das doenças mitocondriais nos níveis do genoma nuclear e do mtDNA. No contexto do genoma nuclear maior, a capacidade das técnicas de NGS para aumentarem de modo considerável a rapidez em que o DNA pode ser sequenciado, em uma fração do custo da tecnologia convencional de sequenciamento do tipo Sanger, é particularmente benéfica. Os baixos custos do sequenciamento e o curto tempo de retorno propiciam a execução da "primeira fila" do rastreamento de painéis de centenas de genes previamente conhecidos ou suspeitos por sua relação com doenças mitocondriais, ou do rastreamento para o exoma ou o genoma inteiros, na tentativa de identificar novos genes e mutações que afetam diferentes pacientes ou famílias. No contexto do mtDNA, as estratégias do NGS sustentam o compromisso específico da detecção rápida e confiável da heteroplasmia em diferentes tecidos afetados. Apesar de possibilitar a cobertura completa do mtDNA, o sequenciamento por meio da técnica de Sanger é limitado pela falta de cobertura profunda e a baixa sensibilidade para a detecção da heteroplasmia quando essa for muito inferior a 50%. Em comparação, a tecnologia do NGS é uma excelente ferramenta para a obtenção rápida e precisa da sequência do mtDNA predominante de um paciente e também de variantes heteroplásmicas de frequência mais baixa. Isso é possibilitado pela cobertura profunda do genoma por meio de leituras múltiplas e independentes da sequência. Dessa maneira, estudos recentes, usando as técnicas de NGS, demonstraram a precisão da sequência equivalente ao sequenciamento tipo Sanger, mas também descobriram, até o momento, taxas de heteroplasmia não detectada que variam entre 10 e 50% e a detecção de heteroplasmia de nucleotídeo único em níveis muito abaixo de 10%.

Na prática clínica, a característica geral mais marcante das doenças genéticas mitocondriais é a heterogeneidade dos fenótipos associados às mutações do mtDNA. Isso também se aplica à heterogeneidade fenotípica intrafamiliar para a mesma mutação patogênica do mtDNA e, por outro lado, à superposição das manifestações patológicas fenotípicas com as diferentes mutações. Por essa razão, embora síndromes "clássicas" muito consistentes e bem definidas tenham sido atribuídas a mutações específicas, costumam ser encontradas combinações “não clássicas” de fenótipos patológicos (que variam da miopatia isolada até a doença multissistêmica), dificultando a correlação entre genótipo e fenótipo. Nos distúrbios clássicos e não clássicos do mtDNA, com frequência há acumulação de alguma combinação de anormalidades envolvendo o sistema neurológico (como a atrofia do nervo óptico, a retinopatia pigmentar e a perda da audição neurossensorial), os músculos cardíaco e esquelético (como os músculos extraoculares), além dos sistemas endócrino e metabólico (como diabetes melito). Outros sistemas orgânicos que podem ser afetados incluem os sistemas hematopoiético, renal, hepático e gastrintestinal, embora esses sistemas sejam envolvidos com maior frequência nos lactentes e nas crianças. As mutações patogênicas da região codificadora do mtDNA podem afetar um dos 13 genes que codificam proteínas, ou um dos 24 genes responsáveis pela síntese das proteínas. As manifestações clínicas não diferenciam nitidamente essas duas categorias, embora a acidose láctica e as manifestações patológicas dos músculos tendam a ser mais proeminentes no último grupo. Em todos os casos, a deficiência da produção de ATP devida a distúrbios na CTE ou o aumento da geração de ROS têm sido referidos como os mecanismos bioquímicos mediadores entre a mutação do mtDNA e a manifestação da doença.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DAS DOENÇAS DO DNA MITOCONDRIAL

As apresentações clínicas dos pacientes adultos com doenças associadas ao mtDNA podem ser divididas em três grupos: (1) manifestações clínicas sugestivas de doença mitocondrial **(Quadro 85e.2)**, mas que não constituem uma síndrome clássica bem definida; (2) síndromes clássicas associadas ao mtDNA; e (3) manifestações clínicas limitadas a um sistema do organismo (p. ex., surdez neurossensorial isolada, miocardiopatia ou diabetes melito).

QUADRO 85e.2 CARACTERÍSTICAS COMUNS DAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO mtDNA NOS ADULTOS

Neurológicas: acidente vascular encefálico, epilepsia, enxaqueca, neuropatia periférica, neuropatia craniana (atrofia óptica, surdez neurossensorial, disfagia, disfasia)
Miopatias esqueléticas: oftalmoplegia, intolerância aos esforços, mialgia
Cardíacas: bloqueio da condução, miocardiopatia
Pulmonares: hipoventilação, pneumonite de aspiração
Endócrinas: diabetes melito, insuficiência ovariana prematura, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo
Oftalmológicas: cataratas, retinopatia pigmentar, anormalidades neurológicas e miopáticas (atrofia óptica, oftalmoplegia)

O **Quadro 85e.3** mostra um resumo ilustrativo de oito síndromes clássicas ou distúrbios do mtDNA que afetam pacientes adultos e realça alguns dos aspectos mais interessantes da doença associada ao mtDNA, em termos de patogênese molecular, hereditariedade e apresentação clínica. Dessas síndromes, as cinco primeiras resultam de mutações pontuais hereditárias dos genes do mtDNA que codificam proteínas ou são responsáveis por sua síntese; as outras três resultam de rearranjos ou deleções que geralmente não afetam a linhagem germinativa.

QUADRO 85e.3 **DOENÇAS MITOCONDRIAIS CAUSADAS POR MUTAÇÕES PONTUAIS E REARRANJOS AMPLOS DO mtDNA**

Doença	Fenótipo	Mutações mais frequentes do mtDNA	Homoplásmicas (em geral)	Transmissão
NARP, doença de Leigh	Perda da visão central, evoluindo para cegueira no início da vida adulta	m.1778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A	Heteroplásmica	Materna
MELAS	Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a AVEs; pode manifestar-se somente como diabetes melito	Mutação pontual no tRNA^{leu}	Heteroplásmica	Materna
MERRF	Epilepsia mioclônica, fibras vermelhas musculares anfractuosas, ataxia, níveis altos de proteína no LCS, surdez neurossensorial, demência	Mutação pontual no tRNA^{lys}	Heteroplásmica	Materna
Surdez	Surdez neurossensorial progressiva, geralmente causada por antibióticos aminoglicosídicos	m.1555A>G, mutação no rRNA 12S	Homoplásmica	Materna
	Surdez neurossensorial não sindrômica	m.7445A>G, mutação no rRNA 12S	Homoplásmica	Materna
Oftalmoplegia externa progressiva crônica (OEP)	Ptose e oftalmoplegia bilaterais de início tardio, fraqueza dos músculos proximais e intolerância aos esforços	Deleções ou duplicações isoladas	Heteroplásmica	Na maioria dos casos, mutações somáticas esporádicas
Síndrome de Pearson	Insuficiência pancreática, pancitopenia e acidose láctica	Deleção ampla	Heteroplásmica	Mutações somáticas esporádicas
Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)	Oftalmoplegia externa, bloqueio cardíaco, pigmentação da retina, ataxia	“Deleção comum” de 5 kb	Heteroplásmica	Mutações somáticas esporádicas

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; LCS, líquido cerebrospinal; MERRF, epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas; NARP, neuropatia, ataxia e retinite pigmentar.

A neuropatia óptica hereditária de Leber (NOHL) é uma causa comum de deficiência visual com transmissão materna. Nos casos típicos, a NOHL evidencia-se nos primeiros anos da vida adulta pela perda visual indolor subaguda unilateral, com desenvolvimento de sintomas no olho contralateral cerca de 6-12 semanas depois da apresentação inicial. Em alguns casos, também há ataxia cerebelar, neuropatia periférica e distúrbios da condução cardíaca. Em > 95% dos casos, a NOHL é devida a uma de três mutações pontuais homoplásmicas do mtDNA que afetam os genes codificadores das diferentes subunidades do complexo I da CTE mitocondrial; no entanto, nem todos os indivíduos que herdam uma mutação primária para a NOHL no mtDNA desenvolvem a neuropatia óptica, e os homens são 4 a 5 vezes mais prováveis de serem afetados do que as mulheres, indicando que outros fatores ambientais (p. ex., exposição ao tabaco) ou fatores genéticos são importantes na etiologia desse distúrbio. Tanto o contexto genômico mitocondrial como o nuclear modificam a penetrância da doença. Na verdade, estudos recentes identificaram uma região do cromossomo X que contém um haplótipo de alto risco para NOHL, reforçando a hipótese de que os genes nucleares atuam como modificadores e explicando a prevalência masculina desse distúrbio. Esse haplótipo pode ser usado nos testes genômicos preditivos e no rastreamento pré-natal de NOHL. Ao contrário dos outros distúrbios clássicos associados ao mtDNA, é interessante salientar que os pacientes com NOHL geralmente são homoplásmicos para a mutação patogênica. O início um pouco mais tardio da doença no adulto jovem e o efeito modificador de haplótipos protetores existentes no contexto genômico nuclear podem ter possibilitado às mutações patogênicas homoplásmicas seu escape do censor (ou filtro) evolutivo.

A encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a acidentes vasculares encefálicos (AVEs) (MELAS) é um distúrbio multissistêmico com início característico entre 2 e 10 anos de idade. Após o desenvolvimento psicomotor inicial normal, os primeiros sintomas mais comuns são convulsões, anorexia e cefaleias e vômitos recorrentes. A intolerância aos esforços ou a fraqueza dos membros proximais pode ser a manifestação inicial, acompanhada de convulsões tônico-clônicas generalizadas. A baixa estatura é comum. Com frequência, as convulsões estão associadas a episódios semelhantes a AVEs, com hemiparesias transitórias ou cegueira cortical, que podem produzir alteração da consciência e ser recorrentes. Os efeitos residuais cumulativos desses episódios tipo AVEs prejudicam, gradativamente, as capacidades motoras, visuais e cognitivas, muitas vezes na adolescência ou na vida adulta jovem. A perda auditiva neurossensorial soma-se ao declínio progressivo desses indivíduos. Foi descrita uma superabundância de sintomas menos comuns, os quais incluem mioclonia, ataxia, coma episódico, atrofia óptica, miocardiopatia, retinopatia pigmentar, oftalmoplegia, diabetes melito, hirsutismo, dismotilidade gastrintestinal e nefropatia. O óbito costuma ocorrer entre 10 e 35 anos de idade, mas alguns indivíduos vivem até aos 60 anos. Infecções intercorrentes ou obstruções intestinais são, com frequência, os eventos terminais. A investigação laboratorial demonstra, comumente, concentrações elevadas de lactato em repouso, com aumento excessivo após exercício moderado. O exame de imagem encefálica durante os episódios semelhantes a AVEs mostra áreas de sinal de T2 aumentado, envolvendo geralmente a parte posterior do cérebro e não se adaptando à distribuição das principais artérias. O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar evidência de miocardiopatia, pré-excitação ou bloqueio cardíaco incompleto. Os estudos de eletromiografia e condução nervosa são compatíveis com um processo miopático, mas pode haver coexistência com uma neuropatia axonal e sensorial. A biópsia de músculo mostra, em geral, fibras vermelhas anfractuosas, com o corante tricromático Gomori modificado ou “fibras azuis anfractuosas” resultantes da reação hiperintensa com a coloração histoquímica para a succinato desidrogenase. O diagnóstico de MELAS baseia-se em uma combinação de achados clínicos e testes de genética molecular. A causa desse distúrbio são mutações do gene *MT-TL1*, codificador do $tRNA^{leu}$ no mtDNA. A mutação mais comum, presente em cerca de 80% dos indivíduos com achados clínicos característicos, é uma transição de A para G no nucleotídeo 3243 (m.3243A > G). Em geral, as mutações são detectadas no mtDNA de leucócitos em indivíduos com MELAS típica; todavia, a ocorrência de heteroplasmia pode resultar em distribuição tecidual variável do mtDNA mutante. Na ausência de tratamento específico, as diferentes manifestações desse distúrbio são tratadas de acordo com as modalidades terapêuticas padronizadas para prevenção, vigilância e tratamento.

A epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas (MERRF) é um distúrbio multissistêmico evidenciado por mioclonia, convulsões, ataxia e miopatia com fibras vermelhas anfractuosas. Em geral, também há deficiência auditiva, intolerância aos esforços, neuropatia e baixa estatura. Quase todos os pacientes com MERRF têm mutações do gene codificador do $tRNA^{lys}$, no mtDNA, e a mutação m.8344A>G do gene do mtDNA que codifica o tRNA do aminoácido lisina é responsável por 80-90% dos casos de MERRF.

O distúrbio de neuropatia, ataxia e retinite pigmentar (NARP) é caracterizado pela atrofia cerebral e cerebelar difusa moderada e por lesões simétricas dos núcleos da base em imagens por ressonância magnética (RM). A causa desse distúrbio é a mutação heteroplásmica m.8993T>G do gene da subunidade 6 da adenosina trifosfatase (ATPase). As fibras vermelhas anfractuosas não são detectadas na biópsia do músculo. Quando mais de 95% das moléculas do mtDNA são mutantes, o paciente tem um quadro clínico, neurorradiológico e neuropatológico mais grave (síndrome de Leigh). Mutações pontuais do gene mitocondrial que codifica a subunidade 12S do rRNA causam surdez hereditária não sindrômica. Uma dessas mutações causa suscetibilidade hereditária aos efeitos ototóxicos dos antibióticos aminoglicosídicos, o que possibilita o desenvolvimento de um teste farmacogenético simples para os casos clínicos apropriados.

A síndrome de Kearns-Sayre (KSS), a oftalmoplegia externa progressiva (OEP) esporádica e a síndrome de Pearson representam três fenótipos patológicos causados por rearranjos do mtDNA em ampla escala, incluindo deleções parciais ou duplicação parcial. A maioria dos rearranjos simples do mtDNA em ampla escala parece resultar da amplificação clonal de uma única mutação esporádica que ocorre no ovócito materno ou durante os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Dado que o envolvimento da linhagem germinativa é raro, a maior parte dos casos é esporádica, em vez de hereditária. A KSS caracteriza-se por três manifestações clínicas: idade de início antes dos 20 anos, oftalmoplegia externa progressiva crônica e retinopatia pigmentar. Síndrome cerebelar, bloqueio cardíaco, concentrações proteicas elevadas no líquido cerebrospinal, diabetes melito e baixa estatura também fazem parte dessa síndrome. Deleções/duplicação únicas também podem resultar em fenótipos mais leves, como o da OEP, caracterizada por oftalmoplegia externa progressiva de início tardio, miopatia proximal e intolerância aos esforços. Tanto na KSS como na OEP é frequente a presença de diabetes melito e perda auditiva. A síndrome de Pearson também se caracteriza por diabetes melito secundário à insuficiência pancreática, pancitopenia e acidose láctica causadas por deleções esporádicas em ampla escala de vários genes do mtDNA.

Dois dilemas importantes relativos às doenças clássicas associadas ao mtDNA foram explicados por estudos recentes. O primeiro refere-se à maior gravidade das manifestações neuronais, musculares, renais, hepáticas e pancreáticas dessas síndromes. Essa observação foi apropriadamente atribuída, em sua maior parte, à grande utilização de energia pelos tecidos e sistemas orgânicos envolvidos e, por consequência, à maior dependência da saúde e integridade da CTE mitocondrial. Entretanto, como as mutações são eventos estocásticos, as mutações mitocondriais deveriam ocorrer em qualquer órgão durante a embriogênese e o desenvolvimento pós-natal. Recentemente, com base em estudos da transição comum m.3243A>G, foram sugeridas explicações adicionais. As porcentagens dessa mutação nas células do sangue periférico diminuem exponencialmente com a idade. Um processo seletivo que ocorre no nível das células-tronco e causa efeitos desfavoráveis às células mutantes poderia ser mais efetivo na redução do mtDNA mutante apenas nas células em proliferação rápida, como as originadas do sistema hematopoiético. Os tecidos e órgãos com ciclo de renovação celular mais lento, como os envolvidos com as mutações do mtDNA, não seriam beneficiados por esse efeito e, portanto, devem ser os mais afetados.

O outro dilema origina-se da observação de que somente um subconjunto de mutações do mtDNA é responsável pela maioria das doenças familiares do mtDNA. A ocorrência randômica das mutações da sequência do mtDNA deveria resultar em uma distribuição mais homogênea das mutações patogênicas. No entanto, estudos recentes utilizando a introdução de uma mutação pontual grave e outra leve na linhagem germinativa feminina de animais experimentais demonstraram a eliminação seletiva da mutação grave e a retenção da mutação mais leve durante a ovogênese, com a emergência de doença mitocondrial na prole após múltiplas gerações. Desse modo, a ovogênese pode atuar intrinsecamente como um filtro “evolutivo” para as doenças associadas ao mtDNA.

A INVESTIGAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS DE UMA DOENÇA DO DNA MITOCONDRIAL

Como está ilustrado na **Figura 85e.6**, as manifestações clínicas das síndromes clássicas, a coexistência de manifestações patológicas em vários sistemas do organismo, ou as apresentações isoladas inexplicáveis de uma das manifestações patológicas de síndrome clássica associada ao mtDNA devem indicar uma investigação clínica sistemática. Na realidade, a doença mitocondrial deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer distúrbio multissistêmico progressivo. Apesar do papel fundamental do distúrbio da fosforilação oxidativa, o nível sanguíneo alto de lactato não é específico ou sensível, pois existem várias causas de acidose láctica no sangue e muitos dos pacientes com alterações do mtDNA apresentam níveis sanguíneos normais de lactato quando adultos. A elevação da concentração de lactato no líquido cerebrospinal é mais específica das doenças mitocondriais, contanto que haja disfunção do sistema nervoso central. O nível sérico da creatina-quinase pode estar elevado, mas costuma estar normal, mesmo nos casos de miopatia proximal. Os ácidos orgânicos e os aminoácidos urinários também podem estar anormais, refletindo uma disfunção metabólica e do túbulo proximal renal. Todos os pacientes com convulsões ou declínio da função cognitiva devem fazer um eletrencefalograma. Uma tomografia computadorizada (TC) encefálica pode mostrar núcleos da base calcificados ou regiões hipodensas bilaterais com atrofia cortical. A RM é indicada em pacientes com sinais do tronco encefálico ou episódios semelhantes a AVEs.

Para algumas doenças mitocondriais, é possível estabelecer o diagnóstico preciso por meio de rastreamento geneticomolecular simples. Por exemplo, 95% dos pacientes com NOHL têm uma de três mutações pontuais (m.11778A>G, m.A3460A>G ou m.14484T>C). Esses pacientes apresentam níveis muito altos de mtDNA mutante nas células sanguíneas periféricas e, por essa razão, é recomendável enviar uma amostra de sangue para análise geneticomolecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou polimorfismo do comprimento de fragmentos de restrição (RFLP). O mesmo se aplica à maioria dos pacientes com MERRF, os quais têm mutação pontual na posição 8344 do gene do tRNA da lisina. Ao contrário, os pacientes com a mutação de MELAS m.3243A>G com frequência têm níveis baixos do mtDNA mutante no sangue. Se a suspeita clínica for suficientemente forte para justificar os testes de sangue periférico, então os pacientes que obtiverem resultado negativo devem ser investigados também mediante uma biópsia de músculo esquelético.

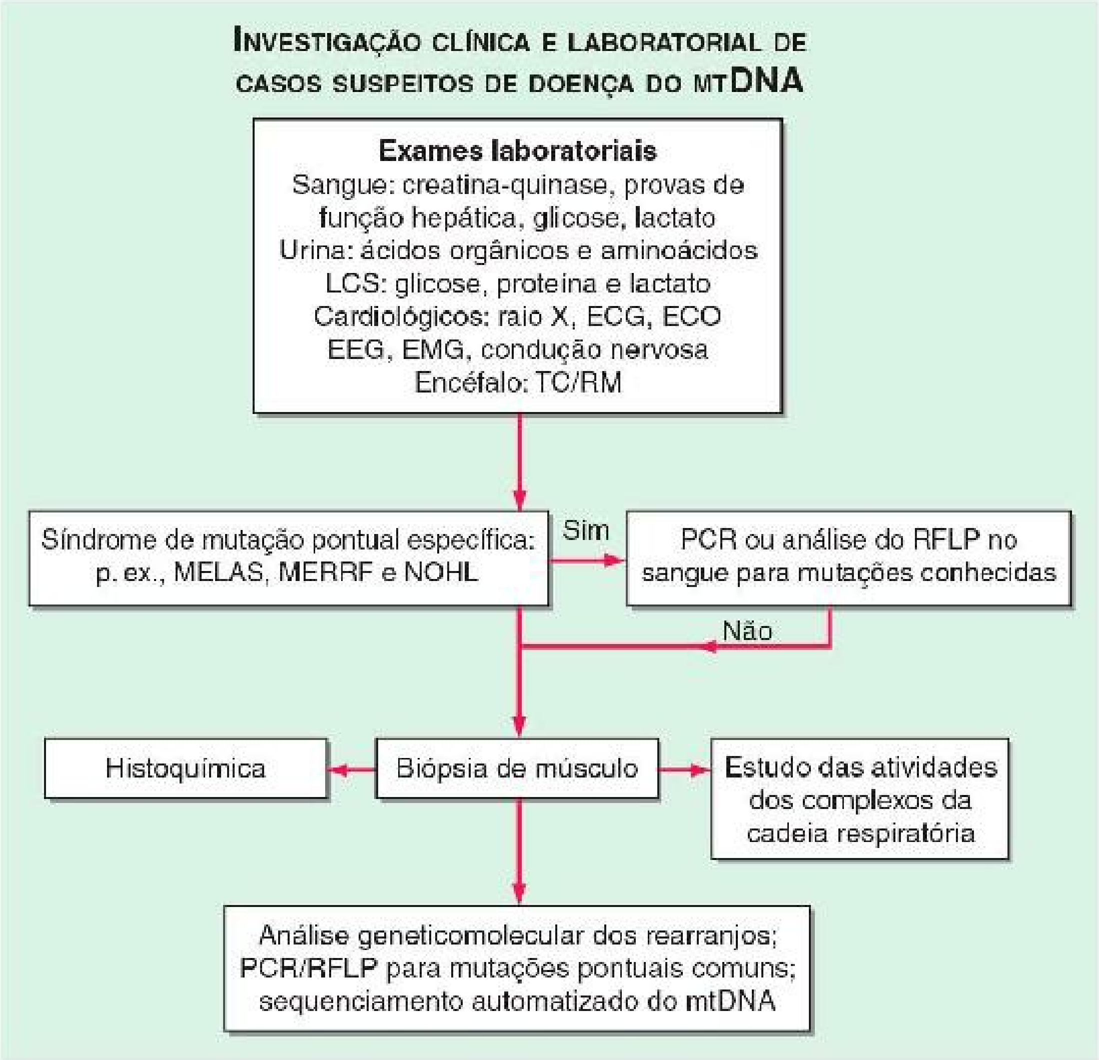
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASOS SUSPEITOS DE DOENÇA DO MTDNA
Exames laboratoriais
Sangue: creatina-quinase, provas de função hepática, glicose, lactato
Urina: ácidos orgânicos e aminoácidos
LCS: glicose, proteína e lactato
Cardiológicos: raio X, ECG, ECO
EEG, EMG, condução nervosa
Encéfalo: TC/RM
Síndrome de mutação pontual específica: p. ex., MELAS, MERRF e NOHL
Sim
PCR ou análise do RFLP no sangue para mutações conhecidas
Não
Histoquímica
Biópsia de músculo
Estudo das atividades dos complexos da cadeia respiratória
Análise geneticomolecular dos rearranjos; PCR/RFLP para mutações pontuais comuns; sequenciamento automatizado do mtDNA

FIGURA 85e.6 **Investigação clínica e laboratorial de casos suspeitos de doença do DNA mitocondrial (mtDNA).** ECG, eletrocardiograma; ECO, ecocardiografia; EEG, eletrencefalograma; EMG, eletromiograma; LCS, líquido cerebrospinal; MELAS, encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidentes vasculares encefálicos; MERFF, epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas; NOHL, neuropatia óptica hereditária de Leber; PCR, reação em cadeia da polimerase; RFLP, polimorfismo do comprimento de fragmentos de restrição; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

A análise histoquímica das amostras fornecidas por biópsia muscular é fundamental para a investigação dos casos de pacientes com suspeita de terem doença mitocondrial. A análise histoquímica pode mostrar o acúmulo das mitocôndrias sob o sarcolema, que gera o aspecto das fibras vermelhas anfractuosas. A microscopia eletrônica poderia mostrar as mitocôndrias anormais com inclusões paracristalinas. A análise histoquímica do músculo pode, ainda, evidenciar fibras com deficiência de citocromo c oxidase (COX), as quais indicam disfunção mitocondrial (Fig. 85e.5). Os exames dos complexos da cadeia respiratória também podem demonstrar a função enzimática reduzida. Uma dessas duas anormalidades confirma a existência da doença mitocondrial, e a investigação deve continuar com a análise geneticomolecular mais detalhada.

Evidências recentes conseguiram demonstrar a importância da interação cruzada (*cross-talk*) entre os genomas do núcleo e do mtDNA, e forneceram as bases descritivas para a classificação e o entendimento dos distúrbios causados pelas interferências com essa interação cruzada. Embora não sejam consideradas estritamente como distúrbios genéticos do mtDNA, essas manifestações se sobrepõem aos distúrbios salientados anteriormente **(Fig. 85e.7)**.

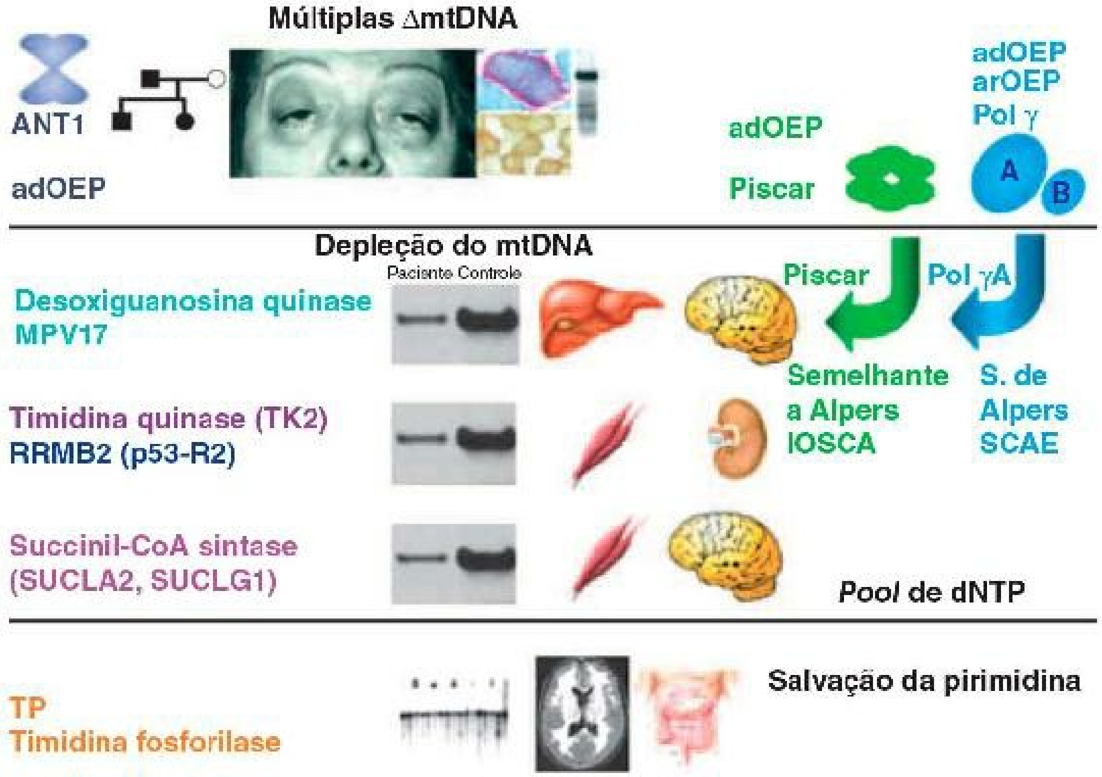
Múltiplas ΔmtDNA
ANT1
adOEP
adOEP
Piscar
adOEP
arOEP
Pol γ
A
B
Depleção do mtDNA
Paciente Controle
Desoxiguanosina quinase
MPV17
Piscar
Pol γA
Semelhante a Alpers
IOSCA
S. de Alpers
SCAE
Timidina quinase (TK2)
RRMB2 (p53-R2)
Succinil-CoA sintase
(SUCLA2, SUCLG1)
Pool de dNTP
TP
Timidina fosforilase
Salvação da pirimidina

FIGURA 85e.7 Distúrbios associados com interferências na interação cruzada genômica nuclear e mitocondrial. Características clínicas e genes associados com deleções múltiplas do DNA mitocondrial (mtDNA), depleção do mtDNA e síndromes de encefalomiopatia neurogastrintestinal mitocondrial. ANT1, translocador 1 dos nucleotídeos da adenina; adOEP, oftalmoplegia externa progressiva autossômica dominante; arOEP, oftalmoplegia externa progressiva autossômica recessiva; IOSCA, ataxia espinocerebelar com início na lactância; SCAE, ataxia espinocerebelar e epilepsia. *(Reproduzida, com permissão, de A Spinazzola, M Zeviani: Disorders from perturbations of nuclear-mitochondrial intergenomic cross-talk. J Intern Med 265:174, 2009.)*

IMPACTO DA VARIAÇÃO DE SEQUÊNCIA HOMOPLÁSMICA NAS CARACTERÍSTICAS E DOENÇAS HEREDITÁRIAS

A relação entre o grau de heteroplasmia, a distribuição tecidual do mtDNA mutante e o fenótipo da doença simplifica a inferência de relação etiológica inequívoca entre a mutação heteroplásmica e a doença. Com exceção de algumas mutações (p. ex., as que causam a maioria dos casos de NOHL), a conversão para homoplasmia poderia ser impedida normalmente pela gravidade do distúrbio da fosforilação oxidativa e a consequente redução da aptidão reprodutiva. Portanto, as variantes de sequência que alcançaram a homoplasmia devem ser neutras em termos de evolução humana e, por consequência, úteis somente para rastrear a evolução, demografia e migração humanas, como já foi descrito. Uma exceção importante é o caso de uma ou mais variantes homoplásmicas em nível populacional, que designam o haplogrupo J do mtDNA, e a interação com as mutações do mtDNA causadoras de NOHL. A predisposição reduzida à doença sugere que uma ou mais variantes de sequência ancestrais, designadas como haplogrupo J, atenuem a predisposição às doenças degenerativas na vigência de exposição a outros fatores de risco. Ainda permanece por ser determinado se as interações epistáticas adicionais entre os haplótipos do mtDNA em nível populacional e as condições comuns de saúde serão encontradas ou não. Se essas influências existirem, então é mais provável que sejam relevantes para as condições de saúde nos grupos etários pós-reprodutivos, nos quais os filtros evolutivos não teriam a oportunidade de censurar os efeitos e as interações prejudiciais, e os efeitos do estresse oxidativo podem desempenhar seu papel. Embora muito se tenha escrito sobre as possíveis associações entre variantes comuns do mtDNA no nível populacional e fenótipos de saúde e doença humanos ou adaptação a diferentes influências ambientais (p. ex., clima), é necessário ter cautela.

Vários estudos que parecem mostrar essas associações com fenótipos como longevidade, desempenho atlético e doença neurodegenerativa e metabólica são limitados pelos pequenos tamanhos das amostras, possíveis imprecisões na genotipagem e a possibilidade de estratificação populacional e viés na ancestralidade étnica. Como os haplogrupos do mtDNA estão proeminentemente distribuídos entre as linhagens filogeográficas, é difícil excluir a possibilidade de que um haplogrupo para o qual se demonstrou uma associação seja simplesmente um marcador das diferenças populacionais com uma variação social ou ambiental, ou com as frequências de alelos diferentes em outros *loci* do genoma que, na verdade, estão relacionados etiologicamente com o traço ou a doença hereditária em questão. A dificuldade de criar modelos celulares ou animais para testar a influência funcional das variantes homoplásmicas de sequência (em razão da poliploidia do mtDNA) agrava ainda mais o problema. A hipótese mais provável é que o risco conferido pelas diferentes mutações homoplásmicas que definem os haplogrupos do mtDNA para as doenças comuns dependa da constituição genômica nuclear coexistente, além dos fatores ambientais. O progresso em minimizar as possíveis associações enganosas nos estudos de características e doenças hereditárias do mtDNA deve incluir a garantia de uma amostra de tamanho adequado, obtida de uma grande base de recrutamento amostral, utilizando controles cuidadosamente pareados e a determinação da estrutura populacional, além de realizar uma análise que leve em conta as interações epistáticas com outros *loci* genômicos e fatores ambientais.

IMPACTO DA MUTAÇÃO DO DNA MITOCONDRIAL SOMÁTICA ADQUIRIDA SOBRE A SAÚDE E DOENÇA HUMANAS

Estudos do envelhecimento dos animais e dos humanos demonstraram uma correlação potencialmente importante entre a idade e a acumulação de mutações heterogêneas do mtDNA, em especial nos sistemas orgânicos que adquirem o fenótipo mais proeminente da degeneração tecidual associada ao envelhecimento. O sequenciamento das moléculas do mtDNA de fita simples amplificada por PCR demonstrou, em média, duas ou três mutações pontuais por molécula nos indivíduos idosos, em comparação com os indivíduos mais jovens. As mutações pontuais observadas incluem as que são responsáveis por distúrbios do mtDNA heteroplásmicos hereditários, como as mutações m.3344A>G e m.3243A>G, causadoras, respectivamente, das síndromes MERRF e MELAS. Contudo, a carga cumulativa dessas mutações pontuais somáticas adquiridas com a idade ainda estava muito abaixo do limiar esperado para a expressão fenotípica (< 2%). As mutações pontuais de outros locais em geral não envolvidos nos distúrbios hereditários do mtDNA também se acumulavam em níveis muito mais altos em alguns tecidos dos indivíduos idosos, com a descrição de "pontos quentes" tecido-específicos para as mutações pontuais do mtDNA. Nessa mesma linha de evidência, os pesquisadores observaram a acumulação, tecido-específica e associada com a idade, de deleções do mtDNA, inclusive as deleções envolvidas nos distúrbios hereditários conhecidos do mtDNA, além de outros. O acúmulo de deleções funcionais do mtDNA em determinado tecido parece estar associado à disfunção mitocondrial, conforme evidenciado pelo padrão desigual e pela redução da atividade da citocromo c oxidase associados à idade nas preparações obtidas por coloração histoquímica, em especial dos músculos cardíaco e esquelético, bem como do encéfalo. Um exemplo muito bem estudado e de potencial importância é a acumulação de deleções do mtDNA e a deficiência de COX observada em neurônios da substância negra em pacientes com a doença de Parkinson.

O acúmulo progressivo de ROS foi proposto como o fator fundamental para conectar as mutações do mtDNA com a patogênese das doenças relacionadas com a idade e o envelhecimento **(Fig. 85e.8)**. Como mencionado antes, as ROS são subprodutos da fosforilação oxidativa e são removidas pelos antioxidantes destoxificantes, que as transformam em compostos menos perigosos; contudo, a produção exagerada ou a remoção reduzida das ROS resulta em sua acumulação. Um dos principais alvos da ação deletéria das ROS é o DNA, sendo o mtDNA particularmente vulnerável em razão da inexistência de histonas protetoras e dos sistemas de reparação de danos menos eficientes em comparação com o DNA nuclear. Por outro lado, o acúmulo de mutações do mtDNA leva à fosforilação oxidativa ineficiente, que pode gerar quantidades excessivas de ROS e formar um “ciclo vicioso” de lesões cumulativas do mtDNA. Na verdade, a determinação do biomarcador do estresse oxidativo 8-hidróxi-2-desoxiguanina tem sido utilizada para avaliar os aumentos dependentes da idade dos danos oxidativos ao mtDNA em uma taxa maior que a do DNA nuclear. Deve-se notar que a mutação do mtDNA pode ocorrer em células pós-mitóticas também, porque a replicação do mtDNA não é sincronizada com o ciclo celular. Além dos danos teciduais mediados pelas ROS, duas outras relações propostas entre a mutação do mtDNA e o envelhecimento são as perdas de eficiência da fosforilação oxidativa com função aeróbia celular anormal e as anormalidades da apoptose, cujas etapas de execução dependem da atividade mitocondrial.

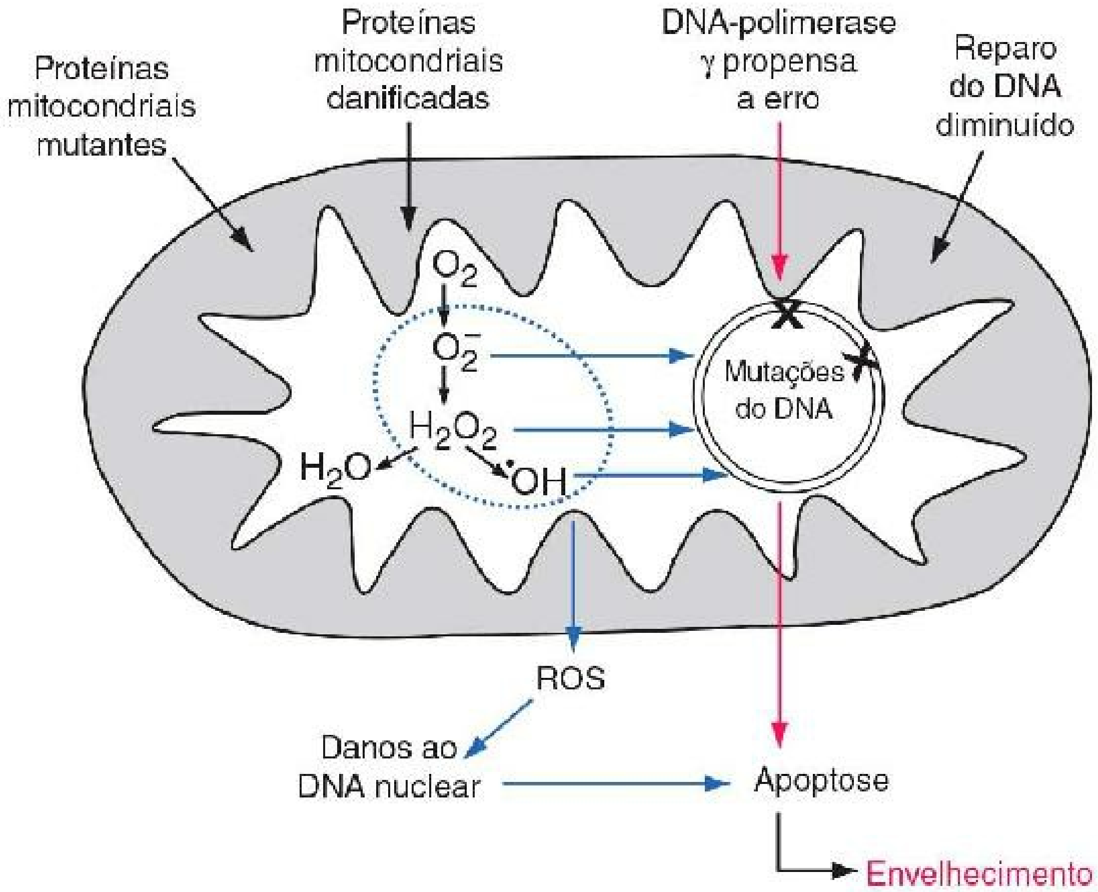
Proteínas mitocondriais mutantes
Proteínas mitocondriais danificadas
DNA-polimerase γ propensa a erro
Reparo do DNA diminuído
O_2
O_2^-
H_2O_2
H_2O
$^{\bullet}OH$
Mutações do DNA
ROS
Danos ao DNA nuclear
Apoptose
Envelhecimento

FIGURA 85e.8 Múltiplas vias de dano ao DNA mitocondrial (mtDNA) e envelhecimento. Vários fatores podem comprometer a integridade das mitocôndrias e resultar em perda de função celular, apoptose e envelhecimento. A via clássica está indicada com *setas azuis*; a geração de espécies reativas do oxigênio (ROS; ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila), como um subproduto da fosforilação oxidativa mitocondrial, resulta em dano às macromoléculas mitocondriais, incluindo o mtDNA, com este último levando a mutações prejudiciais. Quando esses fatores danificam o aparelho gerador de energia mitocondrial além de um limiar funcional, as mitocôndrias liberam proteínas que ativam a via da caspase, causando apoptose, morte celular e envelhecimento. *(Reproduzida, com permissão, de L Loeb et al: The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. Proc Natl Acad Sci USA 102:18769, 2005.)*

Estudos de intervenção genética com modelos animais procuraram explicar a possível relação etiológica entre as mutações somáticas adquiridas do mtDNA e o fenótipo do envelhecimento, em especial a função desempenhada pelas ROS. A replicação do genoma mitocondrial é mediada pela atividade do gene da polimerase γ codificada no núcleo. Uma mutação *knock-in* supressora desse gene dos camundongos homozigotos transgênicos torna a enzima polimerase deficiente no processo de correção de erros, e resulta no aumento de 3-5 vezes na taxa de mutações do mtDNA. Esses camundongos desenvolvem um fenótipo de envelhecimento prematuro, o qual inclui lipoatrofia subcutânea, alopecia, cifonia e emagrecimento com morte prematura. Embora a detecção de aumentos das mutações do mtDNA e da disfunção mitocondrial com a idade tenha sido demonstrada inequivocamente, o papel etiológico e a contribuição específica das ROS mitocondriais para o envelhecimento e as doenças associadas à idade ainda não foram comprovados nos humanos. Do mesmo modo, conquanto alguns tumores demonstrem níveis mais altos de mutações heterogêneas do mtDNA, a relação etiológica com a tumorigênese não foi comprovada.

Além da acumulação, adquirida e dependente da idade, de mutações pontuais heterogêneas nas células somáticas, pesquisadores descreveram um efeito muito diferente das mutações adquiridas não hereditárias do mtDNA das células-tronco dos tecidos. Em particular, fenótipos patológicos atribuídos às mutações adquiridas do mtDNA foram observados em casos esporádicos e aparentemente não familiares, envolvendo um único indivíduo ou mesmo um único tecido, geralmente o músculo esquelético. A apresentação clínica consiste em redução da tolerância aos esforços e mialgias que, em alguns casos, progridem para rabdomiólise. Assim como ocorre nas síndromes clássicas de deleção heteroplásmica esporádica de grande escala, como a OEP crônica, síndrome de Pearson e KSS, a inexistência de um padrão de transmissão materna e a evidente distribuição tecidual restrita sugerem um mecanismo patogênico molecular secundário às mutações que se desenvolvem de novo nas células-tronco musculares depois da diferenciação da linhagem germinativa (mutações somáticas não esporádicas que ocorrem nas células-tronco específicas do tecido durante o desenvolvimento fetal ou no estágio de manutenção pós-natal ou reparação pós-lesão). Essas mutações provavelmente seriam propagadas apenas às células descendentes dessa célula-tronco e afetariam determinado tecido do indivíduo, sem evidência de transmissão hereditária.

PERSPECTIVAS DE MANEJO CLÍNICO DAS DOENÇAS DO DNA MITOCONDRIAL

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO DNA MITOCONDRIAL

Atualmente, não existe disponibilidade de qualquer tratamento curativo específico para os distúrbios do mtDNA; portanto, o manejo da doença mitocondrial é principalmente de apoio. Os aspectos terapêuticos incluem o diagnóstico e o tratamento precoce do diabetes melito, o ritmo cardíaco, a correção de ptose e a substituição da lente intraocular em razão de cataratas. Intervenções menos específicas em outros distúrbios consistem em abordagens terapêuticas simultâneas e incluem a modificação dietética e a remoção dos metabólitos tóxicos. Os suplementos de cofatores e vitaminas são muito utilizados no tratamento das doenças da fosforilação oxidativa mitocondrial, embora existam poucas evidências a favor de sua utilização, exceto em alguns relatos informais. Isso inclui a administração de aceptores artificiais de elétrons, entre os quais a vitamina K_3, a vitamina C e a ubiquinona (coenzima Q10); a administração de cofatores (coenzimas), incluindo riboflavina, carnitina e creatina; e o uso de eliminadores (ou limpadores) de radicais de oxigênio, como vitamina E, cobre, selênio, ubiquinona e idebenona. Os fármacos que podem interferir nas anormalidades mitocondriais, inclusive o anestésico propofol, os barbitúricos e o valproato em doses altas, devem ser evitados. A complementação com o substrato da sintase do óxido nítrico, a L-arginina, tem sido defendida como uma terapia vasodilatadora durante os episódios semelhantes a AVEs. O médico também deve estar familiarizado com as interações ambientais, como a associação forte e consistente entre perda visual na NOHL e no tabagismo. Nos homens fumantes, foi encontrada uma penetrância clínica de 93%. Por conseguinte, os portadores assintomáticos de uma mutação do mtDNA para NOHL devem ser bastante alertados para não fumar e moderar a ingestão de bebidas alcoólicas. Embora não curem, essas intervenções podem atenuar as manifestações clínicas devastadoras da mutação associada à NOHL. Outro exemplo é a estrita abstenção de aminoglicosídeos na síndrome familiar de suscetibilidade ototóxica aos aminoglicosídeos na presença da mutação do gene codificador da subunidade 12S do rRNA, m.1555A>G, do mtDNA.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO, DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL E DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO DNA MITOCONDRIAL

As disposições de um aconselhamento genético acurado e de opções reprodutivas precisas para as famílias que apresentam mutações do mtDNA são desafiadoras em razão das características genéticas singulares da herança do mtDNA, as quais a distinguem da genética mendeliana. Os defeitos do mtDNA são transmitidos por herança materna. As mutações novas do mtDNA consistem, frequentemente, em amplas deleções, afetam um membro da família e, em geral, não representam risco significativo algum para outros familiares. Ao contrário, as mutações pontuais ou as duplicações do mtDNA podem ser transmitidas à prole pela linhagem materna. Nesses termos, o pai de um indivíduo afetado não tem risco algum de conter a mutação causadora de doença, e os homens não transmitem a mutação do mtDNA à sua prole. Diferentemente, a mãe de um indivíduo afetado em geral contém a mesma mutação, mas pode ser completamente assintomática. Essa ampla variabilidade fenotípica relaciona-se principalmente aos fenômenos da heteroplasmia e da carga mutacional carregada pelos diferentes membros da mesma família. Em consequência disso, uma mulher sintomática ou assintomática, contendo uma mutação causadora de doença em um estado heteroplásmico, transmitirá quantidades variáveis das moléculas do mtDNA mutante à sua prole. Essa prole, por sua vez, será sintomática ou assintomática de acordo, principalmente, com a carga mutante transmitida por meio do ovócito, e, até certo ponto, com a segregação mitótica subsequente durante o desenvolvimento. As interações com a constituição básica dos haplótipos do mtDNA ou do genoma nuclear humano (como no caso da NOHL) também são determinantes importantes da penetrância da doença. A gravidade do fenótipo mórbido associado com a carga da mutação heteroplásmica raramente é previsível com algum grau de precisão, pois depende da segregação diferencial estocástica e do número de cópias do mtDNA mutante durante o gargalo da ovogênese e, depois, pelo desenvolvimento dos tecidos e órgãos na prole. Por essa razão, as técnicas do diagnóstico pré-natal (DPN) e do DGPI, que se tornaram padrões bem aceitos na prática, são bastante tolhidas no caso das doenças relacionadas ao mtDNA.

O valor do DPN e do DGPI é limitado, em parte devido à ausência de dados sobre as regras que comandam a segregação dos tipos de mtDNA normal e mutante (heteroplasmia) entre os tecidos do embrião em desenvolvimento. Três fatores são necessários para assegurar a confiabilidade do DPN e do DGPI: (1) uma correlação direta entre a carga do gene mutante e a gravidade da doença; (2) a distribuição uniforme da carga do gene mutante entre os tecidos; e (3) nenhuma alteração da carga do gene mutante com o tempo. Existem sugestões de que esses critérios são preenchidos para a mutação m. 8993T>G da NARP, mas não parecem se aplicar a outros distúrbios do mtDNA. Na verdade, o nível de mtDNA mutante em uma amostra de vilosidade coriônica ou líquido amniótico pode ser muito diferente do nível fetal, e seria difícil deduzir se a carga mutacional das amostras pré-natais fornece informações clinicamente úteis quanto ao estado pós-natal e à vida adulta.

PREVENÇÃO DA HERANÇA DE DOENÇAS MITOCONDRIAIS POR MEIO DE TECNOLOGIAS REPRODUTIVAS ASSISTIDAS

Devido à grande limitação das opções terapêuticas para os pacientes com doença mitocondrial, são desejáveis intervenções preventivas que eliminem a probabilidade de transmissão do mtDNA afetado para a prole. A falta de utilidade das técnicas de DPN e DGPI para diagnosticar e prever as doenças mitocondriais com segurança em produtos de concepção no estágio de pré-implantação resultou em pesquisas sobre outras abordagens preventivas para o mesmo problema. Uma possível estratégia para "diluir" ou até eliminar inteiramente o mtDNA mutante é aplicável somente no estágio embrionário mais precoce e, na verdade, representa uma forma de terapia preventiva da linhagem germinativa **(Fig. 85e.9)**. Essa possibilidade tem sido explorada em modelos animais e, até certa extensão, em humanos, mediante uso de técnicas reprodutivas assistidas alternativas, todas consistindo nas seguintes transferências: ovoplásmica, de cromossomo metafásico, de pronúcleo e de vesícula germinativa. A transferência ovoplásmica é uma técnica em que um determinado volume (5-15%) de citoplasma com mitocôndrias normais de ovócito de doadora sadia é injetado no ovócito da paciente que contém as mitocôndrias mutantes. O raciocínio que norteia essa técnica é complementar o ovócito da paciente com fatores citoplasmáticos não comprometidos, como mtDNA, mRNA, proteínas e outras moléculas, por meio de injeção de citoplasma proveniente de ovócitos sadios. Na transferência de pronúcleo, após a fertilização, os pronúcleos do zigoto de uma paciente são removidos com uma porção de citoplasma (“carioplasto”). Esse carioplasto é transferido para o espaço perivitelino de um zigoto doado, cujo núcleo já tenha sido retirado. A seguir, o carioplasto é fusionado com o zigoto enucleado por meio de eletropulsos ou vírus Sendai inativados (HVJ). O zigoto reconstruído contém o núcleo da paciente (com o DNA nuclear da paciente) e citoplasma do zigoto doador. Desse modo, a maior parte do mtDNA da paciente é substituída por mtDNA do ovócito doador. Na transferência de cromossomo metafásico, a maturação do ovócito no estágio da meiose II proporciona a oportunidade para a reconstrução de ovócitos com diferentes componentes nucleares e citoplasmáticos antes de ocorrer a fertilização. Os ovócitos reconstruídos pela transferência de cromossomo metafásico são fertilizados a seguir para produzir embriões com os haplótipos de mtDNA desejados. Na transferência de vesícula germinativa, antes do início da segregação cromossômica, é realizada a substituição do citoplasma comprometido por citoplasma saudável, mediante a referida transferência vesicular.

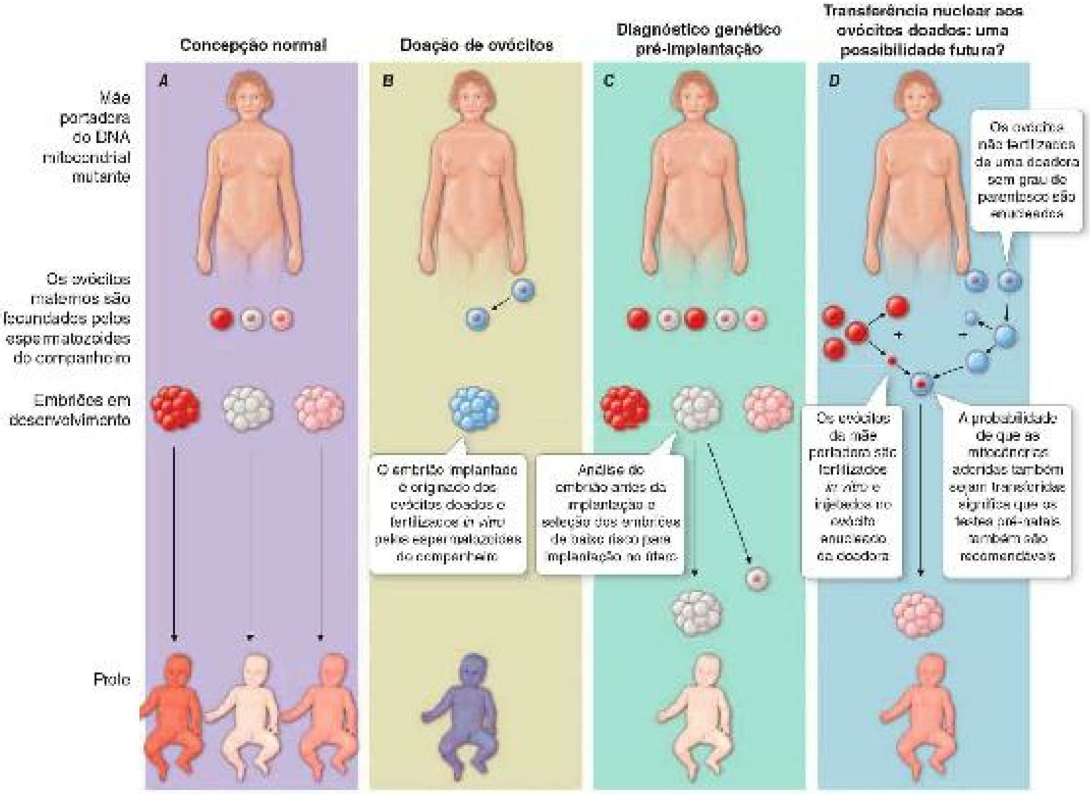
Concepção normal
Doação de ovócitos
Diagnóstico genético pré-implantação
Transferência nuclear aos ovócitos doados: uma possibilidade futura?
A
B
C
D
Mãe portadora do DNA mitocondrial mutante
Os ovócitos maternos são fecundados pelos espermatozoides do companheiro
Embriões em desenvolvimento
Prole
Os ovócitos não fertilizados de uma doadora sem grau de parentesco são enucleados
+
−
O embrião implantado é originado dos ovócitos doados e fertilizados in vitro pelos espermatozoides do companheiro
Análise do embrião antes da implantação e seleção dos embriões de baixo risco para implantação no útero
Os ovócitos da mãe portadora são fertilizados in vitro e injetados no ovócito enucleado da doadora
A probabilidade de que as mitocôndrias adenidas também sejam transferidas significa que os testes pré-natais também são recomendáveis

FIGURA 85e.9 Possíveis estratégias para prevenção de doença do DNA mitocondrial (mtDNA. ***A.*** Sem intervenção: a carga de mtDNA mutante da prole será muito variável. ***B.*** Doação de ovócitos: atualmente, é permitida em algumas situações, mas é limitada pela disponibilidade de doadoras de ovócitos. ***C.*** Diagnóstico genético pré-implantação (DGPI): disponível para algumas doenças associadas ao mtDNA (confiável para definir o risco basal do haplótipo do genoma nuclear). ***D.*** Transferência nuclear: estágio experimental, inclusive estudos iniciais com primatas não humanos. *Vermelho* representa o mtDNA mutante; *rosa* e *branco* representam proporções de mtDNA normal sucessivamente mais altas. Azul representa o material genético de uma doadora não aparentada. (*Adaptada, com permissão, de J Poulton et al: Preventing transmission of maternally inherited mitochondrial DNA diseases. Br Med J 338:b94, 2009.*)

Essas estratégias ainda não obtiveram o sucesso clínico amplamente relatado, contudo há espaço para otimismo. Como foi observado anteriormente, a análise da heteroplasmia e dos padrões de herança indica que até um pequeno aumento no número de cópias do mtDNA não mutante pode ultrapassar o limiar necessário para melhorar uma doença clinicamente grave. Todas as estratégias aqui descritas mostram a promessa de alcançar esse objetivo e, desse modo, reduzir a carga da doença clínica do mtDNA no futuro.

86e

Microbioma humano

Jeffrey I. Gordon, Rob Knight

As tecnologias que nos possibilitaram decifrar o genoma humano revolucionaram nossa capacidade para delinear a composição e as funções das comunidades microbianas que colonizam nossos corpos e formam nossa *microbiota*. Cada hábitat corporal, incluindo pele, nariz, boca, vias respiratórias, trato gastrintestinal e vagina, abriga uma comunidade distintiva de micróbios (ou microrganismos). Os esforços para entender nossa microbiota e sua coleção de genes microbianos (nosso *microbioma*) estão mudando nossa visão do que é "próprio" ou "individual" e aprofundando nossa compreensão sobre muitas características normais fisiológicas, metabólicas e imunológicas e suas variações interpessoais e intrapessoais. Além disso, essa área de pesquisa está começando a proporcionar novas percepções quanto a doenças cujos "contribuintes" microbianos não eram previamente conhecidos, e está sugerindo novas estratégias de tratamento e prevenção. Os termos essenciais utilizados nesta discussão sobre o microbioma humano encontram-se definidos no **Quadro 86e.1**.

Somos holobiontes – coleções de células humanas e microbianas que funcionam conjuntamente, em uma elaborada simbiose. O número agregado de células microbianas à nossa microbiota ultrapassa em até 10 vezes o número de células humanas em nossos organismos adultos, e estima-se que cada adulto sadio aloja 10^5-10^6 genes microbianos, em contraste aos aproximadamente 20.000 genes do *Homo sapiens*. Os membros de nossa microbiota funcionam como mutualistas (i.e., hospedeiro e micróbio se beneficiam da presença um do outro), comensais (um parceiro se beneficia, sem que o outro aparentemente seja afetado) e patógenos potenciais ou evidentes (um parceiro se beneficia; o outro é prejudicado). Vários clínicos consideram os patógenos como espécies ou linhagens microbianas individuais que provocam doença em hospedeiros suscetíveis. Uma visão recente, mais ecológica, é a de que os patógenos não funcionam isoladamente; ao contrário, sua invasão, sua emergência e seus efeitos no hospedeiro refletem interações com outros membros de uma microbiota. Uma visão até mais ampla consiste na ideia de que múltiplos organismos de uma comunidade conspiram para produzir efeitos patogênicos em determinados contextos do hospedeiro e do ambiente (uma comunidade patológica).

QUADRO 86e.1 **GLOSSÁRIO DE TERMOS USADOS NA DISCUSSÃO DO MICROBIOMA HUMANO**

Termo	Definição
Análise independente de cultura	Tipo de análise que não requer a cultura de microrganismos e, mais precisamente, extrai as informações diretamente de amostras ambientais.
Diversidade (alfa e beta)	A *alfa*diversidade mede o número efetivo de espécies (tipos de organismos) no nível de hábitats, locais ou amostras individuais. A *beta*diversidade mede as diferenças no número de tipos de organismos entre os hábitats, locais ou amostras.
Domínios de vida	Os três maiores ramos de vida na Terra: *Eukarya* (incluindo os humanos), *Bacteria* e *Archaea*.
Disbiose	Toda condição prejudicial que surge de uma alteração estrutural e/ou funcional em uma ou mais comunidades microbianas do organismo hospedeiro.
Gnotobiótica	Criação de animais em condições estéreis (livres de germes). Depois, esses animais podem ser colonizados em vários estágios do seu ciclo vital com coleções definidas de micróbios.
Holobionte	A entidade biológica que consiste em um hospedeiro e todos os seus simbiontes internos e externos, seus repertórios de genes e suas funções.
Microbioma humano	Em ecologia, *bioma* refere-se a um hábitat com os organismos que ele contém. Nesse sentido, o *microbioma* humano é definido como a coleção de microrganismos associados ao corpo humano. No entanto, o termo *microbioma* também é usado para definir o coletivo dos genomas e genes presentes nos membros de uma determinada microbiota (ver "Microbiota", adiante), e o *metagenoma* humano é a soma do genoma humano e dos genes microbianos (microbioma). Um *microbioma humano central* (ou do *core*) é definido como tudo que é compartilhado, em um dado hábitat corporal, entre todos ou a maioria dos microbiomas humanos. O microbioma do *core* pode incluir um conjunto comum de genomas e genes que codificam várias famílias de proteínas e/ou funções metabólicas. Os genes microbianos, representados de modo variável nos diferentes humanos, podem contribuir para fenótipos fisiológicos/metabólicos distintos.
Metagenômica	Campo recente que abrange os estudos independentes de cultura das estruturas e funções de comunidades microbianas, bem como as interações dessas comunidades com os hábitats que elas ocupam. A metagenômica inclui: (1) sequenciamento pela estratégia *shotgun* do DNA microbiano isolado diretamente de um ambiente específico; e (2) rastreamento de alta resolução de bibliotecas de expressão, construídas com base em clones do DNA da comunidade, para identificar funções específicas, como a resistência a antibióticos (*metagenômica funcional*). As análises no nível do DNA propiciam o fundamento para traçar o perfil dos mRNAs e proteínas produzidos por um microbioma (*metatranscriptômica* e *metaproteômica*) e para identificar a rede metabólica de uma comunidade (*metametabolômica*).
Rastreamento da fonte microbiana	Conjunto de métodos para avaliar os ambientes de origem dos micróbios. Um dos métodos, o rastreador da fonte, usa uma abordagem bayesiana para identificar as origens de cada táxon bacteriano e estima as proporções de cada comunidade formada por bactérias que se originam de diferentes ambientes.
Microbiota	Comunidade microbiana – incluindo *Bacteria*, *Archaea*, *Eukaria* e vírus – que ocupa um determinado hábitat.
Pangenoma	Grupo de genes encontrado nos genomas que compõem um dado filotipo microbiano, incluindo os genes do *core* encontrados em todos os genomas e os genes de representação variável encontrados em um subconjunto de genomas de um filotipo.
Análise filogenética	Caracterização das relações evolutivas entre os organismos e seus produtos gênicos.
Árvore filogenética	"Árvore" em que os organismos são mostrados de acordo com suas relações com ancestrais comuns hipotéticos. Quando construída a partir de sequências moleculares, os comprimentos dos ramos são proporcionais à quantidade de alterações evolutivas que separa cada par de ancestral e descendente.
Filotipo	Grupo filogenético de microrganismos, definido atualmente por uma porcentagem limiar da

	identidade compartilhada entre seus genes de rRNA da pequena subunidade ribossômica (p. ex., ≥ 97% para um filotipo do nível de espécie).
Análise das coordenadas principais	Método de ordenação para visualizar dados multivariados de acordo com a similaridade/dissimilaridade das entidades medidas (p. ex., visualização de comunidades bacterianas com base em suas distâncias UniFrac; ver “UniFrac” adiante).
Análise de florestas aleatórias/aprendizagem automática	*Aprendizagem automática* é um conjunto de estratégias que possibilita a um computador aprender sem ser explicitamente programado. *Florestas aleatórias* é um método de aprendizagem automática para classificação e regressão que usa árvores de decisão múltipla durante uma etapa de treinamento.
Rarefação	Procedimento em que se usa uma subamostragem para avaliar se toda a diversidade presente em uma amostra específica ou em um conjunto de amostras foi observada em uma profundidade amostral específica, e para extrapolar quantas amostras adicionais são necessárias para observar toda a diversidade.
Resiliência	Capacidade de uma comunidade para retornar ao seu estado inicial após uma perturbação.
Sequenciamento pela estratégia *shotgun*	Método para sequenciar grandes regiões ou coleções de regiões de DNA por meio de fragmentação do DNA e sequenciamento dos segmentos menores resultantes.
Sucessão (primária e secundária)	No contexto ecológico, a *sucessão* refere-se às mudanças na estrutura de uma comunidade ao longo do tempo. A sucessão *primária* descreve a sequência de colonizações e extinções que ocorrem em um novo hábitat. A sucessão *secundária* refere-se às mudanças na estrutura da comunidade depois de uma perturbação.
UniFrac	Medida da dissimilaridade filogenética entre duas comunidades, calculada como a proporção não compartilhada da árvore filogenética que contém todos os organismos presentes em cada comunidade.

A capacidade para caracterizar as comunidades microbianas sem o cultivo de seus membros componentes gerou o campo da *metagenômica* **(Quadro 86e.1)**. A metagenômica reflete a confluência de avanços experimentais e computacionais nas ciências genômicas, bem como a compreensão mais ecológica da microbiologia médica, segundo a qual as funções de um dado microrganismo e seu impacto na biologia humana dependem do contexto de outros microrganismos na mesma comunidade. A microbiologia clássica depende do cultivo de micróbios individuais, mas a metagenômica salta essa etapa, substituindo-a pelo sequenciamento do DNA isolado diretamente de uma dada comunidade microbiana. Os conjuntos de dados resultantes facilitam o acompanhamento dos estudos funcionais, como a obtenção do perfil do RNA e dos produtos proteicos expressos pelo microbioma ou a caracterização das atividades metabólicas de uma comunidade microbiana.

A metagenômica propicia a percepção do modo de variação das comunidades microbianas em diversas situações de risco para a saúde humana. Uma dessas circunstâncias é a maneira de formação dessas comunidades de microrganismos após o nascimento e de seu funcionamento ao longo do tempo, incluindo as respostas das comunidades estabelecidas às várias perturbações. Outra situação é como as comunidades microbianas variam normalmente entre os diferentes locais anatômicos de um indivíduo e entre distintos grupos de pessoas que representam diferentes idades, estados fisiológicos, estilos de vida, regiões geográficas e gêneros. Outra questão, ainda, é como as comunidades de microrganismos variam em situação de doença, se essas variações são compatíveis entre indivíduos agrupados de acordo com critérios atuais para uma doença ou seus subtipos, se a microbiota ou o microbioma oferece novos meios de classificação dos estados mórbidos, e, principalmente, se as configurações estruturais e funcionais das comunidades microbianas são uma causa ou uma consequência de doença.

A análise de nossos microbiomas também resolve uma das questões genéticas mais fundamentais: de que modo o ambiente seleciona os nossos genes e influencia diretamente em suas funções? Cada humano encontra um único ambiente durante seu tempo de vida. Parte desse ambiente experimentado pessoalmente é incorporada aos genes e às capacidades de nossas comunidades microbianas. Portanto, o microbioma amplia nossa conceituação de potencial genético "humano", de um conjunto único de genes "fixado" ao nascer para um microbioma com genes adicionais e capacidades adquiridas por meio de um processo influenciado por nossa família e nossas experiências de vida, incluindo as escolhas modificáveis do estilo de vida, como a dieta alimentar. Esse ponto de vista reconhece uma dimensão anteriormente subestimada da evolução humana que ocorre no nível de nossos microbiomas e nos inspira a determinar como – e com que rapidez – essa evolução microbiana efetua mudanças em nossa biologia humana. Por exemplo, a ocidentalização está associada com a perda de diversidade (ou abundância) de espécies bacterianas na microbiota, e essa perda pode estar associada com o conjunto de doenças do mundo ocidental. O estudo de nossos microbiomas também levanta questões importantes sobre a identidade pessoal, como definimos as origens das disparidades de saúde, e a privacidade. Além disso, oferece a possibilidade de abordagens inteiramente novas para a prevenção e o tratamento de doenças, incluindo a medicina *regenerativa*, que envolve a administração de espécies de micróbios (*probiótica*) aos indivíduos que abrigam comunidades que não se desenvolveram em um estado maduro, inteiramente funcional, ou que foram perturbadas em vias que podem ser restauradas mediante acréscimo de espécies que preenchem "vagas" desocupadas (nichos).

Este capítulo proporciona uma visão geral de como as comunidades microbianas dos humanos são analisadas; revisa os princípios ecológicos que orientam nossa compreensão das comunidades microbianas na saúde e na doença; resume os recentes estudos que estabelecem as correlações e, em alguns casos, as relações causais entre nossos microbiomas/microbiota e várias doenças; e discute os desafios encontrados na tradução desses resultados em novas intervenções terapêuticas.

UMA CAIXA DE FERRAMENTAS PARA ANÁLISES METAGENÔMICAS DAS COMUNIDADES MICROBIANAS DOS HUMANOS

A vida na Terra foi classificada em três domínios: *Bacteria*, *Archaea* e *Eukarya*. Os hábitats da superfície exposta do corpo humano abrigam membros de cada domínio com seus vírus. Em grande extensão, a diversidade microbiana não foi caracterizada por abordagens fundamentadas em cultura, em grande parte porque não sabemos como recriar o meio metabólico moldado por essas comunidades em seus hábitats, em outra parte porque alguns organismos tendem a superar os outros em seu crescimento. Os métodos independentes de cultura identificam imediatamente os organismos presentes em uma microbiota e sua abundância relativa. O gene mais usado para identificar os micróbios e suas relações evolutivas codifica o principal RNA componente da pequena subunidade (SSU) dos ribossomos. Dentro de cada domínio de vida, o gene *SSU* é muito conservado, possibilitando o alinhamento preciso das suas sequências presentes em diferentes organismos do respectivo domínio e a identificação das regiões de variação da sequência nucleotídica. As comparações pareadas das sequências dos genes *SSU* do RNA ribossômico (rRNA) de diferentes microrganismos possibilitam a construção de uma árvore filogenética que representa um mapa evolutivo, no qual os organismos anteriormente desconhecidos podem ter sua posição determinada. Essa abordagem, conhecida como *filogenética molecular*, permite a caracterização de cada organismo segundo sua distância evolutiva de outros organismos. Os diferentes tipos filogenéticos (*filotipos*) são considerados como ramos abrangentes em uma árvore evolutiva.

Caracterização do domínio *Bacteria* Como os membros do domínio *Bacteria* predominam em nossa microbiota, a maioria dos estudos que definem as comunidades microbianas associadas aos nossos vários hábitats corporais sequenciou o gene *SSU* bacteriano, o qual codifica o rRNA da subunidade ribossômica 16S (ou rRNA 16S). Esse gene tem estrutura em mosaico, com domínios extremamente conservados, flanqueando regiões mais variáveis. O meio mais direto de identificar os grupos taxonômicos bacterianos (*táxons*) em uma dada comunidade é sequenciar os produtos (*amplicons*) da reação em cadeia da polimerase (PCR), gerados a partir dos genes do rRNA 16S presentes nessa comunidade. Os iniciadores (*primers*) da PCR, orientados para as regiões conservadas do gene, produzem amplicons de PCR que abrangem uma ou mais das nove regiões variáveis desse gene. O planejamento do iniciador de PCR é fundamental: o anelamento (ou hibridização) diferencial com os pares de iniciadores delineados para amplificar diferentes regiões variáveis pode levar à super-representação ou à sub-representação de táxons específicos, e distintas regiões dentro do gene do rRNA 16S podem ter padrões de evolução diferentes. Portanto, deve-se ter cautela nas comparações da abundância relativa de táxons em amostras caracterizadas em distintos estudos, já que as diferenças metodológicas podem levar à percepção de dissimilaridades maiores na taxonomia inferida do que as que existem na realidade.

Uma inovação fundamental é o *sequenciamento múltiplo*. Os amplicons produzidos pela amostra de DNA de cada comunidade microbiana são marcados pela incorporação de um código de barras de um único oligonucleotídeo ao iniciador da PCR. Os amplicons que contêm esses códigos de barras específicos para as amostras são reunidos, de modo que as amostras múltiplas representativas de comunidades múltiplas possam ser sequenciadas simultaneamente **(Fig. 86e.1)**. Uma escolha importante é a compensação entre o número de amostras que podem ser processadas de forma simultânea e o número de sequências geradas por amostra. As diferenças interpessoais nos componentes bacterianos da microbiota costumam ser amplas, assim como as dissimilaridades entre as comunidades que ocupam os distintos hábitats corporais no mesmo indivíduo (ver adiante); portanto, em geral são necessárias menos de 1.000 leituras do rRNA 16S para a discriminação dos tipos de comunidades. Contudo, a identificação de diferenças sistemáticas na composição da microbiota que se correlacionam com o estado fisiológico ou o estado patológico é perturbada pela considerável variação interpessoal que normalmente ocorre.

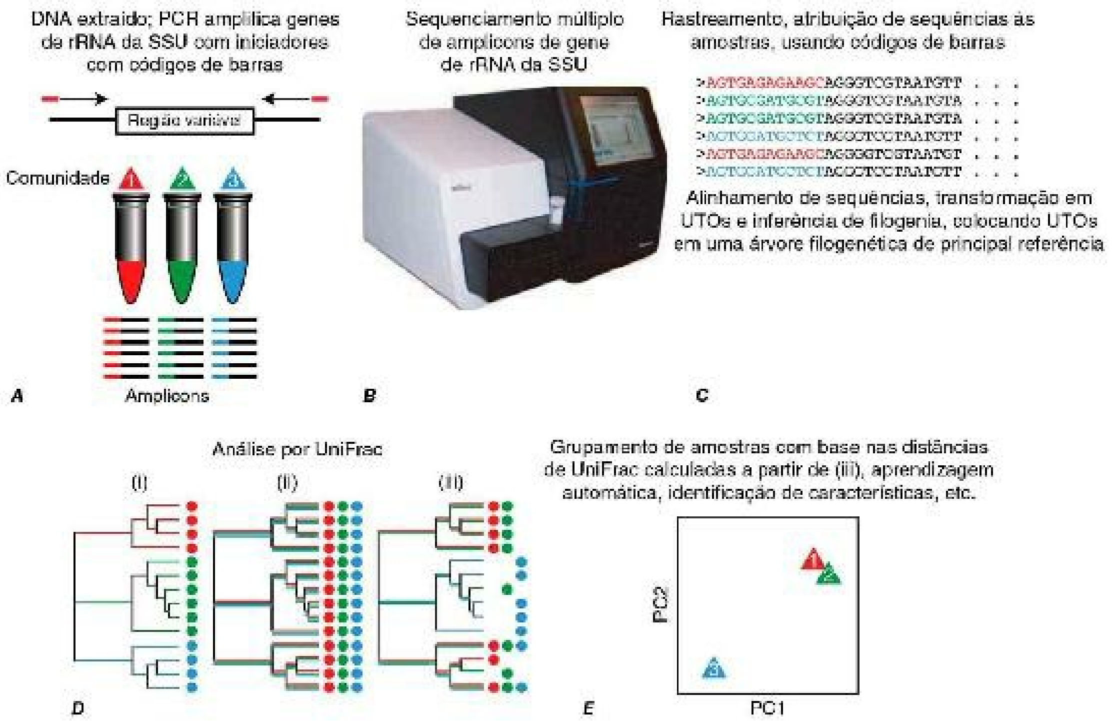
DNA extraído; PCR amplifica genes de rRNA da SSU com iniciadores com códigos de barras
Região variável
Comunidade
1
2
3
Amplicons
A
Sequenciamento múltiplo de amplicons de gene de rRNA da SSU
B
Rastreamento, atribuição de sequências às amostras, usando códigos de barras
>AGTGAGAGAAGCAGGGTCGTAATGTT . . .
>AGTGCGATGCGTAGGGTCGTAATGTA . . .
>AGTGCGATGCGTAGGGTCGTAATGTA . . .
>ACTCGATGCTCTAGGGTCGTAATGTT . . .
>AGTGAGAGAAGCAGGGTCGTAATGT . . .
>ACTCGATGCTCTAGGGTCGTAATGTT . . .
Alinhamento de sequências, transformação em UTOs e inferência de filogenia, colocando UTOs em uma árvore filogenética de principal referência
C
Análise por UniFrac
(i)
(ii)
(iii)
D
Grupamento de amostras com base nas distâncias de UniFrac calculadas a partir de (iii), aprendizagem automática, identificação de características, etc.
PC2
PC1
E

FIGURA 86e.1 Fonte de suprimento para estudos independentes de cultura de uma microbiota. *A*. O DNA é extraído diretamente de uma amostra de uma comunidade microbiana associada ao hábitat corporal humano. É feita a localização precisa da comunidade e são coletados os dados clínicos relevantes do paciente. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é usada para amplificar segmentos dos genes do rRNA da pequena subunidade (SSU) (p. ex., os genes codificadores do rRNA 16S bacteriano) que contenham uma ou mais regiões variáveis. Iniciadores com códigos de barras corretores de erros, específicos para a amostra, são planejados para reconhecer as

regiões mais conservadas do gene do rRNA 16S que flanqueiam a região ou regiões variáveis marcadas. ***B***. Amplicons com códigos de barras de amostras múltiplas (comunidades 1-3) são reunidos e sequenciados em grupo, em um sequenciador de DNA massivamente paralelo de última geração. ***C***. As leituras resultantes são, a seguir, processadas, com os códigos de barras denotando a amostra da qual se originou a sequência. Depois que as sequências com códigos de barras são removidas em silício, as leituras são alinhadas e agrupadas de acordo com um nível especificado de identidade compartilhada; por exemplo, as sequências que compartilham ≥ 97% da identidade de sequências nucleotídicas são consideradas representativas de uma espécie. Assim que, desse modo, as leituras sejam transformadas em unidades taxonômicas operacionais (UTOs), são colocadas em uma árvore filogenética de todas as bactérias conhecidas e sua filogenia é inferida. ***D***. As comunidades podem ser comparadas mutuamente por métodos baseados em táxons, nos quais a filogenia não é considerada e o número de táxons compartilhados é simplesmente calculado, ou por métodos filogenéticos, nos quais a semelhança entre as comunidades é considerada à luz das relações evolutivas dos membros da comunidade. O método métrico UniFrac é usado, em geral, para as comparações filogenéticas. Nos três exemplos aqui estilizados (i, ii e iii), são mostradas comunidades com graus variados de similaridade. Cada círculo representa uma UTO colorida segundo sua comunidade de origem e colocada em uma árvore filogenética principal que inclui todas as linhagens de todas as comunidades. Os ramos (linhas horizontais) são coloridos com a cor de cada comunidade que contém membros desse ramo. Os três exemplos variam nas quantidades de comprimentos de ramo compartilhadas entre as UTOs de cada comunidade. Em (i), não há comprimento de ramo compartilhado, e as três comunidades têm um escore de similaridade igual a 0. Em (ii), as comunidades são idênticas, sendo-lhes atribuído um escore de similaridade de 1. Em (iii), há um nível intermediário de similaridade: as comunidades representadas em vermelho e verde compartilham mais comprimentos de ramos e, portanto, têm um escore de similaridade mais alto do que as comunidades vermelhas *versus* azuis ou verdes *versus* azuis. A quantidade de comprimentos de ramos compartilhada em cada comparação de comunidades pareadas fornece uma matriz de distância. ***E***. Os resultados das matrizes de distância com base em táxons ou em filogenética podem ser mostrados pela análise das coordenadas principais (PCoA), em que cada comunidade é plotada espacialmente, de modo que o maior componente da variância é captado no eixo *X* (PC1) e o segundo maior componente da variância é mostrado no eixo *Y* (PC2). No exemplo exibido, são comparadas as três comunidades de (iii) do painel D. Observe que, para o sequenciamento pela estratégia *shotgun* do DNA de todas as comunidades (análise do microbioma), as leituras são comparadas com os genes presentes nos genomas de microrganismos cultivados e sequenciados e/ou com genes que foram anotados por esquemas de classificação funcional hierárquica em vários bancos de dados, como a KEGG (*Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto*). A seguir, as comunidades podem ser comparadas de acordo com a distribuição de grupos funcionais em seus microbiomas (uma abordagem análoga aos métodos baseados em táxons para as comparações quanto ao rRNA 16S) e os resultados são plotados por PCoA.

O sequenciamento dos genes bacterianos do rRNA 16S origina um desafio para a microbiologia médica: como definir os grupos taxonômicos presentes em uma comunidade, de maneira informativa e sistemática, de modo que uma comunidade possa ser comparada com outra e dela ser diferenciada? Em cada domínio de vida, os micróbios são classificados em uma hierarquia que começa com ramo ou filo (o grupo mais amplo), seguido por classe, ordem, família, gênero e espécie. Para a determinação da taxonomia, as sequências de rRNA 16S são alinhadas de acordo com a sua similaridade de sequência – um processo conhecido como *seleção de unidades taxonômicas operacionais* (UTOs). O agrupamento de sequências de rRNA da subunidade 16S de uma dada região variável em "*bins*" (ou compartimentos) que compartilham ≥ 97% de identidade da sequência nucleotídica (97% ID UTOs) é um meio comumente aceito, embora arbitrário, de definir uma espécie.

Examinando além do gene do rRNA 16S, verificamos que diferentes isolados (linhagens) de uma determinada espécie bacteriana têm grupos de genes que se sobrepõem, mas não grupos de genes idênticos em seus genomas. O conjunto de genes agregados identificados em todos os isolados (linhagens) de um dado filotipo específico representa seu *pangenoma*. A maioria das espécies é representada por linhagens múltiplas, às vezes com funções muito diferentes (p. ex., a *Escherichia coli* comensal vs. a enteropatogênica). As dissimilaridades do conteúdo genômico entre as linhagens de uma determinada espécie refletem as diferenças entre os membros da comunidade, bem como as distintas pressões seletivas que essas linhagens experimentam entre e dentro dos hábitats. A transferência gênica horizontal entre os membros de uma microbiota – mediada por fagos, plasmídeos e outros mecanismos – é uma notável contribuinte para essa variação no nível de linhagem.

A diversidade no nível de linhagem é importante quando se considera como as comunidades microbianas diferem entre os indivíduos e como tais comunidades se adaptam às perturbações. Por exemplo, considera-se que a enorme diversidade das linhagens bacterianas existentes no intestino seja um dos aspectos que possibilita essa microbiota, a qual ocupa um ecossistema constantemente invadido e exposto ao conjunto complexo e variável das substâncias que ingerimos, a se adaptar às circunstâncias instáveis, em vez de depender que uma linhagem ocupe um dado nicho essencial para o funcionamento adequado da comunidade. Nos estudos ecológicos de ambientes tão diferentes, como pastagens, florestas e recifes, o aumento da diversidade em uma comunidade eleva sua capacidade para responder às perturbações e se restabelecer (i.e., sua *resiliência*); provavelmente, isso também é verdadeiro para os ecossistemas microbianos. Quando se caracterizam os mecanismos pelos quais uma dada espécie produz um efeito ou efeitos em humanos, é importante considerar-se a linhagem que está sendo testada; a diversidade da linhagem exerce um impacto na descoberta e no desenvolvimento de esforços direcionados à identificação da probiótica de última geração que pode ser usada terapeuticamente na promoção da saúde ou no tratamento de doenças.

Identificação dos membros dos domínios *Archaea* e *Eukaria* As averiguações baseadas no sequenciamento do gene do rRNA da SSU concentraram-se principalmente no domínio de *Bacteria*; contudo, o censo do "quem está aí" nas comunidades associadas aos hábitats do corpo humano também deve incluir os outros dois domínios de vida: *Archaea* e *Eukaria*. As diferenças nas sequências dos genes do rRNA 16S de bactérias e arqueias, reconhecidas primeiramente por Carl Woese em 1977, possibilitaram a distinção desses dois domínios de vida. A representação de *Archaea*, nas comunidades microbianas humanas, não é tão bem definida como a das bactérias, em parte devido à dificuldade para aperfeiçoar o projeto dos iniciadores de PCR que têm como alvo específico as regiões conservadas dos genes do rRNA 16S de arqueias em comparação com os de bactérias. A identificação dos membros de *Archaea* é importante para a nossa compreensão das propriedades funcionais da microbiota. Por exemplo, um grande desafio que as comunidades microbianas enfrentam quando degradam os polissacarídeos (os polímeros biológicos mais abundantes na Terra) é a manutenção do equilíbrio redox (oxidação-redução) no ambiente de produção energética máxima. Várias espécies microbianas criaram outras vias de fermentação que lhes possibilitaram dispor de equivalentes de redução (p. ex., pela produção de H_2, que é energeticamente eficiente). No entanto, existe uma advertência: o hidrogênio deve ser removido, senão inibirá a reoxidação dos nucleotídeos de piridina. Portanto, as espécies consumidoras de hidrogênio (*hidrogenotróficas*) são essenciais para maximizar a capacidade de extração energética dos fermentadores primários.

No intestino humano, os hidrogenotrofos incluem um grupo diversificado filogeneticamente de acetógenos bacterianos, um grupo mais limitado de bactérias redutoras de sulfato que gera o sulfeto de hidrogênio, e organismos arqueios produtores de metano (*metanógenos*) que podem representar até 10% dos anaeróbios presentes nas fezes de alguns humanos. Entretanto, o grau de diversidade das arqueias parece ser baixo na microbiota intestinal de indivíduos sadios.

As averiguações independentes de cultura sobre a diversidade dos eucariotos também são perturbadas por problemas relacionados com o planejamento dos iniciadores de PCR que têm como alvo o gene eucariótico do rRNA da subunidade 18S, bem como as regiões internas espaçadoras transcritas dos óperons do rRNA. Estudos metagenômicos de humanos adultos sadios que vivem em países com diferentes tradições culturais, características e locais geográficos revelaram que o grau de diversidade eucariótica é inferior ao das bactérias. No intestino, que contém muito mais microrganismos do que qualquer outro hábitat corporal, a representatividade dos fungos é significativamente mais baixa nos indivíduos que vivem em sociedades ocidentalizadas do que nos que habitam sociedades não ocidentais. As sequências mais numerosas de fungos pertencem aos táxons em nível de filo *Ascomycota* e *Microsporidia*. Os filos *Ascomycota* e *Basidiomycota* parecem excluir-se mutuamente, e a presença de *Candida*, particularmente, correlaciona-se com o recente consumo de carboidratos.

Elucidação da dinâmica viral Os vírus são a entidade biológica mais abundante na Terra. As partículas virais excedem de 10:1 as células microbianas na maioria dos ambientes. Os humanos não são exceção em termos de colonização viral; isoladamente, nossas fezes contêm 10^8-10^9 partículas virais por grama. Apesar dessa abundância, muitas comunidades virais de eucariotos permanecem sem caracterização completa, em parte porque a identificação dos vírus em conjuntos de dados metagenômicos de sequenciamento é, por si só, muito problemática. A caracterização da diversidade viral requer abordagens diferentes: como nenhum gene isolado é encontrado em todos os vírus, não existe qualquer "código de barras da vida" filogenético e universal equivalente ao gene do rRNA da SSU. Uma abordagem tem sido purificar, seletivamente, partículas semelhantes a vírus de bioespécimes da comunidade, amplificar as pequenas porções de DNA que são recuperadas, fragmentar aleatoriamente o DNA e sequenciar os fragmentos (*sequenciamento por shotgun*). As sequências resultantes podem ser reunidas em *contigs* maiores, cuja função pode ser predita computacionalmente a partir da homologia com genes conhecidos, e a informação obtida pode ser usada para povoar/expandir os bancos de dados virais não redundantes. A seguir, esses bancos de dados não redundantes anotados podem ser usados para uma garimpagem mais direcionada da quantidade rapidamente expandida de conjuntos de dados sequenciados por *shotgun*, gerados a partir do DNA total da comunidade para os vírus de DNA conhecidos ou presumíveis.

Dada a dominância das bactérias na microbiota intestinal, não é surpreendente que os *fagos* (vírus que infectam bactérias) dominem os componentes identificáveis do viroma de DNA do intestino. Os *prófagos* são uma manifestação da chamada dinâmica temperada entre a bactéria hospedeira e o vírus, na qual o fago é integrado ao genoma de sua bactéria hospedeira. Essa dinâmica temperada proporciona uma via para a constante remodelação dos genomas das espécies bacterianas por meio de transferência gênica horizontal. Os genes codificados pelo genoma de um prófago podem expandir o nicho e a adaptabilidade de sua bactéria hospedeira, por exemplo, possibilitando seu metabolismo de fontes nutrientes anteriormente inacessíveis. A integração do prófago também protege a linhagem da hospedeira contra superinfecções, "imunizando" essa linhagem contra a infecção de fagos intimamente relacionados. O ciclo vital de um prófago temperado possibilita a expansão do vírus em uma proporção de 1:1 com sua hospedeira bacteriana. Se o vírus integrado transferir um aumento de adaptação, a prevalência da bactéria hospedeira e de seu fago aumentará na microbiota. É possível que se siga a indução de um ciclo lítico, em que o prófago se replica e mata a hospedeira. Os ciclos líticos provocam alta renovação bacteriana. Os resíduos das lises (p. ex., componentes de cápsulas) podem ser usados como fontes de nutrientes pelas bactérias sobreviventes; essa mudança na dinâmica energética em uma comunidade é referida como *desvio do fago*. Uma subpopulação bacteriana que sofre indução lítica pode arrastar com ela outras espécies sensíveis presentes na comunidade, aumentando, desse modo, o espaço do nicho disponível para as sobreviventes (i.e., as bactérias que já têm um prófago integrado). A indução periódica de prófagos conduz a uma "dinâmica de diversidade constante" que ajuda a manter a estrutura e a função da comunidade.

Nos últimos anos, o interesse pelas comunidades virais se expandiu devido, especialmente, ao possível papel terapêutico dos fagos como uma alternativa ou um auxílio aos antibióticos. Os membros do viroma desenvolveram mecanismos refinados de sobrevivência, os quais lhes possibilitam escapar das defesas das hospedeiras, diversificar-se e, com elas, estabelecer simbioses elaboradas e mutuamente benéficas. Recentemente, vários estudos tentaram adaptar esses mecanismos para objetivos terapêuticos (p. ex., o uso de fagos sintéticos para tratar as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes queimados ou em outras circunstâncias). A terapia com fagos não é uma ideia nova: Félix d'Herelle, codescobridor dos fagos, reconheceu suas aplicações médicas potenciais há quase um século. No entanto, apenas atualmente nossas capacidades tecnológicas e a compreensão da microbiota humana tornaram a fagoterapia realisticamente alcançável durante nossa existência.

PRINCÍPIOS E PARÂMETROS ECOLÓGICOS PARA A COMPARAÇÃO DE COMUNIDADES MICROBIANAS

Em vários níveis, as diferentes pessoas são muito semelhantes: nossos genomas são > 99% idênticos e temos coleções similares de células humanas. No entanto, nossas comunidades microbianas diferem drasticamente, tanto entre os indivíduos como entre os hábitats no interior de um único corpo humano. A maior variação (betadiversidade, descrita adiante) encontra-se entre as regiões do corpo. Por exemplo, a diferença entre as comunidades microbianas que residem na boca de uma pessoa e as que residem no intestino da mesma pessoa é comparável à diferença entre as comunidades que habitam a terra e o mar. Até no interior de uma região corporal as diferenças entre os indivíduos não são sutis: todas as comunidades que residem no intestino, na pele e na boca podem diferir em 80-90%, mesmo consideradas no amplo nível específico bacteriano. O poeta inglês John Donne disse que "homem algum é uma ilha"; todavia, a partir de uma perspectiva microbiana, cada um de nós consiste não só em uma ilha isolada, mas em um arquipélago inteiro de hábitats diferentes que trocam micróbios entre si e com o ambiente externo em algum nível ainda indeterminado. Antes de discutirmos essas diferenças e compreendermos sua relevância para a doença humana, é importante entendermos alguns termos e princípios ecológicos básicos.

Alfadiversidade A *alfadiversidade* é definida como o número efetivo de espécies presentes em uma determinada amostra. As comunidades que apresentam composição mais variada (i.e., têm mais UTOs) ou são filogeneticamente mais diversificadas são definidas como possuidoras de maior alfadiversidade. A alfadiversidade pode ser avaliada pela plotagem do número dos diferentes tipos de sequências de rRNA da SSU identificados em um dado nível filogenético (espécie, gênero, etc.) em uma amostra, como uma função do número de leituras coletadas dos genes de rRNA da SSU. As medidas de uso mais comum da alfadiversidade são S_{obs} (o número de espécies observadas em um dado número de sequências), Chao1 (uma medida baseada no número de espécies observadas somente uma vez), o índice de Shannon (uma medida do número de segmentos de informação [ou dígitos binários] obtidos por revelar a identidade de um membro da comunidade escolhido ao acaso) e a diversidade filogenética (uma medida do comprimento total do ramo de uma árvore filogenética, abrangendo uma amostra). Esses estimadores da diversidade são particularmente sensíveis aos erros introduzidos durante a PCR e o sequenciamento.

Betadiversidade A *betadiversidade* refere-se às diferenças entre as comunidades e pode ser definida com medidas de distâncias filogenéticas ou não filogenéticas. O método de medida filogenética de uso mais comum é o UniFrac, que compara a história evolutiva de diferentes comunidades microbianas, registrando o grau em que quaisquer duas comunidades compartilham os comprimentos dos ramos em uma árvore da vida microbiana: quanto mais semelhantes forem as comunidades, mais comprimentos de ramos elas compartilharão **(Fig. 86e.1)**. As medidas de distâncias entre as comunidades, com base no método UniFrac, podem ser representadas visualmente com a análise das coordenadas principais ou outras técnicas geométricas que projetam um conjunto de dados de alto dimensionamento sobre um pequeno número de dimensões para uma análise mais acessível **(Fig. 86e.1)**. A análise das coordenadas principais também pode ser aplicada aos métodos não filogenéticos de comparação das comunidades, como a distância euclidiana, a divergência de Jensen-Shannon ou a dissimilaridade de Bray-Curtis, as quais funcionam independentemente dos dados de árvores evolutivas, mas podem tornar mais difícil a identificação dos padrões biológicos. Os dados taxonômicos ou as matrizes de distâncias também podem ser usados como informações para uma série de algoritmos de aprendizagem automática (como as florestas aleatórias), que emprega uma classificação supervisionada para identificar as diferenças entre grupos de amostras marcadas. A classificação supervisionada é útil para identificar diferenças entre casos e controles, mas pode ocultar importantes padrões intrínsecos aos dados, inclusive confundindo variáveis como as diferentes rodadas de sequenciamento ou as populações de pacientes.

Conforme já foi observado, a maior betadiversidade é a que existe entre as regiões corporais. Esse fato ressalta a necessidade de se especificar o hábitat corporal nas análises de microbiotas de qualquer tipo, incluindo os estudos de vigilância microbiana que examinam o fluxo de organismos normais e patogênicos para dentro e para fora de diferentes regiões corporais de pacientes e de seus provedores de cuidados de saúde. Outros pontos-chave surgiram a partir de estudos da betadiversidade de comunidades microbianas associadas aos humanos – principalmente que (1) existe um alto nível de variabilidade *inter*pessoal em todos os hábitats corporais estudados até o presente, (2) a variação *intra*pessoal em um dado hábitat corporal é menos acentuada, e (3) os membros de uma família têm comunidades mais semelhantes do que os indivíduos não relacionados que vivem em lares separados. Assim, uma pessoa é o seu próprio melhor controle, sendo aconselhável o exame de um indivíduo ao longo do tempo, em função do estado de doença ou da intervenção terapêutica. De modo semelhante, os membros da família servem como controles de referência lógica, embora a idade seja um importante covariante que afeta a estrutura da microbiota.

Os estudos de amostras fecais obtidas de gêmeos, ao longo do tempo, mostraram que o grau total de similaridade filogenética das comunidades bacterianas não difere de forma significativa entre pares gemelares monozigóticos e dizigóticos, ainda que os pares de gêmeos monozigóticos possam ser mais semelhantes em algumas populações e idades mais precoces. Esses resultados, junto aos estudos de intervenção em camundongos e às observações epidemiológicas em humanos, enfatizam a conclusão de que as exposições ambientais precoces são um determinante muito importante da ecologia microbiana do intestino do adulto. Em humanos, as exposições iniciais dependem do tipo de parto: os bebês amostrados dentro de 20 minutos após o nascimento têm comunidades microbianas relativamente indiferenciadas na boca, na pele e no intestino. Nos bebês que nasceram de partos vaginais, essas comunidades assemelham-se às comunidades microbianas específicas encontradas na vagina materna, enquanto nos bebês que nasceram de parto cesáreo, as comunidades são similares às comunidades da pele. Embora os estudos de crianças mais velhas e de adultos estratificados de acordo com o tipo de parto ainda sejam raros na literatura, mostrou-se que essas diferenças persistem no mínimo até os 4 meses de idade e, talvez, até os 7 anos de idade. A microbiota intestinal do infante modifica-se ao longo dos primeiros 3 anos de vida, tornando-se semelhante à comunidade intestinal do adulto. Até o presente, ainda não foram realizados estudos comparáveis em outros hábitats corporais.

As exposições aos reservatórios microbianos ambientais continuam a influenciar a estrutura da comunidade. Por exemplo, adultos não relacionados que moram no mesmo ambiente têm mais microbiotas semelhantes em todos os seus hábitats corporais do que os adultos que não coabitam, e os humanos assemelham-se aos cães que vivem com eles, pelo menos na microbiota da pele. O gênero e a maturação sexual também podem afetar a estrutura da microbiota, embora os esforços para isolar essas variáveis sejam complicados por muitos fatores perturbadores; qualquer efeito de gênero deve ser pequeno em comparação com os efeitos de outras variáveis, como a dieta (exceto no caso do trato urinário feminino, que é influenciado pela microbiota vaginal).

A microbiota vaginal ilustra outro aspecto intrigante das contribuições de vários fatores para as diferenças interpessoais quanto à estrutura da comunidade microbiana no interior de um dado hábitat corporal. Estudos do rRNA da SSU 16S de bactérias da microbiota do meio vaginal de mulheres sexualmente ativas documentaram diferenças significativas nas configurações da comunidade entre quatro grupos étnicos autodeclarados (mulheres de ancestralidade branca, negra, hispânica e asiática). Ao contrário da maioria dos outros hábitats corporais averiguados, esse ecossistema é dominado por um só gênero, o *Lactobacillus*. Em conjunto, quatro espécies desse gênero abrangem mais de 50% das bactérias na maior parte das comunidades vaginais. Foram definidas cinco categorias comunitárias, designadas de I a V: quatro são dominadas por *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*, respectivamente, e a quinta inclui, proporcionalmente, menos membros desse gênero e mais anaeróbios. A representação dessas categorias comunitárias é distinta em cada um dos quatro grupos étnicos e correlaciona-se com o pH vaginal e os escores Nugent (um biomarcador para vaginose bacteriana). Estão em andamento estudos longitudinais individuais para identificar os fatores que determinam a formação dessas comunidades distintas – dentro dos grupos étnicos e entre eles –, bem como sua resistência ou sua resiliência após várias perturbações fisiológicas e patológicas. Por exemplo, o ciclo menstrual e a gestação são fatores surpreendentemente significativos (causam maiores mudanças) em comparação com a atividade sexual.

Outro fator que afeta a betadiversidade é a localização espacial no interior de um hábitat. Diversas averiguações mostram que a pele abriga comunidades bacterianas com características biogeográficas predizíveis, embora complexas. Para determinar se essas diferenças são devidas a distinções nos fatores ambientais locais, na história de exposição de um dado local aos micróbios, ou em ambos, foi realizado o transplante recíproco de microbiotas. Nesse procedimento, as comunidades microbianas de uma região da pele foram depletadas pelo tratamento com agentes germicidas, e a região (*plot*) foi inoculada com uma microbiota “estranha” coletada de regiões dissimilares da pele ou de diferentes hábitats corporais do mesmo indivíduo ou de outro. Subsequentemente, a formação da comunidade no local do transplante foi rastreada ao longo do tempo. É notável que essa formação se processe de maneira diferente em locais distintos: as regiões do antebraço que receberam uma microbiota lingual permaneceram mais similares às comunidades da língua do que às comunidades nativas do antebraço em sua composição e diversidade, enquanto a região da fronte inoculada com bactérias da língua se modificou, tornando-se mais semelhantes à comunidade frontal nativa. Desse modo, além do histórico de exposições a bactérias da língua, é provável que os fatores ambientais que agem na região frontal moldem a formação da comunidade. Curiosamente, os fatores que moldam as comunidades fúngicas da pele parecem ser inteiramente diferentes dos que moldam as comunidades bacterianas da pele. As palmas das mãos e os antebraços têm diversidade bacteriana alta e fúngica baixa, ao passo que os pés têm o padrão de diversidade oposto. Ademais, as comunidades fúngicas costumam ser configuradas de acordo com sua localização (pés, tronco, cabeça), enquanto as comunidades bacterianas são configuradas, em geral, segundo o fenótipo de umidade (seco, úmido ou sebáceo).

Análise de coocorrência A *análise de coocorrência* procura identificar quais são os filotipos codistribuídos entre os indivíduos em um dado hábitat corporal e/ou entre os hábitats, bem como determinar os fatores que explicam os padrões de codistribuição observados. As correlações positivas tendem a refletir as preferências compartilhadas por certas características ambientais, enquanto as correlações negativas refletem, comumente, as preferências divergentes ou uma relação competitiva. As relações *sintróficas* (alimentação cruzada) indicam interações interdependentes, baseadas em estratégias de compartilhamento de nutrientes. Por exemplo, nas *redes alimentares*, os produtos metabólicos de um organismo podem ser usados pelo outro para suas próprias capacitações metabólicas (p. ex., as interações entre os organismos fermentadores e os metanógenos).

Análise de enterotipos A *análise de enterotipos* busca classificar os indivíduos em grupos separados, com base na configuração de suas microbiotas, desenhando, essencialmente, as fronteiras em um mapa definido pela análise das coordenadas principais ou outras técnicas de ordenação. A primeira análise de enterotipos usou grupamentos supervisionados para definir os três tipos principais de configurações microbianas do intestino humano, entre três estudos humanos distintos, e proporcionou uma visão que pressupôs a existência de três grupamentos. Um trabalho subsequente mostrou que a faixa de variabilidade na microbiota intestinal de crianças e de populações não ocidentais excede muito a variabilidade captada nas populações utilizadas para definir os enterotipos originais; além disso, mesmo nas populações ocidentais, a variabilidade acompanha mais de um *continuum* dominado por um gradiente na abundância dos gêneros *Bacteroides* e *Prevotella.* Outra consideração, na análise de enterotipos, é se a localização em um mapa definido pela variação humana sadia é relevante à predisposição a doenças, ou, em vez disso, se as espécies raras com funções particulares são os discriminantes mais importantes.

Redundância funcional A *redundância funcional* surge quando as funções são desempenhadas por muitos táxons bacterianos. Desse modo, as diferenças interpessoais na diversidade bacteriana (i.e., quais são as bactérias presentes) não são, necessariamente, acompanhadas por graus comparáveis de diferenças na diversidade funcional (i.e., o que essas bactérias podem fazer). A caracterização de um microbioma por meio do sequenciamento pela estratégia *shotgun* é importante porque, diferentemente das análises do rRNA da SSU, o sequenciamento por *shotgun* fornece uma leitura direta e completa dos genes (e de suas funções, por meio da genômica comparativa) em uma determinada comunidade. Uma questão fundamental é o grau em que as variações nas espécies que ocupam um dado hábitat corporal se correlacionam com as variações nas capacidades funcionais de uma comunidade. Por exemplo, a *teoria neutra da formação de comunidades*, desenvolvida por macroecologistas, sugere que as espécies são agregadas à comunidade sem que a função seja levada em conta, assim dotando a comunidade, automaticamente, de redundância funcional. Se for aplicável ao mundo microbiano, a formação neutra de comunidades deve predizer um alto nível de variação nos tipos de linhagens microbianas que ocupam um dado hábitat corporal em diferentes indivíduos, ainda que as amplas funções codificadas nos microbiomas dessas comunidades possam ser bastante similares.

O sequenciamento pela estratégia *shotgun* do microbioma fecal revelou que diferentes comunidades microbianas convergem para o mesmo estado funcional; em outras palavras, há um grupo de genes microbianos, representado nos intestinos de indivíduos tanto familiares como não familiares. O mesmo princípio se mantém verdadeiro em outras regiões corporais **(Fig. 86e.2)**. O microbioma central do intestino é rico em funções relacionadas à sobrevivência microbiana (p. ex., na tradução e no metabolismo de nucleotídeos, carboidratos e aminoácidos) e em funções que beneficiam o hospedeiro (como o compartilhamento de nutrientes e energia provenientes da dieta entre os micróbios *e* o hospedeiro). Essas últimas funções acompanham as redes alimentares, mencionadas anteriormente, em que os produtos de um tipo de microrganismo tornam-se os substratos para outros tipos microrganismos. Essas redes, que podem ser incrivelmente elaboradas, modificam-se à medida que os micróbios ajustam seus padrões de expressão gênica e de metabolismo em resposta a alterações na disponibilidade de nutrientes. Assim, a soma de todas as atividades dos membros de uma comunidade microbiana pode ser considerada como uma propriedade emergente, em vez de fixa.

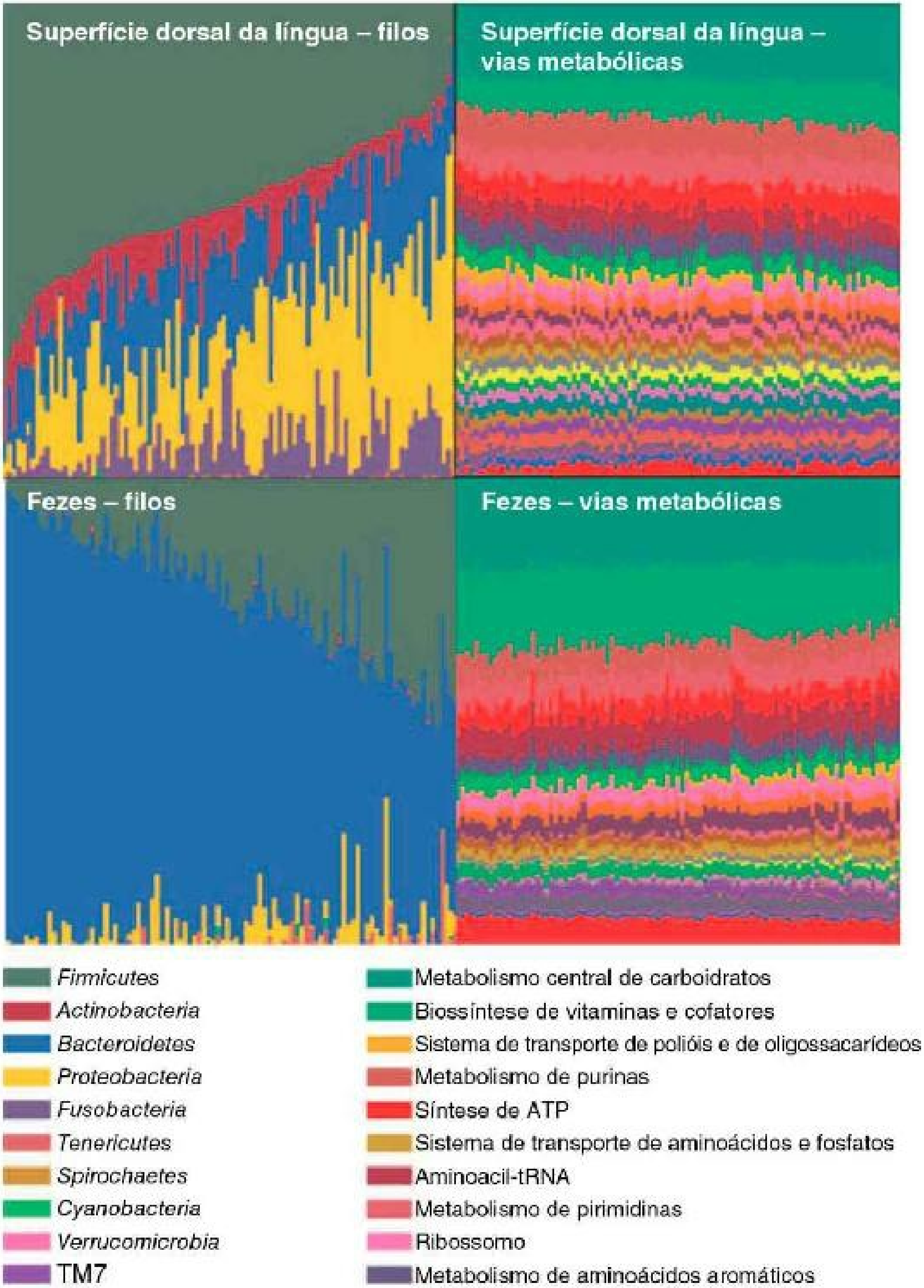

FIGURA 86e.2 A variação interpessoal na representação organísmica em comunidades associadas ao hábitat corporal é mais ampla do que a variação interpessoal nos aspectos funcionais dos genes. A taxonomia e a função metabólica das bactérias são comparadas em 107 amostras de microbioma e microbiota orais (*acima*) e em 139 amostras de microbioma e microbiota fecais (*abaixo*). As amostras representam um subconjunto, escolhido arbitrariamente, de 242 adultos jovens sadios

que vivem nos EUA, com igual número de homens e mulheres. Os mesmos DNAs extraídos dessas amostras foram usados para as classificações taxonômicas e funcionais; cada amostra foi analisada por meio de sequenciamento de amplicons de rRNA da SSU 16S bacteriana (em média, 5.400 sequências por amostra) e por sequenciamento, pela estratégia *shotgun*, do DNA da comunidade (em média, 2,9 bilhões de bases por amostra). Os grupos taxonômicos variam extraordinariamente em sua representação entre as diferentes amostras, com filos bacterianos característicos distintos na microbiota oral *versus* microbiota fecal. Por exemplo, os membros das *Actinobacteria* e das *Fusobacteria* são muito mais comuns na boca do que no intestino, enquanto os membros das *Bacteroidetes* são muito mais comuns nas amostras fecais. Em contrapartida, as vias metabólicas são representadas com muito mais consistência nas diferentes amostras, mesmo quando as espécies que contribuem para essas vias são completamente diferentes. Esses resultados sugerem um alto grau de redundância funcional nos ecossistemas microbianos – de modo similar ao observado em macroecossistemas, em que várias linhagens de organismos essencialmente distintos podem desempenhar os mesmos papéis ecológicos (p. ex., polinizador ou predador de ponta). ATP, trifosfato de adenosina. *(Adaptada de Human Microbiome Project Consortium: Nature 486:207, 2012;* e *CA Lozupone et al: Nature 489:220, 2012.)*

É importante observar que as comparações pareadas mostraram que os familiares têm microbiomas intestinais funcionalmente mais semelhantes do que os indivíduos não aparentados. Desse modo, a transmissão intrafamiliar de um microbioma intestinal em uma dada geração e entre múltiplas gerações poderia moldar as características biológicas de humanos pertencentes a um tipo de parentesco e modular e/ou mediar os riscos para uma variedade de doenças.

Estabilidade Como outros ecossistemas, as comunidades microbianas associadas aos hábitats do corpo humano variam ao longo do tempo, e o conhecimento dessa variação é essencial para a compreensão das funções da nossa microbiota. Até o presente, foram publicadas poucas séries temporais de alta resolução de indivíduos adultos sadios, mas uma série temporal diária disponível sugere que os indivíduos tendem a se assemelhar em relação aos seus micróbios, diariamente, ao longo de 6 a 15 meses, conservando suas identidades individuais durante a coabitação. O desenvolvimento de métodos de sequenciamento de amplicons de baixo erro proporcionou um meio muito mais confiável para definir a estabilidade no nível de linhagem do que o meio disponível anteriormente. A aplicação desses métodos aos intestinos de indivíduos sadios amostrados ao longo do tempo revelou que o intestino de um adulto sadio abriga uma coleção persistente de aproximadamente 100 espécies bacterianas e várias centenas de linhagens. A estabilidade dos componentes bacterianos segue uma *lei do poder*: as linhagens bacterianas adquiridas no início da vida podem persistir no intestino durante décadas, embora sua representação proporcional se modifique em função de numerosos fatores, inclusive a dieta. O sequenciamento do genoma inteiro de componentes cultiváveis da microbiota dos participantes do estudo confirmou que as linhagens são conservadas nos indivíduos ao longo de períodos prolongados, sendo compartilhadas entre os membros da família.

Resiliência *Resiliência* de uma microbiota ou de um microbioma é sua capacidade de se recuperar de uma perturbação de curto prazo, como a administração de antibióticos ou uma infecção. Essa capacidade pode ser visualizada como uma bola rolando em uma paisagem de mínimos locais; essencialmente, a comunidade se move para um novo estado e, para se recuperar, deve atravessar outro estado instável. Em alguns casos, a recuperação levará ao estado estável original; em outros, levará a um novo estado estável, o qual pode ser sadio ou doentio. Para exemplificar, as mudanças na dieta ou no estado fisiológico do hospedeiro podem introduzir alterações no próprio panorama, facilitando sua passagem do estado inicial para qualquer um de vários outros estados, possivelmente com diferentes consequências para a saúde. Em nossos hábitats corporais, as comunidades microbianas diferem em sua resiliência. Por exemplo, o hábito de lavar as mãos provoca modificações profundas na comunidade microbiana, aumentando muito sua diversidade (talvez devido à remoção preferencial de filotipos dominantes e numerosos, como a *Propionibacterium*). Em 6 horas, a microbiota manual se recupera, assemelhando-se às comunidades manuais originais. Os efeitos de lavar as mãos repetidamente ainda precisam ser definidos; por exemplo, a microbiota superficial da pele (quando avaliada por meio de biópsias de raspagem) consiste em cerca de 50.000 células microbianas/cm^2, ao passo que a microbiota subsuperficial (quando avaliada por meio de biópsias puncionais) consiste em aproximadamente 1.000.000 células microbianas/cm^2.

Em um estudo de três voluntários adultos sadios aos quais foi administrado um curto tratamento com ciprofloxacina (500 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante cinco dias – uma prescrição de uso comum contra infecções simples do trato urinário), a configuração final da comunidade intestinal veio a ser semelhante à configuração original em seis meses após a interrupção do tratamento, embora alguns táxons não tenham conseguido se recuperar. No entanto, os efeitos da perturbação causada pelo antibiótico foram altamente individualizados. A administração de uma segunda série terapêutica, meses mais tarde, provocou alterações dos estados da comunidade, em relação à situação original, nos três voluntários; novamente, a extensão dessas alterações diferiu entre os indivíduos. Decididamente, como foi mostrado nesse e em outros estudos, um dado táxon bacteriano pode responder de modo distinto ao mesmo antibiótico em diferentes indivíduos; essa observação sugere que o repouso da comunidade microbiana desempenha um papel importante na determinação dos efeitos individuais da administração de antibióticos.

Em qualquer hábitat corporal, o estado da comunidade microbiana pode ser degradado após uma perturbação. Todavia, o próprio estado degradado pode ser resiliente, sendo, portanto, difícil de ser restaurado a um estado mais funcional. Por exemplo, a infecção por *Clostridium difficile* pode persistir durante anos. O desenvolvimento e a resiliência de um estado degradado podem ser direcionados por alças de *feedback* positivo, como as cascatas de espécies reativas do oxigênio que envolvem os macrófagos do hospedeiro que promovem o subsequente crescimento de Proteobacteria pró-inflamatórias, bem como por alças de *feedback* negativo, como a depleção do butirato necessário ao desenvolvimento de uma barreira epitelial no intestino sadio e o subsequente estabelecimento de membros benéficos da microbiota. Como consequência, as terapias com base na microbiota talvez exijam (1) a eliminação de uma alça de *feedback* que impede o estabelecimento de uma nova comunidade, ou (2) a identificação de uma direção para a mudança e um estímulo de magnitude suficiente para superar os mecanismos de resiliência inerentes ao estado degradado. Esse estímulo pode ser, por exemplo, a invasão e o estabelecimento de micróbios originados de um transplante fecal ou de um consórcio definido de membros sequenciados e cultivados da microbiota intestinal humana (ver adiante). Uma questão importante ainda não resolvida, a qual afeta especialmente os infantes, cuja microbiota se modifica com rapidez, é se a intervenção costuma ser mais eficiente durante os períodos de mudança rápida ou nos períodos de relativa estabilidade.

ESTABELECIMENTO DE RELAÇÕES CAUSAIS ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E OS FENÓTIPOS FISIOLÓGICOS, METABÓLICOS E IMUNOLÓGICOS NOS ESTADOS DE NORMALIDADE E DE DOENÇA

Os animais *gnotobióticos* são criados em ambientes livres de germes – sem exposição alguma aos micróbios – e depois colonizados, em estágios vitais específicos, com comunidades microbianas especificadas. Os camundongos gnotobióticos proporcionam um excelente sistema para controlar o genótipo do hospedeiro, a composição da comunidade microbiana, a dieta e as condições de alojamento. As comunidades microbianas coletadas de camundongos doadores com genótipos e fenótipos definidos podem ser usadas para determinar como as comunidades microbianas dos doadores afetam as propriedades dos receptores anteriormente livres de germes. Os receptores também podem afetar a microbiota transplantada e seu microbioma. Desse modo, os camundongos gnotobióticos propiciam aos pesquisadores uma oportunidade para combinar os estudos comparativos de comunidades do doador com os ensaios funcionais das propriedades da comunidade e determinar como (e por quanto tempo) essas funções influenciam a biologia do hospedeiro.

Sistema cardiovascular A microbiota intestinal afeta a elaborada microvasculatura subjacente ao epitélio do intestino delgado: a densidade da rede capilar é notavelmente reduzida nos animais adultos isentos de germes, mas pode ser restaurada para os níveis normais em duas semanas após o transplante de microbiota intestinal. Estudos mecanísticos mostraram que a microbiota estimula a remodelagem vascular no intestino por meio de efeitos na via de sinalização do receptor ativado por protease (PAR1) de um novo fator tecidual extravascular. O peso do coração, medido pela ecocardiografia ou como massa líquida, e normalizado pelo comprimento da tíbia ou pela massa muscular corporal, é significativamente reduzido nos camundongos isentos de germes; essa diferença é eliminada em duas semanas após a colonização com microbiota intestinal. Durante o jejum, ocorre um aumento na cetogênese hepática dependente da microbiota intestinal (regulada pelo receptor α ativado pelo proliferador do peroxissomo), e o metabolismo do miocárdio é direcionado para a utilização de corpos cetônicos. As análises de corações funcionais isolados e perfundidos de animais livres de germes e colonizados, em conjunto com avaliações *in vivo*, mostraram que o desempenho miocárdico, nos camundongos sem germes, é mantido pela crescente utilização da glicose. No entanto, o peso do coração é significativamente reduzido tanto nos camundongos em jejum como nos alimentados; esse fenótipo da massa cardíaca é completamente revertido nos camundongos sem germes e alimentados com uma dieta cetogênica. Esses resultados ilustram como a microbiota intestinal beneficia o hospedeiro durante os períodos de privação de nutrientes e representam um elo entre os microrganismos intestinais e o metabolismo e a saúde cardiovascular.

Os camundongos com deficiência de *apoE* criados convencionalmente desenvolvem uma forma menos grave de aterosclerose do que suas contrapartes livres de germes, quando alimentados com uma dieta rica em fibras. Esse efeito protetor da microbiota é eliminado quando os animais são alimentados com uma dieta baixa em fibras e alta em açúcares simples e gordura. Considera-se que muitos efeitos benéficos atribuídos às dietas com alta representação proporcional de grãos integrais, frutas e verduras sejam mediados pelos produtos finais do metabolismo microbiano de compostos alimentares, incluindo os ácidos graxos de cadeia curta e os metabólitos derivados de flavonoides. De modo inverso, os micróbios podem converter compostos alimentares inofensivos, sob outros aspectos, em metabólitos que aumentam o risco de doença cardiovascular. Estudos de camundongos e voluntários humanos revelaram que o metabolismo da microbiota intestinal da L-carnitina alimentar, que está presente em grandes quantidades na carne vermelha, produz trimetilamina-*N*-óxido, que pode acelerar a aterosclerose em camundongos mediante supressão do transporte inverso do colesterol.

Outro aspecto da influência microbiana na fisiologia cardiovascular foi revelado em um estudo de camundongos deficientes em Olfr78 (um receptor ligado à proteína G expresso no aparelho justaglomerular, onde regula a secreção de renina em resposta aos ácidos graxos de cadeia curta) ou Gpr41 (outro receptor de ácido graxo de cadeia curta que, com o Olfr78, é expresso nas células de músculo liso presentes nos vasos sanguíneos de pequena resistência). Esse estudo demonstrou que a microbiota pode modular a pressão sanguínea do hospedeiro por meio dos ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela fermentação microbiana.

Ossos Os camundongos adultos livres de germes têm maior massa óssea que suas contrapartes criadas de forma convencional. Esse aumento na massa óssea está associado à redução da quantidade de osteoclastos por unidade de área da superfície óssea, dos precursores de osteoclastos CD11b+/GR1 na medula óssea, do número de células T CD4+ e dos níveis de expressão do fator de necrose tumoral α da citocina osteolítica. A colonização com uma microbiota intestinal normal resolve essas diferenças observadas entre os animais criados convencionalmente e os isentos de germes.

Encéfalo Os camundongos adultos criados convencionalmente e os livres de germes diferem significativamente nos níveis de 38 dos 196 metabólitos cerebrais identificados, 10 dos quais têm papéis conhecidos na função encefálica; incluídos no último grupo, encontram-se o ácido *N*-acetilaspártico (um marcador de saúde e atenuação neuronal), o ácido pipecólico (um modulador pré-sináptico dos níveis do ácido γ-aminobutírico) e a serina (uma coagonista obrigatória no sítio da glicina do receptor de *N*-metil-D-aspartato). O propionato, um ácido graxo de cadeia curta produzido pelo metabolismo de fibras alimentares realizado pela comunidade microbiana intestinal, afeta a expressão dos genes participantes da gliconeogênese intestinal pela via de um circuito neural encéfalo-intestino que envolve o receptor 3 de ácido graxo livre; esse efeito proporciona uma explicação mecanística para o impacto benéfico documentado das fibras alimentares no reforço da sensibilidade à insulina e na redução da massa corporal e da adiposidade.

Os estudos de um modelo murino (de ativação imune materna) com comportamentos repetitivos/estereotipados e de ansiedade indicam que o tratamento com membros da espécie *Bacteroides fragilis*, presente na microbiota intestinal humana, mostra os seguintes efeitos benéficos: corrige os defeitos de permeabilidade da barreira intestinal; reduz os níveis elevados de 4-etilfenilsulfato, um metabólito observado no modelo de ativação imune materna que foi associado etiologicamente aos fenótipos de comportamentos de animais; melhora alguns efeitos comportamentais. Essas observações ressaltam a importância da continuidade da pesquisa sobre as relações potencialmente coevoluídas entre a microbiota e o comportamento do hospedeiro.

Função imune Vários estudos fundamentais mostraram que a microbiota intestinal desempenha um papel-chave na maturação dos componentes inatos, bem como dos adaptativos, do sistema imune. O epitélio intestinal, que é composto de quatro linhagens celulares principais (enterócitos, células caliciformes, células de Paneth e células enteroendócrinas), age como uma barreira física e funcional à penetração microbiana. As células caliciformes produzem muco que recobre o epitélio, no qual forma duas camadas: uma camada externa mais frouxa (voltada para o lúmen) que abriga os microrganismos, e uma camada interna mais densa que normalmente os exclui. Os membros da linhagem celular de Paneth residem na base das criptas de Lieberkühn e secretam peptídeos antimicrobianos. Estudos em camundongos demonstraram que as células de Paneth percebem diretamente a presença de uma microbiota, por meio da expressão da proteína adaptadora de sinalização MyD88, que auxilia na transdução dos sinais às células do hospedeiro sobre o reconhecimento de produtos microbianos por meio de receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs). Esse reconhecimento direciona a expressão de produtos antibacterianos (p. ex., a lectina RegIIIγ), os quais atuam impedindo a travessia dos micróbios pela barreira da mucosa intestinal.

O intestino é enriquecido de células B que produzem imunoglobulina (Ig) A e a secretam no lúmen, em que a função dessa imunoglobulina é impedir os microrganismos de cruzarem a barreira da mucosa e restringir a disseminação de antígenos alimentares. A microbiota exerce um papel fundamental no desenvolvimento de uma resposta da IgA: os camundongos isentos de germes mostram uma notável redução das células B IgA+. A ausência de uma resposta normal da IgA pode levar ao aumento maciço da carga bacteriana. A IgA derivada da célula B que marca os membros específicos da microbiota intestinal desempenha uma importante função: impedir a ativação das células T específicas da microbiota.

As espécies bacterianas intestinais provocam o desenvolvimento de respostas protetoras de T_H17 e T_H1, que ajudam a evitar o ataque de patógenos. Os membros da microbiota também promovem o desenvolvimento de uma população especializada de células T CD4+, que impedem as respostas inflamatórias injustificadas. Essas células T reguladoras (T_{regs}) são caracterizadas pela expressão do fator de transcrição *forkhead box P3* (FOXP3) e pela expressão de outros marcadores da superfície celular. Existe uma escassez de T_{regs} na lâmina própria do cólon de camundongos isentos de germes. Assim, membros específicos da microbiota – incluindo um consórcio de linhagens de *Clostridium* isoladas de intestinos humanos e de camundongos, bem como várias espécies de *Bacteroides* do intestino humano – expandem o compartimento de T_{reg} e reforçam as funções imunossupressoras.

A microbiota é uma desencadeadora essencial no desenvolvimento da doença inflamatória intestinal (DII) em camundongos que contêm mutações nos genes associados ao risco de DII em humanos. Além disso, os componentes da microbiota intestinal podem modificar a atividade do sistema imune para melhorar ou evitar a DII. Os camundongos que contêm o alelo mutante ATG16L1, ligado à doença de Crohn, são particularmente suscetíveis à DII. Durante infecção pelo norovírus de camundongo e tratamento com sulfato de sódio dextrano, a expressão de um alelo ATG16L1 hipomórfico leva a defeitos nas células de Paneth do intestino delgado e torna esses animais significativamente mais suscetíveis à ileíte do que os animais controles do tipo selvagem. Esse processo depende da microbiota intestinal e evidencia como a interseção da genética do hospedeiro, dos agentes infecciosos e da microbiota pode conduzir a uma patologia imune grave; isto é, o potencial patogênico de uma microbiota pode ser dependente do contexto, requerendo uma confluência de fatores. Uma observação importante é que os membros da microbiota intestinal, incluindo *B. fragilis* ou membros do *Clostridium*, evitam a grave inflamação que se desenvolve nos modelos murinos que mimetizam vários aspectos da DII humana.

A microbiota intestinal tem sido implicada como provocadora de imunopatologia fora do intestino. A esclerose múltipla se desenvolve em camundongos criados convencionalmente, cujo compartimento de células T CD4+ é reativo à proteína mielina dos oligodendrócitos; suas contrapartes livres de germes são completamente protegidas contra o desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da esclerose múltipla. Essa proteção é revertida pela colonização com uma microbiota intestinal de animais criados de maneira convencional.

Os *inflamassomos* são complexos multiproteicos citoplasmáticos que percebem os padrões associados ao estresse e ao dano. Camundongos deficientes em NLRP6, um componente do inflamassomo, são mais suscetíveis à colite induzida pela administração de sulfato de sódio dextrano. Esse aumento da suscetibilidade está associado a alterações na microbiota intestinal desses animais em relação aos controles do tipo selvagem. Os camundongos são coprofágicos, e a coabitação entre os camundongos deficientes em NLRP6 e os do tipo selvagem é suficiente para transferir a suscetibilidade aumentada à colite induzida pelo sulfato de sódio dextrano. Achados semelhantes foram relatados para camundongos com deficiência do adaptador ASC do inflamassomo, uma pequena proteína granular, associada à apoptose, contendo um domínio de recrutamento da caspase. Os camundongos deficientes em ASC são mais propensos a desenvolver um modelo de esteato-hepatite não alcólica. Essa propensão está associada com alterações na estrutura da microbiota intestinal e pode ser transferida aos animais do tipo selvagem por meio da coabitação.

Obesidade e diabetes Os camundongos livres de germes são resistentes à obesidade induzida pela dieta. Os camundongos geneticamente obesos, de genótipo *ob/ob*, possuem comunidades microbianas intestinais com estruturas profundamente alteradas em comparação às encontradas nos seus irmãos de ninhada magros do tipo selvagem (+/+) e heterozigotos (+/*ob*). O transplante da microbiota de camundongo *ob/ob* para animais livres de germes do tipo selvagem transmite um fenótipo de adiposidade aumentada não observado em camundongos que recebem transplantes de microbiotas de irmãos de ninhada com genótipos +/+ e +/*ob*. Essas diferenças não são atribuíveis a dissimilaridades no consumo alimentar, mas, mais precisamente, estão associadas a diferenças no metabolismo da comunidade microbiana. O desvio gástrico em Y de Roux produz reduções pronunciadas no peso e na adiposidade, assim como melhora o metabolismo da glicose – mudanças que não são devidas simplesmente à diminuição na ingestão calórica ou na absorção de nutrientes. As análises do rRNA da SSU 16S registraram que as modificações da microbiota intestinal após essa cirurgia são conservadas entre os camundongos, os ratos e os humanos; os estudos de animais demonstraram essas mudanças ao longo de toda a extensão intestinal, mas com predominância no segmento abaixo do sítio da manipulação cirúrgica do intestino. Notavelmente, o transplante da microbiota intestinal de camundongos que fizeram a cirurgia do desvio gástrico em Y de Roux para camundongos livres de germes que não a fizeram produz reduções de peso e de adiposidade não observadas nos animais que receberam microbiotas de camundongos que sofreram uma cirurgia simulada.

A microbiota intestinal confere proteção contra o desenvolvimento de diabetes melito tipo 1 no modelo de camundongo não obeso diabético (NOD). A incidência dessa doença é significativamente mais baixa nos camundongos NOD machos criados de maneira convencional do que em suas contrapartes fêmeas, enquanto os machos isentos de germes são tão suscetíveis como suas contrapartes fêmeas. A castração dos machos aumenta a incidência da doença, ao passo que o tratamento das fêmeas com andrógenos fornece-lhes proteção. A transferência da microbiota intestinal de camundongos NOD machos adultos para fêmeas NOD recém-desmamadas é suficiente para reduzir a gravidade da doença, em relação à das fêmeas que recebem uma microbiota de uma fêmea adulta ou de uma fêmea não manipulada. O bloqueio da proteção pelo tratamento com flutamida ressalta o papel funcional da testosterona como sinalizadora nessa proteção mediada pela microbiota contra o diabetes melito tipo 1.

Os camundongos NOD deficientes em MyD88, um componente essencial da via de sinalização do TLR, não desenvolvem diabetes e mostram aumento da relativa abundância de membros do táxon na família *Lactobacillaceae*. Em compatibilidade a esses achados, os pesquisadores documentaram níveis mais baixos de representação dos membros do gênero *Lactobacillus* em crianças com diabetes tipo 1 do que em controles sadios. Foi mostrado que os componentes de lactobacilos beneficiam a integridade da barreira intestinal. Estudos em vários modelos animais indicam que a trasladação de componentes bacterianos, incluindo lipopolissacarídeos bacterianos, por meio de uma barreira intestinal defeituosa, desencadeia uma inflamação em baixo grau que contribui para a resistência à insulina. Os camundongos deficientes em TLR5 exibem alterações na microbiota intestinal e hiperfagia, e desenvolvem características da síndrome metabólica, incluindo hipertensão, hiperlipidemia, resistência à insulina e aumento da adiposidade.

A microbiota intestinal regula a biossíntese, bem como o metabolismo dos produtos derivados do hospedeiro; esses produtos podem sinalizar por meio dos receptores do hospedeiro para moldar a fisiologia deste último. Um exemplo dessa simbiose é proporcionado pelos ácidos biliares, os quais direcionam os efeitos metabólicos que são amplamente mediados pelo receptor X farnesoide (FXR, também conhecido como NR1H4). Nos camundongos deficientes em leptina, a deficiência de FXR protege contra a obesidade e melhora a sensibilidade à insulina. Nos camundongos com obesidade induzida pela dieta que estão sujeitos a gastrectomia vertical de tubo, o procedimento cirúrgico resulta em níveis elevados de ácidos biliares circulantes, modificações na microbiota intestinal, perda de peso e melhora da homeostase da glicose. No entanto, a redução de peso e a melhora da sensibilidade à insulina são moderadas em animais com deficiência de FXR, modificada geneticamente.

Metabolismo xenobiótico Existem evidências cumulativas de que os estudos farmacogenômicos precisam considerar o repertório gênico presente em nosso genoma de *H. sapiens*, bem como o presente em nossos microbiomas. Por exemplo, a digoxina é inativada pela bactéria do intestino humano *Eggerthella lenta*, mas somente por linhagens com um óperon contendo citocromo. A expressão desse óperon é induzida pela digoxina e inibida pela arginina. Estudos em camundongos gnotobióticos estabeleceram que a proteína alimentar afeta (reduz) o metabolismo microbiano da digoxina, com alterações correspondentes nos níveis séricos e urinários desse fármaco. Esses resultados reforçam a necessidade de ser considerada a diversidade entre as linhagens na microbiota intestinal quando se examinam as variações interpessoais no metabolismo de fármacos administrados por via oral.

Caracterização dos efeitos da microbiota humana sobre a biologia do hospedeiro em camundongos e humanos As questões sobre as relações entre as comunidades microbianas humanas e o estado de saúde podem ser formuladas no seguinte formato geral: há uma configuração constante da microbiota, definível na população estudada, que esteja associada a um estado de morbidez particular? De que modo essa configuração é afetada por remissão/relapso ou pelo tratamento? Se ocorrer uma reconfiguração com o tratamento, ela será duradoura? Como a biologia do hospedeiro se relaciona com a configuração ou com a reconfiguração? Qual é a magnitude do efeito? As correlações são fortes para indivíduos de diferentes famílias e comunidades, representando diferentes idades, locais geográficos e estilos de vida?

Como em todos os estudos que envolvem a ecologia microbiana humana, o aspecto do que constitui um controle de referência adequado é extremamente importante. Devemos escolher a própria pessoa, membros de sua família, ou indivíduos que vivem na mesma localidade e representam tradições culturais semelhantes, pareados por idade ou gênero? Criticamente, as relações observadas entre a estrutura da comunidade microbiana e as funções expressas são uma resposta ao estado de morbidez (i.e., efeitos colaterais de outros processos), ou são a causa que contribui para esse estado? Nesse sentido, somos desafiados a desenvolver um conjunto de postulados de Koch que pode ser aplicado à totalidade das comunidades microbianas ou aos componentes das comunidades, mais do que apenas a um único organismo purificado. Como em outras circunstâncias, nas quais os experimentos para determinar a causalidade da doença humana são difíceis ou contrários à ética, os critérios de Hill, que examinam a força, a consistência e a plausibilidade biológica dos dados epidemiológicos, podem ser úteis.

Pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos e seus familiares representam um recurso valioso para explicar inicialmente as relações entre as exposições ambientais, os genótipos e nossa própria ecologia microbiana. De modo similar, os gêmeos monozigóticos discordantes para vários estados mórbidos reforçam a capacidade para determinar se diversas doenças podem estar ligadas à microbiota e ao microbioma de um indivíduo. Um planejamento amostral de pares gemelares, em vez de um estudo convencional de casos-controle não relacionados, apresenta vantagens devido à acentuada variabilidade entre as famílias na composição de microbiota/microbioma e ao potencial para múltiplos estados de uma comunidade associada com doença. O transplante de uma microbiota de adequados controles doadores humanos, representando diferentes estados mórbidos e comunidades (p. ex., gêmeos discordantes para uma doença), para camundongos livres de germes é de grande auxílio para estabelecer um papel causal para a comunidade em patogênese e para propiciar percepções relevantes sobre os mecanismos subjacentes. Além disso, esse transplante fornece uma plataforma pré-clínica para a identificação de probióticos de última geração, pré-bióticos ou combinações de ambos (*simbióticos*). A obesidade e a disfunção metabólica a ela associada ilustram esses pontos.

As microbiotas (e os microbiomas) intestinais de indivíduos obesos são significativamente menos diversificadas do que as de indivíduos magros; a implicação disso é que podem existir nichos não preenchidos (funções não expressas) que contribuam para a obesidade e suas anormalidades metabólicas associadas. Le Chatelier e colaboradores observaram uma distribuição bimodal de abundância gênica em sua análise de 292 microbiomas fecais: os indivíduos com baixa contagem gênica (LGC) totalizaram, em média, 380.000 genes microbianos por microbioma intestinal, enquanto os indivíduos com alta contagem gênica (HGC) perfizeram em média 640.000 genes. Os indivíduos LGC tinham risco aumentado para diabetes tipo 2 e outras anormalidades metabólicas, ao passo que o grupo HGC era metabolicamente sadio. Quando o conteúdo gênico foi utilizado para identificar os táxons que discriminavam os indivíduos HGC e LGC, os resultados revelaram associações entre espécies bacterianas anti-inflamatórias, como a *Faecalibacterium prausnitzii*, e o grupo HGC, assim como entre espécies proinflamatórias, como a *Ruminococcus gnavus*, e o grupo LGC. Os microbiomas LGC tinham representação significativamente maior de genes atribuídos aos módulos do ciclo do ácido tricarboxílico, às peroxidases e às catalases – uma observação sugestiva da maior capacidade para lidar com a exposição ao oxigênio e o estresse oxidativo; os microbiomas HGC eram enriquecidos de genes envolvidos na produção de ácidos orgânicos, incluindo lactato, propionato e butirato – um resultado indicativo de capacidade fermentativa aumentada.

O transplante de uma microbiota fecal não cultivada de gêmeos com discordância estável para obesidade, ou de coleções de culturas bacterianas geradas a partir de sua microbiota, transmite seus fenótipos discordantes de adiposidade, bem como as anormalidades metabólicas associadas à obesidade, para os camundongos livres de germes receptores. A coabitação dos camundongos gnotobióticos coprofágicos receptores resulta em invasão de espécies bacterianas particulares da coleção de cultura do cogêmeo magro transplantada para os intestinos de camundongos da mesma gaiola que abrigam a coleção de cultura do cogêmeo obeso (mas não vice-versa), evitando, desse modo, que os últimos animais desenvolvam obesidade e suas anormalidades metabólicas associadas. É notável que a invasão e a prevenção de obesidade e fenótipos metabólicos dependam do tipo das dietas humanas que alimentam esses animais: a prevenção está associada a uma dieta baixa em gorduras saturadas e alta em frutas e verduras, mas não a uma dieta alta em gorduras saturadas e baixa em frutas e verduras.

Essa abordagem fornece evidências de um papel etiológico da microbiota na obesidade e suas anormalidades metabólicas concomitantes. Também proporciona um método para definir os nichos disponíveis nas comunidades microbianas associadas a doenças, o papel dos componentes da dieta na determinação de como esses nichos podem ser preenchidos por táxons bacterianos originados do intestino humano, e os efeitos dessa ocupação no metabolismo microbiano e do hospedeiro. Além disso, essa abordagem propicia um meio para identificar as dietas que promovem a saúde e os probióticos de última geração que representam os membros de ocorrência natural das nossas comunidades microbianas nativas que estão bem adaptadas para persistirem em um dado hábitat corporal.

A essência dessa abordagem é a capacidade de coletar uma comunidade microbiana de um doador representativo da fisiologia, do estado mórbido, do estilo de vida ou da região geográfica de interesse; preservar a comunidade do doador, por meio de seu congelamento; e, subsequentemente, restaurá-la e replicá-la em múltiplos animais gnotobióticos receptores que são criados sob condições em que as variáveis do hospedeiro e ambientais podem ser controladas e manipuladas a um grau não alcançável em estudos clínicos. Uma vez que esses camundongos podem ser acompanhados, basicamente, como uma função do tempo anterior e posterior ao transplante, um instantâneo de uma comunidade do doador pode ser convertido em um filme. O transplante de amostras da microbiota (fecal) humana não cultivada e intacta de múltiplos doadores que representam o fenótipo de interesse, com a administração das dietas dos doadores (ou derivativos dessas dietas) a diferentes grupos de camundongos, é um meio de avaliar se as respostas transmissíveis são características compartilhadas da microbiota ou são altamente específicas do doador. Um segundo passo é determinar se o componente cultivável de uma amostra representativa da microbiota pode transmitir o(s) fenótipo(s) observado(s) com a amostra não cultivada intacta. A posse de uma coleção de organismos cultivados que coevoluíram em um dado hábitat corporal do doador preparou o cenário para a seleção de subconjuntos da coleção para testes em camundongos gnotobióticos, a determinação de quais membros são responsáveis pela realização do fenótipo e a elucidação dos mecanismos subjacentes a esses efeitos. Os modelos utilizados informam o planejamento e a interpretação de estudos clínicos dos mesmos indivíduos e populações cujas microbiotas são selecionadas para criar esses modelos.

O transplante de microbiota fecal (FMT) humana para humanos é, atualmente, o modo mais direto de estabelecer a prova conceitual de um papel etiológico para a microbiota na patogênese de doenças. As fezes de um doador humano são fornecidas a um receptor por meio de um tubo nasogástrico ou de outra técnica. Vários ensaios sucintos documentaram os efeitos do FMT de doadores sadios para receptores com doenças que variam de infecção por *C. difficile* a doença de Crohn, retocolite ulcerativa e diabetes tipo 2. Somente alguns desses estudos usaram um planejamento duplo-cego, controlado por placebo.

Em um ensaio duplo-cego e controlado envolvendo homens de 21 a 65 anos de idade com índice de massa corporal de > 30 kg/m^2 e resistência à insulina documentada, o FMT foi realizado com o uso de uma microbiota de doadores magros metabolicamente sadios ou dos próprios participantes do estudo. Uma microbiota de doadores magros melhorou significativamente a sensibilidade periférica à insulina, acima da encontrada nos controles. Essa modificação foi associada a um aumento na abundância relativa das bactérias produtoras de butirato relacionadas com *Roseburia intestinalis* (nas fezes) e *Eubacterium hallii* (no intestino delgado).

A eficácia do FMT para o tratamento de infecções recorrentes por *C. difficile* foi avaliada em muitos ensaios sucintos. Um ensaio não cego, controlado por placebo, avaliou o uso de FMT em 42 pacientes com infecção recorrente por *C. difficile* (definida como no mínimo um relapso após o tratamento com vancomicina ou metronidazol por ≥ 10 dias). Os pacientes foram pré-tratados com vancomicina por via oral. Depois, o grupo experimental recebeu FMT via tubo nasoduodenal de doadores voluntários sadios (< 60 anos de idade) selecionados da comunidade. Os controles submeteram-se à lavagem estéril ou receberam somente vancomicina por via oral. Em 10 semanas de acompanhamento, a infecção foi curada (com a cura definida como três testes fecais negativos para a toxina de *C. difficile*) em 81% dos pacientes no grupo de FMT (13 em 16), mas apenas em 23% (3 em 13) no subgrupo controle da lavagem intestinal e em 31% (4 em 13) no subgrupo que recebeu somente vancomicina. A análise metagenômica das amostras de microbiota coletadas antes e depois do tratamento revelou o aumento na representação de *Bacteroidetes* e grupamentos IV e XIVa de *Clostridium*, juntamente com a redução de 100 vezes na abundância relativa de *Proteobacteria* no grupo de FMT.

Uma metanálise de FMT na infecção por *C. difficile* examinou 20 publicações de séries casuísticas, 15 relatos de casos e o único estudo não cego, descrito anteriormente. Quase todos esses estudos, exceto um, usaram amostras fecais frescas (não congeladas). A seleção do doador foi variada, embora a maioria dos doadores fosse constituída de familiares próximos ou de outros parentes, e a maior parte dos estudos excluiu os doadores que recentemente haviam recebido antibióticos. É preciso referir que as concentrações de fezes infundidas do doador variaram amplamente (i.e., de 5 g a 200 g, ressuspendidos em 10-500 mL); essas suspensões fecais eram introduzidas em diferentes locais ao longo do trato gastrintestinal, incluindo o estômago e os pontos distribuídos por todo o intestino delgado e o cólon. A resolução da infecção, que foi frequentemente avaliada com base na resolução dos sintomas (com a toxina de *C. difficile* raramente testada), foi registrada em 87% (467) dos 536 pacientes tratados. Os eventos adversos relatados mais comuns foram diarreia (94% dos casos) e cólicas abdominais (31%) no dia da infusão. A metanálise limitou-se aos resultados clínicos, e não tratou especificamente do papel da microbiota na resolução da doença (p. ex., a extensão da invasão de táxons do doador; sua persistência; ou os efeitos de longo prazo do transplante sobre várias facetas da biologia do hospedeiro, os quais geralmente não têm sido avaliados).

Uma reflexão séria e ponderada precisa ser aplicada ao uso terapêutico do FMT, que representa uma estratégia precoce e rudimentar para a manipulação da microbiota e que, muito provavelmente, será substituída pela administração de coleções definidas de membros cultivados e sequenciados da microbiota humana (*consórcios probióticos*).

Vários artigos publicados sobre o FMT obtiveram uma significativa atenção pública, a qual, combinada com a crescente apreciação pública da natureza benéfica de nossas interações com os micróbios, exige que seja honrado o princípio de cautela e que os riscos e os benefícios dessas intervenções sejam avaliados com todo o cuidado.

Até o presente, a maioria dos ensaios de FMT não conseguiu definir (ou diferiu nessa tarefa) problemas significativos, os quais incluem (1) os critérios usados para a seleção amostral do doador; (2) os métodos utilizados para a preparação e a caracterização da amostra do doador, bem como a decisão quanto a ser criado, ou não, um repositório para as amostras do doador e do receptor que permita análises retrospectivas (e metanálises para determinados estados mórbidos); (3) o desenvolvimento de padrões mínimos para avaliar a invasão das comunidades intestinais do receptor por táxons da microbiota do doador (usando métodos de rastreamento da fonte microbiana), bem como o momento adequado, a duração, a natureza e a tolerância de amostragem do receptor, em função do transplante; (4) a adoção de padrões mínimos para a obtenção de dados clínicos dos pacientes (p. ex., idade, dieta, uso de antibióticos) e o estabelecimento de bancos de dados para introduzir esses dados (inclusive o uso de um vocabulário definido para anotar os dados clínicos); (5) o desenvolvimento de padrões para o consentimento informado, em lugar do conhecimento dos efeitos de longo prazo desse procedimento. O panorama regulador está evoluindo. Recentemente, a Food and Drug Administration divulgou uma política de fiscalização dirigida especificamente ao uso de FMT para o tratamento de infecções recorrentes de *C. difficile*; essa política indica que a agência planeja “exercer uma fiscalização discreta com relação às exigências para a investigação de novas drogas (IND) para o uso de FMT para tratar a infecção por *C. difficile* que não responde às terapias padronizadas”, mas não abre mão das exigências de IND para outros estudos de FMT.

SEGUINDO EM FRENTE

O planejamento dos estudos do microbioma humano está evoluindo rapidamente, em parte porque os dados são altamente multivariados, compostos e não atendem aos pressupostos distribucionais dos testes estatísticos padronizados, como a análise de variância. Consequentemente, o número apropriado de sujeitos para registrar e as populações-alvo adequadas permanecem a ser estabelecidos. Uma abordagem útil é revisar os estudos publicados e indagar se a conclusão poderia ser obtida com menos sujeitos (*rarefação da amostra*) e/ou menos leituras de sequências dos genes de rRNA da SSU, do DNA da comunidade inteira (microbiomas) ou do mRNA expresso da comunidade (metatranscriptomas) por sujeito (*rarefação da sequência*). Um problema comum e ainda crítico a se evitar é a subamostragem dos tipos de objetos de estudo.

Por exemplo, se o objetivo é comparar fatores aplicáveis a indivíduos (p. ex., a dieta individual), então podem ser necessários inúmeros indivíduos em cada categoria. Se a meta for comparar fatores aplicáveis a populações (p. ex., características demográficas), podem ser necessárias muitas populações.

Outro problema importante é se a magnitude do efeito a ser estudado, especialmente em metanálise, é maior ou menor que os efeitos técnicos. Como já foi observado neste capítulo, diferentes iniciadores de PCR levarão a distintas leituras completas da taxonomia de uma comunidade microbiana; essas diferenças são, por exemplo, maiores que as diferenças entre as microbiotas fecais de indivíduos obesos e magros, mas menores que a diferença entre as comunidades fecais de recém-nascidos e adultos.

Um desafio central nas pesquisas sobre o microbioma humano é o estabelecimento da extensão em que os testes diagnósticos e as abordagens terapêuticas são generalizáveis. Esse desafio é ilustrado pelos estudos das capacidades dos microbiomas intestinais para metabolizar os fármacos administrados por via oral. Os resultados poderiam ser muito informativos para a indústria farmacêutica, já que ela busca meios novos e mais acurados de predizer a biodisponibilidade e a toxicidade. No entanto, esses estudos devem suscitar a consideração do fato de que vários ensaios clínicos são exportados para países nos quais os participantes dos ensaios têm dietas e estruturas de comunidades microbianas que diferem das existentes nos presumíveis receptores iniciais do fármaco (comercializado). A captação e a preservação da ampla faixa de diversidade microbiana presente em diferentes populações humanas – e, assim, da capacidade de nossas comunidades microbianas para catalisar as biotransformações elaboradas e, em muitos aspectos, não caracterizadas – representam um terreno potencialmente fértil para a descoberta de novos fármacos (e novos processos industriais de valor social). As entidades químicas que nossas comunidades microbianas evoluíram para sintetizar, a fim de sustentar suas relações mutuamente benéficas e os genes humanos que esses quimiotipos influenciam, podem tornar-se novas classes de fármacos e novos alvos para a descoberta farmacêutica, respectivamente. Portanto, a caracterização de grupos de indivíduos que vivem em países que estão passando por rápidas transformações em suas tradições culturais e condições socioeconômicas, bem como testemunhando a emergência de uma gama de doenças associadas aos estilos de vida crescentemente ocidentalizados (globalização), é um desafio tempestivo. Os estudos de coortes desde o nascimento (incluindo os estudos gemelares) iniciados a cada 10 anos nesses países podem ser capazes de captar o impacto da globalização, incluindo a modificação das dietas, sobre a ecologia microbiana humana.

Embora os diagnósticos e os tratamentos associados ao microbioma proporcionem dimensões novas e estimulantes para a medicina personalizada, deve-se prestar atenção ao impacto social possivelmente amplo desse trabalho. Por exemplo, é provável que os estudos do microbioma intestinal humano tenham um efeito desintegrador nas visões atuais da nutrição humana, reforçando a avaliação de como o alimento e o produto metabólico das interações dos componentes da dieta com a microbiota estão intimamente conectados à miríade de características da biologia humana. Subjacentemente aos esforços para explicar as relações entre os alimentos, o microbioma e a nutrição humana, está uma necessidade de desenvolver, de forma proativa, materiais para a ampliação educacional com uma narrativa e um vocabulário compreensíveis pelas amplas e variadas populações consumidoras que representam diferentes tradições culturais e graus muito variáveis de instrução científica. Os resultados têm o potencial para catalisar esforços a fim de integrar as políticas e a prática de agricultura, a produção de alimentos e as recomendações nutricionais para as populações consumidoras, representando diferentes idades, locais geográficos e estados de saúde.

A definição de nosso *metagenoma* (os genes alojados em nosso genoma de *H. sapiens* mais os genes de nosso microbioma) provavelmente conduzirá a um nível inteiramente novo de refinamento em nossa própria descrição, nossa evolução genética, nosso desenvolvimento pós-natal, o legado microbiano de nossa conexão à família e as consequências das escolhas pessoais do estilo de vida. Ao mesmo tempo em que essa informação pode ajudar-nos a entender as origens de certas disparidades de saúde ainda inexplicadas, deve-se tomar cuidado para evitar a estigmatização de indivíduos ou grupos de indivíduos que têm diferentes normas culturais, sistemas de crença ou comportamentos. Em parceria com os pesquisadores do microbioma humano, os antropólogos precisam examinar o impacto dos estudos do microbioma humano sobre os participantes, avaliando como esse campo e as tradições culturais dos participantes interagem para afetar as percepções desses indivíduos sobre o mundo natural, as forças que afetam suas vidas e suas conexões mútuas no contexto familiar e na comunidade.

RESUMO

Os estudos da ecologia microbiana humana são uma importante manifestação do progresso nas ciências genômicas, representam um passo oportuno em nossa investigação para alcançar a melhor compreensão do lugar ocupado pelos humanos no mundo natural, e refletem o foco em evolução da medicina do século XXI sobre a prevenção de doenças, as novas definições de saúde, os meios modernos para determinar as origens das diferenças biológicas individuais e as abordagens avançadas para descrever o efeito das modificações nos estilos de vida e na biosfera na biologia humana. À medida que surgirem os diagnósticos e os tratamentos direcionados aos microbiomas, devemos estar sensíveis ao impacto desse trabalho na sociedade.

87e

Medicina de rede: biologia de sistemas* na saúde e na doença

Joseph Loscalzo

O campo da biologia humana progrediu ao longo dos três últimos séculos principalmente em consequência da abordagem reducionista aos problemas científicos que desafiavam o ensino. Os biólogos estudam a resposta experimental de uma variável de interesse em uma célula ou um organismo, enquanto mantêm todas as outras variáveis constantes. Desse modo, é possível dissecar os componentes individuais de um sistema biológico e supor que o conhecimento profundo de um componente específico (p. ex., uma enzima ou um fator de transcrição) proporcionará percepção suficiente para explicar o comportamento global desse sistema (p. ex., uma via metabólica ou uma rede de genes, respectivamente). No entanto, os sistemas biológicos são muito mais complexos do que essa abordagem considera e manifestam comportamentos que com frequência (se não sempre) não podem ser preditos a partir do conhecimento de suas partes componentes caracterizadas de forma isolada. O crescente reconhecimento dessa deficiência da pesquisa biológica convencional levou ao desenvolvimento de uma nova área, denominada *biologia de sistemas e definida como o estudo holístico dos organismos vivos ou dos componentes de suas redes celulares ou moleculares para predizer com precisão suas respostas às perturbações*. Os conceitos da biologia de sistemas podem ser aplicados às doenças humanas e seus tratamentos, definindo o campo da *biopatologia de sistemas*, em que as perturbações genéticas ou ambientais produzem doenças e as perturbações farmacológicas restabelecem o comportamento normal do sistema.

A biologia de sistemas evoluiu a partir do campo da engenharia de sistemas, na qual um conjunto de partes componentes associadas constitui uma rede, cujo produto o engenheiro deseja predizer. O simples exemplo de um circuito eletrônico pode ilustrar alguns conceitos básicos da engenharia de sistemas. Todos os elementos individuais do circuito – resistores, capacitores, transistores – têm propriedades bem definidas que podem ser precisamente caracterizadas. Contudo, esses elementos podem estar conectados (por fiação ou configuração) em várias modalidades, cada uma produzindo um circuito cuja resposta à voltagem nele aplicada é diferente da resposta de todas as outras configurações. Para predizer o comportamento do circuito (i.e., do sistema), o engenheiro deve estudar sua resposta à perturbação (p. ex., a voltagem que lhe é aplicada) de modo holístico, e não as respostas dos componentes individuais a essa perturbação. Considerado de outra maneira, o comportamento resultante do sistema é maior (ou diferente) do que a simples soma de suas partes, e a engenharia de sistemas utiliza abordagens matemáticas precisas para predizer essas respostas complexas e, com frequência, não lineares. Por analogia aos sistemas biológicos, pode-se pensar que o conhecimento minucioso de uma única enzima em uma via metabólica ou de um único fator de transcrição em uma rede gênica não fornecerá pormenores suficientes para predizer o produto dessa via metabólica ou dessa rede transcricional, respectivamente. Somente uma abordagem sistêmica satisfará essa predição.

Os biólogos levaram muito tempo para valorizar a importância das abordagens sistêmicas aos problemas biomédicos. Durante muitas décadas, o reducionismo reinou com supremacia, em grande parte porque é experimental e analiticamente mais simples do que o holismo e porque tem proporcionado percepções sobre os mecanismos biológicos e a patogênese de doenças, conduzindo a tratamentos bem-sucedidos. No entanto, o reducionismo não consegue resolver todos os problemas biomédicos. Por exemplo, os conhecidos efeitos colaterais de novos medicamentos que, com frequência, limitam sua aprovação (pelos órgãos governamentais responsáveis) refletem, provavelmente, a falta de um estudo em contexto holístico desse medicamento, ou seja, a falha na exploração de todas as ações possíveis, exceto a principal ação-alvo para a qual esse fármaco foi desenvolvido. Por consequência, são evidentemente necessárias outras abordagens para a compreensão da biologia. Com os crescentes conjuntos de dados genômicos, proteômicos e metabolômicos em que são registradas as mudanças dinâmicas na expressão de muitos genes e em muitos metabólitos após uma perturbação, e com o desenvolvimento de abordagens matemáticas precisas para analisar essas mudanças, foi preparado o cenário para a aplicação dos princípios da engenharia de sistemas à biologia moderna.

Historicamente, os fisiologistas têm a perspectiva da (bio)engenharia na condução de seus estudos e encontram-se entre os primeiros biólogos de sistemas. Todavia, com poucas exceções, também se concentram em sistemas fisiológicos considerados simples, tratáveis com abordagens reducionistas tradicionais. Os esforços para a modelagem integrativa de sistemas fisiológicos humanos, como a primeira tentativa de Guyton para a regulação da pressão sanguínea, representam uma aplicação da engenharia de sistemas à biologia humana. Esses modelos fisiológicos dinâmicos focalizam, com frequência, a resposta aguda de um parâmetro fisiológico mensurável a uma perturbação sistêmica e partem de uma perspectiva analítica clássica em que todos os determinantes fisiológicos convencionais dos parâmetros resultantes são conhecidos e podem ser modelados quantitativamente.

Até recentemente, a análise de sistemas moleculares era limitada pelo conhecimento inadequado dos determinantes moleculares de um sistema biológico de interesse. Embora os bioquímicos tenham abordado as vias metabólicas sob uma perspectiva sistêmica durante mais de 50 anos, seus esforços foram limitados pela inadequação das informações fundamentais para cada enzima (K_M, k_{cat} e concentração) e o substrato (concentração) na via metabólica. Com os conjuntos de dados moleculares cada vez mais completos e disponíveis para as análises sistêmicas, incluindo dados genômicos, transcritômicos, proteômicos e metabolômicos, atualmente os bioquímicos têm os recursos necessários para usar as abordagens da biologia de sistemas na exploração dos fenômenos biológicos e biopatológicos.

PROPRIEDADES DOS SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEXOS

Para se compreender o melhor meio de aplicação dos princípios da biologia de sistemas à biomedicina humana é necessário revisar brevemente os elementos construtores de qualquer sistema biológico e os determinantes da complexidade desse sistema. Todos os sistemas podem ser analisados mediante definição de sua topologia estática (arquitetura) e sua resposta dinâmica (i.e., dependente do tempo) às perturbações. No presente contexto, são descritas propriedades sistêmicas que derivam das consequências da topologia (forma) para a resposta dinâmica (função). Qualquer sistema de elementos interagentes pode ser representado de forma esquemática como uma *rede* em que os elementos individuais são representados como nós (ou nodos) e suas conexões são representadas como arestas. A natureza das arestas entre os nós reflete o grau de complexidade do sistema. *Sistemas simples* são aqueles cujos nós são conectados linearmente, com ocasionais alças de retroalimentação (*feedback*) ou de alimentação antecipatória (*feedforward*), que modulam o rendimento sistêmico por vias consideradas previsíveis. Em contrapartida, os *sistemas complexos* consistem em nós conectados em redes não lineares mais complicadas; por definição, o comportamento desses sistemas é inerentemente mais difícil de predizer devido à natureza das conexões interagentes, à dependência do comportamento sistêmico em suas condições naturais e à incapacidade de se mensurar o estado geral do sistema com grande precisão em qualquer tempo específico. Os sistemas complexos podem ser representados como uma rede de componentes ou módulos interagentes de complexidade inferior, cada um dos quais pode ser reduzido subsequentemente a motivos canônicos mais simples analisáveis (como alças de retroalimentação e de alimentação antecipatória, ou autorregulação negativa e positiva); todavia, uma propriedade central dos sistemas complexos é que a simplificação das suas estruturas, mediante identificação e caracterização dos nós e arestas individuais ou mesmo de subestruturas mais simples, não produz, necessariamente, o entendimento predizível do comportamento de um sistema. Desse modo, o sistema funcional é maior do que a (ou diferente da) soma de suas partes individuais manejáveis.

Definidos assim, a maioria dos sistemas biológicos consiste em sistemas complexos que podem ser representados como redes cujos comportamentos não são imediatamente previsíveis a partir de princípios reducionistas simples. Por exemplo, os nós podem ser metabólitos que estão conectados pelas enzimas que causam suas transformações, fatores de transcrição que estão conectados pelos genes cuja expressão eles influenciam, ou proteínas de uma rede de interações que estão conectadas por cofatores que facilitam as interações ou por forças termodinâmicas que facilitam sua associação bioquímica. Os sistemas biológicos são organizados, em geral, como redes de nós sem escalas (*scale-free*), em vez de estocásticas. Nos sistemas sem escalas, poucos nós têm muitas conexões com outros nós (eixos, pontos centrais ou nós altamente conectados), mas a maioria dos nós tem apenas algumas conexões (nós fracamente conectados). A denominação *sem escalas* refere-se ao fato de a conectividade dos nós na rede ser invariável com relação ao tamanho da rede. Essa é muito diferente de outras duas arquiteturas de redes comuns: a distribuição aleatória (de Poisson) e a distribuição exponencial. As redes sem escalas podem ser descritas matematicamente por uma lei de potência que define a probabilidade do número de arestas (conexões) por nó ($P[k] = k^{-[\gamma]}$, onde k é o número de arestas por nó e γ é a inclinação da plotagem de log P[k] vs. log [k]); essa propriedade singular da maioria das redes biológicas é um reflexo de sua autossimilaridade ou natureza fractal **(Fig. 87e.1)**.

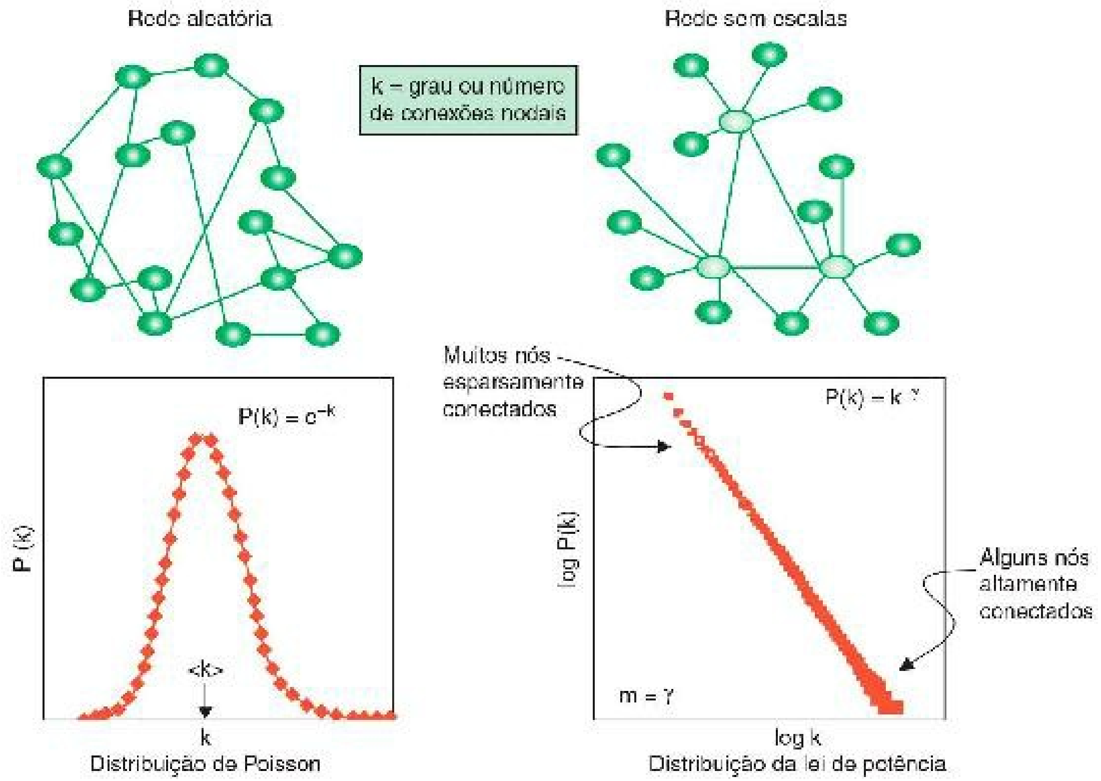
Rede aleatória
Rede sem escalas
k = grau ou número de conexões nodais
P(k) = e^-k
P (k)
<k>
k
Distribuição de Poisson
Muitos nós esparsamente conectados
P(k) ~ k^-γ
log P(k)
Alguns nós altamente conectados
m = γ
log k
Distribuição da lei de potência

FIGURA 87e.1 Representações de redes e suas distribuições. Uma rede aleatória é representada à esquerda, e sua distribuição de Poisson do número de conexões nodais (k) é mostrada no gráfico abaixo dessa rede. Uma rede sem escalas é representada à direita, e sua distribuição da lei de potência do número de conexões nodais (k) é mostrada no gráfico abaixo dessa rede. Os nós altamente conectados (eixos) são de tonalidade mais clara.

Há propriedades únicas dos sistemas biológicos sem escalas que refletem sua evolução e promovem sua adaptabilidade e sobrevivência. É provável que as redes biológicas tenham evoluído um nó de cada vez, em um processo em que os novos nós se ligam mais provavelmente a um nó de alta conexão do que a um nó de conexão esparsa. Além disso, as redes sem escalas podem tornar-se conectadas esparsamente umas às outras, produzindo mais *topologias modulares sem escalas* complexas. O crescimento evolutivo das redes biológicas tem três propriedades importantes que afetam a função e a sobrevivência sistêmicas. Primeira, essa adição sem escalas de novos nós promove a *redundância do sistema*, a qual minimiza as consequências de erros e acomoda fortemente as perturbações adversas ao sistema com mínimos efeitos nas funções críticas (a menos que os nós de alta conexão sejam o foco da perturbação). Segunda, essa redundância de redes resultante proporciona uma vantagem de sobrevivência ao sistema. Em redes gênicas complexas, por exemplo, as mutações ou os polimorfismos em genes fracamente conectados são responsáveis pela biodiversidade e pela variabilidade biológica sem perturbar as funções críticas do sistema; apenas mutações em genes (*essenciais*) altamente conectados (eixos) podem reprimir o sistema e causar letalidade embrionária. Terceira, os sistemas biológicos sem escalas facilitam o fluxo de informações (p. ex., o fluxo de metabólitos) entre eles, comparados com os sistemas biológicos organizados aleatoriamente; essa propriedade sistêmica, chamada de "pequeno mundo" (em que a natureza grupal de eixos altamente conectados define uma vizinhança local no interior da rede que se comunica por meio de conexões mais fracas e menos frequentes a outros grupos), minimiza o custo energético da ação dinâmica do sistema (p. ex., reduz ao mínimo o tempo de transição entre etapas em uma rede metabólica).

Esses princípios básicos de organização dos sistemas biológicos complexos levam a três propriedades singulares que precisam ser enfatizadas. Primeira, os sistemas biológicos são *robustos*, significando que são muito estáveis em resposta à maioria das mudanças nas condições externas ou em modificações internas. Segunda, um corolário à propriedade da robustez é que os sistemas biológicos complexos são *tendenciosos*, significando que são insensíveis às mudanças nas condições externas ou em modificações internas, exceto em certas condições incomuns (i.e., quando um eixo está envolvido na mudança). Terceira, os sistemas biológicos complexos mostram *propriedades emergentes*, significando que manifestam comportamentos que não podem ser preditos com base nos princípios reducionistas usados para caracterizar suas partes componentes. Os exemplos de comportamentos emergentes, ou inesperados, nos sistemas biológicos incluem oscilações espontâneas e autossustentadas na glicólise, ondas espirais e enroladas de despolarização no tecido cardíaco, causando arritmias reentrantes, e padrões de auto-organização em sistemas bioquímicos governados por difusão e reação química.

APLICAÇÕES DA BIOLOGIA DE SISTEMAS À BIOPATOLOGIA

Os princípios da biologia de sistemas foram aplicados a processos patológicos complexos com alguns sucessos iniciais. A chave para essas aplicações é a identificação de propriedades emergentes do sistema em estudo, a fim de definir métodos inovadores, se não impredizíveis (i.e., sob a perspectiva reducionista) para regular a resposta sistêmica. As abordagens da biologia de sistemas foram utilizadas para caracterização de epidemias e meios de controlá-las, aproveitando as propriedades da rede sem escalas de indivíduos infectados que constituem a epidemia. Mediante uso da análise de sistemas de uma rede neural de interações proteicas, foram identificadas proteínas específicas modificadoras de doença, as quais são comuns a uma variedade de transtornos degenerativos cerebelares causadores de ataxias hereditárias. A análise de sistemas e a construção de rede de doenças de uma rede de hipertensão arterial pulmonar levou à identificação de um único módulo de doença envolvendo uma via governada pelo microRNA21. Os modelos da biologia de sistemas foram usados para examinar minuciosamente a dinâmica da resposta inflamatória, usando alterações oscilatórias no fator nuclear do fator de transcrição kB (NFkB) como o resultado do sistema. Os princípios da biologia de sistemas também serviram para predizer o desenvolvimento de uma rede de anticorpos idiotípicos-anti-idiotípicos, descrever a dinâmica do crescimento específico em biofilmes microbianos e analisar a resposta imune inata. Em cada um desses exemplos, uma abordagem da bio(pato)logia de sistemas forneceu percepções sobre o comportamento desses sistemas complexos que não poderia ter sido reconhecido com o reducionismo científico convencional.

Uma aplicação extraordinária da biologia de sistemas à biomedicina encontra-se na área de desenvolvimento de medicamentos. O desenvolvimento convencional de fármacos envolve a identificação de uma proteína-alvo potencial e, a seguir, o planejamento e o rastreamento de compostos para identificar os que inibem a função do referido alvo. Essa análise reducionista identifica muitos medicamentos e seus alvos potenciais; contudo, apenas quando um medicamento é testado em modelos animais ou humanos é que se tornam aparentes as consequências sistêmicas da sua ação farmacológica. Não é raro que os pretensos efeitos colaterais apareçam e sejam suficientemente adversos para os pesquisadores sustarem o desenvolvimento desse fármaco. Um bom exemplo desse problema encontra-se nos resultados inesperados de regimes medicamentosos com vitamina B para baixar os níveis de homocisteína. Nesses ensaios, os níveis plasmáticos de homocisteína foram reduzidos de maneira eficaz; no entanto, não houve efeito algum dessa redução nos resultados vasculares clínicos. Uma explicação para esse resultado é que uma das vitaminas B do regime, o folato, tem múltiplos efeitos na proliferação e no metabolismo celular, o que neutralizou seus benefícios redutores de homocisteína, promovendo o crescimento progressivo da placa aterosclerótica e suas consequências clínicas. Além desses tipos de resultados inesperados, manifestados por meio de vias que não foram consideradas desde o início, as abordagens convencionais ao desenvolvimento de medicamentos comumente não levam em consideração a possibilidade de comportamentos emergentes do organismo, da via metabólica ou da rede transcricional de interesse. Desse modo, a análise de sistemas de medicamentos potenciais (análise em rede de medicamento-alvo) pode beneficiar o paradigma de desenvolvimento tanto aumentando a probabilidade de que um composto de interesse não manifeste efeitos adversos inesperados, como incentivando métodos analíticos inovadores para identificar pontos de controle específicos em redes metabólicas ou genéticas que se beneficiariam da modulação efetuada por medicamentos.

BIOPATOLOGIA DE SISTEMAS E CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS HUMANAS: MEDICINA DE REDE

Talvez o aspecto mais importante seja que a biopatologia de sistemas pode ser utilizada para revisar e refinar a definição de doença humana. A classificação das doenças humanas usada neste e em todos os manuais médicos origina-se da correlação entre análise patológica e síndromes clínicas, a qual se iniciou no século XIX. Ainda que essa abordagem tenha sido muito bem-sucedida, servindo de base para o desenvolvimento de muitas terapias eficazes, ela tem deficiências importantes, como as seguintes: falta de sensibilidade para definir a doença pré-clínica; foco principal na doença francamente manifesta; fracasso no reconhecimento de causas diferentes e potencialmente diferenciáveis de patofenótipos comuns de estágio tardio; e capacidade limitada para incorporar a crescente massa de determinantes genéticos e moleculares de patofenótipos aos critérios da classificação convencional.

Dois exemplos ilustrarão a fragilidade das análises simples de correlação fundamentadas no princípio reducionista de simplificação (a navalha de Occam) ao definir a doença humana. O primeiro é o da anemia ou doença das células falciformes, o distúrbio mendeliano “clássico” causado pela substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 (Val6Glu) da cadeia β da hemoglobina. Se o ensino da genética convencional se mantiver, essa única mutação deve levar a um único fenótipo nos pacientes que a contêm (correlação genótipo-fenótipo). No entanto, essa suposição é falsa, pois os pacientes com a doença das células falciformes manifestam diversos patofenótipos, abrangendo anemia hemolítica, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, infarto ósseo e crises dolorosas, bem como um fenótipo evidentemente normal. As razões para essas diferentes apresentações fenotípicas incluem a presença de genes ou produtos gênicos modificadores da doença (p. ex., hemoglobinas F e C, glicose-6-fosfato desidrogenase), a exposição a fatores ambientais adversos (p. ex., hipoxia, desidratação) e determinantes genéticos e ambientais de patofenótipos intermediários comuns (i.e., variações em mecanismos patológicos gerais, subjacentes a todas as doenças humanas – inflamação, trombose/hemorragia, fibrose, proliferação celular, apoptose/necrose, resposta imune).

O segundo exemplo notável é o da hipertensão arterial pulmonar familiar. Esse distúrbio está associado a 100 mutações diferentes nos genótipos dos três membros da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF-β): receptor 2 da proteína morfogenética dos ossos (BMPR-2), quinase similar ao receptor da ativina 1 (ALK-1) e endoglina. Todos esses genótipos diferentes estão associados a um patofenótipo comum, e cada um leva ao seu patofenótipo por meio de mecanismos moleculares que variam da haploinsuficiência aos efeitos dominantes negativos. Como em suas famílias apenas cerca de 25% dos indivíduos que contêm essas mutações manifestam o patofenótipo, outros genes modificadores da doença (p. ex., o do receptor de serotonina 5-HT2B, o do transportador de serotonina 5-HTT), determinantes genômicos e ambientais de patofenótipos intermediários comuns e exposições ambientais (p. ex., hipoxia, agentes infecciosos [HIV], anorexígenos) são responsáveis pela penetrância incompleta do distúrbio.

Com base nesses e em outros exemplos relacionados, pode-se abordar a doença humana a partir da perspectiva da biopatologia de sistemas, em que cada "doença" pode ser representada como uma rede que inclui os seguintes módulos: os elementos do genoma (ou do proteoma, se modificados pós-traducionalmente) determinantes da doença primária, os elementos do genoma ou do proteoma modificadores da doença, os determinantes ambientais e os determinantes genômicos e ambientais dos patofenótipos intermediários comuns. A **Figura 87e.2** apresenta graficamente essas relações genótipo-fenótipo como módulos para os seis tipos de doenças comuns, com exemplos específicos para cada tipo. A **Figura 87e.3** mostra uma representação de rede da doença das células falciformes, usando esse tipo de abordagem modular.

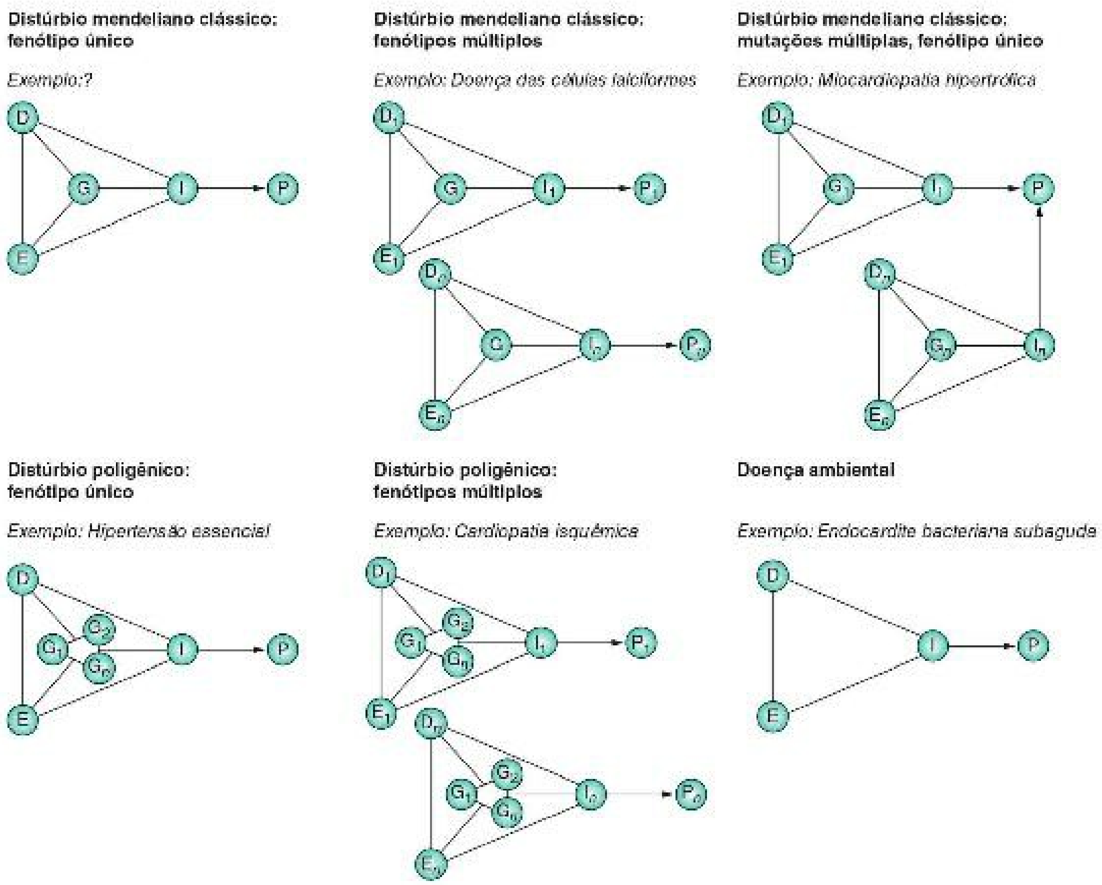
Distúrbio mendeliano clássico: fenótipo único

Exemplo:?

Distúrbio mendeliano clássico: fenótipos múltiplos

Exemplo: Doença das células falciformes

Distúrbio mendeliano clássico: mutações múltiplas, fenótipo único

Exemplo: Miocardiopatia hipertrófica

Distúrbio poligênico: fenótipo único

Exemplo: Hipertensão essencial

Distúrbio poligênico: fenótipos múltiplos

Exemplo: Cardiopatia isquêmica

Doença ambiental

Exemplo: Endocardite bacteriana subaguda

FIGURA 87e.2 Exemplos de representações modulares das doenças humanas. D, genoma ou proteoma de doença humana secundária; E, determinantes ambientais; G, genoma ou proteoma de doença humana primária; I, fenótipo intermediário; P,

patofenótipo. *(Reproduzida, com permissão, de J Loscalzo et al: Molec Syst Biol 3:124, 2007.)*

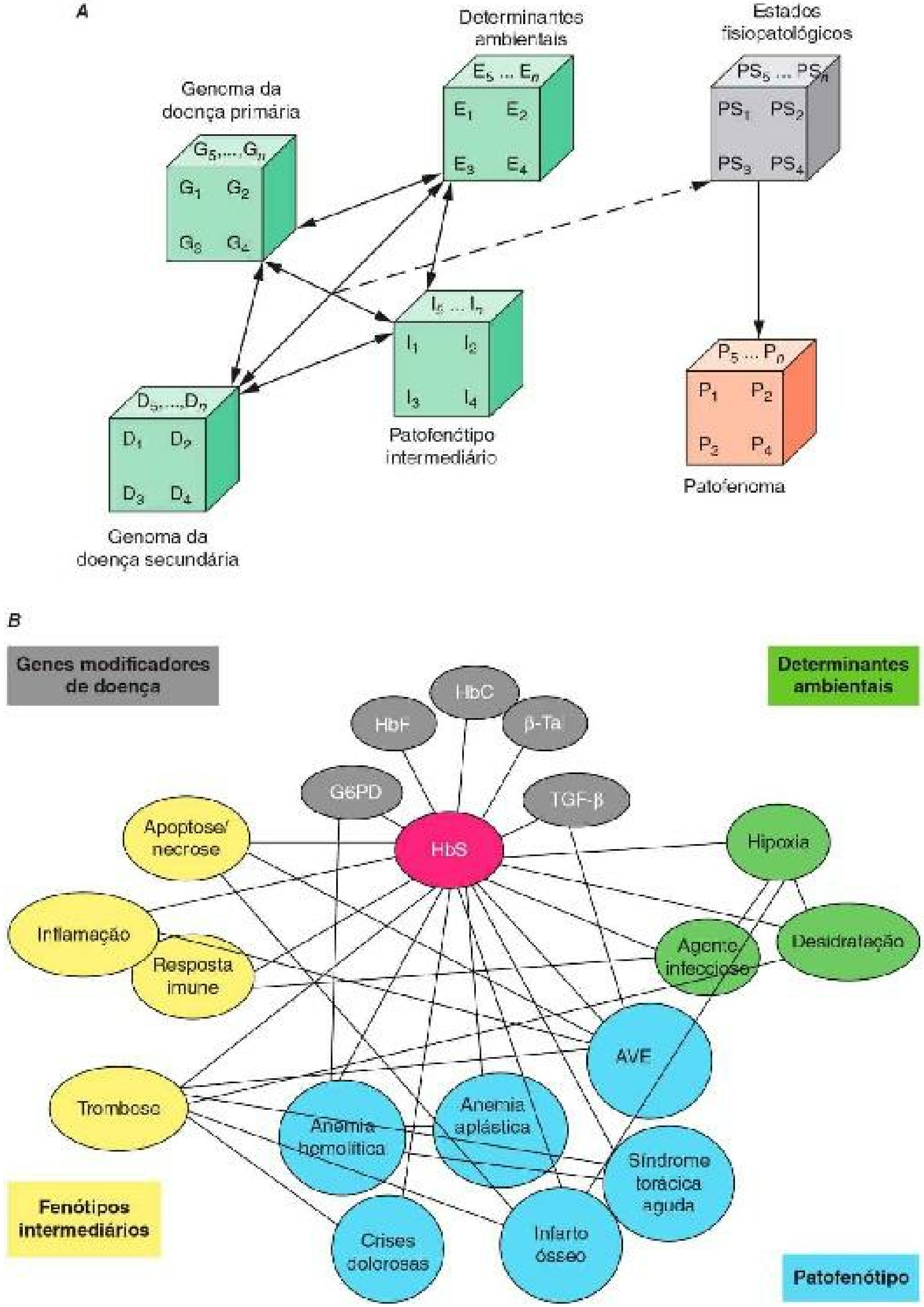
A
Genoma da doença primária
$G_5,\ldots,G_n$
G_1
G_2
G_3
G_4
Determinantes ambientais
$E_5 \ldots E_n$
E_1
E_2
E_3
E_4
Estados fisiopatológicos
$PS_5 \ldots PS_n$
PS_1
PS_2
PS_3
PS_4
$I_5 \ldots I_n$
I_1
I_2
I_3
I_4
Patofenótipo intermediário
$D_5,\ldots,D_n$
D_1
D_2
D_3
D_4
Genoma da doença secundária
$P_5 \ldots P_n$
P_1
P_2
P_3
P_4
Patofenoma
B
Genes modificadores de doença
Determinantes ambientais
HbC
HbF
β-Ta
G6PD
TGF-β
HbS
Apoptose/ necrose
Hipoxia
Inflamação
Resposta imune
Agente infeccioso
Desidratação
AVE
Trombose
Anemia hemolítica
Anemia aplástica
Síndrome torácica aguda
Crises dolorosas
Infarto ósseo
Fenótipos intermediários
Patofenótipo

FIGURA 87e.3 ***A.*** Rede de doença humana teórica, ilustrando as relações entre os determinantes genéticos e ambientais dos patofenótipos. D, genoma ou proteoma de doença secundária; E, determinantes ambientais; G, genoma ou proteoma de doença

primária; I, fenótipo intermediário; PS, estados fisiopatológicos que levam a P, patofenótipo. ***B.*** Exemplo desse constructo teórico aplicado à doença das células falciformes. Vermelho, anormalidade molecular primária; cinza, genes modificadores da doença; amarelo, fenótipos intermediários; verde, determinantes ambientais; azul, patofenótipos. AVE, acidente vascular encefálico, β-Tal, β-talassemia; TGF-β, fator de crescimento transformador β. *(Reproduzida, com permissão, de J Loscalzo et al: Molec Syst Biol 3:124, 2007.)*

Goh e colaboradores desenvolveram o conceito de uma rede de doença humana **(Fig. 87e.4)** no qual usaram uma abordagem sistêmica para caracterizar as associações entre genes e doenças listadas no banco de dados da Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Sua análise mostrou ser mais provável os genes ligados a doenças semelhantes terem produtos que se associem e maior similaridade entre seus perfis de transcrição do que os genes não associados a doenças semelhantes. Além disso, é muito mais provável a interação mútua das proteínas associadas ao mesmo patofenótipo do que com outras proteínas não associadas a esse patofenótipo. Por fim, os autores mostraram que a maioria de genes associados a doenças não é composta de genes altamente conectados (i.e., não são eixos) e costuma ser formada de nós fracamente conectados dentro da periferia funcional da rede em que operam.

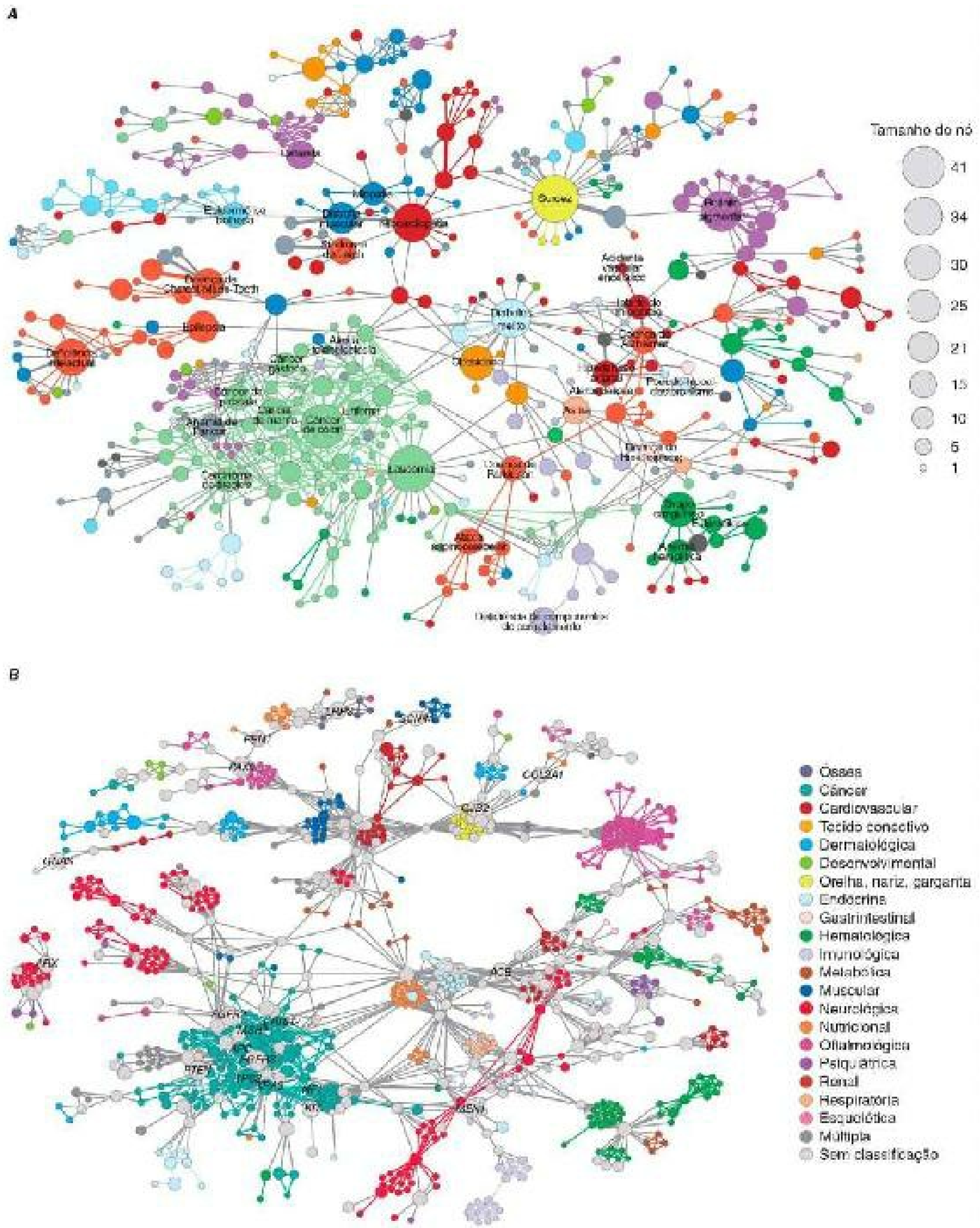

A
Tamanho do nó
41
34
30
25
21
15
10
5
1
Leucemia
Surdez
Retinite pigmentar
Cardiomiopatia
Epilepsia
Deficiência intelectual
Doença de Charcot-Marie-Tooth
Diabetes melito
Obesidade
Câncer gástrico
Câncer de próstata
Câncer de mama
Câncer de cólon
Linfoma
Anemia de Fanconi
Leucemia
Carcinoma colorretal
Doença de Alzheimer
Doença de Parkinson
Ataxia espinocerebelar
Deficiência de componentes do complemento
Anemia hemolítica
B
COL2A1
GJB2
ACE
Ossos
Câncer
Cardiovascular
Tecido conectivo
Dermatológica
Desenvolvimental
Orelha, nariz, garganta
Endócrina
Gastrintestinal
Hematológica
Imunológica
Metabólica
Muscular
Neurológica
Nutricional
Oftalmológica
Psiquiátrica
Renal
Respiratória
Esquelética
Múltipla
Sem classificação

FIGURA 87e.4 ***A.*** Rede de doenças humanas. Cada nó corresponde a um distúrbio específico, colorido segundo sua classe (22 classes, mostradas na legenda de *B*). O

tamanho de cada nó é proporcional ao número de genes que contribuem para a doença. As arestas entre as doenças na mesma classe são coloridas com a mesma cor (mais clara), e as arestas que conectam diferentes classes de doenças são coloridas em cinza, com a espessura da aresta proporcional ao número de genes compartilhados pelas doenças por ela conectadas. ***B.*** Rede de genes causadores de doenças. Cada nó é um único gene, e quaisquer dois genes são conectados, se envolvidos no mesmo distúrbio. Neste mapa de rede, o tamanho de cada nó é proporcional ao número de distúrbios específicos em que o gene está envolvido. *(Reproduzida, com permissão, de KI Goh et al: Proc Natl Acad Sci USA 104:8685, 2007.)*

Esse tipo de análise confirma a importância potencial de definir a doença com base em seus determinantes biopatológicos sistêmicos. Evidentemente, fazer isso necessitará de um exame mais cuidadoso dos elementos moleculares nas vias relevantes (i.e., uma patofenotipagem molecular mais precisa), menos confiança nas manifestações evidentes da doença para sua classificação e conhecimento da dinâmica (não apenas da arquitetura estática) das redes biopatológicas subjacentes aos patofenótipos definidos desse modo. A **Figura 87e.5** ilustra os elementos de uma rede molecular que contém um módulo de doença. Inicialmente, essa rede é identificada mediante determinação das interações (físicas ou reguladoras) entre as proteínas ou os genes que a abrangem (o "interatoma"). A seguir, essas interações definem um modulo topológico, no qual existem módulos funcionais (vias) e módulos de doenças. Uma estratégia para a construção desse módulo está ilustrada na **Figura 87e.6**. Os exemplos do uso dessa estratégia na definição de novos determinantes de doenças estão relacionados no **Quadro 87e.1**.

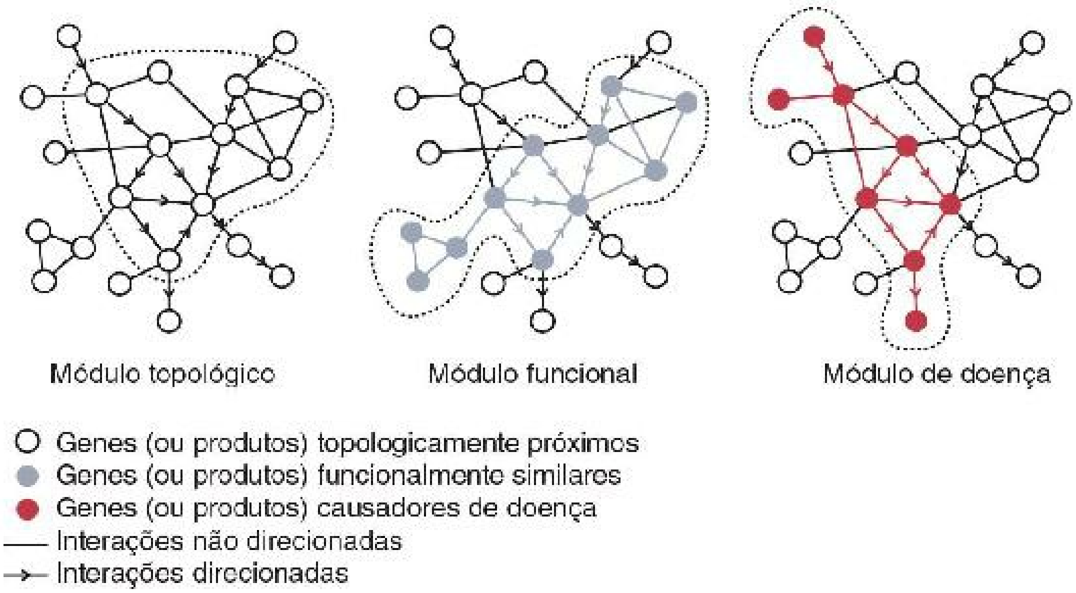
Módulo topológico
Módulo funcional
Módulo de doença
○ Genes (ou produtos) topologicamente próximos
● Genes (ou produtos) funcionalmente similares
● Genes (ou produtos) causadores de doença
— Interações não direcionadas
→ Interações direcionadas

FIGURA 87e.5 Os elementos do interatoma. O interatoma inclui módulos topológicos (genes ou produtos gênicos que estão intimamente associados entre eles por

meio de interações diretas), módulos funcionais (genes ou produtos gênicos que funcionam em conjunto para definir uma via metabólica) e módulos de doença (genes ou produtos gênicos que interagem para produzir um patofenótipo). *(Reproduzida, com permissão, de AL Barabasi et al: Nat Rev Genet 12:56, 2011.)*

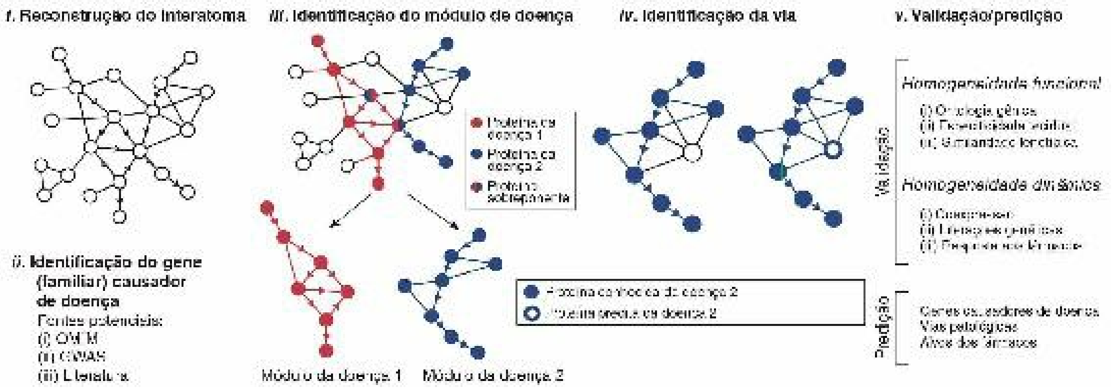
i. Reconstrução do interatoma
iii. Identificação do módulo de doença
iv. Identificação da via
v. Validação/predição
Proteína da doença 1
Proteína da doença 2
Proteína sobreposta
ii. Identificação do gene (familiar) causador de doença
Fontes potenciais:
(i) OMIM
(ii) GWAS
(iii) Literatura
Módulo da doença 1
Módulo da doença 2
Proteína conhecida da doença 2
Proteína predita da doença 2
Validação
Homogeneidade funcional
(i) Ontologia gênica
(ii) Especificidade tecidual
(iii) Similaridade fenotípica
Homogeneidade dinâmica
(i) Coexpressão
(ii) Interações genéticas
(iii) Resposta aos fármacos
Predição
Genes causadores de doença
Vias patológicas
Alvos dos fármacos

FIGURA 87e.6 Estratégias para a identificação de módulos de doença em redes moleculares. Uma estratégia para definir os módulos de doença envolve (*i*) reconstrução do interatoma; (*ii*) averiguação dos genes familiares (para doença) a partir da literatura pesquisada, do banco de dados de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ou de análises genômicas (estudos de associação genômica ampla [GWAS] ou perfilamento transcricional); (*iii*) identificação do módulo de doença usando diferentes abordagens estatísticas ou de modelação; (*iv*) identificação de vias e do papel dos genes ou módulos de doença nessas vias; e (*v*) validação do módulo de doença e predição. *(Reproduzida, com permissão, de AL Barabasi et al: Nat Rev Genet 12:56, 2011.)*

QUADRO 87e.1 EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA BIOLOGIA DE SISTEMAS ÀS DOENÇAS

Doença	Análise	Referência
Ataxias hereditárias	Muitas proteínas causadoras de ataxia compartilham as interações de parcerias que afetam a neurodegeneração	Lim et al: Cell 125:801-814, 2006
Diabetes melito	A análise da rede de proteínas e metabólitos conecta três anormalidades de metabólitos únicos em pré-diabéticos a sete genes para diabetes tipo 2 por meio de quatro enzimas	Wang-Sattler et al: Mol Syst Biol 8:615, 2012
Infecção pelo vírus Epstein-Barr	O proteoma viral exerce seus efeitos por meio de conexão ao interatoma do hospedeiro	Gulbahce et al: PLoS One 8:e1002531, 2012
Hipertensão arterial pulmonar	A análise de rede indica o papel adaptativo do microRNA21 na supressão da via da rho-quinase	Parikh et al: Circulation 125:1520-1532, 2012

Ainda como outra consideração possível, pode-se argumentar que a doença reflete as consequências da etapa mais tardia da preferência de um sistema orgânico para manifestar um patofenótipo intermediário específico em resposta a um dano. Esse paradigma revela uma visão inversa de causalidade, na qual uma doença é definida como uma tendência ao aumento da inflamação, da trombose ou da fibrose, após uma perturbação danosa. O local em que o processo se manifesta (i.e., o órgão em que ele ocorre) é menos importante do que o que ocorre (com exceção de consequências fisiopatológicas específicas para um órgão que podem necessitar de atenção acurada). Por exemplo, sob essa perspectiva, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e suas consequências são um reflexo de trombose (na artéria coronária), inflamação (no miocárdio danificado de modo agudo) e fibrose (no local ou nos locais de morte de cardiomiócitos). Na prática, as principais terapias para o IAM envolvem esses patofenótipos intermediários (p. ex., antitrombóticos, estatinas), em vez de um processo determinante da doença e específico para algum órgão. Esse paradigma deve defender uma análise sistêmica que inicialmente identifique os patofenótipos intermediários aos quais um indivíduo está predisposto, depois determine como e quando intervir para atenuar essa predisposição adversa, e, por fim, limite a probabilidade de que ocorra um grande evento específico para um órgão. A evidência para a validade dessa abordagem é encontrada no trabalho de Rzhetsky e colaboradores, que revisaram 1,5 milhão de registros de pacientes e 161 doenças, descobrindo que os fenótipos dessas doenças formam uma rede de fortes correlações pareadas. Esse resultado é compatível com a noção de que as predisposições genéticas subjacentes aos patofenótipos intermediários formam a base qualificada para as doenças orgânicas finais definidas convencionalmente.

Independentemente da natureza específica da abordagem utilizada para os sistemas biopatológicos, essas análises conduzirão a uma drástica revisão do modo como a doença humana é definida e tratada, estabelecendo a disciplina de medicina de rede. Será um processo longo e complicado, mas, ao final, levará a melhor prevenção e tratamento, provavelmente a partir de uma visão cada vez mais personalizada. É provável que a análise da biopatologia a partir de uma perspectiva de base sistêmica ajude a definir subconjuntos específicos de pacientes mais suscetíveis a responder a intervenções particulares, baseadas em mecanismos mórbidos compartilhados. Embora seja improvável que o extremo da “medicina individualizada” algum dia venha a ser praticado (ou mesmo desejável), as doenças complexas podem ser subclassificadas de acordo com seus mecanismos, e as intervenções podem ser adequadas para os contextos nos quais tenham maior probabilidade de funcionar.

---

[1] N. de T. Também conhecida como “biologia sistêmica”.

Parte 4: Medicina regenerativa

88

Biologia da célula-tronco

Minoru S. H. Ko

A biologia da célula-tronco é um campo em rápida expansão que explora as características e possíveis aplicações clínicas de diversas células-tronco, as quais servem como progenitoras de tipos celulares mais diferenciados. Além das possíveis aplicações terapêuticas **(Cap. 90e)**, as células-tronco derivadas de pacientes também podem ser usadas como modelo de doenças e como um meio de testar a eficácia de substâncias. As células-tronco e seu nicho têm recebido muita atenção da pesquisa médica em razão de seus papéis centrais na homeostase e no reparo de tecidos e órgãos, aspectos importantes nos processos de envelhecimento e de adoecimento.

IDENTIFICAÇÃO, ISOLAMENTO E DERIVAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO

Células-tronco residentes A definição de células-tronco continua ambígua. Originalmente, postulou-se que seriam células *inespecíficas* ou *indiferenciadas* capazes de dar origem a células cutâneas, intestinais e sanguíneas ao longo de toda a vida. Essas *células-tronco residentes* foram identificadas em diversos órgãos (p. ex., epitélios da pele e do sistema digestório, medula óssea, vasos sanguíneos, cérebro, músculos esqueléticos, fígado, testículos e pâncreas) com base em suas localizações específicas, sua morfologia e no uso de marcadores bioquímicos.

Células-tronco isoladas Para a identificação inequívoca das células-tronco, faz-se necessário sua separação e purificação, geralmente baseada em uma combinação de marcadores específicos de superfície celular. Essas *células-tronco isoladas* (p. ex., células-tronco hematopoiéticas [HSC]) podem ser estudadas de forma detalhada e utilizadas clinicamente, como nos transplantes de medula óssea **(Cap. 89e)**. Entretanto, a falta de marcadores de superfície celular específicos para outros tipos de células-tronco tornou difícil seu isolamento em grandes quantidades. Esse obstáculo foi parcialmente superado em modelos animais por meio da marcação genética dos diferentes tipos celulares com proteína fluorescente verde direcionada por promotores específicos para cada célula. De modo alternativo, foram isoladas supostas células-tronco de diversos tecidos na forma de células periféricas (SP, de *side population*) classificadas por fluorescência ativada após coloração com Hoechst 33342.

Células-tronco cultivadas É interessante que as células-tronco sejam cultivadas e expandidas *in vitro* para que se obtenha uma quantidade suficiente para análise e potencial uso terapêutico. Embora a derivação *in vitro* das células-tronco seja o principal obstáculo para os estudos biológicos, o número e os tipos de células-tronco cultivadas têm sido progressivamente crescentes **(Quadro 88.1)**. As células-tronco cultivadas derivadas de células-tronco residentes com frequência são denominadas *células-tronco adultas* ou *células-tronco somáticas* para distingui-las das *células-tronco embrionárias* (ESC) e das *células embrionárias germinativas* (EGC). Entretanto, considerando a existência de células-tronco de tecidos específicos derivadas de embriões (p. ex., células-tronco de trofoblastos [TSC]) e a possível derivação de células semelhantes a partir de embriões/fetos (p. ex., células-tronco neurais [NSC]), é mais adequado o uso da denominação *células-tronco teciduais*.

QUADRO 88.1 **EXEMPLOS DE CÉLULAS-TRONCO CULTIVADAS**

Nome	Fonte:
Células-tronco embrionárias (ESC)	Blastocistos ou massa celular interna (MCI) isolada imunocirurgicamente de blastocistos
Células embrionárias germinativas (EGC)	Células germinativas primordiais (PGC) de embriões E8,5-E12,5 (c); tecidos gonadais de embriões/fetos (h) com 5 a 11 semanas de evolução após a fertilização
Células-tronco de trofoblastos (TSC)	Células trofoectodérmicas de blastocistos E3,5, ectoderma extraembrionário de embriões E6,5, e ectoderma coriônico de embriões E7,5 (c)
Células endodérmicas extraembrionárias (XEN)	MCI de blastocistos (c)
Células de carcinoma embrionário (EC)	Teratocarcinoma – um tipo de câncer que se desenvolve em testículos e ovários (c, h)
Células-tronco mesenquimais (MSC)	Medula óssea, músculo, tecido adiposo, sangue periférico e sangue do cordão umbilical (c, h)
Células-tronco adultas multipotenciais (MAPC)	Células mononucleares da medula óssea (c, h); músculo e cérebro após o nascimento (c)
Células-tronco espermatogoniais (SSC)	Testículos de recém-natos (c)
Células-tronco da linhagem germinativa (GSC)	Testículos de recém-natos (c)
Células-tronco adultas multipotentes da linhagem germinativa (maGSC)	Testículos de adultos (c)

Células-tronco neurais (NSC)	Cérebro de fetos e de adultos (zonas subventricular e ventricular e hipocampo) (c, h)
Células-tronco somáticas irrestritas (USSC)	Fração mononuclear do sangue do cordão umbilical (h)
Células-tronco de epiblasto (EpiSC)	Epiblasto logo após a implantação (c)
Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC)	Diversas células diferenciadas e células-tronco teciduais (c, h)
Células de diferenciação multilinhagem resistentes a estresse (MUSE)	Células estromais da medula óssea e fibroblastos dérmicos de adulto
Células-tronco derivadas da urina (USC)	Urina (h)
Células-tronco pulmonares	Pulmão (c, h)
Células-tronco derivadas do líquido amniótico	Líquido amniótico (c, h)
Células-tronco do cordão umbilical	Cordão umbilical (h)
Células-tronco adiposas (AST)	Gordura (c, h)
Células-tronco cardíacas	Coração (c, h)
Células-tronco renais	Papila renal (c, h)
Células-tronco da cripta	Intestino (c, h)
Células-tronco colônicas (CoSC)	Cólon (c, h)
Células-tronco hepáticas	Fígado (c, h)
Células-tronco da polpa dentária (DPSC)	Polpa dentária (c, h)
Células-tronco do folículo piloso	Pelos (c, h)

Abreviações: h, humano; c, camundongo.

Para que a derivação das células-tronco cultivadas (tanto embrionárias quanto teciduais) seja bem-sucedida é preciso que sejam identificados os fatores de crescimento e as condições de cultivo necessárias para mimetizar o microambiente, ou *nicho,* das células-tronco residentes. Recentemente, a preservação em longo prazo de células-tronco teciduais *in vitro* tem evoluído com seu cultivo como organoides tridimensionais (3D) contendo células-tronco e células nicho **(Cap. 92e)**. Por exemplo, já é possível cultivar células-tronco intestinais em Matrigel na forma de “mini-intestinos epiteliais” na presença de R-espondina, fator de crescimento epidérmico (EGF) e *noggin*. De forma semelhante, células-tronco pulmonares podem ser cultivadas como “esferas alveolares” autorrenováveis. Uma lista crescente, embora não abrangente, de células-tronco é apresentada no **Quadro 88.1**. Observe que o estabelecimento definitivo do cultivo de células-tronco frequentemente é questionado em razão das dificuldades para avaliar as características dessas células.

AUTORRENOVAÇÃO E PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO

Divisão celular simétrica e assimétrica A definição mais aceita para célula-tronco é a de uma célula com capacidade única de produzir células-filhas inalteradas (*autorrenovação*) e de gerar tipos celulares especializados (*potência*). A autorrenovação pode ser obtida de duas formas. A *divisão celular assimétrica* produz uma célula-filha idêntica àquela que a originou e uma célula-filha diferente que se torna a progenitora ou a célula diferenciada. Essa divisão não produz aumento no número de células-tronco. A *divisão celular simétrica* produz duas células-filhas idênticas. Para a proliferação *in vitro* de células-tronco, a divisão deve ser simétrica.

Expansão ilimitada *in vitro* As células-tronco residentes com frequência são quiescentes e raramente se dividem. Entretanto, uma vez obtido o seu cultivo *in vitro*, muitas vezes adquirem a capacidade de se dividir continuamente e a habilidade para proliferar além do limite de vezes normal característico das células em cultivo primário (fenômeno algumas vezes denominado *imortalidade*). Essas características são observadas principalmente nas células ESC, mas também foram demonstrados para células-tronco teciduais, como células NSC e células-tronco mesenquimais (MSC), o que aumenta o potencial de tais células no que diz respeito ao seu uso terapêutico **(Quadro 88.1)**.

Estabilidade de genótipo e fenótipo A capacidade de proliferar de forma ativa frequentemente está associada ao acúmulo de anormalidades cromossômicas e mutações. As células ESC de camundongos parecem ser uma exceção a essa regra e tendem a manter seu cariótipo euploide e sua integridade genômica. Por outro lado, as células ESC humanas parecem ser mais suscetíveis a mutações após cultivos em longo prazo. Contudo, é importante assinalar que mesmo as células ESC euploides de camundongos podem formar teratomas quando injetadas em animais imunossuprimidos, o que aumenta a preocupação acerca da possível formação de tumores após o transplante de células-tronco em divisão ativa.

POTÊNCIA E DIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO

Potência de desenvolvimento O termo *potência* é utilizado para indicar a capacidade de uma célula para se diferenciar em múltiplos tipos celulares especializados. O desconhecimento atual acerca da natureza molecular dessa característica requer a manipulação experimental das células-tronco para que seja possível determinar sua potência. Por exemplo, podem-se realizar testes *in vivo* injetando células-tronco em blastocistos de camundongos ou em camundongos adultos imunossuprimidos para determinar quantos tipos celulares diferentes são formados a partir das células injetadas. Entretanto, esses ensaios *in vivo* não são aplicáveis às células-tronco humanas. Testes *in vitro* podem ser realizados produzindo diferenciação celular em diversas condições de cultivo para determinar quantos tipos celulares diferentes são formados a partir das células originais. O teste formal de autorrenovação e potência é feito com a comprovação de que uma única célula possui tais capacidades *in vitro* (*clonalidade*). Têm-se feito tentativas de classificar as células-tronco cultivadas de acordo com sua potência **(Fig. 88.1)**. Apresentamos apenas alguns exemplos porque, para muitas células-tronco cultivadas, especialmente as células humanas, faltam informações definitivas acerca de sua potência de desenvolvimento.

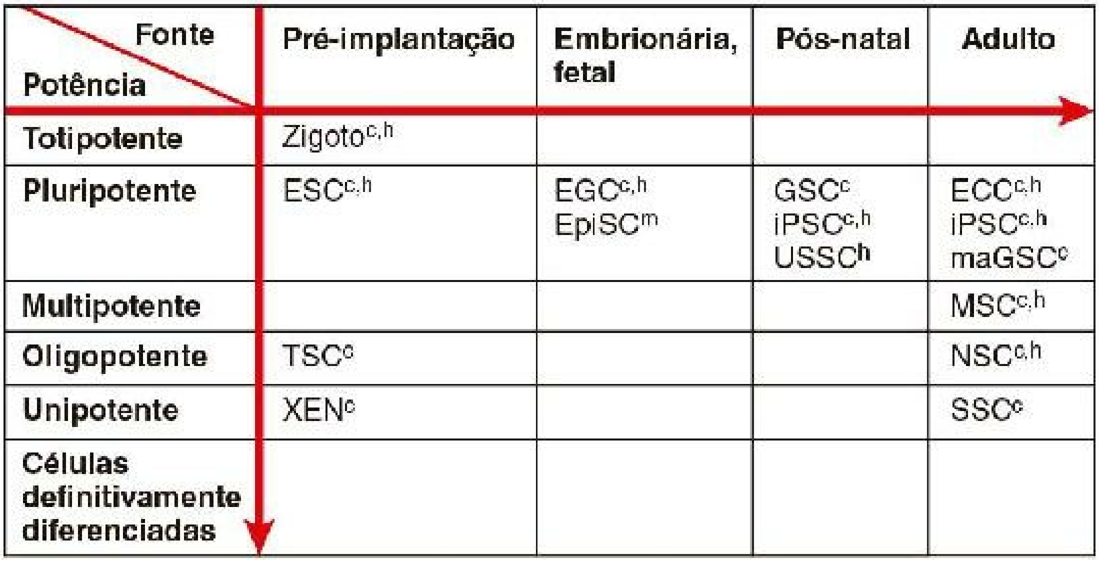

Fonte / Potência	Pré-implantação	Embrionária, fetal	Pós-natal	Adulto
Totipotente	Zigoto^{c,h}			
Pluripotente	ESC^{c,h}	EGC^{c,h} EpiSC^{m}	GSC^{c} iPSC^{c,h} USSC^{h}	ECC^{c,h} iPSC^{c,h} maGSC^{c}
Multipotente				MSC^{c,h}
Oligopotente	TSC^{c}			NSC^{c,h}
Unipotente	XEN^{c}			SSC^{c}
Células definitivamente diferenciadas				

FIGURA 88.1 Potência e estágio do desenvolvimento para obtenção de material para cultivo de células-tronco. Para a abreviação das células-tronco, ver o **Quadro 88.1**. Observe que as células-tronco com frequência são abreviadas com ou sem a palavra “célula”. c, camundongo; h, humano.

Da totipotência à unipotência As *células totipotentes* podem formar um organismo completo de forma autônoma. Apenas o óvulo fertilizado (zigoto) possui essa característica. As *células pluripotentes* (p. ex., células ESC) podem dar origem a quase todas as linhagens celulares do organismo (endoderma, mesoderma e ectoderma), incluindo as células germinativas. As *células multipotentes* (p. ex., células HSC) podem formar múltiplas linhagens diferentes de células, mas não podem formar todas as linhagens de células do organismo. As *células oligopotentes* (p. ex., células NSC) são capazes de dar origem a mais de uma linhagem, mas são mais restritas do que as células multipotentes. As células oligopotentes algumas vezes são chamadas de *progenitoras* ou *precursoras*; entretanto, tais termos devem ser usados mais estritamente para definir as células parcialmente diferenciadas ou comprometidas com determinada linhagem (p. ex., células progenitoras mieloides) que podem se dividir para formar diferentes tipos celulares, mas não têm capacidade de autorrenovação. As *células unipotentes* ou *monopotentes* (p. ex., células-tronco espermatogoniais [SSC]) são aquelas capazes de dar origem a uma única linhagem diferenciada.

Reprogramação nuclear Ao longo do desenvolvimento há uma progressão natural que se inicia nos óvulos fertilizados totipotentes, passando a epiblastos pluripotentes que formam células multipotentes, até que, finalmente, originam-se as células definitivamente diferenciadas. De acordo com o sistema epigenético de Waddington, essa sequência seria análoga a uma bola que se movesse ladeira abaixo. A reversão de células definitivamente diferenciadas para células toti ou pluripotentes (denominada *reprogramação nuclear*) pode ser vista como uma escalada ladeira acima. A reprogramação nuclear foi conseguida usando *transplante nuclear* ou *transferência nuclear* (TN), procedimentos (também denominados "clonagem") nos quais o núcleo de uma célula diferenciada é transferido a um ovócito enucleado. Apesar de tal procedimento tender ao erro com índices de sucesso muito baixos, foram produzidos animais vivos usando-se células somáticas adultas como doadoras em ovelhas, camundongos e outros mamíferos. Nos camundongos, demonstrou-se que as células ESC derivadas de blastocistos a partir de célula somática com TN são indistinguíveis das células ESC normais. A TN potencialmente pode ser usada para produzir *células ESC específicas para o paciente*, portanto genoma idêntico ao do paciente, embora algumas estratégias não tenham sido exploradas em razão de questões éticas e dificuldades técnicas. O sucesso recente na geração de células ESC humanas a partir de TNC reacendeu o interesse nessa área; contudo, o suprimento limitado de oocitos humanos continuará sendo um grande problema para a aplicação clínica de TN.

Uma abordagem alternativa que se tornou o método preferencial é a conversão direta de células diferenciadas em células semelhantes às ESC (as chamadas células-tronco pluripotentes induzidas [iPSC]) por meio de sobre-expressão de uma combinação de fatores de transcrição (TFs) chave. No método original, infectavam-se fibroblastos embrionários de camundongos com vetores retrovirais carreando quatro TFs [*Pou5f1 (Oct4), Sox2, Klf4* e *Myc*] e identificava-se a rara ocorrência de células semelhantes a ESC na cultura. Em seguida adaptou-se essa abordagem a células humanas com alguns refinamentos (p. ex., uso de menos TFs, tipos celulares diferentes e métodos distintos para o implante gênico). Como um ensaio clínico usando células iPSC é iminente, a segurança da terapia com base em iPSC é a principal preocupação e várias medidas estão sendo tomadas para garantir a segurança. Por exemplo, já se tornou padrão o uso de métodos que não deixam vestígios, como vetor epissomal, vetor com vírus Sendai e mRNA sintético para introduzir fatores de reprogramação nas células, resultando na produção de células iPSC específicas do paciente sem alterações significativas na constituição genética. Além da terapia de substituição celular, espera-se que as células iPSC específicas da doença tenham aplicação na compreensão do modelo de doença humana *in vitro* e no rastreamento de substâncias para tratamento individualizado.

Também já é possível converter um tipo de células definitivamente diferenciada (p. ex., fibroblasto) em outro tipo de células definitivamente diferenciada (p. ex., célula muscular cardíaca, neurônio ou hepatócito) por meio de sobre-expressão de conjuntos específicos de TFs (a denominada reprogramação direta). Com a reprogramação direta é possível evitar a etapa de produzir células iPSC, possivelmente proporcionando uma rota mais segura até as células desejadas para o tratamento; entretanto, a tecnologia atualmente é limitada por sua baixa eficiência.

Plasticidade das células-tronco, transdiferenciação e células-tronco facultativas O paradigma prevalente na biologia do desenvolvimento é que uma vez que as células estejam diferenciadas, seus fenótipos serão estáveis. Entretanto, trabalhos recentes demonstraram que as células-tronco teciduais, as quais tradicionalmente se acreditava serem células multipotentes comprometidas com uma determinada linhagem, possuem capacidade para se diferenciar em tipos celulares além dos limites de sua linhagem (a chamada *transdiferenciação*). Por exemplo, as células HSC podem ser convertidas em neurônios assim como em células germinativas. Essa característica talvez proporcione um meio para que sejam usadas células-tronco teciduais obtidas diretamente de um paciente com propósitos terapêuticos, eliminando, assim, a necessidade de utilização de células-tronco embrionárias ou de procedimentos sofisticados, como a reprogramação nuclear de células somáticas de pacientes. No entanto, serão necessários critérios mais estritos e validação rigorosa para determinar a plasticidade das células-tronco teciduais. Por exemplo, as observações sobre transdiferenciação podem refletir fusão celular, contaminação com células progenitoras de outras linhagens celulares ou persistência de células embrionárias pluripotentes em órgãos adultos. Portanto, a potência assinalada na **Figura 88.1** para cada célula-tronco cultivada deve ser considerada com cautela. Se a transdiferenciação existe e se poderá ser usada com objetivos terapêuticos permanece algo a ser determinado de forma conclusiva. Um conceito semelhante, mas distinto, é o de célula-tronco facultativa, definida como uma célula unipotente ou definitivamente diferenciada que pode funcionar como célula-tronco em caso de lesão tecidual. A presença de tais células foi proposta para alguns órgãos, como fígado, intestino, pâncreas e testículo, mas ainda é motivo de debate.

Diferenciação direta das células-tronco As células-tronco pluripotentes (p. ex., células ESC e iPSC) podem se diferenciar em diversos tipos celulares, mas, quando cultivadas, normalmente se diferenciam em populações celulares heterogêneas de forma estocástica. Entretanto, para fins terapêuticos, é desejável que seja possível direcionar as células-tronco para determinados tipos celulares (p. ex., células beta produtoras de insulina). Essa é uma área de pesquisa bastante ativa no que se refere às células-tronco e têm sido desenvolvidos protocolos para que esse objetivo seja atingido. Em qualquer um desses sistemas de diferenciação celular dirigida, o fenótipo da célula deve ser avaliado criticamente. De modo alternativo, a heterogeneidade da população de células derivadas de células-tronco pluripotentes pode ser ativamente explorada, na medida em que tipos diferentes de células interagem entre si em cultura e estimulam mais sua própria diferenciação. Em algumas situações, como disco óptico, demonstrou-se a ocorrência de morfogênese auto-organizadora em culturas 3D.

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS CÉLULAS-TRONCO

Genômica e proteômica Além das abordagens convencionais da biologia molecular, a genômica e a proteômica de alto rendimento têm sido extensivamente aplicadas nas pesquisas com células-tronco. Por exemplo, a análise de microarranjos de DNA revelou os níveis de expressão de quase todos os genes e identificou marcadores específicos para algumas células-tronco. A imunoprecipatação da cromatina associada à nova geração das tecnologias de sequenciamento, capaz de produzir bilhões de leituras de sequências em uma única passagem, revelaram modificações na cromatina ("marcas epigenéticas") relevantes para as propriedades das células-tronco. De forma semelhante, os perfis proteicos das células-tronco têm sido avaliados usando espectrofotometria de massa. Esses métodos estão começando a fornecer novos meios para caracterizar e classificar as diversas células-tronco e os mecanismos moleculares que garantem suas características exclusivas.

Regulação da célula ESC É importante identificar os genes envolvidos na regulação da função das células-tronco e investigar os efeitos da expressão alterada de genes sobre as ESC e outras células-tronco. Por exemplo, redes nucleares de TFs, como *Pou5f1* (*Oct4*) , *Nanog* e *Sox2,* comandam vias/redes-chave de regulação gênica para a manutenção da autorrenovação e da pluripotência das células ESC de camundongos e de humanos. Essas redes de TF são moduladas por fatores externos específicos por meio de vias de transdução de sinais, como fator de inibição da leucemia (*Lif*)/*Stat3*, proteínas-quinase 1/3 ativadas por mitógeno *(Mapk1/3)*, a superfamília do fator transformador do crescimento β (TGF-β), e *Wnt/*glicogênio sintase quinase 3-β *(Gsk3b*). Inibidores da sinalização das *Mapk1/3* e da *Gsk3b* aumentam a derivação de células ESC e ajudam a mantê-las plenamente pluripotentes ("estado básico" ou "inicial"). Dados recentes indicam que RNAs de 20 a 25 nucleotídeos, denominados microRNAs (miRNAs), têm papel importante na regulação da função das células-tronco ao reprimir a tradução dos seus genes-alvo. Por exemplo, demonstrou-se que o miR-21 regula a progressão do ciclo celular em células ESC e o miR-128 evita a diferenciação de células progenitoras hematopoiéticas. Essas análises talvez forneçam pistas moleculares acerca do funcionamento das células-tronco levando a meios mais efetivos de manipulá-las para futura utilização terapêutica.

89e

Células-tronco hematopoiéticas

David T. Scadden, Dan L. Longo

Todos os tipos de células do sangue periférico e algumas células de outros tecidos do corpo são derivadas das células-tronco hematopoiéticas (de *hemo*, sangue; *poiesis*, criação). Quando a célula-tronco hematopoiética sofre lesão e não pode mais exercer sua função (p. ex., devido a um acidente nuclear), uma pessoa pode sobreviver de 2 a 4 semanas na ausência de medidas de suporte extraordinárias. Com o uso clínico das células-tronco hematopoiéticas, dezenas de milhares de vidas são salvas a cada ano **(Cap. 139e)**. As células-tronco produzem centenas de bilhões de células sanguíneas diariamente a partir de um conjunto de células-tronco o qual se acredita que seja único entre as dezenas de milhares existentes. Como as células-tronco desempenham esse papel, como persistem por muitas décadas apesar das demandas de produção e qual a melhor maneira de usá-las no tratamento clínico são questões importantes na medicina.

O estudo da produção de células do sangue tornou-se um paradigma para se saber como outros tecidos podem se organizar e serem regulados. A pesquisa básica na hematopoiese inclui a definição de etapas das alterações moleculares que acompanham as alterações funcionais nas células em maturação, a agregação de células em subgrupos funcionais e a demonstração da regulação das células-tronco hematopoiéticas por um microambiente especializado; esses conceitos são abordados na hematologia, porém oferecem modelos para outros tecidos. Além disso, tais conceitos podem não estar restritos à função tecidual normal, estendendo-se às malignidades. As células-tronco são raras entre uma população heterogênea de tipos celulares, e seu comportamento é avaliado principalmente em modelos animais experimentais envolvendo a reconstituição da hematopoiese. Portanto, muito do que sabemos sobre as células-tronco é impreciso e baseia-se em inferências obtidas em animais geneticamente manipulados.

FUNÇÕES PRINCIPAIS DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Todos os tipos de células-tronco têm duas funções principais: autorrenovação e diferenciação **(Fig. 89e.1)**. As células-tronco existem para gerar, manter e reparar os tecidos. Elas funcionam com sucesso quando podem substituir uma variedade de células maduras de vida curta por períodos prolongados. O processo de autorrenovação (ver adiante) assegura que uma população de células-tronco se mantenha ao longo do tempo. Sem a autorrenovação, o conjunto de células-tronco se esgotaria e a manutenção do tecido não seria possível. O processo de diferenciação leva à produção de efetores da função tecidual: células maduras. Sem a diferenciação apropriada, a integridade da função tecidual ficaria comprometida e ocorreria insuficiência de órgãos ou neoplasia.

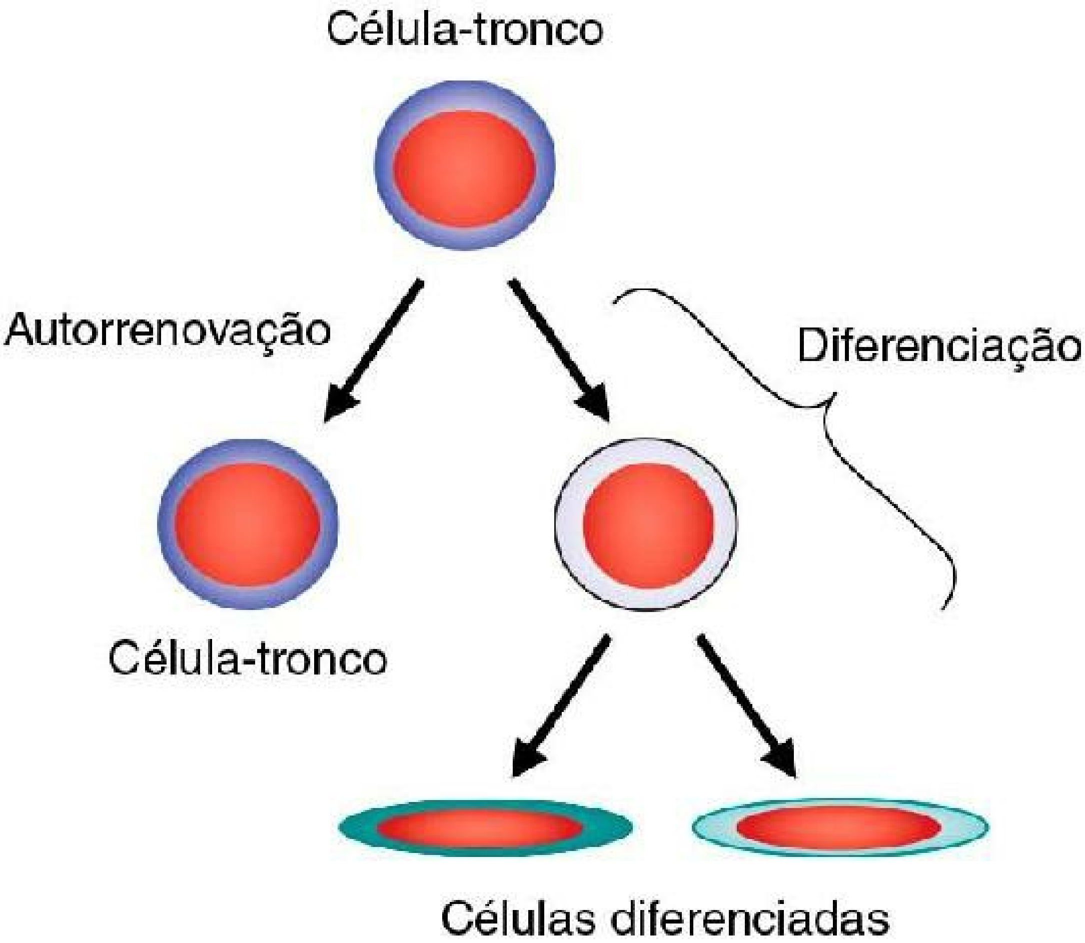

FIGURA 89e.1 Características próprias das células-tronco. As células-tronco têm essencialmente duas características: a capacidade de diferenciação em uma variedade de tipos celulares maduros e a capacidade de autorrenovação. Os fatores intrínsecos associados à autorrenovação incluem a expressão de *Bmi-1, Gfi-1, PTEN, STAT5, Tel/Atv6, p21, p18, MCL-1, Mel-18, RAE28* e *HoxB4*. Os sinais extrínsecos para a autorrenovação incluem Notch, Wnt, SHH e Tie2/Ang-1. Com base principalmente em estudos feitos com camundongos, as células-tronco hematopoiéticas expressam as seguintes moléculas da superfície celular: CD34, Thy-1 (CD90), receptor de c-Kit (CD117), CD133, CD164 e c-Mpl (CD110, também conhecido como receptor de trombopoetina).

No sangue, as células maduras têm uma vida média variável, oscilando de 7 horas no caso de neutrófilos maduros a poucos meses no caso de hemácias, até muitos anos em se tratando dos linfócitos de memória. Contudo, o conjunto de células-tronco é a fonte durável central de todas as células do sangue e do sistema imune, mantendo a capacidade para produzir uma variedade de células a partir de um único clone celular, conservando ainda o próprio vigor por décadas de vida. À medida que uma célula-tronco individual se divide, possui a capacidade de dar origem a uma das três situações: duas células-tronco, duas células destinadas à diferenciação ou uma célula-tronco e uma célula para diferenciação. As duas primeiras situações resultam da divisão celular simétrica, enquanto a última indica um destino diferente para as duas células-filhas, evento conhecido como *divisão celular assimétrica*. O equilíbrio relativo para esses tipos de resultados pode mudar durante o desenvolvimento e em circunstâncias particulares de demanda sobre o conjunto de células-tronco.

BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Durante o desenvolvimento, as células sanguíneas são produzidas em locais diferentes. Inicialmente, o saco vitelino fornece eritrócitos que transportam oxigênio e, em seguida, a placenta e vários locais de produção sanguínea intraembrionária se tornam envolvidos. Esses sítios intraembrionários atuam em ordem sequencial, movendo-se da crista genital, de um local onde a aorta, o tecido gonádico e o mesonefro estão emergindo, para o fígado fetal e, em seguida, no segundo trimestre, para a medula óssea e o baço. À medida que a localização das células-tronco se altera, as células por ela produzidas também se modificam. O saco embrionário fornece eritrócitos que expressam hemoglobinas embrionárias, enquanto os sítios intraembrionários de hematopoiese geram eritrócitos, plaquetas e células da imunidade inata. A produção de células da imunidade adaptativa ocorre quando a medula óssea é colonizada e o timo se forma. A proliferação de células-tronco continua elevada, mesmo na medula óssea, até pouco depois do nascimento, quando parece cair de forma acentuada. Acredita-se que as células na medula óssea se originam por via hematogênica a partir de células do fígado fetal após o início da calcificação dos ossos longos. A presença de células-tronco na circulação não se dá apenas em determinado momento do desenvolvimento; entretanto, as células-tronco hematopoiéticas parecem circular durante toda a vida. O tempo que as células gastam circulando livremente parece curto (medido em minutos no camundongo), mas as células que circulam são funcionais e podem ser usadas para transplante. O número de células-tronco que circula pode ser aumentado de diversas formas para facilitar a coleta e a transferência para o mesmo hospedeiro ou para outro diferente.

MOBILIDADE DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

As células que entram e saem da medula óssea o fazem mediante uma série de interações moleculares. As células-tronco circulantes (por intermédio de CD162 e CD44) se ligam às lectinas (proteínas que se ligam aos carboidratos) P e E-selectinas na superfície do endotélio para desacelerar o movimento das células para um fenótipo variável. As integrinas da célula-tronco são, então, ativadas e garantem a forte adesão entre a célula-tronco e a parede vascular, com o VCAM-1 da célula-tronco desempenhando um papel particularmente importante ao se ligar ao VLA-4 endotelial. A quimiocina CXCL12 (SDF1) que interage com os receptores CXCR4 da célula-tronco e os canais iônicos que interagem com o receptor sensível ao cálcio parecem ser importantes no processo de trânsito das células-tronco da circulação para os locais onde se implantam na medula óssea. Esse fato é particularmente verdadeiro na movimentação do fígado fetal para a medula óssea durante o desenvolvimento.

Entretanto, o papel do CXCR4 em adultos parece estar mais relacionado com a retenção das células-tronco na medula óssea do que com o processo do seu transporte até lá. A interrupção desse processo de retenção por bloqueadores moleculares específicos da interação CXCR4/CXCL12, pela clivagem de CXCL12 ou pela *downregulation* do receptor CXCR4 podem resultar na liberação de células-tronco para a circulação. Esse processo é um aspecto cada vez mais importante da recuperação de células-tronco para uso terapêutico, pois permitiu que o processo de coleta fosse feito por leucaférese em vez de por punções da medula óssea em centros cirúrgicos. O fator estimulador de colônias de granulócitos e o plerixafor, um composto macrocíclico que pode bloquear CXCR4, são ambos usados clinicamente para mobilizar as células-tronco hematopoiéticas para transplante. O aprimoramento do nosso conhecimento sobre como as células-tronco entram e saem da medula óssea pode melhorar nossa capacidade de obtê-las e torná-las mais eficientes, descobrindo seu caminho para locais específicos para a produção de células sanguíneas, o chamado nicho das células-tronco.

MICROAMBIENTE DA CÉLULA-TRONCO HEMATOPOIÉTICA

O conceito de um microambiente especializado, ou nicho das células-tronco, foi proposto pela primeira vez para explicar porque as células derivadas da medula óssea de um animal poderiam ser usadas no transplante e ser encontradas novamente na medula óssea do receptor. Entretanto, esse nicho representa mais que um local de abrigo residência para as células-tronco; é uma localização anatômica onde são fornecidos sinais reguladores que permitem que as células-tronco cresçam, expandam quando necessário e forneçam quantidades variáveis de células-filhas descendentes. Além disso, o crescimento desregulado de células-tronco pode ser problemático com base em seu estado indiferenciado e na sua capacidade de autorrenovação. Portanto, o nicho também precisa regular o número de células-tronco produzidas. Dessa forma, ele tem a função dupla de servir como local de criação, porém impondo limites para as células-tronco: na verdade, agindo tanto como um ambiente nutritivo quanto limitante.

O nicho das células-tronco sanguíneas muda de acordo com cada um dos locais de produção do sangue durante o desenvolvimento, mas na maior parte da vida humana está localizado na medula óssea. No interior da medula óssea, o espaço perivascular, particularmente em regiões de osso trabecular, funciona como um nicho. As células mesenquimatosas e endoteliais dos microvasos da medula produzem o ligante *kit* e CXCL12, ambos sabidamente importantes para as células-tronco hematopoiéticas. Outros tipos celulares, como neurônios simpáticos, células de Schwann não mielinizantes, macrófagos, osteoclastos e osteoblastos, têm sido vistos como reguladores das células-tronco, porém não está evidente se seus efeitos são diretos ou indiretos. Proteínas da matriz extracelular como a osteopontina também afetam a função da célula-tronco. O endósteo é particularmente importante para as células transplantadas, sugerindo a existência de características distintas daquela região que ainda estão por ser definidas e que são importantes mediadoras do enxerto da célula-tronco. O funcionamento do nicho como um suporte para as células-tronco é de importância óbvia para a manutenção da hematopoiese e no transplante. Uma área ativa de estudo envolve determinar se o nicho é alterado na doença e se os fármacos podem modificar a função do nicho para melhorar o transplante ou a função da célula-tronco normal na doença hematológica.

CAPACIDADE EXCESSIVA DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Na ausência de doença, as células-tronco hematopoiéticas não se esgotam. Na verdade, estudos seriados sobre transplantes em camundongos sugerem a presença de um número suficiente de células-tronco para reconstituir vários animais em sucessão, com produção normal de células sanguíneas em cada animal. O fato de que os receptores de transplante alogeneico de células-tronco também terão suas células sanguíneas esgotadas durante a vida, que poderá se estender por décadas, confirma que mesmo o fornecimento de um número limitado de células-tronco é suficiente. Ainda não se sabe como as células-tronco respondem a condições diferentes para aumentar ou diminuir sua produção de células maduras. Sem dúvida, mecanismos de *feedback* negativo afetam o nível de produção da maioria das células, gerando contagens normais de células sanguíneas estritamente reguladas. No entanto, muitos dos mecanismos reguladores que governam a produção de mais células maduras progenitoras não se aplicam às células-tronco ou o fazem de modo diferente. Da mesma forma, a maioria das moléculas que mostrou ter a capacidade de modificar o tamanho do conjunto de células-tronco tem pouco efeito sobre as células sanguíneas mais maduras. Por exemplo, o fator de crescimento eritropoetina, que estimula a produção de eritrócitos a partir de células precursoras mais maduras, não exerce efeito sobre as células-tronco. De modo semelhante, o fator estimulante de colônia de granulócitos comanda a proliferação rápida de precursores de granulócitos, porém apresenta pouco ou nenhum efeito sobre o ciclo celular das células-tronco. Em vez disso, modifica a localização de células-tronco por meios indiretos, alterando moléculas como CXCL12, que prendem as células-tronco ao seu nicho. As moléculas que se mostraram importantes para alterar a proliferação, autorrenovação ou sobrevivência das células-tronco, como os inibidores da quinase dependentes de ciclina, os fatores de transcrição como *Bmi-1* ou as enzimas processadoras de microRNAs como a *Dicer*, exercem pouco ou distintos efeitos sobre as células progenitoras. As células-tronco hematopoiéticas têm mecanismos determinantes diferentes daqueles operados pelas células que elas geram.

DIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

As células-tronco hematopoiéticas situam-se na base de uma hierarquia de células que culmina nos diversos tipos de células maduras que compõem o sangue e o sistema imune **(Fig. 89e.2)**. As etapas da maturação que, por fim, levam às células sanguíneas diferenciadas e funcionais ocorrem tanto como consequência de alterações intrínsecas na expressão gênica como de modificações nas células dirigidas pelo nicho e pelas citocinas. O nosso conhecimento sobre os detalhes permanece incompleto. À medida que as células-tronco amadurecem, tornando-se progenitoras, precursoras e, finalmente, células efetoras maduras, sofrem uma série de alterações funcionais. Estas incluem a aquisição óbvia de funções que definem células sanguíneas maduras, como a capacidade de fagocitose ou a síntese de hemoglobina. Elas também incluem a perda progressiva de plasticidade (i.e., a capacidade de transformar-se em outros tipos celulares). Por exemplo, a progenitora mieloide pode originar todas as células da série mieloide, mas nenhuma da série linfoide. À medida que as progenitoras mieloides comuns amadurecem, tornam-se precursoras de monócitos e granulócitos ou eritrócitos e megacariócitos, mas não de ambas as linhagens. Pode haver alguma reversibilidade desse processo no início da cascata de diferenciação, mas que se perderá depois de certo estágio em condições fisiológicas normais. Nas intervenções genéticas, entretanto, as células sanguíneas, como outras células somáticas, podem ser reprogramadas para se tornarem uma variedade de tipos celulares.

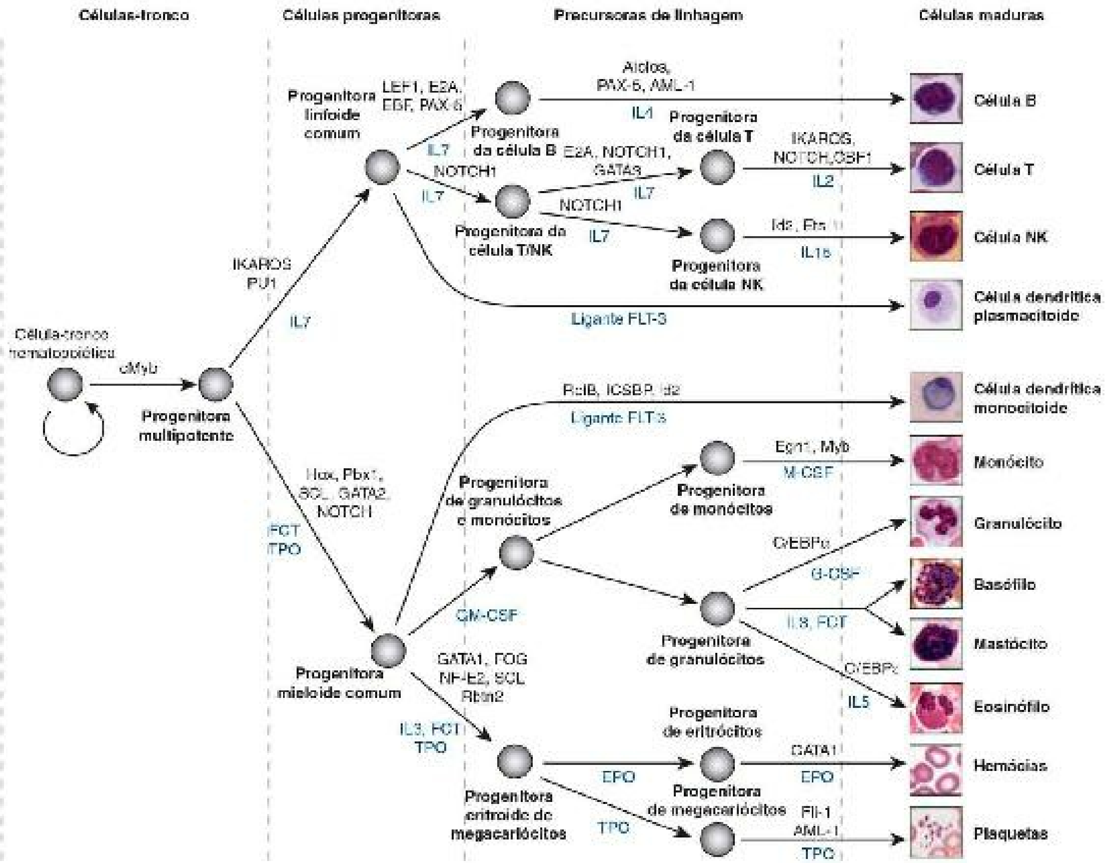
Células-tronco
Células progenitoras
Precursoras de linhagem
Células maduras
Célula-tronco hematopoiética
cMyb
Progenitora multipotente
IKAROS
PU1
IL7
Progenitora linfoide comum
LEF1, E2A, EBF, PAX-5
IL7
Progenitora da célula B
Aiolos, PAX-5, AML-1
IL4
Célula B
NOTCH1
IL7
Progenitora da célula T/NK
E2A, NOTCH1, GATA3
IL7
Progenitora da célula T
IKAROS, NOTCH,CBF1
IL2
Célula T
NOTCH1
IL7
Progenitora da célula NK
Id2, Ets
IL15
Célula NK
Ligante FLT-3
Célula dendrítica plasmocitoide
Hox, Pbx1, SCL, GATA2, NOTCH
FCT
TPO
Progenitora mieloide comum
RelB, ICSBP, Id2
Ligante FLT3
Célula dendrítica monocitoide
GM-CSF
Progenitora de granulócitos e monócitos
Progenitora de monócitos
Egr1, Myb
M-CSF
Monócito
Progenitora de granulócitos
C/EBPα
G-CSF
Granulócito
IL3, FCT
Basófilo
Mastócito
C/EBPε
IL5
Eosinófilo
GATA1, FOG NF-E2, SCL Rbtn2
IL3, FCT
TPO
Progenitora eritroide de megacariócitos
EPO
Progenitora de eritrócitos
GATA1
EPO
Hemácias
TPO
Progenitora de megacariócitos
Fli-1
AML-1
TPO
Plaquetas

FIGURA 89e.2 Hierarquia da diferenciação hematopoiética. As *células-tronco* são células multipotentes e fonte de todas as células descendentes, tendo a capacidade de comandar a produção celular em longo prazo (medido em anos) ou em curto prazo (medido em meses). As *células progenitoras* podem originar um espectro mais limitado de células e, em geral, constituem uma população de vida curta, altamente proliferativa, também conhecida como células amplificadoras transitórias. As *células precursoras* estão comprometidas com uma única linhagem celular sanguínea, mas apresentam uma capacidade contínua de proliferação; elas não apresentam todas as características de uma célula completamente madura. As *células maduras* são o produto final diferenciado do processo de diferenciação e são células efetoras de atividades específicas do sangue e do sistema imune. Sua progressão ao longo das vias de sinalização é mediada por alterações na expressão gênica. A regulação da diferenciação por fatores solúveis e as comunicações célula-célula no interior do nicho da medula óssea ainda estão sendo definidas. Os fatores de transcrição que caracterizam transições celulares particulares estão ilustrados nas *setas*; os fatores solúveis que contribuem para o processo de diferenciação estão em *azul*. Esse esquema representa uma simplificação do processo. A pesquisa em andamento está revelando múltiplos tipos celulares distintos na maturação de células B e de células T e tem identificado células que apresentam tendência para uma ou outra linhagem (em vez da ausência de comprometimento) na sua diferenciação. EPO, eritropoetina; FCT, fator da

célula-tronco; TPO, trombopoetina.

À medida que as células se diferenciam, também podem perder a capacidade de proliferar (Fig. 89e.3). Os granulócitos maduros são incapazes de proliferar e seu número só aumenta com o crescimento da produção a partir de precursores. As exceções a essa regra são alguns macrófagos residentes, que parecem ser capazes de proliferar, e as células linfoides. As células linfoides continuam a ter a capacidade de proliferar, mas sua proliferação está ligada ao reconhecimento de proteínas ou peptídeos particulares por receptores antigênicos específicos em sua superfície. Assim como muitos tecidos com células maduras de vida curta, como a pele e o intestino, a proliferação da célula sanguínea é amplamente realizada por uma população progenitora mais imatura. Em geral, as células do interior de um compartimento altamente proliferativo de células progenitoras também têm uma vida relativamente curta, seguindo seu caminho no processo de diferenciação em um programa molecular definido que envolve a ativação sequencial de conjuntos particulares de genes. É difícil acelerar o programa de diferenciação de qualquer tipo particular de célula. As progenitoras hematopoiéticas humanas levam cerca de 10 a 14 dias para tornarem-se células maduras, o que se evidencia clinicamente pelo intervalo entre a quimioterapia citotóxica e a recuperação da contagem de células sanguíneas nos pacientes.

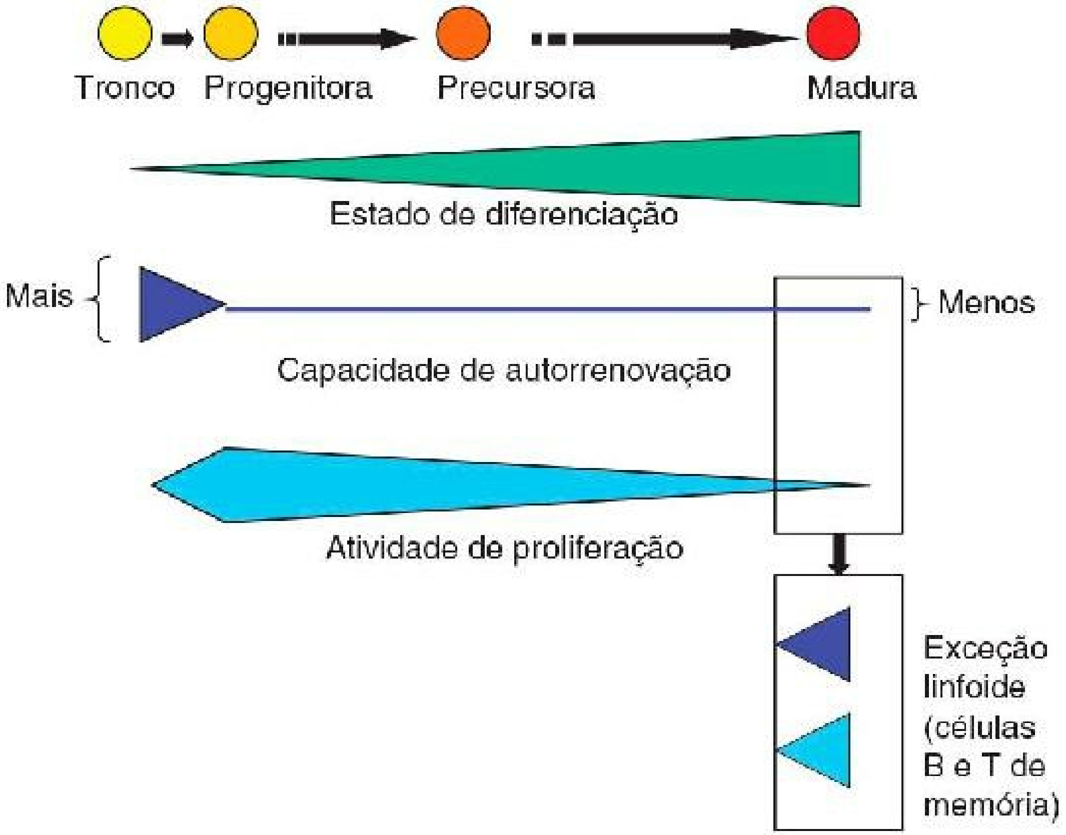
Tronco
Progenitora
Precursora
Madura
Estado de diferenciação
Mais
Menos
Capacidade de autorrenovação
Atividade de proliferação
Exceção linfoide (células B e T de memória)

FIGURA 89e.3 Função relativa de células na hierarquia hematopoiética. Os boxes representam aspectos funcionais distintos de células das linhagens mieloide (*box*

superior) *versus* linfoide (*box inferior*).

Embora, em geral, se acredite que as células-tronco hematopoiéticas possuem a capacidade de originar todas as células sanguíneas, está ficando evidente que células-tronco específicas podem não ser semelhantes em relação ao seu potencial de diferenciação. Ou seja, algumas células-tronco apresentam “tendências” a se tornarem células maduras de um tipo particular. Além disso, o conceito geral de células que apresentam uma escolha binária de diferenciação linfoide ou mieloide não está totalmente preciso. Uma população celular com potencial mieloide (monócito e granulócito) e linfoide limitado é atualmente associada às fases de comprometimento que as células-tronco podem sofrer.

AUTORRENOVAÇÃO

A célula-tronco hematopoiética precisa equilibrar seus três destinos potenciais: apoptose, autorrenovação e diferenciação. A proliferação de células em geral não está associada à capacidade de sofrer uma divisão para autorrenovação, exceto entre as células de memória B e T e entre as células-tronco. A capacidade de autorrenovação abre caminho para a diferenciação como a única opção após a divisão celular, quando as células deixam o compartimento de células-tronco, até que tenham a oportunidade de tornarem-se linfócitos de memória. Além dessa capacidade de autorrenovação, as células-tronco apresentam mais um aspecto que caracteriza sua maquinaria de proliferação. As células-tronco, em diversos tecidos adultos maduros, podem ser heterogêneas, com algumas sendo profundamente quiescentes, servindo como uma grande reserva, enquanto outras são mais proliferativas e mantêm a população progenitora de vida curta. No sistema hematopoiético, as células progenitoras costumam ser resistentes à citocina, permanecendo latentes mesmo quando citocinas estimulam progenitoras da medula óssea a taxas de proliferação medidas em horas. Por outro lado, acredita-se que as células-tronco dividem-se a intervalos ainda mais longos, medidos de meses a anos, no caso da maioria das células quiescentes. É difícil superar essa quiescência *in vitro*, o que limita a capacidade de expandir efetivamente as células-tronco hematopoiéticas humanas. O processo pode ser controlado por níveis particularmente elevados de inibidores da quinase dependentes de ciclina, como p57 ou CDKN1c, que restringem a entrada das células-tronco em seu ciclo celular, bloqueando a transição G_1-S. Os sinais exógenos do nicho também parecem reforçar a quiescência, incluindo a ativação do receptor de tirosina quinase Tie2 nas células-tronco pela angiopoietina 1 nos nichos celulares.

A regulação da proliferação de células-tronco também parece mudar com a idade. Em camundongos, o inibidor p16INK4a da quinase acumula-se nas células-tronco em animais idosos e está associado a uma alteração em cinco funções diferentes das células-tronco, incluindo o ciclo celular. A redução da expressão de p16INK4a em animais idosos ativa a ciclagem da célula-tronco e a sua capacidade de reconstituir a hematopoiese em hospedeiros adotivos, tornando-os semelhantes aos animais jovens. O número de células maduras não é afetado. Portanto, os eventos moleculares que governam as funções específicas das células-tronco estão ficando cada vez mais nítidos e oferecem o potencial de novas abordagens para mudar a função da célula-tronco visando à terapia. Uma função crítica da célula-tronco que continua pouco definida é a regulação molecular da autorrenovação.

Para a medicina, a autorrenovação representa provavelmente a função mais importante das células-tronco por ser crítica na regulação do número de células progenitoras. O número de células-tronco é um parâmetro limitante fundamental para o seu transplante, tanto autólogo quanto alogeneico. Se conseguirmos usar menos células-tronco ou expandir números limitados delas *ex vivo*, poderemos diminuir a morbidade e o custo de colhê-las, bem como possibilitar o uso de outras fontes de células progenitoras. Em termos específicos, o sangue do cordão umbilical é uma fonte rica em células-tronco. Entretanto, o volume necessário de unidades de cordão umbilical é extremamente pequeno e, portanto, o número total de células-tronco hematopoiéticas que se pode obter em uma única unidade de cordão costuma ser suficiente para fazer apenas o transplante em um indivíduo com < 40 kg. Tal limitação restringe o que de outra forma seria uma fonte bastante promissora de células-tronco. Dois aspectos das células-tronco sanguíneas do cordão umbilical são particularmente importantes. (1) Elas são derivadas de uma diversidade de indivíduos que excedem em muito o repertório do adulto doador e, assim, podem superar a maioria dos obstáculos de incompatibilidade imunológica. (2) As células-tronco sanguíneas do cordão umbilical têm um grande número de células T associadas a elas, mas (paradoxalmente) parecem estar associadas a uma incidência menor de doença do enxerto *versus* hospedeiro em comparação com células-tronco de outras fontes. Caso se consiga a expansão das células-tronco por autorrenovação, o número de células disponíveis poderia ser suficiente para uso em adultos maiores. Uma abordagem alternativa para esse problema é melhorar a eficiência do transplante das células-tronco do doador. A engenharia do enxerto está explorando métodos para acrescentar componentes celulares que possam facilitar o transplante. Além disso, pelo menos alguns dados sugerem que a depleção de células *natural killer* (NK) no hospedeiro pode diminuir o número necessário de células-tronco para reconstituir a hematopoiese.

O conhecimento sobre a autorrenovação é limitado e, curiosamente, isso implica produtos gênicos associados ao estado da cromatina, uma organização de alta ordem do DNA cromossômico que influencia a transcrição. Estes incluem membros da família *polycomb*, um grupo de reguladores da transcrição que contêm a sequência “dedo de zinco” (“*zinc finger*”), a qual interage com a estrutura da cromatina, contribuindo para a acessibilidade de grupos de genes para transcrição. Um membro desse grupo, o *Bmi-1*, é importante para capacitar a autorrenovação das células-tronco hematopoiéticas mediante a modificação de reguladores do ciclo celular, como os inibidores da quinase dependentes de ciclina. Na ausência de *Bmi-1* ou do regulador transcricional, Gfi-1, o número e a função das células-tronco hematopoiéticas diminuem. Por outro lado, a desregulação de *Bmi-1* tem sido associada à leucemia; quando expresso em excesso, ele pode promover a autorrenovação de células-tronco leucêmicas. Outros reguladores da transcrição também foram associados à autorrenovação, em particular os genes *homeobox*, ou “hox”. Esses fatores de transcrição são denominados de acordo com sua capacidade de modular um grande número de genes, inclusive os que determinam o padrão corporal em invertebrados. O HoxB4 é capaz de induzir autorrenovação extensa de células-tronco por meio de seu domínio de ligação ao DNA. Observou-se que outros membros da família hox de genes afetam células-tronco normais, mas também estão associados à leucemia. Os sinais externos que podem influenciar a autorrenovação relativa *versus* os resultados da diferenciação no ciclo das células-tronco incluem os ligantes Wnt específicos. Intermediários da transdução de sinal intracelular também estão implicados na regulação da autorrenovação. Eles incluem o PTEN, um inibidor da via AKT, e o STAT5, ambos localizados *downstream* aos receptores de fatores de crescimento ativados e necessários para as funções normais das células-tronco, inclusive a autorrenovação, pelo menos em modelos de camundongos. As conexões entre essas moléculas ainda não foram definidas e seu papel na regulação fisiológica da autorrenovação de células-tronco continua pouco entendido.

O CÂNCER É SEMELHANTE A UM ÓRGÃO COM CAPACIDADE DE AUTORRENOVAÇÃO

A relação das células-tronco com o câncer é uma área importante em evolução na biologia da célula-tronco adulta. O câncer pode compartilhar princípios de organização com tecidos normais. Células cancerosas são heterogêneas mesmo em um determinado paciente e poderão apresentar a mesma organização hierárquica de células com uma base semelhante às células-tronco, capazes de evidenciar as suas características: autorrenovação e diferenciação. Essas células semelhantes às células-tronco poderiam ser a base para a perpetuação do tumor e representar uma população rara em divisão lenta com mecanismos reguladores distintos, incluindo uma relação com um microambiente especializado. Uma subpopulação de células em autorrenovação tem sido definida para alguns, porém não todos, tipos de câncer. Um entendimento mais sofisticado da organização de células-tronco nos cânceres poderá originar melhores estratégias para desenvolver novas terapias para os tipos de malignidades muito comuns e difíceis de tratar que têm sido relativamente refratárias às intervenções dirigidas à divisão celular.

O conceito de células-tronco cancerosas explica a origem celular do câncer? O fato de que algumas células em um câncer têm propriedades semelhantes às das células-tronco não significa necessariamente que o câncer surgiu na própria célula-tronco. Em vez disso, células mais maduras poderiam ter adquirido as características de autorrenovação das células-tronco. É improvável que qualquer evento genético isolado seja suficiente para capacitar a transformação completa de uma célula normal em uma francamente maligna. Ao contrário, o câncer é um processo que ocorre em múltiplas etapas e, até que as etapas se acumulem, a célula de origem deve ser capaz de sobreviver por períodos prolongados; deve ser capaz de gerar grandes quantidades de células-filhas. A célula-tronco normal possui tais propriedades e, em virtude de sua capacidade intrínseca de autorrenovação, pode se converter com mais facilidade em um fenótipo maligno. Tal hipótese foi testada experimentalmente no sistema hematopoiético. Aproveitando a característica dos marcadores de superfície celular que distinguem células hematopoiéticas em vários estágios de maturidade, podem ser isoladas células-tronco, progenitoras, precursoras e células maduras. Estruturas de transformação gênica poderosas foram colocadas nessas células e descobriu-se que a célula com o maior potencial de originar uma malignidade era dependente do gene transformante. Em alguns casos, a célula progenitora foi identificada, mas em outros atuou para iniciar e perpetuar o câncer. Esse fato mostra que as células podem adquirir propriedades semelhantes às células-tronco na malignidade.

O QUE MAIS AS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PODEM FAZER?

Alguns dados experimentais sugeriram que as células-tronco hematopoiéticas, ou outras células mobilizadas na circulação pelos mesmos fatores que mobilizam as hematopoiéticas, são capazes de exercer um papel na cura da lesão vascular e tecidual associada ao acidente vascular encefálico e ao infarto do miocárdio. Tais dados são polêmicos, e a aplicabilidade de uma abordagem com células-tronco a uma condição não hematopoiética continua experimental. Entretanto, a reprogramação da tecnologia oferece o potencial para que se utilize a célula-tronco hematopoiética recém obtida como uma fonte de células com outras capacidades.

Portanto, a célula-tronco representa uma verdadeira espada de dois gumes. Ela apresenta um enorme potencial para a cura e é essencial para a vida. Quando não controlada, poderá oferecer ameaça à vida que mantém. A compreensão do funcionamento das células-tronco, dos sinais que modificam seu comportamento e dos nichos teciduais que modulam suas respostas às lesões e doenças é crítica para que se desenvolva uma medicina mais efetiva baseada nas células progenitoras. Tal aspecto da medicina irá incluir o uso das células-tronco e de fármacos que as tenham como alvo para melhorar o reparo de tecidos danificados. Também irá incluir o equilíbrio cuidadoso de intervenções para controlar as células-tronco onde quer que possam se apresentar como disfuncionais ou malignas.

90e

Aplicações da biologia das células-tronco na prática clínica

John A. Kessler

As lesões a um órgão dão início a uma série de eventos que levam à reconstrução do tecido danificado, incluindo proliferação, diferenciação e migração de diversos tipos celulares, liberação de citocinas e quimiocinas e remodelamento da matriz extracelular. As células-tronco endógenas e as células progenitoras estão entre as populações de células envolvidas nessas respostas às lesões. Nas condições de estabilidade, mantém-se um estado de equilíbrio no qual as células-tronco endógenas intrínsecas do tecido em questão substituem as células mortas. Após uma lesão tecidual, as células-tronco de alguns órgãos, como o fígado e a pele, possuem uma impressionante capacidade de regeneração, enquanto outras populações de células-tronco, como as do coração e do cérebro, apresentam capacidade de autorreparo bem mais limitada. Raramente encontramos situações nas quais as células-tronco circulantes contribuem para as reações regenerativas, migrando para o tecido lesado e sofrendo diferenciação para os tipos celulares específicos de cada órgão. O objetivo das terapias que utilizam células-tronco é promover a substituição de células em órgãos que estejam lesionados além de sua capacidade de autorreparo.

ESTRATÉGIAS GERAIS PARA SUBSTITUIÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO

Podemos visualizar no mínimo três concepções terapêuticas distintas para a substituição de células **(Fig. 90e.1)**. Uma abordagem terapêutica envolve a administração direta de células-tronco. As células podem ser injetadas diretamente no órgão lesado, onde irão se diferenciar no tipo celular desejado. Como alternativa, pode-se injetar células-tronco sistemicamente, tendo em vista sua capacidade de se deslocar aos tecidos danificados acompanhando gradientes de citocinas e quimiocinas liberadas pelo órgão atingido. A segunda abordagem envolve o transplante de células diferenciadas derivadas de células-tronco. Por exemplo, células das ilhotas pancreáticas podem ser geradas a partir de células-tronco antes de serem transplantadas a pacientes diabéticos, assim como cardiomiócitos podem ser gerados para tratar a cardiopatia isquêmica. A terceira abordagem envolve a estimulação de células-tronco endógenas para facilitar o reparo. Essa meta pode ser atingida com a administração de fatores de crescimento e de fármacos apropriados para ampliar o número de células-tronco/progenitoras endógenas e/ou para direcioná-las a fim de que se diferenciem nos tipos celulares desejados. A estimulação terapêutica das células precursoras já é uma realidade clínica no sistema hematopoiético em que fatores como eritropoetina, fator estimulador de colônia de granulócitos e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófago são usados para aumentar a produção de elementos sanguíneos específicos. Além dessas estratégias para reposição de células, diversas outras abordagens podem ser aplicadas envolvendo a utilização de células-tronco para geração de tecidos *ex vivo* ou *in situ*, um processo denominado *engenharia tecidual* **(Cap. 92e)**. As células-tronco também são excelentes candidatas a veículos para terapia gênica celular **(Cap. 91e)**. Por fim, células-tronco transplantadas podem exercer efeitos parácrinos sobre tecidos danificados sem sofrerem diferenciação para substituição de células perdidas.

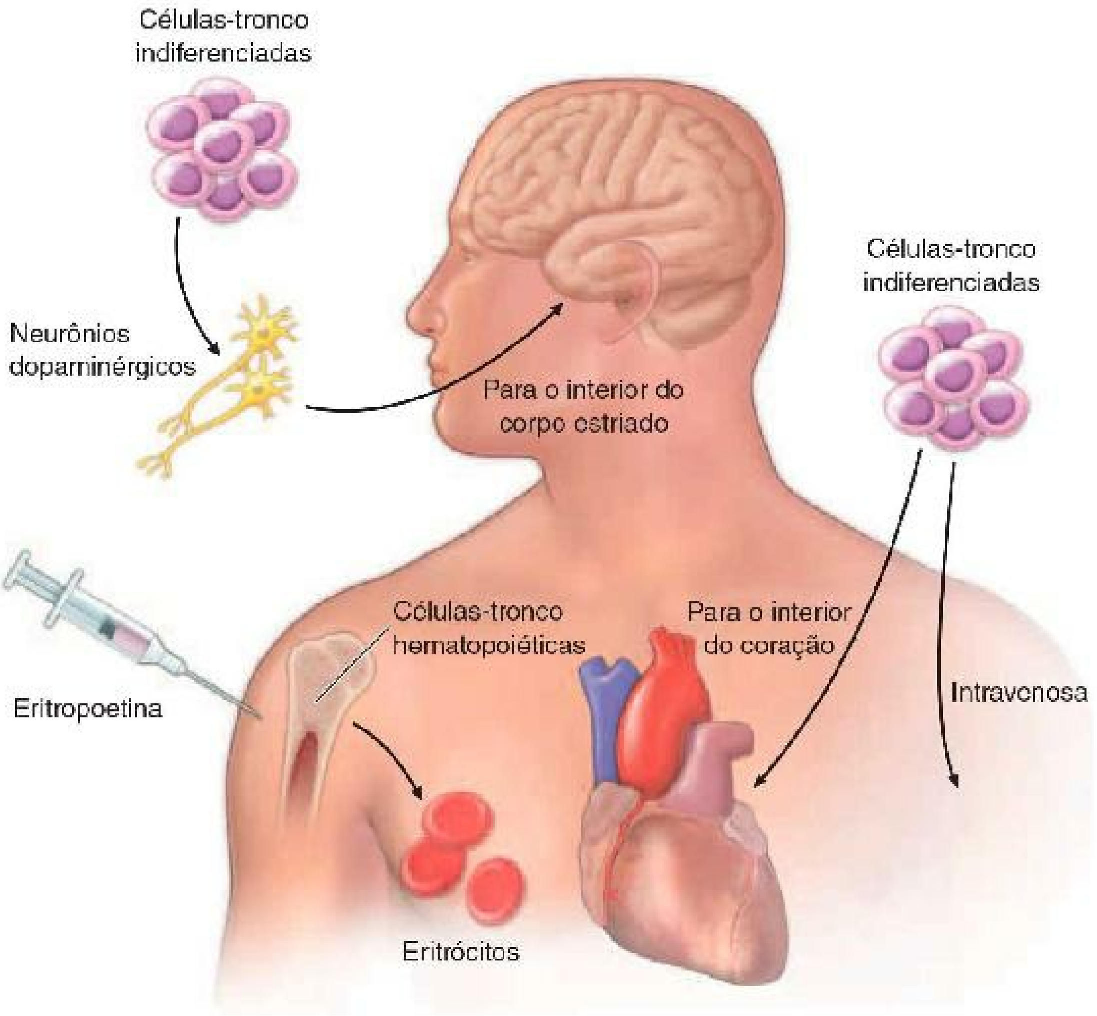
Células-tronco indiferenciadas
Neurônios dopaminérgicos
Para o interior do corpo estriado
Células-tronco indiferenciadas
Eritropoetina
Células-tronco hematopoiéticas
Para o interior do coração
Intravenosa
Eritrócitos

FIGURA 90e.1 Estratégias para transplante de células-tronco. 1. Células-tronco indiferenciadas ou parcialmente diferenciadas podem ser injetadas diretamente no órgão-alvo ou por via intravenosa. 2. As células-tronco podem ser diferenciadas *ex vivo* antes de serem injetadas no órgão-alvo. 3. Fatores de crescimento ou outros

fármacos podem ser injetados para estimular as populações endógenas de células-tronco.

O transplante de células-tronco não é um conceito novo e, na realidade, já faz parte da prática médica estabelecida. Células-tronco hematopoiéticas **(Cap. 89e)** são responsáveis pelo repovoamento em longo prazo de todos os elementos sanguíneos nos pacientes receptores de transplante de medula óssea, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas é o padrão-ouro, contra o qual outras terapias com transplante de células-tronco devem ser comparadas. O transplante de células diferenciadas também é uma realidade clínica e, com frequência, utilizam-se órgãos e tecidos doados para substituir tecidos danificados. Entretanto, a demanda por tecidos e órgãos doados ultrapassa facilmente a oferta disponível, e os transplantes de órgão têm potencial limitado para alguns tecidos, como o cérebro. As células-tronco oferecem a possibilidade de uma fonte renovável para substituição de células para praticamente qualquer órgão.

ORIGENS DAS CÉLULAS-TRONCO PARA REPARO DE TECIDOS

Diversos tipos de células-tronco **(Cap. 88)** podem ser usados nas estratégias regenerativas, incluindo as células-tronco embrionárias (ESC), células-tronco pluripotentes induzidas (células iPSC), células-tronco do sangue do cordão umbilical, células-tronco somáticas específicas de cada órgão (p. ex., células-tronco neurais para o tratamento das lesões cerebrais) e células-tronco somáticas que geram tipos celulares específicos para o órgão-alvo, e não para o órgão doador (p. ex., células-tronco mesenquimais da medula óssea ou células-tronco hematopoiéticas CD34+ usadas para reparo cardíaco). Embora cada tipo de célula tenha vantagens e desvantagens, há alguns problemas genéricos para o desenvolvimento de qualquer desses tipos celulares como ferramenta clínica confiável.

Células-tronco embrionárias As células-tronco embrionárias possuem potencial para gerar todos os tipos celulares do organismo e, portanto, teoricamente, não há restrições quanto ao órgão que pode ser regenerado. As células ESC se autorrenovam indefinidamente, de forma que uma única linhagem celular com traços cuidadosamente caracterizados tem potencial para gerar um número quase ilimitado de células. Afastadas as restrições éticas e morais (ver "Questões éticas", adiante), blastocistos humanos não utilizados em clínicas de fertilidade poderiam ser usados para dar origem a linhagens de células ESC imunologicamente compatíveis com o receptor potencial do transplante. Alternativamente, pode-se utilizar o processo de transferência nuclear para células somáticas ("clonagem terapêutica") para criar linhagens de células ESC geneticamente idênticas àquelas do paciente a ser tratado, embora esse desafio até então tenha sido tecnicamente refratário para células humanas. Contudo, as células ESC humanas são difíceis de serem cultivadas e crescem lentamente. Começam a ser desenvolvidas técnicas para diferenciá-las em tipos celulares específicos. As células tendem a desenvolver cariótipos anormais e outras anormalidades em função do maior tempo no processo de cultivo, e as células ESC possuem o potencial de formar teratomas se não estiverem todas comprometidas com os tipos celulares desejados antes do transplante. Além disso, há controvérsias éticas relacionadas com as células ESC humanas, e nesse aspecto alguns pacientes e médicos as consideram inaceitáveis a despeito de seu imenso potencial terapêutico. De qualquer forma, há poucos ensaios clínicos avaliando células derivadas de ESC para algumas doenças, inclusive degeneração macular, miopia e lesão da medula espinal.

Células-tronco pluripotentes induzidas O campo da biologia das células-tronco sofreu uma importante transformação com a descoberta de que células somáticas adultas podem ser convertidas ("reprogramadas") em células pluripotentes por meio da superexpressão de quatro fatores de transcrição normalmente expressos em células pluripotentes **(Cap. 88)**. Essas células com pluripotência induzida (iPSC) compartilham a maioria das propriedades das células ESC, embora haja algumas diferenças na expressão gênica entre elas. O uso inicial de vírus para inserir fatores de transcrição em células somáticas tornou as células resultantes inúteis para utilização clínica. Contudo, foram desenvolvidas diversas estratégias para resolver esse problema, incluindo inserção de mRNAs, proteínas, ou microRNAs em vez de cDNAs; o uso de vírus que não se integram, como o vírus Sendai; a inserção de transpósons com fatores programadores, seguida por sua remoção; uso de construtos virais *floxed*[1] seguido por tratamento com recombinase Cre para sua remoção. A segurança do uso de células iPSC em humanos precisa ser demonstrada, mas estão em fase de planejamento ensaios clínicos para degeneração macular e outras doenças. As vantagens potenciais das células iPSC estão relacionadas com a possibilidade de células somáticas de um paciente gerarem células pluripotentes geneticamente idênticas àquelas do paciente e com o fato dessas células não estarem sujeitas aos constrangimentos éticos das células ESC. Não está evidente se as diferenças na expressão gênica entre as células ESC e iPSC terão algum impacto sobre sua utilidade clínica. Serão necessárias pesquisas sobre ambos os tipos celulares para resolver essa questão.

Células-tronco do cordão umbilical Células-tronco de cordão umbilical/células progenitoras (USCs) estão ampla e rapidamente disponíveis. Essas células parecem estar menos associadas a doença do enxerto *versus* hospedeiro em comparação com outras, como as células-tronco de medula óssea. As restrições relacionadas com antígeno leucocitário humano para essas células são menores do que para as células-tronco da medula óssea de adultos e elas têm menor probabilidade de contaminação por herpes-vírus. Entretanto, não estão definidos quantos tipos celulares diferentes podem ser gerados a partir das USCs, e não há métodos disponíveis para diferenciação dessas células em fenótipos não hematopoiéticos. De qualquer forma, há ensaios clínicos em andamento avaliando essas células em dúzias de doenças, incluindo cirrose, cardiopatias, esclerose múltipla, queimaduras, acidente vascular encefálico (AVE), autismo e isquemia grave de membro.

Células-tronco multipotentes órgão-específicas As células-tronco multipotentes para órgãos específicos têm a vantagem de já serem, de certa forma, especializadas e, assim, a indução para transformação nos tipos celulares desejados talvez seja mais fácil. Tais células potencialmente podem ser obtidas do próprio paciente e amplificadas em culturas, o que resolveria os problemas associados à rejeição imunológica. As células-tronco são relativamente fáceis de serem obtidas de alguns tecidos, como a medula óssea e o sangue, mas há maior dificuldade em outros tecidos, como o coração e o cérebro. Além disso, essas populações de células têm menor potencialidade do que as células ESC e iPSC pluripotentes e talvez seja difícil obtê-las, nas quantidades necessárias, em muitos órgãos. Assim, amplos esforços têm sido feitos com o objetivo de desenvolver técnicas para facilitar a obtenção de populações de células-tronco, como as células mesenquimais da medula óssea (MSC), CD34+, células-tronco hematopoiéticas (HSC), células mesenquimais cardíacas e células-tronco derivadas de tecido adiposo (ASCs), para serem utilizadas nas estratégias de regeneração. Evidências obtidas com culturas de tecidos sugerem que essas populações de células-tronco talvez sejam capazes de gerar tipos celulares diferenciados não relacionados com seu órgão de origem, como miócitos, condrócitos, células tendinosas, osteoblastos, cardiomiócitos, adipócitos, hepatócitos e neurônios, em um processo conhecido como *transdiferenciação*. Entretanto, ainda não está comprovado se essas células-tronco são capazes de gerar tipos celulares diferenciados que se integrem, sobrevivam e funcionem nos órgãos após o transplante *in vivo*. Diversos estudos iniciais com MSCs transplantadas para coração, fígado e outros órgãos sugeriram que as células teriam se diferenciado nos tipos celulares específicos do órgão-alvo com efeitos benéficos nos modelos de doença em animais. Infelizmente, trabalhos subsequentes revelaram que as células-tronco haviam simplesmente se fundido com células residentes nos órgãos e que os efeitos benéficos observados seriam explicados por liberação parácrina de citocinas tróficas e anti-inflamatórias. Serão necessários novos estudos para determinar se a transdiferenciação das MSCs, ASCs ou outras populações de células-tronco ocorre com frequência suficientemente alta para que essas células possam ser utilizadas na terapia de substituição com células-tronco. A despeito das questões remanescentes, os ensaios clínicos para MSCs, HSC, USCs e ASCs autólogas estão sendo realizados para muitas doenças, inclusive cardiopatia isquêmica, miocardiopatia, diabetes melito, AVE, cirrose e distrofia muscular.

Independente da origem das células-tronco utilizadas nas estratégias de regeneração, há vários problemas genéricos que deverão ser solucionados para que sejam desenvolvidas aplicações clínicas bem-sucedidas. Entre esses problemas está o desenvolvimento de métodos para produzir de forma confiável um grande número de tipos celulares específicos para minimizar os riscos de formação de tumores ou de proliferação de tipos celulares inapropriados, assegurar a viabilidade e o funcionamento adequado das células enxertadas, superar a rejeição imunológica quando não forem utilizados autoenxertos e facilitar a revascularização dos tecidos regenerados. Cada sistema orgânico apresentará problemas específicos para as terapias com células-tronco.

APLICAÇÕES DE CÉLULAS-TRONCO PARA DOENÇAS ESPECÍFICAS

Cardiopatia isquêmica e regeneração com cardiomiócitos Em razão da alta prevalência de cardiopatia isquêmica, têm-se envidado grandes esforços para desenvolver estratégias para terapia com células-tronco para substituição de cardiomiócitos. Historicamente, o coração de um indivíduo adulto era considerado como um órgão definitivamente diferenciado sem capacidade de regeneração. Entretanto, pesquisas recentes demonstraram que o coração possui a capacidade de regenerar um pequeno número de cardiomiócitos **(Cap. 265e)**. Essa regeneração parece ser feita por células-tronco residentes no coração e, possivelmente, também por células originadas na medula óssea. O coração talvez seja a fonte ideal para obtenção de células-tronco para uso terapêutico, mas as técnicas para isolá-las, caracterizá-las e amplificá-las em grande número ainda não foram aperfeiçoadas. Para que haja reparo bem-sucedido do miocárdio, o fornecimento de células-tronco deve ser feito sistêmica ou localmente, as células precisam sobreviver, devem enxertar-se e diferenciar-se em cardiomiócitos funcionais que se acoplem mecânica e eletricamente ao miocárdio do receptor. Não está definido o método ideal para o encaminhamento das células, e os diversos estudos experimentais e clínicos realizados empregaram com sucesso injeções intramiocárdicas, transendocárdicas, intravenosas, intracoronárias e venosas retrógradas coronarianas. No infarto experimental do miocárdio, buscou-se obter melhoras funcionais após transplantes realizados com diversos tipos celulares, como as células ESC, HSC, MSCs, USCs e ASCs. Os estudos iniciais sugeriram que cada um desses tipos celulares tem potencial para enxertar-se e gerar cardiomiócitos. Contudo, a maioria dos pesquisadores observou que a geração de novos cardiomiócitos por essas células é, quando muito, um evento raro e que a sobrevivência do enxerto em longo prazo é insuficiente. As evidências preponderantes sugerem que os efeitos benéficos observados na maioria dos tratamentos experimentais não ocorreram em função da geração direta de cardiomiócitos por células-tronco, mas sim pelos efeitos indiretos dessas células-tronco sobre as células residentes. Não está definido se esses efeitos refletem a liberação de fatores tróficos solúveis, indução de angiogênese, liberação de citocinas anti-inflamatórias ou outro mecanismo. Foram utilizados vários métodos para aplicação das células, tipos celulares e doses em séries progressivamente maiores de ensaios clínicos, mas o destino das células, assim como os mecanismos por meio dos quais elas alteraram a função cardíaca, continuam questões sem resposta. Considerados em conjunto, entretanto, tais estudos apresentaram melhoras pequenas, porém mensuráveis, na função cardíaca e, em alguns casos, redução no tamanho do infarto. Para resumir, as evidências disponíveis sugerem que os efeitos clínicos benéficos refletem uma ação indireta das células transplantadas, e não uma substituição genuína de células.

Diabetes O sucesso com transplante de ilhotas e de pâncreas comprovou o conceito das terapias de base celular para o diabetes tipo 1. Entretanto, a demanda para doação de pâncreas supera muito a oferta disponível, e a manutenção do enxerto em longo prazo é um problema. Por isso, a busca por uma fonte renovável de células-tronco capazes de regenerar as ilhotas pancreáticas continua a ser intensa. A substituição das células beta pancreáticas ocorre mesmo no pâncreas normal, ainda que a fonte das novas células beta seja controversa. Essa renovação persistente sugere que, a princípio, seria possível desenvolver estratégias para reconstituir a população de células beta em pacientes diabéticos. Até o momento, as tentativas de desenvolver técnicas para promover processos regenerativos endógenos utilizando combinações de fatores de crescimento, medicamentos e terapia gênica fracassaram, mas essa abordagem continua sendo considerada viável. Há muitos tipos diferentes de células candidatas para uso nas estratégias para substituição por células-tronco, incluindo células iPSC, células ESC, células progenitoras hepáticas e do ducto pancreático e MSCs. O sucesso da terapia dependerá do desenvolvimento de técnicas para obtenção de células que possam ser amplificadas para produzir uma grande progênie com capacidade de sintetizar, estocar e liberar insulina quando necessário, principalmente em resposta às alterações nos níveis ambientais de glicose. A capacidade proliferativa das células substitutivas deve ser estritamente regulada para evitar expansão em excesso no número de células beta e o consequente desenvolvimento de hiperinsulinemia/hipoglicemia; além disso, as células devem resistir à rejeição imunológica. Ainda que tenha sido relatado que as células ESC e iPSC possam se diferenciar em outras produtoras de insulina, tais células possuem conteúdo baixo desse hormônio, além de taxa elevada de apoptose e, de forma geral, não foram capazes de normalizar a glicemia em animais diabéticos. Assim, até o momento, as células ESC e iPSC ainda não foram úteis para a produção em larga escala de células diferenciadas das ilhotas. Durante a embriogênese, o pâncreas, o fígado e o trato gastrintestinal são derivados do endoderma anterior e, em algumas condições patológicas, observou-se a transdiferenciação de pâncreas para fígado e vice-versa. Há evidências substanciais sobre a existência de células-tronco multipotentes nas glândulas gástricas e criptas intestinais. Tais observações sugerem que as células precursoras hepáticas, pancreáticas e/ou gastrintestinais também podem ser candidatas à terapia celular do diabetes, embora não tenha sido evidenciado se células produtoras de insulina derivadas de células-tronco pancreáticas ou progenitoras hepáticas possam ser expandidas *in vitro* a um número que permita sua utilização clínica. Publicou-se que tanto as MSCs quanto as células-tronco neurais possuem capacidade de gerar células produtoras de insulina, mas não há evidências convincentes de que essas células possam ter utilidade clínica. Estão em curso ensaios clínicos com MSCs, USCs, HSCs e ASCs para diabetes tipos 1 e 2 .

Sistema nervoso Obteve-se progresso substancial no desenvolvimento de metodologias para geração de células neurais a partir de diversas populações de células-tronco. As células ESC ou iPSC humanas podem ser induzidas a gerar células com propriedades de células-tronco neurais e tais células, por sua vez, geram neurônios, oligodendróglia e astrócitos. Números razoavelmente expressivos dessas células foram transplantados para o cérebro de roedores com a formação dos tipos celulares adequados e sem desenvolvimento de tumores. Células-tronco multipotentes presentes no cérebro de adultos também podem facilmente ter seu número ampliado e serem usadas para gerar todos os principais tipos celulares neurais, mas a necessidade de procedimentos invasivos para obter células autólogas é a principal limitação. Uma alternativa são as células-tronco neurais fetais derivadas de abortos, que instigam diversos questionamentos éticos. Ainda assim, foram iniciados ensaios clínicos com células-tronco neurais fetais para esclerose lateral amiotrófica (ELA), AVE e diversas outras doenças. Há relatos de diversos pesquisadores sobre transdiferenciação de MSCs e ASCs para células-tronco neurais e vice-versa, tendo sido iniciados ensaios clínicos utilizando essa técnica para diversas doenças neurológicas. Também estão em curso ensaios clínicos usando linhagens de células humanas condicionalmente imortalizadas e USCs para tratamento de AVE. Considerando a natureza incapacitante das doenças neurológicas e a capacidade endógena limitada de recuperação do sistema nervoso, os ensaios clínicos com células-tronco para doenças neurológicas têm sido numerosos, incluindo ensaios para lesão da medula espinal, esclerose múltipla, epilepsia, doença de Alzheimer, ELA, AVE agudo e crônico, diversos distúrbios genéticos, traumatismo cerebral, doença de Parkinson, entre outras. Em doenças como a ELA, os possíveis benefícios provavelmente foram causados por efeitos tróficos, e não por substituição de neurônios. Na doença de Parkinson, os principais sintomas motores do distúrbio resultam da perda de uma única população celular: os neurônios dopaminérgicos dentro da substância negra; esse fato sugere que a reposição celular seria relativamente simples. Entretanto, nos dois ensaios clínicos com transplante da substância negra fetal observou-se fracasso quanto ao desfecho primário esperado, além de ter havido complicações com o surgimento de discinesia. O transplante de células produtoras de dopamina derivadas de células-tronco oferece diversas vantagens potenciais sobre o transplante fetal, como capacidade de migrar e se dispersar dentro do tecido, potencial para regular a liberação de dopamina e capacidade de modificar as células para que produzam fatores que aumentem a sobrevida celular. De qualquer forma, as experiências com os transplantes fetais apontam as dificuldades que podem ser encontradas.

Algumas das disfunções neurológicas encontradas após lesão medular refletem o processo de desmielinização, e tanto as células ESC quanto as MSCs mostraram-se capazes de facilitar a remielinização após lesão experimental da medula espinal (LME). Em muitos países foram iniciados ensaios clínicos com MSCs para tratamento desse distúrbio, e a LME foi primeira doença-alvo para o uso clínico das células ESC. Entretanto, o ensaio com células ESC para LME foi interrompido precocemente por razões não médicas. Até o momento, nenhuma população transplantada de células-tronco mostrou-se capaz de gerar neurônios que pudessem estender axônios a longas distâncias para formar conexões sinápticas (necessárias à substituição dos neurônios motores superiores na ELA, no AVE ou em outros distúrbios). Para muitas lesões, incluindo a LME, o balanço entre formação de fibrose e reparo/regeneração tecidual parece ser um fator importante. Por exemplo, em última análise talvez se mostre necessário limitar a formação de fibrose para que os axônios possam restabelecer conexões.

Fígado Atualmente, o transplante de fígado é o único tratamento com bons resultados para as doenças hepáticas em estágio terminal, mas a curta duração dos enxertos de fígado é um fator limitador de sua aplicação. Os ensaios clínicos com transplante de hepatócitos demonstraram seu potencial para substituir o transplante do órgão, porém essa estratégia também é limitada pelo pequeno número de células disponíveis. Entre as fontes em potencial para a obtenção das células-tronco para estratégias regenerativas estão células-tronco endógenas do fígado (como as células ovais), células ESC, MSCs e USCs. Ainda que uma série de estudos em humanos e animais tenha sugerido que MSCs e HSCs transplantadas poderiam gerar hepatócitos, na maioria dos casos, a fusão das células transplantadas com células hepáticas endógenas parece ser o evento subjacente, dando a impressão errônea de que teriam sido gerados novos hepatócitos. As evidências disponíveis sugerem que seria muito baixa a frequência de geração de células semelhantes a hepatócitos no fígado por HSCs e MSCs transplantadas, mas há consequências benéficas presumivelmente relacionados com efeitos parácrinos. Células ESC podem ser diferenciadas em hepatócitos e transplantadas em modelos animais com insuficiência hepática sem que haja formação de teratomas. Há ensaios clínicos em curso para cirrose com numerosos tipos celulares, incluindo MSCs, USCs, HSCs e ASCs.

Outros sistemas orgânicos e o futuro O uso de células-tronco em estratégia regenerativa foi estudado para muitos outros sistemas orgânicos e tipos celulares, como pele, olho, cartilagem, osso, rim, pulmão, endométrio, endotélio vascular, músculo liso e estriado, e ensaios clínicos para esses e outros órgãos estão em curso. De fato, o potencial das células-tronco na regeneração de órgãos e tecidos danificados é praticamente ilimitado. Entretanto, muitos obstáculos devem ser transpostos antes que as terapias com células-tronco possam se tornar uma realidade clínica disseminada. Apenas as HSCs foram adequadamente caracterizadas com marcadores de superfície para serem indubitavelmente identificadas, um pré-requisito para aplicações clínicas confiáveis. As vias para diferenciação das células-tronco em fenótipos celulares específicos ainda são, em grande parte, desconhecidas e, no momento, temos pouca capacidade de controlar a migração das células transplantadas ou de predizer suas respostas ao ambiente dos órgãos enfermos. É possível que algumas estratégias empreguem a coadministração de uma plataforma de matriz extracelular artificial e/ou de fatores do crescimento para orquestrar a diferenciação das células-tronco e sua organização nos constituintes adequados dos órgãos. No momento não há técnicas de imagem capazes de visibilizar as células-tronco *in vivo* após o transplante em humanos e será necessário desenvolver técnicas com essa habilidade. Felizmente, as células-tronco podem ser modificadas antes de serem transplantadas, de forma a conter um agente de contraste que torne possível seu imageamento *in vivo*. O potencial para formação de tumores e os problemas associados à rejeição imunológica são obstáculos e será necessário desenvolver técnicas para assegurar a vascularização dos tecidos regenerados. Já temos muitas estratégias para substituição de células, incluindo a coadministração do fator de crescimento do endotélio vascular para estimular a vascularização do transplante. Algumas estratégias também incluem o uso de células-tronco geneticamente modificadas para conter um gene suicida passível de indução de tal forma que possam ser facilmente erradicadas nos casos que evoluam com formação tumoral ou outra complicação. O potencial revolucionário das terapias que utilizam células-tronco é extraordinário, e doenças como infarto do miocárdio, diabetes, doença de Parkinson e muitas outras são potencialmente curáveis com esses tratamentos. Entretanto, ainda nos encontramos em um estágio preliminar no desenvolvimento de tais terapias, e atingir a perfeição nas técnicas para transplantes clínicos com células bem caracterizadas e comportamento previsível será uma tarefa difícil e longa.

QUESTÕES ÉTICAS

Os tratamentos com células-tronco levantam questões éticas e sociais controversas que devem ser abordadas em paralelo aos avanços científicos e médicos. A sociedade é bastante diversa quanto às crenças religiosas, aos conceitos ligados aos direitos individuais, à tolerância para riscos e incertezas, bem como aos limites que devem ser impostos à ciência nas intervenções para alterar a evolução das doenças. Nos EUA, o governo federal autorizou pesquisas utilizando as linhagens humanas de ESC já existentes, mas o acesso aos fundos federais de fomento ainda é restrito quando o objetivo é desenvolver novas linhagens humanas de ESC. As pesquisas em andamento indicaram que essas linhagens existentes desenvolvem anormalidades com o tempo de cultivo e talvez estejam contaminadas com proteínas de camundongos. Esses achados destacam a necessidade de desenvolver novas linhagens humanas de ESC. O desenvolvimento da tecnologia de células iPSC talvez reduza a necessidade da derivação de novas linhagens ESC, mas ainda não está definido se as diferenças na expressão gênica das células ESC e iPSC são importantes para a possibilidade de utilização clínica.

Ao considerar as questões éticas associadas ao uso das células-tronco, é interessante aprender com a experiência que tivemos com outros avanços científicos, como transplantes de órgãos, tecnologia do DNA recombinante, implante de próteses mecânicas, neurociência e pesquisa cognitiva, fertilização *in vitro* e testes genéticos pré-natais. Esses e outros precedentes apontam a importância de conhecer e testar a biologia básica no ambiente laboratorial e em modelos animais antes de aplicar novas técnicas em ensaios clínicos cuidadosamente controlados. Quando ocorrem esses ensaios, eles devem ser realizados com consentimento plenamente informado e meticulosamente supervisionados por grupos externos de controle.

Por fim, haverá intervenções médicas cientificamente possíveis, mas ética ou socialmente inaceitáveis para alguns membros da sociedade. A pesquisa com células-tronco levanta questões fundamentalmente difíceis sobre a definição de vida humana e os temores acerca da capacidade de ponderar temas como justiça e segurança com as necessidades dos pacientes gravemente enfermos. Os profissionais de saúde e especialistas com formação em ética, direito e sociologia devem impedir a aplicação prematura ou inapropriada dos tratamentos com células-tronco, assim como o envolvimento impróprio de grupos populacionais vulneráveis. Entretanto, essas terapias oferecem novas estratégias importantes para o tratamento de doenças de outra forma irreversíveis. Um diálogo aberto entre comunidade científica, médicos, pacientes, juristas, legisladores e população em geral é essencial para levantar e discutir questões éticas importantes e para comparar riscos e benefícios relacionados com a transferência de células-tronco.

---

[1] N. de T. *Floxed* é uma palavra surgida a partir da contração da frase em inglês *"flanked by LoxP"*, ou seja, "flanqueado por LoxP", e descreve uma sequência de DNA entre dois sítios LoxP.

91e

Terapia gênica na medicina clínica

Katherine A. High

A transferência gênica é uma área nova da terapêutica na qual o agente ativo consiste em uma sequência de ácido nucleico, e não em uma proteína ou molécula pequena. Pela distribuição de um DNA ou RNA desnudo para uma célula ser um processo ineficiente, a maior parte da transferência gênica é realizada usando um vetor ou veículo de distribuição gênica. Esses veículos geralmente são produzidos a partir de vírus por meio da deleção de parte do genoma viral ou de todo ele e sua substituição por um gene terapêutico de interesse sob o controle de um promotor adequado **(Quadro 91e.1)**. Assim, as estratégias de transferência gênica podem ser descritas em termos de três elementos essenciais: (1) um vetor; (2) um gene a ser distribuído, algumas vezes chamado de transgene, e (3) uma célula-alvo fisiologicamente relevante para a qual o DNA ou RNA é distribuído. A série de etapas pelas quais o vetor e o DNA doado entram na célula-alvo e expressam o transgene é chamada de *transdução*. A distribuição do gene pode ocorrer *in vivo*, na qual o vetor é diretamente injetado no paciente ou, no caso de células-alvo hematopoiéticas ou outras, *ex vivo*, por meio da remoção das células-alvo do paciente, seguida do retorno das células autólogas modificadas pelo gene para o paciente após a manipulação no laboratório. Essa última abordagem combina de maneira efetiva técnicas de transferência gênica com terapias celulares **(Cap. 90e)**.

QUADRO 91e.1 **CARACTERÍSTICAS DOS VEÍCULOS DE DISTRIBUIÇÃO GÊNICA**

	Vetores virais					
Características	**Retroviral**	**Lentiviral**	**Adenoviral**	**AAV**	**Vírus espumoso humano**	**HSV-1**
Genoma viral	RNA	RNA	DNA	DNA	RNA	DNA
Exigência de divisão celular	Sim	Fase G_1	Não	Não	Não	Não
Limitação de acondicionamento	8 kb	8 kb	8-30 kb	5 kb	8,5 kb	40-150
Respostas imunes ao vetor	Poucas	Poucas	Extensas	Poucas	Poucas	Poucas recom
Integração do genoma	Sim	Sim	Precário	Precário	Sim	Não
Expressão de	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não

longo prazo						
Principais vantagens	Transferência gênica persistente nas células em divisão	Transferência gênica persistente nos tecidos transduzidos	Altamente efetivo na transdução de vários tecidos	Produção de poucas respostas inflamatórias, não patogênicas	Expressão gênica persistente nas células em divisão e nas que não estão se dividindo	Grand capaci acondi com tr gênica
Principais desvantagens	Risco teórico de mutagênese insercional (ocorreu em vários casos)	Pode induzir oncogênese em alguns casos (ainda não observado)	Capsídeo viral produz respostas imunes fortes	Capacidade de acondicionamento limitada	Com necessidade de sistema de acondicionamento estável	Citotox residua especi neuron

Abreviações: AAV, vírus associado ao adenovírus; HSV, herpes-vírus simples; VS, vírus do sarcoma.

A transferência gênica é um dos conceitos mais potentes na medicina molecular moderna e tem o potencial de abordar uma variedade de doenças para as quais não há atualmente nenhum tratamento disponível. Os ensaios clínicos da terapia gênica estão em andamento desde 1990; um marco recente no campo foi a licença, em 2012, do primeiro produto de terapia gênica aprovado na Europa ou nos Estados Unidos (EUA) (ver adiante). Dado que a terapia gênica mediada por vetor é possivelmente uma das terapêuticas mais complexas já desenvolvidas, consistindo tanto em um componente de ácido nucleico como de proteína, esse curso de tempo desde o primeiro ensaio clínico até o produto licenciado é notável por ser semelhante ao observado com outras classes novas de terapêutica, como anticorpos monoclonais ou transplante de medula óssea. Mais de 5.000 pessoas foram inscritas nos estudos de transferência gênica e eventos adversos graves foram raros. Alguns dos ensaios iniciais foram caracterizados por excesso de otimismo e uma falha em serem apropriadamente críticos de estudos pré-clínicos em animais; além disso, em alguns contextos não foi completamente analisado o fato de que estudos em animais são apenas um guia parcial para perfis de segurança de produtos em humanos (p. ex., mutagênese insercional). A exuberância inicial foi impulsionada por muitos fatores, como desejo intenso de desenvolver uma terapia para doenças até hoje intratáveis, falta de compreensão dos riscos e, em alguns casos, conflitos de interesse financeiros não revelados. Depois que um adolescente morreu devido a complicações relacionadas com infusão do vetor, a área passou por uma retração; esforços contínuos levaram a uma compreensão mais flexível dos riscos e benefícios dessas novas terapias e uma seleção mais sofisticada de alvos da doença. No momento, as terapias gênicas estão sendo desenvolvidas para várias doenças **(Fig. 91e.1)**.

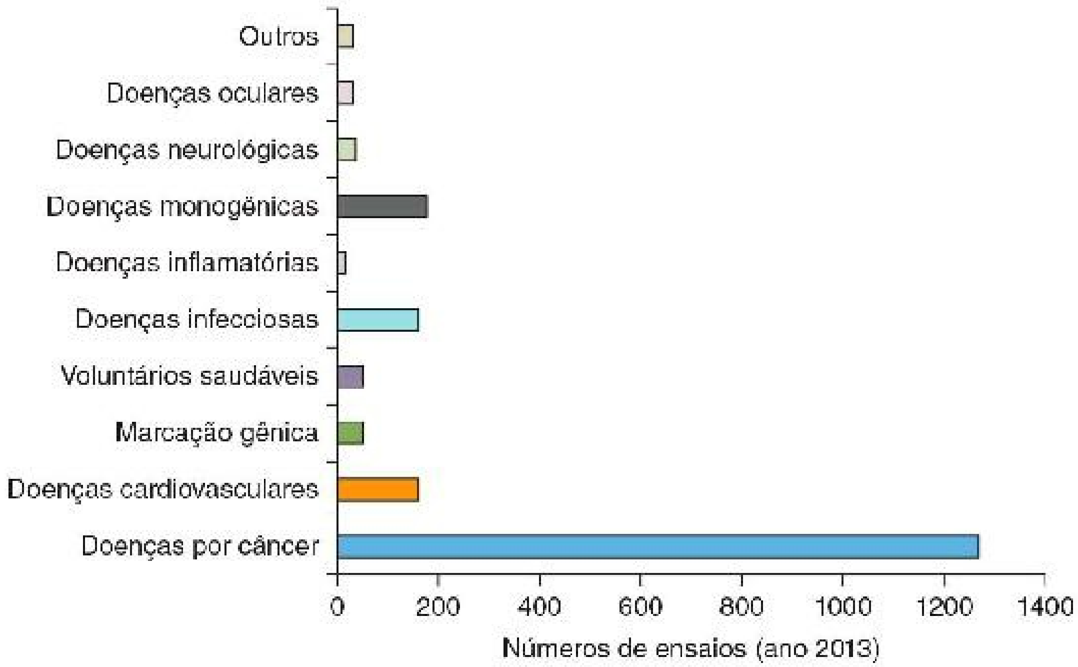

FIGURA 91e.1 Indicações nos ensaios clínicos de terapia gênica. O gráfico em barras classifica os estudos de transferência gênica clínica por doença. A maioria dos ensaios abordou o câncer, sendo os distúrbios monogênicos e as doenças cardiovasculares as próximas maiores categorias. *(Adaptada de SL Ginn et al: J Gene Med 15:65-77, 2013. Publicado* online *em Wiley Online.)*

TRANSFERÊNCIA GÊNICA PARA DOENÇA GENÉTICA

As estratégias de transferência gênica para doença genética geralmente envolvem a terapia de adição gênica, uma abordagem caracterizada por transferência do gene faltante a uma célula-alvo fisiologicamente relevante. Entretanto, outras estratégias são possíveis, incluindo o fornecimento de um gene que alcança um efeito biológico semelhante por uma via alternativa (p. ex., fator VIIa para a hemofilia A); fornecimento de um oligonucleotídeo *antisense* para remover um éxon que sofreu mutação caso a sequência não seja crucial para a função da proteína (como foi feito com o gene da distrofina na distrofia muscular de Duchenne) ou infrarregulação de um efeito nocivo por meio de um RNA pequeno de interferência (siRNA). São usadas duas estratégias distintas para atingir expressão de longo prazo do gene: uma é a transdução das células-tronco com um vetor de integração, de maneira que todas as células da progênie carregarão o gene doado; a outra é a transdução de células de vida longa, como as células do músculo esquelético ou neurais. No caso das células de vida longa, a integração ao genoma da célula-alvo não é necessária. Em vez disso, pelo fato de as células não serem divisíveis, o DNA doado, se estabilizado em uma forma epissômica, produzirá expressão para a vida da célula. Essa abordagem, portanto, evita problemas relacionados com a mutagênese de integração e insercional.

DISTÚRBIOS DE IMUNODEFICIÊNCIA: PROVA DO PRINCÍPIO

As tentativas iniciais de provocar a reposição do gene em células-tronco hematopoiéticas (HSCs) foram frustradas por uma eficiência de transdução relativamente baixa dos vetores retrovirais, o que requer a divisão das células-alvo para integração. Como as HSCs são normalmente quiescentes, constituem um alvo de transdução formidável. Entretanto, a identificação das citocinas que induzem divisão celular sem promover a diferenciação das células-tronco, juntamente com melhoras técnicas no isolamento e transdução das HSCs, levou a ganhos modestos, mas reais, na eficiência da transdução.

O primeiro efeito terapêutico convincente da transferência gênica ocorreu com a imunodeficiência combinada severa (IDCS) ligada ao X, a qual resulta de mutações no gene (*IL2RG*) que codifica a subunidade γc de receptores da citocina necessário para o desenvolvimento normal das células T e *natural killer* (NK) **(Cap. 374)**. Os lactentes acometidos apresentam-se nos primeiros meses de vida com infecções devastadoras e/ou falha no desenvolvimento. Nesse distúrbio, reconheceu-se que as células transduzidas, mesmo que em pequeno número, teriam uma vantagem proliferativa se comparadas com as células não transduzidas, que não têm receptores para as citocinas necessários para o desenvolvimento e a maturação do linfócito. A reconstituição completa do sistema imune, a qual inclui respostas documentadas a vacinações infantis de rotina, desaparecimento de infecções e ganhos marcantes no crescimento, ocorreu na maioria das crianças tratadas. No entanto, entre as 20 crianças tratadas em dois ensaios separados, cinco desenvolveram uma síndrome semelhante à leucemia linfocítica aguda de célula T, com esplenomegalia, leucogramas crescentes e o surgimento de um clone único de células T. Estudos moleculares revelaram que, na maioria dessas crianças, o vetor retroviral havia se integrado a um gene, *LMO-2* (LIM *only*-2), que codifica um componente de um complexo de fator de transcrição envolvido no desenvolvimento hematopoiético. A repetição do terminal retroviral longo aumenta a expressão de *LMO-2*, resultando em leucemia de célula T.

Os estudos de IDCS ligados ao X foram um evento divisor de águas no progresso da terapia gênica. Eles demonstraram, de maneira conclusiva, que a terapia gênica poderia curar uma doença; das 20 crianças tratadas nesses experimentos, 18 conseguiram a correção do distúrbio de imunodeficiência. Infelizmente, 5 dos 20 pacientes posteriormente desenvolveram um distúrbio semelhante à leucemia e um morreu em decorrência dessa complicação; o restante está vivo e livre de complicações por períodos que variam até 14 anos após o tratamento inicial. Esses estudos também demonstraram que a mutagênese insercional que leva ao câncer era mais do que uma possibilidade hipotética **(Quadro 91e.2)**. Como resultado da experiência nesses testes, todos os protocolos que usam vetores de integração nas células hematopoiéticas têm de incluir um plano para monitorar locais de inserção e proliferação clonal. As estratégias adotadas para superar essa complicação incluíram o emprego de um gene-cassete "suicida" no vetor, de forma que clones errôneos podem ser rapidamente removidos, ou o uso de elementos "isoladores" no cassete, o que pode limitar a ativação dos genes que circundam o local de inserção. Vetores lentivirais, que podem de maneira eficiente transduzir células-alvo não divisíveis, podem ser comprovadamente mais seguros do que vetores retrovirais, com base em padrões de integração; o campo está gradualmente mudando para esses para substituir os vetores retrovirais.

QUADRO 91e.2 POTENCIAIS COMPLICAÇÕES DA TERAPIA GÊNICA
Silenciamento do gene – repressão do promotor
Genotoxicidade – complicações que surgem da mutagênese insercional
Fenotoxicidade – complicações que surgem de superexpressão ou expressão ectópica do transgene
Imunotoxicidade – resposta imune prejudicial seja ao vetor ou ao transgene
Riscos de transmissões horizontais – derramamento de vetor infeccioso no ambiente
Riscos de transmissão vertical – transmissão na linha germinativa do DNA doado

Atingiu-se um sucesso mais evidente em um experimento de terapia gênica para outra forma de IDCS, deficiência de adenosina desaminase (ADA) **(Cap. 374)**. A ADA-IDCS é clinicamente semelhante à IDCS ligada ao X, embora possa ser tratada por terapia de reposição enzimática com uma forma peguilada da enzima (PEG-ADA), que leva à reconstituição imune, mas nem sempre a contagens normais das células T. A terapia de reposição enzimática é cara (custos anuais: 200.000-300.000 dólares americanos). Os estudos iniciais sobre a terapia gênica para ADA-IDCS não foram bem-sucedidos, mas modificações nesse protocolo incluíram o uso de HSC, e não das células T como alvo para a transdução; a descontinuação de PEG-ADA no momento da infusão do vetor, de maneira que as células transduzidas tenham uma vantagem proliferativa sobre as não transduzidas; e o uso de um esquema brando de condicionamento para facilitar o enxerto das células transduzidas levou ao sucesso sem as complicações observadas nos ensaios de IDCS ligada ao X. Não houve complicações nas 10 crianças tratadas no protocolo de Milão, com acompanhamento médio de mais de oito anos. ADA-IDCS é, portanto, um exemplo de que a terapia gênica mudou as opções terapêuticas para os pacientes. Para aqueles com um irmão com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico, o transplante de medula óssea ainda é a melhor opção de tratamento, mas isso inclui apenas uma minoria dos acometidos. Para aqueles que não possuem um HLA idêntico compatível, a terapia gênica tem eficácia comparável à PEG-ADA, não requer injeções repetitivas e não apresenta risco de neutralizar anticorpos para a enzima bovina.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: EXTENSÃO DO PRINCÍPIO

Os ensaios de IDCS dão suporte à hipótese de que a transferência gênica para as HSC poderia ser usada para tratar qualquer doença para a qual o transplante alogênico de medula óssea foi terapêutico. Além disso, o uso de células autólogas geneticamente modificadas possuía várias vantagens que não incluem nenhum risco de doença do enxerto *versus* hospedeiro, garantia disponibilidade de um “doador” (a menos que a doença em si lesione a população de células-tronco do paciente) e baixa probabilidade de falha do enxerto. Cartier e Aubourg obtiveram vantagens com essa realização de conduzir o primeiro experimento de transdução do vetor lentiviral de HSC para um distúrbio neurodegenerativo, adrenoleucodistrofia (ALD) ligada ao X. A ALD ligada ao X é uma doença desmielinizante fatal do sistema nervoso central causada por mutações no gene que codifica um transportador de cassete de ligação a adenosina trifosfato. A deficiência dessa proteína causa acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa em oligodendrócitos e microglia, interrompendo a manutenção da mielina por essas células. Meninos acometidos apresentam evidências clínicas e neuroradiográficas de doença aos 6-8 anos de idade e geralmente morrem antes da adolescência. Após transdução lentiviral de HSC autólogas em meninos jovens com a doença, ocorreu estabilização drástica da doença, demonstrando que a transdução de células-tronco poderia funcionar para distúrbios neurodegenerativos e imunológicos. Os pesquisadores de Milão foram adiante nessa observação, desenvolvendo um tratamento para outro distúrbio neurodegenerativo que antes havia respondido de maneira precária ao transplante de medula óssea. A leucodistrofia metacromática é um distúrbio de depósito lisossômico causado por mutações no gene que codifica arilsulfatase A (ARSA). A forma infantil tardia da doença é caracterizada por comprometimento motor e cognitivo progressivo e morte dentro de algumas semanas do início devido ao acúmulo de sulfatida para o substrato de ARSA em oligodendrócitos, microglia e alguns neurônios. Reconhecendo que níveis endógenos de produção de ARSA eram demasiadamente baixos para promover correção cruzada por transplante alogênico, Naldini e colaboradores produziram, por bioengenharia, um vetor lentiviral que direciona os níveis suprafisiológicos da expressão de ARSA nas células transduzidas. A transdução de HSC autólogas de crianças nascidas com a doença, em um ponto em que ainda são pré-sintomáticas, levou à preservação e aquisição contínua de marcos motores e cognitivos em períodos de tempo de até 32 meses após os irmãos acometidos terem começado a perder os marcos. Esses resultados ilustram que a capacidade de produzir níveis de expressão pode possibilitar que abordagens de terapia gênica sejam bem-sucedidas em ocasiões em que o transplante de medula óssea alogênico não pode. É provável que uma abordagem semelhante seja usada em outras condições neurodegenerativas.

A transdução de HSC para tratar as hemoglobinopatias é uma extensão evidente dos estudos já conduzidos, mas representa uma barreira maior em termos da extensão da transdução necessária para atingir um efeito terapêutico. Há, atualmente, ensaios em andamento para talassemia e para inúmeros outros distúrbios hematológicos, incluindo a síndrome de Wiskott-Aldrich e a doença granulomatosa crônica.

EXPRESSÃO EM LONGO PRAZO NA DOENÇA GENÉTICA: TRANSFERÊNCIA GÊNICA *IN VIVO* COM VETORES VIRAIS ASSOCIADOS AO ADENOVÍRUS RECOMBINANTES

Os vetores dos vírus associados ao adenovírus (AAV) recombinantes surgiram como veículos de distribuição gênica atraentes para a doença genética. Criados a partir de um pequeno vírus de DNA com defeito na replicação, não apresentam sequências de codificação viral e desencadeiam respostas imunes muito pequenas em animais de laboratório. São capazes de transduzir células-alvo que não se dividem, e o DNA doado é estabilizado primariamente em uma forma epissomal, minimizando, assim, os riscos decorrentes da mutagênese insercional. Devido ao vetor ter tropismo para determinados tipos de célula de vida longa, como o músculo esquelético, o sistema nervoso central e os hepatócitos, a expressão de longo prazo pode ser atingida mesmo na ausência de integração.

PRIMEIRO PRODUTO LICENCIADO

Essas características do AAV foram usadas para desenvolver o primeiro produto de terapia gênica licenciado na Europa, um vetor de AAV para o tratamento do distúrbio autossômico recessivo de deficiência de lipoproteína lipase (LPL). Esse distúrbio raro (1-2 por milhão) é causado por mutações de perda de função no gene que codifica LPL, uma enzima normalmente produzida no músculo esquelético e necessária para o catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e quilomícrons. Os indivíduos acometidos têm soro lipêmico e podem ter xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia e, em alguns casos, surtos recorrentes de pancreatite aguda. Ensaios clínicos demonstraram a segurança da injeção intramuscular de AAV-LPL e sua eficácia na redução da frequência de episódios de pancreatite em indivíduos acometidos, levando a aprovação do fármaco na Europa. Ensaios clínicos adicionais atualmente em andamento, os quais usam vetores AAV em caso de doença genética, incluem aqueles para distrofias musculares, deficiência de α_1 antitripsina, doença de Parkinson, doença de Batten, hemofilia B e várias formas de cegueira congênita.

HEMOFILIA

A hemofilia **(Cap. 78)** é considerada um modelo promissor de doença para a transferência gênica, pois o produto gênico não requer a regulação precisa da expressão, e os fatores da coagulação biologicamente ativos podem ser sintetizados em uma variedade de tipos de tecido, possibilitando amplas possibilidades de escolha do tecido-alvo. Além disso, a elevação dos níveis circulantes do fator de menos de 1% (níveis observados nos gravemente acometidos) para uma faixa de 5% melhora muito o fenótipo da doença. Os estudos pré-clínicos com vetores AAV recombinantes infundidos no músculo esquelético ou fígado resultaram em expressão de longo prazo (mais de cinco anos) do fator VIII ou do fator IX no modelo canino para hemofilia. A administração, no músculo esquelético, de um vetor AAV que expressa o fator IX em pacientes com hemofilia foi segura e resultou em expressão de longo prazo, conforme medido pela biópsia muscular, porém os níveis circulantes nunca aumentaram em mais que 1% por períodos contínuos e foi necessário um grande número de injeções intramusculares (mais de 80 a 100) para obter o acesso a grande massa muscular. A distribuição intravascular do vetor foi usada para acessar grandes áreas do músculo esquelético em modelos animais de hemofilia e será testada para este e outros distúrbios nos experimentos vindouros.

O primeiro ensaio de um vetor AAV que expressa o fator IX distribuído para o fígado em humanos com hemofilia B resultou em níveis terapêuticos circulantes na maior dose testada, mas a expressão nesses níveis (mais de 5%) durou apenas 6 a 10 semanas antes de cair para o nível basal (menos de 1%). Uma resposta de memória da célula T ao capsídeo viral, presente nos humanos, mas não em outras espécies de animais (que não são hospedeiros naturais para o vírus), provavelmente levou à perda de expressão **(Quadro 91e.2)**. Em resposta a esses achados, um segundo ensaio incluiu um curso curto de prednisolona, a ser administrado se os níveis de fator IX começassem a cair. Essa abordagem resultou em expressão de longo prazo do fator IX, na faixa de 2-5%, em homens com hemofilia B grave. Os esforços atuais concentram-se na ampliação desses ensaios na extensão da abordagem para a hemofilia A.

TERAPIA GÊNICA RETINAL

Uma conclusão lógica da experiência inicial com AAV no fígado no ensaio para hemofilia foi que evitar respostas imunes é a chave para a expressão de longo prazo. Assim, locais com privilégio imunológico como a retina começaram a atrair interesse substancial como alvos terapêuticos. Essa interferência tem sido mais refinadamente demonstrada no caso de doença degenerativa da retina, a amaurose congênita de Leber

(ACL). Caracterizada por cegueira de início precoce, a ACL atualmente não é tratável e é causada por mutações em vários genes diferentes; cerca de 15% dos casos de ACL são causados por uma mutação em um gene, *RPE65*, que codifica uma proteína de 65 kDa associada ao epitélio pigmentar retinal. Em cães com mutação nula em *RPE65*, a visão foi recuperada após a injeção sub-retinal de um vetor AAV que expressa *RPE65*. A expressão transgênica parece ser estável, sendo que os primeiros animais tratados há mais de 10 anos continuam a manifestar evidências eletrofisiológicas e comportamentais da função visual. Assim como para o IDCS ligado ao X, a transferência gênica deve ocorrer relativamente cedo na vida para atingir a correção ideal da doença genética, embora as limitações exatas impostas pela idade ainda não tenham sido definidas. Os experimentos com AAV-RPE65 realizados tanto nos EUA quanto no Reino Unido apresentaram restauração da função visual e da retina em mais de 30 indivíduos, sendo que a melhora mais marcante ocorreu nos indivíduos mais jovens tratados. Ensaios para outros distúrbios retinais hereditários degenerativos, como a coroideremia, estão em andamento, assim como estudos para determinados distúrbios complexos adquiridos, como a degeneração macular relacionada com a idade, que atinge milhões de pessoas em todo o mundo. A neovascularização que ocorre na degeneração macular relacionada com a idade pode ser inibida pela expressão dos inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), como a angiostatina, ou por meio do uso de nocaute mediado por interferência do RNA (RNAi) do VEGF. Os experimentos da fase inicial dos siRNA que têm como alvo o RNA do VEGF estão em andamento, mas requerem injeção repetida intravitreal dos siRNA; uma abordagem mediada pelo vetor AAV que poderia possibilitar inibição de longo prazo dos efeitos biológicos do VEGF por meio de um receptor solúvel de VEGF está atualmente em fase inicial de teste clínico.

TERAPIA GÊNICA PARA O CÂNCER

A maior parte da experiência de transferência gênica clínica tem ocorrido em indivíduos com câncer **(Fig. 91e.1)**. De modo geral, uma característica que distingue as terapias gênicas da terapêutica convencional para o câncer é que as primeiras são menos tóxicas, em alguns casos por serem distribuídas localmente (p. ex., injeções intratumorais) e, em outros casos, por almejarem especificamente características do tumor (imunoterapias, abordagens angiogênicas). Pelo câncer ser uma doença do envelhecimento e muito idosos serem frágeis, o desenvolvimento de terapêutica com efeitos colaterais mais leves é uma meta importante.

ABORDAGENS LOCAIS

As terapias gênicas para o câncer podem ser divididas em abordagens locais e sistêmicas (**Quadro 91e.3**). Alguns dos primeiros experimentos com a terapia gênica para o câncer concentraram-se na distribuição local de um profármaco ou um gene suicida que aumentaria a sensibilidade das células tumorais aos fármacos citotóxicos. Uma estratégia usada com frequência tem sido a injeção intratumoral de um vetor adenoviral que expressa o gene da timidina quinase (*TK*). As células que captam e expressam o gene *TK* podem ser mortas após a administração de ganciclovir, que é fosforilado em um nucleosídeo tóxico pela *TK*. Como a divisão celular é necessária para que o nucleosídeo tóxico afete a viabilidade celular, essa estratégia foi inicialmente usada em tumores cerebrais agressivos (glioblastoma multiforme), onde as células tumorais cíclicas foram afetadas, mas os neurônios normais que não se dividem não foram. Mais recentemente, essa abordagem foi explorada para tumores locais recorrentes de próstata, mamas e cólon, entre outros.

QUADRO 91e.3 ESTRATÉGIAS DA TERAPIA GÊNICA NO CÂNCER

- Abordagens locais/regionais
  - Gene suicida/profármaco
  - Oncogene supressor
  - Vírus oncolítico
- Abordagens sistêmicas
  - Quimioproteção
  - Imunomodulação
  - Antiangiogênese

Outra abordagem local usa expressão mediada por adenovírus do supressor tumoral p53, que está mutado em vários cânceres. Essa estratégia resultou em respostas completas e parciais no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, no câncer esofágico e no câncer pulmonar de células não pequenas após a injeção intratumoral direta do vetor. As taxas de resposta (aproximadamente 15%) são comparáveis com as de outros agentes únicos. O uso de vírus oncolíticos que se replicam seletivamente nas células tumorais, mas não nas células normais, também é promissor no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, bem como em outros tumores sólidos. Tal abordagem baseia-se na observação de que a deleção de determinados genes virais abale sua capacidade de se replicar nas células normais, mas não nas células tumorais. Uma vantagem dessa estratégia é que o vetor que se replica pode proliferar e se disseminar no tumor, facilitando a subsequente depuração tumoral. Entretanto, as limitações físicas da disseminação viral, como a fibrose, as células normais mescladas, as membranas basais e as áreas necrosadas no tumor, podem reduzir a eficácia clínica. Os vírus oncolíticos estão autorizados e disponíveis em alguns países, porém não nos EUA.

ABORDAGENS SISTÊMICAS

Como a doença metastática, e não o crescimento descontrolado do tumor primário, é a origem da mortalidade para a maioria dos cânceres, tem havido considerável interesse no desenvolvimento de abordagens terapêuticas gênicas sistêmicas. Uma estratégia foi promover o reconhecimento mais eficiente das células tumorais pelo sistema imune. As abordagens incluíram transdução de células tumorais com genes de aumento da imunidade que codificam citocinas, quimiocinas ou moléculas coestimuladoras; e a manipulação *ex vivo* de células dendríticas para aumentar a apresentação de antígenos tumorais. Recentemente, foi atingido sucesso considerável com uso de transdução lentiviral de linfócitos autólogos com cDNA que codifica um receptor quiméricos do antígeno (CAR). A porção de CAR consiste em um domínio do tumor ligado ao antígeno (p. ex., um anticorpo para o antígeno de célula B CD19) fundido com um domínio de sinalização intracelular que possibilita a ativação da célula T. Os linfócitos transduzidos podem, então, reconhecer e destruir as células que sustentam o antígeno. Essa abordagem CAR-célula T provou ser extraordinariamente bem-sucedida no caso de leucemia linfocítica refratária e leucemia linfoblástica e leucemia linfoblástica aguda pré-célula B. A infusão de células T modificadas pelo gene produzidas por bioengenharia para reconhecer o antígeno de célula B CD19 resultou em expansão de > 1.000 vezes *in vivo*, tráfico de células T para a medula óssea e remissão completa em um subgrupo de pacientes que não obteve sucesso com vários esquemas de quimioterapia. As células persistem como células CAR+ T de memória, promovendo funcionalidade contínua antitumor. Alguns pacientes sofrem de uma síndrome de lise tumoral tardia que exige tratamento clínico intenso. Essa abordagem também causa toxicidade no alvo, levando à aplasia de célula B que exige infusões de imunoglobulina (Ig) G durante toda a vida. Os resultados atuais indicam que remissões de longa duração podem ser conseguidas e a estratégia pode ser teoricamente ampliada para outros tipos de tumor caso um antígeno de tumor possa ser identificado.

As estratégias de transferência gênica também foram desenvolvidas para inibir angiogênese do tumor. Essas estratégias incluíram a expressão constitutiva de inibidores angiogênicos, como angiostatina e endostatina, uso de siRNA para reduzir os níveis de VEGF ou do receptor do VEGF, e abordagens combinadas nas quais células T autólogas são geneticamente modificadas para reconhecer antígenos específicos para a vasculatura tumoral. Esses estudos ainda estão na fase inicial de testes.

Outra abordagem nova sistêmica é o uso de transferência gênica para proteger as células normais contra as toxicidades da quimioterapia. A abordagem mais estudada tem sido a transdução de células hematopoiéticas com genes que codificam a resistência a agentes quimioterápicos, como o gene *MDRI* resistente a múltiplos fármacos ou o gene que codifica O^6-metilguanina DNA metiltransferase (*MGMT*). A transdução *ex vivo* das células hematopoiéticas, seguida de transplante autólogo, está sendo pesquisada como uma estratégia para possibilitar a administração de doses mais altas de quimioterapia que seria, de outra forma, tolerada.

TERAPIA GÊNICA PARA DOENÇA VASCULAR

A terceira categoria principal abordada por estudos de transferência gênica é a doença cardiovascular. A experiência inicial foi em experimentos projetados para aumentar o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético (isquemia crítica de membro) ou o cardíaco (angina/isquemia do miocárdio). O tratamento de primeira linha para ambos os grupos inclui revascularização mecânica ou tratamento clínico, mas um subgrupo de pacientes não é candidato a essas abordagens ou não atinge o objetivo desejado. Esses pacientes formaram as primeiras coortes para avaliação de transferência gênica a atingir angiogênese terapêutica. O principal transgene usado foi o VEGF, atraente devido à sua especificidade para as células endoteliais; outros transgenes consistiram no fator de crescimento do fibroblasto (FGF) e fator 1 induzível por hipoxia, subunidade α (HIF-1α). O projeto da maior parte dos experimentos incluiu injeção intramuscular direta (ou miocárdica) de plasmídeo ou vetor adenoviral que expressam o transgene. Ambos esses vetores provavelmente resultam apenas em expressão de curto prazo de VEGF, o que pode ser adequado porque não há necessidade de expressão transgência contínua após os novos vasos serem formados. A injeção direta favorece a expressão local, que ajudaria a evitar efeitos sistêmicos, como a neovascularização retinal ou formação de vaso novo em um tumor embrionário. Ensaios iniciais de injeção de adeno-VEGF ou plasmídeo-VEGF resultaram em melhora acima do momento basal na vasculatura angiograficamente detectável, mas nenhuma mudança na frequência de amputação ou mortalidade cardiovascular. Os estudos que usam diferentes vias de administração estão em andamento.

Estudos mais recentes usaram vetores AAV para desenvolver uma abordagem terapêutica para indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva refratária. Em estudos pré-clínicos, um vetor que codifica Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) do retículo sarcoplasmático demonstrou efeitos inotrópicos positivos no ventrículo esquerdo em um modelo suíno de insuficiência cardíaca com sobrecarga de volume. Os resultados de um estudo de fase II em que o vetor foi infundido pelas artérias coronárias em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva demonstraram segurança e algumas indicações de eficácia; estudos maiores são agora planejados.

OUTRAS ABORDAGENS

Este capítulo concentrou-se na terapia de adição gênica, em que um gene normal é transferido para um tecido-alvo para orientar a expressão de um produto gênico com efeitos terapêuticos. Outra técnica poderosa em desenvolvimento é a edição do genoma, em que uma mutação é corrigida *in situ*, gerando uma cópia de tipo selvagem sob controle dos sinais reguladores endógenos. Essa abordagem faz uso de novos reagentes que incluem nucleases dedo de zinco, TALEN e CRISPR, que introduzem quebras de dupla fita no DNA próximo do local de mutação e em seguida dependem de uma sequência de reparo doado e mecanismos celulares para reparo de quebra de fita dupla para reconstituir um gene em funcionamento. Outra estratégia recentemente introduzida nos ensaios clínicos é o uso de siRNA ou RNA do tipo *short hairpin* como transgenes para nocautear a expressão de genes deletérios (p. ex., huntingtina mutante na doença de Huntington ou genes do genoma da hepatite C em indivíduos infectados).

RESUMO

O poder e a versatilidade das abordagens de transferência gênica são tais que há poucas entidades de doença grave para as quais as terapias de transferência gênica *não* estejam em desenvolvimento. O desenvolvimento de novas classes de terapêutica em geral leva 20 a 30 anos; os anticorpos monoclonais e as proteínas recombinantes são exemplos recentes. A terapêutica gênica, que entrou em testes clínicos no início de 1990, teve o mesmo curso de tempo. Exemplos de sucesso clínico são abundantes e as abordagens da terapia gênica provavelmente se tornarão cada vez mais importantes como modalidade terapêutica no século XXI. Uma questão fundamental a ser abordada é a segurança de longo prazo da transferência gênica e as agências reguladoras exigiram um acompanhamento de 15 anos para os indivíduos inscritos nos experimentos de terapia gênica **(Quadro 91e.4)**. A realização dos benefícios terapêuticos da medicina molecular moderna irá depender de progresso contínuo na tecnologia de transferência gênica.

QUADRO 91e.4 **ANAMNESE DOS INDIVÍDUOS INSCRITOS NOS ESTUDOS DE TRANSFERÊNCIA GÊNICA**

Elementos da anamnese dos indivíduos inscritos nos ensaios de transferência gênica

1. Que vetor foi administrado? Ele é predominantemente de integração (retroviral, lentiviral, herpes-vírus [latência e reativação]) ou de não integração (plasmídeo, adenoviral, viral associado a adenovírus)?
2. Qual foi a via de administração do vetor?
3. Qual era o tecido-alvo?
4. Que gene foi transferido? Um gene relacionado com a doença? Um marcador?
5. Houve eventos adversos observados após a transferência gênica?

Perguntas de rastreamento para o acompanhamento em longo prazo dos indivíduos submetidos à transferência gênica[a]

1. Uma nova neoplasia maligna foi diagnosticada?
2. Um novo distúrbio neurológico/oftalmológico, ou uma exacerbação de distúrbio preexistente, foi diagnosticado?

3. Um novo distúrbio autoimune ou reumatológico foi diagnosticado?

4. Um novo distúrbio hematológico foi diagnosticado?

[a] São fatores que influenciam o risco em longo prazo: integração do vetor ao genoma; persistência do vetor sem integração; e efeitos específicos do transgene.

92e

Engenharia tecidual

Anthony Atala

A engenharia tecidual é um campo que utiliza princípios de medicina regenerativa para restaurar a função de vários órgãos combinando células com biomateriais. Ela é multidisciplinar, geralmente associando as habilidades de médicos, biologistas celulares, bioengenheiros e cientistas de materiais para recapitular a arquitetura nativa tridimensional de um órgão, os tipos celulares apropriados e os nutrientes e fatores de crescimento que permitem o crescimento, a diferenciação e as funções celulares. A engenharia tecidual é um campo relativamente novo, surgido no final da década de 1970. Estudos precoces se concentraram em esforços para criar substitutos da pele utilizando biomateriais e células epiteliais da pele com o objetivo de oferecer uma barreira de proteção aos pacientes com queimaduras. As estratégias iniciais constaram de uma biópsia tecidual, seguida por uma expansão *ex vivo* de células semeadas em matrizes. Depois, o composto de matriz celular foi implantado de volta no mesmo paciente, onde o novo tecido deveria amadurecer. Entretanto, sobrevieram diversos obstáculos a serem ultrapassados. Os três principais desafios no campo da engenharia tecidual incluíram: (1) a habilidade de crescer e expandir células humanas primárias normais em grandes quantidades; (2) a identificação dos biomateriais apropriados; e (3) a necessidade da vascularização e da inervação adequadas dos sistemas fabricados.

ISOLAMENTO E CRESCIMENTO DE CÉLULAS

O modelo original para engenharia tecidual concentrou-se amplamente no isolamento de tecido do órgão de interesse, no crescimento e na expansão das células tecido-específicas e na expansão dessas células sobre as matrizes tridimensionais. Há apenas algumas décadas, a maioria das culturas primárias de células humanas não poderiam ser crescidas e expandidas em grandes quantidades, representando um importante impedimento para a engenharia de tecidos humanos. Entretanto, a identificação de células progenitoras tecido-específicas na década de 1990 permitiu a expansão de diversos tipos celulares e o progresso vem acontecendo desde então. Alguns tipos celulares se prestam mais à expansão do que outros, refletindo, em parte, a sua capacidade original de regeneração e também as diferentes necessidades em relação aos nutrientes, fatores de crescimento e contatos célula-célula. Como exemplo de progresso, após anos de esforço, os protocolos para o crescimento e a expansão de cardiomiócitos humanos estão atualmente disponíveis. Contudo, ainda existem diversos tipos celulares tecido-específicos que não podem ser expandidos a partir das fontes teciduais, incluindo o pâncreas, o fígado e os nervos. A descoberta de células-tronco pluripotentes ou altamente multipotentes **(Cap. 88)** poderá permitir, enfim, que a maioria dos tipos celulares humanos possam ser usados para a engenharia tecidual. As características das células-tronco dependem de sua origem e do seu grau de plasticidade, com as células que se encontram nos estágios iniciais de desenvolvimento, como as células-tronco embrionárias, apresentando a maior plasticidade. As células-tronco pluripotentes induzidas apresentam a vantagem de que podem ser derivadas de pacientes individuais, permitindo os transplantes autólogos. Elas também podem ser diferenciadas, *in vitro*, junto a linhagens célula-específicas, embora esses protocolos ainda estejam em estágio inicial de desenvolvimento. As células-tronco pluripotentes induzidas e embrionárias humanas apresentam um potencial de replicação bastante elevado, porém também possuem o potencial para rejeição e formação de tumores (p. ex., teratomas). Recentemente, as células-tronco da placenta e do líquido amniótico foram descritas e apresentaram alto potencial de replicação, porém sem que tenha sido observada uma aparente propensão à formação de tumor. Além disso, elas possuem o potencial para serem utilizadas em condições autólogas sem rejeição. As células-tronco adultas, como aquelas derivadas da medula óssea, também são menos propensas à formação de tumor e, quando usadas de forma autóloga, não serão rejeitadas, mas seu potencial replicativo é limitado, em especial nos casos das células endodérmicas e ectodérmicas.

As células-tronco podem ser derivadas de fontes autólogas ou heterólogas. As células heterólogas podem ser usadas quando é necessária apenas uma cobertura temporária, como na substituição da pele após queimadura ou ferida. Entretanto, caso seja necessário um material mais permanente, as células autólogas serão escolhidas a fim de evitar a rejeição. Também existem considerações de ordem prática em relação às fontes de tecidos. Por exemplo, quando um paciente apresenta doença cardíaca terminal, a obtenção de uma biópsia tecidual cardíaca para expansão celular provavelmente não será possível e as células mesenquimatosas derivadas da medula óssea poderão representar uma alternativa.

BIOMATERIAIS COMO MATRIZES PARA A ENGENHARIA TECIDUAL

Os biomateriais usados para criar as matrizes usadas na engenharia tecidual requerem propriedades específicas para aumentar em longo prazo o sucesso dos sistemas implantados. De modo ideal, os biomateriais deverão ser biocompatíveis, provocar respostas inflamatórias mínimas, apresentar propriedades biomecânicas apropriadas e promover adesão, viabilidade, proliferação e função diferenciada das células. As matrizes deverão mimetizar as propriedades biomecânicas e estruturais do tecido que está sendo substituído. Além disso, a biodegradação deverá ser controlada de modo que a matriz conserve sua integridade estrutural até que as células produzam sua própria matriz. Se as matrizes degradarem muito rapidamente, os sistemas entrarão em colapso. Se as matrizes degradarem muito lentamente, será formado um tecido fibrótico. Também, a degradação das matrizes não deverá alterar o ambiente local desfavoravelmente, pois isso poderia comprometer a função de células ou o tecido recém-formado.

As primeiras matrizes utilizadas para regeneração tecidual foram de materiais naturalmente derivados, como o colágeno. O primeiro material derivado artificialmente para a engenharia tecidual utilizou uma matriz biodegradável feita de ácido poliglicólico. Matrizes originadas naturalmente apresentam propriedades muito semelhantes à matriz original, porém existe uma variabilidade inerente amostra a amostra, enquanto a produção de biomateriais derivados artificialmente pode ser mais bem controlada, permitindo resultados mais uniformes. Mais recentemente, matrizes combinadas, constituídas de biomateriais derivados tanto de forma natural quanto artificial, foram utilizadas na engenharia tecidual.

Uma área emergente é o emprego de nanoestruturas peptídicas para facilitar a engenharia tecidual. Algumas dessas estruturas são peptídeos anfifílicos auto-organizados que permitem que as matrizes se formem *in vivo*, por exemplo em locais de lesão da medula espinal em que foram usados experimentalmente para prevenir a formação de cicatrizes e facilitar a regeneração de nervos e vasos sanguíneos. As nanoestruturas peptídicas podem ser combinadas a outros biomateriais e podem ser ligadas a fatores de crescimento, anticorpos e diversas moléculas de sinalização que poderão modular o comportamento celular durante a regeneração do órgão.

VASCULARIZAÇÃO E INERVAÇÃO

A implantação dos sistemas oriundos da engenharia tecidual requer vascularização e inervação adequadas. Judah Folkman, um pioneiro no campo da angiogênese, observou que as células poderiam sobreviver em volumes de até 3 mm^3 apenas com difusão de nutrientes, mas maiores volumes celulares necessitavam de vascularização para sua sobrevivência. A vascularização adequada também era essencial para que ocorresse a inervação normal. Esse foi um importante desafio no campo da engenharia tecidual, o qual dependia amplamente da angiogênese e inervação própria do paciente. Mesmo quando quantidades suficientes de células estão disponíveis, existe um limite teórico nos tipos de sistemas teciduais que podem ser criados. Em resposta a esse desafio, cientistas de materiais criaram matrizes com muito mais porosidade e arquitetura. Os projetos das matrizes incluíram a criação de esponjas finas e porosas constituídas de

95% de ar, aumentando significativamente a área superficial para as células residentes. Essas propriedades promoveram o aumento da vascularização e da inervação. A adição de fatores de crescimento, como o fator de crescimento do endotélio vascular e o fator de crescimento dos nervos, tem sido feita para aumentar a angiogênese e a inervação.

NÍVEL DE COMPLEXIDADE PARA A FABRICAÇÃO DE TECIDOS E ÓRGÃOS

Todos os tecidos humanos são complexos. Entretanto, em relação à sua arquitetura, os tecidos podem ser classificados em quatro níveis. Estruturas de tecido liso, como a pele, são as menos complexas (nível 1), constituídas predominantemente de um único tipo de célula epitelial. As estruturas tubulares, como os vasos sanguíneos e a traqueia, possuem arquitetura mais complexa (nível 2) e devem ser elaboradas com a garantia de que a estrutura não entrará em colapso ao longo do tempo. Esses tecidos costumam apresentar dois principais tipos celulares. Eles são feitos para atuar como um condutor para o ar ou para um fluido em um campo fisiológico definido em estado de equilíbrio. Órgãos ocos não tubulares, como o estômago, a bexiga ou o útero, apresentam arquitetura mais complexa (nível 3). As células são funcionalmente mais complexas e esses tipos celulares geralmente possuem uma interdependência funcional. De longe, os mais complexos são os órgãos sólidos (nível 4), pois a quantidade de células por cm^2 é exponencialmente maior do que quaisquer outros tipos de tecidos.

No caso dos primeiros três níveis de classificação dos tecidos (1-3), quando os sistemas são inicialmente implantados, a estratificação celular sobre as matrizes é fina, semelhante às observadas nas matrizes de cultura de tecidos. A estratificação celular continua a maturar, em conjunto com a própria angiogênese do receptor e neoinervação. No caso dos órgãos de nível 4 (sólidos), as necessidades de vascularização são substanciais e a angiogênese original do tecido não é suficiente. As estratégias de fabricação de tecidos variam de acordo com seu nível de complexidade.

ESTRATÉGIAS DA ENGENHARIA TECIDUAL

Os princípios básicos da engenharia tecidual envolvem o uso de populações celulares relevantes, nas quais a biologia celular é bem conhecida e as células podem ser colhidas e expandidas de forma reprodutível, e o uso de biomateriais e projetos de matrizes otimizados. A semeadura de células pode ser realizada por meio de várias técnicas, incluindo sistemas estáticos ou baseados em fluxo que utilizam biorreatores.

A maioria das técnicas para a engenharia de tecidos se encaixa em uma das cinco estratégias a seguir **(Fig. 92e.1)**:

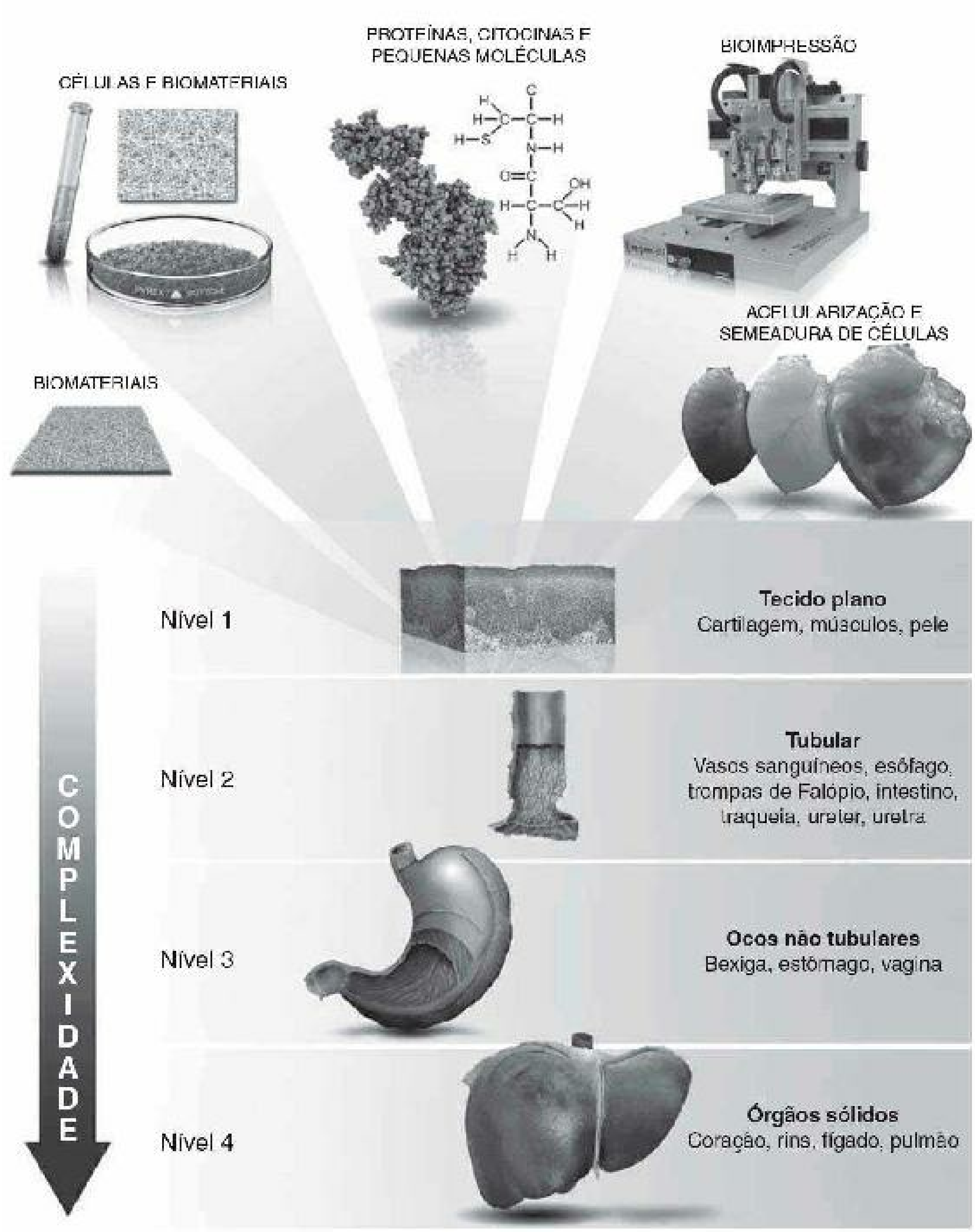
CÉLULAS E BIOMATERIAIS
PROTEÍNAS, CITOCINAS E PEQUENAS MOLÉCULAS
BIOIMPRESSÃO
BIOMATERIAIS
ACELULARIZAÇÃO E SEMEADURA DE CÉLULAS
COMPLEXIDADE
Nível 1
Tecido plano
Cartilagem, músculos, pele
Nível 2
Tubular
Vasos sanguíneos, esôfago, trompas de Falópio, intestino, traqueia, ureter, uretra
Nível 3
Ocos não tubulares
Bexiga, estômago, vagina
Nível 4
Órgãos sólidos
Coração, rins, fígado, pulmão

FIGURA 92e.1 **Estratégias para a fabricação de tecidos e órgãos.**

1. As matrizes podem ser usadas isoladas, sem células, e implantadas, sendo que dependerão da migração das células nativas por sobre a matriz a partir do tecido adjacente para regeneração. O primeiro uso de matrizes acelulares para a regeneração de tecidos foi para a reconstrução da uretra. Essas técnicas são melhores quando a extensão do defeito é relativamente pequena, geralmente < 0,5 cm a partir de cada margem do tecido. Imperfeições maiores tendem a formar cicatrizes devido à deposição de fibroblastos e eventual fibrose. As matrizes

isoladas também foram usadas para outras aplicações, incluindo cobertura de feridas, cobertura de tecidos moles após cirurgia articular, aplicações uroginecológicas na cirurgia com "*sling*" e como material no reparo da hérnia.

2. Uma abordagem mais recente da engenharia tecidual envolve o uso de proteínas, citocinas, genes ou pequenas moléculas que induzem a regeneração tecidual *in situ*, isoladamente ou com o emprego de matrizes. Por exemplo, fatores de transcrição gênica usados no pâncreas de camundongo levaram à regeneração do tecido. Matrizes acelulares de valvas cardíacas implantadas cirurgicamente, cobertas com proteínas que atraem células progenitoras vasculares, levaram à criação de valvas cardíacas funcionais *in situ* a partir da semeadura de células em carneiro. Fármacos que induzem a regeneração muscular estão sendo testados clinicamente. Pequenas moléculas que induzem a regeneração tecidual estão sendo investigadas para múltiplas aplicações, incluindo o crescimento da pele e do cabelo e para aplicações musculoesqueléticas.
3. A estratégia mais comum da engenharia tecidual utiliza matrizes semeadas com células. O tipo de construção tecidual mais direta e estabelecida utiliza matrizes lisas, derivadas natural ou artificialmente, que são semeadas com células e usadas para a substituição ou reparo de estruturas teciduais lisas. As matrizes lisas também podem ser dimensionadas e moldadas no momento do implante cirúrgico ou podem ser preparadas antes da semeadura das células, por exemplo, no caso de órgãos tubulares como os vasos sanguíneos ou de tecidos ocos não tubulares como as bexigas. Os biorreatores geralmente são usados para expor o sistema célula-matriz às forças mecânicas, como estresse, tensão e fluxo pulsátil, que auxiliam o desenvolvimento normal das células em tecidos (**Vídeo 92e.1**, valva cardíaca fabricada em um reator pulsátil mostrando as valvas abrindo e fechando). Essa estratégia é o método mais comum utilizado para a regeneração tecidual até hoje e os tecidos e órgãos, como pele, vasos sanguíneos, uretras, traqueias, vaginas e bexigas, foram fabricados e implantados em pacientes usando essas técnicas.
4. A quarta estratégia na fabricação de tecidos é aplicável para órgãos sólidos, na qual os órgãos descartados são expostos a detergentes fracos e são descelularizados, sendo reduzidos a uma matriz tridimensional que preserva seu tronco vascular. A matriz pode, então, ser novamente semeada com as células vasculares expandidas e tecido-específicas do próprio paciente. Essa estratégia foi usada inicialmente para criar estruturas fálicas sólidas em coelhos que eram funcionais e capazes de gerar prole. Estratégias semelhantes também foram usadas para recelularizar estruturas em miniatura de coração, fígado e rins, com funcionalidade limitada até hoje, porém com uma prova de conceito estabelecida (**Vídeo 92e.2**, um corante é injetado na artéria porta de um fígado acelular evidenciando um tronco vascular intato). No

momento, essas técnicas estão sendo investigadas e não foram empregadas clinicamente até hoje.

5. A quinta estratégia da engenharia de tecidos envolve o uso de bioimpressoras (*"bioprinting"*). Essas tecnologias surgiram com o uso de impressoras "jato de tinta" modificadas há 10 anos. Os cartuchos da impressora eram preenchidos com uma combinação de célula-hidrogel no lugar da tinta. Um elevador tridimensional rudimentar era abaixado a cada vez que o cartucho depositava as células e o hidrogel, construindo, assim, estruturas sólidas em miniatura, como organoides cardíacos de duas câmaras, uma camada de cada vez. Bioimpressoras mais sofisticadas estão sendo fabricadas com desenho assistido por computador (CAD, d e *computer-aided design*) e tecnologias tridimensionais de impressão. A informação para imprimir o órgão pode ser personalizada usando estudos de imagem do próprio paciente, os quais auxiliam na definição do tamanho e da forma do tecido específico (**Vídeo 92e.3**, uma impressora de jato de tinta modificada mostra a construção tridimensional de um coração de duas câmaras e como a estrutura bate com os cardiomiócitos em sincronia). A bioimpressão é uma ferramenta que permite ampliar a produção de tecidos fabricados. Seu uso ainda é experimental e não tem sido aplicado clinicamente até hoje.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Diversos tecidos fabricados, incluindo órgãos de arquitetura lisa, tubular e ocos não tubulares, foram implantados em pacientes desde a década de 1990, incluindo bexigas, vasos sanguíneos, uretras, órgãos vaginais, traqueias e pele para substituição permanente **(Quadro 92e.1)**. Vários tipos de substitutos da pele, que foram usados como "curativos vivos de feridas" temporários para cobrir áreas queimadas até que pudessem ser obtidos enxertos do mesmo paciente, foram implantados desde o início dos anos 1990. Entretanto, o uso de pele fabricada como substituição permanente ocorreu apenas recentemente. Diversos tecidos fabricados ainda estão sendo usados em pacientes regidos por normas reguladoras em ensaios clínicos. Até a presente data, ainda não foram fabricados órgãos sólidos para uso clínico.

QUADRO 92e.1 **TECIDOS FABRICADOS USADOS EM PACIENTES**

Tecido	Ano	Indicação clínica	Fonte celular
Pele	1989	Queimaduras	Células epiteliais autólogas mantidas em cultura
Cartilagem	1997	Lesões da cartilagem articular do joelho	Condrócitos autólogos mantidos em cultura
Pele	1998	Úlceras venosas da perna	Queratinócitos e fibroblastos dérmicos neonatais alogeneicos
Bexiga	1998	Mielomeningocele com bexigas pouco complacentes	Células autólogas uroteliais e do músculo liso sobre matrizes biodegradáveis

Vaso sanguíneo	2001	Fisiologia de ventrículo único (artéria pulmonar)	População autóloga mista de células endoteliais, musculares e fibroblastos sobre matrizes biodegradáveis
Vaso sanguíneo	2001	Fisiologia de ventrículo único (artéria pulmonar)	Células mononucleares da medula óssea autólogas sobre matrizes biodegradáveis
Pele	2003	Úlceras diabéticas do pé	Fibroblastos dérmicos neonatais alogeneicos sobre matrizes biodegradáveis
Uretra	2004	Estreitamentos da uretra	Células autólogas epiteliais e do músculo liso semeadas sobre matrizes biodegradáveis
Pele	2004	Queimaduras de espessura parcial profundas	Queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e fibroblastos autólogos
Vaso sanguíneo	2004	*Shunt* arteriovenoso na diálise renal	Fibroblastos autólogos tubularizados
Traqueia	2008	Doença das vias respiratórias em estágio terminal	Células epiteliais autólogas e condrócitos mesenquimatosos derivados de células-tronco semeados sobre matrizes biodegradáveis
Pele	2013	Reparação de feridas agudas e crônicas	Células-tronco mesenquimatosas, fibroblastos e células epiteliais alogeneicas oriundas da membrana da placenta
Vaso sanguíneo	2013	*Shunt* arteriovenoso na diálise renal	Matriz extracelular acelular de colágeno secretada por músculo liso

A engenharia de tecido é um campo em franca evolução, na medida em que novas tecnologias estão continuamente sendo aplicadas para alcançar o sucesso. A área ainda apresenta muitos desafios, incluindo as extensas normas reguladoras necessárias para a aprovação do uso disseminado, a necessidade de melhores tecnologias de produção e o custo das tecnologias, que incluem múltiplos processos envolvendo produtos biológicos. No entanto, a lista de tecidos e órgãos que estão sendo implantados em pacientes continua crescendo e a habilidade dessas tecnologias para melhorar a saúde vem sendo demonstrada. Um número maior de pacientes deverá ser capaz de se beneficiar dessas tecnologias nos próximos anos.

Vídeo 92e.1 **Valva cardíaca construída em um biorreator pulsátil** mostrando as valvas abrindo e fechando.

Vídeo 92e.2 **Um corante é injetado na artéria porta** de um fígado acelular evidenciando um tronco vascular intato.

Vídeo 92e.3 **Uma impressora de jato de tinta modificada mostra a construção tridimensional de um coração de duas câmaras** e como a estrutura bate com os cardiomiócitos em sincronia.

Parte 5: Envelhecimento

93e

Demografia mundial do envelhecimento

Richard M. Suzman, John G. Haaga

O envelhecimento da população está transformando o mundo de maneira drástica e fundamental. As distribuições etárias das populações mudaram e continuarão mudando radicalmente devido à redução de longo prazo nas taxas de fertilidade e melhoras nas taxas de mortalidade **(Quadro 93e.1)**. Essa transformação, conhecida como Transição Demográfica, também é acompanhada por uma transição epidemiológica, na qual doenças crônicas não transmissíveis estão se tornando as principais causas de morte e contribuem para a carga de doença e incapacidade. Concomitante ao envelhecimento da população é a mudança das relações comuns que expressam dependência de uma forma ou de outra – a proporção de adultos na força de trabalho em relação àqueles fora da força de trabalho, como lactentes, crianças, "idosos jovens" aposentados (aqueles que ainda estão ativos em muitos aspectos diferentes do trabalho pago) e o idoso longevo. O envelhecimento global afetará o crescimento econômico, a migração, os padrões de trabalho e aposentadoria, as estruturas familiares, os sistemas de pensões e de saúde e, até mesmo, o comércio e a posição relativa das nações. Tanto os números absolutos (o tamanho de uma faixa etária) como as proporções (a razão entre aqueles em idade de trabalho e os dependentes, como o jovem ou o aposentado, ou a proporção entre crianças e idosos) são importantes. O tamanho dos grupos etários da população pode afetar o número de leitos hospitalares necessários, enquanto a razão entre crianças e pessoas idosas pode afetar a demanda relativa por pediatras e geriatras.

QUADRO 93e.1 **INDICADORES SELECIONADOS DE ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO, ESTIMATIVAS 2009 E PROJEÇÕES PARA 2050; REGIÕES E PAÍSES SELECIONADOS**

	População com +60 anos (em milhões)	Porcentagem de população +60	Expectativa de vida ao nascer	Expectativa de vida aos 60	s

	2012	2050	2012	2050	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	20
Mundo	809	2.031	11	22	65,4	69,8	18,1	21,2	8
Regiões mais desenvolvidas	279	418	21	32	73,6	80,5	19,6	23,7	4
Regiões menos desenvolvidas	530	1.613	9	20	63,9	67,4	17,3	19,6	11
Países menos desenvolvidos	46	181	5	11	54,7	57,2	15,3	16,8	16
África	60	215	6	10	52,9	55,3	15,2	17,1	16
Ásia	446	1.252	11	24	67,1	75,7	17,6	20,3	10
China	181	439	13	34	71,3	74,8	18,2	20,7	8
Japão	40	45	32	41	79	86,2	22,1	27,8	3
República da Coreia	8	18	17	39	75,9	82,5	19,7	24,6	6
Índia	100	323	8	19	62,1	65	16	17,9	13
Europa	166	242	22	34	71,1[b]	79,1[b]	18,3	22,6	4
Federação Russa	26	39	19	31	60,3	73,1	14,3	19,2	6
Reino Unido	14	22	23	29	77,2	81,6	20,4	24	4
Itália	15,8	22,3	26	39	78,1	84,1	21,5	25,9	3
Alemanha	21,1	27,9	26	40	77,1	82,4	20,4	24,6	3
França	14,1	22,0	23	33	77,6	84,7	21,6	26,6	4
Américas									
EUA	56,2	110,5	18	27	76,9	81,4	21,2	24,6	5
Canadá	6,5	14,1	20	32	78,3	82,9	21,7	25,2	5

[a] Divisão de População das Nações Unidas define Relação suporte aos idosos como o número de pessoas com 15 a 64 anos para cada pessoa com 15 an

[b] A Organização das Nações Unidas inclui todas as regiões europeias em suas estatísticas globais; a expectativa de vida ao nascer para homens varia de Europa Oriental a 77,4 anos na Europa Ocidental. Para mulheres, varia de 74,8 a 83,1 anos na Europa Ocidental.

Fonte: Divisão da População das Nações Unidas, *Envelhecimento da População Mundial* 2012.

Embora o aumento da expectativa de vida, resultado de uma série de conquistas sociais, econômicas, de saúde pública e de vitórias médicas sobre a doença, possa muito bem ser considerado o coroamento do último século e meio, o aumento do tempo de vida, juntamente com as mudanças no tamanho dos grupos dependentes em relação ao tamanho da força de trabalho, apresentam formidáveis desafios em longo prazo.

O ritmo da mudança está acelerando. Em países em que a Transição Demográfica começou mais cedo, o processo foi mais lento: na França, foram necessários 115 anos para a proporção do grupo etário de 65 e mais velhos aumentar de 7 para 14% da população total, e os Estados Unidos (EUA) em breve terão completado esse mesmo aumento em 69 anos. Contudo, em países que começaram a transição mais tarde, o processo está ocorrendo muito mais rapidamente: o Japão levou 26 anos para ir de 7 a

14% de pessoas com 65 anos de idade ou mais, enquanto se projeta que a China e o Brasil necessitem de apenas 24 anos.

Por volta do ano 2020, pela primeira vez, espera-se que o número de pessoas com idade igual ou superior a 65 anos no mundo ultrapasse o de crianças menores de 5 anos de idade. Por volta da metade do século XX, o grupo abaixo de 5 anos de idade constituía quase 15% do total da população, e a faixa etária acima de 65 anos, 5%. Foram necessários cerca de 70 anos para esses dois atingirem proporções iguais. Os demógrafos preveem que levará apenas mais 25-30 anos para que o grupo de idade igual ou superior a 65 anos iguale cerca de 15% e seja aproximadamente o dobro do número de crianças com menos de 5 anos. Por volta da metade de suas carreiras, os estudantes de medicina na maioria dos países devem esperar exercer a profissão para populações muito mais velhas. Os preparativos para essas mudanças precisam começar com décadas de antecedência, e os custos e as penalidades do atraso podem ser muito elevados. Enquanto alguns governos começaram o planejamento para o longo prazo, muitos, se não a maioria, ainda têm de começar.

HISTÓRICO

A população que está envelhecendo no mundo nas últimas décadas tem seguido um padrão similar, começando com um declínio da mortalidade de lactentes e crianças que precede o declínio da fertilidade; em fases posteriores, a mortalidade nas idades mais avançadas também reduz. A diminuição da fecundidade começou no início do século XIX, nos EUA e na França, e estendeu-se para o restante da Europa e América do Norte e partes do leste da Ásia por volta de meados do século XX. Desde a Segunda Guerra Mundial, a diminuição da fecundidade começou em todas as outras regiões do mundo. Na verdade, mais de metade da população do mundo vive agora em países ou províncias com taxas de fecundidade abaixo do nível de substituição ou pouco mais de dois nascimentos vivos por mulher. As taxas de mortalidade também começaram a mudar, de maneira relativamente lenta no início, na Europa Ocidental e América do Norte durante o século XIX. No início, as mudanças eram mais evidentes nas idades mais jovens. Melhoras no abastecimento de água e tratamento de esgotos, bem como na alimentação e habitação, foram responsáveis pela maior parte da melhora antes da década de 1940, quando antibióticos e vacinas e o nível de escolaridade cada vez maior das mães começou a ter grande influência. Desde meados do século XX, a “Revolução de sobrevivência infantil” espalhou-se para todas as partes do mundo. As crianças em quase todo o mundo estão muito mais propensas a chegar ao final da meia idade agora do que em gerações anteriores.

Em especial desde a década de 1960, a mortalidade em idades mais avançadas melhorou de maneira regular. Essa melhora tem sido principalmente em decorrência dos avanços no tratamento de doenças cardíacas e acidente vascular encefálico (AVE) e no controle de doenças como hipertensão e hipercolesterolemia, que levam a doenças do aparelho circulatório. Em algumas partes do mundo, as taxas caíram, e esses declínios levaram a uma menor incidência de muitos tipos de câncer, doenças cardíacas e AVE.

A queda inicial da fecundidade fez os grupos etários mais velhos se tornarem uma fração maior da população total. Declínios em adultos e mortalidade na velhice contribuíram para o envelhecimento da população em fases posteriores do processo. A expectativa de vida ao nascimento – a idade média até a qual se espera que alguém viva, sob condições vigentes de mortalidade – foi calculada em torno de 28 anos na Grécia Antiga, talvez 30 anos na Grã-Bretanha medieval, e menos de 25 anos na colônia de Virginia na América do Norte. Nos EUA, a expectativa de vida subiu lentamente durante do século XIX, chegando a 49 anos para as mulheres brancas em 1900. Os homens brancos tinham uma expectativa de vida dois anos menor do que a das mulheres brancas, e os americanos negros tinham a expectativa de vida 14 anos menor do que os americanos brancos em 1900. No início do século XXI, a expectativa de vida nos EUA havia melhorado drasticamente para todos, com a diferença entre os sexos e as diferenças raciais mais estreitas do que no início do século: 76 anos para os homens brancos em 2006; 81 anos para as mulheres brancas; e de 70 e 76 anos para os homens e mulheres negros, respectivamente. No entanto, embora os EUA tivessem uma expectativa de vida relativamente mais alta em comparação com outros países de renda alta por volta de 1980, quase todos esses países, nesse meio tempo, excederam os EUA em expectativa de vida. A expectativa para as mulheres, em especial para as brancas nos EUA, foi particularmente precária, e isso foi atribuído a taxas relativamente altas de tabagismo durante a vida.

Em fases posteriores da transição demográfica, a mortalidade diminui nas idades mais velhas, levando a um aumento na população de idade igual ou superior a 65 anos, e na dos idosos mais velhos, aqueles com idades superiores a 85 anos. A migração também pode afetar o envelhecimento da população. Um influxo de migrantes jovens com altas taxas de natalidade pode retardar (embora não parar) o processo, como ocorreu nos EUA e Canadá; ou a migração do jovem para fora, o qual deixa as pessoas mais velhas para trás, pode acelerar o envelhecimento no nível da população, como ocorreu em muitas áreas rurais do mundo.

ENVELHECIMENTO REGIONAL – NÚMEROS E PORCENTAGENS ACIMA DE 60 ANOS DE IDADE

As regiões do mundo estão em estágios muito diferentes da transição demográfica **(Fig. 93e.1)**. De uma população mundial de 6,8 bilhões em 2012, cerca de 11% tinham mais de 60 anos, com o Japão (32%) e Europa (22%) sendo as regiões mais antigas (Alemanha e Itália têm os 27% cada), e os EUA e Canadá tendo 19%. A porcentagem da população com idade superior a 60 anos nos EUA manteve-se menor do que na Europa devido às taxas de fecundidade modestamente maiores e às maiores taxas de imigração. A Ásia tem cerca de 10% com idade superior a 60 anos, com os gigantes populacionais próximos da média – China (12%), Indonésia (9%) e Índia (7%). Países do Oriente Médio e da África têm as menores proporções de idosos (5% ou menos).

Com base nas estimativas da Divisão de População das Nações Unidas, 809 milhões de pessoas tinham mais de 60 anos em 2012, dos quais 279 milhões viviam em países mais desenvolvidos e 530 milhões nos países menos desenvolvidos (de acordo com classificação da Organização das Nações Unidas). Os países com as maiores populações de pessoas com 60 anos ou mais eram a China (181 milhões), a Índia (100 milhões) e os EUA (60 milhões).

NÚMEROS – PROJEÇÕES DO TAMANHO DA POPULAÇÃO

As projeções populacionais fazem uso de taxas esperadas de fertilidade, mortalidade e migração, devendo serem consideradas como incertas quando aplicadas 40 anos ou mais no futuro. No entanto, a população que terá idade igual ou superior a 60 anos em 2050 nasceu toda e sobreviveu à infância em 2014, portanto, a incerteza sobre os seus números (como distinto de sua proporção na população total) não é grande. Comparando os mapas do mundo em 2010 **(Fig. 93e.1)** e 2050 **(Fig. 93e.2)**, é evidente que os países de média e baixa renda na América Latina, Ásia e grande parte da África irão juntar-se à categoria “mais antiga”. Em menos de quatro décadas, entre 2012 e 2050, a Divisão da População das Nações Unidas projeta que a população mundial com idade igual ou superior a 60 anos vai mais que duplicar para 2,03 bilhões, com as regiões menos desenvolvidas mais que quadruplicando. A população com +60 da China está projetada para atingir 439 milhões; a Índia, 323 milhões; e os EUA, 107 milhões. Durante o mesmo período, espera-se que a idade média da população mundial aumente em 10 anos.

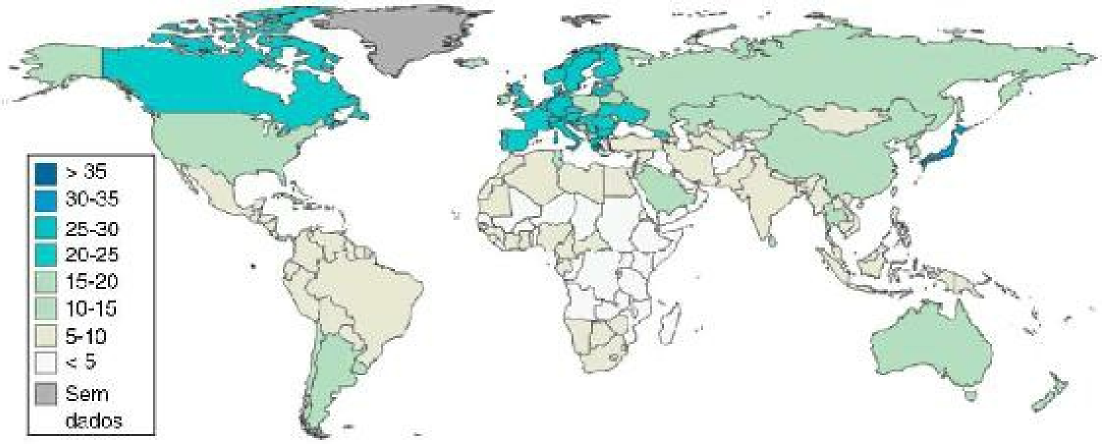

FIGURA 93e.1 Porcentagens de populações nacionais com idade +60, em 2010. *(De US Census Bureau, International Database. StatPlanet Mapping Software.)*

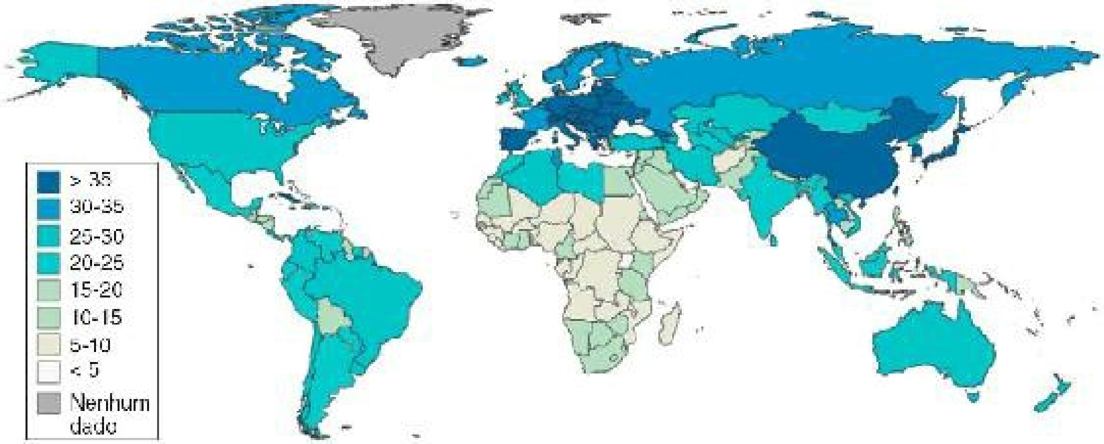

FIGURA 93e.2 Porcentagens de populações nacionais com idade +60, em 2050 (projeções). *(De US Census Bureau, International Database. StatPlanet Mapping Software.)*

A expectativa de vida global atual ao nascimento é estimada em 65,4 para os homens e 69,8 para as mulheres, sendo que os valores comparáveis para a região desenvolvida são de 73,6 e 80,5 anos. A expectativa de vida nos países menos desenvolvidos atinge a média de apenas 57,2 para as mulheres e 54,7 para os homens. A expectativa de vida ao nascimento é fortemente influenciada pela mortalidade de lactentes e crianças, que é muito maior nos países pobres. Em idades mais avançadas, a diferença entre nações ricas e pobres é menor; assim, enquanto as mulheres que atingiram 60 anos de idade nos países ricos podem esperar ter mais 23,7 anos de vida, em média, as mulheres aos 60 anos em países pobres vivem mais 16,8 anos em média – uma diferença significativa, mas não tão gritante como a diferença da expectativa de vida ao nascimento. Nos níveis com produto interno bruto (PIB) *per capita* mais baixos, a expectativa de vida apresenta uma associação positiva poderosa com essa medida de desenvolvimento econômico, mas em seguida a inclinação da relação fica plana; para os países com rendas médias acima de cerca de 20.000 dólares por ano, a expectativa de vida não está intimamente relacionada com a renda. Em cada nível de desenvolvimento econômico, há uma variação significativa na expectativa de vida, indicando que muitos outros fatores influenciam a expectativa de vida.

Japão, França, Itália e Austrália atualmente têm a expectativa de vida entre as mais altas do mundo, enquanto os EUA tem ficado atrás de outros países de alta renda desde 1980, em especial no caso de mulheres brancas. As causas dessa diferença estão sendo exploradas, mas o número cumulativo de anos que as pessoas fumaram tabaco quando atingem idades mais avançadas parece desempenhar um papel importante.

CRESCIMENTO DA POPULAÇÃO MAIS VELHA – COM MAIS DE 85 ANOS DE IDADE

Uma característica moderna do envelhecimento da população tem sido o crescimento quase explosivo do grupo etário conhecido como idosos mais velhos, definidos de forma variada como aqueles acima de 80 ou 85 anos. Esse é o grupo etário com a maior carga de doenças degenerativas não transmissíveis e deficiência relacionada. Há 30 anos, esse grupo atraiu pouca atenção porque estava oculto na população idosa em geral na maioria dos relatórios estatísticos; por exemplo, os U.S. Census Bureau misturaram-nos na categoria de +65. A redução da mortalidade em idades mais avançadas, juntamente com coortes de nascimento maiores que sobrevivem até a idade avançada, levou ao rápido crescimento dos idosos mais velhos. Há uma previsão de que esse grupo etário cresça a uma taxa significativamente maior do que a população +60 e uma estimativa apresenta os atuais 102 milhões com +80 aumentando para quase 400 milhões em 2050 **(Quadro 93e.2)**. Os aumentos projetados são surpreendentes: a população da China com +80 pode aumentar de 20 para 96 milhões; a da Índia, de 8 milhões para 43 milhões; a dos EUA, de 12 para 32 milhões; e a do Japão, de 9 para 16 milhões. Os números de centenários estão aumentando a um ritmo ainda mais rápido.

QUADRO 93e.2 **ESTIMATIVAS (2012) E PROJEÇÕES (2050) PARA A POPULAÇÃO COM IDADE DE 80 ANOS E MAIS: REGIÕES E PAÍSES SELECIONADOS**

	População com 80 anos e mais (em milhões)	
	2012	**2050**
Mundo	113	4.062
Regiões mais desenvolvidas	56	121
Regiões menos desenvolvidas	58	274
África	5	22
Ásia	54	238
China	20	97
Japão	9	16

Índia	9	45
Europa	33	68
Federação Russa	4	7
Itália	4	8
Alemanha	4	10
Américas		
EUA	12	32
Canadá	14	
México	2	8

Fonte: Divisão da População das Nações Unidas, Envelhecimento da População Mundial 2012.

O FUTURO DA EXPECTATIVA DE VIDA

Os membros da população que potencialmente poderiam ter 80 anos ou mais em 2050 já estão vivos hoje. Os números reais de pessoas que terão 80 ou mais anos de idade em 2050 irão, portanto, depender quase exclusivamente das taxas de mortalidade de adultos e idosos ao longo dos próximos 35 anos. A história do declínio da mortalidade sugere que melhoras no padrão de vida, as quais incluem o aumento e a melhora da educação e da nutrição acopladas a melhoras na saúde pública decorrentes de uma compreensão da teoria microbiana da doença, inicialmente levou ao declínio da mortalidade, sendo que realizações médicas, como antibióticos e melhor compreensão dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e circulatórias, tornaram-se fatores apenas no período pós Segunda Guerra; os maiores avanços para doenças cardiovasculares vieram somente nas décadas mais recentes. As melhoras no nível educacional de sucessivas gerações têm sido creditadas, em grande parte, às melhoras na mortalidade infantil durante o século passado, uma vez que mães educadas são mais suscetíveis a compreender e tirar proveito de medidas para reduzir a infecção. Os efeitos do progresso contínuo provavelmente também serão observados nas próximas décadas, já que níveis de escolaridade estão associados à melhora da saúde e sobrevivência em idades mais avançadas. Os países apresentam variação na extensão até onde as coortes de futuros idosos serão mais educadas. A China, em particular, terá uma população idosa muito mais educada em 2050 (com mais de 66% da população com +65 tendo completado o Ensino Médio) do que tinha em 2000 (quando apenas 10% de pessoas idosas tinham Ensino Médio). Nos EUA e em outras nações ricas, essa mudança já ocorreu; mudanças futuras no nível educacional da população idosa serão menos drásticas.

Descartando a possibilidade de novas doenças infecciosas que devastam populações, como fez a Aids em alguns países africanos, debates sobre a expectativa de vida futura giram em torno do equilíbrio e da influência de fatores de risco, como obesidade, possibilidade de reduzir as mortes decorrentes de matadores atuais, como câncer, doenças cardíacas e diabetes, se há algum limite natural à expectativa de vida, e a possibilidade distante, embora não impossível, de que a ciência encontrará uma maneira de retardar os processos básicos do envelhecimento.

Embora alguns tenham proposto limites naturais à expectativa de vida humana, os limites foram ultrapassados com alguma regularidade e, nas idades mais avançadas nos principais países com a maior expectativa de vida, parece haver pouca evidência de qualquer assíntota iminente. Na verdade, uma descoberta surpreendente foi que a expectativa de vida no país principal, durante o último século e meio, com diferentes países assumindo a liderança em diferentes épocas, poderia ser representada quase perfeitamente por uma linha reta, com o aumento para as mulheres mostrando um crescimento constante e surpreendente de três meses por ano ou 2,5 anos por década **(Fig. 93e.3)**. Nenhum país manteve esse ritmo de melhora o tempo todo, mas essa tendência põe em dúvida a noção de que a melhora deve abrandar, pelo menos no futuro próximo.

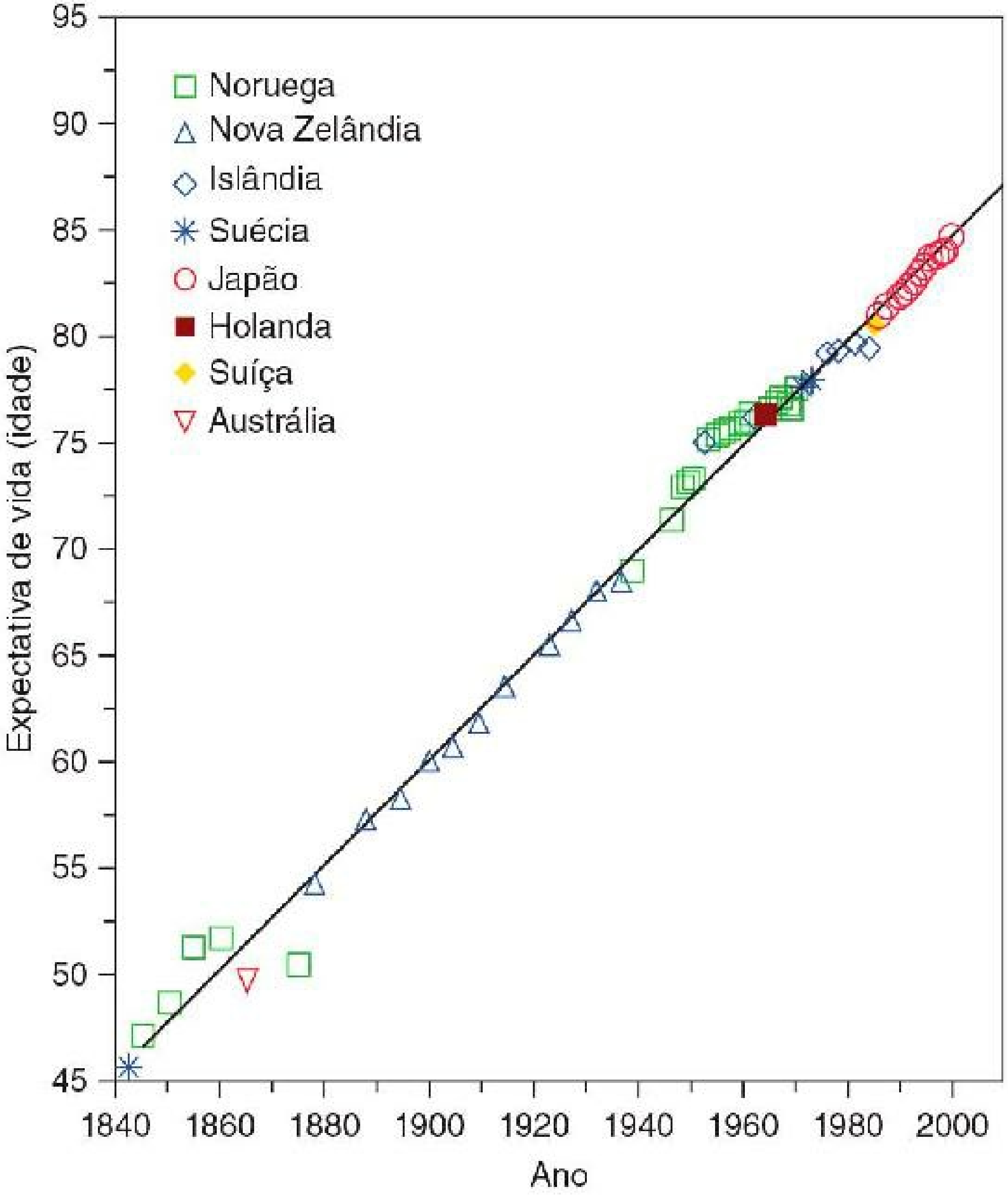

FIGURA 93e.3 Expectativa de vida nas nações mais avançadas, 1800-2000, mulheres. *(De J Oeppen, JW Vaupel: Science 296:1029, 2002.)*

Ainda existe grande diversidade nas condições de saúde tanto entre como dentro das populações nacionais. Não há nada de inevitável sobre a transição na mortalidade – em vários países africanos, a prevalência de Aids tem sido alta o suficiente para fazer a expectativa de vida cair abaixo dos níveis de 1980. Embora nada até agora tenha alcançado uma escala para rivalizar com a epidemia de Aids, os surtos periódicos dos novos vírus da gripe ou agentes "infecciosos emergentes" lembram-nos que doenças infecciosas podem, novamente, vir à tona. O progresso contra a doença crônica também é reversível: na Rússia e em alguns outros países que faziam parte da União Soviética antes de 1992, a expectativa de vida para os homens tem diminuído, agora atingindo níveis inferiores aos dos homens no sul da Ásia. Grande parte da diferença entre homens russos e europeus ocidentais é explicável por muito mais doença cardíaca e lesões entre os primeiros.

DEPENDÊNCIA E RAZÕES NA PRESTAÇÃO DE CUIDADOS

As proporções de diferentes faixas etárias fornecem indicadores úteis, embora brutos, de potenciais demandas de recursos e de sua disponibilidade. Um conjunto de relações, conhecidas também como razões de dependência ou suporte, comparam os grupos etários que são mais propensos a estar na força de trabalho com os grupos etários dependentes da capacidade produtiva daqueles que estão trabalhando – os jovens e os idosos, ou apenas os idosos. Uma razão em geral usada é entre o número de pessoas com idades compreendidas entre 15-64 e pessoas com 65 anos e mais. Embora muitos, em alguns países, não entrem na força de trabalho até que significativamente mais velhos que 15 anos, aposentem-se antes dos 65 anos de idade ou trabalhem depois dos 65 anos, as razões realmente resumem fatos importantes, em especial nos países em que o suporte financeiro para os aposentados vem parcial ou principalmente daqueles na força de trabalho, quer por meio de sistema de pensões formal ou de suporte da família. Ainda que muitos países tenham sistemas de pensão muito básicos com cobertura incompleta, na Europa as pensões públicas são bem generosas e esses países enfrentam alterações drásticas em suas razões entre idade de trabalho e populações idosas. Ao longo dos próximos 40 anos, a Europa Ocidental enfrentará uma queda na proporção de 4 para 2. Em outras palavras, enquanto em termos brutos, existem hoje quatro trabalhadores dando suporte às pensões e outros custos de cada pessoa idosa, e em 2050 haverá apenas dois. A China enfrenta uma queda ainda mais acentuada, de nove pessoas em idade de trabalhar para apenas três, enquanto o Japão cai de três para apenas um. Mesmo na Índia, com projeção de se tornar o país mais populoso, o declínio é bastante íngreme, de 13 para 5.

O número de trabalhadores drasticamente decrescente por pessoa mais velha (embora determinado) está no cerne do desafio econômico da população em envelhecimento. Os anos extras de vida, que podem ser considerados uma realização muito importante em medicina e saúde pública dos últimos 150 anos, têm de ser financiados. O modelo econômico do ciclo de vida supõe que as pessoas são economicamente produtivas por um número limitado de anos e que a renda de seu trabalho durante esses anos tem que ser coberta para financiar o consumo durante as idades menos economicamente produtivas, seja no seio das famílias ou pelas instituições, como o Estado, a fim sustentar o jovem, o idoso e os doentes. Há muitas maneiras de enfrentar o desafio de um período prolongado de dependência, como o aumento da produtividade das pessoas na força de trabalho, mais economia, redução do consumo, aumento do número de anos de trabalho por meio do aumento da idade da aposentadoria, aumento das contribuições produtivas não monetárias voluntárias do aposentado e imigração de um grande número de jovens trabalhadores para os países "antigos". Pressões para aumentar as idades de aposentadoria nos países industrializados e para reduzir os benefícios estão aumentando. No entanto, nenhuma dessas medidas pode suportar a carga total de adaptação ao envelhecimento da população, uma vez que as alterações teriam de ser tão graves e perturbadoras que seriam politicamente impossíveis. O mais provável será uma combinação dessas medidas.

A saúde da população e a capacidade de funcionar no trabalho e na vida cotidiana interagem com essas proporções de população de maneiras significativas. A capacidade física e cognitiva para continuar a trabalhar em idades mais avançadas é fundamental se a idade de aposentadoria for elevada. Do mesmo modo, a prestação de cuidados com frequência exige energia física e emocional significativas. Além disso, populações mais velhas mais saudáveis requerem menos cuidados e serviços médicos. Há apenas duas décadas, a visão prevalente de envelhecimento era muito pessimista. Epidemiologistas declaravam que, embora a medicina moderna pudesse manter as pessoas mais velhas vivas, quase nada poderia ser feito para evitar, retardar ou tratar de forma significativa as doenças crônicas degenerativas do envelhecimento. O resultado seria que se evitaria que mais e mais pessoas idosas com doenças crônicas morressem, com o consequente acúmulo dos idosos incapacitados por doença crônica. Surpreendentemente, entre 1984 e cerca de 2000, a prevalência de incapacidade na população de +65 nos EUA diminuiu em torno de 25%, sugerindo que, a esse respeito, o envelhecimento foi mais plástico do que se pensava **(Fig. 93e.4)**. Todas as causas dessa mudança significativa na incapacidade ainda não são compreendidas, mas verificou-se que níveis crescentes de educação, melhora do tratamento de doenças cardiovasculares e catarata, maior disponibilidade de dispositivos de assistência e profissões que exigem menos esforço físico contribuem. Um cálculo mostrou que se a taxa de melhora pudesse ser mantida até 2050, o número de incapazes na população idosa poderia ser mantido constante nos EUA, apesar do envelhecimento da geração nascida entre 1945 e 1960 e da população idosa em si que está ficando mais velha. Infelizmente, o rápido aumento nas taxas de obesidade poderia retardar e, talvez, até mesmo inverter essa tendência mais positiva. Devido à ausência de dados comparáveis em outros países, é menos certo que o mesmo padrão de melhora nas taxas de incapacidades (com desaceleração recente) esteja ocorrendo fora dos EUA. Usando estimativas e projeções de prevalência da doença a partir do Estudo de Carga Global de Doença, estima-se que a população global daqueles "dependentes e com necessidades de cuidados” vai aumentar de cerca de 350 milhões em 2010 para mais de 600 milhões em 2050. Em todo o mundo, cerca de metade dos idosos com necessidades de cuidados (66% da população têm 90 anos ou mais) sofre de demência ou comprometimento cognitivo. Uma rede global de estudos longitudinais sobre envelhecimento, saúde e aposentadoria está atualmente fornecendo dados comparáveis que podem possibilitar projeções mais definitivas sobre as tendências de doença e incapacidade no futuro. Uma estimativa (Relatório de Alzheimer no mundo de 2010) projetou que os 36 milhões de pessoas em todo o mundo em 2010 aumentariam para 115 milhões em 2050. Os maiores aumentos ocorreriam em países de renda baixa ou média, em que cerca de dois terços já vivem. Os custos estimados foram de 604 bilhões de dólares em 2010, com 70% ocorrendo na América do Norte e Europa Ocidental. Um estudo de 2013 usando uma amostra nacionalmente representativa nos EUA descobriu que os custos anuais da demência poderiam ser de até 215 bilhões de dólares. Os custos diretos da demência excedem os custos diretos para doença cardíaca ou câncer. Dada a prevalência associada à idade de demência e o aumento esperado da população mais velha, juntamente com o declínio associado de membros da família capazes de fornecer cuidados, os países precisam fazer um planejamento para uma pandemia de indivíduos que exigem cuidados de longo prazo.

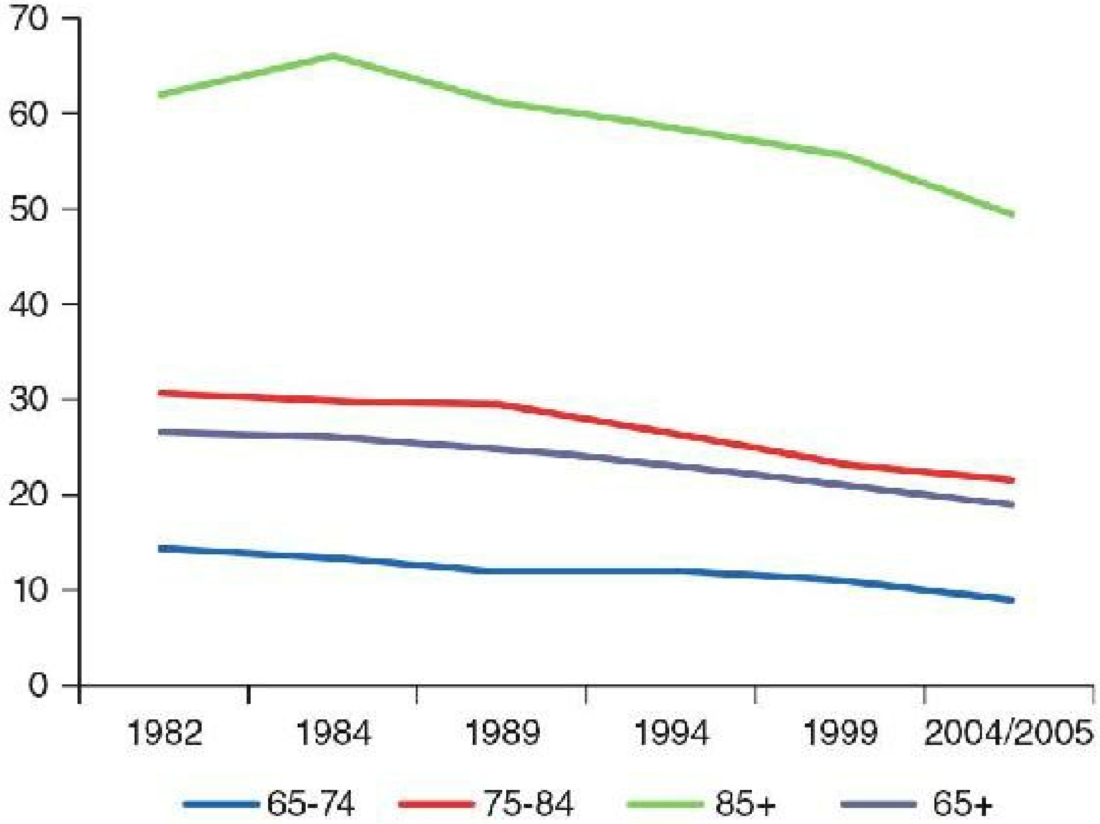

FIGURA 93e.4 Prevalência de incapacidade, vários anos 1982-2005, por faixa etária acima de 65, EUA. *(Adaptada de KG Manton et al: Proc Natl Acad Sci USA*

103:18374, 2006.)

O envelhecimento da população e as alterações demográficas relacionadas, como mudanças na estrutura da família, poderiam afetar o “lado de suprimento” do cuidado de longo prazo, bem como a demanda por cuidado e assistência médica. Em todo país, os cuidados de longo prazo das pessoas incapacitadas e das cronicamente doentes dependem muito dos cuidadores informais, em geral não remunerados – cônjuges, filhos; e, cada vez mais nos países mais desenvolvidos, cuidadores de idosos mais velhos estão na faixa dos 60 e início dos 70 anos de idade. Embora haja muitos homens que prestam cuidados de saúde, no nível populacional, a prestação dos cuidados informais ainda é feita principalmente por mulheres. Pelas mulheres viverem mais que os homens, a falta de um cuidador cônjuge provavelmente será um problema específico para as mulheres mais velhas. Devido ao declínio mundial das taxas de fecundidade, tanto os homens como as mulheres têm menos filhos para serem cuidadores informais. Uma proporção crescente de homens mais velhos na Europa e América do Norte passaram boa parte ou toda a sua vida adulta longe de seus filhos biológicos. Menores taxas de fecundidade, casamento tardio, além do aumento das taxas de divórcio significam que as pessoas que estão se aproximando da velhice podem ser menos propensas a ter laços estreitos com as filhas e noras – os adultos que no passado eram os cuidadores mais comuns além de cônjuges. As mulheres adultas que no passado prestavam cuidados não remunerados (e muitos outros trabalhos voluntários essenciais) apresentam, atualmente, maior probabilidade do que no passado de trabalhar de forma remunerada e, portanto, têm menos horas para se dedicar aos papéis não remunerados.

Essas tendências demográficas e econômicas amplas não determinam adaptações sociais ou respostas políticas particulares, obviamente. Podem-se imaginar muitas respostas diferentes para os desafios de cuidar do incapacitado – maior dependência de agências de saúde domiciliares e comunidades que recebem assistência para a vida, “comunidades de aposentados de ocorrência natural” nas quais os vizinhos cumprem muitas das funções antes reservadas aos parentes próximos; pagamentos diretos privados ou até mesmo com financiamento público para compensar os cuidadores familiares anteriormente não pagos (uma reforma que se revelou muito popular na Alemanha). Essas e outras respostas ao desafio do cuidado de longo prazo estão sendo testadas em países em envelhecimento e uma experimentação continuada será, sem dúvida, necessária.

TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA – MUDANÇAS NA CARGA DE DOENÇA E NOS FATORES DE RISCO

As melhoras seculares das idades de morte têm sido acompanhadas por alterações nas causas de morte. Em termos mais amplos, a proporção de óbitos por doenças infecciosas e condições associadas à gravidez e ao parto caíram e a proporção devido a doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardíacas e cerebrovasculares, diabetes, cânceres e doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade, como doença de Alzheimer e de Parkinson, aumentou de forma constante e espera-se que assim continue. A **Figura 93e.5** mostra resultados de um projeto comparativo internacional que atraiu uma grande variedade de fontes de dados para fornecer estimativas da carga global de doença no início deste século, com projeções para os anos futuros com base nas tendências recentes na prevalência da doença e taxas demográficas. A carga de doença nestes gráficos em pizza é uma medida composta que leva em conta tanto o número de mortes devido a uma doença ou condição em particular como o momento dessas mortes – a morte de um lactente representa uma perda de mais vida-anos potencial do que a morte de uma pessoa muito velha. Não é a morte o único desfecho que importa; a maioria das doenças ou condições causa incapacidade significativa e sofrimento, mesmo quando não fatal, por isso essa medida de carga captura desfechos não fatais usando ponderação estatística. Como mostra o **Quadro 93e.3**, as "pragas modernas" de doenças crônicas não transmissíveis já estão entre as principais causas de morte prematura e incapacidade, mesmo em países de baixa renda. Isso se deve a uma combinação de fatores – menores taxas de fertilidade significam menos bebês e crianças em idades importantes de suscetibilidade a infecções; mais pessoas atingindo idades mais avançadas quando a incidência da doença crônica é alta e frequentemente taxas mutantes de incidência devidas ao aumento da exposição ao tabaco, dietas ocidentais e inatividade. Estima-se que as doenças não transmissíveis, uma vez consideradas como "doenças de riqueza", sejam responsáveis por mais da metade da carga de doença, mesmo em países de baixa e média renda, por volta do ano 2030 **(Fig. 93e.5)**.

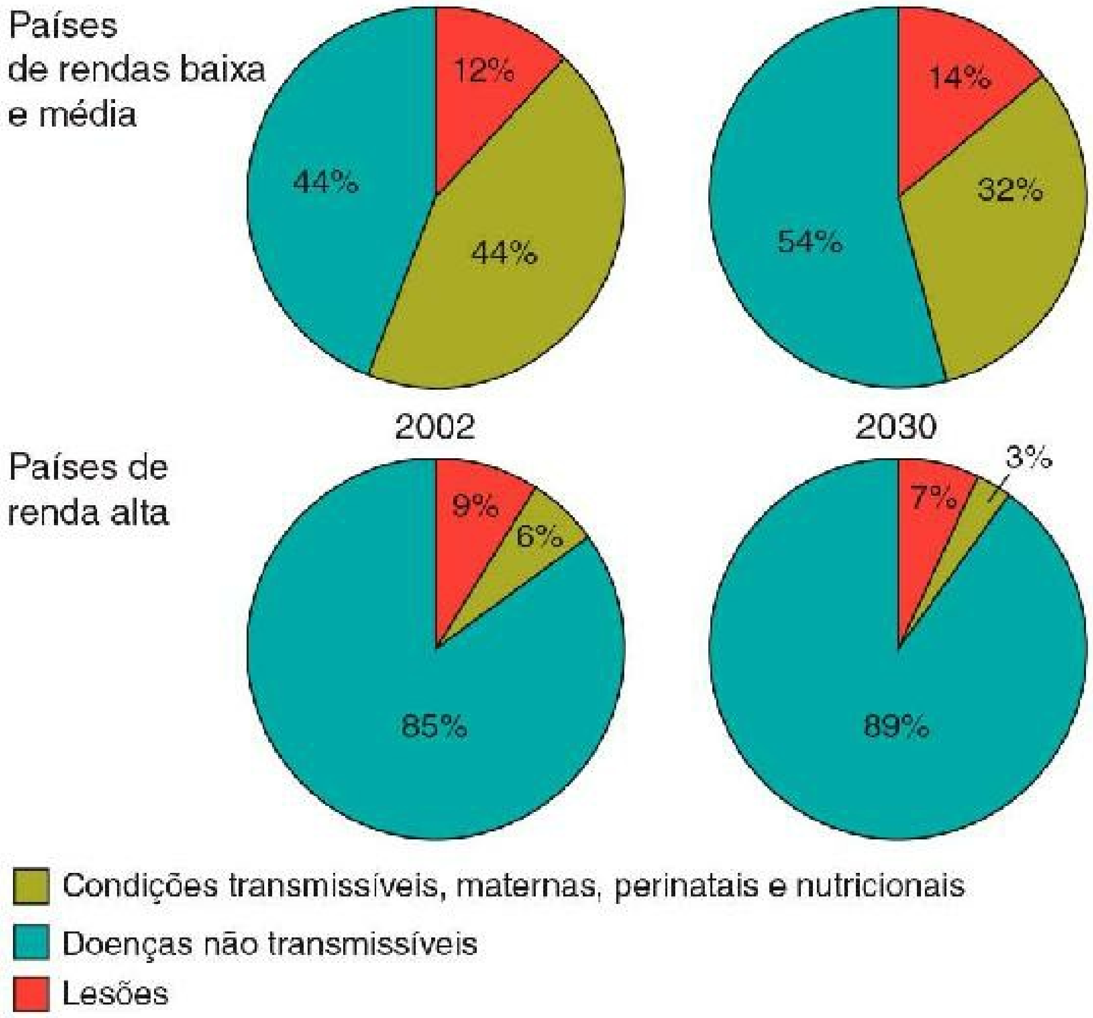

FIGURA 93e.5 **Principais causas de carga de doença nas regiões do mundo em 2002 e projetado para 2030.** *(Adaptada de CD Mathers, D Loncar: PLoS Med 3:e442, 2006.)*

QUADRO 93e.3 **CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS E CONDIÇÕES QUE CAUSAM A MAIOR CARGA DE DOENÇA EM TODO O MUNDO EM 1990 E 2010**

	1990	2010
1	Infecções do trato respiratório inferior	Cardiopatia isquêmica
2	Doenças diarreicas	Infecções do trato respiratório inferior
3	Complicações do parto prematuro	Doença cerebrovascular
4	Cardiopatia isquêmica	Doenças diarreicas
5	Doença cerebrovascular	HIV/Aids
6	DPOC	Dor lombar
7	Malária	Malária
8	Tuberculose	Complicações do parto prematuro
9	Desnutrição por energia proteica	DPOC
10	Encefalopatia neonatal	Lesão automotiva

Nota: A "carga de doença" leva em conta anos de vida perdidos devido à morte por essa causa e também uma estimativa ponderada para anos passados com incapacidade, dor ou prejuízos devido às condições. Essas estimativas foram agregadas a partir de muitos sistemas de relato nacional diferentes e pesquisas especiais ou sistemas de vigilância, com ajustes para cobertura incompleta e diferentes esquemas de relato como parte do estudo Global Burden of Disease de 2010, que atualizou estimativas globais anteriores.
Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, vírus da imunodeficiência humana.
Fonte: CJL Murray et al: Lancet 380:2197, 2013, Fig. 5.

RESUMO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global, com implicações profundas de curto e longo prazo para a saúde e necessidades de cuidados de longa duração, e, de fato, para o bem-estar econômico e social das nações. A temporização e o contexto do envelhecimento variam entre e dentro das regiões e países mundiais; os países industrializados tornaram-se ricos antes de envelheceram significativamente, enquanto muitas das regiões de baixos recursos irão envelhecer antes de atingirem níveis de renda altos. A variação, tanto no nível populacional como no individual, indica que há um grau significativo de flexibilidade no envelhecimento bem-sucedido, mas enfrentar os desafios exigirá planejamento e preparação antecipada. A extensão até a qual a pesquisa pode encontrar soluções que reduzam a incapacidade física e cognitiva em idades mais avançadas determinará como os países lidarão com essa transformação fundamental.

94e

A biologia do envelhecimento

Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

O IMPACTO DO ENVELHECIMENTO NA MEDICINA

O envelhecimento e a idade avançada estão entre os desafios mais significativos da medicina deste século. O processo do envelhecimento é o principal fator de risco por trás das doenças e da incapacidade em nações desenvolvidas, e as pessoas mais velhas respondem de forma diferente às terapias desenvolvidas para adultos mais jovens (geralmente com menos eficácia e mais reações adversas). A medicina moderna e os estilos de vida mais saudáveis aumentaram a probabilidade de que os adultos mais jovens atinjam a idade avançada. Contudo, isso tem levado a um número rapidamente crescente de pessoas idosas, com frequência sobrecarregadas com distúrbios relacionados à idade que devem lotar o sistema de saúde. A melhora da saúde na velhice e a extensão complementar do espectro de saúde humano provavelmente resultam de uma maior compreensão da biologia do envelhecimento, da suscetibilidade às doenças relacionadas à idade e dos fatores modificáveis que influenciam o processo de envelhecimento.

Definições de envelhecimento O envelhecimento é fácil de reconhecer, mas é difícil de definir. A maioria das definições de envelhecimento indica que é um processo progressivo associado com declínios na estrutura e na função, comprometimento dos sistemas de manutenção e de reparo, aumento da suscetibilidade à doença e à morte e redução da capacidade reprodutora. Há componentes fenotípicos e estatísticos no envelhecimento. Como reconhecido por Gompertz no século XIX, o envelhecimento em humanos está associado ao risco exponencial de mortalidade com o tempo **(Fig. 94e.1)**, embora agora seja percebido que isso atinge um platô na idade avançada extrema devido a um viés dos sobreviventes saudáveis. Os componentes fenotípicos do envelhecimento incluem alterações estruturais e funcionais que são separados, de certo modo artificialmente, em alterações primárias do envelhecimento (p. ex., sarcopenia, cabelos brancos, estresse oxidativo, aumento da resistência vascular periférica) ou doenças relacionadas à idade (p. ex., demência, osteoporose, artrite, resistência à insulina, hipertensão).

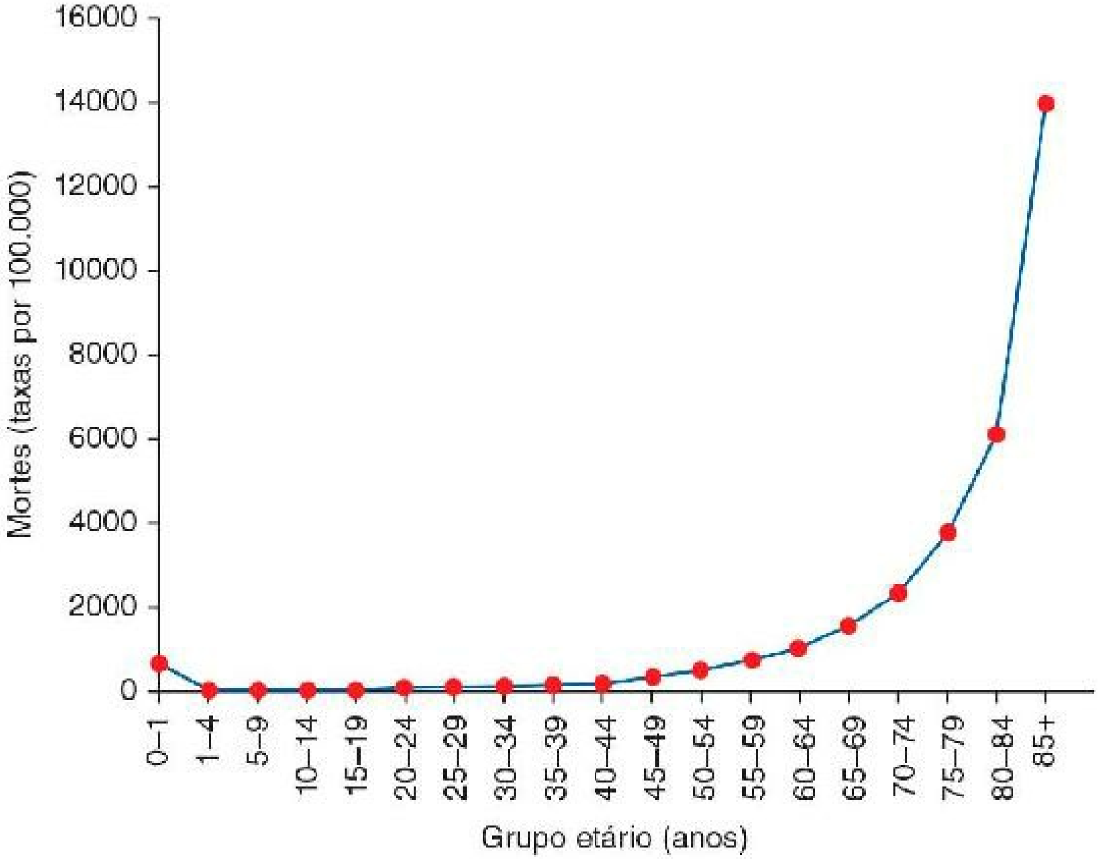

FIGURA 94e.1 As taxas de morte nos Estados Unidos (2010) mostrando aumento exponencial no risco de mortalidade com a idade cronológica.

Definições do envelhecimento raramente reconhecem a possibilidade de que algumas dessas alterações biológicas ou funcionais podem ser adaptativas ou, até mesmo, refletir melhora ou ganho. Nem elas enfatizam o efeito do envelhecimento em respostas aos tratamentos clínicos. A idade avançada está associada com vulnerabilidade aumentada a muitas perturbações, incluindo intervenções terapêuticas. Esse é um aspecto crítico para os médicos; o problema com o envelhecimento seria mais limitado se nossas terapias específicas para as doenças mantivessem o equilíbrio entre o risco e o benefício até a idade avançada.

O envelhecimento e a suscetibilidade à doença A idade avançada é o principal fator de risco independente para doenças crônicas (e mortalidade associada) que são mais prevalentes em países desenvolvidos, como doença cardiovascular, câncer e distúrbios neurodegenerativos (Fig. 94e.2). Como consequência, pessoas mais velhas têm múltiplas comorbidades, em geral na faixa de 5 a 10 doenças por pessoa.

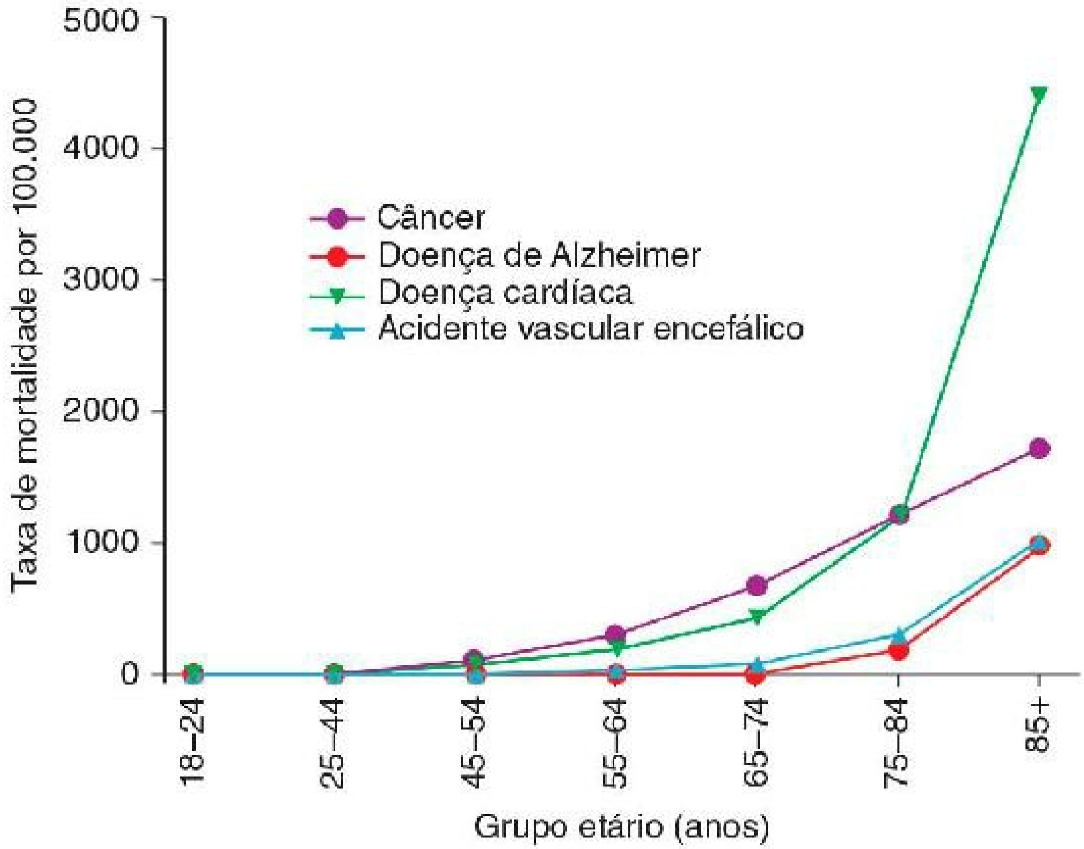

FIGURA 94e.2 As taxas das doenças crônicas mais comuns e o aumento da mortalidade relacionada com a idade avançada. *(Dados de USA 2008-2010 CDC.)*

A doença em idosos costuma ser multifatorial, com forte componente relacionado com o processo de envelhecimento subjacente. Por exemplo, em pacientes mais jovens com demência, a doença de Alzheimer é um distúrbio simples, confirmado pelo exame do tecido cerebral para a presença de placas e emaranhados com conteúdo amiloide e proteína tau. Contudo, a maioria das pessoas com demência é idosa, então a associação entre a neuropatologia típica do Alzheimer e da demência se torna menos definida. Nos idosos mais velhos, a prevalência de patologia cerebral do tipo Alzheimer é similar em pessoas com e sem características clínicas de demência. Por outro lado, cérebros de pessoas mais velhas com demência em geral mostram patologia mista, com evidência de patologia de Alzheimer juntamente com características de outras demências, como lesões vasculares, corpos de Lewy e tauopatia não Alzheimer. Alterações típicas do envelhecimento, como disfunção microvascular, lesão oxidativa e comprometimento mitocondrial, fundamentam muitas das alterações patológicas.

O dividendo da longevidade A *compressão da morbidade* se refere ao conceito de que o ônus da doença ao longo de uma vida pode ser reduzido por intervenções médicas em um período mais curto antes da morte sem necessariamente aumentar a longevidade. No entanto, o desenvolvimento contínuo de terapias bem-sucedidas e intervenções preventivas focando em doenças individuais é menos eficaz em pessoas mais velhas devido a múltiplas comorbidades, complicações de tratamento em excesso e causas de morte que competem entre si. Portanto, foi proposto que ganhos adicionais no espectro de saúde e na expectativa de vida serão atingidos por uma única intervenção que retarde o envelhecimento e a suscetibilidade às doenças relacionadas à idade, em vez de múltiplos tratamentos direcionados a doenças individuais diferentes relacionadas à idade. Isso é chamado *dividendo da longevidade* e está impulsionando uma explosão de pesquisas sobre a biologia do envelhecimento e, mais importante, intervenções (genéticas, farmacêuticas e nutricionais) que influenciem a velocidade do envelhecimento e retarde as doenças relacionadas à idade.

MECANISMOS EVOLUTIVOS PARA O ENVELHECIMENTO

No nível mais básico, os seres vivos têm apenas duas abordagens à manutenção da sua existência: a imortalidade ou a reprodução. Em um ambiente em mutação, a reprodução combinada com uma duração de vida finita se mostrou uma estratégia bem-sucedida. Obviamente, duração de vida finita não é o mesmo que envelhecimento, embora este, por definição, contribua para uma duração de vida finita.

Muitas teorias evolutivas relacionadas ao envelhecimento estão relacionadas por suas tentativas de explicar essa interação entre reprodução e longevidade **(Fig. 94e.3)**. A maioria das teorias dominantes sobre o envelhecimento origina-se do fato de que a evolução é impulsionada pelo sucesso reprodutivo inicial, enquanto há uma pressão de seleção mínima para a reprodução ao final da vida ou sobrevida pós-reprodução. O envelhecimento é visto como uma degeneração aleatória resultante da incapacidade da evolução de preveni-la, ou seja, a consequência não adaptativa da "negligência" evolutiva. Essa conclusão é apoiada por estudos que restringiram a reprodução ao fim da vida na mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*, permitindo, assim, que a seleção natural operasse nos traços tardios e levasse a um aumento na longevidade. Há algumas espécies de plantas e animais que não parecem envelhecer, ou pelo menos sofrem um processo de envelhecimento extremamente lento, chamado de "senescência desprezível". As taxas de mortalidade dessas espécies são relativamente constantes com o tempo e não mostram qualquer alteração fenotípica óbvia do envelhecimento. Por outro lado, há alguns seres que sofrem morte programada logo após a reprodução, como as plantas anuais e animais semélparas **(Fig. 94e.4)**. Contudo, muitos outros seres, desde os fungos até os humanos, sofrem processo de envelhecimento gradual que leva à morte, a qual é surpreendentemente similar em nível celular e bioquímico através dos táxons. Algumas das principais teorias evolucionárias clássicas do envelhecimento incluem o seguinte:

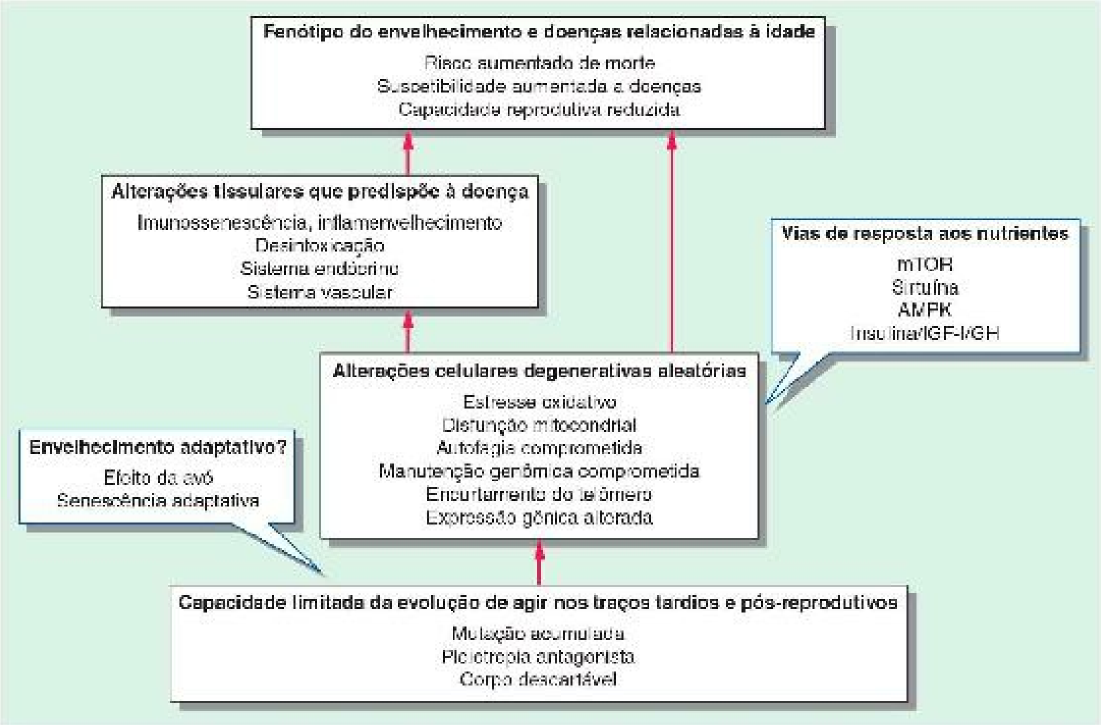
Fenótipo do envelhecimento e doenças relacionadas à idade
Risco aumentado de morte
Suscetibilidade aumentada a doenças
Capacidade reprodutiva reduzida
Alterações tissulares que predispõe à doença
Imunossenescência, inflamenvelhecimento
Desintoxicação
Sistema endócrino
Sistema vascular
Vias de resposta aos nutrientes
mTOR
Sirtuína
AMPK
Insulina/IGF-I/GH
Alterações celulares degenerativas aleatórias
Estresse oxidativo
Disfunção mitocondrial
Autofagia comprometida
Manutenção genômica comprometida
Encurtamento do telômero
Expressão gênica alterada
Envelhecimento adaptativo?
Efeito da avó
Senescência adaptativa
Capacidade limitada da evolução de agir nos traços tardios e pós-reprodutivos
Mutação acumulada
Pleiotropia antagonista
Corpo descartável

FIGURA 94e.3 Esquema ligando a evolução e as alterações celulares e tissulares com o envelhecimento. As caixas de destaque azuis indicam fatores que podem retardar o processo de envelhecimento, incluindo as vias de resposta aos nutrientes e, possivelmente, efeitos evolutivos adaptativos. AMPK, proteína-quinase ativada por monofosfato de adenosina; GH, hormônio do crescimento; IGF-I, fator I do crescimento semelhante à insulina; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos.

Senescência desprezível
Morte rápida pós-reprodução (animais semélparas, plantas anuais)
Bodião de olho rugoso
Salmão do pacífico
Pinheiro *bristlecone*
Girassol

FIGURA 94e.4 As características típicas do envelhecimento (fenótipo do envelhecimento e aumento exponencial no risco de morte) não são achados universais em seres vivos. Alguns seres vivos (p. ex., o bodião e o pinheiro *bristlecone*, às vezes chamado de árvore Matusalém) sofrem senescência desprezível, enquanto outras morrem quase imediatamente após a reprodução ser completada (p. ex., animais semélparas e plantas anuais).

- *Morte programada.* A primeira teoria evolutiva do envelhecimento foi proposta por Weissman em 1882. Essa teoria afirma que o envelhecimento e a morte são programados e evoluíram para remover animais velhos da população, de modo que recursos ambientais como alimentos e água fiquem livres para os membros mais jovens da espécie.
- *Mutação acumulada.* Essa teoria foi proposta por Medawar em 1952. A seleção natural é mais potente para aqueles traços que influenciam a reprodução no início da vida e, portanto, a capacidade da evolução de moldar a nossa biologia declina com a idade. As mutações nas células germinativas que são deletérias tardiamente na vida podem se acumular apenas porque a seleção natural não pode atuar na prevenção.
- *Pleiotropia antagonista.* George C. Williams estendeu a teoria de Medawar quando propôs que a evolução pode permitir a seleção de genes que são pleiotrópicos, ou seja, benéficos para a sobrevida e reprodução no início da vida, mas lesivos na idade avançada. Por exemplo, os genes dos hormônios sexuais são necessários para a reprodução no início da vida, mas contribuem para o risco de câncer na idade avançada.
- *Teoria da história da vida.* A evolução é influenciada pelo modo no qual os recurso limitados são alocados para todos os aspectos da vida, incluindo desenvolvimento, maturação sexual, reprodução, número de descendentes e senescência e morte. Portanto, ocorrem *trade-offs*[1] entre essas fases da vida. Por exemplo, em um ambiente hostil, a sobrevida é maior para aquelas espécies que têm maior número de descendentes e menor ciclo de vida, enquanto, em um ambiente seguro e abundante, a sobrevida é maior para aquelas espécies que investem recursos em um menor número de descendentes e uma vida mais longa.
- *Teoria dos corpos descartáveis.* Kirkwood e Holliday, em 1979, combinaram muitas dessas ideias na teoria do envelhecimento dos corpos descartáveis. Há recursos finitos disponíveis para a manutenção e o reparo tanto das células germinativas quanto das células somáticas, portanto deve haver *trade-off* entre as células germinativas (i.e., a reprodução) e as células somáticas (i.e., longevidade e envelhecimento). As células somáticas são descartáveis de uma perspectiva evolutiva; logo, elas acumulam danos que causam envelhecimento enquanto os

recursos são desviados preferencialmente para a manutenção e reparo das células germinativas. Por exemplo, a longevidade do verme nematódeo, *Caenorhabditis elegans,* é aumentada quando as suas células germinativas são retiradas precocemente na vida.

Todas essas teorias assumem que a seleção natural tem influências desprezíveis ou negativas sobre o envelhecimento. Algumas ideias pós-modernas propõem que os aspectos do envelhecimento podem ser adaptativos e levantam a possibilidade de que a evolução pode agir no processo de envelhecimento de forma positiva. Essas incluem o seguinte:

- *Hipótese da avó.* A hipótese da avó proposta por Hamilton, em 1966, descreve como a evolução pode melhorar a idade avançada. Em alguns animais, incluindo os humanos, a sobrevida de descendentes múltiplos e dependentes está além da capacidade e dos recursos de um único progenitor. Nessa situação, a presença de uma avó longeva que compartilhe os cuidados da criança pode ter impacto importante na sua sobrevida. Essas crianças compartilham alguns dos genes da sua avó, incluindo aqueles que promoveram a sua longevidade.
- *Maldição da mãe.* A disfunção mitocondrial é um componente fundamental no processo de envelhecimento. A mitocôndria contém seu próprio DNA e é apenas transmitido da mãe para a criança porque as células espermáticas quase não contêm mitocôndrias. Portanto, a seleção natural pode agir apenas na evolução do DNA mitocondrial em mulheres. A “maldição da mãe” da herança materna do DNA mitocondrial poderia explicar porque as mulheres vivem mais e envelhecem mais lentamente do que os homens.
- *Senescência adaptativa.* Muitos traços que são prejudiciais em humanos mais jovens como obesidade, hipertensão e estresse oxidativo, paradoxalmente parecem estar associados com maior sobrevida e funcionalidade em pessoas muito velhas. Talvez impulsionados pelo efeito da avó, isso pode representar uma “senescência adaptativa” ou uma “pleiotropia antagonista reversa”, na qual alguns traços que são prejudiciais em jovens tornam-se benéficos em pessoas mais velhas.

PROCESSOS CELULARES QUE ACOMPANHAM O ENVELHECIMENTO

Há muitos processos celulares que se alteram com o envelhecimento, os quais geralmente são considerados degenerativos e estocásticos ou alterações aleatórias que refletem algum tipo de dano dependente do tempo **(Fig. 94e.3)**. Se qualquer uma dessas é a causa do envelhecimento ainda não se sabe, mas todas contribuem para o fenótipo do envelhecimento e a suscetibilidade às doenças.

Estresse oxidativo e a teoria do radical livre do envelhecimento Radicais livres são espécies químicas altamente reativas porque contêm elétrons não pareados. Os oxidantes são radicais livres baseados em oxigênio que incluem os radicais livres hidroxil, superóxido e peróxido de hidrogênio. A maioria dos oxidantes celulares é resíduo gerado pelas mitocôndrias durante a produção de trifosfato de adenosina (ATP) a partir do oxigênio. Mais recentemente, tem sido reconhecido o papel dos oxidantes na sinalização celular e nas respostas inflamatórias. Oxidantes não verificados podem gerar reações em cadeia levando a um dano disseminado a moléculas biológicas. As células contêm inúmeros mecanismos de defesa antioxidantes para prevenir o estresse oxidativo, incluindo enzimas (superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase) e químicos (ácido úrico, ascorbato). Em 1956, Harman propôs a "teoria do radical livre do envelhecimento", na qual os oxidantes gerados pelo metabolismo ou pela irradiação são responsáveis pelo dano relacionado à idade. Agora é bem estabelecido que a idade avançada na maioria das espécies está associada com o aumento do estresse oxidativo, por exemplo, ao DNA (derivados da 8-hidroxiguanosina), às proteínas (carbônio), aos lipídeos (lipoperóxidos, malondialdeídos) e às prostaglandinas (isoprostanos). Inversamente, muitos dos mecanismos antioxidantes de defesa celular, incluindo as enzimas antioxidantes, declinam na idade avançada. A teoria dos radicais livres do envelhecimento gerou inúmeros estudos de suplementação com antioxidantes como a vitamina E para retardar o envelhecimento em animais e humanos. Infelizmente, metanálises de estudos clínicos em humanos realizados para tratar e prevenir várias doenças com suplementos antioxidantes indicam que eles não têm efeito na mortalidade ou podem, até mesmo, aumentá-la.

Disfunção mitocondrial O envelhecimento é caracterizado por alteração na produção mitocondrial de ATP e de radicais livres derivados de oxigênio. Isso leva a um ciclo vicioso mediado pelo acúmulo de lesão oxidativa às proteínas mitocondriais e ao DNA. Com a idade, o número de mitocôndrias nas células diminui e há aumento no seu tamanho (megamitocondria) associado com outras alterações estruturais, incluindo vacuolização e ruptura da crista. Essas alterações morfológicas do envelhecimento são ligadas com redução na atividade dos complexos mitocondriais I, II e IV e diminuição da produção de ATP. De todos os complexos envolvidos na produção de ATP, a atividade do complexo IV (COX) geralmente é relatada como a mais comprometida na idade avançada. A produção de energia reduzida está ligada com a geração de peróxido de hidrogênio e radicais superóxido levando à lesão oxidativa do DNA mitocondrial e ao acúmulo de proteínas mitocondriais carboniladas e lipoperóxidos mitocondriais. Além de estarem implicadas no processo do envelhecimento, as síndromes geriátricas comuns, incluindo sarcopenia, fragilidade e comprometimento cognitivo, estão associadas com disfunção mitocondrial.

Encurtamento do telômero e senescência replicativa As células que são isoladas dos tecidos animais e crescem em cultura apenas se dividem por determinado número de vezes antes de entrar em uma fase senescente. Esse número de divisões é conhecido como o limite de Hayflick e tende a ser melhor em células isoladas de animais mais velhos comparado com animais mais jovens. Foi sugerido que o envelhecimento *in vivo* pode ser, em parte, secundário à cessação da divisão de algumas células por terem atingido o seu limite de Hayflick. Um mecanismo para a senescência replicativa relaciona-se com os telômeros. Os telômeros são sequências repetidas de DNA ao final de cromossomos lineares que se encurtam em torno de 50-200 pares-base durante cada divisão celular por mitose. Quando os telômeros tornam-se muito curtos, a divisão celular não pode mais ocorrer. Esse mecanismo contribui para o limite de Hayflick e tem sido chamado de relógio celular. Há alguns estudos que sugerem que o comprimento dos telômeros nos leucócitos circulantes (comprimento dos telômeros leucocitários [CTL] diminui com a idade em humanos). Contudo, o processo do envelhecimento também ocorre em tecidos que não sofrem divisão celular repetida, como os neurônios.

Expressão gênica, epigenética e microRNA alterados Há alterações na expressão de muitos genes e muitas proteínas durante o processo de envelhecimento. Essas alterações são complicadas e variam entre espécies e tecidos. Tal heterogeneidade reflete desregulação crescente da expressão dos genes com a idade enquanto parece excluir uma resposta programada e/ou uniforme. Com a idade avançada, com frequência há reduções na expressão dos genes e das proteínas associados com a função mitocondrial e expressão aumentada daqueles envolvidos com a inflamação, o reparo do genoma e o estresse oxidativo. Há vários fatores controlando a regulação da expressão dos genes e proteínas que se alteram com o envelhecimento, os quais incluem o estado epigenético dos cromossomos (p. ex., metilação do DNA e acetilação da histona) e microRNAs (miRNA). A metilação do RNA correlaciona-se com a idade, embora o padrão de alteração seja complexo. A acetilação da histona é regulada por muitas enzimas, incluindo SIRT1, uma proteína que tem efeitos acentuados sobre o envelhecimento e a resposta à restrição dietética em muitas espécies. miRNAs são um grupo muito grande de comprimentos não codificados de RNA (18-25 nucleotídeos) que inibem a tradução de múltiplos mRNAs diferentes por meio da ligação da regiões 3' não traduzidas (RNTs). A expressão miRNAs geralmente diminui com o envelhecimento e está alterada em algumas doenças relacionadas a doenças. miRNAs específicas ligadas a vias do envelhecimento incluem miR-21 (associada com o alvo da via da rapamicina) e miR-1 (associada com via da insulina/fator de crescimento semelhante ao insulínico).

Comprometimento da autofagia Há inúmeras formas pelas quais as células podem remover as macromoléculas e organelas danificadas, com frequência gerando energia celular como subproduto. A degradação intracelular é realizada pelo sistema lisossomal e o sistema proteassomal da ubiquitina. Ambos são comprometidos pelo envelhecimento, levando ao acúmulo de resíduos que alteram as funções celulares. Esses resíduos incluem a lipofuscina, um pigmento marrom autofluorescente encontrado dentro dos lisossomos da maioria das células na idade avançada e considerado, em geral, como uma das características histológicas mais peculiares das células senescentes. Também incluem proteínas agregadas características de doenças neurodegenerativas relacionadas à idade (p. ex., tau, β-amiloide, α-sinucleina). Os lisossomos são organelas que contêm proteases, lipases, glicases e nucleotidases que degradam as macromoléculas intracelulares, os componentes das membranas, as organelas e alguns patógenos por meio de um processo chamado autofagia. O processo lisossomal mais comprometido com o envelhecimento é a macroautofagia, a qual é regulada por inúmeros genes relacionados com a autofagia (GRAs). A idade avançada está associada com algum comprometimento na autofagia mediada por acompanhante, enquanto o efeito do envelhecimento no terceiro processo lisossomal, a microautofagia, não está definido.

ALTERAÇÕES DO ENVELHECIMENTO EM TECIDOS ESPECÍFICOS QUE PREDISPÕE À DOENÇA

As alterações do envelhecimento em alguns tecidos aumentam a suscetibilidade a doenças relacionadas à idade como um fenômeno secundário ou a jusante **(Fig. 94e.3)**. Em humanos, isso inclui, mas não está limitado a, o sistema imune (levando a aumento das infecções e autoimunidade), desintoxicação hepática (levando a aumento da exposição aos endobióticos e xenobióticos indutores de doenças) e o sistema vascular (levando a alterações isquêmicas segmentares ou globais em muitos tecidos).

Inflamenvelhecimento e imunossenescência A idade avançada está associada com aumento dos níveis de marcadores de inflamação, incluindo medidas sanguíneas de proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e citocinas como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF-α). Isso foi chamado *inflamenvelhecimento*. As células T (particularmente células T primitivas) são menos numerosas devido à atrofia do timo relacionada à idade, enquanto as células B produzem autoanticorpos em excesso, levando a aumento de doenças autoimunes e gamopatias relacionadas à idade. Assim, pessoas idosas costumam ser consideradas imunocomprometidas e com respostas reduzidas a infecções (febre, leucocitose) com mortalidade aumentada.

Desintoxicação do fígado A idade avançada está associada com comprometimento da desintoxicação de vários endobióticos (lipoproteínas) e xenobióticos (p. ex., neurotoxinas, carcinogênicos) causadores de doenças, levando a aumento da exposição sistêmica. A eliminação sistêmica de muitos substratos é diminuída na idade avançada como consequência do fluxo sanguíneo hepático reduzido, do comprometimento da microcirculação hepática e, em alguns casos, da expressão reduzida de enzimas xenobióticas metabolizantes. Essas alterações na desintoxicação hepática também aumentam a probabilidade de aumento dos níveis sanguíneos de medicações e reações adversas a eles.

Sistema endócrino As alterações hormonais com o envelhecimento têm sido foco de pesquisa sobre a senescência por mais de um século, em parte devido à crença errônea de que a suplementação com os hormônios sexuais retarda o envelhecimento e rejuvenesce os idosos. Há reduções relacionadas à idade nos esteroides sexuais secundários ao hipogonadismo e, em mulheres, à menopausa. Os declínios relacionados à idade no hormônio do crescimento e na desidroepiandrosterona (DHEA) são bem estabelecidos, assim como os aumentos nos níveis de insulina e a resistência à insulina associada. Essas alterações hormonais contribuem para algumas características do envelhecimento, como a sarcopenia e a osteoporose, que podem ser retardadas pela suplementação hormonal. Contudo, os efeitos adversos da suplementação hormonal em longo prazo superam quaisquer benefícios potenciais durante a vida.

Alterações vasculares Há uma continuidade a partir do envelhecimento vascular até a doença aterosclerótica, presente em muitos, porém não em todos os idosos. As alterações vasculares se sobrepõem com os estágios iniciais da hipertensão e aterosclerose, com crescente rigidez arterial e resistência vascular. Isso contribui para a isquemia miocárdica e o acidente vascular encefálico, mas também parece estar associado com condições geriátricas como demência, sarcopenia e osteoporose. Nessas condições, as trocas comprometidas entre o sangue e os tecidos são um fator patogênico comum. Por exemplo, o risco de doença de Alzheimer e demência está aumentado em pacientes com fatores de risco para doença vascular, e há evidências patológicas para alterações microvasculares em estudos pós-morte de cérebros de pessoas com doença de Alzheimer estabelecida. Do mesmo modo, foram encontradas fortes ligações epidemiológicas entre osteoporose e fatores de risco vasculares típicos, enquanto há alterações significativas relacionadas à idade na microcirculação de ossos osteoporóticos. Sarcopenia também pode estar relacionada com os efeitos da idade na vasculatura dos músculos, que está alterada na idade avançada. A microcirculação sinusoidal do fígado torna-se acentuadamente alterada durante o envelhecimento (pseudocapilarização), o que influencia a captação hepática de lipoproteínas e outros substratos. De fato, com frequência tem sido negligenciado que, na sua exposição original da teoria dos radicais livres do envelhecimento, Harman propôs que o alvo primário do estresse oxidativo era a vasculatura e que muitas alterações do envelhecimento eram secundárias ao comprometimento das trocas pelos vasos sanguíneos danificados.

INFLUÊNCIAS GENÉTICAS SOBRE O ENVELHECIMENTO

Há variabilidade no envelhecimento e no ciclo de vida em populações de espécies geneticamente idênticas, como os ratos que vivem no mesmo ambiente. Além do mais, em estudos com gêmeos humanos, a passagem por herança do ciclo de vida é estimada em apenas 25% (embora haja forte contribuição hereditária para longevidade extrema). Essas duas observações indicam que é improvável a causa do envelhecimento estar apenas dentro do código do DNA. Por outro lado, estudos genéticos realizados inicialmente no verme nematódeo *C. elegans* e, mais recentemente, em modelos de fungos a ratos têm mostrado que a manipulação de genes pode ter efeitos profundos na velocidade do envelhecimento. Talvez de forma surpreendente, isso com frequência pode ser gerado por variabilidade em genes *únicos* e, para alguns mecanismos genéticos, há conservação evolutiva muito forte.

Síndromes genéticas progeroides Há algumas condições genéticas muito raras de envelhecimento prematuro, as quais são chamadas de síndromes progeroides. Essas condições recapitulam algumas, mas nem todas, doenças relacionadas à idade e aos fenótipos senescentes. Elas são causadas principalmente por comprometimento do genoma e manutenção nuclear. Essas síndromes incluem o seguinte:

- *Síndrome de Werner.* Essa é uma condição autossômica recessiva causada por uma mutação no gene *WRN*. Esse gene codifica para uma helicase RecQ, que libera o DNA para reparo e replicação. Costuma ser diagnosticada na adolescência e há instalação prematura de aterosclerose, osteoporose, câncer e diabetes, com morte em torno dos 50 anos de idade.
- *Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford* (*HGPS*). Essa geralmente ocorre com uma mutação não herdada, de novo, no gene *lamina A* (*LMNA*), levando a uma proteína anormal chamada progerina. A *LMNA* é necessária para a lâmina nuclear, que fornece suporte estrutural para o núcleo. Há alterações óbvias acentuadas no desenvolvimento na infância com instalação subsequente de aterosclerose, insuficiência renal e características do tipo esclerodermia e morte durante a adolescência.
- *Síndrome de Cockayne.* Inclui inúmeros distúrbios autossômicos recessivos com características como crescimento neurológico comprometido, fotossensibilidade (xerodermia pigmentosa) e morte durante a infância. Esses distúrbios são causados

por mutações nos genes para proteínas de reparo da excisão do DNA, *ERCC-6* e *ERCC-8*.

Estudos genéticos em humanos longevos Os principais genes que têm sido associados consistentemente com longevidade aumentada em humanos candidatos a estudos genéticos são *APOE* e *FOXO3A*. A ApoE é uma apoproteína encontrada nos quilomícrons, enquanto a isoforma ApoE4 é um fator de risco para doença de Alzheimer e doença cardiovascular, o que pode explicar a sua associação com o ciclo de vida reduzido. A FOXO3A é um fator de transcrição envolvido na via da insulina/fator I do crescimento semelhante à insulina (IGF-I), e seu homólogo no *C. elegans* daf16, tem um impacto substancial no envelhecimento nestes nematódeos. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) com centenários confirmaram a associação de longevidade com *APOE*. GWAS têm sido usado para identificar uma faixa de outros polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) que podem estar associados com longevidade, incluindo SNP nos genes sirtuínos e os genes da síndrome progeroide, *LMNA* e *WRN*. A análise do conjunto de genes dos estudos GWAS tem mostrado que tanto a via de sinalização da insulina/IGF-I quanto a via de manutenção do telômero estão associadas com longevidade.

As pessoas com nanismo do tipo Laron são de particular interesse. Essas pessoas têm mutações no receptor do hormônio de crescimento, o que causa grave resistência a esse hormônio. Em ratos, um *knockout* similar do receptor do hormônio de crescimento (ratos GHRKO, ratos Matusalém) está associado com vida extremamente longa. Portanto, indivíduos com síndrome de Laron têm sido estudados cuidadosamente, e foi observado que eles têm taxas muito baixas de câncer e diabetes melito e, possivelmente, vida mais longa.

Vias de absorção de nutrientes Muitos seres vivos têm evoluído para responder a períodos de escassez nutricional e fome pelo aumento da resiliência celular e do retardo da reprodução até que o suprimento alimentar se torne abundante novamente. Isso aumenta as chances de sucesso na reprodução e sobrevida dos descendentes. A carência alimentar prolongada, com frequência chamada de *restrição calórica* (ou *restrição dietética*) aumenta o ciclo de vida e retarda o envelhecimento em muitos animais, provavelmente como efeito colateral não adaptativo dessa resposta à fome. Muitos dos genes e das vias que regulam a forma pela qual as células respondem ao baixo suprimento nutricional foram identificados inicialmente na levedura e no *C. elegans*. Em geral, a manipulação dessas vias (por meio de *knockout* ou superexpressão genética ou agonistas e antagonistas farmacológicos) altera os benefícios da restrição calórica sobre o envelhecimento e, em alguns casos, o ciclo de vida dos animais em dietas normais. Essas vias são todas “interruptores” celulares muito influentes que controlam uma ampla faixa de funções importantes, incluindo tradução das proteínas, autofagia, função e bioenergética mitocondrial e metabolismo celular de gorduras, proteínas e carboidratos. A descoberta dessas vias de absorção dos nutrientes levou a alvos para extensão farmacológica do ciclo de vida. A principal via de absorção de nutrientes que influencia o envelhecimento e as respostas à restrição calórica inclui o seguinte:

- *SIRT1.* Os sirtuínos são uma classe de deacetilases da histona que inibem a expressã genética. O principal membro de absorção de nutriente dessa classe em mamíferos é SIRT1. A atividade do SIRT1 é regulada por níveis reduzidos de dinucleotídeo adenina-nicotinamida (NAD^+), que estão aumentados quando os depósitos celulares de energia estão depletados. Alvos importantes incluem PGC1 e NRF2, que agem na biogênese mitocondrial.
- *Alvo de rapamicina* (*TOR ou mTOR em mamíferos*). mTOR é ativado por aminoácidos de cadeia ramificada, fornecendo um elo à ingesta de proteínas na dieta. É um complexo que orquestra duas vias (TORC1 e TORC2). Alvos importantes de mTOR com relevância para o envelhecimento incluem a proteína da esclerose tuberosa (TSC) e 4EBP1, que influencia a produção de proteína.
- *Proteína-quinase ativada por monofosfato de adenosina 5'* (*AMPK*). A AMPK é ativada por níveis crescentes de AMP, os quais refletem o estado da energia celular.
- *Sinalização da insulina e IGF-I/hormônio de crescimento.* Essas duas vias geralmente são consideradas juntas porque são as mesmas nos animais inferiores e divergem apenas em animais superiores. A insulina responde à ingestão de carboidratos. Um importante alvo para essa via é um fator de transcrição chamado daf16 em vermes e FOXO em mamíferos e na mosca da fruta.

Genes mitocondriais A função mitocondrial é influenciada por genes localizados tanto nas mitocôndrias (mtDNA) quanto no núcleo. O mtDNA é considerado de origem procariótica e é altamente conservado pelo táxon. Eles formam uma alça circular de 16.569 nucleotídeos em seres humanos. O envelhecimento está associado com frequência aumentada de mutações no mtDNA como consequência da sua alta exposição aos radicais livres derivados do oxigênio e à máquina de reparo de DNA relativamente ineficiente. O DNA nuclear codifica aproximadamente 1.000-1.500 genes para a função mitocondrial, incluindo os genes envolvidos com fosforilação oxidativa, vias metabólicas mitocondriais e enzimas necessárias para a biogênese. Parece que esses genes se originaram no mtDNA, mas depois foram translocados para o núcleo e, ao contrário dos genes mtDNA, sua sequência é estável com o envelhecimento.

A manipulação genética dos genes mitocondriais em animais influencia o envelhecimento e o ciclo de vida. No *C. elegans*, muitos mutantes com defeito na função da cadeia de transferência de elétrons têm um ciclo de vida aumentado. Os ratos "mutantes" no mtDNA, que não têm a enzima de leitura do mtDNA, têm aumento nas mutações do mtDNA e envelhecimento prematuro, enquanto a superexposição às proteínas mitocondriais de desacoplamento leva a ciclos de vida mais longos. Em humanos, a variabilidade hereditária no mtDNA está associada com doenças (mitocondriopatias como a doença de Leigh) e envelhecimento. Por exemplo, em europeus, o haplogrupo J do DNA mitocondrial (haplogrupos são combinações de variantes genéticas que existem em populações específicas) está associado com longevidade, e o haplogrupo D está super-representado nos centenários asiáticos.

ESTRATÉGIAS QUE AUMENTAM O ESPECTRO DE SAÚDE E RETARDAM O ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é uma característica intrínseca da vida humana cuja manipulação tem fascinado os humanos desde que eles se tornaram conscientes da sua própria existência. Os relatos recentes e a literatura científica estão moldando um quadro no qual diferentes esquemas de restrição dietética e intervenções de exercícios podem melhorar o envelhecimento saudável em animais de laboratório. Várias intervenções experimentais de longo prazo (p. ex., resveratrol, rapamicina, espermidina, metformina) podem abrir as portas para estratégias farmacológicas correspondentes. Surpreendentemente, a maioria das intervenções eficazes sobre o envelhecimento propostas converge para apenas algumas vias moleculares: sinalização dos nutrientes, proteostase mitocondrial e maquinária autofágica.

O ciclo de vida é acompanhado inevitavelmente por declínio funcional, aumento constante em uma pletora de doenças crônicas e, por fim, morte. Por milênios, tem sido um sonho da humanidade prolongar o ciclo de vida e o espectro da saúde. Países desenvolvidos têm lucrado com a evolução médica e sua transferência para os sistemas de saúde pública, bem como das melhores condições de vida derivadas de seu poder socioeconômico, para atingir notáveis aumentos na expectativa de vida durante o último século. Nos Estados Unidos (EUA), a porcentagem da população com idade igual ou maior do que 65 anos é projetada para aumentar de 13% em 2010 para 19,3% em 2030. Todavia, a idade avançada permanece o principal fator de risco para distúrbios importantes com risco de morte, e o número de pessoas que sofrem de doenças relacionadas à idade está previsto para quase dobrar durante as próximas duas décadas. A prevalência de patologias relacionadas à idade representa uma ameaça importante e um ônus econômico que precisa urgentemente intervenções eficazes.

Moléculas, fármacos e outras intervenções que podem desacelerar os processos de envelhecimento continuam a aumentar o interesse entre o público em geral e os cientistas de todos os campos biológicos e médicos. Nas duas últimas décadas, esse interesse baseou-se no fato de que muitos dos mecanismos moleculares que dão suporte ao envelhecimento são interligados e relacionam-se com as vias que causam doenças, incluindo câncer e distúrbios cardiovasculares e neurodegenerativos. Infelizmente, entre as muitas intervenções propostas para o envelhecimento, apenas algumas atingiram certa idade. Os resultados costumam não ter reprodutibilidade devido a um simples problema inerente: as pesquisas sobre intervenções para envelhecimento duram toda uma vida. Os experimentos que duram uma vida em modelos animais são propensos a desenvolver artefatos, aumentando as possibilidades e as janelas de tempo para discrepâncias experimentais. Algumas inconsistências no campo originam-se de uma interpretação excessiva de modelos e cenários de encurtamento do ciclo de vida como estando relacionados com o aceleramento do envelhecimento.

Muitas substâncias e intervenções foram consideradas antienvelhecimento durante muito tempo e até o presente. Nas seções seguintes, as intervenções serão restritas àquelas que atendem aos seguintes critérios altamente seletivos: (1) promoção de ciclo de vida e/ou espectro de saúde; (2) validação em pelo menos três modelos de organismos; e (3) confirmação por pelo menos três laboratórios diferentes. Essas intervenções incluem (1) restrição calórica e esquemas de jejum; (2) algumas farmacoterapias (resveratrol, rapamicina, espermidina, metformina); e (3) exercício.

Restrição calórica Uma das intervenções mais importantes e saudáveis para retardar o envelhecimento é a restrição calórica. Esse resultado tem sido registrado em roedores, cães, vermes, moscas, leveduras, macacos e procariotas. A restrição calórica é definida como uma redução na ingestão calórica total, geralmente em cerca de 30% e sem desnutrição. A restrição calórica reduz a liberação dos fatores de crescimento, como o hormônio de crescimento, insulina e IGF-I, que são ativados por nutrientes e têm mostrado acelerar o envelhecimento e aumentar a probabilidade de morte em muitos organismos. Mesmo assim, os efeitos da restrição calórica sobre o envelhecimento foram descobertos por McCay em 1935, bem antes dos efeitos de tais hormônios e fatores de crescimentos sobre o envelhecimento serem reconhecidos. As vias celulares que mediam essa notável resposta têm sido exploradas em muitos modelos experimentais, os quais incluem as vias de absorção de nutrientes (TOR, AMP, insulina/IGF-I, sirtuínas) e os fatores de transcrição (FOXO em *D. melanogaster* e daf16 em *C. elegans*). O fator de transcrição Nrf2 parece conferir a maioria das propriedades anticâncer da restrição calórica em ratos, embora seja dispensável para a extensão do ciclo de vida.

Dois estudos relataram os efeitos da restrição calórica em macacos com resultados diferentes: um estudo observou vida prolongada, enquanto o outro não. Contudo, ambos os estudos confirmaram que a restrição calórica aumenta o espectro de saúde pela redução do risco de diabetes, doença cardiovascular e câncer. Em humanos, a restrição calórica está associada com aumento do ciclo de vida e do espectro de saúde. Isso é demonstrado de forma mais convincente em Okinawa, no Japão, em que reside uma das populações mais longevas. Em comparação com o resto da população japonesa, as pessoas de Okinawa geralmente combinam uma quantidade de exercício diário acima da média com uma ingestão calórica abaixo da média. Contudo, quando as famílias de Okinawa se mudam para o Brasil, elas adotam um estilo de vida ocidental que afeta tanto o exercício quanto a nutrição, causando elevação no peso e redução na expectativa de vida em quase duas décadas. No projeto Biosphere II, no qual voluntários moraram juntos por 24 meses, passando por restrição calórica grave não prevista, houve melhora na insulina, glicemia, hemoglobina glicada, níveis de colesterol e pressão arterial – todos os resultados que deveriam beneficiar o ciclo de vida. A restrição calórica altera muitos aspectos do envelhecimento humano que podem influenciar o ciclo de vida, como transcriptomo, estado hormonal (em especial IGF-I e hormônio da tireoide), estresse oxidativo, inflamação, função mitocondrial, homeostase da glicose e fatores de risco cardiometabólicos. As modificações epigenéticas são alvo emergente para a restrição calórica.

Deve ser observado que manter a restrição calórica e evitar a desnutrição não é apenas árduo em humanos, mas também está relacionado com efeitos colaterais substanciais. Por exemplo, a redução prolongada da ingestão calórica pode reduzir a fertilidade e a libido, comprometer a cicatrização de ferimentos, reduzir o potencial de combater infecções e levar à amenorreia e osteoporose.

Embora a obesidade extrema (índice de massa corporal [IMC] > 35) leve a um risco 29% maior de morte, pessoas com IMC na faixa de sobrepeso parecem ter mortalidade reduzida, pelo menos em estudos populacionais com indivíduos de meia-idade e mais velhos. Pessoas na faixa de sobrepeso parecem mais capazes de neutralizar e responder às doenças, ao trauma e às infecções, enquanto a restrição calórica compromete a cicatrização e as respostas imunes. Por outro lado, o IMC é um denominador insuficiente da composição corporal e da gordura corporal. Um atleta bem treinado pode ter IMC similar a uma pessoa com sobrepeso devido à maior densidade muscular. O índice cintura-quadril é um indicador muito melhor para a gordura corporal e um excelente e rigoroso preditor do risco de morte por doença cardiovascular: quanto menor esse índice, menor o risco.

JEJUM PERIÓDICO Como a restrição calórica pode ser traduzida para os humanos em forma social e clinicamente exequível? Uma série completa de esquemas periódicos de jejum está sendo declarado como estratégias adequadas, entre eles a dieta de jejum em dias alternados, a dieta de jejum intermitente "cinco:dois" e um jejum de 48 horas uma ou duas vezes a cada mês. O jejum periódico é psicologicamente mais viável, carece de alguns efeitos colaterais negativos e é acompanhado apenas de perda de peso mínima.

É impressionante que muitas culturas programam rituais de jejum periódico, por exemplo, budistas, cristãos, hindus, judeus, muçulmanos e algumas religiões animistas africanas. Seria possível especular que uma vantagem seletiva do jejum *versus* populações que não jejuam é conferida por atributos de promoção de saúde de rotinas religiosas que limitam periodicamente a ingestão calórica. De fato, várias linhas de evidência indicam que os esquemas de jejum intermitente exercem efeito antienvelhecimento. Por exemplo, foram observadas melhoras na morbidade e na longevidade entre espanhóis residentes de casas de repouso que foram submetidos a jejum em dias alternados. Mesmo ratos submetidos a jejum em dias alternados vivem 83% mais tempo do que animais controles alimentados normalmente; um período de jejum de 24 horas a cada quatro dias é suficiente para gerar extensão do ciclo de vida.

Os ciclos repetidos de jejum e alimentação podem evitar os efeitos colaterais negativos da restrição calórica sustentada. Essa estratégia pode, até mesmo, produzir efeitos a despeito de extrema hiperalimentação durante os períodos sem jejum. Em um experimento espetacular, ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras de forma limitada, isto é, com quebras regulares no jejum, mostrou redução nos marcadores inflamatórios e ausência de fígado gorduroso e estavam magros em comparação com ratos com consumo calórico total equivalente, mas ingeridos como quisessem. De um ponto de vista evolutivo, esse tipo de padrão alimentar pode refletir uma adaptação dos mamíferos à disponibilidade de alimentos: alimentação excessiva nos momentos de disponibilidade de nutrientes (p. ex., após uma caçada bem-sucedida) e fome nos intervalos. É assim que alguns indígenas que evitam o estilo de vida ocidental vivem hoje; aqueles que foram investigados mostram sinais limitados de doenças induzidas pela idade como câncer, neurodegeneração, diabetes, doença cardiovascular e hipertensão.

O jejum exerce efeitos benéficos no espectro de saúde por minimizar o risco de desenvolvimento de doenças relacionadas à idade, incluindo hipertensão, neurodegeneração, câncer e doenças cardiovasculares. A repercussão mais eficaz e rápida do jejum é a redução na hipertensão. Duas semanas de jejum à base apenas de água resultou em uma pressão arterial abaixo de 120/80 mmHg em 82% dos indivíduos com hipertensão limítrofe; 10 dias de jejum curou todos os pacientes hipertensos que estavam tomando medicação anti-hipertensivas.

O jejum periódico atenua as consequências de muitas doenças neurodegenerativas relacionadas à idade (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e demência frontotemporal, mas não a esclerose lateral amiotrófica em modelos de ratos). Os ciclos de jejum são tão eficazes quanto a quimioterapia contra certos tumores em ratos. Em combinação com a quimioterapia, o jejum protegeu os ratos contra os efeitos colaterais negativos dos fármacos quimioterápicos, enquanto aumentava sua eficácia contra os tumores. A combinação de jejum e quimioterapia tornou 20 a 60% dos ratos livres de câncer quando inoculados com tumores altamente agressivos como o glioblastoma ou tumores pancreáticos, que têm uma mortalidade de 100% mesmo com a quimioterapia. Essa abordagem tem sido tentada em pessoas com alguma indicação de que as toxicidades da quimioterapia são reduzidas.

Intervenções farmacológicas para retardar o envelhecimento e aumentar a expectativa de vida Praticamente todas as pessoas obesas sabem que a redução estável de peso irá reduzir o risco elevado de doença cardiometabólica e melhorar a sobrevida global; ainda assim, apenas 20% dos indivíduos com sobrepeso são capazes de perder 10% do seu peso em um período de pelo menos um ano. Mesmo nas pessoas mais motivadas (como os “Cronies”, que deliberadamente tentam uma restrição calórica prolongada para prolongar suas vidas), a restrição calórica de longo prazo é extremamente difícil. Assim, o foco tem sido direcionado à possibilidade de desenvolver medicações que replicam os efeitos benéficos da restrição calórica sem a necessidade de redução da ingesta alimentar (“miméticos-RC”, **Fig. 94e.5**):

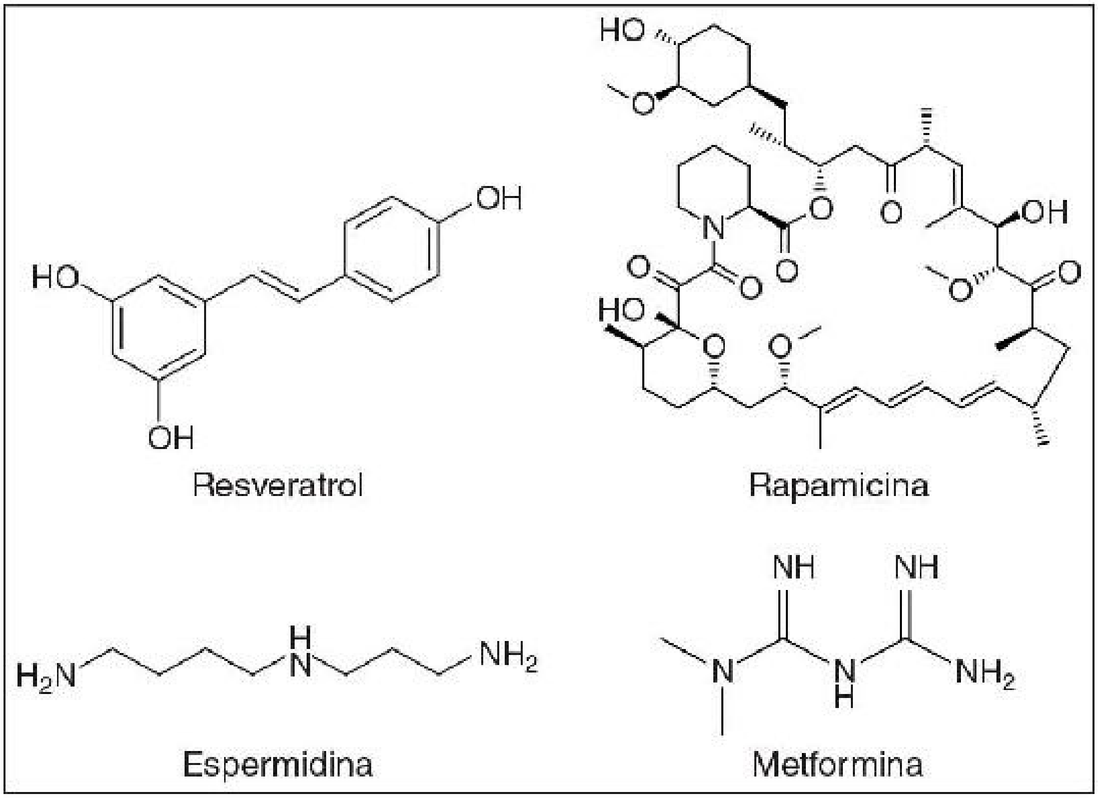

FIGURA 94e.5 Estruturas químicas de quatro agentes (resveratrol, rapamicina, espermidina e metformina) que mostraram retardar o envelhecimento em modelos animais experimentais.

- *Resveratrol.* O resveratrol, um agonista do SIRT1, é um polifenol encontrado em uva e no vinho tinto. O potencial do resveratrol de promover o aumento da expectativa de vida foi identificado pela primeira vez em leveduras e, desde então, vem ganhando fama, pelo menos em parte, porque pode ser responsável pelo chamado “Paradoxo francês”, no qual o vinho reduz alguns dos riscos cardiometabólicos de uma dieta rica em gorduras. O resveratrol tem mostrado aumentar a expectativa de vida em muitas espécies de ordens inferiores, como leveduras, moscas das frutas, vermes e ratos em dietas ricas em gorduras. Em macacos alimentados com uma dieta rica em açúcar e gordura, o resveratrol tem desfechos benéficos relacionados com a inflamação e parâmetros cardiometabólicos. Alguns estudos em humanos também têm mostrado melhora na função cardiometabólica, enquanto outros foram negativos. Estudos de expressão genética em animais e humanos revelam que o resveratrol simula algumas das alterações metabólicas e da expressão genética da restrição calórica.

- *Rapamicina.* A rapamicina, um inibidor de mTOR, foi descoberto originalmente na Ilha de Páscoa (Rapa Nui, que originou seu nome) como uma secreção bacteriana com propriedades antibióticas. Antes da sua imersão no campo do antienvelhecimento, a rapamicina já tinha uma utilidade de longa duração como imunossupressor e quimioterapia para câncer em humanos. A rapamicina aumenta a expectativa de vida em todos os organismos testados até agora, incluindo leveduras, vermes e ratos. Contudo, a utilidade potencial da rapamicina para a extensão da expectativa de vida em humanos é provável de ser limitada por efeitos adversos relacionados à imunossupressão, cicatrização de ferimentos, proteinúria e hipercolesterolemia, entre outros. Uma estratégia alternativa pode ser o uso intermitente da rapamicina, que mostrou aumentar a expectativa de vida do rato.
- *Espermidina.* A espermidina é uma poliamina fisiológica que induz a extensão da expectativa de vida mediada pela autofagia em leveduras, moscas e vermes. Os níveis de espermidina diminuem durante a vida de quase todos os organismos, incluindo humanos, com a impressionante exceção de centenários. A administração oral de espermidina e a regulação para cima da produção bacteriana de poliamina no intestino levaram à extensão da expectativa de vida em modelos de ratos de vida curta. A espermidina também mostrou ter efeitos benéficos na neurodegeneração, provavelmente por aumentar a transcrição de genes envolvidos na autofagia.
- *Metformina.* A metformina, um ativador da AMP, é uma biguanida isolada pela primeira vez a partir do lilás francês que é muito usado no tratamento do diabetes melito tipo 2. A metformina diminui a gliconeogênese hepática e aumenta a sensibilidade à insulina. A metformina tem outras ações, incluindo inibição de mTOR e complexo I mitocondrial e ativação do fator de transcrição SKN-1/Nrf2. A metformina aumenta a expectativa de vida em diferentes descendências de ratos,

incluindo descendentes de ratas predispostas à alta incidência de tumores mamários. Em nível bioquímico, a suplementação está associada com redução do dano oxidativo e inflamação e simula algumas das alterações na expressão genética vistas na restrição calórica.

Exercício e atividade física Em humanos e em animais, o exercício regular reduz o risco de morbidade e mortalidade. Considerando que as doenças cardiovasculares são a causa dominante de envelhecimento em humanos, mas não em ratos, os efeitos na saúde humana podem ser ainda mais fortes do que aqueles vistos em experimentos com ratos. Um aumento na capacidade de exercício aeróbico, que declina durante o envelhecimento, está associado com efeitos favoráveis de pressão arterial, lipídeos, tolerância à glicose, densidade óssea e depressão em pessoas idosas. Do mesmo modo, o treinamento físico protege contra distúrbios do envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes melito e osteoporose. O exercício é o único tratamento que pode prevenir ou reverter a sarcopenia (perda muscular relacionada à idade). Mesmo o exercício em níveis moderados ou baixos (30 minutos de caminhada ao dia) tem efeitos protetores significativos em indivíduos obesos. Em idosos, a atividade física regular tem mostrado aumentar a duração da vida independente.

Enquanto evidentemente promove a saúde e, assim, a qualidade de vida, o exercício regular não aumenta a expectativa de vida. Além do mais, a combinação de exercício com restrição calórica não tem efeito aditivo na expectativa de vida máxima em roedores. Por outro lado, o jejum em dias alternados com o exercício é mais benéfico para a massa muscular do que tratamentos únicos isolados. Em humanos não obesos, o exercício combinado com restrição calórica tem efeitos sinérgicos na sensibilidade à insulina e na inflamação. A partir de uma perspectiva evolutiva, as respostas à fome e ao exercício são ligadas: quando a comida é escassa, a atividade aumentada é necessária para caçar e reunir.

Hormesis O termo *hormesis* descreve os efeitos protetores, a primeira vista paradoxais, conferidos pela exposição a baixas doses de estressores ou toxinas (ou, como Nietzsche afirmou, “O que não mata fortalece”). As respostas ao estresse adaptativo produzidas por agentes nocivos (químicos, térmicos ou radioativos) precondicionam um organismo, tornando-o resistente a doses subsequentes mais altas e letais em outros aspectos do mesmo fator. Os estressores horméticos mostraram influenciar o envelhecimento e a expectativa de vida, presumivelmente por aumentar a resiliência celular a fatores que podem contribuir para o envelhecimento como o estresse oxidativo.

As células de leveduras que foram expostas a baixas doses de estresse oxidativo exibem resposta antiestresse acentuada que inibe a morte após exposição a doses letais de oxidantes. Durante o precondicionamento isquêmico em humanos, curtos períodos de isquemia protegem o cérebro e o coração contra a privação mais grave de oxigênio e subsequente estresse oxidativo induzido por reperfusão. Do mesmo modo, a exposição duradoura e periódica a vários estressores pode inibir ou retardar o processo de envelhecimento. Consistente com esse conceito, o calor ou as leves doses de estresse oxidativo podem levar a extensão da expectativa de vida no *C. elegans*. A restrição calórica também pode ser considerada um tipo de estresse hormético que resulta na ativação de fatores de transcrição antiestresse (Rim15, Gis1 e Msn2/Msn4 em leveduras e FOXO em mamíferos) e melhoram a expressão de radicais livres, fatores de limpeza e proteínas de choque térmico.

CONCLUSÕES

Os clínicos precisam compreender a biologia do envelhecimento para manejar melhor as pessoas que são idosas agora. Além do mais, há uma necessidade urgente de desenvolver estratégias baseadas na biologia do envelhecimento que retardem o envelhecimento, reduzam ou adiem a instalação de distúrbios relacionados à idade e aumentem a vida funcional e o espectro de saúde para futuras gerações. As intervenções relacionadas com a nutrição e os fármacos que agem nas vias de absorção de nutrientes estão sendo desenvolvidas e, em alguns casos, já estão sendo estudadas em humanos. Ainda precisa ser determinado se essas intervenções são eficazes universalmente ou específicas para espécies/indivíduos.

---

[1] N. de R.T. Situação que exige uma escolha.

Parte 6: Nutrição e perda de peso

95e

Necessidades nutricionais e avaliação da dieta

Johanna Dwyer

Os *nutrientes* são substâncias não sintetizadas em quantidades suficientes pelo corpo e, portanto, devem ser fornecidas pela dieta. As necessidades nutricionais para grupos de pessoas sadias foram determinadas experimentalmente. A ausência de nutrientes essenciais causa comprometimento do crescimento, disfunções orgânicas e falha na manutenção do equilíbrio de nitrogênio ou do estado adequado de outros nutrientes. Para ter boa saúde, precisamos de nutrientes que forneçam energia (proteínas, lipídeos e carboidratos), vitaminas, minerais e água. As necessidades para nutrientes orgânicos incluem nove aminoácidos essenciais, vários ácidos graxos, glicose, quatro vitaminas lipossolúveis, 10 vitaminas hidrossolúveis, fibra alimentar e colina. A dieta também deve fornecer várias substâncias inorgânicas, incluindo quatro minerais, sete oligominerais, três eletrólitos e oligoelementos.

As quantidades de aminoácidos essenciais que são necessárias aos indivíduos diferem de acordo com a idade e o estado fisiológico. Os nutrientes condicionalmente essenciais não são necessários na dieta, mas devem ser complementados em indivíduos que não os sintetizam em quantidades adequadas, como aqueles com defeitos genéticos, aqueles que apresentam condições patológicas como infecção ou trauma com implicações nutricionais, e lactentes imaturos no seu estágio de desenvolvimento. Por exemplo, inositol, taurina, arginina e glutamina podem ser necessários aos bebês prematuros. Muitos outros compostos orgânicos e inorgânicos que estão presentes nos alimentos, como pesticidas e chumbo, também apresentam efeitos sobre a saúde.

NECESSIDADES DE NUTRIENTES ESSENCIAIS

Energia Para manter o peso estável, a ingestão de energia deve igualar-se ao dispêndio de energia. Os principais componentes do gasto de energia são o gasto energético basal (GEB) e a atividade física; componentes menores incluem o custo de energia da metabolização dos alimentos (efeito térmico dos alimentos ou ação dinâmica específica) e a termogênese por tremores (p. ex., termogênese induzida pelo frio). A ingestão média de energia é de aproximadamente 2.600 kcal/dia para o homem norte-americano e em torno de 1.800 kcal/dia para a mulher norte-americana, embora essas estimativas variem de acordo com o tamanho do corpo e o nível de atividade. As fórmulas para calcular grosseiramente o GEB são úteis na avaliação das necessidades energéticas de um indivíduo cujo peso é estável. Assim, para os homens, GEB = 900 + 10m, e, para as mulheres, GEB = 700 + 7m, onde m é a massa em quilogramas. O GEB calculado é, então, ajustado para o nível de atividade física, multiplicando-se por 1,2 para indivíduos sedentários, por 1,4 para os moderadamente ativos, ou por 1,8 para os muito ativos. O resultado final, a necessidade energética estimada (EER, de *estimated energy requirement*), fornece uma aproximação das necessidades calóricas totais em um estado de equilíbrio de energia para um indivíduo de determinada idade, sexo, peso, altura e nível de atividade física. **Para uma abordagem mais completa sobre equilíbrio de energia na saúde e na doença, ver Capítulo 97.**

Proteína A proteína alimentar consiste em aminoácidos essenciais e não essenciais necessários à síntese proteica. Os nove aminoácidos essenciais são histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina/cisteína, fenilalanina/tirosina, treonina, triptofano e valina. Certos aminoácidos, como a alanina, também podem ser usados para obtenção de energia e gliconeogênese. Quando a ingestão energética é inadequada, a ingestão proteica deve ser aumentada, porque os aminoácidos são desviados para as vias de síntese e oxidação de glicose. Em estados de privação extrema de energia, poderá ocorrer desnutrição proteico-calórica **(Cap. 97)**.

Em adultos, a ingestão dietética recomendada (RDA, de *recommended dietary allowance*) de proteína é de aproximadamente 0,6 g/kg de massa corporal desejável por dia, considerando que as necessidades de energia são apropriadas e que a proteína possui um valor biológico relativamente elevado. As recomendações atuais para uma dieta saudável estimam que pelo menos 10-14% das calorias ingeridas sejam de proteínas. A maior parte das dietas americanas fornece pelo menos essas quantidades. Os valores biológicos tendem a ser maiores para as proteínas de origem animal, seguidas pelas proteínas das leguminosas (feijões), cereais (arroz, trigo e milho) e raízes. As combinações de proteínas vegetais que se complementem em valor biológico ou de proteínas de origens animal e vegetal podem aumentar o valor biológico e diminuir as necessidades totais de proteína. Em indivíduos saudáveis com alimentação adequada, o momento da ingestão da proteína durante o curso do dia apresenta pouco efeito.

As necessidades proteicas aumentam durante o crescimento, a gravidez, a lactação e reabilitação após lesão ou desnutrição. A tolerância à proteína alimentar diminui na insuficiência renal (com consequente uremia) e na insuficiência hepática. A ingestão normal de proteínas pode precipitar a encefalopatia em pacientes com cirrose hepática.

Lipídeos e carboidratos Os lipídeos são fontes de energia concentrada, constituindo, em média, 34% das calorias da dieta nos Estados Unidos. Entretanto, para ter ótima saúde, a ingestão de gordura não deverá exceder mais de 30% de calorias. A gordura saturada e a gordura trans devem ser limitadas a < 10% das calorias e as gorduras poli-insaturadas a < 10% das calorias, com as gorduras monoinsaturadas representando o restante da ingestão de lipídeos. Pelo menos 45-55% das calorias totais devem ser derivados dos carboidratos. O cérebro necessita cerca de 100 g de glicose por dia como combustível; outros tecidos usam aproximadamente 50 g/dia. Alguns tecidos (p. ex., cérebro e eritrócitos) precisam da glicose de origem exógena ou fornecida a partir da proteólise muscular. Ao longo do tempo, são possíveis adaptações nas necessidades de carboidratos durante estados hipocalóricos. Assim como os lipídeos (9 kcal/g), carboidratos (4 kcal/g) e proteínas (4 kcal/g), o álcool (etanol) fornece energia (7 kcal/g). Entretanto, ele não é um nutriente.

Água Para os adultos, 1-1,5 mL de água por quilocaloria de energia gasta são suficientes em condições usuais para permitir variações normais na atividade física, sudorese e carga de solutos na dieta. As perdas hídricas ocorrem em 50-100 mL/dia nas fezes, 500-1.000 mL/dia por evaporação ou expiração e, de acordo com a carga renal de solutos, ≥ 1.000 mL/dia na urina. Se as perdas externas aumentarem, a ingestão deverá aumentar na mesma proporção para evitar desidratação. A febre aumenta a perda hídrica em torno de 200 mL/dia por °C; a perda por diarreia varia, mas pode ser tão grande quanto 5 L/dia na diarreia grave. A sudorese excessiva, o exercício vigoroso e os vômitos também aumentam a perda hídrica. Quando a função renal é normal e a ingestão de solutos é adequada, os rins podem ajustar o aumento da ingestão hídrica excretando até 18 L do excesso de água por dia **(Cap. 404)**. No entanto, a excreção urinária obrigatória pode comprometer o estado hídrico quando há ingestão inadequada ou quando as perdas aumentam na doença ou lesão renal.

Bebês apresentam altas necessidades de água devido à grande proporção de sua área superficial em relação ao volume, à sua incapacidade de informar sede e à capacidade limitada de seu rim imaturo em lidar com as cargas elevadas de soluto renal. As necessidades adicionais de água durante a gravidez são de aproximadamente 30 mL/dia. Durante a lactação, a produção de leite aumenta as necessidades hídricas diárias, de modo que são necessários em torno de 1.000 mL de água adicional, ou 1 mL para cada mililitro de leite produzido. Deve-se dar atenção especial às necessidades hídricas dos idosos, que apresentam água corporal total reduzida, sensação de sede mascarada, e podem estar recebendo medicações como diuréticos.

Outros nutrientes Ver o Capítulo 96e para descrições detalhadas de vitaminas e oligominerais.

INGESTÕES DIETÉTICAS DE REFERÊNCIA E INGESTÕES DIETÉTICAS RECOMENDADAS

Felizmente, a vida humana e o bem-estar podem ser mantidos dentro de uma variedade razoavelmente ampla para a maioria dos nutrientes. No entanto, a capacidade de adaptação não é ilimitada – a ingestão excessiva ou deficiente de um nutriente pode ter efeitos adversos ou alterar os benefícios à saúde conferidos por outro nutriente. Por isso, criaram-se recomendações de referência em relação à ingestão de nutrientes com a finalidade de orientar a prática clínica. Essas previsões quantitativas da ingestão de nutrientes são conhecidas coletivamente como *ingestões dietéticas de referência* (DRIs). As DRIs superaram as RDA – os únicos valores de referência usados nos EUA até o início dos anos 1990. As DRIs incluem as *necessidades médias estimadas* (EARs) de nutrientes, assim como outros valores de referência usados para o planejamento da dieta dos indivíduos: as RDAs, a *ingestão adequada* (AI) e o *nível máximo de ingestão tolerável* (UL). As DRIs também incluem faixas aceitáveis de distribuição de macronutrientes (AMDR) para proteínas, lipídeos e carboidratos. As DRIs atuais para vitaminas e elementos são fornecidas nos **Quadros 95e.1** e **95e.2**, respectivamente. O **Quadro 95e.3** fornece DRIs para a água e os macronutrientes. **As EERs serão discutidas no Capítulo 97 sobre o equilíbrio de energia na saúde e na doença.**

QUADRO 95e.1 **INGESTÕES DIETÉTICAS DE REFERÊNCIA (DRIs): INGESTÕES DIETÉTICAS RECOMEND**

Grupo por estágio de vida	Vitamina A (μg/d)[a]	Vitamina C (mg/d)	Vitamina D (μg/d)[b,c]	Vitamina E (mg/d)[d]	Vitamina K (μg/d)	Tiamina (mg/d)	Riboflavina (mg/d)	Niacina (mg/d)[e]
Bebês								
Nascimento a 6 meses	400*	40*	10	4*	2,0*	0,2*	0,3*	2*
6-12 meses	500*	50*	10	5*	2,5*	0,3*	0,4*	4*
Crianças								
1-3 anos	**300**	**15**	**15**	**6**	30*	**0,5**	**0,5**	**6**
4-8 anos	**400**	**25**	**15**	**7**	55*	**0,6**	**0,6**	**8**
Homens								
9-13 anos	**600**	**45**	**15**	**11**	60*	**0,9**	**0,9**	**12**
14-18 anos	**900**	**75**	**15**	**15**	75*	**1,2**	**1,3**	**16**
19-30 anos	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1,2**	**1,3**	**16**
31-50 anos	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1,2**	**1,3**	**16**

51-70 anos	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1,2**	**1,3**	**16**
> 70 anos	**900**	**90**	**20**	**15**	120*	**1,2**	**1,3**	**16**
Mulheres								
9-13 anos	**600**	**45**	**15**	**11**	60*	**0,9**	**0,9**	**12**
14-18 anos	**700**	**65**	**15**	**15**	75*	**1,0**	**1,0**	**14**
19-30 anos	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1,1**	**1,1**	**14**
31-50 anos	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1,1**	**1,1**	**14**
51-70 anos	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1,1**	**1,1**	**14**
> 70 anos	**700**	**75**	**20**	**15**	90*	**1,1**	**1,1**	**14**
Grávidas								
14-18 anos	**750**	**80**	**15**	**15**	75*	**1,4**	**1,4**	**18**
19-30 anos	**770**	**85**	**15**	**15**	90*	**1,4**	**1,4**	**18**
31-50 anos	**770**	**85**	**15**	**15**	90*	**1,4**	**1,4**	**18**
Lactantes								
14-18 anos	**1.200**	**115**	**15**	**19**	75*	**1,4**	**1,6**	**17**
19-30 anos	**1.300**	**120**	**15**	**19**	90*	**1,4**	**1,6**	**17**
31-50 anos	**1.300**	**120**	**15**	**19**	90*	**1,4**	**1,6**	**17**

Notas: Este quadro (retirado dos registros da DRI; ver www.nap.edu) apresenta as ingestões dietéticas recomendadas (RDAs) **em negrito** e as ingestõe
o nível de ingestão alimentar diária média suficiente para atender as necessidades de nutrientes de quase todos os indivíduos saudáveis (97-98%) em um
haja evidências científicas suficientes para estabelecer a EAR e, portanto, para calcular uma RDA, uma AI é geralmente estabelecida. Para recém-nasc
para outros grupos com estágios de vida e sexo específicos atenda as necessidades de todos os indivíduos saudáveis daqueles grupos, porém a falta ou in
beneficiados por essa ingestão.
[a]Como equivalentes da atividade retinol (RAE). 1 RAE = 1 μg retinol, 12 μg β-caroteno, 24 μg α-caroteno ou 24 μg β-criptoxantina. O RAE dos carot
enquanto a RAE da vitamina A pré-formada é o mesmo do RE. [b]Como colecalciferol. 1 μg colecalciferol = 40 UI vitamina D. [c]Assumindo uma incidê
de α-tocoferol que ocorre naturalmente nos alimentos, e as formas *2R*-estereoisoméricas do α-tocoferol (*RRR*-, *RRS*- e *RSS*-α-tocoferol), que ocorrer
tocoferol (*SRR*-, *SSR*-, *SRS*-ε *SSS*-α-tocoferol), também encontradas em alimentos reforçados e suplementos. [e]Como equivalentes de niacina (NEs).
equivalentes alimentares de folato (DFE). 1 DFE = 1 μg folato na dieta = 0,6 μg ácido fólico a partir de alimentos reforçados ou como um suplemento
[g]Embora as AIs tenham sido estabelecidas para a colina, existem poucos dados para avaliar se um suplemento alimentar de colina seria necessário em
síntese endógena em alguns desses estágios. [h]Como 10-30% das pessoas mais velhas podem apresentar absorção inadequada da vitamina B_{12} ligada aos
principalmente por meio do consumo de alimentos reforçados com B_{12} ou de um suplemento que contenha essa vitamina. [i]Em vista das evidências que
recomenda-se que todas as mulheres capazes de engravidar consumam 400 μg de folato a partir de suplementos ou alimentos reforçados, além da inges
consumir 400 μg de suplementos ou alimentos reforçados até que a sua gravidez seja confirmada e que siga no acompanhamento pré-natal, o que ocor
do tubo neural.
Fonte: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (*http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.asp*

QUADRO 95e.2 INGESTÕES DIETÉTICAS DE REFERÊNCIA (DRIs): INGESTÕES DIETÉTICAS RECOMEND

Grupo por estágio de vida	Cálcio (mg/dia)	Cromo (μg/dia)	Cobre (μg/d)	Fluoreto (mg/d)	Iodo (μg/d)	Ferro (mg/dia)	Magnésio (mg/dia)	Manganês (mg/dia)	Molibdê (μg/dia)
Bebês									
Nascimento a 6 meses	200*	0,2*	200*	0,01*	110*	0,27*	30*	0,003*	2*
6-12 meses	260*	5,5*	220*	0,5*	130*	**11**	75*	0,6*	3*
Crianças									
1-3 anos	**700**	11*	**340**	0,7*	**90**	**7**	**80**	1,2*	**17**
4-8 anos	**1.000**	15*	**440**	1*	**90**	**10**	**130**	1,5*	**22**
Homens									

9-13 anos	**1.300**	25*	**700**	2*	**120**	**8**	**240**	1,9*	**34**
14-18 anos	**1.300**	35*	**890**	3*	**150**	**11**	**410**	2,2*	**43**
19-30 anos	**1.000**	35*	**900**	4*	**150**	**8**	**400**	2,3*	**45**
31-50 anos	**1.000**	35*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2,3*	**45**
51-70 anos	**1.000**	30*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2,3*	**45**
> 70 anos	**1.200**	30*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2,3*	**45**
Mulheres									
9-13 anos	**1.300**	21*	**700**	2*	**120**	**8**	**240**	1,6*	**34**
14-18 anos	**1.300**	24*	**890**	3*	**150**	**15**	**360**	1,6*	**43**
19-30 anos	**1.000**	25*	**900**	3*	**150**	**18**	**310**	1,8*	**45**
31-50 anos	**1.000**	25*	**900**	3*	**150**	**18**	320	1,8*	**45**
51-70 anos	**1.200**	20*	**900**	3*	**150**	**8**	**320**	1,8*	**45**
> 70 anos	**1.200**	20*	**900**	3*	**150**	**8**	**320**	1,8*	**45**
Grávidas									
14-18 anos	**1.300**	29*	**1.000**	3*	**220**	**27**	**400**	2,0*	**50**
19-30 anos	**1.000**	30*	**1.000**	3*	**220**	**27**	**350**	2,0*	**50**
31-50 anos	**1.000**	30*	**1.000**	3*	**220**	**27**	**360**	2,0*	**50**
Lactantes									
14-18 anos	**1.300**	44*	**1.300**	3*	**290**	**10**	**360**	2,6*	**50**
19-30 anos	**1.000**	45*	**1.300**	3*	**290**	**9**	**310**	2,6*	**50**
31-50 anos	**1.000**	45*	**1.300**	3*	**290**	**9**	**320**	2,6*	**50**

Notas: Este quadro (retirado dos registros da DRI; ver www.nap.edu) apresenta as ingestões dietéticas recomendadas (RDAs) em **negrito** e as ingestõe o nível de ingestão alimentar diária média suficiente para atender as necessidades de nutrientes de quase todos os indivíduos saudáveis (97-98%) em um haja evidências científicas suficientes para estabelecer a EAR e, portanto, para calcular uma RDA, uma AI é geralmente estabelecida. Para recém-nasc para outros grupos com estágios de vida e sexo específicos atenda as necessidades de todos os indivíduos saudáveis daqueles grupos, porém a falta ou in beneficiados por essa ingestão.

Fontes: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (*http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.asp* *D, and Fuoride (1997); Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin* B_6*, Folate, Vitamin* B_{12}*, Pantothenic Acid, Biotin, and* *Carotenoids (2000)*; e *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybden* *Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate (2005);* e *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011).* Esses registros podem ser acessad

QUADRO 95e.3 INGESTÕES DIETÉTICAS DE REFERÊNCIA (DRIs): INGESTÕES DIETÉTICAS RECOMENDADAS E INGESTÕES ADEQUADAS PARA ÁGUA TOTAL E MACRONUTRIENTES

Grupo por estágio de vida	Água total[a] (L/d)	Carboidrato (g/d)	Fibra total (g/d)	Lípideos (g/d)	Ácido linoleico (g/d)	Ácido α-linoleico (g/d)	Proteinas[b] (g/d)
Bebês							
Nascimento a 6 meses	0,7*	60*	ND[c]	31*	4,4*	0,5*	9,1*
6-12 meses	0,8*	95*	ND	30*	4,6*	0,5*	**11,0**
Crianças							
1-3 anos	1,3*	**130**	19*	ND	7*	0,7*	**13**
4-8 anos	1,7*	**130**	25*	ND	10*	0,9*	**19**

Homens							
9-13 anos	2,4*	**130**	31*	ND	12*	1,2*	**34**
14-18 anos	3,3*	**130**	38*	ND	16*	1,6*	**52**
19-30 anos	3,7*	**130**	38*	ND	17*	1,6*	**56**
31-50 anos	3,7*	**130**	38*	ND	17*	1,6*	**56**
51-70 anos	3,7*	**130**	30*	ND	14*	1,6*	**56**
> 70 anos	3,7*	**130**	30*	ND	14*	1,6*	**56**
Mulheres							
9-13 anos	2,1*	**130**	26*	ND	10*	1,0*	**34**
14-18 anos	2,3*	**130**	26*	ND	11*	1,1*	**46**
19-30 anos	2,7*	**130**	25*	ND	12*	1,1*	**46**
31-50 anos	2,7*	**130**	25*	ND	12*	1,1*	**46**
51-70 anos	2,7*	**130**	21*	ND	11*	1,1*	**46**
> 70 anos	2,7*	**130**	21*	ND	11*	1,1*	**46**
Grávidas							
14-18 anos	3,0*	**175**	28*	ND	13*	1,4*	**71**
19-30 anos	3,0*	**175**	28*	ND	13*	1,4*	**71**
31-50 anos	3,0*	**175**	28*	ND	13*	1,4*	**71**
Lactantes							
14-18	3,8*	**210**	29*	ND	13*	1,3*	**71**
19-30 anos	3,8*	**210**	29*	ND	13*	1,3*	**71**
31-50 anos	3,8*	**210**	29*	ND	13*	1,3*	**71**

Notas: Este quadro (retirado dos registros da DRI; ver www.nap.edu) apresenta as ingestões alimentares recomendadas (RDAs) em **negrito** e as ingestões adequadas (AIs) em caractere normal seguido por um asterisco (*). Uma RDA representa o nível de ingestão alimentar diária média suficiente para atender as necessidades de nutrientes de quase todos os indivíduos saudáveis (97-98%) em um grupo. A RDA é calculada a partir de uma necessidade média estimada (EAR). Caso não haja evidências científicas suficientes para estabelecer a EAR e, portanto, para calcular uma RDA, uma AI é geralmente estabelecida. Para recém-nascidos saudáveis em amamentação, uma AI representa a ingestão média. Acredita-se que a AI para outros grupos com estágios de vida e sexo específicos atenda as necessidades de todos os indivíduos saudáveis daqueles grupos, porém a falta ou incerteza nos dados torna impossível a especificação confiável da porcentagem de indivíduos beneficiados por essa ingestão.

[a]Água total inclui toda a água contida em alimentos, bebidas e água potável. [b]Com base nas gramas de proteína por quilograma de peso corporal para o peso corporal de referência (p. ex., para adultos: 0,8 g/kg de peso corporal para o peso corporal de referência). ND, Não determinado.

Fonte: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (*http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx*), com base em: *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (2002/2005)* e *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate (2005).* Esses registros podem ser acessados via *www.nap.edu*.

Necessidade média estimada Quando as manifestações das doenças clássicas por deficiência alimentar como o raquitismo (deficiência de vitamina D e cálcio), o escorbuto (deficiência de vitamina C), a xeroftalmia (deficiência de vitamina A) e a desnutrição proteico-calórica eram comuns, a adequação nutricional era inferida a partir da ausência de seus sinais clínicos. Mais tarde, alterações bioquímicas e outras se tornaram evidentes muito antes que a deficiência se tornasse clinicamente aparente. Em consequência, os critérios de adequação baseiam-se em marcadores biológicos quando estão disponíveis. Dá-se prioridade a testes bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais sensíveis que demonstrem as alterações precoces no processo de regulação; manutenção das reservas corporais de nutrientes; ou, quando disponível, a quantidade de um nutriente que minimize o risco de doenças degenerativas crônicas. Esforços atuais concentram-se nesta última variável, porém marcadores relevantes geralmente não estão disponíveis.

A EAR é a quantidade estimada de um nutriente como adequada para a metade dos indivíduos sadios, de acordo com a idade e o sexo. Os tipos de evidências e critérios usados para estabelecer as necessidades nutricionais variam conforme o nutriente, a idade e o grupo fisiológico. A EAR não é uma estimativa eficaz para a adequação nutricional nos pacientes por ser uma necessidade mediana para um grupo; 50% dos indivíduos em um grupo caem abaixo das necessidades, e 50% ficam acima disso. Assim, uma pessoa com ingestão diária na EAR apresenta 50% de risco de ingestão inadequada. Por isso, outros padrões, descritos adiante, são mais úteis para fins clínicos.

Ingestão diurética recomendada A RDA é o nível médio de ingestão alimentar diária que supre as necessidades nutricionais de quase todas as pessoas saudáveis de determinado sexo, idade, estágio de vida ou condição fisiológica (p. ex., gravidez ou lactação). A RDA, que é a meta da ingestão de nutrientes para o planejamento de dietas individuais, é definida estatisticamente como dois desvios-padrão acima da EAR para assegurar que as necessidades de qualquer indivíduo sejam supridas. A ferramenta *online* em *http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/* permite que os profissionais de saúde calculem as recomendações diárias para o planejamento alimentar com base nas DRIs para indivíduos de determinada idade, sexo e peso. As RDAs são usadas para formular orientações alimentares para indivíduos, como a usada no Guia Alimentar *MyPlate*, do U.S. Department of Agriculture (USDA) (*www.supertracker.usda.gov/default.aspx*), a fim de criar listas de substituição de alimentos em dietas terapêuticas e descrições do conteúdo nutricional dos alimentos processados e suplementos nutricionais.

O risco de inadequação dietética aumenta à medida que a ingestão cai abaixo da RDA. No entanto, a RDA é um critério excessivamente generoso para avaliar a adequação nutricional. Por exemplo, por definição, a RDA excede as necessidades reais de quase toda a população, exceto de 2-3%. Portanto, muitos indivíduos cujos níveis de ingestão estão abaixo da RDA ainda podem estar recebendo nutrientes suficientes. Nos rótulos dos alimentos, o conteúdo nutricional de um alimento é estabelecido pelo peso ou como percentual dos valores diários (VD), uma variante da RDA usada no painel de informações nutricionais que, para um adulto, representa a mais alta RDA para uma pessoa que consome 2.000 kcal.

Ingestão adequada Não é possível determinar a RDA para alguns nutrientes que não têm EAR estabelecida. Em tais circunstâncias, a AI é baseada em aproximações observadas ou determinadas da ingestão nutricional em pessoas sadias. Nas DRIs, propõe-se as AIs no lugar das RDAs para os nutrientes consumidos por bebês (com até 1 ano de idade) assim como cromo, flúor, manganês, sódio, potássio, ácido pantotênico, biotina, colina e água consumidos por indivíduos de todas as idades. As recomendações de vitamina D e cálcio foram revistas recentemente e, na atualidade, estão disponíveis estimativas mais precisas.

Nível máximo de ingestão tolerável Indivíduos saudáveis não recebem benefícios estabelecidos por consumirem níveis de nutrientes superiores ao RDA ou à AI. Na verdade, a ingestão excessiva de nutrientes pode alterar as funções orgânicas e causar distúrbios agudos, progressivos ou permanentes. O nível máximo de ingestão tolerável (UL) é o nível mais alto de ingestão nutricional crônica (geralmente diária) que tem pouca probabilidade de causar efeitos adversos sobre a saúde da maioria da população. Não se dispõe de dados sobre os efeitos adversos de grandes quantidades de diversos nutrientes, ou estes são limitados demais para estabelecer um UL. Assim, a falta de um UL *não* significa que o risco de efeitos adversos pela ingestão elevada seja inexistente. Os nutrientes presentes nos alimentos normalmente ingeridos poucas vezes excedem o UL. No entanto, alimentos muito fortificados e suplementos nutricionais fornecem quantidades mais concentradas dos nutrientes por dose e, em consequência, implicam risco potencial de toxicidade. Os suplementos nutricionais são rotulados como dados suplementares que expressam a quantidade de nutriente em unidades absolutas ou como a porcentagem do VD fornecido pelo tamanho da porção recomendada. O consumo total de nutrientes, incluindo os presentes nos alimentos, suplementos e medicamentos adquiridos sem receita médica (p. ex., antiácidos), não deve exceder os níveis da RDA.

Faixas aceitáveis de distribuição de macronutrientes As AMDR não são experimentalmente determinadas, e sim representam limites grosseiros para a ingestão de macronutrientes fornecedores de energia (proteínas, carboidratos e lipídeos) que o Institute of Medicine's Food and Nutrition Board considera como saudável. Esses limites variam de 10-35% de calorias para as proteínas, 20-35% de calorias para os lipídeos e 45-65% de calorias para os carboidratos. O álcool, que também fornece energia, não é um nutriente; portanto, não são fornecidas recomendações.

FATORES QUE ALTERAM AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS

As DRIs são afetadas por idade, sexo, taxa de crescimento, gravidez, lactação, nível de atividade física, doenças concomitantes, fármacos e composição da dieta. O planejamento da dieta torna-se mais difícil quando as necessidades para a suficiência de nutrientes estão próximas aos níveis que indicam o excesso de um nutriente.

Fatores fisiológicos O crescimento, a atividade física extenuante, a gestação e a lactação em conjunto aumentam a necessidade de energia e de vários nutrientes essenciais. As necessidades energéticas aumentam durante a gravidez em virtude da demanda do crescimento fetal e, no decorrer da lactação, pelo aumento de energia necessária à produção de leite. As necessidades de energia diminuem com a perda de massa corporal magra, o principal determinante do GEB. Como o tecido magro, a atividade física e a saúde tendem a declinar com a idade, as necessidades energéticas dos idosos, principalmente aqueles com mais de 70 anos, costumam ser inferiores às necessidades das pessoas jovens.

Composição da dieta A composição da dieta afeta a disponibilidade e o uso dos nutrientes. Por exemplo, a absorção de ferro pode ser prejudicada por grandes quantidades de cálcio ou chumbo; de forma semelhante, a captação do ferro livre pode ser prejudicada pela falta de ácido ascórbico e aminoácidos na refeição. O uso de proteína pelo organismo pode diminuir quando os aminoácidos essenciais não estão presentes em quantidades suficientes – um cenário raro nas dietas dos norte-americanos. Alimentos de origem animal, como o leite, os ovos e a carne, têm valores biológicos elevados, com a maioria dos aminoácidos essenciais necessários presentes em quantidades adequadas. As proteínas vegetais nos cereais (milho), na soja e no trigo têm valores biológicos menores e devem ser combinadas com outras proteínas vegetais ou animais ou fortificadas com os aminoácidos que são deficientes para alcançar o uso ideal pelo organismo.

Via de ingestão As RDAs aplicam-se apenas à ingestão oral. Quando os nutrientes são administrados por via parenteral, algumas vezes podem ser usados valores semelhantes para os aminoácidos, a glicose (carboidratos), os lipídeos, o sódio, o cloro, o potássio e a maioria das vitaminas porque sua taxa de absorção intestinal é de quase 100%. No entanto, a biodisponibilidade oral da maioria dos elementos minerais pode ser apenas metade da obtida pela administração parenteral. No caso de alguns nutrientes não armazenados imediatamente pelo organismo ou que não possam ser armazenados em grandes quantidades, poderá ser importante o momento da administração. Por exemplo, aminoácidos não podem ser usados para a síntese de proteínas se não forem absorvidos em conjunto; ao contrário, eles serão usados para a produção de energia, embora em indivíduos saudáveis que se alimentam adequadamente a distribuição da proteína ingerida ao longo do dia apresente pouco efeito sobre a saúde.

Doença Doenças decorrentes da deficiência alimentar incluem a desnutrição proteico calórica, anemia ferropriva, gota (devida à deficiência de iodo), raquitismo e osteomalacia (deficiência de vitamina D) e xeroftalmia (deficiência de vitamina A), anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B_{12} ou ácido fólico), escorbuto (deficiência de vitamina C/ácido ascórbico), beriberi (deficiência de tiamina) e pelagra (deficiência de niacina e triptofano) **(Caps. 96e e 97)**. Cada doença causada por deficiência caracteriza-se por desequilíbrio a nível celular entre o suprimento de nutrientes ou a energia e as necessidades nutricionais do organismo para o crescimento, a manutenção e outras funções. Os desequilíbrios e excessos na ingestão nutricional são reconhecidos como fator de risco para certas doenças crônico-degenerativas, como gordura saturada e colesterol na doença arterial coronariana (DAC); sódio na hipertensão arterial; obesidade nos cânceres de endométrio, e mama dependentes de hormônio; e etanol no alcoolismo. Como a etiologia e patogênese dessas doenças são multifatoriais, a dieta é apenas um dos muitos fatores de risco. A osteoporose, por exemplo, associa-se à deficiência de cálcio, algumas vezes secundária à deficiência de vitamina D, assim como com fatores de risco relacionados ao ambiente (p. ex., tabagismo, estilo de vida sedentário), fisiologia (p. ex., deficiência de estrogênio), determinantes genéticos (p. ex., defeitos no metabolismo do colágeno) e uso de fármacos (esteroides crônicos e inibidores de aromatase) **(Cap. 425)**.

AVALIAÇÃO DA DIETA

Em situações clínicas, a avaliação nutricional é um processo interativo que envolve: (1) rastreamento para desnutrição; (2) avaliação da dieta e de outros dados para estabelecer a ausência ou a presença de desnutrição e suas possíveis causas; (3) planejamento e implementação do tratamento nutricional mais apropriado, e (4) reavaliação dos insumos para se certificar de que foram consumidos. Alguns estados patológicos afetam a biodisponibilidade, as necessidades, o uso e a excreção de nutrientes específicos. Nessas circunstâncias, podem ser necessárias medições específicas de vários nutrientes ou de seus biomarcadores para garantir a reposição adequada **(Cap. 96e)**.

A maioria das instituições de saúde possui processos de rastreamento nutricional apropriados para identificar uma possível desnutrição após a hospitalização. O rastreamento nutricional[1] é exigido pela Joint Commission, que credita e certifica as organizações de saúde nos EUA. Entretanto, não existem padrões universalmente reconhecidos ou validados. Os fatores que costumam ser avaliados incluem a relação anormal entre peso e altura ou o índice de massa corporal (p. ex., IMC < 19 ou > 25); informação de alteração de peso (perda ou ganho involuntário de > 5 kg nos últimos seis meses) **(Cap. 56)**; diagnósticos com implicações nutricionais conhecidas (p. ex., doença metabólica, qualquer doença afetando o trato gastrintestinal, alcoolismo);

prescrição alimentar terapêutica em curso; falta de apetite crônica; presença de problemas de mastigação e deglutição ou intolerâncias alimentares importantes; necessidade de assistência em relação à preparação ou compras de alimentos, o ato de se alimentar ou outros aspectos de cuidados pessoais; e isolamento social. O estado nutricional dos pacientes hospitalizados deverá ser avaliado periodicamente – pelo menos uma vez por semana.

Uma avaliação alimentar mais completa é indicada aos pacientes que apresentam alto risco ou franca desnutrição no rastreamento nutricional. O tipo de avaliação varia com o contexto clínico, a gravidade da enfermidade do paciente e a estabilidade da condição do paciente.

Situações de tratamento agudo Em situações de tratamento agudo, a anorexia, várias outras doenças, os exames e os medicamentos podem comprometer a ingestão alimentar. Em determinadas condições, o objetivo é identificar e evitar uma ingestão inadequada e assegurar a alimentação apropriada. A avaliação nutricional concentra-se na dieta que o paciente está recebendo atualmente, se está apto ou não e disposto a comer, assim como se teve ou não algum problema com a alimentação. A avaliação da ingestão alimentar baseia-se na informação da ingestão observada, nos relatos médicos, na anamnese, no exame clínico e na avaliação dos estados antropométrico, bioquímico e funcional. O objetivo é reunir informações suficientes para estabelecer a probabilidade de desnutrição decorrente da ingestão alimentar inadequada ou outras causas a fim de avaliar se o tratamento nutricional é indicado **(Cap. 98e)**.

Observações simples poderão ser suficientes para sugerir ingestão oral inadequada. Essas observações incluem as análises de nutricionistas e enfermeiros, a observação de uma recusa frequente do paciente em comer ou a quantidade de alimento ingerido nas bandejas, a realização frequente de exames e procedimentos que poderão, provavelmente, levar a omitir as refeições, as prescrições de dietas nutricionalmente inadequadas (p. ex., de líquidos claros ou líquida completa) por mais de alguns dias, a ocorrência de febre, desconforto gastrintestinal, vômitos, diarreia ou estado comatoso, e a presença de doenças ou uso de tratamentos que envolvam qualquer parte do trato alimentar. Os pacientes agudamente enfermos apresentando doenças relacionadas com a dieta, como o diabetes, necessitam de avaliação porque uma dieta imprópria poderá exacerbar essas condições e, por outro lado, afetar outros tratamentos. Valores bioquímicos alterados (níveis séricos de albumina < 35 g/L [< 3,5 mg/dL]; os níveis séricos de colesterol < 3,9 mmol/L [< 150 mg/dL]) são inespecíficos, mas também podem indicar a necessidade de posterior avaliação nutricional.

A maioria das dietas terapêuticas oferecidas nos hospitais é calculada para suprir as necessidades nutricionais individuais e a RDA, *caso sejam ingeridas*. As exceções incluem dietas de líquidos claros, algumas dietas líquidas completas e dietas para exames (como aquelas empregadas na preparação para procedimentos gastrintestinais), que são inadequadas para vários nutrientes, não devendo ser usadas, quando possível, por mais de 24 horas. Entretanto, como quase metade dos alimentos servidos nos hospitais não é ingerida, não se pode presumir que a ingestão dos pacientes hospitalizados seja adequada. A avaliação da dieta deve comparar quanto e que tipos de alimentos o paciente consumiu com a dieta que está sendo fornecida. Desvios significativos na ingestão de energia, proteína, líquidos ou outros nutrientes de interesse essencial para a doença do paciente devem ser observados e corrigidos.

A monitoração nutricional é especialmente importante para pacientes muito enfermos e em hospitalização por longos períodos. Os pacientes alimentados por via enteral ou parenteral também requerem avaliação nutricional individualizada e monitoração por médicos e/ou nutricionistas com certificado em suporte nutricional **(Cap. 98e)**.

Tratamento ambulatorial O objetivo da avaliação nutricional no paciente ambulatorial é determinar se sua dieta habitual implica ou não em risco à saúde ou contribui para a existência de problemas crônicos relacionados. A avaliação nutricional também fornece as bases para o planejamento de uma dieta que satisfaça as metas terapêuticas e, ao mesmo tempo, garanta a adesão do paciente. A avaliação do paciente ambulatorial deverá rever a adequação da ingestão alimentar presente e habitual, incluindo suplementos de vitaminas e minerais, suplementos nutricionais orais, dietas clínicas, outros suplementos alimentares, medicamentos e álcool, porque todos esses fatores podem afetar o estado nutricional do paciente. A avaliação deve enfatizar os componentes da dieta com maior probabilidade de serem envolvidos ou comprometidos por um diagnóstico específico, assim como com quaisquer comorbidades presentes. Mais de um dia de alimentação deverá ser revisto para fornecer uma melhor representação da dieta diária.

Existem muitas formas de se avaliar a adequação de uma dieta habitual de um paciente, as quais incluem o uso de um guia alimentar, uma lista de subtítulos alimentares, um histórico alimentar ou um questionário de frequência alimentar. Um guia de alimentos comumente usado para pessoas sadias é ao programa do USDA *Choose My Plate*, que funciona como um guia grosseiro para evitar a ingestão inadequada de nutrientes essenciais, assim como de prováveis excessos nas quantidades de lipídeos (especialmente de gorduras saturadas e trans), sódio, açúcar e álcool **(Quadro 95e.4)**. O gráfico do *Choose My Plate* enfatiza o equilíbrio entre calorias e necessidades nutricionais, encorajando o aumento da ingestão de frutas e vegetais, grãos integrais e leite com baixo teor de gordura juntamente com a ingestão reduzida de sódio e bebidas doces altamente calóricas. A versão *online* do guia fornece uma calculadora que leva ao número de porções sugeridas para pacientes saudáveis de diferentes pesos, sexos, idades e estágios de vida para ajudá-los a encontrar suas necessidades e a evitar os excessos (*http://www.supertracker.usda.gov/default.aspx* e *www.ChooseMyPlate.gov*). Os pacientes que seguem padrões alimentares étnicos ou incomuns poderão necessitar de instrução extra sobre como os alimentos devem ser classificados e sobre as quantidades apropriadas que constituem uma porção. O processo de revisão do guia com os pacientes ajuda a sua transição para padrões alimentares saudáveis e identifica grupos alimentares ingeridos em excesso em relação às recomendações ou em quantidades insuficientes. Para os indivíduos que se encontram sob dietas terapêuticas, pode ser útil a avaliação comparativa das listas de permuta alimentar, as quais incluem, por exemplo, a lista de permuta alimentar da American Diabetes Association e as listas de substitutos alimentares da Academy of Nutrition and Dietetics para doença renal.

QUADRO 95e.4 ***CHOOSE MY PLATE*: UM GUIA PARA O PLANEJAMENTO ALIMENTAR INDIVIDUALIZADO**

	Exemplos de quantidades de porções nos níveis de energia indicados		
Fator alimentar, unidade de medida (sugestão)	**Menor: 1.600 kcal**	**Moderada: 2.200 kcal**	**Maior: 2.800 kcal**
Frutas, xícaras (focar nas frutas)	1,5	2	2,5
Vegetais, xícaras (variar vegetais)	2	3	3,5
Grãos, porção de 30 g (usar pelo menos metade dos grãos sob a forma integral)[a]	5	7	10
Alimentos proteicos, porção de 30 g (escolher proteínas magras)[b]	5	6	7
Laticínios, xícaras ou porção de 30 g[c] (escolher alimentos ricos em cálcio)	3	3	3
Calorias “vazias”, kcal[d]	120	260	400
Sódio, mg	< 2.300 em todos os níveis de energia		
Atividade física, min	Pelo menos 150 min de atividade física vigorosa por semana em todos os níveis de energia		

Nota: Óleos (anteriormente listados com porções de 5, 6, e 8 colheres de chá para os níveis de energia menor, moderado e maior, respectivamente) não são mais excluídos no *Choose My Plate*, e sim incluídos na categoria caloria vazia/açúcar adicionado com SOFAS (calorias provenientes de lipídeos sólidos e açúcares adicionados). O limite é o número restante de calorias em cada padrão de alimento acima após a ingestão das quantidades recomendadas dos alimentos ricos em nutrientes.

[a] Por exemplo, 1 porção equivale a 1 fatia de pão, 1 xícara de cereal pronto ou 0,5 xícara de arroz cozido, macarrão ou cereal cozido. [b] Por exemplo, 1 porção equivale a 30 g de carne magra, ave ou peixe; 1 ovo; 1 colher de sopa de manteiga de amendoim; 0,25 de xícara de feijões secos cozidos; ou 15 g de nozes ou sementes. [c] Por exemplo, 1 porção equivale a 1 xícara de leite ou iogurte; 45 g de queijo natural ou 60 g de queijo processado. [d] Anteriormente chamada de “permissão discricionária de calorias”, as porções são calculadas como o número de calorias restantes após todas as considerações acima terem sido feitas.

Fonte: Dados do U.S. Department of Agriculture (*http://www.choosemyplate.gov*).

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação completa do estado nutricional é reservada aos pacientes gravemente enfermos e aos de alto risco nutricional quando a causa da desnutrição ainda é incerta após a avaliação clínica e alimentar inicial. Ela envolve múltiplas dimensões, incluindo documentação da ingestão alimentar, medidas antropométricas, estimativas bioquímicas sanguíneas e urinárias, exame clínico, solicitação da história médica e avaliação do estado funcional. As prescrições alimentares terapêuticas e o planejamento dos cardápios para a maioria das doenças estão disponíveis na maioria dos hospitais e na Academy of Nutrition and Dietetics. **Para informações complementares sobre a avaliação nutricional, ver Capítulo 97.**

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As DRIs (p. ex., a EAR, a UL e as necessidades de energia) são estimativas de necessidades fisiológicas baseadas em evidências experimentais. Assumindo que sejam feitos ajustes apropriados para idade, sexo, peso corporal e nível de atividade física, essas estimativas deverão ser aplicáveis aos indivíduos da maior parte das regiões do mundo. Entretanto, as AIs são baseadas na ingestão normal e adequada das populações norte-americana e canadense, as quais parecem ser compatíveis com a boa saúde, em vez de em um amplo conjunto de evidências experimentais diretas. Da mesma forma, as AMDRs representam a opinião experiente a respeito de insumos aproximados de nutrientes provedores de energia, que são saudáveis nessas populações norte-americanas. Portanto, essas medidas devem ser usadas com cautela em outras situações. Os padrões baseados em nutrientes como as DRIs também foram desenvolvidos pela Organização Mundial de Saúde/Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas e estão disponíveis em *http://www.who.int/nutrition/topics/nutrecomm/en/index.html*. O painel da European Food Safety Authority (EFSA) sobre Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias publica periodicamente suas recomendações no EFSA Journal. Outros países promulgaram recomendações semelhantes. Os diferentes padrões possuem diversas semelhanças em seus conceitos básicos, suas definições e seus níveis de recomendação de nutrientes, porém existem algumas diferenças das DRIs como resultado dos critérios funcionais escolhidos, das diferenças ambientais, da oportunidade das evidências revistas e do julgamento experiente.

---

[1] N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Saúde tornou obrigatória a implantação de protocolos de rastreamento e avaliação nutricional nos hospitais beneficiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para remuneração de terapia nutricional (Portaria SAS nº 131 de 08 de março de 2005). Além disso, hospitais brasileiros podem também candidatar-se à acreditação pela Joint Commission.

96e

Deficiência e excesso de vitaminas e oligominerais

Robert M. Russell, Paolo M. Suter

As vitaminas são constituintes essenciais da dieta humana, já que são sintetizados de maneira inadequada, ou não o são, pelo organismo humano. São necessárias apenas pequenas quantidades dessas substâncias para realizar as reações bioquímicas essenciais (p. ex., atuando como coenzimas ou grupos prostéticos). Deficiências evidentes de vitaminas ou de oligominerais são raras nos países ocidentais devido ao suprimento alimentar generoso, variado e barato, à fortificação alimentar e ao uso de suplementos. Entretanto, diversas deficiências nutricionais poderão surgir em indivíduos cronicamente doentes ou alcoolistas. Após cirurgia de *bypass* gástrico, os pacientes se encontram em alto risco para desenvolvimento de múltiplas deficiências nutricionais. Além disso, as deficiências subclínicas de vitaminas e oligominerais, como as diagnosticadas por exames laboratoriais, são bastante comuns na população normal, principalmente na faixa etária geriátrica. Por outro lado, devido ao uso disseminado de suplementos nutricionais, as toxicidades dos nutrientes estão ganhando importância fisiopatológica e clínica.

Vítimas de inanição, populações atingidas por emergências e transferidas e refugiados apresentam um risco aumentado de desnutrição proteica e de deficiências de micronutrientes clássicos (vitamina A, ferro, iodo), assim como de deficiências evidentes em tiamina (beribéri), riboflavina, vitamina C (escorbuto) e niacina (pelagra).

As reservas corporais de vitaminas e minerais variam muito. Por exemplo, as reservas da vitamina B_{12} e da vitamina A são grandes e um adulto poderá não se tornar deficiente até $\geq$ 1 ano após estar em dieta deficiente. No entanto, o folato e a tiamina podem esgotar em questão de semanas entre aqueles que são submetidos a uma dieta deficiente. Modalidades terapêuticas podem esgotar as reservas de nutrientes essenciais ao organismo; por exemplo, a hemodiálise remove as vitaminas hidrossolúveis, as quais têm de ser repostas por suplementação.

As vitaminas e os oligominerais desempenham diversos papéis nas doenças: (1) deficiências de vitaminas e minerais podem ser causadas por estados de doença, como a absorção deficiente; (2) tanto a deficiência quanto o excesso de vitaminas e minerais podem causar doenças em si e por si (p. ex., intoxicação por vitamina A e doença hepática); (3) vitaminas e minerais em altas doses podem ser usados como fármacos (p. ex., niacina para a hipercolesterolemia). Como estão discutidos em outra seção, as vitaminas e minerais relacionados à hematologia (Caps. 126 e 128) não serão mencionados ou o serão apenas de forma breve neste capítulo, assim como as vitaminas e os minerais relacionados com os ossos (vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio; Cap. 423).

VITAMINAS

Ver também Quadro 96e.1 e Figura 96e.1.

QUADRO 96e.1 **PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS DA NUTRIÇÃO DEFICIENTE DE VITAMINAS**

Nutriente	Achados clínicos	Nível alimentar diário associado à deficiência patente em adultos	Fatores que contribuem para a deficiência
Tiamina	Beribéri: neuropatia, fraqueza e perda muscular, cardiomegalia, edema, oftalmoplegia, confabulação	< 0,3 mg/1.000 kcal	Alcoolismo, uso crônico de diuréticos, hiperêmese, tiaminases no alimento
Riboflavina	Língua roxa, estomatite angular, seborreia, queilose	< 0,6 mg	Alcoolismo
Niacina	Pelagra: exantema pigmentado das áreas expostas ao sol, língua vermelho-brilhante, diarreia, apatia, perda de memória, desorientação	< 9,0 equivalentes de niacina	Alcoolismo, deficiência de vitamina B_6, deficiência de riboflavina, deficiência de triptofano
Vitamina B_6	Seborreia, glossite, convulsões, neuropatia, depressão, confusão, anemia microcítica	< 0,2 mg	Alcoolismo, isoniazida
Folato	Anemia megaloblástica, glossite atrófica, depressão, ↑ homocisteína	< 100 μg/dia	Alcoolismo, sulfassalazina, pirimetamina, triantereno
Vitamina B_{12}	Anemia megaloblástica, perda do sentido vibratório e postural, marcha anormal, demência, impotência, perda de controle da bexiga e intestino, ↑ homocisteína, ↑ ácido metilmalônico	< 1,0 μg/dia	Atrofia gástrica (anemia perniciosa), doença do íleo-terminal, vegetarianismo estrito, fármacos antiácidos (p. ex., bloqueadores H_2), metformina
Vitamina C	Escorbuto: petéquias, equimoses, cabelos enrolados, gengivas inflamadas e com sangramento, efusão da articulação, cicatrização deficiente de feridas, fadiga	< 10 mg/dia	Tabagismo, alcoolismo
Vitamina A	Xeroftalmia, cegueira noturna, manchas de Bitot, hiperceratose folicular, desenvolvimento embrionário comprometido, disfunção imunológica	< 300 μg/dia	Absorção deficiente de gorduras, infecção, sarampo, alcoolismo, nutrição deficiente em proteínas
Vitamina D	Raquitismo: deformação esquelética, rosário	< 2,0 μg/dia	Envelhecimento, falta de exposição

	raquítico, pernas arqueadas; osteomalacia		à luz do sol, absorção deficiente de gorduras, pele profundamente pigmentada
Vitamina E	Neuropatia periférica, ataxia espinocerebelar, atrofia muscular esquelética, retinopatia	Não descrito a menos que o fator contribuinte esteja presente	Ocorre apenas em caso de absorção deficiente de gordura ou anomalias genéticas do metabolismo/transporte de vitamina E
Vitamina K	Tempo de protrombina elevado, hemorragia	< 10 µg/dia	Absorção deficiente de gorduras, doença hepática, uso de antibióticos

Vitamina	**Forma ativa do derivado ou cofator**	**Função principal**
Tiamina (B_1) 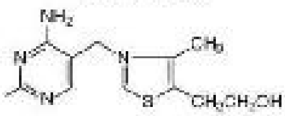	Pirofosfato de tiamina	Coenzima para clivagem da ligação carbono-carbono; metabolismo de aminoácidos e carboidratos
Riboflavina (B_2) 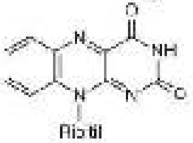	Mononucleotídeo de flavina (FMN) e dinucleotídeo flavina-adenina (FAD)	Cofator para reações de oxidação e redução e grupos protéticos ligados covalentemente a algumas enzimas
Niacina 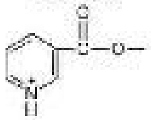	Fosfato do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADPH) e dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NAD)	Coenzimas para reações de oxidação e redução
Vitamina B_6 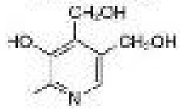	Fosfato de piridoxal	Cofator para enzimas do metabolismo dos aminoácidos
Folato 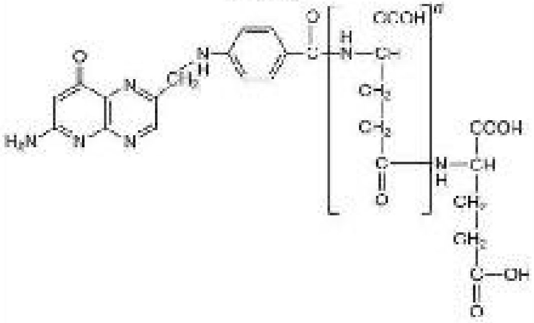	Formas poliglutamato de (5, 6, 7, 8) tetra-hidrofolato com ligações de unidades carbono	Coenzima para uma transferência de carbono no metabolismo de ácidos nucleicos e aminoácidos
Vitamina B_{12} 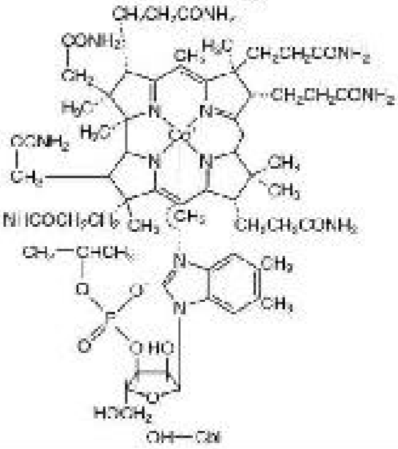	Metilcobalamina Adenosilcobalamina	Coenzima para a metionina-sintase e L-metilmalonil-CoA mutase

Vitamina C 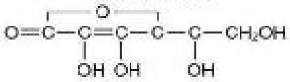	Ácido ascórbico e ácido desidroascórbico	Participação como um íon redox em diversas reações de oxidação biológica e de transferência de hidrogênio
Vitamina A 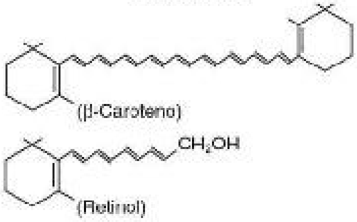	Retinol, retinaldeído e ácido retinoico	Formação de rodopsina (visão) e glicoproteínas (função da célula epitelial); também regula a transcrição gênica
Vitamina D 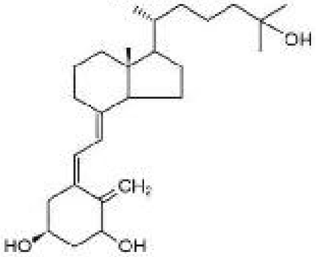	1,25-di-hidroxivitamina D	Manutenção dos níveis sanguíneos de cálcio e fósforo; hormônio antiproliferação
Vitamina E 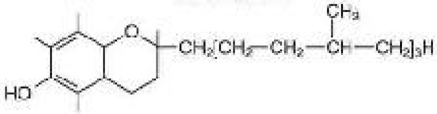	Tocoferóis e tocotrienóis	Antioxidantes
Vitamina K 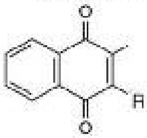	Vitamina K hidroquinona	Cofator para a carboxilação pós-traducional de diversas proteínas incluindo fatores essenciais da coagulação

FIGURA 96e.1 Estruturas e funções principais das vitaminas associadas a distúrbios humanos.

TIAMINA (VITAMINA B_1)

A tiamina foi a primeira vitamina B a ser identificada e, por isso, é chamada de vitamina B_1. Atua na descarboxilação de α-cetoácidos (p. ex., piruvato-α-cetoglutarato) e de aminoácidos de cadeia ramificada e, portanto, é essencial para a geração de energia. Além disso, o pirofosfato de tiamina atua como coenzima para a reação de transcetolase que medeia a conversão dos fosfatos de hexose e pentose. Foi proposto que a tiamina exerce um papel na condução dos nervos periféricos, embora as reações químicas exatas que fundamentam essa função não sejam conhecidas.

Fontes de alimentos Nos Estados Unidos (EUA), a ingestão média de tiamina contida apenas em alimentos é de 2 mg/dia. As fontes primárias de tiamina são as leveduras, a carne orgânica, a carne de porco, os legumes, a carne de vaca, os grãos integrais e as nozes. O arroz moído e os grãos contêm pouca tiamina. Portanto, a deficiência de tiamina é mais comum nas culturas que contam predominantemente com dietas à base de arroz. Chá, café (normal e descafeinado), peixe cru e mariscos contêm tiaminases, as quais podem destruir a vitamina. Logo, a ingestão de grandes quantidades de chá ou café pode, teoricamente, diminuir as reservas corporais de tiamina.

Deficiência A maioria das deficiências alimentares de tiamina em todo o mundo resulta da ingestão nutricional inadequada. Em países ocidentais, as causas primárias da deficiência de tiamina são o alcoolismo e as doenças crônicas, como o câncer. O álcool interfere diretamente na absorção de tiamina e na síntese de pirofosfato de tiamina e aumenta a excreção urinária. A tiamina deve sempre ser reposta quando um paciente com alcoolismo é realimentado, já que a fartura de carboidrato sem tiamina adequada pode precipitar a sua deficiência aguda com acidose láctica. Outras populações em risco são as mulheres com hiperêmese prolongada durante a gravidez e anorexia, os pacientes com estado nutricional geral debilitado que estão recebendo glicose parenteral, os pacientes que sofreram *bypass* bariátrico (*bariátrica de Wernicke*) e os pacientes que estejam recebendo terapia diurética crônica (p. ex., na hipertensão ou insuficiência cardíaca) devido a perdas urinárias aumentadas de tiamina. A deficiência materna de tiamina pode levar ao beribéri infantil em crianças amamentadas. A deficiência de tiamina poderia ser um fator subjacente em acidentes de motocicleta e poderia ser negligenciada na unidade de traumatismo craniano.

A deficiência de tiamina em estágio inicial induz a anorexia e os sintomas inespecíficos (p. ex., irritabilidade, redução da memória recente). A deficiência prolongada de tiamina causa *beribéri*, que é classicamente classificado em seco ou úmido, embora haja superposição considerável entre as duas categorias. Em ambas as formas de beribéri, os pacientes podem queixar-se de dor e parestesia. O *beribéri úmido* apresenta-se primariamente com sintomas cardiovasculares, os quais são devidos ao metabolismo prejudicado da energia miocárdica e disautonomia; ele pode ocorrer após três meses de dieta deficiente em tiamina. Os pacientes apresentam-se com cardiomegalia, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva de alto débito, edema periférico e neurite periférica. Os pacientes com *beribéri seco* apresentam-se com neuropatia periférica simétrica dos sistemas motor e sensorial, com reflexos diminuídos. A neuropatia acomete mais as pernas e os pacientes têm dificuldade em levantar-se de uma posição agachada.

Os pacientes alcoolistas com deficiência crônica de tiamina também podem apresentar manifestações do sistema nervoso central (SNC), conhecidas como *encefalopatia de Wernicke*, que consiste em nistagmo horizontal, oftalmoplegia (decorrente de fraqueza de um ou mais músculos extraoculares), ataxia cerebelar e deterioração mental **(Cap. 467)**. Quando há perda de memória adicional e psicose confabulatória, a síndrome é conhecida como *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. Apesar do quadro clínico típico e da história, a síndrome de Wernicke-Korsakoff é subdiagnosticada.

O diagnóstico laboratorial da deficiência de tiamina geralmente é feito por ensaio enzimático funcional da atividade de transcetolase medida antes e depois da adição de pirofosfato de tiamina. Uma estimulação > 25% em resposta à adição de pirofosfato de tiamina (i.e., um coeficiente de atividade de 1,25) é interpretada como anormal. A tiamina ou os ésteres fosforilados de tiamina no soro ou no sangue também podem ser avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência para detectar a deficiência.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

Na deficiência aguda de tiamina com sinais cardiovasculares ou neurológicos, deverão ser administradas 200 mg de tiamina três vezes ao dia por via intravenosa até que os sintomas agudos não aumentem mais; em seguida, a tiamina oral deverá ser administrada (10 mg/d) até a recuperação completa. A melhora cardiovascular e oftalmoplégica ocorre em 24 horas. Outras manifestações melhoram gradualmente, embora a psicose da síndrome de Wernicke-Korsakoff possa ser permanente ou possa persistir por vários meses. Outras deficiências nutricionais deverão ser corrigidas concomitantemente.

Toxicidade Embora tenha sido relatada anafilaxia após altas doses intravenosas de tiamina, não foram reportados efeitos adversos a partir de doses elevadas na alimentação ou em suplementos. Os suplementos de tiamina podem ser comprados sem prescrição médica em doses de até 50 mg/dia.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)

A riboflavina é importante para o metabolismo das gorduras, dos carboidratos e das proteínas, atuando como uma coenzima respiratória e um doador de elétron. As enzimas que contêm dinucleotídeo de adenina-flavina (FAD) ou mononucleotídeo de flavina (FMN) como grupos protéticos são conhecidas como *flavoenzimas* (p. ex., ácido succínico desidrogenase, monoaminoxidase, glutationa redutase). O FAD é um cofator para a metiltetra-hidrofolato redutase e, portanto, modula o metabolismo da hemocisteína. A vitamina também desempenha uma função no metabolismo de fármacos e esteroides, incluindo as reações de detoxificação.

Embora se conheça muito a respeito das reações enzimáticas e químicas da riboflavina, as manifestações clínicas de sua deficiência são inespecíficas e semelhantes àquelas de outras deficiências de vitaminas B. A deficiência de riboflavina manifesta-se principalmente por lesões das superfícies mucocutâneas da boca e da pele. Além disso, vascularização da córnea, anemia e alterações da personalidade foram descritas com a deficiência de riboflavina.

Deficiência e excesso A deficiência de riboflavina quase sempre é decorrente da deficiência alimentar. O leite, outros laticínios, os pães enriquecidos e os cereais são as fontes nutricionais mais importantes de riboflavina nos EUA, embora a carne magra, o peixe, os ovos, os brócolis e os legumes também sejam fontes ricas. A riboflavina é extremamente sensível à luz, devendo o leite ser armazenado em recipientes que o protejam contra a fotodeterioração. O diagnóstico laboratorial da deficiência de riboflavina pode ser definido por determinação das concentrações de riboflavina nos eritrócitos ou na urina ou pela medição da atividade da glutationa redutase eritrocitária, com e sem adição de FAD. Como a capacidade do trato gastrintestinal em absorver a riboflavina é limitada (cerca de 20 mg em uma dose oral), não tem sido descrita toxicidade pela sua administração.

NIACINA (VITAMINA B_3)

O termo *niacina* refere-se ao ácido nicotínico e à nicotinamida e aos seus derivados biologicamente ativos. O ácido nicotínico e a nicotinamida servem como precursores de duas coenzimas, dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NAD) e fosfato de NAD (NADPH), importantes em inúmeras reações de oxidação e redução no organismo. Além disso, o NAD e NADPH são ativos nas reações de transferência do difosfato de adenina-ribose envolvidas no reparo do DNA e na mobilização de cálcio.

Metabolismo e necessidades O ácido nicotínico e a nicotinamida são bem absorvidos no estômago e no intestino delgado. A biodisponibilidade da niacina nos feijões, no leite, na carne e nos ovos é alta; a biodisponibilidade nos grãos dos cereais é mais baixa. Como a farinha de trigo é enriquecida com niacina “livre” (i.e., a forma não coenzimática), a biodisponibilidade é excelente. A ingestão média de niacina nos EUA excede consideravelmente a ingestão dietética recomendada (RDA).

O aminoácido triptofano pode ser convertido em niacina com uma eficiência de 60:1 pelo peso. Portanto, a RDA para a niacina é expressa em equivalentes de niacina. Ocorrerá um menor nível de conversão de triptofano em niacina em casos de deficiência de vitamina B_6 e/ou riboflavina e na presença de isoniazida. Os produtos de excreção urinária da niacina são a 2-piridona e a 2-metil-nicotinamida, cujas medições são usadas no diagnóstico da deficiência de niacina.

Deficiência A deficiência de niacina causa *pelagra*, mais encontrada entre indivíduos que seguem dietas à base de milho em regiões da China, da África e da

Índia. Na América do Norte, o pelagra é encontrado principalmente entre alcoolistas, entre pacientes com defeitos congênitos na absorção intestinal e renal de triptofano (doença de Hartnup; **Cap. 434e**) e entre pacientes com síndrome carcinoide **(Cap. 113)**, nos quais ocorre um aumento da conversão de triptofano em serotonina. O fármaco antituberculose isoniazida é um análogo estrutural da niacina e pode precipitar a pelagra. No caso de populações carentes ou transferidas, pelagra resulta da falta absoluta de niacina e também a partir da deficiência de micronutrientes necessários para a conversão de triptofano em niacina (p. ex., ferro, riboflavina e piridoxina). Os sintomas precoces da pelagra são perda de apetite, fraqueza generalizada e irritabilidade, dor abdominal e vômitos. Então, sobrevém uma glossite vermelho-viva seguida por um exantema típico pigmentado e descamativo, em particular em áreas da pele expostas à luz solar. Esse exantema é conhecido como *colar de casal* porque forma um anel em torno do pescoço; ele é encontrado em casos avançados. Também podem ocorrer vaginite e esofagite. A diarreia (causada em parte por proctite e em parte por má absorção), a depressão, as convulsões e a demência também fazem parte da síndrome de pelagra. As manifestações primárias dessa síndrome são algumas vezes chamadas de “os quatro *D’s*”: *d*ermatite, *d*iarreia e *d*emência que levam à morte (do inglês, *death*).

TRATAMENTO PELAGRA

O tratamento da pelagra consiste em suplementação oral com 100 a 200 mg de nicotinamida, ou ácido nicotínico, três vezes/dia durante cinco dias. Usam-se altas doses de ácido nicotínico (2 g/dia sob liberação temporária) para o tratamento de níveis elevados de colesterol e triglicerídeos e/ou de baixos níveis do colesterol de alto peso molecular **(Cap. 421)**.

Toxicidade O rubor mediado pela prostaglandina devido à ligação da vitamina a um receptor acoplado à proteína G tem sido observado com doses diárias de ácido nicotínico tão baixas quanto 30 mg administradas como suplemento ou como tratamento para dislipidemia. Não há evidências de toxicidade da niacina que seja derivada de fontes alimentares. O rubor sempre se inicia pela face e pode ser acompanhado por xerostomia, prurido, parestesia e cefaleia. As preparações farmacêuticas de ácido nicotínico combinadas com laropiprant, um antagonista seletivo do receptor 1 da prostaglandina D_2, ou uma pré-medicação com ácido acetilsalicílico pode aliviar esses sintomas. O rubor está sujeito à taquifilaxia e costuma melhorar com o tempo. Também ocorrem náuseas, vômitos e dor abdominal com doses semelhantes de niacina. A hepatotoxicidade é a reação tóxica mais grave causada pela niacina de liberação prolongada e pode apresentar-se como icterícia com níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Foram relatados alguns casos de hepatite fulminante necessitando de transplante hepático com doses de 3-9 g/dia. Outras reações tóxicas incluem intolerância à glicose, hiperuricemia, edema macular e cistos maculares. A combinação das preparações de ácido nicotínico com os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase para a dislipidemia pode elevar o risco de rabdomiólise. O nível máximo de ingestão tolerável diária de niacina tem sido estimado em 35 mg. Contudo, esse limite não se aplica ao seu uso terapêutico.

PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

A *vitamina B_6* pertence a um grupo de compostos que inclui a piridoxina, o piridoxal, a piridoxamina e seus derivados 5’-fosfato. O piridoxal 5’-fosfato de (PLP) é um cofator para mais de 100 enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos. A vitamina B_6 também participa na síntese do heme e dos neurotransmissores e no metabolismo do glicogênio, dos lipídeos, dos esteroides, das bases esfingoides e de várias vitaminas, incluindo a conversão de triptofano em niacina.

Fontes nutricionais Os vegetais contêm vitamina B_6 sob a forma de piridoxina, enquanto os tecidos animais contêm PLP e fosfato de piridoxamina. A vitamina B_6 contida nos vegetais encontra-se menos biodisponível do que a contida nos tecidos animais. As fontes alimentares ricas em vitamina B_6 incluem os legumes, as nozes, a farinha de trigo e a carne, embora esteja presente em todos os grupos alimentares.

Deficiência Os sintomas da deficiência da vitamina B_6 incluem alterações epiteliais, como se observa com frequência com deficiências de outras vitaminas B. Além disso, a deficiência grave de vitamina B_6 pode levar à neuropatia periférica, a eletroencefalogramas anormais e a alterações de personalidade, as quais incluem depressão e confusão. Em lactentes foram relatadas diarreia, convulsões e anemia. A anemia microcítica hipocrômica é causada pela diminuição da síntese de hemoglobina, uma vez que a primeira enzima envolvida na biossíntese do heme (aminolevulinato sintase) requer o PLP como cofator **(Cap. 126)**. Em alguns registros de caso, a disfunção plaquetária foi relatada. Como a vitamina B_6 é essencial à conversão de homocisteína em cistationina, é possível que a deficiência crônica de vitamina B_6 de baixo grau possa levar à hiper-homocisteinemia e a um risco aumentado de doença cardiovascular **(Caps. 291e e 434e)**. Independentemente da homocisteína, baixos níveis de vitamina B_6 circulantes têm sido associados à inflamação e a níveis elevados da proteína C-reativa.

Certos medicamentos, como a isoniazida, a L-dopa, a penicilamina e a ciclosserina, interagem com o PLP devido a reações com os grupos carbonil. A piridoxina deve ser administrada junto à isoniazida para evitar neuropatia. O aumento da razão entre AST e ALT visto na doença hepática alcoólica reflete a dependência relativa de vitamina B_6 da ALT. As síndromes de dependência da vitamina B_6 que requerem doses farmacológicas dessa vitamina são raras; elas incluem a deficiência de cistationina β-sintase, anemias responsivas à piridoxina (primariamente sideroblástica) e atrofia circinada com degeneração coriorretiniana causada pela atividade diminuída da enzima mitocondrial ornitina aminotransferase. Nessas situações, o tratamento requer 100-200 mg/dia de vitamina B_6 oral.

Têm-se usado altas doses de vitamina B_6 para tratar a síndrome do túnel do carpo, a tensão pré-menstrual, a esquizofrenia, o autismo e a neuropatia diabética, porém elas não foram consideradas eficazes.

O diagnóstico laboratorial da deficiência de vitamina B_6 costuma ser baseado nos valores baixos de PLP plasmático (< 20 nmol/L). O tratamento da deficiência de vitamina B_6 é feito com 50 mg/dia; são administradas doses mais elevadas de 100-200 mg/dia caso a deficiência esteja relacionada com o uso de medicamentos. A vitamina B_6 não deve ser administrada com L-dopa, pois ela interfere na ação desse fármaco.

Toxicidade O limite superior seguro para a vitamina B_6 tem sido estabelecido em 100 mg/dia, embora nenhum efeito colateral tenha sido associado a altas ingestões de vitamina B_6 proveniente apenas de fontes nutricionais. Quando a toxicidade ocorre, ela causa neuropatia sensorial grave, deixando os pacientes incapazes de andar. Foram relatados alguns casos de fotossensibilidade e dermatite.

FOLATO (VITAMINA B_{12})

Ver o Capítulo 128.

VITAMINA C

O ácido ascórbico e seu produto oxidado, o ácido desidroascórbico, são biologicamente ativos. As ações da vitamina C incluem atividade antioxidante, promoção da absorção de ferro não heme, biossíntese de carnitina, conversão de dopamina em norepinefrina e síntese de diversos hormônios peptídicos. A vitamina C também é importante para o metabolismo do tecido conectivo e ligação cruzada (hidroxilação da prolina) e é um componente de muitos sistemas enzimáticos de metabolização de fármacos, em particular dos sistemas das oxidases de função mista.

Absorção e fontes nutricionais A vitamina C é quase totalmente absorvida se forem administradas < 100 mg em uma única dose; no entanto, apenas 50% ou menos serão absorvidos com doses > 1 g. A degradação acentuada e a excreção fecal e urinária de vitamina C ocorrem com níveis de ingestão mais elevados.

As fontes nutricionais ricas em vitamina C incluem as frutas cítricas, os vegetais verdes (especialmente brócolis), os tomates e as batatas. O consumo de cinco porções de frutas e vegetais por dia fornece vitamina C além da RDA de 90 mg/dia para homens e de 75 mg/dia para mulheres. Além disso, cerca de 40% da população norte-americana consomem vitamina C como suplemento alimentar, no qual as “formas naturais” da vitamina não se encontram mais biodisponíveis do que as formas sintéticas. O tabagismo, a hemodiálise, a gravidez e o estresse (p. ex., infecções, traumatismo) parecem aumentar as necessidades de vitamina C.

Deficiência A deficiência de vitamina C causa escorbuto. Nos EUA, essa condição é vista principalmente entre pessoas pobres e idosas, nos alcoolistas que consomem < 10 mg/dia de vitamina C e em indivíduos que consomem dietas macrobióticas. A deficiência de vitamina C também pode ocorrer em jovens adultos que se alimentam de dietas severamente desequilibradas. Além da fadiga generalizada, os sintomas do escorbuto refletem primariamente a formação prejudicada de tecido conectivo maduro e incluem sangramento cutâneo (petéquias, equimoses, hemorragias perifoliculares), gengivas inflamadas e hemorrágicas e manifestações de sangramento no interior das articulações, da cavidade peritoneal, do pericárdio e das glândulas suprarrenais. Em crianças, a deficiência de vitamina C pode prejudicar o crescimento dos ossos. O diagnóstico laboratorial da deficiência de vitamina C baseia-se nos baixos níveis plasmáticos ou leucocitários.

A administração de vitamina C (200 mg/dia) melhora os sintomas do escorbuto em alguns dias. A suplementação de vitamina C em altas doses (p. ex., 1-2 g/dia) pode diminuir discretamente os sintomas e a duração das infecções do trato respiratório superior. A suplementação de vitamina C tem sido relatada como útil na síndrome de Chédiak-Higashi **(Cap. 80)** e na osteogênese imperfeita **(Cap. 427)**. Foi proposto que dietas ricas em vitamina C diminuem a incidência de certos cânceres, em particular os cânceres esofágico e gástrico. Se comprovado, esse efeito poderá ser devido ao fato de que a vitamina C evita a conversão de nitritos e aminas secundárias em nitrosaminas carcinogênicas. Porém, um estudo de intervenção na China não evidenciou a vitamina C como protetora. Tem sido sugerido um papel importante para o ácido ascórbico parenteral no tratamento de cânceres avançados.

Toxicidade A ingestão de > 2 g de vitamina C em dose única pode resultar em dor abdominal, diarreia e náuseas. Como a vitamina C pode ser metabolizada a oxalato, teme-se que a suplementação crônica com altas doses de vitamina C possa levar à maior prevalência de litíase renal. Entretanto, exceto em pacientes com doença renal preexistente, essa associação não foi confirmada em diversos ensaios. Apesar disso, é razoável aconselhar os pacientes com história de litíase renal a não tomarem altas doses de vitamina C. Também existe um risco não comprovado, porém possível, de que doses crônicas altas de vitamina C possam promover sobrecarga e toxicidade do ferro. Altas doses de vitamina C podem induzir hemólise nos pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, e doses > 1 g/dia podem causar reações falso-negativas ao guáiaco e interferir nos testes de glicosúria. Altas doses podem interferir na atividade de certos fármacos (p. ex., bortezomibe em pacientes com mieloma).

BIOTINA

A biotina é uma vitamina hidrossolúvel de papel importante na expressão gênica, na gliconeogênese e na síntese de ácidos graxos, servindo como transportador de CO_2 na superfície das enzimas carboxilase mitocondrial e citossólica. A vitamina também atua no catabolismo de aminoácidos específicos (p. ex., leucina) e na regulação gênica pela biotinilação da histona. Excelentes fontes alimentares de biotina são a carne orgânica, como o fígado ou o rim, a soja e outros feijões, as leveduras e a gema de ovo; contudo, a clara do ovo contém a proteína avidina, que se liga fortemente à vitamina e reduz sua biodisponibilidade.

A deficiência de biotina por baixa ingestão alimentar é rara; ela é, sim, consequência de erros inatos do metabolismo. A deficiência de biotina tem sido induzida por alimentação experimental de dietas com clara de ovo e por nutrição parenteral livre de biotina em pacientes com intestino curto. Em adultos, a deficiência de biotina leva a alterações mentais (depressão, alucinações), parestesia, anorexia e náuseas. Pode ocorrer um exantema descamativo seborreico e eritematoso em torno dos olhos, do nariz e da boca, assim como nas extremidades. Em lactentes, a deficiência de biotina apresenta-se como hipotonia, letargia e apatia. Além disso, os lactentes podem manifestar alopecia e um exantema típico que inclui as orelhas. O diagnóstico laboratorial da deficiência de biotina pode ser estabelecido com base em uma concentração reduzida de biotina urinária (ou de seus principais metabólitos), uma excreção urinária aumentada de ácido 3-hidroxi-isovalérico após um desafio com leucina, ou de uma atividade reduzida de enzimas dependentes de biotina nos linfócitos (p. ex., propionil-CoA carboxilase). O tratamento requer doses farmacológicas de biotina – i.e., de até 10 mg/dia. Não há registros de toxicidade.

ÁCIDO PANTOTÊNICO (VITAMINA B_5)

O ácido pantotênico é um componente da coenzima A e da fosfopanteteína, que estão envolvidas no metabolismo dos ácidos graxos e na síntese de colesterol, dos hormônios esteroides e de todos os compostos formados a partir de unidades isoprenoides. Além disso, o ácido pantotênico participa da acetilação das proteínas. A vitamina é excretada na urina e o diagnóstico laboratorial da deficiência baseia-se nos baixos níveis urinários.

A vitamina é onipresente no suprimento alimentar. Fígado, fermento, gema de ovo, grãos integrais e vegetais são fontes particularmente ricas. A deficiência humana de ácido pantotênico tem sido demonstrada apenas pela nutrição experimental com dietas pobres em ácido pantotênico ou pela administração de um antagonista específico da vitamina. Os sintomas da deficiência de ácido pantotênico são inespecíficos e incluem distúrbios gastrintestinais, depressão, cãibras musculares, parestesia, ataxia e hipoglicemia. Acredita-se que a deficiência de ácido pantotênico tenha causado a "síndrome da queimação dos pés" observada em prisioneiros de guerra durante a Segunda Guerra Mundial. Não foi relatada qualquer toxicidade consequente a essa vitamina.

COLINA

A colina é um precursor da acetilcolina, dos fosfolipídeos e da betaína. A colina é essencial à integridade estrutural das membranas celulares, ao metabolismo dos neurotransmissores colinérgicos, dos lipídeos e do colesterol, ao metabolismo do grupo metil e à sinalização transmembrana. Recentemente, determinou-se uma ingestão adequada recomendada de 550 mg/dia para homens e de 425 mg/dia para mulheres, embora certos polimorfismos genéticos possam elevar as necessidades de um indivíduo. Acredita-se que a colina seja um nutriente "condicionalmente essencial", no sentido de que a sua síntese *de novo* ocorre no fígado e gera quantidades menores do que as utilizadas apenas em determinadas situações de estresse (p. ex., doença hepática alcoólica). A necessidade alimentar de colina depende do estado de outros nutrientes envolvidos no metabolismo do grupo metil (folato, vitamina B_{12}, vitamina B_6 e metionina) e, portanto, varia muito. A colina está amplamente distribuída nos alimentos (p. ex., gemas de ovo, germe de trigo, carne orgânica, leite) sob a forma de lecitina (fosfatidilcolina). A deficiência de colina ocorreu em pacientes recebendo nutrição parenteral desprovida de colina. Essa deficiência resulta em esteatose hepática, níveis elevados de aminotransferases e em lesões do músculo esquelético com altos índices de creatina fosfoquinase. O diagnóstico da deficiência de colina se baseia atualmente em baixos níveis plasmáticos, embora condições inespecíficas (p. ex., exercícios pesados) também possam suprimir os níveis plasmáticos.

A toxicidade da colina resulta em hipotensão, sudorese colinérgica, diarreia, salivação e odor corporal de peixe. O limite superior para a ingestão de colina foi estabelecido em 3,5 g/dia. Devido à sua capacidade de reduzir os níveis de colesterol e de homocisteína, o tratamento da colina tem sido sugerido para pacientes com demência e para pacientes que se encontram em risco de doença cardiovascular. No entanto, os benefícios de tal tratamento ainda não foram firmemente documentados. As dietas com restrição de colina e betaína apresentam valor terapêutico para a trimetilaminúria ("síndrome do odor de peixe").

FLAVONOIDES

Os flavonoides constituem uma grande família de polifenóis que contribuem para o aroma, o sabor e a cor das frutas e dos vegetais. Os principais grupos de flavonoides da dieta são as antocianidinas de certos frutos, as catequinas do chá verde e do chocolate, os flavonóis (p. ex., quercitina) dos brócolis, da couve, do alho-poró, da cebola e da casca das uvas e maçãs e os isoflavonoides (p. ex., genisteína) dos legumes. Os isoflavonoides possuem baixa biodisponibilidade e são parcialmente metabolizados pela flora intestinal. A ingestão alimentar de flavonoides é estimada em 10-100 mg/dia; esse valor representa quase que certamente uma estimativa atribuída à falta de informações sobre as suas concentrações em diversos alimentos. Vários flavonoides apresentam atividade antioxidante e afetam a sinalização celular. A partir de estudos epidemiológicos monitorados e estudos clínicos limitados (humanos e animais) tem sido proposta a função dos flavonoides na prevenção de diversas doenças crônicas, incluindo a doença degenerativa, o diabetes e a osteoporose. A importância e utilidade fundamental desses compostos contra as doenças humanas ainda não foram demonstrados.

VITAMINA A

A *vitamina A* refere-se, no sentido estrito, ao retinol. No entanto, os metabólitos oxidados, retinaldeído e ácido retinoico, também são compostos biologicamente ativos. O termo *retinoides* inclui todas as moléculas (inclusive as moléculas sintéticas) quimicamente relacionadas com o retinol. O retinaldeído (11-*cis*) é a forma essencial da vitamina A que é necessária para a visão normal, enquanto o ácido retinoico é necessário à morfogênese, ao crescimento e à diferenciação celular normais. O ácido retinoico não atua na visão e, ao contrário do retinol, não está envolvido na reprodução. A vitamina A também exerce um papel na utilização do ferro, na imunidade humoral, na imunidade mediada pelas células T, na atividade das células *natural killer* e na fagocitose. A vitamina A está disponível comercialmente nas formas esterificadas (p. ex., acetato, palmitato), as quais são mais estáveis do que outras formas.

Existem mais de 600 carotenoides na natureza, aproximadamente 50 dos quais podem ser metabolizados a vitamina A. O β-caroteno é o principal carotenoide com atividade pró-vitamina A no suprimento alimentar. Em humanos, frações significativas de carotenoides são absorvidas intactas e armazenadas no fígado e nas gorduras. Estima-se que ≥ 12 μg (faixa, 4-27 μg) de *all-trans* β-caroteno alimentar sejam equivalentes a 1 µg de atividade retinol, enquanto o valor é ≥ 24 µg para outros carotenoides da provitamina A da dieta (p. ex., criptoxantina, α-caroteno). A equivalência da vitamina A para um suplemento de β-caroteno em uma solução oleosa é de 2:1.

Metabolismo O fígado contém aproximadamente 90% das reservas de vitamina A e a secreta sob a forma de retinol, que se encontra ligado à proteína. Uma vez ocorrida a ligação, o complexo retinol-proteína de ligação interage com uma segunda proteína, a transtiretina. Esse complexo trimolecular atua impedindo que a vitamina A seja filtrada pelos glomérulos renais, protegendo o organismo contra a toxicidade do retinol e permitindo que este seja captado pelos receptores específicos da superfície celular que reconhecem a proteína de ligação ao retinol. Certa quantidade de vitamina A penetra nas células periféricas, mesmo que não esteja ligada à proteína de ligação do retinol. Após o retinol ser interiorizado pela célula, ele se liga a uma série de proteínas celulares de ligação, as quais funcionam como agentes sequestradores e transportadores, bem como coligantes para reações enzimáticas. Certas células também contêm proteínas de ligação ao ácido retinoico, que apresentam função sequestradora além de deslocarem o ácido para o núcleo e possibilitar o seu metabolismo.

O ácido retinoico é um ligante para certos receptores que atuam como fatores de transcrição. Duas famílias de receptores (receptores do ácido retinoico [RARs] e receptores X de retinoides [RXRs]) são ativas na transcrição gênica mediada por retinoides. Os receptores retinoides regulam a transcrição ligando-se como complexos diméricos a regiões específicas do DNA – os elementos responsivos ao ácido retinoico – nos genes-alvo **(Cap. 400e)**. Os receptores podem estimular e reprimir a expressão gênica em resposta aos seus ligantes. O RARs ligam-se ao *all-trans* ácido retinoico e ao 9-*cis* ácido retinoico, enquanto os RXRs se ligam somente ao 9-*cis* ácido retinoico.

Os receptores retinoides exercem uma função importante no controle da proliferação e da diferenciação celulares. O ácido retinoico é útil no tratamento da leucemia promielocítica **(Cap. 132)** e também é utilizado no tratamento da acne cística por inibir a queratinização, reduzir a secreção de sebo e, possivelmente, alterar a reação inflamatória **(Cap. 71)**. O RXR dimeriza-se com outros receptores nucleares para atuar como correguladores dos genes responsivos aos retinoides dos hormônios tireoidianos e do calcitriol. Agonistas do RXR induzem sensibilidade à insulina experimentalmente, talvez porque os RXRs atuem como cofatores para os receptores ativados por proliferadores peroxissômicos, que são os alvos para fármacos derivados da tiazolidinediona como a rosiglitazona e a troglitazona **(Cap. 418)**.

Fontes nutricionais O equivalente da atividade retinol (RAE) é usado para expressar o valor de vitamina A do alimento: 1 RAE é definido como 1 µg de retinol (0,003491 mmol), 12 µg de β-caroteno e 24 µg de outros carotenoides da provitamina A. Na literatura mais antiga, a vitamina A com frequência era expressa em unidades internacionais (UI), com 1 µg de retinol sendo igual a 3,33 UI de retinol e 20 UI de β-caroteno, porém essas unidades não estão mais em uso científico.

Fígado, peixe e ovos são excelentes fontes nutricionais de vitamina A pré-formada; as fontes vegetais de carotenoides provitamina A incluem vegetais verde-escuros e frutas intensamente coloridas. A cocção moderada de vegetais aumenta a liberação de carotenoides para absorção pelo intestino. A absorção de carotenoides também é ajudada pela presença de alguma gordura na refeição. Os recém-nascidos são mais suscetíveis à deficiência de vitamina A porque nem o leite materno nem o de vaca fornecem vitamina A suficiente para evitar a deficiência. Nos países em desenvolvimento, a deficiência alimentar crônica é a principal causa da falta de vitamina A e é exacerbada pela infecção. No início da infância, baixos níveis de vitamina A resultam de ingestões inadequadas de alimentos de origem animal e de óleos comestíveis, pois ambos são caros, aliadas à inacessibilidade sazonal de vegetais e frutas e à ausência de produtos alimentares industrializados fortificados. A deficiência concomitante de zinco pode interferir na mobilização de vitamina A das reservas hepáticas. O álcool interfere na conversão do retinol em retinaldeído nos olhos ao competir pelo álcool (retinol) desidrogenase. Os fármacos que interferem na absorção de vitamina A são os óleos minerais, a neomicina e a colestiramina.

Deficiência A deficiência de vitamina A é endêmica onde as dietas são cronicamente fracas, em especial nos estados do sul da Ásia, na África subsaariana, em algumas partes da América Latina e no oeste do Pacífico, incluindo partes da China. O nível da vitamina A costuma ser avaliado medindo-se o retinol sérico (nível normal, 1,05-3,50 µmol/L [30-100 µg/dL]) ou o retinol presente em uma gota de sangue, ou por testes de adaptação ao escuro. Métodos de biópsia hepática invasiva ou isotópica estável estão disponíveis para avaliar os reservatórios totais de vitamina A do organismo. Considerando o retinol sérico deficiente (< 0,70 µmol/L [20 µg/dL]), a deficiência de vitamina A em todo o mundo está presente em > 90 milhões de crianças em idade pré-escolar, entre as quais > 4 milhões apresentam uma manifestação ocular de deficiência chamada *xeroftalmia*. Essa condição inclui estágios brandos de cegueira noturna e *xerose* conjuntiva (secura) com *manchas de Bitot* (placas brancas de epitélio queratinizado evidenciadas na esclera), assim como a rara ulceração da córnea, que leva potencialmente à cegueira e à necrose. A *ceratomalacia* (amolecimento da córnea) leva a uma escarificação da córnea que cega pelo menos um quarto de milhão de crianças a cada ano e está associada a uma taxa de letalidade de 4-25%. Entretanto, qualquer estágio da deficiência de vitamina A leva a um risco aumentado de morte por diarreia, disenteria, sarampo, malária ou insuficiência respiratória. A deficiência de vitamina A pode comprometer as defesas de barreiras, imunológicas inatas e adquirida contra infecções. Em regiões em que a deficiência é muito prevalente, a suplementação de vitamina A poderá reduzir significativamente o risco de mortalidade infantil (em 23-34%, em média). Em torno de 10% das grávidas em estados de desnutrição também desenvolvem cegueira noturna (identificadas pela história) durante a última metade da gravidez e essa deficiência moderada de vitamina A está associada a um risco elevado de infecção e morte da mãe.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

Qualquer estágio de xeroftalmia deverá ser tratado com 60 mg (ou RAE) de vitamina A em solução oleosa, geralmente contida em uma cápsula gelatinosa. A mesma dose é repetida no dia seguinte e 14 dias mais tarde. As doses deverão ser reduzidas à metade para pacientes entre 6-11 meses de idade. As mães com cegueira noturna ou manchas de Bitot deverão receber vitamina A oralmente – 3 mg/dia ou 7,5 mg duas vezes por semana durante três meses. Esses regimes são eficazes e menos dispendiosos e se encontram mais disponíveis do que a vitamina A hidrossolúvel injetável. Uma estratégia comum de prevenção é fornecer a suplementação de vitamina A a cada 4-6 meses para crianças pequenas e bebês (tanto vírus da imunodeficiência humana [HIV]-positivo quanto HIV-negativo) em áreas de alto risco. Bebês de 6 a 11 meses de idade deveriam receber 30 mg de vitamina A; crianças de 12 a 59 meses de idade, 60 mg. Por motivos não específicos, a suplementação de vitamina A não se mostrou útil em situações de alto risco para prevenir a morbidade ou a morte entre bebês de 1 a 5 meses de idade.

A deficiência de vitamina A não complicada é rara em países industrializados. Um grupo de alto risco – recém-nascidos com peso extremamente baixo (< 1.000 g) – provavelmente é deficiente em vitamina A e deverá receber um suplemento de 1.500 µg (ou RAE) de vitamina A três vezes/semana durante quatro semanas. A ocorrência de sarampo grave em qualquer sociedade pode levar à deficiência secundária de vitamina A. Crianças hospitalizadas com sarampo deverão receber duas doses de 60 mg de vitamina A por dois dias consecutivos. A deficiência de vitamina A ocorre, na maioria das vezes, em pacientes com doenças de má absorção (p. ex., doença celíaca, síndrome do intestino curto) que apresentam adaptação anormal ao escuro ou sintomas de cegueira noturna sem outras alterações oculares. Em geral, tais pacientes são tratados por um mês com 15 mg/dia de uma preparação hidrossolúvel de vitamina A. Esse tratamento é seguido por uma dose de manutenção menor, com a quantidade exata sendo determinada pela monitoração do retinol sérico.

A deficiência de carotenoides não gera sinais e sintomas específicos. Propôs-se que o β-caroteno seja um agente quimioprofilático eficaz para o câncer porque diversos estudos epidemiológicos mostraram que as dietas ricas em β-caroteno estavam associadas à baixa incidência de câncer nos sistemas respiratório e digestivo. No entanto, estudos controlados em fumantes usando doses elevadas de β-caroteno resultaram, na realidade, em maior número de cânceres pulmonares que o tratamento com placebo. Foi sugerido que os carotenoides não relacionados com a provitamina A, como a luteína e a zeaxantina, confiram proteção contra a degeneração macular, e um estudo controlado de larga escala não mostrou efeito benéfico, exceto naqueles com baixos níveis de luteína. O uso do carotenoide licopeno não relacionado com a provitamina A para proteger contra o câncer de próstata tem sido proposto. Mais uma vez, entretanto, a eficácia desses agentes não foi comprovada por estudos controlados, e desconhecem-se os mecanismos que fundamentam tais efeitos biológicos.

Técnicas seletivas de cultivo de vegetais que levam a um maior conteúdo de provitamina A em alimentos fundamentais podem reduzir a má nutrição desse elemento nos países de poucos recursos. Além disso, um alimento geneticamente modificado desenvolvido recentemente (arroz Golden) apresenta melhor taxa de conversão do β-caroteno em vitamina A de aproximadamente 3:1.

Toxicidade A toxicidade aguda da vitamina A foi notada pela primeira vez em exploradores do Ártico que comeram fígado de ursos polares e também foi observada após a administração de 150 mg em adultos ou 100 mg em crianças. A toxicidade aguda se manifesta por pressão intracraniana aumentada, vertigem, diplopia, abaulamento da fontanela (em crianças), convulsões e dermatite esfoliante; poderá levar ao óbito. Entre crianças que estão sendo tratadas para a deficiência de vitamina A de acordo com os protocolos descritos anteriormente, ocorre um inchaço transitório das fontanelas em 2% dos bebês, e náuseas, vômitos e dores de cabeça transitórios em 5% das crianças em idade pré-escolar. A intoxicação crônica por vitamina A é uma grande preocupação nos países industrializados e tem sido vista em adultos saudáveis em outros aspectos que ingerem 15 mg/dia e em crianças que ingerem 6 mg/dia por um período de vários meses. As manifestações são pele seca, queilose, glossite, vômitos, alopecia, desmineralização e dor óssea, hipercalcemia, aumento de linfonodos, hiperlipidemia, amenorreia e características de pseudotumor cerebral com aumento da pressão intracraniana e papiledema. A intoxicação crônica por vitamina A pode levar à fibrose hepática com hipertensão portal e desmineralização óssea. A provisão excessiva de vitamina A para a pessoa grávida causou aborto espontâneo e malformações congênitas, incluindo anomalias craniofaciais e doença cardíaca valvar. Na gestação, a dose diária de vitamina A não deve exceder 3 mg. Os derivados retinoides comercialmente disponíveis também são tóxicos, incluindo o ácido 13-*cis* retinoico, que tem sido associado a defeitos congênitos. Por conseguinte, a anticoncepção deve ser mantida por pelo menos um ano e possivelmente por mais tempo em mulheres que tenham recebido ácido 13-*cis* retinoico.

Em crianças desnutridas, os suplementos de vitamina A (30-60 mg) em quantidades calculadas em função da idade e administrados em vários ciclos durante dois anos são tidos como amplificadores dos efeitos inespecíficos de vacinas. Entretanto, por razões desconhecidas, pode ocorrer um efeito negativo sobre as taxas de mortalidade em meninas com vacinação incompleta.

Altas doses de carotenoides não geram sintomas tóxicos, mas deverão ser evitadas em fumantes devido ao risco aumentado de câncer de pulmão. Doses muito elevadas de β-caroteno (cerca de 200 mg/dia) foram utilizadas para tratar ou prevenir as erupções cutâneas de protoporfiria eritropoiética. A carotenemia, que se caracteriza por uma cor amarelada da pele (em pregas das palmas das mãos e solas dos pés), mas não das escleras, pode estar presente após a ingestão de > 30 mg de β-caroteno diariamente. Os pacientes hipertireóideos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de carotenemia devido ao comprometimento da degradação de caroteno em vitamina A. A redução dos carotenos na dieta leva ao desaparecimento da coloração amarelada da pele e da carotenemia em um período de 30 a 60 dias.

VITAMINA D

O metabolismo da vitamina D lipossolúvel será descrito em detalhes no **Cap. 423**. Os efeitos biológicos dessa vitamina são mediados pelos receptores de vitamina D, que são encontrados na maioria dos tecidos; a ligação com esses receptores expande potencialmente as ações da vitamina D para quase todos os sistemas celulares e órgãos (p. ex., células do sistema imune, cérebro, mama, cólon e próstata), bem como exerce efeitos endócrinos clássicos sobre o metabolismo do cálcio e a saúde óssea. Acredita-se que a vitamina D seja importante para a manutenção do funcionamento normal de diversos tecidos não esqueléticos, como o músculo (incluindo o músculo cardíaco), para a função imunológica e para a inflamação, bem como para a proliferação e a diferenciação celulares. Estudos têm mostrado que a vitamina D pode ser útil como tratamento adjuvante da tuberculose, psoríase e esclerose múltipla ou para a prevenção de certos cânceres. A insuficiência de vitamina D pode aumentar o risco para a diabetes melito tipo 1, doença cardiovascular (resistência à insulina, hipertensão ou inflamação de baixo grau), ou disfunção cerebral (p. ex., depressão). Entretanto, as funções fisiológicas exatas da vitamina D nessas doenças não relacionadas aos tecidos esqueléticos e a importância delas ainda não foram explicadas.

A pele é a principal fonte de vitamina D, que é sintetizada após a sua exposição à radiação ultravioleta B (UV-B; comprimento de onda, 290-320 nm). Exceto no caso dos peixes, os alimentos (a menos que sejam fortificados) possuem quantidades apenas limitadas de vitamina D. A vitamina D_2 (ergocalciferol) é obtida a partir de vegetais e representa a forma química encontrada em alguns suplementos.

Deficiência A quantificação da vitamina D tem sido feita por meio da medição dos níveis séricos de 25-di-hidroxi-vitamina D (vitamina D $25[OH]_2$); entretanto, não há consenso a respeito de um ensaio uniforme ou sobre os níveis séricos ideais. O nível ideal poderá, de fato, diferir de acordo com a entidade comprometida em questão. Dados epidemiológicos e experimentais indicam que um nível de vitamina D $25(OH)_2 >$ 20 ng/mL (≥ 50 nmol/L; para converter ng/mL em nmol/L, multiplica-se por 2,496) é suficiente para uma boa saúde óssea. Alguns estudiosos defendem níveis séricos mais elevados (p. ex., > 30 ng/mL) para a ação da vitamina D em outros objetivos desejáveis. Não existem evidências suficientes para se recomendar a suplementação combinada da vitamina D com o cálcio como uma estratégia preventiva primária para a redução da incidência de fraturas em homens e em mulheres em pré-menopausa saudáveis.

Os fatores de risco para a deficiência de vitamina D são idade avançada, falta de exposição ao sol, pele escura (especialmente entre aqueles que vivem na região norte), má absorção de gorduras e obesidade. O *raquitismo* representa a doença clássica da deficiência de vitamina D. Os sinais de deficiência são dor muscular, fraqueza e dor óssea. Alguns desses efeitos são independentes da ingestão de cálcio.

A National Academy of Sciences dos EUA concluiu recentemente que a maioria dos norte-americanos está recebendo quantidades adequadas de vitamina D (RDA = 15 μg/dia ou 600 UI/dia; **Cap. 95e**). Entretanto, para pessoas com mais de 70 anos de idade, a RDA é de 20 μg/dia (800 UI/dia). O consumo de alimentos enriquecidos ou fortificados, assim como a exposição ao sol suberitêmica deverão ser encorajados em indivíduos que apresentam risco de deficiência da vitamina D. Quando a ingestão adequada for impossível, deverão ser administrados suplementos de vitamina D, em especial durante os meses de inverno. A deficiência de vitamina D pode ser tratada com a administração oral de 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas, seguida por uma dose de manutenção de 800 UI/dia (100 μg/dia) a partir de alimentos e suplementos, uma vez alcançados os níveis plasmáticos normais. Os efeitos fisiológicos da vitamina D_2 e da vitamina D_3 são idênticos quando são ingeridas por longos períodos.

Toxicidade O nível máximo de ingestão tolerável foi estabelecido em 4.000 Ul/dia. Contrariando as crenças anteriores, a intoxicação aguda de vitamina D é rara e em geral é causada pela ingestão excessivamente descontrolada de suplementos ou por práticas alimentares inadequadas. Altos níveis plasmáticos de vitamina D $1,25(OH)_2$ e cálcio são características centrais de toxicidade e indicam a descontinuação dos suplementos de vitamina D e cálcio; além disso, poderá ser necessário um tratamento de hipercalcemia.

VITAMINA E

Vitamina E é a designação coletiva de todos os estereoisômeros de tocoferóis e tocotrienóis, embora apenas os RR tocoferóis atendam às necessidades humanas. A vitamina E atua como um antioxidante que rompe cadeias e como um eliminador eficiente do radical hidroxila que protege as lipoproteínas de baixa densidade e os lipídeos poli-insaturados nas membranas contra a oxidação. Uma rede de outros antioxidantes (p. ex., vitamina C, glutationa) e enzimas mantêm a vitamina E em um estado reduzido. A vitamina E também inibe a síntese de prostaglandina e as atividades da proteina-quinase C e da fosfolipase A_2.

Absorção e metabolismo Após absorção, a vitamina E é captada dos quilomícrons pelo fígado, e uma proteína hepática de transporte α-tocoferol medeia o seu transporte intracelular e a sua incorporação à lipoproteína de densidade muito baixa. A proteína transportadora tem afinidade particular pela forma isomérica RRR do α-tocoferol; logo, esse isômero natural apresenta a maior atividade biológica.

Necessidade A vitamina E está amplamente distribuída nos suprimentos alimentares, apresentando níveis mais elevados nos óleos de girassol, de açafrão e de germe de trigo; os γ-tocotrienóis estão presentes de forma notável no molho de soja e no óleo de milho. A vitamina E também é encontrada em carnes, nas nozes e nos grãos de cereais e pequenas quantidades estão presentes nas frutas e nos vegetais. Pílulas de vitamina E contendo doses de 50-1.000 mg são ingeridas por cerca de 10% da população nos EUA. O RDA para a vitamina E é de 15 mg/dia (34,9 µmol ou 22,5 UI) para todos os adultos. Dietas ricas em gorduras poli-insaturadas podem exigir ingestão levemente aumentada de vitamina E.

A deficiência nutricional de vitamina E não existe. A deficiência de vitamina E é observada apenas em estados graves e prolongados de má absorção, como a doença celíaca, ou após ou após a ressecção do intestino delgado ou cirurgia bariátrica. As crianças com fibrose cística ou colestase prolongada podem desenvolver deficiência de vitamina E caracterizada por arreflexia e anemia hemolítica. As crianças com abetalipoproteinemia não podem absorver ou transportar a vitamina E, tornando-se deficientes com rapidez. Também existe uma forma familiar de deficiência isolada de vitamina E, decorrente de um defeito na proteína de transporte α-tocoferol. A deficiência de vitamina E causa degeneração axonal dos grandes axônios mielinizados e gera sintomas espinocerebelares e da coluna posterior. Inicialmente, a neuropatia periférica caracteriza-se por arreflexia, evoluindo para marcha atáxica e redução das sensações vibratória e proprioceptiva. A deficiência de vitamina E também pode ser caracterizada por oftalmoplegia, miopatia esquelética e retinopatia pigmentada. Foi mostrado que tanto a deficiência de vitamina E quanto a de selênio no hospedeiro induz determinadas mutações virais e, portanto, a virulência. O diagnóstico laboratorial da deficiência de vitamina E baseia-se nos níveis sanguíneos baixos de α-tocoferol (< 5 μg/mL ou < 0,8 mg de α-tocoferol por grama de lipídeos totais).

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E

Deve-se tratar a deficiência sintomática de vitamina E com 800 a 1.200 mg de α-tocoferol por dia. Os pacientes com abetalipoproteinemia podem precisar de até 5.000 a 7.000 mg/dia. Crianças com deficiência sintomática de vitamina E devem ser tratadas com 400 mg/dia via oral de ésteres hidrossolúveis (400 mg/dia); como alternativa, podem-se administrar 2 mg/kg/dia por via intramuscular. A vitamina E em altas doses pode proteger contra a fibroplasia retrolental induzida por oxigênio e a displasia broncopulmonar, assim como contra a hemorragia intracraniana da prematuridade. O uso de vitamina E tem sido sugerido para aumentar o desempenho sexual, tratar a claudicação intermitente e retardar o processo de envelhecimento, mas faltam evidências que confirmem tais propriedades. Quando administrada em combinação com outros antioxidantes, a vitamina E pode auxiliar a impedir a degeneração macular. Altas doses (60-800 mg/dia) de vitamina E mostraram, em ensaios controlados, melhorar os parâmetros da função imunológica e reduzir os resfriados nos residentes de enfermagem, porém estudos de intervenção que usaram a vitamina E para prevenir doenças cardiovasculares ou câncer não indicaram eficácia e, em doses > 400 mg/dia, a vitamina E pode, inclusive, aumentar as taxas de mortalidade em geral.

Toxicidade Todas as formas de vitamina E são absorvidas e poderão contribuir para a toxicidade; entretanto, o risco de toxicidade parece ser muito baixo enquanto a função hepática estiver normal. Doses elevadas (> 800 mg/dia) podem reduzir a agregação plaquetária e interferir no metabolismo da vitamina K, sendo, portanto, contraindicadas em pacientes que recebem varfarina e agentes antiplaquetários (como ácido acetilsalicílico ou clopidogrel). Relataram-se náuseas, flatulência e diarreia em doses > 1 g/dia.

VITAMINA K

Existem duas formas naturais de vitamina K: vitamina K_1, também conhecida como *filoquinona*, de fontes animais e vegetais, e vitamina K_2, ou *menaquinona*, que é sintetizada pela flora bacteriana e encontrada no tecido hepático. A filoquinona pode ser convertida em menaquinona em alguns órgãos.

A vitamina K é essencial à carboxilação pós-traducional do ácido glutâmico, que é necessária para a ligação do cálcio às proteínas γ-carboxiladas como a protrombina (fator II), os fatores VII, IX e X, a proteína C, a proteína S e as proteínas encontradas nos ossos (osteocalcina) e no músculo liso vascular (p. ex., proteína Gla da matriz). Contudo, não se conhece a importância da vitamina K para a mineralização óssea e para a prevenção da calcificação vascular. Fármacos como a varfarina inibem a γ-carboxilação por impedir a conversão da vitamina K em sua forma ativa hidroquinona.

Fontes nutricionais A vitamina K é encontrada nos vegetais verdes folhosos, como couve e espinafre, e quantidades apreciáveis também estão presentes na margarina e no fígado. A vitamina K está presente nos óleos vegetais; os óleos de oliva, canola e soja são fontes ricas. Estima-se que a ingestão média diária dos norte-americanos seja em torno de 100 μg/dia.

Deficiência Os sintomas da deficiência de vitamina K devem-se à hemorragia; os recém-nascidos são particularmente suscetíveis em virtude das baixas reservas de gordura, baixos níveis de vitamina K no leite materno, esterilidade relativa do trato intestinal infantil, imaturidade hepática e transporte placentário precário. Podem-se observar hemorragias intracraniana, gastrintestinal e cutânea nos lactentes com deficiência de vitamina K, 1 a 7 dias após o nascimento. Portanto, administra-se vitamina K ao nascimento (0,5-1 mg intramuscular [IM]) como profilaxia.

A deficiência de vitamina K em adultos pode ser vista nos pacientes com doença crônica do intestino delgado (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn), naqueles com trato biliar obstruído ou após a ressecção do intestino delgado. O tratamento com antibióticos de amplo espectro pode precipitar a deficiência de vitamina K por reduzir a quantidade de bactérias intestinais que sintetizam menaquinonas e por inibir o metabolismo da vitamina K. No caso de pacientes em terapia com varfarina, o fármaco antiobesidade orlistat pode levar a alterações de razão normalizada internacional devido à má absorção de vitamina K. A deficiência de vitamina K geralmente é diagnosticada com base em um tempo de protrombina aumentado ou na diminuição dos fatores de coagulação, embora a vitamina K também possa ser medida diretamente por cromatografia líquida de alta pressão. A deficiência de vitamina K é tratada com uma dose parenteral de 10 mg. Para os pacientes com má absorção crônica, deve-se fornecer 1 a 2 mg/dia por via oral, ou 1 a 2 mg/semana por via parenteral. Pacientes com doença hepática podem apresentar um tempo elevado de protrombina devido à destruição da célula hepática, assim como à deficiência de vitamina K. Caso não haja recuperação do tempo de protrombina durante a terapia com vitamina K, poderá ser deduzido que essa anormalidade não é resultante da deficiência de vitamina K.

Toxicidade Não foi descrita a toxicidade das filoquinonas e menaquinonas da dieta. Altas doses de vitamina K podem prejudicar a ação dos anticoagulantes orais.

MINERAIS

Ver também o Quadro 96e.2.

QUADRO 96e.2 **DEFICIÊNCIAS E TOXICIDADES DOS METAIS**

Elemento	Deficiência	Toxicidade	Nível máximo de ingestão tolerável (alimentar)
Boro	Nenhuma função biológica foi determinada	Distúrbios do desenvolvimento, esterilidade masculina, atrofia testicular	20 mg/dia (extrapolado a partir de dados animais)
Cálcio	Massa óssea reduzida, osteoporose	Insuficiência renal (síndrome do leite-álcalis), nefrolitíase, absorção de ferro comprometida, diuréticos de tiazida	2.500 mg/dia (leite-álcalis)
Cobre	Anemia, retardo no crescimento, queratinização e pigmentação do cabelo deficientes, hipotermia, alterações degenerativas na elastina aórtica, osteopenia, deterioração mental	Náuseas, vômitos, diarreia, insuficiência hepática, tremores, deterioração mental, anemia hemolítica, disfunção renal	10 mg/dia (toxicidade hepática)
Cromo	Comprometimento da tolerância à glicose	*Ocupacional:* insuficiência renal, dermatite, câncer pulmonar	Não determinado
Fluoreto	↑ Cáries dentárias	Fluorose dental e esquelética, osteosclerose	10 mg/dia (fluorose)
Iodo	Aumento da tireoide, ↓ T_4, cretinismo	Disfunção da tireoide, erupções semelhantes à acne	1.100 µg/dia (disfunção da tireoide)
Ferro	Anormalidades musculares, coilaniquia, pica, anemia, ↓ desempenho no trabalho, comprometimento de desenvolvimento cognitivo, parto prematuro, ↑ morte maternal perinatal	Efeitos gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia, constipação), sobrecarga de ferro com lesão de órgão, toxicidade sistêmica aguda e crônica, suscetibilidade aumentada à malária, aumento do risco associado a determinadas doenças crônicas (p. ex., diabetes)	45 mg/dia de ferro elementar (efeitos colaterais gastrintestinais)
Manganês	Comprometimento do crescimento e desenvolvimento esquelético, da reprodução e do metabolismo de lipídeos e carboidratos; exantema na parte superior do corpo	*Geral:* neurotoxicidade, sintomas semelhantes à doença de Parkinson *Ocupacional:* síndrome semelhante à encefalite, síndrome semelhante à doença de Parkinson, psicose, pneumoconiose	11 mg/dia (neurotoxicidade)
Molibdênio	Anomalias neurológicas graves	Anomalias reprodutoras e fetais	2 mg/dia (extrapolado a partir de dados animais)
Selênio	Miocardiopatia, insuficiência cardíaca, degeneração do músculo estriado	*Geral:* alopecia, náuseas, vômitos, unhas anormais, instabilidade emocional, neuropatia periférica, lassitude, odor de alho na respiração, dermatite	400 µg/dia (alterações de cabelo e unhas)

		Ocupacional: carcinomas de pulmão e nasal, necrose hepática, inflamação pulmonar	
Fósforo	Raquitismo (osteomalacia), fraqueza muscular proximal, rabdomiólise, parestesia, ataxia, ataques, confusão, insuficiência cardíaca, hemólise, acidose	Hiperfosfatemia	4.000 mg/dia
Zinco	Retardo no crescimento, ↓ paladar e olfato, alopecia, dermatite, diarreia, disfunção imunológica, falha em progredir, atrofia das gônadas, malformações congênitas	*Geral:* absorção reduzida de cobre, gastrite, sudorese, febre, náuseas, vômitos *Ocupacional:* angústia respiratória, fibrose pulmonar	40 mg/dia (comprometimento no metabolismo do cobre)

CÁLCIO

Ver Capítulo 423.

ZINCO

O zinco é um componente essencial de muitas metaloenzimas no organismo, estando envolvido na síntese e na estabilização das proteínas do DNA e do RNA e exercendo uma função estrutural nos ribossomos e nas membranas. O zinco é necessário para a ligação com os receptores dos hormônios esteroides e os vários outros fatores de transcrição do DNA. É absolutamente essencial à espermatogênese, ao crescimento fetal e ao desenvolvimento embrionário.

Absorção A absorção de zinco alimentar é inibida por folato, fibras, oxalato, ferro e cobre, assim como por certos fármacos, incluindo a penicilamina, o valproato de sódio e o etambutol. As fontes ricas em zinco biodisponível são carne, moluscos, nozes e legumes, enquanto o zinco presente nos grãos e legumes encontra-se menos disponível para absorção.

Deficiência A deficiência leve de zinco foi descrita em muitas doenças, incluindo diabetes melito, HIV/Aids, cirrose, alcoolismo, doença inflamatória intestinal, síndrome de má absorção e doença da célula falciforme. Nessas doenças, a deficiência crônica leve de zinco pode causar interrupção do crescimento em crianças, sensação de gustação diminuída (*hipogeusia*) e comprometimento do sistema imune. A deficiência crônica grave de zinco foi descrita como uma causa de hipogonadismo e nanismo em vários países do Oriente Médio. Nessas crianças, cabelos hipopigmentados também fazem parte da síndrome. A acrodermatite enteropática é um distúrbio autossômico recessivo raro que se caracteriza por alterações na absorção de zinco. As manifestações clínicas são diarreia, alopecia, emaciação muscular, depressão, irritabilidade e exantema envolvendo os membros, a face e o períneo. O exantema caracteriza-se por crostas vesiculosas e pustulosas com descamação e eritema.

Pacientes eventuais com doença de Wilson desenvolveram deficiência de zinco em consequência do tratamento com penicilamina **(Cap. 429)**.

A deficiência de zinco é prevalente em diversos países em desenvolvimento e em geral coexiste com outras deficiências de micronutrientes (especialmente deficiência de ferro). O zinco (20 mg/dia até a recuperação) pode representar uma estratégia terapêutica adjunta eficaz para a doença diarreica e pneumonia em crianças com ≥ 6 meses de idade.

O diagnóstico da deficiência de zinco costuma ser baseado em um nível sérico de zinco < 12 μmol/L (< 70 μg/dL). A gestação e os contraceptivos orais podem causar uma discreta diminuição nos níveis séricos de zinco, e a hipoalbuminemia de qualquer causa pode resultar em hipozincemia. Em situações de estresse agudo, o zinco pode ser redistribuído do soro para os tecidos. A deficiência de zinco pode ser tratada com 60 mg de zinco elementar por via oral duas vezes ao dia. Há relatos de que as pastilhas de gliconato de zinco (13 mg de zinco elementar a cada 2 horas enquanto se estiver acordado) reduzem a duração e os sintomas do resfriado comum em adultos, mas os resultados dos estudos são conflitantes.

Toxicidade Após ingestão oral, a toxicidade aguda do zinco causa náuseas, vômitos e febre. O gás de zinco das soldas também pode ser tóxico e causar febre, dificuldade respiratória, salivação excessiva, sudorese e cefaleia. Doses crônicas elevadas de zinco podem deprimir o sistema imune e causar anemia hipocrômica em decorrência da deficiência de cobre. As preparações intranasais de zinco devem ser evitadas porque podem levar ao comprometimento irreversível da mucosa nasal e à anosmia.

COBRE

O cobre é uma parte essencial de vários sistemas enzimáticos, incluindo as aminoxidases, a ferroxidase (ceruloplasmina), o citocromo-c-oxidase, o superóxido-dismutase e a dopamina-hidrolase. O cobre também é um componente da ferroproteína, uma proteína de transporte envolvida na transferência basolateral de ferro durante a absorção a partir do enterócito. Desse modo, o cobre exerce um papel no metabolismo do ferro, na síntese de melanina, na produção de energia, na síntese de neurotransmissores e na função do SNC, na síntese e no entrecruzamento de elastina e de colágeno e na eliminação de radicais superóxido. As fontes alimentares de cobre são moluscos, fígado, nozes, legumes, farinha e carne de vísceras.

Deficiência A deficiência dietética de cobre é relativamente rara, embora tenha sido descrita em lactentes prematuros alimentados com leite artificial e naqueles com má absorção **(Quadro 96e.2)**. A anemia por deficiência de cobre (refratária ao ferro terapêutico) foi relatada em pacientes com doença por má absorção e síndrome nefrótica e naqueles tratados para a doença de Wilson com altas doses de zinco oral, que pode interferir na absorção de cobre. A *síndrome dos cabelos encarapinhados de Menkes* é um distúrbio do metabolismo do cobre ligado ao X caracterizado por deficiência intelectual, hipocupremia e diminuição da ceruloplasmina circulante **(Cap. 427)**. Essa síndrome é causada por mutações no gene transportador de cobre *ATP7A*. As crianças com essa doença em geral morrem no decorrer de cinco anos por aneurismas dissecantes ou ruptura cardíaca. A aceruloplasminemia é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por sobrecarga de ferro tecidual, deterioração mental, anemia microcítica e baixas concentrações séricas de ferro e cobre.

O diagnóstico da deficiência de cobre costuma ser baseado nos baixos níveis séricos de cobre (< 65 μg/dL) e nos baixos níveis de ceruloplasmina (< 20 mg/dL). Os níveis séricos de cobre podem estar elevados na gravidez ou em condições de estresse, pois a ceruloplasmina é um reagente da fase aguda e 90% do cobre circulante está ligado a ela.

Toxicidade A toxicidade do cobre costuma ser acidental **(Quadro 96e.2)**. Nos casos graves, poderão ocorrer insuficiência renal, insuficiência hepática e coma. Na doença de Wilson, as mutações no gene transportador de cobre *ATP7B* levam ao acúmulo de cobre no fígado e no cérebro, com baixos níveis sanguíneos devidos à diminuição da ceruloplasmina **(Cap. 429)**.

SELÊNIO

O selênio, na forma de selenocisteína, é um componente da enzima glutationa peroxidase, a qual serve para proteger as proteínas, as membranas celulares, os lipídeos e os ácidos nucleicos das moléculas oxidantes. Como tal, o selênio está sendo intensamente estudado como um agente quimiopreventivo contra alguns cânceres, como o de próstata. A selenocisteína também é encontrada nas enzimas desiodinases, que medeiam a deiodinação da tiroxina a tri-iodotironina **(Cap. 405)**. As fontes nutricionais ricas em selênio são os frutos do mar, as carnes de músculos e os cereais, embora o conteúdo de selênio dos cereais seja determinado por sua concentração no solo. Os países que apresentam baixas concentrações no solo incluem partes da Escandinávia, China e Nova Zelândia. A *doença de Keshan* é uma miocardiopatia endêmica encontrada em crianças e mulheres jovens que moram em regiões da China onde a ingestão alimentar de selênio é baixa (< 20 μg/dia). As deficiências concomitantes de iodo e selênio podem agravar as manifestações clínicas do cretinismo. A ingestão crônica de grandes quantidades de selênio leva à selenose, caracterizada por fragilidade e perda do cabelo e das unhas, odor de alho na respiração, erupção cutânea, miopatia, irritabilidade e outras anormalidades do sistema nervoso.

CROMO

O cromo potencializa a ação da insulina nos pacientes com intolerância à glicose, presumivelmente aumentando a sinalização mediada pelo receptor da insulina, embora a sua utilidade no tratamento do diabetes tipo 2 ainda não esteja comprovada. Além disso, a melhora nos perfis sanguíneos de lipídeos tem sido observada em alguns pacientes. A utilidade dos suplementos de cromo para o desenvolvimento muscular não tem sido demonstrada. As fontes alimentares ricas em cromo incluem as leveduras, as carnes e os produtos de grãos. O cromo em estado trivalente é encontrado em suplementos e é amplamente atóxico; contudo, o cromo-6 é um produto da solda do aço inoxidável e um carcinógeno pulmonar conhecido, além de causar lesão hepática, renal e do SNC.

MAGNÉSIO

Ver Capítulo 423.

FLÚOR, MANGANÊS E OLIGOELEMENTOS

Ainda não foi descrita uma função essencial para o flúor nos humanos, embora ele seja útil para a manutenção da estrutura dentária e óssea. A fluorose no adulto resulta em manchas e defeitos no esmalte dos dentes, assim como em ossos quebradiços (fluorose esquelética).

A deficiência de manganês e molibdênio foi relatada em pacientes com anomalias genéticas raras e em alguns pacientes em nutrição parenteral completa prolongada. Diversas enzimas específicas para o manganês foram identificadas (p. ex., manganês superóxido desmutase). Relatou-se que a deficiência de manganês causa desmineralização óssea, atraso do crescimento, ataxia, distúrbios no metabolismo de carboidratos e lipídeos e convulsões.

Os oligoelementos são definidos como aqueles necessários em quantidades < 1 mg/dia. Não foi estabelecida a necessidade da maioria dos oligoelementos, embora o selênio, o cromo e o iodo sejam nitidamente essenciais **(Cap. 405)**. O molibdênio é necessário para a atividade de sulfito e xantinaoxidase, e a deficiência de molibdênio poderá causar lesões esqueléticas e cerebrais.

97

Desnutrição e avaliação nutricional

Douglas C. Heimburger

A desnutrição pode surgir de causas primárias ou secundárias, resultando, no primeiro caso, do consumo de alimentos inadequados ou de baixa qualidade e, no segundo, de doenças que alteram o consumo de alimentos ou nutrientes necessários, seu metabolismo ou sua absorção. Ocorre desnutrição *primária* principalmente nos países em desenvolvimento e em condições de atividade política, guerra ou escassez de alimentos. A desnutrição *secundária*, principal forma encontrada nos países industrializados, era praticamente desconhecida até o início da década de 1970, quando se percebeu que pessoas cuja alimentação era adequada podiam ficar desnutridas em consequência de doenças agudas ou crônicas que alteram o consumo ou o metabolismo dos nutrientes, em particular doenças que causam inflamação aguda ou crônica. Vários estudos mostraram que a desnutrição proteico-energética (DPE) afeta de 33 a 50% dos pacientes de clínica geral ou cirúrgicos em hospitais universitários. A descoberta consistente de que o estado nutricional influencia o prognóstico do paciente enfatiza a importância de se prevenir, detectar e tratar a desnutrição.

As definições das formas de DPE baseiam-se no metabolismo. Tradicionalmente, os dois principais tipos de DPE foram o *marasmo* e o *kwashiorkor*. Essas condições são comparadas no **Quadro 97.1**. O marasmo é o resultado final de uma longa deficiência de energia alimentar, enquanto o kwashiorkor tem sido interpretado como consequência de uma dieta pobre em proteínas. Embora o primeiro conceito permaneça essencialmente correto, estão se acumulando evidências de que as síndromes de DPE são distintas por duas características principais: ingestão alimentar insuficiente e processos inflamatórios básicos. Dietas pobres em energia, com inflamação mínima, levam à gradual erosão da massa corporal, resultando no marasmo clássico. Em contrapartida, a inflamação causada por doenças agudas como ferimentos ou sepse ou a partir de doenças crônicas como câncer, doença pulmonar ou cardíaca ou infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) poderá corroer a massa corporal escassa mesmo na presença de ingestão alimentar relativamente suficiente, levando a um estado semelhante à kwashiorkor. Com frequência, doenças inflamatórias comprometem o apetite e a ingestão alimentar, gerando combinações das duas condições.

QUADRO 97.1 **COMPARAÇÃO ENTRE MARASMO/CAQUEXIA E KWASHIORKOR/DESNUTRIÇÃO**

AGUDA

Característica	Marasmo (desnutrição relacionada com a fome) e caquexia (desnutrição relacionada com a doença crônica)	Kwashiorkor (desnutrição relacionada com doença aguda ou danos)[a]
Contexto clínico	↓ prolongada de energia e de ingestão de proteínas com ou sem inflamação sistêmica	↓ aguda de energia e de ingestão de proteínas com inflamação sistêmica
Tempo de evolução	Meses ou anos	Semanas
Características clínicas	Aparência de fome (índice de massa corporal < 18,5)	Índice de massa corporal normal (embora a perda de massa corporal possa ser mascarada pelo edema)
	Dobras cutâneas do tríceps reduzidas	Facilidade de arrancar os cabelos[b]
	Circunferência do músculo braquial reduzida	Edema
Achados laboratoriais	Albumina sérica normal (marasmo, sem inflamação) ou reduzida (caquexia, com inflamação)	Albumina sérica < 2,8 g/dL Capacidade de ligação do ferro total < 200 μg/dL
		Linfócitos < 1.500/μL
		Anergia
Evolução clínica	Resposta ao estresse razoavelmente preservada em curto prazo	Infecções Má cicatrização de feridas, úlceras de decúbito, rupturas na pele
Risco de mortalidade	Baixa, a menos que relacionada com doença subjacente	Alta
Critérios diagnósticos	Prega cutânea do tríceps < 3 mm	Albumina sérica < 2,8 g/dL
	Circunferência do músculo braquial < 15 cm	Pelo menos um dos seguintes: Má cicatrização de feridas, úlceras de decúbito ou rupturas na pele
		Facilidade de arrancar os cabelos[b]
		Edema

[a] Os achados usados para diagnosticar o kwashiorkor devem ser inexplicáveis por outras causas. [b] O teste é feito puxando-se *firmemente* uma mecha de cabelos do alto (não dos lados ou de trás) da cabeça com o polegar e o indicador. Uma média de três ou mais fios de cabelo retirados com facilidade e sem dor é considerada anormal.

Comitês de consensos propuseram as seguintes definições revisadas. A *desnutrição relacionada com a fome* é sugerida para os casos de desnutrição crônica sem inflamação; a *desnutrição relacionada com a doença crônica* é considerada quando a inflamação é crônica e de grau brando a moderado; e a *desnutrição relacionada com a lesão ou à doença aguda*, quando a inflamação é aguda e de grau severo. Entretanto, como os critérios diagnósticos que distinguem essas condições não foram adotados universalmente, este capítulo reúne os termos mais antigos e os mais recentes.

MARASMO (DESNUTRIÇÃO RELACIONADA COM A FOME) E CAQUEXIA (DESNUTRIÇÃO RELACIONADA COM A DOENÇA CRÔNICA)

O *marasmo* (desnutrição relacionada com a fome) é um estado em que quase todas as reservas de gordura disponíveis do corpo se esgotaram devido à inanição sem inflamação sistêmica. A *caquexia* (desnutrição relacionada com a doença crônica) é um estado que envolve a perda substancial de massa corporal básica devido à inflamação sistêmica crônica. As condições que produzem caquexia tendem a ser crônicas e indolentes, como câncer e doença pulmonar crônica, enquanto, nos países em desenvolvimento, a condição clássica para o marasmo ocorre em pacientes com anorexia nervosa. Essas condições são relativamente fáceis de detectar por causa do aspecto desnutrido do paciente. O diagnóstico é baseado no desgaste de gordura e músculos, resultante de deficiência calórica prolongada e/ou inflamação. A menor espessura das dobras cutâneas reflete a perda das reservas de gordura; a circunferência muscular do braço reduzida com desgaste dos músculos temporais e interósseos reflete o catabolismo de proteína em todo o corpo, inclusive em órgãos vitais, como o coração, o fígado e os rins.

Os achados laboratoriais rotineiros no marasmo/caquexia não costumam ser notáveis. O índice creatinina-altura (excreção urinária de creatinina em 24 horas comparada com os valores normais de acordo com a altura) é baixo, demonstrando a perda de massa muscular. Às vezes, o nível sérico de albumina está reduzido, mas permanece acima de 2,8 g/dL na ausência de inflamação sistêmica. Apesar do aspecto mórbido, a imunocompetência, a cicatrização de feridas e a capacidade de lidar com estresse de curto prazo são razoavelmente preservadas na maioria dos pacientes.

A desnutrição pura relacionada com a fome é uma forma crônica razoavelmente bem adaptada de inanição, e não uma doença aguda; ela deve ser tratada com cautela na tentativa de reverter gradualmente a tendência ao agravamento. Embora seja necessário suporte nutricional, a reposição muito agressiva poderá levar a desequilíbrios metabólicos graves, até mesmo potencialmente fatais, como hipofosfatemia e insuficiência cardiorrespiratória (*síndrome de realimentação*). Sempre que possível, prefere-se o suporte nutricional oral ou enteral; o tratamento iniciado lentamente permite a readaptação das funções metabólicas e intestinais (**Cap. 98e**).

KWASHIORKOR (DESNUTRIÇÃO RELACIONADA COM DOENÇA AGUDA OU DANOS)

Por outro lado, nos países desenvolvidos, o *kwashiorkor* (desnutrição relacionada com doença aguda ou danos) ocorre principalmente correlacionado com doenças agudas potencialmente fatais, como traumatismos e sepse. O estresse fisiológico provocado por essas doenças aumenta a necessidade de proteína e energia em um momento em que o consumo costuma ser limitado. O cenário clássico é representado por um paciente com estresse agudo que recebe apenas soluções de dextrose a 5% por períodos curtos de até duas semanas. Embora os mecanismos etiológicos não sejam totalmente conhecidos, a resposta poupadora de proteína em geral observada na inanição é bloqueada pelo estado estressado e pela infusão de carboidrato.

Em seus estágios iniciais, os achados físicos de kwashiorkor/desnutrição aguda são poucos e sutis. A massa muscular e as reservas de gorduras inicialmente inalteradas são responsáveis pela aparência ilusória de nutrição adequada. Os sinais que confirmam o diagnóstico incluem facilidade para arrancar os cabelos, edema, rupturas cutâneas e má cicatrização de feridas. A principal condição necessária é a redução acentuada dos níveis séricos de proteína, como a albumina (< 2,8 g/dL) e a transferrina (< 150 mg/dL) ou da capacidade de ligação do ferro (< 200 µg/dL). A função celular imune fica deprimida, o que se reflete pela linfopenia (< 1.500 linfócitos/µL em adultos e em crianças maiores) e pela ausência de resposta aos testes cutâneos com antígeno (*anergia*).

O prognóstico de pacientes adultos com kwashiorkor/desnutrição aguda estabelecida não é bom, mesmo com suporte nutricional agressivo. Feridas cirúrgicas em geral apresentam deiscência (não cicatrizam), surgem úlceras de pressão, podem ocorrer gastroparesia e diarreia com a alimentação enteral, o risco de sangramento gastrintestinal decorrente das úlceras por estresse aumenta, as defesas do hospedeiro ficam comprometidas e poderá sobrevir a morte por causa de infecção generalizada apesar da antibioticoterapia. Ao contrário do tratamento do marasmo, a terapia do kwashiorkor vincula um suporte nutricional agressivo para restaurar rapidamente um melhor equilíbrio metabólico (**Cap. 98e**).

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS E HIPERMETABÓLICOS

As características metabólicas e necessidades nutricionais de pacientes hipermetabólicos estressados por lesão, infecção ou doenças inflamatórias crônicas diferem daquelas de pacientes hipometabólicos sem estresse, mas com inanição crônica. Em ambos os casos, o suporte nutricional é importante, mas critérios enganosos na escolha da abordagem apropriada podem ter sérias consequências adversas.

O paciente *hipometabólico* típico é o indivíduo relativamente menos estressado, mas um pouco catabólico e com inanição crônica que, com o tempo, desenvolve caquexia/marasmo. O paciente *hipermetabólico* estressado em decorrência de lesão ou infecção apresenta catabolismo (perda rápida da massa corporal) e corre alto risco de desenvolver desnutrição aguda/kwashiorkor se suas necessidades nutricionais não forem satisfeitas e/ou a doença não se resolver rapidamente. Conforme resumido no **Quadro 97.2**, ambos os estados se distinguem por perturbações diferentes na taxa metabólica, nas taxas de degradação de proteínas (*proteólise*) e nas taxas de gliconeogênese. Tais diferenças são mediadas por citocinas pró-inflamatórias e hormônios contrarreguladores – fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, proteína C-reativa, catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), glucagon e cortisol – cujos níveis se encontram relativamente reduzidos nos pacientes hipometabólicos e aumentados nos pacientes hipermetabólicos. Embora os níveis de insulina também estejam elevados em pacientes estressados, a resistência à insulina nos tecidos-alvo bloqueia os efeitos das ações anabólicas mediadas por ela. Características fisiológicas de pacientes em risco de desnutrição relacionada com doença crônica são menos previsíveis e provavelmente representam uma mistura de dois extremos apresentados no **Quadro 97.2**.

QUADRO 97.2 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE ESTADOS HIPOMETABÓLICOS E HIPERMETABÓLICOS

Características fisiológicas	Paciente hipometabólico não estressado (risco de inanição/marasmo)	Paciente hipermetabólico estressado (risco de kwashiorkor/desnutrição aguda)
Citocinas, catecolaminas, glucagon, cortisol, insulina	↓	↑
Taxa metabólica, consumo de O_2	↓	↑
Proteólise, gliconeogênese	↓	↑
Ureagênese, excreção de ureia	↓	↑
Catabolismo de gordura, utilização de ácido graxo	↑ relativo	↑ absoluto
Adaptação à inanição	Normal	Anormal

Taxa metabólica Na inanição e na semi-inanição, a taxa metabólica do repouso cai entre 10 e 30% como uma resposta adaptativa à restrição de energia, diminuindo a velocidade da perda de peso. Por outro lado, a taxa metabólica do repouso aumenta na presença de estresse fisiológico em proporção com a magnitude da lesão. A taxa pode aumentar cerca de 10% após cirurgia eletiva, 20-30% após fraturas ósseas, 30-60% com infecções graves como peritonite ou septicemia por Gram-negativos, e até 110% após queimaduras extensas.

Se a taxa metabólica (necessidade de energia) não se igualar ao consumo de energia, ocorrerá perda de peso – lenta no hipometabolismo e rápida no hipermetabolismo. É improvável que perdas de até 10% da massa corporal sejam prejudiciais; entretanto, perdas maiores em pacientes com doença aguda hipermetabólicos podem estar associadas à deterioração rápida nas funções corporais.

Catabolismo proteico A taxa de degradação de proteínas endógenas (*catabolismo*) para manter as necessidades de energia costumam diminuir durante a privação energética sem complicações. Após cerca de dez dias de total inanição, um indivíduo sem estresse perde aproximadamente 12-18 g diárias de proteína (equivalentes a em torno de 60 g de tecido muscular ou a cerca de 2 a 3 g de nitrogênio). Em contrapartida, nos casos de lesão e sepse, a degradação de proteína aumenta com o grau de estresse, atingindo 30-60 g/dia após cirurgia eletiva, 60-90 g/dia com infecção, 100-130 g/dia com sepse grave ou traumatismo esquelético e > 175 g/dia com queimaduras graves ou lesões cranianas. Tais perdas são refletidas por aumentos proporcionais na excreção de nitrogênio ureico, o principal produto intermediário da degradação de proteínas.

Gliconeogênese O principal objetivo do catabolismo proteico durante um estado de inanição é fornecer aminoácidos glicogênicos (em especial alanina e glutamina), que servem como substratos para a produção endógena de glicose (*gliconeogênese*) no fígado. No estado hipometabólico/de inanição, a degradação de proteína para a gliconeogênese é minimizada, em especial como cetonas derivadas dos ácidos graxos, as quais se tornam o substrato preferido por certos tecidos. No estado hipermetabólico/com estresse, a gliconeogênese aumenta de forma acentuada e em proporção com a magnitude do problema, aumentando o fornecimento de glicose (o principal combustível para o reparo). A glicose é o único combustível que pode ser utilizado por tecidos hipoxêmicos (*glicólise anaeróbia*), leucócitos e fibroblastos recém-formados. As infusões de glicose compensam em parte um equilíbrio energético negativo, mas não reduzem de forma significativa as altas taxas de gliconeogênese em pacientes catabólicos. Portanto, é necessário um fornecimento adequado de proteína para repor os aminoácidos utilizados para essa resposta metabólica.

Em resumo, um paciente hipometabólico está adaptado à inanição e conserva a massa corporal por meio da redução da taxa metabólica e do uso da gordura como principal combustível (em vez de glicose e seus aminoácidos precursores). Um paciente hipermetabólico também utiliza gordura como combustível, mas desdobra rapidamente a proteína corporal para produzir glicose, com consequente perda de tecidos musculares e orgânicos e perigo para as funções vitais do corpo.

DESNUTRIÇÃO DE MICRONUTRIENTES

As mesmas doenças e reduções no consumo de nutrientes que levam à DPE também costumam ocasionar deficiências de vitaminas e minerais **(Cap. 96e)**. As deficiências de nutrientes que são armazenados em pequenas quantidades (como as vitaminas hidrossolúveis) ocorrem devido às perdas em secreções externas, como o zinco na diarreia líquida ou no exsudato de queimaduras e provavelmente são mais comuns do que costuma ser considerado.

Deficiências de vitamina C, ácido fólico e zinco são relativamente comuns em pacientes doentes. Sinais de escorbuto, como pelos encaracolados nos membros inferiores, costumam ser encontrados em pacientes cronicamente enfermos e/ou pacientes alcoolistas. O diagnóstico pode ser confirmado por determinação dos níveis plasmáticos de vitamina C. O consumo e os níveis sanguíneos de ácido fólico em geral são subótimos, mesmo entre pessoas saudáveis; nos casos de doenças, alcoolismo, pobreza ou problemas de dentição, essas deficiências são comuns. Níveis sanguíneos baixos de zinco são prevalentes em pacientes com síndromes de má absorção, como doença inflamatória intestinal. Os pacientes com deficiência de zinco em geral apresentam má cicatrização de feridas, formação de úlceras de pressão e baixa imunidade. A deficiência de tiamina é uma complicação comum do alcoolismo, porém pode ser prevenida por doses terapêuticas de tiamina em pacientes que recebem tratamento para o alcoolismo.

Os pacientes com níveis plasmáticos baixos de vitamina C em geral respondem às doses encontradas em preparados polivitamínicos, mas aqueles com deficiências devem receber suplementação com 250-500 mg/dia. Alguns preparados polivitamínicos orais não contêm ácido fólico; os pacientes com deficiências deverão receber em torno de 1 mg/dia. Pacientes com deficiência de zinco resultante de grandes perdas externas às vezes precisam de suplementação oral com 220 mg de sulfato de zinco de 1 a 3 vezes ao dia. Por essas razões, são recomendáveis avaliações laboratoriais dos níveis de micronutrientes nos pacientes de alto risco.

Ocorre hipofosfatemia em pacientes hospitalizados com frequência notável e em geral resulta de rápidos deslocamentos intracelulares de fosfato em pacientes abaixo do peso ou em pacientes alcoolistas que estejam recebendo glicose intravenosa **(Cap. 63)**. As sequelas clínicas adversas são várias; algumas, como insuficiência cardiopulmonar aguda, são coletivamente chamadas de *síndrome de realimentação* e podem ser potencialmente fatais.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Muitos países em desenvolvimento ainda lidam com altas prevalências das formas clássicas de DPE: marasmo e kwashiorkor. A *insegurança alimentar*, que caracteriza diversos países pobres, impede a suficiência e/ou a qualidade alimentar consistente e leva à desnutrição cíclica ou endêmica. Os fatores que ameaçam a segurança alimentar incluem variações na produtividade agrícola (ciclos de estações secas e chuvosas), secas periódicas, atividade ou injustiça política e doenças epidêmicas (especialmente de HIV/Aids). A coexistência de desnutrição e doenças epidêmicas exacerba as últimas e aumenta as complicações e taxas de mortalidade, criando ciclos viciosos de desnutrição e doença.

Conforme acontece a prosperidade econômica, observou-se que os países em desenvolvimento passaram por uma transição epidemiológica, um componente que vem sendo chamado de *transição nutricional*. Enquanto os recursos econômicos possibilitam maior diversidade alimentar, as populações com recursos médios (p. ex., na África do Sul, China e América Latina) em geral começam a adotar os hábitos do estilo de vida das nações industrializadas, com maior consumo de energia e gordura e níveis reduzidos de atividade física. Essas alterações levam ao aumento dos níveis de obesidade, síndrome metabólica, diabetes, doença cardiovascular e câncer, ocorrendo, algumas vezes, ao mesmo tempo em populações com subnutrição persistente.

As deficiências de micronutrientes também continuam prevalentes em diversos países do mundo, prejudicando o estado funcional e a produtividade e aumentando as taxas de mortalidade. A deficiência de vitamina A prejudica a visão e aumenta as taxas de morbidade e mortalidade por infecções como o sarampo. A deficiência de ferro branda a moderada pode ser prevalente em até 50% da população mundial, devido à pobre diversidade alimentar aliada à perda sanguínea periódica e à gravidez. A deficiência de iodo continua prevalente, causando gota, hipotireoidismo e cretinismo. A deficiência de zinco é endêmica em muitas populações, produzindo retardo no crescimento, hipogonadismo e dermatoses e prejudicando a cicatrização de ferimentos. Felizmente, os programas de suplementação de saúde pública melhoraram muito a situação da vitamina A e do zinco nos países em desenvolvimento durante as últimas duas décadas, reduzindo as taxas de mortalidade por sarampo, doenças diarreicas e outras manifestações. Entretanto, com o avanço da transição nutricional e a mudança em direção às doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à nutrição, estima-se que a nutrição permaneça como um dos três principais contribuintes para o risco de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Como as interações entre doença e nutrição são complexas, muitos achados físicos e laboratoriais refletem tanto a doença básica quanto o estado nutricional. Portanto, a avaliação nutricional de um paciente requer a integração de anamnese, exame físico, antropometria e dados laboratoriais. Essa abordagem ajuda a detectar problemas nutricionais e impede a conclusão de que achados isolados sugiram problemas nutricionais, quando não é verdade. Por exemplo, a hipoalbuminemia causada por uma doença inflamatória nem sempre é indício de desnutrição.

Anamnese nutricional Uma anamnese nutricional visa à identificação de mecanismos básicos que colocam os pacientes em risco de depleção ou excesso nutricional. Esses mecanismos incluem ingestão inadequada, absorção comprometida, baixa utilização, perdas aumentadas e maior necessidade de nutrientes.

Os indivíduos com as características relacionadas no **Quadro 97.3** encontram-se em risco particular de apresentarem deficiências nutricionais.

QUADRO 97.3 **DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL: PACIENTE DE ALTO RISCO**

Baixo peso (índice de massa corporal < 18,5) e/ou perda recente ≥ 10% da massa corporal normal

Ingestão baixa: anorexia, evita alimentar-se (p. ex., condição psiquiátrica) ou estado NPO[a] por mais de ~5 dias

Perdas prolongadas de nutrientes: má absorção, fístulas entéricas, drenagem de abscessos ou feridas, diálise renal

Estados hipermetabólicos: sepse, febre prolongada, traumatismo ou queimaduras extensas

Abuso de álcool ou uso de drogas com propriedades antinutritivas ou catabólicas: glicocorticoides, antimetabólitos (p. ex., metotrexato), imunossupressores, agentes antitumorais

Empobrecimento, isolamento, idade avançada

[a] NPO, *nil per os* (nada por via oral).

Exame físico Os achados físicos que sugerem deficiências e excessos de vitaminas, minerais e proteico-energéticas estão relacionados no **Quadro 97.4**. A maioria dos achados físicos não é específica para deficiências nutricionais individuais e precisa ser integrada à anamnese, à antropometria e aos dados laboratoriais. Por exemplo, a hiperceratose folicular na parte posterior dos braços é normal e razoavelmente comum. Entretanto, caso se espalhe em um indivíduo que consuma poucas frutas e vegetais e fume regularmente (necessidades crescentes de ácido ascórbico), é provável que ocorra deficiência de vitamina C. De forma semelhante, o cabelo facilmente arrancável pode ser uma consequência de quimioterapia, porém sugere desnutrição aguda/kwashiorkor em um paciente hospitalizado que apresente ferimentos cirúrgicos mal cicatrizados e hipoalbuminemia.

QUADRO 97.4 **ACHADOS FÍSICOS DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS**

Achados clínicos	Possível deficiência ou forma de desnutrição	Possível excesso
Cabelo, unhas		
Cabelos encaracolados e pelos encravados	Vitamina C	
Cabelo facilmente arrancável	Desnutrição aguda	
Sinal da bandeira (despigmentação transversal dos pelos)	Desnutrição aguda	
Pelos esparsos	Biotina, zinco; desnutrição aguda	Vitamina A
Cristas transversais nas unhas	Desnutrição aguda	
Pele		
Aspecto de celofane	Desnutrição aguda	
Craquelamento (dermatose com o padrão de "pintura de esmalte descascado" ou "pele fissurada")	Desnutrição aguda	
Hiperceratose folicular	Vitaminas A, C	
Petéquias (especialmente perifoliculares)	Vitamina C	

Púrpura	Vitaminas C, K	
Pigmentação, descamação das áreas expostas ao sol	Niacina	
Má cicatrização de feridas, úlceras de decúbito	Vitamina C, zinco; desnutrição aguda	
Descamação	Vitamina A, ácidos graxos essenciais, biotina	Vitamina A
	Zinco (hiperpigmentado)	
Pigmentação amarelada poupando as escleras (benigna)		Caroteno
Olhos		
Cegueira noturna	Vitamina A	
Papiledema		Vitamina A
Perioral		
Estomatite angular	Riboflavina, piridoxina, niacina	
Queilose (lábios ressecados, rachados, ulcerados)	Riboflavina, piridoxina, niacina	
Oral		
Papilas linguais atróficas (língua lisa)	Riboflavina, niacina, folato, vitamina B_{12}, ferro; desnutrição aguda	
Glossite (língua escarlate, em carne viva)	Riboflavina, niacina, piridoxina, folato, vitamina B_{12}	
Hipogeusestesia, hiposmia	Zinco	
Gengivas entumescidas, retraídas, hemorrágicas (se houver dentes)	Vitamina C	
Ossos, articulações		
Costelas com aspecto de rosário, epífises inchadas, pernas arqueadas	Vitamina D	
Sensibilidade, hemorragia subperióstea em crianças	Vitamina C	
Neurológicos		
Confabulação, desorientação	Tiamina (psicose de Korsakoff)	
Sonolência, letargia, vômitos		Vitamina A
Demência	Niacina, vitamina B_{12}, folato	
Cefaleia		Vitamina A
Oftalmoplegia	Tiamina, fósforo	
Neuropatia periférica (p. ex., fraqueza, parestesias, ataxia, queda do pé e diminuição dos reflexos tendinosos, da sensibilidade tátil fina, da sensação vibratória e do sentido de posicionamento)	Tiamina, piridoxina, vitamina B_{12}	Piridoxina
Tetania	Cálcio, magnésio	

Tetania	Cálcio, magnésio	
Outros		
Edema	Tiamina; desnutrição aguda	
Insuficiência cardíaca	Tiamina (beribéri “úmida”), fósforo	
Hepatomegalia	Desnutrição aguda	Vitamina A
Aumento das parótidas	Desnutrição aguda (considerar também a bulimia)	
Insuficiência cardíaca súbita, morte	Vitamina C	

Medições antropométricas As medidas antropométricas fornecem informação sobre a massa muscular corporal e as reservas de gordura. As medidas mais práticas e comumente usadas são o peso corporal, a altura, a prega cutânea do tríceps (PCT) e a circunferência muscular do meio do braço (CMMB). O peso corporal é um dos parâmetros nutricionais mais úteis para se acompanhar em pacientes com doenças agudas ou crônicas. Perda de peso não intencional durante doença em geral reflete a perda de massa corporal magra (músculo e tecido orgânico), em especial quando é rápida e não causada por diurese. Tal perda de peso pode ser um mau sinal, pois indica o uso das reservas corporais vitais de proteína para combustível metabólico. O padrão de referência para peso corporal normal, índice de massa corporal (IMC: peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado), está discutido no **Capítulo 416**. Valores de IMC < 18,5 são considerados abaixo do peso; < 17, peso significativamente reduzido; e < 16, peso gravemente reduzido. Valores entre 18,5 e 24,9 são normais; 25 e 29,9, sobrepeso; e ≥ 30, obeso.

A medida da espessura da prega cutânea é útil para estimar as reservas corporais de gordura, porque cerca de 50% da gordura corporal normalmente está localizada na região subcutânea. Essa avaliação também pode permitir discriminar a massa de gordura da massa muscular. O tríceps é um local conveniente, em geral representativo do nível global de gordura do corpo. Uma espessura < 3 mm sugere esgotamento quase completo das reservas de gordura. A CMMB pode ser usada para se estimar a massa muscular esquelética, calculada da seguinte maneira:

$$\text{CMMB (cm)} = \text{circunferência do braço (cm)} - [0{,}314 \times \text{PCT (mm)}]$$

Exames laboratoriais Vários exames laboratoriais rotineiros na prática clínica podem fornecer boa informação sobre o estado nutricional de um paciente, quando se usa uma abordagem ligeiramente diferente para sua interpretação. Por exemplo, níveis séricos de albumina anormalmente baixos, baixa capacidade de ligação do ferro total e anergia podem ter explicações distintas, mas coletivamente podem representar kwashiorkor. No contexto clínico de um paciente hipermetabólico agudamente enfermo, com edema, facilidade de arrancar os cabelos e consumo inadequado de proteína, o diagnóstico de desnutrição aguda/kwashiorkor é evidente. Os testes laboratoriais em geral utilizados para a avaliação do estado nutricional estão mostrados no **Quadro 97.5**. O quadro também fornece sugestões para evitar a atribuição de significado nutricional a testes que possam ser anormais por razões não nutricionais.

QUADRO 97.5 EXAMES LABORATORIAIS PARA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Teste (valores normais)	Uso nutricional	Causas de valor normal apesar da desnutrição	Outras causas de valor anormal
Albumina sérica (3,5 a 5,5 g/dL)	2,8-3,5 g/dL: depleção de proteína ou inflamação sistêmica < 2,8 g/dL: possível desnutrição aguda ou inflamação grave Valores crescentes refletem equilíbrio proteico positivo	Desidratação Infusão de albumina, plasma fresco congelado ou sangue total	**Baixa** *Comuns:* Infecção e outro estresse, em especial com baixo consumo de proteína Queimaduras, traumatismos Insuficiência cardíaca congestiva Sobrecarga de líquidos Doença hepática grave *Incomuns:* Síndrome nefrótica Deficiência de zinco Estase/proliferação bacteriana no intestino delgado
Pré-albumina sérica, também chamada transtirretina (20-40 mg/dL; mais baixa em crianças pré-púberes)	10-15 mg/dL: depleção proteica branda ou inflamação 5-10 mg/dL: depleção proteica moderada ou inflamação <5 mg/dL: depleção proteica grave ou inflamação Valores crescentes refletem equilíbrio proteico positivo	Insuficiência renal crônica	Semelhante à albumina sérica
Capacidade sérica total de ligação do ferro	< 200 μg/dL: depleção proteica ou estado inflamatório; possível desnutrição aguda Valores crescentes refletem equilíbrio proteico positivo Mais lábil que a albumina	Deficiência de ferro	**Baixa** Semelhante à albumina sérica **Alta**

(240-450 µg/dL)			Deficiência de ferro
Tempo de protrombina (2,0-15,5 s)	Prolongamento: deficiência de vitamina K		**Prolongado** Terapia anticoagulante (varfarina) Doença hepática grave
Creatinina sérica (0,6-1,6 mg/dL)	<0,6 mg/dL: desgaste muscular por déficit prolongado de energia Reflete massa muscular		**Alta** Apesar do desgaste muscular Insuficiência renal Desidratação grave
Creatinina urinária de 24 h (500-1.200 mg/dia, padronizado por altura e sexo)	Valor baixo: desgaste muscular por déficit prolongado de energia	Coleta > 24 h Creatinina sérica diminuída	**Baixa** Coleta de urina incompleta Aumento da creatinina sérica Desgaste neuromuscular
Nitrogênio ureico urinário de 24 h (NUU; < 5 g/dia; dependente do consumo de proteína)	*Determinar o nível de catabolismo* (enquanto o consumo de proteína for ≥ 10 g abaixo da perda de proteína calculada ou < 20 g total, e enquanto a ingestão de carboidrato for de pelo menos 100 g) 5-10 g/dia: catabolismo discreto ou condições alimentares normais 10-15 g/dia: catabolismo moderado > 15 g/dia: catabolismo severo *Estimativa do equilíbrio proteico* Equilíbrio proteico = ingestão de proteína – perda de proteína, sendo a perda de proteína (taxa de catabolismo proteico) = [NUU 24 h (g) + 4] × 6,25. São necessários ajustes no caso de pacientes com queimaduras e outros com grandes perdas de nitrogênio não urinário e nos pacientes com níveis de nitrogênio ureico sanguíneo flutuantes (p. ex., na insuficiência renal)		
Nitrogênio ureico sanguíneo (BUN*; 8-23 mg/dL)	< 8 mg/dL: possível ingestão proteica inadequada 12-23 mg/dL: possível ingestão proteica adequada > 23 mg/dL: possível ingestão proteica excessiva Se a creatinina sérica estiver normal, usar o BUN Se a creatinina sérica estiver elevada, usar a relação BUN/creatinina (a faixa normal é essencialmente a mesma do que para BUN)		**Baixo** Doença hepática grave Estado anabólico Síndrome de secreção do hormônio antidiurético inadequada **Alto** Apesar da ingestão proteica insuficiente Insuficiência renal (usar a relação BUN/creatinina) Insuficiência

	cardíaca congestiva Hemorragia gastrintestinal

*N. de R. T. A ureia sérica é a forma comumente usada no Brasil, com valores de 15 a 45 mg/dL. A literatura mundial geralmente descreve resultados sob a forma de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), cujos valores normais correspondem a cerca da metade da ureia sérica (8 a 25 mg/dL).

AVALIAÇÃO DE PROTEÍNAS CIRCULANTES (VISCERAIS) As proteínas séricas mais usadas para avaliar o estado nutricional são a albumina, a capacidade de ligação do ferro total (ou transferrina), a pré-albumina fixadora de tiroxina (transtirretina) e a proteína que se liga ao retinol. Como suas taxas de síntese e meias-vidas são diferentes (a meia-vida da albumina sérica é de aproximadamente 21 dias, enquanto a da pré-albumina e a da proteína de ligação ao retinol são em torno de 2 dias e cerca de 12 horas, respectivamente), algumas dessas proteínas refletem alterações no estado nutricional mais rapidamente que outras. No entanto, flutuações rápidas também podem tornar menos confiável a meia-vida curta das proteínas.

Os níveis de proteínas circulantes são influenciados por suas taxas de síntese e catabolismo, perdas no “terceiro espaço” (perdas nos espaços intersticiais) e, em alguns casos, perdas externas. Embora o consumo adequado de calorias e proteína seja necessário para alcançar níveis circulantes ideais de proteína, os níveis séricos de proteína em geral não refletem seu consumo. Por exemplo, uma queda no nível sérico de albumina ou transferrina costuma acompanhar estresse fisiológico significativo (p. ex., decorrente de infecção ou lesão) e não é necessariamente indício de desnutrição ou baixo consumo. O nível sérico baixo de albumina em um paciente queimado com hipermetabolismo e perdas dérmicas elevadas de proteína pode não ser indício de desnutrição. Entretanto, o suporte nutricional adequado das necessidades de calorias e proteína do paciente é fundamental para que as proteínas circulantes voltem aos níveis normais à medida que o estresse se resolve. Portanto, valores baixos em si não implicam em desnutrição, mas em geral indicam alto risco para a sua ocorrência por causa do estresse hipermetabólico. Quanto mais tempo persiste um estresse fisiológico significativo, os níveis séricos de proteína continuam baixos, mesmo com suporte nutricional agressivo. Entretanto, se os níveis não subirem após a melhora da doença básica, as necessidades calóricas e proteicas do paciente deverão ser reavaliadas para se ter certeza de que a ingestão é suficiente.

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE VITAMINAS E SAIS MINERAIS O uso de exames laboratoriais para confirmar suspeita de deficiências de micronutrientes é válido porque os achados físicos para aquelas deficiências costumam ser equivocados ou inespecíficos. Níveis sanguíneos baixos de micronutrientes podem anteceder manifestações clínicas mais sérias e também podem indicar interações entre fármacos e nutrientes.

ESTIMANDO NECESSIDADES PROTEICAS E ENERGÉTICAS

É possível estimar o gasto energético basal (GEB, medido em quilocalorias por dia) de um paciente a partir de sua altura, seu peso, sua idade e seu sexo por meio das equações de Harris-Benedict:

$$\text{Homens: GEB} = 66{,}47 + 13{,}75P + 5{,}00A - 6{,}76I$$
$$\text{Mulheres: GEB} = 655{,}10 + 9{,}56P + 1{,}85A - 4{,}68I$$

Nessas equações, P é o peso em quilogramas, A é a altura em centímetros e I é a idade em anos. Após a resolução dessas equações, estima-se a necessidade total de energia multiplicando-se GEB por um fator responsável pelo estresse ou doença. Ao multiplicar por 1,1-1,4, obtém-se uma variação de 10-40% acima do nível basal, que serve como estimativa do gasto energético em 24 horas da maioria dos pacientes. Usa-se o valor mais baixo (1,1) para pacientes sem evidência de estresse fisiológico significativo e o mais alto (1,4) para aqueles com estresse acentuado, como sepse ou traumatismo. O resultado é usado como uma meta de consumo de energia em 24 horas.

Quando é importante se ter uma avaliação mais precisa, o gasto de energia pode ser avaliado à beira do leito por calorimetria indireta. Essa técnica é útil em pacientes suspeitos como hipermetabólicos devido à sepse ou trauma e naqueles em que o peso corporal não pode ser avaliado precisamente. A calorimetria indireta também pode ser útil em pacientes que apresentam dificuldade ao se afastarem de um ventilador e cujas necessidades energéticas, portanto, não deverão ser excedidas para se evitar produção excessiva de CO_2. Pacientes nos extremos de peso (p. ex., indivíduos obesos) e/ou de idade também são bons candidatos, porque as equações de Harris-Benedict foram desenvolvidas a partir de medidas em adultos com peso corporal razoavelmente normal.

Como a ureia é o principal subproduto do catabolismo proteico, pode-se usar a quantidade de ureia nitrogenada excretada a cada dia para estimar a taxa de catabolismo proteico e determinar se o consumo de proteína é adequado para compensá-la. A perda total de proteína e o equilíbrio proteico podem ser calculados a partir do nitrogênio ureico urinário (NUU) da seguinte maneira:

$$\text{Taxa de proteína catabólica (g/d)} = [24\text{ h NUU (g)} + 4] \times 6{,}25\ \text{(proteína g/nitrogênio g)}$$

O valor de 4 g adicionado à NUU representa uma estimativa liberal da perda não avaliada de nitrogênio na urina (p. ex., creatinina e ácido úrico), no suor, nos cabelos, na pele e nas fezes. Quando o consumo de proteína é baixo (p. ex., inferior a 20 g/dia), a equação indica tanto a necessidade de proteína do paciente quanto a gravidade do estado catabólico **(Quadro 97.5)**. Um consumo mais substancial de proteína pode elevar o NUU porque parte da proteína ingerida (ou infundida por via intravenosa) sofre catabolismo e é convertida em NUU. Portanto, no caso de baixo consumo de proteína, a equação é útil para estimar as *necessidades*, e, em casos de ingestões mais elevadas de proteína, será útil para se avaliar o *equilíbrio* proteico.

Equilíbrio proteico (g/d) = consumo de proteína – taxa de catabolismo proteico

98e

Terapia nutricional enteral e parenteral

Bruce R. Bistrian, L. John Hoffer, David F. Driscoll

Quando corretamente implementado, o suporte nutricional especializado (SNE) desempenha um papel fundamental na medicina e, algumas vezes, poderá salvar vidas. O SNE é utilizado com dois objetivos principais: (1) fornecer um substrato nutricional apropriado a fim de manter ou restaurar o estado nutricional de pacientes incapazes de ingerir ou absorver voluntariamente quantidades suficientes de alimentos; (2) manter o estado nutricional e metabólico de pacientes adequadamente nutridos que estão passando por efeitos hipercatabólicos sistêmicos decorrentes de inflamação severa, lesão ou infecção no curso de doença crítica persistente. Pacientes com perda importante permanente de comprimento ou função intestinal em geral necessitam de SNE por toda a vida. Muitos pacientes que necessitam de tratamento em unidades de tratamento crônico recebem SNE enteral, na maioria das vezes porque sua ingestão voluntária de alimentos é considerada insuficiente ou porque seu comprometimento da mastigação e da deglutição gera um risco elevado de pneumonia por aspiração.

O SNE *enteral* é a provisão de refeições no estado líquido através de um tubo colocado no interior do intestino. O SNE *parenteral* é a infusão direta de misturas completas de aminoácidos cristalinos, dextrose, emulsões de triglicerídeos e micronutrientes na corrente sanguínea por meio de um cateter venoso central ou (raramente em adultos) através de uma veia periférica. A via enteral é quase sempre preferida devido à sua simplicidade e segurança relativas, ao seu baixo custo e devido aos benefícios da manutenção das funções digestiva, absortiva e de barreira imunológica do trato gastrintestinal. Tubos de alimentação flexíveis e de pequeno calibre tornam a colocação relativamente fácil e aceitável pelos pacientes. As bombas de infusão de taxa constante aumentam a confiabilidade da liberação do nutriente. A principal desvantagem do SNE enteral é que poderão ser necessários vários dias para que se alcancem as necessidades nutricionais do paciente.

Para uso em curto prazo, o tubo de alimentação pode ser colocado por via nasal até o interior do estômago, duodeno ou jejuno. Para uso prolongado, esses locais podem ser acessados através da parede abdominal por procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos. A principal desvantagem da alimentação por tubos na doença aguda é a intolerância devida à retenção gástrica, risco de vômito ou diarreia. A presença de coagulopatia grave representa uma contraindicação relativa para a inserção de um tubo de alimentação. Em adultos, a nutrição parenteral (NP) quase sempre requer inserção asséptica de um cateter venoso central com um acesso específico. Muitas circunstâncias podem atrasar ou reduzir a progressão do SNE enteral, enquanto o SNE parenteral pode fornecer uma mistura completa de substrato fácil e rapidamente. Essa vantagem prática é reduzida pela necessidade de se infundir volumes de fluido relativamente grandes e pelo risco real de superalimentação tóxica inadvertida.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Requisitos para o suporte nutricional especializado

INDICAÇÕES PARA O SUPORTE NUTRICIONAL ESPECIALIZADO

Aproximadamente 20 a 25% dos pacientes nos hospitais de tratamento agudo sofrem, pelo menos, de desnutrição proteico-energética (DPE) moderada, a qual tem como características específicas perda de peso induzida por desnutrição e atrofia do músculo esquelético. Em geral, porém não sempre, outras características posteriores comprometem as respostas clínicas; essas características incluem massa anormal de tecido adiposo, com as consequências adversas adjuntas de fraqueza, afinamento da pele e fragmentação, *drive* ventilatório reduzido, tosse improdutiva, imunodeficiência e termorregulação comprometida. Normalmente, a DPE já está presente no momento da admissão ao hospital e permanece sem melhoras ou piora durante a estada hospitalar subsequente. As razões comuns para a piora da DPE durante a hospitalização são recusa do alimento (causada por anorexia, náuseas, dor ou *delirium*), barreiras de comunicação, necessidade não atendida para alimentação manual de pacientes com comprometimento físico ou sensorial, mastigação ou deglutição desordenada ou ineficaz e períodos prolongados de jejum por ordem médica – todas as condições ocorrendo em um contexto de falta de consciência e de atenção do cuidador. A maioria dos pacientes que está sofrendo de DPE não necessita, ou não deve necessitar, de SNE. Espera-se que uma grande proporção desses pacientes melhore com o tratamento apropriado de suas doenças primárias. Outros apresentam doença terminal cujo curso negativo não será alterado pelo SNE. Em outras situações, ainda, a DPE é suficientemente leve para que os benefícios do SNE sejam excedidos pelos seus riscos. No caso dos pacientes que se encaixam nessa última categoria, a abordagem correta é intensificar e/ou modificar a nutrição oral do paciente conforme orientação do nutricionista da unidade.

A DPE é geralmente classificada como mínima, moderada ou grave com base na relação do peso com a altura (índice de massa corporal [IMC]) e na porcentagem de peso corporal recentemente perdido. Como mostra o **Quadro 98e.1**, o IMC (quando corrigido para o acúmulo anormal de líquido extracelular) representa um indicador grosseiro, porém útil, da gravidade da DPE. Deve-se observar, entretanto, que a obesidade não exclui DPE moderada ou grave, especialmente em pacientes idosos ou acamados; na verdade, a obesidade pode mascarar a presença de DPE se a massa muscular do paciente não for especificamente avaliada.

QUADRO 98e.1 **ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC), MASSA MUSCULAR E DESNUTRIÇÃO PROTEICO-ENERGÉTICA (DPE)**

IMC (kg/m²)	Massa muscular esquelética	Estado nutricional
> 30	Normal	Obeso
25-29,9	Normal	Sobrepeso
20-24,9	Normal	Normal
> 18,5	Reduzida	DPE apesar da reserva de tecido adiposo normal ou excessiva
< 18,5	Reduzida	DPE moderada
< 16	Reduzida	DPE severa
< 13	Reduzida	Letal em homens
< 11	Reduzida	Letal em mulheres

A decisão de se implementar SNE deve ser baseada nas determinações (1) de que a nutrição oral intensificada ou modificada falhou ou foi impossível e (2) de que SNE aumentará a taxa e a probabilidade de recuperação do paciente, reduzirá o risco de infecção, melhorará a cicatrização ou, de outro modo, encurtará a hospitalização. Nas situações de tratamento crônico, a decisão de instituir SNE é baseada na probabilidade de que a intervenção estenderá a duração ou a qualidade de vida do paciente. Um algoritmo para se determinar quando fazer uso de SNE está mostrado na **Figura 98e.1**.

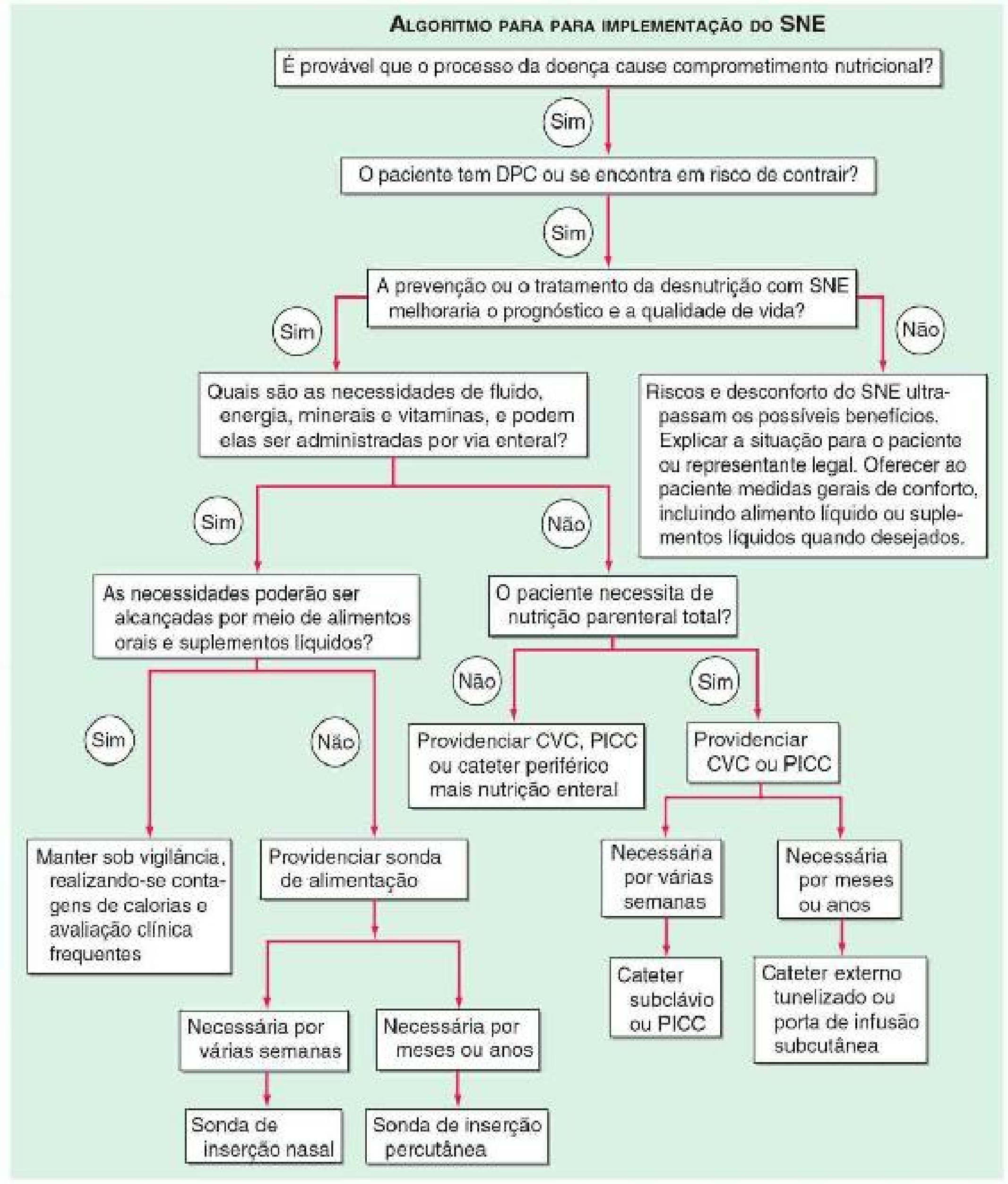
ALGORITMO PARA PARA IMPLEMENTAÇÃO DO SNE
É provável que o processo da doença cause comprometimento nutricional?
Sim
O paciente tem DPC ou se encontra em risco de contrair?
Sim
A prevenção ou o tratamento da desnutrição com SNE melhoraria o prognóstico e a qualidade de vida?
Sim
Não
Quais são as necessidades de fluido, energia, minerais e vitaminas, e podem elas ser administradas por via enteral?
Riscos e desconforto do SNE ultrapassam os possíveis benefícios. Explicar a situação para o paciente ou representante legal. Oferecer ao paciente medidas gerais de conforto, incluindo alimento líquido ou suplementos líquidos quando desejados.
Sim
Não
As necessidades poderão ser alcançadas por meio de alimentos orais e suplementos líquidos?
O paciente necessita de nutrição parenteral total?
Não
Sim
Sim
Não
Providenciar CVC, PICC ou cateter periférico mais nutrição enteral
Providenciar CVC ou PICC
Manter sob vigilância, realizando-se contagens de calorias e avaliação clínica frequentes
Providenciar sonda de alimentação
Necessária por várias semanas
Necessária por meses ou anos
Cateter subclávio ou PICC
Cateter externo tunelizado ou porta de infusão subcutânea
Necessária por várias semanas
Necessária por meses ou anos
Sonda de inserção nasal
Sonda de inserção percutânea

FIGURA 98e.1 Tomada de decisão para a implementação de suporte nutricional especializado (SNE). CVC, cateter venoso central; PICC, cateter central inserido perifericamente; DPC, desnutrição proteico-calórica. *(Adaptada do capítulo sobre este tópico no Medicina Interna de Harrison, 16a ed., escrito por Lyn Howard, MD.)*

A decisão de aumentar a nutrição oral ou – no caso de falha dessa tentativa – de recorrer à SNE baseia-se nas consequências antecipadas de não intervenção. O "in-in-in" (de *in*anição-*in*flamação-*in*atividade) mnemônico pode servir como lembrete dos três principais fatores que vêm à tona quando se decide se será aceitável ou não retirar o SNE de um paciente com DPE.

Inanição Considerações importantes incluem a probabilidade da ingestão normal de alimento ser impossível por um período prolongado e se o paciente poderá tolerar uma abstinência prolongada. Um indivíduo previamente bem nutrido poderá tolerar cerca de sete dias de jejum sem prejuízo, mesmo na presença de uma moderada resposta inflamatória sistêmica (RIS), enquanto o grau de tolerância ao jejum prolongado é menor em pacientes cuja massa muscular esquelética já estiver reduzida, seja por DPE, pela atrofia muscular da idade avançada (sarcopenia), seja pela atrofia muscular devida à doença neuromuscular. O excesso de gordura corporal não exclui a possibilidade de atrofia muscular coexistente causada por qualquer uma dessas causas. Em geral, uma perda de peso intencional > 10% durante os seis meses anteriores ou uma relação entre peso e altura < 90% do padrão, quando associadas ao comprometimento fisiológico, sugere grosseiramente que o paciente apresente DPE moderada. Uma perda de peso > 20% do normal ou < 80% do padrão torna a DPE grave mais provável.

Inflamação A anorexia que acompanha invariavelmente a RIS reduz a probabilidade de que os objetivos nutricionais de um paciente sejam alcançados pela intensificação ou modificação da dieta, pelo aconselhamento ou pela alimentação manual. Além disso, os efeitos catabólicos da RIS sobre a proteína aceleram a perda muscular esquelética e bloqueiam substancialmente a adaptação normal que protege a proteína no jejum proteico e energético.

Inatividade Uma bandeira vermelha nutricional deverá ser levantada sobre cada paciente que permaneça acamado ou inativo por um período prolongado. Tais pacientes normalmente apresentam atrofia muscular (devida às deficiências nutricionais e ao desuso) e anorexia com ingestão voluntária de alimentos inadequada.

Uma vez determinado se o paciente apresenta DPE significativa – e, em particular, *progressiva* – apesar dos esforços significativos em revertê-la pela modificação da dieta ou da forma que o alimento é administrado, o próximo passo será decidir se o SNE apresentará um efeito positivo final sobre a evolução clínica do paciente. O caminho ao estágio final das doenças crônicas mais graves passa pela DPE. Na maioria dos pacientes com câncer intratável em estágio terminal ou com certas doenças em órgãos-alvo, o SNE não irá reverter a DPE e nem melhorar a qualidade de vida. O fornecimento de alimento e água costuma ser considerado como um aspecto de tratamento humano básico; por outro lado, o SNE enteral e parenteral é uma intervenção terapêutica que poderá causar desconforto e trazer riscos. Como no caso de outras intervenções vitais, a interrupção do SNE enteral ou parenteral poderá ser psicologicamente difícil para os pacientes, suas famílias e seus cuidadores. Na verdade, a dificuldade poderá ser maior com SNE do que com outras intervenções vitais porque a provisão de alimento e água é geralmente considerada equivalente ao tratamento de conforto. Diante de tal dificuldade, em situações próximas ao final da vida, é prudente colocar explicitamente os objetivos do tratamento no início do curso da terapia de SNE. Essa percepção poderá suavizar o caminho para uma subsequente interrupção apropriada naqueles pacientes cujo prognóstico tenha se tornado sem esperança.

Após ter-se decidido que o SNE é realmente adequado, as próximas determinações serão a via de administração (enteral *vs.* parenteral), o tempo e o cálculo dos objetivos nutricionais do paciente. Embora o SNE enteral seja a primeira opção, a escolha da via dependerá do grau de funcionalidade do intestino, assim como dos recursos técnicos disponíveis.

Tanto a escolha da via quanto o tempo de SNE necessário exigirão uma avaliação do estado nutricional atual do paciente, da presença e extensão de RSI e da antecipação do curso clínico. A RIS grave é identificada com base nos sinais clínicos típicos de leucocitose, taquicardia, taquipneia e elevação ou queda da temperatura. A albumina sérica é uma proteína de fase aguda negativa e, portanto, um marcador da RIS. Uma hipoalbuminemia mais grave é um indicador grosseiro da maior gravidade da RIS, porém essa condição é quase que certamente piorada pela deficiência proteica alimentar concomitante. Apesar da importância da provisão proteica adequada aos pacientes com RIS, nenhuma quantidade de SNE irá restabelecer os níveis séricos de albumina à faixa normal enquanto persistir a RIS.

A RIS pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Exemplos de uma RIS grave incluem (1) sepse ou outras doenças inflamatórias importantes (p. ex., pancreatite) que necessitem de tratamento na unidade de tratamento intensivo; (2) múltiplos traumas com um Índice de Gravidade da Lesão > 20-25 ou um índice APACHE II (avaliação de saúde crônica e fisiológica, do inglês, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II) > 25; (3) traumatismo craniano fechado com uma Escala de Coma de Glasgow < 8; (4) queimaduras importantes de terceiro grau de > 40% da área de superfície corporal. Uma RIS moderada ocorre com infecções, lesões ou condições inflamatórias menos graves, como pneumonia, cirurgia de grande porte descomplicada, lesão hepática ou renal aguda e exacerbações de retocolite ulcerativa ou enterite regional que requeiram hospitalização.

Pacientes com RIS grave necessitam que o SNE seja iniciado nos primeiros dias de tratamento, pois é muito improvável que eles consumam uma quantidade adequada de alimento voluntariamente durante os próximos sete dias. Por outro lado, uma RIS moderada, como é comum durante o período após uma cirurgia importante descomplicada sem ingestão oral, poderá ser tolerada por 5-7 dias enquanto o paciente estiver inicialmente bem nutrido. Pacientes aguardando cirurgia importante eletiva se beneficiam de repleção nutricional pré-operatória por 5-10 dias, porém apenas na presença de DPE significativa. Quando a nutrição pré-operatória ou SNE adequado é impraticável, costuma ser indicado o SNE pós-operatório precoce. Além disso, pacientes que apresentam uma combinação de RIS e DPE moderadas provavelmente se beneficiarão do SNE pré-operatório precoce.

RISCOS E BENEFÍCIOS DO SUPORTE NUTRICIONAL ESPECIALIZADO

Os riscos do SNE enteral são determinados primariamente pelo estado de alerta e pela competência da deglutição do paciente, pela anatomia e funcionalidade do trato gastrintestinal e pela experiência da equipe clínica supervisora. A abordagem mais segura e menos dispendiosa é evitar o SNE em troca de uma atenção cuidadosa à ingestão oral do alimento, do encorajamento pessoal, de modificações nutricionais, de alimentação manual quando possível e, algumas vezes, da adição de um suplemento líquido oral. Por essa razão, todos os pacientes em risco nutricional deverão ser avaliados e acompanhados por nutricionista. Existe um interesse crescente no uso, sob circunstâncias selecionadas e quando não contraindicadas, de doses farmacológicas de esteroides anabólicos para estimular o apetite e promover anabolismo muscular.

A inserção do tubo nasogástrico é um procedimento de cabeceira, porém muitos pacientes clinicamente doentes apresentam comprometimento do esvaziamento gástrico e alto risco de pneumonia por aspiração. Esse risco pode ser reduzido colocando-se a ponta do tubo de alimentação no jejuno além do ligamento de Treitz, um procedimento que geralmente requer orientação fluoroscópica ou endoscópica. Quando a laparotomia é planejada para um paciente que passará por outras condições cirúrgicas que provavelmente irão requerer SNE prolongado, é vantajoso posicionar um tubo de alimentação no jejuno no momento da cirurgia.

Uma importante desvantagem do SNE é que as quantidades de proteínas e calorias fornecidas aos pacientes gravemente doentes em geral não alcançam seus objetivos-alvo nos primeiros 7-14 dias após o início do SNE. Esse problema é agravado pela falta de produtos enterais que permitem a provisão do valor proteico recomendado de 1,5-2,0 g/kg sem induzir, ao mesmo tempo, uma sobrealimentação calórica potencialmente prejudicial.

O SNE enteral em geral é utilizado em pacientes com anorexia, deglutição comprometida ou doença do intestino delgado. O intestino e os órgãos digestivos associados obtêm 70% de suas necessidades de nutrientes diretamente dos substratos nutricionais absorvidos do lúmen intestinal. A alimentação enteral mantém, ainda, a função intestinal ao estimular o fluxo sanguíneo esplâncnico, a atividade neuronal, a liberação de anticorpo imunoglobulina (Ig) A e a secreção de hormônios gastrintestinais que estimulam a atividade trófica intestinal. Tais fatores mantêm o intestino como uma barreira imunológica contra patógenos entéricos. Por essas razões, evidências atuais indicam que alguma nutrição intraluminal deverá ser providenciada, mesmo quando a NP for necessária para fornecer a maior parte do suporte nutricional. Os aminoácidos não essenciais arginina e glutamina, os ácidos graxos de cadeia curta, o ácido graxo de cadeia longa ômega 3 e os nucleotídeos são encontrados em algumas fórmulas enterais especiais e parecem desempenhar um importante papel na manutenção da função imunológica. A adição de NP suplementar à alimentação enteral (seja por via oral, seja por SNE por tubo enteral) poderá acelerar o trânsito para a alimentação enteral completa, que em geral é bem-sucedida quando > 50% das necessidades podem ser satisfeitas por essa via. Logo que as necessidades proteicas e de outros nutrientes essenciais forem satisfeitas, o benefício nutricional substancial poderá ser alcançado fornecendo-se em torno de metade das necessidades energéticas por períodos de até 10 dias. Como uma regra geral, a provisão nutricional proteica deverá ser aumentada em cerca de 25-50% quando o consumo de energia for reduzido na mesma proporção, pois o equilíbrio energético reduz a eficiência da retenção de proteína da dieta. Por períodos mais longos e em pacientes que apresentem teor de gordura corporal normal ou aumentado, será preferível fornecer apenas 75-80% das necessidades energéticas (juntamente com a proteína aumentada), já que o déficit moderado de energia melhora a tolerância gastrintestinal, torna mais fácil o controle glicêmico e evita a administração de excesso de fluido.

Os principais riscos da NP estão relacionados com a localização de um cateter venoso central, com suas complicações de trombose e infecção e com os volumes intravenosos relativamente grandes infundidos. Os riscos associados à facilidade de se infundir inadvertidamente excesso de carboidratos e lipídeos diretamente na circulação sanguínea em geral são menos levados em consideração. Esses riscos incluem hiperglicemia, depuração inadequada de lipídeos da circulação, esteatose e inflamação hepática e até insuficiência respiratória em pacientes com função pulmonar incerta. Por outro lado, a disfunção renal não reduz a necessidade de um paciente por proteínas ou aminoácidos. Nos casos em que a função renal é um fator limitante, o tratamento adequado de reposição renal deverá ser providenciado juntamente com o SNE.

No passado, o repouso intestinal mediante a NP era a base do tratamento de muitos distúrbios gastrintestinais graves. Entretanto, a importância de fornecer mesmo quantidades mínimas de nutrição enteral (NE) é atualmente bastante aceita. Protocolos que facilitam o uso mais disseminado da NE incluem início em 24 horas após admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), manutenção do paciente sempre com a cabeça em posição elevada, utilização de sondas de alimentação pós-pilórica e nasojejunal, uso de agentes pró-cinéticos, aumentos mais rápidos na frequência das refeições, tolerância a resíduos gástricos maiores e adesão aos algoritmos dirigidos à enfermagem para a progressão da alimentação. O SNE parenteral geralmente só é necessário à disfunção intestinal grave decorrente de íleo paralítico por tempo prolongado, obstrução intestinal ou pancreatite hemorrágica grave.

Em pacientes gravemente doentes, o SNE pode ser iniciado nas primeiras 24 horas de tratamento, com a antecipação de um melhor prognóstico clínico e de um risco inferior de mortalidade em relação àqueles observados após SNE enteral tardio ou inadequado; entretanto, esse ponto ainda é polêmico. Algumas evidências sugerem que o SNE precoce está associado a risco reduzido de morte, mas também com maior risco de infecção grave. Mais dados recentes, obtidos em estudos de pacientes moderadamente em estado crítico, sugerem que o SNE parenteral hipocalórico precoce reduz a morbidade e ameniza a atrofia muscular sem aumento de risco de infecção, porém também sem que ocorra redução detectável no risco de mortalidade. Infelizmente, as evidências atuais de ensaios clínicos não abordam várias dúvidas. É importante observar que o nível de substrato proteico fornecido nos ensaios clínicos publicados costumam estar bem abaixo da recomendação atual, mesmo nos ensaios de SNE parenteral suplementar. Muito do aumento na morbidade associado ao SNE parenteral e enteral pode ser creditado à hiperglicemia, que pode ser prevenida pela terapia com insulina adequadamente intensiva. O nível de glicemia necessário para prevenir complicações, se < 110 mg/dL ou < 150 mg/dL, permanece indefinido. Pacientes cirúrgicos adequadamente alimentados podem se beneficiar de um menor nível de glicose, porém estudos de terapia isolada com insulina, sem nutrição completa, sugerem melhora nos prognósticos de morbidade e mortalidade com um controle mais flexível da glicose em concentrações < 180 mg/dL.

No primeiro ano do seu uso, a NP foi relativamente cara, porém atualmente seus componentes são, em geral, menos dispendiosos que as fórmulas enterais especiais. A colocação percutânea de um cateter venoso central na veia subclávia ou (menos desejável) na veia jugular interna com avanço para a veia cava superior pode ser conseguida à beira do leito por profissionais treinados usando técnicas estéreis. Os cateteres centrais inseridos perifericamente (PICCs) também podem ser usados, embora em geral sejam mais apropriados para pacientes que não estejam na UTI. Cateteres jugulares internos ou subclávios oferecem riscos de pneumotórax ou de comprometimento vascular grave, mas geralmente são bem tolerados e, em vez de necessitarem de reinserção, podem ser trocados por um fio em caso de suspeita de infecção do cateter.

Embora a maior parte do SNE seja feita nos hospitais, alguns pacientes precisam dele por longos períodos. Em casa, o SNE requer ambiente doméstico seguro, condição clínica estável e capacidade e desejo do paciente em aprender técnicas apropriadas de autocuidado. Outras considerações importantes ao determinar a adequação do SNE parenteral ou enteral domiciliar são se o prognóstico do paciente indica sobrevida superior a alguns meses e o fato de que a terapia aumenta a qualidade de vida do paciente.

SUPORTE NUTRICIONAL PARA DOENÇAS ESPECÍFICAS

O objetivo do SNE é corrigir e prevenir a desnutrição. Certas condições necessitam de modificações especiais no regime do SNE. A ingestão de proteína poderá precisar de limitações em muitos pacientes estáveis com insuficiência renal ou função hepática incerta. Na doença renal, exceto por períodos curtos, a ingestão de proteína deverá se aproximar do nível necessário para adultos normais, de pelo menos 0,8 g/kg, e deverá atingir 1,2 g/kg enquanto não ocorrer azotemia grave. Pacientes com insuficiência renal grave que precisam de SNE precisarão de terapia simultânea de substituição renal. Na insuficiência hepática, ingestões de proteína de 1,2-1,4 g/kg (até 1,5 g/kg) deverão ser fornecidas enquanto não ocorrer encefalopatia causada por intolerância a proteínas. Para os casos de intolerância a proteínas, fórmulas que contêm 33-50% de aminoácidos de cadeia ramificada estão disponíveis e podem ser fornecidas na faixa de 1,2-1,4 g/kg. Os pacientes cardíacos e muitos outros com estresse grave em geral se beneficiam da restrição de líquido e sódio para 1.000 mL da fórmula de NP e 5-20 mEq de sódio por dia. Em pacientes com DPE crônica grave caracterizada por perda de peso grave, é importante iniciar a NP gradualmente por causa da antinatriurese profunda, da antidiurese e do acúmulo intracelular de potássio, magnésio e fósforo, que se desenvolve como consequência dos altos níveis de insulina resultantes. Essa alteração da NP costuma ser conseguida limitando-se a ingestão diária de fluido inicialmente para cerca de 1.000 mL; limitando-se a ingestão de carboidrato a 10-20% de dextrose, limitando-se a ingestão de sódio e fornecendo bastante potássio, magnésio e fósforo, com avaliação diária cuidadosa do estado hidreletrolítico. Não é preciso restringir a proteína.

PLANEJAMENTO INDIVIDUALIZADO

NECESSIDADES DE LÍQUIDO

Adultos normais necessitam cerca de 30 mL diários de fluido/kg de peso corporal a partir de todas as fontes, bem como da substituição de perdas anormais como aquelas causadas por tratamento com diuréticos, drenagem por tubo nasogástrico, dreno de feridas, taxas elevadas de perspiração (que podem ser vários litros por dia durante períodos de calor extremo) e perdas por diarreia/ostomia. As perdas de eletrólitos e minerais podem ser estimadas ou medidas e precisam ser repostas **(Quadro 98e.2)**. A restrição de fluido poderá ser necessária em pacientes com sobrecarga de líquido. A entrada total de fluido pode ser limitada a 1.200 mL/dia enquanto a urina for a única fonte significativa de saída de líquido. No caso de sobrecarga grave de fluido, uma NP pela veia central com 1 L de solução de aminoácidos cristalinos a 7% (70 g) e de dextrose a 21% (210 g) poderá fornecer temporariamente uma quantidade aceitável de glicose e de substrato de proteína na ausência de estresse catabólico significativo.

QUADRO 98e.2 **VOLUME APROXIMADO E COMPOSIÇÃO DE SECREÇÕES LÍQUIDAS**[a]

Secreção	Volume (L/d)	Na	K	Cl	HCO_3	pH
Saliva	1-2	15	30	15	30	6-8
Suco gástrico	1-2	50-90	5-30	90-130	0	1,5-3,5
Bile hepática	0,5-1	130-150	5-10	80-120	30-50	7-9
Pâncreas	0,5-1	130-150	5-10	70-100	90-110	8-9
Intestino delgado	1-3	120-140	10-20	80-120	20-40	7-9
Diarreia	Variável	30-50	20-30		Variável	

[a] Valores de concentração estão representados em mmol/L.

Os pacientes que precisam de NP ou NE na unidade de tratamento agudo em geral apresentam adaptações hormonais associadas às suas doenças de base (p. ex., aumento da secreção de hormônio antidiurético, aldosterona, insulina, glucagon ou cortisol) e esses sinais promovem retenção de fluido e hiperglicemia. Na doença crítica, o peso corporal encontra-se invariavelmente aumentado devido à ressuscitação por fluido e à retenção de fluido. A aposição de tecido magro é mínima na fase aguda de doença crítica, independente da quantidade de proteínas ou de calorias fornecidas. Como pode ser difícil remover o excesso de líquido, é mais eficaz limitar o seu consumo para permitir o equilíbrio entre a ingestão e a perda.

NECESSIDADES ENERGÉTICAS

O gasto total de energia compreende a energia gasta no repouso, o gasto de energia que ocorre com a atividade e o efeito térmico da alimentação **(Cap. 97)**. O gasto de energia no repouso representa dois terços do gasto total de energia, o gasto em atividade um quarto a um terço, e o efeito térmico da alimentação representa cerca de 10%. No caso de indivíduos saudáveis e com nutrição normal, o gasto total de energia é de aproximadamente 30-35 kcal/kg. A doença crítica aumenta o gasto de energia no repouso, porém esse aumento é significativo apenas nos indivíduos inicialmente bem nutridos com uma RIS intensa que apresentam, por exemplo, trauma múltiplo grave, queimaduras extensas, sepse, febre alta prolongada ou traumatismo craniano fechado. Nessas situações, o gasto de energia total pode alcançar 40-45 kcal/kg. O paciente em inanição crônica com DPE adaptada apresenta gasto de energia reduzido e é inativo, com gasto de energia total em geral de aproximadamente 20-25 kcal/kg. Poucos pacientes com DPE adaptada necessitam de 30 kcal/kg para o equilíbrio de energia. Como o fornecimento por volta de 50% do gasto energético medido como SNE é pelo menos tão eficaz quanto 100% durante os primeiros 10 dias de doença grave, a estimativa real do gasto energético costuma não ser necessária no período inicial do SNE. Entretanto, em pacientes que permanecem criticamente doentes por mais de algumas semanas, em pacientes com DPE grave para os quais as estimativas do gasto de energia não são confiáveis e nos pacientes com dificuldade de retirada dos equipamentos ventilatórios, é racional medir-se o gasto de energia diretamente quando a técnica está disponível, almejando uma captação de energia de 100-120% do gasto de energia medido.

A resistência à insulina devida à RIS está associada ao aumento da gliconeogênese e à redução da utilização da glicose periférica, com consequente hiperglicemia. A hiperglicemia é agravada pela administração de carboidrato exógeno excessivo a partir do SNE. Em pacientes criticamente doentes recebendo SNE, a normalização dos níveis sanguíneos de glicose pela infusão de insulina reduz os riscos de morbidade e mortalidade. Nos pacientes com desnutrição branda ou moderada, é racional fornecer suporte metabólico a fim de melhorar a síntese de proteína e manter a homeostase metabólica. A nutrição hipocalórica, com provisão de aproximadamente 1.000 kcal e de 70 g de proteína por dia, por até 10 dias, requer menos fluido e reduz a probabilidade de controle glicêmico ruim, embora fosse ideal uma maior ingestão de proteína. Durante a segunda semana de SNE, o fornecimento de energia e proteína pode aumentar para 20-25 kcal/kg e 1,5 g/kg por dia, respectivamente, conforme as condições metabólicas permitirem. Como mencionado anteriormente, pacientes com trauma múltiplo, traumatismo craniano fechado e queimaduras severas em geral apresentam gastos de energia bastante elevados, porém existem poucas evidências de que o fornecimento de > 30 kcal/kg por dia ofereceria benefícios posteriores e tal ingestão calórica elevada também poderia ser prejudicial por aumentar substancialmente o risco de hiperglicemia.

Como regra geral, aminoácidos e glicose são fornecidos em uma dose crescente até que a provisão de energia se iguale ao gasto de energia estimado no repouso. Nesse ponto, a adição de gordura torna-se benéfica. Uma abundância de glicose simplesmente estimula a lipogênese *de novo* – um processo ineficiente em termos energéticos. Os triglicerídeos poli-insaturados de cadeia longa (p. ex., no óleo de soja) são o principal ingrediente na maioria das emulsões parenterais de lipídeos e fornecem a maior parte da gordura nas fórmulas para alimentação enteral. Essas emulsões à base de óleos vegetais fornecem ácidos graxos essenciais. O conteúdo de lipídeo das fórmulas de nutrição enteral oscila entre 3 e 50% de energia. O lipídeo parenteral é fornecido em embalagens separadas como emulsões de 20 e 30% que podem ser infundidas separadamente ou misturadas de forma estéril, como uma mistura de nutrientes totais ou tipo *all-in-one* de aminoácidos, glicose, lipídeos, eletrólitos, vitaminas e minerais. Embora o lipídeo parenteral necessite suprir apenas cerca de 3% da necessidade energética a fim de atingir os requisitos dos ácidos graxos essenciais, quando fornecido diariamente em uma mistura tipo *all-in-one* de carboidrato, lipídeo e proteína, a mistura completa possui um conteúdo de lipídeo de 2-3 g/dL e fornece 20-30% da necessidade energética total – um nível aceitável que oferece a vantagem de garantir a estabilidade da emulsão. Quando administrado como uma infusão separada, o lipídeo parenteral não pode ser administrado em taxas superiores a 0,11 g/kg de massa corporal ou 100 g durante 12 horas − equivalente a 500 mL de lipídeo parenteral a 20%.

Os triglicerídeos de cadeia média contendo ácidos graxos saturados com cadeias de 6, 8, 10 ou 12 carbonos (> 95% dos quais são C8 e C10) estão incluídos em diversas fórmulas para alimentação enteral por serem absorvidos preferencialmente. Óleo de peixe contém ácidos graxos poli-insaturados da família ômega 3 que melhoram a função imune e reduzem a resposta inflamatória. Atualmente, emulsões injetáveis de óleo de peixe estão disponíveis nos EUA como um novo fármaco em estudo.

Fórmulas de NP fornecem carboidratos como glicose hidratada (3,4 kcal/g). Nas fórmulas enterais, a glicose é a fonte de carboidrato das chamadas dietas monoméricas. Essas dietas fornecem proteína como aminoácidos e lipídeos em quantidades mínimas (3%) para atingir as necessidades de ácidos graxos. As fórmulas monoméricas são administradas para otimizar a absorção no intestino com comprometimento grave. Como dietas que melhoram a imunidade, essas fórmulas são dispendiosas. Nas dietas poliméricas, a fonte de carboidratos em geral é um polissacarídeo menos ativo osmoticamente, a proteína costuma ser de soja ou caseína e a gordura está presente em concentrações de 25-50%. Tais fórmulas costumam ser bem toleradas pelos pacientes com comprimento intestinal normal, e algumas são aceitáveis para consumo oral.

NECESSIDADES DE PROTEÍNAS OU AMINOÁCIDOS

A recomendação diária de proteína para indivíduos saudáveis é de 0,8 g/kg, porém as proteínas do corpo são repostas mais rapidamente com 1,5 g/kg em pacientes com DPE e o catabolismo de proteína total é reduzido em pacientes criticamente doentes quando

1,5-2,0 g/kg são fornecidas. Em pacientes que não se encontram criticamente enfermos, mas que necessitam de SNE na unidade de tratamento agudo, pelo menos 1 g de proteína/kg é recomendada e maiores quantidades até 1,5 g/kg serão indicadas quando o volume e a tolerância hepática e renal permitirem. As fórmulas parenterais e enterais consideradas padrão contêm proteína de alto valor biológico e satisfazem as necessidades dos oito aminoácidos essenciais quando as necessidades de nitrogênio são alcançadas. Misturas parenterais de aminoácidos e misturas enterais elementares consistem em aminoácidos individuais hidratados. Devido ao seu estado hidratado, as soluções elementares de aminoácidos fornecem 17% menos substrato proteico do que proteínas intactas. Em condições de intolerância à proteína, como nas insuficiências renal e hepática, poderão ser consideradas fórmulas com aminoácidos modificados. Na insuficiência hepática, as fórmulas enriquecidas com aminoácidos de cadeias ramificadas maiores parecem melhorar o prognóstico. Os aminoácidos condicionalmente essenciais, como a arginina e a glutamina, também podem causar benefícios em quantidades suplementares.

O equilíbrio das proteínas (nitrogênio) fornece uma medida da eficácia do SNE parenteral ou enteral. Esse equilíbrio é calculado como a ingestão de proteína/6,25 (porque as proteínas são constituídas, em média, de 16% de nitrogênio) menos o nitrogênio ureico urinário de 24 horas mais 4 g de nitrogênio (o último refletindo outras perdas de nitrogênio). Na doença crítica, um equilíbrio de nitrogênio negativo leve de 2-4 g/d costuma ser alcançável. Um equilíbrio de nitrogênio negativo leve semelhante é observado no paciente não estressado em recuperação. Cada grama de nitrogênio perdida ou ganha representa cerca de 30 g de tecido magro.

NECESSIDADES DE MINERAIS E VITAMINAS

As necessidades de eletrólitos, vitaminas e oligoelementos parenterais estão resumidas nos **Quadros 98e.3, 98e.4, e 98e.5**, respectivamente. São necessárias modificações nos eletrólitos em casos de perdas gastrintestinais graves por drenagem nasogástrica ou perdas intestinais por fístulas, diarreia ou saídas de ostomias. Tais perdas também implicam em perdas extras de cálcio, magnésio e zinco. As perdas de zinco são elevadas na diarreia secretora. A diarreia secretora contém em torno de 12 mg de zinco/L e os pacientes com fístula intestinal ou diarreia crônica necessitam uma média de aproximadamente 12 mg de zinco parenteral ao dia (equivalente a 30 mg de zinco elementar oral) para manter o seu equilíbrio. Perdas urinárias excessivas de potássio com anfotericina ou perdas de magnésio com cisplatina ou na insuficiência renal requerem ajustes no equilíbrio de sódio, potássio, magnésio, fósforo e acidobásico. As necessidades de vitaminas e oligoelementos são satisfeitas pelo fornecimento diário de um suplemento vitamínico e mineral parenteral completo por NP e pelo fornecimento de quantidades adequadas de fórmulas para alimentação enteral que contenham esses micronutrientes.

QUADRO 98e.3 ACRÉSCIMOS DIÁRIOS HABITUAIS DE ELETRÓLITOS À NUTRIÇÃO PARENTERAL

Eletrólito	Equivalente parenteral	Consumo habitual
Sódio		1-2 mEq/kg + reposição, mas pode ser de apenas 5-40 mEq/dia
Potássio		40-100 mEq/dia + reposição de perdas incomuns
Cloreto		Conforme necessário para o equilíbrio acidobásico, mas em geral 2:1 a 1:1 com acetato
Acetato		Conforme necessário para o equilíbrio acidobásico
Cálcio	10 mEq	10-20 mEq/dia
Magnésio	10 mEq	8-16 mEq/dia
Fósforo	30 mmol	20-40 mmol

QUADRO 98e.4 NECESSIDADES MULTIVITAMÍNICAS PARENTERAIS PARA ADULTOS

Vitamina	Valores revisados
Vitamina A	3.300 UI
Tiamina (B_1)	6 mg
Riboflavina (B_2)	3,6 mg
Niacina (B_3)	40 mg
Ácido fólico	600 µg
Ácido pantotênico	15 mg
Piridoxina (B_6)	6 mg
Cianocobalamina (B_{12})	5 µg
Biotina	60 µg
Ácido ascórbico (C)	200 mg
Vitamina D	200 UI[a]
Vitamina E	10 UI
Vitamina K[b]	150 µg

[a] A necessidade atual de vitamina D – um mínimo de 600 UI/dia – não pode ser alcançada com as fórmulas vitamínicas injetáveis disponíveis. O calcitriol não equivale à vitamina D e não é um substituto adequado para ela, já que não é um substrato para a biossíntese de 25-hidroxivitamina D.

[b] Há um produto disponível que não contém vitamina K. A suplementação com vitamina K é recomendada na dose de 2-4 mg/semana em pacientes que não estejam recebendo tratamento com anticoagulante oral quando o produto livre de vitamina K for usado.

QUADRO 98e.5 SUPLEMENTAÇÃO PARENTERAL DE OLIGOELEMENTOS PARA ADULTOS[a]

Oligoelemento	Ingestão
Zinco[b]	2,5-4 mg/dia; um adicional de 10-15 mg/dia por litro de eliminação fecal ou por ileostomia
Cobre	0,5-1,5 mg/dia; possibilidade de retenção no caso de obstrução do trato biliar
Manganês	0,1-0,3 mg/dia; possibilidade de retenção no caso de obstrução do trato biliar
Cromo	10–15 µg/dia

Selênio	20-100 μg/dia; NP necessária por tempo prolongado, opcional para curto prazo
Molibdênio	20-120 μg/dia; NP necessária por tempo prolongado, opcional para curto prazo
Iodo	75-150 μg/dia; NP necessária por tempo prolongado, opcional para curto prazo

[a] Há produtos comerciais disponíveis com os primeiros quatro, os primeiros cinco e com todos os sete minerais nas quantidades recomendadas.
[b] A necessidade basal de zinco intravenoso é de aproximadamente um terço da necessidade oral, porque apenas cerca de um terço do zinco ingerido oralmente é absorvido.
Abreviação: NP, nutrição parenteral.

O ferro é um catalisador altamente reativo de reações oxidativas e, portanto, não é incluído nas misturas de NP. A necessidade de ferro parenteral costuma ser de apenas aproximadamente 1 mg/dia. A deficiência de ferro ocorre com considerável frequência em pacientes hospitalizados gravemente enfermos, em especial naqueles com DPE e doença do trato gastrintestinal e em pacientes sujeitos a perdas sanguíneas frequentes. A deficiência de ferro é algumas vezes inadequadamente considerada em pacientes hospitalizados porque existem causas simples: a anemia mediada por inflamação da doença crônica (com um aumento associado na ferritina sérica, uma proteína de fase aguda) e a redistribuição do volume de fluido intravascular durante o tempo prolongado no leito. A deficiência de ferro deverá ser considerada em cada paciente que esteja recebendo SNE. A queda de um volume médio de eritrócitos, mesmo que ainda na faixa baixa a normal, juntamente com uma concentração sérica de ferritina intermediária, é sugestiva de deficiência de ferro. Infusões intravenosas de ferro seguem normas padrões, sempre com uma ordem de terminação e nunca como uma ordem permanente devido ao risco de uma superdosagem inadvertida. Deve ser considerada a reposição de ferro substancial durante a doença crítica devido à possibilidade de que uma elevação significativa na sua concentração sérica poderá aumentar a suscetibilidade a algumas infecções bacterianas.

NUTRIÇÃO PARENTERAL

TÉCNICA DE INFUSÃO E MONITORAMENTO DO PACIENTE

A alimentação parenteral por veia periférica é limitada por restrições de osmolaridade e volume. Soluções com uma osmolaridade > 900 mOsm/L (p. ex., aquelas que contêm > 3% de aminoácidos e glucose a 5% [290 kcal/L]) são pouco toleradas a nível periférico. Emulsões parenterais de lipídeos (20%) podem ser administradas para aumentar a liberação de calorias. O volume total necessário para uma taxa de fornecimento marginal de aminoácidos de 60 g (equivalente a 50 g de proteína) e total de 1.680 kcal é de 2,5 L. Além disso, o risco de morbidade e mortalidade significativas decorrente de incompatibilidades dos sais de cálcio e fósforo é o maior nestes regimes de baixa osmolaridade e baixa glicose. Para infusões de curto prazo, o cálcio pode ser temporariamente limitado ou mesmo omitido da mistura. A alimentação parenteral por uma veia periférica em geral visa suplementar a alimentação oral; ela não é adequada para os pacientes em estado grave. A NP periférica poderá ser aumentada por pequenas quantidades de heparina (1.000 U/L) e pela coinfusão com lipídeos parenterais para reduzir a osmolaridade, mas ainda assim as restrições de volume limitarão o valor dessa terapia, especialmente em pacientes críticos.

Os PICCs podem ser usados para infundir soluções de dextrose a 20-25% e de aminoácidos a 4-7%, evitando, assim, as complicações traumáticas da substituição do cateter central percutâneo. Contudo, com os PICCs, o fluxo pode estar relacionado com a posição, e os acessos não poderão ser trocados sobre um fio-guia para monitorar infecção. É importante colher amostras de sangue de forma cautelosa e apropriada a partir de um PICC de porta dupla porque a mistura da amostra sanguínea, mesmo com mínimas quantidades da infusão de nutrientes, irá indicar falsamente hiperglicemia e hiperpotassemia. Por todas essas razões, os cateteres de acesso central são preferidos nas doenças críticas. A abordagem pela veia subclávia é mais bem tolerada pelos pacientes e é a mais fácil para a troca de curativos. A abordagem jugular tem menor probabilidade de causar um pneumotórax. A cateterização da veia femural é desencorajada devido ao risco de infecção do cateter. Para alimentação prolongada domiciliar, cateteres tunelizados e acessos implantados são usados para reduzir o risco de infecção e são mais aceitos pelos pacientes. Os cateteres tunelizados precisam ser implantados em um centro cirúrgico.

Os cateteres são feitos de Silastic®, poliuretano ou cloreto de polivinil. Os de Silastic® são menos trombogênicos e os melhores para tunelização. O poliuretano é melhor para cateteres temporários. Para evitar infecções, as trocas de curativo com gaze seca deverão ser realizadas em intervalos regulares por enfermeiros habilitados em tratamento com cateteres. A solução de clorexidina é mais efetiva que o álcool ou os compostos à base de iodo. A monitoração apropriada dos pacientes sob NP está resumida no Quadro 98e.6.

QUADRO 98e.6 MONITORANDO O PACIENTE SOB NUTRIÇÃO PARENTERAL[a]

Dados clínicos

Sensação generalizada de bem-estar
Força, evidenciada por tentativas de sair do leito, caminhar, e resistência ao exercício conforme o caso
Sinais vitais, incluindo temperatura, pressão sanguínea, pulso e frequência respiratória
Equilíbrio hídrico: peso (medido pelo menos várias vezes por semana); consumo de líquido (parenteral e enteral) *versus* perda de líquido (urina, fezes, drenagem gástrica, feridas, ostomia)
Equipamento para nutrição parenteral: sonda, bomba, filtro, cateter, curativos
Composição da solução de nutrientes

Dados laboratoriais

Medição por glicosímetro	Três vezes/dia até a estabilidade
Glicose sanguínea, Na, K, Cl, HCO_3, ureia	Diariamente até ficarem estáveis e completamente avançados; em seguida, duas vezes por semana

Níveis séricos de creatinina, albumina, PO_4, Ca, Mg, Hb/Ht, contagem de leucócitos	Iniciais; em seguida, duas vezes por semana
INR	Iniciais; em seguida, semanalmente
Testes com micronutrientes	Conforme indicado

[a] Os parâmetros são avaliados diariamente a menos que sejam especificados de outra forma.
Abreviações: Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; INR, razão normalizada internacional.
Fonte: Adaptado do capítulo sobre este tópico no *Medicina Interna de Harrison*, 16ª ed., escrito por Lyn Howard, MD.

PROVISÃO DE NUTRIENTES PADRÃO *VERSUS* PERSONALIZADA

Muito embora as soluções pré-mixadas de aminoácidos cristalinos e dextrose estejam em uso comum, o futuro da NP baseado em evidências encontra-se nos compostos estéreis controlados por computador, os quais geram rapidamente soluções personalizadas de baixo custo que atendem aos objetivos específicos de proteínas e calorias dos diferentes pacientes em situações clinicamente distintas. Por exemplo, 1 L de uma mistura padrão de solução de aminoácidos a 5%/dextrose a 25% fornece 50 g de aminoácidos (41,5 g de substrato proteico) e 1.000 kcal; o uso dessa solução para atender à necessidade proteica de 1,5-2,0 g/kg de um paciente de 70 kg gravemente doente necessitará da infusão de 2,5-3,4 L de fluido e de uma dose de energia potencial e excessivamente alta de 2.500-3.300 kcal. Quando o reservatório de gordura do corpo é adequado, evidências clínicas apoiam cada vez mais a maior segurança e eficácia do SNE de alto teor proteico e moderadamente hipocalórico em tais pacientes. Uma composição estéril poderá gerar precisamente uma fórmula apropriada para tal paciente. Por exemplo, 1 L de uma solução incluindo 600 mL de aminoácidos a 15%, 300 mL de dextrose a 50% e 100 mL de uma mistura de eletrólitos/micronutrientes contém 75 g de substrato proteico e 800 kcal; portanto, é razoável se alcançar a necessidade proteica do paciente com apenas 1,4-1,9 L de solução e uma quantidade mais apropriada de 1.100-1.520 kcal; qualquer pequeno intervalo no fornecimento de energia será facilmente preenchido pelo uso de lipídeo intravenoso.

COMPLICAÇÕES

Mecânicas A inserção de um cateter venoso central deve ser feita por equipe treinada e experiente empregando técnicas asépticas para limitar as complicações mais comuns de pneumotórax e punção ou lesão arterial inadvertida. Deve-se confirmar com radiografias a posição do cateter na veia cava superior, distal à junção com a veia jugular ou subclávia, e não diretamente contra a parede do vaso. Poderá ocorrer trombose relacionada com o cateter no local de entrada na veia e estender-se de forma a revestir o cateter. A infecção do cateter predispõe à trombose, assim como a RIS. O acréscimo de 6.000 U de heparina à fórmula parenteral diária para os pacientes hospitalizados com cateteres temporários reduz o risco de formação de bainha de fibrina e infecção do cateter. Os cateteres temporários que desenvolvem trombo devem ser removidos e, de acordo com os achados clínicos, tratados com anticoagulantes. Pode-se considerar a terapia trombolítica para os pacientes com cateteres permanentes, dependendo da facilidade de substituição e da presença de locais de acesso venoso alternativos e razoavelmente aceitáveis. A terapia com varfarina de baixa dose (1 mg/dia) reduz o risco de trombose em cateteres permanentes usados para SNE parenteral domiciliar, mas poderá ser necessária anticoagulação completa em pacientes que apresentam trombose recorrente relacionada com cateteres permanentes. Uma recomendação recente da entidade americana Food and Drug Administration para reformular os polivitamínicos administrados por via parenteral, de modo a incluir a vitamina K em uma dose de 150 μg/dia, pode afetar a eficácia da terapia com varfarina de baixa dose. Dispõe-se de uma versão "sem vitamina K" para pacientes que recebem essa terapia. Os cateteres poderão ser ocluídos devido a fatores mecânicos, pela fibrina em sua extremidade ou pelo seu lúmen obstruído por gordura, minerais ou fármacos. Essas oclusões podem ser controladas com doses baixas de alteplase no caso da fibrina, lavagem interna com álcool a 70% para gordura, ácido clorídrico a 0,1 *N* para precipitados minerais e ácido clorídrico a 0,1 *N* ou hidróxido de sódio a 0,1 *N* para os fármacos, dependendo de seu pH.

Metabólicas Os problemas mais comuns causados pelo SNE parenteral são a sobrecarga hídrica e a hiperglicemia **(Quadro 98e.7)**. A glicose hipertônica estimula um nível mais elevado de insulina do que uma refeição normal. Como a insulina é um hormônio antinatriurético e antidiurético potente, a hiperinsulinemia causa retenção de sódio e líquido. Consequentemente, na ausência de perdas gastrintestinais ou disfunção renal, é provável a ocorrência de retenção hídrica líquida quando o consumo total de líquido ultrapassa 2.000 mL/dia. É necessária a monitoração estrita da massa corporal, bem como da ingestão e da perda de líquido para prevenir essa complicação. Na ausência de comprometimento renal significativo, é provável que o conteúdo de sódio da urina seja < 10 mEq/L. O fornecimento de sódio em quantidades limitadas (40 mEq/dia) e o uso de glicose e gordura na mistura de NP irão reduzir os níveis séricos de glicose e auxiliar a reduzir a retenção de líquido. O nível elevado de insulina também aumenta o transporte intracelular de potássio, magnésio e fósforo, o que pode precipitar uma síndrome de realimentação perigosa se o conteúdo total de glicose da solução de NP for aumentado muito rapidamente em pacientes com desnutrição grave. Para se avaliar a tolerância à glicose, em geral é melhor começar a NP com < 200 g de glicose/dia. Pode-se acrescentar insulina regular à fórmula de NP para estabelecer o controle glicêmico e as doses de insulina podem ser aumentadas proporcionalmente ao aumento do conteúdo de glicose. Como regra geral, os pacientes com diabetes dependente de insulina precisam do dobro da sua dose caseira habitual de insulina quando estão recebendo NP a 20-25 kcal/kg, em grande parte como consequência da administração parenteral de glicose e de alguma perda de insulina para o recipiente da embalagem. Como uma estimativa grosseira, a quantidade de insulina poderá ser proporcionalmente semelhante à quantidade de calorias fornecidas como nutrição parenteral total (NPT) relativa à alimentação completa, e a insulina poderá ser colocada na fórmula de NPT. Pode-se administrar insulina regular subcutânea para melhorar o controle glicêmico, conforme avaliado por medições da glicemia a cada 6 horas. Cerca de dois terços da quantidade total de 24 horas poderá ser acrescentada às prescrições para o dia seguinte, com os suplementos necessários de insulina subcutânea. Os avanços na concentração de glicose da NP devem ser feitos quando um controle razoável da glicose estiver estabelecido e a dose de insulina pode ser proporcionalmente ajustada às calorias acrescentadas como glicose e aminoácidos. Essas são regras gerais e conservadoras. Dado o impacto clínico adverso da hiperglicemia, poderá ser necessário o uso de terapia intensiva com insulina como uma infusão separada de acordo com um protocolo-padrão para se estabelecer o controle inicial. Uma vez estabelecido o controle, essa dose de insulina pode ser acrescentada à fórmula de NP. Também é comum a ocorrência de desequilíbrio acidobásico durante o SNE parenteral. As fórmulas de aminoácidos são tamponadas, mas os pacientes em estado grave tendem a desenvolver acidose metabólica, em geral devido ao comprometimento tubular renal. O uso de sais de acetato de sódio e potássio na fórmula de NP pode resolver esse problema. Os sais de bicarbonato não devem ser usados porque são incompatíveis com as formulações para NPT. A drenagem nasogástrica acarreta alcalose hipoclorêmica, que pode ser tratada com a atenção voltada para o equilíbrio de cloreto. Às vezes, poderá ser necessário ácido clorídrico para uma resposta mais rápida ou quando a terapia diurética limita a capacidade de fornecer uma quantidade substancial de cloreto de sódio. Até 100 mEq/L e até 150 mEq de ácido clorídrico por dia podem ser colocados em uma fórmula de NPT sem gordura.

QUADRO 98e.7 DISTÚRBIOS METABÓLICOS SELECIONADOS CAUSADOS PELA NP E SUA CORREÇÃO

Distúrbio	Causa	Ação corretiva com NP
Hiponatremia	Aumento da água corporal total ou redução do sódio corporal total	Diminuir a água livre ou aumentar o sódio
Hipernatremia	Ocorre comumente com excesso de líquido isotônico ou hipertônico seguido pela administração de diurético com depuração de água livre; também pode ocorrer com desidratação e sódio corporal total normal	Aumentar a água livre para obter um equilíbrio hídrico líquido positivo, mantendo o equilíbrio de sódio e cloreto
Hipopotassemia	Consumo inadequado às necessidades	Usar suplementos
	Diurese excessiva, disfunção tubular	Usar suplementos
	Deficiência de magnésio	Aumentar o magnésio na NP

	Alcalose metabólica Hiperinsulinemia	Corrigir a alcalose Manter NP constante, aumentar o potássio
Hiperpotassemia	Fornecimento excessivo	Reduzir suplementos
	Acidose metabólica	Avaliar acidose Tratar com NP que contenha sal de acetato e diminuir o potássio
	Deterioração renal	Avaliar paciente e ajustar NP conforme indicado
Hipocalcemia	Resposta recíproca à repleção de fósforo	Aumentar o cálcio
	Efeito de doença grave	Aumentar o cálcio
	Má absorção grave	Suplementar o cálcio
Hipercalcemia	Administração excessiva ou patologia (câncer, hiperparatireoidismo)	Reduzir ou eliminar o cálcio.
Hipomagnesemia	Maior necessidade devido ao uso de diurético, alcoolismo, má absorção, desnutrição	Suplementar o magnésio
	Doença grave	Suplementar o magnésio
Hipofosfatemia	Consumo inadequado às necessidades relacionado com a desnutrição e uso de álcool	Suplementar o fósforo
	Maior consumo de cálcio	Usar suplementos
Hiperfosfatemia	Administração excessiva ou agravamento da função renal	Reduzir o fósforo
Azotemia	Infusão excessiva de aminoácidos ou agravamento da função renal	Reduzir o nível de aminoácidos quando possível, porém utilizar terapia de reposição renal caso 1 g de proteína/kg não possa ser fornecida por períodos prolongados

Abreviação: NP, nutrição parenteral.

Infecciosas As infecções decorrentes do acesso do cateter central são raras nas primeiras 72 horas. A febre durante esse período em geral é atribuída à infecção em outro local ou por causa diversa. A febre que surge durante o SNE parenteral pode ser cuidada verificando-se o local do cateter e, se ele estiver limpo, trocando-o sobre um fio-guia, com culturas do conteúdo e da extremidade dele. Caso as culturas sejam negativas, como geralmente o são, o novo cateter poderá continuar a ser usado. Se uma cultura for positiva para uma bactéria relativamente não patogênica, como o *Staphylococcus epidermidis*, poderá ser considerada uma segunda troca sobre fio-guia com repetição das culturas ou substituição do cateter, dependendo das circunstâncias clínicas. Se as culturas forem positivas para mais de uma bactéria patogênica ou para fungos como a *Candida albicans*, em geral será melhor recolocar o cateter em um novo lugar. Se a decisão clínica for pelo tratamento com antibiótico, mas houver crescimento de *C. albicans* nas hemoculturas de um paciente que esteja recebendo NP, ele deverá ser tratado sempre com um fármaco antifúngico, porque as consequências da falha do tratamento poderão ser péssimas.

As infecções do cateter podem ser minimizadas usando o cateter de alimentação para a NPT, sem obter amostras de sangue nem administrar medicações por ele. As infecções do cateter central representam uma complicação séria, com taxa de mortalidade atribuída de 12-25%. Deverão ocorrer menos de três infecções por 1.000 dias dos cateteres de acesso venoso central dedicadas à alimentação. Infecções domiciliares de cateteres de NPT podem ser tratadas sem a sua remoção, em particular se o organismo agressor for o *S. epidermidis*. A limpeza do biofilme e da bainha de fibrina pelo tratamento local do cateter com alteplase interna pode aumentar a probabilidade de erradicação. A antibioticoterapia local em altas concentrações, com ou sem o acréscimo de heparina ao tratamento sistêmico, pode melhorar a eficácia. Sepse com hipotensão deve precipitar a retirada do cateter tanto no esquema de NPT temporário quanto permanente.

NUTRIÇÃO ENTERAL

COLOCAÇÃO DO ACESSO E MONITORAMENTO DO PACIENTE

Os tipos de sonda para alimentação enteral, métodos de inserção, seus usos clínicos e complicações potenciais estão delineados no **Quadro 98e.8**. Os diferentes tipos de formulação enteral estão relacionados no **Quadro 98e.9**. Os pacientes que recebem NE correm o risco de apresentar muitas das mesmas complicações metabólicas daqueles que recebem NP e deverão ser monitorados da mesma forma. A NE pode ser uma fonte de problemas semelhantes, mas não da mesma intensidade, porque a resposta insulínica à NE equivale à aproximadamente metade da observada na NP. As fórmulas para alimentação enteral têm composições fixas de eletrólitos em geral modestas com relação ao sódio e com um pouco mais de potássio. Os distúrbios acidobásicos podem ser contornados de forma mais limitada com a NE. É possível acrescentar sais de acetato à fórmula para tratar a acidose metabólica crônica. Pode-se acrescentar cloreto de cálcio para tratar uma alcalose metabólica crônica discreta. Medicações e outros aditivos às fórmulas enterais podem entupir os acessos (p. ex., o cloreto de cálcio pode interagir com fórmulas à base de caseína para formar produtos insolúveis de caseinato de cálcio) e podem reduzir a eficácia de alguns fármacos (p. ex., fenitoína). Como acessos de pequeno calibre deslocam-se com facilidade, deve-se verificar a posição do acesso em intervalos aspirando e medindo o pH do líquido intestinal (normal: < 4 no estômago, > 6 no jejuno).

QUADRO 98e.8 SONDAS PARA ALIMENTAÇÃO ENTERAL

Tipo/técnica de inserção	Usos clínicos	Possíveis complicações
Sonda nasogástrica		
Medida externa: narina, orelha,	Situação clínica em curto prazo (semanas)	Aspiração; ulceração de tecidos

xifosterno; tubo enrijecido com água gelada ou estilete; posição verificada injeção de ar e auscultação ou por raio X	ou períodos maiores com inserção intermitente; a provisão do bolo é mais simples, porém o gotejamento contínuo com bomba é mais bem tolerado	nasais e esofágicos, acarretando estenose
Sonda nasoduodenal		
Medida externa: narina, orelha, espinha ilíaca anterior superior; tubo enrijecido por estilete e passado pelo piloro sob fluoroscopia ou com alça endoscópica	Situações clínicas breves em que o esvaziamento gástrico está comprometido ou suspeita-se de extravasamento proximal; requer gotejamento contínuo com bomba	Desvio espontâneo para o estômago (posição verificada pelo conteúdo aspirado, pH > 6); diarreia comum, fórmulas que contenham fibras podem ajudar
Sonda de gastrostomia		
Colocação percutânea endoscópica, radiológica ou cirúrgica; após o estabelecimento do trajeto, pode ser convertido em um “botão” gástrico	Situações clínicas prolongadas, distúrbios da deglutição ou absorção comprometida no intestino delgado, requerendo gotejamento contínuo	Aspiração; irritação em volta do local de saída da sonda; vazamento peritoneal; migração do balão e obstrução pilórica
Sonda de jejunostomia		
Colocação percutânea endoscópica ou radiológica via piloro ou endoscópica ou cirúrgica diretamente no jejuno	Situações clínicas prolongadas em que o esvaziamento gástrico está comprometido; requer gotejamento contínuo com bomba; a jejunostomia endoscópica percutânea direta é a mais confortável para o paciente	Entupimento ou deslocamento da sonda; fístula jejunal se for usada uma sonda de grande calibre; diarreia devido à estase; irritação da sutura cirúrgica de ancoragem
Sonda de gastrojejunostomia combinada		
Colocação percutânea endoscópica, radiológica ou cirúrgica; braço intragástrico para aspiração gástrica contínua ou intermitente; baço jejunal para alimentação enteral	Usado para pacientes com esvaziamento gástrico e em alto risco de aspiração ou pacientes com pancreatite aguda ou vazamentos proximais	Entupimento: especialmente se o tubo jejunal for de pequeno calibre

Notas: Todas as sondas finas correm o risco de entupimento, em especial se usadas para administrar medicamentos esmagados. Nos pacientes sob alimentação enteral prolongada, as sondas de gastrostomia e jejunostomia podem ser substituídas por um “botão” de baixo perfil assim que o trajeto for estabelecido.
Fonte: Adaptado do capítulo sobre este tópico no *Medicina Interna de Harrison*, 16ª ed., escrito por Lyn Howard, MD.

QUADRO 98e.9 FÓRMULAS ENTERAIS

Características da composição	Indicações clínicas
Fórmula enteral padrão	
Produtos nutricionais completos (+)[a] 1. Densidade calórica: 1 kcal/mL 2. Proteína: ~14% calorias (caseinatos, soja, lactalbumina) 3. Carboidrato ~60% calorias (amido de milho hidrolisado, maltodextrina, sacarose) 4. Gordura ~30% calorias (óleos de milho, soja e girassol) 5. Consumo diário recomendado de todos os minerais e vitaminas em > 1.500 kcal/dia	Adequados para a maioria dos pacientes que precisam de alimentação por sonda; algumas fórmulas-padrão podem ser usadas oralmente

6. Osmolalidade: ~300 mOsmol/kg	
Fórmulas enterais modificadas	
1. Densidade calórica: 1,5-2 kcal/mL (+)	Pacientes com restrição de fluido
2. Proteína	
a. Rica em proteína (~20-25% proteína) (+)	Pacientes em estado grave
b. Proteína hidrolisada em pequenos peptídeos (+)	Absorção comprometida
c. ↑ Arginina, glutamina, nucleotídeos e lipídeo ω3 (+++)	Dietas estimuladoras do sistema imune
d. ↑ Aminoácidos de cadeia ramificada, ↓ aminoácidos aromáticos (+++)	Pacientes com insuficiência hepática intolerantes a 0,8 g de proteína/kg
e. Pobre em proteína de alto valor biológico	Pacientes com insuficiência renal por breves períodos de doença grave
3. Lipídeo	
a. Pobre em gordura, substituição parcial de TCM (+)	Má absorção de gordura
b. ↑ Lipídeo (> 40% calorias) (++)	Insuficiência pulmonar com retenção de CO_2 na fórmula-padrão, utilidade limitada
c. ↑ Lipídeo de AGMI (++)	Melhora do controle do índice glicêmico na diabetes
d. ↑ Lipídeo de ω3 e ↓ lipídeo de ácido linoleico ω6 (+++)	Melhor ventilação na SARA
4. Fibras: fornecidas como polissacarídeo de soja (+)	Melhor efeito laxante

[a] Custo: +, baixo; ++, moderadamente alto; +++, muito alto.

Abreviações: AGMI, ácidos graxos monoinsaturados; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; TCM, triglicerídeos de cadeia média; ω3 ou ω6, gordura poli-insaturada com ligação dupla no carbono 3 (óleos de peixe) ou no carbono 6 (óleos vegetais).

Fonte: Adaptado do capítulo sobre este tópico no *Medicina Interna de Harrison*, 16ª ed., escrito por Lyn Howard, MD.

COMPLICAÇÕES

Aspiração O paciente debilitado com esvaziamento gástrico precário e comprometimento da deglutição e tosse corre o risco de aspiração; essa complicação é mais comum entre pacientes sob ventilação mecânica. A aspiração da traqueia induz tosse e regurgitação gástrica, e o acolchoamento dos tubos endotraqueais ou de traqueostomia raramente protege contra aspiração. As medidas preventivas incluem a elevação da cabeceira da cama em 30°, usando algoritmos controlados pela enfermagem para os avanços na fórmula, combinando a alimentação enteral com a parenteral e instituindo a alimentação pós-ligamento de Treitz. A alimentação por sonda não deve ser interrompida para a retirada de < 300 mL de resíduos gástricos, a menos que haja outros sinais de intolerância gastrintestinal como náuseas, vômitos ou distensão abdominal. A alimentação contínua por meio de bombas é mais bem tolerada por via intragástrica do que por introdução do bolo e é essencial para alimentação jejunal. Na alimentação pelo intestino delgado, não se faz avaliação dos resíduos, mas a dor e a distensão abdominal devem ser monitoradas.

Diarreia A alimentação enteral costuma causar diarreia, em especial se a função intestinal estiver comprometida por doença ou fármacos (na maioria das vezes por antibióticos de amplo espectro). O sorbitol usado para aromatizar alguns medicamentos também pode causar diarreia, a qual pode ser controlada pelo uso de um gotejamento contínuo, com uma fórmula que contenha fibra, ou pelo acréscimo de um agente antidiarreico à fórmula. No entanto, antes de usar um antidiarreico, deve-se excluir o *Clostridium difficile* como agente etiológico, uma causa comum de diarreia em pacientes alimentados por sonda. Os bloqueadores H_2 podem ajudar a reduzir o volume total de fluido que chega ao cólon. A diarreia associada à alimentação enteral não implica necessariamente em absorção inadequada de nutrientes além de água e eletrólitos. Os aminoácidos e a glicose são bem absorvidos em particular na parte superior do intestino delgado exceto no caso do intestino mais comprometido ou mais curto. Como os nutrientes luminais exercem efeitos tróficos sobre a mucosa intestinal, costuma ser válido persistir com a alimentação por sonda apesar da diarreia, mesmo quando essa conduta necessite de suporte hídrico suplementar parenteral. Excetuando-se as condições que apresentam a função de absorção do intestino delgado drasticamente reduzida, não existem indicações estabelecidas para fórmulas elementares ou baseadas em peptídeos pequenos.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Nos EUA, a única emulsão lipídica parenteral disponível é feita com óleo de soja, cujos ácidos graxos constituintes foram sugeridos como imunossupressores em determinadas circunstâncias. Na Europa e no Japão, diversas outras emulsões lipídicas estão disponíveis, incluindo aquelas contendo apenas óleo de peixe; misturas de óleo de peixe, triglicerídeos de cadeia média e triglicerídeos de cadeia longa, como o óleo de oliva e/ou óleo de soja; misturas de triglicerídeos de cadeia média e triglicerídeos de cadeia longa, como o óleo de soja; e misturas de triglicerídeos de cadeia longa, como o óleo de oliva e óleo de soja, que podem ser mais benéficas em termos de metabolismo e função hepática e imunológica. Além disso, está disponível um dipeptídeo contendo glutamina para a inclusão em fórmulas de NPT na Europa e pode ser útil em termos de função imunológica e resistência à infecção, embora um estudo recente usando uma dose maior do que a recomendada tenha sido associado a um dano líquido.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as contribuições de Lyn Howard, MD, autora em edições anteriores do Medicina Interna de Harrison*, do material neste capítulo.*

Parte 7: Oncologia e hematologia

SEÇÃO 1

DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS

99

Abordagem ao paciente com câncer

Dan L. Longo

A aplicação das técnicas atuais de tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia biológica) permite a cura de aproximadamente 2 a cada 3 pacientes diagnosticados com câncer. Ainda assim, os pacientes recebem o diagnóstico de câncer como um dos acontecimentos mais traumáticos e avassaladores de suas vidas. Independentemente do prognóstico, o diagnóstico traz consigo uma alteração da autoimagem e do papel que o indivíduo exerce em casa e no trabalho. O prognóstico de alguém que acabou de descobrir que tem câncer de pâncreas é idêntico ao do indivíduo com estenose aórtica que desenvolve os primeiros sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (sobrevida média de cerca de oito meses). Todavia, o paciente com cardiopatia pode permanecer ativo e ver-se como uma pessoa totalmente normal, com apenas uma disfunção em parte do corpo, ou seja, com um órgão enfermo ("coração fraco"). Já o paciente com câncer de pâncreas sofre uma alteração total de sua autoimagem e passa a ser visto de modo diferente pela família e por qualquer um que tenha conhecimento do diagnóstico. O indivíduo portador de câncer está sendo atacado e invadido por uma doença capaz de se localizar em qualquer parte do corpo. A ocorrência de qualquer dor ou desconforto passa a ter um significado terrível. O câncer é uma exceção à interação coordenada entre células e órgãos. Em geral, as células de um organismo multicelular são programadas para a colaboração. Muitas doenças ocorrem porque as células especializadas deixam de executar a tarefa que lhes é atribuída. O câncer exacerba essa disfunção. Não apenas a célula cancerosa é incapaz de manter sua função especializada, como também ataca a si mesma; a célula cancerosa compete para sobreviver utilizando a mutabilidade natural e a seleção natural para ter vantagem sobre as células normais, em uma recapitulação da evolução. Uma consequência desse comportamento traiçoeiro das células cancerosas é que o indivíduo se sente traído pelo próprio corpo. O paciente com câncer sente que ele como um todo, e não apenas parte de seu corpo, está enfermo.

A MAGNITUDE DO PROBLEMA

Não existe um cadastro nacional sobre a ocorrência de câncer nos EUA. Por conseguinte, a incidência de câncer é estimada com base nos dados do National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), que cataloga a incidência e a mortalidade da doença a partir de 13 localidades, que correspondem a cerca de 10% da população norte-americana, bem como a partir dos dados populacionais do U.S. Census Bureau. Em 2014, foram diagnosticados 1 milhão e 665 mil novos casos de câncer invasivo (855.220 em homens, 810.320 em mulheres), e 585.720 pessoas (310.010 homens, 275.710 mulheres) morreram de câncer. A distribuição percentual dos novos casos de câncer e das mortes causadas por essa doença em homens e mulheres é apresentada no **Quadro 99.1**. Desde 1992, a incidência de câncer vem declinando em cerca de 2% a cada ano. Uma em cada quatro mortes nos EUA é causada por câncer.

QUADRO 99.1 **DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER E DAS MORTES EM 2014**

Homens			Mulheres		
Locais	**%**	**Número**	**Locais**	**%**	**Número**
Incidência de câncer					
Próstata	27	233.000	Mama	29	232.670
Pulmões	14	116.000	Pulmões	13	108.210
Colorretal	8	71.830	Colorretal	8	65.000
Bexiga	7	56.390	Endometrial	6	52.630
Melanoma	5	43.890	Tireoide	6	47.790
Rins	4	39.140	Linfoma	4	32.530
Linfoma	4	38.270	Melanoma	4	32.210
Cavidade oral	4	30.220	Rins	3	24.780
Leucemia	4	30.100	Pâncreas	3	22.890
Fígado	3	24.600	Leucemia	3	22.280
Todos os outros	20	171.780	Todos os outros	21	169.330
Todos os locais	100	855.220	Todos os locais	100	810.320

Mortes por câncer					
Pulmões	28	86.930	Pulmões	26	72.330
Próstata	10	29.480	Mama	15	40.000
Colorretal	8	26.270	Colorretal	9	24.040
Pâncreas	7	20.170	Pâncreas	7	19.420
Fígado	5	15.870	Ovário	5	14.270
Leucemia	5	14.040	Leucemia	4	10.050
Esôfago	4	12.450	Endométrio	3	8.590
Bexiga	4	11.170	Linfoma	3	8.520
Linfoma	3	10.470	Fígado	3	7.130
Rins	3	8.900	SNC	2	6.230
Todos os outros	23	74.260	Todos os outros	23	65.130
Todos os locais	100	310.010	Todos os locais	100	275.710

Fonte: De R Siegel et al.: Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

O fator de risco mais significativo para o câncer, de modo global, é a idade; 66% de todos os casos são observados em indivíduos acima de 65 anos de idade. A incidência de câncer aumenta segundo a idade do indivíduo elevada à terceira, quarta ou quinta potência em diferentes locais. Entre o nascimento e os 49 anos de idade, 1 em cada 29 homens e uma em cada 19 mulheres apresentarão câncer; entre 50 e 59 anos, 1 em 15 homens e uma em 17 mulheres terão câncer; entre 60 e 69 anos, o câncer acometerá 1 em cada 6 homens e uma em cada 10 mulheres, e entre os indivíduos com 70 anos ou mais, 1 em cada 3 homens e uma em cada 4 mulheres evoluirão com câncer. De modo geral, os homens apresentam um risco de 44% de desenvolver câncer em algum momento de suas vidas; nas mulheres, o risco equivalente é de 38%.

O câncer é a segunda causa principal de morte, perdendo apenas para as cardiopatias. Nos EUA, as mortes decorrentes de cardiopatias declinaram 45% desde 1950 e continuam a diminuir. O câncer ultrapassou a cardiopatia como principal causa de morte em pessoas com menos de 85 anos. As tendências das incidências ao longo do tempo são mostradas na **Figura 99.1**. Depois de um período de 70 anos de crescimento, as mortes por câncer começaram a declinar entre 1990 e 1991 **(Fig. 99.2)**. Entre 1990 e 2010, as mortes causadas por câncer foram reduzidas em 21% nos homens e em 12,3% nas mulheres. O grau de declínio é ilustrado na **Figura 99.3**. O **Quadro 99.2** mostra as cinco principais causas de morte por câncer em várias populações. A sobrevida em cinco anos para pacientes brancos foi de 39% no período de 1960 a 1963 e de 69% entre 2003 e 2009. Os cânceres são mais frequentemente fatais em negros; a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 61% para o período de 2003 a 2009; contudo, as diferenças raciais estão sendo reduzidas ao longo do tempo. A incidência e a mortalidade variam entre diferentes grupos raciais e étnicos **(Quadro 99.3)**. A origem dessas diferenças não foi esclarecida.

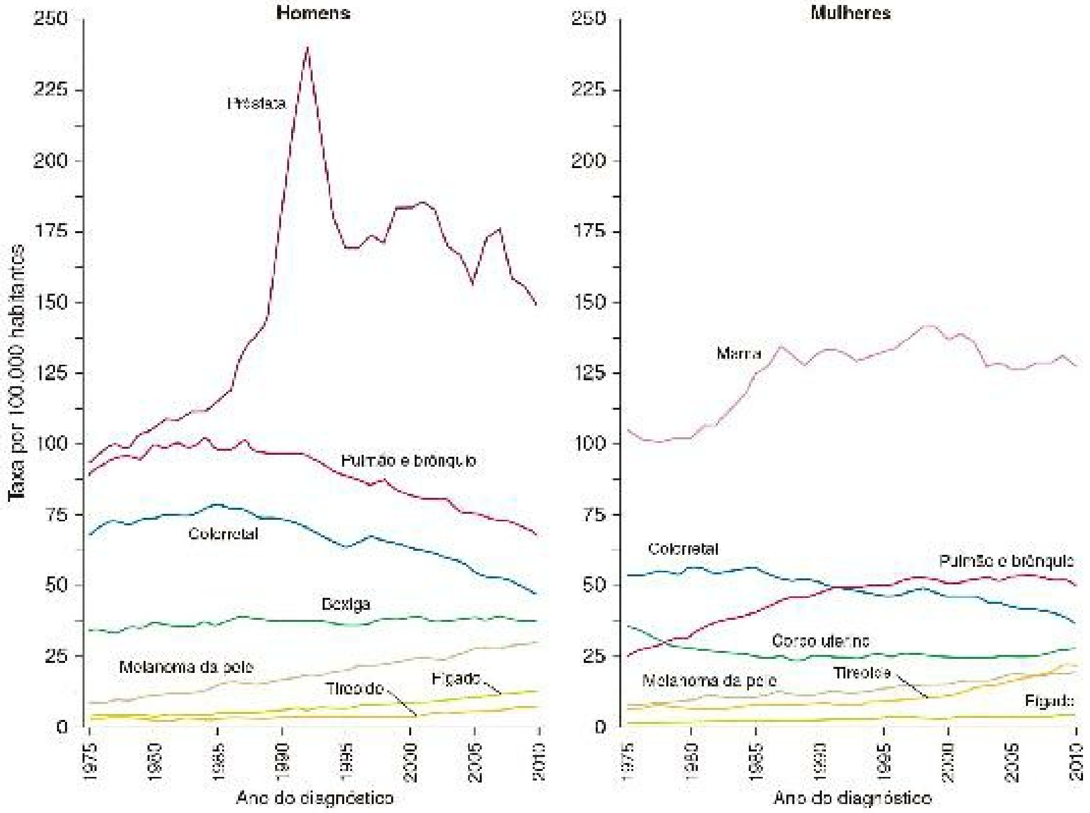

FIGURA 99.1 **Taxas de incidência para determinados tipos de câncer** ao longo dos últimos 35 anos em homens (***A***) e mulheres (***B***). *(De R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 64:9, 2014.)*

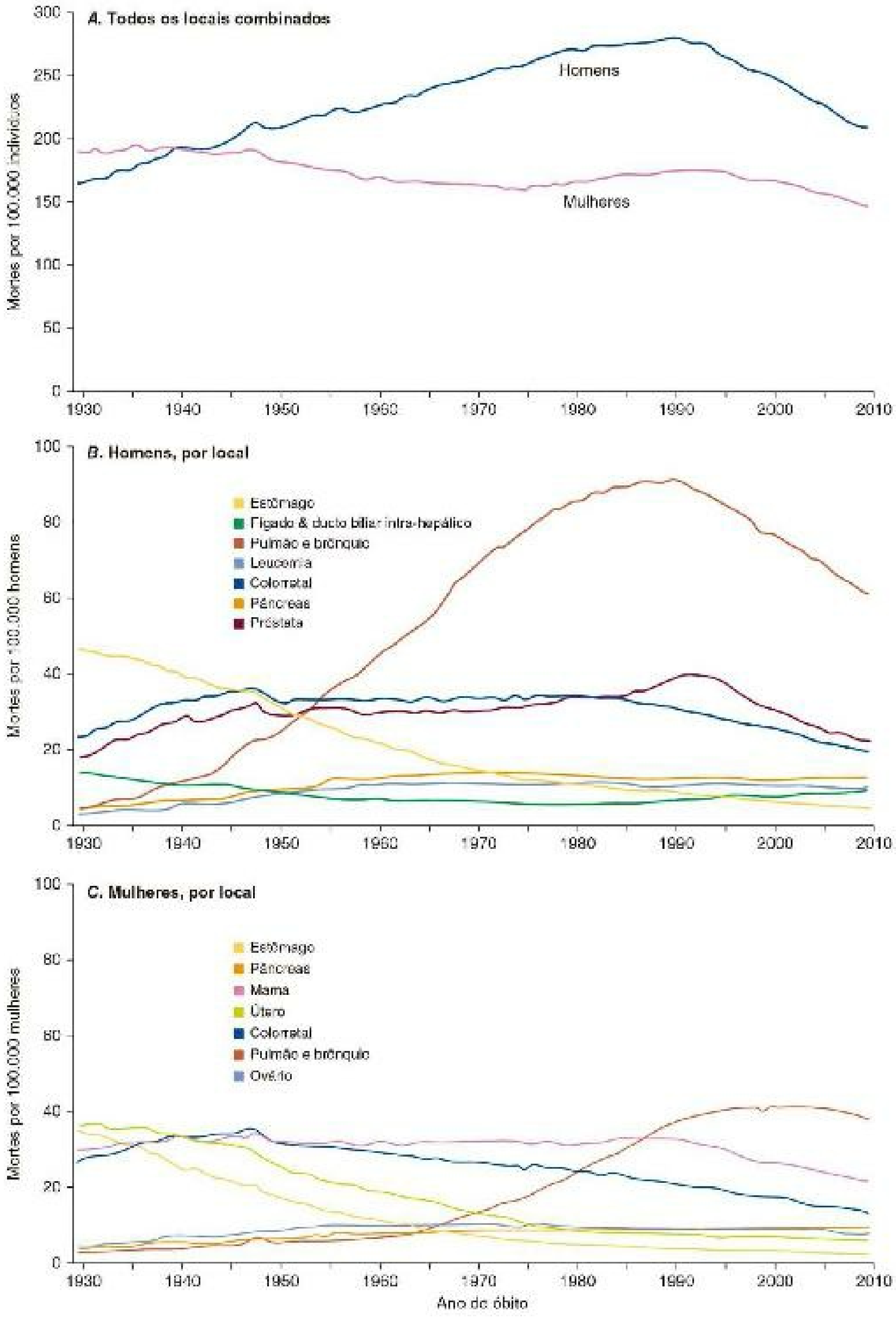

FIGURA 99.2 Tendência das taxas de letalidade do câncer ao longo de 85 anos para mulheres e homens, em função do local da doença, nos EUA, entre 1930 e 2010. As taxas são por 100.000, ajustadas por idade para a população-padrão norte-americana no ano 2000. São mostrados todos os locais combinados (***A***), os locais específicos nos homens (***B***) e os locais específicos nas mulheres (***C***). *(De R Siegel et al.: CA Cancer J*

Clin 64:9, 2014.)

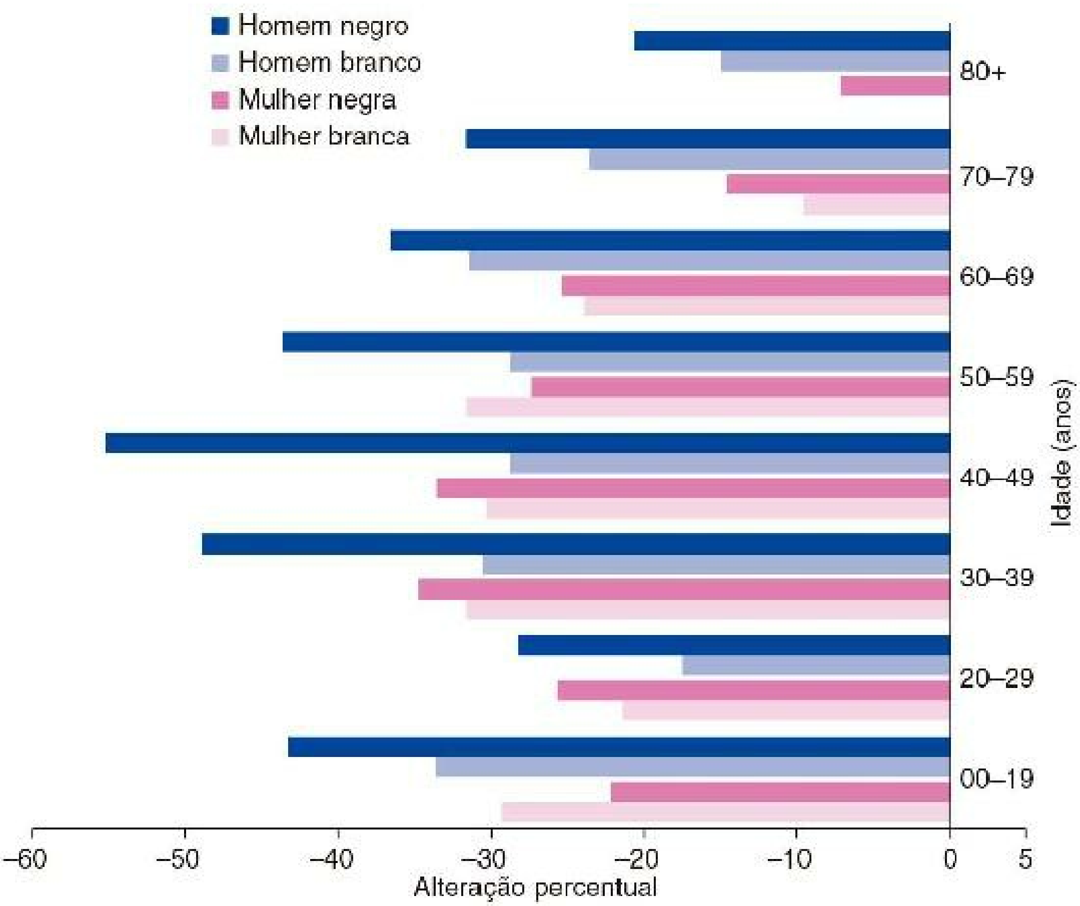

FIGURA 99.3 **A queda nas taxas de morte por câncer** é mostrada para as diferentes faixas etárias em função de sexo e raça pelo período de 20 anos entre 1991 e 2010, expressa como percentual da taxa de 1991. *(De R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 64:9, 2014.)*

QUADRO 99.2 **OS CINCO PRINCIPAIS LOCAIS DE TUMORES PARA PACIENTES QUE MORREM DE CÂNCER COM BASE NA IDADE E NO SEXO EM 2010**

			Idade, anos				
Posição	**Sexo**	**Todas as idades**	**< 20**	**20-39**	**40-59**	**60-79**	**> 80**
1	M	Pulmões	Leucemia	Leucemia	Pulmões	Pulmões	Pulmões
	F	Pulmões	Leucemia	Mama	Mama	Pulmões	Pulmões
2	M	Próstata	SNC	SNC	Colorretal	Colorretal	Próstata
	F	Mama	SNC	Colo uterino	Pulmões	Mama	Mama
3	M	Colorretal	Sarcoma ósseo	Colorretal	Fígado	Próstata	Colorretal
	F	Colorretal	Sarcoma ósseo	Leucemia	Colorretal	Colorretal	Colorretal
4	M	Pâncreas	Sarcoma de tecido mole	Linfoma	Pâncreas	Pâncreas	Bexiga

	F	Pâncreas	Sarcoma de tecido mole	Colorretal	Ovário	Pâncreas	Pâncreas
5	M	Fígado	Linfoma	Pulmões	Esôfago	Fígado	Pâncreas
	F	Ovário	Fígado	SNC	Pâncreas	Ovário	Linfoma

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; F, feminino; M, masculino.
Fonte: De R Siegel et al.: Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

QUADRO 99.3 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DE CÂNCER EM GRUPOS RACIAIS E ÉTNICOS, EUA, 2006 A 2010

Local	Sexo	Brancos	Negros	Asiáticos/ilhéus do Pacífico	Índios americanos[a]	Hispânicos
Incidência por 100.000 habitantes						
Todos	M	548,1	601,0	326,1	441,1	426,8
	F	436,2	395,9	282,6	372,0	330,8
Mama		127,3	118,4	84,7	90,3	91,1
Colorretal	M	50,9	62,5	40,8	51,7	47,3
	F	38,6	46,7	31,0	42,7	32,6
Rins	M	21,6	23,0	10,6	30,6	20,5
	F	11,2	12,2	5,1	17,5	11,5
Fígado	M	8,7	14,9	21,3	17,8	11,5
	F	2,9	4,4	8,0	8,0	6,9
Pulmões	M	82,9	94,7	48,8	70,2	45,9
	F	57,1	50,7	27,6	41,3	26,5
Próstata		138,6	220,0	75,0	104,1	124,2
Colo uterino		7,2	10,3	6,7	9,7	10,9
Mortes por 100.000 habitantes						
Todos	M	217,3	276,6	132,4	191,0	152,2
	F	153,6	171,2	92,1	139,0	101,3
Mama		22,7	30,8	11,5	15,5	14,8
Colorretal	M	19,2	28,7	13,1	18,7	16,1
	F	13,6	19,0	9,7	15,4	10,2
Rins	M	5,9	5,7	3,0	9,5	5,1
	F	2,6	2,6	1,2	4,4	2,3
Fígado	M	7,1	11,8	14,4	13,2	12,3
	F	2,9	4,1	6,0	6,1	5,4
Pulmões	M	65,7	78,5	35,5	49,6	31,3
	F	42,7	37,2	18,4	33,1	14,1
Próstata		21,3	50,9	10,1	20,7	19,2
Colo uterino		2,1	4,2	1,9	3,5	2,9

[a] Com base nas áres de atendimento do Indian Health Service.
Abreviações: F, feminino; M, masculino.

Fonte: De R Siegel R et al.: Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

O CÂNCER AO REDOR DO MUNDO

Em 2008, houve 12,7 milhões de novos casos de câncer e 7,6 milhões de mortes por câncer em todo o mundo, segundo as estimativas do GLOBOCAN 2008, desenvolvido pela International Agency for Research on Cancer (IARC). Na estratificação por região, cerca de 45% dos casos ocorreram na Ásia, 26% na Europa, 14,5% na América do Norte, 7,1% nas Américas Central e do Sul, 6% na África e 1% na Austrália/Nova Zelândia **(Fig. 99.4)**. O câncer de pulmão é o maior causador de mortes pela doença em todo o mundo. Sua incidência é muito variável, atingindo apenas 2 em cada 100.000 mulheres africanas, mas até 61 em cada 100.000 homens norte-americanos. O câncer de mama é o segundo mais comum em todo o mundo; entretanto, situa-se em quinto lugar como causa de morte, ficando atrás dos cânceres de pulmão, estômago, fígado e colorretal. Entre as oito formas mais comuns, os cânceres de pulmão (2 vezes), mama (3 vezes), próstata (2,5 vezes) e colorretal (3 vezes) são mais comuns nos países desenvolvidos do que naqueles menos desenvolvidos. Em contrapartida, os cânceres de fígado (2 vezes), cervicais (2 vezes) e esofágicos (2 a 3 vezes) são mais comuns nos países menos desenvolvidos. A incidência do câncer de estômago é semelhante nos países mais e menos desenvolvidos, mas é muito mais frequente na Ásia do que na América do Norte ou na África. Os cânceres mais comuns na África são os cervicais, de mama e de fígado. Estimou-se que há nove fatores de risco passíveis de modificação responsáveis por mais de 33% dos cânceres ao redor do mundo. Esses fatores incluem tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, obesidade, inatividade física, baixo consumo de frutas e vegetais, sexo sem proteção, poluição do ar, fumaça em ambientes fechados produzida por combustíveis caseiros e injeções contaminadas.

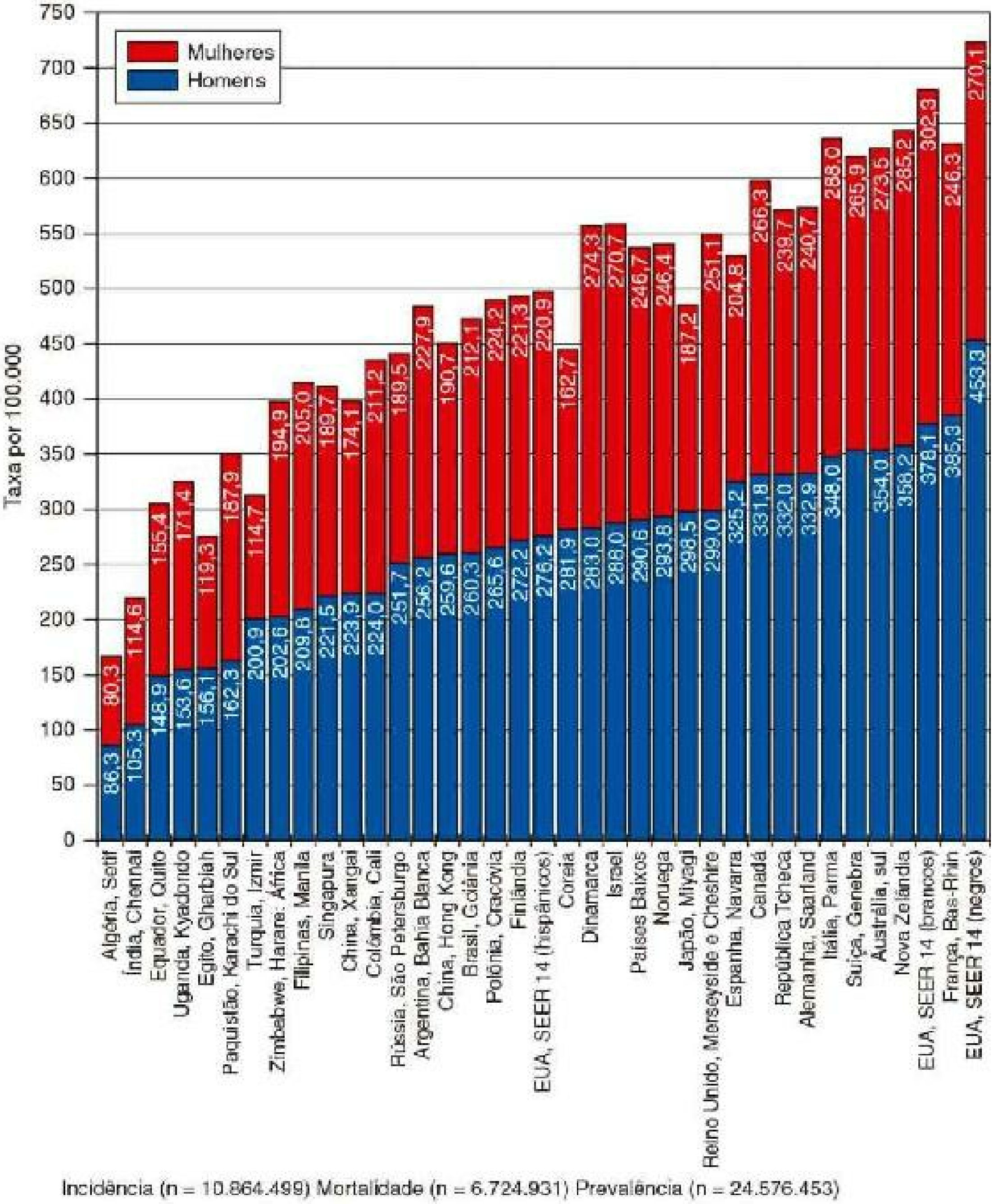

FIGURA 99.4 Incidência e mortalidade anuais e prevalência em cinco anos de todos os cânceres ao redor do mundo para o período entre 1993 e 2001. *(Adaptada de A Jemal et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19:1893, 2010.)*

TRATAMENTO DO PACIENTE

O médico obtém informações importantes a partir da anamnese de rotina e do exame físico. A duração dos sintomas revela a cronicidade da doença. A história pregressa e os antecedentes do paciente podem alertar o médico para a presença de doenças subjacentes que possam influenciar a escolha da terapia ou os efeitos colaterais do tratamento. A história social pode revelar exposição ocupacional a carcinógenos ou hábitos, como tabagismo ou consumo de álcool, capazes de influenciar a evolução da doença e seu tratamento. A história familiar pode sugerir uma predisposição familiar subjacente ao câncer e apontar para a necessidade de propor medidas de vigilância ou outra terapia preventiva nos irmãos do paciente que não sejam portadores da doença. A revisão dos sistemas indica a presença de sintomas iniciais de doença metastática ou uma síndrome paraneoplásica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de câncer deve ser feito com base em biópsia tecidual invasiva e nunca deve ser firmado sem que se tenha obtido uma amostra tecidual; nenhum exame diagnóstico não invasivo é suficiente para definir um processo mórbido como o câncer. Apesar de a aspiração com agulha fina ser um procedimento diagnóstico aceitável em alguns raros contextos clínicos (p. ex., nódulos da tireoide), o diagnóstico geralmente depende da obtenção de uma amostra adequada de tecido para permitir uma cuidadosa avaliação histológica do tumor, de seu grau e de sua invasividade, bem como para obter informações moleculares diagnósticas adicionais, como a expressão de marcadores da superfície celular ou proteínas intracelulares capazes de caracterizar determinados tipos de câncer, ou a presença de um marcador molecular específico, como a translocação t(8;14) característica do linfoma de Burkitt. Há cada vez mais evidências associando a expressão de certos genes ao prognóstico e à resposta ao tratamento **(Caps. 101e e 102e)**.

Ocasionalmente, um paciente apresenta-se com uma doença metastática que à biópsia é definida como câncer, mas sem que se possa definir a princípio o local primário. É necessário envidar todos os esforços para definir o local primário com base em faixa etária, sexo, locais comprometidos, histologia e marcadores tumorais, bem como história pessoal e familiar. Deve-se dar atenção especial à exclusão das causas mais tratáveis **(Cap. 120e)**.

Uma vez firmado o diagnóstico de câncer, a abordagem ao paciente é mais bem efetuada em um contexto de colaboração multidisciplinar entre médico de atenção primária, oncologistas clínicos e cirúrgicos, radioterapeutas, enfermeiros especializados em oncologia, farmacêuticos, assistentes sociais, especialistas em reabilitação e vários outros profissionais consultores trabalhando em estreita colaboração entre si, com o paciente e com sua família.

DEFINIÇÃO DA EXTENSÃO DA DOENÇA E DO PROGNÓSTICO

A prioridade básica na assistência ao paciente tão logo o diagnóstico de câncer tenha sido estabelecido e compartilhado com ele é determinar a extensão da doença. A curabilidade de um tumor costuma ser inversamente proporcional à carga tumoral. O ideal é diagnosticar o tumor antes do aparecimento dos sintomas ou como consequência de procedimentos de rastreamento **(Cap. 100)**. Uma grande proporção desses pacientes pode ser curada. Entretanto, a maioria dos casos de câncer já se apresenta com sintomas relacionados com a doença, causados pelo efeito de massa do tumor ou por alterações associadas à produção tumoral de citocinas ou de hormônios.

Na maioria dos cânceres, avalia-se a extensão da doença por meio de uma variedade de exames e procedimentos diagnósticos não invasivos e invasivos. Esse processo é denominado *estadiamento*. Há dois tipos: o *estadiamento clínico,* feito com base em exame físico, radiografias, cintilografias, tomografia computadorizada (TC) e outros exames de imagem; e o *estadiamento patológico*, que leva em consideração as informações obtidas durante um procedimento cirúrgico, podendo incluir palpação intraoperatória, ressecção de linfonodos regionais e/ou de tecido adjacente ao tumor e inspeção e biópsia de órgãos que costumam ser acometidos no processo de disseminação da doença. O estadiamento patológico inclui o exame histológico de todos os tecidos removidos durante o procedimento cirúrgico. Os procedimentos cirúrgicos realizados podem incluir biópsia simples de linfonodos ou outros procedimentos mais extensos, como toracotomia, mediastinoscopia ou laparotomia. O estadiamento cirúrgico pode ser efetuado como um procedimento separado ou durante a ressecção cirúrgica definitiva do tumor primário.

O conhecimento sobre a tendência de determinados tumores a disseminarem-se para órgãos adjacentes ou distantes ajuda a orientar a investigação para o estadiamento.

As informações obtidas com o estadiamento são usadas para definir a extensão da doença como localizada, disseminada regionalmente para fora do órgão de origem, mas não para locais distantes, ou metastática para locais distantes. O sistema de estadiamento mais amplamente usado é o TNM (tumor, linfonodo [*node*], metástase), criado pela International Union Against Cancer e pelo American Joint Committee on Cancer. A classificação TNM é um sistema de base anatômica que classifica o tumor de acordo com o tamanho da lesão tumoral primária (T1 a 4, em que números maiores indicam tumores maiores), o comprometimento de linfonodos (em geral, N0 e N1 indicando, respectivamente, ausência e presença de linfonodos acometidos, embora alguns tumores tenham sistemas mais elaborados de gradação de linfonodos) e a presença de doença metastática (M0 e M1 indicando, respectivamente, ausência e presença de metástases). As várias combinações dos escores T, N e M (às vezes incluindo o grau histológico G do tumor) subdividem-se em estágios, em geral designados por algarismos romanos de I a IV. A carga tumoral aumenta e a curabilidade diminui com o aumento do estágio. Outros sistemas de estadiamento anatômico são usados para alguns tumores, como, por exemplo, a classificação de Dukes para os cânceres colorretais, a classificação da International Federation of Gynecologists and

Obstetricians para os cânceres ginecológicos e a classificação de Ann Arbor para a doença de Hodgkin.

Certos tumores não podem ser classificados com base nos aspectos anatômicos. Assim, por exemplo, os tumores hematopoiéticos, como a leucemia, o mieloma e o linfoma, em geral já estão disseminados quando o paciente é examinado pela primeira vez e não se disseminam como os tumores sólidos. Para esses tumores, foram identificados outros fatores prognósticos **(Caps. 132, 133, 134, 135, e 136)**.

Além da carga tumoral, um segundo determinante importante para o resultado do tratamento é a reserva fisiológica do paciente. Os pacientes acamados antes do desenvolvimento do câncer tendem a apresentar uma evolução mais grave em cada estágio que os totalmente ativos. A reserva fisiológica é um determinante que indica como um paciente provavelmente enfrentará os estresses fisiológicos impostos pelo câncer e por seu tratamento. É difícil avaliar diretamente esse fator. Em vez disso, empregam-se marcadores substitutos para a reserva fisiológica, como a idade do paciente ou o índice de desempenho de Karnofsky **(Quadro 99.4)** ou o índice de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) **(Quadro 99.5)**. Os pacientes com idade mais avançada e aqueles com índice de desempenho de Karnofsky < 70 ou com índice de desempenho do ECOG ≥ 3 apresentam um prognóstico sombrio, a menos que o baixo desempenho seja uma consequência reversível do tumor.

QUADRO 99.4 ÍNDICE DE DESEMPENHO DE KARNOFSKY

Nível de desempenho	Capacidade funcional do paciente
100	Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência da doença
90	Capaz de manter as atividades normais; sinais ou sintomas mínimos da doença
80	Atividades normais com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença
70	Cuida de si; incapaz de manter as atividades normais ou de trabalhar ativamente
60	Necessita de assistência ocasional, mas é capaz de atender à maioria das necessidades
50	Necessita de assistência considerável e de cuidados médicos com frequência
40	Incapacitado; necessita de cuidados e assistência especiais
30	Gravemente incapacitado; indicada hospitalização ainda que a morte não seja iminente
20	Muito enfermo; necessária a hospitalização; necessidade de tratamento de suporte ativo
10	Agonizante, progredindo rapidamente para a morte
0	Morto

QUADRO 99.5 ÍNDICE DE DESEMPENHO DO EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

ECOG grau 0: Plenamente ativo, capaz de desempenhar sem restrição todas as atividades praticadas antes da doença
ECOG grau 1: Restrição para atividades físicas extenuantes, mas mantendo a capacidade deambulatória e de realizar trabalhos leves ou sedentários, p. ex., tarefas domésticas leves, trabalho de escritório
ECOG grau 2: Mantém a capacidade deambulatória e de autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade laborativa; ativo em mais de 50% do período de vigília

ECOG grau 3: Limitação na capacidade de autocuidado, confinado ao leito ou à poltrona em mais de 50% do período de vigília
ECOG grau 4: Incapacidade total; incapaz de qualquer grau de autocuidado; totalmente confinado ao leito ou à poltrona
ECOG grau 5: Morto

Fonte: De MM Oken et al.: Am J Clin Oncol 5:649, 1982.

Cada vez mais, as características biológicas do tumor estão sendo relacionadas com o prognóstico. Constatou-se que a expressão de determinados oncogenes, genes de resistência a fármacos, genes relacionados à apoptose e genes envolvidos em metástases influencia a resposta à terapia e o prognóstico. A presença de anormalidades citogenéticas específicas pode influenciar a sobrevida. Os tumores com frações de crescimento mais altas, conforme avaliado pela expressão de marcadores relacionados com a proliferação, como o antígeno nuclear de proliferação celular, comportam-se de modo mais agressivo que aqueles com frações de crescimento mais baixas. As informações obtidas a partir do estudo do próprio tumor estão sendo cada vez mais utilizadas para influenciar as decisões relativas ao tratamento. Os genes do paciente envolvidos com o metabolismo do fármaco em questão podem influenciar a segurança e a eficácia de determinados tratamentos.

Observou-se uma imensa heterogeneidade ao se estudarem os tumores; descobrimos que, a partir da morfologia, não é possível distinguir determinados subtipos de pacientes cujos tumores apresentem conjuntos diferentes de anormalidades. Tumores que parecem iguais à microscopia óptica podem ser de fato muito diferentes. De forma semelhante, tumores com aspecto histológico muito diferente podem compartilhar lesões genéticas preditoras da resposta aos tratamentos. Além disso, células tumorais variam muito em um mesmo paciente, mesmo quando têm uma origem comum.

ELABORAÇÃO DO PLANO DE TRATAMENTO

Com base nas informações sobre a extensão da doença e o prognóstico, e levando em consideração o desejo do paciente, é possível determinar se a abordagem terapêutica será curativa ou paliativa. A cooperação entre os vários profissionais envolvidos no tratamento é de suma importância no planejamento. Para alguns cânceres, a quimioterapia ou a quimioterapia associada à radioterapia instituídas antes do tratamento cirúrgico definitivo (a chamada terapia neoadjuvante) podem melhorar o prognóstico, como parece ser o caso do câncer de mama localmente avançado e dos cânceres de cabeça e pescoço. Em certas situações nas quais se pretenda instituir uma terapia com modalidades combinadas, a coordenação entre o oncologista clínico, o radioterapeuta e o cirurgião é fundamental para que sejam obtidos os melhores resultados. Algumas vezes, é preciso administrar quimioterapia e radioterapia de modo sequencial e, outras vezes, concomitantemente. Os procedimentos cirúrgicos podem preceder outras abordagens terapêuticas ou sucedê-las. É melhor que o plano terapêutico siga exatamente um protocolo-padrão ou faça parte de um protocolo de pesquisa clínica em andamento para a avaliação de novos tratamentos. A introdução de modificações especiais nos protocolos padronizados provavelmente compromete os resultados do tratamento.

Antigamente, a escolha das abordagens terapêuticas era determinada pela cultura local, tanto no ambiente universitário quanto na clínica particular. Entretanto, hoje é possível ter acesso eletronicamente a protocolos padronizados e a todos os estudos de pesquisa clínica aprovados nos EUA por meio de um computador pessoal conectado à internet.[1]

O médico habilitado também tem muito a oferecer ao paciente para o qual a terapia curativa não é mais uma opção. Com frequência, uma combinação de sentimento de culpa e frustração diante da incapacidade de curar o paciente, além da pressão de um horário totalmente preenchido, limita sobremaneira o tempo que o médico dedica aos pacientes que só estejam recebendo tratamentos paliativos. É preciso evitar essa situação. Além dos medicamentos administrados para aliviar os sintomas (ver adiante), é importante lembrar o conforto que pode ser proporcionado por gestos como segurar a mão do paciente, continuar realizando exames regularmente ou, simplesmente, conversar com ele.

TRATAMENTO DA DOENÇA E SUAS COMPLICAÇÕES

Como as terapias para câncer são tóxicas **(Cap. 103e)**, o tratamento do paciente envolve a abordagem das possíveis complicações tanto da doença quanto de seu tratamento, incluindo os complexos problemas psicossociais associados. Em curto prazo, no curso de uma terapia com fins curativos, o estado funcional do paciente pode se deteriorar. A toxicidade induzida pelo tratamento é menos aceitável se o objetivo da terapia for paliativo. Os efeitos colaterais mais comuns do tratamento são náuseas e vômitos (ver adiante), neutropenia febril **(Cap. 104)** e mielossupressão **(Cap. 103e)**. Já há recursos terapêuticos para abrandar a toxicidade aguda do tratamento do câncer.

Os novos sintomas que eventualmente surjam no decorrer do tratamento do câncer devem ser sempre considerados reversíveis, até prova em contrário. Considerar de forma fatalista que a anorexia, a perda ponderal e a icterícia são decorrentes de um tumor recorrente ou progressivo pode resultar na morte do paciente por uma colecistite intercorrente reversível. Uma obstrução intestinal tem maior chance de ser causada por aderências reversíveis do que por um tumor progressivo. As infecções sistêmicas, às vezes causadas por patógenos incomuns, podem ser consequência da imunossupressão associada à terapia do câncer. Alguns fármacos utilizados no tratamento do câncer ou de suas complicações (p. ex., náuseas) podem provocar sintomas do sistema nervoso central que se assemelham àqueles da doença metastática ou podem simular síndromes paraneoplásicas, como a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Deve-se buscar o diagnóstico definitivo, o que pode exigir biópsias repetidas.

Um componente crítico para o controle do câncer é a avaliação da resposta ao tratamento. Além do exame físico minucioso, a partir do qual todos os locais comprometidos pela doença devem ser avaliados e fisicamente mensurados com registro em um fluxograma de acordo com a data, a avaliação da resposta requer a repetição periódica dos exames de imagem que tenham sido anormais na época do estadiamento. Quando esses exames se tornam normais, deve-se repetir a biópsia do tecido previamente acometido para documentar a resposta completa por critérios patológicos. Em geral, não há necessidade de biópsias se houver doença residual macroscópica. A *resposta completa* é definida pelo desaparecimento de todas as evidências da doença, enquanto a *resposta parcial* refere-se a uma redução > 50% na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis. A determinação de uma resposta parcial também pode ser baseada na redução de 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]). A *doença progressiva* é definida pelo aparecimento de qualquer lesão nova ou por aumento > 25% na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis (ou por aumento de 20% nas somas dos maiores diâmetros, de acordo com os RECIST). A classificação *doença estável* descreve as situações em que a redução ou o crescimento do tumor não preenchem qualquer um desses critérios. Alguns locais de comprometimento (p. ex., osso) ou padrões de comprometimento (p. ex., infiltrados pulmonares linfangíticos ou difusos) são considerados imensuráveis. Nenhuma resposta é completa sem documentação da resolução por biópsia, porém as respostas parciais podem excluir sua avaliação, a menos que tenha ocorrido progressão objetiva e bem definida.

Os marcadores tumorais podem ser úteis no tratamento de determinados tumores. É possível que haja dificuldade para avaliar com precisão a resposta à terapia. Entretanto, alguns tumores induzem ou desencadeiam a produção de marcadores passíveis de medição no soro ou na urina e, em um dado paciente, a elevação e a redução dos níveis do marcador em geral estão associadas, respectivamente, ao aumento e à diminuição da carga tumoral. Alguns marcadores tumorais clinicamente úteis são apresentados no **Quadro 99.6**. Os marcadores tumorais não são, em si, específicos o suficiente para permitir o estabelecimento de um diagnóstico de câncer; entretanto, uma vez diagnosticada uma neoplasia que esteja comprovadamente associada a níveis elevados de um marcador tumoral, este pode ser utilizado para avaliar a resposta ao tratamento.

QUADRO 99.6 **MARCADORES TUMORAIS**

Marcadores

tumorais	Câncer	Condições não neoplásicas
Hormônios		
Gonadotrofina coriônica humana	Doença trofoblástica gestacional, tumor gonadal de células germinativas	Gravidez
Calcitonina	Câncer medular da tireoide	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
Antígenos oncofetais		
α-fetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumor gonadal de células germinativas	Cirrose, hepatite
Antígeno carcinoembrionário	Adenocarcinomas de cólon, pâncreas, pulmão, mama, ovário	Pancreatite, hepatite, doença inflamatória intestinal, tabagismo
Enzimas		
Fosfatase ácida prostática	Câncer da próstata	Prostatite, hipertrofia prostática
Enolase neurônio-específica	Câncer pulmonar de pequenas células, neuroblastoma	
Lactato desidrogenase	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatite, anemia hemolítica, muitas outras
Proteínas associadas a tumor		
Antígeno prostático específico	Câncer da próstata	Prostatite, hipertrofia prostática
Imunoglobulina monoclonal	Mieloma	Infecção, MGUS
CA-125	Câncer ovariano, alguns linfomas	Menstruação, peritonite, gravidez
CA 19-9	Câncer de cólon, pâncreas e mama	Pancreatite, retocolite ulcerativa
CD30	Doença de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	—
CD25	Leucemia de células pilosas, leucemia/linfoma de células T do adulto	—

Abreviação: MGUS, gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

O reconhecimento e o tratamento da depressão são componentes importantes nos cuidados ao paciente. A incidência global de depressão em indivíduos com câncer é de cerca de 25%, podendo ser maior naqueles muito debilitados. Esse diagnóstico pode ser considerado provável nos pacientes com humor deprimido (disforia) e/ou perda de interesse pelo prazer (anedonia) durante pelo menos duas semanas. Além disso, três ou mais dos seguintes sintomas costumam estar presentes: alteração do apetite, problemas com o sono, retardo ou agitação psicomotores, fadiga, sentimento de culpa ou de inutilidade, incapacidade de concentração e ideação suicida. Os pacientes com esses sintomas devem ser tratados. O tratamento medicamentoso com um inibidor da recaptação de serotonina como fluoxetina (10-20 mg/dia), sertralina (50-150 mg/dia) ou paroxetina (10-20 mg/dia) ou com um antidepressivo tricíclico como amitriptilina

(50-100 mg/dia) ou desipramina (75-150 mg/dia) deve ser tentado, com espera de 4 a 6 semanas pela resposta. A terapia efetiva deve ser mantida durante pelo menos seis meses após o desaparecimento dos sintomas. Se a terapia não for bem-sucedida, podem-se usar outras classes de antidepressivos. Além da medicação, as intervenções psicossociais podem ser benéficas, como grupos de apoio, psicoterapia e imaginação orientada.

Muitos pacientes optam por abordagens terapêuticas não aprovadas ou infundadas quando a medicina convencional aparentemente tem pouca probabilidade de ser curativa. Aqueles que procuram essas alternativas com frequência são pessoas instruídas e podem estar no início da evolução da doença. Em geral, as abordagens infundadas são apregoadas com base em fatos observados sem controle e, além de não ajudarem o paciente, podem ser prejudiciais. O médico deve esforçar-se para manter uma comunicação aberta e sem preconceitos, de modo que os pacientes possam discutir com ele o que estão realmente fazendo. O aparecimento de toxicidade inesperada pode ser uma indicação de que o paciente esteja fazendo uso de alguma terapia suplementar.[2]

ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO/COMPLICAÇÕES TARDIAS

Ao final do tratamento, deverão ser reavaliados os locais originalmente acometidos pelo tumor, em geral por meio de radiografias ou outras técnicas de aquisição de imagem, devendo-se proceder à biópsia de qualquer anormalidade persistente. Se a doença perdurar, a equipe multiprofissional irá discutir um novo plano de tratamento. Se o paciente ficou livre da doença com o tratamento original, inicia-se um acompanhamento regular para detectar qualquer recidiva. Não há diretrizes consideradas ideais para o acompanhamento desses pacientes. Durante muitos anos, adotou-se a rotina de acompanhar o paciente com consultas mensais durante 6 a 12 meses, seguidas de consultas em meses alternados durante um ano; a cada três meses no ano seguinte; a cada quatro meses no ano subsequente; a cada seis meses por mais um ano e, por fim, anualmente.

Em cada consulta, era solicitada uma bateria de exames laboratoriais, radiográficos e de imagem, partindo-se do princípio de que seria melhor detectar uma doença recorrente antes que ela se tornasse sintomática. Entretanto, quando esse procedimento de acompanhamento foi avaliado, constatou-se que o pressuposto não era válido. Os estudos realizados com pacientes portadores de câncer de mama, melanoma, câncer pulmonar, câncer de cólon e linfoma não confirmaram a noção de que as recidivas assintomáticas seriam mais facilmente curadas pela terapia de resgate do que as recidivas sintomáticas. Tendo em vista o enorme custo de uma bateria completa de exames diagnósticos e a ausência de qualquer efeito na sobrevida do paciente, novas diretrizes têm surgido propondo consultas de acompanhamento menos frequentes durante as quais a anamnese e o exame físico são os principais métodos de investigação.

À medida que o tempo passa, a probabilidade de recidiva do câncer primário diminui. Para muitos tipos de câncer, uma sobrevida de cinco anos sem recidiva equivale à cura. Entretanto, podem ocorrer problemas clínicos importantes durante o tratamento do câncer e tais problemas devem ser abordados **(Cap. 125)**. Alguns surgem em função da doença e outros em consequência do tratamento. A compreensão desses problemas relacionados à doença e ao tratamento pode ajudar em sua detecção e em seu controle.

Apesar dessas preocupações, a maioria dos pacientes que têm o câncer curado reassume uma vida normal.

CUIDADOS DE SUPORTE

Em muitos aspectos, o sucesso da terapia do câncer depende do êxito do tratamento de apoio. A incapacidade de controlar os sintomas do câncer e do seu tratamento pode levar o paciente a abandonar a terapia curativa. De igual importância, o tratamento de apoio é um dos principais determinantes da qualidade de vida. Mesmo quando não é possível prolongar a vida, o médico deve lutar para preservar a qualidade de vida do paciente. As medidas da qualidade de vida tornaram-se indicadores comuns para os desfechos esperados nas pesquisas clínicas. Além disso, o tratamento paliativo demonstrou ter relação custo/efetividade positiva quando abordado de forma organizada. Um axioma da oncologia poderia ser: curar alguns casos, prolongar a vida de muitos e confortar todos.

Dor A dor ocorre com frequência variável no paciente com câncer: 25 a 50% dos pacientes apresentam-se com dor na época do diagnóstico, 33% têm dor associada ao tratamento e em 75% dos casos ela surge com a progressão da doença. A dor pode ter várias causas. Em cerca de 70% dos casos, ela é causada pelo próprio tumor – por invasão de ossos, nervos, vasos sanguíneos ou mucosas, ou por obstrução de uma víscera oca ou de um ducto. Em cerca de 20% dos casos, a dor está relacionada com procedimento cirúrgico ou clínico invasivo, ou com lesão decorrente da irradiação (mucosite, enterite ou lesão de um plexo ou da medula espinal) ou da quimioterapia (mucosite, neuropatia periférica, flebite, necrose asséptica da cabeça femoral induzida por esteroides). Em 10% dos pacientes, a dor não está relacionada com o câncer ou com seu tratamento.

A avaliação da dor exige investigação metódica de sua história, sua localização, seu caráter, além de aspectos temporais, fatores desencadeantes e paliativos e intensidade **(Cap. 18)**; requer ainda revisão das histórias oncológica e patológica pregressa, bem como da história pessoal e social, e exame físico completo. Deve-se fornecer ao paciente uma escala analógica visual com 10 divisões para que ele indique a intensidade da dor. O estado clínico costuma ser dinâmico, exigindo reavaliações frequentes do paciente. A terapia da dor não deve ser interrompida enquanto sua causa estiver sendo investigada.

Atualmente, dispomos de uma variedade de recursos para aliviar a dor do câncer. Cerca de 85% dos pacientes obtêm alívio com a intervenção farmacológica. Todavia, outras modalidades, incluindo terapia antitumoral (como alívio cirúrgico de obstrução, radioterapia e tratamento com estrôncio-89 e samário-153 para a dor óssea), técnicas de neuroestimulação, analgesia regional ou procedimentos neuroablativos, são eficazes em mais 12% dos casos. Por conseguinte, se forem instituídas medidas apropriadas, pouquíssimos pacientes não terão alívio adequado da dor. **Para uma abordagem mais específica sobre analgesia, ver Capítulo 10.**

Náusea Em geral, os vômitos no paciente com câncer são causados pela quimioterapia **(Cap. 103e)**. Sua intensidade pode ser prevista com base nos fármacos a serem empregados no tratamento. São reconhecidas três formas de vômitos, classificadas de acordo com o momento em que ocorrem em relação ao estímulo nocivo. A *emese aguda*, a variedade mais comum, ocorre nas primeiras 24 horas após o tratamento. A *emese tardia* surge de 1 a 7 dias após o tratamento; é rara, mas, quando presente, geralmente ocorre seguindo-se à administração de cisplatina. A *emese antecipada* ocorre antes da administração da quimioterapia, representando uma resposta condicionada a estímulos visuais e olfatórios previamente associados à administração de quimioterápicos.

A emese aguda é a forma mais bem compreendida. Os estímulos que ativam os sinais na zona de gatilho quimiorreceptora no bulbo, no córtex cerebral e, perifericamente, no intestino resultam na estimulação do centro de vômitos do bulbo, o centro motor responsável pela coordenação da atividade secretora e de contração muscular que resulta nos vômitos. Diversos tipos de receptores participam do processo, incluindo receptores de dopamina, serotonina, histamina, opioides e acetilcolina. Os antagonistas do receptor da serotonina, ondansetrona e granisetrona, são os fármacos mais efetivos contra agentes altamente emetogênicos, mas seu custo é muito elevado.

A exemplo da escala de analgesia, a terapia dos vômitos deve ser individualizada, adaptando-se a cada situação. Para os agentes leve e moderadamente emetogênicos, a administração de proclorperazina, 5 a 10 mg VO ou 25 mg VR, é efetiva. Pode-se aumentar sua eficácia administrando-a antes da quimioterapia. A dexametasona, 10 a 20 mg IV, também é efetiva e pode aumentar a eficácia da proclorperazina. Para agentes altamente emetogênicos como a cisplatina, a combinação de agentes como mecloretamina, dacarbazina e estreptozocina atua melhor, e a administração deve ser iniciada 6 a 24 horas antes do tratamento. A ondansetrona, 8 mg VO a cada 6 horas na véspera e IV no dia da sessão de quimioterapia, associada com dexametasona, 20 mg IV antes do tratamento, é um esquema efetivo.

O acréscimo de um aprepitante oral (antagonista do receptor da substância P/neurocinina 1) a este esquema (125 mg no dia 1, 80 mg nos dias 2 e 3) reduz ainda mais o risco de emese aguda e tardia. A exemplo da dor, é mais fácil prevenir a emese do que remediá-la.

A emese tardia pode estar relacionada com a presença de inflamação intestinal decorrente da terapia, podendo ser controlada com dexametasona VO e metoclopramida oral, um antagonista do receptor de dopamina que, em altas doses, também bloqueia os receptores de serotonina. A melhor estratégia para prevenir a emese antecipada consiste em controlá-la nos primeiros ciclos da quimioterapia para evitar que ocorra condicionamento. Se essa medida não tiver sucesso, o uso de antieméticos profiláticos no dia anterior ao tratamento pode ser útil. Estudos experimentais estão avaliando terapias comportamentais.

Efusões Pode haver acúmulo anormal de líquido na cavidade pleural, no pericárdio ou no peritônio. Os derrames malignos assintomáticos talvez não requeiram tratamento. Os derrames sintomáticos que acompanham tumores que respondem à terapia sistêmica em geral não necessitam de tratamento local, pois também respondem ao tratamento do tumor subjacente. Os derrames sintomáticos que ocorrem com tumores que não respondam à terapia sistêmica podem exigir tratamento local em pacientes que tenham expectativa de vida de no mínimo seis meses.

Os derrames pleurais causados por tumores podem ou não conter células malignas. Os cânceres de pulmão e mama e os linfomas são responsáveis por cerca de 75% dos derrames pleurais malignos. Sua natureza exsudativa costuma ser determinada pela constatação de uma razão das proteínas derrame/soro ≥ 0,5 ou por uma razão das desidrogenases lácticas derrame/soro ≥ 0,6. Quando o distúrbio é sintomático, em geral realiza-se a toracocentese em primeiro lugar. Na maioria dos casos, verifica-se uma melhora sintomática que perdura menos de 1 mês. É necessário recorrer à drenagem torácica com tubo se houver recidiva dos sintomas em duas semanas. O líquido é aspirado até que o fluxo seja < 100 mL em 24 horas. A seguir, são infundidas 60 unidades de bleomicina ou 1 g de doxiciclina no dreno torácico em 50 mL de soro glicosado a 5%; o dreno é pinçado; o paciente é deitado nas quatro posições, sendo deixado 15 minutos em cada uma delas; após 1 a 2 horas, o dreno é novamente inserido para aspiração por mais 24 horas. A seguir, o tubo é desconectado do aspirador e deixado para drenagem por gravidade. Se houver menos de 100 mL de drenagem nas 24 horas seguintes, o tubo é retirado e uma radiografia é realizada em 24 horas. Se o tubo torácico continuar drenando líquido a uma taxa inaceitavelmente alta, pode-se repetir a esclerose. A bleomicina pode ser um pouco mais efetiva do que a doxiciclina, porém seu custo é mais elevado. Em geral, a doxiciclina é o fármaco de primeira escolha. Se nem doxiciclina ou bleomicina for efetiva, pode-se optar pela utilização de talco.

Os derrames pericárdicos sintomáticos costumam ser tratados criando-se uma janela pericárdica ou por descolamento da membrana. Se o estado do paciente não permitir a realização de procedimento cirúrgico, pode-se tentar esclerose com doxiciclina e/ou bleomicina.

A ascite maligna em geral é tratada com paracenteses repetidas de pequenos volumes de líquido. Se a neoplasia maligna subjacente não responder à terapia sistêmica, podem-se instalar *shunts* peritoniovenosos. Embora haja temor de disseminação de células tumorais para a circulação, as metástases disseminadas são uma complicação incomum. As principais complicações são oclusão, extravasamento e sobrecarga de líquido. Os pacientes com hepatopatia grave podem evoluir com coagulação intravascular disseminada.

Nutrição O câncer e seu tratamento podem resultar na diminuição da ingestão de nutrientes a ponto de provocar perda ponderal e alteração do metabolismo intermediário. É difícil estimar a prevalência desse problema em razão das diversas definições para a caquexia decorrente do câncer; entretanto, a maioria dos pacientes com doença avançada apresenta perda de peso e diminuição do apetite. Diversos fatores derivados do tumor (p. ex., bombesina, hormônio adrenocorticotrópico) e do hospedeiro (p. ex., fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, hormônio do crescimento) contribuem para a alteração do metabolismo, com estabelecimento de um círculo vicioso, em que o catabolismo proteico, a intolerância à glicose e a lipólise não podem ser revertidos pelo suprimento de calorias.

Há controvérsias sobre a melhor maneira de avaliar o estado nutricional e sobre quando e como intervir. Os esforços envidados para tornar essa avaliação objetiva têm incluído o uso de um índice nutricional prognóstico com base nos níveis de albumina, na espessura da prega cutânea tricipital, nos níveis de transferrina e no teste cutâneo de hipersensibilidade de tipo tardio. Entretanto, uma abordagem mais simples tem sido definir o limiar de intervenção nutricional como perda inexplicável de peso corporal acima de 10%, níveis séricos de transferrina inferiores a 1.500 mg/L (150 mg/dL) e albumina sérica abaixo de 34 g/L (3,4 g/dL).

A decisão é importante, pois parece que a terapia do câncer é significativamente mais tóxica e menos efetiva na presença de desnutrição. Entretanto, ainda não está bem definido se a intervenção nutricional pode alterar a história natural. A menos que exista alguma patologia afetando a função de absorção do trato gastrintestinal, dá-se preferência à nutrição enteral administrada por via oral ou por sonda à suplementação parenteral. Entretanto, os riscos associados à sonda podem ultrapassar os benefícios. O acetato de megestrol, um agente progestacional, tem sido recomendado como forma de intervenção farmacológica para melhorar o estado nutricional. As pesquisas nessa área poderão fornecer mais recursos no futuro, à medida que forem elucidados os mecanismos mediados por citocinas.

Apoio psicossocial As necessidades psicossociais dos pacientes variam de acordo com sua situação. Os pacientes submetidos a tratamento sentem medo, ansiedade e depressão. Com frequência, a autoimagem está seriamente comprometida em decorrência de cirurgias deformantes e de queda dos cabelos. As mulheres que têm acesso a um aconselhamento estético que as ajude a ter uma aparência melhor também se sentem melhor. A perda do controle sobre o próprio tempo pode contribuir para uma sensação de vulnerabilidade. As exigências do trabalho e da família associadas àquelas do tratamento podem criar um grande estresse. A disfunção sexual é altamente prevalente e precisa ser discutida abertamente com o paciente. Uma equipe de saúde empática e sensível às necessidades individuais de cada paciente permite que haja negociação e flexibilização da conduta, desde que não se comprometa a evolução do tratamento.

Os sobreviventes de câncer têm outros tipos de dificuldade. Os pacientes podem ter medo associado ao término de um tratamento ao qual conjugam sua sobrevivência. É necessário que se adaptem às perdas físicas e às incapacidades, sejam elas reais ou percebidas. Os pacientes podem preocupar-se com problemas físicos insignificantes. Percebem um declínio em sua atividade ocupacional e passam a se considerar profissionais menos requisitados. É possível que haja discriminação no trabalho e/ou pelas seguradoras. Eles talvez tenham dificuldades em reassumir sua vida anterior normal. Podem sentir-se culpados por terem sobrevivido e ficar com uma sensação de vulnerabilidade a resfriados e outras doenças. Talvez a preocupação mais profunda e ameaçadora seja o medo constante de recidiva (síndrome de Dâmocles).

Os pacientes que não tiveram sucesso com a terapia apresentam outros problemas relacionados com o término de suas vidas.

A morte e o processo de morrer As causas mais comuns de morte em pacientes com câncer incluem infecção (resultando em insuficiência circulatória) e as insuficiências respiratória, hepática e renal. A obstrução intestinal pode resultar em inanição e desnutrição. A doença no sistema nervoso central pode causar convulsões, coma e hipoventilação central. Cerca de 70% dos pacientes desenvolvem dispneia na fase pré-terminal. Entretanto, em geral decorrem muitos meses entre o diagnóstico de câncer e o aparecimento dessas complicações, e, durante esse período, o paciente é gravemente afetado pela possibilidade de morte. O caminho do fracasso no tratamento do câncer geralmente ocorre em três fases. Primeiro, há otimismo com esperança de cura; quando o tumor sofre recidiva, o paciente reconhece que a doença é incurável, e a terapia paliativa é acolhida na esperança de conseguir conviver com a doença; por fim, ao vislumbrar a morte iminente, ocorre outro ajuste na percepção da realidade. O paciente imagina o pior, preparando-se para o fim de sua vida, e pode passar por vários estágios de adaptação ao diagnóstico. Essas fases incluem negação, isolamento, raiva, barganha, depressão, aceitação e esperança. Obviamente, nem todos passam por todos os estágios ou seguem a mesma sequência ou ritmo. Contudo, no acompanhamento dos casos, é importante tentar compreender como cada paciente foi afetado pelo diagnóstico e como está lidando com a situação.

O melhor é falar francamente com o paciente e sua família sobre a provável evolução da doença. Essas conversas podem ser difíceis tanto para o médico quanto para o paciente e sua família. O mais importante nessa relação é assegurar ao paciente e à sua família que tudo o que proporcionar-lhes conforto será feito. Não serão abandonados em momento algum. Muitos pacientes preferem receber cuidados em casa ou em uma instituição, em lugar de um hospital. O American College of Physicians publicou um livro intitulado *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home*, que ensina formas de abordagem para solucionar os problemas que surgem na assistência domiciliar. Com um planejamento apropriado, é possível fornecer ao paciente a assistência médica necessária, bem como apoio psicológico e espiritual para evitar o sentimento de isolamento e a sensação de despersonalização que podem acompanhar a morte em um hospital.

A assistência a pacientes terminais pode representar um ônus para o médico. Foi descrita uma síndrome de “exaustão”, caracterizada por fadiga, afastamento dos pacientes e colegas e perda da capacidade de autossatisfação. Os esforços para diminuir o estresse, manter uma vida equilibrada e estabelecer metas realistas podem combater esse distúrbio.

Decisões de final de vida Infelizmente, nem sempre é possível uma transição suave de um tratamento curativo para outro que seja apenas paliativo em razão do aparecimento de complicações graves relacionadas com o tratamento ou a progressão rápida da doença. Acredita-se que seja justificável fornecer um suporte médico vigoroso e invasivo para uma doença ou para complicações reversíveis do tratamento. Entretanto, se houver dúvida quanto à reversibilidade da situação, os desejos do paciente é que determinarão o nível de assistência médica. Esses desejos devem ser revelados antes da fase terminal da doença e reavaliados periodicamente. Podem-se obter informações sobre instruções antecipadas no American Association of Retired Persons, 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277, ou Choice in Dying, 250 West 57th Street, New York, NY 10107, 212-366-5540. Nos EUA, alguns Estados permitem que os médicos deem assistência aos pacientes que optem por terminar sua vida. Essa questão é difícil dos pontos de vista ético e médico. As discussões sobre decisões de final de vida devem ser francas e envolver questões como consentimento informado, previsão do tempo de espera, necessidade de segunda opinião e comprovação. **Para uma abordagem mais completa sobre assistência ao doente terminal, ver Capítulo 10.**

---

1 O National Cancer Institute mantém um banco de dados denominado PDQ (Physician Data Query) acessível na internet sob a denominação CancerNet *em www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase*. O controle de qualidade das informações fornecidas por esse serviço é rigoroso.

2 Informações sobre métodos falaciosos podem ser obtidas junto ao National Council Against Health Fraud, Caixa Postal 1276, Loma Linda, CA 92354, ou junto ao Center for Medical Consumers and Health Care Information, 237 Thompson Street, New York, NY 10012.

100

Prevenção e detecção precoce do câncer

Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

Os avanços na compreensão da carcinogênese têm possibilitado que a prevenção e a detecção precoce (também conhecidas como controle do câncer) expandam-se além da identificação e da exclusão de carcinógenos. Os objetivos são intervenções específicas para evitar o câncer nos indivíduos em risco e um rastreamento eficaz para sua detecção precoce.

A carcinogênese não é um evento, e sim um processo, uma série de alterações celulares e teciduais discretas ao longo do tempo levando a processos fisiológicos aberrantes. A prevenção trata da identificação e da manipulação dos fatores biológicos, ambientais, sociais e genéticos na etiologia do câncer.

EDUCAÇÃO E HÁBITOS SAUDÁVEIS

A educação do público para evitar os fatores de risco identificados para o câncer e estimular hábitos saudáveis contribui para a prevenção e o controle do câncer. O médico é um mensageiro poderoso nesse processo. A relação médico-paciente possibilita uma oportunidade para orientar os pacientes sobre os riscos do tabagismo, as características de um estilo de vida saudável, o uso de métodos comprovados de rastreamento do câncer e o ato de se evitar exposição excessiva ao sol.

ABANDONO DO TABAGISMO

O tabagismo é um fator de risco importante e mutável associado às doenças cardiovasculares, à doença pulmonar e ao câncer. Os fumantes apresentam um risco de morte prematura aproximado de 1:3 durante a vida devido ao câncer relacionado com o tabaco, à doença cardiovascular ou à doença pulmonar. O tabagismo causa um maior número de mortes por doença cardiovascular do que o câncer. O câncer de pulmão e os cânceres de laringe, orofaringe, esôfago, rins, bexiga, pâncreas e estômago estão todos relacionados com o tabaco.

O número de cigarros consumidos por dia e o nível de inalação da fumaça do cigarro correlacionam-se com o risco de mortalidade por câncer de pulmão. Os cigarros com baixo teor de alcatrão não são mais seguros, porque os fumantes tendem a inalá-los com maior frequência e mais profundamente.

Os que deixam de fumar apresentam uma taxa de mortalidade por câncer pulmonar, em 10 anos, 30 a 50% menor do que os que continuam a fumar, a despeito do fato de que algumas mutações genéticas induzidas por carcinógenos persistem durante anos após o abandono do tabagismo. O abandono e a prevenção do tabagismo salvariam mais vidas do que qualquer outra atividade de saúde pública.

O risco do tabagismo não está restrito ao fumante. A fumaça de tabaco no ambiente, conhecida como fumo passivo, causa câncer de pulmão e outras doenças cardiopulmonares em não fumantes.

A prevenção do uso do tabaco é uma questão pediátrica. Mais de 80% dos fumantes norte-americanos adultos começaram a fumar antes dos 18 anos de idade. Aproximadamente 20% dos norte-americanos entre os 9 e os 12 anos de idade fumaram um cigarro no último mês. O aconselhamento de adolescentes e adultos jovens é fundamental na prevenção do tabagismo. Um simples conselho do médico poderá ser benéfico. Os profissionais devem inquirir seus pacientes sobre o uso do tabaco e oferecer aos fumantes assistência para deixar de fumar.

As abordagens atuais para interromper o tabagismo reconhecem o ato de fumar como uma dependência **(Cap. 470)**. O fumante que está deixando de fumar passa por estágios identificáveis que incluem a ideia de deixar o cigarro, uma fase de ação, em que o fumante efetivamente deixa o cigarro, e uma fase de manutenção. Os fumantes que abandonam o cigarro por completo possuem maior probabilidade de ter sucesso do que os que reduzem gradualmente o número de cigarros consumidos ou passam a fumar cigarros com teor mais baixo de alcatrão ou nicotina. Mais de 90% dos norte-americanos que tiveram sucesso ao deixar de fumar venceram por sua própria iniciativa, sem participação em um programa organizado para deixar de fumar, embora esses programas sejam úteis para alguns fumantes. O Ensaio de Intervenção Comunitária para o Abandono do Fumo (Community Intervention Trial for Smoking Cessation [COMMIT]) foi um programa de quatro anos que mostrou que os fumantes leves (< 25 cigarros por dia) apresentaram maior probabilidade de se beneficiarem de simples mensagens e de programas para deixar de fumar do que aqueles que não receberam intervenção alguma. A taxa de abandono foi de 30,6% no grupo da intervenção e de 27,5% no grupo-controle. As intervenções do COMMIT não tiveram sucesso com os fumantes pesados (> 25 cigarros por dia). Os fumantes pesados podem necessitar de um programa intensivo e amplo de abandono do tabagismo que inclui aconselhamento, estratégias comportamentais e adjuvantes farmacológicos, tais como reposição de nicotina (gomas de mascar, adesivos, *sprays*, pastilhas e inaladores), bupropiona e/ou vareniclina.

Os riscos dos charutos à saúde são semelhantes aos dos cigarros. O fumo de um ou dois charutos por dia dobra o risco de cânceres de boca e esôfago; fumar três ou quatro charutos por dia aumenta o risco de câncer oral em mais de oito vezes e o de câncer esofágico em quatro vezes. Os riscos do consumo eventual são desconhecidos.

O tabaco que não emite fumaça também representa um risco substancial para a saúde. O fumo de mascar é um carcinógeno associado a cáries dentárias, gengivite, leucoplaquia oral e câncer de boca. Os efeitos sistêmicos do tabaco sem fumaça (incluindo o rapé) podem aumentar os riscos de outros cânceres. O câncer de esôfago está ligado aos carcinógenos do tabaco dissolvidos na saliva e deglutidos. Os efeitos totais do cigarro eletrônico sobre a saúde são pouco conhecidos. Se eles ajudam no abandono do tabagismo ou servem como "porta de entrada" para crianças não fumantes adquirirem um hábito de fumar, ainda é tema de debate.

ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física está associada a uma redução do risco de cânceres de cólon e de mama. Uma variedade de mecanismos foi proposta. Porém, tais estudos tendem a apresentar pontos de confusão, como viés de memória, associação do exercício a outras práticas relacionadas com a saúde e efeitos de cânceres pré-clínicos no hábito da prática de exercícios (causalidade reversa).

MODIFICAÇÃO DA DIETA

Estudos epidemiológicos internacionais sugerem que as dietas ricas em gordura estão associadas a um aumento do risco de câncer de mama, cólon, próstata e endométrio. Esses cânceres apresentam incidência e taxas de mortalidade mais elevadas em culturas ocidentais, em que a gordura compõe uma média de um terço do total de calorias consumidas.

Apesar das correlações, não se demonstrou que a gordura alimentar cause o câncer. Os estudos epidemiológicos de casos-controle e de coortes fornecem resultados divergentes. Além disso, a dieta representa uma exposição altamente complexa a numerosos nutrientes e substâncias químicas. As dietas com baixo teor de gordura são associadas a muitas alterações nutricionais além da simples subtração da gordura. Outras alterações no estilo de vida também estão associadas à adesão a uma dieta com baixo teor de gordura.

Em estudos de pesquisa, as fibras alimentares estão associadas a um baixo risco de desenvolvimento de pólipos colônicos e câncer invasivo do cólon. Entretanto, os efeitos protetores contra o câncer provocados pelo aumento das fibras e pela redução da gordura alimentar não foram confirmados no contexto de um estudo clínico prospectivo. Os supostos mecanismos protetores são complexos e especulativos. A fibra liga-se aos ácidos biliares oxidados e gera derivados solúveis da fibra, como o butirato, que podem ter propriedades diferenciadoras. A fibra não aumenta o tempo do trânsito intestinal. Dois estudos prospectivos de coorte de grande porte com > 100.000 profissionais de saúde não mostraram qualquer associação entre a ingestão de frutas e vegetais e o risco de câncer.

O Ensaio de Prevenção de Pólipo (Polyp Prevention Trial) submeteu aleatoriamente 2.000 indivíduos idosos, que tiveram pólipos removidos, a uma dieta rica em fibras e pobre em gordura *versus* uma dieta rotineira durante quatro anos. Não se observou qualquer diferença na formação de pólipos.

A pesquisa Women's Health Initiative (Iniciativa da Saúde da Mulher) do National Institutes of Health, iniciada em 1994, foi um estudo clínico de longo prazo que incluiu > 100.000 mulheres entre 45 e 69 anos de idade. As mulheres foram colocadas em 22 grupos de intervenção. As participantes receberam suplementos de cálcio e vitamina D, terapia de reposição hormonal e aconselhamento para aumentar a atividade física, ingerir uma dieta pobre em gordura, com consumo aumentado de frutas, vegetais e fibras, e parar de fumar. O estudo mostrou que, embora a ingestão de gordura alimentar fosse mais baixa no grupo de intervenção da dieta, os cânceres de mama invasivos não foram reduzidos durante um período de acompanhamento de oito anos, quando comparado ao grupo-controle. Não foi observada redução na incidência de câncer colorretal no grupo que sofreu intervenção alimentar. A diferença na gordura da dieta atingiu uma média de cerca de 10% entre os dois grupos. Evidências atuais não estabeleceram o valor anticarcinogênico dos suplementos vitamínicos, minerais ou nutricionais em quantidades superiores às fornecidas por uma dieta balanceada.

EQUILÍBRIO ENERGÉTICO

O risco de câncer parece aumentar à medida que o índice de massa corporal aumenta além de 25 kg/m^2. A obesidade está associada a um risco aumentado de cânceres de cólon, mama (mulheres na pós-menopausa), endométrio, rins (carcinoma de células renais) e esôfago, embora a etiologia ainda não tenha sido estabelecida.

Em estudos experimentais, os riscos relativos de câncer de cólon estão aumentados na obesidade em 1,5 a 2,0 para os homens e 1,2 a 1,5 para as mulheres. As mulheres obesas na pós-menopausa apresentam 30 a 50% de aumento do risco relativo de câncer de mama. Uma hipótese não provada para explicar a associação é que o tecido adiposo sirva como depósito para a aromatase, que facilita a produção de estrogênio.

RESGUARDO DO SOL

Os cânceres de pele não melanoma (basocelulares e espinocelulares) são induzidos por exposição cumulativa à radiação ultravioleta (UV). A exposição aguda e intermitente ao sol e as lesões causadas por ele foram associadas ao melanoma, porém as evidências são inconsistentes. As queimaduras solares, sobretudo na infância e na adolescência, podem estar associadas a um aumento do risco de melanoma na idade adulta. A redução da exposição ao sol mediante o uso de roupas protetoras e mudanças nos padrões de atividades ao ar livre pode diminuir o risco de câncer de pele. Os filtros solares diminuem o risco de ceratose actínica, o precursor do câncer de pele espinocelular, mas o risco de melanoma pode não estar reduzido. Os filtros solares previnem a queimadura, porém podem estimular uma exposição mais prolongada ao sol e não filtrar os comprimentos de onda de energia que causam o melanoma.

As intervenções educativas para ajudar as pessoas a avaliar o risco de desenvolver câncer de pele possuem algum impacto. Em particular, intervenções comportamentais focadas na aparência em mulheres jovens podem reduzir o uso de bronzeamento artificial e outras exposições ao UV. O autoexame das características de pigmentação cutânea associadas ao câncer de pele, como o aparecimento de sardas, pode ser útil para identificar os indivíduos com alto risco. As pessoas que reconhecem que estão correndo risco tendem a aderir mais às recomendações para se evitar a exposição ao sol. Os fatores de risco para o melanoma incluem propensão a queimaduras solares, grande número de nevos melanocíticos benignos e nevos atípicos.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER

A quimioprevenção envolve o uso de agentes químicos específicos naturais ou sintéticos para reverter, suprimir ou prevenir a carcinogênese antes do desenvolvimento de neoplasia maligna invasiva.

O câncer desenvolve-se em consequência do acúmulo de anormalidades teciduais associadas às alterações genéticas e epigenéticas e às vias reguladoras do crescimento que representam possíveis pontos de intervenção na prevenção do câncer. As alterações iniciais são denominadas *iniciações*. A alteração pode ser herdada ou adquirida pela ação de carcinógenos físicos, infecciosos ou químicos. Assim como a maioria das doenças humanas, o câncer surge de uma interação entre genética e exposições ambientais **(Quadro 100.1)**. As influências que estimulam a célula iniciadora e seu microambiente tecidual circunjacente a progredir no processo carcinogênico e a ter seu fenótipo alterado são chamadas de *promotores*. Os promotores incluem hormônios como androgênios, ligados ao câncer de próstata, e estrogênio, ligado ao câncer de mama e endométrio. A distinção entre um iniciador e um promotor nem sempre pode ser feita; alguns componentes da fumaça de cigarro são “carcinógenos completos”, atuando tanto como iniciadores quanto como promotores. O câncer pode ser prevenido ou controlado pela interferência nos fatores que causam sua iniciação, promoção ou progressão. Os compostos de interesse na quimioprevenção frequentemente possuem atividade antimutagênica, moduladora de hormônios, anti-inflamatória, antiproliferativa ou pró-apoptótica (ou uma combinação destas).

QUADRO 100.1 **CARCINÓGENOS SUSPEITOS**

Carcinógenos[a]	Câncer ou neoplasia associada
Agentes alquilantes	Leucemia mielocítica aguda, câncer de bexiga
Androgênicos	Câncer de próstata
Aminas aromáticas (corantes)	Câncer de bexiga
Arsênico	Cânceres de pulmão, pele
Asbesto	Cânceres de pulmão, pleura, peritônio
Benzeno	Leucemia mielocítica aguda
Cromo	Câncer de pulmão
Dietilestilbestrol (pré-natal)	Câncer de vagina (célula clara)
Vírus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de células T
Estrogênios	Cânceres de endométrio, fígado, mama
Etil álcool	Cânceres de mama, fígado, esôfago, cabeça e pescoço
Helicobacter pylori	Câncer de estômago, linfoma MALT gástrico
Vírus das hepatites B ou C	Câncer hepático
Vírus da imunodeficiência humana	Linfoma não Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas espinocelulares (especialmente do trato urogenital)
Papilomavírus humano	Cânceres de colo uterino, ânus, orofaringe
Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1)	Leucemia de células T do adulto/linfoma
Agentes imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, glicocorticoides)	Linfoma não Hodgkin
Radiação ionizante (terapêutica ou diagnóstica)	Mama, bexiga, tireoide, tecidos moles, osso, hematopoiético e muitos outros
Gás de mostarda nitrogenada	Cânceres de pulmão, cabeça e pescoço, seios nasais
Poeira de níquel	Cânceres de pulmão, seios nasais
Escapamento de diesel	Câncer de pulmão (mineiros)
Fenacetina	Câncer da pelve renal e bexiga
Hidrocarbonetos policíclicos	Cânceres de pulmão, pele (especialmente carcinoma de célula escamosa da pele escrotal)
Gás radônio	Câncer de pulmão
Esquistossomose	Câncer de bexiga (célula escamosa)
Luz solar (ultravioleta)	Câncer de pele (célula escamosa e melanoma)
Tabaco (incluindo o que não exala fumaça)	Cânceres do trato aerodigestivo superior, bexiga
Cloreto de vinil	Câncer hepático (angiossarcoma)

[a] Agentes que supostamente atuam como iniciadores e/ou promotores do câncer.

QUIMIOPREVENÇÃO DE CÂNCERES DO TRATO AERODIGESTIVO SUPERIOR

O tabagismo provoca lesão epitelial difusa na cavidade oral, no pescoço, no esôfago e no pulmão. Os pacientes curados dos cânceres epidermoides de pulmão, esôfago, cavidade oral e pescoço correm risco (de até 5% por ano) de desenvolver um segundo câncer do trato aerodigestivo superior. O abandono do tabagismo não diminui acentuadamente o risco de uma segunda neoplasia maligna no paciente curado de câncer, embora reduza o risco de câncer naqueles que nunca desenvolveram uma neoplasia. O abandono do fumo pode interromper os estágios iniciais do processo carcinogênico (como a metaplasia), mas pode não ter efeito algum sobre os estágios avançados da carcinogênese. Essa hipótese de “carcinogênese de campo” para o câncer do trato aerodigestivo superior fez os pacientes “curados” se tornarem uma importante população para a quimioprevenção de segundas neoplasias.

A infecção oral pelo papilomavírus humano (HPV, de *human papilloma virus*), em particular pelo HPV-16, aumenta o risco de cânceres da orofaringe. Essa associação existe mesmo na ausência de outros fatores de risco como o tabagismo ou o uso de álcool (embora a magnitude do risco elevado pareça maior do que aditiva quando ambos, a infecção por HPV e o tabagismo, estão presentes). Acredita-se que a infecção oral por HPV seja amplamente adquirida por vias sexuais. Embora não existam evidências diretas para confirmar a hipótese, a introdução da vacina contra o HPV poderá eventualmente reduzir as taxas de câncer orofaríngeo.

A leucoplaquia oral, uma lesão pré-maligna comumente encontrada em fumantes, tem sido utilizada como marcador intermediário da atividade quimiopreventiva em estudos clínicos de menor porte e de duração mais curta, randomizados e placebo-controlados. A resposta foi associada a uma regulação positiva do receptor β do ácido retinoico (RAR-β, de *retinoic acid receptor-β*). A terapia com doses altas e relativamente tóxicas de isotretinoína (13-*cis*-ácido retinoico) causa regressão da leucoplaquia oral. Entretanto, as lesões sofrem recidivas quando a terapia é suspensa, sugerindo a necessidade de administração prolongada. Doses mais toleráveis de isotretinoína não apresentaram benefícios na prevenção do câncer de cabeça e pescoço. A isotretinoína também falhou na prevenção de neoplasias recorrentes em pacientes curados de câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial; na verdade, as taxas de mortalidade foram aumentadas nos fumantes ativos.

Diversos estudos clínicos em larga escala avaliaram os agentes utilizados na quimioprevenção do câncer de pulmão em pacientes de alto risco. No Ensaio de Prevenção do Câncer de Pulmão por α-tocoferol/β-caroteno (ATBC), os participantes eram homens fumantes, com 50 a 69 anos de idade à admissão. Eles haviam fumado, em média, um maço de cigarros por dia durante 35,9 anos. Os participantes receberam α-tocoferol, β-caroteno e/ou placebo em um esquema fatorial dois-por-dois randomizado. Depois de um acompanhamento mediano de 6,1 anos, constatou-se um aumento estatisticamente significativo na incidência e na taxa de mortalidade por câncer de pulmão nos que estavam recebendo β-caroteno. O α-tocoferol não teve efeito sobre a taxa de mortalidade por câncer de pulmão, e não foram encontradas evidências sugerindo uma interação entre os dois fármacos. Os pacientes que receberam α-tocoferol tiveram maior incidência de acidente vascular hemorrágico.

O β-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) abrangeu 17.000 fumantes norte-americanos e trabalhadores expostos ao asbesto. As entradas foram atribuídas ao acaso a um dos quatro grupos, e os participantes receberam β-caroteno, retinol e/ou placebo em um esquema fatorial dois-por-dois. Esse estudo clínico também demonstrou um efeito prejudicial do β-caroteno: uma taxa de câncer pulmonar de 5 em 1.000 indivíduos por ano entre os indivíduos que receberam placebo e 6 em 1.000 por ano nos que tomaram β-caroteno.

Os resultados do ATBC e CARET mostram a importância de se testar as hipóteses de quimioprevenção criteriosamente antes de sua ampla implementação, visto que os resultados contradizem diversos estudos de pesquisa. O Physicians' Health Trial não demonstrou qualquer alteração no risco de câncer pulmonar nos que utilizaram β-caroteno; entretanto, um número menor de participantes era fumante em comparação com os dos estudos ATBC e CARET.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER DE CÓLON

Muitos dos estudos clínicos sobre a prevenção do câncer de cólon baseiam-se na premissa de que a maioria dos cânceres colorretais se desenvolve a partir de pólipos adenomatosos. Tais ensaios utilizam a recidiva ou o desaparecimento do adenoma como desfecho substituto (ainda não validados) para a prevenção do câncer de cólon. Os primeiros resultados desses estudos clínicos sugerem que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o piroxicam, o sulindac e o ácido acetilsalicílico, podem evitar a formação de adenoma ou causar a regressão de pólipos adenomatosos. No entanto, o mecanismo de ação dos AINEs é desconhecido, mas se presume que esses fármacos possam atuar pela via da cicloxigenase. Embora dois ensaios controlados randomizados (o Physicians' Health Study e o Women's Health Study) não tenham mostrado um efeito do ácido acetilsalicílico sobre a incidência de câncer de cólon ou adenoma em indivíduos sem história prévia de lesões colônicas, esses estudos indicaram um risco relativo de aproximadamente 18% para a incidência de adenoma colônico em indivíduos com uma história prévia de adenomas após 1 ano. Achados reunidos a partir de estudos de pesquisas em coortes demonstram uma redução relativa de 22 e 28% na incidência de câncer colorretal e adenoma, respectivamente, com o uso regular de ácido acetilsalicílico, e uma metanálise bem conduzida de quatro ensaios controlados randomizados (embora primariamente elaborados para examinar os efeitos do ácido acetilsalicílico sobre os eventos cardiovasculares) observou que o ácido acetilsalicílico em doses de pelo menos 75 mg levou a uma redução relativa de 24% na incidência de câncer colorretal após 20 anos, sem um claro aumento na eficácia com doses maiores. Os inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) também foram considerados para os casos de câncer colorretal e para a prevenção de pólipos. Experimentos com inibidores da COX-2 foram iniciados, porém foi observado um risco aumentado de eventos cardiovasculares naqueles que estavam recebendo esses compostos, sugerindo que esses agentes não sejam adequados para quimioprevenção na população geral.

Os estudos epidemiológicos sugerem que as dietas ricas em cálcio diminuem o risco de câncer de cólon. O cálcio liga-se à bile e aos ácidos graxos, que causam a proliferação do epitélio colônico. Formulou-se a hipótese de que o cálcio reduz a exposição intraluminal a esses compostos. O Estudo de Prevenção de Pólipos e Cálcio, controlado e randomizado, mostrou que a suplementação de cálcio diminui o risco absoluto de recidiva dos pólipos adenomatosos em cerca de 7% em quatro anos; um acompanhamento prolongado observacional demonstrou uma redução do risco absoluto de 12% cinco anos após a interrupção do tratamento. Entretanto, no estudo Women’s Health Initiative, o uso combinado de carbonato de cálcio e vitamina D duas vezes ao dia não reduziu a incidência de câncer colorretal invasivo, quando comparado, após sete anos, com o grupo que recebeu placebo.

O estudo Women’s Health Initiative demonstrou que as mulheres na pós-menopausa que receberam estrogênio e progestina apresentaram um risco 44% menor de câncer colorretal quando comparadas com as mulheres que tomaram placebo. Nas > 16.600 mulheres randomizadas e acompanhadas por um período mediano de 5,6 anos, ocorreram 43 cânceres colorretais invasivos no grupo tratado com hormônios e 72 no grupo-placebo. O efeito positivo no câncer de cólon é suavizado pelo modesto aumento dos riscos cardiovasculares e de câncer de mama associados à terapia combinada de estrogênio e progestina.

Um estudo de casos-controle sugeriu que as estatinas reduzem a incidência de câncer colorretal; entretanto, diversos casos-controle e estudos subsequentes em coortes não demonstraram uma associação entre o uso regular de estatina e um risco reduzido de câncer colorretal. Nenhum ensaio controlado randomizado estudou essa hipótese. Uma metanálise do uso da estatina não mostrou qualquer efeito protetor desse fármaco sobre a incidência geral de câncer ou na ocorrência do óbito.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

O tamoxifeno é um antiestrogênio com atividade agonista estrogênica parcial em alguns tecidos, como o endométrio e o osso. Uma de suas ações é a supra-regulação do fator de crescimento transformador β (TGF-β, de *transforming growth factor β*), que diminui a proliferação das células mamárias. Em estudos clínicos randomizados placebo-controlados para avaliar o tamoxifeno como adjuvante no tratamento do câncer de mama, ele reduziu em mais de 33% o número de novos cânceres na mama oposta. Em um ensaio de prevenção randomizado placebo-controlado envolvendo mais de 13.000 mulheres em alto risco, o tamoxifeno diminuiu o risco de desenvolvimento de câncer de mama em 49% (de 43,4 para 22,0 por 1.000 mulheres) após um acompanhamento médio de aproximadamente seis anos. O tamoxifeno também reduziu as fraturas ósseas; constatou-se um pequeno aumento no risco de câncer endometrial, acidente vascular, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. O International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I) e o Italian Randomizer Tamoxifen Prevention Study também demonstraram uma redução na incidência de câncer de mama com o seu uso. Um estudo que comparou o tamoxifeno com outro modulador seletivo do receptor do estrogênio, o raloxifeno, mostrou que o último é comparável ao primeiro em termos de prevenção do câncer. Esse estudo incluiu apenas mulheres no período pós-menopausa. O raloxifeno, em comparação com o tamoxifeno, foi associado a cânceres de mama mais invasivos, porém a um menor número de eventos tromboembólicos, e mostrou uma tendência para cânceres de mama menos invasivos; os fármacos apresentam riscos semelhantes para a contração de outros cânceres, fraturas, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular. Tanto o tamoxifeno quanto o raloxifeno (o último apenas para mulheres no período pós-menopausa) foram aprovados nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) para a redução do câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença (risco de 1,66% em cinco anos com base no modelo de risco de Gail: *http://www.cancer.gov/bcrisktool/*).

Pelo fato de os inibidores de aromatases serem ainda mais efetivos do que o tamoxifeno na terapia adjuvante do câncer de mama, existe a hipótese de que também o sejam na prevenção do câncer de mama. Um ensaio randomizado placebo-controlado do exemestano mostrou uma redução relativa de 65% (de 5,5 para 1,9 por 1.000 mulheres) na incidência de câncer de mama invasivo em mulheres com risco elevado após um acompanhamento médio de aproximadamente três anos. Os efeitos adversos comuns incluem artralgias, afrontamentos, fadiga e insônia. Nenhum ensaio comparou diretamente inibidores da aromatase com moduladores seletivos do receptor de estrogênio para a quimioprevenção do câncer de mama.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

A finasterida e a dutasterida são inibidores da 5-α-redutase. Elas inibem a conversão da testosterona a di-hidrotestosterona (DHT), um potente estimulador da proliferação de células da próstata. O Estudo de Prevenção do Câncer de Próstata (PCPT) envolveu, aleatoriamente, homens com 55 anos ou mais com um risco médio de câncer de próstata, os quais deveriam tomar finasterida ou placebo. Todos os homens participantes do ensaio estavam sendo regularmente avaliados quanto a seus níveis de antígeno prostático específico (PSA, de *prostate-specific antigen*) e com exames de toque retal. Após sete anos de terapia, a incidência do câncer de próstata foi de 18,4% no grupo que recebeu finasterida, comparados com 24,4% no grupo-placebo, uma diferença estatisticamente significativa. Entretanto, o grupo que recebeu finasterida apresentou mais pacientes com tumores com escore de Gleason de 7 ou mais, quando comparados com os do grupo-placebo (6,4 *versus* 5,1%). É tranquilizante o fato de o acompanhamento prolongado (10 a 15 anos) não ter revelado quaisquer diferenças estatisticamente significativas na mortalidade total entre todos os homens dos grupos que receberam finasterida e placebo ou nos homens diagnosticados com câncer de próstata; as diferenças no câncer de próstata em favor da finasterida persistiram.

A dutasterida também tem sido avaliada como um agente preventivo para o câncer de próstata. O estudo de Redução dos Eventos de Câncer de Próstata pela Dutasterida (REDUCE) foi um ensaio randomizado duplo-cego no qual aproximadamente 8.200 homens, que apresentavam um PSA elevado (2,5 a 10 ng/mL para homens entre 50 e 60 anos e 3 a 10 ng/mL para homens com 60 anos ou mais) e uma biópsia de próstata negativa no ato da inscrição, receberam doses diárias de 0,5 mg de dutasterida ou placebo. O ensaio mostrou uma redução significativa do risco relativo de 23% na incidência do câncer de próstata detectado por biópsia, no grupo que recebeu dutasterida por quatro anos (659 casos *versus* 858 casos, respectivamente). Ao final, dos anos 1 a 4, não ocorreram diferenças entre os grupos no número de tumores com um escore de Gleason de 7 a 10; entretanto, durante os anos 3 e 4, houve uma diferença estatisticamente significativa em tumores com um escore de Gleason de 8 a 10 no grupo da dutasterida (12 tumores *versus* 1 tumor, respectivamente).

A importância clínica da incidência aparentemente aumentada dos tumores de grau mais elevado nos grupos tratados com inibidor da 5-α-redutase desses ensaios é controversa. Ela pode representar possivelmente uma sensibilidade aumentada do PSA e do exame de toque retal para os tumores de alto grau em homens que estejam recebendo esses agentes. A FDA analisou ambos os ensaios e determinou que o uso de um inibidor da 5-α-redutase para a quimioprevenção do câncer de próstata poderia resultar em um câncer de próstata adicional de alto grau (escore de Gleason de 8 a 10) para cada três de quatro tumores de baixo grau (escore de Gleason < 6) evitados. Embora reconheça que o viés de detecção possa ser responsável pelo achado, a FDA conclui que não pode descartar conclusivamente um papel etiológico para os inibidores da 5-α-redutase. Esses agentes não são, portanto, aprovados pela FDA para a prevenção do câncer de próstata.

Como todos os homens em ambos os ensaios PCPT e REDUCE realizaram exames preventivos e como o rastreamento aproximadamente dobra a redução da taxa de câncer de próstata, não se sabe se a finasterida ou a dutasterida diminui o risco de câncer de próstata em homens que não estejam sendo avaliados.

Diversos estudos experimentais e laboratoriais favoráveis levaram à avaliação formal do selênio e do α-tocoferol (vitamina E) como potenciais agentes preventivos do câncer de próstata. O Estudo de Prevenção de Câncer por Selênio e Vitamina E (SELECT) envolveu 35.533 homens que receberam 200 μg/dia de selênio, 400 UI/dia de α-tocoferol, selênio mais vitamina E, ou placebo. Após um acompanhamento médio de sete anos, foi observada uma tendência para a ocorrência de um risco aumentado para aqueles homens recebendo vitamina E isolada, quando comparados aos do grupo placebo (razão de perigo de 1,17; intervalo de confiança de 95%, 1,004 a 1,36).

VACINAS E PREVENÇÃO DO CÂNCER

Numerosos agentes infecciosos causam câncer. As hepatites B e C estão ligadas ao câncer de fígado; alguns tipos de HPV estão ligados aos cânceres de colo uterino, anal e de cabeça e pescoço, e o *Helicobacter pylori* está associado ao adenocarcinoma gástrico e ao linfoma gástrico. As vacinas que protegem contra esses agentes podem reduzir o risco de cânceres associados.

A vacina contra a hepatite B é eficaz na prevenção da hepatite e de hepatomas devidos à infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Uma vacina quadrivalente anti-HPV (abrangendo os subtipos 6, 11, 16 e 18) e uma vacina bivalente (abrangendo os subtipos de HPV 16 e 18) estão disponíveis para uso nos EUA. Os subtipos de HPV 16 e 18 causam câncer de colo uterino e anal; a redução desses subtipos de HPV poderá prevenir > 70% dos cânceres de colo uterino em todo o mundo. Os subtipos de HPV 6 e 11 causam papilomas genitais. No caso de indivíduos que não foram previamente infectados por esses subtipos de HPV, as vacinas demonstram alta eficácia na prevenção de infecções de HPV tipo-específicas; entretanto, os ensaios e os subestudos que avaliaram a capacidade das vacinas em prevenir o câncer de colo uterino e anal se apoiaram em medidas de resultados substitutos (neoplasia intraepitelial cervical ou anal [NIC/NIA] I, II e III), e o grau de durabilidade da resposta imune além de cinco anos não é conhecido atualmente. As vacinas não parecem ter impacto sobre infecções preexistentes, e a eficácia parece ser bastante inferior nas populações que foram previamente expostas aos tipos de HPV específicos das vacinas. A vacina é recomendada nos EUA para mulheres e homens entre os 9 e os 26 anos.

PREVENÇÃO CIRÚRGICA DO CÂNCER

Certos órgãos em alguns indivíduos estão sob risco tão elevado de câncer que se pode considerar a sua remoção. As mulheres com displasia grave do colo uterino são tratadas com *laser* ou excisão eletrocirúrgica com alça ou conização e, às vezes, até com esterectomia. Recorre-se à colectomia para prevenir o câncer de cólon em pacientes com polipose familiar ou retocolite ulcerativa.

A mastectomia bilateral profilática pode ser escolhida para a prevenção do câncer de mama entre mulheres com predisposição genética para esse tipo de câncer. Em uma série prospectiva de 139 mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, 76 escolheram submeter-se à mastectomia profilática e 63 a uma vigilância rigorosa. Em três anos, nenhum caso de câncer de mama foi diagnosticado naquelas que optaram pela cirurgia, porém oito pacientes pertencentes ao grupo de vigilância desenvolveram câncer de mama. Um estudo retrospectivo realizado em uma coorte de maior porte (n = 639) relatou que três pacientes desenvolveram câncer de mama após mastectomia profilática, em comparação com uma incidência esperada de 30 a 53 casos: uma redução de 90 a 94% no risco de câncer de mama. Os óbitos relacionados com o câncer de mama pós-mastectomia foram reduzidos em 81 a 94% nas mulheres de alto risco, quando comparadas aos controles de irmãs, e em 100% nas mulheres com risco moderado, quando comparadas às taxas esperadas.

A ooforectomia profilática também pode ser empregada na prevenção dos cânceres de ovário e mama entre as mulheres em alto risco. Um estudo prospectivo de coorte que avaliou os resultados de portadores da mutação *BRCA* demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a ooforectomia profilática e uma incidência reduzida de câncer ovariano ou peritoneal primário (redução do risco relativo em 36%, ou uma diferença absoluta de 4,5%). Estudos de ooforectomia profilática para prevenção do câncer de mama em mulheres com mutações genéticas mostraram reduções do risco relativo de aproximadamente 50%; a redução do risco poderá ser maior em mulheres que passem pelo procedimento em idades menos avançadas (i.e., < 50 anos).

Todas as evidências em relação ao uso de mastectomia e ooforectomia profiláticas para a prevenção de cânceres de mama e ovário em mulheres com alto risco têm sido de natureza experimental; tais estudos estão propensos a sofrer diversas influências, incluindo o viés da seleção de casos, as relações familiares entre pacientes e indivíduos-controle e a informação inadequada sobre o uso de hormônio. Portanto, eles podem superestimar a magnitude do benefício.

RASTREAMENTO DO CÂNCER

O rastreamento é uma forma de detectar uma doença incipiente em indivíduos assintomáticos, com o objetivo de diminuir a morbidade e a mortalidade. Embora o rastreamento tenha o potencial de reduzir os óbitos especificamente causados pela doença, o que já foi comprovado no caso dos cânceres de colo uterino, cólon, pulmão e mama, ele também está sujeito a numerosos vieses que podem sugerir um benefício que, na verdade, não há. Os vieses podem inclusive encobrir danos líquidos. A detecção precoce não traz em si benefício. A mortalidade de etiologia específica, mais que a sobrevida após o diagnóstico, é o desfecho preferido (ver adiante).

Como é efetuado em indivíduos sadios e assintomáticos, o rastreamento deve oferecer uma probabilidade substancial de trazer um benefício maior que o dano. Os testes de rastreamento e seu uso apropriado devem ser cuidadosamente avaliados antes de se estimular o uso disseminado em programas de seleção, como uma questão de política pública.

Um grande e crescente número de mutações genéticas e polimorfismos de nucleotídeos únicos tem sido associado a um risco aumentado de câncer. O rastreamento dessas mutações genéticas poderá, em teoria, definir uma população de alto risco. Entretanto, a maioria das mutações identificadas apresenta uma penetrância muito baixa e fornece individualmente uma precisão preventiva mínima. A capacidade de predizer o desenvolvimento de determinado câncer poderá, algum dia, proporcionar opções terapêuticas, bem como dilemas éticos. Isso poderá eventualmente permitir a intervenção precoce para prevenir um câncer ou limitar sua gravidade. Os indivíduos de alto risco podem ser candidatos ideais à quimioprevenção e ao rastreamento; entretanto é necessário investigar a eficácia dessas intervenções na população de alto risco. Atualmente, os indivíduos em alto risco para determinado câncer podem participar de um rastreamento intensivo. Embora esse caminho seja clinicamente racional, não se sabe se ele reduz a mortalidade nestas populações.

A precisão do rastreamento A precisão de um teste de rastreamento ou sua capacidade de discriminar doença é descrita por quatro índices: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo **(Quadro 100.2)**. A *sensibilidade*, também chamada de taxa de verdadeiros positivos, refere-se à proporção de indivíduos que apresenta a doença e acusa teste positivo na seleção (i.e., refere-se à capacidade do teste em detectar uma doença quando ela está presente). A *especificidade*, ou 1 menos a taxa de falsos positivos, refere-se à proporção de indivíduos que não apresenta a doença e acusa resultado negativo no teste de rastreamento (i.e., a capacidade de um teste de identificar corretamente que a doença não está presente). O *valor preditivo positivo* é a proporção de indivíduos com teste positivo que realmente apresentam a doença. Da mesma forma, *o valor preditivo negativo* refere-se à proporção de indivíduos com teste negativo que não apresentam a doença. A sensibilidade e a especificidade de um teste são independentes da prevalência (ou risco) básica da doença na população submetida ao rastreamento, mas os valores preditivos dependem fortemente da prevalência da doença.

QUADRO 100.2 **AVALIAÇÃO DO VALOR DE UM TESTE DIAGNÓSTICO**[a]

	Condição presente	**Condição ausente**
Teste positivo	*a*	*b*
Teste negativo	*c*	*d*
a = verdadeiro positivo *b* = falso positivo *c* = falso negativo *d* = verdadeiro negativo		
Sensibilidade	A proporção de indivíduos que apresentam resultado positivo: $a/(a + c)$	
Especificidade	A proporção de indivíduos que apresentam resultado negativo: $d/(b + d)$	
Valor preditivo positivo (VPP)	A proporção de indivíduos com um exame positivo que têm a condição: $a/(a + b)$	
Valor preditivo negativo	A proporção de indivíduos com um exame negativo que não têm a condição: $d/(c + d)$	
A prevalência, a sensibilidade e a especificidade determinam o VPP $\text{VPP} = \dfrac{\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}}{(\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + (1 - \text{prevalência})(1 - \text{especificidade})}$		

[a] Para doenças de baixa prevalência, como o câncer, a especificidade fraca apresenta um efeito adverso dramático sobre o VPP, de modo que apenas uma pequena fração de testes positivos é de verdadeiros positivos.

O rastreamento é mais benéfico, eficiente e econômico quando a doença-alvo é comum na população que está sendo examinada. A especificidade é pelo menos tão importante para a viabilidade e o sucesso finais de um teste de rastreamento quanto a sensibilidade.

Vieses potenciais dos testes de rastreamento Os vieses comuns do rastreamento incluem tempo de espera, amostragem com viés de tamanho e seleção. Esses vieses podem fazer um teste de rastreamento parecer benéfico quando, na verdade, não é (podendo mesmo causar efeito prejudicial). Benéfico ou não, o rastreamento poderá criar a falsa impressão de uma epidemia por aumentar o número de cânceres diagnosticados. Ele também pode produzir mudança na proporção de pacientes diagnosticados em um estágio precoce e aumentar as estatísticas de sobrevida sem reduzir a mortalidade (i.e., o número de mortes decorrentes de determinado câncer em relação ao número de indivíduos que correm risco de desenvolvê-lo). Nesse caso, a duração aparente da sobrevida (medida a partir da data do diagnóstico) aumenta, sem que vidas sejam salvas ou que haja mudança na expectativa de vida.

O *viés do tempo de espera* ocorre quando um teste influencia ou não a história natural da doença; o paciente é apenas diagnosticado mais cedo. A sobrevida *parece* aumentada mesmo que a vida não seja realmente prolongada. O teste de rastreamento apenas prolonga o tempo durante o qual o indivíduo tem conhecimento da doença e passa a ser considerado como um paciente.

A *amostragem com viés de tamanho* ocorre porque os testes de rastreamento podem em geral detectar mais facilmente os cânceres menos agressivos e de crescimento lento, quando comparados aos de crescimento rápido. Os cânceres diagnosticados devido ao aparecimento de sintomas entre rastreamentos programados são, em média, mais agressivos, e os resultados do tratamento não são favoráveis. Uma forma extrema de viés de tamanho denomina-se *superdiagnóstico*, a detecção de "pseudodoença". O reservatório de alguns tumores de crescimento lento não detectados é grande. Muitos desses tumores atendem aos critérios histológicos de câncer, mas nunca se tornarão clinicamente significativos ou levarão ao óbito. Esse problema é complicado pelo fato de que os cânceres mais comuns aparecem mais frequentemente em idades em que causas competitivas de morte são mais frequentes.

O *viés de seleção* deverá ser considerado na avaliação dos resultados de qualquer método de rastreamento. A população que tem mais probabilidade de procurar um rastreamento pode diferir da população geral à qual o teste se destinaria. Em geral, os voluntários para estudos têm mais consciência da importância da saúde e tendem a apresentar melhor prognóstico ou menor taxa de mortalidade independentemente do resultado do rastreamento. Este fato chama-se *efeito do voluntário sadio*.

Desvantagens potenciais do rastreamento Os riscos associados ao rastreamento incluem o dano causado pela própria intervenção do rastreamento, o dano devido à investigação posterior de indivíduos com testes positivos (tanto os verdadeiros quanto os falsos positivos) e o dano do tratamento dos indivíduos que apresentam um resultado verdadeiro positivo, tendo ou não sua vida prolongada pelo tratamento (p. ex., mesmo que um teste de rastreamento reduza a mortalidade relativa a uma causa específica em 20 a 30%, 70 a 80% daqueles diagnosticados ainda irão chegar ao óbito devido ao câncer-alvo). O diagnóstico e o tratamento de cânceres que nunca teriam causado problemas clínicos podem estar associados ao prejuízo de um tratamento desnecessário e à geração de ansiedade nos pacientes diante de um diagnóstico de câncer. O impacto psicossocial do rastreamento do câncer também pode ser significativo quando aplicado à população geral.

Avaliação dos testes de rastreamento Um bom planejamento para o estudo clínico pode evitar alguns vieses de rastreamento e demonstrar os riscos e os benefícios relativos a um teste de rastreamento. Um estudo clínico de rastreamento randomizado e controlado, em que o desfecho é a mortalidade por causa específica, proporciona o suporte mais consistente para uma intervenção de rastreamento. A mortalidade total também deverá ser relatada para detectar um efeito adverso do rastreamento e do tratamento sobre outros desfechos das doenças (p. ex., doença cardiovascular). Em um estudo clínico randomizado, duas populações semelhantes são recrutadas aleatoriamente. Uma delas recebe assistência-padrão normal (que pode não envolver rastreamento algum) e a outra recebe a intervenção do rastreamento que está sendo avaliado. As duas populações são comparadas ao longo do tempo. A eficácia para a população estudada é estabelecida quando o grupo submetido ao teste de rastreamento apresenta uma melhor taxa de mortalidade por causa específica do que a do grupo-controle. Os estudos que mostram uma redução na incidência de doença em estágio avançado, aumento da sobrevida ou uma mudança de estágio constituem evidências mais fracas (e possivelmente enganosas) de benefícios. Esses últimos critérios são indicadores precoces, porém insuficientes, para estabelecer o valor de um teste de rastreamento.

Embora um estudo clínico de rastreamento randomizado e controlado forneça as evidências mais consistentes para confirmar um teste de rastreamento, ele não é perfeito. A menos que o ensaio tenha como base uma população, ele não elimina a questão da generalidade da população-alvo. Os estudos clínicos de rastreamento geralmente envolvem milhares de indivíduos e têm duração de vários anos. Por conseguinte, com frequência são utilizados planos de estudo menos definitivos para estimar a eficácia das práticas de rastreamento. Entretanto, cada elaboração de estudo não randomizado está sujeita a fortes controvérsias. Em ordem decrescente de importância, também é possível obter evidências a partir dos achados de estudos clínicos controlados internamente que utilizam métodos de alocação para intervenções diferentes da randomização (p. ex., alocação determinada pela data de nascimento, pela data da consulta); os achados de estudos observacionais analíticos, ou os resultados de múltiplos estudos seriados com ou sem intervenção.

Rastreamento de cânceres específicos O rastreamento para os cânceres de colo uterino, cólon e mama é benéfico para determinadas faixas etárias. Dependendo da idade e do histórico de tabagismo, o rastreamento de câncer de pulmão também poderá ser benéfico em situações específicas. A vigilância especial daqueles com alto risco para um câncer específico devido à história familiar ou a fator de risco genético pode ser prudente, mas poucos estudos avaliaram sua influência na mortalidade. Diversas organizações consideraram a possibilidade de apoiar ou não o uso rotineiro de certos testes de rastreamento. Como estes grupos não empregaram os mesmos critérios para determinar se um teste de rastreamento deve ser aprovado, eles receberam recomendações diferentes. A American Cancer Society (ACS) e a U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) publicaram normas de rastreamento **(Quadro 100.3)**; a American Academy of Family Practitioners (AAFP) geralmente acompanha/endossa as recomendações da USPSTF, e o American College of Physicians (ACP) desenvolve recomendações com base nas revisões estruturadas de outras normas de organizações.

CÂNCER DE MAMA O autoexame da mama, o exame clínico da mama por um cuidador, a mamografia e a ressonância magnética (RM) vêm sendo variavelmente defendidos como ferramentas úteis de rastreamento.

Vários estudos clínicos sugeriram que o rastreamento anual ou bienal com mamografia isolada ou com mamografia mais exame clínico das mamas em mulheres de risco normal com mais de 50 anos reduz a mortalidade por câncer de mama. Cada estudo foi criticado por falhas em seu desenho. Na maioria dos ensaios, a taxa de mortalidade por câncer de mama diminuiu em 15 a 30%. Os especialistas discordam a respeito do rastreamento regular de mulheres entre os 40 e os 49 anos com risco médio **(Quadro 100.3)**. O U.K. Age Trial, o único ensaio randomizado de rastreamento de câncer de mama para avaliar especificamente o impacto da mamografia em mulheres com idade entre 40 e 49 anos, não observou diferenças estatisticamente significativas na mortalidade do câncer de mama entre as mulheres submetidas ao procedimento e aquelas do grupo-controle após aproximadamente 11 anos de acompanhamento (risco relativo de 0,83; intervalo de confiança de 95%, 0,66 a 1,04); entretanto, < 70% das mulheres do grupo que sofreu intervenção se submeteram ao rastreamento, diluindo potencialmente o efeito observado. Uma metanálise de oito grandes estudos randomizados mostrou uma redução relativa de 15% na mortalidade (risco relativo de 0,85; intervalo de confiança de 95% de 0,75 a 0,96) pelo uso da mamografia em mulheres entre 39 e 49 anos, após 11 a 20 anos de acompanhamento. Esse fato equivale a convidar um número de 1.904 mulheres para se submeterem ao rastreamento durante 10 anos para se atingir a prevenção de um óbito por câncer de mama. Ao mesmo tempo, quase metade das mulheres entre 40 e 49 anos submetidas anualmente ao rastreamento apresentará mamografias falso-positivas, exigindo posterior avaliação, incluindo ocasionalmente uma biópsia. As estimativas de diagnósticos excessivos vão de 10 a 40% dos cânceres invasivos diagnosticados. Nos EUA, a ampla disseminação do rastreamento durante as últimas décadas não foi acompanhada por uma redução na incidência de câncer de mama metastático, apesar de um grande aumento na doença em estágio inicial, sugerindo uma quantidade substancial de diagnósticos excessivos em nível populacional.

QUADRO 100.3 **RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO PARA INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS QUE NÃO SE ENCONTRAM SABIDAMENTE EM RISCO AUMENTADO PARA A CONDIÇÃO-ALVO**[a]

Tipo de câncer	Teste ou procedimento	USPSTF[b]	ACS
Mama	Autoexame	“D”	Mulheres ≥ 20 anos: autoexame de mama é opcional
	Exame clínico	Mulheres ≥ 40 anos: “I” (como autônomo sem mamografia)	Mulheres entre 20 e 39 anos: realizar a cada três anos Mulheres ≥ 40 anos: realizar anualmente
	Mamografia	Mulheres entre 40 e 49 anos: a decisão	Mulheres ≥ 40 anos: realizar rastreamento

		deverá ser individual e considerar contexto/valores do paciente (“C”)	enquanto a mulher apresentar boa saúde
		Mulheres entre 50 e 74 anos: a cada dois anos (“B”)	
		Mulheres ≥ 75 anos: “I”	
	Ressonância magnética (RM)	“I”	Mulheres com > 20% de risco de câncer de mama durante a vida: realizar o rastreamento com RM com mamografia anualmente
			Mulheres com 15 a 20% de risco de câncer de mama durante a vida: discutir a opção de RM com mamografia anualmente
			Mulheres com > 15% de risco de câncer de mama durante a vida: não realizar o rastreamento anual com RM
Colo uterino	Teste de Pap (citologia)	Mulheres entre 21 e 65 anos: realizar o rastreamento a cada três anos (“A”)	Mulheres entre 21 e 29 anos: realizar o rastreamento a cada três anos
		Mulheres < 21 anos: “D”	Mulheres entre 30 e 65 anos: estratégia aceitável para realizar rastreamento com citologia a cada três anos (ver teste de HPV a seguir)
		Mulheres > 65 anos, com Paps anteriores normais adequados: “D”	Mulheres < 21 anos: não realizar rastreamento Mulheres > 65 anos: não realizar rastreamento após testes anteriores negativos adequados
		Mulheres após esterectomia total por causas não neoplásicas: “D”	Mulheres após esterectomia total por causas não neoplásicas: não realizar rastreamento
	Teste de HPV	Mulheres entre 30 e 65 anos: realizar rastreamento em combinação com citologia a cada cinco anos se a mulher desejar estender o intervalo (ver teste de Pap anteriormente) (“A”)	Mulheres entre 30 e 65 anos: estratégia preferida para realizar rastreamento com teste conjunto para HPV e citologia a cada cinco anos (ver teste de Pap anteriormente)
		Mulheres < 30 anos: “D”	Mulheres < 30 anos: não utilizar o teste para HPV
		Mulheres > 65 anos, com Paps anteriores normais adequados: “D”	Mulheres > 65 anos: não realizar rastreamento após testes anteriores negativos adequados
		Mulheres após esterectomia total por causas não neoplásicas: “D”	Mulheres após esterectomia total por causas não neoplásicas: não realizar rastreamento
Colorretal	Sigmoidoscopia	Adultos entre 50 e 75 anos: a cada cinco anos em combinação com PSOF de alta sensibilidade a cada três anos (“A”)	Adultos ≥ 50 anos: realizar o rastreamento a cada cinco anos
		Adultos de 76 a 85 anos: “C”	
		Adultos ≥ 85 anos: “D”	
	Pesquisa de	Adultos de 50 a 75 anos: anualmente,	Adultos > 50 anos: realizar rastreamento a

	sangue oculto nas fezes (PSOF)	para PSOF de alta sensibilidade (“A”)	cada ano
		Adultos de 76 a 85 anos: “C”	
		Adultos ≥ 85 anos: “D”	
	Colonoscopia	Adultos de 50 a 75 anos: a cada 10 anos (“A”)	Adultos ≥ 50 anos: realizar o rastreamento a cada 10 anos
		Adultos de 76 a 85 anos: “C”	
		Adultos ≥ 85 anos: “D”	
	Teste de DNA fecal	“I”	Adultos ≥ 50 anos: realizar rastreamento com intervalo incerto
	Teste imunoquímico fecal (FIT)	“I”	Adultos ≥ 50 anos: realizar rastreamento a cada ano
	Colonografia por TC	“I”	Adultos ≥ 50 anos: realizar rastreamento a cada cinco anos
Pulmões	Tomografia computadorizada (TC) de baixa dose	Adultos de 55 a 80 anos, com um histórico de tabagismo ≥ 30 pacotes-ano, ainda fumantes ou que abandonaram nos últimos 15 anos; interromper uma vez que o indivíduo não tenha fumado nos últimos 15 anos ou desenvolva um problema de saúde que limite substancialmente a expectativa de vida ou a capacidade de se submeter a uma cirurgia reparadora do pulmão: “B”	Homens e mulheres, de 55 a 74 anos, com um histórico de tabagismo ≥ 30 pacotes-ano, ainda fumantes ou que tenham abandonado nos últimos 15 anos; discutir benefícios, limitações e possíveis danos do rastreamento; realizar rastreamento apenas em unidades com o modelo correto de TC e com alta especialização/especialistas
Ovariano	CA-125	“D”	Não existe teste suficientemente preciso que tenha se mostrado eficaz na detecção precoce de câncer ovariano; para mulheres com alto risco de câncer ovariano e/ou que apresentem sintomas persistentes e não explicados, pode-se oferecer a combinação de CA-125 e ultrassom transvaginal com exame pélvico
	Ultrassom transvaginal	“D”	
Próstata	Antígeno prostático específico (PSA)	Homens, todas as idades: “D”	Iniciando aos 50 anos, os homens deverão conversar com um médico sobre os prós e contras do teste, de modo que possam decidir a escolha correta para eles; no caso de afro-americanos que tenham um pai ou irmão que tenha tido câncer de próstata antes dos 65 anos, os homens deverão ter essa conversa aos 45 anos; a frequência com que serão testados dependerá de seu nível de PSA
	Exame de toque retal (TR)	Nenhuma recomendação individual	Semelhante ao PSA; se os homens decidirem ser testados, deverão se submeter ao exame de sangue para o PSA acompanhado ou não de um exame retal
Pele	Exame completo da pele pelo	“I”	Autoexame mensal; exame clínico como parte do *check-up* rotineiro relacionado

	médico ou paciente	com o câncer

[a] Resumo dos procedimentos de rastreamento recomendados para a população geral pela USPSTF e pela ACS. Essas recomendações referem-se aos indivíduos assintomáticos cujos fatores de risco não são conhecidos, exceto a idade ou o sexo, para a condição-alvo.

[b] As recomendações escritas da USPSTF são definidas como se segue: “A”: A USPSTF recomenda o procedimento, porque existe grande certeza de que o benefício total é substancial; “B”: A USPSTF recomenda o procedimento, porque existe grande certeza de que o benefício total é moderado ou uma certeza moderada de que o benefício total é moderado a substancial; “C”: A USPSTF recomenda seletivamente o oferecimento ou o fornecimento deste procedimento para pacientes individuais com base no julgamento profissional e nas preferências do paciente; existe pelo menos uma certeza moderada de que o benefício total seja pequeno; “D”: A USPSTF não recomenda o procedimento, porque existe uma certeza grande ou moderada de que o procedimento não trará benefícios finais ou que os danos serão maiores que os benefícios; “I”: O USPSTF conclui que as evidências atuais são insuficientes para avaliar o equilíbrio de benefícios e danos do procedimento.

Abreviações: ACS, American Cancer Society; USPSTF, U.S. Preventive Services Task Force.

Nenhum estudo de autoexame das mamas demonstrou a redução da mortalidade. Um estudo controlado randomizado de aproximadamente 266.000 mulheres chinesas não encontrou diferenças na mortalidade por câncer de mama entre um grupo que recebeu exaustivas instruções para autoexame de mama e reforços/lembretes e o grupo-controle, em 10 anos de acompanhamento. Entretanto, um número maior de lesões benignas de mama foi descoberto, e foi realizada uma maior quantidade de biópsias de mama no grupo que fez autoexame.

O rastreamento genético para as mutações em *BRCA1* e *BRCA2* e outros marcadores de risco de câncer de mama identificou um grupo de mulheres sob alto risco de câncer de mama. Infelizmente, não se definiu o momento inicial e a frequência ideal do rastreamento. A mamografia é menos sensível na detecção do câncer de mama nas mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, possivelmente porque tais cânceres acometem mulheres mais jovens, nas quais se sabe que a mamografia é menos sensível. O rastreamento por RM pode ser mais sensível do que a mamografia em mulheres com alto risco devido à predisposição genética ou em mulheres com mamas densas, porém a especificidade poderá ser inferior. Um aumento no diagnóstico superestimado poderá acompanhar a maior sensibilidade. O impacto da RM na mortalidade por câncer de mama com ou sem o uso concomitante de mamografia não foi avaliado em um ensaio controlado randomizado.

CÂNCER DE COLO UTERINO O rastreamento com o esfregaço de Papanicolaou (Pap) diminui a mortalidade por câncer de colo uterino. A taxa de mortalidade por esse câncer diminuiu substancialmente desde o uso do teste de Pap. Com o início da atividade sexual, surge o risco de transmissão sexual do HPV, o fator etiológico fundamental do câncer de colo uterino. As normas de rastreamento recomendam o teste de Pap regular para todas as mulheres que chegaram aos 21 anos (antes dessa faixa etária, mesmo em indivíduos que já iniciaram atividade sexual, o rastreamento poderá causar mais danos do que benefícios). O intervalo recomendado para o rastreamento por Pap é de três anos. O rastreamento frequentemente acrescenta poucos benefícios, porém leva a importantes danos, incluindo procedimentos desnecessários e tratamento excessivo de lesões transitórias. Com início aos 30 anos, as normas também oferecem a alternativa da combinação dos testes de Pap e do HPV para mulheres. O intervalo de rastreamento para mulheres que apresentam testes normais usando essa estratégia poderá ser estendido a cinco anos.

Não se sabe se há uma idade-limite máxima em que o rastreamento deixa de ser eficaz, porém as mulheres com 65 anos que não apresentaram resultados anormais nos últimos 10 anos podem optar por interrompê-lo. O rastreamento deverá ser interrompido em mulheres que sofreram uma esterectomia por motivos não ligados ao câncer.

Embora a eficácia do teste de Pap em reduzir a mortalidade por câncer de colo uterino nunca tenha sido confirmada diretamente em um estudo controlado e randomizado, um ensaio randomizado em grupo avaliou, na Índia, o impacto de um único exame visual do colo seguido por colposcopia, biópsia e/ou crioterapia (quando indicado), *versus* o aconselhamento, sobre os óbitos por câncer de colo uterino de mulheres entre 30 e 59 anos de idade. Após sete anos de acompanhamento, a taxa de morte devida ao câncer de colo uterino, padronizada pela faixa etária, foi de 39,6 por 100.000 mulheres do grupo de intervenção *versus* 56,7 por 100.000 do grupo-controle.

CÂNCER COLORRETAL A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), o toque retal (TR), a sigmoidoscopia rígida e flexível, a colonoscopia e a colonografia por tomografia computadorizada (TC) têm sido utilizados no rastreamento para o câncer colorretal. Uma metanálise de quatro ensaios controlados randomizados demonstrou uma redução relativa de 15% na mortalidade consequente ao câncer colorretal com a PSOF. A sensibilidade da PSOF aumentará se as amostras forem reidratadas antes da realização do exame, porém à custa de menor especificidade. A taxa de resultados falso-positivos para a PSOF reidratada é alta; 1 a 5% dos indivíduos testados apresentam resultado positivo. Apenas 2 a 10% dos que apresentam sangue oculto nas fezes têm câncer. A elevada taxa de resultados falso-positivos na PSOF aumenta sobremaneira o número de colonoscopias efetuadas.

Testes imunoquímicos fecais parecem apresentar maior sensibilidade para o câncer colorretal do que testes de PSOF não reidratados. O teste de DNA fecal é uma modalidade emergente; ele pode apresentar maior sensibilidade e especificidade semelhante à PSOF e pode reduzir potencialmente os prejuízos associados ao acompanhamento de testes falso-positivos. As evidências sobre as características operacionais e a eficácia dos testes de DNA fecal em reduzir a mortalidade por câncer colorretal são limitadas.

Duas metanálises de cinco ensaios controlados randomizados de sigmoidoscopia (i.e., os ensaios NORCCAP, SCORE, PLCO, Telemark e U.K.) mostraram uma redução relativa de 18% na incidência de câncer colorretal e uma redução relativa de 28% na mortalidade por câncer colorretal. A faixa etária dos participantes oscilou de 50 a 74 anos, com o acompanhamento tendo sido realizado por 6 a 13 anos. O diagnóstico de pólipos adenomatosos por sigmoidoscopia deve levar à avaliação de todo o cólon por colonoscopia. O intervalo mais eficiente para o rastreamento com sigmoidoscopia não é conhecido, mas frequentemente recomenda-se um intervalo de cinco anos. Os estudos de caso-controle sugerem que intervalos de até 15 anos possam conferir benefícios: o ensaio U.K. demonstrou benefícios com rastreamento *one-time*.

A colonoscopia *one-time* detecta cerca de 25% mais lesões avançadas (pólipos > 10 mm, adenomas vilosos, pólipos adenomatosos com displasia de alto grau, câncer invasivo) do que uma *one-time* PSOF com sigmoidoscopia; o desempenho comparativo *programático* das duas modalidades ao longo do tempo não é conhecido. As taxas de perfuração encontram-se em torno de 3/1.000 para a colonoscopia e de 1/1.000 para a sigmoidoscopia. A discussão continua a respeito da colonoscopia, se é muito cara e invasiva e se existe capacidade provedora suficiente para que seja recomendada como a principal ferramenta de rastreamento em populações de risco-padrão. Alguns estudos observacionais sugerem que a eficácia da colonoscopia em reduzir a mortalidade por câncer colorretal é primariamente limitada ao lado esquerdo do cólon.

A colonografia por TC, se realizada em centros especializados, parece apresentar uma sensibilidade para pólipos ≥ 6 mm comparável à colonoscopia. Entretanto, a taxa de episódios extracolônicos de anormalidades de significado incerto que deverão ser de alguma forma resolvidas é alta (cerca de 15 a 30%); o risco do acúmulo de radiação a longo prazo de repetidos testes de colonografia também é uma preocupação.

CÂNCER DE PULMÃO Os raios X de tórax e a citologia do escarro foram avaliados em diversos estudos de rastreamento randomizados para o câncer de pulmão. O mais recente e amplo (n = 154.901) deles, um subestudo do ensaio de rastreamento de câncer de Próstata, Pulmão, Colorretal e Ovariano (PLCO), demonstrou que, comparado ao tratamento normal, o raio X de tórax anual não reduziu o risco de morte por câncer de pulmão (risco relativo de 0,99; intervalo de confiança de 95% de 0,87 a 1,22) após 13 anos. A TC de baixa dose também tem sido avaliada em diversos ensaios randomizados. O mais amplo e mais longo deles, o National Lung Screening Trial (NLST), foi um ensaio controlado randomizado de rastreamento para câncer de pulmão em aproximadamente 53.000 indivíduos de 55 a 74 anos com um histórico de tabagismo de 30+ pacotes-ano. Ele demonstrou uma redução relativa estatisticamente significativa de cerca de 15 a 20% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo que utilizou TC, quando comparado ao grupo submetido a raio X de tórax (ou cerca de 3 mortes a menos por cada 1.000 indivíduos submetidos à TC). Entretanto, os grupos incluem os riscos potenciais da radiação associada às múltiplas varreduras, o descobrimento de achados incidentais de significado obscuro e uma taxa elevada de resultados falso-positivos dos testes. Tanto os achados incidentais quanto os testes falso-positivos poderão levar a procedimentos diagnósticos invasivos associados a ansiedade, custos e complicações (p. ex., pneumo ou hemotórax após biópsia de pulmão). O NLST foi realizado em centros de rastreamento especializados, e o equilíbrio entre os benefícios e os danos poderá diferir em uma unidade comunitária em centros menos especializados.

CÂNCER OVARIANO A palpação adnexal, o ultrassom transvaginal (USTV) e a determinação do CA-125 sérico foram utilizados no rastreamento do câncer de ovário. Um amplo ensaio controlado randomizado mostrou que um programa anual de rastreamento de USTV e de CA-125 em mulheres de risco médio não reduziu os óbitos por câncer ovariano (risco relativo de 1,21; intervalo de confiança de 95% de 0,99 a 1,48). A palpação adnexal foi descartada no início do estudo por não ter detectado qualquer câncer ovariano que não tenha sido detectado ou pela USTV ou pelo CA-125. Os riscos e os custos associados ao alto número de resultados falso-positivos representam impedimentos ao uso rotineiro dessas modalidades de rastreamento. No ensaio de PLCO, 10% dos participantes apresentaram um resultado falso-positivo por USTV ou CA-125, e um terço dessas mulheres passou por um procedimento cirúrgico importante; a proporção de cirurgias em relação ao câncer de ovário detectado por rastreamento foi de aproximadamente 20:1.

CÂNCER DE PRÓSTATA As modalidades mais comuns de rastreamento do câncer de próstata são o TR e o ensaio de PSA no soro. A ênfase no rastreamento do PSA fez o câncer de próstata se tornar o câncer não cutâneo mais comumente diagnosticado em homens norte-americanos. Essa doença tende a apresentar um viés de tempo de espera, um viés de tamanho e um superdiagnóstico, e continua um debate entre especialistas se o rastreamento deveria ser oferecido a menos que o paciente pedisse especificamente para ser submetido a ele. Quase todas as organizações reforçam a importância de informar aos homens sobre a incerteza em relação à eficácia do rastreamento e aos danos associados a ele. O rastreamento do câncer de próstata detecta diversos cânceres assintomáticos, porém a capacidade de distinguir tumores que são letais e ainda curáveis daqueles que oferecem pouca ou nenhuma ameaça à saúde é limitada, e ensaios randomizados indicam que o efeito do rastreamento do PSA na mortalidade causada pelo câncer de próstata em uma população é, na melhor das hipóteses, pequeno. Os homens com mais de 50 anos de idade apresentam alta prevalência de cânceres da próstata indolentes e clinicamente insignificantes (aproximadamente 30 a 50% dos homens, aumentando com a idade).

Dois ensaios importantes controlados randomizados sobre o impacto do rastreamento de PSA sobre a taxa de mortalidade por câncer de próstata foram publicados. O Ensaio de Rastreamento de Câncer PLCO foi um ensaio norte-americano multicêntrico que abrangeu ao acaso quase 77.000 homens com idades entre 55 e 74 anos para serem submetidos anualmente ao teste do PSA durante seis anos ou ao tratamento comum. Em 13 anos de acompanhamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no número de óbitos por câncer de próstata entre os dois grupos (proporção de taxa 1,09; intervalo de confiança de 95% de 0,87 a 1,36). Aproximadamente 50% dos homens no grupo-controle fizeram pelo menos um teste de PSA durante o ensaio, o que pode ter diluído potencialmente um efeito observado.

O European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) foi um estudo multinacional que randomizou aproximadamente 182.000 homens entre as idades de 50 e 74 anos (com um grupo "central" de rastreamento pré-definido de homens entre 55 e 69 anos) para terem ou não o seu PSA testado. Os procedimentos de recrutamento e randomização, assim como a frequência real dos testes de PSA, variaram de um país para outro. Após um acompanhamento médio de 11 anos, foi observada uma redução relativa de 20% no risco de morte por câncer de próstata no grupo que recebeu rastreamento, contido no grupo de rastreamento "central". O ensaio mostrou que 1.055 homens necessitariam ser convidados a participar do rastreamento e 37 casos de câncer de próstata deveriam ser detectados, para se evitar 1 óbito por câncer de próstata. Dos sete países incluídos na análise de mortalidade, dois apresentaram reduções estatisticamente significativas nos óbitos por câncer de próstata, enquanto cinco não o fizeram. Também foi observado um desequilíbrio no tratamento entre os dois grupos estudados, com uma maior proporção de homens com câncer clinicamente localizado recebendo prostatectomia radical no grupo do rastreamento e realizando o procedimento em centros de referência especializados.

Os tratamentos para o câncer de próstata de baixo estadiamento, como a cirurgia ou a radioterapia, podem causar morbidade significativa, incluindo impotência e incontinência urinária. Em um ensaio conduzido nos EUA após o início da disseminação do teste do PSA, a atribuição aleatória à prostatectomia radical comparada com a "espera monitorada" não levou a uma redução estatisticamente significativa nos óbitos por câncer de próstata (redução do risco absoluto de 2,7%; intervalo de confiança de 95% de 1,3 a 6,2%).

CÂNCER DE PELE A inspeção visual de toda a superfície cutânea pelo paciente ou por um profissional de saúde é utilizada no rastreamento dos cânceres basocelulares e espinocelulares, assim como do melanoma. Não foi feito qualquer estudo prospectivo randomizado para investigar uma redução na taxa de mortalidade. Infelizmente, o rastreamento está associado a uma taxa substancial de diagnóstico superestimado.

101e

Genética do câncer

Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

O CÂNCER É UMA DOENÇA GENÉTICA

O câncer é causado por uma série de alterações somáticas no DNA que levam à proliferação celular irrestrita. A maioria dessas alterações envolve modificações reais na sequência do DNA (i.e., mutações). Elas podem ser consequências de erros aleatórios de replicação, exposição a carcinógenos (p. ex., radiação) ou defeitos nos processos de reparo do DNA. Embora a maior parte dos cânceres surja esporadicamente, grupos de cânceres familiares ocorrem em certas famílias portadoras de uma mutação germinativa em um gene maligno.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A ideia de que a progressão do câncer é conduzida por mutações somáticas sequenciais em genes específicos só ganhou aceitação geral nos últimos 25 anos. Antes do advento do microscópio, acreditava-se que o câncer fosse composto de agregados de muco ou outros materiais acelulares. Só em meados do século XIX ficou claro que os tumores são massas de células e que estas se originam a partir de células normais do tecido. No entanto, a base molecular da proliferação descontrolada das células cancerosas permaneceria um mistério por mais um século. Nesse período, foram propostas várias teorias para a origem do câncer. O grande bioquímico Otto Warburg propôs a teoria da combustão do câncer, a qual postulava que o câncer era devido a um metabolismo anormal do oxigênio. Além disso, outros acreditavam que o câncer era causado por vírus ou que era, na verdade, uma doença contagiosa.

Finalmente, as observações de tumores em varredores de chaminé, os estudos com raios X, a enorme quantidade de dados demonstrando que a fumaça de cigarro causa câncer de pulmão, juntamente com o trabalho de Ames sobre a mutagênese química, forneceram evidências convincentes de que o câncer tenha se originado a partir de alterações no DNA. Embora a teoria viral do câncer não tenha se mostrado universalmente correta (com exceção do papilomavírus humano, que pode levar ao câncer do colo uterino em humanos), o estudo dos retrovírus levou à descoberta dos primeiros *oncogenes* humanos no final da década de 1970. Logo depois, o estudo de famílias com predisposição genética ao câncer foi vital à descoberta dos *genes supressores de tumores*. O campo que estuda os tipos de mutação, bem como suas consequências nas células tumorais, é atualmente conhecido como *genética do câncer*.

A ORIGEM CLONAL E A NATUREZA GRADATIVA DO CÂNCER

Quase todos os cânceres se originam de uma única célula; esta origem clonal é uma característica vital para a distinção entre neoplasia e hiperplasia. A progressão de um tumor, do fenótipo normal para o totalmente maligno, exige invariavelmente o acúmulo de várias mutações. O processo pode ser visto como microevolução darwiniana, em que, a cada etapa sucessiva, as células mutantes adquirem uma vantagem na capacidade de crescimento, o que as torna mais numerosas que as células vizinhas **(Fig. 101e.1)**. Com base nas observações de que a frequência do câncer aumenta durante o envelhecimento, assim como nos trabalhos de genética molecular, acredita-se que sejam necessárias 5 a 10 mutações cumulativas para que uma célula evolua do fenótipo normal para o totalmente maligno.

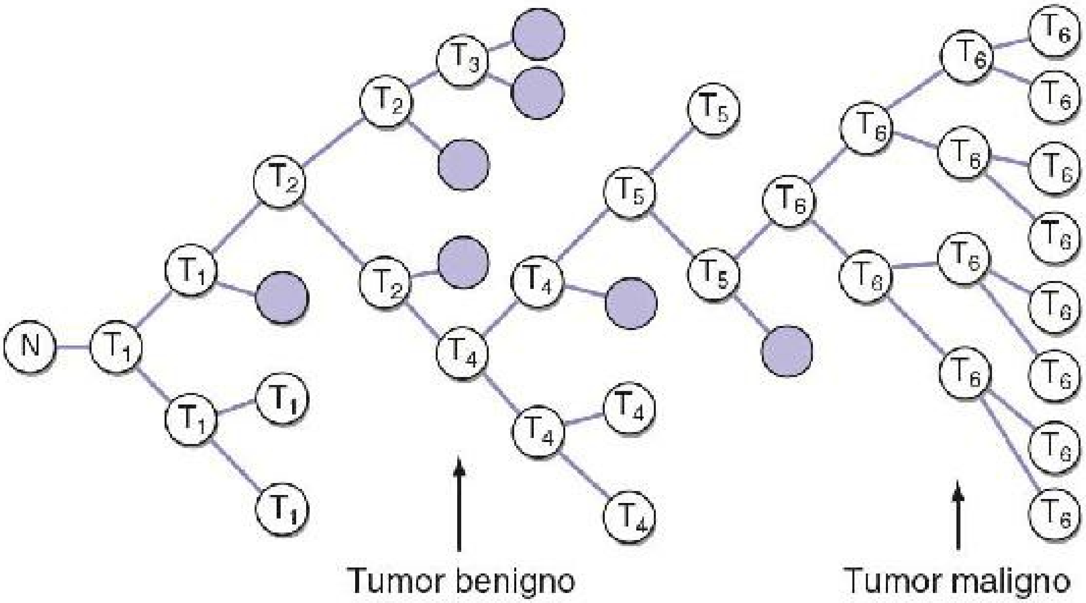

FIGURA 101e.1 Desenvolvimento clonal da neoplasia em múltiplas etapas. Neste diagrama, uma série de cinco mutações cumulativas (T_1, T_2, T_4, T_5 e T_6), cada qual com uma vantagem modesta de crescimento agindo de maneira isolada, eventualmente resulta em um tumor maligno. Deve-se observar que nem todas essas alterações resultam em progressão; por exemplo, o clone T_3 é uma via sem saída. O número real de mutações cumulativas necessário à transformação de estado normal em maligno é

desconhecido na maioria dos tumores. *(De P Nowell: Science 194:23, 1976, com autorização.)*

Estamos começando a compreender a natureza exata das alterações genéticas responsáveis por alguns cânceres e a ter uma noção da ordem em que elas ocorrem. O exemplo mais bem estudado é o câncer de cólon, no qual análises de DNA de tecidos que vão desde o epitélio colônico normal até adenomas e carcinomas identificaram alguns dos genes mutados no processo **(Fig. 101e.2)**. Acredita-se que outras malignidades progridam da mesma forma gradual, embora a ordem e a identidade dos genes afetados possam ser diferentes.

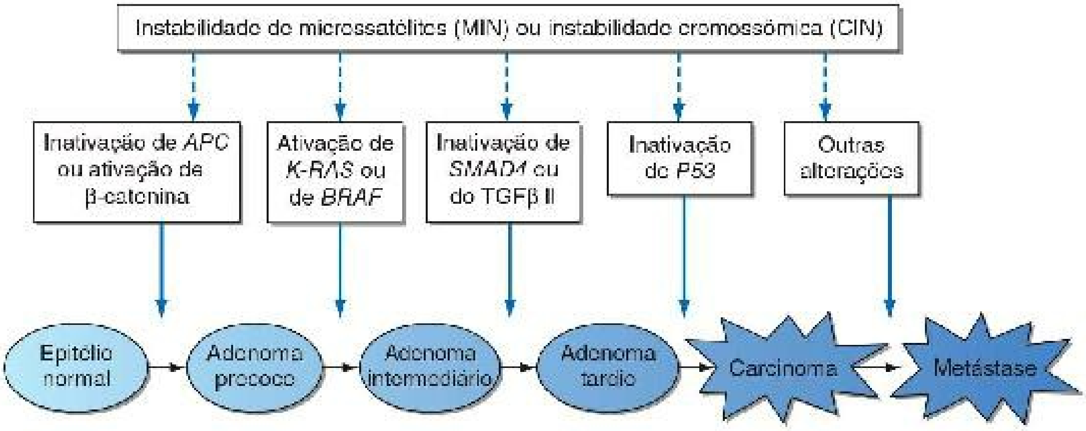
Instabilidade de microssatélites (MIN) ou instabilidade cromossômica (CIN)
Inativação de *APC* ou ativação de β-catenina
Ativação de *K-RAS* ou de *BRAF*
Inativação de *SMAD4* ou do TGFβ II
Inativação de *P53*
Outras alterações
Epitélio normal
Adenoma precoce
Adenoma intermediário
Adenoma tardio
Carcinoma
Metástase

FIGURA 101e.2 Etapas mutantes somáticas progressivas no desenvolvimento do carcinoma de cólon. O acúmulo de alterações em numerosos genes diferentes leva à progressão de epitélio normal através do adenoma até o carcinoma metastático. A instabilidade genética (de microssatélites ou cromossômica) acelera a progressão, aumentando a probabilidade de mutação em cada etapa. Os pacientes com polipose familiar já se encontram na primeira etapa desse processo, pois herdam uma alteração na linhagem germinativa do gene *APC*. TGF, fator de crescimento transformador, de *transforming growth factor*.

DOIS TIPOS DE GENES DO CÂNCER: ONCOGENES E GENES SUPRESSORES DE TUMORES

Há dois tipos principais de genes do câncer. O primeiro tipo compreende os genes que influenciam positivamente a formação do tumor e que são conhecidos como *oncogenes*. O segundo tipo de genes do câncer influencia negativamente o crescimento dos tumores e esses genes foram chamados de *genes supressores de tumores*. Tanto os oncogenes quanto os genes supressores de tumores exercem seus efeitos sobre o crescimento tumoral por sua habilidade em controlar a divisão celular (nascimento de células) ou a morte celular (apoptose), embora os mecanismos possam ser extremamente complexos.

Enquanto são estritamente regulados nas células normais, os oncogenes adquirem mutações nas células cancerosas, e as mutações liberam esse controle e levam ao aumento da atividade dos produtos gênicos. Tal mutação em geral ocorre em um único alelo do oncogene e atua de modo dominante. Por outro lado, a função normal dos genes supressores tumorais geralmente é de restringir o crescimento celular, função esta perdida nos cânceres. Em virtude da natureza diploide das células de mamíferos, ambos os alelos devem ser inativados para que uma célula perca completamente a função de um gene supressor tumoral, levando a um mecanismo recessivo em nível celular. A partir dessas ideias e dos estudos das formas hereditárias do retinoblastoma, Knudson e outros formularam a *hipótese dos dois eventos*, a qual, em sua versão moderna, declara que ambas as cópias de um gene supressor tumoral devem ser inativadas no câncer.

Existe uma subpopulação de genes supressores de tumores, os *genes mantenedores*, que não afetam o crescimento celular diretamente, porém controlam a capacidade da célula de manter a integridade de seu genoma. As células que apresentam uma deficiência nesses genes possuem uma taxa de mutação maior em seus genomas, inclusive os oncogenes e os genes supressores tumorais. Tal fenótipo "mutante" foi proposto inicialmente por Loeb para explicar como os vários eventos mutacionais necessários à gênese tumoral podem ocorrer durante a vida de um indivíduo. Um fenótipo mutante tem sido observado atualmente em algumas formas de câncer, como aqueles associados às deficiências de reparo dos erros de emparelhamento do DNA. A maioria dos cânceres, entretanto, não origina deficiências de reparo e sua taxa de mutação é semelhante à observada nas células normais. No entanto, muitos deles apresentam um tipo diferente de instabilidade genética, afetando a perda ou o ganho de cromossomos inteiros ou de grandes partes deles (como será explicado a seguir em mais detalhes).

ONCOGENES EM CÂNCERES HUMANOS

Um trabalho de Peyton Rous no início dos anos de 1900 revelou que um sarcoma de galinha poderia ser transmitido de um animal para outro em extratos acelulares, sugerindo que o câncer poderia ser induzido por um agente que atuasse positivamente para promover a formação do tumor. O agente responsável pela transmissão do câncer foi um retrovírus (vírus do sarcoma de Rous [RSV, de *Rous sarcoma virus*]) e o oncogene responsável foi identificado 75 anos mais tarde como o *v-src*. Outros oncogenes também foram descobertos por meio de sua presença nos genomas de retrovírus capazes de causar câncer em galinhas, camundongos e ratos. Os homólogos celulares desses genes virais são chamados de proto-oncogenes e são, muitas vezes, alvos de mutação ou regulação aberrante em cânceres humanos. Enquanto vários oncogenes foram descobertos devido à sua presença em retrovírus, outros oncogenes, particularmente aqueles envolvidos em translocações típicas de certas leucemias e linfomas, foram isolados por técnicas genômicas. Os pesquisadores clonaram as sequências em torno das translocações cromossômicas observadas por citogenética e deduziram a partir daí a natureza dos genes que foram os alvos dessas translocações (ver adiante). Alguns dos referidos oncogenes já haviam sido descritos a partir de retrovírus (como o *ABL*, envolvido na leucemia mielocítica crônica [LMC]), enquanto outros eram novos (como o *BCL2*, envolvido no linfoma de célula B). No ambiente celular normal, os proto-oncogenes desempenham papéis cruciais na proliferação e na diferenciação celular. O **Quadro 101e.1** traz uma lista parcial de oncogenes sabidamente envolvidos no câncer humano.

QUADRO 101e.1 **ONCOGENES COMUNS ALTERADOS NOS CÂNCERES HUMANOS**

Oncogene	Função	Alteração no câncer	Neoplasia
AKT1	Serina/treonina-quinase	Amplificação	Estômago
AKT2	Serina/treonina-quinase	Amplificação	Ovário, mama, pâncreas
BRAF	Serina/treonina-quinase	Mutação pontual	Melanoma, pulmão, colorretal
CDK4	Quinase dependente de ciclina	Mutação pontual, amplificação	Mama, melanoma, mieloma, outros
CTNNB1	Transdução de sinal	Mutação pontual	Cólon, próstata, melanoma, pele, outros
FOS	Fator de transcrição	Superexpressão	Osteossarcomas
ERBB2	Receptor de tirosina-quinase	Mutação pontual, amplificação	Mama, ovário, estômago, neuroblastoma
JUN	Fator de transcrição	Superexpressão	Pulmões
MET	Receptor de tirosina-quinase	Mutação pontual, rearranjo	Osteocarcinoma, rins, glioma
MYB	Fator de transcrição	Amplificação	LMA, LMC, colorretal, melanoma
C-MYC	Fator de transcrição	Amplificação	Mama, cólon, gástrico, pulmão
L-MYC	Fator de transcrição	Amplificação	Pulmão, bexiga
N-MYC	Fator de transcrição	Amplificação	Neuroblastoma, pulmão
PIK3A	Fosfoinositol-3-quinase	Mutação pontual	Cânceres múltiplos
HRAS	GTPase	Mutação pontual	Cólon, pâncreas, pulmão
KRAS	GTPase	Mutação pontual	Melanoma, colorretal, LMA
NRAS	GTPase	Mutação pontual	Vários carcinomas, melanoma
REL	Fator de transcrição	Rearranjo, amplificação	Linfomas
WNT1	Fator de crescimento	Amplificação	Retinoblastoma

Abreviações: LMA, leucemia mielocítica aguda; LMC, leucemia mielocítica crônica.

Os fatores de crescimento controlam o crescimento e a diferenciação normais das células e se ligam aos receptores na superfície celular. Os sinais gerados pelos receptores de membrana são transmitidos ao interior da célula por cascatas de sinalização envolvendo quinases, proteínas G e outras proteínas reguladoras. Por fim, esses sinais afetam a atividade dos fatores de transcrição no núcleo, regulando, assim, a expressão de genes cruciais à proliferação, à diferenciação e à morte celular. Foi descoberto que os produtos de oncogenes atuam em etapas críticas dessas vias **(Cap. 102e)**, e a ativação inapropriada dessas vias poderá levar à tumorigênese.

MECANISMOS DE ATIVAÇÃO DOS ONCOGENES

MUTAÇÕES PONTUAIS

A mutação pontual é um mecanismo comum de ativação dos oncogenes. Por exemplo, mutações em um dos genes *RAS* (*HRAS*, *KRAS* ou *NRAS*) estão presentes em até 85% dos cânceres pancreáticos e 45% dos cânceres de cólon, porém são menos comuns em outros tipos de câncer, embora possam ocorrer em frequências significativas na leucemia e nos cânceres de pulmão e tireoide. É importante mencionar que – e em contraste com a diversidade de mutações encontradas nos genes supressores tumorais (ver a seguir) – a maioria dos genes *RAS* ativados contém mutações pontuais nos códons 12, 13 ou 61 (essas mutações reduzem a atividade da RAS GTPase, levando à ativação constitutiva da proteína RAS mutante). O padrão restrito de mutações observado nos oncogenes, em comparação com os genes supressores tumorais, reflete o fato de que as mutações de ganho de função são mais difíceis de ocorrer do que as mutações que levam simplesmente à perda de atividade. Na verdade, em teoria é possível inativar um gene pela introdução de um códon de parada em qualquer ponto da sequência codificadora, enquanto as ativações exigem substituições precisas de resíduos que podem de alguma forma levar a um aumento da atividade da proteína codificada. É importante ressaltar que a especificidade das mutações de oncogenes oferece oportunidades diagnósticas, pois os testes que identificam as mutações em posições específicas são muito mais fáceis de ser elaborados do que os testes que pretendem detectar alterações randômicas em um gene.

AMPLIFICAÇÃO DO DNA

O segundo mecanismo de ativação dos oncogenes é a amplificação de sequências de DNA, levando à superexpressão do produto gênico. Esse aumento no número de cópias de DNA pode causar alterações cromossômicas visíveis citologicamente chamadas de *regiões de coloração homogênea* (HSRs, de *homogeneous staining regions*), quando integradas aos cromossomos, ou de *cromossomos diminutos* (DMs), quando extracromossômicas. O reconhecimento da amplificação do DNA é realizado por meio de várias técnicas citogenéticas, como a hibridização genômica comparativa (CGH, de *comparative genomic hybridization*) e a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*), que permitem visualizar as aberrações cromossômicas usando corantes fluorescentes. Além disso, estratégias não citogenéticas com base em *microarrays* estão atualmente disponíveis para identificar alterações no número de cópias com alta resolução. Estratégias de sequenciamento mais recentes com base em sequências curtas têm sido usadas para avaliar amplificações. Quando aliada ao sequenciamento de nova geração, essa estratégia oferece o mais alto grau de resolução e quantificação disponível. Com ambas as tecnologias de *microarray* e de sequenciamento, todo o genoma pode ser rastreado à procura de ganhos ou perdas de sequências de DNA, o que viabiliza a localização de regiões cromossômicas com probabilidade de conter genes importantes para o desenvolvimento ou a progressão do câncer.

Várias amplificações gênicas já foram associadas ao câncer. Vários desses genes, incluindo *NMYC* e *LMYC*, foram identificados devido à sua presença em sequências de DNA amplificadas de um tumor e apresentaram homologias com oncogenes conhecidos. Como a região amplificada pode conter centenas de milhares de pares de bases, múltiplos oncogenes podem ser amplificados em um único amplicon em alguns tipos de cânceres (particularmente em sarcomas). Na verdade, foi demonstrado que *MDM2*, *GLI*, *CDK4* e *SAS* localizados nos cromossomos 12q13-15 são simultaneamente amplificados em diversos tipos de sarcoma e em outros tumores. A amplificação de um gene celular costuma ser um indicador de mau prognóstico; por exemplo, os genes *ERBB2*/*HER2* e *NMYC* estão normalmente amplificados nos cânceres de mama agressivos e no neuroblastoma, respectivamente.

REARRANJOS CROMOSSÔMICOS

As alterações cromossômicas fornecem importantes indícios das alterações genéticas ocorridas no câncer. As alterações cromossômicas em tumores sólidos humanos, como os carcinomas, são heterogêneas e complexas, ocorrendo como resultado da instabilidade cromossômica (CIN, de *chromosomal instability*) frequente observada nesses tumores (ver adiante). Em contrapartida, as alterações cromossômicas de tumores mieloides e linfoides costumam ser translocações simples, ou seja, transferências recíprocas dos braços cromossômicos de um cromossomo para outro. Por isso, foram feitas muitas análises cromossômicas detalhadas e informativas em cânceres hematopoiéticos. Os pontos de quebra das anormalidades cromossômicas recorrentes costumam ocorrer nos *loci* de oncogenes celulares. O **Quadro 101e.2** lista exemplos importantes de alterações cromossômicas recorrentes no câncer e o(s) gene(s) associado(s) rearranjado(s) ou desregulado(s) pelo rearranjo dos cromossomos. As translocações são especialmente comuns em tumores linfoides, provavelmente porque esses tipos celulares são capazes de rearranjar seu DNA para gerar receptores de antígeno. Na verdade, os genes que codificam receptores de antígeno normalmente estão envolvidos nas translocações, implicando que uma regulação imperfeita do rearranjo de um gene de um receptor poderá estar envolvida na patogênese. Um exemplo interessante é o linfoma de Burkitt, um tumor de células B que tem como característica uma translocação recíproca entre os cromossomos 8 e 14. A análise molecular dos linfomas de Burkitt demonstrou que os pontos de quebra ocorrem dentro ou próximo do *locus MYC* no cromossomo 8 e dentro do *locus* da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14, levando à ativação da transcrição de *MYC*. A ativação de sequências acentuadoras por translocação, embora não seja universal, parece ter um papel importante na transformação maligna. Além dos fatores de transcrição e das moléculas transdutoras de sinais, a translocação poderá levar à superexpressão de proteínas reguladoras do ciclo celular, como as ciclinas e as proteínas que regulam a morte celular.

QUADRO 101e.2 ONCOGENES REPRESENTATIVOS NAS TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Gene (cromossomo)	Translocação	Câncer
ABL (9q34.1)-*BCR* (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mielocitica crônica
ATF1 (12q13)-*EWS* (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno de partes moles
BCL1 (11q13.3)-*IgH* (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Linfoma de células do manto
BCL2 (18q21.3)-*IgH* (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
FLI1 (11q24)-*EWS* (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
LCK (1p34)-*TCRB* (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocitical de célula T
MYC (8q24)-*IgH* (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt, leucemia linfocitica aguda de células B
PAX3 (2q35)-*FKHR/ALV* (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiossarcoma alveolar
PAX7(1p36)-*KHR*/ALV (13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiossarcoma alveolar
REL (2p13)-*NRG* (2p11.2-14)	Inv2(p13;p11.2-14)	Linfoma não Hodgkin
RET (10q11.2)-*PKAR1A* (17q23)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinoma de tireoide
TAL1(1p32)-*TCTA* (3p21)	(1;3)(p34;p21)	Leucemia aguda de célula T
TRK (1q23-1q24)-*TPM3* (1q31)	Inv1 (q23;q31)	Carcinoma de cólon
WT1 (11p13)-*EWS* (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumor desmoplásico de pequenas células redondas

Fonte: De R Hesketh: *The Oncogene and Tumour Suppressor Gene Facts Book*, 2ª ed., San Diego, Academic Press, 1997; com autorização.

A primeira anormalidade cromossômica a ser encontrada em um câncer humano foi o cromossomo Filadélfia detectado na LMC. Tal anormalidade citogenética é gerada por translocação recíproca que envolve o oncogene *ABL* no cromossomo 9, que codifica uma tirosina-quinase, posicionada próximo ao gene *BCR* (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22. A **Figura 101e.3** ilustra a gênese da translocação e de seu produto proteico. A consequência da expressão do produto do gene *BCR-ABL* é a ativação das vias de transdução de sinais, o que leva ao crescimento celular independentemente dos sinais externos normais. O imatinibe (comercializado como Gleevec), um fármaco que bloqueia especificamente a atividade tirosina-quinase Abl, exibiu notável eficácia com pouca toxicidade em pacientes com LMC. Espera-se que o conhecimento das alterações genéticas em outros tipos de cânceres possa levar à concepção de fármacos com base nos mecanismos de ação e ao desenvolvimento de uma nova geração de agentes quimioterapêuticos.

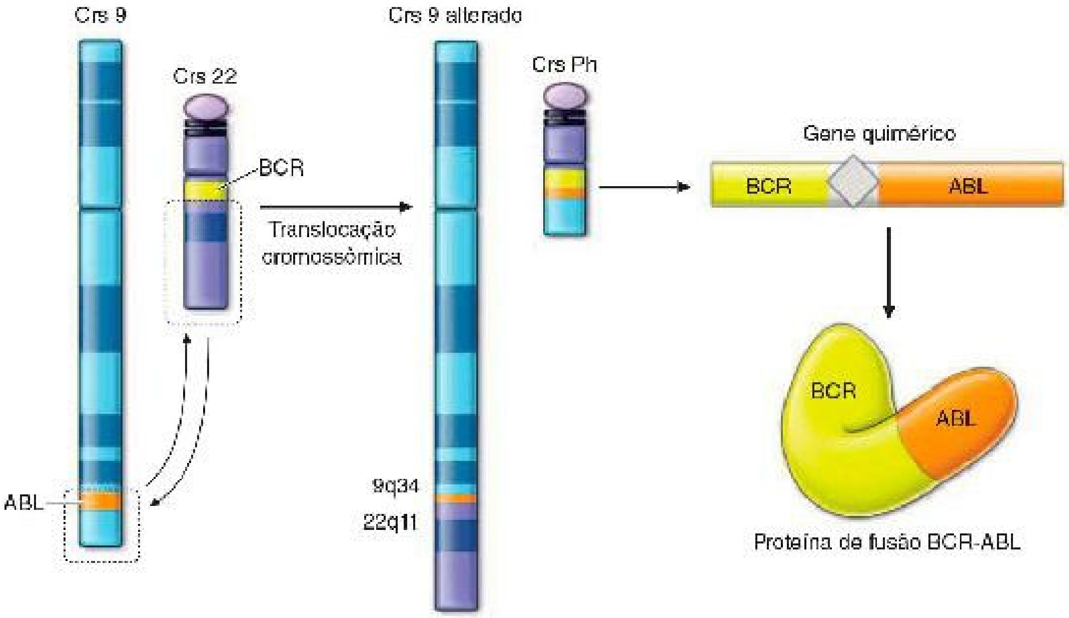

FIGURA 101e.3 Translocação específica observada na leucemia mielocitical crônica (LMC). O cromossomo (Crs) Filadélfia (Ph) deriva de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, com o ponto de quebra juntando as sequências do oncogene *ABL* com o gene *BCR*. A fusão dessas sequências de DNA possibilita a geração de uma proteína de fusão completamente nova com função modificada.

INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA EM TUMORES SÓLIDOS

Os tumores sólidos costumam ser altamente aneuploides, contendo um número anormal de cromossomos; esses cromossomos também exibem alterações estruturais como translocações, deleções e amplificações. Essas anormalidades são coletivamente referidas como instabilidade cromossômica (CIN). As células normais possuem vários pontos de verificação do ciclo celular, requisitos essenciais do controle de qualidade que precisam ser cumpridos antes que eventos posteriores possam ocorrer. O ponto de verificação mitótico, que garante a fixação adequada dos cromossomos ao fuso mitótico antes de permitir a separação das cromátides-irmãs, encontra-se alterado em alguns cânceres. A base molecular da CIN ainda não foi esclarecida, embora tenham sido observados vários pontos de verificação mitóticos mutados ou anormalmente expressos em vários tumores. Os efeitos exatos dessas alterações no ponto de verificação mitótico são desconhecidos e ambos enfraquecimento e superativação foram propostos para a sua alteração. A identificação da causa de CIN em tumores será provavelmente uma tarefa árdua, considerando a premissa de que muitas centenas de genes controlam o ponto de verificação mitótico e outros processos celulares que garantem a segregação cromossômica adequada. Independentemente dos mecanismos da CIN, a avaliação do número de alterações cromossômicas presentes em tumores atualmente é possível com a ajuda das técnicas citogenéticas e moleculares, e vários estudos evidenciaram que essa informação pode ser de utilidade prognóstica. Além disso, como o ponto de verificação mitótico é essencial para a viabilidade celular, poderá se tornar um alvo para novas estratégias terapêuticas.

INATIVAÇÃO DE GENES SUPRESSORES DE TUMORES NO CÂNCER

A primeira indicação da existência de genes supressores de tumores veio de experimentos mostrando que a fusão de células malignas murinas com fibroblastos murinos normais originou células híbridas de fenótipo não maligno. O papel normal dos genes supressores de tumores é restringir o crescimento celular, e a função desses genes está inativada no câncer. Os dois tipos principais de lesão somática observados nos genes supressores tumorais durante o desenvolvimento tumoral são as *mutações pontuais* e as *grandes deleções*. As mutações pontuais na região codificadora dos genes supressores tumorais com frequência originam produtos proteicos truncados ou proteínas não funcionais. De maneira semelhante, as deleções levam à perda de um produto funcional e, algumas vezes, envolvem o gene inteiro ou até todo o braço de um cromossomo, levando à perda da heterozigosidade (PDH) no DNA tumoral, quando comparado com o DNA do tecido normal correspondente **(Fig. 101e.4)**. A PDH no DNA tumoral é considerada indicadora da presença de um gene supressor tumoral em determinada localização cromossômica, e os estudos de PDH têm sido úteis na clonagem posicional de vários genes supressores tumorais.

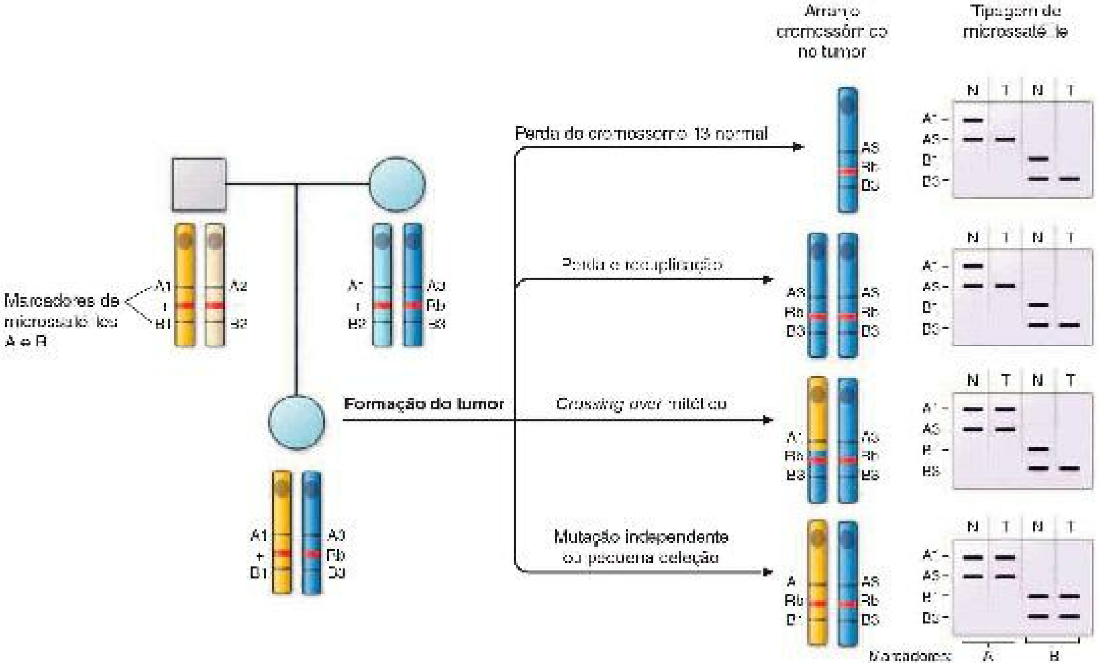
Arranjo cromossômico no tumor
Tipagem de microssatélite
Perda do cromossomo 13 normal
Perda e reduplicação
Formação do tumor
Crossing over mitótico
Mutação independente ou pequena deleção
Marcadores de microssatélites A e B
A1
+
B1
A2
B2
A1
+
B2
A3
Rb
B3
A1
+
B1
A3
Rb
B3
N
T
N
T
A1
A3
B1
B3
Marcadores
A
B

FIGURA 101e.4 Diagrama dos possíveis mecanismos para a formação de tumores em um indivíduo com retinoblastoma hereditário (familiar). À esquerda, apresenta-se o heredograma de um indivíduo afetado que herdou o alelo anormal (Rb) de sua mãe afetada. O alelo normal está mostrado com um (+). Os quatro cromossomos de seus genitores estão desenhados para indicar sua origem. Adjacentes ao *locus* do retinoblastoma encontram-se os marcadores de microssatélites (A e B) também analisados nesta família. Os marcadores A3 e B3 estão no cromossomo portador do gene da doença do retinoblastoma. A formação de tumor ocorre quando o alelo normal, que este paciente herdou de seu pai, é inativado. À direita, são mostradas quatro vias possíveis pelas quais isso poderia ocorrer. Em cada caso, o arranjo resultante do cromossomo 13 é mostrado, assim como os resultados da PCR usando os marcadores de microssatélites, comparando tecido normal (N) e tecido tumoral (T). Deve-se observar que, nas três primeiras situações, o alelo normal (B1) foi perdido no tecido tumoral, o que se chama de perda da heterozigosidade (PDH) neste *locus*.

O silenciamento do gene, uma alteração epigenética que leva à perda da expressão gênica e ocorre em conjunto com a hipermetilação do promotor e a desacetilação da histona, é outro mecanismo de inativação de genes supressores de tumores. (Uma *modificação epigenética* refere-se a uma alteração no genoma, herdada pela progênie celular, que não envolve alteração na sequência de DNA. A inativação do segundo cromossomo X das células femininas é um exemplo de um silenciamento epigenético que impede a expressão gênica do cromossomo inativado.) Durante o desenvolvimento embriológico, regiões de cromossomos de um dos pais são silenciadas, e a expressão gênica continua a partir do cromossomo do outro indivíduo parental. Para a maioria dos genes, a expressão ocorre a partir de ambos os alelos ou randomicamente a partir de um ou outro alelo. A expressão preferencial de determinado gene exclusivamente de um alelo de um dos pais é chamada de *imprinting parental* e acredita-se que seja regulada por modificações covalentes da proteína da cromatina e do DNA (em geral por metilação) do alelo silenciado.

O papel dos mecanismos de controle epigenético no desenvolvimento do câncer humano é desconhecido. Entretanto, observa-se que uma redução geral no nível de metilação do DNA é uma alteração comum no câncer. Além disso, numerosos genes, incluindo alguns supressores de tumores, parecem ser hipermetilados e silenciados durante a tumorigênese. *VHL* e *p16INK4* são exemplos bem estudados desses genes supressores de tumores. Em conjunto, os mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis pela reprogramação da expressão de um grande número de genes no câncer e, aliados à mutação de genes específicos, provavelmente são cruciais para o desenvolvimento de malignidades humanas. O uso de fármacos que podem reverter alterações epigenéticas em células cancerosas pode representar uma nova opção terapêutica em certos cânceres ou condições pré-malignas. Por exemplo, agentes demetilantes (azacitidina ou decitabina) estão agora aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco.

SÍNDROMES DE CÂNCER FAMILIAR

Uma pequena fração de cânceres ocorre em pacientes com uma predisposição genética. Nestas famílias, os indivíduos afetados são predispostos ao câncer porque apresentam uma mutação de perda de função em um alelo de um gene supressor tumoral. Os tumores em tais pacientes mostram a perda do alelo normal remanescente em decorrência de eventos somáticos (mutações pontuais ou deleções), em consonância com a hipótese dos dois eventos **(Fig. 101e.4)**. Assim, a maioria das células de um indivíduo com mutação hereditária de perda de função em um gene supressor tumoral apresenta função normal, e somente as raras células que apresentarem mutação no alelo normal remanescente exibirão regulação descontrolada.

Já foram descritas cerca de 100 síndromes de câncer familiar, porém muitas são raras. A maioria é de transmissão autossômica dominante, mas algumas síndromes associadas a defeitos no reparo de DNA (xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia) são autossômicas recessivas. O **Quadro 101e.3** mostra uma série de síndromes que predispõem ao câncer e os genes responsáveis por elas. Acredita-se que os genes mutantes das síndromes familiares também possam sofrer mutações somáticas em tumores esporádicos (não hereditários). O estudo das síndromes de câncer forneceu valiosas informações sobre os mecanismos de progressão de vários tipos de tumores. Esta seção examina o caso de câncer de cólon hereditário, mas os mesmos princípios gerais podem ser aplicados a várias síndromes de câncer descritas no **Quadro 101e.3**. Em particular, o estudo do câncer de cólon hereditário irá ilustrar claramente a diferença entre dois tipos de genes supressores de tumores: os *gatekeepers*, que regulam diretamente o crescimento de tumores, e os *caretakers*, que, quando mutados, levam à instabilidade genética e, portanto, atuam indiretamente sobre o crescimento do tumor.

QUADRO 101e.3 SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER E GENES ASSOCIADOS

Síndrome	Gene	Cromossomo	Herança	Tumores
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	11q22-q23	AR	Mama
Síndrome linfoproliferativa autoimune	*FAS* *FASL*	10q24 1q23	AD	Linfomas
Síndrome de Bloom	*BLM*	15q26.1	AR	Vários tipos
Síndrome de Cowden	*PTEN*	10q23	AD	Mama, tireoide
Polipose adenomatosa familiar	*APC*	5q21	AD	Adenoma intestinal, câncer colorretal
Melanoma familiar	*p16INK4*	9p21	AD	Melanoma, pancreático
Tumor de Wilms familiar	*WT1*	11p13	AD	Renal (pediátrico)
Câncer de mama/ovariano hereditário	*BRCA1* *BRCA2*	17q21 13q12.3	AD	Mama, ovário, cólon, próstata
Câncer gástrico difuso hereditário	*CDH1*	16q22	AD	Estômago
Exostoses múltiplas hereditárias	*EXT1* *EXT2*	8q24 11p11-12	AD	Exostose, condrossarcoma
Câncer de próstata hereditário	*HPC1*	1q24-25	AD	Próstata
Retinoblastoma hereditário	*RB1*	13q14.2	AD	Retinoblastoma, osteossarcoma
Câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC)	*MSH2* *MLH1* *MSH6* *PMS2*	2p16 3p21.3 2p16 7p22	AD	Carcinomas de cólon, endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, ureter
Carcinoma papilar renal hereditário	*MET*	7q31	AD	Tumor papilar renal
Polipose juvenil	*SMAD4*	18q21	AD	Gastrintestinal, pancreático
Li-Fraumeni	*TP53*	17p13.1	AD	Sarcoma, mama
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1	*MEN1*	11q13	AD	Paratireóideo, endócrino, pâncreas e hipófise
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2a	*RET*	10q11.2	AD	Carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma
Neurofibromatose tipo 1	*NF1*	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrossarcoma, tumor cerebral
Neurofibromatose tipo 2	*NF2*	22q12.2	AD	Schwanoma vestibular, meningioma, coluna
Síndrome do carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin)	*PTCH*	9q22.3	AD	Carcinoma basocelular, meduloblastoma, cistos

				mandibulares
Esclerose tuberosa	*TSC1* *TSC2*	9q34 16p13.3	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma renal
Von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25-26	AD	Rins, cerebelo, feocromocitoma

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome de câncer de cólon autossômica dominante causada por mutações na linhagem germinativa do gene supressor tumoral da polipose adenomatosa do cólon (*APC*), localizado no cromossomo 5. Pacientes com essa síndrome desenvolvem centenas a milhares de adenomas no cólon. Cada um desses adenomas perdeu o alelo normal remanescente de *APC*, porém ainda não acumulou as mutações adicionais necessárias para gerar células totalmente malignas **(Fig. 101e.2)**. A perda do segundo alelo funcional de *APC* em tumores de famílias com PAF em geral ocorre pela perda de heterozigose. No entanto, entre os milhares de adenomas benignos, vários irão adquirir anormalidades posteriores e uma subpopulação eventualmente se transformará em cânceres totalmente malignos. *APC* é, portanto, considerado um *gatekeeper* para a tumorigênese do cólon: na ausência de mutação desse *gatekeeper* (ou um gene atuando na mesma via), um tumor colorretal simplesmente não pode se formar. A **Figura 101e.5** mostra as mutações germinativas e somáticas encontradas no gene *APC*. A função da proteína APC ainda não é totalmente conhecida, porém ela provavelmente envia sinais de diferenciação e de apoptose às células do cólon, à medida que migram nas criptas. Defeitos nesse processo podem levar ao acúmulo anormal de células que, em condições normais, sofreriam apoptose.

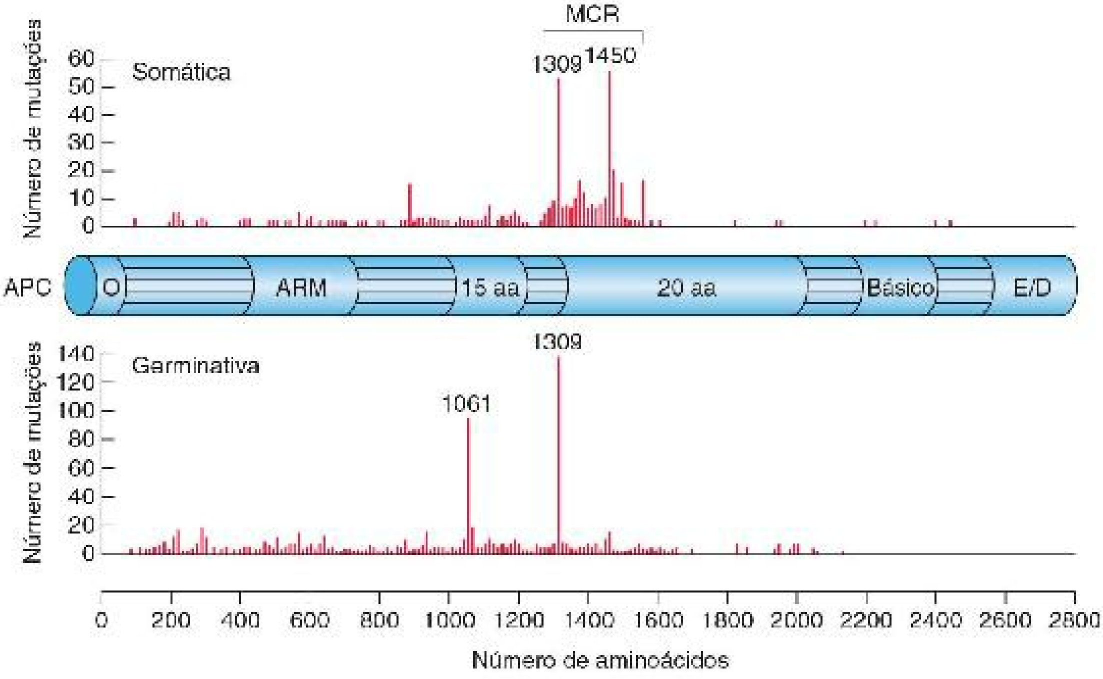

FIGURA 101e.5 Mutações das linhagens germinativa e somática no gene supressor

tumoral *APC*. O *APC* codifica uma proteína de 2.843 aminoácidos com seis domínios principais: uma região de oligomerização (O), repetições Armadillo (ARM), repetições de 15 aminoácidos (15 aa), repetições de 20 aminoácidos (20 aa), uma região básica, bem como um domínio envolvido na ligação de EB1 e o grande homólogo dos discos da *Drosophila* (E/D). As posições no interior do gene *APC* de um total de 650 mutações somáticas e 826 de linhagem germinativa são mostradas (da base de dados do *APC* em *http://www.umd.be/APC/*). A maioria dessas mutações leva ao truncamento da proteína APC. Descobriu-se que as mutações de linhagem germinativa são distribuídas de maneira relativamente uniforme no códon 1.600, exceto para duas mutações *hotspots* nos aminoácidos 1.061 e 1.309, que juntos são responsáveis por 33% das mutações encontradas em famílias com polipose adenomatosa familiar (PAF). As mutações somáticas de *APC* nos tumores de cólon agrupam-se em uma área do gene conhecida como *mutation cluster region* (MCR). A localização da MCR sugere que o domínio de 20 aminoácidos desempenha um papel fundamental na supressão do tumor.

Diferentemente dos pacientes com PAF, os pacientes com câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC ou síndrome de Lynch) não desenvolvem polipose múltipla, e sim apresentam apenas um ou um pequeno número de adenomas que evoluem rapidamente para câncer. A maioria dos casos de HNPCC é causada por mutações em um dos quatro genes de reparo dos erros de emparelhamento do DNA **(Quadro 101e.3)**, que são componentes de um sistema de reparo que normalmente corrige erros no DNA recém-replicado. Mutações germinativas em *MSH2* e *MLH1* representam mais de 90% dos casos de HNPCC, enquanto as mutações em *MSH6* e *PMS2* são muito menos frequentes. Quando uma mutação somática inativa o alelo do tipo selvagem remanescente de um gene de reparo de emparelhamentos errados, a célula desenvolve um fenótipo hipermutável caracterizado por profunda instabilidade genômica, especialmente para as sequências repetidas curtas denominadas *microssatélites*. Essa instabilidade de microssatélites (MIN, de *microsatellite instability*) favorece o surgimento de câncer por aumentar a taxa de mutações de muitos genes, como os oncogenes e os genes supressores tumorais **(Fig. 101e.2)**. Esses genes podem, portanto, ser considerados *caretakers*. É interessante mencionar que a CIN também pode ser encontrada no câncer de cólon, porém MIN e CIN parecem ser mutuamente excludentes, sugerindo que representam mecanismos alternativos para a geração de um fenótipo mutante nesse tipo de câncer **(Fig. 101e.2)**. Outros tipos de câncer raramente exibem MIN, porém a maioria exibe CIN.

Embora a maioria das síndromes de câncer de herança autossômica dominante seja causada por mutações dos genes supressores tumorais **(Quadro 101e.3)**, existem algumas exceções interessantes. A neoplasia endócrina múltipla do tipo 2, um distúrbio dominante caracterizado por adenomas hipofisários, carcinoma medular da tireoide e (em alguns heredogramas) feocromocitomas, é causada por mutações de ganho de função no proto-oncogene *RET* localizado no cromossomo 10. De forma semelhante, mutações de ganho de função no domínio tirosina quinase do oncogene *MET* levam ao carcinoma renal papilar hereditário. É interessante que mutações de ganho de função no domínio da tirosina-quinase do gene *RET* causem uma doença totalmente diferente, a doença de Hirschsprung (megacólon agangliônico **[Caps. 353 e 408]**).

Embora as formas mendelianas de câncer tenham nos ensinado muito sobre os mecanismos de controle do crescimento, a maioria das formas de câncer não segue padrões simples de herança. Em muitos casos (p. ex., câncer de pulmão), uma forte contribuição ambiental encontra-se em funcionamento. Contudo, mesmo nessas circunstâncias, alguns pacientes podem ser geneticamente mais suscetíveis a desenvolver tumores, a partir da exposição apropriada, devido à presença de alelos modificadores.

INVESTIGAÇÃO GENÉTICA DO CÂNCER FAMILIAR

A descoberta dos genes de suscetibilidade ao câncer levantou a possibilidade de se testar o DNA para prever o risco de câncer em indivíduos de famílias afetadas. A **Figura 101e.6** mostra um algoritmo de avaliação do risco de câncer e de tomada de decisões em famílias de alto risco. Quando se descobre uma mutação em uma família, a avaliação subsequente de membros assintomáticos da família poderá vir a ser crucial no tratamento do paciente. Um teste genético negativo nesses indivíduos poderá poupar anos de ansiedade por saberem que seu risco de câncer não é maior que o da população geral. Por outro lado, um teste positivo poderá alterar a conduta clínica, tal como o aumento da frequência do rastreamento do câncer, e, quando viável e apropriado, indicar cirurgia profilática. Possíveis consequências negativas de um teste positivo incluem o desconforto psicológico (ansiedade, depressão) e a discriminação, embora o Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) torne-o ilegal como informação genética para ser usada como discriminação em casos de planos de saúde ou empregos. Por isso, não se devem fazer testes sem aconselhar o paciente antes e depois dos resultados. Além disso, a decisão de se investigar também deverá depender da existência de intervenções eficazes para o tipo de câncer que será pesquisado. Apesar desses embargos, no caso de algumas síndromes malignas, os testes genéticos de câncer já parecem oferecer mais benefícios do que riscos. As companhias oferecem testes genéticos para várias das síndromes malignas listadas no **Quadro 83.3**, incluindo PAF (gene *APC*), síndrome hereditária do câncer de mama e de ovário (genes *BRCA1* e *BRCA2*), síndrome de Lynch (genes de reparo dos erros de emparelhamento), síndrome de Li-Fraumeni (gene *TP53*), síndrome de Cowden (gene *PTEN*), retinoblastoma hereditário (gene *RB1*), e outros.

Em virtude dos problemas inerentes aos testes genéticos, tais como o custo, a sensibilidade e a especificidade, ainda não é apropriado oferecer investigação genética à população geral. Não obstante, os testes podem ser adequados em algumas subpopulações com risco elevado, mesmo sem história familiar definida. Por exemplo, duas mutações no gene de suscetibilidade ao câncer de mama *BRCA1*, 185delAG e 5382insC, exibem uma frequência suficientemente alta na população de judeus asquenazes para justificar o teste genético em um indivíduo desse grupo étnico.

Conforme observado anteriormente, é importante que os resultados dos testes genéticos sejam comunicados às famílias por indivíduos com treinamento específico em aconselhamento genético, em especial nos casos de alta penetrância e alto risco, tais como a síndrome hereditária do câncer de mama/ovário (*BRCA1/BRCA2*). Os testes genéticos devem ser sempre precedidos de aconselhamento, para que os pacientes entendam claramente as vantagens e as desvantagens e o impacto que o resultado pode ter sobre o tratamento da doença e sobre sua mente. A comunicação dos resultados dos testes genéticos aos familiares exige significativa habilidade. Um exemplo de erro comum é a interpretação incorreta de testes genéticos negativos. Muitos dos testes de detecção de genes que predispõem ao câncer possuem sensibilidade inferior a 70% (i.e., em cada 100 parentes testados poderão ser identificadas mutações patogênicas em um máximo de 70). Por isso, esse teste deveria ser iniciado por um familiar afetado (o familiar mais jovem ainda vivo que tiver apresentado o tumor pesquisado). Se não for identificada uma mutação nesse indivíduo, o teste então deverá ser descrito como não informativo **(Fig. 101e.6)** em vez de negativo (pois é possível que, por motivos técnicos, os testes genéticos-padrão não consigam detectar a mutação nesse indivíduo). Por outro lado, se uma mutação for encontrada no referido indivíduo, então poderá ser realizado o teste em outros familiares, e a sensibilidade dos testes subsequentes será de 100% (porque, neste caso, sabe-se que a mutação da família é detectável pelo método utilizado).

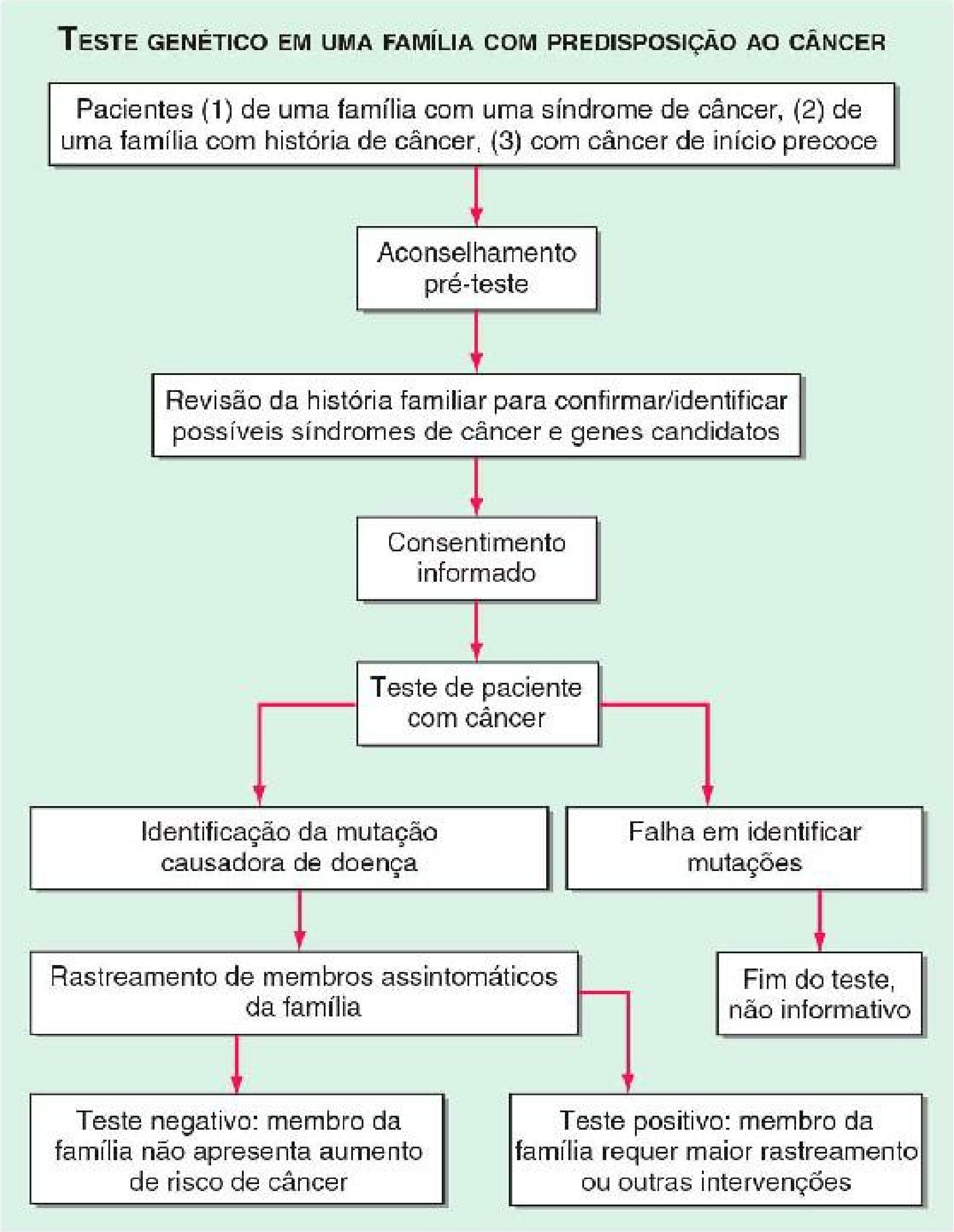
TESTE GENÉTICO EM UMA FAMÍLIA COM PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER
Pacientes (1) de uma família com uma síndrome de câncer, (2) de uma família com história de câncer, (3) com câncer de início precoce
Aconselhamento pré-teste
Revisão da história familiar para confirmar/identificar possíveis síndromes de câncer e genes candidatos
Consentimento informado
Teste de paciente com câncer
Identificação da mutação causadora de doença
Falha em identificar mutações
Rastreamento de membros assintomáticos da família
Fim do teste, não informativo
Teste negativo: membro da família não apresenta aumento de risco de câncer
Teste positivo: membro da família requer maior rastreamento ou outras intervenções

FIGURA 101e.6 Algoritmo para teste genético em uma família com predisposição ao câncer. A principal etapa é a identificação de uma mutação em um paciente com câncer, o que possibilita o teste de membros assintomáticos da família. Os membros assintomáticos da família que apresentam resultado positivo podem necessitar de um rastreamento maior ou de cirurgia, enquanto outros não apresentam risco maior para câncer do que a população geral.

MicroRNAs E CÂNCER

MicroRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes de 20 a 22 nucleotídeos de comprimento, envolvidos na regulação gênica pós-transcricional. Estudos sobre a leucemia linfocítica crônica sugeriram inicialmente uma ligação entre os miRNAs e o câncer, quando foi observada a deleção ou a *downregulation* de *miR-15* e *miR-16* na maioria dos tumores. Diversos miRNAs foram desde então identificados com expressão anormal em várias malignidades humanas. A expressão aberrante de miRNAs em câncer tem sido atribuída a diversos mecanismos, tais como rearranjos cromossômicos, alteração do número de cópias no genoma, modificações epigenéticas, defeitos na via de biogênese dos miRNAs e regulação por fatores transcricionais. Mutações somáticas dos miRNAs foram identificadas em diversos cânceres, porém as consequências funcionais exatas dessas alterações sobre o desenvolvimento do câncer ainda estão para ser determinadas. A base de dados SomaMir (*http://compbio.uthsc.edu/SomamiR*) cataloga mutações somáticas e germinativas do miRNA que foram identificadas no câncer.

Funcionalmente, tem sido sugerido que os miRNAs contribuem para a tumorigênese por meio de sua capacidade em regular as vias de sinalização oncogênicas. Por exemplo, foi mostrado que *miR-15* e *miR-16* atuam sobre o oncogene *BCL2*, levando à sua *downregulation* nas células leucêmicas e na apoptose. Outro exemplo do envolvimento dos miRNAs nas vias oncogênicas, o gene supressor de tumor p53 pode induzir a transcrição de *miR-34* após estresse genotóxico, e essa indução é importante na mediação da função de p53. A expressão de miRNAs é extremamente específica, e existem evidências de que seus padrões de expressão podem ser úteis em distinguir linhagens e estados de diferenciação, bem como diagnósticos e prognósticos de câncer.

VÍRUS NO CÂNCER HUMANO

Alguns cânceres humanos estão associados a vírus. Exemplos incluem linfoma de Burkitt (vírus Epstein-Barr; **Cap. 218**), carcinoma hepatocelular (vírus da hepatite), câncer cervical (papilomavírus humano [HPV, de *human papillomavirus*]; **Cap. 222**) e leucemia da célula T (retrovírus; **Cap. 225e**). Os mecanismos de ação desses vírus são variáveis, mas sempre envolvem a ativação das vias promotoras do crescimento ou a inibição de produtos dos supressores tumorais nas células infectadas. Por exemplo, as proteínas E6 e E7 do HPV ligam-se e inativam, respectivamente, os genes supressores tumorais p53 e pRB. Existem vários tipos de HPV e alguns desses tipos foram associados ao desenvolvimento de diversas malignidades, incluindo os cânceres de colo uterino, vulvar, vaginal, peniano, anal e orofaríngeo. Os vírus não são suficientes para o desenvolvimento do câncer, porém constituem uma alteração no processo múltiplo de progressão do câncer.

EXPRESSÃO GÊNICA NO CÂNCER

O processo de tumorigênese, dirigido por alterações em supressores tumorais, por oncogenes e por regulação epigenética, é acompanhado de alterações na expressão gênica. O advento de técnicas potentes para perfis de expressão gênica, com base no sequenciamento ou nos *microarrays*, permitiu o estudo compreensivo da expressão gênica nas células neoplásicas. Na verdade, é possível identificar os níveis de expressão de milhares de genes em tecidos normais e cancerosos. A **Figura 101e.7** mostra um típico experimento de *microarray* analisando a expressão gênica no câncer. O conhecimento global da expressão gênica permite a identificação de genes expressos diferencialmente e, em princípio, a compreensão dos circuitos moleculares complexos que regulam os comportamentos normais e neoplásicos. Esses estudos permitiram definir o perfil molecular dos tumores, que sugeriu linhas gerais para distinguir tumores de comportamentos biológicos diferentes (classificação molecular), elucidar vias importantes no desenvolvimento dos tumores e identificar alvos moleculares que permitam detectar e tratar o câncer. As primeiras aplicações práticas dessa tecnologia sugerem que os perfis globais de expressão gênica podem fornecer informações prognósticas que não podem ser obtidas por outros testes clínicos ou laboratoriais. O Gene Expression Omnibus (GEO, *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo*) é um repositório de pesquisa *online* para dados de perfis de expressão.

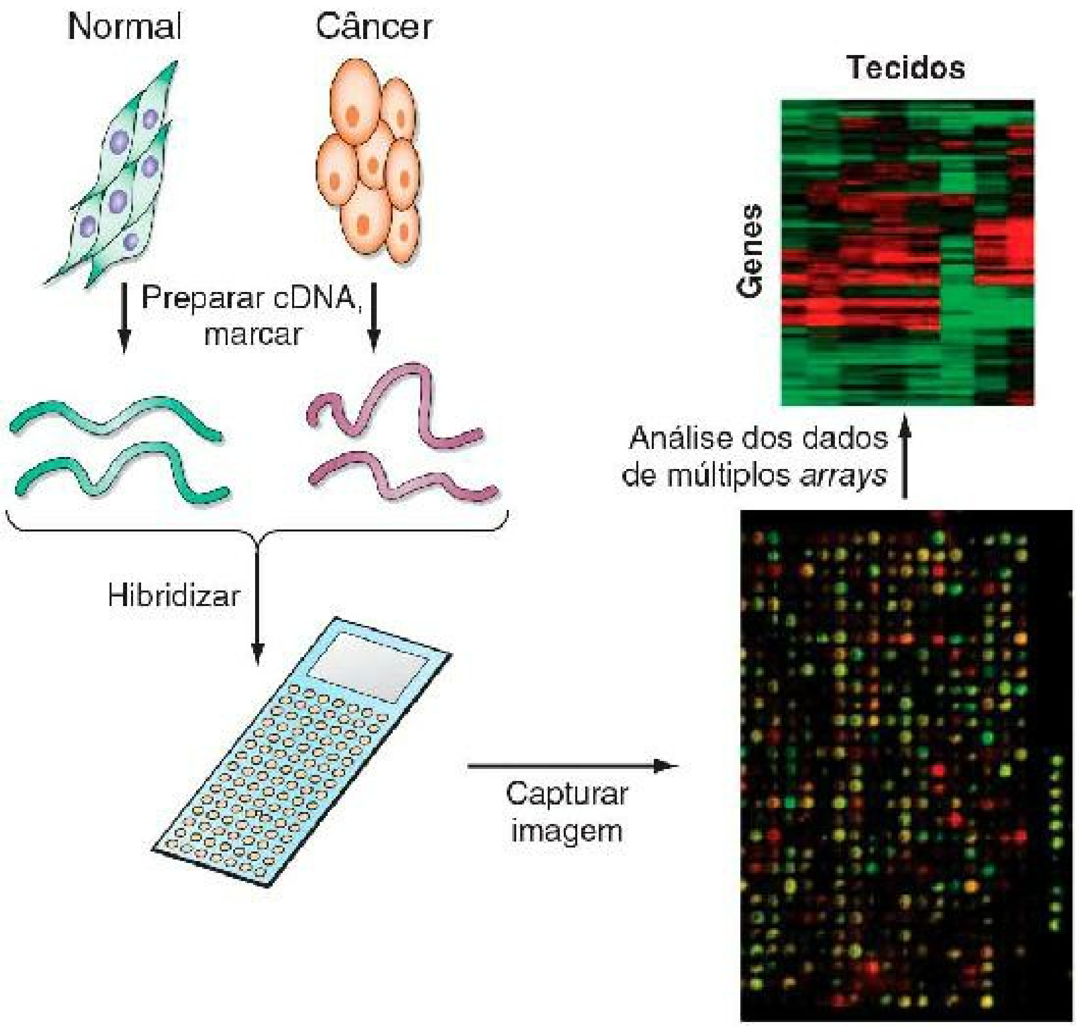

FIGURA 101e.7 **Um experimento de *microarray*.** O RNA é preparado a partir das células, transcrito em cDNA e marcado com corantes fluorescentes (em geral, verde para as células normais e vermelho para as células cancerosas). As sondas fluorescentes são misturadas e hibridizadas com um *array* de cDNA. Cada ponto no *array* é um oligonucleotídeo (ou fragmento de cDNA) que representa um gene diferente. A imagem é, então, capturada com uma câmera sensível à luz fluorescente; os pontos vermelhos indicam expressão maior nas células tumorais quando comparada com a referência, enquanto os pontos verdes representam a expressão inferior nas células tumorais. Os sinais amarelos indicam níveis de expressão iguais nas amostras normais e tumorais. Após a análise em agrupamentos de múltiplos *arrays*, os resultados em geral são representados em um gráfico usando um *software* de visualização, que evidencia, para cada amostra, uma representação da expressão para cada gene, codificada em cores.

PERFIS MUTACIONAIS DO GENOMA DO CÂNCER

Com a complexidade do Projeto Genoma Humano e os avanços nas tecnologias de sequenciamento, a análise mutacional sistemática do genoma do câncer tornou-se possível. Na verdade, o sequenciamento de todo o genoma de células cancerosas é possível atualmente, e essa tecnologia apresenta o potencial para revolucionar nossa estratégia de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. O International Cancer Genome Consortium (*http://icgc.org*) foi desenvolvido por agências mundiais de liderança em câncer, cientistas da área de genoma e câncer e estatísticos com o objetivo de realizar e coordenar os projetos de pesquisa da genômica do câncer em todo o mundo e de difundir os dados. Centenas de genomas de câncer de pelo menos 25 tipos de câncer foram sequenciados envolvendo diversos esforços de colaboração. Além disso, o sequenciamento do exoma (sequenciamento de todas as regiões codificantes do genoma) também tem sido realizado em um grande número de tumores. Esses sequenciamentos têm sido empregados para elucidar o perfil mutacional do câncer, incluindo a identificação de mutações condutoras que estão funcionalmente envolvidas no desenvolvimento do tumor. Existem entre 40 e 100 alterações genéticas que afetam a sequência proteica em um câncer típico, embora análises estatísticas sugiram que apenas 8 a 15 estejam funcionalmente envolvidas na tumorigênese. O quadro que surge desses estudos diz que, em sua maioria, os genes mutados em tumores estão, na verdade, mutados em frequências relativamente baixas (< 5%), enquanto um pequeno número de genes (como *p53*, *KRAS*) está mutado em uma grande proporção dos tumores **(Fig. 101e.8)**. No passado, o foco da pesquisa situava-se nos genes que sofriam mutações frequentes, porém parece que o grande número de genes que não são mutados com frequência representa os principais contribuintes para o fenótipo do câncer. Conhecer as vias de sinalização alteradas por mutações nesses genes, bem como a relevância funcional dessas diferentes mutações, representa o próximo desafio no campo. Além disso, um conhecimento detalhado dos genes alterados em um tumor específico poderá permitir uma nova era de tratamento personalizado na medicina do câncer (ver adiante). Um projeto importante nos EUA, o Atlas do Genoma do Câncer (*http://cancergenome.nih.gov*) representa um esforço coordenado pelo National Cancer Institute e pelo National Human Genome Research Institute para caracterizar sistematicamente todo o espectro de alterações genômicas envolvido nos cânceres humanos. De forma semelhante, o COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) representa uma iniciativa do Welcome Trust Sanger Institute para armazenar e fornecer informações sobre mutações somáticas e detalhes relacionados a respeito de cânceres humanos (*http://cancer.sanger.ac.uk*).

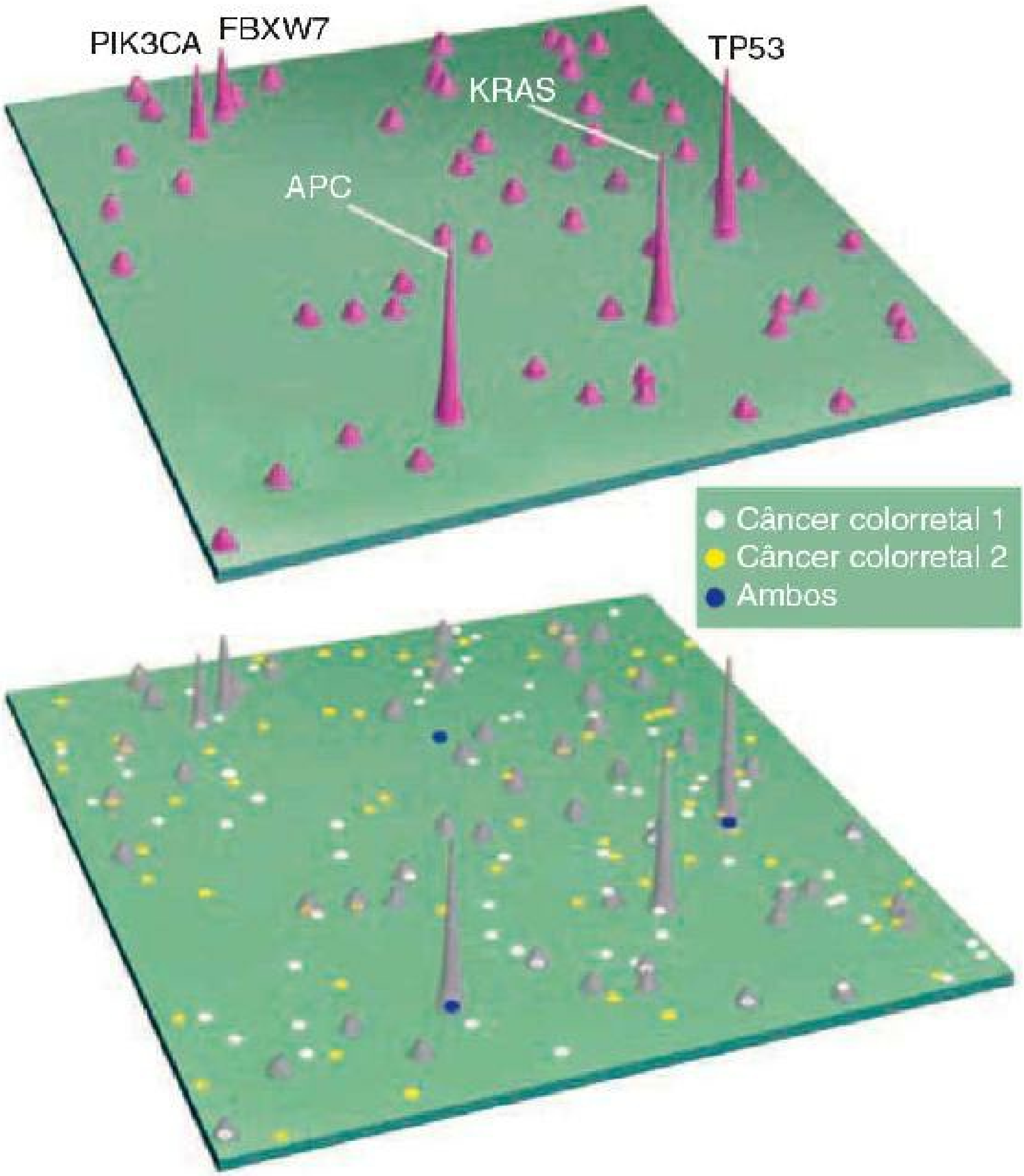

FIGURA 101e.8 Mapas bidimensionais de genes mutados no câncer colorretal. Os mapas bidimensionais representam as posições dos genes RefSec ao longo dos cromossomos e a altura dos picos representa a frequência das mutações. No mapa superior, os picos mais altos representam os genes que estão comumente mutados no câncer de cólon, enquanto o grande número de ondas pequenas indica os genes que são mutados com menor frequência. No mapa inferior, as mutações de dois tumores individuais estão indicadas. Observa-se que há pequena superposição entre os genes mutados dos dois tumores mostrados. Essas diferenças podem representar a base para a heterogeneidade em termos de comportamento e sensibilidade à terapia observada no câncer humano. *(De LD Wood et al.: Science 318:1108, 2007, com autorização.)*

TRATAMENTO DE CÂNCER PERSONALIZADO COM BASE NOS PERFIS MOLECULARES: TERAPIA DE PRECISÃO

Os perfis de expressão gênica e as técnicas de sequenciamento do genoma têm levado a um entendimento sem precedentes do câncer em nível molecular. Tem sido sugerido que o conhecimento individualizado de vias ou genes desregulados em determinado tumor (genômica personalizada) pode representar um guia para as opções terapêuticas do tumor, levando, portanto, à terapia personalizada (também chamada de medicina de precisão). Como o comportamento do tumor é altamente heterogêneo, mesmo considerando um único tipo de tumor, a medicina personalizada com base nessas informações provavelmente irá complementar ou, talvez um dia, suplantar a atual terapia com base na histologia, especialmente no caso de tumores resistentes às estratégias terapêuticas convencionais. A nosologia molecular tem revelado semelhanças em tumores de histotipo diverso. O sucesso dessa abordagem dependerá da identificação de alterações operacionais suficientes (mutações ou vias que podem ser alteradas com um fármaco específico). Exemplos de alterações atualmente operacionais incluem mutações em *BRAF* (alvo do fármaco vemurafenibe) e *RET* (alvo de sunitinibe e sorafenibe), além de *rearranjos em ALK* (alvo do crizotinibe). É interessante mencionar que estudos mostraram que 20% dos cânceres de mama triplo-negativos e 60% dos cânceres de pulmão apresentaram alterações genéticas possivelmente operacionais. A expressão gênica também oferece o potencial de predizer as suscetibilidades ao fármaco e fornece informações prognósticas. Testes diagnósticos comerciais, como o Mammaprint e o Oncotype DX para o câncer de mama, estão disponíveis para auxiliar os pacientes e seus médicos a tomarem as decisões sobre o tratamento. A medicina personalizada é um novo caminho para o tratamento do câncer com base no encontro das características únicas de um tumor com uma terapia eficaz, e esse conceito consiste no processo de alterar nossa estratégia de forma fundamental para a terapia do câncer. Merece atenção o fato de que a expressão gênica pode variar enormemente no câncer de um único indivíduo e em diferentes locais anatômicos do paciente. Ainda não se sabe se tal variação clonal em um tumor individual irá interferir na adequação do objetivo da terapia de um tumor de um paciente em particular.

O FUTURO

Houve uma revolução na genética do câncer nos últimos 25 anos. A identificação de genes alterados levou a uma compreensão profunda do processo de tumorigênese e teve repercussões importantes em todos os campos da biologia do câncer. Em particular, o avanço das técnicas poderosas dos perfis de expressão gênica e das análises de mutações tem fornecido um quadro detalhado dos defeitos moleculares presentes em tumores específicos. O tratamento individualizado com base nas alterações genéticas específicas de determinado tumor já se tornou possível. Ainda que esses avanços ainda não tenham se transformado em alterações completas na prevenção, no prognóstico e no tratamento do câncer, espera-se que continuem surgindo esclarecimentos nessas áreas que sejam aplicáveis a um número sempre crescente de cânceres.

102e

Biologia celular no câncer

Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo

Os cânceres caracterizam-se por divisão celular descontrolada, evasão da morte celular, invasão tecidual e capacidade de metastizar. As neoplasias são *benignas* quando crescem de forma descontrolada, mas não invadem os tecidos. A presença de crescimento descontrolado e invasão tecidual caracteriza as neoplasias *malignas*. Os cânceres são classificados conforme sua origem: aqueles derivados de tecido epitelial são chamados de *carcinomas*, aqueles derivados de tecidos mesenquimais são os *sarcomas* e aqueles derivados de tecidos hematopoiéticos são as *leucemias*, os *linfomas* e as *discrasias de plasmócitos* (incluindo o *mieloma múltiplo*).

Os cânceres quase sempre surgem como consequência de alterações genéticas, a maioria delas em uma única célula, tendo, assim, origem monoclonal. Porém, como a ampla maioria das alterações genéticas e epigenéticas pode ocorrer em células diferentes dentro de tumores malignos ao longo do tempo, a maioria dos cânceres se caracteriza por marcada heterogeneidade na população de células. Essa heterogeneidade complica muito o tratamento da maioria dos cânceres, pois é provável que haja subtipos de células resistentes à terapia e que irão sobreviver e proliferar mesmo quando a maior parte das células é morta.

Alguns cânceres parecem, pelo menos inicialmente, ser causados pela alteração de um gene dominante que possibilita a proliferação celular descontrolada. Exemplos incluem leucemia mieloide crônica (*abl*), cerca de metade dos melanomas (*braf*), linfoma de Burkitt (c-*myc*) e subgrupos de adenocarcinomas de pulmão (*egfr, alk, ros1* e *ret*). Os genes que podem promover a proliferação celular quando estão alterados em geral são conhecidos como *oncogenes*. Esses genes foram identificados inicialmente como elementos essenciais dos vírus que causam tumores nos animais; subsequentemente, observou-se que os genes virais tinham correspondentes normais com funções celulares importantes, que tinham sido capturados e transformados pelos vírus à medida que passaram de um hospedeiro para outro.

Contudo, a maioria dos cânceres humanos caracteriza-se por várias etapas envolvendo anormalidades genéticas, das quais todas contribuem para a perda do controle da proliferação e da diferenciação celulares e a aquisição de novos recursos, como a capacidade de invadir tecidos, a capacidade de metastizar e a angiogênese. Essas propriedades não são encontradas nas células adultas normais das quais se originou o tumor. Na verdade, as células normais dispõem de vários recursos protetores para evitar a proliferação descontrolada e a invasão. Muitos cânceres passam por etapas bem definidas de fenótipos progressivamente mais anormais: hiperplasia, adenoma, displasia, carcinoma *in situ* e câncer invasivo com a capacidade de metastizar **(Quadro 102e.1)**. Para a maioria dos cânceres, essas alterações ocorrem ao longo de um período prolongado, geralmente de muitos anos.

QUADRO 102e.1 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DAS CÉLULAS MALIGNAS

Proliferação celular descontrolada: Perda da função dos reguladores negativos da proliferação (genes supressores do tumor como *Rb*, *p53*) e aumento da atividade dos reguladores positivos (oncogenes como *Ras*, *Myc*). Isso leva às anormalidades do controle do ciclo celular e inclui a perda das respostas aos pontos de controle/checagem normais.

Falha de diferenciação: Bloqueio em um estágio anterior à diferenciação completa. Pode conservar algumas propriedades das células-tronco. (Observada comumente nas leucemias em razão da repressão transcricional dos programas de desenvolvimento pelos produtos gênicos das translocações cromossômicas.)

Perda das vias normais da apoptose: Inativação da p53, aumentos dos componentes da família Bcl-2. Essa anormalidade prolonga a sobrevivência das células com mutações oncogênicas e instabilidade genética, bem como permite a expansão e a diversificação clonais dentro do tumor, sem ativação dos mecanismos fisiológicos de morte celular.

Instabilidade genética: Falhas no processo de reparo do DNA, resultando em mutações pontuais de um único nucleotídeo ou de oligonucleotídeos (como ocorre na instabilidade de microssatélites [MIN, de *microsatellite instability*]) ou, mais comumente, em instabilidade cromossômica (CIN, de *chromosomal instability*) resultando em aneuploidia. É causada pela perda de função do *p53* e do *BRCA1/2*, desequilíbrio dos genes de reparação, das enzimas de reparação do DNA e do fuso mitótico. Leva ao acúmulo de uma variedade de mutações em diferentes células dentro do tumor e heterogeneidade.

Perda da senescência replicativa: *In vitro*, as células normais param de se dividir depois de 25 a 50 duplicações. A interrupção é mediada pelas vias do Rb, do p16^{INK4a} e do p53. A replicação adicional resulta em perda do telômero e colapso celular. As células sobreviventes geralmente têm anormalidades cromossômicas grosseiras. A relevância desse mecanismo no câncer humano *in vivo* ainda não foi definida. Muitos cânceres humanos expressam telomerases.

Falta de resposta a sinais externos de inibição do crescimento: As células neoplásicas perderam sua capacidade de responder a esses sinais normalmente presentes para interromper a proliferação quando ultrapassam os nichos que costumavam ocupar no órgão do qual se originam. Existem pouquíssimas informações sobre esse mecanismo de regulação da proliferação celular.

Aumento da angiogênese: Atribuído ao aumento da expressão dos genes dos fatores pró-angiogênicos (VEGF, FGF, IL-8) pelas células tumorais ou estrômicas, ou à perda dos reguladores negativos (endostatina, tunstatina, trombospondina).

Invasão: Perda dos contatos intercelulares (junções comunicantes, caderinas) e maior produção de metaloproteinases matriciais (MPMs). Em geral, assume a forma de transição epitelial para mesenquimal (TEM), na qual as células epiteliais ancoradas ficam mais semelhantes aos fibroblastos móveis.

Metástases: Disseminação das células tumorais aos linfonodos ou aos tecidos distantes. Limitadas pelo potencial de sobrevivência das células tumorais em um ambiente estranho.

Evasão do sistema imune: Hiporregulação das moléculas do MHC classes I e II; indução de tolerância pelas células T; inibição das funções normais das células dendríticas e/ou dos linfócitos T; variantes com perda antigênica e heterogeneidade clonal; aumento das células T reguladoras.

Desvios no metabolismo celular: Desvio da geração de energia para a glicólise aeróbica.

Abreviações: FGF, fator de crescimento do fibroblasto, de *fibroblast growth factor*; IL, interleucina; MHC, complexo de histocompatibilidade principal, de *major histocompatibility complex*; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular, de *vascular endothelial growth factor*.

Na maioria dos órgãos, apenas as células não diferenciadas primitivas são capazes de proliferar e essas células perdem essa capacidade à medida que se diferenciam e adquirem sua capacidade funcional. A expansão das células primitivas está relacionada com alguma necessidade funcional do hospedeiro e depende da ativação dos receptores que recebem sinais do ambiente local ou das influências hormonais e de outros tipos trazidas pela irrigação sanguínea. Na ausência desses sinais, as células ficam em repouso. Os sinais que mantêm a célula primitiva em repouso permanecem incompletamente compreendidos. É possível que esses sinais sejam ambientais, tendo como base as observações de que o fígado em regeneração para de crescer quando consegue substituir a parte que foi removida cirurgicamente após hepatectomia parcial e de que a medula óssea em regeneração para de proliferar quando as contagens do sangue periférico voltam ao normal. Evidentemente, as células neoplásicas perderam sua capacidade de responder a esses controles e não os reconhecem quando ultrapassam os nichos que ocupavam normalmente no órgão do qual se originam. Ainda estamos buscando uma melhor compreensão dos mecanismos de regulação do crescimento.

VERIFICAÇÃO DO CICLO CELULAR

As células normais dispõem de alguns mecanismos de controle, que são alvos das alterações genéticas específicas do câncer. As proteínas fundamentais nesses processos de controle e que frequentemente sofrem mutação ou são inativadas nos cânceres são chamadas de genes de supressão tumoral. Os exemplos incluem p53 e Rb (discutidas adiante). A progressão de uma célula ao longo do ciclo de divisão celular é regulada em alguns pontos de conferência por diversos genes. Na primeira fase (G_1), a célula faz os preparativos para replicar o material genético. A célula interrompe esse processo antes de entrar na fase de síntese do DNA (ou fase S) para fazer um inventário. Estamos prontos para replicar nosso DNA? O mecanismo de reparação do DNA está a postos para corrigir quaisquer mutações detectadas? As enzimas de replicação do DNA estão disponíveis? Há suprimento adequado de nucleotídeos? Há energia suficiente? O principal mecanismo de controle desse processo é a proteína do retinoblastoma (Rb). Quando a célula determina que está preparada para ir adiante, a ativação sequencial das quinases dependentes da ciclina (CDKs, de *cyclin dependent kinases*) resulta na inativação desse controle (Rb) por fosforilação. A Rb fosforilada libera o fator de transcrição regulador da fase S (E2F/DP1), e os genes necessários à progressão da fase S são expressos. Quando a célula define que não está pronta para iniciar a replicação do DNA, alguns inibidores conseguem bloquear as ações das CDKs, inclusive a $p21^{Cip2/Waf1}$, a $p16^{Ink4a}$ e a $p27^{Kip1}$. *Quase todos os cânceres têm um ou mais danos genéticos na etapa de verificação da* G^1*, que permite a progressão para a fase S.*

Ao final da fase S, quando a célula duplicou seu DNA com precisão, há um segundo inventário na etapa de verificação dessa fase. Todos os cromossomos foram completamente duplicados? Algum segmento do DNA foi copiado mais de uma vez? Dispomos do número exato de cromossomos e da quantidade certa de DNA? Em caso afirmativo, a célula passa para a fase G_2, na qual se prepara para a divisão sintetizando o fuso mitótico e outras proteínas necessárias à formação das duas células descendentes. Quando a célula detecta algum dano ao DNA, a via da p53 é ativada normalmente. Conhecida como guardiã do genoma, a p53 é um fator de transcrição presente normalmente na célula em níveis muito baixos. Em geral, o nível desse fator é regulado por seu *turnover* rápido. Geralmente, a p53 está ligada à mdm2, uma ubiquitina-ligase que inibe a ativação transcricional da p53 e direciona a p53 para degradação no proteassoma. Quando se detecta alguma lesão, a via da ATM (ataxia-telangiectasia mutante) é ativada; a ATM fosforila a mdm2, que se desliga da p53, que então interrompe a progressão do ciclo celular, dirige a síntese das enzimas reparadoras ou, se a lesão for muito extensa, inicia a apoptose celular para evitar a propagação de uma célula danificada **(Fig. 102e.1)**.

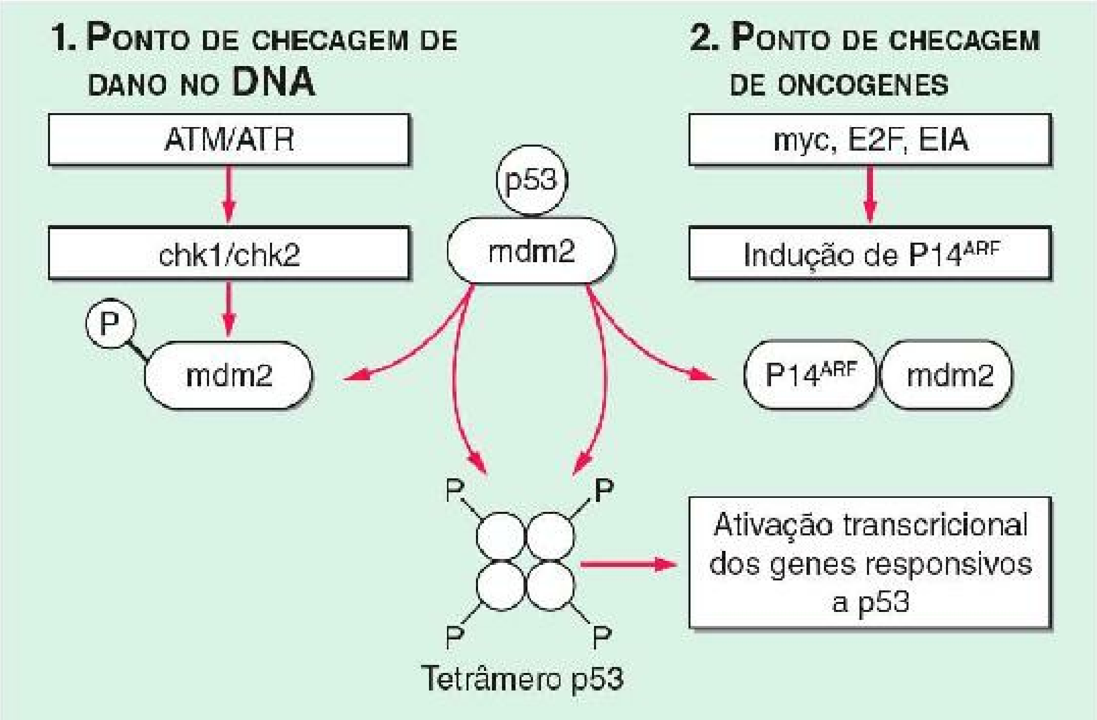
1. PONTO DE CHECAGEM DE DANO NO DNA
ATM/ATR
chk1/chk2
P
mdm2
p53
mdm2
2. PONTO DE CHECAGEM DE ONCOGENES
myc, E2F, EIA
Indução de P14ARF
P14ARF
mdm2
P
P
P
P
Tetrâmero p53
Ativação transcricional dos genes responsivos a p53

FIGURA 102e.1 Indução da p53 pelos danos ao DNA e os pontos de controle/checagem dos oncogenes. Em resposta aos estímulos deletérios, a p53 e a mdm2 são fosforiladas pela quinase da ataxia-telangiectasia mutante (ATM) e pela serina/treonina-quinase relacionada com a ATM, ATR, assim como pelas quinases dos pontos reguladores distais imediatos (Chk1 e Chk2). Isso acarreta a dissociação da p53 da mdm2, resultando no aumento dos níveis da proteína p53 e na transcrição dos genes que levam ao bloqueio do ciclo celular ($p21^{Cip1/Waf1}$) ou à apoptose (p. ex., membros pró-apoptóticos da família Bcl-2, como Noxa e Puma). Entre os indutores da p53 estão a hipoxemia, os danos ao DNA (causados pela radiação ultravioleta, irradiação gama ou quimioterapia), a escassez de ribonucleotídeos e o encurtamento dos telômeros. Um

segundo mecanismo de indução da p53 é a ativação por oncogenes como *Myc*, o qual promove a transição aberrante G_1/S. Essa via é regulada por um segundo produto do *locus* Ink4a, $p14^{ARF}$ (p19 em camundongos), o qual é codificado por uma leitura alternativa da mesma porção de DNA que codifica a $p16^{Ink4a}$. Os níveis da ARF são hiper-regulados por *Myc* e E2F, e a ARF liga-se à mdm2 e livra a p53 de seus efeitos inibitórios. Esse *ponto de controle mediado por oncogene* leva à morte ou à senescência (bloqueio irreversível em G_1 do ciclo celular) das células renegadas que tentam entrar na fase S sem os sinais fisiológicos apropriados. As células senescentes foram identificadas nos pacientes cujas lesões pré-malignas possuem oncogenes ativados, por exemplo, nevos displásicos que codificam uma versão ativada da BRAF (ver adiante), demonstrando que a indução da senescência é um mecanismo protetor atuante nos humanos para evitar a proliferação descontrolada das células neoplásicas.

Um segundo mecanismo de ativação da p53 envolve a indução da $p14^{ARF}$ por sinais hiperproliferativos de oncogenes. A $p14^{ARF}$ compete com a p53 pela ligação à mdm2, permitindo que a p53 escape dos efeitos da mdm2 e se acumule na célula. Em seguida, a p53 bloqueia a progressão do ciclo celular por ativação dos inibidores das CDKs (inclusive p21) e/ou iniciação da via da apoptose. Não é de surpreender, dado o seu papel fundamental no controle da progressão do ciclo celular, que mutações no gene da p53 no cromossomo 17p são encontradas em mais de 50% dos cânceres em humanos. Na maioria dos casos, essas mutações são adquiridas pelos tecidos malignos em um alelo, enquanto o segundo alelo é deletado, deixando a célula desprotegida dos agentes lesivos ao DNA ou oncogenes. Algumas exposições ambientais produzem mutações de assinatura na p53; por exemplo, a exposição à aflatoxina causa substituição (mutação) da arginina por serina no códon 249 e estimula o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Em casos raros, as mutações da p53 afetam a linhagem de células germinativas (síndrome de Li-Fraumeni) e geram uma síndrome neoplásica familiar. A ausência da p53 causa instabilidade cromossômica e acumulação de danos ao DNA, inclusive a aquisição de propriedades que conferem vantagens proliferativas e de sobrevivência à célula anormal. *Assim como ocorre com a disfunção da Rb, a maioria dos cânceres tem mutações que inabilitam a via da p53*. Na verdade, a importância da p53 e da Rb no desenvolvimento dos cânceres é ressaltada pelo mecanismo de transformação neoplásica dos papilomavírus humanos. Esses vírus têm dois oncogenes principais (E6 e E7). O oncogene E6 aumenta o *turnover* rápido da p53, enquanto o E7 inibe a função da Rb; a inibição desses dois alvos é necessária para a transformação de células epiteliais.

Outra etapa de verificação do ciclo celular ocorre quando a célula entra em processo de divisão, também conhecida como etapa de verificação do fuso mitótico. Os detalhes desse processo ainda não estão esclarecidos; contudo, aparentemente, se o fuso mitótico não se alinha de modo adequado nos cromossomos para a divisão, se o número de cromossomos estiver alterado (i.e., maior ou menor que $4n$) ou se os centrômeros não estiverem corretamente pareados com seus correspondentes duplicados, a célula inicia o processo de morte celular para evitar a produção de descendentes aneuploides (com número alterado de cromossomos). As anormalidades da etapa de verificação do fuso mitótico facilitam a ocorrência de aneuploidia. Com alguns tumores, a aneuploidia é um componente genético predominante. Em outros, um defeito na capacidade celular para reparar erros no DNA devido a mutações nos genes que codificam proteínas fundamentais para o reparo no desequilíbrio do DNA é a lesão genética primária. Isso geralmente é detectado pelo achado de alterações em sequências repetidas de DNA (chamadas de microssatélite) ou instabilidade de microssatélites nas células malignas. Em geral, os tumores apresentam anormalidades do número de cromossomos ou instabilidade de microssatélites, mas não as duas ao mesmo tempo. As anormalidades que resultam no câncer incluem etapas anormais de verificação do ciclo celular, reparo inadequado do DNA e incapacidade de preservar a integridade do genoma.

Estão sendo feitos esforços para restaurar terapeuticamente os defeitos na regulação do ciclo celular que caracterizam o câncer, embora isso continue sendo um problema, pois é muito mais difícil restaurar a função biológica normal do que inibir a função anormal de proteínas que estimulam a proliferação celular, como os oncogenes.

O CÂNCER COMO UMA ESTRUTURA QUE IGNORA SEU NICHO

As anormalidades celulares fundamentais que produzem as neoplasias malignas ocorrem no nível celular. Contudo, o problema não é apenas esse. Os cânceres comportam-se como estruturas que perderam suas funções especializadas e deixaram de responder aos sinais que normalmente limitam seu crescimento. Em geral, os cânceres humanos tornam-se detectáveis clinicamente quando o tumor primário mede no mínimo 1 cm de diâmetro – essa massa consiste em cerca de 10^9 células. Na maioria dos casos, os pacientes apresentam-se com tumores com 10^{10} células ou mais. A carga tumoral letal é de cerca de 10^{12} a 10^{13} células. Se todas as células do tumor estivessem em divisão por ocasião do diagnóstico, os pacientes alcançariam uma carga tumoral letal em pouquíssimo tempo. Entretanto, os tumores humanos crescem de acordo com a cinética gompertiziana – isto significa que nem todas as células descendentes produzidas por uma célula em divisão são capazes de se dividir. A taxa de crescimento do tumor declina exponencialmente com o tempo. A taxa de crescimento da primeira célula maligna é de 100% e, na ocasião em que o paciente procura atendimento médico, a taxa de crescimento é de 2 a 3% ou menos. Essa taxa é semelhante à taxa de proliferação da medula óssea e do epitélio intestinal normais (tecidos normais que mais proliferam nos humanos); esse fato pode explicar os efeitos tóxicos dose-limitantes dos agentes quimioterápicos que atuam nas células em divisão.

A implicação disso é que o tumor cresce lentamente ao longo do tempo. Como isso ocorre? As células tumorais contêm vários danos genéticos que tendem a estimular sua proliferação, ainda que, quando o tumor é detectável clinicamente, sua capacidade de proliferação tenha diminuído. É preciso entender mais claramente como o tumor diminui seu próprio crescimento. Sabe-se que alguns fatores podem contribuir para a incapacidade de as células tumorais proliferarem *in vitro*. Algumas células ficam hipoxêmicas e têm suprimentos insuficientes de nutrientes e energia. Algumas apresentam muitos danos genéticos que impedem a conclusão do ciclo celular, mas perderam a capacidade de entrar em apoptose e, dessa forma, sobrevivem sem proliferar. Contudo, uma subpopulação expressiva não se divide ativamente, mas retém a capacidade de se dividir e pode começar o processo de divisão novamente sob certas condições quando a massa tumoral é reduzida pelo tratamento. Assim como a medula óssea aumenta sua taxa de proliferação em resposta aos agentes que causam danos à medula óssea, o tumor também parece perceber quando as contagens de células tumorais diminuíram e pode responder aumentando sua taxa de crescimento. Porém, a diferença fundamental é que a medula óssea para de crescer quando alcança seu objetivo de produção, enquanto os tumores não o fazem.

É provável que sejam descobertos outros pontos fracos das células tumorais quando entendermos melhor como as células normais respondem aos sinais de “parada” presentes em seu ambiente e como as células tumorais não conseguem perceber esses sinais.

A SENESCÊNCIA *IN VITRO* É IMPORTANTE PARA A CARCINOGÊNESE?

Quando as células normais são cultivadas *in vitro*, a maioria não consegue manter seu crescimento. Os fibroblastos são exceções à regra. Quando são cultivados, eles podem se dividir 30 a 50 vezes e, em seguida, entram no que se conhece como “crise”, durante a qual a maioria das células para de se dividir (em geral, em consequência do aumento da expressão da p21, um inibidor das CDKs), muitas morrem e uma porcentagem pequena adquire alterações genéticas que lhes permitem manter a proliferação descontrolada. A cessação da proliferação das células normais em cultura é conhecida como “senescência” e ainda não está claro se esse fenômeno é relevante a qualquer processo fisiológico *in vivo*.

Entre as alterações celulares durante a propagação *in vitro* está o encurtamento dos telômeros. A DNA-polimerase não é capaz de replicar as pontas dos cromossomos, resultando na perda do DNA situado nas extremidades especializadas dos cromossomos (conhecidas como *telômeros*) a cada ciclo de replicação. Ao nascer, os telômeros humanos medem 15 a 20 quilobases (kb) de comprimento e são formados por repetições paralelas de uma sequência de seis nucleotídeos (TTAGGG), que se combinam com proteínas especializadas de ligação dos telômeros para formar uma estrutura de alça em T que impede que as extremidades dos cromossomos sejam reconhecidas erroneamente como fragmentos danificados. A perda das repetições teloméricas a cada ciclo de divisão celular provoca o encurtamento progressivo dos telômeros e resulta no bloqueio da proliferação (conhecido como *senescência*) quando um ou mais telômeros criticamente encurtados desencadeiam uma resposta regulada pela p53 (etapa de verificação) do DNA danificado. As células podem fugir a esse bloqueio da proliferação quando a pRB e a p53 não são funcionantes, mas a morte celular ocorre quando as extremidades desprotegidas dos cromossomos causam fusões cromossômicas ou outras recombinações catastróficas do DNA. *A capacidade de fugir às limitações da proliferação dependentes dos telômeros parece ser uma etapa fundamental da evolução da maioria das neoplasias malignas*. Isso ocorre por reativação da expressão da telomerase nas células cancerosas. A telomerase é uma enzima que acrescenta repetições TTAGGG nas extremidades 3' dos cromossomos. Essa enzima possui uma subunidade catalítica com atividade de transcriptase reversa (hTERT) e um componente de RNA que fornece o molde para a ampliação do telômero. A maioria das células somáticas normais não expressa telomerase suficiente para evitar o desgaste dos telômeros a cada divisão celular. As exceções são as células-tronco (como as que estão presentes nos tecidos hematopoiéticos, nos epitélios intestinal e cutâneo, bem como nas células germinativas), que necessitam de divisões celulares frequentes para manter a homeostase dos tecidos. Mais de 90% dos cânceres humanos expressam níveis altos de telomerase, que impedem o encurtamento crítico dos telômeros e permitem a proliferação celular inesgotável. Experiências *in vitro* indicaram que a inibição da atividade da telomerase promova a apoptose das células tumorais. Atualmente, esforços expressivos são realizados para desenvolver métodos visando inibir a atividade dessa enzima nas células neoplásicas. Por exemplo, o componente proteico da telomerase (hTERT) pode atuar como um dos mais expressos antígenos associados ao tumor e pode ser usado como alvo para as abordagens de imunização antitumoral.

Embora a maioria das funções da telomerase se relacione com a divisão celular, ela também tem vários outros efeitos, incluindo a interferência em funções diferenciadas em pelo menos algumas células-tronco, apesar de o impacto na função diferenciada de células não tronco normais estar menos claro. No entanto, a ampliação expressiva da indústria de pesquisa médica descobriu uma correlação entre telômeros curtos e doenças humanas, inclusive diabetes, doença arterial coronariana e doença de Alzheimer. O quadro fica ainda mais complicado pelo fato de que anomalias genéticas raras da enzima telomerase parecem causar fibrose pulmonar, anemia aplástica ou disceratose congênita (caracterizada por anormalidades na pele, nas unhas e na mucosa oral com risco aumentado para determinados cânceres), mas não anormalidades da absorção de nutrientes no intestino, estruturas presumivelmente mais sensíveis à proliferação celular deficiente. Ainda é necessário aprender muito sobre encurtamento e conservação dos telômeros no que se refere às doenças humanas em geral e ao câncer em particular.

VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS NAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Os sinais que regulam o comportamento celular provêm das células adjacentes, do estroma no qual as células estão localizadas, dos sinais hormonais originados a distância e das próprias células (sinalização autócrina). Em geral, esses sinais exercem sua influência na célula receptora por meio da ativação das vias de transdução de sinais, que tem como resultado a indução dos fatores de transcrição ativados; esses fatores medeiam uma alteração da função ou do comportamento da célula, ou a aquisição dos mecanismos efetores necessários à realização de uma tarefa nova. Embora as vias de transdução de sinais possam causar vários efeitos, muitas dessas vias dependem das cascatas de sinais que ativam sequencialmente diferentes proteínas ou glicoproteínas e lipídeos ou glicolipídeos; em geral, as etapas de ativação envolvem o acréscimo ou a remoção de um ou mais grupos de fosfato em uma estrutura distal. Outras alterações químicas podem resultar das vias de transdução de sinais, mas a fosforilação e a desfosforilação desempenham uma função fundamental. As proteínas que adicionam grupos de fosfato são chamadas de quinases. Há duas classes diferentes de quinase; uma delas atua nas moléculas de tirosina e a outra nas moléculas de serina/treonina. As tirosina-quinases geralmente desempenham funções críticas nas vias de transdução de sinais e podem ser tirosina-quinases receptoras, ou podem estar relacionadas com outros receptores da superfície celular por meio de proteínas de ancoragem associadas **(Fig. 102e.2)**.

Normalmente, a atividade das tirosina-quinases tem curta duração e é revertida pelas proteínas tirosina-fosfatase (PTPs, de *protein tyrosine phosphatases*). Entretanto, em alguns cânceres humanos, as tirosina-quinases ou os componentes de seus processos distais são ativados por mutação, amplificação dos genes ou translocações cromossômicas. Como essas vias regulam a proliferação, a sobrevivência, a migração e a angiogênese, elas foram reconhecidas como alvos importantes dos agentes antineoplásicos.

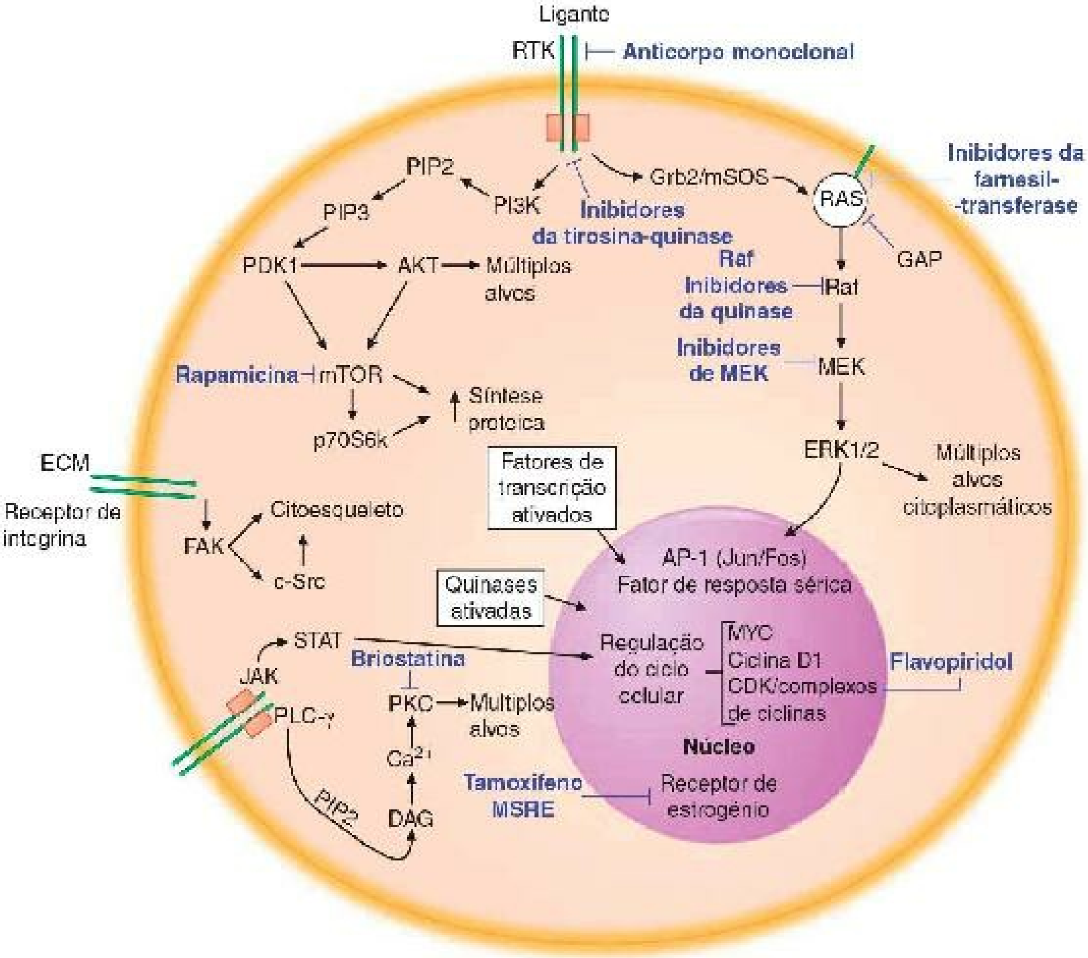
Ligante
RTK
Anticorpo monoclonal
PIP2
PI3K
Grb2/mSOS
RAS
Inibidores da farnesil-transferase
PIP3
Inibidores da tirosina-quinase
GAP
PDK1
AKT
Múltiplos alvos
Raf
Inibidores da quinase
Raf
Inibidores de MEK
MEK
Rapamicina
mTOR
Síntese proteica
p70S6k
ERK1/2
Múltiplos alvos citoplasmáticos
ECM
Receptor de integrina
FAK
Citoesqueleto
c-Src
Fatores de transcrição ativados
AP-1 (Jun/Fos)
Fator de resposta sérica
Quinases ativadas
STAT
JAK
Briostatina
Regulação do ciclo celular
MYC
Ciclina D1
CDK/complexos de ciclinas
Flavopiridol
PLC-γ
PKC
Multiplos alvos
Ca²⁺
Núcleo
Tamoxifeno
MSRE
Receptor de estrogênio
PIP2
DAG

FIGURA 102e.2 Ação terapêutica dirigida contra as vias de transdução de sinais das células neoplásicas. Três vias de transdução de sinais principais são ativadas pelas tirosina-quinases receptoras (RTKs, de *receptor tyrosine kinase*). ***1.*** O proto-oncogene Ras é ativado pelo fator de permuta de nucleotídeos de guanina Grb2/mSOS, que induz a combinação com o Raf e a ativação das quinases subsequentes (MEK e ERK1/2). ***2.*** A PI3K ativada fosforila o PIP_2 da membrana e produz PIP_3, que atua como ponto de acoplamento à membrana para algumas proteínas celulares, inclusive as serina/treonina-quinases PDK1 e Akt. A PDK1 tem vários alvos celulares, inclusive a Akt e o mTOR. A Akt fosforila as proteínas-alvo que promovem a resistência à apoptose e aceleram a progressão do ciclo celular, enquanto o mTOR e seu alvo p70S6K hiper-regulam a síntese proteica e estimulam a proliferação celular. ***3.*** A ativação da PLC-γ resulta na formação do diacilglicerol (DAG) e aumenta o nível intracelular do cálcio, com ativação de várias isoformas da PKC e outras enzimas reguladas pelo sistema de cálcio/calmodulina. Outras vias de sinalização importantes envolvem as tirosina-quinases não receptoras (não RTKs) ativadas pelos receptores de citocina ou integrina. As Janus quinases (JAK) fosforilam os fatores de transcrição STAT (transdutor de sinais e ativador da transcrição), que se transferem ao núcleo e ativam os genes-alvo. Os receptores de integrina medeiam as interações celulares com

a matriz extracelular (MEC), estimulando a ativação da FAK (quinase de adesão focal) e o c-Src, que ativam várias vias subsequentes, inclusive a modulação do citoesqueleto celular. Muitas quinases e fatores de transcrição ativados migram ao núcleo, onde regulam a transcrição dos genes e, desse modo, completam o processo iniciado pelos sinais extracelulares (inclusive fatores de crescimento) de forma a alterar o fenótipo celular (p. ex., indução da diferenciação ou proliferação da célula). Os alvos nucleares desses processos incluem os fatores de transcrição (p. ex., Myc, AP-1 e fator de resposta sérico) e o maquinário do ciclo celular (CDKs e ciclinas). Pesquisadores desenvolveram inibidores de muitas dessas vias, que são utilizados para o tratamento dos cânceres humanos. O círculo roxo demonstra alguns exemplos de inibidores que estão em processo de investigação hoje.

A inibição da atividade das quinases é eficaz no tratamento de algumas neoplasias. Os cânceres de pulmão com mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico são altamente sensíveis ao erlotinibe e ao gefitinibe **(Quadro 102e.2)**. Os cânceres de pulmão com ativação da quinase do linfoma anaplásico (ALK, de *anaplastic lymphoma kinase*) ou de ROS1 por translocações respondem ao crizotinibe (um inibidor de ALK e ROS1). Um inibidor do BRAF é altamente eficaz contra os melanomas e os cânceres da tireoide com mutação deste componente. A ação terapêutica sobre uma proteína (MEK) mais adiante de BRAF também tem atividade contra melanomas com mutação BRAF. Os inibidores das Janus quinases são eficazes nas síndromes mieloproliferativas, nas quais a ativação da JAK2 é um componente patogenético. O imatinibe (que tem como alvo várias tirosina-quinases) é um agente efetivo em tumores com translocações dos genes *c-Abl* e BCR (como a leucemia mieloide crônica), c-*kit* mutante (tumores de células estromais gastrintestinais) ou receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas mutante (PDGFR, de *platelet-derived growth factor receptor*; leucemia mielomonocítica crônica); os inibidores de segunda geração da BCR-Abl, dasatinibe e nilotinibe, são ainda mais efetivos. O agente de terceira geração bosutinibe tem atividade em alguns pacientes que progridem apesar do tratamento com os outros inibidores, enquanto o agente de terceira geração ponatinibe tem atividade contra a mutação T315I, a qual é resistente aos outros agentes. Sorafenibe e sunitinibe, agentes que inibem várias quinases, têm atividade antitumoral demonstrada em diversos tipos de câncer, incluindo câncer de células renais (CCR) (ambos), carcinoma hepatocelular (sorafenibe), câncer de tireoide (sorafenibe), tumor de células estrômicas gastrintestinais (GIST de *gastrointestinal stromal tumor*) (sunitinibe) e tumores pancreáticos neuroendócrinos (sunitinibe). Os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*) são ativos em CCRs, tumores pancreáticos neuroendócrinos e câncer de mama. A lista de compostos ativos e das indicações terapêuticas aumenta rapidamente. Esses fármacos novos iniciaram uma nova era de tratamento dirigido. A cada dia que passa, torna-se mais comum avaliar os tumores removidos quanto às alterações moleculares específicas que preveem a resposta e orientar as decisões terapêuticas com base nesses resultados.

QUADRO 102e.2 **ALGUNS FÁRMACOS DIRIGIDOS A ALVOS MOLECULARES APROVADOS PELA FDA PARA TRATAMENTO DO CÂNCER**

Fármaco	Alvo molecular	Doença	Mecanismo de ação
Ácido *all-trans*-retinoico	Oncogene PML-RARα	Leucemia promielocítica aguda (LMA M3); t(15;17)	Inibe a repressão transcricional pelo PML-RARα
Imatinibe	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR-α/β	Leucemia mielocítica crônica; GIST	Bloqueia a ligação do ATP ao sítio ativo da tirosina-quinase
Dasatinibe, nilotinibe, ponatinibe, bosutinibe	Bcr-Abl (primariamente)	Leucemia mielocítica crônica	Bloqueia a ligação do ATP ao sítio ativo da tirosina-quinase
Sunitinibe	c-*Kit*, VEGFR-2, PDGFR-β, Flt-3	GIST; câncer de células renais (CCR)	Inibe o c-Kit ativado e o PDGFR do GIST; inibe o VEGFR do CCR
Sorafenibe	RAF, VEGFR-2, PDGFR-α/β, Flt-3, c-*Kit*	CCR; carcinoma hepatocelular; CT	Bloqueia as vias do VEGFR do CCR; possível atividade contra BRAF no câncer de tireoide
Regorafenibe	VEGFR-1 a -3, TIE-2, FGFR1, KIT, RET, PDGFR	Câncer colorretal; GIST	Inibidor competitivo de locais de ligação do ATP de múltiplas quinases do domínio das tirosina-quinases
Axitinibe	VEGFR-1 a -3	CCR	Inibidor competitivo de locais de ligação do ATP de receptores VEGF do domínio das tirosina-quinases
Erlotinibe	EGFR	Câncer de pulmão não de pequenas células; câncer de pâncreas	Inibidor competitivo do sítio de ligação do ATP do EGFR
Afatinibe	EGFR (e outra família HER)	Câncer de pulmão não de pequenas células	Inibidor irreversível do local de ligação do ATP de membros da família HER
Lapatinibe	HER2/neu	Câncer de mama	Inibidor competitivo do sítio de ligação do ATP de HER2
Crizotinibe (Xalkori)	ALK	Câncer de pulmão não de pequenas células	Inibidor da tirosina-quinase ALK
Bortezomibe, carfilzomibe	Proteassoma	Mieloma múltiplo	Inibe a degradação proteolítica de várias proteínas celulares
Vemurafenibe, dabrafenibe	BRAF	Melanoma	Inibidor do domínio de serina-treonina-quinase de V600E mutante de BRAF
Trametinibe	MEK	Melanoma	Inibidor do domínio de serina-treonina-quinase de V600E mutante de MEK

Cabozantinibe	RET, MET, VEGFR	CMT	Inibidor competitivo do local de ligação do ATP de múltiplas quinases do domínio das tirosina-quinases
Vandetanibe	RET, VEGFR, EGFR	CMT	Inibidor competitivo do local de ligação do ATP de múltiplas quinases do domínio das tirosina-quinases
Tensirolimo	mTOR	CCR	Inibidor competitivo de m-TOR serina-treonina-quinase
Everolimo	mTOR	CCR; câncer de mama	Liga-se à proteína-12 ligadora da imunofilina FK, que forma o complexo que inibe a quinase m-TOR
Vorinostat, romidepsin	HDAC	LCTC	Inibidor de HDAC
Ruxolitinibe	JAK-1, -2	Mielofibrose	Inibidor competitivo da tirosina-quinase
Vismodegibe	Via de sinalização *hedgehog*	Carcinoma basocelular (pele)	Inibe smoothened na via de sinalização hedgehog
Anticorpos monoclonais isolados			
Trastuzumabe	HER2/neu (ERBB2)	Câncer de mama	Liga-se ao HER2 na superfície da célula tumoral e induz a interiorização do receptor
Pertuzumabe	HER2/neu (ERBB2)	Câncer de mama	Liga-se ao HER2 na superfície da célula tumoral em locais diferentes do trastuzumabe e evita a ligação a outros receptores
Cetuximabe	EGFR	Câncer de cólon, carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço	Liga-se ao domínio extracelular do EGFR e bloqueia a ligação do EGF e do TGF-α; induz a interiorização do receptor; potencializa a eficácia da quimioterapia e da radioterapia
Panitumumabe	EGFR	Câncer de cólon	Semelhante ao cetuximabe, mas totalmente humanizado em vez de quimérico
Rituximabe	CD20	Linfomas de células B e leucemias que expressam CD20	Vários mecanismos potenciais, como indução direta da apoptose das células tumorais e mecanismos imunes
Alentuzumabe	CD52	Leucemia linfocítica crônica e tumores linfoides que expressam CD52	Mecanismos imunes
Bevacizumabe	VEGF	Colorretal, câncer de pulmão, CCR, glioblastoma, câncer cervical	Inibe a angiogênese por ligação de alta afinidade ao VEGF
Ziv-aflibercepte	VEGF-A, VEGF-B, PLGF	Câncer colorretal	Inibe a angiogênese por ligação de alta afinidade a VEGF-A, VEGF-B e PLGF
Ipilimumabe	CTLA-4	Melanoma	Bloqueia CTLA-4, impedindo a interação com CD80/86 e a inibição de células T
Denosumabe	RANK ligante	Câncer de mama e próstata	Inibe RANK ligante, o sinal primário para a remoção óssea
Pembrolizumabe	PD-1	Melanoma	Bloqueia PD-1 impedindo a interação com a inibição de células T por PD-L1
Conjugados anticorpos-quimioterapia			
Brentuximabe	CD30	Doença de Hodgkin,	Liberação do agente quimioterápico (MMAE) às

vedotin		linfoma anaplásico	células tumorais com expressão de CD30
Ado-trastuzumabe emtansine	HER2	Câncer de mama	Liberação do agente quimioterápico emtansine a células do câncer de mama com expressão de HER2

Abreviações: LMA, leucemia mielocítica aguda; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico, de *epidermal growth factor receptor*; Flt-3, tirosina-quinase-3 semelhante à fms; GIST, tumor de células estrômicas gastrintestinais; PDGFR, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; PML-RARα, receptor alfa do ácido retinoico da leucemia promielocítica, de *promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor-alpha*; CCR, carcinoma de células renais; t(15:17), translocação entre os cromossomos 15 e 17; TGF-α, fator alfa transformador do crescimento, de *transforming growth factor-alpha*; VEGFR, receptor do fator de crescimento do endotélio vascular, de *vascular endothelial growth factor receptor*; LCTC, linfoma de células-T cutâneo; FDA, Food and Drug Administration; CMT, câncer medular de tireoide; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos, PLGF, fator de crescimento derivado da placenta, de *placenta-derived growth factor*; CT, câncer de tireoide.

Contudo, nenhuma dessas terapias se mostrou ainda curativa para qualquer tipo de câncer, embora períodos prolongados de controle da doença por muitos anos ocorram com frequência na leucemia mielocítica crônica. As razões para a ausência de cura não foram completamente definidas, embora a resistência ao tratamento acabe ocorrendo na maioria dos pacientes. Com alguns tumores, a resistência aos inibidores de quinase está relacionada com uma mutação adquirida da quinase-alvo, que impede a ligação ao fármaco. Muitos desses inibidores de quinase atuam como inibidores competitivos da bolsa de acoplamento do trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*). O ATP é o doador de fosfato dessas reações de fosforilação. A mutação da quinase BCR-ABL da bolsa de acoplamento do ATP (p. ex., substituição da treonina por isoleucina no códon 315 [T315I) pode impedir a ligação do imatinibe. Outros mecanismos de resistência incluem a alteração das vias de transdução de sinais de forma a prescindir da via inibida. À medida que os mecanismos de resistência sejam mais bem definidos, surgirão estratégias racionais para superar essa resistência. Além disso, alguns inibidores de quinase são menos específicos para um alvo oncogênico que se pretendia, e os efeitos tóxicos relacionados à inibição de outras quinases limitam sua utilização em doses que poderiam inibir de forma ideal a quinase importante para as células neoplásicas.

Os agentes direcionados também podem ser usados para liberar compostos altamente tóxicos. Um importante componente da tecnologia para o desenvolvimento de conjugados efetivos é o desenho da ligação entre os dois, a qual deve ser estável. Os anticorpos conjugados atualmente disponíveis incluem brentuximabe vedotin, que liga a toxina de microtúbulo monometil auristatina E (MMAE) a um anticorpo direcionado ao antígeno de superfície celular CD30, o qual é expresso em várias células malignas, mas especialmente na doença de Hodgkin e no linfoma anaplásico. A ligação nesse caso é quebrável, permitindo a difusão do fármaco para fora da célula após a liberação. O segundo conjugado aprovado é o ado-trastuzumabe emtansine, o qual liga o inibidor da formação de microtúbulos mertansina e o anticorpo monoclonal trastuzumabe direcionado contra o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) em células do câncer de mama. Nesse caso, a ligação não é quebrável, mantendo o agente quimioterápico dentro das células. Há fatores teóricos positivos e negativos em relação ao fato de a ligação ser quebrável ou não, sendo provável que ambas sejam úteis no futuro desenvolvimento de conjugados de anticorpos-fármacos.

Outra estratégia usada para ampliar os efeitos antitumorais dos fármacos dirigidos é utilizá-los em combinações racionais e em associações com agentes quimioterápicos que destroem as células por mecanismos diferentes dos utilizados pelos fármacos dirigidos. Combinações de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para o receptor HER2 (membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico [EGFR]), com quimioterapia têm atividade significativa contra cânceres de mama e estômago com altos níveis de expressão da proteína HER2. A atividade de trastuzumabe e da quimioterapia pode ser aumentada ainda mais pela combinação com outro anticorpo monoclonal direcionado (pertuzumabe), o qual impede a dimerização do receptor HER2 com outros membros da família HER, incluindo HER3.

Embora os tratamentos dirigidos ainda não tenham conseguido curas quando utilizados isoladamente, sua utilização como agentes coadjuvantes e em combinação com outros tratamentos eficazes aumentou expressivamente a porcentagem dos pacientes curados. Por exemplo, o acréscimo do rituximabe (um anticorpo anti-CD20) em poliquimioterapia para pacientes com linfoma difuso de células B grandes aumenta o índice de cura em 15 a 20%. O acréscimo do trastuzumabe (anticorpo anti-HER2) em poliquimioterapia como tratamento coadjuvante para câncer de mama HER2-positivo reduz os índices de recidiva em 50%.

Um grande esforço está sendo feito para desenvolver terapias direcionadas para mutações na família de genes *ras*, que são as mutações mais comuns em oncogenes nos cânceres (especialmente *kras*), mas têm sido alvos muito difíceis por várias razões relacionadas a como as proteínas RAS são ativadas e inativadas. As terapias direcionadas contra proteínas adiante de RAS (incluindo a quinase da proteína ativada por mitógeno [MAP, de *mitogen-activated protein*] e ERK) estão sendo estudadas individualmente ou em combinações. Um grande número de inibidores das vias de sinalização de fosfolipídeos, como as vias da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K, de *phosphatidylinositol-3-kinase*) e da fosfolipase C-gama, as quais estão envolvidas em muitos processos celulares importantes no desenvolvimento e na progressão do câncer, está sendo avaliado. O direcionamento contra muitas outras vias que são ativadas nas células malignas, como a via MET, a via *hedgehog* e várias vias de angiogênese, também está sendo explorado.

Uma das estratégias usadas para desenvolver fármacos novos é aproveitar a chamada adição oncogênica. Essa situação **(Fig. 102e.3)** é criada quando uma célula tumoral desenvolve uma mutação ativadora em um oncogene que se torna uma via dominante para a sobrevida e o crescimento com reduzidas contribuições de outras vias, mesmo podendo haver anormalidades dessas vias. Essa dependência de uma única via resulta na formação de uma célula vulnerável aos inibidores da via do oncogene. Por exemple, as células com mutações em *BRAF* são muito sensíveis aos inibidores de MEK que inibem a sinalização posterior à via BRAF.

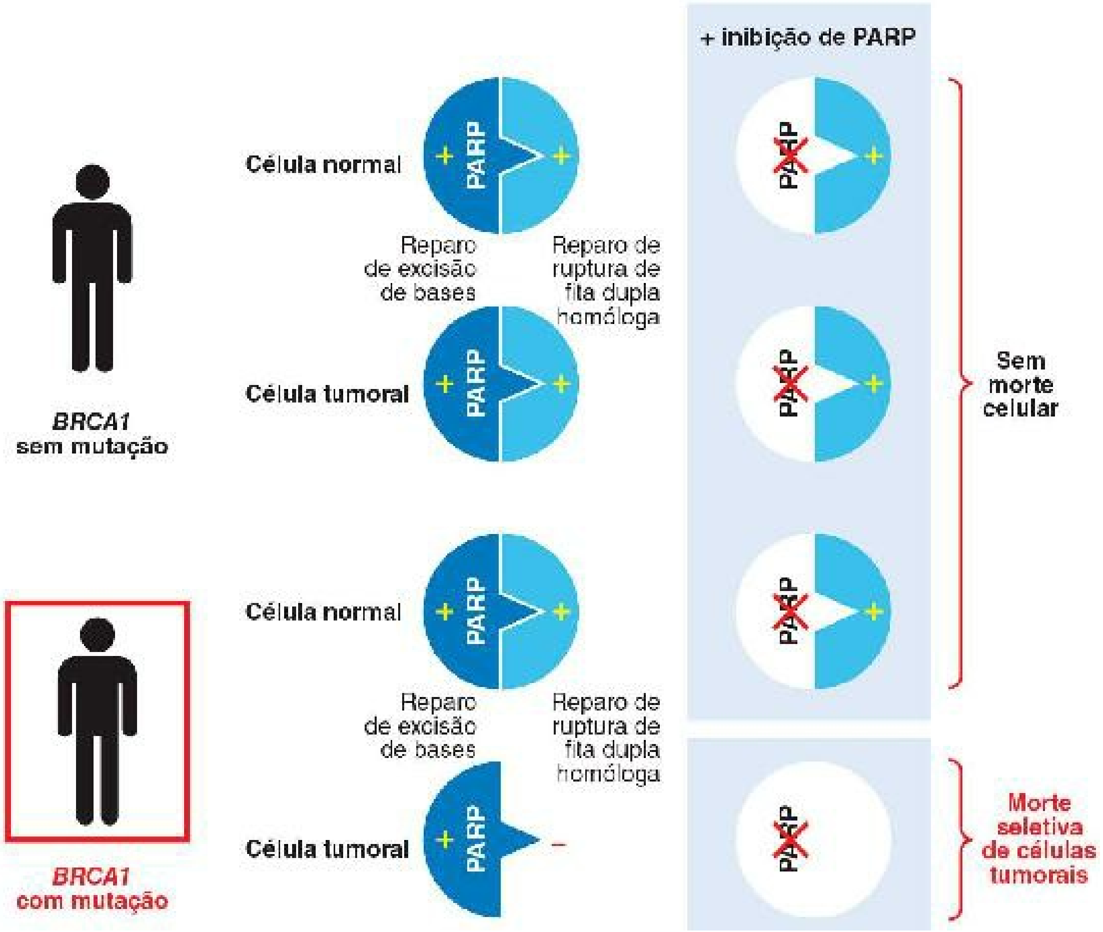
+ inibição de PARP
Célula normal
PARP
Reparo de excisão de bases
Reparo de ruptura de fita dupla homóloga
Célula tumoral
BRCA1 sem mutação
Sem morte celular
Célula normal
Célula tumoral
BRCA1 com mutação
Morte seletiva de células tumorais

FIGURA 102e.3 Letalidade sintética. Alguns autores afirmam que os genes estabelecem uma relação sintética letal quando a mutação de apenas um gene é tolerada pela célula, mas as mutações dos dois genes são fatais, conforme foi originalmente observado por Bridges e mais tarde nomeado por Dobzhansky. Desse modo, o *gene a* e o *gene b* mutantes estabelecem uma relação sintética letal, significando que a perda de um gene torna a célula dependente da função do outro gene. Nas células malignas, a perda de função de um gene de reparo do DNA como o *BRCA1*, que repara rupturas na fita dupla, torna a célula dependente do reparo de excisão de bases mediado em parte por *PARP*. Se o produto do gene PARP for inibido, a célula tenta reparar a ruptura usando o método de junção terminal não homóloga propenso ao erro, o que resulta na morte da célula tumoral. Hoje, podem ser realizados rastreamentos de alto desempenho utilizando pares de linhagens celulares isogênicas, nas quais uma linhagem celular tem uma falha definida em uma via de reparo do DNA. Desse modo, é possível identificar compostos que destroem seletivamente a linhagem de células mutantes; os alvos desses compostos mantêm uma relação sintética letal com a via de reparo e são alvos

potencialmente importantes para abordagens terapêuticas futuras.

O direcionamento de proteínas fundamentais para a transcrição de proteínas vitais para a sobrevivência ou a proliferação de células malignas fornece outro alvo potencial para o tratamento de cânceres. O fator nuclear de transcrição NF-κB é um heterodímero formado por subunidades p65 e p50, que se combinam com um inibidor (IκB) no citoplasma da célula. Em resposta a um fator de crescimento ou aos sinais das citocinas, uma quinase de múltiplas unidades conhecida como IKK (IκB-quinase) fosforila o IκB e dirige sua decomposição pelo sistema de ubiquitina/proteassoma. Depois de ser liberado de seu inibidor, o NF-κB é transferido ao núcleo e ativa os genes-alvo, entre os quais muitos promovem a sobrevivência das células tumorais. Os fármacos novos conhecidos como *inibidores de proteassoma* bloqueiam a proteólise do IκB e, desse modo, impedem a ativação do NF-κB. Por razões desconhecidas, esse fármaco é seletivamente tóxico para as células tumorais. Os efeitos antitumorais dos inibidores de proteassoma são mais complexos e envolvem a inibição da decomposição de várias proteínas celulares. Os inibidores de proteassoma (p. ex., bortezomibe) são ativos nos pacientes com mieloma múltiplo e causam remissões parciais e totais. Os inibidores de IKK também estão em processo de desenvolvimento e espera-se que produzam bloqueio mais seletivo da decomposição desse inibidor e, desse modo, “prendam” o NF-κB em um complexo inibitório e tornem as células neoplásicas mais suscetíveis aos compostos que induzem a apoptose. Muitos outros fatores de transcrição são ativados por fosforilação, o que pode ser evitado por inibidores da tirosina-quinase ou por inibidores da serina/treonina-quinase, vários dos quais já estão em testes clínicos.

Os receptores de estrogênio (ERs, de *estrogen receptors*) e os receptores de androgênio (ARs, de *androgen receptors*), que fazem parte da família de receptores nucleares dos hormônios esteroides, são alvos para a inibição pelos fármacos usados para tratar os cânceres de mama e próstata, respectivamente. O tamoxifeno (um agonista e antagonista parcial da função do ER) pode mediar a regressão dos cânceres de mama metastáticos e pode evitar a recidiva dos tumores quando é usado como agente coadjuvante. O tamoxifeno liga-se ao ER e modula sua atividade transcricional, inibindo a atividade do hormônio na mama e, ao mesmo tempo, inibindo sua atividade nos ossos e no epitélio uterino. Os moduladores seletivos dos ERs (SERMs, de *selective ER modulators*) foram desenvolvidos na esperança de que conseguissem a modulação mais favorável da atividade desses receptores (i.e., atividade antiestrogênica nas mamas, no útero e nos ovários, mas atividade estrogênica nos ossos, no cérebro e nos tecidos cardiovasculares). Os inibidores de aromatase, que bloqueiam a conversão dos androgênios em estrogênios nos tecidos mamários e adiposos subcutâneos, demonstraram maior eficácia clínica quando foram comparados com o tamoxifeno e, em geral, são usados como primeira opção de tratamento para as pacientes com tumores positivos para ERs. Várias abordagens foram desenvolvidas para bloquear a estimulação androgênica no câncer de próstata, incluindo a redução da produção (p. ex., orquiectomia, agonistas ou antagonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante, estrogênios, cetoconazole e inibidores de enzimas como a CYP17 envolvida na produção de andrógenos) e bloqueadores do AR **(Cap. 108)**.

DEPENDÊNCIA DOS ONCOGENES E LETALIDADE SINTÉTICA

Os conceitos de dependência dos oncogenes e letalidade sintética impulsionaram o desenvolvimento de novos fármacos dirigidos contra os oncogenes e as vias supressoras tumorais. Conforme discutido anteriormente neste capítulo e descrito na **Figura 102e.3**, as células malignas podem se tornar dependentes das vias de sinalização contendo oncogenes ativados; isso pode afetar a proliferação (i.e., mutação de Kras, Braf, hiperexpressão Myc ou ativação de tirosina-quinases), o reparo do DNA (perda da função genética de *BRCA1* ou *BRCA2*), a sobrevida (hiperexpressão de Bcl-2 ou NF-κB), o metabolismo celular (como ocorre quando o kras mutante aumenta a captação de glicose e a glicólise aeróbica) e talvez a angiogênese (produção de VEGF em resposta a HIF-2α em CCR). Nesses casos, a inibição dirigida da via envolvida pode levar à destruição específica das células malignas. Porém, o direcionamento para defeitos em genes supressores tumorais tem sido muito mais difícil, pois o alvo da mutação costuma ser deletado e é muito mais difícil restaurar a função normal do que inibir a função anormal de uma proteína. A letalidade sintética ocorre quando a perda da função em algum dos dois genes isoladamente tem efeitos limitados na sobrevida celular, mas a perda de função em ambos os genes leva à morte celular. A identificação de genes que têm uma relação de letalidade sintética com as vias de supressão tumoral que sofreram mutação no tumor pode permitir o direcionamento para proteínas necessárias exclusivamente para aquelas células **(Fig. 102e.3)**. Existem vários exemplos conhecidos dessa condição. Por exemplo, as células com mutações nos genes de supressão tumoral *BRCA1* ou *BRCA2* (p. ex., um subgrupo de cânceres de mama e ovário) são incapazes de reparar o dano do DNA por recombinação homóloga. PARP é uma família de proteínas importante para o reparo de rupturas no DNA de fita simples. A inibição de PARP resulta em morte seletiva de células malignas com perda de *BRCA1* ou *BRCA2*. Estudos preliminares sugeriram alguma efetividade para a inibição de PARP, especialmente em combinação com quimioterapia; há estudos em andamento. O conceito de letalidade sintética fornece uma base para o rastreamento genético com a finalidade de identificar outras combinações sintéticas letais que envolvam genes supressores tumorais conhecidos e desenvolver agentes terapêuticos novos para bloquear as vias dependentes.

INFLUÊNCIAS EPIGENÉTICAS NA TRANSCRIÇÃO DOS GENES DO CÂNCER

A estrutura da cromatina regula a ordem hierárquica da transcrição sequencial dos genes que regulam a diferenciação e a homeostase dos tecidos. A alteração no remodelação da cromatina (o processo de modificação da estrutura da cromatina para controlar a exposição de genes específicos às proteínas de transcrição, controlando, assim, a expressão desses genes) leva à expressão de genes aberrantes e pode induzir a proliferação de células indiferenciadas. O termo *epigenética* é definido por alterações que modificam o padrão de expressão dos genes e persistem ao longo de pelo menos uma divisão celular, mas não são causadas por alterações do código do DNA. Entre as alterações epigenéticas, estão as modificações da estrutura da cromatina causadas pela metilação das moléculas de citosina dos dinucleotídeos CpG, a modificação das histonas por acetilação ou metilação, ou as alterações da estrutura cromossômica de ordem mais elevada **(Fig. 102e.4)**. As regiões reguladoras transcricionais dos genes ativos geralmente contêm dinucleotídeos CpG em frequências altas (conhecidos como *ilhas de CpG*) que, em condições normais, não são metilados. A expressão desses genes é controlada pela combinação transitória com proteínas repressoras ou ativadoras que regulam a ativação transcricional. Entretanto, a hipermetilação das regiões promotoras é um mecanismo comum pelo qual os *loci* supressores tumorais são epigeneticamente silenciados nas células neoplásicas. Desse modo, um dos alelos pode estar inativado por mutação ou deleção (como ocorre na perda de heterozigosidade), enquanto a expressão do outro alelo está epigeneticamente suprimida, em geral por metilação.

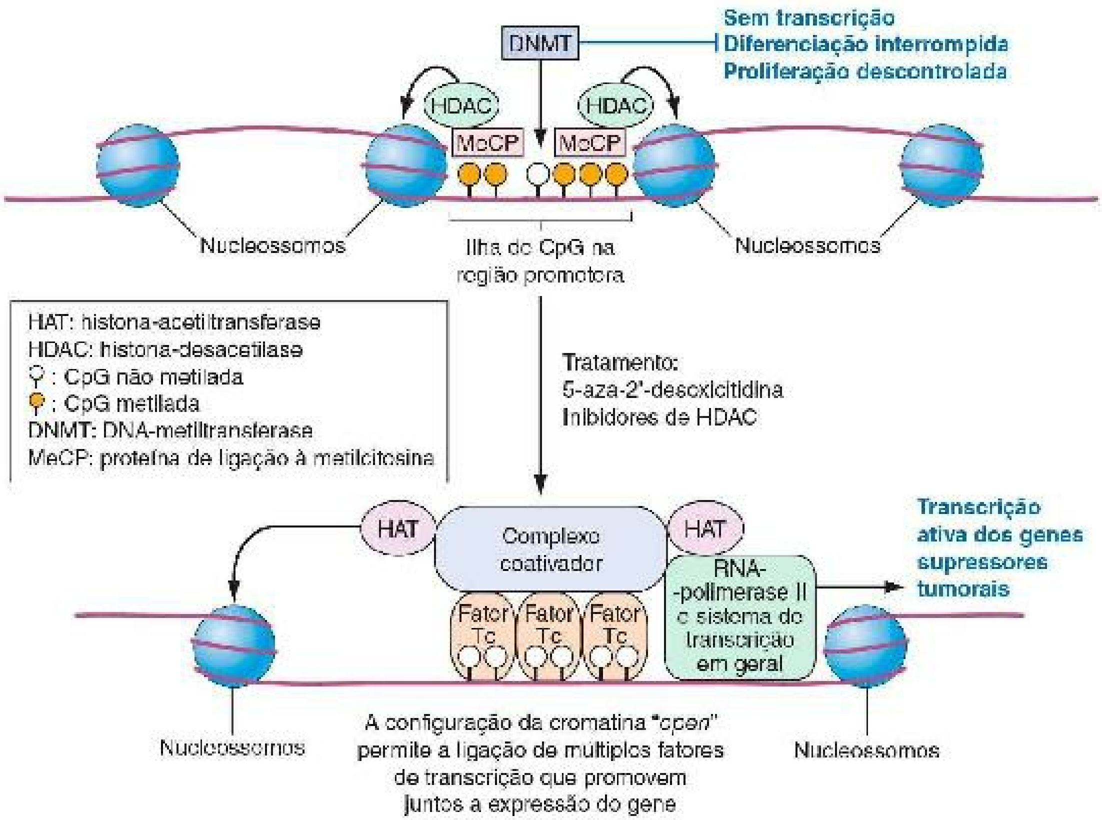
DNMT
Sem transcrição
Diferenciação interrompida
Proliferação descontrolada
HDAC
HDAC
MeCP
MeCP
Nucleossomos
Ilha de CpG na região promotora
Nucleossomos
HAT: histona-acetiltransferase
HDAC: histona-desacetilase
○ : CpG não metilada
● : CpG metilada
DNMT: DNA-metiltransferase
MeCP: proteína de ligação à metilcitosina
Tratamento:
5-aza-2'-desoxicitidina
Inibidores de HDAC
HAT
Complexo coativador
HAT
RNA-polimerase II e sistema de transcrição em geral
Transcrição ativa dos genes supressores tumorais
Fator Tc
Fator Tc
Fator Tc
Nucleossomos
A configuração da cromatina "open" permite a ligação de múltiplos fatores de transcrição que promovem juntos a expressão do gene
Nucleossomos

FIGURA 102e.4 Regulação epigenética da expressão dos genes das células neoplásicas. Em geral, os genes supressores tumorais estão epigeneticamente silenciados nas células neoplásicas. Na parte superior da figura, uma ilha de CpG dentro das regiões promotora e amplificadora do gene está metilada, resultando no recrutamento das proteínas de ligação da metilcitosina (MeCP, de *methyl-cytosine binding proteins*) e de complexos com atividade de histona-desacetilase (HDAC). A cromatina encontra-se em uma conformação condensada não permissiva que inibe a transcrição. Experiências clínicas em andamento utilizam a combinação de agentes desmetilantes (como 5-aza-2'-desoxicitidina) com inibidores da HDAC, os quais, juntos, conferem uma estrutura aberta permissiva à cromatina (*parte inferior*). Os fatores de transcrição ligam-se às sequências específicas do DNA das regiões promotoras e, por meio de interações entre proteínas, recrutam complexos coativadores que possuem atividade de histona-acetiltransferase (HAT). Isso promove a iniciação da transcrição pela RNA-polimerase II e dos fatores de transcrição em geral. A expressão do gene supressor tumoral começa com as alterações fenotípicas, que podem incluir bloqueio da proliferação, da diferenciação ou da apoptose.

A acetilação da região aminoterminal das histonas centrais H3 e H4 induz uma conformação aberta da cromatina, que promove a iniciação da transcrição. As histona-acetilases são componentes dos complexos coativadores recrutados pelas regiões promotoras/amplificadoras pelos fatores de transcrição sequência-específicos durante a ativação dos genes **(Fig. 102e.4)**. As histona-desacetilases (HDAC; no mínimo 17 são codificadas pelo genoma humano) são recrutadas pelos genes repressores da transcrição e impedem a iniciação da transcrição dos genes. As moléculas de citosina metilada das regiões promotoras combinam-se com as proteínas de ligação da metilcitosina, que recrutam complexos proteicos com atividade de HDAC. Desse modo, o equilíbrio entre as conformações permissiva e inibitória da cromatina é determinado, em grande parte, pela atividade dos fatores de transcrição na modulação do "código das histonas" e no estado de metilação dos elementos reguladores genéticos dos genes. O padrão de transcrição dos genes é anômalo em todos os cânceres humanos e, em muitos casos, os responsáveis por isso são eventos epigenéticos. Ao contrário das modificações genéticas que alteram a estrutura primária do DNA (p. ex., deleções), as alterações epigenéticas são potencialmente reversíveis e parecem ser suscetíveis às intervenções terapêuticas. Em alguns cânceres humanos (p. ex., câncer de pâncreas e mieloma múltiplo), o promotor $p16^{Ink4a}$ é inativado por metilação, permitindo assim a atividade descontrolada da CDK4/ciclina D e bloqueando a função da pRB. Com as formas esporádicas dos cânceres de células renais, de mama e de intestino grosso, o gene de von Hippel-Lindau (*VHL*), o gene 1 do câncer de mama (*BRCA1*) e o gene da serina/treonina-quinase 11 (STK11), respectivamente, estão epigeneticamente silenciados. Outros genes afetados incluem os do inibidor da CDK $p15^{Ink4a}$, da glutationa-S-transferase (que bloqueia os efeitos tóxicos das espécies reativas do oxigênio) e da molécula de caderina-E (importante para a formação das junções entre as células epiteliais). O silenciamento epigenético pode ocorrer nas lesões pré-malignas e afetar os genes envolvidos na reparação do DNA e, desse modo, predispor aos danos genéticos adicionais. Exemplos disso são o MLH1 (homólogo L-mut, de *mut L homologue*) no câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC, também conhecido como síndrome de Lynch), fundamental à reparação das bases desemparelhadas que se formam durante a síntese do DNA, e a O^6-metilguanina-DNA-metiltransferase, que remove os acréscimos de guanina alquilada do DNA e frequentemente está silenciada nos cânceres de intestino grosso e pulmão, bem como nos tumores linfoides.

Muitas leucemias humanas apresentam translocações cromossômicas que codificam novas proteínas de fusão com atividades enzimáticas que alteram a estrutura da cromatina. A proteína de fusão do receptor de ácido retinoico da leucemia promielocítica (PML-RAR), que é produzida pela t(15;17) observada na maioria dos casos de leucemia promielocítica aguda (LPA), liga-se aos promotores que contêm elementos de resposta ao ácido retinoico e recruta as HDACs para esses promotores, inibindo de maneira eficaz a expressão dos genes. Isso bloqueia a diferenciação no estágio de promielócito e promove a proliferação e a sobrevivência das células tumorais. O tratamento com doses farmacológicas do ácido all-*trans*-retinoico (ATRA, de *all-trans retinoic acid*) – o ligando para o RARα – resulta na liberação da atividade das HDACs e no recrutamento dos coativadores que suprimem o bloqueio da diferenciação. Essa diferenciação induzida das células da LPA melhorou o tratamento desses pacientes, mas também causa um efeito tóxico inédito quando as células tumorais recém-diferenciadas infiltram os pulmões. Contudo, o ATRA representa um paradigma terapêutico de reversão das alterações epigenéticas do câncer. No caso das outras proteínas de fusão associadas à leucemia, como a proteína oito-vinte-um (ETO, de *eight-twenty-one*) da leucemia mielocítica aguda (LMA) e as proteínas de fusão MLL associadas à LMA e à leucemia linfocítica aguda, os ligandos não são conhecidos. Por essa razão, pesquisadores realizam esforços para determinar as bases estruturais das interações entre as proteínas de fusão da translocação e as proteínas de remodelação da cromatina, utilizando essas informações para desenvolver racionalmente moléculas pequenas que possam bloquear interações proteicas específicas, embora isso seja tecnicamente difícil. Os fármacos que bloqueiam a atividade enzimática das HDACs se encontram em fase de testes. Os inibidores das HDACs apresentaram atividade antitumoral comprovada nos estudos clínicos com linfoma de células T cutâneas (p. ex., vorinostate) e alguns tumores sólidos. Os inibidores das HDACs podem atuar seletivamente nas células neoplásicas por alguns mecanismos, como a hiper-regulação dos receptores letais (DR4/5, FAS e seus ligandos) e o p21$^{\text{Cip1/Waf1}}$, assim como a inibição dos pontos de verificação do ciclo celular.

Pesquisadores também têm realizado esforços para reverter a hipermetilação das ilhas de CpG, a qual caracteriza muitos tumores sólidos. Os fármacos que induzem a desmetilação do DNA (p. ex., 5-aza-2’-desoxicitidina) podem resultar na recuperação da expressão dos genes silenciados das células neoplásicas, com restabelecimento de sua função, e a 5-aza-2’-desoxicitidina está aprovada para uso na síndrome mielodisplásica (SMD). Entretanto, a 5-aza-2’-desoxicitidina é pouco hidrossolúvel e causa mielossupressão. Outros inibidores das DNA-metiltransferases estão em processo de desenvolvimento. Nas experiências clínicas em andamento, os inibidores da metilação do DNA são combinados com inibidores das HDACs. A esperança é que, com a reversão das alterações epigenéticas coexistentes, os padrões desregulados de transcrição dos genes das células neoplásicas sejam ao menos parcialmente revertidos.

A regulação epigenética de genes também pode ocorrer via microRNAs ou RNAs longos sem codificação (lncRNAs). MicroRNAs são moléculas curtas de RNA (em média, com 22 nucleotídeos de comprimento) que silenciam a expressão dos genes depois da transcrição por ligação e inibição da translação, ou promoção da decomposição dos transcritos do RNA mensageiro (mRNA). Algumas estimativas sugeriram que mais de 1.000 microRNAs sejam codificados pelo genoma humano. Cada tecido possui um repertório singular de expressão dos microRNAs e esse padrão é alterado por mecanismos específicos para cada tipo de câncer. Porém, correlações específicas entre a expressão de microRNAs e a biologia e o comportamento clínico do tumor estão apenas começando a surgir. Terapias direcionadas a microRNAs ainda não estão disponíveis, mas representam uma nova área de conhecimento para o desenvolvimento de tratamentos. Os lncRNAs têm mais de 200 nucleotídeos e compõem o maior grupo de RNAs não codificadores. Foi demonstrado que alguns deles são importantes na regulação de genes. O potencial da alteração desses RNAs para o benefício terapêutico é uma área de investigação ativa, embora se tenha que aprender muito mais antes que isso seja possível.

APOPTOSE E OUTROS MECANISMOS DE MORTE CELULAR

A homeostase dos tecidos depende do equilíbrio entre a morte das células totalmente diferenciadas e envelhecidas ou com dano grave e sua substituição por meio da proliferação das células precursoras “dedicadas”. Os danos genéticos aos genes que regulam o crescimento das células-tronco poderiam causar resultados catastróficos ao hospedeiro como um todo. Dessa forma, os eventos genéticos que causam ativação dos oncogenes ou perda dos supressores tumorais e que poderiam estimular a proliferação celular desregulada a menos que corrigidos podem ativar as vias de transdução de sinais que bloqueiam a proliferação celular anômala. Essas vias podem levar a uma forma de morte celular programada (*apoptose*) ou ao bloqueio irreversível da proliferação (*senescência*). Da mesma forma que numerosos sinais intracelulares e extracelulares atuam nos componentes fundamentais do ciclo celular para regular a divisão das células, esses sinais também são transmitidos a um sistema enzimático essencial que regula a morte e a sobrevivência das células.

A apoptose é induzida por duas vias principais **(Fig. 102e.5)**. A via extrínseca da apoptose é ativada pelos componentes interdependentes da superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*), como CD95 (Fas) e receptores indutores da morte DR4 e DR5, por meio dos seus ligandos, como Fas ou TRAIL (ligante indutor da apoptose relacionado com o TNF, de *TNF-related apoptosis-inducing ligand*), respectivamente. Isso induz a combinação do FADD (domínio letal associado ao Fas, de *Fas-associated death domain*) e da procaspase 8 com as moléculas do domínio letal dos receptores. A caspase 8 é ativada e, depois, cliva e ativa as caspases efetoras 3 e 7, que, em seguida, atuam seletivamente nos constituintes celulares (como a DNAse ativada pela caspase, proteínas do citoesqueleto e algumas proteínas reguladoras), induzindo o aspecto morfológico típico da apoptose, que os patologistas descrevem como “cariorrexe”.[1] A via intrínseca da apoptose é iniciada pela liberação do citocromo *c* e do SMAC (ativador mitocondrial secundário das caspases, de *second mitochondrial activator of caspases*) presentes no espaço intermembrana mitocondrial em resposta a vários estímulos deletérios, como danos ao DNA, perda da adesão à matriz extracelular (MEC), proliferação induzida por oncogenes e privação dos fatores de crescimento. Depois de ser liberado no citoplasma, o citocromo *c* combina-se com a dATP, a procaspase 9 e a proteína adaptadora APAF-1, resultando na ativação sequencial da caspase 9 e das caspases efetoras. O SMAC liga-se e bloqueia a função das proteínas inibitórias da apoptose (IAPs, de *inhibitor of apoptosis proteins*), que são reguladores negativos da ativação das caspases.

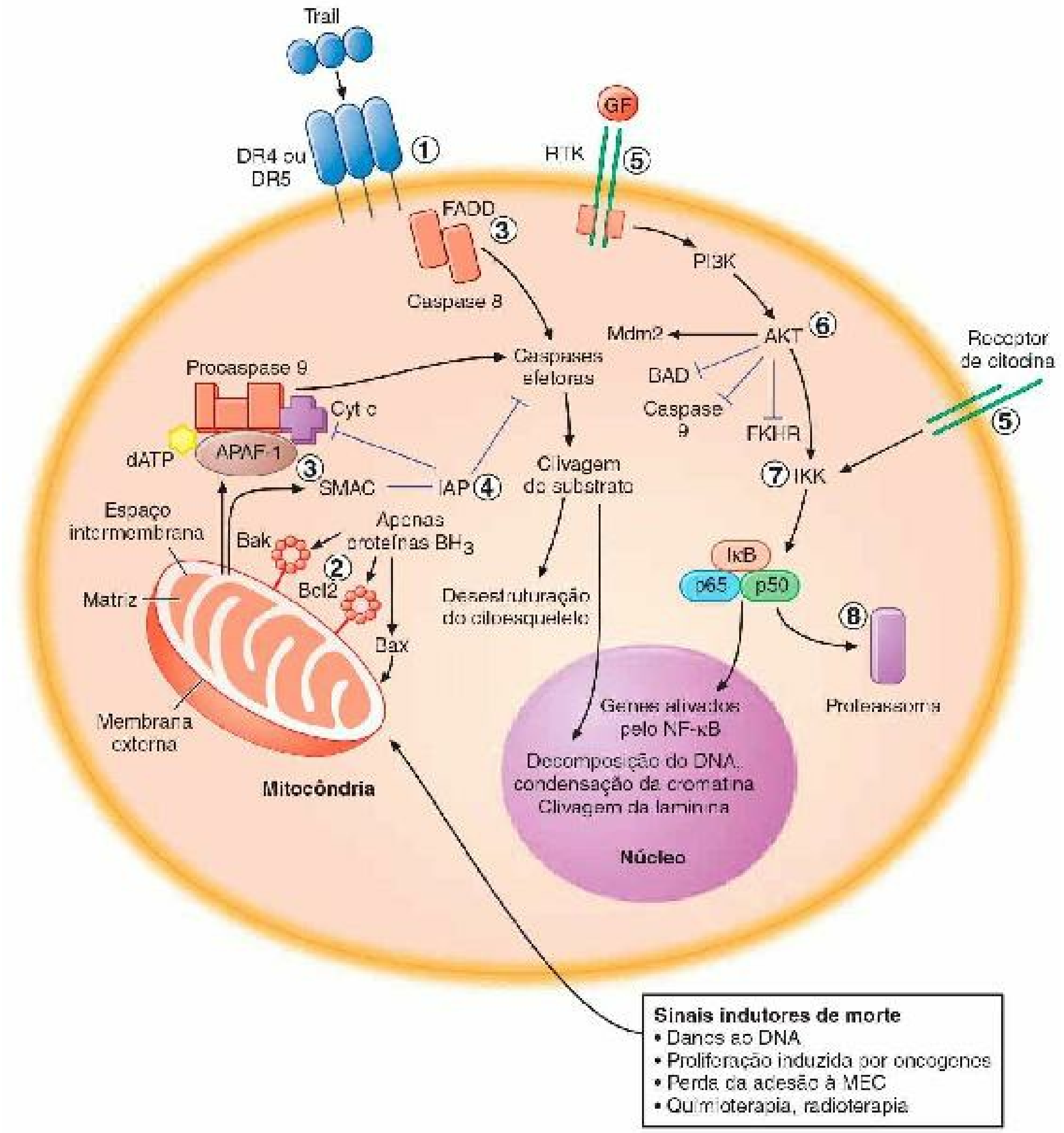
Trail
DR4 ou DR5
①
GF
RTK
⑤
FADD
③
Caspase 8
PI3K
Mdm2
AKT
⑥
Receptor de citocina
⑤
Procaspase 9
Caspases efetoras
BAD
Caspase 9
FKHR
Cyt c
dATP
APAF-1
③
SMAC
IAP
④
Clivagem do substrato
⑦ IKK
Espaço intermembrana
Bak
Apenas proteínas BH3
②
Bcl2
IκB
p65
p50
⑧
Matriz
Desestruturação do citoesqueleto
Bax
Proteassoma
Genes ativados pelo NF-κB
Decomposição do DNA, condensação da cromatina
Clivagem da laminina
Núcleo
Membrana externa
Mitocôndria
Sinais indutores de morte
• Danos ao DNA
• Proliferação induzida por oncogenes
• Perda da adesão à MEC
• Quimioterapia, radioterapia

FIGURA 102e.5 Estratégias terapêuticas para suplantar as vias de sobrevivência anômala das células malignas. *1.* A via extrínseca da apoptose pode ser induzida seletivamente nas células neoplásicas malignas pelo TRAIL (ligante dos receptores da

morte 4 e 5) ou por anticorpos monoclonais agonistas. ***2.*** A inibição dos membros antiapoptóticos da família de Bcl-2 com oligonucleotídeos de sentido inverso (*antisense*) ou inibidores do sítio de ligação BH_3 estimula a formação de poros induzidos por Bak ou Bax na membrana externa das mitocôndrias. ***3.*** O silenciamento epigenético da APAF-1, da caspase 8 e de outras proteínas pode ser revertido pela utilização dos agentes desmetilantes e inibidores das histona-desacetilases. ***4.*** As proteínas inibitórias da apoptose (IAPs) bloqueiam a ativação das caspases; os inibidores de baixo peso molecular da função da IAP (simulando a ação da SMAC) devem reduzir o limiar para a apoptose. ***5.*** As vias de transdução de sinais desencadeadas pela ativação dos receptores com atividade tirosina-quinase (RTKs) ou pelos receptores citocina promovem a sobrevivência das células malignas por vários mecanismos. A inibição da função do receptor por anticorpos monoclonais como o trastuzumabe ou o cetuximabe, ou a inibição da atividade das quinases por inibidores moleculares pequenos, pode bloquear essa via. ***6.*** A quinase Akt fosforila alguns reguladores da apoptose para promover a sobrevivência celular; os inibidores da Akt podem tornar as células tumorais mais suscetíveis aos sinais que induzem a apoptose; contudo, a possibilidade de ocorrerem efeitos tóxicos nas células normais pode limitar a utilidade terapêutica desses fármacos. *7* e ***8.*** A ativação do fator de transcrição NF-κB (composto pelas subunidades p65 e p50) ocorre quando seu inibidor (IκB) é fosforilado pela IκB-quinase (IKK) com a subsequente decomposição do IκB pelo proteassoma. A inibição da atividade da IKK deve bloquear seletivamente a ativação dos genes-alvo do NF-κB, entre os quais alguns promovem a sobrevivência das células. Os inibidores da função do proteassoma foram aprovados pela FDA e muitos podem atuar, em parte, impedindo a destruição do IκB e, assim, bloqueando a localização nuclear do NF-κB. Provavelmente, o NF-κB não é o único alvo dos inibidores de proteassoma.

A liberação das proteínas indutoras da apoptose pelas mitocôndrias é regulada pelos componentes pró-apoptóticos e antiapoptóticos da família Bcl-2. Os componentes antiapoptóticos (p. ex., Bcl-2, Bcl-XL e Mcl-1) combinam-se com a membrana externa das mitocôndrias por meio de suas terminações carboxílicas, expondo ao citoplasma um sítio de ligação hidrofóbica composta pelos domínios homólogos 1, 2 e 3 do Bcl-2 (BH), que são cruciais à sua atividade. Perturbações nos processos fisiológicos normais em compartimentos celulares específicos levam à ativação de membros da família pró-apoptótica apenas de BH3 (como Bad, Bim, Bid, Puma, Noxa e outros), podendo alterar a conformação das proteínas da membrana externa Bax e Bak, as quais se oligomerizam para formar poros na membrana externa da mitocôndria, resultando na liberação do citocromo *c*. Se as proteínas compostas apenas do domínio BH3 forem sequestradas por Bcl-2, Bcl-XL ou Mcl-1, não haverá a formação de poros e as proteínas indutoras da apoptose não serão liberadas da mitocôndria. A razão entre os níveis dos membros antiapoptóticos da família Bcl-2 e os níveis das proteínas pró-apoptóticas apenas com BH3 na membrana da mitocôndria determina o estado de ativação da via intrínseca. Por essa razão, a mitocôndria deve ser entendida não apenas como uma organela que desempenha funções vitais no metabolismo intermediário e na fosforilação oxidativa, mas também como uma estrutura reguladora fundamental do processo apoptótico.

A evolução das células tumorais a um fenótipo mais maligno depende da aquisição de alterações genéticas que subvertem as vias da apoptose e promovem a sobrevivência e a resistência das células neoplásicas aos tratamentos antitumorais. Entretanto, as células malignas podem ser mais vulneráveis que as células normais às intervenções terapêuticas que atuam preferencialmente nas vias da apoptose, das quais as células malignas dependem. Por exemplo, a expressão exagerada do Bcl-2 em consequência da translocação t(14;18) contribui para o linfoma folicular. A hiper-regulação da expressão do Bcl-2 também ocorre nos cânceres de próstata, mama e pulmões, bem como no melanoma. A ação seletiva nos componentes antiapoptóticos da família Bcl-2 foi conseguida com a identificação de vários compostos de baixo peso molecular que se ligam aos sítios hidrofóbicos do Bcl-2 ou Bcl-XL e bloqueiam sua capacidade de se combinar com as proteínas pró-apoptóticas que têm apenas BH3. Nos estudos de laboratório, esses compostos inibiram as atividades antiapoptóticas do Bcl-2 e do Bcl-XL em concentrações nanomolares e começaram a ser avaliados em estudos clínicos.

Estudos pré-clínicos dirigidos aos receptores da morte DR4 e DR5 demonstraram que o TRAIL humano recombinante solúvel, ou os anticorpos monoclonais humanizados com atividade agonista contra esses receptores, pode induzir a apoptose das células tumorais, ao mesmo tempo em que preserva as células normais. Os mecanismos dessa seletividade podem incluir a expressão de pseudo-receptores, ou os níveis elevados de inibidores intracelulares (como a FLIP, que compete com a caspase 8 pelo FADD) pelas células normais, mas não pelas células tumorais. Estudos demonstraram sinergia entre a apoptose induzida pelo TRAIL e os agentes quimioterápicos. Por exemplo, alguns cânceres do intestino grosso codificam uma proteína Bax mutante em consequência das falhas no reparo do malpareamento (MMR, de *mismatch repair*) e são resistentes ao TRAIL. Contudo, a hiper-regulação da Bak pela quimioterapia restaura a capacidade do TRAIL de ativar a via mitocondrial da apoptose. No entanto, os estudos clínicos ainda não demonstraram atividade significativa de abordagens direcionadas à via TRAIL.

Muitas das vias de transdução de sinais alteradas no câncer facilitam a sobrevivência das células tumorais **(Fig. 102e.5)**. Isso inclui a ativação da via da PI3K/Akt, os níveis aumentados do fator de transcrição NF-κB e o silenciamento epigenético dos genes, como *APAF-1* e *caspase 8*. Todas essas vias constituem alvos de agentes terapêuticos que, além de afetar a proliferação ou a expressão dos genes das células malignas, podem torná-las mais suscetíveis à apoptose e, desse modo, promover a sinergia quando combinados com outros agentes quimioterápicos.

Algumas células tumorais resistem à apoptose induzida por fármacos porque expressam um ou mais componentes da família ABC das bombas de efluxo ATP-dependentes, que são responsáveis pelo fenótipo de resistência aos múltiplos fármacos (MDR). O protótipo – glicoproteína-P (PGP, de *P-glycoprotein*) – atravessa a membrana plasmática 12 vezes e tem dois locais de ligação para o ATP. Os fármacos hidrofóbicos (p. ex., antraciclinas e alcaloides da vinca) são reconhecidos pela PGP à medida que entram nas células e são bombeados para fora. Vários estudos clínicos não conseguiram demonstrar que a resistência aos fármacos pode ser superada pela utilização dos inibidores da PGP. Entretanto, os transportadores ABC têm diferentes especificidades de substratos, e a inibição de um único componente dessa família pode não ser suficiente para suplantar o fenótipo de MDR. Os esforços para reverter a resistência terapêutica mediada pela PGP continuam.

As células, incluindo as neoplásicas, também podem sofrer outros mecanismos de morte celular, incluindo *autofagia* (degradação de proteínas e organelas por proteases lisossômicas) e *necrose* (digestão de componentes celulares e ruptura da membrana celular). A necrose costuma ocorrer em resposta a forças externas que resultam em liberação de componentes celulares, levando a inflamação e dano a tecidos circundantes. Embora se acredite que a necrose não seja programada, as evidências atuais sugerem que pelo menos alguns aspectos podem ser programados. O papel exato da necrose na morte de células tumorais em várias situações ainda não foi determinado. Além de seu papel na morte celular, a autofagia pode servir como mecanismo homeostático para promover a sobrevida celular por meio da reciclagem de componentes celulares para fornecimento da energia necessária. Os mecanismos que controlam o equilíbrio entre melhorar a sobrevivência *versus* levar à morte celular ainda não foram completamente compreendidos. A autofagia parece ter papéis conflitantes no desenvolvimento e na sobrevivência do câncer. No início da carcinogênese, ela pode agir como supressor tumoral por impedir que a célula acumule proteínas e organelas anormais. No entanto, em tumores estabelecidos, ela pode servir como mecanismo de sobrevivência para as células neoplásicas quando elas estiverem estressadas por danos como a quimioterapia. A inibição desse processo pode aumentar a sensibilidade das células neoplásicas à quimioterapia. É necessária uma melhor compreensão dos fatores que controlam a promoção de sobrevida *versus* a indução de morte pela autofagia para se saber como manipular seu benefício terapêutico.

METÁSTASE

O processo metastático é responsável pela vasta maioria das mortes por tumores sólidos e, assim, é fundamental a compreensão desse processo. A biologia das metástases é complexa e necessita de múltiplas etapas. Os três componentes principais da invasão dos tecidos são a adesão das células à membrana basal, a proteólise localizada da membrana e a passagem da célula pela fenda da membrana e pela MEC. As células que perdem contato com a MEC geralmente sofrem morte celular programada (*anoikis*), e esse processo deve ser suprimido para que a célula gere metástases. Outro processo importante para a metastização de células de cânceres epiteliais é a TEM. Esse é um processo pelo qual as células perdem suas propriedades epiteliais e ganham propriedades mesenquimais. Isso normalmente ocorre durante o processo de desenvolvimento em embriões, permitindo que as células migrem para seus destinos apropriados no embrião. Isso também ocorre na cicatrização de feridas, na regeneração tecidual e nas reações fibróticas, mas em todos esses processos as células param de proliferar quando o processo está completo. As células malignas que metastizam sofrem TEM como uma etapa importante no processo, mas permanecem com a capacidade de proliferação descontrolada. Em seguida, as células malignas que conseguem ter acesso à circulação precisam repetir esses passos em um local mais distante, encontrar um nicho receptivo em um tecido estranho, evitar a detecção pelas defesas do hospedeiro e induzir a formação de novos vasos sanguíneos. A etapa limitante da metástase é a capacidade de sobrevivência e expansão das células tumorais no novo microambiente do foco metastático, e várias interações entre hospedeiro e tumor determinam o resultado **(Fig. 102e.6)**. Poucos fármacos foram desenvolvidos visando o processo da metástase, em parte porque os detalhes das etapas fundamentais do processo e que seriam bons alvos para os fármacos ainda não foram identificados. No entanto, vários potenciais alvos são conhecidos. O HER2 pode aumentar o potencial metastático de células do câncer de mama e, conforme discutido anteriormente, o anticorpo monoclonal trastuzumabe, direcionado ao HER2, melhora a sobrevida como adjuvante em pacientes com câncer de mama positivo para HER2. Outros alvos potenciais que aumentam o potencial metastático de células em estudos pré-clínicos incluem HIF-1 e -2, fatores de transcrição induzidos por hipoxia dentro de tumores, fatores de crescimento (p. ex., cMET e VEGFR), oncogenes (p. ex., *SRC*), moléculas de adesão (p. ex., quinase de adesão focal [FAK, de *focal adhesion kinase*]), proteínas da MEC (p. ex., metaloproteinases-1 e -2 da matriz) e moléculas inflamatórias (p. ex., COX-2).

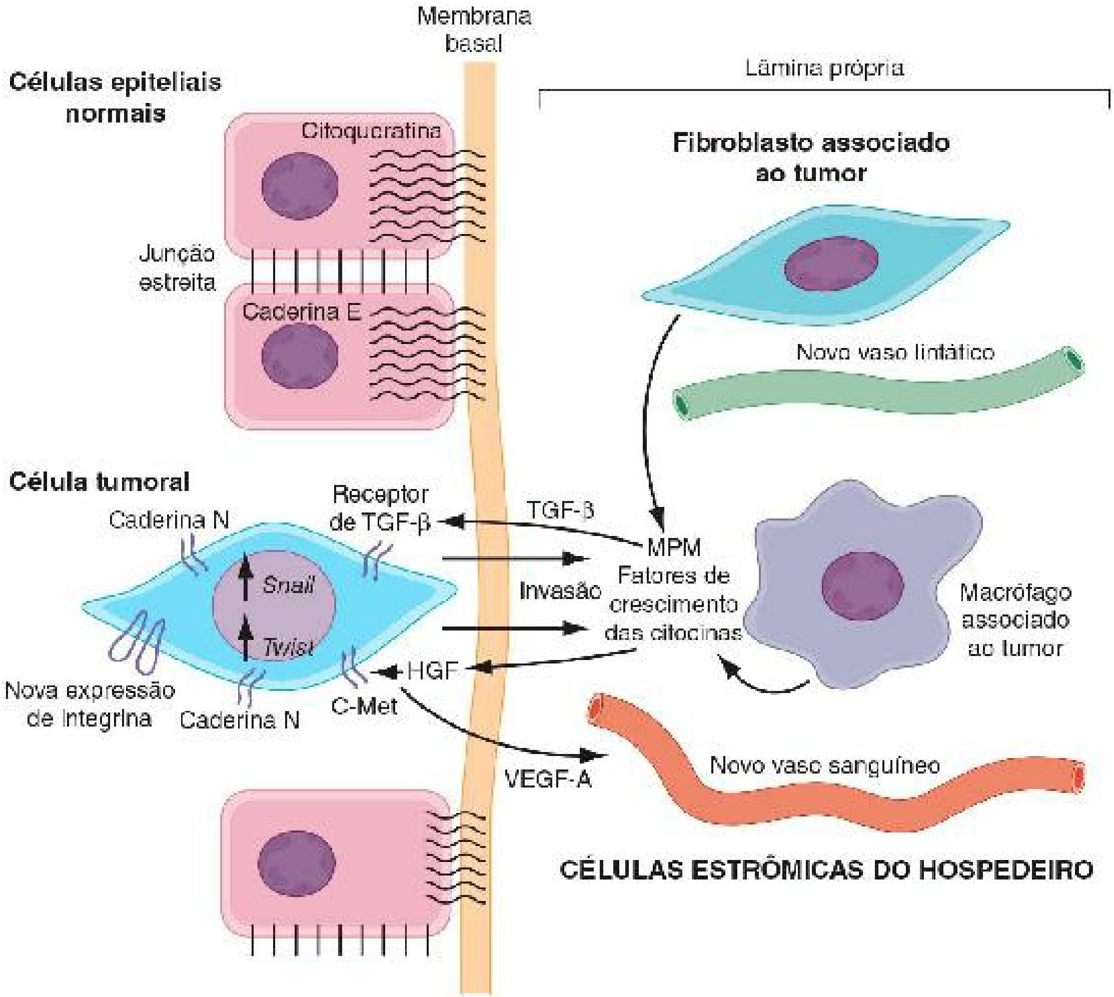
Membrana basal
Lâmina própria
Células epiteliais normais
Citoqueratina
Junção estreita
Caderina E
Fibroblasto associado ao tumor
Novo vaso linfático
Célula tumoral
Caderina N
Receptor de TGF-β
TGF-β
MPM
Snail
Invasão
Fatores de crescimento das citocinas
Macrófago associado ao tumor
Twist
HGF
Nova expressão de integrina
Caderina N
C-Met
VEGF-A
Novo vaso sanguíneo
CÉLULAS ESTRÔMICAS DO HOSPEDEIRO

FIGURA 102e.6 Vias sinalizadoras de oncogenes são ativadas durante a progressão tumoral e promovem o potencial metastático. Essa figura mostra uma célula metastática que sofreu transição epitelial para mesenquimal (TEM) sob influência de diversos sinais ambientais. Os componentes fundamentais são as vias do fator beta transformador do crescimento (TGF-β, de *transforming growth factor β*) ativado e do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF, de *hepatocyte growth factor*)/c-Met, além das alterações da expressão das moléculas de adesão que medeiam as interações entre as células e entre estas e a matriz extracelular. As alterações importantes da expressão dos genes são mediadas pela família *Snail* e *Twist* de repressores transcricionais (cuja expressão é induzida pelas vias oncogênicas), resultando na expressão reduzida da caderina E, um componente essencial das junções estreitas entre as células epiteliais. Isso, somado à hiper-regulação da caderina N, a uma alteração do padrão de expressão das integrinas (que medeiam as inter-relações entre células e matriz celular, que são importantes para a mobilidade das células) e ao desvio na expressão dos filamentos intermediários da citoqueratina para a vimentina, resulta na alteração fenotípica das células epiteliais aderentes e altamente organizadas para células móveis e invasivas com morfologia de fibroblastos ou mesenquimal. A

TEM parece ser uma etapa importante das metástases de alguns cânceres humanos. As células estromais do hospedeiro, como os fibroblastos e os macrófagos associados ao tumor, desempenham um papel importante na modulação do comportamento das células tumorais em razão da secreção de fatores de crescimento, bem como citocinas pró-angiogênicas e metaloproteinases matriciais que degradam a membrana basal. Os VEGFs A, C e D são produzidos pelas células tumorais e estromais em resposta à hipoxemia ou aos sinais oncogênicos e induzem a formação de novos vasos sanguíneos e linfáticos, por meio dos quais as células tumorais produzem metástases para linfonodos ou outros tecidos.

O fenótipo metastático provavelmente se limita a uma pequena porcentagem das células tumorais **(Fig. 102e.6)**. Diversas alterações genéticas e epigenéticas são necessárias para que as células neoplásicas sejam capazes de metastizar, incluindo a ativação de genes promotores de metástases e a inibição de genes que suprimem a capacidade de metastizar. As células com capacidade metastática frequentemente expressam receptores de quimiocinas que parecem ser importantes no processo metastático.Vários candidatos a genes supressores de metástases foram identificados, incluindo genes que codificam proteínas que aumentam a apoptose, suprimem a divisão celular, estão envolvidos nas interações celulares entre si ou com a MEC ou suprimem a migração celular. A perda de função desses genes aumenta o potencial metastático. O perfil de expressão gênica está sendo utilizado para estudar o processo metastático e outras propriedades das células tumorais, que podem prever sua suscetibilidade.

Um exemplo da capacidade das células malignas de sobreviverem e crescerem em um microambiente novo é o das metástases ósseas. As metástases ósseas são extremamente dolorosas, provocam fraturas dos ossos que sustentam peso, podem causar hipercalcemia e estão entre as causas principais de morbidade dos pacientes com câncer. Os osteoclastos e seus precursores derivados dos monócitos expressam o receptor de superfície RANK (ativador do receptor do NF-κB, de *receptor activator of NF-κB*), que é necessário à diferenciação terminal e à ativação dos osteoclastos. Os osteoblastos e outras células estromais expressam o ligando de RANK (RANKL), tanto em sua forma associada à membrana quanto como citocina solúvel. A osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel para o RANKL produzido pelas células estromais, funciona como pseudorreceptora, levando à inibição da ativação de RANK. O equilíbrio relativo entre o RANKL e a OPG determina o estado de ativação do RANK nos osteoclastos. Alguns tumores aumentam a atividade osteoclástica por meio da secreção de substâncias como o paratormônio (PTH, de *parathyroid hormone*), o peptídeo relacionado com o PTH, a interleucina (IL) 1 ou o Mip-1, que alteram o equilíbrio homeostático da remodelação óssea e aumentam a sinalização do RANK. Um exemplo é o mieloma múltiplo, no qual as interações entre as células tumorais e estromais ativam os osteoclastos e inibem os osteoblastos, resultando no desenvolvimento de várias lesões osteolíticas. A inibição do RANKL por um anticorpo (denosumabe) pode evitar a destruição óssea adicional. Os bifosfonatos também são inibidores eficazes da função osteoclástica e são utilizados no tratamento dos pacientes com câncer e metástases ósseas.

CÉLULAS-TRONCO MALIGNAS

Apenas uma porcentagem pequena das células tumorais é capaz de iniciar colônias *in vitro* ou formar tumores com grande eficiência, depois que são injetadas nos camundongos NOD/SCID imunossuprimidos. As leucemias mielocíticas aguda e crônica (LMA e LMC) dispõem de uma pequena parcela de células (< 1%) com as mesmas propriedades das células-tronco, como autorrenovação ilimitada e capacidade de causar leucemia quando são transplantadas repetidamente nos camundongos. Essas células têm um fenótipo indiferenciado (Thy1–CD34+CD38– e não expressam outros marcadores da diferenciação) e são semelhantes às células-tronco normais sob vários aspectos, embora não estejam mais sujeitas ao controle homeostático **(Fig. 102e.7)**. Tumores sólidos também podem conter algumas células-tronco. Assim como ocorre com seus correspondentes normais, as células-tronco malignas têm capacidade proliferativa ilimitada e, paradoxalmente, realizam o ciclo celular a uma taxa muito lenta; o crescimento do câncer é atribuído principalmente à expansão do *pool* de células-tronco, à proliferação descontrolada de uma população em crescimento e ao bloqueio das vias da apoptose **(Fig. 102e.7)**. A progressão lenta do ciclo celular e os níveis altos de expressão dos membros antiapoptóticos da família Bcl-2 e das bombas de efluxo dos fármacos da família MDR tornam as células-tronco menos suscetíveis à quimioterapia ou à radioterapia antineoplásica. De acordo com essa hipótese das células-tronco, está implícita a noção de que a incapacidade de curar muitos cânceres humanos é decorrente do fato de que os agentes terapêuticos atuais não destroem essas células. Se for possível identificar e isolar as células-tronco, então será possível determinar e atuar diretamente nas vias de sinalização anômala que diferenciam essas células das células-tronco normais. As evidências de que células com propriedades de células-tronco podem surgir de outras células epiteliais dentro do câncer por processos como a TEM também implicam que é essencial o tratamento de todas as células malignas e não apenas aquelas que já têm propriedades tipo célula-tronco, para que se possa eliminar a população autorregenerativa de células malignas. A natureza exata das células-tronco malignas permanece sendo uma área de investigação. Uma das questões sem resposta é a origem exata das células-tronco malignas dos diferentes tipos de câncer.

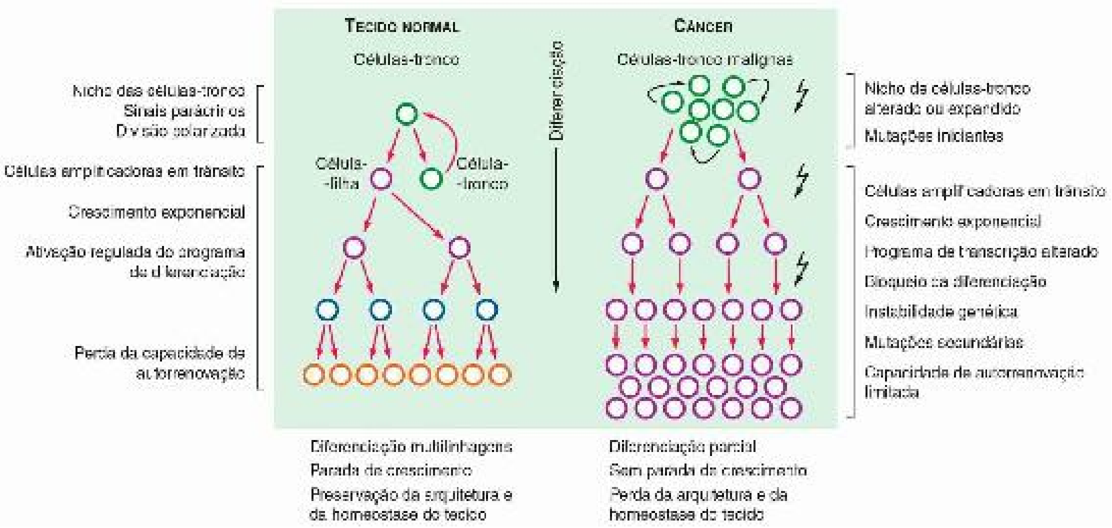
Tecido normal
Células-tronco
Nicho das células-tronco
Sinais parácrinos
Divisão polarizada
Células amplificadoras em trânsito
Crescimento exponencial
Ativação regulada do programa de diferenciação
Perda da capacidade de autorrenovação
Célula-filha
Célula-tronco
Diferenciação
Diferenciação multilinhagens
Parada de crescimento
Preservação da arquitetura e da homeostase do tecido
Câncer
Células-tronco malignas
Nicho da células-tronco alterado ou expandido
Mutações iniciantes
Células amplificadoras em trânsito
Crescimento exponencial
Programa de transcrição alterado
Bloqueio da diferenciação
Instabilidade genética
Mutações secundárias
Capacidade de autorrenovação limitada
Diferenciação parcial
Sem parada de crescimento
Perda da arquitetura e da homeostase do tecido

FIGURA 102e.7 As células-tronco malignas desempenham funções fundamentais na iniciação, na progressão e na resistência ao tratamento das neoplasias malignas. Nos tecidos normais (*à esquerda*), a homeostase é mantida pela divisão assimétrica das células-tronco, que resulta em uma célula que se diferencia e outra que mantém o estoque de células-tronco. Isso ocorre dentro de nichos altamente específicos para cada tecido, inclusive em aposição direta com os osteoblastos da medula óssea, ou na base das criptas da mucosa do intestino grosso. Nesse caso, os sinais parácrinos emitidos pelas células estromais (p. ex., ligandos *sonic hedgehog* ou *Notch*) e a hiper-regulação da catenina β e da telomerase ajudam a manter as características das células-tronco (como autorrenovação ilimitada), ao mesmo tempo em que impedem a diferenciação ou a morte celular. Isso é atribuído em parte à hiper-regulação do repressor transcricional Bmi-1 e à inibição das vias do p16^{Ink4a}/Arf e do p53. As células descendentes deixam o nicho das células-tronco e entram em uma fase proliferativa (conhecidas como *células amplificadoras em trânsito*) por um número determinado de divisões celulares, durante as quais um programa de desenvolvimento é ativado e, por fim, forma as células totalmente diferenciadas sem potencial de proliferação. A renovação do *pool* celular é igual ao número de células mortas, e a homeostase é mantida. Nesse sistema hierárquico, apenas as células-tronco têm vida longa. A hipótese é de que os cânceres possuam células-tronco que representam uma fração pequena (i.e., 0,001 a 1%) do total de células malignas. Essas células têm em comum várias características das células-tronco normais, como o fenótipo indiferenciado, o potencial de autorrenovação ilimitado e uma capacidade de desenvolver algum grau de diferenciação; contudo, em razão das mutações iniciadoras (as mutações estão assinaladas pelos *raios de relâmpago*), elas deixam de ser reguladas pelos estímulos ambientais. O *pool* de células-tronco malignas é ampliado, e as células descendentes em proliferação rápida, em razão de mutações adicionais, podem adquirir as propriedades das células-tronco, embora a maior parte dessa

população pareça ter uma capacidade proliferativa limitada. Os programas de diferenciação são anormais em razão da reprogramação do padrão de transcrição gênica pelas vias de sinalização dos oncogenes. Entre a população de células malignas amplificadoras em trânsito, a instabilidade genômica gera aneuploidia e heterogeneidade clonal à medida que as células adquirem um fenótipo totalmente maligno com potencial metastático. Essa hipótese das células-tronco malignas originou o conceito de que os tratamentos antineoplásicos atuais possam conseguir destruir a maior parte das células tumorais, mas não as células-tronco malignas, resultando na recidiva ou na progressão da doença. Hoje, existem estudos em andamento visando identificar as características moleculares singulares das células-tronco malignas que possam permitir seu bloqueio por novos agentes terapêuticos.

PLASTICIDADE E RESISTÊNCIA

As células malignas e, especialmente, as células-tronco têm a capacidade de plasticidade significativa, permitindo que elas alterem múltiplos aspectos da biologia celular em resposta a fatores externos (p. ex., quimioterapia, inflamação, resposta imune). Assim, o principal problema na terapia do câncer é que as neoplasias têm um amplo espectro de mecanismos de resistência inicial e adaptativa aos tratamentos. Isso inclui a inibição da liberação de fármacos para as células cancerosas, o bloqueio da captação dos fármacos e sua retenção, o aumento do metabolismo dos fármacos, a alteração dos níveis de proteínas-alvo, a aquisição de mutações em proteínas-alvo, a modificação do metabolismo e das vias de sinalização celular, o uso de vias de sinalização alternativas, o ajuste do processo de replicação celular incluindo mecanismos pelos quais a célula lida com o dano do DNA, a inibição da apoptose e a evasão do sistema imune. Assim, a maioria dos cânceres metastáticos (exceto aqueles curáveis com quimioterapias, como os tumores de células germinativas) acaba se tornando resistente à terapia usada. Vencer essa resistência é uma importante área de pesquisa.

METABOLISMO DO CÂNCER

Uma das características que diferenciam as células malignas é que elas têm metabolismo alterado em comparação com as células normais para sustentar a sobrevivência e sua elevada taxa de proliferação. Essas células devem concentrar uma parcela significativa de seus recursos energéticos na síntese de proteínas e outras moléculas, mantendo ainda uma produção suficiente de ATP para sua sobrevivência e crescimento. Embora as células de proliferação normal tenham necessidades semelhantes, há diferenças na forma como as células malignas metabolizam a glicose e vários outros compostos, incluindo a glutamina, em comparação com células normais.

Muitas células neoplásicas usam a glicólise aeróbia (o efeito Warburg) **(Fig. 102e.8)** para metabolizar a glicose, levando a aumentos na produção de ácido láctico, enquanto as células normais usam a fosforilação oxidativa na mitocôndria sob condições aeróbicas, um processo muito mais eficiente. Uma consequência é o aumento da captação de glicose pelas células neoplásicas, um fato usado na tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) com fluorodesoxiglicose (FDG) para a detecção de tumores. Várias proteínas nas células neoplásicas, incluindo CMYC, HIF1, RAS, p53, pRB e AKT, estão envolvidas na modulação do processo glicolítico e no controle do efeito Warburg. Apesar de essas vias ainda serem alvos terapêuticos difíceis, tanto a via da PI3-quinase com sinalização por meio de mTOR quanto a via da proteína-quinase do monofosfato de adenosina (AMP, de *adenosine monophosphate*) ativado (AMPK), que inibem o complexo 1 mTOR (mTORC1; um complexo de proteínas que inclui a mTOR), são importantes para o controle do processo glicolítico e, assim, são alvos potenciais para a inibição desse processo. A utilização ineficiente da glicose também leva a uma necessidade de vias metabólicas alternativas para outros compostos, um dos quais sendo a glutamina. Da mesma forma que a glicose, isso fornece uma fonte para moléculas estruturais e produção de energia. A glutamina também é usada de maneira ineficiente pelas células malignas.

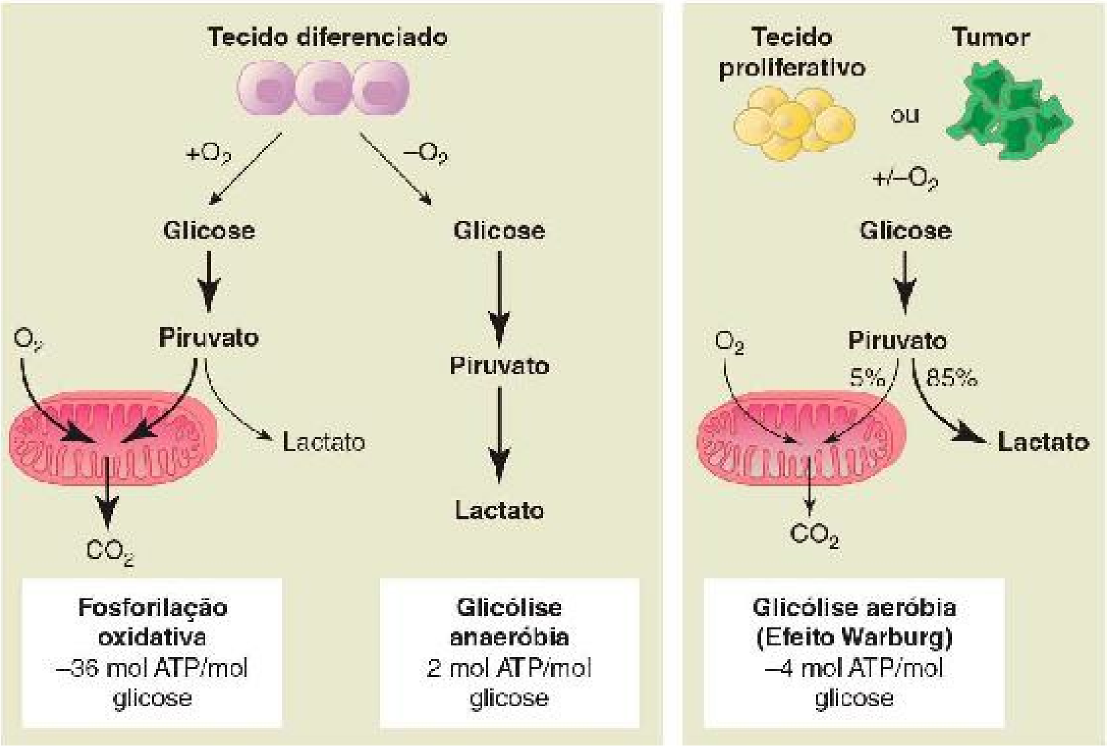
Tecido diferenciado
+O₂
–O₂
Glicose
Glicose
O₂
Piruvato
Piruvato
Lactato
Lactato
CO₂
Fosforilação oxidativa –36 mol ATP/mol glicose
Glicólise anaeróbia 2 mol ATP/mol glicose
Tecido proliferativo
ou
Tumor
+/–O₂
Glicose
O₂
Piruvato
5%
85%
Lactato
CO₂
Glicólise aeróbia (Efeito Warburg) –4 mol ATP/mol glicose

FIGURA 102e.8 Efeito Warburg *versus* fosforilação oxidativa. Na maioria dos tecidos normais, a vasta maioria das células é diferenciada e dedicada a uma função particular dentro do órgão em que se encontra. As necessidades metabólicas são principalmente de energia, e não a construção de partes de novas células. Nesses

tecidos, o ATP é gerado por fosforilação oxidativa, que gera de maneira eficiente cerca de 36 moléculas de ATP para cada molécula de glicose metabolizada. Por outro lado, os tecidos tumorais proliferativos, especialmente em situações de hipoxia, uma condição típica dentro de tumores, usam a glicólise aeróbica para gerar energia para a sobrevivência celular e geração de partes de novas células.

Ocorrem mutações em genes envolvidos no processo metastático em vários cânceres. Entre os mais frequentemente encontrados estão mutações nas isocitrato-desidrogenases 1 e 2 (*IDH1* e *IDH2*). Elas são mais comumente vistas em gliomas, LMA e colangiocarcinomas intra-hepáticos. Essas mutações levam à produção de um oncometabólito (2-hidroxiglutarato [2HG]) em vez do produto normal α-cetoglutarato. Apesar de os mecanismos exatos da oncogênese pelo 2HG ainda estarem sendo elucidados, o α-cetoglutarato é um cofator importante para diversas dioxigenases envolvidas no controle da metilação do DNA. O 2HG pode agir como inibidor competitivo do α-cetoglutarato, levando a alterações no estado de metilação (primariamente hipermetilação) de genes (alterações epigenéticas) que podem ter efeitos profundos em vários processos celulares, incluindo a diferenciação. Estão sendo desenvolvidos inibidores de *IDH1* e *IDH2* mutantes.

Ainda há muito a ser compreendido sobre as diferenças específicas no metabolismo entre as células neoplásicas e as células normais; porém, moduladores do metabolismo estão sendo testados clinicamente. O primeiro desses é o agente antidiabético metformina, tanto de forma isolada quanto em combinação com agentes quimioterápicos. A metformina inibe a gliconeogênese e pode ter efeitos diretos em células neoplásicas por meio da ativação da AMPK, uma proteína serina/treonina-quinase que está adiante do supressor tumoral LKB1, inibindo, assim, mTORC1. Isso leva a uma diminuição da síntese proteica e da proliferação. Uma segunda abordagem sendo testada envolve o dicloroacetato (DCA), um inibidor da piruvato-desidrogenase-quinase (PDK, de *pyruvate dehydrogenase kinase*). A PDK inibe a piruvato-desidrogenase em células neoplásicas, levando a uma troca de fosforilação oxidativa de glicose pela mitocôndria para glicólise citoplasmática (o efeito Warburg). Bloqueando a PDK, o DCA inibe a glicólise. Outras abordagens direcionadas ao metabolismo tumoral devem surgir.

MICROAMBIENTE TUMORAL, ANGIOGÊNESE E EVASÃO IMUNE

Os tumores consistem não apenas em células neoplásicas, mas também em um microambiente complexo que inclui muitos outros tipos de células (p. ex., células inflamatórias), MEC, fatores secretados (p. ex., fatores de crescimento), espécies de oxigênio e nitrogênio reativos, fatores mecânicos, vasos sanguíneos e linfáticos. Esse microambiente não é estático, mas sim dinâmico e em evolução constante. A complexidade e a natureza dinâmica do microambiente aumentam a dificuldade para tratar esses fatores. Também há diversos mecanismos pelos quais o microambiente pode contribuir para a resistência às terapias anticâncer.

Um dos elementos fundamentais da proliferação de células tumorais é a oferta de oxigênio, nutrientes e fatores circulantes importantes para o crescimento e a sobrevivência. O limite de difusão de oxigênio nos tecidos é de cerca de 100 a 200 μm e, assim, um aspecto fundamental no crescimento dos tumores é o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, ou angiogênese. O crescimento dos tumores primários e metastáticos além de alguns poucos milímetros depende do recrutamento dos vasos sanguíneos e das células endoteliais para suprir suas necessidades metabólicas. Um componente fundamental ao crescimento dos tumores primários e ao desenvolvimento dos focos metastáticos é a *conversão angiogênica*, ou seja, a capacidade do tumor de promover a formação de novos capilares a partir dos vasos sanguíneos preexistentes. A conversão angiogênica é uma fase do desenvolvimento tumoral na qual o equilíbrio dinâmico entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos está desviado para a formação vascular em virtude dos efeitos do tumor em seu ambiente imediato. Entre os estímulos para a angiogênese tumoral estão a hipoxemia, a inflamação e as lesões genéticas dos oncogenes ou supressores tumorais, que alteram a expressão dos genes das células malignas. A angiogênese consiste em várias etapas, como a estimulação das células endoteliais (CEs) pelos fatores de crescimento, a decomposição da MEC pelas proteases, a proliferação e a migração de CEs para dentro do tumor e, por fim, a formação dos novos tubos capilares.

Os vasos sanguíneos tumorais não são normais, pois têm arquitetura e irrigação sanguínea caóticas. Em razão do desequilíbrio dos reguladores da angiogênese, como o VEGF e as angiopoietinas (ver adiante), os vasos tumorais são tortuosos e dilatados com diâmetros variáveis, ramificação excessiva e *shunts*. O fluxo sanguíneo dos tumores é variável, com áreas de hipoxemia e acidose que levam à seleção das variantes resistentes à apoptose induzida pela hipoxemia (geralmente em virtude da perda da expressão do p53). As paredes dos vasos tumorais têm vários orifícios, junções interendoteliais alargadas e membrana basal descontínua ou ausente; isso contribui para a permeabilidade vascular exagerada desses vasos e, em combinação com a inexistência de vasos linfáticos intratumorais funcionantes, aumenta a pressão intersticial dentro dos tecidos tumorais (que também interfere com o acesso dos agentes terapêuticos ao tumor; **Figs. 102e.9, 102e.10 e 102e.11**). Os vasos sanguíneos dos tumores não têm células perivasculares como pericitos e células musculares lisas, que normalmente controlam o fluxo em resposta às demandas metabólicas dos tecidos.

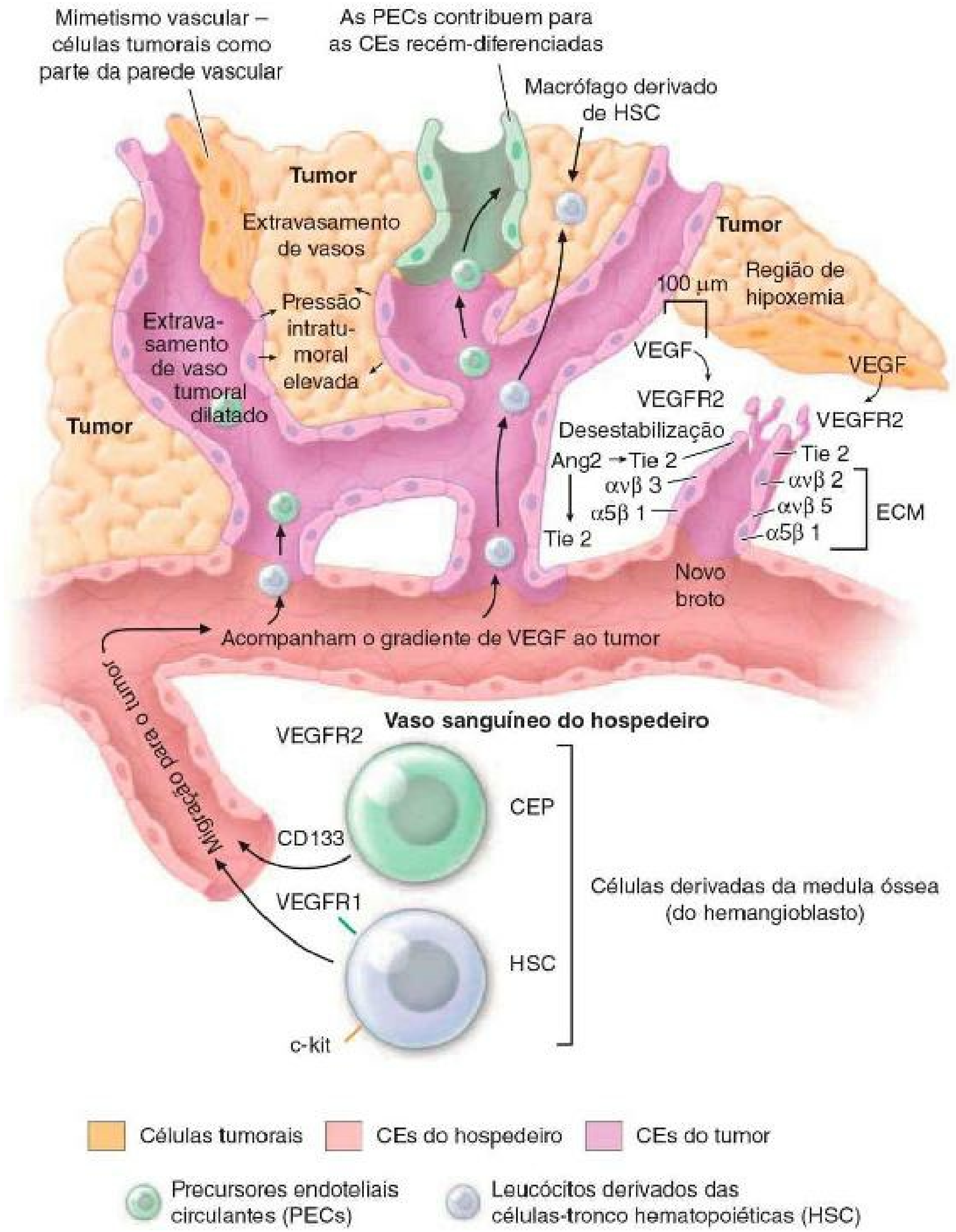
Mimetismo vascular – células tumorais como parte da parede vascular
As PECs contribuem para as CEs recém-diferenciadas
Macrófago derivado de HSC
Tumor
Extravasamento de vasos
Tumor
Região de hipoxemia
100 μm
Pressão intratumoral elevada
Extravasamento de vaso tumoral dilatado
VEGF
VEGFR2
VEGF
VEGFR2
Tumor
Desestabilização
Ang2 → Tie 2
αvβ 3
α5β 1
Tie 2
Tie 2
αvβ 2
αvβ 5
α5β 1
ECM
Novo broto
Acompanham o gradiente de VEGF ao tumor
Migração para o tumor
Vaso sanguíneo do hospedeiro
VEGFR2
CEP
CD133
Células derivadas da medula óssea (do hemangioblasto)
VEGFR1
HSC
c-kit
Células tumorais
CEs do hospedeiro
CEs do tumor
Precursores endoteliais circulantes (PECs)
Leucócitos derivados das células-tronco hematopoiéticas (HSC)

FIGURA 102e.9 A angiogênese tumoral é um processo complexo que envolve vários tipos celulares que precisam proliferar, migrar, invadir e se diferenciar em resposta aos sinais produzidos no microambiente do tumor. As células endoteliais (CEs) brotam dos vasos sanguíneos do hospedeiro em resposta ao VEGF, ao bFGF, à Ang2 e a outros estímulos pró-angiogênicos. A germinação é estimulada pelo VEGF/VEGFR2, pela Ang2/Tie2 e pelas interações entre a matriz extracelular (MEC) e as integrinas. Os precursores endoteliais circulantes (PECs) derivados da medula óssea migram para o tumor em resposta ao VEGF e diferenciam-se em CEs, enquanto as

células-tronco hematopoiéticas (HSC) diferenciam-se em leucócitos (inclusive macrófagos associados ao tumor) que secretam fatores de crescimento angiogênicos e produzem metaloproteinases matriciais (MPMs), que remodelam a MEC e liberam fatores de crescimento intrínsecos. As próprias células tumorais podem formar diretamente algumas partes dos canais vasculares intratumorais. O padrão de formação vascular é anômalo: os vasos são tortuosos, dilatados, permeáveis e ramificados em várias configurações. Isso é responsável pela irrigação sanguínea desigual dentro do tumor, com áreas de acidose e hipoxemia (que estimulam a liberação dos fatores angiogênicos) e pressões intratumorais altas que dificultam o acesso dos agentes antineoplásicos.

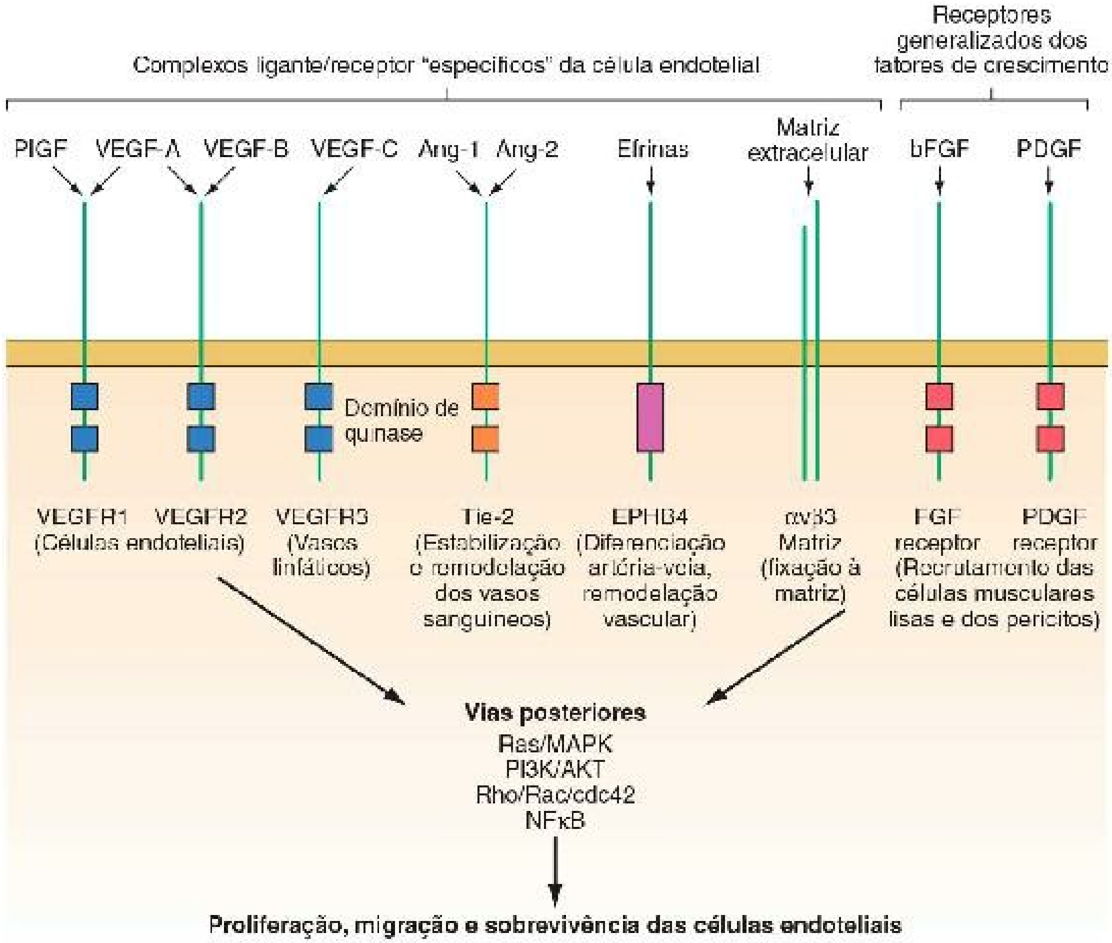
Complexos ligante/receptor "específicos" da célula endotelial
Receptores generalizados dos fatores de crescimento
PlGF
VEGF-A
VEGF-B
VEGF-C
Ang-1
Ang-2
Efrinas
Matriz extracelular
bFGF
PDGF
Domínio de quinase
VEGFR1
VEGFR2
(Células endoteliais)
VEGFR3 (Vasos linfáticos)
Tie-2 (Estabilização e remodelação dos vasos sanguíneos)
EPHB4 (Diferenciação artéria-veia, remodelação vascular)
αvβ3 Matriz (fixação à matriz)
FGF receptor
PDGF receptor
(Recrutamento das células musculares lisas e dos pericitos)
Vias posteriores
Ras/MAPK
PI3K/AKT
Rho/Rac/cdc42
NFκB
Proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais

FIGURA 102e.10 Determinantes moleculares fundamentais da biologia das células endoteliais. O endotélio angiogênico expressa alguns receptores que não são encontrados no endotélio em repouso. Isso inclui tirosina-quinases receptoras (RTKs) e integrinas que se ligam à matriz extracelular e medeiam a adesão, a migração e a invasão das células endoteliais (CEs). As CEs também expressam RTK (isto é, receptores para FGF e PDGF) presentes em muitos outros tipos celulares. As funções essenciais mediadas pelas RTKs ativadas incluem a proliferação, a migração e o prolongamento da sobrevida das células endoteliais, assim como a regulação do

recrutamento das células perivasculares, dos precursores endoteliais circulantes no sangue e das células-tronco hematopoiéticas para o tumor. A sinalização intracelular por meio das RTKs específicas das CEs utiliza componentes moleculares que, no futuro, poderão ser usados como alvos dos agentes antiangiogênicos.

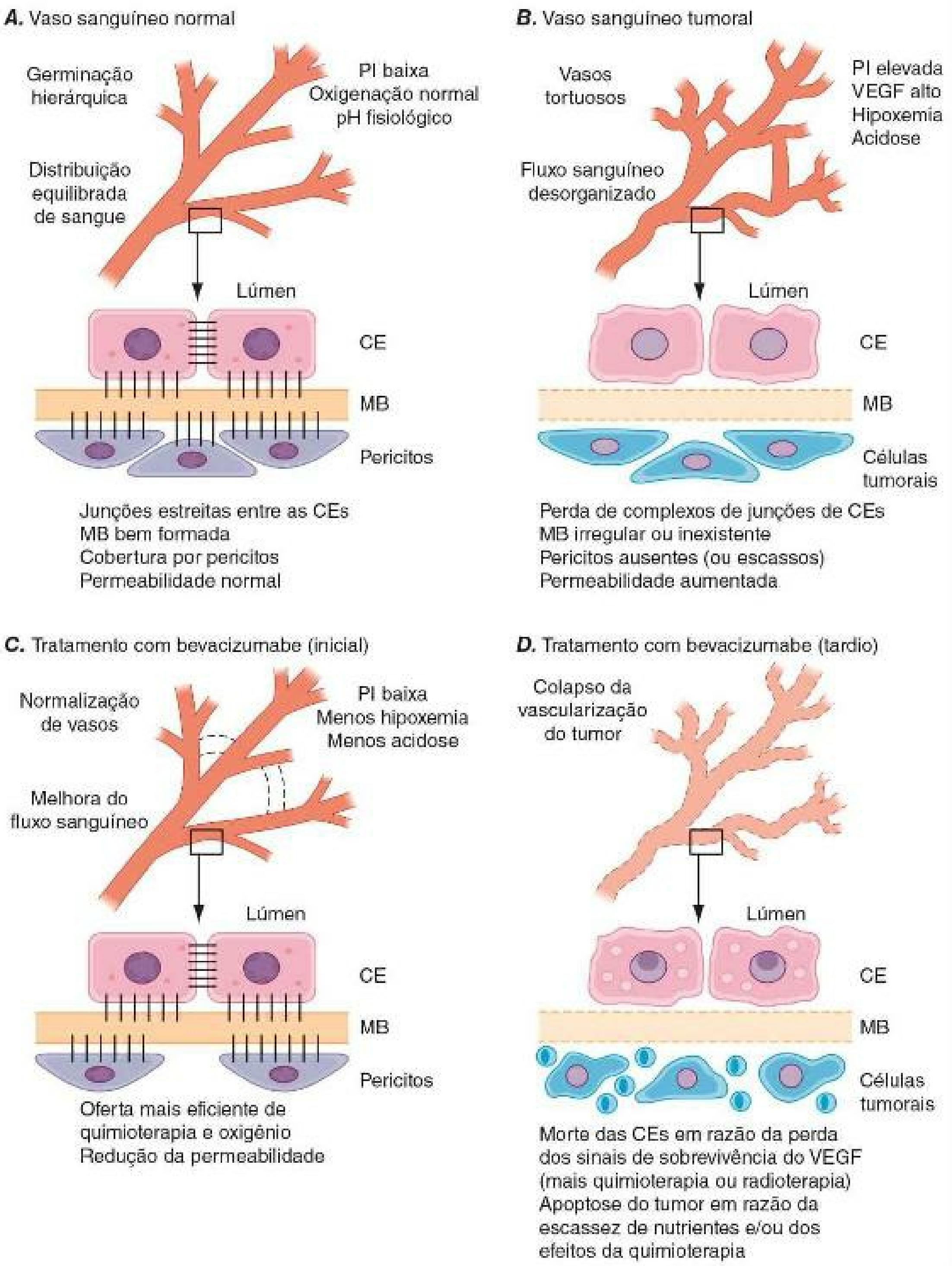
A. Vaso sanguíneo normal
Germinação hierárquica
PI baixa
Oxigenação normal
pH fisiológico
Distribuição equilibrada de sangue
Lúmen
CE
MB
Pericitos
Junções estreitas entre as CEs
MB bem formada
Cobertura por pericitos
Permeabilidade normal
B. Vaso sanguíneo tumoral
Vasos tortuosos
PI elevada
VEGF alto
Hipoxemia
Acidose
Fluxo sanguíneo desorganizado
Lúmen
CE
MB
Células tumorais
Perda de complexos de junções de CEs
MB irregular ou inexistente
Pericitos ausentes (ou escassos)
Permeabilidade aumentada
C. Tratamento com bevacizumabe (inicial)
Normalização de vasos
PI baixa
Menos hipoxemia
Menos acidose
Melhora do fluxo sanguíneo
Lúmen
CE
MB
Pericitos
Oferta mais eficiente de quimioterapia e oxigênio
Redução da permeabilidade
D. Tratamento com bevacizumabe (tardio)
Colapso da vascularização do tumor
Lúmen
CE
MB
Células tumorais
Morte das CEs em razão da perda dos sinais de sobrevivência do VEGF (mais quimioterapia ou radioterapia)
Apoptose do tumor em razão da escassez de nutrientes e/ou dos efeitos da quimioterapia

FIGURA 102e.11 Normalização dos vasos sanguíneos tumorais por meio da inibição dos sinais do VEGF. ***A.*** Os vasos sanguíneos dos tecidos normais demonstram um padrão de germinação hierárquica homogêneo, que fornece sangue aos tecidos de

forma espacial e temporalmente eficiente para atender às demandas metabólicas dos tecidos (ao alto). No nível microscópico, existem junções estreitas entre as células endoteliais (CEs), que estão aderidas à membrana basal (MB) espessa e uniformemente distribuída. Os pericitos formam uma camada circundante que fornece os sinais tróficos às CEs e ajuda a manter o tono apropriado dos vasos sanguíneos. A permeabilidade vascular é controlada, a pressão do líquido intersticial é baixa e a pressão do oxigênio e o pH situam-se nas faixas fisiológicas. ***B.*** Os tumores têm vasos sanguíneos anormais com ramificação tortuosa e ramos intercomunicantes tortuosos e irregulares, que são responsáveis pelo fluxo sanguíneo desigual com áreas de hipoxemia e acidose. Esse ambiente inóspito seleciona os eventos genéticos que resultam em variantes tumorais resistentes, como a perda da expressão da p53. Os níveis altos do VEGF (secretado pelas células tumorais) interrompem a comunicação pelas junções lacunares, junções estreitas e junções aderentes entre as CEs em razão da fosforilação (mediada pela src) de proteínas como conexina 43, zônula ocludente 1, caderina VE e cateninas α/β. Os vasos tumorais têm MBs finas e irregulares, e os pericitos são esparsos ou estão ausentes. Em conjunto, essas anormalidades moleculares resultam em vasos sanguíneos permeáveis às macromoléculas séricas, resultando no aumento da pressão intersticial intratumoral que pode dificultar o acesso dos fármacos às células tumorais. Isso é agravado pela fixação e ativação das plaquetas às áreas com MB exposta, com liberação do VEGF armazenado e formação de trombos microvasculares que agravam as anormalidades do fluxo sanguíneo e formam regiões de hipoxemia. ***C.*** Nos modelos experimentais, o tratamento com bevacizumabe ou anticorpos bloqueadores do VEGFR2 provoca alterações da vascularização tumoral descritas como *normalização vascular*. Durante a primeira semana de tratamento, os vasos anormais são eliminados ou podados (*linhas pontilhadas*), resultando em um padrão mais normal de ramificação. As CEs recuperam parcialmente as características como junções intercelulares, adesão a uma MB mais normal e cobertura por pericitos. Essas alterações diminuem a permeabilidade vascular, reduzem a pressão intersticial e causam elevação transitória do fluxo sanguíneo dentro do tumor. É importante salientar que, nos modelos murinos, esse período de normalização dura apenas cerca de 5 a 6 dias. ***D.*** Depois do tratamento contínuo com anti-VEGF/VEGFR (geralmente combinado com radioterapia ou quimioterapia), as CEs morrem, resultando na destruição das células tumorais (em razão de efeitos diretos da quimioterapia ou da escassez de irrigação sanguínea).

Ao contrário dos vasos sanguíneos normais, o revestimento vascular dos vasos tumorais não forma uma camada homogênea de CEs, mas geralmente consiste em um mosaico de células tumorais e endoteliais com regulação excessiva de genes nas CEs e formação de vasos podendo ocorrer em condições de hipoxia devido a sua plasticidade; o conceito de canais vasculares derivados das células malignas, que podem ser revestidos pela MEC secretada por essas células, é conhecido como *mimetismo vascular*. Durante a angiogênese tumoral, as CEs proliferam intensamente e expressam algumas proteínas de membrana típicas do endotélio ativado, como os receptores dos fatores de crescimento e as moléculas de adesão, como as integrinas.

MECANISMOS DA FORMAÇÃO DOS VASOS TUMORAIS

Os tumores utilizam alguns mecanismos para desenvolver sua vascularização e subverter os processos angiogênicos normais para atender às suas necessidades **(Fig. 102e.9)**. Em alguns casos, as células tumorais primárias ou metastáticas desenvolvem-se nas proximidades dos vasos sanguíneos do hospedeiro e proliferam ao redor desses vasos, parasitando os nutrientes por cooptação da irrigação sanguínea local. Entretanto, a maioria dos vasos sanguíneos tumorais origina-se pelo processo de *germinação*, por meio do qual os tumores secretam moléculas angiogênicas tróficas (a mais potente é o fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF]) que induzem a proliferação e a migração das CEs do hospedeiro para dentro do tumor. Com angiogênese normal e patológica, a germinação é regulada por três famílias de tirosina-quinases receptoras (RTKs) transmembrana expressas pelas CEs e seus ligandos (VEGF, angiopoietinas, efrinas; **Fig. 102e.10**), que são produzidos pelas células malignas, estromais ou inflamatórias presentes no microambiente do tumor.

Quando as células tumorais se desenvolvem ou produzem metástases para uma área avascular, elas proliferam até alcançar dimensões limitadas pela hipoxemia e privação de nutrientes. A hipoxemia é um regulador fundamental da angiogênese tumoral e estimula a indução transcricional do gene que codifica o VEGF. O VEGF e seus receptores são necessários à *vasculogênese* embrionária (desenvolvimento de novos vasos sanguíneos quando não há nenhum), assim como à angiogênese normal (cicatrização de feridas, formação do corpo lúteo) e patológica (angiogênese tumoral, distúrbios inflamatórios, como a artrite reumatoide). O VEGF-A é uma glicoproteína de ligação à heparina e tem no mínimo quatro isoformas (variantes de entrelaçamento), que regulam a formação dos vasos sanguíneos por meio da ligação às RTKs conhecidas como VEGFR1 e VEGFR2, que estão expressas em todas as CEs e em um subgrupo de células hematopoiéticas **(Fig. 102e.9)**. O VEGFR2 regula a proliferação, a migração e a sobrevivência das CEs, enquanto o VEGFR1 pode atuar como antagonista do R2 das CEs, mas provavelmente também é importante para a diferenciação dos angioblastos durante a embriogênese. Os vasos tumorais podem ser mais dependentes dos sinais do VEGFR para seu crescimento e sua sobrevivência que as CEs normais. Embora a sinalização do VEGFR seja um fator desencadeante fundamental da angiogênese, esse processo é complexo e regulado por outras vias de sinalização **(Fig. 102e.10)**. A angiopoietina (Ang1) produzida pelas células estromais liga-se à RTK Tie2 das CEs e promove a interação dessas células com a MEC e as células perivasculares (como os pericitos e as células musculares lisas) para formar vasos sanguíneos impermeáveis e compactos. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, de *platelet-derived growth factor*) e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF, de *basic fibroblast growth factor*) ajudam a recrutar essas células perivasculares. A Ang1 é necessária à manutenção da inatividade e da estabilidade dos vasos sanguíneos maduros e impede a permeabilidade vascular normalmente induzida pelo VEGF e pelas citocinas inflamatórias.

Para que o VEGF secretado pelas células tumorais inicie o processo de germinação dos vasos sanguíneos do hospedeiro, a estabilidade conferida pela via Ang1/Tie2 deve ser alterada; isso ocorre depois da secreção da Ang2 pelas células endoteliais em processo de remodelação ativa. A Ang2 liga-se à Tie2 e é um inibidor competitivo da ação da Ang1: sob a influência da Ang2, os vasos sanguíneos preexistentes tornam-se mais sensíveis aos sinais de remodelação, com menos adesão das CEs ao estroma e às células perivasculares associadas e mais reatividade ao VEGF. Por essa razão, a Ang2 é necessária nos estágios iniciais da angiogênese tumoral para a desestabilização dos vasos sanguíneos, tornando as CEs do hospedeiro mais sensíveis aos sinais angiogênicos. Como as CEs tumorais são bloqueadas pela Ang2, não há estabilização pela interação Ang1/Tie2 e os vasos sanguíneos tumorais são permeáveis e hemorrágicos com pouca associação entre as CEs e o estroma subjacente. As CEs tumorais em processo de germinação expressam níveis altos da proteína transmembrana efrina B2 e seu receptor RTK EPH, cuja sinalização parece se somar aos sinais das angiopoietinas durante a remodelação vascular. Durante a embriogênese, os receptores da EPH estão expressos no endotélio dos vasos venosos primordiais, enquanto o ligando transmembrana efrina B2 está expresso nas células das artérias primitivas; a expressão recíproca pode regular a diferenciação e o padrão de vascularização.

Algumas moléculas onipresentes no hospedeiro desempenham funções fundamentais na angiogênese normal e patológica. As citocinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento pró-angiogênicos secretados pelas células estromais ou inflamatórias têm contribuições importantes para a neovascularização, inclusive o bFGF, o fator alfa transformador do crescimento (TGF-α), o TNF-α e a IL-8. Ao contrário do endotélio normal, o endotélio angiogênico expressa exageradamente componentes específicos da família das integrinas e proteínas de ligação da MEC, que são responsáveis pela adesão, migração e sobrevivência das CEs. Em termos mais específicos, a expressão das integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ e $\alpha_5\beta_1$ é responsável pela dispersão e migração das CEs e é necessária à angiogênese induzida pelo VEGF e bFGF, que, por sua vez, podem hiper-regular a expressão das integrinas das CEs. A integrina $\alpha_v\beta_3$ combina-se fisicamente com o VEGFR2 na membrana plasmática e promove a transdução dos sinais de cada receptor para estimular a proliferação (via quinase de adesão focal, src, PI3K e outras vias) e a sobrevivência (por inibição de p53 e aumento da razão entre as expressões de Bcl-2/Bax) das CEs. Além disso, a $\alpha_v\beta_3$ forma complexos na superfície celular com metaloproteinases matriciais (MPMs, proteases que necessitam de zinco para clivar as proteínas da MEC), resultando na migração facilitada das CEs e na liberação dos fatores de crescimento de ligação à heparina, como VEGF e bFGF. As moléculas de adesão das CEs podem ser hiper-reguladas (isto é, por VEGF e TNF-α) ou hiporreguladas (pelo TGF-β); somado ao fluxo sanguíneo caótico, isso explica as interações frágeis entre os leucócitos e o endotélio dos vasos sanguíneos tumorais e pode ajudar as células malignas a escapar da vigilância imune.

Também existem vasos linfáticos dentro dos tumores. O desenvolvimento de linfáticos tumorais está associado com a expressão de VEGFR3 e seus ligandos VEGF-C e VEGF-D. O papel desses vasos nas metástases tumorais para linfonodos regionais ainda não foi determinado. Entretanto, os níveis do VEGF-C correlacionam-se significativamente com as metástases para linfonodos regionais dos cânceres colorretais, pulmonares e prostáticos.

TRATAMENTO ANTIANGIOGÊNICO

Os inibidores angiogênicos atuam bloqueando as vias moleculares fundamentais envolvidas na proliferação, na migração e/ou na sobrevivência das CEs, muitas delas exclusivas do endotélio ativado dos tumores. A inibição das vias de sinalização dependentes dos fatores de crescimento e das moléculas de adesão pode induzir a apoptose das CEs com supressão subsequente do crescimento do tumor. Os diversos tipos de tumores utilizam mecanismos moleculares diferentes para ativar a conversão angiogênica. Por essa razão, é duvidoso que uma única abordagem antiangiogênica seja suficiente para todos os cânceres humanos; pelo contrário, será necessário usar vários fármacos ou combinações, dependendo dos programas angiogênicos diferentes usados pelos diversos tipos de câncer humano. Apesar disso, dados experimentais indicam que em alguns tipos de tumor o bloqueio de um único fator de crescimento (p. ex., VEGF) pode inibir o crescimento vascular induzido pelo tumor.

O bevacizumabe, um anticorpo que se liga ao VEGF, parece potencializar os efeitos de vários diferentes tipos de regimes quimioterápicos ativos usados para tratar diversos tipos de tumor, incluindo câncer de cólon, câncer de pulmão, câncer cervical e CCR.

O bevacizumabe é administrado por via intravenosa a cada 2 a 3 semanas (sua meia-vida é de cerca de 20 dias) e geralmente é bem tolerado. A hipertensão é o efeito colateral mais comum dos inibidores de VEGF (ou de seus receptores), mas pode ser tratada com agentes anti-hipertensivos e raramente necessita de suspensão da terapia. Os riscos potenciais raros, porém graves, incluem eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, e hemorragias. Outras complicações graves são as perfurações intestinais, detectadas em 1 a 3% dos pacientes (principalmente com cânceres de intestino grosso e ovário). Também é vista a inibição da cicatrização de feridas.

Vários inibidores de pequenas moléculas (IPMs) que são direcionados contra a atividade da tirosina-quinase de VEGFR e que também inibem outras quinases foram aprovados para o tratamento de determinados cânceres. O sunitinibe (ver parágrafos anteriores e **Quadro 102e.2**), mostrou atividade direcionada contra os receptores do c-*Kit* mutantes (aprovado para GIST), mas também bloqueia o VEGFR e o PDGFR; esse fármaco teve atividade antitumoral comprovada contra o carcinoma de células renais (CCR) metastático, provavelmente em razão da sua atividade antiangiogênica. Da mesma forma, o sorafenibe, originalmente desenvolvido como inibidor da quinase Raf, mas com potente atividade contra VEGFR e PDGFR, tem atividade contra CCR, câncer de tireoide e câncer hepatocelular. Outros inibidores de VEGFR aprovados para tratamento de CCR incluem axitinibe e pazopanibe.

O sucesso do bloqueio da angiogênese tumoral aumentou o entusiasmo pelo desenvolvimento de fármacos que atuem diretamente em outros componentes do processo angiogênico; a **Figura 102e.12** ilustra algumas dessas abordagens terapêuticas.

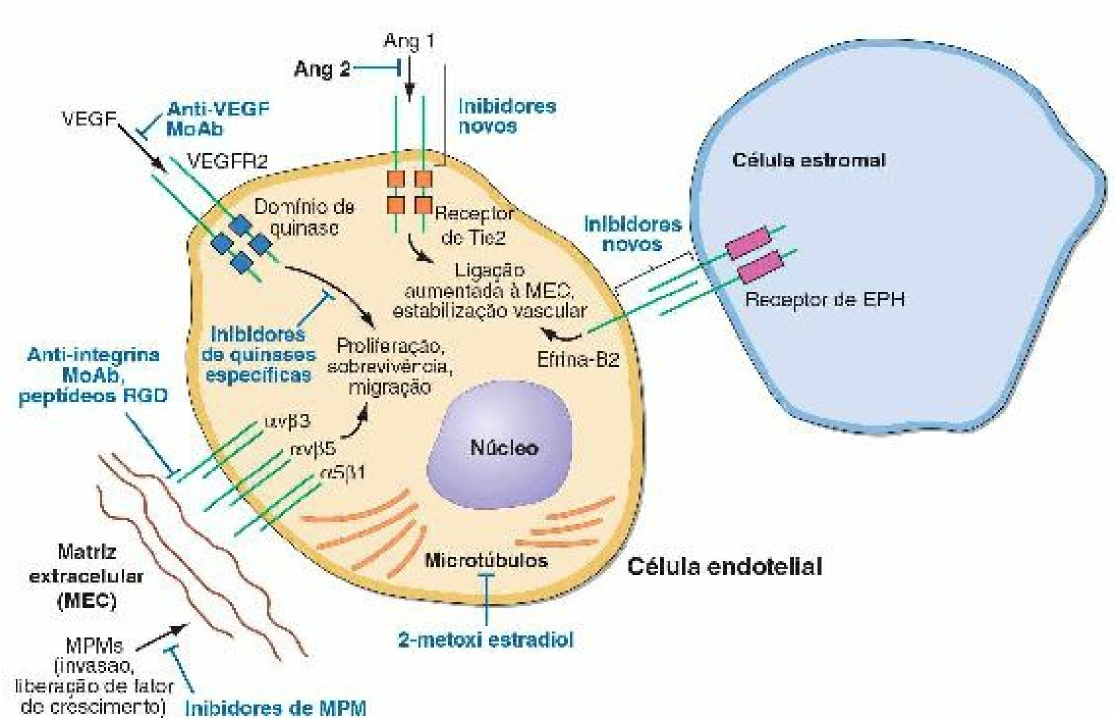
Ang 1
Ang 2
Inibidores novos
VEGF
Anti-VEGF MoAb
VEGFR2
Domínio de quinase
Receptor de Tie2
Ligação aumentada à MEC, estabilização vascular
Célula estromal
Inibidores novos
Receptor de EPH
Inibidores de quinases específicas
Proliferação, sobrevivência, migração
Efrina-B2
Anti-integrina MoAb, peptídeos RGD
αvβ3
αvβ5
α5β1
Núcleo
Matriz extracelular (MEC)
Microtúbulos
Célula endotelial
2-metoxi estradiol
MPMs (invasão, liberação de fator de crescimento)
Inibidores de MPM

FIGURA 102e.12 O entendimento dos eventos moleculares que regulam a angiogênese tumoral resultou em algumas estratégias terapêuticas para bloquear a

formação dos vasos sanguíneos. O bloqueio terapêutico eficaz do VEGF está descrito no texto. Outras vias de tirosina-quinases receptoras específicas da célula endotelial (p. ex., angiopoietina/Tie2 e efrina/EPH) são alvos prováveis de fármacos a serem desenvolvidos. A ligação da integrina $\alpha_v\beta_3$ é necessária à sobrevivência da célula endotelial (CE). As integrinas também são necessárias à migração e são reguladores importantes da atividade das metaloproteinases da matriz (MPMs), o que modula o transporte das CEs pela matriz extracelular (MEC), assim como a liberação dos fatores de crescimento acoplados. O bloqueio das integrinas inclui o desenvolvimento de anticorpos bloqueadores, inibidores peptídicos pequenos da sinalização das integrinas e peptídeos que contêm arg-gly-asp (RGD), que impedem a ligação das integrinas à MEC. Os peptídeos originados das proteínas normais por clivagem proteolítica, como a endostatina e a tunstatina, inibem a angiogênese por mecanismos que incluem a interferência na função das integrinas. As vias de transdução de sinais, que estão desreguladas nas células tumorais, controlam indiretamente a função das CEs. A inibição dos receptores da família do EGF, cuja atividade de sinalização está hiper-regulada em alguns cânceres humanos (p. ex., mama, intestino grosso e pulmão), provoca hiporregulação do VEGF e da IL-8, ao mesmo tempo em que aumenta a expressão da proteína antiangiogênica trombospondina-1. As vias das quinases Ras/MAPK, PI3K/Akt e Src constituem vias antitumorais importantes porque também regulam a proliferação e a sobrevivência das CEs derivadas do tumor. A descoberta de que as CEs dos tecidos normais expressam “adressinas vasculares” histoespecíficas em sua superfície celular sugere que o bloqueio dos subgrupos específicos de CE possa ser exequível.

EVASÃO DO SISTEMA IMUNE PELO CÂNCER

Os cânceres têm vários mecanismos que permitem que eles fujam de detecção e eliminação pelo sistema imune. Isso inclui a subregulação de proteínas da superfície celular envolvidas no reconhecimento imune (incluindo proteínas MHC e antígenos específicos de tumores), a expressão de outras proteínas da superfície celular que inibem a função imune (incluindo membros da família B7 de proteínas, como a PD-L1), a secreção de proteínas e outras moléculas imunossupressoras, o recrutamento e a expansão de células imunossupressoras, como células T reguladoras, e a indução de tolerância das células T. Além disso, os efeitos inflamatórios de algumas células imunomediadoras no microambiente tumoral (especialmente macrófagos teciduais e células supressoras derivadas da linhagem mieloide) podem suprimir as respostas de células T ao tumor e estimular a inflamação, a qual pode aumentar o crescimento tumoral.

As abordagens imunoterápicas no tratamento do câncer visando a ativação da resposta imune contra o tumor com a utilização de moléculas imunoestimuladoras, como interferons, IL-2 e anticorpos monoclonais, têm tido algum sucesso. Outra abordagem particularmente promissora é o direcionamento contra proteínas ou células (como as células T reguladoras) envolvidas no controle homeostático normal para impedir o dano autoimune ao hospedeiro, mas que as células neoplásicas e seu estroma também podem utilizar para a inibição da resposta imune dirigida contra eles. A abordagem que está mais avançada clinicamente envolve o direcionamento contra CTLA-4, PD-1 e PDL-1, moléculas coinibidoras expressas na superfície de células neoplásicas, células do sistema imune e/ou células estromais e que estão envolvidas na inibição da resposta imune contra o câncer **(Fig. 102e.13)**. Os anticorpos monoclonais dirigidos contra CTLA-4 e PD-1 estão aprovados para o tratamento de melanoma, e outros anticorpos dirigidos contra PD-1 ou PDL-1 têm mostrado atividade contra melanoma, CCR e câncer de pulmão e continuam a ser avaliados também contra outros tipos de câncer. Abordagens combinadas que são dirigidas contra mais de uma proteína ou que envolvem outras abordagens anticâncer (agentes direcionados, quimioterapia, radioterapia) também estão sendo exploradas e se mostram promissoras em estudos iniciais. Um aspecto importante dessas abordagens é o equilíbrio da liberação suficiente do controle negativo da resposta imune que permita o ataque imunomediado sobre os tumores sem permitir uma liberação excessiva e uma indução de efeitos autoimunes severos (como aqueles contra pele, tireoide, hipófise ou trato gastrintestinal).

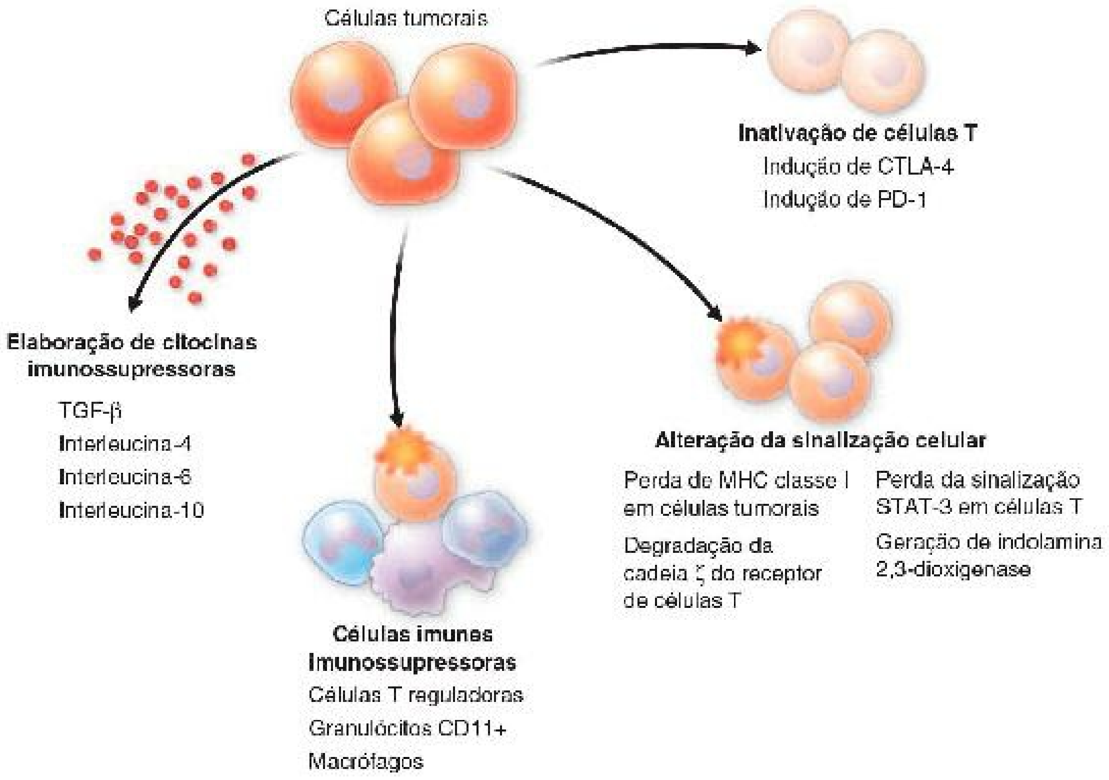
Células tumorais
Inativação de células T
Indução de CTLA-4
Indução de PD-1
Elaboração de citocinas imunossupressoras
TGF-β
Interleucina-4
Interleucina-6
Interleucina-10
Alteração da sinalização celular
Perda de MHC classe I em células tumorais
Degradação da cadeia ζ do receptor de células T
Perda da sinalização STAT-3 em células T
Geração de indolamina 2,3-dioxigenase
Células imunes imunossupressoras
Células T reguladoras
Granulócitos CD11+
Macrófagos

FIGURA 102e.13 **Interações tumor-hospedeiro que suprimem a resposta imune ao tumor.**

RESUMO

A profusão de informações sobre a biologia das células tumorais, as metástases e as interações entre tumor e hospedeiro (incluindo angiogênese e evasão do sistema imune pelo tumor) iniciou uma nova era de tratamento antineoplásico racional dirigido. Além disso, ficou evidente que fatores moleculares característicos detectados em determinados tumores (mutações de genes específicos, perfis de expressão gênica, expressão de microRNAs, expressão excessiva de proteínas específicas) podem ser usados para desenvolver tratamentos específicos e ampliar os efeitos antitumorais.

AGRADECIMENTO

Robert G. Fenton contribuiu para este capítulo nas edições anteriores, e os materiais pertinentes destes capítulos foram incluídos aqui.

---

[1] N. de R.T. Cariorrexe-fragmentação do núcleo picnótico: a cromatina adquire uma distribuição irregular, podendo se acumular em grânulos na membrana nuclear.

103e

Princípios do tratamento do câncer

Edward A. Sausville, Dan L. Longo

APRESENTAÇÃO DO CÂNCER

O câncer, em estado localizado ou sistêmico, representa um item frequente no diagnóstico diferencial de uma variedade de queixas comuns. Embora nem todas as formas de câncer sejam curáveis quando diagnosticadas, o fato de se oferecer aos pacientes uma maior oportunidade de cura ou um prolongamento significativo de vida é bastante ampliado pelo diagnóstico do câncer no ponto mais precoce possível de sua história natural e pela definição de tratamentos que previnam ou retardem sua disseminação sistêmica. Na verdade, certas formas de câncer, a saber os cânceres de mama, cólon e possivelmente pulmão, podem ser prevenidos pelo rastreamento de pacientes assintomáticos selecionados adequadamente: o rastreamento é indiscutivelmente o momento mais precoce do espectro de intervenções possíveis relacionadas com o câncer em que a cura é possível **(Quadro 103e.1)**.

QUADRO 103e.1 ESPECTRO DE INTERVENÇÕES RELACIONADAS COM O CÂNCER

Rastreamento de câncer em paciente assintomático
Consideração de câncer em diagnóstico diferencial
Exame físico, técnicas de imagem ou endoscopia para definir possível tumor
Diagnóstico de câncer por biópsia ou remoção:
  Histologia de rotina
  Histologia especializada: imuno-histoquímica
  Estudos moleculares
  Estudos citogenéticos
Estadiamento do câncer: onde está espalhado?
Tratamento
  Localizado
  Sistêmico
Tratamento de apoio
  Durante o tratamento: relacionado com os efeitos do tumor no paciente
  Durante o tratamento, para neutralizar efeitos colaterais
Paliativo e final da vida
  Quando os tratamentos eficazes não são possíveis ou desejáveis

DETECÇÃO DE UM CÂNCER

O termo *câncer*, conforme utilizado aqui, é sinônimo do termo *tumor*, cuja derivação original do latim significa simplesmente "intumescimento", quando não especificado de outra forma. Agora entendemos que o intumescimento que é uma manifestação física comum de um tumor deriva do aumento da pressão do fluido intersticial e do aumento celular e da massa estromal por volume, comparados ao tecido normal. Os tumores foram historicamente chamados de *carcinomas*, ou tumores infiltrantes "semelhantes ao caranguejo", ou *sarcomas*, ou "tumores carnosos", derivados dos termos gregos para "caranguejo" e "carne", respectivamente. As leucemias são um caso especial de um câncer dos tecidos formadores de sangue que se apresenta de uma forma disseminada frequentemente sem massas tumorais definidas. Além do intumescimento localizado, os tumores apresentam-se pela alteração de função do órgão que acometem, tais como a dispneia no esforço proveniente da anemia causada pela leucemia que substitui as células hematopoiéticas normais, a tosse nos cânceres pulmonares, a icterícia causada por tumores que rompem a árvore hepatobiliar ou as convulsões e sinais neurológicos provenientes dos tumores cerebrais. A hemorragia também é um sinal frequentemente presente quando estão envolvidas vísceras ocas, assim como a redução do número de plaquetas e a inibição inadequada da coagulação sanguínea. Portanto, embora estatisticamente a fração de pacientes que apresentam câncer com um sinal ou sintoma em particular possa ser baixa, as implicações para um paciente com câncer de não observar um tumor em estágio precoce exigem vigilância; assim, sinais ou sintomas persistentes deverão ser avaliados como possivelmente advindos de um tumor em estágio inicial.

Evidências da existência de um tumor podem ser estabelecidas objetivamente a partir de um exame físico minucioso, tais como a constatação de linfonodos aumentados nos linfomas ou uma massa palpável em uma mama ou em um sítio de tecido mole. Uma massa também poderá ser detectada ou confirmada por uma técnica de imagem, tais como abordagens por raios X planos, tomografia computadorizada (TC), ultrassom, tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) ou ressonância magnética nuclear. A sensibilidade dessas tecnologias varia consideravelmente, e o índice de suspeita da presença de um tumor deverá combinar com a tecnologia escolhida. Por exemplo, as TCs helicoidais de baixa densidade são superiores às radiografias planas de tórax na detecção de cânceres pulmonares. Outra forma de se estabelecer inicialmente a existência de um possível tumor é pela visualização direta de um órgão afetado por endoscopia.

ESTABELECIMENTO DE UM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Uma vez definida a existência de um provável tumor, o estabelecimento inequívoco do diagnóstico será o próximo passo no espectro de se orientar corretamente as necessidades de um paciente. Isso normalmente é realizado por um procedimento de biópsia e a observação após o exame patológico de uma afirmação inequívoca da presença do câncer. O princípio básico no diagnóstico do câncer é obter o máximo de tecido para análise com a maior segurança possível. Devido à heterogeneidade do tumor, os patologistas ficam mais capacitados para fazer o diagnóstico quando têm mais tecido para examinar. Além da observação de um tumor à microscopia óptica para verificar seu padrão de crescimento, o grau de atipia celular, a capacidade de invasão e os aspectos morfológicos que ajudam no diagnóstico diferencial, é importante ter tecido suficiente para procurar anormalidades genéticas e padrões de expressão de proteínas, tais como a expressão do receptor hormonal nos cânceres de mama, que possam auxiliar no diagnóstico diferencial ou fornecer informações sobre o prognóstico ou a probabilidade de resposta ao tratamento. Esforços para definir a informação “personalizada” a partir da biologia do tumor de cada paciente e pertinente ao plano de tratamento de cada paciente estão se tornando cada vez mais importantes na seleção de opções de tratamento. O clínico geral deverá se certificar de que a biópsia do câncer de um paciente seja apropriadamente encaminhada do centro cirúrgico para importantes estudos moleculares que possam apontar o melhor tratamento **(Quadro 103e.2)**.

QUADRO 103e.2 BIÓPSIA DIAGNÓSTICA: PADRÃO DE ESTUDOS ESPECIAIS E MOLECULARES DE TRATAMENTO

- Câncer de mama: primário e com suspeita de metástase
  - Receptores hormonais: estrogênio, progesterona
  - Oncoproteína HER2/neu
- Câncer pulmonar: primário e com suspeita de metástase
  - Quando não escamoso e de não pequenas células: mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico; oncoproteína de fusão gênica alk
- Câncer de cólon: suspeita de metástase
  - Mutação em Ki-ras
- Tumor do estroma gastrintestinal
  - Mutação na oncoproteína c-kit
- Melanoma
  - Mutação na oncoproteína B-raf
  - Expressão e mutação de c-*kit*
- Leucemia (células mononucleares do sangue periférico e/ou medula óssea)
  - Citogenética
  - Citometria de fluxo
  - Translocações cromossômicas que definem o tratamento
    - Proteína de fusão Bcr-Abl
    - t(15,17)
    - inversão 16
    - t(8,21)
- Linfoma
  - Imuno-histoquímica para CD20, CD30, marcadores da célula T
  - Translocações cromossômicas que definem o tratamento:
    - t(14,18)
    - t(8,14)

Tumores de aparência semelhante por morfologia microscópica podem apresentar padrões de expressão gênica muito diferentes quando avaliados por técnicas como a análise por *microarrays* para padrões de expressão gênica com a utilização de *chips* de genes, com diferenças importantes na biologia e na resposta ao tratamento. Tais testes requerem que o tecido seja manuseado de forma apropriada (p. ex., a detecção imunológica de proteínas é mais eficaz em tecido congelado fresco do que em tecido fixado em formol). A coordenação entre o cirurgião, o patologista e o clínico geral é essencial para assegurar que a quantidade de informação obtida do material de biópsia seja maximizada. Esses objetivos são mais bem alcançados por meio de uma *biópsia excisional* na qual toda a massa tumoral é removida com uma pequena margem de tecido normal em torno dela. Caso não se possa realizar uma biópsia excisional, *a biópsia incisional* é o procedimento de segunda escolha. Retira-se uma cunha de tecido, tentando incluir a maior parte do diâmetro transversal do tumor na biópsia para minimizar erros de amostragem. As técnicas de biópsia que envolvem cortes no interior do tumor carregam consigo um risco de facilitar sua disseminação, e a consideração de que a biópsia possa ser o prelúdio de uma cirurgia curativa, caso certos diagnósticos estejam estabelecidos, deverá informar a real abordagem utilizada. A *biópsia por agulha grossa* em geral obtém uma quantidade consideravelmente menor de tecido, porém esse procedimento costuma fornecer informações suficientes para o planejamento de um procedimento cirúrgico definitivo. A *aspiração por agulha fina* geralmente obtém apenas uma suspensão de células do interior da massa. Esse procedimento é minimamente invasivo e, quando positivo para câncer, poderá permitir a instituição de tratamento sistêmico quando a metástase for evidente, ou fornecer uma base para planejar um procedimento cirúrgico mais meticuloso e extenso. Entretanto, um diagnóstico negativo para neoplasia após uma aspiração por agulha fina não poderá ser considerado como evidência definitiva da ausência de um tumor ou estabelecer um diagnóstico definitivo em um indivíduo não diagnosticado como portador de câncer.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER

Um componente essencial do tratamento correto de um paciente em muitos tipos de câncer é a definição da extensão da doença, pois essa informação diz criticamente se deverão ser considerados inicialmente os tratamentos localizados, as abordagens de “modalidades combinadas” ou os tratamentos sistêmicos. Radiografias e outros exames de imagem podem ser úteis para definir o estágio clínico; entretanto, o estágio patológico requer a definição da extensão do comprometimento mediante a documentação da presença histológica do tumor em biópsias de tecido obtido por meio de procedimento cirúrgico. Amostras de linfonodos axilares no câncer de mama e de outros linfonodos por laparotomia para cânceres testiculares, de cólon e outros cânceres intra-abdominais podem fornecer informação crucial para planejar a terapia, bem como determinar a extensão e a natureza do tratamento primário para o câncer.

Para tumores associados a um possível “sítio primário”, sistemas de estadiamento evoluíram no sentido de definir um componente “T” relacionado com o tamanho do tumor ou com sua invasão em estruturas locais, um componente “N” relacionado com o número e a natureza de grupos de linfonodos adjacentes ao tumor com evidências de disseminação tumoral, e um componente “M”, com base na presença de sítios metastáticos locais ou distantes. Os diversos componentes “TNM” são, então, agregados a estágios, geralmente estágio I a III ou IV, dependendo do sítio anatômico. Os estágios numéricos refletem prognósticos semelhantes de sobrevida em longo prazo dos agrupamentos TNM em um estágio numérico após o tratamento adaptado ao estágio. Em geral, tumores de estágio I são T1 (refletindo tamanho pequeno), N0 ou N1 (refletindo disseminação ausente ou mínima do linfonodo), e M0 (ausência de metástases). Tais tumores de estágios iniciais são sensíveis às abordagens curativas com tratamentos locais. Por outro lado, tumores de estágio IV geralmente apresentam metástases para regiões distantes ou a invasão local de vísceras de forma que não pode ser feita excisão e são tratados com o uso de técnicas de intenção paliativa, exceto para aquelas doenças com sensibilidade excepcional aos tratamentos sistêmicos como a quimioterapia ou a imunoterapia. Além disso, o sistema de estadiamento TNM não é útil no caso de doenças como a leucemia, em que a infiltração da medula óssea nunca é realmente localizada, ou como os tumores do sistema nervoso central, em que a histologia do tumor e a extensão da ressecção anatomicamente possível são mais importantes na orientação do prognóstico.

TRATAMENTO DO CÂNCER

O principal objetivo do tratamento do câncer é erradicá-lo. Caso essa meta primordial não possa ser alcançada, os objetivos passam a ser paliativos, a melhora dos sintomas e a preservação da qualidade de vida, em um esforço para prolongá-la. O ditado *primum non nocere* nem sempre poderá ser o princípio-guia da terapia do câncer. Quando a cura do câncer é possível, os tratamentos podem ser instituídos apesar da certeza das toxicidades graves e potencialmente fatais. Todo tratamento do câncer pode ser prejudicial e induzir toxicidade sem qualquer benefício. O índice terapêutico de muitas intervenções pode ser bastante estreito, com tratamentos administrados a ponto de causar toxicidade. Em contrapartida, quando o objetivo clínico é paliativo, a atenção minuciosa no sentido de minimizar a toxicidade dos tratamentos potencialmente tóxicos passa a ser uma meta significativa.

Os tratamentos de câncer são divididos em dois tipos principais: locais e sistêmicos. Os tratamentos locais são cirurgia, radioterapia (incluindo terapia fotodinâmica) e abordagens ablativas (incluindo radiofrequência e estratégias criocirúrgicas). Os tratamentos sistêmicos são a quimioterapia (incluindo terapia hormonal e terapia de alvo molecular) e a terapia biológica (incluindo imunoterapia). Em geral, as modalidades são combinadas, e os agentes de cada categoria podem agir por vários mecanismos. Por exemplo, a quimioterapia do câncer pode induzir diferenciação, e os anticorpos (uma forma de imunoterapia) podem ser usados como veículo na radioterapia. A *Oncologia*, o estudo de tumores que inclui estratégias de tratamento, é um esforço multidisciplinar que envolve a especialidade oncológica das áreas de cirurgia, radiação e medicina interna. Os tratamentos para pacientes com malignidades hematológicas geralmente são compartilhados por hematologistas e oncologistas clínicos.

De muitas formas, o câncer simula uma tentativa do órgão de regular seu próprio crescimento. Contudo, os cânceres não estabelecem um limite apropriado quanto ao crescimento permitido. Órgãos normais e com câncer compartilham a propriedade de ter (1) uma população de células que progridem ativamente ao longo do ciclo celular com sua divisão fornecendo uma base para o crescimento do tumor e (2) uma população de células que não estão em ciclo. Nos cânceres, as células que não estão em divisão são heterogêneas; algumas sofreram um excesso de danos genéticos e não se replicam, mas apresentam defeitos em suas vias de indução de morte celular que permitem sua sobrevivência; algumas possuem deficiências de nutrientes e oxigênio, enquanto outras estão fora de ciclo, mas podem ser recrutadas de volta ao ciclo e se expandir quando necessário (i.e, a parada do crescimento é reversível). É improvável que células com lesões graves e sem nutrientes matem o paciente. O problema é que as células que se encontram quiescentes de maneira reversível são capazes de repor as células tumorais removidas fisicamente ou danificadas pela radioterapia ou quimioterapia. Estas incluem as *células-tronco cancerosas*, cujas propriedades estão sendo elucidadas, pois poderão servir de base para dar origem às células iniciadoras ou responsáveis pela repopulação do tumor. A fração de células-tronco de um tumor poderá definir novos alvos para terapias que visem retardar sua capacidade de entrar novamente em ciclo celular.

Os tumores seguem uma curva de crescimento gompertziana **(Fig. 103e.1)**, com a fração de crescimento aparente de uma neoplasia sendo alta com pequena carga tumoral e diminuindo até que, no momento do diagnóstico, seja atingida uma carga tumoral de 1 a 5 × 10^9 células tumorais, e a fração de crescimento geralmente é de 1 a 4% para diversos tumores sólidos. Por essa visão, a mais rápida taxa de crescimento tumoral ocorre antes que o tumor seja detectado. Uma explicação alternativa para essas propriedades de crescimento pode vir também da capacidade que os tumores de sítios metastáticos apresentam de recrutar células tumorais circulantes a partir do tumor primário ou de outras metástases. Um aspecto adicional fundamental de um tumor bem-sucedido é a capacidade de estimular o desenvolvimento de um novo estroma de sustentação mediante a angiogênese e a produção de proteases, para permitir a invasão através das membranas basais e barreiras teciduais normais (Cap. 102e). Mecanismos celulares específicos promovem a entrada ou a parada de células tumorais no ciclo celular. Por exemplo, quando um tumor apresenta recidiva após cirurgia ou quimioterapia, frequentemente seu crescimento é acelerado, e sua fração de crescimento aumenta. Tal padrão é semelhante ao observado nos órgãos em regeneração. A ressecção parcial do fígado resulta no recrutamento de células para o ciclo celular, de modo que o volume hepático ressecado é reposto. Da mesma forma, a medula óssea danificada pela quimioterapia aumenta seu crescimento para substituir células mortas pela quimioterapia. No entanto, os cânceres não reconhecem um limite para sua expansão. A gamopatia monoclonal de significado indeterminado pode ser um exemplo de neoplasia clonal, com aspectos intrínsecos que interrompem seu crescimento antes que uma carga tumoral letal seja alcançada. Uma fração de pacientes com esse distúrbio chega ao desenvolvimento do mieloma múltiplo fatal, mas é provável que isso ocorra devido ao acúmulo de lesões genéticas adicionais. A elucidação dos mecanismos que regulam esse comportamento tumoral "similar ao do órgão" poderá fornecer indícios adicionais para o controle e o tratamento do câncer.

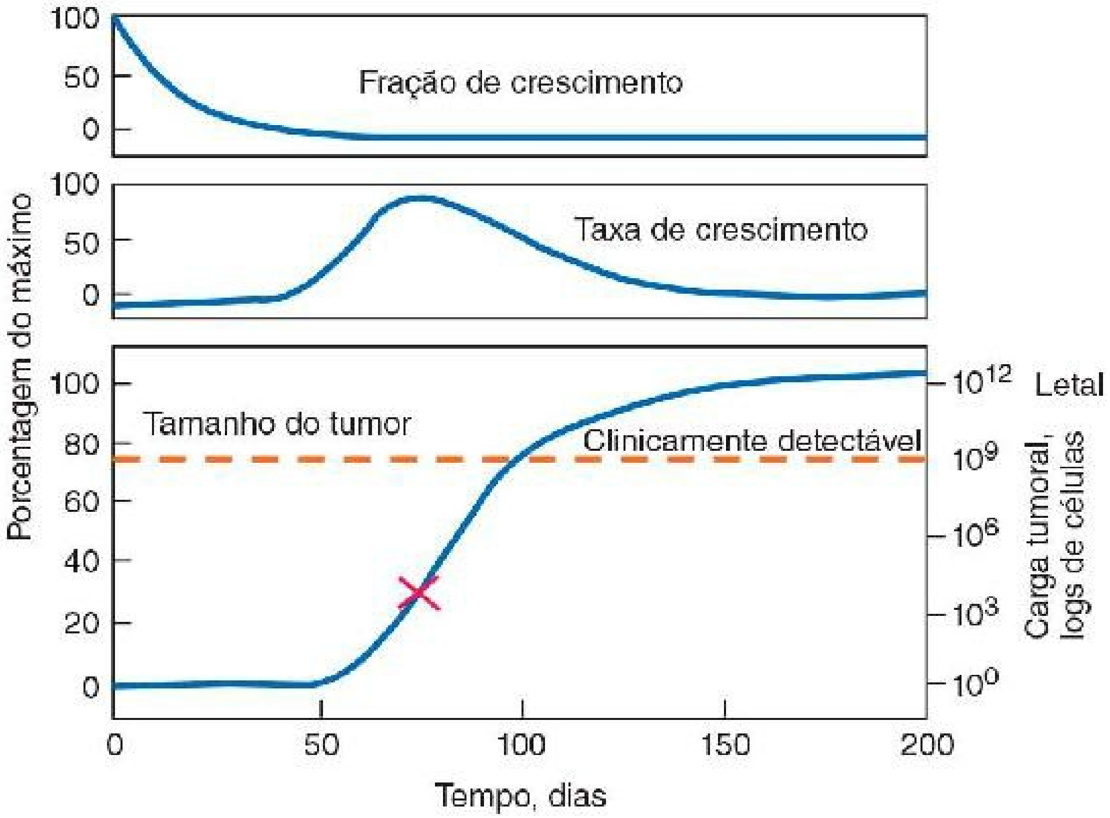

FIGURA 103e.1 Crescimento tumoral de Gompertz. A fração de crescimento de um tumor cai exponencialmente durante o tempo (*parte superior*). A taxa de crescimento de um tumor atinge o máximo antes que ele seja clinicamente detectável (*parte central*). O

tamanho do tumor aumenta lentamente, passa por uma fase exponencial e de novo reduz quando atinge o tamanho em que poderão ocorrer limitação de nutrientes ou influências autorreguladoras do hospedeiro. A taxa de crescimento máximo ocorre em 1/e, o ponto em que o tumor tem aproximadamente 37% de seu tamanho máximo (*assinalado com um X*). O tumor torna-se detectável com uma carga de cerca de 10^9 células (1 cm^3) e mata o paciente com uma carga de células tumorais de cerca de 10^{12} (1 kg). Os esforços para tratar o tumor e reduzir seu tamanho podem resultar em aumento da fração proliferativa e da taxa de crescimento tumoral.

TRATAMENTOS DO CÂNCER LOCALIZADO

CIRURGIA

A cirurgia é inquestionavelmente o meio mais efetivo de tratar o câncer. Hoje, pelo menos 40% dos pacientes com câncer são curados por cirurgia. Infelizmente, um grande número de pacientes com tumores sólidos (talvez 60%) apresenta doença metastática que não pode ser removida. Contudo, mesmo quando a doença não é curável apenas pela cirurgia, a retirada do tumor pode trazer benefícios importantes, como o controle local do tumor, a preservação da função do órgão, a diminuição do volume da massa, permitindo que a terapia subsequente funcione melhor, e a informação sobre o estágio no sentido da extensão do comprometimento. A cirurgia do câncer visando à cura em geral é planejada para excisar completamente o tumor com uma margem adequada de tecido normal (a margem varia de acordo com o tumor e com a anatomia), tocando o tumor o menos possível para evitar disseminação vascular e linfática e minimizando o risco cirúrgico. Esse tipo de ressecção é definido como R0. Por outro lado, as ressecções R1 e R2 são definidas patologicamente sem precisão como apresentando tumores microscópicos ou macroscópicos às margens da ressecção. Tais abordagens poderão ser necessárias pela proximidade do tumor às estruturas vitais ou se a extensão do envolvimento do tumor for reconhecida apenas na amostra excisada e poderão representar a base para uma nova operação a fim de que sejam obtidos os limites ideais, quando possível. A extensão do procedimento para a ressecção dos linfonodos de drenagem fornece informações sobre o prognóstico e poderá, em certas localizações anatômicas, melhorar a sobrevida.

Cada vez mais, as abordagens laparoscópicas estão sendo usadas para atingir tumores primários abdominais e pélvicos. Pode-se avaliar a disseminação para linfonodos usando a abordagem do linfonodo-sentinela, na qual é definido o primeiro linfonodo drenante de um tumor metastático, injetando-se um corante azul ou um radioisótopo no sítio do tumor em operação e, em seguida, extraindo-se o primeiro linfonodo que capte o corante ou o marcador. A avaliação do linfonodo-sentinela continua sob investigação clínica, porém parece fornecer informações confiáveis sem os riscos associados à ressecção de todos os linfonodos regionais (linfedema, linfangiossarcoma). Avanços na quimioterapia adjuvante (quimioterapia administrada sistemicamente após remoção de toda doença por cirurgia e sem evidências de doença metastática ativa) e na radioterapia após cirurgia permitiram uma substancial redução na realização de cirurgia primária necessária para se obter melhores prognósticos. Por isso, a lumpectomia com radioterapia é tão efetiva quanto a mastectomia radical modificada para o câncer de mama, e a cirurgia que poupa um membro, seguida por quimioterapia e radioterapia adjuvantes, substituiu os procedimentos cirúrgicos primários radicais que envolvem amputação e desarticulação, no caso dos rabdomiossarcomas e osteossarcomas na infância. Mais cirurgias limitadas vêm sendo usadas para preservar a função de órgãos, como nos casos dos cânceres da laringe e da bexiga. A magnitude de operações necessárias para aperfeiçoar o controle e a cura do câncer também diminuiu graças a avanços técnicos; por exemplo, o grampeador anastomótico circular permitiu obter margens mais estreitas (< 2 cm) na ressecção do câncer de cólon sem comprometer as taxas de controle local, mantendo a anatomia normal em pacientes que, de outra forma, precisariam de colostomias.

Em alguns casos (p. ex., no câncer volumoso do testículo ou no câncer de mama em estágio III), a cirurgia não é a primeira modalidade de tratamento usada. Após uma biópsia diagnóstica inicial, instituem-se quimioterapia e/ou radioterapia para reduzir o tamanho do tumor e controlar clinicamente a doença metastática não detectada. Tal tratamento é seguido por um procedimento cirúrgico para remover massas residuais; isso é chamado de *terapia neoadjuvante*. Como a sequência de tratamento é fundamental para o sucesso e é diferente da abordagem-padrão de se fazer primeiro a cirurgia, a coordenação entre o cirurgião oncológico, o radioterapeuta e o oncologista clínico é essencial.

A cirurgia poderá ser curativa em uma subpopulação de pacientes com doença metastática. Os pacientes que apresentam metástases pulmonares de osteossarcomas podem se curar com a ressecção das lesões pulmonares. Em pacientes com câncer de cólon com menos de cinco metástases hepáticas restritas a um lobo e sem metástases extra-hepáticas, a lobectomia hepática pode proporcionar uma sobrevida prolongada livre da doença em 25% de pacientes selecionados. A cirurgia também poderá ser associada a efeitos antitumorais sistêmicos. No caso de tumores que respondem a hormônios, a ooforectomia e/ou a adrenalectomia podem eliminar a produção de estrogênio, e a orquiectomia pode reduzir a produção de androgênio, hormônios que atuam sobre certos cânceres de mama e todos os de próstata, respectivamente; ambos os procedimentos poderão apresentar efeitos úteis sobre o crescimento tumoral metastático. Se a ressecção da lesão primária for feita na presença de metástases, também tem sido descrita a aceleração do crescimento metastático em certos casos, provavelmente com base na remoção de uma fonte de inibidores da angiogênese e de reguladores do crescimento relacionados com a massa tumoral.

Ao se escolher um cirurgião ou centro para tratamento de um câncer primário, é preciso considerar o número de cirurgias de câncer feitas no local. Estudos realizados em uma variedade de cânceres mostraram que um número maior de procedimentos anuais parece ter correlação com o prognóstico. Além disso, as instalações com extensos sistemas de suporte – por exemplo, equipes de cirurgia articular torácica e abdominal com *bypass* cardiopulmonar, quando necessário – possibilitam a ressecção de certos tumores, o que de outra forma não seria viável.

A cirurgia é usada de várias formas para tratamento paliativo ou de apoio ao paciente com câncer, não estando relacionada com o objetivo da cura do câncer. Isso inclui a inserção e a manutenção de cateteres venosos centrais, o controle de efusões pleurais e pericárdicas e ascite, a interrupção caval de êmbolos pulmonares recorrentes, a estabilização de ossos de sustentação de peso/carga, enfraquecidos pelo câncer, e o controle de hemorragia, entre outros. O *bypass* cirúrgico do trato gastrintestinal e urinário ou a obstrução do tronco biliar pode aliviar sintomas e prolongar a sobrevida. Os procedimentos cirúrgicos podem aliviar a dor, de outra forma intratável, ou reverter a disfunção neurológica (descompressão medular). A esplenectomia pode aliviar sintomas e reverter o hiperesplenismo. A terapia intratecal ou intra-hepática depende da colocação cirúrgica de acessos apropriados para infusão. A cirurgia pode corrigir outras toxicidades relacionadas com o tratamento, tais como aderências ou estenoses. Os procedimentos cirúrgicos também representam esforços válidos de reabilitação para restabelecer a saúde ou a funcionalidade. Poderão ser necessários procedimentos ortopédicos para assegurar locomoção adequada. A reconstrução da mama pode ter grande impacto sobre a percepção da paciente sobre o sucesso do tratamento. A cirurgia plástica e reconstrutora pode corrigir os efeitos de um tratamento primário desfigurante.

A cirurgia é também uma ferramenta importante na prevenção de cânceres em populações de alto risco. A mastectomia, a colectomia, a ooforectomia e a tireoidectomia profiláticas representam os pilares da prevenção de síndromes genéticas de câncer. A ressecção de lesões pré-malignas da pele e do colo uterino e de pólipos colônicos previne a progressão ao estado de malignidade.

RADIAÇÃO

Biologia e medicina da radiação A radiação terapêutica é ionizante; ela lesiona qualquer tecido que esteja em seu caminho. A seletividade da radiação para induzir a morte da célula cancerosa poderá ser devida aos distúrbios em sua capacidade de reparar lesões subletais do DNA e outras. A radiação ionizante induz quebras no DNA e gera radicais livres a partir da água celular que podem lesionar as membranas celulares, proteínas e organelas. O dano causado pela radiação é aumentado pelo oxigênio; as células hipoxêmicas são mais resistentes. O aumento da presença do oxigênio representa uma base para a sensibilização à radiação. Compostos sulfidrílicos interferem na geração de radicais livres e podem atuar como protetores contra a radiação. Os raios X e gama são as formas de radiação usadas mais comumente para tratar o câncer. Ambos consistem em ondas eletromagnéticas não particuladas que causam a ejeção de um elétron orbital quando absorvidas. Essa ejeção de um elétron orbital é chamada de *ionização*. Os raios X são gerados por aceleradores lineares; os raios gama são gerados a partir do decaimento de núcleos atômicos em radioisótopos como o cobalto e o rádio. Essas ondas comportam-se biologicamente como pacotes de energia, denominados *fótons*. A radiação ionizante particulada usando prótons também se tornou disponível. A maior parte do dano celular induzido pela radiação se deve à formação de radicais hidroxila a partir da água tecidual:

$$\text{Radiação ionizante} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\bullet$$
$$OH^\bullet \rightarrow \text{dano celular}$$

A radiação é quantificada com base na quantidade de radiação absorvida pelo tumor no paciente; ela não se baseia na quantidade de radiação gerada pelo aparelho. A unidade do Sistema Internacional (SI) para a radiação absorvida é o Gray (Gy): 1 Gy refere-se a 1 J/kg de tecido; 1 Gy equivale a 100 centigrays (cGy) de dose absorvida. Uma unidade historicamente utilizada na literatura oncológica, o *rad* (dose de radiação absorvida, de *radiation absorbed dose*), é definida como 100 ergs de energia absorvida por grama de tecido e é equivalente a 1 cGy. A dose de radiação é definida pela energia absorvida por massa de tecido, sendo medida por detectores colocados na superfície corporal ou com base nos fantasmas de radiação, que lembram formas e composição dos tecidos humanos, contendo detectores internos. As características que tornam uma célula em particular mais sensível ou mais resistente aos efeitos biológicos da radiação não estão completamente definidas e criticamente envolvem proteínas de reparo do DNA que, em seu papel fisiológico, protegem contra a lesão do DNA relacionada com o ambiente.

Radioterapia localizada O efeito da radiação é influenciado por três determinantes: dose total absorvida, número de frações e tempo de tratamento. Um erro frequente é se omitir o número de frações e a duração do tratamento. Esse fato é equivalente a se dizer que um corredor completou uma corrida em 20 segundos; sem saber a distância que ele correu, é difícil interpretar o resultado. O tempo poderia ser muito bom para uma corrida de 200 m ou muito ruim para uma corrida de 100 m. Portanto, um programa típico de radioterapia poderia ser descrito como a aplicação de 4.500 cGy a um alvo particular (p. ex., mediastino) durante cinco semanas em frações de 180 cGy. Esquemas radioterápicos mais curativos são administrados 1 vez/dia, cinco dias por semana, em frações de 150 a 200 cGy.

Vários parâmetros influenciam o dano ao tecido (normal e tumoral) causado pela radiação. As células hipóxicas são relativamente resistentes. As células que não se dividem são mais resistentes que as células que sofrem divisão e esse fato representa um racional para a aplicação da radiação em frações repetidas, para que no final seja exposto um grande número de células tumorais que entraram em ciclo de divisão celular. Além desses parâmetros biológicos, os parâmetros físicos da radiação também são cruciais. A energia da radiação determina sua capacidade de penetrar nos tecidos. Feixes de baixa energia e ortovoltagem (150 a 400 kV) dispersam-se quando entram em choque com o corpo, de forma muito semelhante à difusão da luz quando se choca com partículas no ar. Tais feixes resultam em mais dano aos tecidos normais adjacentes e menos radiação liberada para o tumor. A radiação de megavoltagem (> 1 MeV) tem dispersão lateral muito baixa; esse fato resulta em um efeito poupador da pele, na distribuição mais homogênea da energia da radiação e em maior deposição de energia no tumor ou *volume-alvo*. Os tecidos que o feixe atravessa para chegar ao tumor são chamados de *volume de trânsito*. A dose máxima no volume-alvo costuma ser a causa de complicações para os tecidos localizados no volume de trânsito, e a dose mínima no volume-alvo influencia a probabilidade de recorrência do tumor. A homogeneidade da dose no volume-alvo é o objetivo a ser alcançado. Estratégias computacionais e a emissão de diversos feixes que convergem para uma lesão-alvo representam a base para a “faca gama” e estratégias relacionadas para liberar altas doses para pequenos volumes de tumor, poupando o tecido normal.

A irradiação terapêutica é liberada de três maneiras: (1) *teleterapia*, com os feixes de radiação focados gerados a uma distância e direcionados para o tumor no interior do paciente; (2) *braquiterapia*, com as fontes de radiação encapsuladas implantadas diretamente nos tecidos tumorais ou adjacentes a eles, e (3) *terapia sistêmica*, com os radionuclídeos administrados, por exemplo, por via intravenosa, porém direcionados de alguma forma para o local do tumor. A teleterapia com fótons de raios X ou de raios gama é a forma mais comumente utilizada de radioterapia. Formas particuladas de radiação também são usadas em certas circunstâncias, tais como o uso de feixes de prótons. A diferença entre fótons e prótons se refere ao volume no qual ocorre a maior liberação de energia. Os prótons em geral apresentam uma faixa de deposição de energia mais estreita, resultando teoricamente em uma liberação de radiação mais precisa e uma melhora no grau em que as estruturas adjacentes podem ser afetadas, em comparação com os fótons. Os feixes de elétrons são uma forma particulada de radiação que, em contraste com fótons e prótons, apresentam uma penetrância muito baixa nos tecidos e são usados para tratar tumores cutâneos. Além de poupar as estruturas adjacentes, as formas particuladas de radiação não são, na maioria das situações, superiores aos raios X ou raios gama em estudos clínicos apresentados até agora, porém esta é uma área ativa de pesquisa.

Certos fármacos usados no tratamento do câncer também podem atuar como sensibilizadores à radiação. Por exemplo, compostos que se incorporam no DNA e alteram sua estereoquímica (p. ex., pirimidinas halogenadas, cisplatina) aumentam os efeitos da radiação nas regiões localizadas, como a hidroxiureia, outro inibidor da síntese de DNA. Estes são importantes adjuntos do tratamento local de certos tumores, tais como os cânceres de células escamosas de cabeça e pescoço, colo uterino e reto.

Toxicidade da radioterapia Embora a radioterapia seja administrada mais frequentemente em determinada região, podem ocorrer efeitos sistêmicos, como fadiga, anorexia, náuseas e vômitos, em parte relacionados com o volume de tumor irradiado, o fracionamento da dose, os campos de irradiação e a suscetibilidade individual. Os tecidos lesionados liberam citocinas que atuam de forma sistêmica para produzir esses efeitos. O osso situa-se entre os órgãos mais radiorresistentes, com os efeitos da radiação se manifestando principalmente em crianças, mediante a fusão prematura da placa de crescimento epifisária. Por outro lado, os testículos nos homens, os ovários nas mulheres e a medula óssea são os órgãos mais sensíveis. Qualquer medula óssea situada em um campo de radiação poderá ser erradicada pela irradiação terapêutica. Os órgãos com menor necessidade de renovação celular, como o coração, a musculatura esquelética e os nervos, são mais resistentes aos efeitos da radiação. Nos órgãos resistentes à radiação, o endotélio vascular é o componente mais sensível. Os órgãos com maior taxa de autorrenovação como parte da homeostase normal, tais como o sistema hematopoiético e o revestimento mucoso do trato intestinal, são mais sensíveis. As toxicidades agudas consistem na mucosite, no eritema cutâneo (ulceração nos casos graves) e na toxicidade que ocorre na medula óssea. Em geral, estas podem ser aliviadas pela interrupção do tratamento.

As toxicidades crônicas são mais graves. A irradiação das regiões da cabeça e do pescoço costuma desencadear insuficiência da tireoide. Cataratas e danos na retina podem ocasionar cegueira. As glândulas salivares deixam de produzir saliva, o que acarreta cáries dentárias e má dentição. O paladar e o olfato podem ser afetados. A irradiação do mediastino pode triplicar o risco de infarto fatal do miocárdio. Outros efeitos vasculares tardios incluem pericardite constritiva crônica, fibrose pulmonar, estenose de víscera, transecção da medula espinal e enterite causada pela radiação. Uma toxicidade tardia séria é o desenvolvimento de segundos tumores sólidos nos campos irradiados ou em suas proximidades. Tais tumores podem se desenvolver em qualquer órgão ou tecido e ocorrer em uma taxa de 1% ao ano, começando na segunda década após o tratamento. A suscetibilidade de alguns órgãos à carcinogênese induzida por radiação varia. Uma mulher que recebe radioterapia de campo em manto para doença de Hodgkin aos 25 anos de idade apresenta 30% de risco de desenvolver câncer de mama por volta dos 55 anos. Esse fato é de magnitude comparável às síndromes genéticas de câncer de mama. Mulheres tratadas após os 30 anos apresentam um risco pequeno ou ausente de desenvolver câncer de mama. Não há dados sugestivos de que exista uma dose limiar de radiação terapêutica abaixo da qual a incidência de segundos cânceres seja menor. Observam-se altos índices de segundos tumores em pessoas que recebem apenas 1.000 cGy.

OUTROS TRATAMENTOS DE CÂNCER LOCALIZADO

As técnicas de endoscopia podem permitir a colocação de *stents* para desbloquear vísceras por meios mecânicos, atenuando, por exemplo, obstruções gastrintestinais ou biliares. A ablação por radiofrequência (ARF) refere-se ao uso de radiação de micro-ondas focalizadas para induzir lesão térmica em um volume de tecido. A ARF poderá ser útil no controle de lesões metastáticas, particularmente no fígado, que poderão comprometer a drenagem biliar (como um exemplo) e ameaçar a qualidade e a duração de vida útil em pacientes com doenças que, de outra forma, não poderiam sofrer ressecção. A criocirurgia usa o frio extremo para esterilizar lesões em certos locais, tais como próstata e rins, quando em estágio bem inicial, eliminando a necessidade de modalidades de mais efeitos colaterais como a cirurgia ou a radiação.

Algumas substâncias químicas (porfirinas, ftalocianinas) são captadas preferencialmente por células cancerosas mediante mecanismos ainda não completamente definidos. Quando a luz, em geral liberada por um *laser*, incide sobre as células que contêm esses compostos, são gerados radicais livres, e as células morrem. Cada vez mais estão sendo usadas hematoporfirinas e luz (fototerapia) para tratar os cânceres de pele, ovário, pulmão, cólon, reto e esôfago. O tratamento paliativo de doença local recorrente avançada às vezes pode ser excelente e durar muitos meses.

A infusão de agentes quimioterápicos ou biológicos ou os sistemas de transporte de radiação, tais como esferas de vidro cobertas com isótopos, para sítios localizados através de cateteres inseridos em sítios vasculares específicos como o fígado ou um membro, têm sido usados com o objetivo de controlar a doença limitada àquele local; em casos particulares, o controle prolongado da doença realmente localizada tem sido possível.

TRATAMENTOS DE CÂNCER SISTÊMICO

O conceito de que agentes administrados de forma sistêmica podem causar um efeito benéfico sobre o câncer foi historicamente derivado de três conjuntos de observações. Paul Ehrlich, no século XIX, observou que diferentes corantes reagiam com diferentes células e componentes tissulares. Ele formulou a hipótese da existência de compostos que seriam “balas mágicas” que poderiam se ligar a tumores, devido à afinidade do agente pelo tumor. Uma segunda observação foram os efeitos tóxicos de certos derivados do gás mostarda sobre a medula óssea, durante a Primeira Guerra Mundial, levando à ideia de que doses inferiores desses agentes poderiam ser usadas para tratar tumores de células derivadas da medula. Por fim, a observação de que certos tumores de tecidos responsivos aos hormônios, por exemplo, tumores de mama, poderiam encolher após ooforectomia levou à ideia de que as substâncias endógenas que promovem o crescimento de um tumor poderiam ser antagonizadas. As substâncias químicas que atingem cada um dos objetivos representam de forma real ou intelectual os protótipos dos agentes quimioterápicos atualmente utilizados contra o câncer.

Os tratamentos sistêmicos do câncer consistem em quatro tipos amplos. Os *agentes quimioterápicos “citotóxicos” convencionais* foram historicamente derivados da observação empírica de que essas “pequenas moléculas” (em geral com massa molecular < 1.500 Da) podiam causar uma regressão importante de tumores experimentais crescendo em animais. Esses agentes atuavam modificando principalmente a estrutura do DNA ou interferindo na segregação do DNA como cromossomos na mitose. Os *agentes alvo-dirigidos* referem-se a pequenas moléculas ou “agentes biológicos” (geralmente macromoléculas como anticorpos ou citocinas) criados e desenvolvidos para interagir com um alvo molecular definido importante na manutenção da malignidade ou expresso de forma seletiva pelas células tumorais. Como descrito no **Capítulo 102e**, os tumores bem-sucedidos ativaram vias bioquímicas que levam à proliferação descontrolada mediante a ação, por exemplo, de produtos oncogênicos, da perda de inibidores do ciclo celular ou da regulação da morte celular, e adquiriram a capacidade de replicar cromossomos indefinidamente, invadir, induzir metástases e escapar do sistema imunológico. As terapias direcionadas exploram a biologia que existe por trás do comportamento celular aberrante como fundamento para seus efeitos terapêuticos. As *terapias hormonais* (a primeira forma de terapia dirigida) exploram as vias bioquímicas básicas da função dos estrogênios e androgênios e atuam como uma base terapêutica para a abordagem de pacientes com tumores de origem mamária, prostática, uterina e ovariana. As *terapias biológicas* em geral consistem em macromoléculas que possuem um alvo particular (p. ex., fator anticrescimento ou anticorpos anticitocinas) ou podem apresentar a capacidade de regular o crescimento de células tumorais ou induzir uma resposta imune para matar células tumorais. Por isso, as terapias biológicas incluem não apenas anticorpos, mas também citocinas e terapias gênicas.

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Princípios A utilidade de qualquer fármaco é determinada pela extensão em que certa dose causa um resultado útil (efeito terapêutico; no caso de agentes antineoplásicos, toxicidade para as células tumorais) em oposição a um efeito tóxico para o hospedeiro. O *índice terapêutico* é o grau de distinção entre doses tóxicas e terapêuticas. Os fármacos realmente úteis apresentam amplos índices terapêuticos, o que em geral ocorre quando o alvo do fármaco é expresso no compartimento causador da doença, em vez de fazê-lo no compartimento normal. Classicamente, a toxicidade seletiva de um agente por um tecido ou tipo celular é governada pela expressão diferencial de um alvo do fármaco no tipo celular "sensível" ou pelo acúmulo diferencial do fármaco ou sua eliminação nos/dos compartimentos onde ocorre maior ou menor toxicidade, respectivamente. Os agentes quimioterápicos usados atualmente possuem a lamentável propriedade de ter seus alvos presentes tanto em tecidos normais quanto nos tumores. Portanto, eles apresentam índices terapêuticos relativamente estreitos.

A **Figura 103e-2** ilustra as etapas do desenvolvimento dos fármacos usados em câncer. Após a demonstração de atividade antitumoral em modelos animais, os agentes anticancerígenos potencialmente úteis são avaliados posteriormente para se definir um esquema ideal de administração e se encontrar uma formulação do fármaco apropriada para determinada via de administração e horário. Testes de segurança em duas espécies em uma programação análoga de administração definem a dose inicial de um ensaio de fase 1 em seres humanos em geral, porém nem sempre em pacientes com câncer que esgotaram os tratamentos "padrão" (já aprovados). A dose inicial costuma ser de um sexto a um quinto da dose imediata que induz uma toxicidade facilmente reversível nas espécies animais mais sensíveis. Em seguida, são administradas doses escalonadas durante o ensaio de fase 1 em seres humanos até que se observe toxicidade reversível. A toxicidade limitante da dose (TLD) define uma dose que transmite toxicidade maior do que a aceitável na prática rotineira, permitindo definir a menor dose máxima tolerada (DMT). Se possível, correlaciona-se a ocorrência de toxicidade com as concentrações plasmáticas do fármaco. A DMT, ou uma dose logo abaixo dela, em geral é a adequada para ensaios de fase 2, em que se administra uma dose fixa a um conjunto relativamente homogêneo de pacientes com um tipo particular de tumor, na tentativa de definir se o fármaco causa regressão de tumores. No ensaio de fase 3, procuram-se evidências de melhora da sobrevida global ou de melhora no tempo para progressão da doença por parte do novo fármaco em comparação com uma população controle apropriada, que geralmente estará recebendo uma abordagem de "padrão de tratamento" aceitável. Um prognóstico favorável de um ensaio de fase 3 é a base para se pedir a aprovação de uma agência reguladora para comercialização do novo agente, como seguro e possuidor de uma medida de eficácia clínica.

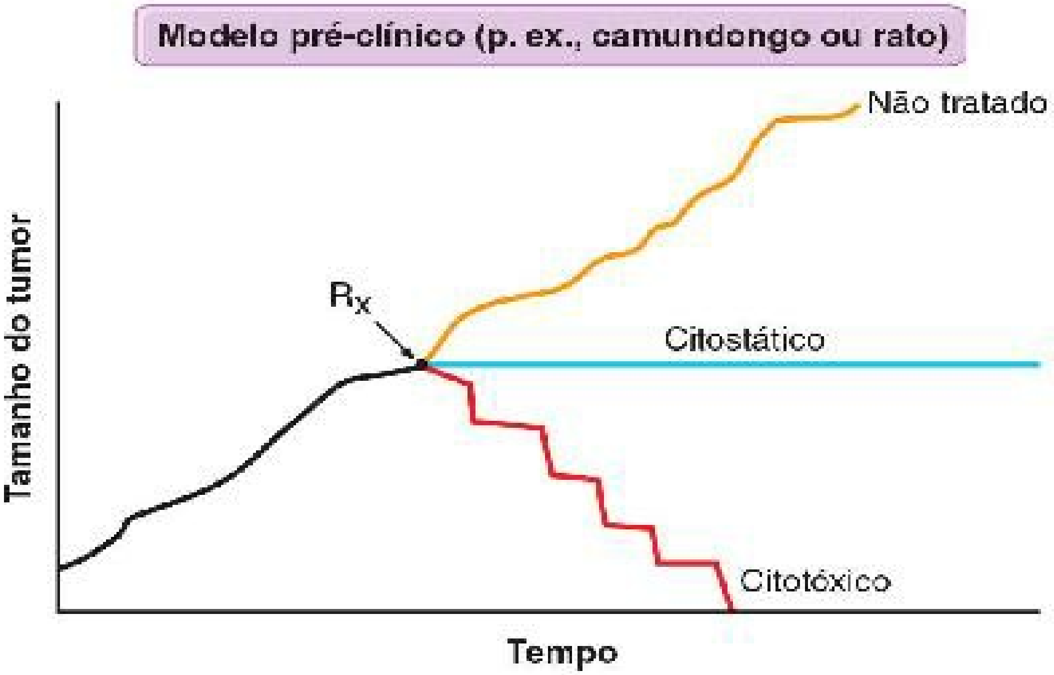

Modelo pré-clínico (p. ex., camundongo ou rato)

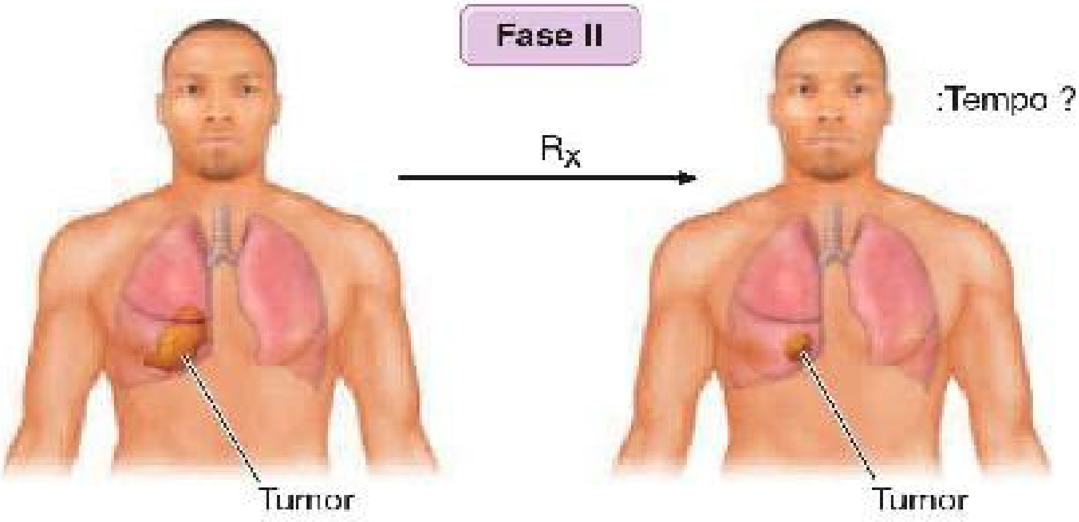

Fase II

R_X
:Tempo ?
Tumor
Tumor

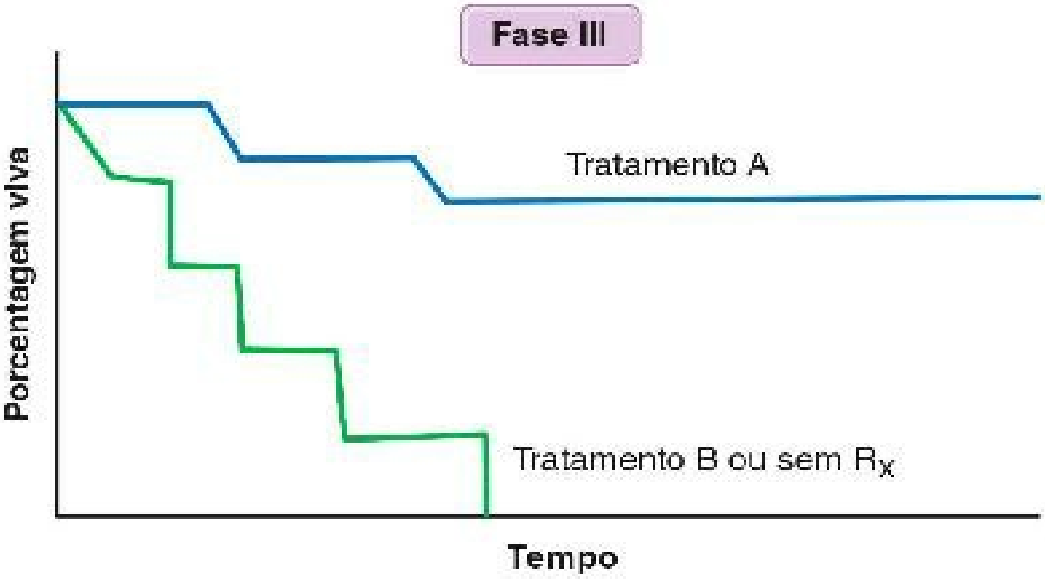

Fase III

FIGURA 103e.2 Etapas da descoberta e do desenvolvimento dos fármacos usados no câncer. A atividade pré-clínica (*parte superior*) em modelos animais de câncer pode ser usada como evidência para apoiar a entrada do fármaco candidato nos ensaios de fase 1 em humanos para definir uma dose correta e observar qualquer efeito clínico antitumoral que possa ocorrer. O fármaco poderá, então, avançar para os ensaios de fase 2 direcionado para determinado tipo de tumor, com rigorosa quantificação dos efeitos antitumorais (*parte central*). Em seguida, os ensaios de fase 3 poderão revelar atividade superior ao tratamento-padrão ou à ausência de tratamento (*parte inferior*).

A resposta, definida como redução do tumor, é o indicador mais imediato do efeito do fármaco. Para ser clinicamente viável, as respostas deverão ser traduzidas em benefícios clínicos. Esse fato é convencionalmente estabelecido por um efeito benéfico na sobrevida geral, ou pelo menos por um período aumentado até a progressão posterior da doença. Karnofsky foi um dos primeiros a avaliar criteriosamente o benefício de um agente quimioterápico, ao quantificar com cuidado seu efeito sobre o tamanho do tumor e usar essas medidas para decidir, com objetividade, a base para o tratamento posterior de determinado paciente ou estender a avaliação clínica do potencial de um fármaco. Uma resposta parcial (RP) é definida de modo convencional como uma redução de pelo menos 50% na área bidimensional do tumor; uma resposta completa (RC) implica o desaparecimento do tumor; a progressão da doença significa um aumento de tamanho das lesões existentes em > 25% da referência inicial ou da melhor resposta, ou o desenvolvimento de novas lesões; e a doença estável não se encaixa em nenhuma das categorias acima. Sistemas de avaliação mais recentes, tais como os Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), utilizam avaliação unidimensional, porém a intenção é semelhante em definir rigorosamente evidências para a atividade do agente avaliando-se seu valor para o paciente. Um agente quimioterápico ativo convencionalmente apresenta taxas de RP de pelo menos 20 a 25% com efeitos colaterais reversíveis não potencialmente fatais e poderá então ser adequado para estudos em ensaio de fase 3, no intuito de avaliar sua eficácia em comparação com um padrão ou com nenhuma terapia. Estão sendo feitos esforços ativos para quantificar os efeitos de agentes antineoplásicos sobre a qualidade de vida. Os ensaios clínicos com fármacos antineoplásicos convencionalmente usam uma escala gradativa em que as toxicidades de grau 1 não requerem tratamento, as toxicidades de grau 2 poderão necessitar de tratamento sintomático, mas não são fatais, as toxicidades de grau 3 são potencialmente fatais quando não tratadas, as toxicidades de grau 4 são verdadeiramente fatais, e as toxicidades de grau 5 são aquelas que levam o paciente ao óbito.

O desenvolvimento de agentes alvo-dirigidos pode prosseguir de maneira bem diferente. Enquanto os ensaios de fases 1 a 3 ainda estão sendo conduzidos, a análise molecular de tumores humanos poderá levar à definição precisa da expressão dos alvos em um tumor do paciente, que seja necessário ou relevante para a ação do fármaco. Essa informação poderá, então, permitir a seleção de pacientes que expressam o alvo do fármaco para participarem de todas as fases do ensaio. Esses pacientes poderão apresentar, em seguida, uma maior chance de desenvolver uma resposta positiva ao fármaco, por expressarem a molécula-alvo no tumor. Os ensaios clínicos podem ser concebidos para incorporar uma avaliação do comportamento do alvo em relação ao fármaco (estudos farmacodinâmicos). O ideal é que a concentração plasmática que afeta o alvo do fármaco seja conhecida, para que o escalonamento da DMT não se faça necessário. Em vez disso, a correlação de toxicidade para o hospedeiro, enquanto se alcança uma "dose biológica ótima", passa a ser um desfecho mais relevante para ensaios de fase 1 e início da fase 2 com agentes alvo-dirigidos.

As estratégias terapêuticas antineoplásicas positivas usando agentes quimioterápicos convencionais, agentes alvo-dirigidos, tratamentos hormonais ou biológicos apresentam um de dois resultados valiosos. Elas podem induzir a morte de células cancerosas, levando à redução do tumor, com melhora correspondente na sobrevida do paciente, ou ao aumento do tempo até que a doença progrida. Outro resultado possível é a indução da *diferenciação* ou *dormência* das células cancerosas com a perda do potencial de replicação da célula tumoral e a reaquisição de propriedades fenotípicas que lembram as células normais. Um bloqueio na diferenciação da célula normal poderá ser um aspecto fundamental na patogenia de certas leucemias.

A morte celular é um processo finamente regulado. A *necrose* refere-se à morte celular induzida, por exemplo, por dano físico com as características de intumescimento celular e ruptura da membrana celular. A *apoptose*, ou morte celular programada, refere-se a um processo altamente coordenado em que as células respondem a estímulos definidos morrendo, o que lembra a morte celular necessária observada durante a ontogenia do organismo. Os agentes quimioterápicos antineoplásicos podem provocar tanto necrose quanto apoptose. A apoptose caracteriza-se por condensação da cromatina (dando origem aos "corpos apoptóticos"), retração da célula e, nos animais vivos, fagocitose pelas células circundantes do estroma sem evidências de inflamação. Esse processo é regulado por sistemas de transdução de sinais que promovem a morte celular após ser alcançado determinado nível de dano ou em resposta a receptores específicos da superfície celular que medeiam a morte celular fisiológica, respostas como as que ocorrem no organismo em desenvolvimento ou na função normal de células imunes. A influência da apoptose pela manipulação das vias de transdução de sinais surgiu como base para compreender as ações dos fármacos e elaborar novas estratégias destinadas a aprimorar seu uso. A *autofagia* é uma resposta celular à lesão, em que a célula não morre inicialmente, e sim sofre catabolismo, de uma forma que leva à perda do potencial de replicação. Uma ideia geral sobre como funcionam os tratamentos para o câncer é que a interação de um agente quimioterápico com seu alvo induz uma “cascata” de etapas adicionais de sinalização. Esses sinais acabam causando a morte celular ao desencadearem uma “fase de execução” em que ocorre ativação de proteases, nucleases e reguladores endógenos da via de morte celular (Fig. 103e.3).

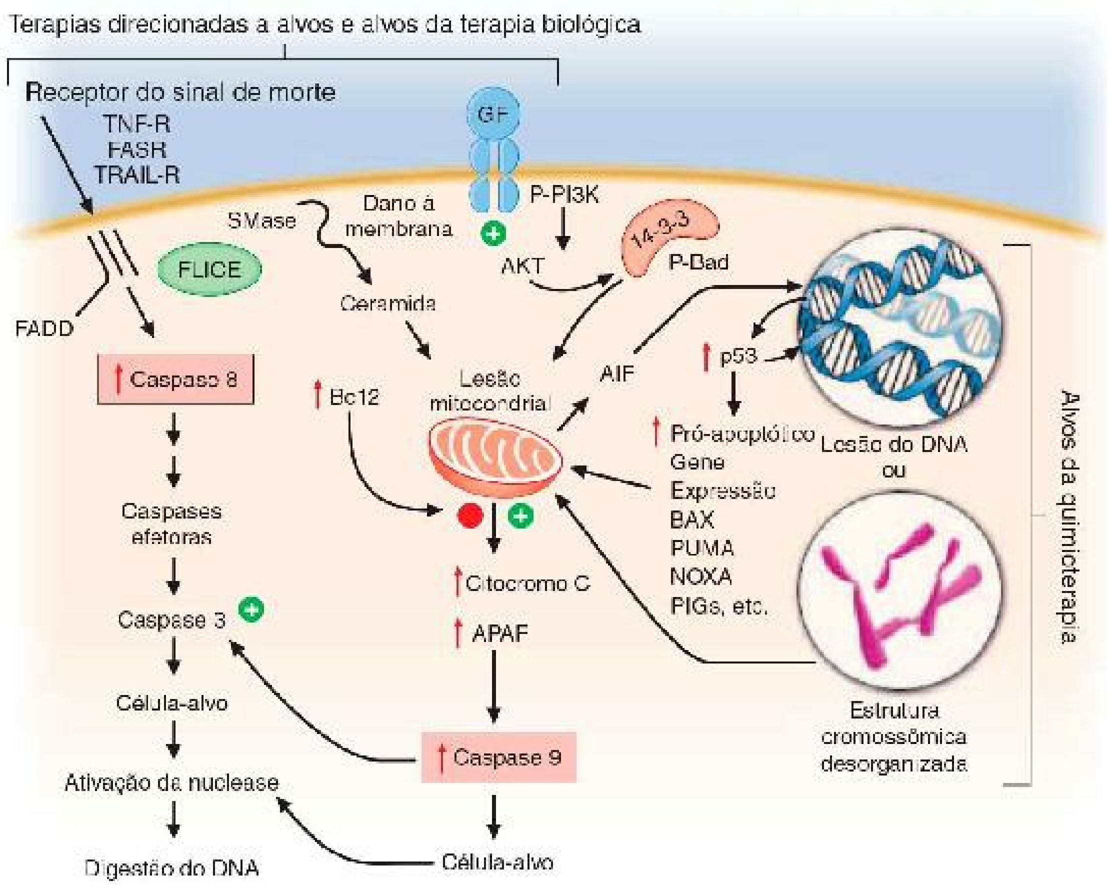
Terapias direcionadas a alvos e alvos da terapia biológica
Receptor do sinal de morte
TNF-R
FASR
TRAIL-R
GF
P-PI3K
Dano à membrana
SMase
FLICE
AKT
14-3-3
P-Bad
Ceramida
FADD
Caspase 8
Bc12
Lesão mitocondrial
AIF
p53
Pró-apoptótico
Gene
Expressão
BAX
PUMA
NOXA
PIGs, etc.
Lesão do DNA
ou
Alvos da quimioterapia
Caspases efetoras
Caspase 3
Citocromo C
APAF
Célula-alvo
Estrutura cromossômica desorganizada
Caspase 9
Ativação da nuclease
Digestão do DNA
Célula-alvo

FIGURA 103e.3 Integração das respostas de morte celular. A morte celular por um mecanismo apoptótico requer a participação ativa da célula. Em resposta à privação do fator de crescimento (GF, de *growth factor*) ou da propagação de sinais de morte de certas citocinas (p. ex., receptor do fator de necrose tumoral [TNF-R, de *tumor necrosis factor receptor*]), ocorre ativação de cisteína-aspartil-proteases (caspases) situadas *upstream*, que, em seguida, digerem diretamente as proteínas citoplasmáticas e nucleares, resultando na ativação de caspases *downstream*; esses eventos ativam as nucleases, resultando na fragmentação característica do DNA que representa um aspecto marcante da apoptose. Os agentes quimioterápicos que causam lesões no DNA ou alteram a função do fuso mitótico parecem ativar aspectos desse processo ao acabar prejudicando a função das mitocôndrias, talvez ativando a transcrição de genes cujos produtos podem causar ou modular a toxicidade de radicais livres. Além disso, o dano

à membrana com a ativação de esfingomielinases resulta na produção de ceramidas, que podem atuar diretamente nas mitocôndrias. A proteína antiapoptótica bcl2 atenua a toxicidade mitocondrial, enquanto produtos de genes pró-apoptóticos como bax antagonizam a ação da bcl2. As mitocôndrias danificadas liberam citocromo C e fator ativador da apoptose (APAF, de *apoptosis-activating factor*), que pode ativar diretamente a caspase 9, resultando na propagação de um sinal direto para outras caspases *downstream* pela ativação das proteases. O fator indutor da apoptose (AIF, de *apoptosis-inducing factor*) também é liberado da mitocôndria e pode se translocar para o núcleo, ligar-se ao DNA e gerar radicais livres para lesionar ainda mais o DNA. Um estímulo pró-apoptótico adicional é a proteína bad, que pode se heterodimerizar com produtos da família do gene *bcl2* para antagonizar a apoptose. No entanto, é importante lembrar que a função da proteína bad pode ser retardada por seu sequestro como fosfo-bad por meio das proteínas adaptadoras 14-3-3. A fosforilação de bad é mediada pela ação da quinase AKT, definindo como os fatores de crescimento que ativam essa quinase podem retardar a apoptose e promover a sobrevivência da célula.

Os agentes alvo-dirigidos diferem dos quimioterápicos porque regulam a ação de vias particulares, em vez de causarem lesões macromoleculares indiscriminadamente. Por exemplo, a proteína de fusão p210$^{\text{bcr-abl}}$ tirosina-quinase determina a progressão da leucemia mielocítica crônica (LMC), e o HER2/neu estimula a proliferação de certos cânceres de mama. O tumor foi descrito como “dependente” da função dessas moléculas, uma vez que, sem a ação contínua da via, a célula tumoral não consegue sobreviver. Dessa forma, os agentes alvo-dirigidos para p210$^{\text{bcr-abl}}$ ou HER2/neu podem alterar os “limiares” de sensibilidade dos tumores à apoptose, sem na verdade criarem quaisquer lesões moleculares, como uma quebra direta na fita de DNA ou alteração na função da membrana.

Embora os mecanismos apoptóticos sejam importantes na regulação da proliferação celular e no comportamento das células tumorais *in vitro*, ainda não está claro *in vivo* se todas as ações dos agentes quimioterápicos que causam morte celular podem ser atribuídas aos mecanismos apoptóticos. Contudo, as alterações moleculares que regulam a apoptose estão correlacionadas com os resultados clínicos (p. ex., a hiperexpressão de *bcl2* em certos linfomas está associada a prognósticos ruins; a expressão da proteína pró-apoptótica *bax* está associada a um melhor prognóstico no tratamento do carcinoma de ovário após quimioterapia). É necessário um maior entendimento da relação entre os mecanismos de morte e sobrevivência celulares.

Os agentes quimioterápicos podem ser usados para o tratamento de cânceres ativos, clinicamente detectáveis. O objetivo desse tratamento em alguns casos é a cura do câncer, ou seja, a eliminação de todas as evidências clínicas e patológicas de câncer e a volta do paciente a uma expectativa de vida semelhante ao restante da população. O

Quadro 103e.3*A* relaciona os tumores considerados curáveis pelos agentes quimioterápicos convencionais disponíveis, quando usados para erradicar cânceres disseminados ou metastáticos. Se um tumor está restrito a um único local, deve-se considerar seriamente uma cirurgia ou radioterapia primária, já que tais modalidades podem ser curativas como tratamentos locais. A quimioterapia poderá, então, ser usada após falha dessas modalidades em erradicar um tumor local ou como parte de abordagens multimodais no tratamento primário de um tumor clinicamente localizado. Em tal circunstância, é possível preservar um órgão quando a quimioterapia é administrada com a radioterapia, como na laringe ou em outros sítios das vias respiratórias superiores, ou no caso de tumores sensíveis à radiação quando administrada, por exemplo, a pacientes que já estejam recebendo radioterapia para câncer pulmonar ou de colo uterino **(Quadro 103e.3*B*)**. A quimioterapia pode ser administrada como um *adjuvante*, ou seja, em adição à cirurgia ou radiação **(Quadro 103e.3*C*)**, mesmo após ter sido removida toda a doença clinicamente aparente. Esse emprego da quimioterapia apresenta potencial curativo nas neoplasias de mama e nos cânceres colorretais, como tentativa de eliminar um tumor clinicamente não detectável, mas que já possa ter se disseminado. Conforme assinalado antes, tumores pequenos costumam ter altas frações de crescimento e, portanto, podem ser intrinsecamente mais suscetíveis à ação de agentes antiproliferativos. A quimioterapia *neoadjuvante* refere-se à administração de quimioterapia anterior a qualquer cirurgia ou radiação a um tumor local com a intenção de potencializar o efeito do tratamento local.

A quimioterapia é usada de forma rotineira nos regimes posológicos "convencionais". Em geral, essas doses exercem efeitos colaterais agudos reversíveis que consistem primariamente em mielossupressão transitória, com ou sem toxicidade gastrintestinal (geralmente náuseas), tratada sem dificuldade. Regimes quimioterápicos de "alta dose" exigem lembrar que a curva de dose-resposta de muitos agentes antineoplásicos é íngreme, de modo que um aumento na dose pode intensificar de maneira acentuada o efeito terapêutico, embora à custa de complicações potencialmente fatais que necessitem de suporte intensivo, em geral na forma de células-tronco hematopoiéticas do próprio paciente (*autólogas*) ou de doadores compatíveis com os *loci* de histocompatibilidade (*alogênicos*), ou estratégias de "recuperação" farmacológica para reparar o efeito da quimioterapia de alta dose nos tecidos normais. Regimes de altas doses apresentam um potencial de cura definido em contextos clínicos também definidos **(Quadro 103e.3*D*)**.

Se a cura não for possível, a quimioterapia poderá ser instituída com o objetivo de atenuar algum efeito do tumor sobre o hospedeiro. Nesse caso, o valor é percebido pela demonstração de melhora no alívio de um sintoma, na sobrevida livre da progressão da doença ou na sobrevida total em determinado momento a partir do início do tratamento da população, em comparação à população controle relevante estabelecida como resultado do protocolo de pesquisa clínica ou de outro estudo comparativo organizado. Tais protocolos de pesquisa clínica representam a base para a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) de um tratamento específico para o câncer como seguro e eficaz e representam a referência para uma abordagem baseada em evidências para o uso de agentes quimioterapêuticos. Tumores comuns que podem ser significativamente tratados por quimioterapia de intuito paliativo estão relacionados no **Quadro 103e.3*E***.

QUADRO 103e.3 CURABILIDADE DE CÂNCERES COM QUIMIOTERAPIA

- **A. Cânceres avançados passíveis de cura**
  - Leucemias linfocíticas e mielocíticas agudas (infantil/em adultos)
  - Doença de Hodgkin (infantil/em adultos)
  - Linfomas – certos tipos (infantil/em adultos)
  - Neoplasias de células germinativas
  - Carcinoma embrionário
  - Teratocarcinoma
  - Seminoma ou disgerminoma
  - Coriocarcinoma
  - Neoplasia trofoblástica gestacional
  - Neoplasias pediátricas
  - Tumor de Wilm
  - Rabdomiossarcoma embrionário
  - Sarcoma de Ewing
  - Neuroepitelioma periférico
  - Neuroblastoma
  - Carcinoma pulmonar de pequenas células
  - Carcinoma de ovário
- **B. Cânceres avançados passíveis de cura por quimioterapia e radioterapia**
  - Carcinoma espinocelular (de cabeça e pescoço)
  - Carcinoma espinocelular (anal)
  - Carcinoma de mama
  - Carcinoma de colo uterino
  - Carcinoma pulmonar de células não pequenas (estágio III)
  - Carcinoma pulmonar de pequenas células
- **C. Cânceres passíveis de cura por quimioterapia como adjuvante de cirurgia**
  - Carcinoma de mama
  - Carcinoma colorretal[a]
  - Sarcoma osteogênico
  - Sarcoma de tecido mole
- **D. Cânceres passíveis de cura por quimioterapia de “alta dose” e suporte de células-tronco**
  - Leucemias linfocíticas e mielocíticas recorrentes
  - Linfomas recorrentes, de Hodgkin e não Hodgkin
  - Leucemia mieloide crônica
  - Mieloma múltiplo
- **E. Cânceres responsivos à quimioterapia paliativa útil, porém não curativa**
  - Carcinoma de bexiga
  - Leucemia mielocítica crônica
  - Linfoma de células pilosas
  - Leucemia linfocítica crônica
  - Linfoma – certos tipos
  - Mieloma múltiplo
  - Carcinoma gástrico

Carcinoma de colo uterino
Carcinoma de endométrio
Sarcoma de tecido mole
Câncer de cabeça e pescoço
Carcinoma adrenocortical
Neoplasias das células das ilhotas
Carcinoma de mama
Carcinoma colorretal
Carcinoma renal

F. Tumores mal-respondedores à quimioterapia em estágios avançados

Carcinoma de pâncreas
Neoplasias do trato biliar
Carcinoma de tireoide
Carcinoma de vulva
Câncer de pulmão não de pequenas células
Carcinoma de próstata
Melanoma (subpopulações)
Carcinoma hepatocelular
Câncer de glândula salivar

[a] O reto também recebe radioterapia.

Em geral, os sintomas relacionados com o tumor se manifestam por dor, perda de peso ou algum sintoma local relacionado com o efeito do tumor nas estruturas normais. Pacientes tratados paliativamente deverão estar cientes de seu diagnóstico e das limitações dos tratamentos propostos, ter acesso ao tratamento de apoio e apresentar um "estado de desempenho" aceitável, de acordo com algoritmos de avaliação como o desenvolvido por Karnofsky **(ver Quadro 99.4)** ou pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) **(ver Quadro 99.5)**. Os pacientes classificados no estado de desempenho 0 (PS0) do ECOG não apresentam sintomas; os pacientes PS1 locomovem-se, porém apresentam restrições em atividades físicas extenuantes; os pacientes PS2 locomovem-se, porém são incapacitados para o trabalho e ficam de pé durante 50% do dia ou mais; os pacientes PS3 são capazes de realizar cuidados pessoais limitados e ficam de pé menos de 50% do dia; e os pacientes PS4 são totalmente confinados ao leito ou à cadeira e são incapazes de realizar cuidados pessoais. Somente os pacientes nos estágios PS0, PS1 e PS2, em geral, são considerados apropriados para o tratamento paliativo (não curativo). Se houver potencial curativo, mesmo os pacientes com baixo estado de desempenho poderão ser tratados, mas seu prognóstico costuma ser inferior ao daqueles com bom estado de desempenho, tratados com regimes similares.

Uma perspectiva importante que o médico de assistência primária pode dar aos pacientes e às famílias ante um câncer incurável é que, diante do valor limitado das abordagens quimioterápicas em algum ponto na história natural da maioria dos cânceres metastáticos, as abordagens de *tratamento paliativo* ou *baseadas na hospitalização*, com atenção meticulosa e constante para o alívio dos sintomas e apoio psicológico, espiritual e familiar, devem receber o máximo de atenção significativa como forma de um plano terapêutico valioso **(Caps. 10 e 99)**. A melhora da qualidade de vida, mais que seu prolongamento, passa a ser uma intervenção inestimável. Os pacientes que enfrentam a progressão inexorável de uma doença potencialmente fatal costumam preferir se submeter a tratamentos tóxicos de pouco ou nenhum valor concreto, de modo que o apoio proporcionado pelo clínico geral ao avaliar as opções paliativas e hospitalares, em contraste com o fato de receber tratamentos tóxicos e ineficazes, pode ser fundamental para que os pacientes tenham uma base para tomar decisões sensatas.

Agentes quimioterápicos citotóxicos O **Quadro 103e.4** relaciona os agentes quimioterápicos antineoplásicos citotóxicos mais comumente utilizados e os aspectos clínicos pertinentes a seu uso, com particular referência aos efeitos adversos que podem ser encontrados pelo generalista no tratamento de pacientes. Os fármacos citados podem ser convenientemente agrupados em duas categorias gerais: aqueles que afetam o DNA e aqueles que afetam os microtúbulos.

QUADRO 103e.4 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CITOTÓXICOS

Fármaco	Toxicidade	Interações, questões
Agentes que interagem diretamente com o DNA		
Alquilante		
Ciclofosfamida	Medular (poupa relativamente as plaquetas) Cistite Alquilante comum[a] Cardíaca (alta dose)	É necessário metabolismo hepático para ativar a mostarda fosforamida + acroleína Mesna protege contra o dano de “alta dose” à bexiga
Mecloretamina	Medular Vesicante Náusea	Uso tópico no linfoma cutâneo
Clorambucila	Medular Alquilante comum[a]	
Melfalano	Medular (raro tardio) GI (alta dose)	A função renal diminuída atrasa o *clearance*
Carmustina (BCNU)	Medular (raro tardio) GI, fígado (alta dose) Renal	
Lomustina (CCNU)	Medular (raro tardio)	
Ifosfamida	Mielossupressora Bexiga Neurológica Acidose metabólica	Análogo da ciclofosfamida Necessário o uso de mesna Maior atividade *versus* neoplasias testiculares e sarcomas
Procarbazina	Medular Náusea Neurológica Alquilante comum[a]	Necessário metabolismo hepático e tecidual Efeito semelhante ao dissulfiram com etanol Atua como IMAO (inibidor da monoaminoxidase) PSA após alimentos ricos em tirosinase
Dacarbazina (DTIC)	Medular Náusea Semelhante a resfriado	Ativação metabólica

Temozolomida	Náusea/vômitos Cefaleia/fadiga Constipação	Mielossupressão rara
Altretamina (anteriormente hexametil-melamina)	Náusea Neurológica (oscilação de humor) Neuropatia Medular (menos)	Ativação hepática Barbitúricos aumentam/cimetidina diminui
Cisplatina	Náusea Neuropatia Auditivos Plaquetas medulares > leucócitos Mg^{2+}, Ca^{2+} renais	Manter alto fluxo urinário; diurese osmótica, monitorar ingestão/eliminação de K^+, Mg^{2+} Emetogênica – é necessária profilaxia Dose completa se CrCl > 60 mL/min e tolerar líquido forçado
Carboplatina	Plaquetas medulares > leucócitos Náusea Renal (alta dose)	Reduzir a dose de acordo com a CrCl: para a ASC de 5 a 7 mg/mL por minuto (ASC = dose/[CrCl + 25])
Oxaliplatina	Náusea Anemia	Neurotoxicidade aguda reversível; neurotoxicidade sensorial crônica acumulativa com a dose; espasmo laringofaríngeo reversível
Antibióticos antitumorais e venenos antitopoisomerase		
Bleomicina	Pulmonar Efeitos cutâneos De Raynaud Hipersensibilidade	Inativar pela bleomicina-hidrolase (diminuída no pulmão/na pele) O_2 aumenta a toxicidade pulmonar Diminuição no CrCl induzida pela cisplatina pode aumentar as toxicidades cutânea/pulmonar Reduzir a dose se CrCl < 60 mL/min
Dactinomicina	Medular Náusea Mucosite Vesicante Alopecia	Sensibilidade à radiação
Etoposídeo (VP16-213)	Medular (leucócitos > plaquetas) Alopecia Hipotensão Hipersensibilidade (IV rápida) Náusea Mucosite (alta dose)	Metabolismo hepático – renal, 30% Reduzir as doses com insuficiência renal Dependente do período (esquema de 5 dias melhor do que 1 dia) Leucemogênese tardia Ação antimetabólito acentuada
Topotecana	Medular Mucosite Náusea Alopecia branda	Reduzir a dose com insuficiência renal Ausência de toxicidade hepática
Irinotecano	Diarreia: “início precoce” com cãibra, rubor, vômitos; “início tardio” após várias doses Medular Alopecia Náuseas	O profármaco requer *clearance* enzimático para o fármaco ativo “SN 38” Diarreia precoce provavelmente devida à excreção biliar Diarreia tardia, utilizar loperamida de “alta dose” (2 mg q2 a 4 h)

	Vômitos Pulmonar	
Doxorrubicina e daunorrubicina	Medular Mucosite Alopecia Cardiovascular aguda/crônica Vesicante	Heparina agregada; coadministração aumenta o *clearance* Paracetamol, BCNU aumentam a toxicidade hepática Sensibilidade à radiação
Idarrubicina	Medular Cardíaca (menos que a doxorrubicina)	Não estabelecida
Epirrubicina	Medular Sistema cardíaco	Não estabelecida
Mitoxantrona	Medular Cardíaca (menos que a doxorrubicina) Vesicante (branda) Urina, escleras e unhas azuladas	Interage com a heparina Menos alopecia e náuseas que a doxorrubicina Sensibilidade à radiação Menos alopecia e náuseas que a doxorrubicina
Agentes que interagem indiretamente com o DNA		
Antimetabólitos		
Desoxicoformicina	Náusea Imunossupressão Neurológica Renal	Excretas na urina Reduzir a dose na insuficiência renal Inibe a adenosina-desaminase Reduzir a dose na insuficiência renal
6-mercaptopurina (6-MP)	Medular Fígado Náusea	Biodisponibilidade variável Metabolizada pela xantina-oxidase Reduzir a dose com alopurinol Toxicidade aumentada com deficiência de tiopurina-metiltransferase
6-tioguanina	Medular Fígado Náusea	Biodisponibilidade variável Toxicidade aumentada com deficiência de tiopurina-metiltransferase
Azatioprina	Medular Náusea Fígado	É metabolizada a 6-MP; portanto, reduzir a dose com alopurinol Toxicidade aumentada com deficiência de tiopurina-metiltransferase
2-clorodesoxiadenosina	Medular Renal Febre	Uso importante na leucemia de células pilosas
Hidroxiureia	Medular Náusea Mucosite Alterações cutâneas Renal, hepática, pulmonar, SNC raras	Diminuir a dose com insuficiência renal Aumenta o efeito antimetabólito
Metotrexato	Medular Fígado/pulmão Túbulo renal Mucosite	Toxicidade reduzida pelo “resgate” com leucovorina Excretada na urina Diminuir a dose na insuficiência renal; AINEs aumentam a toxicidade renal

5-fluoruracila (5FU)	Medular Mucosite Neurológica Alterações cutâneas	Toxicidade aumentada pela leucovorina por meio do aumento do “complexo ternário” com a timidilato-sintase; a deficiência de di-hidropirimidina-desidrogenase aumenta a toxicidade; metabolismo no tecido
Capecitabina	Diarreia Síndrome da mão-pé	Profármaco de 5FU devido ao metabolismo intratumoral
Citosina arabinosídeo	Medular Mucosite Neurológica (alta dose) Conjuntivite (alta dose) Edema pulmonar não cardiogênico	Aumenta a atividade de agentes alquilantes Metaboliza nos tecidos pela desaminação, porém excreção importante em doses > 500 mg; portanto, redução da dose em regimes de “alta dose” em pacientes com CrCl reduzido
Azacitidina	Medular Náusea Fígado Neurológica Mialgia	Uso limitado à leucemia A metilação alterada do DNA altera a expressão gênica
Gencitabina	Medular Náusea Hepática Febre/“síndrome semelhante a resfriado”	
Fosfato de fludarabina	Medular Neurológica Pulmões	Redução da dose com insuficiência renal Metabolizada a F-ara convertida para F-ara ATP nas células pela desoxicitidina-quinase
Clofarabina	Mielossupressão Mucosite Cardíaca/inflamatória rara	
Nelarabina	Mielossupressão Neurológica	LLA de célula T; linfoma linfoblástico de célula T
Asparaginase	Síntese de proteínas; inibição indireta da síntese de DNA pela diminuição da síntese de histona Fatores da coagulação Glicose Albumina Hipersensibilidade SNC Pancreatite Hepática	Bloqueia a ação do metotrexato
Pemetrexedo	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Suplementar com folato/B_{12} Cautela na insuficiência renal
Pralatrexato	Mielossupressão Mucosite	Ativo no linfoma de células T periférico
Agentes antimitóticos		
Vincristina	Vesicante Medular Neurológica GI: íleo/constipação; hipotoxicidade da bexiga;	*Clearance* hepático Reduzir a dose se a bilirrubina for > 1,5 mg/dL Regime intestinal profilático

	SIADH Cardiovascular	
Vimblastina	Vesicante Medular Neurológica (menos comum, porém de espectro semelhante ao de outras vincas) Hipertensão De Raynaud	*Clearance* hepático Reduzir a dose com vincristina
Vinorelbina	Vesicante Medular Alergia/broncospasmo (imediato) Dispneia/tosse (subaguda) Neurológica (menos proeminente, mas de espectro semelhante ao de outras vincas)	*Clearance* hepático
Paclitaxel	Hipersensibilidade Medular Mucosite Alopecia Neuropatia sensorial Distúrbio de condução CV Náusea – rara	Pré-medicar com esteroides, bloqueadores de H_1 e H_2 *Clearance* hepático Redução da dose como com as vincas
Docetaxel	Hipersensibilidade Síndrome da retenção hídrica Medular Dermatológica Neuropatia sensorial Náusea rara Alguma estomatite	Pré-medicar com esteroides, bloqueadores de H_1 e H_2
Fosfato de estramustina	Náusea Vômitos Diarreia ICC Trombose Ginecomastia	
Nab-paclitaxel (ligado à proteína)	Neuropatia Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Cautela na insuficiência hepática
Ixabepilona	Mielossupressão Neuropatia	

[a] Alquilante comum: alopecia, pulmonar, infertilidade, mais teratogênese.

Abreviações: LLA, leucemia linfocítica aguda; ASC, área sob a curva; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SNC, sistema nervoso central; CrCl, *clearance* de creatinina; CV, cardiovascular; GI, gastrintestinal; PSA, pressão sanguínea alta; IMAO, inibidor da monoaminoxidase; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

AGENTES DE INTERAÇÃO DIRETA COM O DNA Ocorre replicação do DNA durante a fase S ou de síntese do ciclo celular, acontecendo a segregação de cromossomos constituídos do DNA replicado na fase M, ou de mitose. As “fases de intervalo” G_1 e G_2 (do inglês, *gap*) precedem S e M, respectivamente. Antigamente, os agentes quimioterápicos eram divididos em “fase-inespecíficos”, que podem atuar em qualquer fase do ciclo celular, e “fase-específicos”, que necessitam que a célula esteja em determinada fase do ciclo celular para exercer seu efeito máximo. Após a atuação do agente, as células podem progredir para “pontos de controle” no ciclo celular, onde o dano relacionado com o fármaco poderá ser avaliado e reparado, ou se permitir que desencadeie a apoptose. Uma função importante de certos genes supressores tumorais como o *p53* poderá ser a de modular a função dos pontos de controle.

Os agentes alquilantes pertencem à classe dos agentes dose-inespecíficos do ciclo celular. Eles são degradados, espontaneamente ou após o metabolismo orgânico normal ou da célula tumoral, a intermediários reativos que modificam de forma covalente as bases do DNA. Esse fato leva à ligação cruzada das fitas de DNA ou à aparência de quebras no DNA resultante de esforços de reparo. O DNA “quebrado” ou que sofreu ligação cruzada é intrinsecamente incapaz de completar a replicação ou divisão celular normais; além disso, constitui um ativador potente dos pontos de controle do ciclo celular e ativa em seguida as vias de sinalização celular que poderão precipitar a apoptose. Como pertencentes a uma classe, os agentes alquilantes compartilham efeitos tóxicos semelhantes: mielossupressão, alopecia, disfunção gonadal, mucosite e fibrose pulmonar. Eles diferem acentuadamente em seu espectro de toxicidade aos órgãos normais. Ainda como classe, eles compartilham a capacidade de causar “segundas” neoplasias, em particular leucemia, muitos anos após seu uso, particularmente quando administrados em baixas doses por longos períodos.

A ciclofosfamida é inativa, a menos que seja metabolizada pelo fígado a 4-hidroxiciclofosfamida, que se decompõe em uma espécie alquilante, bem como a cloroacetaldeído e acroleína. A última causa cistite química; daí a necessidade de se manter uma hidratação excelente durante o uso da ciclofosfamida. Quando grave, a cistite poderá ser impedida de progredir ou por completo (se esperada a partir da dose de ciclofosfamida a ser usada) pela mesna (2-*m*ercapto*e*tano*s*ulfo*na*to). A doença hepática compromete a ativação da ciclofosfamida. A pneumonia intersticial esporádica, que acarreta fibrose pulmonar, pode acompanhar o uso de ciclofosfamida, e as altas doses utilizadas em esquemas de condicionamento para transplante de medula óssea podem causar disfunção cardíaca. A ifosfamida é um análogo da ciclofosfamida também ativado no fígado, porém mais lentamente, o que requer a coadministração de mesna para evitar lesão da bexiga. Podem ser observados efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC), incluindo sonolência, confusão e psicose, após o uso de ifosfamida; a incidência parece estar relacionada com uma área de superfície corporal pequena ou com a redução do *clearance* da creatinina.

Vários agentes alquilantes são utilizados com menor frequência. A mostarda nitrogenada (mecloretamina) é o protótipo dessa classe de fármacos, que sofre decomposição rápida em solução aquosa, produzindo potencialmente um íon carbônio bifuncional. Ela deve ser administrada logo após seu preparo, por um acesso intravenoso de fluxo rápido. Trata-se de um poderoso vesicante, e a infiltração poderá ser sintomaticamente melhorada pela infiltração do local afetado com 1/6 *M* tiossulfato. Mesmo na ausência de infiltração, a tromboflebite asséptica é frequente. Ela pode ser usada localmente como uma solução diluída ou pomada nos linfomas cutâneos, com uma incidência importante de reações de hipersensibilidade. Provoca náuseas moderadas após administração intravenosa. A bendamustina é um derivado da mostarda nitrogenada, com evidências de atividade na leucemia linfoide crônica e em certos linfomas.

O clorambucil causa mielossupressão, azoospermia, náuseas e efeitos colaterais pulmonares previsíveis. O bussulfano pode causar mielossupressão profunda, alopecia e toxicidade pulmonar, mas é considerado “poupador dos linfócitos”. Seu uso rotineiro no tratamento da leucemia mielocítica crônica (LMC) foi suspenso em favor do imatinibe ou do dasatinibe, mas ainda é empregado em esquemas de preparação para transplante. O melfalano apresenta biodisponibilidade oral variável e se liga de forma importante à albumina e à glicoproteína α_1-acídica. A mucosite parece ocorrer com mais frequência; contudo, ele tem atividade importante no mieloma múltiplo.

As nitrosoureias decompõem-se em espécies carbamilantes que não apenas provocam um padrão distinto de toxicidade direcionada aos pares de bases do DNA, mas também podem modificar proteínas de forma covalente. Elas compartilham a característica de causar mielotoxicidade relativamente tardia, que pode ser acumulativa e de longa duração. A procarbazina é metabolizada no fígado e possivelmente nas células tumorais, produzindo uma variedade de radicais livres e espécies alquilantes. Além da mielossupressão e dos efeitos hipnóticos, ela exerce outros efeitos sobre o SNC, como pesadelos vívidos. Ela pode causar uma síndrome semelhante à induzida pelo dissulfiram com a ingestão de etanol. A altretamina (anteriormente hexametilmelamina) e a tiotepa podem originar espécies alquilantes, embora a natureza do dano ao DNA não tenha sido bem caracterizada em qualquer dos casos. A dacarbazina (DTIC) é ativada no fígado para gerar o cátion metil diazônio altamente reativo. Ele causa apenas mielossupressão branda 21 a 25 dias após a administração de uma dose, porém é responsável por uma náusea importante no dia 1. A temozolomida apresenta relação estrutural com a dacarbazina, porém foi designada para ser ativada por hidrólise não enzimática em tumores e possui biodisponibilidade oral.

A cisplatina foi descoberta casualmente graças à observação de que as bactérias presentes em soluções de eletrólise mediada por eletrodos de platina (Pt) não podiam se dividir. Apenas a configuração *cis* diamina é ativa como um agente antitumoral. Foi levantada a hipótese de que, no ambiente intracelular, ocorre perda de um cloreto de cada posição, sendo substituído por uma molécula de água. A espécie resultante com carga positiva é uma substância bifuncional eficiente que interage com o DNA, formando ligações cruzadas com base na Pt. A administração de cisplatina requer hidratação adequada, incluindo diurese forçada com manitol para prevenir lesão renal; mesmo com o uso de hidratação, é comum observar a diminuição gradual da função renal, além de anemia acentuada. Com frequência, o uso de cisplatina é acompanhado de hipomagnesemia, que poderá levar à hipocalcemia e à tetania. Outros efeitos tóxicos comuns incluem neurotoxicidade com neuropatia sensorimotora em meias e luvas. Ocorre perda auditiva em 50% dos pacientes tratados com doses convencionais. A cisplatina é intensamente emetogênica, exigindo o uso profilático de antieméticos. A mielossupressão é menos evidente que com o uso de outros agentes alquilantes. A toxicidade vascular crônica (fenômeno de Raynaud, doença arterial coronariana) é um efeito tóxico mais incomum. A carboplatina exibe menos nefro, oto e neurotoxicidade. Todavia, a mielossupressão é mais frequente e, como o fármaco é eliminado exclusivamente pelos rins, o ajuste da dose de acordo com o *clearance* da creatinina deve ser feito mediante o uso de vários nomogramas posológicos. A oxaliplatina é um análogo da platina com atividade importante nos cânceres de cólon refratários a outros tratamentos. Ela é fortemente neurotóxica.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS E VENENOS ANTITOPOISOMERASE Os antibióticos antitumorais são substâncias produzidas por bactérias que, na natureza, parecem proporcionar uma defesa química contra outros microrganismos hostis. Como classe, eles se ligam diretamente ao DNA e com frequência podem sofrer reações de transferência de elétrons para gerar radicais livres em estreita proximidade com o DNA, o que resulta em dano à molécula na forma de quebras de fita simples ou ligações cruzadas. Os venenos antitopoisomerase incluem produtos naturais ou substâncias semissintéticas derivadas de vegetais, e eles modificam as enzimas que regulam a capacidade do DNA de se desespiralizar para permitir sua replicação ou transcrição normais. Estes incluem a topoisomerase I, que produz quebras de fita simples que, em seguida, religam-se após a passagem da outra fita de DNA através da quebra. A topoisomerase II cria quebras na fita dupla através das quais outro segmento de DNA duplex passa antes de se religar. O dano ao DNA causado por esses agentes pode ocorrer em qualquer fase do ciclo celular, induzindo a parada das células tratadas nas fases S ou G_2 do ciclo celular em células com lesões na via de p53 e Rb como resultado de mecanismos defeituosos de *checkpoint* em células cancerosas. Devido ao papel da topoisomerase I no processamento da forquilha de replicação, os venenos contra ela serão letais se as lesões dependentes de topoisomerase I tiverem ocorrido na fase S.

A doxorrubicina pode intercalar-se no DNA, alterando, assim, sua estrutura, replicação e a função da topoisomerase II. Pode, ainda, sofrer reações de redução ao aceitar elétrons em seu sistema de anel de quinona, com a capacidade de sofrer reoxidação para formar radicais reativos de oxigênio. Ela causa mielossupressão, alopecia, náuseas e mucosite previsíveis. Além disso, induz a cardiotoxicidade aguda na forma de arritmias atriais e ventriculares, porém estas raramente apresentam importância clínica. Por outro lado, doses acumulativas > 550 mg/m^2 estão associadas a uma incidência de 10% de miocardiopatia crônica. A incidência de miocardiopatia parece estar relacionada com o esquema (concentração sérica máxima), sendo o tratamento com doses baixas e frequentes ou as infusões contínuas mais bem toleradas do que exposições intermitentes a altas doses. A cardiotoxicidade foi relacionada com a oxidação e a redução da doxorrubicina catalisada pelo ferro, e não com a ação da topoisomerase. A cardiotoxicidade está relacionada com a dose plasmática máxima; portanto, doses menores e infusões contínuas são menos propensas a causar lesão cardíaca. A cardiotoxicidade da doxorrubicina aumenta quando administrada juntamente com o trastuzumabe, o anticorpo anti-HER2/neu. É comum o reforço da irradiação ou a interação com a administração concomitante de radioterapia, causando complicações locais. O fármaco é um vesicante potente, e a necrose tecidual evidencia-se 4 a 7 dias após um extravasamento; portanto, ele deve ser administrado por um acesso intravenoso de fluxo rápido. O dexrazoxano é um antídoto para o extravasamento induzido pela doxorrubicina. A doxorrubicina é metabolizada pelo fígado, de modo que as doses deverão ser reduzidas em 50 a 75% na presença de disfunção hepática. A daunorrubicina tem estreita relação com a doxorrubicina e foi introduzida primeiro no tratamento da leucemia, para a qual continua sendo incluída nos esquemas curativos e se mostrou preferível à doxorrubicina, por causar menos mucosite e lesão de cólon. A idarrubicina também é usada no tratamento da leucemia mieloide aguda e poderá ser preferível à daunorrubicina em virtude de sua atividade. A encapsulação da daunorrubicina em uma formulação lipossomal atenuou sua cardiotoxicidade e sua atividade antitumoral no sarcoma de Kaposi, em outros sarcomas, no mieloma múltiplo e no câncer de ovário.

A bleomicina é uma mistura de glicopeptídeos que tem a característica de formar complexos com o Fe^{2+} enquanto também se liga ao DNA. Ela continua sendo um componente importante de regimes de cura para a doença de Hodgkin e as neoplasias de células germinativas. A oxidação do Fe^{2+} dá origem aos radicais superóxido e hidroxila. O fármaco causa pouca ou nenhuma mielossupressão. Ele sofre depuração rápida, porém o aumento da toxicidade cutânea e pulmonar na presença de insuficiência renal levou à recomendação de redução de 50 a 75% na presença de um *clearance* de creatinina < 25 mL/min. A bleomicina não é vesicante, podendo ser administrada pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Os efeitos colaterais comuns são febre e calafrios, rubor facial e fenômeno de Raynaud. A administração intravenosa rápida pode ser seguida por hipertensão, e a incidência de anafilaxia com as primeiras formulações do fármaco levou à prática de se administrar uma dose de teste de 0,5 a 1 unidade anterior ao restante da dose. A complicação mais temida do tratamento com bleomicina é a fibrose pulmonar, cuja incidência aumenta com a administração acumulativa de > 300 unidades e cuja resposta ao tratamento (p. ex., glicocorticoides) é mínima. O indicador mais precoce de um efeito adverso em geral é um declínio na capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{CO}) ou tosse, embora a imediata interrupção da administração do fármaco após a documentação de uma redução na DL_{co} possa não impedir o declínio subsequente da função pulmonar. A bleomicina é inativada pela bleomicina-hidrolase, cuja concentração fica diminuída na pele e nos pulmões. Como o transporte de elétrons depende do O_2, a toxicidade da bleomicina poderá evidenciar-se após exposição transitória muito elevada de oxigênio inspirado (FiO_2). Portanto, durante procedimentos cirúrgicos, os pacientes com exposição prévia à bleomicina deverão ser mantidos com a menor FiO_2 compatível com a manutenção de uma oxigenação tecidual adequada.

A mitoxantrona é um composto sintético desenvolvido para recapitular as características da doxorrubicina, porém com menor cardiotoxicidade. Ela é quantitativamente menos cardiotóxica (comparando as razões entre as doses cardiotóxicas e terapeuticamente eficazes), mas ainda está associada a uma incidência de 10% de cardiotoxicidade com doses acumulativas > 150 mg/m². Ela também causa alopecia. Vêm surgindo casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) logo após exposição de pacientes à mitoxantrona, em particular no tratamento adjuvante do câncer de mama. Embora a leucemia associada à quimioterapia geralmente seja do tipo mieloide agudo, a LPA que surge no contexto do tratamento prévio com mitoxantrona apresenta a translocação cromossômica típica t(15;17) associada à LPA, mas os pontos de ruptura da translocação parecem estar nos sítios da topoisomerase II, que seriam os locais preferidos da ação da mitoxantrona, ligando claramente a ação do fármaco à geração da leucemia.

A etoposide foi derivada sinteticamente do produto vegetal podofilotoxina; liga-se diretamente à topoisomerase II e ao DNA em um complexo ternário reversível. Ela estabiliza o intermediário covalente na ação da enzima, quando esta se liga de forma covalente ao DNA. Em termos históricos, essa ligação do DNA "alcali-lábil" foi o primeiro indício da possível existência de uma enzima como a topoisomerase. Dessa forma, o fármaco causa uma parada importante em G_2, refletindo a ação de um ponto de controle na lesão do DNA. Os efeitos clínicos importantes são mielossupressão, náuseas e hipotensão transitória relacionada com a velocidade de administração do fármaco. A etoposide é um vesicante leve, porém relativamente desprovido de outros efeitos tóxicos em grandes órgãos. Quando administrados em altas doses ou com muita frequência, os inibidores da topoisomerase podem causar leucemia aguda associada a anormalidades do cromossomo 11q23 em até 1% dos pacientes expostos.

A camptotecina foi isolada de extratos de uma árvore chinesa e exibiu notável atividade antileucêmica em modelos murinos pré-clínicos. Os estudos clínicos preliminares em seres humanos com o sal de sódio da lactona de camptotecina hidrolisada mostraram evidências de toxicidade com pouca atividade antitumoral. A identificação da topoisomerase I como alvo das camptotecinas e a necessidade de preservar a estrutura lactona levaram a um maior empenho na identificação dos membros ativos dessa série. A topoisomerase I é responsável pela desespiralização da fita de DNA, ao introduzir quebras de fita simples e permitir a rotação de um filamento em torno do outro. Na fase S, as rupturas induzidas pela topoisomerase I, que não são prontamente reparadas, levam à progressão da forquilha de replicação para fora da extremidade de uma fita de DNA. A lesão do DNA é um sinal potente para a indução de apoptose. As camptotecinas promovem a estabilização do DNA ligado à enzima em um chamado complexo clivável, análogo à ação da etoposide com a topoisomerase II. A topotecana é um derivado da camptotecina aprovado para uso nos tumores ginecológicos e no carcinoma pulmonar de pequenas células. A toxicidade restringe-se à mielossupressão e à mucosite. O CPT-11, ou irinotecano, é uma camptotecina que apresenta evidências de atividade no carcinoma de cólon. Além da mielossupressão, ele provoca diarreia secretora relacionada com a toxicidade de um metabólito chamado SN-38. Os níveis de SN-38 são particularmente elevados no contexto da doença de Gilbert, caracterizada por uma glicuronil-transferase deficiente e uma hiperbilirrubinemia indireta, uma condição que afeta aproximadamente 10% da população branca nos Estados Unidos. A diarreia pode ser tratada de maneira eficiente com loperamida ou octreotida.

MODULADORES INDIRETOS DE FUNÇÃO DO ÁCIDO NUCLEICO: ANTIMETABÓLITOS Uma definição abrangente dos antimetabólitos incluiria compostos com semelhança estrutural aos precursores de purinas ou pirimidinas, ou compostos que interfiram na síntese de ambas. Alguns antimetabólitos podem causar lesão indireta ao DNA por sua incorporação incorreta, tempo ou progressão anormais da síntese do DNA, ou alteração na função das enzimas da biossíntese das purinas e pirimidinas. Eles tendem a induzir maior toxicidade nas células em fase S, e o grau de toxicidade aumenta de acordo com a duração da exposição. Manifestações tóxicas comuns incluem estomatite, diarreia e mielossupressão. Seu uso não está associado a segundas neoplasias.

O metotrexato inibe a di-hidrofolato-redutase, que regenera os folatos reduzidos a partir dos folatos oxidados produzidos quando o monofosfato de timidina é formado a partir do monofosfato de desoxiuridina. Na ausência de folatos reduzidos, as células morrem em virtude de "carência de timina". O *N*5-tetra-hidrofolato ou *o N*5-formiltetra-hidrofolato (leucovorina) podem contornar esse bloqueio e resgatar as células do metotrexato, mantido nas células por poliglutamilação. O fármaco e outros folatos reduzidos são transportados para o interior das células pelo carreador de folato, e concentrações elevadas do fármaco poderão se desviar desse carreador e permitir sua difusão direta nas células. Tais propriedades sugeriram a elaboração de esquemas de metotrexato em "altas doses" com resgate de leucovorina da medula e da mucosa normais, como parte de abordagens curativas do osteossarcoma em contexto adjuvante e de neoplasias hematopoiéticas em crianças e adultos. O metotrexato é depurado pelos rins tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular, e sua toxicidade aumenta na presença de disfunção renal e de fármacos como salicilatos, probenecid e anti-inflamatórios não esteroides, que sofrem secreção tubular. Na função renal normal, 15 mg/m^2 de leucovorina irão resgatar 10^{-8} a 10^{-6} *M* metotrexato em 3 a 4 doses. Entretanto, no caso de redução do *clearance* da creatinina, doses de 50 a 100 mg/m^2 são continuadas até que os níveis de metotrexato estejam $< 5 \times 10^{-8}$ *M*. Além da supressão da medula óssea e da irritação da mucosa, o metotrexato poderá induzir a própria insuficiência renal em altas doses devido à cristalização nos túbulos renais; portanto, regimes de alta dose necessitam de alcalinização da urina com um aumento de fluxo por hidratação. O metotrexato pode ser sequestrado em um terceiro espaço e retornar à circulação geral, causando mielossupressão prolongada. Efeitos adversos menos frequentes incluem aumentos reversíveis das transaminases e síndrome pulmonar semelhante à hipersensibilidade. O uso crônico de metotrexato em doses baixas pode causar fibrose hepática. Quando administrado no espaço intratecal, o metotrexato pode provocar aracnoidite química e disfunção do SNC.

O pemetrexedo é um novo antimetabólito cujo alvo molecular é o folato. Mostra-se "multidirecional", pois inibe a atividade de várias enzimas, como a timidilato-sintetase, a di-hidrofolato-redutase e a glicinamida-ribonucleotídeo-formiltransferase, afetando, assim, a síntese dos precursores de ácidos nucleicos, tanto das purinas quanto das pirimidinas. Para evitar toxicidade significativa para os tecidos normais, os pacientes que estejam recebendo pemetrexedo também devem receber suplementação com baixas doses de folato e vitamina B_{12}. O pemetrexedo apresenta importante atividade contra certos cânceres pulmonares e, quando combinado com a cisplatina, também atua contra os mesoteliomas. O pralatrexato é um antifolato aprovado para uso nos casos de linfoma de célula T, transportado com bastante eficiência para o interior das células neoplásicas.

A 5-fluoruracila (5FU) representa um exemplo preliminar da elaboração “racional” de fármacos, visto que surgiu da observação de que as células tumorais incorporam uracila radiomarcada com mais eficiência no DNA que as células normais, especialmente no intestino. A 5FU é metabolizada nas células a 5′FdUMP, que inibe a timidilato-sintetase (TS). Além disso, a incorporação incorreta pode levar a quebras de fitas simples, e o RNA pode incorporar o FUMP de modo aberrante. A 5FU é metabolizada pela di-hidropirimidina-desidrogenase, cuja deficiência pode acarretar toxicidade excessiva da 5FU. A biodisponibilidade oral varia de modo não confiável, mas foram desenvolvidos análogos da 5FU administrados por via oral, como a capecitabina, proporcionando atividade pelo menos equivalente a muitas abordagens com base na 5FU por via parenteral. A administração intravenosa de 5FU resulta em mielossupressão após infusões de curta duração e em estomatite após infusões prolongadas. A leucovorina aumenta a atividade da 5FU ao promover a formação do complexo covalente ternário de 5FU, o folato reduzido e a TS. Efeitos tóxicos menos frequentes incluem a disfunção do SNC, com sinais cerebelares importantes, e a toxicidade endotelial, que se manifesta na forma de trombose, incluindo embolia pulmonar e infarto do miocárdio.

A citosina arabinoside (ara-C) é incorporada no DNA após formação de ara-CTP, levando à toxicidade relacionada com a fase S. Os esquemas de infusão contínua permitem máxima eficiência, com captação máxima de 5 a 7 μ*M*. O ara-C pode ser administrado por via intratecal. Os efeitos adversos compreendem náuseas, diarreia, estomatite, conjuntivite química e ataxia cerebelar. A gencitabina é um derivado da citosina que se assemelha ao ara-C por sua incorporação ao DNA após anabolismo em trifosfato, tornando o DNA suscetível à quebra e induzindo seu reparo, no que difere do ara-C, visto que as lesões induzidas pela gencitabina são removidas de modo muito ineficiente. Diferentemente do ara-C, a gencitabina parece ter atividade apropriada em uma variedade de tumores sólidos, com efeitos tóxicos não mielossupressores limitados.

A 6-tioguanina e a 6-mercaptopurina (6MP) são utilizadas no tratamento da leucemia linfoide aguda. Mesmo administradas por via oral, elas apresentam biodisponibilidade variável. A 6MP é metabolizada pela xantina-oxidase, sendo, por isso, necessário reduzir a dose quando administrada com alopurinol. A 6MP é também metabolizada pela tiopurina-metiltransferase; a deficiência genética dessa enzima leva à toxicidade excessiva.

O fosfato de fludarabina é um pró-fármaco do F-arabinosídeo de adenina (F-ara-A), que por sua vez foi planejado para diminuir a suscetibilidade do ara-A à adenosina-desaminase. O F-ara-A é incorporado no DNA e pode causar citotoxicidade tardia mesmo em células com baixa fração de crescimento, incluindo leucemia linfoide crônica e linfoma folicular de células B. A disfunção do SNC e dos nervos periféricos e a depleção de células T levando a infecções oportunistas podem ocorrer em adição à mielossupressão. A 2-clorodesoxiadenosina é um composto semelhante, ativo na leucemia de células pilosas. A 2-desoxicoformicina inibe a adenosina-desaminase, levando ao aumento nos níveis de dATP. Esse fato causa inibição da ribonucleotídeo-redutase, assim como suscetibilidade aumentada à apoptose, particularmente nas células T. A insuficiência renal e a disfunção do SNC representam toxicidades importantes além da imunossupressão. A hidroxiureia inibe a ribonucleotídeo-redutase, levando ao bloqueio da fase S. Ela se encontra biodisponível oralmente e é útil no tratamento dos estados mieloproliferativos.

A asparaginase é uma enzima bacteriana que degrada asparagina extracelular necessária à síntese de proteínas em determinadas células leucêmicas. Esse efeito interrompe de maneira eficiente a síntese de DNA na célula tumoral, já que a síntese de DNA requer síntese de proteína contínua. Portanto, o resultado da ação da asparaginase é muito semelhante ao resultado dos antimetabólitos de moléculas pequenas. Como a asparaginase é uma proteína estranha, as reações de hipersensibilidade são comuns, assim como o são os efeitos sobre os órgãos como o pâncreas e o fígado, que normalmente necessitam de síntese de proteína contínua. Esse fato poderá levar à diminuição da secreção de insulina com hiperglicemia, com ou sem hiperamilasemia e distúrbios no processo de coagulação. A estrita monitoração das funções de coagulação deverá acompanhar o uso da asparaginase. Paradoxicalmente, devido à depleção dos fatores anticoagulantes de meia-vida curta, também podem ocorrer tromboses que afetam particularmente o SNC com o uso da asparaginase.

INIBIDORES DO FUSO MITÓTICO Os microtúbulos são estruturas celulares que formam o fuso mitótico e que, nas células em intérfase, são responsáveis pelo "arcabouço" celular ao longo do qual ocorrem diversos processos de migração e secreção. Os microtúbulos são constituídos de complexos multiméricos repetitivos não covalentemente ligados dos heterodímeros da isoforma α e β da proteína tubulina. A vincristina liga-se ao dímero da tubulina, causando a desagregação dos microtúbulos. O resultado é o bloqueio das células em crescimento na fase M; entretanto, também são evidentes efeitos tóxicos nas fases G_1 e S, refletindo efeitos sobre as atividades celulares normais dos microtúbulos. A vincristina é metabolizada pelo fígado, sendo necessário ajustar a dose na presença de disfunção hepática. Trata-se de um vesicante poderoso, e a infiltração pode ser tratada com calor local e infiltração de hialuronidase. Nas doses intravenosas usadas na prática clínica, é frequente a ocorrência de neurotoxicidade sob a forma de neuropatia em "meias e luvas". Os efeitos neuropáticos agudos são dor na mandíbula, íleo paralítico, retenção urinária e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Não ocorre mielossupressão. A vimblastina assemelha-se à vincristina, exceto por sua maior tendência à mielotoxicidade, com trombocitopenia mais frequente, bem como mucosite e estomatite. A vinorelbina é um alcaloide da vinca que parece ter diferenças nos padrões de resistência, em comparação com a vincristina e a vimblastina; ela pode ser administrada por via oral.

Os taxanos incluem o paclitaxel e o docetaxel. Esses agentes diferem dos alcaloides da vinca pela capacidade de estabilizar os microtúbulos contra a despolimerização. Os microtúbulos "estabilizados" funcionam de modo anormal, sendo incapazes de sofrer as alterações dinâmicas estruturais e funcionais normais necessárias para completar o ciclo celular. Os taxanos estão entre os agentes antineoplásicos mais amplamente ativos para uso em tumores sólidos, com evidências de atividade nos cânceres de ovário e mama, sarcoma de Kaposi e tumores pulmonares. São administrados por via intravenosa, e o paclitaxel exige o uso de um veículo que contenha Cremophor, que pode causar reações de hipersensibilidade. A pré-medicação com dexametasona (8 a 16 mg por via oral ou intravenosa 12 e 6 h antes do tratamento) e difenidramina (50 mg) e cimetidina (300 mg), ambas 30 minutos antes do tratamento, diminui, mas não elimina, o risco de reações de hipersensibilidade ao veículo do paclitaxel. O docetaxel vem em uma formulação de polissorbato 80 que pode causar retenção hídrica, além de reações de hipersensibilidade, e com frequência usa-se pré-medicação com dexametasona com ou sem anti-histamínicos. Uma formulação de paclitaxel ligado à proteína (chamada de *nab-paclitaxel*) apresenta atividade antineoplásica pelo menos equivalente e um risco reduzido de reações de hipersensibilidade. O paclitaxel também pode causar reações de hipersensibilidade, mielossupressão, neurotoxicidade sob a forma de dormência em "meias e luvas" e parestesia. Foram observados distúrbios do ritmo cardíaco em ensaios de fase 1 e 2, mais comumente bradicardia assintomática e também, muito mais raramente, graus variáveis de bloqueio cardíaco. Tais eventos não se mostraram clinicamente significativos na maioria dos pacientes. O docetaxel causa graus comparáveis de mielossupressão e neuropatia. As reações de hipersensibilidade, como broncospasmo, dispneia e hipotensão, são menos frequentes, mas ocorrem, em certo grau, em até 25% dos pacientes. A retenção hídrica parece resultar de uma síndrome de extravasamento vascular, podendo agravar derrames preexistentes. A administração de docetaxel pode ser complicada por exantema, que aparece de forma importante como um exantema maculopapular pruriginoso afetando os antebraços e também tem sido associado a sulcos e quebras das unhas, bem como à pigmentação cutânea. A estomatite parece ser ligeiramente mais frequente do que com o uso do paclitaxel. O cabazitaxel é um taxano que apresenta atividade de certa forma melhor sobre os cânceres de próstata do que os taxanos anteriores, talvez devido à sua melhor liberação para os locais de doença.

A resistência aos taxanos tem sido relacionada com a emergência de efluxo eficiente de taxanos a partir de células tumorais, por meio da glicoproteína P p170 (produto do gene *mdr*) ou com a presença de formas variantes ou mutantes de tubulina. As epotilonas representam uma classe de novos agentes estabilizadores de microtúbulos que foram melhorados de modo consciente para a atividade sobre os tumores resistentes ao taxano. A ixabepilona apresenta claras evidências de atividade sobre tumores de mama resistentes aos taxanos e às antraciclinas, como a doxorrubicina. Ela possui efeitos colaterais esperados aceitáveis, incluindo mielossupressão, e também causa neuropatia sensorial periférica. A eribulina é um agente dirigido para os microtúbulos com atividade em pacientes que apresentaram progressão de doença na presença de taxanos, e sua atuação assemelha-se mais aos alcaloides da vinca, porém apresenta efeitos colaterais semelhantes a estes últimos e aos taxanos.

A estramustina foi sintetizada originalmente como um derivado da mostarda nitrogenada, com possível utilidade nas neoplasias que apresentam receptores de estrogênio. Entretanto, não foram observadas evidências de interação com o DNA. Surpreendentemente, o fármaco causou interrupção na metáfase, e um estudo subsequente revelou que ele se liga a proteínas associadas aos microtúbulos, resultando em anormalidade da função microtubular. A estramustina liga-se às proteínas de ligação à estramustina (EMBPs, de *estramustine-binding proteins*), abundantemente encontradas no tecido tumoral da próstata, onde o fármaco é usado. Em até 10% dos pacientes, ocorrem efeitos adversos gastrintestinais e cardiovasculares relacionados com o componente estrogênico, incluindo o agravamento da insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos. Também podem ocorrer ginecomastia e hipersensibilidade dos mamilos.

Quimioterapia dirigida • ***TERAPIA DIRIGIDA AO RECEPTOR HORMONAL*** As moléculas relacionadas com os receptores de hormônios esteroides surgiram como alvo notável para pequenas moléculas úteis no tratamento do câncer. Quando fixados a seus ligantes cognatos, esses receptores são capazes de alterar a transcrição gênica e, em certos tecidos, induzir apoptose. O efeito farmacológico é um espelho ou uma caricatura dos efeitos normais dos agentes que atuam sobre o tecido normal não transformado, embora os efeitos sobre os tumores sejam mediados por efeitos indiretos em alguns casos. Enquanto em alguns casos, como no câncer de mama, é necessária a demonstração do receptor hormonal alvo, em outros casos, como no câncer de próstata (receptor androgênico) e nas neoplasias linfoides (receptor glicocorticoide), o receptor relevante está sempre presente no tumor.

Em geral, os glicocorticoides são administrados em “pulsos” de altas doses nas leucemias e nos linfomas, nos quais induzem apoptose nas células tumorais. A síndrome de Cushing ou a supressão inadvertida das glândulas suprarrenais com a interrupção dos glicocorticoides em altas doses podem ser complicações significativas, além das infecções comuns em pacientes imunossuprimidos, em particular a pneumonia por *Pneumocystis*, que classicamente surge poucos dias após o término de um ciclo de glicocorticoides em altas doses.

O tamoxifeno é um antagonista parcial dos receptores do estrogênio; ele apresenta uma atividade antitumoral 10 vezes maior em pacientes com câncer de mama cujos tumores expressam receptores do estrogênio do que naqueles com baixo ou nenhum nível de expressão do receptor. Ele pode ser considerado o protótipo do agente "alvo molecular". Devido às suas atividades agonísticas nos tecidos vascular e uterino, os efeitos colaterais incluem um ligeiro aumento do risco de complicações cardiovasculares, como fenômenos tromboembólicos, e um pequeno aumento na incidência do carcinoma endometrial que aparece após seu uso crônico (em geral > 5 anos). Os agentes progestacionais – incluindo o acetato de medroxiprogesterona , os andrógenos como a fluoximesterona e, paradoxalmente, os estrogênios – exibem aproximadamente o mesmo grau de atividade no tratamento hormonal primário dos cânceres de mama com expressão elevada da proteína receptora do estrogênio. O próprio estrogênio com frequência não é utilizado em virtude de suas atividades cardiovascular e uterotrópica importantes.

A *aromatase* refere-se a uma família de enzimas que catalisam a formação de estrogênio em vários tecidos, como o ovário e o tecido adiposo periférico, bem como algumas células tumorais. Os inibidores da aromatase são de dois tipos: os análogos de esteroides irreversíveis, como o exemestano, e os inibidores reversíveis, como o anastrozol ou o letrozol. O anastrozol é superior ao tamoxifeno no tratamento adjuvante do câncer de mama, em pacientes após a menopausa com tumores positivos para receptor de estrogênio. O tratamento com letrozol oferece benefícios após o tratamento com tamoxifeno. Os efeitos adversos dos inibidores da aromatase podem incluir maior risco de osteoporose.

O câncer de próstata é tratado classicamente com a privação de androgênio. O dietilestilbestrol (DES), ao agir como um análogo estrogênico no hipotálamo para reduzir a produção hipotalâmica do hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*), leva à redução da produção testicular de testosterona pelo testículo. Por esse motivo, a orquiectomia é tão eficaz quanto o DES em doses moderadas, induzindo respostas em 80% dos pacientes com câncer de próstata que não receberam tratamento prévio, porém sem os efeitos colaterais cardiovasculares proeminentes do DES, como trombose e exacerbação da doença arterial coronariana. Na possibilidade de que o paciente não aceite a orquiectomia, a supressão do androgênio testicular também poderá ser efetuada por agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, de *luteinizing hormone-releasing homone*) como a leuprolida e a goserelina.

Esses agentes causam estímulo tônico do receptor de LHRH, com a perda de sua ativação pulsátil normal levando à liberação reduzida de LH pela adeno-hipófise. Portanto, como manipulação hormonal primária no câncer de próstata, pode-se escolher a orquiectomia ou a leuprolida, mas não ambas. O acréscimo de bloqueadores do receptor de androgênios, incluindo a flutamida ou a bicalutamida, tem benefício adicional incerto na extensão da duração global da resposta; o uso combinado de orquiectomia ou leuprolida mais flutamida é conhecido como *bloqueio androgênico total*. A enzalutamida também se liga ao receptor androgênico e antagoniza a ação do androgênio de uma forma mecanicamente distinta. De alguma forma análogos aos inibidores da aromatase, foram derivados agentes que inibem a testosterona e outras sínteses de androgênios nos testículos, na suprarrenal e no tecido da próstata. A abiraterona inibe a 17 α-hidroxilase/C17,20 liase (CYP 17A1) e sua atividade tem sido mostrada em pacientes com câncer de próstata apresentando progressão apesar do bloqueio de androgênio.

Os tumores que respondem a uma manipulação hormonal primária podem responder a uma segunda e a uma terceira manipulação hormonal. Assim, os tumores de mama que responderam previamente ao tamoxifeno têm, em caso de recidiva, índices notáveis de resposta à suspensão do próprio tamoxifeno ou ao acréscimo subsequente de um inibidor da aromatase ou da progestina. De modo semelhante, o tratamento inicial de cânceres de próstata com leuprolida mais flutamida poderá ser seguido, após a progressão da doença, por resposta à interrupção da administração de flutamida. Tais respostas podem resultar da remoção de antagonistas dos receptores mutantes dos hormônios esteroides, que passaram a depender da presença do antagonista como influência promotora do crescimento.

Outras estratégias para o tratamento dos cânceres refratários de mama e de próstata que apresentam receptores dos hormônios esteroides também podem utilizar a capacidade da suprarrenal de produzir androgênios e estrogênios, mesmo após orquiectomia ou ooforectomia, respectivamente. Portanto, a aminoglutetimida ou o cetoconazol podem ser usados para bloquear a síntese suprarrenal ao interferir nas enzimas do metabolismo dos hormônios esteroides. A administração desses agentes exige reposição concomitante de hidrocortisona e doses adicionais de glicocorticoides administradas em caso de estresse fisiológico.

Os mecanismos humorais também podem resultar em complicações a partir de uma neoplasia básica que esteja produzindo o hormônio. Os carcinomas adrenocorticais podem causar síndrome de Cushing, bem como as síndromes decorrentes do excesso de androgênio ou estrogênio. O mitotano pode contrabalançar esse processo ao diminuir a síntese dos hormônios esteroides. As neoplasias de células da ilhota podem causar diarreia debilitante, tratada com o análogo da somatostatina octreotida. Os tumores secretores de prolactina podem ser tratados de maneira eficaz com o agonista dopaminérgico bromocriptina.

TERAPIA DIAGNÓSTICO-DIRIGIDA A base para o descobrimento de fármacos desse tipo foi o conhecimento anterior da importância dos alvos moleculares dos fármacos para a manipulação dos tumores em diferentes contextos. A **Figura 103e.4** resume o modo de ação dos agentes dirigidos a alvos moleculares aprovados pela FDA. No caso da quimioterapia alvo diagnóstico-dirigida, é necessário orientar o uso racional do agente antes da demonstração de um alvo específico, enquanto no caso de agentes alvo-dirigidos para vias oncogênicas, o diagnóstico específico da ativação da via ainda não se faz necessário ou, em alguns casos, não é possível, embora esta seja uma área de pesquisa clínica em andamento. O **Quadro 103e.5** relaciona os agentes quimioterápicos dirigidos atualmente aprovados, com as características de seu uso.

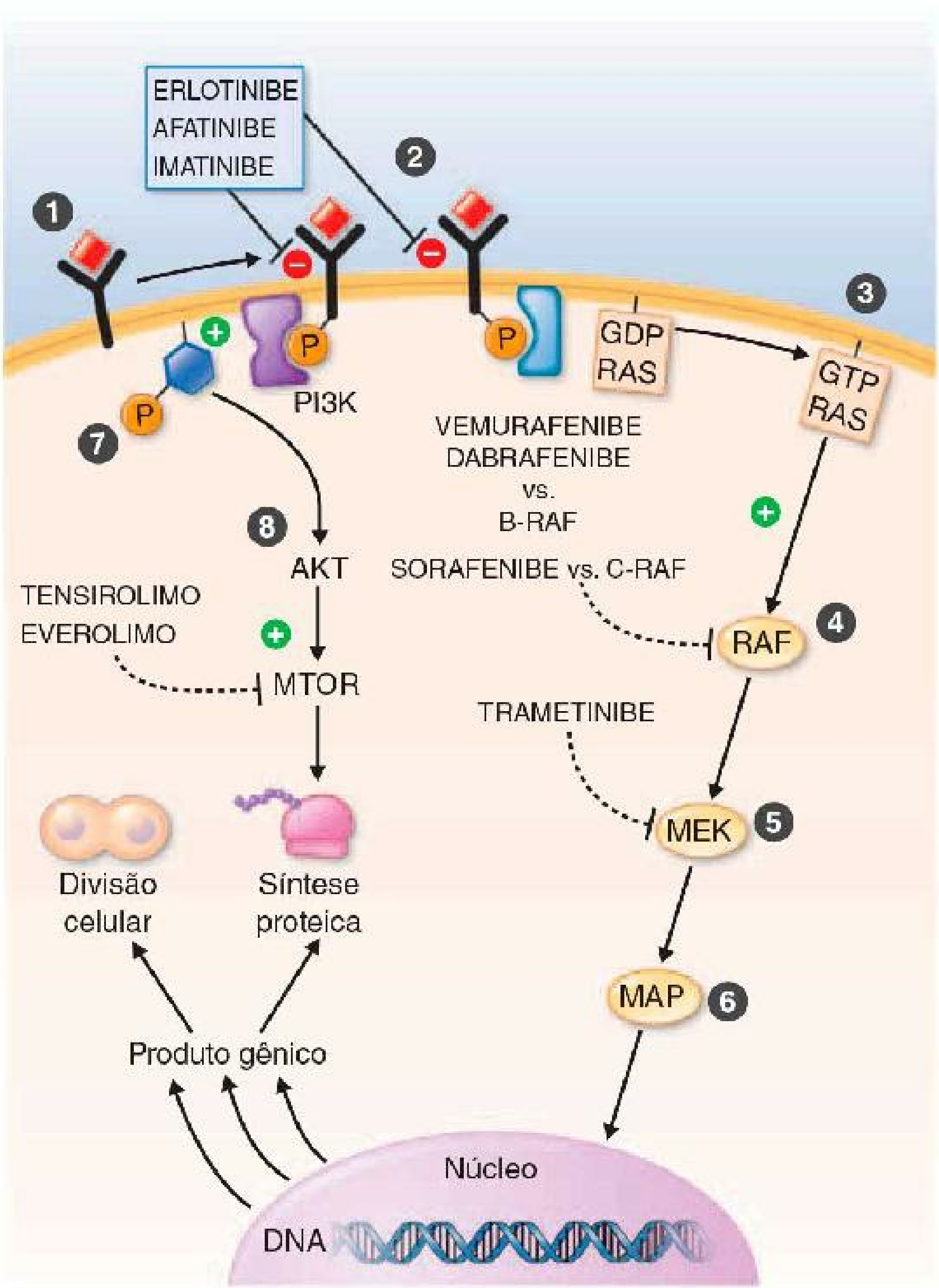
ERLOTINIBE
AFATINIBE
IMATINIBE
1
2
3
P
P
P
PI3K
GDP
RAS
GTP
RAS
7
8
AKT
VEMURAFENIBE
DABRAFENIBE
vs.
B-RAF
SORAFENIBE vs. C-RAF
TENSIROLIMO
EVEROLIMO
MTOR
RAF
4
TRAMETINIBE
MEK
5
MAP
6
Divisão celular
Síntese proteica
Produto gênico
Núcleo
DNA

FIGURA 103e.4 **Agentes quimioterápicos alvo atuam, na maioria dos casos, interrompendo as vias de sinalização mediadas pelo fator de crescimento celular.** Após a ligação de um fator de crescimento a seu receptor cognato (1), em muitos casos ocorre a ativação da atividade da tirosina-quinase, particularmente após a dimerização dos receptores (2). Esse fato leva à autofosforilação do receptor e ao acoplamento das proteínas "adaptadoras". Uma importante via ativada é observada

após a troca de GDP por GTP na família RAS de produtos de proto-oncogenes (3). GTP-RAS ativa a RAF proto-oncogene quinase (4), levando a uma cascata de fosforilação de quinases (5, 6) que, por fim, transmitem sinais aos reguladores de função gênica, para produzir transcritos que ativarão a progressão do ciclo celular e aumentarão a síntese de proteínas. Em paralelo, os receptores de tirosina fosforilados podem ativar a fosfatidilinositol-3-quinase para produzir o lipídeo fosforilado fosfatidilinositol-3-fosfato (7). Esse fato leva à ativação da AKT quinase (8) que, por sua vez, estimula a quinase "alvo da rapamicina" em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*), que aumenta diretamente a tradução de RNAs mensageiros (mRNAs) importantes para os produtos gênicos que regulam o crescimento celular. O erlotinibe e o afatinibe são exemplos de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico; o imatinibe pode atuar na tirosina-quinase não receptora bcr-abl ou em c-KIT, tirosina-quinase ligada à membrana. O vemurafenibe e o dabrafenibe atuam na isoforma B de RAF apenas no melanoma, e c-RAF é inibido pelo sorafenibe. O trametinibe atua sobre MEK. O tensirolimo e o everolimo inibe a quinase mTOR para modular negativamente a tradução de mRNAs oncogênicos.

QUADRO 103e.5 **AGENTES DIRIGIDOS A NÍVEL MOLECULAR**

Fármaco	Alvo	Eventos adversos	Observações
Antagonistas da proteína-quinase dirigidos por diagnóstico			
Imatinibe	Proteína de fusão Bcr-Abl (LMC/LLA); mutantes de c-*kit,* variantes de PDGFR (tumor estromal GI; síndromes eosinofílicas)	Náusea Edema periorbital ICC rara Prolongamento de QTc	Mielossupressão não frequente em indicações de tumores sólidos
Nilotinibe	Proteína de fusão Bcr-Abl (LMC) e algumas variantes resistentes ao imatinibe	Interação com fármacos metabolizados pela CYP3A4 ICC Hepatotoxicidade Hipotireoidismo	Fase crônica e em pacientes resistentes ao imatinibe
Dasatinibe	Proteína de fusão Bcr-Abl (LMC/LLA); mutantes do tipo selvagem e resistentes ao imatinibe	Mielossupressão (hemorragia, infecção) Hipertensão pulmonar ICC Retenção de fluido Prolongamento de QTc	Fase crônica e resistente ao imatinibe ou ao nilotinibe
Bosutinibe	Proteína de fusão Bcr-Abl (LMC); tipo selvagem e resistente ao imatinibe	Mielossupressão Hepática Prolongamento de QTc	Fase crônica e resistente ao imatinibe ou ao nilotinibe

Ponatinibe	Mutação T315I da proteína de fusão Bcr-Abl (LMC)	Coagulação Hepática ICC Pancreatite Neuropatia Erupção cutânea	
Gefitinibe	Tratamento de primeira linha de CPNPC com mutação no sítio de ATP de EGFR	Diarreia Pneumonite intersticial	Nos EUA, apenas com benefício anterior documentado no tratamento de segunda linha de CPNPC
Erlotinibe	Tratamento de primeira linha de CPNPC com mutação no sítio de ATP de EGFR; tratamento de segunda linha de CPNPC EGFR tipo selvagem	Erupção cutânea Diarreia Pneumonite intersticial rara	1 h antes, 2 h após as refeições
Afatinibe	Tratamento de primeira linha de CPNPC com mutação no sítio de ATP de EGFR	Diarreia Cutâneos	Interage com inibidores de Pgp
Crizotinibe	Proteína de fusão EML4-Alk	Pneumonite intersticial Hepática Prolongamento de QTc Bradicardia	
Vemurafenibe	*BRAF* V600E em melanoma	Náusea Erupção cutânea Cutâneos Neoplasias cutâneas secundárias	
Dabrafenibe	*BRAF* V600E em melanoma	Cutâneos Neoplasias cutâneas secundárias	
Trametinibe	*BRAF* V600E em melanoma (tanto como agente isolado quanto em combinação com dabrafenibe)	Erupção cutânea Diarreia Linfedema	Em combinação com dabrafenibe, neoplasias secundárias, hemorragia, trombose venosa, ICC, ocular, hiperglicemia

Fármaco	Indicação	Eventos adversos	Observações
Retinoides orientados por diagnóstico			
Tretinoína	APL t(15,17)	Teratogênico Cutâneos	Síndrome de diferenciação da LPA: disfunção/infiltrado pulmonar, efusões pleural/pericárdica, febre
Agentes não orientados por diagnóstico			
Retinoide			
Bexaroteno	Linfoma de células T cutâneo	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia	Hipotireoidismo central

		Cutâneos Teratogênico	
Inibidores da multiquinase			
Sorafenibe	Carcinomas da célula renal, hepatocelular, diferenciado da tireoide	Diarreia Síndrome da mão-pé Outros exantemas Hipertensão ICC	Alvos c-*raf,* VEGFR
Pazopanibe	Carcinoma da célula renal, sarcoma de tecidos moles	Fadiga Diarreia/GI Hipertensão Tromboses QTc	Alvo VEGFR, c-kit, PDGFR
Regorafenibe	Segunda linha câncer colorretal; tumor do estroma GI	Hipertensão Síndrome da mão-pé Tromboses Perfurações	VEGFR/TIE2
Sunitinibe	Carcinoma renal, tumor neuroendócrino pancreático, tumor do estroma GI	Fadiga Diarreia Neutropenia	Alvo VEGFR
Vandetanibe	Câncer medular de tireoide	Diarreia Erupção cutânea Hipertensão QTc prolongada Tromboses	Alvo VEGFR, ret, EGFR
Cabozantinibe	Câncer medular de tireoide	Hipertensão Lesão cicatrizando Fístulas Osteonecrose Proteinúria	Alvo VEGFR, c-met
Axitinibe	Carcinoma de célula renal, segunda linha	Diarreia/outros GI Fadiga Síndrome da mão-pé	Alvo VEGFR, PDGFR, c-kit
Inibidores de proteassoma			
Bortezomibe	Mieloma múltiplo, linfoma de células do manto	Neuropatia Trombocitopenia GI	
Carfilzomibe	Mieloma múltiplo, segunda linha	Reação à infusão ICC Trombocitopenia Pulmonar Lise tumoral	
Inibidores da desacetilase de histonas			
Vorinostate	Linfoma cutâneo de célula T, segunda linha	Fadiga Diarreia Trombocitopenia Embolia	
Romidepsina	Linfoma cutâneo de célula T, segunda linha	Náusea	

		Vômitos Citopenias Condução cardíaca	
Inibidores de mTOR			
Tensirolimo	Carcinoma de célula renal, segunda linha ou prognóstico ruim	Estomatite Trombocitopenia Náusea Anorexia, fadiga Metabólica (glicose, lipídeo)	
Everolimo	Carcinoma de célula renal, avançado; astrocitoma subependimal de célula gigante; câncer de mama, positivo para receptor hormonal, resistente ao antiestrogênio; neuroendócrino pancreático	Estomatite Fadiga	
Outros			
Trióxido de arsênico	LPA	↑ QT_c	Síndrome de diferenciação da APL (ver tretinoína)
Vismodegibe	Carcinoma basocelular metastático	GI Queda do cabelo Fadiga Espasmo muscular Disgeusia	Receptor alvo-atenuado na via *hedgehog*

Abreviações: LPA, leucemia promielocítica aguda; LLA, leucemia linfocítica aguda; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; LMC, leucemia mielocítica crônica; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico, de *epidermal growth factor receptor*; GI, gastrintestinal; mTOR, quinase alvo da rapamicina em mamíferos; CPNPC, câncer de pulmão de não pequenas células; PDGFR, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, de *platelet-derived growth factor receptor*; Pgp, glicoproteína P; VEGFR, receptor do fator de crescimento do endotélio vascular, de *vascular endothelial growth factor receptor*.

Em tumores hematológicos, o agente prototípico deste tipo é o imatinibe, que tem como alvo o sítio de ligação do trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*) na proteína tirosina-quinase $p210^{bcr\text{-}abl}$ que é formada como resultado da translocação entre os cromossômica 9;22 originando o cromossomo Filadélfia na LMC. O imatinibe é superior ao interferon mais quimioterapia no tratamento inicial da fase crônica desse distúrbio. Ele apresenta menor atividade na fase blástica da LMC, em que as células podem ter adquirido mutações adicionais na própria $p210^{bcr\text{–}abl}$ ou outras lesões genéticas. Seus efeitos colaterais são relativamente toleráveis na maioria dos pacientes e consistem em disfunção hepática, diarreia e retenção hídrica. Raramente, os pacientes que recebem o imatinibe têm redução da função cardíaca, que poderá persistir após se interromper a administração do fármaco. A qualidade da resposta ao imatinibe participa da decisão sobre quando encaminhar os pacientes com LMC para a consideração de abordagens de transplante. O nilotinibe é um inibidor de tirosina-quinases com espectro similar de atividade ao do imatinibe, mas com maior potência e talvez melhor tolerância por parte de certos pacientes. O dasatinibe, outro inibidor das oncoproteínas $p210^{bcr\text{-}abl}$ é ativo em certas variantes mutantes de $p210^{bcr\text{-}abl}$ que são refratárias ao imatinibe e surgem durante a terapia com o último ou estão presentes *de* *novo*. O dasatinibe também tem ação inibitória contra quinases pertencentes à família da proteína tirosina-quinase src; pode ser que tal atividade contribua para seus efeitos nas neoplasias hematológicas e sugira um papel nos tumores sólidos, onde as quinases src são ativas. O mutante T315I de $\text{p210}^{\text{bcr-abl}}$ é resistente a imatinibe, nilotinibe, bosutinibe e dasatinibe; o ponatinibe é ativo em pacientes com essa variante de $\text{p210}^{\text{bcr-abl}}$, porém apresenta notável toxicidade tromboembolítica associada. O uso dessa classe de agentes dirigidos é, portanto, criticamente orientado não apenas pela presença da tirosina-quinase $\text{p210}^{\text{bcr-abl}}$, mas também pela presença de diferentes mutações no sítio de ligação de ATP.

O ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) é dirigido para a proteína de fusão α do receptor do ácido retinoico (RAR) na LMP, resultante da translocação cromossômica 15;17 patogênica para a maioria das formas de LPA. Administrado por via oral, ele induz a diferenciação dos promielócitos neoplásicos a granulócitos maduros e atenua a taxa de complicações hemorrágicas. Os efeitos adversos são cefaleia com ou sem pseudotumor cerebral, bem como toxicidade gastrintestinal e cutânea.

Nos tumores epiteliais sólidos, a pequena molécula do fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*) atua no sítio de ligação de ATP, no domínio tirosina-quinase do receptor de EGF. Nos primeiros ensaios clínicos, o gefitinibe mostrou evidências de respostas em uma pequena fração de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Os efeitos colaterais em geral eram aceitáveis, consistindo principalmente em exantema e diarreia. A análise subsequente de pacientes respondedores revelou uma alta frequência de mutações ativadoras no receptor de EGF. Pacientes que apresentam tais mutações ativadoras que inicialmente responderam ao gefitinibe, porém que em seguida apresentaram progressão da doença, adquiriram mutações adicionais na enzima, funcionalmente análogas às variantes mutacionais responsáveis pela resistência ao imatinibe na LMC. O erlotinibe é outro antagonista da tirosina-quinase do receptor de EGF com um prognóstico superior em ensaios clínicos de CPNPC; foi demonstrada uma melhora de sobrevida total em subpopulações de pacientes que foram tratados após demonstrar progressão da doença e que também não foram pré-selecionados para a presença de mutações ativadoras. Portanto, embora pacientes com o tipo selvagem dos receptores de EGF possam se beneficiar do tratamento com erlotinibe, a presença de mutações na tirosina-quinase do receptor de EGF tem sido recentemente considerada como uma base para a recomendação do erlotinibe e do afatinibe para o tratamento de primeira linha do CPNPC. De forma semelhante, o direcionamento do crizotinibe para a proteína de fusão do proto-oncogene *alk* é benéfico no tratamento inicial do CPNPC *alk*-positivo. O lapatinibe é um inibidor de tirosina-quinase com ambas as atividades sobre o receptor de EGF e como antagonista de HER2/neu, que é importante para o tratamento de cânceres de mama que expressam a oncoproteína HER2/neu.

Além da quinase p210$^{bcr\text{-}abl}$, o imatinibe também apresenta atividade contra a tirosina-quinase c-*kit* (o receptor para o fator de crescimento *steel* também chamado de fator da célula-tronco) e o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), ambos podendo ser expressos pelo tumor de células estrômicas gastrintestinais (GIST, de *gastrointestinal stromal cell tumor*). O imatinibe se mostrou de utilidade clínica no GIST, um tumor previamente importante devido à sua resistência às abordagens quimioterapêuticas. O grau de atividade do imatinibe altera-se de acordo com a variante mutacional específica de kit ou PDGFR presente em um tumor de um paciente em particular.

A mutação *BRAF* V600E tem sido detectada em uma importante fração de melanomas, tumores da tireoide e leucemia de células pilosas, e modelos pré-clínicos sustentam o conceito de que *BRAF* V600E orienta a sinalização oncogênica nesses tumores. O vemurafenibe e o dabrafenibe, dotados de capacidade seletiva para inibir a atividade serina-quinase de *BRAF* V600E, demonstraram induzir importantes respostas em pacientes com melanomas mutados em *BRAF* V600E, embora tenha ocorrido recorrência inicial em muitos pacientes tratados com os fármacos como agentes isolados. O trametinibe, atuando *downstream* de *BRAF* V600E e inibindo diretamente a serina-quinase MEK por um mecanismo não relacionado com o sítio de ATP, também induziu respostas importantes nos melanomas mutados em *BRAF* V600E, e a combinação de trametinibe e dabrafenibe mostrou-se ainda mais ativa, dirigida para dois pontos da via mediada por *BRAF* V600E na via que leva à ativação gênica.

VIAS ATIVADAS POR ONCOGENES Esse grupo de agentes também é dirigido para moléculas reguladoras específicas na promoção da viabilidade de células tumorais, porém não necessita que a presença de um alvo particular ou de uma variante do alvo seja verificada por diagnóstico até o presente momento.

Os antagonistas da quinase “multidirigidos” são constituídos de pequenas moléculas dirigidas para o sítio do ATP que inibem mais de uma proteína-quinase e mostram efeito no tratamento de diversos tumores sólidos. Os fármacos desse tipo com atividade importante contra a tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR) apresentam atividade no carcinoma de células renais. O sorafenibe é um antagonista de VEGFR com atividade contra a proteína serina-treonina-quinase *raf*, e o regorafenibe é um fármaco intimamente relacionado de valor no câncer de cólon avançado reincidente. O pazopanibe também é dirigido principalmente para VEGFR e atua no carcinoma renal e em sarcomas de tecidos moles. O sunitinibe apresenta atividades anti-VEGFR, anti-PDGFR e anti-c-kit. Ele induz respostas importantes e estabiliza a doença em cânceres da célula renal e GISTs. Os efeitos colaterais dos agentes que apresentam atividade anti-VEGFR incluem hipertensão, proteinúria e, mais raramente, hemorragia e distúrbios de coagulação e perfuração de lesões gastrintestinais cicatrizadas. Também foram observados os sintomas de fadiga, diarreia e a síndrome da "mão e pé" com eritema e descamação das extremidades distais, que em alguns casos requer a modificação da dose, particularmente com sorafenibe.

O tensirolimo e o everolimo são inibidores do mTOR com atividade em cânceres renais. Eles produzem estomatite, fadiga e alguma hiperlipidemia (10%), mielossupressão (10%) e raramente toxicidade pulmonar. O everolimo é também útil em pacientes com cânceres positivos para receptores hormonais que apresentam resistência à inibição hormonal e em certos tumores neuroendócrinos e cerebrais, originando-se estes últimos em pacientes com mutações esporádicas ou hereditárias na via de ativação de mTOR.

Nas neoplasias hematológicas, o bortezomibe é um inibidor do proteassoma, estrutura de múltiplas subunidades com atividade proteolítica responsável pela degradação seletiva de proteínas importantes na regulação da ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear κB (NF-κB, de *nuclear factor-κB*) e proteínas reguladoras da progressão do ciclo celular. Ele apresenta atividade no mieloma múltiplo e em certos linfomas. Os efeitos adversos são neuropatia, hipotensão ortostática com ou sem hiponatremia, além de trombocitopenia reversível. O carfilzomibe é um inibidor de proteassoma não relacionado quimicamente com o bortezomibe sem neuropatia importante, porém com evidências de uma síndrome relacionada com a citocina, que poderá ser um desconforto cardiopulmonar. Outros agentes ativos no mieloma múltiplo e em algumas outras neoplasias hematológicas incluem os agentes imunomoduladores relacionados com a talidomida, incluindo a lenalidomida e a pomalidomida. Todos esses agentes inibem coletivamente a angiogênese aberrante no microambiente da medula óssea, assim como influenciam as funções imunológicas da célula estromal no sentido de alterar o ambiente de citocinas para sustentar o crescimento das células do mieloma. A talidomida, embora clinicamente ativa, apresenta importantes toxicidades citopênicas, neuropáticas, pró-coagulantes e do SNC que foram de alguma forma atenuadas nos demais fármacos da classe, embora o uso desses agentes frequentemente ocorra de modo concomitante a uma profilaxia anticoagulante.

O ibrutinibe é representativo de uma nova classe de inibidores direcionados para a tirosina-quinase de Bruton, que é importante na função das células B. Inicialmente aprovado para o uso no linfoma de células do manto, ele é potencialmente aplicável a diversas neoplasias de célula B que dependem de sinais elicitados pelo receptor de antígeno da célula B. As Janus-quinases funcionam de forma semelhante, *downstream* a uma variedade de receptores de citocinas para amplificar seus sinais, e os inibidores da Janus-quinase, incluindo o ruxolitinibe, tiveram sua atividade aprovada na mielofibrose para abrandar a esplenomegalia e os sintomas sistêmicos.

O vorinostate é um inibidor das desacetilases da histona, que são responsáveis pela manutenção da orientação adequada de histonas no DNA, conservando a aptidão de sua capacidade transcricional. As histonas acetiladas permitem o acesso dos fatores de transcrição aos genes-alvo e, portanto, aumentam a expressão de genes que estão seletivamente reprimidos nos tumores. O resultado pode ser a diferenciação com o surgimento de um fenótipo celular mais normal ou uma parada no ciclo celular com a expressão de reguladores endógenos da progressão do ciclo celular. O vorinostate foi aprovado para uso clínico no linfoma cutâneo de células T, com excelente depleção das células tumorais da pele e pouquíssimos efeitos colaterais. A romidepsina é uma classe molecular distinta de inibidor da histona-desacetilase também ativo no linfoma cutâneo de célula T. Um retinoide ativo no linfoma cutâneo de célula T é o ligante sintético do receptor do retinoide X bexaroteno.

Os inibidores da metiltransferase do DNA, incluindo a 5-azacitidina e a 2′-desóxi-5-azacitidina (decitabina), também podem aumentar a transcrição de genes “silenciados” durante a patogenia de um tumor, ao causar a desmetilação das citosinas metiladas adquiridas como modificação “epigenética” do DNA (i.e., após a replicação do DNA). Esses fármacos foram originalmente considerados antimetabólitos, mas apresentavam valor clínico nas síndromes mielodisplásicas e em certas leucemias quando administrados em doses baixas.

TERAPIA BIOLÓGICA DO CÂNCER

Princípios O objetivo da terapia biológica é manipular a interação do hospedeiro com o tumor em favor do hospedeiro, potencialmente em uma dose biológica ótima que poderá ser diferente da DMT. Como classe, as terapias biológicas podem ser diferenciadas dos agentes dirigidos contra alvos moleculares, pois muitas dessas terapias exigem uma resposta ativa (p. ex., nova expressão de genes silenciados ou expressão antigênica) por parte das células tumorais ou do hospedeiro (p. ex., efeitos imunológicos) para permitir o efeito terapêutico. Esse fato poderá se opor à resposta apoptótica ou antiproliferativa mais estreitamente definida, que representa o objetivo final dos agentes dirigidos a nível molecular discutidos anteriormente. Entretanto, existem muitos aspectos comuns nas estratégias para se avaliar e utilizar os agentes dirigidos a nível molecular e as terapias biológicas.

Terapias mediadas pela célula imune Os tumores dispõem de uma variedade de meios para evitar o sistema imune: (1) com frequência, são apenas sutilmente diferentes de seus tecidos normais correspondentes; (2) têm a capacidade de efetuar a diminuição da expressão de seus antígenos do complexo principal de histocompatibilidade, dissimulando-os de maneira eficiente para evitar o reconhecimento pelas células T; (3) são ineficazes na apresentação de antígenos ao sistema imune; (4) podem ocultar-se em uma concha protetora de fibrina, para minimizar o contato com os mecanismos de vigilância, e (5) podem produzir uma variedade de moléculas solúveis, incluindo alvos imunes potenciais, que podem impedir o sistema imune de reconhecer a célula tumoral ou matar as células imunes efetoras. Alguns dos produtos celulares polarizam inicialmente a resposta imune, afastando-a da imunidade celular (deslocando as respostas T_H1 para o perfil T_H2 ; **Cap. 372e**) e finalmente causando distúrbios nas células T que impedem sua ativação e atividade citotóxica. O tratamento do câncer suprime posteriormente a imunidade do hospedeiro. Várias estratégias estão sendo testadas para suplantar essas barreiras.

Imunidade mediada pela célula A evidência mais definitiva de que o sistema imune tem a capacidade de exercer efeitos antitumorais clinicamente significativos provém do transplante de medula óssea alogênico. As células T do doador transferidas e adotadas sofrem expansão no hospedeiro portador do tumor, reconhecem o tumor como estranho e podem mediar efeitos antitumorais importantes (efeitos do enxerto *versus* tumor). Estão sendo desenvolvidos três tipos de intervenção experimental que tiram proveito da capacidade da célula T de matar as células tumorais.

1. *Transferência de células T alogênicas.* Isso é efetuado em três contextos principais: no transplante de medula óssea alogênico; como transfusões de linfócitos puros, uma vez recuperada a medula óssea após seu transplante alogênico, e como transfusões de linfócitos puros após terapia imunossupressora (não mieloablativa, também denominados minitransplantes). Em cada um desses casos, as células efetoras são células T do doador que reconhecem o tumor como estranho, provavelmente por pequenas diferenças de histocompatibilidade. O principal risco dessa forma de tratamento é o aparecimento da doença do enxerto *versus* hospedeiro devido à diferença mínima entre o câncer e as células normais do hospedeiro. Tal abordagem tem sido altamente eficaz em certos cânceres hematológicos.
2. *Transferência de células T autólogas.* Nessa abordagem, as próprias células T do paciente são removidas do hospedeiro portador de tumor, manipuladas de diversas maneiras *in vitro* e devolvidas ao paciente. Existem três principais classes de manipulação autóloga de células T. Na primeira, células T específicas para os antígenos tumorais podem ser desenvolvidas e expandidas para aumentar sua quantidade durante várias semanas *ex vivo* antes da administração. Na segunda, as células T do paciente podem ser ativadas por exposição aos estimuladores policlonais como anti-CD3 e anti-CD28 após um curto período *ex vivo* e, em seguida, amplificadas no hospedeiro após transferência por estimulação com IL-2,

por exemplo. Períodos curtos de remoção do paciente permitem que as células superem os defeitos das células T induzidos pelo tumor, e essas células transitam e se estabelecem nos locais de doença mais adequadamente que as células em culturas durante muitas semanas. Em uma terceira abordagem, os genes que codificam um receptor de célula T específico para um antígeno expresso pelo tumor, em conjunto com genes que facilitam a ativação da célula T, podem ser introduzidos em subpopulações de células T de um paciente que, após serem devolvidas a ele, permitem o direcionamento de células T citotóxicas para as células tumorais que expressam o antígeno.

3. *Vacinas tumorais com o objetivo de ativar a imunidade da célula T.* O achado de que oncogenes mutantes expressos apenas intracelularmente podem ser reconhecidos como alvos das células T para destruição ampliou enormemente as possibilidades de desenvolvimento de vacinas contra tumores. Não é mais difícil descobrir algo diferente sobre as células tumorais. Entretanto, dificuldades importantes permanecem em relação à apresentação de peptídeos tumor-específicos de uma forma a primar as células T. Os próprios tumores são muito pouco eficientes para apresentar seus próprios antígenos às células T na primeira exposição ao antígeno (*priming*). O *priming* é mais bem realizado pelas células apresentadoras de antígenos profissionais (células dendríticas). Assim, diversas estratégias experimentais têm por objetivo a preparação de células T do hospedeiro contra os peptídeos associados a tumores. Os adjuvantes de vacinas, como o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), parecem ser capazes de atrair as células apresentadoras de antígenos a um local da pele que contém um antígeno tumoral. Documentou-se que essa abordagem erradica a doença residual microscópica no linfoma folicular, dando origem a células T específicas contra o tumor. Células apresentadoras de antígenos purificadas podem ser expostas ou pulsadas com o tumor, suas membranas ou determinados antígenos tumorais e administradas como uma vacina. Um exemplo é a Sipuleucel-T, aprovada para o uso em pacientes com câncer de próstata independente do hormônio. Nessa estratégia, o paciente sofre leucoférese, quando células mononucleares (que incluem células apresentadoras de antígeno) são removidas de seu sangue. As células são pulsadas em laboratório com uma proteína de fusão antigênica composta de uma proteína expressa com frequência pelas células de câncer de próstata, a fosfatase ácida da próstata, fundida ao GM-CSF e maturada para aumentar sua capacidade apresentadora de antígenos para as células imunes efetoras. As células são então devolvidas ao paciente, em um procedimento bem tolerado. Embora não tenha sido observada em ensaios clínicos nenhuma resposta tumoral objetiva, a sobrevida média foi aumentada em aproximadamente

quatro meses. As células tumorais também podem ser transfectadas com genes que atraiam as células apresentadoras de antígenos.

Outra importante abordagem da vacina é dirigida para agentes infecciosos cuja ação está relacionada com o desenvolvimento de câncer humano. A vacina contra a hepatite B no sentido epidemiológico previne o carcinoma hepatocelular, e uma vacina humana quadrivalente contra o papilomavírus previne a infecção por tipos de vírus que atualmente são responsáveis por 70% do câncer de colo uterino. Infelizmente, essas vacinas são ineficazes para tratar os pacientes que tenham desenvolvido um câncer induzido por vírus.

Abordagens terapêuticas mediadas pelo anticorpo Em geral, os anticorpos não são muito eficazes na destruição das células cancerosas. Como o tumor parece influenciar o hospedeiro para produzir anticorpos em lugar de gerar imunidade celular, pode-se deduzir que seja mais fácil para o tumor se desviar dos anticorpos. É possível constatar que muitos pacientes apresentam anticorpos séricos dirigidos contra tumores, mas estes não parecem influenciar a progressão da doença. Todavia, a capacidade de produzir quantidades muito grandes de anticorpos de alta afinidade direcionados contra um tumor, pela técnica do hibridoma, levou à aplicação de anticorpos no tratamento do câncer. Nessa abordagem, os anticorpos são derivados onde as regiões de combinação de antígenos são enxertadas nos produtos gênicos da imunoglobulina humana (quimerizada ou humanizada) ou derivados *de novo* de camundongos portadores de *loci* do gene da imunoglobulina humana. Foram criadas três abordagens gerais para o uso de anticorpos. Os *anticorpos reguladores de tumores* são dirigidos direta ou indiretamente contra as células tumorais para modular funções intracelulares ou atrair células imunes ou estromais. Os *anticorpos imunorreguladores* são dirigidos contra os antígenos expressos pelas células tumorais ou para as células imunes do hospedeiro para modular primariamente a resposta imune do hospedeiro ao tumor. Por fim, os *conjugados de anticorpos* podem ser construídos com o anticorpo ligado aos fármacos, às toxinas ou aos radioisótopos para orientar essas "ogivas" para que sejam eliminadas do tumor. O **Quadro 103e.6** relaciona características de anticorpos usados atualmente ou promissores para o tratamento do câncer.

QUADRO 103e.6 **ANTICORPOS USADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER**

Fármaco	Alvo	Indicações e características de uso
Anticorpos reguladores do tumor		
Rituximabe	CD20	Neoplasias da célula B (de papel também importante na doença autoimune); anticorpo quimérico com sequências frequentes derivadas de camundongos; reações frequentes à infusão, particularmente nas doses iniciais; reativação de infecções, particularmente a hepatite; leucoencefalopatia multifocal progressiva; síndrome da lise do tumor

Ofatumumabe	CD20	Ativo na LLC; anticorpo totalmente humano com sítio de ligação distinto comparado ao rituximabe; intensidade reduzida das reações à infusão
Trastuzumabe	HER2/neu	Ativo no câncer de mama e GI expressando HER2/neu; cardiotoxicidade, particularmente em casos de antraciclinas anteriores, requer monitoramento; reações à infusão
Pertuzumabe	HER2/neu	Câncer de mama; alvos distintos dos sítios de ligação do trastuzumabe, inibindo a dimerização dos membros da família de HER2; reações à infusão; toxicidade cardíaca
Cetuximabe	EGFR	Cânceres colorretais com a oncoproteína do tipo selvagem Ki-ras; cânceres de cabeça e pescoço com radiação; exantema, diarreia, reações à infusão
Panitumumabe	EGFR	Cânceres colorretais com a oncoproteína do tipo selvagem Ki-ras; totalmente humanizada; reações à infusão reduzidas; subtipos de IgG distintos do cetuximabe
Bevacizumabe	VEGF	Câncer colorretal metastático e câncer de pulmão de não pequenas células (não escamoso) com quimioterapia; câncer renal e glioblastoma como agentes isolados; PSA notável, proteinúria, perfurações GIs, hemorragia, trombose (venosa e arterial)
Anticorpos Imunorreguladores		
Alemtuzumabe	CD52	LLC, linfomas de célula T; ativa complemento após ligação à superfície celular; reações à infusão, hipersensibilidade, lise tumoral, ativação de infecções, citopenias
Ipilimumabe	CTLA4	Melanoma; inibe o sinal proliferativo negativo para as células T atuarem via CTLA4, resultando em importante ativação da célula T; efeitos colaterais incluem toxicidade imuno-mediada no fígado, na pele, na hipófise, no intestino, que quando grave requer esteroides, os quais inibem o efeito antineoplásico
Pembrolizumabe	PD-1	Melanoma não ressecável ou metastático e quando B-RAF V600 está mutado, refratário a um inibidor de B-RAF; também pode causar colite imune relacionada, hepatite, hipofisite, nefrite e função alterada da tireoide; considerar também os esteroides para o tratamento de eventos adversos graves

Abreviações: LLC, leucemia linfocítica crônica; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; GI, gastrintestinal; PSA, pressão sanguínea alta; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular.

ANTICORPOS REGULADORES DE TUMORES Anticorpos humanizados contra a molécula CD20 expressa nos linfomas de células B (rituximabe e ofatumumabe) são exemplos de anticorpos que afetam tanto os eventos de sinalização que modulam a linfomagênese quanto as respostas imunes ativadoras contra neoplasias da célula B. Eles são usados como agentes isolados e em combinação com quimioterapia e radioterapia no tratamento de neoplasias da célula B. O obinutuzumabe é um anticorpo com uma glicosilação alterada que aumenta sua capacidade de fixação do complemento; ele também é dirigido contra CD20 e atua na leucemia linfoide crônica. Ele parece ser mais eficaz neste caso do que o rituximabe.

O receptor HER2/neu superexpresso nos cânceres de células epiteliais, especialmente no câncer de mama, foi alvo inicial para o trastuzumabe, com atividade importante na potencialização da ação da quimioterapia no câncer de mama, assim como algumas evidências de atividade como agente isolado. O trastuzumabe também parece interromper sinais intracelulares de HER2/neu e estimular mecanismos imunológicos. O anticorpo anti-HER2 pertuzumabe, dirigido especificamente contra o domínio de HER2/neu responsável pela dimerização com outros membros da família HER2, é dirigido mais especificamente contra a sinalização de HER2 e aumenta a ação do trastuzumabe.

Os anticorpos dirigidos contra o receptor de EGF (EGFR) (tais como cetuximabe e panitumumabe) atuam no câncer colorretal refratário à quimioterapia, particularmente quando usados para aumentar a atividade de um programa quimioterapêutico adicional, e no tratamento primário dos cânceres de cabeça e pescoço tratados com radioterapia. O mecanismo de ação é incerto. Efeitos diretos sobre o tumor podem mediar um efeito antiproliferativo, bem como estimular a participação de mecanismos do hospedeiro que envolvem as respostas imune celular ou mediada pelo complemento ao anticorpo ligado à célula tumoral. Além disso, o anticorpo pode alterar a liberação de fatores parácrinos que promovem a sobrevida da célula tumoral.

O anticorpo anti-VEGF bevacizumabe mostra pouca evidência de efeito antitumoral quando usado isoladamente, mas quando combinado com agentes quimioterápicos melhora a magnitude da retração tumoral e o tempo de progressão da doença nos cânceres colorretais e pulmonar não escamoso. O mecanismo responsável por esse efeito não está claro e pode ser que tenha relação com a capacidade do anticorpo de alterar a liberação e a captação do agente quimioterápico ativo pelo tumor. O ziv-aflibercept não é um anticorpo, e sim um domínio de ligação de VEGF solubilizado receptor de VEGF e, portanto, possui um mecanismo de ação distinto com efeitos colaterais comparáveis.

Os efeitos colaterais indesejados do uso de qualquer anticorpo incluem reações de hipersensibilidade relacionadas com a infusão, em geral limitadas à primeira infusão, que podem ser tratadas com glicocorticoides e/ou prevenidas com anti-histamínicos. Além disso, surgiram síndromes distintas com anticorpos diferentes. Os anticorpos anti-EGFR provocam um exantema acneiforme que responde mal ao tratamento com creme de glicocorticoides. O trastuzumabe (anti-HER2) pode inibir a função cardíaca, em particular em pacientes expostos previamente às antraciclinas. O bevacizumabe apresenta diversos efeitos colaterais de significado médico, incluindo hipertensão, trombose, proteinúria, hemorragia e perfurações gastrintestinais na presença ou ausência de cirurgias anteriores; esses eventos adversos também ocorrem com fármacos de pequenas moléculas que modulam a função de VEGFR.

ANTICORPOS IMUNORREGULADORES Anticorpos essencialmente imunorreguladores estimulam respostas imunes para mediar a citotoxicidade dirigida ao tumor. Os produtos de primeira geração procuram ativar o complemento e são exemplificados pelos anticorpos anti-CD52; estes são ativos na leucemia linfocítica crônica e nas neoplasias da célula T. Uma compreensão mais refinada da interface tumor-hospedeiro mostrou que células T citotóxicas dirigidas ao tumor são frequentemente inibidas por ligantes superexpressos nas células tumorais. O ligante de morte celular programada (PD-L1; também conhecido como B7-homólogo 1) foi inicialmente observado como uma entidade que induziu a morte da célula T por um receptor presente nas próprias células T, chamado de receptor PD (Fig. 103e-5), que existe fisiologicamente para regular a intensidade da resposta imune. A família PD de ligantes e receptores também regula a função do macrófago, presente no estroma do tumor. Tais ações levantam a hipótese de que anticorpos dirigidos contra o eixo de sinalização PD (tanto anti-PD-L1 quanto anti-PD) poderão ser úteis no tratamento do câncer por permitir a reativação da resposta imune antitumoral. Na verdade, o nivolumabe e o lambrolizumabe, ambos anticorpos anti-PD, apresentaram evidências de importantes funções mediadas pelo sistema imune contra certos tumores sólidos, incluindo melanoma e cânceres pulmonares.

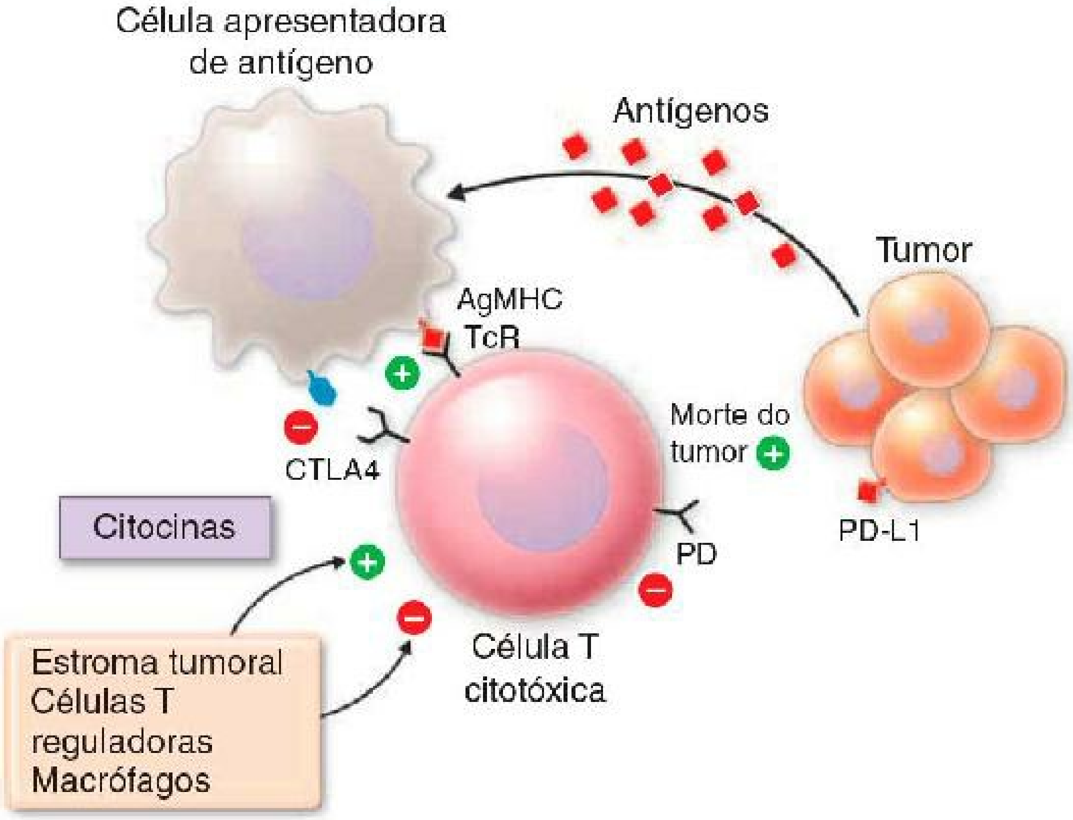

FIGURA 103e.5 **Os tumores possuem um microambiente (estroma tumoral) com células imunes incluindo ambas as células T auxiliares e supressoras (ambas "reguladoras" de outras funções da célula imune), macrófagos e células T citotóxicas.** As citocinas encontradas no estroma e derivadas dos macrófagos e as células T reguladoras modulam as atividades das células T citotóxicas, que possuem o potencial para matar células tumorais. Os antígenos liberados pelas células tumorais são captados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs, de *antigen presenting cells*), também contidas no estroma. Os antígenos são processados pelas APCs a peptídeos apresentados pelo complexo de histocompatibilidade principal aos receptores de antígeno da célula T, fornecendo assim um sinal de ativação (+) para que

as células tumorais citotóxicas matem as células tumorais que transportam o antígeno. Os sinais negativos (–) que inibem a ação das células T citotóxicas incluem o receptor CTLA4 (presente nas células T), interagindo com a família B7 de sinais reguladores negativos provenientes das APCs, e o receptor PD (presente nas células T), interagindo com o sinal (–) de PD-L1 vindo das células tumorais que expressam o ligante PD-1 (PD-l1). Ambos os sinais de CTLA4 e de PD1 atenuam a resposta antitumoral da célula T, abordagens que inibem a função de CTLA4 e PD1 como uma forma de estimular a atividade da célula T citotóxica para matar células tumorais. As citocinas provenientes de outras células imunes e dos macrófagos podem fornecer sinais tanto (+) quanto (–) para ativação da célula T e estão sendo investigadas como novas terapias imunorreguladoras.

Já aprovado para uso clínico em melanoma, o ipilimumabe, um anticorpo dirigido contra o anti-CTLA4 (linfócito T citotóxico, antígeno 4), expresso nas células T (e não nas células tumorais), responde a sinais provenientes das células apresentadoras de antígeno **(Fig. 103e.5)**, e também diminui a intensidade da resposta proliferativa da célula T aos antígenos derivados das células tumorais. Na verdade, a manipulação do eixo CTLA4 foi a primeira demonstração de que as estratégias com anticorpos essencialmente imunorreguladores dirigidos para a fisiologia da célula T poderiam ser seguras e eficazes no tratamento do câncer, embora atuem em um estágio muito precoce da ativação da célula T e possam ser consideradas de certa forma inespecíficas em relação ao estímulo da célula T. O pembrolizumabe, um agente bloqueador do ligante anti-PD, também foi aprovado para o uso em melanoma, com um espectro semelhante de possíveis efeitos adversos, porém atuando no microambiente tumoral. Na verdade, a importante ativação das respostas autoimunes hepática, endócrina, cutânea, neurológica e gastrintestinal representa uma base para os eventos adversos com o uso do ipilimumabe; o uso emergente de glicocorticoides poderá ser necessário para atenuar toxicidades graves, o que infelizmente poderá levar à possível atenuação do efeito antitumoral. Um fato importante para o internista geral é que esses eventos poderão ocorrer bem após a exposição ao ipilimumabe, enquanto o paciente poderá estar se beneficiando de um controle prolongado do crescimento tumoral devido às ações benéficas do medicamento.

Outra classe de anticorpo imunorregulador é o anticorpo “biespecífico” blinatumomabe, que foi construído para apresentar um sítio de combinação do antígeno anti-CD19 como uma valência e um anticorpo com um sítio de ligação anti-CD3 como a outra valência. Portanto, esse anticorpo pode aproximar as células T (com sua atividade anti-CD3) das células B que apresentam o determinante CD19. O blinatumomabe é ativo em neoplasias da célula B como a leucemia linfoide aguda, que poderá não apresentar uma expressão importante de CD20 sensível ao rituximabe.

ANTICORPOS CONJUGADOS Conjugados de anticorpos com fármacos e isótopos também se mostraram eficazes no tratamento do câncer e têm como objetivo aumentar o índice terapêutico do fármaco ou isótopo direcionando a “ogiva” tóxica diretamente para a célula tumoral ou para o microambiente do tumor. O ado-trastuzumabe é um conjugado do trastuzumabe dirigido por HER2/neu com um fármaco altamente tóxico dirigido aos microtúbulos (emtansine), que por sua vez é excessivamente tóxico para o uso humano; o conjugado anticorpo-fármaco mostra uma atividade importante em pacientes com câncer de mama que desenvolveram resistência ao anticorpo “nu”. O brentuximabe vedotin é um conjugado do anticorpo anti-CD30 com um veneno distinto contra microtúbulos ativo em neoplasias como o linfoma de Hodgkin, em que as células tumorais frequentemente apresentam CD30. Radioconjugados dirigidos contra CD20 em linfomas foram aprovados para uso (ibritumomabe tiuxetano [Zevalin], usando ítrio-90 ou ^{131}I-tositumomabe). As preocupações com a toxicidade limitaram seu uso.

Citocinas Existem > 70 proteínas e glicoproteínas distintas com efeitos biológicos nos seres humanos: interferons (IFNs) α, β e γ; interleucinas (IL) 1 a 29 (até o momento); a família do fator de necrose tumoral (TNF) (incluindo a linfotoxina, o ligante indutor de apoptose relacionado com o TNF [TRAIL, de *TNF-related apoptosis-inducing ligand*], o ligante de CD40 e outros), e a família das quimiocinas. Apenas parte dessas substâncias foi testada contra o câncer; somente o IFN-α e a IL-2 são utilizados na prática clínica.

Cerca de 20 genes diferentes codificam o IFN-α e seus efeitos biológicos são indistinguíveis. O IFN induz à expressão de muitos genes, inibe a síntese das proteínas e exerce vários efeitos diferentes sobre diversos processos celulares. As duas formas recombinantes disponíveis no comércio são o IFN-α2a e o IFN-α2b. O IFN não é curativo para tumor algum, mas pode induzir respostas parciais no linfoma folicular, na leucemia de células pilosas, na LMC, no melanoma e no sarcoma de Kaposi. Ele tem sido utilizado como adjuvante no melanoma de estágio II, no mieloma múltiplo e no linfoma folicular, com efeitos incertos na sobrevida. Provoca febre, fadiga, síndrome de tipo gripal, mal-estar, mielossupressão e depressão, podendo induzir doença autoimune clinicamente significativa. O IFN-α geralmente não é o tratamento de escolha para qualquer tipo de câncer.

A IL-2 exerce seus efeitos antitumorais indiretamente mediante acentuação da função imune. Sua atividade biológica consiste em promover o crescimento e a atividade das células T e das células *natural killer* (NK). A IL-2 em altas doses pode induzir regressão do tumor em certos pacientes com melanoma metastático e câncer de células renais. Cerca de 2 a 5% dos pacientes podem obter remissões completas e duradouras, diferentemente de qualquer outro tratamento utilizado para esses tumores. A IL-2 é associada a vários efeitos colaterais clínicos, incluindo depleção do volume intravascular, síndrome de extravasamento capilar, síndrome do desconforto respiratório do adulto, hipotensão, febre, calafrios, exantema e comprometimento das funções renal e hepática. Os pacientes podem necessitar de suporte da pressão arterial e terapia intensiva para lidar com os efeitos tóxicos. Todavia, uma vez interrompida a administração do agente, a maioria dos efeitos tóxicos reverte por completo em 3 a 6 dias.

Construtos dirigidos ao ligante receptor Receptores de alta afinidade para citocinas levaram à construção de proteínas de fusão recombinantes de citocina-toxina, como a IL-2 expressa em conjunto com um fragmento da toxina diftérica. Um construto comercialmente disponível apresenta atividade contra certos linfomas de célula T. Da mesma forma, o receptor de alta afinidade do folato é o alvo para conjugados de folato com agentes quimioterapêuticos. Em ambos os casos, a utilidade do fármaco deriva da internalização do receptor-alvo e da clivagem do fármaco ou porção da toxina ativa.

RADIOTERAPIA SISTÊMICA

Embora a irradiação do corpo todo tenha um papel na preparação de um paciente para receber células-tronco alogênicas, e os anticorpos como descritos anteriormente possam ser especificamente dirigidos aos radioisótopos, isótopos de sais de iodo administrados de forma sistêmica desempenham um importante papel no tratamento de neoplasias da tireoide, devido à regulação positiva e seletiva do transportador de iodo no compartimento da célula tumoral. De forma semelhante, isótopos de samário e rádio têm sido úteis na redução de sintomas causados por metástases ósseas avançadas de câncer de próstata, devido à sua deposição seletiva na interface tumor-matriz óssea, afetando, portanto, potencialmente a função das células tumorais e estromais no crescimento progressivo do depósito metastático.

RESISTÊNCIA AOS TRATAMENTOS DE CÂNCER

Os mecanismos de resistência aos agentes citotóxicos convencionais foram inicialmente caracterizados no final do século XX como distúrbios na captação, no metabolismo ou na eliminação de um fármaco pelas células tumorais. O *gene de resistência a múltiplas drogas* (*mdr*) definido *in vitro* em linhagens celulares expostas a concentrações crescentes de fármacos levou à definição de uma família de proteínas de transporte que, quando superexpressas, possibilitam o transporte fácil de uma variedade de fármacos hidrofóbicos para o exterior da célula cancerosa. Embora tenham sido empenhados esforços no sentido de manipular esses transportadores para promover a retenção do fármaco nas células tumorais, nenhum deles se encontra clinicamente disponível no presente momento. Enzimas metabolizadoras de fármacos, como a citidina-desaminase, estão reguladas positivamente em células tumorais resistentes e esta é a base para os chamados regimes de “citarabina de alta dose” no tratamento da leucemia. Outro mecanismo de resistência definido durante essa era envolveu o aumento da expressão de um alvo de fármaco, exemplificado pela amplificação do gene da di-hidrofolato-redutase, em pacientes que perderam a capacidade de responder ao metotrexato, ou pela mutação da topoisomerase II em tumores que recidivaram após tratamento modulador com essa enzima.

Uma segunda classe de mecanismos de resistência envolve a perda do mecanismo celular de apoptose ativada após a captação do alvo de um fármaco pelo próprio fármaco. Isso ocorre de uma forma que é altamente influenciada pela biologia do tipo de tumor em particular. Por exemplo, uma redução da alquilguanina-alquiltransferase define uma subpopulação de pacientes com glioblastoma que apresentam a possibilidade de receber um maior benefício a partir do tratamento com a temozolomida, porém não possui a previsão de um benefício causado pela temozolomida em neoplasias epiteliais. Da mesma forma, cânceres de ovário resistentes aos derivados da platina apresentam expressão reduzida do gene pró-apoptótico *bax*. Esses tipos de achados levaram à ideia de que os tumores que respondem aos agentes quimioterápicos são preenchidos por células que expressam genes relacionados ao fármaco que controlam a morte celular, criando um estado de “letalidade sintética” do fármaco **(Cap. 102e)** com os genes expressos nos tumores respondedores, análogo à existência em levedura de mutações que são bem toleradas na ausência de uma pressão fisiológica, mas que poderão se tornar letais na presença de tal agente opressor. No caso de tumores, a quimioterapia induzindo a resposta de morte celular representa um opressor fisiológico análogo.

Uma terceira classe de mecanismos de resistência emergiu do sequenciamento dos alvos de agentes dirigidos para as quinases oncogênicas. Portanto, pacientes com LMC resistentes ao imatinibe adquiriram mutações no domínio de ligação do ATP de p210 $^{bcr-abl}$ em alguns casos, levando ao rastreamento e à elaboração de agentes com atividade contra as proteínas mutantes. Mecanismos de resistência totalmente análogos surgiram em pacientes com câncer pulmonar tratados com os antagonistas de EGFR, gefitinibe e erlotinibe.

Uma última categoria de mecanismos de resistência ao tumor aos agentes-alvo inclui a regulação positiva de formas alternadas de ativação da via focalizada pelo agente. Portanto, melanomas inicialmente respondedores aos antagonistas de *BRAF* V600E, tais como o vemurafenibe, podem reativar a sinalização de raf regulando positivamente isoformas que possam contornar a variante bloqueada pelo fármaco. De forma semelhante, a inibição da sinalização de HER2/neu nas células de câncer de mama poderá levar ao aparecimento de variantes com vias de sinalização oncogênicas distintas como a PI3-quinase. Assim como ocorre no CPNPC, o tratamento com inibidor de EGFR leva ao aparecimento de células com uma predominância de sinalização dependente do proto-oncogene c-met nos tumores resistentes.

A suscetibilidade de um tumor a diferentes tratamentos em função de sua expressão de possíveis alvos de fármacos ou de seu perfil mutacional originou esforços para se definir as vias dominantes que controlam o tumor de um paciente por técnicas genômicas, incluindo o sequenciamento completo do exoma. A dificuldade em aplicar tais dados ao tratamento do paciente é reconhecer que essas vias poderão se alterar durante a história natural de um tumor e que diferentes locais de um único paciente poderão apresentar tumores com diferentes padrões de mutação gênica.

TRATAMENTO DE APOIO DURANTE A TERAPIA DO CÂNCER

MIELOSSUPRESSÃO

Os agentes quimioterápicos citotóxicos comuns quase sempre afetam a função da medula óssea. A titulação desse efeito determina, em muitos casos, a DMT do fármaco em determinado esquema. A cinética normal de renovação das células sanguíneas influencia a sequência e a sensibilidade de cada um dos elementos figurados. Os leucócitos polimorfonucleares (PMNs; $t_{1/2} = 6$ a 8 h), as plaquetas ($t_{1/2} = 5$ a 7 dias) e as hemácias (RBCs; $t_{1/2} = 120$ dias) apresentam maior, menor e muito menor sensibilidade, respectivamente, aos agentes citotóxicos em geral administrados. A contagem mínima de cada tipo celular, em resposta às classes de fármacos, é típica. Ocorre neutropenia máxima 6 a 14 dias após doses convencionais de antraciclinas, antifolatos e antimetabólitos. Os agentes alquilantes diferem entre si quanto ao momento de ocorrência das citopenias. Nitrosoureias, DTIC e procarbazina podem exibir toxicidade medular tardia que aparece pela primeira vez até seis semanas após a administração da dose.

As complicações da mielossupressão resultam das sequelas previsíveis da função das células ausentes. A *neutropenia febril* refere-se à manifestação clínica de febre (uma temperatura ≥ 38,5°C ou três leituras ≥ 38°C, porém ≤ 38,5°C por 24 horas) em um paciente neutropênico com neoplasia descontrolada que acomete a medula óssea, ou, mais comumente, em um paciente submetido a tratamento com agentes citotóxicos. A taxa de mortalidade por infecção descontrolada varia inversamente à contagem de neutrófilos. Se a contagem mínima de neutrófilos for > 1.000/μL, o risco será pequeno; sendo < 500/μL, o risco de morte será bem maior. O tratamento da neutropenia febril tem incluído, convencionalmente, uma cobertura empírica com antibióticos durante a duração do processo de neutropenia **(Cap. 104)**. A escolha dos antibióticos é determinada pela associação esperada de infecções com certas neoplasias básicas; por um exame físico minucioso (com avaliação dos locais de colocação de cateteres, da dentição, de superfícies mucosas e palpação suave dos orifícios genitais e perirretais); pelos raios X de tórax, e pela coloração de Gram e por culturas de amostras de sangue, urina e escarro (se houver), para definir o possível local de infecção. Na ausência de qualquer local de origem, inicia-se empiricamente a administração de um β-lactâmico de amplo espectro com atividade anti-*Pseudomonas*, como o ceftazidime. O acréscimo de vancomicina para a cobertura de possíveis sítios cutâneos de origem (até que sejam excluídos ou até a demonstração de que foram originados de microrganismos sensíveis à meticilina) ou metronidazol ou imipenem para o sítio abdominal ou outros que favoreçam o estabelecimento de anaeróbios reflete modificações individualizadas para o quadro clínico de cada paciente. A coexistência de comprometimento pulmonar sugere um grupo distinto de patógenos em potencial, incluindo *Legionella*, *Pneumocystis* e agentes fúngicos que poderão requerer posteriores avaliações diagnósticas, como broncoscopia com lavado broncoalveolar. Os pacientes neutropênicos febris podem ser estratificados de forma ampla em dois grupos de prognóstico. Pode-se esperar que os do primeiro grupo, com curta duração esperada da neutropenia e ausência de hipotensão ou de sintomas abdominais ou outros sintomas localizados, respondam de modo satisfatório aos regimes orais, como ciprofloxacino, ormoxifloxacino ou amoxicilina mais ácido clavulânico. O grupo de prognóstico menos favorável inclui pacientes com expectativa de neutropenia prolongada, evidência de sepse e comprometimento de órgãos-alvo, em particular pneumonia. Esses pacientes necessitam de uma individualização de seu regime de antibióticos para seu distúrbio básico, com o acréscimo empírico frequente de agentes antifúngicos se a febre persistir por sete dias, sem a identificação de um organismo ou foco tratado adequadamente.

A transfusão de granulócitos não desempenha qualquer papel no tratamento da neutropenia febril em virtude de sua meia-vida extremamente curta, da fragilidade mecânica e de síndromes clínicas de comprometimento pulmonar com leucostase após seu uso. Em seu lugar, os fatores estimuladores das colônias (CSFs, de *colony-stimulating factors*) são empregados para aumentar a produção de PMNs pela medula óssea. O uso clínico dos fatores de ação precoce, como a IL-1, a IL-3 e o fator de células-tronco, não foi tão útil quanto o dos fatores linhagem-específicos e de ação tardia, como o fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony stimulating factor*) ou GM-CSF, a eritropoetina (EPO), a trombopoetina, a IL-6 e a IL-11. Os CSFs poderão ser facilmente utilizados em excesso na prática oncológica. Os contextos em que seu uso se mostrou eficaz são limitados. Hoje, o G-CSF, o GM-CSF, a EPO e a IL-11 foram aprovados para uso. A American Society of Clinical Oncology desenvolveu orientações práticas para o uso do G-CSF e do GM-CSF

(Quadro 103e.7).

QUADRO 103e.7 **INDICAÇÕES PARA O USO CLÍNICO DE G-CSF OU GM-CSF**

Usos preventivos

- Com o primeiro ciclo de quimioterapia (chamado de *administração primária de CSF*)
  - Desnecessário como prática de rotina
  - Usar se a probabilidade de neutropenia febril for ≥ 20%
  - Usar se o paciente tiver neutropenia preexistente ou infecção ativa
  - Idade > 65 anos e tratado para linfoma com intenção curativa ou outro tumor tratado por esquemas semelhantes
  - Estado de baixo desempenho
  - Quimioterapia extensa prévia
  - Esquemas de dose densa em um ensaio clínico ou com forte evidência de benefício
- Com ciclos subsequentes se já tiver ocorrido neutropenia febril (chamada de *administração secundária de CSF*)
  - Desnecessário após neutropenia de curta duração sem febre
  - Usar se o paciente teve neutropenia febril com ciclo prévio
  - Usar se a neutropenia prolongada (mesmo sem febre) retardar a terapia

Usos terapêuticos

- Pacientes neutropênicos afebris
  - Sem evidência de benefício
- Pacientes neutropênicos febris
  - Sem evidência de benefício
  - Pode compelir a usar devido à deterioração clínica decorrente de sepse, pneumonia ou infecção fúngica, mas o benefício é incerto
- No transplante de medula óssea ou de célula-tronco do sangue periférico
  - Usar para mobilizar células-tronco da medula
  - Usar para acelerar a recuperação mieloide
- Na leucemia mieloide aguda
  - G-CSF tem benefício mínimo ou nenhum
  - GM-CSF não tem benefício e pode ser prejudicial
- Nas síndromes mielodisplásicas
  - Não tem benefício na prática de rotina
  - Usar de forma intermitente em subpopulação com neutropenia e infecção recorrente

Que dose e qual esquema usar?

G-CSF: 5 mg/kg por dia via subcutânea
GM-CSF: 250 mg/m^2 por dia via subcutânea
Pegfilgrastima: 1 dose de 6 mg 24 horas após a quimioterapia

Quando começar e terminar a terapia?

Quando indicado, começar 24 a 72 horas após a quimioterapia
Continuar até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de 10.000/µL
Não usar simultaneamente com quimioterapia ou radioterapia

Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; G-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos; GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos.
Fonte: De *American Society of Clinical Oncology*: *J Clin Oncol* 24:3187, 2006.

A *profilaxia primária* (i.e., pouco depois do término da quimioterapia para reduzir o nadir) administra G-CSF a pacientes que estejam recebendo esquemas citotóxicos associados a uma incidência de 20% de neutropenia febril. Esquemas de “dose densa”, em que o ciclo de quimioterapia deve ser completado sem atraso nas doses administradas, também podem ser benéficos, porém tais pacientes deverão estar participando de um ensaio clínico. A administração de G-CSF em tais circunstâncias reduziu em cerca de 50% a incidência de neutropenia febril em vários estudos. Contudo, a maioria dos pacientes recebe esquemas cujo risco esperado de neutropenia febril não é tão alto, e, por isso, de início a maioria dos pacientes não deverá receber G-CSF ou GM-CSF. Circunstâncias especiais – como uma história documentada de neutropenia febril com o regime em determinado paciente ou categorias de pacientes de alto risco, como os que possuem mais de 65 anos com linfoma agressivo tratados com esquemas quimioterápicos curativos; comprometimento extenso da medula óssea devido à radio ou quimioterapia prévia; ou infecções ativas, de feridas abertas ou profundas – podem sustentar um tratamento primário com G-CSF ou GM-CSF. A administração de G-CSF ou GM-CSF a pacientes neutropênicos sem febre ou a pacientes com baixo risco de neutropenia febril não é recomendada, da mesma forma que em geral não são recomendados para tratamento os pacientes que estão recebendo quimioterapia concomitante, particularmente aqueles com neoplasias torácicas. Por outro lado, é razoável a administração de G-CSF a pacientes de alto risco com neutropenia febril e evidências de comprometimento orgânico, como síndrome séptica, infecção fúngica invasiva, hospitalização concomitante ao surgimento da febre, pneumonia, neutropenia profunda ($< 0{,}1 \times 10^9$/L), ou idade > 65 anos.

A *profilaxia secundária* refere-se à administração de CSFs a pacientes que tenham apresentado uma complicação neutropênica em decorrência de um ciclo prévio de quimioterapia; a redução ou o atraso da dose podem ser alternativas razoáveis a se considerar. A administração de G-CSF ou GM-CSF é convencionalmente iniciada 24 a 72 horas após o término da quimioterapia e continua até a obtenção de uma contagem de PMNs de 10.000/µL, a menos que se use uma preparação "depot" de G-CSF, como a pegfilgrastima, em que uma dose seja administrada pelo menos 14 dias antes da próxima sessão de quimioterapia programada. Além disso, os pacientes com leucemia mielocítica submetidos à terapia de indução poderão apresentar ligeira redução na duração da neutropenia, se a administração de G-CSF for iniciada após o término do tratamento, podendo ter valor particular nos pacientes idosos, porém a influência nos resultados de longo prazo ainda não foi definida. É provável que o GM-CSF tenha uma utilidade mais restrita que o G-CSF, sendo o seu uso atualmente limitado aos pacientes após transplantes autólogos de medula óssea, embora não tenham sido feitas comparações diretas com o G-CSF na maioria dos casos. O GM-CSF pode estar associado a efeitos colaterais mais sistêmicos.

A trombocitopenia em graus perigosos não é uma complicação frequente do tratamento de pacientes com tumores sólidos submetidos à quimioterapia citotóxica (com a possível exceção de certos esquemas que contêm carboplatina), mas é frequente nos pacientes com certas neoplasias hematológicas, em que ocorre infiltração tumoral da medula óssea. Ocorre sangramento grave relacionado com a trombocitopenia com maior frequência na presença de contagens plaquetárias < 20.000/µL, sendo muito prevalente com contagens < 5.000/µL.

O momento preciso do "gatilho", no qual os pacientes devem sofrer transfusão, tem sido considerado como uma contagem de plaquetas igual ou inferior a 10.000/µL em pacientes que não apresentam comorbidades médicas que possam vir a aumentar o risco de hemorragia. Tal questão é importante não apenas por causa dos custos de transfusões frequentes, como também porque transfusões desnecessárias de plaquetas expõem o paciente aos riscos de alossensibilização e reduzem a importância de transfusões subsequentes devido ao rápido *clearance* das plaquetas, bem como aos riscos de infecção e hipersensibilidade inerentes a qualquer transfusão. O uso de transfusões profiláticas para manter a contagem de plaquetas > 20.000/µL é justificável em pacientes leucêmicos que se apresentem febris ou com outras condições médicas (o limiar para transfusão é de 10.000/µL em pacientes com tumores sólidos, sem outra diátese hemorrágica ou estresses fisiológicos, como febre ou hipotensão, nível que também poderia ser considerado razoável para pacientes com leucemia e trombocitopênicos, mas sem estresses ou hemorragia). Por outro lado, os pacientes com estados mieloproliferativos podem apresentar plaquetas com alteração funcional apesar de quantitativamente normais, e a transfusão com plaquetas de doador normal deverá ser considerada quando houver evidências de sangramento nesses pacientes. A revisão minuciosa das listas de medicamentos, para evitar exposição a anti-inflamatórios não esteroides, e a manutenção de níveis adequados dos fatores de coagulação, para garantir um resultado quase normal no tempo de protrombina e no tempo parcial de tromboplastina, são importantes para minimizar o risco de hemorragia do paciente trombocitopênico.

Certas citocinas em fase de investigação clínica (p. ex., IL-6, IL-1, trombopoetina) demonstraram ter a capacidade de aumentar as contagens plaquetárias, porém os benefícios clínicos e a segurança ainda não foram comprovados. A IL-11 (oprelvecina) foi aprovada para uso no contexto de trombocitopenia esperada, mas seus efeitos sobre a contagem de plaquetas são pequenos e seu uso está associado a efeitos colaterais como cefaleia, febre, mal-estar, síncope, arritmias cardíacas e retenção hídrica. O eltrombopag e o romiplostim são agonistas da trombopoetina com eficácia demonstrada em certos estados trombocitopênicos, porém não foram sistematicamente estudados na trombocitopenia induzida por quimioterapia.

A anemia associada à quimioterapia pode ser controlada pela transfusão de bolsas de hemácias. A transfusão não é realizada até que o nível de hemoglobina caia para < 80 g/L (8 g/dL), haja um comprometimento da função de órgãos terminais, ou se alguma condição básica (p. ex., doença da artéria coronária) exigir a manutenção da hemoglobina > 90 g/L (9 g/dL). Os pacientes que precisam de tratamento por > 2 meses em um regime "estável" e têm probabilidade de necessitar de transfusões contínuas também são candidatos ao uso de EPO. Ensaios randomizados em certos tumores aventaram a possibilidade de que o uso da EPO possa promover eventos adversos relacionados aos tumores. Essa informação deveria ser considerada no tratamento de pacientes em nível individual. No caso de estar sendo realizado tratamento com EPO, deve-se almejar manter os níveis de hemoglobina entre 90 e 100 g/L (9 e 10 g/dL). Na presença de reservas de ferro adequadas e níveis séricos de EPO < 100 ng/mL, a administração de EPO, 150 U três vezes por semana, pode induzir um aumento lento da hemoglobina no decorrer de cerca de dois meses de tratamento. As formulações "depot" podem ser administradas com menor frequência. Não se sabe ao certo se os níveis mais elevados de hemoglobina, de até 110 a 120 g/L (11 a 12 g/dL), estão associados à melhora da qualidade de vida a ponto de justificar o uso mais intensivo de EPO. Os esforços para alcançar níveis ≥ 120 g/L (12 g/dL) têm sido associados a maiores índices de tromboses e taxas de mortalidade. A EPO pode resgatar células hipoxêmicas da morte e contribuir para a radiorresistência tumoral.

NÁUSEA E VÔMITOS

O efeito colateral mais comum da administração da quimioterapia é a náusea, na presença ou ausência de vômitos. As náuseas podem ser agudas (até 24 horas após a quimioterapia), tardias (> 24 horas) ou antecipatórias à administração da quimioterapia. Dessa forma, é possível estratificar os pacientes por seu risco de suscetibilidade às náuseas e aos vômitos, sendo o risco maior encontrado em jovens, mulheres, pacientes que tenham recebido tratamento prévio maciço sem uma história de abuso de álcool ou drogas, porém com um histórico de enjoo matinal ou associado ao movimento. Os agentes antineoplásicos variam em sua capacidade de induzir náuseas e vômitos. Os fármacos altamente emetogênicos (> 90%) incluem mecloretamina, estreptozotocina, DTIC, ciclofosfamida em doses > 1.500 mg/m^2 e cisplatina; os moderadamente emetogênicos (30 a 90% de risco) incluem carboplatina, arabinosídeo de citosina (> 1 mg/m^2), ifosfamida, ciclofosfamida em doses convencionais e antraciclinas; os agentes de baixo risco (10 a 30%) incluem 5FU, taxanos, etoposide e bortezomibe, com risco mínimo (< 10%) proporcionado pelo tratamento com anticorpos, bleomicina, bussulfano, fludarabina e alcaloides da vinca. A *êmese* é um reflexo causado pela estimulação do centro do vômito na medula. O estímulo para o centro do vômito provém da zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ, de *chemoreceptor trigger zone*) e de aferentes do trato gastrintestinal, do córtex cerebral e do coração. As diferentes "síndromes" de êmese requerem abordagens terapêuticas distintas. Além disso, um reflexo condicionado pode contribuir para as náuseas antecipadas que surgem após ciclos repetidos de quimioterapia. Por conseguinte, os agentes antieméticos diferem em seu local e momento de ação. A associação de fármacos de diferentes classes ou o uso sequencial de diferentes classes de fármacos é a base do tratamento bem-sucedido das náuseas e dos vômitos induzidos pela quimioterapia. São de grande importância a administração profilática de agentes e o uso de técnicas psicológicas, como a manutenção de um ambiente de apoio, aconselhamento e relaxamento, para aumentar a ação dos antieméticos.

Os antagonistas da serotonina (5-HT$_3$) e do receptor de neurocina 1 (NK1, de *neurokinin 1*) são úteis nos regimes quimioterápicos de "alto risco". A combinação age tanto em sítios gastrintestinais periféricos quanto do SNC, que controlam as náuseas e os vômitos. Por exemplo, o bloqueador de 5-HT$_3$ dolasetron, 100 mg por via intravenosa ou oral, a dexametasona, 12 mg, e o antagonista de NK1 aprepitant, 125 mg por via oral, são combinados no dia da administração de regimes gravemente emetogênicos, com a repetição da dexametasona (8 mg) e do aprepitant (80 mg) nos dias 2 e 3 em casos de náusea tardia. Antagonistas alternativos de 5-HT$_3$ incluem ondansetron, três doses de 0,15 mg/kg administradas por via intravenosa imediatamente antes e 4 e 8 horas após a quimioterapia; 0,25 mg de palonosetron durante 30 segundos, 30 minutos antes da quimioterapia, e granisetron, administrado como uma dose única de 0,01 mg/kg imediatamente antes da quimioterapia. A êmese de regimes quimioterápicos moderadamente eméticos pode ser prevenida com um antagonista de 5-HT$_3$ e dexametasona isolada para pacientes que não estejam sendo tratados com combinações de doxorrubicina e ciclofosfamida; esta última combinação requer o uso de 5-HT$_3$/dexametasona/aprepitant no dia 1, porém apenas de aprepitant nos dias 2 e 3. A êmese decorrente de regimes com baixo risco emético pode ser prevenida com 8 mg de dexametasona isolada ou em abordagens sem os antagonistas 5-HT$_3$ e NK1, incluindo as que se seguem.

As fenotiazinas antidopaminérgicas atuam diretamente na CTZ e incluem a proclorperazina (Compazine), 10 mg por via intramuscular ou intravenosa, 10 a 25 mg por via oral, ou 25 mg pelo reto a cada 4 a 6 horas até quatro doses, e a tietilperazina, 10 mg por potencialmente todas as vias mencionadas a cada 6 horas. O haloperidol é uma butirofenona antagonista da dopamina administrada em 1 mg por via intramuscular ou oral a cada 8 horas. Os anti-histamínicos como a difenidramina possuem uma pequena capacidade antiemética intrínseca, porém são administrados com frequência para prevenir ou tratar reações distônicas que podem complicar o uso de agentes antidopaminérgicos. O lorazepam é um benzodiazepínico de ação curta com efeito ansiolítico, aumentando a eficácia de uma variedade de fármacos quando administrado na dose de 1 a 2 mg pelas vias intramuscular, intravenosa ou oral a cada 4 a 6 horas. A metoclopramida atua nos receptores periféricos da dopamina acelerando o esvaziamento gástrico e é utilizada em altas doses nos esquemas altamente emetogênicos (1 a 2 mg/kg intravenosas 30 minutos antes da quimioterapia e a cada 2 horas até 3 doses adicionais, conforme necessário); para os regimes moderadamente emetogênicos, são utilizadas doses intravenosas de 10 a 20 mg a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, ou 50 mg via oral 4 horas antes e 8 e 12 horas após a quimioterapia. O 5-9-tetraidrocanabinol é um antiemético bastante fraco em comparação com outros fármacos disponíveis, mas pode ser útil em casos de náuseas persistentes, sendo administrado na dose de 10 mg por via oral a cada 3 a 4 horas, conforme necessário.

DIARREIA

Regimes que incluem infusões de 5FU e/ou irinotecano podem causar diarreia grave. Como nas síndromes de vômitos, a diarreia induzida pela quimioterapia pode ser imediata ou ocorrer de forma tardia em até 48 a 72 horas após o uso dos fármacos. É preciso muita atenção para manter a hidratação e repor eletrólitos, por via intravenosa se necessário, junto com tratamentos antimotilidade como o uso de loperamida em “alta dose” iniciando com 4 mg na primeira ocorrência de diarreia, 2 mg repetidas a cada 2 até 12 horas sem fezes moles, sem exceder uma dose diária total de 16 mg. O uso de octreotida (100 a 150 µg), um análogo da somatostatina, ou de preparações à base de opioides pode ser considerado no caso de pacientes que não respondem à loperamida.

MUCOSITE

A irritação e a inflamação das membranas mucosas, que afligem em particular a mucosa oral e a anal, mas que apresentam o potencial de acometer todo o trato gastrintestinal, podem acompanhar a quimioterapia citotóxica. A mucosite deve-se ao dano das células em proliferação na base do epitélio mucoso escamoso ou nas criptas intestinais. Terapias tópicas, incluindo os anestésicos e as preparações que criam barreiras, podem proporcionar alívio sintomático nos casos leves. A palifermina ou o fator de crescimento dos ceratinócitos, um membro da família dos fatores de crescimento dos fibroblastos, é efetivo na prevenção da mucosite grave no contexto da quimioterapia em altas doses com transplante de células-tronco para neoplasias hematológicas. Também pode prevenir ou melhorar a mucosite decorrente da irradiação.

ALOPECIA

Os agentes quimioterápicos variam amplamente em sua capacidade de induzir alopecia, com as antraciclinas, os agentes alquilantes e os inibidores da topoisomerase causando seguramente alopecia quase total, quando administrados em doses terapêuticas. Os antimetabólitos são associados à produção de alopecia de maneira mais variável.

Devem-se incentivar o apoio psicológico e o uso de recursos estéticos, além de desestimular as “toucas para quimioterapia”, que reduzem a temperatura do couro cabeludo, para diminuir o grau de alopecia, em particular durante o tratamento com propósito curativo de neoplasias como leucemia ou linfoma, ou na terapia adjuvante do câncer de mama. Não há dúvida de que o couro cabeludo altamente vascularizado pode abrigar doença micrometastática ou disseminada.

DISFUNÇÃO GONADAL E GRAVIDEZ

Os regimes que contêm agentes alquilantes – e venenos contra topoisomerases – levam certamente à interrupção da ovulação e à azoospermia. A duração desses efeitos varia de acordo com a idade e o sexo. Homens tratados para a doença de Hodgkin com regimes que contêm mecloretamina e procarbazina se tornam de fato estéreis, mas a fertilidade costuma ser restabelecida após o uso de regimes que incluem a cisplatina, a vimblastina ou o etoposídeo e após a administração de bleomicina para o câncer testicular. Pode-se considerar o uso do banco de esperma antes do tratamento para dar apoio aos pacientes que possam ficar estéreis com o tratamento. As mulheres apresentam amenorreia com anovulação após o tratamento com agentes alquilantes; elas tendem a recuperar o ciclo menstrual normal se o tratamento for concluído antes dos 30 anos, mas essa recuperação é improvável depois dos 35 anos. Mesmo aquelas que voltam a ter um ciclo menstrual geralmente apresentam menopausa prematura. Como pode ser difícil prever a magnitude e a extensão da diminuição da fertilidade, as pacientes devem ser aconselhadas a manter uma contracepção efetiva, de preferência por barreiras mecânicas, durante e após o tratamento. O reinício da tentativa de concepção deverá ser considerado no contexto do prognóstico provável da paciente. Deve-se instituir uma terapia de reposição hormonal para as mulheres que não apresentam tumor responsivo a hormônios. Para as pacientes que tiveram um tumor sensível a hormônios, primariamente tratado por alguma modalidade local, a prática convencional é desaconselhar a reposição hormonal, embora essa questão seja objeto de investigação clínica atual.

Os agentes quimioterápicos exercem efeitos variáveis sobre o sucesso da gravidez. Todos os fármacos tendem a estar associados a um risco elevado de consequências adversas quando administrados durante o primeiro trimestre de gestação, devendo-se considerar estratégias para adiar a quimioterapia, se possível, até depois desse período se a gravidez for levada a termo. As pacientes em seu segundo ou terceiro trimestre podem ser tratadas com a maioria dos regimes para neoplasias comuns que acometem mulheres em idade fértil, com exceção dos antimetabólitos, em particular os antifolatos, que exercem efeitos teratogênicos ou fetotóxicos notáveis durante toda a gestação. A necessidade de quimioterapia antineoplásica em si raramente é motivo claro para se recomendar o término de uma gestação concomitante, embora nessa circunstância cada estratégia de tratamento deva ser individualizada de acordo com as necessidades peculiares da paciente.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS NOS TRATAMENTOS ALVO-DIRIGIDOS

O tratamento com pequenas moléculas dirigidas ao EGFR (p. ex., erlotinibe, afatinibe, lapatinibe), anticorpos (p. ex., cetuximabe, panitumumabe) e antagonistas de mTOR (p. ex., everolimo, tensirolimo) seguramente produz um exantema acneiforme que poderá representar uma fonte de desconforto para os pacientes e poderá ser melhorado com a aplicação tópica de géis de clindamicina e pomadas de corticosteroides de baixa dosagem. A diarreia frequentemente acompanha a administração de inibidores da tirosina-quinase e poderá responder aos agentes antimotilidade como a loperamida ou laxantes.

Tratamentos dirigidos para o anti-VEGFR, incluindo o anticorpo específico bevacizumabe, e os inibidores "multiquinase" com atividade anti-VEGFR, como sorafenibe, sunitinibe e pazopanibe, seguramente produzem hipertensão em uma fração significativa de pacientes que em geral podem ser tratados com lisinopril, amlodipina, ou clonidina isolada ou em combinação. Mais difícil de ser tratada é a proteinúria com consequente azotemia; esta poderá representar uma base para a interrupção do tratamento dependendo do contexto clínico. A função da tireoide é fortemente afetada pela exposição crônica a esse grupo de inibidores multiquinase, incluindo sorafenibe e pazopanibe, e é importante que se faça uma vigilância periódica dos níveis dos hormônios estimuladores da tireoide e da tiroxina (T_4) durante o tratamento. Perfurações gastrintestinais, tromboses arteriais e hemorragia do mesmo modo não possuem tratamento específico e poderão representar motivos para se evitar essa classe de agentes. A disestesia palmar-plantar ("síndrome da mão-pé") poderá ser observada após a administração desses agentes (assim como de alguns agentes citotóxicos incluindo gencitabina e preparações lipossomais de doxorrubicina) e representa um motivo para se considerar a redução da dose, caso não responda aos emolientes tópicos e aos analgésicos.

Os antagonistas da proteína-quinase, como uma classe, foram associados às toxicidades cardíaca e hepática pouco previsíveis (imatinibe, dasatinibe, sorafenibe, pazopanibe) ou aos déficits de condução cardíaca incluindo o prolongamento do intervalo QT (pazopanibe). A ocorrência de novas anormalidades cardíacas ou hepáticas em um paciente que esteja sendo tratado com um antagonista da proteína-quinase deveria levar à consideração do risco *versus* benefício de seu uso e da possível relação do agente com o novo evento adverso. A existência de disfunção cardíaca anterior representa uma contraindicação relativa para o uso de certas terapias alvo-dirigidas (p. ex., trastuzumabe), embora a necessidade de cada paciente deva ser individualizada. **Os efeitos crônicos do tratamento do câncer serão revistos no Capítulo 125.**

104

Infecções em pacientes com câncer

Robert W. Finberg

As infecções constituem uma causa comum de morte e causa ainda mais comum de morbidade em pacientes que apresentam ampla variedade de neoplasias malignas. Os estudos de necropsia revelam que a maioria das mortes por leucemia aguda e metade das mortes por linfoma são diretamente provocadas por infecção. Com a introdução da quimioterapia mais intensiva, os pacientes com tumores sólidos também passaram a apresentar maior probabilidade de morrer por infecções. Felizmente, a evolução da abordagem na prevenção e no tratamento das complicações infecciosas do câncer tem diminuído as taxas de mortalidade associadas às infecções e provavelmente continuará a fazê-lo. Esse entendimento é proveniente de três importantes aspectos:

1. A prática do uso de antibióticos “inicialmente empíricos” reduziu as taxas de mortalidade entre pacientes com leucemia e bacteremia de 84% em 1965 para 44% em 1972. Estudos recentes sugerem que a taxa de mortalidade devida à infecção em pacientes neutropênicos febris caiu para < 10% em 2013. Essa melhora é atribuída à intervenção precoce com terapia antimicrobiana apropriada.
2. A terapia antifúngica “empírica” também diminuiu a incidência de infecção fúngica disseminada, com dramáticas reduções nas taxas de mortalidade. Administra-se um agente antifúngico – com base na probabilidade de infecção fúngica – a pacientes neutropênicos que, depois de 4 a 7 dias de antibioticoterapia, permanecem febris, porém sem cultura positiva.
3. O uso de antibióticos para os pacientes neutropênicos sem febre, como profilaxia de amplo espectro contra infecções, diminuiu ainda mais as taxas de mortalidade e morbidade. A estratégia atual para o tratamento de pacientes com neutropenia severa (p. ex., aqueles recebendo quimioterapia de alta dose para leucemia ou linfomas de alto grau) tem como base a terapia profilática inicial no surgimento da neutropenia, com subsequente terapia antibacteriana “empírica” tendo como alvo os organismos cujo envolvimento seja provável, com base nos achados físicos (na maioria das vezes febre isolada), e finalmente terapia antifúngica “empírica” com base na probabilidade conhecida que a infecção fúngica irá se tornar uma situação séria após 4 a 7 dias de terapia antibacteriana de amplo espectro.

Uma predisposição física à infecção em pacientes com câncer **(Quadro 104.1)** poderá resultar da produção de uma rachadura na pele por uma neoplasia. Por exemplo, o carcinoma de células escamosas pode causar invasão local da epiderme, permitindo o acesso de bactérias ao tecido subcutâneo e o desenvolvimento de celulite. O fechamento artificial de um orifício normalmente aberto também pode predispor à infecção; por exemplo, a obstrução de um ureter por um tumor pode causar infecção do trato urinário, e a obstrução do ducto biliar pode causar colangite. Parte da defesa normal do hospedeiro contra infecções depende do esvaziamento contínuo de uma víscera; sem esse esvaziamento, algumas bactérias que estão presentes em decorrência de bacteremia ou do trânsito local poderão se multiplicar e causar doença.

QUADRO 104.1 **RUPTURA DE BARREIRAS NORMAIS QUE PODERÁ PREDISPOR PACIENTES COM CÂNCER À INFECÇÃO**

Tipo de defesa	Lesão específica	Células envolvidas	Organismo	Associação com câncer	Doença
Barreira física	Rachaduras na pele	Células epiteliais cutâneas	Estafilococos, estreptococos	Carcinoma de células escamosas, cabeça e pescoço	Celulite, infecção cutânea extensa
Esvaziamento de coleta de fluido	Oclusão de orifícios: ureteres, ducto biliar, cólon	Células epiteliais luminais	Bacilos Gram-negativos	Metástases renais, ovarianas e da árvore biliar de cânceres diversos	Bacteremia rápida e maciça; infecção do trato urinário
Função linfática	Dissecção de linfonodos	Linfonodos	Estafilococos, estreptococos	Cirurgia do câncer de mama	Celulite
Clearance esplênico de microrganismos	Esplenectomia	Células reticuloendoteliais esplênicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Doença de Hodgkin, leucemia	Sepse rápida e maciça
Fagocitose	Ausência de granulócitos	Granulócitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microrganismos entéricos, fungos	Leucemias mielocítica aguda e linfocítica aguda, leucemia de células pilosas	Bacteremia
Imunidade humoral	Ausência de anticorpos	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo	Infecções por microrganismos encapsulados, rinossinusite, pneumonia
Imunidade	Ausência de	Células T e	*Mycobacterium*	Doença de	Infecções por

celular	células T	macrófagos	*tuberculosis, Listeria*, herpes-vírus, fungos, parasitas intracelulares	Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	bactérias intracelulares, fungos, parasitas; reativação viral

Um problema semelhante pode afetar pacientes cuja integridade dos linfonodos foi rompida por cirurgia radical, particularmente os pacientes submetidos a dissecções radicais dos linfonodos. Um problema clínico comum após mastectomia radical consiste no aparecimento de celulite (em geral causada por estreptococos ou estafilococos) devido à linfedema e/ou drenagem linfática inadequada. Na maioria dos casos, esse problema pode ser solucionado por meio de medidas locais destinadas a impedir o acúmulo de fluido e rachaduras na pele, todavia a profilaxia com antibióticos tem sido necessária nos casos refratários.

Um problema potencialmente fatal comum a muitos pacientes com câncer é a perda da capacidade reticuloendotelial de remover os microrganismos após esplenectomia, que pode ser efetuada como parte do tratamento de leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crônica (LLC) e leucemia mielocítica crônica (LMC), bem como na doença de Hodgkin. No entanto, mesmo após o tratamento curativo da doença básica, a falta de um baço predispõe esses pacientes a infecções rapidamente fatais. A perda do baço em consequência de traumatismo também predispõe o hospedeiro normal a infecções maciças durante toda a vida. O paciente esplenectomizado deverá ser aconselhado sobre os riscos de infecção com certos organismos, tal como o protozoário *Babesia* **(Cap. 249)** e a *Capnocytophaga canimorsus*, uma bactéria carregada na boca de animais **(Caps. 167e e 183e)**. Como as bactérias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*) são os organismos mais comumente associados à sepse pós-esplenectomia, indivíduos esplenectomizados deverão ser vacinados (e revacinados; **Quadro 104.2** e **Cap. 148**) contra os polissacarídeos da cápsula desses organismos. Muitos médicos recomendam administrar um pequeno conjunto de antibióticos aos pacientes esplenectomizados, eficazes contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae*, para evitar a sepse rápida e maciça caso não possam se apresentar ao médico imediatamente após o aparecimento da febre e de outros sinais ou sintomas de infecção bacteriana. Alguns comprimidos de amoxicilina/ácido clavulânico (ou levofloxacina caso estejam presentes no local cepas resistentes de *S. pneumoniae*) representam uma escolha racional para esse propósito.

QUADRO 104.2 **VACINAÇÃO DE PACIENTES COM CÂNCER SOB QUIMIOTERAPIA**[a]

	Uso em pacientes indicados		
Vacina	**Quimioterapia intensiva**	**Doença de Hodgkin**	**Transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Difteria-tétano[b]	Série primária e reforço, quando necessário	Nenhuma recomendação especial	3 doses administradas 6-12 meses após o transplante
Poliomielite[c]	Série primária completa e reforço	Nenhuma recomendação especial	3 doses administradas 6-12 meses após o transplante
Conjugado *Haemophilus influenzae* tipo b	Série primária e reforço para crianças	Dose única para adultos	3 doses administradas 6-12 meses após o transplante (separadas por 1 mês)
Papilomavírus humano (HPV)	A vacina quadrivalente contra HPV está aprovada para homens e mulheres de 9-26 anos. Verificar o *site* dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (*www.cdc.gov/vaccines*) para recomendações atualizadas.	A vacina quadrivalente contra HPV está aprovada para homens e mulheres de 9-26 anos. Verificar o *site* dos CDC (*www.cdc.gov/vaccines*) para recomendações atualizadas.	A vacina quadrivalente contra HPV está aprovada para homens e mulheres de 9-26 anos. Verificar o *site* do CDC (*www.cdc.gov/vaccines*) para recomendações atualizadas.
Hepatite A	Conforme indicado para hospedeiros normais com base na ocupação e no estilo de vida	Conforme indicado para hospedeiros normais com base na ocupação e no estilo de vida	Conforme indicado para hospedeiros normais com base na ocupação e no estilo de vida
Hepatite B	Semelhante ao indicado para hospedeiros normais	Conforme indicado para hospedeiros normais com base na ocupação e no estilo de vida	3 doses administradas 6-12 meses após o transplante
Vacina de conjugado antipneumocócico (PCV13) Vacina polissacarídica antipneumocócica (PPSV23)[d]	Finalizar a série antes da quimioterapia quando possível	Pacientes esplenectomizados deverão receber PPSV23	3 doses de PCV13, iniciando 3-6 meses antes do transplante, são seguidas por 1 dose de PPSV23 pelo menos 8 semanas mais tarde; uma segunda dose de PPSV23 poderá ser administrada 5 anos mais tarde
Vacina quadrivalente antimeningocócica[e]	Deverá ser administrada aos pacientes esplenectomizados e aos que vivem em áreas endêmicas, incluindo os estudantes universitários em dormitórios	Deverá ser administrada aos pacientes esplenectomizados e aos que vivem em áreas endêmicas, incluindo os estudantes universitários em dormitórios; uma dose adicional poderá ser administrada após 5 anos	Deverá ser administrada aos pacientes esplenectomizados e aos que vivem em áreas endêmicas, incluindo os estudantes universitários em dormitórios; uma dose adicional poderá ser administrada após 5 anos
Influenza	Imunização sazonal	Imunização sazonal	Imunização sazonal (uma dose sazonal é recomendada e pode ser administrada mesmo 4 meses após o transplante; se for administrada < 6 meses após o transplante, recomenda-se uma dose adicional)

Sarampo/caxumba/rubéola	Contraindicada	Contraindicada durante a quimioterapia	Após 24 meses em pacientes sem a doença do enxerto *versus* hospedeiro
Vírus da varicela-zóster[f]	Contraindicada[g]	Contraindicada	Contraindicada (os CDC recomendam o uso considerando-se caso a caso após reavaliação)

[a] As últimas recomendações do Advisory Committee on Immunization Practices e as normas dos CDC podem ser encontradas em *http://www.cdc.gov/vaccines*.
[b] Uma única dose de TDaP (difteria-tétano-pertússis acelular, de *tetanus-diphtheria-acellular pertussis*), seguida por uma dose–reforço de Td (difteria-tétano) a cada 10 anos, é recomendada para adultos.
[c] A vacina de vírus vivo é contraindicada; deve-se utilizar a vacina de vírus inativados.
[d] Dois tipos de vacinas são usados para prevenir a doença pneumocócica. Uma vacina conjugada ativa contra 13 sorotipos (vacina pneumocócica conjugada 13-valente, ou PCV13, de *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*) é atualmente administrada em três doses separadas em todas as crianças. Uma vacina polissacarídica ativa contra 23 sorotipos (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, ou PPSV23, de *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) induz uma titulação de anticorpos inferior àquela alcançada com a vacina conjugada, e a imunidade poderá cair mais rapidamente. Como a quimioterapia ablativa administrada aos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) abole a memória imunológica, recomenda-se a revacinação para todos esses pacientes. A vacinação é muito mais eficaz uma vez ocorrida a reconstituição imunológica; entretanto, devido à necessidade de se prevenir doenças graves, a vacina pneumocócica deverá ser administrada 6 a 12 meses após o transplante na maioria dos casos. Como PPSV23 inclui sorotipos ausentes em PCV13, os receptores de TCTH deverão receber uma dose de PPSV23 pelo menos 8 semanas após a última dose de PCV13. Embora a titulação do anticorpo a partir de PPSV23 caia claramente, a experiência com múltiplas doses de PPSV23 é limitada, assim como os dados sobre segurança, toxicidade ou eficácia de tal regime. Por esse motivo, os CDC recomendam atualmente a administração de uma dose adicional de PPSV23 pelo menos 5 anos após a última dose para pacientes imunocomprometidos, incluindo receptores transplantados, assim como pacientes com doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, linfoma ou neoplasias generalizadas. Além dessa dose adicional única, não são recomendadas doses posteriores nessa situação.
[e] A vacina meningocócica conjugada MenACWY é recomendada para adultos ≤ 55 anos, e a vacina polissacarídica meningocócica (MPSV4, de *meningococcal polysaccharide vaccine*) é recomendada para aqueles ≥ 56 anos.
[f] Inclui tanto a vacina de varicela para crianças quanto a vacina de zóster para adultos.
[g] Entrar em contato com o fabricante para mais informações sobre o uso em crianças com leucemia linfocítica aguda.

O nível de suspeita de infecções com certos organismos dependerá do tipo de câncer diagnosticado **(Quadro 104.3)**. O diagnóstico de mieloma múltiplo ou de LLC deve alertar o médico quanto à possibilidade de hipogamaglobulinemia. Embora a terapia de reposição com imunoglobulinas possa ser efetiva, os antibióticos profiláticos são, na maioria dos casos, de menor custo, constituindo um método mais conveniente para eliminar as infecções bacterianas em pacientes com LLC que apresentam hipogamaglobulinemia. Pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA), pacientes com linfoma não Hodgkin e todos os pacientes de câncer tratados com glicocorticoides em altas doses (ou regimes quimioterápicos contendo glicocorticoides) deverão receber tratamento antibiótico profilático contra infecção por *Pneumocystis* **(Quadro 104.3)** durante a realização de sua quimioterapia. Além de exibirem suscetibilidade a certos microrganismos infecciosos, os pacientes com câncer tendem a manifestar as infecções de formas características. Por exemplo, a febre – geralmente um sinal de infecção em hospedeiros normais – continua a ser um indicador confiável em pacientes neutropênicos. Em contrapartida, pacientes recebendo glicocorticoides e agentes que prejudiquem a função da célula T e a secreção de citocinas poderão apresentar sérias infecções na ausência de febre. De forma semelhante, pacientes neutropênicos normalmente apresentam celulite sem purulência e pneumonia sem escarro ou mesmo achados radiográficos (ver adiante).

QUADRO 104.3 **INFECÇÕES ASSOCIADAS A TIPOS ESPECÍFICOS DE CÂNCER**

Câncer	Anormalidade imunológica subjacente	Organismos que causam infecção
Mieloma múltiplo	Hipogamaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia linfocítica crônica	Hipogamaglobulinemia	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemia mielocítica ou linfocítica aguda	Granulocitopenia, lesões cutâneas e das membranas mucosas	Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas extracelulares, fungos
Doença de Hodgkin	Função anormal das células T	Patógenos intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*); herpes-vírus
Linfoma não Hodgkin e leucemia linfocítica aguda	Quimioterapia com glicocorticoides, disfunção das células T e B	*Pneumocystis*
Tumores de cólon e reto	Anormalidades locais[a]	*Streptococcus bovis* biotipo 1 (bacteremia)
Linfoma de células pilosas	Função anormal das células T	Patógenos intracelulares (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*)

[a] O motivo dessa associação ainda não foi bem definido.

O uso de anticorpos monoclonais contra células B e T, bem como de fármacos que interferem em eventos de transdução de sinal de linfócitos, está associado à reativação de infecções latentes. O uso de rituximabe, o anticorpo anti-CD20 (uma proteína de superfície da célula B), está associado à reativação da tuberculose, assim como de outras infecções virais latentes, incluindo a hepatite B e a infecção por citomegalovírus (CMV). Assim como os receptores de transplantes de órgãos **(Cap. 169)**, os pacientes com infecções bacterianas latentes (como a tuberculose) e infecções virais latentes (como o herpes simples ou zóster) deverão ser minuciosamente monitorados em relação à reativação da doença.

SÍNDROMES SISTEMA-ESPECÍFICAS

SÍNDROMES CUTÂNEO-ESPECÍFICAS

As lesões cutâneas são comuns em pacientes com câncer, e o aspecto dessas lesões pode permitir o estabelecimento do diagnóstico de infecção bacteriana ou fúngica sistêmica. Enquanto a celulite causada por organismos cutâneos como o *Streptococcus* ou o *Staphylococcus* é comum, os pacientes neutropênicos – ou seja, aqueles com < 500 leucócitos polimorfonucleares funcionais (PMNs)/μL – e os pacientes com comprometimento da drenagem sanguínea ou linfática poderão desenvolver infecções por organismos raros. As máculas ou as pápulas de aspecto inocente podem constituir o primeiro sinal de sepse bacteriana ou fúngica em pacientes imunocomprometidos **(Fig. 104.1)**. No hospedeiro neutropênico, uma mácula progride rapidamente para ectima gangrenoso **(ver Fig. 25e.35)**, uma lesão necrótica, redonda, normalmente indolor e constituída por uma escara central preta ou preto-acinzentada com eritema circundante. O ectima gangrenoso, localizado em áreas que não sofrem pressão (distinto das lesões necróticas associadas à falta de circulação), em geral está associado à bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* **(Cap. 189)**, porém pode ser causado por outras bactérias.

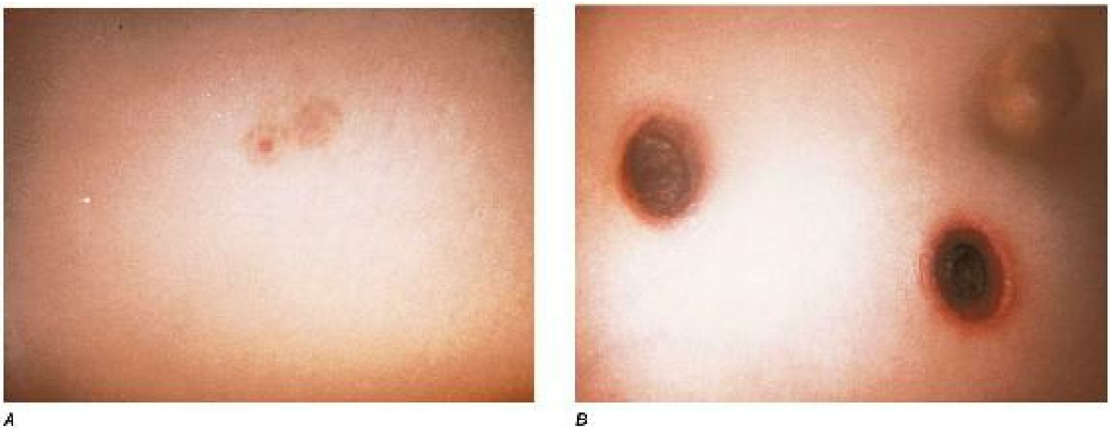

FIGURA 104.1 ***A.*** Pápulas relacionadas com a bacteremia de *Escherichia coli* em um paciente com leucemia linfoide aguda. ***B.*** As mesmas lesões no dia seguinte.

A candidemia **(Cap. 240)** também está associada a uma variedade de condições cutâneas **(ver Fig. 25e.38)** e geralmente se apresenta como um exantema maculopapular. A biópsia cutânea por *punch* pode constituir o melhor método para o estabelecimento do diagnóstico.

A *celulite*, uma inflamação disseminada aguda da pele, é mais frequentemente causada pela infecção por *Streptococcus* ou *Staphylococcus aureus* do grupo A, organismos virulentos normalmente encontrados na pele **(Cap. 156)**. Apesar de sua tendência a ser circunscrita em hospedeiros normais, a celulite poderá sofrer rápida disseminação em pacientes neutropênicos. Uma diminuta rachadura na pele poderá levar à disseminação da celulite, que se caracteriza por dor e eritema; nos pacientes acometidos, os sinais de infecção (p. ex., purulência) com frequência estão ausentes. O que poderia ser um furúnculo no hospedeiro normal poderá exigir amputação devido à infecção descontrolada em um paciente que apresenta leucemia. Uma resposta pronunciada à infecção que poderia ser banal no hospedeiro normal poderá constituir o primeiro sinal de leucemia. Felizmente, os pacientes granulocitopênicos tendem a ser infectados por certos tipos de organismos **(Quadro 104.4)**, de modo que a escolha do regime antibiótico é um pouco mais fácil do que seria em outras situações (ver “Terapia antibacteriana”, adiante). É fundamental reconhecer precocemente a celulite e tratá-la de modo agressivo. Os pacientes neutropênicos ou que receberam previamente antibióticos por outras razões poderão desenvolver celulite por microrganismos incomuns (p. ex., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ou fungos). O tratamento precoce, mesmo das lesões de aspecto inocente, é essencial para evitar a necrose e a perda de tecido. Algumas vezes, poderá ser necessária a realização do desbridamento para impedir a disseminação durante o curso da doença, porém isso poderá ser efetuado após a quimioterapia, quando a contagem dos PMNs aumenta.

QUADRO 104.4 **ORGANISMOS QUE TENDEM A CAUSAR INFECÇÕES EM PACIENTES COM GRANULOCITOPENIA**

Cocos Gram-positivos	
Staphylococcus epidermidis	*Staphylococcus aureus*
Viridans *Streptococcus*	*Enterococcus faecalis*
Streptococcus pneumoniae	
Bacilos Gram-negativos	
Escherichia coli	*Serratia* spp.
Klebsiella spp.	*Acinetobacter* spp.[a]
Pseudomonas aeruginosa	*Stenotrophomonas* spp.
Enterobacter spp.	*Citrobacter* spp.
Pseudomonas não *aeruginosa* spp.[a]	
Bacilos Gram-positivos	
Difteroides	Bacilos JK[a]
Fungos	
Candida spp.	*Mucor/Rhizopus*
Aspergillus spp.	

[a] Frequentemente associadas a cateteres intravenosos.

A *síndrome de Sweet*, ou *dermatose neutrofílica febril*, foi originalmente descrita em mulheres com contagens elevadas de leucócitos. A doença caracteriza-se pela presença de leucócitos na parte profunda da derme, com edema do corpo papilar. Ironicamente, hoje essa doença em geral é observada em pacientes neutropênicos com câncer, mais frequentemente em associação com a leucemia mielocítica aguda (LMA), mas também associada a uma variedade de outras neoplasias malignas. Em geral, a síndrome de Sweet manifesta-se na forma de pápulas vermelhas ou vermelho-azuladas, ou nódulos, que podem coalescer, formando placas com bordas bem delimitadas **(ver Fig. 25e.41)**. O edema pode sugerir vesículas, porém as lesões apresentam-se sólidas à palpação, e, provavelmente, nunca aparecem vesículas nessa doença. As lesões são mais comuns na face, no pescoço e nos braços. Nas pernas, elas podem ser confundidas com o eritema nodoso **(ver Fig. 25e.40)**. O desenvolvimento das lesões com frequência é acompanhado de febre alta e aumento da velocidade de sedimentação do eritrócito. Tanto as lesões quanto a elevação da temperatura respondem notavelmente à administração de glicocorticoides. O tratamento é iniciado com altas doses de glicocorticoides (prednisona, 60 mg/dia), seguidas da redução gradual das doses no decorrer das próximas 2 a 3 semanas.

Os dados indicam que o *eritema multiforme* **(ver Fig. 25e.25)** com comprometimento das mucosas frequentemente está associado à infecção pelo herpes-vírus simples (HSV, de *herpes simplex virus*), sendo distinto da síndrome de Stevens-Johnson, que está associada aos fármacos e tende a apresentar uma distribuição mais disseminada. Como os pacientes com câncer se apresentam imunossuprimidos (e, portanto, suscetíveis às infecções pelo herpes) e são submetidos a tratamento farmacológico intenso (estando, portanto, sujeitos à síndrome de Stevens-Johnson **[ver Fig. 46e.4]**), ambas as condições são comuns nessa população.

As *citocinas,* utilizadas como adjuvantes ou como tratamento primário do câncer, podem por si só causar exantemas típicos, complicando posteriormente o diagnóstico diferencial. Esse fenômeno representa um problema particular para os receptores de transplante de medula óssea **(Cap. 169)**, que, além de apresentarem os usuais exantemas induzidos pela quimioterapia, pelos antibióticos e pelas citocinas, são atormentados pela doença do enxerto *versus* hospedeiro.

INFECÇÕES RELACIONADAS COM O CATETER

Como os cateteres IV normalmente são utilizados na quimioterapia do câncer e estão propensos a causar infecção **(Cap. 168)**, eles representam um problema importante no tratamento de pacientes com câncer. Algumas infecções associadas ao uso de cateteres podem ser tratadas com antibióticos, enquanto que, em outras, é preciso remover o cateter **(Quadro 104.5)**. Se o paciente tiver um cateter com túnel (que consiste em um local de entrada, um túnel subcutâneo e um local de saída), o aparecimento de uma estria vermelha sobre a parte subcutânea do cateter (o túnel) indicará a remoção imediata do equipamento. Nessas circunstâncias, a não remoção dos cateteres pode resultar em extensa celulite e necrose tecidual.

QUADRO 104.5 **ABORDAGEM ÀS INFECÇÕES DE CATETER EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS**

Apresentação clínica ou patógeno isolado	Remoção do cateter	Antibióticos	Comentários
Evidências de infecção, hemoculturas negativas			
Eritema no local de saída	Não será necessária, se a infecção responder ao tratamento.	Em geral, iniciar o tratamento para cocos Gram-positivos.	Os estafilococos coagulase-negativos são mais comuns.
Eritema no local do túnel	Necessária	Tratar para cocos Gram-positivos enquanto se aguardam os resultados de cultura.	A não remoção do cateter poderá levar à necrose da área envolvida necessitando de enxertos cutâneos no futuro.

Infecções de hemoculturas positivas			
Estafilococos coagulase-negativos	A remoção do cateter é ideal, mas poderá não ser necessária se o paciente estiver clinicamente estável e responder aos antibióticos.	Em geral, iniciar o tratamento com vancomicina. Linezolida, quinupristina/dalfopristina e daptomicina são agentes alternativos.	Se não houver contraindicação para a remoção do cateter, essa conduta será ideal. Se o cateter for removido, poderá não haver necessidade de antibióticos.
Outros cocos Gram-positivos (p. ex., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*); bacilos Gram-positivos (*Bacillus, Corynebacterium* spp.)	Recomendada	Tratar com antibióticos aos quais o microrganismo é sensível, sendo a duração do tratamento baseada no quadro clínico.	A incidência de infecções metastáticas após infecção por *S. aureus* e a dificuldade de se tratar a infecção enterocócica tornam a remoção do cateter a ação recomendada. Além disso, os bacilos Gram-positivos não respondem prontamente ao uso de antibióticos isolados.
Bactérias Gram-negativas	Recomendada	Utilizar um agente ao qual o microrganismo é sensível.	Organismos como *Stenotrophomonas, Pseudomonas* e *Burkholderia* são sabidamente de difícil tratamento, assim como o são os organismos carbapenem-resistentes.
Fungos	Recomendada	—	É extremamente difícil tratar as infecções fúngicas de cateteres.

Mais comuns do que as infecções do túnel do cateter são as infecções do local de saída, frequentemente se apresentando com eritema em torno da área onde o cateter atravessa a pele. A maior parte das autoridades **(Cap. 172)** recomenda o tratamento (em geral com vancomicina) para a infecção do local de saída causada pelo *Staphylococcus* coagulase-negativo. O tratamento da infecção por estafilococo coagulase-positivo está associado a um desfecho menos favorável, sendo aconselhável a remoção do cateter, quando possível. De modo semelhante, a maioria dos médicos remove os cateteres associados às infecções por espécies de *P. aeruginosa* e *Candida*, pois tais infecções são de difícil tratamento e as infecções da corrente sanguínea por esses microrganismos tendem a ser fatais. As infecções de cateter causadas por *Burkholderia cepacia*, espécies *de Stenotrophomonas*, espécies de *Agrobacterium*, *Acinetobacter baumannii*, espécies de *Pseudomonas* que não a *aeruginosa* e Enterobacteriaceae carbapenem-resistentes serão provavelmente muito difíceis de serem erradicadas com o uso de antibióticos isolados. Do mesmo modo, o isolamento das espécies de *Bacillus*, *Corynebacterium* e *Mycobacterium* deverá indicar imediatamente a remoção do cateter.

SÍNDROMES ESPECÍFICAS DO TRATO GASTRINTESTINAL

Doença do trato gastrintestinal superior

INFECÇÕES DA BOCA A cavidade oral é rica em bactérias aeróbias e anaeróbias **(Cap. 201)** que normalmente vivem em uma relação comensal com o hospedeiro. Os efeitos antimetabólicos da quimioterapia causam um colapso das defesas das mucosas do hospedeiro, levando à ulceração da boca e à invasão potencial por bactérias residentes. As ulcerações da boca afligem a maioria dos pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica e têm sido associadas à bacteremia pelo *Streptococcus viridans*. As infecções da boca por *Candida* são muito comuns. O fluconazol mostra-se claramente efetivo no tratamento das infecções locais (candidíase oral) e das infecções sistêmicas (esofagite) por *Candida albicans*. Outros azóis (p. ex., o voriconazol), bem como as equinocandinas, oferecem eficácia e atividade semelhante contra os organismos resistentes ao fluconazol, associados ao tratamento crônico com fluconazol **(Cap. 240)**.

A *noma* (*oris cancrum*), comumente observada em crianças desnutridas, é uma doença penetrante dos tecidos moles e duros da boca e das áreas adjacentes, com consequente necrose e gangrena. Ela apresenta uma contrapartida em pacientes imunocomprometidos que se acredita ser causada pela invasão dos tecidos por *Bacteroides*, *Fusobacterium* e outros inquilinos normais da boca. A noma está associada à debilidade, à higiene oral precária e à imunossupressão.

Os vírus, particularmente o HSV, constituem uma causa proeminente de morbidade em pacientes imunocomprometidos, nos quais estão associados à mucosite grave. O uso de aciclovir, seja profilático ou terapêutico, é valioso.

INFECÇÕES ESOFÁGICAS O diagnóstico diferencial de esofagite (que em geral se manifesta na forma de dor torácica subesternal à deglutição) inclui herpes simples e candidíase, ambos facilmente tratáveis.

Doença do trato gastrintestinal inferior A candidíase hepática **(Cap. 240)** resulta da disseminação do fígado (geralmente a partir de uma fonte gastrintestinal) em pacientes neutropênicos. Ela é mais comum entre pacientes em tratamento para a LMA e, em geral, manifesta-se sintomaticamente por ocasião da resolução da neutropenia. O quadro clínico característico é o de febre persistente, refratária aos antibióticos, dor e hipersensibilidade abdominais ou náuseas e níveis séricos elevados de fosfatase alcalina em um paciente com neoplasia maligna hematológica que recentemente se recuperou da neutropenia. O diagnóstico dessa doença (que pode se manifestar de modo indolente e persistir por vários meses) baseia-se no achado de leveduras ou pseudo-hifas em lesões granulomatosas. O ultrassom ou a tomografia computadorizada (TC) do fígado podem revelar lesões em olho de boi. A varredura por ressonância magnética (RM) revela pequenas lesões não visíveis em outras modalidades de imagem. A patologia (uma resposta granulomatosa) e o momento de seu aparecimento (com a resolução da neutropenia e a elevação da contagem dos granulócitos) sugerem que a resposta do hospedeiro à *Candida* é um importante componente das manifestações da doença. Em muitos casos, embora os microrganismos sejam visíveis, as culturas do material obtido por biópsia podem ser negativas. A designação *candidíase hepatoesplênica* ou *candidíase hepática* é incorreta, visto que a doença frequentemente acomete os rins e outros tecidos; a expressão *candidíase crônica disseminada* pode ser mais apropriada. Devido ao risco de sangramento com a biópsia hepática, o diagnóstico baseia-se, com frequência, nos exames de imagem (RM, TC). O tratamento deverá ser dirigido para o agente etiológico (geralmente *C. albicans*, porém algumas vezes *Candida tropicalis* ou outras espécies menos comuns de *Candida*).

Tiflite A *tiflite* (também designada como colite necrosante, colite neutropênica, enteropatia necrosante, síndrome ileocecal e cecite) é uma síndrome clínica de febre e hipersensibilidade no quadrante inferior direito (ou abdominal generalizada) de um hospedeiro imunossuprimido. Classicamente, essa síndrome é observada em pacientes neutropênicos após quimioterapia com agentes citotóxicos. Ela pode ser mais comum em crianças do que em adultos e parece ser muito mais frequente entre os pacientes com LMA ou LLA do que entre aqueles com outros tipos de câncer. O exame físico revela hipersensibilidade no quadrante inferior direito, com ou sem hipersensibilidade de abstinência. É comum haver diarreia associada (frequentemente sanguinolenta), e o diagnóstico pode ser confirmado pelo achado de espessamento da parede do ceco na TC, na RM ou na ultrassonografia. As radiografias simples podem revelar uma massa no quadrante inferior direito, porém a TC com contraste ou a RM constituem procedimentos muito mais sensíveis para o diagnóstico. Embora se recorra algumas vezes à cirurgia para tentar evitar a perfuração por isquemia, a maioria dos casos regride apenas com tratamento clínico. A doença algumas vezes é associada a hemoculturas positivas (em geral para bacilos Gram-negativos aeróbios), recomendando-se o tratamento para um amplo espectro de bactérias (sobretudo bacilos Gram-negativos, que tendem a ser encontrados na flora intestinal). A cirurgia é indicada para o caso de perfuração.

Diarreia induzida por *Clostridium difficile* Pacientes com câncer apresentam predisposição ao desenvolvimento de diarreia pelo *C. difficile* **(Cap. 161)** como consequência da quimioterapia isolada. Portanto, eles poderão apresentar testes positivos para *C. difficile* mesmo sem receber antibióticos. Obviamente, esses pacientes estão sujeitos à diarreia induzida por *C. difficile* em consequência da pressão exercida pelos antibióticos. *C. difficile* deverá sempre ser considerado como causa de diarreia em pacientes com câncer que receberam tratamento com antibióticos.

SÍNDROMES ESPECÍFICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Meningite O quadro clínico de meningite em pacientes com linfoma ou LLC e em pacientes submetidos à quimioterapia (em particular com glicocorticoides) para tumores sólidos sugere um diagnóstico de infecção por criptococos ou listeria. Conforme assinalado anteriormente, os pacientes esplenectomizados são suscetíveis a contrair infecção rápida e maciça por bactérias encapsuladas (incluindo *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*). De forma semelhante, os pacientes que apresentam deficiência de anticorpos (p. ex., aqueles com LLC, aqueles que receberam quimioterapia intensiva ou aqueles submetidos ao transplante de medula óssea) tendem a apresentar infecções causadas por essas bactérias. Entretanto, outros pacientes com câncer, devido à deficiência da imunidade celular, tendem a ser infectados por outros patógenos **(Quadro 104.3)**. A tuberculose do sistema nervoso central (SNC) deverá ser considerada, em especial em pacientes de países onde a tuberculose é altamente prevalente na população.

Encefalite O espectro das doenças que resultam de encefalite viral se apresenta ampliado nos pacientes imunocomprometidos. Uma predisposição às infecções por organismos intracelulares semelhante à encontrada em pacientes com Aids **(Cap. 226)** é observada em pacientes com câncer submetidos a (1) quimioterapia citotóxica em altas doses, (2) quimioterapia capaz de afetar a função das células T (p. ex., fludarabina) ou (3) anticorpos que eliminam as células T (p. ex., anti-CD3, alemtuzumabe, anti-CD52) ou a atividade das citocinas (agentes antifator de necrose tumoral ou antagonistas do receptor de interleucina 1). A infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV, de *varicella-zoster virus*) tem sido associada à encefalite, que pode ser causada por vasculite relacionada com o VZV. As infecções virais crônicas também podem estar associadas à demência e às apresentações encefalíticas. Um diagnóstico de leucoencefalopatia multifocal progressiva **(Cap. 164)** deverá ser considerado quando um paciente que recebeu quimioterapia (rituximabe em particular) apresenta-se com demência **(Quadro 104.6)**. Outras anormalidades do SNC que podem ser confundidas com infecção são a hidrocefalia de pressão normal e a vasculite em consequência de irradiação do SNC. Pode ser possível diferenciar esses distúrbios por RM.

QUADRO 104.6 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES COM CÂNCER**

	Predisposição subjacente	
Achados na TC ou na RM	**Neutropenia prolongada**	**Distúrbios da imunidade celular**[a]
Lesões expansivas	Abscesso cerebral por *Aspergillus, Nocardia,*	Toxoplasmose, linfoma associado ao vírus Epstein-Barr (raro)

	Cryptococcus	
Encefalite difusa	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC)	Infecção com vírus varicela-zóster, citomegalovírus, vírus do herpes simples, herpes-vírus humano do tipo 6, vírus JC, *Listeria*

[a] Terapia com altas doses de glicocorticoides, quimioterapia citotóxica.

Tumores cerebrais As lesões expansivas do cérebro apresentam-se mais frequentemente na forma de cefaleia, com ou sem febre ou anormalidades neurológicas. As infecções associadas a lesões expansivas podem ser causadas por bactérias (em particular *Nocardia*), fungos (em particular *Cryptococcus* ou *Aspergillus*), ou parasitas (*Toxoplasma*). O linfoma associado ao vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*) também poderá estar presente como tumores isolados – ou algumas vezes múltiplos – no cérebro. Pode ser necessária a realização de biópsia para o diagnóstico definitivo.

INFECÇÕES PULMONARES

A pneumonia **(Cap. 153)** poderá ser de difícil diagnóstico em pacientes imunocomprometidos porque os métodos convencionais de diagnóstico dependem da presença de neutrófilos. A pneumonia bacteriana em pacientes neutropênicos pode não apresentar secreção brônquica – ou, na verdade, pode não apresentar qualquer tipo de escarro – e não fornecer achados físicos sugestivos de consolidação torácica (estertores ou egofonia).

Em pacientes granulocitopênicos que apresentam febre persistente ou recorrente, o padrão dos raios X de tórax pode ajudar a localizar uma infecção e, portanto, a determinar os testes e os procedimentos de investigação a serem realizados, bem como as opções terapêuticas a serem consideradas **(Quadro 104.7)**. Nesse caso, um simples raio X de tórax é uma ferramenta de investigação; como a resposta comprometida do hospedeiro leva a uma menor evidência de consolidação ou infiltração, a TC de alta resolução é recomendada para o diagnóstico de infecções pulmonares. As dificuldades encontradas no tratamento dos infiltrados pulmonares estão relacionadas, em parte, com dificuldades na realização de procedimentos diagnósticos no paciente acometido. Quando a contagem das plaquetas pode ser aumentada até níveis adequados por meio de transfusão, a avaliação microscópica e microbiológica do líquido obtido pelo lavado brônquico endoscópico frequentemente é diagnóstica. O fluido de lavagem deverá ser submetido à cultura para *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, patógenos bacterianos mais comuns, fungos e vírus. Além disso, a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis* deverá ser considerada particularmente em pacientes com LLA ou linfoma que não receberam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP). As características do infiltrado poderão ajudar nas decisões sobre manobras diagnósticas e terapêuticas adicionais. A presença de infiltrados nodulares sugere pneumonia por fungos (p. ex., causada por *Aspergillus* ou *Mucor*). Os procedimentos de biópsia com visualização podem constituir a melhor abordagem para essas lesões. É importante observar que enquanto pneumonias bacterianas se apresentam classicamente como infiltrados lobares em hospedeiros normais, quando em hospedeiros granulocitopênicos elas se apresentam com uma escassez de sinais, sintomas ou anormalidades radiográficas; portanto, o diagnóstico torna-se difícil.

QUADRO 104.7 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE INFILTRADOS PULMONARES EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS**

	Causas de pneumonia	
Infiltrado	**Infecciosas**	**Não infecciosas**
Localizado	Bactérias (incluindo *Legionella,* micobactérias)	Hemorragia ou embolia local, tumor
Nodular	Fungos (p. ex., *Aspergillus* ou *Mucor*), *Nocardia*	Tumor recorrente
Difuso	Vírus (especialmente citomegalovírus), *Chlamydia, Pneumocystis, Toxoplasma gondii,* micobactérias	Insuficiência cardíaca congestiva, pneumonite por irradiação, lesão pulmonar induzida por fármacos, disseminação linfática do câncer

Espécies de *Aspergillus* **(Cap. 241)** podem colonizar a pele e o trato respiratório ou causar doença sistêmica fatal. Embora esse fungo possa provocar aspergilomas em uma cavidade previamente existente ou possa causar doença broncopulmonar alérgica em alguns pacientes, o principal problema ocasionado por esse gênero em pacientes neutropênicos consiste em doença invasiva primariamente devida ao *Aspergillus fumigatus* ou ao *Aspergillus flavus*. Os microrganismos penetram no hospedeiro após a colonização do trato respiratório, com a invasão subsequente de vasos sanguíneos. A doença tende a se manifestar na forma de episódio trombótico ou embólico, devido à capacidade dos fungos de invadir os vasos sanguíneos. O risco de infecção por *Aspergillus* se correlaciona diretamente com a duração da neutropenia. Na neutropenia prolongada, as culturas de vigilância positivas para a colonização nasofaríngea por *Aspergillus* poderão prever o desenvolvimento da doença.

Pacientes com infecção por *Aspergillus* frequentemente apresentam dor torácica pleurítica e febre, algumas vezes acompanhadas de tosse. A hemoptise pode constituir um sinal desfavorável. As radiografias de tórax podem revelar novos infiltrados focais ou nódulos. A TC de tórax pode mostrar um halo característico, constituído por infiltrado semelhante a uma massa, circundado por área de baixa atenuação. A presença de um “sinal em crescente” na radiografia ou na TC de tórax, em que a massa progride para a cavitação central, é típica de infecção invasiva por *Aspergillus* que poderá se desenvolver quando as lesões progredirem para a resolução.

Além de causar doença pulmonar, o *Aspergillus* pode invadir o nariz ou o palato, com penetração profunda nos seios paranasais. O aparecimento de área despigmentada nas vias nasais ou no palato duro deve levar à pesquisa de invasão por *Aspergillus*. Essa situação provavelmente exigirá desbridamento cirúrgico. As infecções de cateter com *Aspergillus* costumam exigir remoção do cateter e tratamento antifúngico.

Os infiltrados intersticiais difusos sugerem pneumonia viral, parasitária ou por *Pneumocystis*. Se o paciente apresentar um padrão intersticial difuso no raio X de tórax, poderá ser racional, enquanto se consideram os procedimentos diagnósticos invasivos, se instituir um tratamento empírico para *Pneumocystis* com SMX-TMP e para *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Legionella* com uma quinolona ou azitromicina. Os procedimentos não invasivos poderão ser úteis, como a coloração de esfregaços de escarro para *Pneumocystis*, os testes de antígeno criptocócico sérico e o teste urinário para o antígeno da *Legionella*. A realização de testes séricos para galactomanana e o β-D-glucano poderão ser úteis no diagnóstico da infecção por *Aspergillus*, porém sua utilidade é limitada por sua falta de sensibilidade. A presença de um nível elevado de β-D-glucano no soro de um paciente que está sendo tratado para câncer e não está recebendo tratamento profilático contra o *Pneumocystis* sugere o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*. As infecções por vírus que provocam apenas sintomas respiratórios superiores em hospedeiros imunocompetentes, como o vírus sincicial respiratório (VSR), os vírus da *influenza* e da parainfluenza, podem estar associadas à pneumonite fatal no hospedeiro imunocomprometido. A reativação do CMV ocorre em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, porém a pneumonia causada por CMV é mais comum entre receptores de TCTH **(Cap. 169)**. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) permite atualmente o rápido diagnóstico de pneumonia viral, que poderá levar ao tratamento em alguns casos (p. ex., *influenza*). Estudos múltiplos que podem detectar um amplo arranjo de vírus no pulmão e no trato respiratório superior estão atualmente disponíveis e poderão levar a diagnósticos específicos de pneumonias virais.

A bleomicina constitui a causa mais comum de doença pulmonar induzida por quimioterapia. Outras causas incluem agentes alquilantes (tais como ciclofosfamida, clorambucil e melfalano), nitrosoureias (carmustina [BCNU], lomustina [CCNU] e metil-CCNU), bussulfano, procarbazina, metotrexato e hidroxiureia. Tanto a pneumonite infecciosa quanto a não infecciosa (induzidas por fármacos e/ou irradiação) podem causar febre e anormalidades na radiografia de tórax; portanto, o diagnóstico diferencial de infiltrado em pacientes submetidos à quimioterapia abrange ampla variedade de condições **(Quadro 104.7)**. O tratamento da pneumonite por irradiação (que pode responder notavelmente aos glicocorticoides) ou da pneumonite induzida por fármacos é diferente daquele utilizado na pneumonia infecciosa e poderá ser importante efetuar uma biópsia para o diagnóstico. Infelizmente, não se pode estabelecer o diagnóstico definitivo em cerca de 30% dos casos, mesmo após broncoscopia.

A biópsia pulmonar a céu aberto constitui o “padrão-ouro” das técnicas diagnósticas. A biópsia por meio de toracotomia com visualização pode substituir, em muitos casos, o procedimento a céu aberto. Nos casos em que não é possível efetuar uma biópsia, pode-se instituir o tratamento empírico; uma quinolona ou um derivado da eritromicina (azitromicina) e o SMX-TMP são usados na presença de infiltrados difusos, e um agente antifúngico é administrado no caso de infiltrados nodulares. Contudo, os riscos deverão ser cuidadosamente avaliados nesses casos. Se forem administrados fármacos inapropriados, o tratamento empírico poderá ser tóxico ou ineficaz; qualquer um desses desfechos poderá representar um risco maior do que a biópsia.

INFECÇÕES CARDIOVASCULARES

Os pacientes com a doença de Hodgkin estão propensos a infecções persistentes por *Salmonella*, afetando, algumas vezes (e com frequência especial o paciente idoso), um sítio vascular. O uso de cateteres intravenosos deliberadamente alojados no átrio direito está associado à incidência elevada de endocardite bacteriana, presumivelmente relacionada com lesão valvar, seguida de bacteremia. A endocardite trombótica não bacteriana (endocardite marântica) tem sido descrita em associação a uma variedade de neoplasias malignas (mais frequentemente, tumores sólidos) e poderá ocorrer após transplante de medula óssea. A ocorrência de evento embólico com novo sopro cardíaco sugere tal diagnóstico. As hemoculturas são negativas nessa doença de patogênese desconhecida.

SÍNDROMES ENDÓCRINAS

Foram descritas infecções do sistema endócrino em pacientes imunocomprometidos. A infecção da tireoide por *Candida* pode ser de difícil diagnóstico durante o período neutropênico. Ela pode ser diagnosticada por cintilografia com leucócitos marcados com índio ou cintilografias de gálio após o aumento das contagens dos neutrófilos. A infecção por CMV pode causar adrenalite com ou sem insuficiência suprarrenal resultante. O súbito aparecimento de uma anomalia endócrina em um paciente imunocomprometido poderá constituir um sinal de infecção do órgão-alvo envolvido.

INFECÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

A infecção poderá ocorrer em consequência de comprometimento vascular, resultando em gangrena, quando um tumor restringe o suprimento sanguíneo para os músculos, os ossos ou as articulações. O processo de diagnóstico e tratamento desse tipo de infecção assemelha-se ao do hospedeiro normal, com as seguintes ressalvas:

1. *Em termos de diagnóstico,* a ausência de achados físicos em consequência da falta de granulócitos no paciente granulocitopênico deve levar o médico a uma conduta mais agressiva na obtenção de amostras de tecido, em vez de se basear nos sinais físicos.
2. *Em termos de terapia*, o desbridamento agressivo de tecidos infectados poderá ser necessário. Entretanto, costuma ser difícil operar pacientes submetidos à quimioterapia recente devido à ausência de plaquetas (resultando em complicações hemorrágicas) e falta de leucócitos (podendo levar a infecções secundárias). Uma cultura de sangue positiva para *Clostridium perfringens* – um microrganismo comumente associado à gangrena gasosa – pode ter diversos significados **(Cap. 179)**. A bacteremia do *Clostridium septicum* está associada à presença de uma malignidade primária. Infecções sanguíneas com organismos intestinais como o *Streptococcus bovis* do biotipo 1 e o *C. perfringens* podem surgir espontaneamente a partir de lesões gastrintestinais inferiores (tumores ou pólipos); alternativamente, essas lesões podem ser precursoras de doença invasiva. É preciso considerar o contexto clínico, a fim de definir o tratamento apropriado para cada caso.

INFECÇÕES DOS RINS E DOS URETERES

As infecções do trato urinário são comuns entre pacientes que apresentam comprometimento da excreção ureteral **(Quadro 104.1)**. A *Candida*, que mostra uma predileção pelos rins, poderá causar infecção em pacientes imunocomprometidos pela corrente sanguínea ou de uma forma retrógrada (via ureteres ou bexiga). A presença de bolas de fungos ou de candidúria persistente sugere doença invasiva. A fungúria persistente (por *Aspergillus* assim como por *Candida*) deverá sugerir uma pesquisa imediata de um foco de infecção renal.

Certos vírus em geral são observados apenas em pacientes imunossuprimidos. O vírus BK (poliomavírus humano 1) tem sido documentado na urina dos receptores de transplante de medula óssea e, a exemplo do adenovírus, pode estar associado à cistite hemorrágica.

ANORMALIDADES QUE PREDISPÕEM ÀS INFECÇÕES

Ver **Quadro 104.1**.

SISTEMA LINFOIDE

Os detalhes relativos aos processos pelos quais todas as anormalidades imunológicas, que resultam do câncer ou de quimioterapia para o câncer, levam a infecções estão além dos objetivos deste capítulo. Os distúrbios do sistema imune são discutidos em outras seções deste livro. Conforme assinalado anteriormente, os pacientes com deficiência de anticorpos estão predispostos a infecções maciças por bactérias encapsuladas (como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*). As infecções que resultam da falta de um sistema imune celular funcional são descritas no **Capítulo 226**. Não obstante, convém mencionar que os pacientes submetidos à quimioterapia intensiva para qualquer tipo de câncer irão apresentar não apenas defeitos em consequência da granulocitopenia, como também disfunção linfocitária, que poderá ser profunda. Por conseguinte, esses pacientes – em particular os que recebem regimes com glicocorticoides ou fármacos que inibem a ativação das células T (inibidores de calcineurina ou fármacos como a fludarabina, que afetam a função do linfócito) ou a indução de citocinas – deverão receber profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis*.

Pacientes recebendo tratamento que elimina as células B (p. ex., com anticorpos anti-CD20 ou rituximabe) estão especialmente vulneráveis às infecções virais intercorrentes. A incidência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (causada pelo vírus JC) é elevada nesses pacientes.

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

Estudos preliminares efetuados na década de 1960 revelaram notável aumento na incidência de infecções (fatais e não fatais) entre os pacientes com câncer que apresentam contagens de leucócitos < 500/μL. O uso de agentes antibacterianos profiláticos reduziu o número de infecções bacterianas, porém 35 a 78% dos pacientes neutropênicos febris que estão sendo tratados para malignidades hematológicas desenvolvem infecções em algum momento durante a quimioterapia. Patógenos aeróbios (tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos) predominam em todas as séries, porém os organismos exatos isolados variam de centro para centro. Infecções causadas por organismos anaeróbios são raras. Os padrões geográficos afetam os tipos de fungos isolados. A tuberculose e a malária são causas comuns de febre nos países em desenvolvimento e podem também se apresentar neste cenário.

Os pacientes neutropênicos são inusitadamente suscetíveis a adquirir infecções por ampla variedade de bactérias; por esse motivo, deve-se instituir a antibioticoterapia imediata para a cobertura dos prováveis patógenos se houver suspeita de infecção. Com efeito, o início precoce do uso de agentes antibacterianos é obrigatório para evitar a morte. Como a maioria dos pacientes imunocomprometidos, os pacientes neutropênicos são ameaçados por sua própria flora microbiana, incluindo organismos Gram-positivos e Gram-negativos comumente encontrados na pele, nas membranas mucosas e no intestino **(Quadro 104.4)**. Como o tratamento com agentes de espectro estreito leva a infecções por microrganismos não cobertos pelos antibióticos administrados, o regime inicial deverá ser orientado para todos os patógenos que possam causar infecção bacteriana inicial em hospedeiros neutropênicos. De acordo com o algoritmo mostrado na **Figura 104.2**, a administração de agentes antimicrobianos é rotineiramente mantida até que a neutropenia se resolva – ou seja, até que a contagem de granulócitos seja mantida acima de 500 µL por pelo menos dois dias. Em alguns casos, os pacientes permanecem febris após a resolução da neutropenia. Nesses casos, o risco de morte súbita por bacteremia maciça é bastante reduzido, e os seguintes diagnósticos deverão ser seriamente considerados: (1) infecção fúngica, (2) abscessos bacterianos ou focos de infecção não drenados e (3) febre por fármacos (incluindo reações a agentes antimicrobianos, bem como à quimioterapia ou às citocinas). Na situação adequada, a infecção viral ou a doença enxerto *versus* hospedeiro deverão ser consideradas. Na prática clínica, a terapia antibacteriana normalmente é interrompida quando o paciente não estiver mais neutropênico e todas as evidências de doenças bacterianas tiverem sido eliminadas. Os agentes antifúngicos são, então, descontinuados, se não houver mais evidências de doenças fúngicas. Se o paciente continuar febril, é feita uma pesquisa para doenças virais ou patógenos raros, enquanto as citocinas e outros fármacos desnecessários são eliminados sistematicamente do tratamento.

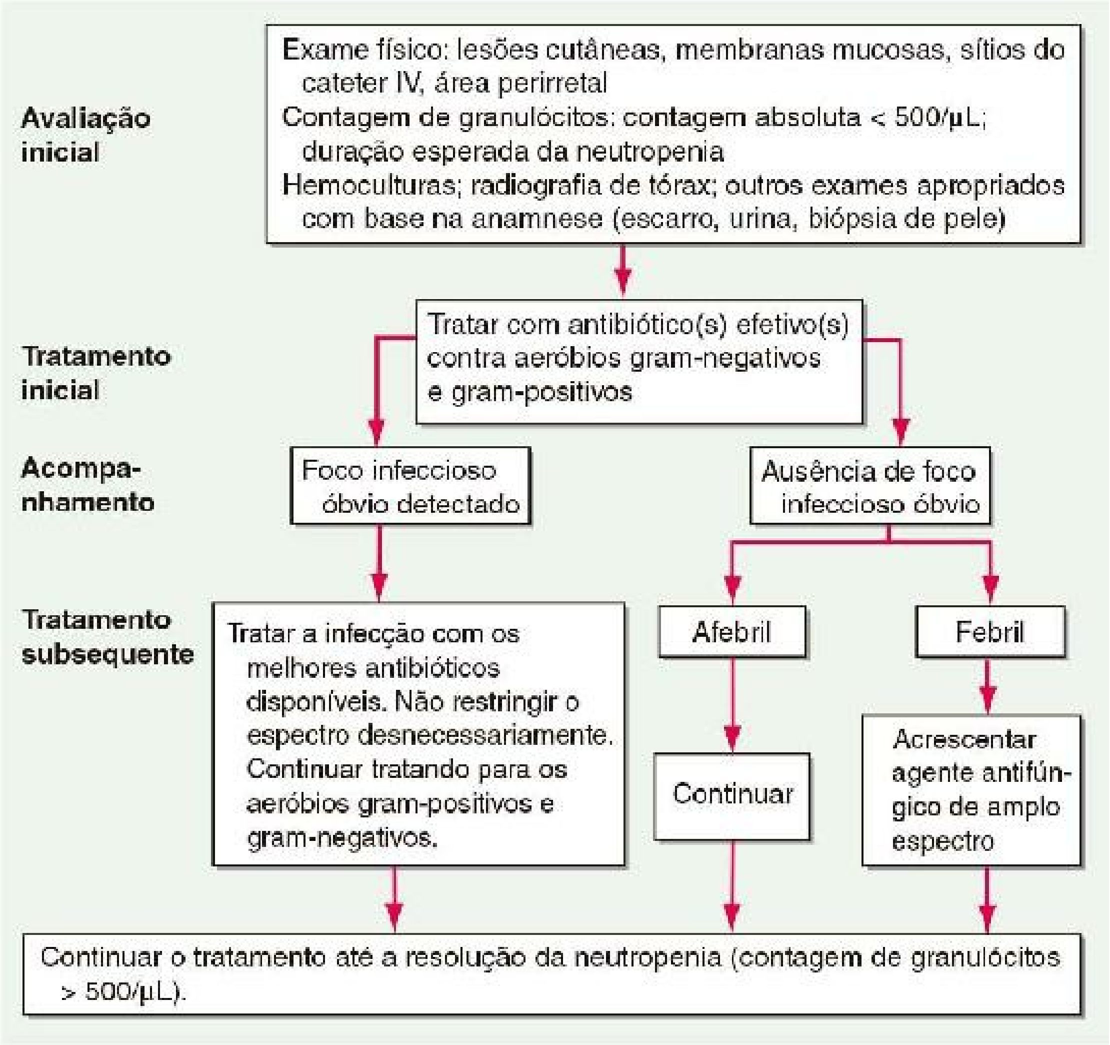
Avaliação inicial
Exame físico: lesões cutâneas, membranas mucosas, sítios do cateter IV, área perirretal
Contagem de granulócitos: contagem absoluta < 500/µL; duração esperada da neutropenia
Hemoculturas; radiografia de tórax; outros exames apropriados com base na anamnese (escarro, urina, biópsia de pele)
Tratamento inicial
Tratar com antibiótico(s) efetivo(s) contra aeróbios gram-negativos e gram-positivos
Acompanhamento
Foco infeccioso óbvio detectado
Ausência de foco infeccioso óbvio
Tratamento subsequente
Tratar a infecção com os melhores antibióticos disponíveis. Não restringir o espectro desnecessariamente. Continuar tratando para os aeróbios gram-positivos e gram-negativos.
Afebril
Febril
Continuar
Acrescentar agente antifúngico de amplo espectro
Continuar o tratamento até a resolução da neutropenia (contagem de granulócitos > 500/µL).

FIGURA 104.2 Algoritmo para o diagnóstico e o tratamento da febre e da neutropenia.

TRATAMENTO INFECÇÕES EM PACIENTES COM CÂNCER

TERAPIA ANTIBACTERIANA

Foram testadas centenas de regimes antibacterianos para os pacientes com câncer. O principal risco de infecção está relacionado com o grau de neutropenia observado em consequência da doença ou do tratamento. Muitos dos estudos relevantes envolveram pequenas populações, nas quais os desfechos em geral foram satisfatórios, e a maioria não teve poder estatístico para detectar diferenças entre os esquemas estudados. Cada paciente neutropênico febril deve ser abordado como caso único, dedicando-se particular atenção às infecções anteriores e exposições recentes a antibióticos. Várias diretrizes gerais são úteis para o tratamento inicial dos pacientes neutropênicos que apresentam febre (Fig. 104.2):

1. No esquema inicial, é necessário utilizar antibióticos ativos contra as bactérias Gram-negativas e Gram-positivas **(Quadro 104.4)**.
2. A monoterapia com um aminoglicosídeo ou um antibiótico que não apresente boa atividade contra os microrganismos Gram-positivos (p. ex., ciprofloxacina ou aztreonam) não é adequada nessa situação.
3. Os fármacos utilizados devem refletir tanto a epidemiologia quanto o padrão de resistência aos antibióticos do hospital.
4. Se o padrão de resistência justificar seu uso, uma única cefalosporina de terceira geração constituirá um esquema inicial apropriado em muitos hospitais.
5. A maioria dos regimes convencionais destina-se aos pacientes que não receberam profilaxia prévia com antibióticos. O aparecimento de febre em um paciente que recebeu antibióticos afeta a escolha do tratamento subsequente, que deverá ser dirigido contra os microrganismos resistentes e os que reconhecidamente causam infecções em pacientes tratados com os antibióticos já administrados.
6. Estudos clínicos randomizados mostraram a segurança no uso dos regimes de antibióticos orais no tratamento dos pacientes de “baixo risco” que apresentam febre e neutropenia. Os pacientes ambulatoriais que presumivelmente permanecerão neutropênicos por < 10 dias e que não apresentam problemas clínicos concomitantes (como hipotensão, comprometimento pulmonar ou dor abdominal) podem ser classificados como de baixo risco e tratados com regime oral de amplo espectro.
7. Vários estudos em grande escala indicam que a profilaxia com uma fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) diminui as taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes afebris nos quais se espera neutropenia de longa duração.

Os regimes de antibióticos normalmente utilizados para o tratamento de pacientes febris nos quais se espera uma neutropenia de longa duração (> 7 dias) incluem (1) ceftazidima ou cefepima, (2) piperacilina/tazobactam, ou (3) imipenem/cilastatina ou meropenem. Todos os três regimes apresentaram eficácia semelhante em amplos ensaios. Todos os três são ativos contra *P. aeruginosa* e um amplo espectro de organismos aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos. A combinação imipenem/cilastatina tem sido associada a uma elevada taxa de diarreia causada pelo *C. difficile*, e muitos centros reservam os antibióticos carbapenêmicos para o tratamento de bactérias Gram-negativas que produzem β-lactamases de amplo espectro; essas limitações tornam os carbapenêmicos menos atraentes como um regime inicial. Apesar do frequente envolvimento de estafilococos coagulase-negativos, o uso inicial de vancomicina ou sua adição automática ao regime inicial não surtiu melhores resultados, e o antibiótico exerce efeitos tóxicos. Por essas razões, recomenda-se apenas o uso judicioso de vancomicina – por exemplo, quando houver uma boa razão para se suspeitar do envolvimento de estafilococos coagulase-negativos (p. ex., a presença de eritema no local de saída do cateter ou uma cultura positiva para *S. aureus* resistente à meticilina ou para estafilococos coagulase-negativos). Como a sensibilidade das bactérias varia de hospital para hospital, os médicos são aconselhados a monitorar a sensibilidade local e estar cientes de que os padrões de resistência podem mudar rapidamente, necessitando de uma alteração na abordagem dos pacientes com febre e neutropenia. Da mesma forma, os serviços de controle de infecção deverão monitorar a resistência aos antibióticos básicos e as infecções fúngicas. O surgimento de um grande número de infecções por *Aspergillus*, em particular, sugere a possibilidade de uma fonte ambiental que requer posterior investigação e remediação.

O regime antibacteriano inicial deverá ser aprimorado com base nos resultados de cultura **(Fig. 104.2)**. As hemoculturas são as bases mais importantes para a seleção do tratamento; as culturas de superfície da pele e das mucosas podem ser enganosas. No caso de bacteremia por organismos Gram-positivos ou outra infecção por microrganismos Gram-positivos, é importante que o antibiótico seja ideal para o microrganismo isolado. Uma vez iniciado o tratamento com os antibióticos de amplo espectro, não será desejável interromper todos os antibióticos devido ao risco de não se tratar uma infecção bacteriana potencialmente fatal; a adição de mais e mais agentes antibacterianos ao regime não será apropriada a menos que exista uma razão clínica ou microbiológica para assim se proceder. A terapia progressiva planejada (a adição seriada e empírica de um fármaco após o outro, sem dados de cultura) não é eficaz na maioria das situações, podendo ter consequências desastrosas. O simples acréscimo de outro antibiótico pelo medo da presença de infecção por microrganismos Gram-negativos é uma prática duvidosa. O sinergismo exibido pelos betalactâmicos e aminoglicosídeos contra certos microrganismos Gram-negativos (particularmente *P. aeruginosa*) fornece a base racional para o uso de dois antibióticos nesse contexto, porém análises recentes sugerem que a eficácia não aumenta com a adição de aminoglicosídeos, enquanto a toxicidade pode ser aumentada. Uma simples "cobertura dupla", com o acréscimo de uma quinolona ou de outro antibiótico que provavelmente não exibe sinergismo, não demonstrou ser benéfica, podendo causar efeitos tóxicos e efeitos colaterais adicionais. As cefalosporinas podem causar mielossupressão, e a vancomicina está associada à neutropenia em alguns indivíduos sadios. Além disso, a adição de várias cefalosporinas poderá induzir a produção de betalactamase por alguns microrganismos; as cefalosporinas e duplas associações de betalactâmicos provavelmente devem ser evitadas nas infecções por *Enterobacter*.

TERAPIA ANTIFÚNGICA

As infecções fúngicas em pacientes que têm câncer estão mais frequentemente associadas à neutropenia. Pacientes neutropênicos estão predispostos a desenvolver infecções fúngicas invasivas, mais comumente aquelas causadas pelas espécies de *Candida* e de *Aspergillus* e ocasionalmente aquelas causadas por *Mucor, Rhizopus*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Bipolaris* e outros. A infecção criptocócica, comum entre os pacientes que estão fazendo uso de agentes imunossupressores, é rara entre os pacientes neutropênicos submetidos à quimioterapia para a LMA. A candidíase invasiva geralmente é causada por *C. albicans* ou *C. tropicalis*, porém pode ser causada por *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*.

Durante décadas, o acréscimo de anfotericina B a esquemas antibacterianos tem sido uma prática clínica comum quando o paciente neutropênico permanece febril, apesar de receber 4 a 7 dias de tratamento com agentes antibacterianos. A base racional para esse acréscimo empírico reside na dificuldade em se obter culturas de fungos antes que causem doença disseminada e nas elevadas taxas de mortalidade por infecções fúngicas disseminadas em pacientes granulocitopênicos. Antes da introdução dos azóis mais recentes na prática clínica, a anfotericina B era a base da terapia antifúngica. A insolubilidade da anfotericina B levou à comercialização de várias formulações lipídicas, menos tóxicas do que o complexo desoxicolato de anfotericina B. As equinocandinas (p. ex., caspofungina) são úteis no tratamento de infecções causadas por cepas de *Candida* resistentes ao azol, bem como na terapia para aspergilose, e têm se mostrado equivalentes à anfotericina B lipossomal para o tratamento empírico de pacientes com febre prolongada e neutropenia. Novos azóis também têm se mostrado eficazes nesse cenário. Embora o fluconazol seja eficaz no tratamento de infecções causadas por várias espécies de *Candida*, seu uso contra infecções fúngicas graves em pacientes imunocomprometidos é limitado devido a seu estreito espectro: ele não apresenta atividade contra o *Aspergillus* ou contra várias espécies de *Candida* não *albicans*. Os azóis de amplo espectro (p. ex., voriconazol e posaconazol) fornecem outra opção de tratamento para as infecções por *Aspergillus* **(Cap. 241)**, incluindo a infecção do SNC. Os médicos devem saber que o espectro de cada agente azol é de certa forma distinto e que nenhum fármaco pode ser considerado eficaz contra todos os fungos. O *Aspergillus terreus* é resistente à anfotericina B. Embora o voriconazol seja ativo contra a *Pseudallescheria boydii*, a anfotericina B não o é; entretanto, o voriconazol não apresenta atividade contra o *Mucor*. O posaconazol, que é administrado por via oral, é útil como agente profilático em pacientes com neutropenia prolongada. Estudos em andamento estão avaliando o uso desses agentes de forma simultânea. **Para uma discussão mais detalhada da terapia antifúngica, ver Capítulo 235.**

TERAPIA ANTIVIRAL

A disponibilidade de uma variedade de agentes com atividade contra os vírus do grupo herpes, incluindo alguns agentes recentes que apresentam espectro de atividade mais amplo, levou a um maior enfoque no tratamento das infecções virais, que representam sério problema no paciente com câncer. As doenças virais causadas pelo grupo dos herpes-vírus são importantes. As infecções graves (e, algumas vezes, fatais) causadas por HSV e CMV são bem-documentadas em pacientes submetidos à quimioterapia. O CMV também pode causar doenças graves, porém as fatalidades advindas da infecção por CMV são mais comuns em receptores de TCTH. Os papéis dos herpes-vírus humanos (HHV, de *human herpesvirus*) HHV-6, HHV-7 e HHV-8 (herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi) em pacientes que têm câncer estão ainda sendo definidos **(Cap. 219)**. A doença linfoproliferativa (DLP) causada por EBV pode ocorrer em pacientes recebendo quimioterapia, porém é muito mais comum entre receptores transplantados **(Cap. 169)**. Enquanto a experiência clínica é mais extensa com o aciclovir, que pode ser utilizado como terapia ou profilaxia, diversos fármacos derivados oferecem certas vantagens em comparação com esse agente **(Cap. 215e)**.

Além dos vírus do grupo herpes, diversos vírus respiratórios (particularmente o RSV) podem causar doença grave em pacientes que têm câncer. Enquanto se recomenda a vacinação contra a *influenza* (ver adiante), tal conduta poderá ser ineficaz nessa população de pacientes. A disponibilidade de agentes antivirais que exibem atividade contra os vírus da *influenza* fornece ao médico opções adicionais para a profilaxia e o tratamento desses pacientes **(Caps. 215e e 224)**.

OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Outra maneira de abordar os problemas apresentados pelo paciente neutropênico febril é repor a população de neutrófilos. Embora as transfusões de granulócitos possam ser eficazes no tratamento da bacteremia refratária por microrganismos Gram-negativos, seu papel na profilaxia não foi documentado. Em virtude de seu alto custo, do risco de reações de leucoaglutinina (que provavelmente diminuiu com o aprimoramento dos procedimentos de separação de células) e do risco de transmissão do CMV de doadores não submetidos a rastreamento (reduzido com o uso de filtros), as transfusões de granulócitos são reservadas aos pacientes que não respondem aos antibióticos. Essa modalidade mostra-se eficaz na bacteremia documentada por microrganismos Gram-negativos refratários aos antibióticos, particularmente em situações em que o número de granulócitos ficará diminuído apenas por um curto período. A utilidade demonstrada do fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony stimulating factor*) na mobilização dos neutrófilos e os progressos nas técnicas de preservação podem tornar essa opção mais útil do que no passado.

Diversas citocinas, incluindo o G-CSF e o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos, melhoram a recuperação dos granulócitos após a quimioterapia e, em consequência, encurtam o período de vulnerabilidade máxima às infecções fatais. Contudo, o papel dessas citocinas na prática de rotina ainda é objeto de certa controvérsia. A maioria dos especialistas só recomenda seu uso quando a neutropenia for grave e prolongada. As próprias citocinas podem apresentar efeitos adversos, como febre, hipoxemia e derrames pleurais ou serosite em outras áreas (**Cap. 372e**).

Uma vez resolvida a neutropenia, o risco de infecção reduz dramaticamente. Entretanto, dependendo dos fármacos administrados, os pacientes que continuam em protocolos de quimioterapia permanecem com alto risco de desenvolver certas doenças. Todo paciente ao qual se administra mais do que uma dose de manutenção de glicocorticoides (incluindo muitos regimes de tratamento para o linfoma difuso) também deve receber profilaxia com SMX-TMP devido ao risco de infecção por *Pneumocystis*; aqueles com LLA deverão receber essa profilaxia durante toda a quimioterapia.

PREVENÇÃO DE INFECÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER

EFEITO DO AMBIENTE

Os surtos de infecção fatal por *Aspergillus* têm sido associados, em vários hospitais, a projetos e materiais de construção. A associação entre as contagens dos esporos e o risco de infecção sugere a necessidade de um sistema de processamento do ar altamente eficiente nos hospitais que tratam de grande número de pacientes neutropênicos. O uso de salas com fluxo laminar e a profilaxia com antibióticos diminuíram o número de episódios com infecção em pacientes que apresentam neutropenia grave. Todavia, em virtude do elevado custo desse programa e da incapacidade de demonstrar que ele afeta drasticamente as taxas de mortalidade, a maioria dos centros não utiliza rotineiramente o fluxo laminar na assistência dos pacientes neutropênicos. Alguns centros utilizam o "isolamento reverso", em que os profissionais de saúde e visitantes de um paciente neutropênico utilizam roupa com proteção e luvas. Como a maioria das infecções que esses pacientes desenvolvem é causada por microrganismos que colonizam o intestino do próprio paciente, a validade de tais esquemas é duvidosa, e os dados clínicos limitados não corroboram seu uso. A lavagem das mãos por todos os profissionais de saúde que tratam dos pacientes neutropênicos deve ser exigida para evitar a disseminação dos microrganismos resistentes.

A presença de grande número de bactérias (particularmente *P. aeruginosa*) em certos alimentos, sobretudo vegetais frescos, levou alguns especialistas a recomendarem dietas especiais com “baixo teor de bactérias”. Uma dieta constituída de alimentos cozidos e enlatados é satisfatória para a maioria dos pacientes neutropênicos e não envolve protocolos elaborados de desinfecção ou esterilização. Contudo, não existem estudos conduzidos para sustentar esse tipo de restrição alimentar. Recomenda-se o aconselhamento dos pacientes para evitar sobras, alimentos de lojas de conveniências, carne mal cozida e laticínios não pasteurizados.

MEDIDAS FÍSICAS

Embora poucos estudos tratem dessa questão, os pacientes que têm câncer são predispostos a infecções em consequência de sequelas anatômicas (p. ex., linfedema em decorrência de dissecção de linfonodos após mastectomia radical). Os cirurgiões especialistas em cirurgia de câncer podem fornecer diretrizes específicas para os cuidados desses pacientes, que se beneficiam dos conselhos de senso comum sobre como prevenir infecções em áreas vulneráveis.

SUBSTITUIÇÃO DE IMUNOGLOBULINA

Muitos pacientes que têm mieloma múltiplo ou LLC apresentam deficiência de imunoglobulinas em consequência de sua doença, e todos os receptores de transplante de medula óssea alogênica apresentam hipogamaglobulinemia por um período após o transplante. Entretanto, as recomendações atuais reservam a terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa aos pacientes que apresentam hipogamaglobulinemia grave (< 400 mg de IgG total/dL) e prolongada e uma história de infecções recorrentes. Foi constatado ser a profilaxia com antibióticos de custo mais baixo e mais eficaz na prevenção de infecções, na maioria dos pacientes com LLC que apresentam hipogamaglobulinemia. Não se recomenda o uso rotineiro de reposição com imunoglobulina.

PRÁTICAS SEXUAIS

Recomenda-se o uso de preservativos para os pacientes que apresentam imunocomprometimento grave. Toda prática sexual que resulte em exposição oral a fezes não é recomendada. Deve se aconselhar os pacientes neutropênicos a evitar qualquer prática passível de traumatismo, visto que mesmo cortes microscópicos podem resultar em invasão bacteriana e sepse fatal.

PROFILAXIA COM ANTIBIÓTICOS

Diversos estudos indicam que o uso de fluoroquinolonas orais impede a infecção e diminui a taxa de mortalidade entre os pacientes com neutropenia grave. A profilaxia para *Pneumocystis* é obrigatória para os pacientes que têm LLA e para todos os pacientes que, tendo câncer, são submetidos a esquemas quimioterápicos com glicocorticoides.

VACINAÇÃO DE PACIENTES COM CÂNCER

Em geral, os pacientes submetidos à quimioterapia respondem de modo menos satisfatório às vacinas do que os hospedeiros normais. Por conseguinte, sua maior necessidade de vacinas leva a um dilema em seu tratamento. As vacinas de proteínas purificadas e inativadas quase nunca estão contraindicadas, devendo ser administradas aos pacientes mesmo durante a quimioterapia. Por exemplo, todos os adultos devem receber reforços de toxoide diftérico-tetânico nos períodos indicados, bem como a vacina sazonal contra a *influenza*. Todavia, se possível, a vacinação não deverá ser efetuada ao mesmo tempo que a quimioterapia citotóxica. Se os pacientes tiverem que receber quimioterapia durante vários meses, e a vacinação estiver indicada (p. ex., vacinação contra a *influenza* no outono), a vacina deverá ser administrada no meio do ciclo – o mais longe possível dos agentes antimetabólicos que impedirão uma resposta imune. As vacinas de polissacarídeos meningocócicos e pneumocócicos devem ser administradas aos pacientes antes da esplenectomia, se possível. A vacina conjugada para o *H. influenzae* do tipo b deverá ser administrada a todos os pacientes esplenectomizados.

Em geral, as vacinas de vírus vivos (ou de bactérias vivas) não devem ser administradas a pacientes durante a quimioterapia intensiva devido ao risco de infecção disseminada. As recomendações sobre a vacinação estão resumidas no **Quadro 104.2** (ver *www.cdc.gov/vaccine* para recomendações atualizadas).

105

Câncer de pele

Walter J. Urba, Brendan D. Curti

MELANOMA

As lesões pigmentadas estão entre os achados mais comuns do exame da pele. O desafio é diferenciar os melanomas cutâneos, responsáveis pela grande maioria das mortes que advêm do câncer de pele, do restante, que geralmente é benigno. O melanoma cutâneo pode ocorrer em adultos de todas as idades, mesmo em indivíduos jovens e de todas as etnias; sua localização na pele e suas características clínicas distintas o tornam detectável em um momento no qual é possível ser feita a excisão cirúrgica completa. Exemplos de lesões pigmentadas malignas e benignas são mostrados na **Figura 105.1**.

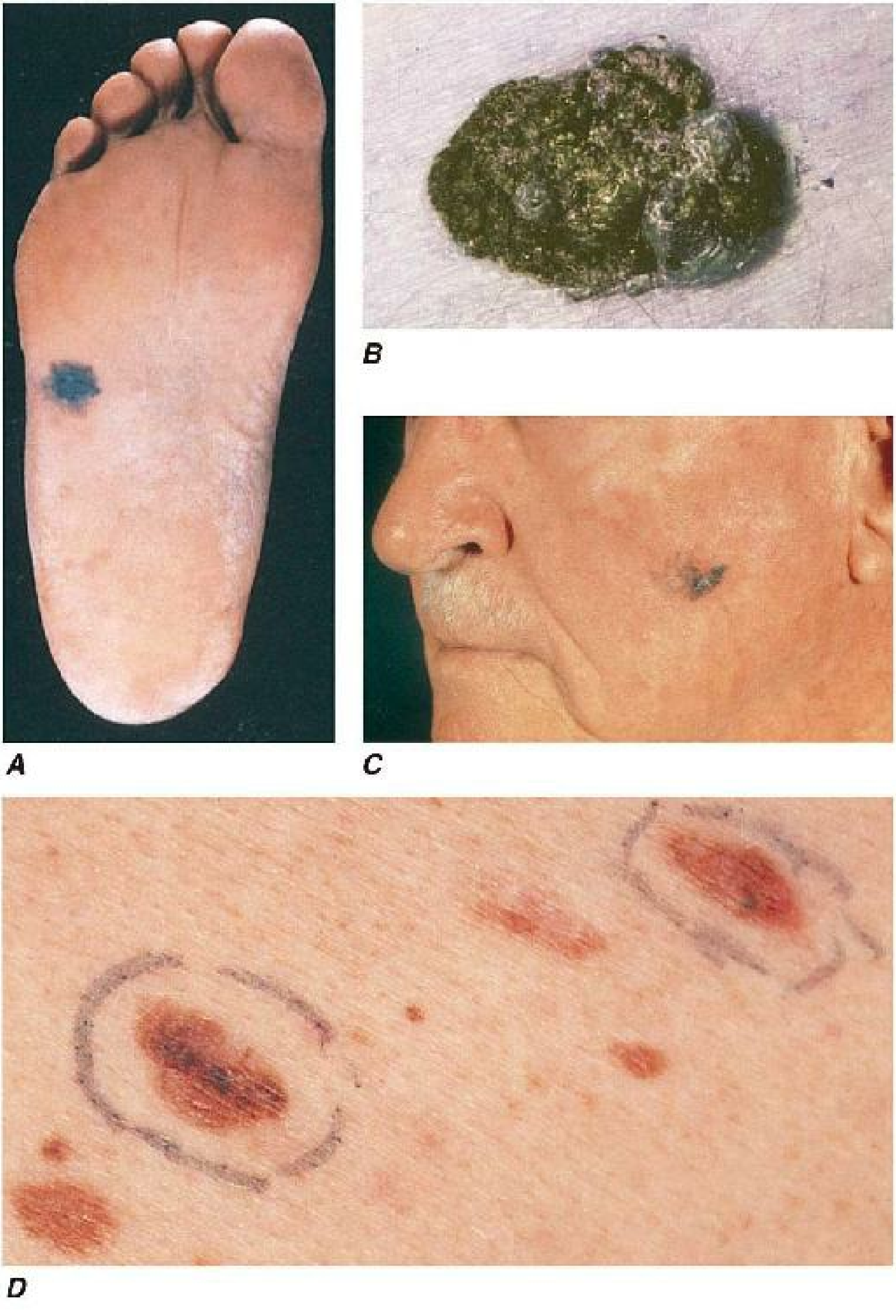

FIGURA 105.1 **Lesões pigmentadas atípicas e malignas.** O melanoma mais comum é o melanoma extensivo superficial (não está ilustrado). ***A.*** O melanoma lentiginoso acral é o melanoma mais comum em negros, asiáticos e hispânicos, apresentando-se como uma mácula ou placa hiperpigmentada que aumenta de tamanho nas palmas das mãos e

plantas dos pés. Ocorre difusão lateral do pigmento. ***B.*** A manifestação mais comum do melanoma nodular é um nódulo negro de crescimento rápido, em geral ulcerado ou crostoso. ***C.*** O lentigo maligno-melanoma ocorre na pele exposta ao sol, como uma grande mácula ou placa com margens irregulares e pigmentação variável. ***D.*** Nevos displásicos são lesões nevomelanocíticas de formato e pigmentação irregulares que podem estar associadas ao melanoma familiar.

EPIDEMIOLOGIA

O melanoma é uma malignidade agressiva dos melanócitos, células produtoras de pigmento, que se originam na crista neural e migram para a pele, as meninges, as membranas mucosas, o esôfago superior e os olhos. Os melanócitos de cada uma dessas regiões apresentam o potencial para a transformação maligna. O melanoma cutâneo é uma malignidade que ocorre predominantemente em indivíduos brancos (98% dos casos), e a incidência relaciona-se com a latitude de residência, fornecendo fortes evidências do papel da exposição ao sol. Os homens são afetados ligeiramente mais do que as mulheres (1,3:1), e a idade mediana de diagnóstico é o final da década dos 50 anos. A população de pele morena (como os indianos e porto-riquenhos), negros e asiáticos do leste também desenvolvem melanoma, porém em taxas 10 a 20 vezes inferiores àquelas dos brancos. Nessas populações, os melanomas cutâneos são diagnosticados mais frequentemente em um estágio mais avançado, e os pacientes tendem a apresentar piores prognósticos. Além disso, em populações não brancas, ocorre uma frequência muito maior de melanomas acral (subungual, plantar, palmar) e mucoso. Em 2014, esperou-se que mais de 76.000 indivíduos nos EUA desenvolvessem melanoma e que aproximadamente 9.700 chegassem ao óbito. No futuro, ocorrerão cerca de 50.000 mortes anuais resultantes de melanoma. Dados do *Connecticut Tumor Registry* suportam aumento incessante na incidência e na mortalidade causada pelo melanoma. Nos últimos 60 anos, houve aumento de 17 vezes e de 9 vezes em sua incidência em homens e mulheres, respectivamente. Nas mesmas seis décadas, as taxas de mortalidade triplicaram para os homens e dobraram no caso das mulheres. As taxas de mortalidade começam a se elevar aos 55 anos, sendo observado o maior aumento nos homens > 65 anos. De particular interesse é o aumento das taxas entre mulheres < 40 anos. Acredita-se que uma parte desse aumento esteja associada a uma ênfase maior da pele bronzeada como um marcador de beleza, à maior disponibilidade e ao uso de bronzeamento artificial e à exposição à luz ultravioleta (UV) intensa na infância. Essas estatísticas apontam para a necessidade de se promover a prevenção e a detecção precoce.

FATORES DE RISCO

Presença de nevos O risco de desenvolver melanoma está relacionado com fatores genéticos, ambientais e do hospedeiro **(Quadro 105.1)**. Os maiores fatores de risco para o melanoma são a presença de múltiplos nevos benignos ou atípicos e uma história familiar ou pessoal de melanoma. A presença de nevos melanocíticos, comuns ou displásicos, é um marcador para o risco aumentado de melanoma. Os nevos têm sido considerados como lesões precursoras porque podem se transformar em melanomas; entretanto, o risco real de qualquer nevo específico é muito baixo. Cerca de um quarto dos melanomas é histologicamente associado aos nevos, porém a maioria se origina *de novo*. O número de sinais clinicamente atípicos varia de uma a várias centenas e, em geral, eles diferem entre si na aparência. As margens com frequência são obscuras e indistintas, e o padrão de pigmentação é mais altamente variável que o dos nevos benignos adquiridos. Indivíduos com sinais clinicamente atípicos e uma forte história familiar de melanoma têm apresentado risco > 50% de desenvolver melanoma ao longo da vida e são encaminhados para um acompanhamento estrito com um dermatologista. Dos 90% dos pacientes com melanoma cuja doença é esporádica (i.e, não têm história familiar de melanoma), cerca de 40% apresentam sinais clinicamente atípicos, comparados com uma estimativa de 5 a 10% na população geral.

QUADRO 105.1 **FATORES ASSOCIADOS AO RISCO ELEVADO DE MELANOMA**

Nevos no corpo todo (maior número = maior risco)
Nevos displásicos (risco 10 vezes maior)
História pessoal ou familiar
Exposição aos raios ultravioleta/queimaduras solares/câmaras de bronzeamento
Pele clara/cor clara dos olhos e dos cabelos
Sensibilidade excessiva ao sol
Manchas pequenas e amarronzadas
Mutações em *CDKN2A, CDK4, MITF*
Variantes de *MC1R*

Os nevos melanocíticos congênitos, que são classificados como pequenos (≤ 1,5 cm), médios (1,5-20 cm) e gigantes (> 20 cm), podem ser precursores de melanomas. O risco é mais elevado para o nevo melanocítico gigante, também chamado de nevo do calção do banhista, uma malformação rara que afeta 1 em cada 30.000 a 100.000 indivíduos. Como o risco do desenvolvimento do melanoma ao longo da vida é elevado, estimado em 6%, é prudente a realização da excisão profilática precoce. Esta normalmente deve ser realizada em etapas com cobertura por enxertos cutâneos de espessura parcial. A cirurgia não poderá remover todas as células do nevo em risco, pois algumas poderão penetrar nos músculos ou no sistema nervoso central (SNC) abaixo do nevo. Os nevos melanocíticos congênitos pequenos a médios acometem cerca de 1% das pessoas; o risco de desenvolver melanoma nessas lesões é desconhecido, mas parece ser relativamente baixo. O tratamento dos nevos melanocíticos congênitos de tamanho pequeno a médio permanece controverso.

História pessoal e familiar Uma vez diagnosticados, os pacientes com melanoma necessitarão de vigilância por toda a vida, pois o risco de virem a desenvolver outro melanoma é de 10 vezes o da população em geral. Parentes em primeiro grau apresentam maior risco de desenvolver melanoma do que indivíduos sem história familiar, porém apenas 5 a 10% de todos os melanomas são verdadeiramente familiares. No melanoma familiar, os pacientes tendem a ser mais jovens no primeiro diagnóstico, as lesões são mais finas, a sobrevida é melhor e os melanomas primários múltiplos são comuns.

Suscetibilidade genética Cerca de 20 a 40% dos casos de melanoma hereditário (0,2 a 2% de todos os melanomas) são devidos às mutações germinativas no gene regulador do ciclo celular, que codifica o gene inibidor da quinase 2A dependente de ciclina (*CDKN2A*, de *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*). Na verdade, 70% de todos os melanomas cutâneos apresentam mutações ou deleções afetando o *locus CDKN2A* no cromossomo 9p21. Esse *locus* codifica duas proteínas supressoras de tumor distintas a partir de dois *frames* de leitura alternados: p16 e ARF (p14$^{\text{ARF}}$). A proteína p16 inibe a fosforilação mediada por CDK4/6 e a inativação da proteína do retinoblastoma (RB), enquanto ARF inibe a degradação de p53 mediada pela ubiquitina MDM2. O resultado da perda de *CDKN2A* é a inativação de duas vias críticas supressoras de tumor, RB e p53, que controlam a entrada das células no ciclo celular. Diversos estudos mostraram um risco aumentado de câncer pancreático em famílias com tendência ao melanoma com mutações em *CDKN2A*. Um segundo *locus* de alto risco para a suscetibilidade ao melanoma, *CDK4*, está localizado no cromossomo 12q13 e codifica a quinase inibida por p16. Mutações em *CDK4*, que também inativam a via RB, são mais raras do que mutações em *CDKN2A*. Mutações germinativas no oncogene linhagem-específico de melanoma que codifica o fator de transcrição associado à microftalmia (*MITF*, de *microphthalmia-associated transcription factor*) predispõem a ambos os melanomas familiar e esporádico.

O gene que codifica o receptor de melanocortina-1 (*MC1R*, de *melanocortin-1 receptor*) é um fator de suscetibilidade ao melanoma hereditário de risco moderado. A radiação solar estimula a produção de melanocortina (hormônio α estimulador dos melanócitos [α-MSH, de *α-melanocyte-stimulating hormone*]), o ligante para *MC1R*, que é um receptor acoplado à proteína G que sinaliza via monofosfato de adenosina (AMP, de *adenosine monophosphate*) cíclico e regula a quantidade e o tipo de pigmento produzido. *MC1R* é altamente polimórfico, e entre suas 80 variantes estão aquelas que resultam na perda parcial de sinalização e levam à produção de feomelaninas vermelhas/amarelas, que não protegem do sol e produzem cabelo ruivo, em vez das eumelaninas marrons/pretas que são fotoprotetoras. O fenótipo de cor de cabelo ruivo (RHC, de *red hair color*) está associado a pele sensível, cabelo vermelho, sardas, sensibilidade aumentada ao sol e risco aumentado para o melanoma. Além de sua fraca capacidade de proteção ao UV em relação à eumelanina, a produção aumentada de feomelanina em pacientes com polimorfismos inativadores de *MC1R* também proporciona uma contribuição carcinogênica UV-independente à melanogênese via lesão oxidativa.

Diversos outros polimorfismos mais comuns de baixa penetrância que causam pequenos efeitos na suscetibilidade ao melanoma incluem outros genes relacionados com pigmentação, contagem de nevo, respostas imunes, reparo de DNA, metabolismo e com o receptor de vitamina D.

PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE

A prevenção primária do melanoma e do câncer de pele não melanoma (CPNM) baseia-se na proteção solar. Iniciativas de saúde pública, tais como o programa *SunSmart*, que teve início na Austrália e hoje funciona na Europa e nos EUA, demonstraram que a alteração comportamental pode reduzir a incidência de CPNM e de melanoma. As medidas preventivas devem se iniciar no início da vida porque a lesão causada pela luz UV começa precocemente, apesar do fato do câncer se manifestar anos mais tarde. Os fatores biológicos estão cada vez mais sendo compreendidos, como a dependência do bronzeamento, na qual postula-se envolver o estímulo dos centros de recompensa do cérebro e as vias de dopamina, e a secreção cutânea de β-endorfinas após exposição ao UV, e poderão representar outra área de intervenção preventiva. O uso regular de filtros solares de amplo espectro que bloqueiam UVA e UVB com um fator de proteção solar (FPS) de pelo menos 30 e de roupas protetoras deverá ser encorajado. Recomenda-se evitar o bronzeamento artificial e a exposição ao sol ao meio-dia (das 10:00 às 14:00 horas).

A prevenção secundária abrange educação, rastreamento e detecção precoce. Os pacientes devem ser instruídos sobre as características clínicas do melanoma (ABCDEs; ver adiante a seção “Diagnóstico”) e aconselhados a informar qualquer crescimento ou outra alteração em uma lesão pigmentada. Folhetos informativos estão disponíveis na *American Cancer Society*, na *American Academy of Dermatology,* no *National Cancer Institute* e na *Skin Cancer Foundation*. O autoexame com intervalo de 6 a 8 semanas pode aumentar a probabilidade de se detectar alterações. Embora a instituição norte-americana *Preventive Services Task Force* preconize que as evidências são insuficientes para se posicionar a favor ou contra o rastreamento de câncer de pele, um exame completo do corpo parece ser uma forma simples e prática de se conseguir a redução da taxa de mortalidade por esse tipo de câncer. Dependendo da presença ou ausência de fatores de risco, as estratégias para a detecção precoce poderão ser individualizadas. Esse fato é particularmente verdadeiro para os pacientes com manchas clinicamente atípicas (nevos displásicos) e aqueles com história pessoal de melanoma. Para esses indivíduos, a vigilância deverá ser realizada pelo dermatologista e incluir fotografia e dermoscopia de todo o corpo quando necessário. Indivíduos com três ou mais melanomas primários e famílias com pelo menos um melanoma invasivo e dois ou mais casos de melanoma e/ou câncer pancreático entre os parentes de primeiro ou segundo grau, do mesmo lado da família, poderão se beneficiar do teste genético. As lesões pré-cancerosas e *in situ* devem ser tratadas imediatamente. A detecção precoce de pequenos tumores possibilita o uso de modalidades terapêuticas mais simples, com altas taxas de cura e menos morbidade.

DIAGNÓSTICO

O principal objetivo é identificar um melanoma antes da ocorrência de invasão do tumor e das metástases fatais. A detecção precoce poderá ser facilitada aplicando-se a regra ABCDE: *a*ssimetria (lesões benignas em geral são simétricas), *b*ordas irregulares (a maioria dos nevos apresenta bordas claras), *c*ores variadas (lesões benignas em geral têm pigmento claro ou escuro uniforme), *d*iâmetro > 6 mm (o tamanho de uma borracha de lápis) e *e*volução (qualquer alteração no tamanho, na forma, na cor ou na elevação ou novos sintomas como sangramento, coceira e espessamento). Nevos benignos costumam surgir na pele exposta ao sol acima da cintura, envolvendo raramente o couro cabeludo, os seios ou as nádegas; manchas atípicas normalmente aparecem na pele exposta ao sol, com mais frequência nas costas, porém podem envolver o couro cabeludo, os seios ou as nádegas. Nevos benignos estão presentes em 85% dos adultos, com 10 a 40 manchas espalhadas por todo o corpo; nevos atípicos podem estar presentes em centenas.

Toda a superfície cutânea, incluindo o couro cabeludo e as membranas mucosas, assim como as unhas, deverá ser examinada em cada paciente. É importante uma iluminação brilhante do ambiente, e uma lupa de mão pode ser útil para se avaliar a variação no padrão do pigmento. Quaisquer lesões suspeitas deverão sofrer biópsia, ser avaliadas por um especialista, ou ser registradas por desenho e/ou fotografia para acompanhamento. Um método focado no exame de lesões individuais, a dermoscopia, utiliza um pequeno aumento da epiderme e pode permitir uma visualização mais precisa de padrões de pigmentação do que seria possível a olho nu. O exame físico completo, com atenção aos linfonodos regionais, é parte da avaliação inicial em um paciente suspeito de melanoma. O paciente deverá ser aconselhado a trazer outros membros da família para o exame, caso esteja presente o melanoma ou manchas clinicamente atípicas (nevos displásicos). Os pacientes que se encaixem nos grupos de alto risco deverão ser instruídos a realizar autoexames mensais.

Biópsia Qualquer lesão cutânea pigmentada que tenha sofrido alterações de tamanho ou forma ou com outras características sugestivas de melanoma maligno deverá passar por biópsia. É sugerida a realização de uma biópsia excisional com 1 a 3 mm de margens. Isso facilita a avaliação patológica da lesão, permite a medida exata de sua espessura se a lesão for melanoma, e constituirá um tratamento definitivo se a lesão for benigna. Para lesões grandes ou em locais anatômicos em que a biópsia excisional possa não ser exequível (como a face, as mãos ou os pés), é aceitável a realização de uma biópsia incisional por meio da área mais nodular ou mais escura da lesão; isso deverá incluir a fase de crescimento vertical do tumor primário, quando presente. A biópsia incisional não parece facilitar a disseminação do melanoma. No caso de lesões suspeitas, deverão ser feitas todas as tentativas para preservar a capacidade de acessar a margem profunda e periférica e para realizar a imuno-histoquímica. As biópsias de raspagem representam uma alternativa aceitável, particularmente se a suspeita de malignidade for baixa, porém deverão ser profundas e incluir a gordura subcutânea; a cauterização deverá ser evitada. A biópsia deverá ser analisada por um patologista experiente em lesões pigmentadas, e o registro deverá incluir a espessura de Breslow, mitoses por milímetro quadrado para lesões ≤ 1 mm, presença ou ausência de ulceração e estado da margem periférica e profunda. A espessura de Breslow é a maior espessura de um melanoma cutâneo primário medida na lâmina, da parte superior da camada granular epidérmica ou da base da úlcera à parte inferior do tumor. Para se distinguir os melanomas dos nevos benignos, em casos de histologia duvidosa, a técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) de diversas sondas e a hibridização genômica comparativa (CGH, de *comparative genomic hybridization*) poderão ser úteis.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Quatro tipos de melanomas cutâneos foram caracterizados **(Quadro 105.2)**. Em três deles – *melanoma extensivo superficial*, *melanoma lentigo maligno* e *melanoma lentiginoso acral* – a lesão tem um período de crescimento superficial (denominado radial) durante o qual aumenta de tamanho, porém não penetra profundamente. É durante esse período que o melanoma pode ser curado por excisão cirúrgica. O quarto tipo – *melanoma nodular* – não tem uma fase reconhecível de crescimento radial, apresentando-se em geral como uma lesão profundamente invasiva, capaz de produzir metástases precoces. Quando os tumores começam a penetrar profundamente na pele, entram na denominada fase de crescimento vertical. Os melanomas em fase de crescimento radial caracterizam-se por margens irregulares, às vezes entalhadas, e por variação no padrão da pigmentação e na cor. O paciente observa aumento de tamanho ou alteração da cor em 70% das lesões iniciais. Sangramento, ulceração e dor são sinais tardios, sendo de pouco auxílio para o reconhecimento inicial. O melanoma extensivo superficial é a variante mais frequente observada na população branca. A localização mais comum do melanoma em homens é nas costas. Em mulheres, as costas e as pernas (do joelho ao tornozelo) são os locais mais comuns. Os melanomas nodulares são nódulos escuros negro-amarronzados ou negro-azulados. O melanoma lentigo maligno em geral fica restrito às áreas de exposição crônica ao sol em idosos. O melanoma lentiginoso acral ocorre nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, nos leitos ungueais e nas mucosas. Embora esse tipo ocorra nos brancos, é mais frequente (junto com o melanoma nodular) em negros e asiáticos do leste. Um quinto tipo de melanoma, *melanoma desmoplásico*, está associado a uma resposta fibrótica ao tumor, invasão neural e maior tendência à recorrência local. Algumas vezes, os melanomas parecem clinicamente amelanóticos, caso em que o diagnóstico é estabelecido microscopicamente após a biópsia de um nódulo cutâneo novo ou alterado. Os melanomas também podem surgir na mucosa da cabeça e do pescoço (cavidade nasal, seios paranasais e cavidade oral), do trato gastrintestinal, do SNC, do trato genital feminino (vulva, vagina) e do trato uveal do olho.

QUADRO 105.2 **SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE MELANOMA MALIGNO**

Tipo	Local	Idade média do diagnóstico, anos	Duração de existência conhecida, anos	Cor
Melanoma lentigo maligno	Superfícies expostas ao sol, em particular a região malar e têmporas	70	5-20 ou maior[a]	Nas partes planas, tonalidades de marrom e castanho predominantes, mas às vezes branco-acinzentada; nos nódulos, tonalidades de marrom-avermelhado, cinza-azulado, negro-azulado
Melanoma extensivo superficial	Qualquer (mais comum na parte superior das costas e, em mulheres, nas pernas)	40-50	1-7	Tonalidades de marrom misturadas com vermelho-azulado (violáceo), negro-azulado, marrom-avermelhado e muitas vezes rosa-esbranquiçado, com a margem da lesão pelo menos em parte visível e/ou palpavelmente elevada
Melanoma nodular	Qualquer	40-50	Meses a < 5 anos	Azul-avermelhada (púrpura) ou negro-azulada; ou de coloração uniforme ou misturada com marrom ou negro
Melanoma lentiginoso acral	Palmas das mãos, plantas dos pés, leito ungueal, mucosas	60	1-10	Nas partes planas, predominantemente marrom-escura; nas lesões elevadas (placas), marrom-enegrecida ou negro-azulada predominantemente

[a] Durante a maior parte desse tempo, o estágio precursor, o lentigo maligno, fica confinado à epiderme.

Fonte: Adaptado de AJ Sober, em NA Soter, HP Baden (eds): *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. Nova York, McGraw-Hill, 1984.

Embora os subtipos de melanoma cutâneo sejam clínica e histopatologicamente distintos, essa classificação não possui valor prognóstico independente. O subtipo histológico não é parte do estadiamento estabelecido pela American Joint Commission on Cancer (AJCC), embora o College of American Pathologists (CAP) recomende a inclusão do registro da patologia. Classificações mais recentes irão enfatizar cada vez mais as características moleculares de cada melanoma (ver adiante). A análise molecular de melanomas individuais fornecerá uma base para a distinção entre os nevos benignos e os melanomas, e a determinação do estado mutacional do tumor irá auxiliar na elucidação dos mecanismos moleculares de tumorigênese e será usada para identificar alvos que irão guiar a terapia.

PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Consideráveis evidências de estudos epidemiológicos e moleculares sugerem que os melanomas cutâneos se originam de múltiplas vias causais. Existem ambos os componentes, ambiental e genético. A radiação solar UV causa alterações genéticas na pele, prejudica a função imunológica cutânea, aumenta a produção de fatores de crescimento e induz a formação de espécies reativas do oxigênio que lesionam o DNA e afetam queratinócitos e melanócitos. Uma relação esclarecedora de mutações somáticas de um melanoma humano revelou mais de 33.000 mutações de base com lesão de quase 300 segmentos codificadores de proteínas, comparadas com células normais do mesmo paciente. O perfil mutacional dominante refletiu lesão no DNA devida à exposição à luz UV. O melanoma também continha mutações *driver* previamente descritas (i.e., mutações que conferem vantagem seletiva de crescimento clonal e que são implicadas na oncogênese). Essas mutações *driver* afetam vias que promovem a proliferação celular e inibem as vias normais de apoptose em resposta ao reparo do DNA (ver adiante). Os melanócitos alterados acumulam lesão no DNA, e ocorre seleção para todos os atributos que constituem o fenótipo maligno: invasão, metástase e angiogênese.

Um entendimento das alterações moleculares que ocorrem durante a transformação de melanócitos normais em melanoma maligno não apenas ajudaria a classificar os pacientes, como também contribuiria para o entendimento da etiologia e auxiliaria o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Uma avaliação genômica ampla de melanomas classificados em quatro grupos, com base em sua localização e no grau de exposição ao sol, confirmou que existem vias genéticas distintas em seu desenvolvimento. Os quatro grupos foram melanomas cutâneos na pele sem lesão crônica induzida pelo sol, melanomas cutâneos com lesão crônica induzida pelo sol, melanomas mucosos e melanomas acrais. Foram observados padrões distintos de alterações do DNA que variaram com o local de origem e foram independentes do subtipo histológico do tumor. Portanto, embora as alterações genéticas sejam diversas, o padrão geral de mutação, amplificação e perda de genes de câncer indica que possuem efeitos convergentes em importantes vias bioquímicas envolvidas na proliferação, na senescência e na apoptose. A mutação em *p16* que afeta a interrupção do ciclo celular e a mutação em *ARF* que leva às respostas apoptóticas deficientes à lesão genotóxica foram descritas anteriormente. As vias proliferativas afetadas foram as vias da proteína ativada por mitógeno (MAP, de *mitogen-activated protein*) quinase e do fosfatidilinositol 3' quinase/AKT **(Fig. 105.2)**.

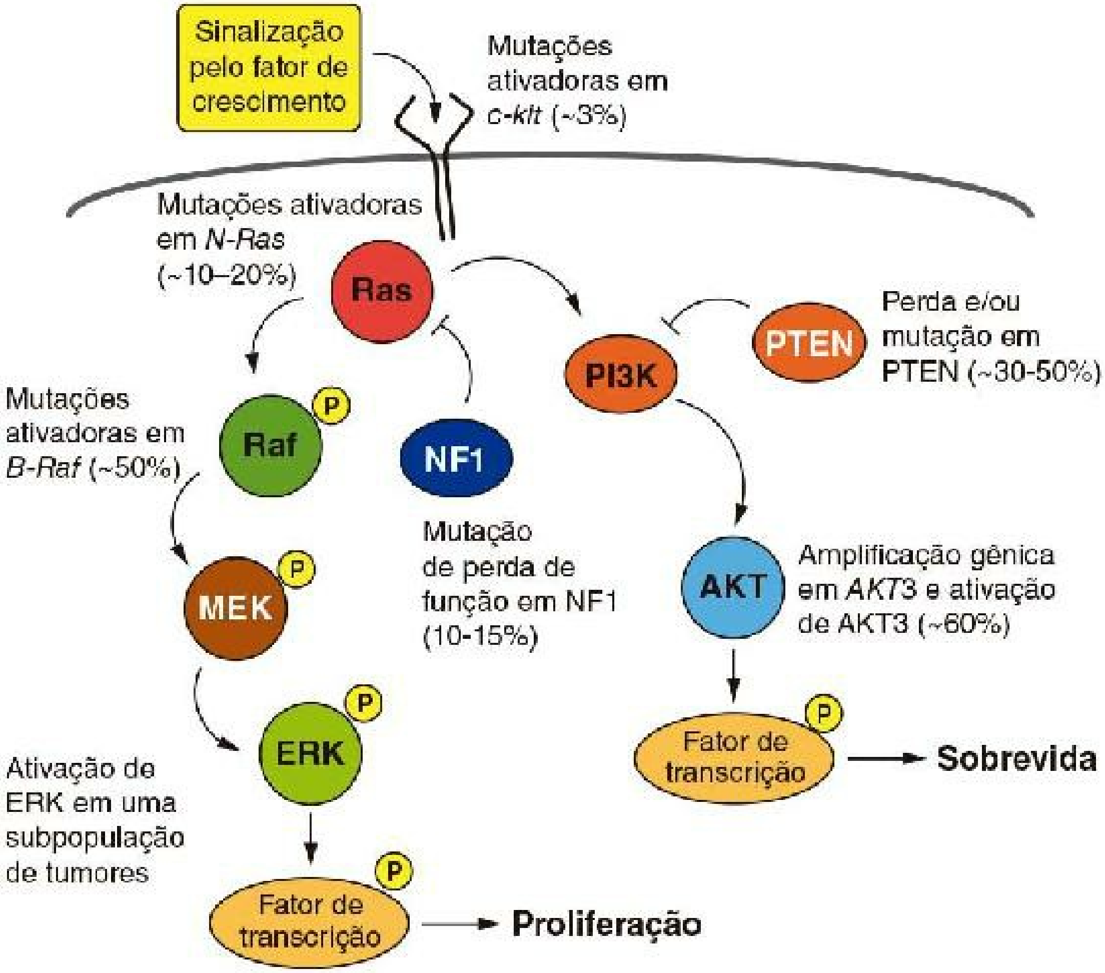
Sinalização pelo fator de crescimento
Mutações ativadoras em *c-kit* (~3%)
Mutações ativadoras em *N-Ras* (~10–20%)
Ras
PI3K
PTEN
Perda e/ou mutação em PTEN (~30-50%)
Mutações ativadoras em *B-Raf* (~50%)
Raf
P
NF1
Mutação de perda de função em NF1 (10-15%)
MEK
AKT
Amplificação gênica em *AKT3* e ativação de AKT3 (~60%)
ERK
Fator de transcrição
Sobrevida
Ativação de ERK em uma subpopulação de tumores
Fator de transcrição
Proliferação

FIGURA 105.2 Vias principais envolvidas na formação de melanoma. As vias de MAP-quinase e PI3/AKT, que promovem a proliferação e inibem a apoptose, respectivamente, estão sujeitas a mutações no melanoma. ERK, quinase regulada pelo sinal extracelular, de *extracellular signal-regulated kinase*; MEK, proteína-quinase ativada por mitógeno, de *mitogen-activated protein kinase*; NF-1, gene da neurofibromatose do tipo 1; PTEN, homólogo da fosfatase e tensina.

RAS e *BRAF*, membros da via da MAP-quinase, que classicamente modulam a transcrição de genes envolvidos na proliferação e na sobrevivência celular, sofrem mutação somática no melanoma e, portanto, geram alvos terapêuticos potenciais. *N-RAS* está mutado em aproximadamente 20% dos melanomas, e mutações em *BRAF* ativadoras somáticas são encontradas na maioria dos nevos benignos e em 40-60% dos melanomas. Nenhuma mutação por si só parece ser suficiente para causar melanoma; portanto, elas geralmente são acompanhadas por outras mutações. A mutação em *BRAF* é quase sempre uma mutação pontual (alteração do nucleotídeo T→A) que resulta em uma substituição do aminoácido valina pelo glutamato (V600E). As mutações V600E e m *BRAF* não apresentam a mutação-padrão de exposição ao UV (dímero de pirimidina); elas são mais comuns em pacientes jovens e estão presentes na maioria dos melanomas que surgem nos locais com exposição intermitente ao sol, sendo menos comuns nos melanomas de peles lesadas de forma crônica pelo sol.

Os melanomas também apresentam mutações em *AKT* (primariamente em *AKT3*) e *PTEN* (homólogo da fosfatase e tensina). *AKT* pode ser amplificada e *PTEN* pode ser deletada ou passar por silenciamento epigenético que leva à ativação constitutiva da via PI3K/AKT e ao aumento da sobrevivência celular pelo antagonismo da via intrínseca da apoptose. A perda de *PTEN*, que desregula a atividade de AKT, e a mutação em *AKT3* prolongam a sobrevivência celular por meio da inativação de BAD, antagonista de Bcl2 na morte celular, e da ativação do fator de transcrição FOXO1, que leva à síntese de genes pró-sobrevivência. Uma mutação de perda de função em *NF1*, que pode afetar as vias tanto da MAP-quinase quanto da PI3K/AKT, tem sido descrita em 10 a 15% dos melanomas. No melanoma, essas duas vias de sinalização (MAP-quinase e PI3K/AKT) ativam a tumorigênese, a quimiorresistência, a migração e a desregulação do ciclo celular. Agentes-alvo que inibem essas vias foram desenvolvidos e alguns se encontram disponíveis para uso clínico (ver adiante). O tratamento ideal para pacientes com melanoma poderá necessitar da inibição simultânea das vias de MAPK e PI3K, bem como da promoção da erradicação imunológica da neoplasia.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos de maior importância para um paciente recém-diagnosticado estão incluídos no estadiamento **(Quadro 105.3)**. O melhor previsor do risco metastático é a avaliação da espessura de Breslow da lesão. O nível de Clark, que define os melanomas com base na camada de pele que eles invadiram, não adiciona informação prognóstica significativa e não é mais usado. O sítio anatômico do primário também possui valor prognóstico; os sítios favoráveis são o antebraço e a perna (excluindo o pé), e os sítios desfavoráveis incluem o couro cabeludo, as mãos, os pés e as membranas mucosas. Em geral, as mulheres com a doença no estágio I ou II apresentam melhor sobrevida do que os homens, talvez em parte devido ao diagnóstico precoce; mulheres apresentam frequentemente melanomas na parte inferior da perna, onde o autorreconhecimento é mais provável e o prognóstico é melhor. O efeito da idade não é crucial. Indivíduos mais velhos, especialmente homens com mais de 60 anos, apresentam piores prognósticos, um achado que tem sido explicado em parte por uma tendência a um diagnóstico mais tardio (e, portanto, a tumores mais espessos) e em parte devido a uma maior proporção de melanomas acrais em homens. Entretanto, existe um maior risco de metástase de linfonodos em pacientes jovens. Outros fatores adversos importantes reconhecidos pela classificação do estadiamento incluem taxa mitótica elevada, presença de ulceração, lesões em microssatélites e/ou metástases em progressão, evidência de envolvimento nodal, lactato desidrogenase (LDH) elevada, e a presença e o local de metástases distantes.

ESTADIAMENTO

Uma vez confirmado o diagnóstico de melanoma, é preciso estabelecer o estágio do tumor para se determinar o prognóstico e o tratamento. O estadiamento auxilia a determinação do prognóstico e ajuda na escolha do tratamento. Os critérios atuais de estadiamento de tumores e a sobrevida estimada em 15 anos por estágio estão mostrados no **Quadro 105.3**. O estágio clínico do paciente é determinado após a avaliação patológica da lesão cutânea do melanoma e qualquer avaliação clínica/radiológica para doença metastática. O estadiamento patológico também inclui a avaliação microscópica dos linfonodos regionais obtida por biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia completa conforme indicada. Todos os pacientes deverão apresentar uma história completa, com atenção aos sintomas que possam representar doença metastática como mal-estar, perda de peso, cefaleias, alterações visuais e dor, e o exame físico dirigido ao local do melanoma primário, procurando-se por doença persistente ou por nódulos dérmicos ou subcutâneos que possam representar metástases satélites ou em progressão e aos linfonodos drenantes regionais, ao SNC, ao fígado e aos pulmões. Deve-se realizar um hemograma completo (HC), um painel metabólico completo e uma dosagem de LDH. Embora estes sejam testes de baixo alcance para o descobrimento de doença metastática, uma anemia microcítica abrirá a possibilidade de metástases para os intestinos, particularmente no intestino delgado, e um nível elevado de LDH inexplicado tornará imediata uma avaliação mais extensa, incluindo tomografia computadorizada (TC) ou possivelmente uma tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) (ou uma combinação de TC/PET). Se os sinais ou sintomas de doença metastática estiverem presentes, deverá ser realizado o diagnóstico apropriado por imagem. Na apresentação inicial, mais de 80% dos pacientes apresentarão a doença confinada à pele e uma história e um exame físico negativos, em cujos casos o diagnóstico por imagem não é indicado.

QUADRO 105.3 **CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO PARA O MELANOMA**

Estágio patológico e de TNM	Espessura, mm	Ulceração	Nº de linfonodos envolvidos	Envolvimento linfonodal	Estimativa de sobrevida em 15 anos (%)

0					98
Tis	*In situ*	Não	0	Nenhum	
IA					92
T1a	< 1	Não, mitose < 1/mm	0	Nenhum	
IB					80
T1b	< 1	Sim ou mitose > 1/mm	0	Nenhum	
T2a	1,01-2	Não	0	Nenhum	
IIA					62
T2b	1,01-2	Sim	0	Nenhum	
T3a	2,01-4	Não	0	Nenhum	
IIB					51
T3b	2,01-4	Sim	0	Nenhum	
T4a	> 4	Não	0	Nenhum	
IIC					37
T4b	> 4	Sim	0	Nenhum	
IIIA					68
N1a	T1-4a	Não	1	Microscópico	
N2a	T1-4a	Não	2 ou 3	Microscópico	
IIIB					38
N1a	Qualquer	Sim	1	Microscópico	
N2a	Qualquer	Sim	2 ou 3	Microscópico	
N1b	Qualquer	Sim ou não	1	Macroscópico	
N2b	Qualquer	Sim ou não	2 ou 3	Macroscópico	
N2c	Qualquer	Sim ou não	Metástases em progressão/satélites, sem envolvimento linfonodal		
IIIC					22
N1b	Qualquer	Sim ou não	1	Macroscópico	
N2b	Qualquer	Sim ou não	2 ou 3	Macroscópico	
N2c	Qualquer	Sim ou não	Metástases em progressão/satélites, sem envolvimento linfonodal		
N3	Qualquer	Sim ou não	4+, linfonodos metastáticos, linfonodos opacos ou metástases em progressão/satélites, com linfonodos metastáticos		
IV		Metástase a distância			< 10
M1a		Pele, subcutâneo			

M1b	Pulmões
M1c	Outros sítios viscerais Lactato desidrogenase elevada

TRATAMENTO MELANOMA

TRATAMENTO DE MELANOMA CLINICAMENTE LOCALIZADO (ESTÁGIO I, II)

Para um melanoma cutâneo recém-diagnosticado, é necessária ampla excisão cirúrgica da lesão com uma margem de pele normal, para remover todas as células malignas e minimizar uma possível recorrência local. As seguintes margens são recomendadas para um melanoma primário: *in situ*, 0,5 a 1,0 cm; invasivo até 1 mm de espessura, 1 cm; > 1,01 a 2 mm, 1 a 2 cm; e > 2 mm, 2 cm. Para as lesões da face, das mãos e dos pés, a obediência rígida a essas margens deve dar lugar a considerações individuais sobre as limitações da cirurgia e a minimização da morbidade. Em todos os casos, no entanto, a inclusão da gordura subcutânea na amostra cirúrgica facilita a mensuração adequada da espessura e a determinação das margens cirúrgicas pelo patologista. Tem sido feito uso de imiquimode tópico, em particular para lentigo maligno, em locais cosmeticamente sensíveis.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLNS) é uma ferramenta valiosa para analisar o estadiamento que substituiu a dissecção ganglionar regional eletiva para a avaliação do estado dos linfonodos regionais. A BLNS fornece informação prognóstica e ajuda a identificar pacientes com alto risco de recorrência e que possam ser candidatos à terapia adjuvante. O(s) gânglio(s) de drenagem inicial (sentinela) do local primário é(são) identificado(s) injetando-se um corante azul e um radioisótopo em torno do local primário. Em seguida, o(s) nodo(s) sentinela(s) é(são) identificado(s) pela inspeção da bacia ganglionar em busca do gânglio corado de azul e/ou do gânglio com alta captação do radioisótopo. Os gânglios identificados são removidos e submetidos à minuciosa análise histopatológica com cortes seriados corados usando hematoxilina e eosina, bem como por corantes imuno-histoquímicos (p. ex., S100, HMB45 e MelanA) para identificar os melanócitos.

Nem todos os pacientes necessitam de uma BLNS. Pacientes cujos melanomas apresentam espessura ≤ 0,75 mm possuem < 5% de risco de sofrerem comprometimento do linfonodo sentinela (LNS) e não precisarão de uma BLNS. Pacientes com tumores com > 1 mm de espessura geralmente são submetidos à BLNS. No caso de melanomas que apresentam espessura entre 0,76 e 1,0 mm, a BLNS poderá ser considerada para lesões com características de alto risco, como ulceração, alto índice mitótico ou invasão linfovascular, porém a excisão ampla isolada costuma ser a terapia definitiva. A maioria dos outros pacientes com linfonodos clinicamente negativos deverá passar por uma BLNS. Pacientes cuja BLNS é negativa são poupados de uma dissecção nodal completa e de suas morbidades associadas, e poderão simplesmente ser acompanhados ou, com base nas características do melanoma primário, ser considerados para terapia adjuvante ou ensaio clínico. O atual padrão de tratamento para todos os pacientes com uma BLNS positiva é a realização de uma linfadenectomia completa; entretanto, estudos clínicos em andamento determinarão se pacientes com metástases de pequeno volume do LNS poderão ser controlados de forma segura sem cirurgia adicional. Pacientes com linfonodos microscopicamente positivos deverão ser considerados para terapia adjuvante com interferon ou envolvidos em um ensaio clínico.

TRATAMENTO DE MELANOMA METASTÁTICO REGIONAL (ESTÁGIO III)

Melanomas poderão recorrer na margem da cicatriz ou do enxerto como metástases satélite, que são separadas, mas guardam uma distância de 2 cm da cicatriz; como metástases em progressão, que são recorrências a > 2 cm da lesão primária, mas não além da base linfonodal regional; ou, mais comumente, como metástase para um linfonodo drenante. Cada uma dessas apresentações é tratada cirurgicamente, existindo em seguida a possibilidade de alcançar uma sobrevida prolongada livre de doença. A perfusão ou infusão de um membro isolado com melfalano e a hipertermia são opções para pacientes que apresentam recorrências regionais cutâneas extensas em uma extremidade. Foram observadas taxas elevadas de resposta completa, e uma melhora significativa dos sintomas pode ser alcançada, porém a sobrevida total não é alterada.

Os pacientes que ficam livres da doença após cirurgia apresentam risco de uma recorrência local ou distante e deverão ser considerados para terapia adjuvante. A radioterapia pode reduzir o risco de recorrência total após linfadenectomia, porém não afeta a sobrevida global. Pacientes que apresentam linfonodos grandes (> 3-4 cm) ou quatro ou mais linfonodos envolvidos, ou disseminação extranodal ao exame microscópico, devem ser considerados para a radioterapia. A terapia adjuvante sistêmica é indicada primariamente para pacientes com doença de estágio III, porém pacientes de alto risco e com linfonodos negativos (> 4 mm de espessura ou lesões ulceradas) e pacientes com doença de estágio IV completamente ressecada também poderão se beneficiar. A administração de interferon α2b (IFN-α2b), a 20 milhões de unidades/m^2 IV cinco dias por semana durante quatro semanas, seguida por 10 milhões de unidades/m^2 SC três vezes por semana durante 11 meses (total de 1 ano), ou de peginterferon α2b subcutâneo (6 μg/kg por semana durante oito semanas, seguidos por 3 µg/kg por semana em um total de cinco anos) representa uma terapia adjuvante aceitável. O tratamento é acompanhado de toxicidade significativa, incluindo uma doença semelhante à gripe, declínio do desempenho e desenvolvimento de depressão. Os efeitos colaterais podem ser controlados na maioria dos pacientes por tratamento apropriado dos sintomas, redução da dose e interrupção do tratamento. Algumas vezes, o IFN precisa ser interrompido permanentemente antes que todas as doses planejadas sejam administradas devido à toxicidade inaceitável. O regime de alta dose é significativamente mais tóxico que o peginterferon, porém este último requer quatro anos adicionais de terapia. O tratamento adjuvante com IFN melhora a sobrevida livre de doença, porém seu impacto sobre a sobrevida total ainda é controverso. O envolvimento em um estudo clínico é apropriado para esses pacientes, muitos dos quais seriam, de outra forma, observados sem tratamento, ou por serem fracos candidatos ao IFN ou porque o paciente (ou seu oncologista) não acredita nos efeitos benéficos do IFN independente da toxicidade. A imunoterapia recentemente aprovada e os agentes-alvo estão sendo avaliados na terapia adjuvante.

TRATAMENTO DOENÇA METASTÁTICA

No diagnóstico, a maioria dos pacientes com melanoma apresentará o estágio inicial da doença; entretanto, alguns estarão com metástases e outros as desenvolverão após a terapia inicial. Pacientes com uma história de melanoma que apresentam sinais ou sintomas sugerindo doença recorrente deverão se submeter a um novo estadiamento, que inclui exame físico, HC, painel metabólico completo, LDH e diagnósticos apropriados de imagem que poderão ser uma ressonância magnética (RM) do cérebro e uma TC/PET ou TC de tórax, abdome e pélvis. Metástases distantes (estágio IV), que podem envolver qualquer órgão, normalmente envolvem a pele e os linfonodos, bem como as vísceras, os ossos ou o cérebro. Historicamente, o melanoma metastático foi considerado incurável; as taxas de sobrevida média oscilam de 6 a 15 meses, dependendo dos órgãos envolvidos. O prognóstico é melhor para pacientes com metástases cutâneas e subcutâneas (M1a) do que pulmonares (M1b) e pior para aqueles com metástases no fígado, nos ossos e no cérebro (M1c). Um nível sérico elevado de LDH é um fator prognóstico ruim e coloca o paciente no estágio M1c, independente do local das metástases **(Quadro 105.3)**. Embora dados históricos sugiram que a sobrevida de 15 anos de pacientes com M1a, M1b e M1c seja inferior a 10%, existe um otimismo em relação às terapias mais recentes, que aumentarão o número de pacientes de melanoma com sobrevida prolongada, especialmente pacientes com a doença em M1a e M1b.

O tratamento de pacientes com melanoma em estágio IV foi dramaticamente alterado nos últimos dois anos. Duas novas classes de agentes terapêuticos para o melanoma foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana. O inibidor de *checkpoint* da célula T, o ipilimumabe, e três novos agentes orais dirigidos para a via da MAP-quinase: os inibidores de BRAF, vemurafenibe e dabrafenibe, e o inibidor de MEK, trametinibe, estão atualmente disponíveis, de modo que os pacientes com doença em estágio IV possuem hoje múltiplas opções terapêuticas **(Quadro 105.4)**.

QUADRO 105.4 **OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA O MELANOMA METASTÁTICO**

Cirurgia: metastasectomia para pequeno número de lesões
Imunoterapia
  Interleucina 2
  Bloqueio do *checkpoint* imunológico
  – Aprovado pela FDA
    • Anti-CTLA-4: ipilimumabe
  – Experimental
    • Anti-PD-1: nivolumabe, lambrolizumabe
    • Anti-PD-L1
Terapia molecular dirigida:
  Inibidor de BRAF: vemurafenibe, dabrafenibe
  Inibidor de MEK: trametinibe
Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina (abraxane), carboplatina

Pacientes com doença oligometastática deverão ser encaminhados a um cirurgião oncológico para a consideração de metastasectomia, pois poderão alcançar uma sobrevida prolongada livre de doença após a cirurgia. Pacientes com metástases solitárias são os melhores candidatos, porém a cirurgia está sendo cada vez mais usada mesmo para pacientes com metástases em mais de um sítio. Os pacientes que ficam livres de doença podem ser considerados para terapia com IFN ou um ensaio clínico, porque o risco de desenvolverem metástases adicionais é muito alto. A cirurgia também poderá ser usada como adjunta à imunoterapia quando apenas algumas de muitas lesões metastáticas se mostrarem resistentes à terapia sistêmica.

IMUNOTERAPIA

A citocina interleucina 2 (IL-2 ou aldesleucina) tem sido aprovada para tratar pacientes com melanoma desde 1995. Ela é usada para tratar pacientes que apresentam um bom desempenho e é administrada em centros com experiência no controle da toxicidade relacionada à IL-2. Os pacientes precisam ser hospitalizados em um ambiente semelhante a uma unidade de tratamento intensivo, recebendo 600.000 UI de IL-2 de alta dose ou 720.000 UI a cada oito horas até um máximo de 14 doses (um ciclo). Os pacientes continuam o tratamento até que alcancem o benefício máximo, geralmente em 4 a 6 ciclos. O tratamento está associado a uma sobrevida longa livre de doença (provável cura) em 5% dos pacientes tratados. O mecanismo pelo qual a IL-2 induz regressão do tumor não foi identificado, porém acredita-se que a IL-2 induza células T melanoma-específicas que eliminam as células tumorais por reconhecerem antígenos específicos. Rosenberg e colaboradores no National Cancer Institute (NCI) combinaram a transferência adotiva de linfócitos infiltrantes de tumores expandidos *in vitro* com IL-2 de alta dose em pacientes que foram pré-condicionados com quimioterapia não mieloablativa (algumas vezes combinada com irradiação total do corpo). A regressão do tumor foi observada em mais de 50% dos pacientes com melanoma metastático refratário à IL-2.

O bloqueio imunológico do *checkpoint* com anticorpos monoclonais dirigidos contra os receptores imunológicos inibidores CTLA-4 e PD-1 apresentou eficácia clínica promissora. Um arranjo de receptores inibitórios é regulado positivamente durante uma resposta imune. Representando uma necessidade absoluta para garantir a regulação adequada de uma resposta imune normal, a expressão continuada de receptores inibidores durante a infecção crônica (hepatite, HIV) e em pacientes com câncer evidencia células T exauridas com potencial limitado para proliferação, produção de citocinas ou citotoxicidade **(Fig. 105.3)**. O bloqueio do *checkpoint* com um anticorpo monoclonal melhora a função da célula T com erradicação de células tumorais em modelos animais pré-clínicos. O ipilimumabe, um anticorpo IgG totalmente humano que se liga a CTLA-4 e bloqueia sinais inibitórios, foi o primeiro de todos os tratamentos a melhorar a sobrevida em pacientes com melanoma metastático. Um esquema completo de tratamento inclui quatro infusões IV de ipilimumabe em pacientes ambulatoriais, 3 mg/kg a cada três semanas. Embora as taxas de resposta fossem baixas (~10%) em ensaios clínicos randomizados, a sobrevida de pacientes tratados e não tratados foi melhorada e o uso do ipilimumabe foi aprovado pela FDA em março de 2011.

Além de seus efeitos antitumorais, a interferência do ipilimumabe nos mecanismos regulatórios normais produziu um novo espectro de efeitos colaterais que se assemelhou à autoimunidade. Os efeitos adversos mais comuns relacionados com o sistema imune foram exantemas cutâneos e diarreia (algumas vezes colite grave, potencialmente fatal), porém a toxicidade poderia envolver primordialmente qualquer órgão (p. ex., hipofisite, hepatite, nefrite, pneumonite, miocardite, neurite). A vigilância e o tratamento precoce com esteroides que parecem não interferir nos efeitos antitumorais são necessários para tratar esses pacientes com segurança. O amplo uso do ipilimumabe não foi totalmente incorporado pela comunidade oncológica devido à baixa taxa de resposta objetiva, à toxicidade significativa (incluindo óbito) e ao custo elevado (o custo do fármaco isolado para uma série de tratamento era de aproximadamente U$120,000 em 2013). Apesar dessas reservas, o benefício da sobrevida total do ipilimumabe (17% de pacientes vivos em sete anos) indicou que o tratamento deveria ser fortemente considerado para todos os pacientes elegíveis.

A ativação crônica da célula T também leva à indução de PD-1 na superfície das células T. A expressão de um de seus ligantes, PD-L1, pelas células tumorais pode protegê-las da destruição imunológica (Fig. 105.3). Ensaios iniciais que tentaram bloquear o eixo PD-1:PD-L1 pela administração IV de anti-PD-1 ou anti-PD-L1 mostraram atividade clínica substancial em pacientes com melanoma avançado (e câncer pulmonar) com uma toxicidade significativamente menor do que o ipilimumabe. A terapia anti-PD-1 parece promissora, porém não se encontra atualmente disponível exceto pela participação em ensaios clínicos. É intrigante que resultados preliminares de um ensaio clínico indicam que o bloqueio de vias inibitórias com ipilimumabe e anti-PD-1 leva a uma atividade antitumoral superior ao tratamento com cada um desses agentes isoladamente. O principal benefício para os pacientes a partir da terapia imunológica (IL-2, ipilimumabe e anti-PD-1) é a durabilidade das respostas alcançadas. Embora a porcentagem de pacientes cujos tumores regrediram após a imunoterapia seja inferior à taxa de resposta após a terapia dirigida (ver a seguir), a durabilidade das respostas induzidas por imunoterapia (> 10 anos em alguns casos) parece ser superior às respostas seguintes à terapia dirigida e sugere que muitos desses pacientes tenham sido curados.

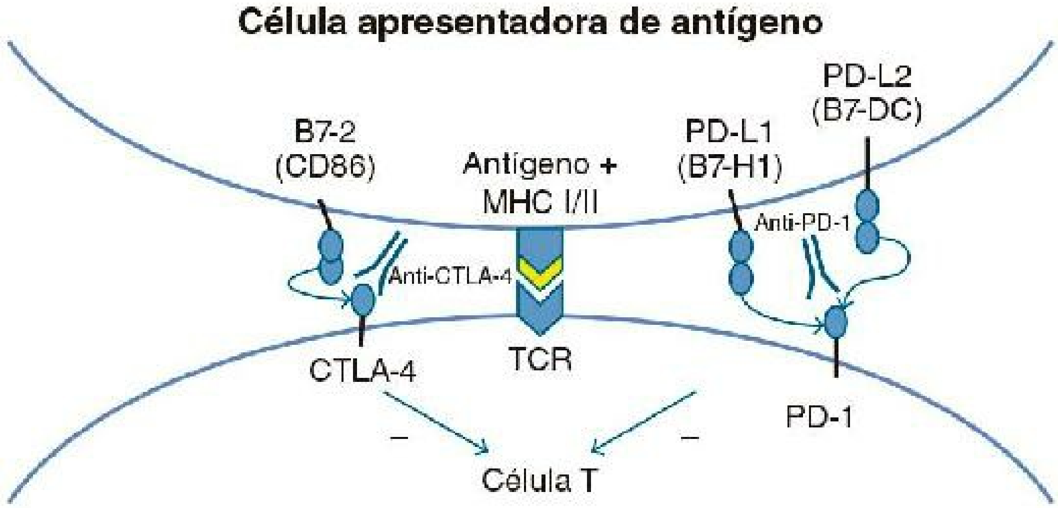

FIGURA 105.3 Vias reguladoras inibitórias que influenciam a função, a memória e a vida útil da célula T após a ligação do receptor da célula T pelo antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígeno no contexto do MHC I/II. CTLA-4 e PD-1 são componentes da família de CD28 e apresentam efeitos inibitórios que podem ser mitigados pelos anticorpos antagonistas aos receptores ou ligantes, levando ao aumento de função da célula T e dos efeitos antitumorais. CTLA-4, linfócito T citotóxico, antígeno 4, de *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*; MHC, complexo de histocompatibilidade principal, de *major histocompatibility complex*; PD-1, morte programada-1, de *programmed death-1*; PD-L1, ligante de morte programada-1, de

programmed death ligand-1; PD-L2, ligante de morte programada-2; TCR, receptor da célula T, de *T cell receptor*.

TERAPIA-ALVO

Os inibidores RAF e MEK da via da MAP-quinase representam uma nova e excitante abordagem para pacientes cujos melanomas apresentam uma mutação em *BRAF*. A alta frequência de mutações oncogênicas na via RAS-RAF-MEK-ERK, responsável por sinais de proliferação e sobrevivência a partir da superfície celular para o citoplasma e o núcleo, levou ao desenvolvimento de inibidores para BRAF e MEK. Dois inibidores de BRAF, vemurafenibe e dabrafenibe, foram aprovados para o tratamento de pacientes em estágio IV cujos melanomas apresentam uma mutação na posição 600 no gene que codifica *BRAF*. Os inibidores orais de BRAF causam regressão do tumor em aproximadamente 50% dos pacientes, e a sobrevida total é melhorada, quando comparada ao tratamento com quimioterapia. O tratamento é acompanhado por efeitos colaterais controláveis que diferem daqueles que se manifestam após a imunoterapia ou a quimioterapia. Uma complicação classe-específica da inibição de BRAF é o desenvolvimento de várias lesões cutâneas, algumas das quais são cânceres cutâneos de células escamosas bem diferenciadas (observados em até um quarto dos pacientes). Os pacientes deverão ser simultaneamente tratados por um dermatologista, já que esses cânceres de pele precisarão ser excisados. Não houve registro de metástases, e o tratamento pode ser continuado com segurança após a excisão simples. Resultados de longo prazo após o tratamento com inibidores de BRAF ainda não estão disponíveis, porém a preocupação atual é de que ao longo do tempo a grande maioria dos pacientes irá sofrer recorrência e eventualmente chegar a óbito devido à doença de resistência aos fármacos. Existem diversos mecanismos pelos quais a resistência se desenvolve, geralmente via manutenção da sinalização da MAP-quinase; entretanto, mutações no gene *BRAF* que afetam a ligação do inibidor não se encontram entre eles. O inibidor de MEK trametinibe apresenta atividade como agente isolado, porém parece ser menos eficaz que outros inibidores de BRAF. A terapia combinada com inibidor de BRAF e inibidor de MEK mostrou melhora na sobrevida livre de progressão comparada à terapia isolada com inibidor de BRAF; é interessante ressaltar que as lesões cutâneas neoplásicas que se mostraram tão preocupantes não ocorreram com a inibição isolada de BRAF. Embora a durabilidade das respostas após a terapia combinada ainda venha a ser determinada, seu uso foi aprovado pela FDA no melanoma metastático. As mutações ativadoras na tirosina-quinase do receptor de *c-kit* são observadas em uma minoria de melanomas cutâneos nas lesões crônicas pelo sol, porém são mais comuns nos subtipos mucosos e lentiginoso acral. Por fim, o número de pacientes com mutações em *c-kit* é muito pequeno, porém, quando presentes, essas mutações são bastante idênticas às observadas nos tumores de células estrômicas gastrintestinais (GISTs, de *gastrointestinal stromal tumors*); os melanomas com mutações ativadoras em *c-kit* poderão apresentar respostas clinicamente significativas ao imatinibe.

QUIMIOTERAPIA

Nunca se mostrou que um regime de quimioterapia melhorasse a sobrevida do melanoma metastático, e os avanços na imunoterapia e na terapia-alvo delegaram à quimioterapia uma posição de melhora nos sintomas. Os fármacos com atividade antitumoral incluem a dacarbazina (DTIC) ou seus análogos administrados por via oral como a temozolomida (TMZ), cisplatina e carboplatina, os taxanos (paclitaxel isolado ou ligado à albumina ou o docetaxel) e a carmustina (BCNU), que apresentaram taxas de resposta de 12 a 20%.

ABORDAGEM INICIAL AO PACIENTE COM DOENÇA METASTÁTICA

Em caso de diagnóstico de doença em estágio IV, seja por biópsia ou diagnóstico de imagem, uma amostra do tumor do paciente deverá passar por testes moleculares para investigação da presença de uma mutação ligada a um fármaco (p. ex., *BRAF*). A análise de uma lesão metastática é preferível, porém qualquer biópsia será suficiente, pois há pouca discordância entre as lesões primárias e metastáticas. Os algoritmos de tratamento se iniciam com o status de *BRAF* no tumor. No caso de tumores com *BRAF* do "tipo selvagem", recomenda-se a imunoterapia. Para pacientes cujos tumores apresentam uma mutação em *BRAF*, a terapia inicial com inibidor de BRAF ou imunoterapia é aceitável. Os testes moleculares poderão incluir *N-RAS* e *c-kit* em tumores apropriados.

A maioria dos pacientes ainda morre devido ao melanoma, apesar das melhoras na terapia. Portanto, o envolvimento em um ensaio clínico é sempre uma consideração importante, mesmo para pacientes previamente tratados. A maioria dos pacientes com doença em estágio IV irá eventualmente progredir apesar dos avanços na terapia, e muitos, devido à carga da doença, ao fraco desempenho ou à doença concomitante, não se adequarão à terapia. Portanto, um foco importante de tratamento deverá ser a integração temporal do tratamento paliativo e hospitalar.

ACOMPANHAMENTO

O exame e a fiscalização da pele são recomendados pelo menos uma vez por ano para todos os pacientes com melanoma. As normas da National Cancer Comprehensive Network (NCCN) para pacientes com melanoma em estágio IA a IIA recomendam uma história completa e um exame físico a cada 6 a 12 meses durante cinco anos e, em seguida, anualmente, conforme indicado clinicamente. Deve-se reservar particular atenção aos linfonodos drenantes dos pacientes em estágio I a III, já que a ressecção dos linfonodos recorrentes poderá ainda ser curativa. Recomenda-se a realização de HC, LDH e raios X de tórax na discrição médica, porém são ferramentas ineficazes para a detecção de metástases ocultas. As técnicas rotineiras de imagem para doença metastática não são recomendadas nesse momento. Para os pacientes em estágio mais avançado da doença (IIB-IV), deve-se considerar a realização de procedimentos de imagem a cada 4 a 12 meses (raios X de tórax, TC, TC/PET). Como não foi demonstrado qualquer benefício discernível para a sobrevida devido à vigilância rotineira, é racional que se utilizem as abordagens de varredura de imagem apenas quando clinicamente indicadas.

CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é o câncer mais comum nos EUA. Embora os registros de tumores não reúnam os dados rotineiros dos cânceres de pele de células basais e escamosas, estima-se que a incidência anual nos EUA seja de 1,5 a 2 milhões de casos. Os carcinomas basocelulares (CBCs) são responsáveis por 70 a 80% dos CPNMs. Os carcinomas de células escamosas (CCEs), que compreendem cerca de 20% dos CPNMs, são mais significativos devido à sua capacidade de causar metástases, sendo responsáveis por 2.400 mortes anuais por CPNMs. Também tem ocorrido um aumento na incidência de câncer de pele não epitelial, especialmente no carcinoma de células de Merkel, com quase 5.000 novos diagnósticos e 3.000 mortes anuais.

FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA

A causa mais significativa de CBC e CCE é a exposição ao UV, seja pela exposição direta à luz solar ou por fontes artificiais de luz UV (bronzeamento artificial). Ambos os raios UVA e UVB podem induzir lesão no DNA pela formação de radicais livres (UVA) ou pela indução de dímeros da pirimidina (UVB). O sol emite energia ao longo do espectro de UV, enquanto o equipamento de bronzeamento artificial geralmente emite 97% de UVA e 3% de UVB. A lesão do DNA induzida pela irradiação UV poderá levar à morte celular ou ao reparo do DNA lesado pelo reparo por excisão dos nucleotídeos (NER, de *nucleotide excision repair*). Os distúrbios hereditários do NER, como o xeroderma pigmentado, estão associados a uma incidência bastante aumentada do câncer de pele e ajudam a estabelecer a ligação entre a lesão do DNA induzida por UV, o reparo inadequado do DNA e o câncer de pele. Os genes mais comumente lesados pelo UV no CBC envolvem a via de Hedgehog (Hh). No CCE, *p53* e *N-RAS* são normalmente afetados. Existe uma relação dose-dependente entre o uso do bronzeamento artificial e a incidência de câncer de pele. Apenas quatro visitas por ano conferem um aumento de 15% no CBC e um aumento de 11% no CCE e no melanoma.

O uso do bronzeamento artificial por adolescentes ou adultos jovens apresenta maior risco do que a exposição comparável em indivíduos mais velhos. Outras associações incluem cabelo louro ou ruivo, olhos azuis ou verdes, uma sensibilidade maior ao bronzeamento e uma ocupação ao ar livre. A incidência de CPNM aumenta com a diminuição da latitude. A maioria dos tumores se desenvolve em áreas da cabeça e do pescoço expostas ao sol. O risco de CCE labial ou oral aumenta com o tabagismo. O papilomavírus humano e a radiação ultravioleta podem atuar como cocarcinógenos.

Os receptores de transplantes de órgãos sólidos na imunossupressão crônica apresentam um aumento de 65 vezes em CCE e de 10 vezes em CBC. A frequência de câncer de pele é proporcional ao nível e à duração da imunossupressão e à extensão da exposição ao sol antes e depois do transplante. Os CCEs nessa população também demonstram taxas mais elevadas de recorrência local, metástase e mortalidade. Existe um maior uso dos antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) para se tratar a doença inflamatória do intestino e os distúrbios autoimunes, como a artrite reumatoide e a artrite psoriásica. Os antagonistas do TNF também podem conferir um risco aumentado ao CPNM. A terapia dirigida ao BRAF pode induzir CCEs, incluindo CCEs do tipo ceratocantoma em queratinócitos, com superexpressão preexistente de *H-RAS* em aproximadamente 60% dos pacientes.

Outros fatores de risco incluem infecção por HIV, radiação ionizante, cicatrizes de queimadura térmica e úlceras crônicas. O albinismo, o xeroderma pigmentar, a síndrome de Muir-Torre, a síndrome de Rombo, a síndrome de Bazex-Dupré-Christol, a disceratose congênita e a síndrome do nevo basocelular (síndrome de Gorlin) também aumentam a incidência de CPNM. As mutações nos genes Hh que codificam a proteína homóloga patched-1 (*PTCH1*) e a homóloga *smoothened* (*SMO*) ocorrem em CBC. A sinalização aberrante de *PTCH1* é propagada pelos fatores de transcrição nuclear Gli1 e Gli2, que são importantes no desenvolvimento de CBC e levaram à aprovação pela FDA de um inibidor oral de SMO, vismodegibe, para tratar o CBC inoperável avançado ou metastático **(Fig. 105.4)**. O vismodegibe também reduz a incidência de CBC em pacientes com síndrome do nevo basocelular que apresentam mutações em *PTCH1*, afirmando a importância de Hh no surgimento de CBC.

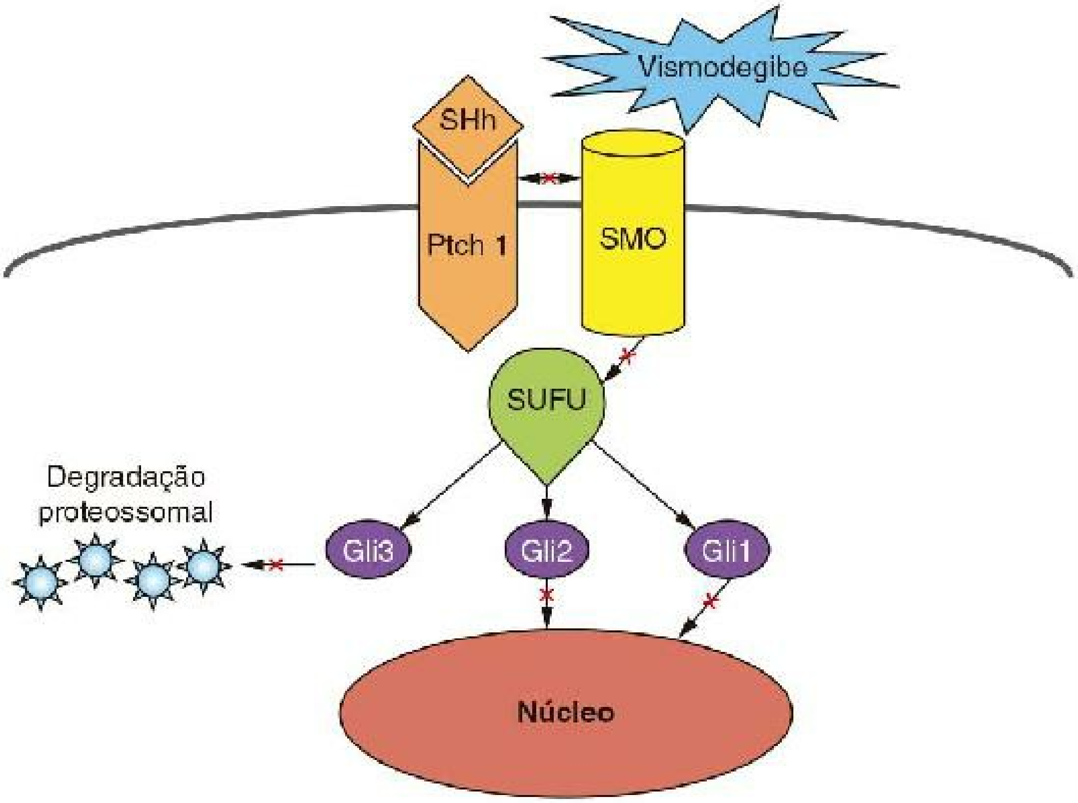

FIGURA 105.4 Influência do vismodegibe na via de hedgehog (Hh). Normalmente, um de três ligantes Hh (sônico [SHh], indiano ou deserto) liga-se à proteína homóloga patched-1 (PTCH1), causando sua degradação e liberação pela proteína homóloga *smoothened* (SMO). Os eventos *downstream* da liberação de SMO são a ativação de Gli1, Gli2 e Gli3 pelo regulador de transcrição conhecido como SUFU. Gli1 e Gli2 translocam-se para o núcleo e promovem a transcrição gênica. O vismodegibe é um antagonista de SMO que reduz a interação entre SMO e PTCH1, acarretando uma redução na sinalização da via Hh, na transcrição gênica e na divisão celular. Os eventos *downstream* na via Hh inibidos pelo vismodegibe estão indicados em vermelho.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Carcinoma basocelular O CBC tem sua origem nas células basais epidérmicas. O menos invasivo dos subtipos do CBC, o CBC superficial, em geral consiste em placas eritematosas sutis que se alargam lentamente e são mais comumente encontradas no tronco e nas extremidades proximais **(Fig. 105.5)**. Esse subtipo de CBC pode ser confundido com dermatoses inflamatórias benignas, em especial o eczema numular e a psoríase. O CBC também pode se apresentar como um pequeno nódulo perolado de crescimento lento, em geral com vasos telangiectásicos tortuosos em sua superfície, bordos enrolados e uma crosta central (CBC nodular). A presença eventual de melanina nessa variante de CBC nodular (CBC pigmentado) pode causar confusão clínica com melanoma. Os CBCs esclerodermiforme (fibrosante), infiltrante e micronodular, os subtipos mais invasivos e potencialmente invasivos, manifestam-se como placas solitárias, planas ou levemente deprimidas, endurecidas, esbranquiçadas, amareladas ou róseas semelhantes a cicatrizes. Os bordos em geral são indistintos, e as lesões podem ser sutis; portanto, o atraso no tratamento é comum, e os tumores poderão ser mais extensos do que esperado clinicamente.

Carcinoma de células escamosas O *CCE cutâneo* primário é uma neoplasia maligna das células epidérmicas queratinizantes. O CCE apresenta um curso clínico variável, oscilando de uma cinética de crescimento rápido a indolente, com o potencial metastático para sítios regionais e distantes. Normalmente, o CCE apresenta-se como um nódulo eritematoso ulcerado ou uma erosão superficial na pele exposta ao sol da cabeça, do pescoço, do tronco e das extremidades **(Fig. 105.5)**. Ele poderá surgir como uma pápula banal, firme, de forma curva ou uma placa de textura áspera. Comumente é confundido com uma verruga ou calo quando a resposta inflamatória à lesão é mínima. A telangiectasia adjacente clinicamente visível é rara, embora vasos pontilhados e enrolados sejam uma característica do CCE quando visto por um dermatoscópio. As margens desse tumor podem ser mal definidas, podendo ocorrer fixação às estruturas básicas (“*tethering*”).

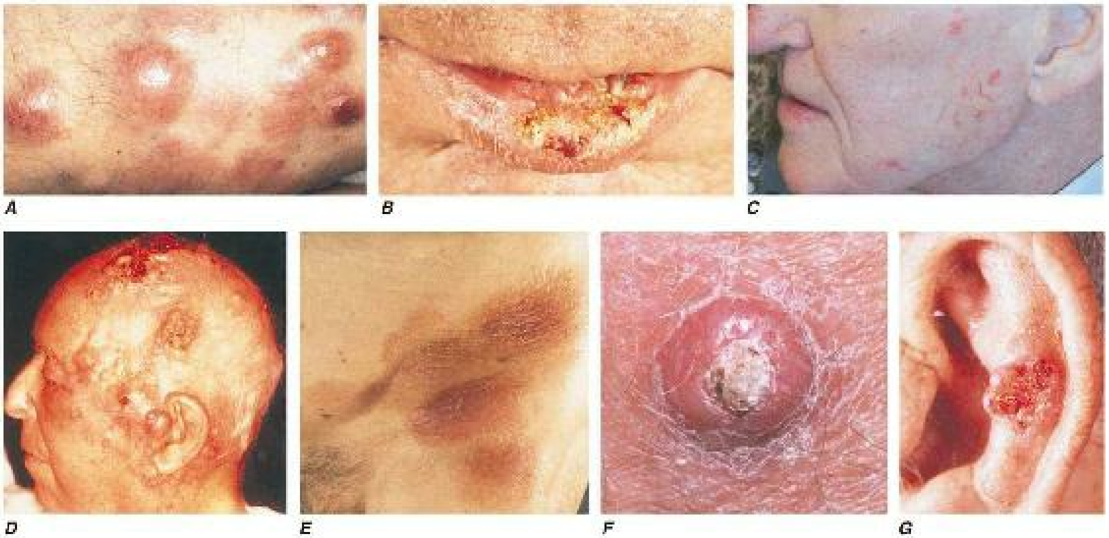

FIGURA 105.5 Neoplasias cutâneas. ***A.*** O linfoma não Hodgkin envolve a pele com nódulos violáceos típicos “cor de ameixa”. ***B.*** O carcinoma de células escamosas é visto aqui como uma placa hiperceratósica crostosa e com alguma erosão no lábio inferior. A pele exposta ao sol como na cabeça, no pescoço, nas mãos e nos braços constitui outra localização típica de acometimento. ***C.*** Ceratoses actínicas consistem em pápulas e placas eritematosas hiperceratósicas na pele exposta ao sol. Elas surgem em adultos de meia-idade até idosos e têm algum potencial para transformação maligna. ***D.*** O carcinoma metastático na pele caracteriza-se por nódulos dérmicos inflamatórios, em

geral ulcerados. ***E***. A micose fungoide é um linfoma cutâneo de células T e, neste paciente, são vistas lesões no estágio de placa. ***F.*** O ceratoacantoma é um carcinoma de células escamosas de baixo grau de malignidade que se apresenta como um nódulo exofítico com restos ceratinosos centrais. ***G.*** Este carcinoma basocelular exibe ulceração central e um tumor com margem perolada, arredondado, telangiectásico.

Uma forma de CCE de baixo grau que cresce muito rapidamente, chamado de ceratoacantoma (CA), em geral apresenta-se como uma grande pápula em forma de abóbada com uma cratera ceratótica central. Alguns CAs regridem espontaneamente sem terapia; no entanto, como foi observada progressão ao CCE metastático, os CAs deverão ser tratados da mesma forma que outros tipos de CCEs cutâneos. Os CAs também estão associados aos medicamentos dirigidos para as mutações em *BRAF* e ocorrem em 15 a 25% dos pacientes que estão recebendo essas medicações.

As *ceratoses actínicas* e a *ceilite* (ceratoses actínicas que ocorrem nos lábios), ambas formas pré-malignas do CCE, apresentam-se como pápulas hiperceratósicas sobre as áreas expostas ao sol. O potencial de degeneração maligna nas lesões sem tratamento varia de 0,25 a 20%. O CCE *in situ*, também chamado de *doença de Bowen*, é a forma intraepidérmica do CCE e em geral se apresenta como uma placa eritematosa dimensional. Como no CCE invasivo, o CCE *in situ* aparece mais comumente na pele exposta ao sol, porém poderá ocorrer em qualquer lugar do corpo. A doença de Bowen secundária à infecção pelo papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*) pode surgir na pele minimamente exposta ou não exposta ao sol, como as nádegas ou a região posterior da coxa. O tratamento das lesões pré-malignas e daquelas *in situ* reduz o risco subsequente de doença invasiva.

HISTÓRIA NATURAL

Carcinoma basocelular A história natural do CBC é a de uma neoplasia de aumento lento, com invasão local. O grau de destruição local e o risco de recorrência variam com o tamanho, a duração, a localização e o subtipo histológico do tumor. A localização no meio da face, nas orelhas ou no couro cabeludo pode indicar um risco maior. Os pequenos CBCs nodulares, pigmentados, císticos ou superficiais respondem bem à maioria dos tratamentos. Lesões grandes e dos subtipos nodulares, infiltrantes e esclerodermiformes podem ser mais agressivas. O potencial metastático do CBC é baixo (0,0028-0,1% em pacientes imunocompetentes), porém o risco de recorrência ou de um novo CPNM primário será de aproximadamente 40% durante cinco anos.

Carcinoma de células escamosas A história natural do CCE depende das características do tumor e do hospedeiro. Os tumores oriundos de pele lesada pelo sol têm um potencial metastático menor do que aqueles sobre as áreas não expostas ao sol.

O CCE cutâneo sofre metástase em 0,3 a 5,2% dos indivíduos, com mais frequência nos linfonodos regionais. Os tumores que ocorrem no lábio inferior e na orelha desenvolvem metástases regionais em 13 e 11% dos pacientes, respectivamente, enquanto o potencial metastático do CCE que aparece nas cicatrizes, nas ulcerações crônicas e nas superfícies genitais ou mucosas é maior. O CCE recorrente apresenta um potencial muito maior para doença metastática, aproximando-se dos 30%. Os grandes tumores profundos pouco diferenciados com invasão perineural ou linfática, os tumores multifocais e aqueles que surgem nos pacientes imunossuprimidos em geral se comportam agressivamente.

TRATAMENTO CARCINOMA BASOCELULAR

Os tratamentos usados para o CBC compreendem eletrocauterização e curetagem (EDC), excisão, criocirurgia, radioterapia (RT), terapia a *laser*, cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), 5-fluoruracila tópica, terapia fotodinâmica (PDT, de *photodynamic therapy*) e imunomoduladores tópicos como o imiquimode. A terapia escolhida dependerá das características do tumor, incluindo profundidade e localização, idade do paciente, estado clínico e preferência do paciente. A EDC permanece como o método mais comumente utilizado para os CBCs nodulares superficiais minimamente invasivos e os tumores de baixo risco (p. ex., pequeno tumor de um subtipo menos agressivo em um local favorável). A excisão local ampla com margens-padrão em geral é escolhida para os subtipos de tumores invasivos e mal definidos e mais agressivos, ou por razões cosméticas. A CMM, um tipo especializado de excisão cirúrgica que fornece o melhor método para remoção do tumor enquanto preserva o tecido não envolvido, está associada a taxas de cura > 98%. É a modalidade preferida para as lesões recorrentes, em locais de alto risco ou cosmeticamente sensíveis (incluindo tumores recorrentes nessas localizações) e nos quais a conservação máxima de tecido é fundamental (p. ex., pálpebras, orelhas, nariz e dedos). A RT pode curar pacientes não considerados candidatos à cirurgia e pode ser usada como adjunto cirúrgico em tumores de alto risco. Os pacientes mais jovens podem não ser bons candidatos à RT, pelos riscos de carcinogênese a longo prazo e radiodermatite. O imiquimode pode ser usado para tratar CBCs nodulares superficiais e menores, embora não seja aprovado pela FDA para os CBCs nodulares. A terapia tópica com 5-fluoruracila deve ser limitada ao CBC superficial. A PDT, que utiliza a ativação seletiva de um fármaco fotoativo pela luz visível, tem sido usada em pacientes com tumores numerosos. A quimioterapia intralesional (5-fluoruracila e IFN) para o CPNM existe desde a metade do século XX, porém é usada com tão pouca frequência que não é incluída nas normas consensuais recentes para o tratamento de CBC e CCE. Como a RT, ela permanece como uma opção para pacientes bem selecionados que não podem ou não irão ser submetidos à cirurgia.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

A terapia para o CCE cutâneo deveria ser baseada no tamanho, na localização, na diferenciação histológica, na idade do paciente e no estado funcional. A excisão cirúrgica e a CMM representam os tratamentos-padrão. A criocirurgia e a EDC têm sido usadas para lesões pré-malignas e pequenos tumores primários superficiais *in situ*. As metástases nos linfonodos são tratadas com ressecção cirúrgica, RT ou ambas. As combinações de quimioterapia sistêmica que incluem a cisplatina podem ajudar os pacientes com doença avançada. O CCE e os ceratoacantomas que se desenvolvem em pacientes recebendo terapia BRAF-dirigida deverão ser excisados, porém seu desenvolvimento não deverá desencorajar o uso continuado da terapia com BRAF. A profilaxia retinoide também pode ser considerada no caso de pacientes que recebem terapia BRAF-dirigida, embora não tenham sido completados estudos prospectivos até agora.

PROFILAXIA

Os princípios gerais da profilaxia são aqueles descritos anteriormente para o melanoma. Estratégias únicas para o CPNM incluem vigilância ativa para pacientes que recebem medicações imunossupressoras ou terapia BRAF-dirigida. A quimioprofilaxia usando retinoides sintéticos e redução da imunossupressão quando possível poderá ser útil no controle de novas lesões e no tratamento de pacientes com tumores múltiplos.

OUTROS CÂNCERES CUTÂNEOS NÃO MELANOMA

As neoplasias de anexos cutâneos e sarcomas de tecidos fibrosos, mesenquimatosos, gordurosos e vasculares constituem os restantes 1 a 2% dos CPNMs.

O *carcinoma de células de Merkel* (CCM) é uma neoplasia altamente agressiva derivada da crista neural, com taxas de mortalidade próximas a 33% em três anos. Um poliomavírus oncogênico da célula de Merkel está presente em 80% dos tumores. Muitos pacientes apresentam respostas imunes celular ou humoral detectáveis às proteínas virais do polioma, embora essa resposta imune seja insuficiente para erradicar a neoplasia. A sobrevida dependerá da extensão da doença: 90% sobrevivem com doença local, 52% com comprometimento linfonodal, e apenas 10% com doença metastática em três anos. A incidência de CCM triplicou ao longo dos últimos 20 anos, com uma estimativa de incidência de 1.600 casos por ano nos EUA. A imunossupressão pode aumentar a incidência e piorar o prognóstico. As lesões do CCM em geral apresentam-se como um tumor assintomático vermelho azulado/violáceo de crescimento rápido na pele exposta ao sol de pacientes brancos idosos. O tratamento é a excisão cirúrgica com biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) para realizar o estadiamento preciso em pacientes com doença localizada, em geral seguida por RT adjuvante. Pacientes com doença extensa poderão receber quimioterapia sistêmica; entretanto, não existem benefícios de sobrevida convincentes. Sempre que possível, um ensaio clínico deverá ser considerado nesses casos raros, porém agressivos de CPNM, especialmente à luz do potencial para novos tratamentos dirigidos ao vírus oncogênico que causa a neoplasia.

A *doença extramamária de Paget* é uma malignidade apócrina rara que se origina nas células progenitoras da epiderme que são caracterizadas histologicamente pela presença de células de Paget. Esses tumores se apresentam como placas eritematosas úmidas na pele anogenital ou axilar dos idosos. Os prognósticos em geral são bons com cirurgia local, e a sobrevida de cinco anos específica da doença é de aproximadamente 95% no caso da doença localizada. A idade avançada e a doença extensa no momento da apresentação representam fatores de agravamento do prognóstico. A RT ou o uso tópico de imiquimode poderão ser considerados nos casos de doença mais extensa. O tratamento local poderá ser desafiador porque esses tumores costumam ir além das margens clínicas; a excisão cirúrgica com CMM apresenta as mais elevadas taxas de cura. Da mesma forma, a CMM representa o tratamento de escolha nos casos de outros tumores cutâneos raros com ampla extensão subclínica como o *dermatofibromassarcoma protuberante*.

O *sarcoma de Kaposi* (SK) é um sarcoma de tecidos moles de origem vascular que é induzido pelo herpes-vírus 8 humano. A incidência de SK aumentou dramaticamente durante a epidemia de Aids, porém atualmente apresenta uma redução de dez vezes com a instituição da terapia antirretroviral altamente ativa.

AGRADECIMENTOS

Carl V. Washington, M.D., e Hari Nadiminti, M.D., contribuíram para este capítulo na 18ª edição, e o material daquele capítulo está incluído aqui. Claudia Taylor, M.D., e Steven Kolker, M.D., forneceram valioso feedback e sugeriram várias melhoras para este capítulo.

106

Câncer de cabeça e pescoço

Everett E. Vokes

Os carcinomas epiteliais de cabeça e pescoço originam-se das superfícies mucosas das regiões da cabeça e do pescoço, tendo como origem as células escamosas. Essa categoria compreende os tumores dos seios paranasais, da cavidade oral, bem como da nasofaringe, da orofaringe, da hipofaringe e da laringe. Os tumores das glândulas salivares diferem dos carcinomas mais comuns de cabeça e pescoço em termos de etiologia, histopatologia, apresentação clínica e tratamento. Eles são raros e histologicamente muito heterogêneos. **As neoplasias malignas da tireoide são descritas no Capítulo 405.**

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

O número de novos casos de câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, faringe e laringe) nos EUA foi de 53.640 em 2013, respondendo por cerca de 3% das neoplasias malignas em adultos; 11.520 pessoas morreram da doença. A incidência mundial ultrapassa meio milhão de casos por ano. Na América do Norte e na Europa, os tumores geralmente originam-se da cavidade oral, da orofaringe ou da laringe. A incidência de câncer de orofaringe está aumentando em anos recentes. O câncer de nasofaringe é mais comumente visto nos países do Mediterrâneo e do Extremo Oriente, onde é endêmico em algumas áreas.

ETIOLOGIA E GENÉTICA

O uso de álcool e de tabaco é o fator de risco mais importante dos cânceres de cabeça e pescoço, e, quando usados juntos, agem sinergisticamente. O tabaco sem fumaça é outro agente etiológico para os cânceres orais. Outros carcinógenos em potencial são a maconha e as exposições ocupacionais, como o refinamento de níquel, a exposição a fibras têxteis e a carpintaria.

Alguns cânceres de cabeça e pescoço têm etiologia viral. A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*) com frequência está associada ao câncer de nasofaringe, em especial em áreas endêmicas do Mediterrâneo e no Extremo Oriente. Os títulos de anticorpos anti-EBV podem ser verificados para o rastreamento de populações de alto risco. O câncer de nasofaringe também está associado ao consumo de peixes salgados e à poluição dentro de casa.

Nos países ocidentais, o papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*) está associado com uma incidência aumentada de tumores que surgem da orofaringe, i.e., o leito tonsilar e a base da língua. Mais de 50% dos tumores de orofaringe nos EUA são causados por HPV. O HPV 16 é o subtipo viral dominante, embora o HPV 18 e outros subtipos oncogênicos também sejam vistos. Os cânceres relacionados ao uso de álcool e tabaco, por outro lado, tiveram a incidência diminuída. O câncer orofaríngeo epidemiologicamente relacionado ao HPV ocorre em uma população mais jovem e está associado com números crescentes de parceiros sexuais e de práticas de sexo oral. Ele está associado com um prognóstico melhor, em especial em não fumantes.

A dieta pode contribuir. A incidência do câncer de cabeça e pescoço é maior entre as pessoas que consomem menos frutas e vegetais. Certas vitaminas, como os carotenoides, podem ser protetoras se incluídas em uma dieta balanceada. Não foi comprovado se os suplementos de retinoides, como o ácido *cis*-retinoico, evitam os cânceres de cabeça e pescoço (ou câncer de pulmão) e podem aumentar o risco em fumantes ativos. Não foram identificados fatores de risco específicos ou carcinógenos ambientais para os tumores das glândulas salivares.

HISTOPATOLOGIA, CARCINOGÊNESE E BIOLOGIA MOLECULAR

Os cânceres epidermoides de cabeça e pescoço dividem-se nas categorias bem-diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. Os tumores pouco diferenciados têm um prognóstico mais reservado que os bem-diferenciados. Para os cânceres de nasofaringe, o carcinoma epidermoide diferenciado menos comum distingue-se do carcinoma não ceratinizado e indiferenciado (linfoepitelioma), que contém infiltrado de linfócitos e é comumente associado ao EBV.

Os tumores da glândula salivar podem se originar das glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares, sublinguais) ou menores (localizadas na submucosa do trato aerodigestivo superior). A maioria dos tumores de parótida é benigna, mas a metade dos tumores das glândulas submandibulares e sublinguais, bem como a maioria dos tumores das glândulas salivares menores, é maligna. Os tumores malignos são os carcinomas mucoepidermoides e císticos adenoides, além dos adenocarcinomas.

A superfície mucosa de toda a faringe é exposta aos carcinógenos relacionados com o álcool e o tabaco, correndo o risco de desenvolver lesão pré-maligna ou maligna. A eritroplasia (uma mancha vermelha) ou a leucoplasia (uma mancha branca) pode ser classificada de modo histopatológico como hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* ou carcinoma. Entretanto, a maioria dos cânceres de cabeça e pescoço não apresenta uma história de lesões pré-malignas. Múltiplos cânceres sincrônicos ou metacrônicos também podem ser observados. Na realidade, com o decorrer do tempo, os pacientes com cânceres iniciais de cabeça e pescoço apresentam maior risco de morrer devido a outra neoplasia maligna do que pela recidiva da doença primária.

As segundas neoplasias malignas de cabeça e pescoço em geral não são induzidas pelo tratamento; refletem a exposição da mucosa aerodigestiva superior aos mesmos carcinógenos que causaram o primeiro câncer. Esses segundos cânceres primários se desenvolvem nas regiões da cabeça e do pescoço, nos pulmões ou no esôfago. Assim, deve-se considerar o exame por tomografia computadorizada (TC) para o câncer de pulmão em fumantes inveterados que já desenvolveram um câncer de cabeça e pescoço. Raramente, os pacientes podem desenvolver um sarcoma induzido por radioterapia após serem submetidos a radioterapia anterior para cânceres de cabeça e pescoço.

Muitos avanços foram feitos na descrição das características moleculares do câncer de cabeça e pescoço. Essas características têm permitido aos investigadores descrever as alterações genéticas e epigenéticas e o espectro de mutação desses tumores. Relatos iniciais demonstraram a expressão excessiva frequente do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*). A expressão excessiva se mostrou estar correlacionada com o prognóstico ruim. Contudo, ela não provou ser um bom prognosticador da resposta tumoral dos inibidores de EGFR, que tiveram sucesso em apenas 10 a 15% dos pacientes. As mutações de *p53* também são frequentemente encontradas com outras trajetórias de condução oncogênica importante afetada, incluindo a sinalização mitótica e as trajetórias de Notch e a regulação do ciclo celular. A trajetória PI3K com frequência é alterada, em especial em tumores HPV-positivos, em que ela é o único gene cancerígeno mutado identificado até o momento. Em geral, essas alterações afetam a sinalização mitogênica, a estabilidade genética, a proliferação e a diferenciação celular. O HPV é conhecido por agir pela inibição dos genes supressores tumorais *p53* e *RB*, iniciando desse modo o processo carcinogênico, e possui um espectro mutacional distinto dos tumores relacionados ao álcool e ao tabaco.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maioria dos cânceres de cabeça e pescoço relacionados ao tabaco ocorre em pacientes com mais de 60 anos. As neoplasias malignas relacionadas ao HPV com frequência são diagnosticadas em pacientes mais jovens, em geral com cerca de 40 ou 50 anos, enquanto o câncer nasofaríngeo relacionado ao EBV ocorre em todas as idades, incluindo adolescentes. As manifestações variam segundo o estágio e o local primário do tumor. Os pacientes com sinais e sintomas inespecíficos nas regiões de cabeça e pescoço devem ser avaliados por um exame otolaringológico completo, particularmente se os sintomas persistirem por mais de 2 a 4 semanas. Os cânceres de cabeça e pescoço, incluindo tumores HPV-positivos, afetam os homens com mais frequência do que as mulheres.

O câncer da nasofaringe não causa sintomas precoces. No entanto, ocasionalmente pode causar otite média serosa unilateral por obstrução da tuba auditiva, obstrução nasal uni ou bilateral, ou epistaxe. O carcinoma nasofaríngeo avançado causa neuropatia craniana devido ao envolvimento da base do crânio.

Os carcinomas da cavidade oral apresentam-se como úlceras que não cicatrizam, alterações do ajuste de dentaduras ou lesões dolorosas. Os tumores da base da língua ou orofaringe podem causar diminuição da mobilidade da língua e alterações na fala. Os cânceres da orofaringe ou hipofaringe raramente causam sintomas precoces, mas podem causar dor de garganta e/ou otalgia. Os tumores relacionados ao HPV frequentemente apresentam-se com linfadenopatia do pescoço como primeiro sinal.

A rouquidão pode ser um sintoma inicial do câncer de laringe, e a rouquidão persistente requer o encaminhamento a um especialista para laringoscopia indireta e/ou exames radiológicos. Se uma lesão de cabeça e pescoço tratada inicialmente com antibióticos não se resolver em um curto período, será indicada avaliação diagnóstica mais detalhada, pois simplesmente continuar o tratamento antibiótico pode significar desperdiçar a oportunidade de fazer o diagnóstico precoce de neoplasia maligna.

Os cânceres avançados de cabeça e pescoço em qualquer local podem causar dor intensa, otalgia, obstrução das vias respiratórias, neuropatias cranianas, trismo, odinofagia, disfagia, diminuição da mobilidade da língua, fístulas, acometimento da pele e linfadenopatia cervical maciça, a qual pode ser uni ou bilateral. Alguns pacientes apresentam linfonodos aumentados mesmo sem lesão primária detectável por endoscopia ou biópsia; esses pacientes são considerados como tendo carcinoma primário desconhecido **(Fig. 106.1)**. Se os linfonodos aumentados estiverem na região cervical superior e as células tumorais forem escamosas, a neoplasia provavelmente originou-se em superfície mucosa na cabeça ou no pescoço. Células tumorais nos linfonodos supraclaviculares também podem se originar de um local primário no tórax ou no abdome.

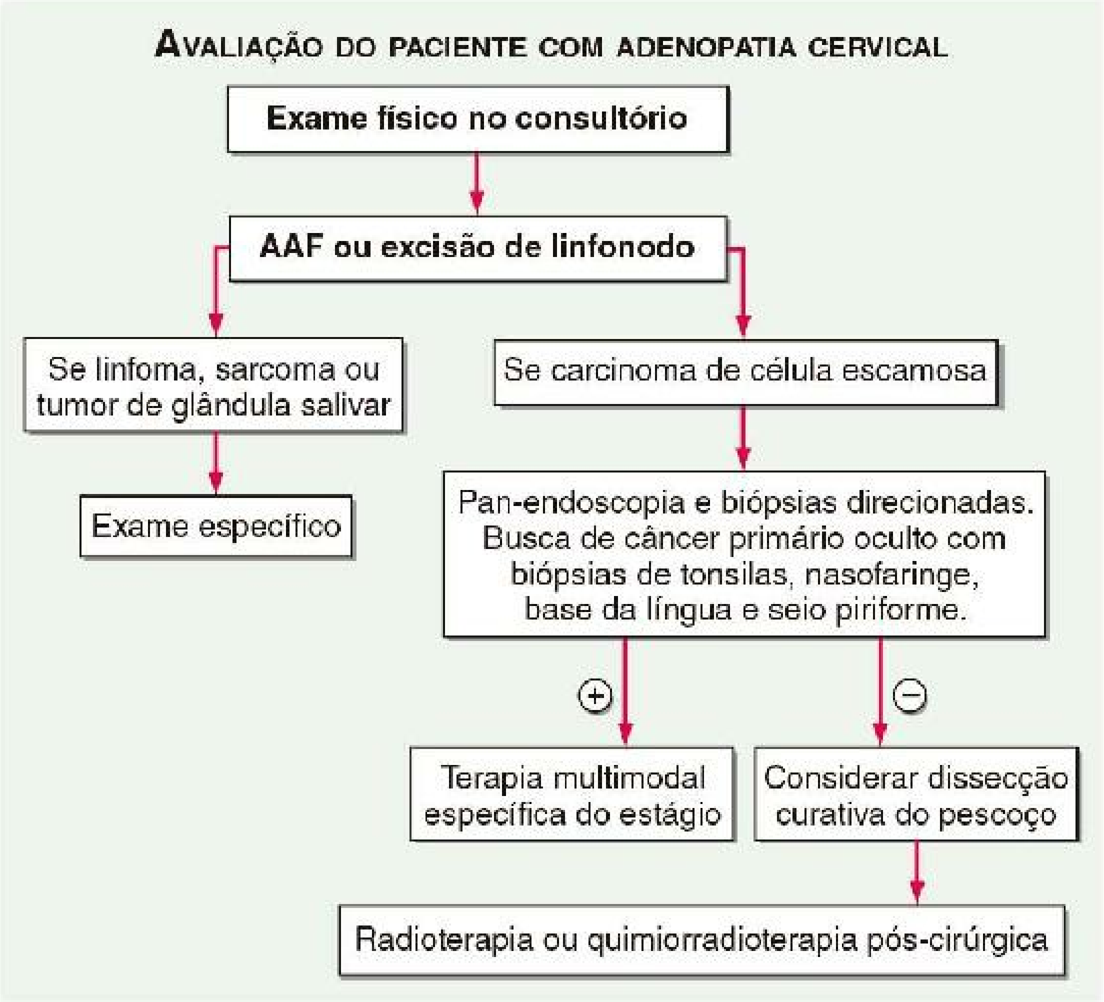
AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM ADENOPATIA CERVICAL
Exame físico no consultório
AAF ou excisão de linfonodo
Se linfoma, sarcoma ou tumor de glândula salivar
Exame específico
Se carcinoma de célula escamosa
Pan-endoscopia e biópsias direcionadas. Busca de câncer primário oculto com biópsias de tonsilas, nasofaringe, base da língua e seio piriforme.
+
−
Terapia multimodal específica do estágio
Considerar dissecção curativa do pescoço
Radioterapia ou quimiorradioterapia pós-cirúrgica

FIGURA 106.1 **Avaliação de um paciente com adenopatia cervical** sem lesão primária de mucosa; exame diagnóstico. AAF, aspiração com agulha fina.

O exame físico deve incluir a inspeção de todas as superfícies mucosas visíveis e a palpação do soalho da boca, da língua e do pescoço. Além dos próprios tumores, podem-se observar leucoplasia (mancha branca na mucosa) ou eritroplasia (mancha vermelha na mucosa); essas lesões pré-malignas podem representar hiperplasia, displasia ou carcinoma *in situ* e requerem biópsia. Os exames adicionais devem ser executados pelo especialista. Os procedimentos adicionais de estadiamento incluem TC da cabeça e do pescoço para identificar a extensão da doença. Nos pacientes com acometimento dos linfonodos, deve ser feita uma radiografia de tórax e abdome superior para rastrear metástases distantes. Nos fumantes inveterados, o exame por TC do tórax também pode servir como ferramenta de avaliação para eliminar um segundo tumor primário pulmonar. Uma tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) também pode ser realizada e pode ajudar a identificar ou excluir metástases distantes. O procedimento definitivo de estadiamento é a endoscopia sob anestesia, que pode incluir laringoscopia, esofagoscopia e broncoscopia; durante esse procedimento, devem ser obtidas múltiplas amostras de biópsia para estabelecer o diagnóstico primário, definir a extensão da doença primária e identificar quaisquer outras lesões pré-malignas ou segundos cânceres primários.

Os tumores da cabeça e do pescoço são classificados de acordo com o sistema TNM do American Joint Committee on Cancer **(Fig. 106.2)**. Essa classificação varia de acordo com o local anatômico específico. Em geral, os tumores primários são classificados como T1 a T3 pelo tamanho crescente, enquanto T4 geralmente representa invasão de outra estrutura como osso, músculo ou soalho da língua. Os linfonodos são estadiados por seu tamanho, número e localização (ipsilateral vs. contralateral ao primário). Metástases a distância são encontradas em < 10% dos pacientes no momento do diagnóstico inicial e são mais comuns em pacientes com linfonodos em estágio avançado; o acometimento microscópico dos pulmões, dos ossos ou do fígado é mais comum, em particular nos pacientes com doença avançada nos linfonodos cervicais. No futuro, as técnicas de imagem modernas podem aumentar o número de pacientes com metástases distantes clinicamente detectáveis.

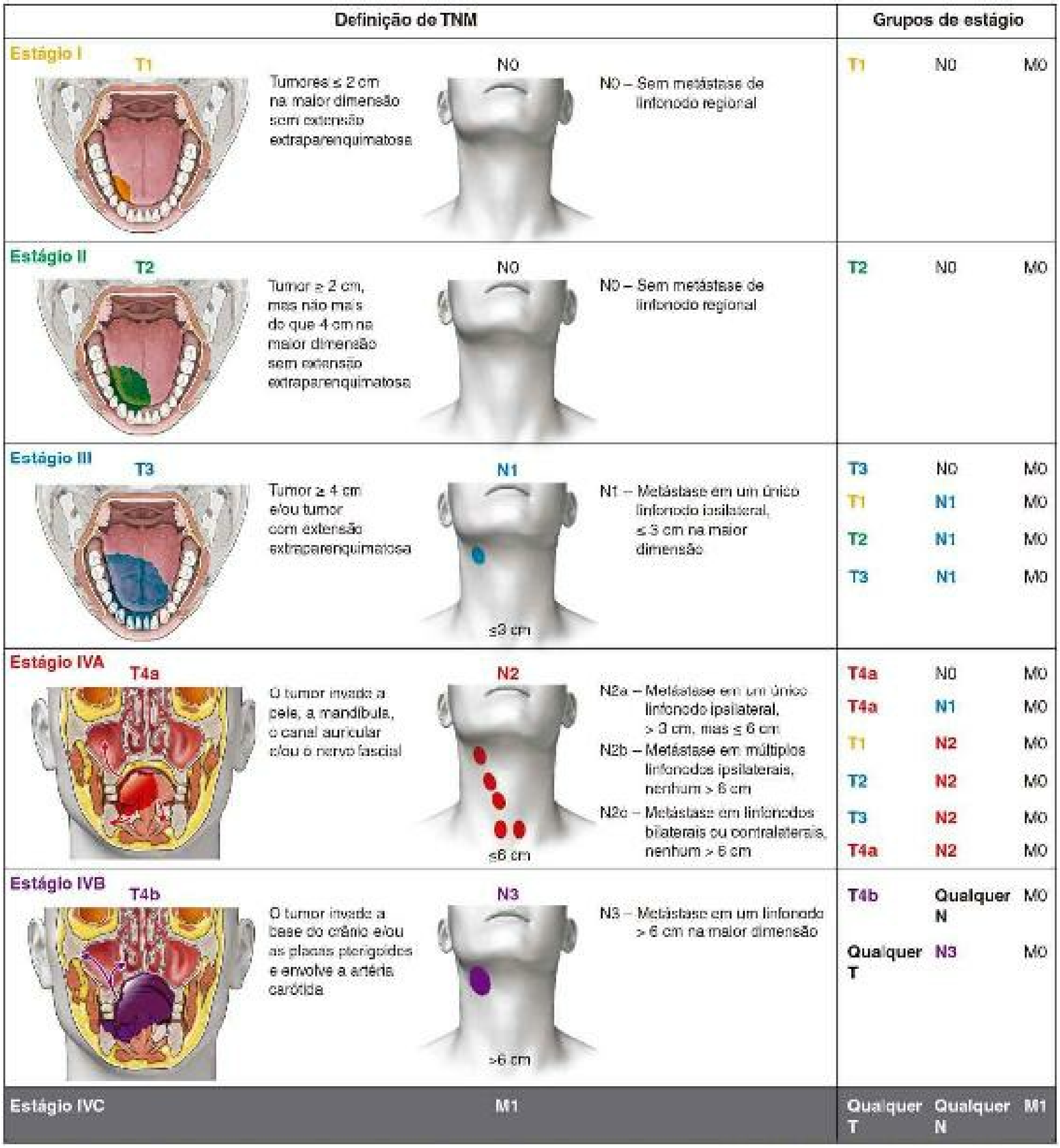

Definição de TNM					Grupos de estágio		
Estágio I	T1	Tumores ≤ 2 cm na maior dimensão sem extensão extraparenquimatosa	N0	N0 – Sem metástase de linfonodo regional	T1	N0	M0
Estágio II	T2	Tumor ≥ 2 cm, mas não mais do que 4 cm na maior dimensão sem extensão extraparenquimatosa	N0	N0 – Sem metástase de linfonodo regional	T2	N0	M0
Estágio III	T3	Tumor ≥ 4 cm e/ou tumor com extensão extraparenquimatosa	N1 ≤3 cm	N1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm na maior dimensão	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
Estágio IVA	T4a	O tumor invade a pele, a mandíbula, o canal auricular e/ou o nervo fascial	N2 ≤6 cm	N2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, > 3 cm, mas ≤ 6 cm N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6 cm N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6 cm	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Estágio IVB	T4b	O tumor invade a base do crânio e/ou as placas pterigoides e envolve a artéria carótida	N3 >6 cm	N3 – Metástase em um linfonodo > 6 cm na maior dimensão	T4b Qualquer T	Qualquer N N3	M0 M0
Estágio IVC			M1		Qualquer T	Qualquer N	M1

FIGURA 106.2 Sistema de estadiamento tumor, linfonodo, metástases (TNM).

Em pacientes com acometimento dos linfonodos e sem lesão primária visível, o diagnóstico deve ser feito por excisão do linfonodo **(Fig. 106.1)**. Se os resultados indicarem carcinoma epidermoide, deverá ser efetuada uma panendoscopia, com biópsia de todas as áreas de aparência suspeita e biópsias dirigidas dos locais primários comuns, como a nasofaringe, as tonsilas, a base da língua e o seio piriforme. Os tumores HPV-positivos podem ter especialmente pequenos tumores primários que se alastram para os linfonodos locorregionais.

TRATAMENTO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Os pacientes com cânceres de cabeça e pescoço podem ser categorizados macroscopicamente em três grupos clínicos: aqueles com doença localizada, aqueles com doença local ou regional avançada e aqueles com doença recorrente e/ou metastática. As comorbidades associadas ao abuso de álcool e tabaco podem afetar os resultados do tratamento e definir risco em longo prazo para os pacientes curados da doença.

DOENÇA LOCALIZADA

Cerca de um terço dos pacientes têm doença localizada, ou seja, lesões T1 ou T2 (estágio I ou II) sem acometimento detectável dos linfonodos nem metástases a distância. Esses pacientes são tratados com intenção curativa por cirurgia ou radioterapia. A escolha da modalidade difere segundo a localização anatômica e o nível de especialização institucional. A radioterapia muitas vezes é preferida para o câncer de laringe a fim de preservar a função vocal, sendo a cirurgia preferida para as pequenas lesões na cavidade oral para evitar as complicações em longo prazo da radiação, como xerostomia e deterioração dentária. A sobrevida global após cinco anos é de 60 a 90%. Ocorrem mais recidivas nos dois primeiros anos após o diagnóstico, sendo geralmente localizadas.

DOENÇA AVANÇADA LOCAL OU REGIONAL

A doença avançada local ou regional – quer dizer, doença com um grande tumor primário e/ou metástase para os linfonodos – é o estágio de apresentação para mais de 50% dos pacientes. Tais pacientes também podem ser tratados com intenção curativa, mas não com cirurgia ou apenas radioterapia. A modalidade de tratamento associado à cirurgia, rádio e quimioterapia é mais bem-sucedida. Ela pode ser administrada como quimioterapia de indução (quimioterapia antes da cirurgia e/ou radioterapia) ou como quimioterapia e radioterapia concomitantes (simultâneas), sendo que esta atualmente é usada com mais frequência e é sustentada em evidências. As taxas de sobrevida em cinco anos excederam 50% em muitas avaliações, mas parte desse aumento na sobrevida pode ser devido ao aumento na fração das populações de estudo em tumores relacionados ao HPV que apresentam um diagnóstico melhor. O teste para HPV de tumores recentemente diagnosticados é agora realizado para a maioria dos pacientes no momento do diagnóstico, e ensaios clínicos para tumores relacionados ao HPV são focados na exploração das reduções da intensidade do tratamento, em especial na dose da radiação, de modo a melhorar as toxicidades em longo prazo (fibrose, disfunção da deglutição).

Em pacientes com tumores de estágio intermediário (estágio III e estágio IV inicial), a radioquimioterapia concomitante pode ser administrada no pós-operatório, seja como tratamento primário para pacientes com doença não operável a fim de se orientar por abordagem que preserve o órgão, seja em caso pós-cirúrgico para os tumores operáveis em estágio intermediário.

Quimioterapia de indução Nessa estratégia, os pacientes recebem quimioterapia (o padrão atual é um esquema de três fármacos incluindo docetaxel, cisplatina e fluoruracila [5-FU]) antes da cirurgia e radioterapia. A maioria dos pacientes que recebe esses três ciclos mostra uma redução tumoral, e a resposta é clinicamente “completa” em até 50% dos pacientes. Essa multimodalidade “sequencial” de tratamento possibilita a preservação do órgão (omissão de cirurgia) nos pacientes com cânceres de laringe e hipofaringe, tendo sido comprovado que resulta em taxas mais altas de cura ao ser comparada com a radioterapia isolada.

Quimiorradioterapia concomitante Com a estratégia concomitante, a quimio e a radioterapia são administradas de forma simultânea em vez de sequencialmente. As recidivas tumorais de cânceres de cabeça e pescoço desenvolvem-se mais comumente de forma local ou regional (nas regiões da cabeça e do pescoço dos linfonodos primários e drenados). A abordagem concomitante tem como objetivo melhorar a destruição das células tumorais pela radioterapia na presença de quimioterapia (aprimoramento da radiação), sendo uma abordagem conceitualmente atraente para tumores volumosos. Os efeitos tóxicos (em especial mucosite, grau 3 ou 4 em 70 a 80%) são exacerbados com a quimiorradioterapia concomitante. No entanto, metanálises de estudos randomizados documentam melhora de 8% na sobrevida após cinco anos com o tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia. Os resultados parecem mais favoráveis em estudos recentes quando fármacos mais ativos ou esquemas de radioterapia mais intensa são utilizados. Além disso, a quimiorradioterapia concomitante produz maior sobrevida livre de laringectomia (preservação do órgão) do que a radioterapia isolada em pacientes com câncer de laringe avançado. O uso da radioterapia em conjunto com a cisplatina também produziu melhora na sobrevida dos pacientes com câncer avançado de nasofaringe. O desfecho dos cânceres relacionados ao HPV parece ser especialmente favorável após quimiorradioterapia com base em cisplatina.

O sucesso da quimiorradioterapia concomitante nos pacientes com doença irressecável levou à testagem de abordagens semelhantes para os pacientes com doença ressecável de estágio intermediário como terapia pós-operatória. A quimiorradioterapia concomitante produz melhora significativa sobre a radioterapia pós-operatória isolada para os pacientes cujos tumores demonstram maiores características de risco, como disseminação extracapsular além dos linfonodos envolvidos, envolvimento de múltiplos linfonodos ou margens positivas no local primário após cirurgia.

Um anticorpo monoclonal para o EGFR (cetuximabe) aumenta as taxas de sobrevida quando administrado durante a radioterapia. O bloqueio do EGFR resulta em sensibilização à radiação e apresenta efeitos colaterais sistêmicos mais brandos do que os agentes quimioterápicos tradicionais, embora um exantema acneiforme seja comumente observado. Todavia, a integração do cetuximabe nos esquemas-padrão atuais de quimiorradioterapia não conseguiu mostrar uma melhora adicional na sobrevida e não é recomendada.

DOENÇA RECORRENTE E/OU METASTÁTICA

Cinco a 10% dos pacientes apresentam-se com doença metastática, e 30 a 50% dos pacientes com doença avançada local ou regionalmente apresentam recidiva, com frequência fora das regiões da cabeça e do pescoço. Os pacientes com doença recorrente e/ou metastática são, com poucas exceções, tratados com intenção paliativa. Alguns pacientes podem necessitar de radioterapia local ou regional para o controle da dor, mas a maioria recebe quimioterapia. As taxas de resposta à quimioterapia variam de 30 a 50%; as durações da resposta são curtas, e o tempo médio da sobrevida é de 8 a 10 meses. Por isso, a quimioterapia oferece um benefício sintomático transitório. Os fármacos com atividade monoterápica nesse contexto são metotrexato, 5-FU, cisplatina, paclitaxel e docetaxel. No entanto, associações de cisplatina com 5-FU, carboplatina com 5-FU e cisplatina ou carboplatina com paclitaxel ou docetaxel também são usadas com frequência.

As terapias orientadas para o EGFR, como anticorpos monoclonais (p. ex., cetuximabe) e inibidores da tirosina-quinase (TKIs, de *tyrosine kinase inhibitors*) da via de sinalização do EGFR (p. ex., erlotinibe ou gefitinibe), têm atividade monoterápica de aproximadamente 10%. Os efeitos colaterais em geral são restritos a um exantema acneiforme e diarreia (para os TKIs). O acréscimo de cetuximabe à quimioterapia de combinação padrão com cisplatina ou carboplatina e 5-FU resultou em um aumento significativo na sobrevida mediana. Os fármacos que visam as mutações específicas estão sob investigação, mas nenhuma estratégia já se mostrou factível no câncer de cabeça e pescoço.

COMPLICAÇÕES

As complicações do tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço geralmente estão relacionadas com a extensão da cirurgia e a exposição de estruturas teciduais normais à radiação. Atualmente, a extensão da cirurgia tem sido limitada ou completamente substituída por quimio e radioterapia como abordagem primária. As complicações agudas da radiação são mucosite e disfagia. As complicações a longo prazo são xerostomia, perda do paladar, diminuição da mobilidade da língua, segundos cânceres, disfagia e fibrose cervical. As complicações da quimioterapia variam de acordo com o esquema usado, mas em geral compreendem mielossupressão, mucosite, náuseas, vômitos e nefrotoxicidade (com a cisplatina).

Os efeitos colaterais da terapia nas mucosas podem levar à má nutrição e à desidratação. Muitos centros tratam as questões da dentição antes de começarem o tratamento, e alguns colocam sondas nasogástricas para assegurar o controle da hidratação e da nutrição. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem hipotireoidismo devido ao tratamento; por isso, a função da tireoide deve ser monitorada.

TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A maioria dos tumores benignos das glândulas salivares é tratada por excisão cirúrgica, e os pacientes com tumores invasivos das glândulas salivares devem ser tratados com cirurgia e radioterapia. Esses tumores podem apresentar recidiva regional; o carcinoma cístico adenoide tende a recorrer ao longo do trajeto dos nervos. As metástases a distância podem ocorrer até 10 ou 20 anos depois do diagnóstico inicial. Para a doença metastática, o tratamento é administrado com intenção paliativa, geralmente quimioterapia com doxorrubicina e/ou cisplatina. A identificação de novos agentes com atividade nesses tumores é de alta prioridade.

107

Câncer de pulmão

Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

O câncer de pulmão, que era raro antes de 1900, com menos de 400 casos descritos na literatura médica, é considerado a doença do homem moderno. Em meados do século XX, o câncer de pulmão tornou-se epidêmico e firmemente estabelecido como a principal causa de morte relacionada com câncer na América do Norte e na Europa, matando mais de três vezes mais homens se comparado com o câncer de próstata e quase duas vezes mais mulheres do que o câncer de mama. Esse fato é particularmente preocupante já que o câncer de pulmão é uma das mais evitáveis de todas as neoplasias malignas maiores. O consumo de tabaco é a principal causa de câncer de pulmão, um fato firmemente estabelecido em meados do século XX e codificado com o lançamento do relatório de 1964 da U.S. Surgeon General sobre os efeitos do fumo do tabaco sobre a saúde. Após o relatório, o uso do cigarro começou a diminuir na América do Norte e em partes da Europa, e com isso diminuiu a incidência de câncer de pulmão. Até o momento, o declínio no câncer de pulmão é observado mais claramente em homens; apenas recentemente o declínio tornou-se evidente entre as mulheres nos EUA. Infelizmente, em muitas partes do mundo, especialmente em países com economias em desenvolvimento, o uso do cigarro continua aumentando, e junto com ele, a incidência de cânceres de pulmão também está crescendo. Embora o tabagismo continue sendo a principal causa de câncer de pulmão em todo o mundo, aproximadamente 60% dos novos cânceres de pulmão nos EUA ocorrem em ex-fumantes (fumaram ≥ 100 cigarros por tempo de vida, deixaram após ≥ 1 ano), muitos dos quais deixaram de fumar há décadas, ou naqueles que nunca fumaram (fumaram < 100 cigarros por tempo de vida). Além disso, 1 em cada 5 mulheres e 1 em cada 12 homens diagnosticados com câncer de pulmão nunca fumaram. Dada a magnitude do problema, cabe a todo clínico geral ter um amplo conhecimento sobre o câncer de pulmão e seu tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer entre os homens e as mulheres norte-americanos. Mais de 225.000 indivíduos serão diagnosticados com câncer de pulmão nos EUA em 2013, e mais de 150.000 indivíduos irão morrer da doença. A incidência de câncer de pulmão atingiu o pico entre os homens no final de

1980 e atingiu o platô nas mulheres. O câncer de pulmão é raro com idade inferior a 40 anos, com taxas que aumentam até a idade de 80 anos, após o que a taxa diminui gradualmente. A probabilidade prevista durante a vida para desenvolver câncer de pulmão é estimada em cerca de 8% entre os homens e cerca de 6% entre as mulheres. A incidência de câncer de pulmão varia por grupo racial e étnico, com a maior taxa de incidência ajustada para a idade entre afro-americanos. O excesso nas taxas ajustadas por idade entre afro-americanos ocorre apenas entre os homens, mas exames de taxas específicas para a idade mostram que abaixo de 50 anos a mortalidade por câncer de pulmão é superior a 25% entre as mulheres afro-americanas do que entre as caucasianas. As taxas de incidência e mortalidade entre os hispânicos e os norte-americanos indígenas e asiáticos são de aproximadamente 40 a 50% as dos brancos.

FATORES DE RISCO

Os fumantes de cigarros apresentam um aumento de 10 vezes ou mais do risco desse tipo de câncer em comparação com aqueles que nunca fumaram. Um estudo de sequenciamento sugeriu que uma mutação genética é induzida para cada 15 cigarros fumados. O risco de câncer de pulmão é menor entre as pessoas que param de fumar do que entre aquelas que continuam a fumar; os ex-fumantes têm um risco nove vezes maior de desenvolver câncer de pulmão em comparação com os homens que nunca fumaram, sendo mais de vinte vezes naqueles que continuam a fumar. O tamanho da redução do risco aumenta com o tempo que a pessoa parou de fumar, embora geralmente mesmo ex-fumantes de longo prazo tenham maiores riscos de câncer de pulmão do que aqueles que nunca fumaram. Foi demonstrado que o tabagismo aumenta o risco de todos os principais tipos de cânceres pulmonares. A fumaça de tabaco ambiental (FTA) ou o fumo passivo também é uma causa comprovada de câncer de pulmão. O risco de FTA é inferior ao do tabagismo ativo, com aumento de 20 a 30% no câncer de pulmão observado entre os que nunca fumaram, mas que residem por muitos anos com fumantes, em comparação com o aumento de 2000% entre fumantes ativos contínuos.

Embora o cigarro seja a causa da maioria dos cânceres de pulmão, vários outros fatores de risco foram identificados, incluindo exposições ocupacionais a amianto, arsênico, bis-cloro-metil-éter, cromo hexavalente, gás mostarda, níquel (como em determinados processos de refinamento de níquel) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Observações ocupacionais também têm fornecido informações sobre possíveis mecanismos de indução de câncer de pulmão. Por exemplo, o risco de câncer de pulmão entre trabalhadores expostos ao amianto aumenta principalmente entre aqueles com asbestose subjacente, levantando a possibilidade de que a formação de cicatrizes e inflamação produzida por essa doença pulmonar fibrótica não maligna possa, em muitos casos (embora provavelmente não em todos), ser o gatilho para o câncer de pulmão induzido por amianto. Várias outras exposições ocupacionais têm sido associadas ao aumento das taxas de câncer de pulmão, mas a natureza causal da associação não é tão clara.

O risco de câncer de pulmão parece maior entre os indivíduos com baixa ingestão de frutas e vegetais durante a vida adulta. Essa observação levou à hipótese de que nutrientes específicos, em especial os retinoides e os carotenoides, podem ter efeitos quimiopreventivos para câncer de pulmão. No entanto, ensaios clínicos randomizados não validam essa hipótese. Na verdade, os estudos descobriram que a incidência de câncer de pulmão era aumentada entre os fumantes com suplementação. A radiação ionizante é também um cancerígeno pulmonar estabelecido, mais convincentemente demonstrada a partir de estudos que mostram aumento das taxas de câncer de pulmão entre os sobreviventes das bombas atômicas lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki e os grandes excessos entre os trabalhadores expostos à radiação alfa de radônio na mineração subterrânea de urânio. A exposição prolongada a um nível baixo de radônio em residências pode conferir um risco de câncer de pulmão igual ou maior que aquele decorrente de FTA. Doenças pulmonares anteriores como bronquite crônica, enfisema e tuberculose também foram associadas a aumento do risco de câncer de pulmão.

Cessação do tabagismo Dada a ligação inegável entre tabagismo e câncer de pulmão (nem mesmo abordando outras doenças relacionadas com o tabaco), os médicos devem promover a abstinência do tabaco. Os médicos também devem ajudar seus pacientes fumantes a parar de fumar. A cessação do tabagismo, mesmo na meia-idade, pode minimizar um risco subsequente individual de câncer de pulmão. Parar o uso do tabaco antes da meia-idade evita mais de 90% do risco de câncer de pulmão atribuível ao tabaco. No entanto, há pouco benefício para a saúde derivado apenas do “corte”. É importante ressaltar que a cessação do tabagismo pode até ser benéfica para indivíduos com diagnóstico estabelecido de câncer de pulmão, pois isso está associado a uma melhor sobrevida, menos efeitos colaterais da terapia e uma melhoria global da qualidade de vida. Além disso, o fumo pode alterar o metabolismo de muitos fármacos da quimioterapia, potencialmente alterando de maneira negativa as toxicidades e os benefícios terapêuticos dos agentes. Consequentemente, é importante promover a cessação do tabagismo, mesmo *após* o diagnóstico de câncer de pulmão ter sido estabelecido.

Os médicos precisam entender os elementos essenciais da terapia de cessação do tabagismo. O indivíduo deve querer parar de fumar e deve estar disposto a se esforçar ao máximo para atingir a meta de abstinência. Estratégias de autoajuda isoladas afetam apenas marginalmente as taxas de abandono, enquanto farmacoterapias isoladas e combinadas em combinação com aconselhamento podem aumentar significativamente as taxas de cessação. O tratamento com antidepressivo (p. ex., bupropiona) e a terapia de substituição da nicotina (vareniclina, um agonista parcial do receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha_4\beta_2$) são aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) como tratamentos de primeira linha para dependência de nicotina. No entanto, relatou-se que ambos os fármacos aumentam a ideação suicida e devem ser usados com cautela. Em um ensaio clínico randomizado, a vareniclina foi mais eficaz do que a bupropiona ou placebo. O uso prolongado de vareniclina além da fase de indução inicial mostrou-se útil na manutenção da abstinência tabágica. Clonidina e nortriptilina são recomendadas como tratamentos de segunda linha. É importante destacar que reduzir os cigarros fumados antes do dia da cessação e parar abruptamente, sem redução anterior, produzem taxas de desistência comparáveis. Portanto, os pacientes podem ter a escolha de parar de qualquer uma dessas maneiras **(Cap. 470)**.

Predisposição hereditária ao câncer de pulmão A exposição a carcinógenos ambientais, como os encontrados na fumaça do tabaco, induz ou facilita a transformação de células broncoepiteliais em fenótipo maligno. A contribuição de agentes cancerígenos na transformação é modulada por variações polimórficas em genes que afetam os aspectos do metabolismo carcinogênico. Determinados polimorfismos genéticos do sistema da enzima P450, especificamente CYP1A1, e fragilidade cromossômica são associados ao desenvolvimento de câncer de pulmão. Essas variações genéticas ocorrem em frequência relativamente elevada na população, mas sua contribuição para o risco de câncer de pulmão de um indivíduo em geral é baixa. No entanto, devido à sua frequência na população, o impacto global sobre o risco de câncer de pulmão poderia ser alto. Além disso, fatores ambientais, como modificado pelos moduladores hereditários, provavelmente afetam genes específicos por desregulamentação de vias importantes para possibilitar o fenótipo do câncer.

Parentes de primeiro grau de portadores de câncer de pulmão têm 2 a 3 vezes mais risco de câncer de pulmão e outros cânceres, muitos dos quais não estão relacionados com o tabagismo. Esses dados sugerem que genes específicos e/ou variantes genéticas podem contribuir para a suscetibilidade ao câncer de pulmão. No entanto, pouquíssimos desses genes já foram identificados. Indivíduos com mutações hereditárias nos genes *RB* (pacientes com retinoblastoma que vivem até a idade adulta) e *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) podem desenvolver câncer de pulmão. Variantes gênicas comuns envolvidas no câncer de pulmão foram recentemente identificadas por estudos de associação ao genoma, colaborativos, de grande porte. Esses estudos identificaram três *loci* separados que são associados ao câncer de pulmão (5p15, 6p21 e 15q25) e incluem genes que regulam a produção de receptores nicotínicos de acetilcolina e telomerase. Uma rara mutação germinativa (T790M) envolvendo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*) talvez esteja ligada à suscetibilidade do câncer de pulmão em quem nunca fumou. Da mesma maneira, um *locus* de suscetibilidade no cromossomo 6q aumenta bastante o risco de câncer de pulmão entre fumantes leves ou não fumantes. Embora se tenha feito algum progresso, há uma quantidade significativa de trabalho que ainda precisa ser feito para identificar fatores de risco herdáveis para câncer de pulmão. Atualmente nenhum critério molecular é adequado para selecionar pacientes para programas de rastreamentos mais intensos ou para estratégias quimiopreventivas específicas.

PATOLOGIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define câncer de pulmão como tumores que surgem do epitélio respiratório (brônquios, bronquíolos e alvéolos). O sistema de classificação da OMS divide os cânceres de pulmão epiteliais em quatro tipos principais de células: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e carcinoma de grandes células; os três últimos são coletivamente conhecidos como carcinomas de pulmão de não pequenas células (CPNPCs) **(Fig. 107.1)**. Os carcinomas de pequenas células consistem em células pequenas com citoplasma escasso, bordas celulares mal definidas, cromatina nuclear finamente granular, nucléolos ausentes ou imperceptíveis e uma contagem mitótica alta. O CPPC pode ser distinguido do CPNPC pela presença de marcadores neuroendócrinos que incluem CD56, molécula de adesão celular neuronal (MACN), sinaptofisina e cromogranina. Na América do Norte, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum de câncer de pulmão. Adenocarcinomas possuem diferenciação glandular ou produção de mucina e podem apresentar características acinares, papilares, lepídicas ou sólidas ou uma mistura desses padrões. Os carcinomas espinocelulares são morfologicamente idênticos aos carcinomas espinocelulares extrapulmonares e não podem ser distinguidos apenas por imuno-histoquímica. Tumores espinocelulares apresentam ceratinização e/ou pontes intercelulares que surgem do epitélio brônquico. O tumor tende a consistir em lâminas de células e não em grupos tridimensionais de células típicas de adenocarcinomas. Os carcinomas de grandes células perfazem menos de 10% dos carcinomas de pulmão. Esses tumores não possuem características citológicas e de arquitetura de carcinoma de pequenas células e diferenciação glandular ou escamosa. Juntos esses quatro tipos histológicos são responsáveis por aproximadamente 90% de todos os cânceres de pulmão epiteliais.

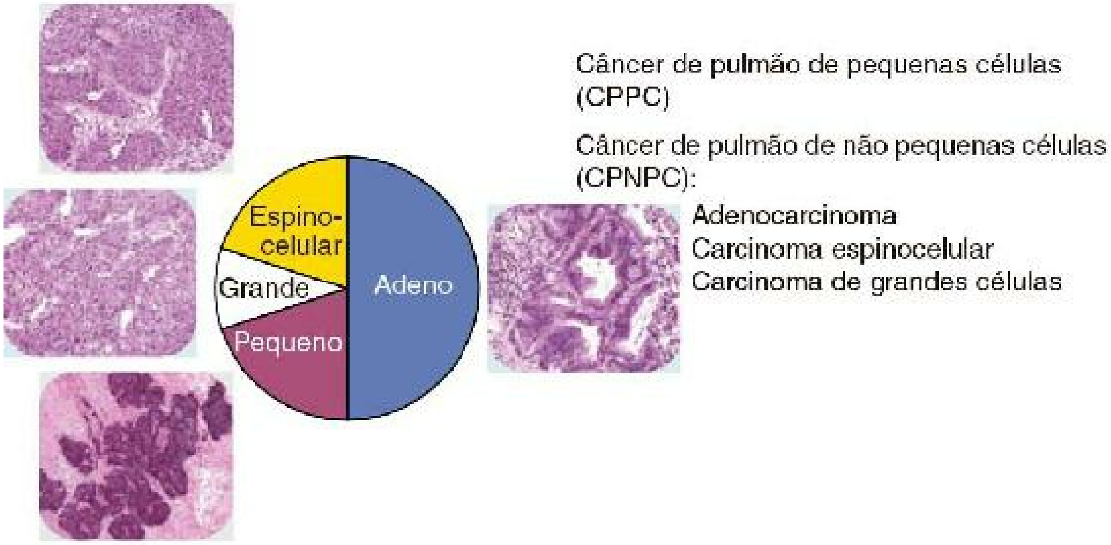
Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)
Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC):
Adenocarcinoma
Carcinoma espinocelular
Carcinoma de grandes células
Espino-celular
Grande
Adeno
Pequeno

FIGURA 107.1 Visão histológica tradicional de câncer de pulmão.

Todos os tipos histológicos de câncer de pulmão podem se desenvolver em fumantes atuais e ex-fumantes, embora os carcinomas espinocelulares e de pequenas células sejam mais comumente associados ao uso pesado de tabaco. Durante a primeira metade do século XX, o carcinoma espinocelular era o subtipo mais comum de CPNPC diagnosticado nos EUA. No entanto, com o declínio do consumo de cigarros nas últimas quatro décadas, o adenocarcinoma tornou-se o subtipo histológico mais frequente de câncer de pulmão nos EUA, já que tanto o carcinoma espinocelular como o de pequenas células estão em declínio. Nos não fumantes ou ex-fumantes leves (história de < 10 maços-ano), em mulheres e adultos jovens (< 60 anos) durante a vida, o adenocarcinoma tende a ser a forma mais comum de câncer de pulmão.

Historicamente, a maior distinção patológica foi simplesmente entre CPPC e CPNPC, porque esses tumores apresentam histórias naturais e abordagens terapêuticas bastante diferentes (ver adiante). De maneira semelhante, até bem recentemente, não havia necessidade aparente de distinguir entre os vários subtipos de CPNPC porque não havia diferenças claras no desfecho terapêutico com base na histologia isolada. No entanto, essa perspectiva mudou radicalmente em 2004 com o reconhecimento de que uma pequena porcentagem de adenocarcinomas de pulmão abrigava mutação em *EGFR* que tornava esses tumores extremamente sensíveis aos inibidores de tirosina-quinases de EGFR (p. ex., gefitinibe e erlotinibe). Essa observação, em conjunto com a identificação subsequente de outras alterações moleculares “acionáveis” **(Quadro 107.1)** e o reconhecimento de que alguns agentes quimioterápicos ativos atuaram de maneira bastante diferente nos carcinomas espinocelulares *versus* adenocarcinomas, estabeleceu de maneira firme a necessidade de modificações no sistema de classificação de câncer de pulmão da OMS de 2004 então existente. O sistema de classificação de 2011 revisado, desenvolvido em conjunto pela International

Association for the Study of Lung Cancer, a American Thoracic Society e a European Respiratory Society, fornece uma abordagem integrada para a classificação de adenocarcinomas de pulmão que inclui informações clínicas, moleculares, radiográficas e patológicas. Ele também reconhece que a maioria dos cânceres de pulmão se apresenta em um estágio avançado e com frequência é diagnosticada com base em biópsias pequenas ou amostras citológicas, tornando as distinções histológicas claras difíceis, se não impossíveis.

QUADRO 107.1 **MUTAÇÕES CONDUTORAS EM CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)**

Gene	Alteração	Frequência em CPNPC	Histologia típica
AKT1	Mutação	1%	Adenocarcinoma, espinocelular
ALK	Rearranjo	3-7%	Adenocarcinoma
BRAF	Mutação	1-3%	Adenocarcinoma
DDR2	Mutação	Cerca de 4%	Espinocelular
EGFR	Mutação	10-35%	Adenocarcinoma
FGFR1	Amplificação	Cerca de 20%	Espinocelular
HER2	Mutação	2-4%	Adenocarcinoma
KRAS	Mutação	15-25%	Adenocarcinoma
MEK1	Mutação	1%	Adenocarcinoma
MET	Amplificação	2-4%	Adenocarcinoma
NRAS	Mutação	1%	Adenocarcinoma
PIK3CA	Mutação	1-3%	Espinocelular
PTEN	Mutação	4-8%	Espinocelular

Previamente, no sistema de classificação de 2004, tumores *que falham* em mostrar morfologia glandular ou espinocelular definida em uma biópsia pequena ou amostra citológica foram simplesmente classificados como *carcinomas de não pequenas células, não especificados em outros aspectos*. No entanto, pelo fato de a distinção entre adenocarcinoma e carcinoma espinocelular não ser vista como fundamental para a tomada de decisão terapêutica ideal, a abordagem de classificação modificada recomenda que essas lesões sejam mais bem caracterizadas com o uso de exame de coloração especial limitado. Essa distinção pode ser conseguida com o uso de um único marcador para adenocarcinoma (fator de transcrição da tireoide 1 ou napsina-A) mais marcador espinocelular (p40 ou p63) e/ou colorações de mucina. O sistema de classificação modificado também recomenda a preservação de material de amostra suficiente para teste molecular adequado necessário para ajudar a guiar a tomada de decisão terapêutica (ver adiante).

Outra modificação significativa para o sistema de classificação da OMS é a descontinuação dos termos *carcinoma bronquioloalveolar* e *adenocarcinoma de subtipo misto*. O termo *carcinoma bronquioloalveolar* não é mais utilizado devido ao seu uso inconsistente e porque causou confusão no cuidado clínico de rotina e na pesquisa. Como anteriormente usado, o termo abrangia pelo menos cinco entidades diferentes com propriedades clínicas e moleculares diversas. Os termos *adenocarcinoma in situ* e *adenocarcinoma minimamente invasivo* são atualmente recomendados para adenocarcinomas solitários pequenos (≤ 3 cm) com crescimento lepídico puro (termo usado para descrever crescimento em camada única de células cuboidais atípicas que revestem as paredes alveolares) ou crescimento lepídico predominante com invasão ≤ 5 mm. Os indivíduos com essas entidades experimentam 100%, ou quase isso, de sobrevida de cinco anos livre da doença com ressecção completa do tumor. *Adenocarcinomas invasivos*, que representam mais de 70 a 90% dos adenocarcinomas de pulmão cirurgicamente ressecados, são agora classificados por seu padrão predominante: padrões lepídico, acinar, papilar e sólido. O subtipo lepídico predominante tem prognóstico favorável, o acinar e o papilar têm prognóstico intermediário, e o sólido predominante tem prognóstico precário. Os termos *anel de sinete* e *adenocarcinoma de célula clara* foram eliminados das variantes do adenocarcinoma pulmonar invasivo, enquanto o termo *micropapilar*, um subtipo com prognóstico particularmente precário, foi adicionado. Embora as mutações *EGFR* sejam encontradas com mais frequência nos adenocarcinomas não mucinosos com padrão predominante lepídico ou papilar, a maioria dos subtipos de adenocarcinoma pode abrigar mutações *EGFR* ou *KRAS*. Isso também é verdadeiro para rearranjos *ALK, RET* e *ROS1*. O que anteriormente foi chamado de *carcinoma mucinoso bronquioloalveolar* é agora chamado de *adenocarcinoma mucinoso invasivo*. Esses tumores geralmente não possuem mutações *EGFR* e apresentam uma forte correlação com mutações *KRAS*. Em geral, a reclassificação revisada da OMS de câncer de pulmão aborda avanços importantes no diagnóstico e no tratamento, sendo mais importantes os avanços essenciais na compreensão de genes específicos e vias moleculares que iniciam e sustentam a tumorigênese pulmonar, resultando em terapias novas “direcionadas” com especificidade melhorada e melhor eficácia antitumor.

IMUNO-HISTOQUÍMICA

O diagnóstico de câncer de pulmão baseia-se mais frequentemente nas características morfológicas ou citológicas correlacionadas com achados clínicos e radiográficos. A imuno-histoquímica pode ser usada para verificar diferenciação neuroendócrina dentro do tumor, com marcadores como enolase neurônio-específica (ENE), CD56 ou NCAM, sinaptofisina, cromogranina e Leu7. A imuno-histoquímica também é útil na diferenciação de adenocarcinomas primários e metastáticos; o fator de transcrição da tireoide-1 (TTF-1, de *thyroid transcription factor-1*), identificado em tumores de origem tireóidea e pulmonar, é positivo em mais de 70% dos adenocarcinomas pulmonares e é um indicador confiável de câncer primário de pulmão, desde que um primário da tireoide tenha sido excluído. Um TTF-1 negativo, no entanto, não exclui a possibilidade de um primário do pulmão. O TTF-1 também é positivo em tumores neuroendócrinos de origem pulmonar e extrapulmonar. A napsina-A (Nap-A) é uma protease aspártica que desempenha um papel importante na maturação de surfactante B7 e é expressa no citoplasma de pneumócitos tipo II. Em vários estudos, a Nap-A foi relatada em > 90% dos adenocarcinomas primários de pulmão. Notavelmente, uma combinação de Nap-A e TTF-1 é útil na distinção entre adenocarcinoma primário de pulmão (positivo para Nap-A, positivo para TTF-1) e carcinoma espinocelular pulmonar primário (negativo para Nap-A, negativo para TTF-1) e CPPC primário (negativo para Nap-A, negativo para TTF-1). Citoqueratinas 7 e 20 utilizadas em combinação podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial; o CPNPC não espinocelular, o CPPC e o mesotelioma podem corar positivos para CK7 e negativos para CK20, enquanto o câncer de pulmão espinocelular frequentemente será negativo tanto para CK7 como para CK20. p63 é um marcador útil para a detecção de CPNPC com diferenciação espinocelular quando usado nas amostras de citologia pulmonar. O mesotelioma pode ser facilmente identificado de maneira ultraestrutural, mas tem sido historicamente difícil de diferenciar de adenocarcinoma por morfologia e coloração imuno-histoquímica. Diversos marcadores nos últimos anos têm provado ser mais úteis, incluindo CK5/6, calretinina e o gene do tumor de Wilms-1 (*WT-1*), todos os quais mostram positividade em mesotelioma.

PATOGÊNESE MOLECULAR

O câncer é uma doença que envolve alterações dinâmicas no genoma. Como proposto por Hanahan e Weinberg, praticamente todas as células cancerosas adquirem seis capacidades marcantes: a autossuficiência em sinais de crescimento, a insensibilidade aos sinais anticrescimento, a evasão de apoptose, o potencial replicativo ilimitado, a angiogênese sustentada e a invasão tecidual e metástase. A ordem em que essas capacidades marcantes são adquiridas parece bastante variável e pode diferir de tumor para tumor. Os eventos que levam à aquisição dessas características podem variar amplamente, embora, em geral, os cânceres surjam como resultado de acúmulos de mutações de ganho de função em oncogenes e mutações de perda de função nos genes supressores de tumor. Para complicar ainda mais o estudo do câncer de pulmão, a sequência de eventos que levam à doença é claramente diferente para as diversas entidades histopatológicas.

A célula exata de origem dos cânceres de pulmão não é claramente definida. Não se sabe se uma célula de origem leva a todas as formas histológicas de câncer de pulmão. Entretanto, para o adenocarcinoma de pulmão, as evidências sugerem que células epiteliais de tipo II (ou células epiteliais alveolares) têm a capacidade de produzir tumores. Para o CPPC, as células de origem neuroendócrina foram implicadas como precursoras.

Para cânceres em geral, uma teoria afirma que um subgrupo pequeno das células dentro do tumor (ou seja, “células-tronco”) é responsável por todo o comportamento maligno do tumor. Como parte desse conceito, o grande volume de células em um câncer é a “prole” de tais células-tronco cancerosas. Embora tenha uma relação clonal com a subpopulação de células-tronco cancerosas, a maioria das células por si mesmas não pode regenerar todo o fenótipo maligno. O conceito de célula-tronco pode explicar a falha das terapias clínicas padrão em erradicar cânceres de pulmão, mesmo quando há uma resposta clínica completa. A doença recidiva porque as terapias não eliminam o componente da célula-tronco, que pode ser mais resistente à quimioterapia. Ainda há necessidade de se identificar as células-tronco precisas do câncer de pulmão humano.

As células de câncer de pulmão abrigam várias anormalidades cromossômicas, incluindo mutações, amplificações, inserções, deleções e translocações. Um dos primeiros grupos de oncogenes verificados como aberrantes foi o da família MYC de fatores de transcrição (*MYC*, *MYCN* e *MYCL*). *MYC* é mais frequentemente ativado pela amplificação do gene ou pela desregulação transcricional tanto no CPPC como no CPNPC. Atualmente, não existem fármacos MYC-específicos.

Entre as histologias de câncer de pulmão, os adenocarcinomas têm sido os mais extensamente catalogados para ganhos e perdas genômicas recorrentes, bem como para mutações somáticas **(Fig. 107.2)**. Embora vários tipos diferentes de aberrações tenham sido encontrados, uma classe importante envolve as “mutações condutoras”, que são mutações que ocorrem em genes que codificam proteínas de sinalização que, quando aberrantes, conduzem a iniciação e a manutenção de células tumorais. É importante ressaltar que mutações condutoras podem servir como potenciais calcanhares de Aquiles para os tumores se seus produtos gênicos puderem ser almejados apropriadamente. Por exemplo, um grupo de mutações envolve EGFR, que pertence à família ERBB (HER) de proto-oncogenes, incluindo *EGFR* (ERBB1), *HER2/neu* (ERBB2), *HER3* (ERBB3) e *HER4* (ERBB4). Esses genes codificam receptores de superfície celular que consistem em um domínio extracelular de ligação ao ligando, uma estrutura transmembrana e um domínio intracelular da tirosina-quinase (TK, de *tyrosine kinase*). A ligação do ligando ao receptor ativa a dimerização do receptor e a autofosforilação de TK, iniciando uma cascata de eventos intracelulares e levando a aumento da proliferação celular, angiogênese, metástase e uma redução da apoptose. Adenocarcinomas pulmonares podem surgir quando os tumores expressam *EGFR* mutante. Esses mesmos tumores apresentam alta sensibilidade aos inibidores de TK (TKIs, de *TK inhibitors*) do EGFR de pequenas moléculas. Exemplos adicionais das mutações condutoras em adenocarcinoma pulmonar incluem a GTPase *KRAS*, a serina-treonina-quinase *BRAF* e a lipídeo-quinase *PIK3CA*. Mais recentemente, mais subgrupos de adenocarcinoma pulmonar foram identificados como definido pela presença de rearranjos cromossômicos específicos que resultam em ativação aberrante das TKs ALK, ROS1 e RET. Notavelmente, a maioria das mutações condutoras no câncer de pulmão parece ser mutuamente exclusiva, sugerindo que a aquisição de uma dessas mutações é suficiente para orientar a tumorigênese. Embora as mutações condutoras tenham sido em sua maioria encontradas em adenocarcinomas, três alvos moleculares potenciais foram recentemente identificados em carcinomas pulmonares espinocelulares: a amplificação de *FGFR1*, as mutações de *DDR2* e as mutações de *PIK3CA*/perda de *PTEN* **(Quadro 107.1)**. Juntos, esses defeitos potencialmente “acionáveis” ocorrem em até 50% dos carcinomas espinocelulares.

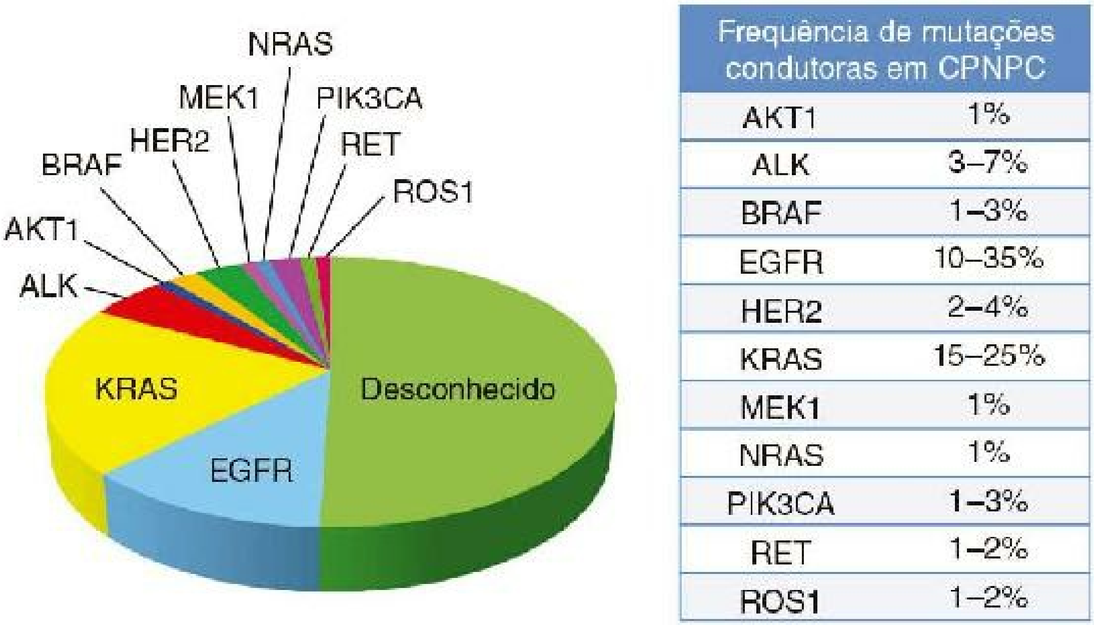

Frequência de mutações condutoras em CPNPC	
AKT1	1%
ALK	3–7%
BRAF	1–3%
EGFR	10–35%
HER2	2–4%
KRAS	15–25%
MEK1	1%
NRAS	1%
PIK3CA	1–3%
RET	1–2%
ROS1	1–2%

FIGURA 107.2 Mutações condutoras em adenocarcinomas.

Identificou-se também um grande número de genes supressores tumorais que são inativados durante a patogênese do câncer de pulmão, incluindo *TP53*, *RB1*, *RASSF1A*, *CDKN2A/B*, *LKB1* (*STK11*) e *FHIT*. Quase 90% dos CPPCs abrigam mutações em *TP53* e *RB1*. Vários genes supressores tumorais codificados no cromossomo 3p parecem estar envolvidos em quase todos os cânceres de pulmão. A perda de alelos nessa região ocorre muito cedo na patogênese do câncer de pulmão, inclusive no epitélio pulmonar histologicamente normal não lesionado pela fumaça.

DETECÇÃO PRECOCE E RASTREAMENTO

No câncer de pulmão, o desfecho clínico está relacionado com o estágio ao diagnóstico e, portanto, em geral supõe-se que a detecção precoce dos tumores ocultos irá levar a uma sobrevida melhorada. A detecção precoce é um processo que envolve testes de rastreamento, vigilância, diagnóstico e tratamento precoce. O rastreamento refere-se ao uso de testes simples em uma população saudável para identificar indivíduos portadores de doença assintomática. Para um programa de rastreamento ser bem-sucedido, deve haver uma alta carga de doença na população-alvo; o exame deve ser sensível, específico, acessível e custo-efetivo, e deve haver tratamento efetivo que possa reduzir a mortalidade. Com qualquer procedimento de rastreamento, é importante considerar a possível influência de *viés de tempo de antecipação* (detectar o câncer mais cedo sem um efeito na sobrevida), *viés de tempo de duração* (cânceres indolentes são detectados no rastreamento e podem não afetar a sobrevida, enquanto cânceres agressivos têm propensão a causar sintomas mais precocemente em pacientes e são menos propensos a serem detectados) e *superdiagnóstico* (diagnosticar cânceres de crescimento tão lento que eles provavelmente não causam a morte do paciente) **(Cap. 100)**.

Pelo fato de a maioria dos pacientes com câncer de pulmão apresentar doença avançada que vai além do escopo da ressecção cirúrgica, há um ceticismo compreensível sobre o valor do rastreamento nessa condição. Na verdade, ensaios controlados randomizados conduzidos nas décadas de 1960 a 1980 usando raio X de tórax (RXT) para rastreamento, com ou sem citologia do escarro, não relataram qualquer impacto na mortalidade específica por câncer de pulmão em pacientes caracterizados como de alto risco (homens com idade ≥ 45 anos com uma história de tabagismo). Esses estudos foram criticados por seu design, análises estatísticas e modalidades de imagem desatualizadas. Os resultados do ensaio realizado mais recentemente Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) são compatíveis com esses primeiros relatos. Iniciado em 1993, os participantes do ensaio de rastreamento de câncer de pulmão PLCO receberam rastreamento anual com RXT por quatro anos, enquanto os participantes no grupo de cuidados habitual não receberam intervenções além de seu cuidado clínico costumeiro. O acompanhamento diagnóstico de resultados de rastreamento positivos foi determinado pelos participantes e seus médicos. O ensaio PLCO diferiu dos estudos de rastreamento para câncer de pulmão anteriores, pois mulheres e não fumantes foram elegíveis. O estudo foi projetado para detectar uma redução de 10% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo de intervenção. Um total de 154.901 indivíduos entre 55 e 74 anos foi inscrito (77.445 atribuídos para rastreamentos anuais por RXT; 77.456 atribuídos aos cuidados habituais). A demografia do participante e as características do tumor foram bem balanceadas entre os dois grupos. Nos 13 anos de acompanhamento, as taxas de incidência cumulativas de câncer de pulmão (20,1 vs. 19,2 por 10.000 pessoas-anos; razão de incidência [RR], 1,05; 95% intervalo de confiança [IC], 0,98-1,12) e mortalidade por câncer de pulmão (n = 1213 vs. n = 1230) foram idênticas entre os dois grupos. O estágio e a histologia dos cânceres detectados nos dois grupos também foram semelhantes. Esses dados confirmam as recomendações anteriores *contra* rastreamento com RXT para câncer de pulmão.

Ao contrário do RXT, a tomografia computadorizada de tórax espiral de fatias finas sem contraste de baixa dose (TCBD) surgiu como uma ferramenta eficaz para o rastreamento de câncer de pulmão. Em estudos não randomizados conduzidos na década de 1990, demonstrou-se que exames de TCBD detectam mais nódulos e cânceres de pulmão do que o RXT-padrão em determinadas populações de alto risco (p. ex., idade ≥ 60 anos e história de tabagismo de ≥ 10 maços-ano). Notavelmente, até 85% dos cânceres de pulmão descobertos nesses ensaios foram classificados como doença de estágio I e, portanto, considerados potencialmente curáveis com ressecção cirúrgica.

Esses dados levaram o National Cancer Institute (NCI) a iniciar o National Lung Screening Trial (NLST), um estudo randomizado projetado para determinar se o rastreamento por TCBD poderia reduzir a mortalidade por câncer de pulmão em populações de alto risco se comparado com o RXT posteroanterior padrão. Pacientes de alto risco foram definidos como indivíduos entre 55 e 74 anos, com uma história de tabagismo de ≥ 30 maços-ano; ex-fumantes têm de ter deixado de fumar nos 15 anos anteriores. Foram excluídos do ensaio os indivíduos com diagnóstico anterior de câncer de pulmão, uma história de hemoptise, uma perda de peso inexplicada de > 7 kg no ano anterior ou uma TC de tórax nos 18 meses de inscrição. Um total de 53.454 pessoas foi inscrito e randomizado para rastreamento anual durante três anos (rastreamento por TCBD, n = 26.722; rastreamento por RXT, n = 26.732). Qualquer nódulo não calcificado medindo ≥ 4 mm em qualquer diâmetro encontrado nas imagens de TCBD e RXT com qualquer nódulo ou massa não calcificada foi classificado como “positivo”. Os radiologistas participantes tiveram a opção de não chamar um rastreamento final de positivo se um nódulo não calcificado se apresentasse estável nos três exames de rastreamento. Em geral, 39,1% dos participantes no grupo da TCBD e 16% no grupo do RXT tiveram pelo menos um resultado de rastreamento positivo. Daqueles que foram positivos no rastreamento, a taxa de falsos positivos foi de 96,4% no grupo de TCBD e 94,5% no grupo de RXT. Isso foi consistente nos três *rounds*. No grupo de TCBD, 1.060 cânceres foram identificados em comparação com 941 cânceres no grupo de RXT (645 vs. 572 por 100.000 pessoas-ano; RR, 1,13; 95% IC, 1,03 a 1,23). Quase duas vezes mais cânceres de estágio IA iniciais foram detectados no grupo de TCBD em comparação com o grupo de RXT (40 vs. 21%). As taxas gerais de morte por câncer de pulmão foram de 247 e 309 mortes por 100.000 participantes nos grupos de TCBD e

RXT, respectivamente, representando uma redução de 20% na mortalidade por câncer de pulmão na população com rastreamento com TCBD (95% IC, 6,8-26,7%; p = 0,004). Comparado com o grupo de RXT, a taxa de morte no grupo de TCBD por *qualquer* causa foi reduzido em 6,7% (95% IC, 1,2-13,6; p = 0,02) **(Quadro 107.2)**. O número necessário para rastrear (NNPR) para evitar uma morte por câncer foi calculado como 320.

QUADRO 107.2 **RESULTADOS DO NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL**

	Número do evento		Taxas de eventos por 100.000 pessoas-ano		Risco relativo (95% IC)	
	TCBD (n = 26.772)	**RXT (n = 26.732)**	**TCBD**	**RXT**	**RR**	**Valor *p***
Mortalidade por câncer de pulmão	356	443	247	309	0,80 (0,73-0,93)	0,004
Mortalidade por todas as causas	1.877	2.000	1.303	1.395	0,93 (0,86-0,99)	0,02
Mortalidade não causada por câncer de pulmão	1.521	1.557	1.056	1.086	0,99 (0,95-1,02)	0,51

Abreviações: IC, intervalo de confiança; RXT, raio X de tórax; TCBD, tomografia computadorizada de baixa dose; RR, taxa de incidência, de *rate ratio*.
Fonte: Modificado de PB Bach et al.: JAMA 307:2418, 2012.

Rastreamento por TCBD para câncer de pulmão vem com riscos conhecidos como alta taxa de resultados falsos positivos, resultados falsos negativos, potencial para teste de acompanhamento desnecessário, exposição à radiação, sobrediagnóstico, mudanças na ansiedade e na qualidade de vida e custos financeiros substanciais. De longe o maior desafio a enfrentar no uso do rastreamento com TC é a alta taxa de falsos positivos. Os falsos positivos podem ter um impacto substancial sobre os pacientes por conta e risco de uma nova avaliação e estresse emocional desnecessários. O manejo desses pacientes geralmente consiste em exames de TC em série ao longo do tempo para verificar se os nódulos crescem, tentativas de aspirados com agulha fina ou ressecção cirúrgica. A 300 dólares por exame (custo estimado do NCI), o gasto para TCBD inicial isolado poderia chegar a bilhões de dólares anualmente, uma despesa que apenas aumenta mais quando se calculam as várias despesas a jusante a que um indivíduo pode incorrer na avaliação de achados positivos. Uma análise formal de custo-eficácia do NLST é esperada para breve e deve ajudar a resolver esse problema importante.

Apesar das advertências anteriormente mencionadas, o rastreamento de indivíduos que atendem aos critérios do NLST para risco de câncer de pulmão (ou, em alguns casos, versões modificadas desses critérios) parece justificado, desde que haja disponibilidade de cuidado coordenado multidisciplinar abrangente semelhante àquele fornecido para os participantes do NLST. Algoritmos para melhorar a seleção do candidato estão em desenvolvimento. Ao discutir a opção de rastreamento por TCBD, o uso de riscos absolutos e não relativos é útil porque os estudos indicam que o público pode processar a terminologia absoluta de maneira mais eficaz do que as projeções de risco relativo. Um guia útil foi desenvolvido pelo NCI para ajudar os pacientes e os médicos a avaliar os benefícios e os danos do rastreamento por TCBD para câncer de pulmão **(Quadro 107.3)**. Finalmente, mesmo um efeito negativo pequeno de rastreamento no comportamento de tabagismo (seja taxas de cessação mais baixas ou taxas de recidiva mais altas) poderia facilmente compensar os ganhos potenciais em uma população. Felizmente esse tipo de impacto não foi relatado até o momento. Entretanto, a cessação do tabagismo deve ser incluída como um componente indispensável de qualquer programa de rastreamento.

QUADRO 107.3 **OS BENEFÍCIOS E OS DANOS DO RASTREAMENTO POR TCBD PARA CÂNCER DE PULMÃO COM BASE EM DADOS DO NLST**

	TCBD	RXT
Benefícios: como os exames de TC ajudam, em comparação com RXT?		
4 em 1.000 a menos morreram de câncer de pulmão	13 em 1.000	17 em 1.000
5 em 1.000 a menos morreram de todas as causas	70 em 1.000	75 em 1.000
Danos: que problemas os exames de TC causam, em comparação com RXT?		
223 em 1.000 tiveram pelo menos 1 alarme falso	365 em 1.000	142 em 1.000
18 em 1.000 tiveram um alarme falso que levou a um procedimento invasivo	25 em 1.000	7 em 1.000
2 em 1.000 tiveram uma complicação maior devido a um procedimento invasivo	3 em 1.000	1 em 1.000

Abreviações: RXT, raio X de tórax; TCBD, tomografia computadorizada de baixa dose; NLST, National Lung Screening Trial.
Fonte: Modificado de S Woloshin et al.: N Engl J Med 367:1677, 2012.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Mais da metade de todos os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão apresenta doença avançada localizada ou metastática no momento do diagnóstico. A maioria dos pacientes apresenta sinais, sintomas ou anormalidades laboratoriais que podem ser atribuídos a lesão primária, crescimento local do tumor, invasão ou obstrução de estruturas adjacentes, crescimento em locais metastáticos distantes ou uma síndrome paraneoplásica **(Quadros 107.4 e 107.5)**. O paciente com câncer de pulmão típico é fumante atual ou ex-fumante de qualquer sexo, geralmente na sétima década de vida. Uma história de tosse crônica com ou sem hemoptise em um fumante atual ou ex-fumante com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com idade de 40 anos ou mais deve sugerir investigação completa para câncer de pulmão, mesmo em face de RXT. Pneumonia persistente sem sintomas constitucionais e refratária a cursos repetidos de antibióticos também deve levar a uma avaliação para a causa subjacente. O câncer de pulmão que surge em alguém que nunca fumou na vida é mais comum em mulheres e sul-asiáticos. Esses pacientes também tendem a ser mais jovens do que suas contrapartes fumantes no momento do diagnóstico. A apresentação clínica do câncer de pulmão em não fumantes tende a espelhar a de fumantes atuais e ex-fumantes.

QUADRO 107.4 **SINAIS E SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO DO CÂNCER DE PULMÃO**

Sinais e sintomas	Faixa de frequência
Tosse	8-75%
Emagrecimento	0-68%
Dispneia	3-60%
Dor torácica	20-49%
Hemoptise	6-35%
Dor óssea	6-25%
Baqueteamento	0-20%
Febre	0-20%
Fraqueza	0-10%
Obstrução da veia cava superior	0-4%
Disfagia	0-2%
Sibilo e estridor	0-2%

Fonte: Reproduzido, com autorização, de MA Beckles: Chest 123:97-104, 2003.

QUADRO 107.5 **ACHADOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE DOENÇA METASTÁTICA**

Sintomas descobertos na anamnese	• Constitucionais: perda de peso > 4,5 kg • Musculoesqueléticos: dor esquelética focal • Neurológicos: cefaleias, síncope, convulsões, fraqueza de extremidade, mudança recente do estado mental
Sinais encontrados no exame físico	• Linfadenopatia (> 1 cm) • Rouquidão, síndrome da veia cava superior • Sensibilidade óssea • Hepatomegalia (faixa de > 13 cm) • Sinais neurológicos focais, papiledema • Massa de tecido mole
Exames laboratoriais de rotina	• Hematócrito, < 40% em homens; < 35% em mulheres • Níveis elevados de fosfatase alcalina, GGT, TGO e cálcio

Abreviações: GGT, gama-glutamiltransferase; TGO transaminase glutâmica-oxaloacética sérica, de *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*.
Fonte: Reproduzido, com autorização, de GA Silvestri et al.: Chest 123(1 Suppl):147S, 2003.

Pacientes com crescimento central ou endobrônquico do tumor primário podem apresentar tosse, hemoptise, sibilos e estridor, dispneia e pneumonite pós-obstrutiva. O crescimento periférico do tumor primário pode causar dor pelo comprometimento pleural ou da parede torácica, dispneia restritiva e sintomas de abscesso pulmonar resultante da cavitação tumoral. A disseminação regional do tumor no tórax (por crescimento contíguo ou metástases para linfonodos regionais) pode causar obstrução traqueal, compressão esofágica com disfagia, paralisia do nervo laríngeo recorrente com rouquidão, paralisia do nervo frênico com elevação do hemidiafragma e dispneia, bem como paralisia de nervo simpático com síndrome de Horner (enoftalmia, ptose, miose e anidrose). Derrames pleurais malignos podem causar dor, dispneia ou tosse. As síndromes de Pancoast (ou tumor do sulco superior) resultam da extensão local de um tumor em crescimento no ápice do pulmão, com acometimento do oitavo nervo cervical e do primeiro e do segundo nervo torácico, e apresentam dor no ombro que costuma se irradiar na distribuição ulnar do braço, em geral com destruição radiológica da primeira e da segunda costela. As síndromes de Horner e de Pancoast costumam coexistir. Outros problemas da disseminação regional incluem síndrome da veia cava superior decorrente de obstrução vascular, extensões pericárdica e cardíaca com tamponamento resultante, arritmia ou insuficiência cardíaca, obstrução linfática com resultante derrame pleural e linfangite disseminada por todos os pulmões com hipoxemia e dispneia. Além disso, o câncer de pulmão pode se disseminar em direção transbrônquica, induzindo o crescimento tumoral ao longo de múltiplas superfícies alveolares com comprometimento da troca gasosa, insuficiência respiratória, dispneia, hipoxemia e produção de escarro. Os sintomas constitucionais podem incluir anorexia, perda de peso, fraqueza, febre e sudorese noturna. Além da brevidade da duração do sintoma, esses parâmetros falham em distinguir claramente o CPPC do CPNPC ou mesmo de neoplasias metastáticas para os pulmões.

Observa-se doença metastática extratorácica à necropsia em mais de 50% dos pacientes com carcinoma epidermoide, 80% daqueles com adenocarcinoma e carcinoma de células grandes, e mais de 95% dos portadores de CPPC. Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam sintomas como resultado de metástases distantes. Podem ocorrer metástases de câncer de pulmão em praticamente qualquer sistema orgânico, e o local de envolvimento metastático determina amplamente outros sintomas. Os pacientes com metástases cerebrais podem apresentar cefaleia, náuseas e vômitos, convulsões ou déficits neurológicos. Os pacientes com metástases ósseas podem apresentar dor, fraturas patológicas ou compressão da medula. Essa última também pode ocorrer com metástase epidural. Indivíduos com invasão da medula óssea podem apresentar citopenias ou leucoeritroblastose. Aqueles com metástases hepáticas podem apresentar hepatomegalia, dor no quadrante superior direito, anorexia e perda de peso. Disfunção hepática e obstruções biliares são raras. São comuns metástases suprarrenais, mas raras vezes causam dor ou insuficiência suprarrenal, a menos que sejam grandes.

As síndromes paraneoplásicas são comuns em pacientes com câncer de pulmão, em especial aqueles com CPPC, e podem ser o achado à apresentação ou o primeiro sinal de recorrência. Além disso, as síndromes paraneoplásicas podem simular doença metastática e, a menos que sejam detectadas, levam a um tratamento paliativo impróprio em vez de curativo. Geralmente, a síndrome paraneoplásica pode ser aliviada com o tratamento bem-sucedido do tumor. Em alguns casos, a fisiopatologia da síndrome paraneoplásica é conhecida, em particular quando o tumor secreta um hormônio com atividade biológica. No entanto, em muitos casos, a fisiopatologia é desconhecida. Sintomas sistêmicos de anorexia, caquexia, perda de peso (observada em 30% dos pacientes), febre e imunidade suprimida são síndromes paraneoplásicas de etiologia desconhecida ou pelo menos não bem definida. A perda de peso maior que 10% do peso corporal total é considerada um sinal prognóstico ruim. As síndromes endócrinas são observadas em 12% dos pacientes; a hipercalcemia resultante de produção ectópica do hormônio da paratireoide (PTH, de *parathyroid hormone*) ou, mais comumente, do peptídeo relacionado com o PTH é a complicação metabólica ameaçadora da vida mais comum de neoplasias malignas, ocorrendo principalmente com carcinomas espinocelulares do pulmão. Os sintomas clínicos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, obstipação, poliúria, sede e estado mental alterado.

A hiponatremia pode ser causada pela síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH, de *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) ou possivelmente peptídeo natriurético atrial (ANP, de *atrial natriuretic peptide*). A SIADH desaparece em um período de 1 a 4 semanas do início da quimioterapia na grande maioria dos casos. Durante esse período, o sódio sérico pode ser controlado e mantido acima de 128 mEq/L via restrição hídrica. A demeclociclina pode ser uma medida adjuvante útil quando apenas a restrição de líquidos é insuficiente. Antagonistas do receptor da vasopressina como o tolvaptano também têm sido usados no tratamento de SIADH. No entanto, há limitações significativas para o uso de tolvaptano, incluindo lesão hepática e correção excessivamente rápida de hiponatremia, o que pode levar a lesão neurológica irreversível. De maneira semelhante, o custo do tolvaptano pode ser proibitivo (até 300 dólares por comprimido em algumas áreas). É importante salientar que os pacientes com ANP ectópico podem ter piora da hiponatremia se a ingestão de sódio não for concomitantemente aumentada. Assim, se a hiponatremia não melhorar ou piorar após 3 a 4 dias de restrição hídrica adequada, os níveis plasmáticos de ANP devem ser medidos para determinar a síndrome causadora.

A secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*) por CPPC e carcinoides pulmonares em geral resulta em mais distúrbios eletrolíticos, em especial hipopotassemia, mais que as alterações na constituição corporal que ocorrem na síndrome de Cushing em decorrência de um adenoma hipofisário. O tratamento com medicamentos padrão, como metirapona e cetoconazol, é amplamente ineficaz devido a níveis de cortisol extremamente altos. A estratégia mais eficaz para o tratamento da síndrome de Cushing é o tratamento efetivo do CPPC subjacente. Adrenalectomia bilateral pode ser considerada em casos extremos.

As síndromes esqueléticas e do tecido conectivo incluem baqueteamento digital em 30% dos casos (em geral CPNPC) e osteoartropatia primária hipertrófica em 1 a 10% dos casos (em geral adenocarcinomas). Os pacientes podem desenvolver periostite, que causa dor, sensibilidade e edema sobre os ossos acometidos, bem como uma cintilografia óssea positiva. As síndromes miopático-neurológicas ocorrem em apenas 1% dos pacientes, mas são muito graves e incluem a síndrome de Eaton-Lambert miastênica e a cegueira retiniana com CPPC, enquanto as neuropatias periféricas, a degeneração cerebelar subaguda, a degeneração cortical e a polimiosite são observadas com todos os tipos de câncer de pulmão. Muitas dessas condições são causadas por respostas autoimunes, como o desenvolvimento de anticorpos contra o canal de cálcio dependente de voltagem na síndrome de Eaton-Lambert. Os pacientes com esse transtorno apresentam fraqueza muscular proximal, geralmente nas extremidades inferiores, disfunção autônoma ocasional e, raramente, sintomas de nervos cranianos ou envolvimento dos músculos bulbares ou respiratórios. Frequentemente, há depressão dos reflexos tendinosos. Ao contrário dos pacientes com *miastenia gravis*, a força aumenta com um esforço em série. Alguns pacientes que respondem à quimioterapia apresentarão resolução das anormalidades neurológicas. Assim, a quimioterapia é o tratamento inicial de escolha. Encefalomielite paraneoplásica e neuropatias sensoriais, degeneração cerebelar, encefalite límbica e encefalite do tronco encefálico ocorrem no CPPC em associação a uma variedade de anticorpos antineuronais como anti-Hu e anti-CRMP5, e ANNA-3. A degeneração cerebelar paraneoplásica pode estar associada a anti-Hu e anti-Yo, ou autoanticorpos contra canal de cálcio P/Q. Ocorrem manifestações hematológicas como coagulação, trombóticas ou outras em 1 a 8% dos pacientes e incluem tromboflebite venosa migratória (síndrome de Trousseau), endocardite trombótica não bacteriana (marântica) com êmbolos arteriais e coagulação intravascular disseminada com hemorragia, anemia, granulocitose e leucoeritroblastose. Doença trombótica como complicação de câncer costuma ser um mau sinal prognóstico. Manifestações cutâneas como dermatomiosite e acantose nigricans são incomuns (1%), bem como manifestações renais de síndrome nefrótica e glomerulonefrite (1% ou menos).

DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO

É necessária amostragem de tecido para confirmar um diagnóstico em todos os pacientes com suspeita de câncer de pulmão. Em pacientes com suspeita de doença metastática, uma biópsia do local mais distante da doença é preferida para confirmação tecidual. Devido à maior ênfase colocada no teste molecular para pacientes com CPNPC, uma core biópsia é preferida para assegurar tecido adequado para análise. O tecido tumoral pode ser obtido por técnicas minimamente invasivas como a biópsia brônquica ou transbrônquica durante broncoscopia por fibra óptica, por aspiração por agulha fina ou biópsia percutânea com orientação por imagem, ou por biópsia guiada por ultrassonografia endobrônquica (USEB). Dependendo da localização, a amostragem de linfonodo pode ocorrer por biópsia guiada por ultrassonografia endoscópica (USE) transesofágica, USEB ou biópsia cega. Em pacientes com doença clinicamente palpável como metástase de linfonodo ou cutânea, uma biópsia pode ser obtida. Em pacientes com suspeita de doença metastática, o diagnóstico pode ser confirmado por biópsia percutânea de uma massa de tecido mole, lesão óssea lítica, lesão de medula óssea, pleural ou do fígado, ou um bloco de células adequado obtido a partir de um derrame pleural maligno. Em pacientes com suspeita de derrame pleural maligno, se a toracocentese inicial for negativa, recomenda-se uma toracocentese de repetição. Embora a maioria dos derrames pleurais seja causada por doença maligna, especialmente se eles forem exsudativos ou sanguinolentos, alguns podem ser parapneumônicos. Na ausência de doença distante, esses pacientes devem ser considerados para possível tratamento curativo.

O rendimento diagnóstico de qualquer biópsia depende de vários fatores, como localização (acessibilidade) do tumor, tamanho do tumor, tipo de tumor e aspectos técnicos do procedimento de diagnóstico, incluindo o nível de experiência do broncoscopista e do patologista. Em geral, lesões centrais, carcinomas espinocelulares de pequenas células, carcinomas de pequenas células ou lesões endobrônquicas, tais como tumores carcinoides, são mais facilmente diagnosticados por exame broncoscópico, enquanto lesões periféricas, tais como adenocarcinomas e carcinomas de células grandes, são mais tratáveis com biópsia transtorácica. A acurácia diagnóstica para CPPC em comparação com CPNPC para a maioria das amostras é excelente, com menor precisão para subtipos de CPNPC.

Amostras broncoscópicas incluem escovado brônquico, lavado brônquico, lavado bronquioloalveolar, aspiração por agulha fina (AAF) transbrônquica e biópsia com agulha grossa. Para uma classificação histológica mais precisa, para análise de mutação ou para fins de investigação, devem-se fazer esforços razoáveis (p. ex., biópsia com agulha grossa) para se obter mais tecido do que o que está contido em uma amostra de citologia de rotina obtida por AAF. A sensibilidade global para a utilização combinada de métodos broncoscópicos é de cerca de 80%, e, em conjunto com a biópsia de tecido, o rendimento aumenta para 85 a 90%. Assim como as amostras de biópsia transbrônquica com agulha grossa, as amostras de core biópsia transtorácica também são preferidas. A sensibilidade é maior para lesões maiores e tumores periféricos. Em geral, amostras de biópsia com agulha grossa, independentemente se transbrônquicas, transtorácicas ou guiadas por USE, são superiores a outros tipos de amostra. Isso é principalmente devido ao maior percentual de células tumorais com menos fatores de confusão, como obscurecimento de inflamação e células não neoplásicas reativas.

A citologia do escarro apresenta baixo custo e não é invasiva, mas tem um rendimento abaixo dos outros tipos de amostras, devido à preservação precária das células e maior variabilidade em adquirir uma amostra de boa qualidade. O rendimento para citologia do escarro é maior para tumores localizados maiores e com localização central, como a histologia do carcinoma espinocelular e do carcinoma de pequenas células. A especificidade para citologia do escarro atinge uma média de 100%, embora a sensibilidade em geral seja inferior a 70%. A precisão da citologia do escarro melhora com o aumento do número de amostras analisadas. Consequentemente, recomenda-se a análise de pelo menos três amostras de escarro.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

O estadiamento do câncer de pulmão consiste em duas partes: a primeira é determinar a localização do tumor e possíveis locais metastáticos (estadiamento anatômico) e a segunda é avaliar a capacidade do paciente de resistir a vários tratamentos antitumorais (estadiamento fisiológico). Todos os pacientes com câncer de pulmão devem passar por anamnese e exame físico completos, com avaliação clínica de todos os outros problemas, determinação do estado de desempenho e história de perda de peso. A linha mais significativa de demarcação está entre aqueles pacientes que são candidatos à ressecção cirúrgica e aqueles que são inoperáveis, mas irão se beneficiar de quimioterapia, radioterapia ou ambas. O estadiamento relativo a um potencial do paciente para a ressecção cirúrgica é principalmente aplicável a CPNPC.

ESTADIAMENTO ANATÔMICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

O estadiamento preciso de pacientes com CPNPC é essencial para determinar o tratamento adequado em pacientes com doença ressecável e evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários em pacientes com doença avançada **(Fig. 107.3)**. Todos os pacientes com CPNPC devem ser submetidos a imagem radiográfica inicial com tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) ou, de preferência, TC-PET. O exame PET tenta identificar os locais de malignidade com base no metabolismo da glicose pela medição da absorção de ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG). Células de divisão rápida, presumivelmente nos tumores de pulmão, preferencialmente irão captar ^{18}F-FDG e aparecer como uma “zona quente”. Até o momento, a PET tem sido usada principalmente para estadiamento e detecção de metástases no câncer de pulmão e na detecção de nódulos > 15 mm de diâmetro. Demonstrou-se que a imagem combinada de

^{18}F-FDG TC-PET melhora a precisão do estadiamento em CPNPC em comparação com a correlação visual de PET e TC ou cada estudo isoladamente. Descobriu-se que TC-PET é superior na identificação de linfonodos mediastinais patologicamente aumentados e metástases extratorácicas. Um valor padronizado de captação (VPC) de > 2,5 na PET é altamente suspeito de malignidade. Falsos negativos podem ser observados no diabetes, em lesões menores que 8 mm e em tumores de crescimento lento (p. ex., tumores carcinoides ou adenocarcinoma bem diferenciado). Os falsos positivos podem ser observados nas infecções e na doença granulomatosa (p. ex., tuberculose). Assim, a PET nunca deve ser utilizada isoladamente para diagnosticar câncer de pulmão, envolvimento mediastinal ou metástases. É necessária a confirmação com biópsia. Para metástases cerebrais, a ressonância magnética (RM) é o método mais eficaz. A RM também pode ser útil em determinadas circunstâncias, como tumores de sulco superior, para descartar o envolvimento do plexo braquial, mas em geral não desempenha um papel importante no estadiamento de CPNPC.

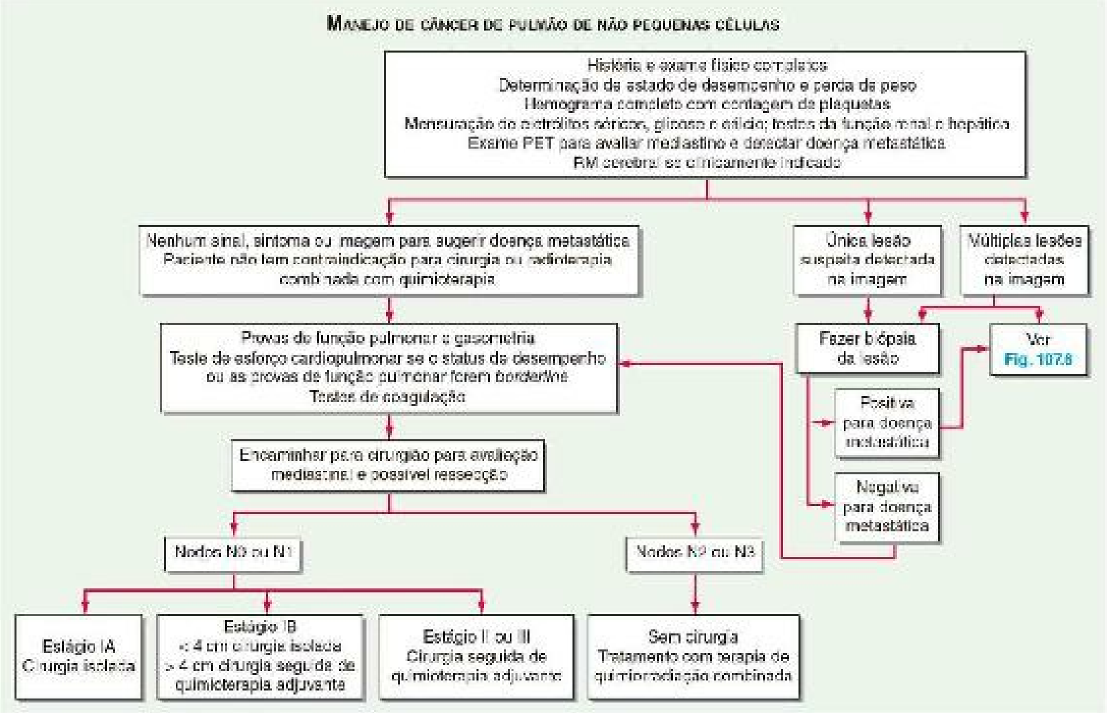
MANEJO DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS
História e exame físico completos
Determinação do estado de desempenho e perda de peso
Hemograma completo com contagem de plaquetas
Mensuração de eletrólitos séricos, glicose e cálcio; testes da função renal e hepática
Exame PET para avaliar mediastino e detectar doença metastática
RM cerebral se clinicamente indicado
Nenhum sinal, sintoma ou imagem para sugerir doença metastática
Paciente não tem contraindicação para cirurgia ou radioterapia combinada com quimioterapia
Única lesão suspeita detectada na imagem
Múltiplas lesões detectadas na imagem
Provas de função pulmonar e gasometria
Teste de esforço cardiopulmonar se o status de desempenho ou as provas de função pulmonar forem borderline
Testes de coagulação
Fazer biópsia da lesão
Ver Fig. 107.8
Positiva para doença metastática
Negativa para doença metastática
Encaminhar para cirurgião para avaliação mediastinal e possível ressecção
Nodos N0 ou N1
Nodos N2 ou N3
Estágio IA
Cirurgia isolada
Estágio IB
< 4 cm cirurgia isolada
> 4 cm cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante
Estágio II ou III
Cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante
Sem cirurgia
Tratamento com terapia de quimiorradiação combinada

FIGURA 107.3 **Algoritmo para tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células.** RM, ressonância magnética; PET, tomografia por emissão de pósitrons.

Em pacientes com CPNPC, as maiores contraindicações à potencial ressecção curativa são metástases extratorácicas, síndrome da veia cava superior, paralisia das pregas vocais e, na maioria dos casos, paralisia do nervo frênico, derrame pleural maligno, tamponamento cardíaco, tumor de 2 cm da carina (potencialmente curável com combinação de quimiorradioterapia), metástases no pulmão contralateral, metástase para linfonodos supraclaviculares, metástase para nodo mediastinal contralateral (potencialmente curável com quimiorradioterapia combinada) e envolvimento da artéria pulmonar principal. Nas situações em que farão diferença no tratamento, os achados anormais de exame requerem confirmação tecidual de malignidade para que os pacientes não sejam impedidos de ser submetidos a cirurgia potencialmente curativa.

O melhor previsor de doença metastática continua sendo anamnese cuidadosa e exame físico. Se os sinais, os sintomas ou os achados de exame físico sugerem a presença de malignidade, em seguida deve-se realizar imagem sequencial começando com o estudo mais adequado. Se os resultados da avaliação clínica forem negativos, então estudos de imagem além de TC-PET são desnecessários, e a pesquisa para a doença metastática é concluída. Mais controversa é a maneira como se devem avaliar pacientes com doença conhecida de estágio III. Como esses pacientes são mais propensos a ter doença metastática oculta assintomática, as diretrizes atuais recomendam uma avaliação mais ampla da imagem, incluindo imagens do cérebro com TC ou RM. Em pacientes nos quais a doença metastática distante tenha sido descartada, a situação dos linfonodos deve ser avaliada por uma combinação de imagens radiográficas e/ou técnicas minimamente invasivas, como as mencionadas anteriormente, e/ou técnicas invasivas como mediastinoscopia, mediastinotomia, toracoscopia ou toracotomia. Cerca de um quarto até metade dos pacientes diagnosticados com CPNPC irá ter metástase de linfonodo mediastinal no momento do diagnóstico. A amostragem de linfonodos é recomendada em todos os pacientes com gânglios aumentados detectados por TC ou PET e em pacientes com tumores grandes ou tumores que ocupam o terço interno do pulmão. A extensão do envolvimento ganglionar mediastinal é importante na determinação da estratégia de tratamento apropriada: ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante *versus* quimiorradioterapia isolada (ver adiante). Uma nomenclatura-padrão para se referir à localização dos linfonodos envolvidos no câncer de pulmão tem evoluído **(Fig. 107.4)**.

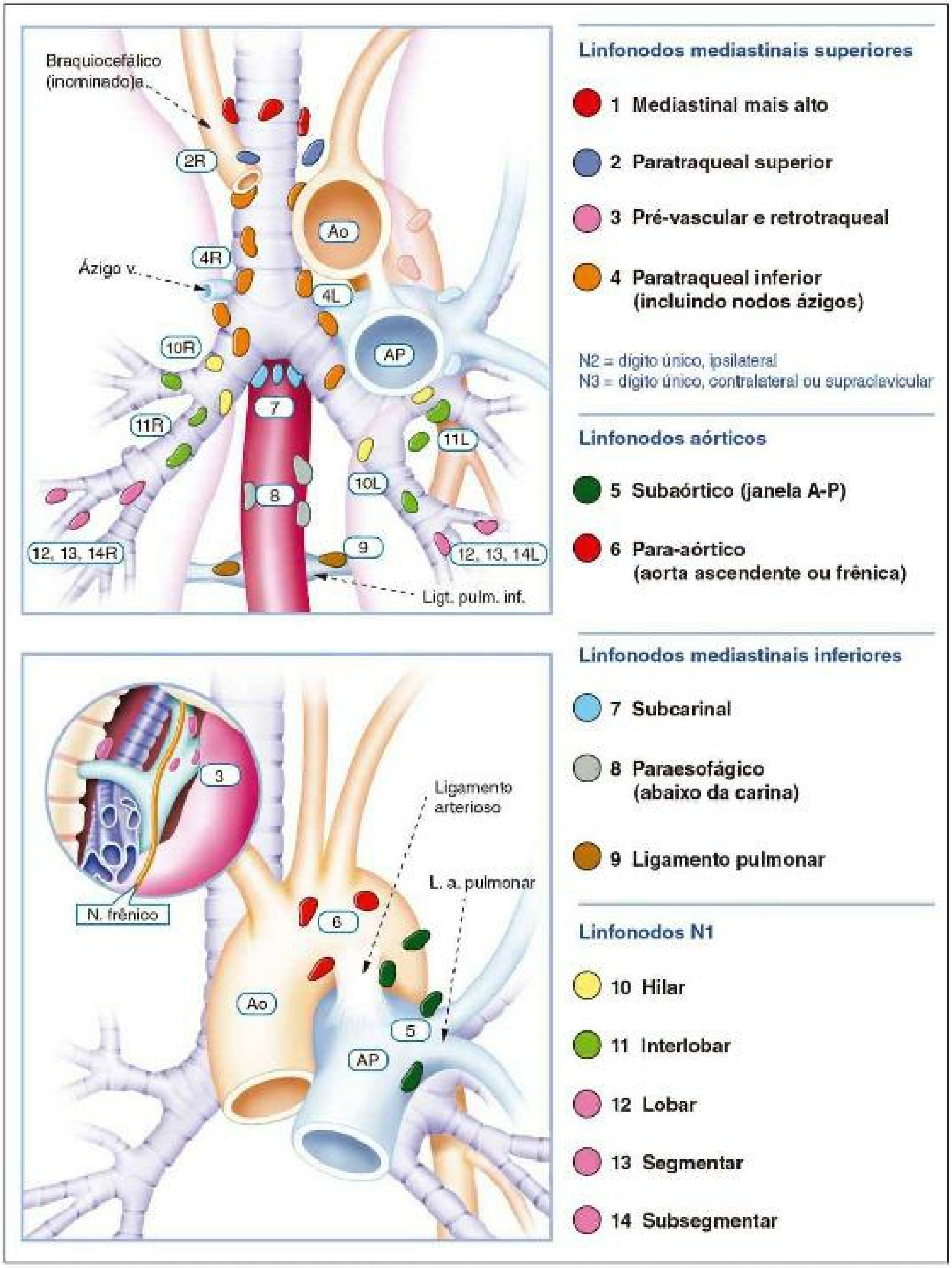
Braquiocefálico (inominado)a.
2R
Ao
4R
Ázigo v.
4L
10R
AP
7
11R
11L
8
10L
12, 13, 14R
9
12, 13, 14L
Ligt. pulm. inf.
3
Ligamento arterioso
N. frênico
L. a. pulmonar
6
Ao
5
AP
Linfonodos mediastinais superiores
1 Mediastinal mais alto
2 Paratraqueal superior
3 Pré-vascular e retrotraqueal
4 Paratraqueal inferior (incluindo nodos ázigos)
N2 = dígito único, ipsilateral
N3 = dígito único, contralateral ou supraclavicular
Linfonodos aórticos
5 Subaórtico (janela A-P)
6 Para-aórtico (aorta ascendente ou frênica)
Linfonodos mediastinais inferiores
7 Subcarinal
8 Paraesofágico (abaixo da carina)
9 Ligamento pulmonar
Linfonodos N1
10 Hilar
11 Interlobar
12 Lobar
13 Segmentar
14 Subsegmentar

FIGURA 107.4 **Estações linfonodais a serem pesquisadas no estadiamento do câncer de pulmão de não pequenas células.** Mapa de linfonodos da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), que inclui o agrupamento proposto de estações linfonodais em "zonas" para fins de análises prognósticas. a., artéria; Ao, aorta; Ligt. pulm. inf., ligamento pulmonar inferior; N., nervo; AP, artéria pulmonar; v. veia.

Em pacientes com CPPC, as recomendações atuais de estadiamento incluem TC de tórax e abdome (devido à alta frequência de envolvimento hepático e suprarrenal), RM do cérebro (positiva em 10% dos pacientes assintomáticos) e cintilografia óssea se os sinais ou sintomas sugerirem o envolvimento da doença nessas áreas **(Fig. 107.5)**. Embora existam menos dados sobre o uso de TC-PET no CPPC, as Diretrizes de Prática Baseada em Evidências mais recentes do American College of Chest Physicians recomendam exames PET em pacientes com CPPC de estágio clínico I que estão sendo considerados para ressecção cirúrgica de intenção curativa. Além disso, o estadiamento mediastinal invasivo e a imagem extratorácica (RM/TC e PET de crânio ou TC abdominal mais exame ósseo) também são recomendados para pacientes com CPPC de estágio clínico I se ressecção cirúrgica com intenção curativa for contemplada. Algumas diretrizes práticas também recomendam o uso de exame PET no estadiamento de pacientes com CPPC que são candidatos potenciais à adição de radioterapia torácica à quimioterapia. Biópsias de medula óssea e aspirações raramente são realizadas dada a baixa incidência de metástases isoladas da medula óssea. Pode-se conseguir confirmação de doença metastática, nódulos pulmonares ipsilaterais ou contralaterais ou metástases além do mediastino por meio das mesmas modalidades recomendadas anteriormente para pacientes com CPNPC.

Se um paciente tem sinais ou sintomas de compressão da medula espinal (dor, fraqueza, paralisia, retenção urinária), deve-se realizar uma TC ou RM espinal e exame da citologia do líquido cerebrospinal. Se houver evidências de metástases na imagem, um neurocirurgião deve ser consultado para possível ressecção cirúrgica paliativa e/ou um radio-oncologista deve ser consultado para radioterapia paliativa no local da compressão. Se os sinais ou sintomas de leptomeningite se desenvolverem em qualquer momento em um paciente com câncer de pulmão, uma RM do cérebro e da medula espinal deve ser realizada, bem como punção espinal para detecção de células malignas. Se a punção lombar for negativa, deve-se considerar uma repetição da punção. Não existe atualmente qualquer terapia aprovada para tratamento de doença leptomeníngea.

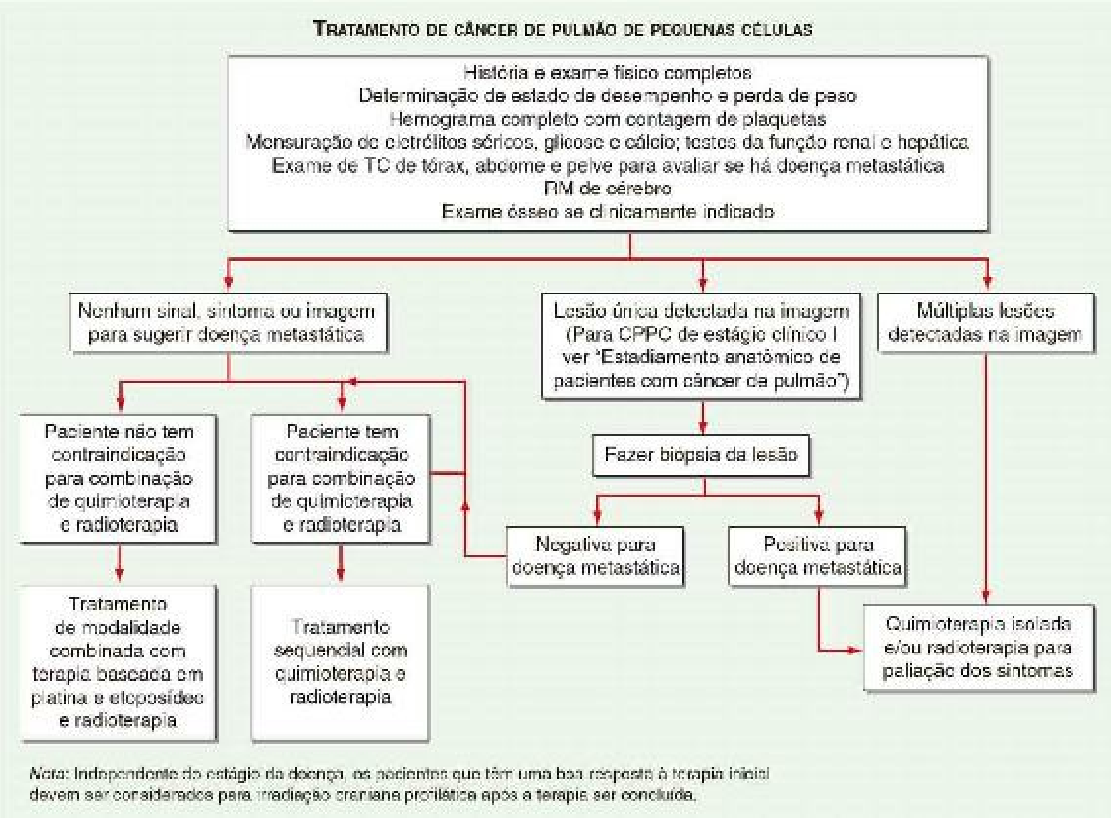
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS
História e exame físico completos
Determinação de estado de desempenho e perda de peso
Hemograma completo com contagem de plaquetas
Mensuração de eletrólitos séricos, glicose e cálcio; testes da função renal e hepática
Exame de TC de tórax, abdome e pelve para avaliar se há doença metastática
RM de cérebro
Exame ósseo se clinicamente indicado
Nenhum sinal, sintoma ou imagem para sugerir doença metastática
Lesão única detectada na imagem (Para CPPC de estágio clínico I ver "Estadiamento anatômico de pacientes com câncer de pulmão")
Múltiplas lesões detectadas na imagem
Paciente não tem contraindicação para combinação de quimioterapia e radioterapia
Paciente tem contraindicação para combinação de quimioterapia e radioterapia
Fazer biópsia da lesão
Negativa para doença metastática
Positiva para doença metastática
Tratamento de modalidade combinada com terapia baseada em platina e etoposídeo e radioterapia
Tratamento sequencial com quimioterapia e radioterapia
Quimioterapia isolada e/ou radioterapia para paliação dos sintomas
Nota: Independente do estágio da doença, os pacientes que têm uma boa resposta à terapia inicial devem ser considerados para irradiação craniana profilática após a terapia ser concluída.

FIGURA 107.5 Algoritmo de tratamento de câncer de pulmão de pequenas células. TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética.

SISTEMA DE ESTADIAMENTO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

O sistema internacional de estadiamento tumor-linfonodo-metástase (TNM) fornece informações prognósticas úteis e é usado para estadiar todos os pacientes com CPNPC. Os vários T (tamanho do tumor), N (acometimento de linfonodos regionais) e M (presença ou ausência de metástase a distância) são combinados para formar grupos de estágios diferentes **(Quadros 107.6 e 107.7)**. A edição anterior do sistema de estadiamento TNM para câncer de pulmão foi desenvolvida com base em um banco de dados relativamente pequeno de pacientes de uma única instituição. A sétima edição mais recente do sistema de estadiamento TNM entrou em vigor em 2010 e desenvolveu-se com o uso de um banco de dados muito mais robusto de mais de 100.000 pacientes com câncer de pulmão que foram tratados em vários países entre 1990 e 2000. Dados de 67.725 pacientes com CPNPC foram então usados para reavaliar o valor prognóstico dos descritores de TNM **(Quadro 107.8)**. A principal distinção entre a sexta e a sétima edição dos sistemas de estadiamento internacional encontra-se na classificação T; tumores T1 são divididos em tumores de tamanho ≤ 2 cm, pois descobriu-se que esses pacientes têm um melhor prognóstico em comparação com pacientes com tumores > 2 cm, mas ≤ 3 cm. Os tumores T2 são divididos naqueles > 3 cm, mas ≤ 5 cm, e naqueles > 5 cm, mas ≤ 7 cm. Os tumores > 7 cm são considerados T3 e também incluem tumores com invasão para estruturas locais como parede torácica e diafragma e nódulos adicionais no mesmo lobo. Os tumores T4 incluem aqueles de qualquer tamanho com invasão para mediastino, coração, grandes vasos, traqueia ou esôfago ou múltiplos nódulos no pulmão ipsilateral. Nenhuma alteração foi feita para a classificação atual de comprometimento linfonodal (N). Os pacientes com metástases podem ser classificados como M1a (derrame pleural ou pericárdico maligno, nódulos pleurais ou nódulos no pulmão contralateral) ou M1b (metástases a distância; p. ex., metástase óssea, de fígado, suprarrenal ou cerebral). Com base nesses dados, cerca de um terço dos pacientes apresenta doença localizada que pode ser tratada com uma tentativa de cura (cirurgia ou radioterapia), um terço tem doença local ou regional que pode ou não ser passível de uma tentativa de cura, e um terço tem doença metastática no momento do diagnóstico.

QUADRO 107.6 SÉTIMA EDIÇÃO DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO TNM PARA CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Sistema de estadiamento TNM para câncer de pulmão (7ª edição)	
Tumor primário (T)	
T1	Tumor ≤ 3 cm de diâmetro, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem invasão mais proximal que brônquio lobar
T1a	Tumor ≤ 2 cm de diâmetro
T1b	Tumor > 2 cm, mas ≤ 3 cm de diâmetro
T2	Tumor > 3 cm, mas ≤ 7 cm, ou tumor com qualquer dos seguintes:
	Envolve brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carina
	Invade pleura visceral
	Associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até região hilar, mas sem envolver todo o pulmão
T2a	Tumor > 3 cm, mas ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm, mas ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm ou qualquer dos seguintes:
	Invade diretamente qualquer dos seguintes: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, brônquio principal < 2 cm da carina (sem envolvimento da carina)
	Atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão
	Nódulos tumorais separados no mesmo lobo
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina ou com nódulos tumorais separados em um lobo ipsilateral diferente
Linfonodos regionais (N)	
N0	Sem metástases nos linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e nodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta

N2	Metástase em linfonodo(s) mediastinal(is) e/ou subcarinal(is)
N3	Metástase em linfonodo(s) mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou supraclavicular
Metástases a distância (M)	
M0	Nenhuma metástase a distância
M1	Metástase a distância
M1a	Nódulo(s) tumoral(is) separado(s) em lobo contralateral; tumor com nódulos pleurais ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase a distância (em órgãos extratorácicos)

Abreviação: TNM: tumor-linfonodo-metástase.
Fonte: Reproduzido, com autorização, de P Goldstraw et al.: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

QUADRO 107.7 SÉTIMA EDIÇÃO DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO TNM PARA CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Agrupamentos de estágios			
Estágio IA	T1a-T1b	N0	M0
Estágio IB	T2a	N0	M0
Estágio IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estágio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Estágio IIIB	T4	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b

Abreviação: TNM: tumor-linfonodo-metástase.
Fonte: Reproduzido, com autorização, de P Goldstraw et al.: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

QUADRO 107.8 SOBREVIDA DE CINCO ANOS POR ESTÁGIO E CLASSIFICAÇÃO TNM DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (SÉTIMA EDIÇÃO)

Estágio	TNM sétima edição	Taxa de sobrevida em 5 anos (%)
IA	T1a-T1bN0M0	73%
IB	T2aN0M0	58%
IIA	T1a-T2aN1M0 T2bN0M0	46%
IIB	T2bN1M0 T3N0M0	36%
IIIA	T1a-T3N2M0 T3N1M0 T4N0-1M0	24%

IIIB	T4N2M0 T1a-T4N3M0	9%
IV	Qualquer T Qualquer N mais M1a ou M1b	13%

Abreviação: TNM: tumor-linfonodo-metástase.

SISTEMA DE ESTADIAMENTO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

Em pacientes com CPPC, atualmente recomenda-se que tanto o sistema do Veterans Administration como a sétima edição do sistema do American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (TNM) sejam usados para classificar o estágio do tumor. O sistema do Veterans Administration é um sistema de dois estágios distinto que divide os pacientes naqueles com doença de estágio limitado ou extenso. Os pacientes com doença em estágio limitado (DL) têm câncer que está restrito ao hemitórax ipsilateral e podem ser enquadrados em um campo tolerável de radiação. Por isso, o acometimento de linfonodos supraclaviculares contralaterais e do nervo laríngeo recorrente e a obstrução da veia cava superior podem ser parte da doença em estágio limitado. Os pacientes com doença extensa (DE) apresentam doença metastática evidente em imagem ou exame físico. Tamponamento cardíaco, derrame pleural maligno e acometimento bilateral do parênquima pulmonar em geral qualificam a doença como no estágio DE, uma vez que os órgãos envolvidos não podem ser enquadrados de maneira segura ou eficaz no campo de única radioterapia. Sessenta a 70% dos pacientes são diagnosticados com DE à apresentação. O sistema de estadiamento TNM é preferido no paciente raro com CPPC que se apresenta com o que parece ser a doença clínica de estágio I (ver anteriormente).

ESTADIAMENTO FISIOLÓGICO

Os pacientes com câncer de pulmão em geral têm outras condições comórbidas relacionadas com tabagismo, como doença cardiovascular e DPOC. Para melhorar sua condição pré-operatória, os problemas passíveis de correção (p. ex., anemia, distúrbios hidreletrolíticos, infecções, doença cardíaca e arritmias) devem ser abordados, fisioterapia torácica apropriada deve ser instituída, e os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar. Como nem sempre é possível prever se uma lobectomia ou pneumonectomia será necessária até a época da operação, uma abordagem conservadora consiste em restringir a cirurgia de ressecção aos pacientes com possibilidade de tolerar uma pneumonectomia. Os pacientes com volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) de mais de 2 L ou mais que 80% do previsto podem tolerar uma pneumonectomia, e aqueles com VEF_1 maior que 1,5 L têm reserva adequada para uma lobectomia. Em pacientes com função pulmonar *borderline*, mas um tumor ressecável, o teste de esforço cardiopulmonar poderia ser realizado como parte da avaliação fisiológica. Esse teste possibilita uma estimativa do consumo máximo de oxigênio ($\mathrm{V\dot{o}}_{2max}$). Um $\mathrm{V\dot{o}}_{2max}$ < 15 mL/(kg.min) prevê maior risco de complicações pós-operatórias. Os pacientes considerados incapazes de tolerar lobectomia ou pneumonectomia a partir de um ponto funcional pulmonar podem ser candidatos a ressecções mais limitadas, como a ressecção segmentar em cunha ou anatômica, embora esses procedimentos estejam associados a taxas significativamente mais altas de recorrência local e uma tendência à redução da sobrevida global. Todos os pacientes devem ser avaliados para risco cardiovascular usando as diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association. Um infarto do miocárdio nos últimos três meses constitui uma contraindicação à cirurgia torácica, porque 20% dos pacientes irão morrer por causa de um novo infarto. Um infarto nos últimos seis meses é uma contraindicação relativa. Outras contraindicações importantes são as arritmias fora de controle, VEF_1 de menos de 1 L, retenção de CO_2 (P_{CO_2} em repouso > 45 mmHg), D_{CO} < 40% e hipertensão pulmonar grave.

TRATAMENTO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

A abordagem terapêutica global para pacientes com CPNPC é mostrada na **Figura 107.3**.

CARCINOMAS OCULTOS E DE ESTÁGIO 0

Os pacientes com atipia grave na citologia do escarro têm um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pulmão comparados com aqueles sem atipia. Na circunstância incomum em que células malignas são identificadas em uma amostra de escarro ou lavado brônquico, mas a imagem do tórax parece normal (tumor no estágio TX), a lesão precisa ser localizada. É possível localizar mais de 90% dos tumores mediante um exame meticuloso da árvore brônquica com um broncoscópio de fibra óptica sob anestesia geral e coleta de uma série de raspados diferenciais e biópsias. A ressecção cirúrgica após localização broncoscópica mostrou melhorar a sobrevida se comparada com ausência de tratamento. O acompanhamento estrito desses pacientes é indicado devido à elevada incidência de segundos cânceres de pulmão primários (5% por paciente por ano).

NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO E OPACIDADES EM “VIDRO FOSCO”

Um nódulo pulmonar solitário é definido como densidade aos raios X completamente circundada por pulmão aerado normal com margens circunscritas, de qualquer formato, em geral com 1 a 6 cm no seu maior diâmetro. A abordagem a um paciente com nódulo pulmonar solitário se baseia em uma estimativa da probabilidade de câncer, determinada de acordo com a história de tabagismo do paciente, sua idade e as características na imagem **(Quadro 107.9)**. Raios X e TC torácicos antigos devem ser obtidos se disponíveis para comparação. Um exame de PET pode ser útil se a lesão tiver mais de 7 a 8 mm de diâmetro. Caso o diagnóstico não seja evidente, os pesquisadores da Mayo Clinic relataram que características clínicas (idade, estado de tabagismo e diagnóstico anterior de câncer) e três características radiológicas (diâmetro do nódulo, espiculação e localização no lobo superior) são preditores independentes de malignidade. Até o momento, apenas dois critérios radiográficos são considerados preditores da natureza benigna de um nódulo pulmonar solitário: ausência de crescimento em um período maior que dois anos e determinados padrões característicos de calcificação. A calcificação, isoladamente, não exclui malignidade; um ninho central denso, múltiplos focos pontilhados e calcificações em forma de "olho de touro" (granuloma) e "pipoca" (hamartoma) são altamente sugestivos de lesão benigna. Em contrapartida, uma lesão relativamente grande, ausência ou assimetria da calcificação, sintomas torácicos, atelectasia associada, pneumonite ou crescimento da lesão revelados por comparação com raio X ou TC antiga ou exame PET positivo podem ser sugestivos de processo maligno e justificam mais tentativas de estabelecer um diagnóstico histológico. Na **Figura 107.6**, há um algoritmo para avaliação dessas lesões.

QUADRO 107.9 **AVALIAÇÃO DE RISCO DE CÂNCER EM PACIENTES COM NÓDULOS PULMONARES SOLITÁRIOS**

	Risco		
Variável	**Baixo**	**Intermediário**	**Alto**
Diâmetro (cm)	< 1,5	1,5-2,2	≥ 2,3
Idade (anos)	< 45	45-60	> 60
Estado de tabagismo	Nunca fumou	Fumante atual (< 20 cigarros/dia)	Fumante atual (> 20 cigarros/dia)
Estado de cessação do tabagismo	Parou ≥ 7 anos atrás ou parou	Parou < 7 anos atrás	Nunca parou
Características das margens do nódulo	Lisa	Recortada	Coroa radiada ou espiculada

Fonte: Reproduzido com autorização de D Ost et al.: N Engl J Med 348:2535, 2003.

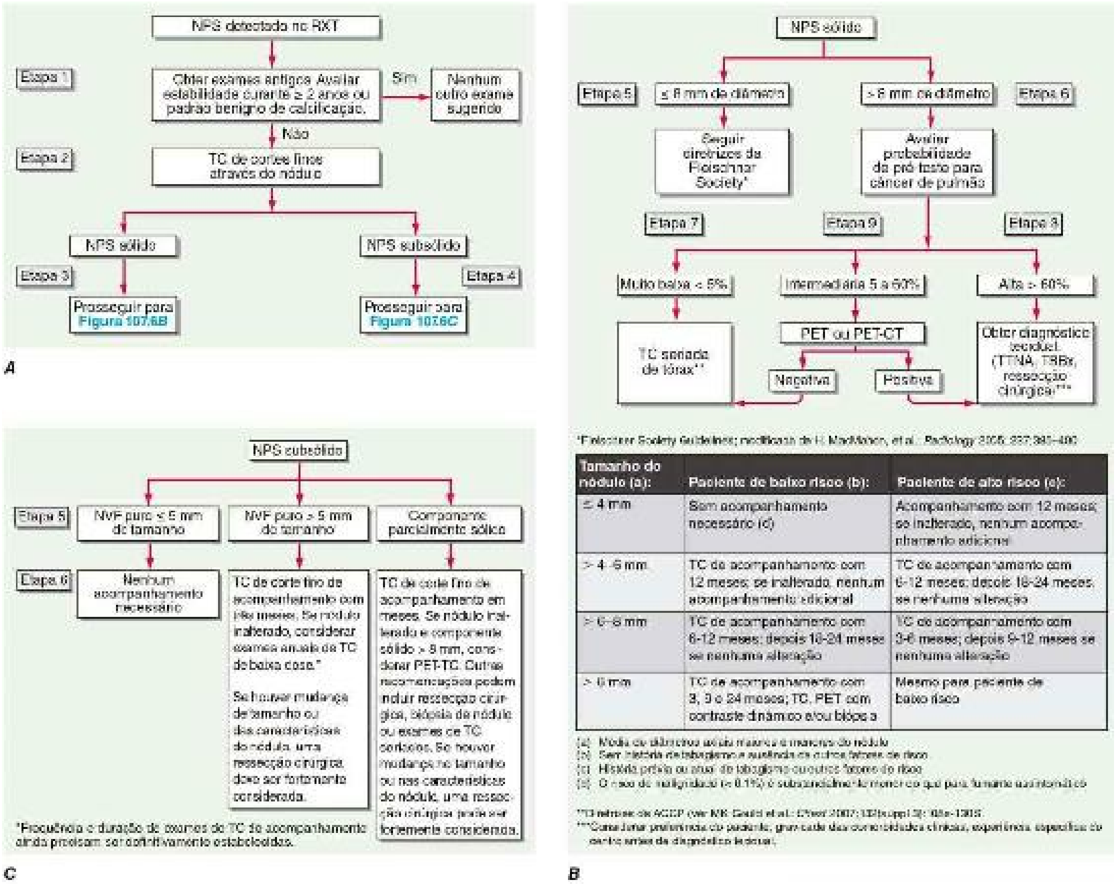
NPS detectado no RXT
Etapa 1
Obter exames antigos. Avaliar estabilidade durante ≥ 2 anos ou padrão benigno de calcificação.
Sim
Nenhum outro exame sugerido
Não
Etapa 2
TC de cortes finos através do nódulo
NPS sólido
NPS subsólido
Etapa 3
Etapa 4
Prosseguir para Figura 107.6B
Prosseguir para Figura 107.6C
A
NPS sólido
Etapa 5
≤ 8 mm de diâmetro
> 8 mm de diâmetro
Etapa 6
Seguir diretrizes da Fleischner Society*
Avaliar probabilidade de pré-teste para câncer de pulmão
Etapa 7
Etapa 9
Etapa 8
Muito baixa < 5%
Intermediária 5 a 60%
Alta > 60%
TC seriada de tórax**
PET ou PET-CT
Obter diagnóstico tecidual (TTNA, TBBx, ressecção cirúrgica)***
Negativa
Positiva
B
NPS subsólido
Etapa 5
NVF puro ≤ 5 mm de tamanho
NVF puro > 5 mm de tamanho
Componente parcialmente sólido
Etapa 6
Nenhum acompanhamento necessário
C

TC de corte fino de acompanhamento com três meses. Se nódulo inalterado, considerar exames anuais de TC de baixa dose.*

Se houver mudança de tamanho ou das características do nódulo, uma ressecção cirúrgica deve ser fortemente considerada.

TC de corte fino de acompanhamento em meses. Se nódulo inalterado e componente sólido > 5 mm, considerar PET-TC. Outras recomendações podem incluir ressecção cirúrgica, biópsia de nódulo ou exames de TC seriados. Se houver mudança no tamanho ou nas características do nódulo, uma ressecção cirúrgica pode ser fortemente considerada.

*Frequência e duração de exames de TC de acompanhamento ainda precisam ser definitivamente estabelecidas.

*Fleischner Society Guidelines; modificado de H. MacMahon, et al.: Radiology 2005; 237:395–400

Tamanho do nódulo (a):	Paciente de baixo risco (b):	Paciente de alto risco (c):
≤ 4 mm	Sem acompanhamento necessário (d)	Acompanhamento com 12 meses; se inalterado, nenhum acompanhamento adicional
> 4–6 mm	TC de acompanhamento com 12 meses; se inalterado, nenhum acompanhamento adicional	TC de acompanhamento com 6-12 meses; depois 18-24 meses, se nenhuma alteração
> 6–8 mm	TC de acompanhamento com 6-12 meses; depois 18-24 meses se nenhuma alteração	TC de acompanhamento com 3-6 meses; depois 9-12 meses se nenhuma alteração
> 8 mm	TC de acompanhamento com 3, 9 e 24 meses; TC, PET com contraste dinâmico e/ou biópsia	Mesmo para paciente de baixo risco

(a) Média do diâmetro axial maior e menor do nódulo
(b) Sem história de tabagismo e ausência de outros fatores de risco
(c) História prévia ou atual de tabagismo ou outros fatores de risco
(d) O risco de malignidade (< 0.1%) é substancialmente menor do que para fumante assintomático

**Diretrizes da ACCP (ver MK Gould et al.: Chest 2007; 132(suppl 3): 108s-130S.
***Considerar preferência do paciente, gravidade das comorbidades clínicas, experiência específica do centro antes do diagnóstico tecidual.

FIGURA 107.6 ***A.*** Algoritmo para avaliação de nódulo pulmonar solitário (NPS). ***B.*** Algoritmo para avaliação de NPS sólido. ***C.*** Algoritmo para avaliação de NPS semissólido. TC, tomografia computadorizada; RXT, raio X de tórax; NVF, nódulo em vidro fosco; PET, tomografia com emissão de pósitrons; TBBx, biópsia transbrônquica, de *transbronchial biopsy*; TTNA, biópsia de agulha transtorácica, de *transthoracic needle biopsy*. *(Adaptada de VK Patel et al.: Chest 143:840, 2013.)*

Desde o advento do rastreamento com TC, pequenas opacidades em “vidro fosco” (OVFs) têm sido observadas com frequência, em particular à medida que a maior sensibilidade da TC possibilita a detecção de lesões cada vez menores. Muitas dessas OVFs, quando submetidas à biópsia, mostram ser hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), adenocarcinoma *in situ* (AIS) ou adenocarcinoma minimamente invasivo (AMI). HAA em geral é um nódulo < 5 mm e minimamente nebuloso, também chamado de não sólido ou em vidro fosco (ou seja, atenuação nebulosa ligeiramente aumentada, componente não sólido e preservação das margens brônquicas e vasculares). Na TC de cortes finos, AIS em geral é um nódulo não sólido e tende a ser ligeiramente mais opaco que a HAA. AMI é principalmente sólido, em geral com um componente sólido central pequeno (< 5 mm). No entanto, existe sobreposição entre as características de imagens das lesões pré-invasivas e minimamente invasivas no espectro do adenocarcinoma de pulmão. Adenocarcinomas lepídicos em geral são sólidos, mas podem ser não sólidos. Da mesma maneira, os adenocarcinomas invasivos pequenos em geral são sólidos e podem exibir um componente não sólido pequeno.

MANEJO DO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS DE ESTÁGIOS I E II

Ressecção cirúrgica em câncer de pulmão de não pequenas células de estágios I e II A ressecção cirúrgica, idealmente realizada por um cirurgião experiente, é o tratamento de escolha para pacientes com CPNPC de estágio clínico I e II que são capazes de tolerar o procedimento. As taxas de mortalidade cirúrgicas para pacientes submetidos à ressecção por cirurgiões torácicos ou cardiotorácicos são menores se comparadas com as taxas de procedimentos realizados por cirurgiões gerais. Além disso, as taxas de sobrevida são maiores em pacientes que são submetidos à ressecção em centros com alto volume de cirurgias em comparação com aqueles que realizam menos de 70 procedimentos por ano, embora centros de maior volume com frequência sirvam a populações mais velhas e de menor poder socioeconômico. A melhora na sobrevida é mais evidente no período pós-operatório. A extensão da ressecção é uma questão de critério cirúrgico com base nos achados à exploração. Em pacientes com CPNPC de estágio IA, a lobectomia é superior à ressecção em cunha com relação às taxas de recorrência local. Há também uma tendência em direção à melhora na sobrevida geral. Em pacientes com comorbidades, reserva pulmonar comprometida e lesões periféricas pequenas, uma ressecção limitada, ressecção em cunha e segmentectomia (potencialmente por cirurgia toracoscópica vídeo-assistida) podem ser uma opção cirúrgica razoável. A pneumonectomia é reservada aos pacientes com tumores muito centrais, só devendo ser feita em pacientes com excelente reserva pulmonar. As taxas de sobrevida de cinco anos são de 60 a 80% para pacientes com CPNPC de estágio I e 40 a 50% para pacientes com CPNPC de estágio II.

O estadiamento patológico preciso requer amostragem de linfonodo segmentar, hilar e mediastinal adequada. Idealmente, isso inclui dissecção de um linfonodo mediastinal. No lado direito, as estações mediastinais 2D, 4D, 7, 8D e 9D devem ser dissecadas; no lado esquerdo, as estações 5, 6, 7, 8E e 9E devem ser dissecadas. Linfonodos hilares são normalmente ressecados e enviados para revisão patológica, embora seja útil dissecar especificamente e rotular os linfonodos de nível 10 quando possível. No lado esquerdo, os linfonodos de nível 2 e, por vezes, os de nível 4 em geral são obscurecidos pela aorta. Embora o benefício terapêutico de dissecção nodal *versus* amostragem nodal seja controverso, uma análise agrupada de três ensaios envolvendo pacientes com CPNPC de estágios I a IIIA demonstrou uma sobrevida de quatro anos superior em pacientes submetidos a ressecção e uma dissecção completa de linfonodo mediastinal em comparação com amostragem de linfonodo. Além disso, linfadenectomia mediastinal completa adicionou pouca morbidade à ressecção pulmonar para câncer de pulmão quando realizada por um cirurgião torácico experiente.

Radioterapia em câncer de pulmão de não pequenas células de estágios I e II

Atualmente, não há um papel para a radioterapia pós-operatória em pacientes após ressecção de CPNPC de estágio I ou II. No entanto, os pacientes com doença nos estágios I e II que recusam a cirurgia ou não são candidatos adequados para cirurgia devem ser considerados para radioterapia com intenção *curativa*. A radioterapia corporal estereotática (RTET) é uma técnica relativamente nova usada para tratar pacientes com nódulos pulmonares isolados (≤ 5 cm) que não são candidatos a ou recusam ressecção cirúrgica. O tratamento costuma ser administrado em 3 a 5 frações administradas durante 1 a 2 semanas. Em estudos não controlados, as taxas de controle da doença são > 90%, e taxas de sobrevida de cinco anos de até 60% foram relatadas com RTET. Comparativamente, as taxas de sobrevida em geral variam de 13 a 39% em pacientes com CPNPC de estágio I ou II tratados com radioterapia de feixe externo padrão. Crioablação é outra técnica ocasionalmente usada para tratar tumores isolados pequenos (ou seja, ≤ 3 cm). No entanto, existem poucos dados sobre desfechos de longo prazo com essa técnica.

Quimioterapia no câncer de pulmão de não pequenas células de estágios I e II

Embora uma metanálise de referência de ensaios de quimioterapia adjuvantes à base de cisplatina em pacientes com CPNPC de estágios I a IIIA ressecado (Estudo Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation [LACE]) tenha demonstrado uma melhora de 5,4% na sobrevida de cinco anos para quimioterapia adjuvante comparada com cirurgia isolada, o benefício de sobrevida foi aparentemente restrito a pacientes com doença de estágio II ou III **(Quadro 107.10)**. Em contrapartida, a sobrevida na verdade piorou em pacientes de estágio IA com aplicação de terapia adjuvante. No estágio IB, houve uma melhora modesta da sobrevida de importância clínica questionável. A quimioterapia adjuvante também foi prejudicial em pacientes com estado de desempenho precário (estado de desempenho de Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] = 2). Esses dados sugerem que a quimioterapia adjuvante é mais bem aplicada em pacientes com CPNPC de estágio II ou III ressecado. Não há um papel aparente para a quimioterapia adjuvante em pacientes com CPNPC de estágio IA ou IB ressecado. Uma possível exceção à proibição de terapia adjuvante nesse caso é o paciente com estágio IB com uma lesão ressecada ≥ 4 cm.

QUADRO 107.10 **ENSAIOS DE QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS**

	No. de	Taxa de sobrevida em cinco anos

Ensaio	Estágio	Tratamento	pacientes	(%)	*p*
IALT	I-III	À base de cisplatina Controle	932 835	44,5 40,4	< 0,03
BR10	IB-II	Cisplatina + vinorelbina Controle	242 240	69 54	0,03
ANITA	IB-IIIA	Cisplatina + vinorelbina Controle	407 433	60 58	0,017
ALPI	I-III	MVP Controle	548 540	50 45	0,49
BLT	I-III	À base de cisplatina Controle	192 189	60 58	0,90
CALGB	IB	Carboplatina + paclitaxel	173 171	59 57	0,10

Abreviações: ALPI, Adjuvant Lung Cancer Project Italy; ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association; BLT, Big Lung Trial; CALGB, Cancer and Lung Cancer Group B; IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial; MVP, mitomicina, vindesina e cisplatina.

Assim como com qualquer recomendação de tratamento, os riscos e os benefícios da quimioterapia adjuvante devem ser considerados em uma base individual do paciente. Se for tomada uma decisão de prosseguir com a quimioterapia adjuvante, em geral o tratamento deve ser iniciado 6 a 12 semanas após a cirurgia, supondo que o paciente esteja completamente recuperado, e deve ser administrado por não mais que quatro ciclos. Embora a quimioterapia à base de cisplatina seja o esquema de tratamento preferido, a carboplatina pode ser substituída por cisplatina em pacientes que provavelmente não toleram cisplatina por razões como função renal reduzida, presença de neuropatia ou problema auditivo. Nenhum esquema de quimioterapia específico é considerado ideal nesse caso, embora o esquema de platina mais vinorelbina seja mais comumente usado.

A quimioterapia *neoadjuvante*, que é a aplicação de quimioterapia administrada *antes* de uma tentativa de ressecção cirúrgica, tem sido defendida por alguns especialistas com a suposição de que essa abordagem irá extinguir de maneira mais eficaz as micrometástases ocultas em comparação com a quimioterapia pós-operatória. Além disso, acredita-se que a quimioterapia pré-operatória possa tornar uma lesão inoperável ressecável. Com exceção dos tumores de sulco superior, contudo, o papel da quimioterapia neoadjuvante na doença de estágios I a III não está bem-definido. No entanto, uma metanálise de 15 ensaios controlados randomizados que envolvem mais de 2.300 pacientes com CPNPC de estágios I a III sugeriu que pode haver um benefício de sobrevida modesto de cinco anos (ou seja, ~5%) que é praticamente idêntico ao benefício de sobrevida conseguido com a quimioterapia pós-operatória. Assim, a terapia neoadjuvante pode ser comprovadamente útil em determinados casos (ver adiante). Uma decisão de usar quimioterapia neoadjuvante deve sempre ser feita consultando-se um cirurgião experiente.

Deve-se destacar que todos os pacientes com CPNPC submetidos à ressecção estão em risco de recorrência, sendo que a maior parte ocorre entre 18 e 24 meses da cirurgia, ou estão desenvolvendo um segundo câncer de pulmão primário. Por isso, é razoável acompanhar esses pacientes com imagens regulares. Dados os resultados do NLST, TCs periódicas parecem ser a modalidade de triagem mais adequada. Com base no momento de ocorrência da maior parte das recidivas, algumas diretrizes recomendam TC de tórax com contraste a cada seis meses nos três primeiros anos após a cirurgia, seguida por TCs anuais do tórax sem contraste nos seguintes.

TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS DE ESTÁGIO III

O tratamento de pacientes com CPNPC de estágio III em geral requer uma abordagem de modalidades combinadas. Os pacientes com doença de estágio IIIA comumente são estratificados naqueles com doença de linfonodo mediastinal "não volumoso" ou "volumoso" (N2). Embora a definição de doença N2 "volumosa" varie um pouco na literatura, os critérios usuais incluem o tamanho de um linfonodo dominante (ou seja, > 2 a 3 cm de diâmetro do menor eixo como medido por TC), os agrupamentos de múltiplos linfonodos menores, a evidência de envolvimento nodal extracapsular ou o envolvimento de mais de duas estações de linfonodos. A distinção entre doença de estágio IIIA volumosa e não volumosa é principalmente usada para selecionar potenciais candidatos para ressecção cirúrgica *aberta* ou para ressecção após terapia neoadjuvante. Muitos aspectos da terapia de pacientes com CPNPC de estágio III continuam controversos, e a estratégia ideal de tratamento não foi claramente definida. Além disso, embora existam outras opções potenciais de tratamento, nenhuma produz uma probabilidade muito alta de cura. Ademais, pelo fato de a doença de estágio III ser altamente heterogênea, nenhuma abordagem de tratamento pode ser recomendada para todos os pacientes. Fatores importantes para guiar as escolhas de tratamento incluem a combinação especial de tumor (T) e doença nodal (N), a capacidade de atingir uma ressecção cirúrgica completa se indicado, e a condição física geral e as preferências do paciente. Por exemplo, em pacientes cuidadosamente selecionados com doença limitada de estágio IIIA em que os linfonodos mediastinais envolvidos podem ser completamente ressecados, cirurgia inicial acompanhada de quimioterapia pós-operatória (com ou sem radioterapia) pode ser indicada. Em contrapartida, para pacientes com envolvimento clinicamente evidente de linfonodo mediastinal volumoso, a abordagem-padrão ao tratamento é quimiorradioterapia concomitante. No entanto, em alguns casos, esse último grupo de pacientes pode ser candidato a cirurgia após quimiorradioterapia.

Mediastino negativo e doença não volumosa (N2, N3) Para o subgrupo de pacientes com estágio IIIA que inicialmente se pensou que tivessem doença clínica de estágio I ou II (ou seja, o envolvimento patológico de linfonodos mediastinais [N2] *não* é detectado no pós-operatório), a ressecção cirúrgica com frequência é o tratamento de escolha. Isso é seguido de quimioterapia adjuvante em pacientes com envolvimento de linfonodo microscópico em uma amostra de ressecção. A radioterapia pós-operatória (RTPO) pode também ter um papel para aqueles com margens cirúrgicas exíguas ou positivas. Os pacientes com tumores envolvendo a parede torácica ou as vias respiratórias proximais a 2 cm da carina com envolvimento de linfonodo hilar (mas não doença N2) são classificados como tendo doença T3N1 de estágio IIIA. Eles também são mais bem manejados com ressecção cirúrgica, se tecnicamente viável, seguida de quimioterapia adjuvante se tumor completamente ressecado. Os pacientes com tumores que excedem 7 cm de tamanho também são atualmente classificados como T3 e são considerados de estágio IIIA se o tumor tiver disseminado para linfonodos N1. O tratamento inicial adequado desses pacientes envolve ressecção cirúrgica quando viável, desde que o estadiamento mediastinal seja negativo, seguida de quimioterapia adjuvante para aqueles que atingiram ressecção completa do tumor. Os pacientes com doença T3N0 ou T3N1 devido à presença de nódulos satélites dentro do mesmo lobo que o tumor primário também são candidatos a cirurgia, pois são pacientes com nódulos ipsilaterais em outro lobo e linfonodos mediastinais negativos (IIIA, T4N0 ou T4N1). Embora os dados relativos à quimioterapia adjuvante nos últimos subgrupos de pacientes sejam limitados, frequentemente ela é recomendada.

Os pacientes com T4N0-1 foram reclassificados como tendo tumores de estágio IIIA na sétima edição do sistema TNM. Esses pacientes podem ter envolvimento da carina, da veia cava superior ou do corpo vertebral e ainda assim serem candidatos à ressecção cirúrgica em determinadas circunstâncias. A decisão de prosseguir com uma tentativa de ressecção deve ser feita em consulta com um cirurgião torácico experiente com frequência em associação com um cirurgião vascular ou cardíaco e um cirurgião ortopédico dependendo do local do tumor. No entanto, se uma ressecção incompleta for inevitável ou se houver evidências de envolvimento de N2 (estágio IIIB), a cirurgia para doença T4 é contraindicada. A maioria das lesões T4 é mais bem tratada com quimiorradioterapia.

O papel de RTPO em pacientes com CPNPC de estágio III completamente ressecado é controverso. Em grande medida, o uso de RTPO é ditado pela presença ou ausência de envolvimento de N2 e, e menor extensão, pelos vieses do médico que está conduzindo o tratamento. Usando a base de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER, de *Surveillance, Epidemiology and End Results*), uma metanálise recente de RTPO identificou um aumento significativo na sobrevida em pacientes com doença N2, mas não em pacientes com doença N0 ou N1. Uma análise mais anterior pelo RTPO que usou uma base de dados mais antiga produziu resultados semelhantes.

Mediastino positivo (N2, N3) Quando o envolvimento patológico de linfonodos mediastinais é documentado no pré-operatório, uma abordagem de modalidade combinada é recomendada, supondo-se que o paciente é candidato a tratamento com intenção curativa. Esses pacientes estão sob alto risco de recorrência local e distante se tratados com ressecção apenas. Para pacientes com doença de estágio III que não são candidatos à ressecção cirúrgica inicial, a quimiorradioterapia *concomitante* é mais comumente usada como o tratamento inicial. Demonstrou-se que a quimiorradioterapia concomitante produz sobrevida superior em comparação com a quimiorradioterapia *sequencial*; entretanto, também está associada a maiores toxicidades do hospedeiro (incluindo fadiga, esofagite e neutropenia). Portanto, para pacientes com bom estado de desempenho, a quimiorradioterapia concomitante é a abordagem de tratamento preferida, enquanto a quimiorradioterapia sequencial pode ser mais adequada para pacientes com estado de desempenho que não é tão bom. Para pacientes que *não* são candidatos a uma abordagem de tratamento com modalidade combinada, em geral devido a estado de desempenho precário ou uma comorbidade que torna a quimioterapia insustentável, a radioterapia isoladamente pode fornecer um benefício de sobrevida modesto, além de paliação dos sintomas.

Para pacientes com doença N2 potencialmente ressecável, não se sabe se a cirurgia após quimiorradioterapia neoadjuvante melhora a sobrevida. Em um ensaio randomizado pelo Intergroup patrocinado pelo NCI que comparou quimiorradioterapia concorrente isolada com quimiorradioterapia seguida por tentativa de ressecção cirúrgica, não se observou benefício de sobrevida no braço trimodal comparado com terapia bimodal. Na verdade, os pacientes submetidos à pneumonectomia tiveram um desfecho de sobrevida pior. Em contrapartida, aqueles tratados com uma lobectomia pareceram ter uma vantagem de sobrevida com base em uma análise de subgrupo retrospectiva. Assim, em pacientes saudáveis em outros aspectos, cuidadosamente selecionados, com envolvimento de linfonodo mediastinal não volumoso, a cirurgia pode ser uma opção razoável se o tumor primário puder ser completamente ressecado com uma lobectomia. Este não é o caso se uma pneumonectomia for necessária para conseguir a ressecção completa.

Tumores de sulco superior (tumores de Pancoast) Tumores de sulco superior representam um subgrupo distinto de doença de estágio III. Esses tumores surgem no ápice do pulmão e podem invadir a segunda e a terceira costela, o plexo braquial, os vasos subclávios, o gânglio estrelado e os corpos vertebrais adjacentes. Eles também podem ser associados à síndrome de Pancoast, caracterizada por dor que pode surgir no ombro ou na parede torácica ou irradiar para o pescoço. A dor irradia caracteristicamente para a superfície ulnar da mão. Síndrome de Horner (enoftalmia, ptose, miose e anidrose) devido à invasão da cadeia simpática paravertebral também pode estar presente. Os pacientes com esses tumores devem se submeter aos mesmos procedimentos de estadiamento que todos os outros pacientes com CPNPC de estágio II ou III. A quimioterapia neoadjuvante ou combinada seguida de cirurgia é reservada para aqueles sem envolvimento de N2. Essa abordagem produz desfechos de sobrevida excelentes (> 50% de sobrevida de cinco anos em pacientes com ressecção de R0). Os pacientes com doença de N2 apresentam menor probabilidade de obter benefícios com a cirurgia e podem ser tratados apenas com quimiorradioterapia. Os pacientes que apresentam doença metastática podem ser tratados com radioterapia (com ou sem quimioterapia) para paliação dos sintomas.

TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO

Aproximadamente 40% dos pacientes com CPNPC apresentam doença de estágio IV avançada no momento do diagnóstico. Esses pacientes apresentam uma sobrevida média precária (4-6 meses) e uma sobrevida de 1 ano de 10% quando tratados com o melhor cuidado de suporte isoladamente. Além disso, um número significativo de pacientes que apresentam CPNPC de estágio inicial subsequentemente recidiva com doença distante. Os pacientes que apresentam doença recorrente têm um melhor prognóstico do que aqueles que apresentam doença metastática no momento do diagnóstico. Tratamento clínico padrão, uso criterioso de medicações para a dor, utilização apropriada de radioterapia e quimioterapia formam a base desse tratamento. A quimioterapia serve para a paliação dos sintomas e melhora a qualidade de vida e a sobrevida em pacientes com CPNPC no estágio IV, em particular naqueles com bom estado de desempenho. Além disso, a análise econômica revelou que a quimioterapia é eficaz com relação ao custo para a paliação do CPNPC no estágio IV. Entretanto, o uso de quimioterapia para o CPNPC requer experiência clínica e muito critério para equilibrar os benefícios potenciais e as toxicidades. É importante destacar que a aplicação precoce de cuidados paliativos em conjunto com quimioterapia está associada à melhora da sobrevida e a uma melhor qualidade de vida.

Quimioterapia de primeira linha para câncer de pulmão de não pequenas células metastático ou recorrente Uma metanálise de referência publicada em 1995 forneceu a primeira indicação significativa de que a quimioterapia poderia fornecer um benefício de sobrevida no CPNPC metastático em oposição a cuidado de suporte isolado. No entanto, o benefício de sobrevida foi aparentemente restrito a esquemas de quimioterapia à base de cisplatina (razão de risco 0,73; 27% de redução do risco de morte; 10% de melhora da sobrevida em 1 ano). Esses dados lançaram duas décadas de pesquisas clínicas voltadas para a detecção de um esquema quimioterápico ideal para CPNPC avançado. Para a maior parte, no entanto, esses esforços não foram bem-sucedidos porque a esmagadora maioria dos ensaios randomizados não apresentou melhora importante da sobrevida com qualquer esquema em relação ao outro **(Quadro 107.11)**. Por outro lado, as diferenças em sobrevida livre de progressão, custo, efeitos colaterais e programa com frequência foram observadas. Esses estudos de primeira linha foram mais tarde estendidos para pacientes idosos, em que se observou que a quimioterapia com duas drogas melhorou a sobrevida geral em comparação com agentes únicos nos idosos “em forma” (p. ex., pacientes idosos sem comorbidades importantes) e em pacientes com estado de desempenho por ECOG de 2. Um debate em curso no tratamento de pacientes com CPNPC avançado é a duração adequada da quimioterapia com base em platina. Vários ensaios randomizados de fase III de grande porte falharam em demonstrar um benefício no aumento da duração da quimioterapia baseada em cisplatina associada a uma segunda droga além de 4 a 6 ciclos. Na verdade, a maior duração da quimioterapia foi associada a um aumento de toxicidades e comprometimento da qualidade de vida. Portanto, a terapia prolongada de primeira linha (além de 4 a 6 ciclos) com esquemas com base em platina não é recomendada. A terapia de manutenção após terapia inicial à base de platina é discutida adiante.

QUADRO 107.11 **ENSAIOS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA PARA CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO**

Ensaio	Esquema	No. de pacientes	RR (%)	Sobrevida média (meses)
ECOG1594	Cisplatina + paclitaxel	288	21	7,8
	Cisplatina + gencitabina	288	22	8,1
	Cisplatina + docetaxel	289	17	7,4
	Carboplatina + paclitaxel	290	17	8,1
TAX-326	Cisplatina + docetaxel	406	32	11,3
	Cisplatina + vinorelbina	394	25	10,1
	Carboplatina + docetaxel	404	24	9,4
EORTC	Cisplatina + paclitaxel	159	32	8,1
	Cisplatina + gencitabina	160	37	8,9
	Paclitaxel + gencitabina	161	28	6,7
ILCP	Cisplatina + gencitabina	205	30	9,8
	Carboplatina + paclitaxel	204	32	9,9
	Cisplatina + vinorelbina	203	30	9,5
SWOG	Cisplatina + vinorelbina	202	28	8,0
	Carboplatina + paclitaxel	206	25	8,0
FACS	Cisplatina + irinotecano	145	31	13,9
	Carboplatina + paclitaxel	145	32	12,3
	Cisplatina + gencitabina	146	30	14,0
	Cisplatina + vinorelbina	145	33	11,4
Scagliotti	Cisplatina + gencitabina	863	28	10,3

	Cisplatina + pemetrexede	862	31	10,3
iPASS[a]	Carboplatina + paclitaxel	608	32	17,3
	Gefitinibe	609	43	18,6

[a] Pacientes selecionados inscritos: 18 anos ou mais, tiveram câncer de pulmão de não pequenas células de estágio IIIB ou IV histológica ou citologicamente confirmado com características histológicas de adenocarcinoma (incluindo carcinoma bronquioloalveolar), eram não fumantes (definidos como pacientes que haviam fumado < 100 cigarros na vida) ou ex-fumantes leves (aqueles que pararam de fumar pelos menos 15 anos antes e tiveram um total de ≤ 10 maços-ano de tabagismo) e não passaram por quimioterapia ou terapia biológica ou imunológica anterior.
Abreviações: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ILCP, Italian Lung Cancer Project; SWOG, Southwest Oncology Group; FACS, Follow-up After Colorectal Surgery; iPASS, Iressa Pan-Asian Study. RR, taxa de incidência, de *rate ratio*.

Embora a histologia de tumor específico tenha sido um dia considerada irrelevante para a escolha de tratamento no CPNPC, com reconhecimento recente de que os agentes quimioterápicos selecionados apresentam ação bastante diferente em carcinomas espinocelulares *versus* adenocarcinomas, a determinação precisa da histologia tornou-se essencial. Especificamente, em um ensaio randomizado de referência de fase III, observou-se que pacientes com CPNPC não espinocelular tinham sobrevida melhorada quando tratados com cisplatina e pemetrexede se comparados com cisplatina e gencitabina. Em contrapartida, os pacientes com carcinoma espinocelular tinham sobrevida melhorada quando tratados com cisplatina e gencitabina. Acredita-se que essa diferença na sobrevida esteja relacionada com a expressão de timidilato-sintase (TS), um dos alvos do pemetrexede, entre tipos de tumor. Cânceres espinocelulares têm uma expressão muito maior de TS se comparados com adenocarcinomas, o que é responsável por sua menor responsividade ao pemetrexede. Em contrapartida, a atividade de gencitabina não sofre impacto dos níveis de TS. Bevacizumabe, um anticorpo monoclonal contra fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), mostrou melhora na taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com doença avançada quando combinado com quimioterapia (ver adiante). No entanto, o bevacizumabe não pode ser administrado a pacientes com CPNPC com histologia de célula escamosa, devido à tendência a sofrer efeitos hemorrágicos graves.

Agentes que inibem a angiogênese O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado contra VEGF, foi o primeiro agente antiangiogênico aprovado para o tratamento de pacientes com CPNPC avançado nos EUA. Esse medicamento age principalmente bloqueando o crescimento de novos vasos sanguíneos, que são necessários para a viabilidade do tumor. Dois ensaios clínicos de fase III randomizados de quimioterapia com ou sem bevacizumabe apresentaram resultados conflitantes. O primeiro ensaio, realizado na América do Norte, comparou carboplatina mais paclitaxel com ou sem bevacizumabe em pacientes com recorrência de CPNPC não espinocelular avançado e relatou melhora significativa na taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global para pacientes tratados com quimioterapia mais bevacizumabe comparados com quimioterapia isoladamente. Os pacientes tratados com bevacizumabe tiveram uma incidência significativamente maior de toxicidades. O segundo estudo, conduzido na Europa, comparou cisplatina/gencitabina com ou sem bevacizumabe em pacientes com CPNPC recorrente ou não espinocelular avançado e relatou uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão, mas nenhuma melhora na sobrevida global para pacientes tratados com bevacizumabe. Um ensaio randomizado de fase III comparou carboplatina/pemetrexede e bevacizumabe com carboplatina/paclitaxel e bevacizumabe como terapia de primeira linha em pacientes com CPNPC não espinocelular recorrente ou avançado e não relatou qualquer diferença significativa na sobrevida livre de progressão ou na sobrevida global entre grupos de tratamento. Portanto, atualmente carboplatina/paclitaxel e bevacizumabe ou carboplatina/pemetrexede e bevacizumabe são esquemas adequados para o tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC não espinocelular de estágio IV. É importante destacar que existem muitos inibidores de VEGFR de pequenas moléculas; no entanto, esses TKIs de VEGFR não provaram ser eficazes no tratamento de CPNPC.

Terapia de manutenção para câncer de pulmão de não pequenas células metastático A quimioterapia de manutenção em pacientes que não apresentam progressão (pacientes com resposta completa, resposta parcial ou doença estável) é um tema controverso no tratamento de pacientes com CPNPC. Conceitualmente, há dois tipos de estratégias de manutenção: (1) terapia de manutenção de mudança, em que os pacientes recebem 4 a 6 ciclos de quimioterapia à base de platina e são mudados para um esquema completamente diferente, e (2) terapia de manutenção continuada, em que os pacientes recebem 4 a 6 ciclos de quimioterapia à base de platina e em seguida o agente platina é descontinuado, mas o agente com o qual é emparelhado é continuado **(Quadro 107.12)**. Dois estudos investigaram a quimioterapia de manutenção com agente único docetaxel ou pemetrexede em pacientes sem progressão após tratamento com quimioterapia de primeira linha com base em platina. Ambos os ensaios randomizaram pacientes para terapia imediata com agente único *versus* observação e relatou melhora na sobrevida livre de progressão e global. Em ambos os ensaios, uma parcela significativa dos pacientes no grupo em observação não recebeu terapia com o agente sob investigação sobre a progressão da doença; 37% dos pacientes do estudo nunca receberam docetaxel no estudo do docetaxel, e 81% dos pacientes nunca receberam pemetrexede no estudo de pemetrexede. No estudo de manutenção com docetaxel *versus* observação, a sobrevida foi idêntica à do grupo de tratamento no grupo de pacientes que receberam docetaxel em progressão, indicando que este é um agente ativo no CPNPC. Esses dados não estão disponíveis para estudo com pemetrexede. Dois ensaios adicionais avaliaram a terapia de manutenção com mudança com erlotinibe após quimioterapia à base de platina em pacientes com CPNPC avançado e relataram uma melhora na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global no grupo de tratamento com erlotinibe. Atualmente, o pemetrexede ou o erlotinibe de manutenção após quimioterapia à base de platina em pacientes com CPNPC avançado são aprovados pela FDA. No entanto, a quimioterapia de manutenção não é sem toxicidade e neste momento deve ser individualizada em cada caso.

QUADRO 107.12 **ENSAIOS DE TERAPIA DE MANUTENÇÃO**

Grupo	QT	No. de pacientes	Sobrevida SG (meses)	 SLP (meses)
Manutenção com mudança				
Fidias	Docetaxel imediato Docetaxel tardio	153 156	12,3 9,7	5,7 2,7
Ciuleanu	Pemetrexede MCA	444 222	13,4 10,6	4,3 2,6
Paramount	Pemetrexede MCA	472 297	13,9 11,0	4,1 2,8
ATLAS	Bev + erlotinibe Bev + placebo	384 384	15,9 13,9	4,8 3,8
SATURN	Erlotinibe Placebo	437 447	12,3 11,1	2,9 2,6
Manutenção continuada				
ECOG4599	Bev 15 mg/kg MCA	444 434	12,3 10,3	6,2 4,5
AVAiL	Bev 15 mg/kg Bev 7,5 mg/kg Placebo	351 345 347	13,4 13,6 13,1	6,5 6,7 6,1
POINTBREAK	Pemetrexede + Bev 15 mg/kg Bev 15 mg/kg			8,6 6,9

Abreviações: Bev, bevacizumabe; MCA, melhor cuidado de apoio; QT, quimioterapia; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão.

Terapias direcionadas para coortes moleculares selecionadas de câncer de pulmão de não pequenas células À medida que a eficácia dos agentes quimioterapêuticos citotóxicos tradicionais atingiu o platô em CPNPC, houve uma necessidade de definir novas estratégias de tratamento terapêutico. Essas novas estratégias baseiam-se na identificação de mutações somáticas condutoras dentro do tumor. Essas mutações condutoras ocorrem em genes que codificam proteínas de sinalização que, quando aberrantes, estimulam a iniciação e a manutenção de células tumorais. É importante ressaltar que mutações condutoras podem servir como calcanhares de Aquiles para os tumores se seus produtos gênicos puderem ser almejados apropriadamente. Por exemplo, mutações *EGFR* foram detectadas em 10 a 15% dos pacientes norte-americanos diagnosticados com CPNPC. Mutações *EGFR* são associadas a menor idade, fumantes leves (< 10 maços-ano) e não fumantes e histologia de adenocarcinoma. Cerca de 90% dessas mutações são deleções de éxon 19 ou mutações pontuais de éxon 21 L858R dentro do domínio de TK de EGFR, resultando em hiperativação tanto da atividade de EGFR quinase como da sinalização a jusante. Tumores de pulmão que abrigam mutações de ativação dentro do domínio EGFR quinase exibem alta sensibilidade a TKI de pequenas moléculas; erlotinibe e afatinibe são TKIs de pequenas moléculas aprovados pela FDA que inibem EGFR. Fora dos EUA, o gefitinibe também está disponível. Estudos de fase III de grande porte internacionais demonstraram melhora das taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com CPNPC positivo para mutação *EGFR* tratados com TKI se comparado com esquemas de quimioterapia de primeira linha padrão **(Quadro 107.13)**.

QUADRO 107.13 RESULTADOS DE ENSAIOS DE FASE III COMPARANDO QUIMIOTERAPIA E TKI EGFR DE PRIMEIRA LINHA EM PACIENTES POSITIVOS PARA MUTAÇÃO *EGFR*

Estudo	Terapia	No. de pacientes	TRG (%)	SLP (meses)
IPASS	CbP	129	47	6,3
	Gefitinibe	132	71	9,3
EURTAC	CG	87	15	5,2
	Erlotinibe	86	58	9,7
OPTIMAL	CG	72	36	4,6
	Erlotinibe	82	83	13,1
NEJOO2	CG	114	31	5,4
	Gefitinibe	114	74	10,8
WJTOG3405	CD	89	31	6,3
	Gefitinibe	88	62	9,2
LUX LUNG 3	CP	115	23	6,9
	Afatinibe	230	56	11,1

Abreviações: CbP, carboplatina e paclitaxel; CD, cisplatina e docetaxel; CG, cisplatina e gencitabina; CP, cisplatina e paclitaxel; TRG, taxa de resposta global; SLP, sobrevida livre de progressão. TKI, inibidores da tirosina-quinase; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico.

Embora as taxas de resposta com terapia com TKI sejam claramente superiores em pacientes com tumores de pulmão que abrigam mutações de domínio de ativação de EGFR quinase, o erlotinibe também é aprovado pela FDA para terapia de segunda e terceira linha em pacientes com CPNPC avançado *independente* do genótipo do tumor. A razão para essa aparente discrepância é que o erlotinibe foi inicialmente avaliado no câncer de pulmão antes da descoberta de mutações ativadoras de *EGFR*. Na verdade, as mutações *EGFR* foram inicialmente identificadas no câncer de pulmão estudando-se os tumores de pacientes que tiveram respostas drásticas a esse agente. Com o ritmo rápido da descoberta científica, mutações condutoras adicionais no câncer de pulmão foram identificadas e terapeuticamente almejadas com resultados clínicos impressionantes. Por exemplo, encontraram-se rearranjos cromossômicos envolvendo o gene de quinase de linfoma anaplásico (*ALK*, de *anaplastic lymphoma kinase*) no cromossomo 2 em cerca de 3 a 7% dos CPNPCs. O resultado desses rearranjos de *ALK* é hiperativação do domínio de TK de ALK. De maneira semelhante ao EGFR, os rearranjos de *ALK* são geralmente (mas não exclusivamente) associados a idade mais jovem, fumantes leves (< 10 maços-ano) e não fumantes e histologia de adenocarcinoma. Notavelmente, rearranjos de *ALK* foram inicialmente descritos no câncer de pulmão em 2007, e em 2011 o primeiro inibidor de ALK, crizotinibe, recebeu aprovação da FDA para pacientes com tumores de pulmão que abrigavam rearranjos de *ALK*.

Além das mutações de *EGFR* e *ALK*, outras mutações condutoras foram descobertas com frequências variadas em CPNPC, incluindo *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *AKT1*, *MET*, *MEK1* (*MAP2K1*) , *ROS1* e *RET*. Mutações dentro da GTPase *KRAS* são encontradas em cerca de 20% dos adenocarcinomas de pulmão. Até o momento, contudo, nenhum inibidor de pequenas moléculas está disponível para *KRAS* mutante especificamente alvo. Cada uma das outras mutações condutoras ocorre em menos de 1 a 3% dos adenocarcinomas de pulmão. A maioria das mutações condutoras é mutuamente exclusiva e existem estudos clínicos contínuos para seus inibidores específicos. Por exemplo, o inibidor de BRAF vemurafenibe e o inibidor de RET cabozantinibe já demonstraram eficácia em pacientes com câncer de pulmão portadores de mutações *BRAF* ou fusões de gene *RET*, respectivamente. A maioria dessas mutações está presente no adenocarcinoma; no entanto, estão surgindo mutações que podem ser ligadas a futuras terapias direcionadas em carcinomas espinocelulares. Além disso, existem esforços de pesquisa ativos direcionados para a definição de novas mutações almejáveis no câncer de pulmão, bem como a definição de mecanismos de resistência adquirida a inibidores de pequenas moléculas usados no tratamento de pacientes com CPNPC.

Quimioterapia de segunda linha e outras A terapia de segunda linha para CPNPC avançado quase nunca era recomendada até que um estudo seminal em 2000 mostrou que o docetaxel melhorou a sobrevida em comparação com o cuidado de suporte isolado. À medida que os esquemas de quimioterapia de primeira linha melhoram, um número substancial de pacientes mantém um bom estado de desempenho e um desejo por terapia adicional quando desenvolve doença recorrente. Atualmente, vários agentes são aprovados pela FDA para uso de segunda linha em CPNPC, incluindo docetaxel, pemetrexede, erlotinibe (aprovado para terapia de segunda linha independentemente de genótipo do tumor) e crizotinibe (para pacientes com câncer de pulmão *ALK*-mutante apenas). A maior parte do benefício de sobrevida para qualquer um desses agentes é percebida naqueles pacientes que mantêm um bom estado geral.

Imunoterapia Por mais de 30 anos, a investigação de vacinas e imunoterapias no câncer de pulmão produziu pouco em direção a um benefício significativo. Recentemente, no entanto, essa percepção mudou com base em resultados preliminares de estudos que usam anticorpos monoclonais que ativam a imunidade antitumor pelo bloqueio de pontos de verificação imunes. Por exemplo, ipilimumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para o antígeno-4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4, de *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*), foi estudado em combinação com paclitaxel mais carboplatina em pacientes com CPPC e CPNPC. Parece ter havido uma vantagem pequena, mas não estatisticamente significativa para a combinação quando ipilimumabe foi instituído após vários ciclos de quimioterapia. Um ensaio de fase III randomizado no CPPC está em andamento para validar esses dados. Anticorpos para receptor 1 de morte celular programada (PD-1, de *programmed cell death*) da célula T, nivolumabe e pembrolizumabe, mostraram produzir respostas no câncer de pulmão, no câncer de célula renal e no melanoma. Muitas das respostas tiveram duração muito longa (ou seja, > 1 ano). Anticorpos monoclonais para o ligando PD-1 (anti-PDL-1), que pode ser expresso na célula tumoral, também mostraram produzir respostas em pacientes com melanoma e câncer de pulmão. Estudos preliminares em melanoma sugerem que a combinação de ipilimumabe e nivolumabe poderia produzir maiores taxas de resposta em comparação com um ou outro agente isoladamente. Uma estratégia semelhante está sendo investigada em pacientes com CPPC. Uma avaliação adicional desses agentes tanto no CPNPC como no CPPC está em andamento em combinação com a quimioterapia já aprovada e os agentes direcionados.

Medidas de suporte Nenhuma discussão sobre as estratégias de tratamento para pacientes com câncer de pulmão avançado seria completa sem uma menção ao cuidado de suporte. Coincidente com os avanços na quimioterapia e na terapia direcionada, houve um estudo importante que demonstrou que a integração precoce de cuidados paliativos com estratégias de tratamento-padrão melhorou tanto a qualidade de vida como o humor para pacientes com câncer de pulmão avançado. O controle agressivo da dor e dos sintomas é um componente importante para o tratamento ideal desses pacientes.

TRATAMENTO CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

CIRURGIA PARA CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS EM DOENÇA LIMITADA

O CPPC é uma doença altamente agressiva caracterizada por seu rápido tempo de duplicação, fração de crescimento elevada, desenvolvimento precoce de doença disseminada e resposta drástica à quimioterapia e radiação de primeira linha. Em geral, a ressecção cirúrgica *não é* rotineiramente recomendada para os pacientes porque mesmo aqueles com CPPC-DL ainda têm micrometástases ocultas. No entanto, as Diretrizes de Prática Clínica Baseadas em Evidências do American College of Chest Physicians mais recentes recomendam ressecção cirúrgica em detrimento de tratamento não cirúrgico em pacientes com CPPC com doença de estágio clínico I após avaliação completa para metástases distantes e avaliação de estágio mediastinal invasivo (grau 2C). Após ressecção, esses pacientes devem receber quimioterapia adjuvante à base de platina (grau 1C). Se o diagnóstico histológico de CPPC for feito em pacientes em revisão de uma amostra cirúrgica que foi ressecada, tais pacientes devem receber quimioterapia-padrão para CPPC como descrito adiante.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia prolonga significativamente a sobrevida em pacientes com CPPC. Quatro a seis ciclos de quimioterapia à base de platina com cisplatina ou carboplatina mais etoposídeo ou irinotecano têm sido o esteio do tratamento por quase três décadas e são recomendados em detrimento de outros esquemas de quimioterapia independente do estágio inicial. Ciclofosfamida, doxorrubicina (adriamicina) e vincristina (CAV) podem ser uma alternativa para pacientes que são incapazes de tolerar um esquema à base de platina. Apesar de taxas de resposta à terapia de primeira linha de até 80%, a sobrevida média varia de 12 a 20 meses para pacientes com DL e de 7 a 11 meses para pacientes com DE. Independentemente da extensão da doença, a maioria dos pacientes apresenta recidiva e desenvolve doença resistente à quimioterapia. Apenas 6 a 12% dos pacientes com DL e 2% dos pacientes com CPPC-DE vivem além de cinco anos. O prognóstico é especialmente ruim para os pacientes que apresentam recidiva nos primeiros três meses de terapia; diz-se que esses pacientes têm *doença resistente à quimioterapia*. Considera-se que os pacientes tenham uma doença sensível se apresentarem recidiva mais de três meses após sua terapia inicial e acredita-se que tenham uma sobrevida global um pouco melhor. Também se acredita que esses pacientes tenham o maior benefício potencial de quimioterapia de segunda linha **(Fig. 107.7)**. Topotecana é o único agente aprovado pela FDA para terapia de segunda linha em pacientes com CPPC. Ela tem atividade apenas modesta e pode ser administrada por via intravenosa ou oral. Em um ensaio randomizado, 141 pacientes que não foram considerados candidatos para quimioterapia IV adicional foram randomizados para receber topotecana oral ou melhor cuidado de suporte. Embora a taxa de resposta à topotecana oral seja de apenas 7%, a sobrevida global foi significativamente melhor em pacientes que receberam quimioterapia (tempo de sobrevida mediano, 26 vs. 14 semanas; $p = 0{,}01$). Além disso, os pacientes que receberam topotecana tiveram um declínio menor da qualidade de vida do que aqueles que não receberam quimioterapia. Outros agentes com níveis baixos semelhantes de atividade em caso de segunda linha incluem irinotecano, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etoposídeo oral e gencitabina. Tratamentos claramente novos para essas doenças bastante comuns são extremamente necessários.

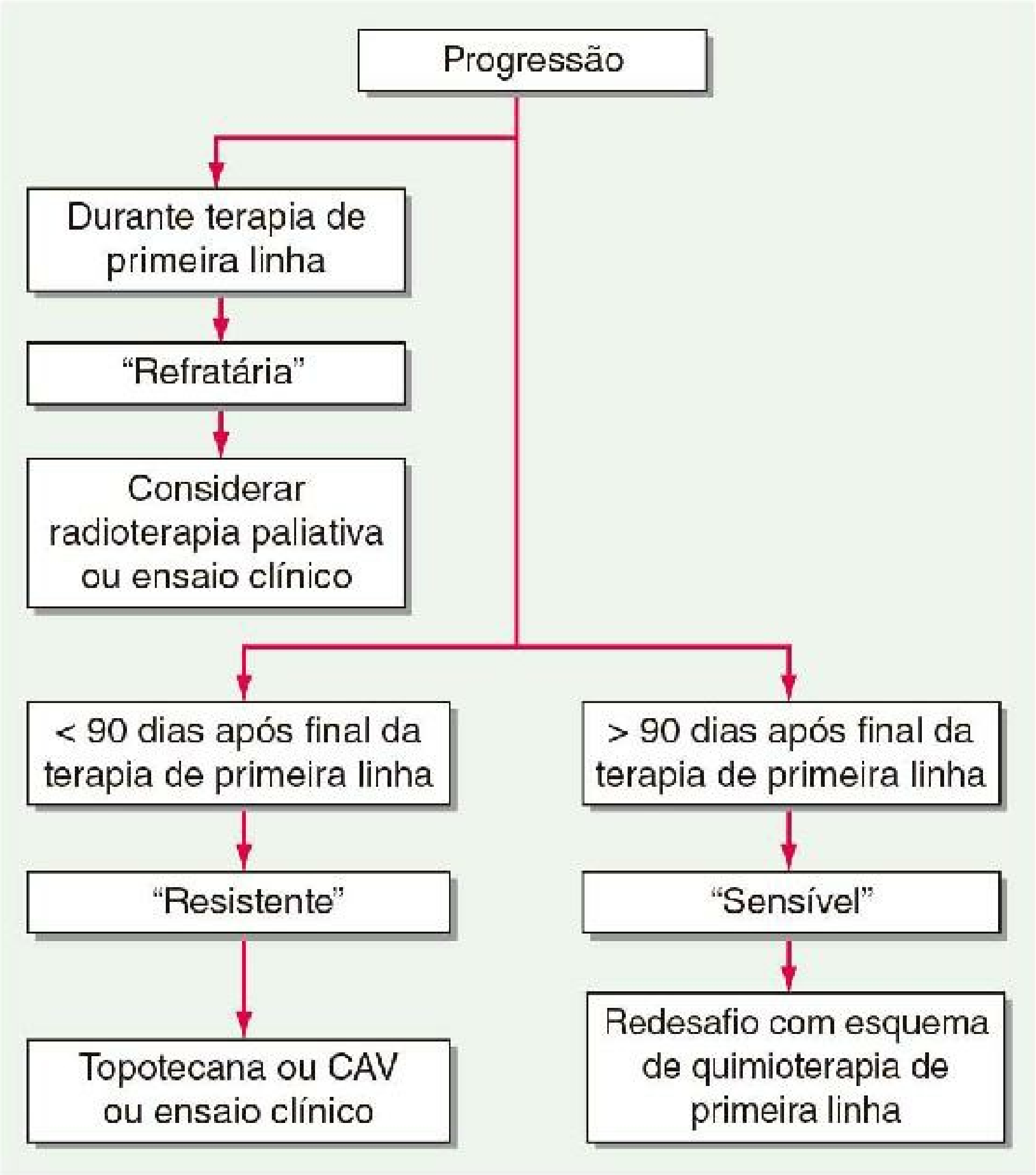
Progressão
Durante terapia de primeira linha
"Refratária"
Considerar radioterapia paliativa ou ensaio clínico
< 90 dias após final da terapia de primeira linha
> 90 dias após final da terapia de primeira linha
"Resistente"
"Sensível"
Topotecana ou CAV ou ensaio clínico
Redesafio com esquema de quimioterapia de primeira linha

FIGURA 107.7 Manejo do câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) recorrente. CAV, ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina. *(Adaptada, com autorização, de JP van Meerbeeck et al.: Lancet 378: 1741, 2011.)*

RADIOTERAPIA TORÁCICA

A radioterapia torácica (RTT) é um componente-padrão de terapia de indução para pacientes com estado de bom desempenho e com CPPC de estágio limitado. Metanálises indicam que a quimioterapia combinada com a irradiação do tórax melhora a sobrevida de três anos em cerca de 5% em comparação com quimioterapia isolada. A taxa de sobrevida de cinco anos, no entanto, continua sendo desapontadoramente baixa, de cerca de 10 a 15%. Mais comumente, a RTT é combinada com quimioterapia com cisplatina e etoposídeo devido a seu perfil superior de toxicidade em comparação com esquemas de quimioterapia contendo antraciclina. Como observado em CPNPC localmente avançado, a quimiorradioterapia *concomitante* é mais eficaz do que a quimiorradiação *sequencial*, mas está associada a significativamente mais esofagite e toxicidade hematológica. De modo ideal, a RTT deve ser administrada com os dois primeiros ciclos de quimioterapia porque a aplicação tardia parece ligeiramente menos eficaz. Se por razões de adequação ou disponibilidade esse esquema não puder ser oferecido, a RTT deve seguir a quimioterapia de indução. Com relação a fracionamento de RTT, radioterapia fracionada duas vezes ao dia de 1,5 Gy mostrou melhorar a sobrevida em pacientes com CPPC-DL, mas está associada a maiores taxas de esofagite de grau 3 e toxicidade pulmonar. Embora seja viável administrar doses de radioterapia de até 70 Gy concomitantemente com quimioterapia à base de cisplatina, não há dados para dar suporte à equivalência dessa abordagem em comparação com a dose de radioterapia duas vezes ao dia de 45 Gy. Portanto, o esquema-padrão atual de dose de 45 Gy administrados em frações de 1,5 Gy duas vezes ao dia por 30 dias está sendo comparado com esquemas de doses mais altas em dois ensaios de fase III, um nos EUA e um na Europa. Os pacientes devem ser selecionados com critério para a quimiorradiação concomitante com base no bom estado de desempenho e na reserva pulmonar adequada. O papel da radioterapia em CPPC-DE é bastante restrito à paliação dos sintomas relacionados com o tumor, como dor óssea e obstrução brônquica.

IRRADIAÇÃO CRANIANA PROFILÁTICA

A irradiação craniana profilática (ICP) deve ser considerada em todos os pacientes com CPPC-DL e DE que responderam à terapia inicial. Uma metanálise que incluiu sete ensaios e 987 pacientes com CPPC-DL que atingiram uma remissão completa após quimioterapia primária relatou uma melhora de 5,4% na sobrevida global para pacientes tratados com ICP. Em pacientes com CPPC-DE que responderam à quimioterapia de primeira linha, um ensaio randomizado prospectivo de fase III mostrou que a ICP reduziu a ocorrência de metástase cerebral sintomática e prolongou a sobrevida livre de doença e global em comparação com nenhuma radioterapia. Toxicidades de longo prazo, incluindo déficits na cognição, foram relatadas após ICP e são difíceis de distinguir dos efeitos da quimioterapia ou do envelhecimento normal.

RESUMO

O tratamento de CPNPC passou por grande mudança na última década. Em menor extensão, isso também é verdadeiro para o CPPC. Para pacientes com doença de estágio inicial, os avanços na radioterapia e nos procedimentos cirúrgicos, bem como novas terapias sistêmicas, melhoraram muito o prognóstico em ambas as doenças. Para pacientes com doença avançada, maior progresso na compreensão da genética do tumor levou ao desenvolvimento de inibidores direcionados com base especificamente no perfil molecular do tumor. Além disso, o aumento da compreensão de como ativar o sistema imune para impulsionar a imunidade antitumor está provando ser uma estratégia terapêutica promissora para alguns pacientes com câncer de pulmão avançado. Na Figura 107.8, propusemos um algoritmo da abordagem de tratamento para o paciente com CPNPC de estágio IV. No entanto, a realidade é que a maioria dos pacientes tratados com terapias direcionadas ou quimioterapia subsequentemente desenvolve resistência, o que fornece motivação forte para mais pesquisas e inscrição de pacientes em ensaios clínicos nesta área que se desenvolve com rapidez.

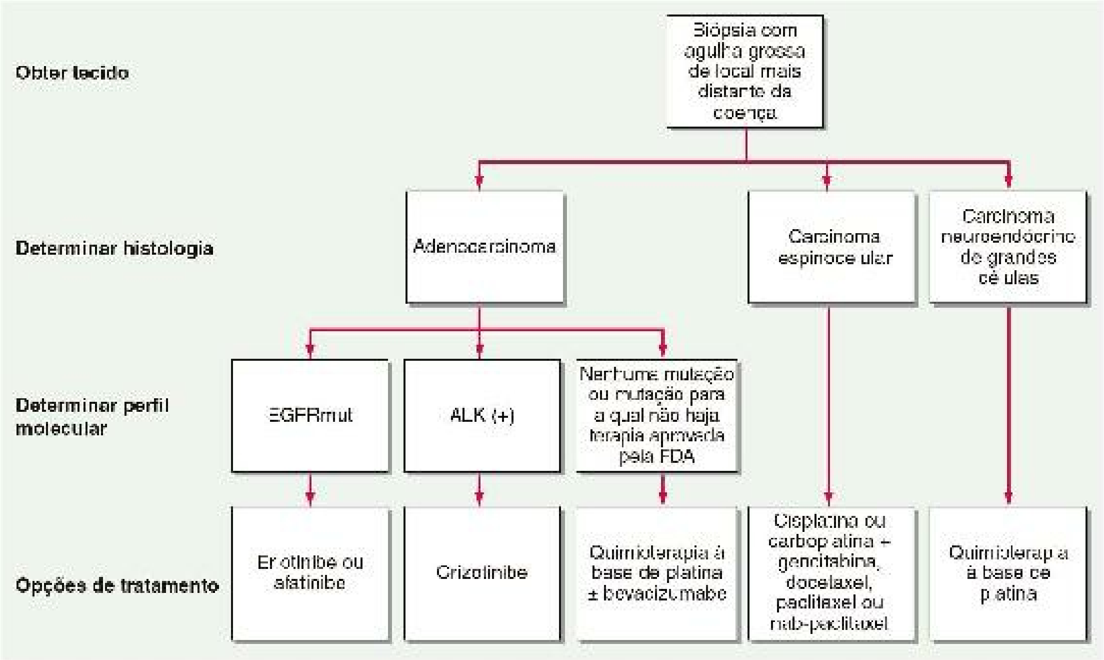
Obter tecido
Biópsia com agulha grossa de local mais distante da doença
Determinar histologia
Adenocarcinoma
Carcinoma espinocelular
Carcinoma neuroendócrino de grandes células
Determinar perfil molecular
EGFRmut
ALK (+)
Nenhuma mutação ou mutação para a qual não haja terapia aprovada pela FDA
Opções de tratamento
Erlotinibe ou afatinibe
Crizotinibe
Quimioterapia à base de platina ± bevacizumabe
Cisplatina ou carboplatina + gencitabina, docetaxel, paclitaxel ou nab-paclitaxel
Quimioterapia à base de platina

FIGURA 107.8 Abordagem para terapia de primeira linha em um paciente com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) de estágio IV. EGFRmut, mutação de *EGFR*; FDA, Food and Drug Administration.

108

Câncer de mama

Marc E. Lippman

O câncer de mama pode ser definido como uma proliferação de células epiteliais malignas que revestem os ductos ou lóbulos da mama. Em 2014, deverão ocorrer cerca de 180.000 casos de câncer de mama invasivo e 40.000 mortes nos EUA. Além disso, cerca de 2.000 homens serão diagnosticados com câncer de mama. As neoplasias epiteliais da mama são a causa mais comum de câncer em mulheres (excluindo o câncer de pele), sendo responsáveis por cerca de um terço de todas as neoplasias em mulheres. Em consequência dos avanços no tratamento e na detecção precoce, a taxa de mortalidade pelo câncer de mama começou a diminuir de modo substancial nos EUA. Este capítulo não irá abordar as neoplasias malignas raras da mama, como os sarcomas e os linfomas, concentrando-se nas neoplasias epiteliais.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O câncer de mama humano é uma doença clonal; uma única célula transformada – o produto de uma série de mutações somáticas (adquiridas) ou da linhagem germinativa – torna-se capaz de expressar todo o potencial maligno. Por conseguinte, o câncer de mama pode existir por um longo período como uma doença não invasiva ou uma doença invasiva, porém não metastática. Tais fatos apresentam implicações clínicas significativas.

Não mais do que 10% das neoplasias de mama estão diretamente ligadas a mutações nas células da linhagem germinativa. Vários genes foram relacionados a casos hereditários. A síndrome de Li-Fraumeni caracteriza-se por mutações hereditárias no gene de supressão tumoral *p53*, resultando em aumento na incidência de câncer de mama, sarcomas osteogênicos e outras neoplasias malignas. Também foram descritas mutações hereditárias no gene *PTEN* no câncer de mama.

Outro gene supressor de tumor, o *BRCA1*, foi identificado no *locus* cromossômico 17q21; esse gene codifica uma proteína, e o produto proteico funciona com fator de transcrição envolvido na reparação gênica. As mulheres que herdam um alelo mutante de tal gene de um dos pais apresentam uma probabilidade de pelo menos 60 a 80% de desenvolver câncer de mama e de cerca de 33% de desenvolver câncer de ovário. O risco é mais alto entre as mulheres nascidas após 1940, provavelmente em função dos efeitos promotores dos fatores hormonais. Os homens portadores de um alelo mutante do gene exibem maior incidência de câncer de próstata e câncer de mama. Um quarto gene, denominado *BRCA2,* localizado no cromossomo 13q12, também está associado a um aumento da incidência de câncer de mama em homens e mulheres.

As mutações nas células da linhagem germinativa nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem ser rapidamente detectadas; as pacientes com essas mutações devem ser aconselhadas de modo adequado. Todas as mulheres com histórias familiares consistentes de câncer de mama devem ser encaminhadas a programas de rastreamento genético, sempre que possível, sobretudo as descendentes de judeus asquenazes, que exibem alta probabilidade de mutação específica do gene *BRCA1* (substituição de adenina por guanina na posição 185).

O papel desempenhado por esses genes no câncer de mama esporádico pode ser ainda mais importante do que seu papel nas formas hereditárias do câncer. Uma mutação do gene *p53* é observada em cerca de 40% das neoplasias de mama como um defeito adquirido. As mutações adquiridas no gene *PTEN* ocorrem em cerca de 10% dos casos. Ainda não foi relatada mutação *BRCA1* no câncer de mama esporádico. Entretanto, foram encontradas em alguns tipos de câncer de mama uma redução da expressão do mRNA mensageiro (mRNA) do *BRCA1* (possivelmente pela metilação gênica) e uma localização celular anormal da proteína BRCA1. A perda da heterozigosidade dos genes *BRCA1* e *BRCA2* sugere que a atividade de supressão tumoral pode estar inativa nos casos esporádicos de câncer de mama. Por fim, a maior expressão de um oncogene dominante desempenha um papel em cerca de 25% dos casos de câncer de mama humano. O produto desse gene, um membro da superfamília de receptores do fator de crescimento epidérmico, é denominado *erbB2* (HER/2 neu), e verifica-se sua hiperexpressão nessas neoplasias de mama em virtude da amplificação gênica; tal hiperexpressão pode contribuir para a transformação do epitélio mamário humano e é o alvo de terapia sistêmica eficaz adjuvante e no contexto de doença metastática. Várias mutações “condutoras” foram identificadas no câncer de mama esporádico por principais consórcios de sequenciamento. Infelizmente, a maioria dessas mutações ocorre em no máximo 5% dos casos e em geral não apresenta agentes eficazes, especificamente direcionados, de modo que a “medicina personalizada” ainda é mais um sonho do que uma realidade.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é uma doença dependente de hormônios. As mulheres sem ovários funcionais, que nunca receberam terapia de reposição estrogênica, não desenvolvem câncer de mama. A proporção da doença entre mulheres e homens é de cerca de 150:1. Na maioria das neoplasias epiteliais, um gráfico logarítmico da incidência *versus* a idade apresenta um aumento linear em componente único a cada ano de vida. Um gráfico semelhante para o câncer de mama apresenta dois componentes: um aumento em linha reta com a idade, porém com uma diminuição da inclinação a partir da idade da menopausa. As três datas na vida de uma mulher que exercem maior impacto sobre a incidência de câncer de mama são a idade em que ocorre a menarca, a primeira gestação a termo e a menopausa. As mulheres cuja menarca ocorre aos 16 anos de idade apresentam apenas 50 a 60% do risco de desenvolver câncer de mama em relação a uma menina cuja menarca ocorra aos 12 anos. Esse risco mais baixo irá persistir por toda a vida. De modo semelhante, a menopausa que ocorre 10 anos antes da média de idade (52 anos), seja ela natural ou induzida cirurgicamente, reduz em cerca de 35% o risco de câncer de mama durante a vida. As mulheres que têm sua primeira gestação a termo por volta dos 18 anos apresentam um risco 30 a 40% menor de ter câncer de mama em comparação com as nulíparas. Assim, a duração da vida menstrual – em particular, o período antes da primeira gestação a termo – representa um componente significativo no risco total de câncer de mama. Esses três fatores (idade em que ocorre a menarca, a primeira gestação a termo e a menopausa) podem responder por 70 a 80% da variação observada na frequência do câncer de mama em diferentes países. Além disso, a duração do aleitamento materno relaciona-se à redução do risco substancial independente do número de gestações ou da idade da primeira gravidez a termo.

A variação internacional na incidência de câncer de mama forneceu uma das indicações mais importantes sobre a carcinogênese hormonal. Uma mulher que vive até os 80 anos na América do Norte tem uma chance em nove de apresentar câncer de mama invasivo. As mulheres asiáticas, em comparação com as norte-americanas ou europeias ocidentais, têm um risco de apenas 10 a 20% de apresentar câncer de mama, pois apresentam concentrações substancialmente menores de estrogênios e progesterona. Essas diferenças não podem ser explicadas em termos genéticos, pois as mulheres asiáticas que vivem no mundo ocidental apresentam concentrações de hormônios esteroides sexuais e riscos idênticos aos das mulheres ocidentais. Essas mulheres imigrantes e principalmente suas filhas também diferem de modo acentuado no peso e na estatura das mulheres asiáticas que vivem na Ásia; o peso e a estatura são reguladores fundamentais da idade em que ocorre a menarca e exercem efeitos significativos sobre as concentrações plasmáticas de estrogênios.

O papel da dieta na etiologia do câncer de mama é controverso. Embora exista uma associação entre a ingestão total de calorias e de gorduras e o risco de câncer de mama, o exato papel das gorduras na dieta ainda não foi comprovado. Uma ingestão calórica elevada contribui para o risco de câncer de mama de múltiplas formas: menarca precoce, idade mais avançada da menopausa e aumento das concentrações de estrogênio na pós-menopausa, refletindo elevação da atividade de aromatase nos tecidos adiposos. Por outro lado, a obesidade central constitui um fator de risco tanto para a ocorrência quanto para a recorrência do câncer de mama. Uma ingestão moderada de álcool também eleva o risco por um mecanismo ainda desconhecido. A suplementação com ácido fólico parece modificar o risco em mulheres que consomem álcool, mas não é uma proteção adicional nas abstêmias. As recomendações em favor da abstinência de álcool devem ser avaliadas em conjunto com outras pressões sociais e o possível efeito cardioprotetor do consumo moderado de álcool. O uso crônico do ácido acetilsalicílico em baixas doses está associado à diminuição da incidência de câncer de mama. A depressão também pode estar associada tanto à ocorrência quanto à recorrência de câncer de mama.

A compreensão do papel potencial dos hormônios exógenos no câncer de mama apresenta extraordinária importância, visto que milhões de mulheres norte-americanas fazem uso regular de contraceptivos orais e da terapia de reposição hormonal após a menopausa. As metanálises mais confiáveis sobre o uso de contraceptivos orais sugerem que esses agentes provocam um pequeno aumento no risco de câncer de mama. Por outro lado, os contraceptivos orais proporcionam um efeito protetor significativo contra tumores epiteliais ovarianos e neoplasias endometriais. A terapia de reposição hormonal (TRH) possui um efeito poderoso sobre o risco de câncer de mama. Dados do ensaio da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI, de *Women's Health Initiative*) mostraram que a utilização combinada de estrogênios equinos conjugados e progestágenos aumenta o risco de câncer de mama e de eventos cardiovasculares adversos, porém diminui o risco de fraturas ósseas e de câncer colorretal. No geral, houve mais eventos negativos com a TRH; 6 a 7 anos de TRH quase duplicam o risco de câncer de mama. Um estudo paralelo com > 12.000 mulheres inscritas, testando estrogênios conjugados isolados (terapia de reposição com estrogênio em mulheres submetidas à histerectomia), não apresentou aumento significativo na incidência de câncer de mama. Assim, há graves preocupações a respeito da utilização de TRH de longo prazo em termos de doença cardiovascular e câncer de mama. O estudo da WHI sobre o uso isolado de estrogênio equino conjugado apresentou poucos efeitos adversos para mulheres com idade < 70 anos; entretanto, não existem dados de comparação confiáveis disponíveis para outras formas mais potentes de reposição de estrogênios e, portanto, eles não devem ser rotineiramente utilizados como substitutos. Em mulheres já com o diagnóstico de câncer de mama, a TRH aumenta os índices de recorrência. A rápida diminuição no número de mulheres em TRH levou a uma redução concomitante na incidência de câncer de mama.

Além dos outros fatores, a irradiação é um fator de risco em mulheres mais jovens. As mulheres que foram expostas à irradiação antes dos 30 anos, na forma de fluoroscopias múltiplas (200 a 300 cGy) ou para tratamento da doença de Hodgkin (mais de 3.600 cGy), exibem um aumento significativo no risco de câncer de mama, enquanto a exposição à irradiação após os 30 anos parece exercer um efeito carcinogênico mínimo sobre a mama.

AVALIAÇÃO DE MASSAS MAMÁRIAS EM HOMENS E MULHERES

Como as mamas representam um local comum de neoplasias potencialmente fatais em mulheres, sua avaliação é parte essencial no exame físico das pacientes. Infelizmente, os médicos clínicos gerais não costumam examinar as mamas nos homens e, nas mulheres, procuram transferir essa avaliação para os ginecologistas. Em função da possível associação entre detecção precoce e resultado mais satisfatório, caberia a todo médico a responsabilidade de identificar anormalidades mamárias no estágio mais inicial possível e proceder a uma avaliação diagnóstica. Todas as mulheres devem ser treinadas no autoexame das mamas (AEM). Embora o câncer de mama seja raro em homens, as lesões unilaterais devem ser avaliadas da mesma forma que nas mulheres, levando em consideração que a ginecomastia nos homens pode começar, algumas vezes, de modo unilateral, sendo frequentemente assimétrica.

Praticamente todas as neoplasias de mama são diagnosticadas por biópsia de um nódulo detectado em mamografia ou por palpação. Foram criados algoritmos para aumentar a probabilidade de diagnóstico do câncer de mama e para reduzir a frequência de biópsias desnecessárias **(Fig. 108.1)**.

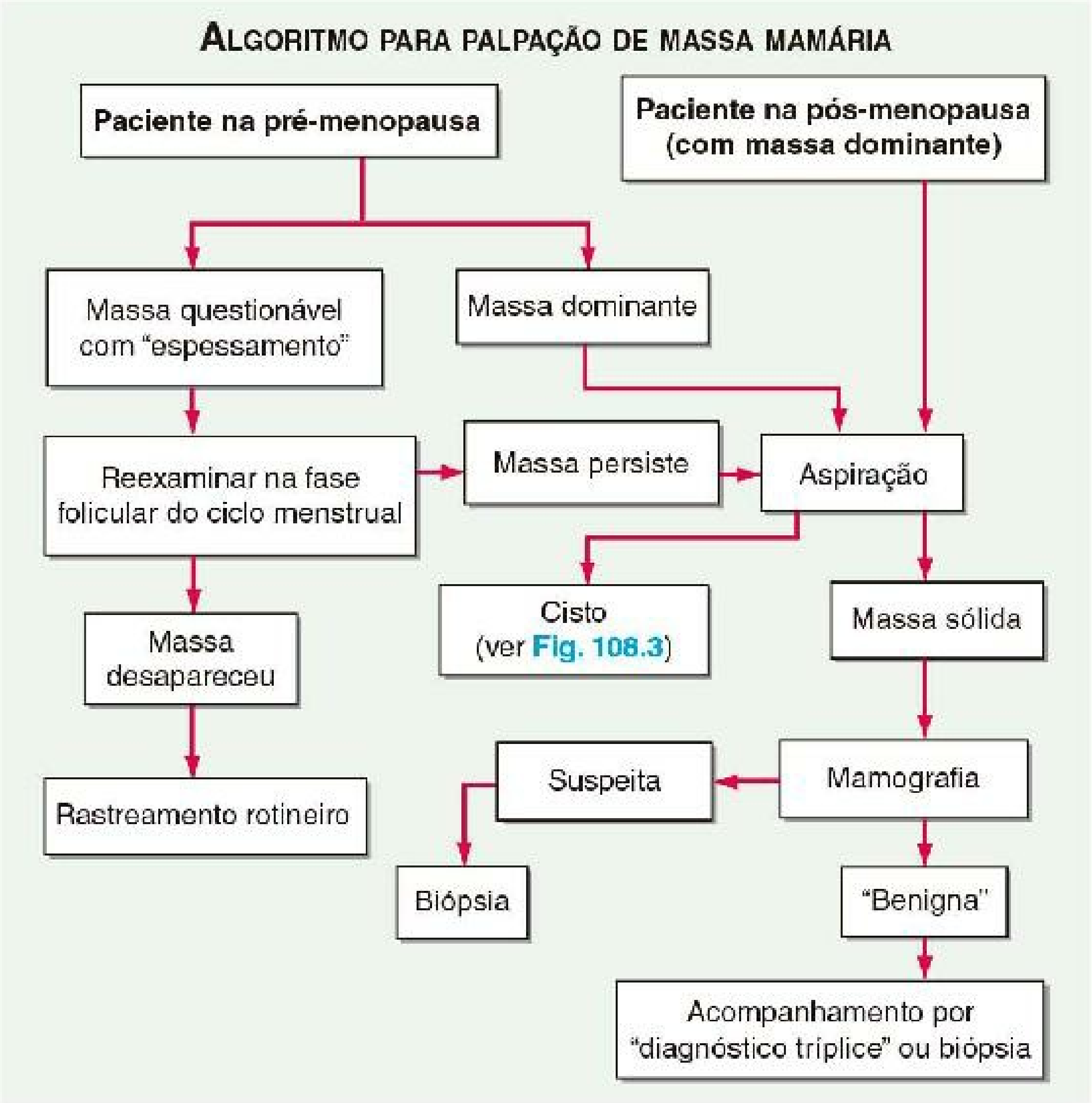
ALGORITMO PARA PALPAÇÃO DE MASSA MAMÁRIA
Paciente na pré-menopausa
Paciente na pós-menopausa (com massa dominante)
Massa questionável com "espessamento"
Massa dominante
Reexaminar na fase folicular do ciclo menstrual
Massa persiste
Aspiração
Massa desapareceu
Cisto (ver Fig. 108.3)
Massa sólida
Rastreamento rotineiro
Suspeita
Mamografia
Biópsia
"Benigna"
Acompanhamento por "diagnóstico tríplice" ou biópsia

FIGURA 108.1 **Abordagem para massa mamária palpável.**

MASSAS PALPÁVEIS DA MAMA

As mulheres devem ser fortemente incentivadas a realizar um autoexame mensal das mamas. Um estudo com possíveis falhas realizado na China sugeriu que o AEM não modifica a sobrevida, mas, dada sua segurança, deve-se continuar a incentivar o procedimento. Na pior das hipóteses, tal prática aumenta a probabilidade de detectar uma massa de tamanho menor, ainda tratável com uma pequena cirurgia. O exame das mamas pelo médico deve ser realizado com boa iluminação, para permitir a visualização de retrações e outras alterações da pele. É preciso inspecionar o mamilo e a aréola, além de tentar obter uma secreção mamilar. Todos os grupos de linfonodos regionais devem ser examinados, e qualquer lesão detectada deve ser medida. O exame físico isolado é incapaz de excluir a doença maligna. Algumas características das lesões apresentam maior probabilidade de malignidade (endurecidas, irregulares, imóveis ou fixas, ou mesmo indolores). Uma mamografia negativa na presença de nódulo persistente na mama não exclui um processo maligno. Lesões palpáveis requerem procedimentos diagnósticos adicionais, como a biópsia.

Em mulheres na pré-menopausa, as lesões duvidosas ou insuspeitas ao exame físico devem ser reexaminadas em 2 a 4 semanas, durante a fase folicular do ciclo menstrual. O período do quinto ao sétimo dia do ciclo representa o melhor momento para o exame das mamas. A massa persistente em uma mulher na pós-menopausa ou a massa que persiste durante todo o ciclo menstrual em uma mulher na pré-menopausa deve ser aspirada por biópsia com agulha fina ou a paciente deve ser encaminhada ao cirurgião. Se for aspirado líquido não sanguinolento, o diagnóstico (cisto) e o tratamento deverão ser efetuados de uma só vez. As lesões sólidas, persistentes, recorrentes, complexas ou os cistos sanguinolentos necessitam de avaliação por mamografia e biópsia, embora, em algumas pacientes, a chamada técnica de diagnóstico tríplice (palpação, mamografia e aspiração) possa ser utilizada para se evitar a biópsia **(Figs. 108.1, 108.2 e 108.3)**. A ultrassonografia pode ser utilizada para substituir a aspiração com agulha fina e diferenciar cistos de lesões sólidas. Nem todas as massas sólidas são detectadas na ultrassonografia; portanto, uma massa palpável não visualizada na ultrassonografia deve ser considerada sólida.

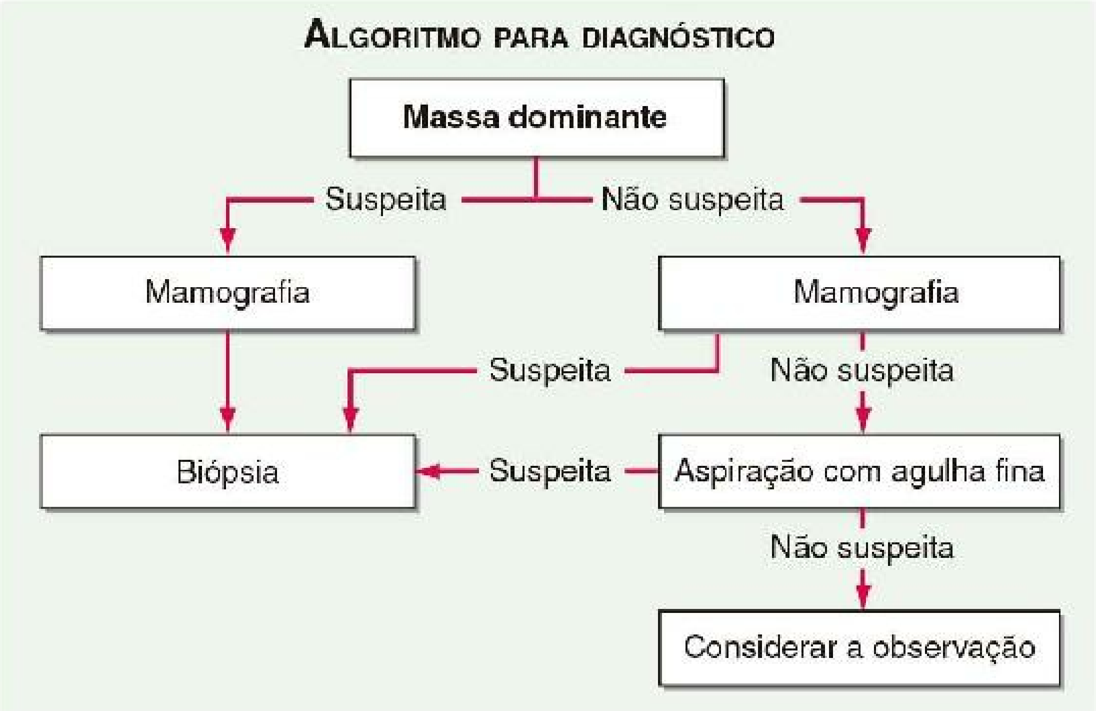
ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO
Massa dominante
Suspeita
Não suspeita
Mamografia
Mamografia
Suspeita
Não suspeita
Biópsia
Suspeita
Aspiração com agulha fina
Não suspeita
Considerar a observação

FIGURA 108.2 Técnica de "diagnóstico tríplice".

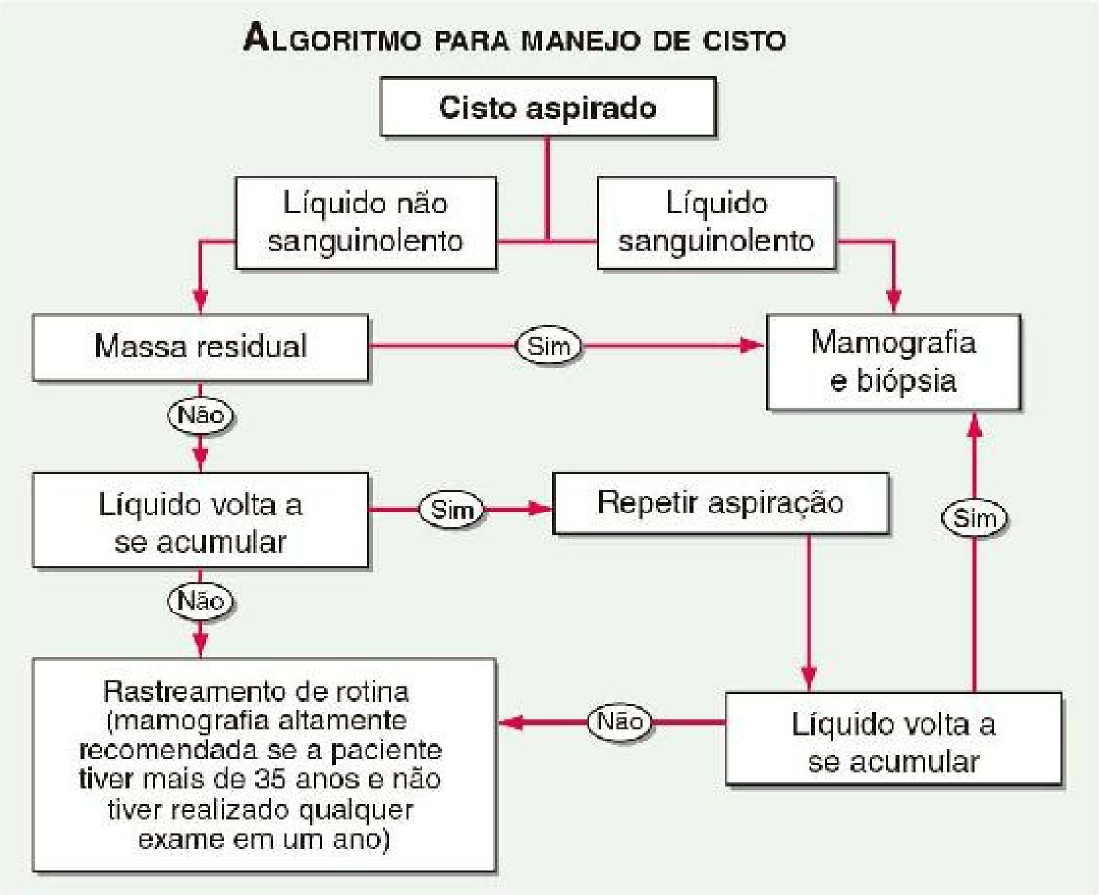
ALGORITMO PARA MANEJO DE CISTO
Cisto aspirado
Líquido não sanguinolento
Líquido sanguinolento
Massa residual
Sim
Mamografia e biópsia
Não
Líquido volta a se acumular
Sim
Repetir aspiração
Sim
Não
Rastreamento de rotina (mamografia altamente recomendada se a paciente tiver mais de 35 anos e não tiver realizado qualquer exame em um ano)
Não
Líquido volta a se acumular

FIGURA 108.3 **Manejo do cisto mamário.**

É essencial levar em conta diversos aspectos nesses algoritmos de decisões terapêuticas. Em primeiro lugar, a análise dos fatores de risco não faz parte da estrutura da decisão. Nenhum grupo de fatores de risco, por sua presença ou ausência, pode ser utilizado para excluir a biópsia. Em segundo lugar, a aspiração com agulha fina só deve ser efetuada em centros com comprovada capacidade de obter essas amostras e analisá-las. A probabilidade de neoplasia é baixa no contexto de um "diagnóstico tríplice negativo" (nódulo de aspecto benigno, mamografia negativa e aspiração com agulha fina negativa), mas não é nula. A paciente e o médico devem estar cientes de que existe um risco de 1% de resultados falsos negativos. Em terceiro lugar, tecnologias adicionais, tais como a ressonância magnética (RM), a ultrassonografia e a cintilografia mamária com sestamibi, não podem ser utilizadas para excluir a necessidade da biópsia, embora, em alguns casos incomuns, possam induzir uma biópsia.

ANORMALIDADES NA MAMOGRAFIA

A *mamografia diagnóstica* não deve ser confundida com a *mamografia de rastreamento*, feita após detecção de anormalidade à palpação. A mamografia diagnóstica tem por objetivo avaliar o restante da mama antes da realização de uma biópsia ou, em certos casos, fazer parte da estratégia do exame tríplice para excluir a necessidade de biópsia imediata.

Anormalidades sutis detectadas pela primeira vez na mamografia de rastreamento devem ser cuidadosamente avaliadas por compressão ou por incidências ampliadas. Tais anormalidades incluem grupos de microcalcificações, aumentos de densidade (em particular quando espiculados) e deformações recentes ou expansivas da arquitetura da mama. No caso de algumas lesões impalpáveis, a ultrassonografia pode ser útil para identificar cistos ou orientar a biópsia. Se não houver lesão palpável e os achados mamográficos detalhados forem claramente benignos, a paciente deverá receber um acompanhamento de rotina adequado à sua idade. Deve-se ter em mente que, na presença de um nódulo na mama, uma mamografia negativa não exclui a possibilidade de câncer.

Se uma lesão impalpável, detectada na mamografia, apresentar um baixo índice de suspeição, uma conduta razoável seria um acompanhamento mamográfico em 3 a 6 meses. A avaliação de lesões indeterminadas e suspeitas tornou-se mais complexa com o advento das biópsias estereotáticas. Morrow e colaboradores sugeriram que esses procedimentos são indicados para lesões que exigem biópsia, mas que provavelmente são benignas – isto é, para casos em que o procedimento irá eliminar uma cirurgia adicional. Quando uma lesão tem maior probabilidade de ser maligna, deve-se realizar biópsia a céu aberto com uma técnica de localização com agulha. Outros pesquisadores propuseram o uso mais disseminado das biópsias estereotáxicas para lesões impalpáveis, com base em fatores econômicos e tendo em vista que o diagnóstico permite um planejamento mais precoce da terapia. Porém, o diagnóstico estereotáxico de lesão maligna não elimina a necessidade de procedimentos cirúrgicos definitivos, sobretudo quando se tenta preservar a mama. Por exemplo, após uma biópsia de mama com localização por agulha (isto é, excisão local) de uma neoplasia maligna diagnosticada de forma estereotáxica, ainda poderá ser necessária uma nova excisão para obter margens negativas. Até certo ponto, essas questões são decididas com base no padrão de encaminhamento e na disponibilidade de recursos para biópsias estereotáticas. A **Figura 108.4** mostra uma conduta razoável.

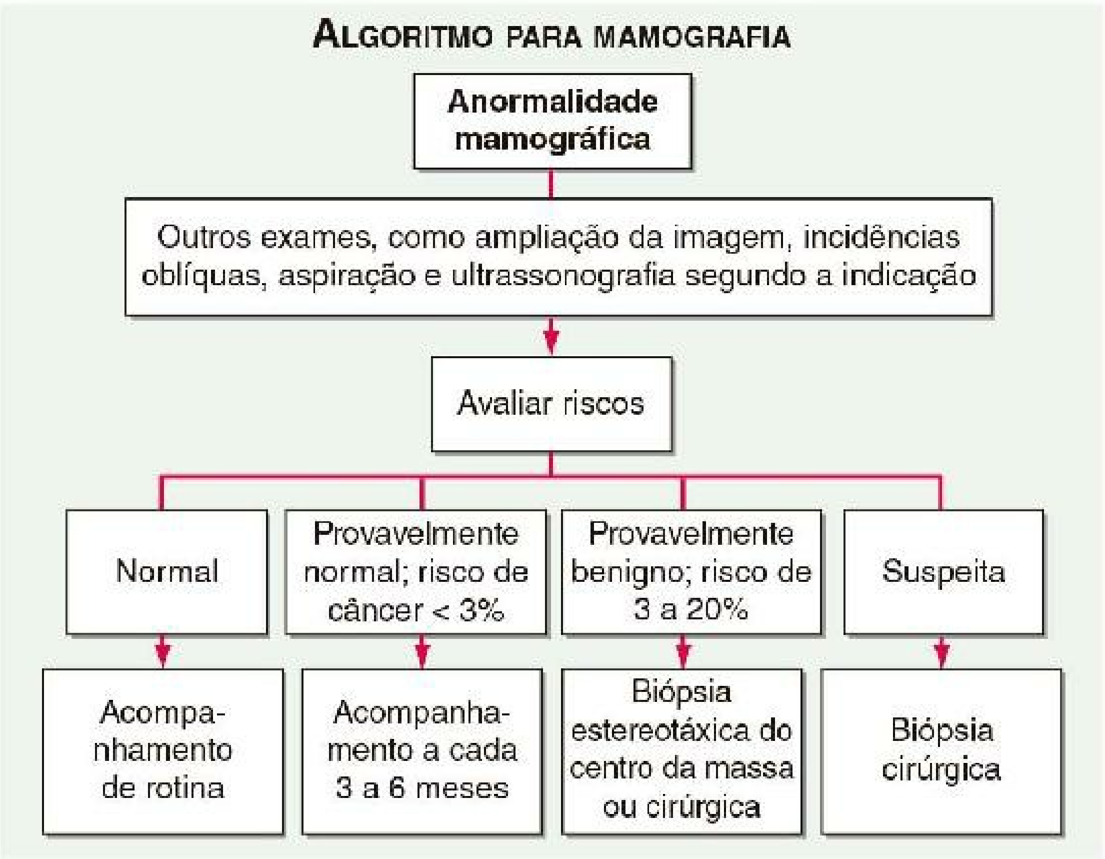
ALGORITMO PARA MAMOGRAFIA
Anormalidade mamográfica
Outros exames, como ampliação da imagem, incidências oblíquas, aspiração e ultrassonografia segundo a indicação
Avaliar riscos
Normal
Provavelmente normal; risco de câncer < 3%
Provavelmente benigno; risco de 3 a 20%
Suspeita
Acompanhamento de rotina
Acompanhamento a cada 3 a 6 meses
Biópsia estereotáxica do centro da massa ou cirúrgica
Biópsia cirúrgica

FIGURA 108.4 Abordagens para anormalidades detectadas na mamografia.

MASSAS MAMÁRIAS EM MULHERES GRÁVIDAS OU AMAMENTANDO

Durante a gravidez, a mama cresce sob a influência dos hormônios estrogênio, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano. A lactação é suprimida pela progesterona, que bloqueia os efeitos da prolactina. Após o parto, a lactação é promovida pela queda dos níveis de progesterona, deixando os efeitos da prolactina sem antagonismo. O aparecimento de massa dominante durante a gravidez ou a lactação nunca deve ser atribuído a alterações hormonais. Massas dominantes em mulheres grávidas precisam ser tratadas com os mesmos critérios utilizados para as demais. O câncer de mama surge em uma em cada 3.000 a 4.000 gestações. Em todos os seus estágios, o câncer de mama nas gestantes não difere do que ocorre em mulheres não grávidas antes da menopausa. Contudo, as gestantes com frequência apresentam doença mais avançada, porque a importância da massa mamária não foi plenamente considerada e/ou em função da estimulação dos hormônios endógenos. Nódulos mamários persistentes em mulheres grávidas ou amamentando *não podem* ser atribuídos a alterações benignas com base nos achados físicos; essas pacientes devem ser encaminhadas imediatamente para avaliação diagnóstica.

MASSAS BENIGNAS NA MAMA

Apenas cerca de uma em cada 5 a 10 biópsias de mama recebe um diagnóstico de câncer, embora a taxa de biópsias positivas varie em diferentes países e contextos clínicos (essas diferenças podem estar relacionadas à interpretação, às considerações médico-legais e à disponibilidade de exames de mamografia). A maioria das massas mamárias benignas é causada por doença "fibrocística", expressão descritiva que se refere à presença de pequenos cistos cheios de líquido, bem como de hiperplasia moderada das células epiteliais e tecido fibroso. Entretanto, a doença fibrocística é um diagnóstico histológico, e não clínico, e as mulheres submetidas à biópsia com achados benignos têm maior risco de desenvolver câncer de mama do que as que não foram submetidas à biópsia. O subgrupo de mulheres com proliferação de células ductais ou lobulares (cerca de 30% das pacientes), em especial a pequena fração (3%) com hiperplasia atípica, tem um risco quatro vezes maior de desenvolver câncer de mama do que aquelas mulheres que não foram submetidas à biópsia, sendo o aumento no risco de cerca de nove vezes para as mulheres nessa categoria que também apresentem uma parente de primeiro grau acometida. Portanto, é necessário um cuidadoso acompanhamento dessas pacientes. Por outro lado, as pacientes com biópsias benignas, sem hiperplasia atípica, apresentam pouco risco e podem ser acompanhadas rotineiramente.

RASTREAMENTO

O câncer de mama apresenta uma característica especial entre os tumores epiteliais de adultos, pois está comprovado que seu rastreamento (pela mamografia anual) aumenta a sobrevida. Uma metanálise dos resultados de cada estudo clínico aleatório sobre mamografia mostra de forma conclusiva redução de 25 a 30% na probabilidade de morte por câncer de mama com rastreamento anual após os 50 anos; os dados para mulheres entre 40 e 50 anos são quase igualmente positivos; entretanto, como a incidência é muito menor em mulheres jovens, existem mais resultados falsos positivos. Embora persista a controvérsia em torno do rastreamento por avaliação mamográfica, a preponderância dos dados confirma fortemente os benefícios positivos da mamografia de rastreamento. Novas análises sobre antigos estudos aleatórios sugeriram, ocasionalmente, que o rastreamento pode não funcionar. Embora os defeitos de delineamento de alguns estudos antigos não possam ser corrigidos de forma retrospectiva, a maioria dos especialistas, incluindo os painéis da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology) e da Sociedade Americana sobre Câncer (ACS, de American Cancer Society), continua a acreditar que o rastreamento oferece benefícios importantes. Além disso, é improvável que a queda acentuada da taxa de mortalidade por câncer de mama observada durante a última década decorra exclusivamente de avanços no tratamento. Parece prudente recomendar a mamografia anual ou bianual para mulheres com mais de 40 anos. Embora nenhum estudo aleatório sobre AEM tenha demonstrado qualquer aumento da sobrevida, o principal benefício dessa prática parece consistir na identificação de tumores adequados para tratamento local conservador. Espera-se que o aprimoramento tecnológico da mamografia, incluindo a mamografia digitalizada, o uso rotineiro de estudo ampliado e a maior habilidade na interpretação dos resultados, combinado a técnicas diagnósticas mais modernas (RM, espectroscopia de RM, tomografia por emissão de pósitrons, etc.), possibilite a identificação do câncer de mama de forma ainda mais confiável e precoce. Não está indicado o rastreamento por qualquer outra técnica além da mamografia. Entretanto, a ACS sugere que mulheres mais jovens, portadoras de *BRCA1* e *BRCA2*, ou parentes de primeiro grau de mulheres com câncer de mama; mulheres com história de radioterapia no tórax entre 10 e 30 anos; mulheres com risco de câncer de mama de pelo menos 20%, e mulheres com história de síndromes de Li-Fraumeni, Cowden ou Bannayan-Riley-Ruvalcaba podem se beneficiar de triagem com RM, em que a maior sensibilidade supera a perda de especificidade.

ESTADIAMENTO

O estadiamento correto de pacientes com câncer de mama é de extraordinária importância. Além de permitir um prognóstico preciso, em muitos casos a decisão terapêutica baseia-se principalmente na classificação TNM (tumor primário, linfonodos regionais e metástases) **(Quadro 108.1)**. A comparação com estudos históricos deve ser realizada com cautela, uma vez que o estadiamento foi alterado várias vezes nos últimos 20 anos. O estadiamento atual é complexo, resultando em alterações significativas no prognóstico por estágio, em comparação aos sistemas de estadiamento anteriores.

QUADRO 108.1 **ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

Tumor primário (T)	
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1a	Tumor > 0,1 cm, mas ≤ 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5, mas ≤ 1 cm
T1c	Tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, mas ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Extensão para a parede torácica, inflamação, lesões satélites, ulcerações
Linfonodos regionais (N)	

PN0(i-)	Sem metástases em linfonodos regionais à histologia, negativos à imuno-histoquímica (IHQ)
PN0(i+)	Sem metástases em linfonodos regionais à histologia, positivos à IHQ, sem aglomerados com mais de 0,2 mm à IHQ
PN0(mol–)	Sem metástases em linfonodos regionais à histologia, achados moleculares negativos (RT-PCR)
PN0 (mol+)	Sem metástases em linfonodos regionais à histologia, achados moleculares positivos (RT-PCR)
PN1	Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares ou em linfonodos mamários internos, com doença microscópica detectada por dissecção de linfonodo-sentinela, mas não clinicamente aparente
PN1mi	Micrometástases (> 0,2 mm, nenhuma > 2 mm)
PN1a	Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares
PN1b	Metástases em linfonodos mamários internos, com doença microscópica detectada por dissecção de linfonodo-sentinela, mas não *clinicamente aparente*[a]
PN1c	Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos, com doença microscópica detectada por dissecção de linfonodo-sentinela, mas não clinicamente aparente.[a] (Se associada a mais de 3 linfonodos positivos, os linfonodos mamários internos são classificados como pN3b, refletindo o aumento da carga tumoral.)
pN2	Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares ou em linfonodos mamários internos clinicamente aparentes, na *ausência* de metástases em linfonodos axilares
pN3	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares ou nos linfonodos infraclaviculares ou mamários internos ipsilaterais, clinicamente aparentes[a], na *presença* de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares com metástases microscópicas clinicamente negativas nos linfonodos mamários internos ou nos subcarinais ipsilaterais

Metástases a distância (M)

M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástases a distância (inclui disseminação para os linfonodos supraclaviculares ipsilaterais)

Grupos por estágio

Estágio 0	TIS	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estágio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N3	M0

Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

[a] Clinicamente aparente é definido como detectado por exames de imagem (excluindo a linfocintilografia) ou por exame clínico.

Abreviações: IHQ, imuno-histoquímica; RT-PCR, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, de *reverse transcriptase polymerase chain reaction*.

Fonte: Reproduzido, com autorização, do American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois, EUA. A fonte original desse material é o *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010; www.springeronline.com.

TRATAMENTO CÂNCER DE MAMA

Um dos aspectos mais interessantes da biologia do câncer de mama é sua subdivisão em pelo menos cinco subtipos de acordo com os perfis de expressão gênica.

1. **Luminal A:** os tumores luminais expressam as citoqueratinas 8 e 18, apresentam os mais altos níveis de expressão dos receptores de estrogênio, em geral são de baixo grau, apresentam maior probabilidade de responder à terapia endócrina e um prognóstico mais favorável, no entanto costumam responder menos à quimioterapia.
2. **Luminal B:** as células tumorais também se originam do epitélio luminal, porém apresentam um padrão de expressão gênica distinto do luminal A. Seu prognóstico é de certa forma pior do que o observado no luminal A.
3. **Tipo mama normal:** estes tumores apresentam um perfil de expressão gênica semelhante ao epitélio da mama “normal” não maligna. O prognóstico é semelhante ao grupo luminal B. Há certa controvérsia em relação a esse subtipo e ele poderia representar uma contaminação de uma amostra de epitélio mamário normal.
4. ***HER2* amplificado:** estes tumores apresentam uma amplificação no gene *HER2* do cromossomo 17q e com frequência exibem uma coamplificação e superexpressão de outros genes adjacentes a *HER2*. Historicamente, o prognóstico clínico desses tumores é ruim. Entretanto, com o advento do trastuzumabe e de outras terapias direcionadas ao alvo, os desfechos clínicos de pacientes *HER2*-positivos melhorou de modo acentuado.
5. **Basal:** estes tumores receptores de estrogênio/receptores de progesterona negativos *HER2*-negativos (assim chamados triplo negativos) são caracterizados por marcadores de células basais/mioepiteliais. Eles em geral são de alto grau e expressam as citoqueratinas 5/6 e 17, bem como vimentina, p63, CD10, α actina do músculo liso e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*). Pacientes com mutações em *BRCA* também se encaixam neste subtipo molecular. Eles também apresentam características de células progenitoras.

CÂNCER DE MAMA PRIMÁRIO

Os tratamentos conservadores para o câncer de mama, que consistem na remoção do tumor primário por algum tipo de lumpectomia, com ou sem irradiação da mama, resultam em uma sobrevida tão favorável quanto (ou ligeiramente superior) aquela obtida após procedimentos extensos, tais como mastectomia ou mastectomia radical modificada, com ou sem irradiação adicional. A irradiação da mama pós-lumpectomia reduz acentuadamente o risco de recorrência na mama. Embora a preservação da mama esteja associada a uma possibilidade de recidiva local, a sobrevida após 10 anos é no mínimo tão boa quanto a obtida após cirurgia mais radical. A irradiação pós-operatória dos linfonodos regionais após mastectomia também está associada a um aumento da sobrevida. Como a radioterapia também pode reduzir a taxa de recidiva local ou regional, ela deve ser fortemente considerada após mastectomia para mulheres com tumores primários de alto risco (isto é, tamanho T2, margens positivas e linfonodos positivos). No momento, o tratamento em cerca de 33% das mulheres nos EUA consiste em lumpectomia. A cirurgia conservadora da mama não é adequada para todas as pacientes. Em geral ela se mostra inadequada para tumores > 5 cm (ou tumores menores, caso a mama seja pequena), tumores que afetam o complexo mamilo-areolar, tumores com doença intraductal extensa que afeta múltiplos quadrantes da mama, mulheres com história de doença vascular do colágeno e aquelas que não se sentem motivadas a preservar a mama ou não têm facilidade de acesso a serviços de radioterapia. Entretanto, é provável que esses grupos não representem mais de 33% das pacientes tratadas com mastectomia. Assim, um grande número de mulheres que ainda são submetidas à mastectomia poderia evitar com segurança esse procedimento se devidamente aconselhadas.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLNS) é considerada o padrão de tratamento para mulheres com câncer de mama localizado e axila clinicamente negativa. Se a BLNS for negativa, não é necessária uma cirurgia axilar mais extensa, evitando muito o risco de linfedema após uma dissecção extensa da axila. Na presença de comprometimento mínimo de um linfonodo sentinela, não é necessária cirurgia axilar adicional.

Um componente intraductal extenso é um indicador de recorrência na mama, assim como muitas variáveis clínicas. O comprometimento de linfonodos axilares e dos vasos sanguíneos ou linfáticos por tumor mamário metastático está associado a um risco maior de recidiva na mama, mas não é uma contraindicação para o tratamento conservador da mama. Quando essas pacientes são excluídas e quando se consegue margens negativas de tumor com a lumpectomia, a cirurgia de conservação da mama está associada a taxas de recorrência na mama de 5% ou menos. A sobrevida de pacientes que sofrem recidiva na mama é ligeiramente pior do que a de mulheres que não apresentam recidiva. Assim, a recidiva na mama é uma variável negativa do prognóstico para sobrevida a longo prazo. Todavia, a recidiva na mama não é a *causa* de metástases distantes. Se a recidiva na mama causasse doença metastática, as mulheres tratadas com lumpectomia, que apresentam maior taxa de recorrência na mama, deveriam apresentar sobrevida menor do que as mulheres tratadas com mastectomia, o que não ocorre. A maioria das pacientes deve consultar um radio-oncologista antes de tomar uma decisão definitiva acerca da terapia local. Entretanto, a abordagem clínica multimodal, em que o cirurgião, o radio-oncologista, o oncologista clínico e outros profissionais de saúde cooperam para avaliar a paciente e planejar um tratamento, em geral é considerada uma importante vantagem para as pacientes.

Terapia adjuvante A utilização da terapia sistêmica após o tratamento local do câncer de mama aumenta substancialmente a sobrevida. Mais da metade das mulheres que de outro modo morreriam de câncer de mama metastático permanece livre de doença quando tratada com um esquema sistêmico adequado. Esses dados se tornam cada vez mais impressionantes nos casos de acompanhamento mais longo e esquemas mais eficazes.

VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS As variáveis de prognóstico mais importantes são fornecidas pelo *estadiamento do tumor.* O tamanho do tumor e o estado dos linfonodos axilares proporcionam uma informação razoavelmente precisa sobre a probabilidade de recidiva do tumor. No **Quadro 108.2**, fornecemos a relação entre o estágio patológico e a sobrevida após cinco anos. Para a maioria das mulheres, a necessidade de terapia adjuvante pode ser facilmente estabelecida com base apenas nesses dados. Na ausência de comprometimento dos linfonodos, o acometimento de microvasos (capilares ou canais linfáticos) pelo tumor é considerado quase equivalente ao comprometimento dos linfonodos. A maior controvérsia diz respeito a mulheres com prognósticos intermediários. *Raramente há justificativa para a quimioterapia adjuvante na maioria das mulheres com tumores < 1 cm cujos linfonodos axilares são negativos. Tumores positivos para HER2 representam uma exceção em potencial*. A detecção de células tumorais na circulação ou na medula óssea está associada a um aumento na taxa de recidiva. O avanço mais interessante nessa área é a utilização de painéis de expressão gênica para análise dos padrões de expressão gênica do tumor. Vários grupos de pesquisadores definiram de forma independente conjuntos de genes capazes de indicar com confiança a sobrevida livre de doença e a sobrevida global com muito maior precisão do que qualquer variável prognóstica isolada, incluindo o teste Oncotype DX®, que analisa 21 genes. O uso de ferramentas padronizadas para a avaliação de riscos, como o *Adjuvant Online* (*www.adjuvantonline.com*), é muito útil. Essas ferramentas são muito recomendadas em situações que de outro modo seriam duvidosas.

QUADRO 108.2 **TAXA DE SOBREVIDA EM CINCO ANOS PARA O CÂNCER DE MAMA POR ESTÁGIO**

Estágio	Sobrevida em cinco anos (%)
0	99

I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fonte: Modificado dos dados do National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

O *estado dos receptores de estrogênio e de progesterona* possui um valor prognóstico. A recorrência ocorre mais provavelmente nos tumores que não apresentam um ou ambos os receptores do que nos tumores que os expressam.

Várias *medidas da taxa de proliferação tumoral* correlacionam-se com a recidiva precoce. A análise da fase S por citometria de fluxo é a medida mais precisa. As avaliações indiretas da fase S utilizando antígenos associados ao ciclo celular, como o PCNA (Ki67), também são valiosas. Os tumores com alta proporção (acima do valor médio) de células na fase S estão associados a um maior risco de recidiva; a quimioterapia para esses tumores oferece o maior benefício em termos de sobrevida. A avaliação do conteúdo de DNA na forma de ploidia apresenta valor moderado, sendo o prognóstico dos tumores não diploides um pouco pior.

A *classificação histológica* do tumor também tem sido utilizada como fator do prognóstico. Os tumores com um grau nuclear desfavorável apresentam maior risco de recidiva do que os que têm grau nuclear satisfatório. As estimativas semiquantitativas, como a escala de Elston, melhoram a reprodutibilidade dessa medida.

As *alterações moleculares no tumor* também são úteis. Os tumores que hiperexpressam *erbB2* (HER2/neu) ou apresentam uma mutação no gene *p53* exibem pior prognóstico. A superexpressão de *erbB2* medida por imuno-histoquímica ou por hibridização *in situ* por fluorescência apresenta particular interesse, pois os tumores que expressam *erbB2* têm maior probabilidade de responder aos esquemas de tratamento com doxorrubicina. A superexpressão de *erbB2* também pode indicar que esses tumores irão responder aos anticorpos HER2/neu (trastuzumabe) (Herceptina) e aos inibidores de HER2/neu quinase.

Outras variáveis também utilizadas para avaliar o prognóstico consistem nas proteínas associadas ao caráter invasivo do tumor, como a colagenase do tipo IV, a catepsina D, o ativador do plasminogênio, o receptor do ativador do plasminogênio e o gene supressor de metástase *nm23*. Nenhuma dessas variáveis foi amplamente aceita como variável de prognóstico na tomada de decisões terapêuticas. Um problema na interpretação de tais variáveis é que a maioria delas não foi examinada em um estudo que utilizasse uma grande coorte de pacientes.

ESQUEMAS ADJUVANTES A terapia adjuvante pode ser definida como o uso de terapias sistêmicas em pacientes que já receberam terapia local para doença conhecida, mas que estão em risco de recidiva. A escolha da quimioterapia ou da terapia hormonal adjuvante adequada pode ser muito controversa em algumas situações. As metanálises ajudaram a definir os limites amplos para terapia, mas não auxiliam a escolher esquemas ideais ou um esquema para subgrupos específicos de pacientes. No **Quadro 108.3**, há um resumo das recomendações. Em geral, as mulheres na pré-menopausa, para as quais qualquer forma de terapia sistêmica adjuvante está indicada, devem receber poliquimioterapia. A terapia anti-hormonal melhora a sobrevida em pacientes na pré-menopausa e que possuem doença com receptor de estrogênio positivo. Ela deve ser adicionada após o término da quimioterapia. A cirurgia profilática ou a castração cirúrgica também pode ser associada, com benefícios substanciais na sobrevida (principalmente em pacientes com receptor de estrogênio positivo), mas não é amplamente utilizada nos EUA.

QUADRO 108.3 **ABORDAGENS SUGERIDAS PARA TERAPIA ADJUVANTE**

Faixa etária	Estado do linfonodo[a]	Estado do receptor de estrogênio (ER)	Tumor	Recomendação
Pré-menopausa	Positivo	Qualquer	Qualquer	Poliquimioterapia + tamoxifeno se ER-positivo + trastuzumabe nos tumores HER2/neu-positivos
Pré-menopausa	Negativo	Qualquer	> 2 cm ou de 1 a 2 cm com outras variáveis de mau prognóstico	Poliquimioterapia + tamoxifeno se ER-positivo + trastuzumabe em tumores HER2/neu-positivos; considerar Oncotype ou testes semelhantes
Pós-menopausa	Positivo	Negativo	Qualquer	Poliquimioterapia + trastuzumabe em tumores HER2/neu-positivos
Pós-menopausa	Positivo	Positivo	Qualquer	Inibidores da aromatase e tamoxifeno, com ou sem quimioterapia + trastuzumabe em tumores HER2/neu-positivos
Pós-menopausa	Negativo	Positivo	> 2 cm ou de 1 a 2 cm com outras variáveis de mau prognóstico	Inibidores da aromatase e tamoxifeno + trastuzumabe em tumores HER2/neu-positivos
Pós-menopausa	Negativo	Negativo	> 2 cm ou de 1 a 2 cm com outras variáveis de mau prognóstico	Considerar poliquimioterapia + trastuzumabe em tumores HER2/neu-positivos

[a] Como determinado por exame patológico.

Os dados sobre mulheres após a menopausa também são controversos. O impacto da quimioterapia adjuvante nesse grupo é quantitativamente menos evidente do que nas mulheres pré-menopausa, em particular nos casos positivos para o receptor de estrogênio, embora tenham sido constatadas vantagens em termos de sobrevida. A primeira decisão consiste em estabelecer se é necessário utilizar a quimioterapia ou a terapia endócrina. Apesar de a terapia endócrina adjuvante (inibidores da aromatase e tamoxifeno) aumentar a sobrevida independente do estado dos linfonodos axilares, o aumento é modesto em pacientes com comprometimento de múltiplos linfonodos. Por essa razão, é comum administrar quimioterapia a pacientes na pós-menopausa que não apresentam qualquer contraindicação clínica e que têm mais de um linfonodo positivo; a terapia hormonal é, em geral, administrada subsequentemente. Para as mulheres na pós-menopausa que necessitam de terapia sistêmica, mas apresentam um prognóstico mais favorável (com base na análise semelhante à metodologia do Oncotype DX), a terapia hormonal poderá ser utilizada isoladamente. Grandes ensaios clínicos revelaram uma superioridade dos inibidores de aromatase em relação ao uso isolado de tamoxifeno como terapia adjuvante, embora o tamoxifeno pareça ser essencialmente equivalente em mulheres obesas e, portanto, parece apresentar maiores concentrações endógenas de estrogênio. Infelizmente ainda não se definiu o plano ideal. A administração de tamoxifeno por cinco anos, seguida por um inibidor de aromatase, a estratégia inversa ou mesmo um inibidor de aromatase depois de 2 a 3 anos de uso do tamoxifeno, mostrou-se uma abordagem melhor do que o uso isolado de tamoxifeno. A manutenção do tamoxifeno por 10 anos produz benefícios adicionais e torna-se uma decisão razoável para mulheres com um prognóstico menos favorável. Infelizmente, múltiplos estudos revelaram uma baixa aderência aos esquemas de terapia endócrina adjuvante de longo prazo, e todos os esforços devem ser feitos para encorajar sua manutenção. Até o momento, nenhuma informação válida possibilita a escolha entre os três inibidores de aromatase aprovados para uso clínico. O uso concomitante de bifosfonados é quase sempre justificado; entretanto, não está determinado se seu uso profilático aumenta a sobrevida ou apenas reduz as recorrências ósseas.

A maior parte das comparações de esquemas quimioterápicos adjuvantes mostra haver pouca diferença entre eles, embora em geral se observe uma ligeira vantagem com os esquemas que contêm doxorrubicina e “doses densas”.

Uma abordagem – a chamada quimioterapia neoadjuvante – consiste na administração de terapia adjuvante antes da cirurgia definitiva e da radioterapia. Como as taxas de resposta objetiva de pacientes com câncer de mama à terapia sistêmica nesse contexto ultrapassam 75%, muitas pacientes serão reclassificadas em um estágio menor e podem se tornar candidatas à cirurgia com preservação da mama. Entretanto, a sobrevida geral não aumentou com a utilização dessas abordagens, se comparada à administração dos mesmos medicamentos no pós-operatório. Pacientes que atingem uma remissão histológica completa após a quimioterapia neoadjuvante apresentam, como seria de se esperar, uma melhora substancial na sobrevida. A terapia neoadjuvante também fornece ótima oportunidade para a avaliação de novos agentes. Por exemplo, um segundo anticorpo contra HER2, pertuzumabe, revelou fornecer benefícios adicionais quando combinado ao trastuzumabe na terapia neoadjuvante.

Outros tratamentos adjuvantes em fase de investigação incluem o uso de taxanos, como o paclitaxel e o docetaxel, bem como a terapia com base em modelos biológicos e cinéticos alternativos. Nessas abordagens, são utilizadas altas doses de agentes únicos em separado, em esquemas cíclicos de doses relativamente intensivas. Pacientes com nódulos positivos, tratadas com quatro ciclos de doxorrubicina-ciclofosfamida, sucedidos por quatro ciclos de um taxano, apresentam um ganho adicional significativo de sobrevida, em comparação a mulheres que receberam apenas doxorrubicina-ciclofosfamida, em particular aquelas com tumores negativos para receptores de estrogênio. Além disso, a administração da mesma combinação de medicamentos, na mesma dose, mas em intervalos mais frequentes (a cada duas semanas com suporte de citocinas, quando comparados ao intervalo-padrão de três semanas), é mais eficaz. Entre os 25% de mulheres cujos tumores hiperexpressam HER2/neu, o acréscimo de trastuzumabe administrado simultaneamente a um taxano e, em seguida, durante um ano após a quimioterapia proporciona melhora significativa na sobrevida. Embora acompanhamentos mais longos possam ser importantes, este é o tratamento-padrão para a maioria das mulheres com câncer de mama HER2/neu-positivo. A cardiotoxicidade, imediata e de longo prazo, permanece como uma preocupação, e devem ser feitos esforços adicionais para explorar esquemas de tratamento não contendo antraciclina. A terapia com doses muito altas e o transplante de células-tronco não se mostraram superiores à terapia em doses convencionais, não devendo ser utilizados rotineiramente.

Várias novas estratégias estão próximas de serem adotadas, e a literatura deve ser acompanhada atentamente. Os inibidores da tirosina-quinase, tais como o lapatinibe, e novos anticorpos contra HER2, tais como o pertuzumabe, são muito promissores. Por fim, como foi descrito nesta seção, uma nova classe de agentes dirigidos aos sistemas de reparo do DNA – os chamados inibidores da poli-ADP ribose polimerase (PARP) – deverá representar um importante impacto sobre as neoplasias da mama, sejam elas provocadas por mutações em *BRCA1* ou *2* ou apresentando defeitos semelhantes no reparo do DNA em sua etiologia.

TERAPIA SISTÊMICA PARA DOENÇA METASTÁTICA

Cerca de um terço das pacientes tratadas para câncer de mama, aparentemente localizado, manifestam doença metastática. Embora um pequeno número dessas pacientes possa desfrutar de longas remissões quando tratadas com combinações de terapia sistêmica e local, a maioria acaba sucumbindo à doença metastática. A sobrevida média para todas as pacientes diagnosticadas com câncer de mama metastático é inferior a três anos. As metástases em tecidos moles, ossos e vísceras (pulmão e fígado) são responsáveis, cada uma, por cerca de 33% dos locais de recidivas iniciais. Todavia, por ocasião da morte, a maioria das pacientes apresenta comprometimento ósseo. As recidivas podem surgir a qualquer momento após a terapia primária. Um fato muito cruel a respeito das recidivas de câncer de mama é que pelo menos metade delas ocorre mais de cinco anos após a terapia inicial. Atualmente, está claro que vários fatores do hospedeiro podem influenciar as taxas de recorrência, incluindo depressão e obesidade central, e essas doenças devem ser tratadas o mais agressivamente possível.

Como o diagnóstico de doença metastática altera drasticamente a perspectiva de vida da paciente, ele raramente deve ser estabelecido sem a realização de uma biópsia confirmatória. Todos os oncologistas já observaram pacientes com tuberculose, cálculos biliares, sarcoidose ou outras doenças benignas diagnosticadas erroneamente e tratadas como câncer de mama metastático, ou mesmo neoplasias secundárias, tais como mieloma múltiplo, considerado como recorrência do câncer de mama. Trata-se de um erro catastrófico e justifica a biópsia para praticamente todas as pacientes no momento de suspeita inicial de doença metastática. Além disso, há alterações bem documentadas no estado dos receptores hormonais, que podem ocorrer e alterar substancialmente as decisões de tratamento.

A escolha da terapia deve se basear nas necessidades de terapia local, nas condições clínicas gerais da paciente e no estado dos receptores hormonais do tumor, bem como no julgamento médico. Como a terapia da doença sistêmica é paliativa, as toxicidades potenciais das terapias devem ser equilibradas em relação às taxas de resposta. Diversas variáveis influenciam a resposta à terapia sistêmica. Por exemplo, a presença de receptores de estrogênio e de progesterona constitui forte indicação para a terapia endócrina. Em contrapartida, é improvável que as pacientes com intervalos curtos sem doença, com doença visceral rapidamente progressiva, doença pulmonar linfangítica ou doença intracraniana respondam à terapia endócrina.

Em muitos casos, pode-se suspender a terapia sistêmica enquanto a paciente estiver recebendo terapia local adequada. A radioterapia e, por vezes, a cirurgia são eficazes no alívio dos sintomas da doença metastática, sobretudo quando os ossos estão acometidos. Muitas pacientes com doença exclusiva ou predominantemente óssea apresentam evolução relativamente lenta. Nessas circunstâncias, a quimioterapia sistêmica exerce efeito moderado, enquanto a radioterapia pode ser eficaz por longos períodos. Outros tratamentos sistêmicos, como estrôncio-89 e/ou bisfosfonatos, podem proporcionar um benefício paliativo sem induzir respostas objetivas. A maioria das pacientes com doença metastática e certamente todas as que apresentam comprometimento ósseo devem receber bisfosfonatos de modo concomitante. Como a terapia tem por objetivo manter o bem-estar pelo maior tempo possível, é preciso enfatizar a necessidade de evitar as complicações mais perigosas da doença metastática, tais como a fratura patológica do esqueleto axial e a compressão da medula espinal. O aparecimento de dor lombar em pacientes com câncer deve ser explorado agressivamente como uma emergência; aguardar o aparecimento de sintomas neurológicos é um erro potencialmente catastrófico. O comprometimento metastático de órgãos endócrinos pode causar profunda disfunção, como insuficiência suprarrenal e hipopituitarismo. De modo semelhante, a obstrução da árvore biliar ou outra disfunção orgânica podem ser tratadas de maneira mais adequada com terapia local do que com uma abordagem sistêmica.

Muitas pacientes são inadequadamente tratadas com esquemas tóxicos em seus últimos dias de vida. Muitas vezes, os oncologistas não estão dispostos a ter as conversas difíceis, mas necessárias com pacientes que se aproximam do fim da vida, e, não raro, tanto as pacientes quanto seus familiares podem pressionar os médicos para tratamentos com muito pouco valor para a sobrevida. Cuidados paliativos e uma avaliação realista da expectativa do tratamento devem ser discutidos com as pacientes e seus familiares. Deve-se sempre pensar em cuidados paliativos para as pacientes que já receberam, pelo menos, duas linhas de terapia para doença metastática.

Terapia endócrina O tecido mamário normal é dependente de estrogênio. Tanto o câncer de mama primário quanto o metastático podem conservar esse fenótipo. A melhor maneira de se certificar se um câncer de mama é dependente de hormônio consiste em determinar os níveis de receptores de estrogênio e de progesterona no tumor. Os tumores positivos para os receptores de estrogênio e negativos para os de progesterona apresentam uma taxa de resposta de cerca de 30% à terapia endócrina. Tumores positivos para ambos os receptores apresentam uma taxa de resposta de cerca de 70%. Na ausência de ambos os receptores, as taxas de resposta objetiva são < 5%. As análises dos receptores fornecem informações sobre a solicitação correta das terapias endócrinas em oposição à quimioterapia. Devido à ausência de toxicidade e tendo em vista que algumas pacientes cujas análises de receptores são negativas respondem à terapia endócrina, deve-se tentar um tratamento endócrino em praticamente todas as pacientes com câncer de mama metastático. As terapias endócrinas em potencial estão resumidas no **Quadro 108.4**. A escolha da terapia endócrina costuma ser determinada pelo perfil de toxicidade e disponibilidade. Na maioria das pacientes na pós-menopausa, deve-se iniciar a terapia endócrina com inibidores da aromatase, e não com tamoxifeno. No subconjunto de mulheres em pós-menopausa positivas para os receptores de estrogênio, mas também positivas para HER2/neu, as taxas de resposta aos inibidores da aromatase são substancialmente mais altas do que ao tamoxifeno. Os inibidores de aromatase não devem ser utilizados em mulheres na pré-menopausa, pois pode ocorrer uma resposta hipotalâmica à ausência do estrogênio, com produção de gonadotrofinas estimuladoras da síntese de estrogênio. Antiestrogênios "puros" mais recentes, desprovidos de efeitos agonistas, também são eficazes. Relataram-se casos em que os tumores diminuíram de tamanho em resposta à retirada do tamoxifeno (bem como em resposta à suspensão de doses farmacológicas de estrogênios). Vários estudos sobre inibidores da aromatase, tamoxifeno e fulvestranto mostraram que a adição de everolimo ao tratamento hormonal pode levar a benefícios significativos após a progressão do agente endócrino isoladamente. O everolimo (um inibidor de mTOR), em conjunto com os agentes endócrinos, está sendo atualmente explorado como primeira escolha terapêutica na terapia adjuvante. A formação endógena de estrogênio pode ser bloqueada por análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante em mulheres na pré-menopausa. Além disso, pode-se recorrer a terapias endócrinas aditivas, como o tratamento com progestogênios, estrogênios e androgênios, em pacientes que respondem à terapia endócrina inicial; contudo, os mecanismos de ação dessas últimas formas de terapia permanecem desconhecidos. As pacientes que respondem a uma terapia endócrina apresentam uma probabilidade de pelo menos 50% de responder a uma segunda terapia endócrina. Não raro, a paciente responde a duas ou três endocrinoterapias sequenciais; entretanto, as terapias endócrinas combinadas não parecem ser superiores aos agentes individuais, e as combinações de quimioterapia com endocrinoterapia não são úteis. A sobrevida média de pacientes com doença metastática é de cerca de dois anos, e muitas pacientes, sobretudo as de idade mais avançada e com doença dependente de hormônio, podem responder à terapia endócrina durante 3 a 5 anos ou mais.

QUADRO 108.4 **TERAPIAS ENDÓCRINAS PARA O CÂNCER DE MAMA**

Terapia	Comentários
Castração	Para mulheres na pré-menopausa
Cirurgia	
Agonistas do LHRH	
Antiestrogênios	
Tamoxifeno	Útil para mulheres na pré e pós-menopausa[a]
Antiestrogênios "puros"	Respostas em pacientes resistentes ao tamoxifeno e ao inibidor da aromatase[a]
Adrenalectomia cirúrgica	Raramente utilizada como tratamento de segunda escolha
Inibidores da aromatase	Baixa toxicidade; atualmente primeira opção para doença metastática[a]
Progestogênios em altas doses	Comumente quarta linha de escolha, após inibidores da aromatase, tamoxifeno e fulvestranto
Hipofisectomia	Raramente utilizada
Androgênios ou estrogênios	Terapias de quarta linha plausíveis; potencialmente tóxicos

aditivos

[a]Considerar retratamento combinado com everolimo para progressão da doença.
Abreviação: LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante, de *luteinizing hormone-releasing hormone.*

Quimioterapia Ao contrário de muitas outras neoplasias malignas epiteliais, o câncer de mama responde a diversos agentes quimioterápicos, como antraciclinas, agentes alquilantes, taxanos e antimetabólitos. Constatou-se que o uso de múltiplas combinações desses agentes melhorou ligeiramente as taxas de resposta, mas teve pouco efeito na duração da resposta ou sobrevida. A escolha entre combinações de múltiplos fármacos com frequência depende da administração prévia de quimioterapia adjuvante e, em caso afirmativo, do tipo administrado. Embora as pacientes tratadas com esquemas adjuvantes, como ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (esquemas CMF), possam responder subsequentemente à mesma combinação na presença de doença metastática, a maioria dos oncologistas utiliza fármacos aos quais as pacientes ainda não foram expostas. Quando as pacientes apresentam progressão do tumor após a poliquimioterapia, é mais comum tratá-las com um único agente. Dada a toxicidade significativa da maioria dos fármacos, o uso de um único agente eficaz deve minimizá-la, evitando a exposição da paciente a outros fármacos que seriam de pouco valor. Nenhum método mostrou-se útil para a escolha dos fármacos mais eficazes para determinada paciente.

A maioria dos oncologistas utiliza antraciclina ou paclitaxel após a ocorrência de falha no esquema inicial. Todavia, a escolha deve ser contrabalançada com as necessidades individuais. Um estudo aleatório sugeriu que o docetaxel poderia ser superior ao paclitaxel. Uma formulação do último em nanopartículas (Abraxane) também é eficaz.

A utilização de um anticorpo “humanizado” contra o *erbB2* (trastuzumabe [Herceptina]) combinado com paclitaxel pode melhorar a taxa de resposta e a sobrevida em mulheres cujos tumores metastáticos hiperexpressam *erbB2*. Foi aprovado para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo um novo anticorpo conjugado (ACC), ligando o trastuzumabe a um agente citotóxico. A extensão da sobrevida é moderada em pacientes com doença metastática. De forma semelhante, o uso de bevacizumabe melhorou a taxa e a duração da resposta ao paclitaxel. Respostas objetivas em pacientes já submetidas a tratamento também foram observadas com gencitabina, alcaloides da vinca, capecitabina, vinorelbina e etoposídeo oral, bem como com uma nova classe de agentes, as epotilonas. Há poucos estudos comparativos entre os agentes na doença metastática. Não é uma boa notícia saber que muitas escolhas com frequência são influenciadas por propagandas agressivas de agentes mais novos e mais caros que, na verdade, não se mostraram superiores a outros agentes genéricos. Os agentes com base em platina estão se tornando cada vez mais utilizados na doença adjuvante e avançada, em alguns tipos de câncer de mama, sobretudo no subtipo “triplo negativo”.

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES, INCLUINDO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA O transplante autólogo de medula óssea, combinado a altas doses de um único agente, pode resultar em respostas objetivas mesmo em pacientes tratadas previamente de modo intensivo. Contudo, essas respostas raramente são duráveis e não alteram a evolução clínica na maioria das pacientes com doença metastática avançada.

CÂNCER DE MAMA DE ESTÁGIO III

Entre 10 e 25% das pacientes apresentam o chamado câncer de mama localmente avançado ou de estágio III por ocasião do diagnóstico. A maior parte dessas neoplasias é tecnicamente operável, enquanto outros tipos, sobretudo aqueles com comprometimento da parede torácica, câncer de mama inflamatório ou neoplasias com importante acometimento dos linfonodos axilares, formando massas que contenham mais de um linfonodo de grande tamanho, não podem ser tratados inicialmente com cirurgia. Embora nenhum ensaio aleatório tenha mostrado qualquer benefício na sobrevida com esquemas neoadjuvantes em comparação à terapia adjuvante, essa abordagem tem sido amplamente utilizada. Mais de 90% das pacientes com câncer de mama localmente avançado apresentam uma resposta parcial ou boa aos esquemas de poliquimioterapia que incluem uma antraciclina. A administração precoce desse tratamento reduz o volume da doença e, com frequência, torna a paciente uma candidata adequada à cirurgia de resgate e/ou radioterapia. Essas pacientes devem ser tratadas em clínicas multidisciplinares com capacidade para coordenar cirurgia, radioterapia e quimioterapia sistêmica. Esse tipo de abordagem pode levar a uma sobrevida livre de doença em cerca de 30 a 50% das pacientes. A utilização da terapia neoadjuvante é também o momento ideal para avaliar a eficácia de novos tratamentos e seus efeitos diretos sobre o tumor.

PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

As mulheres com câncer de mama apresentam risco de desenvolver doença contralateral em uma taxa de cerca de 0,5% ao ano. A administração adjuvante de tamoxifeno ou de inibidores da aromatase pode diminuir essa frequência. Em outros tecidos do corpo, o tamoxifeno exerce efeitos semelhantes aos do estrogênio que são benéficos, incluindo preservação da densidade mineral óssea e diminuição duradoura do colesterol. Entretanto, o tamoxifeno também exerce efeitos semelhantes aos do estrogênio no útero, resultando em aumento do risco de câncer uterino (incidência de 0,75% após cinco anos de tratamento com tamoxifeno). O tamoxifeno também eleva o risco de formação de catarata. O ensaio Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) revelou uma redução da incidência > 49% do câncer de mama em mulheres com risco de pelo menos 1,66% em uso de tamoxifeno durante cinco anos. O raloxifeno mostrou ter uma potência semelhante na prevenção do câncer de mama, porém pode exercer efeitos diferentes sobre ossos e coração. Esses dois agentes foram comparados em um ensaio clínico prospectivo aleatório sobre a prevenção, o Estudo do Tamoxifeno e Raloxifeno (STAR, de *Study of Tamoxifen and Raloxifene*). Eles são aproximadamente equivalentes na prevenção do câncer de mama, mas o raloxifeno apresenta menos efeitos tromboembólicos e neoplasias de endométrio, contudo não reduz a incidência de neoplasias não invasivas com a mesma eficácia do tamoxifeno, de forma que nenhum dos dois apresentou vantagem evidente. Um novo modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM, de *selective estrogen receptor modulator*), o lasofoxifeno, mostrou reduzir os eventos cardiovasculares além do câncer de mama e das fraturas, e estudos adicionais sobre esse agente deverão ser acompanhados com interesse. Deve-se considerar que a prevenção do câncer da mama contralateral em mulheres diagnosticadas com um câncer representa uma prerrogativa racional para a prevenção do câncer de mama, já que estes seriam considerados como um segundo câncer primário e não como recidivas. Nesses casos, os inibidores da aromatase são todos consideravelmente mais eficazes do que o tamoxifeno; entretanto, eles não estão aprovados para a prevenção do câncer de mama primário. É intrigante o fato de que agentes com o perfil de segurança do raloxifeno, que podem reduzir o risco de câncer de mama em 50%, além dos benefícios adicionais sobre a prevenção de fraturas osteoporóticas, sejam prescritos com tão pouca frequência. Eles deveriam ser administrados mais frequentemente.

CÂNCER DE MAMA NÃO INVASIVO

O câncer de mama desenvolve-se a partir de uma série de alterações moleculares nas células epiteliais que levam a um comportamento maligno crescente. O aumento do uso da mamografia levou a um diagnóstico mais frequente de câncer de mama não invasivo. Essas lesões se dividem em dois grupos: carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (neoplasia lobular). O tratamento de ambas as entidades é controverso.

Carcinoma ductal *in situ* A proliferação de células epiteliais citologicamente malignas da mama no interior dos ductos é denominada CDIS. Pode ser difícil diferenciar uma hiperplasia atípica do CDIS. Cerca de 33% dos casos de CDIS sem tratamento evoluem para câncer de mama invasivo em cinco anos. Entretanto, muitas lesões CDIS de baixo grau não progridem por muitos anos; portanto, muitas pacientes são tratadas em demasia. Infelizmente, não há um modo confiável de diferenciar as pacientes que necessitam de tratamento daquelas que poderiam apenas ser acompanhadas com segurança. Durante muitos anos, a mastectomia foi considerada o tratamento-padrão dessa doença. Entretanto, nessa condição, a lumpectomia e a radioterapia proporcionam uma sobrevida tão boa quanto a obtida com mastectomia no câncer de mama invasivo. Em um estudo clínico aleatório, a combinação de excisão ampla com irradiação para o CDIS resultou em uma significativa redução na taxa de recidiva local em comparação à ampla excisão isolada com margens negativas, embora a sobrevida tenha sido idêntica em ambos os grupos do estudo. Nenhum estudo comparou qualquer um desses esquemas com a mastectomia. O acréscimo de tamoxifeno a qualquer esquema de terapia cirúrgica/radioterapia para o CDIS melhora ainda mais o controle local. Não se dispõe de dados sobre os inibidores da aromatase nesse contexto.

Diversas características prognósticas ajudam a identificar as pacientes em alto risco para recorrência local após lumpectomia isolada ou associada à radioterapia. Elas incluem doença extensa, idade < 40 anos e características citológicas, como necrose, baixo grau nuclear e subtipo com superexpressão de *erbB2*. Alguns dados sugerem que a excisão adequada com determinação cuidadosa de margens livres na histopatologia está associada a uma baixa taxa de recidiva. Quando a cirurgia é combinada à radioterapia, a recidiva ocorre (em geral no mesmo quadrante) com frequência ≤ 10%. Considerando que metade dessas recidivas é invasiva, cerca de 5% da coorte inicial acabam desenvolvendo câncer de mama invasivo. Uma expectativa razoável de mortalidade para essas pacientes é de cerca de 1%, valor que se aproxima da taxa de mortalidade do CDIS tratado com mastectomia. Embora não se tenha comprovado formalmente a validade dessas sequências de raciocínio, atualmente é razoável recomendar que as pacientes que desejam preservar a mama, e cujo CDIS parece estar razoavelmente localizado, sejam tratadas por meio de cirurgia adequada com avaliação histopatológica meticulosa, seguida de irradiação da mama e tamoxifeno. Para as pacientes com CDIS localizado, a dissecção dos linfonodos axilares é desnecessária. Mais controversa ainda é a questão do tipo de tratamento ideal quando existe qualquer grau de invasão. Em função da probabilidade significativa (10-15%) de comprometimento de linfonodos axilares, mesmo quando a lesão primária apresenta apenas invasão microscópica, é prudente retirar, pelo menos, uma amostra de linfonodo sentinela, para todas as pacientes com qualquer grau de invasão. O tratamento posterior é determinado pela existência de disseminação nodal.

Neoplasia lobular A proliferação de células malignas no interior dos lóbulos é denominada *neoplasia lobular.* Quase 30% das pacientes submetidas à excisão local adequada da lesão desenvolvem câncer de mama (em geral, carcinoma infiltrante de células ductais) nos próximos 15 a 20 anos. O câncer ipsilateral e o contralateral são igualmente comuns. Por conseguinte, a neoplasia lobular pode ser considerada uma lesão pré-maligna, sugerindo um risco elevado de câncer de mama subsequente, em vez de uma forma de neoplasia maligna primária, de modo que o tratamento local agressivo não parece ser uma abordagem razoável. A maioria das pacientes deve ser tratada com SERM ou um inibidor da aromatase (para mulheres na pós-menopausa) por cinco anos, devendo ser cuidadosamente acompanhadas com mamografias anuais e exames físicos semestrais. A análise molecular adicional dessas lesões pode permitir diferenciar as pacientes que correm risco de progressão posterior e necessitam de terapia adicional daquelas em que o acompanhamento simples é adequado.

CÂNCER DE MAMA EM HOMENS

A frequência do câncer de mama é 150 vezes menor em homens do que em mulheres; em 2006, 1.720 homens desenvolveram câncer de mama. Em geral, apresenta-se como um nódulo unilateral na mama e, com frequência, não é diagnosticado imediatamente. Devido à pequena quantidade de tecido mole e à natureza inesperada do problema, os casos localmente avançados são um pouco mais comuns. Quando se compara o câncer de mama masculino ao feminino, de acordo com a idade e o estágio, o prognóstico global é idêntico. Embora a ginecomastia possa ser inicialmente unilateral ou assimétrica, qualquer massa unilateral em um homem com mais de 40 anos deve ser submetida à cuidadosa avaliação por biópsia. Em contrapartida, o desenvolvimento mamário simétrico bilateral raramente representa câncer de mama e quase sempre se deve a alguma doença endócrina ou efeito colateral farmacológico. Entretanto, deve-se ter em mente que o risco de câncer é muito maior em homens com ginecomastia, casos em que a observação de assimetria visível das mamas deve levantar a suspeita de câncer. O câncer de mama em homens é tratado com mastectomia e dissecção de linfonodos axilares ou BLNS. Os pacientes com doença local avançada ou linfonodos positivos também devem ser tratados com irradiação. Cerca de 90% das neoplasias de mama masculinas contêm receptores de estrogênio, e cerca de 60% dos casos com doença metastática respondem à terapia endócrina. Nenhum estudo aleatório avaliou a terapia adjuvante para o câncer de mama masculino. Duas experiências históricas sugerem que a doença responde de modo satisfatório à terapia sistêmica adjuvante e, se não houver contraindicação clínica, devem-se aplicar nos homens os mesmos critérios utilizados nas mulheres para o uso de terapia adjuvante.

Os locais de recidiva e o espectro de resposta aos quimioterápicos são praticamente idênticos no câncer de mama em ambos os sexos.

ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Apesar da disponibilidade de técnicas radiológicas sofisticadas e de alto custo, bem como de uma ampla variedade de testes de marcadores tumorais séricos, a sobrevida não é influenciada pelo diagnóstico precoce da recidiva. No **Quadro 108.5**, apresentamos as diretrizes de vigilância. Independente da pressão das pacientes e de seus familiares, a tomografia computadorizada de rotina (ou outro exame de imagem) não é recomendada.

QUADRO 108.5 **DIRETRIZES PARA A VIGILÂNCIA DO CÂNCER DE MAMA**

Testes	Frequência
Recomendados	
Anamnese; sintomas, exame físico	A cada 3 a 6 meses por 3 anos; a cada 6 a 12 meses por 2 anos; em seguida, anualmente
Autoexame da mama	Mensal
Mamografia	Anual
Exame pélvico	Anual (sobretudo para mulheres em uso de SERMs)
Orientação da paciente sobre os sintomas de recidiva	Contínua
Coordenação dos cuidados	Contínua
Não recomendados	
Hemograma completo	
Bioquímica sérica	
Radiografias de tórax	
Cintilografias ósseas	
Ultrassonografia do fígado	
TC de tórax, abdome ou pelve	
Marcadores tumorais CA 15-3, CA 27-29, CEA	

Abreviações: CEA, antígeno carcinoembrionário, de *carcinoembryonic antigen*; SERM, receptor seletivo do modulador de estrogênio.
Fonte: Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines, ASCO Education Book, outono de 1997.

109

Neoplasias do trato gastrintestinal superior

Robert J. Mayer

As neoplasias do trato gastrintestinal superior incluem as doenças malignas do esôfago, do estômago e do intestino delgado.

CÂNCER DE ESÔFAGO

INCIDÊNCIA E ETIOLOGIA

O câncer de esôfago é uma doença de incidência crescente e extremamente maligna. Em 2014, 18.170 norte-americanos receberam esse diagnóstico e 15.450 morreram. Quase todas as neoplasias de esôfago são carcinomas epidermoides ou adenocarcinomas; os dois subtipos histológicos são semelhantes na apresentação clínica, mas possuem fatores causais diferentes.

Em todo o mundo, o carcinoma epidermoide é o tipo mais comum, com uma incidência associada à localização geográfica. É uma doença frequente na região que vai do litoral sul do mar Cáspio a oeste até o norte da China a leste, englobando partes do Irã, da Ásia Central, do Afeganistão, da Sibéria e da Mongólia. O risco familiar aumentado foi observado em regiões com alta incidência, embora genes associados ainda não tenham sido identificados. Há também “bolsões” de alta incidência dispersos por lugares tão díspares quanto Finlândia, Islândia, Curaçao, sudeste da África e noroeste da França. Na América do Norte e na Europa Ocidental, é uma doença que atinge mais negros que brancos e mais homens que mulheres. É mais frequente após os 50 anos e parece estar associada a um nível socioeconômico inferior. Em geral, o câncer surge nas porções cervical e torácica do esôfago.

Vários fatores causais são associados ao desenvolvimento do câncer de células escamosas do esôfago **(Quadro 109.1)**. Nos EUA, sua etiologia está principalmente relacionada ao consumo excessivo de álcool e/ou de cigarro. O risco relativo aumenta de acordo com a quantidade de cigarro ou álcool consumido, fatores que atuam de forma sinérgica. O consumo de uísque está associado a uma maior incidência do que o de vinho ou cerveja. O carcinoma epidermoide do esôfago também esteve associado à ingestão de nitritos, ao fumo de opiáceos e às toxinas fúngicas presentes em vegetais em conserva. Há também os danos à mucosa causados por fatores como exposição crônica a chá extremamente quente, ingestão de soda cáustica, estenoses induzidas pela radiação e acalasia crônica. Presença de membranas esofágicas associada à glossite e deficiência de ferro (i.e., síndrome de Plummer-Vinson ou Paterson-Kelly) e hiperceratose congênita e espessamento palmar e plantar (i.e., tilose palmar e plantar) foram, cada um deles, associados ao carcinoma epidermoide do esôfago, assim como deficiências dietéticas de molibdênio, zinco, selênio e vitamina A. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam um risco aumentado de carcinoma epidermoide de esôfago.

QUADRO 109.1 **ALGUNS FATORES ETIOLÓGICOS ASSOCIADOS AO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO ESÔFAGO**

Consumo excessivo de álcool
Tabagismo
Outros carcinogênicos ingeridos
  Nitratos (convertidos em nitritos)
  Opiáceos fumados
  Toxinas fúngicas nos vegetais em conserva
Lesão da mucosa por agentes físicos
  Chá quente
  Ingestão de soda cáustica
  Estreitamentos induzidos por irradiação
  Acalasia crônica
Suscetibilidade do hospedeiro
Membrana esofágica com glossite e deficiência de ferro (i.e, síndrome de Plummer-Vinson ou Paterson-Kelly)
Hiperceratose congênita e liquenificação das palmas das mãos e da plantas dos pés (i.e., tiloses palmar e plantar)
? Deficiências nutricionais de selênio, molibdênio, zinco e vitamina A

Por razões ainda desconhecidas, a incidência de carcinoma epidermoide do esôfago vem diminuindo em populações brancas e negras nos EUA nos últimos 40 anos, enquanto as taxas de adenocarcinoma aumentaram sete vezes, principalmente em homens brancos (relação homem-mulher de 6:1). Enquanto o carcinoma epidermoide de esôfago era responsável pela grande maioria das neoplasias do esôfago nos últimos 40 a 50 anos, mais de 75% dos tumores esofágicos atualmente são adenocarcinomas, com a incidência desse subtipo histológico aumentando rapidamente. Compreender a causa desse aumento tem sido o foco das investigações atuais.

Várias associações histológicas fortes foram observadas como responsáveis pelo desenvolvimento de adenocarcinoma do esôfago **(Quadro 109.2)**. Esses tumores surgem no terço distal do esôfago associados ao refluxo gástrico crônico, com frequência na presença de esôfago de Barret (substituição do epitélio escamoso normal do esôfago distal por epitélio colunar), que ocorre mais frequentemente em indivíduos obesos. Os adenocarcinomas surgem no epitélio colunar displásico no esôfago distal. Mesmo antes do surgimento de neoplasia franca, podem ser encontradas aneuploidias e mutações de *p53* no epitélio displásico. Esses adenocarcinomas comportam-se clinicamente como adenocarcinomas gástricos, embora não estejam associados a infecções por *Helicobacter pylori*. Cerca de 15% dos adenocarcinomas do esôfago superexpressam o gene *HER2/neu*.

QUADRO 109.2 ALGUNS FATORES ETIOLÓGICOS ASSOCIADOS AO ADENOCARCINOMA DO ESÔFAGO

- Refluxo gastresofágico crônico
- Obesidade
- Esôfago de Barrett
- Sexo masculino
- Tabagismo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cerca de 5% das neoplasias do esôfago ocorrem no terço superior (esôfago cervical), 20% no terço médio e 75% no terço inferior. Não é possível diferenciar entre carcinomas epidermoides e adenocarcinomas com base apenas nos achados radiológicos ou endoscópicos.

Os sintomas iniciais são, na maioria dos casos, disfagia progressiva e perda ponderal recente. A disfagia, inicialmente é para alimentos sólidos e evolui aos poucos para semissólidos e líquidos. Quando surgem esses sintomas, a doença já está avançada, porque a dificuldade de deglutição não ocorre até que > 60% da circunferência do esôfago estejam infiltrados com o câncer. A disfagia pode estar associada à dor na deglutição (odinofagia), à dor que irradia para o tórax ou o dorso, à regurgitação ou a vômitos e pneumonia por aspiração. Os locais de disseminação mais comuns são linfonodos adjacentes e supraclaviculares, fígado, pulmões, pleura e ossos. Podem se desenvolver fístulas traqueoesofágicas, principalmente em pacientes com tumores do terço superior e médio do esôfago. Como no caso de outros carcinomas epidermoides, pode ocorrer hipercalcemia na ausência de metástases ósseas, cuja causa provável é a secreção pelas células tumorais de peptídeos semelhantes ao paratormônio **(Cap. 121)**.

DIAGNÓSTICO

Tentativas de rastreamento endoscópico e citológico para carcinoma em pacientes com esôfago de Barret, embora eficazes na detecção de displasias de alto grau, ainda não apresentaram redução da probabilidade de morte por adenocarcinoma esofágico. A esofagoscopia deve ser realizada em todos os pacientes suspeitos de apresentar anormalidades esofágicas, tanto para visualizar e identificar um tumor quanto para obter uma confirmação histológica do diagnóstico. As populações de risco para carcinoma epidermoide do esôfago, como fumantes e alcoólicos, também apresentam alta incidência de neoplasias de pulmão e cabeça e pescoço. Portanto, deve-se fazer a inspeção endoscópica da laringe, da traqueia e dos brônquios. O exame cuidadoso do fundo gástrico (com retroflexão do endoscópio) é essencial. A extensão do tumor para o mediastino e os linfonodos para-aórticos deve ser avaliada por tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome e por ultrassonografia endoscópica. A tomografia por emissão de pósitrons fornece uma boa avaliação da presença de doença metastática distante, com informações precisas a respeito da disseminação para linfonodos mediastinais, que pode ser útil na definição dos campos de radioterapia. Essas imagens, quando realizadas sequencialmente, podem proporcionar um meio de fazer uma avaliação inicial da capacidade de resposta à quimioterapia pré-operatória.

TRATAMENTO CÂNCER DE ESÔFAGO

O prognóstico dos pacientes com carcinoma esofágico é ruim. Apenas cerca de 10% dos pacientes sobrevivem por cinco anos após o diagnóstico; portanto, o foco do tratamento deve ser o controle dos sintomas. A ressecção cirúrgica do tumor macroscópico, ou seja, a ressecção total, é viável em apenas 45% dos casos, muitas vezes permanecendo células tumorais nas margens da anastomose. Essas esofagectomias estão associadas a uma mortalidade pós-operatória de cerca de 5% decorrente de fístulas anastomóticas, abscessos subfrênicos e complicações respiratórias. Embora permaneça o debate sobre as vantagens comparativas entre ressecções transtorácicas e trans-hiatais, atualmente cirurgiões torácicos experientes têm preferido esofagectomias transtorácicas minimamente invasivas. Examinam-se também as ressecções endoscópicas de carcinomas epidermoides ou adenocarcinomas superficiais, mas ainda mostraram resultados de sobrevida semelhantes aos observados nos procedimentos cirúrgicos convencionais. Do mesmo modo, é incerto o valor da ablação endoscópica de lesões displásicas em áreas do esôfago na redução subsequente da mortalidade do carcinoma esofágico. Alguns especialistas defendem a cirurgia de fundoplicatura (i.e., remoção da junção gastresofágica) como um modo de prevenção do câncer em pacientes com esôfago de Barret; novamente, ainda não estão disponíveis dados objetivos para uma avaliação completa dos riscos e dos benefícios desse procedimento invasivo. Cerca de 20% dos pacientes submetidos a uma ressecção cirúrgica total sobrevivem por cinco anos. É muito difícil a avaliação dos agentes quimioterápicos em pacientes com carcinoma de esôfago em função da ambiguidade na definição de “resposta” e do estado físico debilitado de muitos indivíduos tratados, sobretudo aqueles com carcinomas epidermoides. Não obstante, foram descritas reduções significativas no tamanho de massas tumorais em 15 a 25% dos pacientes tratados com um único agente e em 30 a 60% dos tratados com combinações de fármacos que contenham a cisplatina. Em um pequeno subconjunto de pacientes cujos tumores superexpressam o gene *HER2/neu*, a adição do anticorpo monoclonal trastuzumabe (Herceptina) parece potencializar a probabilidade de benefícios da terapia, principalmente em pacientes com lesões gastresofágicas. A utilização do agente antiangiogênico bevacizumabe (Avastin) apresenta valor limitado em pacientes com câncer de esôfago. A abordagem inicial utilizando poliquimioterapia e radioterapia, isoladas ou seguidas por tentativa de ressecção cirúrgica, pode ser benéfica. A aplicação da quimioterapia, em conjunto com a radioterapia, leva a uma taxa de sobrevida maior do que a radioterapia isoladamente. A utilização de quimioterapia e radioterapia, seguidas por ressecção esofágica, parece prolongar a sobrevida, quando comparada à utilização de cirurgia isolada, segundo diversos ensaios aleatórios e metanálises; alguns relatos sugerem que os benefícios não aumentam com a adição da cirurgia quando uma redução significativa do tumor já foi obtida pela combinação com radioquimioterapia.

Em pacientes com câncer esofágico inoperável e incurável, os principais problemas no tratamento são disfagia, desnutrição e controle das fístulas traqueoesofágicas. O tratamento paliativo inclui repetidas dilatações endoscópicas, realização de gastrostomias ou jejunostomias para hidratação e alimentação, colocação endoscópica de um *stent* metálico expansivo para *bypass* do tumor, e radioterapia.

TUMORES DO ESTÔMAGO

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Incidência e epidemiologia Por razões desconhecidas, as taxas de incidência e mortalidade para o câncer gástrico têm diminuído nos EUA nos últimos 80 anos, embora a doença permaneça como a segunda causa mais frequente de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. Nos EUA, a taxa de mortalidade do câncer gástrico caiu de 28 para 5,8 por 100.000 pessoas. Em mulheres, a queda foi de 27 para 2,8 por 100.000. No entanto, em 2014, 22.220 casos novos de câncer de estômago foram diagnosticados nos EUA, e 10.990 norte-americanos morreram da doença. Embora a incidência do câncer gástrico tenha diminuído em todo o mundo, ela permanece elevada em algumas regiões do Japão, da China, do Chile e da Irlanda.

O risco de câncer gástrico é superior nas classes socioeconômicas mais baixas. Imigrantes de países com alta e baixa incidência mantêm sua suscetibilidade ao câncer gástrico, enquanto o risco de seus filhos se aproxima daquele de seu novo país. Esses achados sugerem que a exposição ambiental, provavelmente no início da vida, está associada ao desenvolvimento do câncer gástrico, e provavelmente os principais fatores sejam carcinógenos da dieta.

Patologia Embora 85% das neoplasias gástricas sejam adenocarcinomas, 15% são linfomas, tumores de células estrômicas gastrintestinais (GISTs, de *gastrointestinal stromal tumors*) e leiomiossarcomas. Os adenocarcinomas gástricos podem ser divididos em duas categorias: um *tipo difuso*, em que não há coesão celular e as células individuais infiltram e espessam a parede gástrica, sem formar uma massa bem-definida, e o *tipo intestinal*, caracterizado por células neoplásicas coesas que formam estruturas tubulares semelhantes às glândulas. Os carcinomas difusos são mais comuns em pacientes mais jovens, ocorrem em todo o estômago (incluindo a cárdia), diminuem a elasticidade da parede gástrica (chamada de linite plástica ou aspecto em “bolsa de couro”) e apresentam pior prognóstico. Neoplasias difusas apresentam adesão intercelular deficiente, principalmente como consequência da perda de expressão da E-caderina. As lesões do tipo intestinal com frequência são ulcerativas, são mais comuns no antro e na curvatura menor do estômago, e muitas vezes são precedidas por um processo pré-canceroso prolongado, em geral iniciado pela infecção por *Helicobacter pylori*. A incidência de carcinomas difusos não varia muito na maioria das populações, mas a do tipo intestinal tende a se concentrar nas áreas geográficas de alto risco, sendo menos comum nas regiões em que a incidência de câncer gástrico vem diminuindo. Portanto, diferentes fatores etiológicos estão provavelmente envolvidos nesses dois subtipos. Nos EUA, cerca de 30% das neoplasias gástricas se originam no estômago distal, cerca de 20% surgem no terço médio do estômago, e cerca de 40% surgem no terço proximal do órgão. Os 10% restantes acometem o estômago inteiro.

Etiologia A ingestão de altas concentrações de nitratos, presentes em alimentos desidratados, defumados ou salgados, por períodos prolongados parece estar associada a um risco maior. Acredita-se que bactérias convertam esses nitratos em nitritos carcinogênicos **(Quadro 109.3)**. A ingestão de alimentos parcialmente decompostos, muito comum entre as classes menos favorecidas em todo o mundo, pode ser responsável pela introdução exógena de bactérias. A *H. pylori* pode contribuir para esse efeito, levando à gastrite atrófica inflamatória crônica, à perda da acidez gástrica e ao crescimento bacteriano no estômago. Embora o risco de desenvolvimento de câncer gástrico seja seis vezes mais elevado nas pessoas infectadas por *H. pylori*, permanece incerto, na verdade, se a erradicação da bactéria após a ocorrência da infecção reduz esse risco. A acidez pode diminuir após a retirada cirúrgica das células produtoras de ácido do antro gástrico para controle da doença ulcerosa péptica benigna. Outras causas de perda de acidez em idosos são acloridria, gastrite atrófica e até anemia perniciosa. Na gastrite atrófica, endoscopias seriadas documentaram a substituição da mucosa gástrica comum por células do tipo intestinal, processo chamado de metaplasia intestinal, que pode ocasionar atipia celular e, mais tarde, neoplasia. Nos EUA, a diminuição na incidência de câncer gástrico reflete, sobretudo, uma queda nas lesões distais, ulceradas, de tipo intestinal. É possível que a melhora na preservação dos alimentos e a disponibilidade de refrigeração para todas as classes socioeconômicas tenham diminuído a ingestão de bactérias exógenas na dieta. A *H. pylori* não está associada ao tipo difuso, mas à localização proximal do carcinoma gástrico, ou aqueles que surgem na junção gastresofágica, ou mesmo na porção distal do esôfago. Cerca de 10 a 15% dos adenocarcinomas que surgem na porção proximal do estômago, na junção gastresofágica ou no terço distal do esôfago superexpressam o gene *HER2/neu*; nesses casos, os pacientes beneficiam-se de tratamentos direcionados ao alvo (i.e., trastuzumabe).

QUADRO 109.3 **BACTÉRIAS CONVERSORAS DE NITRATO COMO FATOR CAUSADOR DE CARCINOMA GÁSTRICO**[a]

Fontes exógenas de bactérias conversoras de nitrato

- Alimentos contaminados por bactérias (presença comum nas classes socioeconômicas mais baixas, que apresentam maior incidência da doença; diminuída por melhora da preservação e refrigeração dos alimentos)
- Infecção por *Helicobacter pylori*

Fatores endógenos que favorecem o crescimento de bactérias conversoras de nitrato no estômago:

- Redução da acidez gástrica
- Cirurgia gástrica anterior (antrectomia) (período de latência de 15 a 20 anos)
- Gastrite atrófica e/ou anemia perniciosa
- ? Exposição prolongada a antagonistas dos receptores H_2 de histamina

[a] Hipótese: nitratos dietéticos são convertidos em nitritos carcinogênicos por bactérias.

Vários outros fatores etiológicos estão associados ao câncer gástrico. As úlceras gástricas e os pólipos adenomatosos já foram implicados algumas vezes, mas os dados em favor de uma relação de causa e efeito são duvidosos. A dificuldade na diferenciação clínica entre úlceras gástricas benignas e pequenos carcinomas ulcerados pode explicar em parte essa suposta associação. A hipertrofia extrema das pregas gástricas (doença de Ménétrier), dando a impressão de lesões polipoides, está associada à elevada frequência de transformação maligna. No entanto, essa hipertrofia não representa a presença de pólipos adenomatosos verdadeiros. Os indivíduos do grupo sanguíneo tipo A apresentam maior incidência de câncer gástrico que os indivíduos do grupo sanguíneo O, observação que pode ter relação com as diferenças na atividade secretora da mucosa que afetam a proteção que ela oferece contra carcinógenos. A mutação germinativa do gene da E-caderina, que codifica uma proteína de adesão celular, apresenta uma transmissão autossômica dominante e está associada à elevada incidência de neoplasias gástricas ocultas do tipo difuso em portadores jovens assintomáticos. As úlceras duodenais não estão associadas ao câncer gástrico.

Características clínicas As neoplasias gástricas superficiais e curáveis cirurgicamente em geral são assintomáticas. À medida que o tumor se estende, os pacientes podem apresentar desconforto abdominal superior insidioso que varia de plenitude pós-prandial vaga a dor intensa e constante. A anorexia, muitas vezes acompanhada de náuseas leves, é muito comum, mas não costuma ser a queixa que leva o paciente ao médico. Eventualmente, pode ser observada perda de peso, e as náuseas e os vômitos são presentes em especial em pacientes cujos tumores comprometem o piloro; disfagia e sensação precoce de saciedade podem ser os principais sintomas causados por lesões difusas, que se originam no cárdia. Inicialmente, podem não haver sinais físicos. Uma massa abdominal palpável indica um longo período de evolução e sugere extensão regional.

Os carcinomas gástricos disseminam-se por extensão direta através da parede gástrica para os tecidos perigástricos, às vezes aderindo a órgãos adjacentes, como pâncreas, cólon ou fígado. A doença também se difunde pelos vasos linfáticos ou se implanta nas superfícies peritoneais. Metástases para os linfonodos intra-abdominais ou supraclaviculares são frequentes, assim como os nódulos metastáticos no ovário (tumor de Krukenberg), na região periumbilical ("nódulo da irmã Maria José") ou no fundo-de-saco peritoneal (prateleira de Blumer, palpável ao toque retal ou vaginal). Também pode ocorrer ascite maligna. O fígado é o local mais comum de disseminação tumoral hematogênica.

A presença de anemia ferropriva em homens ou de sangue oculto nas fezes em ambos os sexos exige a pesquisa de lesão oculta do trato gastrintestinal. Uma avaliação cuidadosa é especialmente importante em pacientes com gastrite atrófica ou anemia perniciosa. Algumas manifestações clínicas incomuns que podem estar associadas aos adenocarcinomas gástricos são tromboflebite migratória, anemia hemolítica microangiopática, ceratose seborreica difusa (conhecida como sinal de Leser-Trélat) e acantose nigricans.

Diagnóstico A utilização de exames radiográficos com duplo contraste foi substituída pela esofagogastroscopia e pela TC para avaliação de pacientes com queixas epigástricas.

As úlceras gástricas identificadas no momento do procedimento endoscópico podem parecer benignas, mas necessitam de biópsia para a exclusão de doença maligna. As úlceras gástricas malignas devem ser identificadas antes que penetrem nos tecidos adjacentes, pois a taxa de cura de lesões precoces limitadas à mucosa ou à submucosa é superior a 80%. Como os carcinomas gástricos são difíceis de serem diferenciados clínica ou radiologicamente dos linfomas gástricos, as biópsias endoscópicas devem ser o mais profundas possível devido à localização submucosa dos tumores linfoides.

No **Quadro 109.4**, apresentamos o sistema de estadiamento para o carcinoma gástrico.

QUADRO 109.4 **SISTEMA DE ESTADIAMENTO PARA O CARCINOMA GÁSTRICO**

			Dados da ACS nos EUA	
Estágio	**TNM**	**Características**	**Nº de casos (%)**	**Sobrevida em cinco anos (%)**
0	T_{is}N0M0	Linfonodo negativo; limitado à mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Linfonodo negativo; invasão da lâmina própria ou submucosa	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Linfonodo negativo; invasão da muscular própria	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Linfonodo positivo; invasão além da mucosa, mas dentro da parede	17	29
		ou		
	T3N0M0	Linfonodo negativo; extensão através da parede		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Linfonodo positivo; invasão da muscular própria ou através da parede	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Linfonodo negativo; aderência a tecido circundante	14	9
IIIC	T4N2-3M0	> 3 linfonodos positivos; invasão da serosa ou das estruturas adjacentes		
	T3N3M0	≥7 linfonodos positivos; penetra a parede sem invadir a serosa ou as estruturas adjacentes		
IV	T4N2M0	Linfonodo positivo; aderência a tecido circundante	30	3
		ou		
	T1-4N0-2-M1	Metástases a distância		

Abreviações: ACS, American Cancer Society; TNM, tumor, linfonodo, metástase.

TRATAMENTO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

A remoção total do tumor com ressecção dos linfonodos adjacentes é a única chance de cura. No entanto, menos de 33% dos pacientes são operáveis. A gastrectomia subtotal é o tratamento de escolha em pacientes com carcinomas distais, enquanto tumores mais proximais exigem gastrectomias totais ou subtotais. A inclusão de dissecção ampla dos linfonodos nesse procedimento parece conferir um risco adicional para complicações, sem fornecer um aumento significativo na sobrevida. O prognóstico após a ressecção cirúrgica completa depende do grau de penetração do tumor na parede do estômago e é adversamente influenciado pelo comprometimento dos linfonodos regionais e pela invasão vascular, características encontradas na maioria dos pacientes nos EUA. Portanto, a probabilidade de sobrevida após cinco anos, nos 25 a 30% dos pacientes candidatos à ressecção completa, é de cerca de 20% para tumores distais e menos de 10% para tumores proximais. As recorrências podem ocorrer ao menos por oito anos após a cirurgia. Se não houver ascite ou metástases peritoneais ou hepáticas extensas, deve-se oferecer a ressecção da lesão primária até mesmo a pacientes que a cirurgia não possa curar. A redução do volume tumoral é o melhor paliativo, podendo melhorar o resultado da terapia subsequente. Em regiões de alta incidência, tais como Japão e Coreia, em que a utilização de programas de triagem endoscópica identificou pacientes com tumores superficiais, a gastrectomia laparoscópica é mais utilizada. Nos EUA e na Europa Ocidental, essa abordagem cirúrgica menos invasiva ainda permanece em investigação.

O adenocarcinoma gástrico é um tumor relativamente radiorresistente, e o controle adequado do tumor primário exige doses de radiação externa superiores àquelas que as estruturas adjacentes, como a mucosa intestinal e a medula espinal, suportariam. Portanto, o principal papel da radioterapia nesses pacientes tem sido aliviar a dor. A radioterapia isolada após ressecção completa não aumenta a sobrevida. Em casos de doença em que a ressecção cirúrgica não foi possível, limitada ao epigástrio, os pacientes que receberam 3.500 a 4.000 cGy não apresentaram sobrevida superior aos que não receberam radioterapia. No entanto, houve ligeiro aumento da sobrevida quando se administrou 5-fluoruracila (5-FU) associada à leucovorina, além da radioterapia (sobrevida de 50% em três anos *versus* 41% para radioterapia isolada). Nesse quadro clínico, a 5-FU provavelmente aumenta a sensibilidade do tumor à radioterapia.

A administração de combinações de fármacos citotóxicos a pacientes com carcinoma gástrico avançado tem produzido respostas parciais em 30 a 50% dos casos; os pacientes que respondem parecem se beneficiar do tratamento. Essas combinações de medicamentos em geral incluem cisplatina combinada à epirrubicina ou ao docetaxel e infusão de 5-FU ou capecitabina, ou com irinotecano. Apesar das boas taxas de resposta, remissões completas são raras, respostas parciais são transitórias e o impacto geral da poliquimioterapia na sobrevida é limitado. O tempo médio de sobrevida para pacientes tratados desse modo permanece inferior a 12 meses. Assim como nos adenocarcinomas de esôfago, a adição de bevacizumabe aos esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer gástrico não parece fornecer maiores benefícios. Entretanto, resultados preliminares utilizando outro composto antiangiogênico – ramucirumabe – parecem promissores. A utilização de quimioterapia adjuvante isolada após a ressecção completa de um câncer gástrico aumentou minimamente a sobrevida. Contudo, a combinação de quimioterapia administrada antes e depois da cirurgia (*tratamento perioperatório*), assim como a quimioterapia pós-operatória, quando combinada à radioterapia, reduziu a taxa de recidiva e aumentou a sobrevida.

LINFOMA GÁSTRICO PRIMÁRIO

O linfoma gástrico primário é relativamente incomum, respondendo por menos de 15% das neoplasias gástricas e cerca de 2% dos linfomas. No entanto, o estômago é o sítio extralinfonodal mais comum de ocorrência de linfoma, e essa frequência vem aumentando nos últimos 35 anos. A diferenciação clínica entre linfoma e adenocarcinoma gástrico é difícil; ambos os tumores ocorrem durante a sexta década de vida e se apresentam com dor epigástrica, saciedade precoce e fadiga generalizada. Em geral, caracterizam-se por ulcerações com um padrão mucoso espessado irregular, visíveis nas radiografias com contraste. O padrão da mucosa gástrica às vezes permite definir o diagnóstico de linfoma gástrico, mas o diagnóstico costuma requerer biópsia gastroscópica ou laparotomia. Não se deve interpretar a falha da biópsia gastroscópica na detecção do linfoma como um resultado definitivo, pois biópsias superficiais podem não atingir um infiltrado linfoide profundo. A patologia macroscópica do linfoma gástrico também pode simular um adenocarcinoma, ao formar uma lesão ulcerada volumosa, no corpo ou no antro, ou um processo difuso disseminado por toda a submucosa gástrica, que pode até alcançar o duodeno. Microscopicamente, em sua maioria os tumores linfoides gástricos são linfomas de células B. A histologia desses tumores pode variar de processos superficiais bem diferenciados (tecido linfoide associado à mucosa [MALT, de *mucosa-associated lymphoid tissue*]) a linfomas de grandes células de alto grau. Assim como no adenocarcinoma gástrico, a infecção por *H. pylori* aumenta o risco de linfoma gástrico em geral e o de linfoma MALT em particular. Os linfomas de grandes células do estômago disseminam-se inicialmente para os linfonodos regionais (com frequência para o anel de Waldeyer) e daí para o restante do corpo.

TRATAMENTO LINFOMA GÁSTRICO PRIMÁRIO

O linfoma gástrico primário responde muito melhor ao tratamento do que o adenocarcinoma do estômago. Por isso, o diagnóstico correto é essencial. A erradicação do *H. pylori* com antibióticos faz regredir cerca de 75% dos linfomas MALT gástricos, devendo ser considerada antes de se proceder à cirurgia, à radioterapia ou à quimioterapia. A ausência de resposta à terapia antimicrobiana foi relacionada a uma anormalidade cromossômica específica, isto é, t(11;18). Os pacientes que respondem ao antibiótico devem ser submetidos a endoscopias periódicas, pois ainda não se sabe se o clone neoplásico é eliminado ou apenas suprimido, embora a resposta ao tratamento antimicrobiano seja bastante duradoura. Nos pacientes com linfomas de alto grau localizados, a gastrectomia subtotal, em geral seguida de poliquimioterapia, permite uma taxa de sobrevida após cinco anos de 40 a 60%. Questiona-se a necessidade de uma cirurgia de grande porte, principalmente em pacientes com evidências radiológicas de acometimento nodal no pré-operatório. Nesses casos, a quimioterapia com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) mais rituximabe é eficaz. O papel da radioterapia permanece indefinido, pois a maioria das recidivas surge em locais distantes.

SARCOMA GÁSTRICO (NÃO LINFOIDE)

Os leiomiossarcomas e os GISTs respondem por 1 a 3% das neoplasias gástricas. São mais comuns nas paredes anterior e posterior do fundo gástrico e muitas vezes ulceram e sangram. Mesmo as lesões de aspecto benigno ao exame histológico podem apresentar comportamento maligno. Esses tumores raramente invadem os órgãos adjacentes e têm como característica não produzir metástases para linfonodos, mas podem se disseminar para o fígado e os pulmões. O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. Deve-se reservar a poliquimioterapia para pacientes com metástases. Em todos esses tumores, deve-se pesquisar a mutação do receptor c-*kit*. Os GISTs não respondem à quimioterapia convencional; cerca de 50% desses pacientes apresentam resposta objetiva e sobrevida prolongada quando tratados com mesilato de imatinibe (400 a 800 mg/dia por via oral), um inibidor seletivo da tirosina-quinase *c-kit*. Muitos pacientes com GIST cujos tumores se tornaram refratários ao imatinibe se beneficiaram subsequentemente de sunitinibe ou regorafenibe, outros inibidores da tirosina-quinase c-*kit*.

TUMORES DO INTESTINO DELGADO

Os tumores do intestino delgado compreendem menos de 3% das neoplasias gastrintestinais. Como são raros e inacessíveis, o diagnóstico correto muitas vezes é tardio. Os sintomas abdominais tendem a ser vagos e pouco definidos, e os exames radiológicos convencionais do trato digestivo superior e inferior parecem normais. Devem-se incluir os tumores do intestino delgado no diagnóstico diferencial nas seguintes situações: (1) episódios de dor abdominal tipo cólicas, inexplicadas e recorrentes; (2) crises intermitentes de obstrução intestinal, em especial na ausência de doença inflamatória do intestinal (DII) ou cirurgia abdominal anterior; (3)

intussuscepção no adulto e (4) evidências de sangramento intestinal crônico na presença de exame convencional e endoscópico negativo. Um cuidadoso exame de imagem com bário do intestino delgado deve ser considerado em tais circunstâncias; a precisão do diagnóstico pode aumentar com a infusão de bário por meio de uma sonda nasogástrica colocada no duodeno (enteróclise). Como alternativa, têm sido utilizados procedimentos com cápsulas endoscópicas.

TUMORES BENIGNOS

É difícil prever a histologia de tumores benignos do intestino delgado com base apenas nos achados clínicos ou radiológicos. A sintomatologia dos tumores benignos não é típica, sendo os sintomas mais frequentes dor, obstrução e hemorragia. Tais tumores em geral são descobertos na quinta ou na sexta década de vida, sendo mais comuns no intestino delgado distal que no proximal. Os tumores benignos mais comuns são adenomas, leiomiomas, lipomas e angiomas.

Adenomas São os tumores das células da ilhota e das glândulas de Brunner, além dos adenomas polipoides. Ocasionalmente, os *adenomas das células da ilhota* estão localizados fora do pâncreas; as síndromes associadas são discutidas no **Capítulo 113**. Os *adenomas das glândulas de Brunner* não são uma neoplasia verdadeira, e sim hipertrofia ou hiperplasia das glândulas submucosas duodenais. Seu aspecto é o de pequenos nódulos na mucosa duodenal que secretam um muco alcalino e muito viscoso. Na maioria dos casos, são apenas achados radiológicos casuais sem associação a qualquer distúrbio clínico.

Adenomas polipoides Cerca de 25% dos tumores benignos do intestino delgado são adenomas polipoides **(ver Quadro 110.2)**. Eles podem se apresentar como lesões polipoides únicas ou, menos comumente, como adenomas vilosos papilares. Como no cólon, as formas séssil ou papilar do tumor às vezes estão associadas a um carcinoma concomitante. Os portadores da síndrome de Gardner podem ter adenomas pré-malignos no intestino delgado, lesões que costumam ocorrer no duodeno. Na síndrome de Peutz-Jeghers podem existir tumores polipoides múltiplos em todo o intestino delgado e, às vezes, no estômago, no cólon ou no reto. Esses pólipos costumam ser hamartomas (pólipos juvenis) com baixo potencial de degeneração maligna. Depósitos cutaneomucosos de melanina e tumores de ovário, mama, pâncreas e endométrio também estão associados a essa doença autossômica dominante.

Leiomiomas São neoplasias que se originam de componentes musculares lisos do intestino. Costumam ser intramurais e afetar a mucosa sobrejacente. A ulceração da mucosa pode causar hemorragia digestiva de intensidade variável. Dor abdominal em cólica ou intermitente é frequente.

Lipomas Esses tumores ocorrem com maior frequência no íleo distal e na válvula ileocecal. Eles têm uma aparência radioluzente característica e em geral são intramurais e assintomáticos, mas em algumas ocasiões podem causar sangramentos.

Angiomas Embora não sejam neoplasias verdadeiras, essas lesões são importantes porque podem ser uma causa comum de sangramento intestinal. Podem assumir a forma de telangiectasias ou hemangiomas. Telangiectasias intestinais múltiplas ocorrem isoladamente no trato gastrintestinal, sem componente hereditário, ou como parte da síndrome hereditária de Osler-Rendu-Weber. Os tumores vasculares podem assumir a forma de hemangiomas isolados, o que é mais comum no jejuno. A angiografia, principalmente durante um sangramento, é o melhor procedimento para avaliar essas lesões.

TUMORES MALIGNOS

Embora raros, os tumores malignos do intestino delgado acometem pacientes com enterite regional crônica e doença celíaca, assim como os indivíduos com Aids. Eles com frequência estão associados a febre, perda de peso, anorexia, sangramento e massa abdominal palpável. Depois dos carcinomas ampulares (muitos dos quais se originam dos ductos biliares ou pancreáticos), os tumores malignos mais comuns do intestino delgado são adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides e leiomiossarcomas.

ADENOCARCINOMAS

As neoplasias primárias mais comuns do intestino delgado são os adenocarcinomas, responsáveis por cerca de 50% dos tumores malignos. São mais comuns no duodeno distal e no jejuno proximal. Tendem a ulcerar e causar hemorragia ou obstrução. À radiologia, podem ser confundidas com doença ulcerosa duodenal crônica ou doença de Crohn, se o paciente apresentar história crônica de enterite regional. O melhor método para definir o diagnóstico é a endoscopia com biópsia sob visão direta. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha, com algumas sugestões de quimioterapia adjuvante pós-operatória, em geral seguindo os padrões de tratamento utilizados no tratamento do câncer de cólon.

LINFOMAS

Os linfomas do intestino delgado podem ser primários ou secundários. O diagnóstico de linfoma intestinal primário exige confirmação histológica em um contexto clínico em que a linfadenopatia palpável e a hepatoesplenomegalia estejam ausentes e não haja evidências de linfoma à radiografia de tórax, à TC, no esfregaço de sangue periférico ou na aspiração com biópsia da medula óssea. Sintomas relativos ao intestino delgado estão presentes, acompanhados em geral de lesão discernível anatomicamente. O linfoma secundário consiste no comprometimento dos linfonodos intestinais por células malignas, estendendo-se desde os nódulos retroperitoneais até os linfonodos mesentéricos **(Cap. 134)**.

O linfoma intestinal primário responde por cerca de 20% dos tumores malignos. Tais neoplasias são linfomas não Hodgkin de células T, e sua histologia é difusa e de grandes células. O linfoma intestinal pode acometer, em ordem decrescente de frequência, o íleo, o jejuno e o duodeno, distribuição que reflete a quantidade relativa de células linfoides normais nessas regiões anatômicas. O risco de linfoma do intestino delgado aumenta em pacientes com história de doenças que levam à má absorção (p. ex., doença celíaca), enterite regional e depressão da função imune causada por síndromes de imunodeficiência congênita, transplantes de órgãos, doenças autoimunes e Aids.

O surgimento de massas localizadas ou nodulares que estreitam o lúmen acarreta dor periumbilical (que piora após alimentação), além de perda de peso, vômitos e, às vezes, obstrução intestinal. Pode-se suspeitar do diagnóstico de linfoma do intestino delgado quando radiografias contrastadas revelam, por exemplo, padrões sugestivos de infiltração e espessamento das pregas mucosas, nódulos na mucosa, áreas de ulceração irregular ou estase do material de contraste. Pode-se confirmar o diagnóstico com exploração cirúrgica e ressecção dos segmentos acometidos. Às vezes, estabelece-se o diagnóstico de linfoma intestinal com biópsia intestinal peroral. No entanto, como a doença envolve a lâmina própria, costuma ser necessária uma biópsia cirúrgica contendo todas as camadas.

A ressecção do tumor é a modalidade inicial de tratamento. Alguns pacientes recebem radioterapia pós-operatória após ressecção total, mas a maioria dos especialistas prefere a poliquimioterapia breve (três ciclos). A frequente presença de doença intra-abdominal difusa no momento do diagnóstico e o aspecto multicêntrico eventual do tumor muitas vezes impossibilitam a ressecção total. A possibilidade de remissão prolongada ou cura em pacientes com doença localizada chega a 75%, mas é de apenas 25% naqueles com linfomas em que a ressecção cirúrgica não é possível. Nesses casos, a quimioterapia pode causar perfuração intestinal.

Uma forma singular de linfoma do intestino delgado, que resulta em acometimento difuso de todo o intestino, foi descrita inicialmente em judeus orientais e árabes, denominando-se *doença imunoproliferativa do intestino delgado* (DIPID), *linfoma do mediterrâneo* ou *doença de cadeias α pesadas*. Trata-se de um tumor de células B. A apresentação típica inclui diarreia crônica e esteatorreia, associadas a vômitos e cólicas abdominais; pode ser observado baqueteamento dos dedos. Um detalhe curioso em muitos pacientes com DIPID é a presença, no sangue e nas secreções intestinais, de

IgA anormal, que contém uma cadeia α pesada mais curta e não possui cadeias leves. Acredita-se que essas cadeias α anormais sejam produzidas pelos plasmócitos que infiltram o intestino delgado. A evolução clínica dos pacientes com DIPID costuma apresentar exacerbações e remissões, e a morte com frequência decorre de desnutrição e edema progressivos ou do surgimento de linfomas agressivos. Nas fases iniciais da doença, a utilização de antibióticos orais, como a tetraciclina, parece ser benéfica, o que sugere etiologia infecciosa. A poliquimioterapia tem sido utilizada nos estágios mais tardios da doença, com resultados variáveis. Os resultados são melhores quando antibióticos e quimioterapia são combinados.

TUMORES CARCINOIDES

Surgem das células argentafins das criptas de Lieberkühn, entre o duodeno distal e o cólon ascendente, áreas cuja origem embriológica é o intestino médio. Mais de 50% dos tumores carcinoides intestinais encontram-se no íleo distal, sendo que a maioria se concentra perto da valva ileocecal. A maioria dos carcinoides intestinais é assintomática e com baixo potencial maligno, mas podem ocorrer metástases e invasão vascular, levando à síndrome carcinoide **(Cap. 113)**.

LEIOMIOSSARCOMAS

Muitas vezes apresentam diâmetro > 5 cm e podem ser palpáveis ao exame do abdome. Sangramento, perfuração e obstrução são comuns. Deve-se pesquisar a superexpressão do gene mutante do receptor de *c-kit* (definindo GIST) e a presença de doença metastática, que irá justificar o tratamento com mesilato de imatinibe ou, nos pacientes refratários ao imatinibe, sunitinibe ou regorafenibe.

110

Neoplasias do trato gastrintestinal inferior

Robert J. Mayer

As neoplasias do trato gastrintestinal inferior incluem os tumores malignos do cólon, do reto e do ânus.

CÂNCER COLORRETAL

INCIDÊNCIA

Nos EUA, só o câncer de pulmão mata mais que o câncer do intestino grosso. Em 2014, ocorreram 136.830 casos novos e 50.310 mortes por câncer de cólon. A taxa de incidência reduziu de maneira significativa nos últimos 25 anos, provavelmente devido à maior adesão a métodos de rastreamento. Do mesmo modo, as taxas de mortalidade nos EUA diminuíram cerca de 25%, resultando, em grande parte, da detecção precoce e dos aperfeiçoamentos no tratamento.

PÓLIPOS E PATOGÊNESE MOLECULAR

A maioria das neoplasias colorretais, de qualquer etiologia, surge de pólipos adenomatosos. O pólipo é uma protrusão visível da superfície da mucosa e pode ser classificado quanto à patologia como hamartoma não neoplásico (p. ex., *pólipo juvenil*), proliferação hiperplásica da mucosa (*pólipo hiperplásico*) ou pólipo adenomatoso. Apenas os adenomas são claramente pré-malignos e apenas a menor parte dos pólipos adenomatosos evolui para o câncer. Os pólipos adenomatosos podem ser encontrados no cólon de cerca de 30% das pessoas de meia-idade e 50% dos idosos. No entanto, menos de 1% dessas lesões se torna maligna. A maioria dos pólipos é assintomática e não provoca sinais clínicos. Menos de 5% dos pacientes com pólipos apresentam sangue oculto nas fezes.

Várias alterações moleculares são observadas nos pólipos adenomatosos e nas neoplasias colorretais. Elas parecem refletir um processo em múltiplas etapas da evolução da mucosa colônica normal até ao carcinoma invasivo potencialmente fatal. Algumas etapas desse processo de carcinogênese são (mas não estão restritas a elas): mutações pontuais no proto-oncogene K-*ras*; hipometilação do DNA, levando à ativação de genes; perda de DNA (*perda alélica*) no local de um gene supressor tumoral (o gene de polipose adenomatosa colônica [*APC*, de *adenomatous polyposis* *coli*]), no braço longo do cromossomo 5 (5q21); perda alélica no local de um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 18q (o gene deletado no câncer de cólon [*DCC*, de *deleted in colorectal cancer*]), e perda alélica no cromossomo 17p, associada a mutações do gene supressor tumoral *p53* **(ver Fig. 101e.2)**. Assim, as alterações do padrão proliferativo na mucosa colônica – que acarretam progressão para pólipo e, em seguida, para carcinoma – podem envolver a ativação mutacional de um oncogene, seguida e combinada à perda de genes que normalmente suprimem a tumorigênese. Ainda não se sabe se essas aberrações genéticas ocorrem sempre na mesma ordem. Com base nesse modelo, acredita-se que o câncer ocorra apenas nos pólipos onde a maior parte destes eventos mutacionais (se não todos eles) ocorreu.

Clinicamente, a possibilidade de um pólipo adenomatoso evoluir para câncer depende de seu aspecto macroscópico, das características histológicas e do tamanho. Os pólipos adenomatosos podem ser pedunculados ou sésseis (com a base achatada). As neoplasias invasivas desenvolvem-se com mais frequência em pólipos sésseis. À histologia, os pólipos adenomatosos podem ser tubulares, vilosos (i.e., papilares) ou tubulovilosos. Os adenomas vilosos, a maioria dos quais é séssil, apresentam três vezes mais chances de se tornarem malignos do que os adenomas tubulares. A probabilidade de uma lesão polipoide do intestino grosso conter um câncer invasivo depende do tamanho do pólipo, sendo diminuta (< 2%) em lesões com menos de 1,5 cm, intermediária (2 a 10%) em lesões com 1,5 a 2,5 cm e considerável (10%) em lesões com mais de 2,5 cm.

Após a detecção de um pólipo adenomatoso, todo o intestino grosso deve ser examinado na endoscopia, pois lesões sincrônicas são observadas em cerca de um terço dos casos. Em seguida, deve-se repetir periodicamente a colonoscopia, mesmo na ausência de câncer previamente documentado, pois esses pacientes têm 30 a 50% de chances de desenvolver outro adenoma e um risco acima da média de desenvolver câncer colorretal. Os pólipos adenomatosos necessitam de > 5 anos para crescer antes de se tornarem clinicamente significativos; a colonoscopia não deve ser realizada com uma frequência inferior a três anos para a maioria dos pacientes.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal são listados no **Quadro 110.1**.

QUADRO 110.1 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL

- Dieta com gorduras animais
- Síndromes hereditárias
  - Polipose colônica
  - Polipose associada a MYH

Síndrome não polipoide (síndrome de Lynch)

Doença inflamatória intestinal

Bacteremia por *Streptococcus bovis*

? Tabagismo

Dieta A etiologia da maioria dos casos de câncer de cólon parece relacionada a fatores ambientais. A doença é mais comum em populações de nível socioeconômico superior e que vivem em áreas urbanas. A mortalidade por câncer colorretal está diretamente relacionada ao consumo per capita de calorias, proteínas de carne, bem como gorduras e óleo na dieta e a elevações no colesterol sérico e mortalidade por doença arterial coronariana (DAC). As variações geográficas na incidência não possuem relação com diferenças genéticas, pois grupos de imigrantes tendem a ter a mesma incidência de câncer de cólon dos países para onde imigraram. Além disso, em alguns grupos populacionais, como os mórmons ou os adventistas do sétimo dia, com estilo de vida e hábitos alimentares diferentes dos de seus vizinhos, a incidência e a mortalidade por câncer colorretal são significativamente menores do que as esperadas. A incidência de câncer colorretal aumentou no Japão a partir do momento em que o país começou a adotar uma dieta mais "ocidentalizada". Já foram propostas pelo menos três hipóteses para explicar a relação com a dieta, mas nenhuma é inteiramente satisfatória.

GORDURAS ANIMAIS Uma hipótese é que a ingestão de gorduras animais encontradas em carnes vermelhas ou carnes processadas aumenta a proporção de bactérias anaeróbias na flora intestinal, o que possibilita a conversão dos ácidos biliares normais em carcinógenos. Vários relatos de aumento na quantidade de bactérias anaeróbias nas fezes de pacientes com câncer colorretal apoiam essa intrigante hipótese. As dietas ricas em gorduras animais (porém não em gorduras vegetais) também estão associadas a elevações do colesterol sérico, que por sua vez estão ligadas ao aumento do risco de adenomas e carcinomas colorretais.

RESISTÊNCIA À INSULINA O grande número de calorias nas dietas "ocidentais", associado à inatividade física, está relacionado a uma prevalência maior de obesidade. Os obesos podem desenvolver resistência à insulina com níveis aumentados de insulina no sangue, levando a concentrações mais elevadas de fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I, de *insulin-like growth factor type I*), que estimula a proliferação da mucosa intestinal.

FIBRAS Contrariando crenças anteriores, os estudos aleatórios e de casos-controle não revelaram valor para as fibras dietéticas ou dietas ricas em frutas e vegetais na prevenção da recorrência de adenomas colorretais ou no desenvolvimento de câncer colorretal.

No entanto, o conjunto das evidências epidemiológicas indica que a dieta é o principal fator etiológico do câncer colorretal, principalmente as dietas ricas em gorduras animais e calorias.

SÍNDROMES E FATORES HEREDITÁRIOS

Até 25% dos pacientes com câncer colorretal apresentam história familiar da doença, o que sugere predisposição hereditária. As neoplasias hereditárias do intestino grosso podem ser divididas em dois grupos principais: as bem-estudadas, porém raras, síndromes polipoides e as síndromes mais comuns não polipoides **(Quadro 110.2)**.

QUADRO 110.2 **SÍNDROMES HEREDITÁRIAS (AUTOSSÔMICAS DOMINANTES) DE POLIPOSE GASTRINTESTINAL**

Síndrome	Distribuição dos pólipos	Tipo histológico	Potencial de malignidade	Lesões associadas
Polipose adenomatosa familiar	Intestino grosso	Adenoma	Comum	Nenhuma
Síndrome de Gardner	Intestinos grosso e delgado	Adenoma	Comum	Osteomas, fibromas, lipomas, cistos epidermoides, cânceres ampulares, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina
Síndrome de Turcot	Intestino grosso	Adenoma	Comum	Tumores cerebrais
Polipose associada a MYH	Intestino grosso	Adenoma	Comum	Nenhuma
Síndromes não polipoides (síndrome de Lynch)	Intestino grosso (frequentemente proximal)	Adenoma	Comum	Tumores de endométrio e ovário (mais frequentes), gástrico, geniturinário, pancreático, neoplasias biliares (menos frequentes)
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos delgado e grosso, estômago	Hamartoma	Raro	Pigmentação mucocutânea; tumores de ovário, mama, pâncreas, endométrio
Polipose juvenil	Intestinos grosso e delgado, estômago	Hamartoma, raramente progredindo para adenoma	Raro	Várias anormalidades congênitas

Polipose colônica Também chamada de polipose familiar do cólon, é uma doença rara, caracterizada pelo surgimento de milhares de pólipos adenomatosos por todo o intestino grosso. A predisposição genética apresenta uma herança autossômica dominante; os pacientes eventuais, sem história familiar, provavelmente sofreram mutação espontânea que originou a doença. A polipose do cólon está associada à supressão do braço longo do cromossomo 5 (incluindo o gene *APC*) nas células neoplásicas (mutação somática) e normais (mutação da linha germinativa). A perda desse material genético (perda alélica) resulta em ausência dos genes supressores tumorais, cujos produtos proteicos inibiriam, em condições normais, o crescimento neoplásico. A presença de pólipos colônicos associados a tumores dos tecidos moles e dos ossos, a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar retiniano, tumores desmoides no mesentério e neoplasias ampulares caracterizam um subconjunto das poliposes colônicas denominado *síndrome de Gardner*. O surgimento de tumores malignos do sistema nervoso central associados à polipose colônica define a *síndrome de Turcot*. Em todas essas doenças, os pólipos colônicos são raros antes da puberdade, mas aos 25 anos já estão presentes nos indivíduos acometidos. Se a polipose não for tratada cirurgicamente, quase todos os pacientes irão desenvolver câncer colorretal antes dos 40 anos. A polipose do cólon se deve a um defeito na mucosa colônica que leva a um padrão proliferativo anormal e deficiência dos mecanismos de reparo de DNA. Uma vez detectados os pólipos múltiplos, os pacientes devem ser submetidos à colectomia total. O tratamento clínico com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como sulindaco e com inibidores seletivos da cicloxigenase 2 como celecoxibe pode diminuir o número e o tamanho dos pólipos. Entretanto, esse efeito é apenas temporário, e a utilização de AINEs não reduz o risco de câncer. A colectomia continua sendo o principal tratamento/prevenção. Os descendentes de pacientes com polipose colônica, em geral pré-púberes quando o diagnóstico é feito no progenitor, apresentam 50% de chance de desenvolver essa doença pré-maligna, devendo ser cuidadosamente avaliados com sigmoidoscopia flexível anual até os 35 anos. A proctossigmoidoscopia é suficiente para o rastreamento, pois a distribuição dos pólipos tende a ser uniforme do ceco ao ânus, o que torna supérfluo o uso de técnicas mais caras e invasivas, como a colonoscopia ou o clister opaco. A pesquisa de sangue oculto nas fezes é inadequada para a triagem. Se for identificada uma mutação do gene *APC* nas células da linhagem germinativa em membros de uma família afetada, um método alternativo para a identificação dos portadores é a pesquisa do DNA, em células mononucleares do sangue periférico, para a presença da mutação *APC* específica, o que pode levar a um diagnóstico definitivo antes do desenvolvimento dos pólipos.

Polipose associada a MYH A polipose associada a MYH (MAP, de *MYH-associated polyposis*) é uma síndrome autossômica recessiva rara causada por uma mutação bialélica no gene *MUT4H*. Ela pode ter várias apresentações clínicas, semelhantes à polipose colônica ou ao câncer retal que ocorre em indivíduos mais jovens, sem polipose. As diretrizes para triagem e colectomia para essa síndrome não são tão bem definidas quanto para a polipose do cólon, mas uma colonoscopia de vigilância anual ou bianual costuma ser recomendada, começando com a idade de 25 a 30 anos.

Câncer de cólon sem polipose hereditária (CCSPH) Também chamado de *síndrome de Lynch*, é outro traço de caráter autossômico dominante. Apresenta como característica a presença de três ou mais parentes com câncer de cólon confirmado à histopatologia, sendo um deles parente de primeiro grau dos outros dois, um ou mais casos de câncer colorretal na família diagnosticados antes dos 50 anos e câncer colorretal em pelo menos duas gerações. Diferente da polipose colônica, o CCSPH está associado a uma frequência elevada de câncer no cólon proximal. A média de idade para o surgimento de um adenocarcinoma encontra-se antes dos 50 anos, 10 a 15 anos menos do que a média de idade esperada para a ocorrência na população geral. Apesar de pouco diferenciados, com aparência histológica mucinosa, os tumores do cólon proximal que caracterizam o CCSPH apresentam melhor prognóstico do que tumores esporádicos para pacientes de idades semelhantes. Famílias com CCSPH em geral apresentam indivíduos com múltiplas neoplasias primárias. A associação de câncer colorretal a carcinomas de ovário e endométrio é especialmente importante em mulheres. Já foi relatado o aparecimento de tumores gástricos, de intestino delgado, geniturinários, pancreatobiliares e de glândulas sebáceas cutâneas. Recomenda-se que os membros dessas famílias façam colonoscopia bianual a partir dos 25 anos, devendo-se oferecer ultrassonografia pélvica e biópsia do endométrio a mulheres em risco. Contudo, essa estratégia de rastreamento ainda não foi validada. O CCSPH está associado a mutações na linhagem germinativa de vários genes, em especial o *hMSH2* no cromossomo 2 e o *hMLH1* no cromossomo 3. Essas mutações levam a erros na replicação do DNA e resultam em sua instabilidade, pois o reparo defeituoso do pareamento do DNA leva a um crescimento celular anormal e ao desenvolvimento do tumor. O teste de células tumorais pela “instabilidade microssatélite” (alterações na sequência refletindo um reparo defeituoso do pareamento) em pacientes com câncer colorretal e uma história familiar positiva para câncer colorretal ou de endométrio pode identificar probandos com CCSPH.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

(Cap. 351.) Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) de longa duração apresentam um maior risco de câncer do intestino grosso. As neoplasias desenvolvem-se mais comumente em pacientes com retocolite ulcerativa do que naqueles com colite granulomatosa (i.e., doença de Crohn), mas essa impressão pode resultar em parte em dificuldades ocasionais para diferenciar essas duas condições. O risco de doença colorretal em um paciente com DII é relativamente baixo nos primeiros 10 anos da doença, mas, em seguida, parece aumentar entre 0,5 e 1% ao ano. Após 25 anos de doença, 8 a 30% dos pacientes podem ter câncer. O risco é maior em pacientes jovens com pancolite.

As estratégias de vigilância em pacientes com DII são insatisfatórias. Sintomas como diarreia sanguinolenta, cólicas abdominais e obstrução, que podem indicar o surgimento de um tumor, são semelhantes às queixas provocadas por exacerbação da doença de base. Nos pacientes com 15 anos de doença e que continuam a sofrer exacerbações, a colectomia pode reduzir bastante o risco de câncer e também eliminar o órgão-alvo da doença gastrintestinal crônica subjacente. O valor de técnicas de triagem, como a colonoscopia com biópsia da mucosa e escovados citológicos em indivíduos oligossintomáticos com doença inflamatória crônica, é incerto. A heterogeneidade nos critérios patológicos que caracterizam a displasia e a falta de dados sobre a influência do rastreamento na redução do aparecimento de neoplasias fatais geraram controvérsia em torno dessa dispendiosa rotina.

OUTRAS CONDIÇÕES DE ALTO RISCO

Bacteremia por *Streptococcus bovis* Por motivos desconhecidos, os indivíduos com endocardite ou septicemia causada por essa bactéria fecal apresentam alta incidência de tumores colorretais ocultos e também, provavelmente, de neoplasias gastrintestinais altas. A triagem endoscópica ou radiológica parece aconselhável.

Tabagismo O fumo está associado ao surgimento de adenomas colorretais, principalmente após utilização de tabaco por mais de 35 anos. Ainda não foi proposta uma explicação biológica para essa associação.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Foi proposta a utilização de vários medicamentos de uso oral para inibir o câncer de cólon. Os mais eficazes na quimioprevenção são o ácido acetilsalicílico e outros AINEs. Acredita-se que eles inibam a proliferação celular ao bloquearem a síntese de prostaglandinas. O uso regular de ácido acetilsalicílico reduz o risco de adenomas e carcinomas de cólon, bem como o de morte por câncer do intestino grosso. Esses medicamentos parecem diminuir também a possibilidade do surgimento de outros adenomas pré-malignos após o tratamento de um carcinoma de cólon. Esse efeito do ácido acetilsalicílico na carcinogênese colônica aumenta de acordo com a duração do uso e a dosagem do medicamento. Suplementos orais de ácido fólico e cálcio parecem reduzir o risco de pólipos adenomatosos e de neoplasias colorretais em estudos de casos controlados. O valor da vitamina D, como forma de quimioprevenção, ainda está sendo investigado. As vitaminas antioxidantes, como o ácido ascórbico, os tocoferois e o betacaroteno, são ineficazes em reduzir a incidência de adenomas subsequentes em pacientes nos quais se removeu um adenoma colônico. A terapia de reposição de estrogênio foi associada a uma redução no risco de câncer colorretal em mulheres, provavelmente por seu efeito na síntese e na composição de ácidos biliares ou pela diminuição da síntese de IGF-I.

RASTREAMENTO

A razão para os programas de rastreamento para o câncer colorretal baseia-se no fato de que a remoção de pólipos adenomatosos irá prevenir o câncer colorretal e de que a detecção precoce de neoplasias superficiais e localizadas, em pacientes assintomáticos, irá aumentar a taxa de cura cirúrgica. Esses programas de rastreamento são particularmente importantes para indivíduos com uma história familiar de doença em parentes de primeiro grau. O risco relativo para o desenvolvimento de câncer colorretal aumenta para 1,75 nesses indivíduos e pode ser ainda maior se seu parente tiver sido afetado pela doença antes dos 60 anos. O rastreamento era feito com a proctossigmoidoscopia, uma vez que 60% das lesões precoces se localizam no retossigmoide. Porém, por motivos desconhecidos, a proporção de neoplasias do intestino grosso que surgem no reto tem diminuído nas últimas décadas, correspondendo a um aumento da proporção de neoplasias no cólon descendente, mais proximal. Por isso, tem-se questionado se a proctossigmoidoscopia rígida é capaz de detectar um número suficiente de neoplasias ocultas para tornar a razão custo/benefício do procedimento favorável.

As estratégias de rastreamento para o câncer colorretal utilizadas há várias décadas são listadas no **Quadro 110.3**.

QUADRO 110.3 **ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO PARA O CÂNCER COLORRETAL**

Exame por toque retal

Exame das fezes
- Sangue oculto
- DNA fecal

Exames de imagem
- Enema baritado com contraste
- Virtual (i.e., colonografia por tomografia computadorizada)

Endoscopia
- Sigmoidoscopia flexível
- Colonoscopia

Muitos programas de detecção precoce do câncer colorretal consistiam no exame de toque retal e na pesquisa de sangue oculto nas fezes (i.e., guáiaco nas fezes). O toque retal deve ser parte do exame físico de rotina de qualquer adulto com mais de 40 anos. Ele serve para o rastreamento do câncer de próstata em homens e é parte do exame pélvico em mulheres, constituindo uma manobra de baixo custo para a detecção de massas retais. Entretanto, em função da migração proximal dos tumores colorretais, seu valor no rastreamento global do câncer colorretal se tornou limitado. O desenvolvimento da pesquisa de sangue oculto nas fezes facilitou muito a detecção de sangue nas fezes. Infelizmente, mesmo quando realizada de modo ideal, ela apresenta limitações importantes como uma técnica de triagem, pois cerca de 50% dos pacientes com câncer colorretal documentado apresentam um teste negativo em função do padrão intermitente de sangramento desses tumores. Quando foram testadas coortes aleatórias de pacientes assintomáticos, 2 a 4% dos pacientes apresentaram pesquisa positiva para sangue oculto nas fezes. Desses casos "positivos", menos de 10% terão câncer colorretal e outros 20 a 30% apresentarão pólipos benignos. Assim, a maioria dos indivíduos assintomáticos com sangue oculto nas fezes não apresenta neoplasia colorretal. No entanto, os pacientes com pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva devem ser submetidos rotineiramente a uma avaliação médica, incluindo sigmoidoscopia e/ou colonoscopia – procedimentos não apenas desconfortáveis e caros, mas também associados a um pequeno risco de complicações significativas. O custo adicional desses exames parece justificável se, apesar do pequeno número de pacientes diagnosticados com neoplasias ocultas com os exames, apresentarem um melhor prognóstico e aumento da sobrevida. Prospectivamente, os ensaios controlados têm mostrado uma redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade por câncer colorretal para os indivíduos submetidos à triagem anual das fezes com guáiaco. No entanto, esse benefício só apareceu após mais de 13 anos de acompanhamento e sua obtenção foi caríssima, pois foi feita colonoscopia sempre que os testes foram positivos (sendo a maioria deles falsos positivos). É provável que a remoção de pólipos adenomatosos durante essas colonoscopias tenha permitido uma prevenção do câncer ao remover os de potencial pré-maligno, pois o surgimento de novos tumores diminuiu 20% na coorte submetida ao rastreamento anual.

Com o reconhecimento de que o processo carcinogênico que leva à progressão da mucosa intestinal normal à formação de um pólipo adenomatoso e, em seguida, ao câncer é o resultado de uma série de alterações moleculares, os pesquisadores examinaram o DNA fecal para a evidência de mutações associadas a essas alterações moleculares como evidência da presença oculta de lesões pré-cancerosas ou verdadeiramente malignas. Essa estratégia foi utilizada em mais de 4.000 indivíduos assintomáticos, cujas fezes foram avaliadas para pesquisa de sangue oculto e de 21 possíveis mutações no DNA fecal; eles também foram submetidos à colonoscopia. Embora a pesquisa de DNA fecal tenha mostrado a presença de mais adenomas avançados e neoplasias do que o teste de sangue oculto nas fezes, a sensibilidade global, utilizando a colonoscopia como padrão, foi inferior a 50%, diminuindo o entusiasmo para prosseguimento do exame de DNA fecal.

A utilização de exames de imagem para rastreamento do câncer colorretal também foi avaliada. Enemas de bário com duplo contraste foram utilizados para identificar a fonte do sangramento oculto antes do surgimento da endoscopia com fibra óptica. O desconforto e a inconveniência do procedimento para os pacientes limitaram sua adoção mais abrangente. A introdução do exame de tomografia computadorizada (TC) levou ao desenvolvimento da colonografia virtual (i.e., TC) como alternativa ao uso crescente das técnicas de triagem endoscópicas. A colonografia virtual procura ser equivalente em sensibilidade à colonoscopia e está disponível de forma mais generalizada, pois não exige o mesmo grau de especialização do operador como na videoendoscopia. Entretanto, ela necessita da mesma preparação com catárticos que limitou a aceitação generalizada da colonoscopia endoscópica. A colonografia virtual é diagnóstica, mas não terapêutica (i.e., os pacientes com lesões suspeitas devem ser submetidos a um procedimento endoscópico para polipectomia ou biópsia), e, na prática radiológica geral, parece ser uma técnica de triagem menos sensível quando comparada aos procedimentos endoscópicos.

Com a avaliação da inadequação dos testes de sangue oculto nas fezes isolados, as preocupações com a funcionalidade dos exames de imagem e uma maior adoção de exames endoscópicos pelos médicos de atenção primária, foram alteradas as estratégias para rastreamento de pacientes assintomáticos. Atualmente, tanto a American Cancer Society quanto a National Comprehensive Cancer Network sugerem a pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente e a sigmoidoscopia flexível a cada cinco anos, ou a colonoscopia a cada 10 anos, começando aos 50 anos em pacientes assintomáticos, sem história pessoal ou familiar de pólipos ou câncer colorretal. A recomendação para inclusão da sigmoidoscopia flexível é fortemente apoiada em resultados recentemente publicados de três ensaios aleatórios, realizados nos EUA, no Reino Unido e na Itália, envolvendo mais de 350.000 indivíduos, que mostraram de modo consistente que os exames sigmoidoscópicos periódicos (mesmo isolados), após mais de uma década de acompanhamento médio, levaram a uma redução aproximada de 21% no desenvolvimento do câncer colorretal e uma redução acima de 25% na mortalidade por doença maligna. Menos de 20% dos participantes desses estudos se submeteram a uma nova colonoscopia. Em contraste à preparação catártica, necessária para procedimentos colonoscópicos, que só podem ser realizados por especialistas treinados, a sigmoidoscopia flexível necessita apenas de enema como preparação e pode ser realizada com precisão por médicos não especialistas. Estudos aleatórios sobre rastreamento com sigmoidoscopia flexível levaram a estimativas de que cerca de 650 indivíduos deveriam ser submetidos a rastreamento para evitar uma morte por câncer colorretal. Esse fato contrasta com os dados para mamografia, em que o número necessário de mulheres submetidas a rastreamento para evitar uma morte por câncer de mama é de 2.500, reforçando a eficácia da vigilância endoscópica para rastreamento do câncer colorretal. Provavelmente, os benefícios do rastreamento sigmoidoscópico resultam da identificação e da remoção dos pólipos adenomatosos. É intrigante que essa vantagem tenha sido alcançada utilizando uma técnica que não permite a visualização da metade proximal do intestino grosso.

Ainda não se sabe se a vigilância colonoscópica para rastreamento do câncer colorretal, que vem aumentando em popularidade nos EUA, irá provar ser mais eficaz do que a sigmoidoscopia flexível. Ensaios aleatórios em andamento na Europa abordam essas questões. Embora a sigmoidoscopia flexível seja capaz de visualizar apenas a metade distal do intestino grosso, e assumindo-se que a colonoscopia representa uma abordagem com mais informações, parece que a colonoscopia é menos precisa para rastreamento do cólon proximal do que do cólon distal, talvez devido a considerações técnicas, mas também possivelmente em função de uma maior frequência de pólipos serrados (i.e., “achatados”) no cólon direito, que são mais difíceis de serem identificados. No momento, a colonoscopia a cada 10 anos tem sido realizada em alternativa à pesquisa anual de sangue oculto nas fezes e sigmoidoscopia periódica (a cada cinco anos). A colonoscopia mostrou-se superior ao enema baritado com duplo contraste, sendo também mais sensível na detecção de adenomas (vilosos ou displásicos) ou neoplasias do que a estratégia com pesquisa de sangue oculto e sigmoidoscopia flexível. Ainda não está determinado se a colonoscopia realizada a cada 10 anos, iniciando antes dos 50 anos, é clinicamente superior e economicamente equivalente à sigmoidoscopia flexível.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sintomas de apresentação Os sintomas variam de acordo com a localização anatômica do tumor. Como as fezes ainda estão relativamente líquidas ao passarem pela valva ileocecal e entrarem no cólon direito, os tumores do ceco e do cólon ascendente podem crescer bastante antes de causarem sintomas obstrutivos ou outras alterações nos hábitos intestinais. As lesões do cólon direito costumam ulcerar, causando perda sanguínea crônica e insidiosa, mas que não altera o aspecto das fezes. Portanto, os pacientes com tumores do cólon direito apresentam, muitas vezes, sintomas como fadiga, palpitação ou até angina de peito, além de anemia hipocrômica e microcítica, indicando deficiência de ferro. Como as lesões podem apresentar um padrão de sangramento intermitente, uma pesquisa aleatória de sangue oculto nas fezes pode ser negativa. Assim, a presença inexplicada de anemia por deficiência de ferro em qualquer adulto (com a possível exceção de uma mulher multípara na pré-menopausa) exige uma avaliação endoscópica e/ou radiológica detalhada de todo o intestino grosso **(Fig. 110.1)**.

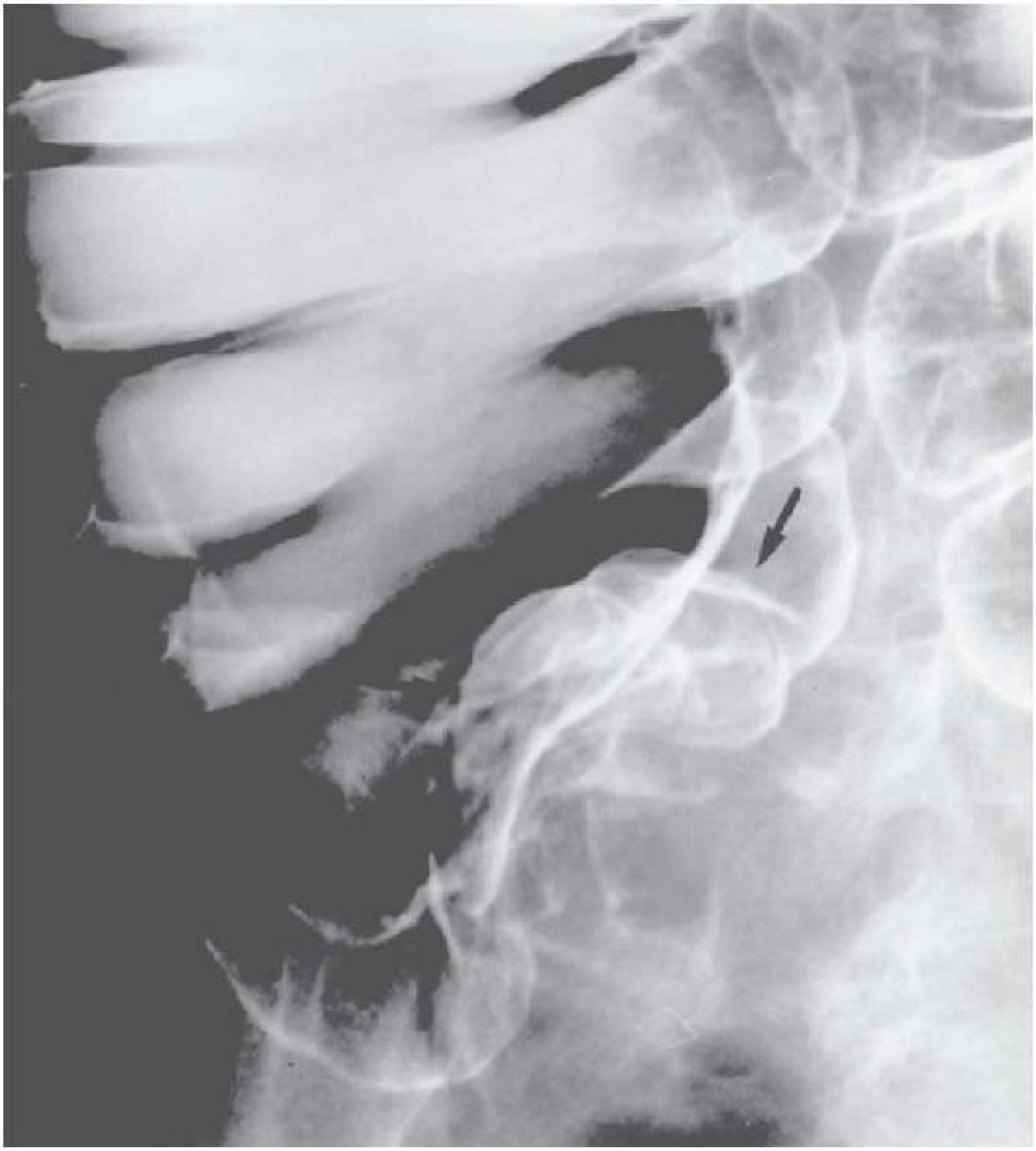

FIGURA 110.1 **Enema baritado com duplo contraste** revelando tumor séssil do ceco em um paciente com anemia ferropriva e pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes. Na cirurgia, a lesão era um adenocarcinoma de estágio II.

Como as fezes são formadas ao passarem pelos cólons transverso e descendente, os tumores que surgem nessa região tendem a obstruir sua passagem, provocando cólicas abdominais, obstruções eventuais e até perfuração. As radiografias do abdome muitas vezes revelam lesões constritivas anulares (em "maçã mordida" ou em "anel de guardanapo") (Fig. 110.2).

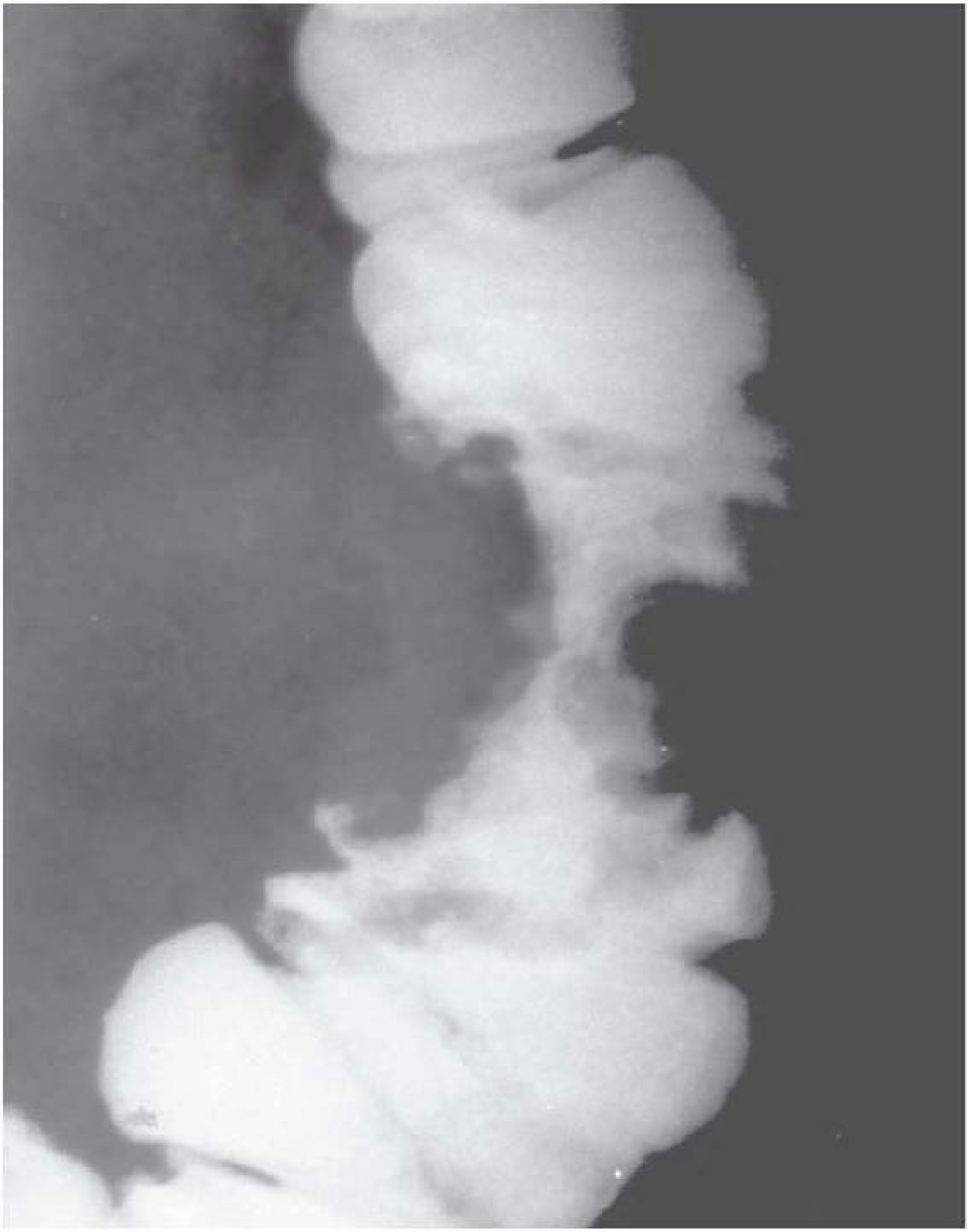

FIGURA 110.2 Adenocarcinoma anular estenosante do cólon descendente. Este aspecto radiográfico é chamado de lesão em “maçã mordida” e é sempre muito sugestivo de câncer.

As neoplasias que surgem no retossigmoide estão muitas vezes associadas a hematoquezia, tenesmo e diminuição do calibre das fezes. Anemia é um achado incomum. Tais sintomas podem levar o paciente ou o médico a suspeitar de hemorroidas, mas o surgimento de sangramento retal ou de alteração dos hábitos intestinais exige investigação imediata com toque retal e proctossigmoidoscopia.

Estadiamento, fatores prognósticos e padrões de disseminação O prognóstico dos pacientes com câncer colorretal depende da profundidade da invasão tumoral na parede intestinal, do acometimento dos linfonodos regionais e de metástases a distância. O sistema de estadiamento introduzido por Dukes incorpora essas variáveis e as enquadra em um método TNM de classificação, onde T representa a profundidade da penetração tumoral, N o acometimento de linfonodos e M a presença ou não de metástases a distância **(Fig. 110.3)**. As lesões superficiais que não envolvem os linfonodos regionais e não penetram a submucosa (T1) ou a muscular (T2) são denominadas doença em *estágio* I (T1-2N0M0); os tumores que penetram a muscular, mas não se disseminam para os linfonodos, são chamados de doença em *estágio II* (T3-4N0M0); o envolvimento de linfonodos regionais define a doença em *estágio III* (TXN1-2M0), e a disseminação metastática para locais como fígado, pulmões ou ossos indica doença em *estágio IV* (TXNXM1). Não é possível determinar com precisão o estágio da doença antes da ressecção cirúrgica e do estudo histopatológico das peças cirúrgicas, exceto nos casos em que há doença metastática evidente. Não está claro se a detecção de metástases linfonodais por técnicas moleculares e imuno-histoquímicas especiais apresenta o mesmo significado prognóstico da doença observada à microscopia de rotina.

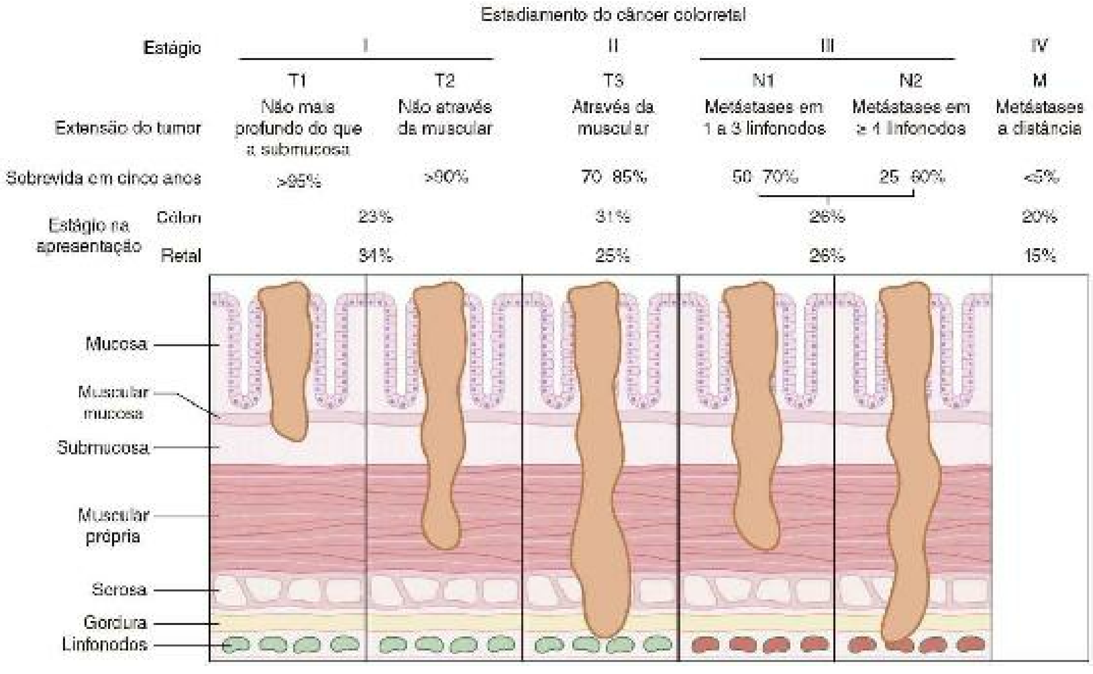
Estadiamento do câncer colorretal
Estágio
I
II
III
IV
T1
T2
T3
N1
N2
M
Extensão do tumor
Não mais profundo do que a submucosa
Não através da muscular
Através da muscular
Metástases em 1 a 3 linfonodos
Metástases em ≥ 4 linfonodos
Metástases a distância
Sobrevida em cinco anos
>95%
>90%
70 85%
50 70%
25 60%
<5%
Estágio na apresentação
Cólon
23%
31%
26%
20%
Retal
34%
25%
26%
15%
Mucosa
Muscular mucosa
Submucosa
Muscular própria
Serosa
Gordura
Linfonodos

FIGURA 110.3 **Estadiamento e prognóstico para pacientes com câncer colorretal.**

A maioria das recidivas após a ressecção cirúrgica de um tumor do intestino grosso ocorre nos primeiros quatro anos, o que torna a sobrevida após cinco anos um indicador bastante confiável de cura. A probabilidade de sobrevida em cinco anos dos pacientes está associada ao estadiamento do tumor **(Fig. 110.3)** e melhorou durante as últimas décadas, em que estágios cirúrgicos semelhantes foram comparados. A explicação mais plausível para essa melhora é um estadiamento cirúrgico e patológico mais cuidadoso. Em especial, uma maior atenção aos detalhes histopatológicos revelou que o prognóstico após a ressecção de câncer colorretal não está associado apenas à presença ou à ausência de comprometimento de linfonodos regionais; em vez disso, o prognóstico pode ser mais preciso quando associado ao número de linfonodos comprometidos (um a três linfonodos [“N1”] vs. quatro ou mais linfonodos [“N2”]) e ao número de nódulos examinados. Um mínimo de 12 amostras de linfonodos é considerado necessário para definir com precisão o estágio do tumor, e quanto maior o número de linfonodos examinados melhor. Outros fatores que indicam um prognóstico ruim após a ressecção cirúrgica total são a penetração do tumor através da parede intestinal até a invasão da gordura pericólica, a histologia indiferenciada, a perfuração e/ou a aderência do tumor aos órgãos adjacentes (que aumenta o risco de recidiva anatomicamente adjacente), bem como a invasão venosa pelo tumor **(Quadro 110.4)**. Seja qual for o estágio clínico-patológico, uma elevação pré-operatória dos níveis plasmáticos do antígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*) indica uma recidiva subsequente do tumor. A presença de aneuploidia e supressões cromossômicas específicas, como uma mutação no gene *b-raf* nas células tumorais, indica um risco aumentado de disseminação metastática. Já a detecção de instabilidade de microssatélites em tecidos tumorais indica evolução mais favorável. Diferente da maioria dos tumores, o prognóstico do câncer colorretal não depende do tamanho da lesão primária, quando ajustado para o comprometimento linfonodal e a diferenciação histológica.

QUADRO 110.4 FATORES DE PROGNÓSTICO RESERVADO APÓS RESSECÇÃO CIRÚRGICA TOTAL DO CÂNCER COLORRETAL

- Disseminação do tumor para linfonodos regionais
- Número de linfonodos regionais envolvidos
- Penetração de tumor através da parede intestinal
- Histologia pouco diferenciada
- Perfuração
- Aderência do tumor a órgãos adjacentes
- Invasão venosa
- Elevação pré-operatória do título de CEA (> 5 ng/mL)
- Aneuploidia
- Supressão cromossômica específica (p. ex., mutação do gene *b-raf*)

Abreviação: CEA, antígeno carcinoembrionário.

As neoplasias do intestino grosso em geral se disseminam para os linfonodos regionais ou para o fígado pela circulação da veia porta. O fígado é o sítio mais comum de metástase visceral. Cerca de 33% das recidivas a distância de tumores colorretais se iniciam no fígado. No momento da morte, mais de 66% desses pacientes apresentam doença hepática. Em geral, o câncer colorretal raramente dissemina-se para os pulmões, os linfonodos supraclaviculares, os ossos ou o cérebro sem antes ter se disseminado para o fígado. Uma exceção importante a essa regra ocorre em pacientes com tumores primários do reto distal, de onde as células tumorais podem se disseminar pelo plexo venoso paravertebral, escapando do sistema venoso porta e atingindo os pulmões ou os linfonodos supraclaviculares, sem acometer o fígado. No passado, a sobrevida média após a detecção de metástases a distância variou de 6 a 9 meses (hepatomegalia, anomalias hepáticas laboratoriais) a 24 a 30 meses (pequeno nódulo hepático identificado pela elevação do nível de CEA e TC subsequente), mas a terapia sistêmica efetiva está melhorando o prognóstico.

Os esforços para utilizar os perfis de expressão gênica na identificação de pacientes com risco de recorrência ou daqueles com particular tendência a se beneficiar da terapia adjuvante ainda não forneceram resultados para alterar a prática. Apesar da existência de ampla literatura examinando um conjunto de fatores prognósticos, o estado histopatológico no momento do diagnóstico é a melhor indicação do prognóstico de longo prazo. Pacientes com invasão linfovascular e níveis de CEA pré-operatórios elevados tendem a apresentar uma evolução clínica mais agressiva.

TRATAMENTO CÂNCER COLORRETAL

Quando se detecta uma lesão maligna no intestino grosso, o tratamento ideal é a ressecção total do tumor. Antes da cirurgia, contudo, deve-se realizar uma avaliação para presença de doença metastática, incluindo exame físico completo, exame laboratorial da função hepática, determinação dos níveis plasmáticos do CEA e uma TC de tórax, abdome e pelve. Se possível, deve-se fazer uma colonoscopia total, com visualização de todo o cólon, para procurar neoplasias sincrônicas e pólipos. A detecção de metástases não deve contraindicar a cirurgia em pacientes com sintomas como sangramento gastrintestinal ou obstrução, achados que podem indicar cirurgia menos radical. Ainda há controvérsias sobre a abordagem de ressecção do tumor primário em pacientes assintomáticos com doença metastática. Durante a laparotomia é necessário examinar toda a cavidade peritoneal, com inspeção minuciosa do fígado, da pelve e do hemidiafragma, bem como palpação cuidadosa de todo o intestino grosso. Após a recuperação de uma ressecção completa, deve-se proceder a uma avaliação cuidadosa do paciente por cinco anos, com exame físico semestral e exames de sangue anuais. Se uma colonoscopia total não tiver sido feita no pré-operatório, ela deve ser realizada nos primeiros meses do pós-operatório. Alguns especialistas defendem a determinação dos níveis plasmáticos de CEA em intervalos de três meses, pois se trata de um teste sensível que permite identificar recidiva não detectável por outros meios. Está indicada a reavaliação endoscópica ou radiológica subsequente do intestino grosso, provavelmente a cada três anos, pois os pacientes curados de um câncer colorretal apresentam 3 a 5% de chance de desenvolver outro câncer de cólon durante a vida e um risco de mais de 15% de surgimento de pólipos adenomatosos. As recidivas anastomóticas (na "linha de sutura") são incomuns em pacientes com câncer colorretal quando as bordas da ressecção cirúrgica são adequadas e estão livres de tumor. O valor de TCs periódicas de abdome para detecção de recidiva tumoral precoce e assintomática ainda não está bem estabelecido, mas é recomendado por especialistas que o exame seja realizado anualmente, nos três primeiros anos após a cirurgia.

Recomenda-se a radioterapia da pelve em pacientes com câncer retal porque ela reduz a probabilidade de 20 a 25% de recidiva regional após ressecção cirúrgica completa de tumores nos estágios II ou III, principalmente se tiverem penetrado através da serosa. Acredita-se que essa altíssima taxa de recidiva local se deva ao fato de que o espaço anatômico restrito na pelve limita a extensão da ressecção e porque a rica rede linfática da parede pélvica lateral pode facilitar a disseminação precoce de células malignas para áreas inacessíveis à cirurgia. Nas neoplasias do reto, o uso de dissecção cortante em vez de divulsionamento (*excisão mesorretal total*) parece reduzir o risco de recidiva local para cerca de 10%. A radioterapia pré ou pós-operatória reduz a probabilidade de recidiva pélvica, mas parece não aumentar a sobrevida. A combinação de radioterapia e quimioterapia com 5-fluoruracila (5-FU), preferivelmente antes da ressecção cirúrgica, diminui as taxas de recorrência locais e melhora a sobrevida geral. A radioterapia pré-operatória está indicada para pacientes com tumores retais extensos e potencialmente irressecáveis e lesões que podem ser reduzidas para permitir remoção cirúrgica subsequente. A radioterapia não é eficaz como tratamento primário do câncer de cólon.

A terapia sistêmica para pacientes com câncer colorretal tornou-se mais eficaz. A quimioterapia com 5-FU permanece sendo o principal tratamento contra essa doença, e 15 a 20% dos pacientes apresentam resposta parcial. A possibilidade de resposta tumoral parece ser um pouco maior em pacientes com metástases hepáticas quando se infunde o quimioterápico diretamente na artéria hepática, mas o tratamento intra-arterial é tóxico e dispendioso, parecendo não prolongar de maneira notável a sobrevida. A administração simultânea de ácido folínico (leucovorina) melhora a eficácia da 5-FU em pacientes com câncer colorretal avançado. O provável mecanismo de ação é o aumento da afinidade da 5-FU pela sua enzima-alvo, a timidilato-sintase. A taxa de resposta parcial triplica quando o ácido folínico e a 5-FU são administrados em conjunto, mas o efeito na sobrevida é marginal. A dose ideal ainda não foi determinada.

A administração de 5-FU costuma ser intravenosa, mas também pode ser por via oral, na forma de capecitabina, com eficácia aparentemente semelhante.

O irinotecano (CPT-11) é um inibidor da topoisomerase 1 e prolonga a sobrevida quando comparado a cuidados de suporte em pacientes cuja doença progrediu apesar da 5-FU. Além disso, a adição de irinotecano a 5-FU e leucovorina (LV) (p. ex., FOLFIRI) melhora as taxas de resposta e a sobrevida em pacientes com doença metastática. O *esquema FOLFIRI* é o seguinte: irinotecano, 180 mg/m^2 em infusão de 90 minutos no primeiro dia; LV, 400 mg/m^2 em infusão de 2 horas, durante a administração do irinotecano; seguida imediatamente por 5-FU, em bolo, 400 mg/m^2, e infusão contínua por 46 horas de 2,4 a 3 g/m^2 a cada duas semanas. O principal efeito colateral do irinotecano é a diarreia. A oxaliplatina, análogo da platina, também aumenta a taxa de resposta quando adicionada a 5-FU e LV (FOLFOX) como tratamento inicial em pacientes com doença metastática. O *esquema FOLFOX* é o seguinte: infusão de LV em 2 horas (400 mg/m^2 por dia), seguida de infusão de 5-FU, em bolo (400 mg/m^2 por dia), e infusão de 22 horas (1.200 mg/m^2) a cada duas semanas, administrada ao mesmo tempo que a oxaliplatina, 85 mg/m^2 em infusão de 2 horas no primeiro dia. A oxaliplatina com frequência provoca uma neuropatia sensitiva, dependente da dose, que muitas vezes, mas não sempre, desaparece com a interrupção do tratamento. O FOLFIRI e o FOLFOX apresentam eficácia semelhante. Na doença metastática, esses esquemas poderão levar a uma sobrevida média de dois anos.

Os anticorpos monoclonais também são eficazes em pacientes com câncer colorretal avançado. O cetuximabe e o panitumumabe são direcionados contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*), uma glicoproteína transmembrana envolvida nas vias de sinalização que afetam o crescimento e a proliferação das células tumorais. Tanto o cetuximabe quanto o panitumumabe, quando administrados de modo isolado, apresentaram benefícios para uma pequena proporção de pacientes anteriormente tratados, e o cetuximabe parece ter sinergia terapêutica com agentes quimioterápicos, como o irinotecano, mesmo em pacientes previamente resistentes a esse fármaco, o que sugere que o cetuximabe possa reverter a resistência celular à quimioterapia citotóxica. Os anticorpos não são eficazes em cerca de 40% do subconjunto de tumores do cólon que contêm a mutação do gene K-*ras*. O uso de cetuximabe e panitumumabe pode levar a um exantema semelhante à acne, sendo o desenvolvimento e a gravidade do exantema correlacionados à probabilidade da eficácia antitumoral. Os inibidores do EGFR tirosina-quinase, tais como o erlotinibe ou sunitinibe, não são eficazes no câncer colorretal.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) e atua como um agente de antiangiogênese. A adição de bevacizumabe às combinações contendo irinotecano e ao FOLFOX parece inicialmente melhorar de modo significativo os resultados observados com a quimioterapia isolada, mas estudos subsequentes sugerem um menor grau de benefícios. O uso de bevacizumabe pode levar a hipertensão, proteinúria e aumento da probabilidade de eventos tromboembólicos.

Os pacientes com metástases hepáticas solitárias, sem evidências clínicas ou radiográficas de envolvimento adicional do tumor, devem ser considerados para ressecção parcial de fígado, porque esses procedimentos estão associados a taxas de 25 a 30% de sobrevida em cinco anos quando realizados em indivíduos selecionados por cirurgiões experientes.

A administração de 5-FU e LV durante seis meses após a ressecção do tumor em pacientes com doença em estágio III leva a 40% de redução das taxas de recidiva e 30% de melhora de sobrevida. A probabilidade de recidiva foi ainda mais reduzida quando a oxaliplatina foi combinada a 5-FU e LV (p. ex., FOLFOX); inesperadamente, a adição de irinotecano à terapia com 5-FU e LV, bem como a adição de bevacizumabe ou cetuximabe ao FOLFOX, não ampliou o desfecho. Os pacientes com tumores em estágio II não parecem se beneficiar muito da terapia adjuvante, sendo o uso de tal tratamento em geral restrito àqueles pacientes que apresentam características biológicas (p. ex., tumores perfurantes, lesões T4, invasão linfovascular) que os colocam em alto risco de recorrência. A adição de oxaliplatina ao tratamento adjuvante, para pacientes acima de 70 anos e para aqueles com doença em estágio II, não parece fornecer qualquer benefício terapêutico.

No câncer retal, a administração de terapias pré e pós-operatórias combinadas (5-FU mais radioterapia) reduz o risco de recidiva e aumenta a chance de cura para pacientes com tumores em estágios II e III, sendo a abordagem pré-operatória mais bem tolerada. A 5-FU age como um radiossensibilizador, quando administrada em conjunto com a radioterapia. A terapia adjuvante é utilizada apenas em cerca da metade dos pacientes com mais de 65 anos. O viés da idade não é bom, porque os benefícios e provavelmente a tolerância à terapia adjuvante em pacientes com idade ≥ 65 anos parecem ser semelhantes àqueles observados em pacientes mais jovens.

NEOPLASIAS DO ÂNUS

Representam 1 a 2% dos tumores malignos do intestino grosso. A maioria dessas lesões surge no canal anal, a região anatômica que vai do anel anorretal até uma zona aproximadamente equidistante da linha anocutânea (ou pectínea) e da borda anal. Os carcinomas proximais à linha pectínea (a zona de transição entre a mucosa glandular do reto e o epitélio escamoso do ânus distal) são chamados de tumores *basaloides*, *cuboides* ou *cloacogênicos*. Cerca de 33% das neoplasias anais apresentam esse padrão histológico. Os tumores distais à linha pectínea possuem histologia escamosa, ulceram com mais frequência e constituem 55% das neoplasias anais. O prognóstico dos pacientes com neoplasias anais basaloides e epidermoides é idêntico quando se faz a correção para o tamanho do tumor e para a presença ou a ausência de disseminação linfonodal.

O desenvolvimento de câncer anal está associado à infecção pelo papilomavírus humano, o mesmo microrganismo etiologicamente associado ao câncer cervical. O vírus é sexualmente transmitido. A infecção pode resultar em verrugas anais (condiloma acuminado), que podem progredir para neoplasia anal intraepitelial e, em seguida, para carcinoma epidermoide. O risco de câncer anal aumenta em homossexuais masculinos, podendo-se presumir que isso se deva ao sexo anal. O risco de câncer anal aumenta tanto em homens quanto em mulheres com Aids. Uma explicação possível é que a diminuição da imunidade permite que uma infecção por papilomavírus se agrave. A vacinação contra o papilomavírus reduz o risco eventual de câncer anal. As neoplasias do ânus são mais comuns em pessoas de meia-idade e mais frequentes em mulheres do que em homens. Ao diagnóstico, os pacientes podem apresentar sangramento, dor, sensação de massa perianal e prurido.

A cirurgia radical (ressecção abdominoperineal com retirada de linfonodos e colostomia permanente) já foi o tratamento-padrão para tumores desse tipo. A sobrevida em cinco anos após esse procedimento era de 55 a 70% quando não havia disseminação para linfonodos regionais, sendo de menos de 20% se houvesse metástases nodais. Uma abordagem terapêutica alternativa, combinando a radioterapia de raios externos à quimioterapia simultânea (5-FU e mitomicina C), resultou em desaparecimento de todo o tumor, comprovado por biópsia em > 80% dos pacientes cujas lesões iniciais eram < 3 cm. As recorrências do tumor ocorreram em < 10% dos pacientes, significando que cerca de 70% podem ser curados com tratamentos não cirúrgicos e sem a necessidade de colostomia. Assim, deve-se reservar a cirurgia para a minoria dos indivíduos que apresentam tumor residual após o tratamento inicial com uma combinação de radioterapia e quimioterapia.

111

Tumores do fígado e do trato biliar

Brian I. Carr

CARCINOMA HEPATOCELULAR

INCIDÊNCIA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns em todo o mundo. A incidência global anual é de cerca de 1 milhão de casos, com uma razão entre homens e mulheres de cerca de 4:1 (1:1 na ausência de cirrose a 9:1 em muitos países com alta incidência). A taxa de incidência é igual à taxa de mortalidade. Nos EUA, cerca de 22.000 novos casos são diagnosticados por ano, com 18.000 mortes. As taxas de mortalidade nos homens em países de baixa incidência, como os EUA, são de 1,9 por 100.000 por ano; nas áreas intermediárias, como a Áustria e a África do Sul, essas taxas variam de 5,1 a 20; nas áreas de alta incidência, como o Oriente (China e Coreia), as taxas alcançam até 23,1 a 150 por 100.000 por ano **(Quadro 111.1)**. Nos EUA, a incidência de CHC é de cerca de 3 por 100.000 pessoas, com variações de gênero, étnicas e geográficas significativas. Esses números estão aumentando rapidamente e podem estar subestimados. Nos EUA, há cerca de 4 milhões de portadores crônicos do vírus da hepatite C (HCV, de *hepatitis C virus*). Cerca de 10% deles, ou seja, 400.000, têm tendência a desenvolver cirrose. Cerca de 5% ou 20.000 desses pacientes podem desenvolver CHC anualmente. Somando-se a isso os dois outros fatores predisponentes comuns – o vírus da hepatite B (HBV) e o consumo crônico de álcool –, 60.000 novos casos de CHC parecem possíveis anualmente. Os futuros avanços na sobrevida de indivíduos com CHC irão provavelmente depender, em parte, de estratégias de imunização para o HBV (e o HCV) e de um diagnóstico mais precoce por meio de triagem dos pacientes com risco de desenvolvimento de CHC.

QUADRO 111.1 **TAXAS DE INCIDÊNCIA AJUSTADAS À IDADE PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR**

	Pessoas por 100.000 por ano	
País	**Homens**	**Mulheres**
Argentina	6,0	2,5
Brasil, Recife	9,2	8,3
Brasil, São Paulo	3,8	2,6
Moçambique	112,9	30,8

África do Sul, Cidade do Cabo: negros	26,3	8,4
África do Sul, Cidade do Cabo: brancos	1,2	0,6
Senegal	25,6	9,0
Nigéria	15,4	3,2
Gâmbia	33,1	12,6
Burma	25,5	8,8
Japão	7,2	2,2
Coreia	13,8	3,2
China, Xangai	34,4	11,6
Índia, Bombaim	4,9	2,5
Índia, Madras	2,1	0,7
Grã-Bretanha	1,6	0,8
França	6,9	1,2
Itália, Varese	7,1	2,7
Noruega	1,8	1,1
Espanha, Navarra	7,9	4,7

Tendências atuais Com a epidemia de HCV nos EUA, o CHC está aumentando na maioria dos estados, e a doença hepática associada à obesidade (esteato-hepatite não alcoólica [EHNA]) está sendo cada vez mais reconhecida como causa.

EPIDEMIOLOGIA

Existem dois tipos gerais de estudos epidemiológicos do CHC – os da taxa de incidência com base nos países **(Quadro 111.1)** e os dos imigrantes. Ocorrem focos endêmicos em áreas da China e da África Subsaariana, que estão associados a altas taxas de portadores de hepatite B e contaminação por micotoxinas de produtos alimentícios (aflatoxina B_1), cereais armazenados, água potável e solo. Os fatores ambientais são importantes; por exemplo, os japoneses no Japão apresentam uma incidência mais alta do que os que moram no Havaí, os quais, por sua vez, têm maior incidência do que os que vivem na Califórnia.

FATORES ETIOLÓGICOS

Carcinógenos químicos Os agentes etiológicos do CHC foram estudados seguindo duas linhas gerais. Na primeira estão os agentes identificados como carcinogênicos em animais de laboratório (em particular roedores), que se acredita estejam presentes no ambiente humano **(Quadro 111.2)**. Em segundo lugar, está a associação do CHC a várias outras condições clínicas. Provavelmente o carcinógeno químico natural ubíquo mais bem estudado e mais potente é um produto do fungo *Aspergillus,* denominado aflatoxina B_1. Esse fungo e seu produto, a aflatoxina, podem ser encontrados em uma variedade de grãos armazenados em locais quentes e úmidos, onde o amendoim e o arroz são armazenados sem refrigeração. A contaminação de produtos alimentícios com aflatoxina se correlaciona bem com as taxas de incidência na África e, em certo grau, na China. Nas áreas endêmicas da China, mesmo os animais de fazenda, como patos, têm CHC. Os carcinógenos mais potentes parecem ser produtos naturais de plantas, fungos e bactérias, como arbustos contendo alcaloides pirrolizidínicos, bem como ácido tânico e safrol. Os poluentes, como os pesticidas e os inseticidas, são carcinógenos conhecidos nos roedores.

QUADRO 111.2 FATORES ASSOCIADOS A UM RISCO AUMENTADO DE DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Comuns	Incomuns
Cirrose de qualquer causa	Cirrose biliar primária
Infecção crônica por hepatite B ou C	Hemocromatose
Consumo crônico de álcool	Deficiência de α_1-antitripsina
EHNA/DHGNA	Doenças do depósito do glicogênio
Aflatoxina B_1 ou outras micotoxinas	Citrulinemia
	Porfiria cutânea tardia
	Tirosinemia hereditária
	Doença de Wilson

Abreviações: DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica.

Hepatite Tanto estudos de caso-controle quanto de coortes demonstraram a existência de uma forte associação entre as taxas de portadores crônicos de hepatite B e a incidência aumentada de CHC. Em portadores do sexo masculino de Taiwan, com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg, de *hepatitis B surface antigen*) positivo, foi encontrado um risco 98 vezes maior de CHC em comparação com indivíduos negativos para HBsAg. A incidência de CHC nos nativos do Alasca está acentuadamente aumentada e relacionada com uma alta prevalência de infecção pelo HBV. O CHC associado ao HBV pode envolver ciclos de destruição hepática com proliferação subsequente, e não necessariamente cirrose franca. Acredita-se que o aumento na incidência de CHC nos japoneses nas últimas três décadas esteja relacionado com a hepatite C. Um estudo de intervenção em grande escala, patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), está atualmente em andamento na Ásia e envolve a vacinação dos recém-nascidos contra o HBV. O CHC nos negros africanos não está associado a cirrose grave, porém é pouco diferenciado e muito agressivo. Apesar das taxas uniformes de portadores de HBV entre os Bantus da África do Sul, existe uma diferença de nove vezes na incidência de CHC entre Moçambicanos que moram ao longo da costa e no interior. Essas diferenças são atribuídas à exposição adicional à aflatoxina B_1 na alimentação e a outras micotoxinas carcinogênicas. O intervalo típico entre a transfusão associada ao HCV e o desenvolvimento subsequente de CHC é de cerca de 30 anos. Os pacientes com CHC associado ao HCV tendem a apresentar cirrose mais frequente e avançada; entretanto, no CHC associado ao HBV, apenas metade dos pacientes tem cirrose; o restante apresenta hepatite ativa crônica (**Cap. 362**).

Outras condições etiológicas A associação de 75 a 85% dos casos de CHC à cirrose hepática já é reconhecida há muito tempo, com mais frequência com cirrose macronodular no sudeste da Ásia, mas também com cirrose micronodular (álcool) na Europa e nos EUA (**Cap. 365**). Ainda não está claro se a cirrose em si constitui um fator predisponente ao desenvolvimento de CHC, ou se as causas subjacentes da cirrose são, na verdade, os fatores carcinogênicos. Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com CHC nos EUA não apresentam cirrose subjacente. Vários distúrbios subjacentes estão associados a um aumento do risco para CHC associado à cirrose **(Quadro 111.2)**, como hepatite, álcool, hepatite ativa autoimune crônica, cirrose criptogênica e EHNA. Uma associação menos comum é com a cirrose biliar primária e várias doenças metabólicas, como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina, tirosinemia, porfiria cutânea tardia, glicogenose tipos 1 e 3, citrulinemia e acidúria orótica. A etiologia de CHC nos 20% dos pacientes que não têm cirrose é atualmente obscura, e sua história natural de CHC não está bem-definida.

Tendências atuais Muitos pacientes apresentam múltiplas etiologias, e as interações entre HBV, HCV, álcool, tabagismo e aflatoxinas estão apenas começando a ser exploradas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas Consistem em dor abdominal, perda de peso, fraqueza, plenitude e edema abdominais, icterícia e náuseas **(Quadro 111.3)**. Os sinais e sintomas de apresentação diferem um pouco entre áreas de alta e baixa incidência. Nas áreas de alto risco, em especial nos negros da África do Sul, o sintoma mais comum é a dor abdominal; em contrapartida, apenas 40 a 50% dos pacientes chineses e japoneses queixam-se de dor abdominal. O edema abdominal pode ocorrer em consequência de ascite devido a doença hepática crônica subjacente, ou pode ser causado por um tumor de expansão rápida. Ocasionalmente, uma necrose central ou hemorragia aguda na cavidade peritoneal levam à morte. Nos países com um programa ativo de vigilância, o CHC tende a ser identificado em um estágio inicial quando os sintomas podem ser causados apenas pela doença subjacente. A icterícia costuma ser causada por obstrução dos ductos intra-hepáticos em consequência de doença hepática subjacente. A hematêmese pode ocorrer devido a varizes esofágicas decorrentes da hipertensão portal subjacente. Observa-se dor óssea em cerca de 3 a 12% dos pacientes, porém as necropsias apresentam metástases ósseas patológicas em cerca de 20% dos casos. Entretanto, 25% dos pacientes podem ser assintomáticos.

QUADRO 111.3 **APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR (N = 547)**

Sintoma	**No. de pacientes (%)**
Nenhum sintoma	129 (24)
Dor abdominal	219 (40)
Outros (exame de anemia e várias doenças)	64 (12)
Achados ao exame físico de rotina, PFHs elevadas	129 (24)
Emagrecimento	112 (20)
Perda de apetite	59 (11)
Fraqueza/mal-estar	83 (15)
Icterícia	30 (5)
Rastreamento com TC de rotina de cirrose conhecida	92 (17)
Sintomas de cirrose (edema de tornozelo, inchaço abdominal, aumento da circunferência, prurido, hemorragia digestiva)	98 (18)
Diarreia	7 (1)
Ruptura de tumor	1
Características do paciente	
Idade média (anos)	56 ± 13
Homem:mulher	3:1
Etnicidade	
Brancos	72%
Oriente Médio	10%
Asiáticos	13%
Afro-americanos	5%
Cirrose	81%
Sem cirrose	19%
Características do tumor	
Quantidade de tumores hepáticos	
1	20%
2	25%
3 ou mais	65%
Invasão da veia porta	75%
Unilobar	25%
Bilobar	75%

Abreviações: TC, tomografia computadorizada; PFHs, provas de função hepática.

Abreviações: TC, tomografia computadorizada; PFHs, provas de função hepática.

Sinais físicos A hepatomegalia é o sinal físico mais comum, ocorrendo em 50 a 90% dos pacientes. Os ruídos abdominais são observados em 6 a 25%, e ocorre ascite em 30 a 60% dos pacientes. A ascite deve ser examinada por citologia. A esplenomegalia é causada principalmente por hipertensão portal. A perda de peso e a perda muscular são comuns, em particular com tumores grandes ou de crescimento rápido. Ocorre febre em 10 a 50% dos pacientes, de causa desconhecida. Os sinais de doença hepática crônica frequentemente podem estar presentes, como icterícia, veias abdominais dilatadas, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular e edema periférico. A síndrome de Budd-Chiari pode ocorrer devido à invasão das veias hepáticas por CHC, com ascite tensa e fígado grande e hipersensível à palpação **(Cap. 365)**.

Síndromes paraneoplásicas As síndromes paraneoplásicas no CHC consistem, em sua maior parte, em anormalidades bioquímicas, sem consequências clínicas associadas. Incluem hipoglicemia (também causada por insuficiência hepática terminal), eritrocitose, hipercalcemia, hipercolesterolemia, disfibrinogenemia, síndrome carcinoide, aumento da globulina de ligação à tiroxina, alterações nas características sexuais secundárias (ginecomastia, atrofia testicular e puberdade precoce) e porfiria cutânea tardia. Ocorre hipoglicemia leve no CHC de crescimento rápido como parte da doença terminal, e pode-se observar a ocorrência de hipoglicemia profunda, embora a causa não esteja bem esclarecida. Ocorre eritrocitose em 3 a 12% dos pacientes e hipercolesterolemia em 10 a 40%. Uma alta porcentagem de pacientes apresenta trombocitopenia associada à fibrose ou leucopenia em decorrência da hipertensão portal, e não da infiltração da medula óssea por câncer, conforme observado em outros tipos de tumor. Além disso, nos grandes CHCs, as contagens de plaquetas estão normais ou elevadas (trombocitose), como nos cânceres de ovário e outros cânceres gastrintestinais, provavelmente devido aos níveis elevados de interleucina 6 (IL-6).

ESTADIAMENTO

Foram descritos diversos sistemas de estadiamento clínicos para o CHC. Um sistema amplamente usado tem sido a classificação de tumor-linfonodo-metástase (TNM) pela American Joint Commission for Cancer (AJCC). Entretanto, o sistema do Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) atualmente é popular, visto que leva em consideração a cirrose, com base no sistema original de Okuda **(Quadro 111.4)**. Os pacientes com estágio III de Okuda apresentam um prognóstico não favoráveis, visto que, em geral, não podem ser curados com ressecção, e o estado de seu fígado impede a quimioterapia. Foram propostos outros sistemas de estadiamento, e é necessário haver um consenso. Todos esses sistemas baseiam-se na combinação das características de prognóstico da lesão hepática com as da agressividade do tumor e incluem o sistema da

Espanha, o Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) **(Fig. 111.1)**, que é externamente validado e incorpora estimativas basais de sobrevida; o Chinese University Prognostic Index (CUPI); o sistema importante e simples Japan Integrated Staging Score (JIS) e o SLiDe (*S* para estágio [*stage*], *Li* para lesão hepática [*liver damage*] e *De* para *des*-γ-carboxi-protrombina). Os sistemas CLIP e BCLC parecem ser mais populares no ocidente, enquanto o JIS é preferido no Japão. Cada sistema tem seus defensores.O melhor prognóstico é do estágio I, que consiste em tumores solitários com menos de 2 cm de diâmetro sem invasão vascular. As características de prognóstico adversas incluem ascite, icterícia, invasão vascular e níveis elevados de α-fetoproteína (AFP). A invasão vascular, em particular, exerce efeitos profundos no prognóstico e pode ser microscópica ou macroscópica (visível na tomografia computadorizada [TC]). Os grandes tumores apresentam, em sua maioria, invasão vascular microscópica, de modo que o estadiamento completo em geral só pode ser feito após ressecção cirúrgica. A doença de estágio III contém uma mistura de tumores positivos e negativos para linfonodos. Os pacientes no estágio III com linfonodos positivos apresentam prognóstico reservado, e poucos sobrevivem por 1 ano. O prognóstico do estágio IV é reservado mesmo após ressecção ou transplante, e a sobrevida de 1 ano é rara.

QUADRO 111.4 SISTEMAS DE ESTADIAMENTO DE CLIP E DE OKUDA PARA O CARCINOMA HEPATOCELULAR

Classificação de CLIP

	Pontos		
Variáveis	**0**	**1**	**2**
i. Número de tumores	Unilateral	Múltiplos	–
Substituição do fígado pelo tumor (%)	< 50	< 50	> 50
ii. Escore de Child-Pugh	A	B	C
iii. Nível de α-fetoproteína (ng/mL)	< 400	≥ 400	–
iv. Trombose da veia porta (TC)	Não	Sim	–

Estágios de CLIP (escore = soma dos pontos): CLIP 0, 0 ponto; CLIP 1, 1 ponto; CLIP 2, 2 pontos; CLIP 3, 3 pontos.

Classificação de Okuda

Extensão do tumor[a]		**Ascite**		**Albumina (g/L)**		**Bilirrubina (mg/dL)**	
≥ 50%	< 50	+	−	≤ 3	> 3	≥ 3	< 3
(+)	(−)	(+)	(−)	(+)	(−)	(+)	(−)

Estágios de Okuda: estágio 1, todos (–); estágios 2, 1 ou 2 (+); estágios 3, 3 ou 4 (+).

[a] Extensão do fígado ocupada pelo tumor.

Abreviação: CLIP, Canceof the Liver Italian Program.

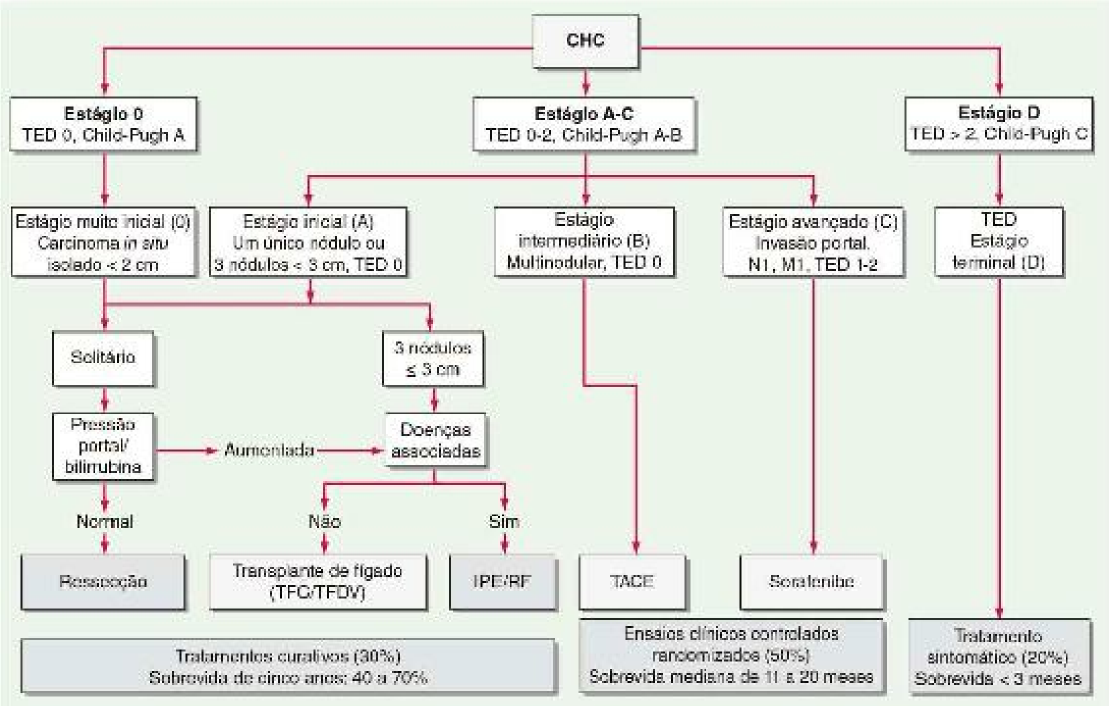
CHC
Estágio 0
TED 0, Child-Pugh A
Estágio A-C
TED 0-2, Child-Pugh A-B
Estágio D
TED > 2, Child-Pugh C
Estágio muito inicial (0)
Carcinoma in situ
isolado < 2 cm
Estágio inicial (A)
Um único nódulo ou
3 nódulos < 3 cm, TED 0
Estágio
intermediário (B)
Multinodular, TED 0
Estágio avançado (C)
Invasão portal,
N1, M1, TED 1-2
TED
Estágio
terminal (D)
Solitário
3 nódulos
≤ 3 cm
Pressão
portal/
bilirrubina
Aumentada
Doenças
associadas
Normal
Não
Sim
Ressecção
Transplante de fígado
(TFC/TFDV)
IPE/RF
TACE
Sorafenibe
Tratamentos curativos (30%)
Sobrevida de cinco anos: 40 a 70%
Ensaios clínicos controlados
randomizados (50%)
Sobrevida mediana de 11 a 20 meses
Tratamento
sintomático (20%)
Sobrevida < 3 meses

FIGURA 111.1 **Classificação e esquema de tratamento pelo estadiamento do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).** Pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio muito inicial (estágio 0) são ótimos candidatos à ressecção. Pacientes com CHC de estágio inicial (estágio A) são candidatos à terapia radical (ressecção, transplante de fígado [TF] ou ablação local por meio de injeção percutânea de etanol [IPE] ou ablação por radiofrequência [RF]). Pacientes com CHC intermediário (estágio B) beneficiam-se da quimioembolização arterial transcateter (TACE, de *transcatheter arterial chemoembolization*). Os pacientes com CHC avançado, definido como a presença de invasão vascular macroscópica, disseminação extra-hepática ou sintomas relacionados com o câncer (estado de desempenho 1 ou 2 do Eastern Cooperative Oncology Group) (estágio C), beneficiam-se do tratamento com sorafenibe. Os pacientes com doença terminal (estágio D) recebem tratamento sintomático. A estratégia de tratamento deverá passar de um estágio para outro em caso de ausência de resposta ao tratamento ou contraindicações para os procedimentos recomendados. TFC, transplante de fígado de doador cadáver; TFDV, transplante de fígado de doador vivo; TED, teste de estado de desempenho. *(Modificada de JM Llovet et al.: JNCI 100:698, 2008.)*

Novas tendências É necessário um consenso sobre o estadiamento. Esses sistemas logo serão aprimorados e ampliados pela proteômica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Carcinoma hepatocelular

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese é importante na avaliação de supostos fatores de predisposição, como história de hepatite ou icterícia, transfusão sanguínea ou uso de fármacos intravenosos. Deve-se pesquisar uma história familiar de CHC ou hepatite e fazer um levantamento detalhado da história social que inclua descrições do trabalho para a detecção de exposição industrial a possíveis substâncias carcinogênicas, assim como hormônios contraceptivos. O exame físico deve incluir a pesquisa de estigmas de doença hepática subjacente, como icterícia, ascite, edema periférico, angioma aracneiforme, eritema palmar e perda de peso. É necessária uma avaliação do abdome para o tamanho do fígado, massas ou ascite, nodularidade e sensibilidade hepáticas, bem como esplenomegalia, além de uma avaliação do estado de desempenho geral e uma avaliação psicossocial.

ENSAIOS SOROLÓGICOS

A AFP é um marcador tumoral sérico para o CHC; entretanto, está aumentada em apenas cerca da metade dos pacientes nos EUA. Acredita-se que a fração reativa à aglutinina de lens culinaris da AFP (AFP-L3) seja mais específica. Outro ensaio amplamente usado é o da des-γ-carboxi-protrombina (DCP), uma proteína induzida pela ausência de vitamina K (PIVKA-2). Essa proteína encontra-se aumentada em até 80% dos pacientes com CHC, mas também pode estar elevada em pacientes com deficiência de vitamina K; ela sempre está elevada após o uso de varfarina. Pode também prever invasão da veia porta. Tanto AFP-L3 quanto DCP foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). Foram desenvolvidos muitos outros ensaios, como glipicano-3, porém nenhum deles apresenta maior sensibilidade e especificidade agregadas. Em pacientes que apresentam uma massa hepática recente ou outras indicações de descompensação hepática recente, devem-se medir os níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*), vitamina B_{12}, AFP, ferritina, PIVKA-2 e anticorpos antimitocondriais, e devem-se realizar provas de função hepática padronizadas, como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP), albumina, transaminases, γ –glutamil-transpeptidase e fosfatase alcalina. A γ-glutamil-transpeptidase e a fosfatase alcalina podem ser particularmente importantes nos 50% dos pacientes com CHC que apresentam baixos níveis de AFP. Reduções na contagem de plaquetas e no leucograma podem refletir hipertensão portal e hiperesplenismo associado. As sorologias das hepatites A, B e C devem ser medidas. Se a sorologia do HBV ou do HCV for positiva, as mensurações quantitativas de DNA do HBV ou

RNA do HCV são necessárias.

Novas tendências Novos biomarcadores estão sendo avaliados, em particular o perfil genômico com base em tecido e soro. Os biomarcadores plasmáticos mais recentes incluem glipicana-3, osteopontina, fator de crescimento semelhante à insulina I e fator de crescimento endotelial vascular. Entretanto, esses biomarcadores ainda se encontram em processo de validação. Além disso, a disponibilidade comercial de kits para isolamento de células tumorais circulantes está possibilitando a determinação do perfil molecular do CHC, sem a necessidade de biópsia tecidual adicional.

RADIOLOGIA

A ultrassonografia do fígado constitui uma excelente ferramenta de triagem. As duas anormalidades vasculares características consistem em hipervascularidade da massa tumoral (neovascularização ou vasos arteriais anormais que nutrem o tumor) e trombose por invasão tumoral de veias porta que estão normais nos demais aspectos. Para determinar o tamanho e a extensão do tumor, bem como a presença de invasão da veia porta de maneira acurada, deve-se efetuar uma TC helicoidal/trifásica do abdome e da pelve com técnica de injeção intravenosa rápida de meio de contraste para detectar as lesões vasculares típicas do CHC. A invasão da veia porta normalmente é detectada como uma obstrução e expansão do vaso. Utiliza-se a TC de tórax para excluir metástases. A ressonância magnética (RM) também pode fornecer informações detalhadas, em particular com os agentes de contraste mais recentes. O etiodol (Lipiodol) é uma emulsão oleosa etiodizada retida pelos tumores hepáticos, que pode ser administrada por injeção na artéria hepática (5 a 15 mL) uma semana antes da TC. Para os tumores pequenos, a injeção de etiodol é muito útil antes da biópsia, visto que a presença histológica do corante constitui uma prova de que a agulha coletou material da massa suspeita. Uma comparação prospectiva de TC trifásica, RM com gadolínio, ultrassonografia e tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET, de *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) mostrou a obtenção de resultados semelhantes com a TC, a RM e a ultrassonografia; a PET parece ser positiva em apenas um subgrupo de pacientes com CHC. A TC *versus* RM/TC do abdome requer uma única interrupção da respiração mais rápida, é menos complexa e depende menos da cooperação do paciente. A RM exige exame mais demorado, e a presença de ascite pode causar artefatos, porém a RM tem mais capacidade de distinguir nódulos displásicos ou regenerativos do CHC. Foram desenvolvidos critérios de imagem para o CHC que não exigem prova obtida de biópsia, visto que apresentam especificidade de > 90%. Esses critérios incluem nódulos de > 1 cm com realce arterial e *washout* da veia porta e, para os tumores pequenos, taxas de crescimento especificadas em dois exames realizados com intervalo de menos de seis meses (Organ Procurement and Transplant Network). Todavia, a patologia do explante após transplante de fígado para CHC mostrou que cerca de 20% dos pacientes diagnosticados sem biópsia não tinham efetivamente qualquer tumor.

Novas tendências A vascularidade alterada do tumor, que é uma consequência das terapias dirigidas para alvos moleculares, constitui a base de técnicas de imagem mais recentes, incluindo ultrassonografia contrastada (CEUS, de *contrast-enhanced ultrasound*) e RM dinâmica.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

A prova histológica da presença de CHC é obtida por meio de uma biópsia com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) da massa hepática guiada pela ultrassonografia, bem como de biópsia aleatória do fígado subjacente. O risco de sangramento apresenta-se aumentado em comparação com outros cânceres, visto que os tumores são hipervasculares, e tendo em vista que os pacientes com frequência apresentam trombocitopenia e diminuição dos fatores da coagulação dependentes do fígado. O risco de sangramento aumenta ainda mais na presença de ascite. O rastreamento do tumor apresenta um problema incomum. Aspirados com agulha fina podem fornecer material suficiente para o diagnóstico de câncer, porém as biópsias com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) são preferidas. A arquitetura tecidual possibilita diferenciar o CHC do adenocarcinoma. As abordagens laparoscópicas também podem ser usadas. Para pacientes com suspeita de comprometimento da veia porta, uma biópsia com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) da veia porta pode ser realizada com segurança. Quando positiva, é considerada como critério de exclusão para transplante para CHC.

Novas tendências A imuno-histoquímica tornou-se uma referência. Subgrupos de prognóstico estão sendo definidos com base em proteínas das vias de sinalização de crescimento e estratégias de genotipagem, incluindo um escore de perfil de cinco genes de importância prognóstica. Além disso, o perfil molecular do fígado subjacente forneceu evidências de um “efeito de campo” da cirrose na geração de CHC recorrente ou novo CHC após ressecção primária. Além disso, características das células-tronco do CHC foram identificadas, incluindo expressão de EpCAM, CD44 e CD90, que podem constituir a base de estratégias terapêuticas direcionadas para as células-alvo.

RASTREAMENTO DAS POPULAÇÕES DE ALTO RISCO

O rastreamento tem duas metas, ambas em pacientes com risco aumentado de desenvolver CHC, como aqueles com cirrose. A primeira meta é detectar tumores de menor tamanho potencialmente curáveis por meio de ablação. A segunda meta é prolongar a sobrevida, em comparação com pacientes que não foram diagnosticados por meio de vigilância. Evidências obtidas de Taiwan mostraram uma vantagem do rastreamento de populações para a sobrevida de pacientes HBV-positivos, e outras evidências demonstraram sua eficácia no diagnóstico de HCV. Estudos prospectivos em populações de alto risco mostraram que a ultrassonografia foi mais sensível do que as elevações da AFP isoladamente, embora a maioria dos médicos solicite ambos os exames a intervalos de seis meses em portadores de HBV e HCV, em particular na presença de cirrose ou de agravamento das provas de função hepática. Um estudo italiano em pacientes com cirrose identificou uma incidência anual de CHC de 3%, mas não mostrou aumento na taxa de detecção de tumores potencialmente curáveis com rastreamento agressivo. As estratégias de prevenção que incluem vacinação universal contra a hepatite apresentam maior probabilidade de serem efetivas do que os esforços para rastreamento. Apesar da ausência de diretrizes formais, a maioria dos médicos solicita a determinação da AFP e uma ultrassonografia (de baixo custo e ubíqua, mesmo nos países pobres) ou TC (mais sensível, em particular nos pacientes com sobrepeso, porém de custo mais elevado) a intervalos de seis meses para acompanhamento de pacientes de alto risco (portadores de HBV, cirrose por HCV, história familiar de CHC).

Tendências atuais A análise de custos *versus* benefícios ainda não é convincente, embora o rastreamento seja intuitivamente confiável. Entretanto, estudos de áreas com altas taxas de portador do HBV mostraram um benefício da triagem, em decorrência do estabelecimento do diagnóstico em um estágio mais precoce. Não é provável que seja conduzido um ensaio clínico definitivo sobre triagem, devido às dificuldades em obter um consentimento informado dos pacientes que não são submetidos ao rastreamento. A γ-glutamil-transpeptidase parece ser útil para a detecção de pequenos tumores.

PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção só podem ser planejadas quando as causas de determinado câncer são conhecidas ou fortemente suspeitas. Entretanto, isso se aplica a alguns cânceres humanos, e exceções importantes incluem tabagismo e câncer de pulmão, papilomavírus e câncer de colo do útero e cirrose de qualquer etiologia ou contaminação alimentar por aflatoxina B_1 e CHC. A aflatoxina B_1 é um dos carcinógenos químicos conhecidos mais potente, produto do fungo *Aspergillus* que cresce em amendoim e arroz quando armazenados em climas quente e úmidos. A estratégia óbvia é refrigerar esses gêneros alimentícios quando armazenados e conduzir programas de vigilância à procura de níveis elevados de aflatoxina B_1, como ocorre nos EUA, mas não habitualmente na Ásia. O HBV é comumente transmitido da mãe para o feto na Ásia (exceto Japão), e os programas de vacinação neonatal contra HBV resultaram em uma acentuada redução do HBV em adolescentes e, portanto, na incidência prevista de CHC. Existem milhões de portadores de HBV e HCV (4 milhões de portadores de HCV nos EUA) que já estão infectados. No Japão, a quimioprevenção com base em análogos nucleosídeos (entecavir) do CHC mediado pelo HBV resultou em uma redução de cinco vezes na incidência de CHC no decorrer de cinco anos em pacientes portadores de HBV cirróticos, mas não nos não cirróticos. Terapias mais potentes e mais efetivas contra o HCV irão oferecer no futuro a possibilidade de prevenção do CHC associado ao HCV.

TRATAMENTO CARCINOMA HEPATOCELULAR

A maioria dos pacientes com CHC tem duas doenças hepáticas, cirrose e CHC, sendo cada uma delas uma causa independente de morte. A presença de cirrose em geral traz problemas para cirurgia de ressecção, terapias ablativas e quimioterapia. Assim, a avaliação do paciente e o planejamento do tratamento devem considerar a gravidade da doença hepática não maligna. As escolhas para tratamento clínico do CHC podem ser complexas **(Fig. 111.2, Quadros 111.5 e 111.6)** . A história natural de CHC é altamente variável. Os pacientes que se apresentam com tumores avançados (invasão vascular, sintomas, disseminação extra-hepática) têm sobrevida média de cerca de quatro meses com ou sem tratamento. Os resultados de tratamentos descritos na literatura são difíceis de interpretar. A sobrevida nem sempre reflete a eficácia da terapia, devido aos efeitos adversos da doença hepática subjacente na sobrevida. Uma equipe multidisciplinar, que inclui hepatologista, radiologista intervencionista, cirurgião oncologista e de ressecção, cirurgião de transplantes e oncologista clínico, é importante para o tratamento abrangente dos pacientes com CHC.

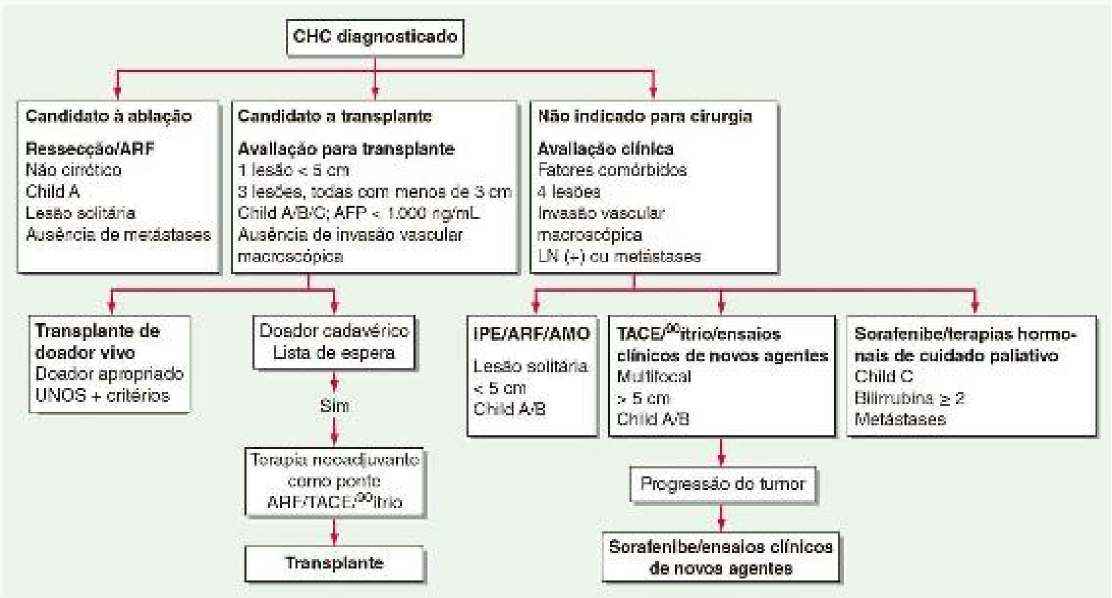
CHC diagnosticado
Candidato à ablação
Ressecção/ARF
Não cirrótico
Child A
Lesão solitária
Ausência de metástases
Candidato a transplante
Avaliação para transplante
1 lesão < 5 cm
3 lesões, todas com menos de 3 cm
Child A/B/C; AFP < 1.000 ng/mL
Ausência de invasão vascular macroscópica
Não indicado para cirurgia
Avaliação clínica
Fatores comórbidos
4 lesões
Invasão vascular macroscópica
LN (+) ou metástases
Transplante de doador vivo
Doador apropriado
UNOS + critérios
Doador cadavérico
Lista de espera
Sim
Terapia neoadjuvante como ponte
ARF/TACE/⁹⁰Ítrio
Transplante
IPE/ARF/AMO
Lesão solitária
< 5 cm
Child A/B
TACE/⁹⁰Ítrio/ensaios clínicos de novos agentes
Multifocal
> 5 cm
Child A/B
Sorafenibe/terapias hormonais de cuidado paliativo
Child C
Bilirrubina ≥ 2
Metástases
Progressão do tumor
Sorafenibe/ensaios clínicos de novos agentes

FIGURA 111.2 Algoritmo para o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC). A avaliação clínica inicial tem por objetivo avaliar a extensão do tumor e o comprometimento funcional subjacente do fígado pela cirrose. Os pacientes são classificados dentro das categorias de doença ressecável, doença não ressecável ou candidatos a transplante. AFP, α-fetoproteína; LN, linfonodo; AMO, ablação por micro-ondas; TOF, transplante ortotópico de fígado; IPE, injeção percutânea de etanol; ARF, ablação por radiofrequência; TACE, quimioembolização transarterial; UNOS, United Network for Organ Sharing. Child A/B/C refere-se à classificação de Child-Pugh da insuficiência hepática.

QUADRO 111.5 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA O CARCINOMA HEPATOCELULAR

Tratamento cirúrgico
Ressecção Transplante de fígado
Terapias ablativas locais
Ablação por radiofrequência (ARF) Ablação com micro-ondas (AMO) Criocirurgia Injeção percutânea de etanol (IPE)
Terapias regionais: tratamentos com transcateter da artéria hepática
Quimioterapia transarterial Embolização transarterial Quimioembolização transarterial Esferas de eluição de fármacos transarteriais Radioterapias transarteriais: Microesferas de ^{90}Ítrio ^{131}Iodo-etiodol Radiação de feixe externo
Radiação conformacional com feixe externo e radioterapia de intensidade modulada
Terapias sistêmicas

Terapias dirigidas contra alvos moleculares (sorafenibe, etc.)
Quimioterapia
Imunoterapia
Terapia hormonal + controle do crescimento

Terapias de suporte

CARCINOMA HEPATOCELULAR DE ESTÁGIOS I E II DO TNM

Os tumores de estágio inicial podem ser tratados de maneira bem-sucedida com o uso de várias técnicas, como ressecção cirúrgica, ablação local (térmica ou por radiofreqüência [ARF] ou ablação por micro-ondas [AMO]) e terapias de injeção local **(Quadro 111.6)**. Pelo fato de a maioria dos pacientes com CHC sofrer de um defeito de campo no fígado cirrótico, eles apresentam risco de múltiplos tumores hepáticos primários subsequentes. Muitos terão, ainda, doença hepática subjacente significativa e talvez não tolerem uma perda cirúrgica maior do parênquima hepático, podendo ser elegíveis para transplante ortotópico de fígado (TOF). A popularidade dos transplantes de doadores vivos aparentados aumentou, com consequente ausência de fila de espera para um transplante. Um princípio importante no tratamento do CHC de estágio inicial sem transplante consiste em usar tratamentos que poupam o fígado e se concentrar no tratamento tanto do tumor quanto da cirrose.

QUADRO 111.6 **ALGUNS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE ENVOLVEM QUIMIOEMBOLIZAÇÃO DA ARTÉRIA TRANS-HEPÁTICA (TACE) PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Autor	Ano	Agentes 1	Agentes 2	Efeito na sobrevida
Kawaii	1992	Doxorrubicina + embo	Embo	Não
Chang	1994	Cisplatina + embo	Embo	Não
Hatanaka	1995	Cisplatina, doxorubicina + embo	O mesmo + lipiodol	Não
Uchino	1993	Cisplatina, doxorrubicina + FU oral	O mesmo + tamoxifeno	Não
Lin	1988	Embo	Embo + FU IV	Não
Yoshikawa	1994	Epirrubicina + etiodol	Epirrubicina	Não
Pelletier	1990	Doxorrubicina + gelfoam	Nenhum	Não
Trinchet	1995	Cisplatina + gelfoam	Nenhum	Não
Bruix	1998	Espirais + gelfoam	Nenhum	Não
Pelletier	1998	Cisplatina + etiodol	Nenhum	Não
Trinchet	1995	Cisplatina + gelfoam	Nenhum	Não
Lo	2002	Cisplatina + etiodol	Nenhum	Sim
Llovet	2002	Doxorrubicina + etiodol	Nenhum	Sim

Abreviações: Embo, embolização; FU, 5-fluoruracila.

Excisão cirúrgica O risco da hepatectomia de grande porte é elevado (taxa de mortalidade de 5 a 10%), devido à doença hepática subjacente e ao potencial de insuficiência hepática, porém é aceitável em casos selecionados e depende extremamente da experiência do cirurgião. O risco é mais baixo em grandes centros. A oclusão pré-operatória da veia porta pode, algumas vezes, ser realizada para provocar atrofia do lobo acometido pelo CHC e hipertrofia compensatória do fígado não acometido, possibilitando uma ressecção mais segura. A ultrassonografia (US) intraoperatória é útil para planejar a abordagem cirúrgica. A US pode mostrar a proximidade das estruturas vasculares principais que podem ser encontradas durante a ressecção. Nos pacientes cirróticos, qualquer cirurgia de fígado de grande porte pode resultar em insuficiência hepática. A classificação de Child-Pugh da insuficiência hepática continua sendo um prognosticador confiável para a tolerância da cirurgia hepática, e apenas os pacientes na categoria de Child A devem ser considerados para ressecção cirúrgica. Os pacientes nas categorias de Child B e C com CHC nos estágios I e II devem ser encaminhados para TOF, quando apropriado, assim como os pacientes com ascite ou história recente de sangramento de varizes. Embora a excisão cirúrgica aberta seja mais confiável, o paciente pode se beneficiar mais de uma abordagem laparoscópica para ressecção, usando ablação por radiofreqüência (ARF) ou injeção percutânea de etanol (IPE). Não foi realizada qualquer comparação adequada dessas diferentes técnicas, e a escolha do tratamento em geral baseia-se na habilidade do médico. Todavia, a ARF demonstrou ser superior à IPE na indução de necrose para tumores com < 3 cm de diâmetro, e acredita-se que seja equivalente à ressecção aberta, constituindo, portanto, o tratamento de primeira escolha para esses tumores pequenos. Com tumores de mais de 3 cm, em particular ≥ 5 cm, a eficiência da necrose induzida por ARF diminui. A combinação de quimioembolização arterial transcateter (TACE) com ARF demonstrou resultados superiores à TACE isoladamente em um ensaio clínico randomizado prospectivo. Embora a invasão vascular seja um fator preponderante de prognóstico negativo, a invasão microvascular em pequenos tumores não parece constituir um fator negativo.

Estratégias de ablação local A ARF usa calor para a ablação de tumores. O tamanho máximo das sondas permite uma zona de necrose de 7 cm, que seria adequada para um tumor de 3 a 4 cm. O calor destrói, de maneira confiável, as células dentro da zona de necrose. O tratamento de tumores próximos aos pedículos portais principais pode levar à lesão e à obstrução do ducto biliar, o que limita a localização de tumores anatomicamente adequados para essa técnica. A ARF pode ser realizada por via percutânea guiada por TC ou US, ou por ocasião da laparoscopia guiada por US.

Terapia por injeção local Vários agentes foram usados para injeção local nos tumores, mais comumente o etanol (IPE). O CHC relativamente mole dentro do fígado cirrótico de consistência endurecida permite a injeção de grandes volumes de etanol no tumor sem difusão no parênquima hepático ou extravasamento para fora do fígado. A IPE provoca destruição direta das células cancerosas, mas não é seletiva para o câncer e destrói as células normais nas regiões adjacentes. Entretanto, em geral requer múltiplas injeções (em média três), diferentemente de apenas uma na ARF. O tamanho máximo do tumor tratado de modo confiável é de 3 cm mesmo com injeções múltiplas.

TENDÊNCIAS ATUAIS A ressecção e a ARF produzem resultados semelhantes. Entretanto, foi feita uma distinção entre as causas e as estratégias de prevenção necessárias para evitar recidivas precoces *versus* tardias do tumor após sua ressecção. A recidiva precoce tem sido associada a fatores de invasão tumoral, em particular invasão tumoral microvascular com níveis elevados de transaminases, enquanto a recidiva tardia tem sido associada a fatores de cirrose e hepatite viral e, portanto, ao desenvolvimento de novos tumores. Ver a seção sobre terapia adjuvante direcionada para vírus, adiante.

Transplante ortotópico de fígado (TOF) Uma opção viável para tumores de estágios I e II no contexto da cirrose é o TOF, possibilitando uma sobrevida que se aproxima daquela para casos sem câncer. O TOF para pacientes com lesão única de 5 cm ou menos ou três nódulos ou menos, cada um medindo 3 cm ou menos (critérios de Milan), resultou em excelente sobrevida livre de tumor (≥70% em cinco anos). Para o CHC avançado, o TOF foi abandonado, em virtude das altas taxas de recidiva do tumor. O escore de prioridade para o TOF levou anteriormente pacientes com CHC a aguardar por muito tempo para efetuar o TOF, de modo que alguns tumores ficaram demasiado avançados durante o período de espera do paciente para um fígado doado. Foram utilizadas diversas terapias como “ponte” para o TOF, como ARF, TACE e radioembolização-^{90}Y arterial hepática. Esses tratamentos administrados antes do transplante possibilitam aos pacientes continuar por mais tempo na lista de espera, dando-lhes mais oportunidades de transplante, visto que o tumor pode ser estabilizado, impedindo seu crescimento ao longo dos meses até a disponibilidade de doador de fígado. Entretanto, o que continua indefinido é se essa abordagem irá se traduzir em uma sobrevida prolongada depois do transplante. Além disso, não se sabe se os pacientes que tiveram seu(s) tumor(es) tratado(s) pré-operatoriamente seguem o padrão de recidiva previsto pelo estado do tumor por ocasião do transplante (i.e., após terapia ablativa local), ou se seguem o curso estabelecido pelos parâmetros tumorais presentes antes desse tratamento. O sistema de pontuação da United Network for Organ Sharing (UNOS) para escore de prioridades para receptores de TOF inclui, hoje, pontos adicionais para pacientes portadores de CHC. O sucesso dos programas de transplante de fígado de doador vivo aparentado também levou os pacientes a receber transplante mais cedo para o CHC e, com frequência, com tumores maiores do que o mínimo.

TENDÊNCIAS ATUAIS Critérios ampliados para CHCs maiores, além dos critérios de Milan (uma lesão < 5 cm ou três lesões < 3 cm), como os critérios da University of California, San Francisco (UCSF) (uma única lesão ≤ 6,5 cm ou duas lesões ≤ 4,5 cm com diâmetro total ≤ 8 cm; taxas de sobrevida de 1 e de 5 anos de 90 e de 75%, respectivamente), estão sendo cada vez mais aceitos por várias áreas da UNOS para TOF, com sobrevida a longo prazo satisfatória, comparável aos resultados dos critérios de Milan. Além disso, o estadiamento descendente de CHCs demasiado grandes para os critérios de Milan para terapia clínica (TACE) está sendo cada vez mais reconhecido como tratamento aceitável antes do TOF, com resultados equivalentes aos de pacientes que originalmente estavam incluídos nos critérios de Milan. Os pacientes que preenchem os critérios, com níveis de AFP > 1.000 ng/mL, apresentam taxas de recidiva excepcionalmente altas após TOF. Além disso, o uso de TOF de "recuperação" após CHC recorrente, depois de ressecção, produziu resultados divergentes. A escassez de órgãos combinada com os avanços na segurança da ressecção levou ao uso crescente da ressecção para pacientes com boa função hepática.

Terapia adjuvante O papel da quimioterapia adjuvante para pacientes após ressecção ou TOF ainda não está bem esclarecido. Foram estudadas abordagens tanto adjuvantes quanto neoadjuvantes, porém não foi encontrada qualquer vantagem bem-definida na sobrevida livre de doença ou na sobrevida global. Entretanto, uma metanálise de vários ensaios clínicos revelou uma melhora significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida global. Embora a análise de ensaios clínicos de quimioterapia sistêmica adjuvante pós-operatória não tenha demonstrado qualquer vantagem em termos de sobrevida livre de doença ou global, estudos isolados de TACE e ^{131}I-etiodol neoadjuvante mostraram um aumento da sobrevida após ressecção.

A terapia antiviral, em lugar da terapia antineoplásica, foi bem-sucedida na redução das recidivas do tumor após ressecção no contexto adjuvante pós-ressecção. Os análogos nucleosídeos para o CHC associado ao HBV e peg-interferon mais ribavirina para o CHC associado ao HCV se mostraram efetivos na redução das taxas de recidiva.

TENDÊNCIAS ATUAIS Um ensaio clínico de tratamento adjuvante de grande porte, examinando a ressecção e o transplante, com ou sem sorafenibe (ver adiante), está em andamento. O sucesso das terapias virais na redução da recidiva do CHC após ressecção faz parte de um enfoque mais amplo no microambiente do tumor (estroma, vasos sanguíneos, células inflamatórias e citocinas) como mediador da progressão do CHC e como alvo de novas terapias.

CARCINOMA HEPATOCELULAR DE ESTÁGIOS III E IV

Existem menos opções cirúrgicas para os tumores de estágio III que acometem estruturas vasculares importantes. Nos pacientes sem cirrose, uma hepatectomia maior é viável, embora o prognóstico seja reservado. Os pacientes com cirrose Child A podem ser submetidos à ressecção, porém a lobectomia está associada a taxas de morbidade e de mortalidade significativas, e o prognóstico em longo prazo é reservado. Entretanto, uma pequena porcentagem de pacientes irá alcançar uma sobrevida a longo prazo, o que justifica uma tentativa de ressecção quando viável. Devido à natureza avançada desses tumores, mesmo a ressecção bem-sucedida pode ser acompanhada de rápida recidiva. Esses pacientes não são considerados candidatos ao transplante, devido às altas taxas de recorrência do tumor, a não ser que os tumores inicialmente possam passar para um estágio mais baixo com terapia neo-adjuvante. A redução do tamanho do tumor primário possibilita uma cirurgia menor, e o atraso na cirurgia permite a manifestação de doença extra-hepática nos exames de imagem, evitando a realização de TOF inútil. O prognóstico é sombrio para tumores de estágio IV, e nenhum tratamento cirúrgico é recomendado.

Quimioterapia sistêmica Numerosos estudos clínicos controlados e não controlados foram realizados com a maioria das principais classes de quimioterapia para câncer. Nenhum agente isolado ou combinação de agentes administrados sistemicamente leva, de modo reprodutível, a uma taxa de resposta de 25%, ou tem qualquer efeito na sobrevida.

Quimioterapia regional Diferentemente dos resultados desanimadores da quimioterapia sistêmica, diversos agentes administrados por meio de artéria hepática apresentaram atividade no CHC restrito ao fígado **(Quadro 111.6)**. Dois ensaios clínicos controlados randomizados mostraram uma vantagem na sobrevida para TACE em um subgrupo selecionado de pacientes. Um deles usou a doxorrubicina, e o segundo, a cisplatina. Apesar do fato de elevada extração hepática de quimioterápicos ter sido demonstrada para pouquíssimos fármacos, alguns fármacos, como a cisplatina, a doxorrubicina, a mitomicina C e, possivelmente, a neocarzinostatina, produzem respostas objetivas substanciais quando administrados regionalmente. Há poucos dados disponíveis sobre a infusão arterial hepática contínua no CHC, embora estudos pilotos com cisplatina tenham apresentado respostas estimulantes. Pelo fato de os relatos em geral não terem estratificado a resposta ou sobrevida com base no estadiamento TNM, é difícil saber o prognóstico a longo prazo em relação à extensão do tumor. A maioria dos estudos sobre quimioterapia arterial hepática regional também usa um agente embolizante, como o Etiodol, partículas de esponja de gelatina, amido ou microesferas. Dois produtos são compostos de microesferas com faixas de tamanho definidas – Emboesferas e Contour SE – com o uso de partículas de 40 a 120, 100 a 300, 300 a 500 e 500 a 1.000 μm de tamanho. O diâmetro ideal das partículas para TACE ainda precisa ser definido. Atualmente, são relatadas taxas de respostas objetivas consistentemente mais altas para a administração arterial de fármacos em conjunto com alguma forma de oclusão de artéria hepática, se comparadas com qualquer forma de quimioterapia sistêmica. O uso disseminado de alguma forma de embolização em conjunto com quimioterapia aumentou suas toxicidades. Essas toxicidades consistem em febre, dor abdominal e anorexia frequentes, porém transitórias (todas em > 60% dos pacientes). Além disso, mais de 20% dos pacientes apresentaram aumento da ascite ou elevação transitória das transaminases. O espasmo da artéria cística e a colecistite também não são incomuns. Entretanto, respostas mais altas também foram obtidas. As toxicidades hepáticas associadas à embolização podem ser melhoradas pelo uso de microesferas de amido degradáveis, com taxas de resposta de 50 a 60%. Dois estudos clínicos randomizados de TACE *versus* placebo mostraram uma vantagem de sobrevida com o tratamento **(Quadro 111.6)**. Além disso, ainda não está bem estabelecido se os critérios de resposta oncológica formal na TC são adequados para o CHC. Uma perda de vascularidade na TC sem alteração do volume pode constituir um índice de perda de viabilidade e, portanto, de resposta à TACE. Um importante problema apresentado nos ensaios clínicos de TACE ao se mostrar uma vantagem de sobrevida é o fato de que muitos pacientes portadores de CHC morrem de cirrose subjacente, e não do tumor. Entretanto, dois ensaios clínicos controlados e randomizados, um deles utilizando a doxorrubicina, e o segundo, a cisplatina, mostraram uma vantagem de sobrevida para a TACE *versus* placebo **(Quadro 111.6)**. Entretanto, a melhora da qualidade de vida constitui uma importante meta da terapia regional. Foi sustentado que microesferas com eluição de fármaco utilizando a doxorrubicina (DEB-TACE) produzem uma taxa de sobrevida equivalente com menos toxicidade, porém essa estratégia ainda não foi testada em um ensaio clínico randomizado.

Inibidores da quinase Foi observada uma vantagem de sobrevida com o uso do inibidor de multiquinase oral, o sorafenibe, *versus* placebo em dois ensaios clínicos randomizados. Esse fármaco é direcionado para a via mitogênica Raf e para a via de vasculogênese endotelial, o receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR, de *vascular endothelial growth factor receptor*). Entretanto, as respostas dos tumores foram insignificantes, e a sobrevida no braço de tratamento de pacientes asiáticos foi menor que a do braço placebo no ensaio clínico ocidental **(Quadro 111.7)**. O sorafenibe possui toxicidade considerável, e 30 a 40% dos pacientes necessitam de um "feriado" sem fármaco, redução da dose ou até mesmo interrupção da terapia. Os efeitos tóxicos mais comuns consistem em fadiga, hipertensão, diarreia, mucosite e alterações cutâneas, como a síndrome mão-pé dolorosa, queda dos cabelos e prurido, sendo cada um desses efeitos observados em 20 a 40% dos pacientes. Vários novos agentes "parecidos", que também têm como alvo a angiogênese, demonstraram ser inferiores ou mais tóxicos. Esses fármacos incluem sunitinibe, brivanibe, linifanibe, everolimo e bevacizumabe **(Quadro 111.8)**. A ideia de angiogênese exclusiva como principal alvo terapêutico no CHC pode necessitar de uma revisão.

QUADRO 111.7 TERAPIAS DIRECIONADAS PARA ALVOS NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: ENSAIOS CLÍNICOS

Fase III	Alvo	Sobrevida (meses)
Sorafenibe vs. placebo	Raf, VEGFR, PDGFR	10,7 vs. 7,9
Sorafenibe vs. placebo (asiáticos)	Raf, VEGFR, PDGFR	6,5 vs. 4,2

Abreviações: PDGFR, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, de *platelet-derived growth factor receptor*; Raf, fibrossarcoma rapidamente acelerado, de *rapidly accelerated fibrosarcoma*; VEGFR, receptor do fator de crescimento do endotélio vascular.

QUADRO 111.8 TERAPIAS DIRECIONADAS PARA ALVOS PROMISSORAS QUE NÃO ALCANÇARAM AS METAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Sunitinibe
Brivanibe
Linifanibe
Everolimo
Erlotinibe
ThermaDox
Vírus oncolítico JX-594
Bevacizumabe
Bevacizumabe mais erlotinibe vs. sorafenibe
Sorafenibe mais erlotinibe vs. sorafenibe

Novas terapias Embora se tenha relatado uma sobrevida prolongada em ensaios clínicos de fase II utilizando agentes mais recentes, como bevacizumabe mais erlotinibe, os dados de um ensaio clínico de fase III foram decepcionantes. Várias formas de *radioterapia* foram usadas no tratamento do CHC, incluindo radiação com feixe externo e radioterapia conformacional. A hepatite por radiação continua sendo um problema que limita a dose. O emissor beta puro ^{90}Ítrio, fixado a microesferas de vidro ou de resina, injetado em um importante ramo da artéria hepática, foi avaliado em ensaios clínicos de fase II no CHC e demonstrou ter efeitos animadores em termos de controle do tumor e sobrevida, com toxicidades mínimas. Ainda não foram concluídos ensaios clínicos randomizados de fase III comparando-o com a TACE. O principal interesse da terapia com ^{90}Ítrio é sua segurança na presença de trombose de ramo principal da veia porta, quando a TACE é perigosa ou está contraindicada. Além disso, foi relatado que a radiação de feixe externo é segura e útil no controle da invasão dos principais ramos da veia porta e da veia hepática (trombose) por tumores. Todos os estudos conduzidos foram pequenos. A vitamina K foi avaliada em ensaios clínicos em alta dose por suas ações inibitórias sobre o CHC. Essa ideia baseia-se no defeito bioquímico característico no CHC, que consiste em níveis plasmáticos elevados de protrombina imatura (DCP ou PIVKA-2), devido a um defeito na atividade da protrombina carboxilase, uma enzima dependente de vitamina K. Dois ensaios clínicos controlados e randomizados de vitamina K no Japão mostraram uma redução na ocorrência do tumor, porém um ensaio clínico de fase III de grande porte, planejado para limitar a recidiva pós-ressecção, não foi bem-sucedido.

TENDÊNCIAS ATUAIS Diversos inibidores da quinase recentes estão sendo avaliados para o CHC **(Quadros 111.9 e 111.10)**. Incluem os agentes biológicos, como inibidores da Raf quinase e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), e agentes direcionados para várias etapas da via de crescimento celular. As esperanças atuais concentram-se, em particular, nos inibidores da via Met, como o tivantinibe e vários antagonistas do receptor de IGF. O ^{90}Ítrio parece ser promissor e desprovido de toxicidades quimioterápicas. Mostra-se particularmente interessante, visto que, diferentemente da TACE, parece ser seguro na presença de trombose da veia porta, uma característica patognomônica de agressividade do CHC. As dificuldades de doadores de fígado para TOF estão finalmente diminuindo com o uso crescente de doadores vivos, e os critérios para TOF em pacientes com CHCs maiores estão se ampliando lentamente. A participação de pacientes em ensaios clínicos que avaliam novas terapias é incentivada (*www.clinicaltrials.gov*).

QUADRO 111.9 **NOVOS AGENTES DIRECIONADOS PARA ALVOS E SEUS ALVOS EM ENSAIOS CLÍNICOS ATUAIS**

Alvos	Inibidores
Receptor do EGF	Erlotinibe Gefitinibe Cetuximabe Panitumumabe
cMET	Tivantinibe (ARQ197) EMD1204831 Cabozantinibe
Receptor do VEGF	Bevacizumabe Regorafenibe Brivanibe Cediranibe Sunitinibe
Receptor do FGF1	AEW54 R1507 (MAb) Linsitinibe (OSI-906) Brivanibe
TRAIL-R1 (proapoptose)	Mapatumumabe
Receptor de PDGF	Sorafenibe Dovitinibe Linifanibe
Receptor de IGF-I	IMC-A12

	B11B022 Cixutumumabe
Ubiquitina-proteassoma	Bortezomibe

Abreviações: EGF, fator de crescimento epidérmico, de *epidermal growth factor*; FGF1, fator de crescimento do fibroblasto 1, de *fibroblast growth factor 1*; IGF-I, fator de crescimento semelhante à insulina I, de *insulin-like growth factor I*; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas, de *platelet-derived growth factor*; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular.

QUADRO 111.10 ALGUNS TRATAMENTOS CLÍNICOS RECENTES PARA O CARCINOMA HEPATOCELULAR

Antagonistas do receptor do EGF: erlotinibe, gefitinibe, lapatinibe, cetuximabe, brivanibe
Antagonistas de multiquinases: sorafenibe, sunitinibe
Antagonista do VEGF: bevacizumabe
Antagonista do VEGFR: ABT-869 (linifanibe)
Antagonistas do mTOR: sirolimo, tensirolimo, everolimo
Inibidores do proteassoma: bortezomibe
Vitamina K
^{131}I-Etiodol (lipiodol)
^{131}I-Ferritina
Microesferas de ^{90}Ítrio
^{166}Hólmio, ^{188}Rênio
Radiação conformacional tridimensional
Radioterapia de feixe de prótons em altas doses
Bisturi gama, Cyber bisturi
Novos alvos: inibidores de quinases dependentes de ciclina (Cdk), caspases de indução TRAIL e células-tronco

Abreviações: EGF, fator de crescimento epidérmico; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos, de *mammalian target of rapamycin*; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular; VEGFR, receptor do fator de crescimento do endotélio vascular.

Na atualidade, os principais esforços concentram-se na avaliação de combinações dos compostos listados nos **Quadros 111.7 a 111.9**, que têm como alvos diferentes vias, bem como a combinação de qualquer uma dessas terapias direcionadas, porém em particular sorafenibe com TACE ou radioembolização com ^{90}Ítrio. A combinação de TACE com sorafenibe parece ser segura em estudos de fase II, com dados promissores de sobrevida; todavia, os estudos randomizados ainda estão em andamento. O mesmo se aplica ao ^{90}Ítrio intra-arterial mais sorafenibe como terapia para o CHC e como ponte para transplante.

IMPORTÂNCIA E AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS A TERAPIAS NÃO CIRÚRGICAS

O crescimento ou a disseminação de um tumor são considerados um sinal de prognóstico sombrio e uma evidência de fracasso do tratamento. Por outro lado, nos pacientes submetidos a quimioterapia, considera-se a obtenção de uma resposta se houver uma redução do tamanho do tumor. A ausência de resposta ou de diminuição de tamanho tem sido considerada como fracasso do tratamento. Três considerações no manejo do CHC modificaram totalmente as opiniões sobre a ausência de redução do tamanho após terapia. Em primeiro lugar, a correlação entre a resposta à quimioterapia e a sobrevida é fraca em diversos tumores; em alguns tumores, como o câncer de ovário e o câncer de pulmão de pequenas células, uma redução substancial do tumor com a quimioterapia é seguida de rápido recrescimento do tumor. Em segundo lugar, o ensaio clínico de fase III Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) sobre o sorafenibe *versus* placebo para CHC não ressecável mostrou que seria possível melhorar de maneira significativa a sobrevida no braço do tratamento, em que apenas 2% dos pacientes tiveram uma resposta tumoral, enquanto 70% exibiram estabilização da doença. Essa observação levou a uma reconsideração da utilidade da resposta e da importância da estabilidade da doença. Em terceiro lugar, o CHC caracteriza-se por ser um tumor altamente vascular, e a vascularização é considerada uma medida de viabilidade tumoral. Em consequência, os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST, de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) foram modificados para mRECIST, uma mudança que exige a medição do tumor vascular/viável na TC ou RM. Uma resposta é definida como parcial quando ocorre uma diminuição de 30% na soma dos diâmetros de tumores-alvo viáveis (com realce arterial). A necessidade de semiquantificação da vascularidade dos tumores em cintilografias levou à introdução de imagens de RM ponderada em difusão. Os agentes para exames de imagem teciduais específicos como o ácido gadoxético e a mudança para uma imagem funcional e genética marcam uma nova tendência nas abordagens. Além disso, a resposta da AFP plasmática pode constituir um marcador biológico da resposta radiológica.

RESUMO DO TRATAMENTO

A sobrevida em longo prazo está associada à ressecção ou ablação do tumor ou ao transplante, todos os quais podem produzir uma sobrevida de cinco anos > 70%. O transplante de fígado é a única terapia passível de tratar simultaneamente o tumor e a doença hepática subjacente e pode constituir o avanço mais importante na terapia do CHC nos últimos 50 anos. Lamentavelmente, o transplante beneficia apenas pacientes com tumores de tamanho limitado, sem invasão macrovascular da veia porta. Os pacientes não tratados com tumores assintomáticos multinodulares sem invasão vascular nem disseminação extra-hepática apresentam uma sobrevida mediana de cerca de 16 meses. A quimioembolização (TACE) melhora a sobrevida mediana em 19 a 20 meses e é considerada como tratamento-padrão para esses pacientes, que representam a maioria dos pacientes com CHC, embora a terapia com ^{90}Ítrio possa produzir resultados semelhantes, com menos toxicidade. Pacientes com doença em estágio avançado, invasão vascular ou metástases apresentam uma sobrevida mediana de cerca de seis meses. Nesse grupo, os resultados podem variar de acordo com a doença hepática subjacente. É nesse grupo de pacientes que são utilizados os inibidores da quinase.

RESUMO (QUADRO 111.5)

Modos mais comuns de apresentação dos pacientes

1. Paciente com história conhecida de hepatite, icterícia ou cirrose, com anormalidade na US ou TC, ou elevação dos níveis de AFP ou DCP (PIVKA-2)
2. Paciente com prova de função hepática anormal como parte de um exame de rotina
3. Exame radiológico para transplante de fígado devido à cirrose
4. Sintomas de CHC, incluindo caquexia, dor abdominal ou febre

Anamnese e exame físico

1. Icterícia clínica, astenia, prurido (coceira), tremor ou desorientação
2. Hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, edema periférico, sinais cutâneos de insuficiência hepática

Avaliação clínica

1. Exames de sangue: hemograma completo (esplenomegalia), provas de função hepática, níveis de amônia, eletrólitos, AFP e DCP (PIVKA-2), Ca^{2+} e Mg^{2+}; sorologia para as hepatites B, C e D (e determinação quantitativa do DNA do HBV ou RNA do HCV, se um deles for positivo); neurotensina (específica para o CHC fibrolamelar)
2. TC helicoidal (espiral) dinâmica trifásica do fígado (se for inadequado, seguir com uma RM); TC de tórax; endoscopia gastrintestinal alta e baixa (para varizes, sangramento, úlceras), e exame de imagem do cérebro (apenas se os sintomas sugerirem sua necessidade)
3. Biópsia com agulha de calibre grosso (*core biopsy*) do tumor e biópsia separada do fígado subjacente

Terapia (Quadros 111.5 e 111.6)

1. CHC < 2 cm: ARF, IPE ou ressecção
2. CHC > 2 cm, sem invasão vascular: ressecção hepática, ARF ou TOF
3. Tumores unilobares múltiplos ou tumor com invasão vascular: TACE ou sorafenibe
4. Tumores bilobares sem invasão vascular: TACE com TOF para pacientes com resposta tumoral
5. CHC extra-hepático ou bilirrubina elevada: sorafenibe ou bevacizumabe mais erlotinibe (ensaios clínicos de combinação de agentes quimioterápicos estão em andamento)

OUTROS TUMORES PRIMÁRIOS DO FÍGADO

CARCINOMA HEPATOCELULAR FIBROLAMELAR (CHC-FL)

Esta variante mais rara de CHC tem uma biologia muito diferente daquela do CHC do tipo adulto. Nenhum dos fatores predisponentes ao CHC conhecidos parece importante aqui. Em geral, é uma doença de adultos jovens, com frequência adolescentes e predominantemente mulheres. É negativo para AFP, mas os pacientes apresentam níveis sanguíneos elevados de neurotensina, provas de função hepática normais e ausência de cirrose. A radiologia é semelhante à do CHC, exceto que a invasão típica da veia porta do tipo adulto é menos comum. Embora sejam frequentemente multifocais no fígado e, por isso, não ressecáveis, as metástases são comuns, em especial para os pulmões e os linfonodos locorregionais, mas a sobrevida com frequência é muito melhor do que no CHC do tipo adulto. Os tumores ressecáveis estão associados a uma sobrevida de cinco anos de 50% ou mais. Os pacientes com frequência se apresentam com um fígado enorme ou perda de peso inexplicada, febre ou provas da função hepática elevadas nas avaliações de rotina. Essas grandes massas sugerem um crescimento muito lento de muitos tumores. A ressecção cirúrgica constitui a melhor opção de tratamento, mesmo para metástases, visto que esses tumores respondem muito menos à quimioterapia do que o CHC do tipo adulto. Embora várias séries de TOF para CHC-FL tenham sido relatadas, os pacientes parecem morrer devido às recidivas do tumor, com um intervalo de 2 a 5 anos se comparados com TOF para CHC do tipo adulto. Foram relatadas respostas de casos isolados à gencitabina mais cisplatina-TACE.

Hemangioendotelioma epitelioide (HEE) Este tumor vascular raro de adultos costuma ser também multifocal e pode estar associado a uma sobrevida prolongada mesmo na presença de metástases, que comumente ocorrem nos pulmões. Não costuma haver cirrose subjacente. Histologicamente, esses tumores em geral são de malignidade limítrofe e expressam o fator VIII, confirmando sua origem endotelial. O TOF pode produzir uma sobrevida prolongada.

Colangiocarcinoma (CCC) Em geral, o CCC refere-se a adenocarcinomas produtores de mucina (diferentes do CHC), que se originam a partir dos ductos biliares e exibem características de diferenciação do colangiócito. São agrupados de acordo com seu local anatômico de origem como intra-hepáticos (CIH), peri-hilares (centrais, cerca de 65% dos CCCs) e periféricos (ou distais, cerca de 30% dos CCCs). O CIH constitui o segundo tumor hepático primário mais comum. Dependendo do local de origem, esses tumores apresentam características diferentes e exigem tratamentos diferentes. Surgem com menos frequência em associação com a cirrose do que o CHC, porém podem complicar a cirrose biliar primária. Todavia, tanto a cirrose biliar primária quanto o HCV predispõem ao CIH. Os tumores nodulares que surgem na bifurcação do ducto colédoco são chamados de *tumores de Klatskin* e com frequência estão associados a colapso da vesícula biliar, achado que exige a visualização de todo o trato biliar. A abordagem ao tratamento do CCC central e periférico é bem diferente. A incidência está aumentando. Embora os CCCs não tenham, em sua maioria, qualquer causa óbvia (etiologia desconhecida), foram identificados diversos fatores predisponentes. As doenças predisponentes incluem colangite esclerosante primária (10 a 20% dos pacientes com colangite esclerosante primária [CEP]), uma doença autoimune, e fasciolose hepática em asiáticos, em particular por *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis.* O CCC também parece estar associado a qualquer causa de inflamação e lesão biliar crônica, doença hepática alcoólica, coledocolitíase, cistos do colédoco (10%) e doença de Caroli (uma forma hereditária rara de ectasia dos ductos biliares). O CCC apresenta-se como icterícia indolor, com frequência com prurido ou perda de peso. O diagnóstico é estabelecido por biópsia, por via percutânea para lesões hepáticas periféricas ou, mais comumente, por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) sob visualização direta para lesões centrais. Com frequência, os tumores exibem coloração positiva para as citoqueratinas 7, 8 e 19 e negativa para a citoqueratina 20. Entretanto, a histologia por si só não consegue diferenciar o CCC de metástases de tumores primários do cólon e do pâncreas. Os marcadores tumorais sorológicos parecem ser inespecíficos, porém CEA, CA 19-9 e CA-125 com frequência estão elevados nos pacientes com CCC e se mostram úteis para acompanhar a resposta à terapia. A avaliação radiológica começa com US, que tem grande utilidade na visualização de ductos biliares dilatados, e depois continua com a RM ou a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou a TC helicoidal. A colangiopancreatografia (CPRE) invasiva é então necessária para definir o trato biliar e obter uma biópsia ou é terapeuticamente necessária para descomprimir um trato biliar obstruído, com colocação de *stent* interno. Se isso falhar, será preciso uma drenagem biliar percutânea, com a drenagem biliar fluindo para uma bolsa externa. Com frequência, os tumores centrais invadem a porta do fígado, e é comum haver comprometimento de linfonodos locorregionais pelo tumor. A incidência tem aumentado nessas últimas décadas, e alguns pacientes sobrevivem por cinco anos. O tratamento habitual é cirúrgico, porém a quimioterapia sistêmica de combinação pode ser efetiva. Após ressecção completa para o CIH, a sobrevida de cinco anos é de 25 a 30%. A radioterapia combinada com transplante de fígado produziu uma taxa de sobrevida de cinco anos sem recidiva de 65%.

TRATAMENTO COLANGIOCARCINOMA

O CCC hilar é ressecável em cerca de 30% dos pacientes e em geral envolve ressecção do ducto biliar e linfadenectomia para prognosticação. A sobrevida típica é de cerca de 24 meses, com recidivas ocorrendo principalmente no leito cirúrgico, mas em cerca de

30% nos pulmões e no fígado. O CCC distal, que acomete os ductos principais, normalmente é tratado pela ressecção dos ductos biliares extra-hepáticos, com frequência com pancreatoduodenectomia. A sobrevida é semelhante. Devido às altas taxas de recidiva locorregional ou margens cirúrgicas positivas, muitos pacientes são submetidos a radioterapia adjuvante pós-cirúrgica. Seu efeito na sobrevida não foi avaliado. A braquirradioterapia intraluminal também mostrou ser promissora. Entretanto, a terapia fotodinâmica aumentou a sobrevida em um estudo. Nessa técnica, o porfímero de sódio é injetado por via intravenosa e depois submetido à fotoativação intraluminal a *laser* com luz vermelha. O TOF foi avaliado para tratamento de CCC não ressecável. A sobrevida de cinco anos foi de cerca de 20%, de forma que o entusiasmo desapareceu. Contudo, a radioterapia neoadjuvante com quimioterapia de sensibilização proporcionou melhores taxas de sobrevida para o CCC tratado com TOF e é atualmente usada pela UNOS para o CCC peri-hilar, de menos de 3 cm, sem metástases intra ou extra-hepáticas. Um estudo de coleta de dados de 12 centros, reunindo 287 pacientes com CCC peri-hilar, confirmou o benefício dessa abordagem em um subgrupo de pacientes, com uma taxa de sobrevida de cinco anos de 53%, porém com abandono de 10% dos pacientes antes do transplante. Os pacientes foram submetidos à radiação externa neoadjuvante com radioterapia de sensibilização. Pacientes com tumores >3 cm tiveram uma sobrevida significativamente mais curta. Foram avaliados múltiplos agentes quimioterápicos para atividade e sobrevida no CCC não ressecável. A maioria desses agentes mostrou-se inativa. Entretanto, a gentamicina tanto sistêmica quanto por via arterial hepática apresentou resultados promissores. A combinação de cisplatina mais gencitabina produziu uma vantagem em termos de sobrevida, em comparação com a gencitabina como único fármaco em um ensaio clínico de fase III controlado e randomizado com 410 pacientes portadores de CCC localmente avançado ou metastático; hoje, essa combinação é considerada o tratamento-padrão para o CCC não ressecável. A sobrevida global mediana no braço tratado com a combinação foi de 11,7 meses *versus* 8,1 meses para pacientes que só receberam gencitabina. Foram obtidas respostas significativas principalmente em pacientes com CIH e câncer de vesícula biliar. Entretanto, nem a cirurgia para a doença com linfonodos positivos, nem a quimioterapia regional para pacientes não cirúrgicos demonstraram qualquer vantagem de sobrevida até o momento. Várias séries de casos demonstraram uma segurança e algumas respostas à quimioterapia arterial hepática com gencitabina, esferas com eluição de fármaco e microesferas com ^{90}Ítrio, porém não há qualquer ensaio clínico convincente disponível. Existem ensaios clínicos em andamento com terapias direcionadas para alvos. Bevacizumabe mais erlotinibe produziu uma taxa de resposta parcial de 10%, com sobrevida global mediana de 9,9 meses. Um ensaio clínico com sorafenibe demonstrou uma sobrevida global de 4,4 meses, porém 50% dos pacientes tinham recebido previamente quimioterapia. Pacientes com tumores não ressecáveis devem ser tratados em ensaios clínicos.

CÂNCER DE VESÍCULA BILIAR

O câncer de vesícula biliar (VB) apresenta um prognóstico ainda mais reservado do que o CCC, com sobrevida típica de cerca de seis meses ou menos. As mulheres são acometidas com muito mais frequência do que os homens (4:1), diferentemente do CHC ou do CCC, e o câncer de VB ocorre com mais frequência do que o CCC. Os pacientes apresentam, em sua maioria, uma história pregressa de cálculos biliares, porém apenas uma minoria dos pacientes com cálculos biliares desenvolve câncer de VB (cerca de 0,2%). O câncer de VB tem uma apresentação semelhante à do CCC e, com frequência, é diagnosticado inesperadamente durante uma cirurgia para cálculos biliares ou colecistite. Em geral, a apresentação é de colecistite crônica, dor crônica no quadrante superior direito e perda de peso. Os marcadores séricos, que são úteis, porém inespecíficos, incluem CEA e CA 19-9. Em geral, a TC ou a CPRM revelam uma massa na VB. A base do tratamento é a cirurgia, com colecistectomia simples ou radical para a doença nos estágios I ou II, respectivamente. As taxas de sobrevida alcançam quase 100% dentro de cinco anos para o estágio I e variam de 60 a 90% dentro de cinco anos para o estágio II. O câncer de VB mais avançado tem uma sobrevida menos satisfatória, e muitos casos não são ressecáveis. A radioterapia adjuvante, utilizada na presença de doença local de linfonodos, não demonstrou aumentar a sobrevida. A quimioterapia não é útil no câncer de VB avançado ou metastático.

CARCINOMA DA AMPOLA DE VATER

Este tumor surge nos 2 cm da extremidade distal do ducto colédoco e é, na maioria das vezes (90%), um adenocarcinoma. Os linfonodos locorregionais estão comumente envolvidos (50%), sendo o fígado o local mais frequente para metástases. A apresentação clínica mais comum é a icterícia, e muitos pacientes também têm prurido, perda de peso e dor epigástrica. A avaliação inicial é realizada com US abdominal para avaliar o comprometimento vascular, dilatação biliar e lesões hepáticas. Este exame é acompanhado de TC ou RM e especialmente CPRM. A terapia mais efetiva é a ressecção por pancreatoduodenectomia poupadora do piloro, um procedimento agressivo que resulta em melhores taxas de sobrevida do que a ressecção local. As taxas de sobrevida são de cerca de 25% em cinco anos nos pacientes operáveis com comprometimento de linfonodos e cerca de 50% nos pacientes sem comprometimento de linfonodos. Diferentemente do CCC, cerca de 80% dos pacientes são ressecáveis por ocasião do diagnóstico. A quimioterapia ou a radioterapia adjuvantes não demonstraram aumentar a sobrevida. Para tumores metastáticos, a quimioterapia atualmente é experimental.

TUMORES METASTÁTICOS PARA O FÍGADO

Estes são predominantemente tumores primários de cólon, pâncreas e mama, mas podem se originar de qualquer órgão primário. Os melanomas oculares são propensos a originar metástases para o fígado. A disseminação do tumor para o fígado normalmente carrega um prognóstico sombrio para aquele tipo de tumor. As metástases hepáticas colorretais e de mama anteriormente eram tratadas com quimioterapia por infusão arterial hepática contínua. Entretanto, fármacos sistêmicos mais efetivos para cada um desses dois cânceres, em especial a adição de oxaliplatina aos esquemas para câncer colorretal, reduziram o uso de terapia por infusão da artéria hepática. Em um amplo estudo randomizado, comparou-se a quimioterapia sistêmica com a quimioterapia infusional combinada com a sistêmica para o tratamento de pacientes com metástases hepáticas ressecadas de tumores colorretais; os pacientes que receberam terapia infusional não apresentaram vantagem na sobrevida, principalmente devido à disseminação tumoral extra-hepática. As esferas de resina com Ítrio^{90} são aprovadas nos EUA para o tratamento de metástases hepáticas colorretais. O papel dessa modalidade, seja isoladamente ou em combinação com quimioterapia, está sendo avaliado em muitos centros. A paliação pode ser obtida por quimioembolização, IPE ou ARF.

TUMORES DO FÍGADO BENIGNOS

Ocorrem três tumores benignos comuns, todos encontrados predominantemente nas mulheres. São eles *hemangiomas, adenomas* e *hiperplasia nodular focal* (HNF). A HNF costuma ser benigna e em geral não há necessidade de qualquer tratamento. Os hemangiomas são os mais comuns e são inteiramente benignos. O tratamento é desnecessário, a menos que sua expansão cause sintomas. Os adenomas estão associados ao uso de hormônios contraceptivos, podendo causar dor e sangrar ou romper, causando problemas agudos. Seu principal interesse para o médico é o baixo potencial para progressão maligna e risco de 30% de sangramento. Por isso, foram feitos esforços consideráveis para diferenciar essas três entidades radiologicamente. Com a descoberta de uma massa hepática, é comum aconselhar os pacientes a parar de tomar esteroides sexuais, visto que a regressão do adenoma pode, ocasionalmente, ocorrer. Com frequência, os adenomas podem ser massas grandes que variam de 8 a 15 cm. Devido a seu tamanho, baixo potencial maligno definido e potencial para sangramento, os adenomas devem ser ressecados. A ferramenta de diferenciação diagnóstica mais útil é uma TC trifásica realizada com protocolo de *bolus* rápido para CHC para avaliar a fase arterial e a fase venosa tardia subsequente. Os adenomas não costumam ocorrer devido a cirrose, embora tanto os adenomas quanto os CHCs sejam intensamente vasculares na fase arterial na TC, e ambos possam apresentar hemorragia (40% dos adenomas). Entretanto, os adenomas apresentam bordas regulares, bem-definidas e com realce homogêneo, em especial na fase venosa portal nas imagens tardias, quando os CHCs não mais apresentam realce. As HNFs exibem uma cicatriz central típica, que é hipovascular na fase arterial e hipervascular nas imagens de TC de fase tardia. A RM é ainda mais sensível na representação da cicatriz central típica da HNF.

112

Câncer de pâncreas

Elizabeth Smyth, David Cunningham

O câncer de pâncreas constitui a quarta causa principal de morte por câncer nos EUA e está associado a um prognóstico reservado. Os tumores endócrinos que afetam o pâncreas são discutidos no **Capítulo 113**. Os adenocarcinomas ductais infiltrantes, que são descritos neste capítulo, respondem pela grande maioria dos casos e surgem, com mais frequência, na cabeça do pâncreas. Por ocasião do diagnóstico, 85 a 90% dos pacientes têm doença inoperável ou metastática, refletindo-se em uma taxa de sobrevida de cinco anos de apenas 6% para todos os estágios combinados. Pode-se obter uma sobrevida de cinco anos de até 24% quando o tumor é detectado em um estágio inicial e quando se realiza uma ressecção cirúrgica completa.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer pancreático representa 3% de todas as neoplasias malignas recém-diagnosticadas nos EUA. O grupo etário mais comum por ocasião do diagnóstico é de 65 a 84 anos em ambos os sexos. O câncer de pâncreas foi diagnosticado em cerca de 45.220 pacientes e respondeu por cerca de 38.460 mortes em 2013. Embora as taxas de sobrevida de pacientes com essa doença tenham quase duplicado no decorrer dos últimos 35 anos, a sobrevida global permanece baixa.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Segundo estimativas, 278.684 casos de câncer de pâncreas ocorrem anualmente no mundo inteiro (o décimo terceiro câncer mais comum mundialmente), e até 60% desses casos são diagnosticados em países mais desenvolvidos. Continua senso a oitava causa mais comum de morte por câncer nos homens e a nona causa mais comum em mulheres. A incidência é mais alta nos EUA e na Europa Ocidental e menor em partes da África e do Centro Sul da Ásia. Entretanto, as taxas crescentes de obesidade, diabetes melito e uso de tabaco, além do acesso à radiologia diagnóstica nos países em desenvolvimento, tendem a aumentar as taxas de incidência nesses países. Nessa situação, será necessário considerar as implicações financeiras relacionadas com a adoção dos atuais modelos de tratamento nos ambientes com restrição de recursos. A prevenção primária, como limitar o uso de tabaco e evitar a obesidade, pode ser mais custo-efetivo do que avanços no tratamento da doença já estabelecida.

FATORES DE RISCO

O tabagismo pode ser considerado a causa de até 20 a 25% de todos os cânceres de pâncreas e constitui o fator de risco ambiental mais comum dessa doença. Uma história de longa data de diabetes melito tipo 1 ou 2 também parece constituir um fator de risco; entretanto, pode também ocorrer diabetes em associação ao câncer de pâncreas, possivelmente complicando essa interpretação. Outros fatores de risco podem incluir obesidade, pancreatite crônica e grupo sanguíneo ABO do indivíduo. O consumo de álcool não parece ser um fator de risco, a não ser que o consumo excessivo leve à pancreatite crônica.

CONSIDERAÇÕES MOLECULARES E GENÉTICAS

O câncer de pâncreas está associado a diversos marcadores moleculares bem definidos. Os quatro genes que mais comumente sofrem mutação ou inativação no câncer de pâncreas são o gene *KRAS* (predominantemente o códon 12, em 60 a 75% dos cânceres de pâncreas) e os genes supressores tumorais *p16* (deleção em 95% dos tumores), *p53* (inativação ou mutação em 50 a 70% dos tumores) e *SMAD4* (deleção em 55% dos tumores). A lesão precursora do câncer de pâncreas, a neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan), adquire essas anormalidades genéticas de maneira progressiva, associada a displasia crescente; as mutações iniciais de *KRAS* são seguidas de perda do *p16* e, por fim, alterações de *p53* e *SMAD4*. A inativação do gene *SMAD4* está associada a um padrão de doença metastática disseminada em pacientes com tumores de estágio avançado e a uma sobrevida menos satisfatória em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de adenocarcinoma pancreático.

Até 16% dos cânceres pancreáticos podem ser hereditários. As mutações de linhagem germinativa nos seguintes genes estão associadas a um aumento significativo no risco de câncer de pâncreas e outros cânceres: (1) o gene *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), que envolve um risco 132 vezes aumentado de câncer de pâncreas durante a vida, em comparação com a população geral; (2) *BRCA2* (risco aumentado de câncer de mama, ovário e pâncreas); (3) *p16/CDKN2A* (melanoma mole múltiplo atípico familiar), que está associado a risco aumentado de melanoma e câncer de pâncreas; (4) *PALB2*, que confere um risco aumentado de câncer de mama e de pâncreas; (5) *hMLH1* e *MSH2* (síndrome de Lynch), que comporta um risco aumentado de câncer de cólon e de pâncreas, e (6) *ATM* (ataxia e telangiectasia), que está associado a um risco aumentado de câncer de mama, linfoma e câncer de pâncreas. A pancreatite familiar e um risco aumentado de câncer de pâncreas estão associados a mutações do gene *PRSS1* (serina-protease 1). Todavia, para a maioria das síndromes pancreáticas familiares, a causa genética subjacente permanece inexplicada. O número absoluto de parentes de primeiro grau acometidos também está correlacionado com o risco aumentado de câncer, e, nos pacientes com pelo menos dois parentes de primeiro grau portadores de câncer pancreático, deve-se considerar a presença de câncer pancreático familiar até prova em contrário.

O estroma desmoplásico que circunda o adenocarcinoma pancreático funciona como uma barreira mecânica à quimioterapia e secreta compostos essenciais para a progressão e a metástase do tumor. Os mediadores essenciais dessas funções incluem a célula estrelada do pâncreas ativada e a glicoproteína SPARC (proteína secretada ácida e rica em cisteína, de *secreted protein acidic and rich in cysteine*), que é expressa em 80% dos adenocarcinomas ductais pancreáticos. O uso desse ambiente extracelular como alvo se tornou cada vez mais importante no tratamento da doença avançada.

RASTREAMENTO E LESÕES PRECURSORAS

Não se recomenda o rastreamento de rotina, visto que a incidência do câncer de pâncreas na população geral é baixa (risco de 1,3% durante a vida), os supostos marcadores tumorais, como o antígeno de carboidrato 19-9 (CA19-9, de *carbohydrate antigen 19-9*) e o antígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*), têm sensibilidade insuficiente, e a resolução da tomografia computadorizada (TC) é inadequada para a detecção de displasia pancreática. A ultrassonografia endoscópica (USE) é uma ferramenta de triagem promissora, e os esforços pré-clínicos estão direcionados para a identificação de biomarcadores passíveis de detectar o câncer pancreático em um estágio precoce. As recomendações consensuais na prática, com base, em grande parte, na opinião de especialistas, escolheram um limiar de aumento de mais de 5 vezes no risco de desenvolvimento de câncer pancreático para a seleção de indivíduos que possam se beneficiar da triagem. Isso inclui pessoas com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de pâncreas, pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers e portadores de mutação *BRCA 2*, *p16* e de câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), com um ou mais parentes de primeiro grau afetados.

A NIPan representa um espectro de lesões precursoras neoplásicas pequenas (< 5 mm), porém não invasivas, do epitélio ductal pancreático, exibindo displasia discreta, moderada ou grave (NIPan 1 a 3, respectivamente); todavia, nem todas as lesões da NIPan irão evoluir para uma neoplasia maligna invasiva franca. Os tumores pancreáticos císticos, como as neoplasias papilares mucinosas intraductais (NPMIs) e as neoplasias císticas mucinosas (NCMs), são cada vez mais detectados radiologicamente e, com frequência, são assintomáticos. As NPMIs do ducto principal têm mais tendência a ocorrer em indivíduos idosos e apresentam maior potencial maligno do que as NPMIs dos ductos ramificados (câncer invasivo em 45% *versus* 18% das lesões ressecadas, respectivamente). Por outro lado, as NCMs são lesões solitárias da parte distal do pâncreas, que não se comunicam com o sistema ductal. As NCMs exibem uma distribuição quase exclusiva em mulheres (95%). A taxa de câncer invasivo nas NCMs ressecadas é menor (< 18%), com taxas aumentadas associadas a tumores maiores ou à presença de nódulos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apresentação clínica Com frequência, ocorre icterícia obstrutiva quando o câncer está localizado na cabeça do pâncreas. A icterícia obstrutiva pode ser acompanhada de sintomas de desconforto abdominal, prurido, letargia e perda de peso. As manifestações de apresentação menos comuns incluem dor epigástrica, lombalgia, diabetes melito de início recente e pancreatite aguda causada por efeitos de compressão sobre o ducto pancreático. A náusea e os vômitos, em decorrência da obstrução gastroduodenal, também podem constituir um sintoma dessa doença.

Sinais físicos Os pacientes podem apresentar icterícia e caquexia, e podem-se observar marcas de arranhadura. Entre os pacientes com tumores operáveis, 25% têm uma vesícula biliar palpável (sinal de Courvoisier). Os sinais físicos relacionados com o desenvolvimento de metástases distantes incluem hepatomegalia, ascite, linfadenopatia supraclavicular esquerda (nodo de Virchow) e linfadenopatia periumbilical (nódulos da Irmã Maria José).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagem Os pacientes que apresentam manifestações clínicas sugestivas de câncer pancreático são submetidos a exames de imagem para confirmar a presença de um tumor e para estabelecer se a massa é de natureza inflamatória ou maligna. Outros objetivos dos exames de imagem incluem o estadiamento local e distante do tumor, que irá determinar sua ressecabilidade e fornecer informações prognósticas. A TC helicoidal contrastada de dupla fase constitui a modalidade de imagem de escolha **(Fig. 112.1)**. Ela fornece uma visualização acurada das vísceras, dos vasos sanguíneos e dos linfonodos adjacentes, determinando, assim, a ressecabilidade do tumor. A TC também visualiza de modo confiável a presença de infiltração intestinal e metástases hepáticas e pulmonares. Não há qualquer vantagem da ressonância magnética (RM) sobre a TC na previsão da ressecabilidade do tumor, porém casos selecionados podem se beneficiar da RM para caracterizar a natureza de pequenas lesões hepáticas indeterminadas e avaliar a causa da dilatação biliar quando não se observa qualquer massa evidente na TC. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) mostra-se útil para revelar pequenas lesões pancreáticas, identificar a presença de estenose ou obstrução no ducto pancreático ou ducto colédoco e facilitar a colocação de *stent*; todavia, está associada a um risco de pancreatite **(Fig.**

112.2). A colangiopancreatografia com ressonância magnética (CPRM) é um método não invasivo para demonstrar de modo preciso o nível e o grau de dilatação do ducto pancreático e dos ductos biliares. A USE é altamente sensível para detectar lesões de menos de 3 cm (mais sensível do que a TC para lesões < 2 cm) e mostra-se útil como ferramenta de estadiamento local na avaliação de invasão vascular e comprometimento de linfonodos. A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET, de *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) deve ser considerada antes da cirurgia ou quimiorradioterapia (QRT) radical, visto que é superior aos exames de imagem convencionais para a detecção de metástases a distância.

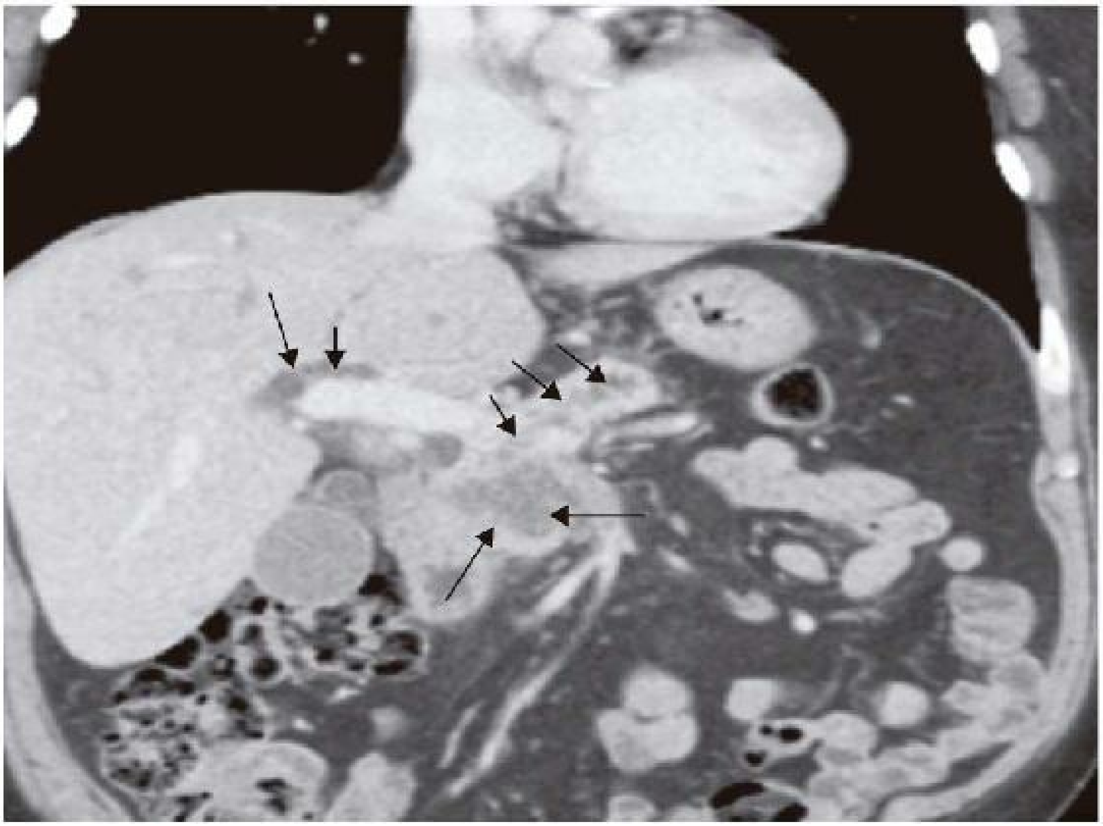

FIGURA 112.1 Tomografia computadorizada coronal mostrando um câncer de pâncreas e ductos intra-hepáticos e pancreáticos dilatados (*setas*).

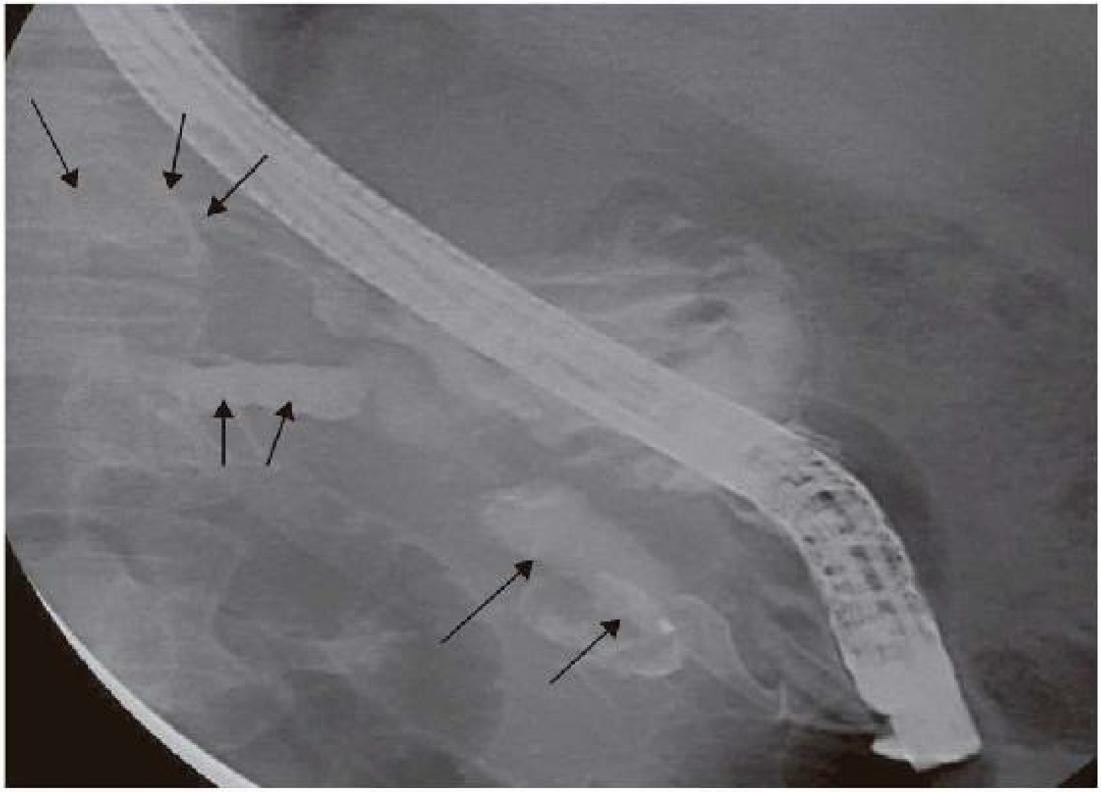

FIGURA 112.2 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica mostrando a presença de contraste no ducto pancreático dilatado (*setas*).

Diagnóstico histológico e citologia A confirmação pré-operatória de neoplasia maligna nem sempre é necessária em pacientes com achados radiológicos compatíveis com câncer pancreático operável. Todavia, o aspirado com agulha fina guiado por USE constitui a técnica de escolha quando existe qualquer dúvida, bem como para pacientes que necessitam de tratamento neoadjuvante. Essa técnica tem uma acurácia de cerca de 90% e apresenta menor risco de disseminação intraperitoneal em comparação com a via percutânea. A biópsia percutânea de lesões pancreáticas primárias ou metástases hepáticas só é aceitável em pacientes com doença inoperável ou metastática. A CPRE constitui um método útil para a obtenção de escovado ductal, porém a sensibilidade desse procedimento para o diagnóstico varia de 35 a 70%.

Marcadores séricos O CA19-9 associado ao tumor apresenta-se elevado em cerca de 70 a 80% dos pacientes com carcinoma pancreático, porém não é recomendado como teste diagnóstico ou de rastreamento de rotina, visto que sua sensibilidade e especificidade são inadequadas para um diagnóstico preciso. Os níveis pré-operatórios de CA19-9 correlacionam-se com o estágio do tumor, e o nível desse antígeno após ressecção tem valor prognóstico. Trata-se de um indicador de recidiva assintomática em pacientes com tumores que foram totalmente ressecados, sendo usado como biomarcador de resposta em pacientes com doença avançada submetidos à quimioterapia. Diversos estudos estabeleceram um nível elevado de CA19-9 antes do tratamento como fator prognóstico independente.

ESTADIAMENTO

O estadiamento segundo tumor-linfonodo-metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer (AJCC) do câncer pancreático leva em consideração a localização e o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodos e a presença de metástase a distância. Em seguida, essa informação é combinada para definir um estágio **(Fig. 112.3)**. Do ponto de vista prático, os pacientes são divididos em grupos com base em o câncer ser ressecável, localmente avançado (não ressecável, porém sem disseminação a distância) ou metastático.

	Estágio AJCC	Estágio TNM	Extensão do tumor	Sobrevida de 5 anos	Estágio na apresentação (desconhecido em 14%)
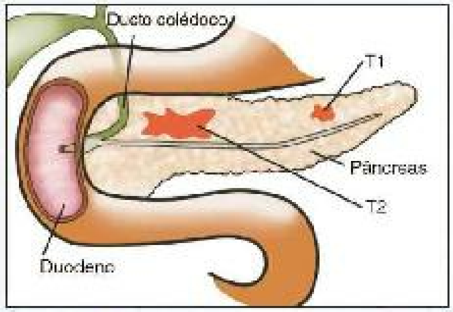	I	T1/N0	Limitado ao pâncreas ≤ 2 cm	20%	7%
		T2/N0	Limitado ao pâncreas > 2 cm		
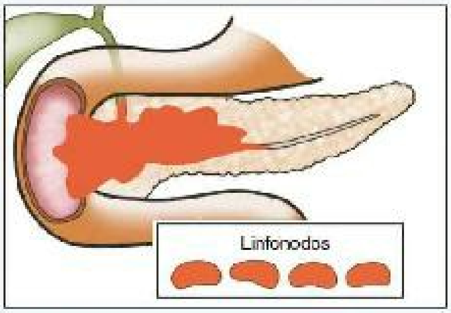	II	T3 ou N1	Além do pâncreas ou metástases para linfonodos regionais	6%	26%
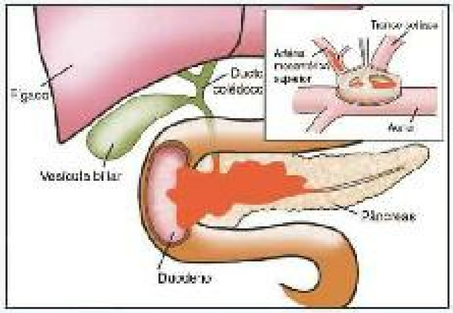	III	T4 qualquer N	Acomete o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior		
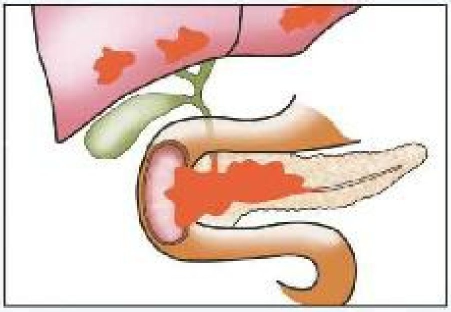	IV	M1	Metástases a distância	2%	53%

Ducto colédoco
T1
Pâncreas
T2
Duodeno
Linfonodos
Tronco celíaco
Artéria mesentérica superior
Aorta
Fígado
Ducto colédoco
Vesícula biliar
Pâncreas
Duodeno

FIGURA 112.3 Estadiamento do câncer de pâncreas e sobrevida de acordo com o estágio. AJCC, American Joint Committee on Cancer. *(Ilustração de Stephen Millward.)*

TRATAMENTO CÂNCER DE PÂNCREAS

DOENÇA RESSECÁVEL

Cerca de 10% dos pacientes apresentam doença localizada não metastática, que é potencialmente acessível à ressecção cirúrgica. Cerca de 30% dos pacientes sofrem ressecção R1 (doença residual microscópica) após a cirurgia. Os pacientes submetidos à ressecção R0 (sem tumor residual microscópico ou macroscópico) e que recebem tratamento adjuvante têm a maior probabilidade de cura, com sobrevida mediana estimada de 20 a 23 meses e sobrevida de cinco anos de cerca de 20%. Os resultados são mais favoráveis em pacientes com pequenos tumores (< 3 cm) bem diferenciados e doença com linfonodos negativos.

Os pacientes devem realizar a cirurgia em centros especializados em doença pancreática, que apresentam menores taxas pós-operatórias de morbidade e mortalidade. O procedimento cirúrgico padrão para pacientes com tumores da cabeça do pâncreas ou do processo uncinado é uma pancreatoduodenectomia com preservação do piloro (procedimento de Whipple modificado). O procedimento de escolha para tumores do corpo e da cauda do pâncreas consiste em pancreatectomia distal, que inclui rotineiramente esplenectomia.

O tratamento pós-operatório melhora os resultados de longo prazo nesse grupo de pacientes. A quimioterapia adjuvante, que compreende seis ciclos de gencitabina, constitui uma prática comum no mundo inteiro, com base em dados de três ensaios clínicos controlados randomizados **(Quadro 112.1)**. O ensaio clínico Charité Onkologie (CONKO 001) constatou que o uso de gencitabina após ressecção completa retardou de maneira significativa o desenvolvimento de recidiva da doença, em comparação com a cirurgia apenas. O ensaio Eurepean Study Group for Pancreatic Cancer 3 (ESPAC-3), que investigou o benefício do tratamento adjuvante com 5-fluoruracila/ácido folínico (5-FU/AF) *versus* gencitabina, não revelou qualquer diferença de sobrevida entre os dois fármacos. Entretanto, o perfil de segurança da gencitabina adjuvante foi superior ao do tratamento com 5-FU/AF, em virtude de sua menor incidência de estomatite e diarreia. A radioterapia adjuvante não é comumente usada na Europa, com base nos resultados negativos do estudo ESPAC-1. A QRT adjuvante baseada em 5-FU, com administração de gencitabina antes e depois da radioterapia, conforme usado no ensaio clínico Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-04, é preferida nos EUA. Essa abordagem pode ser mais benéfica para pacientes com tumores volumosos que acometem a cabeça do pâncreas.

QUADRO 112.1 **ESTUDOS DE FASE III DE QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DE PÂNCREAS RESSECADO**

			Sobrevida	
Estudo	**Braço de comparação**	**No. de pacientes**	**SLP/SLD (meses)**	**Sobrevida mediana (meses)**
ESPAC-1, Neoptolemos	Quimioterapia (ácido folínico +	289	SLP 15,3 vs.	20,1 vs. 15,5 (HR

et al. N Engl J Med 350:1200, 2004	5-FU em *bolus*) vs. nenhuma quimioterapia		9,4 ($p = 0,02$)	0,71, IC 95% de 0,55 a 0,92, $p = 0,009$)
CONKO 001, Oettle et al. JAMA 297:267, 2007	Gencitabina vs. observação	368	SLD mediana 13,4 vs. 6,9 ($p < 0,001$)	22,1 vs. 20,2 ($p = 0,06$)
ESPAC-3, Neoptolemos et al. JAMA 304:1073, 2010	5-FU/LV vs. gencitabina	1.088		23 vs. 23,6 (HR 0,94, IC 95% de 0,81 a 1,08, $p = 0,39$)

Abreviações: IC, intervalo de confiança; CONKO, Charité Onkologie; SLD, sobrevida livre de doença; ESPAC, European Study Group for Pancreatic Cancer; 5-FU, 5-fluoruracila; HR, razão de risco, de *hazard ratio*; LV, leucovorina; SLP, sobrevida livre de progressão.

DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA INOPERÁVEL

Cerca de 30% dos pacientes apresentam carcinoma pancreático localmente avançado, não ressecável, porém não metastático. A sobrevida mediana com gencitabina é de nove meses. Os pacientes que respondem à quimioterapia ou que alcançam um estágio de doença estável depois de 3 a 6 meses de gencitabina frequentemente receberam radioterapia de consolidação. Entretanto, um ensaio clínico controlado e randomizado de fase III de grande porte, o LAP-07, não demonstrou qualquer melhora de sobrevida para pacientes tratados com QRT depois de quatro meses de controle da doença com gencitabina ou uma combinação de gencitabina/erlotinibe.

DOENÇA METASTÁTICA

Cerca de 60% dos pacientes com câncer pancreático têm doença metastática. Os pacientes com estado de baixo desempenho em geral não se beneficiam da quimioterapia. A gencitabina constitui o tratamento-padrão, com sobrevida mediana de 6 meses e taxa de sobrevida de 1 ano de apenas 20%. A adição de nab-paclitaxel (uma formação de nanopartículas ligadas à albumina de paclitaxel) à gencitabina resulta em uma melhora significativa da sobrevida de 1 ano, em comparação com a gencitabina isoladamente (35% vs. 22%, $p < 0,001$). A capecitabina, uma fluoropirimidina oral, foi combinada com a gencitabina (GEM-CAP) em um ensaio clínico de fase III, mostrando uma melhora na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão em comparação com a gencitabina como único fármaco, porém sem benefício em termos de sobrevida global. Entretanto, a reunião de dois outros ensaios clínicos controlados randomizados com esse estudo em uma metanálise resultou em uma vantagem de sobrevida com o uso da GEM-CAP. A adição do erlotinibe, uma pequena molécula de inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico, produziu um benefício estatisticamente significativo, porém clinicamente marginal, quando erlotinibe foi acrescentado à gencitabina na doença avançada. Um ensaio clínico de fase III limitado a pacientes com bom estado de desempenho, portadores de câncer pancreático metastático, demonstrou uma melhora da sobrevida com a combinação de 5FU/AF, irinotecano e oxaliplatina (FOLFIRINOX) em comparação com a gencitabina, porém com aumento da toxicidade

(Quadro 112.2).

QUADRO 112.2 **ESTUDOS DE FASE III SELECIONADOS PARA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO CÂNCER DE PÂNCREAS AVANÇADO**

			Sobrevida	
Estudo	**Braço de comparação**	**No. de pacientes**	**SLP (meses)**	**Sobrevida mediana (meses)**
Moore et al. J Clin Oncol 26:1960, 2007	Gencitabina vs. gencitabina + erlotinibe	569	3,55 vs. 3,75 (HR 0,77, IC 95% de 0,64 a 0,92, $p = 0{,}004$)	5,91 vs. 6,24 (HR 0,82, IC 95% de 0,69 a 0,99, $p = 0{,}038$)
Cunningham et al. J Clin Oncol 27:5513, 2009	Gencitabina vs. gencitabina + capecitabina (GEM-CAP)	533	3,8 vs. 5,3 (HR 0,78, IC 95% de 0,66 a 0,93, $p = 0{,}004$)	6,2 vs. 7,1 (HR 0,86, IC 95% de 0,72 a 1,02, $p = 0{,}08$)
Von Hoff et al. N Engl J Med 369:1691, 2013	Gencitabina vs. gencitabina + nab-paclitaxel	861	3,7 vs. 5,5 (HR 0,69, IC 95% de 0,58 a 0,82, $p < 0{,}001$)	6,7 vs. 8,5 (HR 0,72, IC 95% de 0,62 a 0,83, $p < 0{,}001$)
Conroy et al. N Engl J Med 364:1817, 2011	Gencitabina vs. FOLFIRINOX	342	3,3 vs. 6,4 (HR 0,47, IC 95% de 0,37 a 0,59, $p < 0{,}001$)	6,8 vs. 11,1 (HR 0,57, IC 95% de 0,45 a 0,73, $p < 0{,}001$)

TENDÊNCIAS FUTURAS

A detecção precoce e o tratamento futuro do câncer pancreático dependem de uma melhor compreensão das vias moleculares envolvidas no desenvolvimento dessa doença. Isso deverá levar à descoberta de novos agentes e à identificação de grupos de pacientes que provavelmente irão se beneficiar ao máximo da terapia direcionada para alvos.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos à Dra. Irene Chong por seu trabalho como uma das autoras deste capítulo na 18ª edição.

113

Tumores endócrinos do trato gastrintestinal e do pâncreas

Robert T. Jensen

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) gastrintestinais (GIs) são tumores derivados do sistema neuroendócrino difuso do trato GI; esse sistema é constituído por células produtoras de aminas e de ácidos com diferentes perfis hormonais, dependendo do local de origem. Historicamente, os tumores são divididos em TNE-GIs (no trato GI) (também frequentemente denominados *tumores carcinoides*) e tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEps), embora as classificações patológicas mais recentes tenham proposto que todos sejam classificados como TNE-GI. O termo *TNE-GI* foi proposto para substituir o termo *carcinoide*; entretanto, o termo *carcinoide* é bastante utilizado, e muitos ainda não estão familiarizados com essa mudança. Por conseguinte, este capítulo irá usar o termo *TNE-GI* (carcinoides). Esses tumores eram originalmente classificados como APUDomas (de *amine precursor uptake and decarboxylation*, captação e descarboxilação de precursores amínicos), assim como os feocromocitomas, os melanomas e os carcinomas medulares da tireoide, visto que eles compartilham determinadas características citoquímicas, bem como várias características patológicas, biológicas e moleculares **(Quadro 113.1)**. Foi proposto originalmente que os APUDomas tinham uma origem embrionária semelhante a partir das células da crista neural; todavia, hoje sabe-se que as células secretoras de peptídeos não são de origem neuroectodérmica. Entretanto, o conceito de APUDomas é útil, visto que esses tumores possuem importantes semelhanças, assim como algumas diferenças **(Quadro 113.1)**. Nesta seção, as áreas de semelhança entre TNEp e TNE-GI (carcinoides) serão discutidas em conjunto, enquanto as áreas em que existem diferenças importantes serão consideradas separadamente.

CLASSIFICAÇÃO/PATOLOGIA/BIOLOGIA TUMORAL DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Os TNEs em geral são compostos de lâminas monótonas de pequenas células arredondadas com núcleos uniformes, sendo as mitoses incomuns. Esses tumores podem ser identificados por histologia de rotina; entretanto, são reconhecidos, na atualidade, principalmente por seus padrões de coloração histológica, em virtude das proteínas celulares compartilhadas. Historicamente, utilizava-se a coloração pela prata, e os tumores eram classificados pela demonstração de uma reação argentafim quando captavam e reduziam a prata, ou por sua natureza argirofílica, quando não a reduziam. Atualmente, utiliza-se a localização imunocitoquímica das cromograninas (A, B, C), da enolase específica de neurônio e da sinaptofisina, que são todos marcadores de células neuroendócrinas **(Quadro 113.1)**. A cromogranina A é a mais utilizada.

QUADRO 113.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (TNE-GIs [CARCINOIDES], TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS [TNEps])

A. Compartilham marcadores de células neuroendócrinas gerais (identificação usada para diagnóstico)
   1. As cromograninas (A, B, C) são proteínas solúveis monoméricas ácidas encontradas nos grânulos secretores grandes. A cromogranina A é a mais utilizada.
   2. A enolase neurônio-específica (ENE) é um dímero γ-γ da enzima enolase e constitui um marcador citosólico da diferenciação neuroendócrina.
   3. A sinaptofisina é uma glicoproteína integral de membrana com peso molecular de 38.000, encontrada em pequenas vesículas de neurônios e tumores neuroendócrinos.

B. Semelhanças patológicas
   1. Todos são APUDomas que exibem captação e descarboxilação de precursores amínicos.
   2. Em nível ultraestrutural, possuem grânulos secretores de centro denso (> 80 nm).
   3. Histologicamente, exibem aspecto em geral semelhante, com poucas mitoses e núcleos uniformes.
   4. Com frequência, sintetizam múltiplos peptídeos/aminas, que podem ser detectados por exame imuno-histoquímico, mas que podem não ser secretados.
   5. A presença ou a ausência de síndrome clínica ou do tipo não podem ser previstas pelos estudos imunocitoquímicos.
   6. As classificações histológicas (graduação, classificação TNM) possuem significado prognóstico. Apenas a invasão ou as metástases estabelecem a natureza maligna.

C. Semelhanças do comportamento biológico
   1. Em geral, crescimento lento, porém alguns são agressivos.
   2. A maioria consiste em tumores bem diferenciados, com baixos índices de proliferação.
   3. Secretam peptídeos/aminas biologicamente ativos, que podem causar sintomas clínicos.
   4. Em geral, apresentam altas densidades de receptores de somatostatina, que são usados tanto para localização quanto para tratamento.
   5. A maioria (> 70%) secreta cromogranina A, que com frequência é usada como marcador tumoral.

D. Semelhanças/diferenças nas anormalidades moleculares
   1. Semelhanças
      a. Incomuns – mutações em oncogenes comuns (*ras, jun, fos*, etc.).
      b. Incomuns – mutações em genes supressores tumorais comuns (*p53*, retinoblastoma).
      c. Ocorrem alterações no *locus* NEM 1 (11q13) (com frequência TNE no intestino anterior, menos comumente no intestino médio/posterior) e $p16^{INK4a}$ (9p21) em uma proporção (10 a 45%).
      d. Ocorre metilação de vários genes em 40 a 87% (família do domínio associado a *ras* I, p14, p16, O^6-metilguanina-metiltransferase, receptor do ácido retinoico β).
   2. Diferenças
      a. TNEps – perda de 1p (21%), 3p (8 a 47%), 3q (8 a 41%), 11q (21 a 62%), 6q (18 a 68%), Y (45%). Ganhos em 17q (10 a 55%), 7q (16 a 68%), 4q (33%), 18 (até 45%).
      b. TNE-GIs (carcinoides) – perda de 18q (38 a 88%), > 18p (33 a 43%), > 9p, 16q21 (21 a 23%). Ganhos em 17q, 19p (57%), 4q (33%), 14q (20%), 5 (até 36%).

c. TNEps: mutações *ATRX/DAXX* em 43%, mutações NEM 1 em 44%, mutações mTOR (14%); TNE-GIs incomuns no intestino médio (0 a 2%).

Abreviações: *ATRX*, proteína da α-talassemia, deficiência intelectual devido ao X, de *alpha-thalassemia X-lined mental retardation*; *DAXX*, proteína associada ao domínio de morte, de *death domain associated*; *NEM 1*, neoplasia endócrina múltipla do tipo 1; TNM, tumor, linfonodos, metástases.

Em nível ultraestrutural, esses tumores possuem grânulos neurossecretores elétron-densos e, com frequência, contêm vesículas claras, que correspondem às vesículas sinápticas dos neurônios. Os TNEs sintetizam numerosos peptídeos, fatores de crescimento e aminas bioativas, que podem ser secretados de modo ectópico, dando origem a uma síndrome clínica específica **(Quadro 113.2)**. O diagnóstico da síndrome específica exige a presença das manifestações clínicas da doença **(Quadro 113.2)** e não pode ser estabelecido com base apenas nos resultados da imunocitoquímica. A presença ou a ausência de uma síndrome clínica específica também não podem ser previstas com base exclusivamente na imunocitoquímica **(Quadro 113.1)**. Além disso, os patologistas não conseguem diferenciar os TNEs benignos dos malignos, a não ser na presença de metástases ou de invasão.

QUADRO 113.2 **SÍNDROMES DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS**

Nome	Peptídeo(s) biologicamente ativo(s) secretado(s)	Incidência (novos casos/10^6 da população/ano)	Localização do tumor	Maligno, %	Associado(a) a NEM 1,%	Prin sina
I. Síndromes funcionais específicas estabelecidas						
A. Síndrome carcinoide devido a TNE-GI						
Síndrome carcinoide	Serotonina, possivelmente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0,5-2	Intestino médio (75-87%) Intestino anterior (2-33%) Intestino posterior (1-8%) Desconhecida (2-15%)	95-100	Rara	Diar 84% Rub Dor Asm Card 41%
B. Síndromes de TNEp funcionais bem estabelecidas						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0,5-1,5	Duodeno (70%) Pâncreas (25%) Outros locais (5%)	60-90	20-25	Dor Diar 75% Sint esof 56%
Insulinoma	Insulina	1-2	Pâncreas (> 99%)	< 10	4-5	Sint hipo (100

VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA)	Peptídeo intestinal vasoativo	0,05-0,2	Pâncreas (90%, adultos) Outros (10%, neurais, suprarrenais, periganglionares)	40-70	6	Diarr 100% Hipo (80- Desi (83%
Glucagonoma	Glucagon	0,01-0,1	Pâncreas (100%)	50-80	1-20	Exan 90% Intol glico 87% Perd (66-
Somatostatinoma	Somatostatina	Rara	Pâncreas (55%) Duodeno/jejuno (44%)	> 70	45	Diab (63- Cole 90% Diarr 90%
GRFoma	Hormônio de liberação do hormônio do crescimento	Desconhecida	Pâncreas (30%) Pulmão (54%) Jejuno (7%) Outras (13%)	> 60	16	Acro (100
ACTHoma	ACTH	Rara	Pâncreas (4-16% de todos os casos de Cushing ectópico)	> 95	Rara	Sínd Cush
TNEp causando síndrome carcinoide	Serotonina, taquicininas ?	Rare (43 casos)	Pâncreas (< 1% de todos os carcinoides)	60-88	Rara	Igua síndr carc acim
TNEp causando hipercalcemia	PTHrP Outros desconhecidos	Rara	Pâncreas (causa rara da hipercalcemia)	84	Rara	Dor devic metá hepá
II. Síndromes funcionais específicas raras						
TNEp secretor de renina	Renina	Rara	Pâncreas	Desconhecido	Não	Hipe arter
TNEp secretor de hormônio luteinizante	Hormônio luteinizante	Rara	Pâncreas	Desconhecido	Não	Anov viriliz (mul redu libido
TNEp secretor de eritropoetina	Eritropoetina	Rara	Pâncreas	100	Não	Polic
TNEp secretor	Fator de	Rara	Pâncreas	Desconhecido	Não	Hipo

de IGF-II	crescimento semelhante à insulina II					
TNEp secretor de GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1	Rara	Pâncreas	Desconhecido	Não	Hipo diabe
TNEp secretor de enteroglucagon	Enteroglucagon	Rara	Pâncreas, intestino delgado	Desconhecido	Rara	Hipe intes delga intes abso
III. Possíveis síndromes de TNEp funcionais específicas						
TNEp secretor de calcitonina	Calcitonina	Rara	Pâncreas (causa rara de hipercalcitonemia)	> 80	16	Diar
TNEp secretor de neurotensina	Neurotensina	Rara	Pâncreas (100%)	Desconhecido	Não	Distú moti sinto vasc
TNEp secretor de polipeptídeo pancreático (PPoma)	Polipeptídeo pancreático	1-2	Pâncreas	> 60	18-44	Diar
TNEp secretor de grelina	Grelina	Rara	Pâncreas	Desconhecido	Não	Efeit apeti corp
IV. TNEp sem síndrome funcional						
PPoma/não funcional[a]	Nenhum	1-2	Pâncreas (100%)	> 60	18-44	Perd (30- Mass abdo 30% Dor

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, de *adrenocorticotropic hormone*; GRFoma, tumor endócrino pancreático secretor do fator libe hormônio do crescimento, de *growth hormone-releasing factor secreting pancreatic endocrine tumor*; IGF-II, fator de crescimento semelhante à insu *insulin-like growth factor II*; NEM, neoplasia endócrina múltipla; TNEp, tumor neuroendócrino pancreático; PPoma, tumor secretor de polipeptídeo PTHrP, peptídeo relacionado ao paratormônio, de *parathyroid hormone-related peptide*; VIPoma, tumor secretor de peptídeo intestinal vasoativo, c *secreting vasoactive intestinal peptide*; WDHA, síndrome de diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria, de *watery diarrhea, hypokalÎemia and achl syndrome*.

[a]Os tumores secretores de polipeptídeo pancreático (PPomas) estão listados em dois locais, visto que a maioria das autoridades os classifica como tum associados a uma síndrome hormonal específica (não funcional); entretanto, foram relatados raros casos de diarreia aquosa, cuja ocorrência foi atribuí

Os TNE-GIs (carcinoides) com frequência são classificados de acordo com sua região anatômica de origem (isto é, intestino anterior, intestino médio, intestino posterior), visto que os tumores com áreas similares de origem compartilham manifestações funcionais, histoquímicas e produtos secretores **(Quadro 113.3)**. Em geral, os tumores do intestino anterior apresentam baixo conteúdo de serotonina (5-HT); são argentafim-negativos, porém argirofílicos; em certas ocasiões, secretam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou 5-hidroxitriptofano (5-HTP), produzindo uma síndrome carcinoide atípica **(Fig. 113.1)**; com frequência, são multi-hormonais, e podem metastizar para o osso. Raramente, produzem uma síndrome clínica em consequência dos produtos secretados. Os carcinoides do intestino médio são argentafim-positivos, apresentam alto conteúdo de serotonina, causam mais frequentemente a síndrome carcinoide típica quando metastizam **(Quadro 113.3, Fig. 113.1)**, liberam serotonina e taquicininas (substância P, neuropeptídeo K, substância K), raramente secretam 5-HTP ou ACTH e metastizam menos comumente para o osso. Os carcinoides do intestino posterior (reto, cólon transverso e descendente) são argentafim-negativos, com frequência são argirofílicos, raramente contêm serotonina ou causam a síndrome carcinoide **(Fig. 113.1, Quadro 113.3)**, raramente secretam 5-HTP ou ACTH, contêm numerosos peptídeos e podem metastizar para o osso.

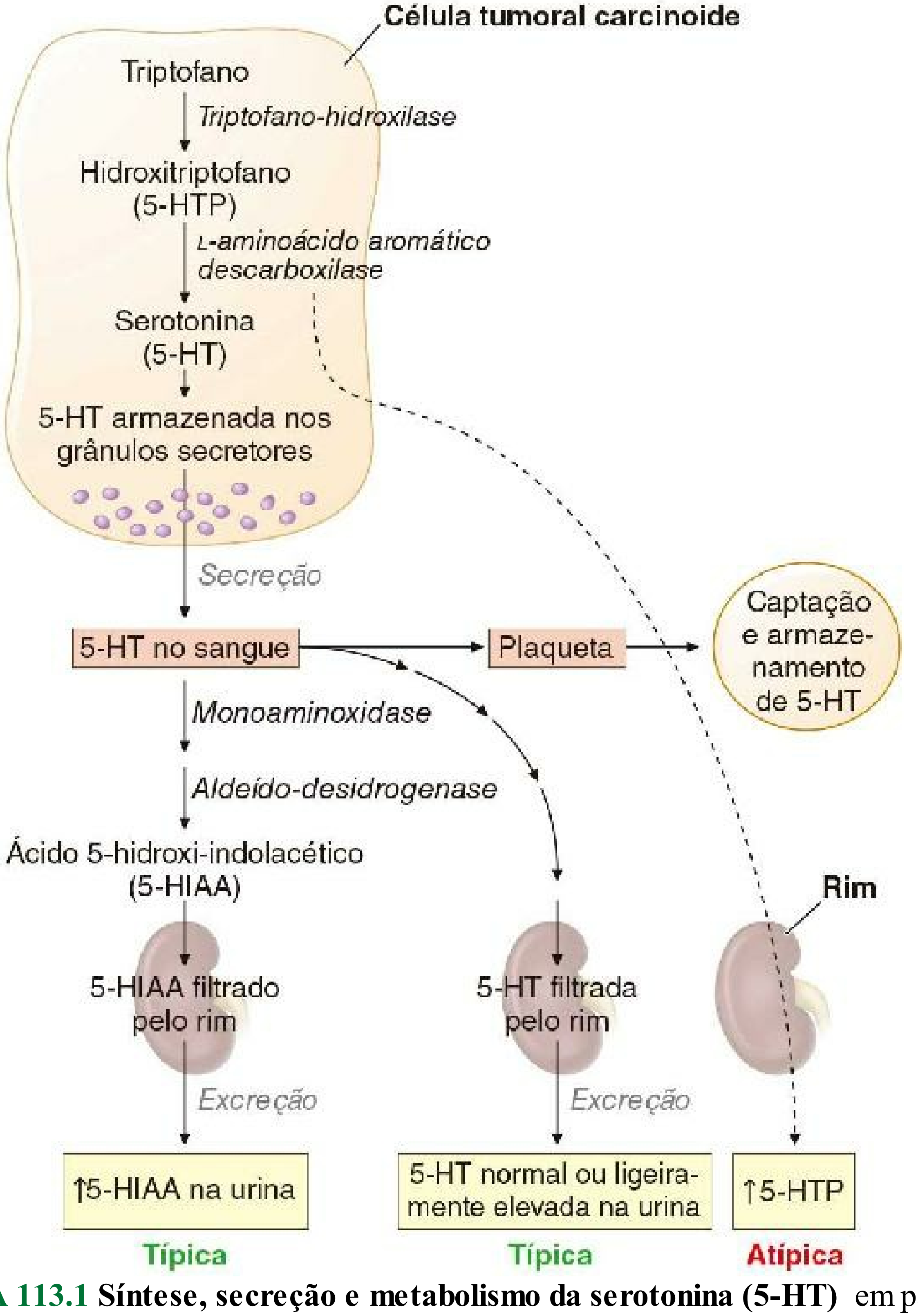
Célula tumoral carcinoide
Triptofano
Triptofano-hidroxilase
Hidroxitriptofano
(5-HTP)
L-aminoácido aromático
descarboxilase
Serotonina
(5-HT)
5-HT armazenada nos
grânulos secretores
Secreção
5-HT no sangue
Plaqueta
Captação
e armaze-
namento
de 5-HT
Monoaminoxidase
Aldeído-desidrogenase
Ácido 5-hidroxi-indolacético
(5-HIAA)
Rim
5-HIAA filtrado
pelo rim
5-HT filtrada
pelo rim
Excreção
Excreção
↑5-HIAA na urina
5-HT normal ou ligeira-
mente elevada na urina
↑5-HTP
Típica
Típica
Atípica

FIGURA 113.1 **Síntese, secreção e metabolismo da serotonina (5-HT)** em pacientes com síndromes carcinoides típicas e atípicas. 5-HIAA, ácido 5-hidroxi-indolacético, de *5-hydroxyindolacetic acid*.

QUADRO 113.3 **LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (TUMORES CARCINOIDES), FREQUÊNCIA DE METÁSTASES E ASSOCIAÇÃO À SÍNDROME CARCINOIDE**

	Localização (% do total)	Incidência de metástases	Incidência de síndrome carcinoide
Intestino anterior			
Esôfago	< 0,1	—	—
Estômago	4,6	10	9,5
Duodeno	2,0	—	3,4
Pâncreas	0,7	71,9	20
Vesícula biliar	0,3	17,8	5
Brônquio, pulmão, traqueia	27,9	5,7	13
Intestino médio			
Jejuno	1,8	{58,4	9
Íleo	14,9		9
Divertículo de Meckel	0,5	—	13
Apêndice	4,8	38,8	< 1
Cólon	8,6	51	5
Fígado	0,4	32	—
Ovário	1,0	232	50
Testículo	< 0,1	—	50
Intestino posterior			
Reto	13,6	3,9	—

Abreviação: TNE-GI, tumor neuroendócrino gastrintestinal.
Fonte: A localização é obtida a partir dos dados de PAN-SEER (1973-1999), e a incidência das metástases a partir dos dados de SEER (1992-1999), relatados por IM Modlin et al.: Cancer 97:334, 2003. A incidência da síndrome carcinoide é de 4.349 casos estudados no período de 1950-1971, relatados por JD Godwin: Cancer 36:560, 1975.

Os TNEps podem ser classificados em nove síndromes funcionais específicas bem estabelecidas **(Quadro 113.2)**, seis síndromes funcionais específicas muito raras adicionais (menos de cinco casos descritos), cinco síndromes funcionais específicas possíveis (TNEps secretores de calcitonina, neurotensina, polipeptídeo pancreático, grelina) **(Quadro 113.2)** e TNEps não funcionais. Outras síndromes hormonais funcionais causadas por tumores não pancreáticos (em geral de localização intra-abdominal) foram descritas apenas raramente e não estão listadas no **Quadro 113.2**. Incluem a secreção por tumores intestinais e ovarianos de peptídeo tirosina-quinase (PYY), que resulta em alteração da motilidade e constipação intestinal, e tumores ovarianos secretores de renina ou de aldosterona, causando alterações na pressão arterial, ou secretores de somatostatina, causando diabetes melito e hipoglicemia reativa. Cada uma das síndromes funcionais listadas no **Quadro 113.2** está associada a sintomas causados pelo hormônio específico liberado. Em contrapartida, os TNEps não funcionais não liberam produtos responsáveis por uma síndrome clínica específica. O termo “não funcional” é incorreto no sentido estrito, visto que esses tumores com frequência secretam ectopicamente vários peptídeos (polipeptídeo pancreático [PP], cromogranina A, grelina, neurotensina, subunidades α da gonadotrofina coriônica humana, enolase neurônio-específica); todavia, não produzem uma síndrome clínica específica. Os sintomas causados por TNEps não funcionais são totalmente devidos ao próprio tumor. Com frequência, os TNEps secretam ectopicamente PP (60 a 85%), neurotensina (30 a 67%), calcitonina (30 a 42%) e, em menor grau, grelina (5 a 65%). Embora alguns estudos tenham sugerido que sua secreção pode causar uma síndrome funcional específica, a maioria dos estudos conduzidos sustenta a conclusão de que sua secreção ectópica não está associada a uma síndrome clínica específica, razão pela qual estão listados no **Quadro 113.2** como síndromes clínicas possíveis. Como uma grande proporção de TNEps não funcionais (60 a 90%) secreta PP, esses tumores com frequência são denominados como PPomas **(Quadro 113.2)**.

Podem ocorrer TNE-GIs (tumores carcinoides) em praticamente qualquer tecido GI **(Quadro 113.3)**; todavia, na atualidade, a maioria (70%) tem origem em um de três locais: brônquio, jejunoíleo ou cólon/reto. No passado, os TNE-GIs (carcinoides) eram relatados com mais frequência no apêndice (i.e., 40%); entretanto, o brônquio/pulmão, o reto e o intestino delgado são, hoje, os locais mais comuns. De modo global, o trato GI constitui o local mais comum desses tumores, representando 64%, enquanto o trato respiratório ocupa um segundo lugar distante com 28%. Tanto a raça quanto o sexo podem afetar a frequência, bem como a distribuição dos TNE-GIs (carcinoides). Os afrodescendentes exibem uma maior incidência de carcinoides. A raça é particularmente importante nos carcinoides retais, que são encontrados em 41% dos asiáticos/nativos das ilhas do Pacífico com TNE, em comparação com 32% dos índios americanos/nativos do Alasca, 26% dos afrodescendentes e 12% dos norte-americanos brancos. As mulheres têm uma incidência mais baixa de carcinoides do intestino delgado e pancreáticos.

O termo *tumor endócrino* ou *neuroendócrino pancreático*, embora seja bastante empregado e, portanto, mantido aqui, também é uma designação incorreta no sentido exato da palavra, visto que esses tumores podem ocorrer quase inteiramente no pâncreas (insulinomas, glucagonomas, TNEps não funcionais, TNEps que causam hipercalcemia), ou tanto no pâncreas quanto em locais extrapancreáticos (gastrinomas, VIPomas [peptídeo intestinal vasoativo], somatostinomas, GRFomas [fator liberador do hormônio do crescimento]). Os TNEps também são denominados tumores de células das ilhotas; todavia, não se incentiva o uso desse termo, visto que ainda não foi estabelecido se eles se originam a partir das ilhotas, e muitos deles podem ocorrer em locais extrapancreáticos.

Embora a classificação dos TNE-GIs em tumores do intestino anterior, intestino médio ou intestino posterior seja bastante utilizada e, em geral, seja útil, visto que os

TNEs nessas áreas possuem muitas semelhanças, eles também apresentam diferenças marcantes, em particular em seu comportamento biológico, e essa classificação não provou ser útil para fins de prognóstico. Foram desenvolvidas classificações mais gerais que possibilitam uma comparação dos TNEs com características semelhantes em diferentes localizações; essas classificações têm valor prognóstico comprovado e são amplamente usadas. Novos sistemas de classificação foram elaborados para os TNE-GIs (tumores carcinoides) e os TNEps pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pela European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) e pelo American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC). Apesar da existência de algumas diferenças entre esses diferentes sistemas de classificação, todos utilizam informações semelhantes, e hoje recomenda-se que os dados básicos subjacentes à classificação sejam incluídos em todos os relatórios patológicos padronizados. Esses sistemas de classificação dividem os TNEs de todas as localizações em tumores bem diferenciados (de baixo grau [G1] ou de grau intermediário [G2]) e tumores pouco diferenciados (de alto grau [G3], divididos em carcinoma de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de grandes células). Nesses sistemas de classificação, tanto os TNEps quanto os TNE-GIs (carcinoides) são classificados como tumores neuroendócrinos, e o antigo termo carcinoide é equivalente aos tumores neuroendócrinos bem diferenciados do trato GI. Esses sistemas de classificação baseiam-se não apenas na diferenciação do TNE, mas também em um sistema de graduação, que determina os índices de proliferação (Ki-67 e contagem mitótica). Os TNEs são considerados de baixo grau (ENETS G1) quando o Ki-67 é < 3% e a contagem mitótica é < 2 mitoses/campo de grande aumento (CGA), de grau intermediário (ENETS G2) quando o Ki-67 é de 3 a 20% e a contagem mitótica é de 2 a 20 mitoses/CGA, e de alto grau (ENETS G3) quando o Ki-67 é > 20% e a contagem mitótica é > 20 mitoses/CGA. Além do sistema de graduação, foi proposta a classificação TNM, que se baseia no nível de invasão tumoral, no tamanho do tumor e em sua extensão (ver **Quadro 113.4** para um exemplo com TNEps e TNE-GIs [carcinoides] apendiculares). Devido ao valor de prognóstico comprovado desses sistemas de classificação e de graduação, bem como ao fato de que TNEs com diferentes classificações/graus respondem de modo distinto aos tratamentos, os sistemas são hoje essenciais para o tratamento de todos os TNEs.

QUADRO 113.4 **COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA A CATEGORIA DE TUMORES DA ENETS E A SÉTIMA EDIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO TNM DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS E APENDICULARES DO AJCC**

	TNM da ENETS	TNM do AJCC/UICC
TNEps		
T1	Confinados ao pâncreas, < 2 cm	Confinados ao pâncreas, < 2 cm

T2	Confinados ao pâncreas, 2-4 cm	Confinados ao pâncreas, > 2 cm
T3	Confinados ao pâncreas, > 4 cm, ou invasão do duodeno ou ducto biliar	Disseminação peripancreática, porém sem invasão vascular importante (tronco celíaco, artéria mesentérica superior)
T4	Invasão de órgãos adjacentes ou principais vasos	Invasão vascular importante
TNEs apendiculares		
T1	$\leq$ 1 cm; invasão da muscular própria	T1a, $\leq$ 1 cm; T1b, > 1-2 cm
T2	$\leq$ 2 cm e < 3 mm invasão da subserosa/mesoapêndice	> 2-4 cm ou invasão do ceco
T3	> 2 cm ou > 3 mm invasão da subserosa/mesoapêndice	> 4 cm ou invasão do íleo
T4	Invasão do peritônio/outros órgãos	Invasão do peritônio/outros órgãos

Abreviações: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; TNE, tumor neuroendócrino; TNEp, tumor neuroendócrino pancreático; TNM, tumor, linfonodo, metástase; UICC, International Union Against Cancer.
Fonte: Modificado de DS Klimstra: Semin Oncol 40:23, 2013 and G Kloppel et al.: Virchow Arch 456:595, 2010.

Além desses sistemas de classificação/graduação, vários outros fatores foram identificados, que fornecem informações importantes de prognóstico passíveis de orientar o tratamento **(Quadro 113.5)**.

QUADRO 113.5 FATORES PROGNÓSTICOS NOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS

I. Tanto TNE-GIs (carcinoides) quanto TNEps

- Apresentação sintomática ($p < 0{,}05$)
- Presença de metástases hepáticas ($p < 0{,}001$)
- Extensão das metástases hepáticas ($p < 0{,}001$)
- Presença de metástases em linfonodos ($p < 0{,}001$)
- Desenvolvimento de metástases ósseas e extra-hepáticas ($p < 0{,}01$)
- Profundidade da invasão ($p < 0{,}001$)
- Velocidade rápida de crescimento do tumor
- Níveis séricos elevados de fosfatase alcalina ($p = 0{,}003$)
- Local do tumor primário ($p < 0{,}001$)
- Tamanho do tumor primário ($p < 0{,}005$)
- Nível sérico elevado de cromogranina A ($p < 0{,}01$)
- Presença de uma ou mais células tumorais circulantes ($p < 0{,}001$)
- Várias características histológicas
  - Diferenciação do tumor ($p < 0{,}001$)
  - Altos índices de crescimento (índice Ki-67 alto; expressão de PCNA)
  - Contagens mitóticas altas ($p < 0{,}001$)
  - Presença de necrose
  - Presença de citoqueratina 19 ($p < 0{,}02$)
  - Invasão vascular ou perineural
  - Densidade vascular (baixa densidade microvascular, aumento da densidade linfática)
  - Expressão elevada da metaloproteinase CD10 (em séries com todos os graus de TNE)
  - Características da citometria de fluxo (i.e., aneuploidia)
  - Alta expressão do VEGF (apenas nos TNEs de baixo grau ou bem diferenciados)
- OMS, ENETS, AJCC/UICC e classificação por graduação
- Presença de TNEp, e não de TNE-GI, associada a um prognóstico menos favorável ($p = 0{,}0001$)
- Idade mais avançada (p < 0,01)

II. TNE-GIs (carcinoides)

- Localização do tumor primário: apêndice < pulmão, reto < intestino delgado < pâncreas

Presença da síndrome carcinoide
Resultados laboratoriais (níveis urinários de 5-HIAA [$p < 0{,}01$], neuropeptídeo K plasmático [$p < 0{,}05$], cromogranina A sérica [$p < 0{,}01$])
Presença de segunda neoplasia maligna
Sexo masculino ($p < 0{,}001$)
Achados moleculares (expressão de TGF-α [$p < 0{,}05$], PDH chr 16q ou ganho chr 4p [$p < 0{,}05$])
OMS, ENETS, AJCC/UICC e classificação por graduação
Achados moleculares (ganho de chr 14, perda de 3p13 [carcinoide ileal], suprarregulação de Hoxc6)

III. TNEps

Localização do tumor primário: melhor duodenal (gastrinoma) do que pancreático
Oncogene Ha-*ras* ou hiperexpressão de p53
Sexo feminino
Ausência de síndrome NEM 1
Presença de tumor não funcional (alguns estudos, mas não todos)
OMS, ENETS, AJCC/UICC e classificação por graduação
Várias características histológicas: positividade da IHQ para c-KIT, baixa expressão de ciclina B1 ($p < 0{,}01$), perda do PTEN ou de esclerose tuberosa 2 IHQ, expressão do fator de crescimento do fibroblasto 13
Achados laboratoriais (aumento da cromogranina A em alguns estudos; gastrinomas – aumento dos níveis de gastrina)
Achados moleculares (expressão HER2/*neu* aumentada [$p = 0{,}032$], chr 1q, 3p, 3q ou 6q PDH [$p = 0{,}0004$], hiperexpressão do receptor do EGF [$p = 0{,}034$], ganhos em chr 7q, 17q, 17p, 20q; alterações no gene VHL [deleção, metilação]; presença de polimorfismo de nucleotídeo único FGFR4-G388R)

Abreviações: 5-HIAA, ácido 5-hidroxi-indolacético; AJCC, American Joint Committee on Cancer; chr, cromossomo; EGF, fator de crescimento epidérmico, de *epidermal growth factor*; FGFR, receptor do fator de crescimento do fibroblasto, de *fibroblast growth factor receptor*; TNE-GI, tumor neuroendócrino gastrintestinal; IHQ, imuno-histoquímica; Ki-67, antígeno nuclear associado à proliferação reconhecido por anticorpo monoclonal Ki-67; PDH, perda de heterozigosidade; NEM, neoplasia endócrina múltipla; TNEs, tumores neuroendócrinos; PCNA, antígeno nuclear de células em proliferação, de *proliferating cell nuclear antigen*; TNEp, tumor neuroendócrino pancreático; PTEN, homólogo da fosfatase e tensina com deleção do cromossomo 10, de *phosphatase and tensin*; TGF-α, fator de crescimento transformador α, de *transforming growth factor α*; TNM, tumor, linfonodos, metástases; UICC, International Union Against Cancer; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular, de *vascular endothelial growth factor*; OMS, Organização Mundial da Saúde.

A incidência exata dos TNE-GIs (carcinoides) ou dos TNEps varia de acordo com o fato de serem considerados apenas os tumores sintomáticos ou todos os tumores. A incidência de carcinoides clinicamente significativos é de 7 a 13 casos/milhão da população por ano, enquanto são relatados carcinoides malignos na necropsia em 21 a 84 casos/milhão da população por ano. A incidência de TNE-GIs (carcinoides) é de cerca de 25 a 50 casos por milhão nos EUA, tornando-os menos comuns do que os adenocarcinomas do trato GI. Entretanto, sua incidência aumentou seis vezes nos últimos 30 anos. Em uma análise de 35.825 TNE-GIs (carcinoides) (2004) do banco de dados U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), sua incidência foi de 5,25/100.000 por ano, e a prevalência de 29 anos foi de 35/100.000. Os TNEps clinicamente significativos têm uma prevalência de 10 casos/milhão da população, enquanto os insulinomas, os gastrinomas e os TNEps não funcionais apresentam uma incidência de 0,5 a 2 casos/milhão da população por ano **(Quadro 113.2)**. Os TNEps representam 1 a 10% de todos os tumores que se originam no pâncreas e 1,3% dos tumores no banco de dados SEER, que consiste principalmente em tumores malignos. Os VIPomas são 2 a 8 vezes menos comuns, os glucagonomas são 17 a 30 vezes menos comuns, e os somatostinomas são os menos comuns. Em estudos de necropsia, 0,5 a 1,5% de todos os casos apresenta um TNEp; entretanto, acredita-se que ocorra um tumor funcional em menos de 1 em 1.000 casos.

Tanto os TNE-GIs (carcinoides) quanto os TNEps exibem comumente um comportamento maligno **(Quadros 113.2 e 113.3)**. No que concerne aos TNEps, à exceção dos insulinomas, em que < 10% são malignos, 50 a 100% são malignos em diferentes séries. Nos TNE-GIs (carcinoides), o percentual com comportamento maligno varia em diferentes locais **(Quadro 113.3)**. Para os três locais mais comuns de ocorrência, a incidência de metástase varia de maneira acentuada do jejunoíleo (58%), pulmão/brônquios (6%) e reto (4%) **(Quadro 113.3)**. Quando tanto os TNE-GIs (carcinoides) quanto os TNEps são considerados, vários fatores **(Quadro 113.5)** constituem fatores de prognóstico importantes para determinar a sobrevida e a natureza agressiva do tumor. Os pacientes com TNEps (excluindo os insulinomas) em geral apresentam prognóstico mais sombrio do que aqueles com TNE-GIs (carcinoides). A presença de metástases hepáticas constitui um único fator prognóstico mais importante em análises de uma única e de múltiplas variáveis tanto para os TNE-GIs (carcinoides) quanto para os TNEps. No desenvolvimento de metástases hepáticas, o tamanho do tumor primário é particularmente importante. Por exemplo, com os carcinoides do intestino delgado, que constituem a causa mais comum da síndrome carcinoide devido à doença metastática no fígado **(Quadro 113.2)**, ocorrem metástases em 15 a 25% se o diâmetro do tumor for < 1 cm, em 58 a 80% se o diâmetro for de 1 a 2 cm, e em > 75% se o diâmetro for > 2 cm. Existem dados semelhantes para os gastrinomas e outros TNEps; o tamanho do tumor primário constitui um preditor independente do desenvolvimento de metástases hepáticas. A presença de metástases para linfonodos ou metástases extra-hepáticas; a profundidade da invasão; a taxa rápida de crescimento; várias características histológicas (diferenciação, taxas mitóticas, índices de crescimento, densidade vascular, fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF] e expressão da metaloproteinase CD10); a ocorrência de necrose; a presença de citoqueratina; os níveis séricos elevados de fosfatase alcalina; a idade mais avançada; a presença de células tumorais circulantes, e os resultados da citometria de fluxo, como a presença de aneuploidia, constituem, todos eles, fatores prognósticos importantes para o desenvolvimento de doença metastática **(Quadro 113.5)**. Para os pacientes com TNE-GIs (carcinoides), outras associações a um prognóstico mais sombrio incluem o desenvolvimento da síndrome carcinoide (em particular o desenvolvimento de cardiopatia carcinoide), o sexo masculino, a presença de tumor sintomático ou aumentos mais acentuados de vários marcadores tumorais (5-HIAA, neuropeptídeo K, cromogranina A) e a presença de várias características moleculares. No caso dos TNEps ou dos gastrinomas, um prognóstico mais sombrio está associado a sexo feminino, hiperexpressão do oncogene Ha-*ras* ou p53, ausência de NEM 1, níveis mais elevados de vários marcadores tumorais (i.e., cromogranina A, gastrina) e presença de várias características histológicas (imuno-histoquímica para c-*kit*, baixo nível de ciclina B1, perda de PTEN/TSC-2, expressão do fator de crescimento do fibroblasto 13) e várias características moleculares **(Quadro 113.5)**. Os sistemas de classificação TNM e os sistemas de graduação (G1 a G3) possuem valor prognóstico importante.

Diversas doenças devidas a vários distúrbios genéticos estão associadas a uma incidência aumentada de TNEs **(Quadro 113.6)**. Cada uma delas é causada pela perda de um possível gene supressor tumoral. A mais importante é a NEM 1, que é um distúrbio autossômico dominante, devido a um defeito em um gene de 10 éxons no 11q13, que codifica uma proteína nuclear de 610 aminoácidos, chamado menin **(Cap. 408)**. Os pacientes portadores de NEM 1 desenvolvem hiperparatireoidismo, devido à hiperplasia das paratireoides, em 95 a 100% dos casos, TNEps em 80 a 100%, adenomas hipofisários em 54 a 80%, adenomas suprarrenais em 27 a 36%, carcinoides brônquicos em 8%, carcinoides tímicos em 8%, carcinoides gástricos em 13 a 30% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, tumores cutâneos (angiofibromas [88%], colagenomas [72%]), tumores do sistema nervoso central (SNC) (meningiomas [< 8%]) e tumores do músculo liso (leiomiomas, leiomiossarcomas [1 a 7%]). Entre os pacientes portadores de NEM 1, 80 a 100% desenvolvem TNEps não funcionais (cuja maioria é microscópica, enquanto 0 a 13% são grandes/sintomáticos), ocorrem TNEps funcionais em 20 a 80% em diferentes séries, e 54%, em média, desenvolvem síndrome de Zollinger-Ellison, 18% insulinomas, 3% glucagonomas, 3% VIPomas e < 1% GRFomas ou somatostatinomas. A NEM 1 está presente em 20 a 25% de todos os pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, em 4% dos pacientes com insulinomas e em uma baixa porcentagem (< 5%) dos pacientes com outros TNEps.

QUADRO 113.6 **SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS A UMA INCIDÊNCIA AUMENTADA DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS (TNEs) (TNE-GIs [CARCINOIDES] OU TNEps)**

Síndrome	Localização da mutação gênica e do produto gênico	TNEs observados/frequência
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1)	11q13 (codifica uma proteína de 610 aminoácidos, menina)	80-100% desenvolvem TNEps (microscópicos), 20-80% (clínicos): (não funcional > gastrinoma > insulinoma) TNE-GIs (carcinoides): gástricos (13-30%), brônquicos/tímicos (8%)
Doença de von Hippel-Lindau	3q25 (codifica uma proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desenvolvem TNEps (quase sempre não funcionais)
Doença de von Recklinghausen (neurofibromatose 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica uma proteína de 2.485 aminoácidos, a neurofibromina)	0-10% desenvolvem TNEps, principalmente somatostatinomas duodenais (em geral não funcionais) Raramente, insulinoma, gastrinoma
Esclerose tuberosa	9q34 (TSCI) (codifica uma proteína de 1.164	Raramente há desenvolvimento de

	aminoácidos, a hamartina), 16p13 (TSC2) (codifica uma proteína de 1.807 aminoácidos, a tuberina)	TNEps (não funcionais e funcionais [insulinoma, gastrinoma])

Abreviações: GI, gastrintestinal; TNEps, tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Três facomatoses estão associados aos TNEs: a doença de von Hippel-Lindau (VHL), a doença de von Recklinghausen (neurofibromatose tipo 1 [NF-1]) e a esclerose tuberosa (doença de Bourneville) **(Quadro 113.6)**. A doença de VHL é um distúrbio autossômico dominante, devido a defeitos no cromossomo 3p25, que codifica uma proteína de 213 aminoácidos que interage com a família elongina de proteínas, como um regulador da transcrição **(Caps. 118, 339, 407 e 408)**. Além dos hemangioblastomas cerebelares, do câncer renal e dos feocromocitomas, 10 a 17% desenvolvem TNEps. A maior parte consiste em tumores não funcionais, embora se tenha relatado a ocorrência de insulinomas e VIPomas. Os pacientes com NF-1 (doença de von Recklinghausen) apresentam defeitos em um gene no cromossomo 17q11.2, que codifica uma proteína de 2.845 aminoácidos, a neurofibromina, que atua nas células normais como supressor da cascata de sinalização *ras* **(Cap. 118)**. Até 10% desses pacientes desenvolvem TNE-GI (carcinoide) do trato GI superior, em geral na região periampular (54%). Muitos são classificados como somatostatinomas, visto que contêm somatostatina ao exame imunocitoquímico; entretanto, eles raramente secretam somatostatina e produzem uma síndrome clínica de somatostatinoma. A NF-1 raramente tem sido associada a insulinomas e à síndrome de Zollinger-Ellison. Ela responde por 48% de todos os somatostatinomas duodenais e por 23% de todos os TNE-GIs (carcinoides) ampulares. A esclerose tuberosa é causada por mutações que alteram a proteína de 1.164 aminoácidos, a hamartina (TSC1), ou a proteína de 1.807 aminoácidos, a tuberina (TSC2) **(Cap. 118)**. Tanto a hamartina quanto a tuberina interagem em uma via relacionada com as fosfatidilinositol-3-quinases e as cascatas de sinalização do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*). Alguns casos, incluindo TNEps não funcionais e funcionais (insulinomas e gastrinomas) foram relatados nesses pacientes **(Quadro 113.6)**. A doença de Mahvash está associada ao desenvolvimento de hiperplasia de células α, hiperglucagonemia e formação de TNEp de NF, e deve-se a uma mutação P86S homozigótica do receptor de glucagon humano.

Mutações nos oncogenes comuns (*ras, myc, fos, src, jun*) ou em genes supressores tumorais comuns (*p53*, gene de suscetibilidade do retinoblastoma) não são comumente encontradas nos TNEps ou nos TNE-GIs (carcinoides) **(Quadro 113.1)**. Todavia, em TNEps bem diferenciados, foram observadas amplificações gênicas frequentes (70%) em *MDM2*, *MDM4* e *WIPI*, inativando a via p53, e a via do retinoblastoma encontra-se alterada na maioria dos TNEps. Além desses genes, outras alterações que podem ser importantes em sua patogênese incluem alterações no gene *MEN1*, no gene supressor tumoral *p16/MTS1* e no gene *DPC4/Smad4*; amplificação do proto-oncogene HER-2/*neu*; alterações em fatores da transcrição (Hoxc6 [carcinoides GIs]), fatores de crescimento e seus receptores; metilação de diversos genes que provavelmente resultam em sua inativação, e deleções de genes supressores tumorais desconhecidos, bem como ganhos em outros genes desconhecidos **(Quadro 113.1)**. A atividade antitumoral clínica de everolimo, um inibidor do mTOR, e do sunitinibe, um inibidor da tirosina-quinase (PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, c-KIT, FLT-3), sustenta a importância da via mTOR-AKT e dos receptores de tirosina-quinase para mediar o crescimento dos TNEs malignos (em particular dos TNEps). A importância da via mTOR no crescimento dos TNEps é ainda mais sustentada pelo achado de que um polimorfismo de nucleotídeo único (FGFR4-G388R, no receptor do fator de crescimento do fibroblasto 4) afeta de maneira seletiva o inibidor do mTOR e pode resultar em risco significativamente maior de TNEp de estágio avançado e metástases hepáticas **(Quadro 113.5)**. A hibridização genômica comparativa, os estudos de alelotipagem genômica global e as análises de polimorfismos de um nucleotídeo do genoma mostraram que as perdas e os ganhos cromossômicos são comuns nos TNEps e nos TNE-GIs (carcinoides), porém diferem entre esses dois TNEs, e alguns apresentam significado prognóstico **(Quadro 113.5)**. As mutações no gene *MEN1* provavelmente são de importância particular. Ocorre perda da heterozigosidade no *locus* NEM 1 no cromossomo 11q13 em 93% dos casos de TNEps esporádicos (i.e., em pacientes sem NEM 1) e em 26 a 75% dos TNE-GIs (carcinoides) esporádicos. São relatadas mutações no gene *MEN1* em 31 a 34% dos gastrinomas esporádicos. O sequenciamento exômico de TNEps esporádicos constatou que o gene alterado com mais frequência foi o gene *MEN1*, ocorrendo em 44% dos pacientes, seguido de mutações em 43% dos pacientes em genes que codificam duas subunidades de um complexo de transcrição/modelagem da cromatina, que consiste em DAXX (proteína associada ao domínio de morte) e ATRX (α-talassemia/síndrome de deficiência intelectual ligada ao X) e em 15% dos pacientes na via mTOR. A presença de várias dessas alterações moleculares nos TNEps ou TNE-GIs (carcinoides) correlaciona-se com o crescimento e o tamanho do tumor e com a extensão ou a natureza invasiva da doença, podendo ter significado prognóstico **(Quadro 113.5)**.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (TUMORES CARCINOIDES) E SÍNDROME CARCINOIDE

CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (CARCINOIDES) MAIS COMUNS

Tumores neuroendócrinos (carcinoides) apendiculares Os TNEs (carcinoides) apendiculares ocorrem em 1 em cada 200 a 300 apendicectomias, em geral na ponta do apêndice; apresentam uma incidência de 0,15/100.000 por ano, compreendem 2 a 5% de todos os TNE-GIs (carcinoides) e representam 32 a 80% de todos os tumores apendiculares. A maioria (i.e., > 90%) tem < 1 cm de diâmetro, sem metástases, em estudos mais antigos; entretanto, mais recentemente, 2 a 35% apresentaram metástases **(Quadro 113.3)**. Nos dados de SEER de 1.570 carcinoides apendiculares, 62% eram localizados, 27% tinham metástases regionais, e 8% tinham metástases a distância. O risco de metástases aumenta com o tamanho: os tumores < 1 cm apresentam um risco de metástases de 0 a < 10%, enquanto aqueles > 2 cm têm um risco de 25 a 44%. Além do tamanho do tumor, outros fatores prognósticos importantes para a ocorrência de metástases incluem localização basal, invasão do mesoapêndice, pouca diferenciação, estágio avançado na classificação da OMS/ENETS, idade avançada e margens de ressecção positivas. A sobrevida de cinco anos é de 88 a 100% para pacientes com doença localizada, de 78 a 100% para pacientes com comprometimento regional e de 12 a 28% para aqueles com metástases distantes. Em pacientes com tumores < 1% em diâmetro, a sobrevida de cinco anos é de 95 a 100%, enquanto cai para 29% quando os tumores têm > 2 cm de diâmetro. Os tumores são, em sua maioria, tumores bem diferenciados G1 (87%) **(Quadro 113.4)**, enquanto o restante consiste em tumores primariamente bem diferenciados G2 (13%); os tumores pouco diferenciados G3 são raros (< 1%). O percentual do número total de carcinoides diminuiu de 43,9% (1950 a 1969) para 2,4% (1992 a 1999). Os TNEs (carcinoides)/carcinomas de células caliciformes (CCs) apendiculares constituem um subtipo raro (< 5%), consistindo em carcinomas adenoneuroendócrinos mistos. São malignos e acredita-se que representem uma entidade distinta; com frequência, ocorrem com doença avançada, e recomenda-se que sejam tratados como adenocarcinomas, e não como tumores carcinoides.

Tumores neuroendócrinos (carcinoides) do intestino delgado Os TNEs (carcinoides) do intestino delgado (ID) apresentam uma incidência relatada de 0,67/100.000 nos EUA, 0,32/100.000 na Inglaterra e 1,12/100.000 na Suécia e compreendem > 50% de todos os tumores do ID. Observa-se um predomínio do sexo masculino (1,5:1), e a raça afeta sua frequência, sendo a menor frequência observada em asiáticos e a maior frequência observada em afrodescendentes. A idade média de apresentação é de 52 a 63 anos, com ampla faixa (1 a 93 anos). Existem famílias com carcinoides do ID familiares, porém esses casos são muito raros; com frequência, são múltiplos; 9 a 18% ocorrem no jejuno, 70 a 80% são encontrados no íleo, e 70% ocorrem a uma distância de 6 cm da valva ileocecal. Quarenta por cento apresentam < 1 cm de diâmetro; 32% têm 1 a 2 cm, e 29% têm > 2 cm. Em geral são bem diferenciados, mas costumam ser invasivos, e 1,2% é de localização intramucosa, 27% penetra na submucosa e 20% invadem a muscular própria. Ocorrem metástases em 47 a 58% em média (faixa de 20 a

100%). Ocorrem metástases hepáticas em 38%, para os linfonodos em 37% e em locais mais distantes em 20 a 25%. Causam uma acentuada reação fibrótica, que pode levar à obstrução intestinal. O tamanho do tumor representa uma importante variável na frequência das metástases. Entretanto, até mesmo pequenos TNEs (carcinoides) do ID (< 1 cm) apresentam metástases em 15 a 25% dos casos, enquanto essa proporção aumenta para 58 a 100% nos tumores com 1 a 2 cm de diâmetro. Os carcinoides também ocorrem no duodeno, e 31% sofrem metástases. Os tumores duodenais < 1 cm praticamente nunca metastizam, enquanto 33% daqueles > 2 cm tiveram metástases. Os TNEs (carcinoides) do ID constituem a causa mais comum (60 a 87%) da síndrome carcinoide e são discutidos em uma seção posterior **(Quadro 113.7)**. Os fatores de prognóstico importantes estão listados no **Quadro 113.5**, e os fatores de importância particular consistem em extensão do tumor, índice de proliferação por graduação e estágio **(Quadro 113.4)**. A sobrevida global de cinco anos é de 55 a 75%, mas varia de maneira acentuada com a extensão da doença, alcançando 65 a 90% na doença localizada, enquanto é de 66 a 72% no comprometimento regional e 36 a 43% com doença a distância.

QUADRO 113.7 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM SÍNDROME CARCINOIDE**

	Porcentagem (faixa)	
	Na apresentação	**Durante a evolução da doença**
Sinais/sintomas		
Diarreia	32-93%	68-100%
Rubor	23-100%	45-96%
Dor	10%	34%
Asma/sibilos	4-14%	3-18%
Pelagra	0-7%	0-5%
Nenhum	12%	22%
Presença de cardiopatia carcinoide	11-40%	14-41%
Demografia		
Homens	46-59%	46-61%
Idade		
Média	57 anos	59,2 anos
Faixa	25-79 anos	18-91 anos
Localização do tumor		
Intestino anterior	5-14%	0-33%
Intestino médio	57-87%	60-100%
Intestino posterior	1-7%	0-8%
Desconhecido	2-21%	0-26%

Tumores neuroendócrinos (carcinoides) retais Os TNEs (carcinoides) retais representam 27% de todos os TNE-GIs (carcinoides) e 16% de todos os TNEs, e sua frequência está aumentando. Nos dados do U.S. SEER, eles atualmente têm uma incidência de 0,86/100.000 por ano (a partir de 0,2/100.000 por ano, em 1973) e representam 1 a 2% de todos os tumores retais. São encontrados em cerca de 1 em cada 1.500/2.500 proctoscopias/colonoscopias ou em 0,05 a 0,07% dos indivíduos submetidos a esses procedimentos. Quase todos ocorrem entre 4 e 13 cm acima da linha denteada. Os carcinoides retais são, em sua maioria, pequenos, com < 1 cm de diâmetro em 66 a 80% dos casos, e raramente metastizam (5%). Os tumores entre 1 e 2 cm podem metastizar em 5 a 30%, e aqueles > 2 cm, que são incomuns, em > 70%. A maioria invade apenas a submucosa (75%); 2,1% estão confinados à mucosa, 10% à camada muscular, e 5% às estruturas adjacentes. Histologicamente são, em sua maioria, bem diferenciados (98%), e 72% são de grau 1 e 28% de grau 2 de acordo com ENETS/OMS **(Quadro 113.4)**. A sobrevida global é de 88%; todavia, depende muito do estágio, com sobrevida de cinco anos de 91% para a doença localizada, de 36 a 49% para a doença regional e de 20 a 32% para a doença a distância. Os fatores de risco estão listados no **Quadro 113.5** e incluem, em particular, tamanho do tumor, profundidade da invasão, presença de metástases, diferenciação e classificação TNM e grau recente.

Tumores neuroendócrinos (carcinoides) brônquicos Os TNEs (carcinoides) brônquicos respondem por 25 a 33% de todos os TNEs bem diferenciados e por 90% de todos os TNEs pouco diferenciados, provavelmente devido a uma forte associação ao tabagismo. Sua incidência varia de 0,2 a 2/100.000 por ano nos EUA e em países da Europa e está aumentando a uma taxa de 6% ao ano. São ligeiramente mais frequentes nas mulheres e nos indivíduos brancos em relação aos indivíduos de ascendência hispânica/asiática/africana e são observados mais comumente na sexta década de vida, porém com ocorrência em uma idade mais jovem no caso dos carcinoides típicos (45 anos) em comparação com os carcinoides atípicos (55 anos).

Foram propostas diversas classificações diferentes dos TNE-GIs (carcinoides) brônquicos. Em alguns estudos, são classificados em quatro categorias: carcinoide típico (também denominado tumor carcinoide brônquico, carcinoma de células de Kulchitsky I [KCC, de *Kulchitsky cell carcinoma I*]), carcinoide atípico (também denominado carcinoma neuroendócrino bem diferenciado [KC-II]), carcinoma neuroendócrino de pequenas células intermediário e neuroendocarcinoma de pequenas células (KC-III). Outra classificação proposta inclui três categorias de TNEs pulmonares: benigno ou maligno de baixo grau (carcinoide típico), maligno de baixo grau (carcinoide atípico) e maligno de alto grau (carcinoma pouco diferenciado do tipo de grandes células ou pequenas células). A classificação da OMS inclui quatro categorias gerais: carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma de pequenas células. A razão entre carcinoides típicos e atípicos é de 8 a 10:1; os carcinoides típicos representam 1 a 2% dos tumores pulmonares, os carcinoides atípicos 0,1 a 0,2%, os tumores neuroendócrinos de grandes células 0,3%, e o câncer de pulmão de pequenas células 9,8% de todos os tumores pulmonares. Essas diferentes categorias de TNEs pulmonares apresentam prognósticos diferentes, variando de excelente para o carcinoide típico a sombrio para os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células. A ocorrência de carcinoides pulmonares de grandes células e de pequenas células, mas não carcinoides pulmonares típicos ou atípicos, está relacionada ao tabagismo. A sobrevida de cinco anos é muito influenciada pela classificação do tumor, com sobrevida de 92 a 100% para pacientes com carcinoide típico, de 61 a 88% em caso de carcinoide atípico, de 13 a 57% na presença de tumor neuroendócrino de grandes células, e de 5% no câncer de pulmão de pequenas células.

Tumores neuroendócrinos (carcinoides) gástricos Os TNEs (carcinoides) gástricos respondem por 3 em cada 1.000 neoplasias gástricas e por 1,3 a 2% de todos os carcinoides; sua frequência relativa aumentou 3 a 4 vezes no decorrer das últimas cinco décadas (de 2,2% em 1950 a 9,6% em 2000 a 2007, dados do SEER). No momento, não se sabe ao certo se esse aumento é devido a uma melhor detecção com o uso mais frequente da endoscopia GI alta, ou se é devido a um aumento de sua incidência. Os TNEs (carcinoides) gástricos são classificados em três categorias diferentes, e essa classificação tem implicações importantes para a patogênese, o prognóstico e o tratamento. Cada um deles origina-se a partir de células gástricas de tipo enterocromafim (ECL, de *enterochromaffin-like*), um dos seis tipos de células neuroendócrinas gástricas, na mucosa gástrica. Dois subtipos estão associados a estados de hipergastrinemia, seja a gastrite atrófica crônica (tipo I) (80% de todos os TNEs gástricos [carcinoides]) ou a síndrome de Zollinger-Ellison, que quase sempre constitui parte da síndrome de NEM 1 (tipo II) (6% de todos os casos). Em geral, esses tumores seguem uma evolução benigna, e o tipo I raramente (< 10%) está associado a metástases, enquanto os tumores tipo II são um pouco mais agressivos, com 10 a 30% associados a metástases. Em geral são múltiplos, pequenos e infiltram apenas a submucosa. O terceiro subtipo de TNE gástrico (carcinoide) (tipo III) (esporádico) ocorre sem hipergastrinemia (14 a 25% de todos os carcinoides gástricos) e segue uma evolução agressiva, com desenvolvimento de metástases em 54 a 66% dos casos. Os carcinoides esporádicos costumam ser tumores isolados e volumosos; 50% exibem histologia atípica, e eles podem constituir uma causa da síndrome carcinoide. A sobrevida de cinco anos é de 99 a 100% em pacientes com TNEs (carcinoides) gástricos do tipo I, de 60 a 90% em pacientes com tipo II e 50% naqueles com tipo III.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS (CARCINOIDES)

Tumor neuroendócrino (carcinoide) gastrintestinal/pulmonar sem síndrome carcinoide A idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico varia de 10 a 93 anos, com média de 63 anos para o intestino delgado e 66 anos para o reto. A apresentação é variável e está relacionada ao local de origem e à extensão da disseminação maligna. No apêndice, os TNEs (carcinoides) em geral são encontrados de modo incidental durante uma cirurgia para suspeita de apendicite. Os TNEs (carcinoides) do ID no jejuno-íleo manifestam-se com dor abdominal periódica (51%), obstrução intestinal com íleo/invaginação (31%), tumor abdominal (17%) ou hemorragia digestiva (11%). Devido à natureza imprecisa dos sintomas, o diagnóstico costuma ser retardado em cerca de dois anos a partir do início dos sintomas, com uma faixa de até 20 anos. Os TNEs (carcinoides) duodenais, gástricos e retais são detectados com mais frequência por acaso durante uma endoscopia. Os sintomas mais comuns dos carcinoides retais consistem em melena/sangramento (39%), constipação intestinal (17%) e diarreia (12%). Com frequência, os TNEs brônquicos (carcinoides) são descobertos como uma lesão em uma radiografia de tórax, e 31% dos pacientes são assintomáticos. Os TNEs (carcinoides) tímicos manifestam-se como massas no mediastino anterior, em geral em uma radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax. Os TNEs (carcinoides) ovarianos e testiculares costumam se manifestar como massas, que são descobertas ao exame físico ou na ultrassonografia. Os TNEs (carcinoides) metastáticos no fígado manifestam-se frequentemente na forma de hepatomegalia em um paciente que pode apresentar sintomas mínimos e resultados quase normais das provas de função hepática.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (CARCINOIDES) COM SINTOMAS SISTÊMICOS DEVIDO A PRODUTOS SECRETADOS

No exame imunocitoquímico, os TNEs (carcinoides) GIs/pulmonares podem conter numerosos peptídeos GIs: gastrina, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, taquicininas (substância K, substância P, neuropeptídeo K), glucagon, peptídeo de liberação da gastrina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), PP, grelina, outros peptídeos biologicamente ativos (ACTH, calcitonina, hormônio do crescimento), prostaglandinas e aminas bioativas (serotonina). Essas substâncias podem ou não ser liberadas em quantidades suficientes para causar sintomas. Em vários estudos de pacientes com TNE-GIs (carcinoides) foram encontrados níveis séricos elevados de PP em 43%, de motilina em 14%, de gastrina em 15% e de VIP em 6%. Os TNEs (carcinoides) do intestino anterior têm mais tendência a produzir vários peptídeos GIs do que os TNEs (carcinoides) do intestino médio. A produção ectópica de ACTH que provoca síndrome de Cushing está sendo cada vez mais observada nos carcinoides do intestino anterior (principalmente do trato respiratório) e, em algumas séries, tem sido a causa mais comum da síndrome de ACTH ectópico, sendo responsável por 64% de todos os casos. A acromegalia em consequência da liberação do fator liberador do hormônio do crescimento ocorre nos TNEs (carcinoides) do intestino anterior, assim como a síndrome do somatostatinoma, porém raramente é observada com os TNEs (carcinoides) duodenais. A síndrome sistêmica mais comum com os TNE-GIs (carcinoides) é a síndrome carcinoide, que é discutida em detalhes na seção seguinte.

SÍNDROME CARCINOIDE

Características clínicas As principais características observadas em diversas séries por ocasião da apresentação, bem como durante a evolução da doença, são apresentadas no **Quadro 113.7**. O rubor e a diarreia constituem os dois sintomas mais comuns, ocorrendo em uma média de 69 a 70% dos pacientes inicialmente e em até 78% durante a evolução da doença. O rubor característico é de início súbito; trata-se de um eritema vermelho intenso ou violáceo da parte superior do corpo, em particular do pescoço e da face, com frequência associado a uma sensação de calor e, em certas ocasiões, associado a prurido, lacrimejamento, diarreia ou edema facial. O rubor pode ser precipitado por estresse, álcool, exercício, certos alimentos como queijo, ou determinados agentes, como catecolaminas, pentagastrina e inibidores da recaptação de serotonina. Os episódios de rubor podem ser breves, de 2 a 5 minutos de duração, em particular no início, ou podem durar várias horas, especialmente em uma fase mais tardia da evolução da doença. O rubor costuma estar associado a TNEs (carcinoides) metastáticos do intestino médio, mas também pode ocorrer nos TNEs (carcinoides) do intestino anterior. Nos TNEs brônquicos (carcinoides), o rubor com frequência é prolongado, com várias horas a dias de duração, de coloração avermelhada e associado a salivação, lacrimejamento, diaforese, diarreia e hipotensão. O rubor associado aos TNEs (carcinoides) gástricos também pode ser de coloração avermelhada, porém com distribuição salpicada na face e no pescoço, embora o rubor clássico observado nos TNEs (carcinoides) do intestino médio também possa ocorrer nos TNEs (carcinoides) gástricos. Pode ser provocado por alimentos e ser acompanhado de prurido.

A diarreia em geral ocorre com rubor (85% dos casos), costuma ser descrita como aquosa, e 60% dos pacientes apresentam menos de 1 L/dia de diarreia. Observa-se a presença de esteatorreia em 67% dos casos, e, em 46% dos pacientes, é de > 15 g/dia (normal < 7 g). Pode haver dor abdominal com a diarreia ou independentemente em 10 a 34% dos casos.

As manifestações cardíacas são observadas inicialmente em 11 a 40% (média de 26%) dos pacientes com síndrome carcinoide e em 14 a 41% (média de 30%) em algum momento durante a evolução da doença. A doença cardíaca é devida à formação de placas fibróticas (compostas de células musculares lisas, miofibroblastos e tecido elástico) envolvendo o endocárdio, principalmente no lado direito, embora também possam ocorrer lesões no lado esquerdo em certas ocasiões, em particular na presença de forame oval patente. Os depósitos fibrosos densos localizam-se mais comumente na superfície ventricular da valva tricúspide e, com menos frequência, nas válvulas da valva do tronco pulmonar. Podem resultar em constrição das valvas, e a estenose pulmonar em geral é predominante, enquanto a valva tricúspide com frequência exibe abertura fixa, resultando em predomínio da regurgitação. De modo global, nos pacientes com cardiopatia carcinoide, 90 a 100% apresentam insuficiência tricúspide, 43 a 59% têm estenose tricúspide, 50 a 81% têm insuficiência pulmonar, 25 a 59% têm estenose pulmonar e 11% (0 a 25%) têm lesões do lado esquerdo. Até 80% dos pacientes com lesões cardíacas desenvolvem insuficiência cardíaca. As lesões situadas no lado esquerdo são muito menos extensas, são observadas em 30% das necropsias e, com mais frequência, afetam a valva mitral. Até 80% dos pacientes com lesões cardíacas exibem evidências de insuficiência cardíaca. Por ocasião do diagnóstico, em várias séries, 27 a 43% dos pacientes encontram-se na classe I da New York Heart Association, 30 a 40% estão na classe II, 13 a 31% estão na classe III, e 3 a 12% estão na classe IV. No momento, há relatos de um declínio na frequência e na gravidade da cardiopatia carcinoide, com ocorrência média em 20% dos pacientes e ocorrência em menos de 3 a 4% em alguns relatos. Ainda não foi definido se essa diminuição é devida ao uso disseminado de análogos da somatostatina, os quais controlam a liberação de agentes bioativos que se acredita estejam envolvidos na mediação da doença cardíaca.

Outras manifestações clínicas incluem sibilos ou sintomas semelhantes aos da asma (8 a 18%), lesões cutâneas semelhantes à pelagra (2 a 25%) e comprometimento da função cognitiva. Foram relatados diversos problemas não cardíacos, devido ao aumento do tecido fibroso, incluindo fibrose retroperitoneal causando obstrução uretral, doença de Peyronie do pênis, fibrose intra-abdominal e oclusão das artérias ou das veias mesentéricas.

Biopatologia Foi constatada a ocorrência da síndrome carcinoide em 8% de 8.876 pacientes com TNE-GIs (carcinoides), com uma taxa de 1,7 a 18,4% em diferentes estudos. Ocorre apenas quando concentrações suficientes dos produtos secretados pelo tumor alcançam a circulação sistêmica. Em 91 a 100% dos casos, isso ocorre após o aparecimento de metástases para o fígado. Raramente, os TNE-GIs (carcinoides) primários com metástases nodais e invasão retroperitoneal extensa, os TNEps (carcinoides) com linfonodos retroperitoneais ou os TNEs (carcinoides) do pulmão ou do ovário com acesso direto à circulação sistêmica podem causar síndrome carcinoide sem metástases hepáticas. Nem todos os TNE-GIs (carcinoides) exibem a mesma propensão a metastizar e a causar a síndrome carcinoide **(Quadro 113.3)**. Os TNEs (carcinoides) do intestino médio são responsáveis por 57 a 67% dos casos de síndrome carcinoide, os TNEs (carcinoides) do intestino anterior, por 0 a 33%, os do intestino posterior, por 0 a 8%, e os de localização primária desconhecida, por 2 a 26% **(Quadros 113.3 e 113.7)**.

Um dos principais produtos secretores dos TNE-GIs (carcinoides) envolvidos na síndrome carcinoide é a serotonina (5-HT) **(Fig. 113.1)**, que é sintetizada a partir do triptofano. Até 50% do triptofano dietético podem ser utilizados nessa via de síntese pelas células tumorais, e isso pode resultar em suprimentos inadequados para conversão em niacina; por conseguinte, alguns pacientes (2,5%) desenvolvem lesões semelhantes à pelagra. A serotonina exerce numerosos efeitos biológicos, que incluem estimulação da secreção intestinal com inibição da absorção, estimulação de aumentos da motilidade intestinal e estimulação da fibrogênese. Em vários estudos, 56 a 88% de todos os TNE-GIs (carcinoides) foram associados à produção excessiva de serotonina; entretanto 12 a 26% dos pacientes não apresentaram síndrome carcinoide. Em um estudo, a serotonina plaquetária exibiu uma elevação em 96% dos pacientes com TNEs do intestino médio (carcinoides), em 43% daqueles com tumores do intestino anterior e em 0% dos pacientes com tumores do intestino posterior. Em 90 a 100% dos pacientes com a síndrome carcinoide, há evidências de superprodução de serotonina. Acredita-se que a serotonina seja predominantemente responsável pela diarreia. Pacientes com síndrome carcinoide apresentam aumento da motilidade colônica com tempo de trânsito reduzido e, possivelmente, uma alteração secretora/absorvível, que é compatível com as ações conhecidas da serotonina no intestino, mediadas principalmente pelos receptores 5-HT_3 e, em menor grau, 5-HT_4. Os antagonistas dos receptores da serotonina (em particular os antagonistas 5-HT_3) aliviam a diarreia em muitos pacientes, mas não em todos eles. Foi relatado que um inibidor da triptofano 5-hidroxilase, LX-1031, que inibe a síntese de serotonina nos tecidos periféricos, provoca uma redução de 44% na frequência de evacuações e uma melhora de 20% na forma das fezes em pacientes com síndrome carcinoide. Estudos adicionais sugerem que as taquicininas podem ser mediadores importantes da diarreia em alguns pacientes. Em um estudo, os níveis plasmáticos de taquicininas exibiram uma correlação com os sintomas de diarreia. A serotonina não parece estar envolvida no rubor, visto que os antagonistas dos receptores de serotonina não aliviam o rubor. Em pacientes com carcinoides gástricos, acredita-se que o rubor pruriginoso vermelho e salpicado característico seja devido à liberação de histamina, visto que os antagonistas dos receptores H_1 e H_2 podem impedir sua ocorrência. Numerosos estudos mostraram que as taquicininas (substância P, neuropeptídeo K) são armazenadas nos TNE-GIs (carcinoides) e liberadas durante os episódios de rubor. Entretanto, alguns estudos demonstraram que a octreotida pode aliviar o rubor induzido pela pentagastrina nesses pacientes, sem alterar o aumento estimulado na substância P plasmática, sugerindo que outros mediadores devem estar envolvidos no rubor. Foi relatada uma correlação entre os níveis plasmáticos de taquicininas (mas não os níveis de substância P) e o rubor. A liberação de prostaglandinas pode estar envolvida na mediação da diarreia ou do rubor, porém existem dados divergentes. Tanto a histamina quanto a serotonina podem ser responsáveis pelos sibilos e pelas reações fibróticas que acometem o coração, causando doença de Peyronie e fibrose intra-abdominal.

O mecanismo exato da cardiopatia permanece incerto, embora evidências crescentes sustentem um papel central para a serotonina. Os pacientes com doença cardíaca apresentam níveis plasmáticos mais elevados de neurocinina A, substância P, peptídeo natriurético atrial (ANP, de *atrial natriuretic peptide*), pró-peptídeo natriurético cerebral, cromogranina A e activina A, bem como maior excreção urinária de 5-HIAA.

A doença cardíaca valvar causada pelo supressor do apetite, a dexfenfluramina, é histologicamente indistinguível daquela observada na doença carcinoide. Além disso, os agonistas dos receptores de dopamina que contêm esporão do centeio (ergot), usados para a doença de Parkinson (pergolida, cabergolina), causam doença cardíaca valvar, que se assemelha estreitamente àquela observada na síndrome carcinoide. Além disso, em estudos de animais, ocorre formação de placas/fibroses valvares após tratamento prolongado com serotonina, bem como em animais com deficiência do gene do transportador de 5-HIAA, resultando em incapacidade de inativar a serotonina. Os metabólitos da fenfluramina, bem como os agonistas dos receptores de dopamina, exibem alta afinidade pelo receptor de serotonina do subtipo 5-HT_{2B}, cuja ativação provoca reconhecidamente mitogênese dos fibroblastos. Os subtipos dos receptores de serotonina 5-$HT_{1B,1D,2A,2B}$ normalmente são expressos nas células intersticiais das valvas cardíacas nos seres humanos. Sabe-se que ocorrem altos níveis de receptores 5-HT_{2B} nas valvas cardíacas, bem como nos fibroblastos cardíacos e cardiomiócitos. Estudos realizados com culturas de células intersticiais provenientes de valvas cardíacas humanas demonstraram que esses fármacos valvulopáticos induzem mitogênese por meio da ativação dos receptores 5-HT_{2B} e estimulação da suprarregulação do fator de crescimento transformador β e biossíntese do colágeno. Essas observações sustentam a conclusão de que a superprodução de serotonina pelos TNE-GIs (carcinoides) é importante na mediação das alterações valvares, possivelmente por meio da ativação dos receptores 5-HT_{2B} no endocárdio. Tanto a magnitude da produção excessiva de serotonina quanto a quimioterapia prévia constituem importantes preditores de progressão da doença cardíaca, enquanto os pacientes com níveis plasmáticos elevados de ANP apresentam prognóstico mais sombrio. Os níveis plasmáticos de fator de crescimento do tecido conectivo estão elevados em muitas condições fibróticas; os níveis elevados são observados em pacientes com cardiopatia carcinoide e se correlacionam com a presença de disfunção ventricular direita e com a extensão da regurgitação valvar em pacientes com TNE-GIs (carcinoides).

Os pacientes podem desenvolver uma síndrome carcinoide típica ou, raramente, atípica (Fig. 113.1). Nos pacientes com a forma típica, que é produzida caracteristicamente por TNEs (carcinoides) do intestino médio, a conversão do triptofano em 5-HTP constitui a etapa limitadora de velocidade (Fig. 113.1). Uma vez formado o 5-HTP, ele é rapidamente convertido em 5-HT e armazenado em grânulos secretores do tumor ou nas plaquetas. Uma pequena quantidade permanece no plasma e é convertida em 5-HIAA, que aparece na urina em grandes quantidades. Esses pacientes apresentam um reservatório de serotonina de tamanho aumentado, níveis elevados de serotonina no sangue e nas plaquetas e aumento do 5-HIAA urinário. Alguns TNE-GIs (carcinoides) provocam uma síndrome carcinoide atípica que se acredita seja causada por uma deficiência da enzima dopa-descarboxilase; por conseguinte, o 5-HTP não pode ser convertido em 5-HT (serotonina), sendo secretado na corrente sanguínea (Fig. 113.1). Nesses pacientes, os níveis plasmáticos de serotonina estão normais, porém os níveis urinários podem estar aumentados, visto que certa quantidade de 5-HTP é convertida em 5-HT no rim. Em geral, o 5-HTP e a 5-HT urinários estão aumentados, porém os níveis urinários de 5-HIAA estão apenas discretamente elevados. Os carcinoides do intestino anterior têm mais tendência a causar uma síndrome carcinoide atípica; entretanto, eles também podem provocar uma síndrome carcinoide típica.

Uma das complicações da síndrome carcinoide mais imediata que comporta risco à vida é o desenvolvimento de uma crise carcinoide. Essa crise carcinoide é mais comum em pacientes que apresentam sintomas intensos ou níveis urinários acentuadamente aumentados de 5-HIAA (i.e., > 200 mg/dia). A crise pode ocorrer de modo espontâneo; entretanto, em geral é provocada por determinados procedimentos, como anestesia, quimioterapia, cirurgia, biópsia, endoscopia ou exames radiológicos, como durante a realização de biópsias, embolização da artéria hepática e cateterismo de vasos. Pode ser provocada por estresse ou procedimentos leves como palpação repetida do tumor durante o exame físico. Os pacientes desenvolvem rubor intenso, diarreia, dor abdominal, anormalidades cardíacas, incluindo taquicardia, hipertensão ou hipotensão e confusão ou estupor. Se não for tratada de maneira adequada, pode constituir um evento terminal.

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CARCINOIDE E TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (CARCINOIDES)

O diagnóstico da síndrome carcinoide baseia-se na determinação da serotonina urinária ou plasmática ou de seus metabólitos na urina. A determinação do 5-HIAA é usada com mais frequência. Podem ocorrer elevações falso-positivas se o paciente ingerir alimentos ricos em serotonina, como bananas, abacaxi, nozes, noz-pecã, abacate ou noz da nogueira, ou se estiver em uso de certos medicamentos (xaropes para a tosse contendo guaifenesina, paracetamol, salicilatos, inibidores da recaptação de serotonina ou L-dopa). A faixa normal para a excreção urinária diária de 5-HIAA é de 2 a 8 mg/dia. Em um estudo, foi observada uma superprodução de serotonina em 92% dos pacientes com síndrome carcinoide, e, em outro estudo, o 5-HIAA teve uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 100% para síndrome carcinoide. A superprodução de serotonina *não* é sinônimo de presença da síndrome carcinoide clínica, visto que 12 a 26% dos pacientes com superprodução de serotonina não apresentam evidências clínicas da síndrome carcinoide.

A maioria dos médicos utiliza apenas a taxa de excreção urinária do 5-HIAA; entretanto, os níveis de serotonina plasmáticos e plaquetários, quando disponíveis, podem fornecer informações adicionais. Os níveis plaquetários de serotonina são mais sensíveis do que o 5-HIAA urinário, porém em geral não estão disponíveis. Foi constatada uma correlação de uma única determinação dos níveis plasmáticos de 5-HIAA com os valores na urina de 24 horas, levantando a possibilidade de que a dosagem plasmática poderia substituir a coleta de urina padronizada, em virtude de sua maior conveniência e possibilidade de evitar coletas incompletas ou inadequadas. Como os pacientes portadores de TNES do intestino anterior (carcinoides) podem produzir uma síndrome carcinoide atípica, se houver suspeita dessa síndrome, e os níveis urinários de 5-HIAA estiverem minimamente elevados ou normais, devem-se medir outros metabólitos urinários do triptofano, como 5-HTP e 5-HT **(Fig. 113.1)**.

O rubor é observado em várias outras doenças, incluindo mastocitose sistêmica, leucemia mieloide crônica com liberação aumentada de histamina, menopausa, reações ao álcool ou glutamato e efeitos colaterais da clorpropamida, bloqueadores dos canais de cálcio e ácido nicotínico. Nenhuma dessas condições provoca aumento dos níveis urinários de 5-HIAA.

O diagnóstico de tumor carcinoide pode ser sugerido pela síndrome carcinoide, por sintomas abdominais recorrentes em um indivíduo de aspecto saudável ou pela descoberta de hepatomegalia ou metástases hepáticas associadas a sintomas mínimos. Deve-se suspeitar de TNES (carcinoides) ileais, que representam 25% de todos os carcinoides clinicamente detectados, em pacientes com obstrução intestinal, dor abdominal, rubor ou diarreia.

Os níveis séricos de cromogranina A estão elevados em 56 a 100% dos pacientes com TNE-GIs (carcinoides), e os níveis estão correlacionados com a massa tumoral. Os níveis séricos de cromogranina não são específicos dos TNE-GIs (carcinoides), visto que também estão elevados em pacientes com TNEps e outros TNEs. Além disso, um importante problema é causado por fármacos antissecretores de ácido potentes, como os inibidores da bomba de prótons (omeprazol e fármacos relacionados), visto que eles quase invariavelmente provocam elevação dos níveis plasmáticos de cromogranina A; a elevação ocorre rapidamente (3 a 5 dias) com uso contínuo, e os níveis elevados sobrepõem-se aos níveis observados em muitos pacientes com TNEs. Os níveis plasmáticos de enolase neurônio-específica também são usados como marcador de TNE-GIs (carcinoides), porém são menos sensíveis do que a cromogranina A e estão aumentados em apenas 17 a 47% dos pacientes. Foram propostos novos marcadores, incluindo a pancreastatina (um produto de degradação da cromogranina A) e a activina A. A primeira não é afetada pelos inibidores da bomba de prótons; entretanto, sua sensibilidade e especificidade ainda não estão estabelecidas. Foi relatada uma correlação das elevações dos níveis plasmáticos de activina com a presença de doença cardíaca, com sensibilidade de 87% e especificidade de 57%.

TRATAMENTO

SÍNDROME CARCINOIDE E TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (CARCINOIDES) NÃO METASTÁTICOS

SÍNDROME CARCINOIDE

O tratamento consiste em evitamento das condições que precipitam o rubor, suplementação dietética com nicotinamida, tratamento da insuficiência cardíaca com diuréticos, tratamento dos sibilos com broncodilatadores orais e controle da diarreia com agentes antidiarreicos, como loperamida e difenoxilato. Se os pacientes ainda tiverem sintomas, os antagonistas dos receptores de serotonina ou os análogos da somatostatina **(Fig. 113.2)** constituem os fármacos de escolha.

Existem 14 subclasses de receptores de serotonina, e não se dispõe de antagonistas para muitos deles. Os antagonistas dos receptores 5-HT_1 e 5-HT_2, metisergida, ciproheptadina e cetanserina, foram todos usados para controlar a diarreia, porém em geral não reduzem o rubor. O uso da metisergida é limitado, visto que o fármaco pode causar fibrose retroperitoneal ou intensificá-la. A cetanserina diminui a diarreia em 30 a 100% dos pacientes. Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 (ondansetrona, tropisetrona, alosetrona) podem controlar a diarreia e a náusea em até 100% dos pacientes e, em certas ocasiões, melhorar o rubor. Uma combinação de antagonistas dos receptores H_1 e H_2 da histamina (i.e., difenidramina e cimetidina ou ranitidina) pode controlar o rubor em pacientes com carcinoides do intestino anterior. O inibidor da triptofano 5-hidroxilase, o telotristate etiprato, diminuiu a frequência de evacuações em 44% dos casos e melhorou a consistência das fezes em 20%.

Na atualidade, os análogos sintéticos da somatostatina (octreotida, lanreotida) constituem os agentes mais amplamente usados para controlar os sintomas de pacientes com síndrome carcinoide **(Fig. 113.2)**. Esses fármacos mostram-se efetivos para aliviar os sintomas e diminuir os níveis urinários de 5-HIAA em pacientes com essa síndrome. A octreotida-LAR e a lanreotida-SR/autogel (Somatuline) (formulações de liberação sustentada, que possibilitam injeções mensais) controlam os sintomas em 74 e 68% dos pacientes, respectivamente, com síndrome carcinoide e exibem uma resposta bioquímica em 51 e 64%, respectivamente. Os pacientes com sintomas discretos a moderados em geral são tratados no início com 100 µg de octreotida SC, a cada 8 horas, e, em seguida, começam com formas de depósito mensais de ação longa (octreotida-LAR ou lanreotida-autogel). Quarenta por cento dos pacientes escapam do controle depois de um período mediano de quatro meses, e pode ser necessário aumentar a dose de depósito, bem como suplementá-la com a formulação de ação mais curta, a octreotida SC. A pasireotida (SOM230) é um análogo da somatostatina com seletividade mais ampla (receptores de somatostatina de alta afinidade [sst_1, sst_2, sst_3, sst_5]) do que a octreotida/lanreotida (sst_2, sst_5). Em um estudo de fase II de pacientes com síndrome carcinoide refratária, a pasireotida controlou os sintomas em 27% dos casos.

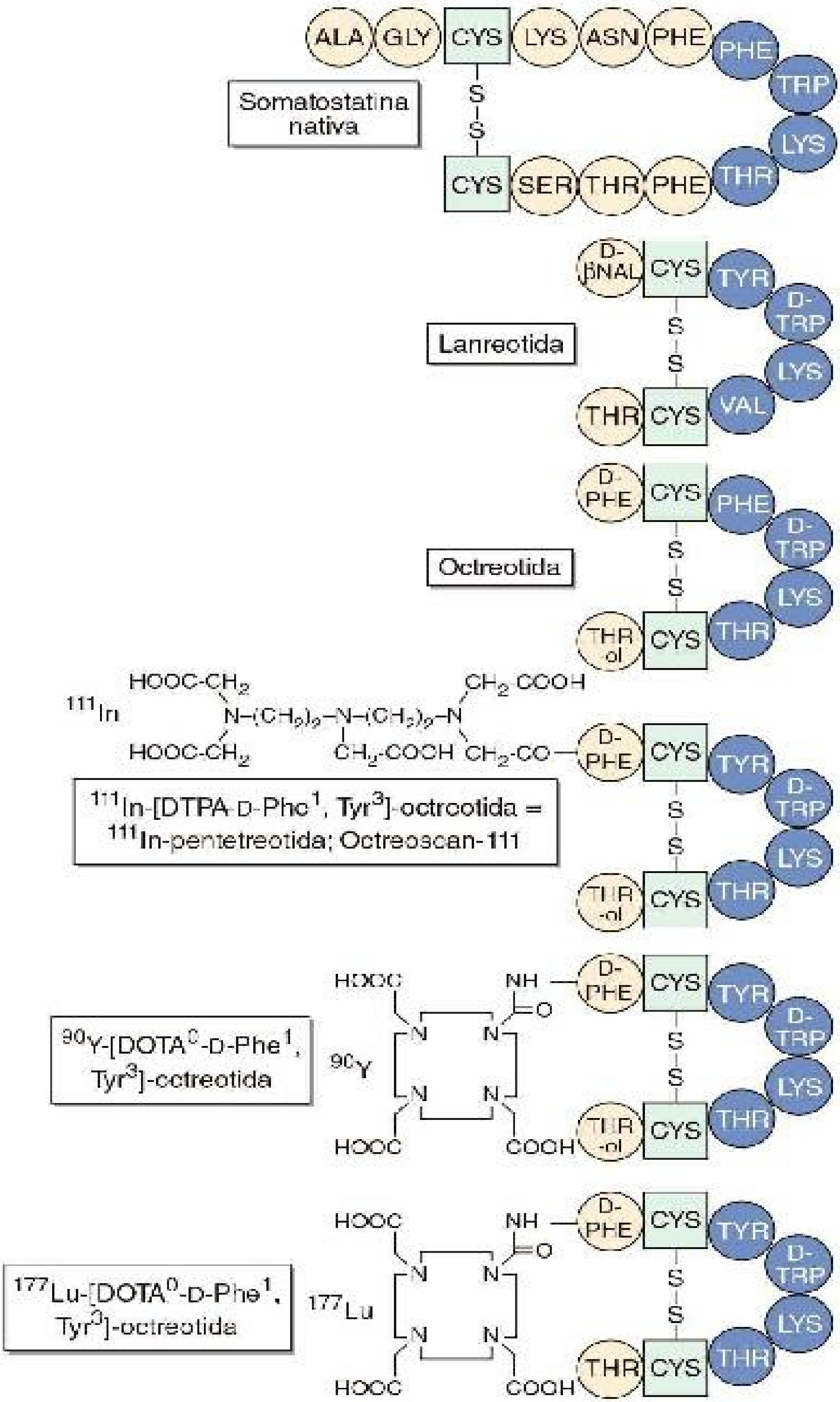
ALA
GLY
CYS
LYS
ASN
PHE
PHE
TRP
LYS
THR
PHE
THR
SER
CYS
S
S
Somatostatina nativa
D-βNAL
CYS
TYR
D-TRP
LYS
VAL
CYS
THR
S
S
Lanreotida
D-PHE
CYS
PHE
D-TRP
LYS
THR
CYS
THR-ol
S
S
Octreotida
^{111}In
HOOC-CH$_2$
N–(CH$_2$)$_2$–N–(CH$_2$)$_2$–N
HOOC-CH$_2$
CH$_2$-COOH
CH$_2$ COOH
CH$_2$-CO
D-PHE
CYS
TYR
D-TRP
LYS
THR
CYS
THR-ol
S
S
^{111}In-[DTPA-D-Phe^1, Tyr^3]-octreotida =
^{111}In-pentetreotida; Octreoscan-111
HOOC
NH
O
N
N
N
N
^{90}Y
HOOC
COOH
D-PHE
CYS
TYR
D-TRP
LYS
THR
CYS
THR-ol
S
S
^{90}Y-[DOTA^0-D-Phe^1, Tyr^3]-octreotida
HOOC
NH
O
N
N
N
N
^{177}Lu
HOOC
COOH
D-PHE
CYS
TYR
D-TRP
LYS
THR
CYS
THR
S
S
^{177}Lu-[DOTA^0-D-Phe^1, Tyr^3]-octreotida

FIGURA 113.2 Estrutura da somatostatina e análogos sintéticos usados para indicações diagnósticas ou terapêuticas.

A cardiopatia carcinoide está associada a uma diminuição da sobrevida média (3,8 anos) e, por conseguinte, deve ser investigada e cuidadosamente avaliada em todos os pacientes com síndrome carcinoide. O ecocardiograma transtorácico continua sendo um elemento-chave no estabelecimento do diagnóstico de cardiopatia carcinoide e na determinação da extensão e do tipo de anormalidades cardíacas. O tratamento com diuréticos e análogos da somatostatina pode reduzir os efeitos hemodinâmicos negativos e a insuficiência cardíaca secundária. Ainda não foi esclarecido se o tratamento de longo prazo com esses fármacos irá diminuir a progressão da cardiopatia carcinoide. A valvuloplastia por balão para valvas com estenose ou a cirurgia de valva cardíaca podem ser necessárias.

Nos pacientes com crises carcinoides, os análogos da somatostatina mostram-se efetivos tanto no tratamento da condição quanto na prevenção de seu desenvolvimento durante eventos precipitantes conhecidos, como cirurgia, anestesia, quimioterapia e estresse. Recomenda-se que a octreotida, em uma dose de 150 a 250 μg SC, a cada 6 a 8 horas, seja usada 24 a 48 horas antes da anestesia e, em seguida, continuada durante todo procedimento.

Na atualidade, dispõe-se de preparados de liberação prolongada de octreotida (octreotida-LAR [liberação de ação prolongada], 10, 20, 30 mg) e de lanreotida (lanreotida-PR [liberação prolongada, lanreotida-autogel], 60, 90, 120 mg), que são amplamente utilizados, visto que sua administração facilita bastante o tratamento de longo prazo. A octreotida-LAR (30 mg/mês) proporciona um nível plasmático ≥ 1 ng/mL durante 25 dias, enquanto isso requer 3 a 6 injeções por dia da forma sem liberação prolongada. A lanreotida-autogel (Somatuline) é administrada a cada 4 a 6 semanas.

Ocorrem efeitos colaterais de curto prazo em até 50% dos pacientes. A dor no local da injeção e os efeitos colaterais relacionados ao trato GI (59% com desconforto, 15% com náusea, diarreia) são os mais comuns. Em geral, são de curta duração e não interrompem o tratamento. Os efeitos colaterais de longo prazo importantes consistem em formação de cálculos biliares, esteatorreia e intolerância à glicose. Em um estudo, a incidência global de cálculos biliares/barro biliar foi de 52%, e 7% dos pacientes apresentaram doença sintomática exigindo tratamento cirúrgico.

Foi relatado ser o interferon α efetivo no controle dos sintomas da síndrome carcinoide, isoladamente ou em combinação com embolização da artéria hepática. Com interferon α isoladamente, a taxa de resposta é de 30 a 70%, ao passo que, com o uso de interferon α e embolização da artéria hepática, a diarreia foi controlada por 1 ano em 43%, e o rubor, em 86% dos casos. Ocorrem efeitos colaterais em quase todos os pacientes, e o mais frequente consiste em uma síndrome semelhante à gripe (80 a 100%), seguida de anorexia e fadiga, embora esses efeitos colaterais com frequência melhorem com o tratamento continuado. Outros efeitos colaterais mais graves incluem toxicidade da medula óssea, hepatotoxicidade, distúrbios autoimunes e, raramente, efeitos colaterais do SNC (depressão, transtornos mentais, problemas visuais).

A embolização da artéria hepática, isoladamente ou com quimioterapia (quimioembolização), tem sido usada para controlar os sintomas da síndrome carcinoide. Foi relatado que a embolização apenas controla os sintomas em até 76% dos pacientes, enquanto a quimioembolização (5-fluoruracila, doxorrubicina, cisplatina, mitomicina) os controla em 60 a 75% dos pacientes. A embolização da artéria hepática pode apresentar efeitos colaterais importantes, incluindo náusea, vômitos, dor e febre. Em dois estudos, 5 a 7% dos pacientes morreram de complicações da oclusão da artéria hepática.

Outros fármacos foram usados com sucesso em um pequeno número de pacientes para controlar os sintomas da síndrome carcinoide. A paraclorofenilanina pode inibir a triptofano-hidroxilase e, portanto, a conversão do triptofano em 5-HTP. Entretanto, é intolerável para uso de longo prazo em virtude de seus efeitos colaterais graves, incluindo transtornos psiquiátricos. A α-metildopa inibe a conversão da 5-HTP em 5-HT, porém seus efeitos são apenas parciais.

A terapia com radiorreceptores peptídicos (usando radioterapia com análogos da somatostatina marcados radioativamente), o uso de microesferas marcadas radioativamente e outros métodos para tratamento da doença metastática avançada podem facilitar o controle da síndrome carcinoide e são discutidos em uma seção posterior que discute o tratamento da doença avançada.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTRINTESTINAIS (CARCINOIDES) (NÃO METASTÁTICOS)

A cirurgia constitui o único tratamento potencialmente curativo. Como na maioria dos TNE-GIs (carcinoides) a probabilidade de doença metastática aumenta com o aumento de tamanho, a extensão da ressecção cirúrgica é determinada com essas bases. Nos carcinoides apendiculares < 1 cm, uma apendicectomia simples foi curativa em 103 pacientes acompanhados durante um período de até 35 anos. No caso dos TNEs (carcinoides) retais < 1 cm, a ressecção local é curativa. Com os TNEs (carcinoides) do ID < 1 cm, não existe um acordo completo. Tendo em vista que 15 a 69% dos TNEs (carcinoides) do ID com esse tamanho apresentam metástases em diferentes estudos, alguns recomendam uma ressecção ampla, com ressecção em bloco do mesentério adjacente que contém linfonodos. Se o tumor for > 2 cm no caso de TNEs (carcinoides) do reto, do apêndice ou do ID, deve-se proceder a uma cirurgia completa para o câncer.

Isso inclui uma hemicolectomia direita para os TNEs (carcinoides) apendiculares, uma ressecção abdominoperineal ou ressecção anterior baixa para os TNEs (carcinoides) retais e uma ressecção em blocos dos linfonodos adjacentes para os TNEs (carcinoides) do ID. Para os TNEs (carcinoides) apendiculares com 1 a 2 cm de diâmetro, algumas autoridades sugerem uma apendicectomia simples, enquanto outros especialistas preferem uma hemicolectomia direita convencional. Para os TNEs (carcinoides) retais de 1 a 2 cm, recomenda-se a realização de uma ampla excisão local de toda a espessura.

Com os TNEs (carcinoides) gástricos do tipo I ou II, que em geral são < 1 cm, recomenda-se a remoção endoscópica. Nos carcinoides gástricos tipo I ou II, se o tumor for > 2 cm, ou se houver invasão local, alguns recomendam a gastrectomia total, enquanto outros recomendam a antrectomia no tipo I para reduzir a hipergastrinemia, que levou à regressão dos carcinoides em vários estudos. Para os carcinoides tipos I e II de 1 a 2 cm, não existe qualquer consenso, e alguns recomendam o tratamento endoscópico, seguido de tratamento crônico com somatostatina e acompanhamento cuidadoso, enquanto outros recomendam o tratamento cirúrgico. Com os TNEs (carcinoides) gástricos tipo III > 2 cm, recomendam-se a excisão e a remoção dos linfonodos regionais. A maioria dos tumores < 1 cm é tratada endoscopicamente.

A ressecção de metástases hepáticas isoladas ou limitadas pode ser benéfica e será discutida em uma seção posterior sobre o tratamento da doença avançada.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Em geral, os TNEps funcionais manifestam-se clinicamente causados pelo estado de excesso hormonal **(Quadro 113.2)**. Somente em uma fase tardia da evolução da doença é que o próprio tumor provoca sintomas proeminentes, como dor abdominal. Em contrapartida, todos os sintomas decorrentes de TNEps não funcionais são devidos ao próprio tumor. O resultado global disso é que alguns TNEps funcionais podem se manifestar na forma de sintomas graves com um tumor primário pequeno ou indetectável, enquanto os tumores não funcionais em geral se manifestam em uma fase tardia da evolução da doença com tumores grandes, que com frequência são metastáticos. A demora média entre o início dos sintomas contínuos e o diagnóstico de uma síndrome de TNEp funcional é de 4 a 7 anos. Por conseguinte, o diagnóstico frequentemente passa despercebido por longos períodos.

TRATAMENTO

TUMOR NEUROENDÓCRINO PANCREÁTICO (ASPECTOS GERAIS)

O tratamento dos TNEps requer duas estratégias diferentes. Em primeiro lugar, o tratamento deve ser direcionado para o estado de excesso hormonal, como a hipersecreção de ácido gástrico nos gastrinomas ou a hipoglicemia nos insulinomas. Em geral, a secreção ectópica de hormônio provoca os sintomas de apresentação e pode causar complicações que comportam risco à vida. Em segundo lugar, com todos os tumores, exceto os insulinomas, mais de 50% são malignos **(Quadro 113.2)**; por conseguinte, o tratamento também deve ser dirigido contra o próprio tumor. Tendo-se em vista que, em muitos pacientes, esses tumores não são cirurgicamente curáveis, devido à presença de doença avançada por ocasião do diagnóstico, a ressecção cirúrgica para cura, que inclui ambos os aspectos do tratamento, com frequência não é possível.

GASTRINOMA (SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

O gastrinoma é um TNE que secreta gastrina; a hipergastrinemia resultante provoca hipersecreção de ácido gástrico (síndrome de Zollinger-Ellison [SZE]). A hipergastrinemia crônica resulta em acentuada hipersecreção de ácido gástrico e crescimento da mucosa gástrica, com número aumentado de células parietais e proliferação das células ECL gástricas. A hipersecreção de ácido gástrico em geral provoca doença ulcerosa péptica (DUP), que com frequência é refratária e grave, bem como diarreia. Os sintomas iniciais mais comuns consistem em dor abdominal (70 a 100%), diarreia (37 a 73%) e doença do refluxo gastresofágico (DRGE) (30 a 35%); 10 a 20% apresentam apenas diarreia. Embora possam ocorrer úlceras pépticas em localizações incomuns, os pacientes apresentam, em sua maioria, uma úlcera duodenal típica. As observações importantes que devem sugerir esse diagnóstico consistem em DUP com diarreia, DUP de localização incomum ou com múltiplas úlceras, DUP refratária ao tratamento ou persistente, DUP associada a pregas gástricas proeminentes, DUP associada a achados sugestivos de NEM 1 (endocrinopatia, história familiar de úlcera ou endocrinopatia, nefrolitíase) e DUP na ausência de *Helicobacter pylori*. Verifica-se a presença de *H. pylori* em mais de 90% das úlceras pépticas idiopáticas, porém em menos de 50% dos pacientes com gastrinomas. A diarreia crônica inexplicada também deve sugerir SZE.

Cerca de 20 a 25% dos pacientes com SZE apresentam NEM 1 (NEM 1/SZE), e, na maioria dos casos, ocorre hiperparatireoidismo antes do desenvolvimento da SZE. Esses pacientes são tratados de modo diferente daqueles que não apresentam NEM 1 (SZE esporádica); por conseguinte, a NEM 1 deve ser investigada em todos os pacientes com SZE por meio de história familiar e determinação dos níveis plasmáticos de cálcio ionizado e prolactina e níveis plasmáticos de hormônios (paratormônio, hormônio do crescimento).

A maioria dos gastrinomas (50 a 90%) na SZE esporádica é encontrada no duodeno, seguido do pâncreas (10 a 40%) e outros locais intra-abdominais (mesentério, linfonodos, trato biliar, fígado, estômago, ovário). Raramente, o tumor pode acometer locais extra-abdominais (câncer de pulmão, coração). Na NEM 1/SZE, os gastrinomas em geral estão localizados no duodeno (70 a 90%), seguido do pâncreas (10 a 30%), e quase sempre são múltiplos. Cerca de 60 a 90% dos gastrinomas são malignos **(Quadro 113.2)**, com disseminação metastática para os linfonodos e o fígado. Ocorrem metástases a distância para o osso em 12 a 30% dos pacientes com metástases hepáticas.

Diagnóstico O diagnóstico de SZE requer a demonstração de hipergastrinemia em jejum inapropriada, em geral pela demonstração da hipergastrinemia que ocorre com aumento do débito de ácido gástrico basal (DAB) (hipercloridria). Mais de 98% dos pacientes com gastrinomas apresentam hipergastrinemia de jejum, embora, em 40 a 60%, o nível possa estar elevado menos de 10 vezes. Por conseguinte, quando há suspeita do diagnóstico, a determinação da gastrina em jejum em geral constitui o exame inicial. É importante lembrar que os potentes fármacos supressores de ácido gástrico, como os inibidores da bomba de prótons (IBPs) (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol), podem suprimir a secreção ácida o suficiente para causar hipergastrinemia. Em virtude de sua ação de duração prolongada, esses fármacos devem ser reduzidos de modo gradual ou com frequência interrompidos por uma semana antes da determinação da gastrina. A retirada dos IBPs deve ser efetuada com cuidado, visto que pode ocorrer rápido desenvolvimento de complicações de DUP em alguns pacientes, e é melhor realizá-la consultando um serviço de gastrenterologia com experiência nessa área. O uso disseminado dos IBPs pode dificultar o diagnóstico de SZE, sugerindo um diagnóstico falso-positivo, uma vez que esses fármacos causam hipergastrinemia em pacientes tratados com DUP idiopática (sem SZE). Eles levam a um diagnóstico falso-negativo, visto que, nas doses habituais empregadas para o tratamento de pacientes com DUP idiopática, os IBPs controlam os sintomas da maioria dos pacientes portadores de SZE e, dessa maneira, ocultam o diagnóstico. Se houver suspeita de SZE, e o nível de gastrina estiver elevado, é importante mostrar que ele está aumentando quando o PH gástrico é ≤ 2,0, visto que a hipergastrinemia fisiológica secundária à acloridria (gastrite atrófica, anemia perniciosa) constitui uma das causas mais comuns de hipergastrinemia. Quase todos os pacientes com SZE apresentam pH em jejum ≤ 2 quando não estão em uso de agentes antissecretores. Se a gastrina em jejum for > 1.000 pg/mL (aumento de 10 vezes), e o pH for ≤ 2,0, o que ocorre em 40 a 60% dos pacientes com SZE, o diagnóstico de SZE é estabelecido após excluir a possibilidade de síndrome do antro retido pela anamnese. Em pacientes que apresentam hipergastrinemia com gastrina em jejum < 1.000 pg/mL (aumento < 10 vezes) e pH gástrico ≤ 2,0, outras condições, como infecções por *H. pylori*, hiperplasia/hiperfunção das células G do antro, obstrução da saída gástrica e, raramente, insuficiência renal, podem simular uma SZE. Para estabelecer o diagnóstico nesse grupo, devem-se efetuar uma determinação do DAB e um teste provocativo com secretina. Nos pacientes com SZE sem cirurgia redutora prévia de ácido gástrico, o DAB está em geral (> 90%) elevado (i.e., > 15 mEq/h). O teste provocativo com secretina costuma ser positivo, sendo as maiores sensibilidade (94%) e especificidade (100%) alcançadas com o critério de um aumento > 120 pg/mL acima do nível basal. Lamentavelmente, o diagnóstico de SZE está se tornando cada vez mais difícil. Isso se deve não apenas ao uso disseminado de IBPs (levando a resultados falso-positivos, bem como mascarando a apresentação da SZE), mas também há estudos recentes demonstrando que muitos dos *kits* de gastrina comerciais usados pela maioria dos laboratórios para determinar os níveis séricos de gastrina em jejum não são confiáveis. Em um estudo, 7 de 12 *kits* de gastrina comerciais testados avaliaram de modo impreciso a concentração sérica verdadeira de gastrina, principalmente pelo fato de que os anticorpos empregados tinham uma especificidade inapropriada para as diferentes formas circulantes de gastrina e não eram adequadamente validados. Com o uso desses *kits* comerciais, houve tanto uma subestimativa quanto uma superestimativa dos níveis séricos de gastrina em jejum. Para evitar esse problema, é necessário usar um dos cinco *kits* seguros identificados ou, de modo alternativo, encaminhar o paciente a um centro com experiência no estabelecimento do diagnóstico ou, se isso não for possível, entrar em contato com esse centro e usar o ensaio de gastrina recomendado. É essencial realizar um ensaio de gastrina acurado para a dosagem precisa do nível sérico de gastrina em jejum, bem como para determinar os níveis de gastrina durante o teste provocativo com secretina, de modo que o diagnóstico de SZE não pode ser estabelecido com segurança sem uma dessas determinações.

TRATAMENTO SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

A hipersecreção de ácido gástrico em pacientes com SZE pode ser controlada, em quase todos os casos, por medicamentos antissecretores gástricos orais. Em virtude de sua longa duração de ação e potência, o que possibilita a administração de uma dose 1 ou 2 vezes ao dia, os IBPs (inibidores da H^+, K^+-ATPase) constituem os fármacos de escolha. Os antagonistas do receptor H_2 de histamina também são efetivos, embora sejam necessárias doses mais frequentes (a cada 4 a 8 horas), com doses altas. Nos pacientes portadores de NEM 1 com hiperparatireoidismo, a correção deste último aumenta a sensibilidade aos agentes antissecretores gástricos e diminui o débito ácido basal. O tratamento de longo prazo com IBPs (> 15 anos) demonstrou ser seguro e efetivo, sem desenvolvimento de taquifilaxia. Embora os pacientes com SZE, em particular os que apresentam NEM 1, desenvolvam TNEs (carcinoides) gástricos com mais frequência, não existem dados sugerindo que o uso de longo prazo dos IBPs aumente esse risco nesses pacientes. Com o uso prolongado de IBPs em pacientes com SZE, pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência de vitamina B_{12}; por esse motivo, os níveis dessa vitamina devem ser avaliados durante o acompanhamento. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso de IBPs a longo prazo pode estar associado a uma incidência aumentada de fraturas ósseas; todavia, até o momento, não existe esse tipo de relato em pacientes com SZE.

Com a maior capacidade de controlar a hipersecreção ácida, mais de 50% dos pacientes que não são curados (> 60% dos pacientes) morrem de causas relacionadas ao tumor. Por ocasião da apresentação, a realização cuidadosa de exames de imagem é essencial para localizar a extensão do tumor, a fim de definir o tratamento apropriado. Cerca de 33% dos pacientes apresentam metástases hepáticas, e, em < 15% desses pacientes, a doença é limitada, de modo que a ressecção cirúrgica pode ser possível. A cura cirúrgica a curto prazo é possível em 60% de todos os pacientes sem NEM 1/SZE ou metástases hepáticas (40% de todos os pacientes) e em 30% dos pacientes a longo prazo. Naqueles que apresentam NEM 1/SZE, a cura cirúrgica de longo prazo é rara, visto que os tumores são múltiplos, com frequência com metástases para os linfonodos. Estudos cirúrgicos demonstraram que a ressecção bem-sucedida do gastrinoma não apenas diminui a probabilidade de desenvolver metástases hepáticas, como também aumenta a taxa de sobrevida relacionada com a doença. Por conseguinte, todos os pacientes com gastrinomas sem NEM 1/SZE ou alguma condição clínica capaz de limitar a expectativa de vida devem ser submetidos à cirurgia por um cirurgião experiente para o tratamento desses distúrbios.

INSULINOMAS

O insulinoma é um TNE do pâncreas que se acredita seja derivado das células β que secretam ectopicamente insulina, resultando em hipoglicemia. A idade média de ocorrência é de 40 a 50 anos. Os sintomas clínicos mais comuns são devidos ao efeito da hipoglicemia sobre o SNC (sintomas neuroglicêmicos) e consistem em confusão, cefaleia, desorientação, dificuldades visuais, comportamento irracional e até mesmo coma. Além disso, a maioria dos pacientes apresenta sintomas devido à liberação excessiva de catecolaminas em consequência da hipoglicemia, incluindo sudorese, tremores e palpitações. Esses episódios costumam estar associados ao jejum.

Em geral, os insulinomas são pequenos (> 90% têm < 2 cm) e não costumam ser múltiplos (90%); apenas 5 a 15% são malignos, e quase invariavelmente ocorrem apenas no pâncreas, com distribuição igual pela cabeça, pelo corpo e pela cauda do pâncreas.

Deve-se suspeitar da presença de insulinoma em todos os pacientes com hipoglicemia, em particular quando existe uma história sugerindo ataques provocados pelo jejum, ou quando se obtém uma história familiar de NEM 1. A insulina é sintetizada na forma de pró-insulina, que consiste em uma cadeia α de 21 aminoácidos e uma cadeia β de 30 aminoácidos conectados por um peptídeo de conexão de 33 aminoácidos (peptídeo C). Nos insulinomas, além dos níveis plasmáticos elevados de insulina, são encontrados níveis plasmáticos elevados de pró-insulina, e os níveis de peptídeo C estão aumentados.

Diagnóstico O diagnóstico de insulinoma requer a demonstração de um nível plasmático elevado de insulina por ocasião da hipoglicemia. Várias outras condições podem causar hipoglicemia de jejum, como o uso inadvertido ou subreptício de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais, doença hepática grave, alcoolismo, nutrição precária e outros tumores extrapancreáticos. Além disso, a hipoglicemia pós-prandial pode ser causada por diversas condições que confundem o diagnóstico de insulinoma. Nesse contexto, é particularmente importante a ocorrência aumentada de hipoglicemia após cirurgia de derivação gástrica para obesidade, que hoje é amplamente realizada. Foi descrita uma nova entidade, a insulinomatose, que pode causar hipoglicemia e simular os insulinomas. Ocorre em 10% dos pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente e se caracteriza pelo aparecimento de múltiplos macro/microadenomas que expressam insulina, e ainda não se sabe ao certo como diferenciar essa entidade do insulinoma no pré-operatório. O exame mais confiável para estabelecer o diagnóstico de insulinoma consiste em um jejum de até 72 horas com determinação dos níveis séricos de glicose, peptídeo C, pró-insulina e insulina a cada 4 a 8 horas. Se, em qualquer momento, o paciente se tornar sintomático, ou se os níveis de glicose estiverem persistentemente < 2,2 mmol/L (40 mg/dL), o teste deve ser encerrado, e devem ser obtidas amostras para repetição dos exames já mencionados antes da administração de glicose. Cerca de 70 a 80% dos pacientes irão desenvolver hipoglicemia durante as primeiras 24 horas, e 98%, dentro de 48 horas. Nos indivíduos normais não obesos, os níveis séricos de insulina devem diminuir < 43 pmol/L (< 6 μU/mL) quando o nível de glicemia cai para < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL), e a razão entre insulina e glicose é < 0,3 (em mg/dL). Além de ter um nível de insulina > 6 μU/mL quando a glicemia é < 40 mg/dL, alguns pesquisadores também exigem níveis séricos elevados de peptídeo C e pró-insulina, razão insulina/glicose > 0,3 e nível plasmático diminuído de β-hidroxibutirato para estabelecer o diagnóstico de insulinoma. Pode ser difícil diferenciar o uso subreptício de insulina ou de agentes hipoglicemiantes dos insulinomas. A combinação dos níveis de pró-insulina (normais nos usuários de insulina exógena/agentes hipoglicemiantes), dos níveis de peptídeo C (baixos nos usuários de insulina exógena), dos anticorpos anti-insulina (positivos nos usuários de insulina exógena) e da determinação dos níveis de sulfonilureias no soro ou no plasma permite o estabelecimento do diagnóstico correto. O diagnóstico de insulinoma foi complicado pela introdução de ensaios específicos para a insulina, que também não interagem com a pró-insulina, assim como muitos dos radioimunoensaios (RIAs, de *radioimmunoassays*) mais antigos, e que, portanto, fornecem níveis plasmáticos mais baixos de insulina. A maior utilização desses ensaios específicos para insulina resultou em um aumento no número de pacientes com insulinomas que apresentam níveis plasmáticos de insulina mais baixos (< 6 μU/mL) do que aqueles propostos como característicos dos insulinomas por RIA. Nesses pacientes, a determinação dos níveis de pró-insulina e de peptídeo C por ocasião da hipoglicemia mostra-se particularmente útil para estabelecer o diagnóstico correto. A obtenção de um nível elevado de pró-insulina quando o nível de glicose em jejum é < 45 mg/dL é sensível e específica.

TRATAMENTO INSULINOMAS

Apenas 5 a 15% dos insulinomas são malignos; por conseguinte, após a realização de exames de imagem apropriados (ver adiante), deve-se realizar a cirurgia. Em diferentes estudos, 75 a 100% dos pacientes são curados pela cirurgia. Antes da cirurgia, a hipoglicemia pode ser controlada com pequenas refeições frequentes e com o uso de diazóxido (150 a 800 mg/dia). O diazóxido é uma benzotiadiazida cujo efeito hiperglicemiante é atribuído à inibição da liberação de insulina. Seus efeitos colaterais consistem em retenção de sódio e sintomas GIs, como náusea. Cerca de 50 a 60% dos pacientes respondem ao diazóxido. Outros agentes efetivos em alguns pacientes para controlar a hipoglicemia incluem o verapamil e a difenil-hidantoína. Os análogos da somatostatina de ação longa, como a octreotida e a lanreotida, são agudamente efetivos em 40% dos pacientes. Todavia, a octreotida deve ser usada com cuidado, visto que esse fármaco inibe a secreção do hormônio do crescimento e pode alterar os níveis plasmáticos de glucagon; por esse motivo, pode agravar a hipoglicemia em alguns pacientes.

Para os 5 a 15% dos pacientes com insulinomas malignos, esses fármacos ou análogos da somatostatina são utilizados inicialmente. Em um pequeno número de pacientes com insulinomas, alguns com tumores malignos, foi relatado que os inibidores do mTOR (everolimo, rapamicina) controlam a hipoglicemia. Se não forem efetivos, podem ser usados vários tratamentos antitumorais, como embolização da artéria hepática, quimioembolização, quimioterapia e radioterapia com receptor peptídico (ver adiante).

Os insulinomas, que em geral são benignos (> 90%) e de localização intrapancreática, são cada vez mais submetidos à ressecção usando uma abordagem laparoscópica, que apresenta taxas de morbidade mais baixas. Essa abordagem exige a localização pré-operatória do insulinoma em exames de imagem.

GLUCAGONOMAS

O glucagonoma é um TNE do pâncreas que secreta quantidades excessivas de glucagon, causando uma síndrome distinta caracterizada por dermatite, intolerância à glicose ou diabetes melito e perda de peso. Os glucagonomas ocorrem principalmente entre 45 e 70 anos. O tumor é clinicamente anunciado por uma dermatite característica (eritema necrolítico migratório) (67 a 90%), acompanhada de intolerância à glicose (40 a 90%), perda de peso (66 a 96%), anemia (33 a 85%), diarreia (15 a 29%) e tromboembolismo (11 a 24%). O exantema característico em geral começa na forma de eritema anular nas áreas intertriginosas e ao redor dos orifícios, em particular na virilha ou nas nádegas. Subsequentemente, torna-se elevado, e formam-se bolhas; quando estas sofrem ruptura, aparecem áreas de erosão. As lesões podem aumentar e diminuir. O desenvolvimento de um exantema semelhante em pacientes que recebem tratamento com glucagon sugere que a erupção cutânea constitui um efeito direto da hiperglucagonemia. Um achado laboratorial característico é a hipoaminoacidemia, que é observada em 26 a 100% dos pacientes.

Em geral, os glucagonomas são tumores volumosos por ocasião do diagnóstico (5 a 10 cm). Cerca de 50 a 80% ocorrem na cauda do pâncreas. Cerca de 50 a 82% exibem evidências de disseminação metastática por ocasião da apresentação, em geral para o fígado. Raramente, os glucagonomas são extrapancreáticos e, em geral, ocorrem isoladamente.

Foram descritas duas novas entidades que também podem causar hiperglucagonemia e que podem simular os glucagonomas. A doença de Mahvah é causada por uma mutação P86S homozigota do receptor de glucagon humano. Essa doença está associada ao desenvolvimento de hiperplasia de células α, hiperglucagonemia e ocorrência de TNEps não funcionais. Uma segunda doença, denominada *adenomatose de células de glucagon*, pode simular clinicamente a síndrome de glucagonoma e caracteriza-se pela presença de ilhotas hiperplásicas que se coram positivamente para glucagon, em lugar de glucagonoma solitário.

Diagnóstico O diagnóstico é confirmado pela demonstração de um nível plasmático elevado de glucagon. Em geral os níveis plasmáticos de glucagon ultrapassam 1.000 pg/mL (o normal é < 150 pg/mL) em 90% dos casos; em 7%, situam-se entre 500 e 1.000 pg/mL e, em 3%, são < 500 pg/mL. Nessa última década, foi observada uma tendência a níveis mais baixos por ocasião do diagnóstico. Um nível plasmático de glucagon > 1.000 pg/mL é considerado diagnóstico de glucagonoma. Outras doenças que produzem níveis plasmáticos elevados de glucagon incluem cirrose, cetoacidose diabética, doença celíaca, insuficiência renal, pancreatite aguda, hipercorticismo, insuficiência hepática, estresse intenso e jejuno prolongado ou hiperglucagonemia familiar, bem como tratamento com danazol. Com exceção da cirrose, esses distúrbios não aumentam o glucagon plasmático para mais de 500 pg/mL.

O eritema migratório necrolítico não é patognomônico do glucagon e ocorre em distúrbios mieloproliferativos, hepatite B, desnutrição, síndrome do intestino curto, doença inflamatória intestinal, deficiência de zinco e distúrbios de má absorção.

TRATAMENTO GLUCAGONOMAS

Em 50 a 80% dos pacientes, verifica-se a presença de metástases hepáticas, de modo que a ressecção cirúrgica curativa não é possível. A cirurgia citorredutora em pacientes com doença avançada ou outros tratamentos antitumorais podem ser benéficos (ver adiante). Os análogos da somatostatina de ação longa, como a octreotida e a lanreotida, melhoram a erupção cutânea em 75% dos pacientes e podem melhorar também a perda de peso, a dor e a diarreia, porém em geral não exercem efeito sobre a intolerância à glicose.

SÍNDROME DO SOMATOSTATINOMA

A síndrome do somatostatinoma é causada por um TNE que secreta quantidades excessivas de somatostatina, causando uma síndrome distinta caracterizada por diabetes melito, doença da vesícula biliar, diarreia e esteatorreia. Não existe distinção geral na literatura entre um tumor que contém imunorreatividade semelhante à somatostatina (somatostatinoma) e que produz (11 a 45%) ou não (55 a 90%) uma síndrome clínica (síndrome do somatostatinoma) pela secreção de somatostatina. Em uma revisão de 173 casos de somatostatinomas, apenas 11% estavam associados à síndrome do somatostatinoma. A idade média é de 51 anos. Os somatostatinomas ocorrem principalmente no pâncreas e no intestino delgado, e a frequência dos sintomas e a ocorrência da síndrome de somatostatinoma diferem em cada localização. Cada um dos sintomas habituais é mais comum nos somatostatinomas pancreáticos do que nos intestinais: diabetes melito (95% vs. 21%), doença da vesícula biliar (94% vs. 43%), diarreia (92% vs. 38%), esteatorreia (83% vs. 12%), hipocloridria (86% vs. 12%) e perda de peso (90% vs. 69%). A síndrome do somatostatinoma ocorre em 30 a 90% dos somatostatinomas pancreáticos e em 0 a 5% dos somatostatinomas do ID. Em várias séries, 43% de todos os TNEs duodenais contêm somatostatina; todavia, raramente verifica-se a presença (< 2%) da síndrome. Os somatostatinomas ocorrem no pâncreas em 56 a 74% dos casos, sendo a cabeça do pâncreas a localização primária.

Os tumores costumam ser solitários (90%) e volumosos (tamanho médio de 4,5 cm). As metástases hepáticas são comuns, sendo observadas em 69 a 84% dos pacientes. Os somatostatinomas são raros em pacientes com NEM 1 e ocorrem em apenas 0,65% dos casos.

A somatostatina é um tetradecapeptídeo amplamente distribuído no SNC e no trato GI, onde atua como neurotransmissor ou exerce ações parácrinas e autócrinas. Trata-se de um poderoso inibidor de muitos processos, incluindo liberação de quase todos os hormônios, secreção ácida, secreções intestinal e pancreática e absorção intestinal. As manifestações clínicas estão, em sua maioria, diretamente relacionadas a essas ações inibitórias.

Diagnóstico Na maioria dos casos, os somatostatinomas foram encontrados acidentalmente, por ocasião de uma colecistectomia ou durante uma endoscopia. A presença de corpúsculos de psamoma em um tumor duodenal deve, em particular, levantar suspeita. Os tumores duodenais que contêm somatostatina estão cada vez mais associados à doença de von Recklinghausen (NF-1) **(Quadro 113.6)**. A maioria desses tumores (> 98%) não provoca a síndrome do somatostatinoma. O diagnóstico dessa síndrome exige a demonstração de níveis plasmáticos elevados de somatostatina.

TRATAMENTO SOMATOSTATINOMAS

Os tumores pancreáticos são frequentemente metastáticos (70 a 92%) por ocasião de sua apresentação, enquanto 30 a 69% dos somatostatinomas do ID possuem metástases. A cirurgia constitui o tratamento de escolha para aqueles que não apresentam metástases hepáticas disseminadas. Os sintomas em pacientes com a síndrome do somatostatinoma também são melhorados pelo tratamento com octreotida.

VIPomas

Os VIPomas são TNEs que secretam quantidades excessivas de VIP, provocando uma síndrome distinta caracterizada por diarreia de grande volume, hipopotassemia e desidratação. Essa síndrome é também denominada síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático e síndrome WDHA para diarreia aquosa (*watery diarrhea*), hipopotassemia e acloridria, que alguns pacientes desenvolvem. A idade média dos indivíduos com essa síndrome é de 49 anos; todavia, pode ocorrer em crianças, e, nesse caso, em geral é causada por um ganglioneuroma ou ganglioneuroblastoma.

Os principais sintomas consistem em diarreia de grande volume (100%) intensa o suficiente para causar hipopotassemia (80 a 100%), desidratação (83%), hipocloridria (54 a 76%) e rubor (20%). A diarreia é de natureza secretora, persiste durante o jejum e é quase sempre > 1 L/dia e, em 70% dos casos, > 3 L/dia. Em vários estudos, a diarreia foi inicialmente intermitente em até 50% dos pacientes. A maioria dos pacientes não apresenta esteatorreia concomitante (16%), e o volume aumentado de fezes é devido à excreção aumentada de sódio e de potássio que, em conjunto com os ânions, é responsável pela osmolalidade das fezes. Com frequência, os pacientes apresentam hiperglicemia (25 a 50%) e hipercalcemia (25 a 50%).

O VIP é um peptídeo de 28 aminoácidos que é um neurotransmissor importante, ubiquamente presente no SNC e no trato GI. Suas ações conhecidas consistem em estimulação da secreção clorídrica bem como efeitos sobre a contratilidade do músculo liso, inibição da secreção ácida e efeitos vasodilatadores, que explicam a maioria das características da síndrome clínica.

Nos adultos, 80 a 90% dos VIPomas são de localização pancreática, enquanto o restante é devido a feocromocitomas secretores de VIP, carcinoides intestinais e, raramente, ganglioneuromas. Em geral, esses tumores são solitários, 50 a 75% estão localizados na cauda do pâncreas, e 37 a 68% apresentam metástases hepáticas por ocasião do diagnóstico. Em crianças < 10 anos, a síndrome costuma ser causada por ganglioneuromas ou ganglioblastomas e é menos frequentemente maligna (10%).

Diagnóstico O diagnóstico exige a demonstração de um nível plasmático elevado de VIP e a presença de diarreia de grande volume. Foi sugerido um volume de fezes < 700 mL/dia para excluir o diagnóstico de VIPoma. Quando o paciente faz jejum, é possível excluir diversas doenças que podem causar diarreia acentuada, visto que a diarreia de grande volume não persiste durante o jejum. Outras doenças que podem produzir diarreia secretora de grande volume incluem gastrinomas, abuso crônico de laxativos, síndrome carcinoide, mastocitose sistêmica, raramente câncer medular da tireoide, diarreia diabética, espru e Aids. Entre essas condições, apenas os VIPomas causam um acentuado aumento dos níveis plasmáticos de VIP. Pode ser particularmente difícil detectar clinicamente o uso subreptício crônico de laxativos/diuréticos. Por conseguinte, em um paciente com diarreia crônica inexplicada, deve-se efetuar uma triagem para laxativos, que irá detectar muitos, mas nem todos, os indivíduos que fazem abuso de laxativos. Os níveis plasmáticos elevados de VIP não devem constituir a única base para o diagnóstico de VIPomas, visto que podem ser observados em alguns estados diarreicos, incluindo doença inflamatória intestinal, após ressecção do intestino delgado e enterite por radiação. Além disso, a nesidioblastose pode simular VIPomas, causando níveis plasmáticos elevados de VIP, diarreia e até mesmo localização falso-positiva na região pancreática na cintilografia para receptores de somatostatina.

TRATAMENTO VIPomas

O tratamento inicial mais importante nesses pacientes consiste em corrigir a desidratação, a hipopotassemia e as perdas eletrolíticas com reposição hidreletrolítica. Esses pacientes podem necessitar de 5 L/dia de líquidos e > 350 mEq/dia de potássio. Tendo em vista que 37 a 68% dos adultos com VIPomas apresentam doença metastática no fígado por ocasião da apresentação, não é possível curar cirurgicamente um número significativo de pacientes. Nesses pacientes, os análogos da somatostatina de ação longa, como a octreotida e a lanreotida, constituem os fármacos de escolha.

A octreotida e a lanreotida controlam a diarreia em curto e longo prazo em 75 a 100% dos pacientes. Naqueles que não respondem, a combinação de glicocorticoides e octreotida/lanreotida demonstrou ser útil em um pequeno número de pacientes. Outros fármacos cuja utilidade foi relatada em pequeno número de pacientes incluem prednisona (60 a 100 mg/dia), clonidina, indometacina, fenotiazinas, loperamida, lidamidina, lítio, propranolol e metoclopramida. O tratamento da doença avançada com cirurgia citorredutora, embolização, quimioembolização, quimioterapia, radioterapia, ablação com radiofrequência e radioterapia com receptor peptídico pode ser útil (ver adiante).

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS NÃO FUNCIONAIS (TNEp-NFs)

Os TNEp-NFs e os TNEs que se originam no pâncreas e que secretam ou não seus produtos não provocam síndrome clínica significativa. Os sintomas são produzidos inteiramente pelo próprio tumor. Os TNEp-NFs secretam cromogranina A (90 a 100%), cromogranina B (90 a 100%), α-HCG (gonadotrofina coriônica humana, de *human chorionic gonadotropin*) (40%), enolase neurônio-específica (31%) e β-HCG (20%). Como 40 a 90% secretam PP, eles também são frequentemente denominados PPomas. Como os sintomas são devidos à massa tumoral, os pacientes com TNEp-NFs costumam procurar assistência médica tardiamente durante a evolução da doença com tumores invasivos e metástases hepáticas (64 a 92%), e os tumores em geral são volumosos (72% são > 5 cm). Em geral, os TNEp-NFs são solitários, exceto em pacientes com NEM 1, nos quais são múltiplos. Ocorrem principalmente na cabeça do pâncreas. Embora esses tumores não produzam uma síndrome funcional, os estudos imunocitoquímicos mostram que eles sintetizam numerosos peptídeos e não podem ser diferenciados dos TNEps funcionais por imunocitoquímica. Em NEM 1, 80 a 100% dos pacientes apresentam TNEp-NFs microscópicos, que se tornam volumosos ou sintomáticos em uma minoria dos casos (0 a 13%). Na doença de VHL, 12 a 17% dos pacientes desenvolvem TNEp-NFs, e, em 4%, esses tumores são ≥ 3 cm de diâmetro.

Os sintomas mais comuns consistem em dor abdominal (30 a 80%), icterícia (20 a 35%) e perda de peso, fadiga ou sangramento; 10 a 35% são encontrados de modo incidental. O período médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de cinco anos.

Diagnóstico O diagnóstico é estabelecido por confirmação histológica em um paciente sem sintomas clínicos ou níveis plasmáticos hormonais elevados de uma das síndromes estabelecidas. A principal dificuldade no diagnóstico reside em distinguir o TNEp-NF de um tumor pancreático não endócrino, que é mais comum, bem como de um TNEp funcional. Embora os níveis de cromogranina A estejam elevados em quase todos os pacientes, isso não é específico da doença, visto que essa elevação pode ser encontrada em TNEps funcionais, TNE-GIs (carcinoides) e outros distúrbios neuroendócrinos. As elevações dos níveis plasmáticos de PP devem sugerir fortemente o diagnóstico em um paciente com massa pancreática, visto que os níveis costumam estar normais em pacientes com adenocarcinomas pancreáticos. O nível plasmático elevado de PP não é diagnóstico desse tumor, visto que está elevado em várias outras condições, como insuficiência renal crônica, idade avançada, condições inflamatórias, abuso de álcool, pancreatite, hipoglicemia, período pós-prandial e diabetes melito. A obtenção de uma cintilografia positiva com receptor de somatostatina em um paciente com massa pancreática deve sugerir a presença de TNEp/TNEp-NF, mais do que um tumor não endócrino.

TRATAMENTO TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS NÃO FUNCIONAIS (TNEp-NFs)

A sobrevida global de pacientes com TNEp-NF esporádico é de 30 a 63% em cinco anos, com sobrevida mediana de seis anos. Lamentavelmente, a ressecção cirúrgica curativa só pode ser considerada em uma minoria desses pacientes, visto que 64 a 92% apresentam doença metastática difusa. O tratamento precisa ser dirigido contra o próprio tumor utilizando as diversas modalidades discutidas adiante para a doença avançada. O tratamento dos TNEp-NFs em pacientes com NEM 1 ou naqueles com doença de VHL é controverso. A maioria recomenda a ressecção cirúrgica de qualquer tumor com > 2 a 3 cm de diâmetro; entretanto, não existe consenso com os TNEp-NFs menores nesses distúrbios hereditários, e a maioria recomenda uma cuidadosa vigilância desses pacientes. O tratamento dos pequenos TNEp-NFs (≤ 2 cm) assintomáticos e esporádicos também é controverso. A maioria desses tumores consiste em lesões de baixo grau ou de grau intermediário, e < 7% são malignos. Alguns defendem uma abordagem não cirúrgica com acompanhamento regular e cuidadoso, enquanto outros recomendam uma abordagem cirúrgica, considerando especialmente uma abordagem cirúrgica laparoscópica.

GRFomas

Os GRFomas são TNEs que secretam quantidades excessivas do fator liberador do hormônio do crescimento (GRF, de *growth hormone- releasing factor*), provocando acromegalia. O GRF é um peptídeo de 44 aminoácidos, e 25 a 44% dos TNEps exibem imunorreatividade ao GRF, embora seja raramente secretado. Os GRFomas são tumores pulmonares em 47 a 54% dos casos, TNEps em 29 a 30%, e carcinoides do ID em 8 a 10%; até 12% ocorrem em outros locais. Os pacientes têm uma idade média de 38 anos, e os sintomas em geral são provocados pela acromegalia ou pelo próprio tumor. A acromegalia causada por GRFomas é indistinguível da acromegalia clássica. Os tumores pancreáticos costumam ser volumosos (> 6 cm), e verifica-se a presença de metástases hepáticas em 39% dos casos. Deve-se suspeitar de sua presença em qualquer paciente com acromegalia e tumor abdominal, paciente com NEM 1 apresentando acromegalia ou paciente sem adenoma hipofisário com acromegalia ou associado a hiperprolactinemia, que ocorre em 70% dos GRFomas. Os GRFomas constituem uma causa incomum de acromegalia. Ocorrem GRFomas em < 1% dos pacientes com NEM 1. O diagnóstico é estabelecido por ensaios plasmáticos para o GRF e o hormônio do crescimento. A maioria dos GRFomas apresenta níveis plasmáticos de GRF > 300 pg/mL (normal < 5 pg/mL para os homens, < 10 pg/mL para as mulheres). Os pacientes com GRFomas também apresentam níveis plasmáticos elevados do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) similares àqueles observados na acromegalia clássica. A cirurgia constitui o tratamento de escolha se não houver metástases difusas. Os análogos da somatostatina de ação longa, como a octreotida e a lanreotida, constituem os agentes de escolha, com resposta em 75 a 100% dos pacientes.

OUTRAS SÍNDROMES RARAS DE TUMORES ENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Ocorre síndrome de Cushing (ACTHoma) devido a um TNEp em 4 a 16% de todos os casos de síndrome de Cushing ectópica. Ocorre em 5% dos casos de gastrinomas esporádicos, quase sempre em pacientes com metástases hepáticas, e constitui um fator de prognóstico sombrio independente. Raramente, relata-se a ocorrência de hipercalcemia paraneoplásica devido a TNEps que liberam um peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP, de *parathyroid hormone-related peptide*), um material semelhante ao PTH, ou um fator desconhecido. Os tumores costumam ser volumosos, e, em geral, verifica-se a presença de metástases hepáticas. A maioria (88%) parece ser decorrente da liberação de PTHrP. Em certas ocasiões, os TNEps podem causar síndrome carcinoide. Várias síndromes de TNEps muito raras envolvendo poucos casos (menos do que cinco) foram descritas; incluem um TNEp produtor de renina em um paciente com hipertensão; TNEps secretores de hormônio luteinizante, resultando em masculinização ou diminuição da libido; um TNEp secretor de eritropoetina, resultando em policitemia; TNEps secretores de IGF-II, causando hipoglicemia, e TNEps secretores de enteroglucagon, resultando em hipertrofia do intestino delgado, estase do cólon/ID e má absorção **(Quadro 113.2)**. Foram propostos vários outros TNEps funcionais possíveis, porém a maioria das autoridades os classifica como TNEps indefinidos ou não funcionais, visto que, em cada caso, foram descritos numerosos pacientes com elevações plasmáticas hormonais semelhantes que não provocaram qualquer sintoma. Incluem TNEps secretores de calcitonina, neurotensina (neurotensinoma), PP (PPoma) e grelina **(Quadro 113.2)**.

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

A localização do tumor primário e o conhecimento da extensão da doença são essenciais para o tratamento apropriado de todos os TNE-GIs (carcinoides) e TNEps. Sem a realização de estudos apropriados de localização, não é possível determinar se o paciente é candidato à ressecção cirúrgica (curativa ou citorredutora), ou se necessita de tratamento antitumoral, ou estabelecer se o paciente está respondendo às terapias antitumorais, ou efetuar classificação/estadiamento apropriados da doença do paciente para definir o prognóstico.

São utilizados numerosos métodos para localização do tumor em ambos os tipos de TNE, incluindo exames de imagem transversais (TC, ressonância magnética [RM], ultrassonografia transabdominal), angiografia seletiva, cintilografia com receptores de somatostatina (SRS, de *somatostatin receptor scintigraphy*) e tomografia por emissão de pósitrons. Nos TNEps, a ultrassonografia endoscópica (USE) e a localização funcional pela determinação dos gradientes hormonais venosos também foram relatadas como úteis. Os carcinoides brônquicos em geral são detectados por uma radiografia de tórax convencional e avaliados por TC. Os carcinoides retais, duodenais, colônicos e gástricos costumam ser identificados por endoscopia GI. Em virtude de sua ampla disponibilidade, a TC e a RM são, em geral, usadas inicialmente para estabelecer a localização dos TNEs primários, bem como a extensão da doença. Os TNEs são tumores hipervasculares, e tanto na RM quanto na TC é essencial o realce com contraste para obter uma sensibilidade máxima, e recomenda-se que seja geralmente usada a cintilografia de fase tripla. A capacidade dos exames de imagem transversal e, em menor grau, da SRS de detectar os TNEs é uma função do tamanho do tumor. Na TC e na RM, são detectados < 10% dos tumores com < 1 cm de diâmetro, 30 a 40% dos tumores com 1 a 3 cm, e > 50% dos tumores com > 3 cm. Muitos TNE-GIs (carcinoides) primários são pequenos, assim como os insulinomas e gastrinomas duodenais, e com frequência não são detectados por exame de imagem transversal, enquanto a maioria dos outros TNEps se manifesta tardiamente na evolução da doença e é volumosa (> 4 cm). A angiografia seletiva é mais sensível e localiza 60 a 90% de todos os TNEs; todavia, hoje, é usada com pouca frequência. Para a detecção de metástases hepáticas, a TC e a RM são mais sensíveis do que a ultrassonografia, e, com os avanços recentes, 5 a 25% dos pacientes com metástases hepáticas são omitidos pela TC e/ou RM.

Os TNEps, bem como os TNE-GIs (carcinoides), hiperexpressam frequentemente (> 80%) receptores de somatostatina de alta afinidade tanto nos tumores primários quanto nas metástases. Dos cinco tipos de receptores de somatostatina (sst_{1-5}), a octreotida radiomarcada liga-se com alta afinidade ao sst_2 e ao sst_5, exibe menor afinidade pelo sst_3 e afinidade muito baixa por sst_1 e sst_4. Entre 80 e 100% dos TNE-GIs (carcinoides) e TNEps possuem sst_2, e muitos também apresentam os outros quatro subtipos de sst. A interação com esses receptores pode ser usada para localizar esses tumores, bem como para localizar TNEs, utilizando análogos da somatostatina radiomarcados (SRS). Nos EUA, em geral emprega-se a [^{111}In-DTPA-D-^{1}Phe] octreotida (octreoscan) com detecção por câmera gama utilizando a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, de *single-photon emission computed tomography*). Numerosos estudos, conduzidos principalmente na Europa, que utilizaram análogos da somatostatina marcados com gálio-68 e detecção por tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*), demonstraram uma sensibilidade ainda maior do que a SRS com análogos da somatostatina marcados com ^{111}In. Embora ainda não tenha aprovação nos EUA, existem diversos centros que começaram a usar essa abordagem. Em virtude de sua sensibilidade e capacidade de localizar o tumor em todo o corpo, a SRS constitui a modalidade de imagem inicial de escolha para a localização dos TNEs tanto primários quanto metastáticos. A SRS localiza o tumor em 73 a 95% dos pacientes com TNE-GIs (carcinoides) e em 56 a 100% dos pacientes com TNEps, exceto os insulinomas. Em geral, os insulinomas são pequenos e apresentam uma baixa densidade de receptores de sst, de modo que a SRS é positiva em apenas 12 a 50% dos pacientes com insulinomas. A SRS identifica > 90 a 95% dos pacientes com metástases hepáticas devido a TNE. A **Figura 113.3** mostra um exemplo da sensibilidade aumentada da SRS em um paciente com tumor TNE-GI (carcinoide). A TC mostrou uma única metástase hepática, enquanto a SRS demonstrou três metástases no fígado em múltiplas localizações. Podem ser obtidas respostas falso-positivas ocasionais com a SRS (12% em um estudo), visto que numerosos outros tecidos normais, bem como doenças, podem apresentar altas densidades dos receptores sst, incluindo granulomas (sarcoide, tuberculose, etc.), doenças da tireoide (bócio, tireoidite) e linfócitos ativados (linfomas, infecções de feridas). Quando são identificadas metástases hepáticas pela SRS, para planejar o tratamento apropriado, recomenda-se a realização de TC ou de RM (com contraste) para definir o tamanho e a localização exata das metástases, visto que a SRS não fornece informações sobre o tamanho do tumor. Para os TNEps no pâncreas, a USE mostra-se altamente sensível, localizando 77 a 100% dos insulinomas, que ocorrem quase exclusivamente dentro do pâncreas. A ultrassonografia endoscópica é menos sensível para os tumores extrapancreáticos. Está sendo cada vez mais usada em pacientes com NEM 1 e, em menor grau, com doença de VHL, para detectar pequenos TNEps não identificados com outras modalidades, ou para avaliações seriadas de TNEps para estabelecer alterações de tamanho ou a ocorrência de crescimento rápido em pacientes cuja cirurgia foi adiada. A USE com avaliação citológica também é utilizada com frequência para diferenciar um TNEp-NF de um adenocarcinoma pancreático ou outro tumor pancreático não endócrino. Não raramente, os pacientes apresentam metástases hepáticas devido a um TNE cujo local primário não está bem definido. TNEs do intestino delgado (carcinoides) ocultos estão sendo cada vez mais detectados por enteroscopia com duplo balão ou endoscopia por cápsula.

TC

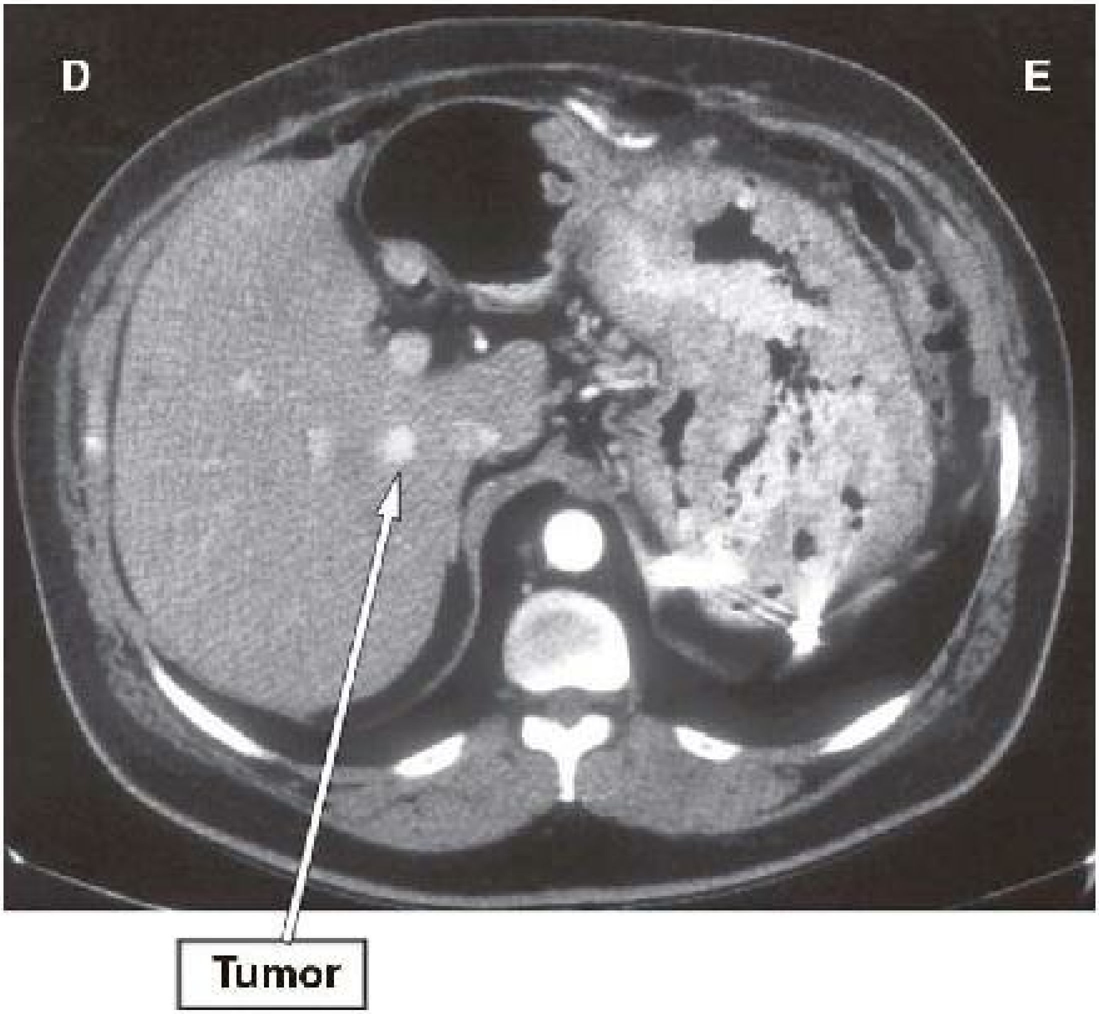

SRS

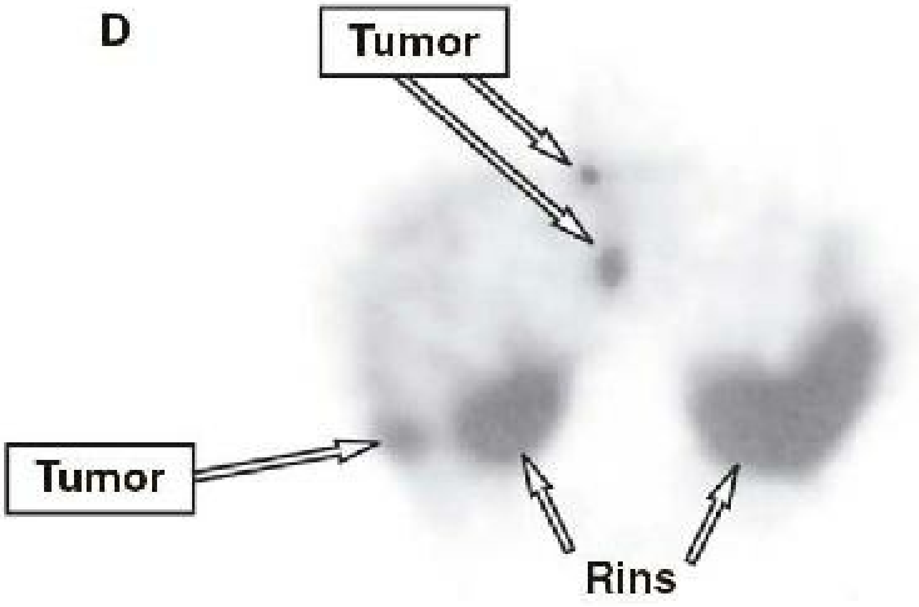
D
Tumor
E
Tumor
Rins

FIGURA 113.3 **Capacidade da tomografia computadorizada (TC)** (*parte superior*) ou da cintilografia com receptores da somatostatina (SRS) (*parte inferior*) para localizar o carcinoide metastático no fígado.

Os insulinomas com frequência hiperexpressam receptores para o peptídeo 1 relacionado com o glucagon (GLP-1, de *glucagon-like peptide-1*), e foram desenvolvidos análogos do GLP-1 radiomarcados capazes de detectar insulinomas ocultos que não são localizados por outras modalidades de imagem. Na atualidade, a localização funcional pela determinação dos gradientes hormonais raramente é usada para os gastrinomas (após injeções intra-arteriais de secretina), porém continua sendo utilizada com frequência em pacientes com insulinoma nos quais outros exames de imagem são negativos (avaliação das concentrações de insulina na veia hepática após injeções intra-arteriais de cálcio). A localização funcional, medindo os gradientes hormonais nos insulinomas ou os gradientes de gastrina nos gastrinomas, constitui um método sensível, que é positivo em 80 a 100% dos pacientes. O teste do cálcio intra-arterial também pode possibilitar a diferenciação da causa da hipoglicemia e indicar se é devida a um insulinoma ou a uma nesidioblastose. Essa última entidade está se tornando cada vez mais importante, devido à frequência crescente de hipoglicemia após cirurgia de derivação gástrica para a obesidade, o que é devido principalmente à nesidioblastose, embora possa ser causado, em certas ocasiões, por um insulinoma.

A PET e o uso de *scanners* híbridos, como TC e SRS, podem ter sensibilidade aumentada. A PET com ^{18}F-fluoro-DOPA em pacientes portadores de carcinoides ou com ^{11}C-5-HTP em pacientes com TNEps ou TNE-GIs (carcinoides) tem maior sensibilidade do que os exames de imagem transversais e poderá ser utilizada com frequência cada vez maior no futuro. A PET para os TNE-GIs atualmente não está aprovada nos EUA.

TRATAMENTO DOENÇA AVANÇADA (DOENÇA METASTÁTICA DIFUSA)

O único fator de prognóstico mais importante para a sobrevida é a presença de metástases hepáticas **(Fig. 113.4)**. Para pacientes com carcinoides do intestino anterior sem metástases hepáticas, a sobrevida de cinco anos em um estudo foi de 95% e, com metástases a distância, de 20% **(Fig. 113.4)**. No caso dos gastrinomas, a sobrevida de cinco anos sem metástases hepáticas é de 98%; com metástases limitadas em um lobo hepático, de 78%, e com metástases difusas, de 16% **(Fig. 113.4)**. Em um grande estudo de 156 pacientes (67 TNEps, carcinoides em repouso), a taxa de sobrevida global de cinco anos foi de 77%; atingiu 96% na ausência de metástases hepáticas, enquanto foi de 73% com metástases hepáticas e 50% com doença distante. Outro fator de prognóstico muito importante é estabelecer se o TNE é bem diferenciado (G1/G2) ou pouco diferenciado (< 1% de todos os TNEs) (G3). Os TNEs bem diferenciados têm uma sobrevida de cinco anos de 50 a 80%, enquanto aqueles pouco diferenciados apresentam uma sobrevida de cinco anos de apenas 0 a 15%.

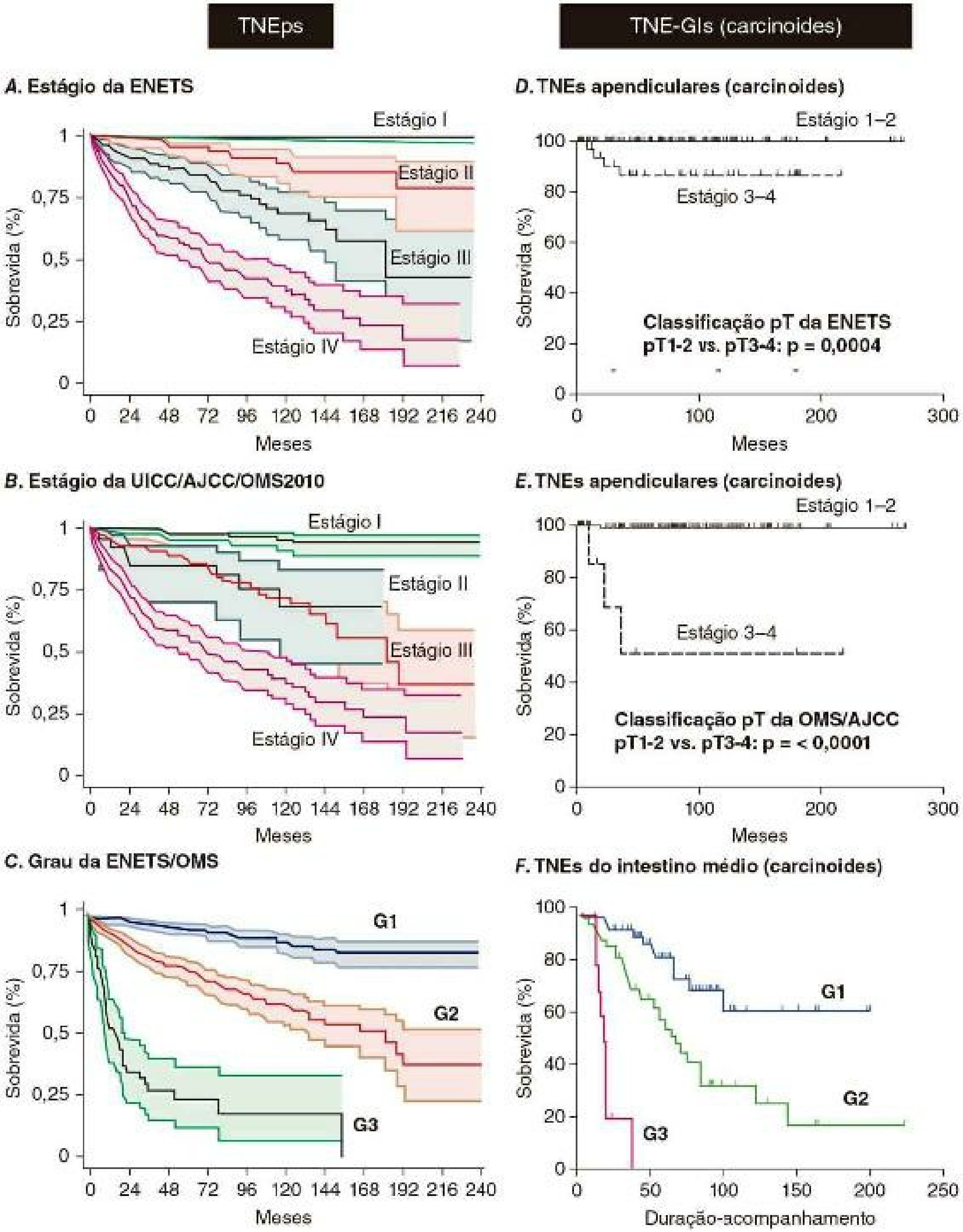

FIGURA 113.4 **Sobrevida de pacientes (gráficos de Kaplan-Meier)** com tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEps; n = 1.072) (***A-C***) ou tumores neuroendócrinos gastrintestinais (TNE-GIs; carcinoides) (apêndice, n = 138; intestino médio, n = 238) (***D-F***) estratificados de acordo com os sistemas recentemente propostos de

classificação e graduação. *(Os painéis A-C são desenhados a partir dos dados em G Rindi et al.: J Natl Cancer Inst 104:764, 2012; os painéis D e E foram desenhados a partir dos dados em M Volante et al.: Am J Surg Pathol 37:606, 2013, e o painel F foi desenhado a partir dos dados em MS Khan: Br J Cancer 108:1838, 2013.)*

Por conseguinte, o tratamento da doença metastática avançada representa um grande desafio. Foi relatado que várias modalidades diferentes são efetivas, incluindo cirurgia citorredutora (ablação cirúrgica ou por radiofrequência [ARF]), tratamento com quimioterapia, análogos da somatostatina, interferon α, embolização hepática isoladamente ou com quimioterapia (quimioembolização), terapia direcionada molecular, radioterapia com esferas/microesferas radiomarcadas, terapia com radiorreceptores de peptídeos (TRRP) e transplante de fígado.

TRATAMENTOS ANTITUMORAIS ESPECÍFICOS

A cirurgia citorredutora é considerada quando toda a doença metastática visível ou pelo menos 90% são considerados ressecáveis; entretanto, lamentavelmente, essa abordagem é possível em apenas 9 a 22% dos pacientes que apresentam metástases hepáticas limitadas. Embora nenhum estudo randomizado tenha provado que a cirurgia prolonga a vida, os resultados de vários estudos sugerem que ela pode aumentar a sobrevida; por esse motivo, é recomendada, quando possível. A ARF pode ser aplicada às metástases hepáticas de TNE se estiverem presentes em número limitado (em geral menos de cinco) e tamanho limitado (em geral < 3,5 cm de diâmetro). A ARF pode ser usada por ocasião da cirurgia (geral ou laparoscópica) ou utilizando orientação radiológica.

As taxas de resposta alcançam > 80%, as respostas podem ter duração de até três anos, a taxa de morbidade é baixa, e esse procedimento pode ser particularmente útil para pacientes com TNEps funcionais de difícil controle clínico. Embora a ARF não tenha sido estabelecida em um ensaio clínico controlado, as diretrizes da European e da North American Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, NANETS) declaram que essa modalidade pode constituir um tratamento antitumoral efetivo para síndromes funcionais refratárias e para tratamento paliativo.

A quimioterapia desempenha um papel diferente no tratamento de pacientes com TNEps e TNE-GIs (carcinoides). Ela continua sendo largamente usada no tratamento de pacientes com TNEps avançados com sucesso moderado (taxas de resposta de 20 a 70%); entretanto, de modo geral, os resultados em pacientes com TNE-GIs (carcinoides) metastáticos têm sido desapontadores, com taxas de resposta de 0 a 30% com várias combinações de dois e três fármacos, de modo que ela raramente é usada nesses pacientes. Uma importante distinção em pacientes com TNEps é estabelecer se o tumor é bem diferenciado (G1/G2) ou pouco diferenciado (G3). A abordagem quimioterápica é diferente para esses dois grupos. O esquema atual de escolha para pacientes com TNEps bem diferenciados consiste na combinação de estreptozotocina e doxorrubicina, com ou sem 5-fluoruracila. A estreptozotocina é um composto de nitroureia glicosamina, que originalmente apresentou efeitos citotóxicos nas ilhotas pancreáticas; posteriormente, em estudos com doxorrubicina, com ou sem 5-fluoruracila, produziu taxas de resposta de 20 a 45% nos TNEps avançados. A estreptozotocina provoca considerável morbidade, e 70 a 100% dos pacientes apresentam efeitos colaterais (os mais proeminentes consistem em náuseas/vômitos em 60 a 100% ou leucopenia/trombocitopenia), enquanto 15 a 40% dos pacientes desenvolvem algum grau de disfunção renal (proteinúria em 40 a 50%, depuração da creatina diminuída). A combinação de temozolomida (TMZ) com capecitabina produz taxas de resposta parcial em até 70% em pacientes com TNEps avançados e sobrevida de dois anos de 92%. O uso da TMZ ou outro agente alquilante nos TNEps avançados é sustentado por estudos que demonstraram baixos níveis da enzima de reparo do DNA, O^6-metilguanina DNA-metiltransferase, nos TNEps, mas não nos TNE-GIs (carcinoides), que aumenta a sensibilidade dos TNEps à TMZ. Nos TNEs pouco diferenciados (G3), a quimioterapia com esquema à base de cisplatina com etoposídeo ou outros agentes (vincristina, paclitaxel) constitui o tratamento recomendado, com taxas de resposta de 40 a 70%; entretanto, as respostas são, em geral, de curta duração (< 12 meses). Esse esquema quimioterápico pode estar associado a uma toxicidade significativa, incluindo toxicidade GI (náuseas, vômitos), mielossupressão e toxicidade renal.

Além de sua eficiência no controle do estado hormonal funcional, os análogos da somatostatina de ação longa, como a octreotida e a lanreotida, estão sendo cada vez mais usados por seus efeitos antiproliferativos. Embora os análogos da somatostatina raramente produzam diminuição do tamanho tumoral (i.e., 0 a 17%), esses fármacos exercem efeitos tumoristáticos, interrompendo o crescimento adicional em 26 a 95% dos pacientes com TNE. Em um estudo duplo-cego randomizado de pacientes com carcinoides do intestino médio metastáticos (estudo PROMID), a octreotida-LAR demonstrou um acentuado prolongamento do tempo para a progressão (14,3 vs. 6 meses, $p = 0{,}000072$). Essa melhora foi observada em pacientes com comprometimento hepático limitado. Esse estudo não avaliou se esse tratamento irá estender o tempo de sobrevida. Em um estudo de fase III duplo-cego, controlado por placebo e randomizado de pacientes com TNEps (45%) ou TNE-GIs (carcinoides) (55%) bem diferenciados, metastáticos e inoperáveis (estudo CLARINET), foi demonstrado que o tratamento mensal com lanreotida-autogel reduziu a progressão do tumor ou a morte em 53%. Os análogos da somatostatina podem induzir apoptose nos TNE-GIs (carcinoides), o que provavelmente contribui para seus efeitos tumoristáticos. O tratamento com análogos da somatostatina é, em geral, bem tolerado, e os efeitos colaterais são, em sua maioria, discretos e raramente levam à interrupção do fármaco. Os efeitos colaterais potenciais a longo prazo incluem diabetes melito/intolerância à glicose, esteatorreia e formação de lama/cálculos biliares (10 a 80%), embora apenas 1% dos pacientes desenvolva doença da vesícula biliar sintomática. Em decorrência desses estudos de fase III, os análogos da somatostatina em geral são recomendados como tratamento de primeira linha para pacientes com TNEs bem diferenciados metastáticos.

O interferon α, à semelhança dos análogos da somatostatina, é efetivo no controle dos sintomas de excesso hormonal dos TNEs e exerce efeitos antiproliferativos nos TNEs, resultando principalmente em estabilização da doença (30 a 80%), com diminuição do tamanho do tumor em < 15% dos pacientes. O interferon pode inibir a síntese de DNA, bloquear a progressão do ciclo celular na fase G_1, inibir a síntese de proteínas e a angiogênese e induzir apoptose. O tratamento com interferon α resulta em efeitos colaterais na maioria dos pacientes, e os mais frequentes consistem em síndrome de tipo gripal (80 a 100%), anorexia com perda de peso e fadiga. Com frequência, a gravidade desses sintomas colaterais diminui com o tratamento continuado. Além disso, os pacientes acomodam-se aos sintomas. Os efeitos colaterais mais graves incluem hepatotoxicidade (31%), hiperlipidemia (31%), toxicidade da medula óssea, doença da tireoide (19%) e, raramente, efeitos colaterais do SNC (depressão, transtornos mentais e distúrbios visuais). As diretrizes da ENETS de 2012 concluem que, nos pacientes com TNEs bem diferenciados e lentamente progressivos, deve-se considerar o tratamento com interferon α se o tumor for negativo para receptores de somatostatina ou se o tratamento com somatostatina não for bem-sucedido.

A radioterapia interna seletiva (RTIS), que utiliza microesferas de vidro ou de resina de ^{90}ítrio (^{90}Y), constitui uma abordagem relativamente mais recente, que está sendo avaliada em pacientes com metástases hepáticas de TNEs não ressecáveis, com cerca de 500 pacientes portadores de TNE tratados. O tratamento exige uma cuidadosa avaliação à procura de *shunt* vascular antes do tratamento, bem como uma angiografia antes do tratamento para avaliar o posicionamento do cateter, e em geral é reservado para pacientes sem doença metastática extra-hepática e com reserva hepática adequada. Utiliza-se um de dois tipos de microesfera de ^{90}Y: microesferas com diâmetro de 20 a 60 µm e microesferas 50 Bq/esfera (SIR-Spheres) ou de vidro (TheraSpheres) com 20 a 30 µm de diâmetro e 2.500 Bq/sphere. As microesferas ^{90}Y são introduzidas no fígado por injeção intra-arterial a partir de cateteres percutâneos. Em quatro estudos envolvendo casos de TNEs metastáticos, a taxa de resposta variou de 50 a 61% (parcial ou completa), houve estabilização do tumor em 22 a 41%, houve melhora sintomática em 60 a 100%, e a sobrevida global variou de 25 a 70 meses. Os efeitos colaterais incluem síndrome pós-embolização (dor, febre, náuseas/vômitos [frequentes]), que costuma ser discreta, embora possam ocorrer sintomas de grau 2 (43%) ou de grau 3 (1%); doença hepática induzida por radiação (< 1%), e pneumonite por radiação (< 1%). As contraindicações para uso incluem *shunt* excessivo para o trato GI ou os pulmões, incapacidade de isolar o suprimento arterial do fígado e reserva hepática inadequada. Devido aos dados limitados disponíveis nas diretrizes da ENETS 2012, o tratamento com RTIS é considerado experimental.

O tratamento clínico direcionado molecular com um inibidor de mTOR (everolimo) ou um inibidor da tirosina-quinase (sunitinibe) constitui o tratamento atualmente aprovado nos EUA e na Europa para pacientes com TNEp não ressecável metastático, sendo cada fármaco sustentado por um ensaio clínico de fase III, duplo-cego, prospectivo e controlado por placebo. O mTOR é uma serina-treonina-quinase que desempenha um importante papel na proliferação, no crescimento celular e na apoptose das células tanto normais quando neoplásicas. A ativação da cascata do mTOR é importante na mediação do crescimento celular dos TNEs, em particular dos TNEps. Diversos inibidores do mTOR demonstraram atividade antitumoral promissora nos TNEs, incluindo everolimo e tensirolimo; o everolimo encontra-se em ensaio clínico de fase III (RADIANT-3) envolvendo 410 pacientes com TNEps progressivos avançados. O everolimo produziu uma melhora significativa da sobrevida sem progressão (11 vs. 4,6 meses, $p < 0{,}001$) e aumentou em um fator de 3,7 a proporção de pacientes sem progressão dentro de 18 meses (37% vs. 9%). O tratamento com everolimo foi associado a efeitos colaterais frequentes, causando um aumento de duas vezes nos eventos adversos, sendo os mais frequentes de grau 1 ou 2. Os efeitos colaterais de grau 3 ou 4 consistiram em distúrbios hematológicos e GIs (diarreia), estomatite ou hipoglicemia, ocorrendo em 3 a 7% dos pacientes. Os efeitos colaterais de grau 3 ou 4 foram controlados, em sua maioria, por uma redução da dose ou interrupção do fármaco. As diretrizes da ENETS de 2012 concluíram que o everolimo, à semelhança do sunitinibe (ver adiante), deve ser considerado como tratamento de primeira linha em casos selecionados de TNEps bem diferenciados que não são ressecáveis. À semelhança de outras células normais e neoplásicas, os TNEs com frequência apresentam múltiplos tipos dos 20 receptores diferentes de tirosina-quinase (TK, de *tyrosine kinase*) conhecidos que medeiam a ação de diferentes fatores de crescimento. Numerosos estudos demonstraram que os receptores de TK em tecidos normais e neoplásicos, bem como nos TNEs, são particularmente importantes para mediar o crescimento celular, a angiogênese, a diferenciação e a apoptose. Embora diversos inibidores da TK exibam atividade antiproliferativa nos TNEs, apenas o sunitinibe foi objeto de ensaio clínico controlado de fase III. O sunitinibe é uma pequena molécula ativa por via oral, que atua como inibidor dos receptores de TK (PDGFRs, VEGFR-1, VEGFR-2, c-KIT, FLT-3). Em um estudo de fase III, em que 171 pacientes com TNEps progressivos, metastáticos e não ressecáveis foram tratados com sunitinibe (37,5 mg/dia) ou placebo, o tratamento com sunitinibe produziu aumento de duas vezes na sobrevida sem progressão (11,4 vs. 4,5 meses, $p < 0,001$), aumento na taxa de resposta objetiva do tumor (9 vs. 0%, $p = 0,007$) e aumento da sobrevida global. O tratamento com sunitinibe foi associado a um aumento global de três vezes nos efeitos colaterais, embora a maioria fosse de grau 1 ou 2. Os efeitos colaterais de grau 3 ou 4 mais frequentes consistiram em neutropenia (12%) e hipertensão (9,6%), que foram controlados com redução da dose ou interrupção temporária do fármaco. Não existe qualquer consenso quanto ao uso de sunitinibe ou everolimo em pacientes com TNEps bem diferenciados, avançados e progressivos.

A TRRP para TNEs envolve tratamento com análogos da somatostatina radiomarcados. O sucesso dessa abordagem baseia-se no achado de que os receptores de somatostatina (sst) exibem hiperexpressão ou expressão ectópica em 60 a 100% de todos os TNEs, possibilitando o direcionamento de ligantes de receptores de somatostatina radiomarcados citotóxicos.

São utilizados três radionuclídeos diferentes. A [^{111}In-DTPA-D-^{1}Phe] octreotida em altas doses, que emite raios-γ, conversão interna e elétrons de Auger; o ^{90}ítrio, que emite partículas β de alta energia acopladas por um grupo quelante DOTA à octreotida ou ao octreotato, e análogos acoplados ao lutécio^{177}, que emitem ambos, estão todos em fase de estudos clínicos. No momento, os análogos acoplados ao ^{177}lutécio são os mais amplamente usados. Os compostos marcados com ^{111}índio, ^{90}ítrio e ^{177}lutécio produziram estabilização do tumor em 41 a 81%, 44 a 88% e 23 a 40%, respectivamente, bem como uma diminuição do tamanho do tumor em 8 a 30%, 6 a 37% e 38%, respectivamente, dos pacientes com TNEs metastáticos em fase avançada. Em um estudo de grande porte envolvendo 504 pacientes com TNEs malignos, os análogos marcados com ^{177}lutécio produziram uma redução do tamanho do tumor de > 50% em 30% dos pacientes (completa em 2%) e estabilização do tumor em 51% dos pacientes. Não foi estabelecido um efeito sobre a sobrevida. No momento, a TRRP ainda não está aprovada para uso nos EUA ou na Europa; entretanto, tendo em vista os resultados promissores anteriormente mencionados, um estudo de fase III de grande porte está sendo atualmente conduzido tanto nos EUA quanto na Europa. As diretrizes de ENETS de 2012, NANETS de 2010, Nordic de 2010 e European Society for Medical Oncology (ESMO) consideram atualmente a TRRP como tratamento experimental ou em fase de investigação.

O uso do transplante de fígado foi abandonado para o tratamento da maioria dos tumores metastáticos para o fígado. Entretanto, para os TNEs metastáticos, essa intervenção continua sendo considerada. Entre 213 paciente europeus com TNEs (50% de TNEs funcionais) que foram submetidos a transplante de fígado entre 1982 e 2009, a sobrevida global de cinco anos foi de 52% e a sobrevida livre de doença foi de 30%. Em vários estudos, a taxa de mortalidade pós-operatória é de 10 a 14%. Esses resultados são semelhantes aos dados da United Network for Organ Sharing nos EUA, em que 150 pacientes com TNE receberam transplante de fígado e apresentaram uma sobrevida de cinco anos de 49%. Em vários estudos, os fatores prognósticos importantes relacionados com um resultado precário incluem ressecção grande realizada por ocasião do transplante de fígado; tumor pouco diferenciado; hepatomegalia; idade > 45 anos; TNE primário no duodeno ou no pâncreas; presença de doença metastática extra-hepática ou comprometimento hepático extenso (> 50%); índice de proliferação Ki-67 > 10%, e coloração da E-caderina anormal. As diretrizes da ENETS de 2012 concluem que o transplante de fígado deve ser considerado como tratamento paliativo, com cura sendo uma exceção, e recomendam que sua realização seja reservada para pacientes com distúrbios hormonais potencialmente fatais, refratários a outros tratamentos, ou para pacientes selecionados com tumor não funcional que apresentam doença metastática hepática refratária a todas as outras formas de tratamento.

114

Carcinomas de bexiga e de células renais

Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer

CÂNCER DE BEXIGA

O trato urinário é revestido por um epitélio de células de transição desde a pelve renal até o ureter, a bexiga e os dois terços proximais da uretra. Podem ocorrer cânceres em qualquer um desses locais: 90% das neoplasias malignas acometem a bexiga, 8% a pelve renal, e 2% o ureter ou a uretra. O câncer de bexiga é o quarto tipo de câncer mais comum nos homens e o 13º mais comum nas mulheres, e, para 2013, a estimativa prevista foi de 72.570 casos novos e 15.210 mortes nos EUA. A razão de quase 5:1 entre a incidência e a mortalidade reflete a maior frequência de variantes superficiais menos letais em comparação com as variantes invasivas e metastáticas mais letais. A incidência é cerca de quatro vezes maior nos homens do que nas mulheres e duas vezes maior nos homens brancos do que nos negros, com idade mediana de 65 anos.

Uma vez diagnosticados, os tumores uroteliais exibem policronotropismo, isto é, a tendência a recorrer ao longo do tempo e em novos locais no trato urotelial. Enquanto houver urotélio, será necessária monitoração contínua do trato.

EPIDEMIOLOGIA

Acredita-se que o tabagismo contribua com até 50% dos casos de câncer urotelial diagnosticados nos homens e até 40% nas mulheres. O risco de os fumantes do sexo masculino desenvolverem um câncer urotelial é duas a quatro vezes maior do que o dos indivíduos não fumantes, prosseguindo por 10 anos ou mais após o abandono do fumo. Outros agentes implicados incluem os corantes à base de anilina, os fármacos fenacetina e clornafazina, bem como irradiação por feixe externo. A exposição crônica à ciclofosfamida também aumenta o risco, enquanto os suplementos de vitamina A parecem ser protetores. A exposição ao *Schistosoma haematobium*, parasita encontrado em muitos países em desenvolvimento, está associada a um aumento na incidência dos carcinomas de bexiga de células escamosas e de transição.

PATOLOGIA

Os subtipos clínicos dividem-se em três categorias: 75% são superficiais, 20% invadem o músculo, e 5% são metastáticos à apresentação. O estadiamento do tumor na bexiga baseia-se no padrão de crescimento e na profundidade da invasão. O sistema de estadiamento revisado de tumor, linfonodos, metástases (TNM) está ilustrado na Figura 114.1. Cerca de metade dos tumores invasivos originalmente era constituída por lesões superficiais que depois progrediam. Os tumores também são classificados por graus. Os tumores de baixo grau (tumores altamente diferenciados) raramente progridem para um estágio mais avançado, enquanto os de alto grau o fazem.

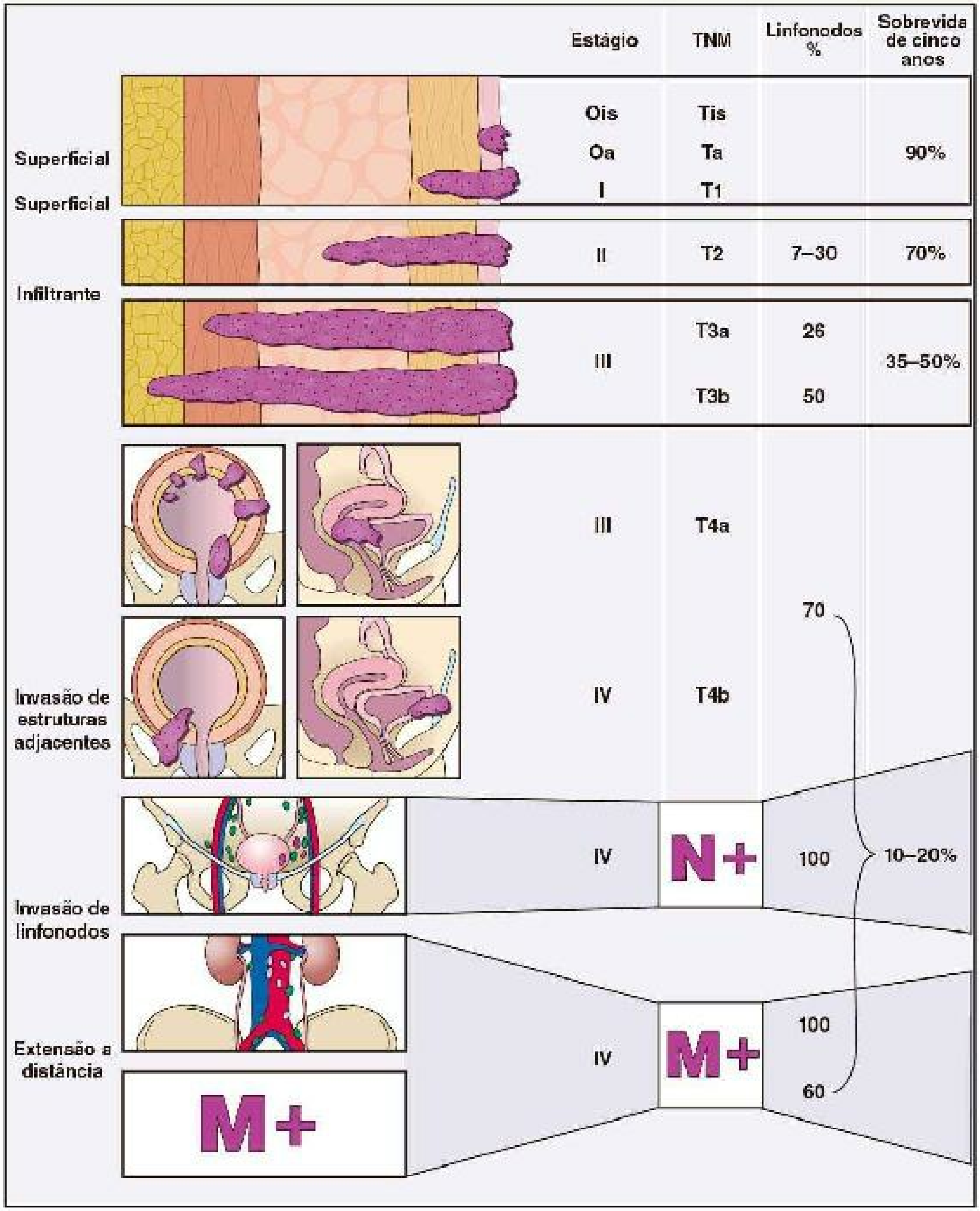
Estágio
TNM
Linfonodos %
Sobrevida de cinco anos
Superficial
Superficial
Ois
Oa
I
Tis
Ta
T1
90%
II
T2
7–30
70%
Infiltrante
III
T3a
T3b
26
50
35–50%
III
T4a
IV
T4b
70
Invasão de estruturas adjacentes
IV
N+
100
10–20%
Invasão de linfonodos
Extensão a distância
IV
M+
100
60
M+

FIGURA 114.1 Estadiamento do câncer de bexiga. TNM: tumor, linfonodos, metástases.

Mais de 95% dos tumores uroteliais nos EUA originam-se de células de transição.

Os cânceres escamosos puros com queratinização constituem 3%, os adenocarcinomas perfazem 2%, e os tumores de pequenas células (com frequência com síndromes paraneoplásicas), menos de 1%. Os adenocarcinomas desenvolvem-se primariamente no remanescente do úraco na cúpula vesical ou em tecidos periuretrais. Os paragangliomas, os linfomas e os melanomas são raros. Dos tumores de células de transição, as lesões papilares de baixo grau que crescem sobre uma haste central são mais comuns. Esses tumores são muito friáveis, têm tendência a sangrar e apresentam alto risco de recidiva; contudo, eles raramente progridem para uma variedade invasiva mais letal. Em contrapartida, o carcinoma *in situ* (CIS) é um tumor de alto grau que é considerado um precursor da doença invasiva para a musculatura, de comportamento mais letal.

PATOGÊNESE

A natureza multicêntrica da doença e a elevada taxa de recidiva sugerem um efeito de campo no urotélio, que resulta em predisposição ao desenvolvimento de câncer. As análises de genética molecular sugerem que as lesões superficiais e invasivas se desenvolvem ao longo de vias moleculares distintas. Os tumores papilares de baixo grau não invasivos abrigam a ativação constitutiva da via de transdução de sinais de receptor Ras tirosina- quinase e uma alta frequência de mutações no receptor do fator de crescimento dos fibroblastos 3 e da subunidade α da fosfoinositídeo-3-quinase. Diferentemente, o CIS e os tumores invasivos têm maior frequência de alterações nos genes *TP53* e *RB*. Em todos os estágios clínicos, como Tis, T1 e T2 ou lesões maiores, os tumores com alterações em *p53*, *p21* e/ou *RB* têm maior probabilidade de recorrência, metástases e morte pela doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A hematúria ocorre em 80 a 90% dos pacientes e, com frequência, advém de tumores exofíticos. A bexiga é a origem mais comum de hematúria macroscópica (40%), porém a cistite benigna (22%) é uma causa mais comum que o câncer de bexiga (15%) (**Cap. 6 1**). A hematúria microscópica é mais comumente de origem prostática (25%); apenas 2% dos cânceres de bexiga produzem hematúria microscópica. Uma vez documentada a hematúria, a citologia urinária, a visualização do trato urotelial por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética, a urografia ou pielografia intravenosa e cistoscopia são recomendadas se não for encontrada qualquer outra etiologia. O rastreamento de indivíduos assintomáticos para hematúria aumenta a frequência do diagnóstico de tumores em estágio inicial, mas não se mostrou capaz de prolongar a sobrevida dos indivíduos. Após a hematúria, os sintomas de irritação constituem a manifestação mais comum. A obstrução ureteral pode causar dor no flanco. Os sintomas de doença metastática raramente são o primeiro sinal de apresentação.

A avaliação endoscópica inclui um exame sob anestesia para verificar se há massa palpável. Insere-se um endoscópio flexível na bexiga e efetua-se uma aspiração da bexiga (*barbotage*) para citologia. A inspeção visual inclui um mapeamento da localização, do tamanho e do número de lesões, bem como a descrição do padrão de crescimento (sólido *versus* papilar). Deve-se proceder à ressecção de todos os tumores visíveis, e deve-se obter uma amostra do músculo subjacente ao tumor para avaliar a profundidade da invasão. São obtidas biópsias aleatórias de áreas de aspecto normal para assegurar a ausência de CIS. Deve-se anotar se a ressecção do tumor foi completa ou incompleta. Deve-se efetuar um cateterismo seletivo com visualização das vias superiores se a citologia for positiva e não houver doença visível na bexiga. A ultrassonografia, a TC e/ou a ressonância magnética (RM) são usadas para determinar a extensão de um tumor na gordura perivesical (T3) e documentar a ocorrência de disseminação para os linfonodos. Metástases a distância são avaliadas por TC do tórax e abdome, RM ou cintilografia óssea com radionuclídeos.

TRATAMENTO CÂNCER DE BEXIGA

O tratamento depende da ocorrência ou não de invasão muscular pelo tumor e sua disseminação para linfonodos regionais e locais mais distantes. A probabilidade de disseminação torna-se maior com o aumento do estágio T.

DOENÇA NÃO INVASIVA NO MÚSCULO

No mínimo, o tratamento consiste em ressecção endoscópica completa, com ou sem terapia intravesical. A decisão quanto à recomendação de terapia intravesical depende do subtipo histológico, do número de lesões, da profundidade de invasão, da presença ou ausência de CIS e do histórico. Ocorrem recidivas em mais de 50% dos casos, dos quais 5 a 20% evoluem para um estágio mais avançado. Em geral, as lesões papilares solitárias são tratadas apenas com cirurgia transuretral. O CIS e a doença recorrente são tratados por cirurgia transuretral, seguida por terapia intravesical.

As terapias intravesicais são utilizadas em dois contextos gerais: como adjuvantes da ressecção endoscópica total, a fim de prevenir a recidiva, ou para eliminar a doença que não foi possível controlar com a ressecção endoscópica isolada. Os tratamentos intravesicais são recomendados para os pacientes com CIS difuso, doença recorrente, comprometimento superior a 40% da superfície da bexiga pelo tumor, ou doença T1. A terapia-padrão, com base em comparações aleatórias, consiste no bacilo de Calmette-Guérin (BCG) em seis instilações semanalmente, com frequência seguido de manutenção mensal administrada por ≥ 1 ano. Outros agentes com atividade são a mitomicina C, o interferon e a gencitabina. Os efeitos colaterais das terapias intravesicais incluem disúria, polaciúria e, dependendo do fármaco, mielossupressão ou dermatite de contato. Raramente, a administração intravesical de BCG pode provocar doença sistêmica associada a infecções granulomatosas em múltiplos locais, exigindo tratamento contra a tuberculose.

Após a ressecção endoscópica, os pacientes são monitorados em intervalos de três meses durante o primeiro ano. As recidivas podem surgir em qualquer local do trato urotelial, como a pelve renal, o ureter ou a uretra. A doença persistente na bexiga ou os tumores novos são tratados com um segundo ciclo de BCG ou com quimioterapia intravesical com valrubicina ou gencitabina. Em alguns casos, recomenda-se a cistectomia. Em geral, os tumores no ureter ou na pelve renal são tratados por ressecção durante um exame retrógrado ou, em alguns casos, com instilação através da pelve renal. Os tumores da parte prostática da uretra podem exigir cistoprostatectomia, se não for possível efetuar a ressecção total.

DOENÇA INVASIVA NO MÚSCULO

O tratamento de um tumor que invadiu o músculo pode ser dividido em controle do tumor primário e quimioterapia sistêmica para tratamento da doença micrometastática. A cistectomia radical é o tratamento-padrão nos EUA, embora, em casos selecionados, seja utilizada uma abordagem que preserva a bexiga. Essa abordagem inclui ressecção endoscópica total, cistectomia parcial ou uma combinação de ressecção, quimioterapia sistêmica e radioterapia com feixe externo. Em alguns países, a radioterapia com feixe externo é considerada o padrão. Nos EUA, em geral limita-se aos pacientes que não têm condições de se submeter à cistectomia, aos que têm doença local irressecável, ou como parte de uma abordagem experimental com preservação da bexiga.

As indicações para cistectomia incluem tumores com invasão muscular inadequados para ressecção segmentar, tumores não invasivos inadequados para tratamento conservador (p. ex., devido a recidivas multicêntricas e frequentes, resistentes às instilações intravesicais), tumores de alto grau T1, em particular quando associados a CIS, e sintomas vesicais (p. ex., polaciúria ou hemorragia) que comprometem a qualidade de vida.

A cistectomia radical é uma cirurgia de grande porte que exige avaliação e tratamento pré-operatório apropriado. O procedimento envolve a remoção da bexiga e dos linfonodos pélvicos, além da criação de um conduto ou reservatório para o fluxo urinário. Os linfonodos macroscopicamente anormais são avaliados em cortes de congelação. Sendo confirmada a presença de metástases, com frequência se interrompe o procedimento. Nos homens, a cistectomia radical envolve a remoção da próstata e das vesículas seminais, bem como da uretra proximal. A impotência é universal, a menos que os nervos responsáveis pela função erétil sejam preservados. Nas mulheres, o procedimento inclui a remoção de bexiga, uretra, útero, tubas uterinas, ovários, parede vaginal anterior e fáscia circundante.

Com frequência, são utilizadas várias opções para desvio urinário. Os condutos ileais levam a urina diretamente do ureter para a parede abdominal. Alguns pacientes recebem um reservatório cutâneo construído de intestino destubularizado ou uma neobexiga ortotópica. Cerca de 25% dos homens recebem uma neobexiga, proporcionando uma continência de 85 a 90% durante o dia. Os reservatórios cutâneos são drenados por cateterismo intermitente. As contraindicações para o uso de neobexiga incluem insuficiência renal, incapacidade de autocateterismo ou presença de CIS ou de tumor exofítico na uretra. O CIS difuso na bexiga constitui uma contraindicação relativa com base no risco de recidiva uretral. A presença concomitante de retocolite ulcerativa ou doença de Crohn pode dificultar o uso do intestino.

Pode-se considerar uma cistectomia parcial quando a doença se limita à cúpula da bexiga, quando é possível obter margem ≥ 2 cm, não há CIS associado, e a capacidade vesical é adequada após a ressecção, o que ocorre em 5 a 10% dos casos. Os carcinomas no ureter ou na pelve renal são tratados por meio de nefroureterectomia, com um manguito vesical para remover o tumor.

A probabilidade de recidiva após a cirurgia baseia-se no estágio patológico, na presença ou ausência de invasão linfática ou vascular e na disseminação para linfonodos. Entre os pacientes que sofrem recidiva, ela ocorre em um período mediano de 1 ano. Os resultados a longo prazo variam de acordo com o estágio patológico e a histologia **(Quadro 114.1)**. O número de linfonodos removidos também é prognóstico, contenham eles tumor ou não.

QUADRO 114.1 SOBREVIDA APÓS CIRURGIA PARA O CÂNCER DA BEXIGA

Estágio patológico	Sobrevida em 5 anos, %	Sobrevida em 10 anos, %
T2,N0	89	87
T3a,N0	78	76
T3b,N0	62	61
T4,N0	50	45
Qualquer T, N1	35	34

A quimioterapia (descrita adiante) demonstrou prolongar a sobrevida de pacientes com doença invasiva no músculo, quando combinada com o tratamento definitivo da bexiga por cistectomia radical ou radioterapia. A quimioterapia pré-operatória (ou neoadjuvante) tem sido mais extensamente explorada e aumenta a taxa de cura em 5 a 15%, enquanto a quimioterapia pós-cirúrgica (adjuvante) não demonstrou ter benefício definitivo. Para a maioria dos pacientes, a quimioterapia isolada é inadequada para erradicar a doença. O uso da quimioterapia neoadjuvante está aumentando, embora ainda permaneça subutilizada. Estudos experimentais estão avaliando estratégias para a preservação da bexiga combinando quimioterapia e radioterapia em pacientes cujos tumores foram removidos à endoscopia.

DOENÇA METASTÁTICA

O tratamento da doença metastática tem por objetivo primário obter a remissão completa apenas com quimioterapia ou com uma abordagem de modalidades combinadas de quimioterapia seguida de ressecção cirúrgica da doença residual. Pode-se definir um objetivo, em termos de cura ou paliação, com base na probabilidade de obter uma resposta completa à quimioterapia com o uso de fatores prognósticos, como a escala de performance-status de Karnofsky (KPS, de *Karnofsky performance status*) (< 80%), e a definição do padrão de disseminação linfonodal ou visceral (fígado, pulmões ou osso). Para os pacientes com zero, um ou dois fatores de risco, a probabilidade de remissão completa é de 38, 25 e 5%, respectivamente, com sobrevida mediana de 33, 13,4 e 9,3 meses, respectivamente. Os pacientes que apresentam baixo valor de KPS ou que apresentam doença visceral ou metástases ósseas raramente alcançam uma sobrevida a longo prazo. A toxicidade também varia em função do risco, e as taxas de mortalidade relacionada com o tratamento atingem 3 a 4% quando se usam algumas combinações nesses grupos de pacientes de baixo risco. Para a maioria dos pacientes, o tratamento é paliativo, tendo como meta retardar ou aliviar os sintomas relacionados com o câncer, visto que poucos pacientes conseguem remissões completas duráveis.

QUIMIOTERAPIA

Diversos agentes quimioterápicos demonstraram atividade isoladamente; a cisplatina, o paclitaxel e a gencitabina são considerados os mais ativos. A terapia considerada padrão consiste em combinações de dois, três ou quatro fármacos. Foram relatadas taxas globais de resposta superiores a 50% utilizando determinadas combinações, como metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC), gencitabina e cisplatina (GC), ou gencitabina, paclitaxel e cisplatina (GPC). A combinação MVAC era considerada padrão, porém os efeitos tóxicos de neutropenia e febre, mucosite, diminuição da função renal, perda auditiva e neuropatia periférica levaram ao desenvolvimento de esquemas alternativos. No momento, a GC é usada mais comumente do que a MVAC, com base nos resultados de um ensaio clínico comparativo de MVAC *versus* GC, que mostrou a ocorrência de menos neutropenia, febre e mucosite com o esquema GC e taxas de resposta e sobrevida mediana global semelhantes. A anemia e a trombocitopenia foram mais comuns com a GC. A GPC não é mais efetiva que a GC.

A quimioterapia também tem sido avaliada nos contextos neoadjuvante e adjuvante. Em um ensaio randomizado, os pacientes submetidos a três ciclos de MVAC neoadjuvante, seguidos de cistectomia, tiveram uma melhora significativa da sobrevida mediana (6,2 anos) e da sobrevida de cinco anos (57%), em comparação com a cistectomia isolada (sobrevida mediana de 3,8 anos; sobrevida de cinco anos de 42%). Foram obtidos resultados semelhantes em um estudo internacional com cisplatina, metotrexato e vimblastina (CMV) em três ciclos, seguidos por cistectomia radical ou radioterapia. A decisão quanto à administração de terapia adjuvante se baseia no risco de recidiva após cistectomia. Os estudos de quimioterapia adjuvante não foram totalmente validados, e a maioria foi interrompida por falta de dados adicionais. Um estudo não totalmente validado utilizando o esquema GPC sugeriu uma melhora da sobrevida com tratamento adjuvante, embora muitos pacientes nunca tenham recebido quimioterapia para metástases. Outro estudo que não foi totalmente validado não demonstrou qualquer benefício da quimioterapia com GC. Por conseguinte, a quimioterapia pré-operatória é preferida quando clinicamente adequada. As indicações para quimioterapia adjuvante em pacientes que não receberam tratamento neoadjuvante incluem doença linfonodal, extensão extravesical do tumor ou invasão vascular no espécime ressecado.

As condutas para o câncer de bexiga estão resumidas no **Quadro 114.2**.

QUADRO 114.2 **MANEJO DO CÂNCER DE BEXIGA**

Natureza da lesão	Abordagem terapêutica
Doença não invasiva no músculo	Remoção endoscópica, em geral com terapia intravesical
Doença invasiva no músculo	Cistectomia ± quimioterapia sistêmica (antes ou depois da cirurgia)
Doença metastática	Quimioterapia curativa ou paliativa (com base em fatores prognósticos) ± cirurgia

CARCINOMA DA PELVE RENAL E DO URETER

Ocorrem cerca de 5.000 casos de câncer da pelve renal e do ureter a cada ano; quase todos consistem em carcinomas de células de transição, de aspecto e biologia semelhantes aos do câncer de bexiga. Esse tumor está associado ao abuso crônico de fenacetina e ao consumo de ácido aristolóquico em preparações fitoterápicas chinesas; o ácido aristolóquico também parece estar associado à nefropatia dos Bálcãs, uma nefrite intersticial crônica endêmica na Bulgária, na Grécia, na Bósnia-Herzegovina e na Romênia. Além disso, o carcinoma urotelial do trato superior está ligado ao câncer colorretal hereditário sem polipose.

O sintoma mais comum consiste em hematúria macroscópica indolor, e a doença costuma ser detectada em exames de imagem, durante a pesquisa de hematúria. Os padrões de disseminação assemelham-se aos do câncer de bexiga. Para a doença de baixo grau localizada na pelve renal e no ureter, a nefroureterectomia (incluindo a excisão da parte distal do ureter com parte da bexiga) está associada a uma sobrevida em cinco anos de 80 a 90%. Os tumores mais invasivos ou pouco diferenciados são mais propensos à recidiva local e a metástases. A doença metastática é tratada com a quimioterapia usada no câncer de bexiga, com resultado semelhante ao do câncer de bexiga metastático.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

O carcinoma de células renais responde por 90 a 95% das neoplasias malignas que se originam no rim. As características notáveis incluem resistência a agentes citotóxicos, respostas infrequentes aos modificadores da resposta biológica, como a interleucina 2 (IL-2), acentuada atividade de agentes antiangiogênicos e evolução clínica variável para os pacientes com doença metastática, incluindo relatos anedóticos de regressão espontânea.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual do carcinoma de células renais continua aumentando e hoje atinge quase 65.000 casos por ano nos EUA, resultando em 13.700 mortes. A razão entre os sexos masculino e feminino é de 2:1. A incidência apresenta um pico entre os 50 e 70 anos, embora essa neoplasia possa ser diagnosticada em qualquer idade. Foram investigados numerosos fatores ambientais como possíveis causas contribuintes; a associação mais forte é com o tabagismo. O risco também é maior em pacientes com doença renal cística adquirida associada a doença renal em estágio terminal, bem como em pacientes com esclerose tuberosa. A maioria dos casos é esporádica, embora formas familiares tenham sido descritas. Uma delas está associada à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL). A síndrome de VHL é um distúrbio autossômico dominante. Estudos genéticos identificaram o gene *VHL* no braço curto do cromossomo 3. Cerca de 35% dos indivíduos com doença de VHL desenvolvem carcinoma de células renais de células claras. Outras neoplasias associadas incluem hemangioma da retina, hemangioblastoma da medula espinal e do cerebelo, feocromocitoma, tumores neuroendócrinos e cistos, bem como cistos no epidídimo do testículo nos homens e no ligamento largo nas mulheres.

PATOLOGIA E GENÉTICA

As neoplasias de células renais representam um grupo heterogêneo de tumores com características histopatológicas, genéticas e clínicas distintas, que variam de benignas a malignas de alto grau **(Quadro 114.3)**. São classificadas com base na morfologia e na histologia. As categorias incluem carcinoma de células claras (60% dos casos), tumores papilares (5 a 15%), tumores cromófobos (5 a 10%), oncocitomas (5 a 10%) e tumores dos ductos coletores ou de Bellini (menos de 1%). Os tumores papilares tendem a ser bilaterais e multifocais. Os tumores cromófobos têm evolução clínica mais indolente, e os oncocitomas são considerados neoplasias benignas. Já os carcinomas dos ductos de Bellini, que se acredita tenham origem nos ductos coletores dentro da medula renal, são raros, porém com frequência muito agressivos. Os tumores de células claras, que constituem o tipo histológico predominante, são encontrados em mais de 80% dos pacientes que desenvolvem metástases. Esses tumores surgem das células epiteliais dos túbulos proximais e, em geral, exibem deleções no cromossomo 3p. As deleções de 3p21-26 (onde mapeia o gene *VHL*) são identificadas em pacientes com tumores tanto familiares quanto esporádicos. O *VHL* codifica uma proteína supressora tumoral envolvida na regulação da transcrição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, de *platelet-derived growth factor*) e de várias outras proteínas induzíveis por hipoxia. A inativação do *VHL* acarreta a hiperexpressão desses agonistas dos receptores do VEGF e do PDGF, que promovem angiogênese tumoral e crescimento do tumor. Os agentes que inibem a atividade do fator de crescimento proangiogênico exercem efeitos antitumorais. Foi documentada uma acentuada variabilidade genética nos tumores dos pacientes. Embora os tumores tenham uma origem clonal evidente e, com frequência, tenham mutações *VHL* em comum, diferentes porções do tumor primário e diferentes locais de metástases podem exibir amplas variações nas lesões genéticas contidas. Essa heterogeneidade tumoral pode estar na base da emergência de resistência ao tratamento.

QUADRO 114.3 **CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS EPITELIAIS ORIGINÁRIAS DO RIM**

Tipo de carcinoma	Padrão de crescimento	Célula de origem	Citogenética
Células claras	Acinar ou sarcomatoide	Túbulo proximal	3p-, 5q+, 14q-
Papilífero	Papilar ou sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, –Y
Cromofóbico	Sólido, tubular ou sarcomatoide	Túbulos distais/ducto coletor cortical	Perda de braço inteiro (1, 2, 6, 10, 13, 17 e 21)
Oncocítico	Ninhos tumorais	Ducto coletor cortical	Indeterminada
Ducto coletor	Papilar ou sarcomatoide	Ducto coletor medular	Indeterminada

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas à apresentação consistem em hematúria, dor abdominal e massa no flanco ou no abdome. Outros sintomas são febre, perda de peso, anemia e varicocele. O tumor é mais comumente detectado como achado casual em uma radiografia. O uso disseminado de procedimentos radiológicos de imagens transversais (TC, ultrassonografia e RM) contribui para a detecção mais precoce do carcinoma, incluindo massas renais detectadas por acaso durante a avaliação de outros distúrbios clínicos. O crescente número de tumores de baixo estágio descobertos incidentalmente contribuiu para um aumento da sobrevida após cinco anos em pacientes com carcinoma de células renais e para a maior utilização de cirurgia com preservação de néfrons (nefrectomia parcial). Um espectro de síndromes paraneoplásicas tem sido associado a essas neoplasias malignas, como eritrocitose, hipercalcemia, disfunção hepática não metastática (síndrome de Stauffer) e disfibrinogenemia adquirida. A eritrocitose é observada à apresentação em apenas cerca de 3% dos pacientes. A anemia, um sinal de doença avançada, é mais comum.

A avaliação-padrão dos pacientes com suspeita da presença de tumores de células renais inclui TC de abdome e pelve, radiografia de tórax, exame de urina e citologia urinária. A TC de tórax é necessária se houver suspeita de doença metastática a partir da radiografia de tórax. A RM é útil na avaliação da veia cava inferior nos casos em que se suspeita de comprometimento tumoral ou invasão por trombos. Na prática clínica, qualquer massa renal sólida deve ser considerada maligna até prova em contrário, exigindo o estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Se não for demonstrada qualquer metástase, indica-se a cirurgia mesmo que haja invasão da veia renal. O diagnóstico diferencial de massa renal inclui cistos, neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesões inflamatórias (pielonefrite ou abscessos) e outros cânceres primários ou metastáticos. Outras neoplasias malignas passíveis de acometer o rim são carcinoma de células de transição da pelve renal, sarcoma, linfoma e tumor de Wilms. Todas essas neoplasias são causas menos comuns de massas renais que o câncer de células renais.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O estadiamento baseia-se no sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) **(Fig. 114.2)**. Os tumores de estágio I têm menos de 7 cm em seu maior diâmetro e são restritos ao rim, os tumores de estágio II são iguais ou maiores que 7 cm e restritos ao rim, os tumores de estágio III estendem-se através da cápsula renal, porém são limitados à fáscia de Gerota (IIIa) ou comprometem um único linfonodo hilar (N1), e a doença de estágio IV inclui tumores que tenham invadido órgãos adjacentes (excluindo as glândulas suprarrenais) ou acometido múltiplos linfonodos ou com metástases a distância. A taxa de sobrevida em cinco anos varia de acordo com o estágio: > 90% para o estágio I, 85% para o II, 60% para o III e 10% para o IV.

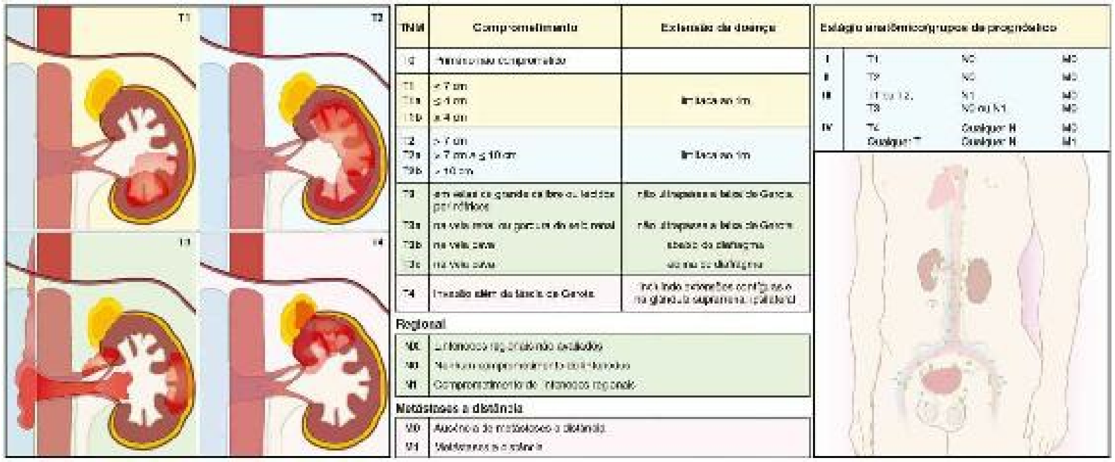

TNM	Comprometimento	Extensão da doença
T0	Primário não comprometido	
T1 T1a T1b	≤ 7 cm ≤ 4 cm > 4 cm	Limitado ao rim
T2 T2a T2b	> 7 cm > 7 cm e ≤ 10 cm > 10 cm	Limitado ao rim
T3	em veias de grande calibre ou tecidos perirrenais	não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3a	na veia renal ou gordura do seio renal	não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3b	na veia cava	abaixo do diafragma
T3c	na veia cava	acima do diafragma
T4	Invasão além da fáscia de Gerota	Incluindo extensões contíguas e na glândula suprarrenal ipsilateral

Regional

NX	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Nenhum comprometimento do linfonodo
N1	Comprometimento de linfonodos regionais

Metástases a distância

M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância

Estágio anatômico/grupos de prognóstico			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 ou T2	N1	M0
	T3	N0 ou N1	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

FIGURA 114.2 Estadiamento do carcinoma de células renais. TNM, tumor, linfonodos, metástases.

TRATAMENTO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

TUMOR LOCALIZADO

A conduta-padrão para os tumores de estágios I ou II e para casos selecionados de doença de estágio III é a nefrectomia radical ou parcial. A nefrectomia radical consiste na remoção em bloco da fáscia de Gerota e de seu conteúdo, incluindo o rim, a glândula suprarrenal ipsilateral em alguns casos e os linfonodos hilares adjacentes. O papel da linfadenectomia regional é controverso. A extensão para a veia renal ou a veia cava inferior (doença de estágio III) não impede a ressecção, mesmo que haja necessidade de *bypass* cardiopulmonar. Metade desses pacientes apresenta sobrevida prolongada quando o tumor é ressecado.

Para pacientes que possuem apenas um rim, dependendo do tamanho e da localização da lesão, podem-se utilizar abordagens com preservação de néfrons por cirurgia a céu aberto ou laparoscópica. Pode-se utilizar também uma abordagem com preservação dos néfrons em pacientes com tumores bilaterais. Técnicas de nefrectomia parcial estão sendo aplicadas eletivamente para a ressecção de pequenas massas em pacientes com rim contralateral normal. A terapia adjuvante após a cirurgia não melhora o resultado mesmo nos casos com prognóstico menos favorável.

DOENÇA AVANÇADA

A cirurgia desempenha um papel limitado nos pacientes com doença metastática. Pode-se obter uma sobrevida a longo prazo em pacientes que sofrem recidiva após nefrectomia em um local solitário passível de ser removido. Uma indicação para a nefrectomia com metástases à apresentação inicial é para aliviar a dor ou a hemorragia de um tumor primário. Uma nefrectomia citorredutora antes do tratamento sistêmico também melhora a sobrevida de pacientes cuidadosamente selecionados com tumores de estágio IV.

O carcinoma metastático de células renais é altamente refratário à quimioterapia. O tratamento com citocinas com administração de IL-2 ou interferon α (IFN-α) produz regressão em 10 a 20% dos pacientes. A IL-2 produz remissão completa e durável em uma pequena proporção de casos. Em geral, a terapia com citocinas é considerada insatisfatória na maioria dos pacientes.

A situação mudou radicalmente quando dois ensaios clínicos randomizados de larga escala estabeleceram um papel para a terapia antiangiogênica nessa doença, conforme previsto pelos estudos genéticos. Tais ensaios avaliaram separadamente dois agentes antiangiogênicos administrados por via oral, o sorafenibe e o sunitinibe, que inibem a atividade tirosina-quinase por meio dos receptores de VEGF e PDGF. Ambos mostraram-se eficazes como tratamento de segunda linha após progressão durante o tratamento com citocina, resultando em aprovação pelas autoridades reguladoras para o tratamento do carcinoma avançado de células renais. Um ensaio randomizado de fase III em que o sunitinibe foi comparado com o IFN-α demonstrou uma eficácia superior do sunitinibe com um perfil de segurança aceitável. O ensaio resultou em uma modificação no tratamento-padrão de primeira linha com IFN-α para o sunitinibe. O sunitinibe costuma ser administrado por via oral, em uma dose de 50 mg/dia, durante 4 semanas, a cada 6 semanas. O pazopanibe e o axitinibe são agentes mais recentes da mesma classe. O pazopanibe foi comparado com o sunitinibe em um ensaio clínico randomizado de fase III de primeira linha. A eficácia obtida foi semelhante, e houve menos fadiga e menos toxicidade cutânea, resultando em melhores escores de qualidade de vida para o pazopanibe, quando comparado com o sunitinibe. O tensirolimo e o everolimo, que são inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*), exibem atividade nos pacientes com tumores não tratados de prognóstico reservado e nos tumores refratários ao sunitinibe/sorafenibe. Os pacientes beneficiam-se do uso sequencial do axitinibe e do everolimo após progressão para a terapia de primeira linha com sunitinibe ou pazopanibe.

O prognóstico do carcinoma metastático de células renais é variável. Em uma análise, ausência de nefrectomia prévia, KPS < 80, hemoglobina baixa, cálcio corrigido alto e lactato desidrogenase anormal foram fatores prognósticos ruins. Os pacientes com zero, um ou dois e três ou mais fatores tiveram sobrevida mediana de 24, 12 e 5 meses, respectivamente. Esses tumores podem ter evolução clínica imprevisível e protraída. Pode ser melhor documentar a progressão antes de considerar o tratamento sistêmico.

115

Doenças benignas e malignas da próstata

Howard I. Scher, James A. Eastham

As alterações benignas e malignas da próstata aumentam com a idade. As necropsias de homens na oitava década de vida revelam alterações hiperplásicas em mais de 90% dos indivíduos e alterações malignas em mais de 70%. A alta prevalência dessas doenças entre homens idosos, que frequentemente apresentam causas concorrentes de morbidade e de mortalidade, exige uma abordagem ao diagnóstico e tratamento levando-se em conta o risco. Isso pode ser obtido considerando essas doenças como uma série de condições clínicas. Cada condição representa um marco clínico distinto para o qual podem ser recomendados tratamentos com base nos sintomas atuais, no risco de desenvolver sintomas ou na morte por doença, em comparação com a morte por outras causas dentro de determinado período. Nos distúrbios proliferativos benignos, os sintomas de polaciúria, infecção e potencial de obstrução devem ser ponderados contra os efeitos colaterais e as complicações da intervenção clínica ou cirúrgica. Nas neoplasias malignas de próstata, os riscos de desenvolvimento de doença, sintomas ou morte por câncer são comparados com a morbidade dos tratamentos recomendados e as comorbidades preexistentes.

ANATOMIA

A próstata localiza-se na pelve e é circundada pelo reto, pela bexiga e pelos complexos venosos periprostático e dorsal e por feixes neurovasculares que são responsáveis pela função erétil, bem como pelo esfincter urinário, que é responsável pelo controle passivo da micção. A próstata é composta de glândulas tubuloalveolares ramificadas, dispostas em lóbulos e circundadas por estroma fibromuscular. Cada unidade acinar compreende um compartimento epitelial, constituído de células epiteliais, basais e neuroendócrinas e separado por uma membrana basal, e um compartimento estromal, que contém fibroblastos e células musculares lisas. O antígeno prostático específico (PSA, de *prostate-specific antigen*) e a fosfatase ácida prostática (PAP, de *prostatic acid phosphatase*) são produzidos nas células epiteliais. Tanto as células epiteliais quanto as células do estroma da próstata expressam receptores de androgênio (ARs, de *androgen receptors*) e dependem dos androgênios para seu crescimento. A testosterona, que é o principal androgênio circulante, é convertida na glândula em di-hidrotestosterona pela enzima 5α-redutase.

A parte periuretral da glândula aumenta de tamanho durante a puberdade e depois dos 55 anos, devido ao crescimento de células não malignas na zona de transição da próstata que circunda a uretra. A maioria dos cânceres desenvolve-se na zona periférica, e o câncer nessa localização pode ser palpado durante o exame de toque retal (TR).

CÂNCER DE PRÓSTATA

Em 2013, foram diagnosticados cerca de 238.590 casos de câncer de próstata nos EUA, e 29.720 homens morreram desse tipo de câncer. O número absoluto de mortes por câncer de próstata diminuiu nos últimos cinco anos, o que foi atribuído por alguns ao uso disseminado de estratégias de detecção com base no PSA. Entretanto, o benefício do rastreamento na sobrevida ainda não está bem esclarecido. O paradoxo do tratamento é que, embora a doença eventualmente seja diagnosticada em 1 em cada 6 homens, e continue sendo a segunda causa de morte por câncer em homens, apenas 1 a cada 30 homens com câncer de próstata morrerá dessa doença.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos mostram que o risco de diagnóstico de câncer de próstata aumenta por um fator de dois quando um parente de primeiro grau é acometido e de quatro se dois ou mais forem acometidos. Na atualidade, estima-se que 40% dos cânceres de início precoce e 5 a 10% de todos os cânceres de próstata sejam hereditários. O câncer de próstata acomete diferentemente os grupos étnicos. Os homens afrodescendentes, em comparação com os brancos, apresentam maior incidência de câncer de próstata e tumores maiores, bem como características histológicas mais preocupantes. Variantes polimórficas dos genes do AR, do citocromo P450 C17 e da esteroide-5α-redutase tipo II (SRD5A2) também foram implicadas nas variações da incidência.

A prevalência de cânceres detectados na necropsia é semelhante no mundo inteiro, enquanto a incidência da doença clínica varia. Por conseguinte, os fatores ambientais e nutricionais podem desempenhar um papel no crescimento e na evolução do câncer de próstata. Acredita-se que o consumo elevado de gorduras da dieta, como o ácido α-linoleico, ou dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que se formam durante o cozimento de carnes vermelhas, aumente o risco. À semelhança do câncer de mama em mulheres asiáticas, o risco de câncer de próstata em homens asiáticos aumenta quando mudam para ambientes ocidentais. Os fatores protetores incluem o consumo do isoflavonoide genisteína (que inibe a 5α-redutase), encontrado em muitos legumes, vegetais crucíferos que contêm o isotiocianato sulforafano, retinoides, como o licopeno encontrado nos tomates, e inibidores da biossíntese de colesterol (p. ex., estatinas). O desenvolvimento do câncer de próstata é um processo que ocorre em múltiplas etapas. Uma alteração inicial consiste na hipermetilação do promotor do gene *GSTP1*, que leva à perda de função de um gene que destoxifica carcinógenos. O achado de que muitos cânceres de próstata se desenvolvem em um local adjacente a uma lesão denominada atrofia inflamatória proliferativa (AIP) sugere um papel da inflamação.

PREVENÇÃO

No momento, não existem fármacos nem suplementos dietéticos aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção do câncer de próstata, e tampouco há qualquer recomendação feita pelas principais diretrizes clínicas. Embora as estatinas possam exercer algum efeito protetor, os riscos potenciais superam os benefícios, tendo em vista o pequeno número de homens que morrem por câncer de próstata. Os resultados de vários ensaios clínicos de quimioprevenção duplo-cegos, randomizados e de grande porte estabeleceram os inibidores da 5α-redutase (5ARIs, de *5α-reductase inhibitors*) como tratamento mais provável para reduzir o risco futuro de diagnóstico de câncer de próstata. O Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), em que homens com mais de 55 anos receberam placebo ou finasterida, um 5ARI, que inibe a isoforma tipo 1, mostrou uma redução de 25% (intervalo de confiança de 95% de 19 a 31%) da prevalência por período do câncer de próstata em todos os grupos etários com a finasterida (18,4%) em comparação com o placebo (24,4%). No ensaio clínico Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), uma redução semelhante de 23% na prevalência dentro de um período de quatro anos foi observada com a dutasterida ($p = 0{,}001$). A dutasterida inibe as isoformas de 5ARI de ambos os tipos 1 e 2. Embora ambos os estudos tenham alcançado seus objetivos, houve preocupação quanto ao fato de que a maioria dos cânceres que foram prevenidos era de baixo risco, enquanto houve uma taxa ligeiramente mais alta de cânceres significativos do ponto de vista clínico (aqueles com pontuação mais alta de Gleason) no braço de tratamento. Nenhum desses fármacos foi aprovado pela FDA para prevenção do câncer de próstata. Em comparação, o ensaio clínico Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), que recrutou homens afrodescendentes de 50 anos ou mais e outros com ≥ 55 anos, mostrou não haver qualquer diferença na incidência de câncer em pacientes tratados com vitamina E (4,6%) ou selênio (4,9%) isoladamente ou em combinação (4,6%) em comparação com placebo (4,4%). Uma ausência semelhante de benefício da vitamina E, da vitamina C e do selênio foi observada no Physicians Health Study II.

MODELO DOS ESTADOS CLÍNICOS

A evolução do câncer de próstata como processo *continuum* – desde o aparecimento de uma lesão pré-neoplásica e invasiva localizada na próstata até uma lesão metastática, que resulta em sintomas e, por fim, mortalidade – pode estender-se por várias décadas. Para facilitar a abordagem à doença, os riscos concomitantes são considerados no contexto de uma série de estados clínicos (**Fig. 115.1**). Esses estados são definidos de modo operacional, com base no estabelecimento ou não de diagnóstico de câncer, e para aqueles com diagnóstico estabelecido, se existem ou não metástases detectáveis nos exames de imagem e determinação dos níveis de testosterona no sangue. Com esse tipo de abordagem, o indivíduo é incluído em apenas um estado e nele permanece até a evolução da doença. A cada avaliação, a decisão de oferecer tratamento e sua forma específica baseiam-se no risco imposto pelo câncer em relação às causas concorrentes de mortalidade que possam estar presentes nesse indivíduo. Pode-se concluir que, quanto mais avançada a doença, maior a necessidade de tratamento.

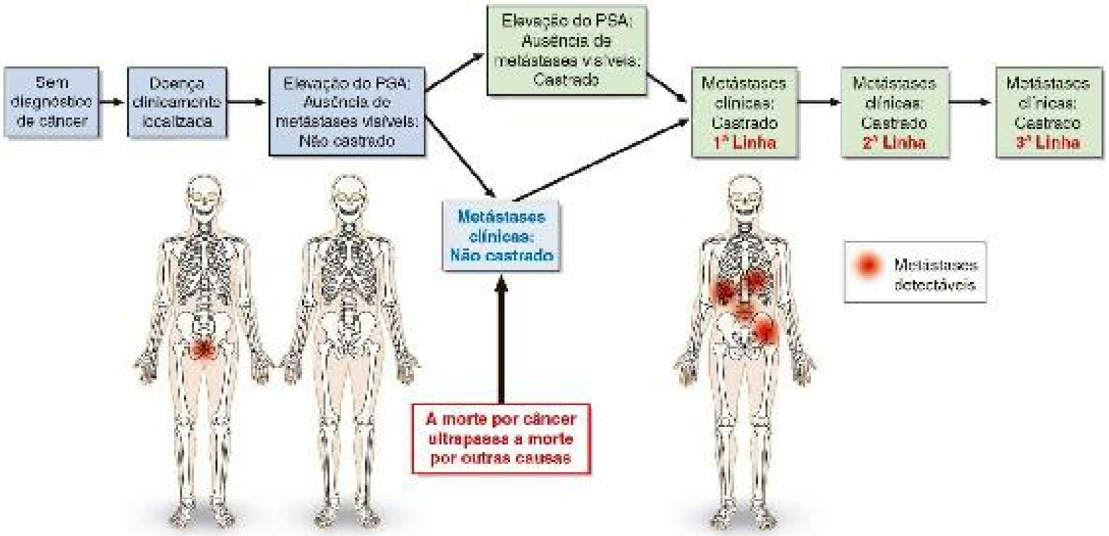
Sem diagnóstico de câncer
Doença clinicamente localizada
Elevação do PSA: Ausência de metástases visíveis: Não castrado
Elevação do PSA: Ausência de metástases visíveis: Castrado
Metástases clínicas: Castrado 1ª Linha
Metástases clínicas: Castrado 2ª Linha
Metástases clínicas: Castrado 3ª Linha
Metástases clínicas: Não castrado
A morte por câncer ultrapassa a morte por outras causas
Metástases detectáveis

FIGURA 115.1 Estágios clínicos do câncer de próstata. PSA, antígeno prostático específico.

Para os pacientes sem diagnóstico de câncer, a decisão de submetê-los a exames para detectar um câncer baseia-se na expectativa de vida estimada do indivíduo e, separadamente, na probabilidade da presença de câncer significativo do ponto de vista clínico. Para aqueles com diagnóstico de câncer de próstata, o modelo de estados clínicos considera a probabilidade de desenvolver sintomas ou de morrer por câncer de próstata. Por conseguinte, um paciente com câncer de próstata localizado que foi removido por completo cirurgicamente permanece no estado de doença localizada enquanto o PSA continuar indetectável. O tempo de permanência em determinado estado torna-se uma medida da eficácia de uma intervenção, embora o efeito possa não ser passível de avaliação durante anos. Como muitos homens portadores de câncer ativo não correm risco de desenvolver metástases e sintomas ou de morrer, o modelo de estados clínicos possibilita uma distinção entre *cura* – a eliminação de todas as células cancerosas, que constitui o principal objetivo terapêutico no tratamento da maioria dos cânceres – e *controle do câncer*, em que o ritmo de evolução da doença é modificado, e os sintomas são controlados até que o paciente venha a morrer de outras causas. Em termos terapêuticos, ambos podem ser equivalentes do ponto de vista do paciente se este não tiver apresentado sintomas da doença, ou se não houver necessidade de tratamento para controlá-la. Mesmo quando se documenta a ocorrência de recidiva, o tratamento imediato nem sempre é necessário. Com efeito, por ocasião do diagnóstico, a necessidade de intervenção baseia-se no ritmo de evolução da doença à medida que ela progride no indivíduo, em relação à razão de risco-benefício do tratamento proposto.

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Exame físico A necessidade de estabelecer um diagnóstico de câncer de próstata baseia-se nos sintomas, no TR anormal ou, mais comumente, em uma alteração ou elevação dos níveis séricos de PSA. A história urológica deve focalizar os sintomas de obstrução da via de saída, continência, potência ou alteração no padrão ejaculatório.

O TR avalia o tamanho e a consistência da próstata, bem como anormalidades em seu interior ou fora dela. Muitos cânceres ocorrem na região periférica e podem ser palpados pelo TR. Em geral, os carcinomas são duros, nodulares e irregulares, enquanto o endurecimento também pode ser devido à hipertrofia prostática benigna (HPB) ou a cálculos. De modo global, 20 a 25% dos homens com TR anormal apresentam câncer.

Antígeno prostático específico O PSA (peptidase relacionada à calicreína 3; *KLK3*) é uma serina-protease relacionada com a calicreína, que provoca liquefação do coágulo seminal. É produzido por células epiteliais tanto não malignas quanto malignas e, portanto, é prostático específico e não específico do câncer de próstata. Os níveis séricos também podem aumentar devido à prostatite e à HPB. Os níveis séricos não são afetados significativamente pelo TR, porém a realização de biópsia de próstata pode aumentar os níveis de PSA em até dez vezes durante 8 a 10 semanas. O PSA que circula no sangue é inativo e ocorre principalmente como complexo com o inibidor da protease, a α_1-antiquimiotripsina, e como formas de PSA livre (não ligado). A formação de complexos entre o PSA, a α_2-macroglobulina ou outros inibidores da protease é menos significativa. O PSA livre é rapidamente eliminado do sangue por filtração glomerular, com meia-vida estimada de 12 a 18 horas. A eliminação do PSA ligado à α_1-antiquimiotripsina é lenta (meia-vida estimada de 1 a 2 semanas), visto que o complexo é demasiado grande para ser depurado pelos rins. Os níveis devem ficar indetectáveis depois de cerca de seis semanas se a próstata tiver sido removida. Pode-se utilizar a coloração imuno-histoquímica para o PSA para estabelecer um diagnóstico de câncer de próstata.

RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE COM BASE NO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO O teste do PSA foi aprovado pela FDA em 1994 para a detecção precoce do câncer de próstata, e o uso disseminado desse teste desempenhou um papel significativo na proporção de homens diagnosticados com câncer de estágio inicial: mais de 70 a 80% dos casos de câncer recém-diagnosticados estão confinados clinicamente à glândula. O nível de PSA no sangue está fortemente associado ao risco e ao prognóstico do câncer de próstata. Uma única determinação do PSA aos 60 anos está associada (área sob a curva [AUC, de *area under the curve*] de 0,90) a um risco vitalício de morte por câncer de próstata. A maioria das mortes por câncer de próstata (90%) ocorre em homens com nível de PSA no quartil superior (> 2 ng/mL), embora apenas uma minoria dos homens com níveis de PSA > 2 ng/mL desenvolva câncer de próstata letal. Apesar dessa situação e das reduções da taxa de mortalidade relatadas em ensaios clínicos de triagem de câncer de próstata randomizados e de grande porte, o uso rotineiro do teste continua controverso.

A U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) procedeu a uma revisão das evidências para triagem do câncer de próstata e fez uma recomendação clara contra esse tipo de triagem. Ao atribuir um grau “D” na formulação da recomendação com base nessa revisão, a USPSTF concluiu que “existe uma certeza moderada ou alta de que esse serviço oferecido ao paciente não tem qualquer benefício efetivo, ou de que os prejuízos superam os benefícios”. Há dúvidas razoáveis quanto ao fato de os prejuízos da triagem, do sobrediagnóstico e do tratamento excessivo serem justificados pelos benefícios representados pela taxa de mortalidade reduzida do câncer de próstata. Em resposta à USPSTF, a American Urological Association (AUA) atualizou sua declaração de consenso sobre o rastreamento do câncer de próstata. Foi concluído que a qualidade das evidências para os benefícios do rastreamento era moderada, enquanto as evidências de prejuízo eram altas para homens de 55 a 69 anos. Para homens fora dessa faixa etária, não haviam evidências quanto aos benefícios, porém continuavam os prejuízos do rastreamento, incluindo sobrediagnóstico e tratamento excessivo. A AUA recomenda uma tomada de decisão compartilhada, considerando o rastreamento com uso do PSA para homens de 55 a 69 anos, um grupo etário alvo em que os benefícios podem superar os prejuízos. Fora dessa faixa etária, o rastreamento com uso do PSA como exame de rotina não foi recomendado com base nas evidências disponíveis. As diretrizes completas estão disponíveis em www.*AUAnet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm*.

Os critérios para o PSA utilizados para recomendar uma biópsia prostática diagnóstica evoluíram com o passar do tempo. Entretanto, com base no ponto de corte comumente usado para biópsia de próstata (PSA total ≥ 4 ng/mL), a maioria dos homens com elevação do PSA não apresenta evidências histológicas de câncer de próstata na biópsia. Além disso, muitos homens com níveis de PSA abaixo desse ponto de corte abrigam células cancerosas na próstata. As informações do PCPT demonstram que não existe qualquer valor de PSA abaixo do qual o risco do câncer de próstata seja nulo. Por conseguinte, o nível de PSA estabelece a probabilidade de que um homem irá apresentar câncer se for submetido a uma biópsia de próstata. A meta é aumentar a sensibilidade do teste para homens mais jovens que têm mais tendência a morrer da doença e reduzir a frequência de detecção dos cânceres de baixo potencial maligno em homens idosos com maior tendência a morrer de outras causas. Os pacientes com prostatite sintomática devem receber um ciclo de antibióticos antes da biópsia. Todavia, o uso rotineiro de antibióticos em homens assintomáticos com níveis elevados de PSA é fortemente desencorajado.

Biópsia de próstata O diagnóstico de câncer é estabelecido por meio de biópsia por agulha guiada por imagem. A visualização direta por ultrassonografia transretal (USTR) ou ressonância magnética (RM) assegura a obtenção de amostras de todas as áreas da glândula. Os esquemas atuais recomendam uma biópsia de padrão estendido de 12 fragmentos, incluindo uma amostra da zona periférica, bem como de um nódulo palpável dirigido por lesão ou amostra suspeita guiada por imagem. Os homens com níveis anormais de PSA e biópsia negativa são aconselhados a se submeter a uma segunda biópsia.

PATOLOGIA NA BIÓPSIA Cada fragmento da biópsia é examinado à procura de câncer, e o câncer é então quantificado com base na extensão do tumor dentro da amostra e na porcentagem da amostra envolvida. Entre os cânceres identificados, mais de 95% consistem em adenocarcinomas; o restante inclui tumores de células escamosas ou de transição ou, raramente, carcinossarcomas. As metástases para a próstata são raras; todavia, em alguns casos, os cânceres de cólon ou os tumores de células de transição da bexiga invadem a glândula por extensão direta.

Quando se estabelece o diagnóstico de câncer de próstata, atribui-se uma medida de agressividade histológica utilizando o *sistema de graduação de Gleason,* em que os padrões histológicos glandulares dominantes e secundários recebem pontuações de 1 (bem diferenciados) a 5 (indiferenciados), sendo a pontuação somada para obter um escore total de 2 a 10 para cada tumor. A área menos diferenciada do tumor (i.e., a área com maior grau histológico) frequentemente determina o comportamento biológico. A presença ou ausência de invasão perineural e a disseminação extracapsular também são registradas.

Estadiamento do câncer de próstata O sistema de estadiamento de tumor, linfonodos, metástases (TNM) inclui categorias para cânceres identificados apenas com base nos níveis anormais de PSA (T1c), aqueles palpáveis, porém clinicamente confinados à glândula (T2), e aqueles com extensão para fora da glândula (T3 e T4) **(Quadro 115.1, Fig. 115.2)**. O TR isoladamente não é preciso para determinar a extensão da doença dentro da glândula, a presença ou ausência de invasão capsular, o comprometimento das vesículas seminais e a extensão da doença para os linfonodos. Devido à inadequação do TR para estadiamento, o sistema de estadiamento TNM foi modificado para incluir os resultados de imagem. Infelizmente, nenhum exame isolado demonstrou indicar com acurácia o estágio ou a presença de doença restrita ao órgão, o comprometimento das vesículas seminais ou a disseminação para linfonodos.

QUADRO 115.1 **CLASSIFICAÇÃO DE TUMOR, LINFONODOS, METÁSTASES (TNM)**

Sistema de estadiamento TNM para câncer de próstata[a]	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência do tumor primário
Doença localizada	
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável e não visualizado em imagem
T1a	Achado histológico incidental de tumor em ≤ 5% do tecido ressecado; não palpável
T1b	Achado histológico incidental de tumor em > 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p. ex., devido ao nível elevado de PSA)
T2	Tumor confinado dentro da próstata[b]
T2a	Tumor que acomete metade de um lobo ou menos
T2b	Tumor que acomete mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
T2c	Tumor que acomete ambos os lobos
Extensão local	
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática[c]
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor que invade a(s) vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes diferentes das vesículas seminais, como esfincter externo, reto, bexiga, músculos levantadores e/ou parede pélvica
Doença metastática	
N1	Linfonodos regionais positivos
M1	Metástases a distância

[a] Revisto de SB Edge et al. (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed., New York, Springer, 2010.

[b] Um tumor encontrado em um ou ambos os lobos por biópsia por agulha, porém não palpável ou visualizado de modo confiável por imagem, é classificado como T1c.

[c] A invasão no ápice da próstata ou dentro da cápsula prostática (mas não fora dela) não é classificada como T3, mas como T2.

Abreviação: PSA, antígeno prostático específico.

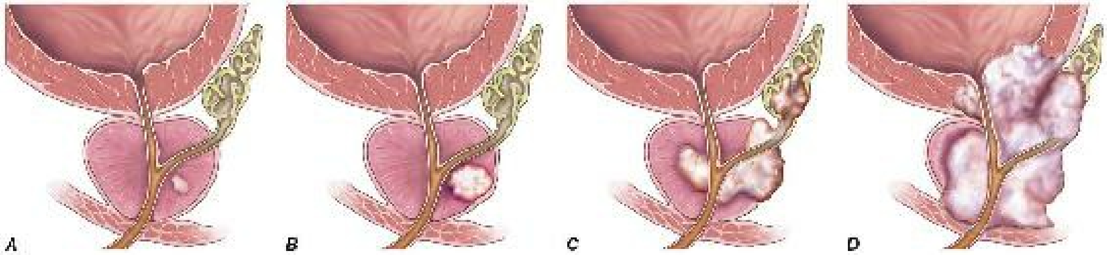

FIGURA 115.2 Estágios T do câncer de próstata. (*A*) T1 – Tumor clinicamente aparente, não palpável nem visível em imagem; (*B*) T2 – Tumor confinado dentro da próstata; (*C*) T3 – Tumor que se estende através da cápsula prostática e pode invadir as vesículas seminais; (*D*) T4 – Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes. Oitenta por cento dos pacientes apresentam doença local (T1 e T2), que está associada a uma taxa de sobrevida de até 100% após cinco anos. Um adicional de 12% dos pacientes apresentam doença regional (T3 e T4 sem metástases), que também está associada com uma taxa de sobrevida de 100% após cinco anos. Quatro por cento dos pacientes apresentam doença a distância (T4 com metástases), que está associada com uma taxa de sobrevida de cinco anos de 28%. (Três por cento dos pacientes não têm graduação. Esse grupo está associado a uma taxa de sobrevida de cinco anos de 73%.) *(Dados de AJCC, http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html. Figura © 2014 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; usada com autorização.)*

A USTR constitui a técnica de imagem mais frequentemente empregada para avaliação do tumor primário; entretanto, sua principal utilidade é orientar as biópsias de próstata, e não o estadiamento. Nenhum achado na USTR indica consistentemente a presença certa de câncer. A tomografia computadorizada (TC) carece de sensibilidade e de especificidade para detectar qualquer extensão extraprostática e mostra-se inferior à RM na visualização dos linfonodos. Em geral, a RM realizada com bobina endorretal é superior à TC para detectar a presença de câncer na próstata e avaliar a extensão local da doença. As imagens obtidas em T1 produzem um alto sinal na gordura periprostática, no plexo venoso periprostático, nos tecidos perivesiculares, nos linfonodos e na medula óssea. A RM ponderada em T2 demonstra a arquitetura interna da próstata e das vesículas seminais. A maioria dos cânceres exibe um baixo sinal, enquanto a zona periférica normal tem um sinal elevado, embora a técnica careça de sensibilidade e especificidade. A RM também é útil para o planejamento da cirurgia e da radioterapia.

As cintilografias ósseas com radionuclídeos são usadas para avaliar a disseminação para locais ósseos. Esse exame é sensível, porém relativamente inespecífico, visto que as áreas de maior captação nem sempre estão relacionadas com doença metastática. As fraturas em consolidação, a artrite, a doença de Paget e outras condições também causam uma captação anormal. As cintilografias ósseas verdadeiramente positivas são raras quando o nível de PSA é < 10 ng/mL, a não ser que o tumor seja de alto grau.

TRATAMENTO

TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA COM BASE NO ESTADO CLÍNICO

CÂNCER DE PRÓSTATA CLINICAMENTE LOCALIZADO

Os cânceres de próstata clinicamente localizados são os que parecem não apresentar metástases após a realização dos estudos de estadiamento. Os pacientes com doença localizada são tratados com prostatectomia radical, radioterapia ou observação ativa. A escolha do tratamento requer a consideração de vários fatores: a presença de sintomas, a probabilidade de que o tumor não tratado possa afetar adversamente a qualidade ou a duração da sobrevida do paciente e, portanto, exigir tratamento, e a probabilidade de que o tumor possa ser curado com tratamento de modalidade única direcionado para a próstata ou exija tratamento tanto local quanto sistêmico para obter a cura.

Os dados da literatura não fornecem evidências claras da superioridade de qualquer tratamento em relação a outro. A comparação dos resultados de várias formas de tratamento é limitada por falta de ensaios clínicos prospectivos, viés de referência, experiência das equipes de tratamento e diferenças nos parâmetros finais e nas definições de controle do câncer. Com frequência, a sobrevida sem recidiva do PSA é usada, visto que um efeito sobre a progressão metastática ou a sobrevida pode não se manifestar durante anos. Após cirurgia radical para remover todo o tecido prostático, o PSA deve tornar-se indetectável no sangue dentro de seis semanas. Se o PSA continuar ou se tornar detectável depois da prostatectomia radical, deve-se considerar a presença de doença persistente. Em contrapartida, após radioterapia, o PSA não se torna indetectável, visto que os elementos não malignos remanescentes da glândula continuam produzindo PSA, mesmo que todas as células cancerosas tenham sido eliminadas. De forma semelhante, o controle do câncer não está bem definido para um paciente submetido a observação ativa, visto que os níveis de PSA continuam aumentando na ausência de tratamento. Outros resultados são o tempo para a progressão objetiva (local ou sistêmica), a sobrevida específica para o câncer e a sobrevida global; todavia, a avaliação desses resultados pode levar anos.

Quanto mais avançada a doença, menor a probabilidade de controle local e maior a probabilidade de recidiva sistêmica. Mais importante é o fato de que, nas categorias de doença T1, T2 e T3, encontram-se tumores com uma variedade de prognósticos. Alguns tumores T3 são passíveis de cura com tratamento direcionado apenas para a próstata, e algumas lesões T1 apresentam uma alta probabilidade de recidiva sistêmica, exigindo a integração dos tratamentos locais e sistêmicos para a obtenção de uma cura. Para os tumores T1c, em particular, o estágio por si só não é adequado para prever os resultados e selecionar o tratamento; é necessário considerar outros fatores.

Nomogramas Para avaliar melhor os riscos e orientar a escolha do tratamento, muitos grupos desenvolveram modelos prognósticos ou nomogramas que utilizam uma combinação do estágio T inicial, do escore de Gleason na biópsia e do PSA basal. Alguns empregam pontos de corte distintos (PSA < 10 ou ≥ 10 ng/mL; escore de Gleason ≤ 6, 7 ou ≥ 8); outros empregam nomogramas que utilizam o PSA e o escore de Gleason como variáveis contínuas. Foram descritos mais de 100 nomogramas que fornecem uma previsão da probabilidade de câncer clinicamente significativo, da extensão da doença (limitada ao órgão *versus* não limitada ao órgão, com linfonodos negativos ou positivos) ou da probabilidade de sucesso do tratamento para terapias locais específicas utilizando variáveis de pré-tratamento. Existe uma considerável controvérsia sobre o que constitui um “alto risco”, com base em uma probabilidade antecipada de sucesso ou fracasso. Nessas situações, os nomogramas e modelos preditivos podem ser válidos apenas até certo ponto. Há controvérsias sobre exatamente que probabilidade de sucesso ou fracasso levaria um médico a recomendar e um paciente a procurar abordagens alternativas. Por exemplo, pode ser apropriado recomendar uma cirurgia radical para um paciente mais jovem com baixa probabilidade de cura. Os nomogramas são continuamente aprimorados para incorporar outros parâmetros clínicos, determinantes biológicos e ano de tratamento, que também podem afetar os resultados, tornando as decisões de tratamento um processo dinâmico.

Eventos adversos relacionados com o tratamento A frequência de eventos adversos varia de acordo com a modalidade de tratamento e a experiência da equipe. Por exemplo, após prostatectomia radical, as taxas de incontinência variam de 2 a 47%, enquanto as de impotência são de 25 a 89%. Parte dessa variabilidade decorre da definição das complicações e do relato ou não do evento pelo médico ou paciente. O momento da avaliação também é importante. Depois da cirurgia, a impotência é imediata, mas pode reverter com o passar do tempo, ao passo que, com a radioterapia, a impotência não é imediata, mas pode surgir com o decorrer do tempo. Para os pacientes, a maior preocupação reside nos efeitos sobre a continência, a potência sexual e a função intestinal.

Prostatectomia radical A prostatectomia radical tem por objetivo remover o câncer por completo com uma margem livre de doença a fim de manter a continência ao preservar o esfincter externo, bem como manter a potência sexual ao poupar os nervos autônomos no feixe neurovascular. O procedimento é aconselhado para pacientes com expectativa de vida de 10 anos ou mais e é realizado por via retropúbica ou perineal ou por abordagem laparoscópica manual ou robótica minimamente invasiva. O prognóstico pode ser previsto com o uso de nomogramas pós-operatórios, que consideram os fatores existentes antes do tratamento e os achados patológicos na cirurgia. A falha do PSA costuma ser definida como um valor superior a 0,1 ou 0,2 ng/mL. Faltam critérios específicos para orientar a escolha de uma abordagem em relação à outra. As abordagens minimamente invasivas oferecem a vantagem de um tempo mais curto de internação e menor perda de sangue. As taxas de controle do câncer e as taxas de recuperação da continência e da função erétil são comparáveis entre abordagens invasivas abertas e minimamente invasivas. O cirurgião, mais do que a abordagem cirúrgica usada, é mais importante na determinação dos resultados após a avaliação da cirurgia.

A terapia hormonal neoadjuvante também tem sido explorada em uma tentativa de melhorar o prognóstico da cirurgia para pacientes de alto risco utilizando uma variedade de definições. Os resultados de vários ensaios clínicos de grande porte que testaram três ou oito meses de depleção androgênica antes da cirurgia mostraram que os níveis séricos de PSA diminuíram em 96%, houve uma redução do volume da próstata de 34%, e as taxas de positividade das margens diminuíram de 41 para 17%. Infelizmente, os hormônios não produziram uma melhora na sobrevida livre de recidiva do PSA. Por conseguinte, não se recomenda o tratamento hormonal neoadjuvante.

Os fatores associados à incontinência após prostatectomia radical incluem idade avançada e comprimento da uretra, que afeta a capacidade de preservá-la além do ápice e do esfíncter distal. A habilidade e a experiência do cirurgião também constituem fatores. A recuperação da função erétil está associada a uma idade mais jovem, qualidade das ereções antes da cirurgia e ausência de lesão dos feixes neurovasculares. Em geral, a função erétil começa a retornar dentro de seis meses após a cirurgia quando ambos os feixes neurovasculares são preservados. A potência é reduzida pela metade se um dos feixes neurovasculares for sacrificado. De modo global, com a disponibilidade de fármacos como os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5), o uso intrauretral de alprostadil e as injeções intracavernosas de vasodilatadores, muitos pacientes recuperam uma função sexual satisfatória.

Radioterapia A radioterapia é administrada por feixe externo, fontes radioativas implantadas na glândula ou combinação das duas técnicas.

RADIOTERAPIA POR FEIXE EXTERNO A radioterapia por feixe externo atual exige planos de tratamento conformacional tridimensional para maximizar a dose administrada à próstata e reduzir ao mínimo a exposição do tecido normal adjacente. A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) possibilita o ajuste da dose e a liberação de doses mais altas na próstata, bem como uma maior redução da exposição dos tecidos normais, em comparação com o tratamento conformacional tridimensional apenas.

Essas vantagens possibilitaram a administração segura de doses > 80 Gy e resultaram em maiores taxas de controle local e menos efeitos colaterais.

O controle do câncer após radioterapia foi definido por diversos critérios, incluindo declínio do PSA para menos de 0,5 ou 1 ng/mL, valores "não ascendentes" de PSA e biópsia da próstata negativa dentro de dois anos após o término do tratamento. A definição-padrão atual de falha bioquímica (a definição de Phoenix) consiste em uma elevação do PSA ≥ 2 ng/mL acima do menor valor obtido de PSA. A data do fracasso é "atual" e não retrospectiva.

A dose de radiação é de importância crítica para a erradicação do câncer de próstata. Em um estudo representativo, um nível mínimo de PSA < 1,0 ng/mL foi obtido em 90% dos pacientes que receberam 75,6 ou 81,0 Gy *versus* 76 e 56% dos que receberam 70,2 e 64,8 Gy, respectivamente. As taxas de biópsias positivas dentro de 2,5 anos foram de 4% para pacientes tratados com 81 Gy *versus* 27 e 36% dos que receberam 75,6 e 70,2 Gy, respectivamente.

De modo global, a radioterapia está associada a uma maior frequência de complicações intestinais (principalmente diarreia e proctite) do que a cirurgia. A frequência está diretamente relacionada com o volume da parede retal anterior que recebe tratamento em doses plenas. Em uma série, foi observada uma toxicidade retal ou urinária de grau 3 em 2,1% dos pacientes que receberam uma dose mediana de 75,6 Gy, enquanto estenoses uretrais de grau 3 exigindo dilatação se desenvolveram em 1% dos casos, todos os quais submetidos a ressecção transuretral da próstata (RTUP). Os dados reunidos mostram que a frequência de toxicidades dos graus 3 e 4 é de 6,9 e 3,5%, respectivamente, para pacientes que receberam mais de 70 Gy. A frequência de disfunção erétil está relacionada com a idade do paciente, a qualidade das ereções antes do tratamento, a dose administrada e o momento da avaliação. A disfunção erétil pós-irradiação está relacionada com uma ruptura do suprimento vascular, e não das fibras nervosas.

A terapia hormonal neoadjuvante antes da radioterapia tem por objetivo diminuir o tamanho da próstata e, consequentemente, reduzir a exposição dos tecidos normais a doses integrais de radiação, aumentar as taxas de controle local e diminuir a taxa de fracasso sistêmico. A terapia hormonal a curto prazo pode diminuir as toxicidades e melhorar as taxas de controle local, porém é necessário um tratamento em longo prazo (2 a 3 anos) para prolongar o tempo de falha do PSA e reduzir o risco de doença metastática em homens com cânceres de alto risco. O impacto na sobrevida não está bem esclarecido.

BRAQUITERAPIA A braquiterapia refere-se à implantação direta de fontes radioativas (grânulos) na próstata. Baseia-se no princípio de que o depósito de energia radioativa nos tecidos diminui em função do quadrado da distância da fonte **(Cap.**

103e). O objetivo é fornecer uma irradiação intensa da próstata, minimizando a exposição dos tecidos adjacentes. A técnica-padrão atual obtém uma distribuição mais homogênea da dose colocando as sementes de acordo com um modelo individualizado, com base na avaliação do câncer por exame de imagem e dosimetria computadorizada. O implante é realizado por via transperineal, como procedimento ambulatorial com obtenção de imagem em tempo real.

Os avanços nas técnicas de braquiterapia resultaram em menos complicações e em acentuada redução nas taxas de recidiva local. Em uma série de 197 pacientes com acompanhamento durante um período mediano de três anos, a sobrevida atuarial de cinco anos livre de recidiva do PSA para pacientes com níveis de PSA de 0 a 4, 4 a 10 e > 10 ng/mL antes do tratamento foi de 98, 90 e 89%, respectivamente. Em outro relato de 201 pacientes submetidos a biópsia após tratamento, 80% foram negativos, 17% indeterminados e 3% positivos. Esses resultados não mudaram com o acompanhamento mais prolongado. Entretanto, muitos médicos acreditam que é melhor reservar a braquiterapia para os pacientes com prognósticos bons ou intermediários.

A braquiterapia é bem tolerada, embora a maioria dos pacientes apresente polaciúria e urgência, que podem persistir por vários meses. Foi observada a ocorrência de incontinência em 2 a 4% dos casos. São observadas taxas mais altas de complicações em pacientes que previamente foram submetidos a RTUP, enquanto aqueles com sintomas obstrutivos em condições basais apresentam maior risco de retenção e persistência dos sintomas urinários. Foi relatada a ocorrência de proctite em menos de 2% dos pacientes.

Vigilância ativa Apesar de o câncer de próstata ser a forma mais comum de câncer que acomete homens nos EUA, o diagnóstico está sendo estabelecido mais precocemente, e os pacientes procuram com mais frequência assistência médica com doença no estágio inicial. A vigilância ativa, anteriormente descrita como *observação cuidadosa* ou *adiamento do tratamento*, é a política de monitoração da doença em intervalos predeterminados com TR, medições dos níveis de PSA e biópsias repetidas da próstata, conforme indicado, até que as alterações histológicas ou sorológicas correlacionadas com a progressão justifiquem a instituição de tratamento com intenção curativa. Essa abordagem foi desenvolvida a partir de estudos que avaliaram predominantemente homens idosos portadores de tumores bem diferenciados que não demonstravam qualquer progressão clinicamente significativa por longos períodos, do reconhecimento do contraste entre incidência e mortalidade pela doença específica, da alta prevalência de cânceres na necropsia e do esforço em reduzir o tratamento excessivo. Um estudo de rastreamento recente estimou que entre 50 e 100 homens com doença de baixo risco necessitariam de tratamento para evitar a morte por câncer de próstata.

Os resultados de um ensaio clínico randomizado conduzido na Suécia sobre a prostatectomia radical *versus* a vigilância ativa serviram de argumento contra a vigilância ativa. Com um acompanhamento mediano de 6,2 anos, os homens tratados com cirurgia radical tiveram um risco mais baixo de morte por câncer de próstata do que os pacientes submetidos a vigilância ativa (4,6 *versus* 8,9%) e um risco também mais baixo de progressão metastática (razão de probabilidade de 0,63). A seleção dos casos é crítica, e a determinação dos parâmetros clínicos preditivos de agressividade do câncer que podem ser usados para selecionar de modo confiável os pacientes que mais provavelmente irão se beneficiar da vigilância ativa constitui uma área de intensa pesquisa. Em uma série de prostatectomias, foi estimado que 10 a 15% dos pacientes tratados tiveram doença "insignificante". Um conjunto de critérios inclui homens com tumores T1c clínicos com grau 6 ou menos de Gleason na biópsia, envolvendo três ou menos amostras, apresentando cada uma delas menos de 50% de comprometimento pelo tumor e densidade de PSA de menos de 0,15.

As preocupações relativas à vigilância ativa incluem a capacidade limitada de prever os achados patológicos na biópsia por agulha, mesmo quando são obtidos múltiplos fragmentos, a natureza multifocal reconhecida da doença e a possibilidade de perder uma oportunidade de curar a doença. Os nomogramas para ajudar a prever quais os pacientes que podem ser submetidos a uma vigilância ativa com segurança continuam sendo aprimorados, e, à medida que sua acurácia preditiva melhora, pode-se esperar um número maior de pacientes candidatos.

ELEVAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO APÓS TERAPIA LOCAL DEFINITIVA

Essa expressão refere-se a um grupo de pacientes cuja única manifestação da doença consiste em elevação do PSA após cirurgia e/ou radioterapia. Por definição, não há evidências de doença no exame de imagem. Para esses pacientes, a questão central é saber se a elevação do PSA resulta de doença persistente no local primário, doença sistêmica ou ambas. Teoricamente, a doença no local primário ainda pode ser passível de cura com tratamento local adicional.

A decisão quanto à recomendação de radioterapia após prostatectomia é orientada pelos achados patológicos por ocasião da cirurgia, visto que os exames de imagem, como a TC e a cintilografia óssea, em geral não são esclarecedores. Alguns recomendam uma tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) com colina-11, porém sua disponibilidade é limitada nos EUA. Outros recomendam a realização de biópsia da anastomose uretrovesical antes de considerar a radioterapia, enquanto outros ainda tratam o paciente empiricamente, com base no risco. Os fatores preditivos de resposta à radioterapia de recuperação consistem em margem cirúrgica positiva, grau mais baixo de Gleason na amostra de prostatectomia radical, intervalo longo entre a cirurgia e a falha do PSA, tempo de duplicação longo do PSA, ausência de doença nos linfonodos e baixo valor do PSA (< 0,5 a 1 ng/mL) por ocasião da radioterapia. Em geral, a radioterapia não é recomendada quando o PSA está persistentemente elevado depois da cirurgia, o que costuma indicar a disseminação da doença para fora do leito prostático e a improbabilidade de seu controle com radioterapia. Como no caso de outras doenças, dispõe-se também de nomogramas para prever a probabilidade de sucesso.

Para pacientes com elevação do PSA após a radioterapia, pode-se considerar a terapia local de recuperação se a doença era "curável" por ocasião do diagnóstico, se foi documentada a presença de doença persistente na biópsia da próstata e se não foi observada qualquer doença metastática nos exames de imagem. Infelizmente, a seleção dos casos é pouco definida na maioria das séries, e a morbidade é significativa. As opções incluem prostatectomia radical de recuperação, crioterapia de recuperação, radioterapia de recuperação e eletroporação irreversível de recuperação.

A elevação do PSA após a cirurgia ou a radioterapia pode indicar doença subclínica ou micrometastática, com ou sem recidiva local. Nesses casos, a necessidade de tratamento depende, em parte, da probabilidade estimada de que o paciente irá apresentar doença metastática clinicamente detectável em uma cintilografia e do momento em que isso ocorrerá. Foi constatado que a terapia imediata nem sempre é necessária em uma série em que os pacientes que sofreram recidiva bioquímica após prostatectomia radical não receberam qualquer tratamento sistêmico até a documentação de doença metastática. De modo global, o tempo mediano de progressão para metástases com exames de imagem foi de oito anos, e 63% dos pacientes com valores crescentes de PSA permaneceram sem metástases dentro de cinco anos. Os fatores associados à progressão incluíram escore de Gleason da amostra de prostatectomia radical, tempo de recidiva e tempo de duplicação do PSA. Para pacientes com grau de Gleason ≥ 8, a probabilidade de progressão metastática foi de 37, 51 e 71% dentro de 3, 5 e 7 anos, respectivamente. Quando o tempo levado para a ocorrência de recidiva foi de < 2 anos, e o tempo de duplicação do PSA foi longo (> 10 meses), a proporção de pacientes com doença metastática nos mesmos intervalos foi de 23, 32 e 53% *versus* 47, 69 e 79%, quando o tempo de duplicação foi curto (< 10 meses). Os tempos de duplicação do PSA também são prognósticos de sobrevida. Em uma série, todos os pacientes que sucumbiram à doença tiveram tempos de duplicação do PSA de três meses ou menos.

A maioria dos médicos aconselha o tratamento quando os tempos de duplicação do PSA são de 12 meses ou menos. Uma dificuldade na previsão do risco de disseminação metastática, dos sintomas ou da morte por doença na situação de elevação do PSA é o fato de que a maioria dos pacientes recebe alguma forma de tratamento antes do desenvolvimento de metástases. Todavia, os modelos preditivos continuam sendo aprimorados.

DOENÇA METASTÁTICA: NÃO CASTRADOS

O *câncer de próstata metastático* no estado *não castrado* inclui homens com metástases visíveis em exames de imagem e níveis de testosterona característicos de não castrados (> 150 ng/dL). O paciente pode ser recém-diagnosticado ou sofrer recidiva após o tratamento para a doença localizada. Os sintomas de doença metastática incluem dor em consequência da disseminação óssea, embora muitos pacientes sejam assintomáticos, apesar da disseminação extensa. Os sintomas relacionados com o comprometimento da medula óssea, compressão da medula espinal ou coagulopatia são menos comuns.

O tratamento-padrão consiste na depleção/redução dos androgênios por meios clínicos ou cirúrgicos e/ou bloqueio da ligação dos androgênios ao AR com antiandrogênios. Mais de 90% dos hormônios masculinos originam-se nos testículos, e menos de 10% são sintetizados nas glândulas suprarrenais. A orquiectomia cirúrgica constitui o “padrão ouro”, porém raramente é usada, devido à disponibilidade de tratamentos clínicos efetivos e ao uso mais disseminado de hormônios de modo intermitente com os quais esses pacientes são tratados por períodos definidos, seguidos de interrupção intencional do tratamento (discutida de modo detalhado adiante) **(Fig. 115.3)**.

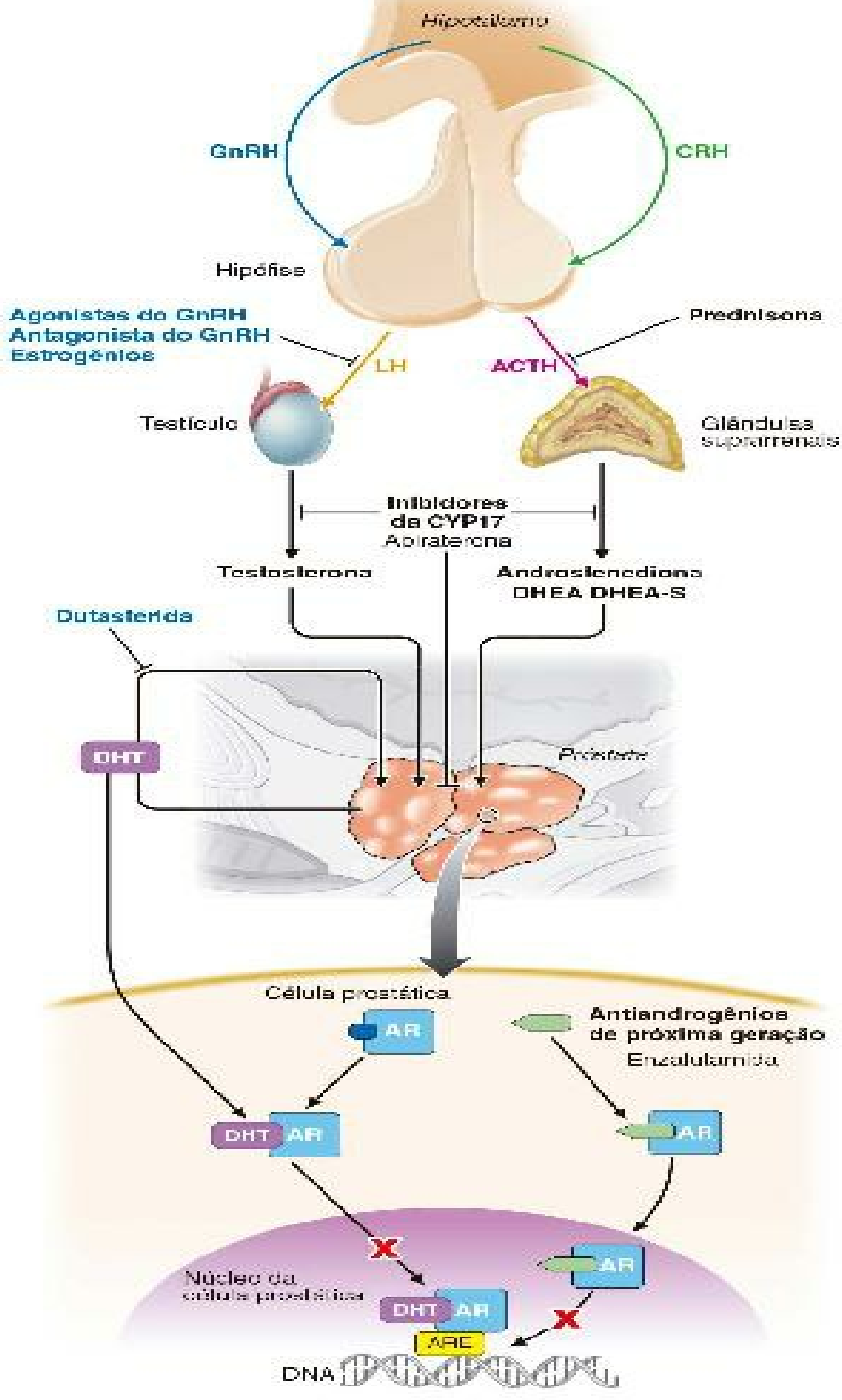
Hipotálamo
GnRH
CRH
Hipófise
Agonistas do GnRH
Antagonista do GnRH
Estrogênios
Prednisona
LH
ACTH
Testículo
Glândulas suprarrenais
Inibidores da CYP17
Abiraterona
Testosterona
Androstenediona
DHEA DHEA-S
Dutasterida
DHT
Próstata
Célula prostática
AR
Antiandrogênios de próxima geração
Enzalutamida
DHT AR
AR
AR
Núcleo da célula prostática
DHT AR
ARE
DNA

FIGURA 115.3 Locais de ação das diferentes terapias hormonais. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, de *adrenocorticotropic hormone*; AR, receptor de androgênios; ARE, elemento de resposta dos androgênios, de *androgen-response element*; CRH, hormônio liberador de corticotrofina, de *corticotropin-releasing hormone*; DHEA, desidroepiandrosterona, de *dehydroepiandrosterone*; DHEA-S, sulfato de desidroepiandrosterona; DHT, di-hidrotestosterona; GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante, de *luteinizing hormone*.

Agentes que reduzem os níveis de testosterona Os tratamentos clínicos que reduzem os níveis de testosterona incluem agonistas/antagonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH, de *gonadotropin-releasing hormone*), inibidores da 17,20-liase, inibidores da CYP17, estrogênios e agentes progestacionais. Entre esses fármacos, os análogos do GnRH, como o acetato de leuprorrelina e o acetato de gosserrelina, produzem inicialmente uma elevação do hormônio luteinizante e do hormônio folículo-estimulante, seguida de infrarregulação dos receptores na hipófise, exercendo uma castração química. Esses fármacos foram aprovados com base em comparações randomizadas mostrando uma melhora do perfil de segurança (especificamente, redução da toxicidade cardiovascular) em relação ao dietilestilbestrol (DES), com potência equivalente. A elevação inicial da testosterona pode resultar em exacerbação clínica da doença. Por conseguinte, esses fármacos estão relativamente contraindicados para homens com sintomas obstrutivos significativos, dor relacionada com o câncer ou comprometimento da medula espinal. Os antagonistas do GnRH, como o degarelix, produzem níveis de castração de testosterona dentro de 48 horas, sem a elevação inicial da testosterona sérica, e não causam exacerbação da doença. Os estrogênios, como o DES, raramente são utilizados, devido ao risco de complicações vasculares, como retenção de líquido, flebite, eventos embólicos e acidente vascular encefálico. Os agentes progestacionais administrados isoladamente são menos eficazes.

Os agentes que diminuem os níveis de testosterona estão associados a uma síndrome de depleção de androgênios, que consiste em rubor, fraqueza, fadiga, perda da libido, impotência, sarcopenia, anemia, alterações da personalidade e depressão. Além disso, podem ocorrer alterações dos lipídeos, obesidade e resistência à insulina, em conjunto com risco aumentado de diabetes melito e doença cardiovascular, simulando a síndrome metabólica. Pode ocorrer também uma diminuição da densidade óssea, que se agrava com o passar do tempo, resultando em risco aumentado de fraturas clínicas. Isso representa uma preocupação particular, frequentemente pouco percebida, em homens com osteopenia preexistente em decorrência de hipogonadismo ou uso de glicocorticoides ou álcool. O risco basal de fratura pode ser avaliado utilizando a escala Fracture Risk Assessment Scale (FRAX), e, para reduzir ao mínimo o risco de fraturas, os pacientes são aconselhados a tomar suplementos de cálcio e de vitamina D, em conjunto com um bisfosfonato ou o inibidor do ligante RANK, o denosumabe.

Antiandrogênios Os antiandrogênios não esteroides de primeira geração, como a flutamida, a bicalutamida e a nilutamida, bloqueiam a ligação do ligante ao AR e foram inicialmente aprovados para bloquear a exacerbação da doença que pode ocorrer com a elevação dos níveis séricos de testosterona em decorrência do tratamento com agonista do GnRH. Quando os antiandrogênios são administrados isoladamente, os níveis de testosterona em geral aumentam acima dos valores basais; todavia, em comparação com os tratamentos que reduzem a testosterona, esses fármacos causam menos rubor, menor efeito sobre a libido, menos perda da massa muscular, menos alterações da personalidade e menos perda óssea. A ginecomastia continua sendo um problema significativo, porém pode ser aliviada, em parte, pelo tamoxifeno.

A maioria dos ensaios clínicos randomizados relatados sugere que os resultados específicos do câncer são inferiores quando os antiandrogênios são usados isoladamente. A bicalutamida, mesmo na dose de 150 mg (três vezes a dose recomendada), foi associada a uma progressão mais rápida e sobrevida inferior em comparação com a castração cirúrgica em pacientes com doença metastática estabelecida. Entretanto, alguns pacientes podem aceitar a desvantagem de um prognóstico do câncer potencialmente inferior para ter uma melhor qualidade de vida.

O bloqueio androgênico combinado, a administração de um antiandrogênio mais um análogo do GnRH ou orquiectomia cirúrgica e o bloqueio androgênico tríplice, que inclui a adição de um 5ARI, não demonstraram ser superiores à monoterapia de depleção androgênica e não são mais recomendados. Na prática, os pacientes que são tratados com um agonista do GnRH recebem, em sua maioria, um antiandrogênio nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento para proteção contra a exacerbação dos sintomas.

Terapia de privação androgênica intermitente (TPAI) O uso de hormônios de acordo com uma abordagem de administração intermitente foi inicialmente proposto como meio de prevenir a seleção de células resistentes à depleção de androgênios e de reduzir os efeitos colaterais. A hipótese aventada é a de que, ao permitir uma elevação dos níveis de testosterona endógena, as células que sobrevivem à depleção de androgênio irão induzir uma via de diferenciação normal. Foi postulado que, ao permitir que as células sobrevivam para proliferar na presença de androgênio, a sensibilidade à depleção androgênica subsequente será mantida, e a probabilidade de desenvolver um estado resistente à castração será reduzida. Na prática clínica, a depleção androgênica é mantida por 2 a 6 meses depois do ponto de resposta máxima. Uma vez interrompido o tratamento, os níveis de testosterona endógena aumentam, e os sintomas associados ao tratamento hormonal desaparecem. Os níveis de PSA também começam a aumentar, e, em determinado nível, o tratamento é reiniciado. Com essa abordagem, foram documentados múltiplos ciclos de regressão e de proliferação nos pacientes. Não se sabe se a abordagem intermitente aumenta, diminui ou não modifica a duração global da sensibilidade à depleção androgênica. A abordagem é segura, porém são necessários dados a longo prazo para avaliar a evolução em homens com baixos níveis de PSA. Um ensaio clínico randomizado mostrou um tempo de sobrevida semelhante entre pacientes tratados com terapia intermitente *versus* contínua, com risco ligeiramente maior de mortalidade específica por câncer de próstata no grupo de tratamento intermitente, e maior taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes com terapia contínua. A terapia intermitente foi mais bem tolerada.

Resultados da depleção androgênica Os efeitos das várias estratégias de depleção/bloqueio dos androgênios contra o câncer de próstata são semelhantes, e os resultados são previsíveis: uma resposta inicial, seguida de um período de estabilidade durante o qual as células tumorais estão em estado latente e não proliferativo, seguido, por sua vez, de um período variável de elevação do PSA e novo crescimento do tumor, na forma de lesão resistente à castração que, para a maioria dos homens, é invariavelmente letal. A depleção androgênica não é curativa, visto que as células que sobrevivem à castração já estão presentes quando a doença é diagnosticada pela primeira vez. Considerados como manifestação da doença, os níveis de PSA normalizam-se em 60 a 70% dos casos, e ocorre regressão das lesões mensuráveis em cerca de 50%; observa-se uma melhora na cintilografia óssea em 25% dos casos, porém a maioria permanece estável. A duração da resposta e a sobrevida são inversamente proporcionais à extensão da doença quando se inicia pela primeira vez a depleção de androgênio, enquanto foi constatado que o grau de declínio do PSA dentro de seis meses é prognóstico. Em um ensaio clínico em larga escala, foi constatado que o nível mínimo de PSA é prognóstico.

Uma questão frequente é saber se os hormônios devem ser administrados no contexto adjuvante após cirurgia ou radioterapia do tumor primário, ou se é necessário aguardar até documentar a ocorrência de recidiva do PSA, doença metastática ou sintomas da doença. Os ensaios clínicos que sustentam o tratamento precoce frequentemente demonstraram ter um poder inferior em relação ao benefício relatado ou têm sido criticados por sua metodologia. Um desses ensaios clínicos, embora tenha demonstrado um benefício em termos de sobrevida para pacientes tratados com radioterapia e três anos de depleção androgênica em relação à radioterapia apenas, foi criticado pelos resultados insatisfatórios do grupo de controle. Outro estudo mostrou um benefício em termos de sobrevida para pacientes com linfonodos positivos que foram randomizados para castração clínica ou cirúrgica imediata, em comparação com pacientes submetidos à observação (*p* = 0,02); entretanto, foi criticado devido à sobreposição dos intervalos de confiança de ambos os grupos nas distribuições de sobrevida de 5 e 8 anos. Um estudo randomizado de grande porte que comparou o tratamento hormonal precoce com o tardio (orquiectomia ou análogo do GnRH) em pacientes com doença localmente avançada ou metastática assintomática mostrou que os pacientes que receberam tratamento precoce tiveram menos tendência a apresentar progressão da doença de M0 para M1, ocorrência de dor e morte por câncer de próstata. Esse ensaio clínico foi criticado porque o tratamento foi "demasiado" adiado no grupo de tratamento tardio. Convém assinalar que as Diretrizes da American Society of Clinical Oncology recomendam adiar o tratamento até a ocorrência de recidiva da doença e reavaliação do prognóstico. Essas diretrizes não sustentam um tratamento imediato.

DOENÇA METASTÁTICA: CASTRADOS

O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) é definido como uma doença que progride, apesar da supressão androgênica com tratamento clínico ou cirúrgico, em que os níveis medidos de testosterona são de 50 ng/mL ou menos. A elevação do PSA indica uma sinalização contínua por meio do eixo de sinalização do AR, o resultado de uma série de mudanças oncogênicas, que incluem a hiperexpressão de enzimas de biossíntese dos androgênios, que pode levar a um aumento dos androgênios intratumorais, e a hiperexpressão do próprio receptor, que possibilita a ocorrência da sinalização, mesmo na presença de baixos níveis de androgênio. Os casos de CPRC não são, em sua maioria, "refratários a hormônios", e, se forem considerados como refratários, isso pode impedir que os pacientes recebam tratamento seguro e efetivo. A CPRC pode se manifestar de muitas maneiras. Em alguns casos, há elevação do PSA, sem qualquer alteração nas radiografias e sem qualquer sintoma novo. Em outros casos, ocorrem elevação do PSA e progressão óssea, com ou sem sintomas da doença. Outros ainda exibem doença dos tecidos moles, com ou sem metástases ósseas, enquanto outros têm disseminação visceral.

No paciente, em particular, é essencial assegurar a documentação do estado de castração. Os pacientes que recebem apenas um antiandrogênio, cujos níveis séricos de testosterona estão elevados, devem ser inicialmente tratados com um análogo do GnRH ou orquiectomia, devendo ser observados à procura de uma resposta. Nos pacientes tratados com antiandrogênio em combinação com um análogo do GnRH, deve-se interromper o antiandrogênio, visto que cerca de 20% irão responder à suspensão seletiva do antiandrogênio.

Quimioterapia e novos agentes Até 2009, o docetaxel era a única terapia sistêmica que comprovadamente prolongava a vida. Na forma de monoterapia, o fármaco produziu declínio do PSA em 50% dos pacientes, regressão mensurável da doença em 25% e alívio da dor preexistente e prevenção de futura dor associada ao câncer. Desde então, seis agentes com mecanismos diversos de ação, direcionados contra o próprio tumor ou outros aspectos do processo metastático, mostraram prolongar a vida e foram aprovados pela FDA. O primeiro desses seis fármacos foi o sipuleucel-T, a primeira abordagem biológica que demonstrou prolongar a vida, em que células apresentadoras de antígeno são ativadas *ex vivo*, pulsadas com antígeno e novamente infundidas. O segundo agente, o cabazitaxel, um taxano sem resistência cruzada, demonstrou ser superior à mitoxantrona no período que sucedeu ao desenvolvimento do docetaxel. O cabazitaxel foi seguido do inibidor da CYP17, o acetato de abiraterona, que reduz os níveis de androgênios no tumor, nas glândulas suprarrenais e nos testículos, e o antiandrogênio de geração seguinte, a enzalutamida, que não apenas tem maior afinidade de ligação ao AR, em comparação com os compostos de primeira geração, mas que também inibe de maneira singular a localização nuclear e a ligação do complexo receptor ao DNA. Tanto o acetato de abiraterona quanto a enzalutamida foram inicialmente aprovados após tratamento quimioterápico dos pacientes em ensaios clínicos de fase III controlados por placebo – uma indicação adicional de que esses tumores não são uniformemente refratários aos hormônios. A indicação para o acetato de abiraterona foi posteriormente ampliada para o período de pré-quimioterapia, com base em um segundo ensaio clínico utilizando um parâmetro final coprimário de sobrevida livre de progressão radiográfica e sobrevida global. Foram obtidos resultados semelhantes com a enzalutamida, para a qual uma indicação ampliada também é antecipada. O alpharadin (cloreto de rádio 223), um radioisótopo emissor de partículas alfa com afinidade pelo osso, demonstrou prolongar a vida em pacientes com sintomas relacionados com a doença óssea. O resultado com alpharadin validou o microambiente ósseo como alvo terapêutico independente dos efeitos diretos sobre o próprio tumor, visto que não foi observado qualquer declínio do PSA no ensaio clínico. É notável assinalar que, além de um benefício de sobrevida, o fármaco também reduziu o desenvolvimento de eventos esqueléticos significativos.

Outros agentes direcionados para o osso, como os bisfosfonatos e o inibidor do ligante RANK, o denosumabe, protegem contra a perda óssea associada à depleção androgênica e também reduzem os eventos esqueléticos em virtude de seus efeitos dirigidos contra os osteoclastos ósseos. Em um ensaio clínico, o denosumabe demonstrou ser superior ao ácido zoledrônico no que concerne aos eventos ósseos, porém apresentou uma frequência ligeiramente maior de osteonecrose da mandíbula.

Na prática clínica, os pacientes procuram, em sua maioria, evitar a quimioterapia e são inicialmente tratados com um agente biológico e/ou um agente hormonal mais recente aprovado para essa indicação. É de suma importância, para o tratamento de cada paciente, definir os objetivos terapêuticos antes de iniciar o tratamento, visto que existem padrões de cuidados definidos para diferentes manifestações da doença. Por exemplo, o sipuleucel-T não está indicado para pacientes com sintomas de doença visceral, visto que os efeitos sobre a doença ocorrem tardiamente. De modo semelhante, o alpharadin não está indicado para pacientes com doença localizada predominantemente nos tecidos moles ou cuja doença óssea não esteja causando sintomas.

Tratamento da dor O alívio da dor em consequência da doença metastática óssea constitui uma parte essencial do tratamento. O tratamento paliativo ideal requer determinar se os sintomas provêm de metástases que ameaçam ou que já estejam acometendo a medula espinal, a cauda equina ou a base do crânio, que são tratadas de modo mais adequado com radioterapia por feixe externo, à semelhança de locais isolados de dor. Os sintomas neurológicos exigem avaliação de emergência, visto que a perda de função pode ser permanente se não for tratada rapidamente. Como a doença com frequência é difusa, o alívio em determinado local costuma ser seguido do aparecimento de sintomas em outra área que não recebeu radiação. Nesses casos, os radioisótopos com afinidade pelo osso como o alpharadin ou o emissor de partículas beta ^{153}Sm-EDTMP podem ser considerados além de acetato de abiraterona, docetaxel e mitoxantrona, os quais foram formalmente aprovados para tratamento paliativo da dor causada por metástases do câncer de próstata.

DOENÇA BENIGNA

HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

A HPB é um processo patológico que contribui para o desenvolvimento de sintomas do trato urinário inferior nos homens. Esses sintomas, que resultam de disfunção do trato urinário inferior, são ainda subdivididos em sintomas obstrutivos (hesitação urinária, esforço ao urinar, jato fraco, gotejamento terminal, micção prolongada, esvaziamento incompleto) e sintomas irritativos (polaciúria, urgência, noctúria, incontinência de urgência, pequenos volumes de urina). Os sintomas do trato urinário inferior e outras sequelas da HPB não resultam apenas de um efeito expansivo, mas também são provavelmente causados por uma combinação de aumento da próstata e disfunção do detrusor relacionada com a idade.

TRATAMENTO

HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

Os sintomas em geral são medidos por meio de um índice reprodutível validado, elaborado para determinar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento – o Índice de Sintomas da AUA (AUASI), também adotado como International Prostate Symptom Score (IPSS) (Quadro 115.2). O AUASI seriado é particularmente útil para o acompanhamento de pacientes, visto que são tratados com várias formas de terapia. Os pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento, independentemente do tamanho da glândula, enquanto aqueles com incapacidade de urinar, hematúria macroscópica, infecção recorrente ou cálculos vesicais podem exigir cirurgia. Nos pacientes com sintomas, a urofluxometria pode identificar aqueles com taxas de fluxo normais que têm pouca probabilidade de se beneficiar do tratamento, enquanto a ultrassonografia da bexiga pode identificar aqueles com alto volume residual pós-miccional, que podem necessitar de intervenção. Os exames de pressão e fluxo (urodinâmicos) detectam a presença de disfunção vesical primária. Recomenda-se a cistoscopia se a hematúria for documentada, bem como para avaliar o fluxo de saída urinária antes da cirurgia. Aconselha-se a realização de exames de imagem dos tratos superiores para pacientes com hematúria, história de cálculos ou problemas prévios do trato urinário.

QUADRO 115.2 **ÍNDICE DE SINTOMAS DA AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (AUA)**

	Escore de sintomas da AUA (circular um número em cada linha)					
Questões a responder	**Nunca**	**Menos de 1 vez em 5**	**Menos de metade do tempo**	**Cerca de metade do tempo**	**Mais de metade do tempo**	**Quase sempre**
No último mês, com que frequência teve a sensação de não ter esvaziado completamente a bexiga depois de terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
No último mês, com que frequência teve de urinar novamente menos de 2 h após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
No último mês, com que frequência achou que tinha acabado de urinar e voltou a fazê-lo várias vezes durante a micção?	0	1	2	3	4	5
No último mês, com que frequência achou difícil adiar a micção?	0	1	2	3	4	5
No último mês, com que frequência teve um jato urinário fraco?	0	1	2	3	4	5
No último mês, com que frequência precisou forçar a micção?	0	1	2	3	4	5
No último mês, em geral quantas vezes levantou-se à noite para urinar depois de se deitar até acordar de manhã?	(Nenhuma)	(1 vez)	(2 vezes)	(3 vezes)	(4 vezes)	(5 vezes)
Soma dos 7 números circulados (escore de sintomas da AUA): _____						

Fonte: Barry MJ et al.: J Urol 148:1549, 1992. Usado com autorização.

O alívio sintomático constitui o motivo mais comum pelo qual os homens com HPB procuram tratamento, de modo que a meta da terapia para a HPB em geral consiste em alívio desses sintomas. Acredita-se que os antagonistas dos receptores α-adrenérgicos tratem o aspecto dinâmico da HPB ao reduzir o tônus simpático do orifício vesical, diminuindo, assim, a resistência e melhorando o fluxo urinário. Acredita-se que os 5ARIs tratem o aspecto estático da HPB ao reduzir o volume da próstata, exercendo um efeito semelhante, embora tardio. Esses agentes também demonstraram ser benéficos na prevenção da evolução da HPB, conforme evidenciado pelo volume da próstata, risco de desenvolver retenção urinária aguda e risco de cirurgia relacionada com a HPB. O uso de um antagonista dos receptores α-adrenérgicos e de um 5ARI como terapia de combinação tem por objetivo proporcionar alívio sintomático e, ao mesmo tempo, prevenir a progressão da HPB.

Outra classe de medicamentos que demonstrou melhorar os sintomas do trato urinário inferior secundários à HPB é a dos inibidores da PDE5, que atualmente são usados no tratamento da disfunção erétil. Todos os três inibidores da PDE5 disponíveis nos EUA – sildenafila, vardenafila e tadalafila – parecem ser efetivos no tratamento dos sintomas decorrentes da HPB. Entretanto, existem controvérsias quanto ao uso dos inibidores da PDE5, tendo em vista o fato de que os inibidores da fosfodiesterase de ação curta, como a sildenafila, precisam ter sua dose definida separadamente dos alfabloqueadores, como a tansulosina, em virtude dos efeitos hipotensores potenciais. Novas classes de agentes farmacológicos foram usadas no tratamento dos sintomas causados pela HPB. Os sintomas associados à HPB frequentemente coexistem com sintomas causados pela bexiga hiperativa, e os agentes farmacológicos mais comuns para o tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa consistem em agentes anticolinérgicos. Isso levou à realização de múltiplos estudos para avaliar a eficácia dos agentes anticolinérgicos no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior causados pela HPB. Hoje, o tratamento cirúrgico é considerado como tratamento de segunda linha e costuma ser reservado para pacientes após uma prova de tratamento clínico. A meta do tratamento cirúrgico consiste em reduzir o tamanho da próstata, diminuindo efetivamente a resistência ao fluxo urinário.

As abordagens cirúrgicas incluem RTUP, incisão transuretral ou remoção da glândula por via retropúbica, suprapúbica ou perineal. Também são utilizados prostatectomia transuretral induzida por *laser* guiada por ultrassom (TULIP, de *transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*), *stents* e hipertermia.

116

Câncer de testículo

Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl

Os tumores de células germinativas (TCGs) primários do testículo, surgindo da transformação maligna das células germinativas primordiais, constituem 95% de todas as neoplasias testiculares. Raramente, os TCGs surgem em locais extragonadais, como o mediastino, o retroperitônio e muito raramente a glândula pineal. Essa doença é notável pela idade jovem dos pacientes acometidos, pela capacidade totipotente de diferenciação das células tumorais e por sua curabilidade; cerca de 95% dos pacientes recém-diagnosticados são curados. A experiência no tratamento dos TCGs leva a melhores resultados.

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

Hoje nos EUA, a incidência de TCG testicular é de cerca de 8.000 casos anualmente, resultando em quase 400 mortes. O tumor ocorre com mais frequência em homens entre 20 e 40 anos. Uma massa testicular em homem ≥ 50 anos deve ser considerada um linfoma até prova em contrário. O TCG é pelo menos 4 a 5 vezes mais comum em homens brancos que nos afrodescendentes, e tem sido observada incidência mais elevada na Escandinávia e na Nova Zelândia que nos EUA.

ETIOLOGIA E GENÉTICA

A criptorquidia está associada a um risco várias vezes mais alto de TCG. Os testículos criptorquídicos abdominais apresentam um risco mais elevado que os testículos criptorquídicos inguinais. A orquidopexia deve ser realizada antes da puberdade, se possível; quando realizada precocemente, diminui o risco de TCG e melhora a capacidade de preservar os testículos. Um testículo criptorquídico abdominal que não possa ser trazido para a bolsa escrotal deve ser removido. Cerca de 2% dos homens com TCG em um testículo irão desenvolver um tumor primário no outro testículo. As síndromes de feminização testicular e uma história familiar aumentam o risco de TCG testicular, e a síndrome de Klinefelter está associada ao TCG mediastinal.

Um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12 (i[12p]) é patognomônico do TCG. O número de cópias do 12p em excesso, seja na forma de i(12p), seja como aumento do conteúdo de 12p em cromossomos com bandeamento aberrante, ocorre em quase todos os TCGs, mas o(s) gene(s) no 12p envolvido(s) na patogênese desses tumores ainda não está(ão) definido(s).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Massa testicular indolor é patognomônica de câncer testicular. Mais comumente, os pacientes apresentam desconforto testicular ou edema sugestivos de epididimite e/ou orquite. Em tal circunstância, uma prova terapêutica com antibióticos é uma medida sensata. Entretanto, se os sintomas persistirem ou uma anormalidade residual permanecer, indica-se a ultrassonografia testicular.

A ultrassonografia do testículo é indicada sempre que se pensa na possibilidade de câncer testicular, bem como nos casos de edema e dor testicular. Se a massa testicular for detectada, deve-se realizar uma orquiectomia radical inguinal. Como o testículo se desenvolve a partir da crista gonadal, seu suprimento sanguíneo e sua drenagem linfática se originam no abdome e descem com ele em direção à bolsa escrotal. Deve-se fazer uma abordagem inguinal para evitar a quebra de barreiras anatômicas e a ocorrência de vias adicionais de propagação tumoral.

A dor lombar provocada por metástases retroperitoneais é comum, devendo ser distinguida da dor musculoesquelética. Raramente ocorre dispneia decorrente de metástases pulmonares. Os pacientes com níveis séricos aumentados de gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*) podem apresentar ginecomastia. Um atraso no diagnóstico está associado a um estágio mais avançado e possivelmente pior sobrevida.

A avaliação do estadiamento do TCG inclui a determinação dos níveis séricos de α-fetoproteína (AFP), hCG e lactato desidrogenase (LDH, de *lactate dehydrogenase*). Após a orquiectomia, em geral deve-se realizar uma tomografia computadorizada (TC) do tórax, do abdome e da pelve. A doença no estágio I está limitada ao testículo, ao epidídimo ou ao cordão espermático. A doença no estágio II limita-se aos linfonodos retroperitoneais (regionais). A doença no estágio III localiza-se fora do retroperitônio, envolvendo as cadeias linfonodais supradiafragmáticas ou vísceras. O estadiamento pode ser "clínico" – definido apenas por exame físico, avaliação dos marcadores sanguíneos e radiografia – ou "patológico" – definido por um procedimento cirúrgico.

Os linfonodos que drenam a região dos testículos estão localizados no retroperitônio, e o suprimento vascular origina-se dos grandes vasos (para o testículo direito) ou dos vasos renais (para o testículo esquerdo). Como resultado, os linfonodos acometidos em primeiro lugar por um tumor testicular direito são os interaortocavos logo abaixo dos vasos renais. No caso de um tumor testicular esquerdo, os primeiros linfonodos acometidos são os localizados lateralmente à aorta (para-aórticos) e os abaixo dos vasos renais esquerdos. Em ambos os casos, a propagação linfonodal é abaixo e contralateral ao hilo renal, bem como, com menos frequência, acima dele. O acometimento linfático pode se estender cranialmente aos linfonodos retrocrurais, mediastinais posteriores e supraclaviculares. O tratamento é determinado pela histologia do tumor (seminoma *versus* não seminoma) e pelo estágio clínico **(Fig. 116.1)**.

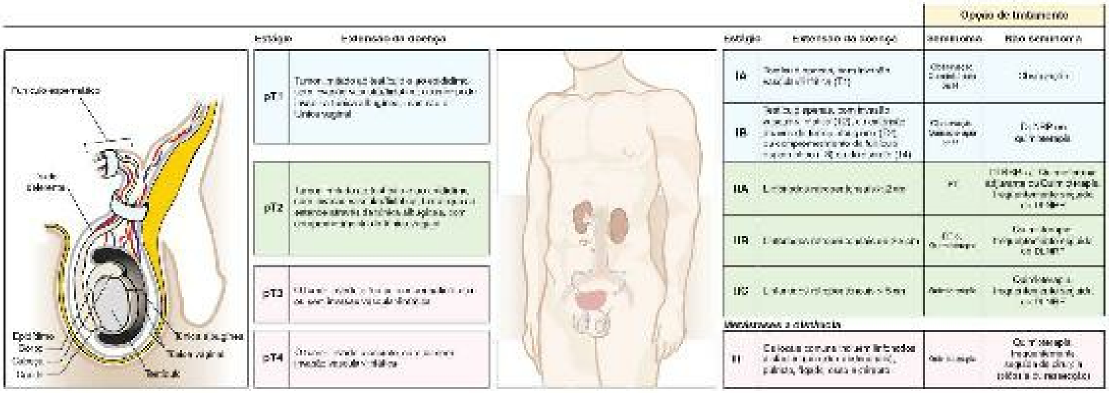

FIGURA 116.1 Estadiamento e tratamento dos tumores de células germinativas. DLNRP, dissecção dos linfonodos retroperitoneais; RT, radioterapia.

PATOLOGIA

Os TCGs são divididos nos subtipos não seminoma e seminoma. Os TCGs não seminomatosos são mais frequentes na terceira década de vida e podem apresentar o espectro total de diferenciação celular embrionária e adulta. Essa entidade compreende quatro tipos histológicos: carcinoma embrionário, teratoma, coriocarcinoma e tumor do seio endodérmico (saco vitelino). O coriocarcinoma, composto de citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos, representa uma diferenciação trofoblástica maligna, sendo invariavelmente associado à secreção de hCG. O tumor do seio endodérmico é a contraparte maligna do saco vitelino fetal e está associado à secreção de AFP. O carcinoma embrionário puro pode secretar AFP, hCG ou mesmo ambos, padrão que é uma evidência bioquímica da diferenciação. O teratoma é composto de tipos de células somáticas derivados de duas ou mais camadas germinativas (ectoderma, mesoderma ou endoderma). Cada um desses tipos histológicos pode estar presente isoladamente ou em combinação com outros. Os TCGs não seminomatosos tendem a enviar metástases precoces para locais como os linfonodos retroperitoneais e o parênquima pulmonar. Sessenta por cento dos pacientes apresentam doença limitada ao testículo (estágio I), 20% têm metástases retroperitoneais (estágio II), e 20% têm metástases nodais supradiafragmáticas ou viscerais mais extensas (estágio III).

O seminoma representa cerca de 50% de todos os TCGs, a idade mediana de sua ocorrência é na quarta década, e, em geral, ele segue uma evolução clínica indolente. Oitenta por cento dos pacientes apresentam doença no estágio I, cerca de 10% têm doença no estágio II, e 10% apresentam doença no estágio III; as metástases pulmonares ou outras metástases viscerais são raras. Quando um tumor contém componentes tanto de seminoma quanto de não seminoma, o tratamento do paciente é direcionado pelo componente não seminoma mais agressivo.

MARCADORES TUMORAIS

É essencial efetuar uma monitoração cuidadosa dos marcadores tumorais séricos, AFP e hCG, no manejo de pacientes com TCG, visto que esses marcadores são importantes para o diagnóstico, como indicadores de prognóstico, na monitoração da resposta ao tratamento e na detecção precoce de recidiva. Cerca de 70% dos pacientes que se apresentam com TCG não seminomatoso disseminado possuem concentrações séricas aumentadas de AFP e/ou hCG. Embora as concentrações de hCG possam estar aumentadas nos pacientes com tumores tanto não seminomatosos quanto seminomatosos, a concentração da AFP mostra-se aumentada apenas nos pacientes portadores do não seminoma. A presença de um nível de AFP aumentado no paciente cujo tumor apresente apenas o seminoma indica que existe um componente não seminomatoso oculto e que o paciente deve ser tratado para o TCG não seminomatoso. Os níveis de LDH são menos específicos do que os de AFP ou hCG, porém estão aumentados em 50 a 60% dos pacientes com não seminoma metastático e em até 80% dos pacientes com seminoma avançado.

Os níveis de AFP, hCG e LDH devem ser medidos antes e depois da orquiectomia. As concentrações séricas aumentadas de AFP e hCG diminuem de acordo com a cinética de primeira ordem; a meia-vida é de 24 a 36 horas para a hCG e de 5 a 7 dias para a AFP. A AFP e a hCG devem ser analisadas periodicamente durante e após o tratamento. O reaparecimento da hCG e/ou da AFP ou a não diminuição desses marcadores de acordo com o que é previsto pelas meias-vidas constitui um indicador de tumor persistente ou recorrente.

TRATAMENTO CÂNCER DE TESTÍCULO

NÃO SEMINOMA NO ESTÁGIO I

Os pacientes com radiografias e exame físico que não apresentam qualquer evidência de doença e com concentrações séricas de AFP e hCG normais ou em declínio para valores normais, de acordo com sua meia-vida conhecida, apresentam doença no estágio clínico I. Cerca de 20 a 50% desses pacientes irão apresentar metástases para linfonodos retroperitoneais (estágio patológico II), porém serão curados em mais de 95% dos casos. Dependendo do risco de recidiva, que é determinado pela patologia (ver adiante), a vigilância, a dissecção dos linfonodos retroperitoneais (DLNRP) com preservação dos nervos ou a quimioterapia adjuvante (1 a 2 ciclos de bleomicina, etoposídeo e cisplatina [BEP]) podem constituir escolhas apropriadas, dependendo da *disponibilidade de cirurgião especializado e da preferência do médico e do paciente*. Se o tumor primário não demonstrar qualquer evidência de invasão linfática ou vascular e se estiver limitado ao testículo (T1, estágio clínico IA), o risco de recidiva é de apenas 10 a 20%. Como mais de 80% dos pacientes com não seminoma de estágio clínico IA obtêm uma cura com orquiectomia apenas, e tendo em vista que não existe qualquer vantagem de sobrevida com a DLNRP (ou quimioterapia adjuvante), a vigilância constitui a opção de tratamento preferida. Isso evita o tratamento excessivo com potencial de toxicidade tanto aguda quanto em longo prazo (ver adiante). A vigilância requer que o paciente seja cuidadosamente acompanhado com realização periódica de radiografias de tórax, exame físico, TC do abdome e determinações dos marcadores tumorais séricos. O tempo mediano para a ocorrência de recidiva é de cerca de sete meses, e as recidivas tardias (> 2 anos) são raras. Os pacientes que não aderem a esse esquema podem ser considerados para DLNRP ou BEP adjuvante.

Se houver invasão linfática ou vascular, ou se o tumor se estender *através* da túnica, do cordão espermático ou da bolsa escrotal (T2 a T4, estágio clínico IB), o risco de recidiva é de cerca de 50%, e podem-se considerar a DLNRP e a quimioterapia adjuvante. As taxas de recidiva são reduzidas para 3 a 5% depois de 1 a 2 ciclos de BEP adjuvante. Todas as três abordagens (vigilância, DLNRP e BEP adjuvante) devem curar > 95% dos pacientes com doença no estágio clínico IB.

A DLNRP é a cirurgia-padrão para a remoção dos linfonodos regionais do testículo (linfonodos retroperitoneais). A cirurgia remove os linfonodos que drenam o local primário e os grupos linfonodais adjacentes à zona de implantação primária. A DLNRP-padrão (modificada bilateralmente) remove todo o tecido que contém linfonodos abaixo da bifurcação dos grandes vasos, incluindo os linfonodos ilíacos ipsilaterais. O principal efeito em longo prazo dessa cirurgia consiste em ejaculação retrógrada, com consequente infertilidade. A DLNRP com preservação dos nervos pode preservar a ejaculação anterógrada em cerca de 90% dos pacientes. Os pacientes com doença no estágio patológico I devem ser observados, e apenas os < 10% que sofrem recidiva necessitam de tratamento adicional. Se for constatada a presença de linfonodos acometidos na DLNRP, deve-se tomar uma decisão acerca da quimioterapia adjuvante, com base na extensão da doença retroperitoneal (ver “Não Seminoma no Estágio II”, adiante). Por conseguinte, como menos de 20% dos pacientes necessitam de quimioterapia, das três abordagens disponíveis, a DLNRP resulta no menor número de pacientes com risco de toxicidades tardias da quimioterapia.

NÃO SEMINOMA NO ESTÁGIO II

Os pacientes com adenopatia retroperitoneal ipsilateral limitada, com o maior diâmetro de ≤ 2 cm, e níveis normais de AFP e hCG podem ser tratados com DLNRP bilateral modificada com preservação dos nervos ou quimioterapia. A taxa de recidiva local após uma DLNRP realizada adequadamente é bastante baixa. Conforme a extensão da doença, as opções de tratamento pós-operatório consistem na vigilância ou em dois ciclos de quimioterapia adjuvante. A vigilância é a abordagem preferencial para os pacientes com metástases ressecadas de “pequeno volume” (linfonodos tumorais com diâmetro ≤ 2 cm *e* < 6 linfonodos comprometidos) porque a probabilidade de recidiva é de cerca de 33% ou menos. Para os que sofrem recidiva, indica-se a quimioterapia orientada pelo risco (ver seção sobre TCG avançado, adiante). Como a recorrência ocorre em ≥ 50% dos pacientes com metástases de “grande volume” (> 6 linfonodos acometidos *ou* qualquer dos linfonodos acometidos com diâmetro > 2 cm *ou* extensão tumoral extranodal), devem-se considerar dois ciclos de quimioterapia adjuvante, pois ela resulta na cura de ≥ 98% dos pacientes. Os esquemas que consistem em etoposídeo mais cisplatina (EP), com ou sem bleomicina, a cada três semanas, são efetivos e bem tolerados.

Os níveis elevados de AFP ou de hCG indicam doença metastática fora do retroperitônio; nesse contexto, utiliza-se a quimioterapia em dose integral (não adjuvante). O tratamento primário com quimioterapia também está indicado para pacientes com linfonodos retroperitoneais maiores (> 2 cm) ou bilaterais (ver seção sobre TCG avançado, mais adiante).

SEMINOMA NOS ESTÁGIOS I E II

A orquiectomia inguinal, seguida de radioterapia retroperitoneal imediata, ou a vigilância, com tratamento na recidiva, leva à cura em quase 100% dos pacientes com seminoma no estágio I. Historicamente, a radioterapia era a base do tratamento. Entretanto, a associação relatada entre radioterapia e desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias e a ausência de uma vantagem de sobrevida da radioterapia em comparação com a vigilância levaram muitas autoridades a preferir a vigilância para pacientes que aderem ao tratamento. Cerca de 15% dos pacientes sofrem recidiva, que costuma ser tratada com quimioterapia. O acompanhamento em longo prazo é essencial, visto que cerca de 30% das recidivas ocorrem depois de 2 anos, e 5%, depois de 5 anos. Uma dose única de carboplatina também foi pesquisada como alternativa da radioterapia; os resultados foram semelhantes, porém não há dados de segurança em longo prazo, e o retroperitônio continua sendo o local mais frequente de recidiva.

Em geral, a doença retroperitoneal não volumosa (no estágio IIA e no estágio IIB) é tratada com radioterapia retroperitoneal. Cerca de 90% dos pacientes conseguem uma sobrevida sem recidiva com massas retroperitoneais de < 3 cm de diâmetro. Devido às taxas de recidiva mais altas após radioterapia para a doença mais volumosa, prefere-se a quimioterapia inicial para todos os casos no estágio IIC e alguns casos no estágio IIB.

A quimioterapia foi estudada como alternativa da radioterapia para seminomas no estágio IIA e seminoma pequeno no estágio IIB com taxas mais baixas de recidiva, em comparação com controles históricos. Esses resultados, combinados com estudos que demonstraram um aumento de três vezes na incidência de neoplasias malignas secundárias e doença cardiovascular entre pacientes submetidos tanto à radioterapia quanto à quimioterapia (pacientes que sofrem recidiva após radioterapia estão incluídos nessa categoria), levaram alguns especialistas a preferir a quimioterapia para todos os seminomas no estágio II.

QUIMIOTERAPIA PARA TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS AVANÇADO

Independentemente da histologia, todos os pacientes com TCG no estágio IIC e no estágio III e a maioria daqueles com tumor no estágio IIB são tratados com quimioterapia. Os programas de poliquimioterapia com base na cisplatina, em doses de 100 mg/m^2, mais etoposídeo, em doses de 500 mg/m^2 por ciclo, curam 70 a 80% desses pacientes, com ou sem bleomicina, dependendo da estratificação do risco (ver adiante). Uma resposta completa (o desaparecimento total de todas as evidências clínicas do tumor ao exame físico e em radiografias somado a níveis séricos normais de AFP e hCG por ≥ 1 mês) ocorre após a quimioterapia isolada em cerca de 60% dos pacientes, e outros 10 a 20% ficam livres da doença por meio da ressecção cirúrgica de todas as massas residuais que contenham TCG viável. Doses mais baixas de cisplatina resultam em taxas de sobrevida menores.

A toxicidade de quatro ciclos do esquema BEP é substancial. Náuseas, vômitos e queda de cabelos ocorrem na maioria dos pacientes, porém as náuseas e os vômitos diminuem sobremodo com o uso de esquemas antieméticos. A mielossupressão é frequente, e a toxicidade pulmonar sintomática decorrente da bleomicina ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Mortalidade induzida pelo tratamento devido à neutropenia com septicemia ou insuficiência pulmonar induzida pela bleomicina ocorre em 1 a 3% dos pacientes. As reduções das doses em virtude da mielossupressão raramente são indicadas. As toxicidades permanentes a longo prazo incluem nefrotoxicidade (filtração glomerular diminuída e perda persistente de magnésio), ototoxicidade, neuropatia periférica e infertilidade. Quando a bleomicina é administrada por injeção em bolo semanalmente, observa-se o aparecimento do fenômeno de Raynaud em 5 a 10% dos pacientes. Outras evidências de lesão de pequenos vasos sanguíneos, como ataques isquêmicos transitórios e infarto do miocárdio, são observadas com menos frequência.

QUIMIOTERAPIA ORIENTADA PELO RISCO

Como nem todos os pacientes são curados, e o tratamento pode causar toxicidades significativas, os pacientes são estratificados em grupos de "risco baixo", "risco intermediário" e "risco alto", de acordo com as características clínicas antes do tratamento estabelecidas com o International Germ Cell Cancer Consensus Group **(Quadro 116.1)**. Para os pacientes de risco baixo, a meta é obter uma eficácia máxima com toxicidade mínima. Para os pacientes de risco intermediário e de risco alto, a meta é identificar uma terapia mais efetiva com toxicidade tolerável.

QUADRO 116.1 CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DO INTERNATIONAL GERM CELL CANCER CONSENSUS GROUP RISK PARA TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Risco	Não seminoma	Seminoma
Bom	Local primário gonadal ou retroperitoneal Ausência de metástases viscerais não pulmonares AFP < 1.000 ng/mL β-hCG < 5.000 mUI/mL LDH < 1,5 × limite superior ou normal (LSN)	Qualquer local primário Ausência de metástases viscerais não pulmonares Qualquer LDH, hCG
Intermediário	Local primário gonadal ou retroperitoneal Ausência de metástases viscerais não pulmonares AFP 1.000 a 10.000 ng/mL β-hCG 5.000 a 50.000 mUI/mL LDH 1,5 a 10 × LSN	Qualquer local primário Presença de metástases viscerais não pulmonares Qualquer LDH, hCG
Ruim	Local primário mediastinal Presença de metástases viscerais não pulmonares AFP ≥ 10.000 ng/mL β-hCG > 50.000 mUI/mL LDH > 10 × LSN	Nenhum paciente classificado com prognóstico ruim

Abreviações: AFP, α-fetoproteína; hCG; gonadotrofina coriônica humana; LDH, lactato desidrogenase.
Fonte: International Germ Cell Cancer Consensus Group.

Os pontos de corte dos marcadores foram incorporados no estadiamento TNM (tumor primário, linfonodos regionais, metástases) dos TCGs. Assim, os grupos de estágios TNM atualmente baseiam-se na anatomia (local e extensão da doença) e na biologia (estado dos marcadores e histologia). O seminoma tem um risco baixo ou intermediário, segundo a ausência ou a presença de metástases viscerais não pulmonares. Não existe uma categoria de risco alto para o seminoma. Os níveis dos marcadores e o local primário não desempenham qualquer papel na definição do risco de seminoma. Os não seminomas são classificados em categorias de risco baixo, risco intermediário e risco alto com base no local do tumor primário, na presença ou na ausência de metástases viscerais não pulmonares e nos níveis dos marcadores.

Para cerca de 90% dos pacientes com TCG de risco baixo, a administração de quatro ciclos de EP ou três ciclos de BEP produz respostas completas duráveis, com toxicidade aguda e crônica mínima e baixa taxa de recidiva. Não há toxicidade pulmonar quando não se usa a bleomicina, sendo rara quando o tratamento é limitado a nove semanas; a mielossupressão, em conjunto com febre neutropênica, é menos frequente, e a taxa de mortalidade do tratamento é desprezível. Cerca de 75% dos pacientes com risco intermediário e 50% dos pacientes com risco alto obtêm remissão completa e durável com quatro ciclos de BEP, e até o momento nenhum outro esquema terapêutico provou ser superior.

CIRURGIA APÓS QUIMIOTERAPIA

A ressecção das metástases residuais após o término da quimioterapia é parte integrante do tratamento. Se a histologia inicial é de não seminoma, e os valores do marcador estão normalizados, todos os locais de doença residual devem ser ressecados. A doença retroperitoneal residual costuma requerer uma DLNRP bilateral modificada. A toracotomia (uni ou bilateral) e a dissecção do pescoço são menos frequentemente necessárias para remover a doença residual do mediastino, do parênquima pulmonar ou de linfonodos cervicais. O tumor viável (seminoma, carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino ou coriocarcinoma) estará presente em 15%, o teratoma maduro, em 40%, e os restos necróticos, bem como fibrose, em 45% dos espécimes ressecados. A frequência do teratoma ou da doença viável é mais elevada nos tumores mediastinais residuais. Se houver restos necróticos ou teratoma maduro, não é necessária qualquer quimioterapia adicional. Se o tumor viável estiver presente, mas for completamente extirpado, deverão ser instituídos dois ciclos adicionais de quimioterapia.

Se a histologia inicial for um seminoma puro, o teratoma maduro raramente está presente, e o achado mais frequente são os restos necróticos. Para a doença retroperitoneal residual, a DLNRP é tecnicamente difícil em razão da extensa fibrose pós-radioterapia. Recomenda-se a observação quando não existe uma anormalidade radiográfica na TC. Os achados positivos em uma tomografia com emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) correlacionam-se com seminoma viável residual e exigem excisão cirúrgica ou biópsia.

QUIMIOTERAPIA DE RESGATE

Dos pacientes com TCG avançado, 20 a 30% não conseguem obter uma resposta completa e durável à quimioterapia de primeira linha. Uma combinação de vimblastina, ifosfamida e cisplatina (VeIP) produz cura de cerca de 25% dos pacientes como terapia de segunda linha. Os pacientes têm mais probabilidade de obter uma resposta completa e durável se tiverem um tumor testicular primário e houver recidiva de uma remissão completa anterior com quimioterapia de primeira linha contendo cisplatina. A substituição da vimblastina pelo paclitaxel (TIP) nesse contexto foi associada a uma remissão durável em quase dois terços dos pacientes. Em contrapartida, para pacientes portadores de não seminoma primário mediastinal ou que não conseguiram uma resposta completa com quimioterapia de primeira linha, a terapia de recuperação com VelP em dose-padrão raramente é benéfica. Esses pacientes costumam ser tratados com quimioterapia em altas doses e/ou ressecção cirúrgica.

A quimioterapia de dose intensiva, que consiste em altas doses de carboplatina mais etoposídeo, com suporte de células-tronco do sangue periférico, induz uma resposta completa em 25 a 40% dos pacientes que progrediram após quimioterapia de resgate contendo ifosfamida. Cerca de metade das respostas completas será durável. A terapia com altas doses constitui o padrão de tratamento para essa população de pacientes e foi sugerida como tratamento de escolha para todos os pacientes que sofrem recidiva ou que apresentam doença refratária. O paclitaxel mostra-se ativo quando incorporado em esquemas de combinação em altas doses. A cura ainda é possível em alguns pacientes com recidiva.

TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS EXTRAGONADAL

O prognóstico e o tratamento dos pacientes com TCG extragonadal dependem da histologia do tumor e do local de origem. Todos os pacientes com um diagnóstico de TCG extragonadal devem ser submetidos a uma ultrassonografia testicular. Quase todos os pacientes com seminoma retroperitoneal ou mediastinal obtêm uma resposta completa e durável às combinações BEP ou EP. As características clínicas dos pacientes portadores de TCG não seminoma primário do retroperitôneo são semelhantes às dos pacientes portadores de tumor primário de origem testicular; uma avaliação cuidadosa irá encontrar evidência de um TCG testicular primário em 66% dos casos. Diferentemente, um TCG não seminomatoso mediastinal primário está associado a um prognóstico reservado; 33% dos pacientes curam-se com a terapia-padrão (quatro ciclos de BEP). Os pacientes com diagnóstico recente de tumor não seminoma mediastinal são considerados portadores de doença de prognóstico desfavorável, devendo-se pensar na possibilidade de incluí-los em estudos clínicos nos quais são testados esquemas de tratamento com eficácia possivelmente mais elevada. Além disso, o não seminoma mediastinal está associado a distúrbios hematológicos, incluindo leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásica e trombocitose essencial sem relação com quimioterapia prévia. Esses distúrbios hematológicos são muito refratários ao tratamento. O não seminoma de qualquer local primário pode se transformar em outros tipos histológicos malignos, como rabdomiossarcoma embrionário ou adenocarcinoma, o que se chama *transformação maligna*. O i(12p) tem sido identificado no tipo celular transformado, indicando a origem clonal do TCG.

Foi descrito um grupo de pacientes com tumores pouco diferenciados de histogênese desconhecida, de distribuição na linha média e não associados à secreção de AFP ou hCG; alguns (10 a 20%) são curados pela quimioterapia-padrão contendo cisplatina. Verifica-se a presença de i(12p) em cerca de 25% desses tumores (a fração que responde à cisplatina), o que confirma sua origem a partir de células germinativas primitivas. Tal achado também é preditivo da resposta à quimioterapia à base de cisplatina e da consequente sobrevida a longo prazo. Tais tumores são heterogêneos; os tumores neuroepiteliais e o linfoma também podem se apresentar desse modo.

FERTILIDADE

A infertilidade é uma consequência importante do tratamento dos TCGs. Infertilidade preexistente ou fertilidade reduzida são frequentes. A azoospermia e/ou a oligospermia estão presentes na ocasião do diagnóstico de pelo menos 50% dos pacientes com TCG testicular. A disfunção ejaculatória está associada à DLNRP, e a lesão das células germinativas pode advir da quimioterapia que contenha cisplatina. As técnicas que preservam os nervos simpáticos retroperitoneais tornaram a ejaculação retrógrada menos frequente nos subgrupos de pacientes candidatos a essa cirurgia. A espermatogênese recupera-se em alguns pacientes após a cirurgia. Entretanto, devido ao risco significativo de capacidade reprodutiva prejudicada, devem-se recomendar a análise do sêmen e a criopreservação do esperma em um banco de esperma a todos os pacientes antes do tratamento.

117

Cânceres ginecológicos

Michael V. Seiden

CÂNCER OVARIANO

INCIDÊNCIA E PATOLOGIA

Os cânceres que surgem próximos ou no interior do ovário representam na verdade um conjunto de neoplasias diversas. Esse conjunto de neoplasias, em geral referido como “câncer ovariano”, representa a neoplasia ginecológica mais letal nos EUA e em outros países que realizam rastreamento rotineiro de mulheres à procura da neoplasia de colo uterino. Em 2014, estimou-se que haveria 21.980 casos de câncer ovariano com 14.270 mortes nos EUA. O ovário é um órgão complexo e dinâmico e, na faixa etária entre 11 e 50 anos, é responsável pela maturação folicular associada à maturação do ovo, ovulação e produção cíclica do hormônio esteroide sexual. Essas funções biológicas complexas e ligadas são coordenadas por uma variedade de células do interior do ovário, cada uma delas com potencial neoplásico. De longe a mais comum e mais letal das neoplasias ovarianas surge do epitélio ovariano ou, alternativamente, do epitélio vizinho especializado da trompa de Falópio, do corpo uterino ou do colo uterino. Tumores epiteliais podem ser benignos (50%), malignos (33%) ou de malignidade marginal (16%). A idade influencia o risco de malignidade; tumores em mulheres mais jovens mais provavelmente são benignos. As malignidades epiteliais ovarianas mais comuns são os tumores serosos (50%); os tumores mucinosos (25%), endometrioides (15%), de células claras (5%) e os de histologia celular transicional ou de Brenner (1%) constituem proporções menores de tumores ovarianos epiteliais. Em contraste, tumores estromais originam-se de células produtoras de hormônios esteroides e dessa forma apresentam diferentes fenótipos e apresentações clínicas amplamente dependentes do tipo e da quantidade de produção do hormônio. Os tumores que se originam da célula germinativa são os mais semelhantes em biologia e comportamento aos tumores testiculares dos homens **(Cap. 116)**.

Os tumores também podem sofrer metástase para o ovário a partir de sítios primários mamários, colônicos, do apêndice, gástricos e pancreáticos. Massas ovarianas bilaterais oriundas de cânceres gastrintestinais metastáticos secretores de mucina são chamadas de *tumores de Krukenberg*.

CÂNCER OVARIANO DE ORIGEM EPITELIAL

Epidemiologia e patogênese Uma mulher apresenta um risco aproximado de 1 em 72 (1,6%) de desenvolver câncer ovariano ao longo da vida, com a maioria das mulheres afetadas desenvolvendo tumores epiteliais. Cada uma das variantes histológicas de tumores epiteliais é distinta, apresentando características moleculares únicas. Como um grupo de neoplasias, os tumores epiteliais do ovário apresentam um pico de incidência em mulheres em torno dos 60 anos de idade, embora a idade da apresentação possa oscilar entre os extremos da vida adulta, com casos reportados de mulheres com 20 a 90 anos. Cada subtipo histológico de câncer ovariano apresenta provavelmente seus próprios fatores de risco associados. O câncer seroso, o tipo mais comum de câncer ovariano epitelial, é observado com maior frequência em mulheres que são nulíparas ou apresentam uma história de uso de agentes semelhantes ao talco no períneo; outros fatores de risco incluem a obesidade e provavelmente a terapia de reposição hormonal. Os fatores protetores incluem uso de contraceptivos orais, multiparidade e amamentação. Esses fatores protetores atuam pela supressão da ovulação e talvez pela redução associada da ovulação, associada à inflamação do epitélio do ovário ou, alternativamente, do epitélio seroso localizado nas fímbrias da trompa de Falópio. Outros fatores protetores, como a ligação das trompas de Falópio, parecem proteger o epitélio ovariano (ou talvez as fímbrias das trompas distais) dos carcinógenos que migram da vagina para as trompas e o epitélio da superfície do ovário. Os tumores mucinosos são mais frequentes em mulheres com uma história de tabagismo, enquanto os tumores endometrioides e das células claras são observados com mais frequência em mulheres com um histórico de endometriose.

Consideráveis evidências atuais sugerem que a célula precursora do carcinoma seroso do ovário poderia realmente se originar nas fímbrias da trompa de Falópio, com extensão ou metástase da superfície ovariana ou captura de células da trompa esfoliantes neoplásicas ou pré-neoplásicas para o interior do folículo ovariano em torno do período de ovulação. Uma minuciosa análise histológica e molecular do epitélio das trompas demonstra anormalidades moleculares e histológicas, chamadas de lesões do carcinoma intraepitelial tubular seroso (STIC, de *serous tubular intraepithelial carcinoma*), em uma elevada proporção de mulheres passando por salpingo-ooforectomias redutoras de risco no contexto da presença de mutações germinativas de alto risco em *BRCA1* e *BRCA2*, assim como em uma modesta proporção de mulheres com câncer ovariano na ausência de tais mutações.

Fatores genéticos de risco Uma variedade de síndromes genéticas aumenta substancialmente o risco de uma mulher desenvolver câncer ovariano. Cerca de 10% das mulheres com câncer ovariano apresentam uma mutação somática em um de dois genes de reparo do DNA: *BRCA1* (cromossomo 17q12-21) ou *BRCA2* (cromossomo

13q12-13). Indivíduos que herdam uma cópia única de um alelo mutante apresentam uma incidência muito alta de câncer de mama e de ovário. A maioria dessas mulheres apresenta uma história familiar que é notável por casos múltiplos de câncer de mama e/ou de ovário, embora a herança por membros da família do sexo masculino possa camuflar esse genótipo por várias gerações. A malignidade mais comum nessas mulheres é o carcinoma de mama, embora mulheres que herdam mutações germinativas e m *BRCA1* apresentem um forte aumento no risco de desenvolver malignidades ovarianas em torno de seus 40 e 50 anos, com um risco de 30 a 50% de desenvolver câncer ovariano ao longo da vida. Mulheres que herdam uma mutação em *BRCA2* apresentam uma menor penetrância para desenvolver câncer ovariano, com uma chance provável de 20 a 40%, com aparecimento típico entre os 50 e 60 anos de idade. Mulheres carreadoras da mutação em *BRCA2* também apresentam um risco levemente aumentado de apresentar câncer pancreático. De forma semelhante, mulheres com mutações nos genes de reparo dos erros de emparelhamento do DNA associados à síndrome de Lynch, tipo 2 (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, PMS2*), podem apresentar um risco de câncer ovariano tão elevado quanto 1% por ano por volta dos 40 ou 50 anos. Por fim, um pequeno número de mulheres com câncer ovariano familiar pode apresentar mutações em outros genes associados a *BRCA* como *RAD51*, *CHK2* e outros. Estudos de rastreamento nessa população selecionada sugerem que as técnicas atuais, incluindo avaliação seriada do marcador tumoral CA-125 e ultrassonografia, são insuficientes para detectar a doença em estágio inicial e curável; portanto, as mulheres que apresentam essas mutações germinativas são aconselhadas a passar por remoção profilática dos ovários e das trompas de Falópio, após o final da gestação do último filho e idealmente antes dos 35 a 40 anos. A ooforectomia profilática precoce também protege essas mulheres de câncer de mama subsequente, com uma redução de cerca de 50% no risco de desenvolver esse tipo de câncer.

Apresentação As neoplasias do ovário tendem a ser indolores, a menos que sofram torção. Os sintomas então costumam estar relacionados à compressão de órgãos locais ou ocorrem devido a sintomas de doença metastática. Mulheres com tumores localizados no ovário apresentam uma incidência aumentada de sintomas, incluindo desconforto pélvico, inchaço e prováveis alterações no padrão urinário ou intestinal. Infelizmente, esses sintomas com frequência são subestimados pela mulher ou pela equipe de tratamento de saúde. Acredita-se que tumores de alto grau gerem metástase no início do processo neoplásico. Ao contrário de outras malignidades epiteliais, esses tumores tendem a esfoliar para a cavidade peritoneal e, portanto, a apresentar sintomas associados aos tumores intraperitoneais disseminados. Os sintomas mais comuns no momento da apresentação da doença incluem um período de muitos meses de queixas progressivas com combinações de azia, náuseas, saciedade precoce, indigestão, constipação e dor abdominal. Os sinais incluem o rápido aumento da cintura abdominal devido ao acúmulo de ascite, o que alerta o paciente e seu médico para o fato de que os sintomas gastrintestinais observados estão provavelmente associados a uma patologia séria. A avaliação radiológica costuma demonstrar uma massa adnexal complexa e ascite. A avaliação laboratorial normalmente demonstra elevação acentuada de CA-125, uma mucina (Muc-16) liberada pelo câncer de ovário, mas não específica dessa doença. As disseminações hematogênica e linfática são observadas, porém não representam a apresentação típica. Os cânceres ovarianos são divididos em quatro estágios, sendo o estágio I relacionado aos tumores confinados ao ovário; as malignidades de estágio II são confinadas à pelve, e os tumores do estágio III são confinados à cavidade peritoneal **(Quadro 117.1)**. Esses três estágios são subdivididos, sendo a apresentação mais comum, o estágio IIIC, representada por tumores com doença intraperitoneal maciça. Cerca de 60% das mulheres se apresentam com a doença no estágio IIIC. A doença no estágio IV inclui mulheres com metástases parenquimatosas (fígado, pulmão, baço) ou, como alternativa, doença pleural ou da parede abdominal. Os 40% que não se apresentam com a doença no estágio IIIC estão grosseiramente distribuídos entre os outros estágios, embora os tumores mucinosos e das células claras estejam bastante representados nos tumores de estágio I.

QUADRO 117.1 **ESTADIAMENTO E SOBREVIDA NAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS**

Estágio	**Ovariano**	**Sobrevida em 5 anos, %**	**Endometrial**	**Sobrevida em 5 anos, %**	**Colo uterino**	**Sobrevida em 5 anos, %**
0	–		–		Carcinoma *in situ*	100
I	Confinado ao ovário	90-95	Confinado ao corpo uterino	89	Confinado ao útero	85
II	Confinado à pelve	70-80	Envolve corpo e colo uterino	73	Invasão além do útero, porém não na parede pélvica	65
III	Disseminação intra-abdominal	20-50	Estende-se para fora do útero, mas não para fora da pelve verdadeira ou para os linfonodos	52	Estende-se à parede pélvica e/ou ao terço inferior da vagina, ou hidronefrose	35
IV	Dissemina-se para fora do abdome	1-5	Estende-se para fora da pelve verdadeira ou envolve a bexiga ou o reto	17	Invade a mucosa da bexiga ou reto, ou estende-se além da pelve verdadeira	7

Rastreamento O câncer ovariano é a quinta neoplasia mais letal observada em mulheres nos EUA. Ele é curável nos estágios iniciais, porém raramente o é nos estágios mais avançados; portanto, o desenvolvimento de estratégias eficientes de rastreamento é de considerável interesse. Além disso, o ovário é bem visualizado por uma variedade de técnicas de imagem, principalmente pela ultrassonografia transvaginal. Os tumores em estágio inicial geralmente produzem proteínas que podem ser medidas no sangue, como CA-125 e HE-4. De qualquer forma, a incidência de câncer ovariano na população feminina de meia-idade é baixa, com apenas cerca de uma em cada 2.000 mulheres entre as idades de 50 e 60 anos sendo portadora de um tumor assintomático não detectado. Assim, as técnicas eficientes de rastreamento devem ser sensíveis e, mais importante, altamente específicas, para minimizar o número de resultados falso-positivos. Mesmo um teste com 98% de especificidade e 50% de sensibilidade apresentaria um valor preditivo positivo de apenas cerca de 1%. Um amplo estudo randomizado de rastreamento ativo *versus* tratamento-padrão habitual demonstrou que um programa de rastreamento consistindo em seis avaliações anuais de CA-125 e quatro ultrassonografias transvaginais anuais em uma população de mulheres entre 55 e 74 anos não foi eficaz na redução de óbito por câncer ovariano e foi associado a uma morbidade significativa no grupo pesquisado, devido às complicações associadas aos testes diagnósticos nesse grupo. Embora estudos em andamento estejam avaliando a utilidade de abordagens alternativas de rastreamento, este não é recomendado atualmente para mulheres que apresentam risco normal fora de um ensaio clínico.

TRATAMENTO CÂNCER OVARIANO

Em mulheres que apresentam uma massa ovariana localizada, a principal manobra diagnóstica e terapêutica é determinar se o tumor é benigno ou maligno e, no caso de ser maligno, se foi originado no ovário ou se é um sítio de doença metastática. A doença metastática do ovário pode se originar de tumores primários do cólon, do apêndice, do estômago (tumores de Krukenberg) e da mama. Em geral, as mulheres passam por uma salpingo-ooforectomia unilateral e, caso a patologia revele uma malignidade ovariana primária, o procedimento será seguido por histerectomia, remoção da trompa e do ovário remanescente, omentectomia, amostragem de linfonodo pélvico e algumas biópsias randômicas da cavidade peritoneal. Esse extenso procedimento cirúrgico é realizado porque cerca de 30% dos tumores que parecem visualmente estar confinados ao ovário já se disseminaram para a cavidade peritoneal e/ou linfonodos adjacentes.

Se houver evidência de doença intra-abdominal maciça, deverá ser feita uma tentativa de citorredução máxima do tumor, mesmo que envolva ressecção parcial do intestino, esplenectomia e, em certos casos, cirurgia abdominal superior mais extensa. A habilidade de reduzir o câncer ovariano metastático a um nível mínimo de doença visível está associada a um melhor prognóstico, em comparação com as mulheres que permanecem com doença visível. As pacientes sem doença residual grosseira após a ressecção apresentam uma sobrevida mediana de 39 meses, comparados com os 17 meses apresentados por aquelas que persistem com tumores macroscópicos. Uma vez que os tumores tenham sido removidos cirurgicamente, as mulheres são tratadas com um derivado da platina, em geral um taxano. O debate continua a respeito dessa terapia, se deve ser administrada por via intravenosa ou ser alternativamente infundida de modo direto na cavidade peritoneal via um cateter. Três estudos randomizados demonstraram melhora na sobrevida com terapia intraperitoneal, porém essa técnica ainda não é amplamente aceita devido aos desafios técnicos associados com essa via de administração e com a toxicidade elevada. Em mulheres que apresentam doença maciça intra-abdominal, uma estratégia alternativa é o tratamento com platina combinada a um taxano por vários ciclos antes da tentativa de um procedimento cirúrgico de redução (terapia neoadjuvante). Procedimentos cirúrgicos subsequentes são mais eficientes em deixar a paciente sem tumor residual grosseiro e parecem acarretar menor morbidade. Dois estudos demonstraram que a abordagem neoadjuvante está associada a uma sobrevida total comparável à abordagem tradicional da cirurgia primária seguida da quimioterapia.

Com a cirurgia redutora ideal e a quimioterapia com base em platina (em geral carboplatina em dose de 6 de área sob a curva [AUC, de *area under the curve*] mais infusão de paclitaxel a 175 mg/m^2 por 3 horas em ciclos de 21 dias), 70% das mulheres que apresentam tumores em estágios avançados respondem, e 40 a 50% experimentam remissão completa com normalização de seus níveis de CA-125, tomografias computadorizadas (TCs) e exame físico. Infelizmente, uma pequena proporção das mulheres que obtêm uma resposta completa à terapia permanecerá em remissão. A doença sofre recorrência em 1 a 4 anos do final da terapia primária em 75% dos respondedores completos. Os níveis de CA-125 em geral se elevam como primeiro sinal da recidiva; entretanto, os dados não são claros se a intervenção precoce influencia a sobrevida dos pacientes que sofrem recidiva. A recidiva da doença é efetivamente controlada, porém não curada, com uma variedade de agentes quimioterapêuticos. Eventualmente todas as mulheres com doença recorrente desenvolvem doença refratária à quimioterapia, sendo comuns a ascite refratária, a fraca motilidade intestinal e a obstrução ou pseudo-obstrução devido ao intestino aperistáltico infiltrado pelo tumor. A cirurgia dirigida para aliviar a obstrução intestinal, a radioterapia localizada para aliviar a pressão ou a dor devido às massas ou a quimioterapia paliativa podem ser de grande ajuda. Agentes com taxas de resposta > 15% incluem gencitabina, topotecana, doxorrubicina lipossomal, pemetrexede e bevacizumabe. Cerca de 10% dos cânceres ovarianos são HER2/neu-positivos, e o trastuzumabe pode induzir respostas nessa subpopulação.

A sobrevida em de cinco anos correlaciona-se com o estágio da doença: estágio I, 85 a 90%; estágio II, 70 a 80%; estágio III, 20 a 50%; estágio IV, 1 a 5% **(Quadro 117.1)**. Os tumores serosos de baixo grau são molecularmente distintos dos tumores serosos de alto grau e, em geral, respondem menos à quimioterapia. Terapias-alvo dirigidas para as quinases inibidoras *downstream* de *RAS* e *BRAF* estão sendo testadas. Pacientes com tumores de baixo potencial maligno são tratados com cirurgia; a quimioterapia e a radioterapia não melhoram a sobrevida.

TUMORES OVARIANOS ESTROMAIS E DE CORDÃO SEXUAL

Epidemiologia, apresentação e síndromes associadas Cerca de 7% das neoplasias ovarianas são estromais ou de cordão sexual, com cerca de 1.800 casos esperados a cada ano nos EUA. Os tumores estromais ovarianos ou de cordão sexual são mais comuns em mulheres em torno dos 50 ou 60 anos, porém podem se apresentar nas faixas etárias extremas, incluindo a população infantil. Esses tumores se originam de componentes mesenquimatosos do ovário, incluindo células produtoras de esteroides, bem como fibroblastos. Essencialmente todos esses tumores possuem baixo potencial de malignidade e se apresentam como massas sólidas unilaterais. Três apresentações clínicas são comuns: detecção de uma massa abdominal, dor abdominal devida à torção ovariana, hemorragia intratumoral ou ruptura, ou sinais e sintomas devidos à produção hormonal por esses tumores.

Os tumores produtores de hormônio mais comuns incluem os tecomas, o tumor de célula granulosa ou os tumores juvenis da granulosa em crianças. Esses tumores produtores de estrogênio em geral se apresentam com sensibilidade na mama, bem como pseudo-puberdade precoce isossexual em crianças, menometrorragia, oligomenorreia ou amenorreia em mulheres antes da menopausa, ou alternativamente como hemorragia pós-menopausa em mulheres mais idosas. Em algumas mulheres, malignidades secundárias associadas ao estrogênio, tais como câncer de mama ou de endométrio, podem se apresentar como malignidades sincrônicas. Alternativamente, o câncer de endométrio pode aparecer como primeira malignidade, com uma avaliação subsequente identificando uma neoplasia sólida unilateral de ovário, que mostre ser um tumor oculto de células da granulosa. Os tumores de Sertoli-Leydig em geral se apresentam com hirsutismo, virilização e, ocasionalmente, síndrome de Cushing devida à produção aumentada de testosterona, androstenediona ou outros 17-cetosteroides. Tumores inertes do ponto de vista hormonal incluem o fibroma, que se apresenta como uma massa solitária normalmente associada à ascite e, ocasionalmente, ao hidrotórax, também conhecido como síndrome de Meigs. Um subgrupo desses tumores aparece em indivíduos com uma variedade de distúrbios hereditários que os predispõem à neoplasia mesenquimatosa. Associações incluem tumores juvenis de células da granulosa e, talvez, tumores de Sertoli-Leydig com a doença de Ollier (encondromatose múltipla) ou a síndrome de Maffucci, tumores ovarianos de cordão sexual com túbulos anulares com a síndrome de Peutz-Jeghers e fibromas com a doença de Gorlin. Essencialmente todas as células da granulosa e uma minoria de tumores juvenis de células da granulosa e os tecomas apresentam uma mutação pontual somática definida no gene *FOXL2* em C134W gerada pela substituição da cisteína por uma guanina na posição 402. Cerca de 30% dos tumores de Sertoli-Leydig apresentam uma mutação no domínio RNAIIIb do gene *DICER*, importante no processamento do RNA.

TRATAMENTO TUMORES DE CORDÃO SEXUAL

A base do tratamento dos tumores de cordão sexual é a ressecção cirúrgica. A maioria das mulheres se apresenta com tumores confinados ao ovário. No caso da pequena subpopulação de mulheres que se apresentam com doença metastática ou desenvolvem evidências de recorrência tumoral após ressecção primária, a sobrevida ainda é longa, em geral além de uma década. Como esses tumores são de crescimento lento e relativamente refratários à quimioterapia, as mulheres com doença metastática são submetidas à cirurgia redutora da massa tumoral, já que a doença costuma ser baseada no peritônio (como o câncer ovariano epitelial). Não existem dados definitivos que mostrem que a cirurgia redutora da doença metastática ou recorrente prolongue a sobrevida, porém amplos dados documentam mulheres que sobreviveram anos ou, em alguns casos, décadas após a ressecção da doença recorrente. Além disso, grandes metástases peritoneais também apresentam uma tendência à hemorragia, algumas vezes com complicações catastróficas. A quimioterapia ocasionalmente é eficiente, e as mulheres tendem a receber esquemas elaborados para tratar tumores de célula germinativa ou epitelial. O bevacizumabe apresenta alguma atividade em ensaios clínicos, porém não está aprovado para essa indicação específica. Esses tumores normalmente produzem altos níveis da substância inibidora mülleriana (MIS, de *mullerian inhibiting substance*), a inibina e, no caso dos tumores de Sertoli-Leydig, as α-fetoproteínas (AFPs). Essas proteínas são detectáveis no soro e podem ser usadas como marcadores dos tumores para monitorar as mulheres em relação à recidiva da doença, pois o aumento ou a diminuição dessas proteínas no soro tende a refletir a alteração da massa do tumor sistêmico.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO OVÁRIO

Os tumores de célula germinativa, como seus correspondentes nos testículos, são cânceres de células germinativas. Essas células totipotentes contêm a programação para diferenciação em essencialmente todos os tipos celulares e, portanto, os tumores de células germinativas incluem um conjunto histológico de tumores bizarros, incluindo teratomas benignos e uma variedade de tumores malignos, como teratomas imaturos, disgerminomas, neoplasias do saco vitelino e coriocarcinomas. O teratoma benigno (ou cisto dermoide) é a neoplasia de célula germinativa mais comum no ovário e, em geral, aparece na mulher jovem. Esses tumores incluem uma mistura complexa de tecidos diferenciados abrangendo tecidos das três camadas germinativas. Em mulheres mais velhas, esses tumores diferenciados podem desenvolver transformação maligna, mais comumente carcinomas de célula escamosa. Os tumores malignos de células germinativas incluem disgerminoma, tumor do saco vitelino, teratomas imaturos, carcinoma embrionário e coriocarcinoma. Não existem anormalidades genéticas conhecidas que unifiquem esses tumores. Um subgrupo de disgerminomas sofre mutações nos oncogenes *c-kit* (como observado nos tumores de células estrômicas gastrintestinais [GISTs, de *gastrointestinal stromal tumors*]), enquanto um subgrupo de tumores de célula germinativa apresenta anormalidades no isocromossomo 12, como nas malignidades testiculares. Além disso, uma subpopulação de disgerminomas está associada a ovários disgenéticos. A identificação de um disgerminoma originando-se nas gônadas genotípicas XY é importante porque mostra a necessidade de se identificar e remover a gônada contralateral, devido ao risco de gonadoblastoma.

Apresentação Os tumores de células germinativas apresentam-se em todas as idades, porém o pico de detecção tende a ser em mulheres no final da adolescência ou próximo dos 20 anos de idade. Esses tumores irão se tornar grandes massas ovarianas, que eventualmente se apresentam como massas palpáveis na pelve ou no baixo abdome. Como os tumores de cordão sexual, a torção ou a hemorragia podem se apresentar como dor abdominal aguda em caráter de urgência ou emergência. Alguns desses tumores produzem níveis elevados de gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*), que podem levar à puberdade precoce isossexual quando os tumores se apresentam em meninas mais jovens. Ao contrário do câncer epitelial ovariano, esses tumores apresentam uma maior tendência a metástases linfonodais ou hematogênicas. Como ocorre com os tumores testiculares, alguns desses tumores tendem a produzir AFP (tumores do saco vitelino) ou hCG (carcinomas embrionários e coriocarcinomas, assim como alguns disgerminomas), que são marcadores tumorais confiáveis.

TRATAMENTO TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Os tumores de células germinativas apresentam-se em mulheres que ainda se encontram em período reprodutivo e, como os tumores bilaterais são raros (exceto o disgerminoma, 10 a 15%), o tratamento típico é a ooforectomia ou salpingo-ooforectomia unilateral. Como as metástases linfonodais para os linfonodos pélvicos e para-aórticos são comuns e podem afetar as escolhas de tratamento, esses linfonodos devem ser cuidadosamente inspecionados e, quando aumentados, deverão ser removidos se possível. Mulheres com tumores malignos de célula germinativa recebem quimioterapia com bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP). Na maioria das mulheres, mesmo naquelas com doença em estágio avançado, a cura é esperada. O acompanhamento estrito sem terapia adjuvante de mulheres com tumores em estágio I é racional, se houver total confiança de que a paciente e sua equipe de tratamento estão comprometidos com o acompanhamento compulsivo e cuidadoso, já que a quimioterapia feita no período de recidiva do tumor provavelmente será curativa.

O disgerminoma é o correspondente ovariano do seminoma testicular. A sobrevida livre de doença em cinco anos é de 100% em pacientes em estágio inicial e de 6% em estágio III da doença. Embora o tumor seja altamente sensível à radiação, esta causa infertilidade na maioria dos pacientes. A quimioterapia com BEP é tão ou mais eficaz, sem causar infertilidade. O uso de BEP após a ressecção incompleta está associado a uma taxa de sobrevida de dois anos livre da doença de 95%. Essa quimioterapia representa atualmente o tratamento de escolha para o disgerminoma.

CÂNCER DAS TROMPAS DE FALÓPIO

O transporte do óvulo para o útero ocorre pela trompa de Falópio, com as extremidades finais da trompa compostas de fímbrias que ficam em torno da superfície ovariana e capturam o óvulo quando ele emerge no córtex ovariano. As neoplasias da trompa de Falópio costumam ser tumores serosos. Ensinamentos anteriores classificavam essas malignidades como raras, porém um exame histológico mais cuidadoso sugere que muitas “malignidades ovarianas” podem na verdade se originar nas fímbrias distais da trompa de Falópio (ver adiante). Essas mulheres costumam se apresentar com massas adnexais e, como ocorre no câncer de ovário, esses tumores se espalham precocemente pela cavidade peritoneal, respondem ao tratamento com platina e taxano e possuem uma história natural que é essencialmente idêntica ao câncer ovariano **(Quadro 117.1)**.

CÂNCER DE COLO UTERINO

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

O câncer de colo uterino é a segunda malignidade mais comum e mais letal em mulheres de todo o mundo, provavelmente devido à disseminação da infecção por cepas de alto risco do papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*) e à utilização ou ao acesso limitado ao teste de Papanicolau em muitos países. São esperados cerca de 500.000 casos de câncer de colo uterino em todo o mundo, com cerca de 240.000 mortes anuais. A incidência de câncer é particularmente alta em mulheres que residem nas Américas Central e do Sul, no Caribe e nas Áfricas do Sul e do Leste. A taxa de mortalidade é desproporcionalmente alta na África. Nos EUA, 12.360 mulheres foram diagnosticadas com câncer de colo uterino e 4.020 foram a óbito em 2014. Os países desenvolvidos têm utilizado técnicas de rastreamento de alta tecnologia para HPV envolvendo a reação em cadeia da polimerase automatizada em preparações finas que identificam a citologia displásica, assim como o material genético de HPV de alto risco. A inspeção visual do colo uterino coberto com ácido acético tem demonstrado a capacidade de reduzir a mortalidade causada por câncer de colo uterino com aplicabilidade potencial ampla em ambientes de baixos recursos. O desenvolvimento de vacinas eficazes para os tipos de HPV de alto risco torna imperativa a determinação de estratégias econômicas, socialmente aceitáveis e logisticamente realizáveis, para produzir e distribuir essa vacina para meninas e meninos antes do início de suas atividades sexuais.

INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO E VACINAÇÃO PREVENTIVA

O HPV é o evento primário desencadeador da neoplasia na maioria das mulheres com câncer invasivo de colo uterino. Esse vírus de DNA de fita dupla infecta o epitélio adjacente à zona de transformação do colo do útero. Mais de 60 tipos de HPV são conhecidos, sendo que cerca de 20 tipos são capazes de gerar displasia de alto grau e malignidade. Os HPVs 16 e 18 são os tipos mais frequentemente associados à displasia de alto grau e são alvos de ambas as vacinas aprovadas pela instituição norte-americana FDA. A maioria dos adultos sexualmente ativos está exposta ao HPV e a maioria das mulheres debela a infecção sem intervenção específica. O genoma de 8 quilobases do HPV codifica sete genes precoces, em particular *E6* e *E7,* que se ligam a *RB* e *p53*, respectivamente. Tipos de HPV de alto risco codificam moléculas de *E6* e *E7* que são particularmente eficientes na inibição da função de verificação dessas proteínas reguladoras nos pontos de checagem do ciclo celular normal, levando à imortalização, mas não à transformação completa do epitélio cervical. Uma minoria das mulheres não irá se livrar da infecção, ocorrendo integração subsequente do HPV ao genoma hospedeiro. Ao longo de alguns meses ou, com mais frequência, de alguns anos, algumas dessas mulheres desenvolverão displasia de alto grau. O tempo decorrido entre a displasia e o carcinoma é de anos até mais de uma década e quase certamente requer a aquisição de outras mutações genéticas não esclarecidas pelo epitélio infectado e imortalizado.

Os fatores de risco para a infecção por HPV e, em particular, para a displasia incluem um alto número de parceiros sexuais, a idade precoce da primeira relação sexual e a história de doença venérea. O tabagismo é um cofator; fumantes pesados apresentam um alto risco de displasia a partir da infecção por HPV. A infecção por HIV, em especial quando associada a baixas contagens de células T CD4+, é associada a uma taxa mais elevada de displasia de alto grau e provavelmente a um menor período de latência entre a infecção e a doença invasiva. A administração de terapia antirretroviral altamente ativa reduz o risco de displasia de alto grau associada à infecção por HPV.

As vacinas atualmente aprovadas incluem as proteínas recombinantes dirigidas às proteínas tardias, L1 e L2, dos HPVs 16 e 18. A vacinação de mulheres antes do início de sua atividade sexual reduz dramaticamente a taxa de infecção pelos HPVs 16 e 18 e a displasia subsequente. Também existe uma proteção parcial contra outros tipos de HPV, embora as mulheres vacinadas ainda apresentem risco de infecção pelo vírus e ainda precisem realizar o teste-padrão do Papanicolau. Embora não existam dados de qualquer ensaio randomizado demonstrando a utilidade dos esfregaços de Papanicolau, a queda dramática na incidência e na morte por câncer cervical em países desenvolvidos que utilizam o rastreamento em alta escala fornecem fortes evidências de sua eficácia. Além disso, mesmo a inspeção visual do colo uterino com pré-aplicação de ácido acético usando uma abordagem de “ver e tratar” tem demonstrado uma redução de 30% na morte por câncer de colo uterino. A incorporação do teste de HPV por reação em cadeia da polimerase ou outras técnicas moleculares aumenta a sensibilidade de se detectar a patologia cervical, porém com o custo de identificar muitas mulheres com infecções transitórias que não precisariam de intervenção médica específica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria das malignidades de colo uterino é representada pelo carcinoma de célula escamosa associado ao HPV. Os adenocarcinomas também estão relacionados com o HPV e se originam no fundo do canal endocervical; eles normalmente não são identificados por observação visual do colo uterino e, portanto, em geral passam despercebidos pelo exame de Papanicolau. Uma variedade de malignidades mais raras incluindo tumores epiteliais atípicos, carcinoides, carcinomas de pequenas células, sarcomas e linfomas também foi registrada.

O principal papel do teste de Papanicolaou é a detecção de displasia cervical pré-invasiva assintomática do revestimento epitelial escamoso. Os carcinomas invasivos em geral apresentam sintomas ou sinais incluindo manchas sanguinolentas pós-coito, sangramento entre os ciclos menstruais ou menometrorragia. Também pode ser observada secreção amarelada persistente ou de odor ruim. As apresentações que incluem dor pélvica ou sacral sugerem extensão lateral do tumor para o plexo do nervo pélvico, pelo tumor primário ou por um nódulo pélvico, e são sinais do estágio avançado da doença. Da mesma forma, dor nos flancos por hidronefrose devido à compressão ureteral ou trombose venosa profunda por compressão do vaso ilíaco sugere doença nodal extensa ou extensão direta do tumor primário para a parede lateral pélvica. O achado mais comum no exame físico é um tumor visível no colo uterino.

TRATAMENTO CÂNCER DE COLO UTERINO

As tomografias não são parte do estadiamento clínico formal do câncer cervical, ainda que sejam muito úteis no planejamento da terapia apropriada. A TC pode detectar hidronefrose indicativa de doença na parede lateral pélvica, porém não é precisa em avaliar outras estruturas pélvicas. A ressonância magnética (RM) é mais precisa em estimar a extensão paracervical e uterina da doença para o interior dos tecidos moles, em geral limitados por ligamentos amplos e cardinais que sustentam o útero na pelve central. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) é a técnica mais precisa para a avaliação da pelve e dos sítios linfonodais mais importantes (pélvico, para-aórtico e escaleno) para a doença. Essa técnica parece ter maior valor prognóstico e precisão do que a TC, a RM ou o linfangiograma, em especial na região para-aórtica.

Os tumores cervicais em estágio I são confinados ao colo uterino, enquanto os tumores em estágio II se estendem para a vagina superior ou para os tecidos moles paracervicais **(Fig. 117.1)**. Os tumores em estágio III estendem-se à vagina inferior ou às paredes laterais pélvicas, enquanto os tumores em estágio IV invadem a bexiga ou o reto, ou apresentam-se disseminados para sítios distantes. Tumores cervicais muito pequenos em estágio I podem ser tratados com uma variedade de procedimentos cirúrgicos. Em mulheres jovens que desejam manter a fertilidade, a traquelectomia radical remove o colo uterino com posterior anastomose da vagina superior ao corpo uterino. Tumores cervicais maiores confinados ao colo uterino podem ser tratados com ressecção cirúrgica ou com radioterapia em combinação com quimioterapia baseada na cisplatina, com uma alta taxa de cura. Tumores maiores que se estendem regionalmente para a região inferior da vagina ou se infiltram nos tecidos moles paracervicais ou nas paredes laterais pélvicas são tratados com a combinação de quimioterapia e radioterapia. O tratamento da doença metastática ou recorrente é insatisfatório devido à resistência relativa desses tumores à quimioterapia e aos agentes biológicos atualmente disponíveis, embora o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que é conhecido por inibir a angiogênese associada ao tumor, tenha demonstrado atividade clinicamente significativa no controle da doença metastática.

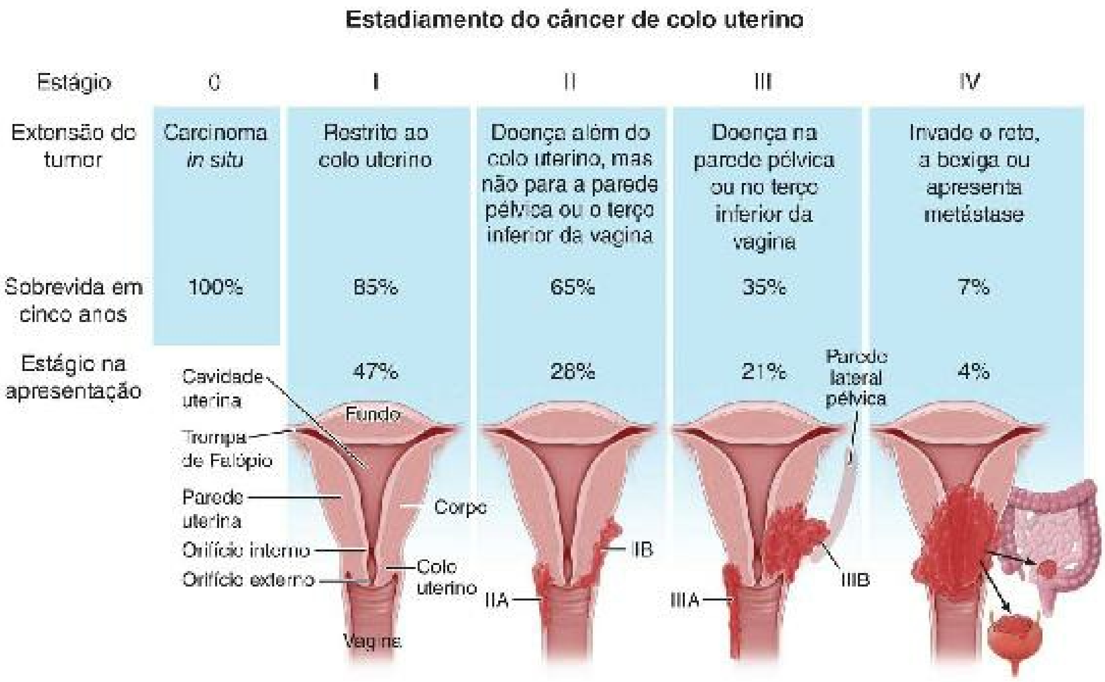
Estadiamento do câncer de colo uterino
Estágio
0
I
II
III
IV
Extensão do tumor
Carcinoma *in situ*
Restrito ao colo uterino
Doença além do colo uterino, mas não para a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
Doença na parede pélvica ou no terço inferior da vagina
Invade o reto, a bexiga ou apresenta metástase
Sobrevida em cinco anos
100%
85%
65%
35%
7%
Estágio na apresentação
47%
28%
21%
4%
Cavidade uterina
Fundo
Trompa de Falópio
Parede uterina
Corpo
Orifício interno
Orifício externo
Colo uterino
Vagina
IIA
IIB
IIIA
IIIB
Parede lateral pélvica

FIGURA 117.1 Apresentação anatômica dos estágios do câncer de colo uterino definida pela localização, pela extensão do tumor, pela frequência de apresentação e pela sobrevida em cinco anos.

CÂNCER UTERINO

EPIDEMIOLOGIA

Diversos tipos diferentes de tumores originam-se no corpo uterino. Em sua maioria, os tumores aparecem no revestimento glandular e são adenocarcinomas endometriais. Os tumores também podem se originar no músculo liso; a maioria é benigna (leiomioma uterino), com uma pequena minoria sendo sarcomas. Nos EUA, a neoplasia ginecológica mais comum é o câncer endometrial do subtipo histológico endometrioide. Em 2014, uma estimativa de 52.630 mulheres foi diagnosticada com câncer de corpo uterino, com 8.590 mortes causadas por essa doença. O desenvolvimento desses tumores é um processo de múltiplas etapas, com o estrogênio desempenhando importante papel inicial induzindo a proliferação da glândula endometrial. A superexposição relativa a essa classe de hormônios é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de tumores endometrioides. Em contraste, as progestinas levam à maturação glandular e são protetoras. Portanto, mulheres com alta exposição endógena ou farmacológica aos estrogênios, em especial na ausência de progesterona, apresentam alto risco de desenvolver câncer endometrial. Mulheres obesas, mulheres tratadas com estrogênios isolados ou mulheres com tumores produtores de estrogênio (como os tumores de célula granulosa do ovário) apresentam alto risco de desenvolver câncer endometrial. Além disso, o tratamento com tamoxifeno, que possui efeitos antiestrogênicos no tecido da mama, porém efeitos estrogênicos no epitélio uterino, está associado a um risco maior de câncer endometrial. Eventos como a perda do gene supressor de tumor *PTEN* com ativação e, ocasionalmente, mutações adicionais nas vias de PIK-3CA/AKT provavelmente funcionam como eventos secundários na carcinogênese. A *Cancer Genome Atlas Research Network* demonstrou que os tumores endometrioides podem ser divididos em quatro subgrupos: ultramutados, hipermutados com instabilidade de microssatélites, de baixo número de cópias e de alto número de cópias. Esses grupos apresentam diferentes histórias naturais; o tratamento para esses subgrupos eventualmente poderá ser individualizado. Os tumores serosos do corpo uterino representam cerca de 5 a 10% dos tumores epiteliais do corpo uterino e possuem características moleculares distintas que são mais semelhantes àquelas observadas nos tumores serosos que se originam no ovário ou nas trompas de Falópio.

Mulheres com mutação em um de uma série de genes de reparo de erros de pareamento do DNA, associada à síndrome de Lynch, também conhecida como câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC), apresentam risco aumentado de desenvolver carcinoma endometrial endometrioide. Esses indivíduos apresentam mutações germinativas em *MSH2*, *MLH1* e, em raros casos, *PMS1* e *PMS2*, com consequente instabilidade de microssatélites e hipermutação. Indivíduos portadores dessas mutações costumam apresentar uma história familiar de câncer e apresentam um risco muito elevado para o câncer de cólon e modestamente elevado para o câncer de ovário e uma variedade de outros tumores. Mulheres de meia-idade com HNPCC apresentam um risco anual de 4% para desenvolver o câncer endometrial e um risco total relativo de cerca de 200 vezes, quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem HNPCC.

APRESENTAÇÕES

A maioria das mulheres com tumores do corpo uterino apresenta sangramento vaginal pós-menopausa, devido à eliminação do revestimento endometrial maligno. Mulheres em período de pré-menopausa em geral apresentam sangramento atípico entre os ciclos menstruais típicos. Esses sinais costumam chamar a atenção da mulher para o cuidado médico profissional e, portanto, a maioria das mulheres se apresenta com o estágio inicial da doença com o tumor confinado ao corpo uterino. O diagnóstico é estabelecido pela biópsia endometrial. Tumores epiteliais podem se espalhar para os linfonodos pélvicos ou para-aórticos. Metástases pulmonares podem aparecer mais tarde na história natural da doença, porém são bastante incomuns na apresentação inicial. Tumores serosos tendem a apresentar padrões de disseminação muito mais semelhantes ao câncer ovariano, com diversos pacientes apresentando doença peritoneal disseminada e, algumas vezes, ascite. Algumas mulheres com sarcoma uterino irão se apresentar com dor pélvica. Metástases linfonodais são raras no caso de sarcomas, que se apresentam mais provavelmente como doença intra-abdominal ou metástases pulmonares.

TRATAMENTO CÂNCER UTERINO

A maioria das mulheres com câncer endometrial apresenta doença localizada no útero (75% no estágio I, **Quadro 117.1**), e o tratamento definitivo envolve uma histerectomia com remoção dos ovários e das trompas de Falópio. A ressecção dos linfonodos não melhora o prognóstico, porém fornece informações complementares. O envolvimento linfonodal define o estágio III da doença, que está presente em 13% das pacientes. O grau do tumor e a profundidade da invasão são as duas variáveis prognósticas essenciais nos tumores de estágio inicial, e as mulheres com tumores de baixo grau e/ou minimamente invasivos são encaminhadas para seguimento clínico após o tratamento cirúrgico definitivo. As pacientes com tumores de alto grau ou tumores que são profundamente invasivos (estágio IB, 13%) apresentam um maior risco de recidiva pélvica ou recidiva no canal vaginal, que é prevenida pela braquiterapia vaginal.

Mulheres com metástases regionais ou doença metastática (3% das pacientes) com tumores de baixo grau podem ser tratadas com progesterona. Tumores fracamente diferenciados são resistentes à manipulação hormonal e, portanto, são tratados com quimioterapia. O papel da quimioterapia no tratamento adjuvante está atualmente sob investigação. A quimioterapia para doença metastática é utilizada com intenção paliativa. Os fármacos que são efetivamente dirigidos e inibem a via AKT-mTOR se encontram atualmente sob investigação.

A sobrevida de cinco anos é de 89% para a doença em estágio I, 73% em estágio II, 52% em estágio III e 17% em estágio IV **(Quadro 117.1)**.

TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONAIS

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As doenças trofoblásticas gestacionais representam um espectro de neoplasias que vão desde uma mola hidatidiforme benigna até um coriocarcinoma, devido à associação mais comum entre doença trofoblástica persistente com gestação molar, mas ocasionalmente observadas após gestação normal. As apresentações mais comuns de tumores trofoblásticos são a gravidez molar parcial e completa. Estas representam cerca de 1 em 1.500 concepções nos países ocidentais desenvolvidos. A incidência mundial varia amplamente, com regiões do sul da Ásia apresentando uma maior incidência de gravidez molar. As regiões com altas taxas de gravidez molar normalmente estão associadas às dietas pobres em caroteno e gorduras animais.

FATORES DE RISCO

Tumores trofoblásticos resultam do crescimento ou da persistência de tecido placentário. Eles se originam mais comumente no útero, porém também podem aparecer em outros locais, como as trompas de Falópio devido à gravidez ectópica. Os fatores de risco incluem fatores ambientais e alimentares fracamente definidos, bem como concepções realizadas em idades extremas da faixa etária de reprodução, com a incidência particularmente elevada em mulheres que concebem antes dos 16 anos ou depois dos 50 anos de idade. Em mulheres mais velhas, a incidência de gravidez molar pode ser tão alta quanto uma em cada três, provavelmente devido ao risco elevado de fertilização anormal do óvulo envelhecido. A maioria das neoplasias trofoblásticas está associada a molas completas, tumores diploides com todo o material genético oriundo do doador paterno (conhecido como disomia parental). Acredita-se que esse fato ocorra quando um único espermatozoide fertiliza um óvulo enucleado, que em seguida duplica o DNA paternal. A proliferação trofoblástica ocorre com estroma viloso exuberante. Se a pseudogravidez se estender além da 12ª semana, o fluido se acumulará progressivamente no estroma levando às “alterações hidrópicas”. Não ocorre desenvolvimento fetal na gravidez em mola completa.

A mola parcial origina-se a partir da fertilização de um óvulo por dois espermatozoides; portanto, dois terços do material genético são paternais nesses tumores triploides. Alterações hidrópicas são menos dramáticas, e o desenvolvimento fetal pode em geral ocorrer até o final do primeiro trimestre ou início do segundo, quando é comum o aborto espontâneo. Achados laboratoriais irão incluir níveis excessivamente elevados de hCG e altos de AFP. O risco de doença trofoblástica gestacional persistente após gravidez em mola parcial é de cerca de 5%. Molas completas e parciais podem ser invasivas ou não invasivas. A invasão miometrial ocorre em não mais do que um em cada seis gestações em mola completa e em uma porção inferior das molas parciais.

APRESENTAÇÃO DE DOENÇA TROFOBLÁSTICA INVASIVA

A apresentação clínica da gravidez molar está se alterando nos países desenvolvidos devido à detecção precoce da gravidez, por meio dos kits domésticos e pelo uso muito precoce do Doppler e da ultrassonografia para avaliar a viabilidade do feto e a cavidade uterina. Portanto, nesses países, a maioria das mulheres que apresentam doença trofoblástica tem a mola detectada precocemente e apresenta sintomas típicos do início da gravidez, incluindo náuseas, amenorreia e sensibilidade nos seios. Com a retirada uterina de molas parciais e completas em estágio inicial, a maioria das mulheres experimenta remissão espontânea da doença, conforme monitorada pelos níveis séricos de hCG. Essas mulheres não precisam de quimioterapia. As pacientes com elevação persistente da hCG e com níveis elevados após a retirada apresentam doença trofoblástica gestacional persistente ou em crescimento ativo e precisarão de terapia. A maioria dos dados sugere que entre 15 e 25% das mulheres apresentarão evidências de doença trofoblástica gestacional persistente após a retirada molar.

Em mulheres que não têm acesso ao exame pré-natal, os sintomas de apresentação podem ser potencialmente fatais, incluindo o desenvolvimento de pré-eclâmpsia ou mesmo eclâmpsia. O hipertireoidismo também pode ser observado. A retirada de grandes molas pode estar associada a complicações fatais incluindo perfuração uterina, perda de volume sanguíneo, insuficiência cardíaca com alto débito e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Para mulheres com evidências de hCG em elevação ou confirmação radiológica de doença regional persistente ou metastática, o prognóstico pode ser estimado por uma variedade de algoritmos que identificam aquelas mulheres com risco baixo, intermediário e alto e requerem quimioterapia com múltiplos agentes. Em geral, mulheres com doença não pulmonar amplamente metastática, níveis muito elevados de hCG e gravidez a termo normal anterior são consideradas de alto risco e necessitam de quimioterapia com múltiplos agentes para alcançar a cura.

TRATAMENTO DOENÇA TROFOBLÁSTICA INVASIVA

O tratamento para um nível crescente e persistente de hCG após a retirada de uma concepção molar é a quimioterapia, embora a cirurgia possa desempenhar um papel importante na doença que permanece isolada no útero (em especial se a mulher não desejar ter mais filhos) ou no controle da hemorragia. Para mulheres que desejem manter a fertilidade ou com doença metastática, o tratamento preferido é a quimioterapia. A quimioterapia é guiada pelo nível de hCG, que cai a níveis indetectáveis com a terapia eficaz. O tratamento com agentes isolados como metotrexato ou dactinomicina cura 90% das mulheres com doença de baixo risco. Pacientes com doença de alto risco (níveis elevados de hCG, apresentação com quatro meses ou mais após a gravidez, metástases no cérebro ou no fígado, falha no tratamento com metotrexato) costumam ser tratadas com quimioterapia de múltiplos agentes (p. ex., etoposídeo, metotrexato e dactinomicina, alternando com ciclofosfamida e vincristina [EMA-CO]), que em geral é curativa mesmo naquelas mulheres com doença metastática extensa. Cisplatina, bleomicina e etoposídeo ou vimblastina também são combinações ativas. A sobrevida da doença de alto risco excede os 80%. As mulheres poderão ficar grávidas novamente sem evidência do aumento de complicações fetais ou maternas.

118

Tumores primários e metastáticos do sistema nervoso

Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

Os tumores cerebrais primários são diagnosticados em cerca de 52.000 indivíduos por ano nos EUA. Pelo menos 50% desses tumores são malignos e estão associados a uma alta taxa de mortalidade. Os tumores gliais respondem por cerca de 30% de todos os tumores cerebrais primários, e 80% deles consistem em neoplasias malignas. Os meningiomas são responsáveis por 35%, os schwanomas vestibulares, por 10%, e os linfomas do sistema nervoso central (SNC), por cerca de 2%. As metástases cerebrais são três vezes mais comuns do que todos os tumores cerebrais primários combinados e são diagnosticadas em cerca de 150.000 pessoas anualmente. As metástases para as leptomeninges e para o espaço epidural da medula espinal ocorrem, em cada um desses locais, em cerca de 3 a 5% dos pacientes com câncer sistêmico e também constituem uma importante causa de incapacidade neurológica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Tumores primários e metastáticos do sistema nervoso

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores cerebrais, independentemente do tipo, podem se manifestar por uma variedade de sinais e sintomas classificados em duas categorias: gerais e focais; com frequência, os pacientes têm uma combinação de ambas as categorias **(Quadro 118.1)**. Os sintomas gerais ou inespecíficos consistem em cefaleia, com ou sem náuseas ou vômitos, dificuldades cognitivas, alteração da personalidade e distúrbio da marcha. Os sintomas generalizados surgem quando o tumor em crescimento e o edema circundante provocam aumento da pressão intracraniana ou compressão direta da circulação do líquido cerebrospinal (LCS), resultando em hidrocefalia. A cefaleia clássica associada a um tumor cerebral é mais evidente pela manhã e melhora durante o dia; todavia, esse padrão particular é observado, na verdade, em uma minoria dos pacientes. As cefaleias costumam ser holoencefálicas, porém podem ser ipsilaterais a um tumor. Em certas ocasiões, a cefaleia constitui uma característica de enxaqueca típica, com dor latejante unilateral associada a escotoma visual. As alterações da personalidade podem incluir apatia e evitação social, simulando uma depressão. Os achados focais ou lateralizantes incluem hemiparesia, afasia ou defeito dos campos visuais. Em geral, os sintomas lateralizantes são subagudos e progressivos. Com frequência, o paciente não percebe a existência de um defeito do campo visual, e sua presença só pode ser revelada quando causa algum prejuízo, como, por exemplo, acidente automobilístico em consequência do campo visual cego. As dificuldades de linguagem podem ser interpretadas incorretamente como confusão. As crises convulsivas constituem uma apresentação comum dos tumores cerebrais e ocorrem em cerca de 25% dos pacientes com metástases cerebrais ou gliomas malignos, porém podem constituir o sintoma inicial em até 90% dos pacientes com gliomas de baixo grau. Todas as convulsões generalizadas que surgem em consequência de tumor cerebral têm um início focal, seja ele clinicamente aparente ou não.

QUADRO 118.1 **SINAIS E SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TUMORES CEREBRAIS**

	Glioma de alto grau (%)	Glioma de baixo grau (%)	Meningioma (%)	Metástase (%)
Generalizados				
Comprometimento cognitivo	50	10	30	60
Hemiparesia	40	10	36	60
Cefaleia	50	40	37	50
Lateralizantes				
Crises epilépticas	20	70+	17	18
Afasia	20	< 5	–	18
Déficit de campo visual	–	–	–	7

EXAMES DE NEUROIMAGEM

A ressonância magnética (RM) craniana constitui o exame complementar preferido para qualquer paciente com suspeita de tumor cerebral e deve ser efetuada com a administração do contraste gadolínio. A tomografia computadorizada (TC) deve ser reservada para pacientes que não podem ser submetidos a uma RM (p. ex., portadores de marca-passo). Os tumores cerebrais malignos – sejam eles primários ou metastáticos – captam o gadolínio e podem exibir áreas centrais de necrose; são circundados caracteristicamente por edema da substância branca adjacente. Os gliomas de baixo grau não costumam apresentar realce com gadolínio e são mais bem visualizados na RM com recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR, de *fluid-attenuated inversion recovery*). Os meningiomas exibem uma aparência característica na RM, visto que têm base dural, com uma cauda dural, e comprimem o cérebro, porém sem invadi-lo. As metástases durais ou um linfoma dural podem exibir uma aparência semelhante. A imagem é característica no caso de muitos tumores primários e metastáticos e, algumas vezes, é suficiente para estabelecer um diagnóstico quando a localização do tumor impede uma intervenção cirúrgica (p. ex., glioma do tronco encefálico). A RM funcional mostra-se útil no planejamento pré-cirúrgico para definir o córtex sensorial eloquente, motor ou da linguagem. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) é útil para determinar a atividade metabólica das lesões observadas na RM; a perfusão por RM e a espectroscopia podem fornecer informações sobre o fluxo sanguíneo ou a composição tecidual. Essas técnicas podem ajudar a diferenciar a progressão de um tumor da presença de tecido necrótico em consequência de tratamento com radioterapia e quimioterapia, ou identificar focos de tumor de alto grau em um glioma aparentemente de baixo grau.

O exame de neuroimagem é o único exame necessário para o diagnóstico de tumor cerebral. Os exames laboratoriais raramente são úteis, embora pacientes com doença metastática possam exibir elevações de um marcador tumoral no soro, refletindo a presença de metástases cerebrais (p. ex., gonadotrofina coriônica humana β (β-hCG, de *β human chorionic gonadotropin*] do câncer testicular). Outros exames, como angiografia cerebral, eletroencefalograma (EEG) ou punção lombar, raramente estão indicados ou têm qualquer utilidade.

TRATAMENTO TUMORES CEREBRAIS

A terapia de qualquer neoplasia maligna intracraniana exige tratamento tanto sintomático quanto definitivo. O tratamento definitivo baseia-se no tipo específico de tumor e consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Entretanto, os tratamentos sintomáticos aplicam-se a qualquer tipo de tumor cerebral. As neoplasias malignas de alto grau são acompanhadas, em sua maioria, de edema circundante substancial, contribuindo para a incapacidade neurológica e a elevação da pressão intracraniana. Os glicocorticoides são altamente efetivos na redução do edema perilesional e na melhora da função neurológica, com frequência dentro de poucas horas após sua administração. A dexametasona tem sido o glicocorticoide de escolha, em virtude de sua atividade mineralocorticoide relativamente baixa. As doses iniciais em geral são de 12 a 16 mg/dia, em doses fracionadas por via oral ou intravenosa (IV) (ambas são equivalentes). Enquanto os glicocorticoides melhoram rapidamente os sinais e sintomas, seu uso em longo prazo provoca toxicidade substancial, incluindo insônia, ganho ponderal, diabetes melito, miopatia e alterações da personalidade. Como consequência, indica-se uma redução gradual da dose quando se administra o tratamento definitivo e o paciente melhora.

Os pacientes com tumores cerebrais que se manifestam com crises convulsivas necessitam de terapia com agentes antiepilépticos. Os antiepilépticos profiláticos não desempenham qualquer papel em pacientes que não tiveram crise convulsiva. Os agentes de escolha consistem em fármacos que não induzem o sistema enzimático microssomal hepático. Incluem levetiracetam, topiramato, lamotrigina, ácido valproico ou lacosamida **(Cap. 445)**. Outros fármacos, como a fenitoína e a carbamazepina, são usados com menos frequência, visto que são indutores enzimáticos potentes que podem interferir tanto no metabolismo dos glicocorticoides quanto no metabolismo dos agentes quimioterápicos necessários para tratar a neoplasia maligna sistêmica subjacente ou o tumor cerebral primário. Ocorre doença tromboembólica venosa em 20 a 30% dos pacientes com gliomas de alto grau e metástases cerebrais. Por conseguinte, devem-se utilizar anticoagulantes profiláticos durante a hospitalização e em pacientes ambulatoriais. Os pacientes que tiveram trombose venosa ou embolia pulmonar podem receber com segurança doses terapêuticas de anticoagulantes, sem aumentar o risco de hemorragia no tumor. Os filtros na veia cava inferior são reservados para pacientes com contraindicações absolutas para anticoagulação, como craniotomia recente.

TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS

PATOGÊNESE

Não foi identificada qualquer causa subjacente para a maioria dos tumores cerebrais primários. Os únicos fatores de risco estabelecidos consistem na exposição à radiação ionizante (meningiomas, gliomas e schwanomas) e imunossupressão (linfoma primário do SNC). As evidências de uma associação à exposição a campos eletromagnéticos, incluindo uso de celulares, traumatismo cranioencefálico, alimentos contendo compostos N-nitroso ou fatores de risco ocupacionais, não têm comprovação. Uma pequena minoria de pacientes apresenta uma história familiar de tumores cerebrais. Alguns desses casos familiares estão associados a síndromes genéticas **(Quadro 118.2)**.

QUADRO 118.2 SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS A TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS

Síndrome	Herança	Gene/proteína	Tumores associados
Síndrome de Cowden	AD	Mutações do *PTEN* (ch10p23)	Gangliocitoma cerebelar displásico (doença de Lhermitte-Duclos), meningioma, astrocitoma Câncer de mama, endometrial, de tireoide,

			triquilemoma
Schwanomatose familiar	Esporádica Hereditária	Mutações em *INI1/SNF5* (ch22q11)	Schwanomas, gliomas
Síndrome de Gardner	AD	Mutações em *APC* (ch5q21)	Meduloblastoma, glioblastoma, craniofaringioma Polipose familiar, osteomas múltiplos, tumores cutâneos e dos tecidos moles
Síndrome de Gorlin (síndrome do nevo basocelular)	AD	Mutações no gene *Patched 1* (ch9q22.3)	Meduloblastomas Carcinoma basocelular
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	Mutações em *p53* (ch17p13.1)	Gliomas, meduloblastomas Sarcomas, câncer de mama, leucemia, outros
Neoplasia endócrina múltipla 1 (síndrome de Werner)	AD	Mutações em *Menin* (ch11q13)	Adenoma hipofisário, schwanomas malignos Tumores das paratireoides e das células das ilhotas pancreáticas
Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	AD	Mutações em *NF1*/neurofibromina (ch17q12-22)	Schwanomas, astrocitomas, gliomas do nervo óptico, meningiomas Neurofibromas, neurofibrossarcomas, outros
Neurofibromatose tipo 2 (NF2)	AD	Mutações em *NF2*/merlina (ch22q12)	Schwanomas vestibulares bilaterais, astrocitomas, meningiomas múltiplos, ependimomas
Esclerose tuberosa (TSC) (doença de Bourneville)	AD	Mutações em *TSC1/TSC2* (ch9q34/16)	Astrocitoma subependimário de células gigantes, ependimomas, glioma, ganglioneuroma, hamartoma
Síndrome de Turcot	AD	Mutações em *APC*[a] (ch5)	Gliomas, meduloblastomas
	AR	hMLH1 (ch3p21)	Pólipos colônicos adenomatosos, adenocarcinoma
von Hippel-Lindau (VHL)	AD	Mutações no gene *VHL* (ch3p25)	Hemangioblastomas Angiomas da retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, tumores e cistos pancreáticos, tumores do saco endolinfático da orelha média

[a] Várias mutações gênicas de reparo de combinação imprópria do DNA podem causar um fenótipo clínico semelhante, também designado como síndrome de Turcot, em que ocorre predisposição ao câncer colônico sem polipose e tumores cerebrais.

Abreviações: AD, autossômica dominante; APC, polipose adenomatosa do cólon, de *adenomatous polyposis coli*; AR, autossômica recessiva; ch, cromossomo; PTEN, homólogo de fosfatase e tensina; TSC, complexo de esclerose tuberosa, de *tuberous sclerosis complex*.

Os tumores cerebrais, à semelhança de outras neoplasias, surgem como resultado de um processo em múltiplas etapas, impulsionado pela aquisição sequencial de alterações genéticas. Essas alterações incluem perda de genes supressores tumorais (p. ex., *p53* e homólogo da fosfatase e tensina no cromossomo 10 [*PTEN*]) e amplificação ou hiperexpressão de proto-oncogenes, como o receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*, de *epidermal growth factor receptor*) e o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFR*, de *platelet-derived growth factor receptor*). O acúmulo dessas anormalidades genéticas resulta em descontrole do crescimento celular e formação de tumor.

Foram feitos importantes progressos na compreensão da patogênese molecular de vários tipos de tumores cerebrais, incluindo glioblastomas e meduloblastomas. Os glioblastomas morfologicamente indistinguíveis podem ser divididos em quatro subgrupos, definidos pelo perfil molecular: (1) clássicos, caracterizados pela ativação excessiva da via do EGFR; (2) pró-neurais, caracterizados pela hiperexpressão de PDGFRA, mutações dos genes da isocitrato-desidrogenase (*IDH*) 1 e 2 e expressão de marcadores neurais; (3) mesenquimais, definidos por expressão de marcadores mesenquimais e perda do *NF1*, e (4) neurais, caracterizados pela atividade excessiva do EGFR e pela expressão de marcadores neurais. As implicações clínicas desses subtipos estão em fase de estudo. O meduloblastoma é o outro tumor cerebral primário que tem sido intensamente analisado, e também foram identificados quatro subtipos moleculares: (1) o subtipo Wnt é definido por uma mutação na β-catenina e apresenta prognóstico excelente; (2) o subtipo SHH exibe mutações em *PTCH1*, *SMO*, *GLI2* ou *SUFU* e possui prognóstico intermediário; (3) o grupo 3 exibe expressão elevada de MYC e tem o prognóstico mais grave, e (4) o grupo 4 é caracterizado pelo isocromossomo 17q. Terapias direcionadas para alvos estão sendo desenvolvidas para alguns dos subtipos de meduloblastoma, em particular o grupo SHH.

TUMORES “MALIGNOS” INTRÍNSECOS

ASTROCITOMAS

Os astrocitomas são tumores infiltrativos com suposta origem a partir de células gliais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica-os em quatro graus prognósticos, com base em suas características histológicas: grau I (astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimário de células gigantes), grau II (astrocitoma difuso), grau III (astrocitoma anaplásico) e grau IV (glioblastoma). Os graus I e II são considerados astrocitomas de baixo grau, enquanto os graus III e IV são considerados de alto grau.

Astrocitoma de baixo grau Esses tumores ocorrem predominantemente em crianças e em adultos jovens.

ASTROCITOMAS DE GRAU I Os astrocitomas pilocíticos (grau I da OMS) constituem o tumor mais comum da infância. Em geral, ocorrem no cerebelo, mas também podem ser encontrados em outros locais no neuroeixo, incluindo nervos ópticos e tronco encefálico. Com frequência, aparecem como lesões císticas com nódulo mural contrastado. Trata-se de lesões bem demarcadas, que são potencialmente passíveis de cura quando podem ser ressecadas por completo. Os astrocitomas subependimários de células gigantes em geral são encontrados na parede ventricular de pacientes com esclerose tuberosa. Com frequência, não exigem intervenção, mas podem ser tratados cirurgicamente ou com inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*).

ASTROCITOMAS DE GRAU II Trata-se de tumores infiltrativos que costumam se manifestar com crises convulsivas em adultos jovens. Aparecem como tumores não contrastados, com sinal aumentado em T2/FLAIR **(Fig. 118.1)**. Quando possível, os pacientes devem ser submetidos a ressecção cirúrgica máxima, embora a ressecção completa raramente seja possível, em virtude da natureza invasiva do tumor. A radioterapia (RT) mostra-se útil, porém não há qualquer diferença na sobrevida global entre a RT administrada no pós-operatório ou tardiamente por ocasião da progressão do tumor. Existem evidências crescentes de que certos agentes quimioterápicos, como a temozolomida, um agente alquilante oral, podem ser úteis em alguns pacientes. Na maioria dos pacientes, o tumor transforma-se em astrocitoma maligno, com consequente sobrevida variável, com mediana de cerca de cinco anos.

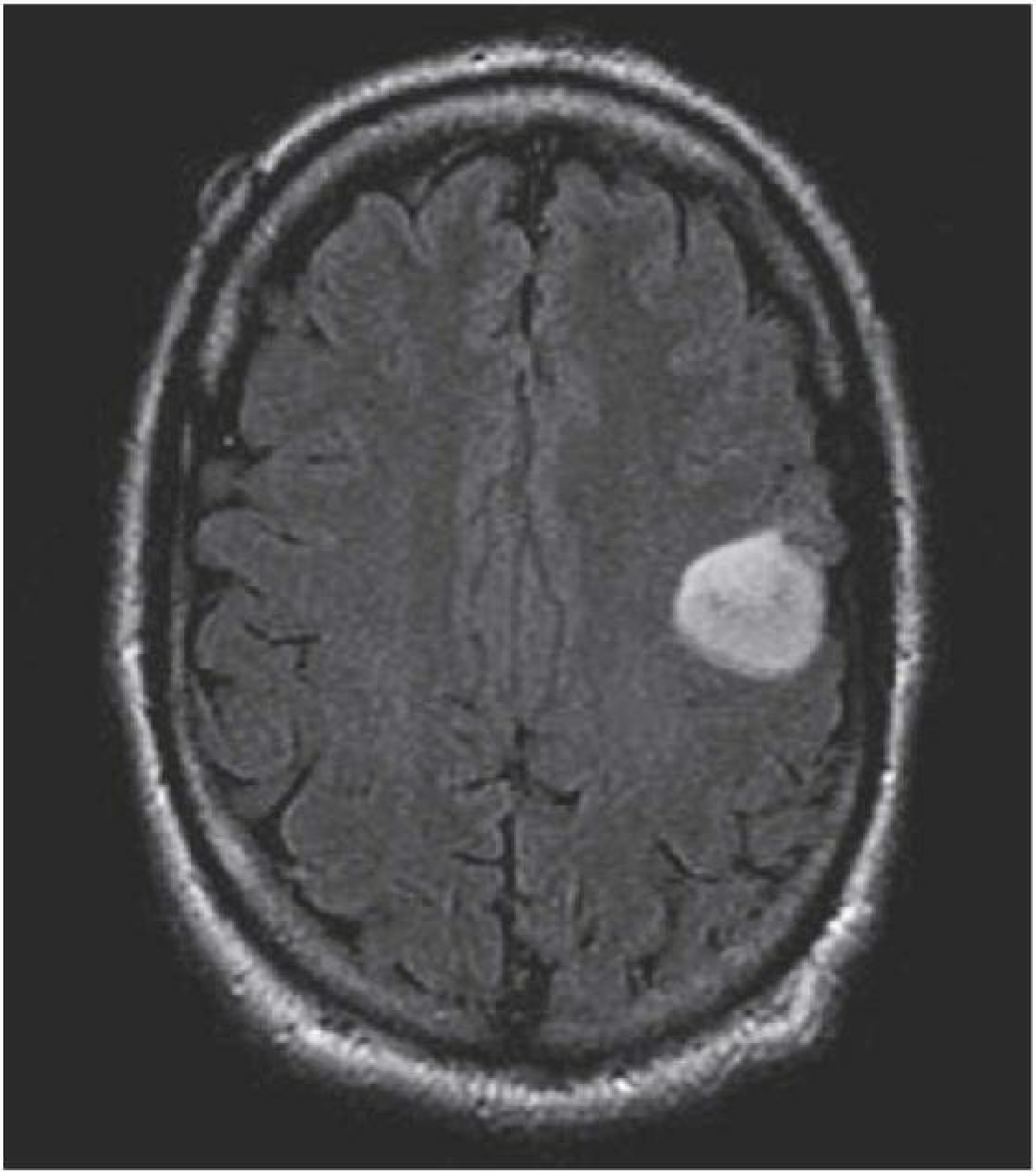

FIGURA 118.1 **RM em FLAIR de um astrocitoma frontal esquerdo de baixo grau.** Essa lesão não apresentou contraste.

Astrocitoma de alto grau

ASTROCITOMA DE GRAU III (ANAPLÁSICO) Responde por cerca de 15 a 20% dos astrocitomas de alto grau. Em geral, esses tumores surgem na quarta e na quinta década de vida como tumores de contraste variável. O tratamento é igual ao do glioblastoma e consiste em ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de RT, com administração concomitante e adjuvante de temozolomida ou com RT e temozolomida adjuvante isoladamente.

ASTROCITOMA DE GRAU IV (GLIOBLASTOMA) O glioblastoma responde pela maioria dos astrocitomas de alto grau. Trata-se do tumor cerebral primário maligno mais comum, com mais de 10.000 casos diagnosticados a cada ano nos EUA. Em geral, os pacientes desenvolvem glioblastoma na sexta e na sétima década de vida, com cefaleia, crises convulsivas ou déficits neurológicos focais. Os tumores aparecem como massas contrastadas em anel, com necrose central e edema circundante **(Fig. 118.2)**. Trata-se de tumores altamente infiltrativos, e as áreas de sinal T2/FLAIR aumentado circundando a massa tumoral principal contêm células tumorais invasoras. O tratamento consiste em ressecção cirúrgica máxima, seguida de RT com feixe externo de campo parcial (6.000 cGy em 30 frações de 200 cGy), com administração concomitante de temozolomida, seguida de 6 a 12 meses de terapia adjuvante com temozolomida. A sobrevida mediana com esse esquema aumentou para 14,6 meses, em comparação com apenas 12 meses com RT isoladamente, e a sobrevida de dois anos aumentou para 27%, em comparação com 10% com RT apenas. Os pacientes cujo tumor contém a enzima de reparo do DNA O^6-metilguanina-DNA-metiltransferase (MGMT) são relativamente resistentes à temozolomida e apresentam prognóstico mais grave, em comparação com aqueles cujos tumores contêm baixos níveis de MGMT, em consequência do silenciamento do gene MGMT por hipermetilação do promotor. A implantação de polímeros biodegradáveis contendo o agente quimioterápico carmustina no leito tumoral, após a ressecção do tumor, também produz uma melhora modesta da sobrevida.

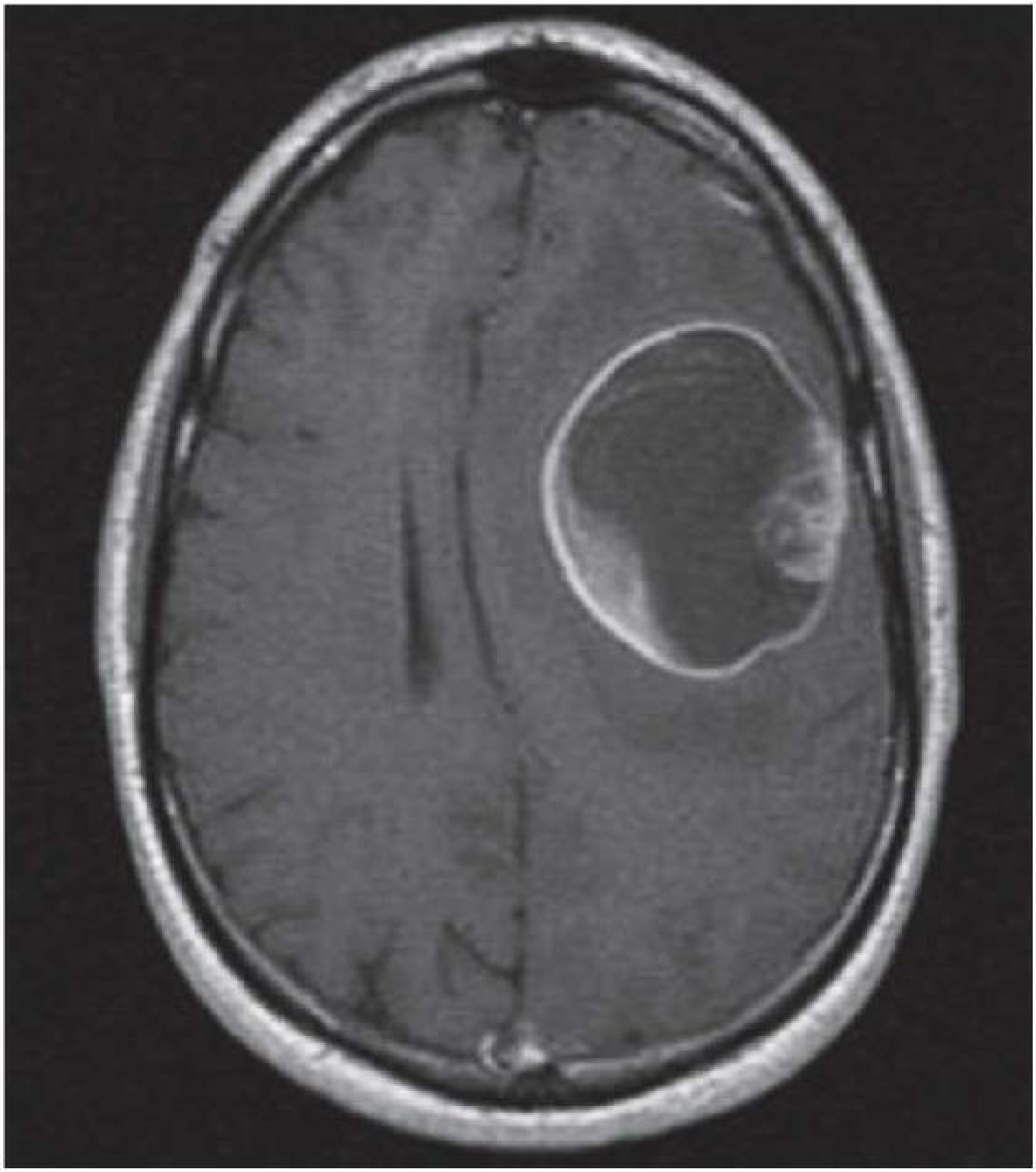

FIGURA 118.2 RM ponderada em T1 após administração de gadolínio de um grande glioblastoma cístico frontal esquerdo.

Apesar do tratamento ótimo, os glioblastomas sempre sofrem recidiva. As opções de tratamento para doença recorrente podem incluir reoperação, discos de carmustina e esquemas quimioterápicos alternados. A administração repetida de radiação raramente é útil. O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), possui atividade no glioblastoma recorrente, aumentando a sobrevida livre de progressão e reduzindo o edema peritumoral e o uso de glicocorticoides **(Fig. 118.3)**. As decisões quanto ao tratamento de pacientes com glioblastoma recorrente devem ser tomadas em uma base individual, levando em consideração certos fatores, como tratamento prévio, tempo levado para a ocorrência de recidiva, estado de desempenho e qualidade de vida. Sempre que possível, os pacientes com doença recorrente devem ser incluídos em ensaios clínicos. Os novos tratamentos em fase de avaliação para pacientes com glioblastoma incluem agentes direcionados para alvos moleculares nas tirosina-quinases de receptores e vias de transdução de sinais; agentes antiangiogênicos, em particular aqueles dirigidos para os receptores do VEGF; agentes quimioterápicos que atravessam a barreira hematencefálica mais efetivamente do que os fármacos atualmente disponíveis; terapia gênica; imunoterapia e infusão de fármacos marcados radioativamente e toxinas direcionadas para alvos no tumor e suas áreas adjacentes por intermédio de liberação intensificada por convecção.

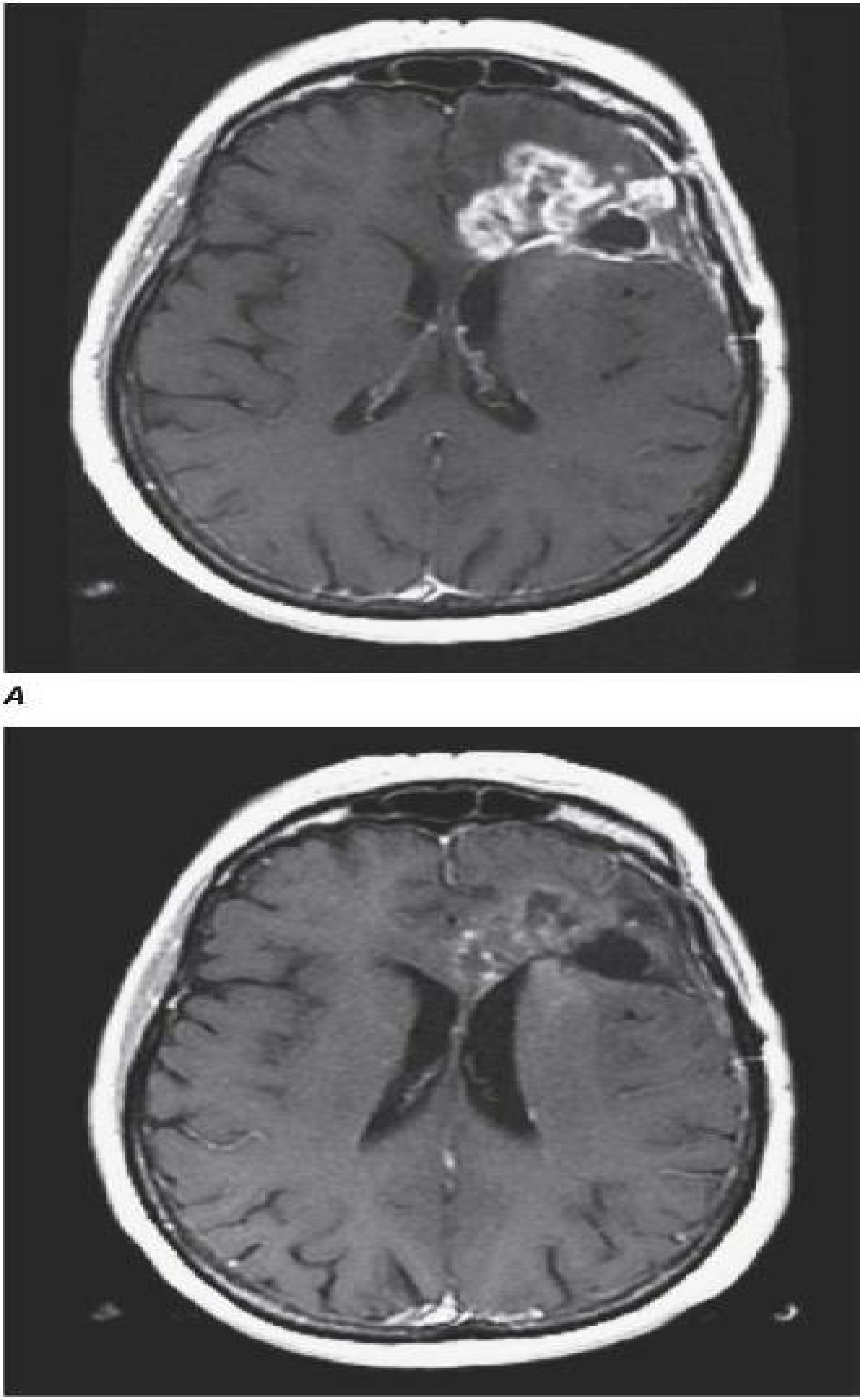
A
B

FIGURA 118.3 RM ponderada em T1 após a administração de gadolínio de glioblastoma recorrente antes (***A***) e depois (***B***) da administração de bevacizumabe. Observar o contraste diminuído e o efeito expansivo.

Os fatores prognósticos adversos mais importantes em pacientes com astrocitomas de alto grau incluem idade avançada, características histológicas de glioblastoma, baixo estado de desempenho de Karnofsky e tumor não ressecável. Os pacientes cujo tumor contém um promotor da MGMT não metilado, resultando na presença da enzima de reparo nas células tumorais e resistência à temozolomida, também apresentam prognóstico mais sombrio.

Gliomatose cerebral Raramente, o paciente pode apresentar um tumor não contrastado e altamente infiltrante, de grau histológico variável, que acomete mais de dois lobos do cérebro. Esses tumores podem ser inicialmente indolentes; todavia, acabam se comportando de modo agressivo e apresentam prognóstico sombrio. O tratamento consiste em RT e quimioterapia com temozolomida.

OLIGODENDROGLIOMA

Os oligodendrogliomas respondem por cerca de 15 a 20% dos gliomas. São classificados pela OMS em oligodendrogliomas bem diferenciados (grau II) ou oligodendrogliomas anaplásicos (AOs, de *anaplastic oligodendrogliomas*) (grau III). Os tumores com componentes oligodendrogliais exibem características distintas, como área perinuclear clara – produzindo uma aparência de "ovo frito" – e padrão reticular de crescimento dos vasos sanguíneos. Alguns tumores apresentam um componente oligodendroglial, bem como um componente astrocítico. Esses tumores mistos ou oligoastrocitomas (OAs) também são classificados em OAs bem diferenciados (grau II) ou oligoastrocitomas anaplásicos (AOAs, de *anaplastic oligoastrocytomas*) (grau III).

Os oligodendrogliomas de grau II e os OAs em geral são mais responsivos à terapia e apresentam um prognóstico mais satisfatório do que os tumores astrocíticos puros. Esses tumores têm uma apresentação semelhante à dos astrocitomas de grau II em adultos jovens. Os tumores não são contrastados e, com frequência, são parcialmente calcificados. Devem ser tratados com cirurgia e, se necessário, RT e quimioterapia. Os pacientes com oligodendrogliomas apresentam uma sobrevida mediana de mais de 10 anos.

Os AOs e os AOAs ocorrem na quarta e na quinta década de vida como tumores de contraste variável. São mais responsivos à terapia do que os astrocitomas de grau III. Em 61 a 89% dos pacientes com AO e em 14 a 20% daqueles com AOA, ocorre codeleção dos cromossomos 1p e 19q, mediada por uma translocação desequilibrada de 19p para 1q. Os tumores com a codeleção 1p e 19q são particularmente sensíveis à quimioterapia com procarbazina, lomustina (ciclo-hexilcloroetilnitrosoureia [CCNU]) e vincristina (PCV) ou temozolomida, bem como à RT. A sobrevida mediana de pacientes com AO ou AOA é de cerca de 3 a 6 anos, porém aqueles com tumores que exibem codeleção podem ter uma sobrevida mediana de 10 a 14 anos se forem tratados com RT e quimioterapia.

EPENDIMOMAS

Os ependimomas são tumores derivados das células ependimárias que revestem a superfície dos ventrículos. Representam cerca de 5% dos tumores infantis e, com frequência, surgem na parede do quarto ventrículo, na fossa posterior. Embora os adultos possam ter ependimomas intracranianos, eles ocorrem mais comumente na medula espinal, em particular no filo terminal da medula espinal, onde exibem uma histologia mixopapilar. Os ependimomas que podem ser submetidos à ressecção completa são potencialmente curáveis. Os ependimomas parcialmente ressecados sofrem recidiva e exigem irradiação. O ependimoma anaplásico menos comum é mais agressivo, e seu tratamento consiste em ressecção e RT; a quimioterapia tem eficácia limitada. Os subependimomas são lesões benignas de crescimento lento que surgem na parede dos ventrículos e que com frequência não necessitam de tratamento.

OUTROS GLIOMAS MENOS COMUNS

Os gangliogliomas e os xantoastrocitomas pleomórficos ocorrem em adultos jovens. Comportam-se como formas mais indolentes de gliomas de grau II e são tratados da mesma maneira. Em geral, os gliomas do tronco encefálico ocorrem em crianças ou adultos jovens. Apesar do tratamento com RT e quimioterapia, o prognóstico é sombrio, com sobrevida mediana de apenas 1 ano. Os gliossarcomas contêm componente tanto astrocítico quanto sarcomatoso e são tratados da mesma maneira que os glioblastomas.

LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSA CENTRAL

O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é um linfoma não Hodgkin raro que responde por menos de 3% dos tumores cerebrais primários. Por razões que ainda não foram elucidadas, sua incidência está aumentando, em particular em indivíduos imunocompetentes.

O LPSNC em pacientes imunocompetentes em geral consiste em linfoma difuso de grandes células B. Ele também pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos, em geral naqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou em receptores de transplante de órgãos submetidos à terapia imunossupressora. O LPSNC em pacientes imunocomprometidos costuma ser de células grandes, com características imunoblásticas e mais agressivas. Em geral, esses pacientes estão gravemente imunocomprometidos, com contagens de células CD4 inferiores a 50/mL. O vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*) com frequência desempenha um importante papel na patogênese do LPSNC relacionado ao HIV.

Os pacientes imunocompetentes com LPSNC têm mais idade (idade mediana de 60 anos), em comparação com os que apresentam LPSNC relacionado com o HIV (idade mediana de 31 anos). Em geral, o LPSNC manifesta-se como lesão expansiva, com sintomas neuropsiquiátricos, sintomas de pressão intracraniana elevada, sinais focais ou convulsões.

Na RM contrastada, o LPSNC costuma aparecer como tumor de contraste denso **(Fig. 118.4)**. Os pacientes imunocompetentes apresentam lesões solitárias com mais frequência do que os pacientes imunossuprimidos. Ocorre comprometimento frequente de núcleos da base, corpo caloso ou região periventricular. Embora os exames de imagem frequentemente sejam característicos, algumas vezes pode ser difícil diferenciar o LPSNC de gliomas de alto grau, infecções ou desmielinização. A biópsia estereotáxica é necessária para estabelecer um diagnóstico histológico. Sempre que possível, deve-se suspender o uso de glicocorticoides até a obtenção da biópsia, visto que eles exercem um efeito citolítico sobre as células do linfoma, podendo levar à obtenção de tecido não diagnóstico. Além disso, os pacientes devem ser testados para o HIV, e a extensão da doença deve ser avaliada por PET ou TC do corpo, RM da coluna, análise do LCS e exame do olho com lâmpada de fenda. Em certas ocasiões, a biópsia da medula óssea e a ultrassonografia dos testículos são realizadas.

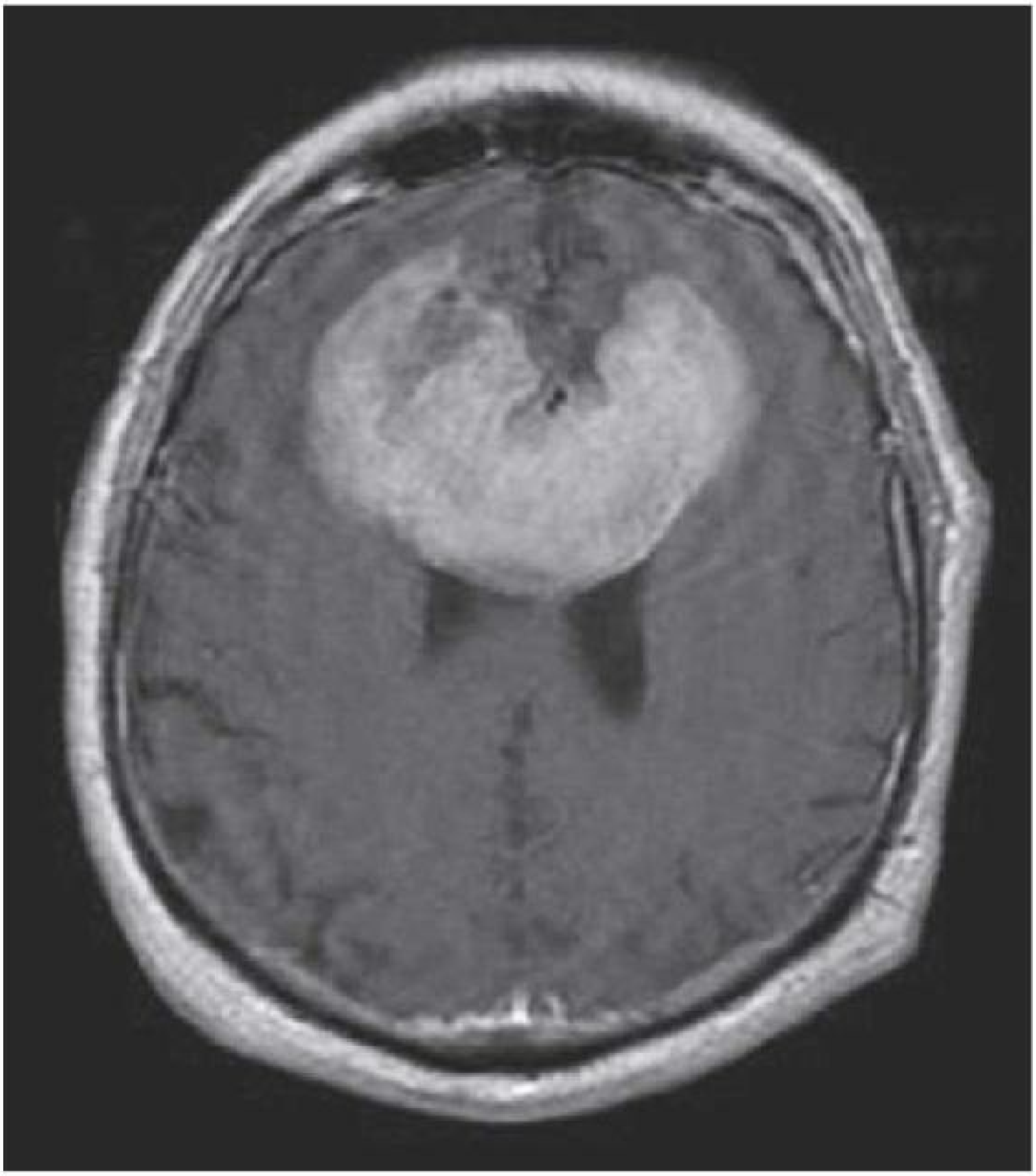

FIGURA 118.4 RM ponderada em T1 após administração de gadolínio, demonstrando um grande linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) bifrontal. A localização periventricular e o padrão de contraste difuso são característicos do linfoma.

TRATAMENTO LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O LPSNC é mais sensível aos glicocorticoides, à quimioterapia e à RT do que outros tumores cerebrais primários. Esses tratamentos possibilitam a obtenção de respostas completas duráveis e sobrevida em longo prazo. O metotrexato, um antagonista do folato que interrompe a síntese de DNA, quando administrado em altas doses, produz uma taxa de resposta que varia de 35 a 80%, com sobrevida mediana de até 50 meses. A combinação do metotrexato com outros agentes quimioterápicos, como a citarabina, aumenta a taxa de resposta para 70 a 100%. A adição de RT cerebral total à quimioterapia à base de metotrexato prolonga a sobrevida livre de progressão, mas não a sobrevida global. Além disso, a RT está associadas a neurotoxicidade tardia, em particular em pacientes com mais de 60 anos de idade. Em consequência, a RT em dose integral com frequência é omitida, porém pode desempenhar um papel na RT em dose reduzida. O anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe, possui atividade no LPSNC e, com frequência, é incorporado no esquema de quimioterapia. Para alguns pacientes, a quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco autólogas pode oferecer a melhor chance de prevenir uma recidiva. Pelo menos 50% dos pacientes acabam desenvolvendo doença recorrente. As opções de tratamento incluem RT para pacientes que não tiveram irradiação prévia, com retratamento com metotrexato, bem como outros agentes, como temozolomida, rituximabe, procarbazina, topotecana e pemetrexede. A quimioterapia em alta dose com resgate de células-tronco autólogas pode desempenhar um papel em pacientes selecionados com recidiva da doença.

LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Com frequência, o LPSNC em pacientes imunocomprometidos produz múltiplas lesões contrastadas em anel, que podem ser difíceis de diferenciar de metástases e infecções, como toxoplasmose. O diagnóstico costuma ser estabelecido pelo exame do LCS para citologia e DNA do EBV, teste sorológico para toxoplasmose, PET do cérebro para hipermetabolismo das lesões compatível com tumor, em lugar de infecção, e, se necessário, biópsia cerebral. Desde o advento dos agentes antirretrovirais altamente ativos, houve um declínio na incidência do LPSNC relacionado com o HIV. Esses pacientes podem ser tratados com RT cerebral total, metotrexato em alta dose e instituição de terapia antirretroviral altamente ativa. Nos receptores de transplante de órgãos, a redução da imunossupressão pode melhorar os resultados.

MEDULOBLASTOMAS

Os meduloblastomas constituem o tumor cerebral maligno mais comum da infância, respondendo por cerca de 20% de todos os tumores primários do SNC em crianças. Surgem a partir de progenitores das células granulares ou de progenitores multipotentes da zona ventricular. Cerca de 5% das crianças apresentam distúrbios hereditários com mutações de linhagem germinativa de genes que predispõem ao desenvolvimento do meduloblastoma. A síndrome de Gorlin, a mais comum dessas doenças herdadas, é causada por mutações no gene patched-1 (*PTCH-1*), um componente-chave na via "*sonic hedgehog*". A síndrome de Turcot, causada por mutações no gene da polipose adenomatosa do cólon e da polipose adenomatosa familiar, também tem sido associada a uma incidência aumentada de meduloblastoma. Do ponto de vista histológico, os meduloblastomas são tumores altamente celulares, com núcleos redondos abundantes, de coloração escura, e formação de rosetas (rosetas de Homer-Wright). Manifestam-se com cefaleia, ataxia e sinais de comprometimento do tronco encefálico. Na RM, aparecem como tumores de contraste denso na fossa posterior, algumas vezes associados à hidrocefalia. A disseminação no LCS é comum. O tratamento consiste em ressecção cirúrgica máxima, irradiação craniospinal e quimioterapia com agentes como cisplatina, lomustina, ciclofosfamida e vincristina. Cerca de 70% dos pacientes apresentam sobrevida de longo prazo, porém em geral à custa de comprometimento neurocognitivo significativo. Uma importante meta da pesquisa atual consiste em melhorar a sobrevida e, ao mesmo tempo, minimizar as complicações de longo prazo.

TUMORES DA REGIÃO PINEAL

Numerosos tumores podem surgir na região da glândula pineal. Em geral, esses tumores manifestam-se com cefaleia, sintomas visuais e hidrocefalia. Os pacientes podem apresentar síndrome de Parinaud, caracterizada por comprometimento do olhar para cima e acomodação. Alguns tumores da pineal, como os pineocitomas e os teratomas benignos, podem ser tratados simplesmente com ressecção cirúrgica. Os germinomas respondem à irradiação, enquanto os pineoblastomas e os tumores de células germinativas malignos necessitam de radiação craniospinal e quimioterapia.

TUMORES "BENIGNOS" EXTRÍNSECOS

MENINGIOMAS

Os meningiomas são diagnosticados com frequência cada vez maior à medida que um maior número de pessoas realiza exames de neuroimagem para várias indicações. Na atualidade, constituem o tumor cerebral primário mais comum, sendo responsáveis por cerca de 35% do total. Sua incidência aumenta com a idade. Tendem a ser mais comuns em mulheres e em pacientes com neurofibromatose tipo 2. Ocorrem também mais comumente em pacientes com história pregressa de irradiação craniana.

Os meningiomas surgem a partir da dura-máter e são compostos de células meningoteliais (cobertura aracnóidea) neoplásicas. Localizam-se mais comumente nas convexidades cerebrais, em particular adjacentes ao seio sagital, mas também podem ocorrer na base do crânio e ao longo do dorso da medula espinal. Os meningiomas são classificados pela OMS em três graus histológicos de agressividade crescente: grau I (benignos), grau II (atípicos) e grau III (malignos).

Muitos meningiomas são encontrados incidentalmente após exames de neuroimagem por razões não relacionadas. Além disso, podem manifestar-se por cefaleias, convulsões ou déficits neurológicos focais. Nos exames de imagem, exibem uma aparência característica, que costuma consistir em um tumor extra-axial de contraste denso e parcialmente calcificado, que surge a partir da dura-máter (Fig. 118.5). Em certas ocasiões, podem apresentar uma cauda dural, constituída de dura-máter contrastada e espessada, que se estende como uma cauda a partir da massa. O principal diagnóstico diferencial do meningioma é uma metástase dural.

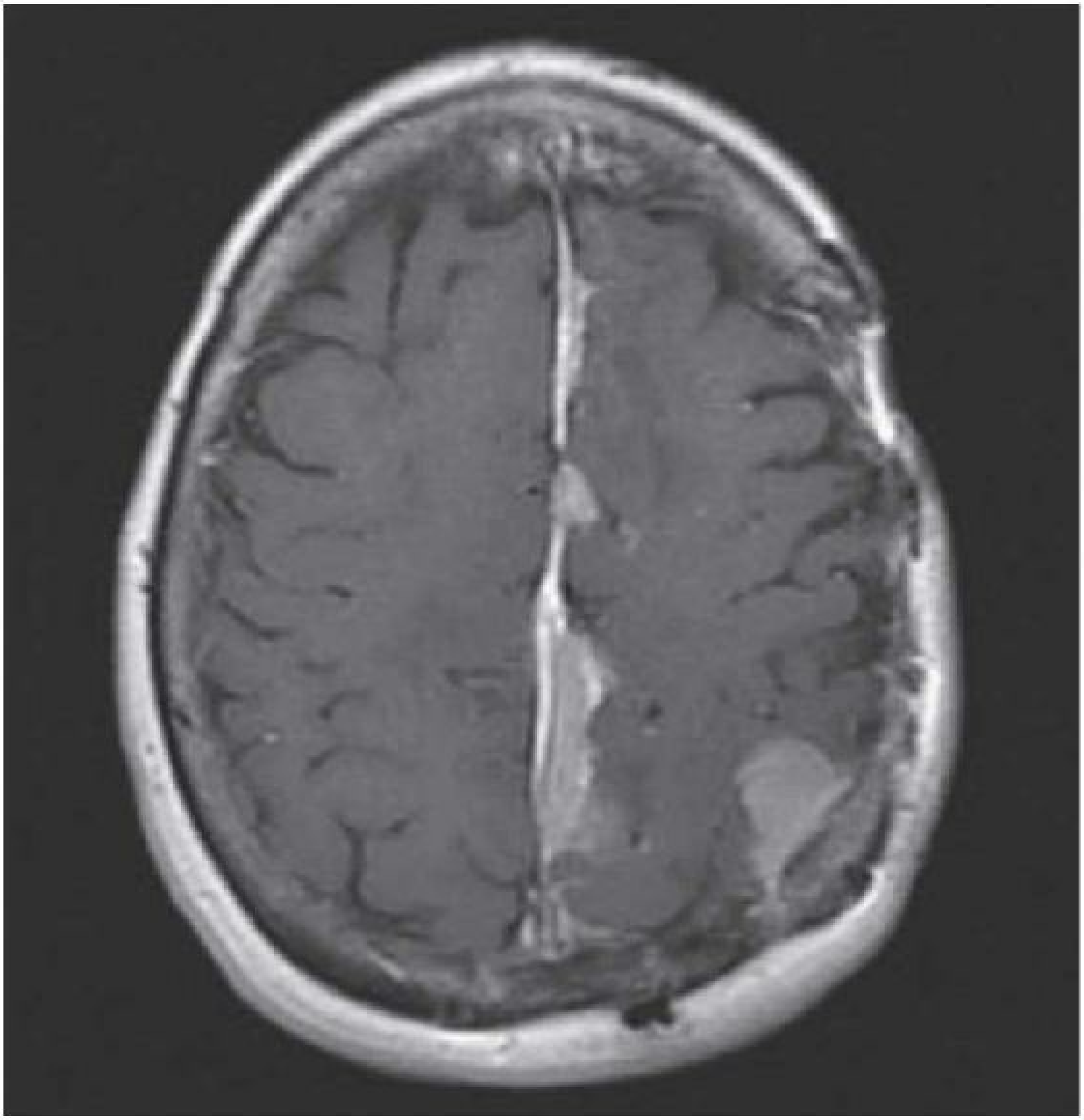

FIGURA 118.5 **RM ponderada em T1 após administração de gadolínio, demonstrando múltiplos meningiomas** ao longo da foice e do córtex parietal esquerdo.

Se o meningioma for pequeno e assintomático, não há necessidade de qualquer intervenção, e a lesão pode ser observada com RMs seriadas. Deve-se proceder à ressecção das lesões sintomáticas mais volumosas. Se for efetuada uma ressecção completa, o paciente é curado. Os tumores com ressecção incompleta tendem a sofrer recidiva, embora a taxa de recidiva possa ser muito lenta com tumores de grau I. Os tumores que não podem ser ressecados ou que só podem ser parcialmente removidos podem se beneficiar do tratamento com RT de feixe externo ou radiocirurgia estereotáxica (SRS, de *stereotactic radiosurgery*). Esses tratamentos também podem ser úteis em pacientes cujos tumores sofreram recidiva após a cirurgia. A terapia hormonal e a quimioterapia atualmente não têm valor comprovado.

Os tumores mais raros que se assemelham aos meningiomas incluem os hemangiopericitomas e os tumores fibrosos solitários. O tratamento consiste em cirurgia e RT, porém esses tumores têm mais propensão a sofrer recidiva local ou metástases sistêmicas.

SCHWANOMAS

Em geral, são tumores benignos que se originam das células de Schwann das raízes nervosas cranianas e espinais. Os schwanomas mais comuns, denominados *schwanomas vestibulares* ou *neuromas do acústico,* surgem a partir da divisão vestibular do oitavo nervo craniano e são responsáveis por cerca de 9% dos tumores cerebrais primários. Os pacientes com neurofibromatose tipo 2 apresentam uma alta incidência de schwanomas vestibulares, que com frequência são bilaterais. Os schwanomas que se originam de outros nervos cranianos, como o nervo trigêmeo (nervo craniano V), ocorrem com muito menos frequência. A neurofibromatose tipo 1 está associada a uma incidência aumentada de schwanomas das raízes dos nervos espinais.

Os schwanomas vestibulares podem ser detectados incidentalmente em exames de neuroimagem ou podem manifestar-se com perda auditiva unilateral progressiva, tontura, zumbido ou, menos comumente, sintomas que resultam da compressão do tronco encefálico e do cerebelo. Na RM, aparecem como lesões densamente contrastadas, aumentando o meato acústico interno e estendendo-se, com frequência, no ângulo pontocerebelar **(Fig. 118.6)**. O diagnóstico diferencial inclui o meningioma. As lesões muito pequenas e assintomáticas podem ser observadas com RMs seriadas. As lesões maiores devem ser tratadas com cirurgia ou SRS. O tratamento ideal irá depender do tamanho do tumor, dos sintomas e da preferência do paciente. Em pacientes com schwanomas vestibulares pequenos e audição relativamente intacta, a intervenção cirúrgica precoce aumenta a probabilidade de preservar a audição.

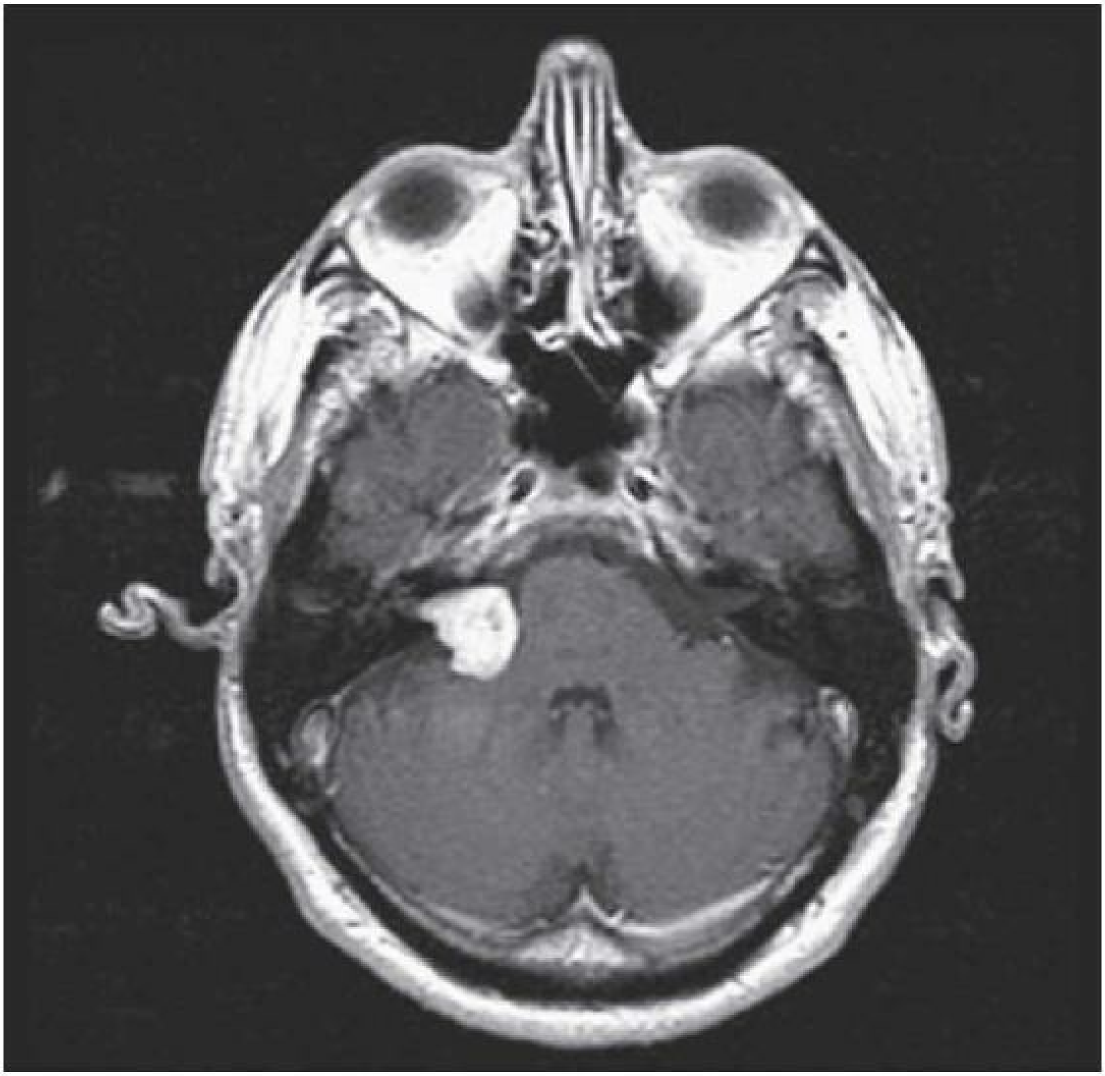

FIGURA 118.6 RM após administração de gadolínio de um schwanoma vestibular direito. Pode-se observar que o tumor acomete o meato acústico interno.

TUMORES HIPOFISÁRIOS (CAP. 401E)

São responsáveis por cerca de 9% dos tumores cerebrais primários. Podem ser divididos em tumores funcionantes e não funcionantes. Os tumores funcionantes costumam consistir em microadenomas (< 1 cm de diâmetro), que secretam hormônios e produzem síndromes endócrinas específicas (p. ex., acromegalia nos tumores secretores de hormônio do crescimento, síndrome de Cushing nos tumores secretores de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*], e galactorreia, amenorreia e infertilidade nos tumores secretores de prolactina). Os tumores hipofisários não funcionantes tendem a ser macroadenomas (> 1 cm) que produzem sintomas em virtude de seu efeito expansivo, produzindo cefaleias, comprometimento visual (como hemianopia bitemporal) e hipopituitarismo. Os tumores secretores de prolactina respondem de modo satisfatório aos agonistas da dopamina, como bromocriptina e carbegolina. Outros tumores hipofisários costumam necessitar de tratamento com cirurgia e, algumas vezes, RT ou radiocirurgia e terapia hormonal.

CRANIOFARINGIOMAS

Os craniofaringiomas são tumores benignos raros, em geral suprasselares, parcialmente calcificados, sólidos ou císticos sólidos mistos, que surgem a partir de remanescentes da bolsa de Rathke. Exibem distribuição bimodal, ocorrendo predominantemente em crianças, mas também entre 55 e 65 anos de idade. Manifestam-se por cefaleias, comprometimento visual e atraso do crescimento em crianças e hipopituitarismo nos adultos. O tratamento consiste em cirurgia, RT ou uma combinação de ambas.

OUTROS TUMORES BENIGNOS

Tumores neuroepiteliais disembrioplásicos (TNDs) Trata-se de tumores supratentoriais benignos, em geral localizados nos lobos temporais. Em geral, acometem crianças e adultos jovens com história de crises convulsivas de longa duração. A ressecção cirúrgica é curativa.

Cistos epidermoides Consistem em epitélio escamoso que circunda um cisto repleto de queratina. Costumam ser encontrados no ângulo pontocerebelar e nas regiões intrasselar e suprasselar. Podem manifestar-se com cefaleias, anormalidades dos nervos cranianos, crises convulsivas ou hidrocefalia. Os exames de imagem revelam lesões extra-axiais com características que se assemelham ao LCS, porém com difusão restrita. O tratamento consiste em ressecção cirúrgica.

Cistos dermoides À semelhança dos cistos epidermoides, os cistos dermoides originam-se de células epiteliais que são retidas durante o fechamento do tubo neural. Contêm estruturas tanto epidérmicas quanto dérmicas, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. Diferentemente dos cistos epidermoides, esses tumores localizam-se, em geral, na linha média. Ocorrem com mais frequência na fossa posterior, em particular no verme, no quarto ventrículo e na cisterna suprasselar. Na radiografia, os cistos dermoides assemelham-se a lipomas, com hiperintensidade T1 e sinal variável em T2. Os cistos dermoides sintomáticos podem ser tratados com cirurgia.

Cistos coloides Em geral, surgem na parte anterior do terceiro ventrículo e podem manifestar-se com cefaleias, hidrocefalia e, muito raramente, morte súbita. A ressecção cirúrgica é curativa, ou uma ventriculostomia do terceiro ventrículo pode aliviar a hidrocefalia obstrutiva e ser suficiente como tratamento.

SÍNDROMES NEUROCUTÂNEAS (FACOMATOSES)

Vários distúrbios genéticos caracterizam-se por lesões cutâneas e risco aumentado de tumores cerebrais. A maioria desses distúrbios tem uma herança autossômica dominante, com penetrância variável.

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 (NF1) (DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN)

A NF1 é um distúrbio autossômico dominante, com incidência aproximada de 1 em 2.600 a 3.000 indivíduos. Cerca de 50% dos casos são familiares; o restante é constituído por novas mutações que surgem em pacientes com genitores não afetados. O gene *NF1* no cromossomo 17q11.2 codifica a neurofibromina, uma proteína de ativação da guanosina-trifosfatase (GTPase) (GAP, de *GTPase-activating protein*) que modula a sinalização pela via ras. As mutações do gene *NF1* resultam em grande número de tumores do sistema nervoso, incluindo neurofibromas, neurofibromas plexiformes, gliomas do nervo óptico, astrocitomas e meningiomas. Além dos neurofibromas, que aparecem como múltiplos tumores cutâneos moles e de consistência elástica, outras manifestações cutâneas da NF1 incluem manchas café-com-leite e sardas axilares. A NF1 também está associada a hamartomas da íris, denominados nódulos de Lisch, feocromocitomas, pseudoartrose da tíbia, escoliose, epilepsia e deficiência intelectual.

NEUROFIBROMATOSE TIPO 2 (NF2)

A NF2 é menos comum do que a NF1, com incidência de 1 em 25.000 a 40.000 indivíduos. Trata-se de um distúrbio autossômico dominante, com penetrância completa. À semelhança da NF1, cerca de 50% dos casos surgem em consequência de novas mutações. O gene *NF2* no cromossomo 22q codifica a proteína citoesquelética “merlina” (proteína semelhante à moesina, ezrina, radixina), que atua como supressor tumoral. A NF2 caracteriza-se por schwanomas vestibulares bilaterais em mais de 90% dos pacientes, meningiomas múltiplos e ependimomas e astrocitomas espinais. O tratamento dos schwanomas vestibulares bilaterais pode representar um desafio, visto que a meta é preservar a audição pelo maior tempo possível. Esses pacientes também podem apresentar schwanomatose difusa, que pode acometer os nervos cranianos, espinais ou periféricos, opacidades lenticulares subcapsulares posteriores e hamartomas retinianos.

ESCLEROSE TUBEROSA (DOENÇA DE BOURNEVILLE)

Trata-se de um distúrbio autossômico dominante, com incidência de cerca de 1 em 5.000 a 10.000 nascimentos vivos. É causada por mutações no gene *TSC1*, mapeado no cromossomo 9q34, que codifica uma proteína denominada hamartina, ou por mutações no gene *TSC2*, mapeado no cromossomo 16p13.3, que codifica a proteína tuberina. A hamartina forma um complexo com a tuberina, que inibe a sinalização celular por meio do mTOR, atuando como regulador negativo do ciclo celular. Os pacientes com esclerose tuberosa podem apresentar crises convulsivas, deficiência intelectual, adenoma sebáceo (angiofibromas faciais), máculas hipomelanóticas, fibromas periungueais, angiomiolipomas renais e rabdomiomas cardíacos. Esses pacientes apresentam uma incidência aumentada de nódulos subependimários, tuberosidades corticais e astrocitomas de células gigantes subependimários (ACGSs). Com frequência, os pacientes necessitam de anticonvulsivantes para as convulsões. Os ACGSs nem sempre necessitam de intervenção terapêutica, porém a terapia mais efetiva consiste nos inibidores do mTOR, o sirolimo ou o everolimo, que com frequência diminuem as crises convulsivas, bem como o tamanho desses astrocitomas.

TUMORES METASTÁTICOS PARA O CÉREBRO

As metástases cerebrais originam-se por disseminação hematogênica e, com frequência, surgem a partir de um tumor pulmonar primário ou estão associadas a metástases pulmonares. A maioria das metástases desenvolve-se na junção da substância cinzenta com a substância branca na distribuição das artérias do cérebro, onde as células tumorais intravasculares se alojam nas arteríolas terminais. A distribuição das metástases no cérebro aproxima-se da proporção do fluxo sanguíneo, de modo que cerca de 85% de todas as metástases são supratentoriais, enquanto 15% ocorrem na fossa posterior. As fontes mais comuns de metástases cerebrais são os carcinomas de pulmão e de mama; o melanoma tem maior propensão a metastizar para o cérebro, sendo encontrado em 80% dos pacientes na necropsia **(Quadro 118.3)**. Outros tipos de tumores, como os carcinomas ovariano e esofágico, raramente metastizam para o cérebro. Os cânceres de próstata e de mama também têm propensão a metastizar para a dura-máter, podendo simular um meningioma. As metástases leptomeníngeas são comuns e surgem a partir de neoplasias malignas hematológicas, bem como de câncer de mama e de pulmão. A compressão da medula espinal ocorre principalmente em pacientes com câncer de próstata e de mama, que são tumores com forte propensão a metastizar para o esqueleto axial.

QUADRO 118.3 **FREQUÊNCIA DE METÁSTASES DO SISTEMA NERVOSO POR TUMORES PRIMÁRIOS COMUNS**

	Cérebro %	MLs %	CMEE %
Pulmões	41	17	15
Mama	19	57	22
Melanoma	10	12	4
Próstata	1	1	10

TGI	7	–	5
Renal	3	2	7
Linfoma	< 1	10	10
Sarcoma	7	1	9
Outros	11	–	18

Abreviações: CMEE, compressão da medula espinal epidural; TGI, trato gastrintestinal; MLs, metástases leptomeníngeas.

DIAGNÓSTICO DAS METÁSTASES

As metástases cerebrais são mais bem visualizadas na RM, onde costumam aparecer como lesões bem circunscritas **(Fig. 118.7)**. A quantidade de edema perilesional pode ser altamente variável, em que grandes lesões causam edema mínimo, ao passo que, algumas vezes, lesões muito pequenas provocam edema extenso. O contraste pode exibir um padrão em anel ou ser difuso. Em certas ocasiões, as metástases intracranianas sofrem hemorragia; embora o melanoma e os cânceres de tireoide e renal tenham maior propensão a sofrer hemorragia, a causa mais comum de metástase hemorrágica é o câncer de pulmão, visto que é responsável pela maioria das metástases cerebrais. O aspecto radiográfico da metástase cerebral é inespecífico, e podem ocorrer lesões de aspecto semelhante com infecções, incluindo abscessos cerebrais, bem como lesões desmielinizantes, sarcoidose, necrose por radiação em paciente previamente tratado, ou tumor cerebral primário que pode constituir uma neoplasia maligna secundária em paciente com câncer sistêmico. Entretanto, a biópsia raramente é necessária para estabelecer o diagnóstico na maioria dos pacientes, visto que o exame de imagem por si só costuma ser suficiente na situação clínica apropriada. Este é o caso da maioria dos pacientes com metástases cerebrais, visto que esses pacientes apresentam câncer sistêmico conhecido. Todavia, em cerca de 10% dos pacientes, um câncer sistêmico pode produzir metástase cerebral, e, se não houver um local sistêmico de fácil acesso para biópsia, deve-se remover uma lesão cerebral para fins diagnósticos.

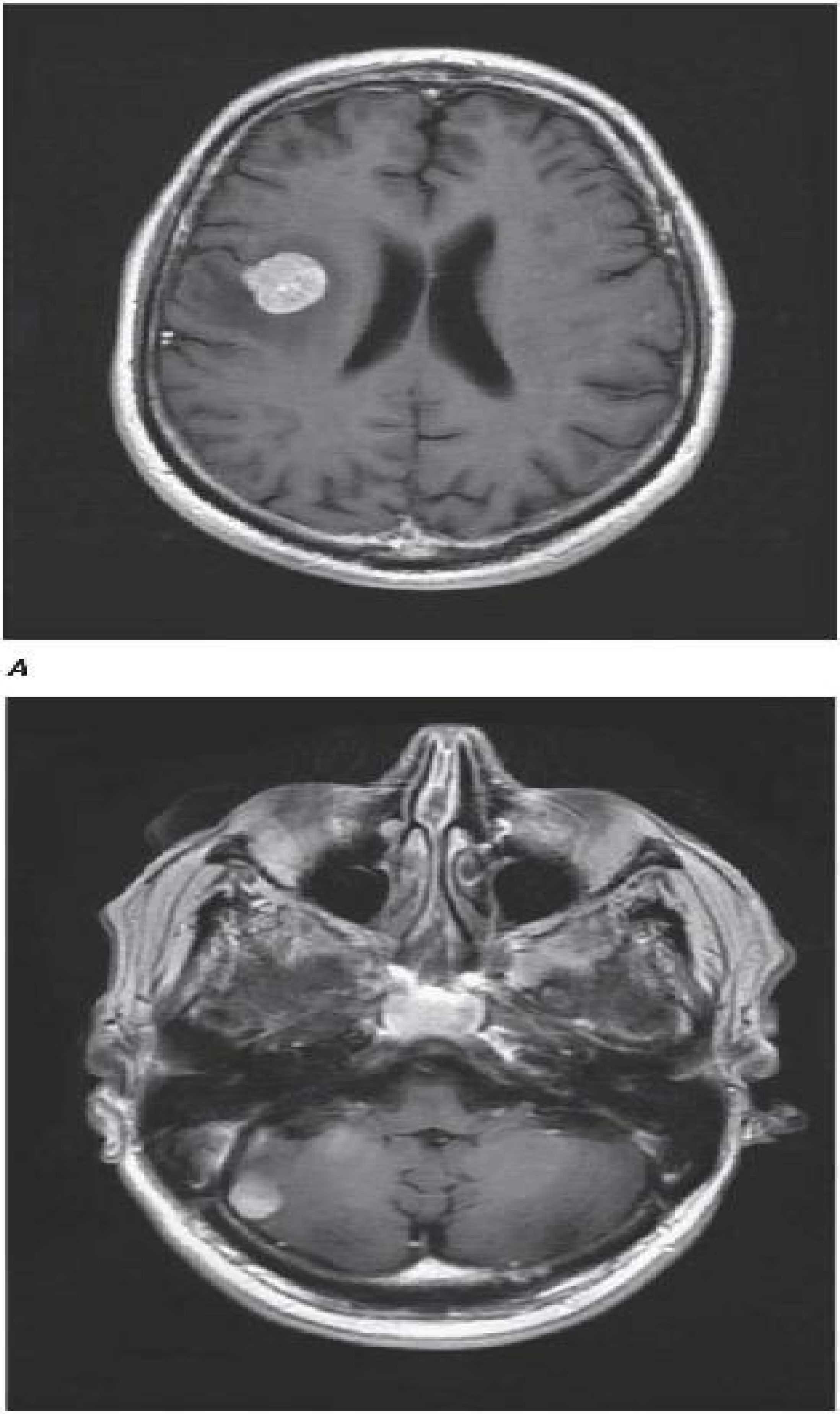
A

FIGURA 118.7 RM ponderada em T1 após administração de gadolínio de múltiplas metástases cerebrais de câncer de pulmão de células não pequenas acometendo os hemisférios frontal direito (***A***) e cerebelar direito (***B***). Observe o padrão difuso de contraste e a ausência de necrose central.

TRATAMENTO TUMORES METASTÁTICOS PARA O CÉREBRO

TRATAMENTO DEFINITIVO

O número e a localização das metástases cerebrais com frequência determinam as opções terapêuticas. A condição global do paciente e o controle real ou potencial da doença sistêmica também representam importantes determinantes. As metástases cerebrais são solitárias em aproximadamente metade dos pacientes e múltiplas na outra metade.

RADIOTERAPIA

O tratamento-padrão para as metástases cerebrais tem sido a radioterapia cerebral total (RTCT), em geral administrada em uma dose total de 3.000 cGy em 10 frações. Isso produz rápida paliação, e cerca de 80% dos pacientes melhoram com glicocorticoides e RT. Todavia, ela não é curativa. A sobrevida mediana é de apenas 4 a 6 meses. Mais recentemente, a SRS realizada por meio de uma variedade de técnicas, incluindo *gamma knife*, acelerador linear, feixe de prótons e CyberKnife, pode fornecer doses altamente focadas de RT, em geral em uma única fração. A SRS pode esterilizar efetivamente as lesões visíveis e proporcionar um controle da doença local em 80 a 90% dos pacientes. Além disso, existem alguns pacientes que foram claramente curados das metástases cerebrais com SRS, enquanto esse resultado é nitidamente raro com a RTCT. Entretanto, a SRS pode ser usada apenas para lesões de 3 cm ou menos de diâmetro e deve ser reservada para pacientes com apenas 1 a 3 metástases. A adição da RTCT à SRS melhora o controle da doença no sistema nervoso, mas não prolonga a sobrevida.

CIRURGIA

Ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram que a extirpação cirúrgica de uma única metástase cerebral, seguida de RTCT, é superior à RTCT apenas. A remoção de duas lesões ou de uma única massa sintomática, em particular se estiver causando compressão do sistema ventricular, também pode ser útil. Essa conduta mostra-se particularmente útil para pacientes que apresentam lesões altamente radiorresistentes, como o carcinoma renal. A ressecção cirúrgica pode produzir rápida melhora sintomática e sobrevida prolongada. A RTCT administrada após ressecção completa de uma metástase cerebral melhora o controle da doença, mas não prolonga a sobrevida.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia raramente é útil para as metástases cerebrais. As metástases de certos tipos de tumores que são altamente quimiossensíveis, como tumores de células germinativas ou câncer de pulmão de pequenas células, podem responder a esquemas quimioterápicos escolhidos de acordo com a neoplasia maligna subjacente. Existem cada vez mais dados que demonstram a responsividade das metástases cerebrais à quimioterapia, incluindo terapia com pequenas moléculas dirigidas contra alvos quando a lesão possui o alvo. Isso foi mais bem ilustrado em pacientes com câncer de pulmão apresentando mutações do EGFR, o que os torna sensíveis aos inibidores do EGFR. Os agentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe, também se mostram eficazes no tratamento das metástases do SNC.

METÁSTASES LEPTOMENÍNGEAS

As metástases leptomeníngeas também são identificadas como meningite carcinomatosa, carcinomatose meníngea ou, no caso de tumores específicos, meningite leucêmica ou linfomatosa. Entre as neoplasias malignas hematológicas, a leucemia aguda é a mais comum que metastiza para o espaço subaracnóideo, e, nos linfomas, o linfoma difuso agressivo também pode metastizar com frequência para o espaço subaracnóideo. Entre os tumores sólidos, os carcinomas de mama e pulmão e o melanoma disseminam-se com mais frequência dessa maneira. As células tumorais alcançam o espaço subaracnóideo pela circulação arterial ou, em certas ocasiões, por meio do fluxo retrógrado em sistemas venosos que drenam as metástases ao longo da coluna vertebral ou do crânio. Além disso, podem surgir metástases leptomeníngeas como consequência direta de metástases cerebrais anteriores; podem desenvolver-se em quase 40% dos pacientes submetidos à ressecção de metástase do cerebelo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As metástases leptomeníngeas caracterizam-se, clinicamente, por sinais e sintomas em múltiplos níveis ao longo do neuroeixo. Pode-se verificar a presença de combinações de radiculopatias lombares e cervicais, neuropatias cranianas, crises convulsivas, confusão e encefalopatia por hidrocefalia ou elevação da pressão intracraniana. Déficits focais, como hemiparesia ou afasia, raramente são causados por metástases leptomeníngeas, a não ser que haja infiltração cerebral direta, e, com mais frequência, estão associados a lesões cerebrais coexistentes. A ocorrência de dor nos membros de início recente em pacientes com câncer de mama, câncer de pulmão ou melanoma deve exigir uma consideração imediata de disseminação leptomeníngea.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

As metástases leptomeníngeas representam particularmente um desafio para o diagnóstico, visto que a identificação de células tumorais no compartimento subaracnóideo pode ser indefinida. A RM pode ser definitiva quando o paciente apresenta nódulos tumorais claros que aderem à cauda equina ou medula espinal, nervos cranianos com contraste ou contraste subaracnóideo no exame de imagem cerebral **(Fig. 118.8)**. O exame de imagem é diagnóstico em cerca de 75% dos pacientes e é mais frequentemente positivo em pacientes portadores de tumores sólidos. A demonstração de células tumorais no LCS é definitiva e com frequência é considerada como padrão ouro. Entretanto, o exame citológico do LCS é positivo em apenas 50% dos pacientes na primeira punção lombar e continua omitindo 10% dos casos após três amostras de LCS. O exame citológico do LCS é mais útil nas neoplasias malignas hematológicas. As anormalidades concomitantes do LCS incluem concentração elevada de proteína e aumento da contagem de leucócitos. A hipoglicorraquia é observada em menos de 25% dos pacientes, porém é útil quando presente. A identificação de marcadores tumorais quando presentes ou a confirmação molecular de proliferação clonal com técnicas como a citometria de fluxo no LCS também podem ser definitivas. Os marcadores tumorais costumam ser específicos de tumores sólidos, e os marcadores cromossômicos ou moleculares são mais úteis em pacientes com neoplasias malignas hematológicas. Novas tecnologias, como a captura de células raras, podem melhorar a identificação de células tumorais no LCS.

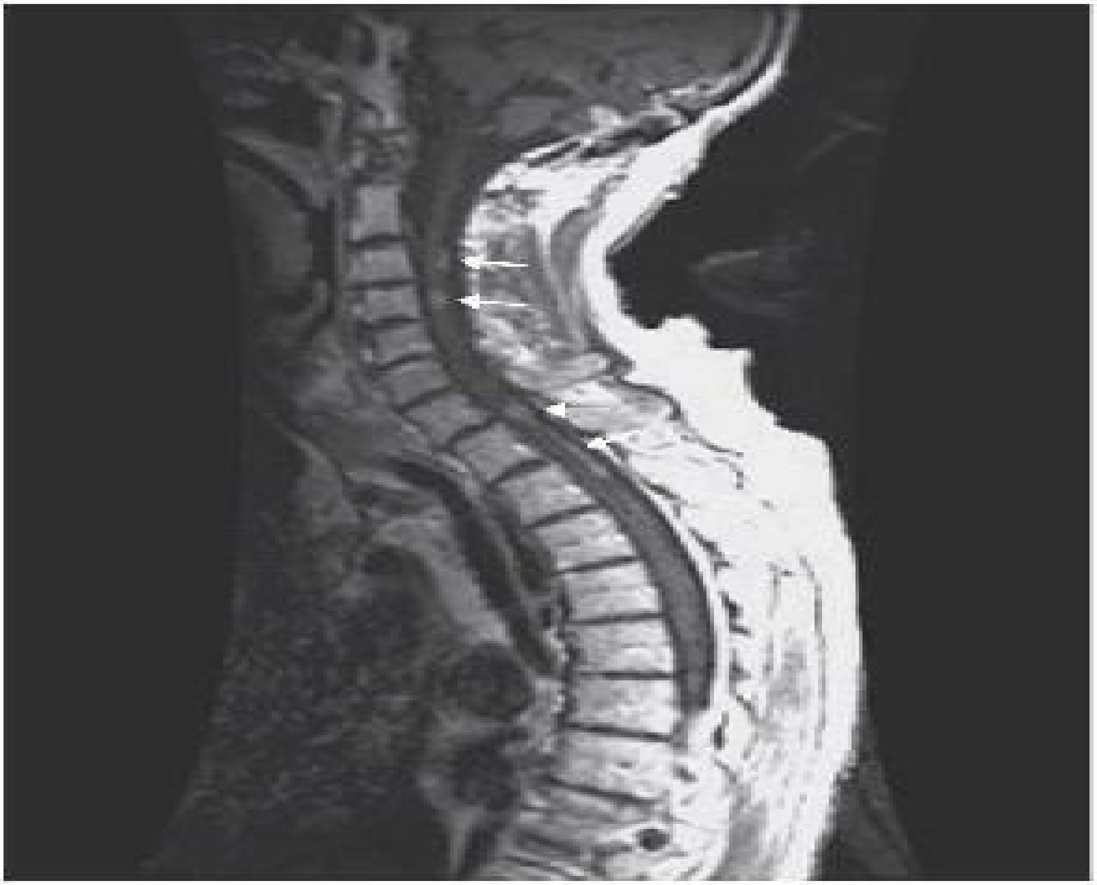

A

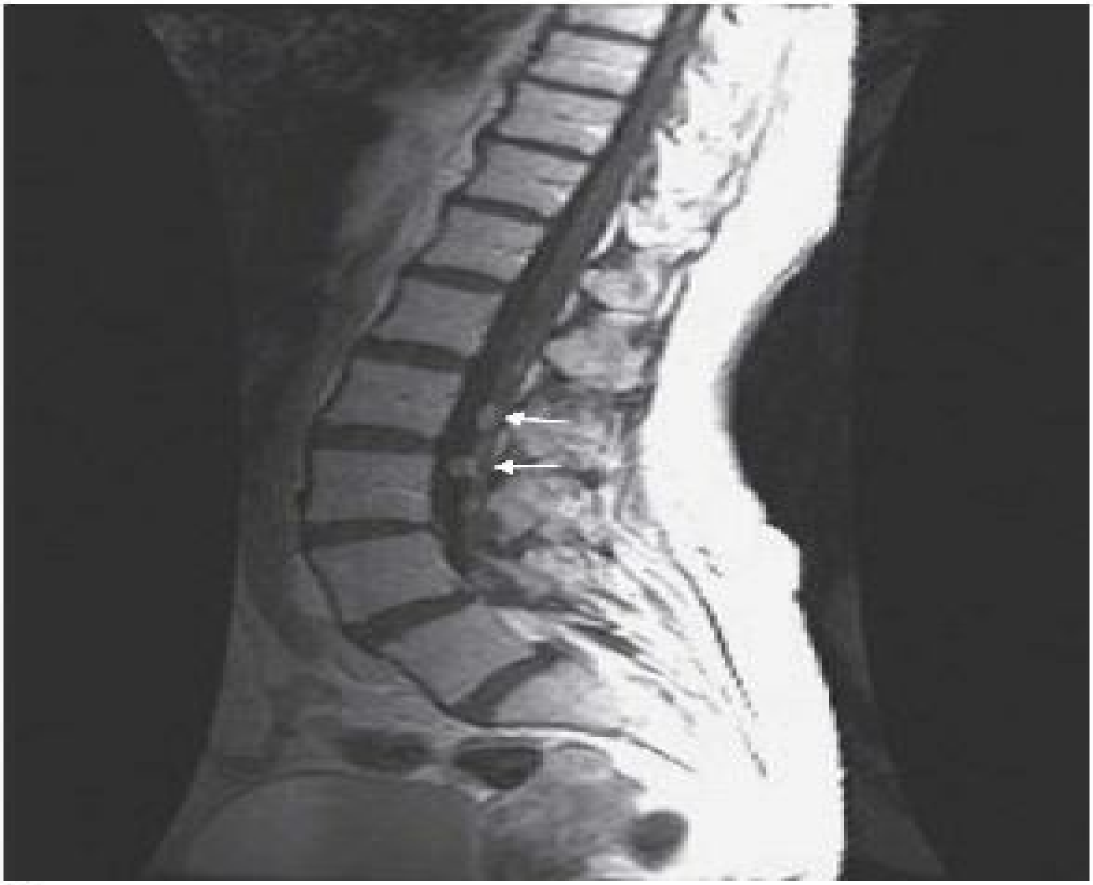

B

FIGURA 118.8 Imagens de RM após administração de gadolínio, mostrando metástases leptomeníngeas extensas de câncer de mama. São observados nódulos ao longo da superfície dorsal da medula espinal (***A***) e da cauda equina (***B***).

TRATAMENTO METÁSTASES LEPTOMENÍNGEAS

O tratamento das metástases leptomeníngeas é paliativo, visto que não existe qualquer terapia curativa. A RT das áreas com comprometimento sintomático, como a base do crânio na neuropatia craniana, pode aliviar a dor e, algumas vezes, melhorar a função. A RT total do neuroeixo causa toxicidade extensa, com mielossupressão e irritação gastrintestinal, bem como eficiência limitada. A quimioterapia sistêmica com agentes capazes de penetrar na barreira hematencefálica pode ser útil. Como alternativa, a quimioterapia intratecal pode ser efetiva, em particular nas neoplasias malignas hematológicas. Sua administração ideal é através de cânula intraventricular (reservatório de Ommaya), em lugar de punção lombar. Poucos fármacos podem ser administrados com segurança no espaço subaracnóideo, e esses agentes exibem um espectro limitado de atividade antitumoral, explicando, talvez, a resposta relativamente precária a essa abordagem. Além disso, o comprometimento da dinâmica do fluxo do LCS pode afetar a administração intratecal de fármacos. A cirurgia desempenha um papel limitado no tratamento das metástases leptomeníngeas, porém a colocação de um *shunt* ventriculoperitoneal pode aliviar a pressão intracraniana elevada. Entretanto, isso compromete a administração de quimioterapia no LCS.

METÁSTASE EPIDURAL

Ocorre metástase epidural em 3 a 5% dos pacientes com neoplasia maligna sistêmica, causando comprometimento neurológico em consequência da compressão da medula espinal ou da cauda equina. Os cânceres mais comuns que metastizam para o espaço epidural são as neoplasias que se disseminam para o osso, como as de mama e próstata. O linfoma pode causar comprometimento ósseo e compressão, mas também pode invadir os forames intervertebrais e provocar compressão da medula espinal sem destruição do osso. A coluna torácica é acometida mais comumente, seguida da lombar e, então, da cervical.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor lombar constitui o sintoma inicial da metástase epidural em praticamente todos os pacientes, e a dor pode preceder os achados neurológicos em várias semanas ou meses. A dor costuma ser exacerbada em decúbito; por outro lado, a dor artrítica com frequência é aliviada nessa posição. Ocorre fraqueza das pernas em cerca de 50% dos pacientes, assim como disfunção sensorial. Verifica-se a presença de problemas esfincterianos em cerca de 25% dos pacientes por ocasião do diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido por exames de imagem, sendo o melhor exame a RM de toda a coluna vertebral **(Fig. 118.9)**. Não há necessidade de contraste para identificar lesões espinais ou epidurais. Todo paciente com câncer que apresenta dor lombar intensa deve ser submetido à RM. As radiografias simples, as cintilografias ósseas ou até mesmo a TC podem revelar metástases ósseas, porém apenas a RM pode delinear com segurança um tumor epidural. Para pacientes que não podem realizar uma RM, deve-se efetuar uma mielografia por TC para delinear o espaço epidural. O diagnóstico diferencial de tumor epidural inclui abscesso epidural, hematomas agudos ou crônicos e, raramente, hematopoiese extramedular.

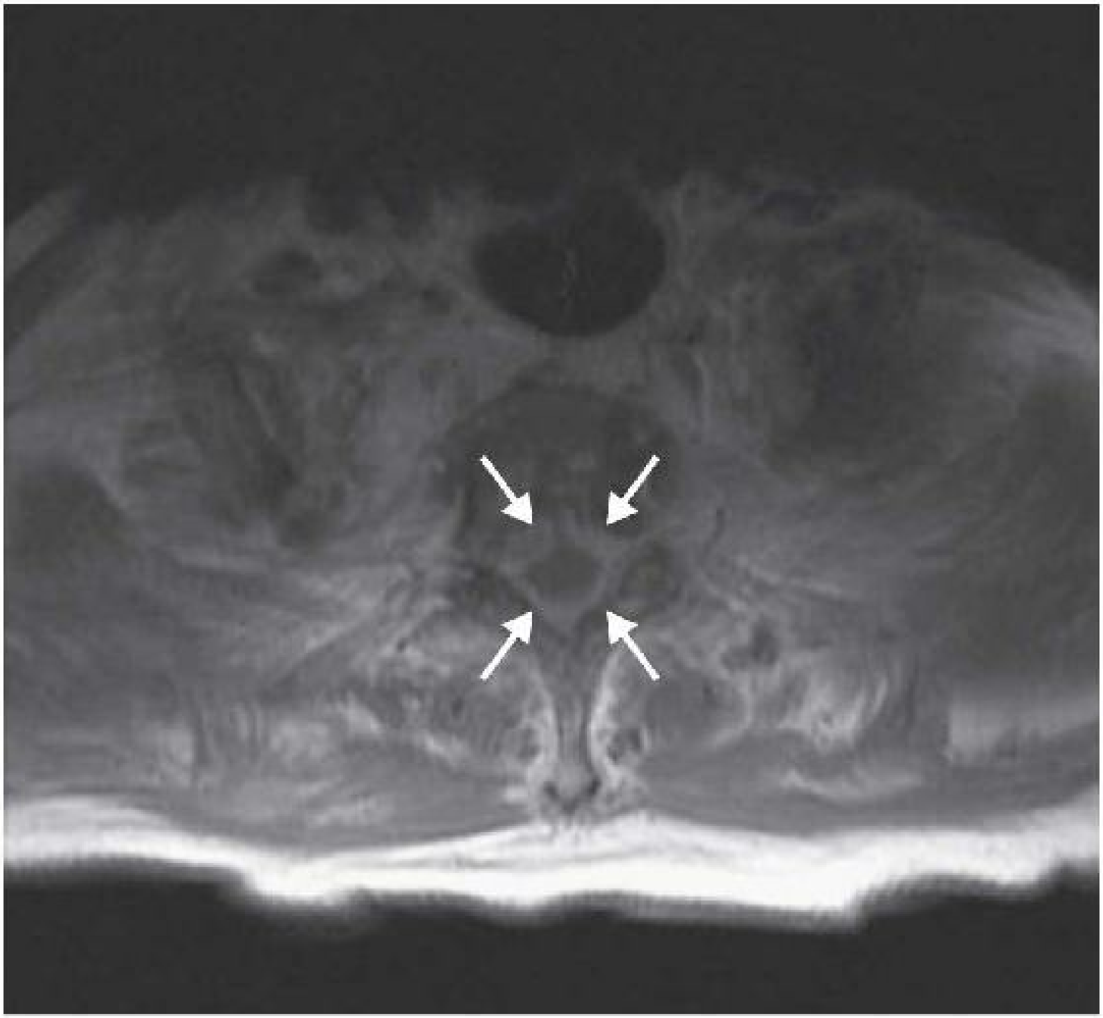

FIGURA 118.9 **RM ponderada em T1 após a administração de gadolínio,** mostrando um tumor epidural circunferencial ao redor da medula espinal torácica, a partir de

câncer esofágico.

TRATAMENTO METÁSTASE EPIDURAL

A metástase epidural requer tratamento imediato. Um ensaio clínico controlado e randomizado demonstrou a superioridade da ressecção cirúrgica seguida de RT, em comparação com a RT isoladamente. Entretanto, os pacientes devem ser capazes de tolerar a cirurgia, e o procedimento cirúrgico de escolha consiste na remoção completa da massa, que é anterior ao canal vertebral, exigindo abordagem e ressecção extensas. De outro modo, a RT constitui a base do tratamento e pode ser usada para pacientes com tumores radiossensíveis, como linfoma, ou para aqueles que não podem ser submetidos à cirurgia. A quimioterapia raramente é usada para a metástase epidural, a não ser que o paciente tenha déficit neurológico mínimo ou não tenha qualquer déficit e seja portador de tumor altamente quimiossensível, como linfoma ou germinoma. Em geral, os pacientes têm uma boa resposta se forem tratados antes da ocorrência de déficit neurológico grave. A recuperação após paraparesia é melhor após cirurgia do que com RT isoladamente, porém a sobrevida com frequência é curta, devido ao tumor metastático disseminado.

TOXICIDADE NEUROLÓGICA DO TRATAMENTO

TOXICIDADE DA RADIOTERAPIA

A RT pode causar uma variedade de toxicidades no SNC. Essas toxicidades costumam ser descritas com base em sua relação temporal com a administração de RT: agudas (que ocorrem dentro de poucos dias após a RT), tardias precoces (meses) ou tardias avançadas (anos). Em geral, as síndromes agudas e tardias precoces regridem e não resultam em déficits persistentes, enquanto as toxicidades tardias avançadas costumam ser permanentes e, algumas vezes, progressivas.

Toxidade aguda A toxicidade cerebral aguda costuma ocorrer durante a RT do cérebro. A RT pode causar ruptura transitória da barreira hematencefálica, resultando em edema aumentado e elevação da pressão intracraniana. As manifestações em geral consistem em cefaleia, letargia, náusea e vômitos e podem ser evitadas e tratadas com a administração de glicocorticoides. Não existe qualquer toxicidade aguda da RT acometendo a medula espinal.

Toxicidade tardia precoce A toxicidade tardia precoce em geral torna-se aparente dentro de várias semanas a meses após o término da irradiação craniana e provavelmente é devida à desmielinização focal. Do ponto de vista clínico, pode ser assintomática ou assumir a forma de agravamento ou reaparecimento de déficit neurológico preexistente. Algumas vezes, pode-se observar uma lesão contrastada na RM/TC, podendo simular o tumor para o qual o paciente foi submetido à RT. Para os pacientes portadores de glioma maligno, essa situação foi descrita como “pseudoprogressão”, uma vez que simula a recidiva do tumor na RM, porém representa, na realidade, uma inflamação e restos necróticos decorrentes da terapia efetiva. Essa “pseudoprogressão” é observada com frequência aumentada quando se administra quimioterapia, em particular temozolomida, concomitantemente com a RT. A pseudoprogressão pode regredir por ela própria ou, se for muito sintomática, pode exigir ressecção. Uma forma rara de toxicidade tardia precoce é a síndrome de sonolência que ocorre principalmente em crianças e que se caracteriza por sonolência acentuada.

Na medula espinal, a toxicidade tardia precoce da RT manifesta-se como sintoma de Lhermitte, com parestesias dos membros ou ao longo da coluna com a flexão do pescoço. Embora seja assustador, isso é benigno, sofre resolução espontânea e não está associado a problemas mais graves.

Toxicidade tardia avançada A toxicidade tardia avançada é a mais grave de todas, visto que com frequência é irreversível e provoca déficits neurológicos graves. No cérebro, a toxicidade avançada pode assumir diversas formas, das quais as mais comuns incluem necrose por radiação e leucoencefalopatia. A necrose por radiação consiste em uma massa focal de tecido necrótico que capta contraste na TC/RM e que pode estar associada a edema significativo. Pode exibir um aspecto idêntico à pseudoprogressão, porém é observada dentro de vários meses a anos após a RT e é sempre sintomática. Os sinais e sintomas clínicos consistem em crises convulsivas e achados lateralizantes, que se referem à localização da massa necrótica. A necrose é causada pelo efeito da RT sobre a rede vascular cerebral, com consequente necrose fibrinoide e oclusão dos vasos sanguíneos. Pode simular um tumor radiograficamente; todavia, ao contrário deste último, é hipometabólica na PET e apresenta redução da perfusão em sequências de RM de perfusão. Pode exigir ressecção para diagnóstico e tratamento, a não ser que possa ser tratada com glicocorticoides. Existem relatos raros de melhora com oxigênio hiperbárico ou anticoagulação, porém a utilidade dessas abordagens é questionável.

A leucoencefalopatia é observada mais comumente após RTCT, em oposição à RT focal. Em sequências de RM em T2 ou FLAIR, há um sinal aumentado difuso observado em toda substância branca do hemisfério, com frequência bilateral e simétrico. Existe uma tendência a um predomínio periventricular, que pode estar associado a atrofia e aumento dos ventrículos. Clinicamente, os pacientes desenvolvem comprometimento cognitivo, distúrbio da marcha e, posteriormente, incontinência urinária, os quais podem progredir com o passar do tempo. Esses sintomas simulam os da hidrocefalia por pressão normal, e a colocação de um *shunt* ventriculoperitoneal pode melhorar a função em alguns pacientes, mas não reverte os déficits por completo. O aumento da idade constitui um fator de risco para a leucoencefalopatia, mas não para a necrose por radiação. A necrose parece depender de uma predisposição que ainda não foi identificada.

Outras toxicidades neurológicas tardias incluem disfunção endócrina quando a hipófise ou o hipotálamo foram incluídos na porta de RT. Pode ocorrer neoplasia induzida por radiação dentro de muitos anos após a RT terapêutica para um tumor prévio do SNC ou um câncer de cabeça e pescoço; o diagnóstico acurado exige ressecção cirúrgica ou biópsia. Além disso, a RT provoca aterosclerose acelerada, que pode causar acidente vascular encefálico em consequência de doença vascular intracraniana ou placa na carótida devido à irradiação do pescoço.

O sistema nervoso periférico é relativamente resistente às toxicidades da RT. Os nervos periféricos raramente são afetados pela RT, porém o plexo é mais vulnerável. A plexopatia desenvolve-se mais comumente na distribuição braquial do que na distribuição lombossacral. Deve ser diferenciada da progressão do tumor no plexo, sendo essa diferenciação em geral obtida com TC/RM da área ou com PET demonstrando a infiltração de tumor na região. Do ponto de vista clínico, a progressão do tumor costuma ser dolorosa, enquanto a plexopatia induzida por RT é indolor. A plexopatia por radiação também está mais comumente associada a linfedema do membro afetado. Em ambas, observa-se a ocorrência de perda sensitiva e fraqueza.

TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA

A neurotoxicidade é secundária à mielossupressão como toxicidade dos agentes quimioterápicos que limita a dose administrada **(Quadro 118.4)**. A quimioterapia provoca neuropatia periférica com vários dos agentes comumente usados, e o tipo de neuropatia pode diferir, dependendo do fármaco. A vincristina causa parestesias, porém pouca perda sensitiva, e está associada a disfunção motora, comprometimento autônomo (com frequência o íleo) e, raramente, comprometimento de nervos cranianos. A cisplatina causa perda sensitiva de fibras grandes, resultando em ataxia sensorial, porém com pouca perda sensitiva cutânea e ausência de fraqueza. Os taxanos também provocam neuropatia predominantemente sensitiva. Agentes como o bortezomibe e a talidomida também causam neuropatia.

QUADRO 118.4 SINAIS NEUROLÓGICOS CAUSADOS POR AGENTES COMUMENTE UTILIZADOS EM PACIENTES COM CÂNCER

Encefalopatia aguda (*delirium*)
  Metotrexato (alta dose IV, IT)

Crises epilépticas
  Metotrexato

  - Cisplatina
  - Vincristina
  - Asparaginase
  - Procarbazina
  - 5-fluoruracila (± levamisol)
  - Citarabina (alta dose)
  - Nitrosoureias (alta dose ou arterial)
  - Ifosfamida
  - Etoposídeo (alta dose)
  - Bevacizumabe (SERP)
- Encefalopatia crônica (demência)
  - Metotrexato
  - Carmustina
  - Citarabina
  - Fludarabina
- Perda visual
  - Tamoxifeno
  - Nitrato de gálio
  - Cisplatina
  - Fludarabina
- Disfunção/ataxia cerebelar
  - 5-fluoruracila (± levamisol)
  - Citarabina
  - Procarbazina
  - Etoposídeo (alta dose)
  - Cisplatina
  - Vincristina
  - Asparaginase
  - Mostarda nitrogenada
  - Carmustina
  - Dacarbazina (intra-arterial ou em alta dose)
  - Bussulfano (alta dose)
- Mielopatia (fármacos intratecais)
  - Metotrexato
  - Citarabina
  - Tiotepa
- Neuropatia periférica
  - Alcaloides da vinca
  - Cisplatina
  - Procarbazina
  - Etoposídeo
  - Teniposídeo
  - Citarabina
  - Taxanos
  - Suramina
  - Bortezomibe

Abreviações: IT, intratecal; IV, intravenosa; SERP, síndrome de encefalopatia reversível posterior.

A encefalopatia e as crises convulsivas são toxicidades comuns dos agentes quimioterápicos. A ifosfamida pode causar encefalopatia grave, que é reversível com a suspensão do fármaco e o uso de azul de metileno para os pacientes gravemente acometidos. A fludarabina também causa encefalopatia global grave, que pode ser permanente. O bevacizumabe e outros agentes anti-VEGF podem causar uma síndrome de encefalopatia reversível posterior. A cisplatina pode provocar perda auditiva e, com menos frequência, disfunção vestibular. A imunoterapia com anticorpos monoclonais anti-CTLA-4, como o ipilimumabe, pode causar hipofisite autoimune.

119e

Sarcomas ósseos e de tecidos moles e metástases ósseas

Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

Os sarcomas são neoplasias mesenquimatosas raras (< 1% de todos os tipos de câncer) que surgem nos ossos e nos tecidos moles. Em geral têm origem mesodérmica, embora alguns sejam derivados do neuroectoderma, e são biologicamente diferentes dos cânceres epiteliais mais comuns. Acometem todas as faixas etárias; 15% são encontrados em indivíduos com menos de 15 anos de idade, e 40% ocorrem após os 55 anos. Estão entre os tumores sólidos mais comuns da infância, sendo a quinta causa mais comum de morte por câncer em crianças. Os sarcomas podem ser divididos em dois grupos, ósseos e de tecidos moles.

SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

Os tecidos moles incluem músculos, tendões, gordura, tecidos fibroso e sinovial, vasos e nervos. Cerca de 60% dos sarcomas de tecidos moles surgem nos membros, sendo os inferiores acometidos três vezes mais que os superiores. Cerca de 30% surgem no tronco, dos quais 40% se encontram no retroperitônio. Os 10% restantes surgem na cabeça e no pescoço.

INCIDÊNCIA

Cerca de 11.410 novos casos de sarcomas de tecidos moles ocorreram nos EUA em 2013. A incidência anual ajustada à idade é de cerca de 3 por 100.000 habitantes, mas varia de acordo com a faixa etária. Constituem 0,7% dos cânceres na população geral e 6,5% dos cânceres em crianças.

EPIDEMIOLOGIA

A transformação maligna de um tumor benigno de tecidos moles é raríssima, exceto no caso dos tumores malignos das bainhas dos nervos periféricos (neurofibrossarcoma, schwanoma maligno) que podem surgir a partir dos neurofibromas nos pacientes com neurofibromatose. Vários fatores etiológicos estão envolvidos nos sarcomas de tecidos moles.

Fatores ambientais Traumatismo ou lesão prévia raramente estão envolvidos, mas os sarcomas podem surgir no tecido cicatricial de cirurgia anterior, queimadura, fratura ou implantação de corpo estranho. Os carcinógenos químicos, como os hidrocarbonetos policíclicos, asbesto e dioxina, podem estar envolvidos na patogenia.

Fatores iatrogênicos Os sarcomas ósseos e os de tecidos moles podem ocorrer nos pacientes tratados com radioterapia. O tumor quase sempre se origina no campo irradiado. O risco aumenta com o tempo.

Vírus O sarcoma de Kaposi (SK) nos pacientes com HIV tipo 1, o SK clássico e o SK em homossexuais masculinos HIV-negativos são causados pelo herpes-vírus humano (HHV, de *human herpesvirus*) 8 **(Cap. 219)**. Os outros sarcomas não estão associados a quaisquer vírus.

Fatores imunológicos A imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo a imunossupressão terapêutica, eleva o risco de sarcoma.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A síndrome de Li-Fraumeni é uma síndrome de câncer familiar na qual os indivíduos acometidos possuem anormalidades do gene supressor tumoral *p53* na linhagem germinativa e maior incidência de sarcomas de tecidos moles, bem como outras formas de câncer, como câncer de mama, osteossarcoma, tumor cerebral, leucemia e carcinoma suprarrenal **(Cap. 101e)**. A neurofibromatose 1 (*NF-1,* forma periférica, doença de von Recklinghausen) caracteriza-se por neurofibromas múltiplos e manchas café-com-leite. Os neurofibromas às vezes sofrem degeneração maligna, tornando-se tumores malignos das bainhas dos nervos periféricos. O gene da *NF-1* está localizado na região pericentromérica do cromossomo 17 e codifica a neurofibromina, proteína supressora tumoral com atividade ativadora da guanosina 5□-trifosfato (GTP)ase que inibe a funçã de Ras **(Cap. 118)**. Nos pacientes com retinoblastoma hereditário, a mutação germinativa do *locus Rb-1* (cromossomo 13q14) está associada ao desenvolvimento de osteossarcoma nos que sobrevivem ao retinoblastoma e de sarcomas de tecidos moles sem relação com radioterapia. Outros tumores de tecidos moles, como tumores desmoides, lipomas, leiomiomas, neuroblastomas e paragangliomas, às vezes apresentam predisposição familiar.

Cerca de 90% dos sarcomas sinoviais contêm uma translocação cromossômica característica t(X;18) (p11;q11) envolvendo um fator de transcrição nuclear no cromossomo 18 chamado *SYT* e dois pontos de quebra no cromossomo X (*SSX1* e *SSX2*). Os pacientes com translocações no segundo ponto de quebra X (*SSX2*) podem ter sobrevida mais longa do que aqueles com translocações envolvendo o *SSX1*.

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, de *insulin-like growth factor*) tipo II é produzido por alguns sarcomas e pode atuar como fator de crescimento autócrino e como fator de motilidade que promove a disseminação metastática. O IGF-II estimula o crescimento por meio dos receptores de IGF-I, mas seus efeitos na motilidade ocorrem por meio de receptores diferentes. Se secretado em grandes quantidades, o IGF-II pode causar hipoglicemia **(Caps. 121 e 420)**.

CLASSIFICAÇÃO

Cerca de 20 grupos diferentes de sarcomas são reconhecidos com base nos padrões de diferenciação para o tecido normal. Por exemplo, o rabdomiossarcoma mostra evidências de fibras musculares esqueléticas estriadas; os leiomiossarcomas contêm fascículos entrelaçados de células fusiformes que se assemelham ao músculo liso, e os lipossarcomas contêm adipócitos. Quando não é possível realizar a caracterização exata do grupo, os tumores são chamados de *sarcomas não classificados*. Todos os sarcomas ósseos primários também podem se originar dos tecidos moles (p. ex., osteossarcoma extraesquelético). A entidade *histiocitoma fibroso maligno (HFM)* inclui muitos tumores previamente classificados como fibrossarcomas, ou como variantes pleomórficas de outros sarcomas, e se caracteriza por uma mistura de células fusiformes (fibrosas) e células redondas (histiocíticas) dispostas em um padrão semelhante ao de uma roda de carroça, com células gigantes frequentes e áreas de pleomorfismo. Como em uma parcela significativa desses pacientes é possível encontrar sinais imuno-histoquímicos de diferenciação, em particular de diferenciação miogênica, muitos desses tumores atualmente são classificados como leiomiossarcoma pouco diferenciado, e os termos HFM e HFM mixoide vêm sendo substituídos por *sarcoma pleomórfico indiferenciado* (SPI) e *mixofibrossarcoma*.

Para fins de tratamento, a maioria dos sarcomas de tecidos moles pode ser considerada conjuntamente. Entretanto, alguns tumores específicos possuem características singulares. Por exemplo, o *lipossarcoma* pode se comportar de diversas formas. Os lipossarcomas pleomórficos e os lipossarcomas não diferenciados se comportam como outros sarcomas de alto grau; já os lipossarcomas bem diferenciados (mais apropriadamente denominados *tumores lipomatosos atípicos*) não possuem potencial metastático, e os lipossarcomas mixoides raramente sofrem metástases – mas, quando o fazem, têm predileção por sítios metastáticos incomuns contendo gordura, como o retroperitônio, o mediastino e o tecido subcutâneo. O rabdomiossarcoma, o sarcoma de Ewing e outros sarcomas de pequenas células tendem a ser mais agressivos e respondem melhor à quimioterapia do que os outros sarcomas de tecidos moles.

Os tumores estromais gastrintestinais (GISTs, de *gastrointestinal stromal tumors*), antigamente classificados como leiomiossarcomas gastrintestinais, atualmente são reconhecidos como uma entidade distinta dentro do grupo dos sarcomas de tecidos moles. Sua célula de origem assemelha-se à célula intersticial de Cajal, que controla a peristalse. A maioria dos GISTs malignos apresenta mutações ativadoras do gene c *-kit*, que induzem a fosforilação independente de ligantes e a consequente ativação enzimática do receptor KIT, uma tirosina-quinase, levando à tumorigênese. Cerca de 5 a 10% dos tumores apresentam uma mutação no gene do receptor tipo α do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRA*, de *platelet-derived growth factor receptor α*). Os GISTs que são de tipo selvagem para as mutações *KIT* e *PDGFRA* podem apresentar mutações em *SDH* B, C ou D e podem ser dirigidos pela via do IGF-I.

DIAGNÓSTICO

A apresentação mais comum é uma massa assintomática. Podem estar presentes sintomas mecânicos referentes à pressão, à tração ou ao aprisionamento de nervos ou músculos. Todas as massas novas, persistentes ou em crescimento devem ser submetidas à biópsia, seja por meio de agulha cortante (biópsia com agulha grossa ou biópsia core), seja com uma pequena incisão, localizada de forma que possa ser englobada na excisão subsequente sem comprometer uma ressecção definitiva. Ocorrem metástases para os linfonodos em 5% dos casos, exceto nos sarcomas sinoviais e epitelioides, nos sarcomas de células claras (melanoma de tecidos moles), no angiossarcoma e no rabdomiossarcoma, nos quais a disseminação linfonodal é observada em 17% dos casos. O parênquima pulmonar é o local mais comum de metástases. As exceções são os GISTs, que enviam metástases ao fígado; os lipossarcomas mixoides, que se dirigem para o tecido gorduroso, e os sarcomas de células claras, que podem gerar metástases ósseas. As metástases para o sistema nervoso central são raras, exceto no sarcoma alveolar de tecidos moles.

Avaliação radiográfica A avaliação do tumor primário por imagem é realizada com radiografias simples e imagem por ressonância magnética (RM) para os tumores de membros ou de cabeça e pescoço; ou com tomografia computadorizada (TC) para os tumores de tórax, abdome ou cavidade retroperitoneal. Radiografias e TC de tórax são importantes para a detecção de metástases pulmonares. Outros exames de imagem podem ser indicados de acordo com os sintomas, os sinais ou a histologia.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O grau histológico, a relação com os planos fasciais e o tamanho do tumor primário são os fatores prognósticos mais importantes. O estadiamento pelo sistema atual do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é apresentado no **Quadro 119e.1**. O prognóstico está relacionado com o estágio. A cura é comum na ausência de doença metastática, mas um pequeno número de pacientes com metástases também pode ser curado. A maioria dos pacientes com doença no estágio IV morre em até 12 meses, mas alguns pacientes podem viver por muitos anos com progressão lenta da doença.

QUADRO 119e.1 SISTEMA DE ESTADIAMENTO PARA SARCOMAS DO AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER

Grau histológico (G)	Tamanho do tumor (T)	Linfonodos (N)	Metástases (M)
Bem diferenciado (G1)	≤ 5 cm (T1)	Sem envolvimento (N0)	Ausente (M0)
Moderadamente diferenciado (G2)	> 5 cm (T2)	Envolvimento (N1)	Presente (M1)
Pouco diferenciado (G3)	Envolvimento da fáscia superficial (Ta)		
Indiferenciado (G4)	Envolvimento da fáscia profunda (Tb)		
Estágio da doença	**Sobrevida em cinco anos (%)**		
Estágio I A: G1,2; T1a,b; N0; M0 B: G1,2; T2a; N0; M0	98,8		
Estágio II A: G1,2; T2b; N0; M0 B: G3,4; T1; N0; M0 C: G3,4; T2a; N0; M0	81,8		
Estágio III: G3,4; T2b; N0; M0	51,7		
Estágio IV A: qualquer G; qualquer T; N1; M0 B: qualquer G; qualquer T; qualquer N; M1	< 20		

TRATAMENTO SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

Os pacientes com doença no estágio I segundo a classificação do AJCC são tratados apenas com cirurgia. Nos pacientes no estágio II considera-se a possibilidade de radioterapia adjuvante. Os pacientes no estágio III podem ser beneficiados com quimioterapia adjuvante. Os pacientes no estágio IV são tratados primariamente com quimioterapia, com ou sem outras modalidades.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os sarcomas de tecidos moles tendem a crescer acompanhando os planos fasciais, comprimindo os tecidos moles circunjacentes de modo a formar uma pseudocápsula que confere ao sarcoma a aparência de lesão bem-encapsulada. Tal impressão é invariavelmente falaciosa, uma vez que a “remoção em camadas” ou a excisão incompleta dessas lesões resulta em probabilidade de 50 a 90% de recidiva local. Uma excisão ampla com margem negativa incorporando o local de biópsia é o procedimento cirúrgico padrão para a doença local. A utilização de radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes melhora a taxa de controle local e permite a realização da cirurgia com preservação do membro, com taxa de controle local (85 a 90%) comparável à obtida por excisões radicais e amputações. As abordagens que preservam o membro são as indicadas, exceto quando não se podem obter margens negativas, quando os riscos da radioterapia são proibitivos ou quando as estruturas neurovasculares estão comprometidas, o que faria a ressecção provocar sérias consequências funcionais ao membro.

RADIOTERAPIA

A radioterapia externa é um tratamento adjuvante à cirurgia com preservação do membro, e sua finalidade é melhorar o controle local. A radioterapia pré-operatória permite o uso de campos e doses menores, mas resulta em maiores taxas de complicações da incisão cirúrgica. A radioterapia pós-operatória deve ser administrada em campos maiores, uma vez que há necessidade de englobar todo o leito cirúrgico, e são necessárias doses maiores para compensar a hipoxia no campo operado. Com isso, observa-se maior índice de complicações tardias. A braquiterapia ou terapia intersticial, na qual a fonte de radiação é inserida no leito tumoral, é comparável em termos de eficácia (exceto nas lesões de baixo grau), sendo mais rápida e de menor custo.

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

A quimioterapia é a base do tratamento dos tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs, de *primitive neuroectodermal tumors*) de Ewing e dos rabdomiossarcomas. A metanálise feita com 14 estudos randomizados revelou melhora significativa no controle local e na sobrevida livre de doença em favor da quimioterapia à base de doxorrubicina. A melhora na sobrevida global foi de 4% para todas as localizações e de 7% para a doença localizada nos membros. Em uma atualização da metanálise incluindo quatro ensaios adicionais avaliando a combinação de doxorrubicina e ifosfamida, relatou-se vantagem estatisticamente significativa de 6% para a sobrevida favorável à quimioterapia. Um esquema de quimioterapia, incluindo uma antraciclina e ifosfamida com apoio de fator de crescimento, aumentou em 19% a sobrevida global para os sarcomas de tecidos moles de alto risco (alto grau, tumor primário ≥ 5 cm ou localmente recorrente) das extremidades.

DOENÇA AVANÇADA

Os sarcomas metastáticos de tecidos moles são em grande parte incuráveis, mas até 20% dos pacientes que obtêm uma resposta completa sobrevivem a longo prazo. Por isso, o objetivo terapêutico é produzir remissão completa com quimioterapia (< 10%) e/ou cirurgia (30 a 40%). A ressecção cirúrgica das metástases, sempre que possível, é parte integrante do tratamento. Alguns pacientes se beneficiam com excisões cirúrgicas repetidas das metástases. Os dois quimioterápicos mais ativos são doxorrubicina e ifosfamida. Ambas apresentam uma curva íngreme de relação dose-resposta nos sarcomas. A gencitabina, associada ou não ao docetaxel, firmou-se como esquema de segunda linha, sendo particularmente ativa nos pacientes com SPI e leiomiossarcoma. A dacarbazina também apresenta atividade moderada. Os taxanos têm atividade seletiva sobre os angiossarcomas, e a vincristina, o etoposídeo e o irinotecano são eficazes nos rabdomiossarcomas e nos sarcomas de Ewing. O pazopanibe, um inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular, do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, de *platelet-derived growth factor*) e do c-*kit*, foi aprovado para tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles em estágio avançado, exceto lipossarcomas, após fracasso da quimioterapia. O imatinibe tem como alvo a atividade de tirosina-quinase para os receptores KIT e PDGF, sendo o tratamento-padrão dos GISTs avançados/metastáticos e do dermatofibrossarcoma protuberante. Atualmente o imatinibe também é indicado como terapia adjuvante para GISTs primários que tenham sido totalmente removidos. A terapia adjuvante por três anos com imatinibe parece ser superior à terapia por 1 ano para GISTs de alto risco, embora a duração ideal do tratamento não tenha sido definida.

SARCOMAS ÓSSEOS

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

Os sarcomas ósseos são mais raros que os sarcomas de tecidos moles, tendo sido responsáveis por apenas 0,2% dos casos novos de qualquer câncer e tendo havido 2.890 novos casos nos EUA em 2013. Várias lesões ósseas benignas têm potencial para transformação maligna. Os encondromas e osteocondromas podem se transformar em condrossarcomas; a displasia fibrosa, os infartos ósseos e a doença de Paget óssea podem se transformar em SPI ou em osteossarcoma.

CLASSIFICAÇÃO

Tumores benignos Entre os tumores ósseos benignos comuns estão encondroma, osteocondroma, condroblastoma e fibroma condromixoide de origem cartilaginosa; osteoma osteoide e osteoblastoma de origem óssea; fibroma e fibroma desmoplásico de origem no tecido fibroso; hemangioma de origem vascular e tumor de células gigantes de origem desconhecida.

Tumores malignos Os tumores ósseos malignos mais comuns são os tumores dos plasmócitos (**Cap. 136**). Os quatro tumores ósseos malignos não hematopoiéticos mais comuns são osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing e SPI. Entre os tumores malignos raros estão cordoma (de origem notocórdica), tumor maligno de células gigantes e adamantinoma (de origem desconhecida), e hemangioendotelioma (de origem vascular).

Sistema de estadiamento da Musculoskeletal Tumor Society Os sarcomas ósseos são estadiados de acordo com o sistema da Musculoskeletal Tumor Society, com base no grau e na localização compartimental. Um algarismo romano reflete o grau do tumor: o estágio I é de baixo grau, o estágio II de alto grau, e o estágio III inclui os tumores de qualquer grau que apresentem metástases para os linfonodos ou a distância. Além disso, o tumor recebe uma letra que reflete sua localização compartimental. Os tumores designados A são intracompartimentais (i.e., restritos ao mesmo compartimento dos tecidos moles do tumor inicial), e os tumores chamados de B são extracompartimentais (i.e., estendem-se ao compartimento dos tecidos moles adjacentes ou ao osso). O **Quadro 119e.2** apresenta o sistema de estadiamento tumor, linfonodos e metástases (TNM).

QUADRO 119e.2 **SISTEMA DE ESTADIAMENTO PARA OS SARCOMAS ÓSSEOS**

Tumor primário (T)	TX	O tumor primário não pode ser avaliado
	T0	Nenhuma evidência do tumor primário
	T1	Tumor ≤ 8 cm em seu maior diâmetro
	T2	Tumor > 8 cm em seu maior diâmetro
	T3	Tumor descontínuo na localização óssea primária
Linfonodos regionais (N)	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Sem metástases nos linfonodos regionais
	N1	Metástases nos linfonodos regionais
Metástase a distância (M)	MX	As metástases a distância não podem ser avaliadas
	M0	Nenhuma metástase a distância
	M1	Metástase a distância
	M1a	Pulmões
	M1b	Outros locais a distância
Grau histológico (G)	GX	O grau não pode ser avaliado
	G1	Bem diferenciado – baixo grau
	G2	Moderadamente diferenciado – baixo grau
	G3	Pouco diferenciado – alto grau

		G4	Indiferenciado – alto grau (o sarcoma de Ewing é sempre classificado como G4)	
Grupamento por estágio				
Estágio IA	T1	N0	M0	G1,2 baixo grau
Estágio IB	T2	N0	M0	G1,2 baixo grau
Estágio IIA	T1	N0	M0	G3,4 alto grau
Estágio IIB	T2	N0	M0	G3,4 alto grau
Estágio III	T3	N0	M0	Qualquer G
Estágio IVA	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer G
Estágio IVB	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer G

OSTEOSSARCOMA

Responsável por quase 45% dos sarcomas ósseos, o osteossarcoma é uma neoplasia das células fusiformes que produz osteoide (osso não mineralizado) ou osso. Cerca de 60% dos osteossarcomas ocorrem em crianças e adolescentes na segunda década de vida, e cerca de 10% ocorrem na terceira década de vida. Os osteossarcomas na quinta e na sexta década de vida frequentemente são secundários à radioterapia ou à transformação de uma condição benigna preexistente, como a doença de Paget. Os homens são acometidos com frequência 1,5 a 2 vezes maior. O osteossarcoma tem predileção pelas metáfises dos ossos longos; os locais mais comuns de acometimento são o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal. A classificação do osteossarcoma é complexa, mas 75% deles incidem na categoria “clássica”, que inclui os osteossarcomas osteoblásticos, condroblásticos e fibroblásticos. Os 25% restantes são classificados como variantes com base (1) nas características clínicas, como no caso do osteossarcoma da mandíbula, o osteossarcoma pós-radioterapia ou o osteossarcoma de Paget; (2) nas características morfológicas, como no caso do osteossarcoma telangiectásico, o das pequenas células ou o epitelioide, ou (3) na localização, como o osteossarcoma paraosteal ou periosteal. O diagnóstico em geral requer a síntese das características clínicas, radiológicas e patológicas. Os pacientes apresentam-se com dor e edema da área acometida. A radiografia simples revela uma lesão destrutiva que parece ter sido roída por traças, reação periosteal espiculada (aspecto de raio de sol) e manguito de formação periosteal de osso novo na margem da massa dos tecidos moles (triângulo de Codman). A TC do tumor primário é o melhor meio para definir a destruição óssea e o padrão de calcificação, enquanto a RM é melhor para definir a disseminação intramedular e para tecidos moles. A radiografia e a TC de tórax são utilizadas para detectar metástases pulmonares. Eventuais metástases para o esqueleto ósseo devem ser detectadas por meio de cintilografia óssea, ou por tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET, de *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*). Quase todos os osteossarcomas são hipervasculares. A angiografia é inútil para o diagnóstico, mas é o exame mais sensível para avaliar a resposta à quimioterapia pré-operatória. O diagnóstico patológico é estabelecido por meio de biópsia com agulha grossa, quando possível, ou por biópsia aberta com incisão adequadamente localizada que não comprometa uma futura ressecção com preservação do membro. A maioria dos osteossarcomas é de alto grau. O fator prognóstico mais importante para a sobrevida a longo prazo é a resposta à quimioterapia. O tratamento-padrão é feito com quimioterapia pré-operatória seguida por cirurgia com preservação do membro (que pode ser feita em mais de 80% dos pacientes), seguida por quimioterapia pós-operatória. Os fármacos eficazes são a doxorrubicina, a ifosfamida, a cisplatina e o metotrexato em altas doses com esquema de resgate com leucovorina. As várias combinações desses agentes têm sido igualmente bem-sucedidas. As taxas de sobrevida a longo prazo nos casos com osteossarcoma dos membros variam de 60 a 80%. O osteossarcoma é radiorresistente; a radioterapia não é utilizada no tratamento de rotina. O SPI é considerado parte do espectro do osteossarcoma e tratado de modo semelhante.

CONDROSSARCOMA

O condrossarcoma representa cerca de 20 a 25% dos sarcomas ósseos. É um tumor da idade adulta e da senilidade, com incidência máxima entre a quarta e a sexta década de vida. Ocorre preferencialmente nos ossos planos, em especial as cinturas escapular e pélvica, mas também pode acometer a diáfise de ossos longos. Os condrossarcomas podem ser primários ou surgir como transformação maligna de um encondroma, ou, raramente, a partir da cobertura cartilaginosa de um osteocondroma. Eles têm história natural indolente, e os pacientes se apresentam com dor e tumefação. Radiologicamente, a lesão pode ter aparência lobular com calcificação mosqueada, pontilhada ou anular da matriz cartilaginosa. É difícil distinguir entre condrossarcoma de baixo grau e lesões benignas por meio de radiografias ou de exame histológico. Por isso, o diagnóstico é influenciado pela história clínica e pelo exame físico. Uma dor de início recente, sinais inflamatórios e aumento progressivo do tamanho da massa sugerem a presença de câncer. A classificação histológica é complexa, porém a maioria dos tumores se enquadra na categoria clássica. Como outros sarcomas ósseos, os condrossarcomas de alto grau disseminam-se para os pulmões. A maioria dos condrossarcomas é resistente à quimioterapia; a base do tratamento é a ressecção dos tumores primários ou recorrentes e das metástases pulmonares. No entanto, essa regra não se aplica para duas variações histológicas. O condrossarcoma desdiferenciado tem um componente de osteossarcoma de alto grau ou de histiocitoma fibroso maligno que responde à quimioterapia. O condrossarcoma mesenquimatoso, uma variação rara composta de elementos celulares pequenos, também responde à quimioterapia sistêmica, sendo tratado como o sarcoma de Ewing.

SARCOMA DE EWING

O sarcoma de Ewing representa cerca de 10 a 15% dos sarcomas ósseos, é comum em adolescentes e tem incidência máxima na segunda década de vida. Acomete a diáfise de ossos longos e também tem afinidade por ossos planos. A radiografia simples pode revelar reação periosteal típica em "casca de cebola", com massa volumosa dos tecidos moles, mais bem definida com TC ou RM. Essa massa é composta de lâminas de pequenas células, redondas, azuis e uniformes que podem ser confundidas com linfoma, rabdomiossarcoma embrionário e carcinoma de pequenas células. A presença de p30/32, o produto do gene *mic-2* (localizado na região pseudoautossômica dos cromossomos X e Y), é um marcador de superfície celular para o sarcoma de Ewing (e outros membros da família dos tumores de Ewing, algumas vezes denominados PNETs). A maioria dos PNETs se origina em tecidos moles, tais como o neuroepitelioma periférico, o tumor de Askin (parede torácica) e o estesioneuroblastoma. O citoplasma repleto de glicogênio detectado por meio da coloração com o ácido periódico de Schiff também é típico das células do sarcoma de Ewing. A anormalidade citogenética clássica associada a essa doença (e outros PNETs) é uma translocação recíproca dos braços longos dos cromossomos 11 e 22, t(11;22), que gera um produto gênico quimérico de função desconhecida com componentes do gene *fli-1* no cromossomo 11 e *ews* no 22. A doença é bastante agressiva e, por isso, considerada sistêmica. Os locais comuns de metástases são pulmões, ossos e medula óssea. A quimioterapia sistêmica é a base do tratamento, sendo frequentemente utilizada antes da cirurgia. Doxorrubicina, ciclofosfamida ou ifosfamida, etoposídeo, vincristina e dactinomicina são os fármacos ativos. Nos pacientes com recidiva é frequente a utilização de topotecana ou irinotecano em associação a um agente alquilante. A terapia-alvo com um anticorpo antirreceptor de IGF-I em combinação com um inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*) parece ser promissora em casos refratários. O tratamento local do tumor primário inclui ressecção cirúrgica, em geral com preservação do membro, ou radioterapia. Os pacientes com lesões abaixo do cotovelo e da parte média da panturrilha têm uma taxa de sobrevida após cinco anos de 80% com o tratamento eficaz. O sarcoma de Ewing na primeira apresentação é um tumor curável, mesmo na presença de doença metastática evidente, em especial em crianças com menos de 11 anos.

TUMORES ÓSSEOS METASTÁTICOS

O osso é um local comum de metástases para os carcinomas de próstata, mama, pulmão, rim, bexiga, tireoide, bem como para linfomas e sarcomas. Os tumores primários de próstata, mama e pulmão são responsáveis por 80% das metástases ósseas. Os tumores metastáticos dos ossos são mais comuns que os tumores ósseos primários. Os tumores em geral disseminam-se para o osso por via hematogênica, mas também pode ocorrer invasão local a partir das massas de tecidos moles. Em ordem decrescente de frequência, os locais mais acometidos são vértebras, fêmur proximal, pelve, costelas, esterno, úmero proximal e crânio. As metástases ósseas podem ser assintomáticas ou causar dor, edema, compressão de raízes nervosas ou da medula espinal, fratura patológica ou comprometimento da medula óssea. Os sintomas de hipercalcemia podem ser observados nos casos de destruição óssea.

A dor é o sintoma mais frequente. Em geral desenvolve-se gradualmente ao longo de várias semanas, costuma ter caráter localizado e geralmente é mais intensa à noite. Quando pacientes com dor lombar evoluem com sinais ou sintomas neurológicos, indica-se avaliação de emergência para pesquisar se há compressão da medula espinal **(Cap. 331)**. As metástases ósseas produzem efeitos adversos importantes na qualidade de vida dos pacientes portadores de câncer.

O câncer nos ossos pode produzir osteólise, osteogênese ou ambas. As lesões osteolíticas surgem quando o tumor produz substâncias que induzem a reabsorção óssea diretamente (esteroides semelhantes à vitamina D, prostaglandinas ou peptídeo relacionado com o paratormônio) ou citocinas indutoras da formação dos osteoclastos (interleucina 1 e fator de necrose tumoral). As lesões osteoblásticas ocorrem quando o tumor produz citocinas que ativam osteoblastos. Em geral, as lesões puramente osteolíticas são mais bem detectadas com radiografias simples, mas podem se manter inaparentes até que tenham mais de 1 cm. Essas lesões comumente estão associadas à hipercalcemia e à excreção de peptídeos contendo hidroxiprolina, indicativos de destruição da matriz. Quando a atividade osteoblástica é significativa, as lesões podem ser prontamente detectadas utilizando cintilografia óssea com radionuclídeo (sensível à neoformação óssea); a imagem radiográfica revela aumento da densidade óssea ou esclerose. As lesões osteoblásticas estão associadas a níveis séricos mais elevados de fosfatase alcalina e, se forem extensas, podem causar hipocalcemia. Embora alguns tumores produzam principalmente lesões osteolíticas (p. ex., o câncer de rim), e outros, principalmente lesões osteoblásticas (p. ex., o câncer de próstata), a maioria das lesões metastáticas produz ambos os tipos de lesão e pode passar por estágios com predomínio de uma ou outra.

Nos pacientes mais idosos, principalmente nas mulheres, pode ser necessário fazer distinção entre doença metastática da coluna vertebral e osteoporose. Na osteoporose, é possível que o osso cortical esteja preservado, enquanto no câncer metastático geralmente há destruição do osso cortical.

TRATAMENTO DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA

O tratamento da doença óssea metastática depende da neoplasia maligna subjacente e dos sintomas. Alguns tumores ósseos metastáticos são curáveis (linfoma, doença de Hodgkin), e outros são tratados com propósito paliativo. A dor pode ser aliviada com radioterapia local. Os tumores responsivos aos hormônios respondem à inibição hormonal (antiandrogênios para o câncer de próstata, antiestrogênios para o câncer de mama). O estrôncio-89, o samário-153 e o rádio-223 são radionuclídeos de captação óssea que podem exercer efeitos antitumorais e aliviar os sintomas. O denosumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao ligante RANK, inibe a atividade osteoclástica e aumenta a densidade mineral óssea. Os bisfosfonatos, como o pamidronato, podem aliviar a dor e inibir a reabsorção óssea, mantendo, assim, a densidade mineral óssea e reduzindo o risco de fraturas nos pacientes com metástases osteolíticas de cânceres de mama e mieloma múltiplo. Recomenda-se monitoramento cuidadoso de eletrólitos e creatinina séricos. Sua administração mensal previne as ocorrências clínicas relacionadas com o osso e pode reduzir a incidência de metástases ósseas em mulheres com câncer de mama. Quando a integridade de um osso de sustentação do peso é ameaçada pela expansão de lesão metastática refratária à radioterapia, indica-se fixação interna profilática. A sobrevida em geral está relacionada com o prognóstico do tumor de base. A dor óssea ao fim da vida é particularmente comum, sendo necessário um esquema terapêutico adequado para seu alívio, incluindo quantidades suficientes de analgésicos narcóticos. O tratamento da hipercalcemia é discutido no **Capítulo 424**.

120e

Carcinoma primário desconhecido

Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

O carcinoma primário desconhecido (CUP, de *carcinoma of unknown primary*) é uma neoplasia maligna comprovada por biópsia, no qual a localização anatômica do tumor primário não pode ser determinada apesar da investigação detalhada. O CUP é um dos dez cânceres mais comumente diagnosticados em todo o mundo e representa de 3 a 5% de todas as neoplasias malignas. A maioria dos investigadores limita o CUP aos cânceres de origem epitelial e não incluem os linfomas, os melanomas metastáticos e os sarcomas metastáticos, pois esses cânceres têm tratamentos específicos com base na histologia e no estágio para guiar o manejo.

O surgimento de exames de imagem sofisticados, imuno-histoquímica (IHQ) robusta e ferramentas de genoma e proteoma desafiou a designação de "desconhecido". Além disso, as terapias efetivas dirigidas em vários tipos de câncer mudaram o paradigma do empiricismo para a consideração de uma abordagem personalizada para o manejo do CUP. A razão pela qual alguns tumores se apresentam como CUP ainda é desconhecida. Uma hipótese é de que o tumor primário tenha regredido depois da disseminação metastática ou continue muito pequeno para ser detectado. É possível que o CUP faça parte de um continuum de apresentações das neoplasias malignas, no qual o tumor primário foi contido ou eliminado pelas defesas naturais do organismo. Por outro lado, o CUP pode constituir um fenômeno maligno específico que resulta na facilitação da disseminação metastática ou na ampliação da sobrevivência da célula metastática em comparação com a do tumor primário. Ainda é necessário determinar se as metástases do CUP definem realmente um clone genética e fenotipicamente ímpar para esse diagnóstico.

BIOLOGIA DO CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO

Os estudos que visaram uma única anormalidade nos tumores CUP não foram positivos. Alguns estudos mostraram anormalidades dos cromossomos 1 e 12, além de outras alterações citogenéticas complexas. A aneuploidia foi descrita em 70% dos pacientes com CUP do tipo adenocarcinoma ou carcinoma indiferenciado metastático. A expressão exagerada de vários genes, inclusive *Ras, bcl-2* (40%), *her-2* (11%) e *p53*

(26 a 53%), foi demonstrada nas amostras de CUP, mas essa alteração não parece afetar a resposta ao tratamento ou a sobrevida dos pacientes. A extensão da angiogênese do CUP em comparação com as metástases dos tumores primários conhecidos também foi avaliada, mas os resultados foram inconsistentes. Com a utilização da plataforma Sequenom (SQM) Massarray, um estudo de pacientes consecutivos com CUP mostrou que a taxa global de mutação era surpreendentemente baixa (18%). Nenhuma "nova" mutação de baixa frequência foi encontrada com a utilização de um painel de mutações que envolvia a via P13K/AKT, a via MEK, receptores e efetores posteriores. Contudo, é possível que novas técnicas de "sequenciamento profundo" em pacientes selecionados possam mostrar anormalidades consistentes.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação inicial do CUP tem dois objetivos: a busca do tumor primário com base na avaliação patológica das metástases e a determinação da extensão da doença. A história clínica detalhada dos pacientes com CUP é fundamental, com ênfase especial para cirurgias pregressas, lesões removidas e história familiar para avaliar a possibilidade de cânceres hereditários. O exame físico adequado com base na apresentação clínica também deve incluir toque retal nos homens e exames pélvico e das mamas nas mulheres.

Utilidade dos marcadores tumorais séricos e da citogenética A maioria dos marcadores tumorais (quando se encontram em níveis altos), como antígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*), CA-125, CA 19-9 e CA 15-3, é inespecífica e não ajuda a determinar a localização do tumor primário. Os homens que se apresentam com adenocarcinoma e metástases osteoblásticas devem fazer dosagem do antígeno prostático específico (PSA, de *prostate-specific antigen*). Nos indivíduos com carcinoma indiferenciado ou pouco diferenciado (principalmente tumores da linha média), os níveis altos da gonadotrofina coriônica humana β (β-hCG, d e *β-human chorionic gonadotropin*) e da α-fetoproteína (AFP) sugerem a possibilidade de um tumor de células germinativas (testicular) extragonadal. Com a disponibilidade da IHQ, é raro haver necessidade de estudos citogenéticos.

Utilidade dos exames de imagem Na ausência de contraindicações, uma tomografia computadorizada (TC) basal com contraste IV de tórax, abdome e pelve é o padrão de cuidados. Isso ajuda na busca pelo tumor primário, avalia a extensão da doença e seleciona os melhores locais para biópsia. Estudos mais antigos sugeriam que a localização do tumor primário poderia ser detectada em 20 a 35% dos pacientes submetidos à TC do abdome e da pelve, mas esses pacientes não podem ser considerados portadores de CUP de acordo com a definição atual. Esses estudos mais antigos também sugeriam que a prevalência dos tumores primários latentes fosse de 20%; com as técnicas mais sofisticadas de exame de imagem atuais, esse índice é ≤ 5%.

A mamografia deve ser realizada por todas as mulheres que se apresentam com adenocarcinomas metastáticos, principalmente nas pacientes com adenocarcinoma e linfadenopatia axilar isolada. A ressonância magnética (RM) das mamas é uma modalidade para avaliação das mulheres com adenopatia axilar e suspeita de carcinoma mamário primário desconhecido, quando a mamografia e a ultrassonografia (US) são negativas. Os resultados dessas modalidades de exames de imagem podem influenciar a abordagem cirúrgica, e a RM mamária negativa prevê baixa carga tumoral na mastectomia.

A investigação tradicional para carcinoma espinocelular e CUP cervical (linfadenopatia cervical sem tumor primário detectado) inclui TC ou RM e exames invasivos como laringoscopias direta e indireta, broncoscopia e endoscopia do trato gastrintestinal alto. Alguns especialistas recomendam a tonsilectomia ipsilateral (ou bilateral) de estadiamento para esses pacientes. A tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG-PET, de *18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) é útil nesse subgrupo de pacientes e pode ajudar a orientar a biópsia, determinar a extensão da doença, facilitar o tratamento apropriado, inclusive planejar os campos a serem irradiados, e ajudar a acompanhar a evolução da doença. A redução do campo irradiado de forma a incluir o tumor primário (quando é conhecido) e a linfadenopatia metastática reduz o risco de desenvolver xerostomia crônica. Vários estudos avaliaram a utilidade da PET em pacientes com CUP cervical epidermoide, e tumores primários de cabeça e pescoço foram identificados em cerca de 21 a 30%.

A contribuição diagnóstica da PET na investigação de outros tipos de CUP (além da linfadenopatia cervical) é controversa e não é recomendada como rotina. A PET-TC pode ser útil aos pacientes candidatos à intervenção cirúrgica para doença metastática isolada, tendo em vista que a existência de doença em outros locais além do tumor primário pode alterar o planejamento da intervenção cirúrgica.

Os exames invasivos como endoscopia alta, colonoscopia e broncoscopia devem ser limitados aos pacientes sintomáticos, ou aos casos em que há anormalidades laboratoriais, de imagem ou histopatológicas sugestivas de que essas técnicas resultem em índices altos de detecção do tumor primário.

Utilidade dos exames patológicos O exame histopatológico detalhado do tecido mais acessível à biópsia é fundamental à investigação dos pacientes com CUP. Em geral, consiste em coloração com hematoxilina-eosina e técnicas imuno-histoquímicas.

AVALIAÇÃO POR MICROSCOPIA ÓPTICA Os espécimes apropriados obtidos preferivelmente por biópsia de aspiração com agulha fina ou *core-needle* devem ser corados inicialmente com hematoxilina-eosina e examinados ao microscópio óptico. À microscopia óptica, 60 a 65% dos CUPs são classificados como adenocarcinomas, e 5% são carcinomas espinocelulares. As lesões restantes (30 a 35%) são adenocarcinomas ou carcinomas pouco diferenciados, ou neoplasia maligna pouco diferenciada. Uma porcentagem pequena das lesões é classificada como cânceres neuroendócrinos (2%), tumores mistos (carcinomas adenoescamosos ou sarcomatoides) ou neoplasias indiferenciadas **(Quadro 120e.1)**.

QUADRO 120e.1 PRINCIPAIS HISTOLOGIAS NO CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO

Histologia	Proporção, %
Adenocarcinoma bem-diferenciado ou moderadamente diferenciado	60
Carcinoma espinocelular	5
Adenocarcinoma pouco diferenciado, carcinoma pouco diferenciado	30
Tumores neuroendócrinos	2
Neoplasia maligna indiferenciada	3

UTILIDADE DAS ANÁLISES IMUNO-HISTOQUÍMICAS Os corantes imuno-histoquímicos são anticorpos marcados com peroxidase e dirigidos contra antígenos tumorais específicos, que são utilizados para definir a linhagem das células tumorais. O número de corantes imuno-histoquímicos disponíveis cresce sem parar. Entretanto, nos pacientes com CUP, mais não é necessariamente melhor, e esses anticorpos devem ser utilizados em combinação com a apresentação clínica e os exames de imagem do paciente para escolher o tratamento mais eficaz. A comunicação entre o clínico e o patologista é essencial. Nenhum corante é 100% específico, e devem ser evitados erros de interpretação por excesso. Os marcadores teciduais para PSA e tireoglobulina, que são positivos nos cânceres de próstata e tireoide, respectivamente, são os mais específicos do painel de marcadores disponíveis hoje. Contudo, esses cânceres raramente se evidenciam como CUP, razão pela qual a positividade desses exames pode ser baixa. A **Figura 120e.1** ilustra um algoritmo simples para a seleção dos marcadores imuno-histoquímicos utilizados nos pacientes com CUP. O **Quadro 120e.2** relaciona os exames que podem ser úteis para definir a linhagem das células tumorais com mais precisão. Os algoritmos mais abrangentes podem aumentar a precisão diagnóstica, mas também tornam o processo mais complexo. Com a utilização dos marcadores imuno-histoquímicos, a microscopia eletrônica (demorada e dispendiosa) raramente é necessária.

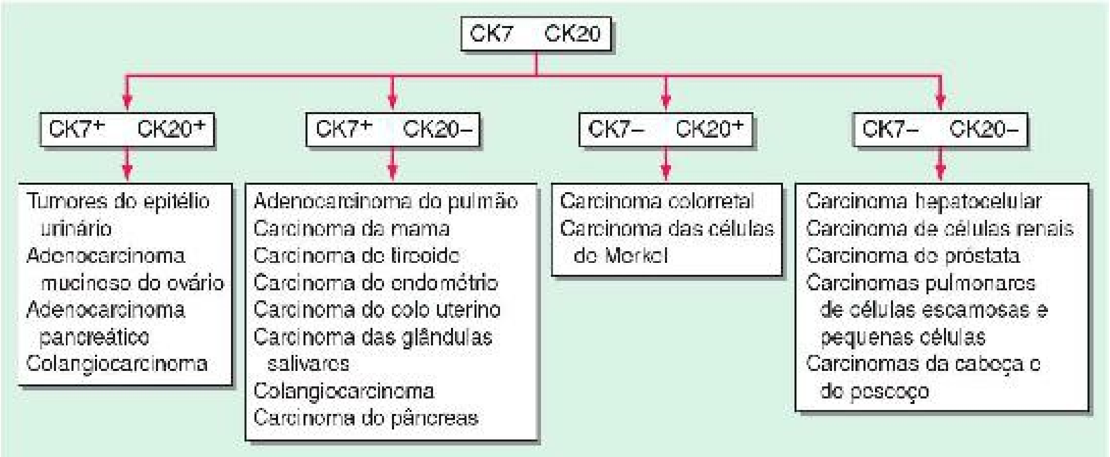
CK7 CK20
CK7+ CK20+
CK7+ CK20−
CK7− CK20+
CK7− CK20−
Tumores do epitélio urinário
Adenocarcinoma mucinoso do ovário
Adenocarcinoma pancreático
Colangiocarcinoma
Adenocarcinoma do pulmão
Carcinoma da mama
Carcinoma da tireoide
Carcinoma do endométrio
Carcinoma do colo uterino
Carcinoma das glândulas salivares
Colangiocarcinoma
Carcinoma do pâncreas
Carcinoma colorretal
Carcinoma das células de Merkel
Carcinoma hepatocelular
Carcinoma de células renais
Carcinoma de próstata
Carcinomas pulmonares de células escamosas e pequenas células
Carcinomas da cabeça e do pescoço

FIGURA 120e.1 **Utilidade dos marcadores de citoqueratina (CK7 e CK20)** na investigação do CUP.

QUADRO 120e.2 **COLORAÇÕES IMUNO-HISTOQUÍMICAS SELECIONADAS ÚTEIS NO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO (CUP)**

Provável perfil primário	IHQ comumente considerada para auxiliar o diagnóstico diferencial do CUP[a]
Mama	Receptor de estrogênio (ER), proteína da doença fibrocística macroscópica-15 (GCDFP-15), mamoglobina, Her-2/neu
Ovariano/mülleriano	Receptor de estrogênio (ER), gene do tumor de Wilms (WT-1), CK7, PAX8, PAX2
Adenocarcinoma do pulmão	Fator de transcrição da tireoide (TTF-1; coloração nuclear), napsina A, precursor da proteína surfactante A (SP-A1)
Células germinativas	β-hCG, AFP, OCT3/4, CKIT, CD30 (embrionário), SALL4
Próstata	PSA, α-metilacil-CoA-racemase/P504S (AMACR/P504S), P501S (prosteína) e antígeno de membrana específico da próstata (PSMA)
Intestinal	CK7, CK20, CDX-2, antígeno carcinoembrionário (CEA)
Neuroendócrino	Cromogranina, sinaptofisina, CD56
Sarcoma	Desmina (tumores desmoides), fator VIII (angiossarcomas), CD31, actina de músculo liso (leiomiossarcoma), MyoD1 (rabdomiossarcoma)
Renal	RCC, CD10, PAX8
Carcinoma hepatocelular	Hep par-1, arginase-1 (Arg-1), TTF-1 (coloração citoplasmática granular)
Melanoma	S100, vimentina, HMB-45, tirosinase e melan-A
Urotelial	CK7, CK20, trombomodulina
Mesotelioma	Calretinina, WT-1
Linfoma	Antígeno comum dos leucócitos (LCA), CD3, CD4, CD5, CD20, CD45
Carcinoma espinocelular (CEC)	p63, p40 (CEC de pulmão), CK5/6

[a] Padrões que surgem de coexpressões de colorações são melhores que colorações individuais para sugerir o local primário provável. Mesmo com a otimização, nenhum painel de IHQ é 100% sensível ou específico (p. ex., o carcinoma mucinoso de ovário pode exibir positividade com marcadores intestinais).

Abreviações: AFP, α fetoproteína; β-hCG, gonadotrofina coriônica humana β; CUP, carcinoma primário desconhecido; IHQ, imuno-histoquímica; PSA, antígeno prostático específico.

Existem > 20 subtipos de filamentos intermediários de citoqueratina (CK, de *cytokeratin*) com pesos moleculares diferentes e expressões diferenciadas nos vários tipos celulares e cânceres. Os anticorpos monoclonais para subtipos específicos de CK têm sido utilizados para ajudar a classificar os tumores de acordo com seu local de origem; os anticorpos para CK utilizados mais comumente nos pacientes com CUP são dirigidos contra a CK7 e a CK20. A CK7 está presente nos tumores de pulmão, ovários, endométrio, mamas e trato gastrintestinal superior, incluindo o câncer pancreaticobiliar, enquanto a CK20 é expressa normalmente pelos epitélios gastrintestinal e urinário, bem como pelas células de Merkel. O fator de transcrição nuclear CDX-2, produto do gene homeobox necessário à organogênese intestinal, é utilizado comumente para facilitar o diagnóstico dos adenocarcinomas gastrintestinais.

A coloração nuclear para fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1, de *thyroid transcription factor 1*) geralmente é positiva nos pacientes com cânceres do pulmão e da tireoide. Cerca de 68% dos adenocarcinomas e 25% dos tumores pulmonares espinocelulares têm coloração positiva para TTF-1 e isto ajuda a diferenciar entre um tumor primário e um adenocarcinoma metastático dos pacientes com derrame pleural, ou tumor do mediastino ou do parênquima pulmonar.

A proteína-15 da doença fibrosa cística macroscópica (uma proteína monomérica de 15 kDa) é um marcador da diferenciação apócrina detectado em 62 a 72% dos carcinomas da mama. A UROIII, a citoqueratina de alto peso molecular, a trombomodulina e a CK20 são marcadores utilizados para diagnosticar os tumores originados do epitélio urinário.

A IHQ é mais útil quando usada em grupos que geram padrões fortemente indicativos de determinados perfis. Por exemplo, os fenótipos TTF-1/CK7+ e CK20+/CDX-2+/CK7 têm sido relatados como altamente sugestivos de perfis de câncer de pulmão ou trato gastrintestinal inferior, respectivamente, embora esses padrões ainda não tenham sido validados de forma prospectiva na ausência de um câncer primário. A IHQ tem suas limitações; diversos fatores afetam a antigenicidade dos tecidos (recuperação de antígenos, processamento da amostra e fixação), a interpretação das colorações nos tumores (nuclear, citoplasmática, membrana) *versus* tecido normal, a variabilidade inter e intraobservadores e a heterogeneidade e inadequação dos tecidos (amostras de tamanhos pequenos). A comunicação com o patologista é fundamental para determinar se é benéfico obter mais tecido para a avaliação patológica.

UTILIDADE DA AVALIAÇÃO MOLECULAR DO TECIDO DE ORIGEM Na ausência de sítio primário conhecido, fica difícil desenvolver estratégias terapêuticas para os pacientes com CUP. Hoje, a positividade diagnóstica dos exames de imagem e da análise imunoquímica varia entre 20 e 30% nos pacientes com esse tipo de tumor. A utilização dos estudos da expressão gênica traz a promessa de aumentar significativamente esse índice. Os perfis de expressão gênica são obtidos mais comumente pela reação da transcriptase reversa quantitativa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, de *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) ou pelo microarranjo do DNA.

Os programas de rede neural têm sido utilizados para desenvolver algoritmos previsores com base nos perfis de expressão gênica. Em geral, utiliza-se um conjunto experimental de perfis gênicos obtidos dos cânceres conhecidos (preferencialmente de origem metastática) para treinar o software. Em seguida, o programa pode ser utilizado para prever a suposta origem de um tumor hipotético e, possivelmente, de um CUP verdadeiro. Os bancos de dados abrangentes de expressão gênica, disponíveis para as neoplasias malignas mais comuns, também podem ser úteis na investigação do CUP. Essas abordagens foram eficazes nos testes com cânceres primários conhecidos e suas metástases.

Exames de análise molecular do tecido de origem com base em RNA mensageiro (mRNA) ou microRNA têm sido estudados de forma prospectiva e retrospectiva no CUP. A maioria dos estudos de CUP avaliou o *desempenho* do teste, embora o desafio na validação da acurácia de um exame para CUP seja, por definição, que o diagnóstico do câncer primário não possa ser confirmado. Assim, as estimativas atuais da acurácia do teste no tecido de origem se baseiam em medidas indiretas, incluindo comparação com IHQ, apresentação clínica e aparência dos primários latentes. Com o uso dessas medidas, os exames sugerem um primário plausível em cerca de 70% dos pacientes estudados. O único estudo com base em desfechos clínicos é um estudo de um único braço que relatou uma sobrevida média de 12,5 meses para os pacientes que receberam terapia local específica conforme o resultado do exame. Não podem ser tiradas conclusões firmes de impacto terapêutico a partir desse estudo devido ao desenho não randomizado, aos vieses estatísticos, às variáveis de confusão incluindo o uso de linhas subsequentes de terapia (empírica) e à heterogeneidade dos pacientes com CUP. Há necessidade de estudos adicionais para uma melhor compreensão da influência clínica das ferramentas de análise do perfil do tecido de origem e da forma como esses exames complementam a IHQ e ajudam a guiar a terapia.

TRATAMENTO CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento dos pacientes com CUP ainda se encontra em processo de aperfeiçoamento, embora a passos lentos. A sobrevida mediana da maioria dos pacientes com CUP disseminado é de cerca de 6 a 10 meses. A quimioterapia sistêmica é a principal abordagem terapêutica utilizada na maioria dos casos de doença disseminada, mas a integração criteriosa da cirurgia, da radioterapia e mesmo dos períodos de acompanhamento é importante para o tratamento geral desses casos **(Figs. 120e.2 e 120e.3)**. Os fatores prognósticos incluem o nível de desempenho funcional, a localização e o número de metástases, a resposta à quimioterapia e os níveis séricos da lactato desidrogenase (LDH, de *lactate dehydrogenase*). Culine e colaboradores desenvolveram um modelo prognóstico que utiliza o nível de desempenho funcional e as concentrações séricas da LDH, possibilitando a classificação dos pacientes em dois subgrupos com evoluções divergentes. Será necessário realizar estudos prospectivos futuros com esse modelo prognóstico. Clinicamente, algumas etiologias do CUP estão incluídas no grupo de prognóstico favorável. Outros pacientes, inclusive os portadores de CUPs disseminados, têm prognóstico mais desfavorável.

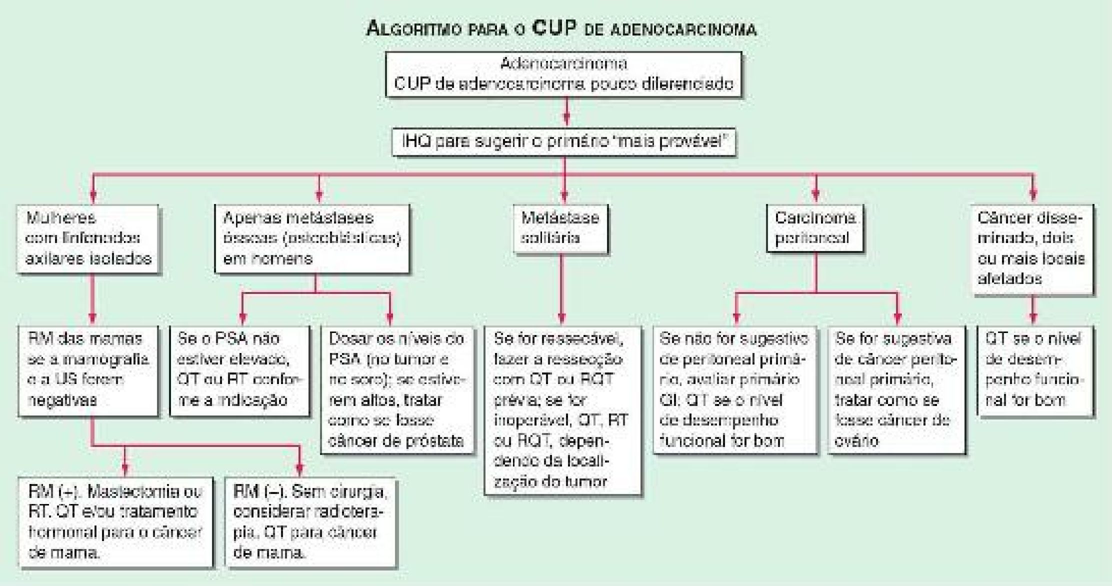
ALGORITMO PARA O CUP DE ADENOCARCINOMA
Adenocarcinoma
CUP de adenocarcinoma pouco diferenciado
IHQ para sugerir o primário "mais provável"
Mulheres com linfonodos axilares isolados
Apenas metástases ósseas (osteoblásticas) em homens
Metástase solitária
Carcinoma peritoneal
Câncer disseminado, dois ou mais locais afetados
RM das mamas se a mamografia e a US forem negativas
Se o PSA não estiver elevado, QT ou RT conforme a indicação
Dosar os níveis do PSA (no tumor e no soro); se estiverem altos, tratar como se fosse câncer de próstata
Se for ressecável, fazer a ressecção com QT ou RQT prévia; se for inoperável, QT, RT ou RQT, dependendo da localização do tumor
Se não for sugestivo de peritoneal primário, avaliar primário GI; QT se o nível de desempenho funcional for bom
Se for sugestiva de câncer peritoneal primário, tratar como se fosse câncer de ovário
QT se o nível de desempenho funcional for bom
RM (+). Mastectomia ou RT. QT e/ou tratamento hormonal para o câncer de mama.
RM (–). Sem cirurgia, considerar radioterapia. QT para câncer de mama.

FIGURA 120e.2 Algoritmo de tratamento para CUP de adenocarcinomas e adenocarcinomas pouco diferenciados. QT, quimioterapia; RQT, radioquimioterapia; IHQ, imuno-histoquímica; GI, gastrintestinal; RM, ressonância magnética; PSA, antígeno prostático específico; RT, radioterapia; US, ultrassonografia.

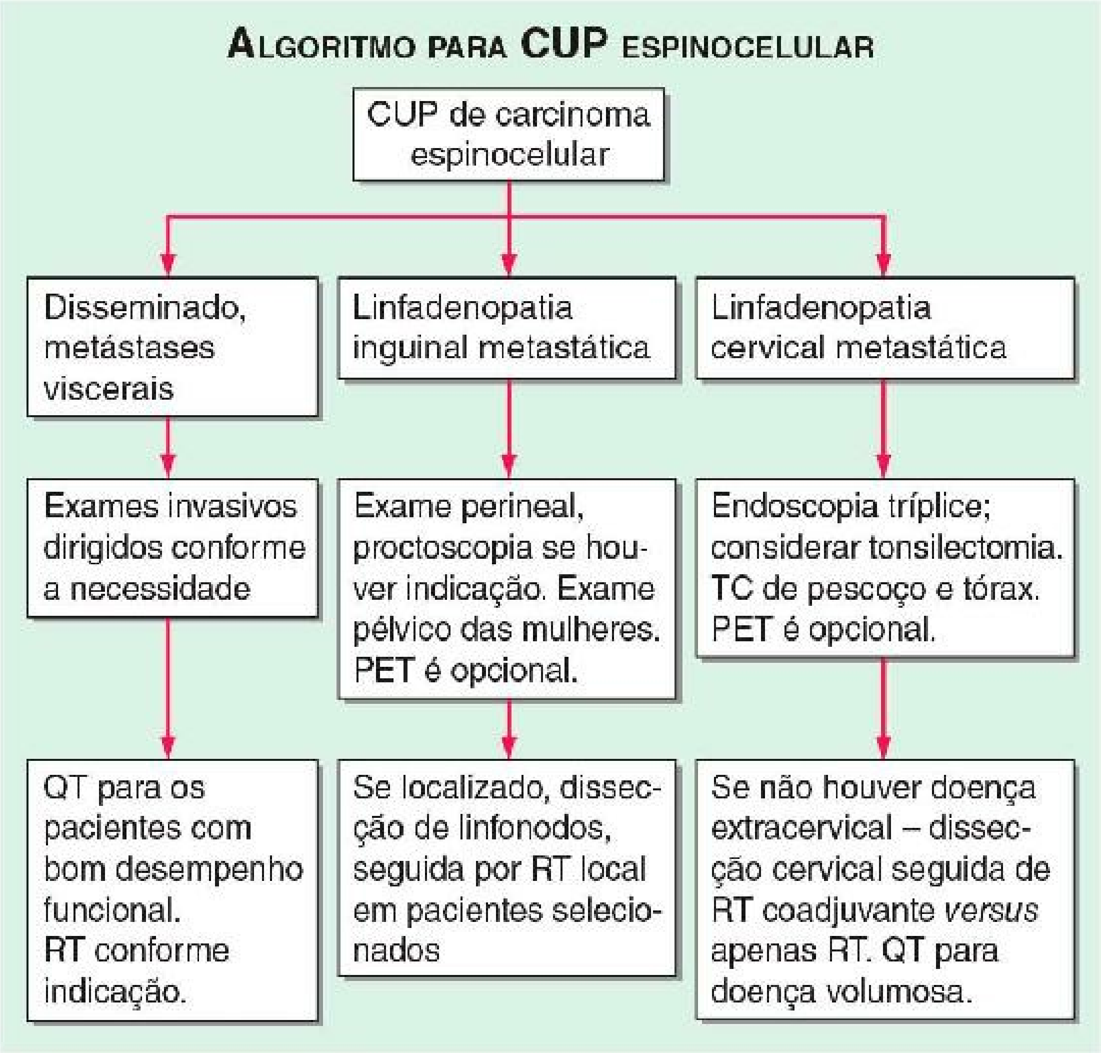
ALGORITMO PARA CUP ESPINOCELULAR
CUP de carcinoma espinocelular
Disseminado, metástases viscerais
Linfadenopatia inguinal metastática
Linfadenopatia cervical metastática
Exames invasivos dirigidos conforme a necessidade
Exame perineal, proctoscopia se houver indicação. Exame pélvico das mulheres. PET é opcional.
Endoscopia tríplice; considerar tonsilectomia. TC de pescoço e tórax. PET é opcional.
QT para os pacientes com bom desempenho funcional. RT conforme indicação.
Se localizado, dissecção de linfonodos, seguida por RT local em pacientes selecionados
Se não houver doença extracervical – dissecção cervical seguida de RT coadjuvante *versus* apenas RT. QT para doença volumosa.

FIGURA 120e.3 Algoritmo de tratamento para CUP de carcinoma espinocelular. QT, quimioterapia; TC, tomografia computadorizada; PET, tomografia por emissão de pósitrons; RT, radioterapia.

TRATAMENTO DE SUBGRUPOS FAVORÁVEIS DE CUP

Mulheres com adenopatia axilar isolada As mulheres com adenopatia axilar isolada e adenocarcinoma ou carcinoma em geral são tratadas como se tivessem câncer de mama no estágio II ou III, de acordo com os resultados da histopatologia. Essas pacientes devem ser submetidas a RM das mamas, caso a mamografia e a ultrassonografia sejam negativas. A radioterapia da mama ipsilateral está indicada se a RM mamária for positiva. A quimioterapia e/ou o tratamento hormonal são indicados de acordo com a idade da paciente (pré ou pós-menopausa), o volume da doença linfática e o padrão dos receptores hormonais (**Cap. 108**). É importante confirmar se a patologia sugere o perfil de um câncer de mama (morfologia, marcadores imuno-histoquímicos de mama incluindo receptor de estrogênios, mamoglobina, GCDFP-15 e expressão gênica de HER-2) antes de iniciar um programa de tratamento para câncer de mama.

MULHERES COM CARCINOMATOSE PERITONEAL

O termo *carcinoma seroso papilar peritoneal primário* (CSPP) tem sido utilizado para descrever o CUP com carcinomatose e indícios histopatológicos e laboratoriais (nível elevado do antígeno CA-125) de câncer de ovário, mas sem tumor ovariano primário detectado pela ultrassonografia transvaginal ou laparotomia. Alguns estudos sugeriram que o câncer de ovário e o CSPP, ambos de origem mülleriana, tenham perfis semelhantes de expressão gênica. Assim como ocorre com as mulheres portadoras de câncer de ovário, as pacientes com CSPP são candidatas à cirurgia citorredutora seguida de quimioterapia adjuvante com taxano e platina. Em um estudo retrospectivo de 258 mulheres com carcinomatose peritoneal submetidas à cirurgia citorredutora e à quimioterapia, 22% apresentaram respostas completas à quimioterapia; a sobrevida mediana foi de 18 meses (variação de 11 a 24 meses). Contudo, nem todos os casos de carcinomatose peritoneal das mulheres são de CSPP. A investigação histopatológica cuidadosa pode ajudar a diagnosticar um câncer de intestino grosso (CDX-2+, CK-20+, CK7-), do sistema pancreatobiliar ou mesmo um mesotelioma peritoneal (calretinina positiva).

CARCINOMA POUCO DIFERENCIADO COM LINFADENOPATIA NA LINHA MÉDIA

Os homens com carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado que se apresentam com linfadenopatia na linha média devem ser avaliados para as neoplasias malignas de células germinativas extragonadais. Quando são diagnosticados e tratados dessa forma, esses pacientes em geral têm respostas satisfatórias ao tratamento com poliquimioterapia à base de platina. Foram observadas taxas de resposta > 50% e taxas de sobrevida a longo prazo de 10 a 15%. Os pacientes mais idosos (principalmente fumantes) com linfadenopatia mediastinal têm mais chances de apresentar o perfil de um câncer de pulmão ou cabeça e pescoço.

CARCINOMA NEUROENDÓCRINO

O carcinoma neuroendócrino de baixo grau em geral tem evolução indolente, e as decisões terapêuticas baseiam-se nos sintomas do paciente e no volume do tumor. Os níveis urinários do 5-HIAA e séricos da cromogranina podem estar elevados e ser utilizados como marcadores. Em geral, o paciente é tratado apenas com análogos da somatostatina como forma de atenuar os sintomas causados pelos hormônios (diarreia, ruborização, náuseas). Os tratamentos locais específicos ou o tratamento sistêmico pode ser indicado apenas quando o paciente tem sintomas de dor localizada secundária ao crescimento significativo da metástase, ou quando as queixas relacionadas com os hormônios não podem ser controladas pelo tratamento endócrino. Os pacientes com carcinoma neuroendócrino de alto grau são tratados como se tivessem câncer pulmonar de pequenas células e respondem à quimioterapia; 20 a 25% têm respostas completas, e até 10% dos pacientes sobrevivem por mais de cinco anos.

CARCINOMA ESPINOCELULAR EVIDENCIADO POR LINFADENOPATIA CERVICAL

Os pacientes com carcinoma espinocelular em estágio inicial com envolvimento dos linfonodos cervicais são candidatos à dissecção ganglionar e à radioterapia, que podem resultar em sobrevida prolongada. O papel da quimioterapia para esses pacientes não está definido, embora a radioquimioterapia ou a quimioterapia de indução seja utilizada comumente e seja benéfica aos pacientes com doença linfática volumosa nos estágios N2/N3.

METÁSTASE SOLITÁRIA

Os pacientes com metástases solitárias também podem obter resultados satisfatórios com o tratamento. Alguns pacientes que se apresentam com doença locorregional são candidatos ao tratamento tríplice agressivo, que pode produzir intervalos longos sem a doença ou mesmo a cura em alguns casos.

HOMENS COM METÁSTASES ESQUELÉTICAS OSTEOBLÁSTICAS E ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ELEVADO

As metástases osteoblásticas isoladas constituem uma apresentação rara, e o nível sérico alto de PSA ou a coloração do tecido tumoral para PSA pode fornecer evidências comprobatórias do câncer de próstata nesses casos. Os pacientes com níveis altos são candidatos ao tratamento hormonal para câncer de próstata, embora seja importante excluir outros tumores primários (o câncer de pulmão é o mais comum).

TRATAMENTO DO CARCINOMA PRIMÁRIO DESCONHECIDO DISSEMINADO

Os pacientes que se apresentam com doença metastática no fígado, no cérebro e nas suprarrenais em geral têm prognósticos desfavoráveis. Os pacientes com carcinomatose peritoneal primária papilar podem ter um amplo diagnóstico diferencial, que é principalmente de perfil gastrintestinal e inclui perfis de estômago, apêndice, cólon e pancreaticobiliar.

Tradicionalmente, os protocolos de poliquimioterapia à base de platina têm sido utilizados para tratar os pacientes com CUP. Muitos regimes amplamente usados foram estudados nas últimas duas décadas; isso inclui paclitaxel-carboplatina, gencitabina-cisplatina, gencitabina-oxaliplatina e terapias baseadas em irinotecano e fluoropirimidina. Esses agentes quimioterápicos usados de forma empírica têm demonstrado uma taxa de resposta de 25 a 40%, e seu uso obtém sobrevidas médias de 6 a 13 meses.

Além dos subgrupos favoráveis, há um pequeno grupo de pacientes com uma IHQ definitiva. Esses pacientes em geral têm um único diagnóstico com base em sua apresentação clínico-patológica e costumam ser tratados para o provável tumor primário. Isso não garante uma resposta, embora aumente a probabilidade de resposta quando fármacos selecionados são escolhidos de uma classe de fármacos que sabidamente funcionam naquele tipo de câncer. Os pacientes que não se encontram nessas categorias são candidatos para regimes de amplo espectro com base em platina, ensaios clínicos e testes adicionais de genoma e proteoma experimentais. Atualmente, não há fármacos efetivos para diversos perfis de CUP, e os tratamentos se sobrepõem em alguns casos. Porém, à medida que novas terapias são desenvolvidas para outros cânceres conhecidos, o tecido de origem e a avaliação de características moleculares do tumor serão importantes e poderão direcionar tratamentos mais seletivos.

RESUMO

Os pacientes com CUP devem passar por uma investigação diagnóstica dirigida para descobrir o tumor primário com base nos dados clínicos e histopatológicos. Alguns subgrupos de pacientes definidos por critérios clínicos ou histológicos têm doença com prognóstico favorável e podem ser significativamente beneficiados pelo tratamento agressivo, que possivelmente consegue sobrevida prolongada. Contudo, para a maioria dos pacientes que se apresentam com CUP avançada, o prognóstico ainda é desfavorável porque há resistência rápida à terapia citotóxica disponível. O foco atual foi desviado das experiências de quimioterapia empírica para o esclarecimento do fenótipo metastático e do perfil do tecido de origem e a avaliação dos alvos moleculares dos pacientes com CUP.

121

Síndromes paraneoplásicas: endocrinológicas/hematológicas

J. Larry Jameson, Dan L. Longo

As células neoplásicas podem produzir uma variedade de produtos capazes de estimular respostas hormonais, hematológicas, dermatológicas e neurológicas. *Síndromes paraneoplásicas* é o termo utilizado para indicar distúrbios que acompanham tumores benignos ou malignos, mas que não estão relacionados diretamente com o efeito de massa ou com a invasão do tumor primário. Os tumores de origem neuroendócrina, como o carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e os tumores carcinoides, produzem uma ampla variedade de hormônios peptídeos e são causas comuns de síndromes paraneoplásicas. Entretanto, quase todos os tipos de tumor têm potencial para produção de hormônios ou citocinas, ou para indução de respostas imunológicas. Estudos criteriosos sobre a prevalência das síndromes paraneoplásicas indicaram que elas são mais comuns do que se supunha. Os sinais e sintomas, bem como as alterações metabólicas, associados aos distúrbios paraneoplásicos podem passar despercebidos no contexto de um câncer e seu tratamento. Como consequência, manifestações clínicas atípicas em pacientes com câncer devem levantar suspeitas sobre uma possível síndrome paraneoplásica. As síndromes endocrinológicas e hematológicas mais comuns associadas a neoplasias subjacentes serão discutidas neste capítulo.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ENDÓCRINAS

Etiologia Os hormônios podem ser produzidos por fontes eutópicas ou ectópicas. O termo *eutópico* refere-se à expressão de um hormônio a partir de seu tecido normal de origem, enquanto *ectópico* se refere à produção de hormônio a partir de uma fonte tecidual atípica. Por exemplo, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*) é expresso eutopicamente pelas células corticotrópicas da adeno-hipófise, mas pode ser expresso ectopicamente no CPPC. Muitos hormônios são produzidos em baixos níveis a partir de uma ampla variedade de tecidos, além de suas fontes endócrinas clássicas. Assim, a expressão ectópica refere-se, com frequência, a uma alteração quantitativa, e não a uma alteração absoluta na expressão tecidual. Entretanto, o termo *expressão ectópica* está firmemente arraigado e expressa uma fisiologia anormal associada à produção de hormônios por células neoplásicas. Além dos altos níveis de hormônio, a expressão ectópica caracteriza-se pela regulação anormal da produção hormonal (p. ex., defeito do controle por *feedback*) e do processamento de peptídeos (resultando em precursores grandes e não processados).

Uma ampla variedade de mecanismos moleculares foi sugerida como causa da produção hormonal ectópica. Em casos raros, rearranjos genéticos explicam a expressão hormonal aberrante. Por exemplo, a translocação do gene do paratormônio (*PTH*, de *parathyroid hormone*) pode resultar em níveis elevados de expressão de PTH em outros tecidos além da glândula paratireoide, porque o rearranjo genético coloca o gene do *PTH* sob controle de elementos reguladores atípicos. Há um fenômeno relacionado bem documentado ocorrendo em várias formas de leucemia e linfoma, em que rearranjos genéticos somáticos produzem vantagem no crescimento e alteram a diferenciação e a função celulares **(Cap. 134)**. Embora rearranjos genéticos causem alguns casos de produção hormonal ectópica, esse mecanismo é provavelmente raro, uma vez que muitos tumores estão associados à produção excessiva de diversos peptídeos. A desdiferenciação celular provavelmente está por trás da maioria dos casos de produção hormonal ectópica. Muitos tipos de câncer são pouco diferenciados, e certos produtos tumorais, como gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*), proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP, de *parathyroid hormone-related protein*) e alfafetoproteína, são típicos da expressão gênica em estágios mais precoces do desenvolvimento. Por outro lado, a propensão que determinados cânceres têm de produzir hormônios específicos (p. ex., os carcinomas de células escamosas produzem PTHrP) sugere que a desdiferenciação seja parcial ou que algumas vias seletivas estejam liberadas. Esses perfis de expressão provavelmente refletem modificações epigenéticas que alteram repressão transcricional, expressão de microRNA e outras vias que controlam a diferenciação celular.

No CPPC, a via de diferenciação foi relativamente bem definida. O fenótipo neuroendócrino é ditado em parte pelo fator de transcrição hélice-alça-hélice básicas (bHLH, de *basic-helix-loop-helix*), homólogo humano de achaete-scute 1 (hASH-1, de *human achaete-scute homologue 1*), expresso em níveis anormalmente altos no CPPC associado ao ACTH ectópico. A atividade do hASH-1 é inibida pelo *hairy enhancer of split 1* (HES-1) e pelas proteínas Notch, que também são capazes de induzir a interrupção do crescimento. Portanto, a expressão anormal desses fatores de transcrição relacionados com o desenvolvimento parece fornecer um elo entre proliferação e diferenciação celulares.

Se não resultasse em manifestações clínicas, a produção hormonal ectópica seria apenas um epifenômeno associado ao câncer. A produção excessiva e desregulada de hormônios, como ACTH, PTHrP ou vasopressina, pode gerar morbidade substancial e complicar o plano de tratamento oncológico. Além disso, as endocrinopatias paraneoplásicas às vezes são a manifestação de apresentação de câncer subjacente, e devem levar à investigação de tumor oculto.

Um grande número de síndromes endócrinas paraneoplásicas foi descrito, associando a produção excessiva de hormônios específicos a determinados tipos de tumores. Entretanto, certas síndromes recorrentes surgem a partir desse grupo **(Quadro 121.1)**. Entre as síndromes endócrinas paraneoplásicas mais comuns, estão a hipercalcemia por produção excessiva de PTHrP e outros fatores, a hiponatremia em razão do excesso de vasopressina e a síndrome de Cushing causada pela produção ectópica de ACTH.

QUADRO 121.1 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CAUSADAS POR PRODUÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIOS

Síndromes paraneoplásicas	Hormônio ectópico	Tipos tumorais característicos[a]
Comuns		
Hipercalcemia da malignidade	Proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP)	Células escamosas (cabeça e pescoço, pulmão e pele), mama, geniturinário, gastrintestinal
	1,25-di-hidroxivitamina D	Linfomas
	Paratormônio (PTH) (raro)	Pulmão, ovário
	Prostaglandina E_2 (PGE_2) (raro)	Renal, pulmonar
Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)	Vasopressina	Pulmão (células escamosas, pequenas células), gastrintestinal, geniturinário, ovário
Síndrome de Cushing	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Pulmão (pequenas células, carcinoide brônquico, adenocarcinoma, células escamosas), timo, ilhotas pancreáticas, carcinoma medular da tireoide
	Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (raro)	Ilhotas pancreáticas, carcinoide, pulmão, próstata
	Expressão ectópica de peptídeo inibidor gástrico (GIP), hormônio luteinizante (LH)/gonadotrofina coriônica humana (hCG), outros receptores ligados à proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Menos comuns		
Hipoglicemia não de células das ilhotas	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGF-II)	Tumores mesenquimais, sarcomas, suprarrenais, hepáticos, gastrintestinais, renais, prostáticos
	Insulina (raro)	Colo uterino (carcinoma de pequenas células)
Feminização em	hCG[b]	Testículos (embrionário, seminomas),

homens		germinomas, coriocarcinoma, pulmão, fígado, ilhotas pancreáticas
Diarreia ou hipermotilidade intestinal	Calcitonina[c]	Pulmão, cólon, mama, carcinoma medular da tireoide
	Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)	Pâncreas, feocromocitoma, esôfago
Raras		
Osteomalacia oncogênica	Fosfatonina (fator de crescimento do fibroblasto 23 [FGF23])	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmão
Acromegalia	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Ilhotas pancreáticas, carcinoides brônquicos e outros carcinoides
	Hormônio do crescimento (GH)	Pulmão, ilhotas pancreáticas
Hipertireoidismo	Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	Mola hidatiforme, tumores embrionários, estroma ovariano
Hipertensão arterial	Renina	Tumores justaglomerulares, rins, pulmão, pâncreas, ovário

[a] Estão listados apenas os tipos tumorais mais comuns. Para a maioria das síndromes com hormônios ectópicos, há relatos com uma lista extensa de tumores capazes de produzir um ou mais hormônios.

[b] A hCG é produzida de forma eutópica por tumores trofoblásticos. Determinados tumores produzem quantidades desproporcionais das subunidades hCG α ou hCG β. Níveis elevados de hCG raramente causam hipertireoidismo em razão da ligação fraca com os receptores do TSH.

[c] A calcitonina é produzida de forma eutópica pelo carcinoma medular da tireoide, sendo usada como marcador tumoral.

HIPERCALCEMIA CAUSADA POR PRODUÇÃO ECTÓPICA DE PROTEÍNA RELACIONADA COM O PARATORMÔNIO

(Ver também Cap. 424.)

Etiologia A hipercalcemia humoral do câncer (HHC) ocorre em até 20% dos pacientes com câncer. Ela é mais comum nos cânceres de pulmão, cabeça e pescoço, pele, esôfago, mama e trato geniturinário e nos casos de mieloma múltiplo e linfomas. Há diversas causas humorais distintas de HHC, mas o fenômeno está mais frequentemente associado à produção excessiva de PTHrP. Além de atuar como fator humoral circulante, muitas metástases ósseas (p. ex., metástases do câncer de mama, mieloma múltiplo) podem produzir PTHrP, ocasionando osteólise local e hipercalcemia. A PTHrP também pode afetar o início e a progressão de tumores atuando por meio de vias pró-sobrevida e da quimiocina.

A PTHrP está estruturalmente relacionada com o PTH e se liga a seu receptor, o que explica as características bioquímicas semelhantes entre a HHC e o hiperparatireoidismo. A PTHrP desempenha um papel fundamental no desenvolvimento ósseo, além de regular a proliferação e a diferenciação celulares em outros tecidos, como pele, medula óssea, mama e folículos pilosos. O mecanismo de indução da PTHrP no câncer não está compreendido por completo; entretanto, os tecidos tumorais comumente associados à HHC normalmente produzem PTHrP durante o desenvolvimento ou a renovação celular. A expressão de PTHrP é estimulada pelas vias de sinalização hedgehog e por fatores de transcrição Gli que são ativos em muitos cânceres. O fator de crescimento transformador beta (TGF-β, de *transforming growth factor β*), produzido por muitos tumores, também estimula a PTHrP, em parte ao ativar a via de transcrição Gli. Mutações em determinados oncogenes, como o *Ras*, também podem ativar a expressão de PTHrP. No linfoma de células T de adultos, a proteína transativadora Tax produzida pelo vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1, de *human T cell lymphotropic virus 1*) estimula a atividade promotora da PTHrP. As lesões ósseas metastáticas são mais propensas a produzir PTHrP do que as metástases para outros tecidos, sugerindo que o osso produza fatores (p. ex., TGF-β) que aumentem a produção de PTHrP, ou que as metástases produtoras de PTHrP possuam uma vantagem de crescimento seletiva no osso. A PTHrP ativa a via pró-sobrevivência AKT e o receptor de quimiocina CXCR4. Portanto, a produção de PTHrP pode ser estimulada por mutações nos oncogenes, expressão alterada dos fatores de transcrição virais ou celulares e fatores de crescimento locais. Além de seu papel na HHC, a via da PTHrP talvez seja um alvo para intervenção terapêutica com o objetivo de impedir o crescimento do câncer.

Outra causa relativamente comum de HHC é a produção excessiva de 1,25-di-hidroxivitamina D. Assim como os distúrbios granulomatosos associados à hipercalcemia, os linfomas podem produzir uma enzima que converte a 25-hidroxivitamina D na forma mais ativa, 1,25-di-hidroxivitamina D, aumentando a absorção gastrintestinal de cálcio. Outras causas de HHC são a produção de citocinas osteolíticas e de mediadores inflamatórios mediada pelo tumor.

Manifestações clínicas A apresentação típica da HHC é a de um paciente com diagnóstico de câncer em que a hipercalcemia é um achado em exames laboratoriais de rotina. Com menor frequência, a hipercalcemia é o sinal inicial de apresentação do câncer. Em especial quando os níveis de cálcio se mostram acentuadamente aumentados (> 3,5 mmol/L [> 14 mg/dL]), os pacientes podem apresentar fadiga, alterações do estado mental, desidratação ou sintomas de nefrolitíase.

Diagnóstico Entre as características que reforçam a hipótese de HHC, em oposição ao hiperparatireoidismo primário, estão câncer diagnosticado, hipercalcemia de início recente e níveis séricos de cálcio muito elevados. Assim como no hiperparatireoidismo, a hipercalcemia causada pela PTHrP é acompanhada por hipercalciúria e hipofosfatemia. Os pacientes com HHC caracteristicamente apresentam alcalose metabólica, e não a acidose hiperclorêmica encontrada no hiperparatireoidismo. A medição do PTH é útil para excluir hiperparatireoidismo primário; o nível de PTH deve estar suprimido na HHC. Um nível elevado de PTHrP confirma o diagnóstico, tendo sido constatado aumento em cerca de 80% dos pacientes hipercalcêmicos com câncer. Os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D podem estar aumentados nos pacientes com linfoma.

TRATAMENTO HIPERCALCEMIA HUMORAL DO CÂNCER

O tratamento da HHC inicia-se com a retirada do excesso de cálcio da dieta, dos medicamentos ou das soluções intravenosas. Utiliza-se hidratação com soro fisiológico (normalmente 200 a 500 mL/h) para diluir o cálcio sérico e estimular a eliminação de cálcio na urina; é preciso cautela nos pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal. A diurese forçada com furosemida (20 a 80 mg IV em doses crescentes) ou outros diuréticos de alça pode aumentar a excreção de cálcio, mas tem relativamente pouco valor, exceto na hipercalcemia que ameace a vida. Os diuréticos de alça devem ser administrados apenas após reidratação completa e com monitoração cuidadosa do balanço hídrico. Deve-se administrar fósforo por via oral (p. ex., Neutra-Phos 250 mg 3 a 4 vezes/dia) até que seu nível sérico esteja > 1 mmol/L (> 3 mg/dL). Os bisfosfonatos, como o pamidronato (60 a 90 mg IV), o zoledronato (4 a 8 mg IV) e o etidronato (7,5 mg/kg/dia VO durante 3 a 7 dias consecutivos), podem reduzir o cálcio sérico em 1 a 2 dias e suprimir a liberação de cálcio por várias semanas. Infusões de bifosfonatos podem ser repetidas, ou bisfosfonatos orais podem ser usados no tratamento crônico. A possibilidade de diálise deve ser considerada nos casos com hipercalcemia grave quando a hidratação com solução salina e os tratamentos com bisfosfonatos não forem possíveis ou tenham resultados muito lentos. Os agentes usados antigamente, como a calcitonina e a mitramicina, têm pouca utilidade atualmente após a introdução dos bisfosfonatos. A calcitonina (2 a 8 U/kg SC a cada 6 a 12 h) deve ser considerada quando for necessária correção rápida de hipercalcemia grave. A hipercalcemia associada a linfomas, mieloma múltiplo ou leucemia pode responder ao tratamento com glicocorticoides (p. ex., 40 a 100 mg de prednisona VO fracionados em quatro doses).

VASOPRESSINA ECTÓPICA: SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO ASSOCIADA A TUMOR

(Ver também Cap. 63.)

Etiologia A vasopressina é um hormônio antidiurético normalmente produzido pela neuro-hipófise. A produção ectópica de vasopressina por tumores é uma causa comum da síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH, de *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*), ocorrendo em pelo menos metade dos pacientes com CPPC. A SIADH também pode ser causada por diversas doenças não neoplásicas, incluindo traumatismo do sistema nervoso central (SNC), infecções e medicamentos **(Cap. 404)**. As respostas compensatórias à SIADH, como diminuição da sede, podem minorar o desenvolvimento de hiponatremia. Contudo, com a produção prolongada da vasopressina em excesso, é possível que o sensor de osmolalidade (osmostat) controlador da sede e a secreção de vasopressina hipotalâmica sejam zerados. Além disso, é possível que a ingestão de água livre, por via oral ou intravenosa, rapidamente agrave a hiponatremia em razão da redução da diurese renal.

Os tumores com características neuroendócrinas, como o CPPC e os tumores carcinoides, são as fontes mais comuns de produção ectópica de vasopressina, mas também ocorrem em outras formas de câncer de pulmão e em lesões do SNC, nos cânceres de cabeça e pescoço, bem como em cânceres geniturinários, gastrintestinais e ovarianos. O mecanismo de ativação do gene da vasopressina em tais tumores é desconhecido, mas frequentemente envolve a expressão concomitante do gene da ocitocina adjacente, sugerindo a desrepressão desse *locus*.

Manifestações clínicas A maioria dos pacientes com secreção ectópica de vasopressina é assintomática e identificada em razão da presença de hiponatremia nos testes bioquímicos de rotina. Os sintomas podem incluir fraqueza, letargia, náuseas, confusão, depressão do estado mental e convulsões. A gravidade dos sintomas reflete a rapidez da instalação, assim como a gravidade da hiponatremia. A hiponatremia em geral evolui lentamente, mas pode ser exacerbada por hidratação intravenosa ou pela instituição de novos medicamentos.

Diagnóstico As características diagnósticas da produção ectópica de vasopressina são as mesmas de outras causas de SIADH **(Caps. 63 e 404)**. Ocorrem hiponatremia e diminuição da osmolalidade sérica quando a osmolalidade urinária se encontra inapropriadamente normal ou aumentada. A excreção urinária de sódio estará normal ou aumentada a menos que haja depleção de volume. Devem ser afastadas outras causas de hiponatremia, como as disfunções renal, suprarrenal ou tireóidea. As fontes fisiológicas de estimulação da vasopressina (lesões do SNC, doença pulmonar, náuseas) e os mecanismos circulatórios adaptativos (hipotensão, insuficiência cardíaca, cirrose hepática), assim como fármacos, incluindo vários agentes quimioterápicos, também devem ser considerados causas possíveis de hiponatremia. A dosagem da vasopressina em geral é desnecessária para definir o diagnóstico.

TRATAMENTO

VASOPRESSINA ECTÓPICA: SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO ASSOCIADA A TUMOR

A maioria dos pacientes com produção ectópica de vasopressina desenvolve hiponatremia ao longo de algumas semanas ou meses. O distúrbio deve ser corrigido gradualmente, a não ser que o estado mental se encontre alterado ou que haja risco de convulsões. O tratamento do câncer subjacente pode reduzir a produção ectópica de vasopressina, mas essa resposta, caso ocorra, é lenta. A restrição hídrica para um volume inferior ao débito urinário, somado às perdas insensíveis, costuma ser suficiente para corrigir a hiponatremia parcialmente. Entretanto, é necessário monitoramento rígido da quantidade e da qualidade dos líquidos consumidos ou administrados por via intravenosa para que a restrição hídrica seja eficaz. Comprimidos de sal e solução salina não são úteis, a não ser que haja depleção de volume. A demeclociclina (150 a 300 mg VO, 3 a 4 vezes/dia) pode ser usada para inibir a ação da vasopressina no túbulo distal renal, mas o início de ação é relativamente lento (1 a 2 semanas). A conivaptana, um antagonista do receptor não peptídeo V_2, pode ser administrada pelas vias oral (20 a 120 mg 2 vezes/dia) ou intravenosa (10 a 40 mg) e é particularmente efetiva quando usada em combinação com restrição hídrica na hiponatremia euvolêmica. A tolvaptana (15 mg VO diariamente) é outro antagonista da vasopressina. A dose pode ser aumentada para 30 a 60 mg/dia em função da resposta. A hiponatremia grave (Na < 115 mEq/L) ou os casos com alterações do estado mental podem exigir tratamento com solução salina hipertônica (a 3%) ou solução salina normal em conjunto com furosemida para aumentar a depuração de água livre. A taxa de correção de sódio deve ser lenta (0,5 a 1 mEq/L por hora) para evitar alterações hídricas rápidas e a possível ocorrência de mielinólise central da ponte.

SÍNDROME DE CUSHING CAUSADA POR PRODUÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

(Ver também Cap. 406.)

Etiologia A produção ectópica de ACTH representa 10 a 20% dos casos de síndrome de Cushing. A síndrome é particularmente comum nos tumores neuroendócrinos. O CPPC é a causa mais comum de produção ectópica de ACTH, seguido pelos carcinoides brônquico e tímico, tumores de células da ilhota, outros carcinoides e feocromocitoma. A produção ectópica de ACTH é causada por aumento da expressão do gene da pro-opiomelanocortina (*POMC*), que codifica o ACTH, em conjunto com hormônio estimulador dos melanócitos (MSH, de *melanocyte-stimulating hormone*), β-lipotropina e vários outros peptídeos. Em diversos tumores, há expressão abundante, porém aberrante do gene *POMC* a partir de um promotor interno, proximal ao terceiro éxon, que codifica o ACTH. Entretanto, como esse produto não possui a sequência de sinalização necessária ao processamento da proteína, não é secretado. Já o aumento da produção de ACTH acontece com a expressão menos abundante, mas não regulada, de *POMC* a partir do mesmo sítio promotor usado na hipófise. No entanto, como os tumores não possuem várias das enzimas necessárias para processar o polipeptídeo POMC, este normalmente é liberado como múltiplos fragmentos grandes e biologicamente inativos em conjunto com quantidades relativamente pequenas de ACTH ativo e totalmente processado.

Raramente, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) é produzido por tumores das células das ilhotas pancreáticas, CPPC, câncer medular da tireoide, tumores carcinoides ou carcinoma da próstata. Quando seus níveis são suficientemente altos, o CRH pode causar hiperplasia da hipófise pela corticotrofina e síndrome de Cushing. Os tumores produtores de CRH algumas vezes também produzem ACTH, aumentando a possibilidade de um mecanismo parácrino para a produção de ACTH.

Um mecanismo distinto para a síndrome de Cushing independente do ACTH envolve a expressão ectópica de vários receptores acoplados à proteína G nos nódulos suprarrenais. A expressão ectópica do receptor do peptídeo inibidor gástrico (GIP, de *gastric inhibitory peptide*) é o exemplo mais bem caracterizado de tal mecanismo. Nesse caso, as refeições induzem a secreção de GIP, que inapropriadamente estimula o crescimento suprarrenal e a produção de glicocorticoides.

Manifestações clínicas As manifestações clínicas de hipercortisolemia são detectadas apenas em uma pequena fração dos pacientes com produção ectópica de ACTH comprovada. Os pacientes com síndrome de ACTH ectópico geralmente manifestam de forma menos evidente o ganho de peso e a redistribuição centrípeta da gordura, provavelmente porque a exposição aos glicocorticoides em excesso é relativamente breve e porque a caquexia reduz a propensão ao ganho de peso, bem como à deposição de gordura. A síndrome de ACTH ectópico está associada a várias manifestações clínicas que a distinguem de outras causas de síndrome de Cushing (p. ex., adenomas hipofisários, adenomas da suprarrenal, excesso iatrogênico de glicocorticoides). As manifestações metabólicas da síndrome de ACTH ectópico são caracterizadas por retenção hídrica e hipertensão arterial, hipopotassemia, alcalose metabólica, intolerância à glicose e, ocasionalmente, psicose causada por esteroides. Os níveis muito elevados de ACTH com frequência causam hiperpigmentação, e a atividade do MSH, derivada do peptídeo precursor POMC, também se mostra aumentada. Os níveis extraordinariamente altos de glicocorticoides em pacientes com fontes ectópicas de ACTH podem acarretar fragilidade cutânea acentuada e formação fácil de equimoses. Além disso, altos níveis de cortisol com frequência sobrepujam a enzima renal 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo II, que normalmente inativa o cortisol e o impede de se ligar aos receptores renais de mineralocorticoides. Em consequência, além do excesso de mineralocorticoides secundário à estimulação pelo ACTH da glândula suprarrenal, os altos níveis de cortisol exercem atividade por meio do receptor de mineralocorticoides, ocasionando hipopotassemia grave.

Diagnóstico O diagnóstico da síndrome de ACTH ectópico em geral não é difícil de ser feito no contexto de um câncer diagnosticado. Os níveis urinários de cortisol livre oscilam, mas normalmente estão 2 a 4 vezes acima do normal, e o nível plasmático de ACTH em geral é > 22 pmol/L (> 100 pg/mL). O achado de ACTH em níveis de supressão exclui o diagnóstico e indica uma causa independente do ACTH para a síndrome de Cushing (p. ex., glicocorticoides suprarrenal ou exógeno). Ao contrário do que ocorre com as fontes hipofisárias de ACTH, a maioria das fontes ectópicas desse hormônio não responde à supressão com glicocorticoides. Portanto, a administração de altas doses de dexametasona (8 mg VO) suprime o cortisol sérico às 8 horas (diminuição de 50% com relação ao valor basal) em cerca de 80% dos adenomas hipofisários produtores de ACTH, mas não suprime o ACTH ectópico em cerca de 90% dos casos. Os tumores carcinoides brônquicos e outros tumores carcinoides são exceções comprovadas para essas diretrizes gerais, uma vez que tais fontes ectópicas de ACTH podem apresentar regulação do tipo *feedback* indistinguível da observada nos adenomas hipofisários, como a supressão por altas doses de dexametasona e a resposta do ACTH ao bloqueio suprarrenal com metirapona. Se necessário, o cateterismo do seio petroso pode ser usado para investigar um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH quando a origem do ACTH não for evidente. Após estimulação com CRH, uma relação de 3:1 entre o ACTH no seio petroso e o na periferia é altamente sugestiva de uma fonte hipofisária de ACTH. Os exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) também são úteis na investigação em caso de suspeita de lesões carcinoides, permitindo a biópsia e a caracterização da produção hormonal usando corantes especiais. Se disponíveis, a tomografia por emissão de pósitrons e a cintilografia com octreotida podem identificar a origem da produção de ACTH.

TRATAMENTO SÍNDROME DE CUSHING CAUSADA PELA PRODUÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

A morbidade associada à síndrome de ACTH ectópico pode ser substancial. É possível que os pacientes se apresentem com depressão ou com alterações da personalidade em razão de níveis excessivos de cortisol. Os transtornos metabólicos, como o diabetes melito e a hipopotassemia, podem agravar a fadiga. A dificuldade de cicatrização e a predisposição às infecções podem complicar o tratamento cirúrgico dos tumores, e as infecções oportunistas, causadas por microrganismos como *Pneumocystis carinii* e micoses, muitas vezes são a causa da morte nos pacientes com produção ectópica de ACTH. Esses pacientes provavelmente apresentam aumento do risco de tromboembolismo venoso, refletindo a combinação dos perfis característicos do quadro de câncer e da alteração dos fatores de coagulação. De acordo com o prognóstico e o planejamento do tratamento do câncer subjacente, com frequência indicam-se medidas para redução dos níveis de cortisol. O tratamento do câncer subjacente pode reduzir os níveis de ACTH, mas raramente de forma suficiente para normalizar o cortisol. A adrenalectomia não é uma medida prática para a maioria dos pacientes, mas deve ser considerada durante a cirurgia para tratamento do câncer ou se o tumor subjacente não for passível de ressecção e o prognóstico for de resto favorável (p. ex., tumor carcinoide). O tratamento clínico com cetoconazol (300 a 600 mg VO 2 vezes/dia), metirapona (250 a 500 mg VO 6/6 h), mitotano (3 a 6 g VO fracionados em 4 doses tituladas para manter uma baixa produção de cortisol) ou outros agentes capazes de bloquear a síntese ou a ação dos esteroides é, com frequência, considerado a estratégia mais prática para tratar o hipercortisolismo associado à produção ectópica de ACTH. A reposição de glicocorticoides deve ser realizada para evitar insuficiência suprarrenal **(Cap. 406)**. Infelizmente, em muitos pacientes, a doença evolui a despeito do bloqueio clínico.

HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR TUMOR E CAUSADA POR PRODUÇÃO EXCESSIVA DE FATOR DO CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO II

(Ver também Cap. 420.) Tumores mesenquimais, hemangiopericitomas, tumores hepatocelulares, carcinomas suprarrenais e vários outros grandes tumores podem produzir quantidades excessivas do precursor do fator do crescimento semelhante à insulina tipo II (IGF-II, de *insulin-like growth factor type II*), que se liga fracamente aos receptores de insulina e fortemente aos receptores IGF-I, e produz efeitos semelhantes aos da insulina. O gene IGF-II localiza-se em um *locus* no cromossomo 11p15 normalmente excluído por impressão gênica (i.e., expressa-se exclusivamente o alelo de um único genitor). A expressão bialélica do gene IGF-II ocorre em um subgrupo de tumores, sugerindo perda da metilação e da impressão como um mecanismo de indução do gene. Além da produção aumentada de IGF-II, a biodisponibilidade de IGF-II mostra-se aumentada em razão de alterações complexas nas proteínas de ligação circulantes. O aumento de IGF-II suprime o hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*) e a insulina, resultando em redução da proteína 3 de ligação ao IGF (IGFBP-3, de *IGF binding protein 3*), de IGF-I e da subunidade acidolábil (LAS). A redução em LAS e IGFBP-3, que normalmente sequestram IGF-II, faz este último deslocar-se para um pequeno complexo circulante, o qual tem maior acesso aos tecidos-alvo da insulina. Por esse motivo, o nível circulante de IGF-II pode não estar muito elevado e, ainda assim, causar hipoglicemia. Além da hipoglicemia mediada por IGF-II, os tumores podem ocupar uma porção do fígado suficiente para causar diminuição da gliconeogênese.

Na maioria dos casos, o tumor causador de hipoglicemia é clinicamente evidente (em geral com tamanho > 10 cm), e a hipoglicemia ocorre em jejum. O diagnóstico é feito pela comprovação de baixos níveis glicêmicos com supressão de insulina em associação a sintomas de hipoglicemia. Os níveis séricos de IGF-II podem não estar aumentados (os ensaios de IGF-II podem não detectar os precursores de IGF-II). Na maioria desses tumores é encontrado aumento na expressão do RNA mensageiro (mRNA) do IGF-II. As medicações que possam estar associadas à hipoglicemia devem ser eliminadas. Quando possível, o tratamento da neoplasia maligna subjacente pode reduzir a predisposição à hipoglicemia. Refeições frequentes e a administração de glicose IV, em especial durante o sono ou o jejum, com frequência são necessárias para prevenir hipoglicemia. Glucagon e glicocorticoides também foram utilizados para aumentar a produção de glicose.

GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA

A hCG é composta das subunidades α e β, podendo ser produzida como hormônio completo e biologicamente ativo, ou como subunidades não combinadas biologicamente inertes. A produção ectópica de hCG completa ocorre com mais frequência em associação a tumores embrionários de testículo, tumores de células germinativas, germinomas extragonadais, câncer de pulmão, hepatoma e tumores das ilhotas pancreáticas. A produção eutópica de hCG ocorre nas neoplasias malignas trofoblásticas. A produção da subunidade α da hCG é particularmente comum no câncer pulmonar e no câncer das ilhotas pancreáticas. Nos homens, níveis elevados de hCG estimulam a esteroidogênese e a atividade da aromatase nas células testiculares de Leydig, resultando em aumento da produção de estrogênio e desenvolvimento de ginecomastia. A puberdade precoce em meninos ou a ginecomastia em homens devem levar à medição da hCG e à consideração acerca da presença de tumor testicular ou outra fonte de produção ectópica de hCG. A maioria das mulheres é assintomática. A hCG é facilmente dosada. O tratamento deve ser direcionado para o câncer subjacente.

OSTEOMALACIA ONCOGÊNICA

A osteomalacia oncogênica hipofosfatêmica, também denominada osteomalacia induzida por tumor (OIT), caracteriza-se por níveis de fósforo acentuadamente reduzidos e perda renal de fosfato, resultando em fraqueza muscular, dor óssea e osteomalacia. Os níveis séricos de cálcio e PTH são normais, e o de 1,25-di-hidroxivitamina D é baixo. A osteomalacia oncogênica em geral é causada por tumores mesenquimais benignos, como os hemangiopericitomas, fibromas e tumores de células gigantes, com frequência de extremidades ou da cabeça. Também foi descrita estando relacionada com sarcomas e nos pacientes com cânceres da próstata e do pulmão. A ressecção do tumor reverte o distúrbio, o que confirma sua base humoral. O fator fosfatúrico circulante é chamado de *fosfatonina* – fator que inibe a reabsorção tubular renal de fosfato e a conversão renal de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D. A fosfatonina foi identificada como fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23, de *fibroblast growth factor 23*). Os níveis de FGF23 mostram-se aumentados em alguns pacientes com osteomalacia osteogênica. O FGF23 forma um complexo ternário com a proteína klotho e os receptores FGF renais para reduzir a reabsorção renal de fosfato. O tratamento envolve remoção do tumor, se possível, e suplementação com fosfato e vitamina D. O tratamento com octreotida reduz a perda de fosfato em alguns pacientes com tumores que expressam o subtipo 2 do receptor de somatostatina. As cintilografias com octreotida também podem ser úteis para detectar esses tumores.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICAS

O aumento nas contagens de granulócitos, plaquetas e eosinófilos que ocorre na maioria dos pacientes com distúrbios mieloproliferativos é causado pela proliferação de elementos mieloides em razão da doença subjacente, não podendo ser considerado uma síndrome paraneoplásica. Nos pacientes com tumores sólidos, as síndromes paraneoplásicas hematológicas não estão tão bem caracterizadas quanto as síndromes endócrinas, uma vez que o(s) hormônio(s) ectópico(s) ou as citocinas responsáveis ainda não foram identificados na maioria desses tumores **(Quadro 121.2)**. A extensão das síndromes paraneoplásicas acompanha a evolução do câncer.

QUADRO 121.2 **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS**

Síndrome	Proteínas	Cânceres caracteristicamente associados à síndrome
Eritrocitose	Eritropoetina	Cânceres renais, hepatocarcinoma, hemangioblastomas cerebelares
Granulocitose	G-CSF, GM-CSF, IL-6	Câncer de pulmão, câncer gastrintestinal, câncer de ovário, câncer geniturinário, doença de Hodgkin
Trombocitose	IL-6	Câncer de pulmão, câncer gastrintestinal, câncer de mama, câncer de ovário, linfoma
Eosinofilia	IL-5	Linfoma, leucemia, câncer de pulmão
Tromboflebite	Desconhecido	Câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer gastrintestinal, câncer de mama, câncer geniturinário, câncer de ovário, câncer de próstata, linfoma

Abreviações: G-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos, de *granulocyte colony stimulating factor*; GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; IL, interleucina.

ERITROCITOSE

A produção ectópica de eritropoetina pelas células neoplásicas é a principal causa de eritrocitose paraneoplásica. A eritropoetina ectópica estimula a produção de eritrócitos na medula óssea e eleva o hematócrito. Outras linfocinas e hormônios produzidos pelas células neoplásicas podem estimular a liberação de eritropoetina, mas não foi comprovado que causem eritrocitose.

A maioria dos pacientes com eritrocitose apresenta elevação do hematócrito (> 52% em homens; > 48% em mulheres) detectada durante um hemograma de rotina. Cerca de 3% dos pacientes com carcinoma renal, 10% daqueles com hepatoma e 15% dos pacientes com hemangioblastoma cerebelar apresentam eritrocitose. Na maioria dos casos, a eritrocitose é assintomática.

Os pacientes com eritrocitose causada por carcinoma renal, hepatoma ou câncer do SNC devem ter a massa eritrocitária medida. Se a massa eritrocitária estiver elevada, deverá ser determinado o nível sérico de eritropoetina. Diz-se que os pacientes com câncer e níveis elevados de eritropoetina sem outra explicação para a eritrocitose (p. ex., hemoglobinopatia que cause aumento da afinidade pelo O_2; **Cap. 77**) são portadores de síndrome paraneoplásica.

TRATAMENTO ERITROCITOSE

A ressecção bem-sucedida do câncer em geral resolve a eritrocitose. Se o tumor não puder ser ressecado ou tratado de maneira eficaz com radioterapia ou quimioterapia, a flebotomia talvez possa controlar alguns sintomas relacionados com a eritrocitose.

GRANULOCITOSE

Cerca de 30% dos pacientes com tumores sólidos apresentam granulocitose (contagem de granulócitos > 8.000/μL). Em cerca de metade dos pacientes com granulocitose e câncer, é possível identificar uma etiologia não paraneoplásica para a granulocitose (infecção, necrose tumoral, administração de glicocorticoides, etc.). Nos demais, são identificadas proteínas na urina e no soro que estimulam o crescimento de células da medula óssea. Os tumores e as linhagens de células tumorais de pacientes com cânceres de pulmão, ovário e bexiga produzem o fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF), o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e/ou a interleucina 6 (IL-6). Entretanto, na maioria dos casos, a etiologia da granulocitose ainda não está bem caracterizada.

Os pacientes com granulocitose são quase todos assintomáticos, e a contagem diferencial de leucócitos não mostra desvio para as formas imaturas de neutrófilos. Ocorre granulocitose em 40% dos pacientes com cânceres de pulmão e gastrintestinal, 20% das pacientes com câncer de mama, 30% dos pacientes com tumores cerebrais e câncer de ovário, 20% daqueles com doença de Hodgkin e 10% daqueles com carcinoma renal. Os pacientes com doença em estágio avançado são mais propensos à granulocitose que aqueles com doença incipiente.

A granulocitose paraneoplásica não requer tratamento. A granulocitose se resolve com o tratamento do câncer subjacente.

TROMBOCITOSE

Cerca de 35% dos pacientes com trombocitose (contagem plaquetária > 400.000/µL) têm algum câncer subjacente. A IL-6, molécula candidata à etiologia da trombocitose paraneoplásica, estimula a produção de plaquetas *in vitro* e *in vivo*. Alguns pacientes com câncer e trombocitose apresentam níveis plasmáticos de IL-6 elevados. Outra molécula candidata é a trombopoetina, hormônio peptídico que estimula a proliferação de megacariócitos e a produção de plaquetas. Na maioria dos casos, a etiologia da trombocitose não pode ser determinada.

Os pacientes com trombocitose são quase todos assintomáticos. Não se comprovou associação evidente entre trombocitose e trombose em pacientes com câncer. A contagem de plaquetas está aumentada em 40% dos pacientes com cânceres de pulmão e gastrintestinal, em 20% das mulheres com cânceres de mama, endométrio e ovário, bem como em 10% dos pacientes com linfoma. Os pacientes com trombocitose têm maior probabilidade de apresentar doença em estágio avançado e pior prognóstico do que aqueles sem trombocitose. Demonstrou-se que, no câncer de ovário, a IL-6 estimula diretamente o crescimento do tumor. A trombocitose paraneoplásica não requer tratamento além daquele voltado ao tumor subjacente.

EOSINOFILIA

A eosinofilia está presente em cerca de 1% dos pacientes com câncer. Os tumores e as linhagens celulares tumorais de pacientes com linfomas ou leucemias podem produzir IL-5, que estimula a produção de eosinófilos. A ativação da transcrição de IL-5 em linfomas e leucemias pode envolver a translocação do braço longo do cromossomo 5, no qual residem os genes da IL-5 e outras citocinas.

Os pacientes com eosinofilia são assintomáticos. A eosinofilia está presente em 10% dos pacientes com linfoma, 3% daqueles com câncer pulmonar, e esporadicamente em pacientes com cânceres de colo do útero, gastrintestinal, renal e mamário. Os pacientes com contagens acentuadamente elevadas de eosinófilos (> 5.000/µL) podem manifestar dispneia e sibilos. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados pulmonares difusos em razão da infiltração e ativação de eosinófilos nos pulmões.

TRATAMENTO EOSINOFILIA

O tratamento definitivo é o direcionado para o câncer subjacente. Os tumores devem ser removidos cirurgicamente ou tratados com radioterapia ou quimioterapia. Na maioria dos pacientes que apresentam dispneia relacionada com a eosinofilia, os sintomas desaparecem com o uso de glicocorticoides administrados por via oral ou por meio de inalação. Há antagonistas da IL-5, mas não foram avaliados no cenário clínico.

TROMBOFLEBITE

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são os distúrbios trombóticos mais comuns nos pacientes com câncer. A tromboflebite migratória ou recorrente pode ser a manifestação inicial do câncer. Quase 15% dos pacientes que apresentam trombose venosa profunda ou embolia pulmonar são diagnosticados com câncer **(Cap. 142)**. A coexistência de trombose venosa periférica e carcinoma visceral, em particular o câncer pancreático, é denominada *síndrome de Trousseau.*

Patogênese Os pacientes com câncer estão predispostos a fenômenos tromboembólicos, uma vez que quase sempre estão acamados ou imobilizados, e os tumores podem obstruir ou reduzir o fluxo sanguíneo. A trombose venosa profunda pós-operatória é duas vezes mais frequente em pacientes com câncer. Os cateteres IV de longa permanência também predispõem à formação de coágulos. Além disso, coágulos também podem ser formados pela liberação de procoagulantes ou citocinas a partir de células tumorais ou células inflamatórias associadas, ou, ainda, pela adesividade ou agregação plaquetária. As moléculas específicas promotoras de tromboembolismo ainda não foram identificadas.

Agentes quimioterápicos, em particular aqueles associados a lesão endotelial, podem induzir trombose venosa. O risco anual de trombose venosa em pacientes com câncer recebendo quimioterapia está em cerca de 11%, seis vezes maior que o risco na população geral. Bleomicina, L-asparaginase, análogos da talidomida, esquemas com base em cisplatina, e doses altas de bussulfano e carmustina estão todos associados a aumento do risco.

Além de o câncer e seu tratamento serem causas de trombose secundária, a doença trombofílica primária também foi associado a câncer. Por exemplo, a síndrome antifosfolipídeo foi associada a uma ampla gama de manifestações patológicas **(Cap. 379)**. Cerca de 20% dos pacientes com essa síndrome são portadores de câncer. Entre os pacientes com câncer e anticorpos antifosfolipídeos, 35 a 45% desenvolvem trombose.

Manifestações clínicas Os pacientes com câncer que sofrem trombose venosa profunda em geral se apresentam com edema ou dor na perna, e o exame físico revela hipersensibilidade, aumento da temperatura local e rubor. Os pacientes com embolia pulmonar apresentam dispneia, dor torácica e síncope, e o exame físico revela taquicardia, cianose e hipotensão. Cerca de 5% dos pacientes sem história de câncer e com diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar terão câncer diagnosticado no prazo de 1 ano. Entre os cânceres mais comumente associados a episódios tromboembólicos estão o pulmonar, o pancreático, o gastrintestinal, o mamário, o ovariano, o geniturinário, os linfomas e os tumores cerebrais. Os pacientes com câncer submetidos a procedimentos cirúrgicos com anestesia geral apresentam um risco de 20 a 30% de evoluírem com trombose venosa profunda.

Diagnóstico Nos pacientes com câncer, o diagnóstico de trombose venosa profunda é feito por meio de pletismografia de impedância ou ultrassonografia com compressão bilateral das veias da perna. Os pacientes com segmento venoso incompressível apresentam trombose venosa profunda. Se a ultrassonografia com compressão for normal e houver forte suspeita clínica de trombose venosa profunda, a flebografia deve ser realizada para pesquisar se há defeito de enchimento da luz. A elevação dos dímeros-D não é tão preditiva de trombose venosa profunda nos pacientes com câncer como naqueles não portadores dessa doença; observam-se elevações em pacientes com mais de 65 anos sem evidências concomitantes de trombose, provavelmente como consequência do aumento no depósito de trombina e do *turnover* relacionado com o envelhecimento.

Os pacientes com sinais e sintomas sugestivos de embolia pulmonar devem ser avaliados com radiografia de tórax, eletrocardiograma, gasometria arterial e cintilografia de ventilação-perfusão. Os pacientes com desigualdade na perfusão segmentar apresentam êmbolo pulmonar. Os que apresentam achados duvidosos na ventilação-perfusão devem ser investigados para trombose venosa profunda nas pernas, conforme descrito anteriormente. Caso seja detectada trombose venosa profunda, esses pacientes devem receber tratamento com anticoagulante. Se não for detectada trombose venosa profunda, deve-se considerar a realização de angiografia pulmonar.

Os pacientes sem diagnóstico de câncer e que se apresentem com episódio inicial de tromboflebite ou embolia pulmonar não necessitam de exames adicionais para a pesquisa de câncer, exceto a anamnese e o exame físico detalhados. Em razão dos vários possíveis locais primários, os exames diagnósticos em pacientes assintomáticos representam um desperdício. Entretanto, se o coágulo for refratário ao tratamento-padrão, se apresentar localização incomum, ou se a tromboflebite for migratória ou recorrente, estará indicada a investigação para detectar um câncer subjacente.

TRATAMENTO TROMBOFLEBITE

Os pacientes com câncer e diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar devem ser tratados inicialmente com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular intravenosa no mínimo por 5 dias, devendo a varfarina ser instituída em 1 ou 2 dias. A dose de varfarina deve ser ajustada para que a razão normalizada internacional (INR, de *international normalized ratio*) fique entre 2 e 3. Os pacientes com trombose venosa profunda proximal e contraindicação relativa para anticoagulação com heparina (metástases cerebrais hemorrágicas ou derrame pericárdico) devem ser considerados para a instalação de um filtro na veia cava inferior (filtro de Greenfield), com o objetivo de prevenir embolia pulmonar. A varfarina deve ser administrada por 3 a 6 meses. Uma alternativa é o uso de heparina de baixo peso molecular por seis meses. Os pacientes com câncer submetidos a um procedimento cirúrgico de grande porte devem ser considerados para o tratamento profilático com heparina ou uso de botas pneumáticas. As pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia e os pacientes com cateteres implantados devem ser considerados para profilaxia. As diretrizes recomendam que os pacientes hospitalizados com câncer e os pacientes tratados com análogo de talidomida recebam profilaxia com heparina de baixo peso molecular ou com AAS em dose baixa. O uso rotineiro de profilaxia durante quimioterapia é controverso e não preconizado pela American Society of Clinical Oncology.

As síndromes paraneoplásicas cutâneas são discutidas no Capítulo 72. As síndromes paraneoplásicas neurológicas são discutidas no Capítulo 122.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as contribuições de Bruce E. Johnson às versões anteriores deste capítulo.

122

Síndromes neurológicas paraneoplásicas e encefalites autoimunes

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Os distúrbios neurológicos paraneoplásicos (DNPs) são síndromes associadas a neoplasias que podem afetar qualquer parte do sistema nervoso **(Quadro 122.1)**. São causados por outros mecanismos que não as metástases ou por qualquer uma das complicações do câncer, como coagulopatias, acidente vascular encefálico, distúrbios metabólicos e nutricionais, infecções e efeitos colaterais do tratamento do câncer. Em 60% dos pacientes, os sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de câncer. DNPs incapacitantes ocorrem em 0,5 a 1% de todos os pacientes com câncer, porém afetam 2 a 3% daqueles com neuroblastoma ou câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e 30 a 50% dos pacientes com timoma ou mieloma esclerótico.

QUADRO 122.1 **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS DO SISTEMA NERVOSO**

Síndromes clássicas: geralmente ocorrem associadas ao câncer	Síndromes não clássicas: podem ocorrer com ou sem associação ao câncer
Encefalomielite Encefalite límbica Degeneração cerebelar (adultos) Opsoclono-mioclono Neuronopatia sensorial subaguda Paresia gastrintestinal ou pseudo-obstrução Dermatomiosite (adultos) Síndrome miastênica de Lambert-Eaton Câncer ou melanoma associado à retinopatia	Encefalite do tronco encefálico Síndrome da pessoa rígida Mielopatia necrosante Doença do neurônio motor Síndrome de Guillain-Barré Neuropatias sensorimotoras mistas subagudas e crônicas Neuropatia associada a discrasias de plasmócitos e linfoma Vasculite do nervo Neuropatia autonômica pura Miopatia necrosante aguda Polimiosite Vasculite do músculo Neuropatia óptica PMUDB

Abreviação: PMUDB, proliferação melanocítica uveal difusa bilateral.

PATOGÊNESE

A maioria dos DNPs é mediada por respostas imunes desencadeadas por proteínas neuronais (antígenos onconeuronais expressos pelos tumores). Nos DNPs do sistema nervoso central (SNC) foram identificadas muitas respostas imunes associadas a anticorpos **(Quadro 122.2)**. Esses anticorpos em geral reagem com o tumor do paciente, e sua detecção no soro ou no líquido cerebrospinal (LCS) com frequência indica a presença de câncer. Quando os antígenos são intracelulares, a maioria das síndromes está associada a extensos infiltrados de células T CD4+ e CD8+, ativação microglial, gliose e perda neuronal variável. As células T infiltrantes com frequência estão em contato próximo com neurônios em degeneração, o que sugere um papel patogênico primordial. A citotoxicidade mediada por células T pode contribuir diretamente para a morte celular nesses DNPs. Assim, mecanismos imunes humorais e celulares participam da patogênese de muitos DNPs. Essa imunopatogênese complexa pode explicar a resistência de muitos dos distúrbios ao tratamento.

QUADRO 122.2 ANTICORPOS CONTRA ANTÍGENOS INTRACELULARES, SÍNDROMES E NEOPLASIAS ASSOCIADAS

Anticorpo	Síndrome(s) neurológica(s) associada(s)	Tumores
Anti-Hu (ANNA1)	Encefalomielite, neuronopatia sensorial subaguda	CPPC
Anti-Yo (PCA1)	Degeneração cerebelar	Ovário, mama
Anti-Ri (ANNA2)	Degeneração cerebelar, opsoclono, encefalite do tronco encefálico	Mama, ginecológico, CPPC
Anti-Tr	Degeneração cerebelar	Linfoma de Hodgkin
Anti-CRMP5 (CV2)	Encefalomielite, coreia, neurite óptica, uveíte, neuropatia periférica	CPPC, timoma, outros
Proteínas anti-Ma	Encefalites límbica, hipotalâmica e do tronco encefálico	Testicular (Ma2), outros (Ma)
Antianfifisina	Síndrome da pessoa rígida, encefalomielite	Mama, CPPC
Recoverina, anticorpos anticélulas bipolares, outros[a]	Retinopatia associada ao câncer (RAC) Retinopatia associada ao melanoma (RAM)	CPPC (RAC), melanoma (RAM)
Anti-GAD	Síndrome da pessoa rígida, síndrome cerebelar, encefalite límbica	Associação com tumor rara (timoma)

[a] Vários antígenos-alvo têm sido identificados.

Abreviações: CRMP, proteína mediadora da resposta ao colapso, de *collapsing response-mediator protein*; CPPC, câncer de pulmão de pequenas células.

Ao contrário dos distúrbios associados a respostas imunes contra antígenos celulares, aqueles associados a anticorpos contra antígenos expressos na superfície celular de neurônios do SNC ou da junção neuromuscular respondem melhor à imunoterapia **(Quadro 122.3, Fig. 122.1)**. Esses distúrbios ocorrem com ou sem uma associação ao câncer, podem afetar crianças e adultos jovens, e há uma evidência crescente de que sejam mediados por anticorpos.

QUADRO 122.3 ANTICORPOS CONTRA ANTÍGENOS SINÁPTICOS OU DA SUPERFÍCIE CELULAR, SÍNDROMES E TUMORES ASSOCIADOS

Anticorpo	Síndrome neurológica	Tipo de tumor quando associado
Anti-AChR	*Miastenia gravis*	Timoma

Anti-AChR (músculo)[a]	*Miastenia gravis*	Timoma
Anti-AChR (neural)[a]	Ganglionopatia autônoma	CPPC
Anti-VGCC[b]	SMLE, degeneração cerebelar	CPPC
Anti-NMDAR[a]	Encefalite Anti-NMDAR	Teratoma em mulheres jovens (crianças e homens raramente apresentam tumores)
Anti-LGI1[c]	Encefalite límbica, hiponatremia, convulsões faciobraquiais tônicas ou distônicas	Raramente timoma
Anti-Caspr2[c]	Síndrome de Morvan, neuromiotonia	Timoma, câncer de próstata
Anti-GABA$_{B}$R[d]	Encefalite límbica, convulsões	CPPC, neuroendócrino
Anti-GABA$_{A}$R[d]	Encefalite com convulsões importantes e estado epiléptico; com menos frequência opsoclono e síndrome da pessoa rígida	Raramente timoma
Anti-AMPAR[d]	Encefalite límbica com recorrências	CPPC, timoma, mama
Receptor de glicina[d]	Encefalomielite com rigidez, síndrome da pessoa rígida	Raramente timoma, câncer de pulmão
Anti-DPPX[d]	Agitação, mioclono, tremor, convulsões, hiperecplexia, encefalomielite com rigidez	Ausência de câncer, mas diarreia frequente ou caquexia, sugerindo paraneoplasia

[a] Foi demonstrado um papel patogênico direto destes anticorpos.

[b] Anti-VGCC, anticorpos patogênicos para SMLE.

[c] Previamente chamados de anticorpos anticanais de potássio dependentes de voltagem (VGKC, de *voltage-gated potassium channel*); atualmente incluídos no termo complexo de proteínas VGKC. É importante observar que o significado dos anticorpos do complexo VGKC, exceto LGI1 e Caspr2, ainda não foi esclarecido (os antígenos são desconhecidos e a resposta à imunoterapia é variável).

[d] Suspeita-se fortemente de que estes anticorpos sejam patogênicos.

Abreviações: AChR, receptor de acetilcolina, de *acetylcholine receptor*; AMPAR, receptor do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico, de *α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor*; Caspr2, contactina associada à proteína semelhante à proteína 2; DPPX, dipeptidil-peptidase semelhante à proteína 6; GABA$_{B}$R, receptor B do ácido γ-aminobutírico, de *γ-aminobutyric acid B receptor*; GAD, ácido glutâmico-descarboxilase, de *glutamic acid decarboxylase*; SMLE, síndrome miastênica de Lambert-Eaton; LGI1, proteína 1 inativada rica em leucina em glioma, de *leucine-rich glioma-inactivated 1*; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato, de *N-methyl-*D*-aspartate receptor*; CPPC, câncer de pulmão de pequenas células; VGCC, canal de cálcio dependente de voltagem, de *voltage-gated calcium channel*.

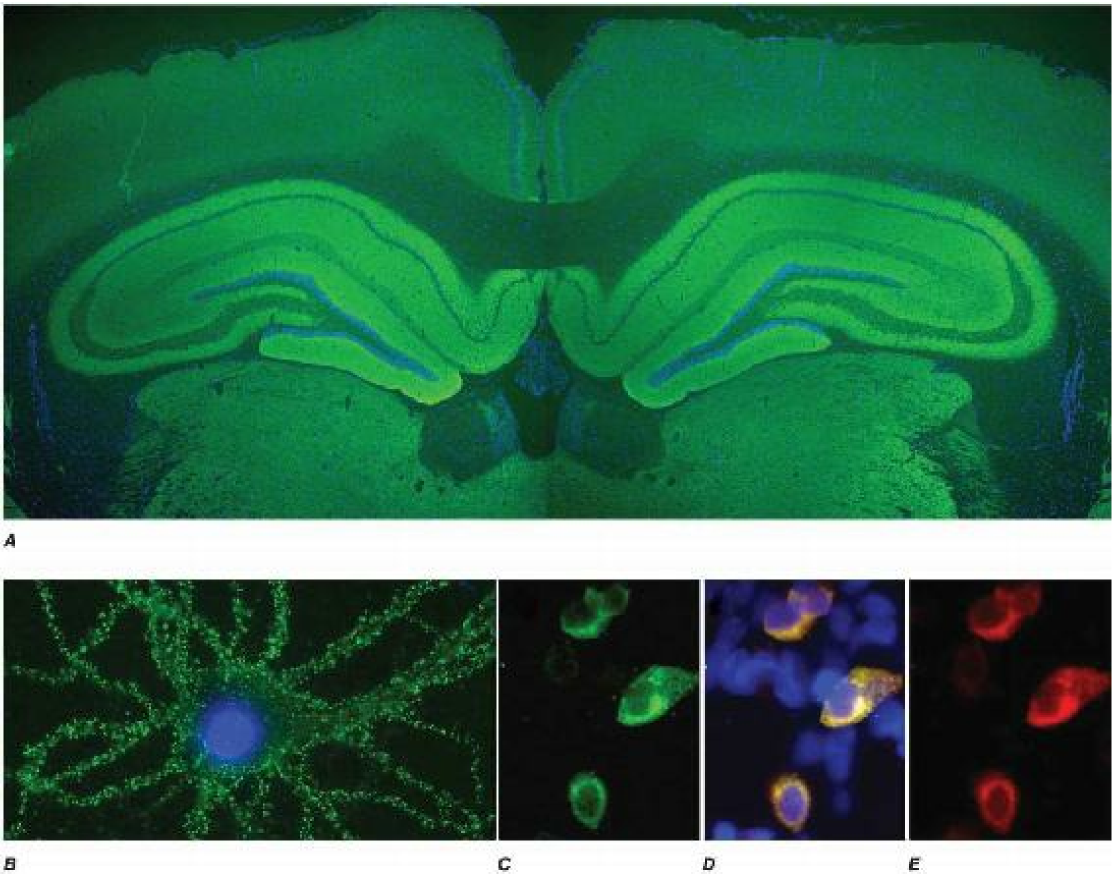

FIGURA 122.1 Anticorpos contra a subunidade GluN1 do receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) em um paciente com encefalite por antirreceptor de NMDA e teratoma ovariano. (***A***) Corte coronal de cérebro de rato imunomarcado (fluorescência verde) para os anticorpos do paciente. A reatividade predomina no hipocampo, que é muito rico em receptores de NMDA. (***B***) Essa imagem mostra a reatividade dos anticorpos às culturas de neurônios do hipocampo de ratos; a intensa coloração verde (imunomarcada) evidencia os anticorpos contra a subunidade GluN1 dos receptores de NMDA. (***C-E***) Imagens das células HEK (uma linhagem de células renais humanas) transfectadas para expressar os receptores de NMDA, mostrando reatividade com os anticorpos do paciente (***C***) e com um anticorpo monoclonal comercial contra os receptores de NMDA (***E***); a reatividade dos anticorpos do paciente marca apenas as células que expressam os receptores de NMDA (***D***) . *(De J Dalmau et al.: Lancet Neurol 7:1091, 2008; com permissão.)*

Outros DNPs provavelmente são mediados pelo sistema imune, porém seus antígenos são desconhecidos. Incluem várias síndromes de neuropatias e miopatias inflamatórias. Além disso, muitos pacientes com síndromes típicas de DNPs não apresentam anticorpos detectáveis.

Em outros DNPs, as causas permanecem obscuras. Elas incluem, entre outras, diversas neuropatias que ocorrem nos estágios terminais do câncer e uma série de neuropatias associadas às discrasias de plasmócitos ou linfomas, sem evidências de infiltrados inflamatórios ou depósitos de imunoglobulina, crioglobulina, ou proteína amiloide.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios neurológicos paraneoplásicos

Três conceitos fundamentais são importantes para o diagnóstico e o tratamento dos DNPs. Em primeiro lugar, é comum que apareçam sintomas antes de a presença de um tumor ser conhecida; segundo, a síndrome neurológica em geral evolui rapidamente, gerando graves déficits em curto período; em terceiro lugar, há evidências de que o controle diligente do tumor melhore o prognóstico neurológico. Portanto, a maior preocupação do médico é reconhecer prontamente o distúrbio como uma síndrome paraneoplásica para identificar e tratar o tumor.

DISTÚRBIO NEUROLÓGICO PARANEOPLÁSICO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DOS GÂNGLIOS DAS RAÍZES DORSAIS

Quando os sintomas acometem o cérebro, a medula espinal ou os gânglios das raízes dorsais, a suspeita de DNPs em geral baseia-se na combinação dos achados clínicos, radiológicos e do LCS. A presença de anticorpos antineuronais **(Quadros 122.2 e 122.3)** pode auxiliar no diagnóstico, mas apenas 60 a 70% dos DNPs do SNC e menos de 20% daqueles que envolvem o sistema nervoso periférico apresentam anticorpos antineuronais ou antijunção neuromuscular que podem ser utilizados como testes diagnósticos.

A ressonância magnética (RM) e o exame do LCS são importantes para descartar as complicações neurológicas por disseminação direta do tumor, em especial a doença metastática e leptomeníngea. Na maioria dos DNPs, os achados da RM são inespecíficos. A encefalite límbica paraneoplásica em geral está associada a anormalidades típicas na RM nos lobos temporais mesiais (ver adiante), porém achados semelhantes podem ocorrer em outras afecções (p. ex., encefalite límbica autoimune não paraneoplásica e encefalite pelo herpes-vírus humano do tipo 6 [HHV-6, de *human herpesvirus type 6*]) **(Fig. 122.2)**. O perfil do LCS de pacientes com DNP do SNC ou dos gânglios das raízes dorsais em geral consiste em pleocitose leve a moderada (< 200 células mononucleares, predominantemente linfócitos), um aumento na concentração de proteínas e uma presença variável de bandas oligoclonais. Não existem testes eletrofisiológicos específicos de DNP. Além disso, com frequência é difícil obter uma biópsia do tecido afetado e, embora úteis para afastar outros distúrbios (p. ex., metástases), os achados histopatológicos não são específicos de DNP.

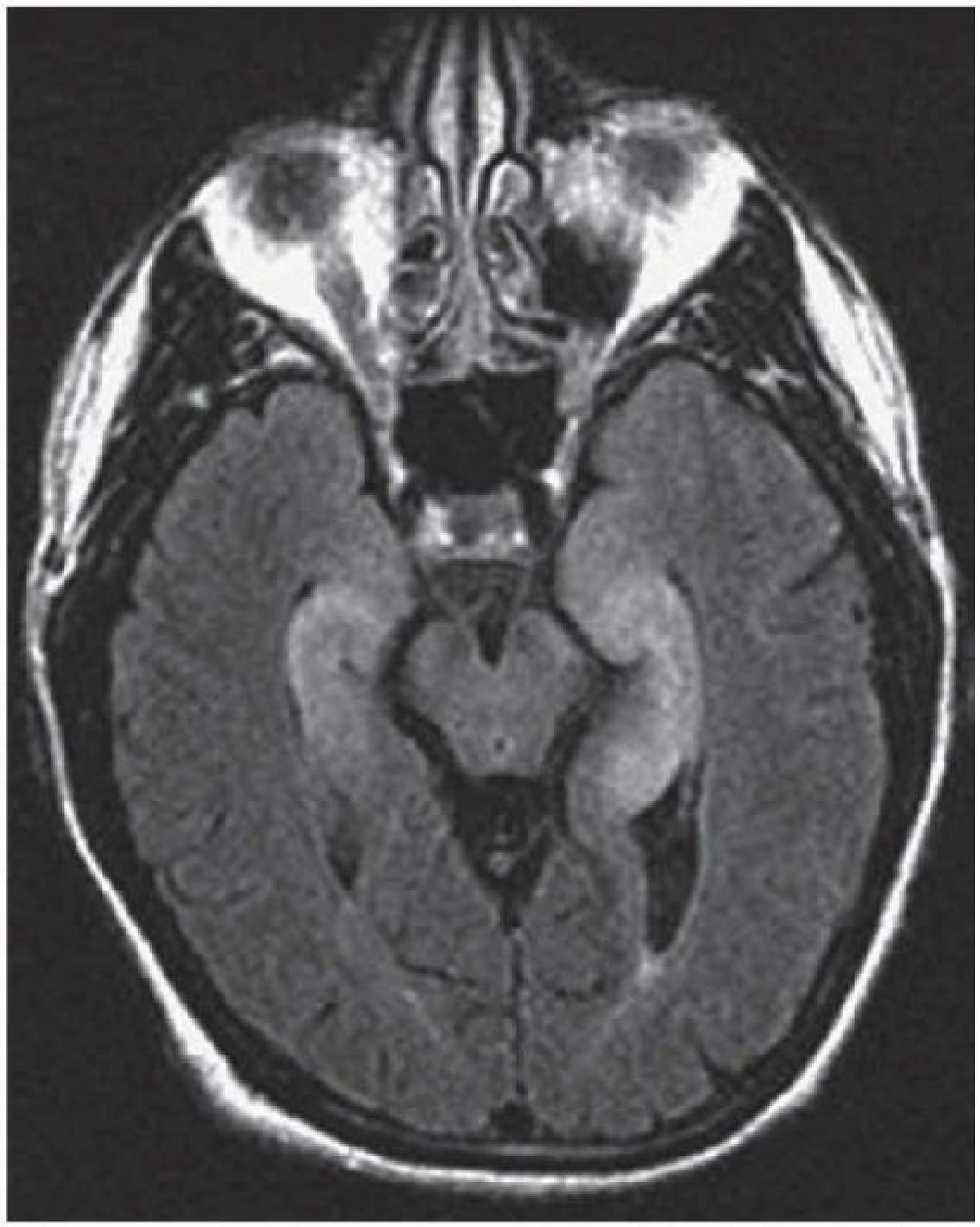

FIGURA 122.2 Imagem de ressonância magnética por sequência de recuperação de inversão atenuada por líquido de um paciente com encefalopatia límbica e anticorpos anti-LGI1. Observar o sinal de hiperintensidade anormal comprometendo a face medial dos lobos temporais.

DISTÚRBIO NEUROLÓGICO PARANEOPLÁSICO DE NERVOS E MÚSCULOS

Se os sintomas acometerem os nervos periféricos, a junção neuromuscular, ou os músculos, o diagnóstico de um DNP específico em geral é estabelecido com base em critérios clínicos, eletrofisiológicos e histopatológicos. A história clínica, os sintomas associados (p. ex., anorexia, perda ponderal) e o tipo de síndrome determinam os exames e o grau dos esforços necessários para demonstrar uma neoplasia. Por exemplo, a associação frequente da síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE) ao CPPC deve suscitar uma tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome ou uma tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) corporal e, se negativas, triagem tumoral periódica durante no mínimo três anos após o diagnóstico neurológico. Em contraste, a associação fraca da polimiosite ao câncer deixa em dúvida a necessidade de triagens repetidas de câncer nessa situação. Os exames de imunofixação séricos e urinários devem ser considerados nos pacientes com neuropatia periférica de causa desconhecida; a detecção de gamopatia monoclonal sugere a necessidade de exames adicionais para descobrir uma neoplasia maligna de células B ou plasmócitos. Nas neuropatias paraneoplásicas, os únicos anticorpos antineuronais úteis para o diagnóstico são o anti-CV_2/CRMP5 e o anti-Hu.

Para qualquer tipo de DNP, se os anticorpos antineuronais forem negativos, o diagnóstico baseia-se na demonstração do câncer e na exclusão de outros distúrbios neurológicos relacionados ou independentes do câncer. A combinação de TC e PET corporal com frequência revela tumores não detectados por outros exames. Para tumores de células da linhagem germinativa de testículos e teratomas de ovário, a ultrassonografia, a TC ou a RM de abdome e pelve podem revelar tumores não detectados por PET.

SÍNDROMES NEUROLÓGICAS PARANEOPLÁSICAS ESPECÍFICAS

ENCEFALOMIELITE PARANEOPLÁSICA E ENCEFALITE FOCAL

O termo *encefalomielite* descreve um processo inflamatório com envolvimento multifocal do sistema nervoso, incluindo cérebro, tronco encefálico, cerebelo e medula espinal. Com frequência está associado à disfunção autônoma e dos gânglios das raízes dorsais. Em qualquer paciente, as manifestações clínicas são determinadas pelas áreas predominantemente afetadas, porém os exames histopatológicos quase sempre revelam anormalidades além das regiões sintomáticas. Diversas síndromes clínico-patológicas podem ocorrer de maneira isolada ou associada: (1) *encefalite cortical*, que pode se apresentar como “epilepsia parcial contínua”; (2) *encefalite límbica*, caracterizada por confusão, depressão, agitação, ansiedade, graves déficits de memória de curto prazo, convulsões parciais complexas e, algumas vezes, demência (a RM em geral apresenta anormalidades do lobo temporal medial unilaterais ou bilaterais, mais bem observadas em T2 e em sequências de recuperação de inversão atenuadas por líquido); (3) *encefalite do tronco cerebral,* que resulta em distúrbios do movimento dos olhos (nistagmo, opsoclono, paresias supranucleares ou nucleares), paresia de nervo craniano, disartria, disfagia e disfunção autônoma central; (4) *marcha cerebelar e ataxia límbica*; (5) *mielite*, que pode levar a sintomas do neurônio motor superior e inferior, mioclono, rigidez muscular e espasmos, e (6) *disfunção autônoma*, resultante do comprometimento do eixo neural em vários níveis, incluindo hipotálamo, tronco cerebral e nervos autônomos (ver Neuropatias Periféricas Paraneoplásicas, a seguir). Arritmias cardíacas, hipotensão postural ou hipoventilação central são causas frequentes de morte em pacientes com encefalomielite.

A encefalomielite paraneoplásica e a encefalite focal costumam ser associadas ao CPPC, mas muitas outras neoplasias já foram implicadas. Os pacientes com CPPC e essas síndromes costumam ter anticorpos anti-Hu no soro e no LCS. Os anticorpos anti-CRMP5 ocorrem com menor frequência; alguns desses pacientes manifestam coreia, uveíte ou neurite óptica. Anticorpos contra as proteínas Ma estão associados à encefalite límbica, hipotalâmica e do tronco encefálico e, às vezes, a sintomas cerebelares **(Fig. 122.3)**; alguns pacientes apresentam hipersonia, cataplexia e hipocinesia intensa. Anormalidades na RM são frequentes, incluindo aquelas descritas na encefalite límbica e o comprometimento variável do hipotálamo, dos núcleos da base ou do tronco encefálico rostral. O **Quadro 122.2** mostra as associações oncológicas desses anticorpos.

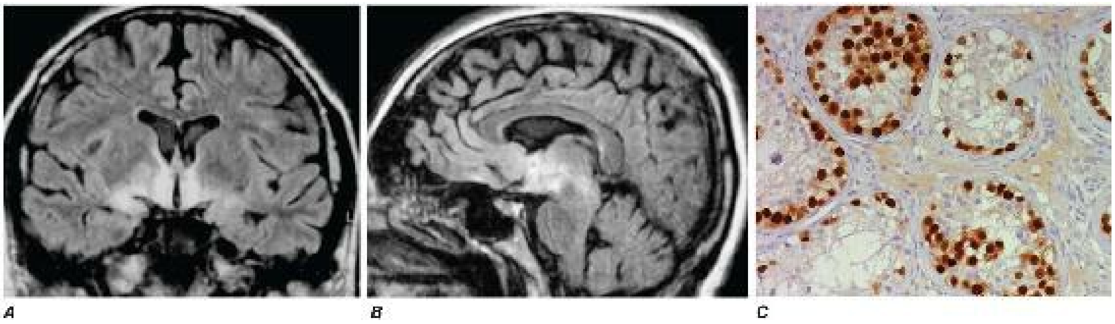

FIGURA 122.3 Ressonância magnética (RM) e tumor de um paciente com encefalite associada à anti-Ma2. (***A*** e ***B***) Sequências de RM com recuperação da inversão atenuada por líquido mostrando hipertensão anormal dos lobos temporais mediais, do hipotálamo e do tronco encefálico superior. (***C***) Essa imagem corresponde a um corte histológico de um paciente submetido à orquiectomia, com um marcador específico de células germinativas (Oct4). As células positivas (*marrons*) correspondem a uma neoplasia intratubular de células germinativas.

TRATAMENTO ENCEFALITE FOCAL E ENCEFALOMIELITE

A maioria dos tipos de encefalite e encefalomielite paraneoplásicas responde mal ao tratamento. Às vezes, ocorre estabilização dos sintomas ou melhora neurológica parcial, em particular se houver resposta satisfatória do tumor ao tratamento. Ainda não existem ensaios controlados sobre a terapia, mas muitos especialistas recomendam tratamento inicial com glicocorticoides. Se não ocorrer resposta em vários dias, pode-se tentar imunoglobulinas intravenosas (IgIV) ou plasmaférese e, a seguir, imunossupressão com rituximabe ou ciclofosfamida. Cerca de 30% dos pacientes com encefalite associada à anti-Ma2 respondem ao tratamento do tumor (em geral, neoplasia de células germinativas do testículo) e à imunoterapia.

ENCEFALITES COM ANTICORPOS ANTISSUPERFÍCIE CELULAR OU ANTIPROTEÍNAS SINÁPTICAS (QUADRO 122.3)

Esses distúrbios são importantes por três razões: (1) podem ocorrer associados ou não ao tumor, (2) algumas síndromes predominam em jovens e crianças, e (3) independente da gravidade dos sintomas, os pacientes em geral respondem ao tratamento do tumor, se ele for conhecido, e à imunoterapia (p. ex., glicocorticoides, IgIV, plasmaférese, rituximabe ou ciclofosfamida).

A *encefalite com anticorpos contra o* N-*metil*-D-*aspartato* *(NMDA)* **(Fig. 122.1)** em geral ocorre em mulheres jovens e crianças, porém homens e pacientes idosos de ambos os sexos também podem ser afetados. O distúrbio apresenta um padrão característico de progressão de sintomas que inclui pródromos semelhantes a um processo viral, seguido em alguns dias pelo aparecimento de sintomas psiquiátricos graves, perda de memória, convulsões, redução do nível de consciência, movimentos anormais (discinesias do tronco, membros e orofaciais), instabilidade autônoma e hipoventilação. Episódios monossintomáticos, tais como psicose isolada, ocorrem em 4% dos pacientes. Recidivas clínicas ocorrem em 12 a 24% dos pacientes (12% durante os primeiros dois anos após a apresentação inicial). A maioria dos pacientes apresenta uma síntese intratecal de anticorpos, provavelmente por infiltração de plasmócitos no cérebro e nas meninges **(Fig. 122.4*A*)**. A síndrome é, em geral, erroneamente diagnosticada como encefalite viral ou idiopática, síndrome neuroléptica maligna ou encefalite letárgica. Portanto, muitos pacientes são inicialmente avaliados por psiquiatras, com suspeita de psicose aguda. A detecção de um teratoma associado é dependente de idade e gênero: 46% das pacientes a partir dos 12 anos apresentam teratomas ovarianos unilaterais ou bilaterais, enquanto menos de 7% das meninas com menos de 12 anos apresentam teratomas **(Fig. 122.4*B*)**. Em homens, a detecção de um tumor é rara. Pacientes acima de 45 anos com mais frequência são homens; cerca de 20% desses pacientes apresentam tumores (p. ex., câncer de mama, ovário ou pulmão).

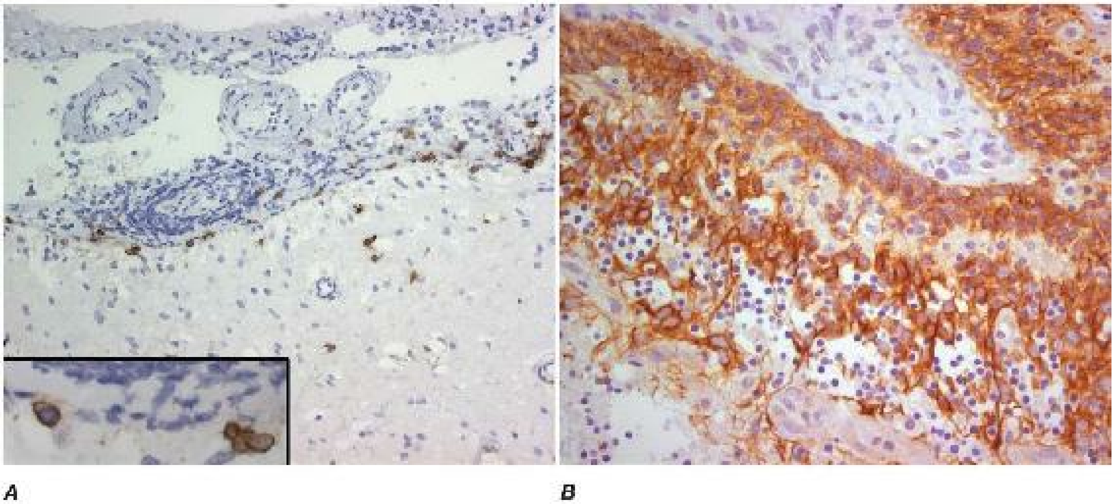

FIGURA 122.4 Achados histopatológicos de encefalite com antirreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Infiltrados de plasmócitos (células castanhas; coradas para CD138) na meninge e no cérebro de um paciente (***A***); o destaque é um aumento dos plasmócitos. (***B***) Neurônios e processo neuronal em um teratoma de um paciente (células castanhas; coradas para MAP2); esses neurônios expressam receptores de NMDA (não apresentados). *(De E Martinez-Hernandez et al.: Neurology 77:589, 2011, com permissão.)*

A *encefalite com anticorpos antiproteína 1 inativada rica em leucina em glioma (LGI1)* predomina em pacientes acima de 50 anos (65% homens) e com frequência se apresenta com perda de memória e convulsões (encefalopatia límbica) associadas à hiponatremia e disfunção do sono. Em um pequeno número de pacientes, a encefalite é precedida por ou ocorre com movimentos mioclônicos chamados de convulsões faciobraquiais distônicas ou convulsões tônicas. Menos de 10% dos pacientes apresentam timoma.

A *encefalite com anticorpos de contactina associada à proteína semelhante à proteína 2 (Caspr2)* predomina em pacientes acima de 50 anos e está associada à síndrome de Morvan (encefalite, insônia, confusão, alucinações, disfunção autônoma e neuromiotonia) e, com menos frequência, a encefalite límbica, neuromiotonia e dor neuropática. Cerca de 30 a 40% dos pacientes apresentam timoma.

A *encefalite com anticorpos antirreceptor do ácido γ-aminobutírico tipo B* (*GABA*$_B$) em geral está associada a encefalite límbica e convulsões. Em casos raros, pacientes desenvolvem sintomas cerebelares e opsoclono. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam CPPC ou um tumor neuroendócrino do pulmão. Os pacientes podem ter outros anticorpos contra a ácido glutâmico-descarboxilase (GAD) que não apresentam um significado definido. Outros anticorpos, contra proteínas não neuronais, com frequência são encontrados nesses pacientes, bem como em pacientes com anticorpos antirreceptor do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico

(AMPA), indicando uma tendência geral para autoimunidade.

A *encefalite com anticorpos antirreceptor GABAA* pode afetar crianças e adultos. Quando os anticorpos estão presentes em títulos elevados no soro e no LCS, o distúrbio está associado a convulsões importantes e ao estado epiléptico, muitas vezes necessitando de indução farmacológica do coma. Baixos títulos de anticorpos no soro com frequência estão associados a outras condições autoimunes, e o espectro de sintomas é mais amplo, incluindo encefalite, convulsões, opsoclono ou síndrome da pessoa rígida. Muitos pacientes não apresentam um tumor subjacente, mas alguns apresentam timoma.

A *encefalite com anticorpos antirreceptor de AMPA* afeta mulheres de meia-idade, que desenvolvem disfunção límbica aguda ou, com menos frequência, sintomas psiquiátricos importantes; 70% das pacientes apresentam um tumor subjacente no pulmão, na mama ou no timo. Poderão ocorrer recorrências neurológicas, que também respondem à imunoterapia e não estão necessariamente associadas à recorrência do tumor.

A *encefalite com anticorpos antirreceptor de glicina (GlyR)* foi descrita em adultos com encefalomielite progressiva com rigidez e mioclono (PERM, de *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*) e sintomas do espectro da síndrome da pessoa rígida (com ou sem anticorpos anti-GAD). O distúrbio em geral ocorre sem associação a um tumor, embora alguns pacientes apresentem câncer de pulmão, timoma ou linfoma de Hodgkin.

A *encefalite com anticorpos contra a proteína 6 semelhante à dipeptidil-peptidase (ou DPPX)* resulta em sintomas de hiperexcitabilidade do SNC, incluindo agitação, alucinações, delírios paranoides, tremores, mioclono, nistagmo, convulsões e, algumas vezes, hiperecplexia. Alguns pacientes desenvolvem encefalomielite progressiva com rigidez e mioclono. Diarreia, outros sintomas gastrointestinais e perda importante de peso com frequência sugerem a presença de um tumor subjacente, mas não foi identificado qualquer tumor associado. O distúrbio responde à imunoterapia.

DEGENERAÇÃO CEREBELAR PARANEOPLÁSICA

Esse distúrbio é, muitas vezes, precedido por pródromos que podem incluir tontura, oscilopsia, visão turva ou dupla, náuseas e vômitos. Após alguns dias ou semanas, os pacientes desenvolvem disartria, ataxia da marcha e dos membros e disfagia variável. O exame físico em geral revela nistagmo com batimentos descendentes e, raramente, opsoclono. Podem ocorrer disfunção do tronco encefálico, extensão do hálux ou uma neuropatia leve. No início da evolução, a RM costuma ser normal; com o tempo, pode revelar atrofia cerebelar típica. O distúrbio resulta de degeneração extensa das células de Purkinje, com comprometimento variável de outros neurônios corticais cerebelares, núcleos cerebelares profundos e tratos espinocerebelares. Os tumores mais frequentemente envolvidos são o CPPC, as neoplasias de mama e ovário e o linfoma de Hodgkin.

Os anticorpos anti-Yo em pacientes com neoplasias de mama e neoplasias ginecológicas e os anticorpos anti-Tr em pacientes com linfoma de Hodgkin são as duas respostas imunológicas associadas à degeneração cerebelar proeminente ou pura. Os anticorpos contra os canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCCs) ocorrem em alguns pacientes com CPPC e disfunção cerebelar; somente alguns desses pacientes apresentam SMLE. Um grau variável de disfunção cerebelar pode estar associado a qualquer um dos anticorpos e DNPs do SNC (mostrado no **Quadro 122.2**).

Diversos relatos de casos mostram melhora neurológica após remoção tumoral, plasmaférese, IgIV, ciclofosfamida, rituximabe ou glicocorticoides. Entretanto, a maioria dos pacientes com degeneração cerebelar paraneoplásica não melhora com o tratamento.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICA COM OPSOCLONO-MIOCLONO

O *opsoclono* é um distúrbio dos movimentos oculares caracterizado por uma série de movimentos curtos, rápidos, involuntários e caóticos que ocorrem em todas as direções do olhar; com frequência está associado à mioclonia e à ataxia. O opsoclono-mioclono pode ser relacionado ao câncer ou ser idiopático. Quando a causa é paraneoplásica, os tumores envolvidos, em geral, são as neoplasias de pulmão e mama em adultos, o neuroblastoma em crianças e o teratoma ovariano em adolescentes e mulheres jovens. O substrato histopatológico do opsoclono-mioclono é obscuro, porém estudos sugerem que a desinibição do núcleo fastigial do cerebelo esteja envolvida. A maioria dos pacientes não apresenta anticorpos antineuronais. Um pequeno subconjunto de pacientes com ataxia, opsoclono e outros distúrbios dos movimentos dos olhos desenvolve anticorpos anti-Ri; em casos raros, também podem ocorrer rigidez muscular, espasmos da laringe, disfunção autônoma e demência. Os tumores mais frequentemente implicados nas síndromes associadas a anti-Ri são o câncer de mama e de ovário. Se o tratamento do tumor não for bem-sucedido, a síndrome neurológica em adultos muitas vezes evolui para encefalopatia, coma e morte. Além do tratamento do tumor, os sintomas podem responder à imunoterapia (glicocorticoides, plasmaférese e/ou IgIV).

Pelo menos 50% das crianças com opsoclono-mioclono apresentam um neuroblastoma subjacente. Hipotonia, ataxia, alterações comportamentais e irritabilidade são sintomas adicionais frequentes. Os sintomas neurológicos com frequência melhoram com tratamento do tumor e com glicocorticoides, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*), plasmaférese, IgIV e rituximabe. Muitos pacientes permanecem com retardo psicomotor e problemas do comportamento e do sono.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS DA MEDULA ESPINAL

O número de relatos de síndromes paraneoplásicas da medula espinal, como a *neuronopatia motora subaguda* e a *mielopatia necrosante aguda*, diminuiu nos últimos anos. Isso pode representar uma redução real da incidência, decorrente do aperfeiçoamento das intervenções oncológicas imediatas, ou da identificação de etiologias não paraneoplásicas. Alguns pacientes com câncer manifestam *disfunção do neurônio motor superior* ou *inferior* ou de ambos, simulando a esclerose lateral amiotrófica. Não foi esclarecido se esses distúrbios têm etiologia paraneoplásica ou apenas coincidem com a presença do tumor. Existem relatos de casos isolados de pacientes com câncer e disfunção do neurônio motor que apresentaram melhora neurológica após tratamento do tumor. Deve-se pesquisar linfoma em pacientes com síndrome do neurônio motor que progride rapidamente e uma proteína monoclonal no soro ou no LCS.

A *mielite paraneoplásica* pode apresentar-se com sintomas do neurônio motor superior ou inferior, mioclonia segmentar e rigidez e pode ser a manifestação inicial de encefalomielite. A *neuromielite óptica (NMO) com anticorpos antiaquaporina 4* pode ocorrer, em casos raros, como uma manifestação paraneoplásica de uma neoplasia.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICA DA PESSOA RÍGIDA

Caracteriza-se por rigidez muscular progressiva, enrijecimento e espasmos dolorosos, desencadeados por estímulos auditivos, sensoriais ou emocionais. A rigidez envolve principalmente a parte inferior do tronco e as pernas, mas pode acometer os membros superiores e o pescoço. Algumas vezes, apenas uma extremidade é afetada (*síndrome do membro rígido*). Os sintomas melhoram com o sono e o uso de anestésicos gerais. Exames eletrofisiológicos revelam atividade contínua das unidades motoras. Os anticorpos associados são direcionados contra proteínas (GAD, anfifisina) inibidoras de sinapse que utilizam o ácido γ-aminobutírico (GABA) ou a glicina como neurotransmissor. A presença de anticorpos antianfifisina em geral indica uma etiologia paraneoplásica relacionada a CPPC ou câncer de mama. Por outro lado, os anticorpos anti-GAD podem ocorrer em alguns pacientes com câncer, mas são muito mais frequentes em distúrbios não paraneoplásicos. Os anticorpos anti-GlyR podem ocorrer em alguns pacientes com síndrome da pessoa rígida; esses anticorpos também são detectados em pacientes com PERM.

O tratamento ideal da síndrome da pessoa rígida consiste em terapia do tumor subjacente, glicocorticoides e medicamentos sintomáticos que potencializem a transmissão GABAérgica (diazepam, baclofeno, valproato de sódio, tiagabina, vigabatrina). IgIV e plasmaférese são transitoriamente eficazes em alguns pacientes.

NEUROPATIA SENSORIAL PARANEOPLÁSICA OU GANGLIOPATIA DA RAIZ DORSAL

Essa síndrome caracteriza-se por déficits sensoriais que podem ser simétricos ou assimétricos, disestesias dolorosas, dor radicular e reflexos reduzidos ou abolidos. Todas as modalidades sensoriais e qualquer região corporal, incluindo a face e o tronco, podem ser afetadas. Os sentidos especializados, como a gustação e a audição, também podem ser acometidos. Exames eletrofisiológicos mostram redução ou ausência dos potenciais nervosos sensoriais, com velocidades normais ou quase normais de condução motora. Os sintomas resultam de um processo inflamatório, provavelmente imunomediado, direcionado para os gânglios das raízes dorsais, levando à perda neuronal e à degeneração secundária das colunas posteriores da medula espinal. As raízes nervosas dorsais e, menos frequentemente, as anteriores e os nervos periféricos também podem ser atingidos. O distúrbio com frequência precede ou está associado à encefalomielite e à disfunção autônoma e possui as mesmas associações imunológicas e oncológicas (anticorpos anti-Hu, CPPC).

A exemplo da encefalomielite associada a anti-Hu, a conduta terapêutica baseia-se no tratamento imediato do tumor. Os glicocorticoides às vezes produzem estabilização ou melhora clínica. Os benefícios da IgIV e da plasmaférese não foram comprovados.

NEUROPATIAS PARANEOPLÁSICAS PERIFÉRICAS

Tais distúrbios podem surgir a qualquer momento durante a evolução das doenças neoplásicas. As neuropatias que ocorrem nos estágios avançados de câncer ou linfoma em geral causam déficits sensorimotores leves a moderados decorrentes de degeneração axônica de etiologia obscura. Essas neuropatias com frequência são mascaradas por neurotoxicidade concomitante secundária à quimioterapia e outras terapias do câncer. Em contraste, as neuropatias que se desenvolvem em estágios iniciais do câncer frequentemente apresentam rápida progressão, algumas vezes com uma evolução de recidivas e remissões. Apresentam evidências de infiltrado inflamatório e perda axonal ou desmielinização. Se predominam as características de desmielinização **(Caps. 459 e 460)**, IgIV, plasmaférese ou glicocorticoides podem melhorar os sintomas. Ocasionalmente, os anticorpos anti-CRMP5 estão presentes; a detecção de anti-Hu sugere ganglionite da raiz dorsal concomitante.

A *síndrome de Guillain-Barré* e a *plexopatia braquial* foram ocasionalmente relatadas em pacientes com linfoma, mas não há uma evidência clara de associação paraneoplásica **(Cap. 460)**.

As *gamopatias monoclonais malignas* incluem: (1) mieloma múltiplo e mieloma esclerótico associados às proteínas monoclonais IgG ou IgA e (2) macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B e leucemia linfocítica de células B crônica associada às proteínas monoclonais IgM. Esses distúrbios podem causar neuropatia por vários mecanismos, como compressão de raízes e plexos por metástases para os corpos vertebrais e a pelve, depósitos de proteína amiloide nos nervos periféricos e mecanismos paraneoplásicos. A variedade paraneoplásica exibe várias características distintivas. Metade dos pacientes com mieloma esclerótico manifesta uma neuropatia sensorimotora com déficits predominantemente motores, simulando uma neuropatia desmielinizante inflamatória crônica **(Cap. 460)**; alguns pacientes apresentam elementos da síndrome POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *M*, alterações cutâneas [*skin changes*]). O tratamento do plasmocitoma ou das lesões escleróticas em geral melhora a neuropatia. Em contrapartida, a neuropatia sensorimotora ou sensorial, associada ao mieloma múltiplo, é mais refratária ao tratamento. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström desenvolvem uma neuropatia sensorimotora simétrica distal, com comprometimento predominante das grandes fibras sensoriais. Esses pacientes podem apresentar anticorpos IgM séricos contra a glicoproteína associada à mielina e vários gangliosídeos **(Cap. 460)**. Além do tratamento da macroglobulinemia de Waldenström, outras medidas podem melhorar a neuropatia, como plasmaférese, IgIV, clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina ou rituximabe.

A *vasculite de nervos e músculos* produz neuropatia sensorimotora axonal distal dolorosa, simétrica ou assimétrica, com fraqueza proximal variável. Afeta predominantemente homens idosos e está associada a velocidade de hemossedimentação elevada e aumento da concentração de proteína no LCS. CPPC e linfoma são os principais tumores implicados. Glicocorticoides e ciclofosfamida muitas vezes proporcionam melhora neurológica.

A *hiperexcitabilidade de nervos periféricos* (*neuromiotonia*, ou *síndrome de Isaacs*) caracteriza-se por atividade espontânea e contínua das fibras musculares que se origina nos nervos periféricos. As manifestações clínicas abrangem câibras, contrações musculares breves (fasciculações ou mioquimia), rigidez, relaxamento muscular retardado (pseudomiotonia) e espasmos carpais ou podálicos espontâneos ou provocados. Os músculos afetados podem ser hipertróficos, e alguns pacientes manifestam parestesias e hiperidrose. Pode ocorrer disfunção do SNC, incluindo alterações do humor e do sono, alucinações e sintomas autônomos. A eletromiografia (EMG) evidencia fibrilações, fasciculações e descargas duplas, triplas ou múltiplas (mioquímicas) de unidades isoladas com alta frequência em cada série. Alguns pacientes apresentam anticorpos anti-Caspr2, no contexto de uma síndrome de Morvan, mas a maioria dos casos de neuromiotonia isolada não apresenta anticorpos. O distúrbio com frequência ocorre na ausência de câncer; se for paraneoplásico, timomas benignos e malignos e o CPPC são os tumores habituais. Fenitoína, carbamazepina e plasmaférese melhoram os sintomas.

A *neuropatia autonômica paraneoplásica* em geral aparece como um componente de outros distúrbios, como SMLE e encefalomielite. Ela raramente pode ocorrer isolada ou predominantemente como uma neuropatia autônoma, com disfunção colinérgica ou adrenérgica nos níveis pré ou pós-ganglionares. Os pacientes podem desenvolver várias complicações graves e potencialmente fatais, tais como paresias gastrintestinais com pseudo-obstrução, arritmias cardíacas e hipotensão postural. Outras características clínicas compreendem reações pupilares anormais, boca seca, anidrose, disfunção erétil e problemas no controle do esfincter. O distúrbio ocorre em associação a vários tumores, incluindo CPPC, neoplasias de pâncreas ou testículo, tumores carcinoides e linfoma. Como os sintomas autônomos podem ser o quadro de apresentação da encefalomielite, deve-se pesquisar anticorpos anti-Hu e anti-CRMP5 séricos. Os anticorpos contra receptores ganglionares de acetilcolina (tipo alfa 3) dos neurônios são a causa da gangliopatia autoimune autônoma, um distúrbio que com frequência ocorre independentemente do câncer **(Cap. 454)**.

SÍNDROME MIASTÊNICA DE LAMBERT-EATON

A SMLE é discutida no Capítulo 461.

MIASTENIA GRAVIS

A miastenia gravis é discutida no Capítulo 461.

POLIMIOSITE-DERMATOMIOSITE

A polimiosite e a dermatomiosite são discutidas em detalhes no Capítulo 388.

MIOPATIA NECROSANTE AGUDA

Os pacientes com essa síndrome apresentam mialgias e fraqueza rapidamente progressiva envolvendo os membros e os músculos faríngeos e respiratórios, o que muitas vezes leva à morte. As enzimas musculares séricas estão elevadas, e a biópsia muscular revela necrose extensa com inflamação mínima ou ausente e, em alguns casos, depósitos de complemento. O distúrbio ocorre como uma manifestação paraneoplásica de diversas neoplasias, incluindo CPPC e neoplasias do trato gastrintestinal, mama, rim e próstata, entre outras. Os glicocorticoides ou o tratamento do tumor subjacente raramente controlam o distúrbio.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS VISUAIS

Esse grupo de distúrbios envolve a retina e, com menor frequência, a úvea e os nervos ópticos. Utiliza-se o termo *retinopatia associada ao câncer* para descrever a disfunção paraneoplásica de cones e bastonetes caracterizada por fotossensibilidade, perda progressiva da visão e da percepção das cores, escotomas centrais ou anelares, cegueira noturna e atenuação das respostas fotópicas e escotópicas no eletrorretinograma (ERG). O tumor mais comumente associado é o CPPC. A retinopatia associada ao melanoma afeta pacientes com melanoma cutâneo metastático. Os pacientes manifestam início agudo de cegueira noturna e fotopsias trêmulas, oscilantes ou pulsáteis que com frequência evoluem para perda visual. O ERG mostra ondas b reduzidas, com ondas a normalmente adaptadas ao escuro. A neurite óptica e a uveíte paraneoplásica são muito incomuns e podem acompanhar a encefalomielite. Alguns pacientes com uveíte paraneoplásica e neurite óptica apresentam anticorpos anti-CRMP5.

Algumas retinopatias paraneoplásicas estão associadas a anticorpos séricos que reagem especificamente com o subgrupo de células retinianas que sofrem degeneração, fortalecendo o conceito de patogênese mediada imunologicamente **(Quadro 122.2)**. As retinopatias paraneoplásicas em geral não respondem ao tratamento, porém relataram-se raras respostas a glicocorticoides, plasmaférese e IgIV.

123e

Timoma

Dan L. Longo

O timo origina-se da terceira e da quarta bolsa faríngea e está localizado no mediastino anterior. O órgão é composto de células epiteliais e estromais derivadas da bolsa faríngea, bem como de precursores linfoides originados das células mesodérmicas. O timo é o órgão para onde migram os precursores originados na medula óssea comprometidos em se diferenciar nos linfócitos T. É no timo que esses precursores irão concluir sua diferenciação. Assim como ocorre com muitos outros órgãos, o timo está organizado em regiões funcionais – neste caso, córtex e medula. O córtex do timo contém cerca de 85% das células linfoides, enquanto a medula contém cerca de 15%. Aparentemente, os precursores primitivos da medula óssea entram no timo pela junção corticomedular e migram primeiro pelo córtex até a periferia da glândula e, em seguida, dirigem-se à medula à medida que passam pelo processo de maturação. Os timócitos da medula espinal têm um fenótipo indistinguível dos linfócitos T maduros encontrados nos linfonodos e no sangue periférico.

Vários processos patológicos podem afetar o timo, mas as anormalidades tímicas são muito raras. Quando esse órgão não se desenvolve adequadamente, ocorrem deficiências graves no desenvolvimento dos linfócitos T e os pacientes têm imunodeficiências graves (p. ex., síndrome de DiGeorge, **Cap. 374**). Quando uma célula linfoide do timo se torna neoplásica, a doença que se desenvolve é um linfoma. A maioria dos tumores linfoides que se desenvolvem no timo se origina das células T precursoras, e o tumor é um linfoma linfoblástico de células T precursoras **(Cap. 134)**. Existem pouquíssimas células B no timo e, quando se tornam neoplásicas, o tumor é um linfoma das células B (tímicas) do mediastino **(Cap. 134)**. A doença de Hodgkin, principalmente o subtipo esclerose nodular, em geral acomete o mediastino anterior. Existem descrições de linfomas da zona marginal extralinfonodal (tecido linfoide associado à mucosa [MALT, de *mucosa-associated lymphoid tissue*]) que afetavam o timo dos pacientes com síndrome de Sjögren ou outras doenças autoimunes; além disso, as células dos linfomas geralmente expressam IgA em vez de IgM em sua superfície. A doença de Castleman pode afetar o timo. Em alguns casos, os tumores das células germinativas e os tumores carcinoides podem originar-se no timo. Quando as células epiteliais tímicas adquirem características neoplásicas, o tumor que se desenvolve é um *timoma*.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora o timoma seja raro (0,1 a 0,15 casos por 100.000 pessoas-anos), ele é a causa mais comum das massas do mediastino anterior em adultos, representando cerca de 40% dos tumores mediastinais. As outras etiologias importantes dos tumores do mediastino anterior são os linfomas, os tumores das células germinativas e os tumores da tireoide subesternal. Os tumores carcinoides, os lipomas e os cistos tímicos também podem produzir massas detectáveis radiograficamente. Depois da quimioterapia combinada para tratar uma neoplasia maligna, os adolescentes e os adultos jovens podem desenvolver hiperplasia tímica reacional nos primeiros meses após o tratamento. As doenças inflamatórias granulomatosas (tuberculose ou sarcoidose) podem causar aumento do timo. Os timomas são mais comuns na quinta e na sexta década de vida, são raros nas crianças e estão distribuídos uniformemente entre os dois sexos.

Cerca de 40 a 50% dos pacientes são assintomáticos, e as massas são detectadas casualmente nas radiografias de tórax rotineiras. Nos casos sintomáticos, os pacientes podem ter tosse, dor torácica, dispneia, febre, sibilos, fadiga, emagrecimento, sudorese noturna ou anorexia. Em alguns pacientes, os timomas podem obstruir a veia cava superior. Pode haver derrame pericárdico. Cerca de 40% dos pacientes com timoma têm outra doença autoimune sistêmica relacionada ao tumor. Cerca de 30% dos pacientes com timoma têm *miastenia gravis*, 5 a 8% apresentam aplasia eritroide pura e cerca de 5% têm hipogamaglobulinemia. Timoma associado à hipogamaglobulinemia também pode ser chamado de síndrome de Good. Entre os pacientes com *miastenia gravis*, cerca de 10 a 15% têm timomas. Em casos mais raros, os timomas podem estar associados a doenças como polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite, síndrome de Sjögren, retocolite ulcerativa, anemia perniciosa, doença de Addison, esclerodermia e pan-hipopituitarismo. Em um estudo, 70% dos pacientes com timomas apresentavam alguma outra doença sistêmica.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Quando se detecta uma massa mediastinal, é necessário realizar um procedimento cirúrgico para estabelecer o diagnóstico definitivo. Inicialmente, pode-se realizar a mediastinoscopia ou a toracotomia limitada para obter tecido suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo. A aspiração por agulha fina não é apropriada para a diferenciação entre linfomas e timomas, mas é mais confiável para diagnosticar tumores de células germinativas e carcinoma metastático. Os timomas e os linfomas exigem tecido suficiente para examinar a arquitetura do tumor, estabelecer o diagnóstico exato e fornecer informações prognósticas.

Depois da confirmação do diagnóstico de timoma, o estadiamento subsequente em geral é realizado durante o procedimento cirúrgico. Contudo, a tomografia computadorizada (TC) de tórax pode avaliar o grau de disseminação local em alguns casos. A ressonância magnética (RM) tem utilidade comprovada no estadiamento dos tumores do mediastino posterior, mas não está claro se esta modalidade fornece outras informações importantes além das conseguidas com a TC dos tumores do mediastino anterior. A aquisição de imagem dos receptores da somatostatina com análogos desse hormônio marcados com índio pode ser útil. Se os exames não invasivos não conseguirem mostrar invasão tumoral, deverá ser realizada uma tentativa de remover todo o tumor. Quando há invasão, pode-se indicar quimioterapia neoadjuvante antes da intervenção cirúrgica (ver “Tratamento” adiante).

Cerca de 90% dos timomas estão localizados no mediastino anterior, mas alguns desses tumores podem estar situados em outras áreas mediastinais ou mesmo no pescoço, tendo em vista a migração anômala das estruturas tímicas em crescimento.

O sistema de estadiamento dos timomas foi desenvolvido por Masaoka e colaboradores **(Quadro 123e.1)**. Nesse sistema anatômico, o estágio do tumor aumenta com base no grau de invasividade. Os índices de sobrevida em cinco anos para os vários estágios são os seguintes: estágio I, 96%; estágio II, 86%; estágio III, 69%; estágio IV, 50%. O French Study Group on Thymic Tumors (GETT) sugeriu modificações ao sistema de Masaoka com base na amplitude da ressecção cirúrgica, tendo em vista que a extensão do procedimento cirúrgico é um dos indicadores prognósticos. Nesse último sistema, os tumores do estágio I são subdivididos em A e B, dependendo da suspeita do cirurgião quanto à existência de aderências às estruturas adjacentes; os tumores do estágio III são subdivididos em A e B, dependendo se a doença foi removida por completo ou apenas biopsiada. A concordância entre esses dois sistemas é significativa.

QUADRO 123e.1 **SISTEMA DE MASAOKA PARA O ESTADIAMENTO DOS TIMOMAS**

Estágio	Critérios diagnósticos
I	Tumor totalmente encapsulado aos exames macroscópico e microscópico; a cápsula não é invadida pelo tumor
II	
IIA	Invasão microscópica além da cápsula
IIB	Invasão macroscópica da gordura circundante ou aderências grosseiras à pleura ou ao pericárdio
III	
IIIA	Invasão macroscópica dos órgãos adjacentes, do pericárdio ou da pleura, mas não dos grandes vasos
IIIB	Invasão macroscópica dos órgãos adjacentes, inclusive dos grandes vasos
IV	

IVA	Disseminação pleural ou pericárdica		
IVB	Metástases linfáticas ou hematogênicas		
	Distribuição por estágio, %	**Sobrevida em 5 anos (%)**	**Sobrevida em 10 anos (%)**
I	36	95-100	86-100
II	26	70-100	50-100
III	22	68-89	47-60
IV	10	47-69	0-11

Fonte: De A Masaoka et al.: Cancer 48:2485, 1981. Atualizada de S Tomaszek et al.: Ann Thorac Surg 87:1973, 2009, e CB Falkson et al.: J Thorac Oncol 4:911, 2009.

PATOLOGIA E ETIOLOGIA

Os timomas são tumores epiteliais e todos eles têm potencial de malignidade. Não há qualquer vantagem em dividi-los em formas benignas e malignas; o fator prognóstico principal é se os tumores são invasivos ou não. Cerca de 65% dos timomas são encapsulados e não invasivos, enquanto os restantes (cerca de 35%) são invasivos. As lesões podem conter porcentagens variáveis de linfócitos dentro do tumor, mas estudos genéticos sugeriram que essas células sejam policlonais e benignas. O componente epitelial do tumor pode consistir predominantemente de células redondas ou ovais derivadas principalmente do córtex, ou células fusiformes originadas basicamente da medula, ou de uma combinação de ambas **(Quadro 123e.2)**. Os aspectos citológicos não são previsores confiáveis do comportamento biológico. Em parte, essa falta de previsibilidade pode estar relacionada com a moderada reprodutibilidade do sistema. Cerca de 90% dos tumores A, AB e B1 são localizados. Uma porcentagem muito pequena dos pacientes tem aspectos histológicos agressivos típicos dos carcinomas. Os carcinomas tímicos são invasivos e têm prognóstico desfavorável.

QUADRO 123e.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) PARA OS TUMORES DO TIMO

Tipo	Descrição histológica
A	Timoma medular
AB	Timoma misto
B1	Timoma predominantemente cortical
B2	Timoma cortical
B3	Carcinoma tímico bem diferenciado
C	Carcinoma tímico

Tipo	Distribuição (%)	Prognóstico (sobrevida por 10 anos sem a doença) (%)
A	8	100
AB	26	90-100
B1	15	78-94

B2	28	83
B3	15	36
C	8	0-35

Fonte: De S Tomaszek et al.: Ann Thorac Surg 87:1973, 2009.

As lesões genéticas são comuns em casos de timoma. A anormalidade genética mais comum afeta os cromossomos 6p21.3 (o *locus* MHC) e 6p25.2-25.3 (em geral com perda de heterozigosidade). Também são vistas anormalidades em vários outros genes alterados em outros tipos de tumores, incluindo *p53*, *RB*, *FHIT* e *APC*. Os carcinomas tímicos podem hiperexpressar c-kit, HER2 ou genes de receptores dos fatores de crescimento (receptor do fator de crescimento epidérmico e receptor do fator de crescimento semelhante à insulina). Alguns dados sugerem que o vírus Epstein-Barr possa estar associado a esses tumores. Alguns tumores mostram expressão aumentada do produto do gene *ras* p21. Entretanto, a patogenia molecular ainda não está definida. O *locus* de suscetibilidade ao timoma foi localizado no cromossomo 7 dos *ratos*, mas a relação entre esse *locus* genético (conhecido como *Tsr1*) e o timoma humano ainda não foi investigada.

EFEITO DA TIMECTOMIA NA EVOLUÇÃO DAS DOENÇAS COEXISTENTES

Os pacientes com *miastenia gravis* têm incidência alta de anormalidades tímicas (cerca de 80%), mas apenas 10 a 15% desses indivíduos apresentam timomas bem definidos. Aparentemente, o timo desempenha um papel importante na supressão da autotolerância e na geração de linfócitos T que reconhecem o receptor da acetilcolina como antígeno. Embora os pacientes com timomas e *miastenia gravis* tenham menos tendência a entrar em remissão da *miastenia gravis* depois da timectomia, quando comparados aos indivíduos com outras anormalidades tímicas além do timoma, a evolução da *miastenia gravis* não é significativamente diferente nos pacientes com ou sem timomas. A timectomia proporciona ao menos alguma melhora sintomática em cerca de 65% dos pacientes com *miastenia gravis*. Em um estudo de grande porte, os pacientes com timoma e *miastenia gravis* tiveram sobrevida mais longa depois da ressecção dos tumores que os indivíduos que não tinham miastenia.

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com aplasia eritroide pura apresentam um timoma. A timectomia resulta na resolução da aplasia eritroide pura em cerca de 30% dos pacientes. Cerca de 10% dos pacientes com hipogamaglobulinemia têm timoma, mas esse distúrbio imune raramente melhora com a timectomia.

TRATAMENTO TIMOMA

O tratamento depende do estágio no qual se encontra a doença. Para os pacientes com tumores encapsulados e doença no estágio I, a ressecção total é suficiente para curar cerca de 96% dos casos. Para os pacientes com a doença no estágio II, a ressecção total geralmente é seguida de radioterapia pós-operatória da área do tumor primário com 30 a 60 Gy. Entretanto, a utilidade da radioterapia nesses casos ainda não foi estabelecida. Os principais preditores da sobrevida em longo prazo são os estágios de Masaoka e a totalidade da ressecção. Para os pacientes com a doença nos estágios III e IV, a utilização da quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical com ou sem radioterapia e quimioterapia de consolidação adicional foi associada à alta sobrevida. Os esquemas quimioterápicos mais eficazes geralmente incluem um derivado da platina (cisplatina ou carboplatina) e uma antraciclina. O acréscimo de ciclofosfamida, vincristina e prednisona parece aumentar os índices de resposta. Alguns estudos com menos de 40 pacientes relataram índices de resposta na faixa de 50 a 93%. O esquema mais eficaz ainda não foi definido. Ainda não foi relatado qualquer estudo controlado e randomizado de fase III. Quando a intervenção cirúrgica realizada depois da quimioterapia neoadjuvante não consegue a ressecção completa da doença residual, a radioterapia (50 a 60 Gy) pode ajudar a reduzir os índices de recidiva.

Essa abordagem combinada parece ser mais eficaz que a intervenção cirúrgica seguida apenas de radioterapia, que consegue índices de sobrevida em cinco anos ≤ 50% nos pacientes com doença avançada.

Alguns carcinomas tímicos expressam o gene *c-kit*, e um paciente com mutação do *locus* desse gene respondeu surpreendentemente bem ao imatinibe. Muitos timomas expressam receptores do fator de crescimento epidérmico, mas os anticorpos contra esses receptores e os inibidores de quinase que bloqueiam sua ação não foram avaliados sistematicamente. A combinação de octreotida com prednisona consegue respostas favoráveis em cerca de um terço dos pacientes.

124e

Neoplasia durante a gestação

Michael F. Greene, Dan L. Longo

Ocorrem casos de câncer em cerca de 1 em cada 1.000 gestações. De todos os cânceres que ocorrem em mulheres, menos de 1% ocorrem em gestantes. Os quatro tipos de câncer que se desenvolvem com maior frequência durante a gestação são câncer de colo uterino, câncer de mama, melanoma e linfomas (em especial o linfoma de Hodgkin); porém, praticamente toda forma de câncer tem sido relatada em gestantes **(Quadro 124e.1)**. Além dos cânceres que surgem em outros órgãos na mulher, pode haver o surgimento de tumores trofoblásticos gestacionais a partir da placenta. O problema do câncer em uma gestante é complexo. Deve-se levar em conta (1) a possível influência da gestação na história natural do câncer, (2) os efeitos sobre a mãe e o feto das complicações do tumor (p. ex., anorexia, náuseas, vômitos, desnutrição), (3) os efeitos potenciais dos procedimentos de diagnóstico e estadiamento, e (4) os efeitos potenciais dos tratamentos do câncer sobre a mãe e o feto em desenvolvimento. Em geral, o manejo que otimiza a fisiologia materna também é melhor para o feto. Porém, isso pode levar ao dilema de que o que é melhor para a mãe pode causar dano ao feto, e o que é melhor para o feto pode comprometer o prognóstico da mãe. A melhor abordagem de manejo para uma gestante com câncer é perguntar "O que se faria para essa mulher se ela não estivesse grávida? E depois: Algum plano deve ser modificado em razão da gestação?"

QUADRO 124e.1 **INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS DURANTE A GESTAÇÃO**

Tipo de tumor	Incidência por 10.000 gestações[a]	% de casos[b]
Câncer de mama	1-3	25%
Câncer de colo uterino	1,2-4,5	25%
Câncer de tireoide	1,2	15%
Doença de Hodgkin	1,6	10%
Melanoma	1-2,6	8%
Câncer ovariano	0,8	2%
Todos os locais	10	100%

[a] Estas são estimativas baseadas em extrapolações de uma revisão de mais de 3 milhões de gestações (Smith LH et al.: Am J Obstet Gynecol 184:1504, 2001).

[b] Com base em relatos de casos acumulados na literatura; a precisão desses dados não é alta.

A gestação está associada com várias alterações fisiológicas que com frequência resultam em sintomas que podem dificultar o reconhecimento de sintomas ou achados físicos sugestivos de uma neoplasia. O aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores centrais à P_{CO_2} leva a um aumento na ventilação-minuto que muitas mulheres percebem como dispneia em repouso ou aos mínimos esforços. A combinação de aumento da água corporal total, redução da pressão coloidosmótica e alguma obstrução do retorno venoso das extremidades inferiores causa edema dependente demonstrável em mais de 50% das gestantes. A motilidade gastrintestinal reduzida devido aos elevados níveis séricos de progesterona e à compressão mecânica por um útero em crescimento causa saciedade precoce, refluxo gastresofágico, náuseas, vômitos e constipação. Há desenvolvimento de hemorroidas com frequentes sangramentos. As mamas crescem e aumentam em densidade e "nodularidade". Essas alterações podem resultar no reconhecimento tardio e em doença mais avançada no momento do diagnóstico.

As alterações fisiológicas no sistema imune materno e que são necessárias para facilitar a retenção do semienxerto fetal aumentam a preocupação de que a relação de um câncer com seu hospedeiro possa estar alterada em detrimento da mãe. Metade de todos os genes necessários para a criação de um novo indivíduo por reprodução sexual vem de cada um dos pais. Isso fornece a oportunidade para muitas diferenças antigênicas entre o concepto e a mãe. A placenta de mamíferos tem sido um método de reprodução muito bem-sucedido, mas ela necessitou de alguma combinação de adaptações imunes evolutivas no feto e na mãe. Esses mecanismos não foram completamente compreendidos e ainda são uma área de intensa investigação. No entanto, parece provável que isso tenha se dado sem uma redução inespecífica geral da resposta imune materna, o que seria ruim para a mãe. Os vários mecanismos prováveis incluem algum "mascaramento" de antígenos fetais para dificultar o reconhecimento pelo sistema imune materno, a redução da resposta inflamatória materna localmente na interface placenta-mãe e a indução de tolerância imune específica ao feto pela mãe para evitar a rejeição. A atenção se voltou para um subgrupo de células T reguladoras produzidas perifericamente e induzidas por CD4+ e que expressam o fator de transcrição Foxp3 codificado no cromossomo X (o chamado *Tregs*). Quando essas células Foxp3 se desenvolvem centralmente no timo, elas são chamadas de "Tregs". Quando as células que expressam Foxp3 se desenvolvem perifericamente, elas são chamadas de "Pregs". Essas células reguladoras suprimem a resposta imune contra o próprio indivíduo e contra antígenos externos. Elas parecem capazes de suprimir a resposta materna a antígenos paternos expressos pelo feto criando células de memória que retêm a tolerância aos mesmos antígenos paternos em gestações subsequentes. Infelizmente, em um modelo de camundongos, a interleucina (IL) 10 produzida por essas células aumenta a suscetibilidade a infecções por *Listeria* e *Salmonella*, enquanto, de forma irônica, não se comprovou ser essencial para a retenção do enxerto fetal. Está claro que ainda há muito a ser compreendido sobre este equilíbrio imune fundamental.

RADIAÇÃO NA GESTAÇÃO

A exposição de fetos em desenvolvimento à radiação ionizante pode causar efeitos fetais adversos; o conhecimento dos médicos sobre essa toxicidade potencial resultou em uma aversão desmedida a exames diagnósticos na gestação. Em primeiro lugar, deve-se dizer que há modalidades de imagem muito úteis (i.e., ultrassonografia e ressonância magnética [RM]) que não utilizam radiação ionizante e não estão associadas a quaisquer efeitos adversos fetais demonstráveis. Há três efeitos adversos fetais potenciais pela radiação ionizante: teratogênese (indução de defeitos anatômicos), mutagênese e carcinogênese. O feto é mais sensível à teratogênese durante a organogênese no primeiro trimestre. A dose de radiação ionizante necessária para induzir defeitos congênitos em fetos humanos deriva de estudos com sobreviventes de explosões da bomba atômica e, por extrapolação, de experimentos controlados em mamíferos não humanos. A partir dessas fontes de dados, está claro que um mínimo de 5 rem e mais provavelmente mais de 10 rem de exposição são necessários para a indução de defeitos congênitos no primeiro trimestre. As doses fetais de radiação associadas com alguns procedimentos diagnósticos comuns são mostradas no **Quadro 124e.2**. Os dados no **Quadro 124e.2** mostram que nenhum procedimento ou combinação de procedimentos diagnósticos irá exceder o limiar muito conservador de 5 rem. Os efeitos teratogênicos mais tarde na gestação são bastante limitados à microcefalia e isso necessita da exposição a mais de 25 rem. A razão para a preocupação desmedida com a exposição à radiação e os defeitos congênitos é que 2,5% de todos os fetos são acometidos por defeitos congênitos sem exposição à radiação e, assim, 2,5% das mulheres submetidas a qualquer procedimento diagnóstico de imagem darão à luz fetos com malformações. Mutações espontâneas ocorrem com relativa raridade, e doses altas de radiação (> 150 rem) são necessárias para causar um aumento demonstrável nessa taxa. A magnitude dos riscos de carcinogênese na prole exposta como fetos a doses diagnósticas de radiação tem sido muito difícil de mensurar devido à relativa raridade do câncer em crianças e à longa duração do acompanhamento que poderia ser necessário para detectar o efeito. Os resultados inconsistentes e o tamanho pequeno dos efeitos observados por exposições diagnósticas tornam provável que, se houver um efeito, ele é muito pequeno e, se não houver um efeito significativo, será impossível comprovar o fato para a satisfação de todos. Nenhum exame de imagem utilizando radiação ionizante deve ser realizado sem uma forte razão e sem a consideração de obter a informação necessária com outras modalidades de imagem. A exposição diagnóstica e terapêutica a radionuclídeos, em especial ao iodo radioativo, traz riscos importantes, mas uma discussão completa sobre isso está fora do escopo deste capítulo. A radioterapia utiliza doses de radiação três ordens de magnitude maiores que os procedimentos diagnósticos, traz riscos significativos se o feto estiver no campo de radiação e raramente é adequada na gestação. Por fim, embora seja difícil de comprovar, é provável que exista mais dano à gestante por não realizar os procedimentos diagnósticos adequados do que a sua prole por realizar tais procedimentos.

QUADRO 124e.2 **EXPOSIÇÃO FETAL ESTIMADA COM ALGUNS PROCEDIMENTOS RADIOLÓGICOS COMUNS**

Procedimento	Exposição fetal
Radiografia de tórax (2 incidências)	0,02-0,07 mrad
Radiografia abdominal (1 incidência)	100 mrad
Pielografia intravenosa	≥ 1 rad[a]
Radiografia de quadril (1 incidência)	7-20 mrad
Enema baritado ou trânsito intestinal	2-4 rad
TC de crânio ou tórax	< 1 rad
TC de abdome ou coluna lombar	3,5 rad
Pelvimetria por TC	250 mrad

[a] A exposição depende do número de radiografias.
Abreviação: TC, tomografia computadorizada
Fonte: Dados de FG Cunningham et al.: General considerations and maternal evaluation. In *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 1143-1158.

QUIMIOTERAPIA NA GESTAÇÃO

Há várias razões pelas quais não é possível fazer qualquer afirmação definitiva em relação à segurança e à eficácia da quimioterapia na gestação. Todos os dados disponíveis na literatura são publicados como relatos de caso ou séries de casos. A qualidade e a abrangência completa dos dados são inconsistentes e costumam ser ruins. Os relatos podem ser feitos por médicos oncologistas, obstetras, pediatras ou outros médicos assistentes familiarizados com a informação importante para o relato a partir de sua própria perspectiva, mas omitindo informações importantes para outras especialidades. É frequente que os relatos não tragam detalhes sobre a administração do fármaco, como a dose, a duração, a dose cumulativa, o momento da exposição na gestação e os desfechos, incluindo peso ao nascer e idade gestacional no parto, a indicação ou a causa do parto prematuro e o acompanhamento das crianças além do período neonatal imediato. Há uma grande variedade de agentes disponíveis para tratamento do câncer e eles costumam ser usados em combinação. Isso resulta no fato de que cada paciente é quase exclusivo (um experimento de um) na combinação de agentes, doses, durações e idades gestacionais da administração, tornando difícil atribuir qualquer benefício ou toxicidade a determinado agente. Felizmente, o câncer em gestantes é suficientemente raro para que se demore bastante para acumular informação suficiente para algum agente ou combinação de agentes de forma confiável em relação a toxicidades (incluindo malformações congênitas) verdadeiramente associadas a esses agentes. Há um progresso tão rápido na quimioterapia do câncer que, quando houver informação suficiente sobre os agentes atualmente usados para que se possa usá-los de forma inteligente e aconselhar de maneira adequada os pacientes, a comunidade do câncer já mudou para agentes novos, mais eficazes e possivelmente menos tóxicos e para os quais há pouca ou nenhuma experiência na gestação. Por fim e por razões óbvias, não há controles sem tratamento para a comparação. Pode ser muito difícil diferenciar entre as consequências maternas (náuseas, vômitos, febre, perda ponderal, desidratação) que podem resultar diretamente do câncer e causar desfechos adversos para a gestação e algumas toxicidades dos agentes quimioterápicos usados para tratar o câncer.

Em geral, a quimioterapia tóxica deve ser evitada durante a gestação, sempre que possível. Praticamente nunca deve ser administrada no primeiro trimestre. No entanto, vários agentes têm sido usados sozinhos ou em combinações no segundo e no terceiro trimestre sem uma frequência elevada de efeitos tóxicos sobre a gestação ou o feto, mas os dados sobre segurança são escassos. Os fatores maternos que podem influenciar a farmacologia dos agentes quimioterápicos incluem o aumento de 50% no volume plasmático, a alteração na absorção e na ligação às proteínas, o aumento na taxa de filtração glomerular, o aumento na atividade hepática da oxidase de função mista e o terceiro espaço criado pelo líquido amniótico. O feto está protegido de alguns desses agentes pela expressão placentária de bombas de efluxo de fármacos, mas a diminuição da atividade da oxidase hepática de função mista e da glicuronidação pode prolongar a meia-vida dos agentes que atravessam a placenta. Um banco de dados sobre os riscos associados com agentes quimioterápicos individuais está disponível na internet (*http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/cancer_chemo_preg/chemopregnancy_monofinal_508.pdf*)

As estratégias de manejo ideal não foram desenvolvidas com base em ensaios clínicos prospectivos. O manejo de um câncer que complica a gestação será fundamentalmente determinado pela idade gestacional no diagnóstico do câncer e pela história natural prevista da lesão se não for tratada. Em um extremo, se o câncer for lentamente progressivo, se a paciente estiver perto da data do parto e se for previsto que esperar até o parto para iniciar o tratamento não comprometerá o prognóstico materno, então o tratamento pode ser postergado até depois do parto para evitar a exposição do feto à quimioterapia. Se houver muita urgência para iniciar o tratamento definitivo a fim de evitar o comprometimento do prognóstico materno e a paciente estiver além de 24 semanas de gestação e longe da data de parto, então o tratamento (cirúrgico, clínico ou ambos) deve ser iniciado durante a gestação com planos para fazer o parto precocemente para evitar a exposição a mais quimioterapia do que o absolutamente necessário. Por fim, se a paciente estiver no primeiro trimestre e se deve ser iniciada uma quimioterapia tóxica imediatamente para evitar um desfecho materno ruim, poderá ser necessário realizar um abortamento terapêutico para evitar um desastre materno e a sobrevivência fetal com lesões resultando em sequelas mórbidas a longo prazo. Não há dois casos exatamente iguais e, de maneira inevitável, a tomada de decisões deve ser individualizada, preferivelmente consultando-se uma equipe multidisciplinar que inclua oncologista clínico, cirurgião oncologista quando apropriado, médico especialista em medicina materno-fetal, neonatologista e anestesista. A gestação parece ter pouco ou nenhum impacto sobre a história natural de cânceres apesar das influências hormonais. A disseminação do câncer da mãe para o feto (a chamada *transmissão vertical*) é extremamente rara.

CÂNCER DE COLO UTERINO DURANTE A GESTAÇÃO

A incidência de câncer de colo uterino em gestantes é grosseiramente comparável à de controles pareados por idade não gestantes. O câncer de colo uterino invasivo desenvolve-se a uma taxa de cerca de 0,45 em 1.000 nascidos vivos, e o carcinoma *in situ* é visto em 1 de cada 750 gestações. Cerca de 1% das mulheres diagnosticadas com câncer de colo uterino está gestando no momento do diagnóstico. Os sinais iniciais de câncer de colo uterino incluem sangramento ou secreção vaginal, dor e sangramento pós-coital, os quais também são sintomas comuns da gestação. As alterações visuais iniciais relacionadas ao câncer invasivo no colo uterino podem ser confundidas com decidualização cervical ou ectrópio (epitélio colunar no colo uterino) devido à gestação. As mulheres diagnosticadas com câncer de colo uterino durante a gestação relatam ter apresentado esses sintomas por uma média de 4,5 meses.

Cerca de 95% de todos os casos de câncer de colo uterino são causados por infecção pelo papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*), com os tipos 16 e 18 sendo responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de colo uterino. A taxa de mulheres portadoras desses sorotipos é maior nas mulheres no início da terceira década de vida e pode ser reduzida com o uso da vacinação antes da exposição. As mulheres geralmente tendem a se curar da infecção até os 30 anos, com o risco de câncer de colo uterino sendo maior entre aquelas que não se curam da infecção. Recomenda-se o rastreamento na primeira visita pré-natal e seis semanas após o parto. A taxa de anormalidades citológicas no esfregaço cervical em gestantes é de cerca de 5 a 8% e não é muito diferente da taxa em mulheres não gestantes com a mesma idade.

Em 2012, foram publicados vários conjuntos de recomendações para o rastreamento do câncer de colo uterino: um da American Cancer Society (ACS), da American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) e da American Society for Clinical Pathology (ASCP); um segundo da U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), e um terceiro do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Embora os detalhes das recomendações para rastreamento e manejo de resultados anormais sejam um pouco diferentes entre os três conjuntos de diretrizes, há um consenso geral de que o rastreamento com citologia deva começar aos 21 anos e continuar a cada 3 anos até os 29 anos. Após os 30 anos, o rastreamento citológico pode ser reduzido para uma vez a cada 5 anos se for acompanhado de um coteste para HPV. As recomendações para o manejo de achados citológicos anormais são complexas e determinadas pelo grau de anormalidade dos achados citológicos (p. ex., células escamosas atípicas de significado indeterminado; células escamosas atípicas, não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau), pelo estado da paciente em relação ao HPV, pela idade da paciente e se esse é o primeiro achado anormal ou uma anormalidade persistente. Uma discussão completa de todas as recomendações terapêuticas com base nesses fatores está fora do escopo deste capítulo. Alguns dos procedimentos diagnósticos recomendados para a avaliação de mulheres não gestantes estão contraindicados na gestação, e as indicações para alguns procedimentos são modificadas na gestação. Basta dizer que a avaliação de mulheres com citologia cervical anormal na gestação deve ser encaminhada para um ginecologista ou gineco-oncologista com conhecimento e experiência nesses casos.

A neoplasia intraepitelial cervical é uma lesão lentamente progressiva que tem baixo risco de progressão para câncer invasivo durante a gestação (cerca de 0,4%), e muitas dessas lesões (36 a 70%) regridem de forma espontânea após o parto. Dessa forma, alguns médicos postergam a realização de procedimentos diagnósticos definitivos em gestantes até seis semanas após o parto a menos que tenham alto risco de doença invasiva. Se houver suspeita de doença invasiva e a gestação estiver entre 16 e 20 semanas, pode ser realizada uma biópsia em cone para fazer o diagnóstico e isso pode ser curativo para algumas lesões; porém, o procedimento pode causar sangramento por causa do aumento da vasculatura no colo uterino gravídico e aumenta em 2 a 3 vezes o risco de ruptura prematura de membranas e trabalho de parto pré-termo. A biópsia em cone não deve ser realizada dentro de quatro semanas do parto. A única indicação para tratamento de neoplasia de colo uterino em gestantes é a documentação de câncer invasivo.

O manejo da doença invasiva é guiado pelo estágio da doença, pela idade gestacional do feto e pelo desejo de ter o filho. Se a doença estiver em estágio inicial e a gestação for desejada, é seguro retardar o tratamento independentemente da idade gestacional até que a maturidade fetal permita o parto seguro. Recomenda-se o abortamento seguido pela terapia definitiva para mulheres com câncer avançado e potencialmente curável no primeiro ou no segundo trimestre **(Cap. 117)**. Se a doença estiver em estágio avançado no início da gestação e a paciente recusar o término terapêutico da gestação para permitir a terapia definitiva imediata, ela deve ser informada de que não há comprovação da segurança materna com o atraso na terapia. Nas mulheres no terceiro trimestre com doença avançada, a mãe deve ser tratada com betametasona para acelerar a maturação pulmonar fetal e o bebê deve nascer com a menor idade gestacional possível seguido imediatamente por terapia apropriada ao estágio da doença. A maioria das mulheres com câncer invasivo tem doença em estágio inicial. Se a doença for microinvasiva, pode-se realizar o parto vaginal seguido pelo tratamento definitivo, em geral a conização. Se houver alguma lesão visível no colo uterino, é melhor realizar o parto por cesariana, realizando em seguida a histerectomia radical.

CÂNCER DE MAMA DURANTE A GESTAÇÃO

O câncer de mama complica cerca de 1 a cada 3.000 a 10.000 nascidos vivos. Cerca de 5% de todos os casos de câncer de mama ocorrem em mulheres com 40 anos ou menos. Entre todas as mulheres na pré-menopausa com câncer de mama, 25 a 30% estão gestando no momento do diagnóstico. É reconhecido que o câncer de mama associado com a gestação geralmente parece ter pior prognóstico em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A definição de *câncer de mama associado à gestação* (CMAG) é diferente em diversas publicações, mas uma definição geralmente aceita é o câncer de mama diagnosticado durante a gestação ou dentro de 1 ano do parto. Há várias prováveis razões para a observação de um pior prognóstico. Os cânceres de mama diagnosticados durante a gestação costumam ser diagnosticados em estágio mais tardio da doença e, assim, têm piores desfechos. O diagnóstico tardio em geral ocorre pelo fato de que os sinais físicos iniciais da doença costumam não ser notados ou são atribuídos às mudanças que ocorrem normalmente nas mamas como parte da gestação. Contudo, uma massa mamária em uma gestante nunca deve ser considerada normal. Outra razão é o comportamento mais agressivo do câncer possivelmente relacionado ao ambiente hormonal (o estrogênio aumenta em 100 vezes; a progesterona aumenta em 1.000 vezes) da gestação. No entanto, cerca de 70% dos casos de câncer de mama encontrados na gestação são negativos para receptores de estrogênio. Cerca de 28 a 58% dos tumores expressam HER2, um subgrupo de cânceres de mama biologicamente mais agressivos. Outro fator é que a terapia agressiva e definitiva com quimioterapia e radioterapia costuma ser postergada devido às preocupações quanto às consequências desses tratamentos para o feto. As mulheres mais jovens com câncer de mama têm maior probabilidade de apresentar mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*.

As diferenças na apresentação clínica entre CMAG e cânceres de mama diagnosticados em mulheres não gestantes são mostradas no **Quadro 124e.3**. Cerca de 20% dos casos de câncer de mama são detectados no primeiro trimestre, 45% no segundo trimestre e 35% no terceiro trimestre. Alguns autores argumentam que, comparado conforme o estágio da doença, o desfecho é o mesmo para o câncer de mama diagnosticado em mulheres gestantes e não gestantes. Os tumores primários em gestantes têm uma média de 3,5 cm em comparação com < 2 cm em mulheres não gestantes. Uma massa dominante e secreção mamilar são os sinais de apresentação mais comuns e devem ser avaliados imediatamente com ultrassonografia e RM mamária (quando disponível), seguidas por lumpectomia se a massa for sólida e aspiração se ela for cística. A mamografia é menos confiável na gestação em função do aumento da densidade mamária. O material aspirado com agulha em massas mamárias de gestantes costuma não ser diagnóstico ou é falsamente positivo. Mesmo na gestação, a maioria das massas mamárias é benigna (cerca de 80% são adenomas, hiperplasia lobular, cistos de retenção de leite, doença fibrocística, fibroadenomas ou outras entidades mais raras).

QUADRO 124e.3 **DIFERENÇAS EM CÂNCERES DE MAMA EM MULHERES GESTANTES E NÃO GESTANTES**

	Gestantes	Não gestantes
Tamanho do tumor	3,5 cm	2 cm
Receptor de estrogênio +	30%[a]	67%
HER2 +	Até 58%	10-25%
Estágios II, III	65-90%	45-66%
Linfonodos +	56-89%	38-54%

[a] Os níveis mais baixos medidos podem ser na verdade artefatos devidos aos níveis elevados de estrogênio no ambiente.

Muitos estudos comparando os desfechos entre mulheres com CMAG e aqueles entre mulheres não gestantes têm pequenas amostras, havendo considerável heterogeneidade entre os resultados dos estudos, mas uma metanálise formal incluindo múltiplos ajustamentos e análises de sensibilidade confirmam a impressão clínica de piores desfechos para mulheres com CMAG. As razões de risco foram de 1,44 para pior sobrevida global e 1,60 para pior sobrevida livre de doença.

Embora ter tido uma gestação seja um fator de proteção contra o câncer de mama nas mulheres em geral, há dúvidas sobre se isso também tem efeitos protetores nas mulheres portadoras de mutações *BRCA1* e *BRCA2*. Cullinane e colaboradores (Int J Cancer 117:988, 2005) encontraram uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances de 0,94) no risco de câncer de mama em portadoras de *BRCA1* que já tinham tido gestação *versus* aquelas que nunca tiveram gestação. Ao estratificar o risco de câncer de mama conforme o número de gestações prévias *versus* nenhuma gestação, não foi observada qualquer tendência de proteção estatisticamente significativa. Para as portadoras de *BRCA2*, havia um maior risco com significância estatística marginal de câncer de mama entre as mulheres com gestações prévias. Em um estudo internacional com mais de 65.000 pessoas-anos de observação (Andrieu J: Natl Cancer Inst 98:535, 2006), não houve efeito significativo em qualquer direção de gestação no risco de câncer de mama para as portadoras de ambas as mutações. O estadiamento dos linfonodos axilares é atualmente um pouco controverso. A coleta de amostra do linfonodo sentinela não é isenta de riscos em gestantes. O corante azul é carcinogênico em camundongos, e os fetos não podem ser protegidos da administração de radionuclídeos. Por essas razões, muitos cirurgiões favorecem a dissecção de linfonodos axilares para o estadiamento. Em grande parte devido ao típico atraso no diagnóstico, os linfonodos axilares costumam ser positivos com frequência maior em mulheres gestantes em comparação com não gestantes.

Como em outros tipos de câncer nas mulheres gestantes, o aconselhamento após o diagnóstico no primeiro trimestre deve incluir uma discussão sobre o término da gestação para permitir a intervenção terapêutica definitiva o mais cedo possível sem o potencial para lesão permanente de um feto sobrevivente. Enquanto a cirurgia local definitiva pode ser realizada com segurança no primeiro trimestre, a radioterapia e a quimioterapia têm riscos consideravelmente maiores. O atraso na administração da terapia sistêmica pode aumentar o risco de disseminação axilar. A quimioterapia (em especial as combinações baseadas em antraciclinas) é segura e efetiva no segundo e no terceiro trimestre **(Cap. 108)**. A lumpectomia seguida de quimioterapia adjuvante costuma ser usada; fluoruracila e ciclofosfamida com doxorrubicina ou epirrubicina têm sido administrados sem maiores riscos para o feto. Os taxanos e a gencitabina também estão começando a ser usados; porém, os dados de segurança são escassos. O metotrexato e outros antagonistas do folato devem ser evitados em função dos efeitos sobre o sistema nervoso fetal. A terapia mielotóxica não costuma ser administrada após 33 ou 34 semanas de gestação para permitir três semanas sem a terapia para a recuperação das contagens sanguíneas antes do parto. A terapia endócrina e o trastuzumabe não são seguros durante a gestação. A experiência com lapatinibe vem apenas de relatos de casos, mas não foram relatadas malformações fetais. Os antieméticos e os fatores estimulantes de colônias também são considerados seguros. As mulheres tratadas no período pós-parto não devem amamentar seus filhos por causa da excreção dos agentes quimioterápicos, em especial dos agentes alquilantes, no leite.

As gestações subsequentes após um câncer de mama gestacional não parecem influenciar a taxa de recorrência ou a sobrevida global. Uma metanálise sugeriu que a gestação em sobreviventes de câncer de mama estava associada com uma redução de até 42% no risco de morte por câncer de mama. No entanto, esse achado é bastante confundido pelo "efeito do sobrevivente saudável"; as mulheres com doença mais extensa ou avançada têm mais chances de evitar a gestação.

MELANOMA DURANTE A GESTAÇÃO

A especulação sobre melanoma que ocorre durante a gestação se baseia em grande parte em evidências de relatos de casos e pequenas séries de casos que concluíram que ele ocorria com frequência aumentada, era mais agressivo em sua história natural e era causado em parte pelas alterações hormonais que também produziam hiperpigmentação (o chamado *melasma*) durante a gestação. No entanto, dados epidemiológicos mais completos sugerem que o melanoma não é mais frequente em gestantes em comparação com não gestantes da mesma faixa etária, ele não é mais agressivo durante a gestação, e os hormônios parecem ter pouca ou nenhuma relação com a etiologia. Mulheres gestantes e não gestantes não diferem na localização do tumor primário, na profundidade do tumor primário, na ulceração do tumor ou na invasão vascular.

As lesões suspeitas devem ser avaliadas e manejadas de maneira definitiva com biópsia excisional durante a gestação. Há necessidade de excisão ampla com amostragem de linfonodos regionais. Se houver envolvimento de linfonodos, o plano de ação é menos claro. Vários agentes têm demonstrado alguma atividade no melanoma, mas nenhum deles foi usado durante a gestação. O interferon α adjuvante é tóxico e sua segurança na gestação não foi documentada. Os agentes ativos na doença avançada incluem dacarbazina, IL-2, ipilimumabe (anticorpo contra CTLA-4) e, nos casos de mutação *BRAF* V600E, um inibidor da BRAF-quinase. O abortamento pode estar indicado no caso de doença metastática, de forma que a terapia sistêmica possa ser iniciada assim que possível **(Cap. 105)**.

O melanoma é um dos poucos cânceres com metastização bem documentada para o feto, onde parece ter predileção pela cabeça e pelo pescoço. Ele tem um prognóstico muito ruim no bebê. Felizmente, a disseminação transplacentária é rara.

As gestações que ocorrem após diagnóstico e tratamento para melanoma não estão associadas com risco aumentado de recorrência do melanoma.

DOENÇA DE HODGKIN E LINFOMA NÃO HODGKIN DURANTE A GESTAÇÃO

(Ver Cap. 134.) A doença de Hodgkin ocorre principalmente na faixa de idade fértil. No entanto, ela não é mais comum nas gestantes em comparação com as não gestantes.

A doença de Hodgkin é diagnosticada em cerca de 1 em cada 6.000 gestações. Ela costuma apresentar-se como aumento de volume indolor em linfonodos, com maior frequência na região supraclavicular esquerda. Isso pode estar acompanhado por sintomas B (febre, sudorese noturna, perda ponderal inexplicada). A biópsia excisional é o procedimento diagnóstico preferencial, pois a aspiração com agulha fina não consegue revelar as alterações na arquitetura linfonodal que são essenciais para o diagnóstico da doença de Hodgkin. O estágio da apresentação não parece ser afetado pela gestação. As mulheres diagnosticadas no segundo e no terceiro trimestre podem ser tratadas de forma segura com quimioterapia combinada, em geral com doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD). Em geral, a paciente no primeiro trimestre é assintomática, e uma mulher com uma gestação desejada pode ser acompanhada até o segundo ou o terceiro trimestre, quando a quimioterapia definitiva com múltiplos agentes pode ser administrada de forma segura. A radioterapia não é administrada durante a gestação e não é necessária para o manejo ideal da paciente gestante. Se ocorrerem sintomas que exijam tratamento no primeiro trimestre, evidências de relatos de casos sugerem que os sintomas da doença de Hodgkin podem ser controlados com vimblastina semanal em dose baixa. Tal abordagem tem sido usada de forma segura para evitar a terminação da gestação. A gestação não tem efeito adverso sobre o desfecho do tratamento.

Os linfomas não Hodgkin são menos comuns na gestação (cerca de 0,8 por 100.000 gestações), mas costumam ser tumores com história natural agressiva, como o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma de Burkitt ou o linfoma periférico de células T. O diagnóstico é feito por biópsia excisional de uma massa tumoral, e não por aspiração com agulha fina. A avaliação para o estadiamento costuma limitar-se a exames de ultrassonografia ou RM. O diagnóstico no primeiro trimestre deve levar ao término da gestação seguida pelo tratamento definitivo com quimioterapia combinada, pois linfomas agressivos dificilmente são controlados com quimioterapia de agente único. As mulheres diagnosticadas no segundo ou no terceiro trimestre podem ser tratadas com quimioterapia-padrão, tal como ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP). A experiência com rituximabe neste cenário vem apenas de relatos de casos. No entanto, lactentes nascidos de mães que receberam rituximabe podem ter retardo transitório no desenvolvimento de células B, o qual costuma se normalizar aos seis meses de idade. O desfecho do tratamento é semelhante em linfomas diagnosticados em mulheres gestantes e não gestantes com o mesmo estágio clínico.

CÂNCER DE TIREOIDE DURANTE A GESTAÇÃO

(Ver **Cap. 405**.) O câncer de tireoide, em conjunto com melanomas, tumores cerebrais e linfomas, é um câncer com incidência crescente na população geral. Os cânceres de tireoide estão aumentando de forma mais rápida em mulheres na América do Norte em comparação com os outros tipos de câncer que estão aumentando em incidência. A Endocrine Society desenvolveu diretrizes práticas para orientar o manejo de pacientes com doença tireoidiana durante a gestação (*http://www.endocrine.org/~/media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Thyroid-Exec-Summ.pdf*). Os nódulos de tireoide com 1 cm ou mais são abordados por aspiração com agulha fina. Se for diagnosticada uma doença maligna, a cirurgia costuma ser recomendada no segundo e no terceiro trimestre. No entanto, as complicações cirúrgicas parecem ocorrer com o dobro da frequência quando a paciente está grávida. Como o crescimento dos tumores tireoidianos costuma ser indolente, a cirurgia pode ser postergada com segurança para depois do primeiro trimestre. As pacientes com câncer folicular ou câncer papilar inicial podem ser observadas até o período pós-parto. A tireoide fetal começa a captar o iodo com 12 semanas de gestação e faz isso com muita avidez. Mesmo pequenas doses de iodo radioativo durante a gestação podem fazer a ablação completa da tireoide fetal com graves consequências para o feto, devendo ser evitadas durante toda a gestação. O iodo radioativo pode ser administrado com segurança após o parto. As pacientes com história de câncer de tireoide e que ficam grávidas devem manter a reposição de hormônio tireoidiano durante a gestação em função do impacto adverso do hipotireoidismo materno sobre o feto. As mulheres que estão amamentando ao peito não devem ser tratadas com iodo radioativo, e aquelas tratadas com iodo radioativo não devem engravidar por 6 a 12 meses após o tratamento.

A avaliação da função tireoidiana durante a gestação é um desafio em razão das alterações fisiológicas que ocorrem nesse período. As mulheres que foram tratadas anteriormente para câncer de tireoide estão sob risco de hipotireoidismo. A demanda por hormônio tireoidiano aumenta durante a gestação, e as doses para manter uma função normal podem aumentar em 30 a 50%. Os níveis de T_4 total são mais elevados durante a gestação, mas os níveis-alvo do tratamento também aumentam **(Quadro 124e.4)**. Recomenda-se que os limites superior e inferior da variação laboratorial sejam multiplicados por 1,5 no segundo e no terceiro trimestre para o estabelecimento de uma variação normal específica para a gestação. O nível-alvo para o hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) é < 2,5 mUI/L.

QUADRO 124e.4 **TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DURANTE A GESTAÇÃO (NÍVEIS MÉDIOS)**

	Não gestantes	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre
Hormônio estimulante da tireoide (mUI/L)	1,38	0,91	1,03	1,32
Tiroxina total (µg/dL)	7,35	10,98	11,88	11,08

Fonte: Baseado em National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) (OP Soldin et al.: Ther Drug Monit 17:303, 2007).

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

(Ver **Cap. 117.**) Doença trofoblástica gestacional engloba mola hidatiforme, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumores trofoblásticos variados e não classificáveis. As molas são o tipo mais comum, ocorrendo em 1 a cada 1.500 gestações nos EUA. A incidência é mais alta na Ásia. Em geral, se o nível sérico de gonadotrofina coriônica humana β (β-hCG, de *β-human chorionic gonadotropin*) retornar ao normal após a remoção cirúrgica (evacuação) da mola, a doença é considerada doença trofoblástica gestacional. Por outro lado, se o nível de β-hCG permanecer elevado após a evacuação da mola, considera-se que a paciente tem neoplasia trofoblástica gestacional. O coriocarcinoma ocorre em 1 a cada 25.000 gestações. Idade materna > 45 anos e história prévia de gestação molar são fatores de risco. Uma gestação molar prévia aumenta em cerca de 1.000 vezes a probabilidade de ocorrência de coriocarcinoma (incidência de 1 a 2%).

As molas hidatiformes caracterizam-se por aglomerados de vilos com alterações hidrópicas, hiperplasia trofoblástica e ausência de vasos sanguíneos fetais. As molas invasivas diferenciam-se por invasão do miométrio. Os tumores trofoblásticos do sítio placentário são compostos principalmente de citotrofoblastos que surgem no local de implantação da placenta. Os coriocarcinomas contêm tecido trofoblástico anaplásico com características de citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos e sem vilos identificáveis.

As molas podem ser parciais, em geral associadas com tecido fetal, ou completas, em geral não associadas com qualquer tecido fetal ou embrionário. As molas parciais têm uma origem molecular distinta e costumam ser tumores menores com menos vilos hidrópicos e consideravelmente menos potencial para doença persistente ou maligna. Elas resultam da fertilização de um óvulo por dois espermatozoides, resultando em triploidia diândrica. As molas completas costumam ter genótipo 46,XX; 95% desenvolvem-se de um único espermatozoide masculino que fertiliza um óvulo vazio e sofre duplicação de genes (diploidia diândrica); 5% desenvolvem-se por fertilização dispérmica de um óvulo vazio (dispermia diândrica).

As mulheres com gestações molares costumam apresentar sangramento no primeiro trimestre, níveis séricos desproporcionalmente elevados de β-hCG para a idade menstrual, útero de tamanho incomumente grande para a idade menstrual, hiperêmese gravídica, cistos teca luteínicos nos ovários (devido à estimulação da β-hCG) e hipertireoidismo (devido a uma reação cruzada entre β-hCG e TSH), podendo haver desenvolvimento de pré-eclâmpsia antes de 20 semanas de idade menstrual. A ultrassonografia pélvica de molas completas mostra ausência de partes fetais e aumento do brilho ecoico, placenta hidrópica em útero de tamanho aumentado e ovários multicísticos de tamanho aumentado. Se o diagnóstico for incerto no exame inicial e a gestação for desejada, deve-se obter um exame de β-hCG sérica e repetir o exame em uma semana. Se o embrião não for visto em 7 a 10 dias e o nível sérico de β-hCG estiver elevado, essa é uma gestação não viável que deve ser evacuada. O diagnóstico de gestações molares parciais pode ser mais difícil, pois costuma haver um embrião ou feto com movimentos cardíacos visíveis, e as alterações hidrópicas na placenta, no tamanho uterino e nas elevações de β-hCG não costumam ser tão dramáticas. Embora haja um embrião ou feto, é raro que ele cresça normalmente com uma anatomia normal, sendo que exames repetidos por ultrassonografia geralmente confirmam o diagnóstico. A amniocentese também confirmará o diagnóstico pela demonstração de triploidia.

As pacientes com gestações molares necessitam de evacuação uterina imediata com curetagem por aspiração, a qual pode ser complicada por sangramento intenso. Após a evacuação de molas completas, cerca de 20% resultarão em doença persistente, invasiva ou metastática. As molas parciais têm consideravelmente menos chances (< 5%) de resultar em doença persistente. As pacientes devem ser monitoradas com determinações seriadas de β-hCG até que os valores caiam abaixo do limite inferior do exame e permaneçam assim por pelo menos seis meses. As pacientes devem ser aconselhadas a não engravidar por pelo menos 12 meses.

Vários critérios têm sido usados para fazer o diagnóstico de doença trofoblástica gestacional pós-molar, mas as diretrizes atuais de consenso adotadas pela International Federation of Gynecology and Obstetrics são listadas adiante:

1. Um nível platô de β-hCG de quatro valores mais ou menos 10% registrados ao longo de três semanas (dias 1, 7, 14 e 21).
2. Um aumento no nível de β-hCG de mais de 10% em três valores registrados ao longo de duas semanas (dias 1, 7 e 14).
3. Persistência de níveis detectáveis de β-hCG por mais de seis meses após a evacuaçã da mola.

Cerca de metade dos coriocarcinomas se desenvolve após uma gestação molar e metade se desenvolve após gestação ectópica ou, raras vezes, após uma gestação normal a termo. A doença é classificada como estágio I se estiver confinada ao útero, estágio II se estiver limitada às estruturas genitais (cerca de 30% têm envolvimento vaginal), estágio III se tiver se disseminado para os pulmões, mas não para outros órgãos, e estágio IV se tiver se disseminado para fígado, cérebro ou outros órgãos.

As pacientes sem doença amplamente metastática costumam ser manejadas com metotrexato como agente único (30 mg/m^2 IM semanal até a normalização da β-hCG ou 1 mg/kg IM em dias alternados por 4 doses seguidas por leucovorina 0,1 mg/kg IV 24 horas após o metotrexato), com taxas de cura > 90%. As pacientes com níveis muito elevados de β-hCG, que apresentam a doença > 4 meses após a gestação, com metástases cerebrais ou hepáticas, ou que não foram curadas por metotrexato como agente único são tratadas com quimioterapia combinada. Etoposídeo, metotrexato e dactinomicina de maneira alternada com ciclofosfamida e vincristina (EMA-CO) é o regime mais comumente utilizado, produzindo sobrevida de longo prazo em > 80% das pacientes. Em geral as metástases cerebrais podem ser controladas com radioterapia cerebral. A maioria dos coriocarcinomas pode ser curada com a quimioterapia de forma isolada. A histerectomia é reservada para as mulheres que já passaram da idade fértil, mulheres com doença uterina resistente à quimioterapia e mulheres com raros tumores de sítio placentário confinados ao útero, pois esses tumores são menos previsivelmente sensíveis à quimioterapia. As mulheres curadas de doença trofoblástica e que não foram submetidas à histerectomia não parecem ter risco aumentado de anormalidades fetais ou complicações maternas em gestações subsequentes.

125

Consequências tardias do câncer e de seu tratamento

Carl E. Freter, Dan L. Longo

Existem mais de 10 milhões de norte-americanos que sobreviveram ao câncer. A maioria desses indivíduos guarda alguma marca de seu câncer e/ou seu tratamento, e uma porcentagem expressiva desenvolve consequências a longo prazo, incluindo problemas clínicos, transtornos psicossociais, dificuldades financeiras, disfunção sexual e discriminação no trabalho e nas empresas seguradoras. Muitos desses problemas estão relacionados diretamente com o tratamento do câncer. À medida que os pacientes sobrevivem por mais tempo com mais tipos de cânceres, cada vez são mais reconhecidos os problemas biológicos que nossas terapias muito imperfeitas causam em termos de morbidade e mortalidade. A face humana dessas consequências das terapias confronta o especialista em câncer que as trata diariamente. Embora os sobreviventes de longo prazo das leucemias infantis, do linfoma de Hodgkin e do câncer testicular, como exemplos, tenham contribuído para o conhecimento das consequências do tratamento do câncer, ampliamos nossos conhecimentos à medida que os pacientes sobrevivem por mais tempo com os tratamentos mais modernos. Os novos quimioterápicos “dirigidos” têm suas próprias e exclusivas toxicidades a longo prazo, sobre as quais ainda estamos aprendendo. Centros especializados em sobreviventes do câncer são cada vez mais numerosos para acompanhar os pacientes com as toxicidades de longo prazo pelo tratamento do câncer.

O ritmo de desenvolvimento de tratamentos que atenuam as consequências relacionadas ao tratamento da doença tem sido lento, em parte devido à aversão compreensível à alteração dos esquemas eficazes e em parte devido à inexistência de agentes terapêuticos novos, eficazes, menos tóxicos e com menos efeitos colaterais “deletérios” que possam substituir os fármacos que produzem efeitos tóxicos conhecidos. Os tipos de danos causados pelo tratamento do câncer variam. Em geral, uma consequência final comum é a lesão irreparável do DNA. As intervenções cirúrgicas podem causar disfunções como alças intestinais cegas com problemas de absorção e perda da função de partes removidas do corpo. A radiação pode danificar as funções dos órgãos-alvo, por exemplo, perda da potência dos pacientes com câncer de próstata, fibrose pulmonar e disfunção neurocognitiva, podendo agir como um carcinógeno direto. A quimioterapia antineoplásica pode ser carcinogênica e causar inúmeros efeitos tóxicos adicionais descritos neste capítulo. O Quadro 125.1 relaciona os efeitos tardios do tratamento.

O primeiro objetivo do tratamento é erradicar ou controlar o câncer. Na verdade, as consequências tardias do tratamento são testemunhas do sucesso crescente desse tratamento. As consequências do tratamento ressaltam claramente a necessidade de desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes com menos morbidade e mortalidade de longo prazo. Ao mesmo tempo, é necessário manter um senso de perspectiva e risco relativo, ou seja, o temor de causar complicações de longo prazo não deve impedir a realização do tratamento antineoplásico eficaz (principalmente se puder levar à cura).

QUADRO 125.1 **EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER**

Procedimento cirúrgico		**Efeito**
Amputação		Perda funcional
Dissecção de linfonodos		Risco de linfedema
Ostomia		Impacto psicossocial
Esplenectomia		Risco de sepse
Aderências		Risco de obstrução
Anastomoses intestinais		Síndromes de má absorção
Radioterapia		**Efeito**
Órgão		
Ossos		Interrupção prematura do crescimento; osteonecrose
Tecidos moles		Atrofia, fibrose
Encéfalo		Distúrbios neuropsiquiátricos, disfunção cognitiva
Tireoide		Hipotireoidismo, doença de Graves, câncer
Glândulas salivares		Ressecamento da boca, cáries, disgeusia
Olhos		Cataratas
Coração		Pericardite, miocardite, doença arterial coronariana
Pulmões		Fibrose pulmonar
Rins		Disfunção renal, hipertensão
Fígado		Disfunção hepática
Intestino		Má absorção, estenose
Gônadas		Infertilidade, menopausa precoce
Qualquer		Neoplasias secundárias
Quimioterapia		**Efeito**
Órgão	**Fármaco**	
Ossos	Glicocorticoides	Osteoporose, necrose avascular

Encéfalo	Metotrexato, citarabina, outros	Distúrbios neuropsiquiátricos, declínio cognitivo?
Nervos periféricos	Vincristina, platina, taxanos	Neuropatia, déficit auditivo
Olhos	Glicocorticoides	Cataratas
Coração	Antraciclinas, trastuzumabe	Miocardiopatia
Pulmões	Bleomicina	Fibrose pulmonar
	Metotrexato	Hipersensibilidade pulmonar
Rins	Platina, outros	Disfunção renal, hipomagnesemia
Fígado	Vários	Disfunção
Gônadas	Agentes alquilantes, outros	Infertilidade, menopausa precoce
Medula óssea	Vários	Aplasia, mielodisplasia, leucemia secundária

DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A toxicidade cardiovascular dos quimioterápicos antineoplásicos inclui arritmias, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) secundária à miocardiopatia, doença pericárdica e insuficiência vascular periférica. Como esses efeitos cardiotóxicos são difíceis de diferenciar da doença não relacionada com o tratamento do câncer, pode ser difícil a implicação etiológica exata dos quimioterápicos antineoplásicos. Em geral, a suspeita deve aumentar quando ocorrem complicações cardiovasculares inesperadas nos pacientes que foram submetidos a tratamento antineoplásico. A toxicidade miocárdica dose-dependente das antraciclinas com desestruturação miofibrilar típica é patognomônica ao exame patológico da biópsia endomiocárdica. A cardiotoxicidade das antraciclinas ocorre por um mecanismo básico de lesão química induzida por radicais livres. Os complexos de Fe^{3+}-doxorrubicina danificam o DNA, as membranas nucleares e citoplasmáticas e as mitocôndrias. Cerca de 5% dos pacientes tratados com > 450 a 550 mg/m^2 de doxorrubicina desenvolvem ICC. A cardiotoxicidade dose-dependente das antraciclinas certamente não é uma função descontínua, mas uma função contínua, com alguns pacientes desenvolvendo ICC com doses significativamente menores. Idade avançada, coexistência de outras doenças cardíacas, hipertensão, diabetes e radioterapia do tórax são cofatores importantes que predispõem à ICC associada às antraciclinas. O risco de insuficiência cardíaca parece ser substancialmente menor quando a doxorrubicina é administrada por infusão contínua. A ICC relacionada a antraciclinas é difícil de reverter, e a taxa de mortalidade pode chegar a 50%, razão pela qual a prevenção é crucial. Algumas antraciclinas (p. ex., mitoxantrona) estão associadas a menos efeitos cardiotóxicos, e os esquemas de infusão contínua ou a doxorrubicina encapsulada em lipossomos também estão associados a menor cardiotoxicidade. O dexrazoxano (um agente quelante do ferro intracelular) pode atenuar os efeitos tóxicos das antraciclinas, mas a preocupação quanto à possibilidade de que possa reduzir a eficácia do quimioterápico tem limitado um pouco sua utilização. Em geral, a monitoração dos pacientes para detectar efeitos cardiotóxicos inclui a determinação periódica da fração de ejeção cardíaca por exame do sangue total (cintilografia com aquisição em vários planos [MUGA, de *multigated acquisition scan*], em que o sangue é marcado com material radioativo, seguido por escaneamento para determinar a dinâmica da circulação) ou ultrassonografia cardíaca. Mais recentemente, a ressonância magnética (RM) cardíaca tem sido usada, mas ela não é padrão e nem é amplamente realizada. A monitoração deve ser realizada a intervalos menores quando as doses cumulativas são maiores e existem outros fatores de risco, e certamente quando o paciente desenvolveu ICC há pouco tempo ou tem outros sintomas de disfunção cardíaca.

Após as antraciclinas, o trastuzumabe é o próximo fármaco cardiotóxico mais frequente atualmente em uso. O trastuzumabe em geral é administrado como agente adjuvante na terapia do câncer de mama, algumas vezes em combinação com as antraciclinas, podendo resultar em efeitos tóxicos aditivos ou potencialmente sinérgicos. Ao contrário das antraciclinas, a cardiotoxicidade não é dose-dependente, em geral é reversível, não está associada às alterações patológicas das miofibrilas cardíacas causadas pelas antraciclinas e tem mecanismo bioquímico diferente (inibição dos mecanismos de reparação cardíaca intrínseca). Em geral, a toxicidade é monitorada a cada 3 a 4 doses pelos exames cardíacos funcionais já descritos com referência às antraciclinas.

Outros agentes cardiotóxicos são lapatinibe, mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida), ifosfamida, interleucina-2, ponatinibe, imatinibe e sunitinibe.

RADIOTERAPIA

A radioterapia com inclusão do coração pode causar fibrose miocárdica intersticial, pericardites aguda e crônica, doença valvar e doença arterial coronariana aterosclerótica prematura acelerada. As doses altas (> 6.000 cGy) ou repetidas estão associadas a um risco mais alto, assim como a exposição simultânea ou distante em relação aos quimioterápicos cardiotóxicos. Os sintomas de pericardite aguda, que são mais comuns cerca de nove meses depois do tratamento, incluem dispneia, dor torácica e febre. A pericardite constritiva crônica pode ocorrer 5 a 10 anos depois da radioterapia. A doença valvar cardíaca inclui insuficiência aórtica por fibrose ou disfunção dos músculos papilares causando regurgitação mitral. A radioterapia em manto com doença arterial coronariana acelerada está associada ao aumento de três vezes do risco de infarto do miocárdio fatal. Do mesmo modo, a irradiação das carótidas aumenta o risco de acidente vascular encefálico (AVE) embólico.

TRATAMENTO DOENÇA CARDIOVASCULAR INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA

O tratamento da doença cardiovascular induzida pela quimioterapia/radioterapia é praticamente igual ao da doença não relacionada ao tratamento do câncer. A primeira medida é interromper a exposição ao agente desencadeante. Diuréticos, restrição de líquidos e sódio e antiarrítmicos em geral são úteis no tratamento dos sintomas agudos. A redução da pós-carga com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou, em alguns casos, betabloqueadores comumente produz efeitos benéficos significativos, e os digitálicos também podem ser eficazes.

Foi desenvolvida uma disciplina híbrida de “cardio-oncologia” em centros para acompanhamento de pacientes tratados com quimioterapia e que apresentam cardiotoxicidade. Os objetivos são a intervenção precoce usando técnicas mais sensíveis, o manejo da cardiotoxicidade antes que se torne sintomática e o uso de ensaios clínicos para identificar estratégias cardioprotetoras.

DISFUNÇÃO PULMONAR

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A bleomicina forma espécies reativas do oxigênio (radicais livres) e causa pneumonite associada a um padrão radiográfico de opacificação intersticial difusa (vidro fosco) dos pulmões, em geral mais grave nos lobos inferiores. Uma tosse não produtiva com ou sem febre pode ser um sinal precoce. Essa toxicidade é dose-dependente e limita a dose utilizável. A capacidade de difusão do dióxido de carbono dos pulmões (D_{CO}) é um marcador sensível para toxicidade e recuperação e, em geral, deve-se obter um valor basal para comparação futura antes de iniciar o tratamento com bleomicina. Os fatores de risco aditivos ou sinérgicos incluem idade, doença pulmonar preexistente e exposição concomitante a outros quimioterápicos, irradiação dos pulmões e concentrações altas de oxigênio inspirado. Outros quimioterápicos que reconhecidamente causam toxicidade pulmonar incluem mitomicina, nitrosoureias, doxorrubicina com radioterapia, gencitabina combinada com doses semanais de docetaxel, metotrexato e fludarabina. Os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida e melfalano), em doses altas, são utilizados comumente em transplantes de células-tronco hematopoiéticas, em geral com irradiação de corpo inteiro. Esse tratamento pode causar fibrose pulmonar grave e/ou doença pulmonar venoclusiva.

RADIOTERAPIA

Os fatores de risco para pneumonite por radiação incluem idade avançada, nível funcional precário, disfunção pulmonar preexistente, volume e dose de radiação. A dose “limítrofe” capaz de causar lesão pulmonar parece oscilar na faixa de 5 a 20 Gy. Hipoxemia e dispneia aos esforços são sinais característicos. Estertores finos (estertores do tipo “Velcro”) também podem ocorrer, e os pacientes com frequência têm febre, tosse e dor torácica pleurítica. A D_{CO} é o indicador mais sensível de disfunção pulmonar e, em geral, os infiltrados em “vidro fosco” correspondem aos limites relativamente precisos da área irradiada, embora a pneumonite possa progredir além do campo irradiado e, em alguns casos, até mesmo envolva o pulmão contralateral que não foi irradiado.

TRATAMENTO DISFUNÇÃO PULMONAR

Em geral, a pneumonite induzida pela quimioterapia/radioterapia melhora muito com glicocorticoides, exceto nos pacientes tratados com nitrosoureias. A prednisona (1 mg/kg) é utilizada comumente para controlar os sintomas e a disfunção pulmonar aguda, e as doses em geral são reduzidas de forma lenta e progressiva. O tratamento prolongado com glicocorticoides deve ser acompanhado de proteção gastrintestinal com inibidores da bomba de prótons, controle da glicemia, tratamento rigoroso das infecções e tratamento da osteoporose induzida pelos corticoides. Antibióticos, broncodilatadores, oxigênio (apenas em doses necessárias) e diuréticos podem ser muito úteis ao tratamento da pneumonite, e um pneumologista deve ser consultado rotineiramente. A amifostina foi estudada como agente radioprotetor pulmonar, mas os resultados não foram conclusivos, e esse fármaco foi associado a efeitos colaterais como *rash* cutâneo, fadiga e náusea; por essa razão, hoje a amifostina não é indicada para tratamento rotineiro. O fator β transformador do crescimento (TGF-β, de *transforming growth factor β*) parece ser um indutor importante da fibrose induzida pela radiação e é um alvo terapêutico do desenvolvimento de tratamentos voltados para a supressão deste fator.

DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A incidência e a gravidade da disfunção neurológica induzida pela quimioterapia/radioterapia infelizmente aumentaram em consequência da melhoria das medidas de suporte (que permitem o uso de esquemas mais agressivos) e da sobrevida mais longa com câncer (que permite o surgimento de efeitos tóxicos tardios). Os efeitos diretos na mielina, nas células gliais e nos neurônios foram implicados, e os mecanismos prováveis são alterações do citoesqueleto celular, do transporte axonal e do metabolismo celular.

Os alcaloides da vinca causam uma neuropatia típica em “meia e luva” com parestesias (dormência e formigamento) progredindo para déficits motores diretamente relacionados com a dose usada. A polineuropatia sensitivo-motora distal consiste predominantemente em perda dos reflexos tendíneos profundos, inicialmente com déficits de sensibilidade à dor e à temperatura e, em seguida, da sensibilidade proprioceptiva e à vibração. Isso requer que oncologistas experientes obtenham a história e o exame clínico cuidadosos para decidir quando o fármaco deve ser interrompido em razão dos efeitos tóxicos. Em geral, os efeitos tóxicos mais leves regridem lentamente e por completo. Os alcaloides da vinca podem algumas vezes estar associados a claudicação mandibular, neuropatia autonômica, íleo paralítico, paralisias dos nervos cranianos e (nos casos graves) encefalopatia, convulsões e coma.

A cisplatina está associada à neuropatia sensitivo-motora e à perda da audição, principalmente quando as doses são > 400 mg/m^2, razão pela qual os pacientes com disfunção auditiva preexistente devem fazer audiometria. Nesses casos, a cisplatina em geral é substituída pela carboplatina, que produz efeitos mais leves na audição.

Muitos dos agentes dirigidos contra enzimas quinases nas células tumorais e congêneres do 5-fluoruracila produzem disestesias e mãos e pés dolorosos conhecidos como síndrome mãos-pés ou eritrodisestesia palmar-plantar. Os sintomas costumam melhorar quando o agente é suspenso.

A disfunção neurocognitiva foi bem descrita nas crianças que sobrevivem ao tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), incluindo metotrexato ou citosina arabinosídeo intratecais em combinação com irradiação profilática do crânio. Isoladamente, o metotrexato pode causar leucoencefalopatia aguda evidenciada por sonolência e confusão, que em geral são reversíveis. A toxicidade aguda é dose-dependente (principalmente com doses > 3 g/m^2), e os pacientes mais jovens têm risco mais alto. A toxicidade subaguda pelo metotrexato ocorre semanas depois do tratamento e, em geral, é atenuada pelo tratamento com glicocorticoides. A toxicidade crônica pelo metotrexato (leucoencefalopatia) ocorre meses ou anos depois do tratamento e caracteriza-se clinicamente por perda progressiva da função cognitiva e sinais neurológicos focais irreversíveis; é potencializada pela radioterapia sincrônica ou metacrônica e é mais grave nos pacientes mais jovens.

O declínio neurocognitivo depois da quimioterapia administrada isoladamente é mais notável nas pacientes com câncer de mama tratadas com agentes quimioterápicos adjuvantes; essa condição é conhecida como “quimioneuropatia”. As manifestações clínicas incluem déficits de memória, aprendizagem, atenção e velocidade de processamento das informações. Não há explicação sobre o mecanismo causador nem terapia claramente efetiva. É justificável que essa entidade atraia cada vez mais atenção e evidentemente necessite ser estudada para o desenvolvimento de tratamentos ou profilaxias efetivas.

Muitos pacientes com câncer vivenciam preocupações importunas ou debilitantes quanto à recidiva da neoplasia depois do tratamento bem-sucedido. Além disso, esses pacientes podem ter problemas com emprego, seguro, estresse, relacionamentos, finanças e sexualidade. Os médicos devem avaliar e abordar explicitamente esses problemas com os pacientes, referindo-os a sistemas apropriados de aconselhamento ou apoio. Ideação suicida e suicídios são mais comuns nos pacientes com câncer e nos sobreviventes.

RADIOTERAPIA

A toxicidade aguda do SNC causada pela radiação ocorre em algumas semanas e caracteriza-se por náusea, sonolência, hipersonia e ataxia; na maioria dos casos, esses sintomas regridem com o tempo. A toxicidade tardia inicial começa dentro de semanas até três meses depois do tratamento, causa sinais e sintomas semelhantes aos da toxicidade aguda e está associada patologicamente à desmielinização reversível. A lesão crônica tardia associada à radiação ocorre em 9 meses a 10 anos depois do tratamento. Necrose focal é um achado patológico comum, e o tratamento com glicocorticoides pode ser útil. A lesão difusa causada pela radiação está associada à disfunção global do SNC e a alterações difusas da substância branca na tomografia computadorizada (TC) ou na RM. Ao exame patológico, as anormalidades dos pequenos vasos sanguíneos predominam. Os glicocorticoides podem ser úteis para atenuar os sintomas, mas não alteram a evolução. A encefalopatia necrosante é a forma mais grave de lesão causada pela radiação e quase sempre está associada à quimioterapia, principalmente com metotrexato.

A irradiação craniana também pode estar associada a várias anormalidades endócrinas com alteração da função normal do eixo hipófise-hipotálamo, e deve-se ter um alto índice de suspeição para identificar e tratar essa toxicidade.

A lesão da medula espinal causada pela radiação (mielopatia) é extremamente dose-dependente e raramente ocorre com os esquemas de radioterapia modernos. Uma forma autolimitada precoce evidenciada por choques elétricos ao longo da coluna vertebral com a flexão do pescoço (sinal de Lhermitte) ocorre dentro de 6 a 12 semanas depois do tratamento e, em geral, regride em algumas semanas. A toxicidade dos nervos periféricos é muito rara em razão de sua resistência relativa à radiação.

DISFUNÇÃO HEPÁTICA

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A lesão hepática crônica causada pelos esquemas tradicionais de quimioterapia é rara.

O uso prolongado de metotrexato ou a quimioterapia em doses altas, isoladamente ou em combinação com a radioterapia – p. ex., regimes preparatórios para transplante de medula óssea –, podem causar doença hepática venoclusiva. Nos casos clássicos, essa complicação potencialmente fatal evidencia-se por ascite anictérica, níveis altos de fosfatase alcalina e hepatosplenomegalia. Ao exame patológico, há congestão venosa, proliferação das células epiteliais e atrofia dos hepatócitos com progressão para fibrose franca. A monitoração frequente das provas de função hepática durante qualquer tipo de quimioterapia é necessária para evitar efeitos tóxicos esperados ou idiossincrásicos.

Alguns fármacos nucleosídeos estão associados com disfunção hepática; porém, essa complicação é rara na oncologia.

RADIOTERAPIA

A lesão hepática causada pela radiação depende da dose, do volume, do fracionamento, da preexistência de doenças hepáticas e da quimioterapia sincrônica ou metacrônica. Em geral, as doses de radiação hepática > 1.500 cGy podem causar disfunção hepática com curva abrupta de dose-resposta. A hepatopatia induzida pela radiação (HIR) é muito semelhante à doença venoclusiva hepática.

DISFUNÇÃO RENAL/VESICAL

A cisplatina causa reduções reversíveis da função renal, mas também acarreta efeitos tóxicos graves e irreversíveis nos pacientes com doenças renais, podendo predispor à disfunção grave se ocorrerem lesões renais subsequentes. A ciclofosfamida e a ifosfamida, assim como os pró-fármacos ativados predominantemente no fígado, têm produtos de clivagem (acroleína) que causam cistite hemorrágica. Isso pode ser evitado com o varredor de radicais livres sulfonato de 2-mercaptoetano (MESNA, de *mercaptoethane sulfonate*), que é necessário durante o tratamento com a ifosfamida. A cistite hemorrágica causada por esses agentes pode predispor ao câncer de bexiga.

DISFUNÇÃO REPRODUTIVA E ENDÓCRINA

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Os agentes alquilantes estão associados aos índices mais altos de infertilidade masculina e feminina, que depende diretamente da idade, da dose e da duração do tratamento. A idade por ocasião do tratamento é um determinante importante da perda da fertilidade, ou seja, os pacientes pré-púberes são mais tolerantes. A insuficiência ovariana está relacionada com a idade, e as mulheres que voltam a menstruar depois do tratamento ainda são mais suscetíveis à menopausa precoce. Em geral, os homens apresentam azoospermia reversível durante o tratamento com agentes alquilantes em doses mais baixas, e a infertilidade tardia está associada às doses de ciclofosfamida > 9 g/m² e aos esquemas de intensidade alta, como os que são usados antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os homens submetidos à quimioterapia potencialmente esterilizante devem ter a opção de armazenar em banco de sêmen. Os análogos do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH, de *gonadotropin-releasing hormone*) ainda são experimentais para a preservação da função ovariana. As tecnologias de reprodução assistida podem ajudar os casais com infertilidade causada pela quimioterapia.

RADIOTERAPIA

Os testículos e os ovários dos pacientes pré-púberes são menos sensíveis aos danos provocados pela radiação, mas a espermatogênese é afetada por doses baixas de radiação, e os pacientes têm azoospermia completa com doses entre 600 e 700 cGy. Por outro lado, a disfunção das células de Leydig ocorre com doses < 2.000 cGy; por essa razão, a função endócrina é perdida após exposição a doses muito mais elevadas de radiação que a espermatogênese. A disfunção erétil ocorre em até 80% dos homens tratados com radioterapia externa para câncer de próstata. A sildenafila pode ajudar a reverter a disfunção erétil. A disfunção ovariana secundária à radioterapia depende da idade e ocorre com doses entre 150 e 500 cGy. A indução prematura da menopausa pode causar sequelas clínicas e psicológicas graves. Em geral, o tratamento de reposição hormonal está contraindicado (p. ex., no câncer de mama positivo para receptores de estrogênio). O médico deve tentar manter a massa óssea com suplementos de cálcio e vitamina D e com bifosfonatos orais, e a monitoração deve ser baseada nas avaliações da densidade óssea. Paroxetina, clonidina, pregabalina e outros fármacos podem ajudar a controlar as ondas de fogacho.

Os sobreviventes de longo prazo dos cânceres infantis (p. ex., LLA) tratados com irradiação do crânio podem desenvolver anormalidades da biologia da leptina e deficiência de hormônio do crescimento, que acarretam obesidade e reduções da força, da tolerância aos esforços e da densidade óssea.

A radioterapia do pescoço (p. ex., no linfoma de Hodgkin) pode causar hipotireoidismo, doença de Graves, tireoidite e tumores malignos da tireoide. O hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) é rotineiramente acompanhado nesses pacientes para evitar o hipotireoidismo e para a supressão de níveis persistentemente elevados de TSH, o que pode causar ou estimular o câncer de tireoide.

COMPLICAÇÕES OCULARES

A catarata pode ser causada por glicocorticoides, dependendo da duração e da dose, pela radioterapia e raramente pelo tamoxifeno. A radioterapia da órbita pode causar cegueira.

COMPLICAÇÕES ORAIS

A radioterapia pode causar xerostomia (ressecamento da boca) com aumento subsequente das cáries e anormalidades dentárias. O paladar e o apetite podem ser suprimidos. O tratamento com bisfosfonato pode causar osteonecrose da mandíbula.

FENÔMENO DE RAYNAUD

Até 40% dos pacientes tratados com bleomicina podem desenvolver fenômeno de Raynaud por mecanismo ainda não definido.

CÂNCERES SECUNDÁRIOS

Nos pacientes curados de câncer, as neoplasias malignas secundárias são uma das causas principais de mortalidade, e esta é a razão pela qual estes pacientes devem ser monitorados. A indução das neoplasias malignas secundárias é determinada pela inter-relação complexa de alguns fatores, inclusive idade, gênero, exposições ambientais, predisposição genética e o tratamento antineoplásico propriamente dito. Em algumas situações, as próprias condições que levaram ao câncer primário aumentam o risco de desenvolver neoplasias secundárias. Os pacientes com câncer de pulmão são mais suscetíveis a desenvolver tumores malignos do esôfago e da cabeça e do pescoço e vice-versa, tendo em vista que os fatores de risco são os mesmos, inclusive abuso de álcool e tabagismo. Na verdade, o risco de desenvolver um segundo câncer primário da cabeça e do pescoço, do esôfago ou do pulmão também é maior nesses pacientes. As pacientes com câncer de mama são mais suscetíveis a desenvolver câncer na mama contralateral. Os pacientes com doença de Hodgkin podem desenvolver linfomas não Hodgkin. As síndromes neoplásicas genéticas (incluindo neoplasia endócrina múltipla ou síndromes de Li-Fraumeni, Lynch, Cowden e Gardner) são exemplos de alguns tipos específicos de neoplasias malignas secundárias determinadas geneticamente. O próprio tratamento do câncer não parece ser responsável pelo risco de desenvolver essas neoplasias malignas secundárias. O reparo deficiente do DNA pode aumentar expressivamente o risco de desenvolver cânceres depois do tratamento com fármacos que danificam o DNA (p. ex., na síndrome de ataxia-telangiectasia). É importante salientar que o risco de desenvolver neoplasias malignas secundárias associadas ao tratamento do câncer é no mínimo aditivo e, em geral, é sinérgico quando a quimioterapia é combinada com a radioterapia; por essa razão, quando se utilizam abordagens terapêuticas combinadas, é importante determinar a necessidade de cada modalidade no programa terapêutico. Todos esses pacientes requerem vigilância especial ou, em alguns casos, procedimentos cirúrgicos profiláticos como parte do tratamento e seguimento apropriados.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A quimioterapia está associada significativamente a duas neoplasias malignas secundárias fatais: leucemia aguda e síndromes mielodisplásicas. Dois tipos de leucemias foram descritos; nos pacientes tratados com agentes alquilantes, a leucemia mielocítica aguda está associada às deleções nos cromossomo 5 ou 7. O risco de desenvolver a doença ao longo da vida é de cerca de 1 a 5%, e aumenta com a idade e quando se utiliza radioterapia. A incidência dessas leucemias alcança níveis máximos dentro de 4 a 6 anos, mas o risco retorna praticamente aos níveis basais depois de 10 anos. O outro tipo de leucemia mieloide aguda está relacionado com o tratamento com inibidores da topoisomerase, está associado às translocações cromossômicas 10q23, tem incidência < 1% e, em geral, ocorre dentro de 1,5 a 3 anos depois do tratamento. Esses dois tipos de leucemia mielocítica aguda são refratários ao tratamento e têm mortalidade elevada. As síndromes mielodisplásicas são mais frequentes depois da quimioterapia e, em geral, esses fármacos estão associados à progressão leucêmica com prognóstico desfavorável.

RADIOTERAPIA

Os pacientes submetidos à radioterapia têm riscos mais altos de desenvolver neoplasias malignas secundárias ao longo de suas vidas – 1 a 2% ao ano na secunda década depois do tratamento e > 25% depois de 25 anos. Essas neoplasias malignas incluem cânceres de mama e tireoide, sarcomas e tumores do SNC, que em geral tendem a ser agressivos e a ter prognóstico desfavorável. Um exemplo de neoplasia maligna secundária induzida por radioterapia e dependente de órgão, idade e sexo é o câncer de mama, no qual o risco é pequeno com a irradiação em mulheres com menos de 30 anos, mas aumenta 20 vezes em relação ao basal nas mulheres com mais de 30 anos. Uma mulher de 25 anos tratada com radiação em manto para linfoma de Hodgkin tem risco atuarial de 29% de desenvolver câncer de mama com a idade de 55 anos.

TERAPIA HORMONAL

O tratamento do câncer de mama com tamoxifeno por cinco anos ou mais está associado ao risco de 1 a 2% de desenvolver câncer de endométrio. Em geral, o acompanhamento clínico é suficiente para detectar esses cânceres em estágio precoce. O risco de mortalidade do câncer endometrial induzido pelo tamoxifeno é pequeno, em comparação com os efeitos benéficos desse fármaco como tratamento adjuvante para o câncer de mama.

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

O tratamento imunossupressor (p. ex., usado no transplante de medula óssea alogênica), principalmente com depleção de linfócitos T e administração de globulina antitimócitos ou outras medidas, aumenta o risco de desenvolver distúrbios linfoproliferativos das células B associados ao vírus Epstein-Barr. A incidência no 10º ano depois da depleção dos linfócitos T varia de 9 a 12%. Quando possível, a suspensão do tratamento imunossupressor em geral está associada à remissão completa da doença.

RECOMENDAÇÕES PARA ACOMPANHAMENTO

Todos os pacientes com câncer citados anteriormente devem ser acompanhados por tempo indefinido. Na maioria dos casos, esse seguimento é realizado pelos oncologistas, mas alterações demográficas sugerem que mais médicos da atenção primária precisem ser treinados para acompanhar pacientes com cânceres tratados em remissão. Esses pacientes precisam ser instruídos quanto aos sinais e aos sintomas de recidiva e aos efeitos potencialmente adversos do tratamento. Dor localizada ou anormalidade palpável em uma área irradiada no passado deve indicar uma avaliação radiográfica imediata. Quando os exames de rastreamento estão disponíveis e validados (p. ex., mamografia e exame preventivo do câncer de colo uterino), devem ser realizados rotineira e periodicamente, em especial nos pacientes submetidos à radioterapia de alguns órgãos específicos. A mamografia anual deve começar no máximo 10 anos depois da radioterapia da área da mama. Os pacientes submetidos à radioterapia em áreas que englobam a tireoide devem fazer exames da glândula e dosagens de TSH periodicamente. Os pacientes tratados com agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase devem fazer hemogramas completos a cada 6 a 12 meses, e as citopenias, as células anormais do sangue periférico ou a macrocitose deve ser avaliada por aspirado e biópsia da medula óssea com análise citogenética, citometria de fluxo ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*), conforme o caso.

À medida que a população de sobreviventes do câncer vive mais e cresce, essa sobrevivência ao câncer se tornou um assunto cada vez mais reconhecido, e o Institute of Medicine and National Research Council publicou uma monografia intitulada *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition.* Essa monografia propõe um plano para esclarecer aos médicos responsáveis por cuidar dos sobreviventes do câncer e fornecer todos os detalhes sobre tratamentos pregressos, complicações do tratamento, sinais e sintomas dos efeitos tardios e procedimentos recomendados para triagem e seguimento. O **Quadro 125.2** descreve os efeitos tardios do tratamento de cada tipo de câncer.

QUADRO 125.2 **EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO POR TIPO DE CÂNCER**

Tipo de câncer	Efeitos tardios
Cânceres pediátricos	A maioria tem pelo menos um efeito tardio 30% com problemas moderados/graves Cardiovascular: radiação, antraciclinas Pulmonar: radiação Anormalidades esqueléticas: radiação Problemas psicológicos, cognitivos e sexuais As neoplasias secundárias são causas significativas de mortalidade
Linfoma de Hodgkin	Disfunção da tireoide: radiação Doença arterial coronariana prematura: radiação Disfunção das gônadas: quimioterapia Sepse pós-esplenectomia Mielodisplasia Leucemia mielocítica aguda Linfomas não Hodgkin Cânceres de mama e pulmão e melanoma Fadiga e problemas psicológicos e sexuais Neuropatia periférica
Linfoma não Hodgkin	Mielodisplasia Leucemia aguda Câncer de bexiga Neuropatia periférica
Leucemia aguda	Neoplasias malignas secundárias: hematológicas, tumores sólidos Disfunção neuropsiquiátrica Crescimento subnormal Anormalidades da tireoide Infertilidade
Transplante de células-tronco da medula óssea	Infertilidade Doença enxerto *versus* hospedeiro (transplante alogênico) Disfunção psicossexual
Câncer da cabeça e do pescoço	Anormalidades da dentição, xerostomia, desnutrição: radiação
Câncer de mama	Tamoxifeno: câncer de endométrio, trombose Inibidores de aromatase: osteoporose, artrite Miocardiopatia: antraciclinas ± radiação, trastuzumabe Leucemia aguda Sintomas de deficiência hormonal: ondas de calor, ressecamento vaginal, dispareunia Disfunção psicossocial Quimioneuropatia cerebral
Câncer testicular	Fenômeno de Raynaud Disfunção renal Disfunção pulmonar Ejaculação retrógrada: cirurgia Disfunção sexual em 15%
Câncer colorretal	Neoplasia maligna secundária do cólon é o risco principal Boa qualidade de vida dos sobreviventes
Câncer de próstata	Impotência Incontinência urinária (0 a 15%)

PERSPECTIVA

Evidentemente, o desafio do futuro é combinar quimioterapia, agentes direcionados, abordagens biológicas, radioterapia e procedimentos cirúrgicos para conseguir os melhores resultados com menos efeitos tóxicos, incluindo as consequências tardias do tratamento. Nesse caso, é mais fácil falar que realizar. À medida que o tratamento se torna mais eficaz em novas populações de pacientes (p. ex., cânceres de ovário, bexiga, ânus e laringe), pode-se esperar a identificação de novos grupos populacionais sob risco de desenvolver efeitos tardios. Esses grupos precisarão ser acompanhados cuidadosamente, de forma que esses efeitos sejam reconhecidos e tratados. Os pacientes que sobrevivem ao câncer constituem uma fonte subutilizada para estudos sobre prevenção de doenças. Em especial, os sobreviventes dos cânceres infantis apresentam múltiplos problemas crônicos de saúde. A incidência dessas consequências tardias do tratamento parece não alcançar um platô à medida que a idade aumenta, tornando absolutamente necessários a monitoração rigorosa e tratamentos que causem menos consequências tardias.

SEÇÃO 2

DISTÚRBIOS DA HEMATOPOIESE

126

Deficiência de ferro e outras anemias hipoproliferativas

John W. Adamson

As anemias associadas a eritrócitos normocíticos e normocrômicos e a uma resposta inapropriadamente baixa dos reticulócitos (índice reticulocítico < 2 a 2,5) são *anemias hipoproliferativas*. Essa categoria abrange a deficiência de ferro em seu estágio inicial (antes do desenvolvimento dos eritrócitos microcíticos hipocrômicos), a inflamação aguda e crônica (incluindo muitas neoplasias malignas), a doença renal, determinados estados hipometabólicos, como desnutrição proteica, e deficiências endócrinas, bem como anemias em decorrência de lesão da medula óssea. **Os estados de lesão da medula óssea são discutidos no Capítulo 130.**

As anemias hipoproliferativas constituem as anemias mais comuns, e, na clínica, a anemia ferropriva é a mais comum, seguida da anemia da inflamação. A anemia da inflamação, à semelhança da deficiência de ferro, está relacionada, em parte, com uma anormalidade do metabolismo do ferro. As anemias associadas a doenças renais, inflamação, câncer e estados hipometabólicos caracterizam-se por uma resposta anormal da eritropoetina à anemia.

METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um elemento essencial na função de todas as células, porém a quantidade de ferro necessária para cada tecido em particular varia durante o desenvolvimento. Ao mesmo tempo, o organismo precisa se proteger do ferro livre, que é altamente tóxico, visto que participa em reações químicas que geram radicais livres, como O_2 singlete ou OH^-. Em consequência, foram desenvolvidos mecanismos complexos que permitem a disponibilidade do ferro para funções fisiológicas, mas que, ao mesmo tempo, conservam esse elemento e o processam de modo a evitar sua toxicidade.

O principal papel do ferro nos mamíferos consiste em transportar o O_2 como parte da hemoglobina. O O_2 também é ligado à mioglobina no músculo. O ferro também é um elemento fundamental nas enzimas que contêm esse elemento, incluindo o sistema do citocromo nas mitocôndrias. A distribuição do ferro no corpo é apresentada no **Quadro 126.1**. Na ausência de ferro, as células perdem sua capacidade de transporte de elétrons e metabolismo energético. Nas células eritroides, ocorre comprometimento da síntese de hemoglobina, resultando em anemia e redução do suprimento de O_2 aos tecidos.

QUADRO 126.1 **DISTRIBUIÇÃO DO FERRO CORPORAL**

	Conteúdo de ferro, mg	
	Homem adulto, 80 kg	**Mulher adulta, 60 kg**
Hemoglobina	2.500	1.700
Mioglobina/enzimas	500	300
Ferro da transferrina	3	3
Reservas de ferro	600-1.000	0-300

O CICLO DO FERRO NOS HUMANOS

A **Figura 126.1** fornece um esquema das principais vias do metabolismo do ferro nos humanos. O ferro absorvido da dieta ou liberado das reservas circula no plasma ligado à *transferrina*, a proteína de transporte do ferro. A transferrina é uma glicoproteína bilobada, com dois sítios de ligação do ferro. A transferrina que transporta o ferro ocorre em duas formas – *monoférrica* (um átomo de ferro) ou *diférrica* (dois átomos de ferro). A renovação (meia-vida de eliminação) do ferro ligado à transferrina é muito rápida – de 60 a 90 minutos. Como quase todo o ferro transportado pela transferrina é fornecido à medula óssea eritroide, o tempo de depuração do ferro ligado à transferrina da circulação é afetado principalmente pelo nível plasmático de ferro e pela atividade da medula eritroide. Quando a eritropoiese é acentuadamente estimulada, o número de células eritroides que necessitam de ferro aumenta, e o tempo de depuração do ferro da circulação diminui. A meia-vida de eliminação do ferro na presença de deficiência de ferro é curta, de apenas 10 a 15 minutos. Com a supressão da eritropoiese, os níveis plasmáticos de ferro aumentam e pode ocorrer prolongamento da meia-vida de eliminação em até várias horas. Em condições normais, o ferro ligado à transferrina sofre renovação 6 a 8 vezes ao dia. Se for considerado um nível plasmático normal de ferro de 80 a 100 μg/dL, a quantidade de ferro que passa pela transferrina é de 20 a 24 mg/dia.

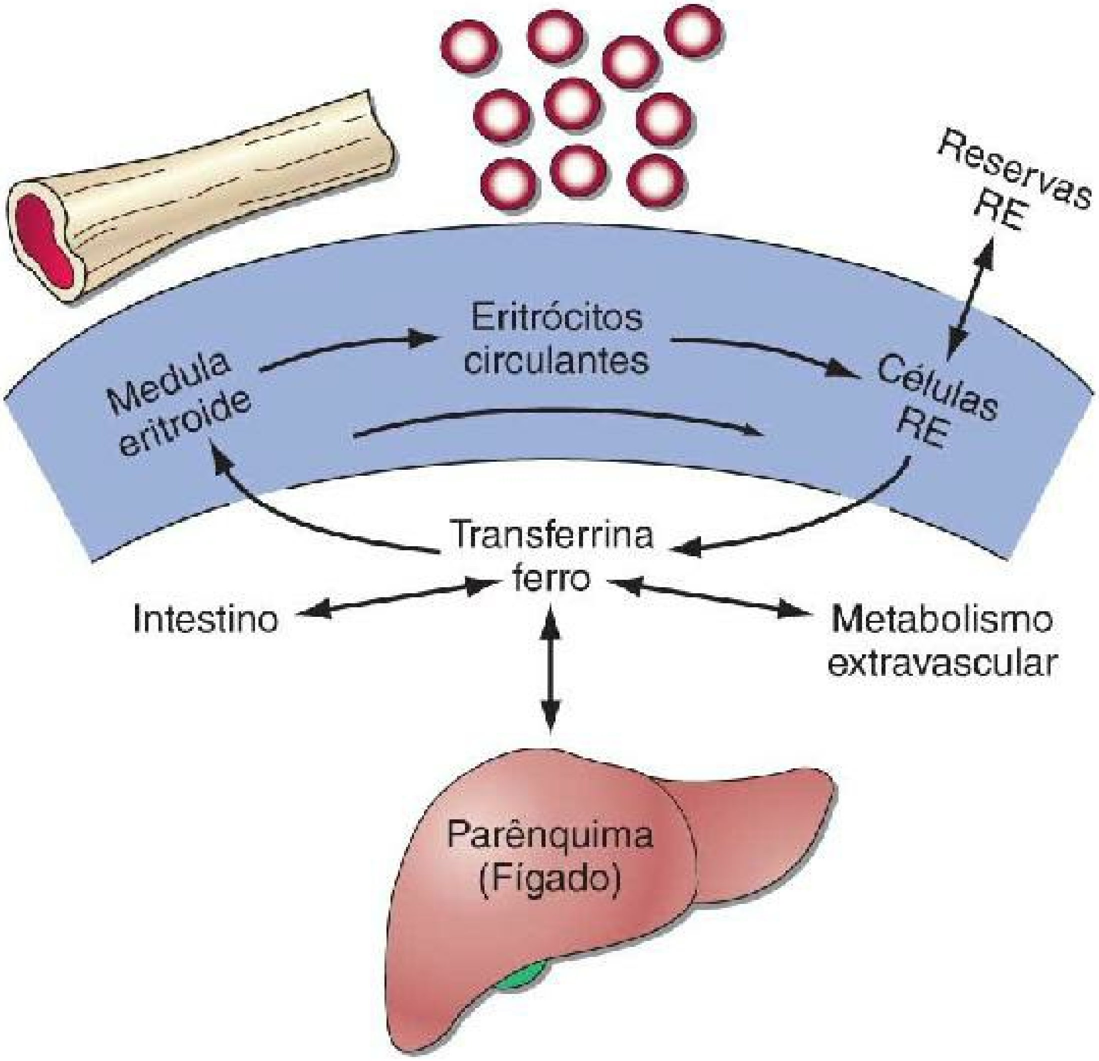
Reservas RE
Eritrócitos circulantes
Medula eritroide
Células RE
Transferrina ferro
Intestino
Metabolismo extravascular
Parênquima (Fígado)

FIGURA 126.1 Metabolismo do ferro. Normalmente, 80% do ferro que passa pelo reservatório de transferrina do plasma é reciclado a partir dos eritrócitos senescentes. A absorção de cerca de 1 mg/dia é necessária a partir de dieta nos homens, e de 1,4 mg/dia nas mulheres, para manter a homeostase. Enquanto a saturação de transferrina for mantida entre 20 e 60% e não houver aumento da eritropoiese, o uso das reservas de ferro não se faz necessário. Contudo, no caso de perda de sangue, deficiência nutricional de ferro ou absorção inadequada do elemento, até 40 mg/dia de ferro pode ser mobilizado das reservas. RE, reticuloendoteliais.

O complexo ferro-transferrina circula no plasma até interagir com *receptores de transferrina* específicos, presentes na superfície das células eritroides da medula óssea. A transferrina diférrica é a que possui maior afinidade pelos receptores de transferrina, enquanto a apotransferrina (que não transporta ferro) tem pouquíssima afinidade. Embora os receptores de transferrina sejam encontrados nas células de muitos tecidos corporais – e todas as células, em algum período de seu desenvolvimento, irão expressar receptores de transferrina –, a célula que apresenta o maior número de receptores (300.000-400.000/célula) é o eritroblasto em desenvolvimento.

Após a interação da transferrina com seu receptor, o complexo é interiorizado por meio de cavidades recobertas por clatrina e transportado até um endossomo ácido, no qual o ferro é liberado em pH baixo. A seguir, o ferro torna-se disponível para a síntese do heme, enquanto o complexo transferrina-receptor é reciclado para a superfície da célula, em que a maior parte da transferrina é liberada de volta à circulação, e o receptor de transferrina fixa-se novamente à membrana celular. Neste estágio, certa quantidade da proteína receptora de transferrina pode ser liberada na circulação e mensurada como receptor solúvel da transferrina. No interior da célula eritroide, o ferro além da quantidade necessária para síntese da hemoglobina se liga a uma proteína de armazenamento, a *apoferritina*, formando a *ferritina*. Esse mecanismo de troca do ferro também ocorre em outras células corporais que expressam receptores de transferrina, em particular as células parenquimatosas hepáticas, em que o ferro pode ser incorporado a enzimas que contenham heme ou armazenado. O ferro incorporado à hemoglobina entra na circulação com a liberação dos novos eritrócitos da medula óssea. Ele constitui, então, parte da massa eritrocitária e só irá tornar-se disponível para reutilização quando houver a morte do eritrócito.

No indivíduo normal, o tempo médio de sobrevida do eritrócito é de 120 dias. Por conseguinte, 0,8 a 1% dos eritrócitos é substituído diariamente. No final de seu tempo de sobrevida, o eritrócito é reconhecido como senescente pelas células do *sistema reticuloendotelial* (RE) e sofre fagocitose. Uma vez no interior da célula RE, a hemoglobina ingerida é degradada, e a globina e outras proteínas retornam ao reservatório de aminoácidos, enquanto o ferro é transportado de volta à superfície da célula RE, onde é apresentado à transferrina circulante. A reciclagem eficiente e altamente conservadora do ferro dos eritrócitos senescentes é que mantém a eritropoiese no estado de equilíbrio dinâmico (mesmo em um estado levemente acelerado).

Como cada mililitro de eritrócitos contém 1 mg de ferro elementar, a quantidade de ferro necessária para repor as células perdidas em consequência da senilidade atinge 20 mg/dia (considerando um adulto com massa eritrocitária de 2 L). Todo o ferro adicional necessário para a produção diária de eritrócitos provém da dieta. Normalmente, um homem adulto precisa absorver pelo menos 1 mg de ferro elementar por dia, para suprir as necessidades, e as mulheres em idade reprodutiva necessitam absorver uma média de 1,4 mg/dia. Todavia, para obter uma resposta proliferativa máxima da medula eritroide à anemia, uma quantidade adicional de ferro deve estar disponível. Com a eritropoiese acentuadamente estimulada, as demandas de ferro aumentam em até 6 a 8 vezes. Nas anemias hemolíticas extravasculares, ocorre aumento na velocidade de destruição dos eritrócitos, porém o ferro recuperado das células é reutilizado com eficiência para a síntese da hemoglobina. Diferentemente, na hemólise intravascular ou anemia da perda sanguínea, a velocidade de produção dos eritrócitos é limitada pela quantidade de ferro passível de ser mobilizada das reservas. A taxa de mobilização, nessas circunstâncias, não mantém a produção de eritrócitos em mais de 2,5 vezes o normal. Se o suprimento de ferro para a medula óssea estimulada for subótimo, a resposta proliferativa medular irá diminuir e ocorrerá comprometimento na síntese da hemoglobina. O resultado será uma medula hipoproliferativa, acompanhada de anemia microcítica hipocrômica.

Enquanto a perda de sangue ou a hemólise impõem uma demanda no suprimento de ferro, as condições inflamatórias interferem na liberação do ferro de suas reservas e podem resultar em rápida diminuição do ferro sérico (ver adiante).

BALANÇO DO FERRO NUTRICIONAL

O equilíbrio do ferro nos humanos é rigorosamente controlado e destina-se a conservar o ferro para sua reutilização. Não existe qualquer via excretora regulada para o ferro, e os únicos mecanismos por meio dos quais ele é perdido são a perda sanguínea (por hemorragia digestiva, menstruação ou outras formas de sangramento) e a perda de células epiteliais da pele, do intestino e do trato geniturinário. Normalmente, o único modo pelo qual o ferro penetra no organismo é mediante sua absorção a partir dos alimentos ou do ferro medicinal administrado por via oral. Ele também pode entrar no organismo por meio de transfusões de hemácias ou injeção de complexos de ferro. A margem entre a quantidade de ferro disponível para absorção e a necessidade do elemento em lactentes em crescimento e mulheres adultas é estreita; essa margem limitada é responsável pela grande prevalência da carência de ferro no mundo inteiro – atualmente estimada em meio bilhão de pessoas.

A quantidade de ferro necessária na dieta para repor as perdas é, em média, de cerca de 10% do conteúdo corporal de ferro por ano nos homens e de 15% nas mulheres em idade reprodutiva. O teor de ferro da dieta está estreitamente relacionado com a ingestão calórica total (cerca de 6 mg de ferro elementar por 1.000 calorias). Sua biodisponibilidade é afetada pela natureza do alimento, sendo o ferro do heme (p. ex., encontrado na carne vermelha) o mais rapidamente absorvido. Nos EUA, a ingestão média de ferro no homem adulto é de 15 mg/dia, com 6% de absorção; nas mulheres em geral, a ingestão diária é de 11 mg/dia, com 12% de absorção. O indivíduo com deficiência de ferro pode aumentar a absorção do elemento em cerca de 20% do ferro presente em uma dieta que contenha carne, mas apenas 5 a 10% em uma dieta vegetariana. Por conseguinte, 33% da população feminina nos EUA praticamente não têm reserva de ferro. Os vegetarianos apresentam, ainda, uma desvantagem adicional, visto que certos alimentos, como os fitatos e os fosfatos, reduzem a absorção do ferro em cerca de 50%. Quando são administrados sais de ferro ionizáveis com o alimento, há uma redução na quantidade de ferro absorvida. Quando a porcentagem de ferro absorvido de alimentos isolados é comparada com a de uma quantidade equivalente de sal ferroso, a disponibilidade do ferro nos vegetais é de apenas cerca de 1/20; a do ferro contido nos ovos, de 1/8, a do ferro do fígado, de 1/2, e a do ferro hêmico, de 1/2 a 2/3.

Os lactentes, as crianças e os adolescentes podem ser incapazes de manter um balanço de ferro normal em virtude das demandas do organismo em crescimento e de ingestão de ferro alimentar mais baixa. Durante os últimos dois trimestres de gravidez, as necessidades diárias de ferro aumentam para 5 a 6 mg, e recomenda-se fortemente o uso de suplementos de ferro em gestantes nos países desenvolvidos.

A absorção de ferro, que é um processo cuidadosamente regulado, ocorre, em grande parte, na região proximal do intestino delgado. Para ser absorvido, o ferro precisa ser captado pela célula luminal. Esse processo é facilitado pelo conteúdo ácido do estômago, que mantém o ferro em solução. Na borda em escova da célula absortiva, o ferro férrico é convertido na forma ferrosa por uma ferrirredutase. O transporte por meio da membrana é efetuado pelo transportador de metal divalente tipo 1 (DMT-1, de *divalent metal transporter type 1*, também conhecido como proteína associada a macrófagos de resistência natural tipo 2 [Nramp 2, de *natural resistance macrophage-associated protein type 2*] ou DCT-1). O DMT-1 é um transportador geral de cátions. Uma vez no interior da célula intestinal, o ferro pode ser armazenado na forma de ferritina ou transportado através da célula, para ser liberado na superfície basolateral à transferrina plasmática por meio do exportador de ferro incorporado à membrana, a ferroportina. A função da ferroportina é negativamente regulada pela hepcidina, o principal hormônio regulador do ferro. No processo de liberação, o ferro interage com outra ferroxidase, a hefaestina, que oxida o ferro na forma férrica para ligação da transferrina. A hefaestina assemelha-se à ceruloplasmina, a proteína transportadora de cobre.

A absorção de ferro é influenciada por diversos estados fisiológicos. A hiperplasia eritroide estimula a absorção, mesmo na presença de reservas normais ou aumentadas do elemento, e os níveis de hepcidina são inapropriadamente baixos. Assim, pacientes com anemias associadas a altos níveis de eritropoiese ineficaz absorvem quantidades excessivas de ferro da dieta. O mecanismo molecular subjacente a essa relação não é conhecido. Com o decorrer do tempo, essa situação pode levar à sobrecarga de ferro e à lesão tecidual. Na deficiência de ferro, os níveis de hepcidina estão baixos, e o ferro é absorvido com muito mais eficiência, sendo o contrário verdadeiro nos estados de sobrecarga secundária de ferro. O indivíduo normal pode reduzir a absorção de ferro em situações de ingestão excessiva ou de uso de ferro medicinal; todavia, enquanto a porcentagem de ferro absorvido diminui, a quantidade absoluta aumenta. Esse processo é responsável pela toxicidade aguda do ferro observada ocasionalmente, quando crianças ingerem grandes quantidades de comprimidos de ferro. Nessas circunstâncias, a quantidade absorvida excede a capacidade de ligação da transferrina no plasma, resultando em ferro livre que afeta órgãos críticos, como as células do miocárdio.

ANEMIA FERROPRIVA

A deficiência de ferro é uma das formas mais prevalentes de má nutrição. Globalmente, 50% da anemia são atribuíveis à deficiência de ferro e são responsáveis por cerca de 841.000 mortes anualmente em todo o mundo. A África e partes da Ásia respondem por 71% dos óbitos. Já a América do Norte representa apenas 1,4% da morbidade e da mortalidade associadas à deficiência de ferro.

ESTÁGIOS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

A evolução para a deficiência de ferro pode ser dividida em três estágios **(Fig. 126.2)**. O primeiro estágio consiste em *balanço de ferro negativo*, em que as demandas (ou as perdas) de ferro excedem a capacidade do organismo de absorver o ferro da dieta. Essa fase resulta de diversos mecanismos fisiológicos, como perda de sangue, gravidez (em que as demandas de produção de eritrócitos pelo feto superam a capacidade materna de suprimento do ferro), rápidos surtos de crescimento no adolescente ou ingestão inadequada de ferro alimentar. A ocorrência de uma perda de sangue de mais de 10 a 20 mL de eritrócitos por dia é superior à quantidade de ferro absorvível pelo intestino a partir de uma dieta normal. Em tais circunstâncias, o déficit de ferro deve ser compensado pela mobilização do ferro dos locais de armazenamento no RE. Durante esse período, as reservas de ferro – refletidas pelo nível sérico de ferritina ou pelo aparecimento de ferro corável em aspirados de medula óssea – diminuem. Enquanto houver reservas passíveis de mobilização, o ferro sérico, a capacidade total de ligação ao ferro (TIBC, de *total iron-binding capacity*) e os níveis de protoporfirina eritrocitária irão permanecer dentro dos limites normais. Nesse estágio, a morfologia do eritrócito e os índices eritrocitários são normais.

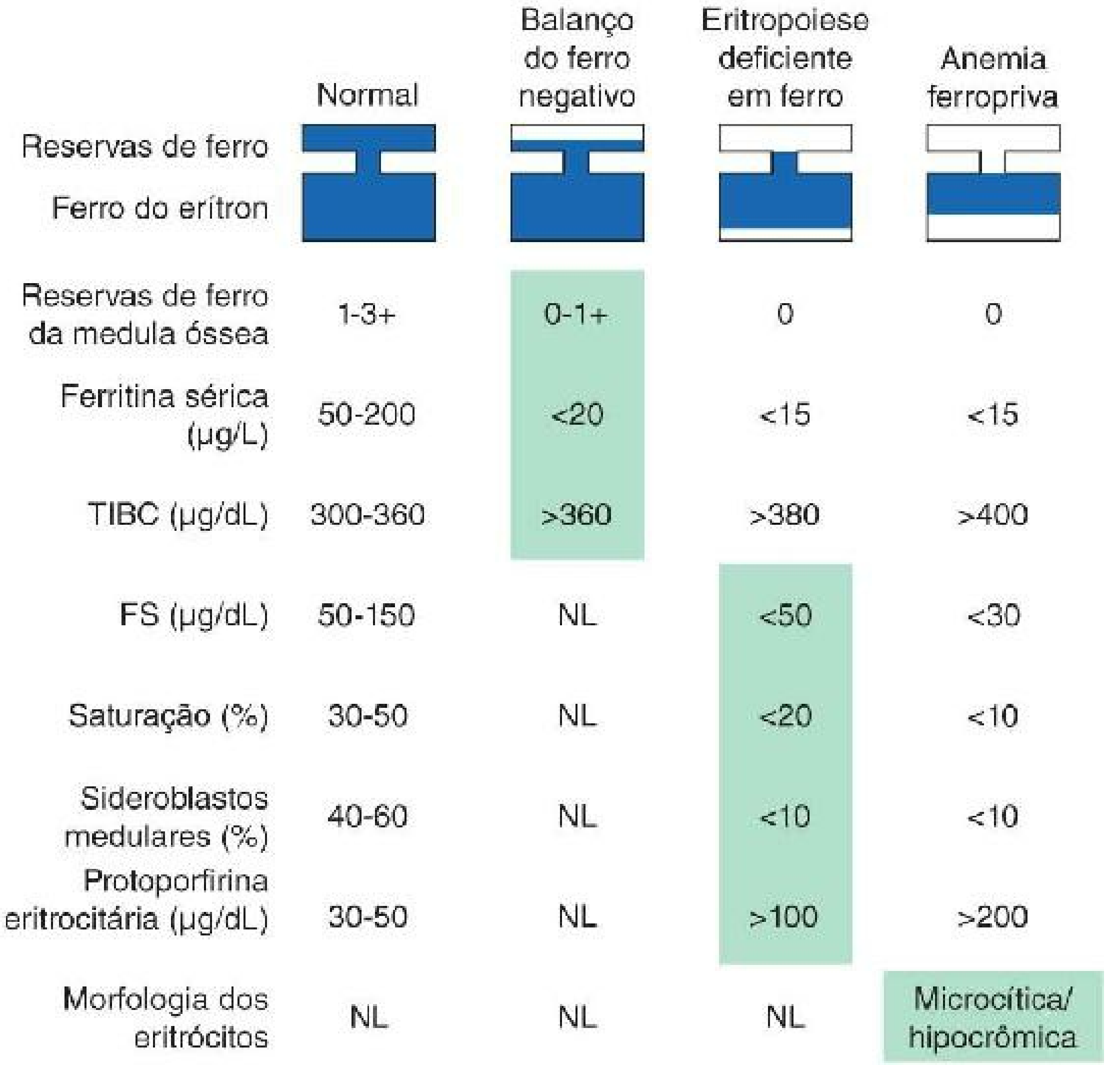

	Normal	Balanço do ferro negativo	Eritropoiese deficiente em ferro	Anemia ferropriva
Reservas de ferro Ferro do erítron				
Reservas de ferro da medula óssea	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sérica (µg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (µg/dL)	300-360	>360	>380	>400
FS (µg/dL)	50-150	NL	<50	<30
Saturação (%)	30-50	NL	<20	<10
Sideroblastos medulares (%)	40-60	NL	<10	<10
Protoporfirina eritrocitária (µg/dL)	30-50	NL	>100	>200
Morfologia dos eritrócitos	NL	NL	NL	Microcítica/ hipocrômica

FIGURA 126.2 Exames laboratoriais na evolução da deficiência de ferro. As determinações das reservas de ferro medular, da ferritina sérica e da capacidade total de ligação ao ferro (TIBC) são sensíveis à depleção das reservas de ferro em seu estágio inicial. A eritropoiese com deficiência de ferro é reconhecida por anormalidades adicionais observadas no ferro sérico (FS), na porcentagem de saturação da transferrina, no padrão dos sideroblastos medulares e nos níveis de protoporfirina eritrocitária. Os pacientes com anemia ferropriva demonstram todas essas anormalidades, mais anemia microcítica hipocrômica. NL, normal. *(De RS Hillman, CA Finch: The Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, F.A. Davis and Co., 1996, com autorização.)*

Quando ocorre depleção das reservas de ferro, o nível sérico de ferro começa a diminuir. Gradualmente, a TIBC aumenta, assim como os níveis de protoporfirina eritrocitária. Por definição, as reservas de ferro medular estão ausentes quando o nível sérico de ferritina é < 15 µg/L. Contanto que o ferro sérico permaneça dentro da faixa normal, a síntese da hemoglobina não é afetada, a despeito da redução das reservas de ferro. Quando a saturação da transferrina cai para 15 a 20%, a síntese de hemoglobina é afetada, constituindo o período de *eritropoiese deficiente em ferro*. A cuidadosa avaliação do esfregaço de sangue periférico revela o primeiro aparecimento de células microcíticas, e, se houver disponibilidade de tecnologia laboratorial, pode-se detectar a presença de reticulócitos hipocrômicos na circulação. Gradualmente, a hemoglobina e o hematócrito começam a diminuir, refletindo a *anemia por deficiência de ferro*. A saturação da transferrina nesse momento é de 10 a 15%.

Quando ocorre anemia moderada (hemoglobina de 10-13 g/dL), a medula óssea permanece hipoproliferativa. Na anemia mais grave (hemoglobina de 7-8 g/dL), a hipocromia e a microcitose tornam-se mais proeminentes, aparecem células em alvo e eritrócitos deformados (poiquilócitos) no esfregaço sanguíneo, com formas em charuto ou lápis, e a medula eritroide torna-se cada vez mais ineficaz. Em consequência, na anemia ferropriva prolongada e grave, ocorre hiperplasia eritroide da medula óssea, mais do que hipoproliferação.

CAUSAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

As condições que aumentam a demanda de ferro ou sua perda ou que diminuem o aporte e a absorção do elemento podem provocar deficiência de ferro **(Quadro 126.2)**.

QUADRO 126.2 **CAUSAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO**

Aumento da demanda por ferro
Crescimento rápido na infância ou adolescência Gestação Terapia com eritropoetina
Aumento da perda de ferro
Perda crônica de sangue Menstruação Perda aguda de sangue Doação de sangue Flebotomia como tratamento para a policitemia vera
Redução da ingestão ou absorção de ferro
Dieta inadequada Má absorção devido à doença (espru, doença de Crohn) Má absorção em consequência de cirurgia (gastrectomia e algumas formas de cirurgia bariátrica) Inflamação aguda ou crônica

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

Certos distúrbios clínicos estão associados a uma probabilidade aumentada de deficiência de ferro. A gravidez, a adolescência, os períodos de rápido crescimento e uma história clínica intermitente de perda de sangue de qualquer tipo devem alertar o médico quanto à possibilidade de deficiência de ferro. Uma regra fundamental é a de que o aparecimento de deficiência de ferro em homem adulto significa perda de sangue gastrintestinal até prova em contrário. Os sinais relacionados com a deficiência de ferro dependem da gravidade e da cronicidade da anemia, além dos sinais habituais de anemia – fadiga, palidez e capacidade reduzida de exercício físico. A *queilose* (fissuras nos ângulos da boca) e a *coiloniquia* (unhas dos dedos das mãos em forma de colher) constituem sinais de deficiência avançada de ferro tecidual. O diagnóstico de deficiência de ferro baseia-se nos resultados laboratoriais.

EXAMES LABORATORIAIS DO FERRO

Ferro sérico e capacidade total de ligação ao ferro O nível sérico de ferro representa a quantidade de ferro circulante ligado à transferrina. A TIBC é uma medida indireta da transferrina circulante. A faixa normal do ferro sérico é de 50 a 150 μg/dL; a faixa normal da TIBC é de 300 a 360 μg/dL. A saturação da transferrina, normalmente de 25 a 50%, é obtida pela seguinte fórmula: ferro sérico × 100 ÷ TIBC. Os estados de deficiência de ferro estão associados a níveis de saturação inferiores a 20%. Existe uma variação diurna no nível de ferro sérico. Uma saturação de transferrina > 50% indica o suprimento de uma quantidade desproporcional de ferro ligado à transferrina em tecidos não eritroides. Se isso persistir por um período longo, poderá ocorrer sobrecarga de ferro tecidual.

Ferritina sérica O ferro livre é tóxico para as células, e o organismo estabeleceu um conjunto complexo de mecanismos protetores para a ligação do ferro em vários compartimentos teciduais. No interior das células, o ferro é armazenado ligado a proteínas, como a ferritina e a hemossiderina. A apoferritina liga-se ao ferro ferroso livre e o armazena no estado férrico. À medida que a ferritina se acumula no interior das células do sistema RE, formam-se agregados de proteína na forma de hemossiderina. O ferro na ferritina ou hemossiderina pode ser extraído para liberação pelas células RE, embora a hemossiderina seja menos prontamente disponível. Em condições de equilíbrio dinâmico, o nível sérico de ferritina correlaciona-se com as reservas corporais totais de ferro; logo, o nível sérico de ferritina é o teste laboratorial mais conveniente para estimar as reservas de ferro. O valor normal da ferritina varia de acordo com a idade e o sexo do indivíduo **(Fig. 126.3)**. Os homens adultos apresentam níveis séricos de ferritina de 100 μg/L, em média, enquanto as mulheres adultas apresentam níveis médios de 30 μg/L. Quando ocorre depleção das reservas de ferro, a ferritina sérica cai para < 15 μg/L. Esses níveis são diagnósticos de ausência de reservas corporais de ferro.

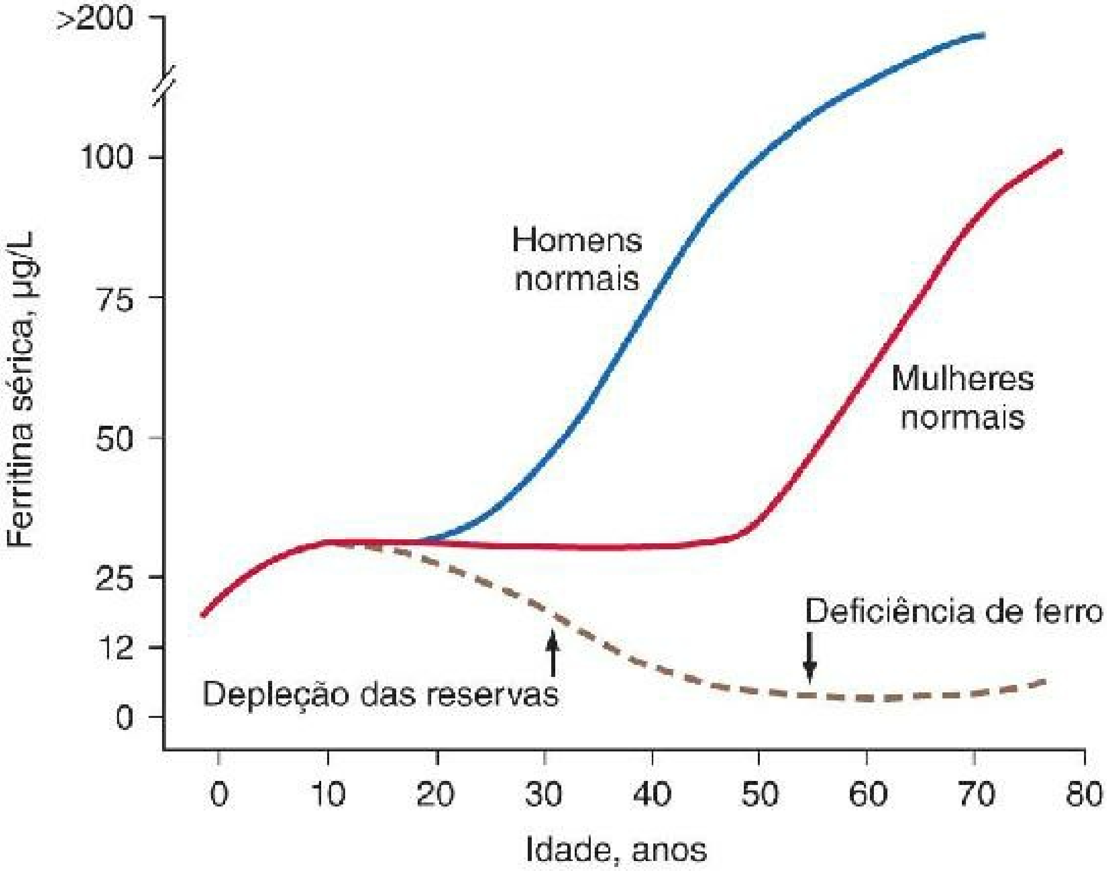

FIGURA 126.3 Níveis séricos de ferritina em função do sexo e da idade. A depleção das reservas de ferro e a deficiência de ferro são acompanhadas de uma diminuição do nível sérico de ferritina abaixo de 20 µg/L. *(De RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2011, com autorização.)*

Avaliação das reservas de ferro da medula óssea Embora as reservas de ferro do sistema RE possam ser estimadas a partir da coloração de uma amostra de aspirado ou biópsia de medula óssea para ferro, a determinação do nível sérico de ferritina suplantou, em grande parte, esses procedimentos para a determinação das reservas de ferro (Quadro 126.3). O nível sérico de ferritina é um melhor indicador da sobrecarga de ferro do que a coloração do ferro medular. Todavia, além da reserva de ferro, a coloração do ferro medular fornece informações sobre o suprimento efetivo de ferro aos eritroblastos em desenvolvimento. Normalmente, quando o esfregaço de medula óssea é corado para ferro, 20 a 40% dos eritroblastos em desenvolvimento – denominados *sideroblastos* – exibem grânulos visíveis de ferritina no citoplasma. Esses grânulos representam o ferro além da quantidade necessária para a síntese da hemoglobina. Nos estados em que a liberação do ferro dos locais de armazenamento é bloqueada, o ferro do RE torna-se detectável e haverá poucos ou nenhum sideroblasto. Nas síndromes mielodisplásicas, pode ocorrer disfunção mitocondrial, e o acúmulo de ferro nas mitocôndrias aparece como um colar ao redor do núcleo do eritroblasto.

Essas células são descritas como *sideroblastos em anel*.

QUADRO 126.3 **DETERMINAÇÕES DAS RESERVAS DE FERRO**

Reservas de ferro	Coloração do ferro medular, 0-4+	Ferritina sérica, μg/L
0	0	< 15
1-300 mg	Traço a 1+	15-30
300-800 mg	2+	30-60
800-1.000 mg	3+	60-150
1-2 g	4+	> 150
Sobrecarga de ferro	–	> 500-1.000

Níveis de protoporfirina eritrocitária A protoporfirina é um intermediário na via de síntese do heme. Em condições de comprometimento dessa síntese, a protoporfirina acumula-se no interior do eritrócito. Essa situação reflete um suprimento inadequado de ferro aos precursores eritroides para manter a síntese da hemoglobina. Os valores normais são < 30 μg/dL de eritrócitos. Na deficiência de ferro, são observados valores superiores a 100 μg/dL. As causas mais comuns de aumento dos níveis de protoporfirina eritrocitária são a deficiência absoluta ou relativa de ferro e a intoxicação por chumbo.

Níveis séricos da proteína receptora de transferrina Como as células eritroides são as que apresentam, entre todas as outras células do corpo, o maior número de receptores de transferrina, e, como a proteína receptora de transferrina (TRP, de *transferrin receptor protein*) é liberada pelas células na circulação, os níveis séricos de TRP refletem a massa medular eritroide total. Outro estado em que os níveis de TRP estão elevados é a deficiência absoluta de ferro. Os valores normais são de 4 a 9 μg/L, determinados por imunoensaio. Esse exame laboratorial está se tornando cada vez mais disponível e, em conjunto com a ferritina sérica, tem sido proposto para distinguir entre deficiência de ferro e anemia da inflamação (ver adiante).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Além da deficiência de ferro, apenas três condições precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial da anemia microcítica hipocrômica **(Quadro 126.4)**. O primeiro distúrbio é um defeito hereditário na síntese das cadeias de globina: as talassemias. As talassemias são mais facilmente diferenciadas da deficiência de ferro pelos níveis séricos de ferro; com efeito, elas se caracterizam por valores normais ou elevados do ferro sérico e de saturação da transferrina. Além disso, o índice de anisocitose (RDW, de *red blood cell distribution width*) costuma ser normal na talassemia, enquanto está elevado na deficiência de ferro.

QUADRO 126.4 **DIAGNÓSTICO DA ANEMIA MICROCÍTICA**

Exames	Deficiência de ferro	Inflamação	Talassemia	Anemia sideroblástica
Esfregaço	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo hemácias em alvo	Variável
Ferro sérico (µg/dL)	< 30	< 50	Normal a elevado	Normal a elevado
TIBC (µg/dL)	> 360	< 300	Normal	Normal
Porcentagem de saturação	< 10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (µg/L)	< 15	30-200	50-300	50-300
Padrão da hemoglobina na eletroforese	Normal	Normal	Anormal na β-talassemia; pode ser normal na α-talassemia	Normal

Abreviação: TIBC, capacidade total de ligação ao ferro.

O segundo distúrbio é a anemia da inflamação (AI; também designada como anemia da doença crônica), com suprimento inadequado de ferro para a medula eritroide. A distinção entre anemia ferropriva verdadeira e AI insere-se nos problemas diagnósticos mais comuns encontrados pelos médicos (ver adiante). Em geral, a AI é normocítica e normocrômica. Os valores do ferro costumam tornar o diagnóstico diferencial evidente, visto que o nível de ferritina se apresenta normal ou elevado, e a porcentagem de saturação da transferrina e a TIBC estão abaixo do normal.

Por fim, as síndromes mielodisplásicas compõem o terceiro e menos comum grupo. Em certas ocasiões, os pacientes com mielodisplasia apresentam síntese reduzida da hemoglobina com disfunção mitocondrial, resultando em comprometimento da incorporação do ferro no heme. Os valores do ferro mais uma vez revelam reservas normais e suprimento mais do que adequado para a medula óssea, a despeito da microcitose e hipocromia.

TRATAMENTO ANEMIA FERROPRIVA

A gravidade e a causa da anemia ferropriva são os fatores que determinam a abordagem apropriada ao tratamento. Por exemplo, os pacientes idosos sintomáticos com anemia ferropriva grave e instabilidade cardiovascular podem necessitar de transfusões de hemácias. Os indivíduos mais jovens que estão compensados da anemia podem ser tratados de modo mais conservador mediante reposição do ferro. O principal aspecto nesses pacientes é a identificação precisa da causa da deficiência de ferro.

Na maioria dos casos de deficiência de ferro (gestantes, crianças e adolescentes em fase de crescimento, pacientes com episódios infrequentes de sangramento e indivíduos com ingestão inadequada de ferro na dieta), o tratamento com ferro oral é suficiente. Para os pacientes com perda de sangue incomum ou má absorção, a realização de exames complementares específicos e a instituição do tratamento adequado assumem prioridade. Uma vez estabelecido o diagnóstico de anemia ferropriva e identificada a sua causa, há três abordagens principais ao tratamento.

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS

A terapia transfusional é reservada para os indivíduos que apresentam sintomas de anemia, instabilidade cardiovascular e perda contínua e excessiva de sangue de qualquer origem e para os que necessitam de intervenção imediata. O tratamento desses pacientes está menos relacionado com a deficiência de ferro do que com as consequências da anemia grave. As transfusões não apenas corrigem agudamente a anemia, mas também as hemácias transfundidas proporcionam uma fonte de ferro para reutilização, desde que não sejam perdidas por meio de sangramento contínuo. A terapia transfusional estabiliza o paciente enquanto se consideram outras opções.

TERAPIA COM FERRO ORAL

No paciente assintomático com anemia ferropriva estabelecida, o tratamento com ferro oral costuma ser adequado. Dispõe-se de múltiplas preparações, que incluem desde sais de ferro simples até compostos de ferro complexos, desenvolvidos para liberação prolongada em todo o intestino delgado **(Quadro 126.5)**. Embora as diversas preparações disponíveis contenham quantidades diferentes de ferro, todas elas em geral são bem absorvidas e efetivas no tratamento. Algumas vêm com outros compostos destinados a aumentar a absorção de ferro, como o ácido ascórbico. Não se sabe ao certo se os benefícios desses compostos justificam seu custo. Para a terapia de reposição de ferro são administrados até 200 mg/dia de ferro elementar, em geral na forma de 3 ou 4 comprimidos de ferro (contendo, cada um, 50-65 mg de ferro elementar) administrados durante o dia. O ideal é tomar as preparações de ferro oral com o estômago vazio, visto que a presença de alimento pode inibir sua absorção. Alguns pacientes com doença gástrica ou cirurgia gástrica pregressa necessitam de tratamento especial com soluções de ferro, uma vez que a capacidade de retenção do estômago pode estar reduzida. A capacidade de retenção é necessária à dissolução da cápsula do comprimido de ferro antes da liberação do elemento. Uma dose de 200 mg/dia de ferro elementar deve resultar em uma absorção de até 50 mg/dia. Essa quantidade mantém um nível de produção de eritrócitos de 2 a 3 vezes o normal em um indivíduo com função normal da medula óssea e estímulo apropriado da eritropoetina. Entretanto, à medida que o nível de hemoglobina aumenta, a estimulação da eritropoetina diminui, e verifica-se uma redução na quantidade de ferro absorvida. Nos indivíduos com anemia ferropriva, a terapia tem por objetivo não apenas corrigir a anemia, mas também fornecer reservas de pelo menos 0,5 a 1 g de ferro. Para isso, é necessário manter o tratamento por um período de 6 a 12 meses após a correção da anemia.

QUADRO 126.5 **PREPARAÇÕES ORAIS DE FERRO**

Nome genérico	Comprimido (conteúdo de ferro), mg	Elixir (conteúdo de ferro), mg em 5 mL
Sulfato ferroso	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
Liberação prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Glucanato ferroso	325 (39)	300 (35)
Ferro polissacarídeo	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

Entre as complicações da ferroterapia oral, o desconforto gastrintestinal é o mais proeminente, sendo observado em 15 a 20% dos pacientes. A ocorrência de dor abdominal, náuseas, vômitos ou constipação intestinal pode levar a uma falta de adesão ao tratamento. Embora o uso de pequenas doses de ferro ou de preparações de ferro com liberação prolongada possa fornecer algum benefício, os efeitos colaterais gastrintestinais representam um impedimento significativo para o tratamento eficaz de diversos pacientes.

A resposta ao tratamento com ferro varia de acordo com o estímulo da eritropoetina e a taxa de absorção. Em geral, a contagem de reticulócitos deve começar a aumentar dentro de 4 a 7 dias após o início da terapia, atingindo um pico em 1 semana a 1 semana e meia. A ausência de resposta pode decorrer de absorção precária, falta de adesão do paciente ao tratamento (o que é comum) ou diagnóstico incorreto. Um exame útil na clínica para determinar a capacidade do paciente de absorver ferro é o *teste de tolerância ao ferro*. São administrados dois comprimidos de ferro ao paciente com estômago vazio, e efetua-se a determinação seriada do ferro sérico durante 2 horas seguidas. Uma absorção normal irá resultar em aumento do ferro sérico de pelo menos 100 μg/dL. Se a deficiência de ferro persistir, apesar do tratamento adequado, poderá ser necessário passar para a terapia parenteral.

FERROTERAPIA PARENTERAL

O ferro intravenoso pode ser administrado a pacientes que não toleram o ferro oral, àqueles cujas necessidades são relativamente agudas ou aos indivíduos que necessitam de ferro de modo contínuo em geral devido a perda gastrintestinal persistente. O uso de ferro parenteral aumentou rapidamente nos últimos anos com o reconhecimento de que a terapia com eritropoetina (EPO) recombinante induz uma grande demanda de ferro – a qual com frequência não pode ser suprida por meio da liberação fisiológica de ferro das fontes RE ou da absorção oral de ferro. A segurança do ferro parenteral – em particular o ferro-dextrana – tem sido uma preocupação. A taxa de reações adversas graves ao ferro-dextrana de alto peso molecular intravenoso é de 0,7%. Felizmente, dispõe-se de complexos de ferro mais recentes nos EUA, como ferrumoxitol, gliconato férrico de sódio, ferro sacarose e carboximaltose férrica, que apresentam taxas muito menores de efeitos adversos. O ferrumoxitol fornece 510 mg de ferro por injeção, o gluconato férrico, 125 mg por injeção, a carboximaltose férrica, 750 mg por injeção, e o ferro sacarose, 200 mg por injeção.

O ferro parenteral é utilizado de duas maneiras: uma delas consiste em administrar a dose total de ferro necessária para corrigir o déficit de hemoglobina e fornecer ao paciente uma reserva de pelo menos 500 mg de ferro; a segunda consiste em administrar baixas doses repetidas de ferro parenteral durante um período prolongado. Esta última abordagem é comum nos centros de diálise, onde não é raro administrar 100 mg de ferro elementar por semana, durante 10 semanas, a fim de aumentar a resposta à terapia com EPO. A quantidade de ferro necessária para um paciente é calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Peso corporal (kg)} \times 2{,}3 \times (15 - \text{hemoglobina do paciente, g/dL}) \\ + 500 \text{ ou } 1.000 \text{ mg (para as reservas)}$$

Ao administrar ferro-dextrana por via intravenosa, existe a preocupação de anafilaxia. Todavia, a anafilaxia é muito mais rara com as preparações mais recentes. Os fatores correlacionados com uma reação do tipo anafilático incluem história clínica de múltiplas alergias ou reação alérgica anterior à dextrana (no caso do ferro-dextrana). Os sintomas generalizados que aparecem vários dias após a infusão de uma dose alta de ferro podem incluir artralgias, exantema e febre baixa. Esses sintomas podem estar relacionados com a dose, mas não impedem o uso posterior de ferro parenteral pelo paciente. Até o momento, os pacientes com sensibilidade ao ferro-dextrana têm sido tratados de modo seguro com outras preparações de ferro parenteral. Se houver necessidade de administrar uma dose alta de ferro-dextrana (> 100 mg), a preparação de ferro deverá ser diluída em soro glicosado a 5% ou solução de NaCl a 0,9%. A seguir, a solução de ferro pode ser infundida durante um período de 60 a 90 minutos (para doses maiores) ou em uma velocidade conveniente para o enfermeiro ou o médico. Embora se recomende uma dose teste (25 mg) de ferro-dextrana parenteral, a infusão lenta de uma dose maior de solução de ferro parenteral irá, na realidade, fornecer o mesmo tipo de advertência precoce que uma dose teste injetada separadamente. Se, no início da infusão de ferro, houver dor torácica, sibilos, queda da pressão arterial ou outros sintomas sistêmicos, a infusão do ferro deverá ser interrompida imediatamente.

OUTRAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Além da anemia ferropriva leve a moderada, as anemias hipoproliferativas podem ser divididas em quatro categorias: (1) inflamação crônica, (2) doença renal, (3) deficiências endócrinas e nutricionais (estados hipometabólicos) e (4) lesão da medula óssea **(Cap. 130)**. Na presença de inflamação crônica, doença renal ou hipometabolismo, a produção da EPO endógena é inadequada para o grau de anemia observado. No caso da AI crônica, a medula eritroide também responde inadequadamente à estimulação, em parte devido à *reutilização de ferro* deficiente. Em consequência da falta de estimulação adequada da EPO, o exame do esfregaço de sangue periférico irá revelar reticulócitos policromatófilos ("desvio") ocasionais. Nos casos de deficiência do ferro ou de lesão medular, são observadas elevações apropriadas nos níveis endógenos de EPO, e reticulócitos mais jovens estão presentes no esfregaço sanguíneo.

ANEMIA DA INFLAMAÇÃO/INFECÇÃO (AI) AGUDA E CRÔNICA

A AI – que abrange inflamação, infecção, lesão tecidual e distúrbios (como o câncer) associados à liberação de citocinas pró-inflamatórias – constitui uma das formas mais comuns de anemia observada clinicamente. Trata-se da anemia mais importante a considerar no diagnóstico diferencial da deficiência de ferro, visto que muitas das características da anemia são produzidas pelo suprimento inadequado de ferro à medula óssea, a despeito da presença de reservas normais ou aumentadas de ferro. Isso se reflete por baixos níveis séricos de ferro, aumento da protoporfirina eritrocitária, medula óssea hipoproliferativa, saturação da transferrina na faixa de 15 a 20% e ferritina sérica normal ou aumentada. Com frequência, os valores da ferritina sérica constituem a característica diferencial entre a anemia ferropriva verdadeira e a eritropoiese por restrição de ferro associada à inflamação. Em geral, os níveis séricos de ferritina aumentam três vezes acima dos valores basais na presença de inflamação. Essas alterações decorrem dos efeitos das citocinas inflamatórias e da hepcidina, o principal hormônio regulador do ferro, que atuam em vários níveis da eritropoiese **(Fig. 126.4)**.

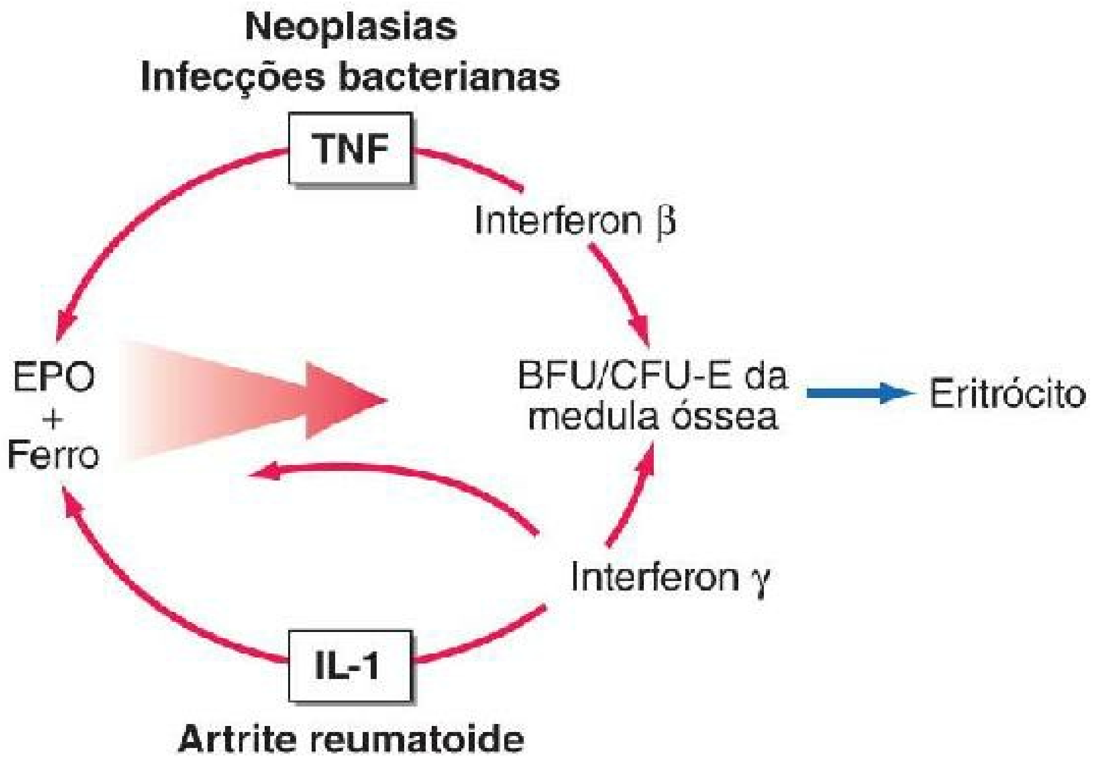

FIGURA 126.4 Supressão da eritropoiese por citocinas inflamatórias. Por meio da liberação do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) e o interferon γ (IFN-γ), as neoplasias e as infecções bacterianas suprimem a produção de eritropoetina (EPO) e a proliferação de progenitores eritroides (unidades formadoras de grupos de células eritroides e unidades formadoras de colônias eritroides [BFU/CFU-E, de *erythroid burst-forming units and erythroid colony-forming units*]). Os mediadores em pacientes com vasculite e com artrite reumatoide incluem a interleucina 1 (IL-1) e a IFN-γ. As *setas vermelhas* indicam os locais dos efeitos inibitórios das citocinas inflamatórias.

A interleucina 1 (IL-1) diminui diretamente a produção de EPO em resposta à anemia. A IL-1, ao atuar por meio da liberação celular acessória de interferon-γ (IFN-γ), suprime a resposta da medula eritroide à EPO – um efeito que pode ser superado pela administração de EPO *in vitro* e *in vivo*. Além disso, o fator de necrose tumoral (TNF), ao atuar por meio da liberação de IFN-γ pelas células do estroma medular, também suprime a resposta à EPO. A hepcidina, que é sintetizada pelo fígado, apresenta-se aumentada na inflamação por meio de uma via mediada pela IL-6 e atua para suprimir a absorção de ferro e sua liberação dos locais de armazenamento. O resultado global é o desenvolvimento de anemia hipoproliferativa crônica com alterações clássicas no metabolismo do ferro. A anemia é ainda complicada por um encurtamento leve a moderado da sobrevida dos eritrócitos.

Na inflamação crônica, a doença primária é que irá determinar a gravidade e as características da anemia. Por exemplo, muitos pacientes com câncer também apresentam anemia que em geral é normocítica e normocrômica. Já os pacientes com artrite reumatoide ativa de longa duração ou infecções crônicas, como tuberculose, apresentam anemia microcítica hipocrômica. Em ambos os casos, a medula óssea é hipoproliferativa, porém as diferenças nos índices eritrocitários refletem as diferenças na disponibilidade de ferro para a síntese da hemoglobina. Às vezes, os distúrbios associados à inflamação crônica também acarretam perda crônica de sangue. Nessas circunstâncias, pode ser necessário obter um aspirado da medula óssea corado para ferro, a fim de excluir a possibilidade de deficiência férrica absoluta. Todavia, a administração de ferro neste caso irá corrigir o componente de deficiência de ferro da anemia, e o componente inflamatório não será afetado.

A anemia associada à infecção ou inflamação aguda é leve, porém se torna mais pronunciada no decorrer do tempo. A infecção aguda pode produzir uma diminuição dos níveis de hemoglobina de 2 a 3 g/dL dentro de 1 ou 2 dias, que está relacionada, em grande parte, à hemólise dos eritrócitos próximo ao término de sua sobrevida natural. A febre e as citocinas liberadas exercem uma pressão seletiva contra os eritrócitos com capacidade mais limitada de manter a membrana celular. Na maioria dos indivíduos, a anemia leve é razoavelmente bem tolerada, e os sintomas, se presentes, estão associados à doença subjacente. Em alguns pacientes com cardiopatia preexistente, a anemia moderada (hemoglobina de 10-11 g/dL) pode estar associada a angina, intolerância ao exercício físico e dispneia. O perfil eritropoiético que distingue a AI das outras causas de anemias hipoproliferativas é apresentado no **Quadro 126.6**.

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A DRC progressiva costuma estar associada a uma anemia hipoproliferativa moderada a grave, estando o nível da anemia correlacionado com o estágio da DRC. Os eritrócitos são normocíticos e normocrômicos, e os reticulócitos encontram-se diminuídos. A anemia é causada primariamente pela incapacidade de produção de EPO pelo rim enfermo e por uma redução da sobrevida dos eritrócitos. Em certas formas de insuficiência renal aguda, a correlação entre a anemia e a função renal é mais fraca. Os pacientes com síndrome hemolítico-urêmica aumentam a eritropoiese em resposta à hemólise, a despeito da insuficiência renal exigindo diálise. A doença renal policística também exibe um grau menor de deficiência de EPO para determinado nível de insuficiência renal. Já os pacientes com diabetes melito ou mieloma apresentam uma deficiência mais grave de EPO para determinado nível de insuficiência renal.

A avaliação do estado do ferro fornece informações para distinguir a anemia da DRC das outras formas de anemia hipoproliferativa **(Quadro 126.6)** e orienta o tratamento. Os pacientes com anemia da DRC em geral apresentam níveis normais do ferro sérico, TIBC e ferritina. Entretanto, os pacientes mantidos em hemodiálise crônica podem apresentar deficiência de ferro em virtude da perda de sangue por meio do procedimento de diálise. É necessário repor o ferro nesses pacientes, a fim de garantir uma resposta adequada à terapia com EPO (ver adiante).

QUADRO 126.6 **DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS**

Exames	Deficiência de ferro	Inflamação	Doença renal	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve
VCM (fL)	60-90	80-90	90	90
Morfologia	Normo-microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
FS (μg/dL)	< 30	< 50	Normal	Normal
TIBC (μg/dL)	> 360	< 300	Normal	Normal
Saturação (%)	< 10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (μg/L)	< 15	30-200	115-150	Normal
Reservas de ferro	0	2-4+	1-4+	Normal

Abreviações: VCM, volume corpuscular médio; FS, ferro sérico; TIBC, capacidade total de ligação ao ferro.

ANEMIA NOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS

Os pacientes em inanição, em particular a proteica, e aqueles com uma variedade de distúrbios endócrinos que produzem taxas mais baixas de metabolismo podem manifestar anemia hipoproliferativa leve a moderada. A liberação de EPO pelos rins é sensível à necessidade de O_2, e não apenas aos níveis de O_2. Assim, a produção de EPO é desencadeada por níveis mais baixos de conteúdo de O_2 do sangue em estados mórbidos (como hipotireoidismo e inanição) em que a atividade metabólica e, portanto, a demanda de O_2 estão diminuídas.

Estados de deficiência endócrina A diferença dos níveis de hemoglobina entre homens e mulheres está relacionada com os efeitos dos androgênios e estrogênios sobre a eritropoiese. A testosterona e os esteroides anabolizantes aumentam a eritropoiese; a castração e a administração de estrogênios a indivíduos do sexo masculino diminuem a eritropoiese. Os pacientes hipotireóideos ou que apresentam deficiência de hormônios hipofisários também podem ter anemia leve. A patogênese pode ser complicada por outras carências nutricionais, visto que a absorção de ferro e de ácido fólico pode ser afetada por esses distúrbios. Em geral, a correção da deficiência hormonal reverte a anemia.

A anemia pode ser mais grave na doença de Addison, dependendo do nível de disfunção dos hormônios tireoidianos e androgênicos; todavia, ela pode ser mascarada por reduções do volume plasmático. Quando esses pacientes recebem cortisol e reposição de volume, o nível de hemoglobina pode cair rapidamente. A anemia leve que complica o hiperparatireoidismo pode ser causada por uma redução da produção de EPO em consequência dos efeitos renais da hipercalcemia ou do comprometimento da proliferação dos progenitores eritroides.

Desnutrição proteica A ingestão diminuída de proteína alimentar pode levar a uma anemia hipoproliferativa leve a moderada, podendo essa forma de anemia ser prevalente no idoso. A anemia pode ser mais grave em pacientes com maior grau de inanição. No marasmo, em que os pacientes apresentam deficiência de proteínas e calorias, a liberação de EPO encontra-se afetada de maneira proporcional à redução do metabolismo; todavia, o grau de anemia pode ser mascarado pela depleção de volume, tornando-se aparente após a realimentação. As deficiências de outros nutrientes (ferro, folato) também podem complicar o quadro clínico, embora possam não ser evidentes no momento do diagnóstico. As alterações nos índices eritrocitários com a realimentação devem levar a uma avaliação do estado do ferro, do folato e da vitamina B_{12}.

Anemia na hepatopatia Uma anemia hipoproliferativa leve pode acometer pacientes com doença hepática crônica de quase todas as causas. O esfregaço de sangue periférico pode revelar células espiculadas e estomatócitos, devido ao acúmulo de colesterol na membrana em consequência de uma deficiência da lectina-colesterol-aciltransferase. A sobrevida dos eritrócitos mostra-se reduzida, e a produção de EPO é inadequada para compensar. Na hepatopatia alcoólica, as deficiências nutricionais são comuns e complicam o tratamento. A deficiência de folato em decorrência da ingestão inadequada e a deficiência de ferro causada por perda de sangue e ingestão inadequada podem alterar os índices eritrocitários.

TRATAMENTO ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Muitos pacientes com anemias hipoproliferativas apresentam uma recuperação dos níveis de hemoglobina, quando a doença subjacente é tratada corretamente. Para aqueles em que a reversão do processo não é possível – como os pacientes com doença renal em estágio terminal, câncer e doenças inflamatórias crônicas –, a anemia sintomática exige tratamento. As duas principais modalidades de tratamento são as transfusões e a EPO.

TRANSFUSÕES

Os limiares para a transfusão devem ser determinados com base nos sintomas do paciente. Em geral, os pacientes sem doenças cardiovascular ou pulmonar subjacentes graves toleram níveis de hemoglobina acima de 7 a 8 g/dL e não necessitam de intervenção até que a hemoglobina caia abaixo desse nível. Os pacientes com maior comprometimento fisiológico podem necessitar de níveis de hemoglobina acima de 11 g/dL. Em geral, uma unidade de concentrado de hemácias aumenta o nível de hemoglobina em 1 g/dL. As transfusões estão associadas a certos riscos infecciosos (Cap. 138e), e as transfusões crônicas podem provocar sobrecarga de ferro. De maneira importante, o uso liberal de sangue foi associado a aumento da morbidade e da mortalidade, em particular em pacientes sob cuidados intensivos. Portanto, na ausência de hipoxia tecidual documentada, é preferível uma abordagem conservadora para o uso de transfusões de hemácias.

ERITROPOETINA (EPO)

A EPO mostra-se particularmente útil nas anemias em que os níveis de EPO endógena estão inapropriadamente baixos, como DRC ou AI. É preciso avaliar o estado de ferro, devendo-se efetuar uma reposição do elemento para obter os efeitos ótimos da EPO. Em pacientes com DRC, a dose habitual de EPO é de 50 a 150 U/kg, três vezes por semana, por via intravenosa. Em geral, serão alcançados níveis de hemoglobina de 10 a 12 g/dL em 4 a 6 semanas, se os níveis de ferro forem adequados, e 90% desses pacientes respondem. Uma vez alcançado um nível-alvo de hemoglobina, pode-se diminuir a dose de EPO. Uma diminuição dos níveis de hemoglobina durante a terapia com EPO em geral indica o aparecimento de infecção ou depleção de ferro. A toxicidade do alumínio e o hiperparatireoidismo também podem comprometer a resposta à EPO. Quando ocorre infecção, é mais apropriado interromper a terapia com EPO e recorrer a transfusões para corrigir a anemia até que a infecção seja adequadamente tratada. A dose de EPO necessária para corrigir a anemia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer é mais alta, de até 300 U/kg, três vezes por semana, e obtém-se uma resposta em apenas cerca de 60% dos pacientes. Com base nas evidências de que existe um risco aumentado de complicações tromboembólicas e de progressão do tumor com a administração de EPO, é preciso avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios do uso da EPO nesses pacientes, e a hemoglobina-alvo deve ser aquela necessária para evitar a administração de transfusões.

As preparações de EPO de ação mais longa podem reduzir a frequência das injeções. A α-darbepoetina, uma EPO molecularmente modificada com carboidrato adicional, tem uma meia-vida na circulação que é 3 a 4 vezes mais longa do que a EPO humana recombinante, possibilitando uma dosagem semanal ou em semanas alternadas.

127

Hemoglobinopatias

Edward J. Benz, Jr.

A hemoglobina é fundamental para o transporte normal do oxigênio aos tecidos; também pode ocorrer nos eritrócitos em concentrações tão altas a ponto de alterar a forma, a deformabilidade e a viscosidade dessas células. As hemoglobinopatias são distúrbios que afetam a estrutura, a função ou a produção de hemoglobina. Em geral, essas doenças são hereditárias e sua gravidade varia desde anormalidades laboratoriais assintomáticas até a morte *in utero*. As diferentes formas podem manifestar-se como anemia hemolítica, eritrocitose, cianose ou complicações vasoclusivas.

PROPRIEDADES DAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA

Durante a vida embrionária, fetal e adulta, são produzidas diferentes hemoglobinas **(Fig. 127.1)**. Cada uma consiste em um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina: um par de cadeias tipo α constituídas por 141 aminoácidos e um par de cadeias tipo β com 146 aminoácidos. A principal hemoglobina do adulto, a HbA, tem a estrutura $\alpha_2\beta_2$. A HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante a maior parte da gestação, e a HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) é uma hemoglobina do adulto de menor importância. As hemoglobinas embrionárias não são consideradas aqui.

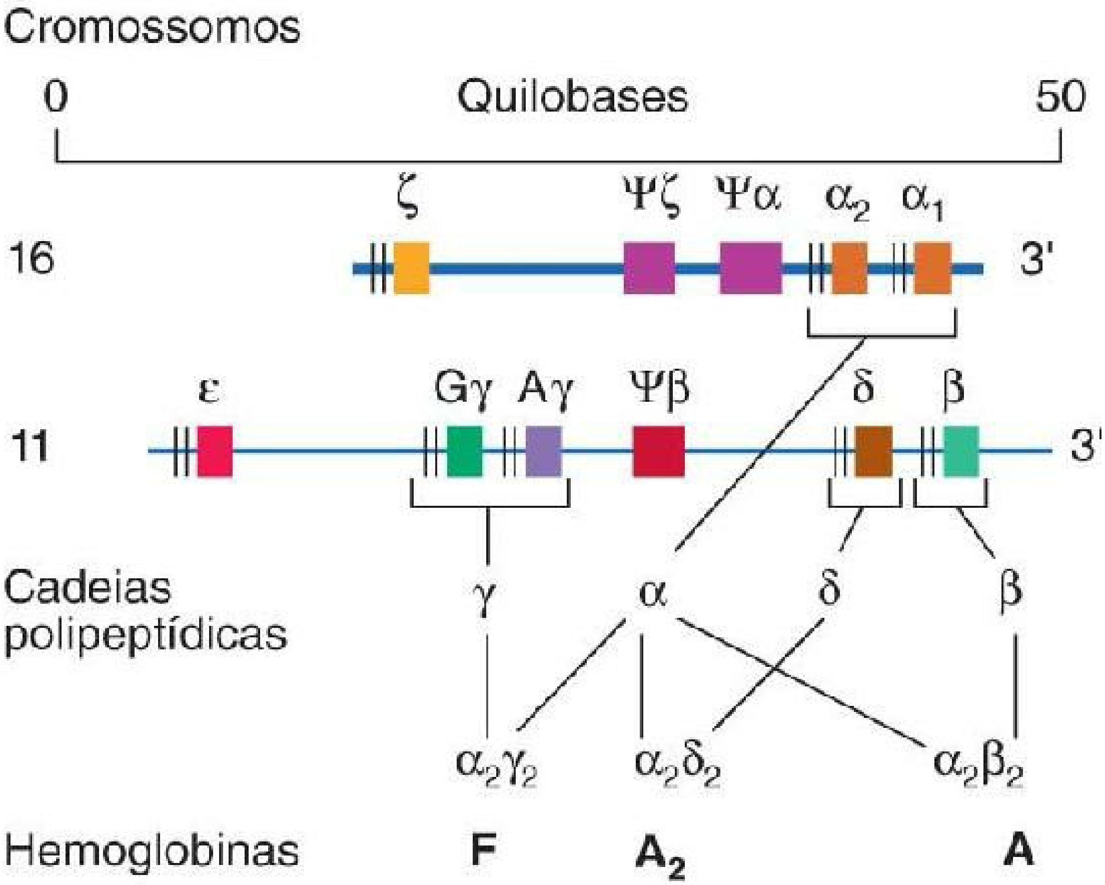

FIGURA 127.1 Os genes da globina. Os genes do tipo α (α, ζ) são codificados no cromossomo 16; os genes do tipo β (β, γ, δ, ε) são codificados no cromossomo 11. Os genes ζ e ε codificam globinas embrionárias.

Cada cadeia de globina engloba um único grupo heme, que consiste em um anel de protoporfirina IX em complexo com um único átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}). Cada grupo heme pode ligar-se a uma única molécula de oxigênio; por conseguinte, cada molécula de hemoglobina tem a capacidade de transportar até quatro moléculas de oxigênio.

As sequências de aminoácidos das várias globinas são altamente homólogas entre si. Cada uma possui uma *estrutura secundária* intensamente helicoidal. Suas *estruturas terciárias* globulares fazem as superfícies externas serem ricas em aminoácidos polares (hidrofílicos), que aumentam a solubilidade, enquanto a superfície interna é revestida por grupos não polares, formando uma bolsa hidrofóbica, no interior da qual está inserido o heme. A *estrutura quaternária* tetramérica da HbA contém dois dímeros αβ. Numerosas interações firmes (i.e., contatos $\alpha_1\beta_1$) mantêm as cadeias α e β juntas. O tetrâmero completo é mantido unido por interfaces (i.e., contatos $\alpha_1\beta_2$) entre a cadeia do tipo α de um dímero e a cadeia não α do outro dímero.

O tetrâmero de hemoglobina é altamente solúvel, porém cada cadeia individual de globina é insolúvel. A globina não pareada sofre precipitação, formando inclusões que lesionam a célula e podem desencadear a apoptose. A síntese normal das cadeias de globina é equilibrada, de modo que cada cadeia de globina α ou não α recém-sintetizada apresenta um par disponível para se emparelhar.

A solubilidade e a ligação reversível do oxigênio são as propriedades essenciais afetadas nas hemoglobinopatias. Ambas dependem principalmente dos aminoácidos hidrofílicos de superfície, dos aminoácidos hidrofóbicos que revestem a bolsa do heme, de uma histidina essencial na hélice F e dos aminoácidos que formam os pontos de contato $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_1\beta_2$. A ocorrência de mutações nessas regiões estratégicas tende a alterar a afinidade pelo oxigênio ou sua solubilidade.

FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA

Para efetuar o transporte de oxigênio, a hemoglobina deve ligar-se de maneira eficiente ao O_2 na pressão parcial de oxigênio (PO_2) do alvéolo, retê-lo na circulação e liberá-lo para os tecidos, na PO_2 dos leitos capilares teciduais. A aquisição do oxigênio e seu suprimento em uma faixa relativamente estreita de tensões de oxigênio dependem de uma propriedade inerente ao arranjo tetramérico do heme e das subunidades de globina dentro da molécula de hemoglobina, denominada *cooperatividade* ou *interação heme-heme*.

Em baixas tensões de oxigênio, o tetrâmero de hemoglobina mostra-se totalmente desoxigenado **(Fig. 127.2)**. A ligação ao oxigênio começa lentamente, à medida que aumenta a tensão de O_2. Entretanto, tão logo certa quantidade de oxigênio esteja ligada ao tetrâmero, verifica-se um aumento abrupto na inclinação da curva. Assim, as moléculas de hemoglobina que se ligaram ao oxigênio desenvolvem maior afinidade pelo oxigênio, acelerando acentuadamente sua capacidade de se combinar com mais oxigênio. Essa curva de equilíbrio do oxigênio em forma de S **(Fig. 127.2)**, ao longo da qual podem ocorrer quantidades significativas de carga *e descarga* de oxigênio dentro de uma faixa estreita de tensões de oxigênio, é fisiologicamente mais útil que a curva hiperbólica de alta afinidade dos monômeros individuais.

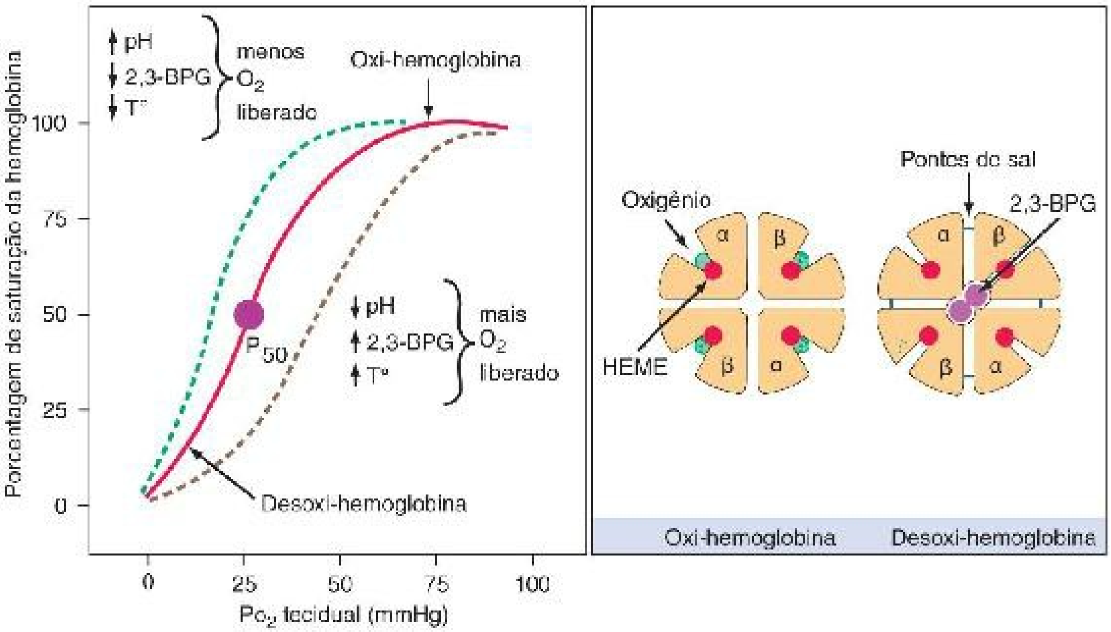

FIGURA 127.2 **Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina.** O tetrâmero de hemoglobina pode ligar-se a quatro moléculas de oxigênio nos locais das moléculas de heme que contêm o ferro. Com a ligação do oxigênio, são expelidos o 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG, de *2,3-bisphosphoglycerate*) e dióxido de carbono (CO_2). As pontes de sal rompem-se, e cada uma das moléculas de globina modifica sua conformação para facilitar a ligação do oxigênio. A liberação de oxigênio para os tecidos é o processo inverso, com a formação de pontes de sal e ligação de 2,3-BPG e CO_2. A desoxi-hemoglobina não se liga ao oxigênio com eficiência até que a célula retorne a condições de pH mais alto, que constitui o modulador mais importante da afinidade pelo O_2 (efeito Bohr). Quando há produção de ácido nos tecidos, a curva de dissociação desvia-se para a direita, facilitando a liberação de oxigênio e a ligação de CO_2. A alcalose tem o efeito oposto, reduzindo a liberação de oxigênio.

A afinidade pelo oxigênio é modulada por diversos fatores. O efeito Bohr é a capacidade da hemoglobina de liberar mais oxigênio para os tecidos em pH baixo. Surge da ação estabilizadora dos prótons sobre a desoxi-hemoglobina, que se liga a prótons mais rapidamente que a oxi-hemoglobina, por ser esta última um ácido mais fraco **(Fig. 127.2)**. Por conseguinte, a hemoglobina tem afinidade mais baixa pelo oxigênio em pH baixo. A principal molécula pequena que altera a afinidade pelo oxigênio nos humanos é o 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG, anteriormente denominado 2,3-DPG), que diminui a afinidade pelo oxigênio quando ligado à hemoglobina. A HbA tem afinidade razoavelmente alta pelo 2,3-BPG. A HbF não se liga ao 2,3-BPG e, por isso, tende a apresentar maior afinidade pelo oxigênio *in vivo*. A hemoglobina também se liga ao óxido nítrico de modo reversível; essa interação influencia o tônus vascular, porém sua importância clínica não está totalmente elucidada.

O transporte adequado de oxigênio depende da estrutura tetramérica das proteínas, do arranjo apropriado dos aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos e da interação com prótons ou o 2,3-BPG.

BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO DAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

Os eritrócitos que surgem pela primeira vez por volta de seis semanas após a concepção contêm as hemoglobinas embrionárias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) e Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$). Com 10 a 11 semanas, a hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$) torna-se predominante. A mudança para uma síntese quase exclusiva da hemoglobina do adulto (HbA; $\alpha_2\beta_2$) ocorre em torno de 38 semanas **(Fig. 127.1)**. Por isso, os fetos e recém-nascidos necessitam de α-globina, mas não de β-globina, para que a gestação seja normal. Um importante avanço na compreensão da transição da HbF para a HbA foi a demonstração de que o fator de transcrição Bcl11a desempenha um papel essencial em sua regulação. São produzidas pequenas quantidades de HbF durante a vida pós-natal. Alguns clones de eritrócitos, denominados *células F*, são a progênie de um pequeno reservatório de precursores eritroides comprometidos imaturos (BFU-e), que mantêm a capacidade de produzir HbF. Estresses eritroides marcantes, como as anemias hemolíticas graves, o transplante de medula óssea ou a quimioterapia para o câncer, levam a um maior recrutamento de BFU-e F-potente. Em consequência, os níveis de HbF tendem a aumentar em alguns pacientes com anemia falciforme ou talassemia. Esse fenômeno provavelmente explica a capacidade da hidroxiureia de elevar os níveis de HbF em adultos. Os genes da globina fetal também podem ser parcialmente ativados após o nascimento por determinados agentes, como o butirato e os inibidores da histona-desacetilase.

GENÉTICA E BIOSSÍNTESE DA HEMOGLOBINA HUMANA

As hemoglobinas humanas são codificadas em dois grupos de genes estreitamente ligados; os genes da α-globina estão agrupados no cromossomo 16, enquanto os genes β residem no cromossomo 11 **(Fig. 127.1)**. O grupo α consiste em dois genes da α-globina e uma única cópia do gene ζ. O grupo de genes não α consiste em um único gene ε, nos genes da globina fetal Gγ e Aγ, bem como nos genes δ e β adultos.

Cada gene é ladeado por sequências reguladoras importantes. Imediatamente a montante, encontram-se elementos promotores típicos necessários à organização do complexo de iniciação da transcrição. As sequências na região flanqueadora 5′ do genes γ e β parecem ser fundamentais à correta regulação do desenvolvimento desses genes, enquanto os elementos que funcionam como intensificadores e silenciadores clássicos se situam nas regiões flanqueadoras 3′. Os elementos da região de controle do *locus* (LCR, de *locus control region*), localizados bem a montante, parecem controlar o nível global de expressão de cada grupo. Tais elementos obtêm seus efeitos reguladores ao interagir com os fatores de transcrição de ação *trans*. Alguns desses fatores são ubíquos (p. ex., Sp1 e YY1), enquanto outros são mais ou menos limitados às células eritroides ou hematopoiéticas (p. ex., GATA-1, NFE-2 e EKLF). A LCR que controla o grupo de genes da α-globina é modulada por uma proteína do tipo SWI/SNF, denominada *ATRX*, que parece influenciar o remodelamento da cromatina e a metilação do DNA. A associação da α-talassemia à deficiência intelectual e à mielodisplasia em algumas famílias parece estar relacionada com mutações na via da ATRX. Essa via também modula genes expressos especificamente durante a eritropoiese, como os que codificam as enzimas da biossíntese do heme. A diferenciação normal dos eritrócitos exige a expressão coordenada dos genes da globina com os responsáveis pelo metabolismo do heme e do ferro. Os precursores dos eritrócitos contêm uma proteína, a proteína estabilizadora da α-hemoglobina (AHSP, de *α-hemoglobin-stabilizing protein*), que aumenta o dobramento e a solubilidade da α-globina, que de outro modo é facilmente desnaturada, resultando em precipitados insolúveis. Esses precipitados desempenham um importante papel nas síndromes talassêmicas e em certos distúrbios de hemoglobinas instáveis. A variação polimórfica nas quantidades e/ou na capacidade funcional da AHSP poderia explicar parte da variabilidade clínica observada em pacientes com mutações talassêmicas hereditárias idênticas.

CLASSIFICAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS

Existem cinco classes principais de hemoglobinopatias **(Quadro 127.1)**. As *hemoglobinopatias estruturais* ocorrem quando as mutações alteram a sequência dos aminoácidos de uma cadeia da globina, modificando as propriedades fisiológicas das hemoglobinas variantes e causando as anormalidades clínicas típicas. As hemoglobinas variantes de maior relevância clínica sofrem polimerização anormal, como na anemia falciforme, ou exibem alteração de sua solubilidade ou afinidade de ligação pelo oxigênio. As *síndromes talassêmicas* surgem de mutações que comprometem a produção ou a tradução do RNA mensageiro (mRNA) da globina, resultando em biossíntese deficiente das cadeias da globina. As anormalidades clínicas são atribuíveis ao suprimento inadequado de hemoglobina e aos desequilíbrios na produção das cadeias das globinas, ocasionando a destruição prematura dos eritroblastos e eritrócitos. As *hemoglobinas variantes da talassemia* combinam características da talassemia (p. ex., biossíntese anormal da globina) e das hemoglobinopatias estruturais (p. ex., uma sequência anormal de aminoácidos). A *persistência hereditária da hemoglobina fetal* (PHHF) caracteriza-se pela síntese dos níveis elevados de hemoglobina fetal na idade adulta. As *hemoglobinopatias adquiridas* incluem modificações da molécula de hemoglobina por toxinas (p. ex., metemoglobinemia adquirida) e anormalidades clonais da síntese de hemoglobina (p. ex., altos níveis de produção de HbF na pré-leucemia e ocorrência de α-talassemia nos distúrbios mieloproliferativos).

QUADRO 127.1 CLASSIFICAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS

I. Hemoglobinopatias estruturais – hemoglobinas com sequências de aminoácidos alteradas que resultam em comprometimento da função ou alteração das propriedades físicas ou químicas
  A. Polimerização anormal da hemoglobina – HbS, falcização da hemoglobina
  B. Alteração da afinidade pelo O_2
    1. Alta afinidade – policitemia
    2. Baixa afinidade – cianose, pseudoanemia
  C. Hemoglobinas que oxidam rapidamente
    1. Hemoglobinas instáveis – anemia hemolítica, icterícia
    2. Hemoglobinas M – metemoglobinemia, cianose
II. Talassemias – defeito na biossíntese das cadeias de globina
  A. α-talassemias
  B. β-talassemias
  C. δβ, γδβ, αβ-talassemias
III. Hemoglobinas variantes da talassemia – Hb com estrutura anormal associada a fenótipo talassêmico co-hereditário
  A. HbE
  B. Hb Constant Spring
  C. Hb Lepore
IV. Persistência hereditária da hemoglobina fetal – persistência de altos níveis de HbF na vida adulta
V. Hemoglobinopatias adquiridas
  A. Metemoglobina decorrente de exposições tóxicas
  B. Sufemoglobina decorrente de exposições tóxicas
  C. Carboxi-hemoglobina
  D. HbH na eritroleucemia
  E. HbF elevada nos estados de estresse eritroide e na displasia da medula óssea

EPIDEMIOLOGIA

As hemoglobinopatias são particularmente comuns em áreas onde a malária é endêmica. Acredita-se que esse agrupamento de hemoglobinopatias reflita uma vantagem seletiva de sobrevida para os eritrócitos anormais, que presumivelmente oferecem um ambiente menos favorável durante os estágios eritrocitários obrigatórios do ciclo evolutivo do parasita. As crianças pequenas com α-talassemia são *mais* suscetíveis à infecção pelo *Plasmodium vivax* não letal. Dessa maneira, a talassemia pode favorecer uma proteção natural contra a infecção pelo *P. falciparum,* o mais letal.

As talassemias constituem o distúrbio genético mais comum no mundo, acometendo quase 200 milhões de pessoas no mundo inteiro. Cerca de 15% dos afrodescendentes são portadores silenciosos da α-talassemia; o traço da α-talassemia (*minor*) ocorre em 3% dos afrodescendentes e em 1 a 15% dos indivíduos de ascendência mediterrânea. A β-talassemia tem uma incidência de 10 a 15% nos indivíduos do Mediterrâneo e do sudeste da Ásia e de 0,8% nos afrodescendentes. Nos EUA, o número de casos graves de talassemia atinge cerca de 1.000. A doença falciforme constitui a hemoglobinopatia estrutural mais comum, ocorrendo na forma heterozigota em cerca de 8% dos afrodescendentes e na forma homozigota em 1 entre 400. Entre 2 e 3% dos afrodescendentes são portadores de um alelo da hemoglobina C.

HERANÇA E ONTOGENIA

As hemoglobinopatias são caracteres autossômicos codominantes – por conseguinte, os heterozigotos compostos que herdam um alelo mutante anormal diferente de cada progenitor exibem características compostas de cada um. Por exemplo, os pacientes que herdam a β-talassemia falciforme exibem características da β-talassemia e anemia falciforme. A cadeia α está presente na HbA, na HbA_2 e na HbF; por conseguinte, as mutações da cadeia α provocam anormalidades em todas as três hemoglobinas. As hemoglobinopatias da α-globina são sintomáticas *in utero* e depois do nascimento, visto que a função normal do gene da α-globina é necessária durante toda a gestação e a idade adulta. Em contrapartida, os lactentes com hemoglobinopatias da β-globina tendem a ser assintomáticos até 3 a 9 meses de idade, quando a HbA substitui, em grande parte, a HbF. Por conseguinte, a prevenção ou a reversão parcial da troca deve constituir uma estratégia terapêutica efetiva para as hemoglobinopatias de cadeia β.

DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS – MÉTODOS GERAIS

As técnicas eletroforéticas continuam sendo amplamente utilizadas para a análise da hemoglobina. A eletroforese em pH de 8,6 em membranas de acetato de celulose é particularmente simples, de baixo custo e confiável para rastreamento inicial. A eletroforese em ágar gel em pH de 6,1, em tampão de citrato, com frequência é utilizada como método complementar, visto que cada método detecta variantes diferentes. Algumas variantes importantes são eletroforeticamente silenciosas. Essas hemoglobinas mutantes em geral podem ser caracterizadas por técnicas mais especializadas, como a espectroscopia de massa, que está substituindo rapidamente a eletroforese para análise inicial.

A quantificação do perfil da hemoglobina costuma ser desejável. A HbA_2 com frequência está elevada no traço β-talassêmico e diminuída na deficiência de ferro. A HbF apresenta-se elevada na PHHF, em algumas síndromes β-talassêmicas e em períodos ocasionais de estresse eritroide ou displasia medular. A quantificação das hemoglobinas também é necessária à caracterização do traço falciforme, das síndromes talassêmicas falciformes ou da doença da HbSC, bem como para monitorar a efetividade da terapia de exsanguineotransfusão em reduzir a porcentagem de HbS circulante. Na maioria dos laboratórios, a quantificação só é efetuada se o teste for especificamente solicitado. A caracterização completa, incluindo a determinação da sequência de aminoácidos ou a clonagem e a sequência dos genes, está prontamente disponível em vários laboratórios de referência.

Como algumas variantes podem comigrar com a HbA ou a HbS (hemoglobina falciforme), a avaliação eletroforética deve ser sempre considerada incompleta, a menos que também sejam efetuados ensaios funcionais para falcização da hemoglobina, solubilidade ou afinidade pelo oxigênio, conforme determinado pelo quadro clínico. Os melhores ensaios de falcização envolvem a determinação do grau com que a amostra de hemoglobina se torna insolúvel ou gelatinizada quando desoxigenada (i.e., teste de solubilidade falciforme). As hemoglobinas instáveis são detectadas por sua precipitação em isopropanol ou após aquecimento a 50°C. As variantes com alta afinidade ou baixa afinidade pelo O_2 são detectadas pela quantificação da P_{50}, a pressão parcial de oxigênio em que a amostra de hemoglobina se torna 50% saturada com oxigênio. Os testes diretos para determinar a porcentagem de carboxi-hemoglobina e metemoglobina, que utilizam técnicas espectrofotométricas, podem ser realizados rapidamente, em caráter de urgência, na maioria dos laboratórios clínicos.

A avaliação laboratorial continua sendo mais um complemento, e não o único recurso diagnóstico. A melhor maneira de estabelecer o diagnóstico é com o reconhecimento de história clínica típica, achados físicos, morfologia do esfregaço de sangue periférico e anormalidades do hemograma completo (p. ex., microcitose acentuada com anemia mínima no traço talassêmico).

HEMOGLOBINAS ESTRUTURALMENTE ANORMAIS

SÍNDROMES FALCIFORMES

São causadas por uma mutação no gene da β-globina, com modificação do sexto aminoácido, substituindo o ácido glutâmico pela valina. A HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\ \mathrm{Glu}\rightarrow\mathrm{Val}}$) sofre polimerização reversível quando desoxigenada, formando uma rede gelatinosa de polímeros fibrosos que enrijecem a membrana eritrocitária, aumentam a viscosidade e causam desidratação, em virtude do extravasamento de potássio e influxo de cálcio **(Fig. 127.3)**. Essas alterações também produzem a forma de foice. As células falcêmicas perdem a flexibilidade necessária para atravessar os pequenos capilares. Possuem membranas “viscosas” alteradas, que aderem anormalmente ao endotélio das pequenas vênulas. Tais anormalidades provocam episódios imprevisíveis de vasoclusão microvascular e destruição prematura dos eritrócitos (anemia hemolítica). Ocorre hemólise devido à destruição dos eritrócitos anormais pelo baço. As células aderentes rígidas causam obstrução dos pequenos capilares e das vênulas, provocando isquemia tecidual, dor aguda e lesão gradual dos órgãos-alvo. Esse componente venoclusivo em geral caracteriza a evolução clínica. As manifestações proeminentes consistem em episódios de dor isquêmica (i.e., crises álgicas) e disfunção isquêmica ou franco infarto do baço, sistema nervoso central (SNC), ossos, articulações, fígado, rins e pulmões **(Fig. 127.3)**.

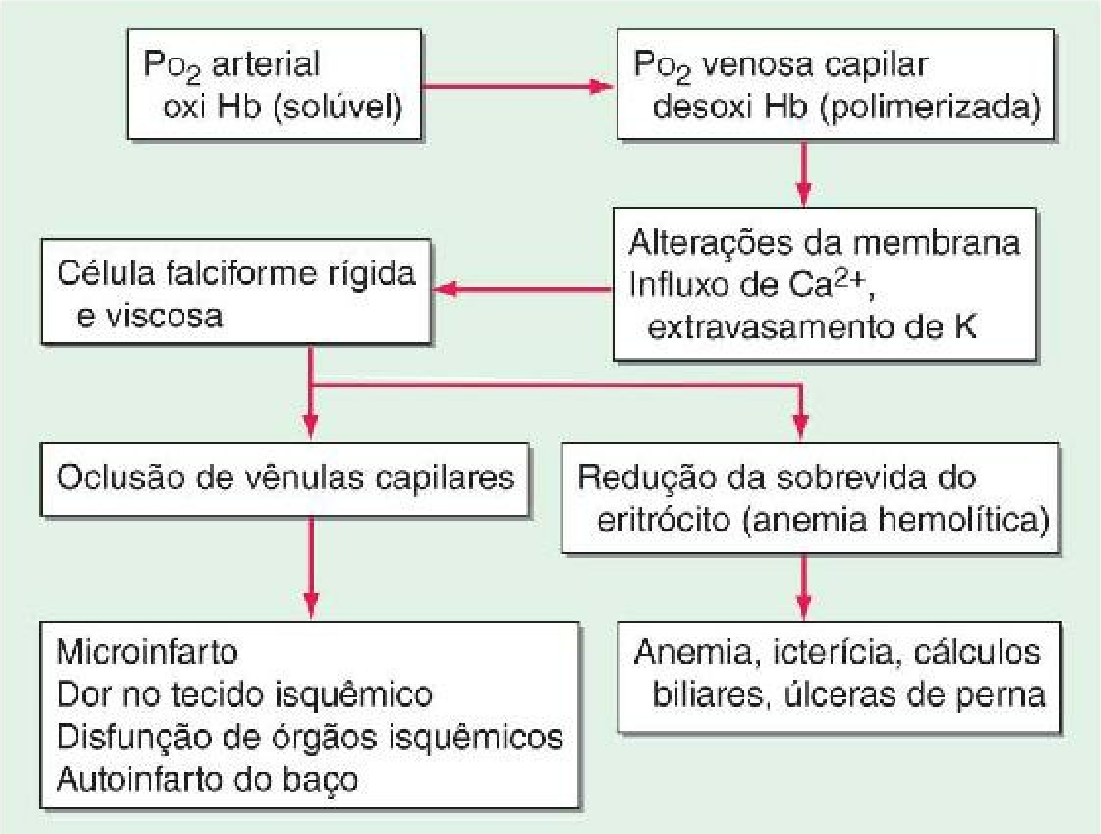
P_{O_2} arterial
oxi Hb (solúvel)
P_{O_2} venosa capilar
desoxi Hb (polimerizada)
Alterações da membrana
Influxo de Ca^{2+},
extravasamento de K
Célula falciforme rígida
e viscosa
Oclusão de vênulas capilares
Redução da sobrevida do
eritrócito (anemia hemolítica)
Microinfarto
Dor no tecido isquêmico
Disfunção de órgãos isquêmicos
Autoinfarto do baço
Anemia, icterícia, cálculos
biliares, úlceras de perna

FIGURA 127.3 Fisiopatologia da crise falciforme.

Ocorrem várias síndromes falciformes em consequência da herança da HbS de um dos progenitores e de outra hemoglobinopatia, como β-talassemia ou HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\,\mathrm{Glu}\rightarrow\mathrm{Lys}}$), do outro progenitor. A doença protótipo, a anemia falciforme, é o estado homozigoto da HbS **(Quadro 127.2)**.

QUADRO 127.2 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS HEMOGLOBINOPATIAS FALCIFORMES**

Situação	Anormalidades clínicas	Nível de hemoglobina g/L (g/dL)	VCM, fL	Eletroforese da hemoglobina
Traço falciforme	Nenhuma; hematúria indolor rara	Normal	Normal	HbS/A: 40/60
Anemia falciforme	Crises vasoclusivas com infarto do baço, cérebro, medula óssea, rim, pulmão; necrose asséptica óssea; cálculos biliares; priapismo; úlceras no tornozelo	70-100 (7-10)	80-100	HbS/A: 100/0 HbF: 2-25%
S/β°-talassemia	Crises vasoclusivas; necrose asséptica óssea	70-100 (7-10)	60-80	HbS/A: 100/0 HbF: 1-10%
S/β+-talassemia	Crises e necrose asséptica raras	100-140 (10-14)	70-80	HbS/A: 60/40
Hemoglobina	Crises e necrose asséptica raras; hematúria indolor	100-140 (10	80-100	HbS/A: 50/0

Hemoglobina SC	Crises e necrose asséptica raras, hematúria indolor	100-140 (10-14)	80-100	HbS/A: 50% HbC: 50%

Manifestações clínicas da anemia falciforme A maioria dos pacientes com síndromes falcêmicas apresenta anemia hemolítica, com hematócrito de 15 a 30% e reticulocitose significativa. Antigamente, acreditava-se que a anemia exercia efeitos protetores contra a vasoclusão ao reduzir a viscosidade sanguínea. Entretanto, a história natural e os estudos clínicos de terapia farmacológica sugerem que o *aumento* do hematócrito e a inibição da reticulocitose por *feedback* podem ser benéficos mesmo à custa de aumento na viscosidade do sangue. O papel dos reticulócitos aderentes na vasoclusão pode explicar esses efeitos paradoxais.

A granulocitose é comum. A contagem dos leucócitos pode flutuar de modo substancial e imprevisível durante e entre episódios álgicos, infecções e outras doenças intercorrentes.

A vasoclusão resulta em múltiplas manifestações. Os episódios intermitentes de vasoclusão em estruturas de tecido conectivo e musculoesqueléticas provocam isquemia que se manifesta como dor aguda e hipersensibilidade, febre, taquicardia e ansiedade. Esses episódios recorrentes, denominados *crises álgicas*, constituem a manifestação clínica mais comum. Sua frequência e gravidade variam enormemente. A dor pode surgir em quase qualquer parte do corpo e durar poucas horas até duas semanas. As crises repetidas que exigem internação (> 3 por ano) estão correlacionadas com redução da sobrevida na idade adulta, sugerindo que esses episódios estejam associados a acúmulo de lesão crônica dos órgãos-alvo. Os fatores desencadeantes consistem em infecção, febre, exercício excessivo, ansiedade, mudanças abruptas da temperatura, hipoxia ou corantes hipertônicos.

Os microinfartos repetidos podem destruir os tecidos que apresentam leitos microvasculares propensos à falcização. Assim, com frequência ocorre perda da função esplênica nos primeiros 18 a 36 meses de vida, causando suscetibilidade às infecções, em particular por pneumococos. A obstrução venosa aguda do baço (*crise de sequestro esplênico*), evento raro no início da infância, pode exigir transfusão de emergência e/ou esplenectomia para impedir a retenção do débito arterial no baço obstruído. A oclusão dos vasos da retina pode provocar hemorragia, neovascularização e descolamentos subsequentes. A necrose papilar renal sempre induz à isostenúria. A necrose renal mais disseminada acarreta insuficiência renal em adultos, constituindo uma causa tardia comum de morte. A isquemia óssea e a articular podem resultar em necrose asséptica, em particular das cabeças do fêmur ou úmero, artropatia crônica e suscetibilidade incomum à osteomielite, que pode ser causada por microrganismos como a *Salmonella*, raramente encontrados em outros contextos. A *síndrome da mão e pé* decorre de infartos dolorosos dos dedos e dactilite. O acidente vascular encefálico (AVE) é particularmente comum em crianças; um pequeno subgrupo tende a sofrer episódios repetidos. Ele é menos comum em adultos e, com frequência, é hemorrágico. Uma complicação particularmente dolorosa em homens é o priapismo, devido ao infarto dos tratos venosos de saída do pênis, sendo a impotência permanente uma consequência frequente. As úlceras crônicas das pernas provavelmente surgem por isquemia na circulação distal e infecção secundária.

A *síndrome torácica aguda* constitui uma manifestação distinta, caracterizada por dor torácica, taquipneia, febre, tosse e dessaturação da oxigenação arterial. Pode simular pneumonia, embolia pulmonar, infarto e embolia da medula óssea, isquemia miocárdica ou infarto pulmonar *in situ*. Acredita-se que a síndrome torácica aguda possa refletir falcização *in situ* nos pulmões, produzindo dor e disfunção pulmonar temporária. Com frequência, é difícil ou mesmo impossível distinguir a síndrome torácica aguda de outros distúrbios. Infarto pulmonar e pneumonia são as afecções subjacentes ou concomitantes mais frequentes em pacientes com tal síndrome. Os episódios repetidos de dor torácica aguda estão correlacionados com redução da sobrevida. Nos casos agudos, a redução da saturação arterial de oxigênio é especialmente grave, visto que promove a falcização em escala maciça. As crises pulmonares crônicas, agudas ou subagudas causam hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, constituindo uma causa cada vez mais comum de morte à medida que o paciente sobrevive por mais tempo. Existe considerável controvérsia sobre o possível papel desempenhado pela HbS plasmática livre na remoção do dióxido de nitrogênio (NO_2), elevando, assim, o tônus vascular pulmonar. Ensaios clínicos com sildenafila para restaurar os níveis de NO_2 foram interrompidos, devido aos efeitos adversos.

A lesão subaguda e crônica do SNC na ausência de AVE franco constitui um fenômeno lamentavelmente comum, que começa no início da infância. As modernas técnicas de exame de imagem funcional demonstraram uma disfunção da circulação, devido a uma provável vasculopatia falciforme do SNC; essas alterações correlacionam-se com uma série de anormalidades cognitivas e comportamentais observadas em crianças e adultos jovens. É importante estar atento para essas alterações frequentemente sutis, visto que elas podem complicar o tratamento clínico ou podem ser interpretadas de maneira incorreta como comportamentos de um “paciente difícil”.

As síndromes falciformes são notáveis por sua heterogeneidade clínica. Alguns pacientes permanecem praticamente assintomáticos até a idade adulta ou mesmo no decorrer dela, enquanto outros sofrem crises repetidas que exigem internação desde o início da infância. Os pacientes com talassemia falciforme e anemia falciforme-HbE tendem a apresentar sintomas semelhantes e ligeiramente mais discretos, talvez devido aos efeitos favoráveis da produção de outras hemoglobinas no eritrócito. A hemoglobinopatia SC, uma das variantes mais comuns da anemia falciforme, com frequência se caracteriza por graus menores de anemia hemolítica e maior tendência ao desenvolvimento de retinopatia, bem como necrose asséptica dos ossos. Entretanto, na maioria dos aspectos, as manifestações clínicas assemelham-se às da anemia falciforme. Na verdade, algumas variantes raras da hemoglobina agravam o fenômeno de falcização.

A variabilidade clínica em diferentes pacientes que herdam a mesma mutação causadora de doença (hemoglobina falciforme) fez a anemia falciforme se tornar o foco de esforços para identificar polimorfismos genéticos modificadores em outros genes, como possíveis responsáveis pela heterogeneidade. A complexidade dos dados obtidos até o momento diminuiu a expectativa de que a análise ampla de genoma possa produzir perfis individuais capazes de prever a evolução clínica de um paciente. Apesar disso, surgiram vários padrões interessantes dessas análises de modificação genética. Por exemplo, os genes que afetam a resposta inflamatória ou a expressão de citocinas parecem candidatos à modificação. Os genes que afetam a regulação da transcrição dos linfócitos podem estar envolvidos.

Manifestações clínicas do traço falcêmico O traço falcêmico com frequência é assintomático. A anemia e as crises álgicas são raras. Um sintoma incomum, porém altamente distinto, é a hematúria indolor, que ocorre frequentemente em adolescentes do sexo masculino, talvez em consequência de necrose papilar. A isostenúria é a manifestação mais comum do mesmo processo. Foi relatada descamação das papilas, com obstrução ureteral, assim como casos isolados de falcização maciça ou morte súbita, devido à exposição do indivíduo a grandes altitudes ou extremos de exercício e desidratação. A recomendação é evitar a desidratação ou o estresse físico extremo.

Diagnóstico Deve-se suspeitar da presença de síndrome falciforme com base na anemia hemolítica, na morfologia dos eritrócitos **(Fig. 127.4)** e nos episódios intermitentes de dor isquêmica. O diagnóstico é confirmado por eletroforese da hemoglobina, espectroscopia de massa e testes de falcização já discutidos. A minuciosa caracterização do exato perfil da hemoglobina do paciente é importante, porque a talassemia falciforme e a doença da hemoglobina SC têm prognósticos ou manifestações clínicas distintas. Em geral, o diagnóstico é estabelecido na infância, mas alguns pacientes, com frequência com estado heterozigoto composto, só desenvolvem sintomas após o início da puberdade, durante a gravidez ou no início da idade adulta. A determinação do genótipo dos familiares e parceiros potenciais é essencial para o aconselhamento genético. Os detalhes da história da infância estabelecem o prognóstico e a necessidade de terapias agressivas ou experimentais. Os fatores associados ao aumento da morbidade e à redução da sobrevida consistem em mais de três crises por ano que exigem a internação do paciente, neutrofilia crônica, história de sequestro esplênico ou síndrome da mão e pé, bem como segundo episódio de síndrome torácica aguda. Os pacientes com história de AVE apresentam maior risco de sofrer episódios repetidos e necessitam de exsanguineotransfusão parcial e de monitoração particularmente rigorosa com estimativas do fluxo carotídeo pelo Doppler. Os pacientes com episódios graves ou repetidos de síndrome torácica aguda podem precisar de transfusão pelo resto da vida, com exsanguineotransfusões parciais, se possível.

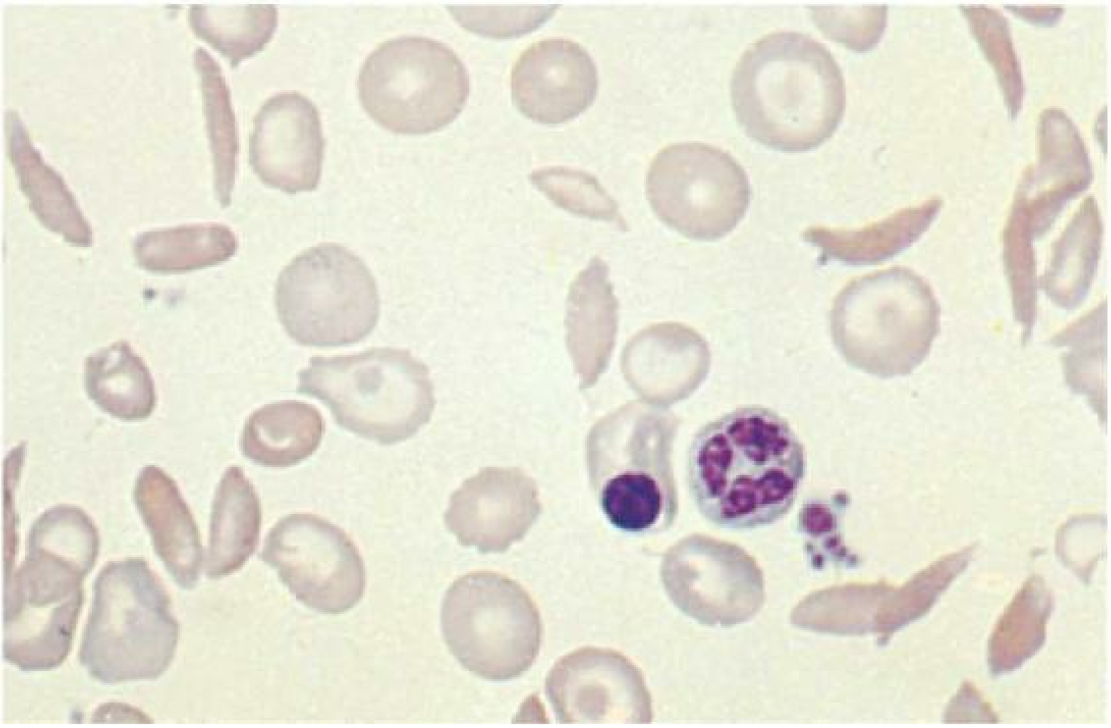

FIGURA 127.4 Anemia falciforme. Os eritrócitos alongados e em forma de crescente vistos nesse esfregaço representam células irreversivelmente falcizadas circulantes. São também observadas células em alvo e uma hemácia nucleada.

TRATAMENTO SÍNDROMES FALCIFORMES

Os pacientes com síndromes falciformes necessitam de assistência contínua. A familiaridade com o padrão dos sintomas proporciona a melhor defesa contra o uso excessivo do pronto-socorro e de internação e a dependência de narcóticos. Outras medidas preventivas incluem exames regulares com lâmpada de fenda para monitorar o desenvolvimento de retinopatia, profilaxia apropriada com antibióticos para os pacientes esplenectomizados durante procedimentos dentários ou outros procedimentos invasivos, e hidratação oral vigorosa durante os períodos de exercício extremo ou sua antecipação, exposição ao calor ou frio, estresse emocional ou infecção. As vacinas contra pneumococos e *Haemophilus influenzae* são menos eficazes nos indivíduos esplenectomizados. Por conseguinte, os pacientes com anemia falciforme devem ser vacinados no início da vida.

O controle das crises álgicas agudas inclui hidratação vigorosa, avaliação completa das causas subjacentes (como infecção) e analgesia agressiva administrada com prescrição permanente e/ou bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP). A morfina (0,1-0,15 mg/kg a cada 3-4 h) deve ser usada para controlar a dor intensa. A dor óssea também pode responder ao cetorolaco (dose inicial de 30-60 mg; a seguir, 15-30 mg a cada 6-8 h). A inalação de óxido nitroso pode proporcionar o alívio da dor a curto prazo, mas é preciso ter muita cautela para evitar a hipoxia e a depressão respiratória. O óxido nitroso também aumenta a afinidade pelo O_2, reduzindo o transporte de O_2 para os tecidos. Seu uso só deve ser efetuado por especialistas. Muitas crises podem ser controladas no lar com hidratação e analgesia oral. O uso do pronto-socorro deve ser reservado para os sintomas particularmente graves ou as circunstâncias em que há forte suspeita de outros processos, como, infecção. Deve-se administrar oxigênio nasal, quando apropriado, para proteger a saturação arterial. A maioria das crises desaparece em 1 a 7 dias. A transfusão sanguínea deve ser reservada para os casos extremos, pois não diminui a duração da crise.

Não existem testes definitivos para o diagnóstico da crise álgica aguda. Para um bom controle, é essencial uma abordagem que reconheça o fato de que a maioria dos pacientes que se queixam de sintomas de crise realmente apresenta uma crise ou outro problema clínico importante. A avaliação diagnóstica minuciosa à procura de causas subjacentes é fundamental, embora raramente sejam encontradas. Em adultos, deve-se considerar a possibilidade de necrose asséptica ou artropatia falciforme, em particular se a dor e a imobilidade se tornarem repetidas ou crônicas em um único local. Os anti-inflamatórios não esteroides costumam ser eficazes para a artropatia da anemia falciforme.

A síndrome torácica aguda é uma emergência clínica que pode exigir internação em unidade de terapia intensiva. A hidratação deve ser cuidadosamente monitorada para evitar o desenvolvimento de edema pulmonar, e a oxigenoterapia deve ser particularmente vigorosa para proteger a saturação arterial. A avaliação diagnóstica quanto a pneumonia e embolia pulmonar deve ser minuciosa, visto que podem ocorrer com sintomas atípicos. As intervenções fundamentais incluem transfusão para manter um hematócrito > 30 e exsanguineotransfusão de emergência se houver queda da saturação arterial para < 90%. Como os pacientes com a síndrome falciforme sobrevivem cada vez mais até a quinta e a sexta década de vida, a insuficiência renal terminal e a hipertensão pulmonar estão se tornando causas de morbidade terminal cada vez mais proeminentes. A miocardiopatia falciforme e/ou a doença arterial coronariana prematura podem comprometer a função cardíaca nos anos subsequentes. Os pacientes com anemia falciforme têm recebido transplante de rim, mas em geral apresentam aumento na frequência e na gravidade das crises, possivelmente devido a aumento da infecção em consequência da imunossupressão.

O avanço mais significativo no tratamento da anemia falciforme foi a introdução da hidroxiureia como base da terapia para os pacientes com sintomas graves. A hidroxiureia (10-30 mg/kg/dia) aumenta a hemoglobina fetal e também pode exercer efeitos benéficos sobre a hidratação dos eritrócitos, aderência à parede vascular e supressão das contagens dos granulócitos e reticulócitos; a dose deve ser titulada para manter uma contagem dos leucócitos entre 5.000 e 8.000 células/µL. Os leucócitos e os reticulócitos podem desempenhar um papel importante na patogênese da crise falciforme, podendo sua supressão ser um importante efeito benéfico da terapia com hidroxiureia.

Deve-se considerar o uso da hidroxiureia em pacientes que sofrem episódios repetidos de síndrome torácica aguda ou mais de três crises por ano, exigindo internação. A utilidade desse agente na redução da incidência de outras complicações (priapismo, retinopatia) encontra-se em fase de avaliação, assim como os efeitos colaterais a longo prazo. Todavia, até o momento, foi documentado um risco mínimo de discrasias da medula óssea ou outras neoplasias. A hidroxiureia oferece amplos benefícios à maioria dos pacientes cuja doença é grave o suficiente para comprometer seu estado funcional e pode melhorar a sobrevida. Os níveis de HbF aumentam em poucos meses na maioria dos pacientes.

O agente antitumoral 5-azacitidina foi o primeiro que demonstrou elevar a HbF. Nunca alcançou uso disseminado devido à preocupação quanto à sua toxicidade aguda e carcinogênese. Contudo, a administração de baixas doses do agente relacionado, a 5-desoxiazacitidina (decitabina), pode elevar os níveis de HbF com toxicidade mais aceitável.

O transplante de medula óssea pode proporcionar a cura definitiva, porém sabe-se que é eficaz e seguro apenas em crianças. Ensaios clínicos que estudaram esquemas de condicionamento parcialmente mieloablativos (“minitransplantes”) tendem a sustentar o uso mais disseminado dessa modalidade em pacientes com idade mais avançada. Os aspectos do prognóstico que justificam um transplante de medula óssea incluem presença de crises repetidas no início da vida, contagem elevada dos neutrófilos ou desenvolvimento da síndrome da mão e pé. As crianças que apresentam risco de AVE podem ser identificadas atualmente mediante o uso de técnicas de ultrassonografia com Doppler. A exsanguineotransfusão profilática parece reduzir significativamente o risco de AVE nessa população. As crianças que sofrem AVE devem ser mantidas durante pelo menos 3 a 5 anos em um programa de exsanguineotransfusão vigorosa, pois o risco de AVE é extremamente alto.

A terapia gênica para a anemia falciforme está sendo intensamente investigada, mas até o momento não há medidas seguras. O desenvolvimento de métodos mais recentes de correção direta de genes *in situ* (p. ex., nucleases em dedo de zinco ou tecnologia "CRISPR" [repetições palindrômicas curtas regularmente interespaçadas e agrupadas, de *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*]) poderá ter aplicação clínica nesses pacientes. Métodos experimentais de desrepressão da HbF por meio de interferência com Bcl11a também estão sendo explorados.

HEMOGLOBINAS INSTÁVEIS

As substituições de aminoácidos que reduzem a solubilidade ou que aumentam a suscetibilidade à oxidação resultam em hemoglobinas instáveis que precipitam, formando corpúsculos de inclusão que lesionam a membrana do eritrócito. As mutações representativas são as que interferem nos pontos de contato entre as subunidades α e β (p. ex., Hb Philly [$\beta^{35\text{Tyr}\rightarrow\text{Phe}}$]), alteram os segmentos helicoidais (p. ex., Hb Genova [$\beta^{28\text{Leu}\rightarrow\text{Pro}}$]), ou rompem interações das bolsas hidrofóbicas das subunidades de globina com o heme (p. ex., Hb Köln [$\beta^{98\text{Val}\rightarrow\text{Met}}$]) **(Quadro 127.3)**. As inclusões, denominadas *corpúsculos de Heinz*, podem ser clinicamente detectadas mediante coloração com corantes supravitais, como o cristal violeta. A remoção dessas inclusões pelo baço resulta em células rígidas e escavadas com tempo de sobrevida encurtado, ocasionando anemia hemolítica de gravidade variável que às vezes exige suporte transfusional crônico. A esplenectomia pode ser necessária para corrigir a anemia. As úlceras de perna e a doença prematura da vesícula biliar em virtude da carga de bilirrubina constituem estigmas frequentes.

As hemoglobinas instáveis ocorrem de modo esporádico, em geral por novas mutações espontâneas. Os heterozigotos costumam ser sintomáticos, devido ao possível desenvolvimento de uma carga significativa de corpúsculos de Heinz, mesmo quando a variante instável responde apenas por parte da hemoglobina total. As hemoglobinas instáveis sintomáticas tendem a ser variantes da β-globina, pois as mutações esporádicas que só afetam um dos quatro alelos da globina α produziriam apenas 20 a 30% de hemoglobina anormal.

HEMOGLOBINAS COM AFINIDADE ALTERADA PELO OXIGÊNIO

As *hemoglobinas de alta afinidade* (p. ex., Hb Yakima [$\beta^{99\text{Asp}\rightarrow\text{His}}$]) ligam-se ao oxigênio mais rapidamente, porém liberam uma menor quantidade de O_2 aos tecidos na presença de níveis capilares normais de Po_2 **(Fig. 127.2)**. Em consequência, ocorre hipoxia tecidual leve, estimulando a produção de eritrócitos e a eritrocitose **(Quadro 127.3)**. Nos casos extremos, o hematócrito pode atingir 60 a 65%, aumentando a viscosidade sanguínea e ocasionando sintomas típicos (cefaleia, sonolência ou tontura). A flebotomia pode ser necessária. As mutações típicas alteram as interações dentro da bolsa do heme ou desorganizam o efeito Bohr ou o local da ligação de sal. As mutações que comprometem a interação da HbA com o 2,3-BPG podem aumentar a afinidade pelo O_2, visto que a ligação ao 2,3-BPG diminui a afinidade pelo O_2.

QUADRO 127.3 **HEMOGLOBINAS ANORMAIS REPRESENTATIVAS COM ALTERAÇÃO DA SÍNTESE OU DA FUNÇÃO**

Designação	Mutação	População	Principais efeitos clínicos[a]
Falciforme ou S	$\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$	Africana	Anemia, infartos isquêmicos
C	$\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$	Africana	Anemia discreta; interage com a HbS
E	$\beta^{26\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenótipo talassêmico
Köln	$\beta^{98\text{Val}\rightarrow\text{Met}}$	Esporádica	Anemia hemolítica, corpúsculos de Heinz quando esplenectomizados
Yakima	$\beta^{99\text{Asp}\rightarrow\text{His}}$	Esporádica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102\text{Asn}\rightarrow\text{Lys}}$	Esporádica	Anemia discreta
M Iwata	$\beta^{87\text{His}\rightarrow\text{Tyr}}$	Esporádica	Metemoglobinemia

[a] Ver detalhes no texto.

As *hemoglobinas de baixa afinidade* (p. ex., Hb Kansas [$\beta^{102\text{Asn}\rightarrow\text{Lys}}$]) ligam-se a uma quantidade suficiente de oxigênio nos pulmões, apesar de sua menor afinidade pelo oxigênio, até alcançar uma saturação quase completa. Nas tensões capilares de oxigênio, perdem quantidades suficientes de oxigênio para manter a homeostase com hematócrito baixo **(Fig. 127.2)** (*pseudoanemia*). A dessaturação da hemoglobina capilar também pode ser suficiente para provocar cianose clinicamente aparente. Apesar desses achados, os pacientes em geral não necessitam de tratamento específico.

METEMOGLOBINEMIAS

A metemoglobina é produzida pela oxidação do ferro do heme ao estado férrico, causando uma coloração marrom fosco azulada típica que lembra a cianose. Ela tem afinidade tão elevada pelo oxigênio que praticamente nenhum oxigênio é liberado. Os níveis > 50 a 60% costumam ser fatais.

A metemoglobinemia congênita surge em decorrência de mutações da globina que estabilizam o ferro no estado férrico (p. ex., HbM Iwata [$\alpha^{87\text{His}\rightarrow\text{Tyr}}$]) **(Quadro 127.3)**, ou de mutações que comprometem as enzimas que reduzem a metemoglobina a hemoglobina (p. ex., metemoglobina-redutase, NADP-diaforase). A metemoglobinemia adquirida é causada por toxinas que oxidam o ferro do heme, notavelmente compostos que contenham nitrato e nitrito, incluindo fármacos de uso comum em cardiologia e anestesiologia.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOGLOBINAS INSTÁVEIS, HEMOGLOBINAS DE ALTA AFINIDADE E METEMOGLOBINEMIA

Deve-se suspeitar de *variantes instáveis da hemoglobina* em pacientes com anemia hemolítica não imune, icterícia, esplenomegalia ou doença prematura do trato biliar. Em geral, a hemólise grave manifesta-se durante a lactância na forma de icterícia ou anemia neonatais. Os casos mais leves podem manifestar-se na idade adulta com anemia ou apenas na forma de reticulocitose inexplicada, hepatoesplenomegalia, doença prematura do trato biliar ou úlceras de perna. É comum a ocorrência de mutação espontânea, podendo não haver história familiar de anemia. Com frequência, o esfregaço de sangue periférico revela anisocitose, células abundantes com inclusões pontilhadas e formas irregulares (i.e., poiquilocitose).

Os dois testes mais apropriados para estabelecer o diagnóstico das hemoglobinas instáveis são a preparação dos corpúsculos de Heinz e o teste do isopropanol ou de estabilidade ao calor. Muitas variantes de Hb instáveis são eletroforeticamente silenciosas. A obtenção de eletroforese normal não exclui o diagnóstico. A espectroscopia de massa ou a análise gênica direta estabelecem um diagnóstico definitivo.

Os pacientes gravemente acometidos podem necessitar de suporte transfusional durante os três primeiros anos de vida, visto que a esplenectomia antes dessa idade está associada a um déficit imune significativamente maior. Em geral, a esplenectomia é eficaz posteriormente; entretanto, alguns pacientes podem necessitar de suporte transfusional durante toda a vida. Após a esplenectomia, os pacientes podem desenvolver colelitíase e úlceras de perna, estados hipercoaguláveis e suscetibilidade à sepse fulminante. A esplenectomia deve ser evitada ou adiada, a não ser que constitua a única alternativa. A precipitação das hemoglobinas instáveis é agravada pelo estresse oxidativo, como infecções e agentes antimaláricos, cujo uso deve ser evitado sempre que possível.

Deve-se suspeitar de *variantes de hemoglobina com alta afinidade pelo O_2* em pacientes com eritrocitose. O melhor teste para confirmação consiste na determinação da P_{50}. A presença de hemoglobina com alta afinidade pelo O_2 provoca um desvio significativo para a esquerda (i.e., menor valor numérico de P_{50}); outras condições passíveis de causar confusão, como tabagismo ou exposição ao monóxido de carbono, também podem reduzir a P_{50}.

As hemoglobinas de alta afinidade com frequência são assintomáticas; o rubor ou a pletora podem constituir sinais indicadores. Quando o hematócrito se aproxima de 60%, podem surgir sintomas de alta viscosidade do sangue e fluxo lento (cefaleia, letargia, tontura, etc.). Esses indivíduos podem beneficiar-se de flebotomia criteriosa.

A eritrocitose representa uma tentativa apropriada de compensar o transporte reduzido de oxigênio pela variante anormal. A flebotomia excessiva pode estimular um aumento da eritropoiese ou agravar os sintomas ao impedir esse mecanismo compensatório. O princípio orientador da flebotomia deve ser melhorar o transporte de oxigênio ao reduzir a viscosidade do sangue e aumentar o fluxo sanguíneo, mais do que restaurar o hematócrito normal. A deficiência de ferro modesta induzida pela flebotomia pode ajudar no controle.

Deve-se considerar a possibilidade de *hemoglobinas de baixa afinidade* em pacientes com cianose ou hematócrito baixo, sem outra razão aparente após avaliação minuciosa. O teste da P_{50} confirma o diagnóstico. O aconselhamento e a tranquilização do paciente são as intervenções de escolha.

Deve-se suspeitar da presença de *metemoglobina* em pacientes com sintomas hipóxicos, que têm aspecto cianótico, mas que apresentam uma PaO_2 alta o suficiente, de modo que a hemoglobina esteja totalmente saturada com oxigênio. Uma história de ingestão de nitrito ou outros oxidantes nem sempre é obtida; algumas exposições podem ser inaparentes para o paciente, enquanto outras podem resultar de tentativas de suicídio. A aparência barrenta típica do sangue recém-coletado pode constituir um indício fundamental. O melhor exame complementar é o ensaio de metemoglobina, em geral disponível em situações de emergência.

Com frequência, a metemoglobinemia provoca sintomas de isquemia cerebral com níveis > 15%; níveis > 60% costumam ser letais. A injeção intravenosa de 1 mg/kg de azul de metileno é uma terapia de emergência eficaz. Os casos mais leves e o acompanhamento dos casos graves podem ser tratados com azul de metileno por via oral (60 mg, 3-4×/dia) ou ácido ascórbico (300-600 mg/dia).

SÍNDROMES TALASSÊMICAS

São distúrbios hereditários da biossíntese das α e β-globinas. O suprimento reduzido de globinas diminui a produção de tetrâmeros de hemoglobina, causando hipocromia e microcitose. Ocorre acúmulo desequilibrado das subunidades α e β, visto que a síntese das globinas não afetadas prossegue em velocidade normal. O acúmulo não equilibrado das cadeias domina o fenótipo clínico. A gravidade clínica varia amplamente, de acordo com o grau de comprometimento da síntese da globina afetada, a alteração na síntese das outras cadeias de globina e a co-herança de outros alelos anormais da globina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS SÍNDROMES β-TALASSÊMICAS

As mutações que causam a talassemia podem afetar qualquer etapa na via de expressão dos genes da globina: transcrição, processamento do precursor do mRNA, tradução e metabolismo pós-tradução da cadeia polipeptídica da β-globina. As formas mais comuns surgem de mutações que afetam o *splicing* do mRNA precursor ou que interrompem prematuramente a tradução do mRNA.

A hipocromia e a microcitose caracterizam todas as formas de β-talassemia, devido às quantidades reduzidas dos tetrâmeros de hemoglobina (Fig. 127.5). Nos heterozigotos (traço da β-talassemia), é a única anormalidade observada. A anemia é mínima. Nos estados homozigotos mais graves, o acúmulo desequilibrado das α e β-globinas leva ao acúmulo de cadeias α não pareadas altamente insolúveis. Essas cadeias formam corpúsculos de inclusão tóxicos, que matam os eritrócitos em desenvolvimento na medula óssea. Alguns dos proeritroblastos que estão iniciando a maturação eritroide sobrevivem. Os eritrócitos que sobrevivem transportam uma carga de corpúsculos de inclusão que são detectados no baço, reduzindo o tempo de sobrevida dos eritrócitos e ocasionando anemia hemolítica grave. A consequente anemia profunda estimula a liberação de eritropoetina e a hiperplasia eritroide compensatória, porém a resposta da medula óssea é sabotada pela eritropoiese ineficaz. A anemia persiste. A hiperplasia eritroide pode tornar-se exuberante e produzir massas de tecido eritropoético extramedular no fígado e no baço.

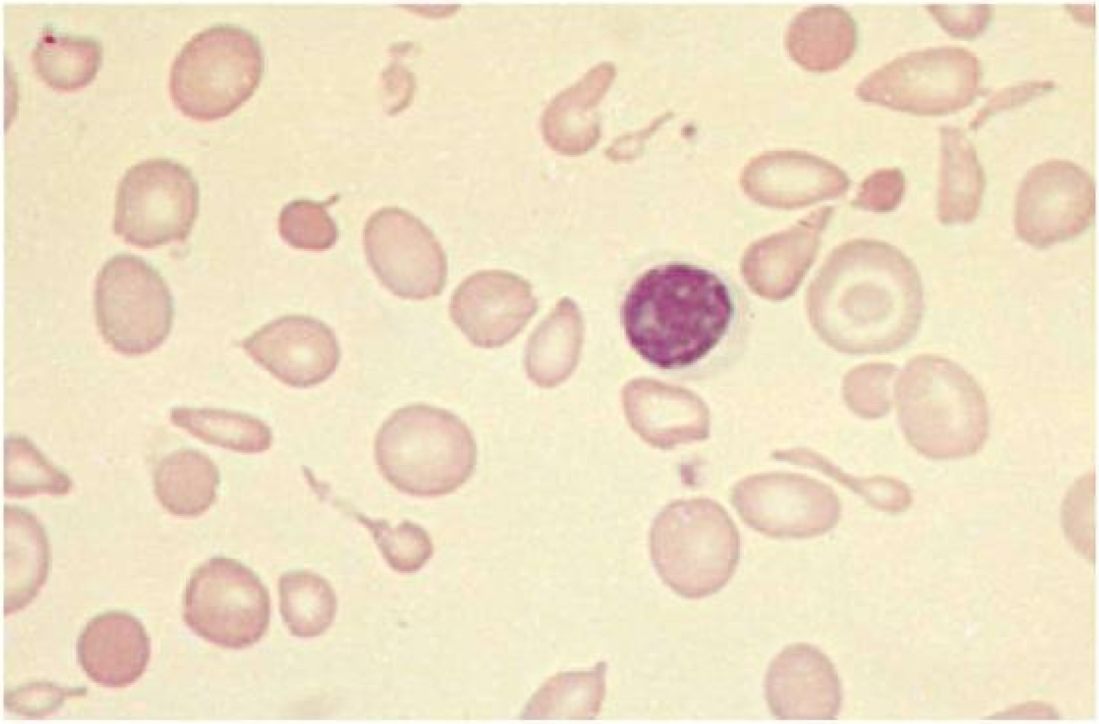

FIGURA 127.5 β-talassemia intermédia. São vistos eritrócitos microcíticos e hipocrômicos que lembram os da anemia ferropriva grave. Observam-se muitos eritrócitos elípticos e em forma de gota.

A expansão maciça da medula óssea desorganiza o crescimento e o desenvolvimento. As crianças adquirem uma face de “esquilo” típica em virtude da hiperplasia medular do maxilar e protuberância frontal. Pode ocorrer adelgaçamento, bem como fratura patológica dos ossos longos e das vértebras, devido à invasão cortical por elementos eritroides, além de atraso acentuado do crescimento. A anemia hemolítica provoca hepatoesplenomegalia, úlceras de perna, cálculos biliares e insuficiência cardíaca congestiva de alto débito. O recrutamento dos recursos calóricos para sustentar a eritropoiese resulta em inanição, suscetibilidade a infecções, disfunção endócrina e, nos casos mais graves, morte durante a primeira década de vida. As transfusões crônicas de hemácias melhoram o transporte de oxigênio, suprimem a eritropoiese ineficaz excessiva e prolongam a vida; todavia, os efeitos colaterais inevitáveis, notadamente a sobrecarga de ferro, em geral tornam-se fatais por volta dos 30 anos.

A gravidade é altamente variável. Os fatores moduladores conhecidos são os que melhoram a quantidade de inclusões de α-globina não pareada. Os alelos associados a defeitos mais leves de síntese e a co-herança do traço da α-talassemia reduzem a gravidade clínica ao diminuírem o acúmulo de α-globina em excesso. A HbF persiste em vários graus nas β-talassemias. As cadeias de genes da globina γ podem substituir as cadeias β, gerando mais hemoglobina e reduzindo a quantidade de inclusões da α-globina. Os termos β-*talassemia major* e *β-talassemia intermédia* são utilizados para refletir a heterogeneidade clínica. Os pacientes com β-talassemia *major* necessitam de suporte transfusional intensivo para sobreviver. Os pacientes com β-talassemia intermédia apresentam um fenótipo um pouco mais leve e podem sobreviver sem transfusão. As designações β-*talassemia minor* e *traço da β-talassemia* descrevem os heterozigotos assintomáticos para β-talassemia.

SÍNDROMES TALASSÊMICAS

As quatro α-talassemias clássicas, de ocorrência mais comum em asiáticos, são o traço da α-talassemia 2, com a deleção de um dos quatro *loci* da α-globina; o traço da α-1, com a deleção de dois *loci*; a doença da HbH, com a deleção de três *loci*, e a hidropsia fetal com Hb Barts, com a deleção dos quatro *loci* **(Quadro 127.4)**. Existem também formas de α-talassemia sem deleção.

QUADRO 127.4 **AS α-TALASSEMIAS**

Condição	Hemoglobina A (%)	Hemoglobina H (β4) (%)	Nível de hemoglobina g/L (g/dL)	VCM, fL
Normal	97	0	150 (15)	90
Talassemia silenciosa: −α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Traço talassêmico: −α/−α homozigoto α-thal-2[a] ou −−/αα heterozigoto α-thal-1[a]	85-95	Inclusões eritrocitárias raras	120-130 (12-13)	70-80

Doença da hemoglobina H: – –/– α heterozigoto α-thal-1/ α-thal-2	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidropsia fetal: ––/–– homozigoto α-thal-1	0	5-10[b]	Fatal *in utero* ou ao nascimento	

[a] Quando ambos os alelos α em um cromossomo sofrem deleção, o *locus* é denominado α-thal-1; quando apenas um único alelo α em um cromossomo apresenta deleção, o *locus* é denominado α-thal-2.

[b] 90 a 95% da hemoglobina consistem em hemoglobina Barts (tetrâmeros de cadeias γ).

O traço da α-*talassemia 2* é um estado de portador silencioso. O traço da α-*talassemia 1* assemelha-se à β-talassemia *minor*. A prole duplamente heterozigota para α-talassemia 2 e α-talassemia 1 exibe um fenótipo mais grave, denominado *doença da HbH*. A heterozigosidade para uma deleção que remove ambos os genes do mesmo cromossomo (deleção *cis*) é comum em indivíduos asiáticos e da região do Mediterrâneo, assim como a homozigosidade para a α-talassemia 2 (deleção *trans*). Ambas provocam hipocromia e microcitose assintomáticas.

Na *doença da HbH*, a produção de HbA é apenas 25 a 30% do normal. O feto acumula algumas cadeias β não pareadas (Hb Barts; tetrâmeros de cadeia γ). Nos adultos, as cadeias β não pareadas se acumulam e são solúveis o suficiente para formar tetrâmeros β_4, denominados HbH. A HbH forma poucas inclusões nos eritroblastos e precipitados nos eritrócitos circulantes. Os pacientes com a doença da HbH apresentam talassemia intermédia, que se caracteriza por anemia hemolítica moderadamente grave, porém com eritropoiese ineficaz mais leve. É comum a sobrevida do paciente até a meia-idade sem necessidade de transfusão.

O estado homozigoto para a deleção *cis* da α-talassemia 1 (hidropsia fetal) resulta em ausência total da síntese da α-globina. Não ocorre a produção de qualquer hemoglobina fisiologicamente útil após o estágio embrionário. O excesso de globina y forma tetrâmeros, denominados *Hb Barts* (y_4), que têm afinidade muito alta pelo oxigênio. Essa hemoglobina quase não libera O_2 para os tecidos fetais, causando asfixia tecidual, edema (hidropsia fetal), insuficiência cardíaca congestiva e morte *in utero*. O traço da α-talassemia 2 é comum (15-20%) entre afrodescendentes. Entretanto, a deleção *cis* da α-talassemia 1 quase nunca é observada. Por conseguinte, a α-talassemia 2 e a forma *trans* da α-talassemia 1 são muito comuns, enquanto a doença da HbH e a hidropsia fetal são raras.

Sabe-se, há algum tempo, que alguns pacientes com mielodisplasia ou eritroleucemia produzem clones de eritrócitos que contêm HbH. Esse fenômeno deve-se a mutações na via ATRX, que afetam a LCR do grupo de genes da α-globina.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS TALASSEMIAS

O diagnóstico da β-talassemia *major* é facilmente estabelecido durante a infância, com base na presença de anemia grave, acompanhada dos sinais característicos de eritropoiese ineficaz maciça: hepatoesplenomegalia, microcitose profunda, esfregaço sanguíneo característico **(Fig. 127.5)** e níveis elevados de HbF, HbA_2 ou ambas. Muitos pacientes necessitam de terapia crônica de hipertransfusão com a finalidade de manter um hematócrito de pelo menos 27 a 30%, de modo a suprimir a eritropoiese. A esplenectomia é indispensável se a necessidade de transfusão anual (volume de hemácias por quilograma do peso corporal por ano) aumentar em > 50%. Os suplementos de ácido fólico podem ser úteis. Aconselha-se a vacinação com Pneumovax, prevendo uma futura esplenectomia, bem como monitoração rigorosa à procura de infecção, úlceras de perna e doença do trato biliar. Muitos pacientes desenvolvem deficiências endócrinas em consequência da sobrecarga de ferro. É necessário proceder a uma avaliação endócrina precoce à procura de intolerância à glicose, disfunção da tireoide e início tardio da puberdade ou do surgimento das características sexuais secundárias.

Os pacientes com β-talassemia intermédia exibem estigmas semelhantes, mas podem sobreviver sem hipertransfusão crônica. O tratamento representa particularmente um desafio, visto que diversos fatores podem agravar a anemia, incluindo infecção, início da puberdade, além do desenvolvimento de esplenomegalia e hiperesplenismo. Alguns pacientes podem se beneficiar posteriormente da esplenectomia. A expansão da massa eritrocitária pode causar absorção excessiva do ferro da dieta e hemossiderose, mesmo sem transfusão. Alguns pacientes acabam ficando dependentes de transfusão.

A β-talassemia *minor* (i.e., traço talassêmico) em geral manifesta-se na forma de microcitose profunda e hipocromia com células em alvo, porém com anemia apenas mínima ou discreta. Raramente, o volume corpuscular médio é >75 fL, e o hematócrito é < 30 a 33%. Classicamente, a análise da hemoglobina revela elevação da HbA_2 (3,5-7,5%); entretanto, algumas formas estão associadas a HbA_2 normal e/ou HbF elevada. O aconselhamento genético e a orientação do paciente são essenciais. Os pacientes com o traço da β-talassemia devem ser advertidos de que seu quadro hematológico se assemelha ao da deficiência de ferro, podendo-se estabelecer um diagnóstico incorreto. Devem evitar o uso empírico de ferro; contudo, pode ocorrer deficiência de ferro durante a gravidez ou em consequência de sangramento crônico, exigindo terapia de reposição.

Os indivíduos com traço da α-talassemia podem exibir hipocromia e microcitose leves, em geral sem anemia. Os níveis de HbA_2 e de HbF estão normais. Em geral, tais indivíduos só necessitam de aconselhamento genético. A doença da HbH assemelha-se à β-talassemia intermédia, com a complicação adicional de que a molécula de HbH se comporta como uma hemoglobina moderadamente instável. Os pacientes com doença da HbH deverão ser submetidos a esplenectomia, se houver desenvolvimento de anemia excessiva ou necessidade de transfusão. É preciso evitar os fármacos oxidativos. Pode ocorrer sobrecarga de ferro que leva à morte os pacientes mais gravemente acometidos.

PREVENÇÃO

O diagnóstico pré-natal das síndromes talassêmicas já está disponível em ampla escala. O diagnóstico do DNA baseia-se na amplificação do DNA fetal pela reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*); a amostra é obtida por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas, seguidas de hibridização para sondas de oligonucleotídeos específicas de alelos ou sequenciamento direto do DNA.

VARIANTES ESTRUTURAIS TALASSÊMICAS

As variantes estruturais talassêmicas caracterizam-se por síntese defeituosa e estrutura anormal.

HEMOGLOBINA LEPORE

A Hb Lepore ($\alpha_2[\delta\beta]_2$) surge de um *crossover* desigual e de um evento de recombinação que une a extremidade proximal do gene δ com a extremidade distal do gene β estreitamente ligado. É comum na bacia do Mediterrâneo. O cromossomo resultante contém apenas o gene δβ fusionado. A globina Lepore (δβ) é sintetizada precariamente, visto que o gene fusionado fica sob o controle do fraco promotor da globina δ. Os alelos da Hb Lepore apresentam um fenótipo semelhante ao da β-talassemia, exceto pela presença adicional de 2 a 20% de Hb Lepore. Os heterozigotos compostos para a Hb Lepore e um alelo da β-talassemia clássico também podem apresentar talassemia grave.

HEMOGLOBINA E

A HbE (i.e., $\alpha_2\beta_2^{26\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$) é extremamente comum no Camboja, na Tailândia e no Vietnã. O gene tornou-se bem mais prevalente nos EUA, em consequência da imigração de indivíduos asiáticos, sobretudo na Califórnia, onde a HbE é a variante mais comum detectada. A HbE é levemente instável, porém não o suficiente para afetar de maneira significativa o tempo de sobrevida dos eritrócitos. Os heterozigotos assemelham-se aos indivíduos com o traço da β-talassemia. Os homozigotos apresentam anormalidades um pouco mais acentuadas, porém são assintomáticos. Os heterozigotos compostos para HbE e um gene da β-talassemia podem apresentar a β-talassemia intermédia ou a β-talassemia *major*, dependendo da gravidade do gene talassêmico co-herdado.

O alelo β^E contém uma alteração de uma única base no códon 26, que provoca substituição de um aminoácido. Essa mutação também ativa um local de splicing críptico do RNA, gerando um mRNA de globina estruturalmente anormal, que não pode ser traduzido, de cerca de 50% das moléculas iniciais de pré-mRNA. Os 40 a 50% restantes apresentam *splicing* normal e produzem mRNA funcional, traduzido em β^E-globina, pois o mRNA maduro tem uma mudança de base que altera o códon 26.

O aconselhamento genético dos indivíduos com risco de HbE deve concentrar-se particularmente na interação da HbE com a β-talassemia, visto que a homozigosidade para HbE é uma condição associada a microcitose discretamente assintomática, hipocromia e níveis de hemoglobina raramente < 100 g/L (< 10 g/dL).

PERSISTÊNCIA HEREDITÁRIA DA HEMOGLOBINA FETAL

A PHHF caracteriza-se pela síntese contínua de níveis elevados de HbF na idade adulta. Não há efeitos deletérios aparentes, mesmo quando toda a hemoglobina produzida é HbF. Esses raros pacientes demonstram, de forma convincente, que a prevenção ou a reversão da mudança da hemoglobina fetal para a hemoglobina do adulto devem proporcionar uma terapia eficaz para a anemia falciforme e a β-talassemia.

HEMOGLOBINOPATIAS ADQUIRIDAS

As duas hemoglobinopatias adquiridas mais importantes são a intoxicação por monóxido de carbono e a metemoglobinemia (ver anteriormente). O monóxido de carbono possui maior afinidade pela hemoglobina do que o oxigênio; pode substituí-lo e diminuir seu transporte. A elevação crônica dos níveis de carboxi-hemoglobina para 10 a 15%, como a que ocorre nos fumantes, pode resultar em policitemia secundária. A carboxi-hemoglobina possui uma cor vermelho-cereja e mascara o desenvolvimento da cianose em geral associada a uma liberação deficiente de O_2 aos tecidos.

Também foram descritas anormalidades da biossíntese da hemoglobina nas discrasias sanguíneas. Em alguns pacientes com mielodisplasia, eritroleucemia ou distúrbios mieloproliferativos, podem-se observar também níveis elevados de HbF ou uma forma leve de doença da HbH. As anormalidades não são graves o suficiente para alterar a evolução da doença subjacente.

TRATAMENTO HEMOSSIDEROSE TRANSFUSIONAL

A transfusão sanguínea crônica pode resultar em infecção transmitida pelo sangue, aloimunização, reações febris e sobrecarga de ferro letal **(Cap. 138e)**. Uma unidade de concentrado de hemácias contém 250 a 300 mg de ferro (1 mg/mL). Por conseguinte, o ferro assimilado por uma única transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias é igual a uma ingestão oral de ferro durante 1 a 2 anos. O ferro acumula-se nos pacientes submetidos a transfusões crônicas porque não existem mecanismos para aumentar sua excreção: a expansão do éritron provoca o desenvolvimento particularmente rápido de sobrecarga de ferro, pois a eritropoiese acelerada promove a absorção excessiva do ferro da dieta. A vitamina C não deve ser fornecida como suplemento porque gera radicais livres nos estados de excesso de ferro.

Os pacientes que recebem > 100 unidades de concentrado de hemácias geralmente apresentam hemossiderose. Os níveis de ferritina aumentam, seguidos de disfunção endócrina precoce (intolerância à glicose e atraso da puberdade), cirrose e miocardiopatia. A biópsia hepática revela a presença de ferro parenquimatoso e reticuloendotelial. O dispositivo de interferência quântica supercondutor (SQUID, de *superconducting quantum-interference device*) é acurado na determinação do ferro hepático, porém não está disponível em ampla escala. A cardiotoxicidade com frequência é insidiosa. O desenvolvimento precoce de pericardite é seguido de arritmia e falência da bomba. O início da insuficiência cardíaca é funesto e, com frequência, prenuncia a morte em um ano **(Cap. 428)**.

A decisão de iniciar um suporte transfusional a longo prazo também deve levar à instituição do tratamento com agentes quelantes do ferro. A desferroxamina é usada por via parenteral. Sua cinética de ligação ao ferro exige infusão lenta crônica por meio de uma bomba dosimetrada. A presença constante do fármaco melhora a eficiência da quelação e protege os tecidos da liberação ocasional da fração mais tóxica do ferro – o ferro de baixo peso molecular –, que não pode ser sequestrada pelas proteínas protetoras.

A desferroxamina é relativamente atóxica. Ocasionalmente, podem ocorrer catarata, surdez e reações cutâneas localizadas, incluindo urticária. Em geral, as reações cutâneas podem ser tratadas com anti-histamínicos. Pode-se obter um balanço de ferro negativo mesmo em caso de alta necessidade de transfusão, porém isso isoladamente não impede a morbidade a longo prazo e a mortalidade em pacientes submetidos a transfusões crônicas. Verifica-se a deterioração irreversível dos órgãos-alvo com níveis relativamente moderados de sobrecarga de ferro, mesmo quando os sintomas não aparecem durante muitos anos. Para obter uma sobrevida significativa, a quelação precisa ser iniciada antes dos 5 aos 8 anos na β-talassemia *major*.

O deferasirox é um agente oral quelante do ferro. Doses diárias de 20 a 30 mg/kg de deferasirox produziram reduções da concentração hepática de ferro comparáveis àquelas obtidas com a desferroxamina em pacientes adultos e pediátricos submetidos a transfusões de longo prazo. O deferasirox pode causar certa elevação nas enzimas hepáticas e aumentos leves, mas persistentes, na creatinina sérica sem consequência clínica aparente. Outras toxicidades são semelhantes às da desferroxamina. Seu perfil de toxicidade é aceitável, embora os efeitos a longo prazo ainda estejam sendo avaliados.

TERAPIAS EXPERIMENTAIS

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, TERAPIA GÊNICA E MANIPULAÇÃO DA HEMOGLOBINA F

O transplante de medula óssea fornece células-tronco capazes de expressar a hemoglobina normal; esse procedimento foi realizado em um grande número de pacientes com β-talassemia e em um número menor daqueles com anemia falciforme. No início da evolução da doença, antes da ocorrência de lesão dos órgãos-alvo, o transplante é curativo em 80 a 90% dos pacientes. Em centros altamente especializados, a taxa de mortalidade relacionada com o tratamento é < 10%. Como a sobrevida até a idade adulta é possível com terapia convencional, a decisão quanto à realização de transplante é tomada com a participação de centros especializados.

A terapia gênica da talassemia e da doença falciforme demonstrou ser uma meta inatingível; entretanto, os avanços experimentais estão aumentando as expectativas.

O restabelecimento dos altos níveis de síntese de hemoglobina fetal deve melhorar os sintomas das hemoglobinopatias de cadeia β. Os agentes citotóxicos, como a hidroxiureia e a citarabina, promovem altos níveis de síntese da HbF, provavelmente ao estimularem a proliferação da população de células progenitoras primitivas produtoras de HbF (i.e., progenitores das células F). Infelizmente, esse esquema de tratamento ainda não demonstrou ser efetivo na β-talassemia. Os butiratos estimulam a produção de HbF, porém apenas de modo transitório. Constatou-se que a administração em pulsos ou intermitente sustenta a indução da HbF na maioria dos pacientes com anemia falciforme. Não se sabe ao certo se os butiratos terão atividade semelhante em pacientes com β-talassemia.

CRISES APLÁSICAS E HIPOPLÁSICAS EM PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIAS

Os pacientes com anemia hemolítica algumas vezes exibem um declínio alarmante do hematócrito durante e imediatamente após uma doença aguda. Ocorre a supressão da medula óssea em quase todos os pacientes durante doenças inflamatórias agudas e crônicas. Em pacientes com eritrócitos de sobrevida curta, a supressão pode afetar mais radicalmente as contagens dos eritrócitos. Em geral, essas crises hipoplásicas são transitórias e passíveis de autocorreção antes de surgir a necessidade de intervenção.

A *crise aplásica* refere-se a uma profunda interrupção da atividade eritroide em pacientes com anemias hemolíticas crônicas e está associada a uma rápida queda do hematócrito. Em geral, os episódios são autolimitados. As crises aplásicas são causadas pela infecção por uma cepa específica do parvovírus, B19A. As crianças infectadas por esse vírus costumam desenvolver imunidade permanente. As crises aplásicas não sofrem recidiva frequente e raramente são observadas em adultos. O tratamento exige monitoração rigorosa do hematócrito e da contagem dos reticulócitos. Caso a anemia torne-se sintomática, indica-se suporte transfusional. A maioria das crises desaparece espontaneamente em 1 a 2 semanas.

128

Anemias megaloblásticas

A. Victor Hoffbrand

As anemias megaloblásticas são um grupo de distúrbios que se caracterizam pela presença de aspectos morfológicos distintos dos eritrócitos em desenvolvimento na medula óssea. A medula óssea costuma ser hipercelular, e a anemia tem como base a eritropoiese ineficaz. Em geral, a causa consiste em deficiência de cobalamina (vitamina B_{12}) ou de folato; todavia, pode ocorrer anemia megaloblástica devido a anormalidades genéticas ou adquiridas que afetam o metabolismo dessas vitaminas, ou devido a defeitos na síntese do DNA não relacionados com a cobalamina ou o folato **(Quadro 128.1)**. A absorção e o metabolismo da cobalamina e do folato são descritos, seguidos de uma discussão da base bioquímica, das características clínicas e laboratoriais, das causas e do tratamento da anemia megaloblástica.

QUADRO 128.1 **CAUSAS DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

Deficiência de cobalamina ou anormalidades em seu metabolismo (ver **Quadros 128.3, 128.4**)
Deficiência de folato ou anormalidades em seu metabolismo (ver **Quadro 128.5**)
Terapia com fármacos antifolato (p. ex., metotrexato)
Independente da deficiência de cobalamina ou de folato e refratária à terapia com cobalamina ou folato:
  Alguns casos de leucemia mielocítica aguda, mielodisplasia
  Terapia com fármacos que interferem na síntese do DNA (p. ex., citarabina, hidroxiureia, 6-mercaptopurina, zidovudina [AZT])
  Acidúria orótica (responde à uridina)
  Responsiva à tiamina

COBALAMINA

A cobalamina (vitamina B_{12}) existe em diferentes formas químicas. Todas essas formas têm um átomo de cobalto no centro de um anel de corrina. Na natureza, a vitamina encontra-se principalmente na forma de 2-desoxiadenosil(ato), localizado nas mitocôndrias. É o cofator para a enzima metilmalonil-coenzima A-mutase. A outra principal cobalamina natural consiste na metilcobalamina, a forma existente no plasma humano e no citoplasma da célula, sendo o cofator para a metionina-sintase. Existem também quantidades mínimas de hidroxicobalamina, que são convertidas rapidamente em metil e adocobalamina por exposição à luz.

FONTES DIETÉTICAS E NECESSIDADES

A cobalamina é sintetizada unicamente por microrganismos. Os ruminantes a obtêm a partir do intestino proximal, porém a única fonte para os humanos são os alimentos de origem animal, como a carne, os peixes e os laticínios. Legumes, verduras, frutas e outros alimentos de origem não animal não contêm cobalamina, a menos que estejam contaminados por bactérias. Uma alimentação ocidental normal contém 5 a 30 μg de cobalamina por dia. As perdas diárias em adultos (principalmente na urina e nas fezes) são de 1 a 3 μg (cerca de 0,1% das reservas corporais) e, como o corpo não tem a capacidade de degradar a cobalamina, as necessidades diárias também são de cerca de 1 a 3 μg. As reservas corporais são da ordem de 2 a 3 mg, suficientes para 3 a 4 anos se o fornecimento for completamente abolido.

ABSORÇÃO

Existem dois mecanismos para a absorção da cobalamina. Um deles é passivo, ocorrendo igualmente nas mucosas bucal, duodenal e do íleo; é rápido, mas extremamente ineficiente, com absorção de < 1% de uma dose oral por esse processo. O mecanismo fisiológico normal é ativo, ocorre pelo íleo e mostra-se eficiente para pequenas doses orais (poucos microgramas) de cobalamina, sendo mediado pelo fator intrínseco (FI) gástrico. A cobalamina dietética é liberada a partir de complexos proteicos por enzimas existentes no estômago, no duodeno e no jejuno, combinando-se rapidamente com uma glicoproteína salivar pertencente à família das proteínas que se ligam à cobalamina, conhecidas como haptocorrinas (HCs). No intestino, a HC é digerida pela tripsina pancreática, e a cobalamina é transferida para o FI.

O FI (gene localizado no cromossomo 11q13) é produzido nas células parietais gástricas do fundo e do corpo do estômago, e sua secreção acompanha paralelamente a do ácido clorídrico. Em condições normais, existe um grande excesso de FI. O complexo FI-cobalamina passa para o íleo, onde o FI se liga a um receptor específico (cubilina) na membrana da microvilosidade dos enterócitos. A cubilina também está presente no saco vitelino e no epitélio dos túbulos proximais renais. Ela parece transitar por meio de uma proteína receptora endocítica sem âmnio (AMN), que dirige a sublocalização e a endocitose da cubilina com seu complexo ligante FI-cobalamina. O complexo cobalamina-FI entra na célula ileal, onde o FI é destruído. Depois de cerca de 6 horas, a cobalamina aparece no sangue portal ligada à transcobalamina (TC) II.

Entre 0,5 e 5 μg de cobalamina entram diariamente na bile. A cobalamina liga-se ao FI, e uma grande parte da cobalamina biliar normalmente é reabsorvida em conjunto com a cobalamina derivada das células intestinais descamadas. Devido à apreciável quantidade de cobalamina presente na circulação êntero-hepática, a deficiência de cobalamina desenvolve-se mais rapidamente em indivíduos que não a absorvem bem do que nos vegetarianos estritos (veganos), em que a reabsorção da cobalamina biliar se mantém intacta.

TRANSPORTE

Existem duas proteínas principais de transporte da cobalamina no plasma humano; ambas ligam-se à cobalamina – uma molécula para uma molécula. Uma HC, também conhecida como TC I, está estreitamente relacionada com outras HCs que se ligam à cobalamina no leite, no suco gástrico, na bile, na saliva e em outros líquidos. O gene *TCNL* está localizado no cromossomo 11q11-q12.3. Essas HCs diferem entre si apenas no componente de carboidrato da molécula. A TC I é derivada primariamente dos grânulos específicos dos neutrófilos. Normalmente, tem cerca de 66% de saturação com a cobalamina, à qual se liga firmemente. A TC I não aumenta a entrada da cobalamina nos tecidos. Os receptores da glicoproteína nas células hepáticas estão envolvidos na remoção da TC I do plasma, e esta última pode desempenhar um papel no transporte de análogos da cobalamina (que se ligam mais efetivamente à TC I do que ao FI) para o fígado, de modo que sejam excretados na bile.

A outra proteína de transporte importante da cobalamina no plasma é a TC, também conhecida como TC II. O gene encontra-se no cromossomo 22q11-q13.1. À semelhança do FI e da HC, existem nove éxons. As três proteínas provavelmente têm origem ancestral comum. A TC II é sintetizada pelo fígado e por outros tecidos, como os macrófagos, o íleo e o endotélio vascular. Normalmente, transporta apenas 20 a 60 ng de cobalamina por litro de plasma e imediatamente fornece cobalamina para a medula óssea, a placenta e outros tecidos, onde ela entra por meio do processo de endocitose mediada por receptor, envolvendo o receptor de TC II e a megalina (codificada pelo gene *LRP-2*). O complexo TC II-cobalamina é internalizado por endocitose por meio de depressões recobertas por clatrina. O complexo é então degradado, porém o receptor é provavelmente reciclado para a membrana celular, como no caso da transferrina. A exportação de cobalamina “livre” ocorre pelo transportador de fármacos de ligação ao cassete de ATP, a proteína 1 de resistência a múltiplos fármacos.

FOLATO

FOLATO DIETÉTICO

O ácido fólico (pteroilglutâmico) é uma substância hidrossolúvel, amarela e cristalina. Trata-se do composto original de uma grande família de compostos de folato naturais, que diferem dele em três aspectos: (1) sofrem redução parcial ou completa para derivados di ou tetra-hidrofolatos (THF), (2) em geral contêm uma única unidade de carbono **(Quadro 128.2)**, e (3) 70 a 90% dos folatos naturais são folato-poliglutamatos.

QUADRO 128.2 **REAÇÕES BIOQUÍMICAS DAS COENZIMAS DO FOLATO**

Reação	Forma da coenzima do folato envolvida	Unidade de carbono único transferida	Importância
Ativação do formato	THF	–CHO	Geração de 10-formil-THF
Síntese da purina			
Formação da ribonucleotídeo glicinamida	5,10-metileno-THF	–CHO	Formação das purinas necessárias à síntese do DNA e RNA, porém as reações provavelmente não são limitadoras de velocidade
Formilação da ribonucleotídeo aminoimidazol carboxamida (AICAR)	10-formil (CHO)THF		
Síntese de pirimidinas			
Metilação do monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de timidina (dTMP)	5,10-metileno-THF	–CH$_3$	Limitadora de velocidade na síntese do DNA Oxida o THF a DHF Alguma degradação do folato na ligação C-9–N-10
Interconversão de aminoácidos			
Interconversão de serina-glicina	THF	=CH$_2$	Entrada de unidades com um único carbono no compartimento ativo
Homocisteína em metionina	5-metil(M)THF	–CH$_3$	Desmetilação de 5-MTHF a THF; também requer cobalamina, dinucleotídeo flavina adenina, ATP e adenosilmetionina
Ácido forminoglutâmico em ácido glutâmico no catabolismo da histidina	THF	–HN–CH=	

Abreviações: DHF, di-hidrofolato; THF, tetra-hidrofolato.

A maioria dos alimentos contém algum folato. As maiores concentrações são encontradas no fígado, nas leveduras, no espinafre, em outras verduras e nas nozes (> 100 μg/100 g). O conteúdo total de folato de uma dieta ocidental média é de cerca de 250 μg diários, mas a quantidade varia muito de acordo com o tipo de alimento ingerido e o método de cozimento. O folato é facilmente destruído pelo calor, em particular em grandes volumes de água. A quantidade total de folato no corpo dos adultos é de cerca de 10 mg, estando a maior reserva no fígado. As necessidades diárias para os adultos são de cerca de 100 μg, de modo que as reservas são suficientes por apenas 3 a 4 meses nos adultos normais, que podem vir a ter deficiência grave rapidamente.

ABSORÇÃO

Os folatos são absorvidos rapidamente na parte superior do intestino delgado. A absorção dos folatos poliglutamatos é menos eficiente que a dos monoglutamatos; em média, são absorvidos cerca de 50% do folato contido nos alimentos. As formas poliglutamato são hidrolisadas em derivados monoglutamatos no lúmen ou na mucosa do intestino. Todos os folatos dietéticos são convertidos em 5-metil-THF (5-MTHF) dentro da mucosa do intestino delgado antes de entrar no plasma portal. Os monoglutamatos são transportados ativamente através do enterócito por um transportador de folato acoplado a prótons (PCFT [de *proton-coupled folate transporter*], SCL46A1). Esse transportador localiza-se na borda em escova apical e demonstra maior atividade em pH de 5,5, que é aproximadamente o pH da superfície duodenal e jejunal. A ocorrência de mutações genéticas dessa proteína está na base da má absorção hereditária de folato (ver adiante). O ácido pteroilglutâmico, em doses > 400 µg, é absorvido praticamente inalterado e convertido em folatos naturais no fígado. Doses menores são convertidas em 5-MTHF durante a absorção pelo intestino.

Cerca de 60 a 90 µg de folato entram na bile a cada dia e são excretados no intestino delgado. A perda desse folato, em conjunto com o folato das células intestinais descamadas, acelera o surgimento de deficiência de folato em condições de má absorção.

TRANSPORTE

O folato é transportado no plasma; cerca de 33% se ligam frouxamente à albumina, e o restante não se liga. Em todos os líquidos corporais (plasma, líquido cerebrospinal, leite, bile), grande parte do folato, se não todo, é 5-MTHF na forma de monoglutamato. Três tipos de proteína de ligação do folato estão envolvidos. O transportador de folato reduzido (RFC, SLC19A1) constitui a principal via de aporte de folato plasmático (5-MTHF) às células. Dois receptores de folato, FR2 e FR3, fixados na membrana celular por uma âncora de glicosil fosfatidilinositol, transportam o folato dentro da célula por meio de endocitose mediada por receptor. A terceira proteína, PCFT, transporta o folato em pH baixo da vesícula até o citoplasma da célula. O transportador de folato reduzido também medeia a captação de metotrexato pelas células.

FUNÇÕES BIOQUÍMICAS

Os folatos (na forma dos derivados de poliglutamato intracelulares) atuam como coenzimas na transferência de unidades de carbono único **(Fig. 128.1 e Quadro 128.2)**. Duas dessas reações estão envolvidas na síntese das purinas e uma na síntese das pirimidinas, necessárias à replicação do DNA e do RNA. O folato também é uma coenzima para a síntese da metionina, em que a metilcobalamina igualmente é envolvida, e o THF regenerado. O THF é o aceptor das unidades de um único carbono que acabaram de entrar no compartimento ativo via conversão da serina em glicina. A metionina, o outro produto da reação da metionina-sintase, é o precursor da *S*-adenosilmetionina (SAM), o doador metil universal envolvido em > 100 reações com a metiltransferase **(Fig. 128.1)**.

Durante a síntese do timidilato, o 5,10-metileno-THF é oxidado a DHF (di-hidrofolato). A enzima DHF-redutase o converte em THF. Os fármacos metotrexato, pirimetamina e (principalmente em bactérias) trimetoprima inibem a DHF-redutase e, assim, impedem a formação de coenzimas THF ativas a partir do DHF. Uma pequena fração da coenzima folato não é reciclada durante a síntese do timidilato, porém é degradada na ligação C9-N10.

BASE BIOQUÍMICA DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

A característica em comum de todas as anemias megaloblásticas é um defeito na síntese do DNA que afeta rapidamente as células em divisão na medula óssea. Todas as condições que dão origem a alterações megaloblásticas têm em comum uma disparidade na taxa de síntese ou na disponibilidade dos quatro precursores imediatos do DNA: os trifosfatos de desoxirribonucleotídeo (dNTPs) − dA(adenina)TP e dG(guanina)TP (purinas), dT(timina)TP e dC(citosina)TP (pirimidinas). Nas deficiências de folato ou cobalamina, ocorre falha na conversão do monofosfato de desoxiuridina (dUMP) em monofosfato de desoxitimidina (dTMP), o precursor do dTTP **(Fig. 128.1)**. Isso ocorre porque o folato é necessário na forma da coenzima 5,10-metileno-THF poliglutamato para a conversão de dUMP em dTMP; a disponibilidade de 5,10-metileno-THF fica reduzida na deficiência de cobalamina ou de folato. Uma teoria alternativa para a anemia megaloblástica na deficiência de cobalamina ou folato é a incorporação errônea da uracila no DNA por causa do acúmulo de trifosfato de desoxiuridina (dUTP) na forquilha de replicação do DNA em consequência do bloqueio na conversão de dUMP em dTMP.

RELAÇÕES DA COBALAMINA COM O FOLATO

O folato é necessário para muitas reações nos tecidos dos mamíferos. Pelo que se sabe, apenas duas reações no corpo precisam de cobalamina. A isomerização da metilmalonil-coenzima A (CoA) requer adocobalamina, enquanto a metilação da homocisteína em metionina exige tanto metilcobalamina quanto 5-MTHF **(Fig. 128.1)**. Essa reação é a primeira etapa na via pela qual o 5-MTHF, que entra na medula óssea e em outras células a partir do plasma, é convertido em todas as coenzimas folato intracelulares. As coenzimas são todas ligadas a poliglutamatos (o tamanho maior ajuda a retê-las na célula), mas a enzima folato poliglutamato-sintase pode usar apenas o THF, não o MTHF, como substrato. Na deficiência de cobalamina, o MTHF acumula-se no plasma, e as concentrações intracelulares de folato caem, devido à falha na formação de THF, o substrato a partir do qual são elaborados os poliglutamatos de folato. Isso foi designado como *inanição de THF* ou *aprisionamento do metilfolato*.

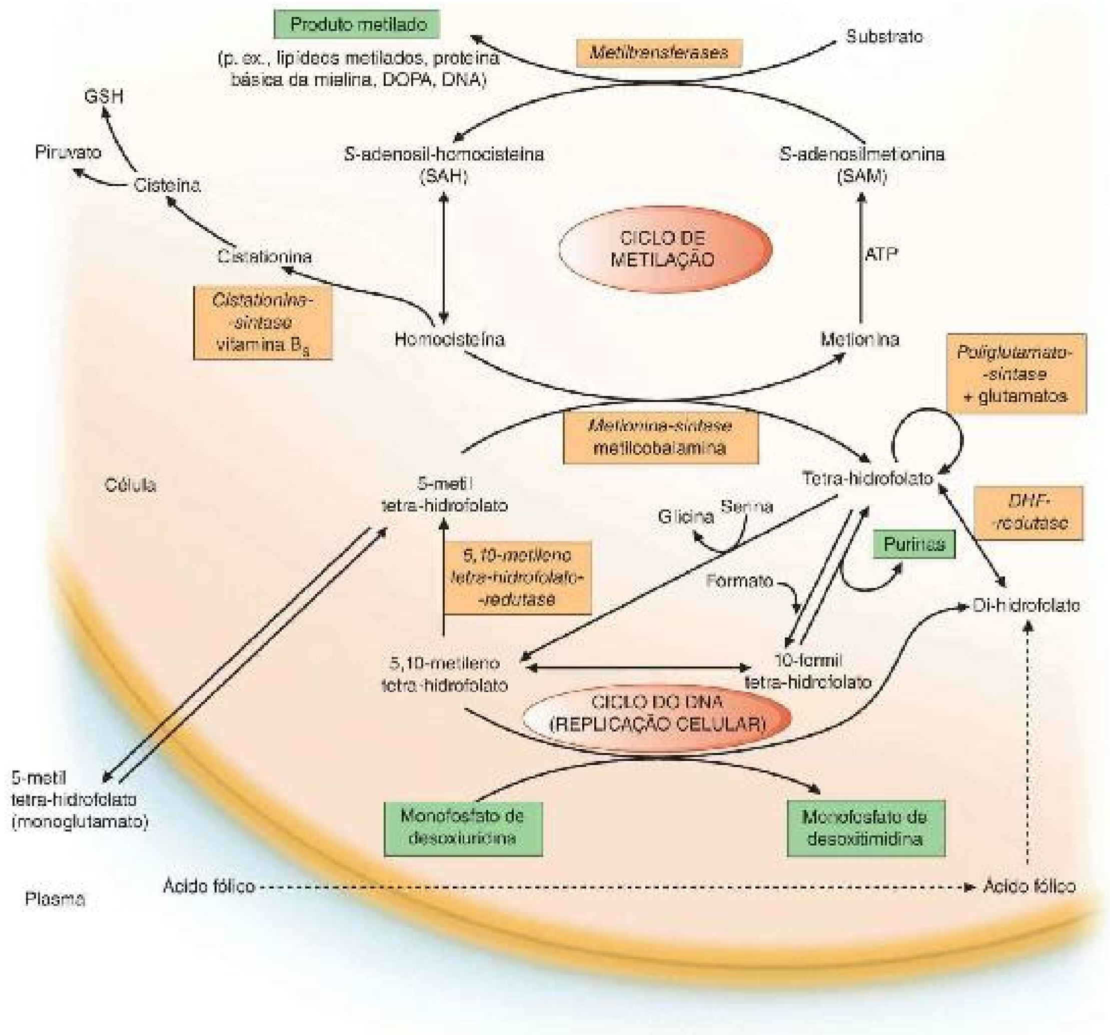
Produto metilado
(p. ex., lipídeos metilados, proteína básica da mielina, DOPA, DNA)
Metiltransferases
Substrato
GSH
Piruvato
Cisteína
S-adenosil-homocisteína (SAH)
S-adenosilmetionina (SAM)
CICLO DE METILAÇÃO
ATP
Cistationina
Cistationina-sintase vitamina B_6
Homocisteína
Metionina
Poliglutamato-sintase + glutamatos
Metionina-sintese metilcobalamina
Célula
5-metil tetra-hidrofolato
Tetra-hidrofolato
Glicina
Serina
DHF-redutase
Purinas
5,10-metileno tetra-hidrofolato-redutase
Formato
Di-hidrofolato
5,10-metileno tetra-hidrofolato
10-formil tetra-hidrofolato
CICLO DO DNA (REPLICAÇÃO CELULAR)
5-metil tetra-hidrofolato (monoglutamato)
Monofosfato de desoxiuridina
Monofosfato de desoxitimidina
Plasma
Ácido fólico
Ácido fólico

FIGURA 128.1 **Papel dos folatos na síntese do DNA** e na formação da *S*-adenosilmetionina (SAM), envolvida em numerosas reações de metilação. DHF, di-hidrofolato; GSH, glutationa. *(Reimpressa de AV Hoffbrand et al. [eds]: Postgraduate Haematology, 5th ed. Oxford, UK, Blackwell Publishing, 2005; com autorização.)*

Essa teoria explica as anormalidades no metabolismo do folato que ocorrem na deficiência de cobalamina (folato sérico alto, folato celular baixo, excreção do precursor de purina aminoimidazol carboxamida ribonucleotídeo [AICAR]; Quadro 128.2) e também a razão pela qual a anemia da deficiência de cobalamina responde a doses elevadas de ácido fólico.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Muitos pacientes assintomáticos são descobertos pelo achado de um volume corpuscular médio (VCM) elevado em um hemograma de rotina. As principais manifestações clínicas nos casos mais graves são de anemia. Em geral, a anorexia é acentuada, podendo haver perda de peso, diarreia ou constipação intestinal. Glossite, queilose angular, febre baixa nos pacientes com anemia mais grave, icterícia (não conjugada) e hiperpigmentação cutânea reversível também podem ocorrer nos casos de deficiência de folato ou de cobalamina. A trombocitopenia às vezes acarreta equimoses, o que pode ser agravado por deficiência de vitamina C ou pelo álcool em pacientes subnutridos. A anemia e uma leucometria baixa podem predispor a infecções, em particular dos tratos respiratório ou urinário. A deficiência de cobalamina também foi associada ao comprometimento da função bactericida dos fagócitos.

EFEITOS GERAIS DAS DEFICIÊNCIAS DE COBALAMINA E DE FOLATO SOBRE OS TECIDOS

Superfícies epiteliais Depois da medula óssea, os próximos tecidos mais frequentemente acometidos são as células epiteliais da superfície da boca, do estômago e do intestino delgado, bem como dos tratos respiratório, urinário e genital feminino. As células exibem macrocitose, com o aumento do número de células multinucleadas e mortas. As deficiências podem causar anormalidades no esfregaço cervical.

Complicações da gravidez As gônadas também são acometidas, sendo comum a infertilidade tanto em homens quanto em mulheres com ambas as deficiências. A deficiência materna de folato foi implicada como causa de prematuridade, e tanto a deficiência de folato quanto a de cobalamina foram envolvidas na perda fetal recorrente e em defeitos do tubo neural, conforme discutido adiante.

Defeitos do tubo neural Suplementos de ácido fólico na época da concepção e nas primeiras 12 semanas de gravidez diminuem em cerca de 70% a incidência de defeitos do tubo neural (DTNs) (anencefalia, meningomielocele, encefalocele e espinha bífida) no feto. A maior parte desse efeito protetor pode ser conseguida com uma dose diária de 0,4 mg de ácido fólico na época da concepção.

A incidência das fendas palatina e labial também pode ser reduzida pela profilaxia com ácido fólico. Não há uma relação nítida simples e clara entre o estado materno relativo ao ácido fólico e tais anormalidades fetais, embora quanto mais baixo o nível total de folato materno, maior o risco para o feto. Os DTNs também podem ser causados por fármacos antifolato e antiepilépticos.

Uma anormalidade materna subjacente do metabolismo do folato também foi postulada. Foi identificada uma anormalidade: uma redução da atividade da enzima 5,10-metileno-THF-redutase (MTHFR) **(Fig. 128.1)**, causada por um polimorfismo comum C677T no gene *MTHFR*. Em um estudo, foi constatada uma maior prevalência desse polimorfismo do que em controles nos pais de fetos com DTN e nos próprios fetos: foi detectada uma homozigosidade para a mutação TT em 13% dos casos, em comparação com 5% nos indivíduos de controle. O polimorfismo codifica uma forma termolábil de MTHFR. O estado homozigoto resulta em um nível sérico médio e eritrocitário baixo de folato, em comparação com o dos indivíduos de controle, bem como níveis séricos significativamente maiores de homocisteína. Os testes para mutações em outras enzimas possivelmente associadas aos DTNs, como a metionina-sintase e a serina-glicina-hidroximetilase, foram negativos. Os níveis séricos de vitamina B_{12} também estão mais baixos em mães de lactentes com DTN do que nos controles. Além disso, polimorfismos do receptor de TC II materno foram associados a um risco aumentado de nascimentos com DTN. Entretanto, não existem estudos que tenham demonstrado uma redução da incidência de DTNs com o enriquecimento da dieta com vitamina B_{12}.

Doença cardiovascular Crianças com homocistinúria grave (níveis sanguíneos ≥ 100 μmol/L) decorrente de deficiência de uma das três enzimas – metionina-sintase, MTHFR ou cistationina-sintase **(Fig. 128.1)** – apresentam doença cardiovascular, como cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular ou embolia pulmonar na adolescência ou no início da idade adulta. Foram detectadas elevações menores da homocisteína sérica e concentrações séricas baixas de folato, bem como mutações herdadas homozigóticas de MTHFR, associadas a doenças cerebrovascular, vascular periférica e coronariana e à trombose venosa profunda. Entretanto, ensaios clínicos randomizados prospectivos de redução dos níveis de homocisteína com suplementos de ácido fólico, vitamina B_{12} e vitamina B_6, em comparação com placebo, no decorrer de um período de cinco anos em pacientes com doença vascular ou diabetes melito não mostraram uma redução do primeiro infarto do miocárdio fatal ou não fatal, e tampouco esses suplementos diminuíram o risco de doença cardiovascular recorrente após infarto agudo do miocárdio. Uma metanálise mostrou redução de 18% dos casos de acidente vascular encefálico, porém sem qualquer prevenção significativa da morte por qualquer causa. Foi relatado que a trombose venosa é mais frequente em indivíduos com deficiência de vitamina B_{12} do que em controles. Isso foi atribuído a níveis plasmáticos elevados de homocisteína na deficiência de vitamina B_{12}.

Neoplasia maligna Em alguns estudos, mas não em todos eles, foi constatado que a profilaxia com ácido fólico durante a gravidez diminui a incidência subsequente de leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças. Também se encontrou uma associação negativa significativa entre o polimorfismo do *MTHFR* C677T e as leucemias com translocações de leucemia de linhagem mista (LLM), porém uma associação positiva com hiperdiploidia em lactentes com LLA ou leucemia mielocítica aguda ou com a LLA da infância. Um segundo polimorfismo no gene *MTHFR*, A1298C, também está fortemente associado à leucemia hiperdiploide. Existem várias associações positivas e negativas entre os polimorfismos nas enzimas dependentes de folato e a incidência de LLA em adultos. Acredita-se que o polimorfismo C677T leve a um aumento dos reservatórios de timidina e a uma “melhor qualidade” da síntese do DNA ao desviar os grupos de um carbono para a síntese da timidina e da purina. Talvez isso explique a associação ao menor risco de câncer colorretal. A maioria dos estudos, mas não todos, sugere que o ácido fólico profilático também possa proteger contra adenomas de colón. Outros tumores que foram associados a polimorfismos ou níveis de folato incluem o linfoma folicular, o câncer de mama e o câncer gástrico. Uma metanálise de 50.000 indivíduos aos quais foram administrados ácido fólico ou placebo em ensaios clínicos de prevenção de adenoma cardiovascular ou de colón verificou que a suplementação de ácido fólico não aumentou nem diminuiu substancialmente a incidência de câncer em locais específicos durante os primeiros cinco anos de tratamento. Como o ácido fólico pode “nutrir” os tumores, ele provavelmente deve ser evitado em pacientes com tumores estabelecidos, a não ser que tenham anemia megaloblástica grave devido à deficiência de folato.

Manifestações neurológicas A deficiência de cobalamina pode causar uma neuropatia periférica bilateral ou degeneração (desmielinização) dos tratos posterior e piramidal da medula espinal, assim como, com menor frequência, atrofia óptica ou sintomas cerebrais.

O paciente, com mais frequência do sexo masculino, apresenta-se com parestesias, fraqueza muscular ou dificuldade de caminhar e, às vezes, demência, transtornos psicóticos ou comprometimento visual. A deficiência nutricional prolongada de cobalamina na infância prejudica o desenvolvimento cerebral e o intelectual. Sugeriu-se que a deficiência de folato cause doença nervosa orgânica, mas isso é incerto, embora a injeção de metotrexato no líquido cerebrospinal possa causar dano cerebral ou à medula espinal.

Um problema clínico importante é o paciente não anêmico com anormalidades neurológicas ou psiquiátricas e um nível sérico baixo ou limítrofe de cobalamina. Em tais pacientes, é necessário procurar estabelecer se existe uma deficiência significativa de cobalamina, por exemplo, mediante exame cuidadoso do esfregaço de sangue, testes para o nível sérico de gastrina e para anticorpos contra o FI ou as células parietais, em conjunto com determinação do nível sérico de ácido metilmalônico (AMM), quando disponível. Uma tentativa terapêutica com cobalamina durante três meses pelo menos geralmente também é necessária para verificar se os sintomas melhoram.

A base bioquímica da neuropatia causada pela deficiência de cobalamina continua obscura. Sua ocorrência na ausência de acidúria metilmalônica, na deficiência de TC II, sugere que a neuropatia está relacionada com o defeito na conversão de homocisteína-metionina. Foi sugerido o acúmulo de *S*-adenosil-homocisteína no cérebro, que resulta na inibição das reações de transmetilação.

A ocorrência de transtorno psiquiátrico é comum, tanto na deficiência de folato quanto na de cobalamina. Como a neuropatia, isso foi atribuído a uma falha na síntese de SAM, necessária à metilação das aminas biogênicas (p. ex., dopamina), bem como das proteínas, dos fosfolipídeos e dos neurotransmissores no cérebro **(Fig. 128.1)**. Há relatos de associações entre níveis séricos mais baixos de folato ou cobalamina e níveis mais elevados de homocisteína e o desenvolvimento de redução da função cognitiva e demência na doença de Alzheimer. Entretanto, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, de suplementação de vitaminas B para redução da homocisteína em indivíduos com e sem comprometimento cognitivo mostrou que a suplementação de vitamina B_{12}, vitamina B_6 e ácido fólico, isoladamente ou em combinação, não melhorou a função cognitiva. Não se sabe se o tratamento prolongado com essas vitaminas B poderia reduzir o risco de demência em um estágio mais avançado da vida.

ACHADOS HEMATOLÓGICOS

SANGUE PERIFÉRICO

Os macrócitos ovais, em geral com considerável anisocitose e poiquilocitose, constituem a principal característica **(Fig. 128.2*A*)**. O VCM costuma ser > 100 fL, a menos que haja uma causa de microcitose (p. ex., deficiência de ferro ou traço talassêmico). Alguns neutrófilos são hipersegmentados (mais de cinco lobos nucleares). Pode haver leucopenia, devido a uma redução dos granulócitos e dos linfócitos, embora em geral seja > 1,5 × 10^9/L; pode ocorrer redução moderada da contagem de plaquetas, raramente para < 40 × 10^9/L. A gravidade dessas alterações é paralela à magnitude da anemia. Em um paciente não anêmico, a presença de poucos macrócitos e neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico pode ser a única indicação do distúrbio subjacente.

MEDULA ÓSSEA

No paciente com anemia grave, a medula óssea é hipercelular com acúmulo de células primitivas devido à morte seletiva por apoptose das formas mais maduras. O núcleo do eritroblasto mantém um aspecto primitivo apesar da maturação e da hemoglobinização do citoplasma. As células são maiores do que os normoblastos, podendo estar presente um número aumentado de células com núcleos lobulados excêntricos ou fragmentos nucleares **(Fig. 128.2*B*)**. Metamielócitos gigantes e de formato anormal, assim como megacariócitos hiperdiploides aumentados são característicos. Nos casos graves, o acúmulo de células primitivas pode simular a leucemia mielocítica aguda, enquanto em pacientes menos anêmicos, pode ser difícil identificar as alterações existentes na medula óssea. Os termos *intermediário*, *discreto* e *precoce* têm sido usados. O termo *megaloblastoide* não significa levemente megaloblástico. Esse termo é utilizado para descrever células com núcleos de aspecto imaturo e hemoglobinização deficiente, que em geral são observadas na mielodisplasia.

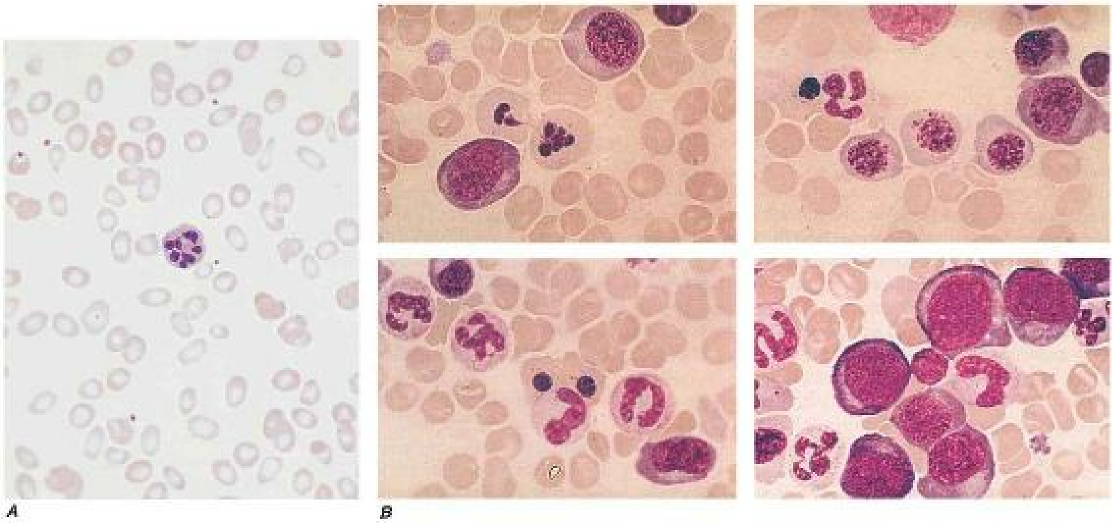

FIGURA 128.2 ***A.*** Sangue periférico na anemia megaloblástica grave. ***B.*** Medula óssea na anemia megaloblástica grave. *(Reimpressa de AV Hoffbrand et al. [eds]: Postgraduate Haematology, 5th ed. Oxford, UK, Blackwell Publishing, 2005; com autorização.)*

CROMOSSOMOS

As células da medula óssea, os linfócitos transformados e outras células em proliferação no corpo mostram uma variedade de alterações que incluem quebras aleatórias, contração reduzida, dispersão do centrômero, bem como excesso de constrições cromossômicas secundárias e satélites muito proeminentes. Anormalidades semelhantes podem ser provocadas por fármacos que funcionam como antimetabólitos (p. ex., citosina arabinosídeo, hidroxiureia e metotrexato), os quais interferem na replicação do DNA ou no metabolismo do folato, e também causam aspectos megaloblásticos.

HEMATOPOIESE INEFICAZ

Há um acúmulo de bilirrubina não conjugada no plasma devido à morte dos eritrócitos nucleados na medula óssea (eritropoiese ineficaz). Outra evidência disso consiste em aumento do urobilinogênio urinário, haptoglobinas reduzidas e hemossiderina positiva na urina, além de aumento da lactato desidrogenase sérica. Um teste de antiglobulina direta fracamente positivo devido ao complemento pode levar a um diagnóstico falso de anemia hemolítica autoimune.

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA

Em geral, a deficiência de cobalamina deve-se à má absorção. A única outra causa é o consumo dietético inadequado.

CONSUMO DIETÉTICO INADEQUADO

Adultos A deficiência dietética de cobalamina surge em veganos, que não comem carne, peixe, ovos, queijo e outros produtos de origem animal. O maior grupo no mundo é o dos hindus, sendo provável que muitos milhões de indianos estejam sob risco de ter deficiência nutricional de cobalamina. Níveis séricos subnormais de cobalamina são encontrados em até 50% de indianos veganos adultos jovens selecionados de forma aleatória, mas a deficiência em geral não progride para anemia megaloblástica porque a dieta da maioria desses veganos não apresenta ausência total de cobalamina, e a circulação êntero-hepática de cobalamina se mostra intacta. A deficiência dietética de cobalamina também pode surgir raramente em indivíduos que não são vegetarianos e sobrevivem à base de uma alimentação extremamente inadequada por questão de pobreza ou transtorno psiquiátrico.

Lactentes A deficiência de cobalamina foi descrita em lactentes de mães com deficiência grave de cobalamina. Esses lactentes desenvolvem anemia megaloblástica com cerca de 3 a 6 meses de idade, presumivelmente porque nascem com baixas reservas de cobalamina e são amamentados pela mãe com leite pobre em cobalamina. Os lactentes também mostraram atraso do crescimento, comprometimento do desenvolvimento psicomotor e outras sequelas neurológicas.

CAUSAS GÁSTRICAS DE MÁ ABSORÇÃO DE COBALAMINA

Ver Quadros 128.3 e 128.4.

QUADRO 128.3 **CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA GRAVE O SUFICIENTE PARA CAUSAR ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

Nutricional	Veganos
Má absorção	Anemia perniciosa
Causas gástricas	Ausência congênita de fator intrínseco ou anormalidade funcional Gastrectomia total ou parcial
Causas intestinais	Síndrome da alça intestinal estagnada, diverticulose jejunal, fístula ileocólica, alça cega anatômica, estenose intestinal, etc. Ressecção ileal e doença de Crohn Má absorção seletiva com proteinúria Espru tropical Deficiência de transcobalamina II Tênia do peixe

QUADRO 128.4 **CONDIÇÕES EM QUE PODE OCORRER MÁ ABSORÇÃO DE COBALAMINA, MAS EM GERAL NÃO É GRAVE NEM PROLONGADA O SUFICIENTE PARA CAUSAR ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

- Causas gástricas
  - Gastrite atrófica simples (má absorção da cobalamina do alimento)
  - Síndrome de Zollinger-Ellison
  - Cirurgia de derivação gástrica
  - Uso de inibidores da bomba de prótons
- Causas intestinais
  - Enteropatia induzida por glúten
  - Pancreatite grave
  - Infecção pelo HIV
  - Radioterapia
  - Doença de enxerto *versus* hospedeiro
- Deficiências de cobalamina, folato, proteína, ?riboflavina, ?ácido nicotínico
- Terapia com colchicina, para-aminossalicilato, neomicina, cloreto de potássio de liberação lenta, anticonvulsivantes, metformina, fenformina, agentes citotóxicos
- Álcool

Anemia perniciosa A anemia perniciosa (AP) pode ser definida como a ausência grave de FI decorrente da atrofia gástrica. É uma doença comum em europeus do norte, mas ocorre em todos os países e grupos étnicos. A incidência global é de cerca de 120 por 100.000 pessoas na população do Reino Unido. A razão de incidência em homens e mulheres brancos é de cerca de 1:1,6, e o pico etário é de 60 anos, com apenas 10% dos pacientes tendo menos de 40 anos. Contudo, em alguns grupos étnicos, notavelmente negros e latino-americanos, a AP costuma começar mais cedo. A doença é mais comum em parentes próximos e em pessoas com outras doenças autoimunes específicas, como doenças da tireoide, vitiligo, hipoparatireoidismo e doença de Addison. Também está associada a hipogamaglobulinemia, surgimento precoce de cabelos grisalhos, olhos azuis, e pessoas do grupo sanguíneo A. Há relatos de associação ao antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) 3 em algumas das séries e, naqueles com doença endócrina, aos antígenos HLA-B8, B12 e BW15. A expectativa de vida é normal em mulheres assim que o tratamento regular tenha sido iniciado. Os homens têm uma expectativa ligeiramente subnormal como resultado da maior incidência de carcinoma do estômago do que em controles normais. O débito gástrico de ácido clorídrico, pepsina e FI fica seriamente reduzido. O nível sérico de gastrina mostra-se elevado, enquanto os níveis séricos de pepsinogênio I estão baixos.

Biópsia gástrica Recomenda-se um exame endoscópico se for estabelecido o diagnóstico de AP. Em geral, revela a atrofia de todas as camadas do corpo e do fundo do estômago, com a perda dos elementos glandulares, ausência de células parietais e principais, bem como substituição por células mucosas, um infiltrado de células inflamatórias mistas e eventualmente metaplasia intestinal. O infiltrado de plasmócitos e linfócitos contém um excesso de células CD4. Essas estão dirigidas contra a H/K-ATPase gástrica. A mucosa do antro costuma se manter bem preservada. A infecção por *Helicobacter pylori* ocorre com pouca frequência na AP, porém foi sugerido que a gastrite causada por esse microrganismo se desenvolve em uma fase inicial da gastrite atrófica e se manifesta em pacientes mais jovens na forma de anemia ferropriva, porém como AP em pacientes idosos. Também há indícios de que o *H. pylori* estimule um processo autoimune dirigido contra as células parietais, sendo a infecção causada por ele gradualmente substituída por um processo autoimune em alguns indivíduos.

Anticorpos séricos Podem ser encontrados dois tipos de anticorpo imunoglobulina G no soro dos pacientes com AP. Um deles, o anticorpo “bloqueador” ou tipo I, impede a combinação do FI com a cobalamina, enquanto o anticorpo “ligante” ou tipo II impede a fixação do FI à mucosa ileal. O tipo I ocorre no soro de cerca de 55% dos pacientes,e o tipo II em 35%. Os anticorpos FI cruzam a placenta e podem causar deficiência temporária do FI no recém-nascido. Os pacientes com AP também exibem imunidade mediada por célula contra o FI. O anticorpo tipo I tem sido detectado raramente no soro dos pacientes sem AP, mas com tireotoxicose, mixedema, doença de Hashimoto ou diabetes melito e em parentes dos pacientes com AP. Também foram detectados anticorpos anti-FI no suco gástrico em cerca de 80% dos pacientes com AP. Esses anticorpos gástricos podem diminuir a absorção da cobalamina dietética ao combinar-se com pequenas quantidades de FI restante.

O anticorpo dirigido contra a célula parietal está presente no soro de quase 90% dos pacientes adultos com AP, mas também é comum em outros indivíduos. Por isso, ocorre em até 16% de mulheres com > 60 anos selecionadas de forma aleatória. O anticorpo anticélula parietal é dirigido contra as subunidades α e β da bomba de prótons (H^+,K^+-ATPase) gástrica.

ANEMIA PERNICIOSA JUVENIL

Em geral, ocorre em crianças mais velhas e lembra a AP dos adultos. Atrofia gástrica, acloridria e anticorpos séricos do FI estão presentes, embora os anticorpos das células parietais em geral estejam ausentes. Cerca de metade desses pacientes apresenta endocrinopatia associada, como tireoidite autoimune, doença de Addison ou hipoparatireoidismo; em alguns casos, ocorre candidíase mucocutânea.

DEFICIÊNCIA OU ANORMALIDADE FUNCIONAL CONGÊNITAS DE FATOR INTRÍNSECO

Uma criança acometida costuma manifestar anemia megaloblástica no primeiro ao terceiro ano de vida; algumas só manifestarão a doença na segunda década de vida. A criança em geral não tem FI demonstrável, mas a mucosa gástrica e a secreção de ácido são normais. A herança é autossômica recessiva. Não há anticorpos contra as células parietais nem contra o FI. Foram descritas variantes em que a criança nasce com FI, que pode ser detectado imunologicamente, mas que é instável ou carece de atividade funcional e é incapaz de se ligar à cobalamina ou facilitar sua captação pelos receptores ileais.

GASTRECTOMIA

Após gastrectomia total, a deficiência de cobalamina é inevitável, devendo-se iniciar imediatamente a terapia profilática com cobalamina depois da cirurgia. Após gastrectomia parcial, 10 a 15% dos pacientes também desenvolvem essa deficiência. A incidência exata e o momento em que ela começa são mais influenciados pelo tamanho da ressecção e pelas reservas preexistentes de cobalamina no corpo.

MÁ ABSORÇÃO DE COBALAMINA DIETÉTICA

Acredita-se que a falha em liberar a cobalamina das proteínas de ligação no alimento seja responsável por essa condição, que é mais comum no indivíduo idoso. Está associada a baixos níveis séricos de cobalamina com ou sem aumento dos níveis séricos de AMM e homocisteína. Nesses pacientes, a absorção de cobalamina costuma ser normal, se medida com cobalamina cristalina, mas eles apresentam má absorção quando se usa um teste modificado com cobalamina ligada ao alimento. A frequência da progressão para a deficiência grave de cobalamina e as razões dessa progressão ainda não foram esclarecidas.

CAUSAS INTESTINAIS DE MÁ ABSORÇÃO DE COBALAMINA

Síndrome da alça intestinal estagnante Ocorre má absorção de cobalamina em uma variedade de lesões intestinais em que há colonização da parte superior do intestino delgado por microrganismos fecais. Essa condição pode ser observada em pacientes com diverticulose jejunal, êntero-anastomose ou estenose ou fístula intestinal, ou com uma alça cega anatômica devido a doença de Crohn, tuberculose ou procedimento cirúrgico.

Ressecção ileal A remoção de ≥ 1,2 m do íleo terminal causa má absorção de cobalamina. Após ressecção ileal em alguns pacientes, em particular se a valva ileocecal for incompetente, as bactérias do colón podem contribuir ainda mais para o início da deficiência de cobalamina.

Má absorção seletiva de cobalamina com proteinúria (síndrome de Imerslund; síndrome de Imerslund-Gräsbeck; má absorção congênita de cobalamina; anemia megaloblástica autossômica recessiva; AMG1) Essa doença autossômica recessiva constitui a causa mais comum da anemia megaloblástica decorrente da deficiência de cobalamina na infância em países ocidentais. Foram relatados mais de 200 casos, com grupos familiares na Finlândia, na Noruega, no Oriente Médio e no norte da África. Os pacientes secretam quantidades normais de FI e ácido gástrico, mas são incapazes de absorver cobalamina. Na Finlândia, observa-se o comprometimento da síntese, do processamento ou da ligação da cubilina em decorrência de mutações hereditárias. Na Noruega, foi relatada mutação do gene para *AMN*. Outros testes de absorção intestinal são normais. Mais de 90% desses pacientes apresentam proteinúria inespecífica, mas a função renal se encontra normal nos demais aspectos, e a biópsia renal não revela qualquer defeito renal consistente. Alguns mostram aminoacidúria e anormalidades renais congênitas, como duplicação da pelve renal.

Espru tropical Quase todos os pacientes com espru tropical agudo e subagudo têm má absorção de cobalamina, que pode persistir como a principal anormalidade na forma crônica da doença, quando o paciente pode manifestar anemia megaloblástica ou neuropatia por causa da deficiência de cobalamina. A absorção de cobalamina em geral melhora após a antibioticoterapia e, nos estágios iniciais, com a terapia com ácido fólico.

Infestação pela tênia do peixe A tênia do peixe (*Diphyllobotrium latum*) vive no intestino delgado de humanos e acumula cobalamina a partir do alimento, tornando-a indisponível para absorção pelo hospedeiro. Os indivíduos adquirem o verme ao comerem peixe cru ou parcialmente cozido. A infestação é comum em torno dos lagos da Escandinávia, da Alemanha, do Japão, da América do Norte e da Rússia. Anemia megaloblástica ou neuropatia causada por cobalamina só ocorrem naqueles com infestação maciça.

Enteropatia induzida por glúten Ocorre má absorção de cobalamina em cerca de 30% dos pacientes que não recebem tratamento (presumivelmente aqueles em que a doença se estende para o íleo). A deficiência de cobalamina não é grave nesses pacientes, sendo corrigida com uma dieta sem glúten.

Pancreatite crônica grave Acredita-se que a falta de tripsina nessa doença faça a cobalamina dietética ligada ao receptor (R) não FI gástrico ficar indisponível para absorção. Também foi proposto que na pancreatite a concentração de íons de cálcio no íleo caia abaixo do nível necessário para manter a absorção normal de cobalamina.

Infecção pelo HIV Os níveis séricos de cobalamina tendem a cair nos pacientes com infecção pelo HIV e mostram-se subnormais em 10 a 35% daqueles com Aids. Mostrou-se que a má absorção de cobalamina não é corrigida pelo FI em alguns pacientes com níveis séricos normais de cobalamina. A deficiência de cobalamina grave o suficiente para causar anemia megaloblástica ou neuropatia é rara.

Síndrome de Zollinger-Ellison Foi relatada a ocorrência de má absorção de cobalamina na síndrome de Zollinger-Ellison. Acredita-se que haja uma falha para liberar cobalamina a partir da proteína de ligação R devido à inativação da tripsina pancreática por alta acidez, bem como interferência na ligação do FI à cobalamina.

Radioterapia Tanto a irradiação corporal total quanto a radioterapia local no íleo (p. ex., como uma complicação da radioterapia para o carcinoma do colo do útero) podem causar má absorção de cobalamina.

Doença de enxerto *versus* hospedeiro Acomete comumente o intestino delgado. É comum haver má absorção de cobalamina, devido à flora intestinal anormal e à lesão da mucosa ileal.

Fármacos Os fármacos relatados como causadores de má absorção de cobalamina estão relacionados no **Quadro 105.4**. Todavia, a anemia megaloblástica causada por esses fármacos é rara.

ANORMALIDADES DO METABOLISMO DA COBALAMINA

Deficiência ou anormalidade congênita de transcobalamina II Lactentes com deficiência de TC II em geral manifestam anemia megaloblástica poucas semanas após o nascimento. Os níveis séricos de cobalamina e folato são normais, porém a anemia responde a injeções maciças (p. ex., 1 mg, 3x/semana) de cobalamina. Alguns casos apresentam complicações neurológicas. A proteína pode estar presente, porém é funcionalmente inerte. As anormalidades genéticas encontradas incluem mutações de um local de ligação intraexônico críptico, deleção extensa, deleção única de nucleotídeo, mutação sem sentido e uma deficiência de edição do RNA. A má absorção de cobalamina ocorre em todos os casos, e as imunoglobulinas séricas em geral mostram-se reduzidas. A falta de terapia adequada com cobalamina ou ácido fólico pode levar a dano neurológico.

Acidemia e acidúria metilmalônica congênita Os lactentes com essa anormalidade já nascem doentes, com vômitos, atraso do crescimento, acidose metabólica grave, cetose e deficiência intelectual. A anemia, se presente, é normocítica e normoblástica. A condição pode ser proveniente de um defeito funcional na metilmalonil-CoA-mutase mitocondrial ou em seu cofator adocobalamina. As mutações na metilmalonil-CoA-mutase respondem mal ou não respondem ao tratamento com cobalamina. Uma proporção de lactentes com falha na síntese da adocobalamina responde a altas doses de cobalamina. Algumas crianças apresentam acidúria metilmalônica e homocistinúria combinadas, devido à formação deficiente de ambas as coenzimas da cobalamina. Em geral, isso se manifesta no primeiro ano de vida com dificuldade de alimentação, atraso no desenvolvimento, microcefalia, convulsões, hipotonia e anemia megaloblástica.

Anormalidade adquirida do metabolismo da cobalamina: inalação de óxido nitroso O óxido nitroso (N_2O) oxida irreversivelmente a metilcobalamina em um precursor inativo; isso resulta em inativação da metionina-sintase. Foi constatada a ocorrência de anemia megaloblástica em pacientes submetidos a anestesia prolongada com N_2O (p. ex., em unidades de terapia intensiva). Foi descrita uma neuropatia semelhante à da cobalamina em dentistas e anestesistas com exposições repetidas ao N_2O. Não ocorre acidúria metilmalônica, visto que adocobalamina não é inativada pelo N_2O.

CAUSAS DA DEFICIÊNCIA DE FOLATO

(Quadro 128.5.)

NUTRICIONAIS

A deficiência dietética de folato é comum. Na verdade, na maioria dos pacientes com deficiência de folato há um elemento nutricional. Certos indivíduos são particularmente propensos a consumir dietas com quantidades inadequadas de folato **(Quadro 128.5)**. Nos EUA e em outros países onde se adotou o enriquecimento dos alimentos com ácido fólico, a prevalência da deficiência de folato caiu acentuadamente e agora está quase restrita a grupos de alto risco com maior necessidade de folato. Ocorre deficiência nutricional de folato no kwashiorkor e no escorbuto, bem como em lactentes com infecções repetidas ou naqueles alimentados exclusivamente com leite de cabra, que tem baixo teor de folato.

QUADRO 128.5 **CAUSAS DA DEFICIÊNCIA DE FOLATO**

- Dietéticas[a]
  - Particularmente em: idosos, crianças, pessoas muito pobres, alcoolistas, inválidos crônicos e pacientes com transtornos psiquiátricos; pode estar associada a escorbuto ou kwashiorkor
- Má absorção
  - Principais causas de deficiência
    - Espru tropical, enteropatia induzida pelo glúten em crianças e adultos e em associação à dermatite herpetiforme, má absorção específica de folato, megaloblastose intestinal causada por deficiência grave de cobalamina ou folato
  - Causas menores de deficiência
    - Ressecção jejunal extensa, doença de Crohn, gastrectomia parcial, insuficiência cardíaca congestiva, doença de Whipple, esclerodermia, amiloidose, enteropatia diabética, infecção bacteriana sistêmica, linfoma, sulfassalazina
- Utilização ou perda excessivas
  - Fisiológicas
    - Gravidez e lactação, prematuridade
  - Patológicas
    - Doenças hematológicas: anemias hemolíticas crônicas, anemia falciforme, talassemia *major*, mielofibrose
    - Doenças malignas: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma
    - Doenças inflamatórias: tuberculose, doença de Crohn, psoríase, dermatite esfoliativa, malária
    - Doença metabólica: homocistinúria
    - Perda urinária excessiva: insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática ativa
    - Hemodiálise, diálise peritoneal
- Fármacos antifolato[b]
  - Anticonvulsivantes (fenitoína, primidona, barbitúricos), sulfassalazina
  - Nitrofurantoína, tetraciclina, agentes antituberculose (menos bem documentados)

Outras causas	
	Doenças hepáticas, alcoolismo, unidades de tratamento intensivo

[a] Em pacientes com deficiência grave de folato e outras causas além das mencionadas no item Dietéticas, o consumo alimentar deficiente costuma estar presente.

[b] Os fármacos que inibem a di-hidrofolato-redutase são discutidos no texto.

MÁ ABSORÇÃO

Ocorre má absorção do folato dietético no espru tropical e na enteropatia induzida pelo glúten. Na rara síndrome recessiva congênita da má absorção seletiva de folato, devido à mutação do PCFT, há um defeito associado do transporte de folato para o líquido cerebrospinal, e os pacientes exibem anemia megaloblástica, que responde a doses fisiológicas de ácido fólico administradas por via parenteral, mas não por via oral. Eles também apresentam deficiência intelectual, convulsões e outras anormalidades do sistema nervoso central. Podem igualmente ocorrer graus menores de má absorção de folato após ressecção jejunal ou gastrectomia parcial, na doença de Crohn e nas infecções sistêmicas, mas nessas condições a deficiência grave, quando ocorre, em geral deve-se em grande parte à subnutrição. Foi descrita a ocorrência de má absorção de folato em pacientes em uso de sulfassalazina, colestiramina e triantereno.

UTILIZAÇÃO OU PERDA EXCESSIVAS

Gestação As necessidades de folato aumentam de 200 a 300 μg a cerca de 400 μg por dia na gravidez normal, em parte por causa da transferência da vitamina para o feto, mas principalmente pelo maior catabolismo devido à clivagem das coenzimas do folato nos tecidos em proliferação rápida. A anemia megaloblástica decorrente dessa deficiência é prevenida pela terapia profilática com ácido fólico. Ela ocorreu em 0,5% de gestações no Reino Unido e em outros países ocidentais antes da profilaxia com ácido fólico, mas a incidência é muito maior nos países onde o estado nutricional é mais precário.

Prematuridade O recém-nascido, seja ele a termo ou prematuro, tem maiores concentrações séricas e eritrocitárias de folato do que um adulto. No entanto, a demanda de folato de um recém-nascido foi estimada em 10 vezes a dos adultos com base no peso, e o nível neonatal de folato cai rapidamente para valores inferiores com cerca de seis semanas de idade. A queda é mais pronunciada e tende a atingir níveis subnormais em prematuros, dos quais alguns desenvolvem anemia megaloblástica que responde ao ácido fólico com cerca de 4 a 6 semanas de vida. Isso ocorre particularmente nos bebês menores (< 1.500 g de peso ao nascer) e naqueles com dificuldade de se alimentar ou com infecções ou que sofreram múltiplas exsanguineotransfusões. Deve-se administrar ácido fólico profilático a esses lactentes.

Distúrbios hematológicos Com frequência ocorre deficiência de folato na anemia hemolítica crônica, em particular na doença falciforme, na anemia hemolítica autoimune e na esferocitose congênita. Nessas e em outras condições de maior renovação celular (p. ex., mielofibrose, neoplasias malignas), a deficiência de folato surge porque ele não é completamente reutilizado após exercer suas funções como coenzima.

Condições inflamatórias Doenças inflamatórias crônicas, como tuberculose, artrite reumatoide, doença de Crohn, psoríase, dermatite esfoliativa, endocardite bacteriana e infecções bacterianas crônicas, causam deficiência de folato porque diminuem o apetite e aumentam a demanda por folato. Infecções sistêmicas também podem causar má absorção de folato. A deficiência grave restringe-se praticamente aos pacientes com a doença mais ativa e a alimentação mais precária.

Homocistinúria Trata-se de um defeito metabólico raro na conversão da homocisteína em cistationina. A deficiência de folato que ocorre na maioria desses pacientes pode se dever à utilização excessiva por causa do aumento compensatório da conversão da homocisteína em metionina.

Diálise prolongada Como a ligação do folato às proteínas plasmáticas é fraca, ele é facilmente removido do plasma pela diálise. Os pacientes com anorexia, vômitos, infecções e hemólise são particularmente propensos a sofrer depleção das reservas de folato. Hoje, emprega-se a profilaxia rotineira com folato para esses casos.

Insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática Podem ocorrer perdas urinárias excessivas de folato > 100 μg/dia em alguns dos pacientes com esses problemas. A explicação parece ser a liberação do folato das células hepáticas lesadas.

FÁRMACOS ANTIFOLATO

Um grande número de epilépticos sob tratamento prolongado com fenitoína ou primidona, com ou sem barbitúricos, desenvolve níveis séricos e eritrocitários baixos de folato. O mecanismo exato é incerto. O álcool também pode ser um antagonista do folato, pois os pacientes que consomem bebidas destiladas podem desenvolver anemia megaloblástica que só responde a quantidades normais de folato na alimentação ou a doses fisiológicas de ácido fólico caso se abstenham de ingerir bebidas alcoólicas. A macrocitose dos eritrócitos está associada ao consumo crônico de álcool mesmo quando os níveis de folato são normais. O consumo insuficiente de folato é o principal fator no desenvolvimento de deficiência nos alcoólicos usuários de bebidas destiladas. Em alguns países, a cerveja é relativamente rica em folato, dependendo da técnica empregada em sua fabricação.

Os fármacos que inibem a DHF-redutase incluem o metotrexato, a pirimetamina e a trimetoprima. O metotrexato tem a ação mais potente contra a enzima humana, enquanto a trimetoprima é mais ativa contra a enzima bacteriana e só tende a causar anemia megaloblástica quando usada em conjunto com o sulfametoxazol em pacientes com deficiência preexistente de folato ou cobalamina. A atividade da pirimetamina é intermediária. O antídoto para esses fármacos é o ácido folínico (5-formil-THF).

ABNORMALIDADES CONGÊNITAS DO METABOLISMO DO FOLATO

Alguns lactentes com defeitos congênitos nas enzimas do folato (p. ex., ciclo-hidrolase ou metionina-sintase) tiveram anemia megaloblástica.

DIAGNÓSTICO DAS DEFICIÊNCIAS DE COBALAMINA E DE FOLATO

Tradicionalmente, o diagnóstico de deficiência de cobalamina ou de folato depende do reconhecimento das anormalidades relevantes no sangue periférico e da análise dos níveis sanguíneos das vitaminas.

DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA

Cobalamina sérica É medida por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) automático ou por ensaio de luminescência de ligação competitiva (CBLA, de *competitive-binding luminescence assay*). Os níveis séricos normais variam de 118 a 148 pmol/L (160-200 ng/L) até cerca de 738 pmol/L (1.000 ng/L). Em pacientes com anemia megaloblástica decorrente da deficiência de cobalamina, o nível costuma ser < 74 pmol/L (100 ng/L). Em geral, quanto mais grave a deficiência, mais baixo o nível sérico de cobalamina. Em pacientes com lesão da medula espinal decorrente dessa deficiência, os níveis são muito baixos mesmo na ausência de anemia. Valores entre 74 e 148 pmol/L (100 e 200 ng/L) são considerados limítrofes. Podem ocorrer, por exemplo, na gravidez, em pacientes com anemia megaloblástica devido à deficiência de folato. Esses valores também podem ser devidos a mutações heterozigóticas, homozigóticas ou heterozigóticas compostas do gene *TCN1,* que codifica a HC (TC I). Não existe qualquer anormalidade clínica ou hematológica. A determinação do nível sérico de cobalamina é válida o suficiente, custo efetiva e mais conveniente para excluir a deficiência de cobalamina na maioria dos pacientes com suspeita desse problema. Entretanto, surgiram problemas com os CBLAs comerciais envolvendo o FI em pacientes com AP e com presença de anticorpos anti-FI no soro. Esses anticorpos podem produzir níveis séricos de vitamina B_{12} falsamente normais em até 50% dos casos examinados. Quando há indicações clínicas seguras de AP, a obtenção de um nível sérico normal de vitamina B_{12} não afasta o diagnóstico. Os níveis sérios de AMM estão elevados na AP (ver adiante).

Níveis séricos de metilmalonato e homocisteína Nos pacientes com deficiência de cobalamina suficiente para causar anemia ou neuropatia, o nível sérico de AMM é elevado. Foram criados e recomendados métodos sensíveis para medir o AMM e a homocisteína no soro destinados a estabelecer o diagnóstico precoce de deficiência de cobalamina mesmo na ausência de anormalidades hematológicas ou níveis séricos subnormais de cobalamina. No entanto, os níveis séricos de AMM flutuam nos pacientes com insuficiência renal. Ocorre a elevação discreta dos níveis séricos de AMM e/ou homocisteína em até 30% dos voluntários aparentemente saudáveis, com níveis séricos de cobalamina de até 258 pmol/L (350 ng/L) e normais de folato; 15% dos indivíduos idosos, mesmo com níveis de cobalamina > 258 pmol/L (> 350 ng/L), apresentam esse padrão de elevação dos níveis de metabólitos. Tais achados levantam a questão dos pontos de corte exatos em que os níveis de AMM e homocisteína são normais. Também não está esclarecido, até o momento, se essa elevação discreta dos níveis de metabólitos tem consequências clínicas.

A homocisteína sérica fica elevada tanto no início da deficiência de cobalamina quanto na de folato, mas pode estar aumentada em outras condições, como na doença renal crônica, no alcoolismo, no tabagismo, na deficiência de piridoxina, no hipotireoidismo e na terapia com esteroides, ciclosporina e outros fármacos. Os níveis também são maiores no soro do que no plasma, em homens do que em mulheres antes da menopausa, em mulheres que fazem terapia de reposição hormonal ou nas usuárias de anticoncepcionais orais, bem como em idosos e pacientes com erros inatos do metabolismo graves que afetam as enzimas nas vias de trans-sulfuração do metabolismo da homocisteína. Por conseguinte, os níveis de homocisteína precisam ser cuidadosamente interpretados para o diagnóstico de deficiência de cobalamina ou de folato.

Exames para identificação da causa da deficiência de cobalamina Apenas os veganos, isto é, vegetarianos estritos, ou as pessoas que consomem uma dieta totalmente inadequada desenvolvem deficiência de vitamina B_{12}, devido a seu aporte inadequado. Os estudos de absorção da cobalamina já tiveram amplo uso, porém a dificuldade de obter cobalamina radioativa e garantir preparações de FI sem vírus tornaram esses testes obsoletos. Os exames para o diagnóstico de AP incluem nível sérico de gastrina, que está elevado; pepsinogênio I sérico, que está baixo na AP (90 a 92%), mas também em outras condições, e endoscopia gástrica. Os testes para anticorpos anti-FI e dirigidos contra as células parietais também são utilizados, assim como exames para doenças intestinais individuais.

DEFICIÊNCIA DE FOLATO

Folato sérico Também é medido pela técnica ELISA. Na maioria dos laboratórios, os parâmetros normais são de 11 nmol/L (2 µg/L) a cerca de 82 nmol/L (15 µg/L). O nível sérico de folato está baixo em todos os pacientes com deficiência de folato. Também reflete a dieta recente. Por esse motivo, o nível sérico de folato pode estar baixo antes que apareçam evidências hematológicas ou bioquímicas de deficiência. Os níveis séricos de folato aumentam na deficiência grave de cobalamina, devido ao bloqueio na conversão do MTHF em THF dentro das células; foram também relatados níveis elevados na síndrome da alça intestinal estagnada, devido à absorção do folato sintetizado pelas bactérias.

Folato nos eritrócitos O ensaio do folato eritrocitário é um teste valioso para determinar as reservas corporais de folato. É menos afetado do que o ensaio sérico pela dieta recente e por traços de hemólise. Em adultos normais, as concentrações variam de 880 a 3.520 µmol/L (160-640 µg/L) de concentrado de hemácias. Ocorrem níveis subnormais em pacientes com anemia megaloblástica devido à deficiência de folato, mas também em cerca de 66% daqueles com deficiência grave de cobalamina. Poderão ocorrer resultados falsamente normais se o paciente com deficiência de folato tiver recebido uma transfusão de sangue recentemente ou sua contagem de reticulócitos estiver elevada. O ensaio sérico da homocisteína foi discutido anteriormente.

Exames para identificar a causa da deficiência de folato A história nutricional é importante. São realizados testes para anticorpos antitransglutaminase, a fim de confirmar ou excluir a doença celíaca. Se forem positivos, há necessidade de biópsia duodenal. Deve-se excluir também a possibilidade de doença subjacente como causa de degradação aumentada de folato.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA E DE FOLATO

Em geral, é possível estabelecer qual das duas deficiências, de folato ou de cobalamina, é a causa da anemia e tratar apenas com a vitamina apropriada. Contudo, no caso dos pacientes que dão entrada no hospital gravemente enfermos, pode ser necessário o tratamento com ambas as vitaminas em grandes doses, uma vez que tenham sido obtidas amostras de sangue para dosagem da cobalamina e do folato e tenha sido feita uma biópsia da medula óssea (se considerada necessária). Transfusões não costumam ser necessárias nem aconselháveis. Se preciso, podem ser dadas lentamente, na forma de concentrado de hemácias, apenas 1 ou 2 unidades com o tratamento habitual para insuficiência cardíaca, se presente. Suplementos de potássio têm sido recomendados para evitar o perigo da hipopotassemia, porém não são necessários. Em certas ocasiões, ocorre elevação excessiva das contagens de plaquetas depois de 1 a 2 semanas de tratamento. Deve-se considerar a terapia antiplaquetária, como ácido acetilsalicílico, se a contagem de plaquetas aumentar para > 800 × 10^9/L.

DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA

Em geral, os pacientes com deficiência de cobalamina precisam ser tratados pelo resto da vida com injeções regulares de cobalamina. No Reino Unido, a forma usada é a hidroxicobalamina; nos EUA, é a cianocobalamina. Em algumas situações, a causa subjacente da deficiência de cobalamina pode ser corrigida de forma permanente, por exemplo, na infestação pela tênia do peixe, no espru tropical ou quando há uma alça intestinal estagnada passível de cirurgia. As indicações para começar a terapia com cobalamina são uma anemia megaloblástica bem documentada ou outras anormalidades hematológicas e neuropatia em decorrência da deficiência. Pacientes com níveis séricos limítrofes de cobalamina, porém sem anormalidades hematológicas ou outras, devem receber acompanhamento, para assegurar que não haja progressão da deficiência (ver adiante). Entretanto, caso tenha sido demonstrada a ocorrência de má absorção de cobalamina ou de aumento dos níveis séricos de AMM, esses pacientes também devem receber terapia de manutenção regular com cobalamina. Todos os pacientes submetidos a gastrectomia total ou ressecção ileal devem receber cobalamina como parte da rotina. Os pacientes submetidos a redução gástrica para controle da obesidade ou que tenham recebido tratamento prolongado com inibidores da bomba de prótons devem ser submetidos a rastreamento e, se necessário, receber reposição de cobalamina.

A reposição das reservas corporais deve se completar com 6 injeções IM de 1.000 μg de hidroxicobalamina em intervalos de 3 a 7 dias. Em geral, o intervalo entre as doses deve ser mais curto em pacientes com neuropatia por deficiência de cobalamina, mas não há evidência de que isso produza uma resposta melhor. As reações alérgicas são raras e podem exigir dessensibilização ou cobertura com anti-histamínico ou glicocorticoide. Para o tratamento de manutenção, uma injeção IM de 1.000 μg de hidroxicobalamina a cada 3 meses é satisfatória. Devido à menor retenção da cianocobalamina, os protocolos de manutenção costumam empregar doses maiores e mais frequentes, como 1.000 μg IM, 1×/mês.

Como uma pequena fração da cobalamina pode ser absorvida passivamente através das mucosas, mesmo na vigência de falha completa da absorção fisiológica dependente de FI, foram usadas doses orais diárias grandes (1.000-2.000 μg) de cianocobalamina na AP para reposição e manutenção das reservas normais da vitamina, como na má absorção alimentar de cobalamina. A terapia sublingual também foi proposta para aqueles em que é difícil aplicar as injeções em razão de tendência hemorrágica e que podem não tolerar o tratamento oral. Ao usar a última forma de terapia, é importante monitorar a adesão à prescrição, em particular no caso dos pacientes idosos que costumam se esquecer de tomar seus medicamentos. O autor prefere a terapia parenteral para tratamento inicial, particularmente na anemia grave ou na presença de neuropatia, bem como para manutenção.

Para o tratamento de pacientes que apresentam níveis séricos subnormais de vitamina B_{12}, com VCM normal e sem hipersegmentação dos neutrófilos, a obtenção de uma pesquisa negativa para anticorpos anti-FI na ausência de testes para a absorção de vitamina B_{12} é problemática. Alguns casos (talvez 15%) podem ser devidos à deficiência de TC I (HC). As determinações da homocisteína e/ou do AMM podem ser úteis; entretanto, na ausência desses exames e com uma função gastrintestinal normal sob os demais aspectos, a realização de novo ensaio para a vitamina B_{12} sérica depois de 6 a 12 meses pode ajudar na tomada de decisão quanto à necessidade de iniciar a terapia com cobalamina.

As injeções de vitamina B_{12} são utilizadas em uma ampla variedade de doenças, frequentemente neurológicas, apesar dos níveis séricos normais de vitamina B_{12} e de folato e da contagem hematológica normal, na ausência de ensaios clínicos duplo-cegos controlados e randomizados. Essas condições incluem a esclerose múltipla e a síndrome de fadiga crônica/encefalomielite miálgica (EM). É provável que qualquer benefício obtido seja devido ao efeito placebo de uma injeção geralmente indolor. Na EM, a terapia oral com vitamina B_{12}, apesar de fornecer quantidades igualmente grandes da vitamina, não demonstrou ser benéfica, sustentando o ponto de vista do efeito placebo das injeções.

DEFICIÊNCIA DE FOLATO

Doses orais diárias de 5 a 15 mg de ácido fólico são satisfatórias, pois mesmo em pacientes com má absorção grave ocorre absorção suficiente de folato com essas doses extremamente altas. A duração necessária do tratamento depende da doença subjacente. É costume manter o tratamento por quatro meses, quando todos os eritrócitos com deficiência de folato foram eliminados e substituídos por novas populações repletas da vitamina.

Antes de administrar doses elevadas de ácido fólico, é preciso excluir a deficiência de cobalamina ou corrigi-la se estiver presente; do contrário, pode surgir neuropatia por causa dela, ainda que a anemia da deficiência de cobalamina responda à terapia com folato. Todavia, estudos feitos nos EUA sugerem que não há aumento na proporção de indivíduos com níveis séricos baixos de cobalamina nem anemia desde que os alimentos sejam enriquecidos com ácido fólico, mas não se sabe se houve alteração na incidência da neuropatia causada por deficiência de cobalamina.

É necessária uma terapia prolongada com ácido fólico quando a causa subjacente da deficiência não pode ser corrigida e há probabilidade de recidiva da deficiência, por exemplo, na diálise crônica ou nas anemias hemolíticas. Também poderá ser necessária na enteropatia induzida pelo glúten que não responde a uma dieta sem glúten. Quando a deficiência de folato é leve, mas crônica, torna-se preferível estimular a melhora na dieta após corrigir a deficiência com um esquema curto de ácido fólico. Em qualquer paciente que esteja recebendo terapia prolongada com ácido fólico, é importante medir o nível sérico de cobalamina a intervalos regulares (p. ex., anualmente) para excluir o surgimento concomitante de deficiência de cobalamina.

Ácido folínico (5-formil-THF) Trata-se de uma forma estável do folato completamente reduzido. O ácido folínico é administrado por via oral ou parenteral para combater os efeitos tóxicos do metotrexato e de outros inibidores da DHF-redutase, como trimetoprima ou cotrimoxazol.

ÁCIDO FÓLICO PROFILÁTICO

O ácido fólico profilático é utilizado em pacientes submetidos a diálise crônica e em alimentação parenteral. Ele tem sido usado para reduzir os níveis de homocisteína, de modo a prevenir a doença cardiovascular, bem como para a função cognitiva no indivíduo idoso; todavia, não existem dados seguros que demonstrem qualquer benefício.

Gravidez Em mais de 70 países (porém nenhum na Europa), o alimento é enriquecido com ácido fólico (em cereais ou farinha) para reduzir o risco de DTN. Todavia, deve-se administrar ácido fólico, 400 μg ao dia, como suplementação antes e no decorrer da gestação para evitar a anemia megaloblástica e reduzir a incidência de DTN, mesmo nos países que têm como prática o enriquecimento do alimento. Os níveis de enriquecimento fornecem até 400 μg diariamente, em média, no Chile; todavia, na maioria dos países, o nível aproxima-se de 200 μg, de modo que ainda é necessário fornecer um suplemento de ácido fólico na periconcepção. Estudos realizados no início da gestação mostram uma falta significativa de adesão aos suplementos de ácido fólico, ressaltando o benefício do enriquecimento do alimento. Os suplementos de ácido fólico reduzem a incidência de defeitos congênitos em recém-nascidos de mães diabéticas. Nas mulheres que já tiveram um feto com DTN, recomenda-se a administração diária de 5 mg quando a mulher contempla uma gravidez e durante toda a gestação.

Lactentes e crianças A incidência de deficiência de folato é tão alta em bebês prematuros menores durante as primeiras seis semanas de vida que o ácido fólico deve ser administrado de forma rotineira (p. ex., 1 mg/dia) a lactentes com peso < 1.500 g ao nascer e a prematuros maiores que precisem de exsanguineotransfusões ou tenham dificuldades alimentares, infecções ou vômitos e diarreia.

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda a suplementação rotineira com ferro e ácido fólico para crianças em países onde a deficiência de ferro é comum, e a mortalidade infantil alta, decorrente em grande parte de doenças infecciosas. No entanto, alguns estudos sugerem que, em áreas onde a taxa de malária é alta, essa abordagem possa aumentar a incidência de doença grave e morte. Mesmo quando a malária é rara, parece não haver benefício em termos de sobrevida.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA NÃO DEVIDA À DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA OU DE FOLATO NEM A UMA ALTERAÇÃO DO METABOLISMO

Essa situação pode ser observada com numerosos fármacos antimetabólicos (p. ex., hidroxiureia, citosina arabinosídeo, 6-mercaptopurina) que inibem a replicação do DNA. Os análogos dos nucleosídeos antivirais usados no tratamento da infecção pelo HIV também podem causar macrocitose e alterações megaloblásticas na medula óssea. Na rara doença acidúria orótica, duas enzimas consecutivas na síntese da purina mostram-se defeituosas. A condição responde à terapia com uridina, que desvia do bloqueio. Na anemia megaloblástica responsiva à tiamina, observa-se um defeito genético no gene do transporte de tiamina de alta afinidade (*SLC19A2*). Esse defeito provoca síntese deficiente de ribose do RNA ao comprometer a atividade da transcetolase, uma enzima dependente de tiamina no ciclo da pentose. Isso leva a uma produção diminuída de ácido nucleico. O distúrbio pode estar associado a diabetes melito e surdez, bem como à presença de numerosos sideroblastos em anel na medula óssea. A explicação para as alterações megaloblásticas não é clara em alguns pacientes com leucemia mieloide aguda e mielodisplasia.

129

Anemias hemolíticas e causadas por perda sanguínea aguda

Lucio Luzzatto

DEFINIÇÕES

Uma característica distinta dos eritrócitos é seu tempo de vida limitado. Por esse motivo, a classificação tradicional e lógica das anemias as divide em três grupos: (1) produção diminuída de eritrócitos, (2) aumento da destruição dos eritrócitos, e (3) perda aguda de sangue. A produção diminuída é considerada nos **Capítulos 126, 128 e 130**, enquanto o aumento da destruição dos eritrócitos e a perda aguda de sangue são discutidos neste capítulo.

Todos os pacientes anêmicos em consequência do aumento na destruição dos eritrócitos ou perda sanguínea aguda compartilham um importante elemento: a anemia resulta de um consumo excessivo de eritrócitos do sangue periférico, embora o suprimento de células da medula óssea seja normal (e, na verdade, em geral aumentado). Por outro lado, esses dois grupos diferem, visto que a perda física de eritrócitos da corrente sanguínea ou do próprio corpo, como na hemorragia aguda, é fundamentalmente diferente da destruição dos eritrócitos *dentro* do corpo, como no caso das anemias hemolíticas. Portanto, as manifestações clínicas e a fisiopatologia da anemia nesses dois grupos de pacientes são bastante diferentes, e serão consideradas em separado.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

No que concerne à etiologia primária, as anemias causadas por aumento da destruição dos eritrócitos, que são conhecidas como anemias hemolíticas (AHs), podem ser *hereditárias* ou *adquiridas*. Do ponto de vista clínico, elas podem ser mais *agudas* ou mais *crônicas*, e podem variar de discretas a muito graves; o local de hemólise pode ser predominantemente *intravascular* ou *extravascular*. Com relação aos mecanismos envolvidos, as AHs podem ter causas *intracorpusculares* ou *extracorpusculares* **(Quadro 129.1)**. Todavia, antes de rever cada tipo de AH, é conveniente considerar o que essas anemias têm em comum.

QUADRO 129.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS**[a]

	Defeitos intracorpusculares	Fatores extracorpusculares
Hereditárias	Hemoglobinopatias Enzimopatias Defeitos da membrana-citoesqueleto	Síndrome hemolítico-urêmica familiar (atípica)
Adquiridas	Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)	Destruição mecânica (microangiopática) Agentes tóxicos Medicamentos Infecções Autoimune

[a] As causas hereditárias correlacionam-se com defeitos intracorpusculares, visto que esses defeitos são devidos a mutações herdadas. A única exceção é a HPN, em que o defeito é devido a uma mutação somática adquirida. De forma semelhante, as causas adquiridas correlacionam-se com fatores extracorpusculares, visto que esses fatores são, em sua maioria, exógenos. A única exceção é a síndrome hemolítico-urêmica (SHU; com frequência designada como SHU atípica), na qual uma anormalidade hereditária faz a ativação do complemento ser excessiva, com surtos de produção do complexo de ataque à membrana, capaz de destruir os eritrócitos normais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS GERAIS

A manifestação clínica de um paciente com anemia é acentuadamente influenciada, em primeiro lugar, pelo fato de o início ser abrupto ou gradual, e a AH não é uma exceção. Um paciente com AH autoimune ou com favismo pode representar uma emergência clínica, enquanto um paciente com esferocitose hereditária discreta ou com doença da crioaglutinina pode ser diagnosticado dentro de vários anos. Isso se deve, em grande parte, à capacidade notável do corpo de se adaptar à anemia quando lentamente progressiva **(Cap. 77)**.

O que diferencia as AHs de outras anemias é o fato de que o paciente apresenta sinais e sintomas decorrentes diretamente da hemólise **(Quadro 129.2)**. No nível clínico, o principal sinal é a *icterícia*; além disso, o paciente pode referir alteração na cor da urina. Em muitos casos de AH, o baço está aumentado por ser o local preferencial de hemólise, e, em alguns casos, o fígado também pode estar aumentado. Em todas as formas congênitas graves de AH, podem ocorrer também alterações esqueléticas, devido à hiperatividade da medula óssea (embora nunca sejam tão graves quanto as da talassemia).

QUADRO 129.2 **CARACTERÍSTICAS COMUNS À MAIORIA DOS PACIENTES COM DISTÚRBIO HEMOLÍTICO**

Exame geral	Icterícia, palidez
Outros achados físicos	O baço pode estar aumentado; abaulamento do crânio nos casos congênitos graves
Nível de hemoglobina	Normal a gravemente reduzido
VCM, HCM	Geralmente aumentados
Reticulócitos	Aumentados
Bilirrubina	Aumentada (principalmente não conjugada)
LDH	Aumentada (até 10 vezes o normal com hemólise intravascular)

Haptoglobina	Reduzida a ausente (se a hemólise for em parte intravascular)

Abreviações: LDH, lactato desidrogenase; HCM, hemoglobina corpuscular média; VCM, volume corpuscular médio.

Os aspectos laboratoriais da AH estão relacionados com a hemólise em si e a resposta eritropoiética da medula óssea. A hemólise produz regularmente um aumento da bilirrubina não conjugada e da aspartato-aminotransferase (AST) no soro; o urobilinogênio está aumentado tanto na urina quanto nas fezes. Se a hemólise for principalmente intravascular, o sinal mais notável consiste em hemoglobinúria (com frequência associada a hemossiderinúria); no soro, ocorre aumento da hemoglobina, a lactato-desidrogenase (LDH) está aumentada, e a haptoglobina está reduzida. Em contrapartida, o nível de bilirrubina pode estar normal ou apenas discretamente elevado. O principal sinal da resposta eritropoiética pela medula óssea consiste em aumento no número de reticulócitos (um exame negligenciado com demasiada frequência na avaliação inicial de um paciente com anemia). Em geral, o aumento reflete-se tanto na porcentagem de reticulócitos (o valor mais comumente cotado) como na contagem absoluta dessas células (o parâmetro mais definitivo). O aumento do número de reticulócitos está associado a um aumento no volume corpuscular médio (VCM) no hemograma. No esfregaço sanguíneo, isso se reflete na presença de macrócitos; também há policromasia, e, algumas vezes, são observados eritrócitos nucleados. Na maioria dos casos, um aspirado de medula óssea não é necessário à avaliação diagnóstica; se feito, mostra hiperplasia eritroide. Na prática, assim que houver suspeita de AH, costumam ser necessários testes característicos para o diagnóstico definitivo de um tipo específico de AH.

FISIOPATOLOGIA GERAL

O eritrócito maduro é o produto de uma via do desenvolvimento que leva o fenômeno da diferenciação ao extremo. Uma sequência ordenada de eventos induz alterações sincrônicas por meio das quais o acúmulo gradual de uma quantidade enorme de hemoglobina no citoplasma (até um nível final de 340 g/L, i.e., cerca de 5 m*M*) acompanha passo a passo a perda gradual de organelas celulares e da capacidade de biossíntese. No fim, a célula eritroide sofre um processo com características de apoptose, incluindo picnose nuclear e perda real do núcleo. No entanto, o resultado é mais altruísta que suicida; o corpo citoplasmático, em vez de se desintegrar, passa a ser capaz de fornecer oxigênio a todas as células no organismo humano pelos 120 dias restantes do tempo de vida da célula.

Como resultado desse processo singular de diferenciação e maturação, o metabolismo intermediário é drasticamente restrito nos eritrócitos maduros **(Figura 129.1)**; por exemplo, a fosforilação oxidativa mediada por citocromo foi perdida com a perda das mitocôndrias (por meio de um processo de autofagia fisiológica); por conseguinte, não há reserva para a glicólise anaeróbia, que, no eritrócito, constitui a única fonte de trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*). Além disso, a capacidade de sintetizar proteína também foi perdida com a perda dos ribossomos. Isso põe o aparelho metabólico limitado da célula em risco, visto que, se houver deterioração de qualquer componente proteico, ele não pode ser substituído, como ocorreria na maioria das outras células, e, de fato, a atividade da maioria das enzimas diminui gradualmente à medida que os eritrócitos envelhecem. Ao mesmo tempo, durante seu longo tempo de permanência na circulação, vários componentes eritrocitários inevitavelmente acumulam danos; nos eritrócitos senescentes, as moléculas da proteína de membrana banda 3 (ver adiante e **Fig. 129.1**), que se ligam a hemicromos em seus domínios intracelulares, tendem a aglomerar-se. Nesse estágio, ligam-se a anticorpos IgG antibanda 3 (presentes na maioria dos indivíduos) e a fragmentos C3 do complemento; em consequência, tornam-se opsonizadas e acabam sendo removidas por fagocitose no sistema reticuloendotelial.

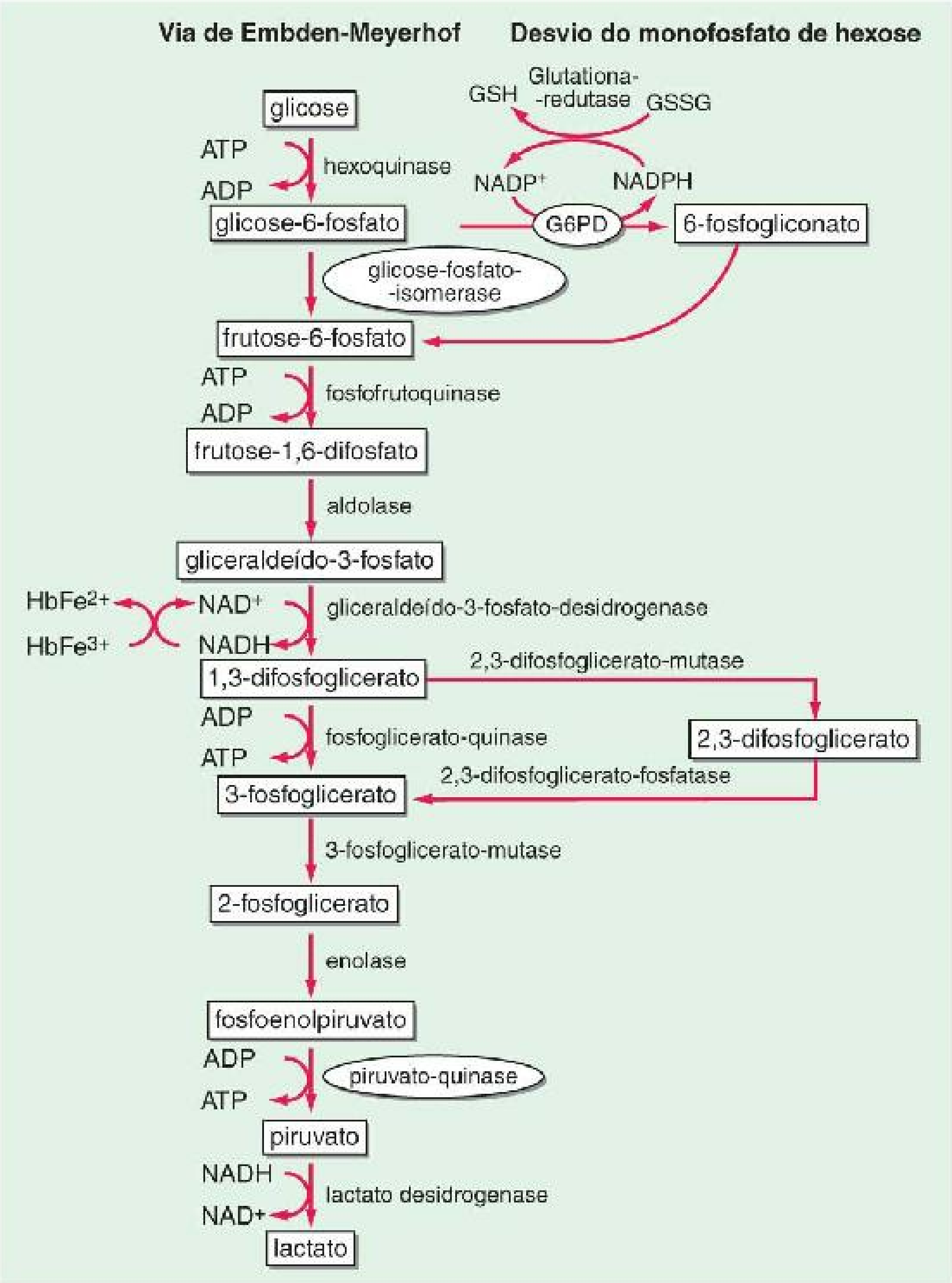
Via de Embden-Meyerhof
Desvio do monofosfato de hexose
glicose
ATP
ADP
hexoquinase
glicose-6-fosfato
GSH
Glutationa--redutase
GSSG
NADP+
NADPH
G6PD
6-fosfogliconato
glicose-fosfato--isomerase
frutose-6-fosfato
ATP
ADP
fosfofrutoquinase
frutose-1,6-difosfato
aldolase
gliceraldeído-3-fosfato
HbFe2+
HbFe3+
NAD+
NADH
gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase
1,3-difosfoglicerato
2,3-difosfoglicerato-mutase
ADP
ATP
fosfoglicerato-quinase
2,3-difosfoglicerato
2,3-difosfoglicerato-fosfatase
3-fosfoglicerato
3-fosfoglicerato-mutase
2-fosfoglicerato
enolase
fosfoenolpiruvato
ADP
ATP
piruvato-quinase
piruvato
NADH
NAD+
lactato desidrogenase
lactato

FIGURA 129.1 Metabolismo dos eritrócitos. A via de Embden-Meyerhof (glicólise) gera ATP para energia e manutenção da membrana. A geração de NADPH mantém a hemoglobina em um estado reduzido. O desvio do monofosfato de hexose gera NADPH que é usado para reduzir a glutationa, o que protege o eritrócito contra o estresse oxidativo. A regulação dos níveis de 2,3-bifosfoglicerato é um determinante crítico da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Estados de deficiência enzimática em ordem de prevalência: glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) > piruvato-quinase > glicose-

6-fosfato-isomerase > deficiências raras de outras enzimas na via. As deficiências enzimáticas mais comuns estão circuladas.

Outra consequência da simplicidade relativa dos eritrócitos é sua variedade muito limitada de maneiras para manifestar problemas sob estresse; em essência, qualquer tipo de falha metabólica acaba ocasionando dano estrutural à membrana ou falha da bomba de cátions. Qualquer que seja o caso, a vida do eritrócito diminui, o que é a definição de um *distúrbio hemolítico*. Se a taxa de destruição de eritrócitos superar a capacidade da medula óssea de produzir mais eritrócitos, o distúrbio hemolítico irá manifestar-se como AH.

Por conseguinte, o processo fisiopatológico essencial comum a todas as AHs consiste em renovação aumentada dos eritrócitos; em muitas AHs, isso se deve, pelo menos em parte, a uma aceleração do processo de senescência descrito anteriormente. O padrão para comprovar a redução da vida dos eritrócitos (em comparação com o valor normal de cerca de 120 dias) é um estudo da *sobrevida dos eritrócitos*, que pode ser feito marcando-os com Cr^{51} e medindo a radioatividade residual depois de vários dias ou semanas, mas esse teste clássico está disponível em pouquíssimos centros e raramente é necessário. Se o evento hemolítico for transitório, ele em geral não causa consequências a longo prazo, exceto por um aumento nas necessidades de fatores eritropoiéticos, em particular ácido fólico. Entretanto, se a hemólise for recorrente ou persistente, o aumento na produção de bilirrubina favorece a formação de cálculos biliares. Caso ocorra hemólise considerável no baço, conforme costuma acontecer, a esplenomegalia pode tornar-se um achado frequente, podendo ocorrer hiperesplenismo, com consequente neutropenia e/ou trombocitopenia.

A maior renovação de eritrócitos também tem consequências metabólicas. Em indivíduos normais, o ferro dos eritrócitos debilitados é reciclado de forma muito eficiente pelo corpo; contudo, com hemólise intravascular crônica, a hemoglobinúria persistente causa perda considerável de ferro, que requer reposição. Com hemólise extravascular crônica, o problema oposto, a sobrecarga de ferro, é mais comum, em particular se o paciente precisar de transfusões de sangue frequentes. A sobrecarga crônica de ferro acaba causando hemocromatose secundária, que por sua vez danifica o fígado, culminando em cirrose, e o músculo cardíaco, resultando em insuficiência cardíaca.

Hemólise compensada *versus* anemia hemolítica A destruição dos eritrócitos constitui um poderoso estímulo para a eritropoiese, que é mediada pela eritropoetina (EPO) produzida nos rins. Esse mecanismo é tão efetivo que, em muitos casos, o débito aumentado de eritrócitos provenientes da medula óssea pode equilibrar completamente a destruição aumentada dessas células. Em tais casos, diz-se que a hemólise é *compensada*. A fisiopatologia da hemólise compensada é semelhante à que acabamos de descrever, exceto pela ausência de anemia. Essa noção é importante do ponto de vista diagnóstico, visto que um paciente com condição hemolítica, mesmo quando hereditária, pode não apresentar anemia. É também importante do ponto de vista do tratamento, visto que a hemólise compensada pode se tornar "descompensada", isto é, pode surgir anemia subitamente, em certas circunstâncias, como gravidez, deficiência de folato ou insuficiência renal, interferindo na produção adequada de EPO. Observa-se outra característica geral das AHs crônicas quando alguma condição intercorrente, como infecção aguda, deprime a eritropoiese. Quando isso acontece, tendo em vista o aumento da taxa de renovação de eritrócitos, é previsível que o efeito será mais acentuado que em um indivíduo sem hemólise. O exemplo mais drástico é a infecção pelo parvovírus B19, que pode causar uma queda ainda mais pronunciada da hemoglobina, ocorrência às vezes conhecida como *crise aplásica*.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS

Existem três componentes essenciais no eritrócito: (1) hemoglobina, (2) complexo membrana-citoesqueleto e (3) maquinaria metabólica necessária para manter a hemoglobina e o complexo membrana-citoesqueleto em funcionamento. As doenças causadas por anormalidades da hemoglobina ou hemoglobinopatias são discutidas no **Capítulo 127**. Aqui, serão discutidas as doenças dos dois últimos componentes.

Anemias hemolíticas causadas por anormalidades do complexo membrana-citoesqueleto A arquitetura detalhada da membrana eritrocitária é complexa, porém seu desenho básico é relativamente simples **(Fig. 129.2)**. A dupla camada lipídica incorpora fosfolipídeos e colesterol e é atravessada por diversas proteínas que possuem seu domínio ou domínios transmembrana hidrofóbicos inseridos na membrana. A maioria dessas proteínas também apresenta extensões tanto para fora da célula (domínios extracelulares) quanto para dentro (domínios citoplasmáticos). Outras proteínas estão fixadas à membrana por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI); essas proteínas possuem apenas um domínio extracelular e incluem canais iônicos, receptores para componentes do complemento e receptores para outros ligantes. As proteínas mais abundantes da membrana do eritrócito são glicoforinas e a denominada *banda 3*, um transportador de ânions. Os domínios extracelulares de muitas dessas proteínas são fortemente glicosilados e apresentam determinantes antigênicos que correspondem aos grupos sanguíneos. Sob a membrana e tangencialmente a ela, encontra-se uma rede de outras proteínas que formam o citoesqueleto. A principal proteína do citoesqueleto é a espectrina, cuja unidade básica é um dímero de α-espectrina e β-espectrina. A membrana está ligada fisicamente ao citoesqueleto por um terceiro conjunto de proteínas (inclusive anquirina e as denominadas *bandas 4.1* e *4.2*), fazendo essas duas estruturas serem intimamente conectadas uma à outra.

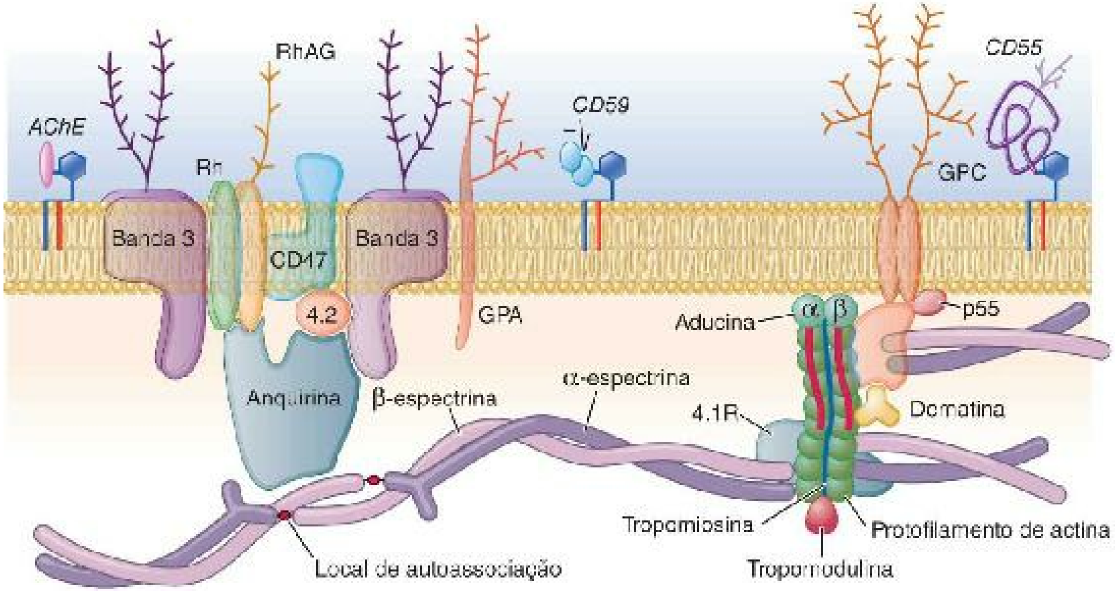

FIGURA 129.2 A membrana do eritrócito. Nesta figura, dentro da dupla camada lipídica, são mostradas várias proteínas de membrana, das quais a banda 3 (trocador de ânions 1 [AE1, de *anion exchanger 1*]) é a mais abundante; os dímeros de α-β espectrina, que se associam para formar a maior parte do citoesqueleto, e várias proteínas (p. ex., anquirina) que conectam a membrana ao citoesqueleto. Além disso, como exemplos de proteínas ligadas ao glicosilfosfatidilinositol (GPI), estão ilustradas a acetilcolinesterase (AChE, de *acetylcholinesterase*) e as duas proteínas reguladoras do complemento, CD59 e CD55. Os formatos (que não correspondem à realidade) dos componentes proteicos das proteínas ligadas ao GPI têm como propósito indicar que podem ser muito diferentes entre si e que, diferentemente das outras proteínas de membrana mostradas, toda cadeia polipeptídica é extracelular. As linhas ramificadas simbolizam o componente carboidrato das proteínas. As moléculas não foram evidentemente desenhadas na mesma escala. Outras explicações podem ser encontradas no texto. *(De N Young et al.: Clinical Hematology. Copyright Elsevier, 2006; com autorização.)*

O complexo formado pela membrana com o citoesqueleto na verdade é tão integrado que não surpreende o fato de uma anormalidade de praticamente qualquer componente vir a alterá-lo ou prejudicá-lo, causando falha estrutural, que acaba resultando em hemólise. Essas anormalidades são quase invariavelmente mutações herdadas, de modo que as doenças do complexo membrana-citoesqueleto pertencem à categoria das AHs hereditárias. Antes que os eritrócitos sofram lise, eles costumam exibir alterações morfológicas mais ou menos específicas que mudam seu formato normal de disco bicôncavo. Portanto, a maioria das doenças nesse grupo foi conhecida por mais de um século como *esferocitose hereditária* e *eliptocitose hereditária*. Nesses últimos 20 anos, a sua base molecular foi elucidada; foi constatado que ambas as condições podem surgir de mutações em vários genes, com superposição considerável (Fig. 129.3).

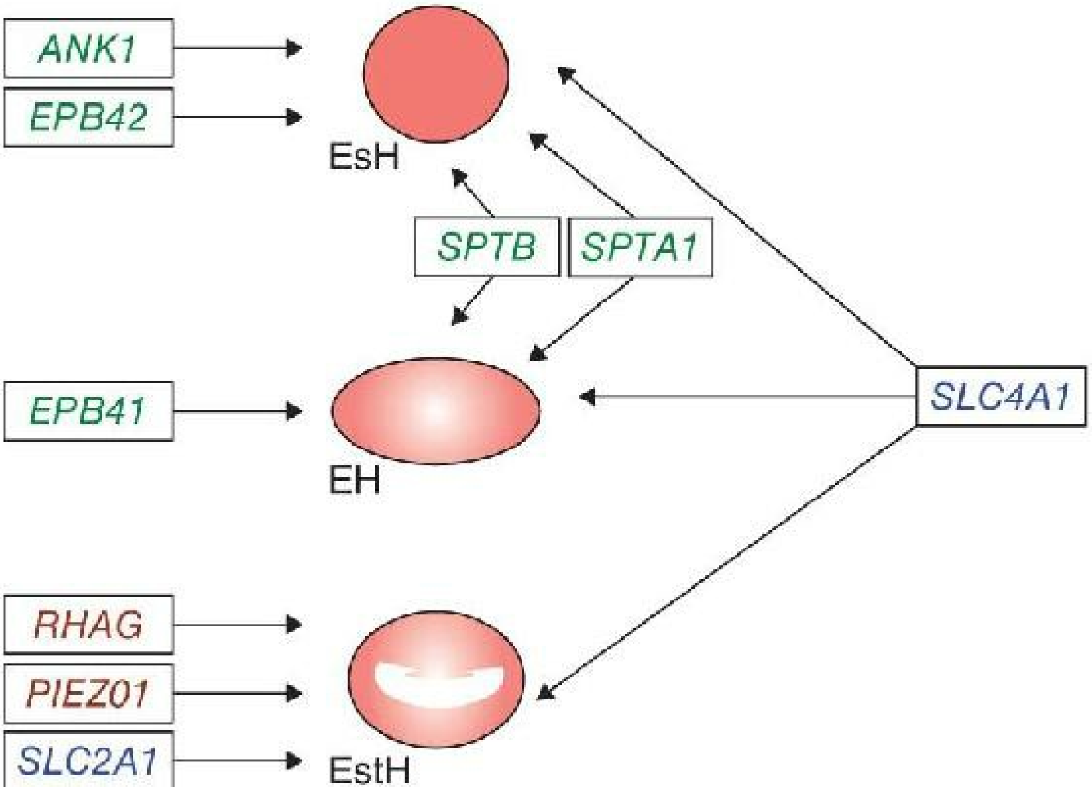

FIGURA 129.3 **A esferocitose hereditária (EsH), a eliptocitose hereditária (EH) e a estomatocitose hereditária (EstH)** são três formas morfologicamente distintas de anemia hemolítica congênita. Foi constatado que cada uma dessas formas pode se originar de uma mutação de um de vários genes, e que diferentes mutações do mesmo gene podem produzir uma ou outra forma. (Ver também Quadro 129.3.)

QUADRO 129.3 **DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO COMPLEXO MEMBRANA-CITOESQUELETO DO ERITRÓCITO**

Gene	Localização cromossômica	Proteína produzida	Doença(s) com certas mutações (herança)	Comentários
SPTA1	1q22-q23	α-espectrina	EsH (recessiva)	Rara
			EH (dominante)	As mutações desse gene são responsáveis por cerca de 65% dos casos de EH. As formas mais graves podem ser devidas à coexistência de um alelo mutante silencioso nos demais aspectos.
SPTB	14q23-q24.1	β-espectrina	EsH (dominante)	Rara
			EH (dominante)	As mutações desse gene são responsáveis por cerca de 30% dos casos de EH, inclusive algumas formas graves.

ANK1	8p11.2	Anquirina	EsH (dominante)	Pode ser responsável pela maioria dos casos de EsH.
SLC4A1	17q21	Banda 3; também conhecida como AE (trocador de ânions) ou AE1	EsH (dominante)	As mutações desse gene são responsáveis por cerca de 25% dos casos de EsH.
			Ovalocitose do Sudeste Asiático (dominante)	Mutação polimórfica (deleção de nove aminoácidos); clinicamente assintomática; protetora contra *Plasmodium falciparum.*
			Estomatocitose	Certas mutações específicas de sentido incorreto desviam a função da proteína de um trocador de ânions para condutância de cátions.
EPB41	1p33-p34.2	Banda 4.1	EH (dominante)	As mutações desse gene são responsáveis por cerca de 5% dos casos de EH; principalmente com morfologia proeminente, mas sem hemólise em heterozigotos; hemólise grave em homozigotos.
EPB42	15q15-q21	Banda 4.2	EsH (recessiva)	As mutações desse gene são responsáveis por cerca de 3% dos casos de EsH.
RHAG	6p21.1-p11	Antígeno rhesus	Anemia hemolítica não esferocítica crônica (recessiva)	Muito rara; associada à perda total de todos os antígenos Rh. Uma mutação específica provoca estomatocitose com hidratação excessiva.
PIEZO1	16q23-q24	PIEZO1	Estomatocitose hereditária desidratada (dominante)	Também conhecida como xerocitose com pseudo-hiperpotassemia. Os pacientes podem apresentar edema perinatal. PIEZO1 é um canal catiônico mecanossensível.

Abreviações: EH, eliptocitose hereditária; EsH, esferocitose hereditária.

ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA (EsH) Trata-se de um tipo relativamente comum de AH geneticamente determinada com frequência estimada de pelo menos 1 em 5.000. Sua identificação é atribuída a Minkowksy e Chauffard, que, no final do século XIX, descreveram famílias que apresentavam numerosos esferócitos no sangue periférico **(Fig. 129.4*A*)**. Além disso, estudos *in vitro* revelaram que os eritrócitos eram anormalmente suscetíveis à lise em meios hipotônicos; na verdade, a presença de *fragilidade osmótica* tornou-se o principal teste diagnóstico para EsH. Hoje sabemos que a EsH, assim definida, é geneticamente heterogênea, isto é, pode surgir de uma variedade de mutações em um de vários genes **(Quadro 129.3)**. Foi também constatado que a herança da EsH nem sempre é autossômica dominante (sendo o paciente heterozigoto); na verdade, algumas das formas mais graves são autossômicas recessivas (sendo o paciente homozigoto).

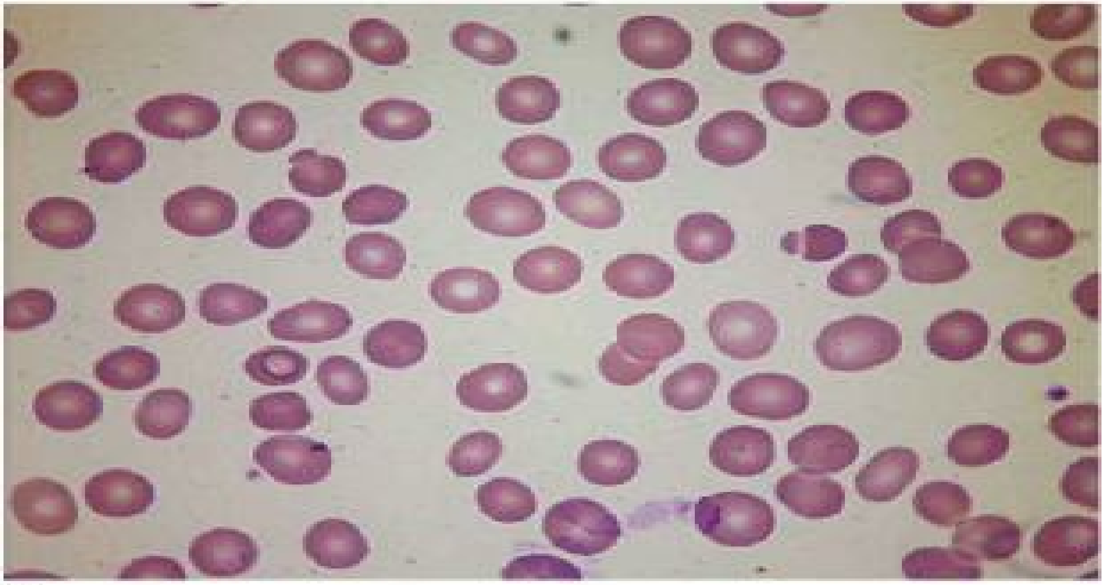

A

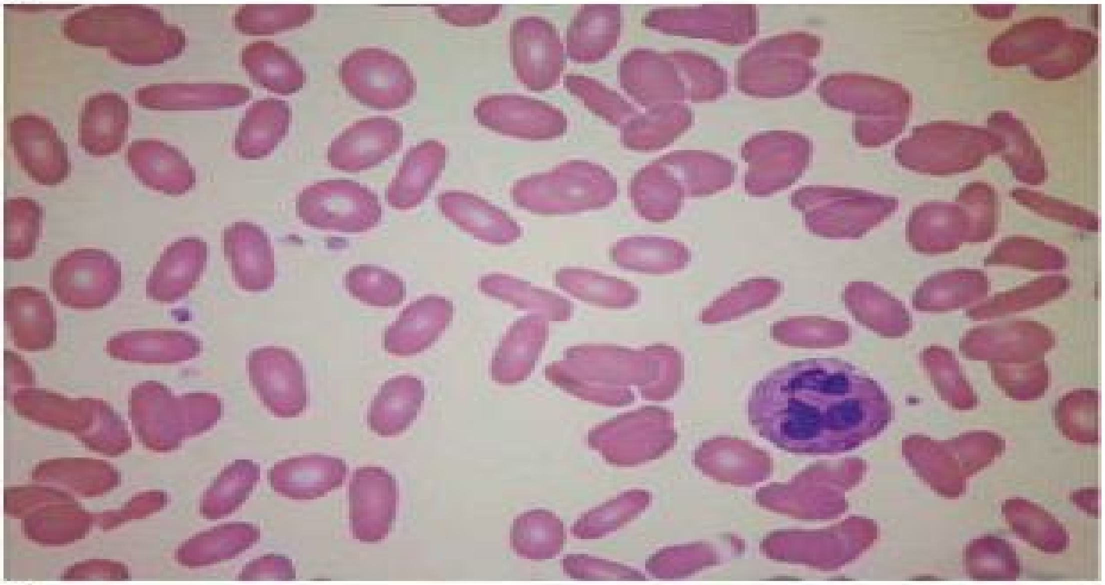

B

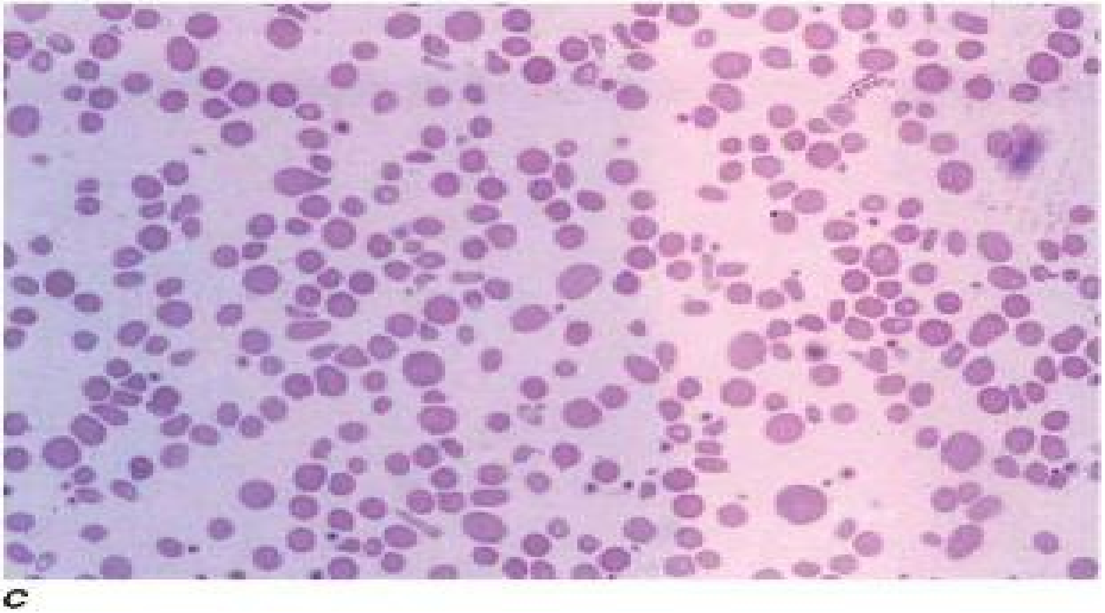

C

FIGURA 129.4 Esfregaço de sangue periférico de pacientes com anormalidades do complexo membrana-citoesqueleto. ***A.*** Esferocitose hereditária. ***B.*** Eliptocitose hereditária, heterozigota. ***C.*** Eliptocitose, com mutação em ambos os alelos do gene da α-espectrina.

Manifestações clínicas e diagnóstico O espectro de gravidade clínica da EsH é amplo. Podem ocorrer casos graves em lactentes com anemia grave, embora casos leves possam surgir em adultos jovens ou mesmo mais tarde na vida. Os principais achados clínicos são icterícia, baço aumentado e em geral cálculos biliares; com efeito, é o achado de cálculos biliares em uma pessoa jovem que costuma levar à investigação diagnóstica.

A variabilidade de manifestações clínicas observada entre pacientes com EsH deve-se, em grande parte, a lesões moleculares subjacentes diferentes **(Quadro 129.3)**. Não apenas estão envolvidas mutações de vários genes, como mutações individuais do mesmo gene também podem originar manifestações clínicas diferentes. Nos casos mais leves, a hemólise com frequência está compensada (ver anteriormente), e isso pode causar variação com o decorrer do tempo, até no mesmo paciente, devido ao fato de que condições intercorrentes (p. ex., gravidez, infecção) podem causar descompensação. Em geral, a anemia é normocítica, com a morfologia característica que deu à doença o seu nome. Um aumento na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) em um hemograma de rotina deve levantar a suspeita de EsH, visto que a EsH é praticamente a única condição em que essa anormalidade ocorre. No entanto, por muito tempo pareceu que o baço desempenhava um papel na EsH, por meio de um mecanismo duplo. Por um lado, como em muitas outras AHs, o próprio baço é o principal local de destruição; por outro lado, o trânsito através da circulação esplênica torna os eritrócitos defeituosos mais esferocíticos e, portanto, acelera sua morte, mesmo que a lise ocorra em outro local.

Quando há uma história familiar, em geral é fácil estabelecer o diagnóstico com base nas manifestações da AH e na morfologia típica dos eritrócitos. Entretanto, pode não haver qualquer história familiar por pelo menos dois motivos. Em primeiro lugar, o paciente pode ter uma mutação *de novo*, isto é, uma mutação que ocorreu em uma célula germinativa de um dos genitores ou logo após a formação do zigoto. Em segundo lugar, o paciente pode ter uma forma recessiva de EsH **(Quadro 129.3)**. Nesses casos, são necessários exames laboratoriais mais detalhados, incluindo fragilidade osmótica, teste de lise com glicerol ácido, teste de ligação de eosina-5′-maleimida (EMA) eletroforese em gel SDS das proteínas de membrana; esses exames em geral são realizados em laboratórios com experiência específica nessa área. Algumas vezes, um diagnóstico definitivo pode ser estabelecido apenas por meio de estudos moleculares, demonstrando uma mutação em um dos genes subjacentes à EsH **(Quadro 129.3)**.

TRATAMENTO ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

Não dispomos de tratamento para a causa da EsH; isto é, ainda não foi encontrada qualquer maneira de corrigir o defeito básico na estrutura membrana-citoesqueleto. Tendo em vista o papel especial desempenhado pelo baço na EsH (ver anteriormente), acreditou-se, durante muito tempo, que a esplenectomia era uma medida terapêutica quase obrigatória. Como essa cirurgia pode ter consequências que não são triviais, temos hoje recomendações mais claras, com base na gravidade da doença (tendo procurado, sempre que possível, os resultados da esplenectomia nos parentes do paciente com EsH), como segue: nos casos leves, evitar a esplenectomia. Adiá-la até a puberdade nos casos moderados ou até 4 a 6 anos de idade nos casos graves. A vacinação antipneumocócica antes da esplenectomia é obrigatória, enquanto a profilaxia com penicilina após a esplenectomia é controversa. Em conjunto com a esplenectomia, a colecistectomia não deve ser considerada como automática; deve ser realizada, em geral pela abordagem laparoscópica, quando clinicamente indicada.

ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA (EH) A EH é pelo menos tão heterogênea quanto a EsH, em termos tanto genéticos **(Quadro 129.3; Fig. 129.3)** quanto clínicos. Neste caso também, é o formato dos eritrócitos **(Fig. 129.4*B*)** que dá nome à condição, porém não existe qualquer correlação direta entre a morfologia eliptocítica e a gravidade clínica. De fato, alguns casos leves ou até mesmo assintomáticos podem ter quase 100% de eliptócitos, enquanto nos casos graves podem predominar todos os tipos de poiquilócitos bizarros. As manifestações clínicas e o tratamento recomendado são semelhantes aos delineados anteriormente para a EsH. Embora o baço possa não ter o papel específico que desempenha na EsH, nos casos graves a esplenectomia pode ser benéfica. A prevalência da EH como causa de doença clínica é semelhante à da EsH. Entretanto, uma deleção *in-frame* de 9 aminoácidos no gene *SLC4A1* banda 3, causando a denominada *ovalocitose do sudeste asiático*, tem uma frequência de até 7% em certas populações, presumivelmente em consequência da seleção pela malária; a doença é assintomática nos heterozigotos e provavelmente letal nos homozigotos.

Distúrbio do transporte de cátions Essas condições raras com herança autossômica dominante caracterizam-se por aumento do sódio intracelular nos eritrócitos, com perda concomitante de potássio; com efeito, são algumas vezes descobertas por meio de achado casual de níveis séricos elevados de K^+ (*pseudo-hiperpotassemia*) em um exame de sangue. Em pacientes de algumas famílias, o distúrbio do transporte de cátions está associado a um ganho de água; em consequência, os eritrócitos estão hiper-hidratados (CHCM baixa), e, no esfregaço sanguíneo, a palidez central normalmente arredondada é substituída por uma palidez central linear, razão pela qual esse distúrbio foi denominado *estomatocitose* **(Fig. 129.3)**. Em pacientes de outras famílias, os eritrócitos estão desidratados (CHCM elevada), e sua consequente rigidez levou o distúrbio a ser designado como *xerocitose*. Nesses distúrbios, pode-se depreender que o defeito primário pode estar localizado em um transportador de cátions; com efeito, a xerocitose resulta de mutações em *PIEZO1*. Em outros pacientes com estomatocitose, são encontradas mutações em outros genes também relacionados com o transporte de solutos **(Quadro 129.3)**, incluindo o gene *SLC4A1* (que codifica a banda 3), o gene Rhesus *RHAG* e o gene do transportador de glicose *SLC2A1*, responsável por uma forma especial, denominada crio-hidrocitose. A hemólise pode variar de relativamente discreta a muito grave. Do ponto de vista prático, é importante saber que, na estomatocitose, a esplenectomia está fortemente contraindicada, visto que ela foi seguida, em uma proporção significativa de casos, de complicações tromboembólicas graves.

Anormalidades enzimáticas Na vigência de um defeito importante na membrana ou no citoesqueleto, a hemólise é consequência direta do fato de que muito da estrutura do eritrócito é anormal. Em contrapartida, quando o defeito for em uma enzima, as consequências vão depender do papel exato daquela enzima na maquinaria metabólica do eritrócito que, em sua primeira aproximação, tem duas funções importantes: (1) fornecer energia na forma de ATP e (2) evitar o dano oxidativo à hemoglobina e a outras proteínas, proporcionando um potencial redutor suficiente; a molécula-chave nesse caso é o NADPH.

ANORMALIDADES DA VIA GLICOLÍTICA Como no decorrer de sua diferenciação os eritrócitos sacrificaram não apenas seus núcleos e ribossomos como também suas mitocôndrias, dependem exclusivamente da parte anaeróbia da via glicolítica para produzir energia na forma de ATP. A maioria do ATP é usada para o transporte de cátions no eritrócito contra um gradiente de concentração através da membrana. Se isso falhar, devido a um defeito em qualquer uma das vias glicolíticas **(Quadro 129.4)**, o resultado será a doença hemolítica.

QUADRO 129.4 ANORMALIDADES ENZIMÁTICAS DOS ERITRÓCITOS QUE CAUSAM HEMÓLISE

	Enzima (acrônimo)	Localização cromossômica	Prevalência da deficiência enzimática (frequência)	Manifestações clínicas extraeritrocitárias	Comentários
Via glicolítica					
	Hexoquinase (HK)	10q22	Muito rara		Outras isoenzimas conhecidas

	Glicose-6-fosfato-isomerase (G6PI)	19q31.1	Rara (4)[a]	NM, SNC	
	Fosfofrutoquinase (PFK)	12q13	Muito rara	Miopatia	
	Aldolase	16q22-24	Muito rara		
	Triose-fosfato-isomerase (TPI)	12p13	Muito rara	SNC (grave), NM	
	Gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPD)	12p13.31-p13.1	Muito rara	Miopatia	
	Difosfoglicerato-mutase (DPGM)	7q31-q34	Muito rara		Eritrocitose em vez de hemólise
	Fosfoglicerato-quinase (PGK)	Xq13	Muito rara	SNC, NM	A esplenectomia pode ser benéfica
	Piruvato-quinase (PK)	1q21	Rara (2)[a]		A esplenectomia pode ser benéfica
Redox					
	Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD)	Xq28	Comum (1)[a]	Muito raramente granulócitos	Em quase todos os casos, apenas AHA por fatores desencadeantes exógenos
	Glutationa-sintase	20q11.2	Muito rara	SNC	
	γ-glutamilcisteína-sintase	6p12	Muito rara	SNC	
	Citocromo b5-redutase	22q13.31-qter	Rara	SNC	Metemoglobinemia em vez de hemólise
Metabolismo de nucleotídeos					
	Adenilato-quinase (AK)	9q34.1	Muito rara	SNC	
	Pirimidina-5l-nucleotidase (P5N)	3q11-q12	Rara (3)[a]		A esplenectomia pode ser benéfica

[a] Os números de (1) a (4) indicam a ordem de frequência dessas enzimopatias.

Abreviações: AHA, anemia hemolítica adquirida; SNC, sistema nervoso central; NM, neuromuscular.

Deficiência de piruvato-quinase Todas as anormalidades da via glicolítica são hereditárias e raras. Entre elas, a deficiência de piruvato-quinase (PK) é a menos rara, com prevalência estimada da ordem de 1:10.000 na maioria das populações. Entretanto, recentemente, foi identificada uma mutação de PK polimórfica (E277K) em algumas populações africanas, com frequência dos heterozigotos de 1 a 7%, sugerindo que isso possa representar outro polimorfismo relacionado com a malária. O quadro clínico da deficiência de PK homozigota (ou bialélica composta) consiste na manifestação frequente de AH no recém-nascido com icterícia neonatal; a icterícia persiste e em geral está associada a uma reticulocitose muito alta. A gravidade da anemia é variável; algumas vezes, é grave a ponto de exigir tratamento com transfusões sanguíneas regulares, enquanto outras vezes é discreta, limitada a um distúrbio hemolítico quase compensado. Em consequência, o diagnóstico pode ser tardio e, em alguns casos, é estabelecido, por exemplo, em uma mulher jovem durante a primeira gravidez, quando a anemia pode se agravar. O atraso no estabelecimento do diagnóstico também pode decorrer do fato de a anemia ser notavelmente bem tolerada, visto que o bloqueio metabólico na última etapa da glicólise provoca aumento do bifosfoglicerato (ou DPG; **Fig. 129.1**), um importante efetor da curva de dissociação de hemoglobina-oxigênio; em consequência, a liberação de oxigênio aos tecidos aumenta, constituindo uma notável façanha compensatória.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE PIRUVATO-QUINASE

O tratamento da deficiência de PK é principalmente de suporte. Tendo em vista o aumento acentuado da renovação dos eritrócitos, devem ser fornecidos suplementos de ácido fólico constantemente. Transfusões de sangue devem ser feitas conforme necessário, e a quelação com ferro poderá ser acrescentada se a necessidade de transfusão for alta o suficiente a ponto de causar sobrecarga de ferro. Nesses pacientes, que têm doença mais grave, a esplenectomia pode ser benéfica. Há um único relato de caso de tratamento curativo da deficiência de PK por transplante de medula óssea de um irmão HLA-idêntico com PK normal. Essa parece uma opção viável para casos graves quando se dispõe de um irmão doador. A recuperação da deficiência hereditária de PK por meio de transferência do gene da PK humano mediada por lentivírus foi bem-sucedida em camundongos. O diagnóstico pré-natal foi estabelecido em uma mãe que já tinha tido um filho afetado.

Outras anormalidades das enzimas glicolíticas Todos esses defeitos são raros a muito raros **(Quadro 129.4)**, e todos causam AH com graus variáveis de intensidade. Não é raro a manifestação inicial ser icterícia neonatal grave, que pode requerer transfusão sanguínea; se a anemia for menos grave, pode surgir mais tarde na vida, ou pode até mesmo permanecer assintomática e ser detectada de forma incidental em um hemograma solicitado por questões sem qualquer relação. O baço em geral está aumentado. Quando ocorrem outras manifestações sistêmicas, elas podem envolver o sistema nervoso central (algumas vezes acarretando deficiência intelectual grave, em particular no caso da deficiência de triose-fosfato-isomerase), o sistema neuromuscular ou ambos. Isso não é surpreendente, se considerarmos que esses genes são de manutenção. O *diagnóstico* de AH em geral não é difícil, em virtude da tríade de anemia normocítica a macrocítica, reticulocitose e hiperbilirrubinemia. As enzimopatias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de qualquer AH Coombs-negativa. Diferentemente dos distúrbios de membrana, nos quais os eritrócitos exibem anormalidades morfológicas características, na maioria dos casos de enzimopatias glicolíticas, essas anormalidades são notáveis por sua ausência. Um diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido pela demonstração da deficiência de determinada enzima por ensaios quantitativos, que são realizados apenas em alguns laboratórios especializados. Se uma anormalidade molecular particular já foi identificada na família, pode-se solicitar um teste diretamente para o defeito em nível do DNA, evitando, assim, a necessidade de ensaios enzimáticos. Naturalmente, podemos estar mais próximos do momento em que um paciente já terá seu exoma sequenciado, de modo que será necessário se concentrar nos genes a serem procurados no arquivo. Os princípios para o tratamento desses distúrbios assemelham-se aos da deficiência de PK. Em um caso de deficiência de fosfoglicerato-quinase, o transplante de medula óssea (TMO) alogênico controlou efetivamente as manifestações hematológicas, porém não reverteu o dano neurológico.

ANORMALIDADES DO METABOLISMO REDOX

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) A G6PD é uma enzima de manutenção crítica no metabolismo redox de todas as células aeróbicas **(Fig. 129.1)**. Nos eritrócitos, seu papel é ainda mais crítico, visto que constitui a única fonte de NADPH, que, diretamente e por meio da glutationa (GSH), defende essas células contra o estresse oxidativo **(Fig. 129.5)**. A deficiência de G6PD é o principal exemplo de AH devida à interação entre uma causa intracorpuscular e uma extracorpuscular, visto que, na maioria dos casos, a hemólise é desencadeada por um agente exógeno. Embora ocorra uma diminuição da atividade da G6PD na maioria dos tecidos de indivíduos com deficiência de G6PD, em outras células, a redução é menos pronunciada do que nos eritrócitos e não parece ter impacto na expressão clínica.

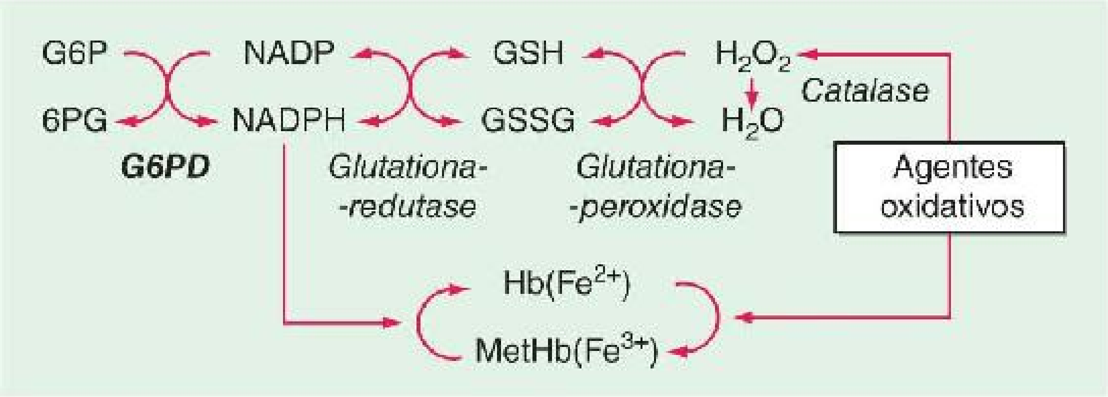

FIGURA 129.5 Diagrama do metabolismo redox nos eritrócitos. 6PG, 6-fosfogliconato; G6P, glicose-6-fosfato; G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; GSH, glutationa reduzida; GSSG, glutationa-oxidase; Hb, hemoglobina; MetHb, metemoglobina; NADP, fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida; NADPH, fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida reduzido.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O gene *G6PD* é ligado ao X, o que tem implicações importantes. Primeiro, como os indivíduos do sexo masculino só têm um gene *G6PD* (i.e., são hemizigotos para esse gene), devem ser normais ou ter deficiência de G6PD. Em contrapartida, os indivíduos do sexo feminino, que têm dois genes *G6PD*, podem ser normais ou apresentar deficiência (homozigotos) ou um grau intermediário (heterozigotos). Como resultado do fenômeno de inativação do cromossomo X, pessoas do sexo feminino heterozigotas são mosaicos genéticos, com uma proporção altamente variável de células normais e com deficiência de G6PD e um grau igualmente variável de expressão clínica; algumas heterozigotas podem não ser tão acometidas como indivíduos do sexo masculino hemizigotos. A forma enzimaticamente ativa da G6PD é um dímero ou tetrâmero de uma única subunidade proteica de 514 aminoácidos. Em todos os indivíduos com deficiência de G6PD foram encontradas mutações na região codificadora do gene *G6PD* **(Fig. 129.5)**. Quase todas as cerca de 180 mutações diferentes conhecidas são mutações pontuais de sentido incorreto únicas, acarretando substituições de um único aminoácido na proteína G6PD. Na maioria dos casos, essas mutações causam deficiência de G6PD ao diminuírem a estabilidade da proteína *in vivo*; por conseguinte, a redução fisiológica na atividade da G6PD que ocorre com o envelhecimento dos eritrócitos é acentuadamente acelerada. Em alguns casos, a substituição de um aminoácido também pode afetar a função catalítica da enzima.

Entre essas mutações, aquelas subjacentes à anemia hemolítica não esferocítica crônica (AHNEC; ver adiante) constituem um subgrupo distinto. Esse fenótipo clínico muito mais grave pode ser atribuído, em alguns casos, a alterações qualitativas adversas (p. ex., menor afinidade pelo substrato, a glicose-6-fosfato), ou simplesmente ao fato de que o déficit enzimático é mais extremo, devido a uma instabilidade mais pronunciada da enzima. Por exemplo, uma série de mutações é mapeada na interface do dímero ou perto dela, e elas claramente comprometem de maneira acentuada a formação do dímero.

Epidemiologia A deficiência de G6PD está amplamente distribuída nas áreas tropicais e subtropicais do mundo (África, Europa Meridional, Oriente Médio, Sudeste Asiático e Oceania) **(Fig. 129.6)** e para onde as pessoas dessas regiões migraram. Uma estimativa conservadora é a de que pelo menos 400 milhões de pessoas tenham um gene para deficiência de *G6PD*. Em várias dessas áreas, a frequência de uma deficiência do gene *G6PD* pode ser tão alta quanto 20% ou mais. Seria bastante extraordinário um traço que causa patologia significativa se disseminar amplamente e alcançar altas frequências em muitas populações sem conferir alguma vantagem biológica. Na verdade, a G6PD é um dos exemplos mais característicos de polimorfismo genético na espécie humana. Estudos clínicos de campo e experimentos *in vitro* confirmam firmemente a hipótese de que a deficiência de G6PD foi selecionada pelo *Plasmodium falciparum* causador da malária, pelo fato de que confere resistência relativa contra essa infecção altamente letal. Variantes diferentes de G6PD causam deficiência dessa enzima em diversas partes do mundo. Algumas das variantes mais disseminadas são a G6PD mediterrânea na costa do mar Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Índia, a G6PD A- na África e no sul da Europa, a G6PD Vianchan e a G6PD Mahidol no Sudeste Asiático, a G6PD Canton na China e a G6PD Union em todo o mundo. A heterogeneidade das variantes polimórficas de G6PD comprova sua origem independente e confirma a noção de que elas foram selecionadas por um agente ambiental comum, de acordo com o conceito de evolução convergente **(Fig. 129.6)**.

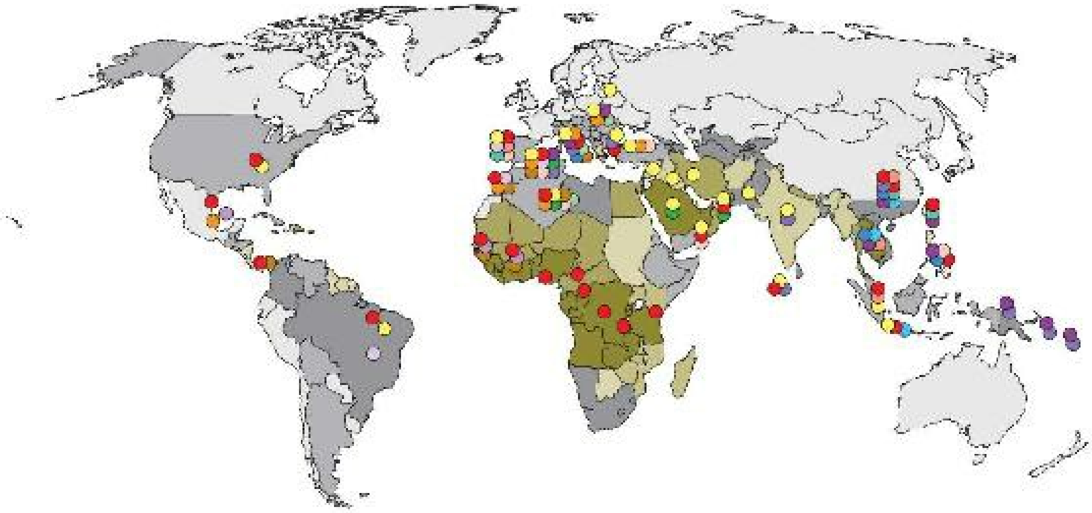

FIGURA 129.6 Epidemiologia da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) no mundo inteiro. Sombreados diferentes indicam níveis cada vez mais altos

de prevalência, até cerca de 20%; os símbolos de diferentes cores indicam variantes genéticas individuais de G6PD, cada uma delas com uma mutação diferente. *(De L Luzzatto et al., in C Scriver et al. [eds]: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

Manifestações clínicas A maioria das pessoas com deficiência de G6PD permanece clinicamente assintomática por toda a vida; entretanto, todas apresentam alto risco de ter icterícia neonatal (INN) e anemia hemolítica aguda (AHA) quando expostas a diversos agentes oxidativos. A INN relacionada com a deficiência de G6PD está muito raramente presente ao nascimento; a incidência máxima de início clínico é observada entre o segundo e o terceiro dia de vida, e, na maioria dos casos, a anemia não é grave. Todavia, a INN pode ser muito grave em alguns bebês com deficiência de G6PD, em especial associada a prematuridade, infecção e/ou fatores ambientais (como bolas de naftalina-cânfora usadas na cama e nas roupas de bebês), e o risco de INN grave também é aumentado pela coexistência de uma mutação monoalélica ou bialélica no gene da uridil-transferase (*UGT1A1*; as mesmas mutações estão associadas à síndrome de Gilbert). Se for inadequadamente tratada, a INN associada à deficiência de G6PD pode causar kernicterus e dano neurológico permanente.

A AHA pode surgir como resultado de três tipos de desencadeantes: (1) favas, (2) infecções e (3) fármacos **(Quadro 129.5)**. Em geral, uma crise hemolítica começa com mal-estar, fraqueza e dor abdominal ou lombar. Depois de um intervalo de várias horas até 2 a 3 dias, o paciente desenvolve icterícia, e, com frequência, a urina torna-se escura. O início pode ser extremamente abrupto, sobretudo em crianças com favismo. A anemia é moderada a extremamente grave, em geral normocítica e normocrômica e causada, em parte, pela hemólise intravascular. Por conseguinte, está associada a hemoglobinemia, hemoglobinúria, níveis elevados de LDH e haptoglobina plasmática baixa ou ausente. O esfregaço sanguíneo revela anisocitose, policromasia e esferócitos típicos das anemias hemolíticas. A característica mais típica da deficiência de G6PD consiste na presença de poiquilócitos bizarros, com eritrócitos que parecem ter a hemoglobina irregularmente distribuída (“hemifantasmas”), enquanto outros parecem ter tido partes retiradas por mordidas (“células mordidas” ou “células em forma de bolha”) **(Fig. 129.7)**. Um exame clássico, que hoje raramente é usado, é a coloração supravital com metil violeta, que, quando efetuada prontamente, revela presença de corpúsculos de Heinz (que consistem em precipitados de hemoglobina desnaturados e hemicromos), que são considerados como um sinal de dano oxidativo aos eritrócitos (também são observados na presença de hemoglobinas instáveis). A LDH está alta, da mesma forma que a bilirrubina não conjugada, indicando que também há hemólise extravascular. A ameaça mais séria da AHA em adultos é o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (o que é excepcionalmente raro em crianças). Assim que a ameaça de anemia aguda é superada, e na ausência de comorbidade, a recuperação completa da AHA associada à deficiência de G6PD é a regra.

QUADRO 129.5 **FÁRMACOS QUE ACARRETAM RISCO DE HEMÓLISE CLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE**

	Risco definido	Risco possível	Risco duvidoso
Antimaláricos	Primaquina Dapsona/clorproguanil	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Outros Dapsona	Sulfassalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianos/antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacino Norfloxacino	Cloranfenicol Ácido *p*-aminossalicílico
Antipiréticos/analgésicos	Acetanilida Fenazopiridina	Ácido acetilsalicílico, dose alta (> 3 g/dia)	Ácido acetilsalicílico (< 3 g/dia) Paracetamol Fenacetina
Outros	Naftaleno Azul de metileno Rasburicase	Análogos da vitamina K Ácido ascórbico (> 1 g)	Doxorrubicina Probenecida

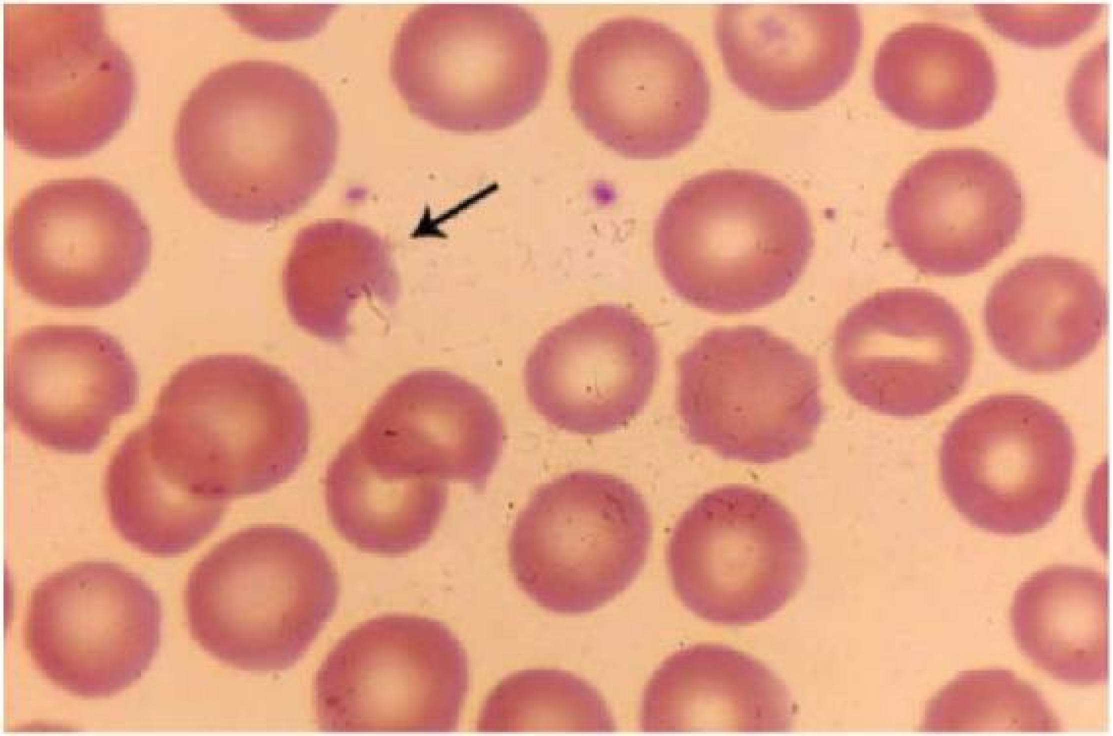

FIGURA 129.7 Esfregaço de sangue periférico de um menino com deficiência de

glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) apresentando hemólise. Observar os eritrócitos deformados (*seta*), denominados células "mordidas". *(De MA Lichtman et al.: Lichtman's Atlas of Hematology: http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)*

Embora tenha sido a primaquina (PQ) que levou à descoberta da deficiência de G6PD, esse fármaco não tem sido muito utilizado, visto que não é necessário para o tratamento da malária por *P. falciparum* potencialmente fatal. Hoje há interesse renovado pela PQ, visto que se trata do único agente efetivo para eliminar os gametócitos do *P. falciparum* (impedindo, assim, qualquer transmissão adicional) e os hipnozoítos do *Plasmodium vivax* (impedindo, assim, a ocorrência de recidiva endógena). Nos países que têm como objetivo eliminar a malária, pode haver uma convocação para administração em massa de PQ; isso deve estar associado a um teste para G6PD. Na outra extremidade do espectro histórico, a última contribuição para a lista de fármacos potencialmente hemolíticos **(Quadro 129.5)** é a rasburicase; neste caso também, o teste para G6PD deve ser obrigatório antes de administrar esse fármaco, visto que foram relatados casos fatais em recém-nascidos com lesão renal e em adultos com síndrome de lise tumoral.

Uma minoria dos indivíduos com deficiência de G6PD tem *anemia hemolítica não esferocítica crônica* (AHNEC) de gravidade variável. O paciente é quase sempre do sexo masculino, em geral com história de INN, que pode se manifestar com anemia, icterícia inexplicada ou cálculos biliares posteriormente na vida. O baço pode estar aumentado. A gravidade da anemia varia em diferentes pacientes, de limítrofe a dependente de transfusões. A anemia costuma ser normocítica a macrocítica, com reticulocitose. A bilirrubina e a LDH estão aumentadas. Embora a hemólise seja, por definição, crônica nesses pacientes, eles também são vulneráveis ao dano oxidativo agudo, e, por conseguinte, os mesmos agentes passíveis de causar AHA em indivíduos com o tipo comum de deficiência de G6PD irão provocar exacerbações graves em indivíduos com AHNEC associada à deficiência de G6PD. Em alguns casos de AHNEC, a deficiência de G6PD é tão grave nos granulócitos que limita a capacidade oxidativa, com consequente aumento da suscetibilidade a algumas infecções bacterianas.

Diagnóstico laboratorial A suspeita de deficiência de G6PD pode ser confirmada por métodos semiquantitativos, em geral designados como testes de rastreamento, que são adequados para estudos populacionais e que são capazes de classificar corretamente indivíduos do sexo masculino, em estado de equilíbrio dinâmico, como normais ou portadores de deficiência de G6PD. Todavia, na prática clínica, em geral é necessário um exame complementar quando o paciente teve uma crise hemolítica. Isso implica que os eritrócitos mais velhos e com mais deficiência de G6PD foram seletivamente destruídos, enquanto os eritrócitos jovens e com maior atividade de G6PD estão sendo liberados na circulação. Em tais condições, apenas um teste quantitativo pode dar um resultado definitivo. Nos homens, esse teste identifica hemizigotos normais e hemizigotos com deficiência de G6PD; entre mulheres, algumas heterozigotas passam despercebidas, mas aquelas sob maior risco de hemólise são identificadas. Naturalmente, a deficiência de G6PD também pode ser diagnosticada por meio do teste do DNA.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE G6PD

A AHA da deficiência de G6PD é, em grande parte, passível de prevenção evitando-se a exposição dos indivíduos submetidos a rastreamento prévio aos fatores desencadeantes. É evidente que a praticidade e a efetividade com relação ao custo dependem da prevalência da deficiência de G6PD em cada comunidade. O favismo é completamente evitável em indivíduos com deficiência de G6PD não se comendo favas. A hemólise induzida por fármacos pode ser evitada ao se pesquisar a deficiência de G6PD antes de sua prescrição; na maioria dos casos, podem-se utilizar fármacos alternativos. Quando a AHA se desenvolve e assim que sua causa é descoberta, na maioria dos casos não há necessidade de qualquer tratamento específico. No entanto, se a anemia for grave, pode ser uma emergência clínica, em especial em crianças, exigindo ação imediata, que inclui transfusão. Este foi o caso com uma combinação de agentes antimaláricos contendo dapsona (denominada Lapdap, introduzida em 2003), que provocou graves episódios de hemólise aguda em crianças com malária em vários países da África; depois de alguns anos, esse fármaco foi retirado do mercado. Na presença de insuficiência renal aguda, pode ser necessária a hemodiálise; entretanto, se não houver doença renal prévia, a recuperação é a regra. O tratamento da INN associada à deficiência de G6PD não é diferente daquele da INN de outras etiologias.

Nos casos de AHNEC, se a anemia não for grave, suplementos regulares de ácido fólico e acompanhamento hematológico constante serão suficientes. É importante evitar a exposição a fármacos potencialmente hemolíticos, podendo estar indicada transfusão quando ocorrerem exacerbações, principalmente com infecções intercorrentes. Em raros pacientes, podem ser necessárias transfusões sanguíneas regulares; nesses casos, deve-se instituir uma quelação do ferro apropriada. Diferentemente da EsH, não há evidências de destruição seletiva dos eritrócitos no baço; todavia, na prática, a esplenectomia demonstrou ser benéfica nos casos graves.

Outras anormalidades do sistema redox Conforme assinalado anteriormente, a GSH é fundamental na defesa contra o estresse oxidativo. Os defeitos hereditários do metabolismo da GSH são extremamente raros, porém cada um deles pode desencadear AH crônica **(Quadro 129.4)**. Uma AH grave rara, peculiar, em geral autolimitada, do primeiro mês de vida, denominada *poiquilocitose infantil*, pode estar associada à deficiência da glutationa-peroxidase (GSHPX), devido não a uma anormalidade hereditária, mas a uma deficiência nutricional transitória de selênio, elemento essencial para a atividade da GSHPX.

DEFICIÊNCIA DE PIRIMIDINA-5′-NUCLEOTIDASE (P5N)A P5N é uma enzima indispensável no catabolismo dos nucleotídeos originários da degradação de ácidos nucleicos que ocorre nos estágios finais da maturação dos eritrócitos. Não se sabe ao certo como exatamente sua deficiência causa AH, mas um aspecto altamente distintivo dessa condição é uma anormalidade morfológica dos eritrócitos conhecida como *pontilhado basofílico*. Tal condição é rara, mas é provável que ocupe o terceiro lugar na frequência entre os defeitos enzimáticos dos eritrócitos (após a deficiência de G6PD e de PK). A anemia dura a vida toda, tem intensidade variável e pode beneficiar-se da esplenectomia.

Síndrome hemolítico-urêmica familiar (atípica) O termo *síndrome hemolítico-urêmica familiar (atípica)* é utilizado para designar um grupo de distúrbios raros, que acometem principalmente crianças, caracterizados por AH microangiopática, com presença de eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico, trombocitopenia (em geral discreta) e insuficiência renal aguda. (A palavra *atípica* faz parte da expressão por motivos históricos; foi a síndrome hemolítico-urêmica [SHU] causada pela infecção por *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga que foi considerada *típica*.) A base genética da SHU atípica (SHUa) foi elucidada. Estudos realizados em > 100 famílias revelaram que os familiares que desenvolveram SHU tinham mutações em qualquer um de vários genes que codificam proteínas reguladoras do complemento: fator H do complemento (*CFH*, de *complement factor H*), CD46 ou cofator proteico da membrana (*MCP*, de *membrane cofactor protein*), fator I do complemento (*CFI*), componente C3 do complemento, fator B do complemento (*CFB*) e trombomodulina. Por conseguinte, enquanto todas as outras AHs hereditárias são causadas por anormalidades intrínsecas dos eritrócitos, esse grupo é singular, visto que a hemólise resulta de um defeito herdado não relacionado aos eritrócitos **(Quadro 129.1)**. Como a regulação da cascata do complemento tem considerável redundância, qualquer uma das anormalidades anteriormente citadas pode ser tolerada no estado de equilíbrio dinâmico. Entretanto, quando uma infecção intercorrente ou algum outro deflagrador ativa o complemento por meio da via alternativa, a deficiência de um dos reguladores do complemento torna-se crítica. As células endoteliais sofrem lesão, em particular nos rins; ao mesmo tempo, e, em parte, como resultado disso, ocorre hemólise franca (por conseguinte, a SHU relacionada com a toxina Shiga mais comum [Cap. 149] pode ser considerada como fenocópia da SHUa). A SHUa é uma doença grave, com taxa de mortalidade de até 15% na fase aguda, e até 50% dos casos evoluem para a doença renal em estágio terminal. Não raramente, a SHUa sofre remissão espontânea; todavia, como sua base consiste em uma anormalidade herdada, não é surpreendente que, com exposição repetida a um fator desencadeante, a síndrome tenha tendência a sofrer recidiva; quando isso ocorre, o prognóstico é sempre grave. O tratamento-padrão tem sido a plasmaférese, que supre o regulador do complemento deficiente. Foi constatado que o inibidor do complemento anti-C5, o eculizumabe (ver adiante), melhora acentuadamente o quadro microangiopático, com melhora das contagens de plaquetas e da função renal, anulando, assim, a necessidade de plasmaférese. Ainda não foi verificado por quanto tempo o tratamento com eculizumabe precisa ser continuado nos pacientes e se ele irá influenciar a questão controversa do transplante de rim (e de fígado).

ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

Destruição mecânica dos eritrócitos Embora os eritrócitos se caracterizem pela notável deformabilidade que possibilita sua passagem através de capilares mais estreitos do que eles próprios por milhares de vezes durante seu tempo de vida, existem pelo menos duas situações em que eles sucumbem ao cisalhamento, se não ao uso e desgaste; o resultado consiste em hemólise intravascular, que leva à ocorrência de hemoglobinúria **(Quadro 129.6)**. Uma situação, a *hemoglobinúria da marcha*, é aguda e autoinfligida. Não se sabe por que algumas vezes um maratonista pode ter essa complicação, ao passo que, em outras ocasiões, isso não ocorre (talvez seja preciso atentar para o calçado). Pode haver desenvolvimento de uma síndrome semelhante após dançar descalço em rituais ou tocar intensamente o tambor bongo por muito tempo. A outra situação é crônica e iatrogênica (foi denominada *anemia hemolítica microangiopática*). Ocorre em pacientes com próteses de valvas cardíacas, em particular na presença de regurgitação ao lado da prótese. Se a hemólise em consequência de traumatismo mecânico dos eritrócitos for discreta, e se o suprimento de ferro for adequado, a perda pode ser em grande parte compensada; se houver desenvolvimento de anemia mais do que leve, pode haver necessidade de nova intervenção para corrigir a regurgitação.

QUADRO 129.6 DOENÇAS E SITUAÇÕES CLÍNICAS COM HEMÓLISE PREDOMINANTEMENTE INTRAVASCULAR

	Início/tempo	Principal	Procedimento diagnóstico

	de evolução	**mecanismo**	**apropriado**	**Comentários**
Transfusão sanguínea incompatível	Abrupto	Quase sempre incompatibilidade ABO	Repetir a prova cruzada	
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)	Crônico, com exacerbações agudas	Destruição mediada pelo complemento (C) de eritrócitos CD59(–)	Citometria de fluxo para exibir uma população de eritrócitos CD59(–)	Exacerbações devidas à ativação do C em qualquer via
Hemoglobinúria paroxística a frio (HPF)	Agudo	Lise imune dos eritrócitos normais	Teste para anticorpo de Donath-Landsteiner	Frequentemente desencadeada por infecção viral
Septicemia	Muito agudo	Exotoxinas produzidas pelo *Clostridium perfringens*	Hemoculturas	Outros microrganismos podem ser responsáveis
Microangiopática	Agudo ou crônico	Fragmentação dos eritrócitos	Morfologia dos eritrócitos em esfregaço sanguíneo	Causas diferentes que variam de lesão endotelial a hemangioma até valva cardíaca protética defeituosa
Hemoglobinúria da marcha	Abrupto	Destruição mecânica	Obter anamnese direcionada	
Favismo	Agudo	Destruição de fração antiga dos eritrócitos com deficiência de G6PD	Ensaio para G6PD	Desencadeado pela ingestão de grande quantidade de fava, mas também pode ocorrer por infecção ou fármaco

Abreviação: G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase.

Infecção Sem dúvida alguma, a causa infecciosa mais frequente de AH em áreas endêmicas é a malária **(Cap. 248)**. Em outras partes do mundo, a causa direta mais frequente consiste, provavelmente, em *E. coli* O157:H7, produtora de toxina Shiga, atualmente reconhecida como o principal agente etiológico da SHU, que é mais comum em crianças do que em adultos **(Cap. 149)**. Ocorre hemólise intravascular potencialmente fatal devido a uma toxina com atividade de lecitinase, na sepse por *Clostridium perfringens*, em particular após feridas abertas, aborto séptico ou como acidente desastroso devido a uma unidade de sangue contaminada. Raramente, e de modo algum em crianças, a AH é observada com sepse ou endocardite causadas por uma variedade de microrganismos. Além disso, as infecções bacterianas virais podem causar AH por mecanismos indiretos (ver seção anterior sobre deficiência de G6PD e **Quadro 129.6**).

Anemias hemolíticas imunes Acredita-se que essas anemias sejam causadas por pelo menos dois mecanismos distintos. (1) Existe um verdadeiro autoanticorpo dirigido contra um antígeno eritrocitário, isto é, uma molécula presente na superfície dos eritrócitos. (2) Quando um anticorpo dirigido contra determinada molécula (p. ex., um fármaco) reage com ela, os eritrócitos podem ser incluídos na reação, sendo lesionados ou destruídos. Como os anticorpos envolvidos diferem quanto à sua temperatura de reatividade ideal, são classificados nas categorias tradicionais de “frios” e “quentes” **(Quadro 129.7)**. As AHs mediadas por autoanticorpos podem ser observadas isoladamente (quando são denominadas idiopáticas), ou como parte de um distúrbio autoimune sistêmico, como o lúpus eritematoso sistêmico. Aqui, iremos discutir os quadros clínicos mais característicos.

QUADRO 129.7 **CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS IMUNES ADQUIRIDAS**

	Tipo de anticorpo	
Situação clínica	**Frio, principalmente IgM, temperatura ideal de 4-30°C**	**Quente, principalmente IgG, temperatura ideal de 37°C; ou misto**
Primária	DAF	AHAI (idiopática)
Secundária a infecção viral	EBV CMV Outros	HIV Vacinas virais
Secundária a outra infecção	Infecção por *Mycoplasma*: hemoglobinúria paroxística a frio	
Secundária/ associada a outra doença	DAF em: Macroglobulinemia de Waldenström Linfoma	AHAI em: LES LLC Outras neoplasias malignas Distúrbios inflamatórios crônicos (p. ex., DII) Após TCTH alogênico
Secundária a fármacos: anemia hemolítica imune induzida por fármaco	Pequena minoria (p. ex., com lenalidomida)	Maioria: os fármacos atualmente mais comuns incluem cefotetana, ceftriaxona, piperacilina
	Dependente de fármacos: o anticorpo só destrói os eritrócitos na presença do fármaco (p. ex., raramente penicilina)	
	Independente do fármaco: o anticorpo pode destruir os eritrócitos mesmo quando não há mais fármaco presente (p. ex., metildopa)	

Abreviações: AHAI, anemia hemolítica autoimune; DAF, doença da aglutinina a frio; LLC, leucemia linfocítica crônica; CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr, de *Epstein-Barr virus*; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; DII, doença inflamatória intestinal; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE (AHAI) Quando o eritrócito fica recoberto por um anticorpo (ver [1] anteriormente), ele é destruído por um ou mais mecanismos. Na maioria dos casos, a porção Fc do anticorpo será reconhecida pelo receptor Fc dos macrófagos, e isso irá desencadear a eritrofagocitose. Por conseguinte, ocorrerá destruição dos eritrócitos nos locais onde os macrófagos estão presentes em quantidades abundantes, isto é, no baço, no fígado ou na medula óssea; esse processo é denominado *hemólise extravascular* **(Fig. 129.8)**. Devido à sua anatomia especial, o baço é particularmente eficiente para aprisionar os eritrócitos recobertos por anticorpos e, com frequência, constitui o local predominante de destruição dessas células. Em alguns casos, a natureza do anticorpo (em geral um anticorpo IgM) é tal que o complexo antígeno-anticorpo na superfície dos eritrócitos é capaz de ativar o complemento (C). Em consequência, há formação de uma grande quantidade de complexo de ataque à membrana, e os eritrócitos podem ser destruídos diretamente; esse processo é conhecido como *hemólise intravascular*.

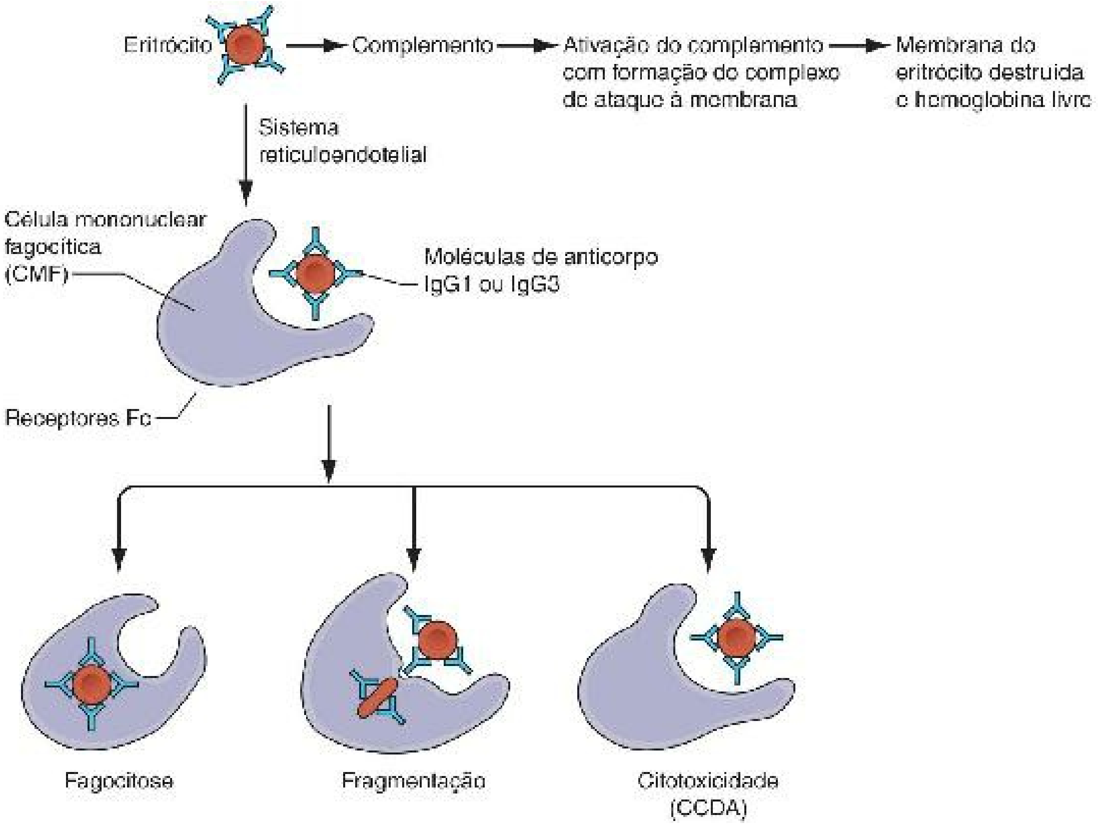
Eritrócito
Complemento
Ativação do complemento com formação do complexo de ataque à membrana
Membrana do eritrócito destruída e hemoglobina livre
Sistema reticuloendotelial
Célula mononuclear fagocítica (CMF)
Moléculas de anticorpo IgG1 ou IgG3
Receptores Fc
Fagocitose
Fragmentação
Citotoxicidade (CCDA)

FIGURA 129.8 Mecanismo de destruição imune dos eritrócitos mediada por anticorpos. CCDA, citotoxicidade celular dependente de anticorpos. *(De N Young et al.: Clinical Hematology. Philadelphia, Elsevier, 2006; com autorização.)*

Manifestações clínicas A AHAI é um distúrbio grave; sem tratamento adequado, pode ter uma taxa de mortalidade de cerca de 10%. O início com frequência é abrupto e pode ser dramático. O nível de hemoglobina pode cair, em questão de dias, até 4 g/dL; a remoção maciça de eritrócitos causa icterícia, e, algumas vezes, o baço aumenta. Na vigência dessa tríade, a suspeita de AHAI deve ser alta. Quando a hemólise é (em parte) intravascular, o sinal indicador consiste em hemoglobinúria, que o paciente pode relatar ou que o médico precisa investigar. O exame complementar para a AHAI é o teste da antiglobulina direto, desenvolvido em 1945 por R. R. A. Coombs e conhecido, desde então, pelo seu nome. A vantagem desse teste é sua capacidade de detectar diretamente o mediador patogênico da doença, isto é, a presença de anticorpo nos próprios eritrócitos. Quando o teste é positivo, o diagnóstico é estabelecido, e, quando negativo, o diagnóstico é improvável. Entretanto, a sensibilidade do teste de Coombs varia dependendo da técnica empregada e, em caso de dúvida, é aconselhável repeti-lo em um laboratório especializado; a expressão “AHAI Coombs-negativa” é um último recurso. Em alguns casos, o autoanticorpo tem uma identidade definida: pode ser específico para um antígeno pertencente ao sistema Rhesus (em geral, anti-e). Em muitos casos, é considerado “inespecífico” porque reage com praticamente todos os tipos de eritrócitos.

Quando a AHAI surge em um indivíduo que já apresenta, por exemplo, lúpus sistêmico ou leucemia linfocítica crônica **(Quadro 129.7)**, ela é considerada como complicação; por outro lado, quando se manifesta por si própria, pode constituir um indicador de alguma condição subjacente que precisa ser pesquisada. Em ambos os casos, o que desencadeia a AHAI continua obscuro, como no caso de outros distúrbios autoimunes. Em alguns casos, a AHAI pode estar associada, na primeira manifestação ou subsequentemente, com trombocitopenia autoimune (síndrome de Evans).

TRATAMENTO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

A AHAI aguda grave pode ser uma emergência clínica. O tratamento imediato quase sempre inclui transfusão de hemácias. Isso pode representar um problema particular, visto que, se o anticorpo envolvido for inespecífico, todas as unidades de sangue tipadas serão incompatíveis. Nesses casos, com frequência é correto, embora paradoxal, efetuar uma transfusão de sangue incompatível, com a justificativa de que os eritrócitos transfundidos serão destruídos nem mais nem menos do que os do próprio paciente, enquanto, nesse meio tempo, ele permanece vivo. Essa situação requer um estreito contato e compreensão entre a unidade clínica que está tratando o paciente e o banco de sangue. Quando a anemia não acarreta risco imediato à vida, a transfusão sanguínea deve ser interrompida (visto que os problemas de compatibilidade podem aumentar a cada unidade de sangue transfundido), e o tratamento clínico precisa ser iniciado imediatamente com prednisona (1 mg/kg por dia), que irá produzir uma remissão imediata em pelo menos metade dos pacientes. O rituximabe (anti-CD20) foi considerado como tratamento de segunda linha, porém existe cada vez mais a probabilidade de que uma dose relativamente baixa de rituximabe (100 mg/semana × 4), em conjunto com prednisona, passe a constituir um padrão de primeira linha. É particularmente alentador verificar que essa abordagem parece reduzir a taxa de recidiva, um evento comum na AHAI. Para pacientes que sofrem recidiva ou que são refratários a tratamento clínico, pode ser necessário considerar a esplenectomia, que, embora não produza cura da doença, pode produzir benefício significativo, visto que remove um importante local de hemólise, com consequente melhora da anemia e/ou redução da necessidade de outras terapias (p. ex., dose de prednisona). Desde a introdução do rituximabe, a azatioprina, a ciclofosfamida, a ciclosporina e a imunoglobulina intravenosa tornaram-se agentes de segunda ou de terceira linha. Nos casos refratários graves, que são muito raros, pode ser necessário considerar o transplante de células-tronco autólogas ou alogênicas.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA A FRIO (HPF) A HPF é a forma de AHAI mais rara, que ocorre principalmente em crianças, em geral desencadeada por uma infecção viral que costuma ser autolimitada e se caracteriza pelo envolvimento do denominado anticorpo de Donath-Landsteiner. *In vitro*, esse anticorpo exibe características sorológicas singulares; possui especificidade anti-P e liga-se aos eritrócitos apenas em temperatura baixa (temperatura ideal de 4°C); entretanto, quando a temperatura alcança 37°C, ocorre lise dos eritrócitos na presença de complemento. Em consequência, *in vivo* há hemólise intravascular, que resulta em hemoglobinúria. Em termos clínicos, o diagnóstico diferencial precisa incluir outras causas de hemoglobinúria **(Quadro 129.6)**, mas a presença do anticorpo de Donath-Landsteiner comprova a existência da HPF. O tratamento de suporte ativo, incluindo transfusão de sangue, é necessário para controlar a anemia; subsequentemente, a recuperação é a regra.

DOENÇA DA AGLUTININA A FRIO (DAF) Usa-se essa designação para uma forma de AHAI crônica que em geral acomete idosos e tem manifestações clínicas e patológicas especiais. Em primeiro lugar, o termo *a frio* refere-se ao fato de que o autoanticorpo envolvido reage pouco com os eritrócitos ou não o faz a 37°C, enquanto apresenta uma reação intensa em temperaturas mais baixas. Em consequência, a hemólise é mais proeminente quanto mais o corpo for exposto ao frio. O anticorpo em geral é IgM, com especificidade anti-I (o antígeno I está presente nos eritrócitos de quase todas as pessoas), e pode ter um título muito alto (1:100.000 ou mais já foi observado). Em segundo lugar, o anticorpo é produzido por um clone expandido de linfócitos B, e às vezes sua concentração no plasma é alta o bastante para mostrar um pico à eletroforese das proteínas plasmáticas, isto é, como uma gamopatia monoclonal. Em terceiro lugar, como o anticorpo é IgM, a DAF está relacionada com a macroglobulinemia de Waldenström (MW) **(Cap. 136)**, embora, na maioria dos casos, as outras manifestações clínicas dessa doença não estejam presentes. Portanto, a DAF precisa ser considerada uma forma de MW (i.e., como um linfoma de células B maduras de baixo grau) que se manifesta em um estágio inicial, precisamente porque as propriedades biológicas únicas da IgM produzida geram o quadro clínico da AH crônica.

Nas formas leves de DAF, evitar a exposição ao frio pode ser tudo o que o paciente necessita para que tenha uma qualidade de vida razoavelmente confortável; contudo, nas formas mais graves, não é fácil tratar a DAF. Transfusões de sangue não são muito efetivas porque os eritrócitos do doador são positivos para o antígeno I, de modo que são rapidamente removidos. O tratamento imunossupressor/citotóxico com azatioprina ou ciclofosfamida pode reduzir o título de anticorpos, porém a eficácia clínica é limitada, e, tendo em vista a natureza crônica da doença, os efeitos colaterais podem ser inaceitáveis. Diferentemente da AHAI, a prednisona e a esplenectomia não são efetivas. A plasmaférese irá remover os anticorpos e, portanto, constitui teoricamente uma abordagem racional; todavia, é trabalhosa e precisa ser realizada a intervalos frequentes para que seja benéfica. O tratamento da DAF mudou significativamente com o advento do rituximabe; embora seu impacto na DAF não seja tão grande quanto aquele observado na AHAI, até 60% dos pacientes respondem, e as remissões podem ser mais duráveis com uma combinação de rituximabe/fludarabina. Tendo em vista a longa evolução clínica da DAF, é necessário ainda estabelecer o esquema ou a periodicidade de administração desses fármacos.

Fármacos e agentes tóxicos Vários produtos químicos com potencial oxidativo, sejam medicinais ou não, podem causar hemólise mesmo em pessoas sem deficiência de G6PD (ver anteriormente). Os exemplos são oxigênio hiperbárico (ou a 100%), nitratos, cloratos, azul de metileno, dapsona, cisplatina e diversos compostos aromáticos (cíclicos). Outras substâncias químicas podem ser hemolíticas por meio de mecanismos não oxidativos, porém em grande parte desconhecidos; os exemplos incluem arsina, estibina, cobre e chumbo. A AH causada por intoxicação pelo chumbo caracteriza-se por pontilhado basofílico; trata-se, de fato, de uma fenocópia daquela observada na deficiência de P5N (ver anteriormente), sugerindo que ela é mediada, pelo menos em parte, pela inibição dessa enzima pelo chumbo.

Nesses casos, a hemólise parece ser mediada por uma ação química direta sobre os eritrócitos. Todavia, os fármacos podem causar hemólise por meio de pelo menos outros dois mecanismos. (1) Um fármaco pode comportar-se como hapteno e induzir a produção de anticorpos; em raros indivíduos, isso ocorre, por exemplo, com a penicilina. Com uma exposição subsequente, os eritrócitos são atingidos indevidamente na reação entre a penicilina e os anticorpos antipenicilina. A hemólise diminui assim que se interrompe a administração de penicilina. (2) Um fármaco pode desencadear, talvez por mimetismo, a produção de um anticorpo contra um antígeno eritrocitário. O exemplo mais bem conhecido é a metildopa, um agente anti-hipertensivo fora de uso, que em uma pequena fração dos pacientes estimulava a produção do anticorpo rhesus anti-e. Nos pacientes com esse antígeno, o anti-e é um verdadeiro autoanticorpo, que então deve causar uma AH autoimune (ver adiante). Em geral, isso regride gradualmente com a interrupção da metildopa.

A hemólise intravascular grave pode ser causada pelo veneno de certas serpentes (cobras e víboras), podendo também ocorrer AH após picadas de aranha.

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) A HPN é uma AH crônica adquirida, caracterizada por hemólise intravascular persistente, sujeita a exacerbações recorrentes. Além da hemólise, com frequência ocorre pancitopenia, e observa-se uma tendência distinta à trombose venosa. Essa tríade faz a HPN ser uma condição clínica verdadeiramente singular. Entretanto, quando nem todas essas características se manifestam na apresentação, o diagnóstico costuma ser tardio, embora possa ser sempre estabelecido por exames laboratoriais apropriados (ver adiante).

A HPN tem aproximadamente a mesma frequência em homens e mulheres e é encontrada em todas as populações do mundo; todavia, é uma doença rara, e sua prevalência é estimada em cerca de 5 por milhão (pode ser um pouco menos rara no Sudeste Asiático e no Extremo Oriente). Não há evidência de suscetibilidade hereditária. A HPN nunca foi relatada como uma doença congênita, mas pode manifestar-se em crianças pequenas ou tardiamente na década dos 70 anos, embora a maioria dos pacientes seja de adultos jovens.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS O paciente pode procurar assistência médica por ter expelido sangue em vez de urina pela manhã **(Fig. 129.9)**. Esse evento desconfortável ou assustador pode ser considerado a apresentação clássica; entretanto, com mais frequência, esse sintoma não é relatado ou é omitido. Na verdade, o paciente em geral apresenta simplesmente um problema no diagnóstico diferencial de *anemia*, quer sintomática ou descoberta de forma incidental. Algumas vezes, a anemia está associada a neutropenia, trombocitopenia ou ambas, sinalizando, assim, um componente de insuficiência da medula óssea (ver adiante). Alguns pacientes podem apresentar-se com crises recorrentes de dor abdominal grave, tornando o diagnóstico específico um desafio e, por fim, descobre-se que está relacionado com trombose. Quando esta última acomete as veias hepáticas, pode ocasionar hepatomegalia aguda e ascite, isto é, uma síndrome de Budd-Chiari franca que, na ausência de doença hepática, aumenta a suspeita de HPN.

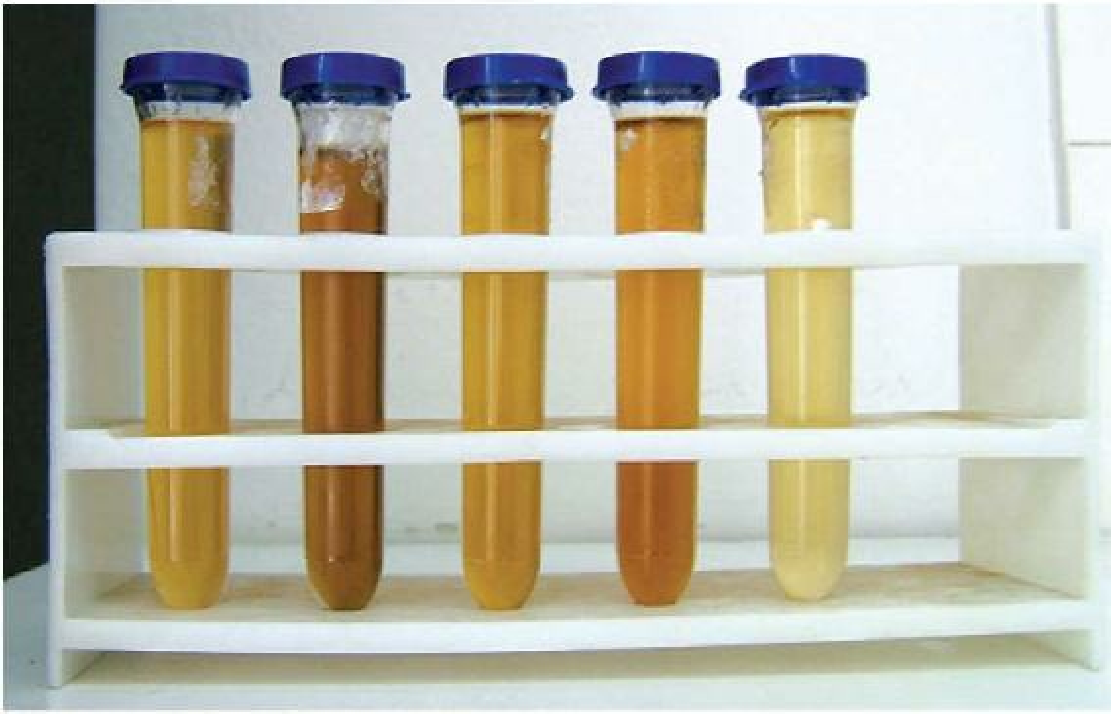

FIGURA 129.9 **Amostras consecutivas de urina de um paciente** com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A variação na intensidade da hemoglobinúria em questão de horas provavelmente é exclusiva dessa condição.

A *história natural* da HPN pode estender-se por décadas. Sem tratamento, a sobrevida mediana é estimada em cerca de 8 a 10 anos. No passado, a causa mais comum de morte era a trombose venosa, seguida de infecção secundária à neutropenia grave e hemorragia secundária à trombocitopenia grave. Raramente (estimativa de 1 a 2% de todos os casos), a HPN pode evoluir para a leucemia mieloide aguda. Por outro lado, foi documentada a recuperação completa espontânea da HPN, embora isso raramente ocorra.

EXAMES LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICOS O achado mais consistente no exame de sangue é a anemia, que pode variar de discreta a moderada até muito grave. A anemia costuma ser normocítica a macrocítica, com morfologia do eritrócito sem aspectos notáveis. Se o VCM estiver elevado, esse achado em geral é explicado, em grande parte, pela reticulocitose, que pode ser muito acentuada (até 20%, ou 400.000/μL). A anemia pode tornar-se microcítica se o paciente desenvolver deficiência de ferro em decorrência de perda sanguínea crônica na urina devido à hemoglobinúria. Há elevação discreta a moderada da bilirrubina não conjugada. A elevação acentuada da LDH é típica (são comuns valores na casa dos milhares), e a haptoglobina não costuma ser detectável. Todos esses achados tornam o diagnóstico de AH convincente. A hemoglobinúria pode ser franca em uma amostra de urina aleatória; caso contrário, pode ser útil obter amostras de urina seriadas, visto que a hemoglobinúria pode variar acentuadamente de um dia para outro e até mesmo de uma hora para outra. A medula óssea em geral é celular, com hiperplasia eritroide acentuada a maciça, com frequência com características diseritropoiéticas leves a moderadas (que não devem ser confundidas com a síndrome mielodisplásica). Em algum estágio da doença, a medula pode ficar hipocelular ou mesmo francamente aplásica (ver adiante).

O diagnóstico definitivo de HPN deve se basear na demonstração de que uma proporção substancial dos eritrócitos do paciente tem maior suscetibilidade ao complemento (C), devido à deficiência de suas proteínas de superfície (em particular CD59 e CD55), que protegem normalmente os eritrócitos contra o C ativado. O teste de hemólise com sacarose não é confiável; por outro lado, o teste de soro acidificado (Ham) é altamente confiável, porém só é realizado em poucos laboratórios. O padrão ouro atual é a citometria de fluxo, que pode ser feita com granulócitos ou eritrócitos. Uma distribuição bimodal das células, com uma população distinta negativa para CD59 e CD55, é diagnóstica de HPN. Nos pacientes com HPN, essa população corresponde a pelo menos 5% dos eritrócitos totais e a pelo menos 20% dos granulócitos totais.

FISIOPATOLOGIA A hemólise na HPN é principalmente intravascular e deve-se a uma anormalidade intrínseca do eritrócito, que o torna extremamente sensível ao C ativado, seja ele ativado pela via alternativa ou por uma reação antígeno-anticorpo. O primeiro mecanismo é responsável principalmente pela hemólise crônica na HPN, enquanto o segundo mecanismo explica por que a hemólise pode ser acentuadamente exacerbada na evolução de uma infecção viral ou bacteriana. A hipersuscetibilidade ao C deve-se à deficiência de várias proteínas protetoras da membrana **(Fig. 129.10)**, das quais a CD59 é a mais importante, visto que impede a inserção de polímeros C9 na membrana. A base molecular para a deficiência dessas proteínas não foi atribuída a um defeito em qualquer um dos genes respectivos, mas à escassez de uma molécula glicolipídica singular, o GPI **(Fig. 129.2)**, que, por meio de uma ponte peptídica, ancora essas proteínas à superfície da membrana das células. Por sua vez, a escassez de GPI deve-se a uma mutação no gene ligado ao X, denominado *PIG-A*, necessário para uma etapa inicial na biossíntese do GPI. A mutação *PIG-A* é diferente em praticamente cada paciente, o que não é surpresa, pois essas mutações não são hereditárias. Em vez disso, cada uma ocorre de novo em uma célula-tronco hematopoiética (i.e., são mutações somáticas). Como resultado, a medula óssea do paciente é um mosaico de células mutantes e não mutantes, e o sangue periférico sempre contém tanto células da HPN como células normais (não HPN). A trombose é uma das complicações potencialmente fatais de efeito mais imediato da HPN e ainda uma das menos entendidas na patogênese desse problema. Pode ser que a deficiência de CD59 na plaqueta na HPN cause ativação imprópria da plaqueta, mas é possível que haja outros mecanismos.

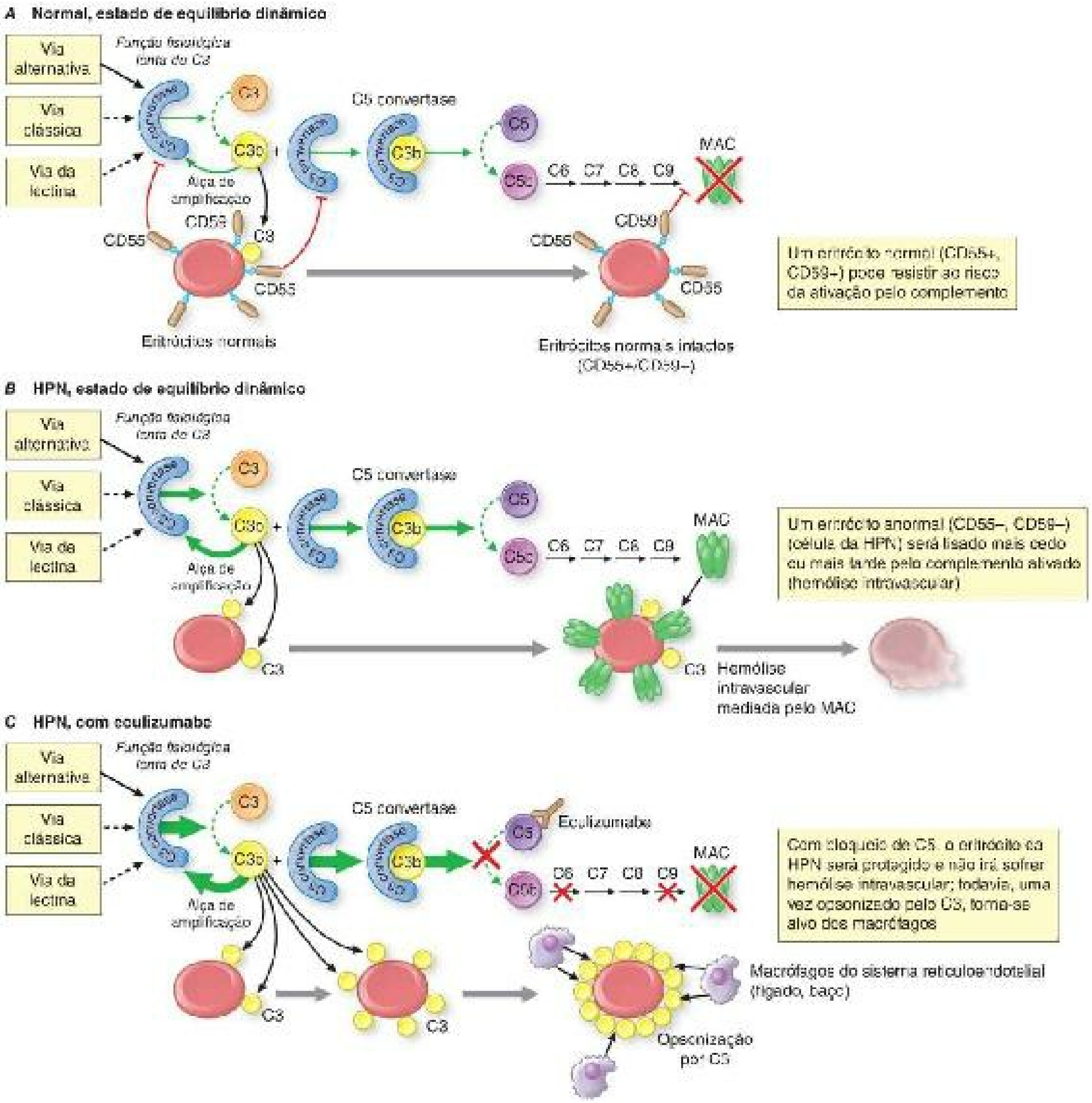
A Normal, estado de equilíbrio dinâmico
Via alternativa
Via clássica
Via da lectina
Função fisiológica lenta do C3
C3 convertase
C3
C3b
Alça de amplificação
C5 convertase
C5
C5b
C6
C7
C8
C9
MAC
CD55
CD59
Eritrócitos normais
Eritrócitos normais intactos (CD55+/CD59+)
Um eritrócito normal (CD55+, CD59+) pode resistir ao risco da ativação pelo complemento
B HPN, estado de equilíbrio dinâmico
Via alternativa
Via clássica
Via da lectina
Função fisiológica lenta do C3
C3
C3b
Alça de amplificação
C5 convertase
C5
C5b
C6
C7
C8
C9
MAC
Um eritrócito anormal (CD55–, CD59–) (célula da HPN) será lisado mais cedo ou mais tarde pelo complemento ativado (hemólise intravascular)
C3
Hemólise intravascular mediada pelo MAC
C HPN, com eculizumabe
Via alternativa
Via clássica
Via da lectina
Função fisiológica lenta do C3
C3
C3b
Alça de amplificação
C5 convertase
C5
Eculizumabe
C5b
C6
C7
C8
C9
MAC
Com bloqueio de C5, o eritrócito da HPN será protegido e não irá sofrer hemólise intravascular; todavia, uma vez opsonizado pelo C3, torna-se alvo dos macrófagos
C3
Macrófagos do sistema reticuloendotelial (fígado, baço)
Opsonização por C3

FIGURA 129.10 **A cascata do complemento e o destino dos eritrócitos.** ***A.*** Os eritrócitos normais são protegidos da ativação do complemento e da hemólise subsequente por CD55 e CD59. Essas duas proteínas, que estão ligadas ao GPI, estão ausentes na superfície dos eritrócitos da HPN em consequência de uma mutação somática do gene *PIG-A* ligado ao X, que codifica uma proteína necessária para uma etapa inicial da biossíntese da molécula de GPI. ***B.*** No estado de equilíbrio dinâmico, os eritrócitos da HPN sofrem ativação espontânea (lenta) pelo complemento, com consequente hemólise intravascular por meio da formação do complexo de ataque à membrana (MAC, de *membrane attack complex*); quando ocorre ativação de complemento extra por meio da via clássica, observa-se uma exacerbação da hemólise. ***C.*** Com o uso do eculizumabe, os eritrócitos da HPN são protegidos da hemólise devido à inibição da clivagem de C5; entretanto, a ativação do complemento distalmente pode levar à opsonização de C3 e possível hemólise extravascular. GPI, glicosilfosfatidilinositol; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna. *(De L Luzzatto et al.: Haematologica 95:523, 2010.)*

INSUFICIÊNCIA DA MEDULA ÓSSEA (IMO) E RELAÇÃO ENTRE A HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E A ANEMIA APLÁSICA (AA)

Não é raro que pacientes com HPN firmemente estabelecida tenham uma história pregressa de AA bem documentada; com efeito, a IMO que precede a HPN franca é provavelmente mais a regra do que a exceção. Em contrapartida, às vezes um paciente com HPN torna-se menos hemolítico e mais pancitopênico, acabando por apresentar um quadro clínico de AA. Como a AA provavelmente é uma doença autoimune específica do órgão em que células T causam dano a células-tronco hematopoiéticas, o mesmo pode ser verdadeiro com relação à HPN, com a condição específica de que o dano poupa as células-tronco da HPN. Podem ser demonstradas mutações de *PIG-A* nos indivíduos normais, e há evidências, a partir de modelos murinos, de que as células-tronco da HPN não se expandem quando o restante da medula óssea está normal. Por conseguinte, pode-se visualizar a HPN como apresentando sempre dois componentes: falha da hematopoiese normal e expansão maciça de um clone de HPN. Os achados que sustentam essa ideia incluem desvio do repertório de células T e demonstração de células T reativas ao GPI em pacientes com HPN.

TRATAMENTO HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Diferentemente de outras AHAs, a HPN pode ser uma condição que persiste durante toda a vida, e a maioria dos pacientes só recebe tratamento de suporte, incluindo transfusão de eritrócitos filtrados,[1] quando necessário, o que, para alguns pacientes, significa sua administração com muita frequência. Os suplementos de ácido fólico (pelo menos 3 mg/dia) são obrigatórios; deve-se verificar o nível sérico de ferro periodicamente, e devem-se administrar suplementos de ferro, quando apropriado. Os glicocorticoides administrados a longo prazo não estão indicados, visto que não há evidências de que possam exercer qualquer efeito sobre a hemólise crônica; na verdade, estão contraindicados, pois seus efeitos colaterais são consideráveis e potencialmente perigosos. Um importante avanço no tratamento da HPN foi o desenvolvimento de um anticorpo monoclonal humanizado, o eculizumabe, que se liga ao componente C5 do complemento, próximo ao local que, quando clivado, desencadeia a parte distal da cascata do complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Em um ensaio clínico internacional randomizado e controlado por placebo de 87 pacientes (até o momento, o único ensaio clínico terapêutico controlado conduzido na HPN), selecionados com base na ocorrência de hemólise grave, tornando-os dependentes de transfusão, o eculizumabe demonstrou ser efetivo e foi aprovado em 2007. O eculizumabe, ao impedir a hemólise intravascular dependente de complemento, melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes com HPN. A expectativa era a eliminação também da necessidade de transfusão de sangue; com efeito, isso é observado em cerca da metade dos pacientes, muitos dos quais também apresentam uma elevação dos níveis de hemoglobina. Entretanto, nos demais pacientes, a anemia permanece grave o suficiente para exigir transfusões de sangue. Um motivo para isso é que, uma vez bloqueada a via do complemento distal, os eritrócitos que não são mais destruídos pelo MAC se tornam opsonizados por fragmentos do complemento (C3) e sofrem hemólise extravascular **(Fig. 129.10)**. A extensão com que isso ocorre depende, em parte, de um polimorfismo genético do receptor do complemento CR1. Com base em sua meia-vida, o eculizumabe deve ser administrado por via intravenosa a cada 14 dias. A única forma de tratamento que atualmente pode proporcionar uma cura definitiva para a HPN é o TMO alogênico. Quando se dispõe de um irmão HLA-idêntico, o TMO deve ser oferecido a todo paciente jovem com HPN grave; a disponibilidade do eculizumabe diminuiu significativamente a proporção dos pacientes que recebem TMO.

Para pacientes com a síndrome de HPN-AA, o tratamento imunossupressor com globulina antitimócito e ciclosporina A pode estar indicado, em particular para aliviar a trombocitopenia e/ou a neutropenia graves em pacientes nos quais ambas constituem o principal problema; naturalmente, esse tratamento tem pouco ou nenhum efeito sobre a hemólise. Qualquer paciente que tenha tido trombose venosa ou que possua um estado trombofílico geneticamente determinado além da HPN deve receber profilaxia regular com anticoagulante. Na presença de complicações trombóticas que não regridem, pode-se indicar o tratamento trombolítico com ativador do plasminogênio tecidual.

ANEMIA DEVIDO À PERDA AGUDA DE SANGUE

A perda de sangue provoca anemia por dois mecanismos principais: (1) pela perda direta de eritrócitos, e (2) quando a perda de sangue é prolongada, ela gradualmente esgota as reservas de ferro, resultando finalmente em deficiência de ferro. Este último tipo de anemia é discutido no **Capítulo 126**; aqui, iremos tratar do primeiro tipo, isto é, a *anemia pós-hemorrágica*, que ocorre após perda *aguda* de sangue. Essa perda pode ser *externa* (p. ex., após traumatismo ou hemorragia obstétrica) ou *interna* (p. ex., decorrente de sangramento no trato gastrintestinal, ruptura do baço, ruptura de uma gestação ectópica, hemorragia subaracnóidea). Em qualquer dos casos, isto é, após perda súbita de grande quantidade de sangue, há três estágios clínicos/fisiopatológicos. (1) Primeiro, o aspecto dominante é a hipovolemia, que impõe uma ameaça particular aos órgãos que normalmente recebem um grande fornecimento de sangue, como ocorre com o cérebro e os rins; portanto, perda de consciência e insuficiência renal aguda são as principais ameaças. É importante notar que neste estágio um hemograma comum não mostra anemia, pois a concentração de hemoglobina não é afetada. (2) Segundo, como uma resposta de emergência, os barorreceptores e os receptores de estiramento causam liberação de vasopressina e outros peptídeos, e o corpo desvia líquido do compartimento extravascular para o intravascular, ocasionando hemodiluição; assim, a hipovolemia gradualmente se converte em anemia. O grau de anemia irá refletir a quantidade de perda sanguínea. Se, depois de três dias, a hemoglobina for de 7 g/dL, por exemplo, significa que houve perda de cerca da metade de todo o sangue. (3) Contanto que o sangramento não continue, a resposta da medula óssea irá melhorar gradualmente a anemia.

O diagnóstico de anemia pós-hemorrágica aguda (APHA) em geral é direto, embora algumas vezes episódios de sangramento interno (p. ex., após lesão traumática), mesmo quando grandes, possam não ser imediatamente evidentes. Todavia, se houve uma queda abrupta da hemoglobina, qualquer que seja a história fornecida pelo paciente, deve-se suspeitar de APHA. Pode ser necessário obter uma história suplementar fazendo perguntas apropriadas, e pode ser preciso realizar exames adequados (p. ex., ultrassonografia ou endoscopia).

TRATAMENTO ANEMIA DEVIDO À PERDA SANGUÍNEA AGUDA

Quanto ao tratamento, uma abordagem dupla é indispensável. (1) Em muitos casos, é preciso repor o sangue perdido sem demora. Diferentemente de muitas anemias crônicas, quando a identificação e a correção da causa da anemia constituem a prioridade máxima, e pode ser até que não haja necessidade de transfusão de sangue, porque o corpo está adaptado à anemia, o inverso é verdadeiro na perda sanguínea aguda; isto é, como o corpo não está adaptado à anemia, a transfusão de sangue passa a ser prioridade. (2) Enquanto a emergência está sendo enfrentada, é indispensável parar a hemorragia e eliminar sua fonte.

Um tipo especial de APHA é a perda de sangue durante e imediatamente após uma cirurgia, que pode ser substancial (p. ex., até 2 L no caso de prostatectomia radical). Naturalmente, com procedimentos cirúrgicos eletivos, pode-se dispor do sangue armazenado do próprio paciente (por meio de doação pré-operatória de sangue autólogo), e, em todos os casos, a perda de sangue deve ser cuidadosamente monitorada/quantificada. Como essa perda é iatrogênica, é preciso envidar ainda mais esforços para otimizar seu tratamento.

Surgiu, há muito tempo, a ideia de um substituto do sangue como “Santo Graal” da emergência clínica, que seria universalmente disponível, apropriado para todos os pacientes, fácil de conservar e transportar, seguro e tão efetivo quanto o próprio sangue. Dois caminhos principais foram seguidos: (1) substâncias químicas sintéticas de fluorocarbono que se ligam de modo reversível ao oxigênio, e (2) hemoglobinas artificialmente modificadas, conhecidas como carreadores de oxigênio à base de hemoglobina (HBOCs, de *hemoglobin-based oxygen carriers*). Embora haja numerosos relatos informais sobre o uso de ambas as abordagens em seres humanos, e embora os HBOCs já tenham alcançado o estágio de fase II-III dos estudos clínicos, nenhum "substituto do sangue" ainda se tornou o tratamento-padrão.

---

[1] 1Atualmente, com o uso rotineiro de filtros com excelente retenção de leucócitos, a lavagem tradicional das hemácias, com a finalidade de evitar a ocorrência de reações leucocitárias capazes de desencadear hemólise, não é mais necessária e é considerada desperdício.

130

Síndromes de insuficiência medular incluindo anemia aplásica e mielodisplasia

Neal S. Young

As anemias hipoproliferativas são normocrômicas, normocíticas ou macrocíticas, sendo caracterizadas por baixa contagem reticulocitária. A anemia hipoproliferativa também é uma importante característica das doenças hematológicas descritas como estados de insuficiência da medula óssea, como anemia aplásica, síndrome mielodisplásica (SMD), aplasia eritroide pura (AEP) e mieloftise. Nesses distúrbios, a anemia não costuma representar um achado hematológico isolado ou mesmo principal. Mais frequente, no caso de insuficiência da medula óssea, é a *pancitopenia*: anemia, leucopenia e trombocitopenia. As baixas contagens sanguíneas nas doenças de insuficiência da medula resultam da deficiência da hematopoiese, distintas da queda na contagem das células sanguíneas em virtude da destruição periférica dos eritrócitos (anemias hemolíticas), das plaquetas (púrpura trombocitopênica idiopática [PTI] ou decorrente da esplenomegalia) e dos granulócitos (como nas leucopenias imunes). A lesão e a disfunção da medula também podem ser secundárias a infecção, inflamação ou câncer.

As síndromes de insuficiência hematopoiética são classificadas segundo as características morfológicas dominantes da medula óssea **(Quadro 130.1)**. Embora a distinção prática entre essas síndromes em geral seja clara, alguns processos são tão estreitamente relacionados que o diagnóstico pode ser complexo. Alguns pacientes parecem sofrer simultaneamente de duas ou três doenças afins, ou um diagnóstico parece evoluir para outro. Muitas dessas síndromes compartilham um mecanismo imunologicamente mediado de destruição medular, bem como algum elemento de instabilidade genômica, resultando em uma taxa mais elevada de transformação maligna.

QUADRO 130.1 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PANCITOPENIA**

Pancitopenia com medula óssea hipocelular
Anemia aplásica adquirida
Anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi, disceratose congênita)
Algumas mielodisplasias

Leucemia aleucêmica rara	
Algumas leucemias linfoides agudas	
Alguns linfomas da medula óssea	
Pancitopenia com medula óssea celular	
Doenças primárias da medula óssea	Doenças secundárias sistêmicas
Mielodisplasia	Lúpus eritematoso sistêmico
Hemoglobinúria paroxística noturna	Hiperesplenismo
Mielofibrose	Deficiência de folato, B_{12}
Algumas leucemias aleucêmicas	Infecção generalizada
Mieloftise	Álcool
Linfoma da medula óssea	Brucelose
Leucemia de células pilosas	Sarcoidose
	Tuberculose
	Leishmaniose
Medula óssea hipocelular ± citopenia	
Febre Q	
Doença dos legionários	
Anorexia nervosa, inanição	
Mycobacterium	

É importante que o internista e o clínico geral reconheçam as síndromes de insuficiência medular, já que seus prognósticos podem ser ruins caso o paciente não seja tratado; terapias eficazes em geral estão disponíveis, porém são complicadas o suficiente quanto à sua escolha e aplicação, de modo a precisar dos cuidados de um hematologista ou oncologista.

ANEMIA APLÁSICA

DEFINIÇÃO

A anemia aplásica é uma pancitopenia com hipocelularidade da medula óssea. A anemia aplásica adquirida distingue-se da aplasia iatrogênica pela hipocelularidade medular após quimioterapia citotóxica intensiva para o câncer. A anemia aplásica também pode ser constitucional: doenças genéticas, anemia de Fanconi e disceratose congênita, embora com frequência associadas a anomalias físicas típicas e ao aparecimento de pancitopenia no início da vida, também podem apresentar-se como insuficiência medular em adultos de aparência normal. Com frequência, a anemia aplásica adquirida é estereotipada em suas manifestações, com início abrupto de contagens hematológicas baixas em adultos jovens previamente sadios; o início pode ser precedido de hepatite soronegativa ou de um ciclo de um fármaco incriminado.

Nessas circunstâncias, o diagnóstico não é complicado. Algumas vezes, a diminuição das contagens no hemograma é moderada ou incompleta, resultando em alguma combinação de anemia, leucopenia e trombocitopenia. A anemia aplásica está relacionada tanto com a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN; **Cap. 129**) quanto com a SMD e, em alguns casos, poderá não ser possível uma distinção clara entre esses distúrbios.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da anemia aplásica adquirida na Europa e em Israel é de dois casos por milhão de pessoas por ano. Na Tailândia e na China, encontraram-se taxas de cinco a sete por milhão. Em geral, ambos os sexos são acometidos com igual frequência, entretanto a distribuição etária é bifásica, sendo o maior pico na segunda e na terceira década de vida, ocorrendo uma segunda elevação em idosos.

ETIOLOGIA

As origens da anemia aplásica foram deduzidas de várias associações clínicas recorrentes **(Quadro 130.2)**; infelizmente, tais relações não são confiáveis em determinado paciente e podem não ser etiológicas. Além disso, embora a maioria dos casos de anemia aplásica seja idiopática, poucos elementos além da história clínica separam os referidos casos daqueles com etiologia presumida, como uma exposição a fármacos.

QUADRO 130.2 **CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA APLÁSICA E DAS CITOPENIAS ISOLADAS**

Adquiridas	Hereditárias
Anemia aplásica	
Secundária	Anemia de Fanconi
Irradiação	Disceratose congênita
Fármacos e produtos químicos	Síndrome de Shwachman-Diamond
Efeitos regulares	Disgenesia reticular
Reações idiossincrásicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Vírus	Anemias aplásicas familiares
Vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa)	Pré-leucemia (monossomia do 7, etc.)
Hepatite (hepatite não A, não B, não C)	Síndrome não hematológica (de Down, de Dubowitz, de Seckel)
Parvovírus B19 (crise aplásica transitória, AEP)	
HIV-1 (Aids)	
Doenças imunes	
Fasceíte eosinofílica	
Hiperimunoglobulinemia	

Linfocitose de grandes linfócitos granulares (GLGs)	
Timoma/carcinoma tímico	
Doença do enxerto *versus* hospedeiro na imunodeficiência	
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)	
Gestação	
Idiopática	
Citopenias	
AEP (ver **Quadro 130.4**)	AEP congênita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitose	
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, toxinas	Síndrome de Shwachman-Diamond
GLGs	Disgenesia reticular
Aplasia pura dos leucócitos (+/– timoma)	
Trombocitopenia	
Fármacos, toxinas	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia com ausência de rádio

Abreviação: AEP, aplasia eritroide pura.

Irradiação A aplasia de medula é a principal sequela aguda da radiação. A radiação causa lesões no DNA; os tecidos dependentes de mitose ativa são particularmente suscetíveis. Os acidentes nucleares envolvem não apenas os trabalhadores de usinas atômicas, mas também os funcionários de hospitais, laboratórios e indústria (esterilização de alimentos, radiografias metálicas, etc.), assim como inocentes expostos a fontes roubadas, deslocadas ou usadas de maneira imprópria. Enquanto a dose de radiação pode ser estimada aproximadamente a partir da taxa e do grau de declínio das contagens hematológicas, a dosimetria por reconstrução da exposição ajuda a estimar o prognóstico do paciente e a proteger os profissionais de saúde do contato com tecidos e excretas radioativos. A SMD e a leucemia, mas provavelmente não a anemia aplásica, são efeitos tardios da radiação.

Substâncias químicas O benzeno é uma causa notória de insuficiência da medula óssea: dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais estabelecem uma ligação entre o benzeno e a anemia aplásica, a leucemia aguda e anormalidades sanguíneas e medulares. No caso da leucemia, a incidência correlaciona-se com a exposição cumulativa; todavia, a suscetibilidade também deve ser importante, visto que apenas uma minoria de trabalhadores submetidos à exposição maciça apresenta mielotoxicidade. A história ocupacional é importante, em particular em indústrias onde o benzeno é utilizado para fins secundários, em geral como solvente. As doenças hematológicas relacionadas com o benzeno apresentaram declínio com a regulamentação da exposição industrial. Embora o benzeno em geral não esteja mais disponível como solvente doméstico, a exposição a seus metabólitos ocorre na dieta normal e no ambiente. A associação entre a insuficiência medular e outras substâncias químicas está bem menos documentada.

Fármacos (Quadro 130.3.) Muitos agentes quimioterápicos levam à supressão da medula óssea como sua principal toxicidade; os efeitos dependem da dose e ocorrem em todos os receptores. Por outro lado, as reações idiossincrásicas a um grupo grande e diverso de fármacos podem levar ao desenvolvimento de anemia aplásica sem uma relação dose-resposta clara. Essas associações tinham como base, em grande parte, o acúmulo de relatos de casos, até que um grande estudo internacional na Europa, na década de 1980, quantificou as relações farmacológicas, em particular analgésicos não esteroides, sulfonamidas, agentes tireostáticos, alguns psicotrópicos, penicilamina, alopurinol e ouro. A associação não significa casualidade: um fármaco pode ter sido utilizado para tratar os primeiros sintomas de insuficiência da medula óssea (antibióticos para febre ou doença viral precedente) ou ter provocado os primeiros sintomas de doença preexistente (petéquias por anti-inflamatórios não esteroides administrados a paciente com trombocitopenia). No contexto do uso de fármacos, as reações idiossincrásicas, embora individualmente devastadoras, são eventos raros. As estimativas de risco em geral são inferiores quando determinadas em estudos populacionais. Além disso, o baixo risco absoluto também se torna mais óbvio: mesmo um aumento de 10 ou 20 vezes no risco se traduz, em uma doença rara, em apenas alguns casos de anemia aplásica induzida por fármaco entre centenas de milhares de pessoas expostas.

QUADRO 130.3 **ALGUNS FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ASSOCIADOS À ANEMIA APLÁSICA**

Agentes que produzem a depressão da medula regularmente, como toxicidade principal, em doses normalmente usadas ou exposições normais:
  Fármacos citotóxicos usados na quimioterapia do câncer: *agentes alquilantes, antimetabólitos, antimitóticos*, alguns antibióticos

Agentes que produzem frequentemente, porém não inevitavelmente, aplasia da medula:
  Benzeno

Agentes associados à anemia aplásica, porém com probabilidade relativamente baixa:
  Cloranfenicol
  Inseticidas
  Antiprotozoários: *quinacrina* e cloroquina, mepacrina
  Anti-inflamatórios não esteroides (incluindo *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, ácido acetilsalicílico)
  Anticonvulsivos (*hidantoínas*, *carbamazepina*, fenacemida, felbamato)
  Metais pesados (*ouro*, arsênico, bismuto, mercúrio)
  Sulfonamidas: alguns antibióticos, fármacos antitireoideanos (metimazol, metiltiouracila, propiltiouracila), fármacos antidiabéticos (tolbutamida, clorpropamida), inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida e metazolamida)
  Anti-histamínicos (*cimetidina*, clorfeniramina)
  D-penicilamina
  Estrogênios (na gravidez e em altas doses em animais)

Agentes cuja associação à anemia aplásica é mais tênue:
Outros antibióticos (estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprima/sulfametoxazol, flucitosina)
  Sedativos e tranquilizantes (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilona)
  Alopurinol
  Metildopa
  Quinidina
  Lítio
  Guanidina
  Perclorato de potássio
  Tiocianato
  Carbimazol

Nota: Os termos em itálico representam a associação mais consistente com a anemia aplásica.

Infecções A hepatite é a infecção precedente mais comum, e a insuficiência medular pós-hepatite é responsável por cerca de 5% das etiologias na maioria das séries. Em geral, os pacientes são homens jovens que se recuperaram de um episódio de inflamação hepática há 1 ou 2 meses; a pancitopenia subsequente é muito grave. A hepatite é soronegativa (não A, não B, não C) e possivelmente causada por um agente infeccioso ainda desconhecido. A insuficiência hepática fulminante na infância também acompanha a hepatite soronegativa, e verifica-se elevada taxa de insuficiência medular nesses pacientes. Raramente, a anemia aplásica sucede a mononucleose infecciosa. O parvovírus B19, a causa da crise aplásica transitória nas anemias hemolíticas e de alguns casos de AEP (ver adiante), em geral não provoca insuficiência medular generalizada. Leve diminuição das contagens hematológicas é frequente no curso de muitas infecções virais e bacterianas, porém resolve com a infecção.

Doenças imunológicas A aplasia representa importante consequência e causa inevitável de morte na *doença do enxerto versus hospedeiro* (DEVH) *associada à transfusão*, que pode ocorrer após a infusão de hemocomponentes não irradiados para um receptor imunodeficiente. A anemia aplásica está fortemente associada à rara síndrome vascular do colágeno, *fasceíte eosinofílica*, que se caracteriza por induração dolorosa dos tecidos subcutâneos **(Cap. 382)**. O timoma e a hipoimunoglobulinemia representam associações ocasionais com a anemia aplásica. A pancitopenia com hipoplasia da medula óssea também pode ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Gestação Muito raramente, a anemia aplásica pode ocorrer ou recorrer durante a gravidez, resolvendo-se com o parto ou aborto espontâneo ou induzido.

Hemoglobinúria paroxística noturna É necessária uma mutação adquirida no gene *PIG-A* em uma célula-tronco hematopoiética para o desenvolvimento de HPN, porém mutações em *PIG-A* provavelmente são comuns em indivíduos normais. Se a célula-tronco mutante para o gene *PIG-A* proliferar, o resultado será um clone de células deficientes em proteínas da superfície da membrana celular ligadas ao glicosilfosfatidilinositol **(Cap. 129)**. É possível detectar pequenos clones de células deficientes por meio de testes sensíveis de citometria de fluxo em metade dos pacientes ou mais com anemia aplásica no momento da apresentação. Os estudos funcionais da medula óssea de pacientes com HPN, mesmo daqueles que apresentam manifestações principalmente hemolíticas, mostram evidências de hematopoiese ineficaz. Os pacientes com diagnóstico clínico inicial de HPN, sobretudo os mais jovens, podem, mais tarde, manifestar aplasia medular franca e pancitopenia; os pacientes com diagnóstico inicial de anemia aplásica podem apresentar HPN hemolítica em até vários anos após a recuperação das contagens hematológicas.

Distúrbios constitucionais A anemia de Fanconi, um distúrbio autossômico recessivo, manifesta-se por anomalias congênitas do desenvolvimento, pancitopenia progressiva e risco aumentado de câncer. Os cromossomos na anemia de Fanconi são peculiarmente suscetíveis a agentes que efetuam a ligação cruzada do DNA, servindo de base para um ensaio diagnóstico. Os pacientes com anemia de Fanconi têm baixa estatura, manchas "café com leite" e anomalias que envolvem o polegar, o rádio e o trato geniturinário. Pelo menos 16 defeitos genéticos diferentes (todos com um gene identificado, com uma única exceção) foram definidos; o mais comum, a anemia de Fanconi tipo A, decorre de uma mutação em *FANCA*. A maioria dos produtos gênicos da anemia de Fanconi forma um complexo proteico que ativa FANCD2 por monoubiquitinação, para desempenhar um papel na resposta celular à lesão do DNA e especialmente na ligação cruzada entre as fitas.

A disceratose congênita caracteriza-se pela tríade de leucoplasia das mucosas, unhas distróficas e hiperpigmentação reticular, e com o desenvolvimento de anemia aplásica na infância. A disceratose é devida a mutações nos genes do complexo de reparo do telômero, que atua na manutenção de seu comprimento nas células em replicação: a variedade ligada ao X é causada por mutações no gene *DKC1* (*discerina*); o tipo autossômico dominante mais incomum resulta da mutação em *TERC,* que codifica um molde de RNA, e em *TERT,* que codifica a transcriptase reversa catalítica, telomerase. Mutações em *TNF2*, um componente do complexo da shelterina, proteínas que se ligam ao DNA telomérico, também são observadas.

Na síndrome de Shwachman-Diamond, a apresentação ocorre no início da vida com neutropenia com insuficiência pancreática e má absorção; a maioria dos pacientes apresenta mutações heterozigóticas compostas em *SBDS* que podem afetar tanto a biogênese do ribossomo (como na anemia de Diamond-Blackfan; ver adiante) quanto a função do estroma medular.

Enquanto essas síndromes constitucionais podem se apresentar ocasionalmente em adultos, as mutações genéticas também representam fatores de risco para a insuficiência medular. Nas telomeropatias reconhecidas recentemente, as mutações em *TERT* e *TERC* acarretam efeitos imediatos na função hematopoiética. As apresentações típicas incluem não apenas anemia aplásica grave, como também moderada, que poderá se apresentar de forma crônica e não progressiva, mas também anemia macrocítica isolada ou trombocitopenia. As anomalias físicas em geral não são observadas no paciente, embora o aparecimento precoce do cabelo grisalho seja uma pista para o diagnóstico. Uma minuciosa história familiar poderá evidenciar fibrose pulmonar e cirrose hepática. O envolvimento específico de medula óssea, fígado e pulmão é altamente variável, assim como a penetrância de fenótipo clínico, tanto na família quanto entre os parentes. Penetrância variável significa que as mutações em *TERT* e *TERC* representam fatores de risco para a insuficiência da medula, já que membros da família que possuem as mesmas mutações podem ser normais ou apresentar apenas leves anormalidades hematológicas, porém evidências mais sutis de insuficiência hematopoiética (compensada).

FISIOPATOLOGIA

A insuficiência da medula óssea resulta de lesão grave do compartimento das células hematopoiéticas. Na anemia aplásica, a substituição da medula óssea por gordura é observada na morfologia das amostras de biópsia **(Fig. 130.1)** e na ressonância magnética (RM) da coluna vertebral. Observa-se acentuada redução do número de células que possuem o antígeno CD34, um marcador de células hematopoiéticas imaturas, e, em estudos funcionais, as células progenitoras primitivas e comprometidas estão praticamente ausentes; ensaios *in vitro* sugeriram que o reservatório de células-tronco se encontra reduzido para ≤ 1% do normal na doença grave no momento da apresentação.

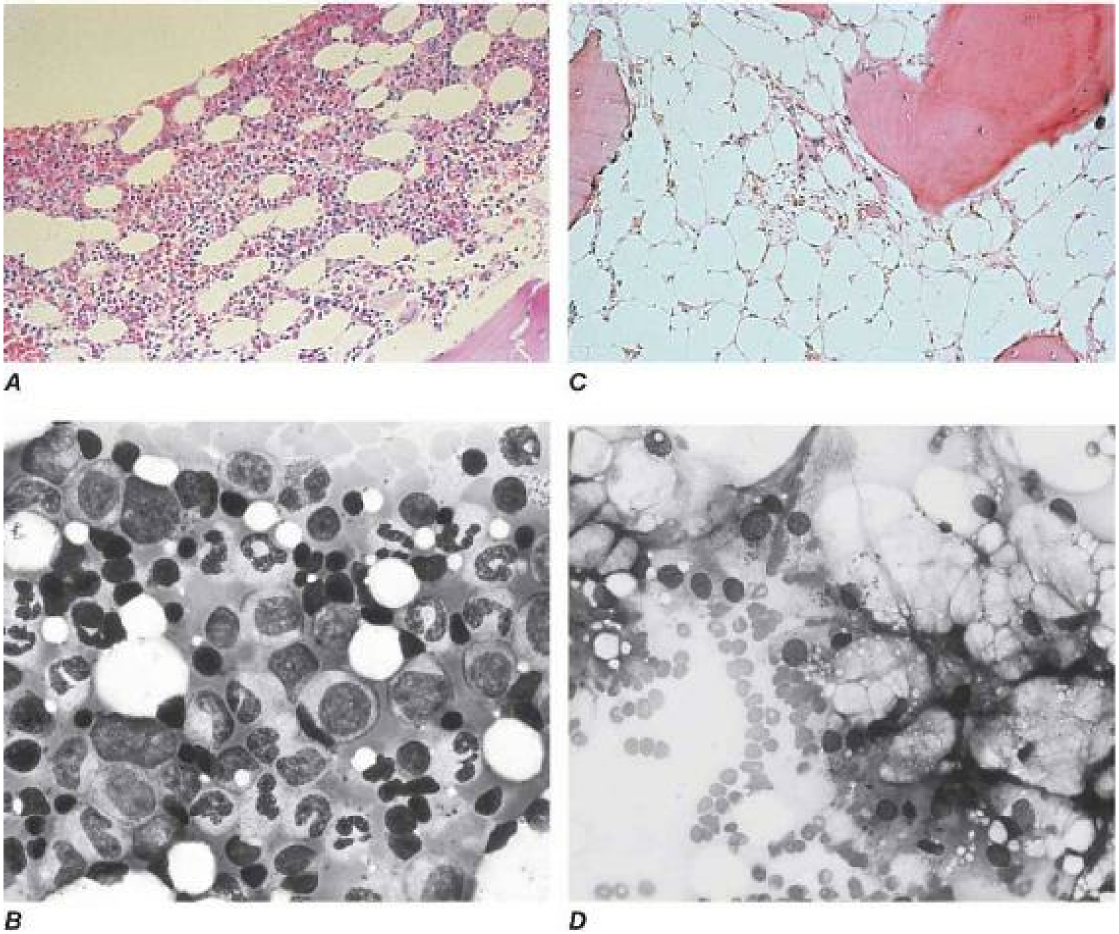

FIGURA 130.1 Medula óssea normal e aplásica. ***A.*** Biópsia da medula óssea normal. ***B.*** Esfregaço de aspirado de medula óssea normal. A medula apresenta normalmente celularidade de 30 a 70%, e observa-se mistura heterogênea de células mieloides, eritroides e linfoides. ***C.*** Biópsia de anemia aplásica. ***D.*** Esfregaço de medula na anemia aplásica. A medula mostra a substituição do tecido hematopoiético por gordura e apenas estroma residual e células linfoides.

Um defeito intrínseco da célula-tronco existe no caso das anemias aplásicas constitucionais: células dos pacientes com anemia de Fanconi apresentam lesão cromossômica e morte quando expostas a certos agentes químicos. Os telômeros são curtos em alguns pacientes com anemia aplásica, devido às mutações heterozigotas nos genes do complexo de reparo do telômero. Os telômeros também poderão ser reduzidos fisiologicamente na insuficiência medular adquirida devido às demandas replicativas em um conjunto limitado de células-tronco.

Lesão por fármacos Ocorre lesão extrínseca da medula óssea após agressões físicas ou químicas intensas, como altas doses de radiação e substâncias químicas tóxicas. Para a reação idiossincrásica mais comum com doses baixas de medicamentos, a alteração do metabolismo do fármaco foi sugerida como provável mecanismo. As vias metabólicas de muitos fármacos e substâncias químicas, em particular se forem polares e apresentarem hidrossolubilidade limitada, envolvem a degradação enzimática de compostos eletrofílicos altamente reativos; esses intermediários são tóxicos em virtude de sua propensão a ligar-se a macromoléculas celulares. Por exemplo, os derivados das hidroquinonas e quinolonas são responsáveis pela lesão tecidual induzida pelo benzeno. A geração excessiva de intermediários tóxicos ou a incapacidade de desintoxicar os intermediários pode ser geneticamente determinada e apenas ocorrer no caso de desafios farmacológicos específicos; a complexidade e a especificidade das vias implicam múltiplos *loci* de suscetibilidade e forneceriam uma explicação para a raridade das reações medicamentosas idiossincrásicas.

Lesão mediada pelo sistema imune A recuperação da função medular em alguns pacientes preparados para transplante de medula óssea com globulina antilinfocitária sugeriu inicialmente que a anemia aplásica poderia ser mediada pelo sistema imune. Essa hipótese foi sustentada pelo frequente fracasso do transplante simples de medula óssea de um gêmeo idêntico sem condicionamento com quimioterapia citotóxica, o que também argumentava *contra* a ausência de uma célula-tronco como causa e *a favor* da presença de um fator do hospedeiro responsável pela insuficiência medular. Os dados laboratoriais disponíveis confirmam que o sistema imune desempenha um papel importante na anemia aplásica. As células no sangue e na medula óssea dos pacientes podem suprimir o crescimento normal das células progenitoras hematopoiéticas, e a remoção das células T da medula óssea de pacientes com anemia aplásica melhora a formação de colônias *in vitro*. Números elevados de clones de células T citotóxicas ativados são observados em pacientes com anemia aplásica e geralmente são reduzidos com a terapia imunossupressora bem-sucedida; as citocinas do tipo 1 são implicadas, e o interferon γ (IFN-γ) induz a expressão de Fas nas células CD34, levando à morte celular por apoptose. Os eventos iniciais do sistema imune na anemia aplásica não são bem conhecidos, porém uma resposta oligoclonal da célula T implica estímulo antigênico. A ocorrência rara da anemia aplásica, apesar de exposições comuns (medicamentos, hepatite soronegativa), sugere que as características geneticamente determinadas da resposta imune podem converter uma resposta fisiológica normal em um processo autoimune anormal persistente, incluindo polimorfismos em antígenos de histocompatibilidade, genes que codificam citocinas e genes que regulam a polarização e a função efetora da célula T.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Anamnese A anemia aplásica pode surgir abruptamente ou de maneira insidiosa. Sangramento é o sintoma inicial mais comum; o paciente queixa-se de fácil aparecimento de equimoses, sangramento das gengivas, epistaxe, fluxo menstrual intenso e, algumas vezes, petéquias de vários dias a semanas de duração. Na presença de trombocitopenia, a hemorragia maciça é incomum; entretanto, pequenos graus de sangramento no sistema nervoso central podem resultar em hemorragia intracraniana ou retiniana catastrófica. Os sintomas de anemia também são frequentes, tais como cansaço, fraqueza, dispneia e sensação pulsátil nas orelhas. A infecção é um sintoma inicial incomum na anemia aplásica (diferentemente da agranulocitose, na qual ocorre faringite precoce, infecção anorretal ou sepse franca). Uma característica marcante da anemia aplásica é a restrição dos sintomas ao sistema hematológico, e os pacientes com frequência se sentem bem e têm boa aparência, apesar da redução drástica das contagens hematológicas. As queixas sistêmicas e a perda de peso devem apontar para outras etiologias de pancitopenia. Deve-se questionar repetidamente sobre uso anterior de fármacos, exposição a substâncias químicas e doenças virais prévias. Uma história familiar de doenças hematológicas ou anormalidades sanguíneas, de fibrose pulmonar ou hepática ou de surgimento precoce de cabelo grisalho indica uma telomeropatia.

Exame físico As petéquias e as equimoses são típicas, e podem ocorrer hemorragias retinianas. Os exames pélvicos e retais podem ser omitidos, porém, quando realizados, devem ser feitos com muita delicadeza para evitar qualquer traumatismo; com frequência, revelam a ocorrência de sangramento do óstio cervical e a presença de sangue nas fezes. A palidez da pele e das mucosas é comum, exceto nos casos mais agudos ou em pacientes que já recebem transfusões. A presença de uma infecção no momento da apresentação é incomum, mas poderá ocorrer se o paciente estiver sintomático por algumas semanas. A linfadenopatia e a esplenomegalia são altamente atípicas da anemia aplásica. As manchas "café com leite" e a baixa estatura sugerem anemia de Fanconi; unhas peculiares e leucoplaquia sugerem disceratose congênita; o surgimento precoce de cabelos grisalhos (e o uso de tintas para mascará-lo) sugere um defeito na telomerase.

ESTUDOS LABORATORIAIS

Sangue O esfregaço revela grandes eritrócitos e uma escassez de plaquetas e granulócitos. O volume corpuscular médio (VCM) costuma estar aumentado. Os reticulócitos mostram-se ausentes ou presentes em pequeno número, e a contagem dos linfócitos pode ser normal ou reduzida. A presença de formas mieloides imaturas sugere leucemia ou SMD; as hemácias nucleadas indicam fibrose ou invasão tumoral da medula óssea; as plaquetas anormais sugerem destruição periférica ou SMD.

Medula óssea Em geral, a medula óssea é facilmente aspirada, porém se dilui no esfregaço, e a amostra de biópsia pode estar visivelmente pálida na retirada; por outro lado, uma "punção seca" sugere fibrose ou mieloftise. Na aplasia grave, o esfregaço da amostra aspirada revela apenas eritrócitos, linfócitos residuais e células do estroma; a biópsia (cujo comprimento deve ser > 1 cm) é superior para a determinação da celularidade e revela principalmente a presença de gordura ao microscópio, com as células hematopoiéticas ocupando < 25% do espaço medular; nos casos mais graves, a biópsia consiste praticamente em 100% de gordura. A correlação entre a celularidade medular e a gravidade da doença é imperfeita, em parte porque a celularidade da medula diminui fisiologicamente com o envelhecimento. Além disso, alguns pacientes com doença moderada, com base nas contagens hematológicas, apresentam biópsia da crista ilíaca vazia, enquanto podem ser observadas "ilhas" de hematopoiese nos casos graves. Se a amostra da crista ilíaca for inadequada, também poderão ser obtidas células por aspiração do esterno. As células hematopoiéticas residuais devem exibir morfologia normal, à exceção da eritropoiese levemente megaloblástica; o número de megacariócitos quase sempre se mostra acentuadamente reduzido e em geral nulo. Os granulomas podem indicar uma etiologia infecciosa da insuficiência medular.

Estudos auxiliares Em crianças e adultos jovens, devem-se efetuar estudos de quebras cromossômicas no sangue periférico utilizando diepoxibutano ou mitomicina C para excluir a possibilidade de anemia de Fanconi. Telômeros muito curtos (disponíveis comercialmente) sugerem fortemente a presença de uma mutação na telomerase ou na shelterina, que pode ser pesquisada por meio de estudos familiares e sequenciamento de nucleotídeos. Os estudos cromossômicos de células da medula óssea com frequência são reveladores na SMD, devendo ser negativos na anemia aplásica típica. A citometria de fluxo oferece um teste diagnóstico sensível para HPN. Os testes sorológicos podem fornecer evidências de infecção viral, tais como pelo vírus Epstein-Barr e HIV. A anemia aplásica pós-hepatite é soronegativa. Deve-se determinar o tamanho do baço por tomografia computadorizada (TC) ou ultrassom nos casos em que o exame físico do abdome não é satisfatório. Ocasionalmente, a RM pode ser útil para avaliar o conteúdo de gordura das vértebras, a fim de diferenciar a aplasia da SMD.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de anemia aplásica em geral é simples e baseia-se na associação de pancitopenia à medula óssea gordurosa. A anemia aplásica é uma doença da juventude, devendo constituir a hipótese principal no adolescente ou adulto jovem com pancitopenia. Quando a pancitopenia é secundária, o diagnóstico primário costuma ser óbvio a partir da anamnese ou do exame físico: baço maciço na cirrose alcoólica, história de câncer metastático ou de LES ou tuberculose miliar na radiografia de tórax **(Quadro 130.1)**.

Problemas no diagnóstico das apresentações atípicas e entre doenças hematológicas afins podem ocorrer. Embora a pancitopenia seja mais comum, alguns pacientes com hipocelularidade da medula óssea exibem depressão de apenas uma ou duas das três linhagens hematológicas, com evolução tardia para pancitopenia. A amostra de medula óssea na anemia aplásica constitucional é morfologicamente indistinguível do aspirado na doença adquirida. O diagnóstico pode ser sugerido pela história familiar, por contagens hematológicas anormais desde a infância ou pela presença de anomalias físicas associadas. Poderá ser difícil a distinção entre a anemia aplásica e a variedade hipocelular da SMD: a SMD é favorecida por achados de anormalidades morfológicas, em particular de megacariócitos e células precursoras mieloides e anomalias citogenéticas típicas (ver adiante).

PROGNÓSTICO

A história natural da anemia aplásica grave é a deterioração rápida e morte. Historicamente, a administração inicial de hemácias e, posteriormente, de transfusões de plaquetas e o uso de antibióticos eficazes proporcionaram algum benefício, mas poucos pacientes apresentam recuperação espontânea. O principal fator determinante do prognóstico é a contagem hematológica. A doença grave tem sido definida pela presença de dois dos três parâmetros seguintes: contagem absoluta dos neutrófilos < 500/μL, contagem plaquetária < 20.000/μL e contagem corrigida dos reticulócitos < 1% (ou contagem absoluta dos reticulócitos < 60.000/μL). Na era das eficientes terapias imunossupressoras, as quantidades absolutas de reticulócitos (> 25.000/μL) e linfócitos (> 1.000/μL) podem representar uma melhor previsão de resposta ao tratamento e desfecho a longo prazo.

TRATAMENTO ANEMIA APLÁSICA

A anemia aplásica adquirida grave pode ser curada pela reposição das células hematopoiéticas ausentes (e do sistema imune) mediante o transplante de células-tronco, ou melhorada com a supressão do sistema imune para permitir a recuperação da função residual da medula óssea do paciente. Os glicocorticoides não são úteis como terapia primária. É preciso interromper a exposição a fármacos ou substâncias químicas suspeitas; todavia, é raro haver a recuperação espontânea da queda acentuada das contagens hematológicas, e um período de espera antes de iniciar o tratamento pode não ser aconselhável, a menos que haja redução apenas discreta das contagens do hemograma.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Esta é a melhor forma de terapia para o paciente mais jovem com um irmão doador totalmente histocompatível **(Cap. 139e)**. Deve-se solicitar a tipagem dos antígenos leucocitários humanos (HLAs, de *human leukocyte antigens*) tão logo se estabeleça o diagnóstico de anemia aplásica em uma criança ou adulto jovem. Nos candidatos ao transplante, deve-se evitar a transfusão de sangue de membros da família para que não haja sensibilização a antígenos de histocompatibilidade, porém o número limitado de hemocomponentes provavelmente não afetará o resultado de forma significativa. Para o transplante alogeneico de parentes totalmente compatíveis, as taxas de sobrevida a longo prazo para crianças atingem cerca de 90%. A morbidade e a mortalidade associadas ao transplante aumentam entre adultos, devido principalmente ao maior risco de DEVH crônica e infecções graves.

A maioria dos pacientes não tem um doador aparentado adequado. Em certas ocasiões, pode-se encontrar uma semelhança fenotípica completa na família, também apropriada. Outros doadores alternativos estão bem mais disponíveis, sejam voluntários sem parentesco, porém histocompatíveis, ou familiares próximos, mas não perfeitamente compatíveis. A compatibilidade de alta resolução no sistema HLA e os regimes de condicionamento mais eficazes e a profilaxia da DEVH levaram a melhores taxas de sobrevida em pacientes que progridem para o transplante a partir de um doador alternativo, em alguns casos aproximando os resultados com os observados nos casos de doadores irmãos convencionais. Os pacientes apresentam risco de complicações tardias, em particular uma taxa maior de câncer, se a irradiação for utilizada como um componente do condicionamento.

IMUNOSSUPRESSÃO

O regime-padrão de globulina antitimócito (ATG, de *antithymocyte globulin*) em combinação com a ciclosporina induz a recuperação hematológica (independência da transfusão e uma contagem dos leucócitos adequada para prevenir infecções) em 60 a 70% dos pacientes. As crianças reagem especialmente bem, enquanto os pacientes idosos costumam apresentar complicações devidas à presença de comorbidades. Uma resposta hematológica robusta precoce correlaciona-se com a sobrevida a longo prazo. Em geral, a melhora na contagem dos granulócitos torna-se aparente em dois meses de tratamento. A maioria dos pacientes recuperados continua a exibir alguma queda das contagens hematológicas, o VCM permanece elevado, e a celularidade da medula óssea retorna para níveis normais muito lentamente, quando o faz. A recidiva (pancitopenia recorrente) é frequente e muitas vezes ocorre quando a ciclosporina é interrompida; a maioria dos pacientes, porém nem todos, responde à reinstituição da imunossupressão, entretanto alguns respondedores tornam-se dependentes da administração contínua de ciclosporina. Em cerca de 15% dos pacientes tratados, verifica-se o desenvolvimento de SMD com anormalidades morfológicas ou citogenéticas típicas da medula óssea, em geral associado ao retorno da pancitopenia, desenvolvendo-se a leucemia em alguns pacientes. Pode-se estabelecer um diagnóstico laboratorial de HPN no momento da apresentação da anemia aplásica por citometria de fluxo; os pacientes recuperados poderão apresentar hemólise franca se o clone de HPN se expandir. Deverão ser efetuados exames da medula óssea se houver alteração desfavorável nas contagens hematológicas.

A ATG de cavalo é administrada como infusões intravenosas durante quatro dias. A ATG liga-se às células sanguíneas periféricas; em consequência, as contagens de plaquetas e granulócitos podem diminuir ainda mais durante o tratamento ativo. A doença do soro, uma doença semelhante à gripe com erupção cutânea típica e artralgia, com frequência se desenvolve em cerca de 10 dias após o início do tratamento. A metilprednisolona é administrada com a ATG para melhorar as consequências imunológicas da infusão de uma proteína heteróloga. A terapia excessiva ou prolongada com glicocorticoides está associada à necrose avascular das articulações. A ciclosporina é administrada oralmente em uma dose inicial alta, com ajuste subsequente de acordo com os níveis sanguíneos medidos a cada duas semanas; os níveis mínimos deverão situar-se entre 150 e 200 ng/mL. Os efeitos colaterais mais importantes consistem em nefrotoxicidade, hipertensão, convulsões e infecções oportunistas, em particular por *Pneumocystis carinii* (recomenda-se o tratamento profilático com pentamidina inalatória 1x/mês).

A maioria dos pacientes com anemia aplásica não possui um doador de medula apropriado, de modo que a imunossupressão é o tratamento de escolha. A sobrevida global é equivalente entre o transplante e a imunossupressão. Entretanto, o transplante bem-sucedido cura a insuficiência medular, enquanto os pacientes que recuperam uma contagem hematológica adequada após imunossupressão continuam apresentando risco de recidiva e evolução maligna. Em virtude dos excelentes resultados obtidos em crianças e jovens adultos, deverá ser efetuado o transplante alogeneico se houver um doador aparentado apropriado. O aumento da idade e a gravidade da neutropenia são os fatores importantes que pesam na decisão entre transplante e imunossupressão em adultos que têm um doador aparentado compatível: pacientes idosos lidam melhor com a ATG e a ciclosporina, enquanto o transplante será preferido se a granulocitopenia for grave.

Os resultados após o transplante e a imunossupressão melhoraram com o tempo. Relatou-se que a ciclofosfamida em altas doses, sem resgate de células-tronco, proporciona recuperação hematológica durável sem recidiva ou evolução para a SMD; todavia, esse tratamento pode provocar neutropenia fatal persistente e grave, e a resposta com frequência é tardia.

OUTRAS TERAPIAS

A eficácia dos androgênios não foi verificada em estudos clínicos controlados, porém alguns pacientes respondem ou mesmo demonstram uma contagem hematológica dependente do tratamento contínuo. Os hormônios sexuais regulam positivamente a atividade do gene que codifica a telomerase *in vitro*, que possivelmente também representa seu mecanismo de ação sobre a melhora da função da medula. Para os pacientes com doença moderada, em especial no caso de um defeito no telômero, ou aqueles que apresentam pancitopenia grave, em que a imunossupressão falhou, é apropriado efetuar um ensaio de 3 a 4 meses.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos (HGFs, de *hematopoietic growth factors*) como a eritropoetina e o fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony-stimulating factor*) não representam terapias definitivas para a anemia aplásica grave, e mesmo seus papéis como adjuvantes da imunossupressão não estão claros. Em protocolos de pesquisa, os fármacos que mimetizam a trombopoetina mostraram surpreendente atividade em pacientes com anemia aplásica refratária, com padrões de recuperação das contagens sanguíneas sugerindo que eles atuam como estimulantes das células-tronco.

TRATAMENTO DE APOIO

É necessária atenção médica meticulosa para que o paciente possa sobreviver e se beneficiar da terapia definitiva ou, em caso de falha do tratamento, possa manter uma vida razoável na presença de pancitopenia. O primeiro e mais importante aspecto consiste em tratar agressivamente a infecção na presença de neutropenia grave, com a instituição imediata de antibióticos parenterais de amplo espectro, em geral ceftazidima ou uma associação de aminoglicosídeo, cefalosporina e penicilina semissintética. O tratamento é empírico e não se devem aguardar os resultados de culturas, embora focos específicos de infecção, como abscessos orofaríngeos ou anorretais, pneumonia, rinossinusite e tiflite (colite necrosante), devam ser pesquisados ao exame físico e com radiografias. Quando cateteres de plástico permanentes se tornam contaminados, deve-se adicionar vancomicina. Uma febre persistente ou recrudescente indica a presença de doença fúngica: *Candida* e *Aspergillus* são comuns, em particular depois de vários ciclos de antibióticos. Uma razão importante para a melhora do prognóstico na anemia aplásica tem sido o desenvolvimento de melhores fármacos antifúngicos e a instituição da terapia no momento adequado, quando surge a suspeita de infecção. As transfusões de granulócitos utilizando-se sangue periférico mobilizado por G-CSF podem ser eficazes no tratamento de infecções disseminadas ou refratárias. A lavagem das mãos, o método mais eficaz em evitar a disseminação de infecções, continua sendo uma prática negligenciada. Os antibióticos não absorvidos para descontaminação intestinal são pouco tolerados e não têm valor comprovado. O isolamento reverso total não reduz a mortalidade por infecções.

As contagens das plaquetas e de eritrócitos podem ser mantidas com transfusão. A aloimunização limitou historicamente a utilidade das transfusões plaquetárias e atualmente é minimizada por meio de diversas estratégias, como o uso de doadores únicos, para reduzir a exposição, e métodos físicos ou químicos, para diminuir os leucócitos no produto; com frequência, as plaquetas HLA-compatíveis são eficazes em pacientes refratários a produtos de doadores randômicos. Não foi constatado que os inibidores da fibrinólise, como o ácido aminocaproico, diminuam o sangramento em mucosas; a eficácia dos glicocorticoides de baixa dose para induzir a "estabilidade vascular" não foi comprovada nem é recomendada. Ainda não se sabe se é melhor utilizar a transfusão de plaquetas profilaticamente ou apenas quando necessário. Qualquer esquema racional de profilaxia exige transfusões 1 ou 2×/semana, para manter a contagem plaquetária > 10.000/μL (o sangramento no intestino aumenta abruptamente com contagens < 5.000/μL). Deve-se suprimir a menstruação com estrogênios orais ou antagonistas nasais dos hormônios folículo-estimulante/luteinizante (FSH/LH, de *follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone*). O ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides inibem a função das plaquetas, devendo ser evitados.

Devem-se transfundir hemácias para que se mantenha um nível normal de atividade, em geral com um nível de hemoglobina de 70 g/L (90 g/L se houver cardiopatia ou doença pulmonar subjacente); um regime de 2 bolsas a cada 2 semanas permite repor as perdas normais em pacientes sem medula óssea funcionante. Na anemia crônica, devem-se adicionar os quelantes de ferro, deferoxamina e deferasirox, por volta da 15ª transfusão para evitar a hemocromatose secundária.

APLASIA ERITROIDE PURA

Ocorrem outras formas mais restritas de insuficiência medular, na qual apenas um tipo de célula circulante é afetado, e a medula óssea mostra a ausência correspondente ou um número diminuído de células precursoras específicas: anemia arregenerativa, como na AEP (ver adiante), trombocitopenia com amegacariocitose **(Cap. 140)** e neutropenia sem células mieloides medulares na agranulocitose **(Cap. 80)**. Em geral, e diferentemente da anemia aplásica e da SMD, as linhagens não afetadas são normais em termos quantitativos e qualitativos. A agranulocitose, a mais frequente dessas síndromes, costuma resultar da complicação do uso de medicamentos (semelhantes aos relacionados com a anemia aplásica) por um mecanismo de toxicidade química direta ou destruição imunológica. A agranulocitose apresenta incidência similar à da anemia aplásica, mas é particularmente frequente entre idosos e mulheres. A síndrome pode regredir com a interrupção da exposição, porém a mortalidade significativa é atribuída à neutropenia nos pacientes de mais idade e, com frequência, previamente debilitados. Tanto a aplasia leucocitária pura (agranulocitose sem histórico de exposição a fármacos) quanto a trombocitopenia amegacariocítica são raríssimas e, conforme a AEP, parecem ser causadas por anticorpos ou linfócitos citotóxicos, podendo responder a terapias imunossupressoras. Em todas as síndromes de insuficiência de uma única linhagem, a evolução para pancitopenia ou leucemia é incomum.

DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A AEP caracteriza-se por anemia, reticulocitopenia e ausência ou escassez de células precursoras eritroides na medula óssea. A classificação da AEP está mostrada no **Quadro 130.4**. Em adultos, a AEP é adquirida. Poderá ocorrer uma síndrome idêntica constitucionalmente: a anemia de Diamond-Blackfan, ou AEP congênita, é diagnosticada ao nascimento ou no início da infância e em geral responde ao tratamento com glicocorticoides; mutações nos genes que codificam as proteínas ribossômicas são etiológicas. Ocorre uma falha temporária do eritrócito na crise aplásica transitória de anemias hemolíticas devido à infecção aguda por parvovírus **(Cap. 221)** e na eritroblastopenia transitória da infância, que ocorre em crianças normais.

QUADRO 130.4 CLASSIFICAÇÃO DA APLASIA ERITROIDE PURA

- Autolimitada
  - Eritroblastopenia transitória da infância
  - Crise aplásica transitória com hemólise (infecção aguda pelo parvovírus B19)
- Aplasia eritroide fetal
  - Hidropsia fetal não imune (infecção uterina pelo parvovírus B19)
- Aplasia eritroide pura hereditária
  - Aplasia eritroide congênita (anemia de Diamond-Blackfan)
- Aplasia eritroide pura adquirida
  - Câncer
    - Timoma
    - Malignidades linfoides (e mais raramente outras doenças hematológicas)
    - Paraneoplásico a tumores sólidos
- Distúrbios do tecido conectivo com anormalidades imunológicas
  - Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide
  - Insuficiência múltipla de glândulas endócrinas
- Vírus
  - Parvovírus B19 persistente, hepatite, vírus da leucemia de células T do adulto, vírus Epstein-Barr
- Gestação
- Fármacos
  - Especialmente fenitoína, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida
- Anticorpos antieritropoetina
- Idiopática

ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS E ETIOLOGIA

A AEP possui associações importantes com doenças do sistema imune. Uma pequena minoria de casos ocorre associada ao timoma. Com maior frequência, a aplasia eritroide pode ser a principal manifestação da linfocitose granular ou ocorrer na leucemia linfocítica crônica. Alguns pacientes apresentam hipogamaglobulinemia. Raramente (quando comparada à agranulocitose), a AEP poderá advir de reação idiossincrásica a fármacos. A administração subcutânea de eritropoetina (EPO) pode levar à AEP mediada por anticorpos neutralizantes.

Assim como a anemia aplásica, a AEP resulta da ação de diversos mecanismos. Com frequência, ocorrem anticorpos dirigidos contra precursores das hemácias no sangue, todavia a inibição das células T provavelmente representa o mecanismo imune mais comum. Em casos particularmente bem-estudados, demonstrou-se uma atividade dos linfócitos citotóxicos restrita pelo *locus* de histocompatibilidade ou específica contra células infectadas pelo vírus I da leucemia/linfoma das células T humanas, bem como atividade inibidora da eritropoiese das células *natural killer*.

INFECÇÃO PERSISTENTE PELO PARVOVÍRUS B19

A infecção crônica pelo parvovírus é uma causa importante e tratável de AEP. Esse vírus comum provoca um exantema benigno na infância (quinta doença) e uma síndrome de poliartralgia/artrite em adultos. Em pacientes com hemólise subjacente (ou qualquer distúrbio capaz de aumentar a demanda da produção de hemácias), a infecção pelo parvovírus pode causar crise aplásica transitória e agravamento abrupto, porém temporário, da anemia devido à eritropoiese insuficiente. Nos indivíduos normais, a infecção aguda é resolvida com a produção de anticorpos neutralizantes dirigidos contra o vírus; todavia, na presença de imunodeficiência congênita, adquirida ou iatrogênica, pode ocorrer infecção viral persistente. A medula óssea revela aplasia eritroide e a presença de pronormoblastos gigantes **(Fig. 130.2)**, que representa o sinal citopático da infecção pelo parvovírus B19. O tropismo viral pelas células progenitoras eritroides humanas resulta do uso do antígeno P do eritrócito como receptor celular para a entrada do vírus. A citotoxicidade direta do vírus provocará anemia se a demanda de produção de eritrócitos for elevada; nos indivíduos normais, a interrupção temporária da produção de eritrócitos não é clinicamente aparente, e os sintomas cutâneos e articulares são mediados pelo depósito de imunocomplexos.

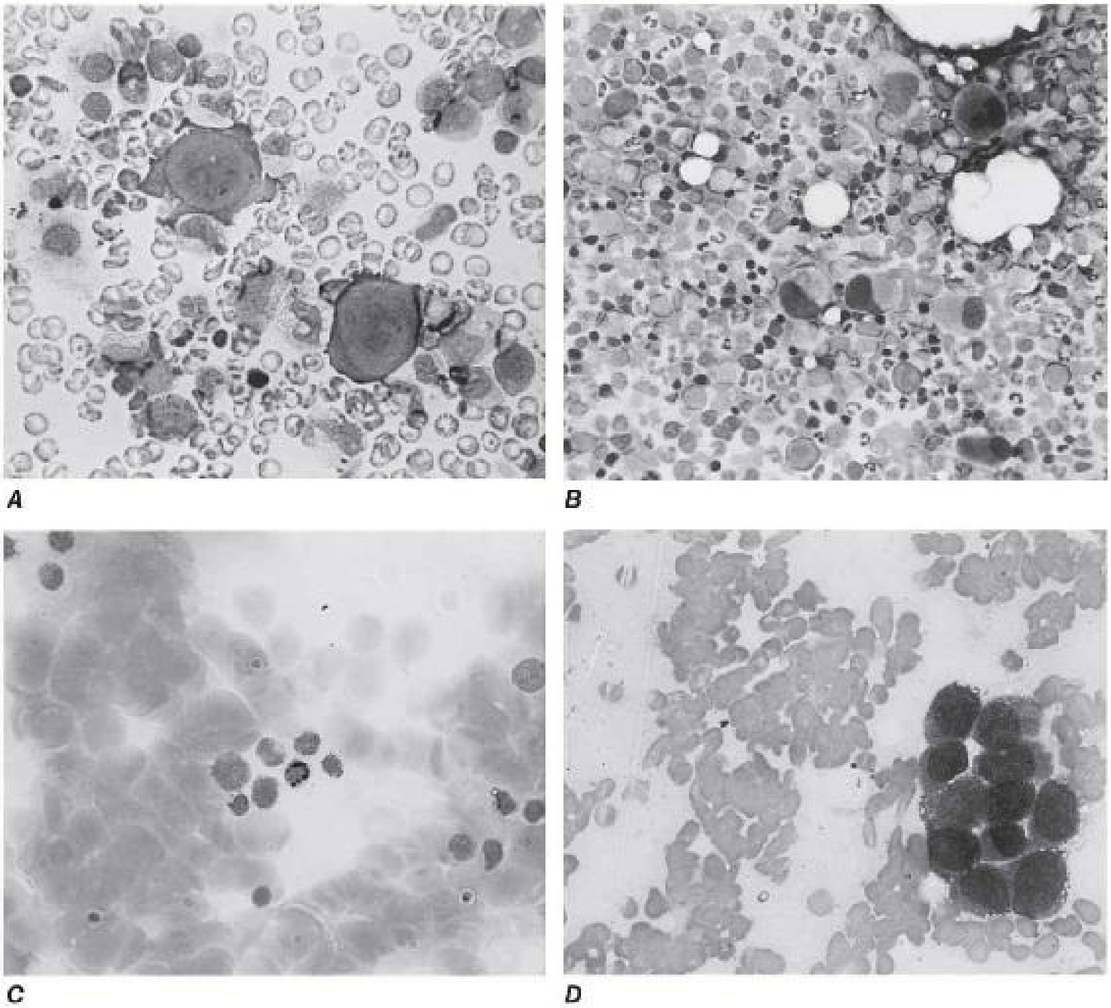

FIGURA 130.2 Células patognomônicas nas síndromes de insuficiência da medula. ***A*** Pronormoblasto gigante, o efeito citopático da infecção por parvovírus B19 na célula progenitora eritroide. ***B*** Megacariócito uninuclear e precursores eritroides microblásticos típicos da síndrome mielodisplásica 5q. ***C*** Sideroblasto em anel que mostra grânulos de ferro perinucleares. ***D*** Células tumorais em uma preparação feita a partir da biópsia de medula de paciente com carcinoma metastático.

TRATAMENTO APLASIA ERITROIDE PURA

A anamnese, o exame físico e a avaliação laboratorial de rotina podem revelar doença subjacente ou exposição a fármacos. Deve-se investigar a possibilidade de timoma por meio de exames radiográficos. A excisão do tumor está indicada, porém a anemia não melhora necessariamente com a cirurgia. O diagnóstico de infecção por parvovírus exige a detecção de sequências do DNA viral no sangue (os anticorpos IgG e IgM normalmente estão ausentes). A presença de colônias eritroides é considerada indicadora de resposta ao tratamento imunossupressor na AEP idiopática.

A aplasia eritroide é compatível com sobrevida longa utilizando-se tratamento de apoio: uma combinação de transfusões de hemácias e agentes quelantes do ferro. Na infecção persistente pelo parvovírus B19, quase todos os pacientes respondem ao tratamento com imunoglobulina intravenosa (p. ex., 0,4 g/kg/dia durante 5 dias), embora se possam esperar recidivas, com necessidade de um novo tratamento, em particular nos pacientes com Aids. A maioria dos pacientes com AEP idiopática responde favoravelmente à imunossupressão. A maior parte deles recebe, inicialmente, um ciclo de glicocorticoides. Também eficientes são a ciclosporina, a ATG, a azatioprina e a ciclofosfamida.

MIELODISPLASIA

DEFINIÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMDs) são um grupo de distúrbios hematológicos heterogêneos amplamente caracterizados por (1) citopenias devidas à insuficiência da medula óssea e (2) um risco elevado de desenvolvimento de leucemia mielocítica aguda (LMA). A anemia, em geral com trombocitopenia e neutropenia, ocorre com medula óssea dismórfica (aparência anormal) e, em geral, celular, que evidencia produção ineficiente de células sanguíneas. Em pacientes com SMD de "baixo risco", a insuficiência medular domina o curso clínico. Em outros pacientes, os mieloblastos estão presentes no diagnóstico, os cromossomos são anormais e o "alto risco" se deve à progressão leucêmica. A SMD pode ser fatal devido às complicações de pancitopenia ou à incurabilidade da leucemia, porém uma ampla proporção de pacientes irá chegar a óbito por doença concorrente, as comorbidades típicas de uma população idosa. Uma classificação clinicamente útil dessas entidades em geral confusas foi elaborada pela primeira vez pelo French-American-British Cooperative Group em 1983. Foram definidas cinco entidades: anemia refratária (AR), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), anemia refratária com excesso de blastos (AREB), anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2002) reconheceu que a distinção entre a AREB-T e a LMA é arbitrária e as agrupou como leucemia aguda e que a LMMC se comporta como doença mieloproliferativa; a classificação da OMS também separou as anemias refratárias com alteração displásica restrita à linhagem eritroide daquelas que apresentam alterações em várias linhagens. Em uma revisão de 2008, categorias específicas para displasias de linhagem única foram adicionadas (Quadro 130.5).

QUADRO 130.5 **CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES/NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS DE ACORDO COM A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)**

Nome	Proporção estimada pela OMS de pacientes com SMD	Sangue periférico: características principais	Medula óssea: características principais
Citopenias refratárias com displasia de linhagem única (CRDLUs)			
Anemia refratária (AR)	10-20%	Anemia < 1% de blastos	Displasia eritroide de linhagem única (em ≥ 10% de células) < 5% blastos
Neutropenia refratária (NR)	< 1%	Neutropenia < 1% blastos	Displasia granulocítica de linhagem única < 5% blastos
Trombocitopenia refratária (TR)	< 1%	Trombocitopenia < 1% blastos	Displasia megacariocítica de linhagem única < 5% blastos
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	3-11%	Anemia Ausência de blastos	Displasia eritroide de linhagem única ≥ 15% de precursores eritroides são sideroblastos em anel < 5% blastos
Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM)	30%	Citopenia(s) < 1% blastos Ausência de bastonetes de Auer	Displasia multilinhagem ± sideroblastos em anel < 5% blastos Ausência de bastonetes de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos, tipo 1 (AREB-1)	40%	Citopenia(s) < 5% blastos Ausência de bastonetes de Auer	Displasia de linhagem única ou multilinhagem
Anemia refratária com excesso de blastos, tipo 2 (AREB-2)		Citopenia(s) 5-19% blastos ± bastonetes de Auer	Displasia de linhagem única ou multilinhagem 10-19% blastos ± bastonetes de Auer
SMD associada à del(5q) [del(5q)] isolada	Incomum	Anemia Contagem de plaquetas normal ou elevada < 1% blastos	Deleção do cromossomo 5q31 isolada Anemia; megacariócitos hipolobados < 5% blastos
SMD na infância, incluindo citopenia refratária da infância (*provisional*) (CRI)	< 1%	Pancitopenia	< 5% blastos medulares para CRI Medula geralmente hipocelular
SMD, não classificável (SMD-NC)	?	Citopenia ≤ 1% blastos	Não se encaixa em outras categorias Displasia < 5% blastos

	Na ausência de displasia, cariótipo associado à SMD

Nota: Se os blastos do sangue periférico estiverem entre 2 e 4%, o diagnóstico será de AREB-1, mesmo que os blastos da medula sejam < 5%. Na presença de bastonetes de Auer, a OMS considera o diagnóstico de AREB-2, se a proporção de blastos for < 20% (mesmo que < 10%), ou leucemia mielocítica aguda (LMA) com pelo menos 20% de blastos. Para todos os subtipos, os monócitos do sangue periférico são $< 1 \times 10^9$/L. A bicitopenia pode ser observada nos subtipos de *CRDLU*, porém a pancitopenia com displasia de medula isolada deverá ser classificada como SMD-NC. SMD associada à terapia (SMD-t), quando causada por agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II (SMD-t/LMA-t), está atualmente incluída na classificação da OMS de neoplasias mieloides. A listagem deste quadro exclui as categorias sobrepostas SMD/neoplasia mieloproliferativa, tais como leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielomonocítica juvenil e a entidade provisional ARSA com trombocitose.
Abreviação: SMD, síndrome mielodisplásica.

O diagnóstico da SMD pode ser um desafio, porque algumas vezes características clínicas e patológicas sutis precisam ser distinguidas, e a categorização diagnóstica precisa requer um hematopatologista com experiência no último sistema de classificação. Não obstante, é importante que o internista e o clínico geral estejam familiarizados o suficiente com a SMD para fornecer referências a um hematologista, tanto porque atualmente estão disponíveis várias novas terapias para melhorar a função hematopoiética quanto porque o uso criterioso do tratamento de apoio poderá melhorar a qualidade de vida do paciente.

EPIDEMIOLOGIA

A SMD idiopática é uma doença do idoso; a idade média para sua manifestação é acima dos 70 anos. Há ligeiro predomínio masculino. A SMD é uma forma relativamente comum de insuficiência medular, com taxas de incidência de 35 a > 100 por milhão de pessoas na população geral e de 120 a > 500 por milhão na população idosa. A SMD é rara em crianças, mas podem ocorrer casos de leucemia monocítica. A SMD associada à terapia ou secundária não está relacionada com a idade. As taxas de SMD aumentaram ao longo do tempo devido ao melhor reconhecimento da síndrome pelos médicos e ao envelhecimento da população.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A SMD está associada a exposições ambientais, como radiação e benzeno; outros fatores de risco foram relatados de modo inconsistente. A SMD secundária ocorre como toxicidade tardia ao tratamento do câncer, em geral uma combinação de radioterapia e agentes alquilantes radiomiméticos, como bussulfano, nitrosoureia ou procarbazina (com um período latente de 5-7 anos) ou inibidores da DNA-topoisomerase (dois anos de latência). A anemia aplásica adquirida, a anemia de Fanconi e outras doenças de insuficiência medular constitucional podem evoluir para SMD. Entretanto, o típico paciente de SMD não apresenta um histórico sugestivo de exposição ambiental ou uma doença hematológica preexistente. A SMD é uma doença de envelhecimento, sugerindo um comprometimento ambiental e intrínseco acumulativo randômico das células medulares.

A SMD é um distúrbio clonal da célula-tronco hematopoiética caracterizado por proliferação celular desordenada e comprometimento da diferenciação, levando às citopenias e ao risco de progressão para leucemia. Ambas as instabilidades cromossômica e genética foram implicadas, e ambas estão provavelmente relacionadas com o envelhecimento. Encontram-se anormalidades citogenéticas em cerca da metade dos pacientes, e algumas das mesmas lesões específicas também ocorrem na leucemia franca; a aneuploidia (perda ou ganho cromossomal) é mais frequente que as translocações. Ensaios mais sensíveis, tais como a hibridização genômica comparativa e os arranjos de polimorfismo de nucleotídeo único, revelam anormalidades cromossômicas em uma grande proporção de pacientes com citogenética convencional normal. O aumento do atrito do telômero pode desestabilizar o genoma na insuficiência medular e predispor à aquisição de lesões cromossômicas. As anormalidades citogenéticas não são aleatórias (perda de todo ou parte dos cromossomos 5, 7 e 20, trissomia do 8) e podem estar relacionadas com a etiologia (11q23 após os inibidores da topoisomerase II). O tipo e o número de anormalidades citogenéticas correlacionam-se fortemente com a probabilidade de transformação leucêmica e com a sobrevida.

A genômica elucidou o papel das mutações pontuais na fisiopatologia da SMD. Mutações somáticas recorrentes, adquiridas nas células de medula anormais e ausentes nas germinativas, foram identificadas em quase 100 genes. Muitos dos mesmos genes também se encontram mutados na LMA sem SMD, enquanto outros são distintos nos subtipos da SMD. Um exemplo importante do último caso é o descobrimento de mutações em genes da maquinaria de *splicing* do RNA, em especial *em SF3B1*, que se associam fortemente com a anemia sideroblástica. Algumas mutações se correlacionam com o prognóstico: defeitos no spliceossomo com prognóstico favorável e mutações em *EZH2, TP53, RUNX1* e *ASXL1* com prognóstico ruim. As mutações e as anomalias citogenéticas não são independentes: mutações em *TP53* estão associadas às anomalias citogenéticas complexas e mutações em *TET2* estão associadas com citogenética normal. A correlação e a exclusão no padrão de mutações indicam uma arquitetura genômica funcional. A análise de resultados de sequenciamento completos em pacientes cujas SMDs evoluíram para LMA mostrou evidências de sucessão clonal, com clones fundadores adquirindo mutações posteriores que permitiram a dominância clonal. Além disso, a prevalência de células de morfologia anormal subestima o envolvimento da medula óssea por clones da SMD, assim como células de aparência normal são aparentemente derivadas dos clones anormais. As manifestações hematológicas apresentam-se e evoluem como resultado do acúmulo de múltiplas lesões genéticas: perda de genes supressores de tumores, ativação de mutações em oncogenes, de vias epigenéticas que afetam o processamento e o estado de metilação do RNA mensageiro (mRNA), ou outras alterações prejudiciais. A fisiopatologia tem sido relacionada com mutações e anomalias cromossômicas em algumas SMDs específicas. A deleção 5qleva à perda heterozigota de um gene que codifica uma proteína ribossomal que também está mutada na anemia de Diamond-Blackfan, e ambas são caracterizadas pela eritropoiese deficiente. Uma fisiopatologia imune pode constituir a base da SMD com trissomia do 8, na qual os pacientes costumam apresentar melhores contagens sanguíneas após terapia imunossupressora; observa-se atividade da célula T dirigida para os progenitores hematopoiéticos, cujos clones citogeneticamente aberrantes resistem. Entretanto, na SMD em geral, o papel do sistema imune e de suas citocinas, o papel do nicho das células-tronco hematopoiéticas, seu microambiente e suas interações célula-célula, o destino de células normais no competitivo ambiente darwiniano da medula displásica e como as células mutantes originam a insuficiência medular na SMD não são processos bem compreendidos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A anemia domina a evolução inicial. A maioria dos pacientes sintomáticos queixa-se de início gradual de fadiga e fraqueza, dispneia e palidez, entretanto pelo menos metade dos pacientes é assintomática, e sua SMD é descoberta por acaso em hemogramas de rotina. A exposição prévia à quimioterapia ou radioterapia é um dado importante da anamnese. A febre e a perda de peso devem apontar mais para um processo mieloproliferativo do que mielodisplásico. A SMD na infância é rara e, quando diagnosticada, aumenta a probabilidade de uma doença genética de base. As crianças com síndrome de Down são suscetíveis à SMD, e a história familiar pode indicar uma forma hereditária de anemia sideroblástica, anemia de Fanconi ou uma telomeropatia. Mutações hereditárias em *GATA2*, como na síndrome MonoMAC (com suscetibilidade aumentada às infecções virais, micobacterianas e fúngicas, bem como apresentando contagens deficientes de monócitos, células *natural killer* e linfócitos B), também causam SMD em pacientes jovens.

O exame físico revela sinais de anemia; cerca de 20% dos pacientes apresentam esplenomegalia. Algumas lesões cutâneas incomuns, como a síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril), ocorrem com a SMD. As síndromes autoimunes concomitantes não são raras. No paciente mais jovem, anomalias estereotípicas apontam para uma síndrome constitucional (estatura baixa, polegares anormais na síndrome de Fanconi; cabelo grisalho precoce nas telomeropatias; verrugas cutâneas na deficiência em *GATA2*).

ESTUDOS LABORATORIAIS

Sangue Ocorre anemia na maioria dos casos, isoladamente ou como parte de bi ou pancitopenia; neutropenia ou trombocitopenia isolada são incomuns. A macrocitose é observada com frequência, e o esfregaço pode ser dismórfico com população distinta de eritrócitos grandes. As plaquetas também são grandes e carecem de grânulos. Em estudos funcionais, podem exibir anormalidades acentuadas, podendo os pacientes apresentar sintomas de sangramento apesar de contagens aparentemente adequadas. Os neutrófilos são hipogranulados, apresentam núcleos hipossegmentados, em anel ou anormalmente segmentados; contêm corpúsculos de Döhle e podem se apresentar funcionalmente deficientes. Em geral, os mieloblastos circulantes correlacionam-se com o número de blastos medulares, e sua quantificação é importante para a classificação e o prognóstico. A contagem total dos leucócitos costuma ser normal ou baixa, exceto na leucemia mielomonocítica crônica. Como na anemia aplásica, a SMD pode estar associada à população clonal de células da HPN. Os testes genéticos encontram-se disponíveis comercialmente para as síndromes constitucionais.

Medula óssea Em geral mostra-se normo ou hipercelular, mas em 20% dos casos apresenta-se suficientemente hipocelular para ser confundida com a aplasia. Nenhuma característica específica de morfologia da medula óssea distingue a SMD, entretanto as seguintes características são comumente observadas: alterações diseritropoiéticas (em particular anormalidades nucleares) e sideroblastos em anel na linhagem eritroide; hipogranulação e hipossegmentação dos precursores granulocíticos com aumento dos mieloblastos, e megacariócitos em número reduzido ou com núcleos desorganizados. Núcleos megaloblásticos associados à hemoglobinização deficiente na linhagem eritroide são comuns. O prognóstico correlaciona-se fortemente com a proporção de blastos medulares. A análise citogenética e a hibridização *in situ* por fluorescência podem identificar anomalias cromossômicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As deficiências de vitamina B_{12} ou folato devem ser excluídas por meio de exames sanguíneos apropriados; a deficiência de vitamina B_6 poderá ser avaliada por um ensaio terapêutico com piridoxina, se a medula óssea apresentar sideroblastos em anel. Pode-se observar displasia medular nas infecções virais agudas, nas reações medicamentosas ou na toxicidade química, todavia deverá ser transitória. Mais difícil é a distinção entre a SMD hipocelular e a aplasia ou entre a anemia refratária com excesso de blastos e a leucemia aguda precoce. A OMS considera a presença de 20% de blastos na medula óssea como critério para distinguir a LMA da SMD. Em pacientes jovens, as prováveis doenças genéticas de base deverão ser consideradas (ver anteriormente).

PROGNÓSTICO

A sobrevida mediana varia acentuadamente de vários anos, para os pacientes com anemia sideroblástica ou do 5q-, a alguns meses na anemia refratária com excesso de blastos ou na pancitopenia grave associada à monossomia do 7; um Sistema de Escore Prognóstico Internacional (IPSS, de International Prognostic Scoring System; **Quadro 130.6**) ajuda a fazer previsões. Mesmo a SMD de “baixo risco” apresenta morbidade e mortalidade significativas. A maioria dos pacientes morre em consequência das complicações da pancitopenia, e não devido à transformação leucêmica; talvez um terço sucumba de outras doenças não relacionadas com a SMD. O agravamento precipitado da pancitopenia, a aquisição de novas anormalidades cromossômicas na análise citogenética seriada, o aumento no número de blastos e a fibrose medular são indicadores de prognóstico sombrio. O prognóstico na SMD associada à terapia, independentemente do tipo, é extremamente reservado, com a maioria dos pacientes evoluindo, em alguns meses, para a LMA refratária.

QUADRO 130.6 **SISTEMA DE ESCORE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS)**

	Valor do escore				
Variáveis do prognóstico	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**
Blastos da medula óssea (%)	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariótipo[a]	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenia[b] (linhagens afetadas)	0 ou 1	2 ou 3			
Escores de grupo de risco	**Escore**				
Baixo	0				
Intermediário-1	0,5-1				
Intermediário-2	1,5-2				
Alto	≥2,5				

[a] Bom, normal, -Y, del(5q), del(20q); ruim, anomalias complexas (≥ 3 anomalias) ou do cromossomo 7; intermediário, todas as outras anormalidades.

[b] Citopenias definidas como hemoglobina < 100 g/L, contagem de plaquetas < 100.000/μL, e contagem absoluta de neutrófilos < 1.500/μL.

TRATAMENTO MIELODISPLASIA

Historicamente, a terapia da SMD tem sido insatisfatória, porém foram aprovados recentemente novos fármacos para essa doença. Vários regimes parecem não apenas melhorar as contagens sanguíneas como também retardar o aparecimento da leucemia e melhorar a sobrevida. A escolha da terapia para determinado paciente, a administração do tratamento e o controle das toxicidades são complicados e necessitam de especialistas hematológicos.

Apenas o transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece cura para a SMD. A taxa de sobrevida atual em coortes de pacientes selecionados é de cerca de 50% em três anos e está melhorando. Os resultados que usam doadores compatíveis não relacionados são atualmente semelhantes àqueles obtidos se usando irmãos, e os pacientes com 50 e 60 anos foram transplantados com sucesso. No entanto, a mortalidade e a morbidade relacionadas com o tratamento aumentam com a idade do receptor. Um fator complicador para a decisão de se realizar o transplante é que o paciente de alto risco, para quem o procedimento é mais obviamente indicado, apresenta uma alta probabilidade de um resultado ruim em relação à mortalidade relacionada com o transplante ou com a recorrência da doença, enquanto o paciente de baixo risco, que apresenta maior probabilidade de tolerar o transplante, também poderá ficar bem por anos com o uso de terapias menos agressivas.

A SMD é considerada particularmente refratária aos regimes de quimioterapias citotóxicas e, como ocorre na LMA no indivíduo idoso, a toxicidade medicamentosa é frequente e geralmente fatal, e as remissões, quando obtidas, são breves. Os agentes citotóxicos em baixas doses são administrados por seu potencial de "diferenciação", e a partir dessa experiência surgiram terapias com fármacos com base nos análogos da pirimidina. Esses novos fármacos são classificados como modulares epigenéticos, cujo mecanismo de ação acredita-se ser uma desmetilação para alterar a regulação gênica e permitir a diferenciação em células sanguíneas maduras a partir da célula progenitora anormal da SMD (embora o estado de metilação global não tenha sido correlacionado com a eficácia clínica). A azacitidina e a decitabina são dois modificadores epigenéticos usados com frequência nas clínicas de insuficiência da medula óssea. A azacitidina melhora as contagens sanguíneas e a sobrevida na SMD, comparada ao melhor tratamento de suporte. Ela normalmente é administrada por via subcutânea, diariamente durante sete dias, em intervalos de quatro semanas por pelo menos quatro ciclos, antes que a resposta seja avaliada. No conjunto geral dos ensaios publicados, foram observadas melhores contagens sanguíneas com uma redução nas necessidades de transfusão em cerca de 50% dos pacientes. A resposta é dependente da administração contínua do fármaco, e a maioria dos pacientes eventualmente não irá mais apresentar resposta e apresentará citopenias recorrentes ou progressão à LMA. A decitabina está intimamente relacionada com a azacitidina e é mais potente; 30 a 50% dos pacientes melhoram as contagens hematológicas, com uma duração de resposta de quase um ano. A decitabina normalmente é administrada por infusão intravenosa contínua em regimes de doses e durações variadas de 3 a 10 dias em ciclos repetidos. A principal toxicidade da azacitidina e da decitabina é a mielossupressão, levando à piora das contagens hematológicas. Com frequência ocorrem outros sintomas associados à quimioterapia do câncer. Os agentes demetilantes frequentemente são usados no paciente de alto risco que não é candidato ao transplante de células-tronco. No paciente de baixo risco, eles também são eficazes, porém deverão ser consideradas terapias alternativas.

A lenalidomida, um derivado da talidomida com perfil de toxicidade mais favorável, é particularmente eficiente na reversão da anemia em pacientes de SMD com a síndrome de 5q-; a maior parte desses pacientes não apenas se torna independente de transfusões e apresenta níveis de hemoglobina normais ou próximos ao normal, como também passa a apresentar citogenética normal. O fármaco apresenta diversas atividades biológicas, e não se sabe qual delas é crítica para sua eficácia clínica. A lenalidomida é administrada oralmente. A maior parte dos pacientes melhora em três meses a partir do início da terapia. As toxicidades incluem a mielossupressão (piora da trombocitopenia e da neutropenia, necessitando de monitoramento da contagem hematológica), bem como risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

A imunossupressão, conforme utilizada na anemia aplásica, também poderá levar a uma independência continuada da transfusão e à melhora da sobrevida. ATG, ciclosporina e o anticorpo monoclonal anti-CD52 alentuzumabe são especialmente eficientes em pacientes mais jovens com SMD (< 60 anos), com escores mais favoráveis no IPSS e que apresentam o antígeno de histocompatibilidade HLA-DR15.

Os HGFs podem melhorar o hemograma, mas, como na maioria dos outros estados de insuficiência medular, são mais benéficos em pacientes com pancitopenia menos grave. A EPO, isolada ou em associação ao G-CSF, pode melhorar os níveis de hemoglobina, mas principalmente nos pacientes com baixos níveis séricos de EPO, que têm necessidade modesta ou não precisam de transfusões. A sobrevida não parece ser melhorada pelo tratamento isolado com G-CSF, porém pode ser aumentada pela eritropoetina e pela melhora da anemia. O tratamento isolado com G-CSF não aumentou a sobrevida em um estudo clínico controlado.

Os mesmos princípios do tratamento de apoio descritos para a anemia aplásica aplicam-se à SMD. Apesar do progresso na terapia com fármacos, muitos pacientes permanecem anêmicos durante anos. A transfusão de hemácias deve ser acompanhada da quelação do ferro, para prevenir hemocromatose secundária.

ANEMIAS MIELOFTÍSICAS

A fibrose da medula óssea **(ver Fig. 129.2)**, em geral acompanhada de esfregaço sanguíneo típico denominado *leucoeritroblastose*, pode ocorrer como uma doença hematológica primária, denominada *mielofibrose* ou *metaplasia mieloide* **(Cap. 131)**, e como um processo secundário, chamado *mieloftise*. A mieloftise, ou mielofibrose secundária, é reativa. A fibrose pode ser uma resposta à invasão das células tumorais, em geral um tumor epitelial de mama, pulmão, de origem prostática ou neuroblastoma. A fibrose medular pode acompanhar a infecção por micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis* e *M. avium*), fungos ou HIV e na sarcoidose. O depósito intracelular de lipídeos na doença de Gaucher e a obliteração do espaço medular, relacionada com a ausência de remodelamento pelos osteoclastos na osteopetrose congênita, também podem acarretar fibrose. A mielofibrose secundária é uma consequência tardia da radioterapia ou do tratamento com fármacos radiomiméticos. Em geral, os processos infecciosos ou malignos subjacentes são óbvios. A fibrose medular também resulta da manifestação de diversas síndromes hematológicas, em particular a leucemia mielocítica crônica, o mieloma múltiplo, os linfomas, o mieloma e a leucemia de células pilosas.

A fisiopatologia apresenta três características distintas: a proliferação dos fibroblastos no espaço medular (mielofibrose); a extensão da hematopoiese nos ossos longos e em locais extramedulares, em geral baço, fígado e linfonodos (metaplasia mieloide), e a eritropoiese ineficaz. A etiologia da fibrose é desconhecida, porém provavelmente envolve a produção desregulada de fatores de crescimento: o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento transformador β foram implicados. A regulação anormal das outras hematopoietinas levaria à localização das células hematopoiéticas em tecidos não hematopoiéticos e ao desacoplamento dos processos em geral equilibrados de proliferação e diferenciação das células-tronco. A mielofibrose é notável pela pancitopenia, apesar do número muito grande de células progenitoras hematopoiéticas circulantes.

A anemia é dominante na mielofibrose secundária, sendo em geral normocítica e normocrômica. O diagnóstico é sugerido pelo esfregaço leucoeritroblástico típico **(ver Fig. 129.1)**. A morfologia dos eritrócitos é extremamente anormal, com glóbulos vermelhos nucleados circulantes, células em lágrima e formas distorcidas. Com frequência, a contagem dos leucócitos fica elevada, simulando algumas vezes uma reação leucemoide, com mielócitos, promielócitos e mieloblastos circulantes. As plaquetas podem ser abundantes e, em muitos casos, são de tamanho gigante. A incapacidade de aspirar a medula óssea, constituindo a característica “punção seca”, permite um diagnóstico presuntivo no contexto apropriado antes de a biópsia ser descalcificada.

A evolução da mielofibrose secundária é determinada por sua etiologia, em geral um tumor metastático ou câncer hematológico avançado. É preciso excluir as causas tratáveis, em particular a tuberculose e os fungos. As transfusões podem aliviar os sintomas.

131

Policitemia vera e outras doenças mieloproliferativas

Jerry L. Spivak

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) das neoplasias mieloproliferativas (NMPs) crônicas inclui oito distúrbios, alguns dos quais rara ou precariamente caracterizados (Quadro 131.1), mas todos partilhando a origem em uma célula progenitora hematopoiética multipotente; a superprodução de um ou mais elementos do sangue sem displasia importante e uma predileção por hematopoiese extramedular, mielofibrose e transformação, em taxas variadas, em leucemia aguda. Nesta ampla classificação, contudo, existe uma heterogeneidade fenotípica significativa. Algumas doenças, como a leucemia mielocítica crônica (LMC), a leucemia neutrofílica crônica (LNC) e a leucemia eosinofílica crônica (LEC), expressam primariamente um fenótipo mielocítica, enquanto em outras doenças, como a policitemia vera (PV), a mielofibrose primária (MFP) e a trombocitose essencial (TE), predomina a hiperplasia megacariocítica ou eritroide. Estes três últimos distúrbios, ao contrário dos três primeiros, também parecem capazes de se transformar uns nos outros.

Essa heterogeneidade fenotípica tem uma base genética; a LMC é consequência da translocação equilibrada entre os cromossomos 9 e 22 (t[9;22][q34;11]); a LNC tem sido associada à translocação t(15;19), e a LEC ocorre com deleção ou translocações equilibradas envolvendo o gene *PDGFRα*. Em contrapartida, em maior ou menor extensão, a PV, a MFP e a TE são caracterizadas por uma mutação, V617F, que causa ativação constitutiva da JAK2, uma tirosina-quinase essencial para a função dos receptores da eritropoetina e da trombopoetina, mas não do receptor do fator estimulador das colônias de granulócitos. Essa distinção importante também é refletida nas histórias naturais da LMC, da LNC e da LEC, que em geral é medida em anos, e sua alta taxa de transformação leucêmica. Em contrapartida, a história natural da PV, da MFP e da TE em geral é medida em décadas, e a transformação em leucemia aguda é incomum na PV e na TE na ausência da exposição a fármacos mutagênicos. Este capítulo, portanto, enfocará apenas a PV, a MFP e a TE, pois sua sobreposição clínica e genética é substancial, embora seus cursos clínicos sejam nitidamente diferentes.

QUADRO 131.1 CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

Leucemia mielocítica crônica, bcr-abl-positivo

Leucemia neutrofílica crônica

Leucemia eosinofílica crônica, não especificada

Policitemia vera

Mielofibrose primária

Trombocitose essencial

Mastocitose

Neoplasias mieloproliferativas, não classificáveis

As outras neoplasias mieloproliferativas crônicas serão discutidas nos Capítulos 133 e 135e.

POLICITEMIA VERA

A PV é um distúrbio clonal que envolve uma célula progenitora hematopoiética multipotente na qual os eritrócitos, os granulócitos e as plaquetas fenotipicamente normais se acumulam na ausência de um estímulo fisiológico identificável. A mais comum das NMPs, a PV ocorre em 2,5 de cada 100.000 pessoas, não poupando qualquer grupo da faixa etária adulta e aumentando com a idade para taxas de até 10/100.000. A transmissão familiar ocorre, mas não é frequente, e as mulheres predominam entre casos esporádicos.

ETIOLOGIA

A etiologia da PV é desconhecida. Embora anormalidades cromossômicas não aleatórias como a deleção de 20q e as trissomias 8 e 9 tenham sido documentadas em até 30% dos pacientes com PV não tratados, diferentemente da LMC, nenhuma anormalidade citogenética consistente foi associada ao distúrbio. Entretanto, uma mutação no domínio pseudoquinase autoinibitório da tirosina-quinase JAK2 – que substitui a valina por fenilalanina (V617F), causando ativação constitutiva da quinase – parece ter um papel central na patogênese da PV.

JAK2 é um membro de uma família de tirosina-quinases não receptoras, evolutivamente bem conservada, e serve como análoga da tirosina-quinase para os receptores da eritropoetina e trombopoetina. Ela também funciona como uma chaperona obrigatória para esses receptores no complexo de Golgi e é responsável por sua expressão na superfície da célula. A alteração da conformação induzida nos receptores de eritropoetina e trombopoetina após a ligação a seus respectivos ligantes cognatos, eritropoetina ou trombopoetina, leva à autofosforilação da JAK2, à fosforilação do receptor e à fosforilação das proteínas envolvidas na proliferação, na diferenciação e na resistência celular à apoptose. Os animais transgênicos que não têm *JAK2* morrem como embriões devido à anemia grave. A ativação constitutiva de JAK2, por outro lado, explica a hipersensibilidade da eritropoetina, a formação de colônia independente de eritropoetina, a diferenciação terminal rápida, o aumento na expressão de Bcl-X_L e a resistência à apoptose na ausência de eritropoetina que caracteriza o comportamento *in vitro* das células progenitoras eritroides da PV.

É importante salientar que o gene *JAK2* está localizado no braço curto do cromossomo 9, e a perda de heterozigosidade no cromossomo 9p, causada pela recombinação mitótica, é a anormalidade citogenética mais comum na PV. O segmento de 9p envolvido contém o *locus* de *JAK2*; a perda da heterozigosidade nessa região leva à homozigosidade para *JAK2* V617F. Mais de 95% dos pacientes com PV expressam essa mutação, assim como o fazem cerca de 50% dos pacientes com MFP e TE. A homozigosidade para a mutação ocorre em cerca de 30% dos pacientes com PV e 60% dos pacientes com MFP, mas é rara na TE. Com o tempo, alguns heterozigotos *JAK2* V617F da PV tornam-se homozigotos devido à recombinação mitótica, mas em geral não após 10 anos da doença. Em sua maioria, os pacientes com PV que não expressam *JAK2* V617F expressam uma mutação no éxon 12 da quinase e não são clinicamente diferentes daqueles que o fazem, nem os heterozigotos do *JAK2* V617F diferem clinicamente dos homozigotos. Curiosamente, a predisposição para adquirir mutações em *JAK2* parece estar associada a um haplótipo do gene *JAK2* específico, GGCC. *JAK2* V617F é a base para muitas das características fenotípicas e bioquímicas de PV, como a elevação do escore de fosfatase alcalina leucocitária (LAP, de *leukocyte alkaline phosphatase*); entretanto, não pode ser o único responsável por todo o fenótipo da PV e provavelmente não é a lesão inicial nas três NMPs. Em primeiro lugar, alguns pacientes com PV com o mesmo fenótipo e doença clonal documentada não apresentam qualquer mutação de *JAK2*. Segundo, os pacientes com TE e MFP apresentam a mesma mutação, mas fenótipos clínicos diferentes. Terceiro, a PV familiar pode ocorrer sem a mutação, mesmo quando outros membros da mesma família a expressam. Quarto, nem todas as células do clone maligno expressam *JAK2* V617F. Quinto, *JAK2* V617F foi observado em pacientes com eritrocitose idiopática prolongada. Sexto, em alguns pacientes, *JAK2* V617F parece ser adquirido após outra mutação. Finalmente, em alguns pacientes com PV ou TE positivos para *JAK2* V617F, pode ocorrer leucemia aguda em uma célula progenitora negativa para *JAK2* V617F. Entretanto, embora o *JAK2* V617F isoladamente possa não ser suficiente para causar PV, parece essencial para a transformação de TE em PV, embora não para sua transformação em MFP.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora trombocitose isolada, leucocitose ou esplenomegalia possam ser a manifestação de apresentação inicial da PV, o distúrbio, com mais frequência, é reconhecido primeiro pela descoberta incidental de alta hemoglobina ou hematócrito. Com exceção do prurido aquagênico, nenhum sintoma distingue a PV de outras causas de eritrocitose.

A eritrocitose não controlada causa hiperviscosidade, levando a sintomas neurológicos como vertigem, zumbido, cefaleia, distúrbios visuais e ataques isquêmicos transitórios (AITs). A hipertensão sistólica também é uma característica da elevação da massa eritrocitária. Em alguns pacientes, a trombose venosa ou arterial pode ser a manifestação de apresentação da PV. Qualquer vaso pode ser afetado, mas os vasos cerebrais, cardíacos ou mesentéricos são os mais comumente envolvidos. A trombose venosa intra-abdominal é particularmente comum em mulheres jovens e pode ser catastrófica se ocorrer uma obstrução súbita e completa da veia hepática. Na verdade, deve-se suspeitar de PV em qualquer paciente que desenvolver trombose da veia hepática. Isquemia digital, fácil formação de hematoma, epistaxe, doença ácido-péptica ou hemorragia digestiva podem ocorrer devido a estase vascular ou trombocitose. Eritema, ardência e dor nas extremidades, um complexo de sintomas conhecido como eritromelalgia, é outra complicação da trombocitose da PV devido a um aumento da agregação plaquetária. Por causa da grande renovação de células hematopoiéticas, hiperuricemia com gota secundária, cálculos de ácido úrico e sintomas causados por hipermetabolismo também podem complicar o distúrbio.

DIAGNÓSTICO

Quando a PV se apresenta com eritrocitose em combinação com leucocitose, trombocitose ou esplenomegalia ou uma combinação dessas, o diagnóstico é evidente. Entretanto, quando os pacientes se apresentam com hemoglobina ou hematócrito elevado isoladamente, a avaliação diagnóstica é mais complexa devido às muitas possibilidades diagnósticas **(Quadro 131.2)**. Além disto, a menos que o nível de hemoglobina seja de 20 g/dL ou mais (hematócrito ≥ 60%), não e possível distinguir a verdadeira eritrocitose de distúrbios que causam contração de volume plasmático. Isso ocorre porque, exclusivamente na PV, ao contrário de outras causas para eritrocitose verdadeira, há uma expansão do volume plasmático que pode mascarar a massa eritrocitária elevada; portanto, as determinações da massa eritrocitária e de volume plasmático são necessárias para estabelecer a presença de uma eritrocitose absoluta e para distinguir esta da eritrocitose relativa causada pela redução do volume plasmático isoladamente (também conhecida como *eritrocitose por estresse* ou *espúria* ou *síndrome de Gaisböck*). A **Figura 77.18** ilustra um algoritmo diagnóstico para a avaliação de eritrocitose suspeita. Ensaio para mutações de *JAK2* na presença de uma saturação de oxigênio arterial normal fornece uma abordagem diagnóstica alternativa para eritrocitose quando a massa de eritrócitos e as determinações de volume plasmático não estão disponíveis; um nível de eritropoetina sérica normal não exclui a presença de PV, mas um nível elevado de eritropoetina é mais compatível com uma causa secundária de eritrocitose.

QUADRO 131.2 CAUSAS DE ERITROCITOSE

Eritrocitose relativa

Hemoconcentração secundária a desidratação, diuréticos, uso abusivo de etanol, androgênios ou uso abusivo de tabaco

Eritrocitose absoluta

Hipóxia
Intoxicação por monóxido de carbono
Hemoglobina de alta afinidade ao oxigênio
Alta altitude
Doença pulmonar
Shunt direita-esquerda cardíaco ou vascular
Síndrome da apneia do sono
Síndrome hepatopulmonar
Doença renal
Estenose de artéria renal
Glomerulonefrite esclerosante focal ou membranosa
Após transplante renal
Cistos renais
Síndrome de Bartter
Tumores
Hipernefroma
Hepatoma
Hemangioblastoma cerebelar
Mioma uterino
Tumores suprarrenais
Meningioma
Feocromocitoma
Drogas
Androgênicos
Eritropoetina recombinante
Familiar (com função normal da hemoglobina)
Mutação do receptor de eritropoetina
Mutações de *VHL* (policitemia de Chuvash)
Mutação de 2,3-BPG
Policitemia vera

Abreviações: 2,3-BPG, 2,3-bifosfoglicerato, de *2,3-bisphosphoglycerate*; VHL, von Hippel-Lindau.

Outros estudos laboratoriais que podem ajudar no diagnóstico incluem hemograma, volume corpuscular médio e índice de anisocitose (RDW, de *red cell distribution width*), em particular quando o hematócrito ou os níveis de hemoglobina são menores do que 60% ou 20 g/dL, respectivamente. Apenas três situações causam eritrocitose microcítica: traço β-talassêmico, eritrocitose hipóxica e PV. Com o traço β-talassêmico, a RDW é normal, enquanto com a eritrocitose hipóxica e a PV, a RDW em geral é elevada devido à deficiência de ferro. Atualmente, um ensaio para *JAK2* V617F substituiu outros exames para o estabelecimento do diagnóstico de PV. Obviamente, em pacientes com doença ácido-péptica associada, o sangramento gastrintestinal oculto pode levar à apresentação com anemia microcítica hipocrômica, mascarando a presença de PV.

Um aspirado de medula óssea e biópsia não fornecem informações diagnósticas específicas porque essas podem ser normais ou indistinguíveis de TE ou MFP. De maneira semelhante, nenhuma anormalidade citogenética específica está associada à doença, e a ausência de um marcador citogenético não exclui o diagnóstico.

COMPLICAÇÕES

Muitas das complicações da PV estão diretamente relacionadas com o aumento da viscosidade sanguínea associada à elevação da massa eritrocitária e indiretamente com o aumento do *turnover* eritrocitário, de leucócitos e plaquetas com o aumento concomitante na produção de ácido úrico e citocinas. Essa última parece ser responsável pelos sintomas constitucionais. Úlcera péptica também é causada por infecção por *Helicobacter pylori*, cuja incidência é aumentada na PV, enquanto o prurido associado a esse distúrbio pode ser uma consequência da ativação de mastócitos pela *JAK2* V617F. Um aumento súbito do tamanho do baço pode ser associado a infarto esplênico doloroso. A mielofibrose parece ser parte da história natural da doença, mas é um processo reativo, reversível, que em si não impede a hematopoiese e não apresenta importância no prognóstico. Em cerca de 15% dos pacientes, contudo, a mielofibrose é acompanhada de hematopoiese extramedular significativa, hepatoesplenomegalia e anemia dependente de transfusão, que são manifestações de falência da célula-tronco. A organomegalia pode causar desconforto mecânico significativo, hipertensão portal e caquexia progressiva. Embora a incidência de leucemia não linfocítica aguda seja aumentada na PV, a incidência de leucemia aguda em pacientes não expostos a quimioterapia ou radioterapia é baixa. Curiosamente, a quimioterapia, incluindo hidroxiureia, foi associada à leucemia aguda em células-tronco negativas para *JAK2* V617F em alguns pacientes com PV. A *eritromelalgia* é uma síndrome curiosa de etiologia desconhecida associada à trombocitose, envolvendo primariamente as extremidades inferiores e manifestada em geral por eritema, calor e dor na extremidade afetada e ocasionalmente infarto digital. Ela ocorre com uma frequência variável e em geral é responsiva a salicilatos. Alguns dos sintomas do sistema nervoso central, observados em pacientes com PV, como a enxaqueca ocular, parecem representar uma variante de eritromelalgia.

Se não for controlada, a eritrocitose pode levar à trombose, que envolve órgãos vitais como fígado, coração, cérebro ou pulmões. Os pacientes com esplenomegalia maciça particularmente apresentam maior tendência a eventos trombóticos porque o aumento associado no volume plasmático mascara a verdadeira extensão da elevação da massa eritrocitária, como medido pelo nível de hematócrito ou hemoglobina. Um nível “normal” de hematócrito ou hemoglobina em um paciente com PV com esplenomegalia maciça deve ser considerado indicativo de uma massa eritrocitária elevada até que se prove o contrário.

TRATAMENTO POLICITEMIA VERA

A PV em geral é um distúrbio indolente, cujo curso clínico é medido em décadas, e o tratamento deve refletir seu ritmo. A trombose causada por eritrocitose é a complicação mais significativa e frequentemente a manifestação de apresentação, e a manutenção do nível de hemoglobina a 140 g/L ou menos (14 g/dL; hematócrito < 45%) em homens e 120 g/L ou menos (12 g/dL; hematócrito < 42%) em mulheres é obrigatória para evitar complicações trombóticas. A flebotomia serve inicialmente para reduzir a hiperviscosidade trazendo a massa eritrocitária para a faixa normal, enquanto expande ainda mais o volume plasmático. Flebotomias periódicas em seguida servem para manter a massa eritrocitária dentro da faixa normal e para induzir o estado de deficiência de ferro, que evita uma reexpansão acelerada da massa eritrocitária. Na maioria dos pacientes com PV, quando se atinge um estado de deficiência de ferro, a flebotomia em geral é necessária apenas em intervalos de três meses. Nem a flebotomia nem a deficiência de ferro aumentam a contagem de plaquetas relativa ao efeito da doença em si, e a trombocitose não está correlacionada com trombose na PV, ao contrário da forte correlação entre eritrocitose e trombose nesta doença. O uso de salicilatos contra a trombose nos pacientes com PV não é apenas potencialmente prejudicial se a massa eritrocitária não for controlada com flebotomias, mas também é um remédio não comprovado. Os anticoagulantes são indicados apenas quando houver ocorrência de uma trombose, e pode ser difícil monitorar caso a massa de eritrócitos seja substancialmente elevada devido à desproporção dos artefatos, entre o anticoagulante no tubo de ensaio e o plasma, que ocorre quando o sangue desses pacientes é testado para atividade de protrombina ou tromboplastina parcial. A hiperuricemia assintomática (menos de 10 mg/dL) não requer terapia, mas deve-se administrar alopurinol para evitar elevação adicional do ácido úrico quando se emprega quimioterapia para reduzir a esplenomegalia ou leucocitose ou para tratar o prurido. O prurido generalizado intratável com anti-histamínicos ou antidepressivos como a doxepina pode ser um problema importante na PV; interferon α (IFN-α), psoralenos com terapia com luz ultravioleta na faixa A (PUVA, de *psoralens with ultraviolet light in the A range*) e hidroxiureia são outros métodos paliativos. A trombocitose assintomática não requer terapia, a menos que a contagem de plaquetas seja alta o suficiente para causar sangramento devido a uma forma adquirida de doença de von Willebrand em que há absorção e proteólise de multímeros do fator de von Willebrand (FVW) de alto peso molecular pela massa plaquetária expandida. A esplenomegalia sintomática pode ser tratada com IFN-α peguilado. O IFN-α peguilado também pode produzir remissões hematológicas e moleculares completas na PV, e seu papel nesse distúrbio está sob investigação atualmente. A anagrelida, um inibidor de fosfodiesterase, pode reduzir a contagem de plaquetas e, se tolerada, é preferível à hidroxiureia porque não apresenta toxicidade à medula óssea e é protetora contra trombose venosa. Uma redução no número de plaquetas pode ser necessária para o tratamento de eritromelalgia ou enxaqueca ocular se os salicilatos não forem efetivos ou se a contagem de plaquetas for alta o suficiente para aumentar o risco de hemorragia, mas apenas até o grau em que os sintomas são aliviados. Os agentes alquilantes e o fosfato de sódio radioativo (P^{32}) são leucemogênicos na PV, e seu uso deve ser evitado. Se um agente citotóxico tiver de ser usado, a hidroxiureia é preferida, mas esse fármaco não evita trombose ou mielofibrose na PV, é leucemogênico e deve ser usado pelo período mais curto possível. Previamente, os pacientes com PV com esplenomegalia maciça irresponsivos à redução por quimioterapia ou interferon precisavam de esplenectomia. No entanto, com a introdução do ruxolitinibe, inibidor inespecífico de JAK2, é possível, na maioria dos pacientes com PV complicada por mielofibrose e metaplasia mieloide, reduzir o tamanho do baço enquanto ao mesmo tempo se aliviam os sintomas constitucionais devido à liberação de citocina. Esse fármaco está atualmente sendo submetido a ensaios clínicos em pacientes com PV intolerantes à hidroxiureia. Em alguns pacientes com doença em estágio final, a hipertensão pulmonar pode desenvolver-se devido a fibrose ou hematopoiese extramedular. O papel do transplante de medula óssea alogênico na PV não foi definido.

A maioria dos pacientes com PV pode viver muitos anos sem prejuízo funcional quando sua massa eritrocitária é efetivamente tratada com flebotomia. A quimioterapia nunca é indicada para controlar a massa eritrocitária, a menos que o acesso venoso seja inadequado.

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

A MFP crônica (outras designações incluem *mielofibrose idiopática*, *metaplasia mieloide agnogênica* ou *mielofibrose com metaplasia mieloide*) é um distúrbio clonal de uma célula progenitora hematopoiética multipotente, de etiologia desconhecida, caracterizado por fibrose da medula óssea, hematopoiese extramedular e esplenomegalia. A MFP é a NMP crônica menos comum, e estabelecer este diagnóstico na ausência de um marcador clonal específico é difícil porque a mielofibrose e a esplenomegalia também são características tanto da PV quanto da LMC. Além disso, a mielofibrose e a esplenomegalia também ocorrem em uma variedade de distúrbios benignos e malignos **(Quadro 131.3)**, muitos dos quais são tratáveis com terapias específicas não efetivas na MFP crônica. Ao contrário de outras NMPs crônicas e da chamada mielofibrose aguda ou maligna, que podem ocorrer em qualquer idade, a MFP acomete primariamente os homens em sua sexta década ou mais velhos.

QUADRO 131.3 **DISTÚRBIOS QUE CAUSAM MIELOFIBROSE**

Malignos	Não malignos
Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica, megacariocítica)	Infecção pelo HIV
Leucemia mielocítica crônica	Hiperparatireoidismo
Leucemia de células pilosas	Osteodistrofia renal

Doença de Hodgkin
Mielofibrose primária
Linfoma
Mieloma múltiplo
Mielodisplasia
Carcinoma metastático
Policitemia vera
Mastocitose sistêmica
Lúpus eritematoso sistêmico
Tuberculose
Deficiência de vitamina D
Exposição a dióxido de tório
Síndrome da plaqueta cinzenta

ETIOLOGIA

A etiologia da MFP é desconhecida. Anormalidades cromossômicas não aleatórias como 9p, 20q-, 13q-, trissomia do 8 ou do 9, ou trissomia do 1q parcial são comuns, mas nenhuma anormalidade citogenética específica da doença foi identificada. *JAK2* V617F está presente em cerca de 50% dos pacientes com MFP, e ocorrem mutações no receptor da trombopoetina *Mpl* em cerca de 5%. A maior parte do restante tem mutações no gene calreticulina (*CALR*) que altera a porção carboxi-terminal do derivado do gene. O grau de mielofibrose e a extensão da hematopoiese extramedular também não estão relacionados. A fibrose nesse distúrbio está associada à superprodução de fator de crescimento β-transformador e inibidores teciduais de metaloproteinases, embora a osteosclerose esteja associada à superprodução de osteoprotegerina, um inibidor de osteoclasto. A angiogênese na medula óssea ocorre por um aumento da produção de fator de crescimento endotelial vascular. É importante salientar que na MFP os fibroblastos são policlonais, e não parte do clone neoplásico.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nenhum sinal ou sintoma é específico para MFP. Muitos pacientes são assintomáticos à apresentação, e a doença em geral é detectada pela descoberta de aumento esplênico e/ou hemogramas anormais durante um exame de rotina. Entretanto, ao contrário das demais NMPs, sudorese noturna, fadiga e perda de peso são queixas de apresentação comuns. Um esfregaço de sangue mostra as manifestações características da hematopoiese extramedular: eritrócitos em forma de lágrima, eritrócitos nucleados, mielócitos e promielócitos; os mieloblastos também podem estar presentes **(Fig. 131.1)**. A anemia, em geral branda no início, é a regra, enquanto o leucograma e a contagem de plaquetas são normais ou aumentados, mas um ou outro pode estar diminuído. A hepatomegalia leve pode acompanhar a esplenomegalia, mas é incomum na ausência de aumento esplênico; a linfadenopatia isolada deve sugerir outro diagnóstico. Tanto os níveis séricos de lactato-desidrogenase quanto os de fosfatase alcalina podem estar elevados. O escore de LAP pode estar baixo, normal ou alto. A medula em geral não é aspirável devido à mielofibrose **(Fig. 131.2)**, e os raios X ósseos revelam osteosclerose. A hematopoiese extramedular exuberante pode causar ascite, hipertensões portal, pulmonar ou intracraniana, obstruções intestinal ou ureteral, tampão pericárdico, compressão da medula espinal ou nódulos na pele. O aumento esplênico pode ser rápido o suficiente para causar infarto esplênico com febre e dor torácica pleurítica. Podem ocorrer hiperuricemia e gota secundária.

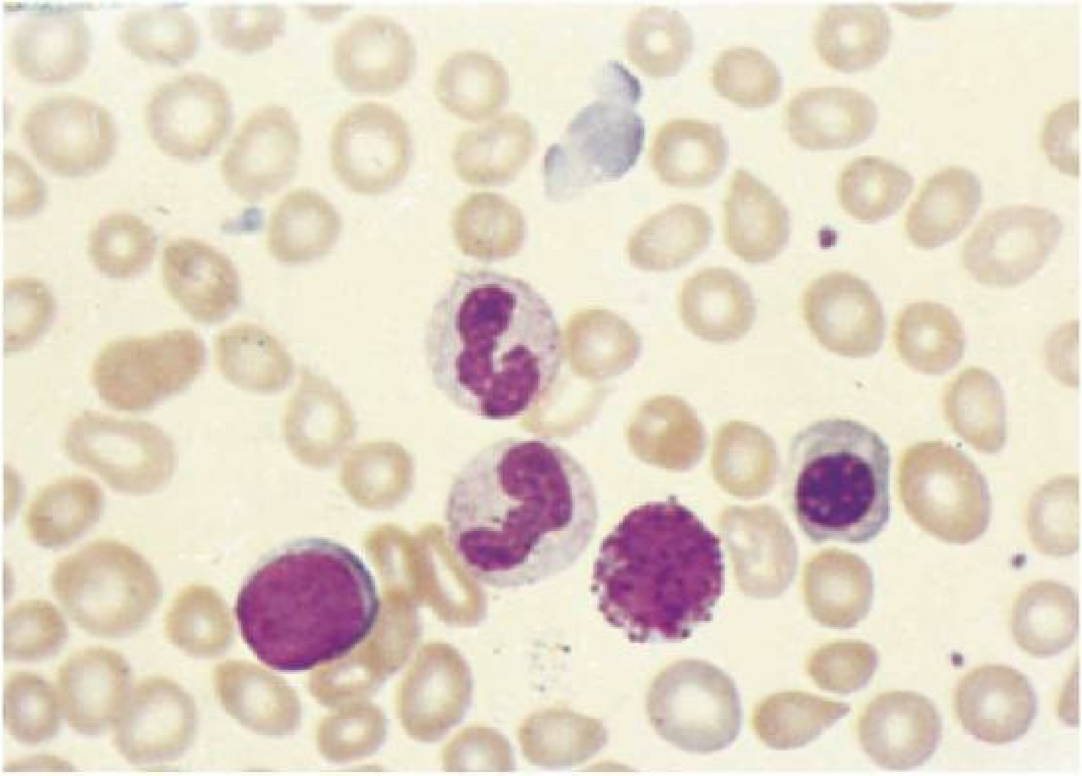

FIGURA 131.1 **Observam-se eritrócitos em forma de lágrima,** indicativos de lesão na membrana devido à passagem através do baço, um eritrócito nucleado e células mieloides imaturas indicativas de hematopoiese extramedular. Este esfregaço de sangue periférico está relacionado com qualquer causa de hematopoiese extramedular.

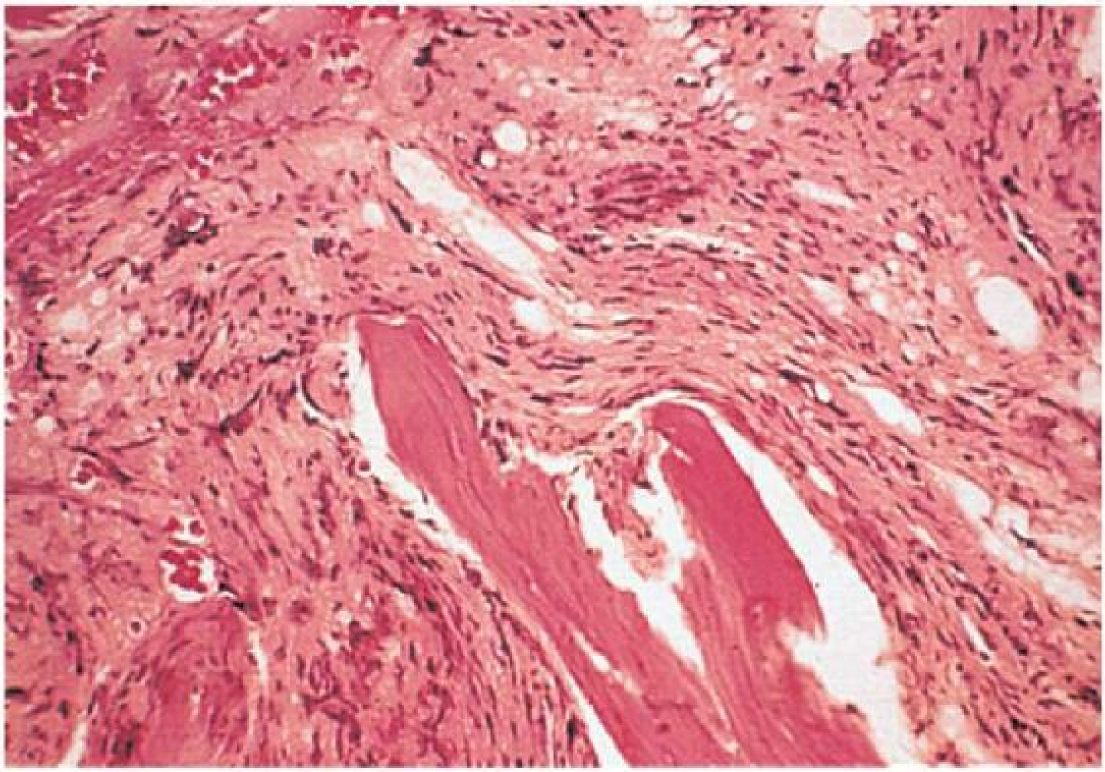

FIGURA 131.2 **Este corte de medula óssea mostra a cavidade** da medula substituída por tecido fibroso composto de fibras de reticulina e colágeno. Quando esta fibrose é causada por um processo hematopoiético primário, é chamada de *mielofibrose*. Quando a fibrose é secundária a um tumor ou um processo granulomatoso, é chamada de *mieloftise*.

DIAGNÓSTICO

Embora o quadro clínico descrito anteriormente seja característico de MFP, todas as manifestações clínicas descritas também podem ser observadas na PV ou na LMC. A esplenomegalia maciça comumente mascara a eritrocitose na PV, e relatos de tromboses intra-abdominais na MFP representam, mais provavelmente, casos de PV não reconhecida. Em alguns pacientes com MFP, a eritrocitose desenvolveu-se durante o curso da doença. Além disso, como muitos outros distúrbios apresentam características que se sobrepõem à MFP, mas respondem a terapias nitidamente diferentes, o diagnóstico de MFP é de exclusão, o que requer que os distúrbios listados no **Quadro 131.3** sejam descartados.

A presença de eritrócitos em forma de lágrima, eritrócitos nucleados, mielócitos e promielócitos estabelece uma hematopoiese extramedular, enquanto a presença de leucocitose, trombocitose com plaquetas grandes e bizarras e mielócitos circulantes sugere a presença de uma NMP, em oposição a uma forma secundária de mielofibrose **(Quadro 131.3)**. A medula óssea em geral não é aspirável em virtude de um aumento da reticulina na medula, mas sua biópsia revelará uma medula hipercelular com hiperplasia das três linhagens e, em particular, aumento dos números de megacariócitos agrupados e com núcleos displásicos grandes. Contudo, não há anormalidades morfológicas características da medula óssea que distingam a MFP de outras NMPs crônicas. A esplenomegalia causada por hematopoiese extramedular pode ser maciça o suficiente para causar hipertensão portal e formação de varizes. Em alguns pacientes, a hematopoiese extramedular exuberante pode dominar o quadro clínico. Uma característica intrigante da MFP é a ocorrência de anormalidades autoimunes como imunocomplexos, fatores antinucleares, fator reumatoide ou um teste de Coombs positivo. Não se sabe se isso representa uma reação do hospedeiro ao distúrbio ou se está envolvido em sua patogênese. A análise citogenética do sangue é útil tanto para excluir a LMC quanto para fins prognósticos, porque as anormalidades cariotípicas complexas anunciam um prognóstico reservado na MFP. Por motivos desconhecidos, o número de células CD34+ circulantes é acentuadamente aumentado na MFP (mais de 15.000/µL) comparado com outras NMPs crônicas, a menos que também desenvolvam metaplasia mieloide.

É importante salientar que cerca de 50% dos pacientes com MFP, como os pacientes com os demais distúrbios mieloproliferativos PV e TE, expressam a mutação de *JAK2* V617F, com frequência como homozigotos. Esses pacientes em geral são mais velhos e têm hematócritos mais elevados do que os pacientes que são negativos para *JAK2* V617F, enquanto pacientes com MFP que expressam uma mutação de *MPL* tendem a ser mais anêmicos e ter contagens de leucócitos menores. As mutações somáticas no éxon 9 do gene calreticulina (*CALR*) foram encontradas na maioria dos pacientes com MFP e TE que não apresentavam mutações seja em *JAK2* ou *MPL*, e seu curso clínico parece ser mais indolente do que o dos pacientes que expressam *JAK2* ou uma mutação de *MPL*.

COMPLICAÇÕES

A sobrevida na MFP varia de acordo com fatores de risco específicos ao diagnóstico **(Quadros 131.4 e 131.5)**, mas é mais curta na maioria dos pacientes em comparação com os pacientes com PV ou TE. A história natural da MFP é de insuficiência crescente da medula com anemia dependente de transfusão e organomegalia progressiva devido à hematopoiese extramedular. Assim como na LMC, a MFP pode evoluir de uma fase crônica até uma fase acelerada com sintomas constitucionais e insuficiência crescente da medula. Cerca de 10% dos pacientes transformam, espontaneamente, a condição em uma forma agressiva de leucemia aguda para a qual a terapia em geral não é efetiva. Fatores prognósticos adicionais importantes para aceleração da doença durante o curso de MFP incluem a presença de anormalidades citogenéticas complexas, trombocitopenia e anemia dependente de transfusão. Mais recentemente, as mutações nos genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* e *IDH1/2* foram identificadas como fatores de risco para morte precoce ou transformação em leucemia aguda e podem ser comprovadamente mais úteis para avaliação de risco de MFP do que qualquer sistema de classificação clínica.

QUADRO 131.4 **TRÊS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO ATUAIS PARA ESTIMAR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA**

Fator de risco	IPSS (2009)[a]	DIPSS (2010)[b]	DIPSS Plus (2011)[c]
Anemia (< 10 g/dL)	X	X	X
Leucocitose (> 25.000/µL)	X	X	X
Blastos sanguíneos periféricos (≥ 1%)	X	X	X
Sintomas constitucionais	X	X	X
Idade > 65 anos	X	X	X
Cariótipo desfavorável			X
Contagem de plaquetas (< 100.000/µL)			X
Dependência de transfusão			X

[a] Blood 113:2895, 2009.
[b] Blood 115:1703, 2010.
[c] J Clin Oncol 29:392, 2011.
Notas: O Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) foi desenvolvido para determinar se os fatores de risco do International Prognostic Scoring System (IPSS) identificados como importantes para a sobrevida no momento do diagnóstico de MFP também poderiam ser usados para estratificação de risco após sua aquisição durante o curso da doença. Um ponto é atribuído a cada fator de risco para pontuação no IPSS. Para DIPSS, o mesmo é verdadeiro, mas idade > 65 anos, anemia, blastos sanguíneos e sintomas constitucionais recebem, cada um, 2 pontos. O sistema de pontuação DIPSS Plus representa o reconhecimento de que a adição de cariótipo desfavorável, trombocitopenia e dependência de transfusão melhorou o sistema de estratificação de risco do DIPSS para o qual pontos adicionais foram atribuídos (**Quadro 131.5**). Estudos mais recentes sugerem que a análise mutacional dos genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* e *IDH1/2* melhora ainda mais a estratificação de risco para sobrevida e transformação leucêmica (Leukemia 27:1861, 2013).

QUADRO 131.5 **SISTEMAS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO IPSS E DIPSS**

	Número de fatores de risco		
Categorias de risco[a]	**IPSS**	**DIPSS**	**DIPSS PLUS**
Baixa	0	0	0
Intermediária-1	1	1-2	1
Intermediária-2	2	3-4	2-3
Alta	≥ 3	> 4	4-6

[a] As curvas de sobrevida correspondentes para cada categoria de risco podem ser encontradas nas referências citadas nas notas do **Quadro 131.4**.
Abreviações: DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; IPSS, International Prognostic Scoring System.

TRATAMENTO MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Não existe qualquer terapia para MFP. As causas de anemia são diversas e incluem eritropoiese ineficaz descompensada por hematopoiese extramedular esplênica, hemodiluição decorrente de esplenomegalia, sequestro esplênico, perda sanguínea secundária a trombocitopenia ou hipertensão portal, deficiência de ácido fólico, inflamação sistêmica e hemólise autoimune. Nem a eritropoetina recombinante nem androgênios como o danazol comprovaram ser consistentemente efetivos como terapia para anemia. A eritropoetina pode piorar a esplenomegalia e não será efetiva se o nível sérico de eritropoetina for maior que 125 mU/L. De acordo com o meio inflamatório que caracteriza a MFP, corticosteroides podem melhorar a anemia, bem como os sintomas constitucionais como febre, calafrios, sudorese noturna, anorexia e perda de peso, e baixa dose de talidomida, em conjunto com prednisona, também foi comprovadamente eficaz. A trombocitopenia pode ser causada por função comprometida da medula óssea, sequestro esplênico ou destruição autoimune e também pode responder a baixa dose de talidomida em conjunto com prednisona. A esplenomegalia é de longe o problema mais estressante e intratável para os pacientes com MFP, causando dor abdominal, hipertensão portal, fácil saciedade e caquexia, enquanto a remoção cirúrgica de um baço maciço está associada a complicações pós-operatórias significativas, como trombose venosa mesentérica, hemorragia, leucocitose de rebote e trombocitose e hematopoiese extramedular hepática sem melhora da anemia ou da trombocitopenia quando presentes. Por razões inexplicáveis, a esplenectomia também aumenta o risco de transformação blástica. A irradiação esplênica é, na melhor das hipóteses, temporariamente paliativa e está associada a um risco significativo de neutropenia, infecção e subsequente hemorragia operatória caso a esplenectomia seja tentada. O alopurinol pode controlar a hiperuricemia significativa, e a dor óssea pode ser aliviada por irradiação local. O papel do IFN-α ainda é indefinido; seus efeitos colaterais são mais pronunciados nos indivíduos mais velhos, podendo exacerbar a falência da medula óssea. O inibidor de JAK2, ruxolitinibe, comprovou ser eficaz na redução da esplenomegalia e no alívio de sintomas constitucionais na maioria dos pacientes com MFP avançada, ao mesmo tempo em que prolonga a sobrevida, embora não influencie de maneira significativa a carga do alelo *JAK2* V617F. Embora a anemia e a trombocitopenia sejam seus maiores efeitos colaterais, elas são dose-dependentes e, com o tempo, a anemia estabiliza e a trombocitopenia pode melhorar. O transplante alogênico de medula óssea é o único tratamento curativo para pacientes com MFP e deve ser considerado nos pacientes mais jovens; os esquemas de condicionamento não mieloablativo podem possibilitar que o transplante de células hematopoiéticas seja estendido para indivíduos mais velhos, mas essa abordagem atualmente está sendo pesquisada.

TROMBOCITOSE ESSENCIAL

A TE (outras designações incluem *trombocitemia essencial*, *trombocitose idiopática*, *trombocitose primária* e *trombocitopenia hemorrágica*) é um distúrbio clonal de etiologia desconhecida que envolve uma célula progenitora hematopoiética multipotente manifestada clinicamente por superprodução de plaquetas sem uma causa definível. A TE é um distúrbio incomum, com uma incidência de 1 a 2/100.000 e uma predominância notável em mulheres. Nenhum marcador clonal está disponível para se distinguir, de maneira consistente, a TE das formas reativas, não clonais, mais comuns da trombocitose **(Quadro 131.6)**, tornando difícil seu diagnóstico. Uma vez considerada uma doença dos idosos e responsável por morbidade significativa devido à hemorragia ou trombose, hoje está claro que a TE pode ocorrer em qualquer idade em adultos e frequentemente sem sintomas ou distúrbios de hemostasia. Há uma predominância inexplicável em mulheres, ao contrário da MFP ou de formas reativas de trombocitose, em que não existe qualquer diferença de sexo. Pelo fato de não haver qualquer marcador clonal específico disponível, critérios clínicos foram propostos para distinguir a TE de outras NMPs crônicas, que também podem se apresentar com trombocitose, mas têm prognósticos e terapias diferentes **(Quadro 131.6)**. Esses critérios não estabelecem clonalidade; portanto, são verdadeiramente úteis apenas na identificação de distúrbios como LMC, PV ou mielodisplasia, que podem se mascarar como TE, ao contrário de na verdade estabelecer a presença da TE. Além disso, assim como com a eritrocitose "idiopática", existem as formas não clonais benignas de trombocitose (como a superprodução hereditária de trombopoetina) que não são amplamente reconhecidas porque atualmente não existem ferramentas diagnósticas adequadas. Cerca de 50% dos pacientes com TE são portadores de mutação de *JAK2* V617F, mas sua ausência não exclui o distúrbio.

QUADRO 131.6 **CAUSAS DE TROMBOCITOSE**

Inflamação tecidual: doença vascular do colágeno, doença inflamatória intestinal	Hemorragia
Câncer	Anemia ferropriva
Infecção	Cirurgia
Distúrbios mieloproliferativos: policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitose essencial, leucemia mielocítica crônica	Rebote: correção de deficiência de vitamina B_{12} ou de folato, após uso abusivo de etanol
Distúrbios mielodisplásicos: síndrome de 5q, anemia sideroblástica refratária idiopática	Hemólise
Pós-esplenectomia ou hipoesplenismo	Familiar: superprodução de trombopoetina, mutações de *MPL*

ETIOLOGIA

A megacariocitopoiese e a produção de plaquetas dependem da trombopoetina e de seu receptor, *Mpl*. Assim como no caso das células progenitoras eritroides e mieloides precoces, as progenitoras megacariocíticas precoces requerem a presença de interleucina 3 (IL-3) e fator de célula-tronco para sua proliferação ideal, além da trombopoetina. Seu desenvolvimento subsequente também é aumentado pela quimiocina fator 1 derivado da célula estromal (SDF-1, de *stromal cell-derived factor 1*). Entretanto, a maturação dos megacariócitos requer trombopoetina.

Os megacariócitos são únicos entre as células progenitoras hematopoiéticas porque a reduplicação de seu genoma é endomitótica e não mitótica. Na ausência de trombopoetina, a reduplicação megacariocítica endomitótica e, por extensão, o desenvolvimento citoplasmático necessário para a produção de plaquetas são prejudicados. Assim como a eritropoetina, a trombopoetina é produzida tanto no fígado quanto nos rins, e existe uma correlação inversa entre a contagem de plaquetas e a atividade trombopoiética plasmática. Diferentemente da eritropoetina, a trombopoetina é produzida apenas de maneira constitutiva, e o nível plasmático de trombopoetina é controlado pelo tamanho de seu *pool* de células progenitoras. Além disso, ao contrário da eritropoetina, mas assim como suas contrapartes mieloides, os fatores estimuladores da colônia de granulócitos e de granulócito-macrófago, a trombopoetina não apenas aumenta a proliferação de suas células-alvo como também aumenta a reatividade de seu produto final, a plaqueta. Além de seu papel na trombopoiese, a trombopoetina também aumenta a sobrevida das células-tronco hematopoiéticas multipotentes e sua residência na medula óssea.

A natureza clonal da TE foi estabelecida pela análise da expressão da isoenzima glicose-6-fosfato-desidrogenase em pacientes hemizigotos para este gene, por análise de polimorfismos do DNA ligado ao X em pacientes do sexo feminino informativos e pela expressão em pacientes com anormalidades citogenéticas não aleatórias, ainda que variáveis. Embora a trombocitose seja sua manifestação principal, assim como as outras NMPs crônicas, uma célula progenitora hematopoiética multipotente está envolvida na TE. Além disso, inúmeras famílias foram descritas nas quais a TE era herdada, em um caso como traço autossômico dominante. Além da TE, a MFP e a PV também foram observadas em alguns parentes. Assim como a MFP, a maioria dos pacientes que não têm mutações de *JAK2* tem mutações de *CALR*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, a TE é identificada com mais frequência de maneira incidental, quando uma contagem de plaquetas é obtida durante o curso de uma avaliação médica de rotina. Ocasionalmente, a revisão dos hemogramas anteriores revelará que uma contagem elevada de plaquetas estava presente, mas foi negligenciada por muitos anos. Nenhum sinal ou sintoma é específico para TE, mas esses pacientes podem ter tendências hemorrágicas e trombóticas manifestadas como fácil formação de hematomas para a primeira e eventos oclusivos microvasculares para a segunda, tais como eritromelalgia, enxaqueca ocular ou AIT. O exame físico em geral não é marcante, exceto ocasionalmente para esplenomegalia branda. A esplenomegalia maciça é indicativa de outra NMP, em particular PV, MFP ou LMC.

A anemia é incomum, mas uma leucocitose neutrofílica branda, não. O esfregaço de sangue é mais marcante para o número de plaquetas presentes, algumas das quais podem ser muito grandes. A grande massa de plaquetas circulantes pode evitar a mensuração exata do potássio sérico devido à liberação de potássio das plaquetas sobre o coágulo sanguíneo. Esse tipo de hiperpotassemia é um artefato laboratorial e não está associado a anormalidades eletrocardiográficas. De maneira semelhante, as mensurações de oxigênio arterial podem ser inexatas, a menos que o sangue trombocitêmico seja coletado com gelo. Os tempos de protrombina e tromboplastina parcial são normais, enquanto as anormalidades da função plaquetária, como tempo de sangramento prolongado e prejuízo da agregação plaquetária, podem estar presentes. Entretanto, apesar de muito estudo, nenhuma anormalidade na função plaquetária é característica de TE, e nenhuma função plaquetária prevê o risco de sangramento clinicamente significativo ou trombose.

A contagem elevada de plaquetas pode dificultar a aspiração da medula, mas a biópsia da medula em geral revela hipertrofia e hiperplasia de megacariócitos, assim como aumento geral de sua celularidade. Se a reticulina da medula for aumentada, outro diagnóstico deve ser considerado. A ausência de ferro corável exige uma explicação, pois a deficiência de ferro isoladamente pode causar trombocitose, enquanto a ausência de ferro na medula na presença de hipercelularidade medular é uma característica de PV.

As anormalidades citogenéticas não aleatórias ocorrem na TE, mas são incomuns, e nenhuma anormalidade específica ou consistente é notável, mesmo aquelas envolvendo os cromossomos 3 e 1, onde os genes para trombopoetina e seu receptor *Mpl*, respectivamente, estão localizados.

DIAGNÓSTICO

A trombocitose é encontrada em uma ampla variedade de distúrbios clínicos **(Quadro 131.6)**, nos quais há um aumento da produção de citocinas. O nível absoluto da contagem de plaquetas não é um auxílio diagnóstico útil para distinguir entre causas benignas e clonais de trombocitose. Cerca de 50% dos pacientes com TE expressam a mutação de *JAK2* V617F. Quando o *JAK2* V617F está ausente, é necessária uma avaliação citogenética para determinar se a trombocitose é causada por LMC ou um distúrbio mielodisplásico, como a síndrome de 5q-. Pelo fato de a translocação bcr-abl estar presente na ausência do cromossomo Ph, e a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa para bcr-abl estar associada a resultados falsos positivos, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) para bcr-abl é o ensaio preferido nos pacientes com trombocitose nos quais um estudo citogenético para cromossomo Ph é negativo. Mutações de *CALR* estão presentes na maioria dos pacientes que não têm mutações de *JAK2*, mas as ferramentas diagnósticas para detectar essas mutações ainda não estão muito disseminadas. A anemia e os sideroblastos em anel não são característicos de TE, mas são manifestações de anemia sideroblástica refratária idiopática, e em alguns desses pacientes a trombocitose ocorre em associação à expressão de *JAK2* V617F. A esplenomegalia deve sugerir a presença de outra NMP. Nessa situação, a determinação de uma massa eritrocitária deve ser realizada, pois a esplenomegalia pode mascarar a presença de eritrocitose. É importante salientar que o que parece ser TE pode evoluir para PV ou MFP após um período de muitos anos, revelando a verdadeira natureza da NMP subjacente. Há sobreposição suficiente de carga de alelo neutrofílico de *JAK2* V617F entre TE e PV, de maneira que isso não pode ser usado como característica diagnóstica distintiva; apenas a determinação de massa eritrocitária e de volume plasmático pode distinguir PV de TE, e é importante destacar que, na verdade, descobriu-se que 64% dos pacientes com TE positivos para *JAK2* V617F têm PV quando as determinações de massa eritrocitária e de volume plasmático foram realizadas.

COMPLICAÇÕES

Talvez nenhuma outra condição na medicina clínica tenha feito médicos, normalmente astutos, intervirem de maneira inapropriada com mais frequência que a trombocitose, em particular se a contagem de plaquetas for $> 1 \times 10^6/\mu L$. Comumente acredita-se que uma alta contagem de plaquetas cause estase intravascular e trombose; entretanto, nenhum estudo clínico controlado estabeleceu essa associação e, nos pacientes com menos de 60 anos, a incidência de trombose não foi maior nos pacientes com trombocitose do que nos controles com a mesma idade, e o uso do tabaco parece ser o fator de risco mais importante para trombose nos pacientes com TE.

Em contrapartida, contagens de plaquetas muito altas são primariamente associadas a hemorragia causada por doença de von Willebrand adquirida. Isso não significa concluir que uma contagem elevada de plaquetas não possa causar sintomas em um paciente com TE, indicando assim que o foco deve ser no paciente, e não na contagem de plaquetas. Por exemplo, alguns dos problemas neurológicos mais drásticos na TE estão relacionados com a enxaqueca e respondem apenas à redução da contagem de plaquetas, enquanto outros sintomas, como eritromelalgia, respondem simplesmente aos inibidores da cicloxigenase-1 plaquetária, como o ácido acetilsalicílico ou o ibuprofeno, sem uma redução do número de plaquetas. Ainda outros podem representar uma interação entre um sistema vascular aterosclerótico e uma alta contagem de plaquetas, e outros podem não ter relação com a contagem de plaquetas de maneira alguma. O reconhecimento de que a PV pode se apresentar com trombocitose isolada, bem como a descoberta de causas anteriormente não reconhecidas de hipercoagulabilidade **(Cap. 142)**, torna não confiável a literatura mais antiga sobre complicações da trombocitose.

A TE também pode evoluir para MFP, mas não se sabe se esta é uma característica de TE ou representa MFP que se apresenta inicialmente com trombocitose isolada.

TRATAMENTO TROMBOCITOSE ESSENCIAL

A sobrevida dos pacientes com TE não é diferente da sobrevida da população geral. Uma contagem elevada de plaquetas em um paciente assintomático sem fatores de risco cardiovasculares não requer terapia. Na verdade, antes de qualquer terapia ser iniciada em um paciente com trombocitose, a causa dos sintomas tem de ser claramente identificada como causada pela contagem elevada de plaquetas. Quando a contagem de plaquetas se eleva acima de $1 \times 10^6/\mu L$, uma quantidade substancial de multímeros de von Willebrand de alto peso molecular é removida da circulação e destruída pela massa plaquetária aumentada, resultando em uma forma adquirida de doença de von Willebrand. Isso pode ser identificado por uma redução da atividade do cofator ristocetina. Nessa situação, o ácido acetilsalicílico poderia promover hemorragia. O sangramento nessa situação em geral responde ao ácido ε-aminocaproico, que pode ser administrado profilaticamente antes e depois de cirurgia eletiva. A plaquetoférese é, na melhor das hipóteses, uma medida temporária e ineficiente, que raramente é necessária. É importante salientar que os pacientes com TE tratados com P^{32} ou agentes alquilantes apresentam risco de desenvolver leucemia aguda sem qualquer prova de benefício; combinar uma ou outra terapia com hidroxiureia aumenta esse risco. Se a redução das plaquetas for considerada necessária, com base nos sintomas refratários a salicilatos isoladamente, o IFN-α, um derivado da quinazolina, a anagrelida ou a hidroxiureia podem ser usados para reduzir a contagem de plaquetas, mas nenhum é uniformemente efetivo ou sem efeitos colaterais significativos. A hidroxiureia e o ácido acetilsalicílico são mais efetivos do que a anagrelida e o ácido acetilsalicílico para a prevenção de AIT, mas não mais efetivos para a prevenção de outros tipos de trombose arterial; na verdade, são menos efetivos para a trombose venosa. A eficácia da hidroxiureia na prevenção de AIT se deve ao fato de ela ser doadora de NO. Normalizar a contagem de plaquetas também não evita a trombose arterial ou a venosa. O risco de sangramento gastrintestinal também é mais alto quando o ácido acetilsalicílico é combinado com anagrelida.

À medida que se adquire mais experiência clínica, a TE parece mais benigna do que previamente se pensava. A evolução para leucemia aguda é mais provavelmente uma consequência da terapia do que da doença em si. Ao tratar os pacientes com trombocitose, a primeira obrigação do médico é não causar qualquer prejuízo.

132

Leucemia mielocítica aguda

Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

INCIDÊNCIA

A leucemia mielocítica aguda (LMA) é uma doença neoplásica, caracterizada pela infiltração do sangue, da medula óssea e de outros tecidos por células proliferativas indiferenciadas clonais do sistema hematopoiético. Essas leucemias compreendem um espectro de neoplasias malignas que, quando não tratadas, variam desde as rapidamente fatais às de crescimento lento. Em 2013, o número estimado de novos casos de LMA nos Estados Unidos (EUA) foi de 14.590. A incidência da LMA é de cerca de 3,5 por 100.000 pessoas por ano, e a incidência ajustada para a idade é mais alta nos homens do que nas mulheres (4,5 vs. 3,1). A incidência da LMA aumenta com a idade; é de 1,7 nos indivíduos com < 65 anos de idade e alcança 15,9 naqueles com > 65 anos. A idade mediana por ocasião do diagnóstico é de 67 anos.

ETIOLOGIA

A hereditariedade, a radiação, as substâncias químicas e outras exposições ocupacionais, assim como os fármacos, foram implicadas no desenvolvimento da LMA. Nenhuma evidência direta sugere uma etiologia viral.

Hereditariedade Certas síndromes com aneuploidia cromossômica de células somáticas, como a trissomia do 21 observada na síndrome de Down, estão associadas a uma maior incidência de LMA. As doenças hereditárias com reparo de DNA defeituoso, como anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia, também estão associadas à LMA. A neutropenia congênita (síndrome de Kostmann) é uma doença com mutações nos genes que codificam o receptor do fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony-stimulating factor*) e, com frequência, a elastase dos neutrófilos, que pode evoluir para a LMA. As mutações da linhagem germinativa da CCAAT/proteína de ligação intensificadora α (*CEBPA*, de *CCAAT/enhancer-binding protein α*), do fator de transcrição relacionado com runt 1 (*RUNX1*) e da proteína tumoral p53 (*TP53*, de *tumor protein p53*) também foram associadas a uma maior predisposição à LMA em algumas séries.

Irradiação A radiação em alta dose, como aquela sofrida pelos sobreviventes das bombas atômicas no Japão ou os acidentes com reatores nucleares, aumenta o risco de leucemias mieloides, que alcança um pico dentro de 5 a 7 anos após a exposição. A radioterapia isoladamente parece aumentar pouco o risco de LMA, mas pode elevar o risco em indivíduos também expostos a agentes alquilantes.

Substâncias químicas e outras exposições A exposição ao benzeno, um solvente usado nas indústrias químicas, de plástico, borracha e farmacêutica, está associada a aumento na incidência da LMA. O tabagismo e a exposição a derivados do petróleo, tintas, líquidos conservantes, óxido de etileno, herbicidas e pesticidas também acarretam um aumento do risco de LMA.

Fármacos Os fármacos antineoplásicos são as principais causas da LMA associada à terapia. As leucemias associadas a agentes alquilantes ocorrem, em média, 4 a 6 anos após a exposição, e os indivíduos acometidos apresentam aberrações nos cromossomos 5 e 7. As leucemias associadas aos inibidores da topoisomerase II ocorrem 1 a 3 anos após a exposição, e os indivíduos acometidos com frequência apresentam aberrações do cromossomo 11q23. Agentes mais recentes usados no tratamento de outras neoplasias malignas hematopoiéticas e tumores sólidos também estão sendo investigados quanto a um risco aumentado de LMA. O cloranfenicol, a fenilbutazona e, com menor frequência, a cloroquina e o metoxipsoraleno podem resultar em insuficiência da medula óssea, que pode evoluir para a LMA.

CLASSIFICAÇÃO

A atual categorização das LMAs utiliza a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) **(Quadro 132.1)**, que inclui diferentes grupos biologicamente distintos com base nas manifestações clínicas e nas anormalidades citogenéticas e moleculares, além da morfologia. Diferentemente do esquema franco-americano-britânico (FAB) anteriormente usado, a classificação da OMS recorre à citoquímica de modo limitado. Uma importante diferença entre o sistema da OMS e o esquema FAB é o ponto de corte dos blastos para um diagnóstico de LMA, em oposição à síndrome mielodisplásica (SMD); é de 20% na classificação da OMS e de 30% no esquema FAB. Entretanto, dentro da classificação da OMS, rearranjos cromossômicos específicos, isto é, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1q22) e t(15;17)(q22;q12), definem a LMA até mesmo com < 20% dos blastos.

Imunofenótipo e relevância para a classificação da Organização Mundial da Saúde

O imunofenótipo das células da leucemia humana pode ser estudado pela citometria de fluxo de múltiplos parâmetros, após a marcação das células com anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos de superfície celular. Isso pode ser importante para diferenciar a LMA da leucemia linfoblástica aguda (LLA) e para identificar alguns subtipos de LMA. Por exemplo, a LMA com diferenciação mínima, caracterizada por morfologia imatura e ausência de reações citoquímicas específicas da linhagem, pode ser diagnosticada pela demonstração, na citometria de fluxo, dos grupos de diferenciação (CD, de *cluster designation*) dos antígenos mieloides específicos 13 e/ou 117. Do mesmo modo, a leucemia megacarioblástica aguda com frequência pode ser diagnosticada apenas pela expressão dos antígenos plaquetários específicos CD41 e/ou CD61. Embora a citometria de fluxo seja útil, amplamente utilizada e, em alguns casos, essencial para o diagnóstico de LMA, ela oferece apoio apenas para o estabelecimento dos diferentes subtipos de LMA por meio da classificação da OMS.

Manifestações clínicas e relevância para a classificação da Organização Mundial da Saúde A classificação da OMS também considera as manifestações clínicas na subdivisão da LMA. Por exemplo, identifica a LMA relacionada com a terapia como uma entidade distinta, que se desenvolve após terapia prévia (p. ex., agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II, radiação ionizante). Ela também identifica a LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia, com base, em parte, na história clínica de SMD antecedente ou neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa. As manifestações clínicas provavelmente contribuem para o prognóstico da LMA e, portanto, foram incluídas na classificação.

Achados genéticos e relevância para a classificação da Organização Mundial da Saúde A classificação da OMS utiliza critérios clínicos, morfológicos e citogenéticos e/ou moleculares para identificar os subtipos de LMA e força o médico a tomar as medidas apropriadas para identificar corretamente a entidade e, assim, a individualizar o tratamento de acordo com a situação específica. Na verdade, a classificação da OMS é a primeira classificação da LMA que incorpora informações genéticas (cromossômicas e moleculares). Nessa subclassificação, os subtipos de LMA são reconhecidos com base na presença ou ausência de anormalidades genéticas recorrentes específicas. Por exemplo, o diagnóstico de *leucemia promielocítica aguda* (LPA) baseia-se na presença do rearranjo citogenético t(15;17)(q22;q12) ou do produto de fusão *PML-RARA* da translocação. Uma abordagem semelhante é utilizada para a LMA com fator de ligação do núcleo (CBF, de *core binding factor*), que atualmente é designada com base na presença de t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ou dos respectivos produtos de fusão *RUNX1-RUNX1T1* e *CBFB-MYH11*.

A classificação da OMS incorpora a citogenética na classificação da LMA ao reconhecer uma categoria de LMA com anormalidades genéticas recorrentes e uma categoria de LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia **(Quadro 132.1)**. Essa última categoria é diagnosticada não apenas pelas alterações morfológicas, mas também, em parte, por anormalidades citogenéticas selecionadas relacionadas com a mielodisplasia (p. ex., cariótipos complexos e alterações não balanceadas e balanceadas envolvendo, entre outros, os cromossomos 5, 7 e 11). Apenas uma anormalidade citogenética tem sido invariavelmente associada a manifestações morfológicas específicas: t(15;17)(q22;q12) com LPA. Outras anormalidades cromossômicas têm sido associadas principalmente a um grupo morfológico/imunofenotípico, incluindo inv(16)(p13q22) com LMA, com eosinófilos anormais na medula óssea; t(8;21)(q22;q22), com bastões de Auer delgados, expressão de CD19 e aumento dos eosinófilos normais, e t(9;11)(p22;q23) e outras translocações envolvendo 11q23, com aspectos monocíticos. As anormalidades cromossômicas recorrentes na LMA também podem estar associadas a características clínicas específicas. A t(8;21) e a t(15;17) estão mais comumente associadas a uma idade mais jovem, e del(5q) e del(7q), a uma idade mais avançada. Os sarcomas mieloides (ver adiante) estão associados à t(8;21), enquanto a coagulação intravascular disseminada (CID) está associada à t(15;17).

QUADRO 132.1 **CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA (LMA) E DE NEOPLASIAS RELACIONADAS**[a]

LMA com anormalidades genéticas recorrentes

- LMA com t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*[b]
- LMA com inv(16)(pl3.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*[b]
- Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*[b]
- LMA com t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- LMA com t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13,q13); *RBM15-MKL1*
- *Entidade provisória: LMA com mutação de NPM1*
- *Entidade provisória: LMA com mutação de CEBPA*

LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas à terapia

LMA sem outra especificação

- LMA com diferenciação mínima
- LMA sem maturação
- LMA com maturação
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica e monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

Proliferações mieloides relacionadas com a síndrome de Down

- Mielopoiese anormal transitória
- Leucemia mieloide associada à síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

[a] De SH Swerdlow et al. (eds): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2008.

[b] O diagnóstico é de LMA, independentemente da contagem de blastos.

A classificação da OMS também incorpora anormalidades moleculares ao reconhecer genes de fusão que são produtos de aberrações citogenéticas recorrentes ou que sofreram mutação e que podem estar envolvidos na leucemogênese. Por exemplo, a t(15;17) resulta no gene de fusão *PML-RARA,* que codifica uma proteína quimérica, leucemia promielocítica (Pml)-receptor do ácido retinoico α (Rarα), que é formado pela fusão do gene do receptor do ácido retinoico α (*RARA*) do cromossomo 17 com o gene da leucemia promielocítica (*PML*) do cromossomo 15. O gene *RARA* codifica um membro da família do receptor hormonal nuclear de fatores da transcrição. Após sua ligação ao ácido retinoico, o *RARA* pode promover a expressão de uma variedade de genes. A translocação 15;17 justapõe o *PML* com o *RARA* em uma configuração de cabeça-cauda, que está sob o controle transcricional do *PML*. Três pontos de quebra diferentes no gene *PML* levam à formação de várias isoformas da proteína de fusão. A proteína de fusão Pml-Rarα tende a suprimir a transcrição gênica e bloqueia a diferenciação das células. Doses farmacológicas do ligante de Rarα, o ácido all-*trans*-retinoico (tretinoína), aliviam o bloqueio e promovem a diferenciação das células hematopoiéticas (ver adiante). Exemplos semelhantes de subtipos moleculares da doença incluídos na categoria de LMA com anormalidades genéticas recorrentes são aqueles caracterizados pelos genes de fusão leucemogênicos *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-MLL* e *DEK-NUP214*, que resultam, respectivamente, de t(8;21), inv(16) ou t(16,16), t(9;11) e t(6;9) (p23;q34).

Duas novas entidades provisórias, definidas pela presença de mutações gênicas, mais do que por anormalidades cromossômicas microscópicas, foram acrescentadas à categoria da LMA com anormalidades genéticas recorrentes: *LMA com mutação de nucleofosmina* (*fosfoproteína nucleolar B23, numatrina*) (*NPM1*) e *LMA com mutação de CEBPA.* A LMA com mutações de tirosina-quinase 3 relacionada a fms (*FLT3*) não é considerada uma entidade distinta, embora a determinação da presença dessas mutações seja recomendada pela OMS em pacientes com LMA citogeneticamente normal (LMA-CN), visto que a duplicação interna em tandem (ITD, de *internal tandem duplication*) do *FLT3* é relativamente frequente e está associada a um significado prognóstico negativo e, portanto, é clinicamente relevante. O *FLT3* codifica um receptor de tirosina-quinase importante no desenvolvimento das linhagens mieloides e linfoides. Verifica-se a ocorrência de mutações de ativação do *FLT3* em cerca de 30% dos pacientes adultos com LMA, devido à ITD no domínio justamembrana ou a mutações pontuais da alça de ativação da quinase (denominadas mutações de domínio da tirosina-quinase). A ativação aberrante da proteína codificada pelo *FLT3* produz aumento da proliferação e dos sinais antiapoptóticos na célula progenitora mieloide. A *FLT3*-ITD, a mais comum das mutações de *FLT3,* ocorre preferencialmente em pacientes com LMA-CN. A importância da identificação de *FLT3*-ITD por ocasião do diagnóstico está relacionada com o fato de ser útil na definição do prognóstico e capaz de prever a resposta ao tratamento específico, como inibidores da tirosina-quinase, que estão em fase de investigação clínica.

FATORES PROGNÓSTICOS

Diversos fatores demonstraram ser capazes de prever o resultado em pacientes com LMA tratados com quimioterapia, e esses fatores podem ser usados para estratificação do risco e orientações para o tratamento.

Os achados cromossômicos por ocasião do diagnóstico constituem, atualmente, o fator de prognóstico independente mais importante. Vários estudos classificaram os pacientes nas categorias de risco citogenético favorável, intermediário ou desfavorável, com base na presença de aberrações estruturais e/ou numéricas. Os pacientes com t(15;17) apresentam prognóstico muito favorável (cerca de 85% são curados), e aqueles com t(8;21) e inv(16) têm prognóstico satisfatório (cerca de 55% são curados), enquanto os pacientes sem qualquer anormalidade citogenética apresentam um risco intermediário quanto aos resultados (cerca de 40% são curados). Os pacientes com cariótipo complexo, t(6;9), inv(3) ou -7, apresentam prognóstico muito reservado. Foi sugerido que outro subgrupo citogenético, o cariótipo monossômico, tem impacto adverso no resultado de pacientes com LMA, exceto aqueles com t(15;17), t(8;21) ou inv(16) ou t(16;16). O subgrupo com cariótipo monossômico é definido pela presença de duas monossomias autossômicas (perda de cromossomos, exceto o Y ou o X) no mínimo, ou uma única monossomia autossômica com anormalidades estruturais adicionais.

Para pacientes que carecem de anormalidades citogenéticas de valor prognóstico, como aqueles com LMA-CN, a previsão do resultado utiliza genes com mutação ou expressão aberrante. Foi constatado que as mutações *NPM1* sem a presença concomitante de *FLT3*-ITD e as mutações *CEBPA*, em particular quando presentes concomitantemente em dois alelos diferentes, fornecem uma previsão de prognóstico favorável, enquanto *FLT3*-ITD indica um prognóstico reservado. Tendo em vista a importância prognóstica das mutações *NPM1* e *CEBPA* e de *FLT3*-ITD, a avaliação molecular desses genes por ocasião do diagnóstico foi incorporada nas diretrizes de manejo da LMA pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e pela European LeukemiaNet (ELN). Os mesmos marcadores também foram incorporados nas definições dos grupos genéticos do sistema de relato padronizado da ELN, que se baseiam em anormalidades tanto citogenéticas quanto moleculares e que são usadas para comparar características clínicas e resposta ao tratamento entre subgrupos de pacientes descritos em diferentes estudos **(Quadro 132.2)**. Mais recentemente, foi demonstrado o impacto prognóstico dos grupos genéticos reconhecidos pelo sistema de relato da ELN. Por conseguinte, esses grupos genéticos também podem ser usados para a estratificação do risco e a orientação do tratamento.

QUADRO 132.2 RELATÓRIO PADRONIZADO RECOMENDADO DA EUROPEAN LEUKEMIA NET PARA A CORRELAÇÃO DOS DADOS CITOGENÉTICOS E DE GENÉTICA MOLECULAR NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA COM OS DADOS CLÍNICOS[a]

Grupo Genético	Subgrupos
Favorável	t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* Mutação de *NPM1* sem *FLT3*-ITD (cariótipo normal) Mutação de *CEBPA* (cariótipo normal)
Intermediário-I	Mutação de *NPM1* e *FLT3*-ITD (cariótipo normal) *NPM1* e *FLT3*-ITD tipo selvagem (cariótipo normal) *NPM1* tipo selvagem sem *FLT3*-ITD (cariótipo normal)
Intermediário-II	t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL* Anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas
Adverso	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1* t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214* t(v;11)(v;q23); rearranjo de *MLL* –5 ou del(5q); –7; abn(17p); cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades)

[a] H Döhner et al.: Blood 115:453, 2010.
Abreviação: ITD, duplicação interna em tandem.

Além das mutações de *NPM1* e *CEBPA* e de *FLT3*-ITD, outras aberrações moleculares **(Quadro 132.3)** poderão no futuro ser usadas rotineiramente para a definição do prognóstico na LMA, sendo incorporadas na classificação da OMS e no sistema de relatório da ELN. Entre esses genes com mutação de valor prognóstico estão os que codificam tirosina-quinases receptoras (p. ex., homólogo do oncogene viral do sarcoma felino v-kit Hardy-Zuckerman 4 [*KIT*]), fatores de transcrição (i.e., *RUNX1* e tumor de Wilms 1 [*WT1*, de *Wilms tumor*]) e modificadores epigenéticos (i.e., regulador da transcrição semelhante a sex combs adicional 1 [*ASXL1*], DNA (citosina-5-)-metiltransferase 3 alfa [*DNMT3A*], isocitrato-desidrogenase 1 (NADP+), isocitrato-desidrogenase solúvel [*IDH1*] e isocitrato-desidrogenase II (NADP+), mitocondrial [*IDH2*], metiltransferase lisina (K) específica 2A [*KMT2A*, também conhecida como *MLL*] e tet metilcitosina-dioxigenase 2 [*TET2*]). Embora as mutações de *KIT* estejam quase exclusivamente presentes na LMA com CBF e tenham impacto adverso no resultado, os demais marcadores foram relatados principalmente na LMA-CN. Foi constatado que essas mutações gênicas estão associadas a um resultado em análises multivariáveis, independentemente de outros fatores prognósticos. Todavia, para algumas delas, o impacto sobre o prognóstico (p. ex., mutações *TET*) ou o tipo de impacto sobre o prognóstico (adverso vs. favorável) (p. ex., *IDH1*, *IDH2*) foram encontrados na maioria dos estudos divulgados, mas não em todos eles.

QUADRO 132.3 **MARCADORES MOLECULARES PROGNÓSTICOS NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA**

Símbolo do gene	Localização do gene	Impacto no prognóstico
Genes incluídos na classificação da OMS e no sistema de relatório da ELN		
Mutações *NPM1*	5q35.1	Favorável
Mutações *CEBPA*	19q13.1	Favorável
FLT3-ITD	13q12	Adverso
Genes que codificam tirosina-quinases receptoras		
Mutação *KIT*	4q12	Adverso
FLT3-TKD	13q12	Adverso
Genes que codificam fatores de transcrição		
Mutações *RUNX1*	21q22.12	Adverso
Mutações *WT1*	11p13	Adverso
Genes que codificam modificadores epigenéticos		
Mutações *ASXL1*	20q11.21	Adverso
Mutações *DNMT3A*	2p23.3	Adverso
Mutações *IDH* (*IDH1* e *IDH2*)	2q34 & 15q26.1	Adverso
MLL-PTD	11q23	Adverso
Mutações *TET2*	4q24	Adverso
Genes desregulados		
Hiperexpressão de *BAALC*	8q22.3	Adverso
Hiperexpressão de *ERG*	21q22.3	Adverso
Hiperexpressão de *MN1*	22q12.1	Adverso
Hiperexpressão de *EVI1*	3q26.2	Adverso
MicroRNAs desregulados		
Hiperexpressão de *miR-155*	21q21.3	Adverso
Hiperexpressão de *miR-3151*	8q22.3	Adverso
Hiperexpressão de *miR-181a*	1q32.1 e 9q33.3	Favorável

Abreviações: ELN, European LeukemiaNet; ITD, duplicação interna em tandem; PTD, duplicação parcial em tandem, de *partial tandem duplication*; TKD, domínio de tirosina-quinase, de *tyrosine kinase domain*; OMS, Organização Mundial da Saúde.

É necessário determinar ainda um impacto independente sobre o prognóstico para os genes com mutação que estão associados principalmente a aberrações citogenéticas desfavoráveis (p. ex., *TP53*) ou que são encontrados com frequência relativamente mais baixa em pacientes com LMA, como aqueles que codificam modificadores epigenéticos (p. ex., intensificador da subunidade do complexo repressivo zeste 2 policomb 2 [*EZH2*]), fosfatases (p. ex., proteína tirosina-fosfatase, não receptor tipo 11 [*PTPN11*]), supostos fatores de transcrição (p. ex., proteína *finger* PHD 6 (*PHF6*]), fatores de *splicing* (p. ex., fator auxiliar de RNA nuclear pequeno U2 1 [*U2AF1*, de *U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1*]) e outras proteínas envolvidas na segregação cromossômica e na estabilidade do genoma (p. ex.,manutenção estrutural dos cromossomos 1A [*SMC1A*, de *structural maintenance of chromosomes 1A*] ou manutenção estrutural dos cromossomos 3 [*SMC3*]). Por fim, outros genes com mutação são reconhecidos como preditores da resposta a diferentes tratamentos, mais do que como elementos de prognóstico; assim, por exemplo, o homólogo do oncogene viral RAS (v-ras) do neuroblastoma (*NRAS*) e o homólogo do oncogene viral de sarcoma murino de Kirsten (*KRAS*) são preditores de uma resposta mais satisfatória à citarabina em altas doses na LMA com CBF.

Além das mutações gênicas, foi relatado que a desregulação dos níveis de expressão dos genes codificadores e dos RNAs não codificadores curtos (microRNAs) fornece informações sobre o prognóstico **(Quadro 132.3)**. A hiperexpressão de genes, como os da leucemia cerebral e aguda, citoplasmática (*BAALC*), o homólogo do oncogene E26 do vírus da eritroblastose v-ets (aviário) (*ERG*), meningioma (que sofre ruptura na translocação equilibrada) 1 (*MN1*) e *locus* do complexo MDS1 e EVI1 (*MECON*, também conhecido como *EVI1*), demonstrou ser preditiva de um resultado sombrio, em particular na LMA-CN. De modo semelhante, níveis de expressão desregulada de microRNA, de ocorrência natural em RNAs não codificadores, que demonstraram regular a expressão de proteínas envolvidas na diferenciação hematopoiética e em vias de sobrevida por meio de degradação ou inibição da tradução de RNAs codificadores alvo, têm sido associados ao prognóstico da LMA. Foi constatado que a hiperexpressão d e *miR-155* e *miR-3151* afeta adversamente o resultado na LMA-CN, enquanto a hiperexpressão de *miR-181a* prevê um resultado favorável tanto na LMA-CN quanto na LMA citogeneticamente anormal.

Como os marcadores moleculares de valor prognóstico na LMA não são mutuamente exclusivos e, com frequência, ocorrem concomitantemente (> 80% dos pacientes apresentam pelo menos duas ou mais mutações gênicas de valor prognóstico), a probabilidade de que diferentes combinações de marcadores possam ser mais informativas do que marcadores isolados está sendo reconhecida.

Alterações epigenéticas (p. ex., metilação do DNA) e microRNAs com frequência fazem parte da desregulação de genes envolvidos na hematopoiese; além disso, contribuem para a leucemogênese e, com frequência, estão associados às mutações gênicas de valor prognóstico anteriormente discutidas. Foi constatado que essas alterações não apenas proporcionam uma compreensão biológica dos mecanismos leucemogênicos, mas também fornecem informações prognósticas independentes. Com efeito, há uma expectativa de que, com os enormes progressos realizados na tecnologia de sequenciamento do DNA e do RNA, outras aberrações genéticas e epigenéticas em breve serão descobertas e poderão contribuir para os sistemas de classificação e relato e a determinação do risco dos resultados em pacientes com LMA.

Além das aberrações citogenéticas e/ou moleculares, vários outros fatores estão associados ao desfecho na LMA. A idade por ocasião do diagnóstico constitui um dos fatores de risco mais importantes. O aumento da idade está associado a um prognóstico mais sombrio, não apenas devido à sua influência sobre a probabilidade de sobrevida do paciente à terapia de indução em consequência de comorbidades existentes, mas também pelo fato de que, a cada década sucessiva, uma maior proporção de pacientes apresenta doença intrinsecamente mais resistente. Um intervalo sintomático prolongado com citopenias precedendo o diagnóstico ou uma história pregressa de distúrbios hematológicos, incluindo neoplasias mieloproliferativas, com frequência é observado em pacientes idosos e constitui uma característica clínica associada a uma taxa de remissão completa (RC) mais baixa e um menor tempo de sobrevida. A taxa de RC é mais baixa nos pacientes que tiveram anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia durante > 3 meses antes do diagnóstico de LMA em comparação com a dos pacientes sem essa história. A capacidade de resposta à quimioterapia diminui conforme a duração do(s) distúrbio(s) antecedente(s) aumenta. A LMA que se desenvolve após tratamento com agentes citotóxicos para outros cânceres em geral é difícil de tratar com sucesso. Por fim, é provável que a LMA em pacientes idosos também esteja associada a um prognóstico sombrio, devido à presença de características biológicas distintas que podem aumentar a agressividade da doença e reduzir a probabilidade de resposta ao tratamento. As células leucêmicas em pacientes idosos expressam mais comumente a bomba de efluxo de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1, de *multidrug resistance 1*), que confere resistência a agentes derivados de produtos naturais, como as antraciclinas, que costumam ser incluídas no tratamento inicial. Além disso, os pacientes idosos apresentam menos frequentemente anormalidades citogenéticas favoráveis – ou seja, t(8;21), inv(16) e t(16;16) – e com mais frequência anormalidades citogenéticas (p. ex., cariótipos complexos e monossômicos) e/ou moleculares (p. ex., *ASXL1, IDH2, RUNX1, TET2*) adversas.

Outros fatores independentemente associados a um prognóstico mais sombrio incluem um baixo estado de desempenho, que influencia a capacidade de sobrevivência à terapia de indução e, portanto, de resposta ao tratamento; uma contagem elevada de leucócitos no início, em algumas séries, constitui um fator prognóstico adverso para obter uma RC. Entre os pacientes com hiperleucocitose (> 100.000/μL), o sangramento precoce no sistema nervoso central e a leucostase pulmonar contribuem para o desfecho sombrio com o tratamento inicial.

A obtenção de uma RC está associada a um melhor resultado e a uma sobrevida mais longa. A RC é definida após o exame do sangue e da medula óssea. A contagem dos neutrófilos deve ser ≥ 1.000/μL e a das plaquetas ≥ 100.000/μL. A concentração de hemoglobina não é considerada na determinação da RC. Não deve haver blastos circulantes. Embora possam ser detectados raros blastos no sangue durante a regeneração da medula óssea, eles deverão desaparecer nos exames sucessivos. A medula óssea deve conter < 5% de blastos e não deve haver bastões de Auer. Não deve existir leucemia extramedular. Os pacientes que alcançam uma RC após um ciclo de indução apresentam uma duração mais longa da RC do que aqueles que necessitam de múltiplos ciclos.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Sintomas Os pacientes com LMA mais frequentemente exibem sintomas inespecíficos que começam de modo gradual ou abrupto e são consequência de anemia, leucocitose, leucopenia ou disfunção leucocitária, ou trombocitopenia. Quase metade dos pacientes apresenta sintomas por ≤ 3 meses antes do diagnóstico da leucemia.

Metade dos pacientes menciona a ocorrência de fadiga como primeiro sintoma, porém a maioria queixa-se de fadiga ou fraqueza por ocasião do diagnóstico. A anorexia e a perda de peso são comuns. A febre, com ou sem infecção identificável, constitui o sintoma inicial em cerca de 10% dos pacientes. Em 5% dos pacientes, sinais de hemostasia anormal (hemorragia, fácil aparecimento de equimoses) são observados primeiro. Às vezes, dor óssea, linfadenopatia, tosse inespecífica, cefaleia ou sudorese constituem os sintomas à apresentação.

Raramente, os pacientes apresentam sintomas de sarcoma mieloide, que é uma massa tumoral que consiste em blastos mieloides, ocorrendo em locais anatômicos distintos da medula óssea. Os locais acometidos são mais comumente a pele, os linfonodos, o trato gastrintestinal, os tecidos moles e os testículos. Essa apresentação rara, que costuma se caracterizar por aberrações cromossômicas, por exemplo monossomia do 7, trissomia do 8, rearranjo do *MLL*, inv(16), trissomia do 4, t(8;21), pode preceder ou coincidir com a LMA.

Achados físicos Com frequência, ao diagnóstico há febre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia e hipersensibilidade esternal, bem como evidências de infecção e hemorragia. Sangramento gastrintestinal significativo e hemorragias intrapulmonar ou intracraniana ocorrem com maior frequência na LPA. A hemorragia associada à coagulopatia também pode ocorrer na LMA monocítica e com graus extremos de leucocitose ou trombocitopenia em outros subtipos morfológicos. Hemorragias retinianas são detectadas em 15% dos pacientes. A infiltração de gengivas, pele, tecidos moles ou meninges com blastos leucêmicos por ocasião do diagnóstico é típica dos subtipos monocíticos e daqueles com anormalidades cromossômicas em 11q23.

Achados hematológicos Em geral, a anemia está presente no momento do diagnóstico e pode ser intensa. O grau varia de modo considerável, independentemente de outros achados hematológicos, da esplenomegalia ou da duração dos sintomas. Com frequência, a anemia é do tipo normocítica normocrômica. A eritropoiese diminuída muitas vezes leva a uma redução da contagem de reticulócitos, e a sobrevida eritrocitária está diminuída devido à destruição acelerada. A perda ativa de sangue também contribui para a anemia.

A contagem mediana dos leucócitos à apresentação é de cerca de 15.000/µL. Entre 25 e 40% dos pacientes apresentam contagens < 5.000/µL, e 20% têm contagens > 100.000/µL. Menos de 5% não apresentam células leucêmicas detectáveis no sangue. A morfologia da célula maligna varia em diferentes subgrupos. Na LMA, o citoplasma com frequência contém grânulos primários (não específicos), e o núcleo apresenta cromatina fina, rendada com um ou mais nucléolos típicos de células imaturas. Grânulos anormais em forma de bastões, denominados bastões de Auer, não estão presentes de maneira uniforme; entretanto, quando presentes, a linhagem mieloide é praticamente certa **(Fig. 132.1)**. A função neutrofílica inadequada pode ser observada por meio do comprometimento da fagocitose e da migração, e morfologicamente por meio de lobulação anormal e granulação deficiente.

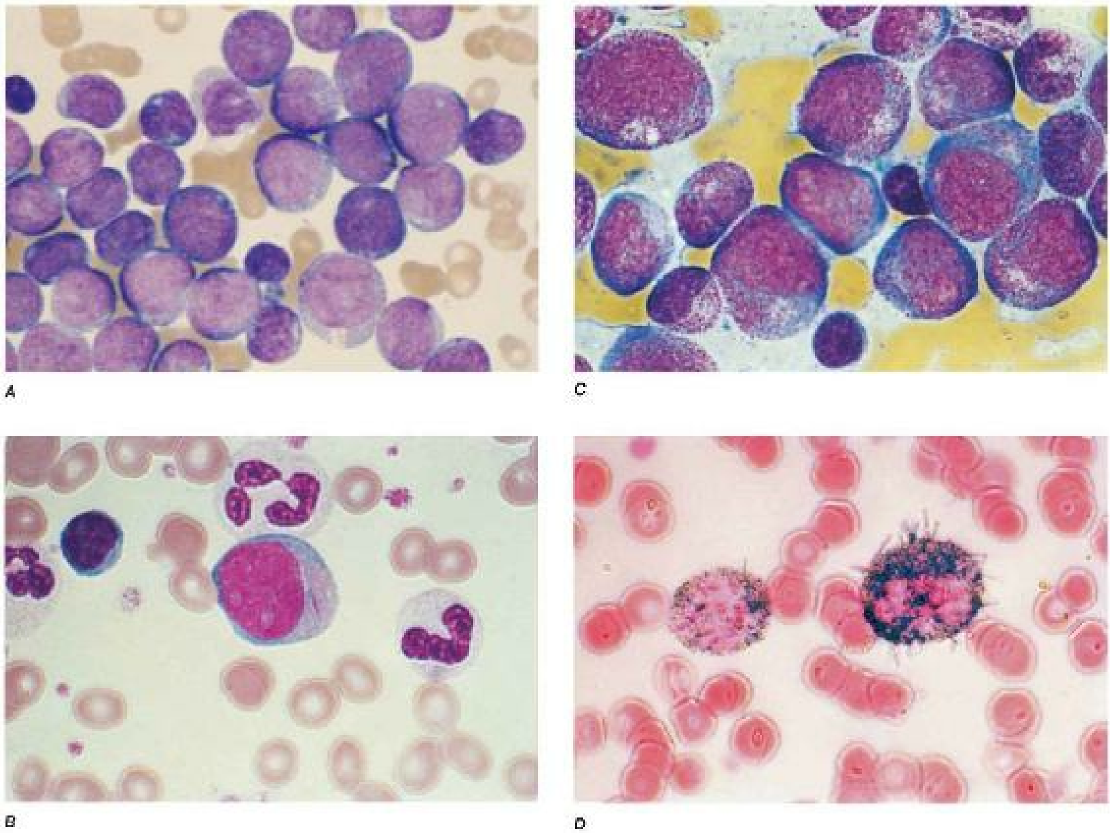

FIGURA 132.1 Morfologia das células da leucemia mielocítica aguda (LMA). ***A.*** População uniforme de mieloblastos primitivos com cromatina imatura, nucléolos em algumas células e grânulos citoplasmáticos primários. ***B.*** Mieloblasto leucêmico contendo um bastão de Auer. ***C.*** Células da leucemia promielocítica com grânulos citoplasmáticos primários proeminentes. ***D.*** A coloração de peroxidase mostra a cor azul-escura típica da peroxidase em grânulos na LMA.

São observadas contagens plaquetárias < 100.000/μL por ocasião do diagnóstico em cerca de 75% dos pacientes, e cerca de 25% apresentam contagens < 25.000/μL. Podem ocorrer anormalidades plaquetárias morfológicas e funcionais, como formas grandes e bizarras com granulação anormal e incapacidade de as plaquetas se agregarem ou aderirem normalmente entre si.

Avaliação pré-tratamento Quando houver suspeita do diagnóstico de LMA, deve-se efetuar uma rápida avaliação, e deve-se iniciar a terapia adequada. Além de esclarecer o subtipo de leucemia, os exames iniciais devem avaliar a integridade funcional global dos principais sistemas orgânicos, incluindo os sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático e renal **(Quadro 132.4)**. Os fatores de importância para o prognóstico, seja para obter uma RC ou para prever sua duração, também devem ser avaliados antes de se instituir o tratamento, incluindo citogenética e marcadores moleculares (ver anteriormente). Devem-se obter células leucêmicas de todos os pacientes, que são criopreservadas para uso futuro, à medida que surgem novos testes e tratamentos disponíveis. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção.

QUADRO 132.4 **AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL E TRATAMENTO DOS PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA**

Anamnese

Fadiga crescente ou diminuição da tolerância ao exercício (anemia)

Excesso de sangramento ou sangramento em locais incomuns (CID, trombocitopenia)

Febre ou infecções recorrentes (neutropenia)

Cefaleia, alterações visuais, anormalidades neurológicas não focais (leucemia ou sangramento do SNC)

Saciedade precoce (esplenomegalia)

História familiar de LMA (síndromes de Fanconi, Bloom ou Kostmann, ou ataxia-telangiectasia)

História de câncer (exposição a agentes alquilantes, radiação, inibidores da topoisomerase II)

Exposições ocupacionais (radiação, benzeno, derivados do petróleo, tinta, tabagismo, pesticidas)

Exame físico

Escore de desempenho (fator prognóstico)

Equimose e exsudação de locais após punção (CID, possível leucemia promielocítica aguda)

Febre e taquicardia (sinais de infecção)

Papiledema, infiltrados retinianos, anormalidades de nervos cranianos (leucemia no SNC)

Dentição precária, abscessos dentários

Hipertrofia gengival (infiltração leucêmica, mais comum na leucemia monocítica)

Infiltração ou nódulos cutâneos (infiltração leucêmica, mais comum na leucemia monocítica)

Linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia

Dor nas costas, fraqueza nos membros inferiores (sarcoma granulocítico espinal, mais provavelmente em pacientes com t[8;21])

Exames laboratoriais e radiológicos

Hemograma completo com contagem diferencial manual

Exames bioquímicos (eletrólitos, creatinina, ureia, cálcio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilase, lipase)

Coagulograma (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio, dímeros-D)

Sorologias virais (CMV, HSV-1, varicela-zóster)

Grupo sanguíneo e triagem

Tipagem HLA para TCTH alogênico potencial

Aspirado e biópsia de medula óssea (morfologia, citogenética, citometria de fluxo, estudos moleculares para mutações de *NPM1* e *CEBPA* e *FLT3*-ITD)

Criopreservação de células leucêmicas viáveis

Função miocárdica (ecocardiograma ou MUGA *scan*)

Radiografia de tórax PA e lateral

Colocação de dispositivo para acesso venoso central

Intervenções para pacientes específicos

Avaliação dentária (para aqueles com dentição precária)
Punção lombar (para aqueles com sintomas de comprometimento do SNC)
RM da coluna vertebral para triagem (pacientes com dor nas costas, fraqueza dos membros inferiores, parestesias)
Encaminhamento a assistência social para suporte psicossocial do paciente e da família
Aconselhamento para todos os pacientes
Fornecer informações ao paciente sobre sua doença, aconselhamento financeiro e contatos com grupos de apoio

Abreviações: LMA, leucemia mielocítica aguda; CMV, citomegalovírus; SNC, sistema nervoso central; CID, coagulação intravascular disseminada; HLA, antígeno leucocitário humano, de *human leukocyte antigen*; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; HSV, herpes-vírus simples, de *herpes simplex virus*; IV, via intravenosa; LDH, lactato-desidrogenase, de *lactate dehydrogenase*; RM, ressonância magnética; MUGA, *multigated acquisition*; PA, posteroanterior.

A maioria dos pacientes mostra-se anêmica e trombocitopênica à apresentação. A reposição com hemocomponentes adequados, se necessário, deve começar imediatamente. Como a disfunção plaquetária qualitativa ou a presença de infecção podem aumentar a probabilidade de sangramento, evidências de hemorragia justificam o uso imediato de transfusão de plaquetas, ainda que a contagem das plaquetas se encontre apenas moderadamente diminuída.

Cerca de 50% dos pacientes exibem elevação leve a moderada do ácido úrico sérico à apresentação. Apenas 10% têm elevações acentuadas, contudo a precipitação renal de ácido úrico e a nefropatia resultante são complicações graves, porém raras. O início da quimioterapia pode agravar a hiperuricemia, e os pacientes em geral recebem a administração imediata de alopurinol, bem como hidratação no momento do diagnóstico. A rasburicase (ácido úrico-oxidase recombinante) também é útil para o tratamento da nefropatia por ácido úrico e com frequência pode normalizar o nível sérico de ácido úrico em um período de horas com uma única dose de tratamento. A presença de altas concentrações de lisozima, um marcador da diferenciação monocítica, pode ser etiológica na disfunção tubular renal, a qual pode agravar outros problemas renais que surgem durante as fases iniciais do tratamento.

TRATAMENTO LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA

O tratamento do paciente portador de LMA com diagnóstico recente em geral é dividido em duas fases: indução e manejo pós-remissão **(Fig. 132.2)**. A meta inicial é induzir uma RC. Uma vez obtida a RC, deve-se utilizar uma terapia adicional para prolongar a sobrevida e obter a cura. O tratamento de indução inicial e a terapia subsequente após remissão com frequência são escolhidos com base na idade do paciente. A intensificação da terapia com agentes quimioterápicos tradicionais, como citarabina e antraciclinas, em pacientes mais jovens (< 60 anos) parece aumentar a taxa de cura da LMA. Em pacientes idosos, o benefício da terapia intensiva é controverso; novas abordagens estão sendo investigadas para selecionar pacientes passíveis de responder ao tratamento e a novas terapias.

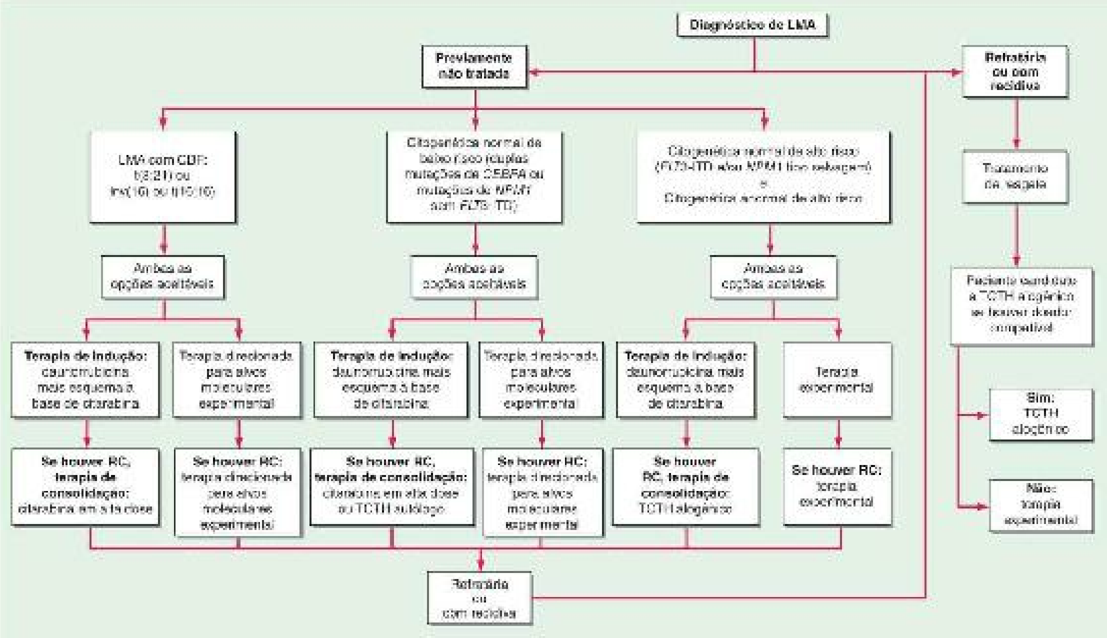
Diagnóstico de LMA
Previamente não tratada
Refratária ou com recidiva
LMA com CBF: t(8;21) ou inv(16) ou t(16;16)
Citogenética normal de baixo risco (duplas mutações de CEBPA ou mutações de NPM1 sem FLT3-ITD)
Citogenética normal de alto risco (FLT3-ITD e/ou NPM1 tipo selvagem) e Citogenética anormal de alto risco
Tratamento da recaída
Ambas as opções aceitáveis
Ambas as opções aceitáveis
Ambas as opções aceitáveis
Paciente candidato a TCTH alogênico se houver doador compatível
Terapia de indução: daunorrubicina mais esquema à base de citarabina
Terapia direcionada para alvos moleculares experimental
Terapia de indução: daunorrubicina mais esquema à base de citarabina
Terapia direcionada para alvos moleculares experimental
Terapia de indução: daunorrubicina mais esquema à base de citarabina
Terapia experimental
Sim: TCTH alogênico
Se houver RC, terapia de consolidação: citarabina em alta dose
Se houver RC: terapia direcionada para alvos moleculares experimental
Se houver RC, terapia de consolidação: citarabina em alta dose ou TCTH autólogo
Se houver RC: terapia direcionada para alvos moleculares experimental
Se houver RC, terapia de consolidação: TCTH alogênico
Se houver RC: terapia experimental
Não: terapia experimental
Refratária ou com recidiva

FIGURA 132.2 Fluxograma para a terapia da leucemia mielocítica aguda (LMA) recém-diagnosticada. Para todas as formas de LMA, exceto a leucemia promielocítica aguda (LPA), a terapia-padrão inclui um esquema à base de infusão contínua de citarabina (100 a 200 mg/m² ao dia) durante sete dias e um ciclo de três dias de daunorrubicina (60 a 90 mg/m² ao dia), com ou sem fármacos adicionais. A idarrubicina (12 a 13 mg/m² ao dia) pode ser usada em lugar da daunorrubicina (não mostrada). Os pacientes que obtêm remissão completa (RC) são submetidos à terapia de consolidação pós-remissão, incluindo ciclos sequenciais de citarabina em altas doses, transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo, TCTH alogênico ou novas terapias, com base no risco previsto de recidiva (i.e., terapia estratificada pelo risco). Os pacientes com LPA (ver o texto para tratamento) em geral recebem esquemas à base de tretinoína e trióxido de arsênio, com ou sem quimioterapia à base de antraciclina e, possivelmente, manutenção com tretinoína. CBF, fator de ligação do núcleo; ITD, duplicação interna em tandem.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO

Os esquemas de indução de RC mais comumente utilizados (para pacientes que não apresentam LPA) consistem em quimioterapia de combinação com citarabina e uma antraciclina (p. ex., daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona). A citarabina é um antimetabólito específico da fase S do ciclo celular que sofre fosforilação intracelular, formando um trifosfato ativo que interfere na síntese do DNA. As antraciclinas são intercaladoras do DNA. Acredita-se que seu principal modo de ação seja a inibição da topoisomerase II, levando a quebras do DNA.

Nos adultos mais jovens (< 60 anos), a citarabina é usada em dose-padrão (100 a 200 mg/m^2), administrada como infusão intravenosa contínua durante sete dias, ou em dose mais alta (2 g/m^2), administrada por via intravenosa a cada 12 horas, durante seis dias. Com a citarabina em dose-padrão, a terapia com antraciclina em geral consiste em daunorrubicina (60 a 90 mg/m^2) ou idarrubicina (12 mg/m^2) por via intravenosa nos dias 1, 2 e 3 (o esquema 7 e 3). Outros agentes podem ser acrescentados (i.e., cladribina) quando se utiliza a dose de 60 mg/m^2 de daunorrubicina.

Os esquemas à base de citarabina em altas doses também demonstraram induzir taxas elevadas de RC. Quando se administram doses altas, níveis intracelulares mais elevados de citarabina podem ser alcançados, saturando assim as enzimas inativadoras da citarabina e aumentado os níveis intracelulares de 1-β-ᴅ-arabinofuranilcitosina-trifosfato, o metabólito ativo incorporado ao DNA. Assim, doses mais altas de citarabina podem aumentar a inibição da síntese do DNA e, desse modo, superar a resistência à citarabina na dose-padrão. Com a citarabina em altas doses, em geral administram-se daunorrubicina, 60 mg/m^2, ou idarrubicina, 12 mg/m^2.

A toxicidade hematológica dos esquemas de indução com base em doses altas de citarabina em geral tem sido maior do que a associada aos esquemas 7 e 3. Os efeitos tóxicos com a citarabina em doses altas também incluem toxicidade pulmonar e toxicidade cerebelar significativa e, algumas vezes, irreversível. Todos os pacientes tratados com doses altas de citarabina devem ser monitorados atentamente para toxicidade cerebelar. Deve-se realizar um exame cerebelar completo antes de cada dose, e a citarabina em doses altas deverá ser suspensa se sobrevier toxicidade cerebelar. Esses efeitos tóxicos ocorrem com maior frequência nos pacientes com disfunção renal e naqueles com idade acima de 60 anos. A maior toxicidade observada com doses altas de citarabina limita o uso dessa terapia em pacientes idosos com LMA.

A incorporação de novos agentes com alvos moleculares nesses esquemas atualmente está sendo pesquisada. Para pacientes com LMA *FLT3*-ITD, existem ensaios clínicos em andamento com inibidores da tirosina-quinase. Pacientes portadores de LMA com CBF podem se beneficiar da combinação de gentuzumabe ozogamicina, um anticorpo CD33 monoclonal ligado ao agente citotóxico calicheamicina, com quimioterapia de indução e consolidação. Esse agente, inicialmente aprovado para pacientes idosos com recidiva da doença, foi retirado do mercado nos Estados Unidos a pedido da U.S. Food and Drug Administration, devido a uma preocupação sobre a toxicidade do produto, incluindo mielossupressão, toxicidade da infusão e doença venoclusiva, com o benefício clínico das doses mais altas inicialmente recomendadas. Todavia, os resultados recentes anteriormente mencionados são alentadores e sustentam a reintrodução desse agente no arsenal terapêutico da LMA.

Em pacientes idosos (≥ 60 anos), em geral o prognóstico é sombrio, provavelmente devido a uma taxa mais elevada de mortalidade relacionada com o tratamento de indução e à frequência de doença resistente, em particular em pacientes que anteriormente tiveram distúrbios hematológicos (SMD ou síndromes mieloproliferativas) ou que receberam tratamento quimioterápico para outra neoplasia maligna, ou que apresentam anormalidades citogenéticas e genéticas com impacto adverso sobre o resultado clínico. Esses pacientes devem ser considerados para ensaios clínicos. Como alternativa, os pacientes idosos também podem ser tratados com o esquema 7 e 3, com citarabina em dose-padrão e idarrubicina (12 mg/m^2), daunorrubicina (45 a 90 mg/m^2) ou mitoxantrona (12 mg/m^2). Para pacientes com mais de 65 anos, as doses mais altas de daunorrubicina (90 mg/m^2) não demonstraram ter benefício, em virtude de sua maior toxicidade, e, portanto, não são recomendadas. A combinação de gentuzumabe ozogamicina com quimioterapia diminui o risco de recidiva em pacientes de 50 a 70 anos com LMA previamente não tratada. Por fim, nos pacientes idosos, pode-se considerar o uso de monoterapias, com clofarabina ou agentes hipometilantes (i.e., 5-azacitidina ou decitabina). Estes últimos com frequência são usados para pacientes inadequados para terapias mais intensivas.

Depois de um ciclo de esquema de indução com quimioterapia 7 e 3, se for documentada a persistência da leucemia, o paciente em geral é novamente tratado com os mesmos agentes (citarabina e antraciclina) por 5 e 2 dias, respectivamente. Contudo, nossa recomendação é considerar uma mudança de tratamento nesse contexto.

TRATAMENTO PÓS-REMISSÃO

A indução de uma primeira RC durável é muito importante para a sobrevida a longo prazo sem doença na LMA. Entretanto, sem tratamento adicional, praticamente todos os pacientes recidivam. Por conseguinte, a terapia pós-remissão é planejada para erradicar as células leucêmicas residuais, a fim de prevenir a ocorrência de recidiva e prolongar a sobrevida. O tipo de terapia pós-remissão na LMA com frequência se baseia na idade e no risco citogenético e molecular.

Para pacientes mais jovens, a maioria dos estudos inclui quimioterapia intensiva e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou autólogo. Na pós-remissão, a citarabina em doses altas, em 3 a 4 ciclos, é mais efetiva do que em doses-padrão. O Cancer and Leukemia Group B (CALGB), por exemplo, comparou a duração da RC em pacientes distribuídos aleatoriamente após a remissão para receber quatro ciclos de doses altas (3 mg/m^2, a cada 12 h, nos dias 1, 3 e 5), intermediárias (400 mg/m^2, durante 5 dias, por infusão contínua) ou padrão (100 mg/m^2 ao dia, durante 5 dias, por infusão contínua) de citarabina.Foi demonstrado um efeito de dose-resposta da citarabina em pacientes de $\leq$ 60 anos com LMA. A citarabina em doses altas prolongou significativamente a RC e aumentou a fração de pacientes curados com citogenética favorável (t[8;21] e inv[16]) e normal, porém não houve qualquer efeito significativo nos pacientes com outros cariótipos anormais. Conforme já discutido, a citarabina em alta dose possui maior toxicidade em pacientes idosos. Por conseguinte, nesse grupo etário, para pacientes sem LMA com CBF, foi pesquisada a exploração de esquemas de quimioterapia atenuada. Entretanto, como o prognóstico de pacientes idosos é sombrio, o TCTH alogênico, quando possível, deve ser fortemente considerado. A terapia pós-remissão também constitui uma circunstância para a introdução de novos agentes **(Quadro 132.5)**.

QUADRO 132.5 **AGENTES SELECIONADOS EM ESTUDO PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA**

Classe de fármacos	Exemplos de agentes da classe
Inibidores de proteínas mutantes	
Inibidores da tirosina-quinase	Dasatinibe, midostaurina, quizartinibe, sorafenibe
Inibidor da mutação *IDH2*	AG-221
Compostos com alvos epigenéticos	
Agentes de desmetilação	S110 (decitabina dinucleotídeo), azacitidina oral
Inibidores da histona-desacetilase	Ácido suberoilanilida hidroxâmico (SAHA), MS275, LBH589
Inibidores da proliferação celular	
Inibidores do ciclo celular	Flavopiridol, CYC202 (R-roscovitina), SNS-032
Inibidores da farnesil-transferase	R115777, SCH66336
Inibidores aurora	AZD1152, MLN-8237, AT9283
Inibidores da síntese e da degradação de proteínas	
Inibidores aminopeptídicos	Tosedostat
Antagonistas de HSP-90	17-alilaminogeldamicina (17-AAG), DMAG ou derivados
Inibidores da enzima ativadora de Nedd8 (NAE)	MLN4924
Compostos citotóxicos	
Análogos de nucleosídeos	Clofarabina, troxacitabina, elacitarabina, sapacitabina
Compostos com mecanismos imunomediados	
Anticorpos	CSL362 (anti-CD123), anti-CD33 (SGN33), anti-KIR
Imunomoduladores	Lenalidomida, interleucina 2, cloridrato de histamina

O TCTH autólogo, precedido de 1 a 2 ciclos de citarabina em alta dose, também constitui uma opção para a terapia de consolidação intensiva. Em geral, o TCTH autólogo tem sido realizado em pacientes com LMA no contexto de um ensaio clínico, ou quando o risco de quimioterapia intensiva repetida representa um maior risco do que o TCTH autólogo (p. ex., em pacientes com acentuada aloimunização plaquetária), ou quando são considerados outros fatores, incluindo idade do paciente, condições comórbidas e fertilidade.

O TCTH alogênico é usado em pacientes com < 70 a 75 anos com doador compatível para antígeno leucocitário humano (HLA) que apresentam citogenética de alto risco. Para pacientes de alto risco selecionados, deve-se considerar também a realização de transplantes com outros doadores (p. ex., doadores não aparentados não tipados, doadores aparentados haploidênticos e doadores de sangue de cordão umbilical não aparentados). Nos pacientes com LMA-CN e características moleculares de alto risco, como *FLT3*-ITD, o TCTH alogênico é mais bem aplicado no contexto de estudos clínicos, visto que o impacto da terapia agressiva sobre o desfecho é desconhecido. Para pacientes idosos, foi pesquisada a exploração do TCTH alogênico de intensidade reduzida.

Estudos clínicos randomizados, comparando a quimioterapia intensiva e o TCTH autólogo e alogênico, mostraram uma maior duração da remissão com o TCTH alogênico, em comparação com o TCTH autólogo ou a quimioterapia isolada. Entretanto, a sobrevida global geralmente não é diferente; o melhor controle da doença com o TCTH alogênico é anulado pelo aumento dos efeitos tóxicos fatais. De fato, ocorre recidiva após TCTH alogênico em apenas uma pequena fração dos pacientes, porém a toxicidade relacionada com o tratamento é relativamente alta; as complicações consistem em doença venoclusiva, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e infecções. O TCTH autólogo pode ser realizado em pacientes jovens e idosos, e utiliza os mesmos esquemas de preparação. Subsequentemente, os pacientes recebem suas próprias células-tronco coletadas durante a remissão. A toxicidade é relativamente baixa com TCTH autólogo (taxa de mortalidade de 5%), porém a taxa de recidiva é mais alta que no TCTH alogênico, devido à ausência do efeito de enxerto *versus* leucemia (EVL) observado com o TCTH alogênico e à possível contaminação das células-tronco autólogas com células tumorais residuais.

Os fatores prognósticos podem, por fim, ajudar a selecionar a terapia pós-remissão em pacientes na primeira RC. Nossa abordagem inclui TCTH alogênico na primeira RC para pacientes sem citogenética ou genótipo favoráveis (p. ex., pacientes que não apresentam mutações bialélicas *CEBPA* ou mutações *NPM1* sem *FLT3*-ITD) e/ou outros fatores de risco graves (p. ex., distúrbio hematológico antecedente ou incapacidade de obter uma remissão com um único ciclo de indução). Se não houver um doador HLA-compatível, são consideradas as abordagens terapêuticas experimentais. Com efeito, a terapia pós-remissão também constitui uma oportunidade para a introdução de novos agentes **(Quadro 132.5)**. Como o *FLT3*-ITD pode constituir um alvo de novos inibidores emergentes, pacientes com essa anormalidade molecular devem ser considerados para estudos clínicos com esses agentes, quando possível.

Os pacientes portadores de LMA com CBF favorável – ou seja t(8;21), inv(16) ou t(16;16)– são tratados com doses repetidas de citarabina em alta dose, que proporciona uma alta frequência de cura, sem a morbidade do transplante. Entre pacientes com LMA que apresentam t(8;21) e inv(16), aqueles com mutações *KIT*, que apresentam prognóstico mais sombrio, podem ser considerados para estudos de investigação de novos fármacos, incluindo inibidores da tirosina-quinase. Nesse subgrupo de pacientes, foi relatado o efeito benéfico da inclusão do gentuzumabe ozogamicina no tratamento à base de quimioterapia de indução e de consolidação.

Para os pacientes que se encontram em RC morfológica, a imunofenotipagem para detectar populações muito pequenas de blastos ou ensaios moleculares sensíveis (p. ex., reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa [RT-PCR, de *reverse transcriptase polymerase chain reaction*]) para a detecção de anormalidades moleculares associadas à LMA (p. ex., a mutação *NPM1*, as transcrições *RUNX1/RUNX1T1* e *CBFB/MYH11* da LMA com CBF, a transcrição *PML/RARA* da LPA) e a citogenética convencional (menos sensível) ou citogenética da interfase por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) para detectar aberrações citogenéticas associadas à LMA podem ser realizados para avaliar a presença de doença residual mínima (DRM) clinicamente significativa em momentos sequenciais durante e após o tratamento. A detecção de DRM pode constituir um discriminador confiável entre pacientes que continuam em RC e aqueles destinados a sofrer recidiva da doença e, portanto, a necessitar de intervenção terapêutica precoce antes da ocorrência de recidiva clínica. Embora a avaliação de DRM na medula óssea e/ou no sangue durante uma RC seja rotineiramente usada na clínica para antecipar a ocorrência de recidiva e iniciar o tratamento de resgate no momento oportuno para pacientes com LPA, para outros subtipos citogenéticos e moleculares de LMA, essa área é objeto de pesquisa atualmente.

TRATAMENTO DE APOIO

As medidas que visam dar suporte aos pacientes com granulocitopenia e trombocitopenia durante várias semanas são cruciais para o sucesso do tratamento da LMA. Os pacientes com LMA devem ser tratados em centros especializados que oferecem medidas de suporte. Um cateter central com múltiplos lumens deve ser inserido tão logo o paciente com LMA recém-diagnosticada se encontre estável. Esse cateter deverá ser usado posteriormente para a administração de medicamentos e transfusões intravenosas, bem como para a coleta de sangue.

O suporte adequado e imediato do banco de sangue é fundamental para o tratamento da LMA. As transfusões de plaquetas devem ser realizadas quando necessário para manter uma contagem plaquetária ≥ 10.000/μL. A contagem de plaquetas deve ser mantida em níveis mais altos em pacientes febris e durante episódios de hemorragia ativa ou CID. Os pacientes com aumentos insuficientes da contagem de plaquetas após transfusão podem se beneficiar da administração de plaquetas de doadores HLA-compatíveis. As transfusões de hemácias devem ser administradas para manter o nível de hemoglobina > 80 g/L (8 g/dL) na ausência de sangramento ativo, CID ou insuficiência cardíaca congestiva, que exigem níveis mais elevados de hemoglobina. Devem-se utilizar hemocomponentes com depleção dos leucócitos por filtração para evitar ou retardar a aloimunização, bem como as reações febris. Os hemocomponentes também devem ser irradiados para evitar a DEVH associada à transfusão. Devem ser utilizados hemocomponentes negativos para o citomegalovírus (CMV) nos pacientes CMV-soronegativos, que são candidatos em potencial ao TCTH alogênico. Os produtos com depleção dos leucócitos também são efetivos para esses pacientes se não houver produtos CMV-negativos disponíveis.

A neutropenia (neutrófilos < 500/µL ou < 1.000/µL, com previsão de declínio para <5 00/µL no decorrer de 48 h) pode constituir parte da apresentação inicial e/ou um efeito colateral da quimioterapia em pacientes com LMA. Por conseguinte, as complicações infecciosas continuam sendo a principal causa de morbidade e morte durante a quimioterapia de indução e pós-remissão para a LMA. A profilaxia antibacteriana (i.e., quinolonas) e antifúngica (p. ex., posaconazol) na ausência de febre tende a ser benéfica. Para os pacientes que são soropositivos para herpes-vírus simples ou varicela-zóster, deve-se iniciar uma profilaxia antiviral (p. ex., aciclovir, valaciclovir).

A maioria dos pacientes com LMA apresenta febre, porém infecções são documentadas em apenas metade dos pacientes febris. A instituição precoce de tratamento empírico com antibacterianos de amplo espectro e antifúngicos reduziu de modo significativo o número de pacientes que morrem em consequência de complicações infecciosas **(Cap. 104)**. O esquema de antibióticos adequado para tratar os microrganismos Gram-negativos deve ser instituído no início da febre do paciente com neutropenia após a avaliação clínica, incluindo exame físico detalhado com inspeção da inserção do cateter e exame da área perirretal, bem como a obtenção de culturas e radiografias com o objetivo de documentar a origem da febre. Os esquemas específicos de antibióticos devem basear-se nos dados de sensibilidade aos antibióticos obtidos da instituição em que o paciente está sendo tratado. Os esquemas aceitáveis para antibioticoterapia empírica incluem monoterapia com imipeném-cilastatina, meropeném, piperacilina/tazobactam ou uma cefalosporina antipseudomonas de espectro ampliado (cefepima ou ceftazidima). A combinação de um aminoglicosídeo com uma penicilina antipseudomonas (p. ex., piperacilina) ou um aminoglicosídeo em combinação com uma cefalosporina antipseudomonas de espectro ampliado devem ser considerados nos casos complicados ou resistentes. Os aminoglicosídeos devem ser evitados, se possível, nos pacientes com insuficiência renal. Deve-se administrar vancomicina empírica a pacientes neutropênicos com infecções relacionadas ao uso de cateteres, hemoculturas positivas para bactérias Gram-positivas antes da identificação final e teste de sensibilidade, hipotensão ou choque ou colonização conhecida por pneumococos resistentes à penicilina/cefalosporina ou *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Em situações especiais em que há redução da sensibilidade à vancomicina, presença de microrganismos resistentes à vancomicina ou efeitos tóxicos documentados da vancomicina, é necessário considerar outras opções, como linezolida, daptomicina e quinupristina/dalfopristina.

A caspofungina (ou uma equinocandina semelhante), o voriconazol ou a anfotericina B lipossomal devem ser considerados para tratamento antifúngico, se a febre persistir por 4 a 7 dias após a instituição da antibioticoterapia empírica. A anfotericina B tem sido usada há muito tempo na terapia antifúngica. Embora as formulações lipossomais tenham melhorado o perfil de toxicidade desse fármaco, seu uso tem sido limitado a situações de alto risco ou de infecções fúngicas documentadas. A caspofungina foi aprovada para tratamento antifúngico empírico. Foi constatado que o voriconazol possui eficácia equivalente e menor toxicidade do que a anfotericina B. Os antibacterianos e os antifúngicos devem ser mantidos até que os pacientes não estejam mais com neutropenia, independentemente da identificação ou não de uma fonte específica para a febre.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes foram incorporados aos estudos clínicos na LMA. Esses estudos clínicos foram planejados para reduzir a taxa de infecção após a quimioterapia. Tanto o G-CSF quanto o fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) reduziram o tempo mediano de recuperação dos neutrófilos. Entretanto, essa taxa acelerada de recuperação dos neutrófilos geralmente não tem correspondido a reduções significativas nas taxas de infecção, nem a uma redução do tempo de hospitalização. Na maioria dos estudos randomizados, tanto o G-CSF quanto o GM-CSF não conseguiram melhorar a taxa de RC, a sobrevida livre de doença ou a sobrevida global. Apesar da presença de receptores para o G-CSF e o GM-CSF nos blastos da LMA, a eficácia terapêutica não é intensificada nem inibida por esses agentes. O uso de fatores de crescimento como tratamento de apoio para pacientes portadores de LMA é controverso. Preferimos seu uso em pacientes idosos com evolução complicada, em pacientes que recebem esquemas intensivos pós-remissão, em pacientes com infecções não controladas ou naqueles que participam de estudos clínicos.

TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA REFRATÁRIA OU RECIDIVANTE

Com o esquema 7 e 3, 65 a 75% dos pacientes mais jovens e 50 a 60% dos pacientes de idade mais avançada com LMA primária obtêm uma RC. Cerca de 66% alcançam a RC depois de um único ciclo de terapia, enquanto 33% necessitam de dois ciclos. Entre os pacientes que não obtêm RC, cerca de 50% apresentam leucemia resistente a fármacos, e 50% não alcançam a RC, devido a complicações fatais da aplasia da medula óssea ou comprometimento da recuperação das células-tronco normais. Deve-se considerar o tratamento de resgate em pacientes com doença refratária após a indução, de preferência em ensaios clínicos, antes do TCTH alogênico, que costuma ser realizado em pacientes que alcançam um estado livre de doença. Como esses pacientes em geral não são curados, mesmo quando obtêm uma segunda RC com quimioterapia de resgate, o TCTH alogênico constitui uma etapa terapêutica necessária.

Em pacientes que sofrem recidiva após alcançar uma RC, a duração da primeira RC é preditiva da resposta à quimioterapia de resgate; pacientes com primeira RC mais prolongada (> 12 meses) em geral sofrem recidiva com doença sensível a fármacos e têm maior probabilidade de obter uma RC, mesmo quando são utilizados os mesmos agentes quimioterápicos da indução da primeira remissão. A obtenção da RC inicial com um ou dois ciclos de quimioterapia e o tipo de tratamento pós-remissão também podem prever a obtenção de uma segunda RC. À semelhança dos pacientes com doença refratária, aqueles com recidiva da doença raramente são curados com quimioterapia de resgate. Por conseguinte, os pacientes que finalmente alcançam uma segunda RC e são elegíveis para TCTH alogênico devem ser submetidos ao transplante.

Como a obtenção de uma segunda RC com terapia de resgate de rotina é relativamente rara, em particular em pacientes que sofrem rápida recidiva após alcançar a primeira RC (< 12 meses), deve-se considerar o uso de abordagens inovadoras em ensaios clínicos para esses pacientes, bem como para aqueles que não têm doadores HLA-compatíveis ou que não são candidatos a TCTH alogênico **(Quadro 132.5)**. A descoberta de novas mutações gênicas e de mecanismos de leucemogênese passíveis de constituir alvos terapêuticos levou ao desenvolvimento de novos agentes direcionados para alvos específicos. Além dos inibidores da quinase para a LMA com mutação de *FLT3* e *KIT*, outros compostos direcionados para a atividade aberrante de proteínas mutantes (p. ex., inibidores de IDH2) ou mecanismos biológicos de desregulação de epigenética (p. ex., inibidores da histona-desacetilase e DNA-metiltransferase), proliferação celular (p. ex., inibidores da fanesil-transferase), síntese de proteína (p. ex., inibidores aminopeptídicos) e dobramento (p. ex., inibidores da proteína do choque térmico) e ubiquitinação ou novos mecanismos citotóxicos (p. ex., clofarabina, sapacitabina) estão sendo testados em ensaios clínicos. Além disso, outras abordagens também estão sendo investigadas com anticorpos direcionados contra blastos leucêmicos comumente expressos (p. ex., CD33) ou células iniciadoras da leucemia (p. ex., CD123) e agentes imunomoduladores (p. ex., lenalidomida). Quando a segurança e a atividade desses compostos como únicos agentes forem demonstradas, deverá começar a pesquisa de combinações com outros compostos direcionados para alvos moleculares e/ou quimioterapia.

TRATAMENTO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

A LPA é um subtipo de LMA altamente curável, e cerca de 85% desses pacientes conseguem uma sobrevida a longo prazo com as abordagens atuais. A LPA demonstrou ser responsiva à citarabina e à daunorrubicina, porém os pacientes previamente tratados com esses fármacos com frequência morriam de CID induzida pela liberação dos componentes granulares das células leucêmicas tratadas com quimioterapia. Todavia, o prognóstico adverso dos pacientes com LPA mudou radicalmente para um prognóstico favorável após a introdução da tretinoína, um fármaco oral que induz a diferenciação das células leucêmicas que apresentam a t(15;17), em que ocorre ruptura do gene *RARA* que codifica um receptor de ácido retinoico. A tretinoína diminui a frequência de CID, porém provoca outra complicação, denominada síndrome de diferenciação da LPA. Essa síndrome, que ocorre nas primeiras três semanas de tratamento, caracteriza-se por febre, retenção de líquido, dispneia, dor torácica, infiltrado pulmonar, derrame pleural e pericárdico, e hipoxia. A síndrome está relacionada à adesão de células neoplásicas diferenciadas ao endotélio da vasculatura pulmonar. Os glicocorticoides, a quimioterapia e/ou as medidas de apoio podem ser eficazes para o tratamento da síndrome de diferenciação da LPA. É necessária a suspensão temporária da tretinoína nos casos de síndrome de diferenciação da LPA grave (i.e., em pacientes que desenvolvem insuficiência renal ou que exigem internação na unidade de terapia intensiva devido a insuficiência respiratória). A taxa de mortalidade dessa síndrome é de cerca de 10%.

A tretinoína (45 mg/m^2 ao dia, por via oral, até documentação de uma remissão) mais quimioterapia concomitante à base de antraciclina (i.e., idarrubicina ou daunorrubicina) parece estar entre os tratamentos mais efetivos da LPA, resultando em taxas de RC de 90 a 95%. O papel da citarabina na indução e na consolidação da LPA é controverso. A adição de citarabina, embora não se tenha demonstrado que ela aumente a taxa de RC, aparentemente diminui o risco de recidiva. Após a obtenção da RC, os pacientes devem receber pelo menos dois ciclos de quimioterapia à base de antraciclina.

O trióxido de arsênio possui atividade antileucêmica significativa e está sendo explorado como parte do tratamento inicial em estudos clínicos na LPA. Em um estudo clínico randomizado, o trióxido de arsênio melhorou o desfecho quando utilizado após a obtenção da RC e antes da terapia de consolidação com quimioterapia à base de antraciclina. Os pacientes tratados com trióxido de arsênio apresentam risco de desenvolver a síndrome de diferenciação da LPA, em particular quando o fármaco é administrado durante o tratamento de indução ou de resgate, após a recidiva da doença. Além disso, o trióxido de arsênio pode prolongar o intervalo QT, aumentando o risco de arritmias cardíacas.

Tendo em vista o progresso realizado na LPA, resultando em altas taxas de cura, as metas nesses últimos anos têm sido identificar pacientes com baixo risco de recidiva (i.e., aqueles com contagem de leucócitos ≤ 10.000/μL), para os quais há tentativas de diminuir a quantidade de terapia administrada, e identificar pacientes com maior risco de recidiva (i.e., aqueles que apresentam contagem de leucócitos ≥ 10.000/μL), a fim de desenvolver novas abordagens para aumentar as taxas de cura. Um estudo clínico comparou o padrão-ouro (tretinoína mais quimioterapia) em pacientes com LPA recém-diagnosticados sem alto risco com uma combinação de tretinoína e trióxido de arsênio na ausência de quimioterapia. Foi demonstrado um resultado equivalente entre os dois braços, e o esquema sem quimioterapia provavelmente irá se tornar o novo padrão para pacientes com LPA sem alto risco.

As combinações de tretinoína, trióxido de arsênio e/ou quimioterapia e/ou gentuzumabe ozogamicina demonstraram respostas favoráveis em pacientes com LPA de alto risco por ocasião do diagnóstico.

A avaliação de doença residual por amplificação do produto do gene quimérico t(15;17), *PML-RARA,* por RT-PCR após o ciclo final de quimioterapia constitui uma importante etapa no manejo de pacientes com LPA. O desaparecimento do sinal está associado a uma sobrevida a longo prazo sem doença; sua persistência documentada em dois exames consecutivos, realizados com intervalo de duas semanas, sempre fornece uma previsão de recidiva. Na atualidade, a monitoração sequencial da RT-PCR para *PML-RARA* é considerada como padrão para monitoração pós-remissão da LPA, em particular em pacientes de alto risco.

O benefício da terapia de manutenção com tretinoína foi documentado em alguns estudos, mas não em outros. Por conseguinte, o uso da tretinoína depende do esquema que foi usado para indução e tratamento de consolidação e da categoria de risco dos pacientes, em que aqueles com doença de alto risco aparentemente obtêm maior benefício da terapia de manutenção.

Os pacientes em recidiva molecular, citogenética ou clínica devem ser tratados com trióxido de arsênio como terapia de resgate, com ou sem tretinoína; o fármaco produz respostas significativas em até 85% dos pacientes e pode ser seguido de TCTH autólogo ou, com menos frequência, em particular com RT-PCR positiva para *PML-RARA*, TCTH alogênico.

133

Leucemia mielocítica crônica

Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

A leucemia mielocítica crônica (LMC) é um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas. A doença é causada pelo produto do gene quimérico *BCR-ABL1*, uma tirosina-quinase constitutivamente ativa, que resulta de uma translocação balanceada recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22) (q34;q11.2), detectada citogeneticamente como cromossomo Filadélfia (Ph) **(Fig. 133.1)**. Sem tratamento, a evolução da LMC pode ser bifásica ou trifásica, com uma fase indolente ou crônica inicial, com frequência seguida de uma fase acelerada e de uma fase blástica terminal. Antes do advento dos inibidores de tirosina-quinase (TKIs, de *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 seletivos, a sobrevida mediana dos pacientes com LMC era de 3 a 7 anos, e a taxa de sobrevida de 10 anos era de 30% ou menos. Introduzidos na terapia da LMC em 2000, os TKIs revolucionaram o tratamento, a história natural e o prognóstico da LMC. Atualmente, a taxa de sobrevida de 10 anos estimada com o uso do mesilato de imatinibe, o primeiro TKI BCR-ABL1 aprovado, alcança 85%. O transplante de células-tronco alogênico (TCTA), uma abordagem de tratamento curativa, porém com riscos, atualmente é oferecido como terapia de segunda ou de terceira linha após o fracasso dos TKIs.

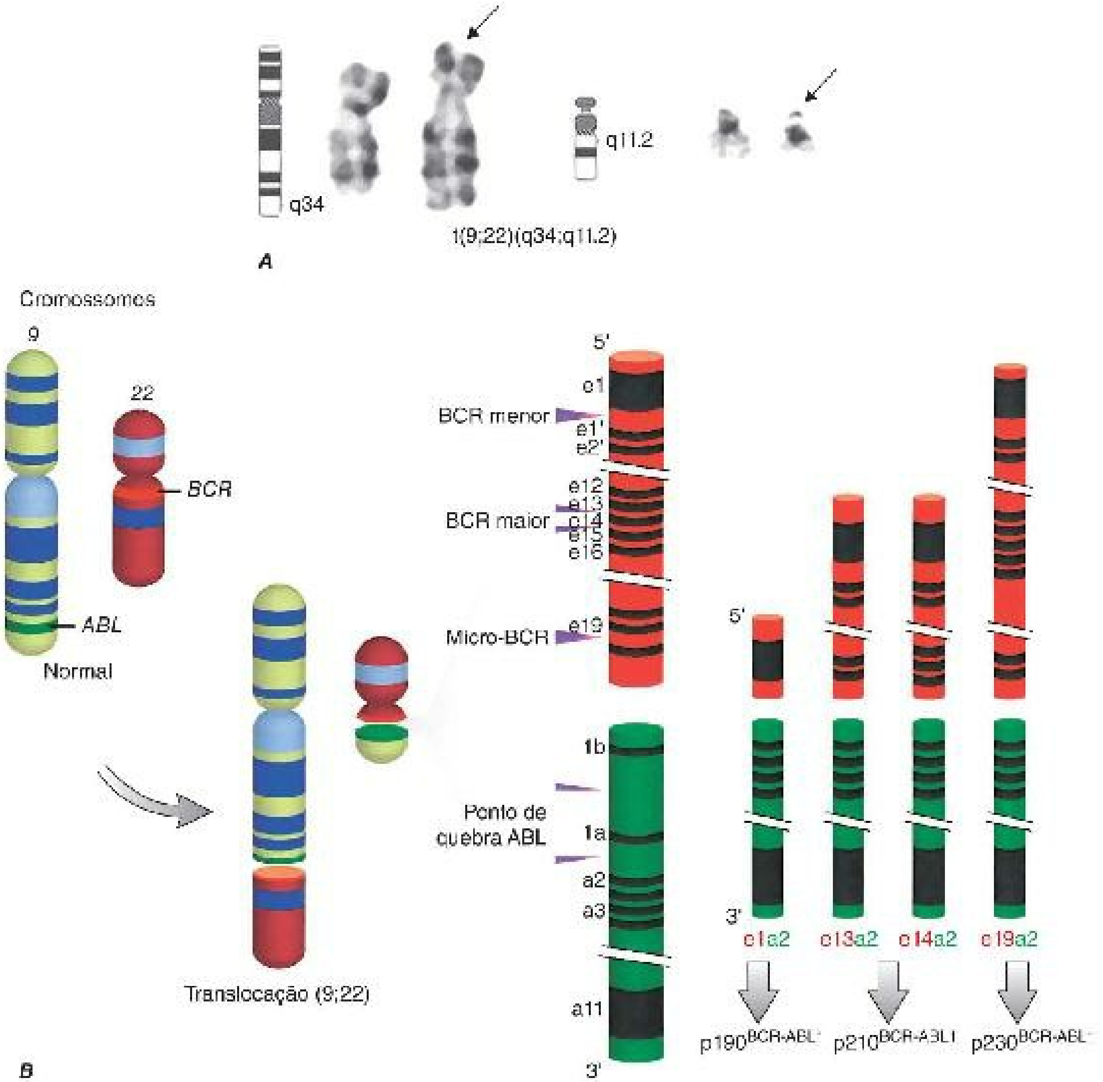
q34
t(9;22)(q34;q11.2)
q11.2
A
Cromossomos
9
22
BCR
ABL
Normal
Translocação (9;22)
5'
e1
BCR menor
e1'
e2'
e12
e13
e14
e15
e16
BCR maior
Micro-BCR
e19
1b
Ponto de quebra ABL
1a
a2
a3
a11
3'
5'
3'
e1a2
e13a2
e14a2
e19a2
p190BCR-ABL1
p210BCR-ABL1
p230BCR-ABL1
B

FIGURA 133.1 ***A.*** Anormalidade citogenética do cromossomo Filadélfia (Ph). ***B.*** Os pontos de quebra no braço longo do cromossomo 9 (*locus ABL*) e do cromossomo 22 (regiões *BCR*) resultam em três oncoproteínas mensageiras BCR-ABL1 diferentes, $p210^{BCR\text{-}ABL1}$ (mais comum na leucemia mielocítica crônica [LMC]), $p190^{BCR\text{-}ABL1}$ (presente em dois terços dos pacientes com leucemia linfocítica aguda Ph-positiva; rara na LMC) e $p230^{BCR\text{-}ABL1}$ (rara na LMC e associada a uma evolução indolente). (© *2013 The University of Texas MD Anderson Cancer Center.*)

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A LMC responde por 15% de todos os casos de leucemia. Observa-se uma ligeira preponderância do sexo masculino (razão homens:mulheres de 1,6:1). A idade mediana por ocasião do diagnóstico é de 55 a 65 anos. A LMC é incomum em crianças; apenas 3% dos pacientes com LMC têm menos de 20 anos. A incidência da LMC aumenta lentamente com a idade, com aumento mais acentuado depois dos 40 a 50 anos. A incidência anual da LMC é de 1,5 caso por 100.000 indivíduos. Nos EUA, isso representa 4.500 a 5.000 novos casos por ano. A incidência da LMC não mudou no decorrer de várias décadas. Por extrapolação, a incidência anual da LMC no mundo inteiro é de cerca de 100.000 casos. Com uma sobrevida média de seis anos antes de 2000, a prevalência da doença nos EUA era de 20.000 a 30.000 casos. Com a terapia com TKI, a taxa de mortalidade anual foi reduzida de 10 a 20% para cerca de 2%. Por conseguinte, espera-se que a prevalência da LMC nos EUA continue aumentando (cerca de 80.000 em 2013) e alcance um platô de cerca de 180.000 casos em torno de 2030. A prevalência mundial irá depender da implementação do tratamento com TKIs e de seu efeito sobre a redução da mortalidade anual no mundo inteiro. De modo ideal, com o uso global do tratamento com TKI, a prevalência mundial deverá alcançar um platô em 35 vezes a incidência, ou cerca de 3 milhões de pacientes.

ETIOLOGIA

Não existe qualquer associação familiar na LMC. O risco de desenvolver LMC não está aumentado em gêmeos monozigóticos nem em parentes de pacientes. Nenhum agente etiológico foi incriminado, e não existe qualquer associação com exposições ao benzeno ou outras toxinas, fertilizantes, inseticidas ou vírus. A LMC não é uma leucemia secundária frequente após o tratamento de outros cânceres com agentes alquilantes e/ou radioterapia. A exposição à radiação ionizante (p. ex., acidentes nucleares, radioterapia para espondilite anquilosante ou câncer cervical) aumentou o risco de LMC, que alcança um pico dentro de 5 a 10 anos após a exposição e exibe uma relação com a dose. O intervalo mediano para o desenvolvimento da LMC entre sobreviventes da bomba atômica foi de 6,3 anos. Após o acidente de Chernobyl, a incidência de LMC não aumentou, sugerindo que apenas grandes doses de radiação podem causar LMC. Devido à proteção adequada, o risco de LMC não se apresenta aumentado em indivíduos que trabalham na indústria nuclear ou entre radiologistas atualmente.

FISIOPATOLOGIA

Verifica-se a presença da t(9;22) (q34;q11.2) em mais de 90% dos casos clássicos de LMC. Resulta de uma translocação recíproca balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Ocorre nas células hematopoiéticas (células mieloides e eritroides, megacariócitos e monócitos; com menos frequência, linfócitos B maduros; raramente, linfócitos T maduros, mas não células do estroma), mas não em outras células do corpo humano. Em consequência da translocação, sequências de DNA do oncogene celular *ABL1* são translocadas próximo ao gene da região do grupo de quebra maior (*BCR*) no cromossomo 22, gerando um oncogene híbrido, *BCR-ABL1*. Esse gene de fusão codifica uma nova oncoproteína com peso molecular de 210 kDa, designada como $p210^{BCR\text{-}ABL1}$ **(Fig. 133.1*B*)**. Essa oncoproteína BCR-ABL1 exibe atividade de quinase constitutiva, que leva a uma proliferação excessiva e redução da apoptose das células da LMC, conferindo-lhes uma vantagem sobre seus correspondentes normais quanto ao crescimento. Com o passar do tempo, a hematopoiese normal é suprimida, porém as células-tronco normais podem persistir e podem reemergir após tratamento efetivo, por exemplo, com TKIs. Na leucemia linfocítica aguda (LLA) Ph-positiva e em raros casos de LMC, o ponto de quebra no *BCR* é mais centromérico, em uma região denominada região *BCR* menor (*mBCR*). Em consequência, ocorre fusão de uma sequência mais curta do *BCR* com o *ABL1*, resultando em uma oncoproteína BCR-ABL1 menor, p190$^{\text{BCR-ABL1}}$. Quando ocorre na LMC Ph-positiva, essa translocação pode antecipar um prognóstico mais sombrio. Um terceiro ponto de quebra raro no *BCR* ocorre em um local telomérico à região *BCR* principal e é designado como *micro-BCR* (μ-BCR). Justapõe um fragmento maior do gene *BCR* ao ABL1 e produz uma oncoproteína p230$^{\text{BCR-ABL1}}$ maior, que está associada a uma evolução mais indolente da LMC.

A ativação constitutiva do *BCR-ABL1* resulta em autofosforilação e ativação de múltiplas vias distais, que modificam a transcrição gênica, a apoptose, a organização esquelética e a degradação de proteínas inibitórias. Essas vias de transdução podem envolver RAS, quinases da proteína ativada por mitógeno (MAP, de *mitogen-activated protein*), transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs, de *signal transducers and activators of transcription*), fosfatidilinositol-3-quinase (PI3k, de *phosphatidylinositol-3-kinase*), MYC e outros. Essas interações são, em sua maioria, mediadas pela fosforilação da tirosina e exigem a ligação do BCR-ABL1 a proteínas adaptadoras, como GRB-2, CRK, proteína semelhante a CRK (CRK-L, de *CRK-like*) e proteínas contendo a homologia Src (SHC, de *Src homology containing*). Os TKIs de BCR-ABL1 ligam-se ao domínio de quinase (KD, de *kinase domain*) do *BCR-ABL1*, impedindo a ativação de vias de transformação e inibindo a sinalização distal. Em consequência, a proliferação de células da LMC é inibida, e a apoptose é induzida, levando ao reaparecimento da hematopoiese normal. Numerosas vias de sinalização foram implicadas na transformação celular mediada por BCR-ABL1. O quadro emergente consiste em uma complexa rede de transformação redundante. Um nível adicional de complexidade está relacionado com diferenças na transdução de sinal entre células diferenciadas da LMC e progenitores de estágio inicial. Beta-catenina, Wnt1, Foxo3a, fator de crescimento transformador β, interleucina-6, PP2A, SIRT1 e outros foram implicados na sobrevida das células-tronco da LMC.

Modelos experimentais estabeleceram a relação causal entre os eventos moleculares de *BCR-ABL1* relacionados com o Ph e o desenvolvimento da LMC. Em modelos animais, a expressão de *BCR-ABL1* em células hematopoiéticas normais produziu distúrbios semelhantes à LMC ou leucemia linfocítica, demonstrando o potencial leucemogênico do *BCR-ABL1* como única anormalidade oncogênica.

A causa do rearranjo molecular de *BCR-ABL1* não é conhecida. Técnicas moleculares que detectam o *BCR-ABL1* em um nível de 1 em 10^8 identificam essa anormalidade molecular no sangue de até 25% dos adultos normais e 5% dos lactentes, porém em 0% das amostras de sangue do cordão umbilical. Isso sugere que o *BCR-ABL1* não é suficiente para causar LMC manifesta na grande maioria dos indivíduos em que ocorre. Como a LMC se desenvolve em apenas 1,5 de 100.000 indivíduos por ano, é evidente que sejam necessários eventos moleculares adicionais ou a falta de um reconhecimento imune adequado das células com rearranjo para causar LMC franca.

A LMC é definida pela presença de anormalidade *BCR-ABL1* em um paciente com neoplasia mieloproliferativa. Em alguns pacientes com quadro morfológico típico de LMC, a anormalidade Ph não é detectável por análise citogenética padrão, porém a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) e os estudos moleculares (reação em cadeia da polimerase [PCR, de *polymerase chain reaction*]) são capazes de detectar o *BCR-ABL1*. Esses pacientes apresentam uma evolução semelhante à LMC Ph-positiva e respondem à terapia com TKI. Muitos dos pacientes remanescentes exibem características morfológicas ou clínicas atípicas e pertencem a outros grupos diagnósticos, como LMC atípica ou leucemia mielomonocítica crônica. Esses indivíduos não respondem ao tratamento com TKI e apresentam prognóstico sombrio, com sobrevida mediana de cerca de 2 a 3 anos. A detecção de mutações no receptor do fator de estimulação das colônias de granulócitos (*CSF3R*) na leucemia neutrofílica crônica e em alguns casos de LMC atípica e de mutações em *SETBP1* na LMC atípica confirmou que se trata de entidades distintas.

Os mecanismos associados à transição da LMC de uma fase crônica para a fase blástica acelerada não estão bem elucidados. Com frequência, estão associados a anormalidades cromossômicas características, como Ph duplo, trissomia do 8, isocromossomo 17 ou deleção de 17p (perda de *TP53*), 20q– e outras. Os eventos moleculares associados à transformação incluem mutações em *TP53*, retinoblastoma 1 (*RB1*), fatores de transcrição mieloides, como Runx1, e reguladores do ciclo celular, como p16. Numerosas outras mutações ou anormalidades funcionais foram implicadas na transformação blástica, porém nenhuma teoria unificadora emergiu, a não ser que o próprio *BCR-ABL1* induz instabilidade genética, que leva à aquisição de mutações adicionais e, por fim, transformação blástica. Nessa linha de pensamento, um efeito crítico dos TKIs consiste em sua capacidade de estabilizar o genoma da LMC, levando a uma acentuada redução na taxa de transformação. Em particular, a transformação blástica súbita previamente observada (i.e., a transformação abrupta em fase blástica em um paciente que teve uma resposta citogenética) tornou-se incomum, ocorrendo raramente em pacientes mais jovens durante os primeiros 1 a 2 anos de terapia com TKI (transformação blástica linfoide em geral súbita). As transformações súbitas depois do primeiro ano de tratamento com TKI são raras em pacientes que continuam o tratamento com esses fármacos. Além disso, a experiência inicial sugere que a evolução da LMC se tornou significativamente mais indolente, mesmo na ausência de respostas citogenéticas, em pacientes que recebem terapia à base de TKI, em comparação com a experiência anterior com hidroxiureia/bussulfano.

Entre pacientes que desenvolvem resistência aos TKIs, foram observados vários mecanismos de resistência. O mecanismo clinicamente mais relevante consiste na ocorrência de diferentes mutações do KD *ABL1*, que impedem a ligação dos TKIs ao sítio catalítico (sítio de ligação do ATP) da quinase. Atualmente, foram descritas mais de 100 mutações de *BCR-ABL1*, muitas das quais conferem uma resistência relativa ou absoluta ao imatinibe. Isso levou ao desenvolvimento de TKIs de segunda geração (i.e., dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) e de um TKI de terceira geração (ponatinibe) com eficácia seletiva contra T315I, uma mutação do resíduo guardião da quinase, que produz resistência a todos os outros TKIs.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas de apresentação da LMC dependem da disponibilidade de procedimentos de cuidados de saúde e seu acesso, incluindo exame físico e exames de rastreamento. Nos EUA, devido ao fácil acesso a rastreamento para cuidados de saúde e ao exame físico, 50 a 60% dos pacientes são diagnosticados em exames de sangue de rotina e têm sintomas mínimos na apresentação, como fadiga. Em locais geográficos onde o acesso aos cuidados de saúde é mais limitado, os pacientes com frequência apresentam uma alta carga leucêmica, incluindo esplenomegalia, anemia e sintomas relacionados (dor abdominal, perda de peso, fadiga), bem como maior frequência de LMC de alto risco. O **Quadro 133.1** fornece os achados de apresentação em pacientes diagnosticados nos EUA.

QUADRO 133.1 **SINAIS E SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA COM CROMOSSOMO FILADÉLFIA NA FASE CRÔNICA RECÉM-DIAGNOSTICADA**

Parâmetro	**Porcentagem**
Idade ≥ 60 anos (mediana)	18 (46)
Sexo feminino	35-45
Esplenomegalia	30
Hepatomegalia	5
Linfadenopatia	5
Outra doença extramedular	2
Hemoglobina < 10 g/dL	10-15

Plaquetas	
> 450 × 10^9 células/L	30-35
< 100 × 10^9 células/L	3-5
Leucócitos ≥ 50 × 10^9 células/L	35-40
Medula óssea	
≥ 5% blastos	5
≥ 5% basófilos	10-15
Sangue periférico	
≥ 3% blastos	8-10
≥ 7% basófilos	10
Evolução clonal citogenética distinta do cromossomo Filadélfia	4-5
Risco de Sokal	
Baixo	60-65
Intermediário	25-30
Alto	10

Sintomas A maioria dos pacientes com LMC (90%) encontra-se na fase indolente ou crônica. Dependendo do momento em que o diagnóstico é estabelecido, os pacientes costumam ser assintomáticos (se o diagnóstico for estabelecido durante exames de triagem para cuidados de saúde). Os sintomas comuns, quando presentes, consistem em manifestações de anemia e esplenomegalia. Podem incluir fadiga, mal-estar, perda de peso (se a carga leucêmica for alta) ou saciedade precoce e dor ou massas no quadrante superior esquerdo (devido à esplenomegalia). Os achados iniciais menos comuns consistem em eventos trombóticos ou vasoclusivos (devido à leucocitose intensa ou trombocitose). Incluem priapismo, complicações cardiovasculares, infarto do miocárdio, trombose venosa, distúrbios visuais, dispneia e insuficiência pulmonar, sonolência, perda da coordenação, confusão ou acidentes vasculares encefálicos. As diáteses hemorrágicas observadas incluem hemorragias retinianas, sangramento gastrintestinal e outros achados. Os pacientes que se apresentam com a fase acelerada ou blástica ou que evoluem para essas fases exibem sintomas adicionais, incluindo febre inexplicada, perda de peso significativa, fadiga intensa, dor óssea e articular, sangramento, eventos trombóticos e infecções.

Achados físicos A esplenomegalia é o achado físico mais comum, ocorrendo em 20 a 70% dos pacientes, dependendo da frequência de triagem de cuidados de saúde. Outros achados menos comuns incluem hepatomegalia (10-20%), linfadenopatia (5-10%) e doença extramedular (lesões cutâneas ou subcutâneas). Essa última indica transformação da LMC se a biópsia confirmar a presença de agregados de blastos. Outros achados físicos consistem nas manifestações de complicações da alta carga tumoral descritas anteriormente (p. ex., complicações cardiovasculares, vasculares encefálicas, sangramento). A contagem elevada de basófilos pode estar associada à produção excessiva de histamina, causando prurido, diarreia, rubor e até mesmo úlceras gastrintestinais.

Achados hematológicos e da medula óssea Na LMC não tratada, é comum haver leucocitose de 10 a 500 × 10^9/L. A contagem diferencial no sangue periférico revela desvio para a esquerda da hematopoiese, com predomínio de neutrófilos e presença de bastonetes, mielócitos, metamielócitos, promielócitos e blastos (em geral $\leq 5\%$). Com frequência, observa-se uma contagem aumentada de basófilos e/ou eosinófilos. A trombocitose é comum, enquanto a trombocitopenia é rara e, quando presente, sugere um prognóstico mais sombrio, aceleração da doença ou etiologia não relacionada. Ocorre anemia em um terço dos pacientes. São observadas oscilações cíclicas das contagens em 25% dos pacientes sem tratamento. As anormalidades bioquímicas incluem baixo escore da fosfatase alcalina leucocitária e níveis elevados de vitamina B_{12}, ácido úrico, lactato desidrogenase e lisozima. A presença de leucocitose inexplicada e duradoura, com ou sem esplenomegalia, deve levar a um exame de medula óssea e uma análise citogenética.

A medula óssea é hipercelular, com acentuada hiperplasia mieloide e razão elevada entre células mieloides e eritroides de 15 a 20:1. A contagem de blastos medulares é de 5% ou menos; quando mais elevada, sua presença está associada a um prognóstico mais sombrio ou representa uma aceleração (na presença de $\geq 15\%$). É comum haver fibrose reticulínica aumentada (coloração de Snook pela prata), e 30 a 40% dos pacientes demonstram fibrose reticulínica de grau 3 a 4. Isso era considerado um fator adverso antes do advento dos TKIs. Com o uso da terapia com TKI, a fibrose reticulínica regride na maioria dos pacientes e não constitui um indicador de prognóstico sombrio. A fibrose colagênica (coloração pelo método de Wright-Giemsa) é rara por ocasião do diagnóstico. A progressão da doença com uma "fase de consumo" de mielofibrose (mieloftísica ou exaustão medular) era comum com o uso do bussulfano no tratamento (20-30%), porém é rara na terapia com TKI.

Achados citogenéticos e moleculares O diagnóstico de LMC é direto e depende da documentação de t(9;22) (q34;q11.2), que é encontrado em 90% dos casos. Essa anormalidade é conhecida como cromossomo Filadélfia (descoberta na Filadélfia) e foi inicialmente identificada como um cromossomo mais curto, posteriormente identificado como cromossomo 22 (22q–) **(Fig. 133.1)**. Alguns pacientes podem apresentar translocações complexas (Ph variante) envolvendo três ou mais translocações, que incluem os cromossomos 9 e 22 e um ou mais dos outros cromossomos. Outros casos podem exibir "Ph mascarado", envolvendo translocações entre o cromossomo 9 e um cromossomo diferente do 22. O prognóstico desses pacientes e sua resposta à terapia com TKI assemelham-se àqueles de pacientes com Ph. Cerca de 5 a 10% dos pacientes podem apresentar outras anormalidades cromossômicas nas células Ph-positivas. Em geral, envolvem trissomia do 8, Ph duplo, isocromossomo 17 ou deleção de 17p, 20q– ou outras. Esses casos são designados como evolução clonal e, historicamente, eram sinal de prognóstico adverso, em particular na presença de trissomia do 8, duplo Ph ou anormalidades do cromossomo 17.

Atualmente, são utilizadas técnicas, como FISH e PCR, para auxiliar no diagnóstico de LMC. Constituem abordagens mais sensíveis para estimar a carga de LMC em pacientes que recebem terapia com TKI. Essas técnicas podem ser usadas em amostras de sangue periférico, de modo que são menos dolorosas e mais convenientes. Nos pacientes com LMC por ocasião do diagnóstico, deve-se efetuar uma análise por FISH para quantificar a porcentagem de células Ph-positivas, se a FISH for usada para substituir a análise citogenética da medula óssea no monitoramento da resposta à terapia. A FISH pode não detectar anormalidades cromossômicas adicionais (evolução clonal); por conseguinte, em geral recomenda-se uma análise citogenética por ocasião do diagnóstico. O RNA mensageiro *BCR-ABL1* costuma ser de uma de duas variantes: e13a2 (antigamente b2a2) e e14a2 (antigamente b3a2). Cerca de 2 a 5% dos pacientes podem apresentar outros tipos de fusão do RNA (p. ex., e1a2, e13a3 ou e14a3). Nesses pacientes, *primers* de PCR de rotina podem não amplificar transcrições de *BCR-ABL1*, levando a resultados falso-negativos. Por conseguinte, os estudos moleculares por ocasião do diagnóstico são importantes para documentar o tipo e a presença de transcrições de *BCR-ABL1*, a fim de evitar transcrições de *BCR-ABL1* erroneamente “indetectáveis” em estudos de acompanhamento, com o conceito equivocado de uma resposta molecular completa.

Tanto a FISH quanto a PCR podem fornecer resultados falso-positivos com baixos níveis ou falso-negativos, devido a problemas técnicos. Por conseguinte, o diagnóstico de LMC sempre deve se basear em uma análise da medula óssea com citogenética de rotina. A medula óssea diagnóstica confirma a presença do cromossomo Ph, detecta a ocorrência de evolução clonal, isto é, anormalidades cromossômicas nas células Ph-positivas (que podem ser prognósticas), e também quantifica a porcentagem de blastos e basófilos medulares. Em 10% dos pacientes, a porcentagem de blastos e basófilos medulares pode estar significativamente mais alta que a do sangue periférico, sugerindo um prognóstico mais sombrio ou até mesmo transformação da doença.

O monitoramento de pacientes que recebem terapia com TKI por meio de citogenética, FISH e estudos moleculares tornou-se uma importante prática-padrão para avaliar a resposta ao tratamento, ressaltar a adesão do paciente ao tratamento, avaliar uma possível resistência ao tratamento, modificar a terapia com TKI e realizar estudos de análise de mutações. Por conseguinte, é importante reconhecer a comparabilidade dessas medições na monitoração da resposta. Uma resposta citogenética parcial é definida como a presença de 35% menos metáfases Ph-positivas na análise citogenética de rotina. Isso equivale aproximadamente a transcrições de *BCR-ABL1* de 10% ou menos pela Escala Internacional (IS, de *International Scale*). Uma resposta citogenética completa refere-se à ausência de metáfases Ph-positivas (positividade do Ph de 0%). Isso equivale aproximadamente a transcrições de *BCR-ABL1* (IS) de 1% ou menos. Uma resposta molecular importante refere-se a transcrições de *BCR-ABL1* (IS) de ≤ 0,1% ou aproximadamente uma redução de 3 log ou mais na carga da LMC em relação aos valores basais. Uma resposta molecular completa em geral refere-se a transcrições de *BCR-ABL1* (IS) de < 0,0032% (indetectável pelas técnicas atuais), o que equivale aproximadamente a uma redução de mais de 4,5 log da carga de LMC em relação aos valores basais.

Achados na transformação da leucemia mielocítica crônica A evolução da LMC em geral está associada a leucocitose resistente ao tratamento, anemia cada vez mais intensa, febre e sintomas constitucionais, bem como aumento dos blastos e basófilos no sangue periférico ou na medula óssea. Os critérios de LMC de fase acelerada, historicamente associada a uma sobrevida mediana de menos de 1,5 ano, incluem presença de 15% ou mais de blastos no sangue periférico, 30% ou mais de blastos mais promielócitos no sangue periférico, 20% ou mais de basófilos periféricos, evolução clonal citogenética (presença de anormalidades cromossômicas além do Ph) e trombocitopenia de < 100 × 10^9/L (não relacionada com o tratamento). Cerca de 5 a 10% dos pacientes apresentam fase acelerada *de novo* ou fase blástica. O prognóstico da fase acelerada *de novo* com terapia com TKI melhorou significativamente, com taxa de sobrevida de oito anos estimada em 75%. A sobrevida mediana da fase acelerada que evolui a partir da fase crônica também melhorou, de uma sobrevida mediana de 18 meses para uma taxa de sobrevida de quatro anos estimada de 70% com terapia com TKI. Por conseguinte, os critérios da LMC na fase acelerada devem ser revisitados, visto que a maioria perdeu grande parte de seu significado prognóstico. A LMC na fase blástica é definida pela presença de 30% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, ou pela presença de agregados de blastos na doença extramedular (em geral pele, tecidos moles ou lesões ósseas líticas). A LMC na fase blástica é comumente mieloide (60%), mas pode ocorrer raramente na forma eritroide, promielocítica, monocítica ou megacariocítica. A fase blástica linfoide é observada em cerca de 25% dos pacientes. Os linfoblastos são positivos para a desoxinucleotídeo-transferase terminal e negativos para a peroxidase (embora, em certas ocasiões, com baixa positividade de até 3-5%) e expressam marcadores linfoides (CD10, CD19, CD20, CD22). Todavia, eles também expressam com frequência marcadores mieloides

(50-80%), resultando em confusão diagnóstica. Isso é importante visto que, diferentemente de outras fases blásticas morfológicas, a LMC na fase blástica linfoide é muito responsiva à quimioterapia anti-LLA (p. ex., hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona]) em combinação com TKIs.

PROGNÓSTICO E EVOLUÇÃO DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

Antes do advento do imatinibe, a mortalidade anual na LMC era de 10% nos primeiros dois anos e de 15 a 20% posteriormente. O tempo de sobrevida mediano na LMC era de 3 a 7 anos (com hidroxiureia-bussulfano e interferon-α). Sem uma opção curativa de TCTA, a evolução da LMC era inexorável para a transformação e a morte em consequência das fases acelerada ou blástica. A estabilidade da doença era imprevisível, e alguns pacientes demonstravam uma súbita transformação na fase blástica. Com o advento da terapia com imatinibe, a mortalidade anual na LMC diminui para 2% nos primeiros 12 anos de observação. Metade das mortes deve-se a fatores distintos da LMC, como idade avançada, acidentes, suicídios, outros cânceres e outras condições clínicas (p. ex., infecções, procedimentos cirúrgicos). Atualmente, a taxa de sobrevida de 8 a 10 anos estimada é de 85%, ou de 93% quando são consideradas apenas as mortes relacionadas com a LMC **(Fig. 133.2)**. A evolução da LMC também se tornou bastante previsível. Nos primeiros dois anos de terapia com TKI, raros casos de transformação súbita ainda são observados (1-2%), em geral transformações blásticas linfoides que respondem a combinações de quimioterapia e TKIs, seguidas de TCTA. Essas transformações podem ser explicadas pelos mecanismos intrínsecos de transformação súbita já existentes nos clones da LMC antes da instituição do tratamento, que não eram acessíveis à inibição por TKI, em particular o imatinibe. Os TKIs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe) usados como terapia de primeira linha reduziram a incidência de transformação nos primeiros 2 a 3 anos de 6 a 8% com o imatinibe para 2 a 4% com o nilotinibe ou o dasatinibe. A transformação da doença para a fase acelerada ou blástica é rara com a terapia continuada com TKI, estimada em < 1% anualmente nos primeiros 4 a 8 anos de acompanhamento nos ensaios clínicos originais com imatinibe. Em geral, os pacientes desenvolvem resistência na forma de recidiva citogenética, seguida de recidiva hematológica e transformação subsequente, em lugar das transformações súbitas anteriormente temidas, sem os sinais de alerta de recidiva citogenética e hematológica.

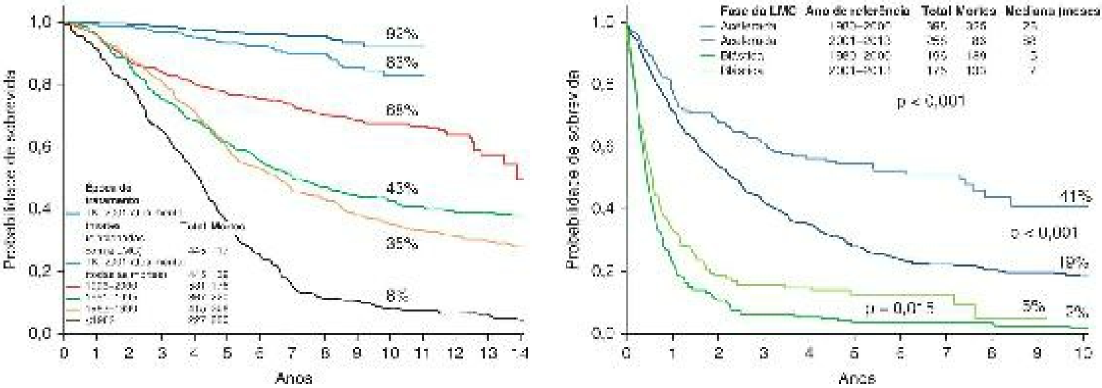

FIGURA 133.2 ***A.*** Sobrevida na leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica recém-diagnosticada com base na época do tratamento (M.D. Anderson Cancer Center experience from 1965 to present). As causas de mortes não atribuídas à LMC em 22 pacientes incluíram outros cânceres (n = 7), complicações pós-operatórias (n = 3), acidente de trânsito (n = 2), suicídio (n = 1), eventos neurológicos (n = 3), problemas cardíacos (n = 3), pneumonia (n = 1) e causas desconhecidas (n = 2). ***B.*** Sobrevida em pacientes com LMC na fase acelerada e blástica no M.D. Anderson Cancer Center com base na época do tratamento, demonstrando o benefício significativo em termos de sobrevida com o advento dos inibidores da tirosina-quinase (TKIs) na LMC da fase acelerada, porém com benefício modesto na fase blástica. Os casos apresentados incluíram transformações *de novo* e pós-fase crônica.

Antes do advento do imatinibe, vários fatores prognósticos pré-tratamento previam um prognóstico sombrio na LMC e foram incorporados em modelos de prognóstico e sistemas de estadiamento. Esses fatores incluíam idade avançada, esplenomegalia significativa, anemia, trombocitopenia ou trombocitose, alta porcentagem de blastos e basófilos (e/ou eosinófilos), fibrose medular, deleções no braço longo do cromossomo 9, evolução clonal e outros. Diferentes modelos de risco e sistemas de estadiamento, derivados de análises multivariadas, foram propostos para definir diferentes grupos de risco. À semelhança da introdução da cisplatina na terapia do câncer de testículo, a introdução dos TKIs no tratamento da LMC anulou ou reduziu o impacto prognóstico da maioria desses fatores de prognóstico, assim como o significado dos modelos de LMC (p. ex., Sokal, Hasford, European Treatment and Outcome Study [EUTOS]). Os fatores prognósticos relacionados com o tratamento surgiram como os fatores prognósticos mais importantes com o advento da terapia com imatinibe. A obtenção de uma resposta citogenética completa tornou-se o principal parâmetro de avaliação terapêutico e o único associado a uma melhora na sobrevida. A obtenção de uma resposta molecular significativa está associada a um risco diminuído de eventos (recidiva) e progressão da LMC, podendo prever diferenças na sobrevida livre de eventos (dependendo da definição de um evento) e pequenas diferenças nas taxas de transformação, porém não foi associada a um prolongamento da sobrevida. Entre pacientes com resposta citogenética completa, a sobrevida é semelhante, independentemente da obtenção ou não de uma resposta molecular significativa. Isso pode ser devido à eficácia da terapia de recuperação com TKI, que é e deve ser implementada aos primeiros sinais de recidiva citogenética. A obtenção de uma resposta molecular completa (transcrições de *BCR-ABL1* indetectáveis), em particular quando duradoura (> 2 anos), pode oferecer a possibilidade de uma resposta molecular duradoura (cura molecular, em lugar de cura funcional) no contexto de ensaios clínicos investigacionais e pode possibilitar uma interrupção temporária do tratamento em mulheres que desejam engravidar. A ausência de respostas moleculares significativas ou completas não deve ser considerada como "fracasso" do tratamento com determinado TKI e/ou indicação para mudar o TKI ou considerar o TCTA.

Os fatores prognósticos pré-tratamento e os modelos prognósticos perderam grande parte de sua importância clínica na definição do prognóstico e na seleção de diferentes terapias. Entretanto, as respostas terapêuticas associadas aos TKIs ganharam maior relevância clínica e determinam o monitoramento adequado e cuidadoso de pacientes para otimizar o tratamento.

TRATAMENTO LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

A introdução da terapia com TKIs, inicialmente na forma de mesilato de imatinibe, em 2001, revolucionou o tratamento e o prognóstico da LMC. Antes de 2000, o TCTA constituía o tratamento de primeira linha, quando disponível, em virtude de sua capacidade potencialmente curativa. Caso contrário, os pacientes recebiam tratamento com interferon α (aprovada para o tratamento da LMC em 1986), que tinha benefícios modestos (melhora da sobrevida, de um tempo mediano de 3 a 4 anos com hidroxiureia-bussulfano para um tempo mediano de 6 a 7 anos), mas que também apresentava efeitos colaterais significativos. Outras alternativas eram hidroxiureia, bussulfano e outras quimioterapias inespecíficas. Com o uso da terapia com TKIs, a taxa de sobrevida de 10 anos estimada na LMC é de 85%. Desde 2001, seis agentes foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da LMC. Incluem cinco TKIs orais seletivos para BCR-ABL1: imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe. O imatinibe, 400 mg por via oral ao dia, o nilotinibe, 300 mg por via oral duas vezes ao dia (com estômago vazio), e o dasatinibe, 100 mg por via oral ao dia, foram aprovados para terapia de primeira linha da LMC. Todos esses três fármacos também foram aprovados para terapia de recuperação (nilotinibe, 400 mg duas vezes ao dia), além do bosutinibe (500 mg ao dia) e do ponatinibe (45 mg ao dia). O imatinibe, o dasatinibe (140 mg ao dia), o bosutinibe e o ponatinibe também foram aprovados para o tratamento da transformação da LMC (fase acelerada e blástica), enquanto o nilotinibe só foi aprovado para a fase crônica e acelerada. O dasatinibe, o nilotinibe e o bosutinibe são designados como TKIs de segunda geração; o ponatinibe é um TKI de terceira geração. O sexto fármaco aprovado é a omacetaxina, um inibidor da síntese proteica com suposta inibição mais seletiva da síntese da oncoproteína BCR-ABL1. A omacetaxina foi aprovada para o tratamento das fases crônica e acelerada da LMC após fracasso de dois ou mais TKIs, na dose de 1,25 mg/m^2 por via subcutânea, duas vezes ao dia, durante 14 dias para indução e durante 7 dias para consolidação-manutenção. O nilotinibe assemelha-se ao imatinibe em sua estrutura, porém é 30 vezes mais potente. O dasatinibe e o bosutinibe são duplos TKIs BCR-ABL1 (o dasatinibe é 300 vezes mais potente e o bosutinibe é 30 a 50 vezes mais potente do que o imatinibe). O ponatinibe é efetivo contra clones de *BCR-ABL1* de tipo selvagem e mutantes. É singular por ser o único TKI de BCR-ABL1 atualmente disponível com atividade contra T315I, um mutante guardião resistente aos outros quatro TKIs **(Quadro 133.2)**.

QUADRO 133.2 OPÇÕES TERAPÊUTICAS CLÍNICAS NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

Agente	Indicações aprovadas	Posologia	Toxicidades notáveis
Mesilato de imatinibe	Todas as fases	400 mg ao dia	Ver o texto
Dasatinibe	Todas as fases	Primeira linha: 100 mg ao dia Recuperação: 140 mg ao dia	Mielossupressão; derrames pleurais e pericárdicos; hipertensão pulmonar
Nilotinibe	Todas as fases, exceto a fase blástica	Primeira linha: 300 mg duas vezes ao dia Recuperação: 400 mg duas vezes ao dia	Diabetes melito; doença vasoclusiva; pancreatite
Bosutinibe	Todas as fases, exceto de primeira linha	500 mg ao dia	Diarreia
Ponatinibe	Todas as fases, exceto de primeira linha	45 mg ao dia (pode-se considerar uma redução das doses iniciais no futuro, p. ex., 30 mg ao dia)	Exantema cutâneo, pancreatite; doença vasoclusiva (10-20%)
Mepessuccinato de omacetaxin	Fracasso com ≥ 2 inibidores da tirosina-quinase	1,25 mg/m^2 por via subcutânea, duas vezes ao dia, durante 14 dias para indução; 7 dias de manutenção a cada mês	Mielossupressão

O imatinibe, o nilotinibe e o dasatinibe constituem terapias de primeira linha aceitáveis na LMC. Os resultados a longo prazo do imatinibe são muito favoráveis. Os resultados de um acompanhamento de oito anos mostram uma taxa de resposta citogenética completa cumulativa (ocorrendo pelo menos uma vez) de 83%, com obtenção de uma resposta citogenética completa em 60 a 65% dos pacientes em um acompanhamento de cinco anos. A taxa de sobrevida livre de eventos de oito anos estimada é de 81%, e a taxa de sobrevida global alcança 85%. Entre pacientes que continuam com o imatinibe, a taxa anual de transformação em fase acelerada-blástica dentro de 4 a 8 anos é de < 1%. Em dois estudos randomizados, um deles comparando o nilotinibe, 300 mg duas vezes ao dia ou 400 mg duas vezes ao dia, com o imatinibe (ENEST-nd), e o outro comparando o dasatinibe, 100 mg ao dia, com o imatinibe (DASISION), os TKIs de segunda geração foram associados a resultados mais satisfatórios nos desfechos substitutos precoces, incluindo taxas mais altas de resposta citogenética completa (85-87% *versus* 77-82%), respostas moleculares significativas (65-76% vs. 46-63%) e transcrições de *BCR-ABL1* (IS) indetectáveis (32-37% vs. 15-30%) e menores taxas de transformação para a fase acelerada-blástica (2-4% vs. 6%). Todavia, nenhum desses estudos demonstrou um benefício de sobrevida com os TKIs de segunda geração (tempo de acompanhamento mediano de 4 a 5 anos). Isso pode ser devido ao fato de que a terapia de recuperação com outros TKIs (após observação rigorosa e mudança de tratamento com a progressão) proporciona uma terapia de recuperação altamente efetiva que reequilibra o efeito negativo da recidiva.

A terapia de resgate na fase crônica com dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe ou ponatinibe está associada a taxas de resposta citogenética completa de 30 a 60% dos pacientes, dependendo da situação (recidiva citogenética vs. hematológica), da resposta prévia a outros TKIs e das mutações presentes por ocasião da recidiva. Em geral, as respostas citogenéticas completas são duráveis, em particular na ausência de evolução clonal e mutações. O ponatinibe é o único TKI ativo na presença de mutação T315I, com taxa de resposta citogenética completa de 50 a 70%. As taxas de sobrevida de 3 a 5 anos estimadas com os novos TKIs como terapia de recuperação são de 70 a 80% (em comparação com < 50% antes da disponibilidade desses agentes). Por exemplo, com a recuperação com dasatinibe após fracasso do imatinibe na fase crônica da LMC, as taxas de respostas moleculares significativas foram de 40 a 43%, as taxas de sobrevida de seis anos estimadas alcançaram 74 a 83%, e a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 40 a 51%. Por conseguinte, os TKIs na terapia de recuperação já reduziram a taxa de mortalidade anual da taxa histórica de 10 a 15% para ≤ 5%.

A meta da terapia na LMC é vista diferentemente no contexto da pesquisa *versus* prática-padrão. Na prática atual, a cura funcional, definida como sobrevida do paciente com LMC semelhante à sobrevida de indivíduos normais, constitui a meta atual do tratamento. Hoje, a LMC é considerada uma doença indolente que, mediante terapia apropriada com TKI, adesão do paciente ao tratamento, monitoramento cuidadoso e mudança precoce para outros TKIs, quando indicado, pode estar associada a uma sobrevida quase normal. Por conseguinte, na prática-padrão, a obtenção e a manutenção de uma resposta citogenética completa constituem as metas do tratamento, visto que a resposta citogenética completa é o único fator relacionado com o tratamento que está associado a um prolongamento da sobrevida. A falta de obtenção de uma resposta molecular significativa (que protege contra eventos; associada a uma sobrevida mais longa livre de eventos) ou de transcrições de *BCR-ABL1* negativas (que oferecem o potencial de interrupção do TKI em estudos investigacionais) não deve ser considerada como indicação para modificar a terapia com TKI ou considerar um TCTA. Uma regra prática geral consiste em manter o TKI específico escolhido na dose mais tolerável não associada a efeitos colaterais de grau 3 a 4 ou a efeitos colaterais crônicos incômodos, durante o maior tempo possível, até a ocorrência de recidiva citogenética ou persistência de efeitos colaterais inaceitáveis. Esses dois fatores (i.e., recidiva citogenética e efeitos colaterais intoleráveis, conforme julgado pelo paciente e pelo médico) são os indicadores de "fracasso" da terapia com determinado TKI. Devido à prevalência crescente de LMC (custo da terapia com TKI) e às baixas taxas emergentes a longo prazo de efeitos tóxicos orgânicos significativos, a meta da terapia na LMC no ambiente de pesquisa consiste em obter a erradicação da doença (cura molecular) que seja prolongada e durável, com recuperação da hematopoiese não clonal não neoplásica sem terapia com TKI. A primeira etapa para atingir essa meta consiste em obter as maiores taxas de transcrições de *BCR-ABL1* indetectáveis durante pelo menos dois anos ou mais.

As recomendações fornecidas pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e pela European LeukemiaNet (ELN) discutem os ambientes de resposta ótima/esperada, subótima/de alerta e ausente em diferentes momentos da duração do tratamento com TKI. Infelizmente, podem ter sido interpretadas incorretamente na prática atual, visto que os oncologistas com frequência declaram que a meta do tratamento consiste em obter uma resposta molecular significativa e a erradicação da doença. De maneira significativa, uma proporção substancial de oncologistas considera uma mudança da terapia com TKI no paciente com resposta citogenética completa se for observada uma "perda de resposta molecular significativa" (aumento das transcrições de *BCR-ABL1* [IS] de < 0,1% para > 0,1%). Essa percepção pode ser o resultado de uma confusão relativa às diretrizes da NCCN e da ELN, que têm sido atualizadas com frequência como resultado dos dados mais aprimorados e que apresentam múltiplas considerações de parâmetros de avaliação do tratamento. Embora esses parâmetros de avaliação tenham sido sugeridos por essas recomendações como possíveis critérios de fracasso, é importante ressaltar que nenhum estudo randomizado demonstrou, até o momento, que uma mudança do tratamento com TKI em pacientes com resposta citogenética completa, devido a uma perda da resposta molecular significativa, *versus* mudança por ocasião da recidiva citogenética tenha produzido uma melhora da sobrevida. Isso é provável devido à elevada eficácia da terapia de recuperação com TKI por ocasião da recidiva citogenética.

Em geral, os efeitos colaterais dos TKIs são leves a moderados, embora, com tratamento a longo prazo, possam afetar a qualidade de vida do paciente. Ocorrem efeitos colaterais graves em menos de 5 a 10% dos pacientes. Com a terapia com imatinibe, os efeitos colaterais leves a moderados comuns incluem retenção de líquido, ganho de peso, náusea, diarreia, exantema cutâneo, edema periorbitário, dores ósseas ou musculares, fadiga e outros efeitos colaterais (taxas de 10-20%). Em geral, os TKIs de segunda geração estão associados a taxas mais baixas desses eventos adversos incômodos. Todavia, o dasatinibe está associado a taxas mais altas de mielossupressão (20-30%), em particular trombocitopenia, e a derrames pleurais (10-25%) ou pericárdicos (≤ 5%). O nilotinibe está associado a taxas mais altas de hiperglicemia (10-20%), prurido, exantema cutâneo e cefaleias. O nilotinibe também está associado a eventos raros de pancreatite (< 5%). O bosutinibe está associado a taxas mais elevadas de complicações gastrintestinais precoces e autolimitadas, como diarreia (50-70%). O ponatinibe está associado a maiores taxas de exantema cutâneo (10-15%), pancreatite (5%), elevações da amilase/lipase (10%) e eventos vasospásticos/vasoclusivos (10-20%). O nilotinibe e o dasatinibe podem causar prolongamento do intervalo QTc; por conseguinte, devem ser avaliados cautelosamente em pacientes com prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (> 470-480 ms), e os fármacos administrados para outras condições clínicas devem ter efeito relativamente menor ou não ter qualquer efeito sobre o QTc. Esses efeitos colaterais com frequência podem ser dependentes da dose e, em geral, são reversíveis com a interrupção do tratamento e a redução da dose. A redução da dose pode ser individualizada. Entretanto, as menores doses efetivas estimadas de TKIs (a partir de diferentes estudos e práticas de tratamento) são as seguintes: imatinibe, 300 mg ao dia; nilotinibe, 200 mg duas vezes ao dia; dasatinibe, 20 mg ao dia; bosutinibe, 300 mg ao dia, e ponatinibe, 15 mg ao dia.

No acompanhamento a longo prazo, estão surgindo toxicidades graves raras, porém clinicamente importantes. A disfunção renal e a insuficiência renal (elevações da creatinina de > 2-3 mg/dL) são observadas em 2 a 3% dos pacientes e revertem com a interrupção do TKI e o uso empírico de outros TKIs. Foi relatada a ocorrência de hipertensão pulmonar com o dasatinibe (< 1-2%), e sua presença deve ser considerada em um paciente com dispneia e radiografia de tórax normal (ecocardiograma com ênfase na medição da pressão arterial pulmonar). Isso pode ser reversível com a interrupção do dasatinibe e, em certas ocasiões, o uso de citrato de sildenafila. A hipertensão sistêmica tem sido observada com mais frequência na terapia com ponatinibe, bem como com outros TKIs. A hiperglicemia e o diabetes melito foram observados mais frequentemente com o nilotinibe. Por fim, foram relatadas taxas baixas, porém significativas, de eventos vasoclusivos e vasospásticos de vasos de pequeno e médio calibre com o nilotinibe e o ponatinibe; esses eventos devem ser considerados possivelmente relacionados com os TKIs e representam uma indicação para interromper ou reduzir a dose do TKI. Esses eventos incluem angina, doença das artérias coronárias, infarto do miocárdio, doença oclusiva arterial periférica, ataques isquêmicos transitórios, acidentes vasculares encefálicos, fenômeno de Raynaud e aterosclerose acelerada. Embora esses eventos sejam incomuns (< 5%), eles são clinicamente significativos para o prognóstico a longo prazo do paciente e ocorrem em taxas significativamente mais altas do que na população geral (com frequência de 5-20 vezes).

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ALOGÊNICO

O TCTA, uma modalidade curativa na LMC, está associado a uma taxa de sobrevida a longo prazo de 40 a 60% quando realizado na fase crônica. Está associado a taxas de mortalidade precoce (1 ano) de 5 a 30%. Embora se tenha relatado uma taxa de sobrevida de 5 a 10 anos de cerca de 50 a 60% (considerada como taxa de cura), cerca de 10 a 15% dos pacientes morrem no decorrer de 1 a 2 décadas em consequência de complicações em longo prazo decorrentes do transplante (e não da recidiva da LMC). Esses casos estão relacionados com doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) crônica, disfunção orgânica, desenvolvimento de segundos cânceres e razões de chance de mortalidade superiores àquelas da população normal. Outras morbidades significativas incluem infertilidade, complicações imunomediadas crônicas, cataratas, necrose do quadril e outras morbidades que afetam a qualidade de vida. A cura e as taxas de mortalidade precoce na fase crônica da LMC também estão associadas a diversos fatores: idade do paciente, duração da fase crônica, doador aparentado ou não aparentado, grau de compatibilidade, esquema preparatório e outros fatores. Na fase acelerada da LMC, as taxas de cura com TCTA são de 20 a 40%, dependendo da definição da aceleração. Pacientes com evolução clonal como único critério apresentam taxas de cura de até 40 a 50%. Os pacientes submetidos a TCTA na segunda fase crônica apresentam taxas de cura de 40 a 50%. As taxas de cura com TCTA na fase blástica da LMC são de ≤ 15%. Atualmente, são implementadas estratégias de pós TCTA na presença de recidiva molecular ou citogenética ou na recidiva hematológica/transformação. Incluem o uso de TKIs para prevenção ou tratamento da recidiva, infusões de linfócitos de doador e segundo TCTA, entre outras estratégias. Os TKIs parecem ser muito bem-sucedidos na reindução de remissões citogenéticas/moleculares no contexto da recidiva citogenética ou molecular após TCTA.

Escolha e momento de realização do transplante de células-tronco alogênico O TCTA era considerado o tratamento de primeira linha da LMC antes de 2000. As experiências positivas crescentes com os TKIs relegaram seu uso após a ocorrência de fracasso dos TKIs de primeira linha. Uma questão importante é o momento ideal e a sequência de TKIs e TCTA (se o TCTA deve ser usado como terapia de segunda ou de terceira linha). Entre pacientes que apresentam fase blástica ou que evoluem para essa fase, devem ser usadas combinações de quimioterapia e TKIs para induzir remissão, seguidas de TCTA o mais cedo possível. O mesmo se aplica a pacientes que evoluem da fase crônica para a fase acelerada. Pacientes com LMC em fase acelerada *de novo* podem responder à terapia com TKI a longo prazo (taxa de sobrevida de oito anos estimada de 75%); o momento de realização do TCTA irá depender da resposta ideal ao TKI (obtenção de uma resposta citogenética completa). Entre pacientes que sofrem recidiva na fase crônica, a sequência de tratamento depende de vários fatores: (1) idade do paciente e disponibilidade de doadores apropriados; (2) risco de TCTA; (3) presença ou ausência de evolução clonal e mutações; (4) história pregressa do paciente e comorbidades, e (5) preferências do paciente e do médico **(Quadro 133.3)**. Os pacientes com mutações de T315I em recidiva devem ser tratados com ponatinibe e considerados para TCTA (devido ao curto acompanhamento com ponatinibe). Os pacientes que apresentam mutações envolvendo Y253H, E255K/V e F359V/C/I respondem de modo mais satisfatório ao dasatinibe ou bosutinibe. Aqueles com mutações que envolvem V299L, T315A e F317L/F/I/C respondem melhor ao nilotinibe. As comorbidades como diabetes melito, hipertensão, hipertensão pulmonar, doença pulmonar crônica, condições cardíacas e pancreatite podem influenciar a escolha de determinado TKI ou sua contraindicação. Os pacientes com evolução clonal, mutações desfavoráveis ou ausência de resposta citogenética significativa/completa dentro de 1 ano de terapia de recuperação com TKI apresentam remissões de curta duração e devem ser considerados para TCTA como conduta mais urgente no contexto da recuperação. Pacientes sem evolução clonal e sem mutações que sofrem recidiva e que alcançam uma resposta citogenética completa com terapia de recuperação com TKI apresentam remissões completas de longa duração e podem adiar a opção de TCTA como terapia de terceira linha. Por fim, pacientes idosos (65-70 anos ou mais) e aqueles com alto risco de mortalidade por TCTA podem desistir dessa opção curativa durante vários anos de controle da doença na fase crônica com ou sem resposta citogenética **(Quadro 133.3)**. Historicamente, antes da disponibilidade dos TKIs, os pacientes sem resposta citogenética ao interferon α ou hidroxiureia tinham uma expectativa de sobrevida mediana curta (2-3 anos) com rápida transformação esperada da doença. A crescente experiência com TKIs sugere uma evolução diferente, em que os pacientes podem permanecer na fase crônica com tratamento à base de TKI (combinações incluindo hidroxiureia, citarabina, decitabina e outros agentes), com ou sem resposta citogenética, durante muitos anos. O **Quadro 133.3** fornece um resumo das diretrizes gerais para a escolha de TKIs *versus* TCTA.

QUADRO 133.3 **SUGESTÕES GERAIS SOBRE O USO DE INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE (TKIs) E TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ALOGÊNICO NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA (LMC)**

Fase da LMC	Uso de TKI	Consideração para TCTA
Fase acelerada ou blástica	Terapia provisória para obter uma carga mínima da LMC	O mais rápido possível (exceção: fase acelerada *de novo*)
Ausência de resposta do imatinibe na fase crônica; mutação de T315I	Ponatinibe para obter uma carga mínima da LMC	Depende dos resultados do acompanhamento mais prolongado da eficácia do ponatinibe
Ausência de resposta ao imatinibe na fase crônica; ausência de evolução clonal, ausência de mutações, boa resposta inicial	Inibidores da quinase de segunda linha a longo prazo	Terceira linha após ausência de resposta a TKI de segunda linha
Ausência de resposta ao imatinibe na fase crônica; evolução clonal ou mutações ou ausência de resposta citogenética ao TKI de segunda linha	Terapia provisória para obter uma carga mínima da LMC	Segunda linha
Pacientes idosos (≥ 65-70 anos) após ausência de resposta ao imatinibe na fase crônica	TKIs de recuperação como terapia mais prolongada	Pode abdicar do TCTA a favor de uma boa qualidade de vida e sobrevida na fase crônica

Nota: Mutações envolvendo Y253H, E255K/V ou F359V/C/I: preferir o uso do dasatinibe ou bosutinibe. Mutações envolvendo V299L, T315A ou F317L/F/I/C: preferir o uso do nilotinibe.

MONITORAÇÃO DA TERAPIA NA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

A obtenção de uma resposta citogenética completa dentro de 12 meses de tratamento com imatinibe e sua persistência, que constituem o único fator prognóstico consistente associado à sobrevida, são atualmente o principal parâmetro de avaliação terapêutica na LMC. A incapacidade de obter uma resposta citogenética completa no decorrer de 12 meses ou a ocorrência de recidiva citogenética ou hematológica posterior são consideradas como ausência de resposta ao tratamento e indicação para modificar a terapia. Como a terapia de recuperação com outros TKIs restabelece um prognóstico satisfatório, é importante garantir a adesão do paciente ao tratamento continuado com TKI e mudar a terapia ao primeiro sinal de recidiva citogenética. Os pacientes com terapia de primeira linha com imatinibe devem ser rigorosamente monitorados até a documentação de uma resposta citogenética completa, quando então podem ser monitorados a cada seis meses com FISH e PCR no sangue periférico (para verificar a concordância dos resultados) ou com mais frequência se houver qualquer preocupação acerca de alterações nas transcrições do *BCR-ABL1* (p. ex., a cada três meses). A monitoração por meio de estudos moleculares só é razoável em pacientes com resposta molecular significativa. A recidiva citogenética com imatinibe constitui uma indicação de fracasso do tratamento e necessidade de modificar a terapia com TKI. A análise das mutações nesse caso ajuda na seleção do próximo TKI e identifica as mutações em 30 a 50% dos pacientes. A análise de mutações em pacientes com resposta citogenética completa (nos quais pode haver uma preocupação de transcrições crescentes de *BCR-ABL1*) identifica a presença de mutações em ≤ 5% e, portanto, não está indicada. Uma resposta mais precoce tem sido identificada como fator prognóstico de resultado a longo prazo, incluindo obtenção de uma resposta citogenética parcial (transcrições de *BCR-ABL1* ≤ 10%) dentro de 3 a 6 meses de tratamento. A incapacidade de obter uma resposta ao tratamento com imatinibe tem sido associada a um agravamento significativo da sobrevida em alguns estudos (em particular quando TKIs de segunda geração não estavam prontamente disponíveis para terapia de recuperação), mas não em outros (quando esses fármacos estavam disponíveis).

O uso de TKIs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe) como terapia de primeira linha modificou ligeiramente a abordagem de monitoração. A expectativa é a de que o paciente obtenha uma resposta citogenética completa no decorrer de 3 a 6 meses de terapia. A incapacidade de obter essa resposta está associada a um agravamento da sobrevida livre de eventos, taxas de transformação e sobrevida. Entretanto, a sobrevida estimada de 3 a 5 anos nesses pacientes ainda está elevada, em torno de 80 a 90%, o que é melhor do que o esperado se esses pacientes fossem submetidos a TCTA nessa época. Por conseguinte, essa resposta adversa à terapia é considerada como sinal de alerta, porém não se sabe se a mudança de terapia para outros TKIs nessa ocasião irá melhorar os resultados a longo prazo.

TRATAMENTO DAS FASES ACELERADA E BLÁSTICA

Os pacientes com LMC na fase acerada ou blástica podem receber tratamento com TKIs, de preferência TKIs de segunda ou de terceira geração (dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe), isoladamente ou em combinação com quimioterapia, a fim de reduzir volume tumoral da LMC, antes da realização de TCTA. As taxas de resposta com um único TKI variam de 30 a 50% na fase acelerada e de 20 a 30% na fase blástica. As respostas citogenéticas, em particular as respostas completas, são incomuns (10-30%) e transitórias na fase blástica. Existem estudos em andamento sobre os TKIs em associação com quimioterapia; a experiência geral sugere que as estratégias de combinação de TKIs e quimioterapia aumentam as taxas de resposta e sua durabilidade e aumentam o tempo de sobrevida. Na fase blástica linfoide da LMC, a combinação de quimioterapia anti-LLA com TKIs resulta em taxas de resposta completa de 60 a 70% e tempo de sobrevida mediano de 2 a 3 anos (em comparação com taxas de resposta históricas de 40 a 50% e sobrevida mediana de 12 a 18 meses). Isso permite que muitos pacientes sejam submetidos a TCTA em um estado de volume tumoral mínima de LMC ou na fase crônica secundária, que estão associadas a taxas mais elevadas de cura. Na fase blástica não linfoide da LMC, a quimioterapia anti-LMA com TKIs resulta em taxas de remissão completa (RC) de 30 a 50% e sobrevida mediana de 9 a 12 meses (em comparação com taxas de resposta históricas de 20 a 30% e sobrevida mediana de 3 a 5 meses). Na fase acelerada, a resposta a um único TKI é significativa em condições nas quais se consideram critérios de fase acelerada "mais leves" (p. ex., evolução clonal isolada, trombocitose isolada, esplenomegalia significativa ou resistência à hidroxiureia, porém sem evidência de altas porcentagens de blastos e basófilos). Na fase acelerada, as combinações em geral incluem TKIs com quimioterapia de baixa intensidade, como citarabina em baixas doses, idarrubicina em baixas doses, decitabina, interferon α, hidroxiureia ou outros agentes.

OUTROS TRATAMENTOS E CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS ESPECIAIS

Interferon α O interferon α era o padrão de tratamento antes de 2000. Atualmente, seu uso é considerado em associação com TKIs (uma abordagem em investigação), algumas vezes após a ausência de resposta da LMC aos TKIs, ocasionalmente em pacientes durante a gravidez ou como parte de estratégias investigacionais com TKIs para erradicar a doença molecular residual.

Agentes quimioterápicos A hidroxiureia e o bussulfano eram os agentes quimioterápicos comumente usados no passado. A hidroxiureia continua sendo um agente seguro e efetivo (em doses diárias de 0,5-10 g) para reduzir volume tumoral inicial da LMC, como medida temporária entre terapias definitivas ou em associação com TKIs para sustentar uma resposta hematológica ou citogenética completa. O bussulfano com frequência é usado em esquemas preparatórios para TCTA. Devido a seus efeitos colaterais (mielossupressão tardia, doença semelhante à doença de Addison, fibrose pulmonar e cardíaca, mielofibrose), o bussulfano é hoje apenas raramente usado no manejo crônico da LMC. A citarabina em baixa dose, a decitabina, as antraciclinas, a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina, o tiotepa, a anagrelida e outros agentes são úteis em diferentes contextos da LMC para controlar a carga da doença.

Outros tratamentos A esplenectomia é, em certas ocasiões, considerada para alívio dos sintomas de esplenomegalia maciça e/ou hiperesplenismo. A irradiação esplênica raramente é usada ou nunca é realizada, devido a aderências pós-irradiação e complicações. A leucoférese raramente é usada em pacientes que apresentam leucocitose extrema e complicações leucostáticas. Doses únicas de citarabina em alta dose ou altas doses de hidroxiureia, com manejo da lise tumoral, também podem ser efetivas e menos incômodas.

Considerações especiais As mulheres com LMC que engravidam devem interromper imediatamente a terapia com TKI. Entre 125 recém-nascidos de mulheres com LMC que interromperam o tratamento com TKI tão logo foi diagnosticada a gravidez, 3 nasceram com malformações oculares, esqueléticas e renais, sugerindo uma teratogenicidade incomum do imatinibe. Existem poucos dados ou nenhum com outros TKIs. O controle da LMC durante a gravidez pode ser feito com leucoaférese para a leucocitose sintomática grave no primeiro trimestre e, subsequentemente, com hidroxiureia até o parto. Existem relatos de casos de gestações e partos bem-sucedidos de recém-nascidos normais com terapia com interferon α e estudos de registro de sua segurança na trombocitose essencial, porém o interferon α pode ser antiangiogênico e pode aumentar o risco de aborto espontâneo.

Os pacientes tratados com TKI podem desenvolver anormalidades cromossômicas nas células Ph-negativas. Essas anormalidades podem envolver perda do cromossomo Y, trissomia do 8, 20q–, anormalidades dos cromossomos 5 ou 7 e outras anormalidades. A maioria dessas anormalidades desaparece de modo espontâneo com acompanhamento e pode indicar a instabilidade genética das células-tronco hematopoiéticas que predispõe o paciente a desenvolver inicialmente LMC. Raramente, as anormalidades que envolvem os cromossomos 5 ou 7 podem ser verdadeiramente clonais e evoluir para a síndrome mielodisplásica ou a leucemia mieloide aguda. Acredita-se que isso faça parte da evolução natural de pacientes nos quais a LMC foi suprimida e que vivem por um tempo suficiente para desenvolver outras neoplasias malignas hematológicas.

ASPECTOS GLOBAIS DA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

Os exames físicos e os exames de sangue de rotina nos EUA e em países desenvolvidos resultam na detecção precoce da LMC na maioria dos pacientes. Cerca de 50 a 70% dos pacientes com LMC são diagnosticados de modo casual, e a LMC de alto risco, conforme definido por modelos prognósticos (p. ex., grupos de risco de Sokal), é encontrada em apenas 10 a 20% dos pacientes. Essa situação não é observada nos países emergentes (p. ex., Índia, China, países da África e Oriente Médio), em que os pacientes são diagnosticados, em sua maioria, após avaliação para sintomas e podem apresentar uma alta carga tumoral, como esplenomegalia maciça, e fase avançada da LMC (LMC de alto risco documentada em 30-50% dos casos). Por conseguinte, o prognóstico desses pacientes tratados com TKI pode ser mais grave do que a experiência publicada.

O elevado custo dos tratamentos com TKI (custo anual de 90.000-140.000 dólares nos EUA; custo menor, porém variável, no resto do mundo) dificulta a acessibilidade geral a esses tratamentos. Embora o uso do tratamento com TKI seja alto nas nações onde o custo da terapia não representa um problema (p. ex., Suécia, União Europeia), pode ser menor em outros países, mesmo em países avançados como os EUA, onde despesas extras podem ser proibitivas para um subgrupo de pacientes (talvez 10-20%). Com base nas vendas do imatinibe no mundo inteiro e na distribuição gratuita de fármacos, estima-se que menos de 30% dos pacientes recebam tratamento consistente com imatinibe (ou outros TKIs). Embora a sobrevida estimada de 10 anos na LMC seja de 85% em estudos de uma única instituição (p. ex., M.D. Anderson Cancer Center), em estudos nacionais de países com acessibilidade aos TKIs (Suécia) **(Figs. 133.2 e 133.3)** ou em estudos patrocinados por companhias (em que todos os pacientes têm acesso aos TKIs durante todo o seu tratamento), a sobrevida estimada de 10 anos no mundo inteiro, mesmo 12 anos após a introdução da terapia com TKI, provavelmente não alcança 50%. Os dados dos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) dos EUA relatam uma taxa de sobrevida de cinco anos estimada de 60% com o advento dos TKIs.

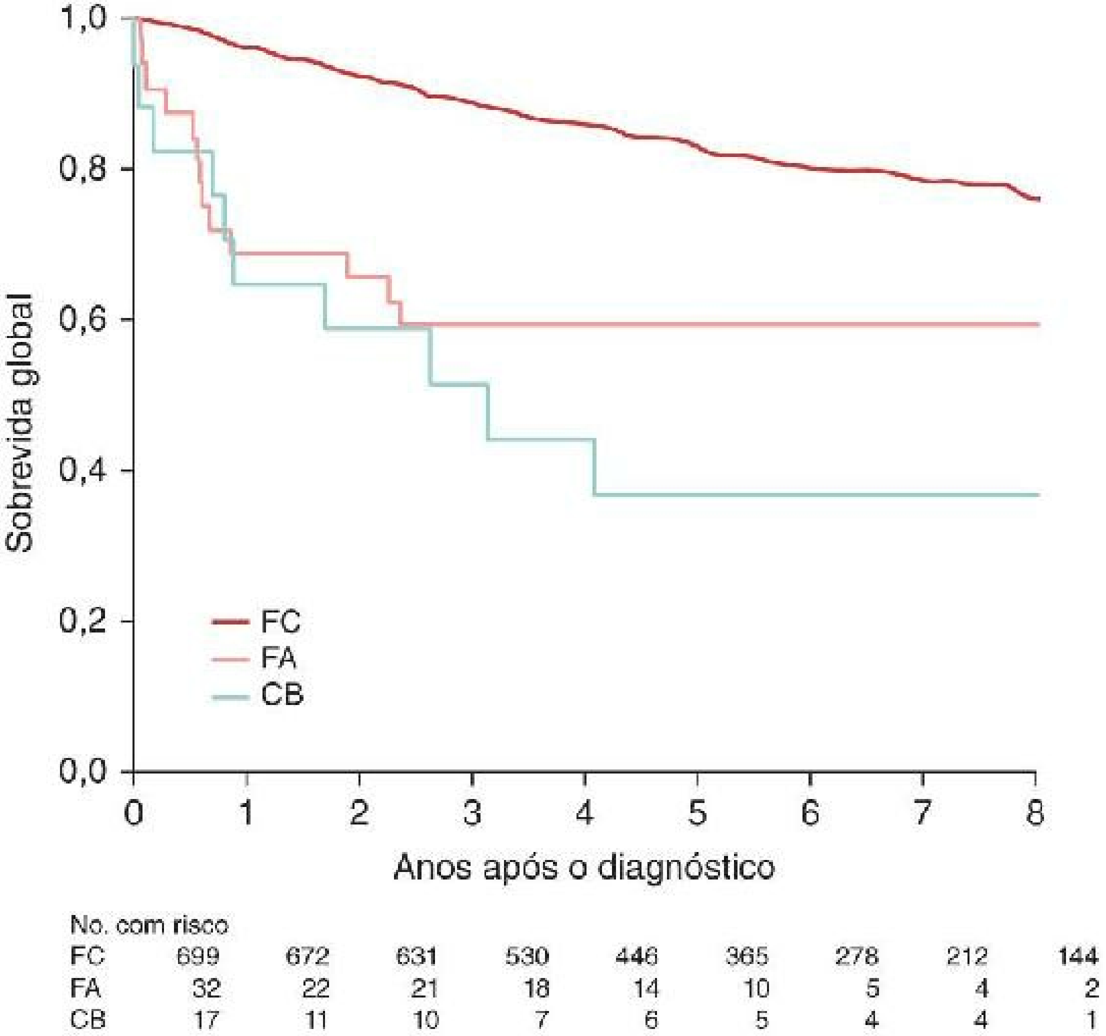

No. com risco									
FC	699	672	631	530	446	365	278	212	144
FA	32	22	21	18	14	10	5	4	2
CB	17	11	10	7	6	5	4	4	1

FIGURA 133.3 **Sobrevida na fase crônica (FC), na fase acelerada (FA) e na crise blástica (CB) da leucemia mielocítica crônica (LMC) no estudo de registro nacional da Suécia com base populacional.** Os casos de fase acelerada e fase blástica são apresentações *de novo*. O resultado favorável na fase blástica *de novo* pode ser devido ao uso de 20% ou mais de blastos para definir essa fase. *(Com autorização do Dr. Martin Hoglund, Swedish CML Registry, 2013.)*

O elevado custo atual dos tratamentos com TKIs exige duas outras considerações. A primeira trata das vias e das diretrizes de tratamento nos países onde os TKIs podem não ser acessíveis aos pacientes ou ao sistema de cuidados de saúde. Nessas condições, existem tendências a defender o TCTA de primeira linha (com custo de 30.000-50.000 dólares), a despeito da mortalidade e da morbidade associadas. A segunda consideração é a escolha da terapia de primeira linha com TKIs com a disponibilidade do imatinibe em forma genérica (espera-se com um preço anual muito mais baixo, como, por exemplo, 2.000-10.000 dólares). Isso irá depender dos dados crescentes obtidos em estudos randomizados de TKIs de segunda geração *versus* imatinibe em relação a parâmetros finais importantes de resultados a longo prazo, em particular sobrevida, mas também sobrevida livre de eventos e de transformação.

134

Neoplasias das células linfoides

Dan L. Longo

As neoplasias de células linfoides incluem desde as mais indolentes até as mais agressivas neoplasias malignas humanas. Originam-se de células do sistema imune em diferentes estágios de diferenciação, resultando em uma ampla variedade de achados morfológicos, imunológicos e clínicos. Novas evidências sobre o sistema imune normal permitiram uma melhor compreensão destes distúrbios algumas vezes confusos.

Algumas neoplasias malignas de células linfoides quase sempre se apresentam na forma de leucemia (i.e., acometimento primário da medula óssea e do sangue), enquanto outras em geral ocorrem como linfomas (i.e., tumores sólidos do sistema imune). Entretanto, outras neoplasias malignas de células linfoides podem se manifestar como leucemia ou como linfoma. Além disso, o padrão clínico pode mudar durante a evolução da doença. Essa mudança é observada com mais frequência em um paciente que parece ter um linfoma e, a seguir, apresenta as manifestações de leucemia durante a evolução da doença.

BIOLOGIA DAS NEOPLASIAS LINFOIDES: CONCEITOS DA CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS LINFOIDES PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

A classificação dos cânceres linfoides evoluiu constantemente durante o século XX. A distinção entre leucemia e linfoma foi estabelecida desde o início, e criaram-se sistemas separados de classificação para cada um deles. A princípio, as leucemias foram divididas nos subtipos agudo e crônico com base na sobrevida média dos pacientes. As leucemias crônicas foram facilmente subdivididas em leucemias de origem linfoide ou mieloide, de acordo com as características morfológicas. Entretanto, tornou-se evidente a existência de um espectro de doenças antigamente consideradas como *leucemia linfocítica crônica* **(Quadro 134.1)**. As leucemias agudas em geral eram processos malignos de células blásticas com poucas características que as identificassem. Quando corantes citoquímicos se tornaram disponíveis, foi possível dividi-las objetivamente em neoplasias mieloides e leucemias agudas de células linfoides. As leucemias agudas de células linfoides foram subdivididas pelo grupo franco-americano-britânico (FAB) com base nas suas características morfológicas **(Quadro 134.2)**. Utilizando o sistema FAB de classificação, as neoplasias linfoides com blastos pequenos e uniformes (p. ex., leucemia linfoblástica aguda típica da infância) foram denominadas L1, enquanto as neoplasias linfoides com células maiores e de tamanho mais variável foram designadas como L2, e as neoplasias linfoides de células uniformes com citoplasma basofílico e, algumas vezes, vacuolizado receberam a designação de L3 (p. ex., células típicas do linfoma de Burkitt). As leucemias agudas de células linfoides também foram subdivididas com base na presença de anormalidades imunológicas (i.e., célula T *versus* célula B) e citogenéticas **(Quadro 134.2)**. Os principais subgrupos citogenéticos consistem em t(9;22) (p. ex., leucemia linfocítica aguda positiva para o cromossomo Filadélfia) e t(8;14), encontrado na leucemia L3 ou de Burkitt.

QUADRO 134.1 DISTÚRBIOS LINFOIDES QUE PODEM SE MANIFESTAR COMO “LEUCEMIA CRÔNICA” E SER CONFUNDIDOS COM LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA DE CÉLULAS B TÍPICA

Linfoma folicular
Linfoma da zona marginal esplênico
Linfoma nodal da zona marginal
Linfoma de células do manto
Leucemia de células pilosas
Leucemia prolinfocítica (células B ou T)
Linfoma linfoplasmacítico
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T do adulto indolente

QUADRO 134.2 CLASSIFICAÇÃO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

Subtipo imunológico	% de casos	Subtipo FAB	Anormalidades citogenéticas
LLA de células pré-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
LLA de células T	20	L1, L2	14q11 ou 7q34
LLA de células B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Abreviação: FAB, Classificação franco-americano-britânica.

Os linfomas não Hodgkin foram separados do linfoma de Hodgkin com a identificação das células de Sternberg-Reed no início do século XX. A classificação histológica dos linfomas não Hodgkin tem sido uma das questões mais controversas em oncologia. Sistemas morfológicos imperfeitos foram suplantados por sistemas imunológicos imperfeitos, e uma reprodutibilidade fraca do diagnóstico tem prejudicado o progresso. Em 1999, a classificação das neoplasias linfoides pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foi concebida por meio de um consenso entre líderes internacionais em hematopatologia e oncologia clínica. A classificação da OMS leva em consideração as informações morfológicas, clínicas, imunológicas e genéticas e procura dividir os linfomas não Hodgkin e outras neoplasias linfoides em entidades clínicas/patológicas que têm relevância clínica e terapêutica. Esse sistema, que é apresentado no **Quadro 134.3**, é clinicamente relevante e possui maior grau de acurácia diagnóstica do que aqueles utilizados anteriormente. As possibilidades de subdividir as neoplasias linfoides são extensas. Entretanto, o Quadro 134.3 apresenta em negrito os tumores que ocorrem em pelo menos 1% dos pacientes. Os subtipos específicos de linfomas são considerados adiante com mais detalhes.

QUADRO 134.3 CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFOIDES SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Célula B	Célula T	Linfoma de Hodgkin
Neoplasia de células B precursoras	Neoplasia de células T precursoras	Nodular, com predomínio de linfócitos
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B), inclui subtipos com anormalidades recorrentes	**Linfoma/leucemia linfocítica de precursores T (leucemia linfocítica aguda de precursores de células T)**	Linfoma de Hodgkin
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Neoplasias de células T maduras (periféricas)	Linfoma de Hodgkin clássico
Leucemia linfocítica de células B crônica/linfoma de pequenos linfócitos	Leucemia prolinfocítica de células T	Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular
Leucemia prolinfocítica de célula B	Leucemia linfocítica de células T granulares	Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos
Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström)	Leucemia agressiva de células NK	Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista
Linfoma da zona marginal esplênico (± linfócitos vilosos)	Linfoma/leucemia de células T do adulto (HTLV-1+)	Linfoma de Hodgkin clássico com depleção de linfócitos
Leucemia de células pilosas	Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal	
Mieloma/plasmocitoma	Linfoma de células T do tipo enteropatia	
Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo MALT	Linfoma de células T γδ hepatoesplênico	
Linfoma de células do manto	Linfoma subcutâneo de células T, do tipo paniculite	
Linfoma folicular	Micose fungoide/síndrome de Sézary	
Linfoma B nodal de zona marginal (± células B monocitoides)	Linfoma anaplásico de grandes células do tipo cutâneo primário	
Linfoma difuso de grandes células B (incluindo subtipos)	**Linfoma de células T periféricas, sem outra especificação (SOE)**	
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt	Linfoma de células T angioimunoblástico	

Linfoma mediastinal primário de grandes células B	**Linfoma anaplásico de grandes células, ALK+**
Linfoma plasmablástico	Linfoma de células T γδ cutâneo primário
Linfoma de efusão primário	
Linfoma de grandes células B que surge na doença de Castleman multicêntrica HHV-8+	
Linfoma de grandes células B intravascular	
Linfoma de grandes células B ALK+	

Nota: As neoplasias **em negrito** ocorrem em pelo menos 1% dos pacientes.
Abreviações: HHV, herpes-vírus humano, de *human herpesvirus*; HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas, de *human T-cell lymphotropic virus*; MALT, tecido linfoide associado à mucosa; NK, célula *natural killer*.
Fonte: Adaptado de SH Swerdlow et al.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. World Health Organization, 2008.

Os linfomas que ocorrem em menos de 1% dos pacientes com doenças linfoproliferativas são discutidos no Capítulo 135e, enquanto os linfomas associados à infecção pelo HIV são discutidos no Capítulo 226.

ASPECTOS GERAIS DAS NEOPLASIAS MALIGNAS LINFOIDES

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A **Figura 134.1** mostra a frequência relativa das várias neoplasias linfoides. A leucemia linfocítica crônica (LLC) constitui a forma mais prevalente de leucemia nos países ocidentais. Ocorre com mais frequência em indivíduos idosos e é extremamente rara em crianças. Em 2014, foram diagnosticados 15.720 casos novos nos EUA, mas, devido à prolongada sobrevida associada a esse distúrbio, a prevalência total muitas vezes é maior. A LLC é mais comum em homens que em mulheres, sendo também mais comum em indivíduos brancos que em negros. Trata-se de uma neoplasia maligna rara na Ásia. Os fatores etiológicos da LLC típica permanecem desconhecidos.

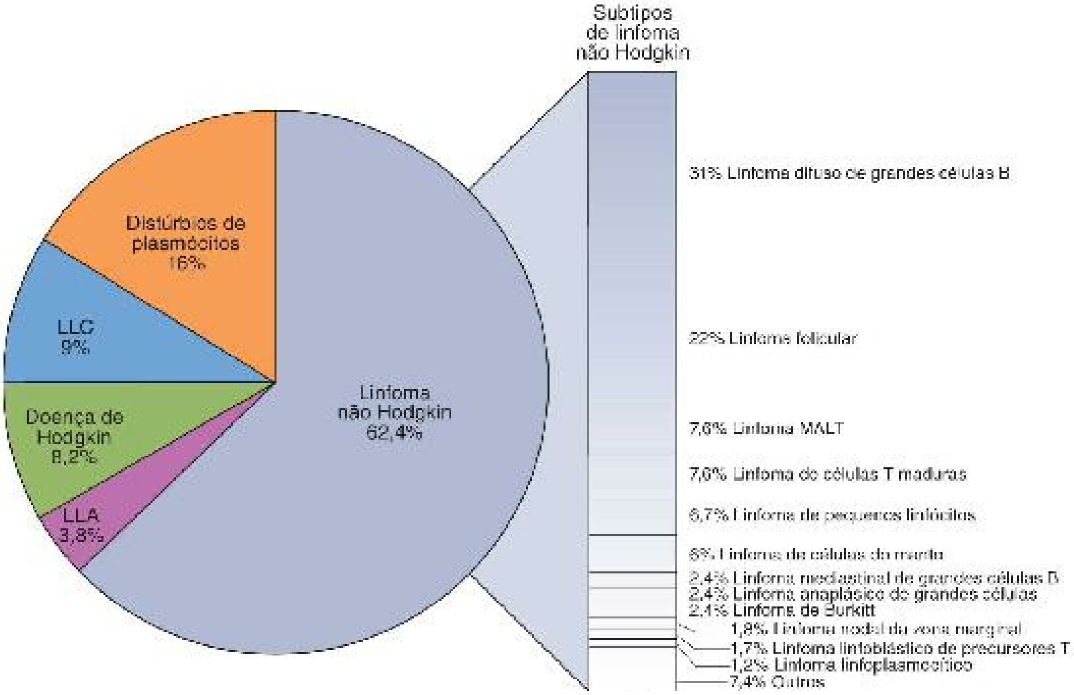

FIGURA 134.1 Frequência relativa das neoplasias linfoides. LLA, leucemia linfocítica aguda; LLC, leucemia linfocítica crônica; MALT, tecido linfoide associado à mucosa, de *mucosa-associated lymphoid tissue*.

Diferentemente da LLC, as leucemias linfocíticas agudas (LLAs) são predominantemente cânceres que acometem crianças e adultos jovens. A L3 ou leucemia de Burkitt, que ocorre em crianças de países em desenvolvimento, parece estar associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*) na lactância. Entretanto, a explicação para a etiologia de subtipos mais comuns de LLA é muito mais incerta. A LLA infantil ocorre com mais frequência em subgrupos de nível socioeconômico mais alto. As crianças com trissomia do 21 (síndrome de Down) apresentam maior risco de ter LLA infantil, bem como leucemia mielocítica aguda (LMA). A exposição à irradiação de alta energia no início da infância eleva o risco de desenvolvimento de LLA de células T.

A etiologia da LLA em adultos também é incerta. A LLA é incomum em adultos de meia-idade, porém sua incidência aumenta no idoso. Contudo, a LMA ainda é muito mais comum em pacientes de mais idade. Certas exposições ambientais, como determinadas exposições industriais e a substâncias químicas agrícolas, além do tabagismo, podem aumentar o risco de LLA no adulto. A LLA foi diagnosticada em 6.020 pessoas, e a LMA em 18.860 pessoas nos EUA em 2014.

A preponderância das evidências sugere que o linfoma de Hodgkin se origine das células B. A incidência desse linfoma parece ser bastante instável, com 9.190 novos casos diagnosticados em 2014 nos EUA. O linfoma de Hodgkin é mais comum nos indivíduos brancos que nos negros, sendo também mais comum no sexo masculino que no feminino. Observa-se uma distribuição etária bimodal por ocasião do diagnóstico, ocorrendo um pico de incidência em pacientes de 20 a 29 anos e outro entre 80 e 89 anos. Parte do pico na idade avançada pode ser atribuída à confusão entre entidades com aparência semelhante, como o linfoma anaplásico de grandes células e o linfoma de células B rico em células T. Os pacientes no grupo etário mais jovem diagnosticados nos EUA apresentam, em grande parte, o subtipo de esclerose nodular do linfoma de Hodgkin. Os indivíduos idosos, os pacientes infectados pelo HIV e indivíduos de países do Terceiro Mundo apresentam mais comumente o linfoma de Hodgkin de celularidade mista ou com depleção linfocítica. A infecção pelo HIV constitui um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma de Hodgkin. Além disso, sugeriu-se uma associação entre a infecção pelo EBV e o linfoma de Hodgkin. A proliferação monoclonal ou oligoclonal de células infectadas pelo EBV em 20 a 40% dos pacientes com linfoma de Hodgkin levou à hipótese de que esse vírus desempenha algum papel etiológico no linfoma de Hodgkin. Todavia, o assunto ainda não foi definitivamente resolvido.

Por motivos desconhecidos, os linfomas não Hodgkin nos EUA aumentaram de frequência na taxa de 4% por ano e, no mundo inteiro, tiveram um aumento de 2 a 8% por ano entre 1950 e o final da década de 1990. A taxa de aumento nos últimos anos parece estar diminuindo. Em 2014, foram diagnosticados nos EUA cerca de 70.800 casos novos de linfomas não Hodgkin e quase 360.000 no mundo inteiro. Esses linfomas são mais frequentes em idosos e acometem mais os homens. Os pacientes que apresentam imunodeficiência tanto primária quanto secundária têm predisposição a desenvolver linfomas não Hodgkin. Incluem pacientes com infecção pelo HIV, pacientes submetidos a transplante de órgãos e pacientes com imunodeficiências hereditárias, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide.

A incidência dos linfomas não Hodgkin e os padrões de expressão dos vários subtipos diferem geograficamente. Os linfomas de células T são mais comuns na Ásia que nos países ocidentais, enquanto certos subtipos de linfomas de células B, como o linfoma folicular, são mais comuns nos países ocidentais. Um subtipo específico de linfoma não Hodgkin, conhecido como linfoma nasal angiocêntrico de células T/*natural killer* (NK), exibe notável distribuição geográfica, sendo mais frequente no sul da Ásia e em partes da América Latina. Outro subtipo de linfoma não Hodgkin associado à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1 é observado particularmente no sul do Japão e no Caribe **(Cap. 225e)**.

Diversos fatores ambientais foram implicados no desenvolvimento dos linfomas não Hodgkin, como agentes infecciosos, exposições a substâncias químicas e tratamentos clínicos. Diversos estudos demonstraram uma associação entre a exposição a substâncias químicas para uso em agricultura e um aumento na incidência de linfoma não Hodgkin. Os pacientes tratados para o linfoma de Hodgkin podem desenvolver linfoma não Hodgkin; não se sabe ao certo se isso representa uma consequência do linfoma de Hodgkin ou de seu tratamento. Todavia, diversos linfomas não Hodgkin estão associados a agentes infecciosos **(Quadro 134.4)**. O HTLV-1 infecta as células T e leva diretamente ao desenvolvimento de linfoma de células T do adulto em uma pequena porcentagem de pacientes infectados. O risco cumulativo de desenvolvimento de linfoma durante a vida de um paciente infectado é de 2,5%. O vírus é transmitido por linfócitos infectados ingeridos por lactentes amamentados por mães infectadas, pelo sangue ou sexualmente. A idade mediana dos pacientes com linfoma de células T do adulto é de cerca de 56 anos, ressaltando a latência longa. O HTLV-1 também constitui a causa da paraparesia espástica tropical – um distúrbio neurológico que ocorre com frequência ligeiramente maior do que o linfoma e com latência mais curta, em geral sendo causado por vírus transmitido por transfusão **(Cap. 225e)**.

QUADRO 134.4 **AGENTES INFECCIOSOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS LINFOIDES**

Agente infeccioso	Neoplasia linfoide
Vírus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Linfoma pós-transplante de órgãos Linfoma difuso de grandes células B primário do SNC Linfoma de Hodgkin Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
HTLV-1	Leucemia/linfoma de células T do adulto
HIV	Linfoma difuso de grandes células B Linfoma de Burkitt
Vírus da hepatite C	Linfoma linfoplasmocítico
Helicobacter pylori	Linfoma MALT gástrico
Herpes-vírus humano 8	Linfoma de derrame primário Doença de Castleman multicêntrica

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas; MALT, tecido linfoide associado à mucosa; NK, célula *natural killer*.

O EBV está associado ao linfoma de Burkitt na África central e à ocorrência de linfomas não Hodgkin agressivos em pacientes imunossuprimidos nos países ocidentais. A maioria dos linfomas primários do sistema nervoso central (SNC) está associada ao EBV. A infecção pelo EBV está fortemente associada à ocorrência de linfomas de células T/NK extranodais do tipo nasal na Ásia e na América do Sul. A infecção pelo HIV predispõe ao desenvolvimento de linfoma não Hodgkin de células B agressivo. Isso pode decorrer da hiperexpressão da interleucina 6 pelos macrófagos infectados. A infecção do estômago pela bactéria *Helicobacter pylori* induz o desenvolvimento de linfomas MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástricos. Essa associação é corroborada pela observação de que pacientes tratados com antibióticos para erradicar o *H. pylori* exibem regressão do linfoma MALT. A bactéria não transforma os linfócitos para produzir o linfoma; na verdade, ocorre uma vigorosa resposta imune contra a bactéria, e a estimulação antigênica crônica leva ao desenvolvimento da neoplasia. Os linfomas MALT da pele podem estar relacionados com infecções por *Borrelia* sp., os dos olhos com infecções por *Chlamydophila psittaci,* e os do intestino delgado infecções por *Campylobacter jejuni.*

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C foi associada ao desenvolvimento de linfoma linfoplasmocítico. O herpes-vírus humano 8 está associado a linfoma de efusão primário em indivíduos infectados pelo HIV e na doença multicêntrica de Castleman, uma linfadenopatia difusa associada a sintomas sistêmicos de febre, mal-estar e perda ponderal.

Além dos agentes infecciosos, várias outras doenças ou diversos tipos de exposição podem predispor ao desenvolvimento de linfoma **(Quadro 134.5)**.

QUADRO 134.5 DOENÇAS OU EXPOSIÇÕES ASSOCIADAS A UM AUMENTO DO RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA MALIGNO

- Doença por imunodeficiência hereditária
- Síndrome de Klinefelter
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Síndrome de ataxia-telangiectasia
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Doença por imunodeficiência variável comum
- Doença por imunodeficiência adquirida
  - Imunossupressão iatrogênica
  - Infecção pelo HIV-1
  - Hipogamaglobulinemia adquirida
- Doença autoimune
  - Síndrome de Sjögren
  - Doença celíaca
  - Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico
- Exposições a substâncias químicas ou fármacos
  - Fenitoína
  - Dioxina, herbicidas fenoxi
  - Irradiação
  - Quimioterapia e radioterapia prévias

IMUNOLOGIA

Todas as células linfoides derivam de um progenitor hematopoiético comum que dá origem às linhagens linfoide, mieloide, eritroide, monocítica e megacariocítica. Por meio da ativação ordenada e sequencial de uma série de fatores de transcrição, a célula torna-se designada à linhagem linfoide e, em seguida, dá origem a células B e T. Cerca de 75% de todas as leucemias linfoides e 90% de todos os linfomas originam-se a partir de células B. Uma célula torna-se condicionada ao desenvolvimento de células B quando começa a sofrer rearranjo de seus genes de imunoglobulinas. A **Figura 134.2** mostra a sequência de alterações celulares, incluindo mudanças no fenótipo da superfície celular, que caracteriza o desenvolvimento normal das células T. Uma célula torna-se condicionada a sofrer diferenciação em célula T com sua migração para o timo e rearranjo dos genes dos receptores de antígenos da célula T. A **Figura 134.3** mostra a sequência dos eventos que caracterizam o desenvolvimento das células T.

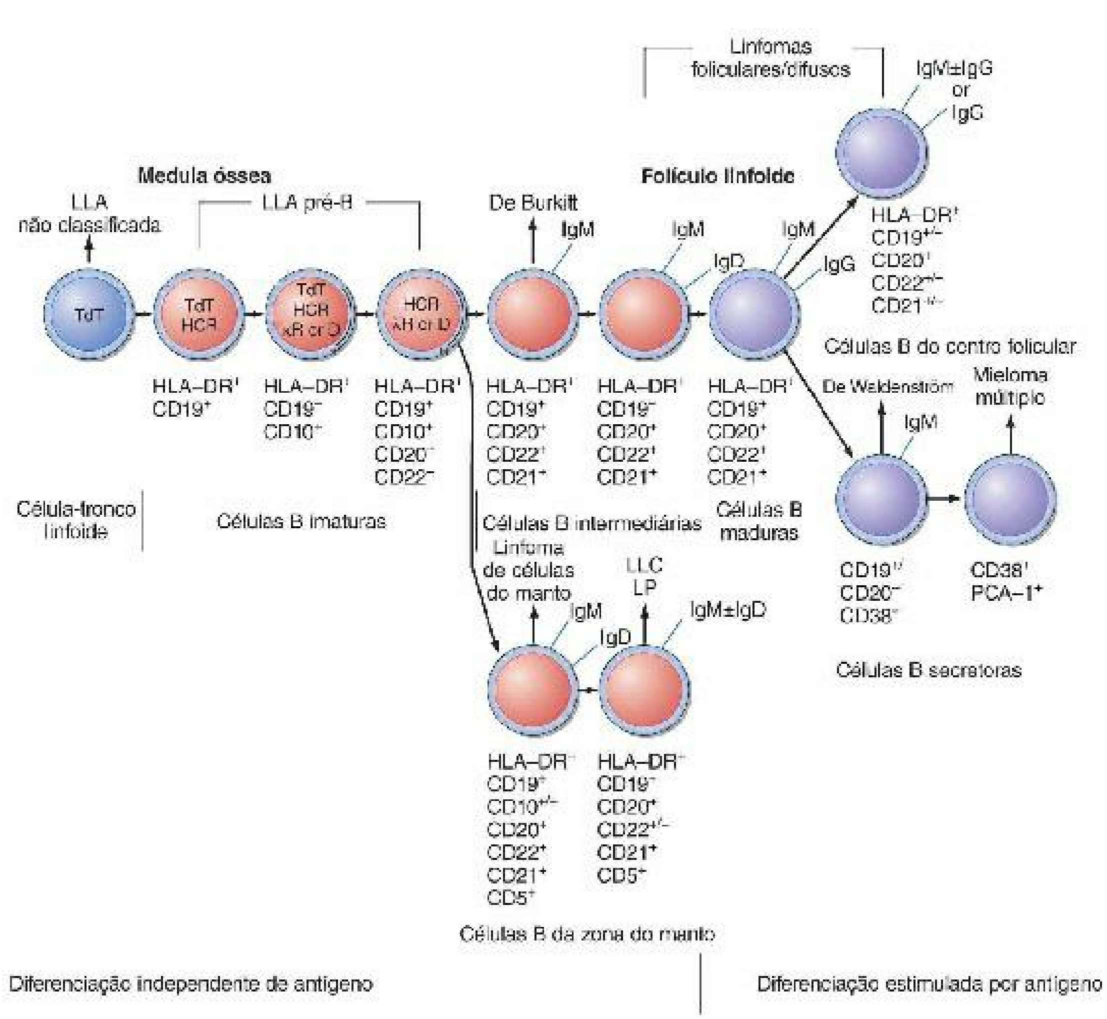
Linfomas foliculares/difusos
IgM±IgG or IgG
Medula óssea
Folículo linfoide
LLA não classificada
LLA pré-B
De Burkitt
IgM
IgM
IgM
IgD
IgG
TdT
TdT HCR
TdT HCR κR or D
HCR λR or D
HLA–DR+ CD19+/– CD20+ CD22+/– CD21+/–
Células B do centro folicular
HLA–DR+ CD19+
HLA–DR+ CD19+ CD10+
HLA–DR+ CD19+ CD10+ CD20+ CD22+
HLA–DR+ CD19+ CD20+ CD22+ CD21+
HLA–DR+ CD19+ CD20+ CD22+ CD21+
HLA–DR+ CD19+ CD20+ CD22+ CD21+
De Waldenström
Mieloma múltiplo
IgM
Célula-tronco linfoide
Células B imaturas
Células B intermediárias
Células B maduras
Linfoma de células do manto
LLC LP
IgM
IgD
IgM±IgD
CD19+/– CD20– CD38+
CD38+ PCA–1+
Células B secretoras
HLA–DR+ CD19+ CD10+/– CD20+ CD22+ CD21+ CD5+
HLA–DR+ CD19+ CD20+ CD22+/– CD21+ CD5+
Células B da zona do manto
Diferenciação independente de antígeno
Diferenciação estimulada por antígeno

FIGURA 134.2 Via de diferenciação normal das células B e relação com os linfomas de células B. HLA-DR e CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 e CD38 são marcadores celulares utilizados para distinguir os estágios de desenvolvimento. A transferase terminal (TdT) é uma enzima celular. Ocorrem rearranjo dos genes das cadeias pesadas (HCR, de *heavy chain gene rearrangement*) de imunoglobulinas e rearranjos ou deleção dos genes de cadeias leves (κR ou D, λR ou D) no início do desenvolvimento das células B. O estágio normal aproximado de diferenciação associado a determinados linfomas é mostrado. LLA, leucemia linfocítica aguda; LLC, leucemia linfocítica crônica; LP, linfoma de pequenos linfócitos.

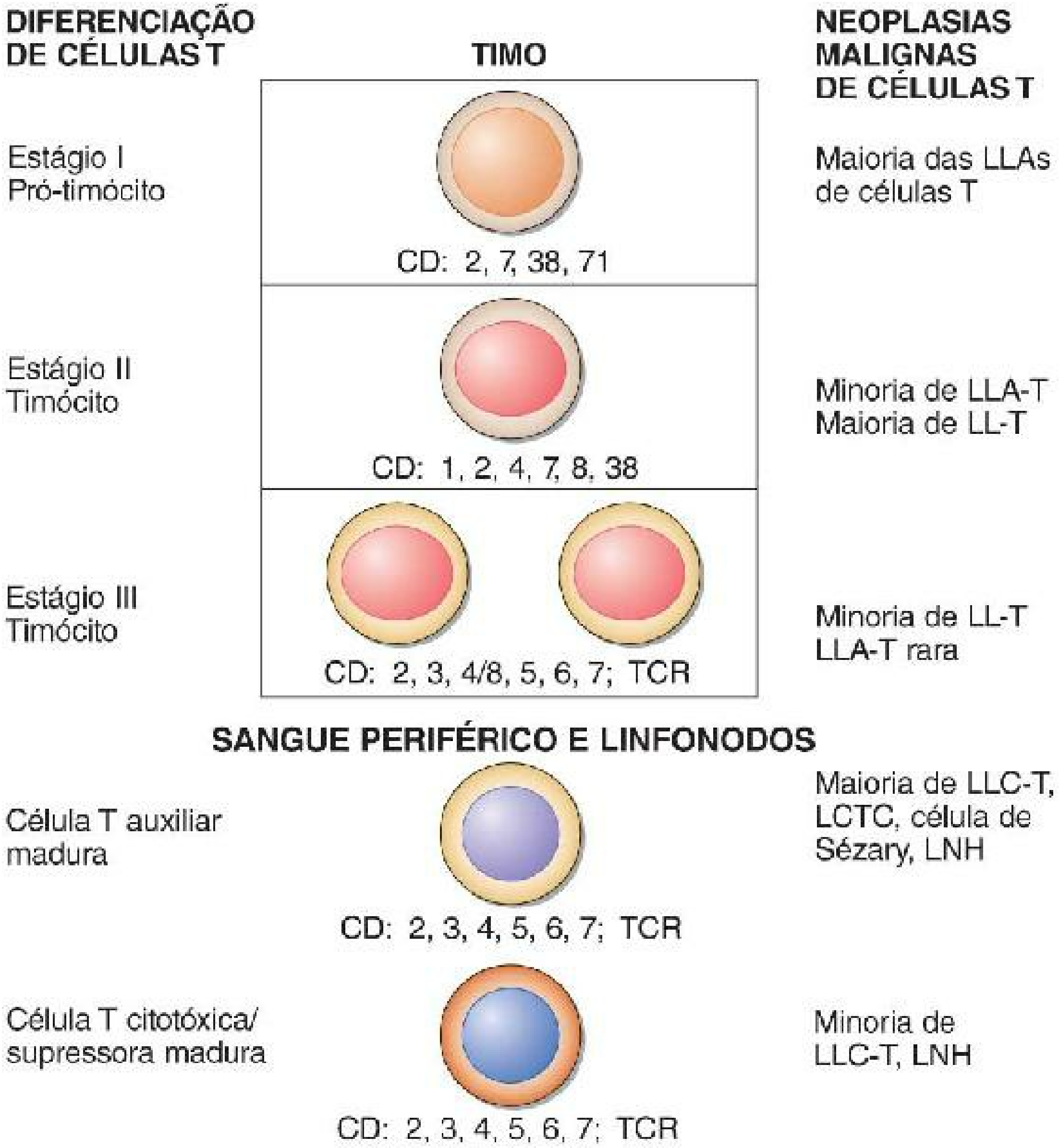
DIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS T
TIMO
NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS T
Estágio I Pró-timócito
CD: 2, 7, 38, 71
Maioria das LLAs de células T
Estágio II Timócito
CD: 1, 2, 4, 7, 8, 38
Minoria de LLA-T Maioria de LL-T
Estágio III Timócito
CD: 2, 3, 4/8, 5, 6, 7; TCR
Minoria de LL-T LLA-T rara
SANGUE PERIFÉRICO E LINFONODOS
Célula T auxiliar madura
CD: 2, 3, 4, 5, 6, 7; TCR
Maioria de LLC-T, LCTC, célula de Sézary, LNH
Célula T citotóxica/ supressora madura
CD: 2, 3, 4, 5, 6, 7; TCR
Minoria de LLC-T, LNH

FIGURA 134.3 Via de diferenciação normal das células T e relação com os linfomas de células T. CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 e CD71 são marcadores celulares utilizados para distinguir os estágios de desenvolvimento. Os receptores de antígeno das células T (TCRs, de *T-cell antigen receptors*) sofrem rearranjo no timo, e as células T maduras migram para os linfonodos e o sangue periférico. LLA, leucemia linfocítica aguda; LLA-T, LLA de célula T; LL-T, linfoma linfoblástico de célula T; LLC-T, leucemia linfocítica crônica de célula T; LCTC, linfoma de célula T cutâneo; LNH, linfoma não Hodgkin.

Embora as neoplasias linfoides com frequência conservem o fenótipo de superfície celular das células linfoides em determinados estágios de diferenciação, essa informação tem poucas consequências. O chamado estágio de diferenciação de um linfoma maligno não prevê sua história natural. Assim, por exemplo, a leucemia linfocítica clinicamente mais agressiva é a leucemia de Burkitt, que tem o fenótipo de uma célula B madura de centro folicular produtora de IgM. As leucemias que possuem o fenótipo de células mais primitivas (p. ex., LLA de células pré-B, CD10+) são menos agressivas e mais sensíveis à terapia curativa que as células da leucemia de Burkitt de aspecto “mais maduro”. Além disso, o estágio aparente de diferenciação da célula maligna não reflete o estágio em que as lesões genéticas deram origem ao processo maligno desenvolvido. Assim, por exemplo, o linfoma folicular exibe o fenótipo de superfície celular de uma célula do centro folicular, porém sua translocação cromossômica característica, t(14;18), que envolve a justaposição do gene antiapoptótico *bcl-2* ao gene da cadeia pesada de imunoglobulina (ver adiante), ocorreu em uma fase precoce da ontogenia como erro no processo de rearranjo dos genes das imunoglobulinas. Não se sabe ao certo por que as etapas subsequentes que levaram à transformação se manifestaram em uma célula de diferenciação do centro folicular.

O principal valor da determinação do fenótipo de superfície celular consiste em auxiliar o diagnóstico diferencial de tumores linfoides com aspecto semelhante à microscopia óptica. Por exemplo, a hiperplasia folicular benigna pode assemelhar-se ao linfoma folicular; entretanto, a demonstração de que todas as células têm o mesmo isótipo na cadeia leve das imunoglobulinas sugere fortemente que a massa consiste mais em uma proliferação clonal do que em uma resposta policlonal a estímulo exógeno.

As neoplasias de células linfoides estão associadas a anormalidades genéticas recorrentes. Embora não tenha sido possível identificar anormalidades genéticas específicas em todos os subtipos de neoplasias linfoides, presume-se que elas existam. Podem-se identificar anormalidades genéticas em uma variedade de níveis, incluindo alterações cromossômicas visíveis (p. ex., translocações, adições ou deleções), rearranjos de genes específicos que podem ou não ser aparentes a partir dos estudos citogenéticos e hiperexpressão, expressão deficiente ou mutação de oncogenes específicos. A alteração na expressão ou na mutação de proteínas específicas é particularmente importante. Muitos linfomas contêm translocações cromossômicas balanceadas, que envolvem os genes dos receptores de antígenos, genes de imunoglobulinas nos cromossomos 2, 14 e 22 nas células B, e genes dos receptores de antígenos das células T nos cromossomos 7 e 14 das células T. O rearranjo de segmentos cromossômicos para produzir receptores de antígenos maduros deve criar um local de vulnerabilidade à recombinação aberrante. As células B são ainda mais suscetíveis a mutações durante o processo de maturação nos centros germinativos; a produção de anticorpos de maior afinidade exige a introdução de mutações nos genes da região variável nos centros germinativos. Outros genes que não os das imunoglobulinas, como o *bcl-6,* também podem adquirir mutações.

No caso do linfoma difuso de grandes células B, verifica-se a ocorrência da translocação t(14;18) em cerca de 30% dos pacientes, levando à hiperexpressão do gene *bcl-2* encontrado no cromossomo 18. Alguns outros pacientes sem a translocação também apresentam hiperexpressão da proteína BCL-2. Essa proteína está envolvida na supressão da apoptose – isto é, o mecanismo de morte celular mais frequentemente induzido por agentes quimioterápicos citotóxicos. Observou-se uma taxa maior de recidiva em pacientes cujos tumores hiperexpressam a proteína BCL-2, mas não naqueles cujas células do linfoma apresentam apenas a translocação. Por conseguinte, determinados mecanismos genéticos possuem implicações clínicas.

O **Quadro 134.6** apresenta as translocações mais comuns e os oncogenes associados de vários subtipos de neoplasias linfoides. Em alguns casos, como a associação da t(14;18) no linfoma folicular, a t(2;5) no linfoma anaplásico de grandes células T/células nulas, a t(8;14) no linfoma de Burkitt e a t(11;14) no linfoma de células do manto, a grande maioria dos tumores em pacientes nos quais são estabelecidos esses diagnósticos exibe tais anormalidades. Em outros tipos de linfoma, em que uma minoria dos pacientes apresenta tumores que expressam anormalidades genéticas específicas, os defeitos podem ter importância prognóstica. Não foi identificada qualquer anormalidade genética específica no linfoma de Hodgkin, além de aneuploidia.

QUADRO 134.6 TRANSLOCAÇÃO CITOGENÉTICA E ONCOGENES ASSOCIADOS FREQUENTEMENTE OBSERVADOS EM NEOPLASIAS LINFOIDES

Doença	Anormalidade citogenética	Oncogene
Linfoma de pequenos linfócitos/LLC	t(14;15)(q32;q13)	—
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	*API2/MALT, BCL-10*
Leucemia linfocítica de precursores de células B aguda	t(9;22)(q34;q11) ou variante t(4;11)(q21;q23) t(12;21)	*BCR/ABL* *AF4, MLLI* *TEL, AML1*
Leucemia linfocítica aguda precursora	t(9;22)	*BCR, ABL*
	t(1;19)	*E2A, PBX*
	t(17;19)	*HLF, E2A*
	t(5;14)	*HOX11L2, CTIP2*
Linfoma de células do manto	t(11;14)(q13;q32)	*BCL-1, IgH*
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	*BCL-2, IgH*
Linfoma difuso de grandes células	t(3;-)(q27;-)[a] t(17;-)(p13;-)	*BCL-6* *p53*
Linfoma de Burkitt, leucemia de Burkitt	t(8;-)(q24;-)[a]	*C-MYC*
Linfoma anaplásico de grandes células CD30+	t(2;5)(p23;q35)	*ALK, NPM*
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	*PAX5, IgH*

[a] Numerosos locais de translocação podem estar envolvidos com esses genes.

Abreviações: LLC, leucemia linfocítica crônica; IgH, cadeia pesada de imunoglobulina, de *immunoglobulin heavy chain*; MALT, tecido linfoide associado à mucosa.

Na LLC de células B típica, a trissomia do 12 está associada a um prognóstico mais sombrio. Na LLA, tanto em adultos quanto em crianças, as anormalidades genéticas têm significado prognóstico importante. Os pacientes cujas células tumorais exibem a t(9;22) e translocações envolvendo o gene *MLL* no cromossomo 11q23 têm um prognóstico muito mais reservado que os que não exibem essas translocações. Outras anormalidades genéticas que ocorrem com frequência em adultos com LLA incluem a t(4;11) e a t(8;14). A t(4;11) está associada a uma idade mais jovem, predomínio no sexo feminino, contagens elevadas de leucócitos e morfologia L1. A t(8;14) está associada a uma idade mais avançada, predomínio no sexo masculino, frequente comprometimento do SNC e morfologia L3. Ambas estão associadas a prognóstico sombrio. Na LLA infantil, a hiperdiploidia está associada a um prognóstico favorável.

A análise do perfil gênico utilizando a tecnologia em série (*array*) permite a avaliação simultânea da expressão de milhares de genes. Essa tecnologia oferece a possibilidade de identificar novos genes com importância patológica nos linfomas, a identificação dos padrões de expressão gênica com relevância para o diagnóstico e/ou prognóstico, bem como a identificação de novos alvos terapêuticos. O reconhecimento dos padrões de expressão gênica é complicado, exigindo técnicas matemáticas sofisticadas. Os sucessos iniciais na aplicação dessa tecnologia aos linfomas incluem a identificação de subtipos previamente não reconhecidos de linfoma difuso de grandes células, cujos padrões de expressão gênica se assemelham aos das células B do centro folicular ou das células B ativadas do sangue periférico. Os pacientes cujo linfoma exibe um padrão de expressão gênica de células B do centro germinativo têm um prognóstico bem melhor que aqueles cujo linfoma mostra um padrão semelhante ao das células B ativadas do sangue periférico. Esta melhora do prognóstico independe de outros fatores conhecidos. Informações semelhantes estão sendo geradas no linfoma folicular e no linfoma de células do manto. O desafio continua ser gerar informações a partir dessas técnicas em um período clinicamente útil.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Neoplasias malignas de células linfoides

Seja qual for o tipo de neoplasia linfoide, a avaliação inicial do paciente deve incluir anamnese e exame físico minuciosos. Ambos irão ajudar a confirmar o diagnóstico, identificar as manifestações da doença que possam exigir imediata atenção e selecionar outros exames para caracterizar melhor o estado do paciente, permitindo a escolha do tratamento mais adequado. Nunca é demais enfatizar a importância da anamnese e do exame físico minuciosos. Ambos podem proporcionar informações que levam à reconsideração do diagnóstico, fornecem sugestões quanto à etiologia, esclarecem o estágio da doença e permitem ao médico estabelecer uma relação com o paciente que tornará possível a elaboração e a implementação de um plano terapêutico.

Para os pacientes com LLA, a avaliação costuma ser concluída após a obtenção de um hemograma completo, análises bioquímicas refletindo a função dos principais órgãos, biópsia de medula óssea com exames genéticos e imunológicos, bem como punção lombar. A última é necessária para excluir a possibilidade de comprometimento oculto do SNC. Nessa etapa, a maioria dos pacientes já deve estar pronta para iniciar o tratamento. Na LLA, o prognóstico depende das características genéticas do tumor, da idade do paciente, da contagem de leucócitos, assim como do estado clínico global e da função dos principais órgãos do paciente.

Na LLC, a avaliação do paciente deve incluir um hemograma completo, análises químicas para avaliação da função dos principais órgãos, eletroforese das proteínas séricas e biópsia de medula óssea. Todavia, alguns médicos acreditam que o diagnóstico nem sempre exige uma biópsia de medula óssea. Com frequência, os pacientes são submetidos a exames de imagem do tórax e abdome à procura de linfadenopatias patológicas. Os pacientes com LLC de células B típica podem ser subdivididos em três grupos prognósticos principais. Os que apresentam apenas comprometimento do sangue circulante e da medula óssea por leucemia, na ausência de linfadenopatia, organomegalia ou sinais de insuficiência medular, têm melhor prognóstico. Os com linfadenopatia e organomegalia exibem um prognóstico intermediário, enquanto os que têm insuficiência medular, definida por níveis de hemoglobina < 100 g/L (10 g/dL) ou contagem plaquetária < 100.000/µL, apresentam o prognóstico mais sombrio. A patogênese da anemia ou da trombocitopenia é importante. O prognóstico é afetado adversamente quando uma dessas anormalidades ou ambas são causadas por infiltração progressiva da medula óssea e perda da produção medular. Entretanto, uma ou ambas podem decorrer de fenômenos autoimunes ou de hiperesplenismo, que pode se desenvolver durante a evolução da doença. Em geral, esses mecanismos destrutivos são totalmente reversíveis (com glicocorticoides para a doença autoimune; esplenectomia para o hiperesplenismo) e não influenciam o prognóstico da doença.

Foram desenvolvidos dois sistemas de estadiamento populares para refletir esses grupos de prognóstico **(Quadro 134.7)**. Os pacientes com LLC de células B típica podem ter sua evolução complicada por anormalidades imunológicas, como anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune e hipogamaglobulinemia. Os pacientes com hipogamaglobulinemia se beneficiam da administração regular (mensal) de gamaglobulina. Devido a seu elevado custo, a gamaglobulina frequentemente não é administrada até o paciente ser acometido por alguma infecção significativa. Essas anormalidades não têm importância prognóstica bem definida nem devem ser utilizadas para atribuir à doença um grau maior.

QUADRO 134.7 **ESTADIAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA DE CÉLULAS B TÍPICA**

Estágio	Características clínicas	Sobrevida média (anos)
Sistema de Rai		
0: Baixo risco	Linfocitose apenas no sangue e na medula	> 10
I: Risco intermediário	Linfocitose + linfadenopatia	7
II: Risco intermediário	Linfocitose + linfadenopatia + esplenomegalia ± hepatomegalia	
III: Alto risco	Linfocitose + anemia	1,5
IV: Alto risco	Linfocitose + trombocitopenia	
Sistema de Binet		
A	Menos de três áreas de linfadenopatia clínica; sem anemia ou trombocitopenia	> 10
B	Três ou mais áreas nodais acometidas; sem anemia ou trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤ 10 g/dL e/ou plaquetas < 100.000/μL	2

Duas outras características podem ser usadas para avaliar o prognóstico da LLC de células B, mas nenhuma ainda foi incorporada à classificação de estadiamento. Pelo menos dois subgrupos de LLC foram identificados com base na expressão citoplasmática de ZAP-70; a expressão dessa proteína, em geral expressa nas células T, identifica um subgrupo com prognóstico pior. Uma ferramenta menos confiável para divisão em subgrupos é a expressão de CD38. Os tumores CD38+ tendem a apresentar um prognóstico mais sombrio do que os tumores CD38–. Uma característica medida com menos facilidade, a presença de mutações nos genes da região variável das imunoglobulinas, também é capaz de distinguir grupos prognósticos; pacientes com mutação nos genes da região variável das imunoglobulinas respondem de modo mais satisfatório ao tratamento e apresentam uma melhor sobrevida do que aqueles com genes da região variável das imunoglobulinas sem mutação.

A avaliação inicial de um paciente com linfoma de Hodgkin ou com linfoma não Hodgkin é semelhante. Em ambas as situações, a determinação do estágio anatômico exato é parte importante da avaliação. O estadiamento é realizado utilizando o sistema de estadiamento de Ann Arbor, que foi originalmente desenvolvido para o linfoma de Hodgkin **(Quadro 134.8)**.

QUADRO 134.8 SISTEMA DE ESTADIAMENTO DE ANN ARBOR PARA O LINFOMA DE HODGKIN

Estágio	Definição
I	Comprometimento de uma única região de linfonodos ou estrutura linfoide (p. ex., baço, timo, anel de Waldeyer)
II	Comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos no mesmo lado do diafragma (o mediastino representa um único local; os linfonodos hilares devem ser considerados "lateralizados" e, quando acometidos em ambos os lados, constituem doença de estágio II)
III	Comprometimento de regiões de linfonodos ou estruturas linfoides em ambos os lados do diafragma
III$_1$	Comprometimento subdiafragmático limitado ao baço, linfonodos hilares esplênicos, linfonodos celíacos ou linfonodos portais
III$_2$	O comprometimento subdiafragmático inclui linfonodos para-aórticos, ilíacos ou mesentéricos, mais estruturas III$_1$
IV	Comprometimento de local(is) extranodal(is) além dos designados como "E"
	Mais de um depósito extranodal em qualquer localização
	Qualquer comprometimento hepático ou de medula óssea
A	Sem sintomas
B	Perda de peso inexplicada de > 10% do peso corporal durante os seis meses antes do estadiamento
	Febre inexplicada, persistente ou recorrente com temperaturas de > 38°C durante o mês anterior
	Sudorese noturna profusa recorrente durante o mês anterior
E	Comprometimento solitário, localizado de tecido extralinfático, excluindo o fígado e a medula óssea

A avaliação de pacientes com linfoma de Hodgkin em geral inclui hemograma completo; velocidade de hemossedimentação; análises bioquímicas refletindo a função dos principais órgãos; tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, e biópsia de medula óssea. Nem a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) nem a cintilografia com gálio são absolutamente necessárias para o estadiamento primário, mas, quando efetuadas ao fim do tratamento, permitem avaliar as anormalidades radiológicas persistentes, em particular no mediastino. Saber que a PET ou a cintilografia com gálio são anormais antes do tratamento ajuda nessa avaliação. Na maioria dos casos, tais exames permitem estabelecer o estágio anatômico e elaborar um plano terapêutico.

Em pacientes com linfoma não Hodgkin, costuma ser feita a mesma avaliação descrita para os que têm o linfoma de Hodgkin. Além disso, os níveis séricos de lactato-desidrogenase (LDH, de *lactate dehydrogenase*) e de β_2-microglobulina, bem como a eletroforese das proteínas séricas, com frequência são incluídos na avaliação. O estágio anatômico é determinado da mesma forma que no linfoma de Hodgkin. Todavia, o prognóstico de pacientes com linfoma não Hodgkin é mais bem definido utilizando o Índice Prognóstico Internacional (IPI) **(Quadro 134.9)**. Trata-se de um poderoso indicador de prognóstico em todos os subtipos de linfoma não Hodgkin. Atribui-se um escore do IPI a cada paciente com base na presença ou ausência de cinco fatores prognósticos adversos, podendo ele não apresentar qualquer dos cinco fatores prognósticos adversos ou apresentar todos eles. A **Figura 134.4** mostra a importância desse escore para o prognóstico em 1.300 pacientes com todos os tipos de linfoma não Hodgkin. Com a adição do rituximabe ao CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), os resultados do tratamento melhoraram, e o IPI original perdeu parte de seu poder de discriminação. Um IPI revisado foi proposto para fazer uma previsão melhor dos programas à base de rituximabe em associação com quimioterapia **(Quadro 134.9)**. As TCs são usadas rotineiramente na avaliação de pacientes com todos os subtipos de linfoma não Hodgkin, porém a PET e a cintilografia com gálio são muito mais úteis nos subtipos agressivos, como o linfoma difuso de grandes células B, do que nos subtipos mais indolentes, como o linfoma folicular ou o linfoma de pequenos linfócitos. Embora o IPI divida os pacientes com linfoma folicular em subgrupos com prognósticos distintos, a distribuição desses pacientes tende para categorias de risco mais baixo. Um IPI específico para linfoma folicular foi proposto para substituir o estado de desempenho pelo nível de hemoglobina (< 120 g/L [< 12 g/dL]) e o número de locais extranodais pelo número de locais nodais (mais de quatro). O risco baixo (zero ou um fator) foi atribuído a 36% dos pacientes, o risco intermediário (dois fatores) a 37%, e o risco alto (mais de dois fatores) a 27% dos pacientes.

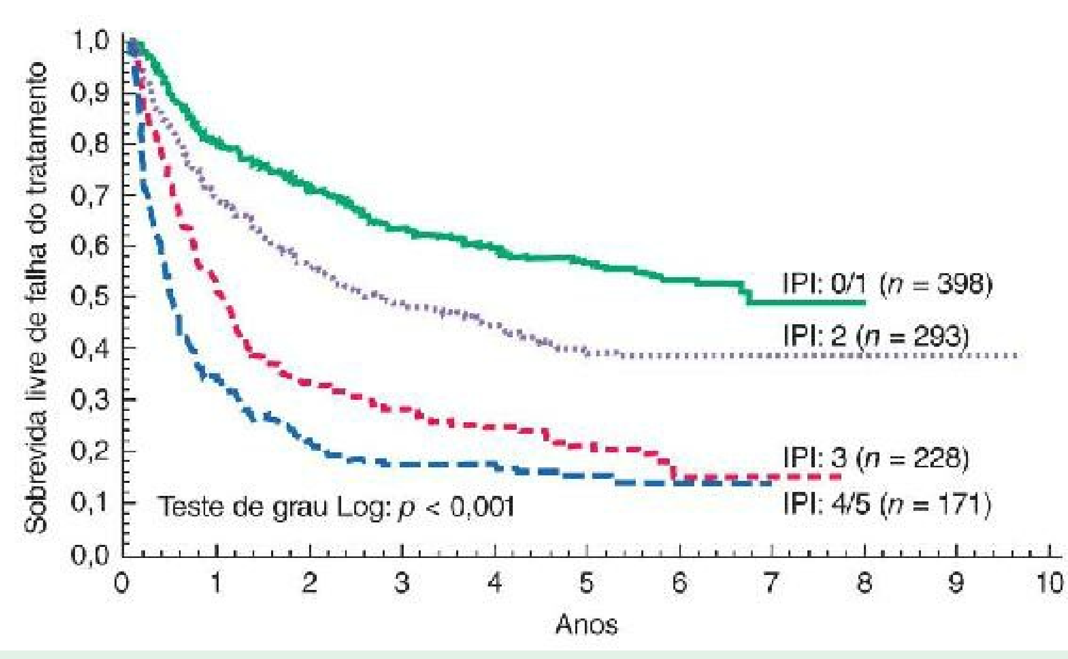

FIGURA 134.4 Relação entre o índice de prognóstico internacional (IPI) e a

sobrevida. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para 1.300 pacientes com vários tipos de linfoma estratificados de acordo com o IPI.

QUADRO 134.9 ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA NÃO HODGKIN

Cinco fatores de risco clínicos

- Idade ≥ 60 anos
- Níveis séricos elevados de lactato-desidrogenase
- Estado de desempenho ≥ 2 (ECOG) ou ≤ 70 (Karnofsky)
- Estágios III ou IV de Ann Arbor
- > 1 local de acometimento extranodal

Atribui-se um número para cada fator de risco apresentado pelo paciente

Os pacientes são agrupados diferentemente, com base no tipo de linfoma

Para linfoma difuso de grandes células B:

0, 1 fator = baixo risco:	35% dos casos; sobrevida em cinco anos de 73%
2 fatores = risco baixo intermediário:	27% dos casos; sobrevida em cinco anos de 51%
3 fatores = risco alto intermediário:	22% dos casos; sobrevida em cinco anos de 43%
4, 5 fatores = alto risco:	16% dos casos; sobrevida em cinco anos de 26%

Para linfoma difuso de grandes células B com R-CHOP:

0 fator = muito bom:	10% dos casos; sobrevida em cinco anos de 94%
1, 2 fatores = bom:	45% dos casos; sobrevida em cinco anos de 79%
3, 4, 5 fatores = ruim:	45% dos casos; sobrevida em cinco anos de 55%

Abreviações: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS LINFOIDES ESPECÍFICAS

NEOPLASIAS DE PRECURSORES DE CÉLULAS B

Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de células B O câncer mais comum na infância é a LLA de células B. Embora esse distúrbio também possa se manifestar na forma de linfoma, tanto em adultos quanto em crianças, essa apresentação é rara.

As células malignas em pacientes com leucemia linfoblástica de precursores de células B se originam mais comumente de células pré-B. Em geral, os pacientes apresentam sinais de insuficiência medular, como palidez, fadiga, sangramento, febre e infecção em decorrência de citopenias no sangue periférico. As contagens de células do sangue periférico revelam geralmente a presença de anemia e de trombocitopenia, mas também podem mostrar leucopenia, contagem normal de leucócitos ou leucocitose com base, em grande parte, no número de células malignas circulantes (Fig. 134.5). Os locais extramedulares de doença com frequência se mostram acometidos em pacientes com leucemia, como linfadenopatia, hepato ou esplenomegalia, doença do SNC, aumento testicular e/ou infiltração cutânea.

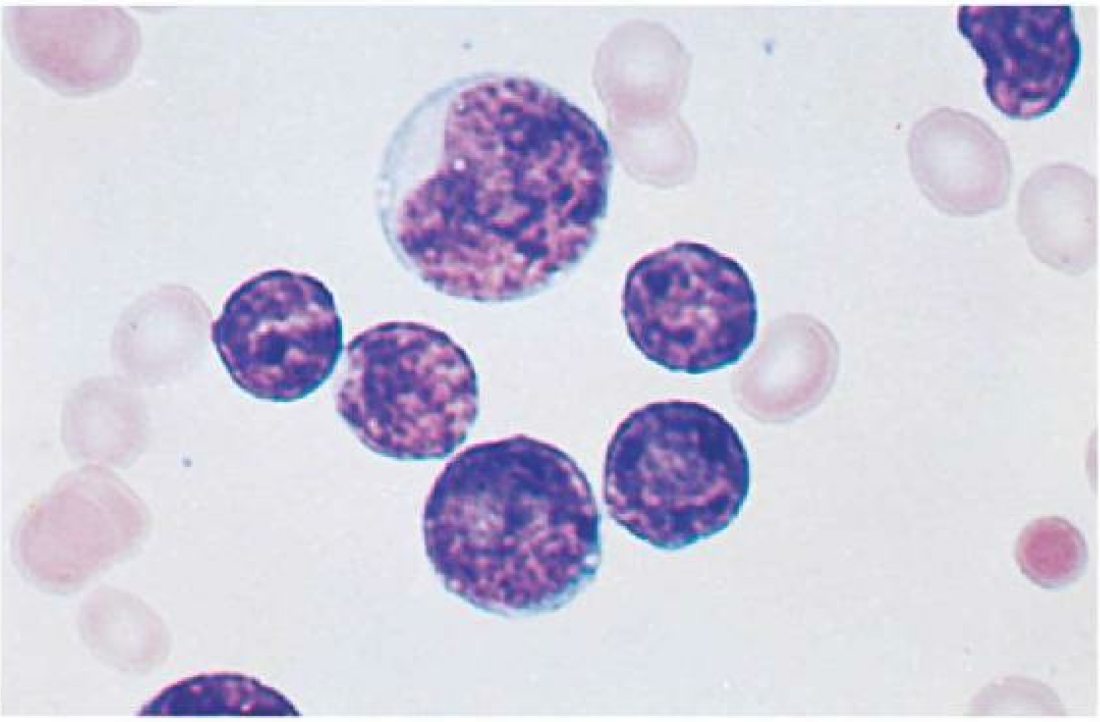

FIGURA 134.5 **Leucemia linfocítica aguda.** As células são de tamanho heterogêneo, possuem núcleos redondos ou convolutos, razão nuclear/citoplasmática alta e ausência de grânulos citoplasmáticos.

O diagnóstico em geral é estabelecido pela biópsia de medula óssea, que revela infiltração por linfoblastos malignos. Ele é confirmado pela demonstração de um imunofenótipo de células pré-B (Fig. 134.2) e, com frequência, de anormalidades citogenéticas características (Quadro 134.6). Em pacientes com LLA de precursores de células B, a obtenção de contagens muito elevadas de leucócitos, a presença de doença sintomática do SNC e a detecção de anormalidades citogenéticas desfavoráveis indicam um prognóstico adverso. Por exemplo, a t(9;22), com frequência observada em adultos com LLA de células B, foi associada a um prognóstico muito sombrio. Os inibidores da BCR/ABL-quinase melhoraram o prognóstico.

TRATAMENTO LEUCEMIA LINFOCÍTICA DE PRECURSORES DE CÉLULAS B

O tratamento de pacientes com LLA de precursores de células B abrange a indução de remissão com poliquimioterapia, uma fase de consolidação, que inclui a administração de terapia sistêmica em altas doses e tratamento para eliminar a doença do SNC, além de um período de terapia contínua para evitar a recidiva e obter a cura do processo. A taxa de cura global em crianças é de 90%, enquanto cerca de 50% dos adultos apresentam uma sobrevida a longo prazo livre de doença. Esses dados refletem a elevada proporção de anormalidades citogenéticas adversas observadas em adultos com LLA de precursores de células B.

O linfoma linfoblástico de precursores de células B é uma manifestação rara de neoplasia linfoblástica de precursores de células B. Com frequência, esses pacientes sofrem rápida transformação em leucemia e devem ser tratados como se tivessem leucemia. Os poucos pacientes em que a doença se limita aos linfonodos apresentam elevada taxa de cura.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS (PERIFÉRICAS)

Leucemia linfocítica crônica de células B/linfoma de pequenos linfócitos A LLC de células B/linfoma de pequenos linfócitos constitui a leucemia linfocítica mais comum; quando o processo maligno se manifesta na forma de linfoma, é responsável por cerca de 7% dos linfomas não Hodgkin. A manifestação pode consistir em leucemia ou linfoma. O **Quadro 134.10** apresenta as principais manifestações clínicas da LLC de células B/linfoma de pequenos linfócitos.

QUADRO 134.10 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE PACIENTES COM TIPOS COMUNS DE LINFOMA NÃO H**

Doença	Idade mediana, anos	Frequência em crianças	% Homens	Estágios I/II vs. III/IV, %	Sintomas B, %	Acometimento de medula óssea, %	Compromet do trato gastrintesti
Leucemia linfocítica de células B crônica /linfoma de pequenos linfócitos	65	Rara	53	9 vs. 91	33	72	3
Linfoma de células do manto	63	Rara	74	20 vs. 80	28	64	9
Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo MALT	60	Rara	48	67 vs. 33	19	14	50
Linfoma folicular	59	Rara	42	33 vs. 67	28	42	4

Linfoma difuso de grandes células B	64	Aproximadamente 25% de LNH infantil	55	54 vs. 46	33	16	18
Linfoma de Burkitt	31	Aproximadamente 30% de LNH infantil	89	62 vs. 38	22	33	11
Linfoma linfoblástico de precursores de células T	28	Aproximadamente 40% de LNH infantil	64	11 vs. 89	21	50	4
Linfoma anaplásico de grandes células T/células nulas	34	Comum	69	51 vs. 49	53	13	9
LNH de células T periféricas	61	Aproximadamente 5% de LNH infantil	55	20 vs. 80	50	36	15

Abreviação: MALT, tecido linfoide associado à mucosa.

O diagnóstico de LLC de células B típica é estabelecido quando se constata a presença de um número elevado de linfócitos circulantes (i.e., > 4 × 10^9/L e em geral > 10 × 10^9/L) **(Fig. 134.6)**, que consistem em células B monoclonais que expressam o antígeno CD5. O achado de infiltração da medula óssea pelas mesmas células confirma o diagnóstico. Nesses pacientes, o esfregaço de sangue periférico revela numerosas células “fantasmas” ou “em cesta”, que consistem em remanescentes nucleares de células danificadas pelo estresse do cisalhamento físico durante a preparação do esfregaço sanguíneo. Quando se efetuam estudos citogenéticos, encontra-se a trissomia do 12 em 25 a 30% dos pacientes. Também se observam anormalidades no cromossomo 13.

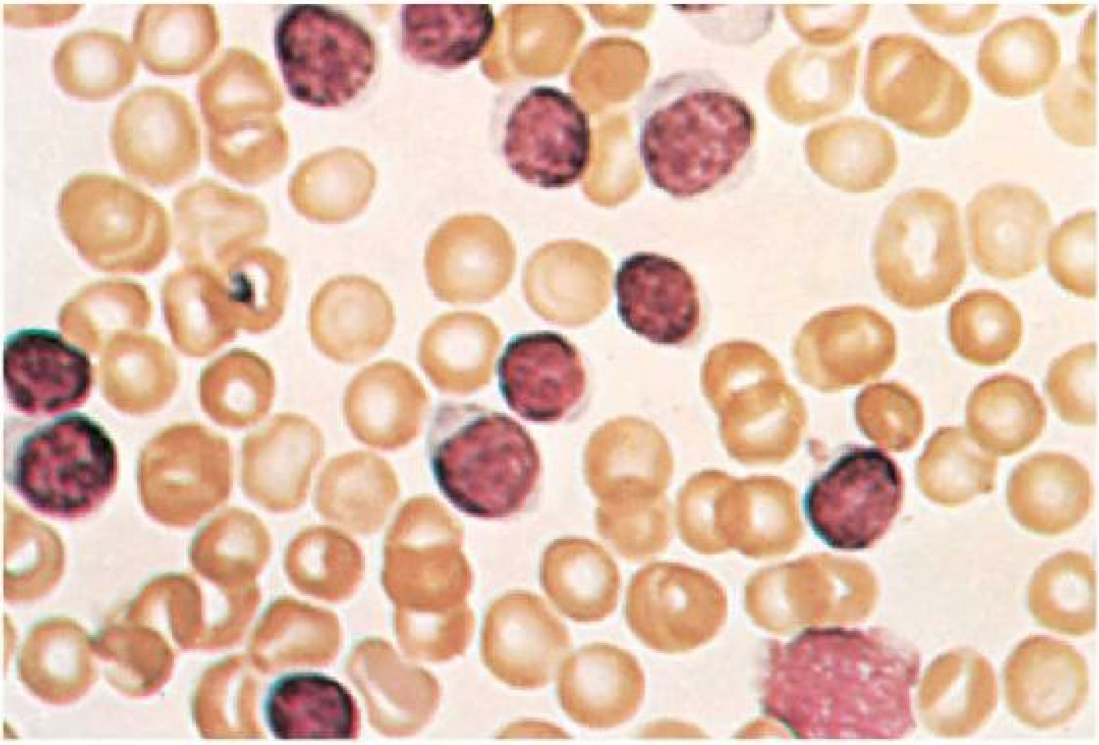

FIGURA 134.6 **Leucemia linfocítica crônica.** A contagem de leucócitos periféricos apresenta-se elevada, devido ao aumento no número de linfócitos pequenos, bem diferenciados e de aparência normal. Os linfócitos da leucemia são frágeis, e números substanciais de células fantasmas partidas em geral também estão presentes no esfregaço de sangue.

Nos casos em que a manifestação primária consiste em linfadenopatia e se faz uma biópsia de linfonodos, o patologista geralmente tem pouca dificuldade em estabelecer o diagnóstico de linfoma de pequenos linfócitos com base nos achados morfológicos e no imunofenótipo. Entretanto, mesmo nesses pacientes, cerca de 70 a 75% apresentam comprometimento da medula óssea, e linfócitos B monoclonais circulantes com frequência estão presentes.

O diagnóstico diferencial da LLC de células B típica é extenso **(Quadro 134.1)**. A imunofenotipagem elimina os distúrbios de células T e, com frequência, pode ajudar a descartar a possibilidade de outras neoplasias malignas de células B. Assim, por exemplo, apenas o linfoma de células do manto e a LLC de células B típica costumam ser CD5-positivos. O linfoma de pequenos linfócitos de células B típico pode ser confundido com outros distúrbios de células B, incluindo linfoma linfoplasmacítico (i.e., a manifestação tecidual da macroglobulinemia de Waldenström), linfoma de células B da zona marginal nodal e linfoma de células do manto. Além disso, alguns linfomas de pequenos linfócitos apresentam áreas de grandes células, o que pode gerar confusão com o linfoma difuso de grandes células B. É fundamental que essa diferenciação seja feita por um hematopatologista experiente.

A LLC de células B típica com frequência é descoberta por acaso quando se faz um hemograma completo por algum outro motivo. Entretanto, as queixas do paciente que podem levar ao estabelecimento do diagnóstico consistem em fadiga, infecções frequentes e linfadenopatia recente. Deve-se considerar o diagnóstico de LLC de células B típica em um paciente que apresenta anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia autoimune. A LLC de células B também tem sido associada à aplasia eritroide. Quando esse distúrbio se manifesta na forma de linfoma, a anormalidade mais comum consiste em linfadenopatia assintomática com ou sem esplenomegalia. Os sistemas de estadiamento estabelecem o prognóstico em pacientes com LLC de células B típica **(Quadro 134.7)**. A avaliação de um novo paciente com LLC de células B típica/linfoma de pequenos linfócitos deve incluir muitos dos exames **(Quadro 134.11)** usados em pacientes com outros linfomas não Hodgkin. Além disso, é necessário dedicar particular atenção à detecção de anormalidades imunes, como anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, hipogamaglobulinemia e aplasia eritroide. A análise molecular das sequências de genes das imunoglobulinas na LLC demonstrou que metade dos pacientes tem tumores que expressam genes mutantes das imunoglobulinas, e metade possui sequências de genes das imunoglobulinas inalteradas ou da linhagem germinativa. Os pacientes com imunoglobulinas não mutantes tendem a ter uma evolução clínica mais agressiva e são menos responsivos ao tratamento. Infelizmente, a análise da sequência de genes das imunoglobulinas não está disponível rotineiramente. Afirma-se que a expressão de CD38 é baixa nos pacientes de melhor prognóstico, que expressam imunoglobulinas mutantes, e alta nos pacientes de pior prognóstico, que expressam imunoglobulinas não mutantes, mas esse exame não foi confirmado como meio fidedigno de distinguir os dois grupos. A expressão de ZAP-70 correlaciona-se com a presença de genes de imunoglobulina sem mutação, mas o ensaio ainda não é padronizado e não está amplamente disponível.

QUADRO 134.11 **AVALIAÇÃO DE ESTADIAMENTO PARA LINFOMA NÃO HODGKIN**

- Exame físico
- Documentação de sintomas B
- Avaliação laboratorial
  - Hemograma completo
  - Provas de função hepática
  - Ácido úrico
  - Cálcio
  - Eletroforese das proteínas séricas
  - β_2-microglobulina sérica
- Radiografias de tórax
- TC de abdome, pelve e geralmente tórax

Biópsia de medula óssea
Punção lombar no linfoma linfoblástico, de Burkitt e difuso de grandes células B com biópsia de medula positiva
Cintilografia com gálio (SPECT) ou PET no linfoma de grandes células

Abreviações: TC, tomografia computadorizada; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos, de *single-photon emission computed tomography*.

TRATAMENTO LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA DE CÉLULAS B/LINFOMA DE PEQUENOS LINFÓCITOS

Os pacientes que apresentam LLC de células B típica sem manifestação da doença, exceto comprometimento da medula óssea e linfocitose (i.e., estágio 0 de Rai e estágio A de Binet; **Quadro 134.7**), podem ser acompanhados sem tratamento específico de seu câncer. Esses pacientes têm sobrevida mediana de > 10 anos, e alguns jamais necessitarão de tratamento para o distúrbio. Se o paciente tiver um número adequado de células sanguíneas circulantes normais e for assintomático, muitos médicos não instituem terapia no estágio intermediário da doença, manifestada por linfadenopatia e/ou hepatoesplenomegalia. No entanto, a sobrevida mediana desses pacientes é de cerca de sete anos, e a maioria necessita de tratamento nos primeiros anos de acompanhamento. Os que apresentam insuficiência medular (i.e., estágios III ou IV de Rai, ou estágio C de Binet) precisam de terapia inicial em quase todos os casos. Esses pacientes apresentam doença grave, com sobrevida mediana de apenas 1,5 ano. É preciso lembrar que as manifestações imunológicas da LLC de células B típica devem ser tratadas independentemente da terapia antileucêmica específica. Por exemplo, deve-se instituir uma terapia com glicocorticoides para as citopenias autoimunes e administrar uma reposição de gamaglobulina para pacientes com hipogamaglobulinemia, independentemente da administração ou não de terapia antileucêmica.

Os pacientes que apresentam primariamente linfoma e baixo escore do IPI têm uma sobrevida de cinco anos de cerca de 75%, enquanto os que exibem um escore elevado do IPI têm uma taxa de sobrevida de cinco anos de < 40% e maior probabilidade de necessitar de terapia precoce.

Os tratamentos mais comuns para pacientes com LLC de células B típica/linfoma de pequenos linfócitos têm sido clorambucila ou fludarabina, ou os dois agentes combinados. A clorambucila pode ser administrada por via oral, com poucos efeitos colaterais imediatos, enquanto a fludarabina é administrada por via intravenosa, sendo associada ao desenvolvimento de imunossupressão significativa. Entretanto, a fludarabina é, sem dúvida, o agente mais ativo e o único fármaco associado a uma incidência significativa de remissão completa. A combinação de rituximabe (375-500

mg/m^2 no dia 1), fludarabina (25 mg/m^2 nos dias 2-4 do primeiro ciclo e nos dias 1-3 dos ciclos subsequentes) e ciclofosfamida (250 mg/m^2 com fludarabina) produz respostas completas em 69% dos pacientes, e essas respostas estão associadas a remissões moleculares em metade dos casos. Metade dos pacientes sofre neutropenia de grau III ou IV. Para pacientes jovens cuja leucemia exige terapia, os esquemas contendo a fludarabina atualmente são o tratamento de escolha. Como a fludarabina é um agente de segunda linha efetivo em pacientes portadores de tumores que não respondem à clorambucila, este último agente com frequência é escolhido para pacientes idosos que necessitam de terapia. A bendamustina, um agente alquilante estruturalmente relacionado à mostarda nitrogenada, mostra-se altamente efetiva e é um concorrente da fludarabina como principal tratamento de escolha. Os pacientes que apresentam linfoma (e não leucemia) também respondem de modo favorável à bendamustina, e alguns pacientes são submetidos a um esquema de poliquimioterapia utilizado em outros linfomas, como CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou CHOP mais rituximabe. O alentuzumabe (anti-CD52) é um anticorpo com atividade na doença, mas que destrói as células B e T, sendo associado a maior comprometimento imune do que o rituximabe. Os pacientes jovens com essa doença podem ser candidatos ao transplante de medula óssea. O transplante de medula óssea alogênica pode ser curativo, porém está associado a uma taxa de mortalidade significativa relacionada com o tratamento. No momento, estão sendo pesquisados minitransplantes que utilizam doses imunossupressoras, e não mieloablativas, de fármacos preparatórios **(Cap. 139e)**. O uso de transplante autólogo em pacientes com esse distúrbio tem sido decepcionante.

Pelo menos dois anticorpos monoclonais anti-CD20 mais recentes tornaram-se disponíveis, o ofatumumabe e o obinutuzumabe. Ambos possuem atividade em pacientes previamente tratados. Os agentes direcionados para vias de sinalização, como o ibrutinibe, um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton, e o idelalisibe, um inibidor da fosfoinositídeo-3-quinase delta, também exercem efeitos antitumorais. A combinação e a sequência ideais dessas terapias ainda não foram definidas.

Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo tecido linfoide associado à mucosa (MALT) O linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo MALT (linfoma MALT) representa cerca de 8% dos linfomas não Hodgkin. Esse linfoma de pequenas células manifesta-se em locais extranodais. Antigamente, era considerado um linfoma de pequenos linfócitos ou, algumas vezes, um pseudolinfoma. O reconhecimento de que a manifestação gástrica desse linfoma estava associada à infecção pelo *H. pylori* constituiu uma etapa importante em seu estabelecimento como entidade distinta. As características clínicas do linfoma MALT são apresentadas no **Quadro 134.10**.

O diagnóstico de linfoma MALT pode ser estabelecido com precisão por um hematopatologista experiente, com base no padrão característico de infiltração dos pequenos linfócitos, que são CD5-negativos e consistem em células B monoclonais. Em alguns casos, ocorre transformação em linfoma difuso de grandes células B, e ambos os diagnósticos podem ser estabelecidos na mesma biópsia. O diagnóstico diferencial inclui a infiltração linfocítica benigna de órgãos extranodais e outros linfomas de pequenas células B.

O linfoma MALT pode ocorrer no estômago, na órbita, no intestino, nos pulmões, na tireoide, nas glândulas salivares, na pele, nos tecidos moles, na bexiga, nos rins e no SNC. Pode manifestar-se como massa recente, detectada em exames de imagem de rotina, ou pode estar associado a sintomas locais, como desconforto abdominal superior no linfoma gástrico. A maioria dos linfomas MALT é de origem gástrica. Existem pelo menos duas formas genéticas do MALT gástrico: uma (responsável por cerca de 50% dos casos) caracterizada pela t(11;18)(q21;q21) que justapõe a extremidade aminoterminal do produto do gene *API2* à extremidade carboxi-terminal do produto do gene *MALT1*, criando um produto de fusão API2/MALT1, e a outra caracterizada por múltiplos locais de instabilidade genética, como trissomias dos cromossomos 3, 7, 12 e 18. Cerca de 95% dos linfomas MALT gástricos estão associados à infecção por *H. pylori*, e os que não estão em geral apresentam t(11;18). A t(11;18) costuma resultar em ativação do fator nuclear κB (NF-κB, de *nuclear factor-κB*), que atua como fator de sobrevida para as células. Os linfomas com translocações t(11;18) são geneticamente estáveis e não evoluem para o linfoma difuso de grandes células B. Por outro lado, os linfomas MALT t(11;18)-negativos com frequência adquirem mutações de *BCL6* e evoluem para linfomas de histologia agressiva. Os linfomas MALT localizam-se no órgão de origem em cerca de 40% dos casos, bem como no órgão e em linfonodos regionais em cerca de 30% dos pacientes. Todavia, podem ocorrer metástases a distância – em particular com a transformação em linfoma difuso de grandes células B. Muitos pacientes que desenvolvem esse linfoma irão apresentar um processo autoimune ou inflamatório, como síndrome de Sjögren (MALT das glândulas salivares), tireoidite de Hashimoto (MALT da tireoide), gastrite por *Helicobacter* (MALT gástrico), conjuntivite por *C. psittaci* (MALT ocular) ou infecções cutâneas por *Borrelia* (MALT cutâneo).

A avaliação de pacientes com linfoma MALT segue o padrão **(Quadro 134.11)** para o estadiamento de pacientes com linfoma não Hodgkin. Em particular, os pacientes com linfoma gástrico devem ser submetidos a exames para documentar a presença ou ausência de infecção pelo *H. pylori.* Os exames endoscópicos, como a ultrassonografia, podem ajudar a definir a extensão do comprometimento gástrico. O prognóstico da maioria dos pacientes com linfoma MALT é satisfatório, com taxa de sobrevida após cinco anos de cerca de 75%. Nos pacientes com baixo escore do IPI, a taxa de sobrevida de cinco anos é de cerca de 90%, caindo para cerca de 40% nos que têm alto escore do IPI.

TRATAMENTO LINFOMA DO TIPO TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO À MUCOSA

O linfoma MALT com frequência é localizado. Os pacientes com linfomas gástricos MALT que apresentam infecção pelo *H. pylori* podem obter uma remissão em 80% dos casos com a erradicação da infecção. Essas remissões podem ser duráveis, porém as evidências moleculares de neoplasia persistente não são infrequentes. Após a erradicação do *H. pylori*, os sintomas em geral melhoram rapidamente, porém pode haver evidências moleculares de doença persistente durante 12 a 18 meses. Não há indicação de tratamento adicional, a não ser que se documente uma doença progressiva. Os pacientes que apresentam doença mais extensa ou doença progressiva são mais frequentemente tratados com monoquimioterapia, como clorambucila. Os esquemas combinados que incluem rituximabe também são altamente efetivos. O linfoma difuso de grandes células B coexistente deve ser tratado com poliquimioterapia (ver adiante). As mutações adicionais adquiridas que medeiam a progressão histológica também conferem independência do *Helicobacter* ao crescimento.

Linfoma de células do manto O linfoma de células do manto compreende cerca de 6% de todos os linfomas não Hodgkin. Esse linfoma foi anteriormente classificado em vários outros subtipos. Sua existência foi confirmada pelo reconhecimento de que possui uma translocação cromossômica característica t(11;14) entre o gene da cadeia pesada de imunoglobulina no cromossomo 14 e o gene *bcl-1* no cromossomo 11, e esse linfoma regularmente hiperexpressa a proteína BCL-1, também conhecida como ciclina D1. O **Quadro 134.10** mostra as manifestações clínicas do linfoma de células do manto.

O diagnóstico de linfoma de células do manto pode ser feito de maneira precisa por um hematopatologista experiente. Assim como com todos os subtipos de linfoma, uma biópsia adequada é importante. O diagnóstico diferencial do linfoma de células do manto inclui outros linfomas de pequenas células B. Em particular, o linfoma de células do manto e o linfoma de pequenos linfócitos compartilham uma expressão característica de CD5. O linfoma de células do manto em geral tem um núcleo ligeiramente recortado.

A apresentação mais comum do linfoma de células do manto é com linfadenopatia palpável, com frequência acompanhada por sintomas sistêmicos. A idade mediana é de 63 anos, e os homens são acometidos quatro vezes mais do que as mulheres. Cerca de

70% dos pacientes apresentam estágio IV por ocasião do diagnóstico, com comprometimento frequente da medula óssea e do sangue periférico. Dos órgãos extranodais que podem estar acometidos, é particularmente importante reconhecer o envolvimento gastrintestinal. Os pacientes que se apresentam com polipose linfomatosa no intestino grosso em geral têm linfoma de células do manto. O **Quadro 134.11** traz um resumo da avaliação dos pacientes com linfoma de células do manto. Os pacientes que se apresentam com envolvimento do trato gastrintestinal com frequência têm envolvimento do anel de Waldeyer e vice-versa. A sobrevida em cinco anos para todos os pacientes com linfoma de células do manto é de cerca de 25%, com poucos pacientes que se apresentam com um escore alto do IPI sobrevivendo cinco anos, e cerca de 50% dos pacientes com IPI baixo sobrevivendo cinco anos.

TRATAMENTO LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

As terapias atuais para linfoma de células do manto estão evoluindo. Os pacientes com doença localizada poderiam ser tratados com poliquimioterapia seguida de radioterapia; contudo, esses pacientes são raros. Para a apresentação habitual com doença disseminada, os tratamentos-padrão para o linfoma têm sido insatisfatórios, tendo uma minoria de pacientes atingido a remissão completa. Esquemas de poliquimioterapia agressiva, seguidos de transplante de medula óssea autólogo ou alogênico, com frequência são oferecidos aos pacientes mais jovens. Para o paciente idoso assintomático, a observação seguida de quimioterapia com um único agente pode ser a abordagem mais prática. Um esquema poliquimioterápico intensivo, originalmente usado no tratamento de leucemia aguda, HiperC-VAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina e metotrexato), em combinação com rituximabe, parece estar associado a taxas de resposta melhores – em particular nos pacientes mais jovens. Alternando dois esquemas, o HiperC-VAD com adição de rituximabe (R-HiperC-VAD) e o rituximabe mais metotrexato em alta dose e citarabina, podem-se obter respostas completas em > 80% dos pacientes e uma sobrevida em oito anos de 56%, ou seja, comparáveis àquelas obtidas com esquemas empregando terapia em altas doses e transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas. Foi constatado que a bendamustina mais rituximabe induz respostas completas em cerca de 31% dos pacientes, porém as respostas em geral não são duradouras. O bortezomibe e o tensirolimo são agentes isolados que induzem respostas parciais transitórias em uma minoria dos pacientes e que estão sendo adicionados a combinações básicas.

Linfoma folicular Os linfomas foliculares perfazem 22% dos linfomas não Hodgkin em todo o mundo e pelo menos 30% dos linfomas não Hodgkin diagnosticados nos EUA.

Esse tipo de linfoma pode ser diagnosticado de maneira precisa em achados morfológicos isolados e foi o diagnóstico na maioria dos pacientes em ensaios clínicos terapêuticos para linfoma de “baixo grau” no passado. As manifestações clínicas do linfoma folicular são apresentadas no **Quadro 134.10**.

A avaliação de uma biópsia adequada por um hematopatologista experiente é suficiente para estabelecer o diagnóstico de linfoma folicular. O tumor é composto de pequenas células clivadas e de grandes células em proporções variadas, organizadas em um padrão folicular de crescimento **(Fig. 134.7)**. A comprovação do imunofenótipo de células B e a existência da t(14;18) e da expressão anormal da proteína BCL-2 são confirmatórias. O principal diagnóstico diferencial é entre linfoma e hiperplasia folicular reativa. A coexistência de linfoma difuso de grandes células B tem de ser considerada. Os pacientes com linfoma folicular com frequência são subclassificados em pacientes com células predominantemente pequenas, naqueles com uma mistura de células pequenas e grandes, e naqueles com células predominantemente grandes. Embora essa distinção não possa ser realizada de maneira fácil e precisa, tais subdivisões têm uma importância prognóstica. Os pacientes com linfoma folicular com células predominantemente grandes têm uma fração maior de proliferação, progridem mais rapidamente e apresentam sobrevida global mais curta com esquemas simples de quimioterapia.

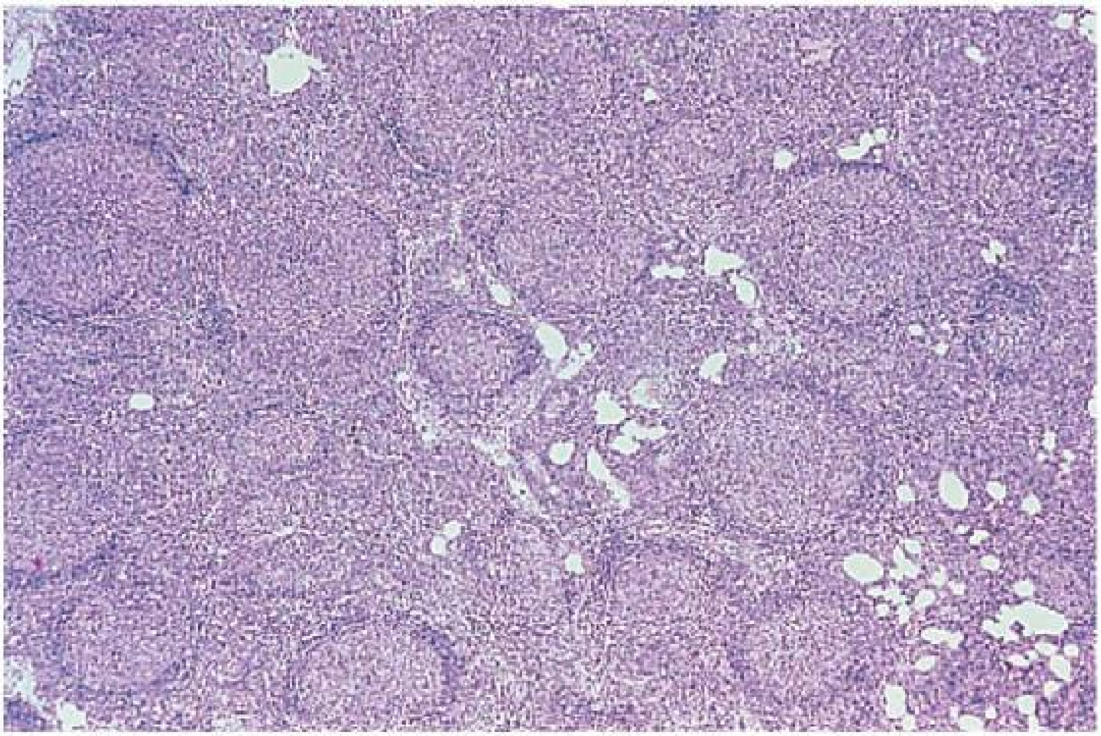

FIGURA 134.7 **Linfoma folicular.** A arquitetura nodal normal está apagada por expansões nodulares de células tumorais. Os nódulos variam de tamanho e contêm predominantemente pequenos linfócitos com núcleos clivados, em conjunto com

números variáveis de células maiores que apresentam cromatina vesicular e nucléolos proeminentes.

A apresentação mais comum para linfoma folicular é com linfadenopatia indolor recente. Os múltiplos locais de envolvimento linfoide são típicos, e locais incomuns como os linfonodos epitrocleares algumas vezes são observados. Entretanto, essencialmente qualquer órgão pode estar envolvido, e apresentações extranodais realmente ocorrem. A maioria dos pacientes não tem febre, sudorese ou perda de peso, e um escore do IPI de 0 ou 1 é encontrado em cerca de 50% dos pacientes. Menos de 10% dos pacientes têm um escore do IPI alto (i.e., 4 ou 5). A avaliação do estadiamento para pacientes com linfoma folicular deve incluir os exames apresentados no **Quadro 134.11**.

TRATAMENTO LINFOMA FOLICULAR

O linfoma folicular é uma das neoplasias mais responsivas à quimioterapia e à radioterapia. Além disso, os tumores em até 25% dos pacientes sofrem regressão espontânea – em geral transitória – sem terapia. Em um paciente assintomático, nenhum tratamento inicial e a espera com vigilância podem ser uma estratégia de tratamento adequada, sendo particularmente provável que seja adotada para pacientes idosos com doença em estágio avançado. Para os pacientes que realmente requerem tratamento, a monoterapia com clorambucila ou ciclofosfamida, ou a poliquimioterapia com CVP ou CHOP é mais frequentemente utilizada. Com tratamento adequado, 50 a 75% dos pacientes atingem uma remissão completa. Embora a maioria dos pacientes apresente recidiva (a duração média da resposta é de cerca de dois anos), pelo menos 20% dos que respondem completamente continuam em remissão durante > 10 anos. Raramente (15%), para o paciente com linfoma folicular localizado, a radioterapia dos campos envolvidos produz sobrevida livre da doença a longo prazo na maioria.

Demonstrou-se que numerosas terapias são ativas no tratamento dos pacientes com linfoma folicular. Elas incluem agentes citotóxicos, como a fludarabina, agentes biológicos, como o interferon α, anticorpos monoclonais com ou sem radionuclídeos e vacinas para linfoma. Nos pacientes tratados com esquema poliquimioterápico que contém doxorrubicina, o interferon α administrado a pacientes em remissão completa parece prolongar a sobrevida, porém sua toxicidade pode afetar a qualidade de vida. O anticorpo monoclonal rituximabe pode provocar respostas objetivas em 35 a 50% dos pacientes com linfoma folicular recidivado, e os anticorpos radiomarcados parecem gerar taxas de resposta em mais de 50%. A adição de rituximabe ao CHOP e a outros programas efetivos de poliquimioterapia produz uma sobrevida global prolongada, bem como uma redução do risco de progressão histológica. Podem ser observadas remissões completas em 85% ou mais dos pacientes tratados com R-CHOP, e a duração mediana das remissões pode ultrapassar 6 ou 7 anos. A terapia de manutenção intermitente com rituximabe pode prolongar ainda mais as remissões, embora não se tenha estabelecido por completo um prolongamento da sobrevida global. Alguns ensaios clínicos com vacinas para tumores têm sido encorajadores. Tanto o transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo como o alogênico produzem taxas de resposta completa em pacientes com linfoma folicular recidivado, e podem ocorrer remissões de longo prazo em 40% ou mais dos pacientes.

Os pacientes com linfoma folicular com predominância de grandes células têm sobrevida mais curta quando tratados com quimioterapia com um único agente, mas parecem se beneficiar da administração de um esquema poliquimioterápico que contém antraciclina mais rituximabe. Quando a doença é tratada de maneira agressiva, a sobrevida global para esses pacientes não é mais baixa do que para pacientes com outros linfomas foliculares, e a sobrevida livre de falhas se mostra superior.

Pacientes com linfoma folicular apresentam uma alta taxa de transformação histológica para o linfoma difuso de grandes células B (5-7% por ano). Essa transformação é observada em cerca de 40% das vezes durante a evolução da doença por meio de biópsia repetida e está presente em quase todos os pacientes na necropsia. Ela em geral é anunciada pelo rápido crescimento de linfonodos – com frequência localizados – e pelo desenvolvimento de sintomas sistêmicos como febre, sudorese e perda de peso. Embora esses pacientes tenham um prognóstico sombrio, esquemas de poliquimioterapia agressiva podem, algumas vezes, causar uma remissão completa no linfoma difuso de célula B, algumas vezes deixando o paciente com persistência do linfoma folicular. Com o uso mais frequente do R-CHOP para o tratamento do linfoma folicular por ocasião do diagnóstico, parece estar havendo uma diminuição na taxa de progressão histológica. O R-CHOP ou a bendamustina mais rituximabe com manutenção intermitente com rituximabe durante dois anos constituem as abordagens de tratamento mais comumente usadas.

Linfoma difuso de grandes células B O linfoma difuso de grandes células B constitui o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin, sendo responsável por cerca de 33% dos casos. Esse linfoma representa a maioria dos casos em estudos clínicos anteriores de linfoma "agressivo" ou de "grau intermediário". O **Quadro 134.10** apresenta as características clínicas do linfoma difuso de grandes células B.

O diagnóstico desse tipo de linfoma pode ser estabelecido de modo acurado por um hematopatologista experiente **(Fig. 134.8)**. Não há necessidade de estudos citogenéticos e de genética molecular para o estabelecimento do diagnóstico, porém existem algumas evidências de que pacientes cujos tumores hiperexpressam a proteína BCL-2 podem ser mais propensos a recidivas que outros. Um subgrupo de pacientes apresenta tumores com mutações em *BCL6* e translocações envolvendo *MYC*; esses tumores são denominados linfomas *double-hit* e em geral exibem crescimento mais agressivo e resposta mais precária ao tratamento do que outros linfomas difusos de grandes células B. Os pacientes com comprometimento mediastinal proeminente são algumas vezes diagnosticados dentro de um subgrupo distinto, o linfoma difuso de grandes células B primário do mediastino. O último grupo de pacientes apresenta idade mediana mais jovem (i.e., 37 anos) e predomínio feminino (66%). Os subtipos do linfoma difuso de grandes células B, incluindo os com subtipo imunoblástico e tumores com fibrose extensa, são reconhecidos por patologistas, mas não parecem ter importância prognóstica importante.

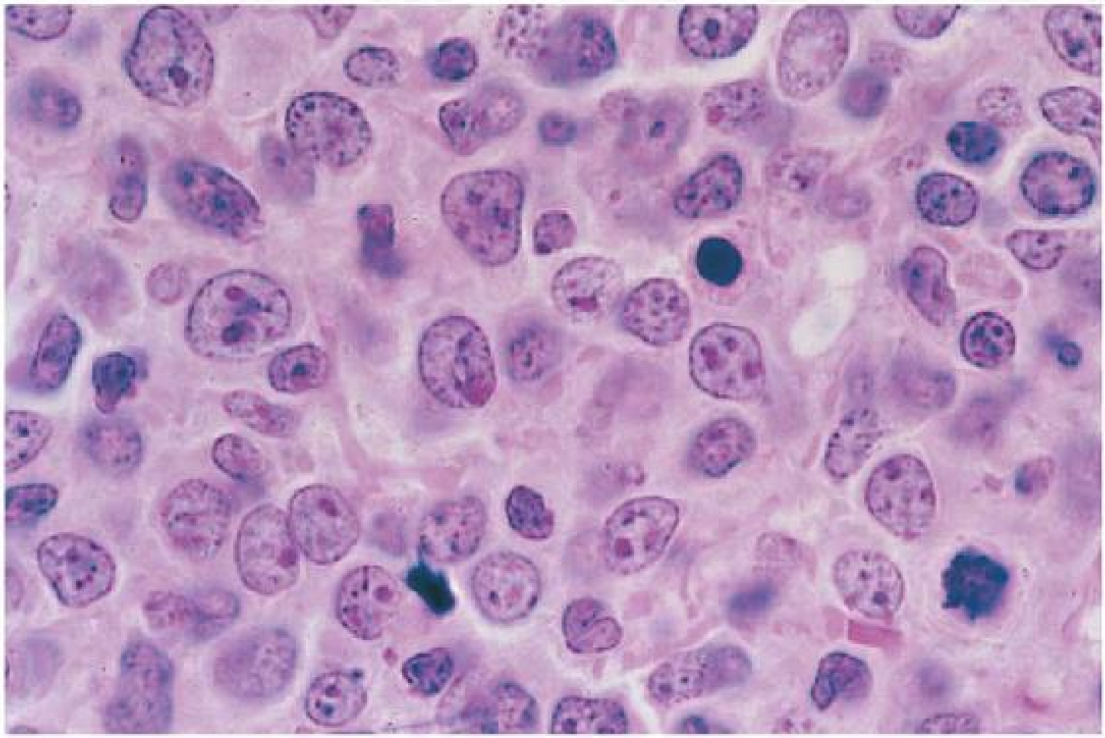

FIGURA 134.8 **Linfoma difuso de grandes células B.** As células neoplásicas são heterogêneas, mas consistem predominantemente em grandes células com cromatina vesicular e nucléolos proeminentes.

O linfoma difuso de grandes células B pode manifestar-se como doença primariamente de linfonodos ou em locais extranodais. Em mais de 50% dos pacientes, verifica-se algum local de comprometimento extranodal por ocasião do diagnóstico, sendo os locais mais comuns representados pelo trato gastrintestinal e pela medula óssea, observados, cada um, em 15 a 20% dos pacientes. Praticamente qualquer órgão pode ser acometido, tornando obrigatória a realização de biópsia diagnóstica. Por exemplo, o linfoma difuso de grandes células B do pâncreas apresenta um prognóstico muito mais favorável que o carcinoma pancreático, porém passa despercebido sem a realização de biópsia. O linfoma difuso de grandes células B primário do cérebro está sendo diagnosticado com crescente frequência. Outros subtipos incomuns de linfoma difuso de grandes células B, como o linfoma de efusão pleural e o linfoma intravascular, são difíceis de diagnosticar e estão associados a um prognóstico muito mais reservado.

O **Quadro 134.11** mostra a avaliação inicial de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Após uma cuidadosa avaliação para estadiamento, cerca de 50% dos pacientes apresentam doença nos estágios I ou II, enquanto cerca de 50% exibem linfoma amplamente disseminado. A biópsia de medula óssea revela comprometimento por linfoma em cerca de 15% dos casos, sendo o comprometimento medular por pequenas células mais frequente que aquele por grandes células.

TRATAMENTO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

O tratamento inicial dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B deve consistir em um esquema de poliquimioterapia. Nos EUA, o esquema mais popular é o CHOP em combinação com o rituximabe, embora diversos outros esquemas de poliquimioterapia contendo antraciclina pareçam igualmente eficazes. Os pacientes com estágio I ou com doença no estágio II não volumosa podem ser tratados de maneira eficaz com três ou quatro ciclos de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia de campo envolvido. A necessidade de radioterapia é duvidosa. Podem-se esperar taxas de cura de 70 a 80% na doença em estágio II e de 85 a 90% na doença em estágio I.

Para pacientes com doença volumosa nos estágios II, III ou IV, em geral administram-se 6 a 8 ciclos de poliquimioterapia de CHOP em combinação com o rituximabe. Um grande estudo randomizado mostrou a superioridade do CHOP combinado com o rituximabe sobre o CHOP isolado em pacientes idosos. Uma abordagem frequente consiste em administrar quatro ciclos de terapia e, a seguir, reavaliar o paciente. Quando ele obtém remissão completa depois de quatro ciclos, podem-se administrar mais dois ciclos de tratamento e, a seguir, interromper a terapia. Com essa abordagem, pode-se esperar que 70 a 80% dos pacientes obtenham remissão completa, com cura em 50 a 70% dos que apresentam resposta completa. A probabilidade de resposta favorável ao tratamento é fornecida pelo IPI. Com efeito, o IPI foi desenvolvido com base no desfecho dos pacientes com linfoma difuso de células B tratados com esquemas semelhantes ao CHOP. Para os 35% dos pacientes com baixo escore do IPI de 0 a 1, a taxa de sobrevida após cinco anos é > 70%, ao passo que, para os 20% com alto escore do IPI de 4 a 5, a taxa de sobrevida após cinco anos é de cerca de 20%. A adição do rituximabe ao CHOP melhorou cada um dos números em cerca de 15%. Constatou-se que o prognóstico é influenciado por diversos outros fatores, como características moleculares do tumor, níveis circulantes de citocinas e receptores solúveis, além de outros marcadores substitutos. Entretanto, esses fatores não foram validados tão rigorosamente quanto o IPI nem têm sido aplicados uniformemente na prática clínica.

Como certo número de pacientes com linfoma difuso de grandes células B é inicialmente refratário à terapia ou sofre recidiva após quimioterapia aparentemente eficaz, 30 a 40% dos pacientes são candidatos ao tratamento de resgate em algum ponto de sua evolução. Os esquemas alternativos de poliquimioterapia podem induzir à remissão completa em até 50% desses pacientes, porém a sobrevida a longo prazo livre de doença é observada em ≤ 10%. O transplante de medula óssea autólogo demonstrou ser superior à quimioterapia de resgate em doses habituais, resultando em sobrevida a longo prazo livre de doença em cerca de 40% dos pacientes cujos linfomas permanecem sensíveis à quimioterapia após recidiva.

Linfoma/leucemia de Burkitt O linfoma/leucemia de Burkitt é uma doença rara em adultos nos EUA, sendo responsável por < 1% dos linfomas não Hodgkin; todavia, constitui cerca de 30% dos casos de linfoma não Hodgkin infantil. A leucemia de Burkitt, ou LLA L3, representa uma pequena proporção de leucemias agudas da infância e do adulto. O **Quadro 134.10** apresenta as manifestações clínicas do linfoma de Burkitt.

O linfoma de Burkitt pode ser diagnosticado morfologicamente, com alto grau de precisão, por um hematopatologista experiente. As células são homogêneas tanto em seu tamanho quanto em sua forma **(Fig. 134.9)**. A demonstração de uma fração proliferativa muito alta e a presença da t(8;14) ou uma de suas variantes, t(2;8) (gene *c-myc* e cadeia leve λ) ou t(8;22) (gene *c-myc* e cadeia leve κ), podem confirmar o diagnóstico. A leucemia de células de Burkitt é reconhecida pela massa monótona típica de células de tamanho médio com núcleos redondos, múltiplos nucléolos e citoplasma basofílico com vacúolos citoplasmáticos. A demonstração da expressão de imunoglobulina de superfície e de uma das anormalidades citogenéticas anteriormente citadas também confirma o diagnóstico.

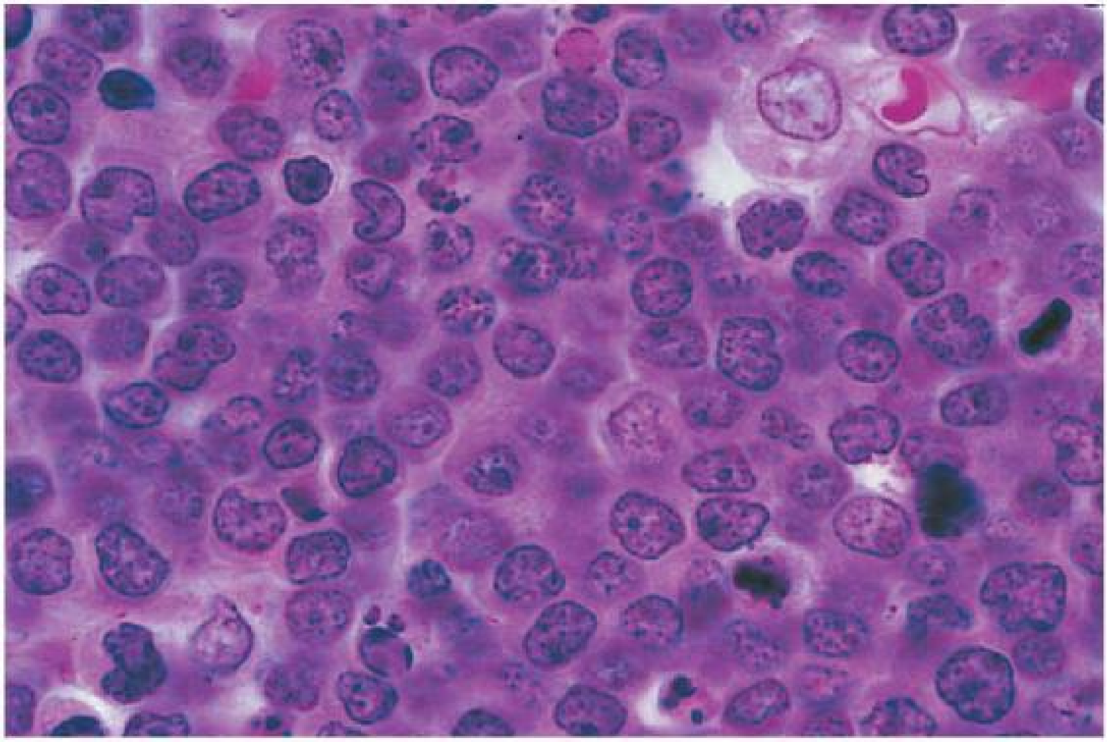

FIGURA 134.9 **Linfoma de Burkitt.** As células neoplásicas são células B homogêneas, de tamanho médio, com figuras mitóticas frequentes, uma correlação morfológica com uma alta fração de crescimento. Os macrófagos reativos estão dispersos pelo tumor, e seu citoplasma pálido contra o fundo de células tumorais de coloração azul confere ao tumor o denominado aspecto de céu estrelado.

Três formas clínicas distintas de linfoma de Burkitt são reconhecidas: a endêmica, a esporádica e a associada à imunodeficiência. As formas endêmica e esporádica do linfoma de Burkitt ocorrem com frequência em crianças na África, enquanto a forma esporádica é observada em países ocidentais. O linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência é observado em pacientes com infecção pelo HIV.

Os patologistas algumas vezes têm dificuldade de diferenciar o linfoma de Burkitt do linfoma difuso de grandes células B. No passado, era reconhecido um subgrupo distinto de linfoma não Hodgkin, intermediário entre essas duas neoplasias. Quando testado, tal subgrupo não conseguia ser diagnosticado com precisão. Algumas vezes, é possível diferenciar os dois tipos principais de linfomas não Hodgkin agressivos de células B com base na fração de células proliferativas observada em pacientes com linfoma de Burkitt (i.e., praticamente 100% das células tumorais encontram-se em divisão) causado pela desregulação do *c-myc.*

Nos EUA, a maioria dos pacientes com linfoma de Burkitt apresenta linfadenopatia periférica ou massa intra-abdominal. A doença é rapidamente progressiva e tende a metastizar para o SNC. A avaliação inicial deve incluir sempre um exame do líquido cerebrospinal para excluir a possibilidade de metástases, além das outras avaliações de estadiamento relacionadas no **Quadro 134.11**. Quando há suspeita do diagnóstico de linfoma de Burkitt, deve-se estabelecê-lo rapidamente, procedendo-se de imediato a uma avaliação para estadiamento. Trata-se do tumor humano mais rapidamente progressivo, de modo que qualquer demora na instituição da terapia pode prejudicar o prognóstico do paciente.

TRATAMENTO LINFOMA DE BURKITT

O tratamento do linfoma de Burkitt em crianças e adultos deve começar dentro de 48 horas após o diagnóstico e abrange o uso de esquemas intensivos de poliquimioterapia, incluindo altas doses de ciclofosfamida. A terapia profilática para o SNC é obrigatória. O linfoma de Burkitt foi um dos primeiros cânceres a serem curáveis por quimioterapia. Hoje se pode esperar obter uma cura em 70 a 80% das crianças e dos adultos jovens quando se administra rigorosamente uma terapia eficaz. Em geral, a terapia de resgate tem sido ineficaz em pacientes que não respondem ao tratamento inicial, ressaltando a importância da abordagem ao tratamento inicial.

Outros tumores linfoides de células B A *leucemia prolinfocítica de células B* caracteriza-se por infiltração do sangue e da medula óssea por grandes linfócitos com nucléolos proeminentes. Em geral, os pacientes apresentam contagem elevada de leucócitos, esplenomegalia e linfadenopatia mínima. A probabilidade de resposta completa à terapia é pequena.

A *leucemia de células pilosas* é uma doença rara que afeta predominantemente homens de idade mais avançada. A manifestação típica consiste em pancitopenia, embora alguns pacientes tenham uma manifestação leucêmica. A esplenomegalia é comum. As células malignas exibem projeções “pilosas” à microscopia óptica e eletrônica, apresentando também um padrão típico de coloração com fosfatase ácida resistente ao tartarato. É impossível efetuar um aspirado de medula óssea, e a biópsia revela um padrão de fibrose com infiltração difusa pelas células malignas. Os pacientes com esse distúrbio apresentam monocitopenia e estão sujeitos a infecções incomuns, incluindo infecção causada por *Mycobacterium avium intracellulare*, e síndromes vasculíticas. A leucemia de células pilosas responde à quimioterapia com interferon α, pentostatina ou cladribina, sendo a última geralmente o tratamento preferido. Obtêm-se remissões clínicas completas com cladribina na maioria dos pacientes, e a sobrevida prolongada livre de doença é frequente. Muitos desses tumores apresentam mutações V600E *BRAF* e, portanto, respondem a inibidores do BRAF, como o vemurafenibe.

O *linfoma de zona marginal esplênico* caracteriza-se pela infiltração da polpa branca esplênica por células B monoclonais pequenas. Trata-se de um distúrbio raro que pode se manifestar na forma de leucemia, bem como na forma de linfoma. O diagnóstico definitivo com frequência é estabelecido à esplenectomia, que também é uma terapia eficaz. O linfoma de zona marginal esplênico é um distúrbio extremamente indolente; entretanto, quando há necessidade de quimioterapia, o tratamento mais comum consiste em clorambucila.

O *linfoma linfoplasmacítico* constitui a manifestação tecidual da macroglobulinemia de Waldenström **(Cap. 136)**. Muitos desses tumores abrigam uma mutação específica, L265P, no gene *MYD88*, o que leva à ativação do NF-κB. Esse tipo de linfoma tem sido associado à infecção crônica pelo vírus da hepatite C e foi sugerida uma associação etiológica. Em geral, os pacientes apresentam linfadenopatia, esplenomegalia, comprometimento da medula óssea e, em alguns casos, do sangue periférico. As células tumorais não expressam CD5. Com frequência, os pacientes possuem uma proteína IgM monoclonal, cujos níveis elevados podem dominar o quadro clínico, com sintomas de hiperviscosidade. O tratamento do linfoma linfoplasmacítico pode visar primariamente à redução dos níveis da proteína anormal, se presente, mas em geral também envolve quimioterapia. A clorambucila, a fludarabina e a cladribina têm sido usadas. A sobrevida mediana de cinco anos para os pacientes com esse distúrbio é de cerca de 60%.

O *linfoma de zona marginal nodal*, também conhecido como *linfoma de células B monocitoides,* representa cerca de 1% dos linfomas não Hodgkin. Esse linfoma exibe ligeiro predomínio feminino e manifesta-se como doença disseminada (i.e., estágios III ou IV) em 75% dos pacientes. Em 33% dos pacientes, ocorre comprometimento da medula óssea e, às vezes, uma apresentação leucêmica. A avaliação para estadiamento e a terapia devem utilizar a mesma abordagem recomendada para pacientes com linfoma folicular. Cerca de 60% dos pacientes com linfoma de zona marginal nodal sobrevivem cinco anos após o diagnóstico.

Outras neoplasias de células B mais raras são discutidas no Capítulo 135e.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE PRECURSORES DE CÉLULAS T

Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de células T As neoplasias malignas de precursores de linfócitos T podem manifestar-se como LLA ou como linfoma agressivo. São neoplasias malignas mais comuns em crianças e adultos jovens, e o sexo masculino é mais frequentemente acometido que o feminino.

A LLA de precursores de células T pode manifestar-se na forma de insuficiência medular, embora a gravidade da anemia, da neutropenia e da trombocitopenia com frequência seja menor do que na LLA de precursores de células B. Esses pacientes algumas vezes apresentam contagens muito elevadas de leucócitos, massa mediastinal, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. O linfoma linfoblástico de precursores de células T é mais frequentemente encontrado em homens jovens e manifesta-se na forma de grande massa mediastinal e derrames pleurais. Ambas as formas têm propensão a metastizar para o SNC, cujo comprometimento com frequência é constatado por ocasião do diagnóstico.

TRATAMENTO LINFOMA/LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE PRECURSORES DE CÉLULAS T

As crianças com LLA de precursores de células T parecem se beneficiar com esquemas muito intensivos de indução de remissão e consolidação. Pode-se obter a cura na maioria dos pacientes tratados dessa maneira. Crianças maiores e adultos jovens com linfoma linfoblástico de precursores de células T também costumam ser tratados com esquemas "semelhantes aos da leucemia". Os pacientes que apresentam doença localizada têm excelente prognóstico. Todavia, a idade avançada é um fator prognóstico adverso. Os adultos com linfoma linfoblástico de precursores de células T que apresentam níveis elevados de LDH ou comprometimento da medula óssea ou do SNC frequentemente são candidatos ao transplante de medula óssea como parte de sua terapia primária.

DISTÚRBIOS DE CÉLULAS T MADURAS (PERIFÉRICAS)

Micose fungoide A micose fungoide também é conhecida como *linfoma de células T cutâneo*. Esse linfoma é observado com mais frequência por dermatologistas do que por internistas. A idade mediana de início situa-se em torno de 55 anos, e a doença é mais comum em homens e negros.

A micose fungoide é um linfoma indolente, em que os pacientes com frequência apresentam lesões cutâneas eczematosas ou dermatites durante vários anos antes que o diagnóstico seja finalmente estabelecido. As lesões cutâneas progridem de um estágio em placas para tumores cutâneos. No início da doença, muitas vezes é difícil interpretar a biópsia, sendo o diagnóstico evidente apenas ao se observar o paciente no decorrer do tempo. Nos estágios avançados, o linfoma pode disseminar para linfonodos e órgãos viscerais. Os pacientes com esse linfoma podem desenvolver eritrodermia generalizada e apresentar células tumorais circulantes, caracterizando a chamada *síndrome de Sézary*.

Raramente, pacientes com micose fungoide localizada em estágio inicial podem ser curados com radioterapia, muitas vezes com irradiação total da pele com feixe de elétrons. A doença mais avançada tem sido tratada com glicocorticoides tópicos, mostarda nitrogenada tópica, fototerapia, psoraleno com raios ultravioleta A (PUVA), fotoaférese extracorpórea, retinoides (bexaroteno), irradiação com feixes de elétrons, interferon, anticorpos, toxinas de fusão, inibidores da histona-desacetilase e terapia citotóxica sistêmica. Infelizmente esses tratamentos são paliativos.

Linfoma/leucemia de células T do adulto O linfoma/leucemia de células T do adulto é uma manifestação da infecção pelo retrovírus HTLV-1. Os pacientes podem ser infectados por transmissão transplacentária, leite materno, transfusão sanguínea e transmissão sexual do vírus. Os pacientes que adquirem o vírus de sua mãe pelo leite materno têm mais probabilidade de desenvolver linfoma, porém o risco é de apenas 2,5%, com latência média de 55 anos. Teoricamente, a pesquisa em escala nacional dos anticorpos anti-HTLV-1 e a implementação agressiva de medidas de saúde pública poderiam levar ao desaparecimento do linfoma/leucemia de células T do adulto. A paraparesia espástica tropical, outra manifestação da infecção pelo HTLV-1 (**Cap. 225 e**), ocorre depois de um período de latência mais curto (1-3 anos) e é mais comum em indivíduos que adquirem o vírus na idade adulta por transfusão ou relação sexual.

O diagnóstico de linfoma/leucemia de células T do adulto é estabelecido quando um hematopatologista experiente reconhece o quadro morfológico típico, um imunofenótipo de células T (i.e., CD4-positivo) e a presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro. O exame do sangue periférico costuma revelar células CD4-positivas anormais pleomórficas características, com núcleos indentados, que foram denominadas células “em forma de flor” (**Fig. 134.10**).

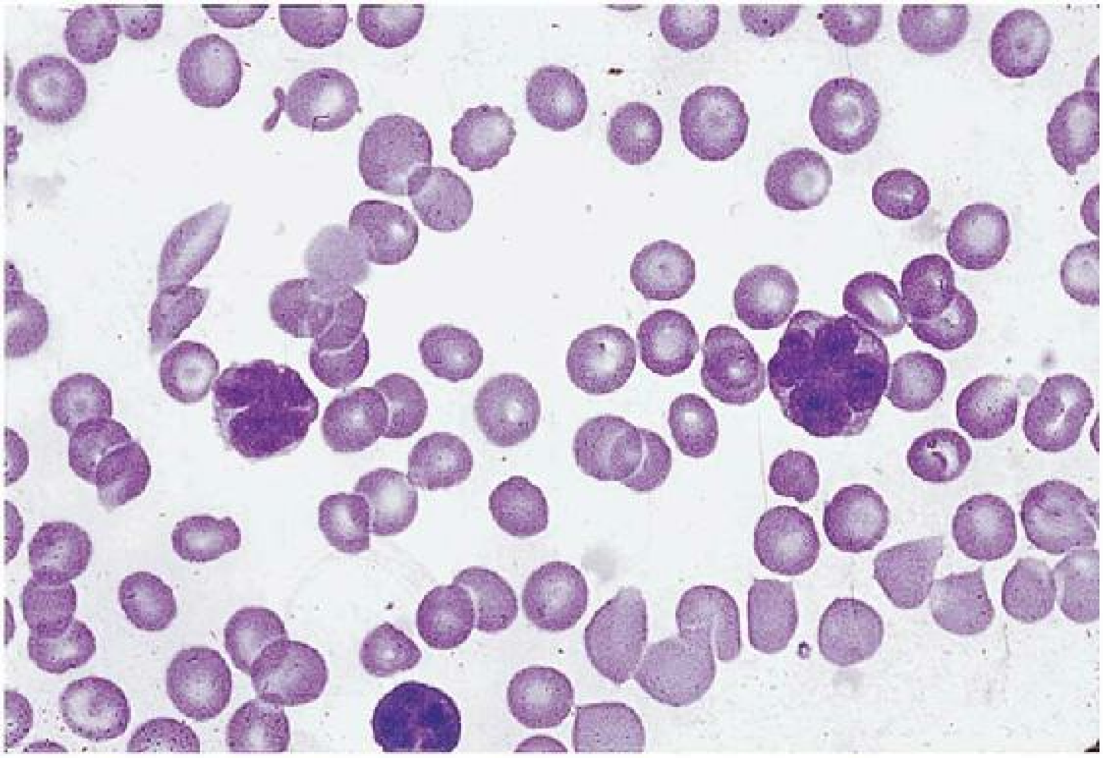

FIGURA 134.10 Linfoma/leucemia de células T do adulto. Esfregaço de sangue periférico mostrando células leucêmicas com núcleo em “forma de flor” típico.

Um subgrupo de pacientes apresenta evolução clínica indolente e sobrevida longa; entretanto, na maioria dos casos, os pacientes têm doença agressiva que se manifesta por linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, infiltração cutânea, infiltrados pulmonares, hipercalcemia, lesões ósseas líticas e níveis de LDH elevados. As lesões cutâneas podem consistir em pápulas, placas, tumores e ulcerações. As lesões pulmonares podem ser um tumor ou uma infecção oportunista causada por imunodeficiência subjacente à doença. Em geral, o comprometimento medular não é extenso, e a anemia e a trombocitopenia não costumam ser proeminentes. Embora o tratamento com esquemas de poliquimioterapia possa resultar em respostas objetivas, as verdadeiras remissões completas são raras, e a sobrevida mediana dos pacientes é de cerca de sete meses. Um estudo pequeno de fase II relatou uma elevada taxa de resposta ao interferon mais zidovudina e trióxido arsênico.

Linfoma anaplásico de grandes células T/nulas Antigamente, o linfoma anaplásico de grandes células T/nulas costumava ser diagnosticado como carcinoma indiferenciado ou histiocitose maligna. A descoberta do antígeno CD30 (Ki-1) e o reconhecimento de que alguns pacientes com neoplasias malignas antes não classificadas apresentavam esse antígeno levaram à identificação de um novo tipo de linfoma. Subsequentemente, a descoberta da t(2;5) e a consequente hiperexpressão frequente da proteína-quinase do linfoma anaplásico (ALK, de *anaplastic lymphoma kinase*) confirmaram a existência dessa entidade. Esse linfoma representa cerca de 2% dos linfomas não Hodgkin. O **Quadro 134.10** apresenta as manifestações clínicas de pacientes com linfoma anaplásico de grandes células T/nulas.

O diagnóstico de linfoma anaplásico de grandes células T/células nulas é estabelecido por um hematopatologista experiente que pode reconhecer o quadro morfológico típico e um imunofenótipo de célula T ou de célula nula com positividade para CD30. A documentação da t(2;5) e/ou a hiperexpressão da proteína ALK confirmam o diagnóstico. Alguns linfomas difusos de grandes células B também podem exibir aspecto anaplásico, mas apresentam a mesma evolução clínica ou resposta à terapia de outros linfomas difusos de grandes células B. Uma pequena porcentagem de linfomas anaplásicos é de ALK-negativos.

Os pacientes com linfoma anaplásico de grandes células T/nulas em geral são jovens (idade mediana de 33 anos) e do sexo masculino (cerca de 70%). Cerca de 50% dos pacientes encontram-se nos estágios I/II, enquanto o restante apresenta doença mais extensa. São observados sintomas sistêmicos e níveis de LDH elevados em metade dos pacientes. A medula óssea e o trato gastrintestinal raramente se mostram acometidos, enquanto o comprometimento cutâneo é frequente. Alguns pacientes com doença limitada à pele apresentam um distúrbio diferente e mais indolente denominado *linfoma anaplásico cutâneo de grandes células T/nulas,* que pode estar relacionado com a papulose linfomatoide.

TRATAMENTO LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS T/NULAS

Em pacientes com linfoma anaplásico de grandes células T/nulas, devem-se utilizar esquemas de tratamento apropriados para outros linfomas agressivos, como o linfoma difuso de grandes células B, com exceção de que o anticorpo específico das células B, rituximabe, é omitido. Surpreendentemente, tendo em vista seu aspecto anaplásico, o distúrbio está associado à melhor taxa de sobrevida dos linfomas agressivos. A taxa de sobrevida de cinco anos é > 75%. Enquanto os fatores prognósticos tradicionais, como o IPI, fornecem uma previsão quanto ao resultado do tratamento, a hiperexpressão da proteína ALK é um importante fator prognóstico, com resposta superior ao tratamento em pacientes que exibem hiperexpressão dessa proteína. O inibidor da ALK, o crizotinibe, também parece ser altamente ativo. Além disso, a imunotoxina CD30, o brentuximabe vedotina, mostra-se ativa na doença.

Linfoma de células T periféricas Os linfomas de células T periféricas compreendem um grupo morfológico heterogêneo de neoplasias malignas agressivas, que compartilham um imunofenótipo de células T maduras. Constituem cerca de 7% de todos os casos de linfomas não Hodgkin. Várias síndromes clínicas distintas estão incluídas nesse grupo de distúrbios. O **Quadro 134.10** apresenta as características clínicas de pacientes com linfoma de células T periféricas.

O diagnóstico de linfoma de células T periféricas ou de qualquer um de seus subtipos específicos exige um hematopatologista experiente, biópsias adequadas e imunofenotipagem. A maioria dos linfomas de células T periféricas é CD4+, porém alguns são CD8+, ou CD4+ e CD8+, ou exibem um imunofenótipo de células NK. Não foi identificada qualquer anormalidade genética característica, mas podem ser detectadas translocações envolvendo os genes dos receptores de antígenos das células T nos cromossomos 7 ou 14. O diagnóstico diferencial de pacientes com suspeita de linfoma de células T periféricas inclui processos infiltrativos de células T reativas. Em alguns casos, é necessário demonstrar uma população de células T monoclonais por meio de estudos de rearranjo dos genes dos receptores de células T para definir o diagnóstico.

A avaliação inicial de um paciente com linfoma de células T periféricas deve incluir os exames citados no **Quadro 134.11** para estadiamento de pacientes com linfoma não Hodgkin. Infelizmente, os pacientes com linfoma de células T periféricas costumam apresentar fatores prognósticos adversos; > 80% dos pacientes exibem escore do IPI ≥ 2, enquanto > 30% apresentam um escore do IPI ≥ 4. Conforme previsto por esses resultados, os linfomas de células T periféricas estão associados a um prognóstico sombrio, e apenas 25% dos pacientes sobrevivem durante cinco anos após o estabelecimento do diagnóstico. Os esquemas de tratamento são iguais aos utilizados para o linfoma difuso de grandes células B (omitindo o rituximabe); contudo, os pacientes com linfoma de células T periféricas apresentam uma resposta pior ao tratamento. Em virtude desse resultado insatisfatório, o transplante de células-tronco hematopoiéticas com frequência é considerado em uma fase inicial do tratamento de pacientes jovens.

Várias síndromes clínicas específicas são observadas nos linfomas de células T periféricas. O *linfoma de células T angioimunoblástico* é um dos subtipos mais comuns, constituindo cerca de 20% dos linfomas de células T. Em geral, esses pacientes apresentam linfadenopatia generalizada, febre, perda de peso, erupção cutânea e hipergamaglobulinemia policlonal. Em alguns casos, é difícil distinguir os pacientes com distúrbio reativo daqueles que apresentam linfoma verdadeiro.

O *linfoma de células T/NK extranodal do tipo nasal* também foi denominado *linfoma angiocêntrico* e era conhecido, ainda, como *granuloma letal da linha média.* É um distúrbio mais frequente na Ásia e na América do Sul que nos EUA e na Europa. Acredita-se que o EBV desempenhe um papel etiológico. Apesar de ser mais frequente nas vias respiratórias superiores, pode acometer outros órgãos. A evolução é agressiva, e os pacientes muitas vezes apresentam uma síndrome hemofagocitária. Quando ocorre comprometimento da medula óssea e do sangue periférico, pode ser difícil distinguir essa doença da leucemia. Alguns pacientes respondem a esquemas agressivos de poliquimioterapia, porém o prognóstico geral é reservado.

O *linfoma de células T intestinal do tipo enteropatia* é um distúrbio raro, observado em pacientes com enteropatia sensível ao glúten sem tratamento. Com frequência, os pacientes ficam debilitados e às vezes exibem perfuração intestinal. O prognóstico é sombrio. O *linfoma de células T γδ hepatoesplênico* é uma doença sistêmica que se caracteriza por infiltração sinusoidal do fígado, do baço e da medula óssea por células T malignas. Em geral, não ocorrem massas tumorais. A doença está associada a sintomas sistêmicos, sendo, com frequência, difícil estabelecer o seu diagnóstico. O resultado do tratamento é precário. O *linfoma de células T subcutâneo do tipo paniculite* é um distúrbio raro, frequentemente confundido com paniculite. Os pacientes apresentam múltiplos nódulos subcutâneos, que evoluem e podem ulcerar. A síndrome hemofagocitária é comum. A resposta à terapia é insatisfatória. O desenvolvimento da síndrome hemofagocitária (anemia profunda, fagocitose dos eritrócitos por monócitos e macrófagos e níveis elevados de ferritina) na evolução de qualquer linfoma de células T periféricas em geral está associado a uma evolução fatal.

LINFOMA DE HODGKIN

Linfoma de Hodgkin clássico Nos EUA, o linfoma de Hodgkin ocorre em 9.000 indivíduos por ano, e sua frequência não parece estar aumentando. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia palpável indolor; na maioria dos casos, esses linfonodos incluem os do pescoço, da área supraclavicular e das axilas. Mais da metade dos pacientes apresenta adenopatia mediastinal por ocasião do diagnóstico, constituindo algumas vezes a manifestação inicial da doença. A apresentação subdiafragmática do linfoma de Hodgkin é incomum e mais frequente em homens idosos. Em um terço dos pacientes, ocorrem febre, sudorese noturna e/ou perda de peso – constituindo os sintomas B na classificação pelo estadiamento de Ann Arbor **(Quadro 134.8)**. Em certas ocasiões, o linfoma de Hodgkin pode manifestar-se como febre de origem obscura. Esse achado é mais comum em pacientes idosos, nos quais se detecta a presença de linfoma de Hodgkin de celularidade mista no abdome. Raramente, a febre persiste por vários dias a semanas, seguida de intervalos afebris e, depois, recidiva da febre. Esse padrão é conhecido como *febre de Pel-Ebstein*. Em certas ocasiões, o linfoma de Hodgkin apresenta manifestações incomuns. Essas manifestações incluem prurido intenso e inexplicado, distúrbios cutâneos, como eritema nodoso e atrofia ictiosiforme, degeneração cerebelar paraneoplásica e outros efeitos distantes do SNC, síndrome nefrótica, anemia hemolítica imune e trombocitopenia, hipercalcemia e dor nos linfonodos com o consumo de álcool.

O diagnóstico de linfoma de Hodgkin é estabelecido pelo exame de uma amostra de biópsia adequada por um hematopatologista experiente. Nos EUA, a maioria dos pacientes apresenta a forma de esclerose nodular do linfoma de Hodgkin, enquanto uma minoria exibe linfoma de Hodgkin de celularidade mista. O linfoma de Hodgkin com predomínio de linfócitos e a forma com depleção linfocítica são raros. O linfoma de Hodgkin de celularidade mista ou a forma com depleção linfocítica são observados com mais frequência em pacientes infectados pelo HIV **(Fig. 134.11)**. O linfoma de Hodgkin é um tumor que se caracteriza por células neoplásicas raras de origem celular B (os genes das imunoglobulinas sofrem rearranjo, porém não são expressos) em uma massa tumoral que consiste em grande parte em infiltrado inflamatório policlonal, representando, provavelmente, uma reação às citocinas produzidas pelas células tumorais. O diagnóstico diferencial de uma biópsia de linfonodo com suspeita de linfoma de Hodgkin deve incluir processos inflamatórios, mononucleose, linfoma não Hodgkin, adenopatia induzida por fenitoína e neoplasias malignas não linfomatosas.

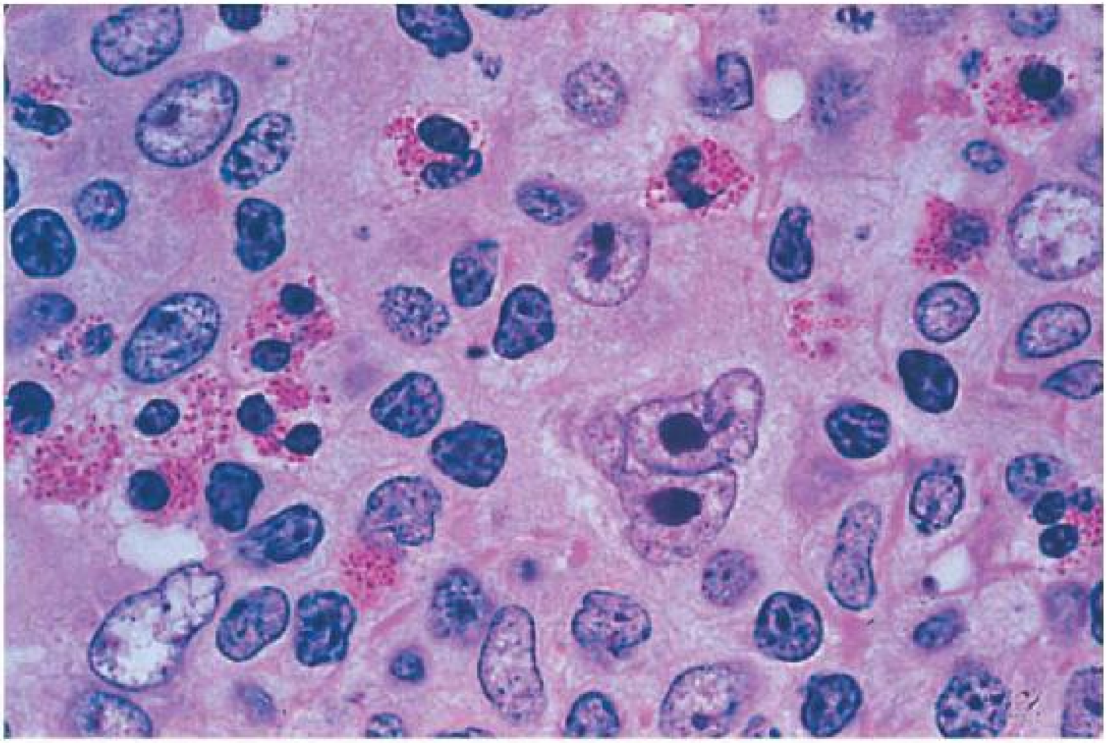

FIGURA 134.11 Linfoma de Hodgkin de celularidade mista. Há uma célula de Reed-Sternberg próximo ao centro do campo; trata-se de uma grande célula com núcleo bilobado e nucléolos proeminentes, conferindo um aspecto de "olhos de coruja". A maioria das células é constituída por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos normais que formam um infiltrado celular pleomórfico.

A avaliação de um paciente com linfoma de Hodgkin para estadiamento inclui anamnese e exame físico cuidadosos, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, perfil bioquímico do soro, incluindo LDH, radiografia de tórax, TC de tórax, abdome e pelve, além de biópsia de medula óssea. Muitos pacientes também são submetidos a PET ou cintilografia com gálio. Embora raramente seja usada, a linfangiografia bipodal pode ser útil. A PET e a cintilografia com gálio são mais úteis para documentar a remissão. Antigamente, as laparotomias de estadiamento eram populares para a maioria dos pacientes com linfoma de Hodgkin, mas hoje raramente são feitas devido a uma confiabilidade maior na terapia sistêmica do que na local.

TRATAMENTO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

Obtém-se uma cura em > 90% dos pacientes com linfoma de Hodgkin localizado. Em pacientes com fatores prognósticos favoráveis, a radioterapia de campo extendido tem uma elevada taxa de cura. Cada vez mais, pacientes com linfoma de Hodgkin em todos os estágios são inicialmente tratados com quimioterapia. Os com doença localizada ou de prognóstico satisfatório recebem um breve curso de quimioterapia, seguida de radioterapia nos locais de comprometimento linfonodal. Os que têm doença mais extensa ou que apresentam sintomas B recebem um curso completo de quimioterapia. O esquema de quimioterapia mais popular usado no linfoma de Hodgkin consiste em uma combinação de doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD). Hoje, a maioria dos pacientes nos EUA é tratada com ABVD, mas um esquema de quimioterapia semanal, administrado por 12 semanas, denominado *Stanford V*, está se tornando cada vez mais popular, porém inclui radioterapia, que foi associada a toxicidade tardia potencialmente fatal, como doença arterial coronariana prematura e segundos tumores sólidos. Na Europa, um esquema de altas doses chamado de *BEACOPP*, o qual incorpora agentes alquilantes, tornou-se popular e pode alcançar melhor taxa de resposta em pacientes de risco muito alto. Pode-se obter uma sobrevida prolongada livre de doença em pacientes com doença avançada em > 75% daqueles que não exibem sintomas sistêmicos e em 60 a 70% daqueles que os exibem.

Os pacientes que sofrem recorrência após a terapia primária do linfoma de Hodgkin muitas vezes ainda podem ser curados. Aqueles que apresentam recidiva após tratamento inicial com radioterapia apenas mostram um resultado excelente quando tratados com quimioterapia. Os que apresentam recidiva após quimioterapia eficaz em geral não são curáveis com quimioterapia subsequente administrada nas doses convencionais. Todavia, os pacientes com remissão inicial prolongada podem constituir uma exceção a essa regra. O transplante de medula óssea autóloga pode curar metade dos pacientes nos quais esquemas efetivos de quimioterapia não conseguem induzir remissões duráveis. A imunotoxina brentuximabe vedotina, uma quimioterapia direcionada para o CD30, que tem como alvo seletivo células que expressam CD30, mostra-se ativa como tratamento de resgate e está sendo integrada no esquema ABVD para tratamento inicial.

Em virtude da taxa de cura muito alta em pacientes com linfoma de Hodgkin, as complicações a longo prazo tornaram-se importante alvo das pesquisas clínicas. De fato, em algumas séries de pacientes com doença no estágio inicial, um maior número de pacientes morreu em decorrência de complicações tardias da terapia, e não do próprio linfoma de Hodgkin. Isso ocorre particularmente em pacientes com doença localizada. Os efeitos colaterais tardios mais graves consistem em segundas neoplasias malignas e lesão cardíaca. Os pacientes apresentam risco de desenvolver leucemia aguda no decorrer dos primeiros 10 anos após o tratamento com esquemas de poliquimioterapia que contêm agentes alquilantes mais radioterapia. O risco de desenvolvimento de leucemia aguda parece ser maior após esquemas do tipo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) do que com o esquema ABVD. O risco de leucemia aguda após o tratamento do linfoma de Hodgkin também está relacionado com o número de exposições a agentes potencialmente leucemogênicos (i.e., múltiplos tratamentos após recidiva) e com a idade do paciente sob tratamento, e aqueles com > 60 anos apresentam um risco particularmente alto. O desenvolvimento de carcinomas como complicação do tratamento do linfoma de Hodgkin se tornou um grave problema. Em geral, esses tumores ocorrem ≥ 10 anos após o tratamento e estão associados à radioterapia. Por essa razão, mulheres jovens tratadas com radioterapia de tórax para o linfoma de Hodgkin devem ser submetidas a mamografias de rastreamento 5 a 10 anos após o tratamento, devendo-se desestimular o tabagismo em todas as pacientes submetidas à radioterapia de tórax no tratamento do linfoma de Hodgkin. A irradiação de tórax também acelera o desenvolvimento de doença arterial coronariana, devendo os pacientes ser incentivados a reduzir ao mínimo os fatores de risco associados à doença arterial coronariana, como tabagismo e níveis elevados de colesterol. A radioterapia cervical aumenta o risco de aterosclerose da carótida e acidente vascular encefálico.

Vários outros efeitos colaterais tardios decorrentes do tratamento do linfoma de Hodgkin são bem-conhecidos. Os pacientes submetidos à radioterapia de tórax apresentam risco muito elevado de desenvolvimento posterior de hipotireoidismo, devendo, por isso, ser observados em vista dessa complicação. Devem-se efetuar medidas intermitentes dos níveis de tireotrofina para identificar o distúrbio antes que se torne sintomático. A síndrome de Lhermitte ocorre em cerca de 15% dos pacientes submetidos à radioterapia torácica. Essa síndrome manifesta-se por uma sensação de "choque elétrico" nos membros inferiores com a flexão do pescoço. A infertilidade representa um problema para todos os pacientes submetidos a tratamento para o linfoma de Hodgkin. Em ambos os sexos, o risco de infertilidade permanente está relacionado com a idade, tendo os pacientes mais jovens maior probabilidade de recuperar a fertilidade. Além disso, o tratamento com ABVD aumenta a probabilidade de manter a fertilidade.

Linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico O linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico é atualmente reconhecido como uma entidade distinta do linfoma de Hodgkin clássico. Os sistemas de classificação anteriores reconheciam que as biópsias de um subgrupo de pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin apresentavam um predomínio de linfócitos pequenos com raras células de Reed-Sternberg (Fig. 134.11). Um subgrupo desses pacientes exibe um padrão de crescimento nodular e uma evolução clínica que diferem daqueles dos pacientes com linfoma de Hodgkin clássico. Trata-se de uma entidade clínica incomum que representa < 5% dos casos de linfoma de Hodgkin.

O linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico apresenta diversas características que sugerem sua relação com os linfomas não Hodgkin. Tais características incluem proliferação clonal de células B e imunofenótipo distinto; as células tumorais expressam a cadeia J, bem como exibem CD45 e o antígeno da membrana epitelial (EMA, de *epithelial membrane antigen*), mas não expressam dois marcadores normalmente encontrados nas células de Reed-Sternberg, CD30 e CD15. Esse linfoma tende a seguir uma evolução recidivante crônica e, às vezes, transforma-se em linfoma difuso de grandes células B.

O tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico é controverso. Alguns médicos preferem não instituir qualquer tratamento e proceder simplesmente a um rigoroso acompanhamento. Nos EUA, a maioria dos médicos trata a doença localizada com radioterapia, enquanto a doença disseminada é tratada com esquemas em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico. Independentemente da terapia utilizada, a maioria das séries registra uma sobrevida a longo prazo > 80%.

DISTÚRBIOS SEMELHANTES A LINFOMAS

A hiperplasia linfoide atípica reativa é o distúrbio mais comum que os patologistas e os clínicos podem confundir com um linfoma. Os pacientes podem apresentar linfadenopatia localizada ou disseminada, bem como exibir os sintomas sistêmicos típicos de linfoma. As causas subjacentes incluem reação farmacológica à fenitoína ou à carbamazepina. Certos distúrbios imunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso, infecções virais, como as causadas pelo citomegalovírus e EBV, além de infecções bacterianas, como a doença da arranhadura do gato, podem causar adenopatia **(Cap. 79)**. Na ausência de um diagnóstico definitivo após a biópsia inicial, o acompanhamento contínuo, bem como a realização de outros testes e biópsias repetidas, se necessário, constitui uma abordagem apropriada, em lugar de instituir a terapia.

Os distúrbios específicos que podem ser confundidos com linfoma incluem a *doença de Castleman,* que pode se apresentar com linfadenopatia localizada ou disseminada; em tais casos, alguns pacientes apresentam sintomas sistêmicos. A forma disseminada com frequência é acompanhada de anemia e hipergamaglobulinemia policlonal, e o distúrbio foi associado à produção excessiva de interleucina-6 (IL-6), produzida, em alguns casos, pelo herpes-vírus humano 8. Os pacientes com doença localizada podem ser tratados de maneira eficaz com terapia local, enquanto o tratamento inicial para pacientes com doença disseminada em geral consiste em glicocorticoides sistêmicos. A terapia dirigida para IL-6 (tocilizumabe) produziu respostas a curto prazo. O rituximabe parece produzir remissões mais prolongadas do que o tocilizumabe.

A *histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça* (*doença de Rosai-Dorfman*) geralmente apresenta-se com linfadenopatia volumosa em crianças ou adultos jovens. Em geral, a doença é autolimitada e não progressiva; entretanto, os pacientes podem manifestar anemia hemolítica autoimune.

A *papulose linfomatoide* é um distúrbio linfoproliferativo cutâneo, com frequência confundido com o linfoma anaplásico de grandes células que acomete a pele. As células da papulose linfomatoide assemelham-se àquelas observadas no linfoma e coram-se para CD30; algumas vezes, são observados rearranjos dos genes dos receptores de células T. Todavia, o distúrbio caracteriza-se por exacerbações e remissões das lesões cutâneas, que em geral cicatrizam, deixando pequenas cicatrizes. Na ausência de comunicação efetiva entre o médico e o patologista sobre a evolução clínica do paciente, essa doença é diagnosticada incorretamente. Como o quadro clínico costuma ser benigno, o diagnóstico incorreto representa um grave erro.

AGRADECIMENTOS

James Armitage foi coautor deste capítulo em edições anteriores, e foi incluído aqui material importante dessas edições.

135e

Neoplasias malignas hematológicas menos frequentes

Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

As neoplasias linfoides mais comuns são discutidas no **Capítulo 134**, as leucemias mielocíticas nos **Capítulos 132 e 133**, as síndromes mielodisplásicas no **Capítulo 130**, e as síndromes mieloproliferativas no **Capítulo 131**. Este capítulo descreverá as formas menos frequentes de neoplasias hematológicas. As doenças discutidas estão listadas no **Quadro 135e.1**. Cada uma dessas entidades responde por menos de 1% de todas as neoplasias hematológicas.

QUADRO 135e.1 **NEOPLASIAS MALIGNAS LINFOIDES E MIELOIDES RARAS**

Linfoides
Neoplasias de células B maduras
Leucemia prolinfocítica de célula B
Linfoma da zona marginal esplênica
Linfoma de células pilosas
Linfoma de células B nodal da zona marginal
Linfoma de grandes células B mediastinal
Linfoma de grandes células B intravascular
Linfoma de efusão primária
Granulomatose linfomatoide
Neoplasias de células T maduras e de células *natural killer* (NK)
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia T de grandes linfócitos granulosos
Leucemia agressiva de células NK
Linfoma de células NK/T extranodal do tipo nasal
Linfoma de células T do tipo enteropatia
Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma subcutâneo de células T do tipo paniculite
Linfoma de células NK blásticas
Linfoma cutâneo primário de células T CD30+
Linfoma de células T angioimunoblástico

Mieloides
Leucemia neutrofílica crônica
Leucemia eosinofílica crônica/síndrome hipereosinofílica
Neoplasias de células histiocíticas e dendríticas
Sarcoma histiocítico
Histiocitose de células de Langerhans
Sarcoma de células de Langerhans
Sarcoma de células dendríticas interdigitantes
Sarcoma de células dendríticas foliculares
Mastócitos
Mastocitose
Mastocitose cutânea
Mastocitose sistêmica
Sarcoma de mastócitos
Mastocitoma extracutâneo

NEOPLASIAS LINFOIDES

As neoplasias de células precursoras B e T são discutidas no **Capítulo 134**. Todos os tumores linfoides discutidos neste capítulo consistem em neoplasias de células B ou de células T maduras e de células *natural killer* (NK).

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Leucemia prolinfocítica de células B (LPL-B) Trata-se de uma neoplasia de linfócitos redondos, de tamanho intermediário (cerca de duas vezes o tamanho de um pequeno linfócito normal), com nucléolo proeminente e citoplasma azul-claro na coloração de Wright. Afeta predominantemente o sangue periférico, a medula óssea e o baço e, em geral, não provoca adenopatias. A média de idade dos pacientes afetados é de 70 anos, e os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres (relação entre homens/mulheres de 1:6). Essa entidade é distinta da leucemia linfocítica crônica (LLC) e não se desenvolve como consequência dessa doença.

Os sintomas da apresentação clínica em geral são decorrentes de esplenomegalia ou detecção incidental de uma contagem elevada de leucócitos. A evolução clínica pode ser rápida. As células expressam IgM na superfície (com ou sem IgD) e marcadores típicos de células B (CD19, CD20, CD22). O marcador CD23 está ausente, e cerca de um terço dos casos expressa CD5. A expressão de CD5, em conjunto com a presença da translocação t(11;14) em 20% dos casos, causa alguma confusão na diferenciação entre LPL-B e a forma leucêmica do linfoma de células do manto. Nenhum critério confiável foi estabelecido para essa distinção. Cerca de 50% dos pacientes apresentam mutação ou perda do gene p53, e foram observadas deleções de 11q23 e 13q14. Análogos de nucleosídeos, como fludarabina e cladribina, e a quimioterapia combinada (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina e prednisona [CHOP]) têm produzido algumas respostas. O esquema CHOP, associado ao rituximabe, pode ser mais efetivo do que o CHOP isoladamente; no entanto, como a doença é rara, não foram relatados grandes ensaios. A esplenectomia pode produzir uma diminuição dos sintomas, mas parece ter pouco ou nenhum impacto sobre a evolução da doença.

Linfoma da zona marginal esplênica (LZME) Este tumor, constituído principalmente de pequenos linfócitos, origina-se na zona marginal da polpa branca do baço, cresce abolindo os centros germinativos e a zona do manto, e invade a polpa vermelha. Os linfonodos hilares esplênicos, a medula óssea e o sangue periférico podem ser acometidos. As células tumorais circulantes exibem vilosidades curtas na superfície e são denominadas linfócitos vilosos. O **Quadro 135e.2** mostra as diferenças nas células tumorais de diversas neoplasias de pequenos linfócitos que ajudam no diagnóstico diferencial. As células do LZME expressam imunoglobulinas de superfície e CD20, porém são negativas para CD5, CD10, CD43 e CD103. A ausência de CD5 diferencia o LZME de LLC, e a ausência de CD103 separa o LZME da leucemia de células pilosas.

QUADRO 135e.2 **IMUNOFENÓTIPOS DE TUMORES DE PEQUENOS LINFÓCITOS**

	CD5	CD20	CD43	CD10	CD103	sIg	CiclinaD1
Linfoma folicular	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg
Leucemia linfocítica crônica	pos	pos	pos	neg	neg	pos	neg
Leucemia prolinfocítica de célula B	pos	pos	pos	neg	neg	pos	pos
Linfoma de células do manto	pos	pos	pos	neg	neg	pos	pos
Linfoma da zona marginal esplênica	neg	pos	neg	neg	neg	pos	neg
Linfoma de células pilosas	neg	pos	?	neg	pos	pos	neg

Abreviações: neg, negativo; pos, positivo.

A média de idade dos pacientes com LZME é de 55 anos e essa neoplasia afeta igualmente ambos os sexos. A apresentação consiste em esplenomegalia incidental ou sintomática ou detecção incidental de linfocitose no sangue periférico, com linfócitos vilosos. Pode-se verificar a presença de anemia autoimune ou trombocitopenia. As imunoglobulinas produzidas por essas células contêm mutações somáticas que refletem o trânsito por um centro germinativo, e a ocorrência continuada de mutações sugere que o mecanismo de mutação permanece ativo. Cerca de 40% dos pacientes apresentam deleções ou translocações envolvendo 7q21, o sítio do gene *FLNC* (filamina Cγ, envolvida nos filamentos de actina de ligações cruzadas no citoplasma). Mutações *NOTCH2* são observadas em 25% dos pacientes. Também podem ser observadas deleções no cromossomo 8p. Normalmente, lesões genéticas encontradas no linfoma de zona marginal extranodal, como trissomia do 3 e t(11;18), são raras no LZME.

A evolução clínica da doença em geral é lenta, com sobrevida média acima de 10 anos. Os pacientes com níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), anemia e hipoalbuminemia em geral apresentam pior prognóstico. Remissões prolongadas podem ser observadas após esplenectomia. O rituximabe também é ativo. Em uma pequena fração de pacientes, ocorre progressão histológica para linfoma de grandes células B difuso, com história natural mais agressiva. A experiência com a quimioterapia combinada no LZME é limitada.

Leucemia de células pilosas A leucemia de células pilosas é um tumor de pequenos linfócitos com núcleos ovais, citoplasma abundante e projeções características da membrana (células pilosas). Os pacientes apresentam esplenomegalia e comprometimento difuso da medula óssea. Embora sejam observadas algumas células circulantes, o quadro clínico é dominado por sintomas decorrentes da esplenomegalia e da pancitopenia. O mecanismo da pancitopenia não está totalmente esclarecido e pode ser mediado por citocinas inibitórias e substituição da medula óssea. A medula óssea apresenta níveis aumentados de fibras de reticulina; com efeito, a leucemia de células pilosas é uma causa comum de impossibilidade de obter um aspirado de medula óssea, constituindo a denominada “punção seca” **(Quadro 135e.3)**. A monocitopenia é importante e pode explicar a predisposição à infecção micobacteriana atípica, que pode ser observada clinicamente. As células tumorais exibem uma forte expressão de CD22, CD25 e CD103; o nível sérico de CD25 solúvel constitui um excelente marcador tumoral de atividade da doença. As células também expressam fosfatase ácida resistente ao tartarato. Há rearranjo e mutação dos genes das imunoglobulinas, indicando a influência de um centro germinativo. Não foi detectada qualquer anormalidade citogenética específica, porém a maioria dos casos contém a mutação ativadora *BRAF* V600E.

QUADRO 135e.3 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE “PUNÇÃO SECA” – INCAPACIDADE DE ASPIRAR A MEDULA ÓSSEA**

A punção seca ocorre em cerca de 4% das tentativas, e está associada a:

Infiltração por carcinoma metastático	17%
Leucemia mielocítica crônica	15%
Mielofibrose	14%
Linfoma de células pilosas	10%
Leucemia aguda	10%
Linfomas, doença de Hodgkin	9%
Medula óssea normal	Rara

A média de idade dos pacientes acometidos é de 55 anos, e a relação entre homens e mulheres é de 5:1. As opções de tratamento são numerosas. A esplenectomia com frequência é associada à remissão prolongada. Os nucleosídeos, incluindo a cladribina e a desoxicoformicina, são altamente ativos, mas também estão associados a uma maior imunossupressão, podendo aumentar o risco de algumas infecções oportunistas. Entretanto, depois de ciclos de curta duração desses agentes, os pacientes costumam obter remissões muito duradouras, durante as quais ocorre recuperação espontânea da função imunológica. O interferon α também constitui uma terapia eficaz, porém não tão efetiva quanto os nucleosídeos. Pacientes refratários à quimioterapia podem responder ao vemurafenibe, um inibidor de BRAF.

Linfoma de células B nodal da zona marginal Esta doença nodular rara apresenta uma relação incerta com os linfomas da zona marginal extranodais, com frequência associados à mucosa e chamados, portanto, de linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (MALT, de *mucosa-associated lymphoid tissue*) e LZMEs. Os pacientes podem apresentar adenopatia localizada ou generalizada. As células neoplásicas são células B da zona marginal com características monocitoides, e, no passado, a neoplasia era denominada linfoma de células B monocitoides. Até um terço dos pacientes pode apresentar comprometimento extranodal, e o acometimento dos linfonodos pode ser secundário à disseminação de uma lesão primária da mucosa. Nas neoplasias primárias nodais autênticas, as anormalidades citogenéticas associadas aos linfomas – trissomia do 3 e t(11;18) – são muito raras. A evolução clínica é lenta. Os pacientes com frequência respondem à quimioterapia combinada, embora as remissões não sejam duradouras. Alguns pacientes têm sido tratados com CHOP associado ao rituximabe, o que provavelmente constitui uma conduta eficaz para o tratamento.

Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico) Essa entidade foi originalmente considerada como um subgrupo do linfoma de grandes células B difuso; entretanto, estudos adicionais identificaram o linfoma de grandes células B mediastinal como entidade distinta, com suas próprias características clínicas, genéticas e imunofenotípicas. Trata-se de uma doença que pode atingir um tamanho volumoso, mas que em geral fica restrita ao mediastino. Pode ser localmente agressiva, com evolução que leva ao desenvolvimento de uma síndrome de obstrução da veia cava superior ou derrame pericárdico. Em cerca de um terço dos pacientes, ocorre desenvolvimento de derrames pleurais, e 5 a 10% podem sofrer ampla disseminação para os rins, as glândulas suprarrenais, o fígado, a pele e até mesmo o cérebro. A doença acomete com mais frequência as mulheres do que os homens (relação entre homens e mulheres de 1:2-3), e a média de idade é de 35 a 40 anos.

O tumor é composto de camadas de grandes células com citoplasma abundante, acompanhado de uma quantidade variável de fibrose, porém frequentemente abundante. Ele pode ser diferenciado da doença de Hodgkin esclerosante nodular pela escassez de células linfoides normais e ausência de variantes lacunares das células de Reed-Sternberg. Entretanto, mais de 33% dos genes que são expressos em maior grau no linfoma de grandes células B primário mediastinal do que no linfoma de grandes células B difuso habitual também estão hiperexpressos na doença de Hodgkin, sugerindo uma possível relação patogênica entre as duas entidades que acometem o mesmo local anatômico. As células tumorais podem hiperexpressar *MAL*. O genoma das células tumorais caracteriza-se por frequentes ganhos e perdas cromossômicas. As células tumorais no linfoma de grandes células B mediastinal expressam o marcador CD20, porém a imunoglobulina de superfície e as moléculas HLA de classe I e II podem estar ausentes ou expressas de modo incompleto. A expressão de níveis mais baixos de HLA de classe II identifica um subgrupo com prognóstico mais reservado. As células são negativas para CD5 e CD10, mas podem exibir uma discreta coloração com anti-CD30. As células são positivas para CD45, diferente das células da doença de Hodgkin clássica.

Metotrexato, leucovorina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona e bleomicina (MACOP-B), além de rituximabe associado a CHOP, são tratamentos eficazes, atingindo 75 a 87% de sobrevida em cinco anos. A terapia ajustada à dose, com prednisona, etoposídeo, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina (EPOCH), associados ao rituximabe, produziu 97% de sobrevida em cinco anos. O papel da radioterapia mediastinal não foi definitivamente demonstrado, mas com frequência é utilizado, em especial em pacientes cuja área mediastinal permanece ávida na tomografia por emissão de pósitrons, após 4 a 6 ciclos de quimioterapia.

Linfoma de grandes células B intravascular Trata-se de uma forma extremamente rara de linfoma de grandes células B difuso, sendo caracterizado pela presença de linfomas na luz de pequenos vasos, em particular dos capilares. É também conhecido como angioendoteliomatose maligna ou linfoma de grandes células angiotrópico. Em virtude de sua raridade, não há um quadro consistente capaz de definir uma síndrome clínica ou suas características epidemiológicas e genéticas. Acredita-se que permaneça restrito no interior dos vasos, devido a um defeito nas moléculas de adesão e mecanismos de orientação (*homing*), uma ideia sustentada por dados escassos que sugerem a ausência de expressão da integrina β-1 e ICAM-1. Em geral, os pacientes apresentam sintomas de oclusão de pequenos vasos, lesões cutâneas ou sintomas neurológicos. Os aglomerados de células tumorais podem promover a formação de trombos. Em geral, a evolução clínica é agressiva e a doença responde pouco à terapia. Com frequência, o diagnóstico só pode ser estabelecido em uma fase muito avançada de evolução da doença.

Linfoma de efusão primária Essa entidade é outra variante de linfoma de grandes células B difuso, que se manifesta com derrames pleurais, em geral sem lesões tumorais aparentes. É mais comum na presença de imunodeficiência, em particular Aids, e é causado pelo herpes-vírus humano 8 (HHV-8, de *human herpes virus 8*)/herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV, de *Kaposi's sarcoma herpes virus*). É também conhecido como linfoma de cavidades corporais. Alguns pacientes foram anteriormente diagnosticados com sarcoma de Kaposi. Pode ocorrer também na ausência de imunodeficiência em homens idosos de ascendência mediterrânea, semelhante ao sarcoma de Kaposi, porém ainda menos comumente.

Os derrames malignos contêm células positivas para HHV-8/KSHV, e muitas delas também apresentam coinfecção pelo vírus Epstein-Barr. As células são grandes, com núcleos volumosos e nucléolos proeminentes, podendo ser confundidas com células de Reed-Sternberg. Elas expressam CD20 e CD79a (molécula sinalizadora de imunoglobulina), porém com frequência não expressam a imunoglobulina. Alguns casos aberrantes expressam marcadores de células T, tais como CD3 ou rearranjos de genes do receptor de células T. Não foram relatadas lesões genéticas características, mas foram observados ganhos no cromossomo 12 e em material do cromossomo X, semelhante a outros linfomas associados ao HIV. Em geral, a evolução clínica caracteriza-se por rápida progressão e morte dentro de seis meses.

Granulomatose linfomatoide Trata-se de uma doença linfoproliferativa angiocêntrica, angiodestrutiva, composta de células B monoclonais neoplásicas infectadas pelo vírus Epstein-Barr, acompanhadas e ultrapassadas, em número, por células T reativas policlonais, que formam um infiltrado. A doença é classificada de acordo com as características histológicas, tais como número de células e atipias de células B. Ela com frequência é confundida com o linfoma de células T NK extranodal do tipo nasal, que também pode ser angiodestrutivo e relacionado ao vírus Epstein-Barr. A doença em geral apresenta-se em adultos (homens > mulheres) como um infiltrado pulmonar. Com frequência, o comprometimento é totalmente extranodal e pode incluir os rins (32%), o fígado (29%), a pele (25%) e o cérebro (25%). A doença ocorre com frequência, mas nem sempre, no contexto de imunodeficiência.

A doença pode exibir remissões e recidivas, ou pode ser rapidamente progressiva. Em geral, a evolução é indicada pelo grau histológico. Ela é altamente responsiva à quimioterapia combinada e passível de cura na maioria dos casos. Alguns pesquisadores sustentam que a doença de baixo grau (graus I e II) pode ser tratada com interferon α.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T MADURAS E DE CÉLULAS NK

Leucemia prolinfocítica de células T Trata-se de uma leucemia agressiva de prolinfócitos de tamanho intermediário que acomete o sangue, a medula óssea, os linfonodos, o fígado, o baço e a pele. Responde por 1 a 2% de todas as leucemias de pequenos linfócitos. A maioria dos pacientes apresenta leucocitose (com frequência > 100.000/μL), hepatosplenomegalia e adenopatia. Ocorre comprometimento cutâneo em 20% dos casos. O diagnóstico é estabelecido com base no esfregaço de sangue periférico, que revela a presença de células cujo tamanho é cerca de 25% maior do que o dos pequenos linfócitos, com vesículas citoplasmáticas e núcleos que podem ser indentados. As células expressam marcadores de células T, como CD2, CD3 e CD7; dois terços dos pacientes apresentam células CD4+ e CD8–, enquanto 25% têm células CD4+ e CD8+. Ocorre um rearranjo clonal das cadeias β do receptor de células T. Em 80% dos pacientes, ocorre inversão do cromossomo 14, entre q11 e q32. Em 10% dos casos, são observadas translocações t(14;14), colocando o *locus* do gene α/β do receptor de células T em justaposição com os oncogenes *TCL1* e *TCL1b* em 14q32.1. Anormalidades no cromossomo 8 também são comuns. Observa-se também a presença de deleções no gene *ATM*. Também foram relatadas mutações ativas de *JAK3*.

A evolução da doença é, em geral, rápida, com sobrevida média de cerca de 12 meses. Foram obtidas respostas com o anticorpo anti-CD52, análogos de nucleosídeos e quimioterapia com CHOP. Um pequeno número de pacientes com leucemia prolinfocítica de células T também foi tratado com terapia de altas doses e transplante de medula óssea alogênico, após a obtenção de remissão com doses convencionais.

Leucemia T de grandes linfócitos granulosos A leucemia T de grandes linfócitos granulosos (GLG-T) caracteriza-se por um aumento na contagem de grandes linfócitos granulosos (GLGs) no sangue periférico (2.000-20.000/μL), com frequência acompanhado de neutropenia grave, com ou sem anemia concomitante. Os pacientes podem apresentar esplenomegalia e, com frequência, evidências de doença autoimune sistêmica, incluindo artrite reumatoide, hipergamaglobulinemia, autoanticorpos e imunocomplexos circulantes. O comprometimento da medula óssea exibe um padrão principalmente intersticial, com menos de 50% de linfócitos na contagem diferencial. Em geral, as células expressam CD3, receptores de células T e CD8; as variantes semelhantes às células NK podem exibir CD3-. As células leucêmicas com frequência expressam Fas e o ligante Fas.

A evolução da doença é, em geral, lenta e caracteriza-se predominantemente por neutropenia. Paradoxalmente, a terapia imunossupressora com ciclosporina, metotrexato ou ciclofosfamida, além de glicocorticoides, pode produzir um aumento na contagem de granulócitos. Os nucleosídeos têm sido utilizados, porém sem embasamento científico. Em alguns casos, pode haver aceleração da doença, com evolução clínica mais agressiva.

Leucemia agressiva de células NK As neoplasias de células NK são muito raras e podem apresentar desde uma evolução muito lenta até uma evolução altamente agressiva. São mais comuns em asiáticos do que em brancos, e as células com frequência abrigam um epissoma clonal do vírus Epstein-Barr. Em geral, a contagem de leucócitos do sangue periférico não está acentuadamente elevada, porém observa-se a presença de grandes células linfoides anormais com citoplasma granular. A forma agressiva caracteriza-se por sintomas de febre e pancitopenia. A hepatoesplenomegalia é comum; o comprometimento nodular é menos frequente. Os pacientes podem apresentar hemofagocitose, coagulopatia ou falência de múltiplos órgãos. Os níveis séricos do ligante Fas são elevados.

As células expressam CD2 e CD56 e não apresentam rearranjos nos genes do receptor de células T. Deleções envolvendo o cromossomo 6 são comuns. A doença pode ser rapidamente progressiva. Algumas formas de neoplasias de células NK são mais lentas. Podem ser descobertas de modo incidental, com linfocitose de GLGs, porém não manifestam a febre e a hepatoesplenomegalia que caracterizam a leucemia agressiva. As células também são positivas para CD2 e CD56, mas não contêm formas clonais do vírus Epstein-Barr e não são acompanhadas de pancitopenia ou doença autoimune.

Linfoma de células NK/T extranodal do tipo nasal Assim como a granulomatose linfomatoide, o linfoma de células NK/T extranodal caracteriza-se por lesões angiocêntricas e angiodestrutivas, mas as células malignas não são células B. Na maioria dos casos, elas são células CD56+, infectadas pelo vírus Epstein-Barr; ocasionalmente elas podem ser células T citotóxicas CD56– infectadas pelo mesmo vírus. São encontradas mais comumente na cavidade nasal. Historicamente, essa doença era denominada granuloma letal da linha média, reticulose polimórfica e lesão imunoproliferativa angiocêntrica. Essa forma de linfoma é prevalente na Ásia, no México e na América Central e do Sul, afetando mais comumente os homens do que as mulheres. Quando se dissemina além da cavidade nasal, pode acometer os tecidos moles, o trato gastrintestinal ou os testículos. Em alguns casos, a síndrome hemofagocítica pode influenciar o quadro clínico. Os pacientes podem apresentar sintomas de células B. Muitas das manifestações sistêmicas da doença estão relacionadas à produção de citocinas pelas células tumorais e pelas respostas celulares aos seus sinais. É comum a presença de deleções e inversões do cromossomo 6.

Muitos pacientes com linfoma extranodal de células NK/T do tipo nasal apresentam uma excelente resposta antitumoral com esquemas quimioterápicos combinados, em particular aqueles pacientes que apresentam doença localizada. Com frequência, utiliza-se a radioterapia após o término da quimioterapia. Foram definidos quatro fatores de risco, incluindo sintomas B, idade avançada, níveis elevados de LDH e comprometimento de linfonodos regionais. A sobrevida dos pacientes está relacionada ao número de fatores de risco: sobrevida de cinco anos em 81% para nenhum fator de risco; 64% para um fator de risco; 32% para dois fatores de risco, e 7% para três ou quatro fatores de risco. Os esquemas combinados sem antraciclinas têm sido considerados superiores ao CHOP, porém os dados são escassos. A terapia em altas doses, com transplante de células-tronco, tem sido utilizada, porém seu papel não está bem estabelecido.

Linfoma de células T do tipo enteropatia O linfoma de células T do tipo enteropatia é uma complicação rara da doença celíaca de longa duração. Ocorre comumente no jejuno ou no íleo. Nos adultos, o linfoma pode ser diagnosticado ao mesmo tempo que a doença celíaca, porém há suspeita de que a doença celíaca seja um precursor de longa duração para o desenvolvimento do linfoma. Em geral, o tumor manifesta-se como múltiplas massas ulceradas da mucosa, mas também pode produzir uma massa exofítica dominante ou múltiplas ulcerações. Ele expressa quase sempre os marcadores CD3 e CD7 e pode ou não expressar CD8. Os linfócitos de aspecto normal na mucosa adjacente com frequência exibem um fenótipo semelhante ao tumor. A maioria dos pacientes apresenta genótipo HLA associado à doença celíaca, HLA DQA1*0501 ou DQB1*0201.

O prognóstico para essa forma de linfoma em geral é reservado (a sobrevida média é de sete meses), porém alguns pacientes apresentam uma boa resposta à quimioterapia com CHOP. Os pacientes que respondem podem desenvolver perfuração intestinal em consequência da involução do tumor. Se o tumor responder ao tratamento, pode ocorrer recidiva em outra área do intestino delgado acometido pela doença celíaca.

Linfoma de Células T hepatoesplênico O linfoma de células T hepatoesplênico é uma neoplasia maligna, derivada de células T, que expressa o receptor de antígenos de células T γ/δ e que acomete principalmente o fígado, ocupando os sinusoides hepáticos com células linfoides de tamanho intermediário. Quando o baço é acometido, ocorre infiltração predominante da polpa vermelha. Trata-se de uma doença de indivíduos jovens, em particular aqueles com imunodeficiência subjacente ou com uma doença autoimune que exige terapia imunossupressora. O uso de tiopurina e de infliximabe é particularmente comum na história de pacientes com essa doença. As células são CD3+ e em geral CD4– e CD8–. As células podem conter o isocromossomo 7q, frequentemente com trissomia do 8. O linfoma apresenta uma história natural agressiva. A quimioterapia combinada pode induzir remissões, porém ocorrem recidivas na maioria dos pacientes. A sobrevida média é de cerca de dois anos. O tumor não parece responder à terapia imunossupressora.

Linfoma subcutâneo de células T do tipo paniculite O linfoma subcutâneo de células

T do tipo paniculite é constituído por múltiplas coleções subcutâneas de células T neoplásicas, cujo fenótipo em geral consiste em células citotóxicas (i.e., que contêm perforina e granzima B e que expressam CD3 e CD8). O receptor de células T com rearranjo costuma ser do tipo α/β; entretanto, em certas ocasiões, os receptores γ/δ estão envolvidos, em particular na presença de imunossupressão. As células são negativas para o vírus Epstein-Barr. Os pacientes podem apresentar uma síndrome hemofagocítica, além de infiltração cutânea; além disso, podem ocorrer febre e hepatoesplenomegalia. Os linfonodos em geral não estão acometidos. Com frequência, os pacientes respondem à quimioterapia combinada, incluindo CHOP. Quando a doença é progressiva, a síndrome hemofagocítica pode ser um componente de uma evolução fulminante. A terapia eficaz pode reverter a síndrome hemofagocítica.

Linfoma de células NK blásticas As células neoplásicas expressam marcadores celulares NK, em particular CD56, e são negativas para CD3. Trata-se de grandes células de aparência blástica, que podem produzir um quadro leucêmico, embora o local predominante de comprometimento seja a pele. Do ponto de vista morfológico, as células assemelham-se às células neoplásicas na leucemia linfocítica e mielocítica aguda. Não foi descrita qualquer anormalidade cromossômica característica. A evolução clínica é rápida, e a doença não responde, em grande parte, aos tratamentos para linfomas típicos.

Linfoma cutâneo primário de células T CD30+ Esse tumor acomete a pele e é constituído por células que apresentam semelhanças com as células do linfoma de células T anaplásicas. Entre os tumores cutâneos de células T, cerca de 25% são linfomas anaplásicos CD30+. Se houver disseminação para os linfonodos, é difícil distinguir entre as formas cutânea e sistêmica da doença. As células tumorais são, com frequência, CD4+, e as células apresentam grânulos positivos para granzima B e perforina em 70% dos casos. A t(2;5) do linfoma anaplásico de células T está ausente; com efeito, sua presença deve levar a uma pesquisa mais rigorosa de comprometimento sistêmico e mudança para um diagnóstico de linfoma de células T anaplásico. Essa forma de linfoma tem sido observada esporadicamente como rara complicação de implantes de mama de silicone em solução salina. O linfoma cutâneo de células T CD30+ com frequência responde à terapia. A radioterapia pode ser eficaz, e a cirurgia também pode produzir um controle de longo prazo da doença. A sobrevida em cinco anos ultrapassa 90%.

Linfoma de células T angioimunoblástico O linfoma de células T angioimunoblástico é uma doença sistêmica, responsável por cerca de 15% de todos os linfomas de células T. Os pacientes frequentemente apresentam febre, estágio avançado, adenomegalias difusas , hepatoesplenomegalia, exantema cutâneo, hipergamaglobulinemia policlonal e uma ampla variedade de autoanticorpos, incluindo aglutininas a frio, fator reumatoide e imunocomplexos circulantes. Os pacientes podem apresentar edema, artrite, derrame pleural e ascite. Os linfonodos contêm um infiltrado polimorfo de células T neoplásicas e de células inflamatórias não neoplásicas, em conjunto com proliferação das vênulas de endotélio alto e células dendríticas foliculares. As anormalidades cromossômicas mais comuns consistem em trissomia do cromossomo 3, trissomia do cromossomo 5 e um cromossomo X extra. A quimioterapia combinada agressiva pode induzir a regressão. Em função dos defeitos imunológicos subjacentes, os tratamentos convencionais para linfoma aumentam a probabilidade de complicações infecciosas.

NEOPLASIAS MIELOIDES

O sistema da Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza as contagens em sangue periférico e a análise do esfregaço, a morfologia da medula óssea e os testes de citogenética e genética molecular para classificar as neoplasias mieloides em cinco categorias principais **(Quadro 135e.4)**. Neste capítulo, iremos discorrer sobre a leucemia neutrofílica crônica; a leucemia mielocítica crônica atípica, negativa para *BCR-ABL1*; a leucemia mielomonocítica crônica; a leucemia mielomonocítica juvenil; a leucemia eosinofílica crônica, não especificada; a mastocitose; a neoplasia mieloproliferativa (NMP), não classificada (NMP-NC); a síndrome mielodisplásica (SMD)/NMP, não classificada (SMD/NMP-NC); a anemia refratária com sideroblastos em anel associada à trombocitose acentuada (ARSA-T), e as neoplasias mieloide e linfoide com eosinofilia e anomalias de *PDGFRA, PDGFRB* ou *FGFR1*. Este capítulo também inclui neoplasias de células histiocíticas e dendríticas, distúrbios mieloproliferativos transitórios e uma discussão mais ampla sobre os distúrbios eosinofílicos primários, incluindo a síndrome hipereosinofílica (SHE).

QUADRO 135e.4 CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS MIELOIDES DE ACORDO COM A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

- **1. Leucemia mielocítica aguda (LMA) e neoplasias precursoras relacionadas**[a]
- **2. Neoplasias mieloproliferativas (NMPs)**
  - **2.1.** Leucemia mielocítica crônica, *BCR-ABL1*-positiva (LMC)
  - **2.2.** NMP *BCR-ABL1*-negativa
    - **2.2.** Policitemia vera
    - **2.2.** Mielofibrose primária
    - **2.2.** Trombocitopenia essencial
  - **2.3.** Leucemia neutrofílica crônica
  - **2.4.** Leucemia eosinofílica crônica, não especificada (LEC-NE)
  - **2.5.** Mastocitose
  - **2.6.** Neoplasia mieloproliferativa, não classificada (NMP-NC)
- **3. Síndromes mielodisplásicas (SMDs)**
  - **3.1.** Citopenia refratária[b] com displasia unilinhagem (CRDU)
    - **3.1.** Anemia refratária (sideroblastos em anel < 15% de precursores eritroides)
    - **3.1.** Neutropenia refratária

    3.1. Trombocitopenia refratária
  3.2. Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA; displasia limitada à linhagem eritroide e sideroblastos em anel ≥ 15% dos precursores eritroides da medula óssea)
  3.3. Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM); contagem de sideroblastos em anel sem significado)
  3.4. Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)
    3.4. AREB-1 (2-4% na circulação ou 5-9% de blastos na medula)
    3.4. AREB-2 (5-19% na circulação ou 10-19% de blastos na medula *ou* presença de bastonetes de Auer)
  3.5. SMD associada a del(5q) isolada
  3.6. SMD, não classificada
4. Sobreposição de SMD/NMP
  4.1. Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
  4.2. Leucemia mieloide crônica atípica, *BCR-ABL1*-negativa (LMCa)
  4.3. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
  4.4. SMD/NMP, não classificada (SMD/NMP-NC)
    4.4. *Entidade provisória: anemia refratária com sideroblastos em anel associada à trombocitose acentuada (ARSA-T)*
5. Neoplasias mieloide e linfoide com eosinofilia e anomalias de *PDGFRA, PDGFRB* ou *FGFR1*[c]
  5.1. Neoplasias mieloide e linfoide com rearranjo de *PDGFRA*
  5.2. Neoplasias mieloides com rearranjo de *PDGFRB*
  5.3. Neoplasias mieloide e linfoide com anomalias de *FGFR1*

[a] Neoplasias precursoras relacionadas à LMA, incluindo SMD relacionada à terapia e sarcoma mieloide.
[b] Monocitopenia ou bicitopenia: níveis de hemoglobina < 10 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos < $1,8 \times 10^9$/L, ou contagem de plaquetas < 100×10^9/L. Entretanto, contagens elevadas no sangue não excluem o diagnóstico na presença de evidências histológicas/citogenéticas claras de SMD.
[c] Rearranjos genéticos envolvendo o receptor α/β do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRA/PDGFRB*) ou o receptor 1 do fator de crescimento do fibroblasto (*FGFR1*).

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA

A leucemia neutrofílica crônica (LNC) é caracterizada por leucocitose neutrofílica madura, com pouca ou nenhuma circulação de granulócitos imaturos. A LNC está associada a mutações de ativação do gene (*CSF3R*) que codifica o receptor do fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony stimulating factor*), também conhecido como fator estimulador de colônias 3 (CSF3). Na apresentação da doença, os pacientes podem ser assintomáticos ou exibir sintomas constitucionais, esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. A sobrevida média é de cerca de dois anos, e as causas de morte incluem transformação leucêmica, doença progressiva associada a citopenias graves e leucocitose acentuada, refratárias ao tratamento. A LNC é rara, com menos de 200 casos relatados. A média de idade no momento do diagnóstico é de cerca de 67 anos, e a doença apresenta prevalência semelhante em ambos os sexos.

Patogênese O CSF3 é o principal fator de crescimento para proliferação e diferenciação de granulócitos. Portanto, o CSF3 recombinante é utilizado para o tratamento de neutropenias graves, incluindo a neutropenia congênita severa (NCS). Alguns pacientes com NCS adquirem mutações no *CSF3R*, e a frequência de tais mutações é significativamente mais elevada (cerca de 80%) em pacientes com transformação leucêmica. As mutações de *CSF3R* associadas à NCS ocorrem na região do gene que codifica o domínio citoplasmático de CSF3R e resultam na truncagem do domínio regulador negativo do C terminal. Outra classe de mutações de *CSF3R* é observada em cerca de 90% dos pacientes com LNC; elas são, em sua maioria, proximais à membrana, sendo a mais frequente a substituição de C por T no nucleotídeo 1853 (T618I). Cerca de 40% dos casos de mutação T618I também apresentam mutações *SETBP1*. A mutação T618I de *CSF3R* leva a distúrbios mieloproliferativos fatais em modelos em camundongos e está associada à sensibilidade *in vitro* à inibição de JAK.

Diagnóstico Para o diagnóstico de LNC é necessária a exclusão das causas mais comuns de neutrofilia, incluindo infecções e processos inflamatórios. Além disso, deve-se estar atento à associação entre algumas formas de câncer metastático ou de plasmocitomas e neutrofilias secundárias. A neutrofilia neoplásica também ocorre em outras neoplasias mieloides, incluindo leucemia mielocítica crônica atípica e leucemia mielomonocítica crônica. Desse modo, os critérios de diagnóstico da OMS para LNC são concebidos para excluir a possibilidade de neutrofilia secundária/reativa e leucocitose associada a outras leucemias mieloides **(Quadro 135e.5)**: leucocitose (≥ 25 x 10^9/L), > 80% de segmentados/bastonetes, < 10% de células mieloides imaturas, < 1% de blastos circulantes e ausência de disgranulopoiese ou monocitose. A medula óssea na LNC é hipercelular e mostra aumento do número absoluto e percentual de neutrófilos, com uma proporção muito elevada de células mieloides em relação a eritroides, com mínimo desvio à esquerda, displasia mieloide ou fibrose reticular.

QUADRO 135e.5 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA (LNC), LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA, *BCR-ABL1*-NEGATIVA (LMCA), E LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)**

Variáveis	LNC	LMCa	LMMC
Contagem de leucócitos no SP	≥ 25 × 10^9/L	≥ 13 × 10^9/L	
Neutrófilos segmentados/bastonetes no SP	> 80%		
Granulócitos imaturos no SP[a]	< 10%	≥ 10%	
Contagem de blastos no SP	< 1%		
Contagem de monócitos no SP	< 1 × 10^9/L	< 1 × 10^9/L	> 1 × 10^9/L
Aumento de neutrófilos no SP ou precursores com disgranulopoiese	Não	Sim	
Porcentagem de basófilos no SP		< 2%	
Porcentagem de monócitos no SP		< 10%	
Medula óssea	↑ Neutrófilos, número e % < 5% blastos	↑ Proliferação de granulócitos Displasia granulocítica ±	Displasia em ≥ 1 de linhagens mieloides *ou*

	Maturação neutrofílica normal Megacariócitos normais com desvio à esquerda	displasia eritroide/megacariocítica	Anormalidade clonal citogenética/molecular
BCR-ABL1	Não	Não	Não
Mutações de *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1*	Não	Não	Não
Blastos/promonócitos no SP e na MO	< 20%	< 20%	< 20%
Hepatoesplenomegalia	±	±	±
Evidências de outra SMD/NMP	Não	Não	Não
Evidências de outra NMP	Não	Não	Não
Evidências de leucocitose[b] ou monocitose reativas	Não	Não	Não

[a] Granulócitos imaturos incluem mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos.

[b] Causas de neutrofilia reativa incluem plasmocitomas, tumores sólidos e infecções e processos inflamatórios.

Abreviações: MO, medula óssea; SMD, síndrome mielodisplásica; NMP, neoplasia mieloproliferativa; SP, sangue periférico.

Tratamento O tratamento atual da LNC é, em grande parte, paliativo e abaixo do ideal em sua eficácia. Vários medicamentos isoladamente ou em combinação foram tentados e nenhum deles apresentou eficácia acentuada. Desse modo, o transplante de células-tronco alogênicas (TCTA) deve ser considerado na presença de doença sintomática, em especial em pacientes jovens. Caso contrário, a terapia de citorredução com hidroxiureia provavelmente é tão boa quanto qualquer outro tratamento, e uma quimioterapia combinada mais intensa pode não apresentar um valor adicional. No entanto, a resposta à terapia com hidroxiureia muitas vezes é transitória, e alguns médicos têm utilizado o interferon α com sucesso como um fármaco alternativo. A resposta ao tratamento com ruxolitinibe (um inibidor de JAK1 e JAK2) tem sido relatada, mas ainda não foi confirmada.

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA ATÍPICA

A leucemia mielocítica crônica atípica, *BCR-ABL1*-negativa (LMCa), é formalmente classificada na categoria de SMD/NMP de neoplasias mieloides e é caracterizada por granulocitose com desvio à esquerda e disgranulopoiese. O diagnóstico diferencial de LMCa inclui a leucemia mielocítica crônica (LMC), diferenciada pela presença de *BCR-ABL1*; a LNC, que se distingue pela ausência de disgranulopoiese e pela presença de mutações de *CSF3R*, e a leucemia mielomonocítica crônica, com presença de monocitose (contagem de monócitos absoluta $> 1 \times 10^9$/L). Os critérios de diagnóstico da OMS para LMCa estão listados no **Quadro 135e.5** e incluem leucocitose (leucócitos $\geq 13 \times 10^9$/L), neutrofilia com disgranulopoiese, ≥ 10% de granulócitos imaturos, < 20% de mieloblastos no sangue periférico, < 10% de monócitos no sangue periférico, < 2% basófilos e ausência de outras mutações específicas, como *BCR-ABL1*. A medula óssea é hipercelular com a proliferação e a displasia de granulócitos, com ou sem displasia eritroide e megacariocítica associada.

A patogênese molecular da LMCa não é completamente compreendida; cerca de um quarto dos pacientes expressa mutações *SETBP1*, que, no entanto, também são encontradas em várias outras neoplasias mieloides, incluindo LNC e leucemia mielomonocítica crônica. As mutações *SETBP1* na LMCa representam mau prognóstico e, em sua grande maioria, estão localizadas principalmente entre os códons 858 e 871; mutações semelhantes são observadas na síndrome de Schinzel-Giedion (uma doença congênita com atraso grave de desenvolvimento e vários estigmas físicos, incluindo retração do terço médio da face, região frontal proeminente e macroglossia).

Em uma série de 55 pacientes com LMCa, como definido pela OMS, a média de idade ao diagnóstico foi de 62 anos, com predominância do sexo feminino (57%); esplenomegalia foi relatada em 54% dos pacientes, necessidade de hemotransfusão em 65%, cariótipo anormal em 20% (20q- e trissomia do cromossomo 8 sendo os mais frequentes), e transformação leucêmica em 40%. A sobrevida média foi de 25 meses. O resultado foi pior em pacientes com leucocitose acentuada, necessidade de transfusão e aumento de células imaturas no sangue periférico. A quimioterapia convencional é ineficaz no tratamento da LMCa. No entanto, uma experiência favorável com TCTA foi relatada em nove pacientes; após um período de acompanhamento médio de 55 meses, a maioria dos pacientes permaneceu em remissão completa.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA

A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é classificada na categoria da OMS de SMD/NMP e é definida por uma contagem absoluta de monócitos (CAM) de > 1 × 10^9/L no sangue periférico. A média de idade ao diagnóstico varia entre 65 e 75 anos, e há uma predominância masculina de 2:1. A apresentação clínica é variável e depende de a doença se apresentar com fenótipo semelhante à SMD ou NMP; a primeira é associada a citopenias e a última à esplenomegalia e a características mieloproliferativas, tais como fadiga, sudorese noturna, perda de peso e caquexia. Cerca de 20% dos pacientes com LMMC apresentam serosite envolvendo as articulações (artrite), o pericárdio (pericardite e derrame pericárdico), a pleura (derrame pleural) ou o peritônio (ascite).

Patogênese Anormalidades citogenéticas clonais são observadas em cerca de um terço dos pacientes com LMMC e incluem a trissomia do cromossomo 8 e anomalias do cromossomo 7. Quase todos os pacientes com LMMC apresentam mutações somáticas que envolvem genes reguladores epigenéticos (p. ex., *ASXL1* e *TET2*), genes de vias de spliceossomos (p. ex., *SRSF2*), genes de respostas a danos no DNA (p. ex., *TP53*) e tirosina-quinases/fatores de transcrição (p. ex., *KRAS*, *NRAS*, *CBL* e *RUNX1*). No entanto, nenhuma dessas mutações é específica para LMMC, e sua contribuição exata para a patogênese não está definida.

Diagnóstico A monocitose reativa é incomum, mas tem sido relatada em associação a algumas infecções e condições inflamatórias. A monocitose clonal (i.e., neoplásica) define a LMMC, mas também é observada na leucemia mielomonocítica juvenil e na leucemia mielocítica aguda com diferenciação monocítica. Os critérios de diagnóstico da OMS para LMMC estão listados no **Quadro 135e.5** e incluem CAM > 1 × 10^9/L persistente, ausência de *BCR-ABL1*, ausência de mutações *PDGFRA* ou *PDGFRB*, < 20% de blastos e pró-monócitos no sangue periférico e na medula óssea, e displasia envolvendo uma ou mais linhagens mieloides.

A medula óssea na LMMC é hipercelular com proliferação granulocítica e monocítica. A displasia com frequência está presente e pode incluir uma, duas ou todas as linhagens mieloides. Na imunofenotipagem, as células anormais frequentemente expressam antígenos mielomonocíticos, tais como CD13 e CD33, com expressão variável de CD14, CD68, CD64 e CD163. As células derivadas de monócitos são quase sempre positivas para as esterases citoquímicas inespecíficas (p. ex., butirato-esterase), enquanto os precursores granulocíticos normais são positivos para lisozima e cloroacetato-esterase. Na LMMC, é comum haver um padrão de coloração citoquímica híbrido, com células que expressam cloroacetato-esterase e butirato-esterase simultaneamente (coloração dupla de esterases).

Prognóstico Uma metanálise mostrou sobrevida média de 1,5 ano para LMMC. Inúmeros sistemas prognósticos tentaram melhor definir e estratificar a história natural da LMMC. Um deles, o modelo prognóstico Mayo, atribui um ponto para cada uma das seguintes quatro variáveis prognósticas independentes: CAM > 10 × 10^9/L, presença de células imaturas circulantes, hemoglobina < 10 g/dL e contagem de plaquetas < 100.000/mL. Neste modelo, os pacientes foram estratificados em três grupos de risco: baixo (0 pontos), intermediário (1 ponto) e alto (≥ 2 pontos), traduzindo os tempos médios de sobrevida de 32, 18 e 10 meses, respectivamente.

Um estudo francês incorporou a presença da mutação *ASXL1* em 312 pacientes com LMMC. Em um modelo multivariado, os indicadores independentes de pior sobrevida foram leucócitos > 15 × 10^9/L (3 pontos), mutações *ASXL1* (2 pontos), idade > 65 anos (2 pontos), contagem de plaquetas < 100.000/mL (2 pontos) e hemoglobina < 10 g/dL em mulheres e < 11 g/dL em homens (2 pontos). Neste modelo, os pacientes foram estratificados em três grupos: risco baixo (0-4 pontos), intermediário (5-7 pontos) e alto (8-12 pontos), com tempos médios de sobrevida não alcançado, de 38,5 meses e de 14,4 meses, respectivamente.

Tratamento O tratamento atual consiste em hidroxiureia e cuidados de suporte, incluindo transfusões de hemácias e utilização de agentes estimulantes da eritropoiese (AEEs). O valor da hidroxiureia foi reforçado por um estudo aleatório sobre etoposídeos orais. Nenhum esquema de quimioterapia única ou combinada se revelou superior à hidroxiureia. O TCTA é uma opção de tratamento viável para pacientes elegíveis para transplante e com características de mau prognóstico. Em função da sobreposição de fenótipo SMD/NMP e da presença de anomalias genéticas/metilação semelhantes à SMD na LMMC, os agentes de hipometilação, tais como 5-azacitidina e decitabina, têm sido utilizados com eficácia limitada.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença essencialmente do início da infância e está incluída, em conjunto com LMMC, na categoria da SMD/NMP da OMS. As duas doenças, LMMC e LMMJ, apresentam leucocitose, monocitose e hepatoesplenomegalia. Características adicionais da LMMJ incluem trombocitopenia e hemoglobina fetal elevada. As células precursoras mieloides na LMMJ mostram hipersensibilidade ao fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), que tem sido atribuída à desregulação da sinalização RAS/MAPK, que parece resultar de mutações exclusivas que envolvem mutuamente *RAS*, *PTPN11* e *NF1*. Um terço dos pacientes com LMMJ, não associada à síndrome de Noonan, possui mutações *PTPN11*, enquanto a incidência de *NF1* em pacientes sem neurofibromatose tipo 1 e mutações *RAS* é de cerca de 15% cada. A terapia medicamentosa é relativamente ineficaz na LMMJ, e o tratamento de escolha é o TCTA, o que resulta em uma sobrevida de cerca de 50% em cinco anos.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA/NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA, NÃO CLASSIFICADA (SMD/NMP-NC)

A OMS classifica os pacientes com características morfológicas e laboratoriais semelhantes à SMD e à NMP como *sobreposição de SMD/NMP*. Esta categoria inclui LMMC, LMCa e LMMJ, já descritas. Além disso, a SMD/NMP inclui uma quarta categoria denominada *SMD/NMP, não classificada* (SMD/NMP-NC). O diagnóstico de SMD/NMP-NC necessita da presença de ambas as características de SMD e NMP que não são adequadas para classificar os pacientes como LMMC, LMCa ou LMMJ. A SMD/NMP inclui a categoria provisória de ARSA-T.

A ARSA-T é classificada na categoria SMD/NMP porque compartilha características displásicas com a ARSA e mieloproliferativas com a trombocitemia essencial (TE). Em um estudo, 111 pacientes com ARSA-T foram comparados a 33 pacientes com ARSA. A frequência de mutações *SF3B1* em ARSA-T (87%) foi semelhante à de ARSA (85%). A mutação *JAK2 V617F* foi detectada em 49% dos pacientes com ARSA-T (incluindo 48% com mutação *SF3B1*), mas em nenhum paciente com ARSA. Em ARSA-T, as mutações *SF3B1* foram mais frequentes no sexo feminino (95%) do que no sexo masculino (77%) e, na média, as contagens de sideroblastos em anel foram maiores em pacientes com mutações *SF3B1*. A sobrevida global média foi de 6,9 anos em pacientes com a mutação *SF3B1*, contra 3,3 anos em pacientes sem a mutação. A sobrevida em seis anos foi de 67% em pacientes com a mutação *JAK2,* contra 32% em pacientes sem a mutação. A análise multivariada identificou idade mais jovem e presença de mutações *JAK2* e *SF3B1* como fatores favoráveis.

Em uma série, 85 pacientes com SMD/NMP não ARSA-T, a média de idade foi de 70 anos, e 72% eram do sexo masculino. A esplenomegalia estava presente na apresentação em 33%, trombocitose em 13%, leucocitose em 18%, mutações *JAK2* em 30% e cariótipo anormal em 51%; a anomalia citogenética mais frequente foi a trissomia do cromossomo 8. A sobrevida média foi de 12,4 meses e foi favoravelmente afetada pela trombocitose. O tratamento com agentes de hipometilação, imunomoduladores ou TCTA não pareceu aumentar a sobrevida.

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA, NÃO CLASSIFICADA (NMP-NC)

A categoria da NMP-NC inclui as neoplasias semelhantes à NMP que não podem ser claramente classificadas em uma das outras sete subcategorias de NMP **(Quadro 135e-4)**. Exemplos incluem pacientes com trombose rara ou organomegalia inexplicável, com contagens sanguíneas normais, porém com características de NMP, tais como mutações *JAK2* e *CALR*, ou com morfologia da medula óssea consistente com NMP. É possível que alguns casos de NMP-NC representem estágios iniciais de policitemia vera (PV) ou de TE que não apresentam os níveis limítrofes de hemoglobina (18,5 g/dL em homens ou 16,5 g/dL em mulheres) ou de contagem de plaquetas (450 × 10^9/L) que são necessários pelos critérios de diagnóstico da OMS. O tratamento específico pode não ser necessário em pacientes assintomáticos, enquanto pacientes com complicações trombóticas arteriais podem necessitar de terapia citorredutora e ácido acetilsalicílico, e aqueles com trombose venosa podem necessitar de anticoagulação sistêmica.

TRANSTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITÓRIO (TMT)

O TMT constitui um fenômeno muitas vezes, mas nem sempre, transitório de proliferação anormal de megacarioblastos, que ocorre em cerca de 10% das crianças com síndrome de Down. O TMT em geral é reconhecido no nascimento e pode sofrer regressão espontânea (75% dos casos) ou progredir para leucemia megacarioblástica aguda (LMA-M7) (25% dos casos). Quase todos os pacientes com TMT e TMT derivado de LMA-M7 apresentam mutações somáticas *GATA1*. TMT associado a mutações *GATA1* constitui inserções de éxon 2, deleções ou mutações *missense*, que afetam o domínio de transativação N-terminal de GATA-1, resultando na perda de todo o comprimento (50 kDa) de GATA-1 e em sua substituição por uma isoforma menor (40 kDa), que mantém a ligação de GATA-1 (FOG-1). Em contrapartida, formas hereditárias de mutações *GATA1* (éxon 2) produzem um fenótipo com anemia, enquanto a leucemia aguda megacarioblástica produz anemia diseritropoética familiar com trombocitopenia ou macrotrombocitopenia ligada ao X.

DISTÚRBIOS EOSINOFÍLICOS

A eosinofilia refere-se a uma contagem absoluta de eosinófilos (CAE) no sangue periférico acima do limite superior normal do intervalo de referência. O termo *hipereosinofilia* é utilizado quando a CAE é > 1.500 × 10^9/L. A eosinofilia é operacionalmente classificada em secundária (proliferação não neoplásica de eosinófilos) e primária (proliferação de eosinófilos neoplásica ou inexplicável) **(Quadro 135e.6)**. A eosinofilia secundária é uma causa muito mais frequente e muitas vezes associada a infecções (em especial as relacionadas a helmintos teciduais), doenças alérgicas/vasculites, medicamentos e neoplasias metastáticas. A eosinofilia primária é o foco deste capítulo e é considerada quando uma causa de eosinofilia secundária não é facilmente detectada.

QUADRO 135e.6 **DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA E SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA**

Requisitos: eosinofilia persistente de ≥ 1.500/µL no sangue, aumento de eosinófilos na medula óssea e < 20% de mieloblastos no sangue ou na medula óssea.

1. Excluir todas as causas de eosinofilia reativa: alergia, parasitas, infecção, doença pulmonar (p. ex., pneumonite de hipersensibilidade, de Loeffler) e doenças vasculares do colágeno.
2. Excluir neoplasias primárias associadas à eosinofilia secundária: linfomas de células T, doença de Hodgkin, leucemia linfoide aguda, mastocitose.
3. Excluir outras neoplasias mieloides primárias que podem acometer os eosinófilos: leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda com inv(16) ou t(16;16)(p13;q22), outras síndromes mieloproliferativas e mielodisplásicas.
4. Excluir reação de células T com aumento de produção de interleucina 5 ou de outras citocinas.

Uma vez excluídas estas entidades e se não houver qualquer evidência documentada de um distúrbio mieloide clonal, o diagnóstico é de síndrome hipereosinofílica.

Uma vez excluídas estas entidades, e se as células mieloides exibirem uma anormalidade cromossômica clonal ou alguma outra evidência de proliferação clonal e presença de células blásticas no sangue periférico (> 2%) ou em quantidade aumentada na medula óssea (porém < 20%), o diagnóstico é de leucemia eosinofílica crônica.

Eosinofilia primária A eosinofilia primária é classificada em clonal ou idiopática. O diagnóstico de eosinofilia clonal requer evidências morfológicas, citogenéticas ou moleculares de uma neoplasia mieloide. A eosinofilia idiopática é considerada quando as eosinofilias secundárias e clonais são descartadas. A síndrome hiperosonofílica (SHE) é uma subcategoria de eosinofilia idiopática persistente com CAE de ≥ 1,5 ×

10^9/L e associada a danos em órgãos mediados por eosinófilos **(Quadro 135e.7)**. Um distúrbio semelhante à SHE, associado a células T clonais ou fenotipicamente anormais, é chamado de *hipereosinofilia variante linfocítica* **(Quadro 135e.7)**.

QUADRO 135e.7 CLASSIFICAÇÃO DAS EOSINOFILIAS PRIMÁRIAS

Variáveis	**Eosinofilia com mutações *PDGFRA-*, *PDGFRB-* ou *FGFR1-***	**Eosinofilia crônica não especificada**	**Hipereosinofilia variante linfocítica**	**Síndrome da hipereosinofilia**
Contagem absoluta de eosinófilos	> 600 × 10^9/L	> 1.500 × 10^9/L	> 1.500 × 10^9/L	> 1.500 × 10^9/L
Blastos > 2% no sangue periférico	Sim ou não	Sim ou não	Não	Não
Blastos > 5% na medula óssea	Sim ou não	Sim ou não	Não	Não
Cariótipo anormal	Sim ou não	Sim ou não	Não	Não
Mutação *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1*	Sim	Não	Não	Não
BCR-ABL1	Não	Não	Não	Não
Fenótipo anormal de linfócitos T ou de clones de células T	Não	Não	Sim	Não
Dano tecidual mediado por eosinófilos	Sim ou não	Sim ou não	Sim ou não	Sim

Eosinofilia clonal Exemplos de eosinofilia clonal incluem eosinofilia associada à leucemia mielocítica aguda (LMA), SMD, LMC, mastocitose e sobreposição de SMD/NMP. A neoplasia mieloide associada à eosinofilia também inclui a subcategoria NMP da OMS de leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC-NE) e a subcategoria de leucemia mielocítica da OMS, chamadas de neoplasias mieloide/linfoide com eosinofilia e mutações envolvendo o receptor α/β do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFR*, de *platelet-derived growth factor receptor*) ou receptor 1 do fator de crescimento do fibroblasto (*FGFR1*, de *fibroblast growth factor receptor 1*).

A avaliação diagnóstica para eosinofilia clonal não associada à neoplasia mieloide morfologicamente ostensiva deve começar com o rastreamento das mutações *FIP1L1-PDGFRA* e *PDGFRB* no sangue periférico por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) ou reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa. Esse rastreamento é fundamental, pois tais eosinofilias são facilmente tratadas com imatinibe. Se o rastreamento for negativo, deve-se realizar um exame da medula óssea com estudos citogenéticos. Nesse sentido, é preciso inicialmente rastrear a presença ou a ausência de translocações 5q33, 4q12 ou 8p11.2, que, se presentes, podem sugerir rearranjo de eosinofilia clonal *PDGFRB, PDGFRA* ou

FGFR1, respectivamente. A presença de translocações 5q33 ou 4q12 pode indicar uma resposta favorável ao tratamento com mesilato de imatinibe, enquanto translocações 8p11.2 estão associadas a neoplasias mieloides mais agressivas, refratárias ao tratamento medicamentoso atual.

A LEC-NE deve ser considerada na presença de evidências citogenéticas/morfológicas de uma neoplasia mieloide não classificada. Especificamente, a LEC-NE é diferenciada da SHE pela presença de uma anomalia citogenética ou pela presença de blastos > 2% no sangue periférico, ou > 5% na medula óssea **(Quadro 135e.7)**. SHE ou eosinofilia idiopática devem ser consideradas na ausência de evidências morfológicas e moleculares de eosinofilia clonal. Entretanto, antes de fazer um diagnóstico de SHE, deve-se descartar a hipereosinofilia variante linfocítica, descartando a presença de linfócitos T fenotipicamente anormais (por citometria de fluxo) e rearranjos de genes de células T clonais.

Leucemia eosinofílica crônica, não especificada (LEC-NE) A LEC-NE é um subconjunto de eosinofilia clonal que não é molecularmente definida, nem classificada como alternativa clínico-patológica de uma neoplasia mieloide. Preferimos utilizar o termo estritamente em pacientes com um fenótipo SHE, que também exibe uma anomalia clonal citogenética/molecular ou um excesso de blastos na medula óssea ou no sangue periférico. A OMS define LEC-NE na presença de uma CAE ≥ 1,5 × 10^9/L acompanhada pela presença de excesso de mieloblastos (> 2% no sangue periférico ou 5-19% na medula óssea) ou evidência de clones mieloides. Anomalias citogenéticas em LEC, além daquelas associadas a distúrbios eosinofílicos molecularmente definidos, incluem trissomia do cromossomo 8 (mais frequente), t(10;11)(p14;q21) e t(7;12)(q11;p11). A LEC-NE não responde ao imatinibe, e as estratégias de tratamento muitas vezes não são diferentes daquelas utilizadas em outras NMPs semelhantes e incluem TCTA para pacientes elegíveis para transplante, com poucos fatores de risco e a participação em protocolos de tratamento experimentais.

Eosinofilia com mutações *PDGFR* Os receptores dos fatores de crescimento derivados das plaquetas α (*PDGFRA*, localizado no cromossomo 4q12) e β (*PDGFRB*, localizado no cromossomo 5q31-q32) estão envolvidos em mutações relevantes de ativação de NMP. O fenótipo clínico em ambos os casos inclui eosinofilia importante e resposta excelente ao tratamento com imatinibe. Em relação às mutações *PDGFRA*, a mais comum é *FIP1L1-PDGFRA*, uma análise cariotípica oculta de del(4)(q12), que foi descrita em 2003 como uma mutação de ativação sensível ao imatinibe. Os estudos funcionais demonstraram propriedades de transformação em linhagens celulares e a indução de NMP em camundongos. A clonagem do gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA* identificou um novo mecanismo molecular para a geração da tirosina-quinase de fusão constitutivamente ativa, em que uma deleção intersticial, de cerca de 800 kb, dentro de 4q12, funde a porção 5’ de *FIP1L1* à porção 3’ de *PDGFRA*. *FIP1L1-PDGFRA* ocorre em um pequeno subconjunto de pacientes que se apresenta com as características fenotípicas de mastocitose sistêmica ou SHE, mas a presença da mutação indica, com confiabilidade, resposta hematológica e molecular completa à terapia com imatinibe.

A associação entre neoplasias mieloides e eosinofílicas e rearranjo de *PDGFRB* foi caracterizada e publicada pela primeira vez em 1994, quando a fusão da região que codifica a tirosina-quinase de *PDGFRB* para o gene de tipo *ets*, *ETV6* – *ETV6-PDGFRB*, t(5;12)(q33;p13) –, foi demonstrada. A proteína de fusão foi transformada em linhagens celulares e resultou em ativação constitutiva da sinalização de *PDGFRB*. Desde então, foram descritas várias outras transcrições de fusão de *PDGFRB,* com fenótipos de doenças semelhantes; foram demonstradas induções em camundongos de transformação de linhagens celulares e de doenças mieloproliferativas (DMPs), e a terapia com imatinibe, quando utilizada, provou ser eficaz.

Eosinofilia com mutações *FGFR1* A síndrome mieloproliferativa (SMP) 8p11 (também conhecida como síndrome da leucemia-linfoma de células-tronco) constitui um fenótipo clínico com características de linfoma e NMP eosinofílica e caracterizada por uma mutação de fusão que envolve o gene para o *FGFR1*, localizado no cromossomo 8p11. Na síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM), as células de linhagem mieloides e linfoides apresentam a translocação 8p11, demonstrando, assim, a origem de células-tronco da doença. A doença apresenta várias translocações cromossômicas ligadas a 8p11, e algumas das mutações *FGFR1,* correspondentes à fusão, transformam as linhagens celulares e induzem doenças semelhantes a SEM ou LMC, em camundongos, dependendo do gene *FGFR1* parceiro específico (*ZNF198* ou *BCR*, respectivamente). De acordo com essa observação laboratorial, alguns pacientes com mutação *BCR-FGFR1* manifestam uma doença semelhante à LMC mais lenta. O mecanismo de ativação de *FGFR1* na SEM é semelhante ao observado na DMP associada a *PDGFRB*; o domínio de tirosina-quinase de *FGFR1* é justaposto a um domínio de dimerização a partir do gene parceiro. A SEM é agressiva e exige quimioterapia combinada seguida por TCTA.

Síndrome hipereosinofílica (SHE) A eosinofilia que não é nem secundária nem clonal é denominada idiopática. Ela é uma subcategoria da eosinofilia idiopática com aumento persistente da CAE $\geq 1{,}5 \times 10^9$/L e presença de lesões de órgãos mediada por eosinófilos, incluindo miocardiopatia, gastrenterite, lesões cutâneas, rinossinusite, pneumonia, neurite e vasculite. Além disso, alguns pacientes manifestam complicações tromboembólicas, hepatoesplenomegalia, citopenia ou citose.

Os exames histológicos e citogenéticos/moleculares de medula óssea devem ser realizados antes de ser firmado um diagnóstico de SHE. Exames de sangue adicionais atualmente recomendados para avaliação da SHE incluem triptase sérica (um aumento do nível sugere mastocitose sistêmica e leva a estudos moleculares para detecção de *FIP1L1-PDGFRA*); imunofenotipagem de células T e análise do rearranjo de genes do antígeno receptor de células T (um teste positivo sugere um distúrbio clonal subjacente ou fenótipo anormal de células T). Além disso, a avaliação inicial deve incluir um ecocardiograma e a determinação dos níveis séricos de troponina para rastreamento de envolvimento do miocárdio pela doença.

A avaliação inicial do paciente com eosinofilia deve incluir testes que facilitem a avaliação dos danos ao órgão-alvo, incluindo contagem completa no sangue, radiografia de tórax, ecocardiograma e nível de troponina sérica. Um aumento do nível de troponina no soro foi demonstrado estar correlacionado com a presença de miocardiopatia na SHE. Os achados característicos do ecocardiograma na SHE incluem presença de trombo ventricular apical, anomalias do folheto mitral posterior ou da valva tricúspide, espessamento do endocárdio, dilatação do ventrículo esquerdo e derrame pericárdico.

Os glicocorticoides constituem a base da terapia na SHE. O tratamento com prednisona oral em geral é iniciado com 1 mg/kg por dia e mantido por 1 a 2 semanas e, então, lentamente diminuído ao longo de 2 a 3 meses. Se ocorrer uma recorrência dos sintomas com doses de prednisona > 10 mg/dia, hidroxiureia ou interferon α poderão ser utilizados como agentes poupadores de esteroides. Em pacientes que não respondem à terapia habitual, como descrita acima, o mepolizumabe ou o alentuzumabe poderão ser utilizados. A interleucina 5 (IL-5), alvo do mepolizumabe, é um fator de sobrevida bem reconhecido para eosinófilos. O alemtuzumabe tem como alvo o antígeno CD52, expresso em eosinófilos, mas não em neutrófilos.

MASTOCITOSE

A mastocitose é definida como infiltração de tecidos por mastócitos morfológica e imunofenotipicamente anormais. Ela é classificada em duas grandes categorias: mastocitose cutânea e mastocitose sistêmica (MS). A mastocitose em adultos em geral é sistêmica, e sua evolução clínica pode ser lenta ou agressiva, dependendo da ausência ou da presença de deficiências na função dos respectivos órgãos. Sinais e sintomas de mastocitose incluem urticária pigmentosa, sintomas relacionados à liberação de mediadores de mastócitos (p. ex., cefaleia, rubor, tontura, síncope, anafilaxia, prurido, urticária, angioedema, náuseas, diarreia, cólicas abdominais) e danos em órgãos (lesões ósseas líticas, osteoporose, hepatoesplenomegalia, citopenia). A MS agressiva pode estar associada a outras neoplasias mieloides, incluindo NMP, MD ou sobreposição de SMD/NMP (p. ex., LMMC), ou se apresentar como leucemia franca de mastócitos. Em geral, a expectativa de vida é quase normal na MS lenta, mas significativamente reduzida na MS agressiva.

O diagnóstico de MS baseia-se no exame da medula óssea que mostra aglomerados de mastócitos morfologicamente anormais, fusiformes, que são mais bem avaliados por coloração de imuno-histoquímica específica para mastócitos (triptase, CD117). Além disso, a imunofenotipagem de mastócitos revela expressão de CD25 aberrante por mastócitos neoplásicos. Outros achados laboratoriais na MS incluem os níveis aumentados de triptase sérica, histamina e metabólitos de histamina na urina e de prostaglandinas. A MS está associada a mutações *KIT*, em geral *KIT* D816V, na maioria dos pacientes. Portanto, o rastreamento para mutações *KIT* D816V é útil para o diagnóstico. Entretanto, a capacidade de detecção de *KIT* D816V depende da sensibilidade e da quantidade de mastócitos na amostra.

Pacientes com MS lenta ou agressiva podem apresentar sintomas decorrentes da liberação de mediadores de mastócitos, que normalmente são tratados pelos bloqueadores dos receptores H_1 e H_2 da histamina, bem como com cromoglicato de sódio. Além disso, os pacientes com predisposição para choque por vasodilatação devem utilizar uma pulseira de alerta médico e portar canetas de epinefrina (*Epi-Pen*) para a autoadministração subcutânea. A urticária pigmentosa apresenta resposta variável para corticoterapia tópica e sistêmica. A terapia citorredutora não é recomendada para MS lenta. Na forma agressiva, interferon α ou cladribina são considerados terapias de primeira linha e beneficiam a maioria dos pacientes. Em contrapartida, o imatinibe é ineficaz no tratamento de MS sem mutação de *PDGFR*.

NEOPLASIAS HISTIOCÍTICAS E DENDRÍTICAS

Neoplasias de células dendríticas (CDs) e de histiócitos/macrófagos são extremamente raras. CDs são células de apresentação de antígeno, enquanto histiócitos/macrófagos são células de processamento de antígenos. As células-tronco da medula óssea (CD34+) originam os precursores de monócitos (CD14+, CD68+, CD11c+, CD1a-) e de CD (CD14-, CD11c+/-, CD1a+/c). Os precursores de monócitos, por sua vez, dão origem a macrófagos (CD14+, CD68+, CD11c+, CD163+, lisozima+) e CDs intersticiais (CD68+, CD1a-). Os precursores de CD originam CDs de células de Langerhans (grânulos de Birbeck, CD1a+, S100+, langerina+) e CDs plasmocitoides (CD68+, CD123+). CDs foliculares (CD21+, CD23+, CD35+) originam-se de células-tronco mesenquimais. As neoplasias dendríticas e histiocíticas são operacionalmente classificadas em neoplasias relacionadas a CDs e a histiócitos/macrófagos. As primeiras incluem o sarcoma histiocítico/histiocitose maligno e as últimas a histiocitose de células de Langerhans, o sarcoma de células de Langerhans, o sarcoma de CDs interdigitantes e o sarcoma folicular de CD.

Sarcoma histiocítico/histiocitose maligna O sarcoma histiocítico representa proliferação maligna de histiócitos de tecidos maduros e, muitas vezes, é localizado. A média de idade no momento do diagnóstico é em torno de 46 anos, com ligeira predileção masculina. Alguns pacientes podem apresentar história de linfoma, SMD ou tumores de células germinativas no momento da apresentação da doença. Os três locais típicos da doença são os gânglios linfáticos, a pele e o sistema gastrintestinal. Os pacientes podem ou não apresentar sintomas sistêmicos, incluindo febre e perda de peso, e outros sintomas, tais como hepatoesplenomegalia, lesões ósseas líticas e pancitopenia. O imunofenótipo inclui a presença de marcadores histiocíticos (CD68, lisozima, CD11c, CD14) e a ausência de marcadores mieloides ou linfoides. O prognóstico não é bom, e o tratamento muitas vezes é ineficaz. O termo histiocitose maligna refere-se a uma doença disseminada e a sintomas sistêmicos. O tratamento semelhante ao do linfoma induz remissões completas em alguns pacientes, e a sobrevida média é estimada em dois anos.

Histiocitose de células de Langerhans As células de Langerhans (CLs) são CDs especializadas do tecido mucocutâneo que, quando ativadas, são especializadas em apresentação de antígenos às células T. A histiocitose de CLs (HCL, também conhecida como histiocitose X) representa uma proliferação neoplásica de CLs (S-100+, CD1a+ e grânulos de Birbeck à microscopia eletrônica). Sua incidência é estimada em 5 por milhão e em geral afeta crianças, com uma predileção masculina. A apresentação pode ser unifocal (granuloma eosinofílico) ou multifocal. A primeira geralmente afeta os ossos e com menos frequência os gânglios linfáticos, a pele e os pulmões, enquanto a última é mais disseminada. A doença unifocal geralmente afeta crianças mais velhas e adultos, enquanto a doença multissistêmica afeta lactentes. A HCL pulmonar em adultos é caracterizada por nódulos bilaterais. O prognóstico depende dos órgãos envolvidos. Apenas 10% dos pacientes progridem de doença unifocal para multissistêmica. A HCL pulmonar pode melhorar com a interrupção do tabagismo.

Sarcoma de células de langerhans O sarcoma de células de Langerhans (SCL) também representa uma proliferação neoplásica de CLs, com morfologia claramente maligna. A doença pode se apresentar como nova ou surgir como progressão de uma HCL precedente. Há uma predileção pelo sexo feminino, e a média de idade ao diagnóstico é estimada em 41 anos. O imunofenótipo é semelhante ao observado em HCL. O fígado, o baço, o pulmão e os ossos são os locais habituais de doença. O prognóstico é ruim, e o tratamento geralmente é ineficaz.

Sarcoma de células dendríticas interdigitantes O sarcoma de CDs interdigitantes (SCDI), também conhecido como sarcoma de células reticulares, representa uma proliferação neoplásica de CDs interdigitantes. A doença é extremamente rara e afeta adultos idosos, sem predileção por sexo. A apresentação típica é uma linfadenopatia solitária assintomática. O imunofenótipo inclui S-100+ e negativo para vimentina e CD1a. O prognóstico varia de doença benigna localizada até doença generalizada fatal.

Neoplasia de células dendríticas foliculares As neoplasias de CDs foliculares (NCDFs) ocorrem em folículos de células B e em células de apresentação de antígenos a células B. As neoplasias em geral são localizadas e muitas vezes afetam adultos. Elas podem ser associadas à doença de Castleman em 10 a 20% dos casos, e foram relatados aumentos na incidência de esquizofrenia. Os linfonodos cervicais são o local mais frequente de envolvimento na NCDF, e outros locais incluem maxilar (osso), linfonodos do mediastino e retroperitoneais, além de cavidade oral, sistema gastrintestinal, pele e mama. Os locais de metástases incluem pulmão e fígado. O imunofenótipo inclui CD21, CD35 e CD23. A evolução clínica normalmente é lenta, e o tratamento inclui remoção cirúrgica, seguida de radioterapia regional e, por vezes, quimioterapia sistêmica.

Síndromes hemofagocíticas A síndrome hemofagocítica (SHF) representa a proliferação não neoplásica e a ativação de macrófagos que induzem a supressão da medula óssea mediada por citocinas e características de intensa fagocitose na medula óssea e no fígado. A SHF pode resultar de doenças genéticas ou adquiridas de macrófagos. A forma genética determina uma incapacidade para regular a proliferação e a ativação de macrófagos. A SHF adquirida é, muitas vezes, precipitada por infecções virais, em especial pelo vírus Epstein-Barr. A SHF também pode acompanhar algumas doenças malignas, como linfoma de célula T. A evolução clínica com frequência é fulminante e fatal.

136

Distúrbios de plasmócitos

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

Os *distúrbios de plasmócitos* são neoplasias monoclonais relacionadas umas com as outras em virtude de seu desenvolvimento a partir de progenitores comuns da linhagem de linfócitos B. O mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström, a amiloidose primária **(Cap. 137)** e as doenças da cadeia pesada compreendem este grupo e podem ser designados por uma variedade de sinônimos como *gamopatias monoclonais, paraproteinemias, discrasias de plasmócitos* e *disproteinemias*. Os linfócitos B maduros destinados a produzir IgG apresentam moléculas de imunoglobulinas de superfície de ambos os isotipos de cadeias pesadas M e G, com ambos os isotipos apresentando idiotipos idênticos (regiões variáveis). Em circunstâncias normais, a maturação e a proliferação dos plasmócitos secretores de anticorpos são estimuladas pela exposição ao antígeno para o qual a imunoglobulina de superfície é específica; entretanto, nos distúrbios de plasmócitos, o controle sobre esse processo é perdido. As manifestações clínicas de todos os distúrbios de plasmócitos se relacionam com a expansão das células neoplásicas, com a secreção de produtos celulares (moléculas ou subunidades da imunoglobulina, linfocinas) e, em alguma extensão, com a resposta do hospedeiro ao tumor. **O desenvolvimento normal dos linfócitos B será discutido no Capítulo 372e e mostrado na Figura 134.2.**

Existem três categorias de variação estrutural entre as moléculas de imunoglobulinas que formam determinantes antigênicos, e estas são usadas para classificar as imunoglobulinas. Os *isotipos* são os determinantes que distinguem as principais classes de anticorpos de determinada espécie, sendo iguais em todos os indivíduos normais daquela espécie. Por isso, os determinantes isotípicos são, por definição, reconhecidos por anticorpos de uma espécie diferente (soros heterólogos), mas não por anticorpos da mesma espécie (soros homólogos). Existem cinco isotipos de cadeias pesadas (M, G, A, D, E) e dois isotipos de cadeias leves (κ, λ). Os *alotipos* são determinantes distintos que refletem pequenas diferenças habituais entre os indivíduos da mesma espécie nas sequências dos aminoácidos de imunoglobulinas semelhantes. Essas diferenças são estabelecidas por genes alélicos; por definição, são detectadas por anticorpos produzidos na mesma espécie. Os *idiotipos* representam a terceira categoria de determinantes antigênicos. Eles são específicos para as moléculas produzidas por determinado clone de células produtoras de anticorpos. Os idiotipos são formados pela estrutura singular da porção da molécula que se liga ao antígeno.

As moléculas do anticorpo **(Fig. 136.1)** são compostas por duas cadeias pesadas (peso molecular [PM] de cerca de 50.000) e duas cadeias leves (PM de cerca de 25.000). Cada cadeia tem uma porção constante (variabilidade limitada da sequência de aminoácidos) e uma região variável (variabilidade extensa da sequência). As cadeias leves e as pesadas são unidas por pontes dissulfeto e alinhadas de modo que as regiões variáveis fiquem adjacentes umas às outras. Essa região variável forma o sítio de reconhecimento do antígeno da molécula do anticorpo;suas características estruturais únicas formam os idiotipos que são marcadores confiáveis de determinado clone de células, pois cada anticorpo é formado e secretado por um único clone. Em razão da mecânica dos rearranjos gênicos necessários para especificar as regiões variáveis das imunoglobulinas (junção VDJ para a cadeia pesada, junção VJ para a cadeia leve), determinado clone rearranja apenas um dos dois cromossomos para produzir uma molécula de imunoglobulina de apenas um isotipo de cadeia leve e somente um alotipo (exclusão alélica) **(Fig. 136.1)**. Após exposição ao antígeno, a região variável pode tornar-se associada a novo isotipo de cadeia pesada (*switch* de classe). Cada clone de células realiza esses rearranjos gênicos sequenciais de uma forma única. Isso resulta em cada clone produzindo uma única molécula de imunoglobulina. Na maioria dos plasmócitos, as cadeias leves são sintetizadas em ligeiro excesso, secretadas como cadeias leves livres e eliminadas pelos rins, mas a excreção diária de cadeias leves é < 10 mg.

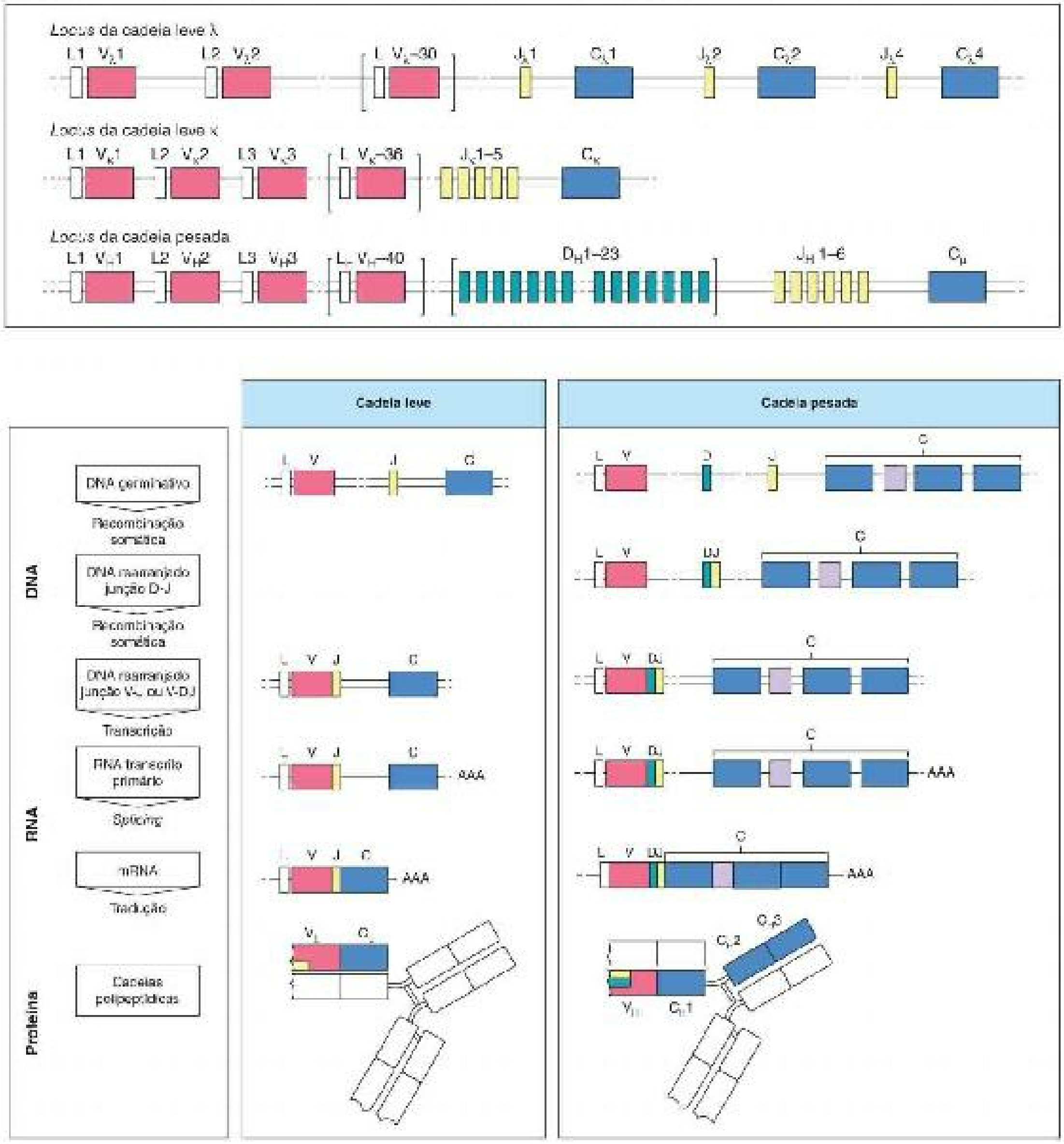
Locus da cadeia leve λ
L1 Vλ1
L2 Vλ2
L Vλ–30
Jλ1
Cλ1
Jλ2
Cλ2
Jλ4
Cλ4
Locus da cadeia leve κ
L1 Vκ1
L2 Vκ2
L3 Vκ3
L Vκ–36
Jκ1–5
Cκ
Locus da cadeia pesada
L1 VH1
L2 VH2
L3 VH3
L VH–40
DH1–23
JH 1–6
Cμ
Cadeia leve
Cadeia pesada
DNA
DNA germinativo
Recombinação somática
DNA rearranjado junção D-J
Recombinação somática
DNA rearranjado junção V-J ou V-DJ
Transcrição
RNA
RNA transcrito primário
Splicing
mRNA
Tradução
Proteína
Cadeias polipeptídicas
L
V
J
D
DJ
C
AAA
VL
CL
VH
CH1
CH2
CH3

FIGURA 136.1 **Genética da imunoglobulina e relação dos segmentos gênicos com a proteína do anticorpo.** A porção *superior* da figura é uma representação esquemática da organização dos genes da imunoglobulina, λ no cromossomo 22, κ no cromossomo 2, e o *locus* da cadeia pesada no cromossomo 14. O *locus* da cadeia pesada possui mais de 2 megabases, e algumas das porções gênicas da região D possuem apenas algumas bases de comprimento, de modo que a figura mostra a relação esquemática entre esses segmentos, porém não seu tamanho real. A porção *inferior* da figura mostra as etapas da evolução de segmentos gênicos germinativos não contínuos para a formação de uma molécula intacta de anticorpo. Dois eventos de recombinação geram a justaposição dos segmentos V-D-J (ou V-J nas cadeias leves). O gene rearranjado é transcrito, e o mecanismo de *splicing* do RNA elimina as sequências excedentes para produzir um RNA mensageiro (mRNA), que será em seguida traduzido em uma cadeia leve ou pesada do anticorpo. Os sítios do anticorpo que se ligam ao antígeno (as chamadas regiões CDR3) são codificados pelos segmentos D e J das cadeias pesadas e pelos

segmentos J das cadeias leves. *(De K Murphy: Janeway's Immunobiology*, *8th ed. Garland Science, 2011.)*

A análise eletroforética permite a separação dos componentes das proteínas séricas **(Fig. 136.2)**. As imunoglobulinas movem-se heterogeneamente em um campo elétrico e formam um amplo pico na região γ, que em geral se mostra aumentado nos soros de pacientes com tumores de plasmócitos. Há um pico agudo nessa região denominado *componente M* (M de monoclonal). Com menor frequência, o componente M pode aparecer na região β_2 ou α_2 das globulinas. O anticorpo monoclonal deverá estar presente na concentração mínima de 5 g/L (0,5 g/dL) para ser precisamente quantificado por esse método. Essa concentração corresponde a cerca de 10^9 células produtoras de anticorpo. A confirmação do tipo de imunoglobulina e de que seja realmente monoclonal é determinada por imunoeletroforese, que revelará um único tipo de cadeia pesada e/ou leve. Portanto, a imunoeletroforese e a eletroforese fornecem a avaliação qualitativa e quantitativa do componente M, respectivamente. Uma vez confirmada a presença de um componente M, a quantidade desse componente no soro constitui medida confiável da carga tumoral, tornando o componente M um excelente marcador tumoral para orientar a terapia, embora não seja específico o suficiente para ser usado no rastreamento dos pacientes assintomáticos. Além dos distúrbios de plasmócitos, os componentes M podem ser detectados em outras neoplasias linfoides, como a leucemia linfocítica crônica e os linfomas das células B ou T; neoplasias não linfoides, como a leucemia mieloide crônica, os cânceres de mama e cólon; vários distúrbios não neoplásicos, como a cirrose, a sarcoidose, as parasitoses, a doença de Gaucher e o pioderma gangrenoso; diversas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, a miastenia gravis e a doença causada pela crioaglutinina. As proteínas monoclonais também são observadas em pacientes imunodeprimidos após o transplante de órgãos e, raramente, após o transplante alogeneico. Pelo menos duas doenças cutâneas bastante raras – líquen mixedematoso (também conhecido como mucinose papulosa) e xantogranuloma necrobiótico – estão associadas à gamopatia monoclonal. Na mucinose papulosa, a IgG altamente catiônica deposita-se na derme dos pacientes. Essa especificidade dos órgãos poderá refletir a especificidade dos anticorpos por algum componente antigênico da derme. O xantogranuloma necrobiótico é uma infiltração histiocítica da pele, em geral da face, que produz nódulos vermelhos ou amarelos que podem crescer e se transformar em placas. Cerca de 10% progridem para mieloma. Cinco por cento dos pacientes com neuropatia sensorimotora também apresentam uma paraproteína monoclonal.

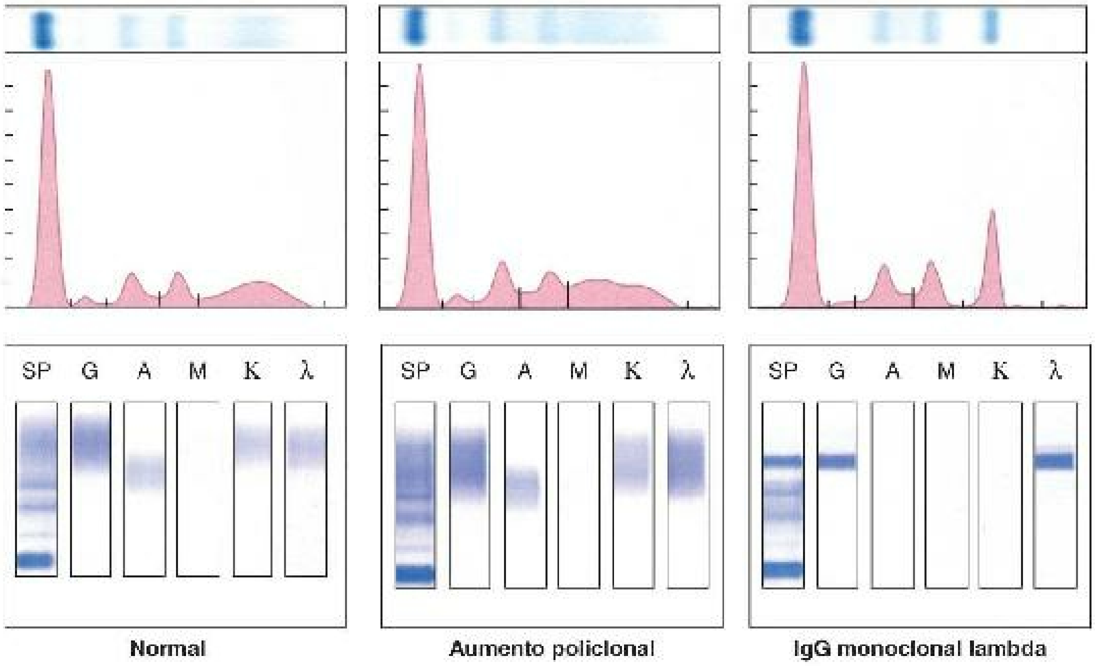

FIGURA 136.2 Padrões representativos da eletroforese do soro e imunofixação. Os *painéis superiores* representam géis de agarose, os *painéis centrais* representam os traçados densitométricos dos géis, e os *painéis inferiores* representam os padrões de imunofixação. O painel da *esquerda* ilustra o padrão normal da proteína sérica na eletroforese. Como existem várias imunoglobulinas diferentes no soro, suas diversas mobilidades em um campo elétrico produzem um pico largo. Em condições associadas a elevações na imunoglobulina policlonal, o pico amplo é mais acentuado (*painel central*). Nas gamopatias monoclonais, a predominância de um produto de uma única célula produz um pico agudo semelhante a uma "torre de igreja", em geral na região da γ-globulina (*painel da direita*). A imunofixação (*painel inferior*) identifica o tipo de imunoglobulina. Por exemplo, o padrão normal e o aumento policlonal das imunoglobulinas não produzem bandas distintas; entretanto, o painel da direita mostra bandas distintas nas colunas das proteínas IgG e lambda, confirmando a presença da proteína monoclonal IgG lambda. *(Cortesia do Dr. Neal I. Lindeman; com autorização.)*

A natureza do componente M é variável nos distúrbios de plasmócitos. Ele pode ser uma molécula intacta de anticorpo de qualquer subclasse de cadeia pesada ou um anticorpo ou fragmento alterado. Podem ser produzidas cadeias leves ou pesadas isoladas. Em alguns tumores de plasmócitos como os plasmocitomas ósseos solitários ou extramedulares, menos de um terço dos pacientes apresentará o componente M. Em cerca de 20% dos mielomas, apenas as cadeias leves serão produzidas e, na maioria dos casos, serão secretadas na urina como proteínas de Bence Jones. A frequência dos mielomas de uma classe específica de cadeias pesadas é grosseiramente proporcional à concentração sérica, por isso os mielomas de IgG são mais comuns que os mielomas de IgA e IgD. Em cerca de 1% dos pacientes com mieloma, observa-se a gamopatia biclonal ou triclonal.

MIELOMA MÚLTIPLO

DEFINIÇÃO

O mieloma múltiplo representa uma proliferação maligna dos plasmócitos derivados de um único clone. O tumor, seus produtos e a resposta do hospedeiro ao tumor levam a várias disfunções orgânicas e sintomas, incluindo dor óssea ou fratura, insuficiência renal, suscetibilidade às infecções, anemia, hipercalcemia e ocasionalmente anormalidades da coagulação, sintomas neurológicos e manifestações de hiperviscosidade.

ETIOLOGIA

A causa do mieloma é desconhecida. O mieloma ocorreu com maior frequência em indivíduos expostos à radiação de ogivas nucleares na Segunda Guerra Mundial, após um período de latência de 20 anos. Ele tem sido encontrado com mais frequência do que o esperado entre fazendeiros, trabalhadores que lidam com madeira e couro e entre aqueles expostos aos derivados do petróleo. Uma variedade de alterações cromossômicas tem sido observada em pacientes com mieloma: hiperploidia, deleções de 13q14, translocações t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) e t(14;16), e deleções de 17p13. Fortes evidências mostram que os erros no mecanismo de *switch* – mecanismo para trocar os isotipos da cadeia pesada do anticorpo – participam do processo de transformação. Entretanto, não foi esclarecida até o momento qualquer via patogenética molecular. Estudos de sequenciamento genômico não identificaram qualquer mutação recorrente com frequência > 20%; mutações em *N-ras*, *K-ras* e *B-raf* são mais comuns e combinadas ocorrem em mais de 40% dos pacientes. Também existem evidências de *clusters* complexos de variantes subclonais no diagnóstico que adquirem mutações adicionais ao longo do tempo, indicativas de evolução genômica que poderão orientar a progressão da doença. O evento neoplásico no mieloma pode envolver células de uma etapa mais precoce da diferenciação da célula B do que o plasmócito. A interleucina (IL) 6 pode desempenhar um papel na modulação da proliferação celular do mieloma. Ainda é difícil a distinção entre os plasmócitos benignos e os malignos com base em critérios morfológicos, exceto em alguns casos **(Fig. 136.3)**.

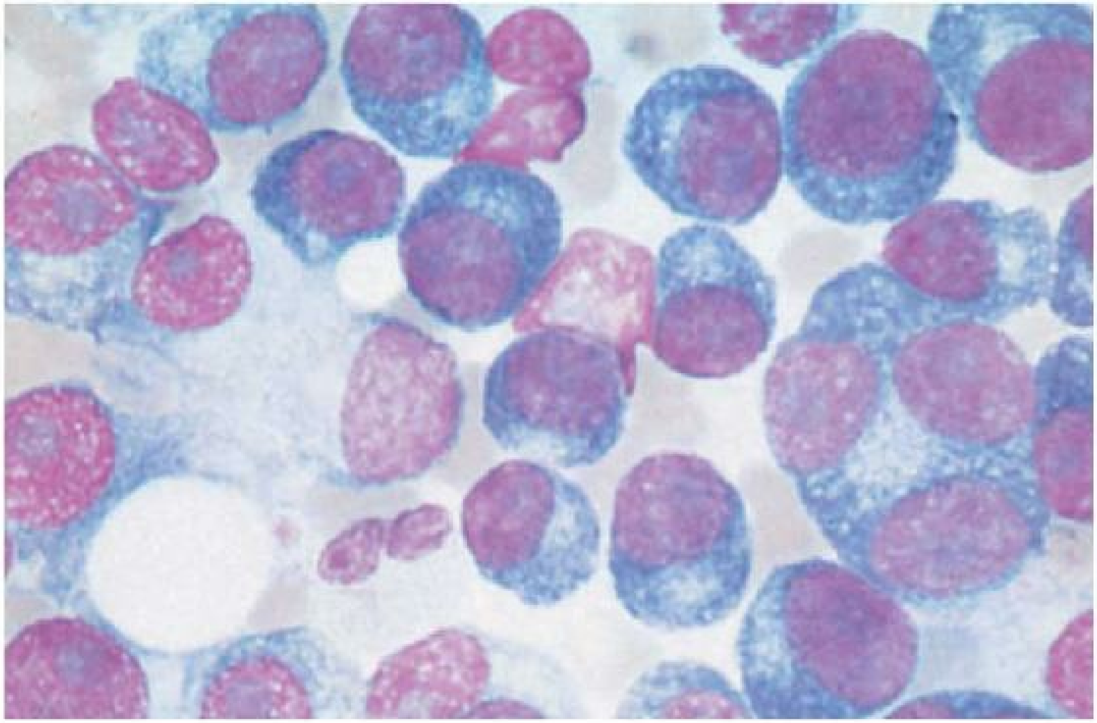

FIGURA 136.3 Mieloma múltiplo (medula). As células apresentam aspectos morfológicos característicos dos plasmócitos, células redondas ou ovais com um núcleo excêntrico composto de cromatina grosseiramente condensada, citoplasma densamente basofílico e uma zona clara perinuclear que contém o aparelho de Golgi. Observam-se plasmócitos malignos binucleados e multinucleados.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Cerca de 24.050 novos casos de mieloma foram diagnosticados em 2014, e 11.090 pessoas morreram da doença nos EUA. A incidência do mieloma aumenta com a idade. A idade média para o diagnóstico é de 70 anos; constitui doença rara nos indivíduos com menos de 40 anos. Os homens são mais comumente afetados do que as mulheres, e os negros apresentam uma incidência quase duas vezes mais alta que os brancos. O mieloma representa cerca de 1,3% do total de cânceres em brancos e 2% em negros, e 13% de todos os cânceres hematológicos em brancos e 33% em negros.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A incidência do mieloma é mais alta nos afro-americanos e nos habitantes das ilhas do Pacífico, intermediária nos europeus e brancos da América do Norte, e inferior nos países em desenvolvimento, incluindo a Ásia. A incidência mais elevada nos países mais desenvolvidos pode ser devida à combinação de uma maior expectativa de vida com um controle médico mais frequente. A incidência do mieloma múltiplo em outros grupos étnicos, incluindo os havaianos nativos, as mulheres hispânicas, os índios americanos do Novo México e os nativos do Alasca, é mais elevada quando comparada à dos brancos norte-americanos da mesma área geográfica. As populações chinesa e japonesa apresentam uma incidência mais baixa do que a dos brancos. A doença imunoproliferativa do intestino delgado com comprometimento da cadeia pesada α é mais prevalente na área do Mediterrâneo. Apesar dessas diferenças na prevalência, as características, a resposta ao tratamento e o prognóstico do mieloma são semelhantes em todo o mundo.

PATOGÊNESE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As células do mieloma múltiplo (MM) ligam-se, por meio de moléculas de adesão de superfície, às células estromais da medula óssea (CEMO) e à matriz extracelular (MEC), que estimula o crescimento celular, a sobrevida, a resistência aos fármacos e a migração do MM para o ambiente da medula óssea (Fig. 136.4). Esses efeitos são devidos tanto à ligação direta célula-CEMO quanto à indução de várias citocinas, incluindo IL-6, fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I, de *insulin-like growth factor I*), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) e fator derivado da célula estromal (SDF, de *stromal cell-derived factor*) 1α. O crescimento, a resistência aos fármacos e a migração são mediados, respectivamente, pela proteína-quinase ativada por Ras/Raf/mitógeno, por PI3-K/Akt e pela cascata de sinalização da proteína-quinase C.

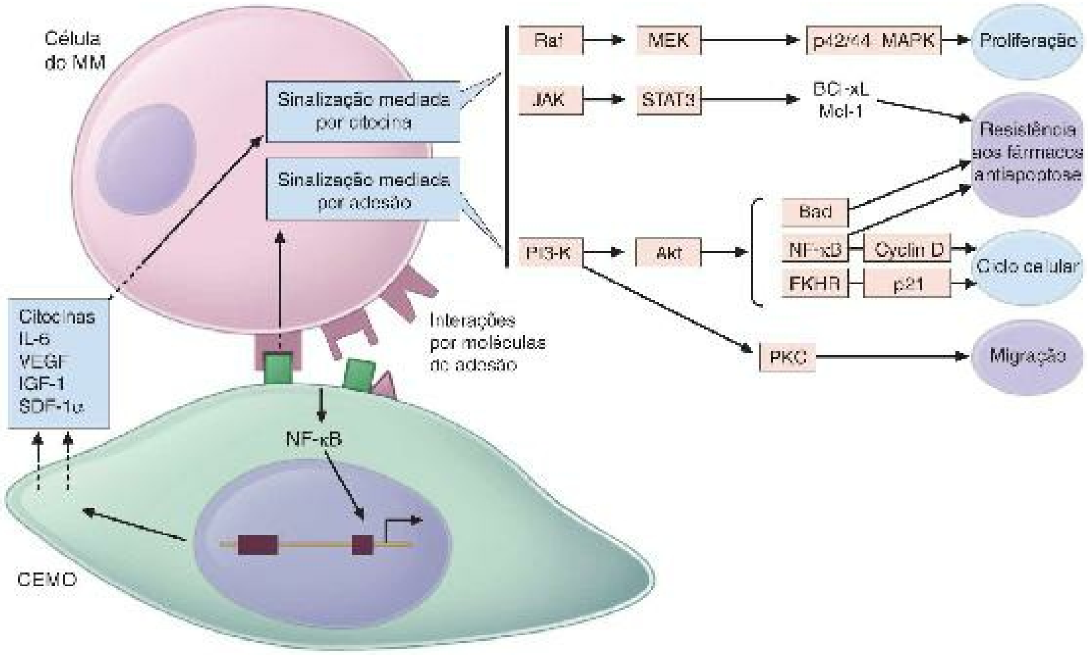
Célula do MM
Sinalização mediada por citocina
Sinalização mediada por adesão
Raf
MEK
p42/44 MAPK
Proliferação
JAK
STAT3
BCl-xL
Mcl-1
Resistência aos fármacos antiapoptose
Bad
PI3-K
Akt
NF-κB
Cyclin D
FKHR
p21
Ciclo celular
PKC
Migração
Citocinas
IL-6
VEGF
IGF-1
SDF-1α
Interações por moléculas de adesão
NF-κB
CEMO

FIGURA 136.4 **Patogênese do mieloma múltiplo.** As células do mieloma múltiplo (MM) interagem com as células do estroma da medula óssea (CEMO) e com as proteínas da matriz extracelular por meio das moléculas de adesão, estimulando a sinalização e a produção de citocinas mediadas pela adesão. Em seguida, ocorre a

sinalização mediada pelas citocinas que propiciam os efeitos de crescimento, de sobrevivência e antiapoptóticos, bem como o desenvolvimento da resistência aos fármacos.

A dor óssea é o sintoma mais comum no mieloma, acometendo quase 70% dos pacientes. Diferentemente da dor do carcinoma metastático, que em geral piora à noite, a dor do mieloma é precipitada pelo movimento. Dor localizada persistente em paciente com mieloma geralmente significa uma fratura patológica. As lesões ósseas do mieloma são causadas por proliferação das células tumorais, ativação dos osteoclastos que destroem o osso e supressão dos osteoblastos que formam o novo osso. A atividade aumentada dos osteoclastos é mediada pelos fatores ativadores dos osteoclastos (FAOs) produzidos pelas células do mieloma (a atividade dos FAOs pode ser mediada por várias citocinas, como IL-1, linfotoxina, VEGF, ativador do receptor do NF- κB [RANK, de *receptor activator of NF-Kb*], fator inibidor do macrófago [MIP] 1α e fator de necrose tumoral [TNF, de *tumor necrosis factor*]). As lesões ósseas são de natureza lítica e raramente estão associadas à formação osteoblástica de osso novo, devido à sua supressão por dickhoff-1 (DKK-1) produzido pelas células do mieloma. Por isso, a cintilografia óssea com radioisótopo é menos útil no diagnóstico do que a radiografia simples. A lise óssea leva à mobilização substancial de cálcio dos ossos, e as complicações agudas e crônicas graves da hipercalcemia podem dominar o quadro clínico (ver adiante). As lesões ósseas localizadas podem se expandir até o ponto em que se apalpam lesões expansivas, em especial no crânio **(Fig. 136.5)**, nas clavículas e no esterno, e o colapso das vértebras pode ocasionar a compressão da medula espinal. O próximo problema clínico mais comum em pacientes com mieloma é a suscetibilidade às infecções bacterianas. As infecções mais comuns são as pneumonias e a pielonefrite, sendo os patógenos mais frequentes o *Streptococcus pneumoniae,* o *Staphylococcus aureus* e a *Klebsiella pneumoniae* nos pulmões, bem como a *Escherichia coli* e outros microrganismos Gram-negativos no trato urinário. Em cerca de 25% dos pacientes, as infecções recorrentes são as características das apresentações, e > 75% dos pacientes irão contrair uma infecção grave em alguma fase da doença. Várias causas contribuem para a maior suscetibilidade às infecções. Em primeiro lugar, os pacientes com mieloma apresentam hipogamaglobulinemia difusa quando o componente M é excluído. A hipogamaglobulinemia está relacionada com a diminuição da produção e com o aumento da destruição dos anticorpos normais. Além disso, alguns pacientes produzem uma população de células reguladoras circulantes em resposta ao mieloma capazes de suprimir a síntese dos anticorpos normais. No caso do mieloma IgG, os anticorpos IgG normais são degradados mais rapidamente que o normal, pois a taxa catabólica dos anticorpos IgG varia diretamente com a concentração sérica. O grande componente M resulta em taxas catabólicas fracionárias de 8 a 16%

em vez dos 2% normais. Esses pacientes apresentam respostas humorais bastante precárias, em especial aos antígenos polissacarídicos, como os presentes nas paredes celulares bacterianas. A maioria das medidas de função das células T no mieloma se mostra normal, mas um subgrupo de células CD4+ poderá estar diminuído. O conteúdo de lisozimas nos granulócitos é baixo, e a migração dos granulócitos não se mostra tão rápida quanto a migração normal nos pacientes com mieloma, o que provavelmente se deve a um produto tumoral. Há também várias alterações nas funções do sistema complemento em pacientes com mieloma. Todos esses fatores contribuem para a deficiência imune em tais pacientes. Alguns agentes terapêuticos normalmente usados, como a dexametasona, suprimem a resposta imune e aumentam a suscetibilidade às infecções bacterianas e fúngicas, e o bortezomibe predispõe à reativação do herpes-vírus.

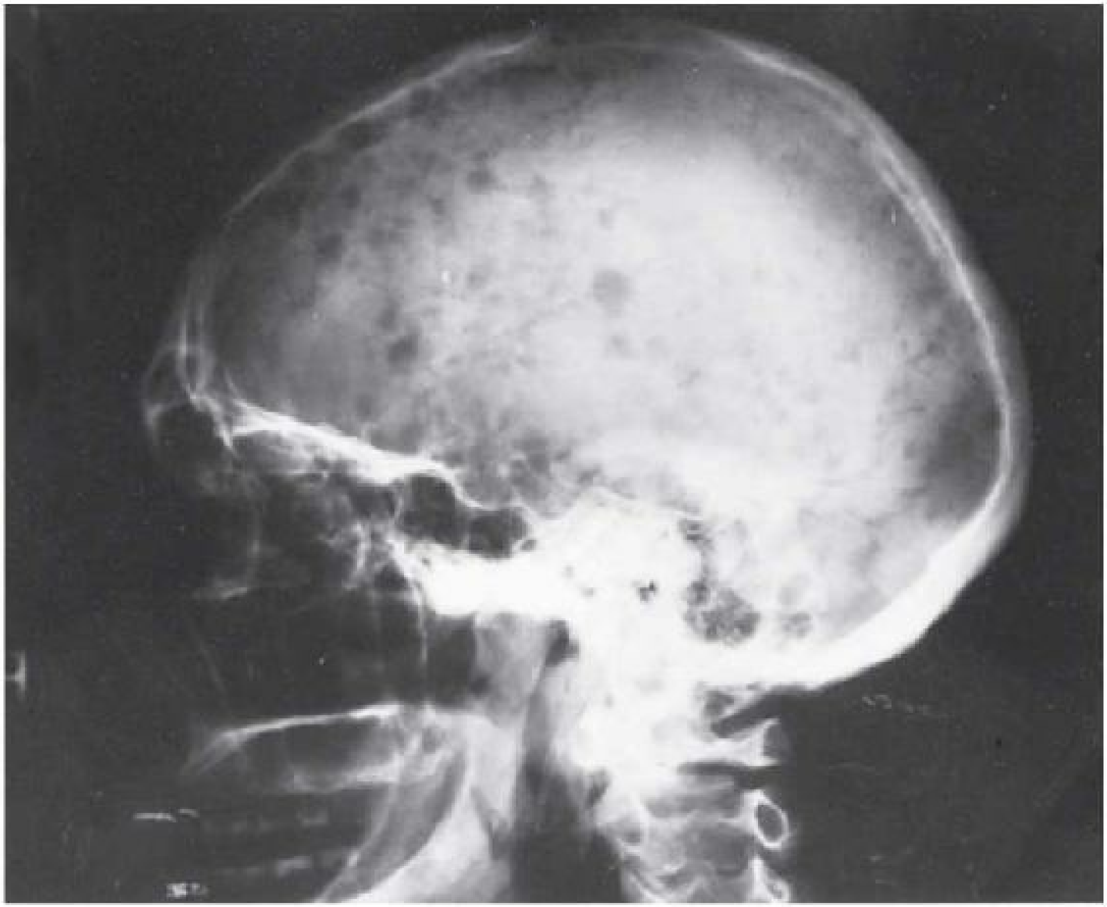

FIGURA 136.5 Lesões ósseas no mieloma múltiplo. O crânio mostra as lesões típicas em “*punched out*” características do mieloma múltiplo. A lesão mostra-se puramente ostelítica com pouca ou nenhuma atividade osteoblástica. *(Cortesia do Dr. Geraldine Schechter; com autorização.)*

A insuficiência renal ocorre em cerca de 25% dos pacientes com mieloma, e algum tipo de patologia renal é observado em mais de 50%. Muitos fatores contribuem para isso. A hipercalcemia é a causa mais comum da insuficiência renal. Depósitos glomerulares de amiloide, hiperuricemia, infecções recorrentes, uso frequente de agentes anti-inflamatórios para o controle da dor, utilização de contraste iodado para técnicas de imagem, emprego de bisfosfonatos e infiltração ocasional do rim por células do mieloma podem contribuir para a disfunção renal. Entretanto, a lesão tubular associada à excreção das cadeias leves está quase sempre presente. Normalmente, as cadeias leves são filtradas, reabsorvidas nos túbulos e catabolizadas. Com o aumento da quantidade de cadeias leves apresentadas aos túbulos, as células tubulares tornam-se sobrecarregadas com essas proteínas, e a lesão tubular resulta diretamente dos efeitos tóxicos da cadeia leve ou indiretamente da liberação das enzimas lisossômicas intracelulares. A manifestação mais precoce da lesão tubular é a síndrome de Fanconi do adulto (uma acidose tubular renal proximal do tipo 2), com perda de glicose e aminoácidos, bem como comprometimento da capacidade renal de acidificar e concentrar a urina. A proteinúria não é acompanhada por hipertensão, e a proteína é composta quase toda por cadeias leves. Em geral, há pouquíssima albumina na urina, pois a função glomerular costuma ser normal. Quando os glomérulos estão envolvidos, a proteinúria não seletiva é igualmente observada. Pacientes com mieloma também apresentam uma diminuição no intervalo aniônico – ou seja, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ – porque o componente M é catiônico, levando à retenção de cloro. Esta normalmente é acompanhada por hiponatremia que parece ser artificial (pseudo-hiponatremia) porque cada volume de soro possui menos água como resultado da proteína aumentada. A disfunção renal devida à doença de deposição da cadeia leve, nefropatia pela deposição da cadeia leve e amiloidose é parcialmente reversível com tratamento eficaz. Os pacientes com mieloma são suscetíveis a desenvolver insuficiência renal aguda em casos de desidratação.

A anemia normocítica e normocrômica ocorre em cerca de 80% dos pacientes com mieloma. Ela em geral está relacionada com a substituição da medula óssea normal por células tumorais em expansão, com a inibição da hematopoiese por fatores tumorais, com a produção reduzida de eritropoetina pelo rim e com os efeitos da terapia prolongada. Além disso, um grau leve de hemólise pode contribuir para a anemia. Uma fração de pacientes maior que a esperada pode apresentar anemia megaloblástica em função da deficiência de folato ou vitamina B_{12}. A granulocitopenia e a trombocitopenia são raras, exceto quando induzidas por terapia. As anormalidades da coagulação podem advir da falha das plaquetas revestidas por anticorpos em funcionar adequadamente, da interação do componente M com os fatores da coagulação I, II, V, VII ou VIII, anticorpos antifatores da coagulação; ou da lesão amiloide ao endotélio. A trombose venosa profunda também é observada com o uso de talidomida, lenalidomida ou pomalidomida em combinação com dexametasona. O fenômeno de Raynaud e a redução da circulação poderão ocorrer se o componente M formar crioglobulinas, e as síndromes de hiperviscosidade podem surgir de acordo com as propriedades físicas do componente M (mais comum com as paraproteínas IgM, IgG3 e IgA). A hiperviscosidade é definida com base na viscosidade relativa do soro comparada com a água. A viscosidade relativa normal do soro é igual a 1,8 (i.e., o soro normalmente é quase duas vezes mais viscoso que a água). Os sintomas de hiperviscosidade surgem em um nível superior a 4 centipoise (cP), que em geral é alcançado com concentrações de paraproteínas de cerca de 40 g/L (4 g/dL) de IgM, 50 g/L (5 g/dL) de IgG3 e 70 g/L (7 g/dL) de IgA; entretanto, dependendo das propriedades químicas e físicas da molécula de paraproteína, ela ocasionalmente poderá ser observada em níveis inferiores.

Embora ocorram em uma minoria dos pacientes, os sintomas neurológicos podem ter muitas causas. A hipercalcemia pode produzir letargia, fraqueza, depressão e confusão. A hiperviscosidade poderá levar a cefaleia, fadiga, falta de ar, exacerbação ou precipitação de insuficiência cardíaca, distúrbios visuais, ataxia, vertigem, retinopatia, sonolência e coma. A lesão e o colapso ósseos podem levar à compressão da medula espinal, dor radicular e incontinência fecal e urinária. A infiltração dos nervos periféricos por amiloide pode ser uma causa de síndrome do túnel do carpo e outras mono e polineuropatias sensorimotoras. A neuropatia associada à gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, de *monoclonal gammopathy of undertermined significance*) e ao mieloma é mais frequentemente sensorial do que motora e está mais associada à IgM do que aos outros isotipos. Em > 50% dos pacientes com neuropatia, a proteína monoclonal IgM é direcionada contra a globulina associada à mielina (MAG, de *myelin-associated globulin*). A neuropatia sensorial também é um efeito colateral do tratamento com talidomida e bortezomibe.

Muitas das manifestações clínicas do mieloma, como compressão medular, fraturas patológicas, hiperviscosidade, sepse e hipercalcemia, podem se apresentar como emergências médicas. A despeito da ampla distribuição dos plasmócitos no organismo, a expansão tumoral ocorre predominantemente nos ossos e na medula óssea, e por motivos desconhecidos raramente causa o aumento do baço, dos linfonodos ou do tecido linfático intestinal.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico de mieloma inclui a plasmocitose medular (> 10%), a presença do componente M no soro e/ou na urina e o comprometimento de órgão terminal detalhado no **Quadro 136.1**. Os plasmócitos da medula óssea são positivos para CD138 e para a cadeia leve monoclonal kappa ou lambda. O diagnóstico diferencial mais importante em pacientes com mieloma envolve sua distinção dos indivíduos com MGUS ou mieloma múltiplo assintomático (MMA). A MGUS é bem mais comum que o mieloma, ocorrendo em 1% da população com mais de 50 anos e em até 10% dos indivíduos com mais de 75 anos. Os critérios diagnósticos para MGUS, MMA e mieloma estão descritos no **Quadro 136.1**. Embora cerca de 1% dos pacientes por ano com MGUS evolua para mieloma, todos os casos de mieloma são precedidos por MGUS . O subtipo não IgG, uma proporção anormal das cadeias leves livres kappa/lambda e uma proteína M sérica > 15 g/L (1,5 g/dL) estão associados à maior incidência de progressão de MGUS para mieloma. A ausência de três características prediz uma chance de 5% de progressão, enquanto o risco mais elevado de MGUS na presença de todas as três características prediz uma chance de 60% de progressão ao longo de 20 anos. As características responsáveis pelo risco mais elevado de progressão do MMA para MM são a plasmocitose da medula óssea em > 10%, a proporção anormal de kappa/lambda e uma concentração sérica de proteína M > 30 g/L (3 g/dL). Pacientes com apenas uma dessas três características apresentam uma chance de 25% de progressão ao MM em cinco anos, enquanto pacientes com MMA de alto risco e as três características apresentam uma chance de progressão de 76%. Há duas variantes importantes de mieloma – o plasmocitoma ósseo solitário e o plasmocitoma extramedular solitário. Essas lesões estão associadas a um componente M em < 30% dos casos, podem acometer indivíduos mais jovens, e ambos os casos estão associados à sobrevida média ≥ 10 anos. O plasmocitoma ósseo solitário é uma lesão osteolítica única sem plasmocitose medular. Os plasmocitomas extramedulares em geral envolvem o tecido linfoide submucoso da nasofaringe ou os seios paranasais sem plasmocitose medular. Ambos os tumores são altamente responsivos à radioterapia local. O componente M, quando presente, deverá desaparecer após o tratamento. Os plasmocitomas ósseos solitários podem recidivar em outros locais ósseos ou evoluir para mieloma. Os plasmocitomas extramedulares raramente recidivam ou avançam.

QUADRO 136.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA MIELOMA MÚLTIPLO, VARIANTES DO MIELOMA E GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

Proteína M no soro < 30 g/L

Plasmócitos clonais da medula óssea < 10%

Ausência de evidências de outros distúrbios proliferativos da célula B

Ausência de comprometimento de órgãos ou tecidos relacionado com o mieloma (nenhuma lesão de órgão-alvo, incluindo lesões ósseas)[a]

Mieloma múltiplo latente (mieloma assintomático)

Proteína M no soro ≥ 30 g/L *e/ou*

Plasmócitos clonais da medula óssea ≥ 10%

Ausência de comprometimento de órgãos ou tecidos relacionado com o mieloma (nenhuma lesão de órgão terminal,

incluindo lesões ósseas)[a] ou sintomas
Mieloma múltiplo sintomático
Proteína M no soro e/ou na urina
Plasmócitos (clonais) na medula óssea[b] ou plasmocitoma
Comprometimento de órgãos ou tecidos devido ao mieloma (lesão de órgão-alvo, incluindo lesões ósseas)
Mieloma não secretor
Ausência de proteína M no soro e/ou na urina por imunofixação
Plasmocitose clonal na medula óssea ≥ 10% ou plasmocitoma
Comprometimento de órgãos ou tecidos devido ao mieloma (lesão de órgão-alvo, incluindo lesões ósseas)[a]
Plasmocitoma solitário do osso
Ausência de proteína M no soro e/ou na urina[c]
Área isolada de destruição óssea devido aos plasmócitos clonais
Medula óssea incompatível com mieloma múltiplo
Avaliação esquelética normal (e ressonância magnética da coluna e da pélvis, quando realizada)
Ausência de comprometimento de órgãos ou tecidos (nenhuma lesão de órgão-alvo além da lesão óssea solitária)[a]
Síndrome de POEMS
Todos os quatro critérios seguintes deverão ser observados: 1. Polineuropatia 2. Distúrbio proliferativo do plasmócito monoclonal 3. Qualquer um dos seguintes: (a) lesões ósseas escleróticas; (b) doença de Castleman; (c) níveis elevados do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) 4. Qualquer um dos seguintes: (a) organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia); (b) sobrecarga do volume extravascular (edema, efusão pleural ou ascite); (c) endocrinopatia (suprarrenal, tireoidiana, hipofisária, gonadal, paratireoidiana e pancreática); (d) alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangiomata glomeruloide, pletora, acrocianose, rubor e unhas brancas); (e) papiledema; (f) trombocitose/policitemia[d]

[a] Comprometimento de órgãos ou tecidos relacionado com o mieloma (lesão de órgão-alvo): níveis de cálcio aumentados: cálcio sérico > 0,25 mmol/L acima do limite superior normal ou > 2,75 mmol/L; insuficiência renal: creatinina > 173 mmol/L; anemia: hemoglobina 2 g/dL abaixo do limite inferior normal ou hemoglobina < 10 g/dL; lesões ósseas: lesões líticas ou osteoporose com fraturas de compressão (ressonância magnética ou tomografia computadorizada podem esclarecer); outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (> 2 episódios em 12 meses).

[b] Se a citometria de fluxo for realizada, a maioria dos plasmócitos (> 90%) apresentará um fenótipo neoplásico.

[c] Um componente M pequeno poderá estar presente ocasionalmente.

[d] Estas características não deverão estar relacionadas com outras causas e deverão apresentar relação temporal entre si.

Abreviação: POEMS, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (de *skin changes*).

A avaliação clínica dos pacientes com mieloma inclui um exame físico detalhado à procura de massas e ossos sensíveis. As radiografias de tórax e dos ossos podem revelar lesões líticas ou osteopenia difusa. A ressonância magnética (RM) oferece um meio sensível para documentar a extensão da infiltração da medula óssea e compressão medular ou radicular em pacientes com síndromes dolorosas. O hemograma completo com contagem diferencial pode revelar anemia. A velocidade de hemossedimentação mostra-se elevada. Raros pacientes (cerca de 1%) poderão apresentar leucemia de plasmócitos com > 2.000 plasmócitos/µL. Essa poderá ser observada em uma frequência desproporcional em mielomas de IgD (12%) e de IgE (25%). Os níveis séricos de cálcio, ureia, creatinina e ácido úrico podem estar elevados. A eletroforese das proteínas e a quantificação das imunoglobulinas séricas e das cadeias leves livres são úteis na detecção e caracterização dos picos M, suplementadas pela imunoeletroforese, especialmente sensível para a identificação das baixas concentrações de componente M não detectável pela eletroforese das proteínas. A amostra urinária de 24 horas faz-se necessária para quantificar a excreção da proteína de Bence Jones. A fosfatase alcalina sérica em geral é normal mesmo com o extenso envolvimento ósseo em razão da ausência de atividade osteoblástica. Também se mostra importante quantificar a β_2-microglobulina e a albumina séricas (ver adiante).

O componente M sérico será IgG em 53% dos pacientes, IgA em 25% e IgD em 1%; 20% dos pacientes apresentam apenas cadeias leves no soro e na urina. As fitas de imersão para a detecção de proteinúria não são confiáveis para a identificação das cadeias leves, e o teste de calor para a detecção da proteína de Bence Jones é falso negativo em cerca de 50% dos pacientes com mieloma de cadeias leves. Menos de 1% dos pacientes não apresenta um componente M identificável; esses pacientes geralmente possuem mieloma de cadeias leves, no qual o catabolismo renal torna as cadeias leves indetectáveis na urina. Na maioria desses pacientes, as cadeias leves podem ser atualmente detectadas pelo ensaio da cadeia leve livre no soro. O mieloma IgD também pode apresentar-se com a doença da cadeia leve. Cerca de dois terços dos pacientes com componente M no soro apresentam igualmente cadeias leves na urina. O isotipo de cadeia leve pode ter um impacto na sobrevida. Os pacientes que secretam as cadeias leves lambda possuem sobrevida global significativamente menor em comparação com os pacientes que secretam as cadeias leves kappa. Ainda não foi definido se isso decorre de algum determinante geneticamente importante da proliferação celular ou se as cadeias leves lambda são mais propensas a causar lesão renal e formar amiloide do que as cadeias leves kappa. O isotipo de cadeia pesada também pode ter impacto no tratamento do paciente. Metade dos pacientes com paraproteínas IgM desenvolve hiperviscosidade em comparação com apenas 2 a 4% dos pacientes com componentes M IgA e IgG. Entre os mielomas IgG, a subclasse IgG3 exibe a maior tendência a formar agregados dependentes da concentração e da temperatura, levando à hiperviscosidade e à crioaglutinação em concentrações séricas mais baixas.

PROGNÓSTICO

A β_2-microglobulina é o fator isolado mais poderoso para prever a sobrevida e pode substituir o estadiamento. Ela é uma proteína de peso molecular 11.000 que apresenta homologias com a região constante das imunoglobulinas, a qual é a cadeia leve dos antígenos principais de histocompatibilidade do tipo I (HLA-A, B e C) na superfície de todas as células. Os pacientes com níveis de β_2-microglobulina $< 0{,}004$ g/L possuem sobrevida média de 43 meses, e os com níveis $> 0{,}004$ g/L possuem sobrevida de apenas 12 meses. A combinação dos níveis séricos de β_2-microglobulina e albumina representa a base para o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS, de *International Staging System*) de três estágios **(Quadro 136.2)** que prevê a sobrevida. Com o uso de terapia de alta dose e com os mais novos agentes, o sistema de estadiamento de Durie-Salmon é incapaz de prever o prognóstico e, portanto, não é mais utilizado. O alto índice proliferativo, os plasmócitos circulantes, o estado de desempenho e os altos níveis de lactato desidrogenase também estão associados a um prognóstico ruim.

QUADRO 136.2 **ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NO MELANOMA**

Anomalias cromossômicas

Método	Risco-padrão (80%) (sobrevida esperada de 6-7+ anos)	Risco elevado (20%) (sobrevida esperada de 2-3 anos)
Cariótipo	Ausência de aberração cromossômica	Qualquer anormalidade no cariótipo convencional
FISH	t(11;14)	Del(17p)
	t(6;14)	t(04;14)
	Del(13)	t(14;16)
		t(14;20)

Sistema de estadiamento internacional

	Estágio	Sobrevida média, meses
$\beta_2M < 3{,}5$, alb $\geq 3{,}5$	I (28%)[a]	62
$\beta_2M < 3{,}5$, alb $< 3{,}5$ *ou* $\beta_2M = 3{,}5\text{-}5{,}5$	II (39%)	44
$\beta_2M > 5{,}5$	III (33%)	29

Outras características sugerindo doença de alto risco:
Leucemia de plasmócito *de novo*
Doença extramedular
Lactato desidrogenase (LDH) elevada
Perfil de expressão gênica de alto risco

[a] Porcentagem de pacientes que se apresentam a cada estágio.

Abreviações: β_2M, β_2-microglobulina sérica em mg/L; alb, albumina sérica em g/dL; FISH, hibridização *in situ* por fluorescência, de *fluorescence in situ hybridization*.

Outros fatores que podem influenciar o prognóstico são a presença de anormalidades citogenéticas e de hipodiploidia pelo cariótipo, deleção do cromossomo 17p identificada por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e translocações em t(4;14), t(14;16) e t(14;20). A deleção no cromossomo 13q, que anteriormente era considerada como um mau prognóstico, não é considerada uma forma de previsão após o uso dos agentes mais recentes. O perfil dos microarranjos e a hibridização genômica comparativa formaram a base para os sistemas prognósticos de estadiamento baseados, respectivamente, no RNA e no DNA. O ISS, em conjunto com as alterações citogenéticas, é o método mais amplamente utilizado para avaliação de prognóstico

(Quadro 136.2).

TRATAMENTO MIELOMA MÚLTIPLO

Nenhuma intervenção específica é indicada para pacientes com MGUS. O acompanhamento anual ou menos frequente é adequado exceto no caso de MGUS, em que a eletroforese das proteínas séricas, o hemograma completo e a dosagem de creatinina e de cálcio deverão ser repetidos a cada seis meses. Um paciente com MGUS e polineuropatia severa será considerado para intervenção terapêutica se houver uma relação causal estabelecida, em especial na ausência de quaisquer outras causas potenciais para a neuropatia. A terapia pode incluir plasmaférese e ocasionalmente rituximabe em pacientes com MGUS IgM ou terapia semelhante ao mieloma naqueles com doença IgG ou IgA. Cerca de 10% dos pacientes com mieloma são assintomáticos (MMA) e apresentarão evolução indolente demonstrando apenas uma progressão bastante lenta da doença durante muitos anos. No caso desses pacientes, nenhuma intervenção terapêutica específica é indicada, embora a intervenção precoce com lenalidomida e dexametasona possa prevenir a progressão do MMA de alto risco para o MM ativo. Atualmente, pacientes com MMA apenas necessitam de terapia antitumoral quando a doença se torna sintomática com o desenvolvimento de anemia, hipercalcemia, lesões ósseas líticas progressivas, disfunção renal ou infecções recorrentes. Os pacientes com plasmocitoma ósseo solitário e plasmocitomas extramedulares podem ter sobrevida livre de doença mais longa, após radioterapia local em uma dose aproximada de 40 Gy. Há uma baixa incidência de envolvimento oculto da medula óssea em pacientes com plasmocitoma ósseo solitário. Esses pacientes em geral são detectados porque o componente M sérico cai lentamente ou desaparece no início, mas retorna alguns meses depois. Esses pacientes respondem bem à terapia sistêmica.

Pacientes com mieloma sintomático e/ou progressivo necessitam de intervenção terapêutica. Em geral, essa terapia é feita de duas formas: (1) terapia sistêmica para controlar a progressão do mieloma e (2) tratamento de apoio sintomático para prevenir a morbidade grave causada pelas complicações da doença. O tratamento pode prolongar significativamente a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com mieloma.

A terapia do mieloma inclui um regime de indução inicial seguido pela terapia de consolidação e/ou manutenção e, na sequência, pelo controle da doença recorrente. A terapia é parcialmente orientada pela idade e pelas comorbidades do paciente, que poderão afetar sua capacidade de se submeter a um tratamento de alta dose e a um transplante.

A talidomida (200 mg diários), quando combinada com a dexametasona, mostrou respostas em dois terços dos pacientes de MM recém-diagnosticados. Em seguida, a lenalidomida (25 mg/dia nos dias 1-21 a cada 4 semanas), um imunomodulador derivado da talidomida, e o bortezomibe (1,3 mg/m^2 nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 3 semanas), um inibidor de proteassoma, foram individualmente combinados com a dexametasona (40 mg uma vez por semana) e alcançaram taxas de resposta elevadas (> 80%) nos pacientes recém-diagnosticados com MM. É importante mencionar que seu perfil superior de toxicidade em conjunto com a melhora de sua eficácia os transformou nos agentes de escolha para a terapia de indução. Esforços para melhorar a fração de pacientes respondedores e seu grau de resposta têm envolvido a adição de agentes ao regime de tratamento. A combinação de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona alcançou uma taxa de resposta próxima a 100% e uma taxa de resposta completa de 30%, tornando-a um dos regimes de indução preferidos nos pacientes elegíveis para transplante. Outras combinações semelhantes de três fármacos (bortezomibe, talidomida e dexametasona ou bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) também alcançaram uma taxa de resposta > 90%. A profilaxia do herpes-zóster é indicada se o bortezomibe for usado, e a neuropatia concomitante ao bortezomibe poderá ser reduzida por sua administração subcutânea e por sua administração em um regime semanal. O uso de lenalidomida requer uma profilaxia para trombose venosa profunda (TVP) com ácido acetilsalicílico ou varfarina ou heparina de baixo peso molecular, caso os pacientes apresentem um risco maior para a TVP. Em pacientes recebendo a lenalidomida, as células-tronco deverão ser coletadas em seis meses, pois seu uso contínuo poderá comprometer a capacidade de se coletar quantidades adequadas de células-tronco. A terapia inicial é mantida até a citorredução máxima. Em pacientes candidatos ao transplante, os agentes alquilantes, como o melfalano, devem ser evitados, pois lesam as células-tronco, levando à diminuição da habilidade de coletar essas células para o transplante autólogo.

Em pacientes que não são candidatos a transplantes devido à idade fisiológica > 70 anos, a problemas cardiopulmonares significativos ou a outras comorbidades, as mesmas combinações de dois ou três fármacos já descritas são consideradas como padrão de tratamento como terapia de indução. Anteriormente, era usado um tratamento de pulsos intermitentes de melfalano, um agente alquilante, com prednisona (MP; melfalano, 0,25 mg/kg por dia, e prednisona, 1 mg/kg por dia, durante 4 dias) a cada 4 a 6 semanas. Entretanto, uma série de estudos associou novos agentes à combinação de MP e registraram resposta e sobrevida superiores. Em pacientes com > 65 anos, a combinação da talidomida com MP (MPT) obteve maiores taxas de resposta e sobrevida global, quando comparada à terapia isolada com MP. Da mesma forma, foi observado um aumento significativo na resposta (71 vs. 35%) e na sobrevida global (sobrevida em três anos de 72 vs. 59%) com a combinação de bortezomibe e MP, quando comparada com o uso isolado de MP. A adição da lenalidomida à MP, seguida por manutenção com lenalidomida, também prolongou a sobrevida livre de progressão, quando foi mais uma vez comparada à terapia isolada com MP. Essas combinações de novos agentes com MP também atingiram altas taxas de resposta completa (MPT, cerca de 15%; MP mais bortezomibe, cerca de 30%; MP mais lenalidomida, cerca de 20%, e MP, cerca de 2-4%). Embora as combinações de MP com os novos agentes representem uma alternativa para esses pacientes, a maioria dos estudos favorece a terapia contínua com regimes sem MP (p. ex., lenalidomida mais dexametasona) devido ao perfil de segurança prolongado e à eficácia.

A diminuição do componente M no soro pode apresentar um atraso em relação à melhora dos sintomas. A redução do componente M depende da taxa de destruição tumoral e da taxa catabólica fracionada da imunoglobulina, a qual depende da concentração sérica (para IgG). A excreção de cadeias leves, com meia-vida funcional de cerca de 6 horas, pode cair dentro da primeira semana de tratamento. Como os níveis urinários de cadeias leves podem estar relacionados com a função tubular renal, não constituem medida confiável da morte das células tumorais, em especial em pacientes com disfunção renal; entretanto, a diminuição das cadeias leves livres no soro em geral é vista precocemente. Embora os pacientes possam não alcançar a remissão completa, as respostas clínicas podem persistir por longos períodos.

A terapia de alta dose e a consolidação/manutenção representam a prática-padrão na maioria dos pacientes elegíveis. Estudos randomizados, comparando a terapia com melfalano em dose-padrão e a terapia em altas doses (TAD) com suporte de célula-tronco hematopoiética, mostraram que a TAD alcançou taxas elevadas de resposta global, com até 25 a 40% de respostas completas adicionais e sobrevida global prolongada sem progressão da doença; entretanto, poucos pacientes, se alguns, foram curados. Embora duas TADs sucessivas (transplantes duplos) sejam mais eficientes do que uma única TAD, o benefício apenas é observado na subpopulação de pacientes que não alcançou uma resposta parcial completa ou muito boa ao primeiro transplante, o que é raro. Além disso, um estudo randomizado não conseguiu provar qualquer diferença significativa na sobrevida global entre o transplante precoce após a terapia de indução *versus* o transplante tardio na fase de recorrência. Esses dados fornecem uma opção para se retardar o transplante, em especial com a disponibilidade de um número maior de agentes e suas combinações. Os transplantes alogeneicos também podem produzir altas taxas de resposta, mas a mortalidade relacionada com o tratamento pode alcançar até 40%. O transplante alogeneico mieloablativo pode reduzir a toxicidade, porém é recomendado apenas sob os auspícios de um ensaio clínico para explorar um efeito imunológico do enxerto *versus* mieloma enquanto evita a toxicidade associada.

A terapia de manutenção prolonga a remissão após o uso de regimes de dose-padrão, bem como TAD. Três estudos de duas fases demonstraram melhora na sobrevida livre de progressão da doença, e um estudo evidenciou uma sobrevida total prolongada em pacientes recebendo lenalidomida comparada ao placebo como terapia de manutenção após TAD. Em pacientes não candidatos ao transplante, outro estudo de três fases mostrou sobrevida prolongada livre de progressão da doença com manutenção com lenalidomida, após terapia de indução com MP mais lenalidomida. Embora exista preocupação em relação a uma incidência aumentada de segundas neoplasias primárias em pacientes recebendo manutenção com lenalidomida, seus benefícios ultrapassam o risco de doença progressiva e morte por mieloma. Em pacientes que apresentam citogenética de alto risco, lenalidomida e bortezomibe foram combinados e se mostraram promissores como terapia de manutenção após o transplante.

O mieloma recorrente pode ser tratado com vários agentes, como a lenalidomida e/ou o bortezomibe. Esses agentes, em combinação com a dexametasona, podem atingir uma taxa de resposta parcial de até 60% e uma taxa de resposta completa de 10 a 15% em pacientes com doença recorrente. A combinação de bortezomibe e doxorrubicina lipossomal é ativa no mieloma recorrente. A talidomida, caso não tenha sido utilizada como terapia inicial, pode alcançar respostas em casos refratários. O inibidor de proteassoma de segunda geração carfilzomibe e o agente imunomodulador pomalidomida se mostraram eficazes no MM recorrente e refratário, mesmo no MM refratário à lenalidomida e ao bortezomibe. O melfalano em altas doses e o transplante de células-tronco, se não tiverem sido usados mais cedo, também apresentam atividade como terapia de salvamento em pacientes com doença refratária.

A sobrevida global média dos pacientes com mieloma é de 7 a 8+ anos, com subpopulações de pacientes mais jovens sobrevivendo por mais de 10 anos. As principais causas de morte são mieloma progressivo, insuficiência renal, sepse ou mielodisplasia relacionadas com a terapia. Cerca de 25% dos pacientes morrem de infarto do miocárdio, doença pulmonar crônica, diabetes ou acidente vascular encefálico, doenças intercorrentes relacionadas antes com a idade do grupo de pacientes do que com o tumor.

A terapia de apoio às complicações esperadas da doença pode ser tão importante quanto o tratamento antitumoral primário. A hipercalcemia em geral responde bem a bisfosfonatos, terapia com glicocorticoides, hidratação e natriurese e raramente necessita de calcitonina. Os bisfosfonatos (p. ex., 90 mg de pamidronato ou 4 mg de zoledronato 1x/mês) reduzem a reabsorção óssea osteoclástica, preservam o estado de desempenho e a qualidade de vida, diminuem as complicações relacionadas com os ossos e podem, também, apresentar efeitos antitumorais. A osteonecrose da mandíbula e a disfunção renal podem ocorrer em uma minoria dos pacientes recebendo terapia com aminobisfosfonatos. Os tratamentos visando ao fortalecimento do esqueleto, como fluoretos, cálcio e vitamina D, com ou sem androgênios, foram sugeridos, mas não possuem eficácia comprovada. A cifoplastia ou a vertebroplastia devem ser consideradas em pacientes com vértebras dolorosas em colapso. A piora iatrogênica da função renal pode ser prevenida por meio da manutenção de taxa hídrica elevada, para prevenir a desidratação, e pelo aumento da excreção das cadeias leves e do cálcio. No evento de insuficiência renal aguda, a plasmaférese é cerca de 10 vezes mais eficaz na depuração das cadeias leves do que a diálise peritoneal; entretanto, seu papel na reversão da insuficiência renal permanece controverso. É importante mencionar que uma redução aguda da carga de proteína por terapia antitumoral eficaz com agentes como o bortezomibe pode resultar em melhora da função renal em mais da metade dos pacientes. O uso de lenalidomida na insuficiência renal é possível, porém requer uma modificação na dosagem, pois ela é excretada pelo rim. As infecções do trato urinário devem ser pesquisadas e tratadas precocemente. A plasmaférese pode ser o tratamento de escolha nas síndromes de hiperviscosidade. Embora o pneumococo seja um patógeno temido em pacientes com mieloma, as vacinas antipneumocócicas polissacarídicas podem não deflagrar resposta humoral. A administração profilática de preparações intravenosas de γ-globulina é usada nos casos de infecções graves recorrentes. A profilaxia crônica com antibióticos orais não se justifica. Os pacientes que manifestam sintomas neurológicos nos membros inferiores, dor intensa localizada no dorso ou problemas de controle intestinal ou vesical podem necessitar de RM e radioterapia local de emergência e glicocorticoides, caso seja identificada compressão da medula. Em pacientes cujo déficit neurológico é crescente ou substancial, poderá ser necessária uma descompressão cirúrgica emergencial. A maioria das lesões ósseas responde a analgésicos e à terapia sistêmica, mas algumas lesões dolorosas podem responder mais rapidamente à radioterapia localizada. A anemia associada ao mieloma pode responder à eritropoetina em conjunto com os hematínicos (ferro, folato, cobalamina). A patogênese da anemia deve ser determinada, e o tratamento específico deve ser instituído assim que possível.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Em 1948, Waldenström descreveu uma neoplasia maligna das células linfoplasmocitoides que secretavam IgM. Diferente do mieloma, a doença estava associada à linfadenopatia e à hepatoesplenomegalia, mas a principal manifestação clínica era a síndrome de hiperviscosidade. A doença lembra outras doenças relacionadas, como a leucemia linfocítica crônica, o mieloma e o linfoma linfocítico.

Origina-se de uma célula B do centro pós-germinativo que sofreu mutações somáticas e seleção antigênica no folículo linfoide e possui as características de uma célula B de memória produtora de IgM. A macroglobulinemia de Waldenström (MW) e o mieloma IgM seguem evolução clínica semelhante, porém as opções terapêuticas são distintas. O diagnóstico do mieloma IgM em geral é reservado aos pacientes com lesões osteolíticas e infiltração predominante por plasmócitos CD138+ na medula óssea. Tais pacientes apresentam um maior risco de fraturas patológicas do que os pacientes com MW.

Uma ocorrência familiar é comum na MW, porém sua base molecular ainda é desconhecida. Uma mutação somática distinta em MYD88 L265P tem sido observada em mais de 90% dos pacientes com MW e na maioria com MGUS IgM. A presença dessa mutação atualmente é usada como um teste diagnóstico para discriminar a MW de linfomas de zona marginal (LZMs), mieloma secretor de IgM e leucemia linfocítica crônica (LLC) com diferenciação plasmacítica. Essa mutação também explica a patogênese molecular da doença, com o envolvimento da sinalização do receptor semelhante ao *Toll* (TLR, de *Toll-like receptor*) e do receptor da interleucina 1 (IL-1R, de *interleukin 1 receptor*) levando à ativação da quinase associada ao IL-1R (IRAK, de *IL-1R-associated kinase*) 4 e da IRAK1, seguida pela ativação do fator nuclear κB (NF-κB, de *nuclear factor-κB*). A doença é semelhante ao mieloma por ser discretamente mais comum em homens e por sua incidência aumentar diretamente com o aumento da idade (média de 64 anos). Há relatos de que a IgM em alguns pacientes com macroglobulinemia tem especificidade para a glicoproteína associada à mielina (MAG, de *myelin-associated glycoprotein*), uma proteína que tem sido associada às doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico, que pode ser perdida mais cedo e em maior grau do que a proteína básica de mielina mais conhecida em pacientes com esclerose múltipla. Algumas vezes, os pacientes com macroglobulinemia desenvolvem uma neuropatia periférica, e metade desses pacientes é positiva para o anticorpo anti-MAG. A neuropatia pode preceder o aparecimento da neoplasia. Especula-se que todo o processo se inicia com uma infecção viral que pode desencadear uma resposta humoral, que reage de maneira cruzada com um componente tecidual normal.

Assim como o mieloma, a doença envolve a medula óssea, mas, ao contrário daquele, não causa lesões ósseas nem hipercalcemia. A medula óssea mostra > 10% de infiltração com células linfoplasmacíticas (IgM+, CD19+, CD20+ e CD22+ de superfície, raramente CD5+, porém CD10– e CD23–) com aumento no número de mastócitos. Como o mieloma, um componente M sérico está presente no soro em mais de 30 g/L (3 g/dL), porém uma diferença observada é que o tamanho da paraproteína IgM resulta em pouca excreção renal, e apenas cerca de 20% dos pacientes excretam cadeias leves. Por isso, a doença renal não é comum. O isotipo de cadeia leve é a cadeia kappa em 80% dos casos. Os pacientes apresentam fraqueza, fadiga e infecções recorrentes, como os pacientes com mieloma, mas epistaxe, perturbações visuais e sintomas neurológicos, como neuropatia periférica, tontura, cefaleia e parestesia transitória, são sintomas bem mais comuns na macroglobulinemia. O exame físico revela adenopatia e hepatoesplenomegalia, e o exame oftalmoscópico pode revelar segmentação vascular e dilatação das veias retinianas típicas dos estados de hiperviscosidade. Os pacientes podem ter anemia normocítica normocrômica, porém a formação de pilhas de hemácias e um teste de Coombs positivo são muito mais comuns do que no mieloma. Em geral, há linfócitos malignos no sangue periférico. Cerca de 10% das macroglobulinas são crioglobulinas. Estas são componentes M puros, e não crioglobulinas M mistas, encontradas na artrite reumatoide e em outras doenças autoimunes. As crioglobulinas mistas são compostas por IgM ou IgA em complexos com IgG, para as quais são específicas. Em ambos os casos, podem ocorrer o fenômeno de Raynaud e sintomas vasculares graves precipitados pelo frio, mas as crioglobulinas não estão comumente associadas ao câncer. Os pacientes suspeitos de apresentarem uma crioglobulina com base na anamnese e no exame físico devem ter o sangue coletado em seringa aquecida e entregue ao laboratório dentro de um recipiente com água morna, para evitar erros na quantificação da crioglobulina.

TRATAMENTO MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

O controle dos sintomas graves de hiperviscosidade, como alteração da consciência ou paresia, pode ser alcançado agudamente por meio da plasmaférese, pois 80% da paraproteína IgM são intravasculares. A sobrevida média dos indivíduos afetados é de cerca de 50 meses, de forma semelhante ao MM. Entretanto, muitos pacientes com MW apresentam doença indolente que não precisa de tratamento. Parâmetros de pré-tratamento, como idade avançada, sexo masculino, sintomas gerais e citopenias, definem uma população de alto risco. O tratamento em geral não é iniciado a menos que a doença seja sintomática ou estejam presentes anemia crescente, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia. O bortezomibe e o bendamustine são dois agentes com eficácia significativa na MW. O rituximabe (anti-CD20) pode produzir respostas de maneira isolada ou em combinação com um desses dois agentes. O rituximabe pode produzir exacerbação da IgM, de modo que seu uso é inicialmente interrompido em pacientes com níveis elevados de IgM. A fludarabina (25 mg/m^2/dia durante 5 dias a cada 4 semanas) e a cladribina (0,1 mg/kg/dia durante 7 dias a cada 4 semanas) também são agentes altamente eficazes. Com a identificação da mutação MYD88, os inibidores BTK e IRAK1/4 estão sendo avaliados e mostram respostas significativas. Embora a terapia de alta dose associada ao transplante autólogo seja uma opção, seu uso foi reduzido devido à disponibilidade de outros agentes eficazes.

SÍNDROME DE POEMS

As características dessa síndrome são *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, *m*ieloma múltiplo e alterações cutâneas (de *skin changes*) (POEMS). Os critérios diagnósticos estão descritos no **Quadro 136.1**. Os pacientes em geral possuem polineuropatia sensorimotora progressiva e grave associada às lesões ósseas escleróticas do mieloma. A polineuropatia ocorre em cerca de 1,4% dos mielomas, mas a síndrome de POEMS é apenas um subgrupo raro desse grupo. Diferente do mieloma típico, a hepatomegalia e a linfadenopatia ocorrem em cerca de dois terços dos pacientes, e a esplenomegalia está presente em um terço. A linfadenopatia frequentemente assemelha-se, em termos histológicos, à doença de Castleman, uma patologia ligada à produção excessiva de IL-6. As manifestações endócrinas incluem amenorreia em mulheres, bem como impotência e ginecomastia em homens. A hiperprolactinemia, em razão da perda do controle inibitório normal pelo hipotálamo, pode estar associada a outras manifestações do sistema nervoso central, como o papiledema e a elevação da pressão e da proteína do líquido cerebrospinal. O diabetes melito tipo 2 ocorre em cerca de um terço dos pacientes. O hipotireoidismo e a disfunção da suprarrenal são observados ocasionalmente. As alterações cutâneas são variadas: hiperpigmentação, hipertricose, espessamento cutâneo e baqueteamento digital. Outras manifestações incluem edema periférico, ascite, derrame pleural, febre e trombocitose. Nem todos os componentes da síndrome de POEMS podem estar presentes inicialmente.

A patogênese da doença é indeterminada, mas foram documentados altos níveis circulantes das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, VEGF e TNF, e os níveis da citocina inibitória fator de crescimento transformador β são menores que os esperados. O tratamento do mieloma pode resultar na melhora das outras manifestações da doença.

Os pacientes costumam ser tratados de forma semelhante àqueles com mieloma. A plasmaférese não parece trazer benefícios à síndrome de POEMS. Os pacientes que apresentam lesões escleróticas isoladas podem resolver os sintomas neuropáticos após terapia local para o plasmacitoma com radioterapia. De forma semelhante ao mieloma múltiplo, novos agentes e terapia de alta dose com transplante autólogo de células-tronco são utilizados em pacientes selecionados, sendo associados à sobrevida prolongada sem progressão da doença.

DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS CADEIAS PESADAS

As doenças associadas às cadeias pesadas são neoplasias malignas linfoplasmocitárias raras. Suas manifestações clínicas variam de acordo com o isotipo da cadeia pesada.

Os pacientes não possuem a cadeia leve e secretam uma cadeia pesada defeituosa que em geral possui fragmento Fc intacto e uma deleção na região Fd. Foram descritas as doenças associadas às cadeias pesadas γ, α e μ, mas não há relatos de doenças por cadeias pesadas delta ou ε. A análise biológica molecular desses tumores revela a presença de defeitos genéticos estruturais que podem ser responsáveis pela cadeia aberrante secretada.

DOENÇA ASSOCIADA À CADEIA PESADA γ (DOENÇA DE FRANKLIN)

Essa doença acomete indivíduos de faixas etárias e países de origem amplamente distintos. Caracteriza-se por linfadenopatia, febre, anemia, mal-estar, hepatoesplenomegalia e fraqueza. Ela frequentemente está associada às doenças autoimunes, em especial à artrite reumatoide. O sintoma mais típico é o edema palatino, resultante do envolvimento dos linfonodos no anel de Waldeyer, podendo evoluir para comprometimento respiratório. O diagnóstico depende da demonstração de componente M sérico anômalo (com frequência < 20 g/L [< 2 g/dL]) que reage com anti-IgG, mas não com reagentes anticadeia leve. O componente M costuma estar presente tanto no soro quanto na urina. A maioria das paraproteínas tem sido da subclasse γ_1, porém outras subclasses foram observadas. Os pacientes podem apresentar trombocitopenia, eosinofilia e medula óssea sem achados diagnósticos, podendo apresentar quantidades aumentadas de linfócitos ou plasmócitos, que não apresentem coloração positiva para cadeia leve. Em geral sofrem deterioração rapidamente progressiva e morrem de infecção; entretanto, alguns sobrevivem cinco anos com quimioterapia. A terapia é indicada na presença de sintomas e envolve combinações quimioterapêuticas usadas no linfoma de baixo grau. O rituximabe também tem se mostrado eficaz.

DOENÇAS ASSOCIADAS À CADEIA PESADA α (DOENÇA DE SELIGMANN)

Esta é a mais comum das doenças associadas às cadeias pesadas. Ela está intimamente relacionada com a neoplasia conhecida como linfoma do Mediterrâneo, doença que acomete jovens indivíduos em partes do mundo onde os parasitas intestinais são comuns, como no Mediterrâneo, na Ásia e na América do Sul. A doença caracteriza-se pela infiltração da lâmina própria do intestino delgado com células linfoplasmocitárias que secretam cadeias α truncadas. A demonstração das cadeias pesadas α é difícil, pois essas cadeias tendem a polimerizar e aparecem como uma nódoa em vez de um pico agudo nos perfis eletroforéticos. Apesar da polimerização, a hiperviscosidade não é um problema comum na doença por cadeias pesadas α. Sem a dimerização facilitada pela cadeia J, a viscosidade não aumenta abruptamente. As cadeias leves estão ausentes no soro e na urina. Os pacientes apresentam diarreia crônica, perda de peso, má absorção, bem como extensa adenopatia mesentérica e para-aórtica. O envolvimento do trato respiratório é raro. Os pacientes podem apresentar evolução clínica amplamente variável. Alguns pacientes manifestam características histológicas agressivas difusas de linfoma maligno. A quimioterapia pode lograr remissões prolongadas. Raros pacientes parecem ter respondido à terapia com antibióticos, o que levanta a questão do papel etiológico da estimulação antigênica, talvez por alguma infecção intestinal crônica. A quimioterapia associada aos antibióticos pode ser mais eficaz do que a quimioterapia isolada. A doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID) é considerada um linfoma humano infeccioso associado a um patógeno, o *Campylobacter jejuni*. Ela envolve principalmente o intestino delgado proximal, resultando em má absorção, diarreia e dor abdominal. A DIPID está associada à diferenciação excessiva do plasmócito e produz proteínas de cadeia pesada α truncada, sem a cadeia leve e o primeiro domínio constante. A DIPID no estágio inicial responde aos antibióticos (30-70% de remissão completa). A maior parte dos pacientes com DIPID não tratados progride para o linfoma linfoplasmacítico e imunoblástico. Os pacientes que não respondem ao tratamento com antibióticos são considerados para o tratamento com quimioterapia de combinação para tratar o linfoma de baixo grau.

DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS CADEIAS PESADAS μ

A secreção de cadeias pesadas μ isoladas no soro parece ocorrer em um subgrupo bastante raro de pacientes com LLC. As únicas características que podem distinguir os pacientes com doença por cadeias pesadas μ são a presença de vacúolos nos linfócitos malignos e a excreção urinária de cadeias leves κ. O diagnóstico requer a ultracentrifugação ou a filtração em gel para confirmar a ausência de reatividade da paraproteína com reagentes das cadeias leves, pois algumas macroglobulinas intactas não interagem com esses soros. As células tumorais parecem apresentar um defeito na montagem das cadeias leves e pesadas, uma vez que parecem conter ambos os tipos de cadeias no citoplasma. Não há evidências de que esses pacientes devam ser tratados de maneira diferente de outros com LLC (**Cap. 134**).

137

Amiloidose

David C. Seldin, John L. Berk

PRINCÍPIOS GERAIS

Amiloidose é o termo utilizado para um grupo de distúrbios de dobramento de proteínas caracterizados por deposição extracelular de fibrilas proteicas poliméricas insolúveis em tecidos e órgãos. Existe um grande maquinário celular para proteínas chaperonas durante o processo de síntese e secreção, a fim de garantir as conformações terciárias e funções corretas, e também para eliminar as proteínas *misfold* (com dobramento inadequado). Entretanto, mutações genéticas, processamento incorreto e outros fatores podem favorecer o dobramento inadequado, com a consequente perda da função normal da proteína e a agregação intracelular ou extracelular. Muitas doenças, da fibrose cística à doença de Alzheimer, atualmente são conhecidas por envolver o dobramento inadequado de proteínas. Na amiloidose, os agregados normalmente são extracelulares, e as subunidades da proteína *misfolded* assumem uma conformação estrutural rica em folhas β pregueadas antiparalelas comuns que levam à formação de oligômeros de ordem mais elevada e, em seguida, de fibrilas com propriedades específicas de coloração. O termo *amiloide* foi criado por volta de 1854 pelo patologista Rudolf Virchow, que considerava esses depósitos semelhantes ao amido (em latim, *amylum*) à luz do microscópio.

As doenças amiloides, definidas pela natureza bioquímica das proteínas que as compõem, os depósitos de fibrilas, são classificadas em sistêmicas ou localizadas, adquiridas ou hereditárias, e por seus padrões clínicos **(Quadro 137.1)**. A nomenclatura-padrão é *AX*, em que *A* indica amiloidose e *X* representa a proteína presente na fibrila. Este capítulo tratará principalmente das formas sistêmicas. A sigla *AL* refere-se à amiloide composta por cadeias leves (CLs) de imunoglobulinas; esse distúrbio, anteriormente chamado de *amiloidose sistêmica primária*, surge a partir de clones de células B ou de um distúrbio de plasmócitos e pode ser associado ao mieloma ou linfoma. A sigla *AF* refere-se à *amiloidose familiar*, que ocorre mais comumente em função de mutações na transtirretina (TTR), uma proteína de transporte de hormônio tireoidiano e proteína ligadora de retinol. A proteína amiloide *AA* é composta pela proteína sérica reativa de fase aguda, a amiloide A (AAS), e ocorre em quadros de doenças inflamatórias crônicas ou infecções crônicas; por essa razão, este tipo era anteriormente conhecido como *amiloidose secundária*. A proteína amiloide Aβ_2*M* resulta do dobramento inadequado de β_2-microglobulina, que ocorre em indivíduos com doença renal de longa duração que tenham sido submetidos à diálise, em geral durante anos. *Aβ*, a forma mais comum de amiloidose localizada, é encontrada no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer, após processamento proteolítico e agregação anormal de polipeptídeos derivados da proteína precursora de amiloide.

QUADRO 137.1 **PROTEÍNAS PRECURSORAS DE AMILOIDE E SUAS SÍNDROMES CLÍNICAS**

Designação	Precursor	Síndrome clínica	Envolvimento clínico
Amiloidoses sistêmicas			
AL	Cadeia leve de imunoglobulina	Primária ou associada ao mieloma[a]	Qualquer
AH	Cadeia pesada de imunoglobulina	Variante rara da forma primária ou associada ao mieloma	Qualquer
AA	Proteína amiloide A sérica	Secundária; reativa[b]	Renal, outros
Aβ_2M	β_2-microglobulina	Associada à hemodiálise	Tecido sinovial, ossos
ATTR	Transtirretina	Familiar (mutante) Associada ao envelhecimento (tipo selvagem)	Nervos cardíacos, periféricos e autonômicos
AApoAI	Apolipoproteína AI	Familiar	Hepático, renal
AApoAII	Apolipoproteína AII	Familiar	Renal
AGel	Gelsolina	Familiar	Córnea, nervos cranianos, pele, renal
AFib	Fibrinogênio Aα	Familiar	Renal
ALys	Lisozima	Familiar	Renal, hepático
ALECT2	Fator quimiotáxico leucocitário 1	Indefinida	Renal
Amiloidoses localizadas			
Aβ	Proteína amiloide β	Doença de Alzheimer; síndrome de Down	Sistema nervoso central
ACys	Cistatina C	Angiopatia amiloide cerebral	Sistema nervoso central, vascular
APrP	Proteína do príon	Encefalopatias espongiformes	Sistema nervoso central
AIAPP	Polipeptídeo amiloide da ilhota (amilina)	Associada ao diabetes	Pâncreas
ACal	Calcitonina	Carcinoma medular da tireoide	Tireoide
AANF	Fator natriurético atrial	Fibrilação atrial	Átrios cardíacos
APro	Prolactina	Endocrinopatia	Hipófise
ASgl	Semenogelina I	Associada ao envelhecimento; achado incidental em autópsias ou biópsias	Vesícula seminal

[a] Depósitos localizados de AL podem ocorrer na pele, na conjuntivas, na bexiga e na árvore traqueobrônquica.

[b]Secundária à inflamação ou infecção crônica, ou à síndrome de febre periódica hereditária, como a febre mediterrânea familiar.

O diagnóstico e o tratamento da amiloidose dependem da identificação histopatológica dos depósitos de amiloides, além da imuno-histoquímica, da bioquímica ou da determinação genética do tipo de amiloide **(Fig. 137.1)**. Nas amiloidoses sistêmicas, os órgãos envolvidos podem ser biopsiados, porém os depósitos de amiloide podem ser encontrados em qualquer tecido do corpo. Historicamente, os vasos sanguíneos da gengiva ou a mucosa retal são os que mais foram examinados, porém o tecido adiposo é o mais facilmente acessível e positivo em mais de 80% dos pacientes com amiloidose sistêmica. Após anestesia local, o tecido adiposo é aspirado do panículo abdominal com uma agulha de calibre 16. Os glóbulos de gordura, colocados em uma lâmina de vidro, podem ser corados, evitando-se assim um procedimento cirúrgico. Se esse material for negativo, biópsias mais invasivas dos rins, do coração, do fígado ou do trato gastrintestinal podem ser consideradas em pacientes nos quais se suspeita de amiloidose. A estrutura regular das folhas β dos depósitos amiloides apresenta uma birrefringência especial, em "maçã verde", no microscópio de luz polarizada, quando eles são corados com o corante vermelho Congo; outras estruturas proteicas comuns (p. ex., colágeno) apresentam um aspecto branco nessas condições. As fibrilas de 10 nm de diâmetro também podem ser visualizadas na microscopia eletrônica, em tecidos fixados com paraformaldeído. Quando é descoberta a proteína amiloide, seu tipo deve ser determinado por imuno-histoquímica, microscopia imunoeletrônica ou extração e análise bioquímica com espectrometria de massa. O sequenciamento gênico é utilizado para identificar genes mutantes, que levam ao amiloide AF. A história do paciente, o exame físico e a apresentação clínica, incluindo a idade e a origem étnica, o comprometimento de órgãos sistêmicos, as doenças subjacentes e a história familiar, podem fornecer indicações úteis sobre o tipo de amiloide envolvido. Entretanto, há uma considerável sobreposição de apresentações clínicas, mas a determinação precisa do tipo é essencial para uma terapia adequada.

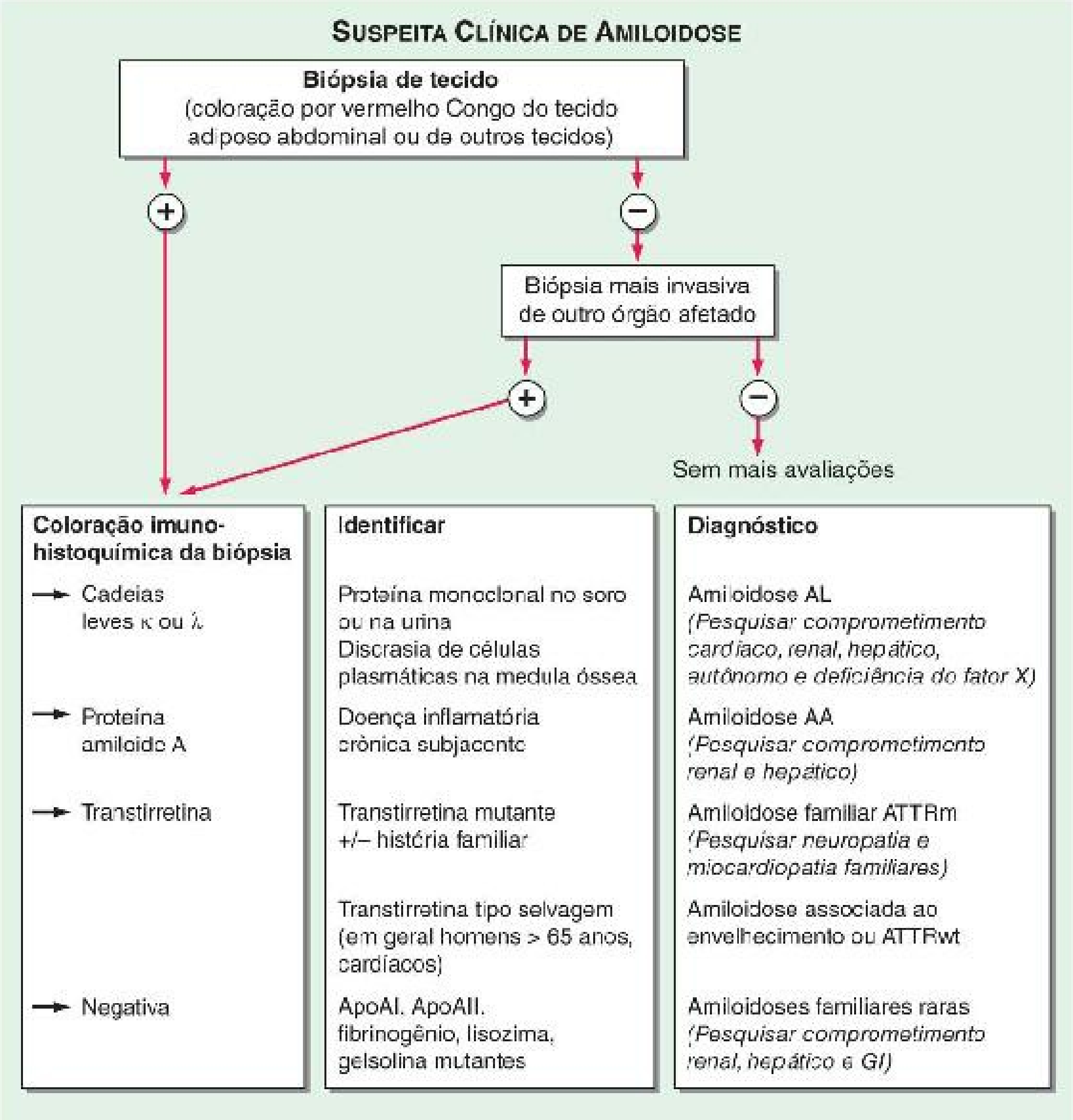
SUSPEITA CLÍNICA DE AMILOIDOSE
Biópsia de tecido
(coloração por vermelho Congo do tecido adiposo abdominal ou de outros tecidos)
+
−
Biópsia mais invasiva de outro órgão afetado
+
−
Sem mais avaliações
Coloração imuno-histoquímica da biópsia
Cadeias leves κ ou λ
Proteína amiloide A
Transtirretina
Negativa
Identificar
Proteína monoclonal no soro ou na urina
Discrasia de células plasmáticas na medula óssea
Doença inflamatória crônica subjacente
Transtirretina mutante +/− história familiar
Transtirretina tipo selvagem (em geral homens > 65 anos, cardíacos)
ApoAI, ApoAII, fibrinogênio, lisozima, gelsolina mutantes
Diagnóstico
Amiloidose AL
(Pesquisar comprometimento cardíaco, renal, hepático, autônomo e deficiência do fator X)
Amiloidose AA
(Pesquisar comprometimento renal e hepático)
Amiloidose familiar ATTRm
(Pesquisar neuropatia e miocardiopatia familiares)
Amiloidose associada ao envelhecimento ou ATTRwt
Amiloidoses familiares raras
(Pesquisar comprometimento renal, hepático e GI)

FIGURA 137.1 Algoritmo para o diagnóstico da amiloidose e para a determinação do tipo. Suspeita clínica: nefropatia, miocardiopatia, neuropatia, enteropatia, artropatia inexplicadas e macroglossia. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, gastrintestinal.

Os mecanismos de formação da fibrila e da toxicidade tecidual permanecem controversos. A “hipótese amiloide”, como atualmente compreendida, propõe que as proteínas precursoras sofrem um processo de não dobramento (*unfolding*) ou dobramento inadequado (*misfolding*) reversível; proteínas *misfolded* formam agregados oligoméricos, polímeros de ordem superior e, em seguida, fibrilas que se depositam nos tecidos. Várias evidências sugerem que os intermediários oligoméricos podem ser as espécies mais tóxicas. Os oligômeros são mais capazes do que as fibrilas maiores de interagir com as células e induzir a formação de espécies de oxigênio reativo e a sinalização de estresse celular. Por fim, os depósitos de fibrila nos tecidos provavelmente interferem com a função normal dos órgãos. Uma compreensão mais precisa dos mecanismos que levam à formação amiloide e à disfunção de células e tecidos fornecerá novos alvos para o tratamento.

As síndromes clínicas das amiloidoses estão associadas a alterações relativamente inespecíficas nos exames laboratoriais rotineiros. As contagens sanguíneas comumente estão normais, embora a velocidade de hemossedimentação com frequência esteja elevada. Os pacientes com comprometimento glomerular renal geralmente apresentam proteinúria, em geral de padrão nefrótico, levando à hipoalbuminemia, que pode ser grave. Os pacientes com níveis de albumina sérica abaixo de 2 g/dL em geral apresentam edema dos pés ou anasarca. A miocardiopatia amiloide é caracterizada por hipertrofia ventricular concêntrica e disfunção diastólica associada à elevação do peptídeo natriurético cerebral ou N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral, bem como a troponina. Esses biomarcadores cardíacos podem ser utilizados para estadiar a doença, estabelecer o prognóstico e monitorar a atividade da doença em pacientes com amiloidose AL. Deve-se observar que a insuficiência renal pode falsamente elevar os níveis desses biomarcadores. Recentemente, foi descoberto que os biomarcadores de remodelamento cardíaco – isto é, metaloproteinases da matriz e inibidores teciduais de metaloproteinases – podem estar alterados no soro de pacientes com miocardiopatia amiloide. As características eletrocardiográficas e ecocardiográficas da miocardiopatia amiloide são descritas a seguir. Os pacientes com comprometimento hepático, mesmo quando avançado, em geral desenvolvem colestase, com elevação da concentração de fosfatase alcalina, mas com alteração mínima das aminotransferases e preservação da função do órgão. Na amiloidose AL, os órgãos endócrinos podem ser infiltrados por fibrilas, levando ao hipotireoidismo, ao hipoadrenalismo, ou mesmo ao hipopituitarismo. Embora nenhum desses achados seja específico da amiloidose, a presença de anomalias em múltiplos órgãos deve levantar a suspeita em relação a esse diagnóstico.

AMILOIDOSE AL

Etiologia e incidência A causa mais frequente da amiloidose AL é uma expansão clonal de plasmócitos da medula óssea que secretam uma imunoglobulina de CL monoclonal, depositando as fibrilas amiloides nos tecidos. Se os clones de plasmócitos produzem uma imunoglobulina de CL com dobramento inadequado que leva à amiloidose AL, ou uma imunoglobulina de CL que se dobra adequadamente, mas permite uma expansão celular inexorável ao longo do tempo, desenvolvendo assim o mieloma múltiplo **(Cap. 136)**, irá depender da sequência primária ou de outros fatores genéticos ou epigenéticos. A amiloidose AL pode ocorrer no mieloma múltiplo ou em outras doenças linfoproliferativas B, incluindo o linfoma não Hodgkin **(Cap. 134)** e a macroglobulinemia de Waldenström **(Cap. 136)**. A amiloidose AL é o tipo mais comum de amiloidose sistêmica diagnosticado na América do Norte. Sua incidência é estimada em 4,5 casos/100.000 na população; entretanto, a apuração ainda é insuficiente, e a incidência real pode ser muito maior. A amiloidose AL, como outras doenças de plasmócitos, ocorre mais comumente após os 40 anos e, com frequência, é rapidamente progressiva e fatal quando não tratada.

Patologia e manifestações clínicas Os depósitos de amiloide em geral são esparsos na amiloidose AL e podem estar presentes no interstício de qualquer órgão fora do sistema nervoso central. Os depósitos de fibrilas amiloides são compostos por imunoglobulinas de CLs monoclonais, com comprimento total de 23 kDa, além de fragmentos. As moléculas acessórias depositadas em conjunto com as fibrilas de CL (além de outras fibrilas amiloides) incluem o componente amiloide sérico P, outras proteínas, glicosaminoglicanos e oligoelementos. Embora todos os subtipos de CLs κ e λ tenham sido identificados nas fibrilas de amiloide AL, há um predomínio de subtipos λ. O subtipo λ 6 parece ter propriedades estruturais únicas que o predispõem à formação de fibrilas, frequentemente no rim.

A amiloidose com frequência é uma doença rapidamente progressiva, que se apresenta como um conjunto de síndromes clínicas pleiotrópicas, cujo reconhecimento é a chave para o início de uma avaliação adequada. Os sintomas inespecíficos são comuns, como fadiga e perda de peso; no entanto, o diagnóstico raramente é considerado até que se desenvolvam os sintomas referentes a um órgão específico. Os rins são os órgãos mais frequentemente comprometidos e podem ser afetados em 70 a 80% dos pacientes. A amiloidose renal costuma se manifestar com proteinúria, em geral no âmbito nefrótico, associada à hipoalbuminemia, com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia secundárias e edema ou anasarca. Em alguns pacientes, o depósito amiloide é mais intersticial do que glomerular, e pode produzir uremia, sem proteinúria. O coração é o segundo órgão mais comumente afetado (50-60% dos pacientes), e o comprometimento cardíaco é a principal causa de morte na amiloidose AL. Precocemente, o eletrocardiograma pode apresentar baixa voltagem nas derivações dos membros, com um padrão de pseudoinfarto. As características ecocardiográficas da doença incluem espessamento concêntrico dos ventrículos e disfunção diastólica, com um padrão anormal de *strain* e uma aparência "brilhante", mas muitas vezes essas características não são observadas com técnicas ecocardiográficas modernas, de alta resolução. Uma contratilidade atrial deficiente pode ocorrer, mesmo em ritmo sinusal, e os pacientes com amiloidose cardíaca estão em risco de desenvolver trombose atrial e acidente vascular encefálico (AVE). A ressonância magnética (RM) cardíaca pode apresentar espessamento da parede, e o aumento característico do subendocárdio foi descrito após injeção de contraste com gadolíneo. Os sintomas do sistema nervoso incluem neuropatia sensorimotora periférica e/ou disfunção autônoma, que se manifesta como distúrbios da motilidade gastrintestinal (saciedade precoce, diarreia, constipação), impotência, hipotensão ortostática e/ou bexiga neurogênica. A macroglossia **(Fig. 137.2*A*)**, um sinal patognomônico da amiloidose AL, é observada em apenas cerca de 10% dos pacientes. O comprometimento hepático leva à colestase e hepatomegalia. O baço com frequência é afetado, podendo haver hipoesplenismo funcional na ausência de esplenomegalia significativa. Muitos pacientes apresentam "hematomas fáceis" em função dos depósitos de amiloide nos capilares ou por deficiência do fator X da coagulação, que pode se ligar às fibrilas amiloides. Equimoses cutâneas podem surgir, em especial em volta dos olhos, produzindo o sinal de "olhos de guaxinim" **(Fig. 137.2*B*)**, outro achado patognomônico incomum. Outros achados incluem distrofia ungueal **(Fig. 137.2*C*)**, alopecia e artropatia amiloide com espessamento das membranas sinoviais dos punhos e dos ombros. A presença de uma doença multissistêmica ou de fadiga generalizada, em conjunto com qualquer uma dessas síndromes clínicas, deve levar a uma pesquisa imediata da amiloidose.

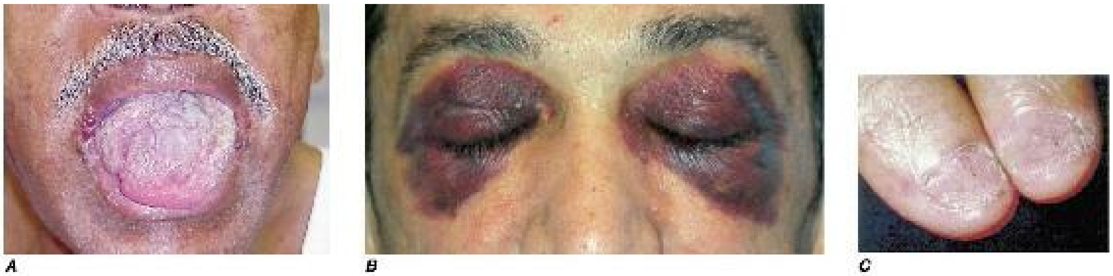

FIGURA 137.2 Sinais clínicos da amiloidose AL. *A*. Macroglossia. ***B***. Equimoses periorbitárias. ***C***. Distrofia das unhas.

Diagnóstico A identificação de clones de mastócitos subjacentes ou de um processo linfoproliferativo de células B, além de imunoglobulinas de CLs clonais, é a chave para o diagnóstico da amiloidose AL. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias, embora valiosa no mieloma múltiplo, *não* é útil para triagem da amiloidose AL, pois as CLs clonais ou todas as imunoglobulinas com frequência não estão presentes em quantidades suficientes para produzir um "pico M" monoclonal no soro ou na urina (proteína de Bence Jones). Entretanto, mais de 90% dos pacientes com amiloidose AL apresentam CLs monoclonais ou imunoglobulina inteira detectadas, no soro ou na urina, por eletroforese com imunofixação **(Fig. 137.3*A*)**, ou nefelometria de CLs "livres" (i.e., CLs circulantes na forma monomérica, ao contrário de uma imunoglobulina tetramérica, com cadeias pesadas). O exame da relação ou das quantidades absolutas de CLs livres é essencial, uma vez que a insuficiência renal diminui o *clearance* de CLs e eleva ambos os isotipos. Além disso, um aumento percentual de plasmócitos na medula óssea – normalmente 5 a 30% das células nucleadas – é encontrado em cerca de 90% dos pacientes. Os clones κ ou λ devem ser demonstrados por citometria de fluxo, imuno-histoquímica ou hibridização *in situ* para o RNA mensageiro (mRNA) da CL **(Fig. 137.3*B*)**.

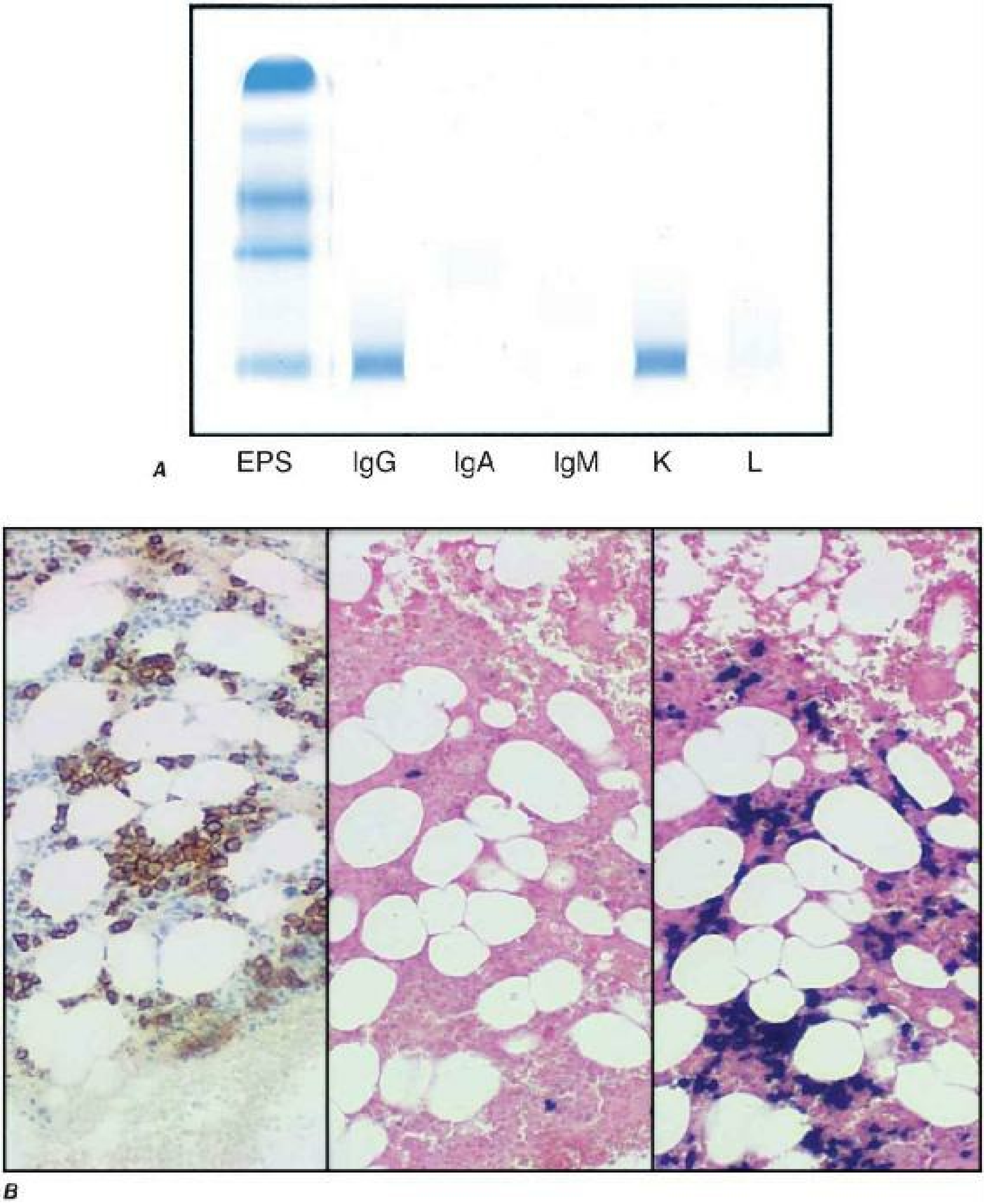

FIGURA 137.3 Aspectos laboratoriais da amiloidose AL. *A*. A eletroforese e a imunofixação séricas revelam uma proteína IgGκ monoclonal nesse exemplo; a EPS com frequência é normal. ***B***. Cortes de biópsia da medula óssea corados por imuno-histoquímica, com anticorpos contra CD138 (sindecano, altamente expresso nos plasmócitos) (*à esquerda*), ou por hibridização *in situ* com sondas marcadas com fluoresceína (Ventana Medical Systems), que se ligam ao κ mRNA (*centro*) e ao λ mRNA (*à direita*) nos plasmócitos. EPS, eletroforese de proteínas séricas.

(Fotomicrografia cortesia de C. O'Hara; com autorização.)

Uma proteína sérica monoclonal por si só não é diagnóstica de amiloidose, uma vez que a gamopatia monoclonal de significado indeterminado é comum em pacientes mais velhos **(Cap. 136)**. Entretanto, quando a gamopatia monoclonal de significado indeterminado é encontrada em pacientes com amiloidose evidenciada por biópsia, deve-se suspeitar fortemente do tipo AL. Do mesmo modo, aqueles pacientes que parecem apresentar "mieloma latente", em função de uma pequena elevação dos plasmócitos da medula óssea, devem ser rastreados para pesquisa de amiloidose AL se apresentarem sinais e sintomas de doença renal, cardíaca ou neurológica. A tipagem precisa do tecido amiloide é essencial para o tratamento adequado. A coloração imuno-histoquímica dos depósitos amiloides é útil se eles ligam um anticorpo de CL, preferencialmente a outro; alguns depósitos AL ligam anticorpos de modo inespecífico. A microscopia imunoeletrônica é mais confiável, e o microssequenciamento com base em espectrometria de massa de pequenas quantidades de proteínas extraídas de depósitos fibrilares também pode ser realizado. Em casos duvidosos, outras formas de amiloidose devem ser totalmente excluídas com testes genéticos e outros testes adequados.

TRATAMENTO AMILOIDOSE AL

O comprometimento multissistêmico extenso caracteriza a amiloidose AL, e o tempo de sobrevida médio sem tratamento em geral é de apenas cerca de 1 a 2 anos, a partir do momento do diagnóstico. As terapias atuais direcionam-se para os plasmócitos clonais da medula óssea, utilizando as abordagens empregadas para o mieloma múltiplo. O tratamento com melfalano e prednisona orais pode reduzir a carga de plasmócitos, mas raramente leva à remissão hematológica completa, a respostas significativas dos órgãos ou à melhora na sobrevida, não sendo mais amplamente utilizado. A substituição da prednisona pela dexametasona produz uma taxa de resposta mais elevada e remissões mais duradouras, embora a dexametasona nem sempre seja bem tolerada pelos pacientes com edema ou cardiopatia significativos. Altas doses de melfalano IV, seguidas por transplante autólogo de células-tronco (ADM/TCT), produzem respostas hematológicas completas em cerca de 40% dos pacientes tratados, como determinado pela perda de plasmócitos clonais na medula óssea e pelo desaparecimento da CL monoclonal, como determinado pelas eletroforeses de soro/urina e pela quantificação de CLs livres. As respostas hematológicas podem ser acompanhadas nos 6 a 12 meses subsequentes pela melhora do funcionamento dos órgãos e da qualidade de vida. As respostas hematológicas parecem ser mais duradouras após ADM/TCT do que no mieloma múltiplo, com remissões em alguns pacientes após 15 anos sem tratamento adicional. Infelizmente, apenas cerca de metade dos pacientes com amiloidose AL é adequada para o tratamento agressivo e, mesmo em centros de tratamento especializados, as taxas de mortalidade associadas a transplantes são maiores do que aquelas para outras doenças hematológicas, devido ao funcionamento deficiente dos órgãos. A miocardiopatia amiloide, o estado nutricional e de desempenho deficiente, além de doenças em múltiplos órgãos, contribuem para aumentar a morbidade e a mortalidade. Uma diátese hemorrágica, resultante da adsorção do fator X da coagulação às fibrilas amiloides, também aumenta as taxas de mortalidade; entretanto, essa síndrome ocorre em apenas 5 a 10% dos pacientes. Um ensaio multicêntrico aleatório, conduzido na França, comparou o melfalano e a dexametasona orais ao ADM/TCT e não conseguiu demonstrar um benefício do tratamento com doses intensivas, embora a taxa de mortalidade associada ao transplante, nesse estudo, tenha sido muito elevada. Tornou-se claro que a seleção cuidadosa dos pacientes e o tratamento peritransplante especializado são essenciais na redução da mortalidade associada aos transplantes.

Para pacientes com função cardíaca deficiente ou arritmias provocadas pelo comprometimento amiloide do miocárdio, o período de sobrevida média sem tratamento é de apenas cerca de seis meses. Nesses pacientes, o transplante cardíaco pode ser realizado, seguido de ADM/TCT, para eliminar os clones nocivos e impedir a deposição amiloide no coração transplantado ou em outros órgãos.

Novos agentes antiplasmócitos foram investigados para o tratamento de doenças dos plasmócitos. Os imunomoduladores, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, apresentam atividade; a dose deve ser ajustada em relação à sua utilização para o mieloma. O inibidor do proteassoma bortezomibe também se revelou efetivo em estudos uni ou multicêntricos. Pequenas moléculas antifibrilas e anticorpos monoclonais humanizados também estão sendo testados. Ensaios clínicos são essenciais para o avanço da terapia para essa doença rara.

O tratamento de suporte é importante para os pacientes com qualquer tipo de amiloidose. Para a síndrome nefrótica, os diuréticos e as meias elásticas podem melhorar o edema; os inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser utilizados com cautela e não foram capazes de reduzir a progressão da doença renal. A diurese eficaz pode ser facilitada com infusões de albumina para aumentar a pressão oncótica intravascular. A insuficiência cardíaca congestiva, decorrente da miocardiopatia amiloide, também é mais bem tratada com diuréticos; é importante notar que os digitálicos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os beta-bloqueadores são relativamente contraindicados, pois podem interagir com as fibrilas amiloides e desencadear o bloqueio cardíaco e o agravamento da insuficiência cardíaca. A amiodarona tem sido utilizada para as arritmias atrial e ventricular. Os desfibriladores implantáveis automáticos apresentam eficácia reduzida em função do espessamento do miocárdio, mas eles podem beneficiar alguns pacientes. A ablação atrial é uma conduta eficaz para a fibrilação atrial. Para as anormalidades de condução, o marca-passo ventricular pode ser indicado. A disfunção contrátil atrial é comum na miocardiopatia amiloide e constitui uma indicação para a anticoagulação, mesmo na ausência de fibrilação atrial. A neuropatia autônoma pode ser tratada com agonistas α, como a midodrina, para manter a pressão sanguínea; a disfunção gastrintestinal pode responder a agentes para motilidade ou volume. A suplementação nutricional, oral ou parenteral, também é importante.

Na AL localizada, os depósitos amiloides podem ser produzidos por plasmócitos clonais que se infiltram em sítios locais nas vias respiratórias, na bexiga, na pele ou nos linfonodos **(Quadro 137.1)**. Esses depósitos podem responder à intervenção cirúrgica ou à radioterapia de baixas doses (normalmente apenas 20 Gy); o tratamento sistêmico em geral não é adequado. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro de referência de tratamento dessas manifestações raras da amiloidose.

AMILOIDOSE AA

Etiologia e incidência A amiloidose AA pode ocorrer em associação a quase todos os estados inflamatórios crônicos (p. ex., artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, febre mediterrânea familiar **[Cap. 392]**, ou outras síndromes febris periódicas) ou infecções crônicas, como tuberculose ou endocardite bacteriana subaguda. Nos EUA e na Europa, a amiloidose AA é menos comum, ocorrendo em < 2% dos pacientes, presumivelmente em função dos avanços nas terapias anti-inflamatória e antimicrobiana. Ela também foi descrita em associação à doença de Castleman, e os pacientes com amiloidose AA devem realizar exames de imagem por tomografia computadorizada (TC) para pesquisar por esses tumores, bem como realizar testes sorológicos e microbiológicos. A amiloidose AA também pode ser observada sem qualquer doença subjacente identificável. A AA é o único tipo de amiloidose sistêmica que ocorre em crianças.

Patologia e manifestações clínicas O primeiro órgão a ser comprometido pela amiloidose AA em geral é o rim. Hepatomegalia, esplenomegalia e neuropatia autonômica também podem ocorrer à medida que a doença progride; a miocardiopatia em geral é rara. Os sinais e os sintomas da doença AA não são facilmente diferenciados da amiloidose AL. As fibrilas amiloides AA em geral são compostas por um precursor da proteína AAS de 8 kDa e uma porção ácida N-terminal de 76 aminoácidos e 12 a kDa. Essa apoproteína de fase aguda é sintetizada no fígado e transportada por lipoproteínas de alta densidade (HDL3, de *high-density lipoprotein*) no plasma. Uma doença inflamatória prolongada subjacente, levando ao aumento crônico de AAS, em geral precede a formação da fibrila, embora as infecções possam levar à deposição de AA com maior rapidez.

TRATAMENTO AMILOIDOSE AA

A terapia primária para a amiloidose AA consiste no tratamento do processo inflamatório ou infeccioso subjacente, que irá levar à diminuição das concentrações de AAS. Para a febre mediterrânea familiar, a colchicina, na dose de 1,2 a 1,8 mg/dia, é o tratamento-padrão. Entretanto, ela não é útil para a amiloidose AA por outras causas, ou para outras amiloidoses. O fator de necrose tumoral e os antagonistas da interleucina 1 podem ser eficazes nas síndromes associadas à elevação de citocinas. Para essa doença, também há um agente específico para as fibrilas: o eprodisato interfere na interação entre a proteína amiloide AA e os glicosaminoglicanos, além de evitar ou prevenir a formação das fibrilas. O medicamento é bem tolerado e retarda a progressão da doença renal AA. Estão em andamento ensaios clínicos aleatórios de fase III com eprodisato; o medicamento ainda não está disponível.

AMILOIDOSE ATTR e AF

As amiloidoses familiares são doenças autossômicas dominantes em que, a partir da meia-idade, uma proteína variante plasmática (FINE) forma os depósitos amiloides. Essas doenças são raras, com uma incidência estimada de < 1 caso/100.000 na população nos EUA, embora sejam encontradas em áreas isoladas de Portugal, Suécia e Japão com uma incidência muito maior. A forma mais comum de amiloidose AF é a nomenclatura atual ATTRm, causada por mutações na abundante proteína plasmática transtirretina (TTR, também conhecida como *pré-albumina*). Mais de 100 mutações da TTR são conhecidas, e a maioria está associada à amiloidose ATTR. Uma variante, V122I, apresenta uma frequência de portadores que pode ser tão alta quanto 4% da população afro-americana e está associada à amiloidose cardíaca de início tardio. Estão em andamento pesquisas sobre a incidência e a penetrância atuais da doença na população afro-americana, mas a amiloidose ATTR deve estar presente no diagnóstico diferencial de todo paciente afro-americano com hipertrofia cardíaca concêntrica e evidências de disfunção diastólica, em especial na ausência de história de hipertensão. As outras formas de amiloidose familiar, causadas por variantes de apolipoproteínas AI ou AII, gelsolina, fibrinogênio Aα ou lisozima, são relatadas em apenas algumas famílias no mundo. Novas proteínas amiloidogênicas são periodicamente identificadas, incluindo o recente fator quimiotático de leucócitos LECT2, uma causa de amiloidose renal em populações hispânicas e paquistanesas. Ainda não foram identificadas mutações na sequência de codificação do gene para

LECT2, portanto a hereditariedade de ALECT2 é incerta.

Os depósitos de TTR compostos de fibrilas sem mutações ocorrem com o envelhecimento, e a ATTRwt tem sido diagnosticada com frequências crescentes em homens caucasianos > 65 anos com miocardiopatia amiloide. Anteriormente chamada de amiloidose sistêmica senil, a ATTRwt tem sido descoberta em autópsias em 25% dos corações de pacientes acima de 80 anos. A razão pela qual uma proteína de tipo selvagem se torna amiloidogência, e porque os pacientes portadores de genes mutantes para TTR não expressam a doença até a idade adulta, permanece desconhecida.

Manifestações clínicas e diagnóstico A amiloidose AF tem uma apresentação variável, mas em geral consiste em famílias afetadas pela mesma proteína mutante. Uma história familiar torna mais provável a AF, porém muitos pacientes se apresentam de modo esporádico com novas mutações. A amiloidose ATTR normalmente apresenta-se como uma síndrome de polineuropatia amiloidótica familiar ou miocardiopatia amiloidótica familiar. A neuropatia periférica inicia-se como uma neuropatia sensitiva e motora de pequenas fibras das extremidades inferiores e progride para as extremidades superiores. A neuropatia autônoma manifesta-se com diarreia e perda de peso, além de hipotensão ortostática. Os pacientes com TTR V30M, a mutação mais comum, apresentam eletrocardiogramas normais, mas podem desenvolver defeitos de condução tardiamente na doença. Os pacientes com TTR T60A e várias outras mutações apresentam espessamento miocárdico semelhante ao observado na amiloidose AL, embora a insuficiência cardíaca seja menos comum e as taxas de sobrevida de longo prazo em geral sejam melhores. A opacificação do corpo vítreo, causada por depósitos amiloides, é patognomônica para a amiloidose ATTR.

As síndromes normalmente associadas a outras formas de AF incluem a amiloidose renal com fibrinogênio, lisozima ou apolipoproteínas mutantes ou a amiloidose hepática com apolipoproteína AI e amiloidose dos nervos cranianos e da córnea com gelsolina. Pacientes com amiloidose AF podem apresentar síndromes clínicas semelhantes àquelas de pacientes com amiloidose AL. Raramente os portadores de AF podem desenvolver doença AL, ou os pacientes AF podem apresentar uma gamopatia monoclonal sem AL. Assim, é importante o rastreamento de distúrbios de plasmócitos para mutações em pacientes com amiloidose. Variantes de TTRs em geral podem ser detectadas por focalização isoelétrica, mas o sequenciamento de DNA atualmente é o padrão para o diagnóstico de ATTR e outras mutações AF.

TRATAMENTO AMILOIDOSE ATTR

Sem tratamento, a sobrevida após o início da doença ATTR é de 5 a 15 anos. O transplante hepático ortotópico substitui a principal fonte de produção da variante de

TTR por uma fonte de TTR normal. Embora o transplante hepático possa retardar a progressão da doença e aumentar as chances de sobrevida, ele não é capaz de reverter a neuropatia sensorimotora. Os transplantes hepáticos são mais bem-sucedidos em pacientes jovens com neuropatia periférica inicial. Pacientes mais idosos com miocardiopatia amiloidótica familiar ou polineuropatia avançada em geral apresentam progressão para doença terminal do órgão, apesar de um transplante hepático bem-sucedido. A doença progressiva tem sido atribuída ao acúmulo de TTR do tipo selvagem nos depósitos fibrilares, inicialmente por tipos mutantes.

A etapa limitadora de velocidade na amiloidose ATTR é a dissociação do tetrâmero TTR em monômeros, seguida por dobramento inadequado (*misfolding*) e agregação. Os tetrâmeros de TTR podem ser estabilizados pela ligação à tiroxina ou a pequenas moléculas, como o diflunisal, um medicamento anti-inflamatório não esteroide, ou o tafamide, uma pequena molécula racionalmente desenhada para o tratamento. Um ensaio aleatório controlado com placebo e diflunisal revelou uma redução na progressão da polineuropatia e a manutenção da qualidade de vida em pacientes com várias mutações ATTR que receberam diflunisal “na nova indicação”. O tafamide, testado de modo semelhante em pacientes com mutação V30M ATTR, não atingiu seus objetivos finais primários, mas ele foi aprovado pela European Medicines Agency, uma vez que a maior parte dos objetivos finais secundários favoreceu o medicamento. Esses agentes estão atualmente em investigação para efeitos na miocardiopatia e em ATTRwt. Dados *in vitro* e observações casuais nos pacientes sugerem que a doença ATTRm pode melhorar com “trans-supressão”, em que uma variante T119M TTR estabiliza os tetrâmeros que também contêm subunidades amiloidogênicas. Curiosamente, em um grande estudo populacional na Dinamarca, 0,5% dos participantes eram heterozigotos para o alelo T119M, e, nesse pequeno grupo com níveis elevados de TTR no sangue, foi observada uma incidência reduzida de doença cerebrovascular e uma vantagem na taxa de sobrevida de 5 a 10 anos, quando comparados aos participantes sem esse alelo.

AMILOIDOSE Aβ_2M

A amiloidose Aβ_2M é composta pela β_2-microglobulina, a cadeia não variante dos antígenos leucocitários humanos classe I, e produz manifestações reumatológicas em pacientes submetidos à hemodiálise de longa duração. A β_2-microglobulina é excretada pelos rins, e seus níveis aumentam nos estágios finais da doença renal. A massa molecular da β_2M é de 11,8 kDa – acima do limite de algumas membranas de diálise. A incidência dessa doença parece estar diminuindo com a utilização de novas membranas nas técnicas de diálise de alto fluxo. A amiloidose Aβ_2M em geral apresenta-se como uma síndrome do túnel do carpo, derrames articulares persistentes, espondiloartropatia ou lesões ósseas císticas. A síndrome do túnel do carpo frequentemente é o primeiro sintoma. No passado, os derrames articulares persistentes, acompanhados de desconforto leve, eram encontrados em até 50% dos pacientes submetidos à diálise por > 12 anos. O envolvimento é bilateral, e as grandes articulações (ombros, joelhos, punhos e quadris) são afetadas com maior frequência. O líquido sinovial não apresenta características inflamatórias, e a amiloide β_2M pode ser encontrada no sedimento corado com vermelho Congo. Embora menos comum, os depósitos viscerais de amiloide β_2M ocorrem ocasionalmente no trato gastrintestinal, no coração, nos tendões e nos tecidos subcutâneos das nádegas. Não há uma terapia específica para amiloidose Aβ_2M, mas a interrupção da diálise após o alotransplante pode melhorar os sintomas.

RESUMO

O diagnóstico de amiloidose deve ser considerado nos pacientes com nefropatia inexplicada, miocardiopatia (principalmente com disfunção diastólica), neuropatia (periférica ou autonômica), enteropatia ou com os achados patognomônicos em tecidos moles de macroglossia ou equimoses periorbitárias. A identificação patológica das fibrilas amiloides pode ser realizada com o uso da coloração por vermelho Congo do tecido adiposo abdominal aspirado ou de uma amostra do órgão afetado. A determinação do tipo específico por testes imunológicos, bioquímicos e genéticos é essencial para a seleção adequada da terapia **(Fig. 137.1)**. A amiloidose sistêmica não deve ser considerada como uma doença não tratável, uma vez que a quimioterapia antiplasmócitos é altamente eficaz na doença AL e alvos terapêuticos estão sendo desenvolvidos para as doenças AA e ATTR. Os centros de referência terciários podem fornecer técnicas diagnósticas especializadas e acesso a estudos clínicos para os pacientes com essas doenças raras.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo representa uma versão revisada de um capítulo escrito em coautoria pela Dra. Martha Skinner e o Dr. David Seldin em edições anteriores do Princípios de Medicina Interna do Harrison.

138e

Biologia e terapia transfusionais

Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

ANTÍGENOS E ANTICORPOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS

O estudo dos antígenos eritrocitários e de seus anticorpos forma a base da medicina transfusional. No início, esses antígenos foram caracterizados por estudos sorológicos, mas atualmente a composição e a estrutura moleculares de muitos deles já são conhecidas. Tais antígenos, tanto carboidratos quanto proteínas, estão vinculados a um sistema de grupos sanguíneos com base na estrutura e na semelhança dos epítopos determinantes. Outros elementos celulares do sangue e proteínas plasmáticas também são antigênicos, podendo resultar em *aloimunização*, ou seja, a produção de anticorpos dirigidos contra os antígenos de grupos sanguíneos de outro indivíduo. Esses anticorpos são denominados *aloanticorpos*.

Os anticorpos dirigidos contra antígenos eritrocitários podem ser produzidos em consequência da exposição natural, em particular a carboidratos que simulam alguns antígenos de grupos sanguíneos. Esses anticorpos que ocorrem por meio de estímulos naturais em geral são produzidos por uma resposta independente das células T (e, por isso, não geram memória), sendo do isotipo IgM. Os *autoanticorpos* (anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos autólogos) surgem espontaneamente ou em consequência de sequelas infecciosas (p. ex., por *Mycoplasma pneumoniae*) e com frequência também são IgM. Tais anticorpos muitas vezes não são clinicamente significativos em virtude de sua baixa afinidade pelo antígeno na temperatura corporal. Entretanto, os anticorpos IgM podem ativar a cascata do complemento, resultando em hemólise. Os anticorpos que resultam de exposição alogeneica, como transfusão ou gestação, costumam ser IgG. Os anticorpos IgG costumam se ligar ao antígeno em temperaturas mais quentes e podem causar hemólise dos eritrócitos. Ao contrário dos anticorpos IgM, os anticorpos IgG são capazes de atravessar a placenta e ligar-se aos eritrócitos fetais portadores do antígeno correspondente, resultando em doença hemolítica do recém-nascido, ou *hidropsia fetal*.

A aloimunização contra leucócitos, plaquetas e proteínas plasmáticas também pode resultar em complicações transfusionais, como febre e urticária, mas em geral não provoca hemólise. Esses outros aloanticorpos não costumam ser medidos de modo rotineiro; entretanto, podem ser detectados com o uso de ensaios especiais.

ANTÍGENOS E ANTICORPOS DO SISTEMA ABO

O primeiro sistema de antígenos de grupos sanguíneos, descoberto em 1900, foi o sistema ABO, o mais importante na medicina transfusional. Os quatro principais grupos desse sistema são A, B, AB e O. Os eritrócitos do tipo O não apresentam antígenos A nem B. Tais antígenos são carboidratos ligados a um arcabouço molecular, podendo ser encontrados na membrana celular na forma de glicoesfingolipídeos ou glicoproteínas, sendo secretados no plasma e nos líquidos corporais como glicoproteínas. A substância H é o precursor imediato onde os antígenos A e B são acrescentados. Ela é formada pela adição de fucose ao arcabouço de glicolipídeo ou glicoproteína. O acréscimo subsequente de *N*-acetilgalactosamina cria o antígeno A, enquanto o acréscimo de galactose gera o antígeno B.

Os genes que determinam os fenótipos A e B são encontrados no cromossomo 9p e expressos de forma mendeliana codominante. Os produtos gênicos são as glicosiltransferases, enzimas que catalisam a ligação dos carboidratos ao arcabouço precursor. Os indivíduos que carecem das transferases “A” e “B” são fenotipicamente do grupo “O”, enquanto os que herdam ambas as transferases são do tipo “AB”. Raros indivíduos não apresentam o gene H, o qual codifica a fucose-transferase, e não conseguem formar a substância H. Esses indivíduos são homozigotos para o alelo h silencioso (hh) e têm o fenótipo Bombay (O_h).

O sistema de grupo sanguíneo ABO é importante, pois praticamente todos os indivíduos produzem anticorpos contra o carboidrato antigênico ABH que não possuem. Os anticorpos anti-A e anti-B, de ocorrência natural, são denominados *isoaglutininas*. Por conseguinte, os indivíduos do tipo A formam anticorpos anti-B, enquanto os indivíduos do tipo B produzem anti-A. Nenhuma das isoaglutininas é detectada em indivíduos AB, enquanto os indivíduos do grupo O produzem tanto anti-A quanto anti-B. Por esse motivo, os indivíduos do grupo AB são “receptores universais”, pois não produzem anticorpos contra qualquer fenótipo ABO, enquanto os indivíduos do tipo O podem doar sangue a praticamente todos os receptores, visto que suas células não são reconhecidas por qualquer uma das isoaglutininas ABO. Os raros indivíduos com fenótipo Bombay produzem anticorpos contra a substância H (presente em todos os eritrócitos exceto naqueles com o fenótipo hh), bem como contra os antígenos A e B, de modo que são compatíveis apenas com outros doadores hh.

Na maioria das pessoas, os antígenos A e B são secretados pelas células e estão presentes na circulação. Os não secretores são suscetíveis a uma variedade de infecções (p. ex., *Candida albicans, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*), visto que numerosos microrganismos podem se ligar a polissacarídeos nas células. Os antígenos solúveis dos grupos sanguíneos podem bloquear essa ligação.

SISTEMA RH

O sistema Rh é o segundo sistema de grupos sanguíneos mais importante nos testes pré-transfusionais. Os antígenos Rh encontram-se em uma proteína da membrana eritrocitária de 30 a 32 kDa que não desempenha qualquer função definida. Embora tenham sido descritos > 40 antígenos diferentes no sistema Rh, cinco determinantes são os responsáveis pela maioria dos fenótipos. A presença do antígeno D confere a "positividade" para o Rh, enquanto os indivíduos que carecem do antígeno D são Rh-negativos. Dois pares antigênicos alélicos, E/e e C/c, também são encontrados na proteína Rh. Os três genes Rh, E/e, D e C/c, estão dispostos lado a lado no cromossomo 1, sendo herdados como um haplótipo, isto é, cDE ou Cde. Dois haplótipos podem resultar na expressão fenotípica de 2 a 5 antígenos Rh.

O antígeno D é um potente aloantígeno. Cerca de 15% dos indivíduos não o têm. A exposição dessas pessoas Rh-negativas a células Rh-positivas por transfusão ou durante a gravidez, mesmo em pequenas quantidades, pode levar à produção de aloanticorpo anti-D.

OUTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS E ALOANTICORPOS

Existem mais de 100 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos, compostos de mais de 500 antígenos. A presença ou a ausência de determinados antígenos tem sido associada a diversas doenças e anomalias; os antígenos também atuam como receptores para agentes infecciosos. No **Quadro 138e.1**, são citados os aloanticorpos importantes na prática clínica rotineira.

QUADRO 138e.1 **SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ERITROCITÁRIOS E ALOANTÍGENOS**

Sistema de grupo sanguíneo	Antígeno	Aloanticorpo	Importância clínica
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocitária	IgG	RTH, DHRN
Lewis (Le^a, Le^b)	Oligossacarídeo	IgM/IgG	RTH rara
Kell (K/k)	Proteína eritrocitária	IgG	RTH, DHRN
Duffy (Fy^a/Fy^b)	Proteína eritrocitária	IgG	RTH, DHRN
Kidd (Jk^a/Jk^b)	Proteína eritrocitária	IgG	RTH (frequentemente tardia), DHRN (leve)
I/i	Carboidrato	IgM	Nenhuma
MNSsU	Proteína	IgM/IgG	DHRN rara anti-M, DHRN anti-S, anti-s e anti-

	eritrocitária	U, RTH

Abreviações: DHRN, doença hemolítica do recém-nascido; RTH, reação transfusional hemolítica.

Os anticorpos dirigidos contra os antígenos de carboidrato do *sistema Lewis* são a causa mais comum de incompatibilidade durante o rastreamento pré-transfusional. O produto do gene Lewis é uma fucosil-transferase, mapeada no cromossomo 19. O antígeno não é uma estrutura integrante da membrana, sendo, porém, adsorvido à membrana eritrocitária a partir do plasma. Os anticorpos contra os antígenos Lewis em geral são da classe IgM e são incapazes de atravessar a placenta. Os antígenos Lewis podem ser adsorvidos em células tumorais, podendo atuar como alvos terapêuticos.

Os antígenos do *sistema I* também são oligossacarídeos relacionados com H, A, B e Le. Os antígenos I e i não são pares de alelos, porém são antígenos de carboidrato que só diferem na extensão de sua ramificação. O antígeno i é uma cadeia não ramificada convertida pelo produto do gene I, uma glicosiltransferase, em uma cadeia ramificada. O processo de ramificação afeta todos os antígenos ABH, que se tornam progressivamente mais ramificados nos primeiros dois anos de vida. Alguns pacientes com doença da crioaglutinina ou com linfomas podem produzir autoanticorpos anti-I, causando destruição dos eritrócitos. Alguns pacientes com mononucleose ou pneumonia por *Mycoplasma* podem desenvolver crioaglutininas com especificidade anti-I ou anti-i. A maioria dos adultos não expressa i; assim, não é difícil encontrar um doador para os pacientes com anti-i. Embora a maioria dos adultos expresse o antígeno I, a ligação costuma ser fraca à temperatura corporal. Assim, a administração de sangue aquecido impede a isoaglutinação.

O *sistema P* é outro grupo de antígenos carboidratos controlado por glicosiltransferases específicas. Sua importância clínica limita-se a raros casos de sífilis e infecção viral que resultam em hemoglobinúria paroxística ao frio. Nesses casos, ocorre a produção de um autoanticorpo incomum contra P, que se liga aos eritrócitos no frio e fixa o complemento com o aquecimento. Os anticorpos que exibem essas propriedades bifásicas são denominados *anticorpos de Donath-Landsteiner*. O antígeno P é o receptor celular do parvovírus B19 e pode ser receptor para a ligação da *Escherichia coli* às células uroteliais.

O *sistema MNSsU* é regulado por genes localizados no cromossomo 4. M e N são determinantes na glicoforina A, uma proteína da membrana eritrocitária, enquanto S e s são determinantes na glicoforina B. Anticorpos IgG anti-S e anti-s podem surgir após gravidez ou transfusão, com consequente hemólise. Os anticorpos anti-U são raros, porém problemáticos; praticamente todos os doadores são incompatíveis, visto que quase todas as pessoas expressam U.

A *proteína Kell* é muito grande (720 aminoácidos), e sua estrutura secundária contém muitos epítopos antigênicos. A imunogenicidade de Kell é a terceira depois dos sistemas ABO e Rh. A ausência da proteína precursora Kell (codificada por um gene no cromossomo X) está associada a acantocitose, redução da sobrevida dos eritrócitos e uma forma progressiva de distrofia muscular que inclui defeitos cardíacos. Essa entidade rara é denominada *fenótipo McLeod*. O gene K_x está ligado ao componente de 91 kDa da NADPH-oxidase no cromossomo X, cuja deleção ou mutação é responsável por cerca de 60% dos casos de doença granulomatosa crônica.

Os antígenos *Duffy* são alelos codominantes, Fy^a e Fy^b, que também servem como receptores para o *Plasmodium vivax*. Mais de 70% dos indivíduos em áreas endêmicas de malária carecem desses antígenos, provavelmente em decorrência de influências seletivas da infecção sobre a população. Por razões desconhecidas, a ausência do receptor do antígeno Duffy para citocinas (DARC, de *Duffy antigen receptor for cytokines*) está associada com neutropenia leve.

Os antígenos *Kidd*, Jk^a e Jk^b, podem suscitar anticorpos transitoriamente. Uma reação transfusional hemolítica tardia, que ocorre com sangue compatível segundo os testes, com frequência está relacionada com o aparecimento tardio de anti-Jk^a.

TESTES PRÉ-TRANSFUSIONAIS

Os testes pré-transfusionais de um receptor potencial consistem em “tipagem e rastreamento”. A “prova direta” (*forward type*) determina o fenótipo ABO e Rh dos eritrócitos do receptor com o uso de antissoro dirigido contra os antígenos A, B e D. A “prova reversa” (*reverse type*) detecta isoaglutininas no soro do paciente e deve se correlacionar com o fenótipo ABO, ou prova reversa.

O rastreamento dos aloanticorpos identifica os anticorpos dirigidos contra outros antígenos eritrocitários. Tal rastreamento é feito ao misturar o soro do paciente com eritrócitos do tipo O que contêm os principais antígenos da maioria dos sistemas de grupos sanguíneos e cujo fenótipo ampliado é conhecido. A especificidade do aloanticorpo é identificada pela correlação da presença ou ausência do antígeno com os resultados de aglutinação.

Solicita-se uma prova cruzada quando existe alta probabilidade de o paciente necessitar de transfusão de concentrado de hemácias. O sangue selecionado a partir da prova cruzada deve ser ABO-compatível e não apresentar antígenos para os quais o paciente tem aloanticorpos. As provas cruzadas não reativas confirmam a ausência de qualquer incompatibilidade importante e reserva aquela unidade para o paciente.

No caso de pacientes Rh-negativos, devem-se envidar todos os esforços para administrar hemocomponentes Rh-negativos, a fim de prevenir a aloimunização contra o antígeno D. Em uma emergência, é possível transfundir com segurança sangue Rh-positivo a pacientes Rh-negativos que não tenham anti-D; todavia, o receptor corre o risco de se tornar aloimunizado e produzir anti-D. As mulheres Rh-negativas em idade fértil às quais são administradas transfusões com produtos contendo hemácias Rh-positivas devem receber imunização passiva com anti-D (RhoGam ou WinRho) a fim de reduzir ou impedir a sensibilização.

COMPONENTES SANGUÍNEOS

Os hemocomponentes para fins de transfusão são rotineiramente coletados como sangue total (450 mL) com diversos anticoagulantes. A maior parte do sangue doado é processada em componentes: concentrado de hemácias (CH), plaquetas e plasma fresco congelado (PFC) ou crioprecipitado **(Quadro 138e.2)**. O sangue total é inicialmente separado em concentrado de hemácias e plasma rico em plaquetas por centrifugação lenta. Em seguida, o plasma rico em plaquetas é centrifugado em alta velocidade para produzir uma unidade de plaquetas de doadores randômicos (DRs) e uma unidade de PFC. O crioprecipitado é produzido ao se descongelar o PFC para precipitar as proteínas plasmáticas, depois separadas por centrifugação.

QUADRO 138e.2 CARACTERÍSTICAS DE COMPONENTES SANGUÍNEOS SELECIONADOS

Componente	Volume, mL	Conteúdo	Resposta clínica
CH	180-200	Hemácias com conteúdo leucocitário variável e pequena quantidade de plasma	Aumento de 10 g/L na hemoglobina e de 3% no hematócrito
Plaquetas	50-70	5,5 × 10^{10}/unidades de DR	Aumento da contagem das plaquetas de 5.000-10.000/μL
	200-400	≥ 3,0 × 10^{11}/produto de PADUs	ACC ≥ 10 × 10^{9}/L em 1 h e ≥ 7,5 × 10^{9} em um período de 24 h pós-transfusão
PFC	200-250	Proteínas plasmáticas – fatores de coagulação, proteínas C e S, antitrombina	Aumenta os fatores da coagulação em cerca de 2%
Crioprecipitado	10-15	Proteínas plasmáticas insolúveis no frio, fibrinogênio, fatores VIII, FvW	Cola tópica de fibrina, também 80 UI do fator VIII

Abreviações: ACC, aumento de contagem corrigida; CH, concentrado de hemácias; DR, doador randômico; PADUs, plaquetas de aférese de doador único; PFC, plasma fresco congelado; FvW, fator de von Willebrand.

A tecnologia da aférese é utilizada para a coleta de múltiplas unidades de plaquetas de um único doador. Essas plaquetas de aférese de doador único (PADUs) contêm o equivalente a pelo menos seis unidades de plaquetas de DR e têm proporcionalmente menos leucócitos contaminantes que as plaquetas de DR.

O plasma também pode ser coletado por aférese. Os derivados do plasma, como albumina, imunoglobulina intravenosa, antitrombina e concentrados de fatores da coagulação, são preparados a partir de plasma de muitos doadores e tratados para eliminar os agentes infecciosos.

SANGUE TOTAL

O sangue total aumenta a capacidade de transporte de oxigênio e expande o volume. É o componente ideal para os pacientes que apresentam hemorragias agudas persistentes com perda ≥ 25% do volume sanguíneo total. O sangue total deve ser conservado a 4°C para manter a viabilidade dos eritrócitos; todavia, ocorrem disfunção plaquetária e degradação de alguns fatores da coagulação. Além disso, os níveis de 2,3-bisfosfoglicerato declinam com o decorrer do tempo, resultando em aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e redução da capacidade de liberar oxigênio para os tecidos, problema observado com todas as formas de armazenamento de hemácias. O sangue total fresco evita esses problemas, porém em geral só é utilizado em situações de emergência (i.e., militares). O sangue total não é rapidamente disponível devido a seu processamento rotineiro em componentes.

CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

É um produto que aumenta a capacidade de transporte de oxigênio no paciente anêmico. Pode-se manter uma oxigenação adequada com níveis de hemoglobina de 70 g/L no paciente normovolêmico sem cardiopatia; entretanto, os fatores comórbidos muitas vezes podem exigir uma transfusão em um limiar mais alto. A decisão de transfundir deve ser orientada pela situação clínica e não por um valor laboratorial arbitrário. No contexto do tratamento agudo de emergência, o uso liberal de transfusões para manter níveis quase normais de hemoglobina não demonstrou ser vantajoso. Na maioria dos pacientes que necessitam de transfusão, a obtenção de níveis de hemoglobina de 100 g/L é suficiente para evitar que o suprimento de oxigênio fique criticamente baixo.

O concentrado de hemácias (CH) pode ser modificado para prevenir certas reações adversas. Na atualidade, os hemocomponentes celulares são, em sua maioria, leucorreduzidos, e a redução universal dos leucócitos pré-armazenamento tem sido recomendada. A filtragem pré-armazenamento parece ser superior à filtragem à beira do leito, pois quantidades menores de citocinas são geradas no produto armazenado. Essas unidades de CH contêm $< 5 \times 10^6$ leucócitos de doadores, e seu uso reduz a incidência de febre pós-transfusional, infecção por citomegalovírus (CMV) e aloimunização. Outros benefícios teóricos consistem em menos imunossupressão no receptor e risco menor de infecções. O plasma, que pode provocar reações alérgicas, pode ser removido dos componentes sanguíneos celulares por lavagem.

PLAQUETAS

A trombocitopenia é um fator de risco para hemorragia, e a transfusão de plaquetas diminui a incidência de sangramento. O limiar para as transfusões profiláticas de plaquetas é de 10.000/μL. Em pacientes sem febre ou infecção, um limiar de 5.000/μL pode ser suficiente para impedir a ocorrência de hemorragias espontâneas. Para procedimentos invasivos, o nível-alvo habitual é de 50.000/μL.

As plaquetas são administradas de forma conjunta, preparadas a partir de DRs ou PADUs. No paciente não sensibilizado, sem consumo aumentado de plaquetas (esplenomegalia, febre, coagulação intravascular disseminada [CID]), espera-se que a transfusão de duas unidades de DR por metro quadrado de área de superfície corporal (ASC) aumente a contagem plaquetária em cerca de 10.000/μL. Os pacientes que receberam múltiplas transfusões podem ser aloimunizados contra numerosos antígenos HLA e plaquetários específicos, exibindo pouco ou nenhum aumento das contagens plaquetárias pós-transfusionais. Os pacientes que podem necessitar de múltiplas transfusões são preferencialmente tratados com o uso de PADUs e componentes leucorreduzidos para reduzir o risco de aloimunização.

A refratariedade à transfusão de plaquetas pode ser avaliada pelo uso do aumento da contagem corrigida (ACC):

$$\text{ACC} = \frac{\text{contagem pós-transfusional } (/\mu\text{L}) - \text{contagem pré-transfusional } (/\mu\text{L}) \times \text{ASC } (\text{m}^2)}{\text{número de plaquetas transfundidas x } 10^{-11}}$$

em que ASC é a área de superfície corporal medida em metros quadrados. A contagem de plaquetas efetuada 1 hora após a transfusão será considerada aceitável se o ACC for da ordem de 10×10^9/mL, e depois de 18 a 24 horas é esperado um incremento de $7{,}5 \times 10^9$/mL. É provável que os pacientes com respostas subótimas tenham recebido múltiplas transfusões e apresentem anticorpos dirigidos contra antígenos HLA de classe I. A refratariedade pode ser investigada pela detecção de anticorpos anti-HLA no soro do receptor. Os pacientes sensibilizados com frequência reagem com 100% dos linfócitos utilizados para o rastreamento de anticorpos anti-HLA, devendo-se considerar o uso de PADUs HLA-compatíveis para os pacientes que necessitam de transfusão. Embora as PADUs ABO-idênticas e HLA-compatíveis forneçam a melhor oportunidade para aumentar a contagem de plaquetas, é difícil conseguir esses produtos. A prova cruzada para plaquetas está disponível em alguns centros. Outras causas clínicas de ACC plaquetário baixo são febre, sangramento, esplenomegalia, CID ou medicamentos utilizados pelo receptor.

PLASMA FRESCO CONGELADO

O PFC contém fatores da coagulação estáveis e proteínas plasmáticas: fibrinogênio, antitrombina, albumina e proteínas C e S. As indicações para o uso de PFC são correção das coagulopatias, incluindo a rápida reversão do efeito da varfarina; suprimento de proteínas plasmáticas deficientes, e tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica. O PFC não deve ser rotineiramente utilizado para expandir o volume sanguíneo. É um componente acelular que não transmite infecções intracelulares, como CMV. Os pacientes com deficiência de IgA que necessitam de suporte com plasma devem receber PFC de doadores com deficiência de IgA, a fim de evitar a ocorrência de anafilaxia (ver adiante).

CRIOPRECIPITADO

É uma fonte de fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand (FvW), sendo ideal para repor fibrinogênio em pacientes hipovolêmicos. Quando os concentrados de fator VIII não estão disponíveis, o crioprecipitado pode ser usado, pois cada unidade contém cerca de 80 unidades de fator VIII. O crioprecipitado também pode fornecer o FvW a pacientes com doença de von Willebrand por disfunção (tipo II) ou ausência (tipo III).

DERIVADOS DO PLASMA

O plasma de milhares de doadores pode ser misturado para a obtenção de concentrados de proteínas específicas, como albumina, imunoglobulina intravenosa, antitrombina e fatores da coagulação. Além disso, os doadores com títulos elevados de anticorpos contra agentes ou antígenos específicos fornecem globulinas hiperimunes, como anti-D (RhoGam e WinRho) e antissoros contra o vírus da hepatite B (HBV, de *hepatitis B virus*), o vírus varicela-zóster, o CMV e outros agentes infecciosos.

REAÇÕES ADVERSAS A TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS

As reações adversas a componentes sanguíneos transfundidos ocorrem apesar da realização de múltiplos testes, inspeções e verificações. Felizmente, as reações mais comuns não ameaçam a vida, embora as reações graves possam se manifestar com sinais e sintomas leves. Algumas reações podem ser reduzidas ou evitadas com o uso de componentes sanguíneos modificados (mediante filtração, lavagem ou irradiação). Quando se suspeita de reação adversa, a transfusão deve ser interrompida, e o problema deve ser notificado ao banco de sangue para investigação.

As reações transfusionais podem decorrer de mecanismos imunes e não imunes. As reações mediadas imunologicamente são muitas vezes causadas por anticorpos pré-formados do doador ou do receptor; entretanto, os elementos celulares também podem causar efeitos adversos. As causas não imunes de reação se devem às propriedades físicas e químicas do componente sanguíneo armazenado e seus aditivos.

As infecções virais transmitidas por transfusão são cada vez mais raras graças ao aperfeiçoamento do rastreamento e dos testes. À medida que o risco de infecção viral diminui, o risco relativo de outras reações aumenta, como reações transfusionais hemolíticas e sepse por componentes contaminados com bactérias. Os progressos realizados na garantia da qualidade pré-transfusional aumentam ainda mais a segurança da terapia transfusional. As infecções, assim como qualquer reação transfusional adversa, devem ser notificadas ao banco de sangue para exames apropriados (Quadro 138e.3).

QUADRO 138e.3 **RISCOS DE COMPLICAÇÕES NA TRANSFUSÃO**

	Frequência, episódios: unidade
Reações	
Febril (RTFNH)	• 1-4:100
Alérgica	• 1-4:100
Hemolítica tardia	• 1:1.000
LPART	• 1:5.000
Hemolítica aguda	• 1:12.000
Hemolítica fatal	• 1:100.000
Anafilática	• 1:150.000
Infecções[a]	
Hepatite B	• 1:220.000
Hepatite C	• 1:1.800.000
HIV-1, -2	• 1:2.300.000
HTLV-1 e -2	• 1:2.993.000
Malária	• 1:4.000.000
Outras complicações	
Alossensibilização eritrocitária	• 1:100
Alossensibilização do HLA	• 1:10
Doença do enxerto *versus* hospedeiro	• Rara

[a] Os agentes infecciosos raramente associados à transfusão, teoricamente possível ou de risco desconhecido, incluem vírus do Oeste do Nilo, vírus da hepatite A, parvovírus B19, *Babesia microti* e *Babesia duncani* (babesiose), *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiose granulocítica humana), *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas), *Treponema pallidum* e herpes-vírus humano 8.

Abreviações: RTFNH, reação transfusional febril não hemolítica; HLA, antígeno leucocitário humano, HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas, de *human T lymphotropic virus*; LPART, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

REAÇÕES IMUNOMEDIADAS

Reações transfusionais hemolíticas agudas Ocorre hemólise imunologicamente mediada quando o receptor apresenta anticorpos pré-formados e lisa os eritrócitos do doador. As isoaglutininas ABO são responsáveis pela maioria dessas reações. No entanto, aloanticorpos dirigidos contra outros antígenos eritrocitários, ou seja, Rh, Kell e Duffy, são responsáveis por mais reações transfusionais hemolíticas fatais.

As reações hemolíticas agudas podem apresentar-se com hipotensão, taquipneia, taquicardia, febre, calafrios, hemoglobinemia, hemoglobinúria, dor torácica e/ou no flanco, bem como desconforto no local de infusão. A monitoração dos sinais vitais do paciente, antes e no decorrer da transfusão, é importante para a identificação imediata dessas reações. Quando se suspeita de hemólise aguda, a transfusão deve ser interrompida imediatamente, o acesso venoso deve ser mantido, e a reação deve ser notificada ao banco de sangue. É necessário enviar uma amostra de sangue pós-transfusional corretamente rotulada bem como qualquer sangue ainda não transfundido ao banco de sangue para análise. A avaliação laboratorial da hemólise inclui a determinação dos níveis séricos de haptoglobina, lactato desidrogenase (LDH, de *lactate dehydrogenase*) e bilirrubina indireta.

Os imunocomplexos que resultam em lise dos eritrócitos podem causar insuficiência renal. Deve-se induzir uma diurese com infusão endovenosa de líquidos e furosemida ou manitol. O fator tecidual liberado dos eritrócitos lisados pode desencadear CID. Os estudos da coagulação, incluindo tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e contagem de plaquetas, devem ser monitorados em pacientes com reações hemolíticas.

Os erros cometidos à beira do leito do paciente, como rotulagem incorreta da amostra ou transfusão no paciente errado, são responsáveis pela maioria dessas reações. A investigação dessas reações pelo banco de sangue inclui o exame de amostras pré e pós-transfusionais à procura de hemólise, bem como tipagem repetida das amostras do paciente; teste direto da antiglobulina (TDA), às vezes denominado *teste de Coombs direto*, da amostra pós-transfusional; repetição da prova cruzada do componente sanguíneo e verificação de todos os registros escritos à procura de possíveis erros. O TDA detecta a presença de anticorpo ou complemento ligado aos eritrócitos *in vivo* **(Fig. 138e.1)**.

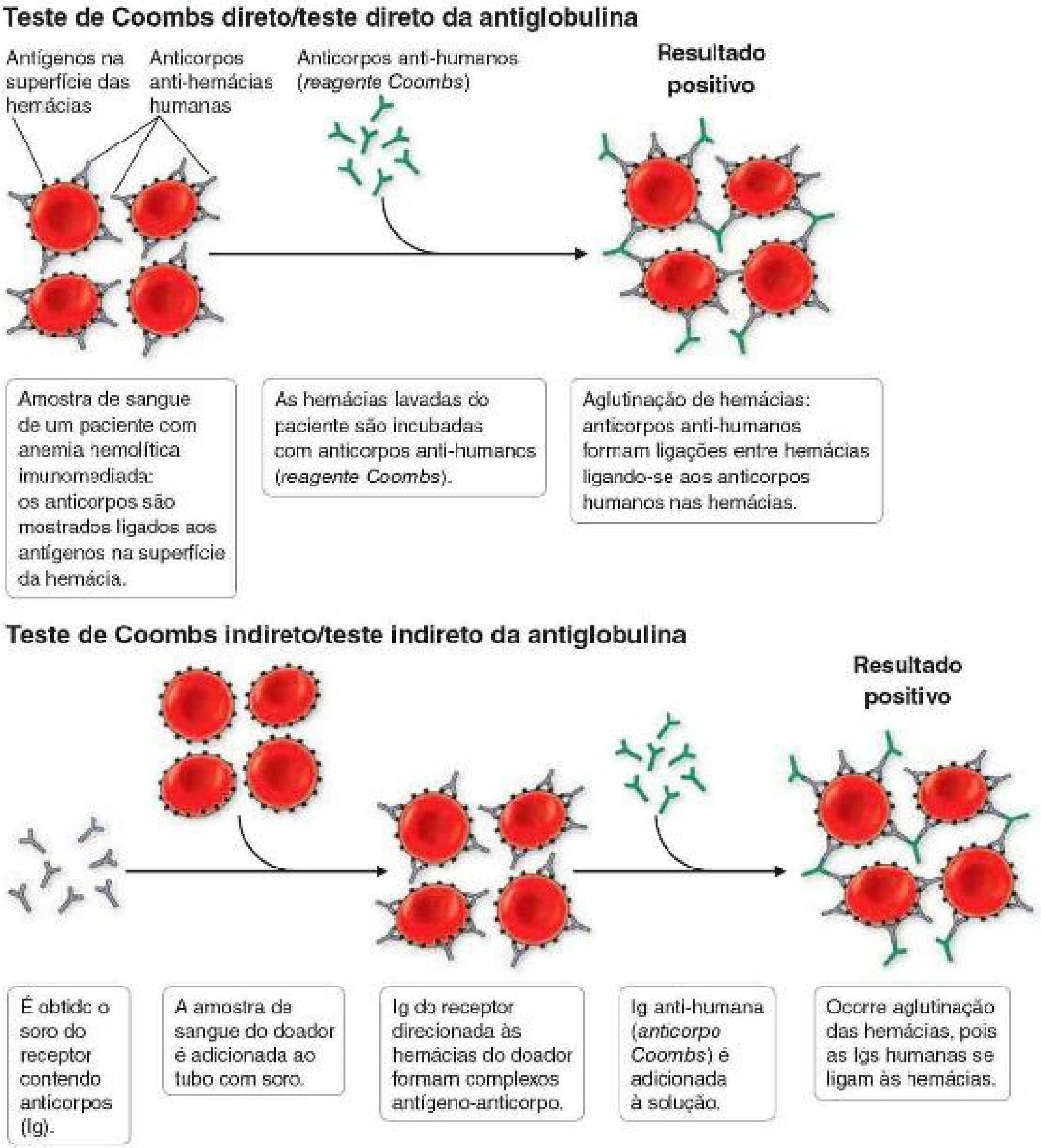
Teste de Coombs direto/teste direto da antiglobulina

Antígenos na superfície das hemácias
Anticorpos anti-hemácias humanas
Anticorpos anti-humanos (*reagente Coombs*)
Resultado positivo

Amostra de sangue de um paciente com anemia hemolítica imunomediada: os anticorpos são mostrados ligados aos antígenos na superfície da hemácia.

As hemácias lavadas do paciente são incubadas com anticorpos anti-humanos (*reagente Coombs*).

Aglutinação de hemácias: anticorpos anti-humanos formam ligações entre hemácias ligando-se aos anticorpos humanos nas hemácias.

Teste de Coombs indireto/teste indireto da antiglobulina

É obtido o soro do receptor contendo anticorpos (Ig).

A amostra de sangue do doador é adicionada ao tubo com soro.

Ig do receptor direcionada às hemácias do doador formam complexos antígeno-anticorpo.

Ig anti-humana (*anticorpo Coombs*) é adicionada à solução.

Ocorre aglutinação das hemácias, pois as Igs humanas se ligam às hemácias.

FIGURA 138e.1 Teste de Coombs direto e indireto. O teste de Coombs (antiglobulina) direto detecta a presença de anticorpos (ou complemento) na superfície de eritrócitos. O teste de Coombs (antiglobulina) indireto detecta anticorpos no soro que podem se ligar aos eritrócitos do doador. *(Adaptada de http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/coombs_test_schematic.png.)*

Reações transfusionais hemolíticas e sorológicas tardias Não é possível evitar por completo as reações transfusionais hemolíticas tardias (RTHTs). Essas reações são observadas em pacientes previamente sensibilizados a aloantígenos eritrocitários com rastreame de aloanticorpos negativo, devido aos baixos níveis de anticorpos. Quando o paciente recebe uma transfusão de sangue antígeno-positiva, ocorre uma resposta das células de memória, resultando na produção precoce de aloanticorpos que se ligam aos eritrócitos do doador. O aloanticorpo é detectável no decorrer de 1 a 2 semanas após a transfusão, e o TDA pós-transfusional pode tornar-se positivo devido aos eritrócitos circulantes do doador recobertos por anticorpos ou complemento. Os eritrócitos transfundidos e recobertos por aloanticorpos são depurados pelo sistema reticuloendotelial. Tais reações são detectadas mais comumente no banco de sangue, quando uma amostra subsequente do paciente revela um rastreamento de aloanticorpos positivo e um novo aloanticorpo em um receptor recém-transfundido.

Em geral, não há necessidade de terapia específica, embora possam ser necessárias transfusões adicionais de hemácias. As reações transfusionais sorológicas tardias assemelham-se às RTHTs, visto que o TDA é positivo e se detectam aloanticorpos; todavia, a destruição dos eritrócitos não se mostra aumentada.

Reação transfusional febril não hemolítica A reação mais frequentemente associada à transfusão de componentes sanguíneos celulares é a reação transfusional febril não hemolítica (RTFNH). Essas reações se caracterizam por calafrios e elevação ≥ 1°C na temperatura. A RTFNH é diagnosticada quando outras causas de febre no paciente transfundido são descartadas. Os anticorpos dirigidos contra os antígenos HLA e leucócitos do doador podem mediar essas reações; assim, pacientes com transfusões múltiplas e mulheres multíparas parecem ter risco aumentado. Embora se possa demonstrar a presença de anticorpos anti-HLA no soro do receptor, essa investigação não é realizada rotineiramente devido à natureza leve da maioria das RTFNHs. O uso de hemocomponentes leucorreduzidos pode evitar ou retardar a sensibilização a antígenos leucocitários e, portanto, reduzir a incidência desses episódios febris. A RTFNH pode ser mediada por citocinas liberadas das células nos componentes sanguíneos armazenados; por conseguinte, a redução do número de leucócitos antes do armazenamento pode evitar essa reação.

Reações alérgicas As reações urticariformes estão relacionadas à presença de proteínas plasmáticas encontradas nos componentes transfundidos. As reações leves podem ser tratadas sintomaticamente pela interrupção temporária da transfusão e pela administração de anti-histamínicos (difenidramina, 50 mg por via oral [VO] ou intramuscular [IM]). A transfusão pode ser concluída após a resolução dos sinais e/ou sintomas. Os pacientes com história de reação transfusional alérgica devem ser pré-medicados com um anti-histamínico. Os componentes celulares podem ser lavados a fim de remover o plasma residual para o paciente extremamente sensibilizado.

Reação anafilática Essa reação grave manifesta-se após a transfusão de apenas alguns mililitros do componente sanguíneo. Os sinais e sintomas consistem em dificuldade respiratória, tosse, náuseas e vômitos, hipotensão, broncospasmo, perda da consciência, parada respiratória e choque. O tratamento consiste em suspender a transfusão, manter um acesso vascular e administrar epinefrina (0,5-1 mL de diluição a

1:1.000 por via subcutânea [SC]). Nos casos graves, pode ser necessário o uso de glicocorticoides.

Os pacientes com deficiência de IgA, que constituem < 1% da população, podem estar sensibilizados a essa classe de Ig e correm risco de reações anafiláticas associadas à transfusão de plasma. Por conseguinte, os indivíduos com deficiência grave de IgA só devem receber plasma deficiente em IgA e componentes sanguíneos celulares lavados. Os pacientes que apresentam reações anafiláticas ou alérgicas repetidas a componentes sanguíneos devem ser testados quanto à deficiência de IgA.

Doença do enxerto *versus* hospedeiro A doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) representa uma complicação frequente do transplante de células-tronco alogênicas, no qual linfócitos do doador atacam e não podem ser eliminados por um hospedeiro imunodeficiente. A DEVH relacionada à transfusão é mediada por linfócitos T do doador, que reconhecem os antígenos HLA do hospedeiro como estranhos, desencadeando uma resposta imune que se manifesta, clinicamente, pelo desenvolvimento de febre, erupção cutânea característica, diarreia e anormalidades da função hepática. A DEVH também pode ocorrer quando componentes sanguíneos que contêm linfócitos T viáveis são transfundidos a receptores imunodeficientes ou a receptores imunocompetentes que compartilham antígeno HLA com o doador (p. ex., doador da família). Além das manifestações clínicas mencionadas, a DEVH associada à transfusão (DEVH-AT) caracteriza-se por aplasia medular e pancitopenia. A DEVH-AT é altamente resistente ao tratamento com imunossupressores, como glicocorticoides, ciclosporina, globulina antitimócito e terapia ablativa seguida de transplante de medula óssea alogênica. As manifestações clínicas aparecem em 8 a 10 dias, e a morte ocorre 3 a 4 semanas após a transfusão.

A DEVH-AT pode ser evitada pela irradiação dos componentes celulares (com no mínimo 2.500 cGy) antes de sua transfusão em pacientes de risco. Os pacientes que correm risco de DEVH-AT incluem fetos que recebem transfusões intrauterinas, receptores imunocompetentes selecionados (p. ex., pacientes com linfoma) ou imunocomprometidos, receptores de unidades de doadores sabidamente aparentados e receptores que foram submetidos a transplante de medula. As doações diretas por familiares devem ser desestimuladas (pois não têm menor tendência a transmitir infecções); se não houver outras opções, os hemocomponentes obtidos de familiares deverão ser sempre irradiados.

Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (LPART) é a causa mais comum de morte relacionada a transfusões. O receptor desenvolve sintomas de hipoxia ($Pao_2/Fio_2 < 300$ mmHg) e sinais de edema pulmonar não cardiogênico, incluindo infiltrados intersticiais bilaterais na radiografia de tórax, durante ou dentro de seis horas após a transfusão. O tratamento é de suporte, e os pacientes geralmente recuperam-se sem sequelas. Em geral, a LPART resulta da transfusão de plasma de doador que contém altos títulos de anticorpos anti-HLA de classe II que se ligam aos leucócitos do receptor. Os leucócitos sofrem agregação na circulação pulmonar e liberam mediadores, que aumentam a permeabilidade capilar. A pesquisa de anticorpos anti-HLA no plasma do doador pode confirmar esse diagnóstico. Os doadores implicados com frequência são mulheres multíparas. A transfusão de plasma de homens e mulheres nulíparas reduz o risco de LPART. Os fatores do receptor que estão associados com risco aumentado de LPART incluem tabagismo, uso crônico de álcool, choque, cirurgia hepática (transplante), ventilação mecânica com > 30 cmH_2O de pressão suporte e balanço hídrico positivo.

Púrpura pós-transfusional Essa reação manifesta-se na forma de trombocitopenia dentro de 7 a 10 dias após a transfusão de plaquetas e ocorre predominantemente em mulheres. São detectados anticorpos específicos contra as plaquetas no soro do receptor, e o antígeno mais frequentemente reconhecido é o HPA-1a detectado no receptor da glicoproteína IIIa das plaquetas. A trombocitopenia tardia deve-se à produção de anticorpos que reagem contra as plaquetas tanto do doador quanto do receptor. As transfusões adicionais de plaquetas podem agravar a trombocitopenia, devendo, por isso, ser evitadas. O tratamento com imunoglobulina intravenosa pode neutralizar os anticorpos efetores, ou pode-se utilizar plasmaférese para remover os anticorpos.

Aloimunização O receptor pode tornar-se aloimunizado contra diversos antígenos presentes nos elementos sanguíneos celulares e nas proteínas plasmáticas. São detectados aloanticorpos contra antígenos eritrocitários durante os testes pré-transfusionais, e sua presença pode retardar o achado de hemocomponentes antígeno-negativos e com prova cruzada compatível para transfusão. As mulheres em idade fértil sensibilizadas contra determinados antígenos eritrocitários (i.e., D, c, E, Kell ou Duffy) correm risco de ter um feto com doença hemolítica do recém-nascido. A compatibilidade para o antígeno D é o único teste de seleção pré-transfusional capaz de impedir a aloimunização eritrocitária.

A aloimunização contra antígenos presentes nos leucócitos e nas plaquetas pode resultar em refratariedade do indivíduo a transfusões plaquetárias. Uma vez estabelecida a aloimunização, pode ser difícil encontrar plaquetas HLA-compatíveis de doadores que partilhem antígenos semelhantes com o receptor. Por conseguinte, a prática transfusional prudente visa prevenir a sensibilização pelo uso de componentes celulares leucorreduzidos, bem como restringir a exposição a antígenos pelo uso criterioso de transfusões e pelo uso de PADUs.

REAÇÕES NÃO IMUNOLÓGICAS

Sobrecarga hídrica Os componentes sanguíneos são excelentes expansores de volume, podendo a transfusão resultar rapidamente em sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO, de *transfusion-associated circulatory overload*). Os sinais de TACO são dispneia com $\mathrm{Pa}O_2$ < 90% em ar ambiente, infiltrados bilaterais na radiografia de tórax e hipertensão sistólica. O peptídeo natriurético cerebral (BNP, de *brain natriuretic peptide*) costuma estar elevado (> 1,5) em comparação com os níveis pré-transfusão. Tal problema pode ser minimizado pela monitoração da velocidade e do volume da transfusão, bem como pelo uso de diurético.

Hipotermia Os componentes sanguíneos refrigerados (4°C) ou congelados (–18°C ou menos) podem provocar hipotermia quando infundidos rapidamente. A exposição do nó sinoatrial a fluido gelado pode resultar em arritmias cardíacas. O uso de um aquecedor em linha evitará essa complicação.

Toxicidade por eletrólitos A lise dos eritrócitos durante o armazenamento aumenta a concentração de potássio na unidade. Os recém-nascidos e pacientes com insuficiência renal correm risco de hiperpotassemia. As medidas preventivas, como o uso de hemácias frescas ou lavadas, justificam-se nas transfusões neonatais, visto que essa complicação pode ser fatal.

O citrato, comumente utilizado para anticoagular os componentes sanguíneos, é um quelante do cálcio e, por isso, inibe a cascata da coagulação. A hipocalcemia, que se manifesta por dormência perioral e/ou sensação de formigamento nos dedos das mãos e dos pés, pode resultar de múltiplas transfusões rápidas. Como o citrato é rapidamente metabolizado em bicarbonato, raramente são necessárias infusões de cálcio nessa situação. Se houver necessidade de cálcio ou de qualquer outra infusão intravenosa, sua administração deverá ser feita por meio de um acesso distinto.

Sobrecarga de ferro Cada unidade de hemácias contém 200 a 250 mg de ferro. Os sinais e sintomas de sobrecarga de ferro que afetam as funções endócrina, hepática e cardíaca são comuns após a transfusão de 100 unidades de concentrado de hemácias (carga de ferro corporal total de 20 g). É preferível evitar essa complicação com o uso de terapias alternativas (p. ex., eritropoetina) e transfusão criteriosa, medidas consideradas custo-efetivas. Os agentes quelantes, como a deferroxamina e o deferasirox, estão disponíveis, porém a resposta com frequência é subótima.

Reações de hipotensão Pode-se verificar a ocorrência de hipotensão transitória em pacientes submetidos a transfusão que estejam usando inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Como os hemocomponentes contêm bradicinina normalmente degradada pela ECA, os pacientes medicados com inibidores da ECA podem apresentar aumento dos níveis de bradicinina, o que causa hipotensão no receptor. A pressão arterial normaliza-se sem qualquer intervenção.

Imunomodulação A transfusão de sangue alogênico é imunossupressora. Os receptores de transplante renal submetidos a múltiplas transfusões têm menor tendência a rejeitar o enxerto, podendo a transfusão resultar em pior prognóstico nos pacientes com câncer e aumentar o risco de infecções. Acredita-se que a imunomodulação relacionada com a transfusão seja mediada por leucócitos transfundidos. O uso de produtos celulares com depleção de leucócitos causa menos imunossupressão, embora seja improvável que dados controlados sejam obtidos na medida em que a leucorredução seja universalmente adotada.

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Efetua-se inicialmente o rastreamento dos doadores pela seleção de voluntários sadios sem comportamento de risco, problemas clínicos ou exposição a patógenos transmissíveis, como uso de drogas intravenosas ou viagem para áreas endêmicas de malária. A realização de diversos testes no sangue do doador para detectar a presença de agentes infecciosos utilizando o teste de amplificação do ácido nucleico (NAAT, de *nucleic acid amplification testing*) ou de evidência de infecções prévias por meio da pesquisa de anticorpos contra determinados patógenos e a esterilidade de produtos plaquetários reduz ainda mais o risco de infecções adquiridas por transfusão.

Infecções virais • ***VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)*** As doações de sangue são testadas para a detecção de anticorpos contra o HCV e o RNA do HCV. Hoje, calcula-se que o risco de adquirir HCV por meio de transfusão seja de cerca de 1 em 2 milhões de unidades. A infecção pelo HCV pode ser assintomática ou resultar em hepatite crônica ativa, cirrose e insuficiência hepática.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1) O sangue doado é testado à procura de anticorpos anti-HIV-1, antígeno p24 do HIV-1 e RNA do HIV, usando NAAT. Identificaram-se cerca de 12 doadores soronegativos que abrigavam o RNA do HIV. O risco de infecção pelo HIV-1 por episódio de transfusão é de 1 em 2 milhões. Os anticorpos anti-HIV-2 também são pesquisados no sangue doado. Nenhum caso de infecção pelo HIV-2 foi notificado nos EUA desde 1992.

VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) Pesquisa-se o HBV no sangue doado por meio de ensaios para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). O teste NAAT não é prático devido à baixa replicação viral e aos níveis menores de viremia. O risco de infecção pelo HBV associado a transfusões é várias vezes maior do que o do HCV. A vacinação dos indivíduos que necessitam de terapia transfusional a longo prazo pode evitar essa complicação.

OUTROS VÍRUS DA HEPATITE O vírus da hepatite A raramente é transmitido por transfusão, e a infecção é assintomática e não acarreta doença crônica. Os outros vírus transmitidos por transfusão – TTV, SENV e GBV-C – não causam hepatite crônica ou outros estados patológicos. A execução de testes rotineiros não parece ser justificada.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DO OESTE DO NILO (WNV) Documentaram-se infecções pelo WNV transmitidas por transfusão em 2002. Esse vírus de RNA pode ser detectado usando o NAAT; o rastreamento rotineiro começou em 2003. As infecções pelo WNV variam quanto à gravidade, desde assintomáticas até fatais, com a população idosa apresentando maior risco.

INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS Este vírus universal infecta ≥ 50% da população geral e é transmitido por leucócitos infectados existentes no concentrado de hemácias ou nos componentes plaquetários transfundidos. Os componentes celulares que sofrem redução de leucócitos têm baixo risco de transmitir o CMV independentemente do estado sorológico do doador. Os grupos de risco para as infecções pelo CMV incluem pacientes imunossuprimidos, receptores de transplante CMV-soronegativos e recém-nascidos; esses pacientes devem receber hemocomponentes CMV-soronegativos ou com depleção de leucócitos.

VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV) TIPO 1 Utilizam-se ensaios para a detecção dos HTLVs 1 e 2 no rastreamento de todo o sangue doado. O HTLV-1 está associado a leucemia/linfoma das células T do adulto e paraparesia espástica tropical em uma pequena porcentagem de indivíduos infectados **(Cap. 225e)**. O risco de infecção pelo HTLV-1 por meio de transfusão é de 1 em 641.000 episódios de transfusão. O HTLV-2 não está claramente associado a qualquer doença.

PARVOVÍRUS B19 Os componentes sanguíneos e hemocomponentes obtidos de plasma podem transmitir esse vírus, o agente etiológico do eritema infeccioso (ou quinta doença) da infância. O parvovírus B19 exibe tropismo por precursores eritroides e inibe tanto a produção quanto a maturação dos eritrócitos. Em indivíduos com doença hematológica subjacente como anemia falciforme ou talassemia, pode ocorrer aplasia eritroide pura, que se manifesta na forma de crise aplásica aguda ou anemia crônica com redução da sobrevida dos eritrócitos **(Cap. 130)**. O feto de uma mulher soronegativa corre risco de desenvolver hidropsia quando infectado por esse vírus.

Contaminação bacteriana O risco relativo de infecção bacteriana transmitida por transfusão aumentou na medida em que o risco absoluto de infecções virais foi drasticamente reduzido.

A maioria das bactérias não cresce bem em temperaturas baixas; por conseguinte, os concentrados de hemácias e o PFC não constituem fontes comuns de contaminação bacteriana. Entretanto, algumas bactérias Gram-negativas podem crescer entre 1 e 6°C. Espécies de *Yersinia, Pseudomonas*, *Serratia, Acinetobacter* e *Escherichia* foram implicadas nas infecções relacionadas com a transfusão de concentrados de hemácias. Os concentrados de plaquetas, armazenados à temperatura ambiente, são mais propensos a apresentar contaminantes cutâneos, como microrganismos Gram-positivos, incluindo estafilococos coagulase-negativos. Estima-se que 1 em cada 1.000 a 2.000 componentes plaquetários esteja contaminado com bactérias. O risco de morte devido à sepse associada à transfusão foi calculado em 1 em 17.000 para as plaquetas derivadas de doação de sangue total e 1 em 61.000 para os produtos de aférese. Desde 2004, os bancos de sangue instituíram métodos para detectar componentes plaquetários contaminados.

Os receptores de transfusões contaminadas por bactérias podem desenvolver febre e calafrios, que podem progredir para choque séptico e CIVD. Tais reações podem ocorrer bruscamente, poucos minutos após o início da transfusão ou depois de várias horas. Com frequência, o início dos sinais e sintomas é súbito e fulminante, o que diferencia a contaminação bacteriana de uma RTFNH. As reações, em particular as relacionadas com contaminantes Gram-negativos, resultam da infusão de endotoxinas formadas no componente contaminado durante o armazenamento.

Quando se suspeita dessas reações, a transfusão deve ser interrompida imediatamente. A terapia é orientada para a reversão de quaisquer sinais de choque, e devem-se administrar antibióticos de amplo espectro. O banco de sangue deve ser notificado para que identifique qualquer erro administrativo ou sorológico. A bolsa do hemocomponente deve ser enviada para cultura e coloração de Gram.

Outros agentes infecciosos Diversos parasitas, incluindo os agentes da malária, da babesiose e da doença de Chagas, são transmitidos por transfusões sanguíneas. A migração geográfica e as viagens dos doadores modificam a incidência dessas infecções raras. Outros agentes implicados na transmissão por transfusão incluem dengue, vírus Chikungunya, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, *Anaplasma phagocytophilum* e vírus da vacina da febre amarela, porém a lista continua crescendo. Há testes disponíveis para alguns patógenos, como o *T. cruzi*, mas eles não são universalmente necessários, enquanto outros estão sendo desenvolvidos (*B. microti*). Essas infecções devem ser consideradas no paciente transfundido no contexto clínico apropriado.

ALTERNATIVAS À TRANSFUSÃO

As alternativas às transfusões sanguíneas alogênicas, a fim de evitar a exposição a doadores homólogos com seus riscos infecciosos e imunológicos concomitantes, continuam a ser atraentes. O sangue autólogo é a melhor opção quando existe uma previsão de transfusão. Entretanto, a razão custo-benefício da transfusão autóloga permanece elevada. Nenhuma transfusão é isenta de risco; os erros de identificação e a contaminação bacteriana continuam sendo complicações potenciais mesmo com as transfusões autólogas. Outros métodos de transfusão autóloga no paciente cirúrgico consistem em hemodiluição pré-operatória, recuperação do sangue em locais cirúrgicos estéreis e coleta de drenagem pós-operatória. A doação dirigida ou individualizada de amigos ou da família do receptor não tem sido mais segura que as transfusões de componentes de doadores voluntários. Essas doações diretas podem, na verdade, estar associadas a um maior risco de complicações no receptor, como DEVH e aloimunização.

Os fatores de estimulação de colônias de granulócitos e de granulócitos-macrófagos são clinicamente úteis para acelerar a recuperação dos leucócitos em pacientes com leucopenia associada à quimioterapia em altas doses. A eritropoetina estimula a produção de eritrócitos em pacientes com anemia decorrente de insuficiência renal crônica ou de outras condições, evitando ou reduzindo, assim, a necessidade de transfusão. Esse hormônio também é capaz de estimular a eritropoiese no doador autólogo, permitindo doações adicionais.

139e

Transplante de células hematopoiéticas

Frederick R. Appelbaum

Transplante de medula óssea foi o termo original usado para descrever a coleta e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, mas, com a demonstração recente de que o sangue periférico e o sangue do cordão umbilical também são fontes úteis de células-tronco, *transplante de células hematopoiéticas* tornou-se o termo genérico preferencial para esse processo. Em geral, o procedimento é realizado por dois motivos: (1) substituir o sistema linfo-hematopoiético anormal, porém não maligno, por um de doador normal ou (2) tratar o câncer mediante a administração de doses de terapia mielossupressora mais elevadas do que seria possível de outro modo. O uso do transplante de células hematopoiéticas vem aumentando, tanto em virtude de sua eficácia em determinadas doenças quanto devido à disponibilidade cada vez maior de doadores. O Center for International Blood and Marrow Transplant Research (http://www.cibmtr.org) estima que sejam realizados cerca de 65.000 transplantes por ano.

A CÉLULA-TRONCO HEMATOPOIÉTICA

Várias características da célula-tronco hematopoiética tornam o transplante clinicamente exequível, como sua notável capacidade de regeneração, a capacidade de se fixar no espaço medular após injeção intravenosa e a possibilidade de criopreservação da célula-tronco **(Cap. 89e)**. O transplante de uma única célula-tronco pode substituir todo o sistema linfo-hematopoiético de um camundongo adulto. Em humanos, o transplante de uma pequena porcentagem do volume de medula óssea de um doador resulta, regularmente, na substituição completa e prolongada de todo o sistema linfo-hematopoiético do receptor, incluindo todas as hemácias, os granulócitos, os linfócitos B e T, além das plaquetas, bem como as células que pertencem à população de macrófagos fixos, como as células de Kupffer do fígado, os macrófagos alveolares pulmonares, os osteoclastos, as células de Langerhans da pele e as células da micróglia no cérebro. A capacidade da célula-tronco hematopoiética de se fixar na medula óssea após injeção intravenosa é mediada, em parte, por uma interação entre o CXCL12, também conhecido como fator derivado da célula estromal 1, produzido pelas células do estroma medular, e o receptor de α-quimiocina CXCR4 encontrado nas células-tronco. O guiamento (*homing*) também é influenciado pela interação de moléculas da superfície celular, denominadas *selectinas*, incluindo as selectinas E e L, presentes nas células endoteliais da medula óssea, com seus ligantes, denominados *integrinas*, como VLA-4, nas células hematopoiéticas imaturas. As células-tronco hematopoiéticas humanas têm a capacidade de sobreviver ao congelamento e ao descongelamento com pouco ou nenhum dano, possibilitando a remoção e a conservação de parte da medula óssea do próprio paciente para posterior reinfusão após o tratamento do indivíduo com terapia mielotóxica em doses altas.

CATEGORIAS DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS

Pode-se descrever o transplante de células hematopoiéticas de acordo com o parentesco entre o paciente e o doador, bem como a origem anatômica das células-tronco. Em cerca de 1% dos casos, os pacientes têm gêmeos idênticos que servem de doadores. Com o uso de doadores singênicos, não há qualquer risco de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), que frequentemente complica o transplante alogênico, e, diferente do uso de medula autóloga, não existe o risco de contaminação das células-tronco com células tumorais.

O *transplante alogênico* envolve um doador e um receptor que não são geneticamente idênticos. Após transplante alogênico, as células imunes, transplantadas com as células-tronco ou que se desenvolvem a partir delas, podem reagir contra o paciente, produzindo a DEVH. De outro modo, se o esquema de preparação imunossupressor utilizado para tratar o paciente antes do transplante for inadequado, as células imunocompetentes do paciente poderão provocar rejeição do enxerto. Os riscos dessas complicações são bastante influenciados pelo grau de compatibilidade existente entre o doador e o receptor quanto aos antígenos codificados por genes do complexo principal de histocompatibilidade.

As moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) são responsáveis pela ligação de proteínas antigênicas e por sua apresentação às células T. Os antígenos apresentados por moléculas HLA podem derivar de fontes exógenas (p. ex., durante infecções ativas) ou podem ser proteínas endógenas. Se os indivíduos não forem HLA-compatíveis, as células T de um indivíduo irão reagir fortemente contra o HLA incompatível, ou "antígenos principais", do segundo. Mesmo se os indivíduos forem HLA-compatíveis, as células T do doador poderão reagir a diferentes antígenos endógenos ou "antígenos menores" apresentados pelo HLA do receptor. As reações a antígenos menores tendem a ser menos intensas. Os genes de maior importância nos transplantes são HLA-A, -B, -C e -D; tais genes estão intimamente ligados e, por isso, tendem a ser herdados como haplótipos, com rara ocorrência de *crossover* entre eles. Por conseguinte, as chances de que um irmão consanguíneo seja compatível com o paciente são de uma em quatro, e a probabilidade de que o paciente tenha um irmão HLA-idêntico é de $1 - (0,75)^n$, onde n é igual ao número de irmãos.

Com as técnicas atuais, o risco de rejeição de enxerto é de 1 a 3%, e o risco de DEVH aguda grave e potencialmente fatal é de cerca de 15% após um transplante entre irmãos HLA-idênticos. A incidência de rejeição do enxerto e de DEVH aumenta progressivamente com o uso de parentes doadores incompatíveis para um, dois ou três antígenos. Apesar de a sobrevida após o transplante com incompatibilidade de um antígeno não ser acentuadamente alterada, a sobrevida após transplantes com incompatibilidade de dois ou três antígenos é significativamente reduzida. Desde a formação do National Marrow Donor Program e outros registros, tornou-se possível identificar doadores HLA-compatíveis não aparentados para muitos pacientes. Os genes que codificam os antígenos do HLA são polimorfos, razão pela qual a probabilidade de que dois indivíduos não aparentados sejam HLA-idênticos é baixíssima, da ordem de menos de 1 em 10.000. No entanto, com a identificação e a tipagem de > 20 milhões de doadores voluntários, podem-se encontrar doadores HLA-compatíveis para cerca de 60% dos pacientes para os quais a busca é iniciada, com taxas maiores entre brancos e taxas menores entre minorias e pacientes de raça mista. Em média, são necessários 3 a 4 meses para completar uma pesquisa e efetuar um transplante com doador não aparentado. Com os avanços na tipagem de HLA e as medidas de assistência de suporte, a sobrevida após transplante de doador não aparentado compatível é essencialmente igual àquela obtida com irmãos HLA-compatíveis.

O *transplante autólogo* envolve a remoção e a conservação das células-tronco do próprio paciente, com reinfusão subsequente após o paciente receber terapia mieloablativa em doses altas. Ao contrário do transplante alogênico, não há risco de DEVH ou de rejeição de enxerto com o transplante autólogo. Por outro lado, o transplante autólogo não apresenta o efeito enxerto *versus* tumor (EVT), e as células-tronco autólogas coletadas podem ser contaminadas com células tumorais, o que poderia levar a uma recidiva. Foram desenvolvidas diversas técnicas para “purificar” produtos autólogos de células tumorais. Algumas utilizam anticorpos dirigidos contra antígenos associados ao tumor mais complemento, anticorpos ligados a toxinas, ou anticorpos conjugados com esferas imunomagnéticas. Outra técnica consiste na seleção positiva de células-tronco utilizando anticorpos anti-CD34, seguida de técnicas de aderência em coluna ou técnicas de citometria de fluxo para selecionar as células-tronco normais, excluindo as células tumorais. Todas essas abordagens podem reduzir o número de células tumorais de 1.000 a 10.000 vezes e são clinicamente exequíveis; no entanto, nenhum estudo clínico randomizado prospectivo demonstrou que qualquer uma das referidas abordagens consiga redução na taxa de recidiva ou aumento da sobrevida global ou livre de doença.

A medula óssea aspirada das cristas ilíacas posterior e anterior inicialmente era a fonte de células-tronco hematopoiéticas para transplante. Costumam ser coletadas 1,5 a 5 × 10^8 células nucleadas da medula óssea por quilograma para transplante alogênico. Diversos estudos recentes constataram aumento da sobrevida com o transplante de quantidades maiores de células medulares de irmãos e de doadores não aparentados compatíveis.

As células-tronco hematopoiéticas circulam no sangue periférico, mas em concentrações muito baixas. Após a administração de determinados fatores de crescimento hematopoiéticos, como o fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony-stimulating factor*) ou o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), e durante a recuperação de quimioterapia intensiva, verifica-se um aumento acentuado na concentração de células progenitoras hematopoiéticas no sangue, medida pelas unidades formadoras de colônias ou pela expressão do antígeno CD34. Tal aumento possibilitou a coleta de quantidades adequadas dessas células-tronco do sangue periférico para transplante. Os doadores são tratados com fator de crescimento hematopoiético durante 4 ou 5 dias, e, a seguir, coletam-se as células-tronco em uma ou duas sessões de aférese de 4 horas. O transplante autólogo de > 2,5 × 10^6 células CD34 por quilograma, um número que pode ser coletado na maioria das circunstâncias, permite um enxerto rápido e duradouro em praticamente todos os casos. Nos 10 a 20% dos pacientes que não conseguem mobilizar um número suficiente de células CD34+ apenas com fator de crescimento, pode ser útil a adição de plerixafor, um antagonista de CXCR4. Quando comparado com o uso de medula autóloga, o emprego de células-tronco do sangue periférico resulta em uma recuperação hematopoiética mais rápida, com recuperação das contagens de granulócitos para 500/µL no dia 12 e recuperação das plaquetas para 20.000/µL no dia 14. Embora essa recuperação rápida diminua a taxa de morbidade do transplante, nenhum estudo mostrou aumento da sobrevida.

A relutância em estudar o uso das células-tronco do sangue periférico para transplante alogênico deveu-se ao fato de que os produtos das células-tronco do sangue periférico contêm 1 log a mais de células T em comparação com a coleta típica da medula óssea; em animais, a incidência da DEVH está relacionada com o número de células T transplantadas. Entretanto, estudos clínicos mostraram que o uso das células-tronco do sangue periférico, mobilizadas por fatores do crescimento, obtidas de parentes HLA-compatíveis, resulta em enxerto mais rápido sem aumento da incidência de DEVH aguda. A incidência de DEVH crônica pode aumentar com o uso das células-tronco do sangue periférico; no entanto, nos estudos conduzidos até o momento, esse inconveniente foi mais do que compensado pelas reduções obtidas nas taxas de recidiva e nas taxas de mortalidade sem recidiva, verificando-se um aumento da sobrevida global com o uso das células-tronco do sangue periférico. Porém, em casos de transplante de doador não aparentado compatível, o uso de sangue periférico resulta em mais DEVH crônica sem vantagem de sobrevida compensatória, favorecendo o uso da medula óssea nessa situação.

O sangue do cordão umbilical contém alta concentração de células progenitoras hematopoiéticas, possibilitando seu uso como fonte de células-tronco para transplante. O transplante de sangue do cordão umbilical de membros da família tem sido explorado em situações em que a necessidade premente de transplante impede a espera durante nove meses ou mais geralmente necessária para o crescimento do lactente até o ponto de doar a medula óssea. O uso de sangue do cordão umbilical resulta em pega do enxerto e recuperação da contagem periférica mais lentas do que as obtidas com a medula óssea, porém uma menor incidência de DEVH, talvez refletindo o número baixo de células T no sangue do cordão. Foram criados vários bancos de sangue de cordão para a coleta e a conservação do sangue do cordão umbilical para possível transplante, em pacientes não aparentados, de um material que de outro modo seria descartado. Atualmente, mais de 500.000 unidades estão criopreservadas e disponíveis para uso. As vantagens do sangue de cordão de doador não aparentado são a rápida disponibilidade e a reduzida reatividade imune permitindo o uso de unidades parcialmente compatíveis, o que é de particular importância para aqueles sem doador não aparentado compatível. O risco de falha do enxerto e a taxa de mortalidade relacionada ao transplante estiveram relacionados com a dose de células do sangue do cordão por quilograma, o que anteriormente limitava a aplicação de transplante de sangue de um único cordão umbilical para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos menores. Estudos clínicos subsequentes sugerem que o uso de duas unidades de cordão diminui o risco de falha de pega do enxerto e a mortalidade precoce, mesmo que no final apenas uma das unidades sobreviva. As taxas de sobrevida atualmente são semelhantes com transplante de doador não aparentado ou de sangue de cordão.

ESQUEMA DE PREPARAÇÃO PARA O TRANSPLANTE

O esquema de tratamento administrado a pacientes imediatamente antes da realização do transplante tem por objetivo erradicar a doença subjacente e, no caso de transplante alogênico, produzir imunossupressão adequada para evitar a rejeição da medula óssea transplantada. Por conseguinte, o esquema apropriado depende da doença e da fonte de medula óssea. Por exemplo, quando se realiza um transplante para o tratamento da imunodeficiência combinada grave e o doador é um irmão histocompatível, não há necessidade de tratamento, por não ser preciso erradicar célula alguma do hospedeiro, e o paciente já se encontrar imunoincompetente demais para rejeitar a medula transplantada. Na anemia aplásica, não há qualquer população grande de células para ser erradicada, e a administração de doses altas de ciclofosfamida mais globulina antitimócito produz imunossupressão suficiente para que o paciente possa aceitar adequadamente o enxerto medular. Na presença de talassemia e anemia falciforme, com frequência adiciona-se bussulfano em doses altas à ciclofosfamida, a fim de erradicar a hematopoiese hiperplásica do hospedeiro. Foram desenvolvidos vários esquemas diferentes para o tratamento de doenças malignas. A maioria desses esquemas inclui agentes com intensa atividade contra o tumor em doses convencionais e que causam mielossupressão como principal toxicidade limitante da dose. Assim, tais esquemas comumente incluem bussulfano, ciclofosfamida, melfalano, tiotepa, carmustina, etoposídeo e irradiação corporal total em várias combinações.

Embora os esquemas de tratamento em doses altas sejam usados no transplante, a compreensão de que grande parte do efeito antitumoral do transplante deriva de uma resposta EVT mediada imunologicamente levou os pesquisadores a indagar se esquemas de condicionamento de intensidade reduzida poderiam ser eficazes e mais toleráveis. As evidências de um efeito EVT originam-se de estudos que mostram taxas de recidiva pós-transplante mais baixas nos pacientes que desenvolvem DEVH aguda e crônica, mais altas nos pacientes sem DEVH e ainda mais altas nos receptores de medula óssea alogênica sem células T ou singênica. A demonstração de que remissões completas podem ser obtidas em muitos pacientes que recidivaram após o transplante, administrando simplesmente linfócitos viáveis oriundos do doador original, fortaleceu ainda mais o argumento favorável a um efeito EVT potente. Em consequência disso, foram estudados diversos esquemas de intensidade reduzida, variando desde o mínimo necessário para alcançar o enxerto (p. ex., fludarabina mais 200 cGy de irradiação corporal total) até esquemas de intensidade mais imediata (p. ex., fludarabina associada a melfalano). Até o presente, os estudos registram que o enxerto pode ser alcançado com rapidez e com menos toxicidade do que acontece no transplante convencional. Além disso, a intensidade da DEVH aguda parece ser um pouco reduzida. Respostas sustentadas completas foram registradas em muitos pacientes, em particular naqueles com tumores hematológicos de evolução mais lenta. Em geral, as taxas de recidiva são maiores após o condicionamento de intensidade reduzida, mas a mortalidade relacionada ao transplante é menor, favorecendo o uso do condicionamento de intensidade reduzida em pacientes mais velhos e naqueles com comorbidades significativas. Os regimes de dose alta são favorecidos nos pacientes mais jovens e com melhor saúde.

O PROCEDIMENTO DE TRANSPLANTE

Em geral, a medula óssea é coletada das cristas ilíacas posteriores e, algumas vezes, anteriores, com anestesia geral ou raquidiana. São aspirados 10 a 15 mL/kg da medula óssea, colocados em meio heparinizado e filtrados através de telas de 0,3 e 0,2 mm para remover gordura e espículas ósseas. A medula coletada pode sofrer processamento adicional, dependendo da situação clínica, como a remoção de eritrócitos para prevenir hemólise em transplantes ABO-incompatíveis, a remoção das células T do doador para evitar o desenvolvimento de DEVH, ou tentativas de remoção das possíveis células tumorais contaminantes no transplante autólogo. A doação de medula óssea é um procedimento seguro, com raríssimos relatos de complicações.

As células-tronco do sangue periférico são coletadas por leucoaférese após o tratamento do doador com fatores de crescimento hematopoiético ou, no caso de transplante autólogo, algumas vezes após tratamento com uma combinação de quimioterapia e fatores de crescimento. As células-tronco para transplante são infundidas através de um cateter venoso central de grosso calibre. Essas infusões costumam ser bem toleradas, embora ocasionalmente os pacientes manifestem febre, tosse ou dispneia. Em geral, tais sintomas desaparecem ao se reduzir a taxa de infusão. Quando o produto contendo a células-tronco é criopreservado utilizando dimetilsulfóxido, os pacientes apresentam náuseas ou vômitos de curta duração mais frequentemente devido ao odor e ao sabor do crioprotetor.

“PEGA” DO ENXERTO

Em geral, os hemogramas alcançam o valor mínimo no decorrer de vários dias a 1 semana após o transplante, em consequência do esquema de preparação; em seguida, as células produzidas pelas células-tronco transplantadas começam a aparecer no sangue periférico. A taxa de recuperação depende da fonte de células-tronco, do uso dos fatores de crescimento após o transplante e do tipo de profilaxia empregado para a DEVH. Se a medula óssea for a fonte de células-tronco, ocorrerá recuperação para 100 granulócitos/μL em média no dia 16 e para 500/μL no dia 22. O uso de células-tronco do sangue periférico mobilizadas pelo G-CSF acelera a taxa de recuperação em cerca de 1 semana em comparação com a medula óssea, enquanto a pega do enxerto após transplante de sangue do cordão em geral tem um atraso de cerca de 1 semana em comparação com a medula óssea. O uso de fator de crescimento mieloide (G-CSF ou GM-CSF) após o transplante pode acelerar a recuperação em 3 a 5 dias, e a utilização de metotrexato, para impedir a DEVH, retarda a pega do enxerto durante um período semelhante. Após o transplante alogênico, a pega do enxerto pode ser documentada com o uso de hibridização *in situ* por fluorescência de cromossomos sexuais se o doador e o receptor forem de sexos diferentes (*mismatch*) ou por análise de número variável de repetições em tandem ou de polimorfismos de repetições curtas em tandem após amplificação do DNA.

COMPLICAÇÕES APÓS O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Quimiorradiotoxicidade direta precoce O esquema de preparação para transplante pode produzir um espectro de efeitos tóxicos agudos, que variam de acordo com a intensidade do esquema e os agentes específicos utilizados, mas que com frequência resultam em náuseas, vômitos e eritema cutâneo leve **(Fig. 139e.1)**. Os esquemas que incluem a ciclofosfamida em doses altas podem resultar em cistite hemorrágica, que em geral pode ser evitada por irrigação da bexiga ou pela administração do composto sulfidrila mercaptoetanossulfonato (MESNA). Raramente observa-se cardite hemorrágica aguda. A maioria dos esquemas de preparação em altas doses para transplante resulta em mucosite oral, que costuma surgir 5 a 7 dias após o transplante, exigindo, muitas vezes, analgesia com narcóticos. O uso de dispositivo para analgésicos controlado pelo paciente proporciona maior conforto e resulta em menor dose cumulativa do narcótico. O fator de crescimento dos queratinócitos (palifermina) pode diminuir a duração da mucosite em vários dias após o transplante autólogo. Os pacientes começam a ter queda dos cabelos 5 a 6 dias após o transplante e, em 1 semana, em geral apresentam pancitopenia profunda.

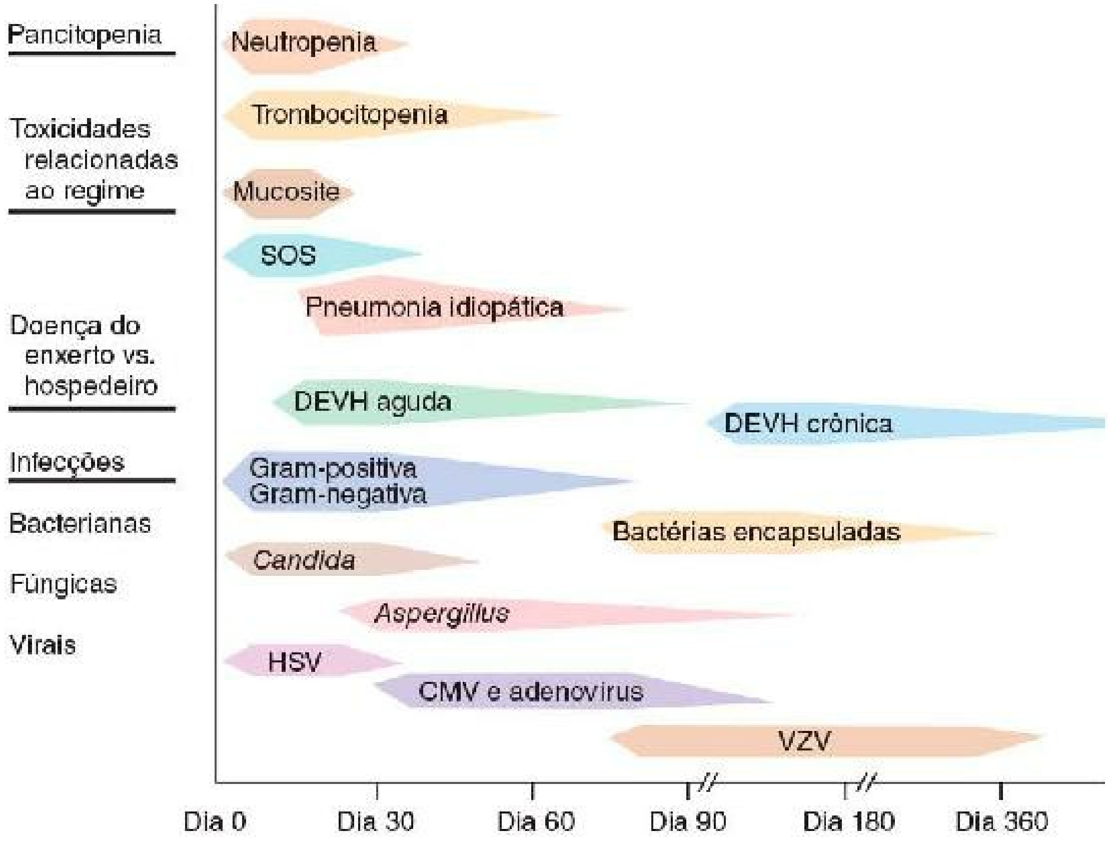

FIGURA 139e.1 Principais síndromes que complicam o transplante de medula óssea. CMV, citomegalovírus; DEVH, doença do enxerto *versus* hospedeiro; HSV, herpes-vírus simples, de *herpes simplex virus*; SOS, síndrome obstrutiva sinusoidal (anteriormente doença venoclusiva); VZV, vírus varicela-zóster, de *varicella-zoster virus*. O tamanho da área sombreada reflete de maneira aproximada o período de risco para a complicação.

Dependendo da intensidade do esquema de condicionamento, 3 a 10% dos pacientes irão desenvolver síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) do fígado (anteriormente chamada de doença venoclusiva), uma síndrome que resulta da lesão citotóxica direta ao endotélio hepático venular e sinusoidal, com subsequente depósito de fibrina e desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade local. Essa cadeia de eventos leva aos sintomas clínicos de hepatomegalia dolorosa à palpação, ascite, icterícia e retenção hídrica. Tais sintomas podem surgir em qualquer momento durante o primeiro mês pós-transplante, com o pico de incidência no dia 16. Os fatores predisponentes incluem exposição anterior a quimioterapia intensiva, hepatite pré-transplante de qualquer causa e uso de esquemas de condicionamento mais intensos. A taxa de mortalidade da SOS é de cerca de 30%, com insuficiência hepática progressiva culminando em síndrome hepatorrenal terminal. Os agentes trombolíticos e os antitrombóticos, como o ativador tecidual de plasminogênio, a heparina e a prostaglandina E, foram estudados como terapia, mas nenhum mostrou benefício importante consistente em estudos controlados, e todos apresentam toxicidade significativa. Os estudos com a defibrotida, um polidesoxirribonucleotídeo, parecem promissores.

Embora a maioria dos casos de pneumonia logo após o transplante seja causada por agentes infecciosos, detecta-se pneumonia intersticial difusa em cerca de 5% dos pacientes, que se acredita seja consequência de toxicidade direta dos esquemas de preparação em altas doses para transplante. O lavado broncoalveolar mostra a ocorrência de hemorragia alveolar, e as biópsias caracterizam-se por lesão alveolar difusa, embora alguns casos possam exibir um padrão mais claramente intersticial. A terapia com glicocorticoides em altas doses ou o fator de necrose antitumoral são utilizados como tratamento, mas não há estudos clínicos randomizados avaliando sua utilidade.

Quimiorradiotoxicidade direta tardia As complicações tardias do esquema de preparação para o transplante incluem diminuição da velocidade de crescimento em crianças e desenvolvimento tardio dos caracteres sexuais secundários. Essas complicações podem ser atenuadas, em parte, com o uso de reposição adequada de hormônios do crescimento e sexuais. A maioria dos homens torna-se azoospérmica, e a maior parte das mulheres na pós-puberdade desenvolve insuficiência ovariana, que deve ser tratada. No entanto, a gestação é possível após o transplante, e as pacientes devem ser aconselhadas a esse respeito. Algumas vezes, ocorre disfunção da tireoide, em geral bem compensada. A catarata ocorre em 10 a 20% dos pacientes, sendo mais comum naqueles tratados com irradiação corporal total e nos que recebem terapia com glicocorticoides após o transplante para tratamento de DEVH. Cerca de 10% dos pacientes sofrem necrose asséptica da cabeça do fêmur, particularmente frequente nos que recebem terapia crônica com glicocorticoides. As quimiorradiotoxicidades tanto agudas quanto tardias (exceto aquelas associadas aos glicocorticoides e a outros agentes usados para tratar a DEVH) são consideravelmente menos frequentes em receptores de esquemas de preparação com intensidade reduzida em comparação com altas doses.

Falha do enxerto Embora em geral se observe um enxerto completo e duradouro após o transplante, em certas ocasiões a função da medula óssea não retorna ou, depois de um breve período de enxerto, é perdida. A falha de pega do enxerto após transplante autólogo pode resultar de um número inadequado de células-tronco transplantadas, lesão durante o tratamento *ex vivo* ou criopreservação, ou exposição do paciente a agentes mielotóxicos após o transplante. As infecções por citomegalovírus (CMV) ou pelo herpes-vírus humano tipo 6 também estão associadas à perda da função medular. A falha do enxerto após transplante alogênico também pode advir de rejeição imunológica do enxerto por células imunocompetentes do hospedeiro. A rejeição do enxerto de origem imunológica é mais comum após o uso de esquemas de preparação menos imunossupressores em receptores de células-tronco com depleção de células T e em pacientes que recebem enxertos de doadores ou de sangue de cordão umbilical HLA-incompatíveis.

Em geral, o tratamento da falha de pega do enxerto consiste na remoção de todos os agentes potencialmente mielotóxicos do esquema de tratamento e na tentativa de administração de uma prova terapêutica de curta duração de fator de crescimento mieloide. A persistência de linfócitos do hospedeiro em receptores de transplante alogênico com falha do enxerto indica rejeição imunológica. Nesses pacientes, a reinfusão de células-tronco do doador geralmente não tem sucesso, a menos que seja precedida de um segundo esquema imunossupressor de preparação. Em geral, os esquemas padronizados de preparação em altas doses para transplante são mal tolerados quando administrados dentro de 100 dias após o primeiro transplante, devido aos efeitos tóxicos cumulativos. Todavia, o uso de esquemas de combinação, como fludarabina mais dose baixa de irradiação corporal total ou ciclofosfamida mais globulina antitimócito, tem sido efetivo em alguns casos.

Doença do enxerto *versus* hospedeiro A DEVH resulta da transferência de células T alogênicas com o inóculo de células-tronco do doador, que reagem contra alvos antigênicos nas células do hospedeiro. A DEVH aguda em geral ocorre nos primeiros três meses após o transplante, com um pico de início ao redor de quatro semanas, e caracteriza-se por erupção maculopapulosa eritematosa, anorexia e/ou diarreia persistentes e hepatopatia com níveis séricos elevados de bilirrubina, alanina e aspartato-aminotransferase, bem como fosfatase alcalina. Como muitos distúrbios podem simular a DEVH aguda, geralmente o diagnóstico requer a realização de biópsias cutânea, hepática ou endoscópica para confirmação. Em todos esses órgãos, ocorrem lesão endotelial e infiltrados linfocitários. Na pele, a epiderme e os folículos pilosos são lesionados; no fígado, os pequenos ductos biliares exibem ruptura segmentar, e nos intestinos, pode-se encontrar destruição das criptas e ulceração da mucosa. O **Quadro 139e.1** expõe um sistema de graduação comumente utilizado para a DEVH aguda. A DEVH aguda grau I tem pouca importância clínica, não modifica a probabilidade de sobrevida e não necessita de tratamento. Por outro lado, os graus II a IV de DEVH estão associados a sintomas importantes e menor probabilidade de sobrevida, exigindo terapia agressiva. A incidência de DEVH aguda é mais alta nos receptores de células-tronco oriundas de doadores incompatíveis ou não aparentados, em pacientes idosos e naqueles incapazes de receber doses plenas dos fármacos usados para evitar a doença.

QUADRO 139e.1 **ESTADIAMENTO E GRADUAÇÃO CLÍNICOS DA DOENÇA DO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO AGUDA**

Estágio da doença	Pele	Fígado – bilirrubina, µmol/L (mg/dL)	Intestino
1	Exantema < 25% da superfície corporal	34-51 (2-3)	Diarreia 500-1.000 mL/dia
2	Exantema 25-50% da superfície corporal	51-103 (3-6)	Diarreia 1.000-1.500 mL/dia
3	Eritroderma generalizado	103-257 (6-15)	Diarreia > 1.500 mL/dia
4	Descamação e bolhas	> 257 (> 15)	Íleo
Grau clínico geral	**Estágio cutâneo**	**Estágio hepático**	**Estágio intestinal**
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	1-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Uma abordagem geral na prevenção da DEVH consiste na administração de agentes imunossupressores logo após a realização do transplante. As combinações de metotrexato e ciclosporina ou tacrolimo estão entre os esquemas mais eficazes e amplamente utilizados. Prednisona, anticorpos dirigidos contra células T, micofenolato mofetila, sirolimo e outros agentes imunossupressores também foram ou estão sendo estudados em diversas combinações. Uma segunda abordagem geral para a prevenção da DEVH é a remoção das células T do inóculo de células-tronco. Apesar de sua eficácia na prevenção da DEVH, a depleção de células T está associada a uma maior incidência de falha de pega do enxerto, complicações infecciosas e recidiva do tumor após o transplante; até o momento, não está definido se a depleção de células T aumenta as taxas de cura em qualquer situação específica.

Apesar da profilaxia, a DEVH aguda significativa acomete cerca de 30% dos receptores de células-tronco de irmãos compatíveis e até 60% dos que recebem células-tronco de doadores não aparentados. Em geral, a doença é tratada com glicocorticoides, imunossupressores adicionais ou anticorpos monoclonais dirigidos contra as células T ou subgrupos dessas células.

A DEVH crônica ocorre mais comumente entre 3 meses e 2 anos após o transplante alogênico, desenvolvendo-se em 20 a 50% dos receptores. A doença é mais comum em pacientes idosos, em receptores de células-tronco incompatíveis ou de doador não aparentado e naqueles que apresentaram episódio anterior de DEVH aguda. A doença assemelha-se a um distúrbio autoimune com erupção cutânea malar, síndrome sicca, artrite, bronquiolite obliterante, bem como degeneração dos ductos biliares e colestase. Atualmente, o tratamento-padrão consiste em monoterapia com prednisona ou ciclosporina, embora estejam sendo conduzidos estudos com outros agentes. As taxas de mortalidade pela DEVH crônica ficam ao redor de 15%, mas variam entre 5 e 50% dependendo da intensidade. Na maioria dos pacientes, a DEVH crônica regride, mas podem ser necessários 1 a 3 anos de terapia imunossupressora antes que esses agentes possam ser suspensos sem haver recidiva da doença. Como são suscetíveis a infecções significativas, os pacientes que apresentam DEVH crônica devem receber tratamento profilático com sulfametoxazol-trimetoprima, e todas as infecções suspeitas devem ser investigadas e tratadas de maneira agressiva.

Embora o início antes ou depois de três meses de transplante costume ser usado para discriminar entre DEVH aguda ou crônica, alguns pacientes desenvolverão sinais e sintomas de DEVH aguda após três meses (DEVH aguda de início tardio), enquanto outros exibirão sinais e sintomas de DEVH aguda e crônica (síndrome de sobreposição). Até o momento não há dados que sugiram que esses pacientes devem ser tratados de maneira diferente daqueles com a clássica DEVH aguda ou crônica.

Entre 3 e 5% dos pacientes desenvolverão um distúrbio autoimune após o transplante alogênico, mais comumente anemia hemolítica autoimune ou púrpura trombocitopênica idiopática. Doador não aparentado e DEVH crônica são fatores de risco, mas distúrbios autoimunes têm sido relatados em pacientes sem DEVH evidente. O tratamento é feito com prednisona, ciclosporina ou rituximabe.

Infecção Os pacientes transplantados, em particular os receptores de transplante alogênico, precisam de abordagens especiais para o problema da infecção. Logo após o transplante, os pacientes encontram-se profundamente neutropênicos e, como o risco de infecção bacteriana é muito alto, a maioria dos centros administra antibioticoterapia quando a contagem de granulócitos cai para < 500/μL. A profilaxia com fluconazol, em uma dose de 200 a 400 mg/dia, reduz o risco de infecções por *Candida*. Os pacientes soropositivos para o herpes-vírus simples devem receber profilaxia com aciclovir. O **Quadro 139e.2** fornece uma abordagem para a profilaxia das infecções. Apesar dessas medidas profiláticas, a maioria dos pacientes apresenta febre e sinais de infecção após o transplante. O tratamento dos pacientes que se tornam febris apesar da profilaxia bacteriana e fúngica representa um difícil desafio e é orientado por aspectos particulares dos pacientes e pela experiência da instituição.

QUADRO 139e.2 **ABORDAGEM À PROFILAXIA DA INFECÇÃO EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE ALOGÊNICO**

Microrganismo	Agente	Abordagem
Bacteriano	Levofloxacino	750 mg, VO ou IV ao dia
Fúngico	Fluconazol	400 mg, VO todos os dias até o dia 75 pós-transplante
Pneumocystis carinii	Sulfametoxazol/trimetoprima	1 comprimido de dupla concentração VO 2x/dia, 2 dias/semana até o dia 180 ou a suspensão da imunossupressão
Viral		
Herpes simples	Aciclovir	800 mg, VO, 2x/dia até o dia 30
Varicela-zóster	Aciclovir	800 mg, VO, 2x/dia até o dia 365
Citomegalovírus	Ganciclovir	5 mg/kg, IV, 2x/dia durante 7 dias, em seguida, 5 (mg/kg)/dia 5 dias/semana até o dia 100

O problema geral da infecção no hospedeiro imunocomprometido é analisado no Capítulo 169.

Uma vez estabelecido o enxerto, a incidência de infecção bacteriana diminui; todavia, os pacientes, em particular os receptores de transplante alogênico, continuam sob risco importante de infecção. Durante o período que se estende da pega do enxerto até cerca de três meses após a realização do transplante, as causas mais comuns de infecção são bactérias Gram-positivas, fungos (em particular *Aspergillus*) e vírus, como o CMV. A infecção pelo CMV, outrora frequente e geralmente fatal, pode ser evitada nos pacientes soronegativos submetidos a transplante de doadores soronegativos por meio do uso de hemocomponentes soronegativos ou de produtos a partir dos quais foram removidos os leucócitos. Nos pacientes soropositivos ou naqueles transplantados de doadores soropositivos, o uso do ganciclovir, como profilaxia na época da realização do enxerto ou administrado com a primeira reativação do CMV, conforme evidenciado pelo aparecimento de antigenemia ou viremia, pode reduzir significativamente o risco de doença pelo CMV. O foscarnet mostra-se eficaz em alguns pacientes que desenvolvem antigenemia ou infecção pelo CMV apesar do uso de ganciclovir, ou que não toleram o fármaco.

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, anteriormente encontrada em 5 a 10% dos pacientes, pode ser evitada mediante tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima oral durante 1 semana antes do transplante, reiniciando o tratamento após a pega do enxerto.

O risco de infecção diminui consideravelmente após três meses da realização do transplante, a menos que ocorra DEVH crônica, exigindo imunossupressão contínua. A maioria dos centros de transplante recomenda a manutenção da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima enquanto os pacientes estiverem recebendo quaisquer agentes imunossupressores, bem como a monitoração cuidadosa devido à possibilidade de reativação tardia do CMV. Além disso, a maior parte dos centros também recomenda profilaxia contra o vírus varicela-zóster com aciclovir durante 1 ano após o transplante. Os pacientes devem ser revacinados contra tétano, difteria, *Haemophilus influenzae*, poliomielite e pneumonia pneumocócica iniciando 12 meses após o transplante e contra sarampo, caxumba e rubéola, vírus varicela-zóster e, possivelmente, pertússis, em 24 meses.

TRATAMENTO DE DOENÇAS ESPECÍFICAS USANDO O TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS

TRATAMENTO DOENÇAS NÃO MALIGNAS

IMUNODEFICIÊNCIAS

Ao substituir as células-tronco anormais por células de um doador normal, o transplante de células hematopoiéticas pode curar pacientes portadores de diversos distúrbios da imunidade, como a imunodeficiência combinada grave, a síndrome de Wiskott-Aldrich e a síndrome de Chédiak-Higashi. A maior experiência tem sido com a imunodeficiência combinada grave, em que se esperam taxas de cura de 90% com doadores HLA-idênticos e se relataram taxas de sucesso de 50 a 70% utilizando genitores haplótipo-incompatíveis como doadores **(Quadro 139e.3)**.

QUADRO 139e.3 **TAXAS ESTIMADAS DE SOBREVIDA CINCO ANOS APÓS O TRANSPLANTE**[a]

Doença	Alogênico, %	Autólogo, %
Imunodeficiência combinada grave	90	N/A
Anemia aplásica	90	N/A
Talassemia	90	N/A
Leucemia mielocítica aguda		
Primeira remissão	55-60	50
Segunda remissão	40	30
Leucemia linfocítica aguda		
Primeira remissão	50	40
Segunda remissão	40	30
Leucemia mielocítica crônica		
Fase crônica	70	DI
Fase acelerada	40	DI
Crise blástica	15	DI
Leucemia linfocítica crônica	50	DI
Mielodisplasia	45	DI
Mieloma múltiplo	30	35
Linfoma não Hodgkin		
Primeira recidiva/segunda remissão	40	40
Doença de Hodgkin		
Primeira recidiva/segunda remissão	40	50

[a]Estas estimativas em geral têm como base dados relatados pelo International Bone Marrow Transplantation Registry. A análise não foi revisada por seu Comitê Consultivo.

Abreviações: DI, dados insuficientes; N/A, não aplicável.

ANEMIA APLÁSICA

O transplante a partir de irmãos compatíveis após um esquema de preparação com ciclofosfamida em doses altas e globulina antitimócito pode curar até 90% dos pacientes com idade < 40 anos e que apresentam anemia aplásica grave. Os resultados em pacientes com mais idade e em receptores de medula óssea de familiar incompatível ou não aparentado são menos favoráveis; por conseguinte, em geral recomenda-se uma prova terapêutica com agentes imunossupressores para esses pacientes antes de considerar a realização do transplante. O transplante é eficaz em todas as formas de anemia aplásica, como as síndromes associadas a hemoglobinúria paroxística noturna e anemia de Fanconi. Os pacientes com anemia de Fanconi são anormalmente sensíveis aos efeitos tóxicos de agentes alquilantes e, desse modo, deve-se utilizar esquemas preparatórios menos intensivos em tais casos **(Cap. 130)**.

HEMOGLOBINOPATIAS

O transplante de medula óssea de um irmão HLA-idêntico após esquema preparatório com bussulfano e ciclofosfamida pode curar 80 a 90% dos pacientes com talassemia *major*. Os melhores resultados podem ser esperados quando os pacientes são submetidos ao transplante antes do desenvolvimento de hepatomegalia ou de fibrose portal, e se tiverem recebido terapia de quelação do ferro adequada. Entre tais pacientes, a probabilidade de sobrevida após cinco anos e de sobrevida sem doença é de 95 e 90%, respectivamente. Embora seja possível uma sobrevida prolongada com terapia quelante agressiva, o transplante é o único tratamento curativo da talassemia. Ele está sendo estudado como abordagem curativa para os pacientes com anemia falciforme. Foram relatadas taxas de sobrevida após dois anos e de sobrevida sem doença de 90 e 80%, respectivamente, após transplante com medula de irmão compatível ou sangue de cordão. As decisões quanto à seleção dos pacientes e ao momento de realização do transplante são difíceis, porém o transplante constitui uma opção razoável para os pacientes mais jovens que sofrem crises repetidas ou que apresentam outras complicações significativas e que não respondem a outras intervenções (**Cap. 127**).

OUTRAS DOENÇAS NÃO MALIGNAS

Teoricamente, o transplante de células hematopoiéticas deve ser capaz de curar qualquer doença causada por um erro inato do sistema linfo-hematopoiético. O transplante tem sido utilizado com sucesso no tratamento dos distúrbios congênitos de leucócitos, como síndrome de Kostmann, doença granulomatosa crônica e deficiência de aderência leucocitária. As anemias congênitas, como a anemia de Blackfan-Diamond, também podem ser curadas com transplante. A osteopetrose maligna infantil deve-se a uma incapacidade de reabsorção óssea pelos osteoclastos e, como tais células derivam da medula óssea, o transplante pode curar esse raro distúrbio hereditário.

O transplante de células hematopoiéticas tem sido utilizado como tratamento de diversas doenças de depósito causadas por deficiências enzimáticas, como a doença de Gaucher, a síndrome de Hurler, a síndrome de Hunter e a leucodistrofia metacromática infantil. O transplante nessas doenças não tem sido uniformemente bem-sucedido, porém o tratamento no início de sua evolução, antes da ocorrência de lesão irreversível de órgãos extramedulares, aumenta a probabilidade de sucesso.

O transplante está sendo explorado como forma de tratamento para os distúrbios autoimunes adquiridos graves. Esses experimentos baseiam-se em estudos que demonstram que o transplante pode reverter distúrbios autoimunes em modelos animais, bem como na observação de que alguns pacientes com distúrbios autoimunes e neoplasias malignas hematológicas coexistentes foram curados das duas doenças com o transplante.

TRATAMENTO DOENÇAS MALIGNAS

LEUCEMIA AGUDA

O transplante de células hematopoiéticas alogênico cura 15 a 20% dos pacientes que não alcançam a resposta completa com a quimioterapia de indução para a leucemia mielocítica aguda (LMA) e é a única forma de tratamento que pode curar esses pacientes. Taxas de cura de 30 a 35% são vistas quando os pacientes são transplantados na segunda remissão ou na primeira recidiva. Os melhores resultados do transplante alogênico são obtidos quando ele é aplicado durante a primeira remissão, com taxas de sobrevida livre de doença de 55 a 60%. As metanálises de estudos comparando o transplante de doador aparentado compatível com a quimioterapia para pacientes adultos com LMA com idade < 60 anos mostraram uma vantagem de sobrevida com o transplante. Essa vantagem é maior para aqueles com LMA de risco desfavorável, sendo perdida naqueles com doença de risco favorável. O papel do transplante autólogo no tratamento da LMA está menos bem definido. As taxas de recorrência da doença com o transplante autólogo são maiores do que aquelas vistas após transplante alogênico, e as taxas de cura são um pouco menores.

À semelhança dos pacientes com LMA, os adultos com leucemia linfocítica aguda que não conseguem uma resposta completa à quimioterapia de indução podem ser curados em 15 a 20% dos casos com transplante imediato. As taxas de cura atingem 30 a 50% na segunda remissão, e, desse modo, o transplante pode ser recomendado a adultos que apresentam doença persistente após quimioterapia de indução ou àqueles que sofrem recidiva subsequente. O transplante realizado na primeira remissão está associado a uma taxa de cura de cerca de 55%. O transplante parece oferecer nítida vantagem sobre a quimioterapia para os pacientes com doença de alto risco, como aqueles com doença com cromossomo Filadélfia positivo. Continua havendo controvérsias sobre a realização de transplante em adultos com doença de risco-padrão durante a primeira remissão, ou se o transplante deve ser reservado para o momento da recidiva. O transplante autólogo está associado à taxa mais alta de recidiva, porém há um risco ligeiramente menor de mortalidade sem recidiva em comparação com o transplante alogênico. De modo geral, o transplante autólogo não desempenha qualquer papel óbvio para a leucemia linfocítica aguda (LLA) na primeira remissão, e, para pacientes em segunda remissão, a maioria dos especialistas recomenda o uso de células-tronco alogênicas se houver um doador apropriado disponível.

LEUCEMIA CRÔNICA

O transplante de células hematopoiéticas alogênico é a única terapia que comprovadamente cura uma parcela significativa de pacientes com leucemia mielocítica crônica (LMC). As taxas de sobrevida livre de doença após cinco anos são de 15 a 20% para os pacientes transplantados devido à crise blástica, 25 a 50% para os pacientes em fase acelerada, e 60 a 70% para os pacientes na fase crônica, com taxas de cura alcançando 80% em alguns centros. No entanto, com a disponibilidade do mesilato de imatinibe e de outros inibidores da tirosina-quinase (TKIs) altamente ativos, o transplante em geral é reservado para os casos de falha em obter uma resposta citogenética completa com um TKI, recidiva após uma resposta inicial ou intolerância aos fármacos **(Cap. 133)**.

O transplante alogênico utilizando um esquema de preparação em altas doses raramente tem sido usado para a leucemia linfocítica crônica (LLC), em grande parte devido à natureza crônica da doença e ao perfil etário dos pacientes. Nos casos em que foi estudado, foram obtidas remissões completas na maioria dos pacientes, com taxas de sobrevida livre de doença de cerca de 50% em três anos, apesar do estágio avançado da doença por ocasião do transplante. Os efeitos antitumorais acentuados resultaram no uso e no estudo crescentes do transplante alogênico utilizando o condicionamento de intensidade reduzida para o tratamento da LLC.

MIELODISPLASIA

Entre 20 e 65% dos pacientes com mielodisplasia parecem estar curados com o transplante alogênico. Os resultados são melhores entre os pacientes mais jovens e naqueles com doença menos avançada. No entanto, os pacientes com mielodisplasia em fase inicial podem viver por períodos prolongados sem intervenção, de maneira que o transplante em geral é reservado para pacientes com um escore Int-2 no International Prognostic Scoring System (IPSS) e com outras características de mau prognóstico **(Cap. 130)**.

LINFOMA

Os pacientes com linfoma não Hodgkin disseminado de grau intermediário ou alto, que não foram curados pela quimioterapia de primeira linha e são submetidos a transplante durante a primeira recidiva ou a segunda remissão, ainda podem ser curados em 40 a 50% dos casos. Isso representa nítida vantagem sobre os resultados obtidos com a quimioterapia de resgate com dose convencional Ainda não foi estabelecido se os pacientes com doença de alto risco se beneficiam da realização de transplante durante a primeira remissão. A maioria dos especialistas prefere o uso do transplante autólogo ao alogênico para os pacientes com linfoma não Hodgkin de grau intermediário ou alto, visto que ocorrem menos complicações com essa abordagem e a sobrevida parece ser equivalente. Para aqueles com linfoma não Hodgkin recorrente, disseminado, indolente, o transplante autólogo resulta em taxas de resposta altas e melhora da sobrevida sem progressão em comparação com a quimioterapia de resgate. No entanto, são observadas recidivas tardias após o transplante. O papel do transplante autólogo no tratamento inicial dos pacientes está sendo estudado. Ele pode estar indicado no pequeno grupo de pacientes com fatores prognósticos de alto risco, mas não é claramente mais efetivo nos pacientes dos grupos de risco mais baixo. Os esquemas de condicionamento de intensidade reduzida seguidos de transplante alogênico resultam em taxas de resposta altas em pacientes com linfomas indolentes, mas o papel exato dessa abordagem continua tendo de ser definido.

O papel do transplante na doença de Hodgkin assemelha-se àquele no linfoma não Hodgkin de grau intermediário ou alto. Com o transplante, a sobrevida livre de doença em cinco anos varia de 20 a 30% em pacientes que nunca conseguiram uma primeira remissão com quimioterapia-padrão, e atinge 70% para os submetidos ao transplante durante a segunda remissão. O transplante não tem papel definido na doença de Hodgkin durante a primeira remissão.

MIELOMA

Os pacientes com mieloma que progrediu durante a terapia de primeira linha às vezes se beneficiam do transplante alogênico ou autólogo. Estudos randomizados prospectivos demonstraram que a inclusão do transplante autólogo como parte da terapia inicial dos pacientes resulta em melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global. Um benefício adicional é visto com o uso da terapia de manutenção com lenalidomida após o transplante. O uso do transplante autólogo seguido por transplante alogênico não mieloablativo teve resultados variados.

TUMORES SÓLIDOS

Ensaios randomizados avaliando o transplante autólogo como tratamento para o câncer de mama primário ou metastático não conseguiram mostrar uma vantagem de sobrevida consistente com essa abordagem e, dessa forma, não há papel estabelecido para o transplante nessa doença.

Os pacientes com câncer de testículo nos quais a quimioterapia de primeira linha com derivados da platina falhou ainda podem ser curados em cerca de 50% dos casos se forem tratados com quimioterapia em altas doses com suporte de células-tronco autólogas, um resultado melhor do que aquele visto com a quimioterapia de resgate em baixas doses.

O uso de quimioterapia em doses altas com suporte de células-tronco autólogas está sendo estudado para vários outros tumores sólidos, como neuroblastoma e sarcomas pediátricos. Como na maioria das outras situações, os melhores resultados foram obtidos em pacientes com graus limitados da doença e nos casos em que o tumor remanescente permanece sensível à quimioterapia em doses convencionais. Foram realizados poucos estudos clínicos randomizados sobre transplante nessas doenças.

Relataram-se respostas parciais e completas após transplante alogênico não mieloablativo em alguns tumores sólidos, principalmente tumores de células renais. O efeito EVT, bem documentado no tratamento dos tumores hematológicos, pode, sob certas circunstâncias, ser aplicado em alguns tumores sólidos.

RECIDIVA APÓS O TRANSPLANTE

Os pacientes que recidivam após transplante autólogo algumas vezes respondem à quimioterapia adicional e podem ser candidatos a possível transplante alogênico, em particular se a remissão foi prolongada após o transplante autólogo inicial. Dispõe-se de várias opções para os pacientes que sofrem recidiva após transplante alogênico. De particular interesse são as taxas de resposta observadas com a infusão de linfócitos não irradiados de doador. Foram relatadas respostas completas em até 75% dos pacientes com leucemia mielocítica crônica, em 40% dos pacientes com mielodisplasia, em 25% dos casos de LMA e em 15% dos portadores de mieloma. As principais complicações das infusões de linfócitos incluem mielossupressão transitória e desenvolvimento de DEVH. Essas complicações dependem do número de linfócitos do doador infundidos e do esquema das infusões, sendo observada menos DEVH em esquemas com doses mais baixas e fracionadas.

SEÇÃO 3

DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

140

Distúrbios das plaquetas e da parede vascular

Barbara A. Konkle

A hemostasia é um processo dinâmico no qual as plaquetas e as paredes dos vasos sanguíneos desempenham papéis fundamentais. As plaquetas são ativadas depois de aderirem ao fator de von Willebrand (FVW) e ao colágeno exposto no subendotélio após uma lesão. A ativação das plaquetas também é mediada pelas forças de cisalhamento geradas pelo próprio fluxo sanguíneo, principalmente nas áreas em que há anormalidades das paredes dos vasos; esse processo de ativação também é afetado pelo estado inflamatório do endotélio. A superfície das plaquetas ativadas é a principal estrutura fisiológica para a ativação dos fatores da coagulação, resultando em ativação das plaquetas e na formação de fibrina. As influências genéticas e adquiridas que atuam nas plaquetas e nas paredes dos vasos, assim como os sistemas da coagulação e o fibrinolítico, determinam se o resultado será hemostasia normal, sangramento ou distúrbios da coagulação.

A PLAQUETA

As plaquetas são liberadas pelos megacariócitos, provavelmente sob influência do fluxo sanguíneo nos seios capilares. A contagem normal de plaquetas varia de 150.000 a 450.000/μL. O principal regulador da produção de plaquetas é o hormônio trombopoetina (TPO) sintetizado no fígado. A síntese desse hormônio aumenta com a inflamação e principalmente sob ação da interleucina 6. A TPO liga-se a seu receptor presente nas plaquetas e nos megacariócitos e, em seguida, é removida da circulação. Desse modo, a quantidade reduzida de plaquetas e megacariócitos na circulação aumenta o nível da TPO, que estimula então a produção de plaquetas. As plaquetas circulam com sobrevida média de 7 a 10 dias. Cerca de 33% das plaquetas estão localizadas no baço, e essa porcentagem aumenta proporcionalmente ao tamanho do baço, embora as contagens raramente diminuam para < 40.000/µL à medida que as dimensões do órgão aumentam. As plaquetas são fisiologicamente muito ativas, mas não possuem núcleos e, por essa razão, têm capacidade limitada de sintetizar proteínas novas.

O endotélio vascular normal contribui para evitar a trombose ao inibir a função plaquetária (**Cap. 78**). Quando o endotélio vascular é lesado, esses efeitos inibitórios são suplantados, e as plaquetas aderem à superfície da íntima exposta, principalmente por meio do FVW, uma proteína polimérica grande presente no plasma e na matriz extracelular do subendotélio da parede vascular. A adesão das plaquetas resulta na geração de sinais intracelulares, que levam à ativação do receptor de glicoproteína (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) das plaquetas e consequente agregação plaquetária.

As plaquetas ativadas liberam o conteúdo dos seus grânulos, que incluem nucleotídeos, proteínas de adesão, fatores de crescimento e procoagulantes que atuam para promover a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea e que influenciam as condições que envolvem a formação dos trombos. Durante a agregação plaquetária, outras plaquetas são recrutadas ao local da lesão e resultam na formação de trombos plaquetários oclusivos. O tampão de plaquetas é estabilizado pela rede de fibrina que se desenvolve simultaneamente em consequência da ativação da cascata da coagulação.

A PAREDE VASCULAR

As células endoteliais revestem a superfície de todo o sistema circulatório, totalizando 1 a 6 × 10^{13} células, um número suficiente para cobrir uma superfície equivalente a cerca de seis quadras de tênis. O endotélio é fisiologicamente ativo e controla a permeabilidade vascular, o fluxo de moléculas e nutrientes biologicamente ativos, as interações das células sanguíneas com a parede vascular, a resposta inflamatória e a angiogênese.

Em condições normais, o endotélio proporciona uma superfície antitrombótica (**Cap . 78**), porém transforma-se rapidamente em uma estrutura protrombótica quando estimulado, o que promove a coagulação, inibe a fibrinólise e ativa as plaquetas. Em muitos casos, os vasodilatadores derivados do endotélio também são inibidores plaquetários (p. ex., óxido nítrico), e, por outro lado, os vasoconstritores liberados pelo endotélio (p. ex., endotelina) também podem ativar as plaquetas. O efeito final da vasodilatação e da inibição da função plaquetária é assegurar a fluidez sanguínea, enquanto o efeito final da vasoconstrição e da ativação plaquetária é promover a trombose. Por essa razão, a fluidez do sangue e a hemostasia são reguladas pelo equilíbrio entre as propriedades antitrombóticas/protrombóticas e vasodilatadoras/vasoconstritoras das células endoteliais.

DISTÚRBIOS DAS PLAQUETAS

TROMBOCITOPENIA

A trombocitopenia pode ser causada por um ou mais dos três processos seguintes: (1) redução da produção pela medula óssea; (2) sequestro, em geral no baço aumentado, e/ou (3) aumento da destruição das plaquetas. Os distúrbios da produção podem ser hereditários ou adquiridos. Durante a avaliação de um paciente com trombocitopenia, uma etapa fundamental é revisar o esfregaço de sangue periférico e descartar a possibilidade de “pseudotrombocitopenia”, principalmente nos pacientes sem causa evidente para a trombocitopenia. A pseudotrombocitopenia **(Fig. 140.1*B*)** é um artefato *in vitro*, que resulta da aglutinação das plaquetas por anticorpos (em geral IgG, mas também IgM e IgA) quando a concentração do cálcio é reduzida pela coleta do sangue em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (o anticoagulante presente nos tubos [com tampa roxa] usados para coletar amostras de sangue para hemograma completo [HC]). Se a contagem das plaquetas de uma amostra de sangue anticoagulada com EDTA estiver baixa, o esfregaço de sangue deve ser examinado, e a contagem repetida deve ser realizada em outra amostra obtida com citrato de sódio (tubo de tampa azul) ou heparina (tubo de tampa verde), ou pode-se examinar uma amostra recém-coletada de sangue sem anticoagulante, como por punção da polpa digital.

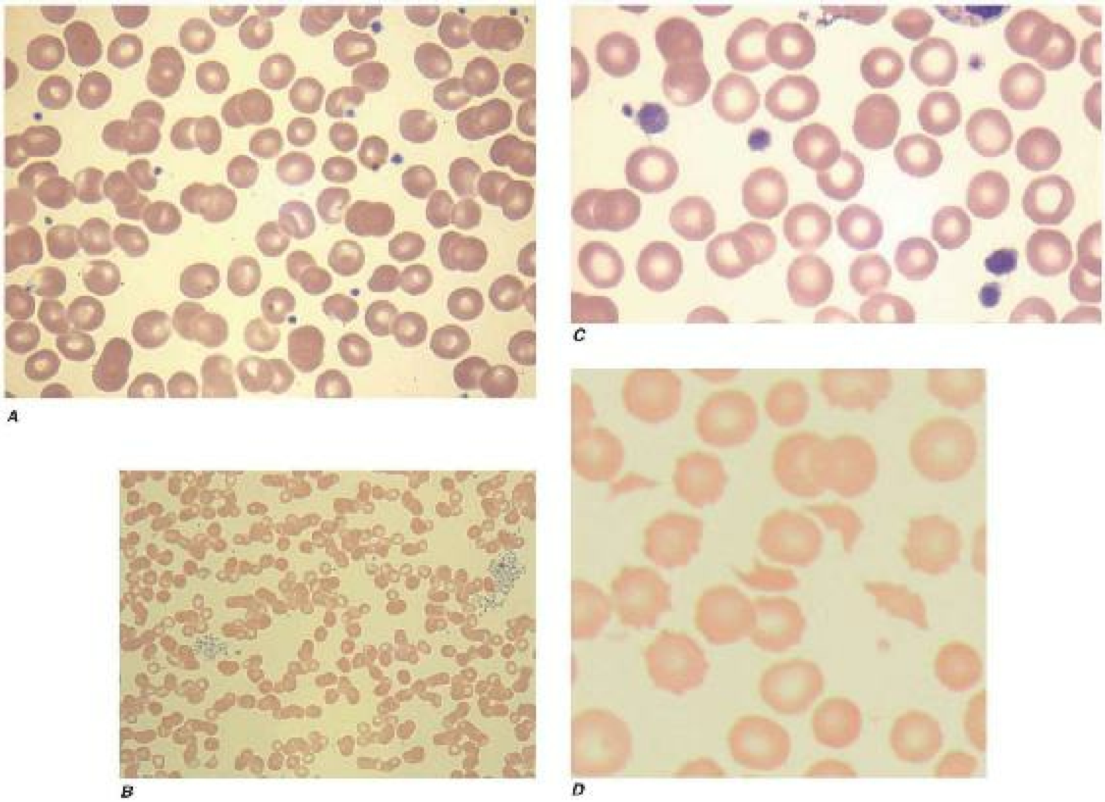

FIGURA 140.1 Fotomicrografias do esfregaço de sangue periférico. ***A***. Sangue periférico normal. ***B***. Formação de grumos plaquetários na pseudotrombocitopenia. ***C***.

Plaquetas anormalmente grandes da macrotrombocitopenia autossômica dominante. ***D***. Esquistócito e número diminuído de plaquetas na anemia hemolítica microangiopática.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Trombocitopenia

A anamnese e o exame físico, os resultados do HC e a revisão do esfregaço de sangue periférico são componentes fundamentais da investigação inicial dos pacientes com trombocitopenia **(Fig. 140.2)**. O estado geral de saúde do paciente e o fato de estar sendo tratado ou não com fármacos influenciam o diagnóstico diferencial. Os adultos jovens e saudáveis com trombocitopenia têm diagnóstico diferencial muito mais restrito que os pacientes hospitalizados tratados com vários fármacos. Com exceção de alguns distúrbios hereditários raros, a produção reduzida de plaquetas em geral é causada por anormalidades da medula óssea, que também afetam a formação das hemácias e/ou dos leucócitos. Como a mielodisplasia pode se evidenciar por trombocitopenia isolada, a medula óssea deve ser examinada em pacientes de mais de 60 anos e com essa anormalidade. Embora a trombocitopenia hereditária seja rara, as contagens de plaquetas realizadas no passado devem ser obtidas, e deve-se investigar a existência de história familiar de trombocitopenia. Deve-se obter uma história detalhada dos fármacos utilizados, inclusive aqueles vendidos sem prescrição e os fitoterápicos, visto que os fármacos constituem uma causa comum de trombocitopenia.

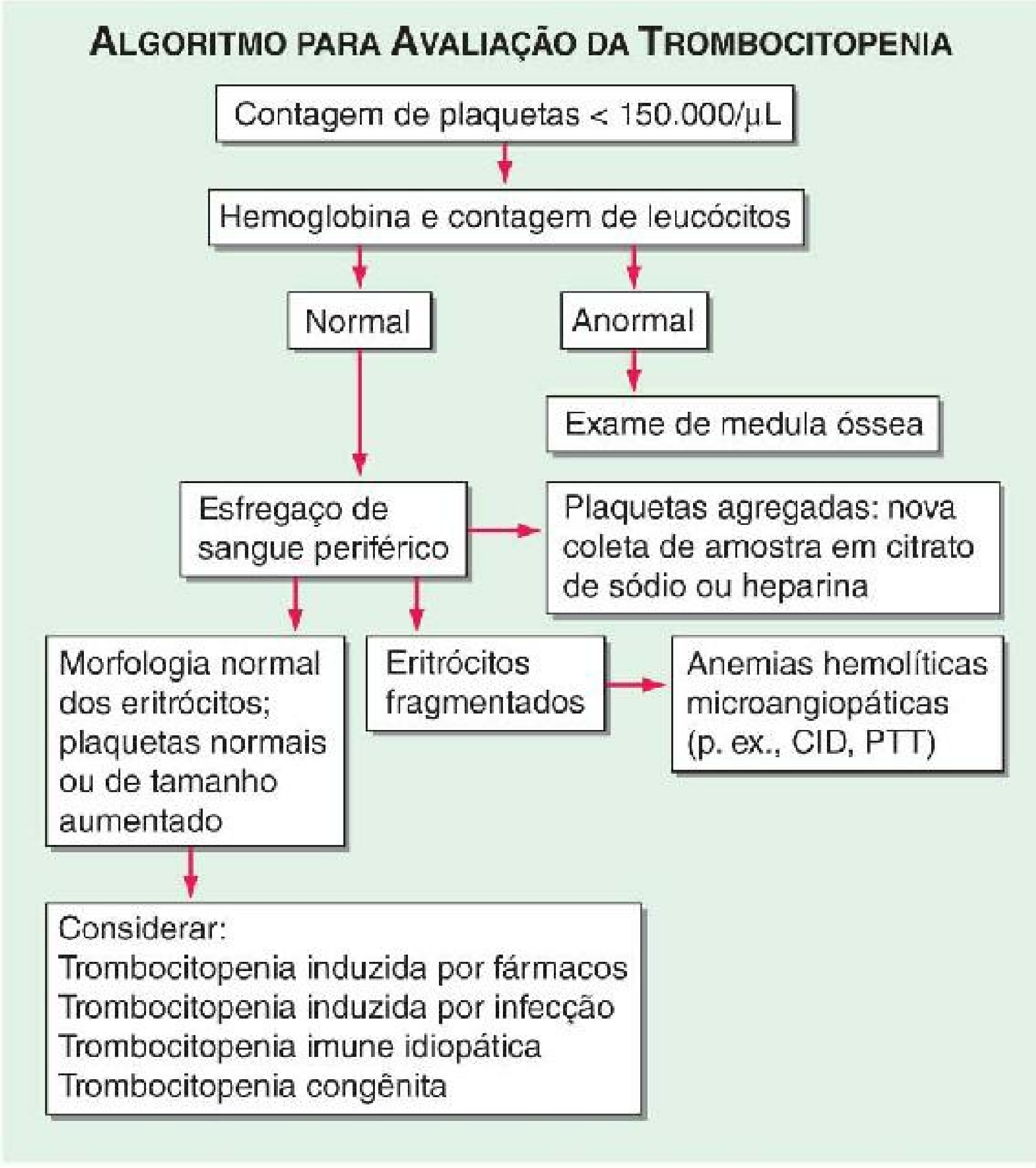
ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DA TROMBOCITOPENIA
Contagem de plaquetas < 150.000/μL
Hemoglobina e contagem de leucócitos
Normal
Anormal
Exame de medula óssea
Esfregaço de sangue periférico
Plaquetas agregadas: nova coleta de amostra em citrato de sódio ou heparina
Morfologia normal dos eritrócitos; plaquetas normais ou de tamanho aumentado
Eritrócitos fragmentados
Anemias hemolíticas microangiopáticas (p. ex., CID, PTT)
Considerar:
Trombocitopenia induzida por fármacos
Trombocitopenia induzida por infecção
Trombocitopenia imune idiopática
Trombocitopenia congênita

FIGURA 140.2 Algoritmo para investigação do paciente com trombocitopenia. CID, coagulação intravascular disseminada; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica.

O exame físico pode detectar baço aumentado, indícios de doença hepática crônica e outros distúrbios subjacentes. A esplenomegalia leve a moderada pode ser difícil de detectar em alguns indivíduos, em razão de sua constituição física e/ou de obesidade, mas pode ser avaliada facilmente pela ultrassonografia abdominal. Para manter a integridade vascular da microcirculação, é necessária uma contagem de plaquetas de cerca de 5.000 a 10.000. Quando a contagem está acentuadamente reduzida, primeiro surgem petéquias nas áreas sob pressão venosa aumentada (tornozelos e pés dos pacientes ambulatoriais). As petéquias são hemorragias puntiformes que não empalidecem à pressão e que em geral constituem um sinal de contagem reduzida de plaquetas, e não de disfunção plaquetária. A púrpura úmida, ou bolhas de sangue que se formam na mucosa oral, parece indicar risco aumentado de hemorragia potencialmente fatal nos pacientes com trombocitopenia. A formação excessiva de equimoses está associada aos distúrbios qualitativos e quantitativos das plaquetas.

Trombocitopenia induzida por infecção Muitas infecções virais e bacterianas causam trombocitopenia e representam a etiologia não iatrogênica mais comum das contagens baixas de plaquetas. Esse distúrbio pode ou não estar associado às evidências laboratoriais de coagulação intravascular disseminada (CID), que é mais comum nos pacientes com infecções sistêmicas por bactérias Gram-negativas. As infecções podem afetar a produção e a sobrevida das plaquetas. Além disso, mecanismos imunes também podem atuar como ocorre na mononucleose infecciosa e nos estágios iniciais da infecção pelo HIV. Nas fases avançadas da infecção pelo HIV, é mais comum observar pancitopenia com plaquetas displásicas e numericamente reduzidas. Nas crianças, a trombocitopenia imune em geral ocorre depois de infecções virais e quase sempre regride espontaneamente. Essa associação de infecção com púrpura trombocitopênica imune é menos evidente nos adultos.

O exame da medula óssea em geral é necessário para a investigação de infecções ocultas. Um estudo realizado para avaliar a utilidade do exame de medula óssea como investigação da febre de etiologia desconhecida nos pacientes HIV-positivos demonstrou que, em 86% dos pacientes, os mesmos diagnósticos foram firmados por técnicas menos invasivas, principalmente hemocultura. Entretanto, em algumas situações, o diagnóstico pode ser estabelecido mais rapidamente; por essa razão, o exame e a cultura das amostras de medula óssea são recomendados quando o diagnóstico precisa ser firmado urgentemente, ou quando os outros métodos menos invasivos foram ineficazes.

Trombocitopenia induzida por fármacos Muitos fármacos foram associados à trombocitopenia. Devido à supressão da medula óssea, ocorre redução previsível da contagem de plaquetas após tratamento com muitos agentes quimioterápicos **(Cap. 103e)**. O **Quadro 140.1** relaciona os fármacos que causam trombocitopenia isolada e que foram confirmados com exames laboratoriais positivos; todavia, é preciso suspeitar de todos os fármacos em um paciente com trombocitopenia sem causa evidente, e esses fármacos devem ser interrompidos ou substituídos, se possível. Um *site* útil, Platelets on the Internet (http://www.ouhsc.edu/platelets/index.html), relaciona os fármacos e os suplementos que já causaram trombocitopenia e o nível de evidência que embasa essas associações. Embora não tenham sido tão bem estudados, os fitoterápicos e os preparados de venda livre também podem causar trombocitopenia e devem ser interrompidos nos pacientes que apresentam trombocitopenia.

QUADRO 140.1 FÁRMACOS COMO CAUSA DEFINITIVA OU PROVÁVEL DE TROMBOCITOPENIA ISOLADA[a]

Abciximabe
Amiodarona
Ampicilina
Anlodipino
Carbamazepina
Cefamandol
Ceftriaxona
Ciprofloxacino
Diazepam
Eptifibatida
Fenitoína
Furosemida
Haloperidol
Heparina
Ibuprofeno
Lorazepam
Mirtazapina
Naproxeno
Ouro
Oxaliplatina
Paracetamol
Penicilina
Piperacilina
Quinidina
Quinina
Ranitidina
Rosiglitazona
Roxifibana
Sulfametoxazol/trimetoprima
Sulfisoxazol
Suramina
Tirofibana
Tranilaste
Vancomicina

[a] Com base em escore exigindo um quadro clínico compatível e exames laboratoriais positivos.
Fonte: Adaptado de DM Arnold et al.: J Thromb Hemost 11:169, 2013.

Os anticorpos fármaco-dependentes clássicos são anticorpos que reagem com antígenos específicos da superfície plaquetária e provocam trombocitopenia apenas quando o fármaco está presente. Muitos fármacos conseguem induzir esses anticorpos, mas, por alguma razão, eles são mais comuns com a quinina e as sulfonamidas. A ligação dos anticorpos dependentes de fármaco pode ser demonstrada por ensaios laboratoriais, que evidenciam a ligação quando o fármaco está presente no ensaio, mas não em sua ausência. Em geral, a trombocitopenia ocorre depois de um período de exposição inicial (em média, 21 dias), ou durante a exposição repetida, e em geral regride em 7 a 10 dias depois da interrupção do fármaco. A trombocitopenia causada pelos fármacos inibidores da Gp IIb/IIIa plaquetária, como o abciximabe, difere, visto que ela pode ocorrer nas primeiras 24 horas após a exposição inicial. Isso parece decorrer da existência de anticorpos naturais com reatividade cruzada para o fármaco ligado à plaqueta.

Trombocitopenia induzida pela heparina A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é diferente da que se observa com outros fármacos por duas razões. (1) Em geral, a trombocitopenia não é grave, e as contagens mais baixas raramente são < 20.000/μL. (2) A TIH não está associada a sangramentos e, na verdade, aumenta expressivamente o risco de trombose. A TIH é causada pela formação de anticorpos contra um complexo formado pela proteína plaquetária específica conhecida como fator plaquetário 4 (PF4, de *platelet factor 4*) e a heparina. O anticorpo anti-heparina/PF4 pode ativar as plaquetas por meio do receptor FcγRIIa e também pode ativar os monócitos e as células endoteliais. Muitos pacientes expostos à heparina desenvolvem anticorpos contra o complexo heparina/PF4, mas não parecem apresentar consequências adversas. Uma parcela daqueles que produzem anticorpos irá desenvolver TIH, e uma porcentagem deles (até 50%) irá apresentar trombose (TTIH).

A TIH pode ocorrer após exposição à heparina de baixo peso molecular (HBPM), bem como à heparina não fracionada (HNF), embora seja mais comum com esta última preparação. A maioria dos pacientes desenvolve TIH após exposição à heparina por 5 a 14 dias **(Fig. 140.3)**. Ocorre antes de cinco dias naqueles que foram expostos à heparina nas primeiras semanas ou meses anteriores (< cerca de 100 dias) e apresentam anticorpos anti-heparina/PF4 circulantes. Em casos raros, a trombocitopenia e a trombose começam vários dias depois da interrupção do tratamento com heparina (condição conhecida como *TIH de início tardio*). Foi recomendado o uso dos “4Ts” no algoritmo diagnóstico para TIH: *t*rombocitopenia, *t*empo de redução da contagem das plaquetas, *t*rombose e outras sequelas como reações cutâneas localizadas e ou*t*ras causas de trombocitopenia não evidente. A aplicação do sistema de escore 4Ts é muito útil para descartar a possibilidade de diagnóstico de TIH, porém resulta em diagnóstico excessivo de TIH em situações nas quais a trombocitopenia e a trombose de outras etiologias são comuns, como na unidade de terapia intensiva. Um modelo de escore com base na opinião geral de especialistas (o HIT Expert Probability [HEP] Score) melhorou as características operacionais e pode ter maior utilidade como sistema de escore.

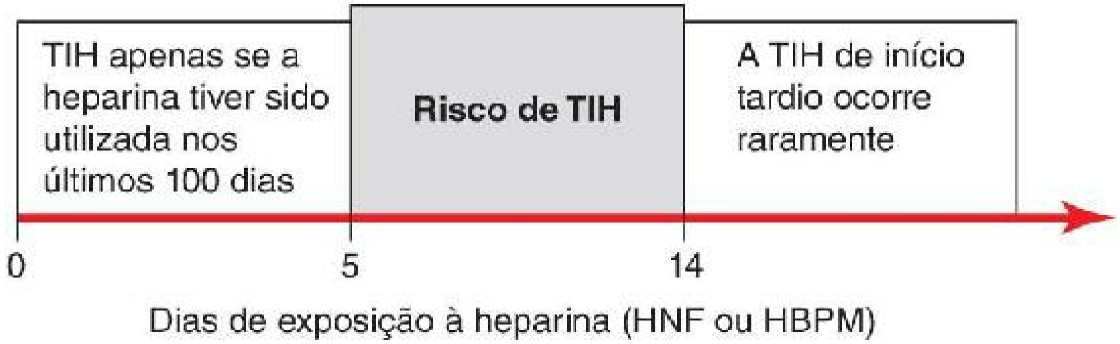
TIH apenas se a heparina tiver sido utilizada nos últimos 100 dias
Risco de TIH
A TIH de início tardio ocorre raramente
0
5
14
Dias de exposição à heparina (HNF ou HBPM)

FIGURA 140.3 Evolução temporal no desenvolvimento da trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). O momento de desenvolvimento após a exposição à heparina constitui um fator crítico na determinação da probabilidade de TIH em determinado paciente. A TIH ocorre dentro de pouco tempo após a exposição à heparina na presença de anticorpos preexistentes contra o complexo heparina/fator plaquetário 4 (PF4), os quais desaparecem da circulação dentro de cerca de 100 dias após uma exposição anterior. Raramente, a TIH pode ocorrer mais tarde após exposição à heparina (denominada TIH de início tardio). Nesse contexto, o teste para anticorpo anti-heparina/PF4 é, em geral, fortemente positivo. A TIH pode ocorrer após exposição à heparina não fracionada (HNF) ou à heparina de baixo peso molecular (HBPM).

EXAMES LABORATORIAIS PARA TIH Os anticorpos na TIH (anti-heparina/PF4) podem ser detectados com o uso de dois tipos de ensaio. A técnica mais amplamente disponível é um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), que utiliza como antígeno um complexo de PF4/poliânion. Como alguns pacientes desenvolvem anticorpos, embora não tenham manifestações clínicas de TIH, esse teste é pouco específico para o diagnóstico dessa complicação. Isso é particularmente válido nos pacientes submetidos à cirurgia de *bypass* cardiopulmonar, entre os quais cerca de 50% desenvolvem esses anticorpos no período pós-operatório. Os testes ELISA específicos para IgG aumentam a especificidade, porém podem diminuir a sensibilidade. O outro exame é um ensaio de ativação das plaquetas, mais comumente o teste de liberação de serotonina, que mede a capacidade do soro do paciente de ativar as plaquetas na presença de heparina de modo dependente da concentração. Esse teste é menos sensível, porém é mais específico do que o ELISA. Entretanto, a TIH continua sendo um diagnóstico clínico.

TRATAMENTO TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA

A detecção precoce é fundamental para o tratamento da TIH, com interrupção imediata da heparina e uso de anticoagulantes alternativos se o risco de sangramento não for maior do que o risco de trombose. Trombose é uma complicação comum da TIH, mesmo depois da interrupção do tratamento com heparina, e pode afetar os sistemas arterial e venoso. Os pacientes com títulos mais elevados de anticorpos anti-heparina/PF4 podem correr maior risco de trombose. Nos pacientes com diagnóstico de TIH, os exames de imagem para avaliar o paciente à procura de trombose (no mínimo Ecodoppler dos membros inferiores) são recomendáveis. Os pacientes que necessitam de anticoagulação devem ter a heparina substituída por outro anticoagulante. Os inibidores diretos da trombina (IDTs), como argatrobana e lepirudina, são eficazes na TTIH. O IDT bivalirudina e o pentassacarídeo de ligação à antitrombina fondaparinux também são eficazes, mas ainda não foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para essa indicação. O danaparoide – uma mistura de glicosaminoglicanos com atividade anti-Xa – tem sido utilizado amplamente no tratamento da TTIH, embora não seja mais comercializado nos EUA, apenas em outros países. Os anticorpos da TIH mostram reatividade cruzada com as HBPMs, e essas preparações não devem ser utilizadas no tratamento da TIH.

Em vista da alta incidência de tromboses nos pacientes com TIH, a anticoagulação deve ser cuidadosamente considerada, mesmo que não haja manifestações trombóticas. Em presença de trombose, a heparina pode ser substituída por varfarina, que em geral é mantida por 3 a 6 meses. Nos pacientes sem trombose, a duração necessária da anticoagulação ainda não foi definida. O risco aumentado de trombose está presente ao menos por 1 mês depois do diagnóstico; contudo, a maioria das tromboses ocorre antes disso, e ainda não está claro se elas ocorrem mais tarde caso o paciente receba anticoagulantes desde o início. Entre as opções está manter a anticoagulação até poucos dias depois da recuperação, ou por 1 mês. A introdução da varfarina isoladamente na presença de TIH ou TTIH pode provocar trombose, principalmente gangrena venosa, provavelmente secundária à ativação da coagulação e às reduções extremas dos níveis das proteínas C e S. A terapia com varfarina, quando iniciada, deve ser superposta com um IDT ou fondaparinux e instituída após resolução da trombocitopenia e diminuição do estado protrombótico.

Púrpura trombocitopênica imune A púrpura trombocitopênica imune (PTI; também conhecida como *púrpura trombocitopênica idiopática*) é um distúrbio adquirido em que ocorrem destruição imune das plaquetas e, possivelmente, inibição da sua liberação pelos megacariócitos. Nas crianças, a PTI em geral é uma doença aguda associada mais comumente a uma infecção e tem evolução autolimitada. Nos adultos, trata-se de uma doença mais crônica, embora, em alguns indivíduos, ocorra remissão espontânea, geralmente dentro de alguns meses após o diagnóstico. A PTI é classificada como *secundária* se estiver associada a um distúrbio subjacente, e as causas comuns são doenças autoimunes, principalmente lúpus eritematoso sistêmico (LES), e infecções pelo vírus da hepatite C e pelo HIV. A associação entre PTI e infecção por *Helicobacter pylori* não está estabelecida.

A PTI caracteriza-se por sangramento mucocutâneo e contagens de plaquetas baixas, que com frequência são muito baixas, porém esfregaço e células sanguíneas periféricas normais nos demais aspectos. Em geral, os pacientes apresentam equimoses e petéquias, ou têm trombocitopenia detectada casualmente em um HC de rotina. Também pode haver sangramentos mucocutâneos (mucosa oral) ou gastrintestinais ou menstruais profusos. Em casos raros, podem ocorrer hemorragias potencialmente fatais, inclusive no sistema nervoso central. Púrpura úmida (bolhas de sangue na boca) e hemorragias na retina podem prenunciar uma hemorragia potencialmente fatal.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA PTI Em geral, os exames laboratoriais para detectar anticorpos (testes sorológicos) são inúteis em razão da sensibilidade e especificidade baixas dos exames atuais. O exame de medula óssea pode ser reservado para pacientes que apresentam outros sinais ou anormalidades laboratoriais não explicados pela PTI, ou para aqueles que não respondem ao tratamento inicial. O esfregaço do sangue periférico pode mostrar plaquetas grandes com morfologia normal sob outros aspectos. Dependendo da existência de história de sangramento, pode haver anemia ferropriva.

Os exames laboratoriais são realizados para investigar as causas secundárias de PTI e devem incluir teste para infecção pelo HIV e hepatite C (bem como outras infecções, quando indicado). O teste sorológico para LES, a eletroforese das proteínas séricas e a determinação dos níveis de imunoglobulinas para detectar a possibilidade de hipogamaglobulinemia, a pesquisa seletiva para deficiência de IgA ou gamopatias monoclonais e o teste para infecção pelo *H. pylori* devem ser considerados, dependendo das circunstâncias clínicas. Se houver anemia, deve-se efetuar o teste da antiglobulina direta (teste de Coombs) para descartar a possibilidade de anemia hemolítica autoimune combinada com PTI (síndrome de Evans).

TRATAMENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE

O tratamento da PTI consiste em fármacos que reduzem a captação reticuloendotelial das plaquetas ligadas a anticorpos, diminuem a formação dos anticorpos e/ou aumentam a produção de plaquetas. O diagnóstico de PTI não significa necessariamente que o tratamento deva ser iniciado. Os pacientes com contagens de plaquetas > 30.000/µL não parecem ter uma taxa de mortalidade aumentada relacionada com a trombocitopenia.

O tratamento inicial dos pacientes sem manifestações hemorrágicas graves, sem trombocitopenia grave (< 5.000/µL), ou sem sinais de sangramento iminente (p. ex., hemorragias da retina ou sangramento extenso na mucosa oral) pode ser instituído de modo ambulatorial com utilização de um único fármaco. Tradicionalmente, esse fármaco tem sido a prednisona, na dose de 1 mg/kg, embora a terapia com imunoglobulina Rh$_o$(D) (WinRho SDF), na dose de 50 a 75 µg/kg, também seja usada nesse contexto. A imunoglobulina Rh$_o$(D) só deve ser administrada a pacientes Rh-positivos, visto que o mecanismo de ação consiste na produção de hemólise limitada, com “saturação” dos receptores Fc pelas células recobertas de anticorpos e inibição da função desses receptores. Atualmente, a FDA aconselha a monitoração dos pacientes por um período de 8 horas após a infusão, em virtude da rara complicação de hemólise intravascular grave. A gamaglobulina intravenosa (IgGIV), que contém várias classes de anticorpos, mas principalmente IgG, também bloqueia o sistema receptor Fc, mas parece atuar principalmente por mecanismo(s) diferente(s). A IgGIV é mais eficaz do que a anti-Rh$_o$(D) em pacientes após esplenectomia. A IgGIV é administrada em uma dose total de 1 a 2 g/kg no decorrer de 1 a 5 dias. Os efeitos colaterais em geral estão relacionados com o volume da infusão e, em casos raros, incluem meningite asséptica e insuficiência renal. Todas as preparações de imunoglobulina provêm do plasma humano e são submetidas a tratamento para inativação viral.

Para os pacientes com PTI grave e/ou sinais e sintomas hemorrágicos, recomenda-se a internação hospitalar, e institui-se um tratamento de modalidade combinada com doses altas de glicocorticoides e terapia com IgGIV ou anti-Rh_o(D) e, se for necessário, outros agentes imunossupressores. O rituximabe, um anticorpo anti-CD20 (células B) demonstrou ser eficaz no tratamento da PTI refratária, embora ocorra remissão de longa duração em apenas cerca de 30% dos pacientes.

A esplenectomia é realizada como tratamento para pacientes com recidivas depois da redução progressiva das doses dos glicocorticoides. Ela ainda é uma opção terapêutica importante, mas agora o número de pacientes que entram em remissão com o transcorrer do tempo é maior do que antes. A observação, se a contagem de plaquetas for alta o suficiente, ou o tratamento intermitente com anti-Rh_o(D) ou IgGIV ou a instituição de tratamento com agonista do receptor de TPO (ver adiante) podem constituir uma abordagem razoável para verificar se haverá resolução da PTI. A vacinação contra bactérias encapsuladas (principalmente pneumococos, mas também meningococos e *Haemophilus influenzae*, dependendo da idade do paciente e do potencial de exposição) é recomendada antes da esplenectomia. Baço(s) acessório(s) é(são) uma causa muito rara de recidiva.

Atualmente, dispõe-se de agonistas do receptor de TPO para o tratamento da PTI. Essa abordagem baseia-se no achado de que muitos pacientes com PTI não apresentam níveis elevados de TPO, conforme se acreditava antes. Os níveis de TPO refletem a massa de megacariócitos, que em geral está normal na PTI. Os níveis de TPO não estão aumentados em situações de destruição das plaquetas. Dois fármacos, um administrado por via subcutânea (romiplostim) e o outro por via oral (eltrombopague), mostram-se efetivos para aumentar as contagens de plaquetas em pacientes com PTI e são recomendados para adultos com risco de sangramento, que sofrem recidiva após esplenectomia ou que não responderam a pelo menos outro tratamento, em particular indivíduos que têm alguma contraindicação para a esplenectomia. Todavia, tendo em mente que a PTI irá sofrer resolução espontânea em alguns pacientes adultos, pode-se considerar o tratamento a curto prazo com um agonista da TPO antes da esplenectomia em pacientes que necessitam de tratamento.

Trombocitopenia hereditária A trombocitopenia raramente é hereditária, seja como achado isolado ou como parte de uma síndrome, e pode ser herdada de acordo com um padrão autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X. Atualmente, sabe-se que muitas formas de trombocitopenia autossômica dominante estão associadas a mutações do gene *MYH9* da cadeia pesada da miosina não muscular. Curiosamente, isso inclui a anomalia de May-Hegglin e as síndromes de Sebastian, de Epstein e de Fechtner, todas com manifestações clínicas diferentes. As plaquetas grandes constituem uma característica comum desses distúrbios **(Fig. 140.1*C*)**. Entre os distúrbios autossômicos recessivos está a trombocitopenia amegacariocítica congênita, a trombocitopenia com agenesia do rádio e a síndrome de Bernard-Soulier. Esta última síndrome é primariamente um distúrbio funcional das plaquetas, devido à ausência da Gp Ib-IX-V, o receptor de adesão do FVW. Os distúrbios ligados ao X incluem a síndrome de Wiskott-Aldrich e uma síndrome disematopoiética resultante de uma mutação do GATA-1, um regulador transcricional importante da hematopoiese.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA E SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

As microangiopatias trombocitopênicas trombóticas compreendem um grupo de distúrbios que se caracterizam por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática manifestada por eritrócitos fragmentados **(Fig. 140.1*D*)** e evidências laboratoriais de hemólise e trombose microvascular. Esses distúrbios incluem a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), além das síndromes que complicam o transplante de medula óssea, alguns fármacos e infecções, gravidez e vasculite. Na CID, embora haja trombocitopenia e microangiopatia, a coagulopatia predomina, com consumo dos fatores da coagulação e do fibrinogênio resultando na elevação do tempo de protrombina (TP) e, em muitos casos, também do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). O TP e o TTPa estão caracteristicamente normais na PTT e na SHU.

Púrpura trombocitopênica trombótica No passado, a PTT e a SHU eram consideradas síndromes sobrepostas. Contudo, nos últimos anos, a fisiopatologia das PTTs hereditária e idiopática foram mais bem esclarecidas, e isso as diferenciou claramente da SHU. A PTT foi descrita inicialmente em 1924 por Eli Moschcowitz, que a caracterizou como uma pêntade que consiste em anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiência renal, sinais neurológicos e febre. A síndrome completa é diagnosticada menos comumente hoje, provavelmente porque o diagnóstico é firmado mais precocemente. A introdução do tratamento com plasmaférese melhorou de modo expressivo o prognóstico dos pacientes, e a mortalidade diminuiu de 85 a 100% para 10 a 30%.

A patogênese das PTTs hereditária (síndrome de Upshaw-Schulman) e idiopática está relacionada com a deficiência ou com anticorpos contra a metaloprotease ADAMTS13, que cliva o FVW. Em condições normais, o FVW é secretado na forma de multímeros ultragrandes, que são então clivados pela ADAMTS13. Acredita-se que a persistência de moléculas ultragrandes de FVW possa contribuir para a adesão e a agregação plaquetárias patogênicas **(Fig. 140.4)**. Entretanto, essa anormalidade não é suficiente para provocar PTT, visto que os pacientes com ausência congênita de ADAMTS13 desenvolvem PTT apenas transitoriamente. Os outros fatores desencadeantes ainda não foram definidos. O nível de atividade da ADAMTS13, assim como os títulos dos anticorpos, pode ser detectado hoje por ensaios laboratoriais. Embora ainda seja necessário definir com clareza ensaios com sensibilidade e especificidade suficientes para orientar o manejo clínico, os níveis de atividade de ADAMTS13 de < 10% estão mais claramente associados à PTT idiopática.

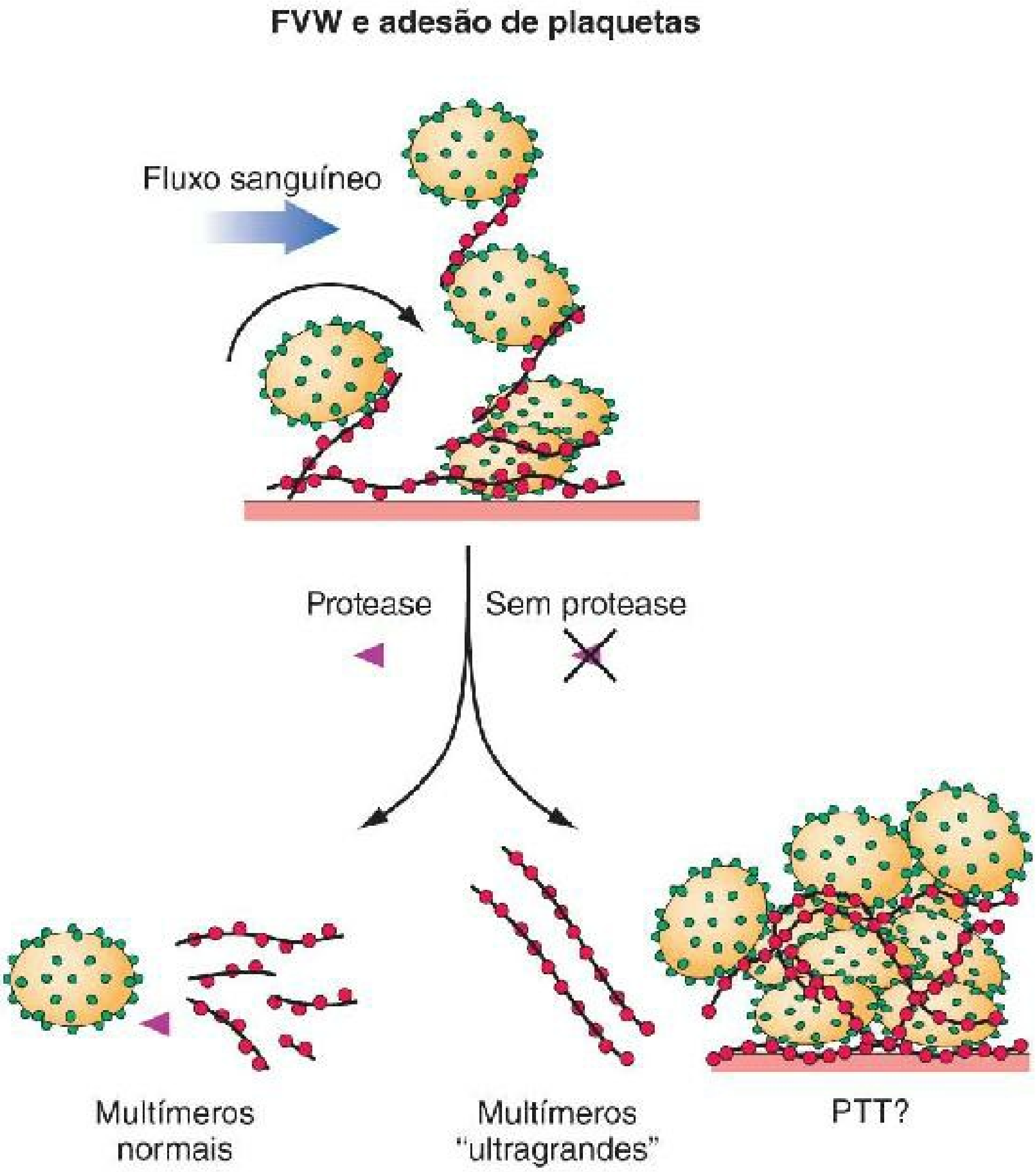
FVW e adesão de plaquetas
Fluxo sanguíneo
Protease
Sem protease
Multímeros normais
Multímeros "ultragrandes"
PTT?

FIGURA 140.4 Patogênese da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Normalmente, os multímeros de peso molecular ultragrande do fator de von Willebrand (FVW) produzidos pelas células endoteliais são processados em multímeros menores por uma metaloproteinase plasmática conhecida como ADAMTS13. Na PTT, a atividade dessa protease está inibida, e os multímeros de FVW com peso molecular ultragrande desencadeiam a agregação das plaquetas e a trombose.

A PTT idiopática parece ser mais comum nas mulheres do que nos homens. Não foi definida qualquer distribuição geográfica ou racial. A PTT é mais comum nos pacientes HIV-positivos e nas gestantes. A PTT durante a gravidez não está claramente relacionada com a ADAMTS13. A anemia hemolítica microangiopática associada a fármacos pode ser secundária à formação de anticorpos (ticlopidina e possivelmente clopidogrel) ou à toxicidade endotelial direta (ciclosporina, mitomicina C, tacrolimo, quinina), embora isso nem sempre fique claro; o medo de suspender o tratamento e também a inexistência de outros fármacos eficazes leva à aplicação ampla da plasmaférese. Contudo, a interrupção ou a redução da dose dos agentes tóxicos ao endotélio em geral diminuem a microangiopatia.

TRATAMENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

A PTT é uma doença devastadora caso não seja diagnosticada e tratada imediatamente. Nos pacientes que se apresentam com trombocitopenia de início recente, com ou sem indícios de insuficiência renal e outros componentes da PTT clássica, os exames laboratoriais devem ser realizados para excluir CID e investigar a existência de anemia hemolítica microangiopática. Entre as anormalidades sugestivas do diagnóstico da PTT estão os níveis altos de lactato-desidrogenase e bilirrubina indireta, concentrações baixas de haptoglobina e contagem alta de reticulócitos com teste de antiglobulina direto negativo. O esfregaço do sangue periférico deve ser examinado quanto à presença de esquistócitos **(Fig. 140.1*D*)**. Em geral, também há policromasia em virtude da quantidade aumentada de hemácias jovens, e os eritrócitos nucleados são encontrados frequentemente, o que parece ser atribuído ao infarto na microcirculação da medula óssea.

A plasmaférese continua sendo o componente principal do tratamento da PTT. A PTT mediada por anticorpo contra ADAMTS13 (PTT idiopática) parece responder de modo mais satisfatório à plasmaférese. Essa modalidade de tratamento é mantida até que a contagem das plaquetas esteja normal e os sinais de hemólise tenham desaparecido há pelo menos dois dias. Embora nunca tenham sido avaliados em estudos clínicos, os glicocorticoides parecem constituir uma abordagem razoável, porém devem ser utilizados apenas como adjuvantes da plasmaférese. Além disso, estudos demonstraram que outros tratamentos imunomoduladores foram eficazes nos casos refratários ou recidivantes de PTT, inclusive rituximabe, vincristina, ciclofosfamida e esplenectomia. Observa-se uma taxa de recidiva significativa; 25 a 45% dos pacientes sofrem recidiva no decorrer de 30 dias após a “remissão” inicial, e 12 a 40% apresentam recidivas tardias. As recidivas são mais frequentes em pacientes com deficiência grave de ADAMTS13 por ocasião da apresentação.

Síndrome hemolítico-urêmica A SHU é um distúrbio que se caracteriza por insuficiência renal aguda, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. Essa síndrome é diagnosticada principalmente nas crianças e, na maioria dos casos, é precedida por um episódio de diarreia, em geral do tipo hemorrágico. A *Escherichia coli* O157:H7 é o sorotipo etiológico associado mais comumente, embora não seja o único. A SHU não associada a diarreia é mais heterogênea em sua apresentação e evolução. Foi definida uma SHU atípica (SHUa), devido a defeitos genéticos que resultam em ativação crônica do complemento, e dispõe-se de métodos de triagem para mutações dos genes reguladores do complemento.

TRATAMENTO SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

O tratamento da SHU consiste basicamente em medidas de suporte. Na SHU associada a diarreia, muitas crianças (cerca de 40%) necessitam pelo menos de algum período de suporte com diálise; todavia, a taxa de mortalidade global é de < 5%. Na SHU não associada a diarreia, a mortalidade é mais alta e alcança cerca de 26%. Estudos demonstraram que a infusão de plasma ou a plasmaférese não alteraram a evolução global da doença. Em geral, os níveis da ADAMTS13 estão normais na SHU, embora estivessem reduzidos em alguns casos publicados. Em pacientes com SHUa, a terapia com eculizumabe aumenta a contagem de plaquetas e preserva a função renal.

TROMBOCITOSE

A trombocitose quase sempre é causada por (1) deficiência de ferro; (2) inflamação, câncer ou infecção (trombocitose reativa), ou (3) processo mieloproliferativo subjacente (trombocitemia essencial ou policitemia vera) **(Cap. 131)** ou, raramente, processo mielodisplásico-5q **(Cap. 130)**. Os pacientes com contagens altas de plaquetas devem ser avaliados quanto à coexistência de inflamação ou neoplasia maligna, e a deficiência de ferro deve ser excluída. A trombocitose que se desenvolve em resposta à inflamação aguda ou crônica não foi associada ao aumento do risco de trombose. Na verdade, pacientes com elevações extremas das contagens de plaquetas (> 1,5 milhão) em geral têm um distúrbio mieloproliferativo que aumenta o risco de sangramento. Isso parece ser devido, pelo menos em parte, à doença de von Willebrand (DVW) adquirida em decorrência da ligação de plaquetas-FVW e sua remoção da circulação.

DISTÚRBIOS QUALITATIVOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Distúrbios hereditários da função plaquetária Os distúrbios hereditários da função plaquetária parecem ser relativamente raros, embora a prevalência das formas brandas

das anormalidades da função plaquetária seja desconhecida, em parte porque os testes disponíveis para esses distúrbios ficam aquém do ideal. Entre os distúrbios qualitativos, destacam-se os distúrbios autossômicos recessivos como a trombastemia de Glanzmann (ausência do receptor de Gp IIb/IIIa das plaquetas) e a síndrome de Bernard-Soulier (ausência do receptor de Gp Ib-IX-V das plaquetas). Esses dois distúrbios são transmitidos como padrão autossômico recessivo e se evidenciam por sintomas de sangramento na infância.

O distúrbio do armazenamento das plaquetas (DAP) é a forma clássica dos distúrbios plaquetários qualitativos autossômicos dominantes. Esse distúrbio resulta de anormalidades na formação dos grânulos plaquetários. É também observado como parte dos distúrbios hereditários da formação dos grânulos, como a síndrome de Hermansky-Pudlak. Os sintomas hemorrágicos do DAP são variáveis, porém frequentemente brandos. Os distúrbios hereditários mais comuns da função plaquetária impedem a secreção normal do conteúdo dos grânulos e são denominados *defeitos de secreção*. Algumas dessas anormalidades foram estudadas até o nível molecular, porém elas provavelmente resultam de várias mutações.

TRATAMENTO DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

O controle dos sintomas hemorrágicos ou a profilaxia do sangramento nos pacientes com disfunção plaquetária grave costumam exigir transfusões de plaquetas. É preciso ter cuidado para reduzir o risco de aloimunização ao limitar a exposição e ao utilizar concentrados de plaquetas HLA-compatíveis e com depleção de leucócitos para transfusão. Os distúrbios plaquetários associados a sintomas hemorrágicos mais brandos em geral melhoram com desmopressina-1-desamino-8-D-arginina-vasopressina (DDAVP). A DDAVP aumenta os níveis plasmáticos do FVW e do fator VIII; além disso, pode exercer um efeito direto sobre a função plaquetária. Principalmente para os sintomas de hemorragia das mucosas, o tratamento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico ou ácido tranexâmico) é administrado isoladamente ou em combinação com DDAVP ou infusão de plaquetas.

Distúrbios adquiridos da função plaquetária A disfunção plaquetária adquirida é comum e, em geral, é causada por fármacos, seja como efeito desejável (p. ex., tratamento antiplaquetário) ou indesejável (p. ex., doses altas de penicilina). A disfunção plaquetária adquirida também ocorre na anemia. Esse tipo de disfunção é provavelmente multifatorial, embora o efeito resultante seja deficiência de adesão e ativação. A anormalidade plaquetária melhora bastante com a diálise, mas também pode melhorar com a elevação do hematócrito para 27 a 32%, com a administração de DDAVP (0,3 μg/kg) ou a utilização de estrogênios conjugados. A disfunção plaquetária também ocorre com o *bypass* cardiopulmonar em razão do efeito do circuito artificial sobre as plaquetas, e os sintomas hemorrágicos respondem à transfusão de plaquetas. A disfunção plaquetária associada aos distúrbios hematológicos subjacentes pode ser causada pela interferência inespecífica das paraproteínas circulantes, ou por anormalidades plaquetárias intrínsecas nas síndromes mieloproliferativas e mielodisplásicas.

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

A DVW é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum. As estimativas com base em dados laboratoriais sugerem uma prevalência de cerca de 1%, mas os dados relativos aos pacientes sintomáticos sugerem que ela fique mais próxima de 0,1% da população. O FVW desempenha duas funções: (1) atua como principal molécula de adesão, que fixa a plaqueta ao subendotélio exposto, e (2) funciona como proteína de ligação do fator VIII (FVIII), resultando no prolongamento significativo da meia-vida desse fator na circulação. A função de adesão plaquetária do FVW é extremamente dependente da presença dos multímeros grandes desse fator, enquanto o mesmo não ocorre com a ligação do FVIII. A maioria dos sintomas da DVW é "semelhante aos distúrbios das plaquetas", exceto nos casos mais graves, em que o nível do FVIII é suficientemente baixo para produzir sintomas semelhantes aos que caracterizam a deficiência do FVIII (hemofilia A).

A DVW tem sido classificada em três tipos principais, com quatro subtipos no tipo 2 **(Quadro 140.2; Fig. 140.5)**. Sem dúvida alguma, a forma mais comum da DVW é a doença tipo 1, com redução concomitante da proteína do FVW, da função do FVW e dos níveis do FVIII; este tipo é responsável por no mínimo 80% dos casos da doença. Os pacientes apresentam principalmente sintomas de sangramento das mucosas, embora também possam ocorrer hemorragias pós-operatórias. Os sintomas hemorrágicos são muito raros na lactância e, em geral, começam a ocorrer no final da infância com formação excessiva de equimoses e epistaxe. Como esses sintomas são comuns na infância, o médico deve atentar principalmente para as equimoses que se formam em locais difíceis de traumatizar e/ou para epistaxe prolongada com necessidade de tratamento clínico. Menorragia é uma queixa comum na DVW. Sangramento menstrual com anemia secundária deve justificar uma investigação para DVW e, se for negativa, também para distúrbios da função plaquetária. Em muitos casos, a forma branda da DVW tipo 1 evidencia-se inicialmente durante extrações dentárias (principalmente extrações dos dentes sisos) ou tonsilectomia.

QUADRO 140.2 **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND (DVW)**

Tipo	TTPa	Antígeno do FVW	Atividade do FVW	Atividade do FVIII	Multímero
1	Nl ou ↑	↓	↓	↓	Distribuição normal, quantidade reduzida
2A	Nl ou ↑	↓	↓ ↓	↓	Perda dos multímeros de PM intermediário e alto
2B[a]	Nl ou ↑	↓	↓ ↓	↓	Perda de multímeros de alto PM
2M	Nl ou ↑	↓	↓ ↓	↓	Distribuição normal, quantidade reduzida
2N	↑↑	Nl ou ↓[b]	Nl ou ↓[b]	↓↓	Distribuição normal
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Ausente

[a] Em geral, a contagem de plaquetas também está reduzida.

[b] No tipo 2N, no estado homozigoto, o nível do FVIII está muito baixo; no estado heterozigoto, é apenas observado em conjunto com a DVW tipo 1.

Abreviações: TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; F, fator; PM, peso molecular; Nl, normal; FVW, fator de von Willebrand.

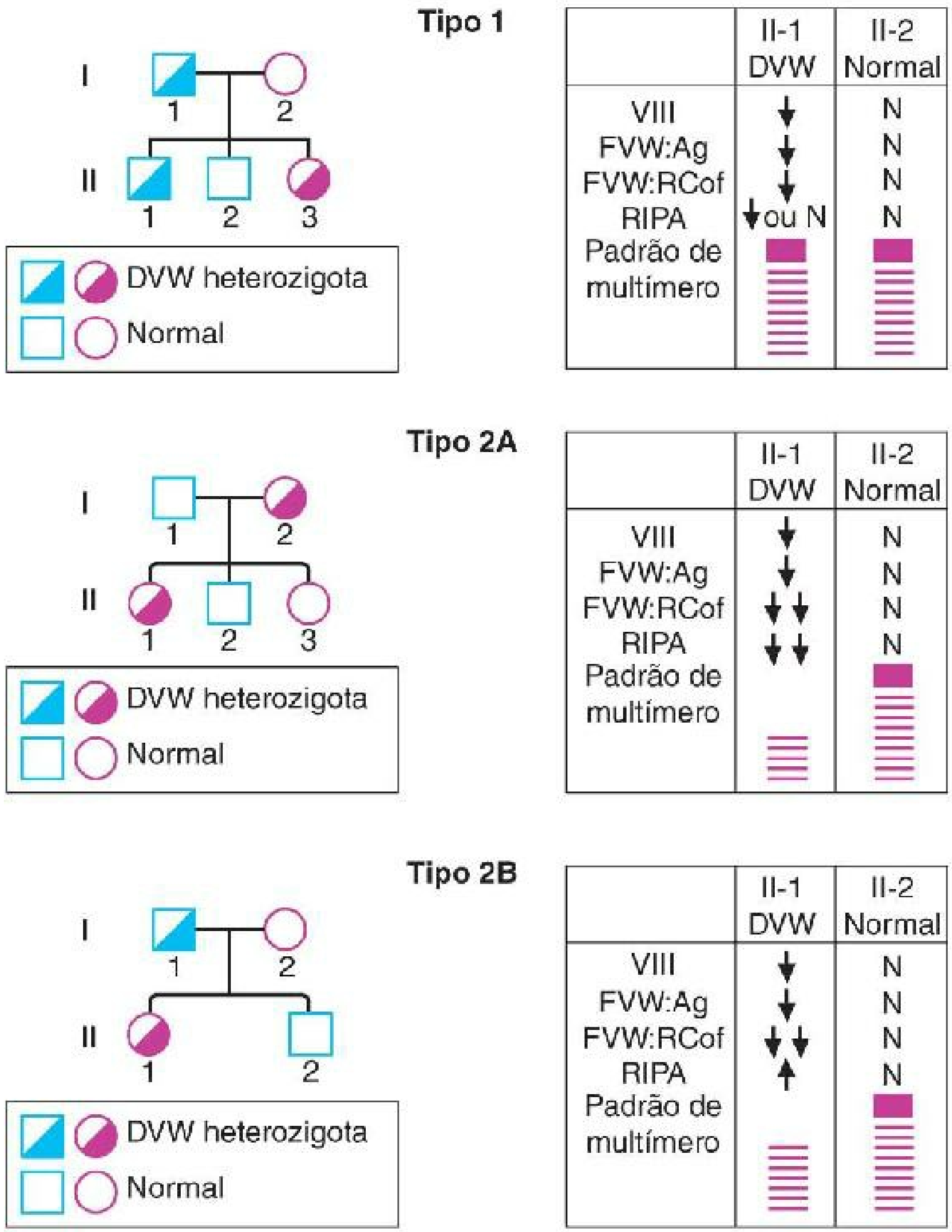
Tipo 1
I
1
2
II
1
2
3
DVW heterozigota
Normal
II-1 DVW
II-2 Normal
VIII
FVW:Ag
FVW:RCof
RIPA
Padrão de multímero
↓
↓
↓
↓ ou N
N
N
N
N
Tipo 2A
I
1
2
II
1
2
3
DVW heterozigota
Normal
II-1 DVW
II-2 Normal
VIII
FVW:Ag
FVW:RCof
RIPA
Padrão de multímero
↓
↓
↓↓
↓↓
N
N
N
N
Tipo 2B
I
1
2
II
1
2
DVW heterozigota
Normal
II-1 DVW
II-2 Normal
VIII
FVW:Ag
FVW:RCof
RIPA
Padrão de multímero
↓
↓
↓↓
↑
N
N
N
N

FIGURA 140.5 Padrão de herança e achados laboratoriais na doença de von Willebrand (DVW). Os ensaios para a função plaquetária incluem um ensaio de coagulação do fator VIII ligado e transportado pelo fator de von Willebrand (FVW), abreviado por VIII; imunoensaio da proteína FVW total (FVW:Ag); bioensaio da capacidade do plasma do paciente de apresentar aglutinação das plaquetas normais induzida pela ristocetina (FVW:RcoF), e agregação das plaquetas do paciente induzida pela ristocetina, abreviada por RIPA, de *ristocetin-induced aggregation of patient platelets*. O padrão de multímeros ilustra as bandas de proteína presentes na

eletroforese do plasma em gel de poliacrilamida. As colunas II-1 e II-2 referem-se aos fenótipos da progênie de segunda geração.

Nem todos os pacientes com níveis baixos do FVW têm sintomas hemorrágicos. A ocorrência de sangramento nesses pacientes depende do equilíbrio hemostático geral que eles herdaram e também das influências ambientais e do tipo de desafios à hemostasia que eles enfrentam. Embora o padrão hereditário da DVW seja autossômico, muitos fatores modulam tanto os níveis de FVW quanto os sintomas hemorrágicos. Nem todos esses fatores estão definidos, mas incluem tipo sanguíneo, níveis dos hormônios tireoidianos, raça, estresse, exercício e influências hormonais (exógenas e endógenas). Os pacientes com tipo sanguíneo O apresentam níveis de proteína do FVW de aproximadamente metade daqueles observados em pacientes com tipo AB; com efeito, a faixa normal para pacientes com tipo O superpõe-se àquela considerada diagnóstica da DVW. As reduções brandas do nível do FVW talvez devam ser consideradas mais como um fator de risco para sangramento do que como doença propriamente dita.

Os pacientes com DVW tipo 2 têm anormalidades funcionais; desse modo, a determinação do antígeno do FVW mostra níveis significativamente maiores do que o teste funcional. Nos tipos 2A, 2B e 2M de DVW, ocorre diminuição da atividade de ligação do FVW às plaquetas e/ou ao colágeno. Na DVW tipo 2A, o distúrbio funcional é devido à suscetibilidade aumentada à clivagem pela ADAMTS13, resultando no desaparecimento dos multímeros de pesos moleculares intermediários e altos, ou na secreção reduzida desses multímeros pelas células. A DVW tipo 2B é causada por mutações de ganho funcional, que resultam na ligação espontânea exagerada do FVW às plaquetas na circulação, com eliminação subsequente desse complexo pelo sistema reticuloendotelial. O FVW resultante no plasma dos pacientes não contém os multímeros com pesos moleculares mais altos, e, em geral, a contagem das plaquetas está moderadamente reduzida. O tipo 2M ocorre em consequência de um grupo de mutações que provocam disfunção, mas que não afetam a estrutura dos multímeros.

A DVW tipo 2N é causada por mutações do FVW que impedem a ligação do FVIII. Como o FVIII é estabilizado pela ligação ao FVW, o FVIII dos pacientes com DVW tipo 2N tem meia-vida muito curta, e seu nível está acentuadamente reduzido. Em alguns casos, esse distúrbio é descrito como *hemofilia autossômica*. A DVW tipo 3 ou DVW grave descreve pacientes que praticamente não apresentam qualquer proteína do FVW e têm níveis de FVIII < 10%. Os pacientes apresentam sangramento das mucosas e articulações, sangramento relacionado com cirurgia e outros sintomas hemorrágicos. Alguns pacientes com DVW tipo 3, principalmente os que possuem deleções grandes do gene do FVW, têm risco aumentado de desenvolver anticorpos ao FVW infundido.

A DVW adquirida é um distúrbio raro encontrado mais comumente nos pacientes com distúrbios linfoproliferativos subjacentes, inclusive gamopatias monoclonais de significado indeterminado (MGUS, de *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Essa doença é encontrada mais comumente nos pacientes com MGUS e deve ser considerada nos pacientes com início recente de sintomas de sangramento grave das mucosas, principalmente se forem idosos. São encontradas evidências laboratoriais de DVW adquirida em alguns pacientes com doença da valva da aorta. A síndrome de Heyde (estenose aórtica com sangramento gastrintestinal) é atribuída à presença de angiodisplasia do trato gastrintestinal dos pacientes com estenose aórtica. Contudo, o estresse de cisalhamento gerado pelo sangue que passa pela valva da aorta estenótica parece produzir uma alteração do FVW, tornando-o suscetível às proteases séricas. Por essa razão, os multímeros maiores são perdidos, e isso resulta na DVW tipo 2 adquirida, que regride quando a valva da aorta é substituída.

TRATAMENTO DOENÇA DE VON WILLEBRAND

A base do tratamento da DVW tipo 1 consiste em DDAVP (desmopressina), que resulta em liberação do FVW e do FVIII das reservas endoteliais. A DDAVP pode ser administrada por via intravenosa ou por *spray* nasal em alta concentração (1,5 mg/mL). A atividade máxima quando administrada por via intravenosa é observada em cerca de 30 minutos, enquanto é de 2 horas com administração intranasal. A dose habitual é de 0,3 μg/kg por via intravenosa ou dois jatos (um em cada narina) para pacientes com > 50 kg (um jato para aqueles com < 50 kg). É recomendável que os pacientes com DVW sejam testados com DDAVP para avaliar sua resposta antes de utilizar o fármaco. Nos pacientes que respondem satisfatoriamente (aumentos de 2 a 4 vezes nos níveis do FVW), o fármaco pode ser utilizado antes de procedimentos com risco leve a moderado de sangramento. Dependendo do procedimento, podem ser necessárias doses adicionais, que em geral são administradas a cada 12 a 24 horas. A administração menos frequente pode causar taquifilaxia, que ocorre quando a síntese não consegue compensar as reservas liberadas. O efeito colateral principal da DDAVP é hiponatremia causada pela redução da depuração de água livre. Isso é mais comum nos pacientes muito jovens e muito idosos, mas a restrição de líquidos deve ser recomendada a todos os pacientes nas 24 horas que se seguem à administração de cada dose.

Alguns pacientes com DVW dos tipos 2A e 2M respondem à DDAVP, de forma que ela pode ser utilizada antes de procedimentos pequenos. Para os outros subtipos, para a doença do tipo 3 e para procedimentos maiores que exigem períodos mais longos de hemostasia, a reposição do FVW pode ser utilizada. Os concentrados de fatores contendo FVW inativados para vírus são mais seguros do que o crioprecipitado como produto de reposição.

O tratamento antifibrinolítico com ácido ε-aminocaproico ou ácido tranexâmico é importante, seja isoladamente ou em combinação com outros tratamentos, principalmente para a profilaxia ou o tratamento do sangramento das mucosas. Esses fármacos são particularmente úteis na profilaxia dos procedimentos dentários, reservando-se a DDAVP para extrações dentárias e tonsilectomia, menorragia ou procedimentos prostáticos. Esses fármacos estão contraindicados para pacientes com sangramento das vias urinárias superiores, tendo em vista o risco de obstrução ureteral.

DISTÚRBIOS DA PAREDE VASCULAR

A parede vascular é um componente integrante da hemostasia, e a separação de uma fase "fluida" é artificial, principalmente nos distúrbios como a PTT ou a TIH, que claramente afetam também o endotélio. A inflamação limitada à parede vascular (p. ex., vasculite) ou os distúrbios hereditários do tecido conectivo são anormalidades intrínsecas da parede vascular.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS As doenças febris agudas podem causar lesão vascular. Isso pode ser atribuído aos imunocomplexos contendo antígenos virais ou os próprios vírus. Alguns patógenos, como as riquétsias que causam a febre maculosa das Montanhas Rochosas, replicam-se nas células endoteliais e provocam sua destruição. A púrpura vascular pode ocorrer nos pacientes com gamopatias policlonais, mas é mais comum nas gamopatias monoclonais como a macroglobulinemia de Waldenström, o mieloma múltiplo e a crioglobulinemia. Os pacientes com crioglobulinemia mista desenvolvem uma erupção maculopapulosa mais extensa associada à lesão das paredes vasculares pelos imunocomplexos.

Os pacientes com escorbuto (deficiência de vitamina C) apresentam episódios dolorosos de sangramento cutâneo perifolicular, além de sintomas hemorrágicos mais sistêmicos. A vitamina C é necessária à síntese da hidroxiprolina, que é um componente essencial do colágeno. Os pacientes com síndrome de Cushing ou em tratamento prolongado com glicocorticoides desenvolvem sangramentos cutâneos e são mais suscetíveis às equimoses secundárias à atrofia do tecido conectivo de sustentação. Um fenômeno semelhante ocorre com o envelhecimento quando, depois de traumatismos leves, o sangue espalha-se superficialmente sob a epiderme. Essa condição é conhecida como *púrpura senil.* É mais comum na pele previamente lesionada por exposição ao sol.

A púrpura de Henoch-Schönlein, ou anafilactoide, é um tipo específico e autolimitado de vasculite que ocorre nas crianças e nos adultos jovens. Os pacientes têm uma reação inflamatória aguda com deposição de IgA e componentes do complemento nos capilares, nos tecidos mesangiais e nas arteríolas de pequeno calibre, resultando em aumento da permeabilidade vascular e hemorragias localizadas. Em geral, essa síndrome é precedida de uma infecção das vias respiratórias superiores, geralmente faringite estreptocócica, ou é desencadeada por alergias aos fármacos ou aos alimentos. Os pacientes apresentam erupção purpúrica nas superfícies extensoras dos braços e das pernas, em geral acompanhadas de poliartralgias ou artrite, dor abdominal e hematúria causada pela glomerulonefrite focal. Todos os testes da coagulação são normais, mas pode haver disfunção renal. Os glicocorticoides podem proporcionar alívio sintomático, mas não alteram a evolução da doença.

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA PAREDE VASCULAR Os pacientes com distúrbios hereditários da matriz do tecido conectivo, inclusive síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos e pseudoxantoma elástico, com frequência referem equimoses ao mais leve traumatismo. As anormalidades vasculares hereditárias podem aumentar o risco de sangramento. Isso é marcante na telangiectasia hemorrágica hereditária (THH, ou doença de Osler-Weber-Rendu), distúrbio no qual os capilares telangiectásicos anormais originam episódios frequentes de sangramento, principalmente nasal e gastrintestinal. A malformação arteriovenosa (MAV) no pulmão, no cérebro e no fígado também pode ocorrer na THH. Em geral, a telangiectasia pode ser detectada nas mucosas oral e nasal. Os sinais e sintomas desenvolvem-se com o decorrer do tempo. A epistaxe começa, em média, aos 12 anos e acomete > 95% dos indivíduos afetados na meia-idade. Os dois genes envolvidos na patogênese da doença são o *eng* (endoglina) do cromossomo 9q33-34 (também conhecida como THH tipo 1), que está associado às MAVs pulmonares em 40% dos casos, e o *alk1* (quinase 1 semelhante ao receptor de ativina) do cromossomo 12q13, que está associado a um risco muito menor de MAVs pulmonares.

AGRADECIMENTOS

O Dr. Robert Handin contribuiu para a elaboração deste capítulo na 16ª edição do Harrison e parte do material daquele capítulo foi incluída nesta edição.

141

Distúrbios da coagulação

Valder R. Arruda, Katherine A. High

As deficiências dos fatores da coagulação são conhecidas há séculos. Os pacientes com deficiências genéticas dos fatores da coagulação plasmáticos apresentam episódios hemorrágicos recidivantes e duradouros nas articulações, nos músculos e nos espaços fechados, que ocorrem espontaneamente ou depois de traumatismos. As deficiências hereditárias mais comuns dos fatores da coagulação são as hemofilias, que são doenças ligadas ao X causadas pela deficiência do fator (F) VIII (hemofilia A) ou do FIX (hemofilia B). Os distúrbios hemorrágicos congênitos raros, devido à deficiência de outros fatores, incluindo FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI e FXIII e fibrinogênio, são comumente herdados como caráter autossômico recessivo **(Quadro 141.1)**. Os avanços na caracterização das bases moleculares das deficiências dos fatores da coagulação contribuíram para o entendimento mais claro dos fenótipos das doenças e podem, por fim, possibilitar intervenções terapêuticas mais específicas, por meio do desenvolvimento de moléculas pequenas, proteínas recombinantes ou terapias celulares ou gênicas.

QUADRO 141.1 **CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E LABORATORIAIS DOS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS COAGULAÇÃO**

Deficiência de fatores da coagulação	Herança	Prevalência na população geral	Anormalidade laboratorial[a]			Níveis hemostáticos mínimos	Tratamento	Me pla
			TTPa	TP	TT			
Fibrinogênio	AR	1 em 1.000.000	+	+	+	100 mg/dL	Crioprecipitado	2-4
Protrombina	AR	1 em 2.000.000	+	+	−	20-30%	PFC/CCP	3-4
Fator V	AR	1 em 1.000.000	+/–	+/–	−	15-20%	PFC	36
Fator VII	AR	1 em 500.000	−	+	−	15-20%	PFC/CCP	4-6
Fator VIII	Ligada ao X	1 em 5.000	+	−	−	30%	Concentrado de FVIII	8-1
Fator IX	Ligada ao X	1 em 30.000	+	−	−	30%	Concentrado de FIX	18-
Fator X	AR	1 em	+/–	+/–	−	15-20%	PFC/CCP	40-

		1.000.000						
Fator XI	AR	1 em 1.000.000	+	−	−	15-20%	PFC	40-
Fator XII	AR	ND	+	−	−	[b]	[b]	60
HK	AR	ND	+	−	−	[b]	[b]	150
Pré-calicreína	AR	ND	+	−	−	[b]	[b]	35
Fator XIII	AR	1 em 2.000.000	−	−	+/–	2-5%	Crioprecipitado/concentrados de FXIII	11-

[a] Valores dentro da faixa normal (−) ou prolongados (+).
[b] Sem risco de sangramento; não há indicação para tratamento.
Abreviações: TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; AR, autossômica recessiva; PFC, plasma fresco congelado; HK, cininogênio de alto pes molecular, de *high-molecular-weight kininogen*; ND, não determinado; CCP, concentrado de complexo protrombínico; TP, tempo de protrombina; tempo de trombina.

Os exames comumente usados para a hemostasia possibilitam uma triagem inicial da atividade dos fatores da coagulação **(Fig. 141.1)**, e o fenótipo da doença com frequência se correlaciona com o nível de atividade de coagulação. Uma anormalidade isolada do tempo de protrombina (TP) sugere deficiência do FVII, enquanto o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) indica mais comumente hemofilia ou deficiência do FXI **(Fig. 141.1)**. Os prolongamentos do TP e do TTPa sugerem deficiência de FV, FX, FII ou anormalidades do fibrinogênio. A reposição do fator deficiente no plasma do paciente em doses variáveis irá corrigir as anormalidades dos tempos de coagulação; o resultado é expresso como porcentagem da atividade detectada nos indivíduos normais.

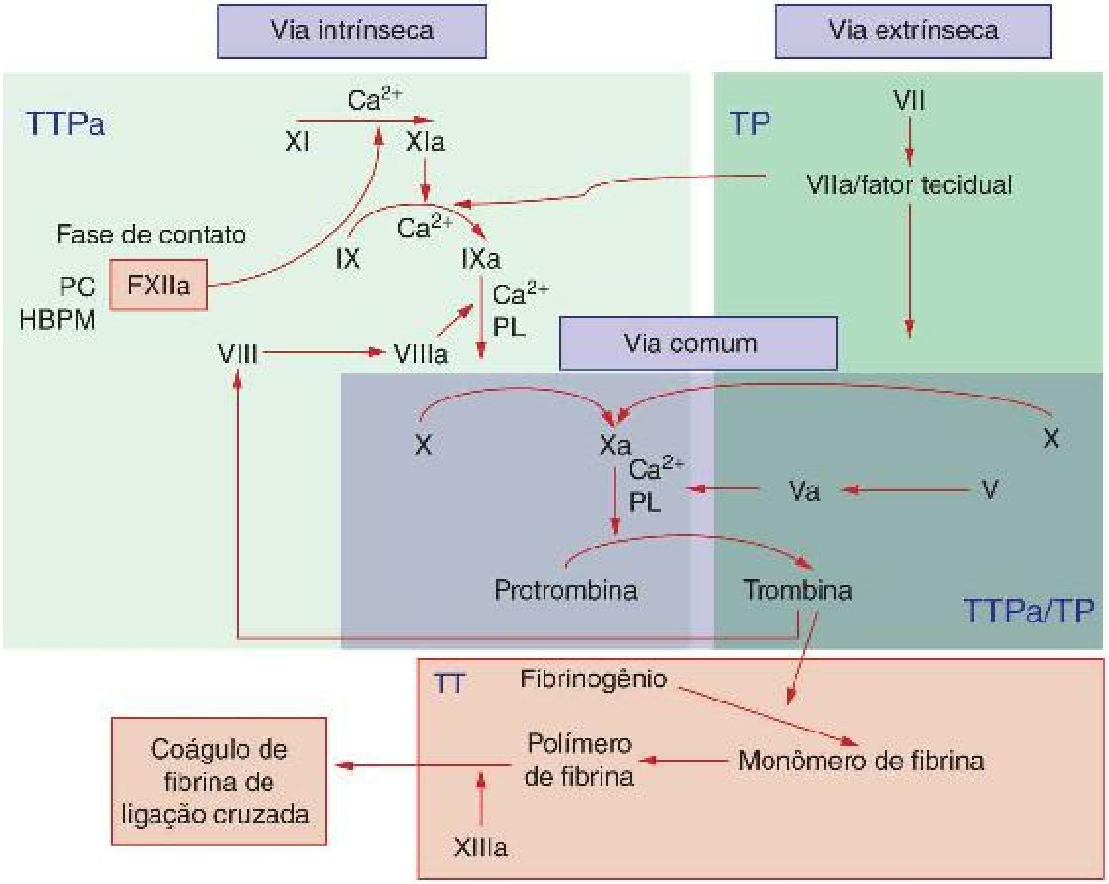
Via intrínseca
Via extrínseca
TTPa
Ca2+
XI
XIa
TP
VII
VIIa/fator tecidual
Fase de contato
Ca2+
IX
IXa
PC
FXIIa
HBPM
Ca2+
PL
VIII
VIIIa
Via comum
X
Xa
X
Ca2+
PL
Va
V
Protrombina
Trombina
TTPa/TP
TT
Fibrinogênio
Coágulo de fibrina de ligação cruzada
Polímero de fibrina
Monômero de fibrina
XIIIa

FIGURA 141.1 Cascata da coagulação e avaliação laboratorial da deficiência de fatores da coagulação por tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP), tempo de trombina (TT) e fosfolipídeo (PL).

As deficiências adquiridas dos fatores da coagulação plasmáticos são mais frequentes do que os distúrbios congênitos; os distúrbios mais comuns consistem em diátese hemorrágica da doença hepática, coagulação intravascular disseminada (CID) e deficiência de vitamina K. Nesses distúrbios, a coagulação sanguínea é prejudicada pela deficiência de mais de um fator da coagulação, e os episódios hemorrágicos resultam de anormalidades da hemostasia tanto primária (coagulação) quanto secundária (p. ex., interações entre plaquetas e parede vascular).

A produção de anticorpos contra as proteínas plasmáticas da coagulação, clinicamente conhecidos como *inibidores,* é uma doença relativamente rara, que com frequência acomete pacientes com hemofilia A ou B e deficiência de FXI, tratados com doses repetidas da proteína deficiente para controlar episódios hemorrágicos. Os inibidores também ocorrem em pacientes sem deficiência genética de fatores da coagulação (p. ex., no puerpério, como manifestação de uma doença autoimune ou neoplásica subjacente, ou de forma idiopática). Casos raros de inibidores da trombina ou do FV foram descritos em pacientes tratados com preparações tópicas de trombina bovina utilizada como agente hemostático tópico em cirurgias complexas. A detecção dos inibidores baseia-se nos mesmos testes utilizados para diagnosticar as deficiências hereditárias dos fatores da coagulação plasmática. Entretanto, a adição da proteína deficiente ao plasma de um indivíduo com inibidor não corrige as anormalidades do TTPa e/ou do TP (conhecidos como testes da mistura). Essa é a principal diferença entre as deficiências e os inibidores. Outros testes são necessários para avaliar a especificidade do inibidor e seu título.

Em geral, o tratamento desses distúrbios hemorrágicos consiste na reposição da proteína deficiente utilizando hemocomponentes plasmáticos purificados ou recombinantes, ou plasma fresco congelado (PFC). Por essa razão, é fundamental chegar ao diagnóstico correto para otimizar a assistência prestada ao paciente sem exposição desnecessária a um tratamento subótimo e aos riscos das doenças transmitidas pelo sangue.

HEMOFILIA

PATOGÊNESE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hemofilia é uma doença hemorrágica recessiva ligada ao X, causada por mutações do gene *F8* (hemofilia A ou clássica) ou do gene *F9* (hemofilia B). Em todo o mundo, essa doença acomete 1 em cada 10.000 homens de todos os grupos étnicos, e a hemofilia A representa 80% de todos os casos. Os homens apresentam manifestações clínicas da doença, enquanto as mulheres são portadoras de um gene mutante e em geral são assintomáticas. Em cerca de 30% dos casos, não há história familiar da doença. Nesses casos, 80% das mães são portadoras do alelo mutante adquirido *de novo*. Foram identificadas mais de 500 mutações diferentes nos genes *F8* ou *F9* dos pacientes com hemofilia A ou B, respectivamente. Uma das mutações mais comuns na hemofilia A resulta de uma inversão de sequência do íntron 22, que está presente em 40% dos casos de hemofilia A grave. Hoje, os avanços do diagnóstico molecular permitem a identificação exata das mutações, possibilitando o diagnóstico preciso das mulheres portadoras do gene da hemofilia nas famílias afetadas.

Clinicamente, as hemofilias A e B são indistinguíveis. O fenótipo da doença correlaciona-se com a atividade residual do FVIII ou do FIX, que pode ser classificada em grave (< 1%), moderada (1-5%) ou branda (6-30%). Nas formas moderada e grave, a doença caracteriza-se por sangramento nas articulações (hemartrose), nos tecidos moles e nos músculos depois de traumatismos mínimos ou até mesmo espontaneamente. Os pacientes com doença leve apresentam sangramentos infrequentes, que em geral são secundários a traumatismos. Nos indivíduos com atividade residual de FVIII ou FIX > 25% do normal, a doença é detectada apenas quando há sangramento depois de traumatismos graves ou por meio dos exames laboratoriais pré-operatórios de rotina. Nos casos típicos, os testes gerais da coagulação mostram apenas prolongamento isolado do TTPa. Os pacientes com hemofilia têm tempos de sangramento e contagens de plaquetas normais. O diagnóstico é firmado depois da determinação específica da atividade coagulante do FVIII ou do FIX.

Nos primeiros meses de vida, o sangramento pode ocorrer depois de circuncisão ou raramente na forma de hemorragias intracranianas. A doença fica mais evidente quando as crianças começam a engatinhar ou andar. Nas formas graves, as manifestações hemorrágicas mais comuns consistem em hemartroses recidivantes, que podem acometer qualquer articulação, mas são mais comuns nos joelhos, nos cotovelos, nos tornozelos, nos ombros e nos quadris. As hemartroses agudas são dolorosas, e os sinais clínicos consistem em edema e eritema localizados. Para evitar a dor, o paciente pode adotar uma posição fixa, que por fim provoca contraturas musculares. As crianças que não conseguem se comunicar verbalmente apresentam irritabilidade e limitação da mobilidade da articulação afetada. As hemartroses crônicas são debilitantes e provocam espessamento sinovial e sinovite em resposta ao sangue intra-articular. Depois da lesão da articulação, os episódios hemorrágicos repetidos resultam na condição conhecida clinicamente como “articulação-alvo”, que, em seguida, desencadeia um círculo vicioso de sangramento com deformidade articular progressiva; nos casos muito graves, a única opção de tratamento é cirúrgica. Os hematomas musculares dos segmentos distais dos membros podem causar compressão extrínseca das artérias, das veias ou dos nervos, podendo evoluir para uma síndrome compartimental.

O sangramento nos espaços orofaríngeos, no sistema nervoso central (SNC) ou no retroperitônio é potencialmente fatal e exige tratamento imediato. As hemorragias retroperitoneais podem acumular grandes quantidades de sangue, que formam massas com calcificação e reação tecidual inflamatória (síndrome do pseudotumor) e também resultam em lesão do nervo femoral. Os pseudotumores também podem se desenvolver nos ossos, em especial nos ossos longos dos membros inferiores. Hematúria é comum nos pacientes hemofílicos, mesmo que não haja uma lesão geniturinária. Em geral, essa queixa é autolimitada e nem sempre requer tratamento específico.

TRATAMENTO HEMOFILIA

Sem tratamento, a hemofilia grave tem uma expectativa de vida reduzida. Os avanços na indústria de fracionamento do sangue durante a II Guerra Mundial levaram ao reconhecimento de que o plasma poderia ser utilizado para tratar a hemofilia, porém os volumes necessários para conseguir elevações ainda que modestas dos fatores circulantes limitam a utilidade das transfusões de plasma como abordagem terapêutica para a doença. Na década de 1960, a descoberta de que a fração de crioprecipitado do plasma continha grandes quantidades de FVIII e a purificação final do FVIII e do FIX a partir do plasma resultaram na introdução da terapia transfusional domiciliar com concentrado de fator na década seguinte. A disponibilidade de concentrados de fator possibilitou um aumento expressivo da expectativa de vida e da qualidade de vida dos pacientes com hemofilia grave. Entretanto, a contaminação dos suprimentos de sangue pelos vírus da hepatite e, depois, pelo HIV resultou na transmissão generalizada dessas infecções hematogênicas entre a população de hemofílicos; hoje, as complicações associadas às infecções pelo HIV e pelo vírus da hepatite C são as causas principais dos óbitos entre adultos norte-americanos com hemofilia grave. Em meados da década de 1980, a introdução das etapas de inativação viral na preparação dos hemocomponentes reduziu os riscos de infecção por HIV e hepatite; esses riscos foram reduzidos ainda mais com a produção bem-sucedida das proteínas FVIII e FIX recombinantes, que foram registradas na década de 1990. É raro que pacientes hemofílicos nascidos depois de 1985 tenham adquirido hepatite ou HIV, e, para esses indivíduos, a expectativa de vida é de cerca de 65 anos. Com efeito, desde 1998, não foram relatadas quaisquer evidências de novas infecções por vírus da hepatite ou pelo HIV em pacientes que receberam hemoderivados. A terapia de reposição dos fatores deficientes na hemofilia pode ser administrada em resposta a um episódio hemorrágico, ou como medida profilática. A profilaxia primária é definida como uma estratégia para manter o fator da coagulação deficiente em níveis de cerca de 1% ou mais, de forma regular, com o objetivo de evitar sangramentos, em especial o início das hemartroses. Os meninos hemofílicos tratados com infusões regulares de FVIII (3 dias/semana) ou FIX (2 dias/semana) podem chegar à puberdade sem anormalidades articulares detectáveis. A profilaxia tornou-se gradualmente mais comum para pacientes jovens. Os Centers for Disease Control and Prevention relataram que 51% das crianças com hemofilia grave com menos de seis anos recebem profilaxia, o que representa um aumento considerável em relação aos 33% em 1995. Apesar de ser altamente recomendada, seu custo elevado, as dificuldades de acesso a veias periféricas em pacientes de pouca idade e os riscos infecciosos e trombóticos potenciais do uso prolongado de cateteres em veias centrais constituem fatores limitadores importantes para muitos pacientes. Dados emergentes mostram que a profilaxia também está crescendo entre adultos com hemofilia grave.

As considerações gerais relativas ao tratamento dos sangramentos que ocorrem na hemofilia incluem as seguintes: (1) O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, visto que os sintomas com frequência precedem evidências objetivas de tratamento; devido à eficácia superior da intervenção terapêutica precoce, os sintomas clássicos de sangramento intra-articular em um paciente confiável, as cefaleias e os acidentes automobilísticos ou outros traumatismos exigem uma reposição imediata e maior investigação laboratorial. (2) Deve-se evitar o uso de fármacos que dificultam a função plaquetária, como o ácido acetilsalicílico ou fármacos contendo ácido acetilsalicílico; para controlar a dor, prefere-se o uso de fármacos como o ibuprofeno ou o propoxifeno. O FVIII e o FIX são dosados em unidades. Uma unidade é definida como a quantidade de FVIII (100 ng/mL) ou de FIX (5 µg/mL) presente em 1 mL de plasma. Uma unidade de FVIII por quilograma de peso corporal aumenta o nível plasmático do fator em 2%. Para um paciente de 70 kg com hemofilia grave (< 1%), é possível calcular a dose necessária para aumentar os níveis do Fator VIII em 100% utilizando a fórmula simples reproduzida a seguir. Desse modo, 3.500 unidades do FVIII aumentam o nível circulante a 100%.

$$\text{Dose de FVIII (UI)} = \text{nível-alvo de FVIII} - \text{nível basal de FVIII}$$
$$\times \text{ peso corporal (kg)} \times 0{,}5 \text{ unidade/kg}$$

As doses para reposição do FIX diferem daquelas do FVIII, visto que a recuperação do FIX após infusão em geral é de apenas 50% do valor previsto. Por conseguinte, a fórmula para reposição do FIX é a seguinte:

$$\text{Dose de FIX (UI)} = \text{nível-alvo de FIX} - \text{nível basal de FIX}$$
$$\times \text{ peso corporal (kg)} \times 1 \text{ unidade/kg}$$

A meia-vida de 8 a 12 horas do FVIII requer duas injeções diárias para manter o nível terapêutico, enquanto a meia-vida do FIX é mais longa, de cerca de 24 horas, razão pela qual basta uma injeção diária. Em situações específicas, como após uma cirurgia, pode ser recomendável uma infusão contínua do fator, devido à sua segurança para alcançar níveis estáveis do fator a um custo total menor.

O crioprecipitado contém grandes quantidades do FVIII (cada bolsa contém cerca de 80 UI desse fator) e costumava ser utilizado no tratamento da hemofilia A alguns anos atrás; esse produto ainda é utilizado em alguns países em desenvolvimento, mas, em vista do risco de transmissão hematogênica das infecções, esse hemoderivado deve ser evitado nos pacientes hemofílicos quando o concentrado de fator estiver disponível.

Os sangramentos leves como hemartroses sem complicações ou hematomas superficiais devem ser tratados inicialmente com níveis de fatores de 30 a 50%. Doses adicionais para manter os níveis entre 15 e 25% durante 2 a 3 dias estão indicadas para hemartroses graves, principalmente quando esses episódios afetarem a “articulação-alvo”. Os hematomas volumosos ou os sangramentos musculares exigem níveis de fator de 50% ou mais, caso os sintomas clínicos não melhorem, e a reposição do fator pode ser necessária por 1 semana ou mais. O controle dos sangramentos graves, inclusive os que envolvem os espaços orofaríngeos, o SNC e o retroperitônio, requer níveis estáveis de 50 a 100% durante 7 a 10 dias. A reposição profilática antes de cirurgias tem como objetivo alcançar níveis normais dos fatores (100%) por um período de 7 a 10 dias; em seguida, a reposição pode ser reduzida progressivamente, dependendo da extensão da ferida cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos da cavidade oral causam lesões extensas dos tecidos, que em geral exigem reposição do fator durante 1 a 3 dias e fármacos antifibrinolíticos orais.

TRATAMENTO NÃO TRANSFUSIONAL DA HEMOFILIA

DDAVP (1-amino-8- D-arginina vasopressina) A DDAVP é um análogo sintético da vasopressina que causa elevações transitórias dos níveis do FVIII e do fator de von Willebrand (FVW), mas não do FIX, por um mecanismo que envolve a liberação desses fatores pelas células endoteliais. Os pacientes com hemofilia A leve ou moderada devem fazer um teste para determinar se responderão à DDAVP antes de iniciar o tratamento. Quando administrada em doses de 0,3 μg/kg de peso corporal, por um período de 20 minutos, espera-se que a DDAVP eleve em 2 a 3 vezes os níveis de FVIII em comparação com os valores basais, alcançando um valor máximo entre 30 e 60 minutos depois da infusão. A DDAVP não aumenta os níveis do FVIII dos pacientes com hemofilia A grave, visto que não há reservas para sua liberação. A aplicação de doses repetidas da DDAVP causa taquifilaxia, visto que o mecanismo de ação envolve aumentar a liberação, e não a síntese. A aplicação de mais de três doses consecutivas torna-se ineficaz e, se for necessário tratamento adicional, o FVIII deve ser administrado para conseguir a hemostasia.

Agentes antifibrinolíticos Os sangramentos gengivais, gastrintestinais e durante procedimentos cirúrgicos da cavidade oral devem ser tratados com agentes antifibrinolíticos orais, inclusive o ácido ε-aminocaproico (EACA, de ε-*amino caproic acid*) ou o ácido tranexâmico, para controlar a hemostasia local. Dependendo da indicação clínica, a duração do tratamento é de 1 semana ou mais. O ácido tranexâmico é administrado em doses de 25 mg/kg 3 a 4 vezes ao dia. O tratamento com EACA consiste em uma dose de ataque de 200 mg/kg (máximo de 10 g), seguida de 100 mg/kg por dose (máximo de 30 g/dia) a cada 6 horas. Esses fármacos não estão indicados para controlar a hematúria, tendo em vista o risco de formação de trombos obstrutivos no lúmen das estruturas do trato geniturinário.

COMPLICAÇÕES

Formação de inibidores Hoje, a produção de aloanticorpos contra o FVIII ou o FIX é a complicação principal do tratamento da hemofilia. A prevalência estimada dos inibidores do FVIII varia entre 5 e 10% de todos os casos e cerca de 20% dos pacientes com hemofilia A grave. Os inibidores do FIX são detectados em apenas 3 a 5% de todos os pacientes com hemofilia B. O grupo de alto risco para a formação de inibidores inclui pacientes com deficiência grave (> 80% de todos os casos com inibidores), história familiar de inibidor, descendência africana, mutações do gene do FVIII ou do FIX, resultando em deleção de grandes regiões de codificação, ou rearranjos grosseiros de genes. Em geral, os inibidores são produzidos nos primeiros anos de vida (em média, 2 anos de idade) e depois de 10 dias de exposição cumulativa. A terapia de reposição intensiva, como aquela usada em cirurgia de grande porte, sangramento intracraniano ou traumatismo, aumenta o risco de formação de inibidores em pacientes de todas as idades, bem como a intensidade da gravidade clínica, exigindo monitoração laboratorial rigorosa nas semanas seguintes.

O diagnóstico clínico dos inibidores deve ser considerado quando os pacientes não respondem à reposição do fator em doses terapêuticas. Os inibidores aumentam a morbidade e a mortalidade associadas à hemofilia. Como a detecção precoce do inibidor é fundamental ao controle eficaz do sangramento ou à erradicação do anticorpo, a maioria dos centros especializados em hemofilia realiza uma triagem anual para inibidores. O exame laboratorial necessário para confirmar a presença de um inibidor é um TTPa com mistura (com plasma normal). Na maioria dos pacientes hemofílicos, uma mistura de 1:1 com plasma normal corrige completamente o TTPa. Nos pacientes com inibidores, o TTPa em uma mistura de 1:1 está anormalmente prolongado porque o inibidor neutraliza a atividade coagulante do FVIII presente no plasma normal. O ensaio de Bethesda baseia-se em um princípio semelhante e define a especificidade do inibidor e seu título. Os resultados são expressos em unidades Bethesda (UB), e 1 UB equivale à quantidade de anticorpo necessária para neutralizar 50% do FVIII ou do FIX presente no plasma normal depois de 2 horas de incubação a 37°C. Clinicamente, os pacientes com inibidores são classificados como respondedores baixos ou altos, e isso fornece orientação ao tratamento ideal. O tratamento dos pacientes com inibidores tem dois objetivos, que consistem em controlar os episódios hemorrágicos agudos e erradicar o inibidor. Para o controle dos episódios hemorrágicos, os baixos respondedores, aqueles com título < 5 UB, respondem bem às doses altas do FVIII humano ou suíno (50-100 U/kg), com aumento mínimo ou nulo dos títulos do inibidor. Entretanto, os pacientes altos respondedores, aqueles com título inicial do inibidor > 10 UB ou resposta anamnésica no título do anticorpo para > 10 UB, mesmo quando os títulos estão inicialmente baixos, não respondem aos concentrados de FVIII ou de FIX. Em pacientes com alta resposta, o controle dos episódios hemorrágicos pode ser obtido com o uso de concentrados enriquecidos com protrombina, FVII, FIX, FX (concentrados de complexo protrombínico [CCPs] ou CCPs ativados [CCPas]) e, mais recentemente, fator VII ativado (FVIIa), conhecidos como “agentes de *bypass*” **(Fig. 141.1)**. Os índices de sucesso terapêutico são maiores com o FVIIa do que com os CCPs ou CCPas. Para erradicação do anticorpo inibidor, a imunossupressão isoladamente não é eficaz. A estratégia mais efetiva consiste em indução de tolerância imune (ITI), com base na infusão diária da proteína deficiente até o desaparecimento do inibidor, o que em geral exige períodos de mais de 1 ano, com índices de sucesso de cerca de 60%. O tratamento de pacientes com hemofilia A grave e com inibidores resistentes à ITI representa um desafio. Acreditava-se que o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) combinado com a ITI fosse efetivo. Embora essa terapia possa reduzir os títulos de inibidores em alguns casos, a erradicação duradoura é incomum e pode exigir 2 a 3 infusões por semana de concentrados de fator da coagulação.

Novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento para a hemofilia Os estudos clínicos de fatores da coagulação de ação longa com meias-vidas prolongadas estão em fase final de teste, e esses produtos de nova geração (para FVIII e FIX) poderão facilitar a profilaxia, exigindo menos injeções para manter níveis circulantes acima de 1%.

O uso de interleucina 11 recombinante em pacientes com hemofilia A leve ou moderada que não responderam à DDAVP foi testado em ensaios clínicos de fase inicial e pode constituir uma estratégia terapêutica alternativa para situações clínicas que exigem aumentos transitórios dos níveis de FVIII.

Ensaios clínicos com terapia gênica para a hemofilia B utilizando vetores virais associados a adenovírus estão em andamento, e os resultados iniciais são promissores (**Cap. 91e**).

DOENÇAS INFECCIOSAS

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV, de *hepatitis C virus*) é a principal causa de morbidade e a segunda causa mais comum de morte entre os pacientes hemofílicos expostos aos concentrados mais antigos de fatores da coagulação. A maioria dos pacientes jovens tratados com hemocomponentes plasmáticos entre 1970 e 1985 adquiriu a infecção pelo HCV. Algumas estimativas sugeriram que > 80% dos pacientes com mais de 20 anos tinham anticorpos positivos para o vírus em 2006. A comorbidade da doença hepática subjacente dos pacientes com hemofilia fica evidente quando eles precisam realizar procedimentos invasivos, e, nesses casos, pode ser necessário corrigir as deficiências genética e adquirida (secundária à doença hepática). A infecção pelo HIV também se espalhou na população de pacientes que utilizaram hemocomponentes plasmáticos há duas décadas. A coinfecção por HCV e HIV, presente em quase 50% dos pacientes hemofílicos, é um fator agravante da evolução da doença hepática. Na hemofilia, a resposta ao tratamento antiviral para infecção pelo HCV ocorre em < 30% dos pacientes, e esse índice é ainda menor entre os indivíduos coinfectados por HIV e HCV. A doença hepática terminal levando ao transplante de fígado pode curar a hepatopatia e a hemofilia.

PROBLEMAS CLÍNICOS EMERGENTES EM PACIENTES IDOSOS COM HEMOFILIA

Tem havido uma contínua melhora no tratamento da hemofilia, dado o crescimento da população de adultos que vivem até depois da meia-idade nos países em desenvolvimento. A expectativa de vida de um paciente com hemofilia grave é apenas cerca de 10 anos mais curta que a da população masculina geral. Em pacientes com hemofilia leve ou moderada, a expectativa de vida aproxima-se daquela da população masculina sem coagulopatia. Os pacientes idosos com hemofilia apresentam problemas diferentes em comparação com a geração de pacientes mais jovens; têm artropatia mais grave e dor crônica devido ao tratamento subótimo, bem como taxas elevadas de infecções por HCV e/ou HIV.

Os dados preliminares indicam que a taxa de mortalidade por doença arterial coronária é mais baixa em pacientes com hemofilia do que na população masculina geral. A hipocoagulabilidade subjacente provavelmente proporciona um efeito protetor contra a formação de trombos, porém não impede a aterogênese. À semelhança da população geral, esses pacientes são expostos a fatores de risco cardiovasculares, como idade, obesidade e tabagismo. Além disso, é comum a observação de falta de atividade física, hipertensão e doença renal crônica em pacientes com hemofilia. Nos pacientes portadores de HIV submetidos a terapia antirretroviral combinada, pode haver um aumento adicional no risco de doença cardiovascular. Por conseguinte, esses pacientes devem ser cuidadosamente considerados para abordagens profiláticas e terapêuticas visando minimizar o risco de doença cardiovascular.

Deve-se evitar a terapia de reposição em excesso, e é prudente infundir lentamente os concentrados de fatores. A infusão contínua do fator de coagulação é preferível à administração intravenosa direta em pacientes com fatores de risco cardiovasculares submetidos a procedimentos invasivos. A abordagem de um evento isquêmico agudo e de revascularização coronária deve incluir a colaboração de hematologistas e internistas. O pressuposto inicial de que a hemofilia poderia proteger contra a doença vascular oclusiva pode mudar nessa população idosa. O câncer constitui uma causa comum de mortalidade em pacientes idosos com hemofilia, visto que apresentam risco de neoplasias malignas associadas ao HIV e ao HCV. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer de fígado primário mais prevalente e constitui uma causa comum de morte em pacientes HIV-negativos. As recomendações para triagem de câncer na população devem ser as mesmas para pacientes com hemofilia de idade equivalente. Entre aqueles com alto risco de HCV, recomenda-se uma ultrassonografia uma ou duas vezes por ano, bem como a determinação da α-fetoproteína para CHC. A triagem para neoplasias urogenitais na presença de hematúria ou de hematoquezia pode ser adiada, devido à doença hemorrágica subjacente, impedindo, assim, uma intervenção precoce.

A interação multidisciplinar deve facilitar a tentativa de assegurar recomendações ótimas para a prevenção e o tratamento do câncer em pacientes com hemofilia.

MANEJO DOS PORTADORES DE HEMOFILIA

Em geral, considera-se fora de risco de sangramento portadores de hemofilia com níveis de fator em torno de 50%. Entretanto, foi relatada uma ampla gama de valores (22-116%), devido à inativação aleatória do cromossomo X (*lionização*). Por conseguinte, é importante medir o nível do fator nos portadores para identificar aqueles que apresentam risco de sangramento e otimizar a conduta tanto pré quanto pós-operatória. Durante a gravidez, os níveis de FVIII e FIX aumentam gradualmente até o parto. Os níveis de FVIII aumentam cerca de 2 a 3 vezes em comparação com mulheres não grávidas, enquanto o aumento do FIX é menos pronunciado. Depois do parto, observa-se uma rápida queda das elevações dos níveis de fatores da coagulação maternos induzidas pela gravidez. Isso representa um risco iminente de sangramento, que pode ser evitado pela infusão de concentrado de fatores até níveis de 50 a 70% por três dias para parto vaginal e por até cinco dias para cesariana. Nos casos leves, recomenda-se o uso de DDAVP e/ou agentes antifibrinolíticos.

DEFICIÊNCIA DE FATOR XI

O fator XI é o zimogênio de uma serina-protease ativa (FXIa) envolvida na via intrínseca da coagulação sanguínea que ativa o FIX **(Fig. 141.1)**. Existem dois processos que levam à formação do FXIa. Em um ensaio com base no TTPa, a protease resulta da ativação pelo FXIIa em combinação com cininogênio de alto peso molecular e calicreína. Dados *in vitro* sugerem que a trombina constitui o ativador fisiológico do FXI. A produção de trombina pela via do fator tecidual/fator VIIa ativa o FXI na superfície das plaquetas, o que contribui para a geração de mais trombina após a formação do trombo e, desse modo, acentua a resistência à fibrinólise por meio de um inibidor fibrinolítico ativado pela trombina (IFAT).

A deficiência de FXI é um distúrbio hemorrágico raro encontrado na população geral com uma frequência de um caso em um milhão. Entretanto, essa doença é altamente prevalente nas populações de judeus asquenazes e iraquianos, nas quais a frequência de heterozigotos é de 6% e a de homozigotos varia de 0,1 a 0,3%. Foram descritas mais de 65 mutações do gene do FXI, enquanto foi detectado um menor número de mutações (duas ou três) nas populações judias acometidas.

Os níveis normais de atividade coagulante do FXI variam de 70 a 150 U/dL. Nos pacientes heterozigotos com deficiência moderada, o FXI varia de 20 a 70 U/dL, enquanto nos indivíduos homozigotos ou heterozigotos duplos os níveis desse fator ficam abaixo de 1 a 20 U/dL. Os pacientes com níveis de FXI < 10% do normal têm risco elevado de sangramento, mas o fenótipo da doença nem sempre se correlaciona com a atividade coagulante residual desse fator. A história familiar é sugestiva do risco de sangramento no probando. Clinicamente, a ocorrência de hemorragias mucocutâneas, como equimoses, sangramentos gengivais, epistaxe, hematúria e menorragia, é comum, principalmente depois de traumatismos. Esse fenótipo hemorrágico sugere que os tecidos com atividade fibrinolítica abundante sejam mais suscetíveis à deficiência do FXI. O sangramento pós-operatório é comum, mas nem sempre ocorre, mesmo entre os pacientes com níveis muito baixos do FXI.

Indica-se a reposição do FXI para pacientes com doença grave que precisam ser submetidos a um procedimento cirúrgico. Uma história negativa de complicações hemorrágicas após procedimentos invasivos não exclui a possibilidade de um risco aumentado de hemorragia.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE FATOR XI

O tratamento da deficiência do FXI consiste na infusão de PFC em doses de 15 a 20 mL/kg para manter níveis mínimos na faixa de 10 a 20%. Como o FXI tem meia-vida de 40 a 70 horas, a terapia de reposição pode ser administrada em dias alternados. A administração de agentes antifibrinolíticos ajuda a controlar os sangramentos, com exceção da hematúria ou dos sangramentos vesicais. A produção de um inibidor do FXI foi detectada em 10% dos pacientes com deficiência grave desse fator que fizeram tratamento de reposição. Os pacientes com deficiência de FXI grave que desenvolvem inibidores em geral não apresentam sangramento espontâneo. Entretanto, o sangramento que ocorre após um procedimento cirúrgico ou traumatismo pode ser grave. Nesses pacientes, deve-se evitar o uso de PFC e concentrados de FXI. O uso de CCP/CCPa ou FVII ativado recombinante tem sido efetivo.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS RAROS

Coletivamente, os distúrbios hereditários resultantes das deficiências de outros fatores da coagulação além de FVIII, FIX e FXI **(Quadro 141.1)** constituem um grupo de doenças hemorrágicas raras. Os sintomas hemorrágicos desses pacientes variam dos casos assintomáticos (disfibrinogenemia ou deficiência de FVII) até complicações potencialmente fatais (deficiência de FX ou FXIII). Não há manifestações clínicas patognomônicas sugestivas de uma doença específica, mas em geral, ao contrário do que se observa na hemofilia, as hemartroses são raras, e o sangramento das mucosas ou depois do clampeamento do cordão umbilical é comum. Os indivíduos heterozigotos para as deficiências dos fatores da coagulação em geral são assintomáticos. Depois da triagem com testes gerais da coagulação (Quadro 141.1), a avaliação laboratorial do fator específico deficiente irá definir o diagnóstico.

O tratamento de reposição com PFC ou concentrado de complexo protrombínico (contendo protrombina, FVII, FIX e FX) assegura uma hemostasia adequada em resposta aos sangramentos ou como medida profilática. O uso de CCP deve ser cuidadosamente monitorado, devendo ser evitado em pacientes que apresentam doença hepática subjacente ou naqueles com alto risco de trombose, devido ao risco de CID.

DEFICIÊNCIAS FAMILIARES MÚLTIPLAS DA COAGULAÇÃO

Existem vários distúrbios hemorrágicos caracterizados pela deficiência hereditária de mais de um fator da coagulação. Até hoje, os defeitos genéticos de duas dessas doenças foram caracterizados e forneceram uma nova compreensão da regulação da hemostasia por proteínas codificadas por genes que não fazem parte da coagulação sanguínea.

Deficiência combinada de FV e FVIII Os pacientes com deficiências combinadas de FV e FVIII apresentam atividade coagulante residual de cerca de 5% para cada um desses fatores. Curiosamente, o fenótipo da doença consiste em predisposição branda às hemorragias, em geral depois de traumatismos. A mutação responsável foi identificada no gene do compartimento intermediário do retículo endoplasmático/aparelho de Golgi (*ERGIC-53*, de *endoplasmic reticulum/Golgi intermediate compartment*), que codifica uma proteína de ligação da manose localizada no aparelho de Golgi que funciona como chaperona do FV e do FVIII. Em outras famílias, foram definidas mutações do gene da deficiência múltipla dos fatores da coagulação 2 (*MCFD2*, de *multiple coagulation factor deficiency 2*); este gene codifica uma proteína que forma um complexo dependente de Ca^{2+} com *ERGIC-53* e atua como cofator na mobilização intracelular do FV e do FVIII.

Deficiências múltiplas dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K Duas enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina K foram associadas à deficiência simultânea de todas as proteínas dependentes dessa vitamina, inclusive as proteínas procoagulantes, como protrombina, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. A vitamina K é lipossolúvel e atua como cofator na carboxilação do carbono gama dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores dependentes dessa vitamina, que é uma etapa fundamental na ligação do cálcio e dos fosfolipídeos dessas proteínas (Fig. 141.2). As enzimas γ-glutamilcarboxilase e epóxido-redutase são fundamentais ao metabolismo e à regeneração da vitamina K. As mutações dos genes que codificam a γ-carboxilase (GCCX) ou o complexo 1 vitamina K epóxido-redutase (VKORC1) resultam em deficiências enzimáticas e, desse modo, na redução da atividade dos fatores dependentes de vitamina K, que varia de 1 a 30% do normal. O fenótipo da doença caracteriza-se por episódios hemorrágicos leves a moderados desde o nascimento. Alguns pacientes melhoram com doses altas de vitamina K. Para o sangramento grave, pode ser necessário fazer reposição com PFC ou CCP para conseguir o controle hemostático definitivo.

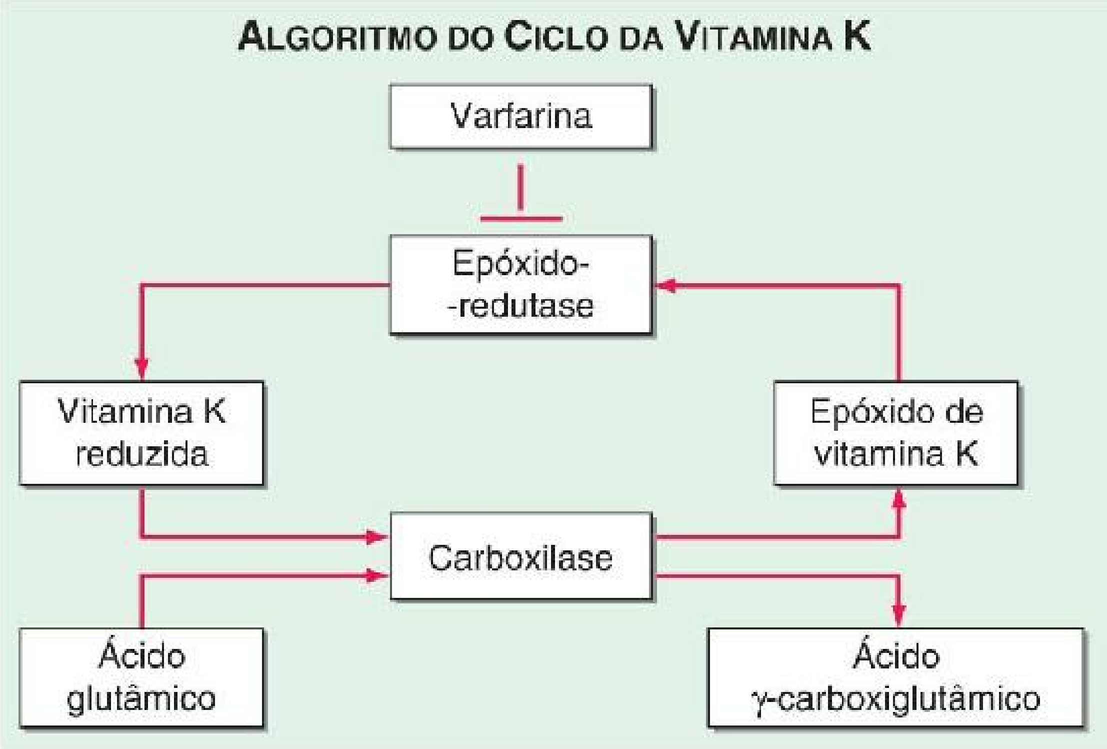
ALGORITMO DO CICLO DA VITAMINA K
Varfarina
Epóxido-
-redutase
Vitamina K
reduzida
Epóxido de
vitamina K
Carboxilase
Ácido
glutâmico
Ácido
γ-carboxiglutâmico

FIGURA 141.2 Ciclo da vitamina K. A vitamina K é um cofator na formação de resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico nas proteínas da coagulação. A γ-glutamilcarboxilase dependente de vitamina K, que é a enzima que catalisa a epóxido-redutase dessa vitamina, regenera a vitamina K reduzida. A varfarina bloqueia a ação da redutase e inibe competitivamente os efeitos dessa vitamina.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A CID é uma síndrome clínico-patológica que se caracteriza pela formação intravascular disseminada de fibrina em resposta à atividade excessiva das proteases sanguíneas, que suplanta os mecanismos anticoagulantes naturais. Existem várias patologias subjacentes associadas à CID (Quadro 141.2).

QUADRO 141.2 CAUSAS CLÍNICAS COMUNS DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Sepse	Distúrbios imunológicos
• Bacteriana: Estafilococos, estreptococos, pneumococos, meningococos, bacilos Gram-negativos • Viral • Micótica	• Reação transfusional hemolítica aguda • Rejeição de transplante de órgãos ou tecidos • Imunoterapia • Doença do enxerto *versus* hospedeiro

• Parasitária • Por riquétsias	
Traumatismo e lesão tecidual	**Fármacos/drogas**
• Lesão cerebral (projéteis de arma de fogo) • Queimaduras extensas • Embolia gordurosa • Rabdomiólise	• Fármacos fibrinolíticos • Aprotinina • Varfarina (principalmente em recém-nascidos com deficiência de proteína C) • Concentrados de complexo protrombínico • Drogas ilícitas (anfetaminas)
Distúrbios vasculares	**Envenenamentos**
• Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt) • Aneurismas de grandes vasos (p. ex., aorta)	• Serpentes • Insetos
Complicações obstétricas	**Doença hepática**
• Descolamento prematuro da placenta • Embolia de líquido amniótico • Síndrome da morte fetal • Aborto séptico	• Insuficiência hepática fulminante • Cirrose • Esteatose hepática da gravidez
Câncer	**Outras**
• Adenocarcinoma (de próstata, pâncreas, etc.) • Neoplasias malignas hematológicas (leucemia promielocítica aguda)	• Choque • Síndrome do desconforto respiratório • Transfusão maciça

As causas mais comuns são sepse bacteriana, doenças neoplásicas malignas, como tumores sólidos ou leucemia promielocítica aguda, e causas obstétricas. A CID é diagnosticada em quase 50% das gestantes com placenta prévia ou embolia de líquido amniótico. Traumatismos envolvendo principalmente o cérebro também podem causar CID. A exposição do sangue aos fosfolipídeos dos tecidos lesionados, a hemólise e a destruição do endotélio são fatores que contribuem para o desenvolvimento da CID nessa população. A púrpura fulminante é uma forma grave de CID em decorrência da trombose de áreas extensas da pele; acomete predominantemente crianças pequenas após infecção viral ou bacteriana, em particular aquelas com hipercoagulabilidade hereditária ou adquirida causada por deficiências dos componentes da via da proteína C. Os recém-nascidos homozigotos para a deficiência de proteína C também apresentam alto risco de desenvolver púrpura fulminante, com ou sem tromboses de grandes vasos.

O mecanismo central da CID consiste na produção descontrolada de trombina pela exposição do sangue a níveis patológicos do fator tecidual **(Fig. 141.3)**. A supressão simultânea dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos e a fibrinólise anormal aceleram ainda mais o processo. Em conjunto, essas anormalidades contribuem para a deposição sistêmica de fibrina nos vasos de pequeno e médio calibre. A duração e a intensidade da deposição de fibrina podem comprometer a irrigação sanguínea de alguns órgãos, em especial pulmões, rins, fígado e cérebro, resultando na falência secundária de suas funções. A ativação persistente da coagulação leva ao consumo dos fatores da coagulação e das plaquetas, o que, por sua vez, causa sangramento sistêmico. O processo é ainda mais agravado pela hiperfibrinólise secundária. Estudos realizados em animais demonstraram que o sistema fibrinolítico na verdade estava suprimido por ocasião da ativação máxima da coagulação. Curiosamente, nos pacientes com leucemia promielocítica aguda, em geral há um estado de hiperfibrinólise grave, além da ativação da coagulação. A liberação de várias citocinas proinflamatórias, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α, desempenha um papel fundamental na geração dos defeitos da coagulação na CID e dos sintomas associados à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS).

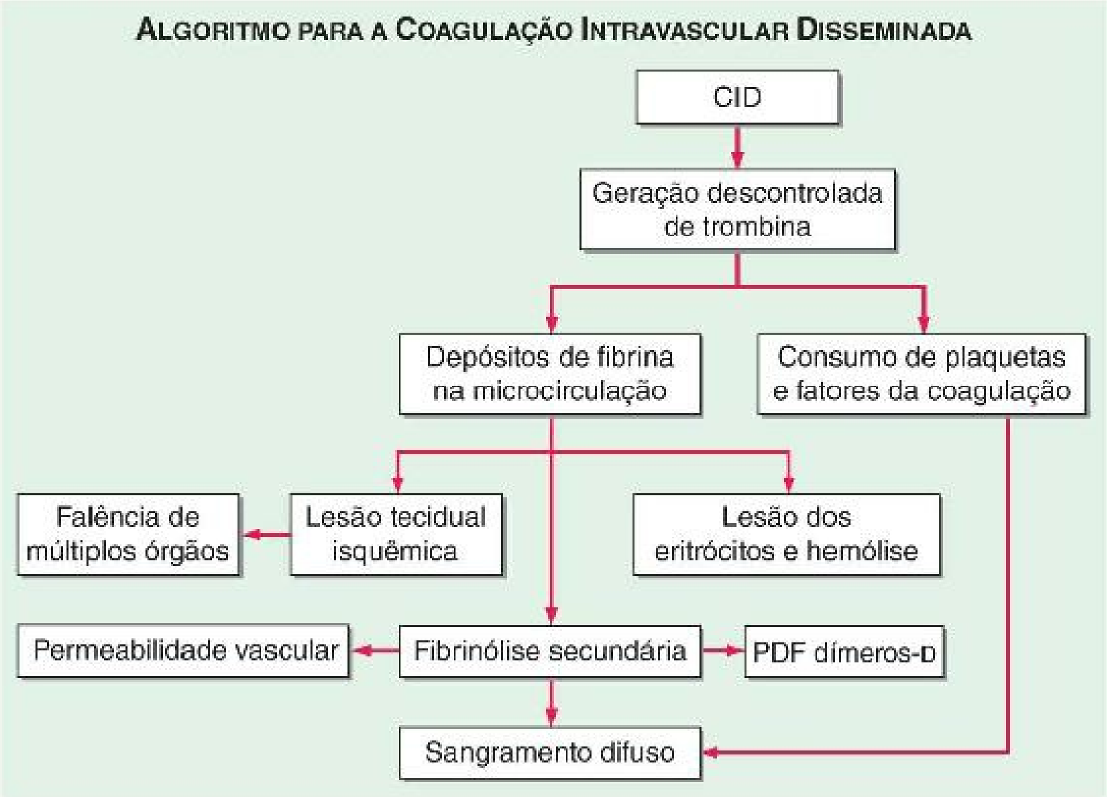
ALGORITMO PARA A COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
CID
Geração descontrolada de trombina
Depósitos de fibrina na microcirculação
Consumo de plaquetas e fatores da coagulação
Falência de múltiplos órgãos
Lesão tecidual isquêmica
Lesão dos eritrócitos e hemólise
Permeabilidade vascular
Fibrinólise secundária
PDF dímeros-D
Sangramento difuso

FIGURA 141.3 **Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada (CID).** As interações entre os sistemas da coagulação e fibrinolítico provocam sangramento e trombose na microcirculação de pacientes com CID. PDF, produto de degradação da fibrina.

As manifestações clínicas da CID estão relacionadas com a magnitude do desequilíbrio da hemostasia, com a doença subjacente, ou ambas. As anormalidades encontradas mais comumente são sangramentos, que variam desde sangramento nos locais de punção venosa, petéquias e equimoses a hemorragias graves no trato gastrintestinal, nos pulmões ou no SNC. Na CID crônica, as manifestações hemorrágicas são discretas e limitam-se às superfícies cutâneas ou mucosas. O estado de hipercoagulabilidade da CID evidencia-se por obstrução dos vasos da microcirculação com falência secundária dos órgãos. Também pode haver trombose de grandes vasos e embolia cerebral. As complicações hemodinâmicas e o choque são comuns nos pacientes com CID aguda. As taxas de mortalidade variam de 30 a > 80%, dependendo da doença subjacente, da gravidade da CID e da idade do paciente.

O diagnóstico da CID clinicamente significativa baseia-se na existência de anormalidades clínicas e/ou laboratoriais da coagulação ou trombocitopenia. O diagnóstico laboratorial da CID deve levar à investigação imediata da causa subjacente, caso já não esteja evidente. Não existe qualquer exame isolado para estabelecer o diagnóstico de CID. A investigação laboratorial deve incluir testes da coagulação (TTPa, TP, tempo de trombina [TT]) e marcadores dos produtos de degradação da fibrina (PDF), além das contagens de plaquetas e hemácias e do exame do esfregaço de sangue periférico. Esses exames devem ser repetidos no decorrer de um período de 6 a 8 horas, visto que uma anormalidade inicialmente leve pode sofrer uma mudança dramática em pacientes com CID grave.

As anormalidades comuns incluem prolongamento do TP e/ou do TTPa; contagens de plaquetas ≤ 100.000/μL, ou declínio rápido da plaquetometria; presença de esquistócitos (hemácias fragmentadas) no esfregaço de sangue periférico, e níveis elevados dos PDF. O exame mais sensível para CID é o nível dos PDF. A CID é um diagnóstico improvável na presença de níveis normais de PDF. O teste dos dímeros-D é mais específico para a detecção dos produtos de degradação da fibrina – mas não do fibrinogênio – e indica que a rede de fibrina foi digerida pela plasmina. Como o fibrinogênio tem meia-vida longa, os níveis plasmáticos diminuem rapidamente apenas nos casos graves de CID. A CID grave também está associada a níveis de antitrombina III ou de atividade do plasminogênio < 60% do normal.

Coagulação intravascular disseminada crônica A CID compensada de baixo grau pode ocorrer em condições clínicas, incluindo hemangioma gigante, carcinoma metastático ou síndrome da morte fetal. Os níveis plasmáticos dos PDF ou dos D-dímeros estão elevados. Os resultados do TTPa, do TP e do fibrinogênio estão dentro das faixas normais ou elevados. Trombocitopenia leve ou contagens normais de plaquetas também são comuns. A fragmentação das hemácias é detectada comumente, mas em menor grau do que na CID aguda.

Diagnóstico diferencial O diagnóstico diferencial entre CID e doença hepática grave é difícil e requer determinações repetidas dos parâmetros laboratoriais usados para avaliar esse distúrbio. Os pacientes com doença hepática grave têm risco de sangramento e apresentam anormalidades laboratoriais, como trombocitopenia (atribuída ao sequestro das plaquetas, à hipertensão portal ou ao hiperesplenismo), síntese reduzida dos fatores da coagulação e dos anticoagulantes naturais e níveis altos dos PDF em razão da depuração hepática diminuída. Contudo, ao contrário da CID, esses parâmetros laboratoriais não se alteram rapidamente na doença hepática. Outros indícios diferenciadores importantes incluem a existência de hipertensão portal ou outras evidências clínicas ou laboratoriais de doença hepática subjacente.

Os distúrbios microangiopáticos, como a púrpura trombocitopênica trombótica, caracterizam-se por uma doença clínica de início súbito, acompanhada de trombocitopenia, fragmentação das hemácias e falência de múltiplos órgãos. Entretanto, não há consumo dos fatores da coagulação nem hiperfibrinólise.

Nos últimos anos, vários ensaios clínicos de terapias imunes para neoplasias, utilizando anticorpos monoclonais ou células T com genes modificados direcionadas para antígenos tumorais específicos, mostraram a ocorrência de respostas inflamatórias indesejáveis com liberação aumentada de citocinas. Essas complicações estão algumas vezes associadas a aumento dos dímeros-D e níveis diminuídos de fibrinogênio, citopenias e disfunção hepática; por conseguinte, indica-se a realização de exames de rastreamento cuidadosos para CID.

TRATAMENTO COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A morbidade e a mortalidade associadas à CID estão relacionadas principalmente com a doença subjacente, mais do que com as complicações da CID. Por essa razão, o controle ou a erradicação da causa subjacente deve ser a preocupação principal. Os pacientes com CID grave necessitam de controle dos parâmetros hemodinâmicos, suporte respiratório e procedimentos cirúrgicos invasivos em alguns casos. As tentativas de controlar a CID sem tratar a doença subjacente em geral são infrutíferas.

MANEJO DOS SINTOMAS HEMORRÁGICOS

A administração de PFC e/ou concentrados de plaquetas está indicada para pacientes com sangramento ativo ou com alto risco de sangramento, como na preparação para procedimentos invasivos ou após quimioterapia. O controle do sangramento nos pacientes com CID e trombocitopenia acentuada (contagens de plaquetas < 10.000-20.000/µL) e níveis baixos dos fatores da coagulação consiste no tratamento de reposição. O TP (> 1,5 vez o normal) fornece um indicador confiável da gravidade do consumo dos fatores da coagulação. A reposição com PFC está indicada (nos adultos sem CID, 1 unidade de PFC aumenta a maioria dos fatores da coagulação em 30%). Os níveis baixos de fibrinogênio (< 100 mg/dL) ou a hiperfibrinólise ativa exige infusão de crioprecipitado (fração plasmática enriquecida com fibrinogênio, FVIII e FVW). A reposição de 10 U de crioprecipitado para cada 2 a 3 U de PFC é suficiente para corrigir a hemostasia. O esquema de transfusões deve ser ajustado de acordo com a evolução clínica e laboratorial do paciente. Os concentrados de plaquetas em doses de

1 a 2 U/10 kg de peso corporal são suficientes para a maioria dos pacientes com CID e trombocitopenia grave. Os concentrados de fatores da coagulação não são recomendados para o controle da hemorragia associada à CID em vista da eficácia limitada conseguida com a reposição isolada de alguns fatores (concentrados de FVIII ou FIX) e o risco elevado de produtos contendo traços de CCPa, que agravam ainda mais a doença.

REPOSIÇÃO DE INIBIDORES DA COAGULAÇÃO OU DA FIBRINÓLISE

Fármacos para controlar a coagulação, como a heparina, concentrados de antitrombina III (ATIII) ou agentes antifibrinolíticos foram todos experimentados no tratamento da CID. A infusão contínua de doses baixas de heparina (5-10 U/kg/h) pode ser eficaz nos pacientes com CID branda associada a um tumor sólido, leucemia promielocítica aguda ou nos casos em que há trombose detectada. A heparina também está indicada para o tratamento da púrpura fulminante, durante a ressecção cirúrgica dos hemangiomas gigantes e durante a remoção de um feto morto. Na CID aguda, a administração de heparina provavelmente agrava o sangramento. Até hoje, a administração de heparina a pacientes com CID grave não tem qualquer benefício comprovado na sobrevida. A utilização de agentes antifibrinolíticos, EACA ou ácido tranexâmico para evitar a degradação da fibrina pela plasmina pode reduzir os episódios hemorrágicos dos pacientes com CID e hiperfibrinólise confirmada. Contudo, esses fármacos podem aumentar o risco de trombose, e indica-se o uso concomitante de heparina. Os pacientes com leucemia promielocítica aguda ou CID crônica associada a hemangiomas gigantes estão entre os poucos indivíduos que podem ser beneficiados por esse tratamento. O uso de concentrados de proteína C para tratar a púrpura fulminante associada à deficiência adquirida dessa proteína ou à meningococcemia demonstrou ser eficaz. Os resultados conseguidos com a reposição de ATIII foram promissores nos estudos iniciais, mas precisam ser mais bem avaliados por estudos adicionais.

Uma orientação para o diagnóstico e o tratamento da CID foi proposta pela International Society of Thrombosis and Haemostasis. Essa iniciativa deverá possibilitar a obtenção de dados clínicos mais detalhados sobre o diagnóstico e o tratamento da CID. Todavia, a utilidade clínica desses sistemas de escore e das recomendações terapêuticas contidas nessas diretrizes ainda não é conhecida.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K As proteínas dependentes da vitamina K constituem um grupo heterogêneo que inclui os fatores da coagulação e também proteínas presentes nos ossos, nos pulmões, nos rins e na placenta. A vitamina K medeia a modificação pós-tradução das moléculas de glutamato em γ-carboxiglutamato, que é uma etapa fundamental à atividade das proteínas dependentes dessa vitamina, que se ligam ao cálcio e formam as membranas fosfolipídicas normais **(Fig. 141.2)**. A deficiência hereditária de atividade funcional das enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina K, principalmente a GGCX ou a VKORC-1 (ver anteriormente), causa distúrbios hemorrágicos. A quantidade de vitamina K existente na dieta com frequência constitui um fator limitante na reação de carboxilação; por conseguinte, a reciclagem da vitamina K é essencial para a manutenção dos níveis normais das proteínas dependentes dessa vitamina. Nos adultos, um aporte dietético baixo raramente constitui a única razão da deficiência grave de vitamina K, porém pode se tornar comum em associação ao uso de antibióticos de amplo espectro. Doenças ou intervenções cirúrgicas que afetam a capacidade de absorção intestinal da vitamina K, seja por alterações anatômicas ou modificação do teor lipídico dos sais biliares e dos sucos pancreáticos no intestino delgado proximal, podem reduzir expressivamente os níveis dessa vitamina. As doenças hepáticas crônicas, como a cirrose biliar primária, também provocam depleção das reservas de vitamina K. A deficiência neonatal de vitamina K e a doença hemorrágica do recém-nascido resultante foram quase totalmente eliminadas pela administração rotineira de vitamina K a todos os recém-nascidos. O prolongamento do TP é a alteração mais comum e precoce observada nos pacientes com deficiência de vitamina K, em razão da redução dos níveis da protrombina, do FVII, do FIX e do FX. Entre esses fatores, o FVII tem a meia-vida mais curta, o que pode prolongar o TP antes de causar alterações no TTPa. A administração parenteral de vitamina K na dose total de 10 mg é suficiente para recuperar os níveis normais dos fatores da coagulação em 8 a 10 horas. Em presença de sangramento ativo ou necessidade de correção imediata antes de um procedimento invasivo, é necessário fazer reposição com PFC ou CCP. Este último produto deve ser evitado nos pacientes com doenças hepáticas graves, em vista do risco alto de provocar trombose. A reversão do tratamento anticoagulante excessivo com varfarina ou fármacos semelhantes pode ser conseguida com doses mínimas de vitamina K (1 mg, por via oral [VO] ou injeção intravenosa) nos indivíduos assintomáticos. Essa abordagem pode diminuir o risco de sangramento e, ao mesmo tempo, manter a anticoagulação terapêutica dos pacientes com um distúrbio protrombótico subjacente.

Em pacientes com hemorragia potencialmente fatal, foi constatado que o uso do FVIIa recombinante em pacientes sem hemofilia em uso de anticoagulantes é efetivo para restaurar rapidamente a hemostasia, permitindo uma intervenção cirúrgica de emergência. Entretanto, os pacientes com doença vascular subjacente, traumatismo vascular e outras comorbidades apresentam risco de complicações tromboembólicas que afetam tanto o sistema arterial quanto o venoso. Por conseguinte, o uso do FVIIa nesse contexto limita-se à administração de baixas doses, com número limitado de injeções. A monitoração rigorosa para complicações vasculares está altamente indicada.

DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO ASSOCIADOS À INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA O fígado é fundamental à hemostasia porque nele são sintetizadas e depuradas muitas proteínas anticoagulantes e procoagulantes naturais e componentes essenciais do sistema fibrinolítico. A insuficiência hepática está associada a um risco elevado de sangramento devido à síntese deficiente de fatores procoagulantes e à fibrinólise exagerada. Trombocitopenia é uma anormalidade comum nos pacientes com doenças hepáticas e pode ser decorrente de esplenomegalia congestiva (hiperesplenismo) ou da redução da sobrevida das plaquetas por mecanismos imunes (cirrose biliar primária). Além disso, várias anormalidades anatômicas secundárias a doença hepática subjacente promovem ainda mais a ocorrência de hemorragia **(Quadro 141.3)**. Disfibrinogenemia é uma anormalidade relativamente comum nos pacientes com doença hepática, em razão da redução da polimerização da fibrina. O desenvolvimento concomitante de CID nos pacientes com doenças hepáticas crônicas não é incomum e pode aumentar o risco de sangramento. A avaliação laboratorial é fundamental à intervenção terapêutica ideal, seja para controlar a hemorragia ativa ou preparar pacientes com doença hepática para procedimentos invasivos. Em geral, esses pacientes apresentam prolongamento do TP, do TTPa e do TT (dependendo da gravidade da lesão hepática), trombocitopenia e níveis normais ou ligeiramente elevados dos PDF. Os níveis do fibrinogênio estão reduzidos apenas na hepatite fulminante, na cirrose descompensada ou na doença hepática avançada, ou se o paciente tiver CID. A presença de TT prolongado e os níveis normais de fibrinogênio e PDF sugerem disfibrinogenemia. Em geral, os níveis do FVIII estão normais ou elevados nos pacientes com insuficiência hepática, e níveis baixos sugerem CID concomitante. Como o FV é o único fator sintetizado nos hepatócitos e não é dependente da vitamina K, níveis baixos podem indicar insuficiência hepatocelular. A presença de níveis normais de FV e níveis baixos de FVII sugere deficiência de vitamina K. Os níveis de vitamina K podem estar reduzidos em pacientes com insuficiência hepática, devido ao comprometimento do armazenamento na doença hepática, às alterações dos ácidos biliares ou à colestase, que pode diminuir a absorção de vitamina K. A reposição de vitamina K pode ser recomendável (10 mg por injeção intravenosa lenta) para melhorar a hemostasia.

QUADRO 141.3 **DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO E DA HEMOSTASIA NA DOENÇA HEPÁTICA**

Sangramento
Hipertensão portal
Varizes esofágicas
Trombocitopenia

  - Esplenomegalia
  - CID aguda ou crônica
- Síntese reduzida dos fatores da coagulação
  - Insuficiência hepatocelular
  - Deficiência de vitamina K
- Fibrinólise sistêmica
- CID
- Disfibrinogenemia

Trombose

- Síntese reduzida de inibidores da coagulação: proteínas C e S, antitrombina
  - Insuficiência hepatocelular
  - Deficiência de vitamina K (proteínas C e S)
- Incapacidade de depurar as proteínas ativadas da coagulação (CID)
- Disfibrinogenemia
- Iatrogênica: transfusão de concentrado de complexo protrombínico
- Agentes antifibrinolíticos: EACA, ácido tranexâmico

Abreviações: CID, coagulação intravascular disseminada; EACA, ácido ε-aminocaproico.

O tratamento com PFC é a forma mais eficaz de corrigir a hemostasia nos pacientes com insuficiência hepática. A infusão de PFC (5-10 mL/kg; cada bolsa contém cerca de 200 mL) é suficiente para assegurar 10 a 20% dos níveis normais dos fatores da coagulação, mas não para corrigir o TP ou o TTPa. Mesmo as doses mais altas de PFC (20 mL/kg) não corrigem os tempos de coagulação de todos os pacientes. A monitoração dos sintomas clínicos e dos tempos de coagulação determina a necessidade de repetir as doses 8 a 12 horas depois da primeira infusão. Os concentrados de plaquetas estão indicados quando as contagens são < 10.000 a 20.000/µL para controlar um sangramento ativo, ou pouco antes de um procedimento invasivo se as contagens forem < 50.000/µL. O crioprecipitado está indicado apenas quando os níveis do fibrinogênio forem inferiores a 100 mg/mL, e a dose é de seis bolsas por dia para um indivíduo de 70 kg. A infusão de concentrado de complexo protrombínico em pacientes com insuficiência hepática deve ser evitada em vista do risco elevado de complicações trombóticas. A segurança do uso dos agentes antifibrinolíticos administrados para controlar sangramentos em pacientes com insuficiência hepática ainda não está bem definida, e esses fármacos devem ser evitados.

DOENÇA HEPÁTICA E TROMBOEMBOLISMO A apresentação clínica da hemostasia em pacientes com doença hepática estável com frequência é leve ou até mesmo assintomático. Entretanto, à medida que a doença progride, o equilíbrio hemostático torna-se menos estável e é mais facilmente alterado do que nos indivíduos sadios. Além disso, o equilíbrio hemostático é afetado por complicações comórbidas, como infecções e insuficiência renal **(Fig. 141.4)**. Com base nas complicações hemorrágicas clínicas que ocorrem em pacientes com cirrose e nas evidências laboratoriais de hipocoagulação, como prolongamento do TP/TTPa, pressupõe-se, há muito tempo, que esses pacientes estejam protegidos contra a doença trombótica. Entretanto, a experiência clínica cumulativa demonstrou que esses pacientes apresentam risco de trombose, em particular aqueles com doença hepática avançada. Embora a hipercoagulabilidade possa explicar a ocorrência de trombose venosa, de acordo com a tríade de Virchow, as alterações hemodinâmicas e a lesão vascular também podem constituir um fator contribuinte, e ambos os processos também podem ocorrer potencialmente em pacientes portadores de hepatopatia. A trombose associada ao fígado, em particular a trombose da veia porta do fígado e da veia mesentérica, é comum em pacientes com cirrose avançada. As alterações hemodinâmicas, como a diminuição do fluxo porta, e as evidências de que a trombofilia herdada pode aumentar o risco de trombose da veia porta em pacientes com cirrose sugerem que a hipercoagulabilidade também pode desempenhar um papel. Os pacientes com doença hepática desenvolvem trombose venosa profunda e embolia pulmonar em uma taxa apreciável (que varia de 0,5 a 1,9%). A implicação desses achados é relevante para a exclusão errônea de trombose em pacientes portadores de doença hepática avançada, mesmo na presença de prolongamento dos tempos de coagulação de rotina, e deve-se recomendar cautela na hipercorreção dessas anormalidades laboratoriais.

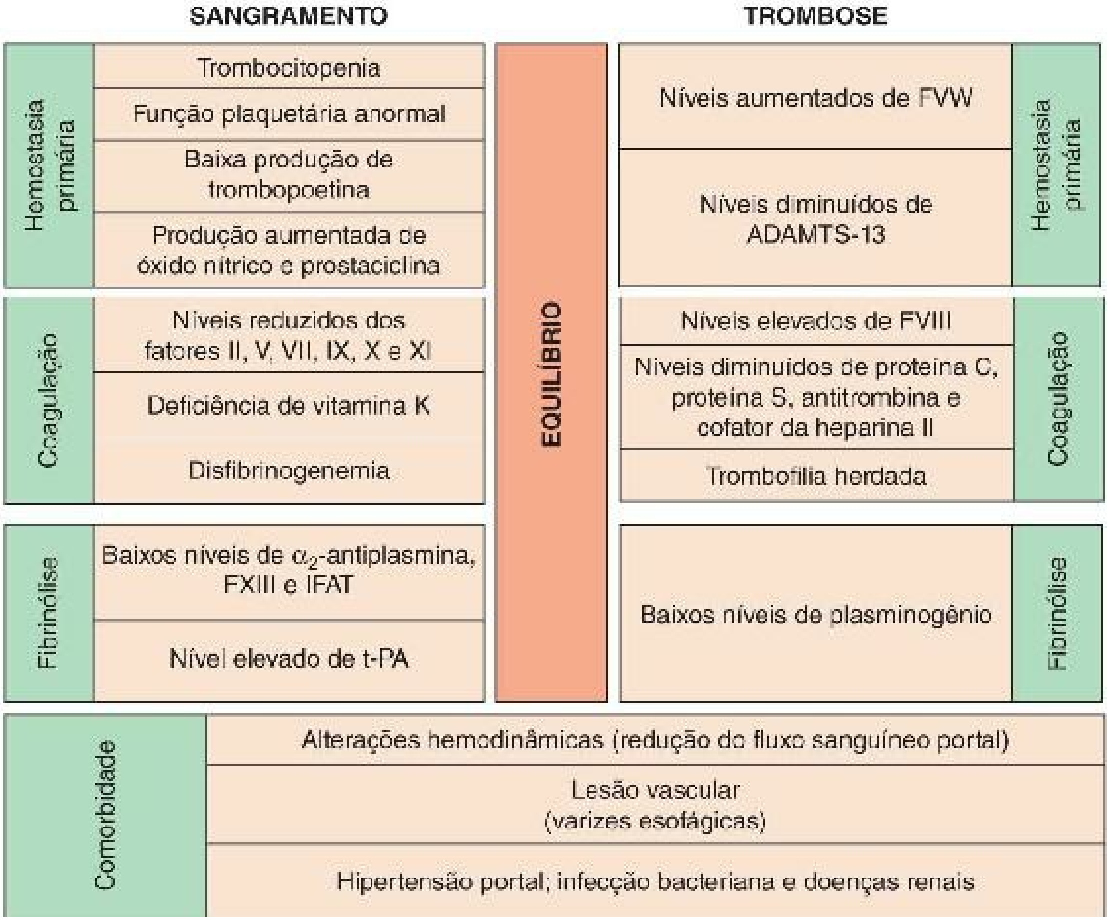
SANGRAMENTO
TROMBOSE
Hemostasia primária
Trombocitopenia
Função plaquetária anormal
Baixa produção de trombopoetina
Produção aumentada de óxido nítrico e prostaciclina
Coagulação
Níveis reduzidos dos fatores II, V, VII, IX, X e XI
Deficiência de vitamina K
Disfibrinogenemia
Fibrinólise
Baixos níveis de α2-antiplasmina, FXIII e IFAT
Nível elevado de t-PA
EQUILÍBRIO
Níveis aumentados de FVW
Níveis diminuídos de ADAMTS-13
Hemostasia primária
Níveis elevados de FVIII
Níveis diminuídos de proteína C, proteína S, antitrombina e cofator da heparina II
Trombofilia herdada
Coagulação
Baixos níveis de plasminogênio
Fibrinólise
Comorbidade
Alterações hemodinâmicas (redução do fluxo sanguíneo portal)
Lesão vascular (varizes esofágicas)
Hipertensão portal; infecção bacteriana e doenças renais

FIGURA 141.4 Hemostasia na doença hepática. IFAT, inibidor fibrinolítico ativado pela trombina; t-PA, ativador do plasminogênio tecidual, de *tissue plasminogen activator*; FVW, fator de von Willebrand.

INIBIDORES ADQUIRIDOS DOS FATORES DA COAGULAÇÃO Um inibidor adquirido é uma doença imunomediada que se caracteriza pela presença de um autoanticorpo dirigido contra um fator da coagulação específico. O FVIII constitui o alvo mais comum da formação de anticorpos e, algumas vezes, é descrito como hemofilia A adquirida; entretanto, foram também relatados inibidores da protrombina e dos fatores FV, FIX, FX e FXI. O inibidor adquirido do FVIII ocorre predominantemente em indivíduos idosos (idade mediana de 60 anos), porém é ocasionalmente observado em gestantes ou mulheres no pós-parto sem história pregressa de sangramento. Em 50% dos pacientes com inibidores, não é possível definir a doença subjacente por ocasião do diagnóstico. Nos demais pacientes, as causas consistem em doenças autoimunes, neoplasias malignas (linfomas, câncer de próstata), doenças dermatológicas e gravidez. É comum a ocorrência de episódios de sangramento em tecidos moles, nos tratos gastrintestinal ou urinário e na pele. Ao contrário da hemofilia, as hemartroses são raras nesses pacientes. Hemorragias retroperitoneais e outros sangramentos potencialmente fatais podem começar repentinamente. A mortalidade geral dos pacientes não tratados varia de 8 a 22%, e a maioria dos óbitos ocorre nas primeiras semanas depois da apresentação clínica. O diagnóstico baseia-se na detecção de prolongamento do TTPa com TP e TT normais. O TTPa permanece prolongado depois da mistura do plasma de teste com quantidades iguais de plasma normal por 2 horas a 37°C. O ensaio de Bethesda com plasma deficiente em FVIII, que também é realizado para detectar inibidores na hemofilia, confirma esse diagnóstico. O sangramento significativo é tratado com produtos de *bypass*, como CCP/CCPa ou FVIIa recombinante. Diferentemente da hemofilia, os inibidores em pacientes não hemofílicos em geral respondem à supressão imune, e o tratamento deve ser iniciado precocemente na maioria dos casos. A primeira escolha consiste em esteroide ou uma combinação de esteroide com terapia citotóxica (p. ex., ciclofosfamida), com erradicação completa dos inibidores em mais de 70% dos pacientes. Foi relatada a eficácia da γ-globulina intravenosa em altas doses e do anticorpo monoclonal CD20 em pacientes com autoanticorpos contra o FVIII; todavia, não há evidências fortes mostrando que essas alternativas sejam superiores aos agentes imunossupressores de primeira linha. De modo notável, a recidiva do inibidor do FVIII é relativamente comum (até 20% dos casos) nos primeiros seis meses após a interrupção da imunossupressão. Por esse motivo, após a erradicação, os pacientes devem ser acompanhados de modo regular para uma intervenção terapêutica precoce, quando indicado, ou antes de procedimento invasivo.

As trombinas bovina e humana derivadas do plasma, de aplicação tópica, comumente são utilizadas nos EUA e no mundo inteiro. Esses selantes hemostáticos efetivos são utilizados durante uma cirurgia de grande porte, nas áreas cardiovascular, torácica, neurológica, pélvica e traumatismo, bem como no contexto de queimaduras extensas. A formação de anticorpos contra o xenoantígeno ou seu contaminante (proteína de coagulação bovina) pode exibir reatividade cruzada com fatores da coagulação humanos, o que pode comprometer sua função e induzir sangramento.

As manifestações clínicas da formação desses anticorpos incluem sangramento a partir de um defeito hemostático primário ou coagulopatia, que algumas vezes pode comportar risco de vida. O diagnóstico clínico dessas coagulopatias adquiridas com frequência é complicado pelo fato de que os episódios hemorrágicos podem ser detectados durante ou imediatamente após uma cirurgia de grande porte e podem ser considerados como decorrentes do próprio procedimento.

Notavelmente, o risco dessa complicação aumenta ainda mais pela exposição repetida a preparações tópicas de trombina. Por conseguinte, para avaliar o risco, é fundamental obter uma cuidadosa história clínica de intervenções cirúrgicas precedentes, que podem ter sido realizadas até mesmo há décadas.

As anormalidades laboratoriais refletem-se pelo prolongamento combinado do TTPa e do TP, que com frequência não melhora com a transfusão de PFC e a vitamina

K. Os resultados anormais dos exames laboratoriais não podem ser corrigidos pela mistura com partes iguais de plasma normal, indicando a presença de anticorpos inibitórios. O diagnóstico de anticorpo específico é estabelecido pela determinação da atividade residual do FV humano ou outro fator da coagulação humano suspeito. Não se dispõe de ensaios comerciais específicos para a coagulopatia induzida por trombina bovina.

Não existem diretrizes estabelecidas para o tratamento. As transfusões de plaquetas têm sido utilizadas como fonte de reposição do FV para pacientes com inibidores do FV. Injeções frequentes de PFC e a suplementação de vitamina K podem atuar como coadjuvantes, mais do que como tratamento efetivo da própria coagulopatia. A experiência com o FVIIa recombinante, como agente de *bypass*, é limitada, e os resultados observados têm sido, em geral, precários. Esporadicamente, foram relatados tratamentos específicos para erradicar os anticorpos, com base na imunossupressão com esteroides, imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese seriada. É necessário avisar os pacientes para evitar o uso futuro de qualquer selante de trombina tópico.

Novas preparações de trombina humana derivada do plasma e recombinante para hemostasia tópica foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration. Essas preparações demonstraram ter eficácia hemostática, com imunogenicidade reduzida em comparação com os produtos de trombina bovina de primeira geração.

A presença do anticoagulante lúpico pode estar associada à doença trombótica venosa ou arterial. Entretanto, também existem relatos de sangramento associado a esse anticoagulante; isso se deve à presença de anticorpos contra a protrombina, que causam hipoprotrombinemia. Ambos os distúrbios exibem prolongamento do TTP, que não é corrigido com mistura. Para diferenciar entre inibidores adquiridos e o anticoagulante lúpico, observe que o teste do veneno diluído de víbora de Russell e o teste dos fosfolipídeos em fase hexagonal serão negativos nos pacientes com inibidores adquiridos e positivos nos indivíduos com anticoagulantes lúpicos. Além disso, o anticoagulante lúpico interfere na atividade coagulante de alguns fatores (FVIII, FIX, FXII, FXI), enquanto os inibidores adquiridos são específicos para um único fator.

142

Trombose arterial e venosa

Jane E. Freedman; Joseph Loscalzo

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A TROMBOSE

A trombose, que consiste na obstrução do fluxo sanguíneo causada pela formação de coágulo, pode resultar em anoxia e lesão e constitui uma importante causa de morbidade e de mortalidade em uma ampla variedade de doenças arteriais e venosas e populações de pacientes. Em 2009, nos EUA, as estimativas foram de 785.000 pessoas com novo evento trombótico coronário e cerca de 470.000 com episódio isquêmico recorrente. A cada ano, cerca de 795.000 pessoas sofrem acidente vascular encefálico pela primeira vez ou recorrente. A cada ano, segundo estimativas, 300.000 a 600.000 pessoas sofrem embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. Na ausência de doença, a hemostasia fisiológica reflete uma delicada interação entre fatores que promovem e que inibem a coagulação sanguínea, favorecendo os primeiros. Essa resposta é de suma importância, visto que ela impede a hemorragia descontrolada e a ocorrência de exsanguinação após uma lesão. Em situações específicas, os mesmos processos que regulam a hemostasia normal podem causar trombose patológica, resultando em oclusão arterial ou venosa. Um aspecto importante é que muitas intervenções terapêuticas comumente usadas também podem alterar adversamente o equilíbrio trombótico-hemostático.

A hemostasia e a trombose envolvem principalmente uma interação entre três fatores: a parede vascular, as proteínas da coagulação e as plaquetas. Muitas doenças vasculares agudas prevalentes são causadas pela formação de trombo dentro de um vaso sanguíneo, incluindo infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares trombóticos e trombose venosa. Embora o resultado consista em oclusão vascular e isquemia tecidual, os processos fisiopatológicos que governam essas patologias possuem semelhanças, bem como diferenças distintas. Embora muitas das vias que regulam a formação de trombo sejam semelhantes àquelas que regulam a hemostasia, os processos que desencadeiam a trombose e, com frequência, que perpetuam o trombo podem ser distintos, e podem variar em diferentes situações clínicas e condições genéticas. Na trombose venosa, os estados hipercoaguláveis primários que refletem defeitos nas proteínas que governam a coagulação e/ou a fibrinólise ou os estados hipercoaguláveis secundários, envolvendo anormalidades dos vasos e do fluxo sanguíneo, levam à trombose. Por outro lado, a trombose arterial depende altamente do estado da parede vascular, das plaquetas e dos fatores relacionados com o fluxo sanguíneo.

TROMBOSE ARTERIAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na trombose arterial, as plaquetas e as anormalidades da parede do vaso desempenham um papel essencial na oclusão vascular. O trombo arterial forma-se por meio de uma série de etapas sequenciais, nas quais as plaquetas aderem à parede do vaso, plaquetas adicionais são recrutadas, e a trombina é ativada **(Fig. 142.1)**. A regulação da adesão, da ativação, da agregação e do recrutamento das plaquetas será descrita de modo detalhado mais adiante. Além disso, embora a principal função das plaquetas consista em regulação da hemostasia, nossa compreensão de seu papel em outros processos, como a imunidade, a cicatrização de feridas e a inflamação, continua aumentando.

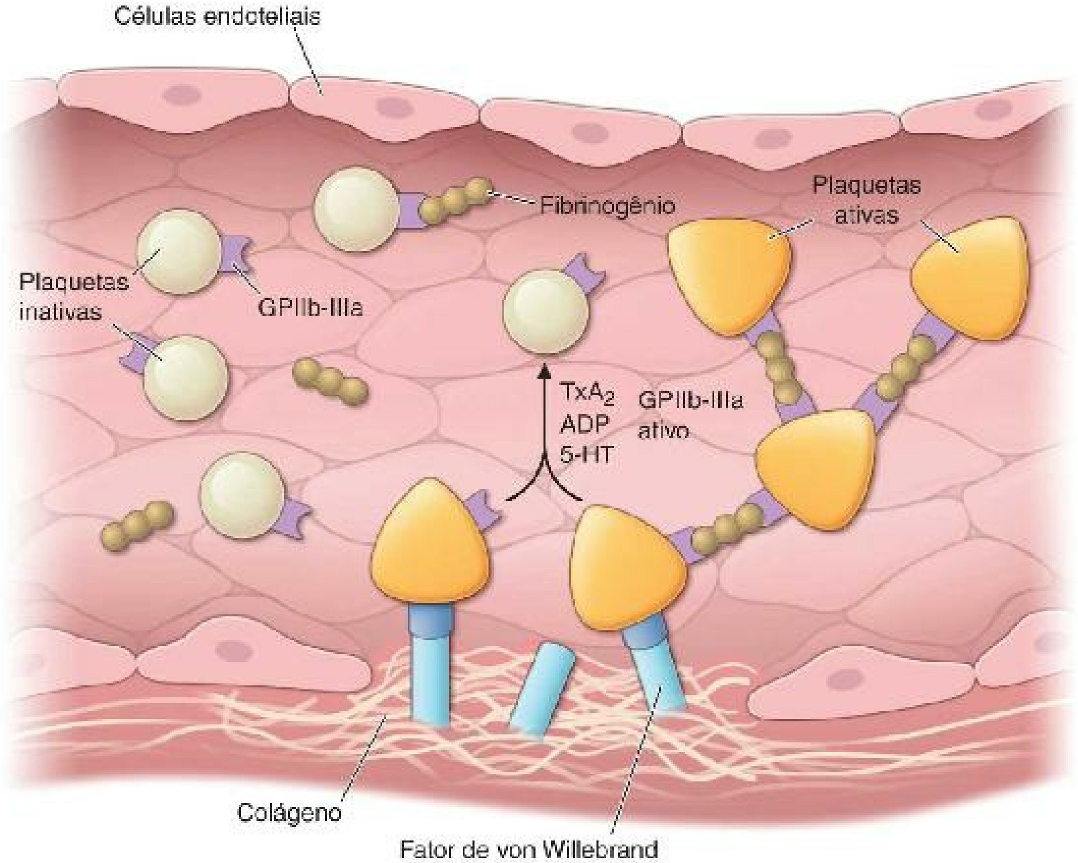
Células endoteliais
Fibrinogênio
Plaquetas ativas
Plaquetas inativas
GPIIb-IIIa
TxA2
ADP
5-HT
GPIIb-IIIa ativo
Colágeno
Fator de von Willebrand

FIGURA 142.1 Ativação das plaquetas e trombose. As plaquetas circulam em uma forma inativa na rede vascular. Lesão do endotélio e/ou estímulos externos ativam as plaquetas, que aderem ao fator de von Willebrand e ao colágeno subendoteliais expostos. Essa adesão leva à ativação da plaqueta, alteração de sua forma e síntese e liberação de tromboxano (TxA_2), serotonina (5-HT) e difosfato de adenosina (ADP, de *adenosine diphosphate*). Os estímulos plaquetários causam uma mudança na

conformação do receptor de integrina glicoproteína (GP) IIb/IIIa das plaquetas, resultando em ligação de alta afinidade do fibrinogênio e formação de um trombo plaquetário estável.

TROMBOSE ARTERIAL E DOENÇA VASCULAR

A trombose arterial constitui uma importante causa de morbidade e de mortalidade nos EUA e, cada vez mais, no mundo inteiro. Embora as taxas tenham declinado nos EUA, a carga global permanece alta e responde por cerca de 33% das mortes. Estima-se que a cardiopatia seja responsável por cerca de 1 em cada 5 mortes nos EUA. Além dos 785.000 norte-americanos que irão apresentar um novo evento coronário, a previsão é de que ocorra anualmente um número adicional de 195.000 infartos do miocárdio silenciosos. Embora a incidência de acidente vascular encefálico tenha declinado em um terço, a cada ano, cerca de 795.000 pessoas sofrem acidente vascular encefálico novo ou recorrente, embora nem todos sejam causados pela oclusão trombótica do vaso. Cerca de 610.000 casos de acidente vascular encefálico ocorrem pela primeira vez, enquanto 185.000 são recorrentes; estima-se que, nos EUA, 1 em cada 18 mortes ocorra por acidente vascular encefálico.

A PLAQUETA

Muitos processos nas plaquetas assemelham-se àqueles observados em outros tipos de células, como a presença de receptores específicos e vias de sinalização; entretanto, ao contrário da maioria das células, as plaquetas carecem de núcleo e são incapazes de se adaptar a mudanças biológicas por meio de uma alteração na transcrição gênica. As plaquetas possuem uma capacidade limitada de síntese de proteína a partir de microRNA (miRNA) e RNA mensageiro (mRNA) derivados dos megacariócitos e transportados por via intracelular. Entretanto, as moléculas necessárias para responder a diversos estímulos são mantidas, em sua maioria, em grânulos de armazenamento e compartimentos da membrana.

As plaquetas são células muito pequenas, anucleadas e em forma de disco (1-5 μm de diâmetro), que circulam no sangue em concentrações de 200 a 400.000/μL, com tempo de sobrevida média de 7 a 10 dias. Elas derivam dos megacariócitos, que são células hematopoiéticas poliploides encontradas na medula óssea. O principal regulador da formação de plaquetas é a trombopoetina (TPO). O mecanismo preciso pelo qual os megacariócitos produzem e liberam plaquetas totalmente formadas não está bem esclarecido, porém o processo provavelmente envolve a formação de pró-plaquetas, isto é, estruturas semelhantes a pseudópodes geradas pela evaginação do citoplasma a partir do qual brotam as plaquetas. Os grânulos das plaquetas são sintetizados nos megacariócitos antes da trombopoiese e contêm um conjunto de mediadores pró-trombóticos, pró-inflamatórios e antimicrobianos. Os dois tipos principais de grânulos das plaquetas, os grânulos α e os grânulos densos, distinguem-se por seu tamanho, abundância e conteúdo. Os grânulos α contêm proteínas da coagulação solúveis, moléculas de adesão, fatores de crescimento, integrinas, citocinas e moduladores da inflamação. Os grânulos densos são menores e menos abundantes do que os grânulos α. Enquanto os grânulos α contêm proteínas que podem ser mais importantes na resposta inflamatória, os grânulos densos apresentam altas concentrações de pequenas moléculas, incluindo difosfato de adenosina (ADP) e serotonina, que influenciam a agregação plaquetária.

Adesão plaquetária (Ver Fig. 142.1.) A formação de um trombo é iniciada pela adesão das plaquetas à parede do vaso lesionado. A lesão expõe componentes subendoteliais responsáveis por deflagrar a reatividade das plaquetas, incluindo colágeno, fator de von Willebrand, fibronectina e outras proteínas de adesão, como a vitronectina e a trombospondina. A resposta hemostática pode variar, dependendo da extensão da lesão, das proteínas específicas expostas e das condições de fluxo. Certas proteínas são expressas na superfície da plaqueta, que subsequentemente regulam a adesão plaquetária induzida pelo colágeno, em particular em condições de fluxo, e incluem a glicoproteína (GP) IV, a GPVI e a integrina $\alpha_2\beta_1$. O receptor de adesão do complexo GPIb-IX-V da plaqueta é fundamental tanto para a adesão plaquetária quanto para a iniciação da ativação das plaquetas. A lesão da parede do vaso sanguíneo expõe o fator de von Willebrand e o colágeno subendoteliais ao sangue circulante. O complexo GPIb-IX-V liga-se ao fator de von Willebrand exposto, causando a aderência das plaquetas (Fig. 142.1). Além disso, a associação do complexo GPIb-IX-V ao ligante induz vias de sinalização que levam à ativação das plaquetas. O complexo GPIb-IX-V ligado ao fator de von Willebrand promove uma mudança de conformação dependente de cálcio no receptor GPIIb/IIIa, que passa de um estado inativo de baixa afinidade para um estado ativo de alta afinidade como receptor para o fibrinogênio.

Ativação das plaquetas A ativação das plaquetas é controlada por uma variedade de receptores de superfície, que regulam diversas funções no processo de ativação. Os receptores plaquetários controlam muitos processos distintos e são estimulados por uma ampla variedade de agonistas e proteínas de adesão, resultando em graus variáveis de ativação. Em termos gerais, a estimulação dos receptores plaquetários deflagra dois processos específicos: (1) a ativação de vias de sinalização internas, que levam a uma maior ativação das plaquetas e à liberação dos grânulos, e (2) a capacidade de ligação da plaqueta a outras proteínas de adesão/plaquetas. Ambos os processos contribuem para a formação de um trombo. A estimulação de receptores não trombóticos resulta em adesão ou interação das plaquetas com outras células vasculares, incluindo células endoteliais, neutrófilos e células mononucleares.

São encontradas muitas famílias e subfamílias de receptores nas plaquetas, que regulam uma variedade de funções plaquetárias. Entre elas, destaca-se a família de receptores transmembrana heptaélicos, a qual constitui a principal família de receptores estimulados por agonistas. Vários receptores transmembrana heptaélicos são encontrados nas plaquetas, incluindo receptores de ADP, receptores de prostaglandinas, receptores de lipídeos e receptores de quimiocinas. Os receptores para trombina compreendem os principais receptores transmembrana heptaélicos encontrados nas plaquetas. Entre este último grupo, o primeiro a ser identificado foi o receptor ativado por protease 1 (PAR1, de *protease activation receptor 1*). A classe de receptores PAR possui um mecanismo distinto de ativação, que envolve a clivagem específica da extremidade N-terminal da trombina, que, por sua vez, atua como ligante do receptor. Outros receptores PAR estão presentes nas plaquetas, incluindo o PAR2 (não ativado pela trombina) e o PAR4. Os receptores de adenosina são responsáveis pela transdução de eventos de sinalização induzidos por ADP, que são iniciados pela ligação do ADP a receptores purinérgicos na superfície das plaquetas. Existem vários receptores de ADP distintos, classificados como $P2X_1$, $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$. A ativação de ambos os receptores $P2Y_{12}$ e $P2Y_1$ é essencial para a agregação plaquetária induzida pelo ADP. O clopidogrel e o prasugrel, que são derivados tienopiridínicos, são inibidores clinicamente utilizados da agregação plaquetária induzida pelo ADP.

Agregação plaquetária A ativação das plaquetas resulta em uma rápida série de eventos de transdução de sinais, incluindo a ativação da tirosina-quinase, da serina/treonina-quinase e da lipídeo-quinase. Nas plaquetas não estimuladas, a principal integrina plaquetária, GPIIb/IIIa, é mantida em uma conformação inativa e atua como receptor de adesão de baixa afinidade para o fibrinogênio. Essa integrina é singular, visto que ela apenas é expressa nas plaquetas. Após estimulação, a interação entre o fibrinogênio e a GPIIb/IIIa forma conexões intercelulares entre as plaquetas, resultando na formação de um agregado plaquetário **(Fig. 142.1)**. Uma alteração da conformação sensível ao cálcio no domínio extracelular da GPIIb/IIIa possibilita a ligação de alta afinidade do fibrinogênio plasmático solúvel em consequência de uma complexa rede de eventos de sinalização de dentro para fora. O receptor de GPIIb/IIIa atua como canal bidirecional, com ocorrência de sinalização (de fora para dentro) mediada por GPIIb/IIIa imediatamente após a ligação do fibrinogênio. Isso leva a uma sinalização intracelular adicional, que estabiliza ainda mais o agregado plaquetário e transforma o processo reversível da agregação plaquetária em um processo irreversível (de dentro para fora).

O PAPEL DAS PLAQUETAS E DA INFLAMAÇÃO NA TROMBOSE

A inflamação desempenha um importante papel durante a fase trombótica aguda das síndromes coronarianas agudas. Na presença de infecções agudas das vias respiratórias altas, os indivíduos apresentam maior risco de infarto miocárdico ou acidente vascular encefálico trombótico. Os pacientes com síndromes coronarianas agudas não apenas apresentam uma interação aumentada entre as plaquetas (agregados homotípicos), mas também um aumento nas interações entre plaquetas e leucócitos (agregados heterotípicos) detectáveis no sangue circulante. Esses últimos agregados formam-se quando as plaquetas são ativadas e aderem aos leucócitos circulantes. As plaquetas ligam-se por meio da P-selectina (CD62P) expressa na superfície das plaquetas ativadas ao receptor dos leucócitos, o ligante glicoproteico de P-selectina 1 (PSGL-1, de *P-selectin glycoprotein ligand 1*). Essa associação leva à expressão aumentada de CD11b/CD18 (Mac-1) nos leucócitos, o que por si só sustenta as interações com as plaquetas parcialmente por meio do fibrinogênio bivalente, ligando essa integrina a seu correspondente na superfície plaquetária, a GPIIb/IIIa. A P-selectina na superfície da plaqueta também induz a expressão do fator tecidual nos monócitos, promovendo a formação de fibrina.

Além dos agregados de plaquetas-monócitos, o imunomodulador, o ligante CD40 solúvel (CD40L ou CD154), também reflete uma ligação entre a trombose e a inflamação. O ligante CD40 é uma proteína transmembrana trimérica da família do fator de necrose tumoral; com o seu receptor CD40, constitui um importante elemento de contribuição para o processo inflamatório, levando tanto à trombose quanto à aterosclerose. Enquanto foi constatado que muitas células imunológicas e vasculares expressam o CD40 e/ou o ligante CD40, nas plaquetas, o ligante CD40 sofre rápida translocação para a superfície após estimulação e é suprarregulado no trombo recém-formado. O ligante CD40 expresso na superfície é clivado da plaqueta para gerar um fragmento solúvel (ligante CD40 solúvel).

Foram também estabelecidas ligações entre as plaquetas, a infecção, a imunidade e a inflamação. As infecções bacterianas e virais estão associadas a um aumento transitório no risco de eventos trombóticos agudos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Além disso, as plaquetas contribuem significativamente para a fisiopatologia e as altas taxas de mortalidade da sepse. A expressão, a funcionalidade e as vias de sinalização dos receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs, de *toll-like receptors*) foram estabelecidas nas plaquetas. A estimulação de TLR2, TLR3 e TLR4 plaquetários ativa direta e indiretamente as respostas trombóticas e inflamatórias da plaqueta, e as bactérias vivas induzem uma resposta pró-inflamatória nas plaquetas de uma maneira dependente de TLR2, sugerindo um mecanismo pelo qual bactérias e componentes bacterianos específicos podem ativar diretamente a trombose dependente de plaquetas.

GENÉTICA DA TROMBOSE ARTERIAL

Alguns estudos associaram a trombose arterial a variantes genéticas (**Quadro 142.1*A***); entretanto, as associações foram fracas e não foram confirmadas em séries maiores. A contagem de plaquetas e o volume plaquetário médio foram estudados por estudos de associação genômica ampla (GWAS, de *genome-wide association studies*), e essa abordagem identificou sinais localizados em regiões não codificadoras. Dos 15 *loci* de traço quantitativo associados ao volume médio e à contagem das plaquetas, um deles, localizado em 12q24, também representa um *locus* de risco para doença arterial coronariana.

QUADRO 142.1 **CAUSAS HEREDITÁRIAS DE TROMBOSE ARTERIAL E VENOSA**

A. Trombose arterial

- *Receptores plaquetários*
  - Integrinas β3 e α2
  - Polimorfismo P_1 A2
  - Fc (gama) RIIA
  - Polimorfismo GPIV T13254C
  - GPIb
  - Receptor de trombina PAR1-5061 → D
- *Enzimas redox*
  - Glutationa-peroxidase plasmática
  - Haplótipo do promotor H2
  - Óxido nítrico-sintase endotelial
  - −786T/C, −922A/G, −1468T/A
  - Paraoxonase
  - Alelo −107T, alelo 192R
- *Homocisteína*
  - Cistationina-β-sintase 833T → C
  - 5,10-metileno-tetra-hidrofolato-redutase (MTHFR) 677C → T

B. Trombose venosa

- *Proteínas pró-coagulantes*
  - Fibrinogênio
  - −455G/A, –854G/A
- Protrombina (20210G → A)
- *Via anticoagulante da proteína C*
  - Fator V de Leiden: 1691G → A (Arg506Gln)
  - Trombomodulina 1481C → T (Ala455Val)
- *Proteínas fibrinolíticas com polimorfismos conhecidos*

Ativador do plasminogênio tecidual (tPA)
7351C/T, 20 099T/C no éxon 6, 27 445T/A no íntron 10
Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)
4G/5G polimorfismo de inserção/deleção na posição –675

Homocisteína
Cistationina-β-sintase 833T → C
5,10-MTHFR 677C → T

Na área da variabilidade genética e função plaquetária, os estudos trataram principalmente da farmacogenética, isto é, o campo da farmacologia que estuda a variabilidade interpessoal da resposta a fármacos, com base em determinantes genéticos **(Quadro 142.2)**. Esse enfoque foi estimulado pela ampla variedade observada entre indivíduos no que concerne à sua resposta a agentes antitrombóticos e pela falta de uma explicação comum para essa variância. A mais bem descrita é a questão da "resistência ao ácido acetilsalicílico", embora a heterogeneidade com outros antitrombóticos (p. ex., clopidogrel) também tenha sido extensamente examinada. Basicamente, os determinantes genéticos dependentes de plaquetas foram definidos em nível (1) do efeito dos fármacos, (2) da adesão aos fármacos e (3) do metabolismo dos fármacos. Muitos genes plaquetários candidatos foram estudados quanto à sua interação com agentes antiplaquetários e antitrombóticos.

Muitos pacientes apresentam uma resposta inadequada aos efeitos inibitórios do ácido acetilsalicílico. Os fatores hereditários contribuem para a variabilidade; entretanto, testes *ex vivo* de responsividade plaquetária residual após a administração de ácido acetilsalicílico não forneceram evidências conclusivas de uma interação farmacogenética entre ácido acetilsalicílico e *COX1* ou outros receptores plaquetários relevantes. Assim, na atualidade, não existe qualquer indicação clínica para genotipagem visando otimizar a eficiência antiplaquetária do ácido acetilsalicílico. Para o inibidor do receptor P2Y12 plaquetário, o clopidogrel, dados adicionais sugerem que a genética pode afetar a responsividade ao fármaco e sua utilidade. A variante genética responsável não parece ser o receptor P2Y12 esperado, mas uma enzima responsável pelo metabolismo do fármaco. O clopidogrel é um profármaco, e o metabolismo hepático por enzimas específicas do citocromo P450 é necessário para sua ativação. Os genes que codificam as etapas oxidativas dependentes de CYP são polimórficos, e os portadores dos alelos específicos dos *loci* CYP2C19 e CYP3A4 apresentam aumento da agregabilidade das plaquetas. O aumento da atividade plaquetária também foi especificamente associado ao alelo CYP2C19*2, que causa perda da função plaquetária em pacientes selecionados. Como essas variantes genéticas são comuns, essa observação foi considerada clinicamente relevante em estudos de grande porte. Em resumo, embora os polimorfismos com perda de função em CYP2C19 sejam a variável individual mais forte que afeta a farmacocinética e a resposta antiplaquetária ao clopidogrel, ela responde por apenas 5 a 12% da variabilidade da agregação plaquetária induzida pelo ADP com o clopidogrel. Além disso, as variáveis genéticas não parecem contribuir significativamente para os resultados clínicos de pacientes tratados com os antagonistas do receptor P2Y12, prasugrel ou ticagrelor.

QUADRO 142.2 VARIAÇÃO GENÉTICA E RESPOSTAS FARMACOGENÉTICAS A INIBIDORES DAS PLAQUETAS

Potencial gênico alterado	Classe terapêutica alvo	Fármaco específico
P2Y1 e *P2Y12* *CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5*	Inibidores do receptor de ADP	Clopidogrel, prasugrel
COX1, COX2	Inibidores da ciclo-oxigenase	Ácido acetilsalicílico
PIA1/A2	Inibidores de receptores	Abciximabe, eptifibatida, tirofibana
INTB3, GPIbA	Inibidores do receptor de glicoproteína IIb-IIIa	

TROMBOSE VENOSA

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A coagulação é o processo pelo qual a trombina é ativada, e o fibrinogênio plasmático solúvel é convertido em fibrina insolúvel. Essas etapas são responsáveis pela hemostasia normal e pelos processos fisiopatológicos que influenciam o desenvolvimento da trombose venosa. As principais formas de trombose venosa são a trombose venosa profunda (TVP) nos membros e a embolização subsequente para os pulmões (embolia pulmonar), designadas em conjunto como doença tromboembólica venosa. A trombose venosa ocorre devido a causas hereditárias **(Quadro 142.1*B*)** e a causas adquiridas **(Quadro 142.3)**.

QUADRO 142.3 CAUSAS ADQUIRIDAS DE TROMBOSE VENOSA

Tratamento Cirúrgico
Neurocirurgia
Cirurgia abdominal de grande porte
Câncer
Síndrome antifosfolipídeo
Outras
Traumatismos
Gestação
Viagem de longa distância
Obesidade
Contraceptivos orais/reposição hormonal
Distúrbios mieloproliferativos
Policitemia vera

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR

Mais de 200.000 novos casos de tromboembolismo venoso ocorrem a cada ano. Desses casos, até 30% dos pacientes morrem no decorrer de 30 dias, e 20% sofrem morte súbita devido à embolia pulmonar; 30% desenvolvem tromboembolismo venoso recorrente dentro de 10 anos. Os dados obtidos do estudo de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) forneceram uma taxa de mortalidade dentro de 28 dias de 9% para a TVP, e uma taxa de mortalidade de 15% para a embolia pulmonar. A embolia pulmonar na presença de câncer apresenta uma taxa de mortalidade de 25%. A incidência média do primeiro episódio de TVP na população geral é de 5 por 10.000 indivíduos-anos; a incidência é semelhante em ambos os sexos quando são ajustados fatores relacionados com a reprodução e o controle de natalidade, porém aumenta acentuadamente com a idade, de 2 a 3 por 10.000 indivíduos-anos com 30 a 49 anos de idade para 20 com 70 a 79 anos de idade.

VISÃO GERAL DA CASCATA DA COAGULAÇÃO E DE SEU PAPEL NA TROMBOSE VENOSA

A coagulação é definida como a formação de fibrina por meio de uma série de reações enzimáticas ligadas entre si, em que o produto de cada reação converte o zimogênio inativo subsequente em uma serina-protease ativa **(Fig. 142.2)**. Essa sequência coordenada, denominada cascata da coagulação, constitui um mecanismo essencial para a regulação da hemostasia. O princípio da amplificação é fundamental no que concerne à função da cascata da coagulação: devido a uma série de reações enzimáticas ligadas entre si, um pequeno estímulo pode resultar em quantidades muito maiores de fibrina, o produto final que impede a ocorrência de hemorragia no local da lesão vascular. Além dos fatores de risco conhecidos relevantes para hipercoagulopatia, estase e disfunção vascular, novas áreas de pesquisa identificaram contribuições de micropartículas pró-coagulantes, células inflamatórias, microvesículas e estrutura da fibrina.

A cascata da coagulação é basicamente iniciada pela ocorrência de lesão vascular, que expõe o fator tecidual aos componentes sanguíneos **(Fig. 142.2)**. O fator tecidual também pode ser encontrado em micropartículas derivadas de células transportadas pelo sangue e, em condições fisiopatológicas, nos leucócitos ou nas plaquetas. O fator VII (FVII) plasmático é o ligante do fator tecidual e é ativado (FVIIa) por sua ligação ao fator exposto no local de lesão vascular. A ligação do FVII/VIIa ao fator tecidual ativa a conversão distal do fator X (FX) em FX ativado (FXa). Em uma reação alternativa, o complexo FVII/FVIIa-fator tecidual converte inicialmente o FIX em FIXa, que então ativa o FX em combinação com seu cofator, o fator VIII (FVIIIa). O fator Xa com seu cofator FVa converte a protrombina em trombina, que, em seguida, converte o fibrinogênio plasmático solúvel em fibrina insolúvel, levando à coagulação ou formação de trombo. A trombina também ativa o FXIII em FXIIIa, uma transglutaminase que estabelece ligações cruzadas covalentes e estabiliza o coágulo de fibrina. A formação de trombos é afetada por mecanismos que governam a estrutura e a estabilidade da fibrina, incluindo variantes específicas de fibrinogênio, e como alteram a formação, a resistência e a estrutura da fibrina.

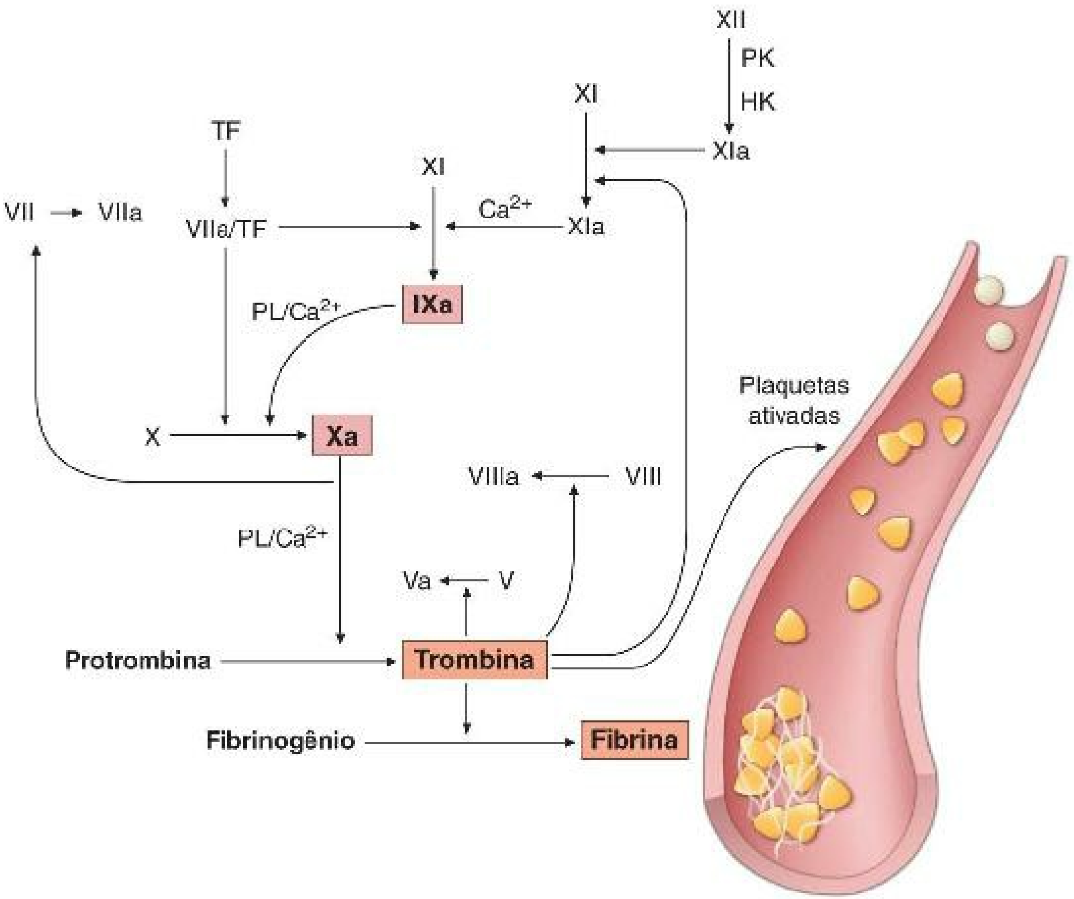

FIGURA 142.2 Resumo das vias da coagulação. Os fatores da coagulação específicos (“a” indica sua forma ativada) são responsáveis pela conversão do fibrinogênio plasmático solúvel em fibrina insolúvel. Esse processo ocorre por meio de uma série de reações encadeadas, em que o produto enzimaticamente ativo converte subsequentemente a proteína inativa distal em uma serina-protease ativa. Além disso, a ativação da trombina leva à estimulação das plaquetas. HK, cininogênio de alto peso molecular, de *high-molecular-weight kininogen*; PK, pré-calicreína, de *prekallikrein*; TF, fator tecidual, de *tissue factor*.

Vários fatores antitrombóticos também regulam a coagulação, incluindo a antitrombina, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI, de *tissue factor pathway inhibitor*), o cofator da heparina II e a proteína C/proteína S. Em condições normais, esses fatores limitam a produção de trombina para impedir a perpetuação da coagulação e a formação de trombo. Quando o coágulo provoca oclusão no local lesionado e começa a se expandir para segmentos adjacentes não lesionados do vaso, as reações anticoagulantes reguladas pelo endotélio normal passam a ser fundamentais para limitar a extensão desse coágulo hemostaticamente protetor.

FATORES DE RISCO PARA A TROMBOSE VENOSA

Os fatores de risco para a trombose venosa estão principalmente relacionados à hipercoagulabilidade, que pode ser genética **(Quadro 142.2)** ou adquirida, ou à imobilização e estase venosa. Os preditores independentes de recidiva incluem idade crescente, obesidade, neoplasia maligna e paresia aguda dos membros. Estima-se que 5 a 8% da população norte-americana tenham um fator de risco genético que comprovadamente predispõe à trombose venosa. Com frequência, um indivíduo apresenta múltiplos fatores de risco. As cirurgias ortopédicas, abdominais ou neurológicas de grande porte estão associadas a um risco significativo. Um risco moderado é promovido por repouso prolongado ao leito; certos tipos de câncer, gravidez, terapia de reposição hormonal ou uso de contraceptivos orais, e outras condições sedentárias, como viagem de longa distância de avião. Foi relatado que o risco de desenvolvimento de evento tromboembólico venoso duplica depois de uma viagem aérea de 4 horas de duração, embora o risco absoluto permaneça baixo (1 em 6.000). O risco relativo de tromboembolismo venoso entre mulheres grávidas ou no pós-parto é de 4,3, e a incidência global (risco absoluto) é de 199,7 por 100.000 mulheres-ano.

GENÉTICA DA TROMBOSE VENOSA

(Ver Quadro 142.2.) As causas menos comuns de trombose venosa são devido a variantes genéticas. Essas anormalidades incluem mutações com perda de função de anticoagulantes endógenos, bem como mutações com ganho de função de proteínas pró-coagulantes. A deficiência de antitrombina heterozigota e a homozigosidade da mutação do fator V de Leiden aumentam significativamente o risco de trombose venosa. Enquanto as deficiências homozigotas da proteína C ou da proteína S são raras e podem levar à púrpura fulminante fatal, as deficiências heterozigotas estão associadas a um risco moderado de trombose. A proteína C ativada compromete a coagulação por meio da degradação proteolítica do FVa. Os pacientes resistentes à atividade da proteína C ativada podem apresentar uma mutação pontual no gene do FV localizado no cromossomo 1, um mutante denominado fator V de Leiden. Um risco ligeiramente aumentado tem sido atribuído a níveis elevados de fatores pró-coagulantes, bem como a baixos níveis do inibidor da via do fator tecidual. Foi constatado que os polimorfismos da metileno-tetra-hidrofolato-redutase, bem como a hiper-homocisteinemia, constituem fatores de risco independentes para a trombose venosa, assim como a doença vascular arterial; entretanto, muitas das descrições iniciais das variantes genéticas e suas associações ao tromboembolismo estão sendo questionadas em estudos mais atuais de maior porte.

FIBRINÓLISE E TROMBOSE

A trombose aumentada tem sido associada a anormalidades específicas do sistema fibrinolítico. Certos fatores, como níveis elevados do ativador do plasminogênio tecidual (tPA, de *tissue plasminogen activator*) e do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1, de *plasminogen activator inhibitor type 1*), foram associados a uma diminuição da atividade fibrinolítica e a um risco aumentado de doença trombótica arterial. Variantes genéticas específicas foram associadas a uma diminuição da atividade fibrinolítica, incluindo o polimorfismo de inserção/deleção 4G/5G no gene *PAI-1*. Além disso, a inserção/deleção Alu com 311-bp (pares de bases) no íntron 8 do tPA foi associada a um aumento da trombose, embora anormalidades genéticas não tenham sido associadas consistentemente a uma alteração da função ou dos níveis de tPA, levantando dúvidas quanto ao mecanismo fisiopatológico relevante. O inibidor da fibrinólise ativado por trombina (TAFI, de *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) é uma carboxipeptidase que regula a fibrinólise; a elevação dos níveis plasmáticos de TAFI tem sido associada a um risco aumentado de TVP e de doença cardiovascular.

A síndrome metabólica também é acompanhada de alteração da atividade fibrinolítica. Essa síndrome, que consiste em gordura abdominal (obesidade central), alteração do metabolismo da glicose e da insulina, dislipidemia e hipertensão, tem sido associada à aterotrombose. O mecanismo da trombose aumentada parece ser devido a uma alteração da função plaquetária e a um estado pró-coagulante e hipofibrinolítico. Uma das anormalidades pró-trombóticas frequentemente documentadas nessa síndrome consiste em um aumento dos níveis plasmáticos de PAI-1.

Além de contribuir para a função plaquetária, a inflamação desempenha um papel tanto na formação do trombo dependente da coagulação quanto na sua resolução. Os neutrófilos polimorfonucleares e os monócitos/macrófagos contribuem com múltiplas funções trombóticas superpostas, incluindo fibrinólise, produção de quimiocinas, citocinas e fagocitose.

DISTINÇÃO ENTRE TROMBOSE ARTERIAL E TROMBOSE VENOSA

Embora haja certa superposição, a trombose venosa e a trombose arterial são iniciadas de modo diferente, e a formação do coágulo progride por meio de vias um tanto distintas. No contexto da estase ou dos estados de hipercoagulabilidade, a trombose venosa é ativada com a iniciação da cascata da coagulação, principalmente devido à exposição do fator tecidual; esse processo leva à formação de trombina e à conversão subsequente do fibrinogênio em fibrina. Na artéria, ocorre também formação de trombina, porém a trombose é principalmente promovida pela adesão das plaquetas a um vaso lesionado e estimulada pela exposição da matriz extracelular **(Figs. 142.1 e 142.2)**. Existe uma ampla variação nas respostas individuais à lesão vascular, das quais um importante determinante é a predisposição do indivíduo à trombose arterial ou venosa. Esse conceito tem sido sustentado indiretamente em modelos animais pró-trombóticos, nos quais existe pouca correlação entre a propensão ao desenvolvimento de trombose venosa *versus* arterial.

Apesar de um considerável progresso na elucidação do papel dos estados hipercoaguláveis na doença tromboembólica venosa, a contribuição da hipercoagulabilidade na doença vascular arterial está muito menos estabelecida. Enquanto determinadas condições trombofílicas específicas, como o fator V de Leiden e a mutação G20210A da protrombina, constituem fatores de risco para a TVP, a embolia pulmonar e outros eventos tromboembólicos venosos, sua contribuição para a trombose arterial está bem menos definida. Com efeito, em contraposição, muitos desses fatores trombofílicos não demonstraram ser fatores de risco clinicamente importantes para eventos trombóticos arteriais, como as síndromes coronarianas agudas.

Do ponto de vista clínico, embora a fisiopatologia seja distinta, a trombose arterial e a trombose venosa compartilham fatores de risco comuns, incluindo idade, obesidade, tabagismo, diabetes melito, hipertensão arterial, hiperlipidemia e síndrome metabólica. Determinadas variantes genéticas, incluindo as do gene da glutationa-peroxidase, também foram associadas à doença trombo-oclusiva arterial e venosa. Um aspecto importante é o fato de que as tromboses arterial e venosa podem ser desencadeadas por estímulos fisiopatológicos responsáveis pela ativação das vias inflamatórias e oxidativas.

O diagnóstico e o tratamento da cardiopatia isquêmica são discutidos no Capítulo 293. O diagnóstico e o manejo do acidente vascular encefálico são discutidos no Capítulo 330. O diagnóstico e o manejo da TVP e da embolia pulmonar são discutidos no Capítulo 300.

143

Agentes antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos

Jeffrey I. Weitz

Os distúrbios tromboembólicos constituem causas importantes de morbidade e mortalidade. Pode ocorrer trombose em artérias ou veias. A trombose arterial é a causa mais comum de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico e gangrena dos membros. O tromboembolismo venoso compreende a trombose venosa profunda (TVP), que pode levar à síndrome pós-trombótica, e a embolia pulmonar (EP), que pode ser fatal ou resultar em hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

A maioria dos trombos arteriais sobrepõe-se às placas ateroscleróticas rompidas, visto que a ruptura da placa expõe o material trombogênico existente em seu interior ao sangue. Esse material desencadeia então agregação plaquetária e formação de fibrina, que resulta no desenvolvimento de um trombo rico em plaquetas que pode causar obstrução transitória ou permanente do fluxo sanguíneo. Em contrapartida, os trombos venosos raramente se formam em locais de ruptura vascular evidente. Embora possam ocorrer após traumatismo cirúrgico das veias ou em consequência do uso de cateteres venosos de demora, os trombos venosos em geral originam-se nas válvulas das veias profundas da panturrilha ou nos seios musculares. O fluxo sanguíneo lento diminui o suprimento de oxigênio às válvulas avasculares. As células endoteliais que revestem essas válvulas são ativadas e expressam moléculas de adesão em sua superfície. Os leucócitos portadores do fator tecidual e as micropartículas aderem a essas células ativadas e desencadeiam a coagulação. O DNA expelido dos neutrófilos forma armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs, de *neutrophil extracellular traps*), que fornecem um suporte que aprisiona os eritrócitos, promove a adesão e a ativação das plaquetas e aumenta a coagulação. A formação do trombo local é exacerbada pela depuração reduzida dos fatores da coagulação ativados, em consequência do fluxo sanguíneo diminuído. Quando os trombos se estendem a partir das veias das panturrilhas para a veia poplítea e as veias mais proximais da perna, pode ocorrer desprendimento de fragmentos do trombo, que seguem seu percurso até os pulmões, causando EP.

Os trombos arteriais e venosos são compostos de plaquetas, fibrina e eritrócitos retidos, porém as proporções diferem. Os trombos arteriais são ricos em plaquetas em razão do alto cisalhamento nas artérias lesionadas. Por outro lado, os trombos venosos, que se formam sob baixas condições de cisalhamento, contêm relativamente poucas plaquetas e são predominantemente compostos de fibrina e eritrócitos retidos. Em virtude da predominância das plaquetas, os trombos arteriais parecem brancos, enquanto os trombos venosos são de cor vermelha, refletindo os eritrócitos retidos.

Os fármacos antitrombóticos são usados para prevenção e tratamento da trombose. Esses agentes, que têm como alvo os componentes dos trombos, incluem (1) agentes antiplaquetários, (2) anticoagulantes e (3) agentes fibrinolíticos (Fig. 143.1). Com o predomínio das plaquetas nos trombos arteriais, as estratégias para reduzir a trombose arterial concentram-se principalmente nos agentes antiplaquetários, embora, em situações agudas, elas com frequência incluam agentes anticoagulantes e fibrinolíticos. Os anticoagulantes constituem a base para a prevenção e o tratamento do tromboembolismo venoso porque a fibrina é o componente predominante dos trombos venosos. Os agentes antiplaquetários são menos eficazes que os anticoagulantes nessa situação, tendo em vista a quantidade limitada de plaquetas nos trombos venosos. O tratamento fibrinolítico é utilizado em determinados pacientes com tromboembolismo venoso. Por exemplo, os pacientes com EP maciça ou submaciça podem melhorar com o tratamento fibrinolítico sistêmico ou dirigido por cateter. A terapia farmacomecânica também é usada para restaurar o fluxo sanguíneo em pacientes com TVP extensa acometendo as veias ilíaca e/ou femoral.

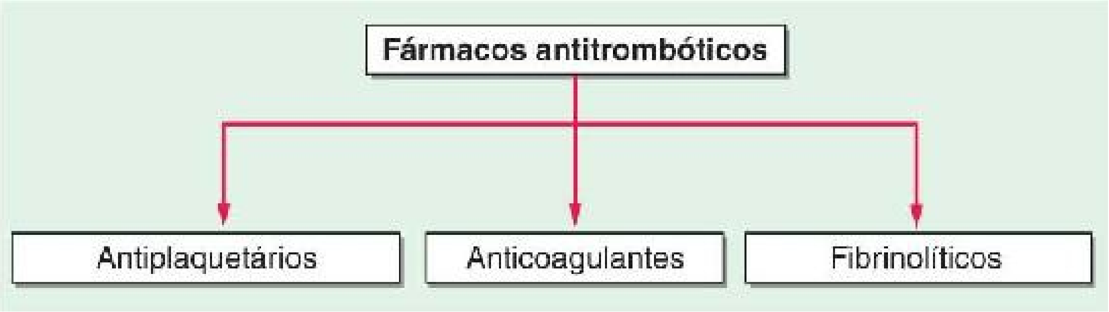

FIGURA 143.1 **Classificação dos fármacos antitrombóticos.**

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

PAPEL DAS PLAQUETAS NA TROMBOSE ARTERIAL

Na vasculatura normal, as plaquetas circulantes são mantidas em um estado inativo pelo óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*) e pela prostaciclina liberados pelas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos. Além disso, as células endoteliais também expressam CD39 em sua superfície, uma ecto-adenosina-difosfatase (ADPase) associada à membrana que degrada o difosfato de adenosina (ADP, de *adenosine diphosphate*) liberado pelas plaquetas ativadas. Quando a parede vascular está lesionada, a liberação dessas substâncias está reduzida, e a matriz subendotelial é exposta. As plaquetas aderem ao colágeno exposto por meio da $\alpha_2\beta_1$ e da glicoproteína (Gp) V1 e ao fator de von Willebrand (FVW) por meio da Gp IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) – receptores que são expressos constitutivamente na superfície das plaquetas. As plaquetas aderentes sofrem uma mudança de formato, secretam ADP dos grânulos densos e sintetizam e liberam tromboxano A_2. O ADP e o tromboxano A_2 liberados, que são agonistas plaquetários, ativam as plaquetas presentes e as recrutam para o local de lesão vascular (Fig. 143.2).

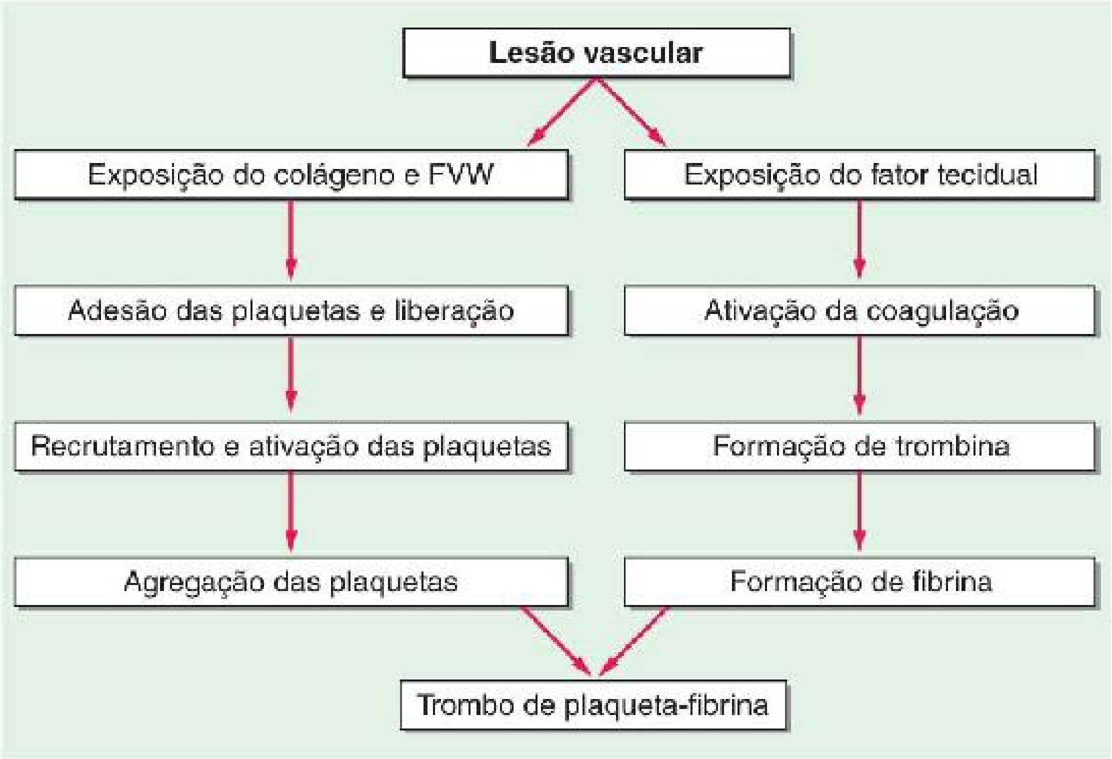
Lesão vascular
Exposição do colágeno e FVW
Exposição do fator tecidual
Adesão das plaquetas e liberação
Ativação da coagulação
Recrutamento e ativação das plaquetas
Formação de trombina
Agregação das plaquetas
Formação de fibrina
Trombo de plaqueta-fibrina

FIGURA 143.2 **Papel coordenado das plaquetas e do sistema de coagulação na trombogênese.** A lesão vascular desencadeia simultaneamente a ativação e a agregação das plaquetas, bem como a ativação do sistema de coagulação. A ativação das plaquetas é iniciada pela exposição do colágeno subendotelial e do fator de von Willebrand (FVW), aos quais as plaquetas aderem. As plaquetas aderidas tornam-se ativadas e liberam ADP e tromboxano A_2, dois agonistas plaquetários que ativam as plaquetas locais e recrutam outras ao local da lesão vascular. Quando as plaquetas estão ativadas, a glicoproteína IIb/IIIa em sua superfície sofre uma alteração de conformação, que possibilita sua ligação ao fibrinogênio e/ou ao FVW e a mediação da agregação plaquetária. A coagulação é desencadeada pelo fator tecidual exposto no local de lesão. O fator tecidual desencadeia a geração de trombina. Como potente agonista plaquetário, a trombina amplifica o recrutamento das plaquetas ao local da lesão. A trombina também converte o fibrinogênio em fibrina e, em seguida, os filamentos de fibrina entrelaçam os agregados de plaquetas para formar um trombo de plaquetas/fibrina.

A ruptura da parede vascular também expõe ao sangue as células que expressam o fator tecidual, o qual se liga ao fator VIIa e inicia a coagulação. As plaquetas ativadas potencializam a coagulação ao proporcionar uma superfície que se liga aos fatores da coagulação e sustenta a montagem dos complexos de ativação, que intensificam a geração de trombina. Além de converter o fibrinogênio em fibrina, a trombina também funciona como agonista plaquetário potente e recruta mais plaquetas ao local da lesão vascular. A trombina também amplifica sua própria geração por meio de ativação dos fatores V, VIII e XI por *feedback* e solidifica a rede de fibrina ao ativar o fator XIII, que efetua então a ligação cruzada dos filamentos de fibrina.

Quando as plaquetas estão ativadas, o receptor mais abundante em sua superfície – a Gp IIB/IIIa – sofre uma alteração de conformação que possibilita sua ligação ao fibrinogênio e, em condições de acentuado cisalhamento, ao FVW. As moléculas divalentes do fibrinogênio ou multivalentes do FVW formam pontes que reúnem as plaquetas adjacentes para formar agregados plaquetários. Em seguida, os filamentos de fibrina gerados por ação da trombina entrelaçam esses agregados para formar uma trama de plaquetas/fibrina.

Os agentes antiplaquetários atuam em várias etapas desse processo. Os fármacos comumente usados incluem ácido acetilsalicílico, inibidores do receptor de ADP, que incluem as tienopiridinas (clopidogrel e prasugrel) e ticagrelor, dipiridamol e antagonistas da Gp IIb/IIIa.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O ácido acetilsalicílico é o agente antiplaquetário utilizado mais amplamente em todo o mundo. Por ser um fármaco antiplaquetário eficaz e de baixo custo, ele atua como componente principal da maioria das estratégias antiplaquetárias.

Mecanismo de ação O ácido acetilsalicílico produz seu efeito antitrombótico acetilando e inibindo de modo irreversível a cicloxigenase (COX)-1 plaquetária **(Fig. 143.3)**, uma enzima de importância crítica na biossíntese do tromboxano A_2. Em altas doses (cerca de 1 g/dia), o ácido acetilsalicílico também inibe a COX-2, que é uma isoforma induzível da COX encontrada nas células endoteliais e inflamatórias. Nas células endoteliais, a COX-2 inicia a síntese da prostaciclina, um vasodilatador potente e inibidor da agregação plaquetária.

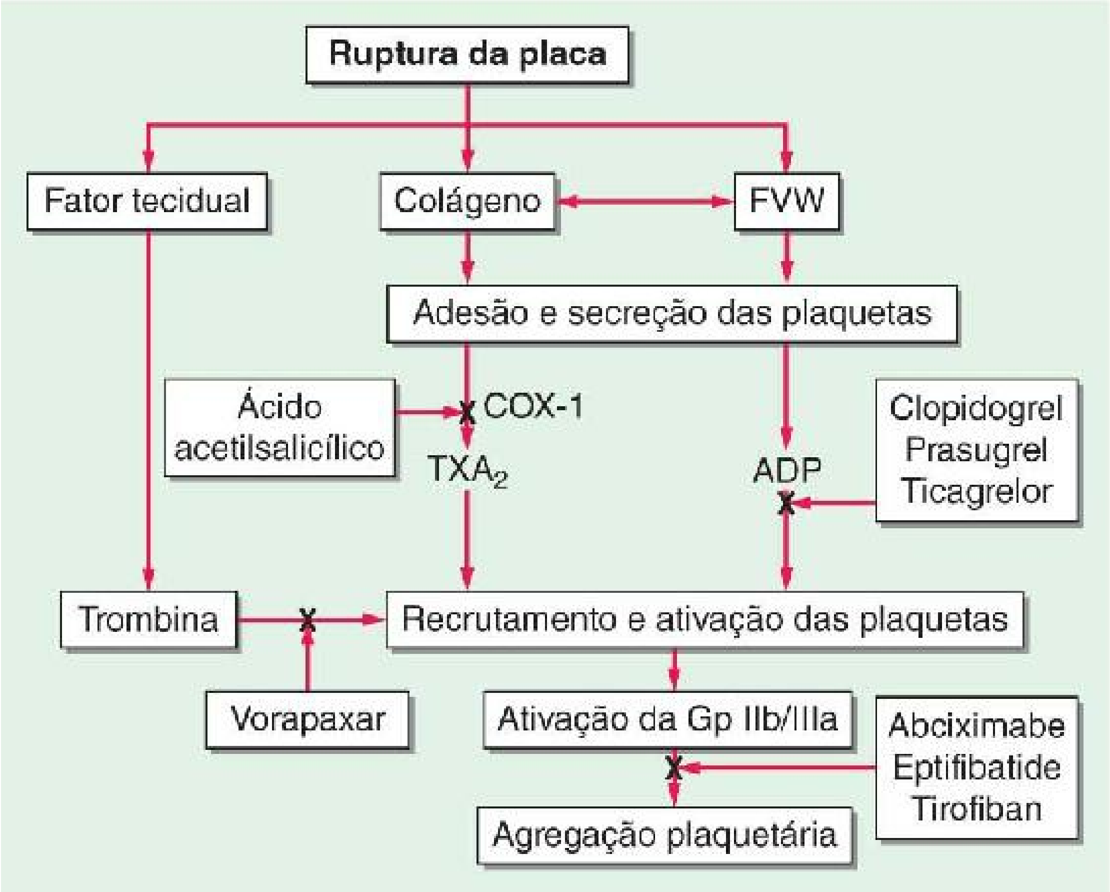
Ruptura da placa
Fator tecidual
Colágeno
FVW
Adesão e secreção das plaquetas
Ácido acetilsalicílico
COX-1
TXA2
ADP
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor
Trombina
Recrutamento e ativação das plaquetas
Vorapaxar
Ativação da Gp IIb/IIIa
Abciximabe
Eptifibatide
Tirofiban
Agregação plaquetária

FIGURA 143.3 **Locais de ação dos agentes antiplaquetários.** O ácido acetilsalicílico inibe a síntese do tromboxano A_2 (TXA_2), acetilando de modo irreversível a cicloxigenase 1 (COX-1). A liberação diminuída de TXA_2 atenua a ativação e o recrutamento das plaquetas até o local de lesão vascular. O clopidogrel e o prasugrel bloqueiam irreversivelmente $P2Y_{12}$, um receptor-chave de ADP na superfície das plaquetas; o cangrelor e o ticagrelor são inibidores reversíveis de $P2Y_{12}$. O abciximabe, a eptifibatida e a tirofibana inibem a via final comum da agregação plaquetária ao bloquear a ligação do fibrinogênio e do fator de von Willebrand à glicoproteína (Gp) IIb/IIIa ativada. O vorapaxar inibe a ativação das plaquetas mediada pela trombina, visto que tem como alvo o receptor ativado por protease 1 (PAR-1, de *protease-activated receptor-1*), o principal receptor da trombina nas plaquetas humanas.

Indicações O ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado na prevenção secundária dos eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronária, vascular encefálica ou vascular periférica. Em comparação com placebo, ele reduziu em 25% o risco de mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular encefálico. O ácido acetilsalicílico também é usado como prevenção primária em pacientes cujo risco anual estimado de IM é > 1%, uma situação em que seus benefícios provavelmente suplantam os riscos. Isso inclui pacientes com mais de 40 anos que apresentam dois ou mais fatores de risco principais para doença cardiovascular, ou homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 55 anos com um ou mais desses fatores de risco. O ácido acetilsalicílico é igualmente efetivo nos homens e nas mulheres. Nos homens, ele reduz principalmente o risco de IM, enquanto nas mulheres ele diminui o risco de acidente vascular encefálico.

Doses Em geral, o ácido acetilsalicílico é administrado nas doses de 75 a 325 mg 1 vez/dia. As doses maiores não são mais eficazes do que as menores, e alguns estudos sugeriram perda de eficácia com as doses maiores de ácido acetilsalicílico. Como os efeitos colaterais desse fármaco são dependentes da dose, as doses diárias de 75 a 100 mg são recomendadas para a maioria das indicações. Quando é necessária inibição rápida das plaquetas, deve-se administrar uma dose inicial de ácido acetilsalicílico de no mínimo 160 mg.

Efeitos colaterais A maioria dos efeitos colaterais refere-se ao trato gastrintestinal e inclui dispepsia, gastrite erosiva ou úlceras pépticas com sangramento e perfuração. Esses efeitos colaterais são dependentes da dose. O uso de ácido acetilsalicílico de revestimento entérico ou tamponado em lugar do ácido acetilsalicílico comum não elimina os efeitos colaterais gastrintestinais. O risco global de sangramento significativo com ácido acetilsalicílico é de 1 a 3% ao ano. O risco de sangramento aumenta em 2 a 3 vezes quando ele é administrado em conjunto com outros agentes antiplaquetários, como o clopidogrel, ou com anticoagulantes, como a varfarina. Quando se prescreve uma terapia dupla ou tríplice, o ácido acetilsalicílico deve ser administrado em doses baixas (75 a 100 mg ao dia). A erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* e a administração de inibidores da bomba de prótons podem reduzir o risco de sangramento gastrintestinal induzido pelo ácido acetilsalicílico nos pacientes com doença ulcerosa péptica.

O ácido acetilsalicílico não deve ser administrado a pacientes com história de alergia ao fármaco, caracterizada por broncospasmo. Esse problema ocorre em cerca de 0,3% da população geral, porém é mais comum naqueles com urticária ou asma crônica, em particular em indivíduos com pólipos nasais ou rinite crônica. As doses excessivas de ácido acetilsalicílico causam efeitos tóxicos hepáticos e renais.

Resistência ao ácido acetilsalicílico A resistência clínica ao ácido acetilsalicílico é definida por sua incapacidade de proteger os pacientes de eventos vasculares isquêmicos. Essa definição não é útil, pois é feita depois da ocorrência dos eventos. Além disso, não é realista esperar que o ácido acetilsalicílico, que bloqueia apenas a ativação das plaquetas induzida pelo tromboxano A_2, possa impedir todos os eventos vasculares.

A resistência ao ácido acetilsalicílico também foi descrita em nível bioquímico como a incapacidade do fármaco de produzir seus efeitos inibitórios esperados em provas de função plaquetária, como a síntese de tromboxano A_2 ou a agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico. As causas potenciais de resistência ao ácido acetilsalicílico incluem pouca aderência do paciente ao tratamento, redução da absorção, interação medicamentosa com ibuprofeno e hiperexpressão da COX-2. Infelizmente, os testes para resistência ao ácido acetilsalicílico não foram bem padronizados, e há poucas evidências de que possam identificar pacientes com risco aumentado de eventos vasculares recorrentes, ou que se possa reverter a resistência pela administração de doses mais altas de ácido acetilsalicílico ou pela adição de outros agentes antiplaquetários. Até que essas informações sejam disponíveis, o teste para resistência ao ácido acetilsalicílico continua sendo um instrumento de pesquisa.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE DIFOSFATO DE ADENOSINA

Os antagonistas dos receptores de ADP incluem as tienopiridinas (clopidogrel e prasugrel) e o ticagrelor. Todos esses fármacos têm como alvo o $P2Y_{12}$, o receptor-chave de ADP nas plaquetas.

Tienopiridinas • ***MECANISMO DE AÇÃO*** As tienopiridinas são fármacos estruturalmente relacionados que inibem de maneira seletiva a agregação plaquetária induzida pelo ADP por meio do bloqueio irreversível do $P2Y_{12}$ **(Fig. 143.3)**. O clopidogrel e o prasugrel são pró-fármacos que exigem ativação metabólica pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) hepático. O prasugrel é cerca de 10 vezes mais potente do que o clopidogrel e apresenta início mais rápido de ação, em virtude de sua melhor absorção e de sua ativação metabólica mais otimizada.

INDICAÇÕES Em comparação com o ácido acetilsalicílico em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico recente, IM recente ou história de doença arterial periférica, o clopidogrel reduziu em 8,7% o risco de morte cardiovascular, IM e acidente vascular encefálico. Por essa razão, o clopidogrel é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico, mas também é mais caro. Em alguns pacientes, o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico são combinados para sobrepor seus efeitos bloqueadores complementares das vias de ativação das plaquetas. Por exemplo, a combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel é recomendada durante pelo menos quatro semanas após implante de *stent* de metal simples em uma artéria coronária e durante pelo menos um ano em pacientes com *stent* com eluição de fármacos. As preocupações quanto à ocorrência de trombose tardia no *stent* com os *stents* de eluição de fármacos levaram alguns especialistas a recomendar o uso a longo prazo de clopidogrel mais ácido acetilsalicílico para esta última indicação. Todavia, essas recomendações provavelmente irão mudar, visto que o risco de trombose tardia no *stent* está diminuindo com a geração mais nova de *stents* coronários com eluição de fármacos.

A combinação do clopidogrel com o ácido acetilsalicílico também é efetiva em pacientes com angina instável. Desse modo, em 12.562 pacientes, os riscos de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular encefálico foram de 9,3% entre os indivíduos selecionados randomicamente para receber a combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico e de 11,4% naqueles em que foi administrado apenas ácido acetilsalicílico. Essa redução do risco relativo em 20% com o tratamento combinado foi estatisticamente muito significativa. Entretanto, a combinação de ácido acetilsalicílico com clopidogrel aumenta o risco de sangramento significativo em cerca de 2% ao ano. Esse risco persistiu mesmo com as doses diárias de ácido acetilsalicílico ≤ 100 mg. Desse modo, a combinação de clopidogrel com ácido acetilsalicílico deve ser utilizada apenas quando há um benefício inequívoco. Por exemplo, essa combinação não se mostrou superior ao tratamento isolado com clopidogrel em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo ou à utilização apenas de ácido acetilsalicílico como prevenção primária para aqueles sob risco de eventos cardiovasculares.

O prasugrel foi comparado com o clopidogrel em 13.608 pacientes com síndromes coronarianas agudas que foram submetidos a intervenção coronária percutânea. A incidência do principal parâmetro de avaliação final de eficácia, uma combinação de morte cardiovascular, IM e acidente vascular encefálico, foi significativamente menor com o prasugrel do que com o clopidogrel (9,9 e 12,1%, respectivamente), refletindo, principalmente, uma redução na incidência de IM não fatal. A incidência de trombose n o *stent* também foi significativamente menor com o prasugrel (1,1 e 2,4%, respectivamente). Entretanto, essas vantagens foram obtidas à custa de uma taxa significativamente mais alta de sangramento fatal (0,4 e 0,1%, respectivamente) e sangramento potencialmente fatal (1,4 e 0,9%, respectivamente) com o uso do prasugrel. Como os pacientes com mais de 75 anos e aqueles com história pregressa de acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório correm risco particularmente alto de sangramento, deve-se evitar em geral o uso do prasugrel em pacientes idosos, e o fármaco está contraindicado para aqueles com história de doença vascular cerebral. É preciso ter cautela se o prasugrel for utilizado em pacientes com peso abaixo de 60 kg ou naqueles com comprometimento renal.

Quando o prasugrel foi comparado com o clopidogrel em 7.243 pacientes com angina instável ou IM sem elevação do segmento ST, o prasugrel não conseguiu reduzir a taxa do parâmetro final de eficácia primária, que consistiu em uma combinação de morte cardiovascular, IM e acidente vascular encefálico. Devido aos resultados negativos desse estudo, o prasugrel é reservado para pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. Nesse contexto, o prasugrel geralmente é administrado com ácido acetilsalicílico. Para reduzir o risco de sangramento, a dose diária de ácido acetilsalicílico deve ser ≤ 100 mg.

DOSES O clopidogrel é administrado uma vez ao dia, em uma dose de 75 mg. São administradas doses de ataque de clopidogrel quando se deseja obter um rápido bloqueio dos receptores de ADP. Por exemplo, os pacientes que recebem *stents* coronarianos em geral utilizam uma dose de ataque de 300 mg, que produz inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP em cerca de 6 horas. As doses de ataque de 600 ou 900 mg produzem efeitos ainda mais rápidos. Após uma dose de ataque de 60 mg, o prasugrel é administrado uma vez ao dia, em uma dose de 10 mg. Os pacientes com mais de 75 anos ou com peso abaixo de 60 kg devem receber uma dose diária mais baixa de prasugrel de 5 mg.

EFEITOS COLATERAIS O efeito colateral mais comum do clopidogrel e do prasugrel consiste em sangramento. Em virtude de sua maior potência, a ocorrência de sangramento é mais comum com o prasugrel do que com o clopidogrel. Para reduzir o risco de sangramento, ambos os fármacos devem ser interrompidos 5 a 7 dias antes da realização de uma cirurgia de grande porte. Nos pacientes em uso de prasugrel ou de clopidogrel que apresentam sangramento grave, a transfusão de plaquetas pode ser útil.

Os efeitos colaterais hematológicos, incluindo neutropenia, trombocitopenia e púrpura trombocitopênica trombótica, são raros.

RESISTÊNCIA ÀS TIENOPIRIDINAS A capacidade do clopidogrel de inibir a agregação plaquetária induzida pelo ADP varia entre os indivíduos. Essa variabilidade reflete, pelo menos em parte, os polimorfismos genéticos das isoenzimas CYP envolvidas na ativação metabólica do clopidogrel. A mais importante dessas isoenzimas é a CYP2C19. Pacientes portadores do alelo *CYP2C19*2* com perda de função, tratados com clopidogrel, exibem uma redução da inibição plaquetária em comparação com aqueles que possuem o alelo *CYP2C19*1* de tipo selvagem e apresentam maior taxa de eventos cardiovasculares. Esses achados são importantes, visto que as estimativas sugerem que até 25% dos indivíduos brancos, 30% dos afrodescendentes e 50% dos asiáticos são portadores do alelo com perda de função, tornando-os resistentes ao clopidogrel. Mesmo pacientes com alelos *CYP2C19*3*, *4** ou **5* com função reduzida podem obter menos benefício do clopidogrel do que aqueles com o alelo *CYP2C19*1* de função integral. A administração concomitante de clopidogrel e de inibidores da bomba de prótons, que são inibidores da *CYP2C19*, produz uma pequena redução nos efeitos inibitórios do clopidogrel sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP. O grau com que essa interação aumenta o risco de eventos cardiovasculares permanece controverso.

Ao contrário de seus efeitos sobre a ativação metabólica do clopidogrel, os polimorfismos de *CYP2C19* parecem constituir determinantes menos importantes da ativação do prasugrel. Assim, não foi detectada qualquer associação entre o alelo com perda de função e a redução da inibição plaquetária ou o aumento da taxa de eventos cardiovasculares com o prasugrel. A observação de que os polimorfismos genéticos que afetam a absorção ou o metabolismo do clopidogrel influenciam os resultados clínicos levanta a possibilidade de que o perfil farmacogenético possa ser útil para identificar os pacientes resistentes ao clopidogrel, e de que a avaliação do grau de inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel por meio de exames *point-of-care* possa ajudar a identificar pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares subsequentes. Até o momento, os ensaios clínicos planejados para avaliar essas possibilidades foram negativos. Embora a administração de doses mais altas de clopidogrel possa superar uma resposta reduzida ao fármaco, o benefício clínico dessa abordagem é incerto. Com efeito, o prasugrel ou o ticagrelor podem constituir escolhas mais adequadas para esses pacientes.

Ticagrelor O ticagrelor, um inibidor de $P2Y_{12}$, ativo por via oral, difere das tienopiridinas pelo fato de que o fármaco não exige ativação metabólica e produz inibição irreversível do receptor de ADP.

MECANISMO DE AÇÃO À semelhança das tienopiridinas, o ticagrelor inibe o $P2Y_{12}$. Como não necessita de ativação metabólica, o ticagrelor tem início e término mais rápidos de ação do que o clopidogrel e produz inibição maior e mais previsível da agregação plaquetária induzida pelo ADP do que o clopidogrel.

INDICAÇÕES Em comparação com o clopidogrel administrado a pacientes com síndromes coronarianas agudas, o ticagrelor produziu maior redução do parâmetro final de eficácia primária – uma combinação de morte cardiovascular, IM e acidente vascular encefálico em 1 ano – do que o clopidogrel (9,8 e 11,7%, respectivamente; $p = 0{,}001$). Essa diferença refletiu-se em uma redução significativa tanto de mortalidade cardiovascular (4,0 e 5,1%, respectivamente; $p = 0{,}001$) quanto de IM (5,8 e 6,9%, respectivamente; $p = 0{,}005$) com o ticagrelor em comparação com o clopidogrel. As taxas de acidente vascular encefálico foram semelhantes com o ticagrelor e o clopidogrel (1,5 e 1,3%, respectivamente), e não foi observada qualquer diferença nas taxas de sangramento significativo. Entretanto, quando a taxa de sangramento menor foi acrescentada aos resultados de sangramento significativo, o ticagrelor demonstrou um aumento em relação ao clopidogrel (16,1 e 14,6%, respectivamente; $p = 0{,}008$). O ticagrelor também foi superior ao clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção coronariana percutânea ou cirurgia cardíaca. Com base nessas observações, algumas diretrizes dão preferência ao ticagrelor, em relação ao clopidogrel, em particular para pacientes com maior risco.

DOSES O ticagrelor é iniciado com uma dose de ataque oral de 180 mg, seguida de 90 mg, duas vezes ao dia. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal; todavia, o fármaco deve ser usado com cautela em pacientes com doença hepática e naqueles que recebem inibidores ou indutores potentes da CYP3A4, visto que o ticagrelor é metabolizado no fígado por meio da CYP3A4. Ele em geral é administrado em com ácido acetilsalicílico; a dose diária de ácido acetilsalicílico não deve ultrapassar 100 mg.

EFEITOS COLATERAIS Além do sangramento, os efeitos colaterais mais comuns do ticagrelor consistem em dispneia, que pode ocorrer em até 15% dos pacientes, e pausas ventriculares assintomáticas. A dispneia, que tende a ocorrer pouco depois de se iniciar o ticagrelor, em geral é autolimitada e de intensidade discreta. O mecanismo responsável por esse efeito colateral não é conhecido.

Para reduzir o risco de sangramento, o ticagrelor deve ser interrompido 5 a 7 dias antes da realização de uma cirurgia de grande porte. As transfusões de plaquetas têm pouca probabilidade de serem benéficas em pacientes com sangramento associado ao ticagrelor, visto que o fármaco se liga ao $P2Y_{12}$ nas plaquetas transfundidas.

DIPIRIDAMOL

O dipiridamol é um agente antiplaquetário relativamente fraco quando utilizado isoladamente, mas uma formulação de liberação prolongada com ácido acetilsalicílico em dose baixa, conhecida como *Aggrenox*, é usada para prevenção de acidentes vasculares encefálicos em pacientes que tiveram ataques isquêmicos transitórios.

Mecanismo de ação Por meio da inibição da fosfodiesterase, o dipiridamol bloqueia a decomposição do monofosfato de adenosina (AMP, de *adenosine monophosphate*) cíclico. Os níveis elevados de AMP cíclico reduzem o cálcio intracelular e inibem a ativação das plaquetas. O dipiridamol também bloqueia a captação de adenosina pelas plaquetas e por outras células. Isso produz um aumento adicional nos níveis locais de AMP cíclico, visto que o receptor A_2 de adenosina das plaquetas está acoplado à adenilato-ciclase **(Fig. 143.4)**.

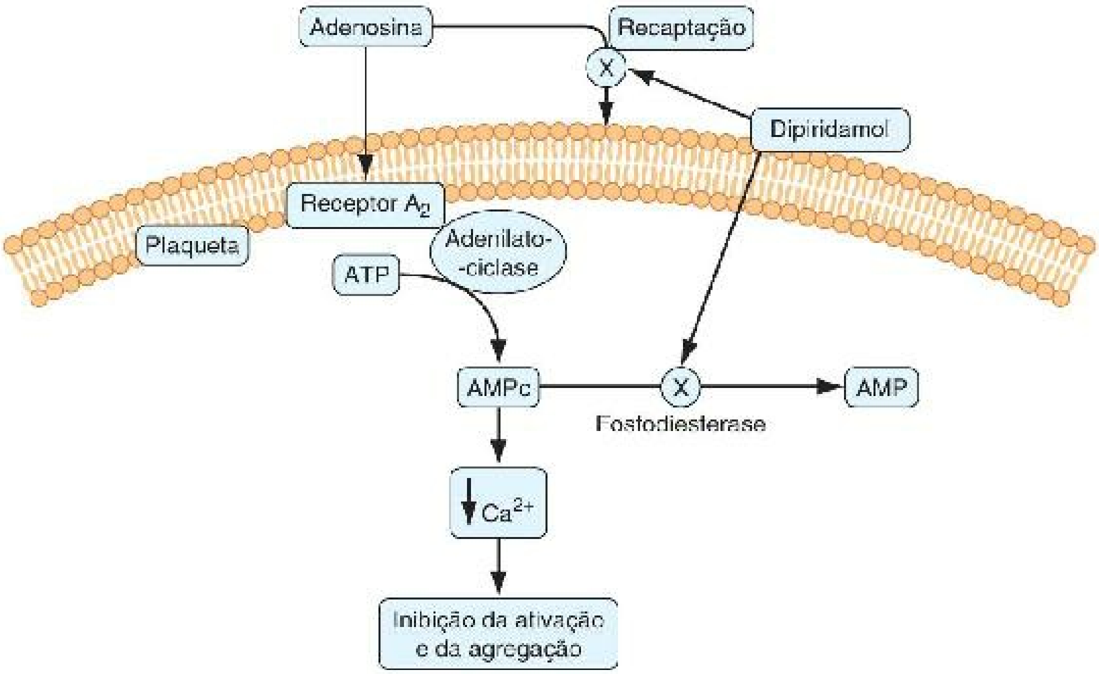

FIGURA 143.4 Mecanismo de ação do dipiridamol. O dipiridamol aumenta os níveis do AMP cíclico (AMPc) das plaquetas ao (1) bloquear a recaptação da adenosina e (2) inibir a decomposição do AMPc mediada pela fosfodiesterase. Ao facilitar a captação do cálcio, o AMPc diminui os níveis intracelulares deste cátion. Por sua vez, isso inibe a ativação e a agregação das plaquetas.

Indicações A combinação de dipiridamol mais ácido acetilsalicílico foi comparada com ácido acetilsalicílico ou dipiridamol isoladamente ou com placebo em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico ou ataque isquêmico transitório. A combinação reduziu o risco de acidente vascular encefálico em 22,1%, em comparação com o ácido acetilsalicílico, e em 24,4% em comparação com o dipiridamol. Um segundo ensaio clínico comparou a combinação de ácido acetilsalicílico mais dipiridamol com o tratamento isolado com ácido acetilsalicílico como prevenção secundária em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico. Ocorreram morte cardiovascular, acidente vascular encefálico ou IM em 13% dos pacientes tratados com essa combinação e em 16% dos indivíduos que receberam apenas ácido acetilsalicílico. Outro ensaio clínico distribuiu de modo aleatório 20.332 pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico não cardioembólico para tratamento com Aggrenox ou com clopidogrel. O parâmetro de avaliação final primário de eficácia de acidente vascular encefálico recorrente ocorreu em 9,0% dos pacientes tratados com Aggrenox e em 8,8% daqueles que receberam tratamento com clopidogrel. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, o estudo não foi capaz de encontrar a margem pré-especificada para sustentar a não inferioridade do Aggrenox em relação ao clopidogrel. Esses resultados diminuíram o entusiasmo pelo uso do

Aggrenox.

Em virtude de seus efeitos vasodilatadores e da escassez de dados que apoiem o uso do dipiridamol em pacientes com doença arterial coronariana, o Aggrenox não deve ser usado para prevenção do acidente vascular encefálico nesses pacientes. O clopidogrel constitui uma melhor escolha nesse contexto.

Doses O Aggrenox é administrado 2 vezes/dia. Cada cápsula contém 200 mg de dipiridamol de liberação prolongada e 25 mg de ácido acetilsalicílico.

Efeitos colaterais Como o dipiridamol produz efeitos vasodilatadores, ele deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença arterial coronariana. Podem ocorrer também queixas gastrintestinais, cefaleia, rubor facial, tontura e hipotensão. Em geral, esses sinais e sintomas regridem com a continuidade do tratamento.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR GP IIB/IIIA

Como classe, os antagonistas do receptor Gp IIb/IIIa de uso parenteral apresentam uma indicação estabelecida para pacientes com síndromes coronarianas agudas. Os três fármacos dessa classe são o abciximabe, a eptifibatida e a tirofibana.

Mecanismo de ação A Gp IIb/IIIa, um membro da família de integrinas dos receptores de adesão, é encontrada na superfície das plaquetas e dos megacariócitos. Com cerca de 80.000 cópias por plaqueta, a Gp IIb/IIIa é o receptor mais abundante. A Gp IIb/IIIa, que consiste em um heterodímero com ligações não covalentes, é inativa nas plaquetas em repouso. Quando as plaquetas são ativadas, as vias de transdução de sinais de dentro para fora desencadeiam uma alteração na conformação do receptor. Uma vez ativada, a Gp IIb/IIIa liga-se a moléculas de adesão, como o fibrinogênio, e, em condições de acentuado cisalhamento, ao FVW. Essa ligação é mediada pela sequência Arg-Gly-Asp (RGD) existente nas cadeias α do fibrinogênio e do FVW, assim como pela sequência Lys-Gly-Asp (KGD) localizada no domínio dodecapeptídico específico das cadeias γ do fibrinogênio. Depois da ligação, o fibrinogênio e/ou o FVW formam pontes entre as plaquetas adjacentes e induzem a agregação plaquetária.

Embora o abciximabe, a eptifibatida e a tirofibana tenham como alvo de ação o receptor de Gp IIb/IIIa, eles são distintos do ponto de vista estrutural e farmacológico **(Quadro 143.1)**. O abciximabe é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal murino humanizado dirigido contra a forma ativada da Gp IIb/IIIa. Esse fármaco liga-se ao receptor ativado com grande afinidade e bloqueia a ligação das moléculas de adesão. Em contrapartida, a eptifibatida e a tirofibana são pequenas moléculas sintéticas. A eptifibatida é um heptapeptídeo cíclico que se liga à Gp IIb/IIIa porque incorpora a sequência KGD, enquanto a tirofibana é um derivado inespecífico da tirosina que atua como mimético da RGD. O abciximabe tem meia-vida longa e pode ser detectado na superfície das plaquetas por até duas semanas, enquanto a eptifibatida e a tirofibana têm meias-vidas curtas.

QUADRO 143.1 **CARACTERÍSTICAS DOS ANTAGONISTAS DA GPIIB/IIIA**

Aspecto	Abciximabe	Eptifibatida	Tirofibana
Descrição	Fragmento Fab de anticorpo monoclonal murino humanizado	Heptapeptídeo contendo KGD cíclico	Mimético não peptídico do RGD
Especificidade para Gp IIb/IIIa	Não	Sim	Sim
Meia-vida plasmática	Curta (min)	Longa (2,5 h)	Longa (2,0 h)
Meia-vida ligada às plaquetas	Longa (dias)	Curta (seg)	Curta (seg)
Depuração renal	Não	Sim	Sim

Enquanto a eptifibatida e a tirofibana são específicas para a Gp IIb/IIIa, o abciximabe também inibe o receptor $\alpha_v\beta_3$ estreitamente relacionado, que se liga à vitronectina, e $\alpha_M\beta_2$, uma integrina leucocitária. A inibição de $\alpha_v\beta_3$ e $\alpha_M\beta_2$ pode conferir ao abciximabe propriedades anti-inflamatórias e/ou antiproliferativas, que se estendem além da inibição plaquetária.

Indicações O abciximabe e a eptifibatida são utilizados em pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas, em particular indivíduos que não foram tratados previamente com antagonista do receptor de ADP. A tirofibana é usada em pacientes de alto risco com angina instável. A eptifibatida também pode ser administrada com essa indicação.

Doses Todos os antagonistas da Gp IIb/IIIa são administrados em bolo por via intravenosa (IV), seguido de infusão. A dose recomendada de abciximabe consiste em um bolo de 0,25 mg/kg, seguido de infusão de 0,125 μg/kg por minuto, até uma dose máxima de 10 μg/kg durante 12 horas. A eptifibatida é administrada em dois bolos de 180 μg/kg, com intervalo de 10 minutos, seguidos de infusão de 2,0 μg/kg por minuto durante 18 a 24 horas. A tirofibana é iniciada em uma taxa de 0,4 μg/kg por minuto durante 30 minutos; em seguida, o fármaco é mantido em uma taxa de 0,1 μg/kg por minuto, por um período de até 18 horas. Como esses fármacos são depurados pelos rins, as doses de eptifibatida e de tirofibana precisam ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal. Por conseguinte, a infusão de eptifibatida é reduzida em 1 μg/kg por minuto em pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 50 mL/min, enquanto a dose de tirofibana é reduzida à metade em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min.

Efeitos colaterais Além do sangramento, a trombocitopenia é a complicação mais grave. Ela é mediada por mecanismos imunes e é causada por anticorpos dirigidos contra os neoantígenos da Gp IIb/IIIa que ficam expostos depois da ligação ao antagonista. Com o abciximabe, até 5% dos pacientes tratados desenvolvem trombocitopenia. Essa complicação é grave em cerca de 1% desses pacientes. A trombocitopenia é menos comum com os outros dois fármacos e ocorre em cerca de 1% dos pacientes.

NOVOS AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

Os novos agentes em estágios avançados de desenvolvimento incluem o cangrelor, um inibidor reversível e de ação rápida do $P2Y_{12}$, administrado por via parenteral, e o vorapaxar, um inibidor ativo por via oral do receptor ativado por protease 1 (PAR-1), o principal receptor de trombina nas plaquetas **(Fig. 143.3)**.

Cangrelor O cangrelor, um análogo da adenosina, liga-se de modo reversível ao $P2Y_{12}$ e inibe sua atividade. O fármaco apresenta meia-vida de 3 a 6 minutos e é administrado por via IV, na forma de injeção, seguida de infusão. Quando interrompido, a função plaquetária recupera-se dentro de 60 minutos. Um ensaio clínico comparando o cangrelor com placebo durante intervenções coronarianas percutâneas e um estudo que comparou o cangrelor com o clopidogrel após a realização desses procedimentos revelaram pouca ou nenhuma vantagem do cangrelor. Um terceiro ensaio clínico comparou o cangrelor (administrado na forma de bolo IV de 30 µg/kg, seguido de infusão de 4 µg/kg por minuto, durante pelo menos 2 h ou durante a duração do procedimento, aquele que for mais longo) com uma dose de ataque de clopidogrel (300 ou 600 mg) em 11.145 pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea de urgência ou eletiva. A taxa do desfecho primário de eficácia, uma combinação de morte, IM, revascularização devido a isquemia e trombose no *stent*, foi de 4,7% no grupo tratado com cangrelor e de 5,9% no grupo do clopidogrel ($p = 0{,}005$). As taxas de sangramento grave, desfecho primário de segurança, foram de 0,16 e 0,11% nos grupos tratados com cangrelor e clopidogrel, respectivamente. Utilizando o mesmo parâmetro final de eficácia, uma metanálise pré-especificada dos três ensaios clínicos revelou uma redução relativa do risco de 19% com o cangrelor em comparação com o clopidogrel (3,8 e 4,7%, respectivamente) e uma redução de 40% na trombose no *stent* (0,5 e 0,8%, respectivamente), sem aumento significativo do sangramento grave. Com base nesses dados, o cangrelor está sendo atualmente objeto de revisão regulatória.

Vorapaxar O PAR-1, um antagonista do vorapaxar ativo por via oral, é eliminado lentamente, com meia-vida de cerca de 200 horas. Quando comparado com placebo em 12.944 pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, o vorapaxar não conseguiu reduzir significativamente o desfecho primário de eficácia, uma combinação de morte cardiovascular, IM, acidente vascular encefálico, isquemia recorrente exigindo nova internação e revascularização coronária urgente. Além disso, o vorapaxar foi associado a uma taxa aumentada de sangramento, incluindo sangramento intracraniano.

Em um segundo ensaio clínico, o vorapaxar foi comparado com placebo para prevenção secundária em 26.449 pacientes com IM prévio, acidente vascular encefálico isquêmico ou doença arterial periférica. De modo global, o vorapaxar reduziu o risco de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular encefálico em 13%, porém duplicou o risco de sangramento intracraniano. Entretanto, no subgrupo pré-especificado de 17.779 pacientes com IM prévio, ele reduziu o risco de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular encefálico em 20%, em comparação com placebo (de 9,7 para 8,1%, respectivamente). A taxa de hemorragia intracraniana foi maior com o vorapaxar do que com placebo (0,6 e 0,4%, respectivamente; $p = 0,076$), assim como a taxa de sangramento moderado a grave (3,4 e 2,1%, respectivamente; $p < 0,0001$). Com base nesses dados, o fármaco está sendo considerado para aprovação regulatória em pacientes com menos de 75 anos com IM, sem história de acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório, e cujo peso é acima de 60 kg.

ANTICOAGULANTES

Existem anticoagulantes tanto orais quanto parenterais. Os anticoagulantes parenterais incluem a heparina, a heparina de baixo peso molecular (HBPM), o fondaparinux (um pentassacarídeo sintético), a lepirudina, a desirudina, a bivalirudina e a argatrobana. Os anticoagulantes orais atualmente disponíveis incluem a varfarina; o etexilato de dabigatrana, um inibidor da trombina oral, e a rivarobaxana e a apixabana, que são inibidores orais do fator Xa. A edoxabana, um terceiro inibidor do fator Xa por via oral, está sendo objeto de revisão regulatória.

ANTICOAGULANTES PARENTERAIS

Heparina A heparina, um polissacarídeo sulfatado, é isolada dos tecidos de mamíferos ricos em mastócitos. A maior parte da heparina disponível no comércio é derivada da mucosa intestinal suína e consiste em um polímero com moléculas alternadas de ácido D-glicurônico e resíduos de *N*-acetil-D-glicosamina.

MECANISMO DE AÇÃO A heparina atua como anticoagulante por ativar a antitrombina (antes conhecida como antitrombina III) e acelerar a taxa com que a antitrombina inibe as enzimas da coagulação, principalmente a trombina e o fator Xa. A antitrombina, cofator plasmático essencial à ação da heparina, faz parte da superfamília dos inibidores da serina-protease (serpinas). Sintetizada no fígado e mantida na circulação plasmática a uma concentração de 2,6 ± 0,4 μM, a antitrombina atua como substrato suicida para suas enzimas-alvo.

Para ativar a antitrombina, a heparina liga-se à serpina por meio de uma sequência pentassacarídica encontrada especificamente em 33% das cadeias da heparina à venda no comércio **(Fig. 143.5)**. As cadeias de heparina sem essa sequência pentassacarídica têm pouca ou nenhuma atividade anticoagulante. Depois de ligar-se à antitrombina, a heparina provoca uma alteração de conformação na alça central reativa dessa enzima, que a torna mais facilmente acessível às suas proteases-alvo. Essa alteração de conformação aumenta a taxa com que a antitrombina inibe o fator Xa em no mínimo duas ordens de magnitude, mas tem pouco efeito na taxa de inibição da trombina. Para catalisar a inibição da trombina, a heparina funciona como um molde que se liga simultaneamente à antitrombina e à trombina. A formação desse complexo ternário coloca a enzima em contato direto com o inibidor e, dessa forma, estimula a formação de um complexo trombina-antitrombina covalente estável.

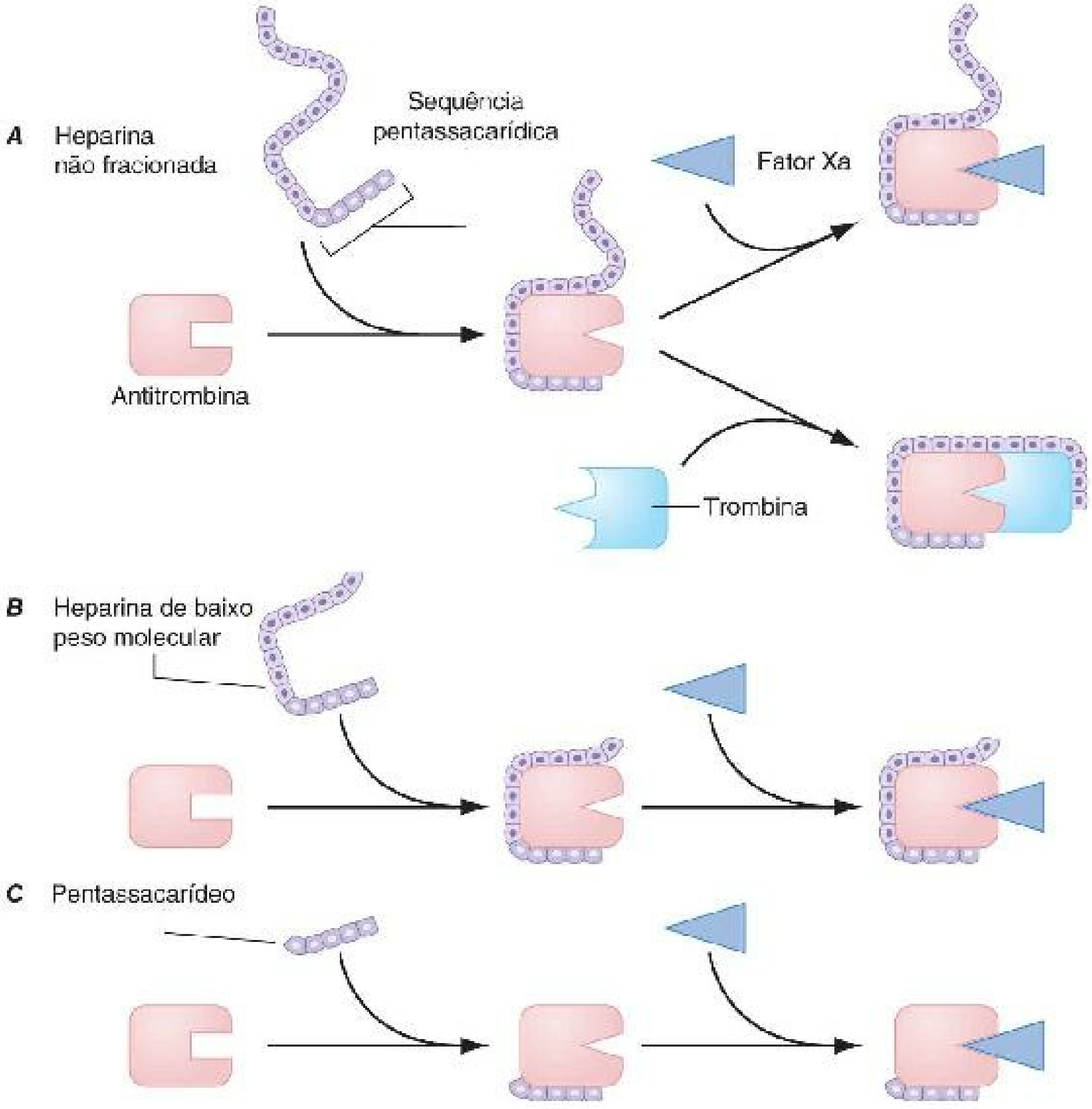
A
Heparina não fracionada
Sequência pentassacarídica
Fator Xa
Antitrombina
Trombina
B
Heparina de baixo peso molecular
C
Pentassacarídeo

FIGURA 143.5 Mecanismos de ação da heparina, da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético. ***A***. A heparina liga-se à antitrombina por meio de sua sequência pentassacarídica. Essa ligação provoca uma alteração de conformação na alça central reativa da antitrombina, que acelera sua interação com o fator Xa. Para potencializar a inibição da trombina, a heparina precisa ligar-se simultaneamente à antitrombina e à trombina. Apenas as cadeias de heparina compostas por no mínimo 18 unidades sacarídicas, que correspondem ao peso molecular de 5.400, têm comprimento suficiente para desempenhar essa função de interligação. Com peso molecular médio de 15.000, todas as cadeias da heparina têm comprimento suficiente para desempenhar essa função. ***B***. A HBPM tem capacidade maior de potencializar a inibição do fator Xa pela antitrombina que pela trombina porque, com peso molecular médio de 4.500 a 5.000, ao menos a metade de suas cadeias é suficientemente curta para interligar a antitrombina e a trombina. ***C***. O pentassacarídeo apenas acelera a inibição do fator Xa pela antitrombina porque é muito curto para interligar a trombina e a antitrombina.

Apenas as cadeias de heparina que contêm esse pentassacarídeo formado por no mínimo 18 unidades sacarídicas (que correspondem ao peso molecular de 5.400) têm comprimento suficiente para interligar a trombina e a antitrombina. Com um peso molecular médio de 15.000 e faixa de 5.000 a 30.000, quase todas as cadeias da heparina não fracionada são longas o suficiente para exercer essa função. Consequentemente, por definição, a heparina tem a mesma capacidade de promover a inibição da trombina e do fator Xa pela antitrombina, com uma razão atribuída entre antifator Xa e antifator IIa (trombina) de 1:1.

A heparina provoca a liberação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI, de *tissue factor pathway inhibitor*) pelo endotélio. O TFPI, que é um inibidor do fator VIIa ligado ao fator tecidual, dependente do fator Xa, pode contribuir para a atividade antitrombótica da heparina. As cadeias mais longas da heparina induzem a liberação de quantidades maiores de TFPI do que as cadeias mais curtas.

FARMACOLOGIA A heparina deve ser administrada por via parenteral. Em geral, é administrada por via subcutânea (SC) ou por infusão IV contínua. Quando é utilizada com finalidades terapêuticas, a via IV é empregada mais comumente. Se a heparina for administrada por via SC para o tratamento da trombose, a dose deve ser alta o suficiente para superar a biodisponibilidade limitada associada a esse método de administração.

Na circulação, a heparina liga-se ao endotélio e a outras proteínas plasmáticas além da antitrombina. A ligação da heparina às células endoteliais explica sua depuração dependente da dose. Em doses baixas, a meia-vida da heparina é curta, visto que ela se liga rapidamente ao endotélio. Com doses mais altas, a meia-vida do fármaco é mais longa, devido à sua depuração mais lenta quando o endotélio está saturado. A depuração é predominantemente extrarrenal; a heparina liga-se aos macrófagos, que interiorizam e despolimerizam as cadeias longas e secretam as cadeias mais curtas de volta à circulação. Em virtude desse mecanismo de depuração dependente da dose, a meia-vida plasmática da heparina varia de 30 a 60 minutos com doses IV em bolo de 25 e 100 unidades/kg, respectivamente.

Quando a heparina entra na circulação, ela se liga a outras proteínas plasmáticas além da antitrombina, e esse processo reduz sua atividade anticoagulante. Algumas das proteínas de ligação da heparina presentes no plasma são reagentes da fase aguda, cujos níveis estão elevados nos pacientes enfermos. Outras, como os multímeros do FVW de alto peso molecular, são liberadas pelas plaquetas ou células endoteliais ativadas. As plaquetas ativadas também liberam o fator plaquetário 4 (PF4, de *platelet factor 4*), uma proteína altamente catiônica que se liga à heparina com grande afinidade. As quantidades expressivas de PF4 encontradas nas proximidades dos trombos arteriais ricos em plaquetas podem neutralizar a atividade anticoagulante da heparina. Esse fenômeno pode atenuar a capacidade da heparina de suprimir o crescimento dos trombos.

Como os níveis das proteínas plasmáticas que se ligam à heparina variam em diferentes indivíduos, a resposta anticoagulante às doses fixas ou ajustadas pelo peso é imprevisível. Por essa razão, a monitoração da coagulação é essencial para assegurar a obtenção da resposta terapêutica desejada. Isso é particularmente importante quando a heparina é administrada como tratamento da trombose estabilizada, porque a resposta anticoagulante subterapêutica pode colocar os pacientes sob risco de tromboses recorrentes, enquanto a anticoagulação excessiva aumenta o risco de sangramento.

MONITORAÇÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE O tratamento com heparina pode ser monitorado pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou pelo nível do fator Xa. Embora o TTPa seja o teste utilizado mais comumente com esse propósito, existem alguns problemas com esse ensaio. Os reagentes do TTPa variam quanto à sua sensibilidade à heparina, e o tipo de coagulômetro utilizado no teste pode influenciar os resultados. Por essa razão, os laboratórios precisam estabelecer uma faixa terapêutica do TTPa para cada combinação de reagente-coagulômetro, determinando o TTPa e o nível do antifator Xa nas amostras de plasma obtidas dos pacientes tratados com heparina. Para a maioria dos reagentes e coagulômetros utilizados atualmente para medir o TTPa, os níveis terapêuticos da heparina são alcançados com um prolongamento de 2 a 3 vezes do TTPa.

Os níveis do antifator Xa também podem ser utilizados para monitorar o tratamento com heparina. Com esse teste, os níveis terapêuticos variam de 0,3 a 0,7 unidades/mL.

Embora esse teste esteja conquistando popularidade crescente, os ensaios para antifator Xa ainda não foram padronizados, e os resultados podem variar expressivamente entre os diferentes laboratórios.

Até 25% dos pacientes tratados com heparina para tromboembolismo venoso necessitam de > 35.000 unidades/dia para alcançar um nível terapêutico no TTPa. Esses pacientes são classificados como resistentes à heparina. É conveniente medir os níveis do antifator Xa dos pacientes resistentes à heparina porque alguns apresentarão níveis terapêuticos desse antifator, apesar do valor subterapêutico do TTPa. Essa discrepância entre os resultados dos testes ocorre porque os altos níveis plasmáticos do fibrinogênio e do fator VIII, ambos proteínas da fase aguda, reduzem o TTPa, mas não produzem qualquer efeito nos níveis do antifator Xa. O tratamento com heparina dos pacientes que apresentam esse fenômeno é mais bem monitorado pelos níveis do antifator Xa, em vez do TTPa. Os pacientes com deficiência congênita ou adquirida de antitrombina e os indivíduos com níveis altos de proteínas de ligação da heparina também podem necessitar de doses altas desse fármaco para atingir um nível terapêutico do TTPa ou do antifator Xa. Se houver boa correlação entre os níveis do TTPa e do antifator Xa, qualquer um desses testes pode ser utilizado para monitorar o tratamento com heparina.

DOSES Como profilaxia, a heparina em geral é administrada em doses fixas de 5.000 unidades por via SC, 2 ou 3 vezes/dia. Com essas doses baixas, a monitoração da coagulação não é necessária. Por outro lado, a monitoração é essencial quando o fármaco é administrado em doses terapêuticas. Os nomogramas com base em doses de heparina fixas ou ajustadas pelo peso são utilizados para padronizar as doses e abreviar o tempo necessário para obter uma resposta terapêutica anticoagulante. Ao menos dois nomogramas de heparina foram validados em pacientes com tromboembolismo venoso e reduzem o tempo necessário para alcançar o TTPa terapêutico. Os nomogramas de heparina ajustada pelo peso também foram avaliados nos pacientes com síndromes coronarianas agudas. Depois da injeção em bolo IV de 5.000 unidades de heparina, ou de 70 unidades/kg, a infusão de heparina em geral é administrada a uma taxa de 12 a 15 unidades/kg/h. Por outro lado, os nomogramas de heparina ajustada pelo peso para pacientes com tromboembolismo venoso utilizam um bolo inicial de 5.000 unidades, ou 80 unidades/kg, seguido de infusão de 18 unidades/kg/h. Desse modo, os pacientes com tromboembolismo venoso parecem necessitar de doses mais altas de heparina para alcançar um TTPa terapêutico do que os pacientes com síndromes coronarianas agudas. Isso pode refletir diferenças na quantidade de trombos. A heparina liga-se à fibrina, e a quantidade de fibrina em pacientes com TVP extensa é maior que a dos pacientes com trombose coronariana.

Os fabricantes de heparina na América do Norte têm tradicionalmente medido a potência da heparina em unidades USP, sendo uma unidade definida como a concentração de heparina que impede a coagulação de 1 mL de plasma de carneiro citratado durante 1 hora após a adição de cálcio. Por outro lado, os fabricantes na Europa medem a potência da heparina com ensaios anti-Xa, que utilizam um padrão de heparina internacional para comparação. Devido a problemas de contaminação da heparina com sulfato de condroitina supersulfatado, que não é detectado pelo sistema de ensaio USP, os fabricantes de heparina da América do Norte utilizam atualmente o ensaio anti-Xa para avaliar a potência da heparina. O uso de unidades internacionais em lugar de unidades USP resulta em uma redução de 10% nas doses de heparina, uma diferença que tem pouca probabilidade de afetar o tratamento do paciente, visto que o monitoramento irá ajudar a assegurar a obtenção de uma resposta anticoagulante terapêutica.

LIMITAÇÕES A heparina tem limitações farmacocinéticas e biofísicas **(Quadro 143.2)**. As limitações farmacocinéticas refletem a propensão a se ligar às células e às proteínas plasmáticas independentemente da configuração polissacarídica. A ligação da heparina às células endoteliais explica sua depuração dependente da dose, enquanto a ligação às proteínas plasmáticas provoca a variabilidade da resposta anticoagulante e pode resultar em resistência à heparina.

QUADRO 143.2 **LIMITAÇÕES FARMACOCINÉTICAS E BIOFÍSICAS DA HEPARINA**

Limitações	Mecanismo
Biodisponibilidade pobre em baixas doses	Ligação às células endoteliais e aos macrófagos
Depuração dependente da dose	Ligações aos macrófagos
Resposta anticoagulante variável	Ligação às proteínas plasmáticas, cujos níveis variam de um paciente para outro
Atividade reduzida nas proximidades dos trombos ricos em plaquetas	Neutralizada pelo fator plaquetário 4 liberado pelas plaquetas ativadas
Atividade limitada contra o fator Xa incorporado ao complexo da protrombinase e trombina ligada à fibrina	Capacidade reduzida do complexo heparina-antitrombina de inibir o fator Xa ligado às plaquetas ativadas e trombina ligada à fibrina

As limitações biofísicas da heparina refletem a incapacidade do complexo heparina-antitrombina de inibir o fator Xa quando ele está incorporado ao complexo da protrombinase, que converte a protrombina em trombina, e inibir a trombina ligada à fibrina. Por essa razão, o fator Xa ligado às plaquetas ativadas dentro dos trombos ricos em plaquetas pode gerar trombina, mesmo em presença de heparina. Quando essa trombina se liga à fibrina, ela também fica protegida da inibição pelo complexo heparina-antitrombina. A trombina associada ao coágulo pode então estimular o crescimento do trombo por ação das plaquetas ativadas localmente e amplificar sua própria formação por meio da ativação dos fatores V, VIII e XI por *feedback*. Para agravar ainda mais a situação, existe a possibilidade de neutralização da heparina pelas concentrações altas de PF4 liberadas pelas plaquetas ativadas dentro dos trombos ricos em plaquetas.

EFEITOS COLATERAIS O efeito colateral mais comum da heparina é sangramento. Outras complicações são trombocitopenia, osteoporose e elevações dos níveis das transaminases.

Sangramento O risco de sangramento aumenta com o aumento da dose de heparina. A administração concomitante de outros fármacos que afetam a hemostasia, tais como agentes antiplaquetários ou fibrinolíticos, aumenta o risco de sangramento, assim como cirurgia ou traumatismo recente. Os pacientes tratados com heparina que desenvolvem sangramento grave podem receber sulfato de protamina para neutralizar a heparina. O sulfato de protamina, uma mistura de polipeptídeos básicos isolados do esperma do salmão, liga-se com grande afinidade à heparina, e os complexos protamina-heparina resultantes são depurados. Em geral, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 unidades de heparina. O sulfato de protamina é administrado por via IV. As reações anafilactoides ao sulfato de protamina podem ocorrer, razão pela qual se recomenda a administração por infusão IV lenta para reduzir esse risco.

TROMBOCITOPENIA A heparina pode causar trombocitopenia. A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é um processo mediado por anticorpos, desencadeado por anticorpos dirigidos contra os neoantígenos do PF4 expostos quando a heparina se liga a esta proteína. Esses anticorpos, que em geral são do isotipo IgG, ligam-se simultaneamente ao complexo heparina-PF4 e aos receptores Fc das plaquetas. Essa ligação ativa as plaquetas e gera micropartículas plaquetárias. As micropartículas circulantes são protrombóticas porque expressam fosfolipídeos aniônicos em sua superfície e podem se ligar aos fatores da coagulação e provocar a formação de trombina.

As manifestações clínicas da TIH estão relacionadas no **Quadro 143.3**. Nos casos típicos, a TIH ocorre 5 a 14 dias depois do início do tratamento com heparina, mas pode ser evidenciada mais precocemente se o paciente tiver recebido heparina nos últimos três meses. Uma contagem de plaquetas abaixo de 100.000/μL ou uma redução de 50% na contagem de plaquetas em relação ao valor antes do tratamento devem levantar a suspeita de TIH em pacientes tratados com heparina. A TIH é mais comum nos pacientes cirúrgicos do que nos clínicos e, assim como acontece com alguns distúrbios autoimunes, ocorre com mais frequência nas mulheres do que nos homens.

QUADRO 143.3 **CARACTERÍSTICAS DA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA**

Características	Detalhes

Trombocitopenia	Contagens de plaquetas ≤ 100.000/µL, ou redução de ≥ 50% na plaquetometria
Momento de ocorrência	As contagens das plaquetas diminuem 5-10 dias depois do início do tratamento com heparina
Tipo de heparina	Mais comum com a heparina não fracionada do que com a heparina de baixo peso molecular
Tipo de paciente	Mais comum em pacientes cirúrgicos e pacientes com câncer do que nos pacientes clínicos; mais comum nas mulheres do que nos homens
Trombose	A trombose venosa é mais comum que a arterial

A TIH pode estar associada à trombose arterial ou venosa. A trombose venosa, que se evidencia por TVP e/ou EP, é mais comum que a arterial. A trombose arterial pode apresentar-se na forma de acidente vascular encefálico isquêmico ou IM agudo. Raramente trombos ricos em plaquetas retidos na parte distal da aorta ou nas artérias ilíacas podem causar isquemia crítica do membro inferior.

O diagnóstico da TIH é confirmado pela utilização de ensaios ligados a enzimas para detectar anticorpos contra os complexos heparina-PF4, ou ensaios de ativação plaquetária. Os ensaios ligados a enzimas são sensíveis, mas podem ser positivos mesmo que não haja evidência clínica de TIH. O exame complementar mais específico é o ensaio de liberação da serotonina. Esse teste consiste na quantificação da secreção de serotonina quando as plaquetas lavadas impregnadas com serotonina marcada são expostas ao soro do paciente com ou sem concentrações variáveis de heparina. Se o soro do paciente tiver anticorpos associados à TIH, o acréscimo da heparina provoca ativação das plaquetas e liberação de serotonina.

O tratamento da TIH é apresentado no **Quadro 143.4**. A heparina deve ser interrompida nos pacientes com TIH suspeita ou confirmada, e deve-se administrar um anticoagulante alternativo para prevenir ou tratar trombose. Os agentes mais comumente utilizados para essa indicação são inibidores diretos da trombina por via parenteral, como a lepirudina, a argatrobana ou a bivalirudina, ou inibidores do fator Xa, como o fondaparinux.

QUADRO 143.4 **TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA**

Interromper a heparina por completo.

Administrar um anticoagulante alternativo, como lepirudina, argatrobana, bivalirudina ou fondaparinux.

Não administrar transfusões de plaquetas.

Não administrar varfarina até que a contagem de plaquetas retorne ao nível basal. Se a varfarina foi administrada, administrar vitamina K para normalizar a INR.

Investigar a presença de trombose, principalmente trombose venosa profunda.

Abreviação: INR, razão normalizada internacional, de *international normalized ratio*.

Os pacientes com TIH, em particular aqueles com trombose associada, com frequência apresentam evidências de formação aumentada de trombina, que pode levar ao consumo da proteína C. Se esses pacientes forem tratados com varfarina sem um anticoagulante parenteral concomitante para inibir a trombina ou sua formação, a redução adicional dos níveis da proteína C induzida pelo antagonista da vitamina K pode desencadear necrose cutânea. Para evitar esse problema, os pacientes com TIH devem ser tratados com um inibidor direto da trombina ou fondaparinux, até que a contagem das plaquetas volte aos níveis normais. Nesse momento, o tratamento com varfarina em doses baixas pode ser introduzido, e o inibidor da trombina pode ser interrompido quando a resposta anticoagulante à varfarina tiver alcançado um nível terapêutico durante pelo menos dois dias.

Osteoporose O tratamento com doses terapêuticas de heparina por > 1 mês pode causar redução da densidade óssea. Essa complicação foi relatada em até 30% dos pacientes tratados a longo prazo com heparina, e 2 a 3% desses indivíduos apresentam fraturas vertebrais sintomáticas.

A heparina provoca perda óssea visto que reduz a formação e aumenta a reabsorção óssea. Desse modo, ela afeta a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos.

Níveis elevados de transaminases As doses terapêuticas de heparina com frequência estão associadas a elevações modestas dos níveis séricos das transaminases hepáticas, sem aumento concomitante no nível de bilirrubina. Os níveis de transaminases normalizam-se rapidamente quando o fármaco é interrompido. O mecanismo responsável por esse fenômeno não é conhecido.

Heparina de baixo peso molecular A HBPM, que consiste em fragmentos menores de heparina, é preparada a partir da heparina não fracionada por despolimerização enzimática ou química. O peso molecular médio da HBPM é de cerca de 5.000, ou seja, um terço do peso molecular médio da heparina não fracionada. A HBPM tem vantagens sobre a heparina **(Quadro 143.5)** e a substituiu na maioria das indicações.

QUADRO 143.5 **VANTAGENS DA HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR SOBRE A HEPARINA**

Vantagem	Consequência
Melhor biodisponibilidade e meia-vida mais longa depois da injeção subcutânea	Pode ser aplicada por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia como profilaxia e tratamento
Depuração independente da dose	Esquema posológico simplificado
Resposta anticoagulante previsível	A monitoração da coagulação não é necessária na maioria dos pacientes
Risco menor de trombocitopenia induzida pela heparina	Mais segura do que a heparina para administração de curto ou de longo prazo
Risco menor de osteoporose	Mais segura que a heparina quando administrada por período longo

MECANISMO DE AÇÃO À semelhança da heparina, a HBPM exerce sua atividade anticoagulante por ativação da antitrombina. Com peso molecular médio de 5.000, que corresponde a cerca de 17 unidades sacarídicas, pelo menos metade das cadeias da HBPM que contêm pentassacarídeos é muito curta para interligar a trombina à antitrombina **(Fig. 143.5)**. Entretanto, essas cadeias conservam a capacidade de acelerar a inibição do fator Xa pela antitrombina, pois essa atividade depende, em grande parte, das alterações da conformação da antitrombina, que são desencadeadas pela ligação ao pentassacarídeo. Por essa razão, a HBPM catalisa a inibição do fator Xa pela antitrombina, mais do que a inibição da trombina. Dependendo da distribuição de seus pesos moleculares específicos, as preparações de HBPM apresentam uma razão de atividade antifator Xa:antifator IIa que varia de 2:1 a 4:1.

FARMACOLOGIA Embora em geral seja administrada por via SC, a HBPM também pode ser aplicada por via IV se for necessária uma resposta anticoagulante rápida. Essas vantagens refletem o fato de que as cadeias mais curtas da heparina se ligam menos avidamente às células endoteliais, aos macrófagos e às proteínas plasmáticas de ligação da heparina. Os níveis mais baixos de ligação às células endoteliais e aos macrófagos eliminam o mecanismo de depuração rápida, dependente da dose e saturável, que caracteriza a heparina não fracionada. Em vez disso, a depuração da HBPM não depende da dose, e sua meia-vida plasmática é mais longa. Com base na determinação dos níveis do antifator Xa, a HBPM tem meia-vida plasmática de cerca de 4 horas. A HBPM é depurada quase exclusivamente pelos rins, e o fármaco pode acumular-se nos pacientes com insuficiência renal.

A HBPM tem biodisponibilidade de cerca de 90% após injeção SC. Como se liga menos avidamente às proteínas plasmáticas de ligação que a heparina, a HBPM produz respostas mais previsíveis, e a resistência é rara. Com uma meia-vida mais longa e uma resposta anticoagulante mais previsível, a HBPM pode ser administrada por injeção SC 1 ou 2 vezes/dia, sem monitoração da coagulação, mesmo quando o fármaco é utilizado em doses terapêuticas. Essas propriedades tornam a HBPM mais conveniente que a heparina não fracionada. Tirando proveito dessas características, estudos com pacientes portadores de tromboembolismo venoso demonstraram que o tratamento domiciliar com HBPM foi tão eficaz e seguro quanto o hospitalar com infusões IV contínuas de heparina. O tratamento de pacientes ambulatoriais com HBPM facilita a assistência, reduz os custos do tratamento e aumenta a satisfação dos pacientes.

MONITORAMENTO Na maioria dos pacientes, a HBPM não requer monitoramento da coagulação. Se o monitoramento for necessário, os níveis do antifator Xa devem ser determinados porque a maioria das preparações de HBPM produz pouco efeito no TTPa. Com a HBPM, os níveis terapêuticos do antifator Xa variam de 0,5 a 1,2 unidade/mL, quando determinados 3 a 4 horas depois da administração do fármaco. Quando a HBPM é utilizada em doses profiláticas, é recomendável alcançar níveis máximos do antifator Xa de 0,2 a 0,5 unidade/mL.

As indicações para monitoração do tratamento com HBPM incluem insuficiência renal e obesidade. A monitoração dos pacientes com depuração de creatinina ≤ 50 mL/min é aconselhável para assegurar que não haja acúmulo do fármaco. Embora a posologia da HBPM ajustada pelo peso pareça produzir níveis terapêuticos do antifator Xa nos pacientes com sobrepeso, essa abordagem não foi avaliada detalhadamente em pacientes com obesidade mórbida. Também pode ser recomendável monitorar a atividade anticoagulante da HBPM durante a gravidez, pois as doses necessárias podem mudar, principalmente no terceiro trimestre. A monitoração também deve ser considerada nas situações de alto risco, como nos pacientes com valvas cardíacas mecânicas tratados com HBPM para evitar trombose valvar e quando a HBPM é utilizada em doses terapêuticas nos lactentes ou nas crianças.

DOSES As doses de HBPM recomendadas para profilaxia ou tratamento variam de acordo com a preparação de HBPM. Para profilaxia, em geral são administradas doses de 4.000 a 5.000 unidades por via SC uma vez ao dia, enquanto as doses de 2.500 a 3.000 são usadas quando o fármaco é administrado duas vezes ao dia. Para o tratamento do tromboembolismo venoso, utiliza-se a dose de 150 a 200 unidades/kg se o fármaco for administrado uma vez ao dia. Se for usado um esquema de duas injeções diárias, administra-se uma dose de 100 unidades/kg. Em pacientes com angina instável, a HBPM é aplicada por via SC duas vezes ao dia na dose de 100 a 120 unidades/kg.

EFEITOS COLATERAIS A complicação principal das HBPMs é sangramento. Algumas metanálises sugeriram que o risco de sangramento expressivo é menor com a HBPM do que com a heparina não fracionada. A TIH e a osteoporose também são menos comuns com as HBPMs.

Sangramento Assim como ocorre com a heparina, o sangramento associado às HBPMs é mais comum nos pacientes recebendo terapia concomitante com outros fármacos antiplaquetários ou fibrinolíticos. Cirurgia recente, traumatismo ou anormalidades hemostáticas preexistentes também aumentam o risco de sangramento com a HBPM.

Embora o sulfato de protamina possa ser utilizado como antídoto para a HBPM, este fármaco não neutraliza completamente a atividade anticoagulante da HBPM, pois ele se liga apenas às cadeias mais longas da HBPM. Como as cadeias mais longas são responsáveis pela catálise da inibição da trombina pela antitrombina, o sulfato de protamina reverte totalmente a atividade antifator IIa da HBPM. Por outro lado, o sulfato de protamina reverte apenas parcialmente a atividade antifator Xa, visto que as cadeias de HBPM contendo pentassacarídeos mais curtos não se ligam ao sulfato de protamina. Por essa razão, os pacientes com risco elevado de sangramento podem ser tratados de modo mais seguro com infusão IV contínua de heparina não fracionada do que com injeções SC de HBPM.

Trombocitopenia O risco de TIH é cerca de cinco vezes menor com a HBPM do que com a heparina. A HBPM liga-se menos avidamente às plaquetas e provoca menos liberação de PF4. Além disso, com a afinidade menor pelo PF4 que a heparina, a HBPM tem menos tendência a induzir as alterações de conformação em PF4, que provocam a formação dos anticorpos associados à TIH.

A HBPM não deve ser utilizada para tratar pacientes com TIH porque a maioria dos anticorpos da TIH exibe reatividade cruzada com HBPM. Essa reatividade cruzada *in vitro* não é simplesmente um fenômeno laboratorial, visto que existem relatos de casos de trombose quando a heparina foi substituída por HBPM em pacientes com TIH.

Osteoporose Como o risco de osteoporose é menor com a HBPM do que com a heparina, a HBPM constitui uma melhor escolha para tratamento prolongado.

Fondaparinux O fondaparinux, um análogo sintético da sequência pentassacarídica de ligação da antitrombina, difere da HBPM em vários aspectos **(Quadro 143.6)**. Ele foi aprovado para profilaxia das tromboses em pacientes clínicos gerais ou cirúrgicos e em pacientes ortopédicos de alto risco, sendo também uma alternativa à heparina ou à HBPM para o tratamento inicial de pacientes com tromboembolismo venoso confirmado. Embora seja amplamente usado na Europa como alternativa para a heparina ou a HBPM em pacientes com síndromes coronarianas agudas, o fondaparinux não foi aprovado para essa indicação nos EUA.

QUADRO 143.6 **COMPARAÇÃO ENTRE A HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR E O FONDAPARINUX**

Características	HBPM	Fondaparinux
Número de unidades sacarídicas	15-17	5
Catálise da inibição do fator Xa	Sim	Sim
Catálise da inibição da trombina	Sim	Não
Biodisponibilidade após administração subcutânea (%)	90	100
Meia-vida plasmática (h)	4	17
Excreção renal	Sim	Sim
Indução da liberação do inibidor da via do fator tecidual	Sim	Não
Neutralização pelo sulfato de protamina	Parcialmente	Não

MECANISMO DE AÇÃO Como análogo sintético da sequência pentassacarídica de ligação da antitrombina presente na heparina e na HBPM, o fondaparinux tem peso molecular de 1.728. Esse fármaco liga-se apenas à antitrombina **(Fig. 143.5)** e é muito curto para interligar a trombina com a antitrombina. Por essa razão, o fondaparinux catalisa a inibição do fator Xa pela antitrombina e não aumenta a taxa de inibição da trombina.

FARMACOLOGIA O fondaparinux exibe biodisponibilidade completa depois da injeção SC. Com nenhuma ligação às células endoteliais ou às proteínas plasmáticas, a depuração do fondaparinux não depende da dose, e sua meia-vida plasmática é de 17 horas. Esse fármaco é administrado por via SC uma vez ao dia. Como o fondaparinux é depurado sem alterações por via renal, ele está contraindicado para pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min e deve ser utilizado com cautela nos indivíduos com depuração de creatinina < 50 mL/min.

O fondaparinux produz uma resposta anticoagulante previsível depois de sua administração em doses fixas porque não se liga às proteínas plasmáticas. Esse fármaco é administrado na dose de 2,5 mg uma vez ao dia para a prevenção do tromboembolismo venoso. Para o tratamento inicial do tromboembolismo venoso estabelecido, o fondaparinux é dado na dose de 7,5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia para aqueles que pesam < 50 kg e aumentada para 10 mg quando o peso for > 100 kg. Quando é utilizado nessas doses, o fondaparinux é tão efetivo quanto a heparina ou a HBPM como tratamento inicial dos pacientes com TVP e EP e produz índices semelhantes de sangramento.

O fondaparinux é utilizado na dose de 2,5 mg uma vez ao dia nos pacientes com síndromes coronarianas agudas. Quando essa dose profilática do fondaparinux foi comparada com as doses terapêuticas da enoxaparina em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, não houve diferença nos índices de morte cardiovascular, IM ou acidente vascular encefálico depois de nove dias. Entretanto, o índice de sangramentos significativos foi 50% menor com o fondaparinux do que com a enoxaparina; essa diferença provavelmente reflete o fato de que a dose do fondaparinux era menor que a da enoxaparina. Nos pacientes com síndromes coronarianas agudas que exigem intervenções coronarianas percutâneas, há um risco de trombose do cateter com o fondaparinux, a menos que também seja utilizada heparina.

EFEITOS COLATERAIS O fondaparinux não causa TIH porque não se liga ao PF4. Diferentemente da HBPM, não há reatividade cruzada do fondaparinux com os anticorpos da TIH. Por essa razão, o fondaparinux parece ser efetivo para o tratamento dos pacientes com TIH, embora ainda estejam faltando estudos clínicos de grande porte apoiando sua utilização. O principal efeito colateral do fondaparinux consiste em sangramento. Não existe qualquer antídoto para esse fármaco. O sulfato de protamina não produz qualquer efeito na atividade anticoagulante do fondaparinux porque não consegue se ligar ao fármaco. O fator VII ativado recombinante reverteu os efeitos anticoagulantes do fondaparinux em voluntários, mas não se sabe se este agente controlaria o sangramento induzido pelo fondaparinux.

Inibidores diretos da trombina para uso parenteral Os inibidores diretos da trombina ligam-se diretamente à trombina e bloqueiam sua interação com seus substratos. Aqueles aprovados para uso parenteral incluem as hirudinas recombinantes (lepirudina e desirudina), a argatrobana e a bivalirudina **(Quadro 143.7)**. A lepirudina e a argatrobana foram aprovadas para o tratamento de pacientes com TIH, enquanto a desirudina foi aprovada para profilaxia da trombose após artroplastia de quadril eletiva. A bivalirudina foi aprovada como alternativa para a heparina em pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas, incluindo aqueles com TIH.

QUADRO 143.7 **COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES DA LEPIRUDINA, DA BIVALIRUDINA E DA ARGATROBANA**

	Lepirudina/Desirudina	Bivalirudina	Argatrobana
Peso molecular	7.000	1.980	527
Local(is) de interação com a trombina	Sítio ativo e exosítio 1	Sítio ativo e exosítio 1	Sítio ativo
Depuração renal	Sim	Não	Não
Metabolismo hepático	Não	Não	Sim
Meia-vida plasmática (min)	60 (IV) 120-180 (SC)	25	45

LEPIRUDINA E DESIRUDINA As formas recombinantes das hirudinas, a lepirudina e a desirudina, são inibidores da trombina bivalentes diretos que interagem com o sítio ativo e o exosítio 1, o local de ligação do substrato na trombina. Para obter uma rápida anticoagulação, a lepirudina é administrada por infusão IV contínua, porém o fármaco pode ser aplicado por via SC. A lepirudina tem meia-vida plasmática de 60 minutos após infusão IV e é depurada pelos rins. Em consequência, esse fármaco acumula-se em pacientes com insuficiência renal. Para profilaxia da trombose, a desirudina é administrada por via SC em doses fixas, duas vezes ao dia; a meia-vida desse fármaco é de 2 a 3 horas após injeção SC.

Uma alta proporção de pacientes tratados com lepirudina desenvolve anticorpos contra o fármaco; a formação de anticorpos é rara com a desirudina por via SC. Embora os anticorpos dirigidos contra lepirudina raramente causem problemas, em um pequeno subgrupo de pacientes, eles podem retardar a depuração da lepirudina e aumentar sua atividade anticoagulante. Foi relatada a ocorrência de sangramento grave em alguns desses pacientes.

Em geral, o tratamento com lepirudina é monitorado pelo TTPa, e a dose é ajustada para manter níveis entre 1,5 e 2,5 vezes o controle. O TTPa não é o teste ideal para monitorar o tratamento com esse fármaco em virtude da estabilização dos tempos de coagulação com as concentrações mais altas da lepirudina. Embora o tempo de coagulação com ecarina, um veneno de serpente que converte a protrombina em meizotrombina, forneça um melhor índice da dose de lepirudina do que o TTPa, o tempo de coagulação com ecarina ainda não foi padronizado. Quando utilizada para profilaxia da trombose, a desirudina não requer monitoramento.

ARGATROBANA Como inibidor univalente cujo alvo é o local ativo da trombina, a argatrobana é metabolizada pelo fígado. Por essa razão, esse fármaco deve ser utilizado com cautela nos pacientes com insuficiência hepática. A argatrobana não é eliminada pelos rins e, desse modo, é mais segura que a lepirudina nos pacientes com TIH e insuficiência renal.

A argatrobana é administrada por infusão IV contínua e tem meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos. O TTPa é utilizado para monitorar seu efeito anticoagulante, e as doses são ajustadas para alcançar um TTPa entre 1,5 e 3,0 vezes o valor basal, sem passar de 100 segundos. A argatrobana também prolonga a razão normalizada internacional (INR) e isso pode complicar a transição dos pacientes para a varfarina. Esse problema pode ser contornado pela utilização dos níveis do fator X para monitorar a varfarina em vez do INR. Como alternativa, a argatrobana pode ser interrompida 2 a 3 horas antes da determinação do INR.

BIVALIRUDINA Um análogo sintético da hirudina com 20 aminoácidos, a bivalirudina é um inibidor divalente da trombina. Desse modo, a extremidade N-terminal da bivalirudina interage com o sítio ativo da trombina, enquanto sua extremidade C-terminal se liga ao exosítio 1. A bivalirudina tem meia-vida plasmática de 25 minutos, que é a mais curta entre todos os inibidores diretos da trombina para uso parenteral. Ela é decomposta pelas peptidases e é parcialmente excretada pelos rins. Quando administrada em doses altas no setor de cateterismo cardíaco, a atividade anticoagulante da bivalirudina é monitorada pelo tempo de coagulação ativada. Com o uso de doses menores, sua atividade pode ser monitorada pelo TTPa.

A bivalirudina foi aprovada como alternativa para a heparina em pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas. Ela também tem sido utilizada com sucesso em pacientes com TIH que necessitam de intervenção coronariana percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio.

ANTICOAGULANTES ORAIS

A prática da anticoagulação oral moderna começou há quase 60 anos, quando os antagonistas da vitamina K foram descobertos durante investigações sobre a causa da doença hemolítica do gado. Caracterizada por uma redução dos níveis de protrombina, essa doença é causada pela ingestão de feno contendo meliloto apodrecido. A hidroxicumarina, que foi isolada de contaminantes bacterianos no feno, interfere no metabolismo da vitamina K, causando, assim, uma síndrome semelhante à deficiência de vitamina K. A descoberta desse composto forneceu o estímulo para o desenvolvimento de outros antagonistas da vitamina K, incluindo a varfarina.

Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. Essa situação mudou com a introdução de novos anticoagulantes orais, incluindo a dabigatrana, cujo alvo é a trombina, e a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana, que têm como alvo o fator Xa.

Varfarina A varfarina, um antagonista hidrossolúvel da vitamina K desenvolvido inicialmente como raticida, é o derivado cumarínico mais comumente prescrito nos EUA. À semelhança de outros antagonistas da vitamina K, a varfarina interfere com a síntese das proteínas da coagulação dependentes dessa vitamina, inclusive protrombina (fator II) e fatores VII, IX e X. A síntese das proteínas anticoagulantes dependentes da vitamina K, proteínas C e S, também é reduzida pelos antagonistas dessa vitamina.

MECANISMO DE AÇÃO Todos os fatores da coagulação dependentes da vitamina K possuem moléculas de ácido glutâmico em suas extremidades N-terminais. Uma modificação pós-translacional acrescenta um grupo carboxila ao γ-carbono dessas moléculas e forma ácido γ-carboxiglutâmico. Essa modificação é essencial à expressão das atividades desses fatores da coagulação, pois permite sua ligação dependente de cálcio às superfícies fosfolipídicas de carga negativa. O processo de γ-carboxilação é catalisado por uma carboxilase dependente de vitamina K. Por esse motivo, a vitamina K da dieta é reduzida a vitamina K-hidroquinona pela vitamina K-redutase **(Fig. 143.6)**. A vitamina K-hidroquinona atua como cofator da enzima carboxilase que, em presença do dióxido de carbono, substitui o hidrogênio do γ-carbono das moléculas do ácido glutâmico por um grupo carboxila. Durante esse processo, a vitamina K-hidroquinona é oxidada em vitamina K-epóxido, que, em seguida, é reduzido à vitamina K pela vitamina K-epóxido-redutase.

A varfarina inibe a vitamina K-epóxido-redutase (VKOR) e, dessa forma, bloqueia o processo de γ-carboxilação. Isso resulta na síntese de proteínas da coagulação dependentes da vitamina K, que se encontram apenas parcialmente γ-carboxiladas. A varfarina atua como anticoagulante porque essas proteínas parcialmente γ-carboxiladas têm atividade biológica reduzida ou nula. O início da ação da varfarina demora até que os fatores da coagulação recém-sintetizados com atividade reduzida substituam gradativamente seus correspondentes plenamente ativos.

O efeito antitrombótico da varfarina depende da redução dos níveis funcionais do fator X e da protrombina, fatores da coagulação que possuem meias-vidas de 24 e 72 horas, respectivamente. Como o efeito antitrombótico da varfarina é tardio, os pacientes com trombose estabelecida ou com alto risco de trombose necessitam de tratamento concomitante com um anticoagulante parenteral de ação rápida, como a heparina, a HBPM ou o fondaparinux, durante pelo menos cinco dias.

FARMACOLOGIA A varfarina é uma mistura racêmica dos isômeros R e S. Ela sofre absorção rápida e quase completa pelo trato gastrintestinal. Os níveis sanguíneos da varfarina atingem seu pico em cerca de 90 minutos depois da administração. A varfarina racêmica tem meia-vida plasmática de 36 a 42 horas, e mais de 97% do fármaco circulante estão ligados à albumina. Apenas a pequena fração de varfarina livre é biologicamente ativa.

A varfarina acumula-se no fígado, onde os dois isômeros são metabolizados por vias distintas. *CYP2C9* medeia o metabolismo oxidativo do isômero S mais ativo **(Fig. 143.6)**. Duas variantes relativamente comuns, *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3*, codificam uma enzima com atividade reduzida. Os pacientes portadores dessas variantes necessitam de doses de manutenção mais baixas de varfarina. Cerca de 25% dos indivíduos brancos apresentam pelo menos um alelo variante de *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3*, enquanto esses alelos variantes são menos comuns em afrodescendentes e asiáticos **(Quadro 143.8)**. A heterozigosidade para *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3* diminui a necessidade de dose de varfarina em 20 a 30%, em relação às doses necessárias em indivíduos com alelos *CYP2C9*1/*1* do tipo selvagem, enquanto a homozigosidade para os alelos *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3* diminui a necessidade de dose de varfarina em 50 a 70%.

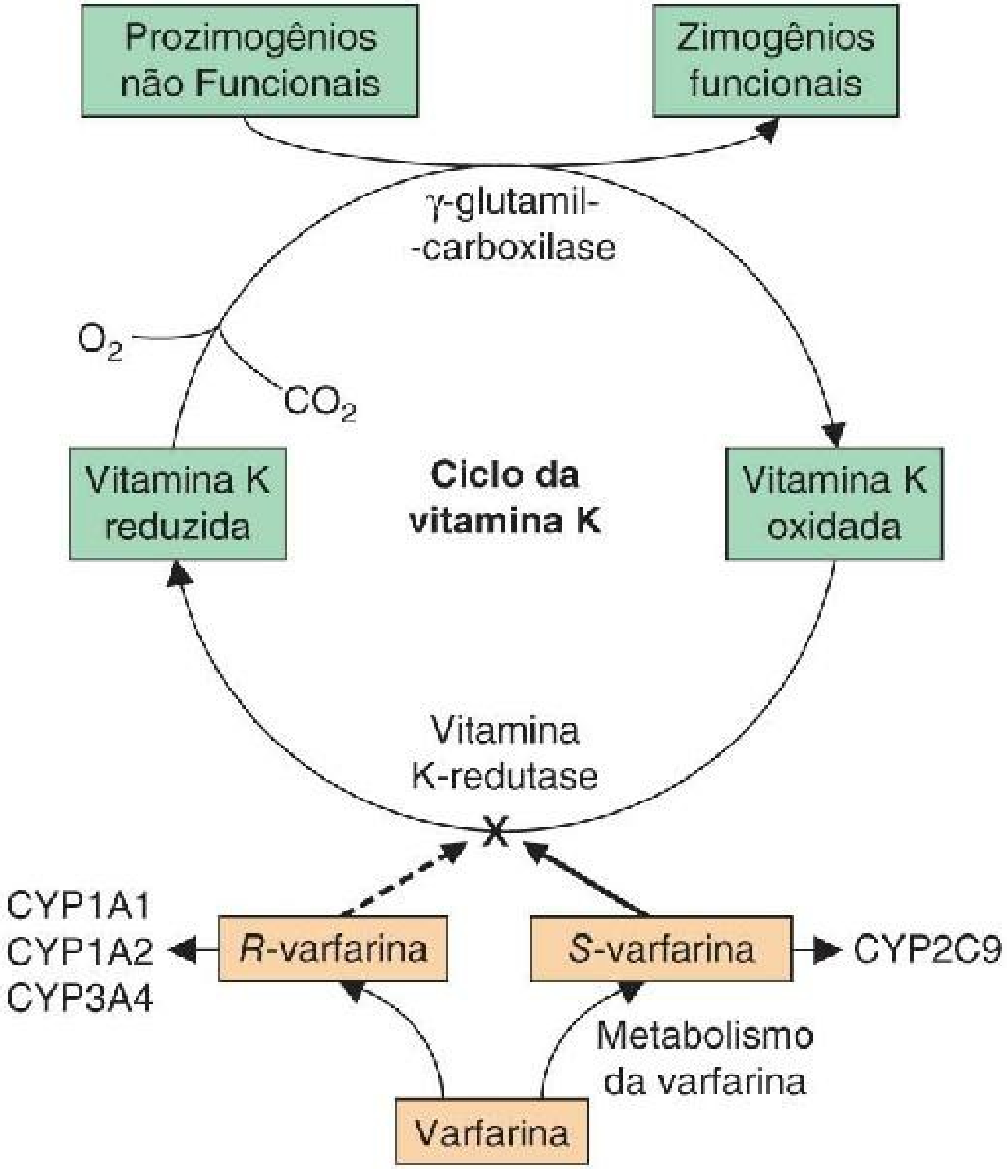
Prozimogênios não Funcionais
Zimogênios funcionais
γ-glutamil--carboxilase
O₂
CO₂
Vitamina K reduzida
Ciclo da vitamina K
Vitamina K oxidada
Vitamina K-redutase
CYP1A1
CYP1A2
CYP3A4
R-varfarina
S-varfarina
CYP2C9
Metabolismo da varfarina
Varfarina

FIGURA 143.6 **Mecanismo de ação da varfarina.** Em uma mistura racêmica de enantiômeros *S* e *R*, a varfarina *S* é mais ativa. Por meio do bloqueio da vitamina K-epóxido-redutase, a varfarina inibe a conversão da vitamina K oxidada em sua forma reduzida. Isso inibe a γ-carboxilação dependente de vitamina K dos fatores II, VII, IX e X, visto que a vitamina K reduzida atua como cofator de uma γ-glutamil-carboxilase, que catalisa o processo de γ-carboxilação, convertendo desse modo os prozimogênios em zimogênios capazes de ligar o cálcio e interagir com superfícies aniônicas de fosfolipídeos. A varfarina *S* é metabolizada pela CYP2C9. Os polimorfismos genéticos comuns nessa enzima podem influenciar o metabolismo da varfarina. Os polimorfismos na subunidade C1 da vitamina K-redutase (VKORC1) também podem afetar a suscetibilidade da enzima à inibição induzida pela varfarina, influenciando, assim, as necessidades posológicas de varfarina.

Em concordância com a necessidade diminuída de dose de varfarina, os indivíduos com pelo menos um alelo variante *CYP2C9* apresentam risco aumentado de sangramento. Em comparação com indivíduos que não têm alelos variantes, os riscos relativos de sangramento associado à varfarina em portadores de *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3* são de 1,9 e 1,8, respectivamente.

Os polimorfismos em *VKORC1* também podem influenciar a resposta anticoagulante à varfarina. Diversas variações genéticas de *VKORC1* estão em forte desequilíbrio de ligação e foram designadas como haplótipos não A. As variantes de *VKORC1* são mais prevalentes do que as variantes de *CYP2C9*. Os indivíduos asiáticos apresentam a maior prevalência de variantes de *VKORC1,* seguidos dos brancos e dos afro-americanos **(Quadro 143.8)**. Os polimorfismos em *VKORC1* provavelmente explicam 30% da variabilidade nas necessidades de dose de varfarina. Em comparação com homozigotos para *VKORC1* não A/não A, a necessidade de dose de varfarina diminui em 25 e 50% nos heterozigotos e homozigotos do haplótipo A, respectivamente. Esses achados levaram a Food and Drug Administration a emendar as informações de prescrição da varfarina para indicar a necessidade de considerar o uso de doses iniciais mais baixas para pacientes com variantes genéticas de *CYP2C9* e *VKORC1*. Além dos dados do genótipo, outras informações pertinentes do paciente foram incorporadas nos algoritmos para determinação das doses. Embora esses algoritmos possam ajudar a prever doses apropriadas de varfarina, ainda não foi esclarecido se a melhor identificação das doses melhora os resultados do paciente em termos de redução das complicações hemorrágicas ou dos eventos trombóticos recorrentes.

QUADRO 143.8 **FREQUÊNCIA DE GENÓTIPOS *CYP2C9* E HAPLÓTIPOS *VKORC1* EM DIFERENTES POPULAÇÕES E SEUS EFEITOS SOBRE AS NECESSIDADES DE DOSE DE VARFARINA**

	Frequência (%)			
Genótipo/Haplótipo	**Brancos**	**Afrodescendentes (A/A)**	**Asiáticos (A)**	**Redução da dose em comparação com o tipo selvagem**
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	–
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
Não A/não A	37	82	7	–
Não A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

Além dos fatores genéticos, o efeito anticoagulante da varfarina é influenciado por dieta, fármacos e várias doenças. As variações da ingestão dietética de vitamina K afetam a atividade da varfarina. Diversos fármacos podem alterar a absorção, a depuração ou o metabolismo desse fármaco. Em vista da variabilidade da resposta anticoagulante à varfarina, a monitoração da coagulação é essencial para assegurar a obtenção do efeito terapêutico desejado.

monitoramento O tratamento com varfarina é monitorado mais comumente pelo tempo de protrombina, que é um teste sensível às reduções dos níveis da protrombina e dos fatores VII e X. Esse teste é realizado acrescentando-se tromboplastina (um reagente que contém fator tecidual, fosfolipídeo e cálcio) ao plasma citratado e determinando-se o tempo necessário à formação do trombo. As tromboplastinas têm sensibilidade variada a reduções nos níveis dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. Por conseguinte, as tromboplastinas menos sensíveis levam à administração de doses mais altas de varfarina para alcançar o tempo de protrombina alvo. Isso é problemático, visto que o uso de doses mais altas de varfarina aumenta o risco de sangramento.

O INR foi desenvolvido para evitar muitos dos problemas associados ao tempo de protrombina. Para calcular o INR, o tempo de protrombina do paciente é dividido pelo tempo normal médio de protrombina, e, em seguida, essa razão é multiplicada pelo índice de sensibilidade internacional (ISI), que constitui um índice de sensibilidade da tromboplastina usado para determinar o tempo de protrombina para reduções nos níveis dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. As tromboplastinas altamente sensíveis têm um ISI de 1,0. A maioria das tromboplastinas utilizadas atualmente tem níveis de ISI na faixa de 1,0 a 1,4.

Embora o INR tenha facilitado a padronização do tratamento anticoagulante, ainda existem alguns problemas. A precisão da determinação do INR varia de acordo com as combinações de reagente-coagulômetro utilizadas. Isso resulta em variabilidade nos resultados do INR. Outro fator que complica a determinação do INR é a definição pouco confiável do ISI pelos fabricantes de tromboplastina. Além disso, cada laboratório precisa definir o tempo de protrombina normal médio para cada novo lote de reagente da tromboplastina. Para conseguir isso, o tempo de protrombina deve ser determinado em amostras de plasma fresco fornecidas por no mínimo 20 voluntários saudáveis utilizando o mesmo coagulômetro empregado nas amostras dos pacientes.

Para a maioria das indicações, a varfarina é administrada em doses que produzam valores de INR entre 2,0 e 3,0. Uma exceção é representada por pacientes com valvas cardíacas mecânicas, em particular aquelas na posição mitral ou valvas em bola e gaiola mais antigas na posição aórtica, para os quais se recomenda um INR-alvo de 2,5 a 3,5. Estudos realizados com pacientes portadores de fibrilação atrial demonstraram risco mais alto de acidente vascular encefálico cardioembólico quando o INR diminui para < 1,7 e aumento do sangramento com valores do INR > 4,5. Essas observações ressaltam o fato de que os antagonistas da vitamina K têm uma janela terapêutica estreita. A favor desse conceito, um estudo com pacientes recebendo tratamento de longo prazo com varfarina para tromboembolismo venoso espontâneo demonstrou índices mais altos de recidiva do tromboembolismo venoso com um INR-alvo de 1,5 a 1,9, em comparação com um INR-alvo de 2,0 a 3,0.

DOSES Em geral, a varfarina é iniciada em uma dose de 5 a 10 mg. São utilizadas doses mais baixas em pacientes com polimorfismos de *CYP2C9* o u *VKORC1,* que afetam a farmacodinâmica ou a farmacocinética da varfarina e tornam os pacientes mais sensíveis ao fármaco. Em seguida, a dose é titulada até alcançar o nível desejado do INR. Em vista de seu início de ação tardio, os pacientes com trombose estabelecida ou aqueles com alto risco de desenvolvê-la recebem tratamento inicial concomitante com um anticoagulante parenteral de ação rápida, como heparina, HBPM ou fondaparinux. O prolongamento inicial do INR reflete a redução dos níveis funcionais do fator VII. Por essa razão, o tratamento simultâneo com o anticoagulante parenteral deve ser mantido até que o INR tenha atingido um nível terapêutico durante pelo menos dois dias consecutivos. Com o objetivo de assegurar que os níveis de fator Xa e protrombina tenham sido reduzidos até a faixa terapêutica com varfarina, recomenda-se um ciclo mínimo de cinco dias de anticoagulação oral.

Como a varfarina tem janela terapêutica estreita, a monitoração frequente da coagulação é essencial para assegurar uma resposta anticoagulante. Mesmo os pacientes com necessidades posológicas estáveis de varfarina devem fazer determinações do INR a cada 3 a 4 semanas. A monitoração mais frequente é necessária quando outros fármacos são acrescidos, porque muitos deles aumentam ou reduzem os efeitos anticoagulantes da varfarina.

EFEITOS COLATERAIS Assim como ocorre com todos os anticoagulantes, o efeito colateral principal da varfarina é o sangramento. Necrose cutânea é uma complicação rara. A varfarina atravessa a placenta e pode causar anomalias fetais. Por essa razão, esse fármaco não deve ser utilizado na gravidez.

Sangramento Pelo menos metade das complicações hemorrágicas associadas à varfarina ocorre quando o INR ultrapassa a faixa terapêutica. As complicações do sangramento podem ser discretas, como epistaxe ou hematúria, ou mais graves, como sangramento retroperitoneal ou gastrintestinal. Além disso, pode ocorrer sangramento intracraniano potencialmente fatal.

Com o objetivo de reduzir o risco de sangramento, o INR deve ser mantido na faixa terapêutica. Nos pacientes assintomáticos com INR entre 3,5 e 10, a varfarina deve ser interrompida até que o INR volte à faixa terapêutica. Se o INR for superior a 10, deve-se administrar vitamina K oral, em uma dose de 2,5 a 5 mg, embora não haja evidências de que essa conduta possa reduzir o risco de sangramento. Doses mais altas de vitamina K (5-10 mg) produzem reversão mais rápida do INR, porém podem tornar o paciente temporariamente resistente à varfarina quando esta é reiniciada. Os pacientes com sangramento grave necessitam de tratamento mais rigoroso. Esses pacientes devem receber 5 a 10 mg de vitamina K por infusão IV lenta. Doses adicionais dessa vitamina são administradas até que o INR esteja na faixa normal. O tratamento com vitamina K deve ser suplementado com plasma fresco congelado para repor as proteínas da coagulação dependentes dessa vitamina. O complexo protrombínico, que contêm todos os quatro fatores da coagulação dependentes da vitamina K, constitui o tratamento de escolha para (1) o sangramento potencialmente fatal, (2) a rápida restauração do INR para a faixa normal em pacientes que necessitam de cirurgia ou intervenção urgente e (3) pacientes que não conseguem tolerar a carga de volume do plasma fresco congelado.

Os pacientes em tratamento com varfarina que apresentam sangramento quando o INR está na faixa terapêutica devem ser investigados para descobrir a causa dessa complicação. Os pacientes com sangramento gastrintestinal ou geniturinário com frequência apresentam uma lesão subjacente.

Necrose cutânea A necrose cutânea, que é uma complicação rara da varfarina, em geral é detectada 2 a 5 dias depois do início do tratamento. Lesões eritematosas bem demarcadas formam-se nas coxas, nas nádegas, nas mamas ou nos dedos dos pés. Nos casos típicos, o centro da lesão torna-se progressivamente necrótico. O exame das biópsias de pele obtidas da borda dessas lesões demonstra trombos na microcirculação.

A necrose cutânea induzida pela varfarina é observada em pacientes com deficiências congênitas ou adquiridas de proteína C ou de proteína S. A instituição do tratamento com varfarina para esses pacientes provoca uma queda repentina dos níveis plasmáticos das proteínas C ou S e, desse modo, elimina uma via anticoagulante importante antes que a varfarina produza seu efeito antitrombótico por meio da redução dos níveis funcionais do fator X e da protrombina. O estado de hipercoagulabilidade resultante desencadeia trombose. Ainda não está claro por que a trombose fica localizada na microcirculação dos tecidos adiposos.

O tratamento consiste na interrupção da varfarina e na reversão do seu efeito com vitamina K, caso isso seja necessário. Nos pacientes com trombose, deve-se administrar um agente anticoagulante alternativo, como a heparina ou a HBPM. Pode-se administrar concentrado de proteína C a pacientes com deficiência dessa vitamina para acelerar a cicatrização das lesões cutâneas; o plasma fresco congelado pode ser útil se não houver disponibilidade de concentrado de proteína C, bem como para pacientes com deficiência de proteína S. Em certas ocasiões, é necessário um enxerto de pele quando há perda cutânea extensa.

Em vista da possibilidade de ocorrer necrose cutânea, os pacientes com deficiência diagnosticada de proteínas S ou C devem receber outro agente anticoagulante quando iniciam o tratamento com varfarina. Nesses casos, a varfarina deve ser iniciada em doses baixas, e o anticoagulante parenteral deve ser mantido até que o INR esteja na faixa terapêutica durante no mínimo 2 a 3 dias consecutivos.

Gravidez A varfarina atravessa a placenta e pode causar anomalias ou sangramento fetais. Entre as anomalias fetais está uma embriopatia característica, que consiste em hipoplasia nasal e epífises pontilhadas. O risco de ocorrer essa embriopatia é maior se a varfarina for utilizada no primeiro trimestre da gestação. Também podem ocorrer anormalidades do sistema nervoso central com exposição à varfarina em qualquer estágio da gravidez. Por fim, a administração de varfarina à mãe produz efeitos anticoagulantes no feto, que podem provocar sangramento. Isso é particularmente preocupante durante o trabalho de parto, quando o traumatismo da cabeça fetal durante a passagem pelo canal vaginal pode causar sangramento intracraniano. Em vista desses problemas potenciais, a varfarina está contraindicada na gravidez, principalmente no primeiro e no terceiro trimestre. Em seu lugar, pode-se administrar heparina, HBPM ou fondaparinux durante a gravidez para evitar ou tratar tromboses.

A varfarina não passa para o leite materno. Por essa razão, ela pode ser administrada sem riscos às mães que estiverem amamentando.

Problemas especiais Os pacientes com anticoagulante lúpico e aqueles que necessitam de cirurgia eletiva ou de urgência apresentam dificuldades especiais. Embora estudos de observação tenham sugerido que os pacientes com tromboses complicando a síndrome do anticorpo antifosfolipídico necessitavam de esquemas mais intensivos de tratamento com varfarina para evitar acidentes tromboembólicos recorrentes, dois ensaios clínicos randomizados mostraram que a faixa de INR de 2,0 a 3,0 é tão eficaz quanto os esquemas mais intensivos e produz menos sangramento. O monitoramento da terapia com varfarina pode ser problemático em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolipídico, se o anticoagulante lúpico prolongar o INR basal; nesses casos, pode-se utilizar o nível de fator X em lugar do INR.

Não há necessidade de interromper a varfarina antes de procedimentos associados a baixo risco de sangramento, incluindo limpeza dos dentes, extração dentária simples, cirurgia de catarata ou biópsia cutânea. Para procedimentos associados a um risco moderado ou elevado de sangramento, a varfarina deve ser interrompida cinco dias antes do procedimento para possibilitar a normalização do INR. Os pacientes com alto risco de trombose, como aqueles com valvas cardíacas mecânicas, podem receber uma ou duas injeções SC diárias de HBPM quando o INR cai para < 2,0. A última dose da HBPM deve ser administrada 12 a 24 horas antes do procedimento, dependendo se a preparação vem sendo aplicada 1 ou 2 vezes ao dia. Depois do procedimento, o tratamento com varfarina pode ser reiniciado.

Novos anticoagulantes orais Atualmente, dispõe-se de novos anticoagulantes orais como alternativas para a varfarina. Incluem a dabigatrana, cujo alvo é a trombina, e a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana, que têm como alvo o fator Xa. Todos esses fármacos têm início e término de ação rápidos e meias-vidas que possibilitam sua administração uma ou duas vezes ao dia. Desenvolvidos para produzir um nível previsível de anticoagulação, esses novos fármacos orais são mais convenientes do que a varfarina para administração, visto que são administrados em doses fixas, sem monitoração de rotina da coagulação.

MECANISMO DE AÇÃO Os novos anticoagulantes orais são pequenas moléculas que se ligam de modo reversível ao sítio ativo da enzima-alvo. O **Quadro 143.9** fornece um resumo das propriedades farmacológicas distintas desses agentes.

QUADRO 143.9 COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Característica	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana	Dabigatrana
Alvo	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Trombina
Profármaco	Não	Não	Não	Sim
Biodisponibilidade	80%	60%	50%	6%
Dosagem	1 vez (2 vezes)/dia	2 vezes/dia	1 vez/dia	2 vezes (1 vez)/dia
Meia-vida	7-11 h	12 h	9-11 h	12-17 h
Renal	33% (66%)	25%	35%	80%
Monitoramento	Não	Não	Não	Não
Interações	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp	P-gp

Abreviações: P-gp, P-glicoproteína.

INDICAÇÕES Os novos anticoagulantes orais foram comparados com a varfarina para prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial não valvar em quatro ensaios clínicos randomizados que envolveram 71.683 pacientes. Uma metanálise desses dados demonstra que, em comparação com a varfarina, os novos agentes reduzem significativamente o acidente vascular encefálico ou a embolia sistêmica em 19% (p = 0,001), primariamente como consequência de uma redução de 51% no acidente vascular encefálico hemorrágico (p < 0,0001); esses fármacos também estão associados a uma redução de 10% na taxa de mortalidade (p < 0,0001). Os novos anticoagulantes orais reduzem a hemorragia intracraniana em 52% em comparação com a varfarina ($p < 0,0001$), porém aumentam a ocorrência de sangramento gastrintestinal em cerca de 24% ($p = 0,04$). De modo global, os novos agentes demonstram um perfil de benefício-risco favorável quando comparado com o da varfarina, e sua eficácia relativa e segurança são mantidas ao longo de um espectro extenso de pacientes com fibrilação atrial, incluindo pacientes com mais de 75 anos e aqueles com história pregressa de acidente vascular encefálico. Com base nesses achados, a dabigatrana, a rivaroxabana e a apixabana foram aprovadas como alternativas da varfarina para a prevenção do acidente vascular encefálico na fibrilação atrial não valvar, e a edoxabana está sendo objeto de consideração regulatória para essa indicação. A fibrilação atrial não valvar é definida como a que ocorre em pacientes sem valvas cardíacas mecânicas ou doença valvar reumática grave, em particular estenose e/ou regurgitação mitral.

A dabigatrana, a rivaroxabana e a apixabana foram comparadas com a enoxaparina para profilaxia da trombose após artroplastia eletiva de quadril ou joelho. Atualmente, apenas a rivaroxabana e a apixabana estão aprovadas para essa indicação nos EUA. A rivaroxabana e a dabigatrana também foram aprovadas para o tratamento de TVP e EP. A apixabana e a edoxabana também foram investigadas para o tratamento de pacientes com tromboembolismo venoso, porém ainda não foram aprovadas para essa indicação. A rivaroxabana foi aprovada na Europa para prevenção de eventos isquêmicos recorrentes em pacientes estabilizados após uma síndrome coronariana aguda. Nesse contexto, a rivaroxabana em geral é administrada com terapia antiplaquetária dupla, com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

DOSES Para prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial não valvar, a rivaroxabana é administrada em uma dose de 20 mg uma vez ao dia, com redução da dose para 15 mg, uma vez ao dia, em pacientes com depuração da creatinina de 15 a 49 mL/min; a dabigatrana é administrada em uma dose de 150 mg duas vezes ao dia, com redução da dose para 75 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com depuração de creatinina de 15 a 30 mL/min; a apixabana é administrada em uma dose de 5 mg duas vezes ao dia, com redução da dose para 2,5 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com creatinina > 1,5 g/dL, para aqueles com 80 anos ou mais ou para pacientes com peso < 60 kg.

Para profilaxia da trombose após cirurgia eletiva de substituição de quadril ou joelho, a rivaroxabana é administrada em uma dose de 10 mg uma vez ao dia, enquanto a apixabana é administrada em uma dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia. Para o tratamento de pacientes com TVP ou EP, a rivaroxabana é iniciada em uma dose de 15 mg, duas vezes ao dia, durante três semanas; em seguida, a dose é reduzida para 20 mg, uma vez ao dia. Depois de um ciclo de tratamento mínimo de cinco dias com heparina ou HBPM, a dabigatrana é administrada em uma dose de 150 mg, duas vezes ao dia.

MONITORAMENTO Embora tenham sido desenvolvidos para serem administrados sem monitoramento de rotina, há situações em que a determinação da atividade anticoagulante dos novos anticoagulantes orais pode ser útil. Essas situações incluem avaliação da adesão ao tratamento, detecção de acúmulo ou superdosagem, identificação dos mecanismos de sangramento e determinação da atividade antes da realização de cirurgia ou intervenção. Para a avaliação qualitativa da atividade anticoagulante, podem-se utilizar o tempo de protrombina para os inibidores do fator Xa e o TTPa para a dabigatrana. A rivaroxabana e a edoxabana prolongam o tempo de protrombina mais do que a apixabana. De fato, como a apixabana possui efeito limitado sobre o tempo de protrombina, são necessários ensaios com antifator Xa para avaliar sua atividade. O efeito dos fármacos sobre os testes de coagulação varia, dependendo do momento de coleta da amostra de sangue em relação ao momento de administração da última dose e dos reagentes usados na realização dos testes. Os ensaios antifator Xa cromogênicos e o tempo de coagulação da trombina diluída com calibradores apropriados fornecem ensaios quantitativos para medir os níveis plasmáticos dos inibidores do fator Xa e da dabigatrana, respectivamente.

EFEITOS COLATERAIS À semelhança de todos os anticoagulantes, o sangramento constitui o efeito colateral mais comum dos novos anticoagulantes orais. Os novos agentes estão associados a menos sangramento intracraniano do que a varfarina. O risco aumentado de sangramento intracraniano com a varfarina provavelmente reflete a redução dos níveis funcionais de fator VII, o que impede a geração eficiente de trombina nos locais de sangramento microvascular no cérebro. Como os novos anticoagulantes orais têm como alvo as enzimas da coagulação distais, eles produzem menos comprometimento na formação do tampão hemostático nos locais de lesão vascular.

Uma desvantagem dos novos anticoagulantes orais consiste no risco aumentado de sangramento gastrintestinal. Isso provavelmente ocorre devido ao fármaco ativo não absorvido no intestino, que exacerba o sangramento de lesões. Embora o etexilato de dabigatrana seja um profármaco, apenas 7% são absorvidos. Enquanto o restante atravessa o intestino, pelo menos dois terços são metabolicamente ativados a dabigatrana por esterases intestinais.

Ocorre dispepsia em até 10% dos pacientes tratados com dabigatrana; esse problema diminui com o passar do tempo e pode ser reduzido ao máximo pela administração do fármaco com alimento. A dispepsia é rara com a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana.

MANEJO PERIPROCEDIMENTO À semelhança da varfarina, os novos anticoagulantes orais precisam ser interrompidos antes da realização de procedimentos associados a um risco moderado ou elevado de sangramento. Os fármacos devem ser suspensos por 1 a 2 dias ou mais se houver comprometimento da função renal. É prudente efetuar uma avaliação da atividade anticoagulante residual antes de procedimentos associados a um alto risco de sangramento.

CONTROLE DO SANGRAMENTO Não existem antídotos específicos para os novos anticoagulantes orais. Na presença de sangramento menor, a suspensão de uma ou duas doses do fármaco costuma ser suficiente. A abordagem para o sangramento grave assemelha-se àquela para a varfarina, exceto que a administração de vitamina K não é valiosa. Por esse motivo, os agentes anticoagulantes e antiplaquetários devem ser suspensos, e deve-se proceder à reanimação do paciente com líquidos e hemoderivados, quando necessário, e, se possível, o local de sangramento deve ser identificado e controlado. Os testes da coagulação irão determinar a extensão da anticoagulação, e a função renal deve ser avaliada, de modo que a meia-vida do fármaco possa ser calculada. O momento da última dose administrada de anticoagulante é importante; a administração de carvão ativado oral pode ser útil para impedir a absorção do fármaco administrado nas últimas 2 a 4 horas. Se o sangramento continuar ou for potencialmente fatal, podem ser administrados pró-coagulantes, como concentrado de complexo protrombínico (não ativado ou ativado) ou fator VIIa, embora as evidências de sua eficiência sejam limitadas. A diálise remove a dabigatrana da circulação de pacientes com comprometimento renal; por outro lado, ela não remove a rivaroxabana, a apixabana ou a edoxabana, visto que, diferentemente da dabigatrana, esses fármacos exibem alta ligação às proteínas.

GRAVIDEZ Os novos anticoagulantes orais, por serem pequenas moléculas, podem atravessar a placenta. Em consequência, esses agentes estão contraindicados durante a gravidez, e, quando usados por mulheres em idade reprodutiva, a contracepção apropriada é importante.

PESQUISAS EM ANDAMENTO Embora a falta de antídotos tenha levado a uma preocupação quanto ao risco de eventos hemorrágicos nos pacientes em uso dos novos anticoagulantes orais, dados que surgiram após sua comercialização sugerem que as taxas de sangramento no contexto da prática se assemelham àquelas relatadas nos ensaios clínicos. Entretanto, antídotos específicos estão em fase de desenvolvimento. Incluem um fragmento de anticorpo monoclonal murino humanizado dirigido contra a dabigatrana e uma variante recombinante do fator Xa, que atua como chamariz para os inibidores do fator Xa orais. Nenhum desses agentes está atualmente disponível para uso clínico.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS

PAPEL DO TRATAMENTO FIBRINOLÍTICO

Os agentes fibrinolíticos podem ser utilizados para decompor os trombos e são administrados sistemicamente, ou podem ser aplicados por cateteres diretamente dentro do trombo. A administração sistêmica é utilizada no tratamento do IM, do acidente vascular encefálico agudo e da maioria dos casos de EP maciça. O objetivo do tratamento é produzir a dissolução rápida dos trombos e, dessa forma, recuperar o fluxo sanguíneo anterógrado. Na circulação coronariana, a recuperação do fluxo sanguíneo reduz as taxas de morbidade e de mortalidade uma vez que limita a área de lesão miocárdica, enquanto na circulação cerebral a dissolução rápida do trombo reduz a destruição dos neurônios e o infarto cerebral que provoca danos cerebrais irreversíveis. Para os pacientes com EP maciça, o objetivo do tratamento trombolítico é recuperar a perfusão da artéria pulmonar.

Os trombos arteriais periféricos e os trombos localizados nas veias profundas proximais da perna são tratados mais comumente com agentes trombolíticos aplicados por cateteres. Os cateteres com múltiplos orifícios laterais podem ser usados para melhorar a liberação do fármaco. Em alguns casos, dispositivos intravasculares que fragmentam e extraem o trombo são utilizados para acelerar o tratamento. Esses dispositivos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com os agentes fibrinolíticos.

MECANISMO DE AÇÃO

Os agentes fibrinolíticos aprovados hoje incluem a estreptoquinase; o complexo estreptoquinase-ativador do plasminogênio acetilado (anistreplase); a uroquinase; o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA, de *recombinant tissue-type plasminogen activator*), que também é conhecido como alteplase ou activase, e dois derivados recombinantes do rtPA, conhecidos como tenecteplase e reteplase. Todos esses fármacos atuam ao converter o plasminogênio, o zimogênio, em plasmina, que é a enzima ativa **(Fig. 143.7)**. Em seguida, a plasmina decompõe a matriz de fibrina dos trombos e gera produtos de degradação solúveis da fibrina.

A fibrinólise endógena é controlada em dois níveis. Os inibidores do ativador do plasminogênio, principalmente o tipo 1 (PAI-1), impedem a ativação excessiva do plasminogênio por meio da regulação da atividade do tPA e do ativador do plasminogênio tipo uroquinase (uPA, de *urokinase-type plasminogen activator*). Uma vez formada, a plasmina é regulada por inibidores da plasmina, entre os quais o mais importante é a α_2-antiplasmina. A concentração plasmática de plasminogênio é duas vezes maior que a da α_2-antiplasmina. Em consequência, com doses farmacológicas de ativadores do plasminogênio, a concentração de plasmina gerada pode ultrapassar a da

α_2-antiplasmina. Além de decompor a fibrina, a plasmina desregulada também pode degradar o fibrinogênio e outros fatores da coagulação. Esse processo, conhecido como *estado lítico sistêmico,* reduz o potencial hemostático do sangue e aumenta o risco de sangramento.

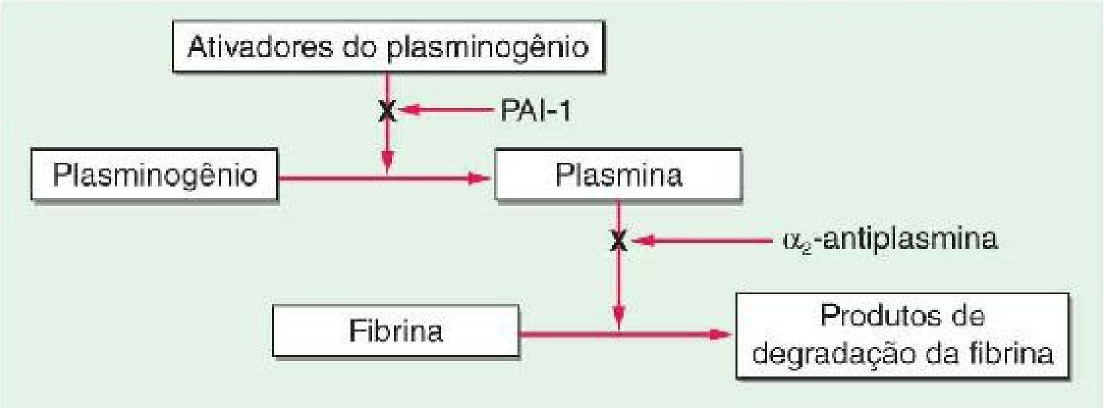
Ativadores do plasminogênio
X
PAI-1
Plasminogênio
Plasmina
X
α_2-antiplasmina
Fibrina
Produtos de degradação da fibrina

FIGURA 143.7 Sistema fibrinolítico e sua regulação. Os ativadores do plasminogênio convertem o plasminogênio em plasmina. Em seguida, a plasmina degrada a fibrina em produtos de degradação solúveis. O sistema é regulado em dois níveis. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1, de *plasminogen activator inhibitor type 1*) regula os ativadores do plasminogênio, enquanto a α_2-antiplasmina atua como principal inibidor da plasmina.

O sistema fibrinolítico endógeno tem a capacidade de localizar a formação da plasmina na superfície da fibrina. O plasminogênio e o tPA ligam-se à fibrina para formar um complexo ternário que promove a ativação eficiente do plasminogênio. Diferentemente da plasmina livre, a plasmina gerada na superfície da fibrina está relativamente protegida da inativação pela α_2-antiplasmina e isso facilita a dissolução da fibrina. Além disso, as moléculas de lisina C-terminais expostas à medida que a plasmina decompõe a fibrina funcionam como locais de ligação para outras moléculas de fibrinogênio e tPA. Isso gera um *feedback* positivo que amplia a formação de plasmina. Quando são utilizados farmacologicamente, os diversos ativadores do plasminogênio aproveitam-se desses mecanismos em maior ou menor escala.

Os ativadores do plasminogênio que ativam preferencialmente o plasminogênio ligado à fibrina são considerados específicos para fibrina. Por outro lado, os ativadores inespecíficos não diferenciam entre as moléculas de fibrinogênio circulantes e aquelas ligadas à fibrina. A ativação do plasminogênio circulante leva à formação de plasmina sem oposição, que pode desencadear um estado lítico sistêmico. A alteplase e seus derivados são ativadores do plasminogênio específicos para fibrina, enquanto a estreptoquinase, a anistreplase e a uroquinase são ativadores inespecíficos.

ESTREPTOQUINASE

Diferentemente dos outros ativadores do plasminogênio, a estreptoquinase não é uma enzima e não converte diretamente o plasminogênio em plasmina. Em vez disso, a estreptoquinase forma um complexo estequiométrico de 1:1 com o plasminogênio. A formação desse complexo induz uma mudança de conformação no plasminogênio, que expõe seu sítio ativo (Fig. 143.8). Em seguida, o complexo estreptoquinase/plasminogênio converte outras moléculas de plasminogênio em plasmina.

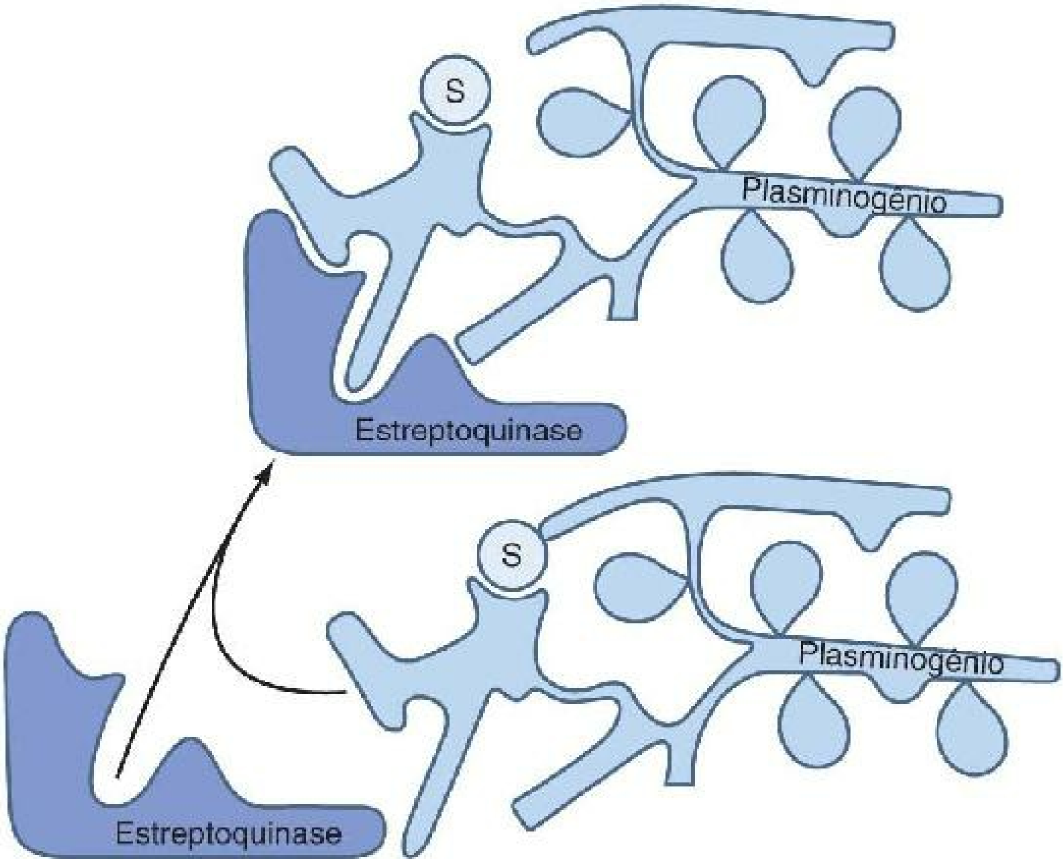

FIGURA 143.8 **Mecanismo de ação da estreptoquinase.** A estreptoquinase liga-se ao plasminogênio e induz uma alteração na conformação do plasminogênio, que expõe seu sítio ativo. Em seguida, o complexo estreptoquinase/plasmina (plasminogênio) atua como ativador de outras moléculas de plasminogênio.

A estreptoquinase não tem afinidade pela fibrina, e o complexo estreptoquinase/plasminogênio ativa as moléculas de fibrinogênio tanto livres quanto ligadas à fibrina. A ativação do plasminogênio circulante gera quantidades de plasmina suficiente para superar a α_2-antiplasmina. A plasmina desregulada não decompõe apenas a fibrina do trombo obstrutivo, mas também provoca um estado lítico sistêmico.

Quando administrada sistemicamente a pacientes com IM agudo, a estreptoquinase reduz a mortalidade. Com essa indicação, o fármaco em geral é administrado em infusão IV de 1,5 milhão de unidades em 30 a 60 minutos. Os pacientes tratados com estreptoquinase podem desenvolver anticorpos contra esse fármaco, assim como pacientes que receberam injeções de estreptococos no passado. Esses anticorpos podem reduzir a eficácia da estreptoquinase.

As reações alérgicas ocorrem em cerca de 5% dos pacientes tratados com estreptoquinase e incluem erupções, febre, calafrios e tremores. Embora possam ocorrer reações anafiláticas, elas são raras. Hipotensão transitória é comum com a estreptoquinase e tem sido atribuída à liberação mediada pela plasmina de bradicinina a partir do cininogênio. Em geral, a hipotensão melhora com a elevação dos membros, a administração de líquidos IV e a infusão de vasopressores em doses baixas, como dopamina ou norepinefrina.

ANISTREPLASE

Para produzir esse fármaco, a estreptoquinase é combinada em proporções equimolares de Lys-plasminogênio, que é um tipo de plasminogênio clivado pela plasmina com uma molécula de Lys em sua extremidade N-terminal. Em seguida, o local ativo do Lys-plasminogênio, que é exposto depois da combinação com a estreptoquinase, é escondido por um grupo anisoila. Depois da infusão IV, esse grupo é removido lentamente por desacetilação, conferindo ao complexo uma meia-vida de cerca de 100 minutos. Isso permite a administração do fármaco em uma única infusão rápida.

Embora seja mais conveniente de administrar, a anistreplase oferece poucas vantagens efetivas sobre a estreptoquinase. À semelhança da estreptoquinase, a anistreplase não diferencia entre as moléculas de plasminogênio circulantes e aquelas ligadas à fibrina. Por essa razão, ela também causa um estado lítico sistêmico. Do mesmo modo, as reações alérgicas e a hipotensão são tão comuns com a anistreplase quanto com a estreptoquinase.

Quando a anistreplase foi comparada com a alteplase em pacientes com IM agudo, a reperfusão foi conseguida mais rapidamente com alteplase. A reperfusão mais eficaz foi associada a uma tendência a obter resultados clínicos mais favoráveis e a uma redução da taxa de mortalidade com a alteplase. Esses resultados e o custo elevado da anistreplase arrefeceram o entusiasmo por sua utilização.

UROQUINASE

A uroquinase é uma serina-protease de cadeia dupla derivada das células renais fetais em cultura e tem peso molecular de 34.000. Ela converte diretamente o plasminogênio em plasmina por clivagem da ligação Arg560-Val561. Ao contrário da estreptoquinase, esse fármaco não é imunogênico, e as reações alérgicas são raras. A uroquinase produz um estado lítico sistêmico porque não diferencia entre as moléculas do plasminogênio circulantes e aquelas ligadas à fibrina.

Apesar de vários anos de utilização, a uroquinase nunca foi avaliada sistematicamente na trombólise coronariana. Por outro lado, a uroquinase com frequência é utilizada na trombólise dirigida por cateter de trombos situados nas veias profundas ou nas artérias periféricas. Em razão de problemas relacionados com a produção, a disponibilidade da uroquinase é limitada.

ALTEPLASE

A alteplase, uma preparação recombinante do tPA de cadeia simples, tem peso molecular de 68.000. Ela é convertida rapidamente em sua forma de cadeia dupla pela plasmina. Embora as formas do tPA com cadeias simples e duplas tenham atividade equivalente na presença de fibrina, a cadeia simples é 10 vezes menos ativa quando não há fibrina presente.

A alteplase consiste em cinco domínios distintos **(Fig. 143.9)**; a cadeia A N-terminal da alteplase de duas cadeias contém quatro desses domínios. Os resíduos 4 a 50 constituem o domínio digital, que é uma região semelhante ao domínio digital da fibronectina; os resíduos 50 a 87 são homólogos aos do fator de crescimento epidérmico, enquanto os resíduos 92 a 173 e 180 a 261, que possuem homologia com os domínios de dobradura do plasminogênio, são conhecidos como primeira e segunda dobradiças, respectivamente. O quinto domínio da alteplase é a protease localizada na cadeia B C-terminal da alteplase de cadeia dupla.

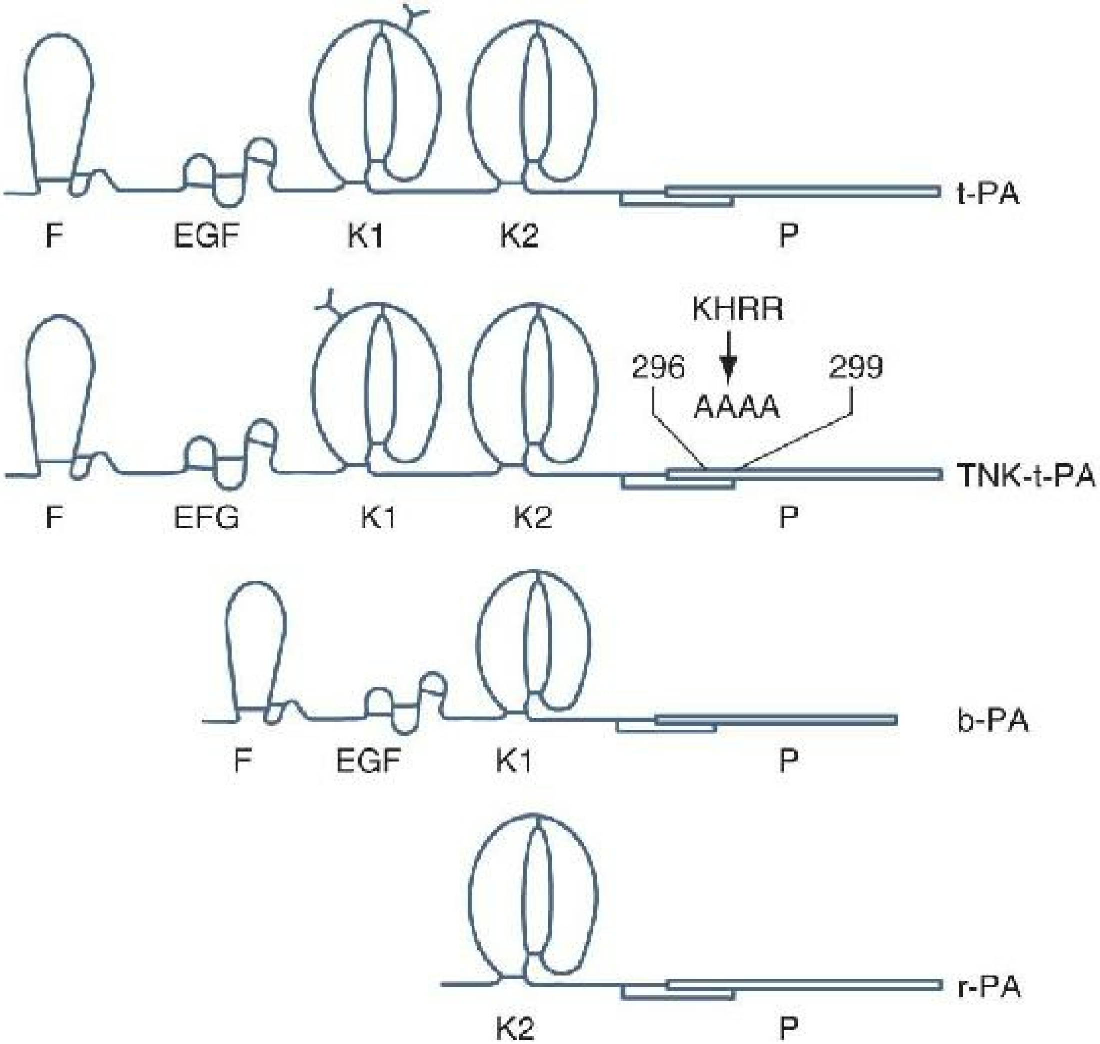

FIGURA 143.9 Estruturas dos domínios da alteplase (tPA), da tenecteplase (TNK-tPA), da desmoteplase (b-PA) e da reteplase (r-PA). A figura ilustra os domínios digital (F, de *finger*), do fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*), da primeira e da segunda dobradiça (K1 e K2, de *kringle*, respectivamente) e da protease (P). A glicosilação do local (Y) em K1 foi reposicionada na tenecteplase de forma a prolongar sua meia-vida. Além disso, uma substituição de quatro alaninas no domínio da protease torna a tenecteplase resistente à inibição pelo inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). A desmoteplase difere da alteplase e da tenecteplase porque não possui o domínio K2. A reteplase é uma variante truncada, que não possui os domínios F, EGF e K1.

A interação da alteplase com a fibrina é mediada pelo domínio digital e, em menor grau, pelo domínio da segunda dobradiça. A afinidade da alteplase pela fibrina é significativamente maior que pelo fibrinogênio. Por essa razão, a eficiência catalítica da ativação do plasminogênio pela alteplase é 2 a 3 ordens de magnitude mais alta em presença da fibrina que do fibrinogênio. Esse fenômeno ajuda a localizar a produção de plasmina na superfície da fibrina.

Embora a alteplase ative preferencialmente o plasminogênio na presença da fibrina, este fármaco não é seletivo para fibrina conforme se previa inicialmente. A especificidade para a fibrina é limitada porque, assim como ocorre com ela, o principal produto de degradação solúvel da trama de fibrina, (DD)E, liga-se à alteplase e ao plasminogênio com grande afinidade. Por essa razão, o (DD)E é tão potente quanto a fibrina como estimulador da ativação do plasminogênio pela alteplase. Enquanto a plasmina gerada na superfície da fibrina provoca trombólise, a plasmina produzida na superfície do (DD)E circulante decompõe o fibrinogênio. A degradação do fibrinogênio resulta em acúmulo do fragmento X, um produto de degradação do fibrinogênio coagulável de alto peso molecular. A incorporação do fragmento X aos tampões hemostáticos formados nas áreas de lesão vascular torna essas estruturas suscetíveis à lise. Esse fenômeno pode contribuir para o sangramento induzido pela alteplase.

Um ensaio clínico realizado para comparar a alteplase com a estreptoquinase no tratamento dos pacientes com IM agudo demonstrou mortalidade significativamente menor com a alteplase, embora a diferença absoluta fosse pequena. O benefício mais evidente foi observado nos pacientes com < 75 anos e IM anterior que se apresentaram em < 6 horas depois do início dos sintomas.

Como tratamento do IM agudo ou do acidente vascular encefálico isquêmico agudo, a alteplase é administrada em infusão IV durante 60 a 90 minutos. Em geral, a dose total da alteplase varia de 90 a 100 mg. Reações alérgicas e hipotensão são raras, e a alteplase não é imunogênica.

TENECTEPLASE

A tenecteplase é uma variante do tPA desenvolvida por engenharia genética e foi produzida para ter meia-vida mais longa do que o composto original e ser resistente à inativação pelo PAI-1. Para prolongar sua meia-vida, foi acrescentado um novo local de glicosilação no domínio da primeira dobradiça **(Fig. 143.9)**. Como o acréscimo dessa cadeia lateral de carboidrato adicional reduziu a afinidade pela fibrina, o local de glicosilação existente no domínio da primeira dobradiça foi removido. Para tornar a molécula resistente à inibição pelo PAI-1, uma substituição de quatro alaninas foi acrescentada nas moléculas 296 a 299 do domínio da protease, que é a região responsável pela interação do tPA com o PAI-1.

A tenecteplase é mais específica para fibrina que o tPA. Embora esses dois compostos se liguem à fibrina com afinidade semelhante, a afinidade da tenecteplase pelo (DD)E é significativamente menor que a do tPA. Por essa razão, o (DD)E não estimula a ativação do plasminogênio sistêmico pela tenecteplase do mesmo modo que o tPA. Em consequência, a tenecteplase produz menor degradação do fibrinogênio do que o tPA.

Na trombólise coronariana, a tenecteplase é administrada em bolo IV único. Em um ensaio clínico de fase III de grande porte envolvendo > 16.000 pacientes, a taxa de mortalidade em 30 dias com uma única injeção de tenecteplase foi semelhante à produzida com infusão rápida de tPA. Embora as taxas de hemorragia intracraniana também fossem semelhantes com ambos os esquemas, os pacientes tratados com tenecteplase tiveram menos sangramentos extracerebrais e necessitaram de menos transfusões sanguíneas que os indivíduos tratados com tPA. O melhor perfil de segurança da tenecteplase provavelmente reflete sua maior especificidade pela fibrina.

RETEPLASE

A reteplase é um derivado do tPA recombinante de cadeia simples que carece dos domínios em dedo, do fator de crescimento epidérmico e da primeira dobradiça **(Fig. 143.9)**. Esse derivado truncado tem peso molecular de 39.000. A reteplase liga-se com menos afinidade à fibrina que o tPA porque não possui o domínio digital. Como é produzida pela *Escherichia coli*, a reteplase não é glicosilada. Isso faz sua meia-vida ser mais longa do que a do tPA. Por essa razão, a reteplase é administrada em dois bolos IV intercalados por um intervalo de 30 minutos. Ensaios clínicos demonstraram que a reteplase é ao menos tão eficaz quanto a estreptoquinase no tratamento do IM, mas não é mais eficaz que o tPA.

NOVOS AGENTES FIBRINOLÍTICOS

Dois fármacos novos estão em processo de investigação. Esses agentes incluem a desmoteplase **(Fig. 143.9)**, uma forma recombinante completa do ativador do plasminogênio isolado da saliva do morcego hematófago, e a alfimeprase, um derivado truncado da fibrolase, que é a enzima isolada do veneno de uma cobra venenosa do sul dos EUA. Os estudos clínicos conduzidos com esses agentes foram decepcionantes. A desmoteplase, que é mais específica para fibrina que o tPA, foi investigada no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Pacientes que procuraram assistência médica entre 3 e 9 horas após o aparecimento dos sintomas foram randomizados para uma de duas doses de desmoteplase ou placebo. As taxas globais de resposta foram baixas e não foram diferentes com a desmoteplase e o placebo. A taxa de mortalidade foi maior nos braços de tratamento com desmoteplase.

A alfimeprase é uma metaloproteinase que degrada a fibrina e o fibrinogênio por meio de um processo independente da plasmina. Na circulação, ela é rapidamente inibida pela α_2-macroglobulina. Em consequência, o fármaco precisa ser administrado diretamente no trombo através de um cateter. Os estudos da alfimeprase para tratamento da oclusão arterial periférica ou restauração do fluxo em cateteres venosos centrais obstruídos foram interrompidos, devido à falta de eficácia do fármaco. Os resultados decepcionantes com a desmoteplase e a alfimeprase reforçam os desafios na introdução de novos agentes fibrinolíticos.

CONCLUSÕES E TENDÊNCIAS FUTURAS

A trombose envolve uma complexa inter-relação entre a parede vascular, as plaquetas, o sistema da coagulação e as vias fibrinolíticas. A ativação da coagulação também desencadeia vias inflamatórias que podem exacerbar a trombose. O entendimento mais claro da bioquímica da coagulação sanguínea e os avanços no desenvolvimento de fármacos com base em sua estrutura identificaram novos alvos e levaram à criação de novos agentes antitrombóticos. Ensaios clínicos bem planejados forneceram informações detalhadas sobre quais fármacos devem ser utilizados e quando devem ser administrados. Contudo, apesar desses avanços, os distúrbios tromboembólicos continuam sendo uma causa importante de morbidade e de mortalidade. Por essa razão, as pesquisas prosseguem em busca de alvos mais apropriados e agentes antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos mais potentes.

Parte 8: Doenças infecciosas

SEÇÃO 1

CONSIDERAÇÕES BÁSICAS SOBRE AS DOENÇAS INFECCIOSAS

144

Abordagem ao paciente com doença infecciosa

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

PERSPECTIVA HISTÓRICA

As origens do campo das doenças infecciosas são modestas. A noção de que doenças transmissíveis eram devidas a um *miasma* (“ar ruim”) pode ser remetida pelo menos à metade do século XVI. Mas foi o trabalho de Louis Pasteur e Robert Koch, no final do século XIX, que trouxe evidências confiáveis sustentando a teoria dos germes em relação às doenças – isto é, que os microrganismos são a causa direta das infecções. Em contraponto a esse início relativamente lento, o século XX testemunhou marcantes avanços no campo das doenças infecciosas, e os agentes etiológicos responsáveis por várias dessas doenças foram logo identificados. Além disso, a descoberta dos antibióticos e o advento das vacinas contra algumas das infecções mais letais e debilitantes alteraram amplamente o cenário da saúde humana. Na verdade, o século XX testemunhou a eliminação da varíola, um dos principais flagelos na história da humanidade. Esses sucessos marcantes levaram o acadêmico Aidan Cockburn a escrever, em 1963, uma publicação intitulada *The Evolution and Eradication of Infectious Diseases:* “parece lógico antecipar que dentro de algum tempo previsível […] todas as principais infecções terão desaparecido”. O Professor Cockburn não estava sozinho nessa visão. Robert Petersdorf, um célebre especialista em doenças infecciosas e organizador anterior deste livro, escreveu, em 1978, que “mesmo considerando minha maior lealdade pessoal ao campo das doenças infecciosas, não posso conceber uma necessidade de mais 309 [estudantes de graduação em doenças infecciosas], ao menos que eles passem seu tempo cultivando-se uns aos outros”. Considerando-se o grande aumento de interesse no microbioma nos últimos 5 anos, a afirmação do Dr. Petersdorf poderia ser considerada ironicamente clarividente, embora ele possa não ter tido ideia do que estava reservado para a humanidade, com uma investida de novas doenças infecciosas, emergentes e reemergentes.

Claramente, mesmo com todos os avanços do século XX, as doenças infecciosas continuam a representar um formidável desafio para pacientes e médicos. Além disso, durante a última metade do século, demonstrou-se que várias doenças crônicas são causadas direta ou indiretamente por agentes infecciosos; talvez os mais notáveis exemplos sejam as associações do *Helicobacter pylori* com a úlcera péptica e o carcinoma gástrico, do papilomavírus humano com o câncer de colo uterino e dos vírus da hepatite B e C com o câncer hepático. Na verdade, em torno de 16% de todas as neoplasias estão hoje sabidamente associadas a uma causa infecciosa. Além disso, diversas doenças infecciosas emergentes e reemergentes continuam a causar um grande impacto na saúde global: HIV/Aids, gripe pandêmica e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) são apenas alguns exemplos. O medo dos patógenos usados como arma biológica para o bioterrorismo está sempre presente e representa uma ameaça potencialmente grande à saúde pública. Além disso, a resistência antimicrobiana crescente aos microrganismos clinicamente relevantes (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Plasmodium* spp. e HIV) significa que a administração de agentes antimicrobianos – uma vez considerados como uma panaceia – requer estrutura apropriada. Por todos esses motivos, as doenças infecciosas continuam a exercer graves efeitos sobre cada paciente, assim como sobre a saúde pública internacional. Mesmo com todos os sucessos do século passado, os médicos precisam considerar as doenças infecciosas hoje da mesma forma que o fizeram no início do século XX.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As doenças infecciosas permanecem como a segunda causa principal de morte no mundo. Embora a taxa de morte relacionada com a doença infecciosa tenha reduzido drasticamente nos últimos 20 anos, os números absolutos de tais mortes permaneceram relativamente constantes, totalizando mais de 12 milhões em 2010 **(Fig. 144.1*A*)**. Como pode ser visto na **Figura 144.1*B***, essas mortes afetam desproporcionalmente os países de baixa e média renda **(Cap. 13e)**; em 2010, 23% de todas as mortes no mundo todo estavam relacionadas com as doenças infecciosas, com taxas > 60% na maioria dos países africanos subsaarianos.

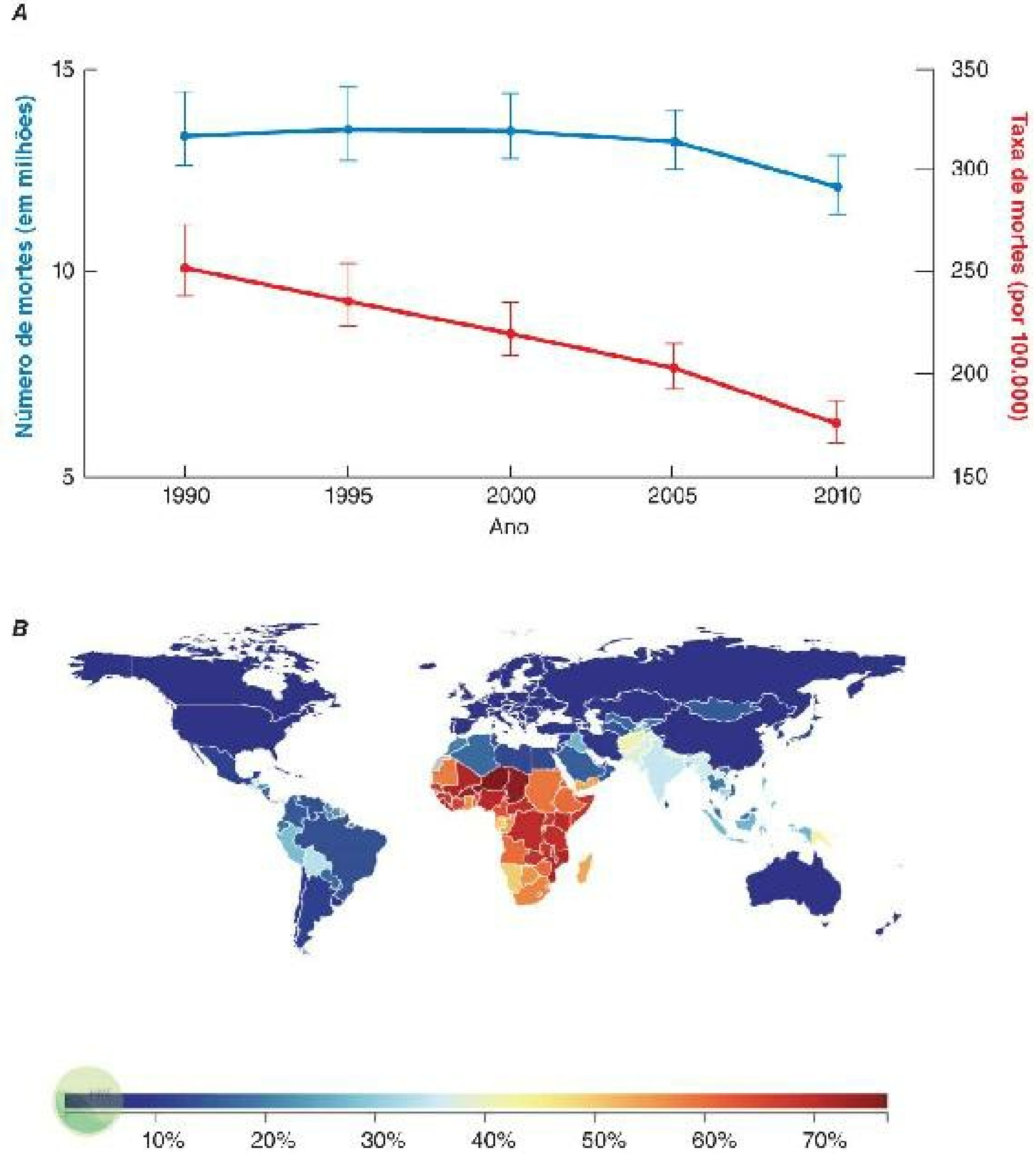

FIGURA 144.1 Magnitude global de mortes relacionadas com doenças infecciosas. ***A.*** O número absoluto (*linha azul; eixo da esquerda*) e a taxa (*linha vermelha; eixo da direita*) de mortes relacionadas com doenças infecciosas em todo o mundo desde 1990. ***B.*** Um mapa mostrando dados específicos de cada país das porcentagens de mortes totais que foram atribuídas aos distúrbios transmissíveis, maternais, neonatais e nutricionais em 2010. (*Fonte: Global Burden of Disease Study, Institute for Health Metrics and Evaluation.*)

Considerando-se que as doenças infecciosas ainda representam uma causa importante de mortalidade global, a compreensão da epidemiologia local da doença é criticamente importante na avaliação dos pacientes. Doenças como HIV/Aids dizimaram a África Subsaariana, com os adultos infectados com HIV representando 15-26% da população total em países como Zimbábue, Botsuana e Suazilândia. Além disso, a tuberculose fármaco-resistente é galopante nos antigos países do bloco soviético, Índia, China e África do Sul. A disponibilidade imediata desse tipo de informação permite ao médico desenvolver diagnósticos diferenciais e planos de tratamentos apropriados para cada paciente. Programas como o *Global Burden of Disease* procuram quantificar perdas humanas (p. ex., mortes, anos de vida adaptados à incapacidade) devidas às doenças de acordo com o sexo, a idade e o país ao longo do tempo; esses dados não apenas auxiliam a informação das políticas de saúde local, nacional e internacional, como também ajudam a orientar as decisões médicas. Embora algumas doenças (p. ex., gripe pandêmica, SRAG) pareçam ser geograficamente restritas, a crescente facilidade do rápido deslocamento internacional tem aumentado a preocupação a respeito de sua propagação rápida no mundo. A interconexão mundial crescente possui profundas implicações, não apenas na economia global, como também na medicina e na disseminação de doenças infecciosas.

ENTENDENDO A MICROBIOTA

Os humanos saudáveis normais são colonizados por mais de 100 trilhões de bactérias, assim como por incontáveis vírus, fungos e *archaeas*; em conjunto, esses microrganismos excedem as células humanas em aproximadamente 10-100 vezes (**Cap. 86e**). O seu principal reservatório é o trato gastrintestinal; um número bastante substancial deles vive no trato genital feminino, na cavidade oral e na nasofaringe. Existe um crescente interesse na pele e até nos pulmões como sítios em que a colonização microbiana pode ser altamente relevante para a biologia e a suscetibilidade do hospedeiro à doença. Esses organismos comensais proporcionam vários benefícios ao hospedeiro, desde uma ajuda no metabolismo até a modulação do sistema imune. Em relação às doenças infecciosas, a grande maioria das infecções é causada por organismos que são parte da flora normal (p. ex., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), com relativamente poucas infecções devidas a organismos estritamente patogênicos (p. ex., *Neisseria gonorrhoeae* e vírus da raiva). Talvez não seja surpreendente que uma compreensão global da microbiota seja essencial para a avaliação das doenças infecciosas. As microbiotas dos indivíduos provavelmente exercem um impacto importante na sua suscetibilidade às doenças infecciosas e até mesmo nas suas respostas às vacinas. O conhecimento sítio-específico da microbiota endógena pode facilitar a interpretação apropriada de resultados de cultura, auxiliar na seleção de terapias antimicrobianas empíricas baseadas nos prováveis agentes causadores e fornecer estímulo adicional para o uso racional de antibióticos, a fim de minimizar os efeitos indesejados desses fármacos sobre os microrganismos “benéficos” que habitam o corpo.

QUANDO CONSIDERAR UMA ETIOLOGIA INFECCIOSA

O título deste capítulo pode parecer uma presunção de que o médico sabe quando o paciente é portador de uma doença infecciosa. Na realidade, este capítulo pode servir apenas como guia para a avaliação de um paciente no qual a presença de uma doença infecciosa seja uma possibilidade. Uma vez estabelecido um diagnóstico específico, o leitor deverá consultar os capítulos subsequentes que tratam dos microrganismos específicos em detalhes. O desafio para o médico é reconhecer quais pacientes apresentam uma doença infecciosa em contraposição a outros distúrbios de base. Essa tarefa é bastante complicada pelo fato de que as infecções possuem infinitas formas de apresentação, desde condições agudas potencialmente fatais (p. ex., meningococemia), doenças crônicas de gravidade variável (p. ex., úlcera péptica associada ao *H. pylori*) até a ausência completa de sintomas (p. ex., infecção latente pelo *M. tuberculosis*). Enquanto é impossível generalizar sobre a apresentação que acompanha cada uma das infecções, achados comuns na história, exame físico e testes básicos de laboratório em geral sugerem que o paciente apresente uma doença infecciosa ou que deveria ser mais intimamente avaliado em relação a uma delas. Este capítulo se concentra nesses achados comuns e em como eles podem direcionar a avaliação contínua do paciente.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Doenças infecciosas

Ver também Capítulo 147.

HISTÓRIA

Como em toda a medicina, a obtenção de uma história completa e minuciosa é primordial na avaliação de um paciente que apresente uma possível doença infecciosa. A história é crucial para um diagnóstico diferencial específico e para a orientação do exame físico e dos testes diagnósticos iniciais. Embora o detalhamento de todos os elementos de uma história esteja além do escopo deste capítulo, os componentes específicos relevantes às doenças infecciosas deverão requerer especial atenção. Em geral, esses aspectos se focalizam em duas áreas: (1) uma história de exposição que possa identificar microrganismos com os quais o paciente possa ter entrado em contato e (2) fatores específicos do hospedeiro que possam predispor ao desenvolvimento de uma infecção.

Histórico de exposição • ***HISTÓRICO DE INFECÇÕES OU EXPOSIÇÃO AOS***

MICRORGANISMOS RESISTENTES AOS FÁRMACOS O conhecimento a respeito de infecções prévias de um paciente, com os perfis associados de suscetibilidade microbiana, é de grande utilidade na determinação de possíveis agentes etiológicos. Especificamente, o fato de saber se um paciente possui um histórico de infecção com organismos fármaco-resistentes (p. ex., *S. aureus* resistentes à meticilina, *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina, organismos entéricos que produzem uma β-lactamase de espectro estendido ou uma carbapenemase) ou possa ter sido exposto a microrganismos fármaco-resistentes (p. ex., durante uma estada recente e prolongada em um hospital, enfermaria ou unidade de tratamento agudo) poderá alterar a escolha de antibióticos empíricos. Por exemplo, um paciente que se apresenta com sepse e que sabidamente possui um histórico de infecção invasiva por um isolado de *P. aeruginosa* resistente a múltiplas drogas deverá ser tratado empiricamente com um regime antimicrobiano que abranja essa cepa.

HISTÓRICO SOCIAL Embora o histórico social coletado pelos médicos seja em geral limitado às perguntas sobre o uso de álcool ou tabaco pelo paciente, um histórico social completo poderá fornecer diversas pistas para o diagnóstico inicial. Saber se o paciente possui algum comportamento de risco (p. ex., condutas sexuais inseguras, uso IV de drogas), possíveis exposições associadas aos *hobbies* (p. ex., jardinagem intensiva, com possível exposição ao *Sporothrix schenckii*) ou exposições ocupacionais (p. ex., risco aumentado de exposição ao *M. tuberculosis* em trabalhadores de serviços funerários) poderá facilitar o diagnóstico. A importância do histórico social é exemplificada por um caso em 2009, no qual um pesquisador de laboratório morreu de uma infecção por *Yersinia pestis* adquirida durante seu trabalho; embora esse paciente tenha visitado tanto a clínica ambulatorial quanto um departamento de emergência, seu registro em ambos os locais não incluiu sua ocupação – informação que possivelmente o teria levado rapidamente ao tratamento apropriado e às medidas de controle da infecção.

HÁBITOS ALIMENTARES Como certos patógenos estão associados a hábitos alimentares específicos, perguntar sobre a alimentação de um paciente poderá fornecer pistas sobre possíveis exposições. Por exemplo, cepas de *Escherichia coli* produtoras da toxina Shiga e *Toxoplasma gondii* estão associados ao consumo de carne crua ou malcozida; *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium bovis*, ao leite não pasteurizado; *Leptospira* spp., parasitas e bactérias entéricas, à água não tratada; e *Vibrio* spp., norovírus, helmintos e protozoários, a frutos do mar crus.

EXPOSIÇÕES A ANIMAIS Como os animais são em geral importantes vetores de doenças infecciosas, os pacientes deverão ser indagados a respeito de exposições a quaisquer animais, incluindo contato com seus próprios animais de estimação, visitas a zoológicos ou encontros casuais (p. ex., infestação de roedores domésticos). Cachorros, por exemplo, carregam pulgas que servem como transmissores de vários agentes infecciosos, incluindo doença de Lyme, febre maculosa das Montanhas Rochosas e erliquiose. Gatos são associados à infecção por *Bartonella henselae*, répteis, com infecção por *Salmonella*, roedores, com leptospirose, e coelhos, com tularemia **(Cap. 167e)**.

HISTÓRICO DE VIAGEM Merecem atenção as viagens internacionais e domésticas. A presença de febre em um paciente que retornou recentemente do exterior amplia significativamente o diagnóstico diferencial **(Cap. 149)**; mesmo um histórico remoto de uma viagem internacional poderá refletir a exposição do paciente a infecções por patógenos, como o *M. tuberculosis* ou o *Strongyloides stercoralis*. De forma semelhante, uma viagem doméstica pode expor pacientes a patógenos que normalmente não são encontrados em seus ambientes e, portanto, poderão não ser considerados rotineiramente no diagnóstico diferencial. Por exemplo, um paciente que visitou recentemente a Califórnia ou os vinhedos de Martha pode ter sido exposto ao *Coccidioides immitis* ou à *Francisella tularensis*, respectivamente. Além de simplesmente identificar locais que um paciente possa ter visitado, o médico deverá investigar mais profundamente para aprender que tipos de atividades e comportamentos o paciente adotou durante a viagem (p. ex., os tipos de alimentos e fontes de água consumida, mergulhos em água fresca, exposição a animais) e se o paciente recebeu as imunizações necessárias e/ou tomou os medicamentos profiláticos necessários antes da viagem; essas exposições adicionais, que o paciente poderá não pensar em relatar sem indagação específica, são tão importantes quanto as exposições durante a vida diária rotineira do paciente.

Fatores específicos do hospedeiro Como muitas infecções oportunistas (p. ex., com *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. ou vírus JC) afetam apenas pacientes imunocomprometidos, é de vital importância determinar o estado imunológico do paciente. Distúrbios no sistema imune poderão ser devidos a uma doença inicial (p. ex., neoplasia, infecção por HIV, desnutrição), uma medicação (p. ex., quimioterapia, glicocorticoides, anticorpos monoclonais dirigidos contra componentes do sistema imune), uma modalidade de tratamento (p. ex., irradiação total do corpo, esplenectomia) ou uma imunodeficiência primária. O tipo de infecção para a qual o paciente apresenta um risco aumentado varia com o tipo específico de distúrbio imunológico **(Cap. 375e)**. Ao mesmo tempo em que determina se um paciente está imunocomprometido por qualquer razão, o médico deverá rever o registro de imunização para se assegurar que o paciente está adequadamente protegido contra doenças que podem ser prevenidas com vacinas **(Cap. 148)**.

EXAME FÍSICO

Assim como o histórico, um exame físico minucioso é crucial na avaliação de pacientes que apresentam uma doença infecciosa. Alguns elementos do exame físico (p. ex., pele, linfonodos) que em geral são realizados de uma forma superficial como resultado de um ritmo de prática médica sempre crescente poderão ajudar a estabelecer o diagnóstico inicial. Além disso, exames seriados são cruciais, já que novos achados podem surgir ao longo do progresso da doença. Uma descrição de todos os elementos de um exame físico está além do escopo deste capítulo, porém os componentes seguintes são de particular relevância para as doenças infecciosas.

Sinais vitais Considerando-se que as elevações de temperatura são geralmente um sinal de infecção, a atenção a este parâmetro poderá ser valiosa no diagnóstico de uma doença infecciosa. A ideia de que 37°C representa a temperatura normal do corpo humano data do século XIX e se baseou inicialmente em avaliações axilares. As temperaturas retais refletem mais precisamente a temperatura interna do corpo e são 0,4°C e 0,8°C mais elevadas do que as temperaturas oral e axilar respectivamente. Embora a definição de febre varie amplamente ao longo da literatura médica, a definição mais comum, baseada em estudos que definem a febre de origem desconhecida **(Cap. 26)**, utilizam uma temperatura ≥ 38,3°C. Embora seja muito comum a associação entre febre e infecção, a febre também está documentada em muitas outras doenças **(Cap. 23)**. Para cada aumento de 1°C na temperatura corporal, a frequência cardíaca se eleva normalmente em 15-20 batimentos/minuto. O **Quadro 144.1** lista infecções que estão associadas à relativa bradicardia (*sinal de Faget*), em que os pacientes apresentam uma frequência cardíaca mais baixa do que seria esperada para uma determinada temperatura corporal. Embora essa dissociação pulso-temperatura não seja altamente sensível ou específica para o estabelecimento de um diagnóstico, ela será potencialmente útil em situações de baixos recursos, dada a sua imediata disponibilidade e simplicidade.

QUADRO 144.1 **CAUSAS DE BRADICARDIA RELATIVA**

Causas infecciosas	
Organismos intracelulares	
Bactérias Gram-negativas	*Salmonella typhi* *Francisella tularensis* *Brucella* spp. *Coxiella burnetii* (febre Q)

	Leptospira interrogans *Legionella pneumophila* *Mycoplasma pneumoniae*
Organismos transmitidos pelo carrapato	*Rickettsia* spp. *Orientia tsutsugamushi* (tifo rural) *Babesia* spp.
Outros	*Corynebacterium diphtheriae* *Plasmodium* spp. (malária)
Vírus/infecções virais	Vírus da febre amarela Vírus da dengue Febres hemorrágicas virais[a] Miocardite viral
Causas não infecciosas	
	Febre medicamentosa Uso de betabloqueador Lesões do sistema nervoso central Linfoma maligno Febre factícia

[a] Primariamente precoce no curso da infecção com vírus Marburg ou Ebola.

Linfonodos Existem aproximadamente 600 linfonodos em todo o corpo, e as infecções representam uma causa importante de linfadenopatia. Um exame físico deverá incluir avaliação dos linfonodos em várias regiões (p. ex., regiões poplítea, inguinal, epitroclear, axilar, cervical múltipla), anotando-se localização, tamanho (normal, < 1 cm), presença ou ausência de sensibilidade e consistência (mole, firme ou elástico) e se os nodos se apresentam amaranhados (i.e., conectados e em movimento conjunto). É importante observar que a presença de nodos epitrocleares palpáveis é sempre patológica. Dos pacientes que se apresentam com linfadenopatia, 75% apresentam achados localizados, e os restantes 25% apresentam linfadenopatia generalizada (i.e., que envolve mais de uma região anatômica). A linfadenopatia localizada da região de cabeça e pescoço é encontrada em 55% dos pacientes, linfadenopatia inguinal, em 14%, e axilar, em 5%. Determinar se o paciente apresenta linfadenopatia generalizada ou localizada poderá ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial, já que várias infecções se apresentam de forma distinta.

Pele O fato de que muitas infecções apresentam manifestações cutâneas concede ao exame físico particular importância na avaliação de pacientes (Caps. 24, 25e, 72 e 156). É importante realizar um exame cutâneo completo, com atenção à frente e às costas. Exantemas específicos são em geral extremamente úteis para estreitar o diagnóstico diferencial de uma infecção (Caps. 24 e 25e). Em diversas situações importantes, pacientes na unidade de tratamento intensivo apresentaram “febre de origem desconhecida”, que foi, na verdade, devida a úlceras de pressão não observadas. Além disso, um exame minucioso das extremidades distais à procura de hemorragias por estilhaço, lesões de Janeway ou nódulos de Osler poderá fornecer evidências de endocardite ou outras causas de êmbolos sépticos.

Corpos estranhos Conforme mencionado anteriormente, muitas infecções são causadas por membros da microbiota endógena. Essas infecções ocorrem geralmente quando esses microrganismos escapam de seu hábitat normal e penetram em outro, novo. Portanto, a manutenção de barreiras epiteliais é um dos mais importantes mecanismos na proteção contra infecção. Entretanto, a hospitalização de pacientes é geralmente associada à quebra dessas barreiras – por exemplo, devido à colocação de acessos IV, drenos cirúrgicos ou cateteres (como tubos endotraqueais e cateteres de Foley), que permitem que os microrganismos se alojem em locais em que normalmente não teriam acesso **(Cap. 168)**. Da mesma forma, saber que acessos, tubos e drenos estão sendo usados ajuda a saber que locais do corpo poderão ser infectados.

TESTES DIAGNÓSTICOS

Os testes laboratoriais e radiológicos têm avançado enormemente durante as últimas décadas e se tornaram um componente importante na avaliação dos pacientes. O drástico aumento no número de diagnósticos sorológicos, testes antigênicos e diagnósticos moleculares disponíveis para o médico tem, na verdade, revolucionado o tratamento médico. Entretanto, todos esses testes deverão ser vistos como auxiliares do histórico e do exame físico, e não como substitutos deles. A seleção de testes iniciais deverá ser baseada diretamente no histórico e nos achados do exame físico do paciente. Além disso, os testes diagnósticos deverão ser limitados àquelas condições que se mostram racionalmente prováveis e tratáveis, importantes em termos de considerações de saúde pública e/ou capazes de fornecer um diagnóstico definitivo que irá consequentemente limitar outros testes.

Contagem de leucócitos As elevações nas contagens de leucócitos estão em geral associadas à infecção, embora muitas infecções virais estejam associadas à leucopenia. É importante avaliar a contagem diferencial de leucócitos, já que as classes de microrganismos se associam a diferentes tipos de leucócitos. Por exemplo, as bactérias estão associadas a um aumento de neutrófilos polimorfonucleares, geralmente com níveis elevados de formas no início de seu desenvolvimento, como os bastões; os vírus estão associados a um aumento dos linfócitos; e certos parasitas estão associados a um aumento de eosinófilos. O Quadro 144.2 lista as principais causas infecciosas da eosinofilia.

QUADRO 144.2 **PRINCIPAIS CAUSAS INFECCIOSAS DA EOSINOFILIA**[a]

Órgão envolvido	Microrganismo	Exposição	Distribuição geográfica	Grau de eosinofilia[b]
Sistema nervoso central	*Angiostrongylus*	Frutos do mar crus	Ásia	Leve
	Gnathostoma	Aves e frutos do mar crus	Ásia	Moderada a extrema
Olhos	*Loa loa*	Picada de inseto	África	Moderada (expatriados), leve (pacientes que vivem em áreas endêmicas)
	Onchocerca	Picada de inseto	África	Leve (expatriados), moderada (pacientes que vivem em áreas endêmicas)
Pulmões	*Chlamydia trachomatis*	Transmissão sexual	Mundial	Leve
	Strongyloides	Solo	Tropical	Moderada (aguda), leve (crônica)
	Toxocara canis/Toxocara cati[c]	Cachorros, solo	Mundial	Moderada a extrema
	Paragonimus	Caranguejos e lagostim	Ásia	Moderada (aguda), leve (crônica)
	Coccidioides immitis	Solo	Sudoeste dos EUA	Leve (aguda), extrema (disseminada)
	Brugia malayi	Picada de inseto	Ásia	Leve a moderada
	Pneumocystis jirovecii	Ar	Mundial	Leve
Fígado	*Schistosoma japonicum*	Nadar em água doce	Ásia	Moderada (aguda), leve (crônica)
	Schistosoma mansoni	Nadar em água doce	África, Oriente Médio, América Latina	Moderada (aguda), leve (crônica)
	Fasciola	Agrião	Mundial	Moderada
	Clonorchis	Frutos do mar crus	Ásia	Leve a moderada
	Opisthorchis	Frutos do mar crus	Ásia	Leve a moderada
Intestinos	*Ascaris*[d]	Frutas e vegetais crus, água contaminada	Mundial	Leve a extrema
	Ancilostomose	Solo	Mundial	Leve a moderada
	Trichuris	Frutas e vegetais crus, água contaminada	Tropical	Leve
	Cystoisospora belli	Água e comida contaminadas	Mundial	Leve
	Dientamoeba fragilis	Não esclarecida; disseminada pela via fecal-oral	Mundial	Leve
	Capillaria	Frutos do mar crus	Ásia	Extrema
	Heterophyes	Frutos do mar crus	Ásia, Oriente	Leve

			Médio	
	Anisakis	Frutos do mar crus	Mundial	Leve
	Baylisascaris procyonis[e]	Solo	América do Norte	Moderada a extrema
	Hymenolepis nana	Água contaminada, solo	Mundial	Leve
Bexiga	*Schistosoma haematobium*	Nadar em água doce	África, Oriente Médio	Moderada (aguda), leve (crônica)
Músculos	*Trichinella*	Carne de porco	Mundial	Moderada a extrema
Linfáticos	*Wuchereria bancrofti*[d]	Picada de inseto	Tropical	Moderada a extrema[f]
	Bartonella henselae	Gatos	Mundial	Leve
Outros	Recuperação de infecções bacterianas ou virais	—	—	Leve
	HIV	Fluido corporal contaminado	Mundial	Leve
	Cryptococcus neoformans	Solo	Mundial	Moderada a extrema (disseminada)

[a] Existem numerosas causas não infecciosas de eosinofilia, como doença atópica, síndrome de DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e anemia perniciosa, que podem causar eosinofilia branda; hipersensibilidade aos fármacos e doença do soro, que podem causar eosinofilia branda a moderada; doença vascular de colágeno, que pode causar eosinofilia moderada; e neoplasias, síndrome de Churg-Strauss e síndromes hiper-IgE, que podem causar eosinofilia moderada a extrema. [b] Leve: 500-1.500 células/μL; moderada: 1.500-5.000 células/μL; extrema: > 5.000 células/μL. [c] Pode afetar também o fígado e os olhos. [d] Pode afetar também os pulmões. [e] Pode afetar também os olhos e sistema nervoso central. [f] Os níveis são normalmente mais elevados com infecções pulmonares.

Marcadores inflamatórios A velocidade de hemossedimentação (VHS) e o nível de proteína C-reativa (PCR) representam avaliações indireta e direta da resposta de fase aguda, respectivamente, que podem ser usadas para analisar o nível geral de inflamação de um paciente. Além disso, esses marcadores podem ser acompanhados seriadamente durante um período a fim de se monitorar a progressão/resolução da doença. É sabido que a VHS se altera de forma relativamente lenta e em geral não costuma ter utilidade avaliá-la mais do que uma vez por semana; por outro lado, as concentrações de proteína C-reativa (PCR) se alteram rapidamente, e as medições diárias poderão ser úteis no contexto adequado. Embora esses marcadores sejam indicadores sensíveis de inflamação, nenhum deles é específico. Uma VHS extremamente elevada (> 100 mm/h) possui um valor preditivo de 90% para a ocorrência de uma doença de base grave **(Quadro 144.3)**. Trabalhos para identificar outros marcadores inflamatórios potencialmente úteis estão em andamento (p. ex., pró-calcitonina, proteína amiloide A sérica); entretanto a sua utilidade clínica ainda requer posterior validação.

QUADRO 144.3 CAUSAS DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO EXTREMAMENTE ELEVADA (> 100 mm/h)

Categoria etiológica (% de casos)	Causas específicas
Doenças infecciosas (35-40)	Endocardite bacteriana subaguda Abscessos Osteomielite Tuberculose Infecção do trato urinário
Doenças inflamatórias (15-20)	Arterite de células gigantes Artrite reumatoide Lúpus eritematoso sistêmico
Neoplasias (15-20)	Mieloma múltiplo Leucemias Linfomas Carcinomas
Outras (20-35)	Reação de hipersensibilidade aos fármacos (febre do fármaco) Lesão tissular isquêmica/trauma Doenças renais

Análise do líquido cerebrospinal (LCS) A avaliação do LCS é crucial para pacientes com suspeita de meningite ou encefalite. Uma pressão de abertura deverá ser sempre registrada e o LCS deverá ser enviado rotineiramente para a contagem de células, coloração de Gram e cultura e determinação dos níveis de glicose e de proteína. Uma típica coloração de Gram do LCS requer > 10^5 bactérias/mL para que se obtenha um resultado positivo confiável; sua especificidade se aproxima de 100%. O **Quadro 144.4** lista os perfis típicos do LCS para as várias infecções. Em geral, um LCS com uma pleocitose linfocítica e uma baixa concentração de glicose sugere ou uma infecção (p. ex., por *Listeria*, *M. tuberculosis* ou um fungo) ou um distúrbio não infeccioso (p. ex., meningite neoplásica, sarcoidose). O teste do LCS para antígenos bacterianos (p. ex., testes de aglutinação de látex para *Haemophilus influenzae* do tipo b, *Streptococcus* do grupo B, *S. pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*) não é recomendado como um ensaio de rastreamento, considerando-se que esses testes não são mais sensíveis do que a coloração de Gram; entretanto esses ensaios poderão ser úteis para a identificação de organismos observados na coloração de Gram. Por outro lado, outros testes antigênicos (p. ex., para *Cryptococcus*) e alguns testes sorológicos do LCS (p. ex., para *Treponema pallidum*, *Coccidioides*) são altamente sensíveis e úteis para a seleção de pacientes. Além disso, a análise da reação em cadeia da polimerase (PCR) do LCS está sendo cada vez mais usada para o diagnóstico de infecções bacterianas (p. ex., *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, micobactérias) e virais (p. ex., herpes-vírus simples, enterovírus); enquanto esses testes moleculares permitem o rápido diagnóstico com um elevado grau de sensibilidade e especificidade, eles em geral não permitem a determinação de perfis de resistência antimicrobiana.

QUADRO 144.4 **PERFIS TÍPICOS DE LCS PARA MENINGITE E ENCEFALITE**[a]

	Normal	Meningite bacteriana	Meningite viral	Meningite fúngica[b]	Meningite parasitária	M tu
Contagem de leucócitos (por μL)	< 5	> 1.000	25-500	40-600	150-2.000	2
Diferencial de leucócitos	60-70% linfócitos, ≤ 30% monócitos/macrófagos	↑↑PMNs (≥ 80%)	Predominantemente linfócitos[c]	Linfócitos ou PMNs, dependendo do organismo específico	↑↑ Eosinófilos (≥ 50%)[d]	P li
Coloração de Gram	Negativo	Positivo (em > 60% de casos)	Negativo	Raramente positivo	Negativo	C p
Glicose (mg/dL)	40-85	< 40	Normal	↓ a normal	Normal	< c
Proteína (mg/dL)	15-45	> 100	20-80	150-300	50-200	1
Pressão de abertura (mmH_2O)	50-180	> 300	100-350	160-340	Normal	1
Causas comuns	—	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*	Enterovírus	*Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus* spp.	*Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Baylisascaris procyonis*	*M tu*

[a]Os números indicam resultados típicos, porém os resultados verdadeiros poderão variar. [b]As características do líquido cerebrospinal dependem amp poderão predominar no início do curso da doença. [d]Os pacientes normalmente apresentam também eosinofilia. [e]A sensibilidade poderá estar aumer proteína (película) e pelo uso de corantes ácidos rápidos.

Abreviações: LCS, líquido cerebroespinal; PMNs, neutrófilos polimorfonucleares.

Culturas O esteio do diagnóstico das doenças infecciosas inclui a cultura do tecido (p. ex., amostras cirúrgicas) ou fluido (p. ex., sangue, urina, escarro, pus de uma ferida) infectado. As amostras podem ser encaminhadas para cultura de bactérias (aeróbias e anaeróbias), fungos ou vírus. De preferência, as amostras devem ser coletadas antes da administração da terapia antimicrobiana; em casos em que essa ordem de eventos não é clinicamente possível, o exame microscópico da amostra (p. ex., preparações com coloração de Gram ou tratadas com hidróxido de potássio [KOH]) é particularmente importante. A cultura de organismo(s) permite a identificação do agente etiológico, a determinação do perfil de suscetibilidade antimicrobiana e – quando há preocupação sobre um surto – a tipagem do isolado. Enquanto as culturas são extremamente úteis na avaliação de pacientes, determinar se os seus resultados são clinicamente significativos ou se representam uma contaminação (p. ex., uma espécie de estafilococos não *aureus*, não *lugdunensis* crescendo em uma cultura sanguínea) poderá ser algumas vezes desafiador e requer um conhecimento do estado imunológico, histórico de exposição e microbiota do paciente. Em alguns casos, as culturas seriadas para demonstrar o *clearance* do organismo poderão ser úteis.

Testes patógeno-específicos Diversos testes patógeno-específicos (p. ex., sorologia, testes antigênicos, testes de reação em cadeia da polimerase [PCR]) estão comercialmente disponíveis, e muitos hospitais oferecem hoje alguns deles para uso domiciliar a fim de facilitar uma mudança rápida que, ao final, melhora o tratamento do paciente. O leitor será direcionado para capítulos relevantes sobre detalhes específicos dos patógenos de interesse. Alguns desses testes (p. ex., PCRs universais) identificam organismos que normalmente não são cultiváveis e apresentam relações obscuras com a doença, complicando, portanto, o diagnóstico. Conforme esses testes vão se tornando mais comuns e o trabalho do *Human Microbiome Project* progride, a relevância de algumas dessas bactérias anteriormente não reconhecidas para a saúde humana irá provavelmente se tornar mais aparente.

Exames radiológicos As técnicas de imagem representam um importante auxílio ao exame físico, permitindo a avaliação da linfadenopatia em regiões não acessíveis externamente (p. ex., mediastino, sítios intra-abdominais), a avaliação de órgãos internos para evidências de infecção e a facilitação da retirada de amostras percutâneas de espaços profundos guiada por imagem. A escolha da modalidade de imagem (p. ex., tomografia computadorizada [TC], ressonância magnética [RM], ultrassonografia, medicina nuclear, uso de contraste) é mais bem realizada em conjunto com um radiologista para garantir que os resultados irão atender aos interesses específicos do médico.

TRATAMENTO

Os médicos geralmente precisam ponderar entre a necessidade do tratamento empírico com antibióticos e a condição clínica do paciente. Quando for clinicamente possível, é melhor que se obtenham amostras relevantes (p. ex., sangue, LCS, tecidos exsudatos purulentos) para a cultura antes da administração de antibióticos, já que o tratamento com esses fármacos em geral torna o diagnóstico subsequente mais difícil. Embora uma máxima geral para o tratamento com antibióticos seja o uso de um regime com o espectro mais estreito possível **(Cap. 170)**, os regimes empíricos de amplo espectro serão necessários de certa forma, já que ainda não foi estabelecido um diagnóstico específico. O **Quadro 144.5** lista os regimes empíricos de tratamentos com antibióticos normalmente utilizados nas apresentações das infecções. Esses regimes poderão ser estreitados de forma apropriada, uma vez estabelecido um diagnóstico específico. Além dos antibióticos, algumas vezes as terapias adjuntas desempenham uma função, como um *pool* de imunoglobulinas intravenosas (IgIV) coletadas de adultos saudáveis ou a globulina hiperimune preparada a partir do sangue de indivíduos com titulações elevadas de anticorpos específicos para patógenos selecionados (p. ex., citomegalovírus, vírus da hepatite B, vírus da raiva, *Clostridium tetani*, vírus da varicela-zóster, toxina do *Clostridium botulinum*). Embora os dados que sugerem eficácia sejam limitados, a IgIV é geralmente usada para pacientes com suspeita de síndrome do choque tóxico estafilocóccico ou estreptocóccico.

QUADRO 144.5 **ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL EMPÍRICA PARA APRESENTAÇÕES DE DOENÇAS INFECCIOSAS COMUNS**[a]

Síndrome clínica	Etiologias comuns	Antibióticos	Comentários	Ver capítulo
Choque séptico	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, bacilos entéricos Gram-negativos	Vancomicina, 15 mg/kg, a cada 12 h[b]; ***mais*** β-lactâmico antipseudomonas de amplo espectro (piperacilina-tazobactam, 4,5 g, a cada 6 h; imipenem, 1 g, a cada 8 h; meropenem, 1 g, a cada 8 h; ou cefepima, 1-2 g, a cada 8-12 h)	—	**325**
Meningite	*S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*	Vancomicina, 15 mg/kg, a cada 12 h[b]; ***mais*** ceftriaxona, 2 g, a cada 12 h	Dexametasona (0,15 mg/kg, IV, a cada 6 h, por 2-4 dias) deverá ser adicionada para pacientes com suspeita ou confirmação de meningite pneumocócica, com a primeira dose administrada 10-20 min antes da primeira dose de antibióticos.	**164** e capítulos sobre patógenos específicos
Abscesso do SNC	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaeróbios, bacilos Gram-negativos	Vancomicina, 15 mg/kg, a cada 12 h[b]; ***mais*** Ceftriaxona, 2 g, a cada 12 h; ***mais*** Metronidazol, 500 mg, a cada 8 h	—	**164**

Endocardite	*S. aureus*, *Streptococcus* spp., estafilococo coagulase-negativo	Vancomicina, 15 mg/kg, a cada 12 h[b]; ***mais*** Ceftriaxona, 2 g, a cada 12h	—	**155**
Pneumonia				
Adquirida na comunidade, ambulatorial	*S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*	Azitromicina, 500 mgVO × 1, seguidos por 250 mg VO, a cada dia, × 4 dias	Se o MRSA estiver sendo considerado, adicionar vancomicina (15 mg/kg, a cada 12 h[b]) ou linezolida (600 mg, a cada 12 h); a daptomicina não deve ser usada em pacientes com pneumonia.	**153** e capítulos sobre patógenos específicos
Paciente hospitalizado, mas não na UTI	As mesmas do item acima mais *Legionella* spp.	Uma fluoroquinolona respiratória (moxifloxacino, 400 mg, IV/VO, a cada dia; gemifloxacino, 320 mg, VO, a cada dia; ou levofloxacino, 750 mg, IV/VO, a cada dia); ***ou*** Um β-lactâmico (cefotaxima, ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam) *mais* azitromicina		
Paciente hospitalizado na UTI	As mesmas do item acima mais *S. aureus*	Um β-lactâmico; ***mais*** Azitromicina *ou* uma fluoroquinolona respiratória		
Pneumonia adquirida no hospital[d]	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, bacilos Gram-negativos (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.)	Um β-lactâmico antipseudomonas (cefepima, 1-2 g, a cada 8-12 h; ceftazidima, 2 g, a cada 8 h; imipenem, 1 g, a cada 8 h; meropenem, 1 g, a cada 8 h; ou piperacilina-tazobactam, 4,5 g, a cada 6 h); ***mais*** Uma fluoroquinolona		

		antipseudomonas (levofloxacino ou ciprofloxacino, 400 mg, a cada 8 h) *ou* um aminoglicosídeo (amicacina, 20 mg/kg, a cada 24 h[c]; gentamicina, 7 mg/kg, a cada 24 h[e]; ou tobramicina, 7 mg/kg, a cada 24 h[e])		
Infecção intra-abdominal complicada			Se o MRSA estiver sendo considerado, adicionar vancomicina (15 mg/kg, a cada 12 h[b]).	**159**, **201** e capítulos sobre patógenos específicos
Gravidade leve a moderada	Anaeróbios (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli*), *Streptococcus* spp.	Cefoxitina, 2 g, a cada 6 h; ***ou*** Uma combinação de metronidazol (500 mg, a cada 8-12 h) *mais* cefazolina (1-2 g, a cada 8 h) *ou* cefuroxima (1,5 g, a cada 8 h) *ou* ceftriaxona (1-2 g, a cada 12-24 h) *ou* cefotaxima (1-2 g, a cada 6-8 h)		
Paciente de alto risco ou alto grau de gravidade	As mesmas do item acima	Um carbapenêmico (imipenem, 1 g, a cada 8 h; meropenem, 1 g, a cada 8 h; doripenem, 500 mg, a cada 8 h); ***ou*** Piperacilina-tazobactam, 3,375 g, a cada 6 h[f]; ***ou*** Uma combinação de metronidazol (500 mg, a cada 8-12 h) *mais* uma cefalosporina antipseudomonas (cefepima, 2 g, a cada 8-12 h; ceftazidima, 2 g, a		

		cada 8 h) *ou* uma fluoroquinolona antipseudomonas (ciprofloxacino, 400 mg, a cada 12 h; levofloxacino, 750 mg, a cada 24 h)		
Infecções da pele e dos tecidos moles	*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*	Dicloxacilina, 250-500 mg, VO, 4x/dia; ***ou*** Cefalexina, 250-500 mg, VO, 4x/dia; ***ou*** Clindamicina, 300-450 mg, VO, 3x/dia; ***ou*** Nafcilina/oxacilina, 1-2 g, a cada 4 h	Se o MRSA estiver sendo considerado, vancomicina (15 mg/kg, a cada 12 h[b]), linezolida (600 mg, IV/VO, a cada 12 h) ou SMX-TMP (1-2 tabletes de dose dupla, VO, 2x/dia[g]) podem ser usados.	**156** e capítulos sobre patógenos específicos

[a]Este quadro se refere aos adultos imunocompetentes com função renal e hepática normais. Todas as doses listadas são para administração parenteral, a menos se indicado de outra maneira. Os perfis de suscetibilidade antimicrobiana local podem influenciar a escolha do antibiótico. A terapia deverá ser adaptada uma vez que um agente etiológico específico e suas suscetibilidades sejam identificados. [b]Níveis mínimos de vancomicina deverão ser de 15-20 μg/mL. [c]Níveis mínimos de amicacina deverão ser de < 4 μg/mL. [d]Em pacientes com aparecimento tardio (i.e., após ≥ 5 dias de hospitalização) ou fatores de risco para organismos resistentes a múltiplos fármacos. [e]Os níveis mínimos para gentamicina e tobramicina deverão ser < 1 μg/mL. [f]Caso a *P. aeruginosa* represente uma preocupação, a dosagem deverá ser aumentada para 3,375 g, IV, a cada 4 h, ou 4,5 g, IV, a cada 6 h. [g]Os dados sobre a eficácia de SMX-TMP nas infecções da pele e tecidos moles são limitados.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; UTI, unidade de tratamento intensivo; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

CONTROLE DA INFECÇÃO

Quando se avalia um paciente com suspeita de uma doença infecciosa, o médico deverá considerar que os métodos de controle da infecção são necessários para prevenir a transmissão de qualquer possível infecção para outros indivíduos. Em 2007, os Centers for Disease Control and Prevention americanos publicaram normas para precauções de isolamento que se encontram disponíveis para *download* em *www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html*. Os indivíduos expostos a certos patógenos (p. ex., *N. meningitidis*, HIV, *Bacillus anthracis*) deverão receber profilaxia pós-exposição para prevenir a contração da doença. (Ver capítulos relevantes para detalhes sobre patógenos específicos.)

QUANDO FAZER UMA CONSULTA PARA UMA DOENÇA INFECCIOSA

Algumas vezes, os clínicos gerais necessitam de assistência no tratamento do paciente em relação a uma perspectiva diagnóstica e/ou terapêutica. Diversos estudos demonstraram que uma consulta com um especialista em doenças infecciosas está associada a prognósticos positivos em pacientes com várias doenças. Por exemplo, em um estudo prospectivo de uma coorte de pacientes com bacteremia de *S. aureus,* a consulta para doenças infecciosas foi associada independentemente a uma redução de 56% em uma mortalidade em 28 dias. Além disso, especialistas em doenças infecciosas oferecem outros serviços (p. ex., controle de infecção, terapia antimicrobiana, tratamento ambulatorial com antibioticoterapia, programas de exposição ocupacional) que têm se mostrado benéficos para os pacientes. Sempre que tal assistência se mostrar vantajosa para um paciente com uma possível infecção, o clínico geral deverá optar por uma consulta com um especialista em doenças infecciosas. Situações específicas que podem sugerir uma consulta imediata incluem (1) pacientes difíceis de serem diagnosticados com supostas infecções, (2) pacientes que não respondem ao tratamento como esperado, (3) pacientes com um histórico médico complicado (p. ex., receptores de transplantes de órgãos, pacientes imunodeprimidos devido às condições autoimunes ou inflamatórias) e (4) pacientes portadores de doenças "exóticas" (i.e., doenças que geralmente não são observadas na sua região).

PERSPECTIVA

O estudo das doenças infecciosas é na verdade um estudo de interações bactéria-hospedeiro e representa a evolução de ambos – uma luta interminável, na qual os microrganismos têm sido em geral mais criativos e adaptados. Considerando que quase um quarto das mortes mundiais ainda está relacionado com as doenças infecciosas, fica claro que a guerra contra as doenças infecciosas não está ganha. Por exemplo, ainda não existe uma cura para a infecção por HIV, têm ocorrido apenas melhoras marginais nos métodos de detecção e tratamento da tuberculose após mais de meio século de pesquisa, novas doenças infecciosas (p. ex., gripe pandêmica, febres hemorrágicas virais) continuam a surgir e a ameaça do terrorismo microbiano ainda permanece alta. Os capítulos seguintes da Parte 8 detalham – por síndrome ou por microrganismo – o estado atual do conhecimento médico sobre as doenças infecciosas. No seu âmago, todos esses capítulos carregam uma mensagem semelhante: apesar dos numerosos avanços no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças infecciosas, muito trabalho e pesquisa serão necessários antes que se possa dizer que "todas as principais infecções desapareceram". Na realidade, esse objetivo nunca será alcançado, considerando-se a rápida capacidade de adaptação dos microrganismos.

145e

Mecanismos moleculares da patogênese microbiana

Gerald B. Pier

No decorrer das últimas quatro décadas, os estudos moleculares da patogênese dos microrganismos resultaram em uma explosão de informações sobre as diversas moléculas que, nos microrganismos e hospedeiros, contribuem para os processos de infecção e doença. Esses processos podem ser classificados em vários estágios: o encontro e a entrada do microrganismo no hospedeiro; o crescimento microbiano após a invasão; a fuga das defesas inatas do hospedeiro; a invasão e o tropismo teciduais; a lesão tecidual; e a transmissão a novos hospedeiros. A *virulência* mede a capacidade de um organismo de causar doença e constitui uma função dos fatores patogênicos elaborados pelos microrganismos. Esses fatores promovem a *colonização* (a simples presença de microrganismos potencialmente patogênicos no interior ou na superfície do hospedeiro), a *infecção* (a fixação e o crescimento de patógenos, bem como a evasão das defesas do hospedeiro) e a *doença* (que frequentemente resulta da atividade de toxinas ou metabólitos tóxicos secretados). Além disso, a resposta inflamatória do hospedeiro à infecção contribui acentuadamente para a doença e para seus sinais e sintomas clínicos. O interesse recente no papel da microbiota e de seu *microbioma* associado – o conjunto de genomas microbianos residentes no interior ou sobre os organismos dos mamíferos – na fisiologia, suscetibilidade e resposta à infecção e no desenvolvimento do sistema imune representou um enorme impacto sobre o nosso entendimento da interação parasita-hospedeiro.

O MICROBIOMA

(Ver também Cap. 86e.) Atualmente entende-se que os microrganismos naturais ao hospedeiro que vivem em associação íntima com quase todos os animais estão organizados em comunidades complexas que modulam amplamente a capacidade de micróbios patogênicos se estabelecerem no interior ou sobre as superfícies de seus hospedeiros. Os números absolutos desses microrganismos e a sua variabilidade genômica excedem amplamente a quantidade de células hospedeiras e genes em um animal típico. As alterações e as diferenças nos microbiomas intra e interindividuais, atualmente caracterizadas pelas técnicas de sequenciamento de DNA de alta produtividade e pela análise de bioinformática, afetam o desenvolvimento e o controle do sistema imune, bem como determinadas condições distintas, como obesidade, diabetes tipo 1, cognição, estados neurológicos, doenças autoimunes e doenças infecciosas da pele, trato gastrintestinal, trato respiratório e vagina. Tem sido mais difícil associar diretamente tipos específicos de microbiomas com estados fisiopatológicos e avaliar o quão conservadora ou variável está sendo a evolução das espécies microbianas em seus microbiomas humanos e animais. A definição de *clusters* de organismos associados às doenças tem sido mais viável à medida que mais dados vão sendo obtidos. Um fator complicador dessa tarefa são os resultados do Projeto do Microbioma Humano que sugerem um nível elevado de variabilidade entre indivíduos nos componentes do seu microbioma, embora muitos indivíduos pareçam manter um microbioma razoavelmente conservado durante suas vidas. No contexto das doenças infecciosas, alterações e rompimentos claros do microbioma natural ao hospedeiro causam forte impacto, muitas vezes fundamental, sobre o progresso da infecção. Tais alterações podem estar associadas aos efeitos do antibiótico e ao uso de fármacos imunossupressores sobre a flora normal, com alterações ambientais e com o impacto de fatores de virulência microbiana que deslocam a microbiota natural para facilitar a colonização do patógeno. Conforme ocorre a expansão da tecnologia disponível para a definição do microbioma, não existem mais dúvidas de que os dados resultantes afetarão profundamente nossos conceitos e abordagens à patogênese microbiana e ao tratamento das doenças infecciosas.

ENTRADA E ADERÊNCIA DOS MICRORGANISMOS

Locais de entrada Um patógeno microbiano tem potencialmente a capacidade de penetrar em qualquer parte do organismo do hospedeiro. Em geral, o tipo de doença produzida por determinado microrganismo é, com frequência, uma consequência direta de sua via de entrada no corpo. Os locais mais comuns de entrada são as superfícies mucosas (os tratos respiratório, alimentar e urogenital) e a pele. A ingestão, a inalação e o contato sexual constituem as vias típicas de entrada dos microrganismos. Outras portas de entrada incluem os locais de lesão cutânea (cortes, picadas, queimaduras, traumatismo) juntamente com inoculação por vias naturais (i.e., por meio de um vetor) ou artificiais (i.e., lesão por picada de agulha). Alguns patógenos, como as espécies de *Schistosoma*, podem penetrar na pele íntegra. A conjuntiva pode servir como porta de entrada para os patógenos oculares, que ocasionalmente se espalham de forma sistêmica a partir do local.

A entrada de microrganismos depende geralmente da presença de fatores específicos, necessários à persistência e ao crescimento desses microrganismos em determinado tecido. A disseminação fecal-oral por meio do trato alimentar exige um perfil biológico compatível com a sobrevida do microrganismo nos diferentes ambientes do trato gastrintestinal (como pH baixo do estômago e alto teor de bile no intestino), bem como na água ou nos alimentos contaminados fora do hospedeiro. Os microrganismos que têm acesso ao hospedeiro por meio do trato respiratório sobrevivem bem nas pequenas gotículas úmidas produzidas durante o espirro e a tosse. Os patógenos que penetram por via venérea geralmente sobrevivem melhor no ambiente quente e úmido da mucosa urogenital, possuindo um espectro restrito de hospedeiros (p. ex., *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum* e HIV).

A biologia dos microrganismos que penetram a pele é altamente variada. Alguns desses microrganismos podem sobreviver em inúmeros ambientes, como as glândulas salivares ou o trato alimentar dos artrópodes vetores, a boca dos animais de maior porte, o solo e a água. Uma biologia complexa permite aos protozoários parasitas, como as espécies de *Plasmodium, Leishmania* e *Trypanosoma*, sofrerem alterações morfogênicas que permitem a sua transmissão para os mamíferos hospedeiros durante a alimentação dos insetos para repasto sanguíneo. Os plasmódios são injetados na forma de esporozoítos infectados a partir das glândulas salivares do mosquito, quando este se alimenta. Os parasitas do gênero *Leishmania* são regurgitados como formas promastigotas a partir do trato alimentar dos flebotomíneos e inoculados em um hospedeiro suscetível por meio de uma picada. Os tripanossomas são inicialmente ingeridos a partir de hospedeiros infectados por insetos triatomíneos; a seguir, os patógenos multiplicam-se no trato gastrintestinal dos insetos e são liberados nas fezes, sobre a pele do hospedeiro, durante refeições subsequentes. A maior parte dos microrganismos depositados diretamente sobre a pele intacta acaba morrendo, visto que a sua sobrevida na pele ou nos folículos pilosos requer resistência aos ácidos graxos, ao pH baixo e a outros fatores antimicrobianos existentes na pele. Uma vez lesada (e, em particular, quando se torna necrótica), a pele pode constituir importante porta de entrada e de crescimento para os patógenos e elaboração de seus produtos tóxicos. As infecções de queimaduras e o tétano são exemplos claros. Após as mordidas de animais, os patógenos residentes na sua saliva ganham acesso aos tecidos da vítima por meio da pele lesada. A raiva é o paradigma desse processo patogênico; o vírus da raiva cresce nas células do músculo estriado, no local de inoculação.

Aderência dos microrganismos Uma vez no interior ou sobre a superfície do hospedeiro, a maioria dos microrganismos deve fixar-se a um tecido ou fator tecidual; as possíveis exceções são os microrganismos que penetram diretamente na corrente sanguínea e ali se multiplicam. Os ligantes específicos ou adesinas para receptores do hospedeiro constituem importante área de estudo no campo da patogênese microbiana. As *adesinas* compreendem inúmeras estruturas de superfície que não apenas ancoram o microrganismo a um tecido, promovendo a sua entrada nas células quando apropriado, mas também desencadeiam respostas do hospedeiro fundamentais ao processo patogênico **(Quadro 145e.1)**. Os microrganismos produzem, em sua maioria, múltiplas adesinas específicas para múltiplos receptores do hospedeiro. Essas adesinas são, com frequência, redundantes, sorologicamente variáveis e atuam de modo aditivo ou sinérgico com outros fatores microbianos para promover a aderência do microrganismo aos tecidos do hospedeiro. Além disso, alguns microrganismos adsorvem proteínas do hospedeiro à sua superfície e utilizam o receptor proteico natural do hospedeiro para a sua ligação e entrada nas células-alvo.

QUADRO 145e.1 **EXEMPLOS DE INTERAÇÕES LIGANTE-RECEPTOR MICROBIANO**

Microrganismo	Tipo de ligante microbiano	Receptor do hospedeiro
Patógenos virais		
Vírus da *influenza*	Hemaglutinina	Ácido siálico
Vírus do sarampo		
Cepa da vacina	Hemaglutinina	CD46/moesina
Cepas selvagens	Hemaglutinina	Molécula de sinalização para ativação linfocítica (SLAM)
Herpes-vírus humano tipo 6	?	CD46
Herpes-vírus simples	Glicoproteína C	Sulfato de heparana
HIV	Glicoproteína de superfície	CD4 e receptores das quimiocinas (CCR5 e CXCR4)
Vírus Epstein-Barr	Proteína do envoltório	CD21 (CR2)
Adenovírus	Proteína da fibra	Receptor de Coxsackie-adenovírus (CAR)
Vírus Coxsackie	Proteínas do envoltório viral	CAR e antígenos do complexo principal de histocompatibilidade de classe I
Patógenos bacterianos		
Neisseria spp.	*Pili*	Proteína do cofator de membrana (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	*Pili* e flagelos	Asialo-GM1
	Lipopolissacarídeo	Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)
Escherichia coli	*Pili*	Ceramidas/manose e resíduos digalactosil
Streptococcus pyogenes	Cápsula de ácido hialurônico	CD44
Yersinia spp.	Invasina/*locus* acessório da invasina	Integrinas β_1
Bordetella pertussis	Hemaglutinina filamentosa	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorvido	CR3
Mycobacterium	C3bi adsorvido	CR3; DC-SIGN[a]

tuberculosis		
Patógenos fúngicos		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Possivelmente proteínas da matriz e integrinas
Candida albicans	Int1p	Proteínas da matriz extracelular
Patógenos protozoários		
Plasmodium vivax	Merozoítos	Antígeno Duffy Fy
Plasmodium falciparum	Proteína de ligação ao eritrócito 175 (EBA-175)	Glicoforina A
Entamoeba histolytica	Lectina de superfície	*N*-acetilglicosamina

[a] Uma nova lectina do tipo C específica de células dendríticas.

ADESINAS VIRAIS Todos os patógenos virais devem ligar-se às células do hospedeiro, penetrá-las e sofrer replicação no seu interior. As proteínas do envoltório viral servem como ligantes para a entrada nas células, e pode ser necessária mais de uma interação ligante-receptor; por exemplo, o HIV utiliza a glicoproteína (gp) 120 de seu envoltório para penetrar nas células do hospedeiro, por meio de ligação à molécula CD4 e a um de dois receptores das quimiocinas (designados CCR5 e CXCR4). De forma semelhante, a glicoproteína H do vírus do sarampo liga-se à CD46 e à proteína organizadora da membrana, a moesina, sobre as células do hospedeiro. As proteínas gB e gC do herpes-vírus simples ligam-se ao sulfato de heparana, embora essa aderência não seja essencial à entrada do vírus, servindo para concentrar os virions próximo à superfície da célula; essa etapa é seguida de fixação às células do mamífero mediada pela proteína gD viral, com formação subsequente de um homotrímero de proteína gD viral ou um heterodímero de proteínas virais gH e gL, que permitem a fusão do envoltório viral à membrana da célula hospedeira. O herpes-vírus simples pode utilizar vários receptores de superfície das células eucarióticas para a sua entrada, incluindo o mediador de entrada do herpes-vírus (relacionado com o receptor do fator de necrose tumoral), membros da superfamília das imunoglobulinas, as proteínas nectina-1 e nectina-2 e o sulfato de heparana modificado.

ADESINAS BACTERIANAS Entre as adesinas microbianas estudadas com maior detalhe destacam-se os *pili* e os flagelos bacterianos **(Fig. 145e.1)**. *Pili* ou *fímbrias* são normalmente utilizados por bactérias Gram-negativas para aderirem às células e aos tecidos do hospedeiro; estudos identificaram fatores semelhantes produzidos por organismos Gram-positivos, como os estreptococos do grupo B. Nas micrografias eletrônicas, essas projeções semelhantes a pelos (até várias centenas por célula) podem estar confinadas a uma extremidade do organismo (*pili* polares) ou distribuídas mais uniformemente sobre a superfície. Uma única célula pode apresentar fímbrias com uma variedade de funções. As fímbrias são constituídas, em sua maioria, de uma subunidade proteica principal, a pilina (com peso molecular de 17.000-30.000), que sofre polimerização para formar o *pilus*. Muitas cepas de *Escherichia coli* isoladas de infecções do trato urinário expressam *pili* do tipo 1 de ligação à manose, cuja ligação às glicoproteínas integrais da membrana, denominadas uroplaquinas, que revestem as células no epitélio vesical, é inibida pela D-manose. Outras cepas produzem a adesina Pap (associada à pielonefrite) ou adesina do *pilus* P, que modula a ligação aos resíduos da digalactose (gal-gal) em globosídeos dos grupos sanguíneos P humanos. Ambos os tipos de fímbrias possuem proteínas localizadas nas pontas da unidade principal do *pilus*, fundamentais à especificidade de ligação da unidade do *pilus* como um todo. Embora a imunização com a proteína de ligação à manose da extremidade dos *pili* tipo 1 (FimH) impeça infecções experimentais da bexiga pela *E. coli* em camundongos e macacos, um estudo clínico humano dessa vacina não foi bem-sucedido. As *E. coli* que causam doença diarreica expressam receptores semelhantes às fímbrias para os enterócitos do intestino delgado, juntamente com outros receptores denominados *fatores de colonização.*

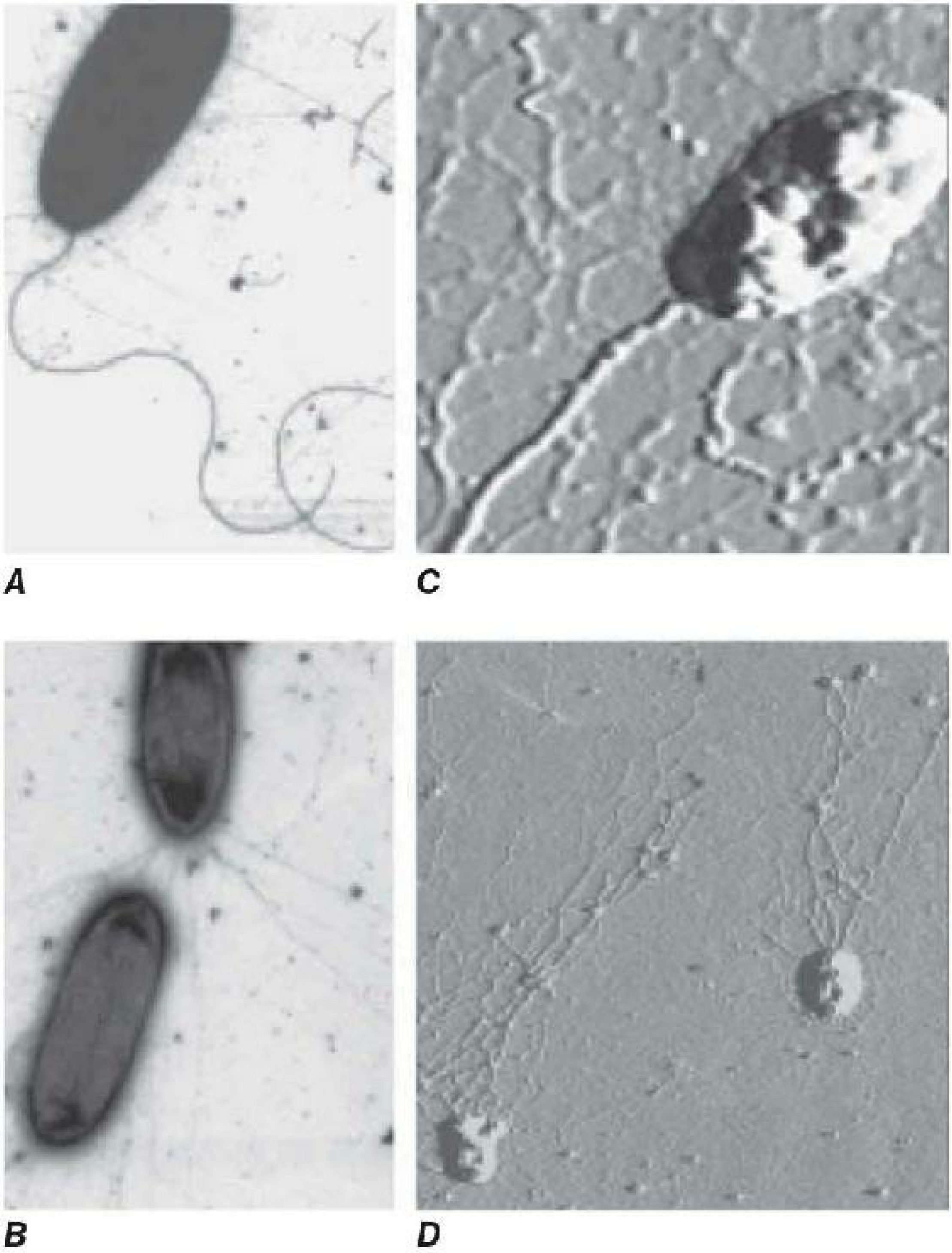

FIGURA 145e.1 **Estruturas da superfície bacteriana.** ***A*** e ***B***. Imagens de micrografia eletrônica adicional de células de *Pseudomonas aeruginosa* fixadas. Podem-se observar flagelos (*A*) e *pili* (***B***) projetando-se a partir dos polos da bactéria. ***C*** e ***D***. Imagens microscópicas de força atômica de *P. aeruginosa*, viva e recentemente implantada sobre uma superfície lisa de mica. Essa tecnologia revela o detalhe tridimensional fino das estruturas superficiais das bactérias. *(Imagens cortesia dos Drs. Martin Lee e Milan Bajmoczi, Harvard Medical School.)*

O *pilus* tipo IV, um tipo comum de fímbria encontrado nas espécies de *Neisseria*, espécies de *Moraxella*, *Vibrio cholerae, Legionella pneumophila, Salmonella enterica* sorovariante *Typhi*, *E. coli* enteropatogênica e *Pseudomonas aeruginosa,* geralmente modula a aderência de microrganismos às superfícies-alvo. Os *pili* do tipo IV tendem a apresentar uma região aminoterminal relativamente conservada e uma região carboxiterminal mais variável. Para algumas espécies (p. ex., *N. gonorrhoeae, Neisseria meningitidis* e *E. coli* enteropatogênica), as fímbrias são fundamentais à aderência às células epiteliais da mucosa. Para outras espécies, como a *P. aeruginosa,* as fímbrias modulam apenas parcialmente a aderência das células aos tecidos do hospedeiro e podem, em algumas circunstâncias, inibir a colonização. Por exemplo, um recente estudo de colonização do trato gastrintestinal de camundongo por *P. aeruginosa* avaliou um banco de mutantes nos quais todos os genes não essenciais foram interrompidos; aqueles mutantes que foram incapazes de produzir os *pili* do tipo IVa foram, na verdade, mais capazes de colonizar a mucosa gastrintestinal, embora a base dessa observação não tenha sido identificada. Células do *V. cholerae* parecem utilizar dois diferentes tipos de *pili* para a colonização intestinal. Embora a interferência nesse estágio de colonização pareça constituir uma estratégia antibacteriana efetiva, as tentativas de desenvolver vacinas à base de fímbrias para doenças humanas não foram muito bem-sucedidas até o momento.

Os *flagelos* são apêndices longos fixados em uma ou em ambas as extremidades da célula bacteriana (flagelos polares), ou distribuídos por toda a superfície da célula (flagelos peritríquios). A exemplo das fímbrias, os flagelos são compostos de uma proteína básica polimerizada ou agregada. Nos flagelos, as subunidades proteicas formam uma estrutura helicoidal firme e variam sorologicamente, de acordo com a espécie. Espiroquetas, como o *T. pallidum* e *Borrelia burgdorferi*, possuem filamentos axiais, semelhantes a flagelos, que correm ao longo do eixo longitudinal, no centro da célula, e "nadam" por rotação em torno desses filamentos. Algumas bactérias podem deslizar sobre uma superfície na ausência de estruturas de mobilidade óbvias.

Outras estruturas bacterianas envolvidas na aderência aos tecidos do hospedeiro incluem as proteínas estafilocócicas e estreptocócicas específicas, que se ligam a proteínas da matriz extracelular humana, como a fibrina, a fibronectina, o fibrinogênio, a laminina e o colágeno. A fibronectina parece ser um receptor comumente utilizado por vários patógenos; uma sequência particular de aminoácidos na fibronectina, Arg-Gly-Asp ou RGD, é um alvo crítico usado pela bactéria para se ligar aos tecidos hospedeiros. A ligação ao fibrinogênio da proteína de superfície altamente conservada do *Staphylococcus aureus,* o fator de agregação A (ClfA), foi implicada em muitos aspectos da patogênese. Tentativas para interromper essa interação e impedir a sepse por *S. aureus* em bebês que tiveram baixo peso no nascimento, administrando-se uma preparação de IgG intravenosa derivada do plasma de indivíduos com altos títulos de anticorpo anti-ClfA, não foram eficazes em um ensaio clínico; entretanto essa abordagem está sendo utilizada em algumas fórmulas de vacinas que possuem esse organismo como alvo. A porção externa conservada do lipopolissacarídeo (LPS) da *P. aeruginosa* modula a ligação ao regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) nas células epiteliais das vias respiratórias – um evento que parece desempenhar um papel fundamental na resistência normal do hospedeiro à infecção, iniciando o recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) para a mucosa pulmonar a fim de matar as células via opsonofagocitose. Um grande número de patógenos microbianos abrangendo as principais bactérias Gram-positivas (estafilococos e estreptococos), bactérias Gram-negativas (principais espécies entéricas e cocobacilos), fungos (*Candida*, *Fusobacterium*, *Aspergillus*) e mesmo organismos eucarióticos (*Trichomonas vaginalis* e *Plasmodium falciparum*) expressam um polissacarídeo de superfície composto de poli-β-1-6-*N*-acetil-D-glicosamina (PNAG). Uma das funções da PNAG para alguns desses organismos é promover a ligação a materiais utilizados em cateteres e outros tipos de dispositivos implantados. Esse polissacarídeo pode constituir um fator fundamental no estabelecimento de infecções relacionadas com os equipamentos por patógenos, como estafilococos e *E. coli*. As técnicas de imagem com alto poder de resolução (p. ex., microscopia por força atômica) revelaram que as células bacterianas possuem uma superfície não homogênea, provavelmente atribuível a diferentes concentrações de moléculas de superfície celular, como as adesinas microbianas, em pontos específicos da superfície celular **(Figs. 120.1*C e 120.1D*)**.

ADESINAS FÚNGICAS Foram descritas diversas adesinas fúngicas que medeiam a colonização das superfícies epiteliais, particularmente a aderência às estruturas como fibronectina, laminina e colágeno. O produto do gene *INT1* de *Candida albicans*, Int1p, possui uma semelhança com as integrinas de mamíferos que se ligam às proteínas da matriz extracelular. As adesinas de sequência semelhante à da aglutinina (ALS) são grandes glicoproteínas de superfície celular que modulam a aderência de *Candida* patogênica aos tecidos do hospedeiro. Essas adesinas possuem uma estrutura de três domínios conservados composta de um domínio N-terminal, que modula a aderência aos receptores do tecido hospedeiro, um motivo central constituído de diversas repetições de uma sequência conservada de 36 aminoácidos e um domínio C-terminal que varia em comprimento e sequência que contém um sítio de adição para a âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), que permite a ligação da adesina à parede celular fúngica. A variabilidade no número de domínios centrais em diferentes proteínas ALS caracteriza diferentes adesinas com especificidades para diferentes receptores. As adesinas ALS são expressas sob certas condições ambientais e são cruciais para a patogênese de infecções fúngicas.

No caso de vários patógenos fúngicos que provocam infecções após inalação de material infeccioso, o inóculo é ingerido por macrófagos alveolares, no interior dos quais as células fúngicas se transformam em fenótipos patogênicos. Como a *C. albicans,* o *Blastomyces dermatitidis* se liga às integrinas CD11b/CD18, bem como à CD14, nos macrófagos. O *B. dermatitidis* produz uma proteína de superfície de 120 kDa, designada WI-1, que modula essa aderência. Um fator não identificado no *Histoplasma capsulatum* também modula a ligação deste fungo às proteínas de superfície integrinas.

ADESINAS DE PATÓGENOS EUCARIÓTICOS Os parasitas eucarióticos utilizam glicoproteínas de superfície complexas, como as adesinas, algumas das quais consistem em lectinas (proteínas que se ligam a carboidratos específicos nas células do hospedeiro). Por exemplo, o *Plasmodium vivax,* uma das seis espécies de *Plasmodium* causadoras da malária, liga-se (por meio da proteína de ligação de Duffy) ao antígeno de carboidrato Fy do grupo sanguíneo Duffy nos eritrócitos. A *Entamoeba histolytica,* a terceira causa de morte por doenças parasitárias, expressa duas proteínas que se ligam ao dissacarídeo galactose/N-acetil galactosamina. Há relatos indicando que as crianças com anticorpos IgA da mucosa contra uma dessas lectinas são resistentes a uma nova infecção pela *E. histolytica* virulenta. Uma glicoproteína de superfície principal (gp63) de promastigotas de *Leishmania* é necessária para que esses parasitas possam penetrar nos macrófagos humanos – a principal célula-alvo da infecção. Tal glicoproteína promove a ligação do complemento, porém inibe a sua atividade lítica, permitindo ao parasita utilizar os receptores do complemento para penetrar nos macrófagos; a gp63 liga-se também a receptores de fibronectina nos macrófagos. Além disso, o patógeno pode expressar um carboidrato que modula a sua ligação às células do hospedeiro. As evidências sugerem que, como parte da formação do granuloma hepático, o *Schistosoma mansoni* expresse um epítopo de carboidrato relacionado com o antígeno do grupo sanguíneo Lewis X, que promove a aderência dos ovos do helminto às células do endotélio vascular sob condições inflamatórias.

Receptores do hospedeiro Os receptores do hospedeiro são encontrados tanto nas células-alvo (tais como as células epiteliais que revestem as superfícies mucosas) quanto na camada de muco que recobre essas células. Os patógenos microbianos ligam-se a uma ampla variedade de receptores do hospedeiro para estabelecer a infecção **(Quadro 145e.1)**. A perda seletiva dos receptores do hospedeiro para determinado patógeno pode conferir resistência natural a uma população que, de outro modo, seria suscetível. Por exemplo, na África Oriental, 70% dos indivíduos carecem de antígenos Fy e são resistentes à infecção por *P. vivax.* A *S. enterica* sorovariante Typhi, o agente etiológico da febre tifoide, produz uma proteína *pilus* que se liga ao CFTR para penetrar na submucosa gastrintestinal após ter sido ingerida pelos enterócitos. Como as mutações homozigotas do *CFTR* constituem a causa da fibrose cística, uma doença que diminui o tempo de vida, os portadores heterozigotos (p. ex., 4-5% dos indivíduos de ascendência europeia) podem ter obtido uma vantagem seletiva devido à redução da suscetibilidade à febre tifoide.

Foram descritas numerosas interações entre vírus e células-alvo, e hoje já está claro que diferentes vírus podem utilizar receptores celulares semelhantes para a sua entrada no hospedeiro. A lista dos receptores do hospedeiro comprovados e prováveis para patógenos virais é longa. Entre os componentes da membrana do hospedeiro que podem atuar como receptores de vírus destacam-se os ácidos siálicos, os gangliosídeos, os glicosaminoglicanos, as integrinas e outros membros da superfamília das imunoglobulinas, antígenos de histocompatibilidade, bem como reguladores e receptores dos componentes do complemento. Um exemplo notável do efeito dos receptores do hospedeiro sobre a patogênese da infecção surgiu a partir de estudos comparando a ligação do vírus da *influenza* A aviária, subtipo H5N1, com os de cepas do vírus da *influenza* A, que expressam a hemaglutinina do subtipo H1. Os subtipos H1 tendem a ser altamente patogênicos e transmissíveis entre seres humanos e ligam-se a um receptor composto de duas moléculas de açúcar: o ácido siálico ligado à galactose por meio de α-2-6. Tal receptor é expresso em níveis elevados pelo epitélio das vias respiratórias; quando o vírus se desprende dessa superfície, a sua transmissão pela tosse e por gotículas de aerossóis é facilitada. Por outro lado, o vírus da *influenza* aviária H5N1 liga-se ao ácido siálico ligado à galactose por meio de α-2-3, e esse receptor encontra-se altamente expresso em pneumócitos nos alvéolos. Acredita-se que a infecção alveolar seja a causa da elevada taxa de mortalidade associada à *influenza* aviária e também a baixa transmissão dessa cepa entre humanos, que não é facilmente transportada até as vias respiratórias, a partir das quais poderia ser expelida pela tosse. Não obstante, foi recentemente demonstrado que as hemaglutininas H5 podem adquirir mutações que aumentam amplamente a sua transmissão, enquanto não afetam o seu alto nível de letalidade.

CRESCIMENTO BACTERIANO APÓS A INVASÃO

Uma vez estabelecidos em algum local da mucosa ou da pele, os microrganismos patogênicos devem sofrer replicação antes de levar à infecção e à doença totalmente desenvolvida. No interior das células, as partículas virais liberam seus ácidos nucleicos, que podem ser diretamente traduzidos em proteínas virais (vírus de RNA de fita positiva), transcritos a partir de um fita negativa de RNA em um mRNA complementar (vírus de RNA de fita negativa) ou transcritos em um fita complementar de DNA (retrovírus). Para os vírus do DNA, o mRNA pode ser transcrito diretamente a partir do DNA viral, seja no núcleo da célula ou no citoplasma. Para crescer, as bactérias devem adquirir nutrientes específicos ou sintetizá-los a partir de precursores nos tecidos do hospedeiro. Muitos processos infecciosos ficam normalmente restritos a superfícies epiteliais específicas – por exemplo, *influenza* do subtipo H1 na mucosa respiratória, gonorreia no epitélio urogenital e shigelose no epitélio gastrintestinal. Embora existam múltiplas razões para essa especificidade, uma consideração importante é a capacidade de tais patógenos para obter desses ambientes específicos os nutrientes necessários para seu crescimento e sobrevivência.

As restrições de temperatura também desempenham um papel ao limitar certos patógenos a tecidos específicos. Os rinovírus, que constituem uma causa do resfriado comum, crescem melhor a 33°C e replicam-se nos tecidos nasais mais frios, porém não nos pulmões. As lesões da hanseníase, causadas pelo *Mycobacterium leprae*, são encontradas no interior ou sobre locais relativamente frios do corpo. Os fungos patogênicos que infectam a pele, os folículos pilosos e as unhas (dermatofitoses) permanecem confinados à camada queratinizada externa mais fria do epitélio.

Um assunto de real interesse é a capacidade de numerosas espécies de bactérias, fungos e protozoários crescerem em massas multicelulares, denominadas *biofilmes*. Essas massas são, do ponto de vista bioquímico e morfológico, muito distintas das células individuais de vida livre, designadas *células planctônicas*. O crescimento em biofilmes leva a alterações no metabolismo do microrganismo, à produção de fatores de virulência extracelulares e a uma redução da suscetibilidade a biocidas, agentes antimicrobianos, bem como moléculas e células de defesa do hospedeiro. A *P. aeruginosa,* que cresce na mucosa brônquica durante a infecção crônica, os estafilococos e outros patógenos que se desenvolvem em dispositivos médicos implantados e os patógenos dos dentes que se desenvolvem sobre a superfície dos dentes para formar placas representam vários exemplos de crescimento de biofilmes microbianos associado às doenças humanas. Muitos outros patógenos podem formar biofilmes durante o seu crescimento *in vitro*. Há uma aceitação cada vez maior de que esse modo de crescimento contribui para a virulência microbiana e para a indução de doença e que a formação do biofilme também pode ser um fator importante para a sobrevivência microbiana fora do hospedeiro, promovendo a transmissão a outros indivíduos suscetíveis.

EVASÃO DAS DEFESAS INATAS DO HOSPEDEIRO

Como os microrganismos interagiram com as superfícies mucosas/epiteliais desde o surgimento dos organismos multicelulares, não surpreende que os hospedeiros multicelulares tenham uma variedade de mecanismos inatos de defesa na superfície, capazes de perceber a presença de patógenos e contribuir para a sua eliminação. A pele é ácida e coberta por ácidos graxos tóxicos para muitos microrganismos. Os patógenos cutâneos, como os estafilococos, precisam tolerar essas condições adversas. As superfícies mucosas são cobertas por uma barreira composta de uma espessa camada de muco que aprisiona os microrganismos e facilita o seu transporte para fora do corpo por meio de certos processos, como a remoção mucociliar, a tosse e a micção. As secreções mucosas, a saliva e as lágrimas contêm fatores antibacterianos, como a lisozima e os peptídeos antimicrobianos, bem como fatores antivirais, como os interferons (IFNs). A acidez gástrica e os sais biliares são inimigos da sobrevivência de muitos patógenos ingeridos, e as superfícies mucosas – particularmente a nasofaringe, a vagina e o trato gastrintestinal – contêm, em sua maioria, uma microbiota comensal que interfere na capacidade dos patógenos de colonizar e infectar um hospedeiro. Os principais avanços no uso de sequenciamento de ácidos nucleicos permitem hoje a identificação extensa e a caracterização do vasto arranjo de organismos comensais que se tornaram conhecidos como a *microbiota*. Além de representar seu papel na competição pela colonização da mucosa, a aquisição de uma microbiota normal é fundamental para o desenvolvimento adequado do sistema imune, influenciando a maturação e a diferenciação de componentes de ambos os braços inato e adquirido.

Os patógenos que sobrevivem a fatores antimicrobianos locais devem, ainda, lutar contra as respostas endocíticas, fagocíticas e inflamatórias do hospedeiro, bem como contra fatores genéticos do hospedeiro, que determinam o grau com que um patógeno pode sobreviver e crescer. A lista de genes cujas variantes, em geral por polimorfismos de um único nucleotídeo, podem afetar a suscetibilidade e a resistência do hospedeiro à infecção está se expandindo rapidamente. Um exemplo clássico é uma deleção de 32 bp no gene que codifica o correceptor HIV-1, conhecido como *receptor de quimiocina 5* (CCR5), que, quando presente no estado homozigoto, confere alto nível de resistência à infecção pelo HIV-1. O crescimento de vírus patogênicos que penetram nas células epiteliais da pele ou das mucosas pode ser limitado por uma variedade de fatores genéticos do hospedeiro, incluindo a produção de IFNs, a modulação dos receptores necessários à entrada dos vírus e os fatores de suscetibilidade relacionados com a idade e os hormônios, pelo estado nutricional do hospedeiro e mesmo por hábitos pessoais, como o tabagismo e a atividade física.

Encontros com células epiteliais Durante as últimas duas décadas, foi constatado que muitos patógenos penetram nas células epiteliais **(Fig. 145e.2)**; eles em geral utilizam estruturas de superfície especializadas que se ligam aos receptores, com consequente internalização. Entretanto, o papel exato e a importância desse processo na infecção e na doença ainda não estão bem definidos para a maioria dos referidos patógenos. A entrada dos microrganismos no interior das células epiteliais do hospedeiro é considerada um meio de disseminação para tecidos adjacentes ou mais profundos ou como via para um santuário, de modo a evitar a sua ingestão e destruição por fagócitos profissionais. A penetração nas células epiteliais parece constituir, por exemplo, um aspecto fundamental na indução da disenteria pela *Shigella.*

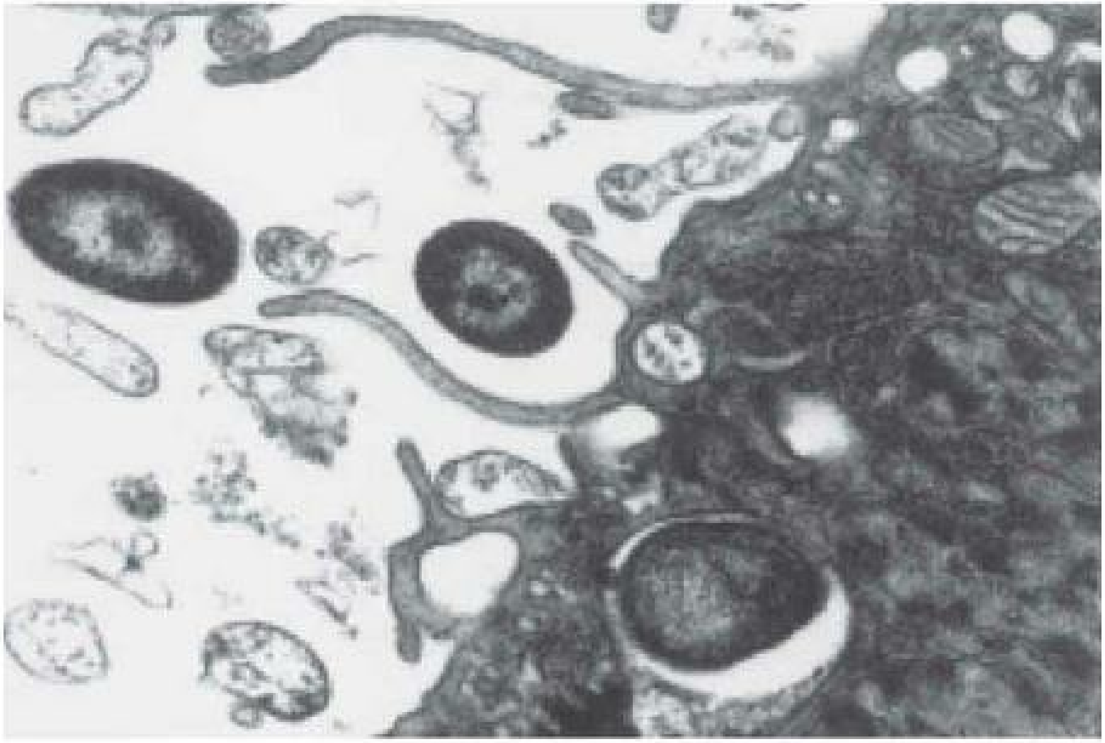

A

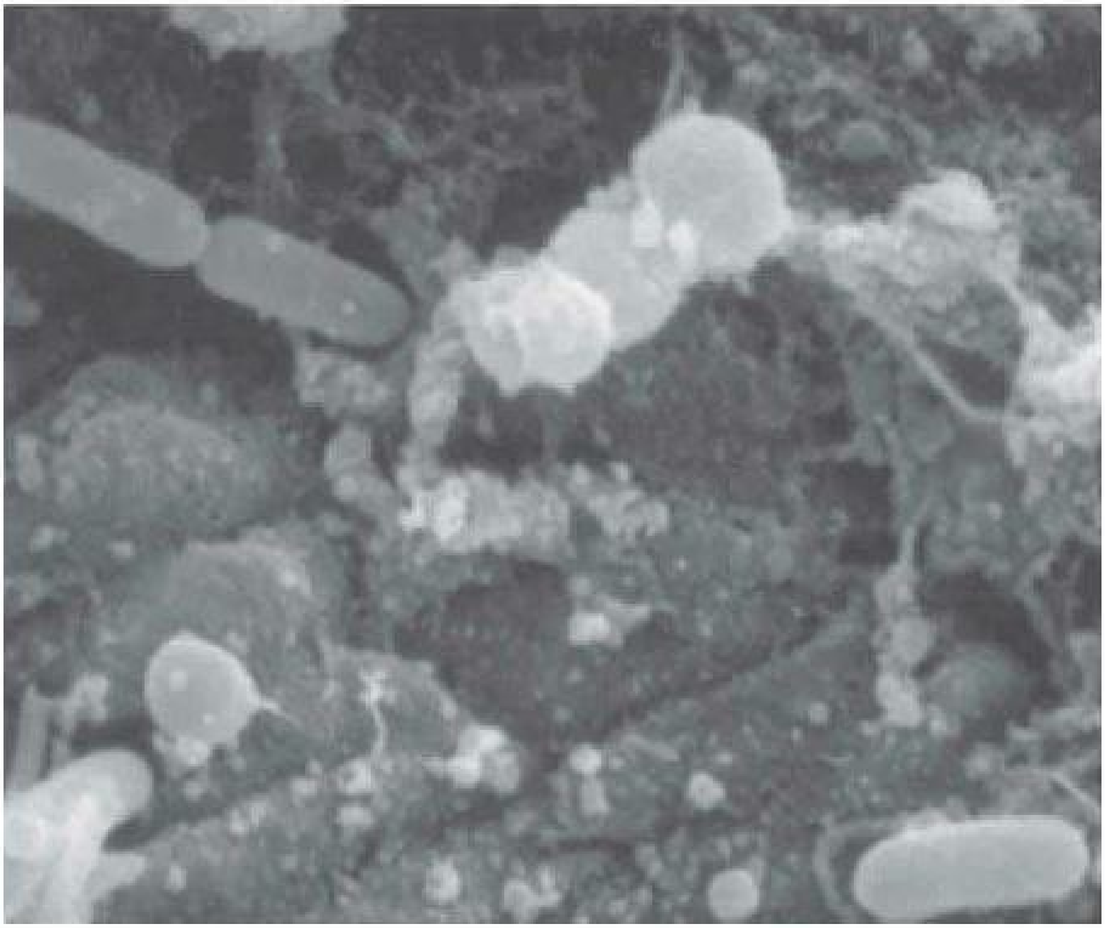

B

FIGURA 145e.2 **Invasão de bactérias nas células epiteliais.** *A*. Internalização da *Pseudomonas aeruginosa* por células epiteliais das vias respiratórias humanas em cultura, expressando o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística do tipo selvagem, o receptor celular para a ingestão de bactérias. ***B***. Entrada da *P. aeruginosa* nas células epiteliais traqueais murinas, após infecção murina por via intranasal.

Curiosamente, as cepas menos virulentas de muitos patógenos bacterianos têm mais capacidade de penetrar nas células epiteliais do que as cepas mais virulentas; entre os exemplos, destacam-se os patógenos que carecem da cápsula superficial de polissacarídeos, necessária para causar doença grave. Assim, para *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* do grupo B) e *Streptococcus pyogenes,* os mutantes ou as variantes isogênicas que carecem de cápsula penetram melhor nas células epiteliais do que as formas parentais encapsuladas do tipo selvagem, que causam doença disseminada. Essas observações levaram à proposição de que a entrada de células epiteliais pode constituir uma primeira manifestação de defesa do hospedeiro, resultando na eliminação das bactérias por meio do desprendimento das células epiteliais que contêm bactérias internalizadas e um início de resposta inflamatória protetora e não patogênica. Entretanto, uma possível consequência desse processo pode ser a abertura de uma passagem pelo epitélio, permitindo, possivelmente, a entrada de microrganismos não ingeridos na submucosa. Tal situação foi documentada em infecções murinas pela *S. enterica* sorovariante Typhimurium e em infecções vesicais experimentais pela *E. coli* uropatogênica. Nesse último sistema, a fixação das bactérias a *uroplaquinas*, modulada pelas fímbrias, induz à esfoliação das células com as bactérias fixadas. Em seguida, a infecção é produzida por células bacterianas residuais que invadem o epitélio vesical superficial, onde podem crescer intracelularmente em massas semelhantes a biofilmes, delimitadas por matriz extracelular rica em polissacarídeos e circundadas pela uroplaquina. Essa forma de crescimento produz estruturas denominadas *casulos bacterianos*. É provável que, nos pequenos inóculos bacterianos, a ingestão por células epiteliais e a inflamação subclínica constituam meios eficientes para a eliminação dos patógenos, enquanto, no caso dos inóculos maiores, uma proporção das bactérias sobreviventes penetra no tecido do hospedeiro através da superfície mucosa lesada e multiplica-se, produzindo doença. Alternativamente, a ausência de resposta apropriada das células epiteliais a um patógeno pode permitir a sobrevivência do microrganismo sobre a superfície mucosa, onde, se evitar outras defesas do hospedeiro, poderá crescer e causar infecção local. Seguindo esses processos, conforme assinalado anteriormente, a *P. aeruginosa* é interiorizada nas células epiteliais pelo CFTR, uma proteína ausente ou não funcional nos casos mais graves de fibrose cística. A principal consequência clínica dessa doença consiste em infecção crônica da superfície das vias respiratórias pela *P. aeruginosa* em 80-90% dos pacientes. A incapacidade das células epiteliais das vias respiratórias de ingerir e promover a remoção da *P. aeruginosa* por meio de resposta inflamatória adequada e regulada foi proposta como componente-chave da suscetibilidade dos pacientes com fibrose cística à infecção crônica das vias respiratórias por esse microrganismo.

Encontros com fagócitos • ***FAGOCITOSE E INFLAMAÇÃO*** A fagocitose dos microrganismos representa uma importante defesa inata do hospedeiro, limitando o crescimento e a disseminação dos patógenos. Os fagócitos aparecem rapidamente nos locais de infecção, juntamente com o início da inflamação. A ingestão de microrganismos, tanto por macrófagos fixados aos tecidos quanto por fagócitos migratórios, provavelmente responde pela capacidade limitada da maioria dos agentes microbianos de causar doença. Uma família de moléculas relacionadas, denominadas *colectinas, colágenos solúveis de defesa* ou *moléculas de reconhecimento de padrões,* é encontrada no sangue (lectinas de ligação à manose), no pulmão (proteínas surfactantes A e D) e, mais provavelmente, em outros tecidos, ligando-se aos carboidratos da superfície microbiana para promover a remoção pelos fagócitos. Os patógenos bacterianos parecem ser ingeridos principalmente pelos PMNs, enquanto os eosinófilos são frequentemente encontrados nos locais de infecção por protozoários ou parasitas multicelulares. Por definição, os patógenos bem-sucedidos devem evitar a sua remoção por fagócitos profissionais. Uma das várias estratégias antifagocitárias empregadas pelas bactérias e pelo fungo patogênico *Cryptococcus neoformans* consiste em elaborar antígenos polissacarídicos de superfície de grande peso molecular, frequentemente na forma de uma cápsula que reveste a superfície celular. A maioria das bactérias patogênicas produz cápsulas antifagocíticas. Em certas ocasiões, proteínas ou polipeptídeos formam um revestimento semelhante a uma cápsula sobre o microrganismo, como o estreptococo do grupo A e o *Bacillus anthracis.*

Como a ativação dos fagócitos locais nos tecidos constitui uma etapa-chave para o início da inflamação e a migração de fagócitos adicionais para os locais infectados, foi dispensada muita atenção aos fatores microbianos que desencadeiam a inflamação. Estes são, em geral, fatores conservados cruciais para a sobrevivência dos microrganismos e são conhecidos como *padrões moleculares associados aos patógenos* (PAMPs). As respostas celulares aos encontros dos microrganismos com os fagócitos são governadas, em grande parte, pela estrutura dos PAMPs microbianos que induzem à inflamação, e o conhecimento detalhado dessas estruturas nos patógenos bacterianos contribuiu enormemente para a compreensão dos mecanismos moleculares da patogênese microbiana modulada pela ativação de moléculas da célula hospedeira, como os receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs) **(Fig. 145e.3)**. Um dos sistemas mais bem estudados envolve a interação do LPS de bactérias Gram-negativas com a proteína de membrana CD14 ancorada ao GPI, presente na superfície dos fagócitos profissionais, incluindo macrófagos migratórios e fixados nos tecidos e PMNs. Uma forma solúvel de CD14 também é encontrada no plasma e na superfície das mucosas. Uma proteína plasmática, a proteína de ligação do LPS, transfere o LPS para a CD14 ligada à membrana das células mieloides e promove a ligação do LPS à CD14 solúvel. Os complexos CD14 solúvel/LPS/proteína de ligação ao LPS ligam-se a muitos tipos celulares e podem ser internalizados para desencadear respostas celulares aos patógenos microbianos. Foi constatado que o peptidoglicano e o ácido lipoteicoico de bactérias Gram-positivas, bem como os produtos da superfície celular das micobactérias e espiroquetas, podem interagir com CD14 **(Fig. 145e.3)**. Outras moléculas, como MD-2, também participam no reconhecimento dos ativadores bacterianos da inflamação.

Os receptores ancorados ao GPI não possuem domínios de sinalização intracelular, portanto são os TLRs que transduzem sinais para a ativação celular a partir da ligação de LPS. A ligação de fatores microbianos aos TLRs para ativar a transdução de sinais ocorre no fagossomo – e não na superfície – das células dendríticas que internalizaram o microrganismo. Essa ligação deve-se, provavelmente, à liberação do fator de superfície microbiano da célula no ambiente do fagossomo, onde o fator liberado pode ligar-se a seu TLR cognato. Os TLRs iniciam a ativação celular por meio de uma série de moléculas transdutoras de sinais **(Fig. 145e.3)** que levam à translocação nuclear do fator de transcrição NF-κB (fator nuclear κB), um interruptor para a produção de citocinas inflamatórias importantes, como o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e a interleucina (IL)-1.

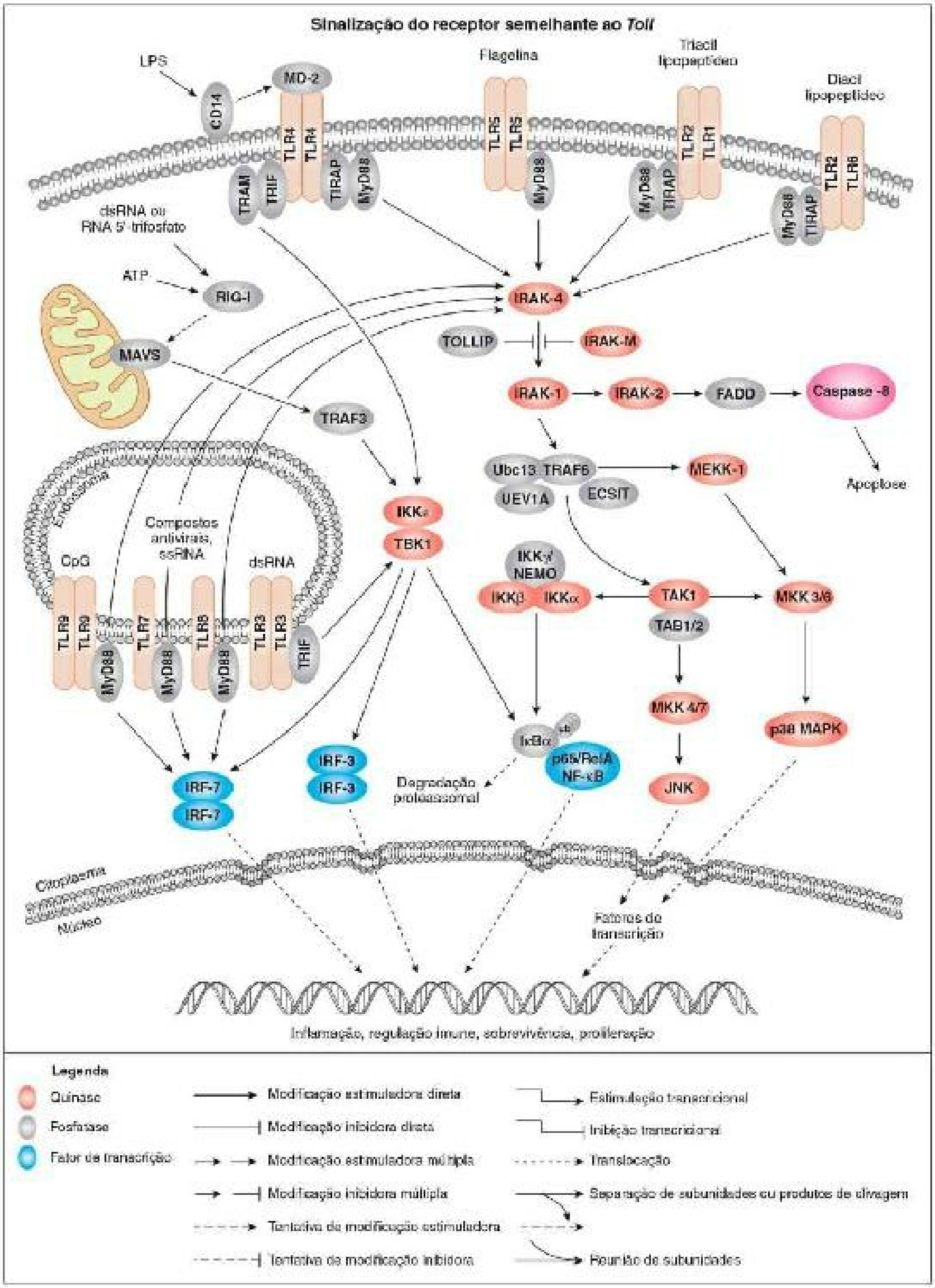
Sinalização do receptor semelhante ao Toll
LPS
CD14
MD-2
TLR4
TLR4
TRAM
TRIF
TIRAP
MyD88
Flagelina
TLR5
TLR5
MyD88
Triacil lipopeptídeo
TLR2
TLR1
MyD88
TIRAP
Diacil lipopeptídeo
TLR2
TLR6
MyD88
TIRAP
dsRNA ou RNA 5'-trifosfato
ATP
RIG-I
MAVS
TRAF3
IRAK-4
TOLLIP
IRAK-M
IRAK-1
IRAK-2
FADD
Caspase -8
Apoptose
Ubc13
TRAF6
UEV1A
ECSIT
MEKK-1
Endossoma
CpG
Compostos antivirais, ssRNA
dsRNA
TLR9
TLR9
MyD88
TLR7
MyD88
TLR8
MyD88
TLR3
TLR3
TRIF
IKKε
TBK1
IKKγ/NEMO
IKKβ
IKKα
TAK1
TAB1/2
MKK 3/6
MKK 4/7
JNK
p38 MAPK
IκBα
P
p65/RelA NF-κB
Degradação proteassomal
IRF-3
IRF-3
IRF-7
IRF-7
Citoplasma
Núcleo
Fatores de transcrição
Inflamação, regulação imune, sobrevivência, proliferação
Legenda
Quinase
Fosfatase
Fator de transcrição
Modificação estimuladora direta
Modificação inibidora direta
Modificação estimuladora múltipla
Modificação inibidora múltipla
Tentativa de modificação estimuladora
Tentativa de modificação inibidora
Estimulação transcricional
Inibição transcricional
Translocação
Separação de subunidades ou produtos de clivagem
Reunião de subunidades

FIGURA 145e.3 **Vias de sinalização celular para a produção de citocinas inflamatórias em resposta a produtos microbianos.** Constituintes da superfície celular microbiana interagem com receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs), em alguns casos necessitando de fatores adicionais, como MD-2, que facilita a resposta ao lipopolissacarídeo (LPS) via TLR4. Embora esses constituintes estejam associados à interação com os TLRs na superfície celular, os TLRs contêm domínios extracelulares

ricos em leucina que ficam localizados no lúmen do fagossomo, após a captação de células bacterianas. Os TLRs internalizados podem se ligar aos produtos microbianos. Os TLRs são oligomerizados, formando habitualmente homodímeros e, a seguir, ligam-se à proteína adaptadora geral, MyD88, pelos domínios Toll/IL-1R (TIR) C-terminais, que também se ligam à proteína adaptadora que contém o domínio TIR (TIRAP), uma molécula que participa na transdução de sinais dos TLRs 1, 2, 4 e 6. O complexo MyD88/TIRAP ativa moléculas de transdução de sinais, como IRAK-4 (quinase 4 associada à IL-1Rc), que, por sua vez, ativa IRAK-1. Essa ativação pode ser bloqueada por IRAK-M e pela proteína que interage com Toll (TOLLIP). IRAK-1 ativa TRAF6 (fator 6 associado ao receptor do fator de necrose tumoral), TAK-1 (quinase 1 ativadora do fator transformador de crescimento β) e TAB1/2 (proteínas 1/2 de ligação de TAK-1). Esse complexo de sinalização associa-se à enzima de conjugação da ubiquitina, Ubc13, e à proteína semelhante à Ubc, UEV1A, para catalisar a formação de uma cadeia de poliubiquitina no TRAF6. A poliubiquitinação de TRAF6 ativa TAK-1 que, juntamente com TAB1/2 (uma proteína que se liga ao resíduo de lisina 63, nas cadeias de poliubiquitina, por um domínio de dedo de zinco conservado), fosforila o complexo de quinase induzível: IKKα, IKKβ, e IKKγ. O IKK-γ é também denominado NEMO (modulador essencial do fator nuclear κB [NF-κB]). Esse grande complexo fosforila o componente inibitório de NF-κB, IκBα, levando à liberação de IκBα a partir do NF-κB. Em seguida, o IκB fosforilado (PP) é ubiquitinado (ub) e degradado, e os dois componentes do NF-κB, p50 ou Rel e p65, são translocados para o núcleo, onde se ligam a locais reguladores de transcrição em genes-alvo, muitos dos quais codificam proteínas inflamatórias. Além de induzir a translocação nuclear do NF-κB, o complexo TAK1/TAB1/2 ativa transdutores de MAP-quinase, como MKK 4/7 e MKK 3/6, que podem levar à translocação nuclear de fatores de transcrição, como o AP1. TLR4 também pode ativar a translocação nuclear de NF-κB via TRIF (IFN-β indutor de adaptador e possuidor do domínio TIR) independente de MyD88 e cofatores de TRAM (molécula adaptadora relacionada à TRIF). Os TLRs intracelulares 3, 7, 8 e 9 também utilizam MyD88 e TRIF para ativar os fatores 3 e 7 reguladores do IFN (IRF-3 e IRF-7), que também funcionam como fatores de transcrição nucleares. ATP, 5'-trifosfato de adenosina; ECSIT, intermediário de sinalização evolucionariamente conservado nas vias Toll; FADD, domínio letal associado ao Fas; JNK, c-Jun N-terminal quinase; MAVS, proteína mitocondrial de sinalização antiviral; MEKK-1, MAP/ERK quinase quinase 1; p38 MAPK, proteína quinase p38 ativada por mitógeno; RIG-1, gene 1 indutível pelo ácido retinoico; TBK1, quinase 1 que se liga à TANK; dsRNA, RNA de fita dupla; ssRNA,RNA de fita simples. *(Diagrama da via reproduzido como cortesia de Cell Signaling Technology, Inc. [www.cellsignal.com].)*

A iniciação da inflamação pode ser desencadeada não apenas pelo LPS e pelo peptidoglicano, mas também por partículas virais e outros produtos microbianos, como os polissacarídeos, as enzimas e as toxinas. Os flagelos bacterianos ativam a inflamação por meio da ligação de uma sequência conservada ao TLR5. Alguns patógenos (p. ex., *Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori* e *Bartonella bacilliformis*) possuem flagelos que carecem dessa sequência e não se ligam ao TLR5; portanto as respostas eficientes do hospedeiro à infecção são impedidas. As bactérias também produzem uma alta proporção de moléculas de DNA com resíduos CpG não metilados que ativam a inflamação por meio do TLR9. O TLR3 reconhece o RNA de fita dupla, uma molécula de reconhecimento de padrões produzida por numerosos vírus durante o seu ciclo de replicação. O TLR1 e o TLR6 associam-se ao TLR2 para promover o reconhecimento de proteínas e peptídeos microbianos acilados.

A molécula do fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) e a proteína adaptadora que contém o domínio Toll/IL-1R (TIR) (TIRAP) se ligam aos domínios citoplasmáticos dos TLRs, bem como a receptores que fazem parte da família do receptor da IL-1. Numerosos estudos demonstraram que a transdução de sinais dos TLRs e outros receptores, mediada por MyD88/TIRAP, é fundamental à resistência inata à infecção, ativando MAP-quinases e NF-κB e, dessa forma, levando à produção de citocinas/quimiocinas. Os camundongos deficientes em MyD88 são mais suscetíveis às infecções com um amplo espectro de patógenos do que os camundongos normais. Em um estudo, nove crianças homozigotas para os genes MyD88 defeituosos apresentaram infecções recorrentes com *S. pnumoniae, S. aureus* e *P. aeruginosa* – três espécies de bactérias com virulência aumentada em camundongos deficientes em MyD88; entretanto, ao contrário desses camundongos, as crianças deficientes em MyD88 pareceram não apresentar maior suscetibilidade a outras bactérias, vírus, fungos ou parasitas. Outro componente da via de sinalização dependente de MyD88 é a molécula conhecida como quinase 4 associada ao receptor de IL-1 (IRAK-4). Indivíduos com uma deficiência homozigótica nos genes que codificam essa proteína apresentam risco elevado para infecções por *S. pneumoniae* e *S. aureus* e, até certo grau, também para infecções por *P. aeruginosa.*

Além de seu papel na sinalização mediada por MyD88, alguns TLRs (p. ex., TLR3 e TLR4) podem ativar a transdução de sinal por uma via independente de MyD88 envolvendo o IFN-β indutor de adaptador e possuidor do domínio TIR (TRIF) e a molécula adaptadora relacionada à TRIF (TRAM). A sinalização por TRIF e TRAM ativa a produção de ambas as citocinas/quimiocinas dependentes de NF-κB e os IFNs do tipo 1. Os IFNs do tipo 1 se ligam ao receptor de IFN-α composto de duas cadeias proteicas, IFNAR1 e IFNAR2. Os humanos produzem três IFNs do tipo 1: IFN-α, IFN-β, e IFN-γ. Essas moléculas ativam outra classe de proteínas conhecidas como complexos transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT). Os fatores STAT são importantes na regulação dos genes do sistema imune e, portanto, desempenham um papel crucial na resposta às infecções microbianas.

Outro complexo intracelular de proteínas tido como fator fundamental na resposta da célula hospedeira à infecção é o *inflamassoma* **(Fig. 145e.4)**, no qual as citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18 passam da sua forma precursora à forma ativa antes de serem secretadas pela cisteína protease caspase-1. Outras proteínas adicionais são encontradas no interior do inflamassoma e são membros da família de receptores de domínios de ligação e oligomerização de nucleotídeos (NOD)-*like* (NLR). Como os TLRs, as proteínas NOD detectam a presença dos fatores microbianos conservados liberados no interior de uma célula. O reconhecimento desses PAMPs pelos NLRs leva à ativação da caspase-1 e à secreção de IL-1 e IL-18 ativadas por um mecanismo desconhecido. Estudos em camundongos indicam que são formados até quatro inflamassomas com diferentes componentes: o inflamassoma IPAF, o inflamassoma NALP1, o inflamassoma criopirina/NALP3 e um inflamassoma ativado pela infecção por *Francisella tularensis* **(Fig. 145e.4)**. Os componentes dependem do tipo de estímulo que orienta a formação e a ativação do inflamassoma.

Uma recente adição aos componentes intracelulares identificados que respondem à infecção microbiana é a *autofagia*, inicialmente descrita como um processo intracelular para degradação e reciclagem dos componentes celulares a fim de serem reutilizados. Agora está claro que a autofagia constitui um mecanismo inicial de defesa no qual, após ingestão, os patógenos microbianos, estejam no interior do vacúolo ou no citoplasma, são liberados para os compartimentos lisossomais a fim de serem degradados. O escape desse processo será fundamental se os patógenos forem capazes de causar doença e de serem ajudados por múltiplos mecanismos, como a inibição de proteínas no interior do vacúolo autofágico pela shigela, o recrutamento de proteínas do hospedeiro para mascarar a *Listeria monocytogenes* e a inibição de formação do vacúolo pela *L. pneumophila*.

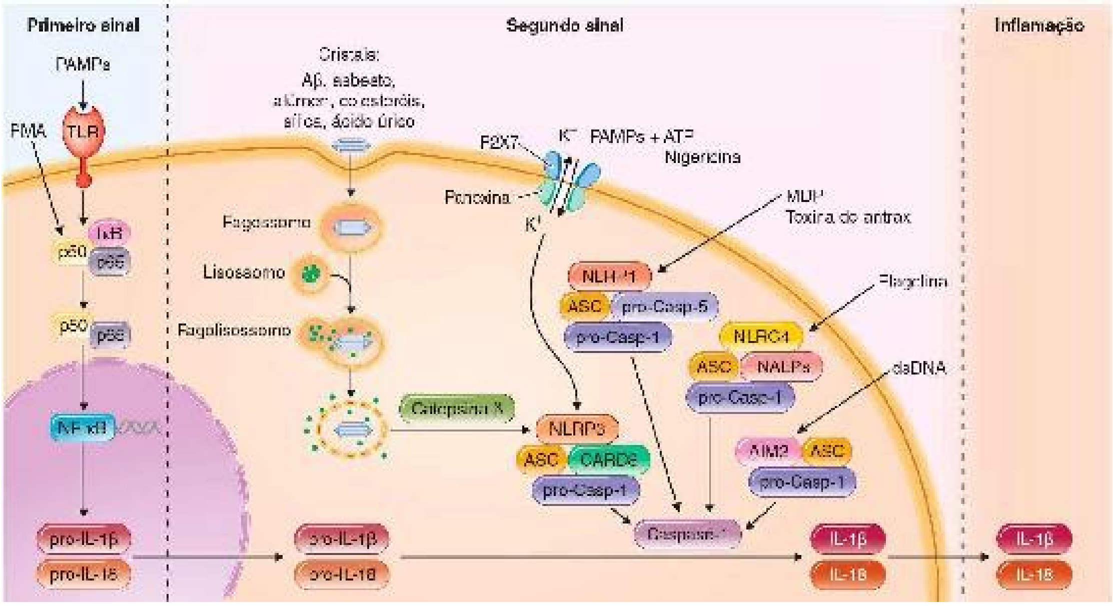
Primeiro sinal
Segundo sinal
Inflamação
PAMPs
PMA
TLR
IκB
p50
p65
p50
p65
NF-κB
Cristais:
Aβ, asbesto,
alúmen, colesteróis,
sílica, ácido úrico
Fagossomo
Lisossomo
Fagolisossomo
Catepsina B
F2X7
K⁺
PAMPs + ATP
Nigericina
Panexina
K⁺
MDP
Toxina do antrax
NLRP1
ASC
pro-Casp-5
pro-Casp-1
Flagelina
NLRC4
ASC
NALPs
pro-Casp-1
dsDNA
NLRP3
ASC
CARD8
pro-Casp-1
AIM2
ASC
pro-Casp-1
Caspase-1
pro-IL-1β
pro-IL-18
pro-IL-1β
pro-IL-18
IL-1β
IL-18
IL-1β
IL-18

FIGURA 145e.4 Inflamassomas. A família de proteínas receptoras semelhantes ao NOD (NLR) está envolvida na regulação de respostas imunológicas inatas. Essas proteínas percebem os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) no citoplasma, assim como os sinais derivados do hospedeiro, conhecidos como padrões moleculares associados a lesões (DAMPs). Certos NLRs induzem a união de grandes complexos ativadores de caspase-1, chamados de *inflamassomas*. A ativação da caspase-1 por meio da maturação autoproteolítica leva ao processamento e secreção das citocinas pró-inflamatórias interleucina 1β (IL-1β) e IL-18. Até o momento, foram identificados quatro inflamassomas e definidos pela proteína NLR que contém: o inflamassoma NLRP1/NALP1b; o inflamassoma NLRC4/IPAF; o inflamassoma NLRP3/NALP3; e o inflamassoma contendo o AIM2 (ausente no melanoma 2). Aβ, amiloide β; ASC, proteína *speck-like* associada à apoptose com CARD; ATP, adenosina 5'-trifosfato; CARD8, proteína 8 com o domínio de recrutamento e ativação de caspase; dsRNA, RNA de fita dupla; IκB, inibidor de κB; IPAF, fator ativador da protease enzima conversora de interleucina; MDP, muramil dipeptídeo; NF-κB, fator nuclear κB; NOD, domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeos; P2X7, (receptor) purinérgico *P2X7*; PMA, forbol miristato acetato; TLR, receptor semelhante a o *Toll*. *(Diagrama da via reproduzido, com permissão, de Invivogen [www.invivogen.com/review-inflammasome].)*

INTERAÇÕES ADICIONAIS ENTRE PATÓGENOS MICROBIANOS E FAGÓCITOS Outras formas pelas quais os patógenos microbianos evitam a sua destruição pelos fagócitos incluem a produção de fatores tóxicos para estas células ou que interferem na sua função quimiotática e de ingestão. Hemolisinas, leucocidinas e outras moléculas semelhantes são proteínas microbianas com capacidade de destruir os fagócitos que tentam ingerir os microrganismos que elaboram essas substâncias. Por exemplo, o *S. aureus* produz uma família de leucocidinas bicomponentes que se ligam aos receptores do hospedeiro, como o correceptor de HIV CCR5 (que é também utilizado pela toxina LukE/D) ou – no caso da leucocidina Panton-Valentine – o receptor do componente C5a do complemento ativado (que é usado por LukF/S). A estreptolisina O produzida pelo *S. pyogenes* liga-se ao colesterol na membrana dos fagócitos e desencadeia um processo de desgranulação interna com a liberação de componentes tóxicos normalmente sequestrados em grânulos no interior do citoplasma do fagócito. A *E. histolytica,* um protozoário intestinal que provoca a disenteria amebiana, pode romper as membranas dos fagócitos após contato direto, por meio da liberação da fosfolipase A e de peptídeos formadores de poros do protozoário.

SOBREVIVÊNCIA DOS MICRORGANISMOS NO INTERIOR DOS FAGÓCITOS Muitos patógenos microbianos importantes recorrem a uma variedade de estratégias para sobreviver no interior dos fagócitos (particularmente macrófagos) após a sua ingestão. A inibição da fusão do vacúolo fagocítico (o fagossomo) que contém microrganismo ingerido com os grânulos lisossômicos que contêm substâncias antimicrobianas (o lisossomo) permite a sobrevivência do *Mycobacterium tuberculosis, S. enterica* sorovariante Typhi e *Toxoplasma gondii* no interior dos macrófagos. Alguns microrganismos, como *L. monocytogenes*, escapam para o citoplasma do fagócito, onde crescem e disseminam-se posteriormente para outras células. A resistência à destruição no interior do macrófago e o crescimento subsequente são essenciais à infecção bem-sucedida pelo vírus do tipo herpes, vírus do sarampo, poxvírus, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* e *Rickettsia.* As espécies de *Salmonella* utilizam um sistema regulador-mestre – no qual os genes *PhoP/PhoQ* controlam outros genes – para penetrar e sobreviver no interior das células, com a sobrevivência intracelular levando a alterações estruturais no LPS do envoltório celular.

INVASÃO E TROPISMO TECIDUAIS

Invasão tecidual A maioria dos patógenos provoca doença por meio de seu crescimento em locais de entrada na pele ou nas mucosas; todavia alguns patógenos disseminam-se do local inicial para tecidos mais profundos. Os vírus podem disseminar-se pelos nervos (vírus da raiva), pelo plasma (picornavírus) ou no interior das células sanguíneas migratórias (poliovírus, vírus Epstein-Barr e muitos outros). Os genes virais específicos determinam o local e o modo pelo qual as cepas virais podem disseminar-se.

As bactérias podem invadir as camadas mais profundas do tecido mucoso por meio de sua captação intracelular pelas células epiteliais, passagem pelas junções entre as células epiteliais ou penetração através de superfícies epiteliais desnudas. Nas cepas virulentas de *Shigella* e nas cepas invasivas de *E. coli*, as proteínas da membrana externa são essenciais à invasão e multiplicação bacteriana nas células epiteliais. A *Neisseria* e as espécies de *Haemophilus* penetram nas células mucosas por meio de mecanismos pouco elucidados antes de sua disseminação hematogênica. Os estafilococos e os estreptococos elaboram uma variedade de enzimas extracelulares, como a hialuronidase, lipases, nucleases e hemolisinas, provavelmente importantes para romper as estruturas celulares e da matriz, bem como permitir o acesso das bactérias a tecidos mais profundos e ao sangue. Por exemplo, a α-hemolisina estafilocócica se liga a um receptor, uma disintegrina A e metaloprotease 10 (ADAM-10), para causar lesão à célula endotelial e interromper a funcionalidade da barreira vascular – eventos que são provavelmente fundamentais para a disseminação sistêmica do *S. aureus* a partir de um sítio inicial de infecção. Os microrganismos que colonizam o trato gastrintestinal frequentemente podem translocar-se para o sangue por meio da mucosa e, em circunstâncias nas quais as defesas do hospedeiro são inadequadas, causar bacteremia. A *Yersinia enterocolitica* pode invadir a mucosa por meio da atividade da proteína invasina. O ambiente complexo das estruturas que contém membrana basal, como laminina e colágeno, que ancoram as células epiteliais às superfícies das mucosas, deverá ser ocasionalmente interrompido. Diversos organismos expressam fatores conhecidos como MSCRAMMs (componentes da superfície microbiana que reconhecem as moléculas de adesão da matriz). Esses MSCRAMMs promovem a ligação dos microrganismos aos fatores da matriz extracelular do hospedeiro, tais como laminina, colágeno e fibronectina. Proteases microbianas adicionais, juntamente com o plasminogênio ligado à superfície do próprio hospedeiro e metaloproteases da matriz do hospedeiro, combinam-se em seguida para degradar a matriz extracelular e promover a disseminação microbiana. Algumas bactérias (p. ex., *Brucella*) podem ser transportadas de um local da mucosa para um local distante por células fagocíticas que as ingerem, mas que são incapazes de destruí-las.

Os fungos patogênicos quase sempre tiram proveito do comprometimento imunológico do hospedeiro para efetuar a sua disseminação para tecidos mais profundos por via hematogênica. A epidemia da Aids ilustrou de forma eloquente esse princípio: a imunodeficiência de muitos pacientes infectados pelo HIV favorece o aparecimento de infecções fúngicas potencialmente fatais no pulmão, sangue e cérebro. Além da cápsula do *C. neoformans,* os antígenos fúngicos específicos envolvidos na invasão tecidual ainda não foram bem caracterizados. Tanto os fungos patogênicos quanto os protozoários patogênicos (p. ex., espécies de *Plasmodium* e *E. histolytica*) sofrem alterações morfológicas para se disseminarem no interior do hospedeiro. A *C. albicans* passa por uma transformação de levedura a hifa, na qual as formas de hifa são encontradas onde o fungo está infiltrando as barreiras mucosas dos tecidos, enquanto a forma de levedura cresce sobre as superfícies da célula epitelial, assim como nas pontas das hifas que infiltraram os tecidos. Os parasitas da malária crescem nas células hepáticas como merozoítos, liberados no sangue para invadir os eritrócitos, transformando-se em trofozoítos. A *E. histolytica* ocorre tanto na forma de cisto quanto na forma de trofozoíto no lúmen intestinal, através do qual esse patógeno penetra no hospedeiro, porém apenas os trofozoítos são capazes de sofrer disseminação sistêmica, causando abscessos hepáticos amebianos. Outros protozoários patogênicos, como *T. gondii, Giardia lamblia* e *Cryptosporidium*, também sofrem alterações morfológicas extensas após a infecção inicial para que possam se disseminar para outros tecidos.

Tropismo tecidual A propensão de certos microrganismos a causar doença por meio da infecção de tecidos específicos já era conhecida desde os primórdios da bacteriologia, ainda que a base molecular dessa propensão seja um pouco mais elucidada para os patógenos virais do que para os outros agentes de doenças infecciosas. As interações específicas receptor-ligante são claramente subjacentes à capacidade que certos vírus têm de penetrar nas células de tecidos e interromper a função tecidual normal, porém a simples presença de um receptor para determinado vírus em um tecido-alvo não é suficiente para a ocorrência de tropismo tecidual. Fatores existentes na célula, a via de entrada dos vírus, a capacidade viral de penetrar nas células, os elementos genéticos virais que regulam a expressão gênica e as vias de disseminação viral em um tecido afetam o tropismo tecidual. Alguns genes virais são mais bem transcritos em células-alvo específicas, como os genes da hepatite B e os genes do vírus Epstein-Barr nos linfócitos B. A via de inoculação do poliovírus determina seu neurotropismo, embora a base molecular para essa circunstância não seja conhecida.

Comparado ao tropismo tecidual viral, o tropismo tecidual de infecções bacterianas e parasitárias ainda não foi claramente elucidado, porém estudos em espécies de *Neisseria* forneceram perspectivas. Tanto a *N. gonorrhoeae,* que coloniza e infecta o trato genital humano, quanto a *N. meningitidis*, que coloniza principalmente a orofaringe humana podendo se espalhar para o cérebro, produzem *pili* do tipo IV (Tfp), que modula a aderência aos tecidos hospedeiros. No caso da *N. gonorrhoeae,* o Tfp se liga a uma adesina contendo glicosamina-galactose na superfície das células cervicais e uretrais; no caso da *N. meningitidis*, o Tfp se liga às células das meninges humanas e, portanto, atravessa a barreira hematencefálica. A *N. meningitidis* expressa um polissacarídeo capsular, enquanto a *N. gonorrhoeae* não o faz; entretanto não há nenhuma indicação de que tal propriedade possa desempenhar algum papel nos tropismos teciduais diferentes exibidos por essas duas espécies bacterianas. A *N. gonorrhoeae* pode utilizar o ácido monofosfato de citidina *N*-acetilneuramínico dos tecidos do hospedeiro para adicionar o ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) à cadeia lateral O de seu lipo-oligossacarídeo, alteração que parece tornar o microrganismo resistente às defesas do hospedeiro. A presença de lactato em altos níveis sobre as superfícies mucosas genitais estimula a sialilação do lipo-oligossacarídeo dos gonococos. As bactérias com açúcares do ácido siálico em suas cápsulas, como *N. meningitidis, E. coli* K1 e estreptococos do grupo B, tendem a causar meningite, porém essa generalização tem muitas exceções. Por exemplo, todos os sorotipos conhecidos dos estreptococos do grupo B contêm ácido siálico em suas cápsulas, porém apenas um sorotipo (III) é responsável pela maioria dos casos de meningite estreptocócica do grupo B. Além disso, tanto o *H. influenzae* quanto o *S. pneumoniae* podem rapidamente causar meningite, porém esses organismos não apresentam ácido siálico em suas cápsulas.

LESÃO TECIDUAL E DOENÇA

A doença é um fenômeno complexo que resulta da invasão e destruição teciduais, produção de toxinas e resposta do hospedeiro. Os vírus causam grande parte de sua lesão ao exercer um efeito citopático sobre as células do hospedeiro e inibir as defesas do hospedeiro. O crescimento de bactérias, fungos e protozoários nos tecidos, que pode ou não ser acompanhado pela produção de toxinas, pode comprometer a função tecidual e levar ao desenvolvimento de doença. Para algumas bactérias e, possivelmente, alguns fungos patogênicos, a produção de toxinas constitui um dos mecanismos moleculares mais bem caracterizados de patogênese, enquanto os fatores do hospedeiro, como a IL-1, TNF-α, cininas, proteínas inflamatórias, produtos de ativação do complemento e mediadores derivados de metabólitos do ácido araquidônico (leucotrienos) e da desgranulação celular (histaminas) contribuem facilmente para a gravidade da doença.

Doença viral Patógenos virais são conhecidos por inibir respostas imunes do hospedeiro por uma variedade de mecanismos. As respostas imunes podem ser afetadas pela redução da produção da maioria das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (proteína E3 do adenovírus), pela diminuição do reconhecimento de células infectadas por vírus pela célula T citotóxica (antígeno EBNA1 do vírus Epstein-Barr e proteína IE do citomegalovírus), pela produção de proteínas receptoras do complemento codificadas pelo vírus que protegem as células infectadas da lise mediada pelo complemento (vírus do herpes e vírus vaccinia), pela produção de proteínas que interferem na ação do IFN (vírus da *influenza* e poxvírus) e pela elaboração de proteínas semelhantes aos superantígenos (vírus do tumor mamário de camundongos e retrovírus relacionados e o nucleocapsídio do vírus da raiva). Os superantígenos ativam grandes populações de células T que expressam subpopulações particulares da proteína β do receptor da célula T, induzindo a liberação maciça de citocinas e as reações subsequentes do hospedeiro. Outro mecanismo molecular de virulência viral envolve a produção de fatores de crescimento peptídicos para as células hospedeiras, que perturbam o crescimento, a proliferação e a diferenciação celular normal. Além disso, fatores virais podem se ligar e interferir na função de receptores do hospedeiro para moléculas sinalizadoras. A modulação da produção de citocinas durante a infecção viral pode estimular o crescimento viral no interior das células com receptores para a citocina, e as moléculas homólogas às citocinas codificadas pelo vírus (p. ex., proteína BCRF1 do vírus Epstein-Barr, que é altamente homóloga à molécula imunoinibitória IL-10) podem impedir potencialmente o *clearance* de partículas virais mediada pelo sistema imune. Os vírus podem causar doença nas células neurais interferindo nos níveis de neurotransmissores sem necessariamente destruir as células, ou podem induzir a morte celular programada (apoptose) para destruir tecidos ou inibidores da apoptose para permitir a infecção viral prolongada das células. Para que a infecção se espalhe, muitos vírus devem ser liberados pelas células. Em uma função recentemente identificada, a proteína viral U (Vpu) do HIV facilita a liberação do vírus, um processo que é específico de determinadas células. As células de mamíferos produzem um fator de restrição envolvido na inibição da liberação do vírus; no caso do HIV, esse fator é designado BST-2 (antígeno 2 do estroma de medula óssea)/HM1,24/CD317 ou teterina. A Vpu do HIV interage com a teterina, promovendo a liberação do vírus infeccioso. Em conjunto, a interrupção do funcionamento normal das células e tecidos devido à infecção, replicação e liberação viral promove a doença clínica.

Toxinas bacterianas Entre as primeiras doenças infecciosas elucidadas, encontravam-se as causadas por bactérias que elaboram toxinas. As toxinas da difteria, do botulismo e do tétano são responsáveis pelas doenças associadas às infecções locais causadas por *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani* respectivamente. O *Clostridium difficile* é um organismo anaeróbio Gram-positivo que produz duas toxinas A e B, responsáveis pelo rompimento da mucosa intestinal quando diversos organismos se expandem no intestino, levando à diarreia associada ao antibiótico e potencialmente à colite pseudomembranosa. As enterotoxinas produzidas por *E. coli, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* e *V. cholerae* contribuem para a doença diarreica causada por esses microrganismos. Estafilococos, estreptococos, *P. aeruginosa* e *Bordetella* elaboram diversas toxinas que provocam doença ou que contribuem para ela, como a toxina da síndrome do choque tóxico 1, a toxina eritrogênica, as toxinas A, S, T e U e a toxina pertússis. Várias dessas toxinas (p. ex., toxina do cólera, toxina diftérica, toxina pertússis, toxina termolábil da *E. coli* e a exotoxina da *P. aeruginosa*) possuem atividade adenosina difosfato-ribosil-tranferase; isto é, as toxinas catalisam enzimaticamente a transferência da porção adenosina-difosfato-ribosil do difosfato de nicotinamida adenina para proteínas-alvo, inativando-as. As enterotoxinas estafilocócicas, a toxina 1 da síndrome do choque tóxico e as exotoxinas piogênicas estreptocócicas comportam-se como superantígenos, estimulando certas células T a proliferar, sem o processamento da toxina proteica por células apresentadoras de antígeno. Parte desse processo envolve a estimulação das células apresentadoras de antígeno para produzir IL-1 e TNF-α, que têm sido implicados em muitas manifestações clínicas de doenças, como a síndrome do choque tóxico e a escarlatina. Diversos patógenos Gram-negativos (*Salmonella, Yersinia* e *P. aeruginosa*) podem inocular diretamente as toxinas no interior das células-alvo do hospedeiro por meio de um conjunto complexo de proteínas, designado como *sistema de secreção do tipo III*. Em geral, a perda ou a inativação desse sistema de virulência reduzem acentuadamente a capacidade de um patógeno bacteriano de causar a doença.

Endotoxina A fração lipídica A do LPS dos microrganismos Gram-negativos possui atividades biológicas potentes, responsáveis por muitas das manifestações clínicas da sepse por bactérias Gram-negativas, como febre, proteólise muscular, coagulação intravascular descontrolada e choque. Os efeitos do lipídeo A parecem ser mediados pela produção de citocinas potentes devido à ligação do LPS à CD14 e transdução de sinais por meio dos TLRs, particularmente o TLR4. As citocinas exibem potente atividade hipotérmica por meio de efeitos sobre o hipotálamo; elas também aumentam a permeabilidade vascular, alteram a atividade das células endoteliais e induzem à atividade pró-coagulante das células endoteliais. Numerosas estratégias terapêuticas, com o objetivo de neutralizar os efeitos da endotoxina, estão em fase de investigação, porém até o momento os resultados foram desapontadores. Tem-se sugerido que essa falta de sucesso seja devida às diferenças substanciais entre as respostas inflamatórias no camundongo e no homem a fatores como a endotoxina; portanto os fármacos desenvolvidos nos modelos murinos poderão não ser aplicáveis à resposta em humanos.

Invasão Muitas doenças são causadas principalmente por patógenos que crescem em tecidos normalmente estéreis. A pneumonia pneumocócica é atribuível, em grande parte, ao crescimento do *S. pneumoniae* no pulmão e à consequente resposta inflamatória do hospedeiro, embora fatores específicos que intensificam esse processo (p. ex., pneumolisina) possam ser responsáveis por parte do potencial patogênico do pneumococo. A doença que surge após a infecção da corrente sanguínea e a invasão das meninges por bactérias produtoras de meningite, como *N. meningitidis, H. influenzae, E. coli* K1 e estreptococos do grupo B, parece ser devida exclusivamente à capacidade de tais microrganismos terem acesso aos referidos tecidos, multiplicarem-se neles e induzirem a produção de citocinas, levando à inflamação do hospedeiro com lesão tecidual.

Os mecanismos moleculares específicos, responsáveis pela invasão tecidual por fungos e protozoários patogênicos, ainda não foram tão bem caracterizados. À exceção dos estudos que apontam para fatores como a produção de cápsula e melanina por *C. neoformans* e possivelmente níveis de glicanos da parede celular em alguns fungos patogênicos, a base molecular da invasão dos fungos não está bem definida. Foi constatado que a melanina protege a célula fúngica contra a morte causada por fatores fagocíticos, como o óxido nítrico, superóxido e hipoclorito. A variação morfogênica e a produção de proteases (p. ex., a aspartil proteinase da *Candida*) foram implicadas na invasão dos tecidos do hospedeiro por fungos.

Para que possam invadir efetivamente os tecidos do hospedeiro (particularmente o sangue), os patógenos devem evitar as principais defesas do hospedeiro, representadas pelo complemento e pelas células fagocíticas. Com mais frequência, as bactérias escapam destas defesas por meio de seus polissacarídeos de superfície – polissacarídeos capsulares ou antígenos de cadeia lateral O longa característicos do LPS liso das bactérias Gram-negativas. Essas moléculas podem impedir a ativação e/ou o depósito de opsoninas do complemento ou podem limitar o acesso das células fagocíticas com receptores para as opsoninas do complemento a tais moléculas, quando estão depositadas sobre a superfície bacteriana, abaixo da camada capsular. Outro mecanismo potencial de virulência microbiana consiste na capacidade de alguns microrganismos de apresentar a cápsula como um antígeno aparentemente próprio, por meio de mimetismo molecular. Por exemplo, a cápsula de ácido polissiálico da *N. meningitidis* de grupo B é quimicamente idêntica a um oligossacarídeo encontrado nas células do cérebro humano.

Os estudos imunoquímicos dos polissacarídeos capsulares levaram ao reconhecimento da enorme diversidade química que pode resultar da ligação de alguns monossacarídeos. Por exemplo, três hexoses podem combinar-se em mais de 300 maneiras diferentes, potencialmente distintas em termos sorológicos, enquanto três aminoácidos têm apenas seis combinações peptídicas possíveis. Os polissacarídeos capsulares foram utilizados como vacinas efetivas contra a meningite meningocócica, bem como contra infecções pneumocócicas e por *H. influenzae* e podem ter o seu valor comprovado como vacinas contra quaisquer microrganismos capazes de expressar um polissacarídeo capsular imunogênico não tóxico. Além disso, os patógenos encapsulados tornam-se, em sua maioria, praticamente avirulentos quando a produção da cápsula é interrompida por manipulação genética; tal observação ressalta a importância dessa estrutura na patogênese. É importante mencionar que o polissacarídeo de superfície PNAG, semelhante à cápsula, tem sido observado como uma estrutura conservada compartilhada por muitos microrganismos, porém geralmente representa um alvo ruim para a imunidade mediada por anticorpos devido à propensão da maioria dos humanos e animais – todos colonizados por microrganismos produtores de PNAG – de produzir um tipo de anticorpo não protetor. A alteração da estrutura de PNAG pela remoção dos substitutos de acetato nos monômeros de N-acetilglicosamina gera uma forma imunogênica, o PNAG desacetilado, que sabidamente induz anticorpos que protegem os animais contra diversos patógenos microbianos.

Resposta do hospedeiro A resposta inflamatória do hospedeiro é essencial à interrupção e à resolução do processo infeccioso, mas é frequentemente responsável pelos sinais e sintomas da doença. A infecção promove uma complexa série de respostas do hospedeiro, envolvendo as vias do complemento, das cininas e da coagulação. A produção de citocinas, como a IL-1, IL-18, TNF-α, IFN-γ e outros fatores regulados em parte pelo fator de transcrição NF-κB, leva à febre, à proteólise muscular e a outros efeitos. A incapacidade de destruir ou de conter o microrganismo resulta geralmente em lesão adicional devido à progressão da inflamação e infecção. Por exemplo, em muitas infecções crônicas, a desgranulação das células inflamatórias do hospedeiro pode levar à liberação das proteases, elastases, histaminas e outras substâncias tóxicas do hospedeiro, que podem degradar seus tecidos. A inflamação crônica em qualquer tecido pode resultar em sua destruição e no desenvolvimento de doença clínica associada à perda da função orgânica, como a esterilidade que ocorre na doença inflamatória pélvica, causada pela infecção crônica por *N. gonorrhoeae.*

A natureza da resposta do hospedeiro desencadeada pelo patógeno frequentemente determina a patologia de uma infecção específica. A inflamação localizada produz lesão tecidual local, enquanto a inflamação sistêmica, como a observada durante a sepse, pode resultar nos sinais e sintomas de choque séptico. A gravidade do choque séptico está associada ao grau de produção de efetores do hospedeiro. A doença decorrente de parasitismo intracelular resulta na formação de granulomas, no interior dos quais o hospedeiro tenta isolar o parasita dentro de lesão fibrótica, circundada por células epiteliais fundidas, que formam as denominadas células gigantes multinucleadas. Alguns patógenos, particularmente as bactérias anaeróbias, os estafilococos e os estreptococos, provocam a formação de abscesso, provavelmente devido à presença de polissacarídeos de superfície zwiteriônicos, como o polissacarídeo capsular do *Bacteroides fragilis.* O desfecho de uma infecção depende do equilíbrio entre a resposta efetiva do hospedeiro, que elimina o patógeno, e uma resposta inflamatória excessiva, associada à incapacidade de eliminar o patógeno e à consequente lesão tecidual que leva à doença.

TRANSMISSÃO A NOVOS HOSPEDEIROS

Como parte do processo patogênico, os microrganismos são, em sua maioria, eliminados do hospedeiro, frequentemente em uma forma infecciosa, para outros indivíduos suscetíveis. Entretanto, a taxa de transmissibilidade não é necessariamente alta mesmo quando a doença se apresenta grave no indivíduo infectado, visto que esses traços não estão ligados. A maioria dos patógenos deixa o hospedeiro pela mesma via de sua entrada: os patógenos respiratórios, por espirros ou tosse, ou pela disseminação salivar; os patógenos gastrintestinais, por disseminação fecal-oral; as doenças sexualmente transmissíveis, por meio de disseminação venérea; e os microrganismos transmitidos por vetores, pelo contato direto com o próprio vetor, durante a sua alimentação hematofágica, ou pelo contato indireto com microrganismos liberados em fontes ambientais, como a água. Os fatores microbianos que promovem especificamente a transmissão ainda não foram bem caracterizados. A eliminação respiratória é facilitada pela produção excessiva de secreções mucosas, com a consequente intensificação dos espirros e da tosse. As toxinas diarreicas, como a toxina do cólera, as toxinas termolábeis da *E. coli* e as toxinas da *Shigella*, provavelmente facilitam a disseminação fecal-oral de células microbianas no grande volume de líquido diarreico produzido durante a infecção. A capacidade de produzir variantes fenotípicas que resistem aos fatores ambientais hostis (p. ex., os cistos altamente resistentes da *E. histolytica* excretados nas fezes) representa outro mecanismo de patogênese relevante para a transmissão. Os parasitas sanguíneos, como as espécies de *Plasmodium*, modificam o seu fenótipo após a sua ingestão por um mosquito – um pré-requisito para a transmissão contínua desse patógeno. Os patógenos transmitidos por via venérea podem sofrer variação fenotípica devido à produção de fatores específicos que facilitam a transmissão, porém a excreção desses patógenos no ambiente não resulta na formação de focos infecciosos.

RESUMO

Em resumo, os mecanismos moleculares utilizados pelos patógenos para colonizar, invadir, infectar e destruir o hospedeiro são numerosos e diversos. Cada fase do processo infeccioso envolve uma variedade de fatores microbianos e do hospedeiro, que interagem de modo a poder levar ao desenvolvimento da doença. O reconhecimento da regulação gênica coordenada da elaboração de fatores de virulência quando os microrganismos passam de seu ambiente natural para o mamífero hospedeiro ressalta a natureza complexa da interação hospedeiro-parasita. Felizmente, a necessidade desses diversos fatores para o sucesso da infecção e da doença implica que uma variedade de estratégias terapêuticas deve ser desenvolvida para interromper tal processo e, assim, prevenir e tratar as infecções microbianas.

146

Genômica e doenças infecciosas

Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung

Assim como a microscopia abriu o mundo da microbiologia fornecendo uma ferramenta que possibilitava a visualização de microrganismos, os avanços tecnológicos na genômica estão fornecendo aos microbiologistas métodos novos e poderosos que permitem caracterizar o mapa genético que identifica todos os microrganismos com resolução sem precedentes, esclarecendo, assim, as interações complexas e dinâmicas entre si, o ambiente e a saúde humana. O campo da genômica das doenças infecciosas engloba uma vasta fronteira de pesquisa ativa que tem o potencial de transformar a prática clínica no que diz respeito às doenças infecciosas. Apesar de a genética ter tido um papel fundamental na elucidação do processo infeccioso e no manejo clínico das doenças infecciosas, a capacidade de estender nosso pensamento e nossas abordagens além do estudo de genes únicos para um exame da sequência, da estrutura e da função de todos os genomas está identificando novas possibilidades para pesquisa e oportunidades para alterar a prática clínica. A partir do desenvolvimento do diagnóstico com sensibilidade, especificidade e velocidade sem precedentes até o formato de novas intervenções de saúde pública, inovações genômicas técnicas e estatísticas estão remodelando a compreensão da influência do mundo microbiano sobre a saúde humana e fornecendo novas ferramentas para combater a infecção. Neste capítulo explora-se a aplicação dos métodos genômicos aos patógenos microbianos e às infecções que eles causam **(Quadro 146.1)**. São discutidas as inovações que estão impulsionando o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e a descoberta de novos patógenos, fornecendo uma percepção a respeito das novas abordagens e paradigmas terapêuticos e propondo métodos em epidemiologia das doenças infecciosas e no estudo da evolução dos patógenos que podem informar medidas de controle de infecções, respostas de saúde pública a epidemias e desenvolvimento de vacinas. São usados exemplos da prática atual e da literatura científica recente como sinalização que indica o caminho pelo qual os ensinamentos da genômica dos patógenos podem influenciar as doenças infecciosas a curto e longo prazo. O **Quadro 146.2** fornece definições para uma seleção de termos importantes usados em genômica.

QUADRO 146.1 APLICAÇÕES CLÍNICAS ATUAIS DA GENÔMICA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

Aplicação	Tecnologia	Notas/exemplos

Identificação de organismos		
Detecção viral	PCR	Identificação de HIV, HBV, HCV, vírus respiratórios, incluindo *influenza* e outros, para diagnóstico e resposta à terapia
Detecção de TB	PCR	Amplificação do gene *rpoB* para identificação de espécies específicas de *Mycobacterium tuberculosis*
Detecção bacteriana	PCR, NAAT	Identificação de *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium difficile*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* e outros
Detecção bacteriana	PCR para gene ribossomal 16S	Direcionada a regiões altamente conservadas do gene 16S rRNA para identificação de infecções bacterianas suspeitas não diagnosticadas por métodos convencionais
Descoberta do patógeno		
Patógenos bacterianos	Sequenciamento, montagem metagenômica	Sequenciamento imparcial em *shotgun* de ácidos nucleicos isolados de amostras de pacientes para identificar patógenos associados; provas de conceito: novas espécies *Bradyrhizobium* associadas à colite do cordão, *Escherichia coli* O104:H4 da epidemia de diarreia de 2011 na Alemanha; uso da pesquisa apenas neste momento
Patógenos virais	Microarranjos, sequenciamento	Hibridização de amostras clínicas em microarranjos de vírus conhecidos, filogeneticamente diversos, identificaram os coronavírus SRAG e outros. O sequenciamento direto identificou o vírus do Oeste do Nilo e o coronavírus SROM, entre outros. O uso é principalmente em pesquisa
Resistência antibiótica		
Detecção de MRSA	PCR	Detecção do gene *mecA*, a causa genotípica da resistência à meticilina no *Staphylococcus aureus*
Detecção de VRE	PCR	Detecção dos genes *vanA* ou *vanB*, as principais causas genotípicas de resistência à vancomicina no *Enterococcus*
Detecção de MDR-TB	PCR, NAAT	Detecção de polimorfismos no gene *rpoB* do *M. tuberculosis*, que responde por 95% da resistência à rifampicina. Outros exames disponíveis para genes *inhA* e *katG* podem detectar até 85% da resistência à isoniazida
Detecção de carbapenemase	PCR	Detecção de genes que codificam uma ou duas enzimas, NDM-1 ou KPC, que hidrolisam os cabapenêmicos; o uso nos EUA está restrito atualmente ao CDC
Detecção de resistência ao HIV	Sequenciamento direcionado	Sequenciamento direcionado a genes específicos com mutações conhecidas que conferem resistência; é o padrão de cuidado atual antes da terapia inicial nos EUA e na Europa
Epidemiologia		
Rastreamento de surtos e epidemias	Sequenciamento	Aplicação a rastreamento de surtos e epidemias em escala local e internacional, incluindo disseminação de *Klebsiella* produtora de carbapenemase, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *E. coli*, *Vibrio cholerae* e vírus *influenza*
Evolução e disseminação de patógenos	Sequenciamento	Coleções de sequenciamento de patógenos para produzir informações sobre disseminação de patógenos, fatores de virulência e determinantes de resistência antibiótica

Abreviações: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; MDR, resistência a múltiplos fármacos; SROM, síndrome respiratória do Oriente Médio; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; NAAT, teste de amplificação do ácido nucleico; PCR, reação em cadeia da polimerase; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; TB, tuberculose; VRE, enterococo resistente à vancomicina.

QUADRO 146.2 GLOSSÁRIO DE TERMOS SELECIONADOS EM GENÔMICA

Termo	Definição

Contig	Uma sequência de DNA representando um fragmento contínuo de um genoma, reunido a partir de sequências que se sobrepõem; relevante para a reunião *de novo* de dados sequenciais que não se alinham com genomas previamente sequenciados
Genoma	Todo o conjunto de material genético herdado dentro de um organismo
Transferência horizontal de gene	A transferência de genes entre organismos por meio de mecanismos outros além de herança clonal, como por meio de transformação, conjugação ou transdução
Metagenômica	Análise de material genético de múltiplas espécies diretamente de amostras primárias sem necessidade de cultura prévia
Microarranjo	Uma coleção de oligonucleotídeos de DNA ("oligos") arranjados espacialmente em uma superfície sólida e usados para detectar ou quantificar sequências em uma amostra de interesse que são complementares (e, portanto, ligadas) a uma ou mais dos oligos ordenados
Elementos genéticos móveis	Elementos do DNA que podem se mover dentro de um genoma e podem ser transferidos entre genomas por meio de transferência horizontal de genes (p. ex., plasmídeos, bacterófagos e transpósons)
Tipagem sequencial multilocular	Uma metodologia para tipagem de organismos com base nos fragmentos da sequência do DNA de um conjunto de genes pré-especificados
Sequenciamento de última geração	Sequenciamento de alto rendimento usando um processo de sequenciamento paralelizado que produz milhões de sequências concomitantemente, muito além da capacidade dos métodos anteriores de finalização de corantes
Teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT)	Teste bioquímico que avalia a presença de uma cadeia particular de ácidos nucleicos por meio da amplificação de um dentre vários métodos, incluindo as reações em cadeia da polimerase e da ligase
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	Um subgrupo de NAAT usado para amplificar uma região específica do DNA com oligonucleotídeos primários específicos e uma polimerase do DNA
Transcriptoma	O catálogo do conjunto completo de transcrição do RNA mensageiro (mRNA) de uma célula ou organismo, que são medidos geralmente por um microarranjo ou por um sequenciamento de última geração de DNA complementar (DNAc) por meio de um processo chamado RNA-Seq
Sequenciamento total do genoma	Um processo que determina a sequência completa do DNA do genoma de um organismo; tem sido bastante facilitado pela tecnologia de sequenciamento de última geração

DIAGNÓSTICOS MICROBIANOS

As metas básicas de um laboratório de microbiologia clínica são estabelecer a presença de um patógeno em uma amostra clínica, identificar o patógeno e, quando possível, fornecer outras informações que possam ajudar a guiar o manejo clínico e mesmo o prognóstico, como o perfil de suscetibilidade antibiótica ou a presença de fatores de virulência. Até o momento, os laboratórios de microbiologia clínica têm abordado de forma ampla essas metas fenotipicamente por meio de ensaios baseados em crescimento e testes bioquímicos. As bactérias, por exemplo, são agrupadas algoritmicamente em espécies por seu aspecto microscópico característico, necessidade de nutrientes para crescimento e capacidade de catalisar certas reações. A suscetibilidade antibiótica é determinada, na maioria dos casos, pela avaliação do crescimento na presença do antibiótico.

Com a revolução no sequenciamento pavimentando o caminho para o fácil acesso aos genomas completos do patógeno **(Fig. 146.1)**, agora é possível esclarecer mais sistematicamente as bases genéticas desses fenótipos observáveis. Comparados com os métodos tradicionais baseados no crescimento para diagnóstico bacteriano que dominam o laboratório de microbiologia clínica, os diagnósticos baseados no ácido nucleico prometem uma melhor velocidade, sensibilidade, especificidade e amplitude de informação. Conectando laboratórios clínicos e de pesquisa, as adaptações de tecnologias genômicas começaram a cumprir essa promessa.

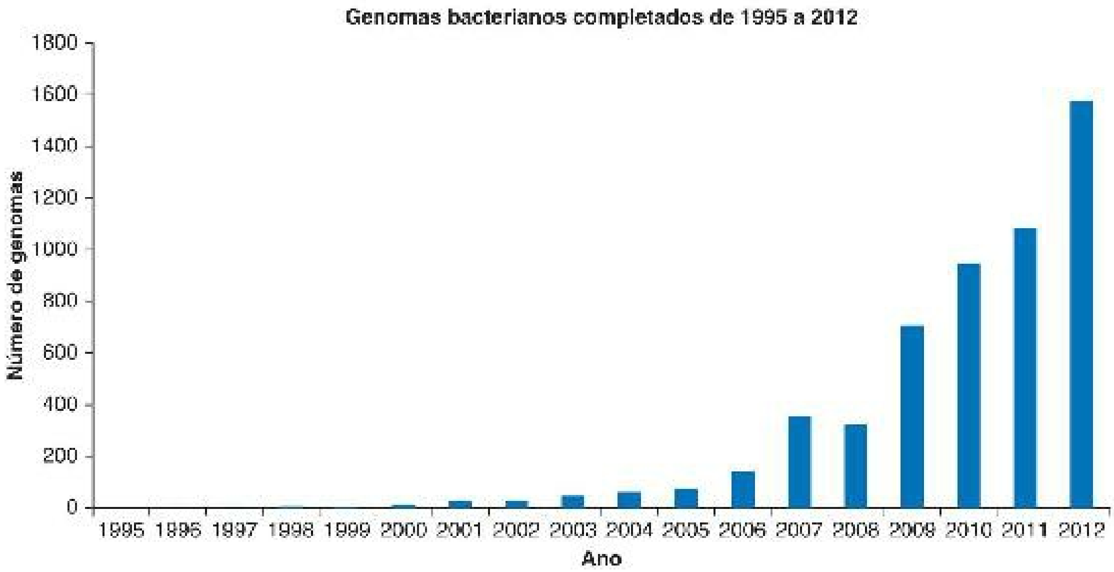

FIGURA 146.1 **Sequências de genomas bacterianos completadas por ano,** até 2012. (*Dados compilados de www.genomesonline.org*.)

LIMITAÇÕES HISTÓRICAS E PROGRESSO POR MEIO DE ABORDAGENS GENÉTICAS

A revolução dos diagnósticos moleculares no laboratório de microbiologia clínica está em evolução, nascida da necessidade dos esforços para se identificarem microrganismos que são refratários aos métodos tradicionais de cultura. Historicamente, o diagnóstico de muitos dos chamados patógenos não cultiváveis tem dependido amplamente da sorologia e da detecção do antígeno. Contudo, esses métodos fornecem apenas informações clínicas limitadas devido à sua sensibilidade e especificidade subótimas, bem como à longa demora que diminui a sua utilidade para o manejo do paciente em tempo real. Testes mais novos para detecção de patógenos com base no conteúdo de ácido nucleico já ofereceram melhorias nos casos selecionados aos quais eles foram aplicados até o momento.

Ao contrário da detecção direta do patógeno, o diagnóstico sorológico – medida da resposta do hospedeiro à exposição ao patógeno – geralmente pode ser feito apenas em retrospecto, precisando soro de fase aguda e convalescente. Para infecções crônicas, a distinção de infecção aguda e latente ou a identificação da exposição repetida apenas pelo soro pode ser difícil ou impossível, dependendo da síndrome. Além disso, a sensibilidade do diagnóstico sorológico varia conforme o organismo e o estado imunológico do paciente. Por exemplo, a tuberculose é notoriamente difícil de ser identificada por métodos sorológicos; o teste cutâneo da tuberculina usando um derivado proteico purificado (PPD) é especialmente insensível na doença ativa e pode ter reação cruzada com vacinas ou outras micobactérias. Mesmo os novos ensaios de liberação de interferon γ (IGRAs), que mede a liberação de citocina pelos linfócitos T em resposta aos antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis in vitro*, têm sensibilidade limitada em hospedeiros imunodeficientes. Nem o teste do PPD, nem os IGRAs podem distinguir a infecção latente da ativa. O diagnóstico sorológico da doença de Lyme sofre limitações similares: em pacientes de regiões endêmicas, a presença de anticorpos IgG contra *Borrelia burgdorferi* pode refletir a exposição prévia ao invés de uma doença ativa, enquanto os anticorpos IgM são imperfeitamente sensíveis e específicos (50% e 80%, respectivamente, na doença inicial). A natureza complexa desses testes, particularmente diante de sintomas inespecíficos que podem acompanhar a doença de Lyme, tem tido implicações substanciais em percepções públicas de doença de Lyme e uso impróprio de antibiótico em áreas endêmicas. Do mesmo modo, a sífilis, uma infecção crônica causada pelo *Treponema pallidum,* é notoriamente difícil de se estadiar apenas pela sorologia, necessitando o uso de múltiplos testes diferentes não treponêmicos (p. ex., reagina proteica rápida) e treponêmicos (p. ex., anticorpo treponêmico fluorescente) em conjunto com a suspeita clínica. Complementando a sorologia, a detecção do antígeno pode melhorar a sensibilidade e a especificidade em casos selecionados, mas foi validado apenas para um grupo limitado de infecções. Geralmente, elementos estruturais de patógenos são detectados, incluindo componentes de envelopes virais (p. ex., antígeno de superfície da hepatite B, antígeno p24 do HIV), marcadores da superfície celular em certas bactérias (p. ex., *Streptotoccus pneumoniae, Legionella pneumophila* sorotipo 1) ou fungos (p. ex., *Cryptococcus, Histoplasma*), e componentes fúngicos menos específicos da parede celular, como a galactomanana e o β-glicano (p. ex., *Aspergillus* e outros fungos dismórficos).

Devido à impraticabilidade da cultura e a falta de sensibilidade ou informações clínicas suficientes fornecidas pelos métodos sorológicos e antigênicos, o impulso em direção ao diagnóstico baseado em ácido nucleico originado da busca de vírus e bactérias fastidiosas, tornou-se parte do padrão de cuidados para organismos selecionados nos hospitais americanos. Esses testes, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) e outros testes de amplificação do ácido nucleico (NAATs), são usados amplamente agora para muitas infecções virais, tanto crônicas (p. ex., infecção por HIV) quanto agudas (p. ex., *influenza*). Essa técnica fornece informações essenciais sobre o diagnóstico inicial e a resposta à terapia e, em alguns casos, prediz genotipicamente a resistência às drogas. De fato, a progressão da detecção do antígeno até a PCR transformou a nossa compreensão do curso natural da infecção por HIV, com profundas implicações para o tratamento **(Fig. 146.2)**. Nos anos iniciais da pandemia da Aids, a antigenemia p24 foi detectada na infecção aguda por HIV, mas então desapareceu por anos antes de emergir novamente com a progressão para a Aids **(Fig. 146.2*B*)**. Sem um marcador demonstrando viremia, o papel do tratamento durante a infecção por HIV antes do desenvolvimento de Aids clínica era incerto, e a monitoração da eficácia do tratamento era um desafio. Com a emergência da PCR como um teste progressivamente mais sensível (agora capaz de detectar até 20 cópias do vírus por mililitro de sangue), a viremia foi reconhecida como uma característica quase universal da infecção por HIV. Esse reconhecimento foi transformador para orientar o início da terapia, bem como os ajustes na terapia e, junto com o desenvolvimento de terapias menos tóxicas, tem ajudado a moldar diretrizes que atualmente favorecem a introdução mais precoce da terapia antirretroviral para infecção pelo HIV.

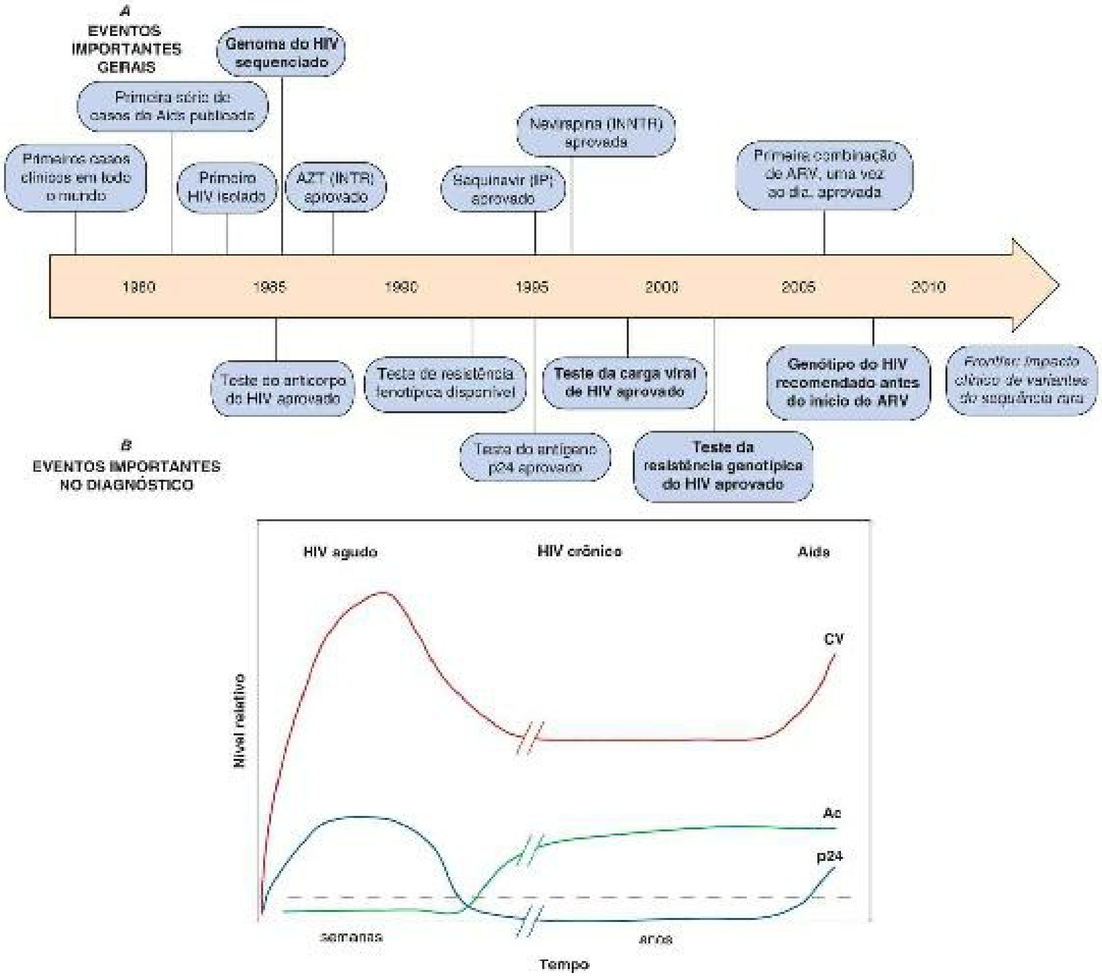
A
EVENTOS IMPORTANTES GERAIS
Primeiros casos clínicos em todo o mundo
Primeira série de casos de Aids publicada
Primeiro HIV isolado
Genoma do HIV sequenciado
AZT (INTR) aprovado
Saquinavir (IP) aprovado
Nevirapina (INNTR) aprovada
Primeira combinação de ARV, uma vez ao dia, aprovada
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
Teste do anticorpo do HIV aprovado
Teste de resistência fenotípica disponível
Teste do antígeno p24 aprovado
Teste da carga viral de HIV aprovado
Teste da resistência genotípica do HIV aprovado
Genótipo do HIV recomendado antes do início do ARV
Frontier: Impacto clínico de variantes de sequência rara
B
EVENTOS IMPORTANTES NO DIAGNÓSTICO
HIV agudo
HIV crônico
Aids
CV
Ac
p24
Nível relativo
semanas
anos
Tempo

FIGURA 146.2 ***A.*** Linha do tempo de eventos importantes selecionados no manejo do HIV. Avanços genômicos são mostrados em negrito. As aprovações e recomendações indicadas se aplicam aos EUA. ARV, antirretroviral; AZT, zidovudina; INTR, inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa ; INNTR, inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; IP, inibidor da protease. ***B.*** Dinâmica viral na história natural da infeção por HIV. Três marcadores diagnósticos são mostrados: anticorpo (Ac) HIV, antígeno 24 (p24) e carga viral (CV). As linhas tracejadas em cinza representam os limites de detecção. *(Adaptada de dados de HH Fiebig et al: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donos: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 17:1871, 2003.)*

Assim como para os vírus, os testes à base de ácidos nucleicos se tornaram os testes diagnósticos de escolha para as bactérias fastidiosas, incluindo os patógenos bacterianos intracelulares comumente transmitidos sexualmente *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis,* bem como a *Ehrlichia chaffeensis* e o *Anaplasma phagocytophilum,* transmitidos pelo carrapato. Mais recentemente, a detecção baseada na amplificação do ácido nucleico tem oferecido uma melhor sensibilidade diagnóstica para o importante patógeno nosocomial *Clostridium difficile;* os NAATs podem fornecer informações clinicamente relevantes na presença de citocinas A e B, bem como marcadores moleculares de hipervirulência, como aqueles que caracterizam o pulsotipo norte-americano 1 (NAP1), recentemente reconhecido, que é encontrado mais frequentemente em casos de doença grave. A importância da genômica na seleção do local para ensaios diagnósticos e na monitoração da sensibilidade dos testes foi realçada recentemente pelo surgimento na Suécia de uma nova variante de *C. trachomatis* contendo uma deleção que inclui o gene que é alvo de um conjunto de NAATs comerciais. Ao evadir a detecção por meio dessa deleção (que teria estimulado o início do tratamento), essa cepa se tornou altamente prevalente em algumas áreas da Suécia. Enquanto os testes baseados em ácido nucleico permanecem a abordagem diagnóstica de escolha para bactérias fastidiosas, esse exemplo serve como um lembrete para a necessidade de um desenvolvimento cuidadoso de monitoração continuada de diagnósticos moleculares.

Por outro lado, para patógenos bacterianos típicos para os quais os métodos de cultura estão bem estabelecidos, os ensaios baseados em crescimento acompanhados por testes bioquímicos ainda dominam no laboratório clínico. Informados por décadas de microbiologia clínica, esses testes têm servido bem aos clínicos, embora as limitações dos testes baseados em crescimento – em particular, os atrasos associados à espera pelo crescimento – têm deixado oportunidades abertas para melhoramentos. Diagnósticos moleculares, bastante informados pela vasta quantidade de sequências genômicas microbianas geradas nos últimos anos, oferece um caminho à frente. Primeiro, estudos sequenciais podem identificar genes importantes (ou ácidos nucleicos não codificantes) que podem ser desenvolvidos em alvos para ensaios clínicos usando a PCR ou plataformas de hibridização. Segundo, o próprio sequenciamento pode eventualmente se tornar acessível e rápido o suficiente para ser realizado rotineiramente em amostras clínicas, com subsequente detecção imparcial de patógenos.

IDENTIFICAÇÃO DE ORGANISMOS

De modo a adaptar a detecção do ácido nucleico aos testes diagnósticos e assim identificar os patógenos em uma larga escala, as sequências identificadas devem ser conservadas dentro de uma espécie o suficiente para identificar a diversidade de cepas que podem ser encontradas em várias situações clínicas, embora divergentes o suficiente para distinguir uma espécie da outra. Até recentemente, esse problema foi resolvido em relação a bactérias mirando-se o elemento de um genoma bacteriano que é mais conservado dentro de uma espécie: a subunidade do RNA ribossômico (rRNA) 16S. No momento, a amplificação por PCR de 16S a partir de amostras tissulares pode ser realizada por laboratórios especializados, embora a sua sensibilidade e utilidade clínica até o momento tenha permanecido de certo modo limitada porque, por exemplo, as moléculas inibitórias encontradas frequentemente em amostras clínicas de tecidos impedem a amplificação confiável, sensível da PCR. À medida que essas barreiras são reduzidas por meio dos avanços tecnológicos e as causas de infecções com culturas negativas são esclarecidas (talvez em parte por meio de esforços sequenciados), esses testes se tornam mais acessíveis e mais úteis.

Com a riqueza de dados sequenciais disponíveis no momento, outras regiões além do 16S do rRNA podem ser investigadas para identificação de espécies bacterianas. Esses outros *loci* genômicos podem fornecer informações adicionais sobre um isolado clínico que seja relevante ao manejo do paciente. Por exemplo, a detecção da presença – ou talvez até mesmo a expressão – de genes de toxinas como aquelas para as toxinas A e B do *C. difficile* ou toxina Shiga pode fornecer informações adicionais aos clínicos que irão ajudar a distinguir bactérias comensais ou colonizantes de patógenos e, assim, ajudar no prognóstico, bem como no diagnóstico.

Enquanto os testes de amplificação, como a PCR, exemplificam uma abordagem à detecção do ácido nucleico, há outras abordagens, incluindo a detecção por hibridização. Embora não sejam usadas atualmente na esfera clínica, as técnicas de detecção e identificação de patógenos por hibridização em microarranjos estão sendo desenvolvidas com outros objetivos. É importante observar que essas diferentes técnicas de detecção requerem graus diferentes de conservação. Métodos altamente sensíveis de amplificação requerem um alto grau de identidade sequencial entre os pares primários da PCR e suas sequências-alvo, curtas e específicas; mesmo uma incompatibilidade de um único par-base (particularmente próximo à terminação 3’ do par primário) pode interferir na detecção. Em contrapartida, os testes baseados em hibridização são mais tolerantes para incompatibilidade, podendo, assim, ser usados para detectar importantes regiões que podem ser conservadas menos precisamente dentro de uma espécie, permitindo uma potencial detecção de isolados clínicos de uma determinada espécie com maior diversidade entre isolados. Tais ensaios levam a vantagem das interações de ligações previsíveis dos ácidos nucleicos. A aplicabilidade de métodos baseados em hibridização em direção ao DNA ou ao RNA abre a possibilidade de traçar o perfil de expressão, que pode descobrir informações fenotípicas a partir do conteúdo de ácido nucleico.

Tanto o método de PCR quanto a hibridização se dirigem a organismos específicos conhecidos. No outro extremo, à medida que o custo do sequenciamento e o tempo de retorno diminuem, o sequenciamento direto metagenômico de amostras de pacientes está se tornando cada vez mais exequível. Essa abordagem de sequenciamento em *shotgun* é imparcial – ou seja, é capaz de detectar qualquer sequência microbiana, quer seja divergente ou inesperada. Essa nova abordagem, contudo, tem seu próprio conjunto de desafios, incluindo a necessidade de reconhecer sequências patogênicas contra um fundo de sequências esperadas do hospedeiro e de comensais e para distinguir patógenos verdadeiros de colonizadores ou contaminantes laboratoriais. Em um poderoso exemplo dessa nova fronteira de diagnóstico clínico baseado em sequenciamento, os investigadores diagnosticaram neuroleptospirose em uma criança com uma síndrome de encefalite inexplicada encontrando sequências correspondentes ao gênero *Leptospira* no fluido cerebrospinal do paciente. O sequenciamento rápido (< 48 horas) e a análise informada do cuidado do paciente em tempo real levaram a uma terapia antibiótica dirigida salvadora para um diagnóstico inesperado, que era impossível de ser feito por meio de testes laboratoriais padrão. O diagnóstico foi confirmado retrospectivamente por meio de sorologias convalescentes e PCR usando *primer* criado com base nos dados sequenciais.

DESCOBERTA DOS PATÓGENOS

Além das aplicações no diagnóstico clínico, as novas tecnologias genômicas, incluindo o sequenciamento total do genoma, estão sendo aplicadas às amostras de pesquisa clínica com o objetivo de identificar novos patógenos em uma variedade de circunstâncias. A enorme sensibilidade e a natureza imparcial do sequenciamento também é ideal na busca em amostras clínicas por patógenos desconhecidos ou insuspeitos.

A inferência causal nas doenças infecciosas tem progredido desde o tempo de Koch, cujos postulados históricos fornecem uma estrutura rigorosa para a atribuição de uma doença a um microrganismo. De acordo com uma versão atualizada dos postulados de Koch, um organismo, quer ele possa ser cultivado ou não, deve levar à doença ao ser introduzido em um hospedeiro saudável se ele for implicado como um patógeno causativo. As tecnologias atuais de sequenciamento são ideais para promover essa versão moderna dos postulados de Koch porque elas podem identificar os patógenos causais candidatos com sensibilidade sem precedentes e de forma imparcial, não sobrecarregadas por limitações, como a capacidade de cultivo. Ainda assim, à medida que o sequenciamento direto em amostras primárias de pacientes expande consideravelmente a capacidade de se reconhecerem associações entre os microrganismos e os estados de doença, o pensamento crítico e a experimentação irão continuar a ser vitais para estabelecer causalidade.

A descoberta do vírus em particular tem sido grandemente facilitada por novas tecnologias do ácido nucleico. Essas fronteiras foram exploradas primeiro com microarranjos de alta densidade contendo sequências espacialmente arranjadas a partir de uma coleção de vírus filogeneticamente diversa. Embora parciais em direção àqueles com homologia aos vírus conhecidos, os novos vírus em amostras clínicas foram identificados com sucesso com base na sua capacidade de hibridizar para essas sequências pré-especificadas. Essa metodologia contribuiu de forma excepcional para a identificação do coronavírus que causa síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Ao ser descoberto, o coronavírus SRAG foi sequenciado rapidamente: o genoma completo foi reunido em abril de 2003, menos de 6 meses após o reconhecimento do primeiro caso. Essa realização ilustra o poder crescente e a velocidade das novas tecnologias diagnósticas.

Com o advento do sequenciamento de última geração, a descoberta imparcial do patógeno é possível atualmente por meio de um processo conhecido como *montagem metagenômica* **(Fig. 146.3)**. Sequências de fragmentos aleatórios de nucleotídeos podem ser geradas a partir de amostras clínicas sem um conhecimento prévio da identidade do patógeno por meio de um processo chamado *sequenciamento em shotgun*. Essa coleção de sequências pode então ser alinhada computacionalmente para hospedar sequências (i.e., humanas), com sequências alinhadas removidas e as sequências restantes comparadas com outros genomas conhecidos para detectar a presença de microrganismos conhecidos. Os fragmentos sequenciais que permanecem desalinhados sugerem a presença de um organismo adicional que não pode ser combinado com um genoma conhecido caracterizado; essas leituras podem ser reunidas em trechos contíguos de ácido nucleico que podem ser comparados com sequências conhecidas para construir o genoma de um organismo potencialmente novo. Os genomas reunidos (ou partes do genoma) podem então ser comparados com genomas conhecidos para inferir a filogenia de novos organismos e identificar classes ou traços relacionados. Assim, não apenas esse processo pode identificar patógenos não antecipados; ele pode até mesmo identificar organismos não descobertos. Algumas aplicações iniciais do sequenciamento em amostras clínicas foram centradas em torno da descoberta de novos vírus, incluindo tais patógenos emergentes, como o vírus do Oeste do Nilo, o coronavírus SRAG e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM-CoV), que tem causado doenças respiratórias graves em adultos saudáveis, bem como causas virais de inúmeras outras condições, desde febres hemorrágicas tropicais até diarreia em recém-nascidos.

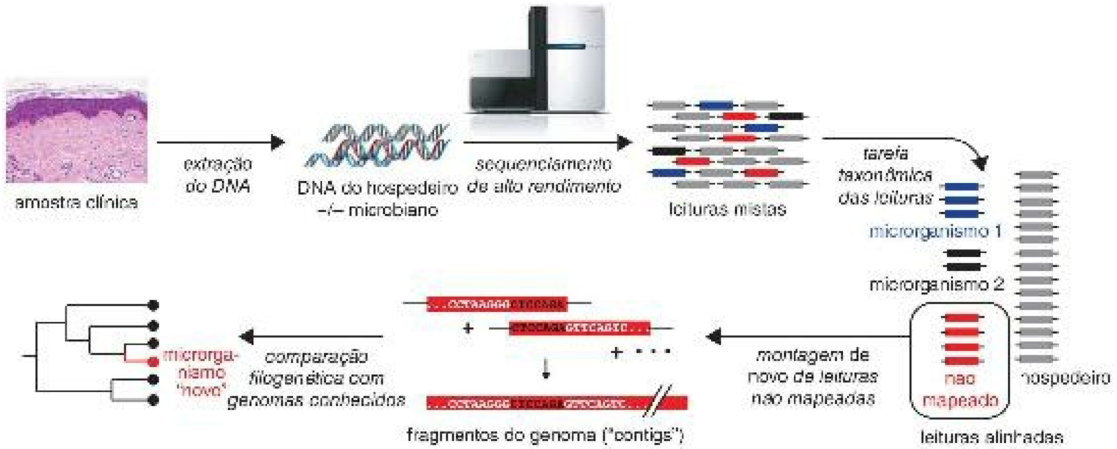
amostra clínica
extração do DNA
DNA do hospedeiro +/– microbiano
sequenciamento de alto rendimento
leituras mistas
tarefa taxonômica das leituras
microrganismo 1
microrganismo 2
hospedeiro
nao mapeado
leituras alinhadas
montagem de novo de leituras nao mapeadas
fragmentos do genoma ("contigs")
comparação filogenética com genomas conhecidos
microrganismo "novo"

FIGURA 146.3 **Fluxograma da montagem metagenômica para descoberta do patógeno.** O DNA é isolado de uma amostra de interesse (p. ex., tecido, líquido corporal) contendo uma mistura de DNA e ácidos nucleicos do hospedeiro de microrganismos coexistentes, quer sejam comensais ou patogênicos. Todo o DNA (e RNA se for adicionado uma etapa de transcrição reversa) é sequenciado, produzindo uma mistura de fragmentos de sequência de DNA ("leituras") dos organismos presentes. Essas leituras então são alinhadas com genomas de referência para o hospedeiro ou qualquer microrganismo conhecido, deixando leituras que não se alinham ("mapeiam") com qualquer sequência conhecida. Essas leituras não mapeadas então são montadas *de novo* por computador em grandes trechos contíguos de DNA possíveis ("contigs"), representando fragmentos de genomas previamente não sequenciados. Esses fragmentos de genomas (contigs) então são mapeados em uma árvore filogenética com base na sua sequência. Alguns podem representar organismos conhecidos, mas ainda não sequenciados, enquanto outros irão representar novas espécies. *(Figura preparada com valiosas informações do Dr. Ami S. Bhatt, durante comunicação pessoal.)*

Mais recentemente, a montagem metagenômica tem sido estendida com sucesso para a descoberta de patógenos bacterianos. Os investigadores identificaram uma nova espécie bacteriana associada a "colite do cordão" – uma rara colite com cultura negativa, responsiva aos antibióticos, em receptores de células-tronco do sangue do cordão umbilical – pelo sequenciamento de amostras de biópsia do cólon de pacientes afetados e controles pareados. Uma única espécie dominante surgiu da montagem metagenômica em amostras de pacientes e estava ausente em amostras de controles. A presença dessa espécie foi confirmada por PCR e fluorescência na hibridização *in situ* em amostras de tecido primário. Com base na sua similaridade com outras espécies conhecidas, o organismo foi chamado *Bradyrhizobium enterica*, uma nova espécie de um gênero que tem se mostrado difícil de ser cultivado; assim, seria difícil de identificá-lo por outros meios. A correlação *versus* a causa permanece uma questão aberta; outros esforços serão necessários, portanto, para fazer essas ligações.

À medida que o sequenciamento metagenômico e as técnicas de montagem se tornam mais desenvolvidos, essa tecnologia se torna uma grande promessa para a identificação de microrganismos que estão associados a condições clínicas de etiologia desconhecida. Métodos convencionais já ligaram de forma inesperada inúmeras condições com agentes infecciosos específicos – por exemplo, câncer cervical e orofaríngeo com papilomavírus humano, sarcoma de Kaposi com herpes-vírus humano tipo 8 e certos linfomas com vírus Epstein-Barr. As técnicas de sequenciamento oferecem uma sensibilidade e especificidade sem precedentes para a identificação de sequências estranhas de ácido nucleico que podem sugerir outras condições – de neoplasias, condições inflamatórias até febres inexplicadas ou outras síndromes clínicas – associadas a organismos, de vírus, bactérias até parasitas. À medida que a descoberta baseada em sequenciamento se expande, os microrganismos podem ser encontrados em associação com condições não classicamente tidas como infecciosas. Estudos da flora intestinal em animais laboratoriais e mesmo em humanos já estão começando a sugerir correlações entre a composição do microrganismo e vários aspectos da saúde metabólica e cardiovascular. Métodos aperfeiçoados de detecção de patógenos irão continuar a descobrir correlações inesperadas entre microrganismos e estados patológicos, mas a simples presença de um microrganismo não estabelece causalidade. Felizmente, quando o sequenciamento metagenômico e os esforços de montagem relativamente trabalhosos e intensivos do ponto de vista computacional identificam um patógeno, a detecção complementar pode ser realizada facilmente com métodos direcionados, como a PCR e a hibridização, que são muito mais diretos e escalonáveis. Essa capacidade deve facilitar a investigação adicional cuidadosa que será necessária para progredir além da correlação e para fazer a inferência causal.

RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA

No momento, a resistência antibiótica em bactérias e fungos é determinada pelo isolamento de uma única colônia de uma amostra clínica cultivada e o teste do seu crescimento na presença de um fármaco. A necessidade de múltiplas etapas no crescimento nesses testes convencionais tem várias consequências. Primeiro, apenas patógenos cultiváveis podem ser prontamente processados. Segundo, esse processo requer infraestrutura considerável para apoiar o ambiente estéril necessário para o teste baseado em cultura de diversos organismos. Finalmente, e talvez a mais significativa, mesmo os organismos de crescimento mais rápido necessitam de 1-2 dias de processamento para identificação e 2-3 dias para determinação de suscetibilidade. Organismos de crescimento lento levam ainda mais tempo: por exemplo, devem se passar semanas antes que o *M. tuberculosis* resistente a fármacos possa ser identificado pelo fenótipo do crescimento. Tendo em vista o imperativo clínico de começar precocemente a terapia eficaz nas doenças graves, esse retardo inerente na determinação de suscetibilidade tem implicações óbvias para o uso empírico de antibióticos: os antibióticos de amplo espectro com frequência precisam ser escolhidos antecipadamente em situações nas quais posteriormente é observado que os fármacos preferidos de espectro mais estreito seriam eficazes ou que não haveria necessidade de antibióticos (p. ex., infecções virais). Com essa estratégia, a escolha empírica pode ser incorreta, frequentemente com consequências devastadoras. A identificação em tempo real do organismo infectante e a informação sobre o seu perfil de suscetibilidade guiaria a terapia inicial e daria suporte judicioso ao uso de antibióticos, preferencialmente melhorando o desfecho do paciente enquanto ajuda no esforço crescente com a resistência antibiótica, reservando o uso de agentes de amplo espectro para casos nos quais eles são realmente necessários.

Os diagnósticos moleculares e o sequenciamento oferecem uma forma de acelerar a detecção de um perfil de suscetibilidade antibiótica de um patógeno. Se um genótipo que confere resistência pode ser identificado, esse genótipo pode ser investigado para detecção molecular. Na doença infecciosa, essa abordagem veio a ser concretizada de forma mais convincente para o HIV **(Fig. 146.2*A*)**. (Em uma aplicação conceitualmente paralela de análise genômica, a detecção molecular de certos determinantes de resistência em câncer está começando a informar a seleção quimioterápica.) O sequenciamento extensivo de cepas de HIV e correlações feitas entre genótipos virais e resistência fenotípica delinearam a maioria das mutações em genes HIV fundamentais, como transcriptase reversa, protease e integrase, que confere resistência aos agentes antirretrovirais que miram essas proteínas. Por exemplo, a substituição do único aminoácido K103N no gene da transcriptase reversa do HIV prevê a resistência ao inibidor de primeira linha não nucleosídeo da transcriptase reversa efavirenz; dessa forma, sua detecção permite ao clínico escolher um agente diferente. Os efeitos dessas mutações comuns na suscetibilidade do HIV a vários fármacos – bem como na aptidão viral – são registrados em bancos de dados disponíveis publicamente. Assim, os genótipos agora são usados de rotina para prever a resistência aos fármacos no HIV, uma vez que os ensaios de resistência fenotípica são bem mais incômodos do que o sequenciamento dirigido. De fato, as recomendações atuais nos EUA são para sequenciar os vírus do sangue do paciente antes de iniciar a terapia antirretroviral, que então é moldada ao fenótipo de resistência previsto. À medida que novas terapias direcionadas são introduzidas, essa abordagem dirigida à resistência medicamentosa baseada no sequenciamento provavelmente irá se mostrar importante em outras infecções virais (p. ex., hepatite C).

Por vários motivos, o desafio de prever a suscetibilidade antibiótica a partir do genótipo não foi atendido com as bactérias da mesma forma que no HIV. Em geral, as bactérias desenvolveram mecanismos diversos de resistência contra a maioria dos antibióticos; assim, a tarefa não pode ser reduzida a pesquisar uma única lesão genética, alvo ou mecanismo. Por exemplo, pelo menos cinco modos distintos de resistência às fluoroquinolonas são conhecidos: importação reduzida, aumento do fluxo de saída, mutação dos locais-alvo, modificação medicamentosa e cobertura dos locais-alvo por expressão de outra proteína. Além disso, falta um compêndio amplo de elementos genéticos conferindo resistência, e novos mecanismos e genes surgem regularmente diante de distribuição de antibióticos. Como as bactérias têm genomas muito mais complexos do que os vírus, com milhares de genes nos seus cromossomos e a capacidade de adquirir muitos mais por meio de transferência horizontal genética de plasmídeos e elementos genéticos móveis dentro e mesmo entre espécies, a tarefa de não apenas definir todos os mecanismos atuais, mas também de prever todos os mecanismos futuros em nível genético é intimidante ou talvez impossível.

A despeito desses desafios, em alguns casos selecionados, nos quais as bases genotípicas para resistência têm sido bem definidas, os ensaios genotípicos para resistência antibiótica já estão sendo introduzidos na prática clínica. Um exemplo importante é a detecção do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). O *S. aureus* é um dos patógenos bacterianos mais comuns e graves, particularmente em ambientes de cuidados de saúde. A resistência à meticilina, o antibiótico antiestafilococo mais eficaz, tem se tornado muito comum mesmo em cepas adquiridas na comunidade. A alternativa à meticilina, a vancomicina, é eficaz contra MRSA, mas mensuravelmente inferior à meticilina contra o *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA). A análise clínica de isolados de MRSA tem demonstrado que as bases moleculares para resistência à meticilina em essencialmente todos os casos se origina da expressão de uma proteína alternativa de ligação à penicilina (PBP2A) codificada pelo gene *mecA,* que é encontrado dentro do elemento genético transferível chamado *mec*. Esse cassete móvel se disseminou rapidamente pela população de *S. aureus* por meio de transferência e seleção genética horizontal a partir de uso disseminado de antibiótico. Como a resistência é essencialmente devida à presença do cassete *mec*, o MRSA é receptivo à detecção molecular. Em anos recentes, um teste de PCR para a presença do cassete *mec*, que economiza horas a dias comparado com o método-padrão de cultura, foi aprovado pela Food and Drug Administration.

Diagnósticos moleculares adicionais estão sendo implementados na avaliação da resistência antibiótica bacteriana. Os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) abrigam um número limitado de genes *van* responsáveis pela resistência a esse importante antibiótico por meio da alteração do mecanismo de reação cruzada com a parede celular que a vancomicina inibe. A detecção de um desses genes por PCR indica resistência. A identificação de dois plasmídeos que codificam a carbapenemase –

NDM-1 e KPC – responsável por uma fração significativa da resistência a carbapenemêmicos (embora não para toda essa resistência) levou ao desenvolvimento de um ensaio de PCR multifacetado para detectar esses importantes elementos de resistência. Como os carbapenêmicos são antibióticos de largo espectro, frequentemente reservados para bactérias multirresistentes (particularmente bacilos entéricos Gram-negativos) e são usados com frequência como antibióticos de último recurso, o aparecimento inicial de resistência e o aumento subsequente na sua prevalência tem causado considerável preocupação. Portanto, embora haja outros mecanismos para resistência a carbapenêmicos, um teste de PCR rápido para os dois plasmídeos que codificam essas duas carbapenemases foi desenvolvido para ajudar nos esforços diagnósticos e de controle da infecção. Esforços estão sendo feitos para estender esse ensaio multifacetado de PCR a outras carbapenemases transportadas por plasmídeos e, assim, torná-lo mais abrangente.

O poder e a aplicação dos testes genéticos moleculares não são limitados a condições de alta renda. Com o ônus crescente da tuberculose resistente aos fármacos no mundo desenvolvido, um teste diagnóstico molecular foi desenvolvido atualmente para detectar tuberculose resistente à rifampicina. As bases genéticas para resistência à rifampicina foram bem definidas pelo sequenciamento direcionado: mutações características no alvo molecular da rifampicina, polimerase RNA, responsável pela grande maioria das cepas de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina. Um teste de PCR que pode detectar tanto o organismo *M. tuberculosis* quando o alelo da RNA-polimerase resistente à rifampicina de amostras clínicas foi aprovado recentemente. Como a resistência à rifampicina frequentemente acompanha a resistência a outros antibióticos, esse teste pode sugerir a possível presença de *M. tuberculosis* multirresistente dentro de horas em vez de semanas.

A despeito de diferenças na relativa complexidade do genoma, o rastreamento genotípico do HIV para resistência antirretroviral oferece uma estrutura para ampliar os esforços em ensaios genotípicos para resistência antibiótica não viral. À medida que o sequenciamento do genoma completo do patógeno se tornou cada vez mais exequível e menos dispendioso **(Fig. 146.1)**, foram iniciados esforços consideráveis para sequenciar centenas a milhares de isolados de um determinado patógeno sensíveis e resistentes a antibióticos de modo a definir de forma mais ampla os elementos genéticos que conferem resistência. Paralelamente com as tecnologias avançadas de sequenciamento, o progresso nas técnicas computacionais, de bioinformática e estatística e armazenamento de dados, testes experimentais para confirmação de hipóteses serão necessários para a movimentação em direção à meta ambiciosa de um amplo compêndio de determinantes de resistência antibiótica. O compartilhamento aberto e a seleção cuidadosa de novas informações sequenciais serão de fundamental importância.

Ainda assim, não importa o quanto esse banco de dados de genótipos e fenótipos seja preservado de forma completa e cuidadosa, a história sugere que o catalogamento amplo de resistência em patógenos não virais, com novos mecanismos surgindo continuamente, no mínimo será desafiador. Mesmo a identificação e detalhamento de mutações atuais na resistência é um projeto assustador: genomas não virais são muito maiores do que os virais, e a sua abundância e diversidade são de tal forma que centenas a milhares de diferenças genéticas frequentemente existem entre os isolados clínicos, dos quais talvez apenas um possa causar resistência. Por exemplo, a resistência crescente à artemisinina, um dos novos agentes mais eficazes para malária, estimulou recentes esforços em grande escala para identificar as bases da resistência. Embora tais estudos tenham identificado pistas promissoras, nenhum mecanismo claro surgiu; de fato, uma única lesão genética isolada pode não ser responsável completamente pela resistência. Especialmente com múltiplos possíveis mecanismos de resistência para um determinado antibiótico, bem como a pressão evolutiva continuada resultando no desenvolvimento e aquisição de novos modelos de resistência, uma abordagem genotípica ao diagnóstico da resistência antibiótica será provavelmente imperfeita.

Nós já observamos o acúmulo de novos modos de resistência ou modos não antecipados a partir de uma pressão evolutiva continuada causada pelo uso clínico disseminado de antibióticos. Mesmo como o MRSA, talvez o caso mais bem estudado de resistência antibiótica e um modelo de relativa simplicidade com um único determinante monogênico de resistência (*mecA*), uma abordagem genotípica à detecção de resistência se mostrou falha. Uma limitação foi uma retirada do teste inicial comercial de resistência genotípica que foi distribuído para a identificação de MRSA. Um isolado clínico de *S. aureus* surgiu na Bélgica e expressou uma variante do cassete *mec* não detectada pela PCR do *primer* do teste. Novos *primers* foram adicionados para detectar essa variante, e o teste foi aprovado novamente para uso. Mais recentemente, um gene ainda mais divergente, porém funcionalmente análogo chamado *mecC*, que confere resistência à meticilina, mas que foge à detecção da PCR por esse teste, foi encontrado. Essa série de eventos exemplifica a necessidade de monitoração contínua de qualquer teste de resistência genotípica. Uma segunda limitação é que pode ocorrer uma contradição entre a evidência genotípica e a fenotípica para resistência. Até 5% das cepas MSSA portam uma cópia do gene *mecA* que ou é não funcional ou não é expressa. Assim, a identificação errada dessas cepas como MRSA por detecção genotípica levaria à administração do antibiótico inferior vancomicina no lugar da terapia preferida β-lactâmica.

Esses exemplos ilustram um dos principais desafios de ir além dos testes baseados em crescimento: o genótipo é meramente um substituto para o fenótipo da resistência que informa diretamente o cuidado com o paciente. Uma abordagem alternativa em desenvolvimento tenta contornar as limitações do teste de resistência genotípica voltando a uma abordagem fenotípica, embora informada por métodos genômicos: perfis transcricionais servem como rápida assinatura fenotípica para a resposta antibiótica. Conceitualmente, como as células que estão morrendo são transcricionalmente distintas das células destinadas a sobreviver, as bactérias suscetíveis representam diferentes perfis transcricionais após a exposição antibiótica, que são diferentes dos perfis de cepas resistentes, independentemente do mecanismo de resistência. Essas diferenças podem ser medidas, e como a transcrição é uma das respostas mais rápidas ao estresse celular (minutos a horas), pode ser usada para determinar se as células são resistentes ou suscetíveis muito mais rapidamente do que é possível se alguém esperar pelo crescimento na presença de antibióticos (dias). Assim como o DNA, o RNA pode ser prontamente detectado por meio de regras previsíveis que governam os pares-base por meio de métodos de amplificação ou hibridização. Alterações em um conjunto de transcritos selecionados cuidadosamente formam uma assinatura da expressão que pode representar a resposta celular total ao antibiótico sem necessitar da caracterização completa de todo transcriptomo. Estudos preliminares de prova de conceito sugerem que essa abordagem pode identificar a suscetibilidade antibiótica com base no fenótipo transcricional muito mais rapidamente do que é possível com testes baseados em crescimento.

Devido à sua sensibilidade na detecção até mesmo de fragmentos de ácidos nucleicos muito raros, o sequenciamento está permitindo agora estudos de profundidade sem precedentes em populações complexas de células e tecidos. A força dessa profundidade e sensibilidade se aplica não apenas à detecção de patógenos raros e novos em uma abundância de sinais de hospedeiro, mas também à identificação de subpopulações heterogêneas de patógenos em um único hospedeiro que podem diferir, por exemplo, nos perfis de resistência medicamentosa ou determinantes patogênicos. Estudos futuros serão necessários para elucidar o significado clínico dessas subpopulações variáveis, mesmo quando o sequenciamento profundo está fornecendo níveis sem precedentes de detalhes sobre membros da maioria e da minoria dessa população.

DIAGNÓSTICOS BASEADOS NO HOSPEDEIRO

Enquanto o diagnóstico baseado no patógeno continua a ser a base do diagnóstico da infecção, os testes sorológicos têm sido há muito tempo a base de uma estratégia para diagnosticar a infecção medindo as respostas do hospedeiro. Aqui, também, a aplicação da genômica está sendo explorada agora para melhorar essa abordagem, tendo em vista as limitações descritas anteriormente dos testes sorológicos. Em vez de usar as respostas de anticorpos como um biomarcador retrospectivo de infecção, esforços recentes têm se concentrado na análise transcriptômica da resposta do hospedeiro como uma nova direção com implicações diagnósticas para a doença humana. Por exemplo, enquanto os testes diagnósticos baseados nos patógenos para distinguir a infecção tuberculosa ativa da latente se mostraram elusivos, um trabalho recente mostra que o perfil transcricional de leucócitos circulantes exige um padrão diferencial de expressão de quase 400 transcritos que distinguem a tuberculose ativa da latente; esse padrão de expressão é impulsionado, em parte, por alterações nos genes induzíveis por interferon na linhagem mieloide. Em uma coorte de validação, essa assinatura transcricional foi capaz de distinguir pacientes com doença ativa *versus* latente, distinguir infecção tuberculosa de outros estados inflamatórios pulmonares ou infecções e acompanhar respostas ao tratamento em até 2 semanas, com normalização da expressão para aquela de pacientes sem doença ativa ao longo de 6 meses de terapia eficaz. Esse teste teria um importante papel não apenas no manejo de pacientes, mas também como um marcador de eficácia em estudos clínicos de novos agentes terapêuticos. Do mesmo modo, outros investigadores têm tentado identificar assinaturas transcricionais do hospedeiro em células sanguíneas circulantes que são distintas na infecção por *influenza* A daquelas de infecções respiratórias superiores causadas por outros vírus e bactérias. Essas assinaturas também variaram com a fase da infecção e se mostraram promissoras na distinção de indivíduos expostos que irão se tornar sintomáticos daqueles que não irão. Esses resultados sugerem que traçar o perfil da dinâmica transcricional do hospedeiro pode aumentar a informação obtida de estudos de patógenos, melhorando o diagnóstico e monitorando a progressão da doença e a resposta à terapia.

Nessa era de estudos de associação ampla com o genoma e tentativas de caminhar em direção a uma medicina personalizada, as abordagens genômicas também estão sendo aplicadas à identificação de locais genéticos do hospedeiro e fatores que contribuem para a suscetibilidade às infecções. Tais locais terão sido submetidos a uma forte seleção entre populações nas quais a doença é endêmica. Ao identificar os alelos genéticos benéficos entre indivíduos que sobrevivem em tais condições, os marcadores de suscetibilidade ou resistência estão sendo descobertos; esses marcadores podem ser traduzidos em testes diagnósticos para identificar indivíduos suscetíveis de modo a implementar intervenções preventivas ou profiláticas. Além disso, tais estudos podem oferecer uma perspectiva mecanicista a respeito da patogênese da infecção e informar novos métodos de intervenção terapêutica. Tais associações genéticas benéficas foram reconhecidas muito antes do advento da genômica, como nos efeitos protetores do grupo sanguíneo Duffy negativo ou anormalidades da hemoglobina heterozigótica contra a infecção por *Plasmodium*. Os métodos genômicos permitem investigações mais amplas e sistemáticas do hospedeiro para identificar não apenas pessoas com suscetibilidade alterada a inúmeras doenças (p. ex., infecção por HIV, tuberculose e cólera), mas também fatores do hospedeiro que contribuem para a doença e, assim, podem prever a sua gravidade.

TERAPÊUTICA

A genômica tem o potencial de impactar a terapêutica das doenças infecciosas de duas formas. Ao transformar a velocidade de aquisição da informação diagnóstica que pode ser obtida, ela pode influenciar a tomada de decisão terapêutica. Alternativamente, ao abrir novos caminhos para compreender a patogênese, fornecendo novas formas de eliminar a infecção, e delineando novas abordagens à descoberta de antibióticos, ela pode facilitar o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

DIAGNÓSTICOS GENÔMICOS CONTRIBUINDO PARA A TERAPÊUTICA

Os esforços na descoberta de antibióticos estão declinando, com poucos agentes novos sendo processados e menos ainda entrando no mercado. Esse fenômeno se deve em parte à falta de incentivos econômicos para o setor privado; contudo ele também é atribuível, em parte, aos enormes desafios envolvendo a descoberta e o desenvolvimento de antibióticos. Por motivos óbvios relacionados ao mercado, quase todos os esforços têm se concentrado em antibióticos de largo espectro; o desenvolvimento de uma entidade química que aja em um conjunto de organismos extremamente diverso (i.e., mais divergentes um do outro do que um humano é de uma ameba) é muito mais desafiador do que o desenvolvimento de um agente que seja designado para atingir uma única espécie bacteriana. Todavia, o conceito de antibiótico de espectro estreito tem sido, até agora, rejeitado devido à falta de informações diagnósticas iniciais que possam orientar a seleção de tais agentes. Assim, o diagnóstico rápido fornecendo informações de suscetibilidade antibiótica que possam orientar a seleção antibiótica em tempo real tem o potencial de alterar e simplificar estratégias antibióticas ao permitir uma mudança de paradigma de fármacos de largo espectro para agentes de menor espectro. Essa mudança de paradigma teria claramente implicações adicionais para a escalada atual da resistência antibiótica.

Em outro paradigma diagnóstico com o potencial de impactar as intervenções terapêuticas, a genômica está abrindo novos caminhos para uma melhor compreensão não apenas de diferentes suscetibilidades do hospedeiro à infecção, mas também das diferentes respostas do hospedeiro à terapia. De certa forma, a promessa de uma “medicina personalizada” tem sido um tentador Santo Graal. Alguns sinais indicam atualmente a realização desse objetivo. Por exemplo, o papel dos glicocorticoides na meningite tuberculosa tem sido debatido há muito tempo. Recentemente, polimorfismos no *locus* genético humano *LTA4H*, que codifica uma enzima modificadora do leucotrieno, mostraram modular a resposta inflamatória à tuberculose. Pacientes com meningite tuberculosa que eram homozigóticos para o alelo pró-inflamatório *LTA4H* foram muito ajudados pelo tratamento auxiliar com glicocorticoides, enquanto aqueles que eram homozigóticos para o alelo anti-inflamatório eram afetados negativamente pelo tratamento com esteroides. Esse adjunto anti-inflamatório se tornou o tratamento padrão na meningite tuberculosa, mas esse estudo sugere que talvez apenas um subgrupo de pacientes se beneficie e sugere ainda um meio genético de identificar prospectivamente esse subgrupo. Assim, testes diagnósticos genômicos podem, eventualmente, informar o diagnóstico, prognóstico e as decisões de tratamento ao revelar o potencial patogênico do microrganismo e detectar as respostas do hospedeiro à infecção e à terapia.

GENÔMICA NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS E VACINAS

As tecnologias genômicas já estão mudando drasticamente as pesquisas sobre interações hospedeiro-patógeno, com o objetivo de influenciar cada vez mais o processo de descoberta e desenvolvimento terapêutico. O sequenciamento oferece vários caminhos possíveis para a descoberta de terapêutica antimicrobiana. Primeiro, os métodos moleculares em escala genômica pavimentaram os caminhos para a ampla identificação de todos os genes essenciais codificados no genoma do patógeno, com consequente identificação sistemática de todas as possíveis vulnerabilidades dentro de um patógeno que poderiam ser atingidas terapeuticamente. Segundo, traçar o perfil transcricional pode oferecer perspectivas sobre os mecanismos de ação de novos fármacos que surgem de rastreamentos. Por exemplo, a assinatura transcricional de interruptores da parede celular (p. ex., os β-lactâmicos) é distinta da dos agentes que danificam o DNA (p. ex., as fluoroquinolonas) ou inibidores da síntese de proteínas (p. ex., aminoglicosídeos). Assim, a análise transcricional da resposta de um patógeno a um novo antibiótico pode sugerir um mecanismo de ação ou sinalizar compostos para priorização devido a uma atividade potencialmente nova. Em uma estratégia genômica alternativa para determinação dos mecanismos de ação, uma abordagem de interferência no RNA seguida por sequenciamento direcionado tem sido usada para identificar os genes necessários para eficácia de fármacos antitripanossoma. Essa abordagem forneceu novas perspectivas ao mecanismo de ação de fármaco que tem estado em uso há décadas para tripanossomíase africana humana. Terceiro, o sequenciamento pode identificar prontamente as regiões mais conservadas do genoma de um patógeno e os produtos genéticos correspondentes; essa informação é inestimável para reduzir os candidatos antigênicos para desenvolvimento de vacinas. Essas proteínas de superfície podem ser expressas de forma recombinante e testadas para a capacidade de produzir uma resposta sorológica e imunidade protetora. Esse processo, chamado *vacinologia reversa*, mostrou-se particularmente útil para patógenos que são difíceis de cultivar ou pouco imunogênicos, como acontece com o desenvolvimento de uma vacina para a *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B.

A análise em larga escala do conteúdo genético a partir do sequenciamento ou perfis de expressão permite novas direções de pesquisa que fornecem novas perspectivas no efeito recíproco de patógeno e hospedeiro durante a infecção ou colonização. Um objetivo importante de tal pesquisa é sugerir novas abordagens terapêuticas para quebrar essa interação em favor do hospedeiro. De fato, uma das aplicações mais imediatas da tecnologia de sequenciamento de nova geração vem simplesmente da caracterização dos patógenos humanos e cepas comensais ou ambientais relacionadas e então encontrar correlatos genômicos para patogenicidade. Por exemplo, como a *Escherichia coli* varia de uma cepa não patogênica adaptada ao laboratório (K-12) a um patógeno gastrintestinal hemorrágico produtor da toxina Shiga (O157:H7), ela apresenta uma diferença de até 25% no conteúdo genético, embora a sua classificação filogenética permaneça a mesma. Embora esse seja um exemplo extremo, não é um caso isolado. Alguns isolados de *Enterococcus* – notórios por sua incidência crescente de resistência aos antibióticos comuns, como a ampicilina, vancomicina e aminoglicosídeos – também contêm material genético adquirido recentemente compreendendo até 25% do genoma em elementos genéticos móveis. Esse fato sugere que a transferência genética horizontal pode ter um papel importante na adaptação do organismo a um patógeno nosocomial. Em um estudo mais próximo, essa expansão do genoma demonstrou associação com a perda de elementos regulatórios chamados CRISPRs (repetições palindrômicas curtas agrupadas interespaçadas regularmente) (***c**lustered* [agrupadas], ***r**egularly* [regularmente] ***i**nterspaced* [interespaçadas] ***s**hort* [curtas] ***p**alindromic* [palindrômicas] ***r**epeats* [repetições]). A perda de elementos CRISPR, que protegem o genoma bacteriano de invasão por certos materiais genéticos estranhos, pode facilitar assim a aquisição de elementos genéticos que conferem resistência antibiótica. Enquanto a perda dessa regulação parece impor uma desvantagem competitiva em ambientes livres de antibióticos, essas cepas resistentes aos fármacos têm sucesso mesmo na presença de algumas das terapias antienterocócicas mais úteis. Além das perspectivas obtidas do sequenciamento do genoma, a extensão dos esforços imparciais de sequenciamento de todo o transcriptomo (RNA-Seq) para as bactérias está começando a identificar RNAs não codificados regulatórios inesperados em muitas espécies diversas. Enquanto as implicações funcionais desses novos transcritos ainda são bastante desconhecidas, a presença de tais características – conservadas em muitas espécies de bactérias – implica importância evolutiva e sugere áreas para estudos futuros e possíveis novos caminhos terapêuticos.

Assim, estudos genômicos já estão começando a transformar a nossa compreensão de infecção, oferecendo evidência de fatores de virulência ou toxinas e fornecendo uma visão da evolução continuada da patogenicidade e resistência medicamentosa. Um objetivo desses estudos é identificar agentes terapêuticos que possam romper o processo patogênico; há atualmente muito interesse no conceito teórico de fármacos antivirulência que inibem fatores de virulência em vez de matar o patógeno diretamente como um meio de intervir na infecção. Além do mais, à medida que o sequenciamento se torna cada vez mais acessível e eficiente, estão sendo iniciados estudos em grande escala com poder estatístico sem precedente para associar os desfechos clínicos com os genótipos do patógeno e do hospedeiro e assim revelar mais vulnerabilidades no processo de infecção nas quais pode-se intervir para sua interrupção. Embora isso seja apenas o começo, esses estudos apontam para um futuro tentador no qual o clínico estará armado com preditores genômicos de desfecho de infecção e resposta terapêutica para guiar a tomada de decisão clínica.

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

Estudos epidemiológicos de doenças infecciosas têm muitos objetivos principais: identificar e caracterizar surtos, descrever o padrão e a dinâmica de uma doença infecciosa à medida que ela se dissemina nas populações, e identificar intervenções que possam limitar ou reduzir o ônus da doença. Um exemplo paradigmático clássico é a elucidação por John Snow da origem da epidemia de cólera em Londres, em 1854. Snow usou o mapeamento geográfico cuidadoso de casos para determinar que a fonte provável da epidemia era a água contaminada da bomba de Broad Street e, removendo o cabo da bomba, ele abortou a epidemia. Enquanto aquela intervenção foi feita sem o conhecimento do agente causal do cólera, avanços na microbiologia e na genômica expandiram o alcance da epidemiologia, que considera atualmente não apenas a doença, mas também o patógeno, seus fatores de virulência e as complexas relações entre as populações de microrganismos e hospedeiros.

Por meio do uso de novas ferramentas genômicas, como o sequenciamento de alto rendimento, a diversidade de uma população microbiana pode ser descrita rapidamente agora com resolução sem precedentes, com discriminação entre os isolados, que têm diferenças de nucleotídeos simples por todo o genoma, e avanços, além de abordagens anteriores que se basearam em fenótipos (como testes de resistência antibiótica) ou marcadores genéticos (como a tipagem sequencial de múltiplos lugares). O desenvolvimento de métodos estatísticos fundamentados em genética molecular e em teorias evolutivas estabeleceu abordagens analíticas que traduzem descrições de diversidade e estrutura da população microbiana em perspectiva sobre a origem e a história da disseminação de patógenos. Ao ligar a reconstrução filogenética com dados epidemiológicos e demográficos, a epidemiologia genômica fornece a oportunidade de acompanhar a transmissão de pessoa a pessoa, inferir os padrões de transmissão dos patógenos e elementos sequenciais que conferem fenótipos de interesse e estimar a dinâmica de transmissão de surtos.

DECIFRANDO A TRANSMISSÃO DE PESSOA A PESSOA

O uso de comparações do sequenciamento do genoma completo para inferir a transmissão de pessoa a pessoa e identificar a fonte de patógenos em epidemias se mostrou útil em situações de controle de infecção hospitalar. Como relatado em 2010, um estudo de MRSA em um hospital tailandês demonstrou que o sequenciamento do genoma completo pode ser usado para inferir a transmissão de um patógeno de paciente a paciente dentro do ambiente hospitalar por meio da integração da análise do acúmulo de mutações ao longo do tempo com datas e localização dos hospitais das infecções. Desde aquele momento, foram relatados múltiplos exemplos do uso do sequenciamento do genoma completo para definir e motivar intervenções direcionadas a interromper cadeias de transmissão. Em outra epidemia de MRSA, em uma unidade infantil de cuidados especiais em Cambridge, Reino Unido, o sequenciamento do genoma completo estendeu a análise do controle tradicional de infecção, que se baseia na tipagem de organismos por sua suscetibilidade antibiótica, para o sequenciamento de isolados de amostras clínicas. Essa abordagem identificou um surto não identificado de outra forma de uma cepa específica de MRSA que estava ocorrendo contra um antecedente do padrão usual de infecções causado por uma população circulante diversa de cepas de MRSA. A análise mostrou evidência de transmissão entre mães dentro da unidade infantil de cuidados especiais e na comunidade e demonstrou o papel fundamental de transportador de MRSA em um único provedor de cuidados de saúde na persistência da epidemia. A descolonização de MRSA do provedor de cuidados de saúde terminou a epidemia. Ainda em outro exemplo, em resposta à observação de 18 casos de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase ao longo de 6 meses no National Institutes of Health Clinical Research Center, o sequenciamento do genoma dos isolados foi usado para diferenciar entre a possibilidade de esses casos representarem múltiplas introduções independentes no sistema de cuidados de saúde ou uma única introdução com transmissão subsequente. Com base na análise filogenética e da rede de comunicações dos dados genômicos e epidemiológicos, os autores reconstruíram as prováveis relações entre os isolados de paciente a paciente, demonstrando que a disseminação de infecção por *Klebsiella* resistente era de fato devida à transmissão nosocomial de uma única cepa.

O descobrimento de eventos inesperados de transmissão por estudos epidemiológicos genômicos está motivando um questionamento renovado da ecologia do patógeno e dos modos de transmissão. Por exemplo, a elevação na prevalência de infecções com micobactérias não tuberculosas, incluindo *Mycobacterium abscessus*, entre pacientes com fibrose cística (FC) levou a especulações sobre o possível papel da transmissão paciente a paciente na comunidade de FC; contudo as abordagens convencionais de tipagem têm carecido de resolução para definir acuradamente a estrutura da população, um componente crítico para inferir a transmissão. As diretrizes anteriores de controle de infecção desconsideraram a possibilidade de aquisição de micobactérias não tuberculosas em ambiente de cuidados de saúde, uma vez que não foram descritas evidências fortes para essa transmissão. Em um estudo de sequenciamento do genoma completo com isolados de *M. abscessus* de pacientes com FC, uma abordagem analítica usando o sequenciamento do genoma, epidemiologia e o modelo bayesiano examinou a probabilidade de transmissão entre pacientes em um centro para FC; os autores encontraram isolados quase idênticos em vários pacientes e observaram que esses isolados foram menos diversos do que os isolados de um único indivíduo. Como nenhum elo epidemiológico claro coloca os pacientes infectados no mesmo lugar ao mesmo tempo, esse achado destaca a necessidade de explorar noções preexistentes de circunstâncias necessárias para a transmissão e uma reconsideração de diretrizes de controle de infecção por *M. abscessus.* Estudos similares de outros patógenos – particularmente aqueles que compartilham reservatórios humanos, outros hospedeiros animais e ambientais – irão continuar a avançar o nosso conhecimento sobre os papéis relativos e a proeminência de fontes de infecção, bem como os modos de disseminação pelas populações, estabelecendo assim estratégias baseadas em evidência para prevenção e intervenção.

À medida que um número crescente de estudos tem por objetivo definir cuidadosamente as origens e a disseminação de agentes infecciosos usando as lentes de alta resolução do sequenciamento do genoma completo, estão surgindo questões fundamentais a respeito da compreensão da infecção em um único indivíduo e o processo de um único evento de transmissão. Por exemplo, uma melhor compreensão da diversidade da população de patógenos em um único indivíduo infectado é um componente crucial na interpretação da relação entre isolados de diferentes pacientes. Enquanto se tem pensado tradicionalmente em indivíduos como infectados por uma única cepa bacteriana, um estudo recente de sequenciamento de múltiplas colônias de *S. aureus* de um único indivíduo mostrou uma “nuvem” de diversidade; esse achado levanta várias questões que são importantes de abordar à medida que esse campo se desenvolve: qual é o significado clínico dessa diversidade? Quais são os processos que geram e limitam a diversidade? Que quantidade de diversidade é transmitida sob diferentes condições e vias de transmissão? Como as respostas a essas questões variam conforme o organismo infeccioso, o tipo de infecção e o hospedeiro e em resposta ao tratamento? Descrições mais amplas de diversidade, dinâmica populacional, obstáculo à transmissão e das forças que moldam e influenciam o crescimento e disseminação de populações microbianas serão um foco especialmente importante de investigações futuras.

RECONSTRUÇÃO DAS ORIGENS E DA DINÂMICA DA DISSEMINAÇÃO DO PATÓGENO

Além de reconstruir as cadeias de transmissão de epidemias locais, os métodos epidemiológicos baseados em genômica estão fornecendo perspectivas em escala geográfica ampla e disseminação temporal de patógenos. Um exemplo clássico tem sido o estudo do cólera, a doença diarreica desidratante causada por infecção pelo *Vibrio cholerae*. O cólera se disseminou no mundo pela primeira vez a partir do subcontinente indiano nos anos 1800 e desde então causou sete pandemias; a sétima pandemia tem continuado desde os anos 1960. Uma investigação nos padrões geográficos de disseminação do cólera na sétima pandemia usou sequências de genoma de uma coleção global de 154 cepas de *V. cholerae* representando isolados de 1957-2010. Essa investigação revelou que a sétima pandemia compreende pelo menos três ondas sobrepostas que se disseminam a partir do subcontinente indiano **(Fig. 146.4)**. Além disso, a análise do genoma de um isolado de *V. cholerae* da epidemia de cólera de 2010 no Haiti mostrou que ela estava mais relacionada com isolados do sul da Ásia do que com isolados da vizinha América Latina, um resultado que suporta a hipótese de que a epidemia era derivada do *V. cholerae* introduzido no Haiti por viajantes (provavelmente do Nepal) e não por fontes ambientais ou proximidade geográfica. Um estudo subsequente que datou a idade do ancestral comum mais recente de uma população de *V. cholerae* isolada do Haiti forneceu mais suporte para uma única fonte introduzida a partir do Nepal.

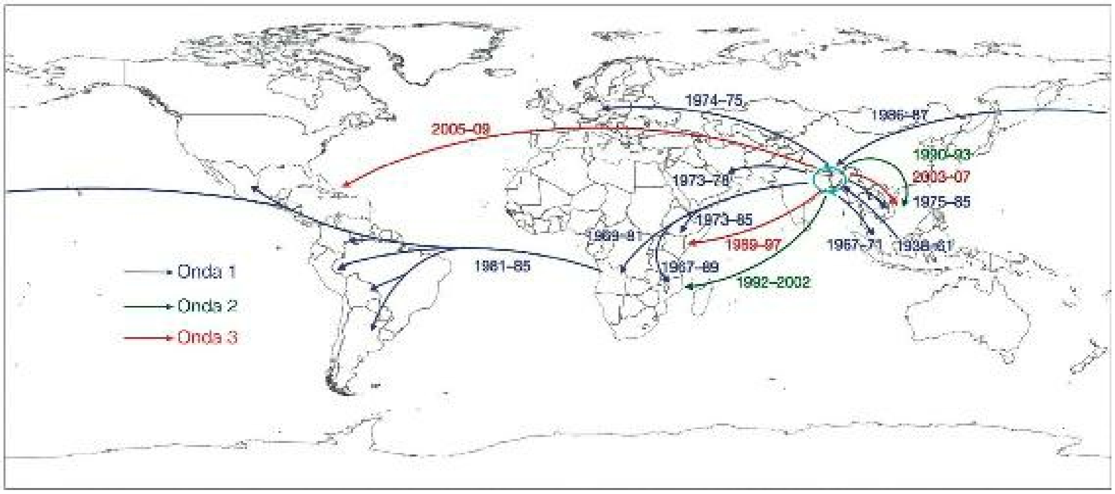

FIGURA 146.4 **Eventos de transmissão inferidos da reconstrução filogenética de 154 isolados de *Vibrio cholerae*** da sétima pandemia de cólera. As faixas de datas representam o tempo estimado até o ancestral comum mais recente para cepas transmitidas da fonte ao destino, com base em um modelo bayesiano de filogenia. *(Reimpressa, com permissão, de A Mutreja et al: Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. Nature 477:462, 2011.)*

Um número crescente de investigações sobre a disseminação de muitos patógenos – até agora incluindo cepas de *S. aureus, S. pneumoniae, Chlamydia, Salmonella, Shigella, E. coli, C. difficile,* vírus do Oeste do Nilo, vírus da raiva e vírus da dengue – estão contribuindo para um crescente atlas de mapas descrevendo rotas, padrões e tempos de diversificação e disseminação microbiana. Esforços em grande escala como o 100K Foodborne Pathogen Genome Project, que pretende sequenciar o genoma de 100 mil cepas de patógenos transmitidos por alimentos coletados de fontes que incluem alimentos, ambiente e animais de fazendas, são possíveis devido ao avanço das tecnologias de sequenciamento. Tais estudos irão produzir uma grande quantidade de dados que podem ser usados para investigar diversidade e elos microbiológicos dentro de nichos distintos e os padrões de disseminação de um nicho ao outro. A ampla adoção, cada vez maior, de sequenciamento do genoma por instituições de cuidados em saúde e saúde pública irão garantir que o catálogo disponível de sequências do genoma e dados epidemiológicos associados irá crescer muito rapidamente. Com a descrição de maior resolução da diversidade microbiana e da dinâmica daquela diversidade ao longo do tempo e através dos limites epidemiológicos e demográficos e nichos evolutivos, ganhar-se-á ainda mais conhecimentos das relações das vias de transmissão e padrões de disseminação históricos.

PREVISÃO DO POTENCIAL EPIDÊMICO

A definição da transmissibilidade do patógeno é uma etapa crucial no desenvolvimento de vigilância em saúde pública e estratégias de intervenção, uma vez que essa informação pode ajudar a prever o potencial epidêmico de um surto. A transmissibilidade pode ser estimada por uma variedade de métodos, incluindo a inferência de uma taxa de crescimento de uma epidemia junto com o tempo de geração de uma infecção (o intervalo médio entre a infecção de um caso-índice e das pessoas infectadas por aquele caso-índice). O sequenciamento e análise do genoma de uma boa amostragem populacional fornecem outro método pelo qual é possível derivar parâmetros epidemiológicos fundamentais similares. Uma medida importante de transmissibilidade é o número básico de reprodução (R0), definido como o número de infecções secundárias geradas a partir de um único caso de infecção primária. Quando o número básico de reprodução é maior do que 1 ($R0 > 1$), um surto tem potencial epidêmico; quando é menor do que 1 (R0 < 1) , o surto será extinto. Com base na sequência de amostras de *influenza* obtida de pacientes infectados muito cedo na pandemia de *influenza* H1N1 de 2009, o número básico de reprodução foi estimado por meio de uma análise genômica populacional em 1,2; isso se comparou com estimativas de 1,4-1,6 baseadas em várias análises epidemiológicas. Além disso, assumindo um modelo de relógio molecular, sequências de amostras de H1N1, juntamente com a informação sobre onde e quando as amostras foram obtidas, foram usadas para estimar a data e o local da origem da pandemia, fornecendo uma perspectiva da origem e da dinâmica da doença. Como a magnitude e a intensidade da resposta em saúde pública são guiadas pelo tamanho previsto de um surto, a capacidade dos métodos genômicos de elucidar a origem de um patógeno e o seu potencial epidêmico acrescenta uma dimensão importante às contribuições desses métodos à epidemiologia das doenças infecciosas.

OBTENÇÃO DE CONHECIMENTO SOBRE A EVOLUÇÃO DO PATÓGENO

Além de descrever a transmissão e a dinâmica, a genômica do patógeno pode fornecer conhecimentos a respeito da evolução dos patógenos e da interação de pressões seletivas, do hospedeiro e de populações de patógenos, que podem ter implicações para o desenvolvimento de vacinas ou terapêuticas. De uma perspectiva clínica, esse processo é central à aquisição de resistência antibiótica, à geração de patogenicidade crescente ou novos traços de virulência, à evasão de imunidade do hospedeiro e sua capacidade de eliminação (levando à infecção crônica) e à eficácia da vacina.

Os genomas microbianos evoluem por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo mutação, duplicação, inserção, deleção, recombinação e transferência horizontal de genes. Vírus segmentados (p. ex., vírus *influenza*) podem reclassificar segmentos genéticos ao proliferar em células infectadas. O vírus H1N1 da epidemia de *influenza* A de 2009, por exemplo, parece ter sido gerado por meio de reclassificação de várias cepas de *influenza* aviária, suína e humana. Tal potencial para a evolução de novas cepas pandêmicas tem suscitado preocupações sobre a possível evolução para a transmissibilidade de cepas virulentas que têm sido associadas com altas taxas de mortalidade, mas ainda não exibiram infectividade humana eficiente. Experimentos controversos com o vírus da gripe aviária H5N1, por exemplo, definiu 5 mutações que tornaram o vírus transmissível, pelo menos em furões – o modelo animal usado para *influenza* humana.

A evolução antigênica contínua da *influenza* sazonal oferece um exemplo de como os estudos da evolução do patógeno podem impactar a vigilância e o desenvolvimento de vacina. Atualizações frequentes para a vacina *influenza* anual são necessárias para garantir proteção contra as cepas dominantes. Essas atualizações são baseadas na capacidade de antecipar quais populações virais de um grupo diverso localmente e globalmente de vírus circulantes irão predominar na próxima estação. No final, estudos baseados em sequenciamento da dinâmica do vírus da gripe lançaram luz sobre a disseminação global de *influenza*, fornecendo dados concretos sobre padrões de disseminação e ajudando a elucidar as origens, emergência e circulação de novas cepas. Por meio da análise de mais de 1.000 vírus *influenza* A H3N2 isolados ao longo dos períodos de gripe de 2002-2007, o sudeste da Ásia foi identificado como o local usual a partir do qual a diversidade se origina e se dissemina por todo o mundo. Estudos adicionais de coleções isoladas globais têm esclarecido a respeito da diversidade dos vírus circulantes, mostrando que algumas cepas persistem e circulam fora da Ásia por múltiplos períodos.

Não apenas os estudos de epidemiologia genômica têm o potencial de ajudar a seleção e desenvolvimento de vacinas; eles também estão ajudando a acompanhar o que acontece com os patógenos circulantes na população em resposta à vacinação. Ao descrever a evolução do patógeno sob a pressão seletiva de uma população vacinada, tais estudos podem ter um papel importante na vigilância e identificação de determinantes da virulência e talvez possam até mesmo ajudar a prever a evolução futura de uma fuga de proteção da vacina. A vacina pneumocócica conjugada de valência 7 (PCV-7) foi dirigida aos 7 sorotipos de *S. pneumoniae* responsáveis pela maioria dos casos de doença invasiva no momento da sua introdução em 2000; desde então, a PCV-7 tem reduzido drasticamente a incidência de doença pneumocócica e sua mortalidade. A análise populacional genômica das sequências de mais de 600 isolados pneumocócicos Massachussetts de 2001-2007 mostrou que sorotipos raros preexistentes não vacinados estão substituindo sorotipos de vacinas e que algumas cepas têm persistido a despeito da vacinação por recombinar a cápsula local intencionada pela vacina com um cassete de genes encapsulados de sorotipos não vacinados.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Enquanto as tecnologias genômicas de ponta são amplamente implementadas no mundo desenvolvido, a sua aplicação às doenças infecciosas oferecem talvez o maior impacto potencial em regiões menos desenvolvidas nas quais o ônus dessas infecções é maior. Essa globalização da tecnologia genômica e de suas extensões já começou, e cada área de foco é destacada neste capítulo; ela tem ocorrido tanto por meio da aplicação de tecnologias avançadas a amostras coletadas no mundo em desenvolvimento quanto por meio da adaptação e importação de tecnologias diretamente para o mundo em desenvolvimento para implementação *in loco* à medida que elas se tornam mais globalmente acessíveis. A caracterização genômica dos patógenos responsáveis para doenças globais importantes, como tuberculose, malária, tripanossomíase e cólera, tem levado a perspectivas no diagnóstico, tratamento e controle de infecção. Por exemplo, o teste baseado no ácido nucleico desenvolvido para o diagnóstico rápido da infecção por *M. tuberculosis* e detecção de resistência à rifampicina está sendo avaliado para implementação na África e na Ásia onde a tuberculose é muito prevalente. O potencial para diagnosticar a tuberculose multirresistente em horas em vez de em semanas ou meses pode realmente revolucionar o tratamento e o controle dessa doença comum e devastadora. O acompanhamento genômico de alta resolução da disseminação do cólera produziu conhecimentos por meio dos quais as medidas de saúde pública podem se mostrar mais eficazes no controle de epidemias locais. De modo geral, os esforços de sequenciamento se tornaram exponencialmente mais baratos a cada ano. À medida que essas tecnologias entram em sinergia com os esforços para globalizar os recursos de informação e tecnologia, a implementação global de métodos genômicos promete disseminar métodos estados-da-arte de diagnóstico, tratamento e seguimento epidêmico de infecções para áreas que mais precisam dessas habilidades.

RESUMO

Ao esclarecer as informações genéticas que codificam os processos mais fundamentais da vida, as tecnologias genômicas estão transformando muitos aspectos da medicina. Nas doenças infecciosas, os métodos de sequenciamento de última geração e análise da expressão em escala genômica oferecem informações de profundidade sem precedentes sobre microrganismos individuais bem como comunidades microbianas. Essa informação está expandindo a nossa compreensão das interações entre esses microrganismos e as suas comunidades, com seus hospedeiros humanos e com o ambiente. A despeito do progresso significativo e dos dados genômicos abundantes disponíveis no momento, as barreiras tecnológicas e financeiras continuam a impedir a ampla adoção de sequenciamento em larga escala de patógenos em situações clínicas, de saúde pública e de pesquisa. À medida que quantidades ainda maiores de dados são geradas, inovações no armazenamento, desenvolvimento de ferramentas de bioinformática para manipular os dados, padronização de métodos e treinamento de usuários finais em pesquisa e na esfera clínica serão necessários. A relação custo-eficácia e a aplicabilidade do sequenciamento total do genoma, particularmente na clínica, ainda precisam ser estudadas, e estudos do impacto do sequenciamento do genoma no desfecho do paciente serão necessários para esclarecer os contextos nos quais essas novas metodologias podem fazer as maiores contribuições ao bem-estar do paciente. Os esforços continuados para superar as limitações por meio de colaboração, ensino e redução de obstáculos financeiros devem ser aplaudidos e expandidos. Com avanços nas tecnologias genômicas e nas análises computacionais, a capacidade de detectar, caracterizar, tratar, monitorar, prevenir e controlar as infecções tem progredido rapidamente nos últimos anos e irá continuar progredindo, com a esperança de anunciar uma nova era na qual o clínico esteja mais bem armado para combater a infecção e promover a saúde humana.

147

Abordagem ao paciente febril infectado agudamente enfermo

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

O médico que trata de um paciente febril agudamente enfermo deve estar apto a reconhecer as infecções que exigem atenção urgente. Se essas infecções não forem adequadamente avaliadas e tratadas na apresentação inicial, pode-se perder a oportunidade de alterar um prognóstico sombrio. Neste capítulo, são discutidas as apresentações clínicas e a abordagem aos pacientes que apresentam emergências relativamente comuns em doenças infecciosas. Tais processos infecciosos e seus tratamentos são discutidos em detalhes em outros capítulos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doença febril aguda

Antes de serem realizados a anamnese e o exame físico, a avaliação imediata do aspecto geral do paciente pode fornecer informações valiosas. Com frequência, a sensação subjetiva do médico perspicaz de que um paciente está séptico ou toxêmico mostra-se acurada. Agitação ou ansiedade visíveis em paciente febril podem ser sugestivas de doença grave.

História Os sintomas de apresentação são frequentemente inespecíficos. Devem ser feitas perguntas detalhadas sobre o início e a duração dos sintomas, bem como acerca de alterações na gravidade ou na velocidade de progressão ao longo do tempo. Fatores do hospedeiro e distúrbios comórbidos podem aumentar o risco de infecção por determinados microrganismos ou o risco de um curso mais fulminante do que o habitualmente observado. A ausência de função esplênica, alcoolismo com doença hepática significativa, uso de drogas intravenosas (IV), infecção pelo HIV, diabetes, câncer, transplante de órgãos e quimioterapia predispõem a determinadas infecções e, frequentemente, a maior gravidade. O paciente deve ser inquirido sobre fatores que possam ajudar a identificar o foco de uma infecção invasiva, como infecções recentes do trato respiratório superior, gripe ou varicela, traumatismo prévio, ruptura da barreira cutânea devido a lacerações, queimaduras, cirurgias, colocação de *piercings* no corpo ou úlceras de decúbito e presença de corpos estranhos, como tamponamento nasal após rinoplastia, tampões ou próteses articulares. Viagens, contato com animais de estimação ou outros, ou ainda atividades que possam resultar na exposição a carrapatos ou pernilongos podem levar a diagnósticos que de outro modo não seriam considerados. Dieta recentemente ingerida, uso de medicamentos, contatos sociais ou ocupacionais com indivíduos enfermos, histórico de vacinação, contatos sexuais recentes e histórico menstrual podem ser relevantes. Uma revisão dos sistemas deve enfocar qualquer sinal neurológico ou alterações do sensório, exantemas ou lesões cutâneas e dor ou hipersensibilidade localizadas, bem como incluir uma revisão geral dos sintomas respiratórios, gastrintestinais ou geniturinários.

Exame físico Deve-se realizar um exame físico completo, com especial atenção a várias áreas muitas vezes menosprezadas nos exames de rotina. A avaliação do aspecto geral e dos sinais vitais do paciente, o exame da pele e dos tecidos moles, assim como a avaliação neurológica, são de especial importância.

O paciente pode parecer ora ansioso e agitado, ora letárgico e apático. Em geral, há febre, mas os pacientes idosos e imunocomprometidos (p. ex., pacientes urêmicos ou cirróticos e os que tomam glicocorticoides ou anti-inflamatórios não esteroides) podem se mostrar afebris a despeito de infecção grave subjacente. A aferição da pressão arterial e das frequências cardíaca e respiratória ajuda a determinar o grau de comprometimento hemodinâmico e metabólico. As vias respiratórias do paciente devem ser avaliadas, de modo a excluir o risco de obstrução por infecção orofaríngea invasiva.

O diagnóstico etiológico pode tornar-se evidente pelo exame completo da pele (**Cap. 24**). Os exantemas petequiais geralmente são observados na meningococemia ou na febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR; **ver Fig. 25e.16**); a eritrodermia associa-se à síndrome do choque tóxico (SCT) e à febre medicamentosa. O exame dos tecidos moles e dos músculos é crucial. Áreas de eritema ou escurecimento, edema e dor à palpação podem indicar fascite necrosante, miosite ou mionecrose subjacentes. O exame neurológico deve incluir avaliação cuidadosa do estado mental para sinais de encefalopatia incipiente. Pesquisam-se evidências de rigidez da nuca ou achados neurológicos focais.

Investigação diagnóstica Após rápida avaliação clínica, devem-se coletar imediatamente amostras para o diagnóstico, bem como instituir antibioticoterapia e medidas de apoio. Pode-se obter sangue (para culturas; hemograma completo de momento basal com contagem diferencial; dosagem dos eletrólitos séricos, ureia e creatinina séricas, além de glicemia; e provas de função hepática) no momento em que um cateter IV é instalado e antes de se administrarem antibióticos. A concentração de lactato no sangue também deve ser medida. Três coletas para hemocultura devem ser feitas em pacientes sob suspeita de endocardite aguda. Os pacientes asplênicos devem ter a camada leucocitária examinada para detecção de bactérias; esses pacientes podem ter > 10^6 organismos por mililitro de sangue (comparados com 10^4/mL em pacientes com baço íntegro). Esfregaços de sangue de pacientes em risco para doença parasitária grave, como malária ou babesiose **(Cap. 250e)**, devem ser examinados para diagnóstico e quantificação de parasitemia. Os esfregaços sanguíneos também podem ser diagnósticos em casos de erliquiose e anaplasmose.

Os pacientes com possível meningite devem ter uma amostra de líquido cerebrospinal (LCS) obtida antes do início da antibioticoterapia. Sinais focais, comprometimento do estado mental ou papiledema devem ser avaliados por exame neurorradiológico antes da punção lombar, que, nesta condição, pode desencadear herniação. *Devem-se administrar antibióticos antes de exames de imagem, mas após a coleta de sangue para culturas.* Se as culturas do LCS forem negativas, as hemoculturas fornecerão o diagnóstico em 50-70% dos casos. Técnicas moleculares diagnósticas (p. ex., teste de reação em cadeia da polimerase de gene rRNA 16S de amplo alcance para patógenos de meningite bacteriana) têm importância crescente no diagnóstico rápido de infecções ameaçadoras da vida.

Os abscessos focais requerem tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) imediatas como parte da avaliação sobre a necessidade de intervenção cirúrgica. Outros procedimentos diagnósticos, como culturas de feridas, não devem retardar o início do tratamento mais do que alguns minutos. Após a realização de avaliação de emergência, dos procedimentos diagnósticos e (se apropriado) de um parecer cirúrgico (ver adiante), podem-se conduzir outros exames laboratoriais. Radiografias apropriadas, tomografia axial computadorizada, RM, exame de urina, determinação da velocidade de hemossedimentação, determinação de proteína C-reativa, bem como ecocardiograma transtorácico e transesofágico podem ser importantes.

TRATAMENTO PACIENTE AGUDAMENTE ENFERMO

No paciente agudamente enfermo, a antibioticoterapia empírica é crucial, devendo ser instituída sem demora indevida. A crescente prevalência de resistência aos antibióticos entre as bactérias adquiridas na comunidade deve ser levada em conta no momento de se selecionarem os antibióticos. O **Quadro 147.1** lista os esquemas empíricos de primeira linha para as infecções consideradas neste capítulo. Além da rápida administração de antibióticos, várias dessas infecções exigem atenção cirúrgica urgente. Avaliação de neurocirurgia para um empiema subdural, de cirurgia otolaringológica para uma possível mucormicose e de cirurgia cardíaca para os pacientes criticamente enfermos com endocardite aguda é tão importante quanto a antibioticoterapia. Para infecções, tais como fascite necrosante e mionecrose por clostrídeos, a rápida intervenção cirúrgica tem primazia sobre outras manobras diagnósticas e terapêuticas.

QUADRO 147.1 TRATAMENTO EMPÍRICO DAS EMERGÊNCIAS MAIS COMUNS EM DOENÇAS INFECCIOSAS[a]

Síndrome clínica	Possíveis etiologias	Tratamento	Comentários	Ver Capítulo
Sepse sem um foco claro				
Choque séptico	*Pseudomonas* spp., bacilos Gram-negativos entéricos, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.	Vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b] *mais* gentamicina (5 mg/kg/dia) ***mais um dos seguintes*** Piperacilina/tazobactam (3,375 g, de 4/4 h) *ou* cefepima (2 g, de 8/8 h)[c]	Ajustar o tratamento quando os resultados da cultura estiverem disponíveis.	**172, 173, 186, 189, 325**
Sepse devastadora pós-esplenectomia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g, de 12/12 h) *mais* vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b]	Se uma cepa sensível a β-lactâmicos for identificada, o uso de vancomicina pode ser interrompido.	**325**
Babesiose	*Babesia microti* (Estados Unidos), *B. divergens* (Europa)	Clindamicina (600 mg, de 8/8 h) *mais* quinina, (650 mg, de 8/8 h)	Atovaquona e azitromicina podem ser usadas em doença menos grave e são associadas a menos efeitos colaterais. O tratamento com doxiciclina (100 mg, 2×/dia) para potencial coinfecção com *Borrelia burgdorferi* ou *Anaplasma* spp. pode ser prudente.	**246e, 249**
Sepse com manifestações cutâneas				
Meningococcemia	*N. meningitidis*	Penicilina (4 mU, de 4/4 h) *ou* ceftriaxona (2 g, de 12/12 h)	Considerar a reposição de proteína C na meningococcemia fulminante. Drotrecogina alfa (ativada) não é mais produzida.	**180**
Febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia)	Se tanto a meningococcemia como a FMMR estão sendo consideradas, usar ceftriaxona (2 g, de 12/12 h) *mais* doxiciclina (100 mg, 2×/dia). Se FMMR for diagnosticada, a doxiciclina é o agente comprovadamente superior.	**211**
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N.*	Ceftriaxona (2 g, de 12/12 h) *mais*	Se uma cepa sensível a β-lactâmicos for identificada, o uso de	**171, 180**

	meningitidis	vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b]	vancomicina pode ser interrompido.	**182, 325**
Eritrodermia: síndrome do choque tóxico	*Streptococcus* do grupo A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b] *mais* clindamicina (600 mg, de 8/8 h)	Se uma cepa sensível à penicilina ou à oxacilina for isolada, esses antibióticos são superiores à vancomicina (penicilina, 2 mU, de 4/4 h; ou oxacilina, 2 g, IV, de 4/4 h). O local da bactéria toxigênica deve ser desbridado; imunoglobulina IV pode ser usada em casos graves.[d]	**172,173**
Sepse com comprometimento dos tecidos moles				
Fascite necrosante	*Streptococcus* do grupo A, flora mista aeróbia/anaeróbia, MRSA-AC[e]	Vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b] *mais* clindamicina (600 mg, de 8/8 h) *mais* gentamicina (5 mg/kg, de 8/8 h)	Uma avaliação cirúrgica urgente é fundamental. Ajustar o tratamento quando os resultados da cultura estiverem disponíveis.	**156, 172, 173**
Mionecrose por clostrídeos	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU, de 4/4 h) *mais* clindamicina (600 mg, de 8/8 h)	Uma avaliação cirúrgica urgente é fundamental.	**179**
Infecções neurológicas				
Meningite bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g, 12/12h) *mais* vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b]	Se for identificada uma cepa sensível a β-lactâmicos, o uso de vancomicina pode ser interrompido. Se o paciente tiver mais de 50 anos ou comorbidades, adicionar ampicilina (2 g, de 4/4 h) para prevenir *Listeria*. Dexametasona (10 mg, de 6/6 h, durante 4 dias) melhora a evolução em adultos com meningite (especialmente pneumocócica), que têm LCS turvo, coloração de Gram do LCS positiva ou com contagem de leucócitos > 1.000/mL.	**164**
Abscesso cerebral, infecções supurativas intracranianas	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaeróbios, bacilos Gram-negativos	Vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b] *mais* metronidazol (500 mg, de 8/8 h) *mais* ceftriaxona (2 g, de 12/12 h)	Uma avaliação cirúrgica é fundamental. Se for isolada uma cepa sensível à penicilina ou à oxacilina, esses antibióticos são superiores à vancomicina (penicilina, 4 mU, de 4/4 h; ou oxacilina, 2 g, de 4/4 h).	**164**
Malária cerebral	*Plasmodium falciparum*	Artesunato (2,4 mg/kg, IV, às 0, 12 e 24 h; em seguida, 1x/dia)[f] *ou* quinina (dose de ataque IV de 20 mg sal/kg; depois 10 mg/kg, de 8/8 h)	Não usar glicocorticoides. Usar quinidina IV se quinina IV não estiver disponível. Durante tratamento com quinidina IV, a pressão arterial e a função cardíaca devem ser monitoradas continuamente, e a glicemia, monitorada periodicamente.	**246e, 248**
Abscesso extradural espinal	*Staphylococcus* spp. bacilos Gram-negativos	Vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b] *mais* ceftriaxona (2 g, de 24/24 h)	Uma avaliação cirúrgica é fundamental. Se for isolada uma cepa sensível à penicilina ou à oxacilina, esses antibióticos são superiores à vancomicina (penicilina, 4 mU, de 4/4	**456**

			h; ou oxacilina, 2 g, de 4/4 h).	
Infecções focais				
Endocardite bacteriana aguda	*S. aureus*, estreptococos β-hemolíticos, grupo HACEK,[g] *Neisseria* spp., *S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g, de 12/12 h) *mais* vancomicina (15 mg/kg, de 12/12 h)[b]	Ajustar o tratamento quando os resultados da cultura estiverem disponíveis. Uma avaliação cirúrgica é fundamental.	**155**

[a] Esses esquemas empíricos incluem cobertura para patógenos Gram-positivos que são resistentes a antibióticos β-lactâmicos. Padrões de resistência locais devem ser considerados e podem alterar a necessidade de vancomicina empírica. [b] A dose de ataque de vancomicina de 20-25 mg/kg pode ser considerada em pacientes criticamente doentes. [c] Antibióticos β-lactâmicos podem apresentar farmacodinâmica imprevisível na sepse. Infusões prolongadas ou contínuas podem ser consideradas. [d] A dose ideal de imunoglobulina IV não foi determinada, mas a dose média em estudos observacionais é de 2 g/kg (dose total administrada durante 1-5 dias). [e] *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade. [f] Nos EUA, o artesunato deve ser obtido por meio dos Centers for Disease Control and Prevention. Para pacientes diagnosticados com malária grave, doses completas de tratamento antimalárico parenteral devem ser iniciadas com qualquer agente antimalárico recomendado que estiver disponível primeiro. [g] Espécies de *Haemophilus*, espécies de *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

Tratamentos adjuvantes podem reduzir as taxas de morbidade e mortalidade e incluem dexametasona para meningite bacteriana ou imunoglobulina IV para SCT e fascite necrosante causada por *Streptococcus* do grupo A. Os tratamentos adjuvantes em geral devem ser iniciados nas primeiras horas do tratamento; entretanto a dexametasona para meningite bacteriana deve ser administrada antes da primeira dose de antibiótico. Glicocorticoides também podem ser prejudiciais, algumas vezes resultando em desfechos piores – por exemplo, quando administrados em casos de malária cerebral ou hepatite viral.

APRESENTAÇÕES ESPECÍFICAS

As infecções, consideradas adiante de acordo com a sua apresentação clínica comum, podem evoluir rapidamente para um desfecho catastrófico, e o reconhecimento e o tratamento imediatos podem salvar a vida do paciente. Os esquemas terapêuticos empíricos recomendados são os apresentados no **Quadro 147.1**.

SEPSE SEM FOCO EVIDENTE DE INFECÇÃO PRIMÁRIA

Esses pacientes têm, inicialmente, um breve pródromo de sinais e sintomas inespecíficos que evoluem rapidamente para instabilidade hemodinâmica com hipotensão, taquicardia, taquipneia, dificuldade respiratória e alteração do estado mental. A presença de coagulação intravascular disseminada (CID) com evidências clínicas de diátese hemorrágica é um sinal de prognóstico sombrio.

Choque séptico (Ver também Cap. 325.) Os pacientes com bacteremia que leva ao choque séptico podem ter um foco primário de infecção (p. ex., pneumonia, pielonefrite ou colangite) que não é evidente de início. Pacientes idosos com distúrbios comórbidos, hospedeiros comprometidos por câncer ou neutropenia e pacientes que se submeteram recentemente a um procedimento cirúrgico ou hospitalização correm risco mais alto de evolução adversa. A bacteremia por microrganismos Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Escherichia coli*, e as infecções por microrganismos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* [incluindo *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA)] ou estreptococos do grupo A, podem apresentar-se como hipotensão intratável e falência de múltiplos órgãos. O tratamento geralmente pode ser iniciado com base na apresentação, fatores do hospedeiro (**Cap. 325**) e padrões locais de resistência bacteriana. Os desfechos são piores quando o tratamento antimicrobiano é retardado ou o patógeno responsável finalmente prova não ser suscetível ao esquema inicial. Agentes antimicrobianos de amplo espectro são, portanto, recomendados e devem ser instituídos rapidamente, preferencialmente dentro da primeira hora após a apresentação. Fatores de risco para infecção fúngica devem ser avaliados, pois a incidência de choque séptico fúngico está aumentando. Biomarcadores, como a proteína C-reativa e a procalcitonina, não foram comprovados como confiáveis para diagnóstico, mas, quando medidos ao longo do tempo, podem facilitar o desescalonamento apropriado da terapia. Os glicocorticoides devem ser considerados apenas para pacientes com sepse grave que não respondem à reposição volêmica e à terapia vasopressora.

Infecção devastadora em pacientes asplênicos (Ver também Cap. 325.) Pacientes sem função esplênica estão em risco de sepse bacteriana devastadora. Os pacientes adultos asplênicos sucumbem à sepse em uma frequência 58 vezes mais alta do que a população geral. Acredita-se que a maioria das infecções ocorra nos primeiros 2 anos após a esplenectomia, com uma taxa de letalidade de aproximadamente 50%, mas o risco aumentado continua pelo resto da vida. Na asplenia, as bactérias encapsuladas causam a maioria das infecções. Os adultos, que são mais propensos a ter anticorpos contra esses microrganismos, estão sob menor risco do que as crianças. *Streptococcus pneumoniae* é a bactéria mais comumente isolada, causando 50-70% dos casos, porém o risco de infecção por *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis* também é alto. Descreveram-se manifestações clínicas graves da infecção por *E. coli*, *S. aureus*, estreptococos do grupo B, *P. aeruginosa*, *Bordetella holmesii e Capnocytophaga, Babesia* e *Plasmodium*.

Babesiose (Ver também Cap. 249.) Uma história de viagem recente a áreas endêmicas levanta a possibilidade de infecção por *Babesia*. Uma a 4 semanas após uma picada de carrapato, o paciente manifesta calafrios, fadiga, anorexia, mialgia, artralgia, dispneia, náuseas e cefaleia; às vezes se observam equimoses e/ou petéquias. O carrapato que mais comumente transmite a *Babesia*, o *Ixodes scapularis*, também transmite a *Borrelia burgdorferi* (agente da doença de Lyme) e a *Anaplasma*; pode haver coinfecção, o que resulta em doença mais grave. A infecção pela espécie europeia *Babesia divergens* é mais frequentemente fulminante do que a decorrente da espécie norte-americana *Babesia microti*. A *B. divergens* causa uma síndrome febril com hemólise, icterícia, hemoglobinemia, insuficiência renal e se associa a uma taxa de letalidade > 40%. A babesiose grave é especialmente comum em hospedeiros asplênicos, mas também acomete hospedeiros com função esplênica normal, sobretudo aqueles que têm > 60 anos de idade e aqueles com condições imunossupressoras subjacentes, como infecção por HIV ou neoplasia maligna. As complicações incluem insuficiência renal, insuficiência respiratória aguda e CID.

Outras síndromes sépticas A tularemia (**Cap. 195**) é observada em todo o território dos EUA, mas ocorre principalmente nos estados de Arkansas, Missouri, Dakota do Sul e Oklahoma. Está associada ao contato com coelhos silvestres, carrapatos e moscas tabanídeas. Pode ser transmitida por picada de artrópode, manuseio de carcaças de animal infectado, consumo de alimento e água contaminados ou inalação. A forma tifoide pode associar-se a choque séptico por Gram-negativos e a uma taxa de letalidade de > 30%, especialmente em pacientes com comorbidade subjacente ou condições imunossupressoras. A peste ocorre raramente nos EUA (**Cap. 196**), principalmente após contato com esquilos terrestres, cães-da-pradaria ou tâmias, mas é endêmica em outras partes do mundo, com > 90% dos casos ocorrendo na África. A forma séptica é especialmente rara e está associada a choque, falência de múltiplos órgãos e taxa de letalidade de 30%. Essas infecções devem ser consideradas no contexto epidemiológico apropriado. Os Centers for Disease Control and Prevention citam a *Francisella tularensis* e a *Yersinia pestis* (os agentes da tularemia e da peste respectivamente), juntamente com o *Bacillus anthracis* (o agente do antraz), como microrganismos importantes que podem ser usados para fins de bioterrorismo (**Cap. 26 1e**).

SEPSE COM MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

(**Ver também Cap. 24.**) Os exantemas maculopapulares podem refletir uma doença meningocócica ou riquetsiose incipiente, mas, em geral, estão associados a infecções sem um caráter emergente. Os exantemas costumam ser virais. A infecção primária pelo HIV costuma apresentar-se com um exantema que é maculopapular e envolve a parte superior do corpo, mas pode disseminar-se para as palmas e plantas. O paciente geralmente se apresenta febril e pode ter linfadenopatia, cefaleia intensa, disfagia, diarreia, mialgias e artralgias. O reconhecimento dessa síndrome dá oportunidade de se impedir a transmissão e instituir tratamento e controle precoces.

Os exantemas petequiais causados por vírus raramente se acompanham de hipotensão ou fácies toxêmica, embora possa haver exceções (p. ex., sarampo grave ou infecção arboviral). Exantemas petequiais limitados à distribuição da veia cava superior raramente são associados a doença grave. Em outros contextos, os exantemas petequiais requerem atenção mais urgente.

Meningococemia (Ver também Cap. 180.) Quase 75% dos pacientes com infecção bacterêmica por *N. meningitidis* têm exantema. A meningococemia acomete mais frequentemente crianças pequenas (i.e., entre 6 meses e 5 anos de idade). Na África Subsaariana, a alta prevalência de doença meningocócica pelo sorogrupo A tem sido, há mais de um século, uma ameaça à saúde pública. Centenas de mortes ocorrem anualmente nessa área, que é conhecida como “cinturão da meningite”, e grandes ondas epidêmicas ocorrem aproximadamente a cada 8-12 anos. Os sorogrupos W135 e X também são patógenos emergentes importantes na África. Nos EUA casos esporádicos e surtos ocorrem em creches, escolas (da escola primária à universidade, particularmente entre calouros da faculdade que moram em alojamentos) e em acampamentos militares. Os familiares do caso-índice têm risco 400-800 vezes maior de adoecer do que o da população geral. Os pacientes podem exibir febre, cefaleia, náuseas, vômitos, mialgias, alterações do estado mental e meningismo. Entretanto, a forma rapidamente progressiva da doença não costuma se associar à meningite. O exantema é inicialmente rosa, branqueia à pressão e é maculopapular, surgindo no tronco e extremidades, tornando-se, em seguida, hemorrágico, formando petéquias. As petéquias são primeiramente observadas nos tornozelos, punhos, axilas, superfícies de mucosa e conjuntiva palpebral e bulbar, com disseminação subsequente nas extremidades inferiores e no tronco. Pode-se encontrar um aglomerado de petéquias nos locais sujeitos a pressão – por exemplo, onde o manguito do aparelho de pressão foi insuflado. Na meningococemia rapidamente progressiva (10-20% de casos), o exantema petequial torna-se rapidamente purpúrico **(ver Fig. 70.5)**, e os pacientes desenvolvem CID, insuficiência de múltiplos órgãos e choque; 50-60% desses pacientes morrem, e os sobreviventes frequentemente requerem desbridamento ou amputação extensa de extremidades gangrenosas. A presença de hipotensão e petéquias por < 12 horas está associada a mortalidade significativa. Cianose, coma, oligúria, acidose metabólica e tempo parcial de tromboplastina elevado também se associam ao desfecho letal. A correção da deficiência de proteína C pode melhorar o desfecho. Antibióticos administrados pelo médico da assistência primária no consultório, antes da avaliação e da internação em um hospital, podem melhorar o prognóstico; essa observação sugere que o início precoce do tratamento pode salvar a vida. As vacinas conjugadas meningocócicas são protetoras contra sorogrupos A, C, Y e W135 e são recomendadas para crianças de 11-18 anos de idade e para outros pacientes de alto risco.

Febre maculosa das montanhas rochosas (Ver também Cap. 211.) A FMMR, uma doença transmitida por carrapatos e causada pela *Rickettsia rickettsii*, ocorre em todo o território das Américas do Norte e do Sul. Até 40% dos pacientes não relatam história de picada de carrapato; mas com frequência se pode obter um relato de viagem ou de atividade ao ar livre (p. ex., acampamento em áreas infestadas de carrapatos). Nos primeiros 3 dias, ocorrem cefaleia, febre, mal-estar, mialgias, náuseas, vômitos e anorexia. No terceiro dia, metade dos pacientes tem achados cutâneos. As máculas que empalidecem à pressão surgem primeiro nos punhos e tornozelos e depois se estendem às pernas e ao tronco. As lesões tornam-se hemorrágicas e são frequentemente petequiais. Mais tarde, na evolução, o exantema se expande para palmas e plantas. A disseminação centrípeta é um aspecto clássico da FMMR, mas ocorre em uma minoria de pacientes. Além disso, 10-15% dos pacientes que têm FMMR jamais apresentam exantema. O paciente pode estar hipotenso e manifestar edema pulmonar não cardiogênico, confusão, letargia e encefalite, evoluindo para o coma. O LCS contém 10-100 células/µL, em geral com predomínio de células mononucleares. O nível de glicose no LCS é, com frequência, normal, e a concentração de proteína pode se encontrar um pouco elevada. Observam-se lesões renal e hepática, bem como sangramento secundário à lesão vascular. Para infecções não tratadas, as taxas de mortalidade são de 20-30%. O reconhecimento e o tratamento tardios são associados a um maior risco de morte; os indígenas americanos, crianças de 5-9 anos de idade, adultos > 70 anos de idade e pessoas com imunossupressão subjacente também estão sob risco aumentado de morte.

Outras doenças por riquétsias podem causar significativa morbidade e mortalidade em todo o mundo. A *febre maculosa do Mediterrâneo*, causada pela *Rickettsia conorii*, é encontrada na África, no centro-sul e no sudoeste da Ásia e no sul da Europa. Os pacientes têm febre, sintomas gripais e uma úlcera de inoculação no local da picada do carrapato. Um exantema maculopapular surge em 1-7 dias, envolvendo as palmas e as plantas, mas poupando a face. Os idosos e os pacientes com diabetes, alcoolismo, uremia ou insuficiência cardíaca congestiva estão sob risco de doença grave, caracterizada por envolvimento neurológico, desconforto respiratório e gangrena dos dedos. A taxa de letalidade dessa forma grave da doença aproxima-se dos 50%. O *tifo epidêmico*, causado pela *Rickettsia prowazekii*, é transmitido em ambientes infestados por piolhos e emerge em condições de extrema pobreza, guerra ou desastres naturais. O início da doença é súbito, com febre alta, cefaleia intensa, tosse, mialgias e dor abdominal. Um exantema maculopapular surge (principalmente no tronco) em mais de 50% dos pacientes e pode progredir para petéquias e púrpura. Sinais graves incluem *delirium*, coma, convulsões, edema pulmonar não cardiogênico, necrose da pele e gangrena periférica. A taxa de letalidade chegava a 60% na era pré-antibiótica e continua a superar 10-15% nos surtos atuais. O *tifo fluvial*, causado pela *Orientia* *tsutsugamushi* (um gênero distinto na família Rickettsiaceae), é transmitido por larvas de ácaros e é uma das infecções mais comuns no Sudeste Asiático e no Pacífico ocidental. O microrganismo pode ser encontrado em áreas densamente cobertas de arbustos (p. ex., ao longo do barranco dos rios). Os pacientes podem ter uma úlcera de inoculação e podem desenvolver um exantema maculopapular. Os casos graves evoluem com pneumonia, meningoencefalite, CID e insuficiência renal. A taxa de mortalidade varia de 1-35%.

Quando reconhecidas prontamente, as riquetsioses respondem muito bem ao tratamento. A doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 3-14 dias) é o tratamento de escolha tanto em adultos como em crianças. Os macrolídeos mais recentes e o cloranfenicol podem ser alternativas adequadas, mas as taxas de mortalidade são mais altas quando um tratamento baseado em tetraciclina não é administrado.

Púrpura fulminante **(Ver também Caps. 180 e 325.)** Púrpura fulminante é a manifestação cutânea da CID e apresenta-se como grandes áreas equimóticas e bolhas hemorrágicas. A evolução das petéquias a púrpuras, equimoses e gangrena associa-se a insuficiência cardíaca congestiva, choque séptico, insuficiência renal aguda, acidose, hipoxia, hipotensão e morte. A púrpura fulminante está associada principalmente a *N. meningitidis* – mas, em pacientes esplenectomizados, pode estar associada a *S. pneumoniae, H. influenzae e S. aureus*.

Ectima gangrenoso O choque séptico causado por *P. aeruginosa* ou *Aeromonas hydrophila* pode estar associado ao ectima gangrenoso **(Ver Figs. 189.1 e 25e.35)**: vesículas hemorrágicas circundadas por uma borda de eritema com necrose central e ulceração. A bacteremia por esses Gram-negativos é mais comum em pacientes com neutropenia, queimaduras extensas e hipogamaglobulinemia.

Outras infecções emergentes associadas ao exantema *Vibrio vulnificus* e outras infecções bacterêmicas não coléricas por *Vibrio* **(Cap. 193)** podem causar lesões cutâneas focais e sepse devastadora em hospedeiros com doença hepática crônica, distúrbios de armazenamento de ferro, diabetes, insuficiência renal ou outras condições imunocomprometedoras. Após ingestão de moluscos crus contaminados, geralmente ostras da Costa do Golfo, há um início súbito de mal estar, febre e hipotensão. O paciente apresenta lesões cutâneas bolhosas ou hemorrágicas, geralmente nos membros inferiores, e 75% dos pacientes têm dores nas pernas. A taxa de mortalidade pode alcançar 50-60%, particularmente quando o paciente apresenta hipotensão. Os desfechos são melhorados quando os pacientes são tratados com esquemas contendo tetraciclina. Outras infecções, causadas por agentes como *Aeromonas, Klebsiella* e *E. coli,* podem causar bolhas hemorrágicas e morte devido a sepse devastadora nos pacientes cirróticos. A *Capnocytophaga canimorsus* pode causar choque séptico em pacientes asplênicos. As infecções ocorrem geralmente após mordedura de cão. Os pacientes apresentam febre, calafrios, mialgia, vômitos, diarreia, dispneia, confusão e cefaleia. Achados podem incluir um exantema ou eritema multiforme **(ver Figs. 70.9 e 25e.25)**, manchas cianóticas ou cianose periférica, petéquias e equimose. Cerca de 30% dos pacientes com essa forma fulminante morrem de sepse devastadora e CID, e os sobreviventes podem necessitar de amputação devido à gangrena.

Eritrodermia A SCT **(Caps. 172 e 173)** em geral está associada à eritrodermia. O paciente apresenta-se com febre, mal-estar, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia e confusão. Há um exantema semelhante à queimadura solar, que pode ser sutil e descontínuo, mas que é geralmente difuso e observado na face, no tronco e nos membros. A eritrodermia, que descama após 1-2 semanas, é mais comum na SCT associada ao *Staphylococcus* do que na associada ao *Streptococcus*. A hipotensão se instala rapidamente – muitas vezes em horas – após o início dos sintomas. Ocorre falência de múltiplos órgãos. A insuficiência renal precoce pode anteceder a hipotensão e distingue essa síndrome de outras síndromes de choque séptico. Pode não haver uma indicação da infecção focal primária, embora possíveis portas de entrada cutâneas ou mucosas para o microrganismo possam ser determinadas quando se obtém uma anamnese cuidadosa. A colonização em vez de infecção franca da vagina ou de uma ferida pós-operatória, por exemplo, é típica na SCT estafilocócica, e as áreas mucosas parecem hiperêmicas, mas não infectadas. A SCT estreptocócica é mais frequentemente associada à infecção cutânea ou de tecido mole (como fascite necrosante), e os pacientes são mais propensos à bacteremia. A SCT causada por *Clostridium sordellii* está associada ao parto ou à injeção de alcatrão negro na pele. O diagnóstico de SCT é definido por critérios clínicos de febre, exantema, hipotensão e comprometimento de múltiplos órgãos. A taxa de mortalidade é de 5% para a SCT associada à menstruação, 10-15% para a SCT sem relação com a menstruação, de 30-70% para a SCT estreptocócica e de até 90% para a SCT obstétrica associada ao *C. sordellii*.

Febres hemorrágicas virais As febres hemorrágicas virais **(Caps. 233 e234)** são zoonoses causadas por vírus que existem em reservatórios animais ou vetores artrópodes. Essas doenças ocorrem em todo o mundo e estão restritas às áreas em que vive a espécie hospedeira. São causadas por quatro principais grupos de vírus: *Arenaviridae* (p. ex., a febre de Lassa, na África), *Bunyaviridae* (p. ex., a febre de Rift Valley na África; febre hemorrágica com síndrome renal por hantavírus, na Ásia; ou febre hemorrágica da Crimeia-Congo, que tem uma distribuição geográfica extensa), *Filoviridae* (p. ex., infecções pelos vírus Ebola e Marburg, na África) e *Flaviviridae* (p. ex., febre amarela na África e na América do Sul, e dengue na Ásia, África e

Américas). A febre de Lassa e as infecções pelos vírus Ebola e Marburg também são transmitidas de pessoa a pessoa. Os vetores da maior parte das febres virais são encontrados em áreas rurais; a dengue e a febre amarela são importantes exceções. Após um pródromo de febre, mialgias e mal-estar, surgem evidências de lesão vascular, petéquias e hemorragias localizadas. Choque, hemorragias difusas e sinais neurológicos (p. ex., convulsões ou coma) indicam um mau prognóstico. Dengue **(Cap. 233)** é a arbovirose mais comum em todo o mundo. Mais de 500 mil casos de dengue hemorrágica ocorrem a cada ano, com pelo menos 12 mil mortes. Os pacientes têm uma tríade de sintomas: manifestações hemorrágicas, evidências de extravasamento de plasma e contagens de plaquetas < 100.000/µL. A taxa de mortalidade é de 10-20%. Se sobrevier a síndrome de choque por dengue, as taxas de mortalidade podem chegar a 40%. O cuidado de suporte para manter a pressão arterial e o volume intravascular com terapia de reposição volêmica cuidadosa é essencial para a sobrevida. Ribavirina também pode ser útil contra *Arenaviridae* e *Bunyaviridae*.

SEPSE COM FOCO PRIMÁRIO NOS TECIDOS MOLES/MÚSCULOS

Ver também Capítulo 156.

Fascite necrosante Essa infecção é caracterizada por necrose extensa do tecido subcutâneo e fáscia. Ela pode surgir no local de um traumatismo mínimo ou de uma incisão operatória, podendo também estar associada a varicela recente, parto ou distensão muscular. As causas mais comuns de fascite necrosante são estreptococos do grupo A isolados **(Cap. 173)**, cuja incidência tem aumentado nas duas últimas décadas, e uma flora facultativa e anaeróbia mista **(Cap. 156)**. Diabetes melito, uso de droga IV, doença hepática ou renal crônica e neoplasia maligna são fatores de risco associados. Os achados físicos são inicialmente mínimos quando comparados com a gravidade da dor e o grau de febre. O exame físico é frequentemente inexpressivo, exceto por edema e eritema dos tecidos moles. A área infectada encontra-se avermelhada, quente, brilhante, edemaciada e extremamente dolorosa. Na infecção não tratada, a pele sobrejacente exibe manchas cinza-azuladas após 36 horas, e bolhas cutâneas e necrose surgem após 3-5 dias. A fascite necrosante decorrente da flora mista, mas não a associada aos estreptococos do grupo A, pode associar-se à produção de gás. Sem tratamento, a dor diminui por causa da trombose dos pequenos vasos sanguíneos e a consequente destruição dos nervos periféricos – um sinal funesto. A taxa de mortalidade global é de 15-34%, chegando a > 70% quando associada à SCT e a quase 100% na ausência de intervenção cirúrgica. Fascite necrosante também pode ser causada por *Clostridium perfringens* **(Cap. 179)**; nessa condição, o paciente fica extremamente toxêmico e a taxa de mortalidade é alta. Dentro de 48 horas, sobrevêm invasão tecidual rápida e toxicidade sistêmica, associadas a hemólise e morte. A distinção entre essa entidade e a mionecrose por clostrídeos é feita por biópsia muscular. Foi relatada fascite necrosante causada por MRSA adquirido na comunidade.

Mionecrose por clostrídeos (Ver também Cap. 179.) A mionecrose associa-se frequentemente a traumatismo ou cirurgia, mas pode ser espontânea. O período de incubação costuma ser de 12-24 horas, e gangrena necrosante maciça surge horas após o início. Toxemia, choque e morte podem ocorrer em 12 horas. A dor e a aparência toxêmica do paciente são desproporcionais aos achados físicos. Ao exame físico, o paciente apresenta-se febril, apático, taquicárdico e taquipneico, podendo expressar sensação de morte iminente. A hipotensão e a insuficiência renal surgem mais tarde, e o estado de hipervigilância é evidente no momento pré-terminal. A pele sobre a área afetada é castanho-bronzeada, mosqueada e edematosa. Pode haver desenvolvimento de lesões bolhosas com drenagem serossanguinolenta e odor de camundongo ou adocicado. Pode ocorrer crepitação secundária à produção de gás no tecido muscular. A taxa de letalidade é > 65% com a mionecrose espontânea, que frequentemente se associa ao *Clostridium septicum* ou *C. tertium* e a câncer subjacente. As taxas de mortalidade associadas à infecção do tronco e dos membros são de 63% e de 12%, respectivamente, e qualquer retardo no tratamento cirúrgico eleva o risco de morte.

INFECÇÕES NEUROLÓGICAS COM OU SEM CHOQUE SÉPTICO

Meningite bacteriana (Ver também Cap. 164.) A meningite bacteriana é uma das emergências mais comuns que envolvem o sistema nervoso central nas doenças infecciosas. Embora os hospedeiros com imunodeficiência celular (incluindo receptores de transplantes, pacientes diabéticos, idosos, pacientes com câncer que recebem determinados agentes quimioterápicos) estejam sob risco especial de meningite por *Listeria monocytogenes*, a maioria dos casos em adultos é causada por *S. pneumoniae* (30-60%) e *N. meningitidis* (10-35%). A apresentação clássica com febre, meningismo e estado mental alterado é observada apenas em metade a 66% dos pacientes. Os idosos podem apresentar-se sem febre ou sinais meníngeos. A disfunção cerebral se evidencia por confusão, *delirium* e letargia, que podem evoluir para coma. Em alguns casos, a apresentação é fulminante, com sepse e edema cerebral; papiledema à apresentação é incomum e sugere outro diagnóstico (p. ex., lesão intracraniana). Sinais focais, como paralisia do IV, VI e VII nervos cranianos, são observados em 10-20% dos casos; 50-70% dos pacientes têm bacteremia. A presença de coma, hipotensão, etiologia pneumocócica, desconforto respiratório, nível liquórico de glicose < 0,6 mmol/L (< 0 mg/dL), nível liquórico de proteínas maior que 2,5 g/L, leucometria < 5.000/μL no sangue periférico e nível sérico de sódio de < 135 mmol/L encerra um prognóstico sombrio. O início rápido do tratamento é essencial; a probabilidade de desfecho desfavorável pode aumentar em 30% para cada hora de atraso no tratamento. A mortalidade também aumenta linearmente com a idade do paciente.

Infecções intracranianas supurativas (Ver também Cap. 164.) Nas infecções intracranianas supurativas, lesões intracranianas raras surgem juntamente com sepse e instabilidade hemodinâmica. O rápido reconhecimento de um paciente toxêmico com sinais neurológicos centrais é crucial para a melhora do desalentador prognóstico dessas entidades. O *empiema subdural* surge a partir dos seios paranasais em 60-70% dos casos. Estreptococos microaerófilos e estafilococos são os agentes etiológicos predominantes. O paciente mostra-se toxêmico com febre, cefaleia e rigidez de nuca. Entre os pacientes, 75% têm sinais focais e 6-20% morrem. A despeito da melhora das taxas de sobrevida, 15-44% dos pacientes ficam com déficits neurológicos permanentes. A *trombose séptica do seio cavernoso* segue-se a uma infecção dos seios da face ou do seio esfenoidal; 70% dos casos são causados por estafilococos (incluindo MRSA) e o restante deve-se principalmente a estreptococos aeróbios ou anaeróbios. Cefaleia unilateral ou retro-orbitária evolui em dias para febre e estado toxêmico. Cerca de 75% dos pacientes têm edema periorbitário unilateral, que se torna bilateral e, em seguida, evolui para ptose, proptose, oftalmoplegia e papiledema. A taxa de mortalidade chega a 30%. A *trombose séptica do seio sagital superior* dissemina-se a partir dos seios etmoidais e maxilares e é causada por *S. pneumoniae*, outros estreptococos e estafilococos. A evolução fulminante caracteriza-se por cefaleia, náuseas, vômitos e rápida progressão para confusão e coma, rigidez de nuca e sinais de acometimento do tronco encefálico. Se a trombose do seio for total, a taxa de mortalidade excederá 80%.

Abscesso cerebral (Ver também Cap. 164.) O abscesso cerebral frequentemente ocorre sem sinais sistêmicos. Quase metade dos pacientes apresenta-se afebril, e as apresentações são mais compatíveis com lesão expansiva no cérebro; 70% dos pacientes têm cefaleia e/ou estado mental alterado, 50% apresentam sinais neurológicos focais e 25% apresentam papiledema. Os abscessos podem surgir como lesões únicas ou múltiplas resultantes de focos contíguos ou hematogênicos de infecção, como na endocardite. A infecção evolui durante vários dias, de cerebrite até abscesso com cápsula bem formada. Mais da metade das infecções é polimicrobiana, com etiologia que abrange bactérias aeróbias (principalmente espécies de estreptococos) e anaeróbias. Os abscessos que surgem por via hematogênica são especialmente propensos a romper para os espaços ventriculares, causando deterioração súbita e grave do estado clínico, bem como alta taxa de mortalidade. Se a ruptura não ocorrer, a mortalidade será baixa, mas a morbidade, alta (30-55%). Os pacientes que se apresentam com quadro de acidente vascular encefálico e foco infeccioso parameníngeo, tal como rinossinusite ou otite, podem ter abscesso cerebral, devendo o médico manter alto índice de suspeita. O prognóstico piora em pacientes com evolução fulminante, retardo no diagnóstico, ruptura do abscesso para o interior dos ventrículos, abscessos múltiplos ou anormalidades da função neurológica à apresentação.

Malária cerebral (Ver também Cap. 248.) Essa entidade deve ser urgentemente considerada quando os pacientes que viajaram recentemente para áreas endêmicas de malária apresentam-se com doença febril, letargia ou outros sinais neurológicos. A malária fulminante é causada por *Plasmodium falciparum* e está associada a temperaturas > 40°C, hipotensão, icterícia, síndrome da angústia respiratória aguda e sangramento. Qualquer paciente com alteração do estado mental ou convulsões repetidas no contexto de malária fulminante tem, por definição, malária cerebral. Em adultos, essa doença febril inespecífica evolui para coma ao longo de alguns dias; às vezes, o coma ocorre em horas, e a morte sobrevém em menos de 24 horas. Rigidez de nuca e fotofobia são raras. Ao exame físico, a encefalopatia simétrica é típica, e a disfunção do neurônio motor superior com postura de decorticação e descerebração pode ser observada na doença avançada. A infecção não reconhecida resulta em taxa de letalidade de 20-30%.

Abscessos extradurais intracranianos e espinais (Ver também Cap. 456.) Os abscessos extradurais espinais e intracranianos (AEE e AEIC) podem resultar em déficits neurológicos permanentes, sepse e morte. Os pacientes em risco incluem aqueles com diabetes melito; uso de fármaco IV; uso abusivo crônico de álcool; traumatismo espinal recente, cirurgia ou anestesia epidural; e outras condições comórbidas, como infecção por HIV. Abscesso epidural fúngico e meningite podem acompanhar infecções por uso de glicocorticoides epidurais ou paraespinais. Nos EUA e Canadá, onde o tratamento precoce de otite e rinossinusite é padrão, o AEIC é raro, mas o número de casos de AEE está aumentando. Na África e em áreas com acesso limitado aos cuidados de saúde, os AEEs e os AEICs causam morbidade e mortalidade significativas. Os AEICs geralmente apresentam-se com febre, alteração do estado mental e dor no pescoço, enquanto os AEEs frequentemente apresentam febre, sensibilidade espinal localizada e dor nas costas. Os AEICs em geral são polimicrobianos, enquanto os AEEs são mais frequentemente causados por semeadura hematogênica, sendo os estafilococos o agente etiológico mais comum. O diagnóstico precoce e o tratamento, que podem incluir drenagem cirúrgica, minimizam as taxas de mortalidade e sequelas neurológicas permanentes. Os desfechos são piores para AEEs devido a MRSA, infecção em um nível mais alto de corpo vertebral, estado neurológico prejudicado à apresentação e localização dorsal em vez de ventral do abscesso.

Pacientes idosos e pessoas com insuficiência renal, neoplasia maligna e outras comorbidades também têm desfechos menos favoráveis.

Outras síndromes focais com evolução fulminante Quase todos os focos primários de infecção (p. ex., osteomielite, pneumonia, pielonefrite ou colangite) podem resultar em bacteremia e sepse. Doença de Lemierre – tromboflebite séptica jugular causada por *Fusobacterium necrophorum* – é associada a êmbolos infecciosos metastáticos (principalmente do pulmão) e sepse, com taxas de mortalidade de > 15%. A SCT está associada a infecções focais, tais como artrite séptica, peritonite, rinossinusite e infecções de feridas. Rápida deterioração clínica e morte podem estar associadas à destruição do local da infecção primária, como se observa na endocardite e nas infecções da orofaringe (p. ex., angina ou epiglotite de Ludwig, em que o edema subitamente compromete as vias respiratórias).

Mucormicose rinocerebral (Ver também Cap. 242.) Os pacientes com diabetes ou condições de imunossupressão estão sob risco de mucormicose rinocerebral invasiva. Apresentam-se com febre baixa, dor maçante nos seios paranasais, diplopia, depressão do estado mental, diminuição dos movimentos oculares, quemose, proptose, conchas nasais escuras ou necróticas e lesões necróticas do palato duro que respeitam a linha média. Sem reconhecimento e intervenção rápidos, o processo segue curso invasivo inexorável com altas taxas de mortalidade.

Endocardite bacteriana aguda (Ver também Cap. 155.) Essa entidade apresenta-se com curso muito mais agressivo do que a endocardite subaguda. Bactérias, como as espécies de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, espécies de *Haemophilus* e estreptococos dos grupos A, B e G, atacam valvas nativas. A endocardite de valvas nativas causada por *S. aureus,* incluindo MRSA, está aumentando, particularmente em locais para cuidados de saúde. As taxas de mortalidade variam de 10-40%. O hospedeiro pode ter comorbidades, como câncer subjacente, diabetes melito, uso de fármacos IV ou alcoolismo. O paciente apresenta-se com febre, fadiga e mal-estar < 2 semanas após o início da infecção. Ao exame físico, podem-se encontrar sopro variável e insuficiência cardíaca congestiva. Às vezes, surgem máculas hemorrágicas nas palmas e plantas (*lesões de Janeway*). Petéquias, manchas de Roth, hemorragias subungueais e esplenomegalia são incomuns. A rápida destruição valvar, particularmente da valva aórtica, resulta em edema pulmonar e hipotensão. Podem formar-se abscessos miocárdicos que erodem para o septo ou para o interior do sistema de condução, causando arritmias e bloqueios de condução de alto grau, potencialmente fatais. As vegetações grandes e friáveis podem resultar em grandes êmbolos arteriais, infecção metastática ou infarto tecidual. Os pacientes mais idosos que têm endocardite por *S. aureus* são especialmente propensos a apresentar-se com sintomas inespecíficos –

circunstância que retarda o diagnóstico e piora o prognóstico. A intervenção rápida é crucial para uma boa evolução.

Antraz inalatório (Ver também Cap. 261e.) O antraz inalatório, a forma mais grave da doença causada pelo *B. anthracis*, não era descrito nos EUA há mais de 25 anos, até o recente emprego desse microrganismo como agente de bioterrorismo em 2001. Os pacientes apresentavam-se com mal-estar, febre, tosse, náuseas, sudorese copiosa, dispneia e cefaleia. Rinorreia era incomum. Todos os pacientes tinham radiografias de tórax anormais à apresentação. Infiltrados pulmonares, alargamento do mediastino e derrames pleurais eram os achados mais comuns. Em 38% desses pacientes observava-se meningite hemorrágica. A sobrevivência era mais provável quando os antibióticos eram administrados durante o período prodrômico e quando se empregavam esquemas com múltiplos agentes. Sem intervenção urgente com antibióticos e tratamento de apoio, o antraz inalatório evolui rapidamente para hipotensão, cianose e morte.

Gripe aviária e suína (Ver também Cap. 224.) Os casos humanos de gripe aviária ocorreram principalmente no Sudeste Asiático, especialmente no Vietnã (H5N1) e China (H7N9). A gripe aviária deve ser considerada em pacientes com doença grave do trato respiratório, sobretudo quando foram expostos a aves de criação. Os pacientes apresentam-se com febre alta, com doença gripal e sintomas do trato respiratório inferior; essa doença pode evoluir rapidamente para pneumonia bilateral, síndrome da angústia respiratória aguda, falência de múltiplos órgãos e morte. O tratamento antiviral precoce com inibidores da neuraminidase deve ser instituído, juntamente com medidas agressivas de suporte. Diferentemente da gripe aviária, para a qual a transmissão humano-humano tem sido rara até o momento e não tem sido confirmada, um novo vírus *influenza* A/H1N1 associado a suínos disseminou-se rapidamente por todo o mundo. Os pacientes em maior risco de doença grave são as crianças < 5 anos de idade, pessoas idosas, pacientes com condições crônicas subjacentes e mulheres grávidas. A obesidade também foi identificada como um fator de risco para doença grave.

Síndrome pulmonar por hantavírus (Ver também Cap. 233.) A síndrome pulmonar por hantavírus foi descrita nos EUA (principalmente nos estados do sudoeste), Canadá e América do Sul. A maior parte dos casos ocorre em áreas rurais e está associada à exposição a roedores. Os pacientes apresentam-se com pródromo viral inespecífico de febre, mal-estar, mialgias, náuseas, vômitos e tontura que pode progredir para edema pulmonar e insuficiência respiratória. A síndrome pulmonar por hantavírus deprime o miocárdio e aumenta a permeabilidade vascular pulmonar; portanto são cruciais uma cuidadosa reposição de líquidos e o uso de agentes pressores. Um suporte cardiopulmonar agressivo durante as primeiras poucas horas da doença pode salvar a vida. O início precoce de trombocitopenia pode ajudar a distinguir essa síndrome de outras doenças febris em um contexto epidemiológico adequado.

CONCLUSÃO

Os pacientes febris agudamente enfermos com as síndromes discutidas neste capítulo necessitam de estrita observação, medidas de apoio agressivas e – na maioria dos casos – internação em unidade de terapia intensiva. A tarefa mais importante do médico é distinguir esses pacientes de outros portadores de infecções febris cuja doença não irá evoluir para uma doença fulminante. O médico vigilante deve reconhecer as emergências agudas em doenças infecciosas e proceder, em seguida, à urgência necessária.

148

Princípios de imunização e uso de vacinas

Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

Poucas intervenções médicas do último século podem igualar o efeito que a imunização exerceu sobre a longevidade, a redução de custos e a qualidade de vida. Dezessete doenças são atualmente passíveis de prevenção por vacinas administradas rotineiramente a crianças e adultos nos Estados Unidos (EUA) **(Quadro 148.1)**, e a maioria das doenças da infância que pode ser prevenida se apresenta historicamente em baixos níveis **(Quadro 148.2)**. As instituições de tratamento de saúde oferecem a grande maioria de vacinas nos EUA como parte dos serviços de saúde rotineiros e, portanto, desempenham um papel importante no sistema de saúde pública da nação.

QUADRO 148.1 **DOENÇAS PASSÍVEIS DE PREVENÇÃO POR VACINAS ROTINEIRAMENTE ADMINISTRADAS NOS EUA EM CRIANÇAS E/OU ADULTOS**

Condição	População-alvo para uso rotineiro
Pertússis	Crianças, adolescentes, adultos
Difteria	Crianças, adolescentes, adultos
Tétano	Crianças, adolescentes, adultos
Poliomielite	Crianças
Sarampo	Crianças
Caxumba	Crianças
Rubéola, síndrome da rubéola congênita	Crianças
Hepatite B	Crianças
Infecção pelo *Haemophilus influenzae* tipo b	Crianças
Hepatite A	Crianças
Influenza	Crianças, adolescentes, adultos
Varicela	Crianças
Doença pneumocócica invasiva	Crianças, idosos
Doença meningocócica	Adolescentes
Infecção por rotavírus	Bebês
Infecção pelo papilomavírus humano, câncer de colo uterino e anogenital	Adolescentes e jovens adultos
Zóster	Idosos

QUADRO 148.2 **REDUÇÃO DAS DOENÇAS PASSÍVEIS DE PREVENÇÃO NOS EUA APÓS A**

IMPLEMENTAÇÃO AMPLA DAS RECOMENDAÇÕES DE VACINAÇÃO NACIONAL

Condição	Número anual de casos anteriores à vacina (média)	Número de casos registrados em 2012[a]	Redução (%) dos casos após vacinação ampla
Varíola	29.005	0	100
Difteria	21.053	1	≥ 99
Sarampo	530.217	55	≥ 99
Caxumba	162.344	229	≥ 99
Pertússis	200.752	48.277	76
Poliomielite (paralítica)	16.316	0	100
Rubéola	47.745	9	> 99
Síndrome da rubéola congênita	152	2	99
Tétano	580	37	94
Infecção pelo *Haemophilus influenzae* tipo b	20.000	30[b]	99
Hepatite A	117.333	2.890[c]	98
Hepatite B (aguda)	66.232	18.800[c]	72
Infecção pneumocócica invasiva: todas as idades	63.067	31.600[d]	50
Infecção pneumocócica invasiva: < 5 anos de idade	16.069	1.800[d]	89
Varicela	4.085.120	216.511	95

[a] Exceto para casos de hepatite A e hepatite B, para os quais são mostrados dados referentes a 2011. [b] Estima-se a ocorrência de 13 infecções do tipo b adicionais entre 210 registros de infecção por *H. influenzae* causada por tipos desconhecidos entre crianças < 5 anos de idade. [c] Os dados são provenientes do *Viral Hepatitis Surveillance* do CDC, 2011. [d] Os dados são provenientes do *Active Bacterial Core Surveillance 2012 Provisional Report* do CDC.

Fonte: Adaptado de SW Roush et al: JAMA 298:2155, 2007; e MMWR 62(33);669, 2013.

IMPACTO DAS VACINAS

Efeitos diretos e indiretos As imunizações contra doenças infecciosas específicas protegem os indivíduos contra a infecção e, dessa forma, impedem as doenças sintomáticas. Vacinas específicas podem abrandar a gravidade da doença clínica (p. ex., vacinas contra rotavírus e gastrenterite grave) ou reduzir as suas complicações (p. ex., vacinas contra zóster e neuralgia pós-herpética). Algumas imunizações também reduzem a transmissão de agentes infecciosos de pessoas imunizadas para outras, reduzindo, assim, o impacto da disseminação da infecção. Esse impacto indireto é conhecido como *imunidade associada*. O nível de imunização necessária para alcançar proteção indireta de indivíduos não imunizados em uma população varia substancialmente de acordo com a vacina específica.

Desde que as vacinas da infância se tornaram amplamente disponíveis nos EUA, importantes quedas nas taxas de doenças passíveis de prevenção por vacinas entre crianças e adultos se tornaram evidentes **(Quadro 148.2)**. Por exemplo, a vacinação de crianças com < 5 anos de idade contra sete tipos de *Streptococcus pneumoniae* levou a uma redução total de > 90% na doença invasiva causada por aqueles tipos. Uma série de vacinas dirigidas contra 13 doenças da infância passíveis de prevenção, em uma coorte de nascimentos isolados, levou à prevenção de 42 mil mortes prematuras e de 20 milhões de casos de doença e economizou 70 bilhões de dólares americanos.

Controle, eliminação e erradicação de doenças passíveis de prevenção por vacinas Os programas de imunização estão associados aos objetivos de controlar, eliminar ou erradicar uma doença. O *controle* de uma doença passível de prevenção por vacinas reduz o aparecimento da doença e, em geral, limita os impactos associados aos surtos da doença nas comunidades, escolas e instituições. Os programas de controle também podem reduzir as faltas ao trabalho dos indivíduos doentes e dos pais que cuidam de crianças doentes, diminuir as ausências na escola e limitar a utilização do tratamento de saúde associado às visitas médicas.

A *eliminação* de uma doença é um objetivo mais ambicioso do que o controle, necessitando em geral da redução do número de casos a zero em uma área geográfica definida; algumas vezes, porém, é definida como a redução na transmissão inerente de uma infecção em uma área geográfica. Em 2013, os EUA haviam eliminado a transmissão nativa de sarampo, rubéola, poliomielite e difteria. A importação de patógenos de outras partes do mundo continua a ser importante e espera-se que os esforços da saúde pública reajam prontamente a esses casos e limitem a posterior transmissão do agente infeccioso.

A *erradicação* de uma doença é alcançada quando a sua eliminação pode ser mantida sem intervenções contínuas. A única doença de humanos passível de ser prevenida por vacina que foi globalmente erradicada até hoje é a varíola. Embora a vacina contra varíola não seja mais administrada rotineiramente, a doença não ressurgiu naturalmente porque todas as cadeias de transmissão humana foram interrompidas pelos esforços precoces da vacinação e os humanos eram os únicos reservatórios naturais do vírus. Atualmente, uma iniciativa de saúde importante é o objetivo da erradicação global da pólio. A transmissão prolongada de pólio tem sido eliminada na maior parte das nações, porém nunca foi interrompida em três países – Afeganistão, Nigéria e Paquistão –, enquanto surtos recentes na Síria e no nordeste africano mostram que outros países permanecem em risco de importação até que esses reservatórios tenham sido controlados. A detecção de um caso de doença que tenha sido marcado para erradicação ou eliminação é considerada um evento-sentinela, que poderia permitir que o agente infeccioso se restabelecesse na comunidade ou na região. Portanto, tais episódios devem ser imediatamente informados às autoridades de saúde pública.

Detecção e controle de surtos O conjunto de casos de uma doença passível de prevenção por vacina, detectado em uma instituição, em uma prática médica ou em uma comunidade podem sinalizar importantes alterações no patógeno, na vacina ou no ambiente. Alguns fatores podem levar a aumentos na doença, incluindo (1) baixas taxas de imunização, que resultam em um acúmulo de indivíduos suscetíveis (p. ex., ressurgimento do sarampo entre os abstêmios de vacinação); (2) alterações no agente infeccioso que permitem o seu escape à proteção (p. ex., pneumococos não passíveis de prevenção por vacina); (3) redução de imunidade induzida pela vacina (p. ex., pertússis entre adolescentes e adultos vacinados no início da infância); e (4) introduções pontuais de grandes inóculos (p. ex., exposição ao vírus da hepatite A em alimentos). A informação de episódios de doenças propensas a surtos às autoridades de saúde pública pode facilitar o reconhecimento de grupos que necessitarão de posteriores intervenções.

INFORMAÇÃO DE SAÚDE PÚBLICA O reconhecimento de casos suspeitos de doenças programadas para eliminação ou erradicação – juntamente com outras doenças que necessitem de intervenções urgentes da saúde pública, como o rastreio de contatos, administração de quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia, ou investigação epidemiológica para exposição de origem comum – é associado às exigências especiais de notificação. Muitas doenças contra as quais as vacinas são rotineiramente utilizadas, incluindo sarampo, pertússis, doença invasiva pelo *Haemophilus influenzae* tipo b e varicela, são nacionalmente notificadas. Médicos e equipes de laboratório possuem uma responsabilidade de informar a ocorrência das doenças passíveis de prevenção às autoridades de saúde pública locais ou estaduais, de acordo com critérios específicos de definição dos casos. Todos os profissionais de saúde deverão estar cientes das necessidades da doença na cidade ou no estado e as melhores formas de contatar as autoridades de saúde pública. Uma resposta imediata aos surtos dessas doenças pode aumentar muito a eficiência das medidas de controle.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS Diversas iniciativas internacionais de saúde se concentram atualmente na redução das doenças passíveis de prevenção por vacinas pelo mundo. Esses esforços incluem a melhora do acesso às vacinas novas e subutilizadas, tais como as vacinas do conjugado pneumocócico, rotavírus, papilomavírus humano (HPV) e o conjugado meningocócico A. A Cruz Vermelha Americana, a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Fundação das Nações Unidas, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e os Centros de Controle e Prevenção das Doenças (CDC) são parceiros na Iniciativa contra o Sarampo e a Rubéola, que almeja a redução mundial das mortes por sarampo em 95% de 2000 até 2015. De 2000-2011, as taxas de mortalidade globais do sarampo foram reduzidas em 71% – isto é, de um número estimado de 548 mil mortes em 2000 para 158 mil mortes em 2011. O Rotary Internacional, a UNICEF, os CDC e a OMS são os principais líderes na erradicação global da pólio, um empreendimento que reduziu o número anual de casos de pólio paralítica de 350 mil em 1988 para < 250 em 2012. A GAVI Alliance e a Bill and Melinda Gates Foundation trouxeram uma melhora substancial aos esforços globais para reduzir as doenças passíveis de prevenção por vacinas, indo além dos esforços anteriores da OMS, UNICEF e dos governos dos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Incrementando a imunização em adultos Embora a imunização tenha se tornado uma peça-chave das visitas médicas pediátricas rotineiras, ela não se integrou tão bem às visitas do tratamento de saúde em adultos. Este capítulo se concentra nos princípios de imunização e o uso de vacinas aplicados a adultos. Evidências acumuladas sugerem que a cobertura da imunização pode ser aumentada por meio de esforços direcionados a consumidor, fornecedor, instituição e fatores em nível de sistema. A literatura sugere que a aplicação de múltiplas estratégias é mais eficaz em elevar as taxas de cobertura do que o uso de qualquer estratégia isolada.

RECOMENDAÇÕES PARA AS IMUNIZAÇÕES EM ADULTOS O Comitê de Aconselhamento sobre as Práticas de Imunização (ACIP) dos CDC é a principal fonte de recomendações para a administração de vacinas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o uso em crianças e adultos na população civil americana. O ACIP é um comitê de aconselhamento federal que consiste em 15 membros votantes (especialistas nos campos associados à imunização) indicados pela Secretaria do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA; 8 membros ex-oficiais representando agências federais; e 26 membros não votantes representantes de várias organizações ligadas, incluindo importantes sociedades médicas e organizações de tratamento controlado. As recomendações do ACIP estão disponíveis em *www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/*. Essas recomendações são harmonizadas o máximo possível com as recomendações das vacinas feitas por outras organizações, incluindo o American College of Obstetricians and Gynecologists, a American Academy of Family Physicians e o American College of Physician.

PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO EM ADULTOS Os esquemas de imunização para adultos nos EUA são atualizados anualmente e podem ser encontrados *online* (*www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html*). Em janeiro, os programas são publicados na American Family Physician, *nos* Annals of Internal Medicine *e no* Morbidity and Mortality Weekly Report *(www.cdc.gov/mmwr)*. Os programas de imunização para adultos de 2013 estão resumidos na **Figura 148.1**. Informações e especificações adicionais estão contidas nos rodapés desses programas. No período entre as publicações anuais, adições e alterações aos programas são publicadas como notas aos

Leitores no Morbidity and Mortality Weekly Report.

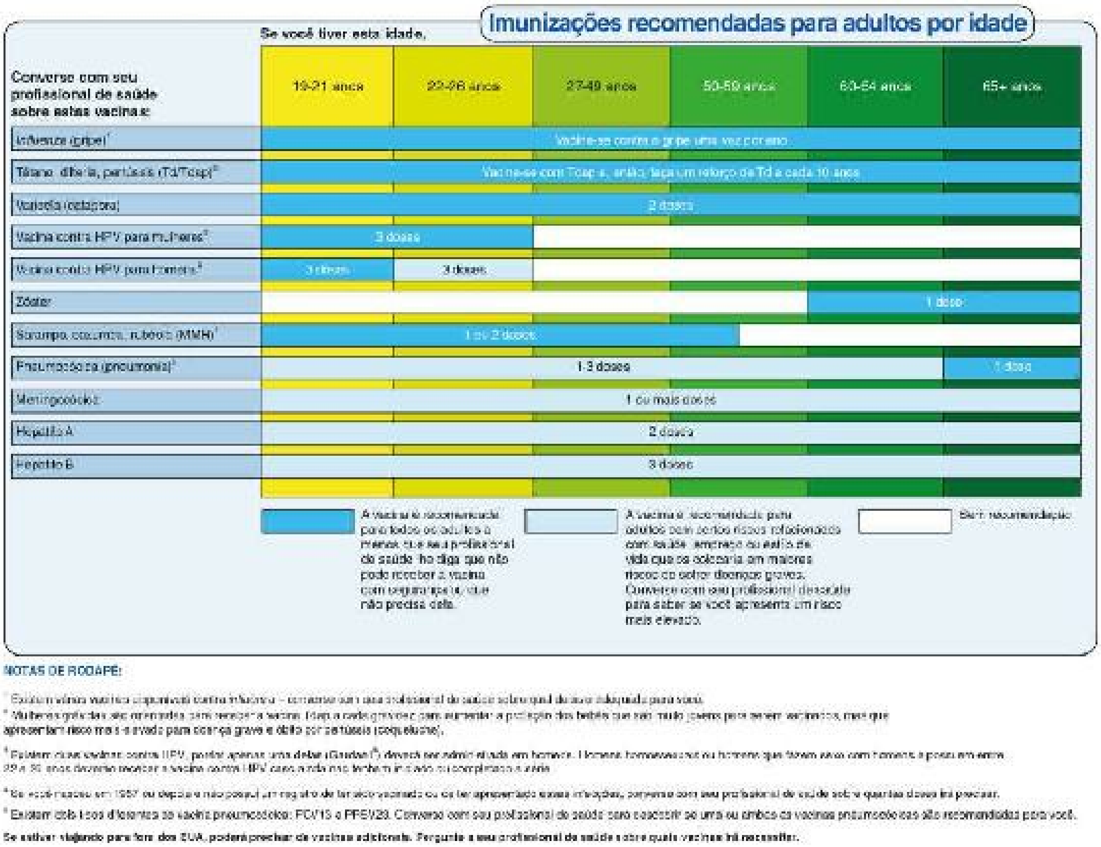

Imunizações recomendadas para adultos por idade

Se você tiver esta idade,

Converse com seu profissional de saúde sobre estas vacinas:	19-21 anos	22-26 anos	27-49 anos	50-59 anos	60-64 anos	65+ anos
Influenza (gripe)[1]	Vacine-se contra a gripe uma vez por ano					
Tétano, difteria, pertússis (Td/Tdap)[2]	Vacine-se com Tdap e, então, faça um reforço de Td a cada 10 anos					
Varicela (catapora)	2 doses					
Vacina contra HPV para mulheres[3]	3 doses					
Vacina contra HPV para homens[3]	3 doses	3 doses				
Zóster					1 dose	
Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)[4]	1 ou 2 doses					
Pneumocócica (pneumonia)[5]	1-3 doses					1 dose
Meningocócica	1 ou mais doses					
Hepatite A	2 doses					
Hepatite B	3 doses					

🟦	A vacina é recomendada para todos os adultos a menos que seu profissional de saúde lhe diga que não pode receber a vacina com segurança, ou que não precisa dela.
▭	A vacina é recomendada para adultos com certos riscos relacionados com saúde, emprego ou estilo de vida que os colocaria em maiores riscos de sofrer doenças graves. Converse com seu profissional de saúde para saber se você apresenta um risco mais elevado.
☐	Sem recomendação

NOTAS DE RODAPÉ:

[1] Existem várias vacinas disponíveis contra influenza – converse com seu profissional de saúde sobre qual delas é adequada para você.

[2] Mulheres grávidas são orientadas para receber a vacina Tdap a cada gravidez para aumentar a proteção dos bebês que são muito jovens para serem vacinados, mas que apresentam risco mais elevado para doença grave e óbito por pertússis (coqueluche).

[3] Existem duas vacinas contra HPV, porém apenas uma delas (Gardasil®) deverá ser administrada em homens. Homens homossexuais ou homens que fazem sexo com homens e possuem entre 22 e 26 anos deverão receber a vacina contra HPV caso ainda não tenham iniciado ou completado a série.

[4] Se você nasceu em 1957 ou depois e não possui um registro de ter sido vacinado ou de ter apresentado essas infecções, converse com seu profissional de saúde sobre quantas doses irá precisar.

[5] Existem dois tipos diferentes de vacina pneumocócica: PCV13 e PPSV23. Converse com seu profissional de saúde para descobrir se uma ou ambas as vacinas pneumocócicas são recomendadas para você.

Se estiver viajando para fora dos EUA, poderá precisar de vacinas adicionais. Pergunte a seu profissional de saúde sobre quais vacinas irá necessitar.

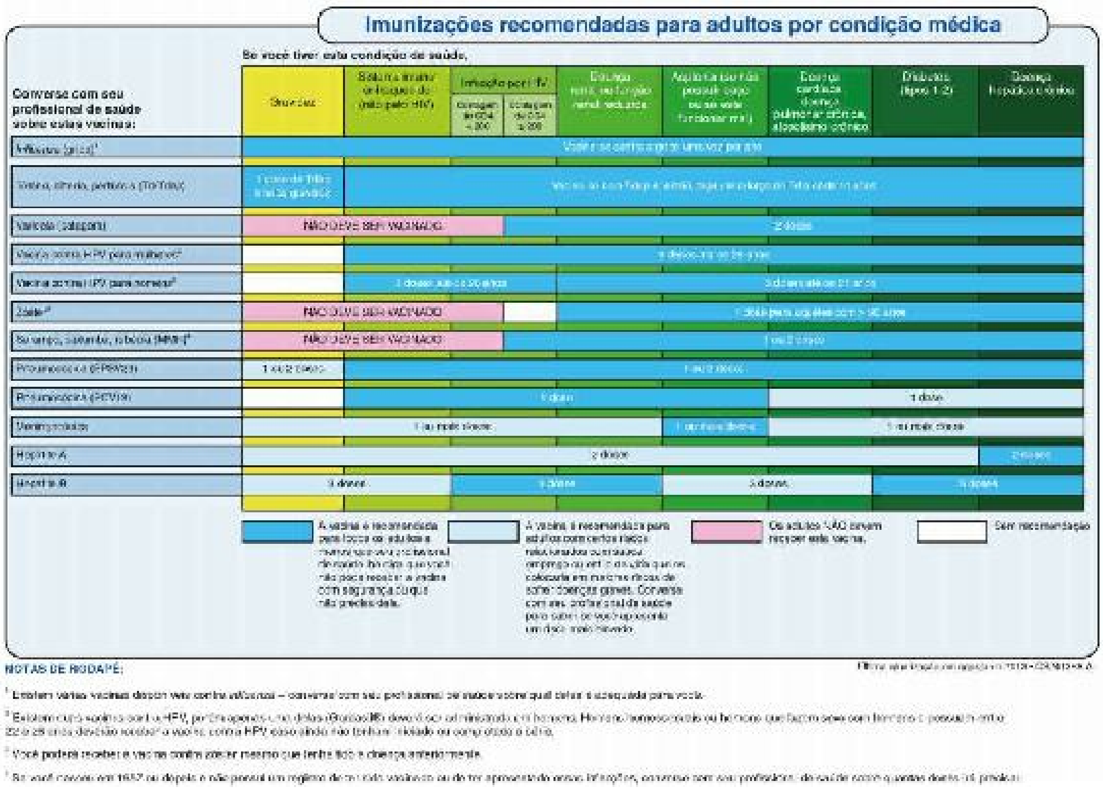

Imunizações recomendadas para adultos por condição médica

Se você tiver esta condição de saúde,

Converse com seu profissional de saúde sobre estas vacinas:	Gravidez	Sistema imune enfraquecido (não pelo HIV)	Infecção por HIV: Contagem de CD4 < 200	Infecção por HIV: Contagem de CD4 ≥ 200	Doença renal, ou função renal reduzida	Asplenia (se não possuir baço ou se este funcionar mal)	Doença cardíaca, doença pulmonar crônica, alcoolismo crônico	Diabetes (tipos 1-2)	Doença hepática crônica
Influenza (gripe)[1]	Vacine-se contra a gripe uma vez por ano								
Tétano, difteria, pertússis (Td/Tdap)	1 dose de Tdap a cada gravidez	Vacine-se com Tdap e, então, faça um reforço de Td a cada 10 anos							
Varicela (catapora)	NÃO DEVE SER VACINADO			2 doses					
Vacina contra HPV para mulheres[2]		3 doses até os 26 anos							
Vacina contra HPV para homens[2]		3 doses até os 26 anos			3 doses até os 21 anos				
Zóster[3]	NÃO DEVE SER VACINADO				1 dose para aqueles com ≥ 60 anos				
Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)[4]	NÃO DEVE SER VACINADO			1 ou 2 doses					
Pneumocócica (PPSV23)	1 ou 2 doses	1 ou 2 doses							
Pneumocócica (PCV13)		1 dose					1 dose		
Meningocócica	1 ou mais doses					1 ou mais doses	1 ou mais doses		
Hepatite A	2 doses								2 doses
Hepatite B	3 doses		3 doses			3 doses		3 doses	

🟦	A vacina é recomendada para todos os adultos a menos que seu profissional de saúde lhe diga que você não pode receber a vacina com segurança ou que não precisa dela.
▭	A vacina é recomendada para adultos com certos riscos relacionados com saúde, emprego ou estilo de vida que os colocaria em maiores riscos de sofrer doenças graves. Converse com seu profissional de saúde para saber se você apresenta um risco mais elevado.
🟪	Os adultos NÃO devem receber esta vacina.
☐	Sem recomendação

NOTAS DE RODAPÉ:

[illegible]

[1] Existem várias vacinas disponíveis contra influenza – converse com seu profissional de saúde sobre qual delas é adequada para você.

[2] Existem duas vacinas contra HPV, porém apenas uma delas (Gardasil®) deverá ser administrada em homens. Homens homossexuais ou homens que fazem sexo com homens e possuem entre 22 e 26 anos deverão receber a vacina contra HPV caso ainda não tenham iniciado ou completado a série.

[3] Você poderá receber a vacina contra zóster mesmo que tenha tido a doença anteriormente.

[4] Se você nasceu em 1957 ou depois e não possui um registro de ter sido vacinado ou de ter apresentado essas infecções, converse com seu profissional de saúde sobre quantas doses irá precisar.

FIGURA 148.1 Calendário de imunização recomendado para adultos,[*] EUA, 2013. Para recomendações completas do *Advisory Committee on Immunization*

Practices (ACIP), visite *www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/*.

PADRÕES DAS PRÁTICAS DE IMUNIZAÇÃO

A administração de imunizações aos adultos envolve diversos processos, tais como decidir quem vacinar, avaliar as contraindicações e precauções da vacina, fornecer comunicados de informações sobre vacinas (VIS), assegurar o armazenamento, a manipulação apropriada, administrar as vacinas e manter seus registros. Além disso, fornecer o registro de eventos adversos que acompanham a vacinação é um componente essencial do sistema de monitoramento de segurança das vacinas.

Decidindo quem vacinar Todos os esforços devem ser feitos para assegurar que os adultos recebam todas as vacinas indicadas tão rapidamente quanto possível. Quando os adultos se apresentam para o tratamento, a sua história de imunização deverá ser avaliada e registrada e essa informação poderá ser usada para identificar as vacinas necessárias de acordo com a versão mais atual do programa de imunização para adultos. As ferramentas que baseiam a decisão, incorporadas aos registros eletrônicos de saúde, podem fornecer decisões rápidas para a vacinação necessária. Prescrições permanentes, que são normalmente usadas para as vacinas rotineiramente indicadas (p. ex., vacinas contra *influenza* e pneumococo), permitem que uma enfermeira ou outro profissional licenciado possa administrar as vacinas sem uma prescrição específica de um médico, reduzindo, assim, as barreiras para a imunização dos adultos.

Avaliando contraindicações e precauções Antes da vacinação, todos os pacientes devem ser investigados quanto a contraindicações e precauções. Uma *contraindicação* é uma condição que eleva o risco de ocorrência de uma reação adversa grave à vacinação. Uma vacina não deverá ser administrada quando for observada uma contraindicação. Por exemplo, uma história de uma reação anafilática contra uma dose de vacina ou um componente de uma vacina é uma contraindicação para doses posteriores. Uma *precaução* é uma condição que poderá elevar o risco de um evento adverso ou que poderá comprometer a habilidade da vacina de induzir imunidade (p. ex., administrar a vacina do sarampo a um indivíduo que recebeu recentemente uma transfusão sanguínea e que poderá apresentar uma imunidade passiva transitória ao sarampo). Normalmente, uma vacina não é administrada quando se observa uma precaução. Entretanto, poderão ocorrer situações em que os benefícios da vacinação se sobreponham ao risco de um evento adverso e o profissional poderá decidir vacinar o paciente apesar da precaução.

Em alguns casos, contraindicações e precauções são temporárias e poderão ocasionar apenas um retardo na vacinação para um momento posterior. Por exemplo, uma doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre, é geralmente considerada uma precaução transitória para a vacinação e poderá levar a uma postergação da administração da vacina até que a fase aguda tenha se resolvido; portanto a sobreposição de efeitos adversos da vacinação ao quadro clínico da doença de base e a atribuição errônea de uma manifestação clínica da doença de base à vacina são evitadas. Contraindicações e precauções das vacinas licenciadas nos EUA para uso em adultos civis estão resumidas no **Quadro 148.3**. É importante reconhecer condições que *não* representem contraindicações a fim de não se perderem oportunidades de vacinação. Por exemplo, na maioria dos casos, uma doença aguda branda (com ou sem febre), uma história de reação local branda a moderada a uma dose prévia da vacina e a amamentação não representam contraindicações para a vacinação.

QUADRO 148.3 CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES PARA AS VACINAS NORMALMENTE APLICADAS EM ADULTOS

Formulação da vacina	Contraindicações e precauções
Todas as vacinas	**Contraindicação** Reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) após uma dose prévia da vacina ou a um componente da vacina. **Precaução** Doença aguda moderada ou grave com ou sem febre. Postergar a vacinação até que a doença se resolva.
Td	**Precauções** SGB em 6 semanas após uma dose prévia de vacina contendo TT. Histórico de reações de hipersensibilidade do tipo arthus após uma dose prévia de vacinas contendo TD ou DT (incluindo MCV4). Postergar a vacinação até que tenham se passado pelo menos 10 anos desde a última dose.
Tdap	**Contraindicação** História de encefalopatia (p. ex., coma ou choque prolongado) não atribuível a outra causa identificada em 7 dias após a administração de uma vacina com componentes do pertússis, como DTaP ou Tdap. **Precauções** SGB em 6 semanas após uma dose prévia de vacina contendo TT. Distúrbio neurológico progressivo ou instável, choque não controlado ou encefalopatia progressiva. Postergar a vacinação até que um regime de tratamento tenha sido estabelecido e a condição esteja estabilizada. Histórico de reações de hipersensibilidade do tipo arthus após uma dose prévia de vacinas contendo TT ou DT (incluindo MCV4). Postergar a vacinação até que tenham se passado pelo menos 10 anos desde a última dose.
HPV	**Contraindicação** História de hipersensibilidade imediata à levedura (para Gardasil). **Precaução** Gravidez. Se uma mulher se descobrir grávida após o início da série da vacinação, o que restar do

	regime de dose tripla deverá ser retardado até o final da gravidez. Se tiver sido administrada uma dose da vacina durante a gravidez, nenhuma intervenção será necessária. A exposição ao Gardasil durante a gravidez deverá ser informada à Merck; a exposição ao Cervarix durante a gravidez deverá ser informada à GlaxoSmithKline.
MMR	**Contraindicações** História de reação de hipersensibilidade imediata à gelatina[a] ou à neomicina. Gravidez. Imunodeficiência grave conhecida (p. ex., tumores hematológicos e sólidos, imunodeficiência congênita, tratamento imunossupressor de longo prazo; imunocomprometimento severo devido à infecção pelo HIV). **Precauções** Administração recente (até 11 meses) de hemocomponentes contendo anticorpos. História de trombocitopenia ou púrpura trombocitopênica.
Varicela	**Contraindicações** Gravidez. Imunodeficiência grave conhecida. História de reação de hipersensibilidade imediata à gelatina[a] ou à neomicina. **Precaução** Administração recente (até 11 meses) de hemocomponentes contendo anticorpos.
Influenza, inativada, injetável	**Precauções** História de reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) à proteína do ovo[b] (nota: não representa uma precaução para a vacina de *influenza* recombinante Flublok, que está aprovada para indivíduos entre 18-49 anos de idade e é fabricada sem o uso de ovos). História de SGB em 6 semanas após uma dose prévia da vacina contra *influenza*.
Influenza, *spray* nasal, viva atenuada	**Contraindicações** História de reação alérgica grave (p. ex., anafilaxia) à proteína do ovo.[b] Idade ≥ 50 anos. Gravidez. Imunossupressão, incluindo a causada por medicações ou infecção por HIV; imunodeficiência grave conhecida (p. ex., tumores sólidos e hematológicos, quimioterapia, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora prolongada, imunocomprometimento severo devido à infecção por HIV). Certas condições médicas crônicas, como o diabetes melito, doença pulmonar crônica (incluindo asma), doença cardiovascular crônica (exceto hipertensão), distúrbios renais, hepáticos, neurológicos/neuromusculares, hematológicos ou metabólicos. Contato íntimo com indivíduos gravemente imunocomprometidos que necessitam de um ambiente protegido, como o isolamento em uma unidade de transplante de medula óssea. Contato íntimo com indivíduos com menor grau de imunossupressão (p. ex., indivíduos recebendo quimioterapia ou radioterapia que não estão sendo mantidos em um ambiente protegido; indivíduos com infecção por HIV) *não* representa uma contraindicação ou uma precaução. Os profissionais de saúde nas unidades de tratamento intensivo neonatal ou nas clínicas oncológicas podem receber a vacina de vírus vivos atenuados contra a *influenza*. **Precauções** História de SGB em 6 semanas após uma dose prévia da vacina contra *influenza*. Administração de agentes antivirais específicos (i.e., amantadina, rimantadina, zanamivir ou oseltamivir) com 48 horas antes da vacinação.

Polissacarídica pneumocócica	Nenhuma, além daquelas listadas para todas as vacinas.
Conjugado pneumocócico	Nenhuma, além daquelas listadas para todas as vacinas.
Hepatite A	**Precaução** Gravidez
Hepatite B	**Contraindicação** História de hipersensibilidade imediata à levedura.
Conjugada meningocócica	**Contraindicação** História de reação alérgica grave à borracha natural desidratada (látex) (certas fórmulas de vacinas; ver texto).
Polissacarídica meningocócica	**Contraindicação** História de reação alérgica severa à borracha natural desidratada (látex).
Zóster	**Contraindicações** < 50 anos de idade. Gravidez. Imunodeficiência grave conhecida. História de reação de hipersensibilidade imediata à gelatina[a] ou à neomicina. **Precaução** Administração de agentes antivirais específicos (i.e., aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir) 24 horas antes da vacinação.

[a]Extrema cautela deve ser tomada na administração das vacinas contra MMR, varicela ou zóster a indivíduos com uma história de reação anafilática à gelatina ou a produtos contendo gelatina. Antes da administração, deve-se considerar a realização do teste cutâneo para sensibilidade à gelatina. Entretanto, nenhum protocolo específico com esse propósito foi publicado. [b]As recomendações para a administração segura da vacina da *influenza* a indivíduos com alergia a ovos estão registradas nas recomendações anuais do ACIP para vacinação contra *influenza* (*www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html*).

Abreviações: DT, toxoide diftérico; DTaP, difteria, tétano e pertússis; SGB, síndrome de Guillain-Barré; HPV, papilomavírus humano; MCV4, vacina meningocócica conjugada quadrivalente; MMR, sarampo, caxumba e rubéola; Td, toxoides tetânico e diftérico; Tdap, toxoides tetânico e diftérico e pertússis acelular; TT, toxoide tetânico.

HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA A UM COMPONENTE DA VACINA Uma reação alérgica severa (p. ex., anafilaxia) a uma dose prévia de uma vacina ou a um de seus componentes é uma contraindicação para vacinação. Enquanto a maioria das vacinas possui muitos componentes, as substâncias contra as quais os indivíduos costumam apresentar uma severa reação alérgica incluem a proteína do ovo, a gelatina e a levedura. Além disso, embora a borracha natural (látex) não seja um componente de vacina, algumas delas são fornecidas em embalagens ou seringas contendo borracha natural. Essas vacinas podem ser identificadas pela bula do produto e não deverão ser administradas a indivíduos que tenham uma história de alergia grave (anafilática) ao látex a menos que o benefício da vacinação se sobreponha claramente ao risco de uma possível reação alérgica. O estado muito mais comum de hipersensibilidade de contato ou local ao látex, como a luvas médicas (que contém látex sintético não relacionado com reações alérgicas), *não* representa uma contraindicação para a administração de uma vacina fornecida em um tubo ou seringa que contenha látex de borracha natural. As vacinas indicadas rotineiramente para adultos que, a partir de dezembro de 2012, foram algumas vezes fornecidas em um tubo ou seringa contendo borracha natural incluem a vacina Havrix de hepatite A (seringa); a vacina Vaqta de hepatite A (tubo e seringa); a vacina Engerix-B de hepatite B (seringa); a vacina Recombivax HB de hepatite B (tubo); a vacina Cervarix de HPV (seringa); as vacinas Fluarix, Fluvirin, Agriflu e Flucelvax da *influenza* (seringa); as vacinas Adacel e Boostrix Tdap (toxoides tetânico e diftérico e pertússis acelular) (seringa); as vacinas Td (toxoides tetânico e diftérico) (seringa); a vacina Twinrix de hepatite A e B (seringa); e a vacina meningocócica polissacarídica Menomune (tubo).

GESTAÇÃO As vacinas de vírus vivos são contraindicadas durante a gravidez devido ao risco teórico de que a replicação do vírus da vacina possa causar infecção congênita ou possa apresentar efeitos adversos sobre o feto. A maioria das vacinas de vírus vivos, incluindo a vacina contra a varicela, não é secretada no leite materno, portanto a amamentação não representa uma contraindicação para as vacinas de vírus vivos ou outras. A gravidez não é uma contraindicação para a administração de vacinas inativadas, mas a maioria é evitada nesse caso porque os dados de segurança relevantes são limitados. Duas vacinas inativadas, a vacina Tdap e a vacina inativada da *influenza*, são recomendadas rotineiramente para mulheres grávidas nos EUA. A vacina Tdap é recomendada durante cada gravidez, independentemente do estado de vacinação anterior, a fim de prevenir a pertússis em neonatos. A vacinação anual contra *influenza* é recomendada para todos os indivíduos com 6 ou mais meses de idade, independentemente do estado de gravidez. Algumas outras vacinas, como as meningocócicas, podem ser administradas a mulheres grávidas em determinadas circunstâncias.

IMUNOSSUPRESSÃO As vacinas de vírus vivos desencadeiam uma resposta imune devido à replicação do vírus atenuado (enfraquecido) que é combatida pelo sistema imune do receptor. Em indivíduos com função imunológica comprometida, a replicação aumentada dos vírus da vacina é possível e poderá levar à infecção disseminada por esses vírus. Por esse motivo, as vacinas de vírus vivos são contraindicadas para indivíduos com imunossupressão grave, cuja definição poderá variar de acordo com a vacina. A imunossupressão grave pode ser causada por diversas condições de doença, incluindo infecção por HIV e malignidades generalizadas ou hematológicas. Em algumas dessas condições, todas as pessoas afetadas estão gravemente imunocomprometidas. Em outras (p. ex., infecção por HIV), o grau de comprometimento do sistema imunológico depende da gravidade da condição, que, por sua vez, depende do estágio da doença ou do tratamento. Por exemplo, a vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR) poderá ser administrada a indivíduos infectados por HIV que não apresentem imunocomprometimento grave. A imunossupressão severa também pode ser devida à terapia com agentes imunossupressores, incluindo glicocorticoides em alta dose. Nessa situação, a dose, a duração e a via de administração podem influenciar o grau de imunossupressão.

COMUNICADOS DE INFORMAÇÕES SOBRE VACINAS (VIS)

Um VIS (*vaccine information statement*) é uma folha de informações (frente e verso) produzida pelo CDC, que informa aos indivíduos que recebem a vacina sobre os seus benefícios e riscos. Os VISs são orientados pelo National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) de 1986 e – se o receptor da vacina for uma criança ou um adulto – deverá ser fornecido para qualquer vacina coberta pelo Vaccine Injury Compensation Act. A partir de julho de 2011, as vacinas cobertas pelo NCVIA e licenciadas para o uso em adultos incluem as vacinas contra Td, Tdap, hepatite A, hepatite B, HPV, *influenza* inativada trivalente, *influenza* viva trivalente intranasal, MMR, conjugado pneumocócico 13-valente, meningocócica, pólio e varicela. Quando forem administradas vacinas combinadas que não possuam VISs separados (p. ex., a vacina combinada contra as hepatites A e B), todos os VISs relevantes deverão ser fornecidos. Também existem VISs para algumas vacinas não cobertas pelo NCVIA, como as vacinas polissarídica penumocócica, contra encefalite japonesa, raiva, zóster, tifo e febre amarela. O uso desses VISs é encorajado, mas não obrigatório.

Todos os VISs atuais estão disponíveis na internet em dois *websites*: o *site* de Vacinas e Imunizações do CDC (*www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/*) e o *site* da *I*mmunization Action Coalition (*www.immunize.org/vis/*). (O último *site* também inclui traduções dos VISs.) Os VISs desses *sites* podem ser baixados e imprimidos.

ARMAZENAMENTO E MANUSEIO

Vacinas injetáveis são acondicionadas em frascos para várias doses ou doses únicas ou em seringas de dose única preenchidas pelo fabricante. A vacina contra *influenza* viva atenuada é acondicionada em fracos de *spray* nasal com dose única. A vacina tifoide oral é armazenada em cápsulas. Algumas vacinas, como as MMR, a polissacarídica meningocócica e contra varicela e zóster, vêm em pó liofilizado (em gelo seco) que devem ser reconstituídos (i.e., misturados com um diluente líquido) antes do uso. O pó liofilizado e o diluente são embalados em frascos separados. Os diluentes não são intercambiáveis, e sim especificamente formulados para cada tipo de vacina; apenas o diluente específico fornecido pelo fabricante, para cada tipo de vacina, deve ser utilizado. Uma vez reconstituídas as vacinas liofilizadas, a sua validade será limitada e deverão ser armazenadas sob condições de luz e temperatura adequadas. Por exemplo, as vacinas contra varicela e zóster devem ser protegidas da luz e administradas em 30 minutos após a reconstituição; a vacina contra MMR deve ser protegida da luz, porém poderá ser usada em até 8 horas após a reconstituição. Frascos de dose única da vacina polissacarídica meningocócica devem ser usados em até 30 minutos após a reconstituição, enquanto os frascos para várias doses podem ser usados em até 35 dias.

As vacinas são armazenadas na temperatura da geladeira (2-8ºC) ou do *freezer* (–15ºC ou mais frio). Em geral, vacinas inativadas (p. ex., *influenza* inativada, polissacarídica pneumocócica e conjugadas meningocócicas) são armazenadas na temperatura da geladeira, enquanto os frascos de pó liofilizado contendo vírus vivos (p. ex., vacinas contra varicela, zóster e MMR) são armazenados à temperatura do *freezer*. Diluentes para as vacinas liofilizadas deverão ser armazenados na geladeira ou à temperatura ambiente. A vacina de vírus atenuados contra a *influenza* – uma formulação líquida de vírus vivo administrada por *spray* nasal – é mantida na temperatura da geladeira.

Os erros no armazenamento e no manuseio das vacinas podem levar à perda de vacinas que valem milhões de dólares, e a administração de vacinas impropriamente armazenadas poderá desencadear respostas imunes inadequadas em pacientes. Para melhorar o padrão das práticas de armazenamento e manuseio das vacinas, o CDC publicou normas detalhadas (disponíveis em *www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf*). Para o armazenamento de vacinas, o CDC recomenda unidades isoladas – isto é, unidades independentes que sejam refrigeradas ou congeladas, mas não ambos –, já que essas unidades conservam melhor as temperaturas necessárias do que as unidades que combinam refrigerador/*freezer*. Unidades combinadas de geladeira/*freezer* do tipo frigobar nunca deverão ser usadas para armazenar vacinas.

A temperatura das geladeiras e *freezers* usados para o armazenamento de vacinas deverá ser monitorada e registrada pelo menos duas vezes a cada dia de trabalho. De preferência, são usados termômetros contínuos que medem e registram a temperatura ao longo de todos os dias e noites, e as temperaturas mínima e máxima são lidas e registradas a cada dia de trabalho. O CDC recomenda o uso de termômetros digitais calibrados com um *probe* mantido em uma garrafa com glicol; informações mais detalhadas sobre especificações de unidades de armazenamento e equipamentos para monitorar a temperatura são fornecidas no *link* acima.

ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS

A maior parte das vacinas parenterais recomendadas para o uso rotineiro em adultos nos EUA é administrada pela via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC); uma fórmula de vacina contra a *influenza* aprovada para uso em adultos entre 18-64 anos de idade é administrada por via intradérmica. Vacinas de vírus vivos, como aquelas contra varicela, zóster e MMR, são administradas por via SC. A maioria das vacinas inativadas é administrada por via IM, exceto a vacina polissacarídica meningocócica, que é dada por via SC. A vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente pode ser administrada por via IM ou SC, porém a administração IM é preferida por estar associada a um menor risco de reações no local da injeção.

As vacinas administradas a adultos por via SC são aplicadas no quadrante superior externo do tríceps e utilizam uma agulha de 5/8 polegadas. As vacinas administradas a adultos por via IM são injetadas no músculo deltoide **(Fig. 148.2)** com uma agulha cujo comprimento deverá ser escolhido com base no sexo e no peso do receptor, para assegurar a penetração adequada no músculo. Normas atuais indicam que, para homens e mulheres com < 70 kg, uma agulha de 1 polegada é suficiente; para mulheres entre 70-90 kg e para homens entre 70-118 kg, será necessária uma agulha de 1-1,5 polegada ; e, para mulheres com > 90 kg e homens com > 118 kg, será utilizada uma agulha de 1,5 polegada. Ilustrações adicionais de localizações e técnicas para a aplicação de vacinas poderão ser encontradas em *www.immunize.org/catg.d/p2020a.pdf*.

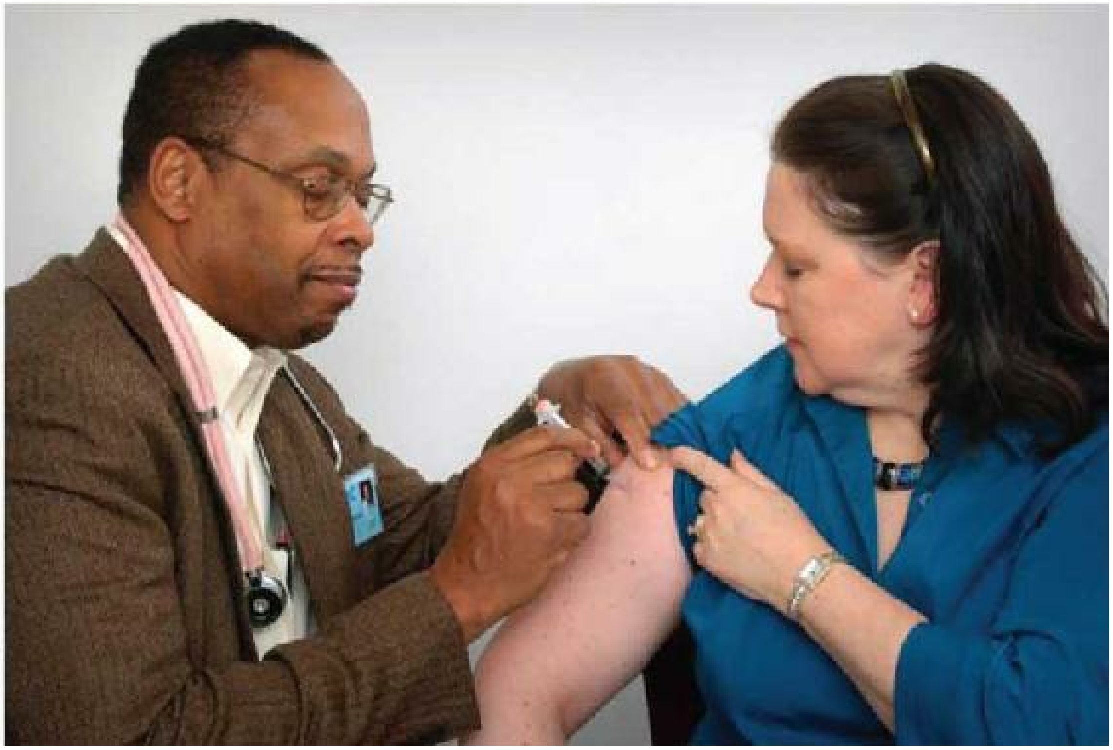

FIGURA 148.2 Técnica para administração IM de vacina. *(Crédito da foto: James Gathany, Centers for Disease Control and Prevention; acessível na Public Health Image Library, www.cdc.gov. PHIL ID#9420.)*

A *aspiração,* o processo de se puxar para trás o êmbolo da seringa após a penetração na pele, porém antes da injeção, não será necessária, porque não existem vasos sanguíneos de grande calibre nos sítios recomendados para a injeção de vacinas.

Vacinas múltiplas poderão ser administradas na mesma visita; na verdade, essa prática é encorajada. Estudos mostraram que as vacinas são igualmente eficazes quando administradas simultânea ou individualmente, e a administração simultânea de múltiplas vacinas não está associada a um risco aumentado de efeitos colaterais adversos. Se mais de uma vacina tiver que ser administrada no mesmo membro, os locais de injeção deverão conservar uma distância de 1-2 polegadas entre si, de modo que quaisquer reações locais possam ser diferenciadas. Se uma vacina e uma preparação imunológica de globulina forem administradas simultaneamente (p. ex., vacina Td e globulina imune tetânica), deverá ser usado um local anatômico separado para cada injeção.

Para certas vacinas (p. ex., contra HPV e hepatite B), serão necessárias múltiplas doses para uma resposta adequada e persistente do anticorpo. Os esquemas de vacinação recomendados especificam os intervalos entre as doses. Muitos adultos que recebem a primeira dose de uma série de vacinas de múltiplas doses não completarão a série ou não receberão as doses subsequentes no intervalo recomendado. Por exemplo, pelo menos um terço dos adultos que recebem a primeira dose da vacina contra a hepatite B no regime de três doses não completa a série. Nessas circunstâncias, a eficácia da vacina e/ou a duração da proteção poderão ficar comprometidas. Os fornecedores deverão implementar sistemas de chamada que irão alertar os pacientes para o retorno nas doses subsequentes, nos intervalos apropriados de uma série de vacinação. Com exceção da vacina tifoide oral, uma interrupção no esquema não levará ao reinício da série e nem à adição de doses extras.

Poderá ocorrer síncope após a vacinação, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Lesões sérias, incluindo fratura de crânio e hemorragia cerebral, foram observadas. Os adolescentes e adultos deverão ficar sentados ou deitados durante a vacinação. A maioria dos episódios de síncope relatados após a vacinação ocorreu em um período de 15 minutos. O ACIP recomenda que os profissionais que aplicam as vacinas observem cuidadosamente os pacientes, especialmente os adolescentes, mantendo-os sentados ou deitados por 15 minutos após a vacinação. Se ocorrer síncope, os pacientes deverão ser observados até o desaparecimento dos sintomas.

Anafilaxia é uma complicação rara da vacinação. Todas as instituições que fornecem imunizações devem possuir um *kit* de emergência contendo epinefrina aquosa para administração no caso de uma reação anafilática sistêmica.

MANUTENÇÃO DE REGISTROS DAS VACINAS

Todas as vacinas administradas devem ser totalmente documentadas no registro médico permanente do paciente. A documentação deverá incluir a data de administração, o nome ou abreviatura comum da vacina, o número do lote e o fabricante da vacina, o local de administração, a edição do VIS, a data em que o VIS foi fornecido e o nome, endereço e titulação do indivíduo que administrou a vacina. O uso crescente de códigos de barras bidimensional nos tubos e seringas que podem ser escaneados para a entrada de dados em registros médicos eletrônicos compatíveis e em sistemas de informação sobre a imunização poderá facilitar o registro mais completo e preciso das informações necessárias.

MONITORAMENTO DA SEGURANÇA DAS VACINAS E REGISTRO DE EFEITOS COLATERAIS

Avaliações pré-licenciamento da segurança da vacina Antes que as vacinas sejam licenciadas pela FDA, elas são avaliadas em ensaios clínicos com voluntários. Esses ensaios são conduzidos em três fases progressivas. Os ensaios de fase 1 são pequenos, envolvendo geralmente menos de cem voluntários. O seu propósito é fornecer uma avaliação básica de segurança e identificar efeitos colaterais comuns. Os ensaios de fase 2, que são mais amplos e podem envolver várias centenas de participantes, coletam informações adicionais sobre segurança e também são planejados para avaliar a imunogenicidade. Os dados obtidos nos ensaios de fase 2 podem ser usados para determinar a composição da vacina, o número de doses necessárias e um perfil dos efeitos colaterais comuns. As vacinas promissoras são avaliadas em ensaios de fase 3, que envolvem centenas a milhares de voluntários e são geralmente planejados para demonstrar a eficácia da vacina e fornecer informações adicionais sobre a sua segurança.

Monitoramento da segurança da vacina pós-licenciamento Após o licenciamento, a segurança de uma vacina é avaliada por diversos mecanismos. O NCVIA de 1986 pede que os profissionais de saúde informem certos eventos adversos que acompanham a vacinação. Como um mecanismo para esse registro, o Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) foi criado em 1990 e é controlado simultaneamente pelo CDC e pela FDA.[1] Esse sistema de segurança coleta registros de eventos adversos associados às vacinas atualmente licenciadas nos EUA. Os *efeitos colaterais* são definidos como eventos indesejados que ocorrem após a imunização e que podem ser causados pelo produto da vacina ou pelo processo de vacinação. Enquanto o VAERS foi estabelecido em resposta ao NCVIA, qualquer evento adverso após a vacinação – seja em uma criança ou em um adulto e seja ou não realmente atribuído à vacinação – poderá ser registrado por meio do VAERS. Os efeitos colaterais que os profissionais de saúde são obrigados a relatar estão listados no quadro de registro de eventos no *website* da VAERS em *vaers.hhs.gov/reportable.htm*. Aproximadamente 30 mil registros da VAERS são preenchidos anualmente, com aproximadamente 13% relatando eventos graves que levam à hospitalização, doença possivelmente fatal, incapacidade ou morte.

Qualquer um pode preencher um registro da VAERS, incluindo profissionais de saúde, fabricantes e receptores da vacina ou seus pais ou tutores. Os registros da VAERS podem ser enviados *online* (*vaers.hhs.gov/esub/step1*), preenchendo-se um formulário pedido por *e-mail* (info@vaers.org), telefone ou fax. O formulário da VAERS pede as seguintes informações: o tipo de vacina recebida, o tempo de vacinação, o momento do aparecimento do evento adverso e as doenças ou medicações atuais do receptor, história dos eventos adversos após a vacinação e características demográficas (p. ex., idade e sexo). Essas informações são inseridas em uma base de dados. O indivíduo que registra um evento adverso recebe, em seguida, uma carta de confirmação pelo correio com um número de identificação junto ao VAERS, que poderá ser usado em caso de se enviarem informações adicionais mais tarde. Em casos selecionados de reações adversas graves, o estado de recuperação do paciente poderá ser acompanhado por 60 dias até 1 ano após a vacinação. A FDA e o CDC têm acesso aos dados do VAERS e usam essas informações para monitorar a segurança da vacina e conduzir os estudos de pesquisa. Os dados do VAERS (exceto informações pessoais) também estão disponíveis para o público.

Enquanto o VAERS fornece informações úteis sobre a segurança da vacina, esse sistema de registro passivo possui importantes limitações. Uma é que os eventos que ocorrem após a vacinação são meramente registrados; o sistema não pode avaliar se um determinado tipo de evento ocorre com maior frequência do que o esperado após a vacinação. Uma segunda limitação é que o evento registrado é incompleto e direcionado preferencialmente para os eventos que se acredita estarem mais provavelmente ligados à vacinação e que ocorrem relativamente após esta. Para se obterem informações mais sistemáticas sobre eventos adversos que ocorrem em indivíduos vacinados e não vacinados, o projeto Vaccine Safety Datalink foi iniciado em 1991. Dirigido pelo CDC, esse projeto inclui nove organizações de tratamento controlado nos EUA a base de dados dos membros inclui informações sobre imunizações, condições médicas, demográficas, resultados laboratoriais e prescrições de medicações. O Departamento de Defesa utiliza um sistema semelhante, monitorando a segurança de imunizações entre os militares da ativa. Além disso, as avaliações pós-licenciamento da segurança da vacina podem ser conduzidas pelo fabricante da vacina. De fato, avaliações pós-licenciamento da segurança da vacina são normalmente requeridas pela FDA como uma condição para o licenciamento da vacina.

ACESSO DO CONSUMIDOR E DEMANDA PARA IMUNIZAÇÃO

Removendo barreiras para o consumidor ou paciente, os fornecedores e as instituições de saúde poderão incrementar o uso da vacina. Barreiras financeiras têm sido tradicionalmente importantes restrições, particularmente entre os adultos sem recursos.

Mesmo para os adultos com recursos, os custos excessivos associados às vacinas mais novas e caras (p. ex., vacina contra zóster) representam um obstáculo a ser vencido. Após a inclusão pelo Medicare da vacina contra *influenza* para todos os beneficiários em 1993, a cobertura dobrou entre os indivíduos com ≥ 65 anos de idade (de cerca de 30% em 1989 para > 60% em 1997). Outras estratégias que aumentam o acesso do paciente à vacinação incluem horários estendidos dos postos (p. ex., durante a noite e finais de semana) e clínicas dedicadas apenas à vacinação, onde o tempo de espera é reduzido. A provisão de vacinas fora do "ambiente médico" (p. ex., por meio de clínicas, universidades, farmácias e postos) poderá expandir o acesso para adultos que não efetuam visitas médicas com frequência. Proporções crescentes de adultos estão sendo vacinadas nesses locais.

Os esforços para a promoção da saúde, focados em aumentar a demanda pela imunização, são comuns. A propaganda direta ao consumidor, feita pelas companhias farmacêuticas, tem sido usada para algumas vacinas mais recentes de adolescentes e adultos. Os esforços para elevar a demanda do consumidor pelas vacinas não têm incrementado as taxas de vacinação, a menos que implementados em conjunto com outras estratégias que objetivem o reforço de práticas do prestador de serviços de saúde ou a redução de barreiras ao consumidor. Atitudes e benefícios relacionados à vacinação podem representar impedimentos consideráveis ao pedido do consumidor. Muitos adultos consideram as vacinas importantes para crianças, porém estão menos familiarizados com as vacinações direcionadas à prevenção das doenças em adultos. Várias vacinas são recomendadas para adultos com determinados fatores médicos de risco, porém a autoidentificação como um indivíduo de alto risco é relativamente rara. A pesquisa de comunicação sugere que muitos adultos com doenças crônicas podem ser mais motivados a receber uma vacina pelo desejo de proteger os membros de sua família do que para reduzir o seu próprio risco. Algumas vacinas são explicitamente recomendadas para indivíduos com risco relativamente baixo de complicações sérias, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão para os contatos que apresentam maiores riscos. Por exemplo, para a proteção de recém-nascidos, a vacinação contra a *influenza* e a pertússis é recomendada para mulheres grávidas e para outros que irão conviver com o bebê.

ESTRATÉGIAS PARA OS PROFISSIONAIS E INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Recomendações dos profissionais de saúde Os profissionais de saúde podem exercer grande influência sobre os pacientes em relação à imunização. Uma recomendação vinda de um médico ou enfermeira possui mais peso do que as recomendações de sociedades profissionais ou endossadas por celebridades. Os fornecedores devem estar bem informados sobre os riscos e benefícios da vacina, de modo que possam esclarecer as dúvidas comuns aos pacientes. O CDC, o American College of Physicians e a American Academy of Family Physicians revisaram e atualizaram o programa anual de imunização para adultos e também desenvolveram material educacional para facilitar as discussões médico-paciente sobre a vacinação (*www.cdc.gov/vaccines/hcp.htm*).

Suportes do sistema Consultórios médicos podem incorporar uma variedade de métodos para assegurar que os profissionais ofereçam consistentemente imunizações específicas para pacientes com indicações para vacinas específicas. Ferramentas para sustentar as decisões têm sido incorporadas em alguns registros de saúde eletrônicos para alertar o profissional quando as vacinas específicas são indicadas. Lembretes manuais ou automáticos e ordens de serviço têm sido discutidos (ver “Decidindo quem vacinar”, anteriormente) e têm melhorado consistentemente a cobertura da vacinação tanto no consultório quanto nos ambientes hospitalares. A maioria das estimativas dos médicos a respeito de seu próprio desempenho diverge das avaliações objetivas da cobertura da imunização de seus pacientes; foi mostrado, nas práticas pediátricas e com adolescentes, que a avaliação quantitativa e o *feedback* aumentaram significativamente o desempenho da imunização. Alguns planos de saúde instituíram incentivos para os prestadores de serviços com altas taxas de cobertura da imunização. Profissionais especializados, incluindo obstetras-ginecologistas, podem ser os únicos profissionais que atendem alguns pacientes de alto risco com indicações para vacinas específicas (p. ex., vacinas contra Tdap, *influenza* ou polissacarídica pneumocócica).

Exigências de imunização A vacinação contra doenças transmissíveis específicas é requerida para a admissão em muitas universidades e faculdades, assim como para o serviço militar nos EUA ou para alguns postos ocupacionais (p. ex., creches, laboratórios, veterinárias e tratamento de saúde). Imunizações são recomendadas e, algumas vezes, exigidas no caso de viagens para determinados países **(Cap. 149)**.

Vacinação da equipe de saúde Uma área particular de foco para os ambientes médicos é a vacinação de seus profissionais de saúde, incluindo aqueles com e sem responsabilidades diretas sobre o tratamento do paciente. A Joint Commission (que licencia as organizações de tratamento de saúde), o Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee do CDC e o ACIP recomendam, em conjunto, a vacinação de toda a sua equipe de saúde contra a *influenza*; as recomendações também se concentram em exigir a documentação de declinação dos profissionais que não aceitam a vacinação anual contra *influenza*. Como parte de sua participação no programa Centers for Medicare and Medicaid Services’ Hospital Inpatient Quality Reporting, os hospitais de tratamento agudo são requisitados a informar a proporção de sua equipe de profissionais de saúde que recebeu a vacina sazonal contra a *influenza*. Algumas instituições e jurisdições implementaram mandatos sobre a vacinação de seus profissionais de saúde contra *influenza* e expandiram as exigências anteriores relacionadas à vacinação ou à prova de imunidade para hepatite B, sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

VACINAÇÃO EM AMBIENTES NÃO MÉDICOS

O recebimento de vacinação em consultórios médicos é mais frequente entre crianças pequenas e adultos com ≥ 65 anos de idade. Os indivíduos dessas faixas etárias fazem mais visitas ao consultório e estão mais propensos a receber tratamento em um “ambiente médico” consistente do que o são crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens. A vacinação fora do consultório médico pode expandir o acesso daqueles que fazem visitas médicas limitadas e reduzir o movimento em práticas clínicas congestionadas. Em alguns lugares, restrições financeiras relacionadas às exigências de inventário e armazenamento levaram os profissionais de saúde a armazenar poucas vacinas ou até nenhuma. Fora dos consultórios particulares e ambientes hospitalares, a vacinação também pode ocorrer, como em departamentos de saúde, ambientes de trabalho, locais de promoção (incluindo farmácias e supermercados) e escolas ou faculdades.

Quando as vacinas são administradas em ambientes não médicos, é importante que os padrões da prática de imunização sejam seguidos. Os consumidores devem receber a informação sobre como reportar eventos adversos (p. ex., por meio da provisão de um VIS) e a documentação de administração da vacina deve ser encaminhada ao clínico geral e à saúde pública do estado ou da cidade para o registro da imunização. Uma documentação detalhada deve ser exigida para emprego, admissão em escola e viagem. Os registros de saúde personalizados podem ajudar os consumidores a manterem o controle de suas imunizações, e algumas clínicas de saúde ocupacionais incorporaram registros automáticos de imunização que ajudam aos empregadores a se manterem atualizados com as vacinações recomendadas. Alguns estabelecimentos farmacêuticos estão usando sistemas computadorizados para informar os dados de imunização ao Estado ou ao sistema de informação de imunização local.

MONITORANDO O DESEMPENHO

O acompanhamento da cobertura da imunização em nível nacional, estadual, institucional e prático pode gerar dados para os profissionais e programas e facilitar a melhora da qualidade. As avaliações do Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS) relacionadas às imunizações de adultos facilitam a comparação de planos de saúde. O National Immunization Survey do CDC e o National Health Interview Survey fornecem informação selecionada sobre a cobertura da imunização entre adultos e acompanham o progresso em direção ao alcance dos objetivos do Health People 2020 para a cobertura da imunização. As taxas de cobertura das vacinas pneumocócica e contra a *influenza* têm sido mais elevadas entre indivíduos com ≥ 65 anos de idade (60-70%) do que entre pessoas com alto risco entre 18-64 anos de idade. Dados específicos de cada estado sobre a cobertura da imunização com as vacinas polissacarídica pneumocócica e contra a *influenza* (avaliados pelo Behavioral Risk Factor Surveillance System do CDC) revelam substancial variação geográfica na cobertura. Existem disparidades persistentes nas taxas de cobertura da imunização em adultos entre os brancos e as minorias étnicas e raciais. Por outro lado, disparidades raciais e econômicas na imunização de crianças jovens têm sido dramaticamente reduzidas durante os últimos 20 anos. Muito desse progresso é atribuído ao Vaccines for Children Program, que, desde 1994, vem aceitando crianças sem recursos para receberem vacinas sem nenhum custo.

TENDÊNCIAS FUTURAS

Embora a maioria das vacinas desenvolvidas no século XX tenha tido como alvo doenças infecciosas agudas da infância, vacinas mais recentemente desenvolvidas impedem condições crônicas prevalentes entre adultos. A vacina contra a hepatite B previne a cirrose e o carcinoma hepatocelular relacionado com essa doença, a vacina contra zóster previne o herpes-zóster e a neuralgia pós-herpética, e a vacina contra o HPV previne alguns tipos de câncer de colo uterino, feridas genitais e cânceres anogenitais, podendo também prevenir alguns cânceres orofaríngeos (embora essa condição não tenha sido estudada em ensaios controlados randomizados pré-licenciamento). Novos alvos para o desenvolvimento e a pesquisa sobre vacinas poderão ampliar, posteriormente, a definição da doença passível de prevenção. Encontra-se em andamento a pesquisa sobre vacinas para prevenir o diabetes melito dependente de insulina, a dependência da nicotina e a doença de Alzheimer. As estratégias em expansão para o desenvolvimento de vacinas estão incorporando estratégias moleculares, como as vacinas de DNA, vetores e peptídeos. Novas tecnologias, como o uso da via transdérmica ou de outras vias de administração que não utilizem agulhas, estão sendo aplicadas ao uso da vacina.

---

1 N. de R.T. O calendário de imunização recomendado para adultos e idosos no Brasil está disponível em www.saude.gov.br, seção “Orientação e prevenção”, subseção “Vacinação”.

1 N. de R.T. No Brasil, a notificação de eventos adversos relacionados a vacinas deve ser feito através do SI-EAPV (Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação) junto à vigilância epidemiológica. Mais informações no *website www.eapv.com.br*

149

Recomendações de saúde para viagens internacionais

Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

De acordo com a Organização Mundial de Turismo, os desembarques turísticos internacionais cresceram exponencialmente de 25 milhões em 1950 para > 1 bilhão em 2012. Observa-se que não apenas um maior número de pessoas está viajando, mas também que os viajantes estão buscando destinos cada vez mais exóticos e remotos. As viagens dos países industrializados para os países em desenvolvimento têm aumentado, sendo a Ásia e o Pacífico, a África e o Oriente Médio os destinos atuais emergentes. Na **Figura 149.1** resume-se a incidência mensal de problemas de saúde durante as viagens aos países em desenvolvimento. Os estudos continuam a mostrar que 50-75% dos que viajam para os trópicos e regiões subtropicais, e lá permanecem por curto tempo, relatam algum comprometimento de sua saúde. Esses problemas de saúde são, em sua maioria, pequenos: apenas 5% necessitam de atenção médica, e < 1% exige hospitalização. Apesar dos agentes infecciosos contribuírem consideravelmente para a morbidade entre os viajantes, tais patógenos respondem por apenas cerca de 1% das mortes nessa população. As doenças cardiovasculares e os traumatismos constituem as causas mais frequentes de morte entre os viajantes que partem dos EUA, sendo responsáveis por 49% e 22% das mortes, respectivamente. As taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares específicas de determinadas faixas etárias assemelham-se entre viajantes e não viajantes. Em contrapartida, as taxas de morte decorrentes de traumatismo (a maioria por veículos motorizados, afogamento ou acidentes aéreos) são muitas vezes maiores entre os viajantes. Os acidentes com motocicletas são responsáveis por > 40% das mortes dos viajantes que não são devidas à doença cardiovascular ou a doenças preexistentes.

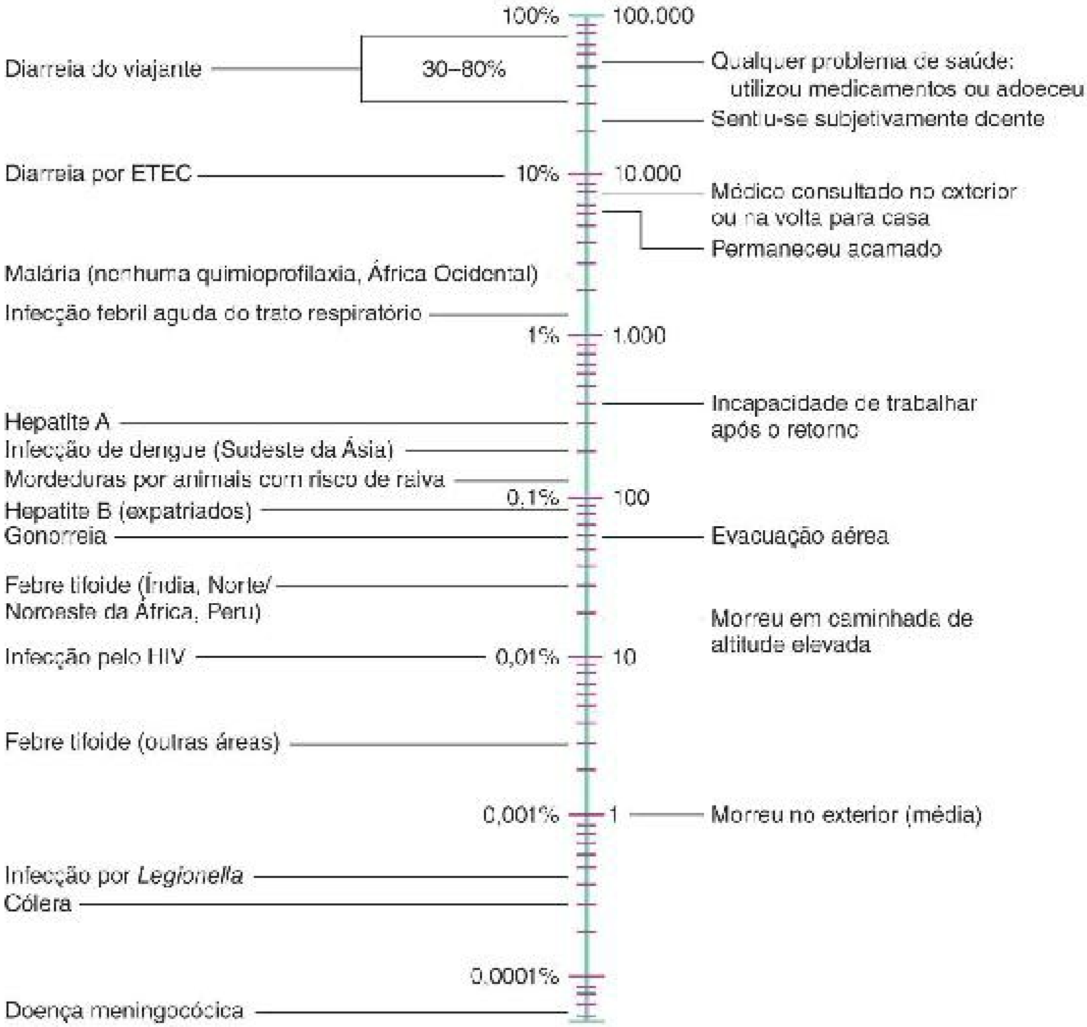

FIGURA 149.1 Taxas de incidência mensal de problemas de saúde durante a permanência em países em desenvolvimento. ETEC, *Escherichia coli* enterotoxigênica. *(De R Steffen ET al: Int J Antimicrob Agents 21:89, 2003.)*

ACONSELHAMENTO GERAL

As recomendações para a manutenção da saúde baseiam-se não apenas no destino do viajante, como também na avaliação do risco, determinado por variáveis, como o estado de saúde, o itinerário específico, o propósito da viagem, a estação do ano e o estilo de vida do indivíduo durante a viagem. Podem-se obter informações detalhadas a respeito dos riscos e recomendações específicas de cada país na publicação dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) intitulada Health Information for International Travel (disponível em *www.cdc.gov/travel*).

A aptidão do indivíduo para viajar é uma questão que está causando crescente preocupação, devido ao número cada vez maior de indivíduos idosos e cronicamente doentes que viajam para destinos exóticos (ver “Viagens e hospedeiros especiais” adiante). Como os aviões comerciais ficam, em sua maioria, pressurizados a 2.500

metros acima do nível do mar (o que corresponde a uma pressão parcial de oxigênio no sangue [PaO_2] de aproximadamente 55 mmHg), os indivíduos com problemas cardiopulmonares graves ou anemia devem ser avaliados antes da viagem. Além disso, aqueles recentemente submetidos à cirurgia, que sofreram infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou trombose venosa profunda podem correr risco elevado de eventos adversos durante o voo. O Aerospace Medical Association Air Transport Medicine Committee (*www.asma.org/publications/medical-publications-for-airline-travel*) publicou um resumo das atuais recomendações sobre a aptidão para o voo. Pode-se aconselhar uma avaliação da saúde antes da viagem para os indivíduos que planejam atividades recreativas particularmente arriscadas, como alpinismo e mergulho com aparelho autônomo de respiração.

IMUNIZAÇÕES PARA VIAGEM

As imunizações para viagem se encaixam em três amplas categorias: as *rotineiras* (reforços para crianças/adultos que são necessários independentemente da viagem), as *obrigatórias* (imunizações exigidas pelos regulamentos internacionais para a entrada em determinadas áreas ou para cruzar certas fronteiras) e as *recomendadas* (imunizações desejáveis devido aos riscos relacionados com a viagem). As vacinas comumente obrigatórias e recomendadas aos viajantes estão relacionadas no **Quadro 149.1**.

QUADRO 149.1 VACINAS GERALMENTE UTILIZADAS PARA VIAGENS EM ADULTOS

Vacina	Série primária	Intervalo para reforço
Cólera (subunidade recombinante de célula total inativada Dukoral[a]; disponível no Canadá e na Europa)	1 dose	2 anos
Hepatite A (Havrix), 1.440 U/mL em imunoensaio enzimático	2 doses, com intervalo de 6-12 meses, IM	Nenhuma ação necessária
Hepatite A (VAQTA, AVARXIM, EPAXAL)	2 doses, com intervalo de 6-18 meses, IM	Nenhuma ação necessária
Hepatites A/B combinadas (Twinrix)	3 doses nos meses 0, 1 e 6. nos dias 0, 7 e 21-30, mais reforço em 1 ano, IM	Nenhuma ação necessária *exceto* aos 12 meses (apenas uma vez para o esquema acelerado)
Hepatite B (Engerix B): esquema acelerado	3 doses nos meses 0, 1 e 2, nos dias 0, 7 e 21, mais reforço em 1 ano, IM	12 meses, apenas 1 vez
Hepatite B (Engerix B ou Recombivax): esquema-padrão	3 doses, nos meses 0, 1 e 6, IM	Nenhuma ação necessária
Imunoglobulina (prevenção da hepatite A)	1 dose IM	Em intervalos de 3-5 meses, dependendo da dose inicial
Encefalite japonesa (Ixiaro)	2 doses nos dias 0 e 28, IM	> 1 ano após a série primária (o esquema ideal de reforço

		ainda não foi determinado)
Meningocócica, quadrivalente (Menomune [polissacarídeo], Menactra, Menveo [conjugada])	1 dose (Menactra/Menveo IM; Menomune SC)	> 3 anos (o esquema ideal de reforço ainda não foi determinado)
Vacina de célula diploide humana antirrábica (Imovax), vacina antirrábica absorvida (RVA), ou vacina de célula embrionária de pinto purificada (RabAvert)	3 doses nos dias 0, 7 e 21 ou 28, IM	Nenhuma ação necessária exceto em caso de exposição
Febre tifoide, Ty21a, viva atenuada oral (Vivotif)	1 cápsula em dias alternados ×4 doses	5 anos
Febre tifoide, polissacarídeo capsular Vi tifoide, injetável (Typhim Vi)	1 dose IM	2 anos
Febre amarela	1 dose SC	10 anos

[a] Proteção cruzada contra *Escherichia coli* enterotoxigênica e fornece 30-50% de proteção contra a diarreia do viajante.
IM, intramuscular; SC, subcutâneo.

Imunizações rotineiras • ***DIFTERIA, TÉTANO E POLIOMIELITE*** A difteria **(Cap. 175)** permanece como um problema mundial. Ocorreram grandes surtos em países que não apresentam programas rigorosos de vacinação ou que reduziram seus programas públicos de vacinação. Pesquisas sorológicas mostram que os anticorpos antitétano **(Cap. 177)** estão ausentes em muitos norte-americanos, especialmente em mulheres acima dos 50 anos de idade. O risco de poliomielite **(Cap. 228)** para o viajante internacional é extremamente baixo, e o poliovírus do tipo selvagem tem sido erradicado do Hemisfério Ocidental e Europa. Todavia, estudos conduzidos nos EUA sugerem que 12% dos viajantes adultos não estão protegidos contra pelo menos um sorogrupo de poliovírus. Além disso, desafios continuam a ser enfrentados pelos programas de erradicação da poliomielite. A viagem para o estrangeiro oferece uma oportunidade ideal para atualizar essas imunizações. Com o recente aumento da pertússis em adultos, a vacina tríplice contra difteria, tétano e pertússis acelular (Tdap) é atualmente recomendada para adultos como uma dose única em substituição ao reforço contra tétano e difteria (Td) anteriormente válido por 10 anos.

SARAMPO O sarampo continua sendo uma importante causa de morbidade e de mortalidade no mundo em desenvolvimento **(Cap. 229)**. Diversos surtos de sarampo nos EUA e Canadá foram associados a casos importados, especialmente da Europa, onde têm ocorrido grandes surtos recentemente. O grupo de maior risco consiste em pessoas nascidas depois de 1956 e vacinadas antes de 1980, em muitas das quais a vacinação primária falhou. A vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) é amplamente utilizada; a sua cobertura da rubéola também leva uma crescente preocupação em algumas áreas da Europa Oriental e Ásia.

INFLUENZA A *influenza* **(Cap. 224)** – possivelmente a infecção mais comum passível de prevenção por vacina em viajantes – ocorre durante todo o ano nos trópicos, bem como nos meses de verão no Hemisfério Sul (coincidindo com os meses de inverno no Hemisfério Norte). Um estudo prospectivo mostrou que a *influenza* acometeu 1% dos viajantes para o Sudeste Asiático por mês de permanência. A vacinação anual deveria ser considerada para todos os viajantes que não apresentem uma contraindicação. A *influenza* relacionada com a viagem continua a ocorrer durante os meses de verão no Alasca e nos territórios do noroeste do Canadá entre os passageiros e equipe de navios de cruzeiro. A velocidade da disseminação global do vírus pandêmico H1N1 ilustra mais uma vez o motivo da imunização contra a *influenza* ser tão importante para os viajantes.

INFECÇÃO PNEUMOCÓCICA Independentemente da viagem, a vacina pneumocócica **(Cap. 171)** deverá ser administrada rotineiramente a indivíduos com mais de 65 anos e a indivíduos com alto risco de infecção grave, incluindo aqueles com doença cardíaca, pulmonar ou renal crônica; aqueles que tenham sofrido esplenectomia; e aqueles com doença falciforme.

Imunizações obrigatórias • ***FEBRE AMARELA*** A documentação de vacinação contra a febre amarela **(Cap. 233)** poderá ser obrigatória ou recomendada como uma condição para a entrada ou passagem em países da África Subsaariana e América do Sul equatorial, onde a doença é endêmica ou epidêmica, ou (pelo Regulamento Internacional de Saúde) para a entrada em países com risco de ter a infecção introduzida. Essa vacina só é administrada por centros de febre amarela autorizados pelos serviços de saúde, devendo a sua administração ser documentada em um certificado internacional de vacinação oficial. Os CDC (*www.cdc.gov/travel*) dispõem de uma lista de clínicas nos EUA que oferecem a vacina. Dados recentes sugerem que menos de 50% dos viajantes que entram em áreas endêmicas de febre amarela estão imunizados; essa falta de cobertura é um problema sério, pois 13 países na América Central e do Sul e 30 países na África abrigam a doença. Recentemente, foi constatado um aumento na incidência de efeitos adversos graves associados a essa vacina. Os que recebem a vacina pela primeira vez podem apresentar uma síndrome caracterizada como neurotrópica (1 caso por 125.000 doses) ou viscerotrópica (no geral, 1 caso por 250.000 doses; entre os indivíduos de 60-69 anos de idade, 1 caso por 100.000 doses; e entre indivíduos ≥ 70 anos de idade, 1 caso por 40.000 doses). A imunossupressão e a doença do timo aumentam o risco desses eventos adversos (*www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/yf.pdf*).

MENINGITE MENINGOCÓCICA É necessária uma proteção contra a meningite com uma das vacinas quadrivalentes (preferivelmente a conjugada) para entrada na Arábia Saudita, durante o Hajj **(Cap. 180)**.

INFLUENZA Tanto a vacina para H1N1 sazonal como pandêmica (a última, quando disponível) foram exigidas para entrar na Arábia Saudita durante o Hajj em 2013.

Imunizações recomendadas • ***HEPATITES A E B*** A hepatite A **(Cap. 360)** é uma das infecções de viajantes mais passíveis de ser prevenida por vacinas. O risco é seis vezes maior para os viajantes que se afastam das rotas turísticas habituais. A taxa de mortalidade da hepatite A aumenta com a idade, alcançando 2% entre os indivíduos com mais de 50 anos de idade. Das quatro vacinas contra a hepatite A atualmente disponíveis na América do Norte (duas nos EUA), todas são intercambiáveis e apresentam uma eficácia > 95%. A vacina contra a hepatite A é atualmente administrada a todas as crianças nos EUA. Como o fator de risco identificado com maior frequência para a hepatite A nos EUA é a viagem internacional e considerando-se que a morbidade e a mortalidade aumentam com a idade, parece adequado que todos os adultos sejam imunizados antes de viajarem.

Os indivíduos que trabalham com longa permanência além-mar parecem correr considerável risco de infecção pelo vírus da hepatite B **(Cap. 360)**. A recomendação para a imunização de todos os viajantes contra a hepatite B antes de sua partida é sustentada por dois estudos, mostrando que 17% dos viajantes avaliados que necessitaram de assistência médica no exterior receberam algum tipo de injeção. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, são utilizados equipamentos não esterilizados em até 75% das injeções aplicadas nos países em desenvolvimento. Um esquema acelerado de 3 semanas da vacina combinada contra as hepatites A e B foi aprovado nos EUA. Embora não existam dados disponíveis sobre o risco específico de infecção pelo vírus da hepatite B entre os viajantes americanos, cerca de 240 milhões de indivíduos no mundo apresentam infecção crônica. Todas as crianças e adolescentes nos EUA são imunizados contra essa doença. A vacinação contra a hepatite B deveria ser considerada para todos os viajantes.

FEBRE TIFOIDE A maioria dos casos de febre tifoide na América do Norte é devida à viagem, com aproximadamente 300 casos observados por ano nos EUA. A taxa de ataque para febre tifoide **(Cap. 190)** é de 1 caso por 30.000 viajantes por mês de viagem para os países em desenvolvimento. Entretanto, as taxas de ataque na Índia, Senegal e norte da África são dez vezes mais altas; as taxas são especialmente elevadas entre os viajantes para destinos relativamente remotos e entre os imigrantes e suas famílias que retornaram a seus países de origem para visitar amigos ou parentes (VFRs). Nos EUA, entre 1999 e 2006, 66% dos casos importados envolveram esse último grupo. Infelizmente, dados mostram que o organismo causador se tornou mais resistente aos antibióticos da classe da fluoroquinolona (especialmente naqueles casos adquiridos no subcontinente indiano). Ambas as vacinas disponíveis – uma oral (viva) e a outra injetável (polissacarídeo) – apresentam taxas de eficácia de cerca de 70%. Em alguns países, dispõe-se de uma vacina combinada contra a hepatite A/febre tifoide.

MENINGITE MENINGOCÓCICA Embora o risco de doença meningocócica entre os viajantes não tenha sido quantificado, ele é provavelmente mais alto entre os viajantes que convivem com populações nativas pobres em condições de aglomeração **(Cap. 180)**. Devido à sua capacidade aumentada para prevenir a transmissão nasal (comparada à vacina polissacarídica mais antiga), uma vacina do conjugado quadrivalente é o produto de escolha (independente da idade) para a imunização de pessoas que viajam para a África Subsaariana durante a estação seca ou para áreas do mundo onde há epidemias. A vacina, que protege contra os sorotipos A, C, Y e W-135, apresenta uma taxa de eficácia > 90%.

ENCEFALITE JAPONESA O risco de encefalite japonesa **(Cap. 233)**, uma infecção transmitida por mosquitos na Ásia rural e no Sudeste Asiático, pode ser tão alto quanto cerca de 1 caso por 5.000 viajantes por mês de estada em uma área endêmica. A maioria das infecções é assintomática, com uma proporção muito pequena de indivíduos infectados ficando doentes. Entretanto, entre aqueles que adquirem a doença, sequelas neurológicas graves são comuns. Entre os residentes nos EUA, as infecções sintomáticas envolveram, em sua maioria, militares ou suas famílias. A taxa de eficácia da vacina é > 90%. A vacina é recomendada para as pessoas que permanecem > 1 mês em áreas rurais endêmicas ou por períodos mais curtos caso suas atividades nessas áreas aumentem o risco de exposição (p. ex., acampamento, ciclismo, caminhadas longas).

CÓLERA O risco de cólera **(Cap. 193)** é extremamente baixo, com cerca de 1 caso por 500.000 viagens para as áreas endêmicas. A vacina anticólera, não mais disponível nos EUA, era raramente recomendada, porém o seu uso foi considerado para os auxiliares e profissionais de saúde em campos de refugiados ou em áreas atingidas por desastres ou arrasadas pela guerra. Outros países dispõem de uma vacina anticólera oral mais efetiva.

RAIVA Os animais domésticos, principalmente os cães, constituem os principais transmissores da raiva nos países em desenvolvimento **(Cap. 232)**. Diversos estudos mostraram que o risco de raiva por mordida de cão, em uma área endêmica, é de 1-3,6 casos por 1.000 viajantes por mês de permanência. Os países em que a raiva canina é altamente endêmica são o México, as Filipinas, o Sri Lanka, a Índia, a Tailândia e o Vietnã. As duas vacinas disponíveis nos EUA proporcionam > 90% de proteção. Recomenda-se a vacina antirrábica aos viajantes de longa permanência, particularmente crianças (que tendem a brincar com animais e que poderão não informar as mordidas), e às pessoas passíveis de exposição ocupacional à raiva em áreas endêmicas; entretanto, em um estudo de larga escala, quase 50% de exposições potenciais ocorreram no primeiro mês de viagem. Mesmo após a administração de uma série de vacinas antirrábicas antes da exposição, faz-se necessárias duas doses após a exposição. Os viajantes que receberão a série pré-exposição não necessitarão de imunoglobulina antirrábica (frequentemente não disponível nos países em desenvolvimento) se forem expostos à doença.

PREVENÇÃO DA MALÁRIA E DE OUTRAS DOENÇAS TRANSMITIDAS POR INSETOS

Estima-se que mais de 30 mil viajantes americanos e europeus contraiam a malária a cada ano **(Cap. 248)**. O risco para os viajantes é maior na Oceania e África Subsaariana (estimado em 1:5 e 1:50 por mês de permanência, respectivamente, entre os indivíduos que não fazem uso de quimioprofilaxia), intermediário em áreas de malária no subcontinente indiano e do Sudoeste Asiático (1:250-1:1.000 por mês), e baixo nas Américas do Sul e Central (1:2.500 a 1:10.000 por mês). Dos 1.925 casos de malária notificados em 2011 nos EUA (o mais elevado registro em 40 anos), 90% daqueles causados pelo *Plasmodium falciparum* ocorreram em viajantes que retornam ou imigram da África e Oceania. Os VFRs apresentam o mais elevado risco de adquirir malária e poderão morrer da doença caso sua imunidade tenha sido reduzida após estarem vivendo em uma área endêmica no exterior por vários anos. De acordo com os dados do CDC, os VFRs representaram 59% de casos graves de malária nos EUA em 2011. Com o aumento mundial da malária *falciparum* resistente à cloroquina ou a múltiplos fármacos, as decisões quanto à quimioprofilaxia tornaram-se mais difíceis. A taxa de mortalidade para a malária *falciparum* nos EUA é de 4%; todavia, *em apenas um terço dos casos fatais, o diagnóstico de malária é considerado antes da morte do paciente*.

Diversos estudos indicam que menos de 50% dos viajantes seguem as recomendações básicas para a prevenção da malária. Os aspectos essenciais à prevenção da malária consistem em medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito (particularmente entre o crepúsculo e a aurora) e quimioprofilaxia contra a malária. As primeiras medidas incluem o uso de repelentes para insetos que contenham DEET, mosquiteiros e roupas impregnados com permetrina, dormitórios protegidos com telas e roupas protetoras. Por conseguinte, em regiões em que ocorre transmissão de infecções, como a malária, recomenda-se o uso de produtos que contenham DEET (25-50%) mesmo para crianças e lactentes ao nascimento. Estudos sugerem que concentrações de DEET superiores a ~50% não oferecem um aumento marcante no tempo de proteção contra mosquitos. O CDC também recomenda a picaridina, o óleo de eucalipto-limão (PMD, para-mentano-3,8-diol) e o IR3535 (3-[*N*-butil-*N*-acetil]-ácido aminopropriônico, etil éster). Em geral, concentrações mais elevadas de qualquer ingrediente ativo proporcionam um tempo mais longo de proteção. As medidas de proteção pessoal também auxiliam na prevenção de outras doenças transmitidas por insetos, como a dengue (**Cap. 233**). Durante a última década, a incidência de dengue tem aumentado consideravelmente, particularmente na região do Caribe, América Latina, Sudeste da Ásia e (mais recentemente) na África. O Chikungunya, outra infecção por mosquito semelhante à febre da dengue porém com artralgia e artrite em vez de mialgia, recentemente chegou ao Hemisfério Ocidental; milhares de casos estão ocorrendo agora no Caribe. Os vírus da dengue e o Chikungunya são transmitidos por um mosquito urbano que pica principalmente na alvorada e no crepúsculo.

No **Quadro 149.2** estão relacionados os fármacos de escolha atualmente recomendados para a profilaxia da malária com base no destino.

QUADRO 149.2 REGIMES QUIMIOSSUPRESSORES PARA A MALÁRIA DE ACORDO COM A ÁREA GEOGRÁFICA[a]

Área geográfica	**Fármaco de escolha**[b]	**Alternativas**
América Central (norte do Panamá), Iraque, Turquia, norte da Argentina e Paraguai	Cloroquina	Atovaquona-proguanil[c] Doxiciclina Mefloquina Primaquina
América do Sul (exceto o norte da Argentina ou Paraguai, onde a cloroquina pode ser usada); América Central (apenas Panamá a leste do Canal); Ásia (incluindo o Sudeste Asiático); África; e Oceania	Doxiciclina Atovaquona-proguanil[c] Mefloquina	
Fronteiras Tailândia-Myanmar e Tailândia-Cambodja, Vietnã central	Atovaquona-proguanil[c] Doxiciclina	

[a] Ver o *Health Information for International Travel 2014* do CDC (*www.cdc.gov/travel*). [b] Em todas as áreas onde a cloroquina ainda pode ser usada, os outros fármacos poderão ser usados como alternativas. [c] Malarone.
Nota: Ver também **Capítulo 248**.

PREVENÇÃO DE DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

A diarreia, a principal causa de doença nos viajantes (**Cap. 160**), é geralmente uma condição autolimitada e de curta duração. Entretanto, 40% de indivíduos afetados precisam alterar suas atividades agendadas e outros 20% ficam acamados. O determinante de risco mais importante é o país de destino. Foram relatadas taxas baixas de incidência, por permanência de 2 semanas, de apenas 8% em países industrializados, e altas, de até 55% em partes da África, Américas Central e do Sul, bem como Sudeste Asiático. Bebês e jovens adultos se encontram em risco particularmente alto de contraírem doenças gastrintestinais e para complicações como a desidratação. Revisões recentes sugerem que exista pouca correlação entre as imprudências alimentares e a ocorrência de diarreia do viajante. Estudos anteriores de estudantes norte-americanos no México mostraram que se alimentar em restaurantes e cafeterias ou consumir alimentos preparados por vendedores de rua estava associado a um risco aumentado. Para mais detalhes, ver “Precauções” adiante.

Etiologia **(Ver também Quadro 160.3.)** Os patógenos identificados com mais frequência como causadores da diarreia do viajante são a *Escherichia coli* enterotoxigênica e enteroagregativa **(Cap. 186)**, embora em algumas partes do mundo (principalmente no norte da África e no sudeste da Ásia) as infecções por *Campylobacter* **(Cap. 192)** pareçam ser predominantes. Outros agentes etiológicos comuns incluem *Salmonella* **(Cap. 190)**, *Shigella* **(Cap. 191)**, rotavírus **(Cap. 227)** e norovírus **(Cap. 227)**. Esse último vírus tem causado numerosos surtos em cruzeiros. Com exceção da giardíase **(Cap. 254)**, as infecções parasitárias raramente causam a diarreia do viajante em viajantes de curtos períodos. Um problema crescente para os viajantes é o desenvolvimento de resistência ao antibiótico entre vários patógenos bacterianos. Exemplos incluem cepas de *Campylobacter* resistentes à quinolonas e cepas de *E. coli*, *Shigella* e *Salmonella* resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprima. A cepa O157 de *E. coli* é uma causa muito rara da diarreia do viajante.

Precauções Alguns especialistas acham que não é apenas *o que* os viajantes comem, mas também *onde* comem que os coloca em risco de adquirir uma doença. A comida vendida por ambulantes de rua pode oferecer alto risco, e a higiene do restaurante poderá representar um problema importante sobre o qual o viajante não tem controle. Além da discrição em escolher a fonte de alimento e de água, as precauções gerais incluem a ingestão de alimentos bem quentes, evitar alimentos crus ou pouco cozidos e beber apenas bebidas fervidas ou engarrafadas comercialmente, particularmente aquelas que são carbonadas. O aquecimento destrói os microrganismos causadores da diarreia, enquanto o congelamento não tem esse efeito; por conseguinte, devem-se evitar cubos de gelo feitos com água não purificada. Apesar dessas recomendações, a literatura tem documentado repetidamente indiscrições alimentares em aproximadamente 98% dos viajantes dentro das primeiras 72 horas após a sua chegada no destino. A máxima “ferva, cozinhe, descasque ou esqueça!” parece ser fácil de lembrar, porém aparentemente difícil de ser seguida.

Autotratamento **(Ver também Quadro 160.5.)** Como a diarreia dos viajantes ocorre frequentemente, a despeito das rigorosas precauções com os alimentos e a água, os viajantes devem levar consigo medicamentos para autotratamento. Um antibiótico ajuda a reduzir a frequência das evacuações e a duração da doença, na diarreia moderada a intensa. O esquema-padrão consiste em um ciclo de 3 dias de uma quinolona, 2 vezes ao dia (ou, no caso de algumas formulações mais novas, 1 vez ao dia). Entretanto, estudos realizados demonstraram que uma dose dupla de uma quinolona poderá ser igualmente efetiva. Para a diarreia adquirida em áreas como a Tailândia, em que > 90% das infecções causadas pelo *Campylobacter* são resistentes às quinolonas, a azitromicina pode constituir alternativa mais adequada. A rifaximina, um derivado da rifampicina que sofre pouca absorção, mostra-se altamente efetiva contra os patógenos bacterianos não invasivos, como a *E. coli* enterotoxigênica ou a enteroagregativa. A atual abordagem para o autotratamento da diarreia dos viajantes para o viajante típico de curto período é a de que leve consigo 3 doses diárias de um antibiótico e utilize o número de doses necessário para controlar a doença. Se a diarreia não for acompanhada de febre alta nem de sangue nas fezes, a loperamida poderá ser tomada em associação com o antibiótico; estudos mostraram que essa combinação é mais eficaz do que os antibióticos isolados e não prolonga a doença.

Profilaxia A profilaxia da diarreia dos viajantes com subsalicilato de bismuto é amplamente utilizada, porém a sua eficácia é de apenas cerca de 60%. Para certos indivíduos (p. ex., atletas, pessoas com história de episódios repetidos de diarreia dos viajantes e pessoas com doença crônica), uma dose única diária de quinolona, azitromicina ou rifaximina durante uma viagem de < 1 mês de duração tem eficácia de 75-90% na prevenção da diarreia dos viajantes. Os probióticos apresentaram cerca de apenas 20% de eficácia como agentes profiláticos. Na Europa e no Canadá, uma subunidade oral da vacina contra o cólera, que faz proteção cruzada contra a *E. coli* enterotoxigênica (Dukoral), tem apresentado uma proteção de 30-50% contra a diarreia dos viajantes.

Doença após o retorno Apesar de extremamente comum, a diarreia aguda dos viajantes costuma ser autolimitada e responsiva à antibioticoterapia. Os problemas intestinais persistentes, observados após o viajante ter retornado a seu país, possuem uma etiologia bem menos definida, podendo exigir atenção médica de um especialista. Os agentes infecciosos (p. ex., *Giardia lamblia, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica*) parecem ser responsáveis por apenas uma pequena proporção de casos com sintomas intestinais persistentes. Sem dúvida, as causas mais comuns da diarreia persistente após uma viagem consistem em sequelas pós-infecciosas, como intolerância à lactose e síndrome do intestino irritável. Uma metanálise mostrou que a síndrome do intestino irritável pós-infecciosa, que dura de meses a anos, pode ocorrer em até 4-13% dos casos. Quando não se consegue identificar nenhuma etiologia infecciosa, os sintomas de muitos pacientes são aliviados com uma prova terapêutica com metronidazol para uma suposta giardíase, dieta estrita isenta de lactose durante 1 semana ou uma prova terapêutica de várias semanas com muciloide hidrofílico em altas doses (mais um laxante osmótico, como a lactulose ou PEG 3350, para indivíduos com diarreia intermitente e constipação).

PREVENÇÃO DE OUTROS PROBLEMAS RELACIONADOS COM A VIAGEM

Os viajantes correm alto risco de adquirir *doenças sexualmente transmissíveis* (**Cap. 163**). As pesquisas mostraram que um grande número de viajantes se envolve em sexo casual, havendo relutância em utilizar preservativos de modo consistente. Um número crescente de viajantes está sendo diagnosticado com doenças como *esquistossomose* (**Cap. 259**), *dengue* (**Cap. 233**), *Chikungunya* (**Cap. 233**) e *febre maculosa transmitida por carrapatos* (**Cap. 211**). Os viajantes devem ser advertidos para evitarem tomar banho, nadar ou caminhar em lagos de água doce, riachos ou rios em partes do nordeste da América do Sul, Caribe, África e Sudeste Asiático. Repelentes de insetos são importantes para a prevenção não apenas da malária, como também de outras doenças transmitidas por vetores. A prevenção da *lesão associada a viagens* depende, em sua maior parte, de precauções baseadas no bom senso. Não se recomenda andar de motocicleta (especialmente sem capacete) ou em veículos públicos superlotados; nos países em desenvolvimento, o indivíduo *nunca* deve viajar por estradas em áreas rurais após o anoitecer. Dos indivíduos que morrem durante a viagem, menos de 1% morre de infecção, enquanto 40% morrem em acidentes de motocicleta. O uso excessivo de álcool tem sido um fator significativo nos acidentes de motocicleta, afogamentos, agressões e lesões. Aconselha-se ao viajante não andar descalço devido ao risco de infecções por ancilóstomos e *Strongyloides* (**Cap. 257**) e de picadas de cobras (**Cap. 474**).

O ESTOJO MÉDICO DO VIAJANTE

É extremamente aconselhável dispor de um estojo médico de viagem. O conteúdo pode variar amplamente, dependendo do itinerário, duração da permanência do viajante, tipo de viagem e recursos médicos locais. Embora muitos medicamentos estejam disponíveis no estrangeiro (frequentemente medicamentos de venda livre), as instruções para o seu uso podem faltar ou encontrar-se numa língua estranha, ou o produto pode estar com a validade vencida ou ser falsificado. Por exemplo, um estudo conduzido em diversos países no Sudeste Asiático, revelou que, em média, 53% (faixa de 21-92%) dos fármacos antimaláricos eram falsificados ou continham quantidades inadequadas do fármaco ativo. A venda e a comercialização de tais medicamentos constituem uma indústria crescente. No estojo de medicamentos, o indivíduo que irá fazer uma viagem de curta duração deve levar um analgésico, um agente antidiarreico e um antibiótico para o autotratamento da diarreia dos viajantes; anti-histamínicos, um laxante, sais para reidratação oral, um protetor solar com fator de proteção de amplo espectro (UVA e UVB, sendo o último com FPS de pelo menos 30); um repelente para insetos que contenha DEET ou equivalente para aplicação na pele, um inseticida para roupas (permetrina) e, se necessário, um fármaco antimalárico. A esses medicamentos, o indivíduo que deverá fazer uma viagem de longa duração deve acrescentar um antibiótico de amplo espectro para uso geral (levofloxacino ou azitromicina), uma pomada antibacteriana para os olhos e a pele, assim como um creme antifúngico tópico. Independentemente da duração da viagem, deve-se considerar um estojo de primeiros socorros, contendo itens como tesouras, pinças e curativos. Uma abordagem prática, para o autotratamento de infecções no viajante de longa permanência que leva uma dose diária de antibiótico (p. ex., levofloxacino) consiste em utilizar 3 comprimidos para infecções localizadas "abaixo da cintura" (intestinais e vesicais) e 6 comprimidos para infecções "acima da cintura" (cutâneas e respiratórias).

VIAGENS E HOSPEDEIROS ESPECIAIS

GRAVIDEZ E VIAGEM

(Ver também Cap. 8.) A história médica, o itinerário, a qualidade da assistência médica no país de destino e o grau de flexibilidade da mulher determinam se a viagem é prudente durante a gravidez. De acordo com o American College of Obstetrics and Gynecology, o período da gestação mais seguro para viajar situa-se entre 18 e 24 semanas, quando há menor perigo de aborto espontâneo ou trabalho de parto prematuro. Alguns obstetras preferem que a mulher se mantenha dentro de uma área de algumas centenas de quilômetros de sua casa depois da 28ª semana de gestação, em caso de surgirem problemas. Todavia, geralmente se pode dizer a mulheres sadias que é aceitável fazer uma viagem.

As contraindicações relativas para viagens internacionais durante a gravidez incluem história de aborto, parto prematuro, incontinência do colo ou toxemia. Problemas médicos gerais, como diabetes, insuficiência cardíaca, anemia grave ou história de doença tromboembólica, também devem levar a gestante a adiar suas viagens. Por fim, as regiões em que a gestante e o seu feto podem correr risco excessivo (p. ex., grandes altitudes, regiões em que são necessárias vacinas de vírus vivos e aquelas em que a malária resistente a múltiplos fármacos é endêmica) não constituem destinos ideais durante qualquer um dos trimestres.

Malária Durante a gravidez, a malária está associada a um risco significativo de morbidade e morte. Os níveis de parasitemia apresentam-se mais altos, e a incapacidade de eliminar os parasitas após o tratamento é frequente entre as primigrávidas. Durante a gestação, é particularmente provável que ocorra doença grave com complicações, como malária cerebral, hemólise maciça e insuficiência renal. As sequelas para o feto consistem em aborto espontâneo, natimorto, parto prematuro e infecção congênita. A cloroquina e a mefloquina são consideradas seguras em todos os trimestres.

Infecções entéricas As gestantes que viajam devem ser extremamente cuidadosas quanto ao consumo de alimentos e água. A desidratação em decorrência da diarreia dos viajantes pode levar a um fluxo sanguíneo placentário inadequado. Certas infecções, como toxoplasmose, hepatite E e listeriose, também podem provocar graves sequelas durante a gravidez.

A base do tratamento da diarreia dos viajantes consiste em reidratação. A loperamida poderá ser utilizada, se necessário. Para autotratamento, a azitromicina poderá ser a melhor opção. Embora as quinolonas estejam sendo cada vez mais utilizadas com segurança durante a gravidez e a rifaximina seja pouco absorvida pelo trato gastrintestinal, esses fármacos não foram aprovados para essa indicação.

Devido aos sérios problemas encontrados quando se oferecem alimentos e bebidas locais aos lactentes, devem-se incentivar fortemente as mães a amamentar o recém-nascido enquanto estiver viajando. Uma mãe com diarreia do viajante durante a lactação não deve interromper o aleitamento, mas deve aumentar a quantidade de líquidos.

Viagens aéreas e destinos em grandes altitudes A viagem aérea comercial não representa um risco para a gestante sadia ou para o feto. Os maiores níveis de radiação registrados em altitudes de > 10.500 metros não devem representar um problema para a viajante grávida sadia. Como cada companhia aérea tem a sua política a respeito da gravidez e do voo, é melhor verificar as exigências no momento de fazer as reservas. Em geral, a viagem aérea doméstica é permitida até a 36ª semana, enquanto a viagem aérea internacional é geralmente restrita após a 32ª semana.

Não há riscos conhecidos para a gestante que viaja para destinos em grandes altitudes e lá permanece por curtos períodos de tempo. Entretanto, tampouco existem dados sobre a segurança de gestantes em altitudes > 4.500 metros.

O VIAJANTE INFECTADO PELO HIV

(Ver também Cap. 226.) O viajante infectado pelo HIV corre risco especial de adquirir infecções graves por diversos patógenos que podem ser mais prevalentes no destino de sua viagem do que no país de origem. Entretanto, a magnitude do risco depende, principalmente, do estado do sistema imune por ocasião da viagem. Para os indivíduos cuja contagem das células T CD4+ apresenta-se normal ou > 500/μL, não há dados que sugiram um risco maior durante a viagem em comparação com as pessoas sem infecção pelo HIV. Os indivíduos com Aids (contagens das células T CD4+ de < 200/µL) e outros indivíduos sintomáticos necessitam de aconselhamento especial, devendo consultar um médico especialista em medicina de viagens antes da partida, sobretudo se estiverem viajando para países em desenvolvimento.

Vários países negam rotineiramente a entrada de indivíduos HIV-positivo para permanência prolongada, embora tal procedimento não pareça diminuir as taxas de transmissão do vírus. Em geral, o teste para o HIV é exigido para os indivíduos que desejam permanecer no exterior por > 3 meses ou que pretendem trabalhar ou estudar no exterior. Alguns países aceitam um teste sorológico para o HIV efetuado até seis meses antes da partida, enquanto outros não aceitam, em nenhum momento, um teste sanguíneo realizado no país de origem do viajante. As autoridades da alfândega frequentemente têm poder para investigar os indivíduos que entram em um país e verificar os medicamentos que levam. Se fármacos antirretrovirais forem identificados, a pessoa poderá ser impedida de entrar no país. As informações sobre a exigência de testes em países específicos estão disponíveis nos consulados, porém estão sujeitas a frequentes mudanças.

Imunizações Todas as imunizações de rotina do viajante infectado pelo HIV devem estar atualizadas **(Cap. 148)**. A resposta à imunização pode se mostrar comprometida na presença de contagens das células T CD4+ de < 200/µL e, em alguns casos, mesmo com contagens mais altas. Por conseguinte, os indivíduos infectados pelo HIV devem ser vacinados o mais cedo possível para assegurar respostas imunes adequadas. Em pacientes submetidos à terapia antirretroviral, são necessários pelo menos 3 meses para que as células T CD4+ regeneradas possam ser consideradas totalmente funcionais; por conseguinte, a vacinação desses pacientes deve ser retardada. Entretanto, quando o risco de doença é alto ou as sequelas são graves, recomenda-se a imunização. Em certas circunstâncias, pode ser prudente verificar antes da partida a adequação da resposta dos anticorpos séricos.

Considerando o risco aumentado de infecções devidas ao *Streptococcus pneumoniae* e a outros patógenos bacterianos que causam pneumonia após a *influenza*, a vacina pneumocócica conjugada (Prevnar 13) seguida pela vacina polissacarídica 23-valente (Pneumovax), bem como a vacina contra *influenza*, deverão ser administradas. As taxas estimadas de resposta à vacina contra a *influenza* são > 80% entre os indivíduos com infecção assintomática pelo HIV e < 50% entre aqueles com Aids.

Em geral, as vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas para os indivíduos com disfunção imune. Como o sarampo pode ser uma infecção grave ou letal em pacientes HIV-positivo, esses indivíduos devem receber a vacina antissarampo (ou a vacina combinada MMR), a não ser que a contagem das células T CD4+ seja < 200/µL. Entre 18-58% dos vacinados, infectados pelo HIV e sintomáticos, desenvolvem títulos adequados de anticorpos antissarampo e 50-100% dos indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV sofrem soroconversão.

Recomenda-se que a vacina viva contra a febre amarela não seja administrada a viajantes infectados pelo HIV. Embora os efeitos adversos potenciais de uma vacina viva administrada a um indivíduo infectado pelo HIV devam ser sempre considerados, parece não ter havido nenhum caso de doença relatada nos que receberam inadvertidamente essa vacina. Entretanto, se a contagem das células T CD4+ for < 200/µL, recomenda-se um itinerário alternativo que não esteja associado a um risco de exposição à febre amarela. Se o viajante for para uma área – ou apenas passar por ela – em que a vacina seja exigida, mas o risco de doença for baixo, deverá ser obtida uma dispensa médica.

Foi demonstrada uma elevação transitória da viremia do HIV (de vários dias a semanas de duração) em indivíduos infectados pelo HIV após imunização contra a *influenza*, infecção pneumocócica e tétano **(Cap. 226)**. Entretanto, até o momento, nenhuma evidência indica que esse aumento transitório seja prejudicial.

Doença gastrintestinal Os níveis diminuídos de ácido gástrico, a imunidade anormal da mucosa gastrintestinal, outras complicações da infecção pelo HIV e os medicamentos tomados pelos pacientes infectados pelo HIV fazem a diarreia dos viajantes ser particularmente problemática nesses indivíduos. A diarreia dos viajantes tende a ocorrer com mais frequência, ser mais grave, acompanhada de bacteremia e de tratamento mais difícil. As infecções pelo *Cryptosporidium, Isospora belli* e *Microsporidium,* apesar de incomuns, estão associadas a um aumento da morbidade e da mortalidade em pacientes com Aids.

O viajante infectado pelo HIV deve ter o cuidado de consumir apenas bebidas e alimentos adequadamente preparados, podendo beneficiar-se da profilaxia antibiótica para a diarreia dos viajantes. As sulfonamidas (utilizadas na prevenção da pneumocistose) são ineficazes devido à resistência disseminada.

Outras infecções relacionadas com viagens Não se dispõe de dados sobre a gravidade de muitas doenças transmitidas por vetores em indivíduos infectados pelo HIV. A malária é particularmente grave em indivíduos asplênicos e naqueles com Aids. A carga de HIV duplica durante a malária, com declínio em aproximadamente 8-9 semanas; todavia o significado desse aumento da carga viral não é conhecido.

A leishmaniose visceral **(Cap. 251)** foi observada em diversos viajantes infectados pelo HIV. Pode ser difícil estabelecer o diagnóstico, visto que a esplenomegalia e a hiperglobulinemia frequentemente estão ausentes, e os resultados sorológicos costumam ser negativos. É possível evitar picadas de flebótomos com a aplicação de repelentes de insetos à tarde.

Certas doenças respiratórias, como a histoplasmose e a coccidioidomicose, causam maiores morbidade e mortalidade em pacientes com Aids. Embora a tuberculose seja comum entre as pessoas infectadas pelo HIV (particularmente nos países em desenvolvimento), a aquisição dessa infecção pelo viajante infectado pelo HIV com permanência curta não foi relatada como problema significativo. Em um estudo prospectivo, estima-se que, para os viajantes não engajados em um tratamento de saúde, o risco de infecção por tuberculose é de cerca de 3% por ano de viagem.

Fármacos As reações adversas causadas por medicamentos e as interações medicamentosas são comuns, representando questões complexas para os indivíduos infectados pelo HIV. As taxas de reação cutânea (p. ex., aumento da sensibilidade cutânea às sulfonamidas) são inusitadamente elevadas entre os pacientes com Aids. Como a zidovudina é metabolizada por glicuronidação hepática, os inibidores desse processo podem elevar os níveis séricos do fármaco. A administração concomitante do fármaco antimalárico mefloquina e do agente antirretroviral ritonavir poderá levar à redução dos níveis plasmáticos do ritonavir; a mefloquina também poderá interagir com muitos outros inibidores de protease. Por outro lado, não foi detectada nenhuma influência significativa da administração concomitante de mefloquina sobre os níveis plasmáticos de indinavir ou nelfinavir em dois viajantes infectados pelo HIV. Os níveis séricos de mefloquina podem ser reduzidos com o uso de efavirenz ou de nevirapina. Também ocorrem possíveis interações entre atovaquona-proguanil (Malarone) e vários inibidores de protease, assim como entre Malarone e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR). Devido ao aumento dos agentes antirretrovirais e à falta de dados acumulados sobre as suas interações com os agentes antimaláricos, as decisões a respeito da quimioprofilaxia da malária continuam a ser difíceis; no caso de uma viagem de curta duração, a ocorrência de uma interação poderá não ser importante. Entretanto, a doxiciclina parece não apresentar interações clinicamente significativas com os inibidores de protease e nem com os INNTR. Em relação ao tratamento da malária, uma forte preocupação teórica é que os agentes antimaláricos lumefantrina (combinada com artemisina na marca Coartem) e halofantrina possam interagir com inibidores da protease do HIV e com os INNTR, visto que os fármacos das duas últimas categorias são conhecidos como potentes inibidores do citocromo P450. O *website* da Universidade de Liverpool (*www.hiv-druginteractions.org*) poderá auxiliar a atualização em relação às interações medicamentosas antirretrovirais.

DOENÇAS CRÔNICAS, INCAPACIDADE E VIAGEM

Os problemas crônicos de saúde não devem impedir as viagens, porém medidas especiais podem tornar a jornada mais segura e mais confortável.

Cardiopatias Os eventos cardiovasculares constituem a principal causa de morte entre viajantes e de emergências durante voos em aviões comerciais. Suprimentos extras de todos os medicamentos devem ser mantidos na bagagem de mão, juntamente com uma cópia de um eletrocardiograma recente, bem como o nome e o número de telefone do médico do viajante no seu país de origem. Os marca-passos não são afetados pelos dispositivos de segurança dos aeroportos, embora as verificações eletrônicas da função do marca-passo feitas por telefone não possam ser transmitidas por satélites internacionais. Os viajantes com desfibriladores eletrônicos devem portar um aviso mencionando o fato e solicitar controle manual. O viajante pode beneficiar-se de oxigênio suplementar; como os sistemas de fornecimento de oxigênio não são padronizados, o médico do viajante deve solicitar oxigênio suplementar antes da hora do voo. Os viajantes podem beneficiar-se de um assento junto ao corredor e andar, efetuar exercícios de alongamento e flexão, considerar o uso de meias de sustentação e permanecer hidratados durante o voo para evitar a ocorrência de trombose venosa e embolia pulmonar.

Doença pulmonar crônica A doença pulmonar obstrutiva crônica é um dos diagnósticos mais comuns em pacientes que necessitam de avaliação em pronto-socorro para os sintomas que surgem durante viagens aéreas. O melhor fator indicador de desenvolvimento de problemas durante o voo consiste na $\text{Pa}O_2$ a nível do mar. Uma $\text{Pa}O_2$ de pelo menos 72 mmHg corresponde a uma $\text{Pa}O_2$ arterial de aproximadamente 55 mmHg durante o voo quando a cabine for pressurizada a 2.500 m. Caso a $\text{Pa}O_2$ básica do viajante seja < 72 mmHg, deverá ser considerado o fornecimento de oxigênio suplementar. As contraindicações para o voo incluem broncospasmo ativo, infecção das vias respiratórias inferiores, flebite venosa profunda nos membros inferiores, hipertensão pulmonar e cirurgia torácica recente (nas 3 semanas precedentes) ou pneumotórax. Deverá ser considerada uma redução da atividade ao ar livre no país de destino caso a poluição atmosférica for excessiva.

Diabetes melito A ocorrência de alterações no controle da glicose e mudanças nas necessidades de insulina constituem problemas comuns em pacientes com diabetes que viajam. As mudanças de fuso horário, as alterações na quantidade e no horário das refeições, bem como na atividade física exigem uma avaliação minuciosa do controle metabólico. Devido ao risco de ocorrência de úlceras nos pés, os viajantes deverão usar sapatos fechados que tenham se mostrado confortáveis. O viajante com diabetes deve ter em sua bagagem medicamentos (incluindo um frasco de insulina regular para emergências), seringas e agulhas de insulina, equipamento e suprimentos para a monitoração da glicemia e refeições rápidas. A insulina permanece estável durante cerca de 3 meses em temperatura ambiente, porém deve ser mantida tão fria quanto possível. O viajante deve levar consigo o nome e o número de telefone do médico do país de origem, bem como um cartão e uma pulseira que indiquem os seus problemas médicos, além do tipo e da dose de insulina utilizada. A fim de facilitar a passagem nas fronteiras internacionais, os viajantes deverão portar uma carta do médico autorizando a portabilidade de agulhas e seringas. Quando se viaja para o leste (p. ex., dos EUA para a Europa), pode ser necessário reduzir a dose matinal de insulina na chegada. A seguir, pode-se verificar o nível de glicemia durante o dia para determinar a necessidade ou não de uma dose adicional de insulina. Para os voos em direção ao oeste, que prolongam o dia, pode ser necessária uma dose adicional de insulina regular.

Outros grupos especiais Outros grupos para os quais são recomendadas medidas especiais durante viagens consistem em pacientes submetidos à diálise, pacientes transplantados e portadores de outras incapacidades. Até 13% dos que viajam apresentam alguma incapacidade, porém poucos grupos de ativismo e companhias de turismo dedicam-se a essa crescente população. As interações medicamentosas representam uma fonte de séria preocupação para tais viajantes, devendo ser levadas informações médicas apropriadas juntamente com o nome e o número de telefone do médico no país de origem. Alguns viajantes em uso de glicocorticoides levam doses de reforço caso venham a adoecer. A imunização desses viajantes imunocomprometidos pode resultar em proteção inadequada. Por conseguinte, o viajante e o médico devem considerar cuidadosamente quais os destinos apropriados.

SEGURO DE SAÚDE DE VIAGEM

Atualmente, indivíduos mais idosos ou portadores de doenças crônicas viajam, e um maior número desses indivíduos se desloca para locais remotos e aprecia atividades aventureiras. A ocorrência de doença ou lesão no exterior não é rara e deve ser considerada antes da viagem. Indivíduos que desenvolvem problemas de saúde no exterior poderão estar sujeitos a grandes despesas não planejadas. Portanto, possíveis viajantes deverão considerar a contratação adicional de um seguro de saúde de viagem e deverão confirmar com a sua companhia de seguro de saúde se eles realizam a cobertura de doenças ou lesões transoceânicas. Infelizmente, várias companhias de seguro não irão cobrir uma doença preexistente se esta for a razão do cancelamento da viagem ou da doença no exterior. A maioria dos países não aceita o seguro de saúde rotineiro de outros países a menos que exista um suplemento especial do viajante. Na maior parte das circunstâncias, os viajantes precisam pagar em espécie pelos serviços fornecidos em regime de emergência, seja em um consultório médico, em uma unidade de emergência ou de tratamento de urgência ou mesmo em um hospital. Existem vários tipos de seguros de saúde. É importante contratar um *seguro de cancelamento de* *viagem*, especialmente, por exemplo, se o viajante for portador de uma doença crônica de base e possa vir a precisar cancelar uma viagem devido a uma exacerbação da doença. O *seguro de saúde de viagem* irá cobrir despesas em caso de necessidade de tratamento médico no exterior. O *seguro de remoção* irá cobrir uma remoção médica, em geral para um centro médico de outra localidade onde se considera que o tratamento seja semelhante ao disponível no país de origem do viajante. O custo de uma remoção médica poderá facilmente ultrapassar os 100 mil dólares. Existem diversos prestadores de seguros de viagem e é muito importante ler o contrato cuidadosamente e determinar exatamente o que cada companhia oferece, garantindo, dessa forma, um ajuste adequado às circunstâncias particulares do indivíduo. O *website* do Departamento de Estado dos EUA relaciona as companhias de seguro de saúde de viagem (*http://travel.state.gov/travel/tips/emergencies/emergencies_5981.html*).

TURISMO MÉDICO

A viagem com o propósito de se obter cuidados médicos no exterior tem recebido recentemente uma boa dose de atenção no meio e na literatura médica. De acordo com o Department of Commerce In-Flight Survey dos EUA, ocorreram cerca de 500 mil viagens transoceânicas durante 2006, nas quais o tratamento de saúde representava pelo menos um dos objetivos da viagem. O custo inferior é geralmente citado como a motivação para esse tipo de turismo, e uma indústria completa floresceu como resultado desse fenômeno. Entretanto, a qualidade das facilidades, os serviços de assistência e os cuidados não são uniformes e nem controlados; portanto, na maioria dos casos, a responsabilidade de avaliar a adequação de um programa individual ou de uma facilidade recai apenas sobre o viajante. Os indivíduos que consideram essa opção devem estar cientes de que estarão quase sempre em desvantagem quando estiverem sendo tratados em um país estrangeiro, particularmente se ocorrerem complicações. Preocupações a serem consideradas incluem a qualidade da facilidade do tratamento de saúde e a sua equipe; o idioma e as diferenças culturais que possam impedir a interpretação precisa da comunicação verbal e não verbal; diferenças religiosas e éticas que possam ser encontradas a respeito de temas como os esforços para se preservar a vida e a integridade física ou oferecimento de cuidados aos doentes terminais; a dificuldade relativa de se conseguir acompanhamento do tratamento quando da volta aos EUA, e a possibilidade de que esse acompanhamento apresente problemas e complicações. Se surgirem questões sérias, o recurso legal poderá ser difícil ou impossível. Pacientes que estejam planejando viajar para o exterior para obter tratamento de saúde, especialmente nos casos envolvendo cirurgia, deverão ser imunizados contra hepatite B e deverão considerar se submeter aos testes básicos pré-operatórios contra hepatite C e HIV. As taxas de prevalência das hepatites B e C e da infecção por HIV variam consideravelmente em nível mundial e são em geral mais elevadas nas regiões em desenvolvimento do que nos EUA e na Europa Ocidental. A última informação disponível sobre a segurança do fornecimento de sangue fora dos EUA são o Global Databse on Blood Safety da Organização Mundial de Saúde, baseado nos dados de 2011 (*www.who.int/bloodsafety/global_database/en*). Indivíduos que estejam pesquisando o nível de acreditação de instituições no exterior deverão observar que, embora essas facilidades sejam parte de uma cadeia, são analisadas e classificadas individualmente. Os recursos para acreditação incluem (1) a Joint Commission International (*www.jointcommissioninternational.org*), (2) a Australian Council for Healthcare Standards International (*www.achs.org.au/achs-international/*) e (3) o Canadian Council on Health Services (*www.cchsa.ca*). A American Medical Association também oferece normas para o turismo médico (*http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/31/medicaltourism.pdf*).

PROBLEMAS APÓS O RETORNO

Os problemas médicos mais comuns com os quais se deparam os viajantes após o retorno ao país de origem consistem em diarreia, febre, doenças respiratórias e doenças de pele **(Fig. 149.2)**. Os problemas frequentemente ignorados incluem fadiga e estresse emocional, sobretudo nos viajantes com longa permanência no exterior. A abordagem para o diagnóstico exige algum conhecimento de medicina geográfica, em particular da epidemiologia e do quadro clínico das doenças infecciosas. A história geográfica deve enfocar o itinerário exato do viajante, incluindo as datas de chegada e de partida; a história de exposição (imprudências alimentares, fontes de água potável, contato com água doce, atividade sexual, contato com animais, picadas de inseto); o local e o estilo de viagem (urbano *versus* rural, acomodações em hotel de primeira linha *versus* acampamento); a história de imunizações; e o uso de quimiossupressão antimalárica. Recentemente, alguns viajantes que foram hospitalizados no exterior apresentaram, na sua volta, uma colonização por bactérias resistentes a múltiplas drogas, tais como as Enterobacteriaceae produtoras de β-lactamases de amplo espectro e bactérias produtoras de NDM-1 (Nova Délhi metalo-β-lactamase 1).

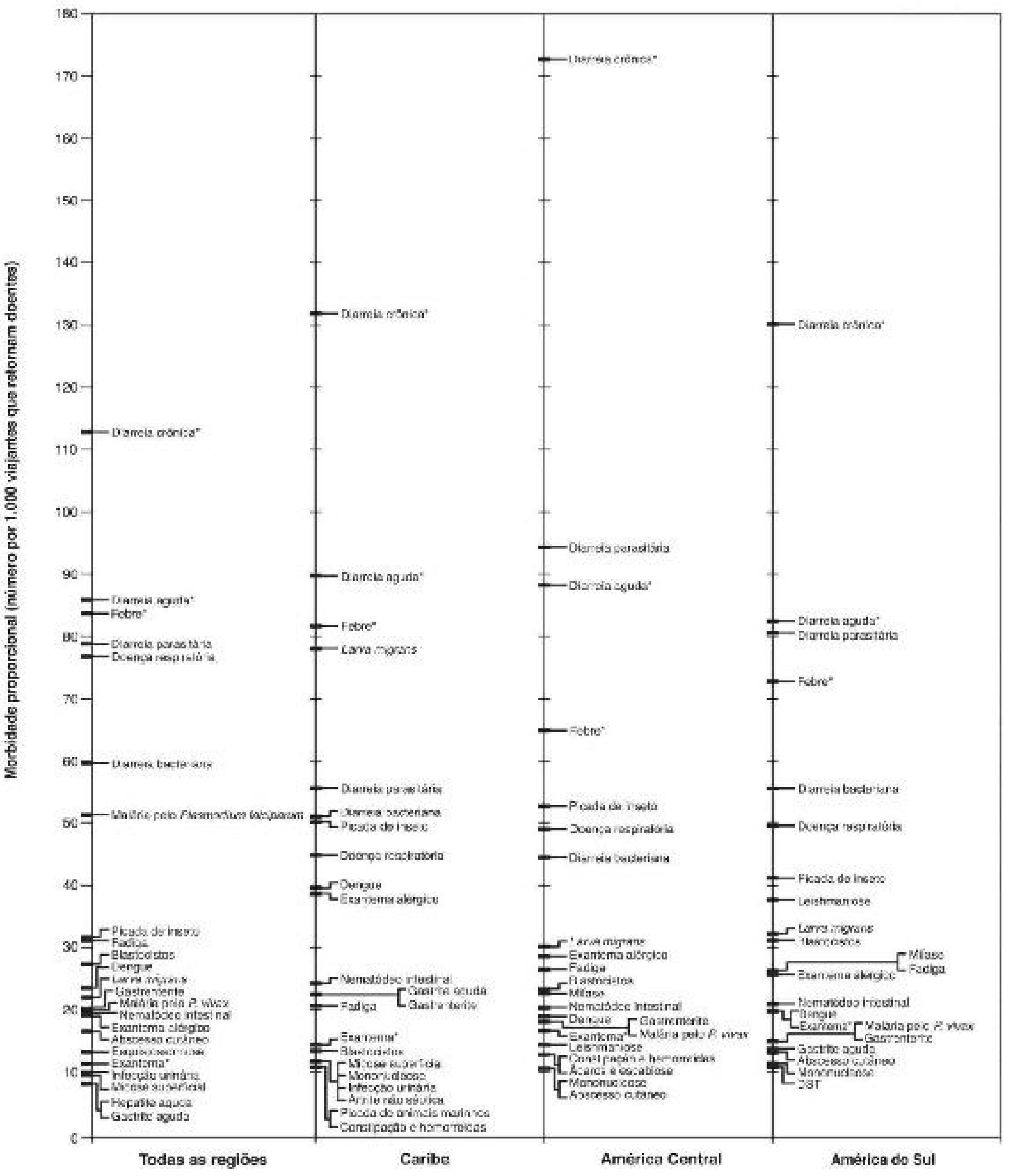
Morbidade proporcional (número por 1.000 viajantes que retornam doentes)
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Diarreia crônica*
Diarreia aguda*
Febre*
Diarreia parasitária
Doença respiratória
Diarreia bacteriana
Malária pelo *Plasmodium falciparum*
Picada de inseto
Fadiga
Blastocistos
Dengue
Larva migrans
Gastrenterite
Malária pelo *P. vivax*
Nematódeo intestinal
Exantema alérgico
Abscesso cutâneo
Esquistossomose
Exantema*
Infecção urinária
Micose superficial
Hepatite aguda
Gastrite aguda
Diarreia crônica*
Diarreia aguda*
Febre*
Larva migrans
Diarreia parasitária
Diarreia bacteriana
Picada de inseto
Doença respiratória
Dengue
Exantema alérgico
Nematódeo intestinal
Gastrite aguda
Gastrenterite
Fadiga
Exantema*
Blastocistos
Micose superficial
Mononucleose
Infecção urinária
Artrite não séptica
Picada de animais marinhos
Constipação e hemorroidas
Diarreia crônica*
Diarreia parasitária
Diarreia aguda*
Febre*
Picada de inseto
Doença respiratória
Diarreia bacteriana
Larva migrans
Exantema alérgico
Fadiga
Blastocistos
Miíase
Nematódeo intestinal
Dengue
Gastrenterite
Malária pelo *P. vivax*
Exantema*
Leishmaniose
Constipação e hemorroidas
Ácaros e escabiose
Mononucleose
Abscesso cutâneo
Diarreia crônica*
Diarreia aguda*
Diarreia parasitária
Febre*
Diarreia bacteriana
Doença respiratória
Picada de inseto
Leishmaniose
Larva migrans
Blastocistos
Miíase
Fadiga
Exantema alérgico
Nematódeo intestinal
Dengue
Exantema*
Malária pelo *P. vivax*
Gastrenterite
Gastrite aguda
Abscesso cutâneo
Mononucleose
DST
Todas as regiões
Caribe
América Central
América do Sul

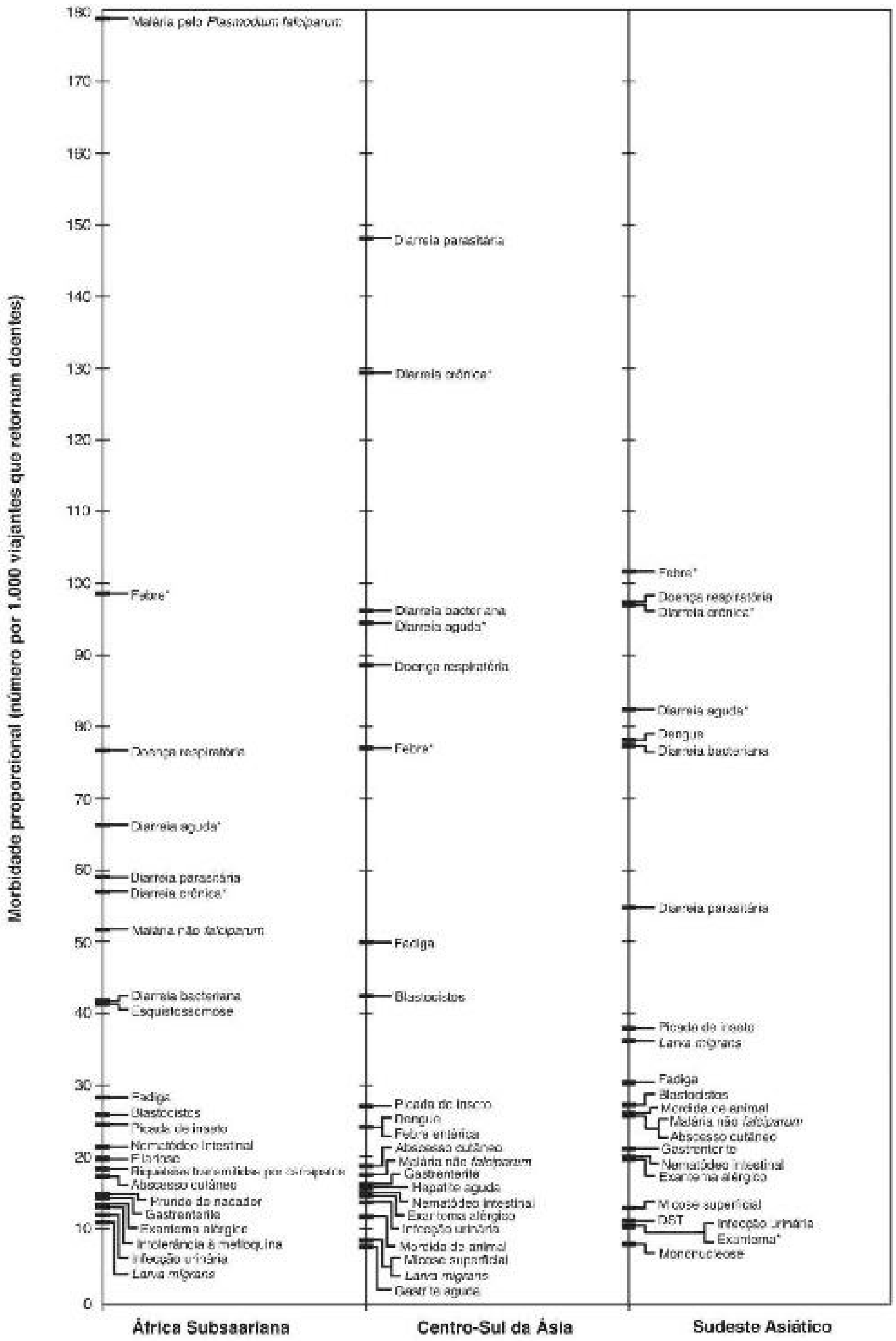

FIGURA 149.2 **Morbidade proporcional entre viajantes doentes que retornam de países em desenvolvimento de acordo com a região da viagem.** As proporções (mas não as taxas de incidência) são fornecidas para cada um dos 22 diagnósticos

específicos entre todos os viajantes que retornaram doentes de cada região. DST, doença sexualmente transmissível. Os asteriscos indicam diagnósticos sindrômicos para os quais as etiologias específicas não puderam ser atribuídas. *(Reimpressa a partir de DO Freedman et al: N Engl J Med 354:119, 2006.)*

DIARREIA

Ver "Prevenção de doenças gastrintestinais", anteriormente.

FEBRE

A febre em um viajante que retornou de uma área sujeita à de malária deve ser considerada uma emergência médica, visto que uma doença de apenas vários dias de duração pode ser seguida de morte causada pelo *P. falciparum*. Embora a "febre dos trópicos" nem sempre tenha uma causa tropical, a malária deve ser o primeiro diagnóstico considerado. O risco de malária pelo *P. falciparum* apresenta-se mais alto entre os viajantes que retornam da África ou da Oceania, bem como entre os que se tornam sintomáticos nos primeiros 2 meses após o retorno. Outras causas importantes de febre após uma viagem incluem hepatite viral (A e E), febre tifoide e paratifoide, enterite bacteriana, infecções por arbovírus (p. ex., dengue), riquetsioses (incluindo o tifo do carrapato, tifo rural e febre Q) e – em raros casos – leptospirose, infecção aguda pelo HIV e abscesso hepático amebiano. Um estudo cooperativo conduzido pelo GeoSentinel (um grupo de vigilância de doenças infecciosas emergentes estabelecido pelos CDC e pela International Society of Travel Medicine) mostrou que, entre 3.907 viajantes que retornaram com febre, a malária foi adquirida com maior frequência na África, a dengue no Sudeste Asiático e Caribe, a febre tifoide no sul da Ásia, e as riquetsioses (tifo do carrapato) no sul da África **(Quadro 149.3)**. Surtos de dengue, anteriormente considerados como muito raros na África, foram documentados recentemente em Angola, Quênia e Tanzânia. Entretanto, em pelo menos 25% dos casos, não é possível encontrar nenhuma etiologia, e a febre se resolve espontaneamente. Os médicos devem ter em mente que nenhum agente antimalárico disponível assegura proteção contra a malária, e que algumas imunizações (notavelmente aquela contra a febre tifoide) são apenas parcialmente protetoras.

QUADRO 149.3 ETIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE DOENÇA FEBRIL SISTÊMICA EM VIAJANTES QUE RETORNAM AO PAÍS DE ORIGEM (N = 3.907)

	Percentual de casos[a]					
Etiologia	**Caribe**	**América Central**	**América do Sul**	**África Subsaariana**	**Centro-Sul da Ásia**	**Sudeste Asiático**
Malária	< 1	13	13	**62**	14	13
Dengue	**23**	12	14	< 1	14	**32**

Mononucleose	7	7	8	1	2	3
Rickettsia	0	0	0	6	1	2
Salmonella	2	3	2	< 1	**14**	3

[a] A fonte em negrito é usada apenas como ênfase.

Fonte: Revisado do Quadro 2 em DO Freedman e col.: N Engl J Med 354:119, 2006.

Quando não se estabelece diagnóstico específico, são sugeridos os seguintes exames, quando aplicáveis: hemograma completo, provas de função hepática, esfregaços sanguíneos espessos/finos ou testes diagnósticos rápidos para a malária (repetidos várias vezes, se necessário), exame de urina, culturas de urina e hemoculturas (repetidas 1 vez), radiografia de tórax e coleta de amostra de soro da fase aguda para exame subsequente, juntamente com amostras pareadas de soro da fase de convalescença.

DOENÇAS DA PELE

As afecções cutâneas mais comuns que acometem viajantes após o seu retorno ao país de origem consistem em piodermite, queimaduras solares, picadas de insetos, úlceras de pele e *larva migrans* cutânea. Nos pacientes com úlceras de pele persistentes, deve-se considerar o diagnóstico de leishmaniose cutânea, infecção por micobactérias ou infecção fúngica. A cuidadosa e completa inspeção da pele é importante para detectar a escara por riquétsias em um paciente febril ou o orifício respiratório central em um “furúnculo” devido à miíase.

DOENÇAS INFECCIOSAS EMERGENTES

Nos últimos anos, as viagens e o comércio propiciaram a disseminação mundial da infecção pelo HIV, levaram ao reaparecimento do cólera como ameaça global à saúde e criaram um considerável temor acerca da possível disseminação de novas doenças respiratórias, incluindo aquelas causadas pelos vírus da *influenza* (H5N1, H1N1 e H7N9). Para os que viajam, existem preocupações diárias mais comuns. Um dos maiores surtos de dengue jamais documentado está se alastrando atualmente na América Latina e Sudeste da Ásia; o vírus Chikungunya se espalhou rapidamente da África para o sul da Ásia, sul da Europa e, pela primeira vez no hemisfério ocidental, para o Caribe; a esquistossomose está sendo descrita em lagos da África previamente não atingidos; e cepas de patógenos sexualmente transmissíveis e entéricos resistentes a antibióticos vêm emergindo numa taxa alarmante nos países em desenvolvimento. Além disso, surgiu a preocupação a respeito do potencial de bioterrorismo envolvendo não apenas cepas padrões de agentes raros como também cepas mutantes.

CONCLUSÕES

O crescimento da viagem e da migração global exige atualmente que o médico se familiarize o quanto possível com a medicina do viajante. Os profissionais podem escolher encaminhar seus pacientes a uma clínica de viagem antes da partida ou adquirir o conhecimento que os capacite a realizar o aconselhamento anterior à viagem e a prescrever as vacinações e a quimioprofilaxia adequadas. É igualmente importante que os médicos examinem os viajantes que retornam doentes para que se familiarizem com as síndromes e doenças posteriores à viagem, particularmente aquelas que podem ser adquiridas nos países em desenvolvimento e identifiquem outros médicos que possam auxiliá-los com as doenças complexas nesse período. O CDC publica um texto bienal, o Health Information for International Travel (acessado em seu *website* *www.cdc.gov/travel*) que oferece recomendações de saúde prévias à viagem. A International Society of Travel Medicine (*www.istm.org*) publica uma lista de clínicas de viagem, e a American Society of Tropical Medicine and Hygiene (*www.astmh.org*) publica uma lista de especialistas clínicos em medicina tropical.

Como assinalou o ganhador do Prêmio Nobel, Dr. Joshua Lederberg: “o microrganismo que ontem lançou por terra uma criança em um continente distante pode alcançar as nossas crianças hoje e semear uma pandemia global amanhã”. O médico vigilante entende que nunca é demais enfatizar a importância de uma história minuciosa de viagem.

150e

Diagnóstico laboratorial das doenças infecciosas

Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

O diagnóstico laboratorial de uma infecção requer a demonstração – direta ou indireta – de agentes virais, bacterianos, fúngicos ou parasitários nos tecidos, líquidos ou excreções corporais do hospedeiro. Os laboratórios de microbiologia clínica são responsáveis pelo processamento dessas amostras e também pela determinação da sensibilidade dos patógenos bacterianos e fúngicos aos antibióticos. Tradicionalmente, a detecção de agentes patogênicos apoia-se em grande parte na observação microscópica dos patógenos no material clínico ou no crescimento dos microrganismos no laboratório. A identificação é geralmente baseada nas características fenotípicas, tais como perfis de fermentação das bactérias, efeitos citopáticos dos agentes virais sobre as culturas de tecidos, e morfologia microscópica de fungos e parasitas. Essas técnicas são confiáveis, mas, com frequência, demoradas. O uso de sondas de ácido nucleico está se tornando, cada vez mais, um método-padrão para detecção, quantificação e/ou identificação, no laboratório de microbiologia clínica, e vem substituindo gradualmente a caracterização fenotípica bem como os métodos de visualização microscópica. Neste capítulo, são discutidos os conceitos gerais dos exames diagnósticos, com ênfase na detecção de bactérias. A detecção de patógenos virais, fúngicos e parasitários é discutida em mais detalhes em outros capítulos **(ver os Caps. 214e, 235, 245e, respectivamente)**.

MÉTODOS DE DETECÇÃO

A reavaliação dos métodos empregados no laboratório de microbiologia clínica levou ao desenvolvimento de estratégias para a detecção de agentes patogênicos por meio de sistemas de detecção de sinais biológicos não visuais. Um *sinal biológico* é gerado pela detecção de um material que possa ser diferenciado, de modo reprodutível, de outras substâncias presentes na amostra. O ponto-chave para o uso de um sinal biológico consiste em distingui-lo do ruído de fundo e traduzi-lo em informação significante. São exemplos de materiais úteis para detecção de sinais biológicos aplicáveis à microbiologia clínica os componentes estruturais de bactérias, fungos e vírus; antígenos específicos; produtos finais do metabolismo, sequências específicas de bases de DNA ou RNA; enzimas, toxinas e outras proteínas; bem como polissacarídeos de superfície.

Um detector é usado para perceber um sinal e discriminá-lo do ruído de fundo. Os sistemas de detecção variam desde os olhos treinados de um técnico para avaliar variações morfológicas até instrumentos eletrônicos, como aparelhos de cromatografia gás-líquido, ou espectrômetros de massa. A sensibilidade com que os sinais podem ser detectados varia amplamente. É essencial usar um sistema de detecção que possa discernir pequenas quantidades do sinal mesmo na presença de ruído biológico de fundo – isto é, que seja ao mesmo tempo sensível e específico. Entre os sistemas mais comuns de detecção estão a imunofluorescência; a quimioluminescência para sondas de DNA/RNA; a detecção de ácidos graxos de cadeias curtas ou longas por ionização em chama; a detecção da utilização de um substrato ou da formação de um produto final por alterações na cor, na atividade de uma enzima por uma alteração da absorbância luminosa, de alterações da turbidez como uma medida de crescimento, de efeitos citopáticos sobre as linhagens celulares e de aglutinação de partículas como uma medida da presença de antígenos.

A *amplificação* intensifica a sensibilidade com que os sinais fracos podem ser detectados. A técnica de amplificação microbiológica mais comum é o crescimento e multiplicação de uma única bactéria até formar uma colônia distinta e visível sobre uma placa de ágar, ou até dar origem a uma suspensão contendo muitos organismos idênticos. A vantagem do crescimento como método de amplificação é que requer apenas um meio de cultura apropriado; a desvantagem é o tempo necessário. A amplificação de sinais biológicos pode ser obtida mais rapidamente com técnicas, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), a reação em cadeia da ligase (LCR) e a amplificação mediada por transcrição (TMA), todas dirigidas para o DNA/RNA do patógeno; os imunoensaios enzimáticos (EIAs, para antígenos e anticorpos); por amplificação eletrônica (para os ensaios de cromatografia gás-líquido); por métodos de captura de anticorpos (para concentração e/ou separação); e por filtração ou centrifugação seletivas.

DETECÇÃO DIRETA

A *detecção direta* refere-se à detecção de patógenos sem a utilização de cultura. A seguir, são discutidos os métodos moleculares para detecção direta.

MICROSCOPIA E COLORAÇÃO

O campo da microbiologia foi em grande parte definido pelo desenvolvimento e uso do microscópio. O exame de amostras por métodos microscópicos é um meio rápido de obtenção de informações úteis ao diagnóstico. As técnicas de coloração permitem que os organismos sejam vistos mais claramente.

O método mais simples para avaliação microscópica é a preparação a fresco usada, por exemplo, para pesquisar a presença de *Cryptococcus neoformans* no líquido cerebrospinal (LCS), empregando tinta nanquim como um fundo contra o qual se visualizam essas leveduras e suas grandes cápsulas. Preparações a fresco, iluminadas em campo escuro, também são usadas para detectar espiroquetas em lesões genitais e *Borrelia* ou *Leptospira* no sangue. Raspados da pele e amostras de pelos podem ser examinados com o uso de preparações a fresco em KOH a 10% ou pelo *método do branco de calcoflúor* sob iluminação ultravioleta, para detectar elementos fúngicos como estruturas fluorescentes. A coloração de preparações a fresco – por exemplo, com lactofenol azul-algodão para elementos fúngicos – é frequentemente usada para a identificação morfológica.

É difícil visualizar bactérias na microscopia de luz a não ser que tenham sido *coradas*. Embora possam ser usadas colorações simples de um só passo, as colorações diferenciais são as mais comuns.

Coloração de Gram A coloração de Gram diferencia os organismos com paredes celulares de peptidoglicano grossas (Gram-positivos) dos que têm paredes celulares de peptidoglicano finas e membranas externas que possam ser dissolvidas em álcool ou acetona (Gram-negativos). A morfologia e as características assumidas com a coloração de Gram com frequência podem ser usadas para categorizar os organismos corados em grupos como estreptococos, estafilococos e clostrídeos **(Quadro 150e.1)**. A coloração de Gram é particularmente útil para examinar o escarro em busca de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e bactérias. Amostras de escarro de pacientes imunocompetentes com ≥ 25 PMNs e < 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento frequentemente fornecem informações clinicamente úteis. Entretanto, a presença nas amostras de “escarro” com > 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento e de múltiplos tipos bacterianos sugere contaminação com a microbiota oral. A despeito da dificuldade em discriminar entre microbiota normal e patógenos, a coloração de Gram pode ser útil em amostras obtidas de áreas onde há grande microbiota residente, se houver um marcador biológico útil (sinal) disponível. A coloração pelo Gram de amostras obtidas com *swabs* vaginais pode ser usada para detectar células epiteliais cobertas com bactérias Gram-positivas com ausência de lactobacilos e presença de bastonetes Gram-negativos – um cenário tido como sinal de vaginose bacteriana. De forma semelhante, o exame de amostras fecais coradas para leucócitos é útil como procedimento de triagem antes de pesquisar a presença da toxina do *Clostridium difficile* ou a existência de outros patógenos entéricos.

QUADRO 150e.1 **INTERPRETAÇÃO DA COLORAÇÃO DE GRAM**[a]

Morfologia	Características adicionais	Espécies

Bactérias Gram-negativas		
Bacilos	Bacilos regulares	Enterobactérias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., outras) *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia*
	Pequenos cocobacilos pleomórficos	*Haemophilus influenzae*, outras *Haemophilus* spp.
Cocos	Diplococos	*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*
Curvos	Em forma de vírgula	*Vibrio* spp.
	Em forma de vírgula ou de S	*Campylobacter* spp.
Bactérias Gram-positivas		
Bacilos	Bacilos regulares pequenos	*Listeria monocytogenes*
	Pequenos bacilos pleomórficos em estrutura irregular em paliçada (estacas)	*Corynebacterium* spp.
	Grandes bacilos regulares, algumas vezes com esporos	*Bacillus* spp., *Clostridium* spp.
	Bacilos estruturados em cadeias ramificadas	*Nocardia* spp., *Actinomyces* spp.
	“Células fantasmas” mal coradas em púrpura ou não coradas que são álcool-ácido resistentes	*Mycobacterium* spp.
Cocos	Cocos pareados ou em cadeias curtas	*Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp.
	Cocos em cadeias longas	*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, outros *Streptococcus* spp.
	Cocos distribuídos em cachos	*Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp.

[a] Algumas bactérias importantes não são visualizadas com a coloração de Gram por serem pequenas demais ou delgadas demais ou por não reterem o corante. Entre essas bactérias estão *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp.

O exame de amostras de líquidos corporais normalmente estéreis (p. ex., cerebrospinal, articular, pleural ou peritoneal) com a coloração de Gram é útil para determinar a presença de bactérias e/ou de PMNs. A sensibilidade permite detecção sempre que houver > 10^4 bactérias/mL. A centrifugação é frequentemente realizada antes da coloração para concentrar as amostras que supostamente tenham poucos microrganismos. Esse método simples é particularmente útil para o exame do LCS em busca de bactérias e leucócitos ou para exame do escarro a fim de detectar micobactérias.

Coloração para bactérias álcool-ácido resistentes Com essas colorações identificam-se bactérias álcool-ácido resistentes (BAAR; micobactérias) por sua propriedade de reter o corante fucsina carbólica após ruptura com solvente ácido/orgânico. Modificações desse procedimento permitem a diferenciação entre *Actinomyces* e *Nocardia* ou outros microrganismos fracamente (ou parcialmente) álcool-ácido resistentes. A coloração para álcool-ácido resistência é empregada no escarro, em líquidos corporais e em amostras de tecido quando há suspeita de espécies de *Mycobacterium*. Como é possível haver poucos BAAR em todo o esfregaço, mesmo quando as amostras tenham sido previamente concentradas por centrifugação, a identificação do BAAR rosado/vermelho contra o fundo azul do contracorante exige um olho treinado. Um método alternativo para a detecção de BAAR é o uso do corante fluorescente de auramina-rodamina.

Coloração com fluorocromos Os fluorocromos, como a laranja acridina, são usados para identificar leucócitos, fungos e bactérias em líquidos corporais. Colorações para cápsulas, flagelos e esporos são usadas para a identificação ou para a demonstração de estruturas características.

Colorações por imunofluorescência A técnica do anticorpo imunofluorescente *direto* emprega um anticorpo acoplado a um composto fluorescente (p. ex., fluoresceína) e dirigido contra um alvo antigênico específico, de modo a permitir a visualização de microrganismos. Quando as amostras são examinadas sob condições apropriadas, o composto fluorescente absorve a luz ultravioleta e reemite luz com comprimento de onda maior, que é visível ao olho humano. Na técnica do anticorpo imunofluorescente *indireto*, um anticorpo não marcado (alvo) liga-se a antígenos específicos. A mostra é então coberta com um anticorpo policlonal marcado com fluorocromo, dirigido para o anticorpo-alvo. Como cada anticorpo-alvo não marcado e ligado ao seu antígeno apropriado tem múltiplos locais para a ligação do segundo anticorpo, o sinal visual é amplificado. A imunofluorescência é usada para detectar antígenos virais (p. ex., citomegalovírus, herpes-vírus simples e vírus respiratórios) no interior de células cultivadas ou em amostras clínicas e também muitos agentes bacterianos de difícil crescimento (p. ex., *Legionella pneumophila*) em amostras clínicas.

DETECÇÃO MACROSCÓPICA DE ANTÍGENOS

Os ensaios de aglutinação pelo látex e os EIAs são métodos rápidos e baratos para identificar – por meio de seus antígenos proteicos e polissacarídeos – organismos, toxinas extracelulares e agentes virais. Tais ensaios podem ser realizados diretamente nas amostras clínicas ou após o crescimento dos organismos em placas de ágar ou em culturas de células para vírus. Anticorpos acoplados a uma estrutura (como partículas de látex ou uma enzima) são usados para a detecção de reações de ligação antígeno-anticorpo.

A aglutinação direta de células bacterianas por anticorpos específicos é um meio simples, mas relativamente insensível; a aglutinação de látex e os EIAs são mais sensíveis. Alguns antígenos associados a células, como os polissacarídeos capsulares e os lipopolissacarídeos, podem ser detectados por aglutinação de uma suspensão de células bacterianas quando o anticorpo é adicionado; esse método é útil para tipar antígenos somáticos de *Shigella* e *Salmonella*. O EIA emprega anticorpos acoplados a uma enzima, e uma reação antígeno-anticorpo resulta na conversão de um substrato incolor em um produto colorido. A maior parte desses ensaios informa se o antígeno está presente, mas não o quantifica. Os EIAs também são úteis para detecção de toxinas bacterianas – p. ex., a da *Escherichia coli* produtora de Shiga.

Imunoensaios rápidos e simples para antígenos do *Streptococcus* do grupo A, do vírus da *influenza* e do vírus respiratório sincicial podem ser usados no contexto clínico, sem necessidade de um laboratório diagnóstico especializado. Tais testes em geral são razoavelmente específicos, mas pouco sensíveis.

DETECÇÃO DE AGENTES PATOGÊNICOS POR MÉTODOS SOROLÓGICOS

A dosagem de anticorpos séricos é um marcador indireto de infecção prévia ou atual por agente viral específico ou por outros patógenos, incluindo *Brucella*, *Legionella*, *Rickettsia* e *Helicobacter pylori*. Os métodos sorológicos podem ser usados para determinar se um indivíduo apresenta níveis protetores de anticorpos ou se está infectado por um patógeno específico. A determinação do título de anticorpos como medida da imunidade atual é importante no caso de agentes virais para os quais há vacinas, como o vírus da rubéola e o vírus da varicela-zóster; ensaios para essa finalidade empregam normalmente uma ou duas diluições do soro para determinar qualitativamente os níveis de anticorpos protetores. Os ensaios sorológicos quantitativos usados para detectar aumentos nos títulos de anticorpos empregam em geral amostras pareadas de soro, obtidas no início da doença e 10-14 dias mais tarde (i.e., amostras de fase aguda e de convalescença). Como o período de incubação, anterior à observação dos sintomas pode ser suficientemente longo para permitir a ocorrência de uma resposta de anticorpos, apenas a demonstração destes na fase aguda frequentemente não é suficiente para se estabelecer o diagnóstico de infecção ativa, em contraposição a uma exposição prévia. Um aumento de quatro vezes no título dos anticorpos totais entre as amostras de fase aguda e de convalescença é também considerado evidência de infecção ativa. A IgM pode ser útil como uma medida de resposta inicial de anticorpos de fase aguda. Para certos agentes virais, como o vírus Epstein-Barr, os anticorpos produzidos podem ser dirigidos para diferentes antígenos durante as diferentes fases da infecção. Por essa razão, a maior parte dos laboratórios testa anticorpos dirigidos tanto para os antígenos do capsídeo viral quanto para os antígenos associados a células do hospedeiro recentemente infectadas para determinar o estágio da infecção.

DETECÇÃO DE AGENTES PATOGÊNICOS POR CULTURA

COLETA E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS

Para cultivar patógenos bacterianos, fúngicos ou virais, uma amostra apropriada deve ser colocada em meio próprio para crescimento. O sucesso nas tentativas de identificar um patógeno específico depende frequentemente do processo de coleta e transporte, e também de um algoritmo de processamento laboratorial adequado para a amostra/agente em questão. Em algumas situações, é melhor que as amostras sejam semeadas no momento da coleta, em vez de serem primeiro transportadas para o laboratório (p. ex., *swabs* uretrais cultivados para *Neisseria gonorrhoeae*). Em geral, quanto mais rápido uma amostra é semeada em meio apropriado, maior a chance de isolar patógenos bacterianos. Amostras de tecidos profundos ou de líquidos (pus) têm maior chance de produzirem culturas úteis do que amostras superficiais obtidas com *swabs*. O **Quadro 150e.2** lista os procedimentos para coleta e transporte das amostras comuns. Como para esses procedimentos há muitos paradigmas específicos para cada patógeno, é importante buscar orientação com a equipe do laboratório de microbiologia quando surgirem dúvidas em uma determinada situação.

QUADRO 150e.2 **INSTRUÇÕES PARA A COLETA E TRANSPORTE DE AMOSTRAS PARA CULTURA**

Nota: é absolutamente essencial que o laboratório de microbiologia seja informado sobre o local de origem da amostra a ser cultivada e as infecções sob suspeita. Essa informação determina a seleção dos meios de cultura e a duração da incubação.

Tipo de cultura (sinônimos)	Amostras	Volume mínimo	Recipiente	Outras considerações
Sangue				
Sangue, rotina (hemocultura para aeróbios, anaeróbios e leveduras)	Sangue total	10 mL em cada um de 2 frascos, para adultos e crianças; 5 mL, se possível em frascos aeróbios para lactentes; menos para neonatos	Ver abaixo[a]	Ver abaixo[b]
Sangue para fungos (não para leveduras)/ *Mycobacterium* spp.	Sangue total	10 mL em cada um de 2 frascos, tal como para as hemoculturas de rotina, ou tubo Isolator	O mesmo que para as hemoculturas de rotina	Especificar “mantenha em incubação prolongada”, já que os agentes fúngicos podem necessitar 4 semanas para crescer.

		requisitado ao laboratório		
Sangue, Isolator (lise centrifugação)	Sangue total	10 mL	Tubos Isolator	Usar principalmente para isolamento de fungos, *Mycobacterium* e outros aeróbios fastidiosos e para a eliminação de antibióticos do sangue cultivado, no qual os organismos são concentrados por centrifugação.
Trato respiratório				
Nariz	*Swab* das narinas	1 *swab*	Culturetes estéreis ou sistema de transporte similar, contendo meio de manutenção	*Swab* feitos de alginato de cálcio podem ser usados.
Garganta	*Swab* da faringe posterior, ulcerações ou áreas suspeitas de purulência	1 *swab*	Culturete estéril ou sistema de coleta de espécimes de *swab* similares contendo meio de manutenção	Ver abaixo[c]
Escarro	Escarro recente (e não saliva)	2 mL	Sistema de coleta de escarro disponível no comércio ou recipiente estéril similar com tampa de rosca	*Causa de rejeição:* deve-se ter o cuidado de assegurar que a amostra é escarro e não saliva. O exame da coloração de Gram, com observação do número de células epiteliais e leucócitos polimorfonucleares (PMNs), pode ser uma parte importante do processo de avaliação. As amostras de escarro induzido não devem ser rejeitadas.
Aspirado brônquico	Aspirado transtraqueal, amostras de broncoscopia ou aspirado brônquico	1 mL de aspirado ou escovado em meio de transporte	Aspirado estéril ou tubo de broncoscopia, escovado de broncoscopia em recipiente estéril separado	Precauções especiais podem ser necessárias, dependendo das considerações diagnósticas (p. ex., *Pneumocystis*)
Fezes				
Fezes para cultura de rotina; fezes para *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*	Fezes frescas colhidas aleatoriamente (preferencialmente) ou em *swab* retal	1 g de fezes ou 2 *swabs* retais	Copo de papelão revestido de plástico com tampa bem ajustada. Outros recipientes a prova de vazamento também são aceitáveis	Se houver suspeita de *Vibrio* spp., o laboratório deve ser notificado e métodos de coleta/transporte apropriados devem ser empregados.

Fezes para *Yersinia*, *Escherichia coli* O157	Fezes frescas coletadas aleatoriamente	1 g	Copo de papelão revestido de plástico ou de plástico com tampa bem ajustada	*Limitações:* o procedimento requer técnicas de enriquecimento .
Fezes para *Aeromonas* e *Plesiomonas*	Fezes frescas coletadas aleatoriamente	1 g	Copo de papelão revestido de plástico ou de plástico com tampa bem ajustada	*Limitações:* as fezes não devem ser cultivadas para esses microrganismos a menos que também sejam cultivadas para outros patógenos entéricos.
Trato urogenital				
Urina	Uma amostra de urina obtida por coleta limpa ou por cateter	0,5 mL	Recipiente estéril à prova de vazamento com tampa de rosca ou um tubo de transporte especial para urina	Ver abaixo[d]
Secreções urogenitais	Secreções vaginais ou uretrais, *swabs* do colo uterino, líquido uterino, líquido prostático, etc.	1 *swab* ou 0,5 mL de líquido	*Swabs* vaginais e retais transportados em meio de transporte Amies ou em meio de manutenção similar para *Streptococcus* do grupo B; para *Neisseria gonorrhoeae* dá-se preferência à inoculação direta	Amostras de *swab* vaginal para “culturas de rotina” devem ser desestimuladas sempre que possível, a menos que haja suspeita de algum patógeno específico. Para detecção de múltiplos organismos (p. ex., *Streptococcus* do grupo B, *Trichomonas*, *Chlamydia* ou *Candida* spp.), 1 *swab* deve ser obtido para cada teste.
Líquidos corporais, aspirados e tecidos				
Líquido cerebrospinal (punção lombar)	Líquido cerebrospinal	1 mL para culturas de rotina; ≥ 5 mL para *Mycobacterium*	Tubo estéril com tampa bem ajustada	Não refrigerar; transportar ao laboratório tão logo seja possível.
Líquidos corporais	Líquidos corporais aspirados com técnica asséptica	1 mL para as culturas de rotina	Tubo estéril com tampa bem ajustada. A amostra pode ser deixada na seringa usada para coleta se esta for encapada antes do transporte	Para alguns líquidos corporais (p. ex., amostras de lavado peritoneal), volumes maiores são úteis para o isolamento de bactérias presentes em pequeno número.
Biópsias e materiais aspirados	Tecido removido em cirurgias, osso, medula óssea anticoagulada, material de biópsia ou outras amostras de áreas normalmente estéreis	1 mL de líquido ou um fragmento com 1 g de tecido	*Swab* estéril do tipo Culturete ou sistema de transporte similar contendo meio de manutenção. Frascos ou jarras estéreis devem ser usados para	É essencial identificar acuradamente a amostra e sua origem. Tecido suficiente deve ser coletado para as avaliações microbiológicas e

			amostras de tecido	histopatológicas.
Feridas	Material purulento ou conteúdo de abscesso obtido de feridas ou abscesso sem contaminação pela flora normal	2 *swabs* ou 0,5 mL de pus aspirado	*Swabs* Culturete ou sistema de transporte similar ou tubo estéril com tampa de rosca bem ajustada. Para cultura simultânea em anaerobiose, envie os espécimes em dispositivo de transporte anaeróbio ou em seringa fechada	*Coleta:* o conteúdo de abscesso ou outros líquidos devem ser, quando possível, coletados em uma seringa (e não com um *swab*), para garantir volume adequado e ambiente anaeróbio.
Recomendações especiais				
Fungos	Podem ser usadas amostras semelhantes às listadas anteriormente. Quando urina ou escarro forem cultivados para fungos, geralmente dá-se preferência a amostras obtidas na primeira hora da manhã	1 mL ou como especificado anteriormente para as amostras específicas listadas. Volumes maiores são úteis para fungos urinários	Recipiente estéril à prova de vazamento com tampa bem ajustada	*Coleta:* as amostras devem ser transportadas ao laboratório de microbiologia até 1 h após a coleta. Deve-se evitar a contaminação com a flora normal de pele, reto, trato vaginal e outras superfícies corporais.
Mycobacterium (bacilos álcool-ácido resistentes)	Escarro, tecido, urina, líquidos corporais	10 mL de líquido ou um pequeno fragmento de tecido. *Swabs* não devem ser usados	Recipiente estéril com tampa bem ajustada	A detecção de *Mycobacterium* spp. é favorecida pelo uso de técnicas de concentração. Esfregaços e culturas dos líquidos pleural, peritoneal e pericárdico frequentemente têm baixo rendimento. Preconizam-se múltiplas culturas do mesmo paciente. A cultura em meio líquido diminui o tempo de detecção.
Legionella	Líquido pleural, biópsia de pulmão, líquido de lavado broncoalveolar, biópsia brônquica/transbrônquica	1 mL de líquido; fragmento de tecido de qualquer tamanho, embora uma amostra de 0,5 g deva ser obtida quando possível	—	É essencial transporte rápido ao laboratório.
Microrganismos anaeróbios	Amostras obtidas por aspiração de abscessos ou líquidos corporais	1 mL de líquido aspirado, 1 g	É necessário um dispositivo adequado para transporte	As amostras cultivadas para anaeróbios estritos também devem ser

		de tecido ou 2 *swabs*	anaeróbio[e]	cultivadas para bactérias facultativas. É preferível líquido ou tecido a *swabs*.
Vírus[f]	Secreções respiratórias, aspirados de lavados do trato respiratório, *swabs* nasais, amostras de sangue (como cremes leucocitários), *swabs* vaginais ou retais, amostras obtidas com *swabs* de lesões cutâneas suspeitas, amostras fecais (em alguns casos)	1 mL de líquido, 1 *swab* ou 1 g de fezes em cada meio de transporte apropriado	Líquidos ou amostras fecais em recipientes estéreis ou *swabs* em dispositivos virais do tipo Culturete (mantidos em gelo, mas sem congelar) são geralmente adequados. As amostras de plasma e cremes leucocitários em tubos de coleta estéreis devem ser mantidos a 4-8°C. Se as amostras tiverem de ser transportadas ou armazenadas por longo tempo, o congelamento a -80°C é geralmente adequado	A maior parte das amostras para cultura é transportada em meios de manutenção contendo antibióticos para impedir o crescimento bacteriano e a inativação viral. Muitas amostras devem ser mantidas frias, mas não congeladas, desde que sejam prontamente transportadas ao laboratório. Os procedimentos e os meios de transporte variam conforme o agente a ser cultivado e a duração do transporte.

[a]Para amostras de adultos, dois frascos (menores para amostras pediátricas) devem ser usados: um com dextrose fosfato, soja tríptica ou um outro caldo apropriado, e o outro com tioglicolato ou outro caldo contendo agentes redutores apropriados para isolamento de anaeróbios estritos. Para crianças, das quais apenas volumes limitados de sangue podem ser obtidos, apenas uma cultura para aeróbios deve ser feita, a menos que haja suspeita de sepse por anaeróbios (p. ex., em infeções abdominais). Para situações especiais (p. ex., suspeita de infecção fúngica, endocardite com culturas negativas ou micobacteremia), diferentes sistemas de coleta de sangue devem ser usados (sistemas Isolator, ver no quadro). [b]Coleta: Uma técnica desinfetante apropriada deve ser empregada no septo do frasco e no paciente. Não permitir que bolhas de ar entrem nos frascos de caldo anaeróbio. Considerações especiais: não há exame mais importante na microbiologia clínica que a detecção de patógenos presentes no sangue. A rápida identificação de agentes bacterianos e fúngicos é um determinante importante para a sobrevivência do paciente. As bactérias podem estar presentes no sangue continuamente (como na endocardite, na sepse avassaladora e nos estágios iniciais da salmonelose e da brucelose) ou de forma intermitente (como na maior parte das outras infecções bacterianas, nas quais as bactérias penetram esporadicamente no sangue). A maior parte dos sistemas de hemocultura emprega dois frascos separados contendo meio líquido: um ventilado no laboratório para dar crescimento a organismos aeróbios ou facultativos e outro mantido em condições anaeróbias. Nos casos onde houver suspeita de bacteremia/fungemia contínua, duas ou três amostras devem ser obtidas antes do início do tratamento, com a obtenção de conjuntos adicionais quando se supuser o envolvimento de organismos fastidiosos. Para bacteremias intermitentes, duas ou três amostras devem ser obtidas com pelos menos 1 hora de intervalo nas primeiras 24 horas. [c]A flora normal da garganta inclui estreptococos α-hemolíticos, espécies saprofíticas de *Neisseria*, difteroides e espécies de *Staphylococcus*. A cultura aeróbia da garganta ("rotina") inclui a busca e a identificação sistemáticas de espécies de *Streptococcus* β-hemolíticos e outros organismos potencialmente patogênicos. Embora considerados componentes da flora normal, microrganismos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* serão identificados pela maioria dos laboratórios, quando requisitado. Quando houver suspeita de *Neisseria gonorrhoeae* ou *Corynebacterium diphtheriae*, recomenda-se um pedido de cultura especial. [d](1) Quando são obtidas amostras por coleta limpa, do jato médio e por cateteres de Foley e de demora que ensejem crescimento de 50.000 microrganismos/mL e não mais de três espécies isoladas, os microrganismos devem ser identificados. Nem as pontas dos cateteres de demora nem a urina do saco coletor de um paciente cateterizado devem ser cultivadas. (2) Amostras de urina obtidas por cateterização rápida, punção vesical ou métodos similares devem sofrer processamento completo (identificação e teste de sensibilidade) para todos os organismos potencialmente patogênicos, independentemente da contagem de colônias. (3) Certos problemas clínicos (p. ex., disúria aguda em mulheres) podem indicar identificação e teste de sensibilidade de isolados presentes em concentrações > 50.000 organismos/mL. [e]Amostras de aspirados em seringas encapadas ou outros dispositivos de transporte concebidos para limitar a exposição ao oxigênio são adequados para o cultivo de anaeróbios estritos. Há no comércio uma variedade de dispositivos de transporte que podem ser empregados. A contaminação de amostras com a flora normal de pele, reto, cavidade vaginal ou outro local do corpo deve ser evitada. Recipientes de coleta para cultivo aeróbio (como *swabs* secos) e amostras inapropriadas (como amostras refrigeradas, escarro expectorado, fezes, aspirados gástricos, *swabs* vaginais, de garganta, nariz e retais) devem ser rejeitados como inadequados. [f]Os laboratórios geralmente empregam diversos métodos de detecção de agentes virais; as exigências específicas de cada espécime devem ser verificadas antes que a amostra seja enviada.

ISOLAMENTO DE PATÓGENOS BACTERIANOS

O isolamento de patógenos a partir de material clínico tem como base o emprego de meios artificiais que permitem crescimento bacteriano. Esses meios são compostos por ágar, nutrientes e, algumas vezes, substância inibidoras do crescimento de outras bactérias. A cultura em caldo é empregada para permitir o crescimento de organismos a partir de amostras contendo poucas bactérias, como o líquido de diálise peritoneal ou o LCS, ou a partir de amostras em que possam estar presentes anaeróbios e outros organismos fastidiosos. Os caldos que permitem o crescimento de pequeno número de organismos podem ser depois repicados em meio sólido, quando o crescimento for detectado. O uso de meio líquido para todas as amostras não é compensador.

Há duas estratégias básicas para isolar bactérias patogênicas. A primeira é empregar um meio enriquecido que sustente o crescimento de qualquer bactéria presente em local normalmente estéril, como o sangue ou o LCS. A segunda estratégia é o uso de um meio seletivo para isolamento de determinadas espécies em amostras que contenham muitas bactérias em condições normais (p. ex., fezes ou secreções do trato genital). Agentes antimicrobianos ou outras substâncias são incorporados ao meio de ágar para inibir o crescimento de todas as bactérias, com exceção das de interesse. Após a incubação, os organismos que crescem em tais meios são caracterizados de modo a determinar se são patógenos **(Fig. 150e.1)**.

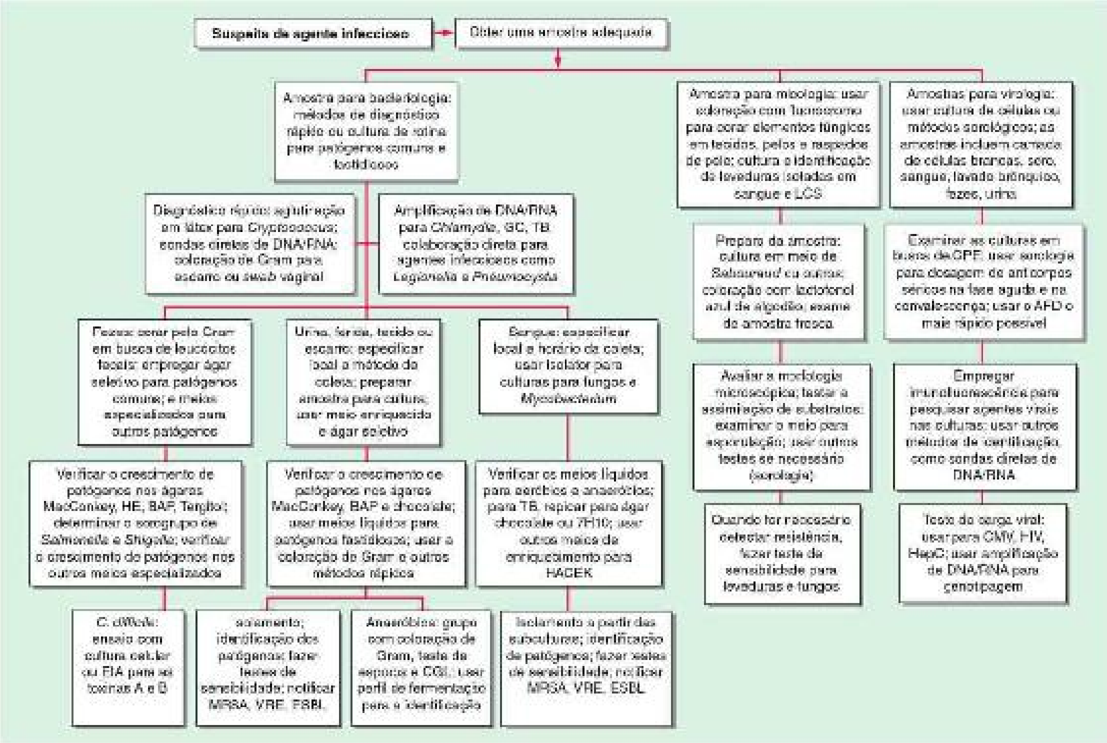
Suspeita de agente infeccioso
Obter uma amostra adequada
Amostra para bacteriologia: métodos de diagnóstico rápido ou cultura de rotina para patógenos comuns e fastidiosos
Diagnóstico rápido: aglutinação em látex para *Cryptococcus*; sondas diretas de DNA/RNA; coloração de Gram para escarro ou *swab* vaginal
Amplificação de DNA/RNA para *Chlamydia*, GC, TB colaboração direta para agentes infecciosos como *Legionella* e *Pneumocystis*
Fezes: corar pelo Gram em busca de leucócitos fecais; empregar ágar seletivo para patógenos comuns; e meios especializados para outros patógenos
Urina, ferida, tecido ou escarro: especificar local e método de coleta; preparar amostra para cultura; usar meio enriquecido e ágar seletivo
Sangue: especificar local e horário da coleta; usar Isolator para culturas para fungos e *Mycobacterium*
Verificar o crescimento de patógenos nos ágares MacConkey, HE, BAP, Tergitol; determinar o sorogrupo de *Salmonella* e *Shigella*; verificar o crescimento de patógenos nos outros meios especializados
Verificar o crescimento de patógenos nos ágares MacConkey, BAP e chocolate; usar meios líquidos para patógenos fastidiosos; usar a coloração de Gram e outros métodos rápidos
Verificar os meios líquidos para aeróbios e anaeróbios; para TB, repicar para ágar chocolate ou 7H10; usar outros meios de enriquecimento para HACEK
C. difficile: ensaio com cultura celular ou EIA para as toxinas A e B
Isolamento; identificação dos patógenos; fazer testes de sensibilidade; notificar MRSA, VRE, ESBL
Anaeróbios: grupo com coloração de Gram, teste de esporos e CGL; usar perfil de fermentação para a identificação
Isolamento a partir das subculturas; identificação de patógenos; fazer testes de sensibilidade; notificar MRSA, VRE, ESBL
Amostra para micologia: usar coloração com fluorocromo para corar elementos fúngicos em tecidos, pelos e raspados de pele; cultura e identificação de leveduras isoladas em sangue e LCS
Preparo da amostra: cultura em meio de *Sabouraud* ou outros; coloração com lactofenol azul de algodão; exame da amostra fresca
Avaliar a morfologia microscópica; testar a assimilação de substratos; examinar o meio para esporulação; usar outros testes se necessário (sorologia)
Quando for necessário detectar resistência, fazer teste de sensibilidade para leveduras e fungos
Amostras para virologia: usar cultura de células ou métodos sorológicos; as amostras incluem camada de células brancas, soro, sangue, lavado brônquico, fezes, urina
Examinar as culturas em busca de CPE; usar sorologia para dosagem de anticorpos séricos na fase aguda e na convalescença; usar o AFD o mais rápido possível
Empregar imunofluorescência para pesquisar agentes virais nas culturas; usar outros métodos de identificação, como sondas diretas de DNA/RNA
Teste de carga viral: usar para CMV, HIV, HepC; usar amplificação de DNA/RNA para genotipagem

FIGURA 150e.1 **Algoritmos comuns para processamento de amostras em laboratórios de microbiologia clínica.** BAP, placa de ágar-sangue; CMV, citomegalovírus; CPE, efeitos citopáticos; LCS, líquido cerebrospinal; AFD, anticorpo fluorescente direto; EIA, ensaio imunoenzimático; ESBL, β-lactamase de amplo espectro; GC, *Neisseria gonorrhoeae*; CGL, cromatografia gás-líquido; HACEK, *Haemophilus aphrophilus/parainfluenzae/paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*; HE, meio entérico de Hektoen; HepC, vírus da hepatite C; HIV, vírus da

imunodeficiência humana; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; TB, *Mycobacterium tuberculosis*; VRE, *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina.

HEMOCULTURA

A detecção de patógenos microbianos no sangue é difícil porque o número de microrganismos presentes na amostra é frequentemente baixo e sua integridade e habilidade de replicar podem estar comprometidas pelos mecanismos de defesa humoral ou por agentes antimicrobianos. Sistemas automatizados de hemocultura detectam a produção de gases (principalmente CO_2) por bactérias ou leveduras crescendo em um frasco com caldo de cultura. Como os frascos são monitorados mais frequentemente, a detecção de uma cultura positiva é frequentemente mais rápida do que com as técnicas manuais, o que permite obter mais cedo informações importantes, como o resultado da coloração de Gram e dos ensaios preliminares de sensibilidade. Vários fatores afetam o rendimento das hemoculturas em pacientes bacterêmicos. Aumentar o volume do sangue testado aumenta as chances de cultura positiva. Por exemplo, um aumento de 10 para 20 mL de sangue aumenta em cerca de 30% a proporção de culturas positivas; entretanto esse efeito é menos pronunciado em pacientes com endocardite bacteriana. Obter múltiplas amostras para cultura (até três em 24 horas) também aumenta as chances de detectar um patógeno bacteriano. O cultivo prolongado e as subculturas às cegas para detecção de bactérias mais fastidiosos (p. ex., organismos HACEK) não são necessários com os sistemas automatizados de hemocultura.

Os sistemas automatizados também foram aplicados à detecção de crescimento microbiano em outras amostras além do sangue, como líquido peritoneal e outros líquidos normalmente estéreis. Podem-se detectar espécies de *Mycobacterium* com certos sistemas automatizados se um meio líquido apropriado for usado para a cultura. Embora os sistemas automatizados de hemocultura sejam mais sensíveis que os métodos de lise-centrifugação (p. ex., Isolator) para fungos e para a maior parte das bactérias, recomenda-se a cultura de lise-centrifugação para fungos filamentosos, *Histoplasma capsulatum* e algumas bactérias fastidiosas (*Legionella* e *Bartonella*).

MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO

Uma vez que bactérias tenham sido isoladas, as características imediatamente detectáveis após o crescimento em ágar (tamanho e cor da colônia, reações hemolíticas, odor, aparência microscópica) podem sugerir a espécie, mas a identificação definitiva requer testes adicionais. Os métodos de identificação incluem fenotipagem bioquímica clássica, que ainda é a abordagem mais comum, e métodos mais sofisticados, como espectrometria de massa, cromatografia gasosa e testes de ácido nucleico (ver adiante).

Fenotipagem bioquímica A identificação bioquímica clássica de bactérias implica realização de testes para antígenos proteicos ou de carboidratos, produção de enzimas específicas, capacidade de metabolizar determinados substratos e fontes de carbono (como carboidratos) ou produção de certos metabólitos. Há versões rápidas de alguns destes testes disponíveis, e muitos organismos comuns podem ser identificados no primeiro dia de crescimento. Outros organismos, particularmente bactérias Gram-negativas, requerem testes mais extensos, sejam manuais ou automatizados.

Sistemas automatizados permitem a identificação fenotípica rápida de patógenos bacterianos. A maior parte desses sistemas está baseada em técnicas de biotipagem, nas quais os isolados são cultivados em múltiplos substratos e o padrão de reação é comparado com padrões conhecidos para várias espécies bacterianas. Esse procedimento é relativamente rápido. Entre os sistemas disponíveis no comércio estão fermentação miniaturizada, codificação para simplificar o registro dos resultados e cálculos de probabilidade para os patógenos mais prováveis. Se o método de biotipagem for automatizado e o processo de leitura estiver acoplado a uma análise de dados computadorizada, os organismos de crescimento rápido (como as Enterobacteriaceae) podem ser identificados em horas após sua detecção sobre placas de ágar.

Diversos sistemas utilizam substratos para enzimas bacterianas pré-formadas para identificação em 2-3 horas. Esses sistemas não se baseiam no crescimento bacteriano propriamente dito para determinar se um substrato foi utilizado. Eles empregam um grande inóculo no qual enzimas bacterianas específicas estão presente em quantidade suficiente para converter rapidamente o substrato em produto. Além disso, alguns sistemas usam métodos fluorogênicos para detecção de substratos e de produtos finais, de modo a aumentar a sensibilidade por meio de amplificação de sinal.

Cromatografia gás-líquido A cromatografia gás-líquido é frequentemente usada para detectar produtos finais do metabolismo da fermentação bacteriana. Uma aplicação comum é a identificação de ácidos graxos de cadeia curta produzidos por anaeróbios estritos durante a fermentação de glicose. Como os tipos e as concentrações relativas dos ácidos voláteis diferem entre os vários gêneros e espécies que compõem esse grupo de microrganismos, tal informação serve como uma impressão digital metabólica para um determinado isolado.

A cromatografia gás-líquido pode ser acoplada a um sistema sofisticado de software de análise do sinal, para identificar e quantificar os ácidos graxos de cadeia longa (AGCLs) presentes nas membranas externas e nas paredes celulares de bactérias e fungos. Para uma dada espécie, os tipos e as concentrações relativas dos AGCLs são distintos o suficiente para permitir a diferenciação mesmo entre espécies estreitamente relacionadas. Um organismo pode ser identificado definitivamente em poucas horas após a detecção de crescimento em meio apropriado.

Espectometria de massa por ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz-*time of flight* (*matrix-assisted laser desorption/ionization/time-of-flight mass spectrometry* – MALDI-TOF MS) MALDI-TOF MS é um método rápido e acurado para identificação de microrganismos por meio de análise de proteínas. O microrganismo é misturado a uma matriz química, seca sobre uma placa que, então, é irradiada com *laser* pulsado. O *laser* ioniza e vaporiza as proteínas microbianas que são sugadas por uma câmara carregada a vácuo até um detector. O tempo para a chegada (*time of flight*) até o detector é medido para cada proteína individualmente, e o padrão resultante (ou impressão digital) é comparado com a biblioteca de padrões conhecidos para os diversos microrganismos a fim de identificar aquele sendo testado.

A principal vantagem prática do MALDI-TOF é levar apenas alguns minutos para identificar o microrganismo, contra as horas necessárias com a fenotipagem convencional. O MALDI-TOF é altamente acurado para identificar a maioria das bactérias e leveduras que crescem em ágar sólido ou em hemocultura. Outras possíveis utilidades para o MALDI-TOF são identificação de bactérias e leveduras diretamente de amostras clínicas (p. ex., urina), detecção de atividade de β-lactamase e tipagem de cepas de bactérias; entretanto essas aplicações estão em fase de desenvolvimento.

TESTES DE ÁCIDO NUCLEICO

As técnicas para detecção e quantificação de sequências específicas de bases de DNA e RNA em amostras clínicas tornaram-se instrumentos poderosos para o diagnóstico de infecções bacterianas, virais, parasitárias e fúngicas. Os testes de ácido nucleico são usados para quatro finalidades. Primeiro, para detectar, e às vezes quantificar, patógenos específicos em amostras clínicas. Segundo, para reconhecer organismos (habitualmente bactérias) cuja identificação seja difícil por métodos convencionais. Terceiro, os testes de ácido nucleico são usados para determinar se dois ou mais isolados de um mesmo patógeno são estreitamente relacionados (ou seja, se pertencem ao mesmo “clone” ou “cepa”). Em quarto lugar, os testes de ácido nucleico são usados para predizer a sensibilidade de organismos aos agentes quimioterápicos. A tecnologia atual engloba uma ampla variedade de métodos para amplificação e detecção de sinal, alguns dos quais foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para diagnóstico clínico.

O uso de testes de ácido nucleico envolve geralmente a lise de células ou vírus intactos e a desnaturação dos seus DNA ou RNA, de modo a fazê-los ficar com uma fita simples. Sondas ou *primers* complementares à sequência-alvo presentes no patógeno específico são hibridizados à sequência-alvo em uma solução ou em um suporte sólido, dependendo do sistema empregado. A hibridização *in situ* de uma sonda a um alvo também é possível e permite o uso de sondas para a detecção de agentes infecciosos presentes em amostras de tecido. Uma vez que as sondas ou os *primers* tenham se hibridizado ao alvo (o sinal biológico), diversas estratégias podem ser empregadas para detectar, amplificar e/ou quantificar o complexo alvo-sonda **(Fig. 150e.2)**.

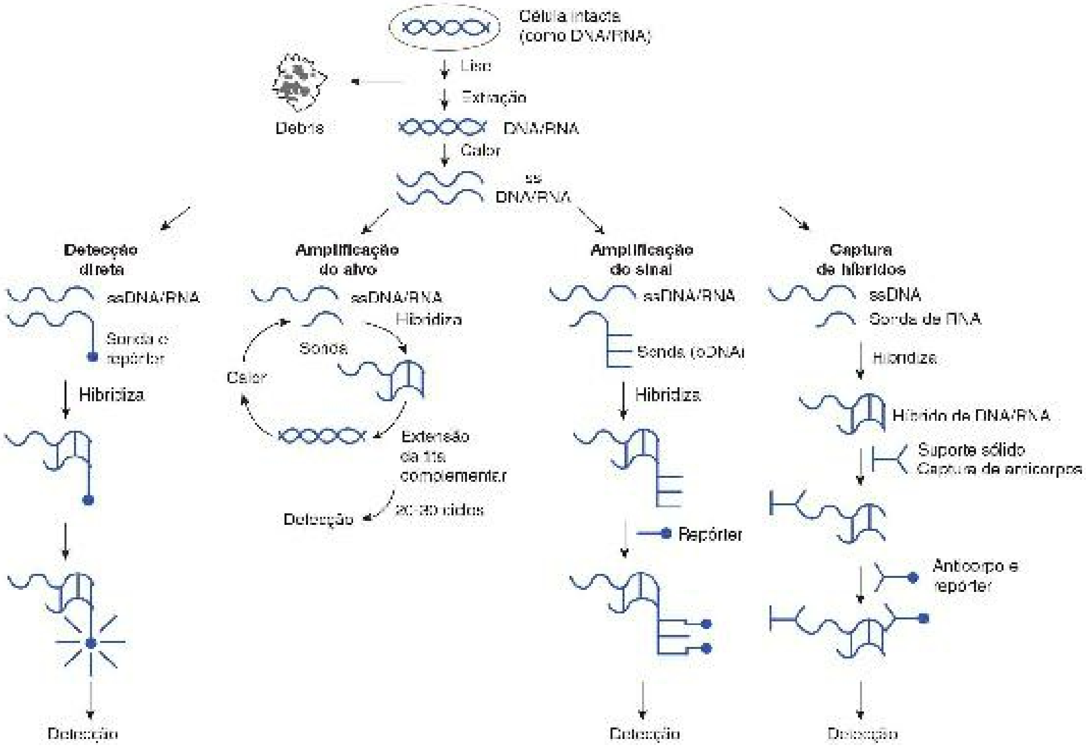
Célula intacta
(como DNA/RNA)
Lise
Extração
Debris
DNA/RNA
Calor
ss
DNA/RNA
Detecção
direta
ssDNA/RNA
Sonda e
repórter
Hibridiza
Detecção
Amplificação
do alvo
ssDNA/RNA
Hibridiza
Sonda
Calor
Extensão
da fita
complementar
20-30 ciclos
Detecção
Amplificação
do sinal
ssDNA/RNA
Sonda (bDNA)
Hibridiza
Repórter
Detecção
Captura
de híbridos
ssDNA
Sonda de RNA
Hibridiza
Híbrido de DNA/RNA
Suporte sólido
Captura de anticorpos
Anticorpo e
repórter
Detecção

FIGURA 150e.2 Estratégias para amplificação e/ou detecção de um complexo sonda-alvo. O DNA ou o RNA extraído dos microrganismos é aquecido para criar um DNA/RNA de fita simples (ss) contendo as sequências-alvo apropriadas. Essas sequências-alvo podem ser hibridizadas diretamente (detecção direta) com sondas ligadas a uma molécula repórter; elas podem ser amplificadas por ciclos repetidos de extensão da fita complementar (reação em cadeia da polimerase) antes da ligação de uma sonda repórter; ou o sinal alvo-sonda original pode ser amplificado por hibridização com uma sonda adicional contendo múltiplas cópias de uma sequência-alvo repórter secundária (DNA de cadeia ramificada ou bDNA). Os híbridos de DNA/RNA podem ser “capturados” sobre um suporte sólido (captura de híbridos), por meio de anticorpos dirigidos para os híbridos de DNA/RNA usados para concentrá-los, sendo um segundo anticorpo, acoplado a uma molécula repórter, ligado ao híbrido capturado.

SONDAS PARA DETECÇÃO DIRETA DE PATÓGENOS EM AMOSTRAS CLÍNICAS

Sondas de ácido nucleico são usadas para a detecção de patógenos em amostras clínicas sem amplificação da fita-alvo de DNA ou RNA. Tais testes detectam uma sequência de bases relativamente curta, específica para um determinado patógeno, presente no DNA ou no RNA de fita simples; a detecção se faz pela hibridização de uma sequência complementar de bases (a sonda) acoplada a um sistema que sinaliza a detecção. Há sondas de ácido nucleico disponíveis comercialmente para detecção direta de diversas bactérias e parasitas patogênicos, incluindo *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *Streptococcus* do grupo A. Um ensaio combinado para detectar e diferenciar agentes de vaginite/vaginose (*Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida* spp.) também foi aprovado. Há um sortimento de sondas disponíveis para confirmação da identidade de patógenos cultivados, incluindo alguns fungos dimórficos, espécies de *Mycobacterium* e outras bactérias (p. ex., espécies de *Campylobacter*, espécies de *Streptococcus* e *Staphylococcus aureus*). As sondas empregadas na detecção direta de patógenos bacterianos são frequentemente dirigidas para sequências altamente conservadas de RNA ribossômico 16S, para as quais há, em uma célula bacteriana, muito mais cópias do que para qualquer outra sequência de DNA genômico. A sensibilidade e a especificidade dos ensaios com sonda para detecção direta são comparáveis às dos ensaios mais tradicionais, incluindo o EIA e a cultura.

Em outra forma de ensaio com sonda, denominada *captura de híbridos*, uma sonda de RNA hibridiza-se com um alvo de DNA, e o resultante híbrido DNA/RNA é capturado sobre um suporte sólido por um anticorpo específico para híbridos DNA/RNA (concentração/amplificação) ou detectado por um anticorpo marcado por quimioluminescência, específico para híbridos DNA/RNA. Há ensaios de captura de híbridos disponíveis para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e papilomavírus humano.

Muitos laboratórios desenvolveram suas próprias sondas para patógenos; entretanto a lei federal dos EUA restringe o uso de tais testes à pesquisa, a menos que um protocolo de validação de métodos de testes diagnósticos tenha sido aplicado.

ESTRATÉGIAS NOS TESTES DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS (NAATs)

Quando há poucas moléculas de ácido nucleico utilizam-se vários métodos para amplificação (cópias) a níveis rapidamente detectáveis. Esses NAATs incluem PCR, LCR, amplificação por deslocamento de fita e replicação autossustentável de sequência. Em cada caso, a amplificação exponencial de uma sequência de DNA ou de RNA específica para o patógeno depende de *primers* que podem hibridizar-se às sequências-alvo. O ácido nucleico amplificado pode ser detectado depois que a reação se completa ou (na detecção em tempo real) à medida que a amplificação prossegue. A sensibilidade dos NAATs é muito maior que a dos métodos tradicionais, como a cultura. A PCR, o primeiro e ainda o mais comum dos NAATs, requer o aquecimento repetido do DNA, para separar as duas fitas complementares da dupla hélice, a hibridização da sequência do *primer* à sequência-alvo apropriada, a amplificação do alvo empregando a PCR para estender a fita complementar, e a detecção do sinal por meio de uma sonda marcada. Métodos para a monitoração da PCR após cada ciclo de amplificação – por meio da incorporação de corantes fluorescentes ao DNA durante a primeira extensão ou do emprego de sondas fluorescentes capazes de transferir energia de ressonância fluorescente – reduziram o tempo necessário para detectar um alvo específico. Outro NAAT emprega a amplificação mediada por transcrição, na qual uma sequência-alvo de RNA é convertida em DNA, que é então exponencialmente transcrito em um alvo de RNA. A vantagem desse método é que é necessário apenas um único passo de aquecimento/hibridização para que ocorra a amplificação. O reconhecimento de bactérias que, de outro modo, seriam de difícil identificação envolve amplificação inicial, por PCR, de uma região altamente conservada do rDNA 16S. O sequenciamento automatizado de várias centenas de bases é então realizado e os dados da sequência são confrontados com os existentes em grandes bancos de dados, contendo informações sobre as sequências de milhares de diferentes microrganismos. Embora não seja tão rápido quanto os outros métodos e ainda tenha custo relativamente alto para uso rotineiro em laboratório de microbiologia clínica, o sequenciamento 16S está se tornando o método definitivo para a identificação de organismos raros ou de difícil cultivo.

ESTRATÉGIAS QUANTITATIVAS PARA OS TESTES DE ÁCIDO NUCLEICO

Com o advento de novos esquemas terapêuticos para a doença associada ao HIV, para a infecção por citomegalovírus e para as infecções pelos vírus das hepatites B e C, a resposta ao tratamento passou a ser monitorada pela determinação do genótipo e da “carga viral” em vários momentos após o início do tratamento. Há NAATs quantitativos disponíveis para o HIV (PCR), para o citomegalovírus (PCR) e para os vírus das hepatites B (PCR) e C (PCR e TMA). Muitos laboratórios já validaram e realizam ensaios quantitativos para estes e outros patógenos (p. ex., o vírus Epstein-Barr) usando reagentes específicos de análise para a execução de NAAT.

O teste do DNA de cadeia ramificada (bDNA) é uma alternativa aos NAATs para o exame quantitativo do ácido nucleico. Em tais testes, o bDNA se liga à sonda original em um local diferente da sequência de ligação ao alvo. Oligonucleotídeos marcados por quimioluminescência podem então ligar-se a múltiplas sequência repetidas presentes no bDNA. O sinal amplificado do bDNA é detectado por quimioluminescência. Ensaios de bDNA para carga viral do HIV, do vírus da hepatite B e do vírus da hepatite C já foram aprovados pela FDA. A vantagem dos ensaios do bDNA sobre a PCR é que apenas um único passo de aquecimento/hibridização é necessário para hibridizar a sonda à sequência-alvo para a amplificação.

APLICAÇÕES DOS TESTES DE ÁCIDO NUCLEICO

O número de NAATs aprovados pela FDA aumentou muito e inclui testes para *Mycobacterium tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Streptococcus* do grupo B, e *S. aureus* resistente à meticilina. Também estão disponíveis painéis de NAATs aprovados pela FDA para detecção de diversos patógenos respiratórios e gastrintestinais. Novamente, muitos laboratórios têm usado reagentes comercializados para desenvolver testes próprios para diagnóstico. Os testes de ácido nucleico são usados para detectar e identificar patógenos bacterianos não cultiváveis ou de difícil crescimento, como *Legionella*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Babesia*, *Borrelia* e *Tropheryma whipplei*. Além disso, foram desenvolvidos métodos para detecção rápida de agentes importantes para a saúde pública, como *Franciscella tularensis*, *Bacillus anthracis*, vírus da varíola e *Yersinia pestis*, que estão disponíveis em laboratórios regionais (estados) e nos Centers for Disease Control and Prevention.

Os testes de ácido nucleico também são usados para determinar quão próxima é a relação entre diferentes isolados de uma mesma espécie de patógeno. A demonstração de que bactérias de um único clone infectaram múltiplos pacientes no contexto de uma possível fonte de transmissão (p. ex., em uma instituição de saúde) oferece evidências confirmatórias de um surto. A eletroforese em gel de campo pulsátil continua sendo o padrão-ouro para a análise de cepas bacterianas. Esse método envolve o uso de enzimas de restrição que, ao digerir o DNA bacteriano, o fazem reconhecendo raras sequências de nucleotídeos, dando origem a grandes fragmentos de DNA. Esses fragmentos são separados por eletroforese em gel, fazendo variar a polaridade da corrente eletroforética, sendo então visualizados. A similaridade dos padrões de bandas (i.e., diferenças em ≤ 3 bandas) sugere que diferentes isolados bacterianos estão estreitamente relacionados ou são clonais. Métodos mais simples para tipar cepas incluem o sequenciamento de um ou de múltiplos genes e a amplificação por PCR de sequências repetitivas de DNA no cromossomo bacteriano. O sequenciamento completo do genoma bacteriano foi usado para investigação de alguns surtos, mas esse método ainda está sendo desenvolvido.

As aplicações futuras dos testes de ácido nucleico para identificação de muitos patógenos irão provavelmente incluir a substituição da cultura por NAAT multiplex e pela tecnologia de *chips* de DNA/RNA em estado sólido, na qual milhares de sequências específicas de ácidos nucleicos podem ser detectadas sobre um único *chip* de silicone.

TESTE DE SENSIBILIDADE BACTERIANA

A principal responsabilidade do laboratório de microbiologia clínica é determinar qual agente antimicrobiano inibe um determinado isolado bacteriano. Esses testes são também usados para o tratamento do paciente e para a monitoração de problemas relacionados com o controle de infecção, como o *S. aureus* resistente à meticilina ou o *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Há duas abordagens úteis. A primeira é uma avaliação qualitativa da sensibilidade, com respostas categorizadas como sensível, resistente ou intermediária. Essa abordagem envolve o posicionamento de discos de papel contendo antibióticos sobre a superfície do ágar inoculado com a cepa bacteriana a ser testada (método de Kirby-Bauer ou de difusão de discos) com posterior mensuração das zonas de inibição de crescimento após a incubação, ou ainda o uso de culturas em caldo contendo uma concentração preestabelecida de antibiótico (o método do limite). Esses métodos foram cuidadosamente adaptados para as técnicas quantitativas e à experiência clínica com cada antibiótico, tendo sido determinados as zonas de inibição e os limites para cada uma das espécies bacterianas.

A segunda abordagem é inocular a cepa bacteriana em teste em uma série de caldos de cultura com concentrações crescentes do antibiótico. A menor concentração do antibiótico capaz de inibir o crescimento microbiano visível nesse sistema de teste é conhecida como *concentração inibitória mínima* (CIM). Se os tubos nos quais não se observa qualquer crescimento são repicados, a concentração mínima do antibiótico necessária para destruir 99,9% do inóculo inicial pode também ser determinada (*concentração bactericida mínima* [CBM]). Pode-se interpretar categoricamente o valor da CIM como sensível, resistente ou intermediário, e esse valor é mais amplamente usado que o da CBM. Testes quantitativos de sensibilidade usando diluição em tubo ou em placa ou outra plataforma de teste miniaturizada foram automatizados e são usados comumente em laboratórios de análise clínica. O teste epsilométrico (E-test) – um novo método para determinação da CIM – utiliza uma tira plástica com um gradiente conhecido de concentrações de antibiótico ao longo de sua extensão. Quando a fita é colocada sobre a superfície de uma placa de ágar semeada com a cepa bacteriana a ser testada, o antibiótico se difunde para o meio e o crescimento bacteriano é inibido. Para alguns organismos, como os anaeróbios estritos e alguns estreptococos β-hemolíticos, os testes rotineiros de sensibilidade geralmente não são realizados em razão da dificuldade de cultivar os microrganismos ou da previsível sensibilidade da maior partes dos isolados aos antibióticos específicos.

TESTE DE SENSIBILIDADE DOS FUNGOS

Com o advento de muitos novos agentes para o tratamento de leveduras e de agentes fúngicos sistêmicos, aumentou a necessidade de testar cada isolado quanto à sua sensibilidade a agentes antifúngicos específicos. No passado, poucos laboratórios realizavam tais testes, em razão da ausência de métodos padronizados como os disponíveis para os agentes bacterianos. Entretanto, vários sistemas já foram aprovados para testes de sensibilidade aos antifúngicos. Esses métodos, que determinam a concentração fungicida mínima (CFM) são similares aos métodos de microdiluição em caldo usados para determinar a CIM para bactérias. O método do E-teste foi aprovado para testar a sensibilidade de leveduras ao fluconazol, itraconazol e flucitosina, e a difusão em discos pode ser usada para testar a sensibilidade de espécies de *Candida* ao fluconazol e ao voriconazol. Métodos para determinar a CFM contra agentes fúngicos, como espécies de *Aspergillus,* são tecnicamente difíceis, e a maior parte dos laboratórios clínicos encaminha os pedidos de tais testes para laboratórios de referência.

TESTES ANTIVIRAIS

Ver Capítulos 214e e 215e.

151e

Alterações climáticas e as doenças infecciosas

Aaron S. Bernstein

A liberação de gases de efeito estufa – principalmente dióxido de carbono – na atmosfera terrestre desde o final do século XIX tem contribuído para um clima não familiar à nossa espécie, o *Homo sapiens.* Esse novo clima já alterou a epidemiologia de algumas doenças infecciosas. O acúmulo continuado de gases de efeito estufa na atmosfera irá alterar ainda mais o clima do planeta. Em alguns casos, a alteração climática pode estabelecer condições que favorecem a emergência de doenças infecciosas, enquanto, em outros, ela pode tornar inadequadas áreas que no momento são adequadas para certas doenças. Neste capítulo, apresenta-se o estado atual do conhecimento a respeito das consequências conhecidas e prospectivas das alterações climáticas para as doenças infecciosas.

VISÃO GERAL

O termo *alteração climática* se refere a alterações a longo prazo na temperatura, precipitação, vento, umidade e outros componentes do clima. Ao longo dos últimos 2,5 milhões de anos, a terra se aqueceu e resfriou, oscilando entre os períodos glacial e interglacial, durante os quais as temperaturas globais médias se moveram para cima e para baixo cerca de 4-7°C. Durante o último período glacial, que terminou há aproximadamente 12 mil anos, as temperaturas globais eram, em média, 5°C mais frias do que na metade do século XX **(Fig. 151e.1)**.

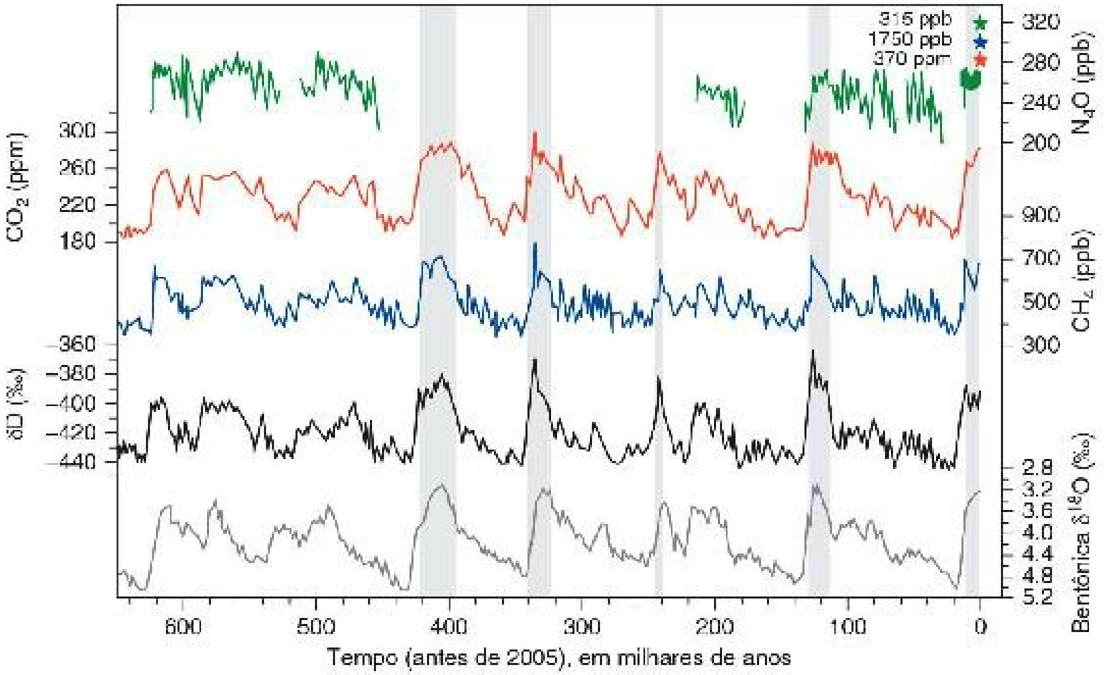

FIGURA 151e.1 Visão geral da temperatura da Terra e gases de efeito estufa primários ao longo dos últimos 600 mil anos. Variações do deutério (δD; *preto*) servem como um substituto para a temperatura. As concentrações atmosféricas dos gases de efeito estufa – CO_2 (*vermelho*), CH_4 (*azul*) e óxido nitroso (N_2O; *verde*) – foram derivados de ar capturado dentro dos núcleos gelados da Antártica e de recentes medidas atmosféricas. As *áreas sombreadas* indicam períodos interglaciais. Os registros marítimos bentônica $\delta^{18}O$ (*cinza escuro*) são um substituto para as flutuações do volume de gelo global e podem ser comparados com os dados do núcleo de gelo. As tendências para baixo na curva bentônica $\delta^{18}O$ refletem aumento dos volumes de gelo em terra. As *estrelas* e *rótulos* indicam concentrações atmosféricas do ano 2000. Os níveis de CO_2 excederam 400 ppm em 2013 e estão se elevando em uma velocidade de 2-2,5 ppm por ano. *(Do Intergovernmental Panel on Climate Change Fourth Assessment Report. Working Group I, Capítulo 6, Figura 6.3. Cambridge University Press, 2007.)*

O período climático atual, conhecido como Holoceno, é notável pela sua estabilidade: as temperaturas têm permanecido dentro de uma faixa de 2-3°C. Essa estabilidade tem permitido a ocupação populacional e o cultivo bem-sucedido de grande parte da massa terrestre pela humanidade. A alteração climática atual difere daquela do passado, não apenas porque a sua causa primária são as atividades humanas, mas também porque o seu ritmo é mais rápido. Os 5°C de aquecimento que ocorreram ao final da última idade do gelo levaram cerca de 5 mil anos, enquanto tal aumento de temperatura pode ocorrer dentro dos próximos 150 anos, a não ser que a liberação de gases de efeito estufa seja reduzida substancialmente nas próximas décadas. A velocidade atual de aquecimento da Terra é sem precedentes nos últimos 50 milhões de anos. A ciência climática, embora ainda uma disciplina relativamente nova, tem fornecido um quadro cada vez mais claro de como a alteração química da atmosfera tem influenciado, e continuará a influenciar, o clima global.

GASES DE EFEITO ESTUFA

Gases de efeito estufa **(Quadro 151e.1 e Fig. 151e.2)** são um grupo de gases na atmosfera terrestre que absorvem a radiação infravermelha e, assim, retêm calor dentro da atmosfera. Na ausência desses gases, a temperatura média da Terra seria 33°C mais fria. O dióxido de carbono, liberado na atmosfera principalmente a partir de combustão de combustíveis fósseis e deflorestação, tem tido o maior efeito sobre o clima desde a Revolução Industrial. De importância, o cientista sueco Svante Arrhenius sugeriu, pela primeira vez, ao final do século XIX, que a adição de dióxido de carbono à atmosfera da Terra aumentaria a temperatura da sua superfície. O vapor d’água é o gás de efeito estufa mais abundante e altamente potente, mas considerando o seu curto ciclo de vida na atmosfera e a sensibilidade à temperatura, não é um fator importante nas alterações climáticas observados recentemente.

QUADRO 151e.1 **GASES DE EFEITO ESTUFA: FONTES, DISSIPADORES E FORÇA**

Gás	Fontes humanas	Dissipadores[a]	Força radioativa[b] (intervalo de confiança de 95%)
Dióxido de carbono (CO_2)	Combustão de combustíveis fósseis; deflorestação	Captação por oceanos (~30%), plantas	1,68 (1,33-2,03)
Metano (CH_4)	Produção de combustíveis fósseis, animais ruminantes, decomposição em lixeiras	Radicais hidroxila na troposfera	0,97 (0,74-1,20)
Óxido nitroso (N_2O)	Fertilizantes, combustão de combustíveis fósseis, queima de biomassa, esterco de gado	Fotólise na estratosfera	0,17 (0,14-0,23)
Halocarbonos	Refrigerantes, isolamento elétrico, produção de alumínio	Radicais hidroxila na troposfera, luz do sol na estratosfera	0,18 (0,01-0,35)

[a] Neste quadro, um *dissipador* se refere ao local no qual os gases de efeito estufa são armazenados naturalmente ou ao mecanismo pelo qual eles são destruídos. [b] A *força de radiação*, medida em watts por metro quadrado, se refere a quanto uma entidade pode alterar o balanço de entrada e saída de radiação da atmosfera da Terra. Ela é medida em relação ao uma linha de base pré-industrial (i.e., 1750). Os gases de efeito estufa têm uma “força” positiva; ou seja, no balanço, eles aumentam a quantidade de radiação (e especificamente a radiação infravermelha) que é retida na atmosfera da Terra.

*(**Fonte:** Intergovernmental Panel on Climate Change Fifth Assessment Report, Working Group 1, Capítulo 8; American Chemical Society “Greenhouse gas sources and sinks,” disponível em: www.acs.org/content/acs/en/climatescience/greenhousegases/sourcesandsinks.html.)*

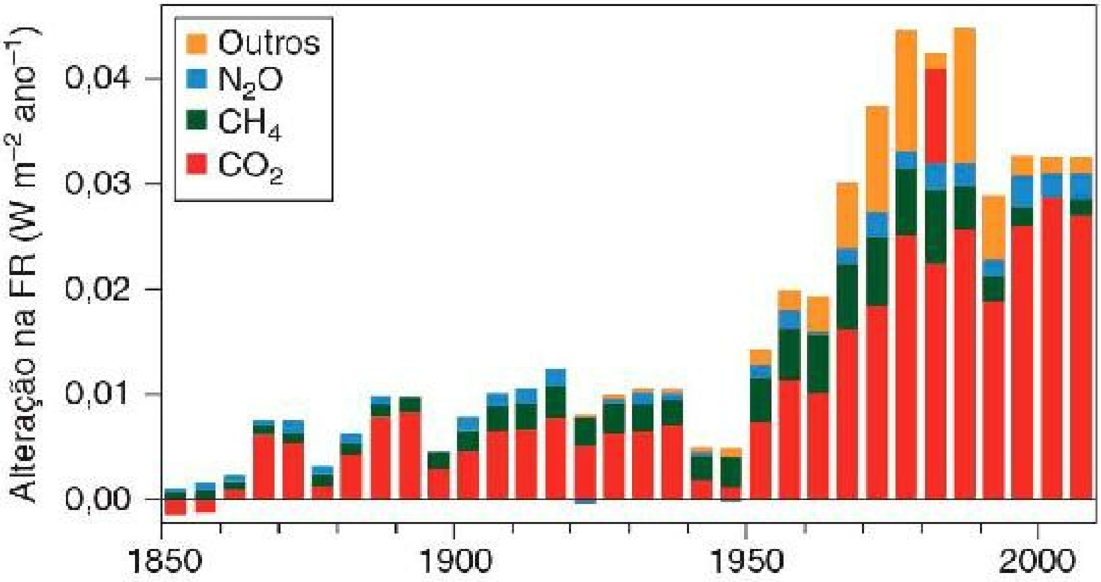

FIGURA 151e.2 Aceleração da força radioativa (FR) a partir da liberação dos principais gases de efeito estufa, 1850-2011. Para definição de *força radioativa*, ver nota de rodapé *b* do **Quadro 151e.1**. *(Do Intergovernmental Panel on Climate Change Fifth Assessment Report, Working Group 1, Capítulo 8, Figura 8.6, p. 677.)*

A atmosfera, alguns dos aerossóis suspensos nela e as nuvens refletem uma porção da radiação solar de entrada de volta para o espaço. O restante atinge a superfície da Terra, onde ela é absorvida e parte é enviada de volta para a atmosfera. A Terra emite energia absorvida do sol em comprimentos de onda mais longos, principalmente infravermelhos, do que os gases de efeito estufa são capazes de absorver. A alteração no comprimento de onda que ocorre à medida que a radiação solar é absorvida e reemitida da superfície da Terra é fundamental para o efeito estufa **(Fig. 151e.3)**.

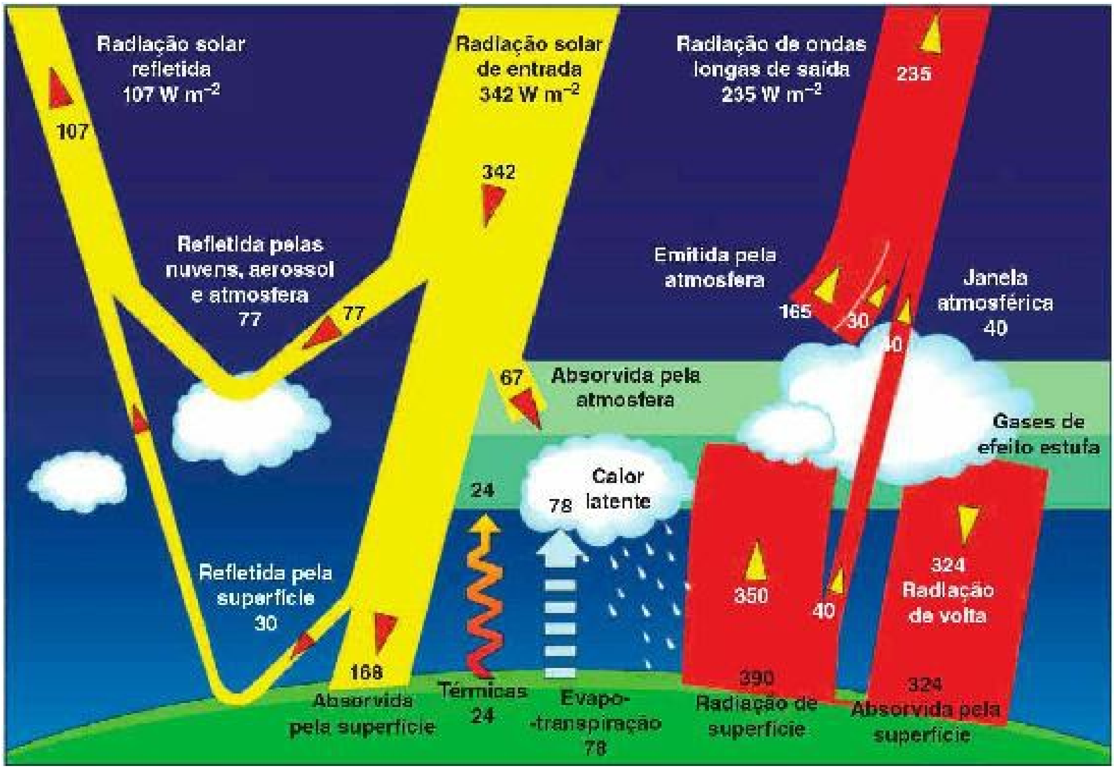
Radiação solar refletida 107 W m^{-2}
107
Radiação solar de entrada 342 W m^{-2}
342
Radiação de ondas longas de saída 235 W m^{-2}
235
Refletida pelas nuvens, aerossol e atmosfera 77
77
Emitida pela atmosfera
165
30
40
Janela atmosférica 40
67
Absorvida pela atmosfera
Gases de efeito estufa
24
78
Calor latente
Refletida pela superfície 30
350
40
324 Radiação de volta
168
Absorvida pela superfície
Térmicas 24
Evapo-transpiração 78
390 Radiação de superfície
324 Absorvida pela superfície

FIGURA 151e.3 Balanço energético da Terra. *(Cortesia do NASA CERES project. Dados de Trenberth KE et al: Earth's global energy budget. Bull Am Meteor Soc 90:311, 2009.)*

TEMPERATURA

A alteração climática se tornou quase sinônimo de aquecimento global, assim como um sinal claro da elevação das concentrações de gás de efeito estufa tem sido um aumento na temperatura média da superfície global de aproximadamente 0,85°C desde 1880. Contudo, esse aquecimento médio camufla o aquecimento que está ocorrendo muito mais rápido em certas regiões. O Ártico teve um aquecimento global duas vezes mais rápido, e os invernos estão se aquecendo mais rápido do que os verões. As temperaturas noturnas mínimas também estão se elevando mais rápido do que as temperaturas máximas diurnas. Cada uma dessas nuanças tem relação com a incidência das doenças infecciosas em geral e com as doenças transportadas por vetores especificamente.

Uma projeção moderada baseada na melhor evidência científica disponível sugere que as temperaturas globais médias irão aquecer um adicional de 1,4-3,1°C até 2100 comparado com o período de 1986-2005. Devido à alteração climática, ondas de calor extremo já se tornaram mais comuns, e espera-se que sejam ainda mais frequentes no final deste século. Além de contribuir diretamente para a morbidade e a mortalidade em populações humanas, as ondas de calor secam as colheitas e contribuem substancialmente para perdas na agricultura. Por exemplo, a onda de calor de 2010 na

Rússia, que foi de uma gravidade sem precedentes, contribuiu para a queima de centenas de florestas que gerou uma poluição ambiental suficiente para matar cerca de 56 mil pessoas e queimou cerca de 300 mil acres de colheitas, incluindo aproximadamente 25% dos campos de trigo do país. As deficiências nutricionais sustentam uma porção substancial do ônus global de muitas doenças infecciosas.

PRECIPITAÇÃO

Além da alteração na temperatura, a emissão de gás de efeito estufa e o consequente aumento na energia na atmosfera terrestre tem influenciado o ciclo da água no planeta. Desde 1950, aumentos substanciais nos eventos de maior precipitação (i.e., aqueles acima do percentil 95º) têm sido observados na Europa e na América do Norte. Enquanto tendências acima daquele intervalo são menos claras em outras regiões devido aos dados limitados, regiões do sudeste da Ásia e do sul da América do Sul provavelmente também têm experimentado fortes precipitações. Outras áreas têm visto maiores secas, notadamente o sul da Austrália e o sudoeste dos Estados Unidos (EUA).

Uma atmosfera mais quente segura mais vapor d’água; especificamente, há 6-7,5% mais vapor d’água por grau (Celsius) de aquecimento na atmosfera mais baixa. Para as áreas que tradicionalmente têm tido mais precipitação em média, o aquecimento tende a promover eventos de precipitação mais intensos. Em contrapartida, em regiões com tendência à seca, o aquecimento tende a resultar em maiores períodos entre as chuvas e no risco de seca.

FURACÕES

Os oceanos absorvem 90% do excesso de calor que os gases de efeito estufa têm mantido na atmosfera desde os anos 1960. O calor do oceano fornece energia para os furacões, e os anos mais quentes tendem a aumentar sua atividade. Os furacões do Atlântico são mais bem estudados e têm a maior quantidade de dados disponíveis. Uma análise das observações de satélite de 1983-2005 tem mostrado uma tendência em direção a uma maior gravidade – apesar de uma frequência decrescente – de furacões do Atlântico. O modelo de ciclones tropicais futuros sugere que a sua intensidade pode aumentar em 2-11% até 2100 e que a tempestade média irá trazer 20% mais precipitação de chuva.

ELEVAÇÃO DO NÍVEL DO MAR

Entre 1901 e 2010, o nível global do mar se elevou cerca de 200 mm, ou cerca de 1,7 mm por ano em média. De 1993-2010, a velocidade de elevação quase dobrou – isto é, para 3,2 mm anualmente. A maior parte dessa elevação no nível do mar resultou da expansão térmica da água. O derretimento do gelo glacial é o segundo fator mais importante, e a sua contribuição está acelerando. Até 2100, o nível global do mar pode se elevar ≥ 500 mm a partir dos níveis de 1986-2005, com uma taxa de elevação anual de 8-16 mm no final do século. Uma grande seção da camada de gelo do oeste da Antártica começou a se desmanchar, e apenas o seu derretimento pode causar a elevação do nível do mar em cerca de ≥ 3 metros nos próximos séculos.

A elevação do nível do mar não é uniforme. A velocidade de elevação na costa leste da América do Norte tem sido aproximadamente o dobro da velocidade global. Combinado com a elevação do nível do mar está o afundamento das áreas litorâneas devido ao assentamento populacional. Na ausência de aumento do nível de aterros, uma estimativa de 170 milhões de pessoas que vivem próximo ao litoral em todo o mundo estará em risco de inundação em 2100 devido aos efeitos de afundamento, erosão e elevação do nível do mar.

Juntamente com tempestades extremas e o uso excessivo dos aquíferos costais, a elevação dos oceanos também contribui para a salinização das águas subterrâneas da costa. Cerca de 1 bilhão de pessoas depende dos aquíferos costais para ter água potável.

OSCILAÇÕES AO SUL PELO EL NIÑO

As *oscilações ao sul devido ao El Niño* (ENSO) se referem a alterações periódicas na temperatura das águas no leste do oceano Pacífico que ocorrem aproximadamente a cada 5 anos. Os ciclos ENSO têm efeitos dramáticos sobre o clima em todo o globo. As temperaturas mais quentes que a média da água no Pacífico leste definem os *eventos El Niño* (ver adiante), enquanto temperaturas mais frias que a média da água definem os períodos La Niña. Evidências estão se acumulando de que as alterações climáticas podem estar aumentando a frequência e a gravidade dos eventos El Niño.

Os eventos El Niño levam a alterações no clima em todo o mundo **(Fig. 151e.4)** e estão associados a eventos extremos e, consequentemente, a taxas mais altas de morbidade e mortalidade. O furacão Mitch, um dos mais potentes já observados, com ventos que atingiram 290 km/h, despejaram 1-1,8 m de chuva durante 72 horas em partes de Honduras e Nicarágua. Como resultado dessa tempestade, 11 mil pessoas morreram e 2,7 milhões ficaram desabrigadas. Surtos de cólera, leptospirose e dengue ocorreram como consequência da tempestade.

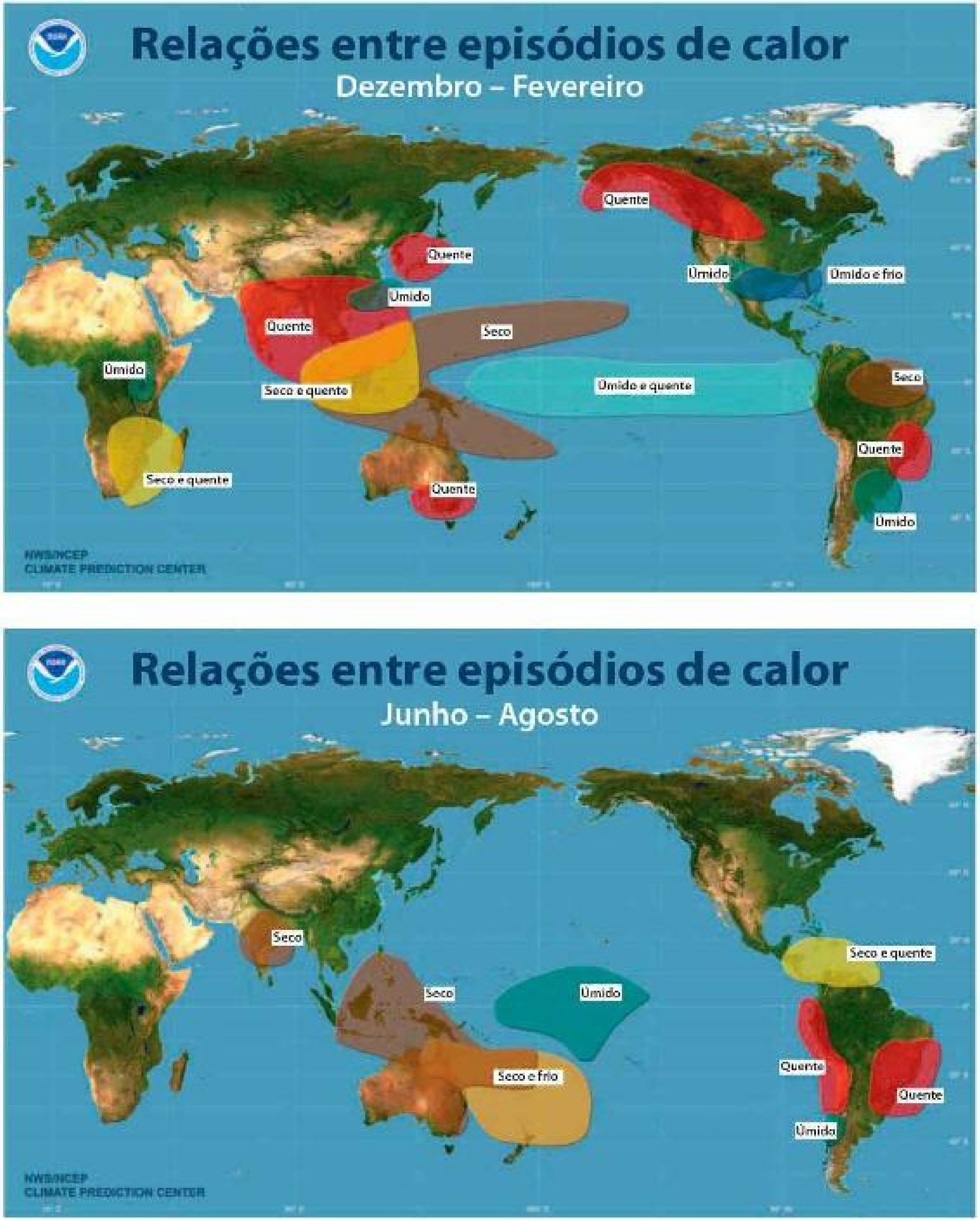
Relações entre episódios de calor
Dezembro – Fevereiro
Quente
Quente
Úmido
Úmido
Umido e frio
Quente
Seco
Úmido
Seco e quente
Úmido e quente
Seco
Quente
Seco e quente
Quente
Úmido
NWS/NCEP
CLIMATE PREDICTION CENTER
Relações entre episódios de calor
Junho – Agosto
Seco
Seco
Úmido
Seco e frio
Seco e quente
Quente
Quente
Úmido
NWS/NCEP
CLIMATE PREDICTION CENTER

FIGURA 151e.4 **Anomalias características do clima, por estação, durante eventos do El Niño.** *(Fonte: www.cpc.ncep.noaa.gov/products/precip/CWlink/ENSO/ENSO-Global-Impacts/High-Resolution/.)*

MIGRAÇÃO POPULACIONAL E CONFLITOS

O desfecho final comum de todos os efeitos das alterações climáticas é a migração populacional. A elevação do nível do mar, o calor e a precipitação extremos, as secas e a salinização dos suprimentos de água conspiram para tornar as regiões (inclusive algumas habitadas por humanos há milênios) inabitáveis. Entre os migrantes das alterações climáticas no futuro próximo podem estar os habitantes das ilhas baixas do Pacífico Sul, que são vulneráveis à elevação do nível do mar, e os residentes do arquipélago do Alasca, onde o degelo da camada de terra congelada tornou difíceis os meios tradicionais de armazenamento de alimentos frios.

A alteração climática também pode estar contribuindo para crises e conflitos humanitários. Uma grave seca em 2011 no leste da África pode ter incitado a fome na Somália, que resultou em 1 milhão de refugiados; as taxas de mortalidade atingiram 7,4/10.000 em alguns campos de refugiados. As perdas em colheitas associadas à onda de calor na Rússia em 2010 levou esse país a suspender a exportação de grãos, causando a elevação dos preços dos grãos no mercado mundial e tumultos por alimentos em nações em desenvolvimento.

EFEITOS DA ALTERAÇÃO CLIMÁTICA SOBRE AS DOENÇAS INFECCIOSAS

A incidência da maioria das doenças infecciosas, se não de todas, depende do clima. Para qualquer infecção, contudo, a alteração climática é um dos muitos fatores que determinam a epidemiologia da doença e, frequentemente, não é o mais influente. Mesmo em momentos nos quais a alteração do clima cria condições favoráveis para a disseminação de infecções, as doenças podem ser mantidas sob controle por meio de intervenções como controle de vetores ou tratamento com antibióticos.

A detecção da influência da alteração climática em uma doença humana emergente pode ser desafiadora. As pesquisas com patógenos de animais, que na maioria das vezes são menos bem monitoradas e sofrem menos intervenções do que ocorre com os seres humanos, têm sugerido como a alteração climática pode influenciar a disseminação das doenças. Por exemplo, o ciclo de vida dos parasitas nematódeos do caribu e do boi almiscarado se encurta à medida que a temperatura se eleva. Como o Ártico tem se aquecido, tem sido observada uma maior carga de nematódeos e, consequentemente, maiores taxas de morbidade e mortalidade. Outros exemplos de animais, como a disseminação do parasita protozoário *Perkinsus marinus* em ostras, demonstra como o aquecimento pode permitir a expansão do alcance de patógenos previamente mantidos sob controle por temperaturas mais baixas.

À medida que estes e outros exemplos de estudos de animais são esclarecidos, a influência da alteração climática nas doenças infecciosas pode ser pronunciada. As seções a seguir lidam com as doenças infecciosas para as quais as pesquisas têm explorado a influência da alteração climática.

DOENÇAS TRANSMITIDAS POR VETORES

Como os insetos são animais de sangue frio, a temperatura ambiente dita a sua distribuição geográfica. Com aumentos na temperatura (em particular, as temperaturas noturnas mínimas), os insetos são liberados para se mover em direção aos polos e subir as montanhas. Ao mesmo tempo, à medida que novas áreas se tornam climaticamente adequadas, os hábitats atuais do mosquito podem se tornar inadequados como resultado de calor extremo.

Além disso, os insetos tendem a ser sensíveis à disponibilidade de água. Os mosquitos que transmitem malária, dengue e outras infecções podem procriar em poças de água criadas por fortes aguaceiros. Como foi observado na Amazônia, as poças de procriação também podem aparecer durante períodos de seca, quando os rios recuam e deixam para trás poças de água estagnada para os mosquitos *Anopheles*. Essas circunstâncias despertaram o interesse no impacto potencialmente favorável da intensificação do ciclo da água sobre a disseminação das doenças transmitidas por mosquitos.

Malária • ***TEMPERATURA*** Temperaturas elevadas promovem maior incidência de picadas de mosquitos, ciclos de reprodução dos parasitas mais curtos e o potencial de sobrevida dos mosquitos vetores da infecção por *Plasmodium* em locais previamente muito frios para mantê-los. Recentes experimentos com modelos identificam áreas altas do leste da África e da América do Sul como talvez mais vulneráveis ao aumento da incidência da malária como resultado de temperaturas em elevação. Além disso, uma análise recente de malária interanual no Equador e na Colômbia documentou uma maior incidência de malária em maiores altitudes em anos mais quentes. As populações das montanhas podem ser mais vulneráveis à epidemia de malária porque elas não têm imunidade.

Embora a temperatura em elevação tenha o potencial de expandir a extensão viável da doença, a incidência da malária não está associada à temperatura em uma forma estritamente linear. Enquanto os mosquitos e os parasitas podem se adaptar a um clima em aquecimento, a temperatura atual ideal para a transmissão de malária é de cerca de 25°C, com uma faixa de temperaturas de transmissão entre 16°C e 34°C. As temperaturas em elevação também podem ter efeitos diferenciais no desenvolvimento de parasitas durante a incubação externa e sobre o ciclo gonotrófico dos mosquitos. A assincronia entre esses dois processos sensíveis à temperatura tem mostrado reduzir a capacidade vetorial dos mosquitos.[1]

PRECIPITAÇÃO A abundância de mosquitos *Anopheles* se correlaciona fortemente com a disponibilidade de poças de água para procriação do mosquito, e as taxas de picadas têm sido ligadas à umidade do solo (um substituto para as poças de procriação). Pesquisas nas montanhas do leste da África documentaram que a variação na precipitação de chuva ao longo do tempo tem fortalecido a associação entre precipitação e a incidência da doença. Esses efeitos da precipitação de promover a doença podem ser neutralizados pelo potencial de eliminação das larvas do mosquito dos locais de procriação das precipitações extremas.

PROJEÇÕES Modelos de clima começaram a fornecer produtos em escala regional, permitindo projeções de regiões de clima adequado para ajudar as autoridades de saúde locais e nacionais. Os modelos de clima expressam as faixas de temperatura e precipitação necessárias para a transmissão da malária, mas não conseguem estimar a capacidade dos programas de controle de malária de sustar a disseminação da doença. A redução global na distribuição da malária ao longo dos últimos séculos torna claro que, mesmo com a alteração climática, a malária ocorre em muito menos lugares hoje devido às intervenções de saúde pública.

A despeito dos intensos esforços, a malária permanece a maior causa de morbidade e morte das doenças transmitidas por vetor no mundo. Particularmente em regiões que são mais afetadas por malária e onde a infraestrutura de saúde pública é inadequada para contê-la, o modelo de clima pode fornecer uma ferramenta útil para determinar onde a doença pode se disseminar. Estudos recentes com modelos na África Subsaariana têm sugerido que, embora as nações do leste africano possam englobar regiões que irão se tornar mais adequadas climaticamente para malária ao longo deste século, as nações do oeste da África não podem. Até 2100, as temperaturas no oeste da África podem exceder amplamente aquelas ideais para a transmissão da malária, e o clima pode se tornar mais seco; em contrapartida, temperaturas mais altas e alterações na precipitação podem permitir que a malária se movimente montanha acima para os países do leste africano. A alteração climática pode criar condições favoráveis à malária nas regiões subtropicais e temperadas das Américas, Europa e Ásia.

Dengue Assim como a epidemia de malária, a epidemia de dengue depende da temperatura **(Fig. 151e.5)**. Temperaturas mais altas aumentam a velocidade de desenvolvimento das larvas e aceleram o surgimento de mosquitos *Aedes* adultos. A faixa de temperatura diária também pode influenciar a transmissão do vírus da dengue, com uma faixa menor correspondendo a um maior potencial de transmissão. Temperaturas < 15°C ou > 36°C também reduzem substancialmente a alimentação do mosquito. Em um modelo *Rhesus* de dengue, a replicação viral pode ocorrer em até 7 dias com temperatura > 32-35°C; com 30°C, a replicação leva ≥ 12 dias; e a replicação não ocorre de forma confiável com 26°C. A pesquisa sobre dengue na Nova Caledônia tem mostrado um pico de transmissão com cerca de 32°C, refletindo efeitos combinados de um período de incubação extrínseco mais curto, uma maior frequência de alimentação e um desenvolvimento mais rápido dos mosquitos. Junto com a temperatura, a umidade relativa é um forte preditor de surtos de dengue.

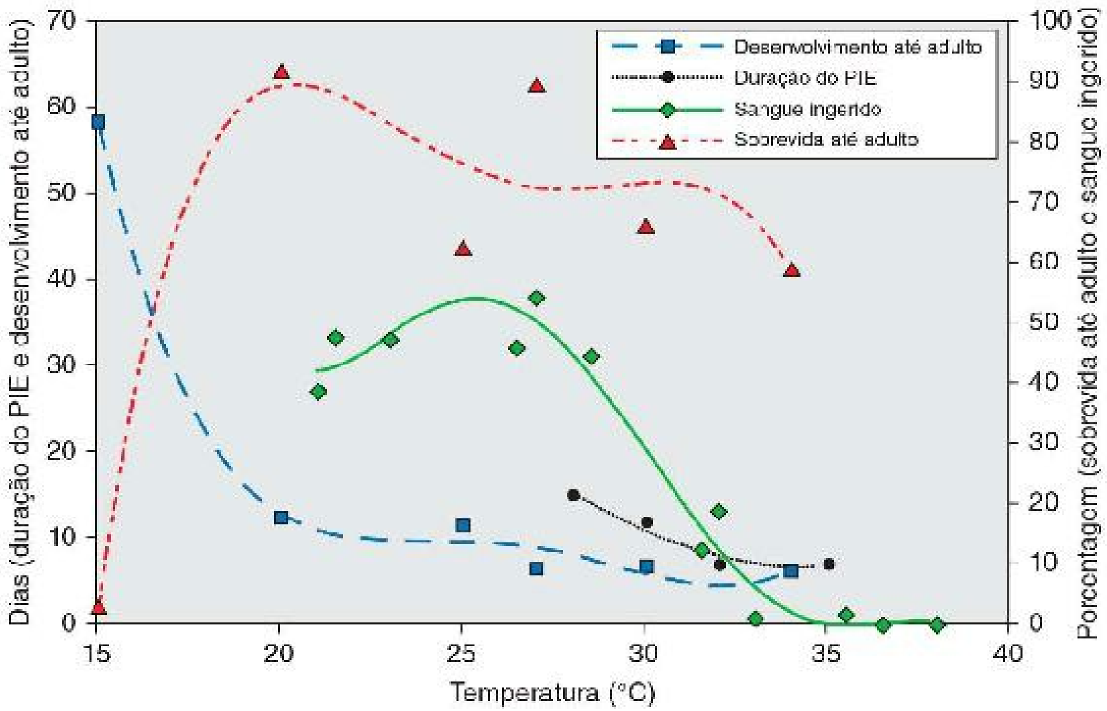

FIGURA 151e.5 Efeitos da temperatura nas variáveis associadas com a transmissão da dengue. São apresentados o número de dias necessários para o desenvolvimento de mosquitos *Aedes aegypti* imaturos em adultos, a duração do período de incubação extrínseco (PIE) do vírus da dengue do tipo 2, a porcentagem de mosquitos *A. aegypti* que completam uma refeição de sangue dentro de 30 minutos após uma fonte de sangue ser disponibilizada, e a porcentagem de larvas de *A. aegypti* que sobrevivem até a idade adulta. *(Reproduzida de CW Morin et al: Climate and dengue transmission: evidence and implications. Environ Health Perspect 121:1264, 2013.)*

A associação entre epidemias de dengue e precipitações é menos consistente nas revisões de literatura, possivelmente devido à maior segurança do mosquito vetor em locais domésticos de procriação do que em poças d'água naturais. Por exemplo, em alguns estudos, o maior acesso a suprimento de água encanada tem sido ligado à epidemia de dengue, presumivelmente devido ao aumento de armazenamento domiciliar de água associado. Todavia, vários estudos estabeleceram a precipitação pluviométrica como um preditor do momento sazonal da epidemia de dengue.

A distribuição global de dengue se sobrepõe amplamente à disseminação geográfica de mosquitos *Aedes* **(Fig. 151e.6)**. A presença de *Aedes* sem endemia de dengue em grandes regiões da América do Norte e do Sul e da África ilustra a relevância de variáveis além do clima na incidência da doença. Todavia, modelos climáticos epidemiológicos acoplados sugerem mudanças dramáticas na capacidade vetorial relativa para a dengue no final deste século se não houver ou houver muito pouca atenuação da emissão de gás de efeito estufa **(Fig. 151e.7)**.

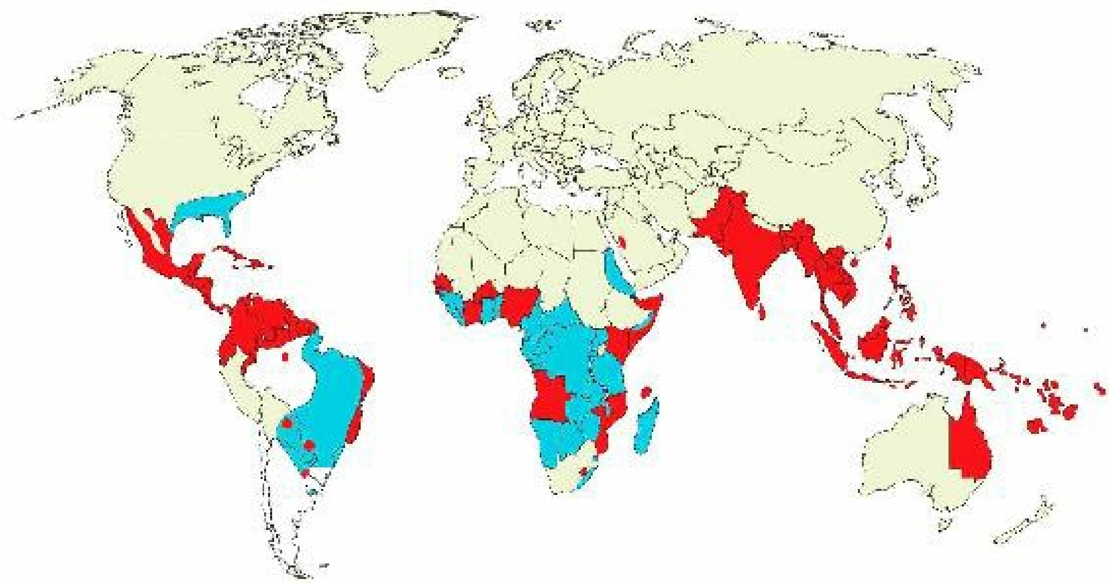

FIGURA 151e.6 Distribuição do mosquito *Aedes aegypti* (*azul*) e da epidemia de dengue (*vermelho*). *(Mapa produzido pelo Agricultural Research Service of the U.S. Department of Agriculture.)*

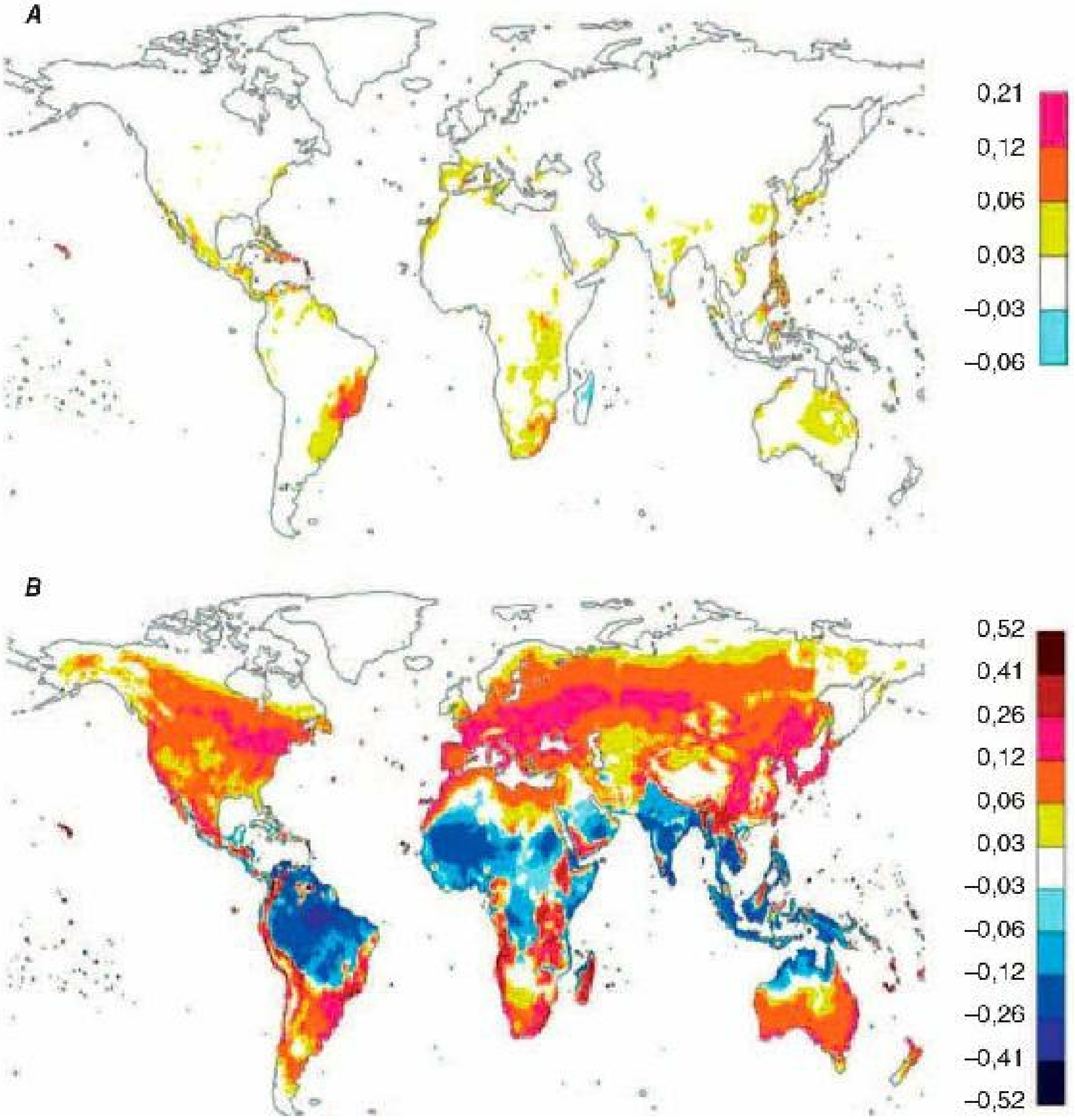

FIGURA 151e.7 **Tendência da média anual do potencial global de epidemia de dengue (*rVc*).** As diferenças no rVc são baseadas em médias de 30 anos de temperatura e faixa diária de temperatura. ***A.*** Diferenças entre 1980-2009 e 1901-1930. ***B.*** Diferenças entre 2070-2099 e 1980-2009. O valor médio de rVc foi medido a partir da média de cinco modelos de clima global sob RCP 8,5, um cenário de alta emissão de gás estufa. A barra de cor descreve o valor do rVc. *(De J Liu-Helmersson et al: Vectorial capacity of Aedes aegypti: effects of temperature and implications for global dengue epidemic potential. PLoS ONE 9:e89783, 2014 [doi:10.1371/journal.pone.0089783].)*

Outras infecções por arbovírus A alteração climática pode favorecer o aumento da disseminação geográfica de outras doenças arbovirais, incluindo a febre Chikungunya, doença do vírus do Oeste do Nilo e encefalite equina do leste. A doença do vírus Chikungunya surgiu na Itália em 2007, tendo sido anteriormente uma doença principalmente de nações africanas. Os modelos climáticos predizem que, se houver vetores competentes, as condições serão adequadas para o vírus Chikungunya firmar o pé na Europa ocidental, especialmente na França, na primeira metade do século XXI. Na América do Norte, as áreas favoráveis aos surtos de vírus do Oeste do Nilo devem se desviar para o norte neste século. Os pontos críticos atuais na América do Norte são o Vale Central da Califórnia, o sudoeste do Arizona, o sul do Texas e a Luisiana, que têm climas compatíveis e reservatórios de aves para a doença. No meio do século, o Meio-Oeste superior e a Nova Inglaterra serão climaticamente mais adequados ao vírus do Oeste do Nilo; no final do século, a área de risco pode se desviar ainda mais para o norte, para o sul do Canadá. Se a doença irá se mover mais para o norte vai depender da disponibilidade de reservatório e de programas de controle do mosquito, entre outros fatores.

Doença de Lyme Nas últimas décadas, o *Ixodes scapularis*, o carrapato que é o vetor primário para a doença de Lyme bem como para anaplasmose e babesiose na Nova Inglaterra, estabeleceu-se no Canadá devido ao aquecimento climático. Com a alteração no clima, o alcance do carrapato deve se expandir ainda mais **(Fig. 151e.8)**.

A doença de Lyme, causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* é a doença transmitida por vetor relatada mais comumente na América do Norte, com cerca de 30 mil casos por ano. O modelo usado na **Figura 151e.8** mostrou 95% de acurácia em prever a distribuição atual do *I. scapularis* e sugere a expansão substancial do hábitat do carrapato e consequentemente das populações em risco para as doenças transmitidas por esse carrapato, particularmente em Quebec, Iowa e Arkansas até 2080. Algumas áreas da Costa do Golfo podem se tornar menos adequadas para carrapatos no final do século.

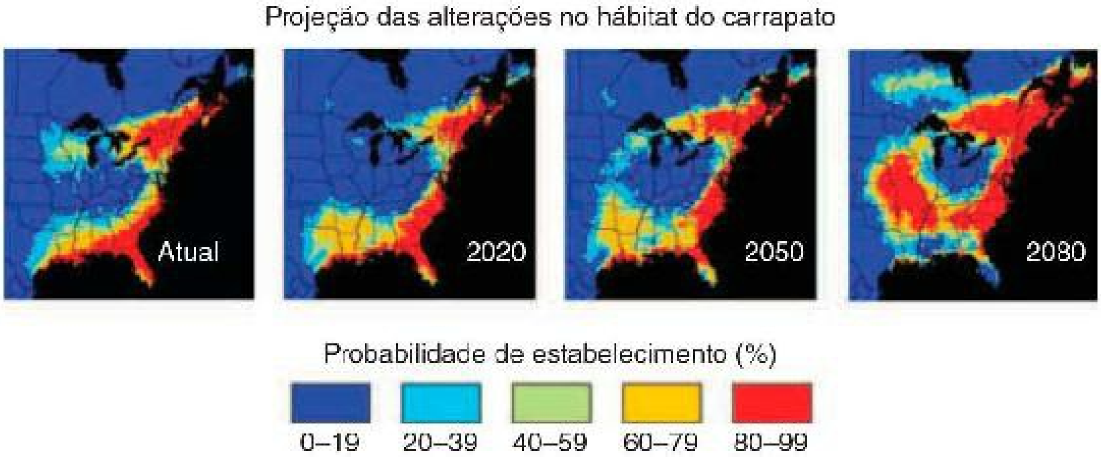
Projeção das alterações no hábitat do carrapato
Atual
2020
2050
2080
Probabilidade de estabelecimento (%)
0–19
20–39
40–59
60–79
80–99

FIGURA 151e.8 Probabilidade de estabelecimento atual e projetada do *Ixodes scapularis*. *(De U.S. National Climate Assessment 2014, adaptada de JS Brownstein et al: Effect of climate change on Lyme disease risk in North America. Ecohealth 2:38, 2005.)*

DOENÇA TRANSMITIDA PELA ÁGUA

Surtos de doença transmitida pela água estão associados a eventos de intensa precipitação de chuva. Uma revisão de 548 surtos de doença transmitida pela água nos EUA observou que 51% foram precedidos por níveis de precipitação acima do percentil 90°. Desde 1900, a maioria das regiões dos EUA, exceto o sudoeste e o Havaí, tem experimentado um aumento nas precipitações pluviométricas intensas **(Fig. 151e.9)**, com a maior intensificação do ciclo da água na Nova Inglaterra e no Alasca. Os modelos climáticos sugerem que, até 2100, os eventos diários de precipitação intensa, que são definidos como uma quantidade diária cumulativa, que agora ocorre uma vez a cada 20 anos, irá aumentar em todo o país **(Fig. 151e.10)**. Esse cenário pode ser de 2 até 5 vezes mais provável, dependendo da extensão das reduções de emissão de gás de efeito estufa obtidas no início do século XXI.

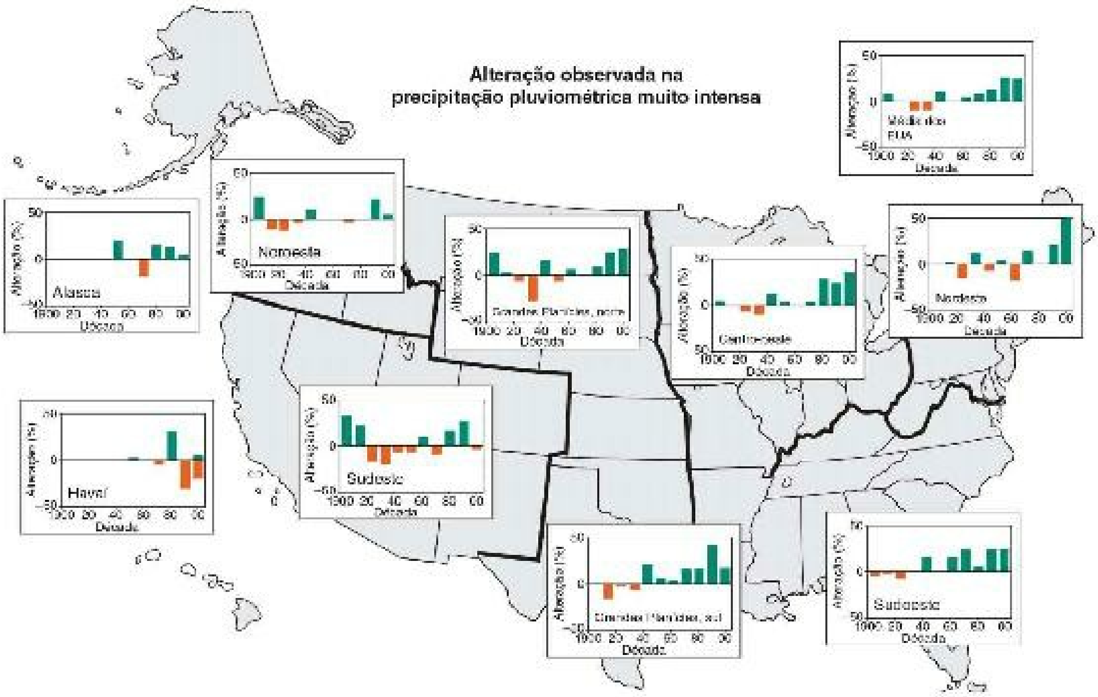
Alteração observada na precipitação pluviométrica muito intensa
Média dos EUA
Alasca
Noroeste
Grandes Planícies, norte
Centro-oeste
Nordeste
Havaí
Sudoeste
Grandes Planícies, sul
Sudeste
Alteração (%)
50
0
−50
1900 20 40 60 80 00
Década

FIGURA 151e.9 Alterações percentuais na quantidade anual de precipitação que cai em eventos muito intensos, definidos como o 1% mais intenso de todos os eventos diários de 1901-2012 para cada região. As alterações são relativas à média de 1901-1960 para todas as regiões, exceto os valores para o Alasca e o Havaí, que são relativos à média de 1951-1980. *(De U.S. National Climate Assessment 2014, NOAA National Climate Data Center/Cooperative Institute for Climate and Satellites, North Carolina.)*

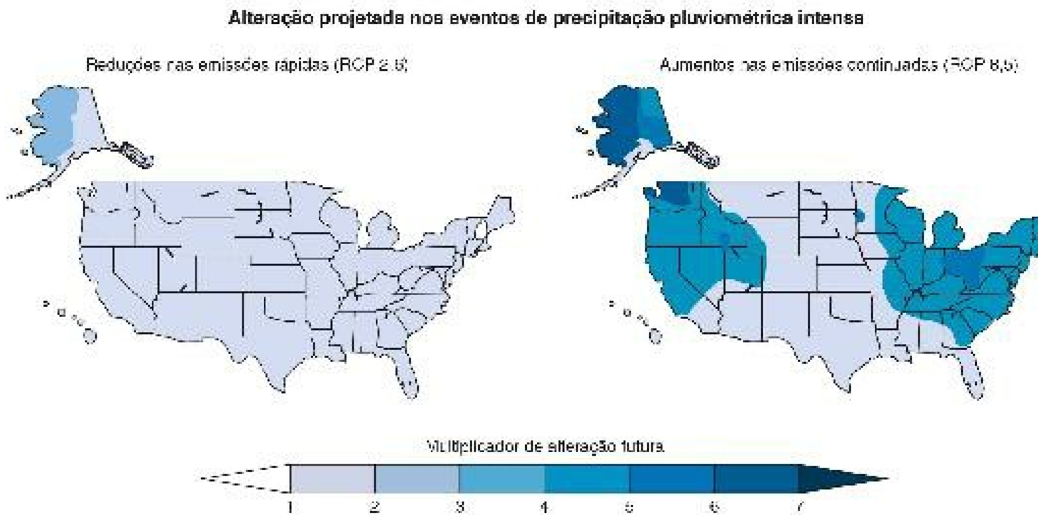
Alteração projetada nos eventos de precipitação pluviométrica intensa
Reduções nas emissões rápidas (RCP 2,6)
Aumentos nas emissões continuadas (RCP 8,5)
Multiplicador de alteração futura
1
2
3
4
5
6
7

FIGURA 151e.10 Frequência aumentada de eventos diários de precipitação extrema (definidos como uma quantidade diária que ocorre agora uma vez a cada 20 anos) no final do século XXI (2081-2100) comparada com a frequência no final do século XX (1981-2000). Uma via representativa da concentração (RCP) descreve um clima futuro plausível baseado em uma força radioativa líquida (p. ex., 2,6 ou 8,5) em 2100. *(De U.S. National Climate Assessment 2014, NOAA National Climate Data Center/Cooperative Institute for Climate and Satellites, North Carolina.)*

A maioria dos surtos de doenças após uma precipitação intensa ocorre por meio de contaminação dos suprimentos de água potável. Enquanto os surtos relacionados com a contaminação da água superficial geralmente ocorrem dentro de um mês a partir do evento, os surtos por contaminação das águas profundas tendem a ocorrer em ≥ 2 meses depois. De acordo com uma revisão dos relatos publicados sobre surtos de doenças transmitidas pela água, as espécies *Vibrio* e *Leptospira* são geralmente os patógenos mais envolvidos no rastro de intensas precipitações.

Sistemas de esgoto combinados Aproximadamente 40 milhões de pessoas nos EUA e mais milhões em todo o mundo dependem de sistemas de esgoto combinados, nos quais a água da chuva e os resíduos sanitários convergem na mesma tubulação para unidades de tratamento. Esses sistemas foram projetados com base no clima do século XIX, no qual as chuvas intensas eram menos frequentes do que são hoje. A frequência de transbordamento desses sistemas de esgoto combinados resultando em liberação de água de esgoto não tratada, geralmente em reservatórios ou cursos de água limpa, tem aumentado em cidades em todo o mundo. Os transbordamentos estão associados à descarga de metais pesados e de outros poluentes químicos, bem como de inúmeros patógenos. Surtos de hepatite A, infecção por *Escherichia coli* O157:H7 e doença por criptosporos têm sido associados com transbordamento de esgotos nos EUA.

Temperaturas em elevação e espécies *Vibrio* Temperaturas mais quentes favorecem a proliferação de espécies *Vibrio* e surtos de doença, como tem sido demonstrado em países em torno do Mar Báltico, no Chile, em Israel, no noroeste da Espanha e na região do Pacífico, no noroeste dos EUA. Em torno do Mar Báltico, surtos de infecção por *Vibrio* podem ser particularmente prováveis devido ao rápido aquecimento próximo aos polos e ao conteúdo de sal relativamente baixo. Em 2004, um surto de *Vibrio parahaemolyticus* ocorreu pelo consumo de ostras do Alasca. Esse patógeno era desconhecido em ostras do Alasca antes desse evento e estendeu o alcance geográfico conhecido da doença 1.000 km para o norte.

SURTOS RELACIONADOS AO ENSO

No passado, os eventos do El Niño eram usados como um modelo para investigar o potencial para epidemias de doenças infecciosas relacionadas a climas extremos que ocorriam em associação com alterações climáticas. Evidências recentes indicaram que a própria alteração climática pode estar fortalecendo os eventos El Niño. Esses eventos tendem a promover infecções epidêmicas em certas regiões (**Fig. 151e.11**).

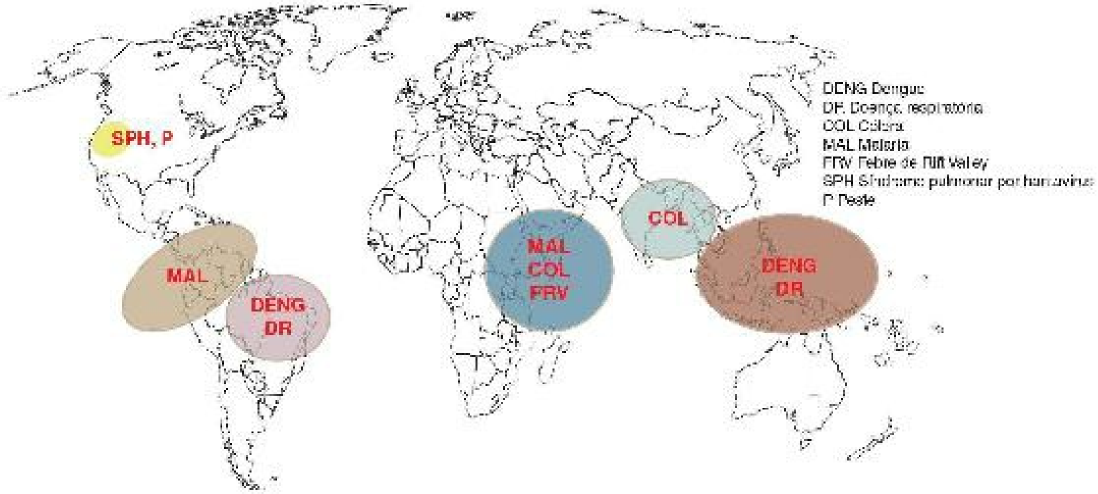

FIGURA 151e.11 Padrões característicos de surtos de doenças associadas ao El Niño, determinadas com base nas condições de 2006-2007. *(De A Anyamba et al: Developing global climate anomalies suggest potential disease risks for 2006–2007. Int J Health Geogr 5:60, 2006.)*

Associações do El Niño com surtos da febre de Rift Valley, no leste e no sul da África, são conhecidas desde os anos 1950. O El Niño favorece condições de umidade adequada para os insetos vetores da doença nessas regiões. Devido à forte associação entre as condições do El Niño e a incidência de doenças, os modelos têm previsto com sucesso epidemia de febre de Rift Valley em seres humanos e em animais. No período do El Niño de 2006-2007, por exemplo, surtos da febre de Rift Valley foram previstas acuradamente 2-6 semanas antes da epidemia na Somália, no Quênia e na Tanzânia.

O El Niño teve associações inconsistentes com a incidência de malária em países africanos. Algumas das associações mais fortes entre o El Niño e a malária foram identificadas na África do Sul e na Suazilândia, onde os dados disponíveis sobre a incidência são relativamente robustos; contudo, mesmo nesses casos, o risco aumentado observado não atingiu significado estatístico. Um elo mais forte com o El Niño foi encontrado em vários estudos feitos na América do Sul. Pesquisas sobre a incidência de malária na Colômbia entre 1960 e 2006 encontraram que uma elevação de 1°C de temperatura contribuiu para um aumento de 20% na incidência.

Os anos do El Niño frequentemente são associados a uma incidência aumentada de dengue. A pesquisa sobre surtos de dengue na Tailândia de 1996-2005 revelou que 15-22% da variação na incidência mensal de dengue foi atribuível ao El Niño. Na América do Sul, os dados sobre surtos de dengue entre 1995 e 2010 mostraram um aumento da incidência durante os eventos El Niño de 1997-1998 e 2006-2007.

ALTERAÇÃO CLIMÁTICA, DESLOCAMENTO POPULACIONAL E EPIDEMIAS DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Por muitos motivos, incluindo a carência de água doce, enchentes, carência de alimentos e conflitos estimulados por alterações climáticas, as mudanças no clima têm colocado e continuarão a colocar pressão nas populações de humanos para que migrem. As migrações humanas têm sido associadas há muito tempo com epidemias de doenças nas próprias populações migrantes e nas comunidades nas quais elas se estabelecem. Os patógenos específicos e os padrões de doença que podem aparecer após uma migração populacional se relacionam com doenças endêmicas presentes nas populações migrantes.

As migrações em grande escala são comuns após eventos de precipitações extremas. O furacão Katrina, por exemplo, deslocou cerca de 1 milhão de pessoas da Costa do Golfo americana. Entre os refugiados do Katrina, surtos de doenças respiratórias, diarreicas e cutâneas foram os mais comuns. Enquanto a atribuição de um único evento climático para o aumento da emissão de gás de efeito estufa é difícil, as pesquisas podem fornecer informações sobre a probabilidade de tais eventos. Espera-se, por exemplo, que o aquecimento de 1°C aumente a probabilidade de uma tempestade tão forte ou mais forte que o Katrina em 2-7 vezes.

No mundo em desenvolvimento, os surtos de doenças infecciosas associados ao deslocamento populacional devido a eventos climáticos extremos podem ser especialmente difíceis de serem detectados e mitigados. A atenuação do risco de doenças requer o cruzamento entre o risco de migração relacionado com o clima e os focos de epidemias da doença.

UMA VISÃO MAIS AMPLA SOBRE A ALTERAÇÃO CLIMÁTICA E A SAÚDE

A alteração climática tem implicações de longo alcance para a distribuição e disseminação de doenças infecciosas em todo o mundo. Todavia, o maior ônus das doenças ligadas à alteração climática pode não estar relacionado com as infecções. Como a mudança do clima interfere nas bases da saúde, como o acesso à água potável e a alimentos seguros e saudáveis, ela tem o potencial de minar o progresso contra importantes problemas de saúde existentes, como a desnutrição. Além disso, a escassez de recursos e a instabilidade climática são cada vez mais associados a conflitos. Os estudiosos têm argumentado que eventos relacionados com alterações climáticas contribuíram para as revoluções da Primavera Árabe e para a guerra civil da Síria.

A resposta da área da saúde pública às alterações climáticas exige medidas de atenuação e de adaptação. A *atenuação* se faz na prevenção primária e envolve a redução das emissões de gás de efeito estufa na atmosfera. Embora não tenha havido uma concordância a respeito do limiar de segurança das emissões de gases de efeito estufa, os governos dos maiores países industrializados têm concordado em determinar uma meta de aquecimento de < 2°C acima dos níveis pré-industriais até 2050; o alcance dessa meta irá necessitar da redução da emissão de gás de efeito estufa em 40-70% abaixo dos níveis de 2010. Até agora, não há um acordo internacional para facilitar essa redução. A *adaptação* é realizada na prevenção secundária e é dirigida à redução dos danos associados a elevação do nível do mar, ondas de calor, enchentes, secas, incêndios florestais e outros eventos impulsionados pelos gases de efeito estufa. A eficácia da adaptação é limitada pelos desafios inerentes para prever a localização precisa, a duração e a gravidade de eventos climáticos extremos e as inundações relacionadas com a elevação do nível do mar, entre outras considerações.

---

[1] rVc é a capacidade vetorial relativa ao coeficiente populacional vetor:humano e é definida pela equação $rVc = a^2 b_h b_m e^{-\mu mn} / \mu_m$, em que a é a taxa de picada do vetor; b_h é a probabilidade de transmissão vetor para humano por picada; b_m é a probabilidade de infecção vetor para humano por picada; n é a duração do período de incubação extrínseco; e μ_m é a taxa de mortalidade do vetor.

152e

Infecções em veteranos que retornam de guerras no estrangeiro

Andrew W. Artenstein

As guerras são uma consequência infeliz, porém aparentemente inevitável, da socialização humana. Apenas no último quarto de século, houve dúzias de conflitos armados importantes em todo o mundo. Várias dessas guerras foram de âmbito multinacional e envolveram o posicionamento de grande número de forças terrestres oriundas de seus países natais para áreas distintas do conflito em partes do mundo em desenvolvimento, como as regiões central e sudoeste da Ásia (p. ex., Iraque, Afeganistão) e África.

As tropas que são empregadas como combatentes ou em outras habilidades militares em solo estrangeiro estão em risco de adquirir doenças infecciosas endêmicas naquela região com base em sua exposição a contatos humanos íntimos e ambientais e em sua pureza imunológica com relação aos patógenos endêmicos locais ou enzoóticos. Esse risco é ampliado pelas condições de aglomeramento produzidas pelo posicionamento em massa das tropas, pela falta de infraestrutura e pelo seu deslocamento; ele é ampliado ainda mais pelas vulnerabilidades na saúde pública, como os descuidos na higiene e no saneamento que invariavelmente acompanham os conflitos armados. O espectro clínico das doenças infecciosas adquirido nessa situação inclui infecções agudas no campo de batalha, infecções agudas com sintomas tardios e infecções crônicas e recidivantes. Os dois últimos cenários têm o potencial de causar doenças em veteranos que retornam de guerras no exterior.

O impacto das doenças infecciosas agudas, que foram uma causa importante de mortalidade fora dos combates, tem diminuído significativamente nos conflitos modernos, muito devido ao uso de vacinas preventivas e à instituição precoce de terapia antimicrobiana. Apesar de tudo, essas doenças agudas permanecem uma causa importante de morbidade na população que se desloca para uma operação militar **(Quadro 152e.1)**. Muitas doenças infecciosas agudas, como *influenza*, meningite meningocócica, hepatite A e doenças respiratórias adenovirais, podem ser prevenidas amplamente pela vacinação de rotina das tropas. Outras, como a gastrenterite bacteriana e as infecções virais do trato respiratório, continuam a representar as causas comuns de morbidade menor entre as forças posicionadas. A incidência de várias outras infecções agudas, como a malária e a dengue, pode sofrer um impacto favorável – embora não sejam completamente abolidas – com o uso de quimioprofilaxia, medidas de proteção pessoal e controle de vetores. Embora não seja comum, as infecções que têm curtos períodos de incubação e são adquiridas poucos dias antes de deixar campo de batalhas podem se manifestar clinicamente apenas no retorno das tropas aos seus países de origem. Esse foi o caso de um grupo que contraiu tifo do carrapato africano, ocorrido durante o deslocamento de tropas americanas por um curto prazo para Somália e Botsuana no início dos anos 1990. Contudo, como a maioria das infecções agudas com um curto período de incubação clínica são autolimitadas ou responsivas ao tratamento, elas geralmente não são vistas nos veteranos que retornam de guerras e, portanto, não serão mais abordadas neste capítulo.

QUADRO 152e.1 DOENÇAS INFECCIOSAS AGUDAS DE GUERRA QUE TÊM PERÍODOS DE INCUBAÇÃO CLÍNICA CURTOS E, PORTANTO, SÃO PROVÁVEIS DE CAUSAR DOENÇA SINTOMÁTICA EM MILITARES DURANTE MOVIMENTAÇÕES

Bacterianas

Meningite meningocócica

Gastrenterite (*Escherichia coli* enterotoxigênica ou enteroinvasiva, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*)

Febre tifoide

Cólera

Tifo (epidêmico, murino, rural)

Febre da picada do carrapato africano

Leptospirose

Doenças sexualmente transmissíveis (gonorreia, infecção por clamídia, herpes genital, verrugas genitais, cancroide, sífilis)

Infecções em ferimentos de combate

Febre Q

Virais

Gastrenterite por norovírus

Infecção por vírus do Oeste do Nilo

Febre hemorrágica da Crimeia-Congo

Influenza

Doença respiratória adenoviral

Infecções virais do trato respiratório superior

Dengue

Infecções por alfavírus (p. ex., vírus Chikungunya, O’nyong-nyong ou Sindbis)

Encefalite transmitida por carrapato

Febre por mosquito-palha

Síndromes por hantavírus

Parasitárias
Malária
Gastrenterites (criptosporidiose, giardíase, amebíase)
Oftalmomiíase

Inúmeras doenças infecciosas adquiridas no palco de operações militares podem se tornar aparentes em veteranos apenas após eles terem retornado aos seus países de origem. Embora a sua incidência não tenha sido definida com precisão, essas complicações do serviço militar – que se manifestam clinicamente com sinais e sintomas agudos ou crônicos – podem causar morbidade significativa em veteranos afetados e, em algumas situações, podem colocar em risco a saúde pública por meio de transmissão secundária ou contaminação do suprimento sanguíneo. De uma amostra de quase 53 mil veteranos americanos da Guerra do Golfo (1990-1991), 7% receberam o diagnóstico de doença infecciosa como consequência da guerra; não foi observado um risco excessivo de mortalidade em um período de acompanhamento de 6 anos comparado com veteranos que não se deslocaram para a guerra.

Este capítulo se concentra em doenças infecciosas que ocorreram ou foram uma fonte de preocupação no retorno de veteranos de guerras no estrangeiro ao longo do último quarto de século. Durante esse período, vários patógenos têm sido associados a doenças nessa população, como discutido adiante. Alguns patógenos têm sido associados apenas com casos raros em veteranos de guerra, e alguns, considerando a sua epidemiologia, podem representar um risco em conflitos futuros. Em geral, é prático classificar infecções com sinais e sintomas tardios relacionados a períodos de incubação prolongados ou latência clínica significativa em termos do seu potencial de se manifestar clinicamente como doenças agudas ou doenças crônicas/recidivantes. O **Quadro 152e.2** fornece detalhes a respeito da epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, terapia e prevenção de doenças infecciosas que são uma preocupação no retorno de veteranos de guerra. A **Figura 152e.1** ilustra uma abordagem ao diagnóstico diferencial – baseada em sinais ou sintomas proeminentes – a infecções suspeitadas nessa população.

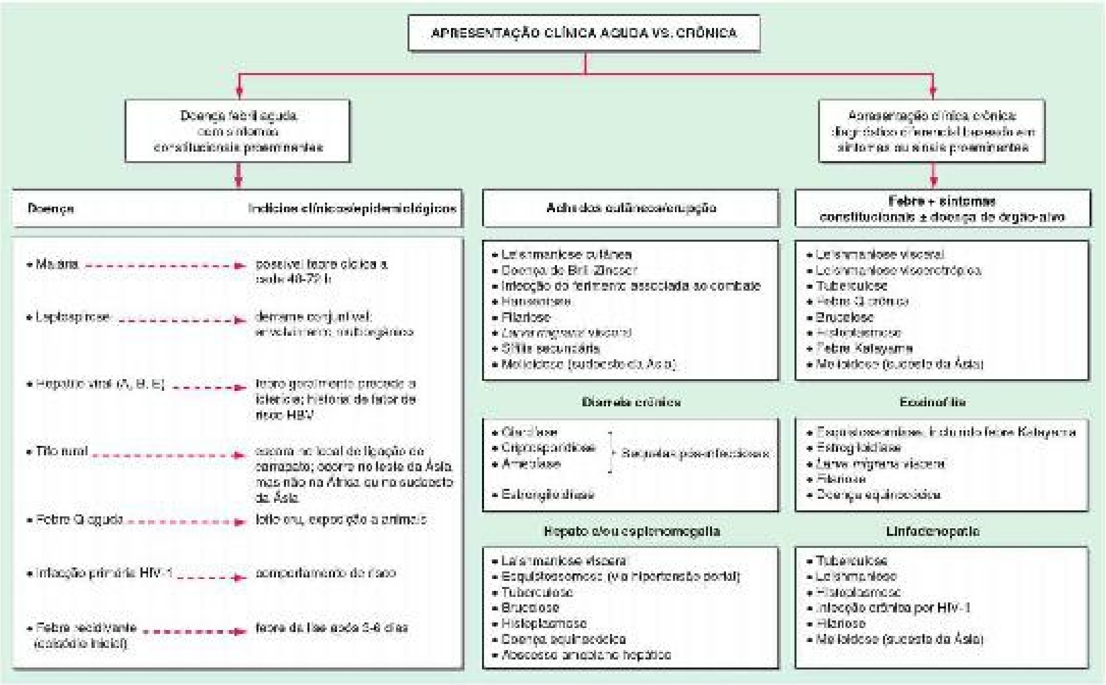
APRESENTAÇÃO CLÍNICA AGUDA VS. CRÔNICA
Doença febril aguda com sintomas constitucionais proeminentes
Apresentação clínica crônica: diagnóstico diferencial baseado em sintomas ou sinais proeminentes
Doença
Indícios clínicos/epidemiológicos
• Malária
possível febre cíclica a cada 48-72 h
• Leptospirose
derrame conjuntival; envolvimento multiorgânico
• Hepatite viral (A, B, E)
febre geralmente precede a icterícia; história de fator de risco HBV
• Tifo rural
escara no local de ligação do carrapato; ocorre no leste da Ásia, mas não na África ou no sudoeste da Ásia
• Febre Q aguda
leite cru, exposição a animais
• Infecção primária HIV-1
comportamento de risco
• Febre recidivante (episódio inicial)
febre de 1ª a cada 5-6 dias
Achados cutâneos/erupção
• Leishmaniose cutânea
• Doença de Brill-Zinsser
• Infecção do ferimento associada ao combate
• Hanseníase
• Filariose
• Larva migrans visceral
• Sífilis secundária
• Melioidose (sudoeste da Ásia)
Febre + sintomas constitucionais ± doença de órgão-alvo
• Leishmaniose visceral
• Leishmaniose viscerotrópica
• Tuberculose
• Febre Q crônica
• Brucelose
• Histoplasmose
• Febre Katayama
• Melioidose (sudeste da Ásia)
Diarreia crônica
• Giardíase
• Criptosporidiose
• Amebíase
Sequelas pós-infecciosas
• Estrongiloidíase
Eosinofilia
• Esquistossomíase, incluindo febre Katayama
• Estrongiloidíase
• Larva migrans visceral
• Filariose
• Doença equinocócica
Hepato e/ou esplenomegalia
• Leishmaniose visceral
• Esquistossomose (via hipertensão portal)
• Tuberculose
• Brucelose
• Histoplasmose
• Doença equinocócica
• Abscesso amebiano hepático
Linfadenopatia
• Tuberculose
• Leishmaniose
• Histoplasmose
• Infecção crônica por HIV-1
• Filariose
• Melioidose (sudeste da Ásia)

FIGURA 152e.1 Abordagem sindrômica ao diagnóstico diferencial de suspeita de infecção em um veterano que retornou de uma guerra no estrangeiro no sudoeste da Ásia, Ásia central ou África pelo menos 2 semanas antes da apresentação clínica. HBV, vírus da hepatite B; HIV-1, vírus da imunodeficiência humana 1.

QUADRO 152e.2 **DOENÇAS INFECCIOSAS ASSOCIADAS A MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS TARDIAS QUE CRÔNICOS OU RECIDIVANTES EM VETERANOS RETORNANDO DE GUERRAS RECENTES NO ESTRANGEIR**

Doença	Patógeno	Epidemiologia global	Modo de transmissão	Período de incubação clínica	Sintomas/sinais	Diagnós
Curso clínico agudo						
Malária	*Plasmodium falciparum, P. malariae, P. vivax* *P. ovale*	Ásia, África, América do Sul e Central Os mesmos do item anterior; limitado na África; foco na Ásia	Vetor (mosquito)	7-339 dias; raros relatos de *P. falciparum* 2 anos e *P. vivax* 5 anos após a exposição	Febre, (possivelmente cíclica, a cada 48-72 h), rigidez, cefaleia, sudorese noturna, fraqueza, alteração mental	Esfrega sanguín seriado coloraç demons parasitas intraerit ensaio r captura antígeno
Hepatite A	Vírus da hepatite A (HAV)	Em todo o mundo: maior prevalência em países em desenvolvimento	Fecal-oral	15-50 dias	Febre, mal-estar, anorexia, náuseas, dor abdominal, icterícia, elevação das aminotransferases	Sorolog anti-HA

Hepatite B	Vírus da hepatite B (HBV)	Em todo o mundo: maior prevalência em países em desenvolvimento	Exposição percutânea ou sexual aos fluidos corporais infectados	45-180 dias	Mal-estar ± febre, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia, elevação das aminotransferases	Sorolog antígen superfíc positivo antiantic nuclear
Hepatite E	Vírus da hepatite E (HEV)	Ásia, norte e oeste da África, México	Fecal-oral	15-64 dias	Febre, mal-estar, anorexia, náuseas, dor abdominal, icterícia, elevação das aminotransferases	Sorolog anti-HE
Raiva	Rhabdovírus (membro do gênero *Lyssavirus*)	Em todo o mundo: em países em desenvolvimento, em animais domésticos e selvagens; em países desenvolvidos, em animais selvagens	Exposição à saliva de animais infectados; raramente ocorre transmissão por via respiratória em cavernas onde os morcegos pernoitam	9 dias a > 1 ano (raro)	Prenunciada por cefaleia, febre, apreensão, parestesias próximo ao local da exposição; progressão para paresia, espasmo muscular, disfagia, hidrofobia, *delirium*, convulsões	Coloraç fluoresc direta d anticorp tecido (animal humano no dors pescoço PCR no saliva e
Leptospirose	Sorotipos de *Leptospira interrogans*	Em todo o mundo	Contato da pele ou membranas mucosas com água doce ou solo contaminado com a urina de animais infectados	10-21 dias	Febre, cefaleia, mialgia, derrame conjuntival, possivelmente em associação com icterícia, meningite, alteração do estado mental, hemólise, hepatite, miocardite e pneumonia. A doença pode ser bifásica e se	Sorolog anticorp isolame organis cultura sangue, LCS du fase ag doença

					tornar crônica	
Tifo rural	*Orientia tsutsugamushi*	Ásia central, sudeste e leste	Vetor (ácaros [larvas])	6-21 dias	Febre, mal-estar, mialgia, artralgia, eritema conjuntival, cefaleia, tosse, erupção maculopapular transitória, escara no local de ligação do ácaro	Sorolog de Weil- detecta anticorp reação c contra *F mirabili*
Curso clínico crônico ou recidivante						
Leishmaniose cutânea	Velho Mundo: *Leishmania major*, *L. tropica*, *L. infantum-donovani* Novo Mundo: complexo da *L. mexicana*, *complexo da L. braziliensis*	Ásia central e sudoeste, China, África, América do Sul e Central	Vetor (mosquito-palha *Phlebotomus* spp.)	2-8 semanas (até 18 meses)	Lesões cutâneas nodulares ou ulcerativas, únicas ou múltiplas, crônicas, indolores, ± escaras próximas aos locais de inoculação na cabeça e membros, associadas com cicatrização espontânea e cicatrização após 5-12 meses; são raras as formas crônica ou recidivantes	Parasita coloraç Giemsa- de raspa cutâneo esfrega rachadu cutânea amostra biópsias ou PCR determi espécie
Leishmaniose visceral (calazar)	*L. infantum-donovani*	Ásia central e sudoeste, Brasil, Índia, China e África	Vetor (mosquito-palha *Phlebotomus* spp.)	2-14 meses (raramente até 2 anos)	Febre crônica, caquexia, anorexia, perda de peso, pancitopenia, hepatoesplenomegalia	Parasita tecidos óssea, f linfonod na color histopat cultura ensaio s rK39
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Em todo o mundo	Inalação de aerossóis de indivíduos com tuberculose pulmonar ativa	1 mês a muitos anos	Febre, perda de peso, sudorese noturna, caquexia, tose, hemoptise, infiltrados pulmonares	Esfrega escarro rápido, micobac amplific ácido nu

Febre Q	*Coxiella burnetii*	Em todo o mundo	Inalação de aerossóis de secreções infectadas de rebanhos de animais vivos ou parturientes; ingestão de leite cru	2-5 semanas para doença aguda; manifestações crônicas podem se apresentar indolentemente ao longo de muitos anos	Aguda: doença febril indiferenciada, pneumonia atípica Crônica: hepatite granulomatosa, cultura negativa para endocardite, osteomielite (incluindo vertebral), febre de origem desconhecida	Sorolog de fixaç comple anticor o antíge fase I
Brucelose	*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*	Em todo o mundo; especialmente prevalente no sudoeste e no centro da Ásia e na Índia	Inalação de produtos animais infectados, ingestão de leite cru, contato direto com animais	5 dias a meses	Doença esquelética, geniturinária ou pulmonar; meningite crônica	Isolame organis partir d medula anticor específi *Brucell*

DOENÇAS INFECCIOSAS AGUDAS COM APRESENTAÇÕES CLÍNICAS TARDIAS

Malária (Ver Cap. 248.) A malária, que é causada pela infecção com protozoários da espécie *Plasmodium*, tem causado historicamente uma morbidade considerável nos campos de batalha e perda de tempo de serviço ativo entre pessoal das forças armadas; esses fenômenos foram afirmados por experiências militares recentes dos Estados Unidos (EUA) na África e na Ásia central. Devido à sua prevalência em todo o mundo e à sua fisiopatologia, a malária permanece uma causa importante de infecção tanto durante as operações militares quanto no retorno dos veteranos de guerra.

O risco de malária é exacerbado por vários fatores inerentes à guerra: abrigos inadequados promovendo aumento da exposição das tropas aos vetores; suspensão dos programas governamentais para controle de vetores; e mudanças ecológicas levando a um aumento da presença do vetor no ambiente. Devido ao complexo ciclo de vida do parasita e à predileção do *P. vivax* e *P. ovale* em permanecer latentes em seu estágio hepático do desenvolvimento por períodos prolongados, a malária nas tropas estacionadas no estrangeiro pode se tornar clinicamente aparente apenas após o seu retorno para casa. Como consequência da Guerra do Vietnã, mais de 13 mil casos de malária – a grande maioria devido ao *P. vivax* – foram importados para os EUA. Dos 7.683 soldados soviéticos diagnosticados com malária por *P. vivax* adquirida na guerra da URSS no Afeganistão nos anos 1980, 76% desenvolveram manifestações clínicas > 1 mês após o seu retorno à URSS, com alguns casos se desenvolvendo até 3 anos depois.

A malária importada com períodos de latência clínica prolongado permanece um problema entre os veteranos que retornam de guerras em áreas endêmicas. Em um grupo de 112 casos de doença importada em fuzileiros americanos que retornaram para os EUA após estarem servindo na Somália em 1993, a malária por *P. falciparum* foi diagnosticada até 12 semanas após o retorno; alguns casos causados por *P. vivax* foram diagnosticados após mais 2 meses. Em um surto de malária por *P. vivax* importado entre tropas do exército americano que estavam no Afeganistão em 2002, o tempo médio até o diagnóstico foi de quase 8 meses após o retorno.

Embora a malária seja amplamente evitável por meio do uso combinado de controle do vetor, medidas de proteção pessoal (p. ex., mosquiteiros, repelentes de inseto, mangas longas, roupas tratadas com permetrina) e quimioprofilaxia, a não adesão a essas medidas e/ou à quimioterapia (incluindo a profilaxia terminal com primaquina para erradicar o estágio hepático do *P. vivax*) parece ser responsável pela maioria dos casos em experiências militares americanas recentes. Contudo, também há evidências que apontam falhas na quimioprofilaxia em um pequeno grupo de casos de malária por *P. falciparum* e *P. vivax* adquirida durante a movimentação de tropas americanas para a Somália. Assim, a malária importada em veteranos que retornam da guerra permanece possível a despeito da adesão adequada à quimioprofilaxia.

Hepatite viral **(Ver Cap. 360.)** A incidência de hepatite viral, que já foi um flagelo importante de campanhas militares, e suas consequências têm declinado consideravelmente ao longo da última metade de século de batalhas. Embora mais de 115 mil casos de hepatite viral, a maioria devido ao vírus da hepatite A, tenham sido relatados entre tropas soviéticas que serviam no Afeganistão nos anos 1980, apenas raros relatos de hepatite A e B foram observados durante a presença maciça, de curto prazo de tropas americanas no Golfo Persa no início dos anos 1990. A hepatite A e E, endêmicas em muitas partes do mundo em desenvolvimento, apresentam-se clinicamente como infecções agudas transmitidas pela via fecal-oral e podem ser amplamente controladas com intervenções praticadas largamente entre forças militares de países industrializados: higiene adequada de alimentos e da água e vacinação contra hepatite A antes da movimentação. A contaminação por hepatite B da vacina da febre amarela estabilizada causou um grande surto da doença entre as forças americanas durante a Segunda Guerra Mundial; tais eventos são atualmente improváveis, tendo em vista o uso de técnicas modernas de inativação viral na fabricação da vacina. A despeito do seu potencial – como consequência do seu longo período clínico de incubação e de latência – de causar doença nos veteranos que voltam de guerras, a hepatite B e a hepatite C foram adquiridas com frequência relativamente rara no campo de batalhas devido à atenuação de fatores de risco: testes de rotina para drogas em exércitos modernos e rastreamento de suprimento sanguíneo para excluir a contaminação viral.

Raiva (Ver Cap. 232.) Os soldados estacionados no campo de batalha frequentemente estão em contato com cães selvagens e outros animais potencialmente raivosos em ambientes de combate urbanos e remotos. No período de 2001-2010, 643 mordidas de animais foram documentadas durante encontros médicos entre as forças americanas nos locais de guerra do sudoeste e do centro da Ásia; a maioria destas exposições potenciais eram mordidas de animais. Das pessoas mordidas, 18% receberam profilaxia antirrábica pós-exposição. Recentemente, um soldado americano desenvolveu sinais e sintomas rapidamente progressivos de raiva 8 meses após uma mordida de cão no Afeganistão e morreu dentro de 17 dias a partir do início da doença. Esse caso, que representa a primeira morte por raiva em quase 40 anos em um membro das forças armadas dos EUA que adquiriu a doença além-mar, reforça a letalidade da doença e a necessidade de praticar precauções vigilantes de exposição entre os militares em ação e de administrar profilaxia pós-exposição às tropas que são mordidas por animais em áreas de alto risco.

DOENÇAS INFECCIOSAS CRÔNICAS OU RECIDIVANTES ADQUIRIDAS NOS CAMPOS DE BATALHA

Leishmaniose (Ver Cap. 251.) Várias formas de leishmaniose podem ser adquiridas durante o posicionamento militar na guerra e podem se apresentar com uma miríade de manifestações clínicas crônicas em veteranos de guerra. Como os patógenos protozoários (espécies de *Leishmania*) são endêmicos em todo o sudoeste da Ásia e na Ásia central, suas doenças associadas ocorreram em veteranos que retornavam de vários conflitos recentes nesses locais. A ampla distribuição de várias espécies de *Leishmania* em outras partes do mundo em desenvolvimento sugere que a leishmaniose também pode complicar conflitos futuros.

A leishmaniose pode se apresentar clinicamente como doença cutânea, mucocutânea ou visceral; todas as formas são transmitidas a humanos pela picada do mosquito-palha flebótomo infectado por meio de reservatórios zoonóticos (pequenos mamíferos). Em raras circunstâncias, a infecção pode ser transmitida por meio de transfusão de sangue. A transmissão aos humanos é aumentada por fatores que os trazem para mais perto de reservatórios animais, como a vida em populações densas e móveis; ruptura de nichos ecológicos; e ruptura da infraestrutura. Todos esses fatores são sequelas comuns de guerra.

Pelo menos 1.300 casos de leishmaniose cutânea causados por *L. major* o u *L. tropica* foram diagnosticados em soldados americanos que tinham sua base no Iraque e no Afeganistão ao longo da última década; contudo o ônus atual da infecção pode ser maior considerando-se o baixo índice de relatos, uma vez que as lesões se resolvem espontaneamente em muitos casos. A infecção se manifesta clinicamente como uma ou mais úlceras ou nódulos cutâneos crônicos, indolores, que podem persistir por 6-12 meses. Raramente, as lesões da leishmaniose cutânea podem ser se disseminar local ou difusamente.

A doença visceral (calazar) geralmente é causada por *L. donovani* e pode ter risco de morte. Houve pelo menos cinco relatos confirmados de veteranos americanos que retornaram recentemente de serviço ativo em ação com leishmaniose visceral clássica associada a febre crônica, perda de peso, pancitopenia, hipergamaglobulinemia e organomegalia. Como é sabido, uma infecção sistêmica por leishmânia pode se manifestar clinicamente anos após a exposição e recrudescer se a imunidade do hospedeiro diminuir por causas não relacionadas, sendo possível que casos adicionais ainda possam surgir.

Diarreia crônica Embora a gastrenterite bacteriana crônica permaneça uma causa importante de morbidade fora de combate e perda de dias de serviço em ação durante o posicionamento de tropas, a doença crônica é incomum. Contudo, patógenos entéricos bacterianos e parasitários selecionados podem causar infecções crônicas ou doenças em veteranos que estão retornando do exterior. Embora tais infecções tenham sido observadas de forma incomum em deslocamentos recentes, elas são ameaças potenciais em guerras futuras devido à sua prevalência em todo o mundo.

Giardíase **(Cap. 254)**, amebíase **(Cap. 247)** e criptosporidiose **(Cap. 254)**, que geralmente causam gastrenterite protozoária autolimitada em hospedeiros imunocompetentes, podem resultar em sintomas persistentes em populações imunocomprometidas ou quando complicadas por doença secundária. A infecção por *Giardia* tem sido associada a diarreia crônica devido à síndrome do intestino irritável pós-infecção e com sinais e sintomas crônicos de doença sistêmica em associação com fadiga pós-infecção ou enteropatia perdedora de proteínas. A criptosporidiose também pode causar diarreia crônica ou síndromes disabsortivas em indivíduos imunocomprometidos. A infecção amebiana do cólon pode estar associada a várias complicações graves, incluindo perfuração, fístulas e obstrução; a disseminação extraintestinal da amebíase pode resultar em invasão hepática levando à formação de abscesso.

Doença sistêmica devido a patógenos entéricos Certas infecções helmínticas são endêmicas em muitas partes do mundo em desenvolvimento e podem significar um risco continuado ao pessoal militar infectado após o seu retorno. As larvas do nematódeo intestinal *Strongyloides stercoralis* **(Cap. 257)** podem ser passadas com as fezes e se desenvolver no estágio infeccioso no ambiente externo ou podem persistir no intestino delgado humano e iniciar novos ciclos infecciosos em um processo conhecido como *autoinfecção*. A autoinfecção com *Strongyloides* pode resultar em manifestações clínicas crônicas, como prurido, erupção, dor abdominal, perda de peso, diarreia e eosinofilia. Em hospedeiros imunocomprometidos, a estrongiloidíase crônica pode causar uma síndrome de hiperinfecção com risco à vida, provavelmente deflagrada por uma elevada carga de parasitas e resultando em uma doença sistêmica multiorgânica consistente com síndrome de resposta inflamatória grave. Em alguns casos, a síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides* pode ser complicada por sepse ou meningite por Gram-negativos relacionadas com disseminação bacteriana a partir de envolvimento parasitário dos pulmões ou do trato gastrintestinal. Embora não descrita em associação com guerras recentes, a estrongiloidíase crônica foi um fenômeno incomum que afetou um número pequeno de veteranos na 2ª Guerra Mundial e na Guerra do Vietnam; um estudo estimou que haja até 400 indivíduos afetados ainda morando na Grã-Bretanha. O patógeno pode trazer risco para as tropas posicionadas no futuro em regiões tropicais e subtropicais do mundo onde o parasita é endêmico.

A esquistossomose crônica **(Cap. 259)** resulta da infecção intravascular por parasitas trematódeos cujas formas larvais penetram na pele de seres humanos por meio do contato com água doce habitada pelo caramujo que é o hospedeiro intermediário. Os patógenos são amplamente distribuídos por grande parte dos países em desenvolvimento. Uma resposta inflamatória crônica na circulação portal aos ovos de *S. mansoni* e *S. japonicum* leva à doença fibrosante no fígado e, eventualmente, à cirrose. Eventos fisiopatológicos similares ocorrem no plexo vascular do trato geniturinário humano em resposta à infecção crônica por *S. haematobium*, levando a alterações fibrosantes na bexiga e ureteres humanos – um precursor do câncer vesical. Raramente, indivíduos com esquistossomose crônica desenvolvem uma síndrome de bacteremia persistente ou recidivante com *Salmonella typhi*, que é o agente etiológico da febre tifoide e não é uma causa infecciosa típica de doença crônica em veteranos.

Outras infecções/síndromes crônicas A conscientização da ameaça potencial da exposição de tropas aos agentes da guerra biológica **(Cap. 261e)** tem aumentado ao longo das duas últimas décadas por meio das revelações a respeito do programa de armas químicas patrocinado pelo governo do Iraque nos anos 1990, da ampla disponibilidade conhecida de tal tecnologia e da escalada de conflitos globais e geopolíticos, bem como de atos de terrorismo internacional. A maioria dos patógenos de alto risco que são uma ameaça de bioterrorismo causam manifestações clínicas agudas; contudo agentes selecionados, como aqueles que causam febre Q e brucelose, podem resultar em doenças crônicas, quer a exposição seja natural ou intencional. Casos isolados de febre Q e brucelose adquiridos naturalmente foram relatados em veteranos americanos recentes das guerras do Iraque e do Afeganistão. Até o momento, não houve evidência confirmada de infecções relacionadas com a exposição a armas biológicas em veteranos que retornaram da guerra.

A infecção por HIV-1 (**Cap. 226**), que é encontrada em todo o mundo, continua a ser um risco potencial transmitido sexualmente ou pelo sangue aos soldados engajados em conflitos armados em áreas de alta prevalência. Vários relatos descrevem que veteranos de guerra retornam aos seus países de origem abrigando o HIV-1; em alguns desses casos, novos genótipos virais foram importados para a população. A tuberculose (**Cap. 202**) também é endêmica em grande parte dos países em desenvolvimento e é prevalente em várias áreas de conflitos multinacionais recentes. Embora não haja evidência de que a tuberculose crônica ativa tenha afetado veteranos de guerras recentes, a taxa de conversão do teste cutâneo da tuberculina, que indica novas infecções, estava em 2,5% entre os militares americanos deslocados para o sudoeste da Ásia no início dos anos 2000.

Várias infecções crônicas que são um risco para os veteranos de guerra tendem a recorrer ou a se tornar clinicamente ativas em indivíduos imunocomprometidos, podendo ser particularmente agressivas nessa população. Infecções latentes, como leishmaniose, tuberculose, histoplasmose, brucelose, febre Q e estrongiloidíase, em veteranos saudáveis em outros aspectos que retornam da guerra, podem se expressar clinicamente apenas mais tarde diante do uso crônico de glicocorticoide, terapia com anticorpos monoclonais, transplante de órgãos, quimioterapia citotóxica, doença avançada por HIV-1, neoplasia hematológica ou outras condições imunossupressoras. Assim, os médicos devem permanecer vigilantes a respeito do desenvolvimento potencial de doença sintomática devido a tais microrganismos latentes em veteranos imunologicamente comprometidos, que podem ter adquirido inicialmente uma infecção anos antes enquanto faziam o serviço militar.

Inúmeras síndromes de possível etiologia infecciosa, algumas das quais podem se apresentar com manifestações clínicas crônicas, foram observadas em veteranos que retornaram de guerras recentes. Após a Guerra do Golfo em 1990-1991, inúmeros veteranos de vários países experimentaram uma variedade de sintomas comuns, inespecíficos, incluindo fadiga, dor musculoesquelética, distúrbios do sono e dificuldade de concentração. A despeito de exaustivas investigações e várias hipóteses a respeito de possíveis etiologias dessas doenças crônicas multissistêmicas, incluindo agentes infecciosos, nenhuma causa única ou unificadora foi identificada. Em um estudo randomizado, controlado por placebo, um curso prolongado de doxiciclina falhou em aliviar tais sintomas em 1 ano. Em 2003, um pequeno surto de pneumonia eosinofílica aguda idiopática foi relatado entre tropas americanas servindo no sudoeste da Ásia. Embora uma investigação completa tenha falhado em elucidar uma etiologia infecciosa, é digno de nota que os sintomas se desenvolveram até 11 meses após a chegada ao campo de batalha; esse período de tempo sugere que tais casos podem se manifestar clinicamente após o retorno para casa.

Infecções crônicas de ferimentos e osteomielite Ferimentos de guerra, uma causa importante de morbidade em todos os conflitos armados, representam um alto risco de infecção devido à contaminação com bactérias ambientais e à presença de corpos estranhos retidos. Em conflitos recentes, as taxas de sobrevida aumentadas devido aos cuidados aprimorados e imediatos de casualidades de combate têm tido consequências não intencionais de aumento do potencial de complicações infecciosas, uma situação exacerbada pela exposição repetida e, às vezes, prolongada aos ambientes de cuidados de saúde e seus patógenos associados. Muitos ferimentos sofridos em guerras recentes resultaram de trauma penetrante aos tecidos moles e fraturas abertas de extremidades – lesões atribuíveis a equipamentos explosivos improvisados usados como armas antipessoais e a proteções corporais que deixam os membros desprotegidos. Culturas de amostras colhidas no momento da lesão em um hospital de campanha no Iraque revelaram que a maioria dos ferimentos contaminados abrigavam bactérias cutâneas comensais Gram-positivas; outros investigadores, contudo, observaram uma predominância inicial de bactérias Gram-negativas, incluindo patógenos resistentes a múltiplos fármacos (MDR).

Aproximadamente 3% de quase 17 mil lesões de combate ocorridas entre 2003 e 2009 em operações militares no Iraque e no Afeganistão envolveram infecções dos tecidos moles. Embora não esteja claro quantas dessas infecções se tornaram crônicas ou progrediram para envolver os tecidos profundos, um número significativo foi tratado em instalações de cuidados terciários, muitos em casa. A bacteriologia dos ferimentos de combate infectados compreende predominantemente bacilos Gram-negativos e organismos MDR. A profilaxia com antimicrobianos de amplo espectro administrada no momento da lesão parece ser um fator de risco de infecção subsequente; a aquisição nosocomial de patógenos MDR associados com cuidados em saúde provavelmente também contribui. As infecções invasivas por fungos surgiram recentemente como uma causa significativa de morbidade e morte no contexto de ferimentos de combate.

Durante a última década de guerras no Iraque e no Afeganistão, cepas MDR de *Acinetobacter baumannii* **(Cap. 187)** surgiram como patógenos importantes em ferimentos e em infecções na corrente sanguínea entre veteranos que voltavam de guerras tratados em instalações de cuidados de saúde nos EUA. A maioria dos isolados apresenta suscetibilidade *in vitro* à amicacina e suscetibilidade variável aos carbapenêmicos, mas são amplamente resistentes a outros agentes antimicrobianos normalmente usados. O tratamento antimicrobiano deve ser orientado por dados de suscetibilidade *in vitro*; os pacientes que estão criticamente doentes, que são imunocomprometidos ou que têm comorbidades clínicas significativas podem se beneficiar de terapia combinada. A colistina (polimixina E) tem mostrado ser clinicamente eficaz contra infecções por *Acinetobacter* causadas por isolados resistentes aos aminoglicosídeos e carbapenêmicos. As taxas de mortalidade têm sido baixas entre hospedeiros imunocompetentes recebendo tratamento antimicrobiano adequado e sendo submetidos a desbridamento; contudo infecções por *Acinetobacter* em indivíduos imunocomprometidos estão associadas com um maior risco de mortalidade. A aderência estrita à higiene das mãos e a outros procedimentos de controle de infecções são importantes para limitar a disseminação nosocomial de organismos MDR.

A osteomielite crônica relacionada com a extensão de uma infecção contígua de tecidos moles ou de uma prótese infectada também representa um problema crescente para veteranos de guerras recentes. Dados microbiológicos limitados têm mostrado uma predominância de agentes etiológicos Gram-negativos – mais frequentemente *Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa* – nos episódios iniciais de osteomielite, mas um desvio para isolados estafilocócicos na maioria dos casos recorrentes – uma alteração que pode talvez estar relacionada à aquisição nosocomial. As recaídas foram observadas entre 1 mês a 1 ano após o tratamento da infecção inicial.

Veteranos com lesão cerebral traumática, que respondem por 22% das vítimas americanas em guerras recentes no Iraque e no Afeganistão, estão em risco de complicações infecciosas devido a vários fatores: a presença de corpos estranhos ou material prostético relacionado com seus ferimentos; a aquisição de uma ampla faixa de infecções nosocomiais durante interações repetidas com o sistema de cuidados de saúde; e alterações cognitivas induzidas por lesões que podem aumentar a impulsividade e os comportamentos de risco. Alinhados com o último fator mencionado, este subgrupo de veteranos pode estar em um maior risco de uso de drogas e outras práticas que os exponham a várias infecções transmitidas sexualmente ou pelo sangue. Além do mais, eles podem estar em risco de complicações pós-neurocirúrgicas, como a meningite piogênica devida a espécies multirresistentes de *Acinetobacter*.

SEÇÃO 2

SÍNDROMES CLÍNICAS: INFECÇÕES ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

153

Pneumonia

Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink

DEFINIÇÃO

A pneumonia é uma infecção do parênquima pulmonar. Embora cause morbidade e mortalidade significativas, as pneumonias comumente não são diagnosticadas e tratadas adequadamente e sua ocorrência é subestimada. No passado, as pneumonias geralmente eram classificadas, como adquiridas na comunidade (PAC), adquiridas no hospital (PAH) ou associadas à ventilação mecânica (PAV). Entretanto, ao longo das últimas duas décadas, alguns indivíduos atendidos ambulatorialmente com pneumonias em fase inicial estavam infectados por patógenos resistentes a múltiplos fármacos (*multidrug-resistant* ou MDR), que, antes, eram associados à PAH. Entre os fatores responsáveis por esse fenômeno estão: o desenvolvimento e a utilização generalizada dos antibióticos orais potentes; a transferência mais precoce dos pacientes dos hospitais de doenças agudas para seus lares ou para vários serviços de menor complexidade; o uso ambulatorial crescente dos antibióticos intravenosos (IV); o envelhecimento geral da população; e os tratamentos imunomoduladores mais prolongados. A infecção potencial por esses patógenos MDR levou à definição de outro grupo, conhecido como *pneumonia associada aos serviços de saúde* (PASS), que é diferente da PAC. O **Quadro 153.1** descreve os distúrbios associados à PASS e seus patógenos mais prováveis.

Embora esse novo sistema de classificação tenha sido útil ao planejamento das estratégias de antibioticoterapia empírica, também existem algumas desvantagens. Por exemplo, nem todos os patógenos MDR estão associados a todos os fatores de risco **(Quadro 153.1)**. Além disso, a PASS é resultante de uma combinação de vários fatores de risco, e cada paciente deve ser avaliado individualmente. Por exemplo, o risco de infecção por patógenos MDR entre os internos de asilos com demência, mas que conseguem se vestir, andar e comer independentemente, é muito diferente do risco de um paciente em estado vegetativo crônico com traqueostomia e alimentação parenteral. Além disso, os fatores de risco para infecção por patógenos MDR não impedem que a pneumonia seja causada pelos microrganismos comumente associados à PAC.

QUADRO 153.1 CONDIÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS À PNEUMONIA ASSOCIADA AOS SERVIÇOS DE SAÚDE E SEUS PROVÁVEIS PATÓGENOS

	Patógeno			
Condição	**MRSA**	***Pseudomonas aeruginosa***	***Acinetobacter* spp.**	**Enterobactérias MDR**
Internação hospitalar por ≥ 48 h	√	√	√	√
Internação hospitalar por ≥ 2 dias nos últimos 3 meses	√	√	√	√
Residência em asilos ou instituições de cuidados estendidos	√	√	√	√
Tratamento com antibióticos nos últimos 3 meses		√		√
Diálise crônica	√			
Tratamento de infusão domiciliar	√			
Cuidados domiciliares das feridas	√			
Familiar com infecção por patógeno MDR	√			√

Abreviações: MDR, resistente a múltiplos fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

Este capítulo descreve as pneumonias dos pacientes que não estão imunossuprimidos. **As pneumonias dos pacientes com imunossupressão grave (dentre os quais alguns também poderiam ser classificados no grupo considerado neste capítulo) estão descritas separadamente (ver Caps. 104, 169 e 226).**

FISIOPATOLOGIA

A pneumonia resulta da proliferação dos patógenos microbianos nos espaços alveolares e da resposta do hospedeiro a esses agentes patogênicos. Os microrganismos chegam às vias respiratórias inferiores por vários mecanismos. O mais comum é a aspiração das secreções orofaríngeas. A aspiração de volumes pequenos ocorre frequentemente durante o sono (especialmente nos idosos) e nos pacientes com níveis deprimidos de consciência. Alguns patógenos são inalados na forma de gotículas contaminadas. Em casos raros, a pneumonia ocorre por disseminação hematogênica (p. ex., por endocardite da valva tricúspide) ou por extensão contígua dos espaços pleural ou mediastinal infectados.

Os fatores mecânicos são extremamente importantes para a defesa do hospedeiro. Os pelos e as conchas nasais das narinas retêm as partículas maiores inaladas antes que elas possam chegar às vias respiratórias inferiores. A arquitetura ramificada da árvore traqueobrônquica retém microrganismos no revestimento das vias respiratórias, onde a atividade mucociliar e os fatores antibacterianos locais eliminam ou destroem os patógenos potenciais. O reflexo de engasgo e o mecanismo da tosse conferem proteção essencial contra aspiração. Além disso, a flora normal aderida às células da mucosa da orofaringe, cujos componentes são notavelmente constantes, impede que as bactérias patogênicas se liguem e, dessa forma, reduz o risco de pneumonia causada por bactérias mais patogênicas.

Quando essas barreiras são superadas ou quando os microrganismos são suficientemente pequenos para serem inalados até os alvéolos, os macrófagos alveolares residentes são extremamente eficientes na eliminação e destruição dos patógenos. Os macrófagos são auxiliados por proteínas produzidas pelas células epiteliais locais (p. ex., proteínas A e D do surfactante) e têm propriedades intrínsecas de opsonização ou atividade antibacteriana ou antiviral. Depois de serem fagocitados, os patógenos – mesmo que não sejam destruídos – são eliminados pelo sistema elevatório mucociliar ou pelos vasos linfáticos e não causam mais risco de infecção. A pneumonia evidencia-se apenas quando a capacidade dos macrófagos alveolares ingerirem ou destruírem os microrganismos é suplantada. Nessa condição, os macrófagos alveolares ativam a resposta inflamatória para reforçar as defesas das vias respiratórias inferiores. A resposta inflamatória do hospedeiro, mais do que a proliferação dos microrganismos, desencadeia a síndrome clínica da pneumonia. A liberação de mediadores inflamatórios como a interleucina (IL) 1 e o fator de necrose tumoral (TNF) provoca febre. As quimiocinas como a IL-8 e o fator de estimulação das colônias de granulócitos estimulam a liberação dos neutrófilos e sua atração ao pulmão e isso causa leucocitose periférica e secreções purulentas aumentadas. Os mediadores inflamatórios liberados pelos macrófagos e pelos neutrófilos recém-recrutados acarretam extravasamento alveolocapilar semelhante ao que é observado na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), embora na pneumonia esse processo fique localizado (ao menos inicialmente). Até mesmo os eritrócitos conseguem atravessar a membrana alveolocapilar, e isso causa hemoptise. O extravasamento capilar é responsável pelos infiltrados radiográficos e pelos estertores detectáveis à ausculta, enquanto a hipoxemia é atribuída ao preenchimento dos espaços alveolares. Além disso, alguns patógenos bacterianos parecem interferir na vasoconstrição hipoxêmica, que normalmente ocorreria se os alvéolos fossem preenchidos por líquidos; essa interferência pode causar hipoxemia grave. O aumento do *drive* respiratório na síndrome da resposta inflamatória sistêmica **(Cap. 325)** causa alcalose respiratória. A dispneia tem como causas a redução da complacência pulmonar secundária ao extravasamento capilar, a hipoxemia, a hiperestimulação do centro respiratório, as secreções profusas e, ocasionalmente, o broncospasmo desencadeado pela infecção. Se a doença for grave, as alterações da mecânica pulmonar secundárias às reduções do volume e da complacência pulmonares, bem como o *shunt* intrapulmonar do sangue, podem levar o paciente à insuficiência respiratória e à morte.

PATOLOGIA

A pneumonia clássica passa por uma série de alterações patológicas. A fase inicial é de *edema* com presença de exsudato proteináceo – e geralmente de bactérias – nos alvéolos. Essa fase raramente é evidenciada nos espécimes clínicos ou na necropsia, pois é rapidamente seguida da fase de *hepatização vermelha*. A presença dos eritrócitos no exsudato intra-alveolar celular é responsável pelo termo descritivo utilizado para essa segunda fase, mas o afluxo dos neutrófilos é mais importante com relação à defesa do hospedeiro. Ocasionalmente, as bactérias são isoladas em culturas dos materiais patológicos obtidos durante essa fase. Na terceira fase, ou *hepatização cinzenta*, não há eritrócitos recém-chegados no material extravasado, e as hemácias que já estavam presentes estão desintegradas e degradadas. Os neutrófilos são as células predominantes, a deposição de fibrina é abundante e as bactérias já desapareceram. Essa fase corresponde à delimitação bem-sucedida da infecção e à melhora da troca gasosa. Na fase final ou de *resolução*, os macrófagos reaparecem como células predominantes no espaço alveolar e os restos de neutrófilos, bactérias e fibrina já foram eliminados e a resposta inflamatória regrediu.

Esse padrão tem sido descrito mais claramente na pneumonia pneumocócica lobar, mas pode não ser aplicável a todas as outras etiologias pneumônicas, especialmente às pneumonias virais ou causadas por *Pneumocystis*. Com a PAV, a bronquiolite respiratória pode ocorrer antes do desenvolvimento dos infiltrados detectáveis radiograficamente. Em consequência das aspirações de volumes microscópicos, o padrão de broncopneumonia é mais comum nas pneumonias nosocomiais, enquanto o padrão lobar é mais frequente com as PACs bacterianas. Apesar do aspecto radiográfico, as pneumonias causadas por vírus e *Pneumocystis* são processos alveolares, em vez de intersticiais.

PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

ETIOLOGIA

A lista numerosa de agentes etiológicos potenciais das PACs inclui bactérias, fungos, vírus e protozoários. Entre os patógenos identificados recentemente estão os metapneumovírus, os coronavírus responsáveis pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e pela síndrome respiratória do Oriente Médio e as cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) adquiridas na comunidade. Entretanto, a maioria dos casos de PAC é causada por um número relativamente pequeno de patógenos **(Quadro 153.2)**. Embora o *Streptococcus pneumoniae* seja mais comum, outros microrganismos também devem ser considerados em vista dos fatores de risco e da gravidade da doença do paciente. A separação dos agentes potenciais em patógenos bacterianos "típicos" ou microrganismos "atípicos" pode ser útil. Esse primeiro grupo inclui *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e (em determinados casos) *S. aureus* e bacilos Gram-negativos, como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Entre os microrganismos "atípicos" estão *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e as espécies de *Legionella* (nos pacientes internados), assim como os vírus respiratórios, como *influenza*, adenovírus, metapneumovírus humano e vírus sinciciais respiratórios. Os vírus podem ser responsáveis por uma grande proporção de casos de PAC que necessitam de hospitalização, mesmo em adultos. Os microrganismos atípicos não podem ser isolados pelas técnicas de cultura em meios convencionais e nem podem ser detectados pela coloração de Gram. A frequência e a importância dos patógenos atípicos têm implicações terapêuticas significativas. Esses microrganismos são intrinsecamente resistentes a todos os antibióticos β-lactâmicos e devem ser tratados com um macrolídeo, uma fluoroquinolona ou uma tetraciclina. Em cerca de 10-15% dos casos de PAC polimicrobiana, os agentes etiológicos comumente consistem em uma combinação de patógenos típicos e atípicos.

QUADRO 153.2 **CAUSAS MICROBIANAS DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE POR MODALIDADE DE SERVIÇO DE SAÚDE**

	Pacientes hospitalizados	
Pacientes ambulatoriais	**Fora da UTI**	**Na UTI**
Streptococcus pneumoniae *Mycoplasma pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *C. pneumoniae* Vírus respiratórios[a]	*S. Pneumoniae* *M. pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* *H. influenzae* *Legionella* spp. Vírus respiratórios[a]	*S. Pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Legionella* spp. Bacilos Gram-negativos *H. influenzae*

[a] Vírus *influenza* A e B, metapneumovírus humano, adenovírus, vírus sinciciais respiratórios, vírus parainfluenza.

Nota: Os patógenos estão relacionados em ordem decrescente de frequência. UTI, unidade de tratamento intensivo.

Os anaeróbios desempenham um papel significativo apenas quando houve um episódio de aspiração dias ou semanas antes da apresentação clínica da pneumonia. Nesses casos, o fator de risco principal é a combinação de vias respiratórias desprotegidas (p. ex., pacientes com intoxicações por álcool ou drogas, ou distúrbios convulsivos) e gengivite significativa. As pneumonias causadas por anaeróbios geralmente são complicadas por formação de abscessos e por empiemas significativos ou derrames parapneumônicos.

A pneumonia causada por *S. aureus* é uma complicação bem conhecida da infecção pelo vírus *influenza*. Contudo, foram isoladas cepas de MRSA como agentes etiológicos primários da PAC. Embora essa condição ainda seja relativamente incomum, os médicos devem estar atentos às suas consequências potencialmente graves, inclusive pneumonia necrosante. Dois fatos importantes são responsáveis por esse problema: a disseminação do MRSA dos hospitais para as comunidades e o desenvolvimento de cepas geneticamente diferentes do MRSA na comunidade. Essa primeira alteração tem mais tendência a causar PASS, enquanto as novas cepas de MRSA adquiridas na comunidade (MRSA-AC) podem infectar indivíduos saudáveis que não tiveram qualquer passagem pelos serviços de saúde.

Infelizmente, apesar da história detalhada, do exame físico cuidadoso e dos exames radiográficos rotineiros, é difícil prever com algum grau de certeza o agente etiológico da PAC; em mais de 50% dos casos, não é possível determinar uma etiologia específica. No entanto, os elementos epidemiológicos e os fatores de risco podem sugerir o envolvimento de determinados patógenos **(Quadro 153.3)**.

QUADRO 153.3 FATORES EPIDEMIOLÓGICOS SUGESTIVOS DAS CAUSAS POTENCIAIS DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

Fator	Patógenos possíveis
Alcoolismo	*Streptococcus pneumoniae*, anaeróbios orais, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
DPOC e/ou tabagismo	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*
Doença pulmonar estrutural (p. ex., bronquiectasia)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Demência, AVE, depressão do nível de consciência	Anaeróbios orais, bactérias entéricas Gram-negativas
Abscesso pulmonar	MRSA-AC, anaeróbios orais, fungos endêmicos, *M. tuberculosis*, micobactérias atípicas
Viagem aos vales dos rios Ohio ou St. Lawrence	*Histoplasma capsulatum*
Viagem ao sudoeste dos EUA	Hantavírus, *Coccidioides* spp.
Viagem ao Sudeste Asiático	*Burkholderia pseudomallei*, vírus da *influenza* aviária
Hospedagem em hotéis ou cruzeiro marítimo nas últimas 2 semanas	*Legionella* spp.
Atividade dos vírus *influenza* na localidade	Vírus *influenza*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Exposição a morcegos ou aves	*H. capsulatum*
Exposição a pássaros	*Chlamydia psittaci*

Exposição a coelhos	*Francisella tularensis*
Exposição a ovelhas, cabras e gatas parturientes	*Coxiella burnetii*

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; MRSA-AC, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade.

EPIDEMIOLOGIA

Mais de 5 milhões de casos de PAC ocorrem anualmente nos Estados Unidos (EUA); em geral, 80% dos pacientes afetados são tratados ambulatorialmente e 20% são hospitalizados. A taxa de mortalidade nos pacientes ambulatoriais costuma ser ≤1%, enquanto a de pacientes hospitalizados pode variar cerca de 12-40%, dependendo de o tratamento ser administrado dentro ou fora da unidade de tratamento intensivo (UTI). A PAC resulta em mais de 1,2 milhão de hospitalizações e mais de 55 mil mortes anualmente. O custo anual global associado à PAC foi estimado em 12 bilhões de dólares. As taxas de incidência são maiores nas faixas etárias extremas. Nos EUA, a taxa de incidência anual global é de 12 casos por 1.000 habitantes, mas essa taxa aumenta para 12-18 por 1.000 entre as crianças < 4 anos, e é de 20 por 1.000 na faixa etária > 60 anos.

Os fatores de risco para PAC em geral e para pneumonia pneumocócica em particular têm implicações nos esquemas terapêuticos recomendados. Entre os fatores de risco para PAC estão alcoolismo, asma, imunossupressão, institucionalização e idade ≥ 70 anos. Em idosos, fatores como redução dos reflexos da tosse e vômito e redução de respostas de anticorpos e receptores tipo Toll aumentam a probabilidade de pneumonia. Os fatores de risco para pneumonia pneumocócica incluem demência, distúrbios convulsivos, insuficiência cardíaca, doença vascular encefálica, alcoolismo, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e infecção pelo HIV. A pneumonia por MRSA-AC é mais provável nos pacientes com colonização ou infecção cutânea por esse microrganismo. As enterobactérias tendem a infectar pacientes hospitalizados recentemente e/ou que fizeram tratamento antibiótico ou apresentam comorbidades como alcoolismo e insuficiência cardíaca ou renal. A *P. aeruginosa* é um problema especial para pacientes com doença pulmonar estrutural, incluindo bronquiectasias, fibrose cística ou DPOC grave. Os fatores de risco para infecção por *Legionella* são diabetes, neoplasias malignas hematológicas, câncer, doença renal grave, infecção pelo HIV, tabagismo, sexo masculino e estada em hotéis ou cruzeiros marítimos recentes. (Hoje, alguns desses fatores de risco poderiam reclassificar como PASS alguns casos que antes eram descritos como PAC.)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação da PAC pode ser indolente ou fulminante e sua gravidade pode variar de leve a casos fatais. As manifestações de progressão e gravidade incluem achados constitucionais e aqueles limitados aos pulmões e a estruturas associadas. Dada a fisiopatologia da doença, algumas dessas anormalidades são esperadas.

O paciente frequentemente tem febre e taquicardia, ou pode apresentar calafrios e/ou sudorese. A tosse pode ser seca ou produtiva com escarro mucoide, purulento ou sanguinolento. A hemoptise franca é sugestiva de pneumonia por MRSA-AC. Dependendo da gravidade, o paciente pode ser capaz de pronunciar frases inteiras ou apresentar dispneia grave. Se houver acometimento da pleura, o paciente pode referir dor torácica pleurítica. Até 20% dos pacientes podem apresentar queixas gastrintestinais, como náuseas, vômitos e/ou diarreia. Outros sintomas podem incluir fadiga, cefaleia, mialgias e artralgias.

As anormalidades do exame físico podem variar com a gravidade da condensação pulmonar e a existência ou ausência de derrame pleural significativo. É comum observar aumento da frequência respiratória e utilização dos músculos acessórios da respiração. A palpação pode detectar acentuação ou atenuação do frêmito toracovocal, e a percussão pode evidenciar submacicez e macicez, que refletem a condensação pulmonar ou o líquido pleural subjacente respectivamente. A ausculta pode detectar estertores, sopros brônquicos e possivelmente atrito pleural. A apresentação clínica pode não ser tão evidente nos pacientes idosos que, inicialmente, apresentam confusão mental de início súbito ou agravada e poucos sinais clínicos adicionais. Os pacientes mais graves podem apresentar choque séptico e indícios de falência de órgãos.

DIAGNÓSTICO

Frente a um caso potencial de PAC, o médico deve fazer duas perguntas: o paciente tem pneumonia? Em caso afirmativo, qual é sua etiologia provável? Em geral, a primeira pergunta é respondida com base nos exames clínicos e radiográficos, enquanto a última depende de técnicas laboratoriais complementares.

Diagnóstico clínico O diagnóstico diferencial inclui distúrbios infecciosos e não infecciosos, como bronquite aguda, exacerbações agudas da bronquite crônica, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, pneumonite de hipersensibilidade e pneumonite pós-radiação. A história detalhada tem importância fundamental. Por exemplo, uma doença cardíaca diagnosticada pode sugerir agravamento do edema pulmonar, enquanto um carcinoma preexistente pode indicar lesão pulmonar secundária à radioterapia.

Infelizmente, a sensibilidade e a especificidade das alterações detectadas pelo exame físico ficam aquém do que seria ideal, ou seja, em média 58% e 67%, respectivamente. Por essa razão, as radiografias de tórax geralmente são necessárias para ajudar a diferenciar entre PAC e outros distúrbios. Os achados radiográficos servem como parâmetro para comparações futuras e podem incluir fatores de risco sugestivos de maior gravidade (p. ex., cavitações ou padrão multilobar). Em alguns casos, os resultados das radiografias sugerem o diagnóstico etiológico. Por exemplo, pneumatoceles indicam infecção por *S. aureus*, enquanto lesões cavitárias nos lobos superiores sugerem tuberculose. A tomografia computadorizada (TC) pode ser útil nos casos suspeitos de pneumonia obstrutiva causada por um tumor ou corpo estranho ou suspeita de doença cavitária. Para os pacientes ambulatoriais, a avaliação clínica e radiológica geralmente é suficiente antes de iniciar o tratamento, porque a maioria dos resultados dos exames laboratoriais não fica disponível a tempo, de forma a influenciar significativamente o tratamento inicial. Em determinados casos, a disponibilidade dos testes diagnósticos rápidos realizados ambulatorialmente pode ser muito importante (p. ex., o diagnóstico rápido da infecção pelo vírus *influenza* pode indicar o uso de fármacos específicos para esse microrganismo e a profilaxia secundária).

Diagnóstico etiológico É comum que a etiologia da pneumonia não possa ser determinada somente com base na apresentação clínica. Com exceção dos casos de PAC internados em UTIs, não existem dados demonstrando que o tratamento dirigido a um patógeno específico seja estatisticamente superior ao tratamento empírico. Por essa razão, os benefícios da identificação da etiologia microbiana podem ser questionados, principalmente quando se consideram os custos dos exames diagnósticos. Entretanto, algumas razões podem ser citadas para justificar a tentativa de chegar ao diagnóstico etiológico. A identificação de um patógeno inesperado pode restringir o uso do esquema empírico inicial e reduzir pressão seletiva dos antibióticos e pode diminuir o risco de resistência. Os patógenos com implicações importantes para a saúde pública, como *Mycobacterium tuberculosis* e vírus *influenza*, podem ser identificados em alguns casos. Por fim, sem culturas e testes de sensibilidade, não é possível acompanhar cuidadosamente as tendências da resistência e é mais difícil planejar esquemas terapêuticos empíricos apropriados.

COLORAÇÃO PELO GRAM E CULTURA DE ESCARRO O objetivo principal da coloração do escarro pelo Gram é confirmar que uma amostra é apropriada para cultura. Entretanto, a coloração pelo Gram também pode ajudar a identificar alguns patógenos (p. ex., *S. pneumoniae, S. aureus* e bactérias Gram-negativas) por seu aspecto característico. Para que uma amostra de escarro seja apropriada para cultura, ela deve conter > 25 neutrófilos e < 10 células epiteliais escamosas por campo de pequeno aumento. A sensibilidade e a especificidade da coloração pelo Gram e da cultura do escarro são muito variáveis. Mesmo nos casos de pneumonia pneumocócica com bacteremia, a positividade das culturas das amostras de escarro é ≤ 50%.

Alguns pacientes, principalmente os idosos, podem não conseguir fornecer amostras adequadas de escarro expectorado. Outros podem já ter iniciado o tratamento com antibióticos por ocasião da coleta das amostras e isso pode interferir nos resultados. A incapacidade de fornecer escarro pode ser causada pela desidratação e a correção desse distúrbio pode aumentar a expectoração de escarro e acentuar o aspecto de um infiltrado na radiografia de tórax. Nos pacientes internados em UTI e intubados, o material obtido por aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (obtido por broncoscopia ou por outras técnicas) tem positividade alta na cultura quando a amostra é enviada ao laboratório de microbiologia no menor tempo possível. Como as etiologias da PAC grave são um pouco diferentes das que se observam na doença mais branda **(Quadro 153.2)**, as vantagens principais da coloração e da cultura das secreções respiratórias são alertar o médico para patógenos insuspeitos e/ou resistentes e permitir a modificação apropriada do tratamento. Outras técnicas de coloração e cultura (p. ex., colorações específicas para *M. tuberculosis* ou fungos) também podem ser úteis.

HEMOCULTURAS A positividade das hemoculturas, mesmo quando as amostras são obtidas antes de se iniciar o tratamento antibiótico, é desanimadoramente baixa. Apenas cerca de 5-14% das hemoculturas dos pacientes hospitalizados com PAC são positivas, e o patógeno isolado mais comumente é o *S. pneumoniae*. Como todos os esquemas empíricos recomendados conferem cobertura contra o pneumococo, as hemoculturas positivas para esse patógeno têm pouco ou nenhum efeito no desfecho clínico. Entretanto, os resultados dos testes de sensibilidade podem permitir a restrição do tratamento antibiótico aos casos apropriados. Em razão da positividade baixa e da inexistência de impacto significativo, as hemoculturas não são mais consideradas *obrigatórias* para todos os pacientes hospitalizados com PAC. Alguns pacientes de alto risco – incluindo aqueles com neutropenia secundária à pneumonia, asplenia, deficiências de complemento, doença hepática crônica ou PAC grave – devem fazer hemoculturas.

TESTE DE ANTÍGENOS URINÁRIOS Existem dois testes disponíveis no comércio para detectar antígenos pneumocócicos e de *Legionella* na urina. O teste para *L. pneumophila* detecta apenas o sorotipo 1, mas esse sorotipo é responsável pela maioria dos casos da doença dos legionários adquirida na comunidade nos EUA. A sensibilidade e a especificidade do teste para antígeno da *Legionella* na urina podem chegar a 90% e 99% respectivamente. O teste para antígeno pneumocócico na urina também é muito sensível e específico (80% e > 90% respectivamente). Embora possam ser obtidos resultados falso-positivos com amostras fornecidas pelas crianças colonizadas por pneumococos, o teste geralmente é confiável. Esses dois testes podem detectar os antígenos mesmo depois de ter sido iniciado o tratamento antibiótico apropriado.

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE Os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), que amplificam o DNA ou o RNA dos microrganismos, estão disponíveis para alguns patógenos. O PCR de *swabs* de nasofaringe se tornou o padrão para diagnóstico de infecções respiratórias virais. Além disso, a PCR múltipla pode detectar o ácido nucleico de espécies *Legionella*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e micobactérias. Nos pacientes com pneumonia pneumocócica, a carga bacteriana aumentada no sangue total evidenciada pela PCR está associada a um risco mais alto de choque séptico, à necessidade de ventilação mecânica e à morte. A disponibilidade clínica desse teste poderia ajudar na identificação de pacientes para a internação em UTIs.

SOROLOGIA A elevação de quatro vezes no título dos anticorpos IgM específicos entre as amostras de soro das fases aguda e de convalescença geralmente é considerada diagnóstica da infecção pelo patógeno em questão. No passado, os testes sorológicos eram realizados para ajudar a identificar patógenos atípicos e também alguns microrganismos incomuns, como a *Coxiella burnetti*. Entretanto, recentemente esses testes caíram em desuso em razão do tempo necessário para obter o resultado final na amostra da fase de convalescença.

BIOMARCADORES Várias substâncias podem servir como marcadores de inflamação grave. Os dois atualmente usados são a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT). Os níveis desses reagentes de fase aguda aumentam na presença de uma resposta inflamatória, particularmente com patógenos bacterianos. A PCR pode ser útil na identificação de piora da doença ou falha do tratamento, e a PCT pode ajudar para determinar a necessidade de terapia antibacteriana. Esses testes não devem ser usados sozinhos, mas, quando interpretados em conjunto com outros achados da história, exame físico, radiologia e exames laboratoriais, podem ajudar na escolha da antibioticoterapia e manejo adequado de pacientes gravemente enfermos com PAC.

TRATAMENTO PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

LOCAL DE CUIDADOS

O custo do tratamento hospitalar é cerca de 20 vezes maior que o do tratamento ambulatorial, e a internação hospitalar é responsável pela maioria dos gastos acarretados pela PAC. Desse modo, a decisão de internar um paciente com PAC tem implicações consideráveis. Evidentemente, alguns pacientes podem ser tratados em casa, enquanto outros certamente necessitam de hospitalização, mas essa decisão é difícil em alguns casos. Os recursos que permitem avaliar objetivamente o risco de desfechos desfavoráveis, inclusive doença grave e morte, podem reduzir as internações hospitalares desnecessárias. Hoje, existem dois escores: o Pneumonia Severity Index (Índice de Gravidade da Pneumonia, ou IGP), um modelo prognóstico utilizado para identificar os pacientes com risco baixo de mortalidade; e o CURB-65, que avaliam a gravidade da doença.

Para determinar o IGP, o médico atribui pontos a 20 variáveis, inclusive idade, doenças coexistentes e anormalidades do exame físico e das análises laboratoriais. Com base no escore resultante, os pacientes são classificados em cinco grupos com as seguintes taxas de mortalidade: grupo 1: 0,1%; grupo 2: 0,6%; grupo 3: 2,8%; grupo 4: 8,2%; e grupo 5: 29,2%. A determinação do IGP costuma não ser possível em um setor de emergência lotado devido ao número de variáveis que devem ser avaliadas. Porém, experiências clínicas demonstraram que a utilização rotineira do IGP possibilita a redução dos índices de hospitalização dos pacientes dos grupos 1 e 2. Os pacientes na classe 3 poderiam idealmente ser internados em unidade de observação até que se possa tomar novas decisões.

Os critérios CURB-65 incluem cinco variáveis: confusão (C); ureia > 7 mmol/L (U); frequência respiratória ≥ 30/min (R); pressão arterial, sistólica ≤ 90 mmHg e diastólica ≤ 60 mmHg (B); e idade ≥ 65 anos (65). Os pacientes com escore 0, entre os quais a taxa de mortalidade em 30 dias é de 1,5%, podem ser tratados ambulatorialmente. Com o escore 2, a taxa de mortalidade em 30 dias é de 9,2% e os pacientes devem ser hospitalizados. Entre os pacientes com escores ≥ 3, a taxa de mortalidade global é de 22% e esses indivíduos devem ser internados em uma UTI.

É difícil dizer qual desses instrumentos de avaliação é melhor. Qualquer que seja o sistema utilizado, esses critérios objetivos sempre devem ser ajustados pela análise cuidadosa dos fatores relevantes a cada caso, inclusive a capacidade de concluir confiavelmente um ciclo de antibióticos orais e os recursos disponíveis ao paciente fora do hospital.

Nem o IGP nem o CURB-65 são ideais para determinar a necessidade de cuidar do paciente em uma UTI. O choque séptico ou a insuficiência respiratória no setor de emergência são indicações óbvias para cuidados em UTI. Porém, as taxas de mortalidade são maiores em pacientes menos doentes internados em enfermaria geral e que depois pioram do que em pacientes igualmente enfermos monitorados na UTI. Vários escores foram propostos para identificar pacientes com mais chances de deterioração precoce **(Quadro 153.4)**. A maioria dos fatores nesses escores é semelhante aos critérios menores de gravidade propostos pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) e pela American Thoracic Society (ATS) em suas diretrizes para o manejo da PAC.

QUADRO 153.4 **FATORES DE RISCO PARA DETERIORAÇÃO PRECOCE NA PAC**

Infiltrados multilobares	Hipoalbuminemia

Hipoxemia grave (saturação arterial < 90%)	Neutropenia
Acidose grave (pH < 7,30)	Trombocitopenia
Confusão mental	Hiponatremia
Taquipneia grave (> 30 respirações/min)	Hipoglicemia

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

A resistência aos antimicrobianos é um problema significativo que ameaça reduzir o arsenal terapêutico. O uso inadequado dos antibióticos aumenta a pressão seletiva, e isso pode afetar os padrões locais ou até mesmo mundiais de disseminação clonal. No caso das PACs, as questões principais de resistência atual envolvem o *S. pneumoniae* e o MRSA-AC.

S. pneumoniae Em geral, a resistência dos pneumococos é adquirida (1) por incorporação e remodelação direta do DNA resultante do contato com outras bactérias comensais orais muito semelhantes; (2) pelo processo de transformação natural; ou (3) por mutação de alguns genes.

Os cortes na concentração inibitória mínima (CIM) para a penicilina na pneumonia são de ≤ 2 μg/mL para suscetibilidade, > 2-4 μg/mL para intermediário e ≥ 8 μg/mL para resistente. Essas alterações dos limiares de sensibilidade resultaram em reduções dramáticas das porcentagens de cepas isoladas pneumocócicas consideradas resistentes. No caso da meningite, os limiares de CIM permanecem nos níveis anteriores maiores. Felizmente, a resistência à penicilina pareceu estabilizar-se, mesmo antes da alteração dos limiares da CIM. A resistência dos pneumococos aos antibióticos β-lactâmicos é atribuída unicamente à baixa afinidade das proteínas ligadoras de penicilina. Os fatores de risco para infecção por pneumococos resistentes à penicilina incluem tratamento antibiótico recente, idade < 2 anos ou > 65 anos, frequência às creches, internação hospitalar recente e infecção por HIV.

Ao contrário da resistência à penicilina, a resistência aos macrolídeos está aumentando por vários mecanismos. *Modificações em sítos-alvo* causadas por metilação ribossomal em 23S rRNA codificadas pelo gene *ermB* resultam em resistência de alto nível (CIMs, ≥ 64 μg/mL) a macrolídeos, lincosamidas e antibióticos tipo estreptogramina B. O *mecanismo de efluxo* codificado pelo gene *mef* (*fenótipo M*) geralmente está associado à resistência de baixo nível (CIM, 1-32 μg/mL). Esses dois mecanismos são responsáveis, respectivamente, por cerca de 45% e 65% das cepas de pneumococos resistentes isolados nos EUA. A resistência de alto nível aos macrolídeos é mais comum na Europa, enquanto a resistência de baixo nível parece predominar na América do Norte.

A resistência dos pneumococos às fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino e levofloxacino) também foi descrita. As alterações podem ocorrer em um ou dois sítiosalvo (topoisomerases II e IV) por mutações dos genes *gyrA* e *parC,* respectivamente. Além disso, bombas de efluxo podem desempenhar um papel importante na resistência dos pneumococos às quinolonas.

As cepas resistentes aos fármacos de três ou mais classes de antimicrobianos com mecanismos de ação diferentes são consideradas MDR. A tendência à associação da resistência dos pneumococos à penicilina com a sensibilidade reduzida aos outros antibióticos (incluindo macrolídeos, tetraciclinas e sulfametoxazol-timetroprima) também é preocupante. Nos EUA, 58,9% dos pneumococos resistentes à penicilina isolados do sangue também são também resistentes aos macrolídeos.

O fator de risco mais importante para infecção por pneumococos resistentes aos antibióticos é a utilização de um antimicrobiano específico nos 3 últimos meses. Desse modo, a história de tratamento antibiótico anterior é um fator crucial para evitar a utilização de um antibiótico inadequado.

MRSA-AC A PAC atribuída ao MRSA pode ser causada por cepas com características genotípicas distintas, recém-descobertas, adquiridas na comunidade. A maioria das infecções causadas por esse primeiro grupo é adquirida direta ou indiretamente pelo contato com os serviços de saúde e, hoje, poderia ser classificada como PASS. Porém, em alguns hospitais, as cepas de MRSA-AC estão se tornando mais importantes que as cepas clássicas adquiridas nos hospitais – uma tendência sugestiva de que as cepas mais novas possam ser mais resistentes e dificultar essa diferenciação.

A resistência do *S. aureus* à meticilina é determinada pelo gene *mecA*, que codifica a resistência a todos os antibióticos β-lactâmicos. Existem descritos no mínimo cinco tipos de *cassete cromossômico estafilocócico (SCCmec)*. Em geral, as cepas típicas adquiridas nos hospitais apresentam os tipos II ou III, enquanto as cepas de MRSA-AC têm o elemento *SCCmec* tipo IV. As cepas isoladas de MRSA-AC tendem a ser menos resistentes que as adquiridas nos hospitais e, em geral, são sensíveis ao sulfametoxazol-trimetoprima, à clindamicina e à tetraciclina, além de à vancomicina e à linezolida. Contudo, a diferença mais importante é que as cepas de MRSA-AC também são portadoras de genes para superantígenos, como enterotoxinas B e C e a leucocidina de Panton-Valentine, uma toxina com tropismo pela membrana que pode formar poros citolíticos nos neutrófilos polimorfonucleares, nos monócitos e nos macrófagos.

Bacilos Gram-negativos A discussão detalhada da resistência dos bacilos Gram-negativos está além dos objetivos deste capítulo **(Cap. 186)**. A resistência às fluoroquinolonas entre as cepas de *Escherichia coli* isoladas da comunidade parece estar aumentando. Em geral, as espécies *Enterobacter* são resistentes às cefalosporinas, e os antibióticos preferidos para tratar essas bactérias geralmente são fluoroquinolonas ou carbapenêmicos. Do mesmo modo, quando há suspeita ou comprovação de infecções causadas por bactérias que produzem β-lactamases de amplo espectro, deve-se utilizar uma fluoroquinolona ou um carbapenêmico; essas cepas MDR estão envolvidas mais provavelmente na etiologia das PASS.

TRATAMENTO ANTIBIÓTICO INICIAL

Como o médico raramente conhece a etiologia da PAC antes de iniciar o tratamento, o esquema antibiótico inicial geralmente é empírico e tem como propósito cobrir os patógenos mais prováveis **(Quadro 153.5)**. Em todos os casos, o tratamento inicial deve ser iniciado o mais rapidamente possível. Nos EUA, as diretrizes para o tratamento das PACs (resumidas no **Quadro 153.5**) representam decisões consensuais da IDSA e da ATS; as diretrizes canadenses foram definidas pela Canadian Infectious Disease Society e pela Canadian Thoracic Society. De acordo com todas essas diretrizes, a cobertura sempre deve incluir pneumococos e patógenos atípicos. Por outro lado, as diretrizes adotadas por alguns países europeus nem sempre incluem cobertura para patógenos atípicos, de acordo com os dados epidemiológicos locais. A abordagem americano-canadense é apoiada pelos dados retrospectivos de bancos de dados administrativos, incluindo milhares de pacientes. A cobertura para patógenos atípicos oferecida pelo acréscimo de um macrolídeo a uma cefalosporina, ou uma fluoroquinolona, ou pelo uso isolado de uma fluoroquinolona, foi associada claramente à redução expressiva das taxas de mortalidade, quando comparadas com os pacientes tratados apenas com β-lactâmicos.

O tratamento com um macrolídeo ou com uma fluoroquinolona nos últimos 3 meses está associado à probabilidade aumentada de infecção por uma cepa de *S. pneumoniae* resistente a um desses antibióticos. Por essa razão, deve-se utilizar um esquema à base de fluoroquinolona nos pacientes tratados recentemente com um macrolídeo e vice-versa **(Quadro 153.5)**.

QUADRO 153.5 TRATAMENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO PARA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Pacientes ambulatoriais

1. Previamente saudáveis e sem história de tratamento antibiótico nos últimos 3 meses
   - Um macrolídeo (claritromicina [500 mg, VO, 2×/dia] ou azitromicina [500 mg, VO, em dose única; depois, 250 mg/dia]) *ou*
   - Doxiciclina (100 mg, VO, 2×/dia)
2. Comorbidades ou antibióticos nos últimos 3 meses: escolher uma alternativa de outra classe farmacológica
   - Uma fluoroquinolona de ação respiratória (moxifloxacino [400 mg/dia, VO], gemifloxacino [320 mg/dia, VO] ou levofloxacino [750 mg/dia, VO]), *ou*
   - Um β-lactâmico (preferível: amoxicilina em doses altas [1 g, 3×/dia] ou amoxicilina/clavulanato [2 g, 2×/dia]; alternativas: ceftriaxona [1-2 g/dia, IV], cefipodoxima [200 mg, VO, 2×/dia], cefuroxima [500 mg, VO, 2×/dia]) *mais* um macrolídeo[a]

3. Nas regiões com índices elevados de resistência de “alto nível” dos pneumococos aos macrolídeos,[b] considerar as alternativas citadas anteriormente para pacientes com comorbidades

Paciente hospitalizado fora da UTI

- Uma fluoroquinolona de ação respiratória (moxifloxacino [400 mg/dia, VO ou IV] ou levofloxacino [750 mg/dia, VO ou IV])
- Um β-lactâmico[c] (p. ex., ceftriaxona [1-2 g/dia, IV], ampicilina [1-2 g, IV, a cada 4-6 h], cefotaxima [1-2 g, IV, a cada 8 h], ertapenem [1 g/dia, IV]) *mais* um macrolídeo[d] (p. ex., claritromicina ou azitromicina orais [conforme citado anteriormente] ou azitromicina IV [1 g, dose única; depois 500 mg, 1 ×/dia])

Paciente hospitalizado na UTI

- Um β-lactâmico[e] (p. ex., ceftriaxona [2 g/dia, IV], ampicilina-sulbactam [2 g, IV, a cada 8 h] *ou* cefotaxima (1-2 g, IV, de 8/8 h) *mais* azitromicina ou uma fluoroquinolona (conforme citado anteriormente para pacientes internados fora da UTI)

Problemas especiais

Se houver possibilidade de infecção por Pseudomonas*:*

- Um β-lactâmico antipseudomonas (p. ex., piperacilina/tazobactam [4,5 g, IV, a cada 6 h], cefepima [1-2 g, IV, a cada 12 h], imipenem [500 mg, IV, a cada 6 h], meropenem [1 g, IV, a cada 8 h]), *mais* ciprofloxacino (400 mg, IV, a cada 12 h) ou levofloxacino (750 mg/dia, IV)
- Os β-lactâmicos citados anteriormente *mais* um aminoglicosídeo (amicacina [15 mg/kg/dia] ou tobramicina [1,7 mg/kg/dia]) *mais* azitromicina
- Os β-lactâmicos[f] citados antes *mais* um aminoglicosídeo *mais* uma fluoroquinolona antipneumocócica

Se houver possibilidade de infecção por MRSA-AC:

- Acrescentar linezolida (600 mg, IV, a cada 12 h) ou vancomicina (15 mg/kg, a cada 12 h inicialmente, com doses ajustadas)

[a] A doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia) é uma alternativa aos macrolídeos. [b] CIM > 16 µg/mL em 25% das cepas isoladas. [c] Uma fluoroquinolona de ação respiratória deve ser utilizada pelos pacientes alérgicos à penicilina. [d] A doxiciclina (100 mg, IV, a cada 12 h) é uma alternativa aos macrolídeos. [e] Para os pacientes alérgicos à penicilina, utilizar uma fluoroquinolona de ação respiratória e aztreonam (2 g, IV, a cada 8 h). [f] Para os pacientes alérgicos à penicilina, substituir pelo aztreonam.

Abreviações: CIM, concentração inibitória mínima; MRSA-AC, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade; UTI, unidade de tratamento intensivo.

Quando o(s) agente etiológico(s) e sua(s) sensibilidade(s) são conhecidos, o tratamento pode ser alterado de forma a contemplar o(s) patógeno(s) específico(s). Entretanto, essa decisão nem sempre é fácil. Se as hemoculturas isolarem *S. pneumoniae* sensível à penicilina depois de 2 dias de tratamento com um macrolídeo e um β-lactâmico, ou apenas com uma fluoroquinolona, o esquema deve ser modificado para penicilina? Nesse caso, a questão é que um β-lactâmico isoladamente não seria eficaz em 15% dos casos possíveis de coinfecção por microrganismos atípicos. Não há uma abordagem padronizada. Em todos os casos, é preciso levar em consideração as características do paciente e os diversos fatores de risco.

O tratamento da pneumonia pneumocócica com bacteremia também é controverso. Os dados fornecidos por estudos não randomizados sugeriram que os esquemas combinados (especialmente macrolídeo com β-lactâmico) estejam associados a uma taxa de mortalidade mais baixa que a monoterapia, principalmente nos pacientes em estado grave. A razão exata para isso é desconhecida, mas as explicações possíveis incluem um efeito antibacteriano aditivo ou sinérgico, a tolerância aos antimicrobianos, a coinfecção por microrganismos atípicos ou os efeitos imunomoduladores dos macrolídeos.

Nos pacientes com PAC internados em UTI, o risco de infecção por *P. aeruginosa* ou MRSA-AC é maior. A cobertura empírica deve ser considerada quando um paciente tem fatores de risco ou quando a coloração de Gram for sugestiva desses patógenos **(Quadro 153.5)**. Se houver suspeita de MRSA-AC, pode-se acrescentar linezolida ou vancomicina ao regime empírico inicial; porém há preocupação crescente com a perda de potência da vancomicina contra o MRSA, sua má penetração no fluido do revestimento epitelial e a falta de efeito sobre a produção de toxinas quando comparada à linezolida.

Embora tradicionalmente os pacientes hospitalizados sejam tratados inicialmente com antibióticos intravenosos, alguns fármacos – principalmente as fluoroquinolonas – são muito bem absorvidos e podem ser administrados por via oral desde o início aos pacientes selecionados. Para os pacientes tratados inicialmente com antibióticos IV, a substituição pelos fármacos orais é adequada, contanto que eles possam ingerir e absorver os antibióticos, estejam hemodinamicamente estáveis e mostrem melhora clínica.

A duração do tratamento da PAC tem suscitado interesse significativo. No passado, os pacientes eram tratados por 10-14 dias, mas estudos com fluoroquinolonas e telitromicina sugeriram que um esquema de 5 dias seja suficiente para os casos não complicados de PAC. Mesmo uma dose única de ceftriaxona foi associada a um índice de cura significativo. Os cursos mais longos podem ser necessários aos pacientes com bacteremia, infecção metastática ou infecção por um patógeno virulento, incluindo *P. aeruginosa* ou MRSA-AC.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Além da terapia antimicrobiana adequada, determinadas considerações gerais se aplicam ao lidar com PAC, PASS ou PAH/PAV. Hidratação adequada, oxigenoterapia para a hipoxemia e ventilação assistida quando necessária são fundamentais para um tratamento bem-sucedido. Os pacientes com PAC grave que continuam hipotensos apesar da reposição de líquidos podem ter insuficiência suprarrenal e melhorar com a administração de corticoides. A utilidade de tratamento coadjuvante, incluindo glicocorticoides, estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina, ainda não estão comprovados para os pacientes com PAC.

Falha terapêutica Os pacientes que demoram a responder ao tratamento devem ser reavaliados em torno do terceiro dia (ou antes, quando suas condições pioram em vez de simplesmente não melhorar), e várias possibilidades devem ser consideradas.

Alguns distúrbios não infecciosos podem simular pneumonia, inclusive edema ou embolia pulmonar, carcinoma do pulmão, pneumonites pós-radiação e de hipersensibilidade e doenças do tecido conectivo com acometimento dos pulmões. Se o paciente realmente tiver PAC e o tratamento for dirigido ao patógeno certo, a inexistência de resposta pode ser explicada de algumas formas. O patógeno pode ser resistente ao antibiótico escolhido ou um foco sequestrado (p. ex., abscesso pulmonar ou empiema) pode estar impedindo o acesso do(s) fármaco(s) ao patógeno. O paciente pode estar piorando porque o fármaco, a dose ou a frequência de administração estão incorretos. Também pode acontecer de a PAC ser o diagnóstico certo, mas o agente etiológico ser um patógeno diferente (p. ex., MRSA-AC, *M. tuberculosis* ou um fungo). As superinfecções nosocomiais – pulmonares e extrapulmonares – são explicações plausíveis para a falta de melhora ou o agravamento. Em todos os casos de resposta lenta ou deterioração clínica, o paciente deve ser reavaliado cuidadosamente e os exames apropriados devem ser iniciados, possivelmente incluindo procedimentos como TC ou broncoscopia.

Complicações Assim como ocorre com outras infecções graves, as complicações comuns da PAC grave incluem insuficiência respiratória, choque e falência de múltiplos órgãos, coagulopatia e exacerbação das comorbidades existentes. Três complicações particularmente dignas de nota são infecções metastáticas, abscesso pulmonar e derrame pleural complicado. A infecção metastática (p. ex., abscesso cerebral ou endocardite) é muito incomum e necessitará de um alto índice de suspeição e de uma avaliação detalhada para um tratamento adequado. O abscesso pulmonar pode estar associado à aspiração ou às infecções causadas por um único patógeno da PAC, inclusive MRSA-AC, *P. aeruginosa* ou (raramente) *S. pneumoniae*. Em geral, a pneumonia por aspiração é uma infecção polimicrobiana causada por aeróbios e anaeróbios. Os derrames pleurais significativos devem ser puncionados com finalidades diagnósticas e terapêuticas. Se o fluido apresentar pH < 7, um nível de glicose < 2,2 mmol/L e uma concentração de lactato desidrogenase > 1.000 U/L ou se bactérias forem observadas ou cultivadas, ele deve ser completamente drenado; costuma ser necessária a colocação de um dreno de tórax e uma toracoscopia videoassistida pode ser importante para o tratamento posterior ou nos casos difíceis.

Acompanhamento Em geral, a febre e a leucocitose regridem em 2-4 dias nos indivíduos com PAC e saudáveis sob outros aspectos, mas as anormalidades do exame físico podem persistir por mais tempo. As anormalidades das radiografias de tórax demoram mais a regredir e podem necessitar de 4-12 semanas para desaparecer, com a rapidez de regressão dependendo da idade do paciente e da doença pulmonar subjacente. Os pacientes podem ser liberados do hospital quando suas condições clínicas, incluindo comorbidades, estiverem estáveis. O local de residência depois da alta (em um asilo, no lar com a família ou sozinho no domicílio) é uma consideração importante na decisão sobre a alta hospitalar, principalmente para os pacientes idosos. Nos pacientes hospitalizados, recomenda-se uma radiografia de acompanhamento em aproximadamente 4-6 semanas. Se for demonstrada uma recaída ou recidiva, principalmente no mesmo segmento pulmonar, deve-se considerar a possibilidade de uma neoplasia subjacente.

PROGNÓSTICO

O prognóstico da PAC depende da idade do paciente, das suas comorbidades e do local em que o tratamento é efetuado (ambulatório ou hospital). Os pacientes jovens sem comorbidades evoluem bem e, em geral, recuperam-se por completo depois de aproximadamente 2 semanas. Os pacientes idosos e os que apresentam comorbidades podem demorar várias semanas ou mais para se recuperarem totalmente. A taxa de mortalidade global da população ambulatorial é < 1%. Para os pacientes que necessitam de hospitalização, a taxa de mortalidade global foi estimada em 10%, e cerca de 50% dos óbitos são atribuídos diretamente à pneumonia.

PREVENÇÃO

A medida profilática principal é a vacinação **(Cap. 148)**. As recomendações do Advisory Committee on Immunization Practices devem ser seguidas quanto às vacinas para *influenza* e pneumococos.

Nos EUA, estão disponíveis uma vacina pneumocócica com polissacarídeos (PPV23) e uma vacina pneumocócica conjugada proteica (PCV13). O primeiro produto contém material capsular de 23 sorotipos pneumocócicos; no segundo, o polissacarídeo capsular de 13 dos mais frequentes patógenos pneumocócicos que afetam crianças está ligado a uma proteína imunogênica. A PCV13 produz antígenos dependentes de células T que resultam em memória imunológica prolongada. A administração dessa vacina nas crianças resultou em reduções globais da prevalência dos pneumococos resistentes aos antibióticos e da incidência da doença pneumocócica invasiva das crianças e dos adultos. Porém, a vacinação pode ser seguida pela substituição dos sorotipos da vacina por outros sorotipos, conforme visto com os sorotipos 19A e 35B após a introdução da vacina conjugada original 7-valente. Atualmente, a PCV13 também é recomendada para idosos e pacientes mais jovens imunocomprometidos. Em razão do risco elevado de infecções pneumocócicas, mesmo entre os pacientes sem doença pulmonar obstrutiva crônica, os fumantes devem ser encorajados fortemente a parar de fumar.

Há duas formas disponíveis de vacina para *influenza*: vacina inativada intramuscular e vacina intranasal com vírus vivo atenuado adaptado ao frio. Essa última está contraindicada em pacientes imunocomprometidos. Na eventualidade de um surto de *influenza*, os pacientes desprotegidos sob risco de desenvolver complicações devem ser vacinados imediatamente e mantidos em quimioprofilaxia com oseltamivir ou zanamivir por 2 semanas – isto é, até que os níveis de anticorpos induzidos pela vacina estejam suficientemente altos.

PNEUMONIA ASSOCIADA AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

A PASS representa uma transição entre a PAC clássica e a PAH típica. A definição de PASS ainda não está bem estabelecida em razão da inexistência de estudos consistentes de grande porte. Vários estudos iniciais se limitaram a pacientes com pneumonia e culturas positivas. Nesses estudos, a incidência dos patógenos MDR na PASS era tão ou mais alta que na PAH/PAV. Em particular, o MRSA era mais comum na PASS que na PAH/PAV tradicional. Por outro lado, estudos prospectivos realizados em centros de cuidados não terciários demonstraram incidência baixa de patógenos MDR na PASS.

Os pacientes sob risco mais alto de desenvolver PASS ainda não estão definidos. Os pacientes internados em asilos nem sempre têm riscos elevados de infecção por patógenos MDR. A avaliação cuidadosa dos residentes dessas instituições com pneumonia sugere que seu risco de infecção por patógenos MDR seja pequeno, contanto que não tenham usado antibióticos recentemente e sejam independentes para a maioria das atividades da vida diária. A hospitalização recente (i.e., nos últimos 90 dias) também é um fator de risco importante para a infecção com patógenos MDR. Por outro lado, os pacientes institucionalizados têm riscos mais altos de infecção pelo vírus *influenza* e outros patógenos atípicos que causam pneumonia. Em alguns casos, a preocupação indevida com os patógenos MDR resulta na falha em cobrir os patógenos atípicos durante o tratamento dos pacientes internados em asilos. Além disso, os pacientes que fazem terapia de infusão domiciliar ou diálise crônica provavelmente se encontram sob risco especial de pneumonia por MRSA, mas podem não ser mais suscetíveis à infecção por *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* que os demais indivíduos que desenvolvem PAC.

Em geral, o tratamento da PASS causada por patógenos MDR é semelhante ao recomendado para MDR em PAH/PAV. Por essa razão, esse tópico está descrito nas seções subsequentes sobre PAH e PAV. O prognóstico da PASS é intermediário entre a PAC e a PAV e fica mais próximo do prognóstico da PAH.

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO

MECÂNICA

A maior parte da pesquisa de pneumonia nosocomial se concentrou na PAV. Entretanto, as informações e os princípios baseados nesses estudos também podem ser aplicados à PAH (exceto UTI) e à PASS. A diferença principal entre estudos de PAV e PASS/PAH é a dependência do escarro expectorado para firmar o diagnóstico microbiológico na PAV (como na PAC), que é ainda mais complicado pela colonização comum por patógenos entre os pacientes com PAH ou PASS. Assim, a maior parte da literatura se concentrou na PASS ou PAH que resultou em intubação, quando o acesso ao trato respiratório inferior facilita um diagnóstico etiológico.

Etiologia Entre os agentes etiológicos potenciais da PAV estão patógenos bacterianos com ou sem resistência a múltiplos fármacos (MDR) **(Quadro 153.6)**. O grupo dos patógenos não MDR é praticamente idêntico ao dos microrganismos associados à PAC grave **(Quadro 153.2)**; não é surpreendente que esses patógenos predominem, caso o paciente desenvolva PAV nos primeiros 5-7 dias depois da internação hospitalar. Entretanto, se os pacientes tiverem outros fatores de risco para PASS, os patógenos MDR devem ser considerados, mesmo nos primeiros dias da internação hospitalar. A frequência relativa de cada patógeno MDR pode variar expressivamente entre os hospitais e até mesmo entre as diferentes unidades de terapia intensiva da mesma instituição. A maioria dos hospitais tem problemas com *P. aeruginosa* e MRSA, enquanto os outros patógenos MDR frequentemente são específicos de cada instituição. Em casos menos comuns, os fungos ou os vírus patogênicos causam PAV, que geralmente ocorre nos pacientes com imunodepressão grave. Em casos raros, os vírus que circulam nas comunidades causam miniepidemias, geralmente quando são introduzidos pelos profissionais de saúde.

QUADRO 153.6 CAUSAS MICROBIOLÓGICAS DA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Patógenos não MDR	Patógenos MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Outras *Streptococcus* spp.	MRSA
Haemophilus influenzae	*Acinetobacter* spp.
MSSA	Resistente a antibióticos
Sensível a antibióticos	Enterobactérias
Enterobactérias	*Enterobacter* spp.
Escherichia coli	Cepas ESBL-positivo
Klebsiella pneumoniae	*Klebsiella* spp.
Proteus spp.	*Legionella pneumophila*
Enterobacter spp.	*Burkholderia cepacia*

Serratia marcescens	*Aspergillus* spp.

Abreviações: ESBL, β-lactamase de amplo espectro; MDR, resistente a múltiplos fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; MSSA, *S. aureus* sensível à meticilina.

Epidemiologia A pneumonia é uma complicação comum entre os pacientes que necessitam de ventilação mecânica. As estimativas de prevalência podem variar de 6-52 casos por 100 pacientes, dependendo da população estudada. Em qualquer UTI, em média 10% dos pacientes têm pneumonia – PAV na grande maioria dos casos. A frequência desse diagnóstico não é estática, mas depende da duração da ventilação mecânica, com taxa de risco mais alta nos primeiros 5 dias e estabilização (1% ao dia) nos demais casos após cerca de 2 semanas. Entretanto, o índice cumulativo entre os pacientes que continuam no respirador por até 30 dias pode chegar a 70%. Em geral, esses índices não refletem a recidiva da PAV no mesmo paciente. Quando um paciente em respirador é transferido para uma unidade de tratamento crônico ou para casa, a incidência de pneumonia diminui significativamente, em especial se não houver outros fatores de risco para pneumonia. Entretanto, nas unidades para pacientes que necessitam de respirador por períodos longos, a traqueobronquite purulenta torna-se um problema significativo e, em geral, interfere com as tentativas de “desmamar” os pacientes do respirador (**Cap. 323**).

Três fatores são fundamentais à patogênese da PAV: colonização da orofaringe por microrganismos patogênicos, aspiração desses patógenos da orofaringe para as vias respiratórias inferiores e comprometimento dos mecanismos de defesa normais do hospedeiro. A maioria dos fatores de risco e suas medidas profiláticas correspondentes referem-se a um desses três fatores **(Quadro 153.7)**.

QUADRO 153.7 MECANISMOS PATOGÊNICOS E MEDIDAS PROFILÁTICAS CORRESPONDENTES PARA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Mecanismo patogênico	Medida profilática
Colonização orofaríngea por bactérias patogênicas	
Eliminação da flora normal	Evitar ciclos prolongados de tratamento antibiótico
Aspiração de grandes quantidades de secreções orofaríngeas durante a intubação	Ciclo breve de antibióticos profiláticos para pacientes em coma[a]
Refluxo gastresofágico	Alimentação enteral pós-pilórica;[b] evitar resíduos gástricos volumosos; agentes pró-cinéticos
Proliferação bacteriana excessiva no estômago	Evitar agentes profiláticos que aumentam o pH gástrico;[b] descontaminação seletiva do trato digestivo com antibióticos inabsorvíveis[b]
Infecção transmitida por outros pacientes colonizados	Lavar as mãos, principalmente com esfregação das mãos com soluções à base de álcool; programa educativo intensivo de controle das infecções;[a] isolamento; limpeza apropriada dos equipamentos reutilizáveis

Aspiração de grandes volumes	Intubação endotraqueal; técnica de intubação de sequência rápida; evitar sedação; descompressão da obstrução do intestino delgado
Microaspiração ao redor do tubo endotraqueal	
Intubação endotraqueal	Ventilação não invasiva[a]
Ventilação mecânica prolongada	Superficialização diária da sedação,[a] protocolos de desmame[a]
Função de deglutição anormal	Traqueostomia percutânea precoce[a]
Secreções acumuladas acima do tubo endotraqueal	Elevação da cabeceira do leito;[a] aspiração contínua das secreções subglóticas com tubo endotraqueal especial;[a] evitar reintubação; reduzir ao mínimo a sedação e as transferências do paciente
Alterações das defesas das vias respiratórias inferiores	Controle glicêmico rigoroso;[b] redução do limiar de hemoglobina para transfusão

[a] Estratégias comprovadamente eficazes em pelo menos um estudo randomizado controlado. [b] Estratégias com resultados conflitantes ou negativos nas experiências randomizadas.

O fator de risco mais evidente é o tubo endotraqueal, que neutraliza os fatores mecânicos normais que impedem a aspiração. Embora a presença do tubo endotraqueal possa evitar aspirações volumosas, a microaspiração na verdade é agravada pelas secreções acumuladas acima do balonete. O tubo endotraqueal e a necessidade concomitante de aspirar podem lesar a mucosa da traqueia e, desse modo, facilitar a colonização traqueal. Além disso, as bactérias patogênicas podem formar um biofilme de glicocálice na superfície do tubo, que as protege dos antibióticos e dos mecanismos de defesa. As bactérias também podem ser desalojadas durante a aspiração e reinocular a traqueia, ou fragmentos minúsculos de glicocálice podem embolizar para as vias respiratórias distais, levando consigo as bactérias.

Em uma porcentagem alta dos pacientes em estado crítico, a flora normal da orofaringe é substituída por microrganismos patogênicos. Os fatores de risco mais importantes são as pressões seletivas dos antibióticos, a infecção cruzada transmitida por outros pacientes infectados/colonizados ou por equipamentos contaminados e a desnutrição. Entre esses fatores, a exposição aos antibióticos acarreta certamente o maior risco. Os patógenos como a *P. aeruginosa* quase nunca causam infecção nos pacientes que não foram tratados antes com antibióticos. A ênfase recente na higiene das mãos reduziu o índice de infecções cruzadas.

Ainda não está claro como as defesas das vias respiratórias inferiores são suplantadas. Quase todos os pacientes intubados fazem microaspirações e são colonizados ao menos transitoriamente por bactérias patogênicas. Entretanto, apenas cerca de um terço dos pacientes colonizados desenvolve PAV. As contagens de colônias aumentam a níveis altos, algumas vezes dentro de alguns dias antes do desenvolvimento da pneumonia clínica; esses aumentos sugerem que a etapa final do desenvolvimento da PAV, independentemente da aspiração e da colonização orofaríngea, seja a violação das defesas do hospedeiro. Os pacientes em estado grave com sepse e traumatismo parecem ficar em um estado de “imunoparalisia” por vários dias depois da internação na UTI – um período que corresponde ao risco mais alto de desenvolver PAV. O mecanismo dessa imunossupressão não está esclarecido, embora tenham sido sugeridos vários fatores. A hiperglicemia interfere na função dos neutrófilos, e estudos recentes sugeriram que a manutenção da glicemia na faixa praticamente normal por insulina exógena possa produzir efeitos benéficos, inclusive com diminuição do risco de infecção. As transfusões sanguíneas mais frequentes também afetam adversamente a resposta imune.

Manifestações clínicas Em geral, as manifestações clínicas da PAV são as mesmas dos outros tipos de pneumonia: febre, leucocitose, aumento das secreções respiratórias e condensação pulmonar no exame físico, além de alterações ou aparecimento de novos infiltrados na radiografia de tórax. A frequência das radiografias torácicas anormais antes do início da pneumonia nos pacientes intubados e as limitações da técnica de radiografia no leito tornam a interpretação mais difícil que nos pacientes que não estão intubados. Outras manifestações clínicas podem ser taquipneia, taquicardia, deterioração da oxigenação e aumento da ventilação por minuto.

Diagnóstico Não há um conjunto de critérios únicos que possa ser utilizado confiavelmente para estabelecer o diagnóstico de pneumonia nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. A dificuldade de identificar esses pacientes compromete os esforços no sentido de evitar e tratar a PAV e até mesmo coloca em dúvida as estimativas do impacto desta complicação nas taxas de mortalidade.

A utilização de critérios clínicos quase sempre resulta na superestimação da PAV, principalmente em razão de três situações comuns encontradas nos pacientes de alto risco: (1) colonização traqueal por bactérias patogênicas nos pacientes com tubos endotraqueais; (2) diversas causas possíveis para os infiltrados radiográficos dos pacientes mantidos em ventilação mecânica; e (3) frequência alta de outras causas de febre entre os pacientes em estado crítico. O diagnóstico diferencial da PAV inclui alguns distúrbios como edema pulmonar atípico, contusão pulmonar, hemorragia alveolar, pneumonite de hipersensibilidade, SARA e embolia pulmonar. Nos pacientes submetidos à ventilação mecânica com febre e/ou leucocitose, as manifestações clínicas podem ter outras causas, inclusive diarreia associada aos antibióticos, rinossinusite, infecção urinária, pancreatite e febre induzida por fármacos. Os distúrbios que simulam pneumonia são comprovados comumente nos pacientes em que a PAV é excluída por técnicas diagnósticas precisas. A maioria desses diagnósticos alternativos não requer tratamento com antibióticos; requer antibióticos diferentes dos que são usados para tratar PAV; ou necessitam de alguma outra intervenção, inclusive drenagem cirúrgica ou remoção de cateteres para o tratamento ideal.

Esse dilema diagnóstico tem gerado debates e controvérsia. A questão principal é saber se uma abordagem por cultura quantitativa como forma de excluir diagnósticos clínicos falso-positivos seria melhor que a abordagem clínica reforçada pelas diretrizes originadas dos estudos sobre cultura quantitativa. As diretrizes mais recentes da IDSA/ATS para PAH/PAV sugerem que as duas abordagens sejam clinicamente válidas.

ABORDAGEM DE CULTURAS QUANTITATIVAS O fundamento da abordagem baseada em culturas quantitativas é a diferenciação entre colonização e infecção verdadeira por meio da avaliação da carga bacteriana. Quanto mais distal for o segmento do sistema respiratório analisado, maior a especificidade dos resultados e, por essa razão, menor o limiar de proliferação necessária para diagnosticar pneumonia e excluir colonização. Por exemplo, um aspirado endotraqueal quantitativo consiste em amostras proximais e o limiar diagnóstico é de 10^6 UFC/mL. Por outro lado, o método de escovado protegido para obtenção de espécimes fornece amostras distais e seu limiar é de 10^3 UFC/mL. Pelo contrário, a sensibilidade diminui à medida que são obtidas secreções mais distais, especialmente quando são recolhidas às cegas (i.e., por outra técnica além da broncoscopia). Outros exames que podem aumentar a positividade diagnóstica são a coloração de Gram, contagens diferenciais de células, colorações para microrganismos intracelulares e detecção de níveis locais altos de proteínas em resposta à infecção.

O ponto fraco da abordagem quantitativa é o efeito do tratamento antibiótico. Com os microrganismos sensíveis, uma única dose de antibiótico pode reduzir as contagens de colônias abaixo do limiar diagnóstico. As alterações recentes do tratamento antibiótico são as mais significativas. Depois de 3 dias, as características operacionais dos testes são praticamente iguais à condição na qual nenhum antibiótico foi administrado. Por outro lado, contagens de colônias acima do limiar diagnóstico durante o tratamento antibiótico sugerem que os antibióticos usados atualmente sejam ineficazes. Mesmo a resposta normal do hospedeiro pode ser suficiente para reduzir as contagens das culturas quantitativas abaixo do limiar diagnóstico se houver retardo até a semeadura das culturas. Em resumo, a experiência com as técnicas de cultura quantitativa é fundamental, com obtenção dos espécimes logo que se suspeitar de pneumonia e antes de se iniciar ou alterar o tratamento com antibióticos.

Em um estudo realizado para comparar as abordagens quantitativa e clínica, a utilização das culturas quantitativas por broncoscopia resultou no uso significativamente menor de antibióticos no 14º dia depois da admissão ao estudo e taxas mais baixas de mortalidade geral e mortalidade ajustada pela gravidade em 28 dias. Além disso, foram detectados mais focos alternativos de infecção entre os pacientes selecionados randomicamente para a abordagem de cultura quantitativa. Um aspecto importantíssimo desse estudo foi que o tratamento antibiótico era iniciado apenas para os pacientes com amostras respiratórias positivas depois da coloração pelo Gram ou que apresentassem sinais de instabilidade hemodinâmica. Menos da metade dos pacientes do grupo da broncoscopia foram tratados para pneumonia e os microrganismos foram cultivados em apenas um terço desses casos.

ABORDAGEM CLÍNICA A falta de especificidade do diagnóstico clínico da PAV suscitou esforços no sentido de aperfeiçoar os critérios diagnósticos. O Escore Clínico de Infecção Pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score* [CPIS]) foi desenvolvido com base na análise cuidadosa de vários critérios clínicos geralmente utilizados no diagnóstico da PAV **(Quadro 153.8)**. A utilização do CPIS permite a seleção dos pacientes de baixo risco, que podem necessitar apenas de tratamento antibiótico por curto período ou nenhum tratamento. Além disso, alguns estudos demonstraram que a ausência de bactérias nos aspirados endotraqueais corados pelo Gram torna improvável a existência de pneumonia como causa de febre ou infiltrados pulmonares. Combinados com a percepção aguçada dos diagnósticos alternativos possíveis nos pacientes sob suspeita de PAV, esses resultados podem evitar o sobretratamento inadequado dessa doença. Além disso, alguns dados sugerem que a ausência de um patógeno MDR nas culturas do aspirado traqueal elimine a necessidade de cobertura para esses microrganismos, com utilização de menos antibióticos nos esquemas empíricos iniciais. Como as explicações mais prováveis para a redução da mortalidade pelas culturas quantitativas broncoscópicas são as pressões seletivas reduzidas dos antibióticos (que diminuem o risco de infecção subsequente por patógenos MDR) e a detecção de focos infecciosos alternativos, uma abordagem clínica que incorpore esses princípios poderia conseguir resultados semelhantes.

QUADRO 153.8 **ESCORE CLÍNICO DE INFECÇÃO PULMONAR (CPIS , CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE)**

Critério	Escore
Febre (°C)	
≥ 38,5, mas ≤ 38,9	1
> 39 ou < 36	2
Leucocitose	
< 4.000 ou > 11.000/µL	1
Bastões > 50%	1 (adicional)
Oxigenação (mmHg)	
$PaO_2/FiO_2 < 250$ e sem SARA	2
Radiografias do tórax	

Infiltrado localizado	2
Infiltrado em retalhos ou difuso	1
Progressão do infiltrado (sem SARA ou ICC)	2
Aspirado traqueal	
Proliferação moderada a maciça	1
Mesma morfologia da coloração pelo Gram	1 (adicional)
Escore máximo[a]	12

[a] A progressão do infiltrado não pode ser determinada, e os resultados da cultura do aspirado traqueal geralmente não estão disponíveis por ocasião do diagnóstico inicial; desse modo, o escore máximo inicial é de 8-10.

Abreviações: SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; ICC, insuficiência cardíaca congestiva.

Outros estudos randomizados grandes que não demonstraram impacto favorável semelhante das culturas quantitativas no prognóstico não relacionaram diretamente o tratamento antibiótico com os resultados das culturas quantitativas e de outros exames. Considerando os resultados conflitantes apenas parcialmente explicados por problemas de metodologia, as diretrizes da IDSA/ATS sugerem que a escolha depende da disponibilidade e experiência local.

TRATAMENTO

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Muitos estudos demonstraram taxas de mortalidade mais altas com os esquemas antibióticos empíricos inicialmente inadequados. O elemento fundamental do tratamento antibiótico adequado da PAV é a consideração dos padrões de resistência dos patógenos mais prováveis em determinado paciente.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Se não fosse pelo risco de infecção por patógenos MDR **(Quadro 153.1)**, a PAV poderia ser tratada com os mesmos antibióticos utilizados nos casos graves de PAC. Entretanto, as pressões seletivas dos antibióticos resultam na participação frequente dos patógenos MDR por seleção de cepas de patógenos comuns resistentes aos antibióticos (MRSA e enterobactérias produtoras de β-lactamase ou carbapenemase de espectro ampliado) ou de patógenos intrinsecamente resistentes (*P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*). A utilização frequente dos antibióticos β-lactâmicos, principalmente das cefalosporinas, parece ser o fator de risco principal para infecção por MRSA ou cepas positivas para β-lactamase de amplo espectro.

A *P. aeruginosa* mostrou ser capaz de desenvolver resistência a todos os antibióticos utilizados rotineiramente. Infelizmente, mesmo que de início sejam sensíveis, as cepas isoladas de *P. aeruginosa* também mostram propensão a desenvolver resistência durante o tratamento. A liberação dos genes de resistência ou a seleção dos clones resistentes dentro dos inóculos bacterianos volumosos associados à maioria das pneumonias pode ser a causa. Espécies de *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* são intrinsecamente resistentes a alguns dos esquemas antibióticos empíricos utilizados (ver adiante). A PAV causada por esses patógenos surge durante o tratamento de outras infecções e a resistência sempre é evidenciada por ocasião do diagnóstico inicial.

TERAPIA EMPÍRICA

As opções recomendadas para o tratamento empírico estão relacionadas no **Quadro 153.9**. O tratamento deve ser iniciado logo depois da obtenção dos espécimes diagnósticos. O fator principal na escolha dos fármacos é a existência de fatores de risco para patógenos MDR. As escolhas entre as várias opções listadas dependem dos padrões locais de resistência e – um fator muito importante – da exposição pregressa do paciente aos antibióticos.

QUADRO 153.9 TRATAMENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO PARA PNEUMONIA ASSOCIADA AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Pacientes sem fatores de risco para patógenos MDR

Ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) ou cefotaxima (2 g, IV, a cada 6-8 h) *ou*

Moxifloxacino (400 mg, IV, a cada 24 h), ciprofloxacino (400 mg, IV, a cada 8 h) ou levofloxacino (750 mg, IV, a cada 24 h), *ou*

Ampicilina/sulbactam (3 g, IV, a cada 6 h), *ou*

Ertapenem (1 g, IV, a cada 24 h)

Pacientes com fatores de risco para patógenos MDR

1. Um β-lactâmico:
   Ceftazidima (2 g, IV, a cada 8 h) ou cefepima (2 g, IV, a cada 8-12 h) *ou*
   Piperacilina/tazobactam (4,5 g, IV, a cada 6 h) *ou*
   Imipenem (500 mg, IV, a cada 6 h, ou 1 g, IV, a cada 8 h) ou meropenem (1 g, IV, a cada 8 h)
   mais
2. Um segundo antibiótico eficaz contra bactérias Gram-negativas:
   Gentamicina ou tobramicina (7 mg/kg, IV, a cada 24 h) ou amicacina (20 mg/kg, IV, a cada 24 h) *ou*
   Ciprofloxacino (400 mg, IV, a cada 8 h) ou levofloxacino (750 mg, IV, a cada 24 h)
   mais
3. Um antibiótico eficaz contra bactérias Gram-positivas:
   Linezolida (600 mg IV, a cada 12 h) *ou*
   Vancomicina (15 mg/kg, a cada 12 h inicialmente com doses ajustadas)

Abreviação: MDR, resistente a múltiplos fármacos.

A maioria dos pacientes *sem* fatores de risco para infecção por patógenos MDR pode ser tratada com um único antibiótico. A diferença principal entre a PAC e a PAV é a incidência acentuadamente menor de patógenos atípicos neste último grupo; as espécies de *Legionella* são exceções, porque podem ser patógenos nosocomiais, principalmente quando há problemas de tratamento do suprimento de água potável do hospital. A recomendação padronizada para os pacientes *com* fatores de risco para infecção por patógenos MDR consiste em três antibióticos: dois direcionados para *P. aeruginosa* e um para MRSA. A escolha de um antibiótico β-lactâmico possibilita variabilidade mais ampla de cobertura, mas a utilização de um fármaco de espectro mais amplo – um carbapenêmico mesmo que em combinação antibiótica – ainda não é suficiente como tratamento inicial para 10-15% dos casos.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

Quando o diagnóstico etiológico é conhecido, o tratamento empírico de espectro amplo pode ser modificado para tratar especificamente o agente patogênico identificado. Para os pacientes com fatores de risco para patógenos MDR, os esquemas antibióticos podem ser reduzidos a um único fármaco em mais de 50% dos casos e a dois fármacos em mais de 25%. Apenas uma minoria dos pacientes precisa concluir o tratamento com três antibióticos. A cultura negativa do aspirado traqueal ou o crescimento abaixo do limiar nas culturas quantitativas, especialmente se a amostra foi obtida antes de qualquer alteração do tratamento, é muito sugestivo de que os antibióticos devam ser interrompidos. A identificação de outros focos infecciosos suspeitos ou confirmados pode exigir a manutenção do tratamento antibiótico, mas o espectro patogênico (e as opções de antibióticos correspondentes) pode ser diferente do que se observa com a PAV. Se o CPIS diminuir nos primeiros 3 dias, os antibióticos devem ser interrompidos ao final de 8 dias. O curso de tratamento por 8 dias é tão eficaz quanto o de 2 semanas e está associado ao desenvolvimento menos frequente de cepas resistentes aos antibióticos.

A controvérsia principal em torno do tratamento específico da PAV refere-se à necessidade de manter o tratamento combinado para infecções por *Pseudomonas*. Nenhuma experiência randômica controlada demonstrou qualquer vantagem com o tratamento combinado com um β-lactâmico e um aminoglicosídeo, nem as análises dos subgrupos de outros estudos encontraram aumentos da sobrevida com este esquema. Os índices inaceitavelmente altos de falência clínica e morte por PAV causada pela *P. aeruginosa*, apesar do tratamento combinado (ver “Inexistência de melhora”, adiante), indicam a necessidade de utilizar esquemas mais eficazes – incluindo talvez antibióticos administrados por aerossol. A PAV causada por MRSA está associada ao índice de falência clínica de 40% quando os pacientes são tratados com vancomicina nas doses convencionais. Uma das soluções propostas é administrar tratamento com um único fármaco em doses altas, embora o risco de toxicidade renal aumente com essa abordagem. Além disso, a CIM da vancomicina tem aumentado e uma porcentagem alta das falências clínicas ocorre quando a CIM está na faixa superior de sensibilidade (i.e., 1,5-2 µg/mL). A linezolida parece ser 15% mais eficaz até que a vancomicina em doses ajustadas e é claramente o antibiótico preferido para pacientes com insuficiência renal e indivíduos infectados por MRSA com CIM alta.

INEXISTÊNCIA DE MELHORA

As falhas terapêuticas são comuns na PAV, principalmente quando a infecção é causada por patógenos MDR. Além do índice de falência de 40% nas infecções por MRSA tratadas com vancomicina, a PAV causada por *Pseudomonas* está associada ao índice de falha terapêutica de 50%, independentemente do esquema utilizado. As causas do insucesso clínico variam conforme o(s) patógeno(s) e o(s) antibiótico(s). Em geral, o tratamento inadequado pode ser evitado pela utilização do esquema tríplice recomendado **(Quadro 153.9)**. Porém, a emergência de resistência aos β-lactâmicos durante a terapia é um problema importante, especialmente em infecções por espécies de *Pseudomonas* e *Enterobacter*. A PAV recorrente causada pelo mesmo patógeno é possível, pois o biofilme nos tubos endotraqueais permite a reintrodução do microrganismo. Contudo, os estudos sobre PAV causada por *Pseudomonas* demonstraram que cerca de a metade dos casos recidivantes era causada por uma cepa diferente. Níveis locais insuficientes de vancomicina provavelmente são responsáveis pela falha terapêutica na PAV causada por MRSA.

A falha terapêutica é muito difícil de ser diagnosticada. A pneumonia causada por uma superinfecção recente, a existência de focos infecciosos extrapulmonares e os efeitos tóxicos dos fármacos devem ser incluídos no diagnóstico diferencial da falência terapêutica. As determinações repetidas do CPIS parecem refletir com precisão a resposta clínica, enquanto as culturas quantitativas repetidas podem definir a resposta microbiológica. Escores do CPIS persistentemente elevados ou crescentes depois de 3 dias de tratamento provavelmente indicam falha terapêutica. O componente mais sensível do CPIS é a melhora da oxigenação.

COMPLICAÇÕES

Além das mortes, a complicação principal da PAV é o prolongamento da respiração artificial com aumentos correspondentes da permanência na UTI e no hospital. Na maioria dos estudos sobre PAV, era comum haver prolongamento da ventilação mecânica por mais uma semana. O custo adicional dessa complicação justifica os esforços profiláticos agressivos.

Em casos raros, alguns tipos de pneumonia necrosante (p. ex., causada por *P.*

aeruginosa) causam hemorragia pulmonar significativa. Mais comumente, as infecções necrosantes causam complicações de longo prazo como bronquiectasia e sequelas parenquimatosas com pneumonias recidivantes. As complicações de longo prazo das pneumonias são subestimadas. A pneumonia provoca um estado catabólico nos pacientes que já se encontram sob risco nutricional. A perda muscular e a debilitação geral associadas a um episódio de PAV frequentemente exigem reabilitação prolongada e, nos indivíduos idosos, comumente são responsáveis pela incapacidade de readquirir a independência funcional e pela necessidade de internação em um asilo.

ACOMPANHAMENTO

Quando ocorre, a melhora clínica geralmente é evidenciada nas primeiras 48-72 horas depois de iniciar o tratamento antimicrobiano. Como as alterações das radiografias do tórax comumente pioram no início do tratamento, elas não são tão úteis quanto os critérios clínicos como indicadores da resposta clínica da pneumonia grave. Os pacientes em estado grave com pneumonia em geral fazem diariamente radiografias de tórax como acompanhamento, ao menos até que tenham sido desmamados do respirador.

Prognóstico A PAV está associada à mortalidade significativa. Alguns estudos demonstraram taxas de mortalidade entre 50 e 70%, mas a questão principal é a mortalidade atribuível à pneumonia. Muitos pacientes com PAV têm doenças coexistentes que poderiam levar à morte, mesmo que não desenvolvessem este tipo de pneumonia. A mortalidade atribuível foi de mais de 25% em um estudo de coorte pareado, enquanto estudos mais recentes sugeriram taxas muito menores. Os pacientes que desenvolvem PAV têm probabilidades no mínimo duas vezes maiores de morrer que os indivíduos sem esta complicação. Parte da variação dos índices de mortalidade da PAV está claramente relacionada com o tipo de paciente e a UTI estudada. Nos pacientes com traumatismos, a PAV não está associada à mortalidade atribuível, possivelmente porque muitos destes indivíduos estavam saudáveis antes de sofrer o acidente. Entretanto, o agente etiológico também desempenha um papel significativo. Em geral, os patógenos MDR estão associados às taxas de mortalidade atribuíveis significativamente maiores que os demais microrganismos. A pneumonia causada por alguns patógenos (p. ex., *S. maltophilia*) é simplesmente um indício de que o sistema imune do paciente está tão deprimido que a morte é praticamente inevitável.

Prevenção (Quadro 153.7.) Em vista da importância do tubo endotraqueal como fator de risco para PAV, a intervenção profilática mais importante é evitar a intubação endotraqueal ou pelo menos abreviar sua permanência. A utilização bem-sucedida de ventilação não invasiva por via nasal ou máscara facial evita muitos dos problemas associados aos tubos endotraqueais. As estratégias que abreviam a duração da respiração artificial por suspensão diária da sedação e protocolos formais de desmame também têm sido altamente efetivas como profilaxia para PAV.

Infelizmente, algumas vezes é necessário definir um *tradeoff* (conflito de decisão) para os riscos. As tentativas agressivas de extubar precocemente podem causar reintubações, que aumentam o risco de PAV. A sedação profunda contínua aumenta o risco, mas a autoextubação possibilitada pela sedação insuficiente também é perigosa. O *tradeoff* (conflito de decisão) também se aplica ao tratamento antibiótico. A profilaxia antibiótica de curto prazo pode reduzir o risco de PAV dos pacientes comatosos que necessitam de intubação e alguns dados sugerem que os antibióticos reduzam a incidência desta complicação em geral. Entretanto, o efeito benéfico mais expressivo parece ser a redução da incidência da PAV de início precoce, que geralmente é causada por microrganismos não MDR menos patogênicos. Por outro lado, os ciclos prolongados de antibióticos sempre aumentam o risco de PAV causada por patógenos MDR mais letais. Apesar da sua virulência e da mortalidade associada, a PAV causada por *Pseudomonas* é rara entre os pacientes que não foram tratados recentemente com antibióticos.

A redução da quantidade de microaspirações ao redor do balonete do tubo endotraqueal também é uma estratégia para evitar PAV. A simples elevação da cabeceira do leito (no mínimo a 30° acima da linha horizontal, mas de preferência a 45°) reduz a incidência da PAV. Os tubos endotraqueais especialmente modificados, que permitem a remoção das secreções acumuladas acima do manguito, também podem evitar a PAV. A relação risco-benefício de transferir o paciente da UTI para realizar exames ou procedimentos diagnósticos deve ser cuidadosamente analisada, porque a incidência da PAV é maior entre os pacientes transportados.

A ênfase no sentido de evitar os fármacos que aumentam o pH gástrico e da descontaminação orofaríngea tem diminuído em razão dos resultados conflitantes e questionáveis das experiências clínicas recentes. O papel desempenhado pela proliferação bacteriana excessiva dos componentes bacterianos da flora intestinal na patogênese da PAV também foi desvalorizado. O MRSA e as bactérias não fermentadoras como *P. aeruginosa* e espécies *Acinetobacter* normalmente não fazem parte da flora intestinal, mas se localizam principalmente no nariz e na pele, respectivamente. Por essa razão, a ênfase no sentido de controlar a proliferação excessiva da flora intestinal pode ser relevante apenas em determinadas populações, incluindo receptores de transplantes de fígados e pacientes submetidos a outros procedimentos intra-abdominais significativos ou que apresentam obstrução intestinal.

Nos surtos de PAV causados por patógenos específicos, a possibilidade de uma falha nas medidas de controle das infecções (principalmente contaminação dos equipamentos reutilizáveis) deve ser investigada. Mesmo os índices elevados de patógenos que já são comuns em determinada UTI podem ser atribuídos à infecção cruzada. Treinamento e lembretes quanto à importância da lavagem cuidadosa das mãos e outras práticas de controle das infecções podem diminuir esse risco.

PNEUMONIA ADQUIRIDA NO HOSPITAL

Embora tenha sido muito menos estudada que a PAV, a PAH dos pacientes não intubados – dentro e fora das UTI – é semelhante à PAV. As diferenças principais são as frequências mais altas dos patógenos não MDR e as melhores condições de imunidade dos pacientes não intubados. A frequência mais baixa dos patógenos MDR permite utilizar a monoterapia em uma porcentagem maior dos casos de PAH, em comparação com os de PAV.

Os únicos patógenos que podem ser mais comuns na população sem PAV são os anaeróbios. O risco mais alto de microaspiração pelos pacientes não intubados e as pressões mais baixas de oxigênio nas vias respiratórias inferiores destes indivíduos aumentam as chances de infecção por anaeróbios. Embora sejam mais comuns nos pacientes com PAH, os anaeróbios geralmente são apenas contribuintes das pneumonias polimicrobianas, exceto nos pacientes que aspiraram volumes expressivos ou quando há obstrução intestinal/íleo. Assim como ocorre com o tratamento da PAC, o tratamento específico para anaeróbios provavelmente não está indicado (a menos que haja possibilidade de aspiração volumosa), porque muitos dos antibióticos recomendados são eficazes contra anaeróbios.

Nos pacientes que não estão intubados, o diagnóstico da PAH é ainda mais difícil que o da PAV. As amostras das vias respiratórias inferiores apropriadas para cultura são muito mais difíceis de obter dos pacientes que não estão intubados. Algumas das doenças subjacentes que predispõem o paciente à PAH também estão associadas à incapacidade de tossir adequadamente. Como as hemoculturas raramente são positivas (< 15% dos casos), a maioria dos pacientes com PAH não tem resultados de cultura nos quais se possam basear as modificações do tratamento antibiótico. Por essa razão, a redução do tratamento é menos provável nos pacientes com fatores de risco para patógenos MDR. Apesar dessas dificuldades, as defesas mais eficazes dos pacientes que não estão em UTI resultam em taxas de mortalidade menores que as associadas à PAV. Além disso, o risco de falência do tratamento antibiótico é menor na PAH.

154

Abscesso pulmonar

Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

O termo *abscesso pulmonar* indica necrose e cavitação no pulmão seguindo-se a uma infecção microbiana. Os abscessos pulmonares podem ser únicos ou múltiplos, mas geralmente são caracterizados por uma cavidade única dominante com diâmetro > 2 cm.

ETIOLOGIA

A baixa prevalência dos abscessos pulmonares dificulta o estudo com ensaios randomizados controlados. Embora a incidência dos abscessos pulmonares tenha sido reduzida na era pós-antibióticos, eles ainda são fonte de morbidade e mortalidade significativas.

Os abscessos pulmonares geralmente são definidos como primários (aproximadamente 80% dos casos) ou secundários. Os abscessos pulmonares *primários* geralmente ocorrem em consequência de aspiração, são causados principalmente por bactérias anaeróbias e ocorrem sem que haja doença pulmonar ou sistêmica subjacente. Os abscessos pulmonares *secundários* surgem no contexto de doença subjacente, como um quadro obstrutivo (p. ex., corpo estranho ou tumor nos brônquios) ou um processo sistêmico (p. ex., infecção por HIV ou doença imunossupressora). Os abscessos pulmonares também são definidos como agudos (duração < 4-6 semanas) ou crônicos (cerca de 40% dos casos).

EPIDEMIOLOGIA

A maioria das informações epidemiológicas existentes envolve os abscessos pulmonares primários. Em geral, os homens de meia-idade são mais afetados que as mulheres de meia-idade. O principal fator de risco para o abscesso pulmonar é broncoaspiração. Os pacientes com risco específico de broncoaspiração, como aqueles com alteração do nível de consciência, alcoolistas, com superdosagem de drogas, crise convulsiva, disfunção bulbar, eventos vasculares encefálicos ou cardiovasculares prévios, ou doença neuromuscular são geralmente os mais afetados. Além disso, os pacientes com dismotilidade esofágica ou lesões esofágicas (estenose ou tumor) e aqueles com distensão gástrica e/ou refluxo gastresofágico, especialmente os que ficam muito tempo em decúbito, correm risco de aspiração.

É amplamente aceito que a combinação de colonização das frestas gengivais por bactérias anaeróbias ou por estreptococos microaerofílicos (especialmente nos pacientes com gengivite e doença periodontal) e risco de aspiração é importante para o desenvolvimento do abscesso pulmonar. De fato, muitos médicos consideram ser extremamente raro o desenvolvimento de abscesso pulmonar na ausência colonização bacteriana originada nos dentes.

A importância desses fatores de risco no desenvolvimento do abscesso pulmonar é confirmada pela redução significativa na sua incidência a partir do final dos anos 1940, coincidindo com as mudanças havidas nas técnicas de cirurgia bucal: a partir desse período, essas operações deixaram de ser realizadas com o paciente sentado e sem tubo endotraqueal com balonete, o que levou à redução na frequência de episódios perioperatórios de broncoaspiração. Além disso, a introdução da penicilina no mesmo período reduziu significativamente a incidência e a taxa de mortalidade dos abscessos pulmonares.

PATOGÊNESE

Abscessos pulmonares primários Supõe-se que a ocorrência de abscesso pulmonar primário tenha origem na aspiração de bactérias, principalmente anaeróbias (mas também estreptococos microaerofílicos), existentes nas frestas gengivais para o parênquima pulmonar em hospedeiro suscetível **(Quadro 154.1)**. Assim, os pacientes que desenvolvem abscesso pulmonar primário geralmente apresentam uma carga impressionante de material aspirado ou são incapazes de eliminar a carga bacteriana. Inicialmente ocorre pneumonite (agravada em parte pelo dano tecidual causado pelo conteúdo ácido do estômago); então, ao longo de um período de 7-14 dias, as bactérias anaeróbias produzem necrose do parênquima e cavitação, cuja extensão varia em função da interação patógeno-hospedeiro **(Fig. 154.1)**. Acredita-se que as bactérias anaeróbias produzam necrose tecidual mais extensa em caso de infecção polimicrobiana, já que os fatores de virulência das diversas bactérias atuariam de forma sinérgica para causar maior destruição tecidual.

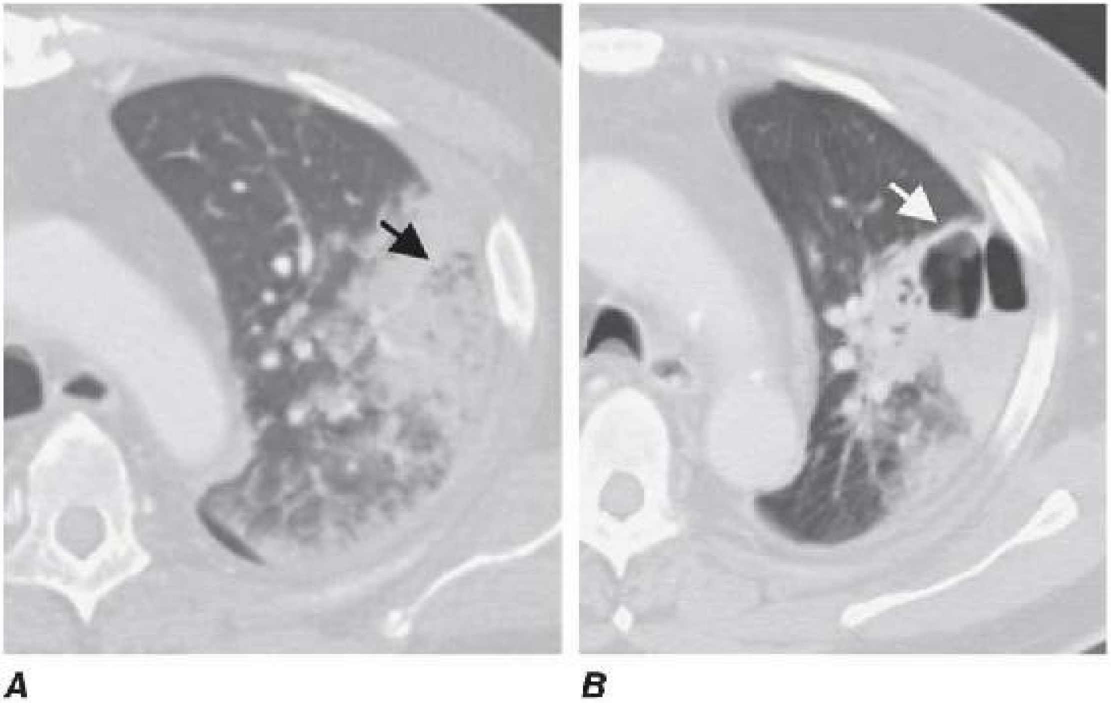

FIGURA 154.1 Imagens de tomografia computadorizada de tórax demonstrando o desenvolvimento de abscessos pulmonares. Paciente imunocomprometido em razão de linfoma subjacente que evoluiu com pneumonia grave por *Pseudomonas aeruginosa*, representada por infiltrado no pulmão esquerdo com regiões centrais de necrose (***A***, *seta escura*). Duas semanas mais tarde, observaram-se áreas de cavitação com níveis hidroaéreos na região consistentes com o desenvolvimento de abscessos (***B***, *seta clara*). *(Imagens fornecidas pelo Dr. Ritu Gill, Division of Chest Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Abscessos pulmonares secundários A patogênese dos abscessos secundários depende do fator predisponente. Por exemplo, em casos de obstrução brônquica por câncer ou por corpo estranho, a lesão obstrutiva impede a eliminação das secreções orofaríngeas, levando ao desenvolvimento de abscessos. Em caso de quadros sistêmicos subjacentes (p. ex., imunossupressão após transplante de medula óssea ou de órgão sólido), o prejuízo dos mecanismos de defesa causa maior suscetibilidade para o desenvolvimento de abscessos pulmonares causados por uma ampla variedade de patógenos, incluindo organismos oportunistas **(Quadro 154.1)**.

QUADRO 154.1 EXEMPLOS DE PATÓGENOS MICROBIANOS QUE PODEM CAUSAR ABSCESSO PULMONAR

Condição clínica	Patógenos
Abscesso pulmonar primário (geralmente com fatores de risco para broncoaspiração)	Anaeróbios (p. ex., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Streptococcus milleri*), estreptococos microaerofílicos
Abscesso pulmonar	*Staphylococcus aureus*, bacilos Gram-negativos (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*,

secundário (frequentemente com imunocomprometimento subjacente)	Enterobacteriaceae), *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp., Mucorales, *Cryptococcus* spp., *Legionella* spp., *Rhodococcus equi*, *Pneumocystis jirovecii*
Lesões embólicas	*Staphylococcus aureus* (frequentemente a partir de endocardite), *Fusobacterium necrophorum* (doença de Lemierre; para mais detalhes, consultar o texto)
Infecções endêmicas (com ou sem imunocomprometimento subjacente)	*Mycobacterium tuberculosis* (assim como *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium kansasii*), *Coccidioides* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp., parasitas (p. ex., *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*)
Distúrbios diversos	Patógeno bacteriano (frequentemente *S. aureus*) após *influenza* ou outra infecção viral, *Actinomyces* spp.

Abscessos pulmonares também surgem a partir de êmbolos sépticos, seja na endocardite da valva tricúspide (frequentemente envolvendo *Staphylococcus aureus*) ou na síndrome de Lemierre, na qual uma infecção inicia-se na faringe (classicamente envolvendo o *Fusobacterium necrophorum*) para então se disseminar para a região cervical e a bainha da carótida (que contém a veia jugular) causando tromboflebite séptica.

PATOLOGIA E MICROBIOLOGIA

Abscessos pulmonares primários Nos abscessos pulmonares primários, os segmentos inferiores (segmentos posteriores dos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores) são as localizações mais comuns, dada a predisposição de deposição dos materiais aspirados nessas áreas. Em geral, o pulmão direito é mais afetado, uma vez que o brônquio fonte direito é menos angulado. Nos abscessos secundários, a localização pode variar conforme a causa subjacente.

A microbiologia dos abscessos pulmonares primários frequentemente é polimicrobiana, incluindo principalmente organismos anaeróbios, assim como estreptococos microaerofílicos **(Quadro 154.1)**. O isolamento e a cultura de anaeróbios podem ser complicados pela contaminação das amostras por bactérias da cavidade oral, pela necessidade de transporte rápido das culturas ao laboratório, pela necessidade de uso de técnicas especiais de cultura, pelo longo período necessário para o crescimento da cultura e pela necessidade de coleta de amostras antes da administração de antibióticos. Quando todos esses fatores são considerados, as taxas de resultados positivos específicos chegam a 78%.

Como não está claro se a identificação do anaeróbio causador altera a resposta ao tratamento de abscesso pulmonar primário, na prática não se têm realizado técnicas específicas para obtenção de material de cultura, como aspiração transtraqueal e lavado broncoalveolar com amostragem por meio de escova que permita a obtenção de material para cultura sem contaminação da cavidade oral. Quando nenhum patógeno é isolado do abscesso pulmonar primário (que é o caso em até 40% das vezes), o quadro é denominado *abscesso pulmonar inespecífico,* e a presença de anaeróbios frequentemente é presuntiva. A expressão *abscesso pulmonar pútrido* refere-se a hálito, escarro ou empiema de odor fétido que, em essência, é diagnóstico de abscesso pulmonar por anaeróbio.

Abscessos pulmonares secundários Por outro lado, a microbiologia dos abscessos pulmonares secundários pode englobar um espectro bacteriano amplo, sendo mais comuns as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos. Além disso, é possível identificar um amplo grupo de patógenos em pacientes de determinadas áreas endêmicas e em cenários clínicos específicos (p. ex., incidência significativa de infecções por fungos entre pacientes imunossuprimidos após transplante de medula óssea ou de órgão sólido). Como os hospedeiros imunocomprometidos e os pacientes sem a apresentação clássica do abscesso pulmonar primário podem estar infectados por um amplo conjunto de organismos não usuais **(Quadro 154.1)**, é especialmente importante obter material de cultura para orientar o tratamento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem inicialmente ser semelhantes àquelas da pneumonia, com febre, tosse, produção de escarro e dor torácica; uma apresentação mais indolente, que inclui sudorese noturna, fadiga e anemia, é frequentemente observada em caso de abscesso pulmonar por anaeróbios. Um subgrupo de pacientes com abscesso pulmonar pútrido pode relatar catarro descorado e escarro com gosto ou odor fétidos. Pacientes com abscesso causado por organismo não anaeróbios, como *S. aureus,* podem se apresentar com evolução mais fulminante caracterizada por febre alta e progressão rápida.

Entre os achados ao exame físico estão febre, dentes em mau estado de conservação e/ou doença gengival, assim como ausculta pulmonar com sopro anfórico ou cavernoso. Outros possíveis achados são baqueteamento de dedos e ausência de reflexo de vômito.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No diagnóstico diferencial do abscesso pulmonar estão processos não infecciosos que resultam em lesões cavitárias nos pulmões, incluindo infarto pulmonar, câncer, sequestro pulmonar, vasculite (p. ex., granulomatose com poliangeíte), cistos ou bolhas pulmonares contendo líquido, e êmbolos sépticos (p. ex., com origem em endocardite da valva tricúspide).

DIAGNÓSTICO

A presença de abscesso pulmonar é confirmada por exame de imagem do tórax. Embora a radiografia simples do tórax geralmente detecte uma cavidade de paredes espessadas e nível hidroaéreo, a tomografia computadorizada (TC) permite maior definição e evidências mais precoces de cavitação. Com a TC também se obtêm informações adicionais acerca de uma possível causa subjacente ao abscesso, como câncer, e pode auxiliar a distinguir entre abscesso pulmonar periférico e infecção pleural. Essa distinção tem implicações importantes para o tratamento, uma vez que a infecção do espaço pleural, como o empiema, pode requerer drenagem urgente.

Como descrito anteriormente (ver, anteriormente, “Patologia e microbiologia”), tradicionalmente eram realizados exames diagnósticos invasivos (como aspiração transtraqueal) na rotina de investigação de abscesso pulmonar primário, mas, atualmente, a conduta mais frequente é iniciar tratamento empírico com medicamentos que cubram organismos anaeróbios. Embora seja possível coletar escarro de forma não invasiva para bacterioscopia com Gram e cultura, com chance de isolar um patógeno, é provável que a infecção seja polimicrobiana, e os resultados da cultura talvez não indiquem a presença de organismos anaeróbios. Muitos médicos consideram que o escarro com odor pútrido seja praticamente diagnóstico de infecção por anaeróbio.

Quando há abscesso pulmonar secundário ou quando a terapia empírica não é bem-sucedida, indica-se cultura de escarro e hemocultura, além de exames sorológicos para patógenos oportunistas (p. ex., vírus e fungos causando infecção em hospedeiro imunocomprometido). Meios diagnósticos adicionais, como broncoscopia com lavado broncoalveolar ou escovado protegido e aspiração com agulha percutânea direcionada por TC, podem ser utilizados. Entre os riscos impostos por esses meios diagnósticos mais invasivos estão derrame de conteúdo do abscesso no outro pulmão (com a broncoscopia) e pneumotórax e evolução com fístula broncopleural (com aspiração por agulha guiada por TC). Entretanto, o diagnóstico precoce nos casos de abscesso secundário, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos, é particularmente importante, já que os pacientes envolvidos costumam ser frágeis, com risco de infecção por uma gama de patógenos e, portanto, com menor chance de responder ao tratamento empírico.

TRATAMENTO ABSCESSO PULMONAR

A disponibilização dos antibióticos nos anos 1940 e 1950 estabeleceu a terapia com esses medicamentos como a abordagem primária no tratamento do abscesso pulmonar. Anteriormente, a cirurgia era utilizada com maior frequência. Por muitas décadas, a penicilina foi o antibiótico preferencial para o tratamento de abscesso pulmonar primário, tendo em vista sua cobertura de anaeróbios; entretanto, como os anaeróbios são capazes de produzir β-lactamases, a clindamicina provou-se superior à penicilina em ensaios clínicos. Para abscesso pulmonar primário, os esquemas recomendados são (1) clindamicina (600 mg, IV, 3×/dia; a seguir, havendo desaparecimento da febre e melhora clínica, 300 mg, VO, 4×/dia) ou (2) uma combinação de β-lactâmico/β-lactamase administrada por via IV, seguida – uma vez tendo-se estabilizado o paciente – pela associação amoxicilina-clavulanato por via oral. O tratamento deve ser mantido até que o exame de imagem demonstre o desaparecimento do abscesso ou regressão até uma pequena cicatriz. A duração do tratamento varia de 3-4 semanas até 14 semanas. Em um ensaio de pequeno porte, foi sugerido que o moxifloxacino (400 mg/dia, VO) seria tão efetivo e bem tolerado quanto a associação ampicilina-sulbactam. É preciso destacar que o metronidazol não é efetivo como agente único: ele cobre organismos anaeróbios, mas não os estreptococos microaerofílicos que frequentemente compõem a flora mista dos abscessos pulmonares primários.

Nos abscessos pulmonares secundários, a cobertura antibiótica deve ser direcionada ao patógeno identificado, e frequentemente há necessidade de tratamento por longo curso (até que se tenha documentado a resolução do abscesso). Os esquemas e cursos de tratamento variam amplamente, dependendo do estado imunológico do hospedeiro e do patógeno identificado. Outras intervenções podem ser necessárias, como desobstrução das vias respiratórias ou tratamento dirigido ao quadro subjacente que esteja predispondo o paciente à ocorrência de abscessos pulmonares. De forma semelhante, se o quadro do paciente, presumivelmente portador de abscesso pulmonar primário, não melhorar, indicam-se exames adicionais para afastar a possibilidade de alguma causa subjacente predisponente de abscesso secundário.

Não obstante a possibilidade de demora de até 7 dias para que o paciente, recebendo terapia apropriada, se torne apirético, até 10-20% dos pacientes não respondem ao tratamento e se mantêm com febre e progresso da cavidade no exame de imagem. Abscessos com diâmetro > 6-8 cm têm menor probabilidade de responder à antibioticoterapia sem intervenções adicionais. Entre as opções para os pacientes que não respondem aos antibióticos e cujos exames adicionais não tenham identificado outro patógeno que possa ser tratado, estão ressecção cirúrgica e drenagem percutânea do abscesso, especialmente naqueles que não forem candidatos adequados à cirurgia. As possíveis complicações da drenagem percutânea são contaminação bacteriana do espaço pleural além de pneumotórax e hemotórax.

COMPLICAÇÕES

Cavidades maiores à apresentação estão correlacionadas com o desenvolvimento de alterações císticas persistentes (pneumatoceles) ou de bronquiectasias. Outras complicações possíveis são recorrência do abscesso a despeito de terapia apropriada, extensão ao espaço pleural com desenvolvimento de empiema, hemoptise com risco de morte e aspiração massiva de conteúdo do abscesso pulmonar.

PROGNÓSTICO E PREVENÇÃO

As taxas de mortalidade relatadas para abscesso pulmonar primário chegaram a 2%, enquanto as taxas para abscessos secundários geralmente são mais altas – atingindo 75% em algumas séries. Outros fatores de prognóstico reservado são idade > 60 anos, presença de bactéria anaeróbia, sepse na apresentação, sintomas com duração > 8 semanas e abscesso com > 6 cm.

A redução dos fatores de risco subjacentes pode ser a melhor abordagem à prevenção de abscessos pulmonares, com atenção à proteção das vias respiratórias, higiene bucal e sedação mínima com elevação da cabeceira da cama nos pacientes em risco de broncoaspiração. Pode-se indicar profilaxia contra determinados patógenos em pacientes de maior risco (p. ex., receptores de transplante de medula óssea ou de órgão sólido ou pacientes cujo sistema imune esteja significativamente comprometido por infecção por HIV).

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Abscesso pulmonar

Para pacientes com abscesso pulmonar e baixa probabilidade de câncer (p. ex., tabagistas < 45 anos de idade) e com fatores de risco para broncoaspiração, é justificável administrar tratamento empírico e somente ampliar a investigação caso o tratamento não produza resposta. Entretanto, alguns médicos optam por realizar culturas inicialmente, mesmo nos casos de abscesso pulmonar primário. Nos pacientes com fatores de risco para câncer ou outra doença subjacente (especialmente hospedeiros imunocomprometidos) ou com apresentação atípica, deve-se considerar a possibilidade de investigação diagnóstica precoce, como broncoscopia com biópsia ou aspiração com agulha guiada por TC. A broncoscopia deve ser realizada precocemente nos pacientes cuja história, sintomas ou achados de imagem sejam consistentes com obstrução brônquica. Nos pacientes de áreas endêmicas de tuberculose ou em pacientes com outros fatores de risco para tuberculose (p. ex., infecção por HIV), deve-se proceder precocemente a exame de escarro induzido na rotina diagnóstica para afastar essa doença.

155

Endocardite infecciosa

Adolf W. Karchmer

A lesão típica da endocardite infecciosa, a *vegetação* **(Fig. 155.1)**, consiste em uma massa de plaquetas, fibrina, microcolônias de microrganismos e escassas células inflamatórias. A infecção geralmente envolve mais as valvas cardíacas, mas também pode ocorrer no lado de baixa pressão de um defeito septal ventricular, no endocárdio mural lesionado por jatos sanguíneos aberrantes ou por corpos estranhos, ou ainda sobre dispositivos intracardíacos. O processo análogo que envolve *shunts* arteriovenosos, arterioarteriais (ducto arterioso permeável) ou coarctação da aorta é chamado de *endarterite infecciosa*.

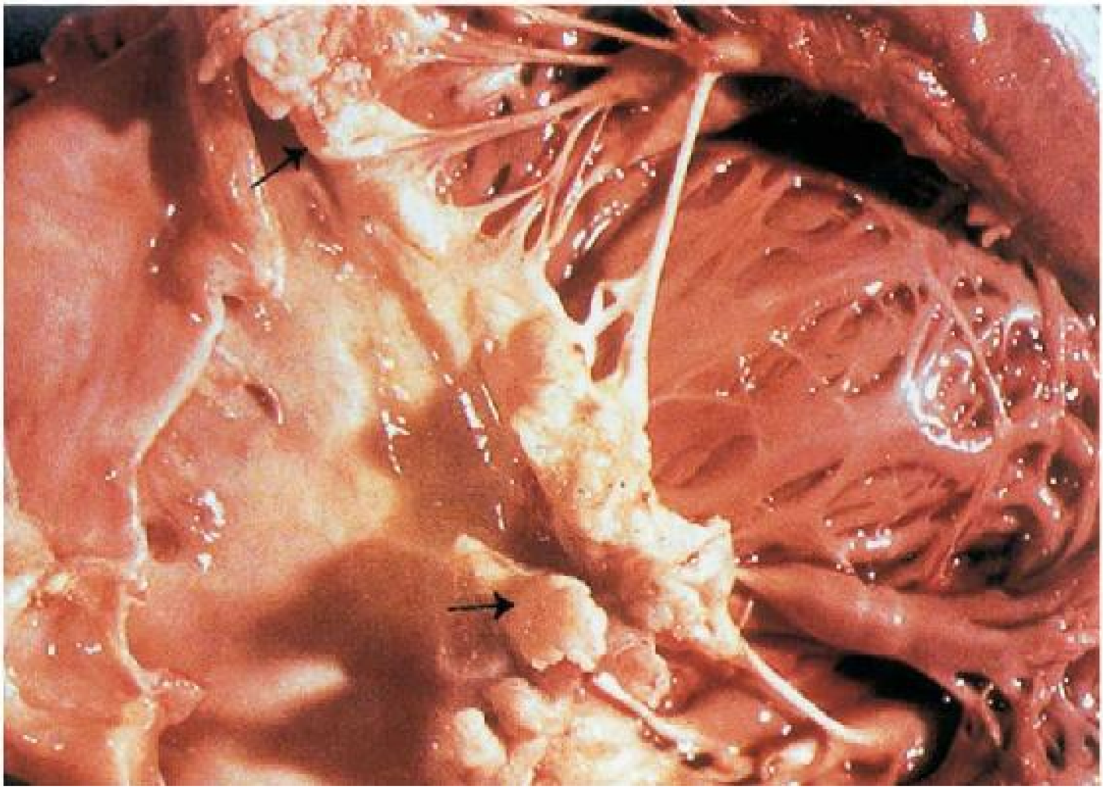

FIGURA 155.1 **Vegetações (*setas*) causadas por endocardite por estreptococos *viridans* envolvendo a valva mitral.**

A endocardite pode ser classificada segundo a evolução temporal da doença, o local ou a causa da infecção ou conforme um fator de risco predisponente (p. ex., uso de drogas injetáveis). Embora cada critério de classificação dê uma noção do prognóstico e do tratamento necessário, nenhum deles é, por si só, suficiente. A *endocardite aguda* é uma doença febril consumptiva que lesiona rapidamente as estruturas cardíacas, que se dissemina por via hematogênica para locais extracardíacos e que, quando não tratada, evolui em semanas para o óbito. A *endocardite subaguda* tem uma evolução indolente; causa lesões cardíacas estruturais apenas lentamente, se é que chega a fazê-lo; raramente lança metástases; e evolui de modo gradual, a menos que venha a complicar-se por um evento embólico importante ou pela ruptura de um aneurisma micótico.

Nos países desenvolvidos, a incidência de endocardite varia de 4-7 casos por 100 mil habitantes por ano e tem permanecido relativamente estável durante as décadas recentes. Enquanto as doenças cardíacas congênitas permanecem uma predisposição constante, houve, nas outras condições predisponentes típicas dos países desenvolvidos, um deslocamento das doenças cardíacas reumáticas crônicas (que permanece uma predisposição comum nos países em desenvolvimento) para uso ilícito de drogas intravenosas, doença degenerativa das valvas e dispositivos intracardíacos. A incidência de endocardite é notavelmente maior em idosos. Nos países desenvolvidos, 25-35% dos casos de endocardite das valvas nativas (EVN) estão associados aos cuidados de saúde, e 16-30% de todos os casos de endocardite envolvem valvas protéticas. O risco de infecção protética é maior durante os primeiros 6-12 meses após a substituição da valva, com redução gradual, até alcançar uma taxa baixa e estável; e é semelhante em dispositivos mecânicos ou bioprotéticos. A incidência de endocardite envolvendo dispositivos eletrônicos implantáveis cardiovasculares (DEICs), primariamente marca-passos permanentes e cardiodesfibrilador implantável, varia de 0,5-1,14 casos por 1.000 receptores do dispositivo e é mais alta entre pacientes com um cardiodesfibrilador implantável do que entre aqueles com um marca-passo permanente.

ETIOLOGIA

Embora muitas espécies de bactérias e fungos causem episódios esporádicos de endocardite, umas poucas espécies bacterianas causam a maioria dos casos **(Quadro 155.1)**. A cavidade oral, a pele e o trato respiratório superior são os respectivos portais primários para os estreptococos *viridans*, os estafilococos e os microrganismos HACEK (*Haemophilus* spp, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. e *Kingella* spp.). A subespécie *gallolyticus* do *Streptococcus gallolyticus* (antigo *S. bovis* subtipo 1) tem origem no trato gastrintestinal, onde se associa a pólipos e tumores colônicos, e os enterococos entram na corrente sanguínea a partir do trato geniturinário. A EVN associada aos cuidados com a saúde, geralmente causada pelo *Staphylococcus aureus,* estafilococos coagulase-negtivos (CoNS) e enterococos, possui um início hospitalar (55%) ou na comunidade (45%); esses últimos se desenvolvem em pacientes que tiveram contato extenso com o sistema de cuidados com a saúde nos últimos 90 dias. A endocardite complica 6-25% dos episódios de bacteremia por *S. aureus* associados ao cateter; as taxas mais altas são detectadas por rastreamento cuidadoso com ecocardiografia transesofágica (ETE) (ver “Ecocardiografia” adiante).

QUADRO 155.1 **ORGANISMOS QUE CAUSAM AS PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS DE ENDOCARDITE**

	Percentual dos casos							
	Endocardite de valva nativa		**Endocardite de valva protética conforme o tempo decorrido (em meses) após a cirurgia valvar**			**Endocardite em usuários de drogas injetáveis**		
Microrganismo	**Adquirida na comunidade (*n* = 1.718)**	**Associada à assistência médica (*n* = 1.110)**	**< 2 (*n* = 144)**	**2-12 (*n* = 31)**	**> 12 (*n* = 194)**	**Direita (*n* = 346)**	**Esquerda (*n* = 204)**	**Total (*n* = 675)[a]**
Estreptococos[b]	40	13	1	9	31	5	15	12
Pneumococos	2	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos[c]	9	16	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	28	52[d]	22	12	18	77	23	57
Estafilococos coagulase-negativos	5	11	33	32	11	—	—	—
Cocobacilos Gram-negativos fatidiosos (grupo HACEK)[e]	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacilos Gram-negativos	1	1	13	3	6	5	13	7
Candida spp.	< 1	1	8	12	1	—	12	4
Polimicrobianos/outros	3	3	3	6	5	8	10	7
Difteroides	—	< 1	6	—	3	—	—	0,1
Cultura negativa	9	3	5	6	8	3	3	3

[a] O total é maior que a soma das endocardites direitas e esquerdas porque, em alguns casos, a localização da infecção não foi especificada. [b] Inclui os estreptococos *viridans*; *Streptococcus gallolyticus*, outros estreptococos que não do grupo A, estreptococos agrupáveis e *Abiotrophia* e *Granulicatella* spp. (estreptococos nutricionalmente variantes, requerem piridoxal). [c] Principalmente *E. faecalis* ou isolados não especificados; ocasionalmente *E. faecium* ou outro, espécies menos proáveis. [d] A resistência à meticilina é comum entre essas cepas de *S. aureus*. [e] Inclui *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp. e *Kingella* spp.

Nota: Dados compilados de vários estudos.

A endocardite de valva protética (EVP) que surge até 2 meses após a cirurgia valvar é geralmente hospitalar, resulta de contaminação intraoperatória da prótese ou de complicação bacterêmica no pós-operatório. Essa origem hospitalar se reflete nos principais microrganismos causadores: *S. aureus*, CoNS, bacilos Gram-negativos facultativos, difteroides e fungos. Nos casos que começam > 12 meses após a cirurgia, as portas de entrada e os microrganismos causais são semelhantes aos da EVN adquirida na comunidade. A EVP decorrente de CoNS que surge entre 2 e 12 meses após a cirurgia frequentemente representa uma infecção hospitalar de início tardio. Independentemente do momento do início após a cirurgia, pelo menos 68-85% das cepas de CoNS que causam EVP são geralmente resistentes à meticilina.

A endocardite relacionada a um marca-passo permanente ou a um cardiodesfibrilador implantável envolve o dispositivo ou o endotélio nos pontos de contato. Ocasionalmente, há infecção aórtica ou da valva mitral simultânea. Trinta e três por cento dos casos de endocardite por DEIC se apresentam em 3 meses após o implante ou a manipulação do dispositivo, outros 33% se apresentam 4-12 meses, e outros 33% em > 1 ano. A maioria é causada por *S. aureus* e CoNS, ambos geralmente resistentes à meticilina.

A endocardite que ocorre entre usuários de drogas injetáveis, especialmente aquela envolvendo a valva tricúspide, é comumente causada por *S. aureus,* que, em muitos casos, é resistente à meticilina. As infecções das valvas do lado esquerdo em adictos têm uma etiologia mais variada. Além dos casos comuns de endocardite, esses casos podem ocorrer devido a *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Candida,* e casos esporádicos podem ser causados por organismos incomuns, como *Bacillus, Lactobacillus* e espécies de *Corynebacterium*. A endocardite polimicrobiana ocorre em usuários de drogas injetáveis. A infecção por HIV nos usuários de drogas não tem influência significativa nas causas de endocardite.

De 5-15% dos pacientes com endocardite têm hemoculturas negativas; em 33-50% dos casos, as culturas são negativas por causa de exposição prévia a antibióticos. Os restantes correspondem a pacientes infectados por microrganismos fastidiosos, tais como os estreptococos nutricionalmente variantes (agora designados *Granulicatella* e *Abiotrophia* spp.), microrganismos HACEK, *Coxiella burnetti* e espécies de *Bartonella*. Alguns microrganismos fastidiosos ocorrem em contextos geográficos característicos (p. ex., *C. burnetii* e espécies de *Bartonella* na Europa, espécies de *Brucella* no Oriente Médio). A *Tropheryma whipplei* causa uma forma de endocardite indolente, afebril e com hemoculturas negativas.

PATOGÊNESE

O endotélio normal é resistente à infecção pela maioria das bactérias e à formação de trombos. A lesão endotelial (p. ex., no local de impacto de jatos sanguíneos de alta velocidade ou no lado de baixa pressão de lesão estrutural cardíaca) permite ora a infecção direta por microrganismos virulentos, ora a formação de um trombo não infectado de plaquetas e fibrina – distúrbio denominado *endocardite trombótica não bacteriana* (NBTE). Esse trombo serve como local de inserção bacteriana durante a bacteremia transiente. As alterações cardíacas que mais comumente resultam em NBTE são insuficiência mitral, estenose aórtica, insuficiência aórtica, comunicações interventriculares e cardiopatias congênitas complexas. A NBTE também pode resultar de estado de hipercoagulabilidade; esse fenômeno dá origem à *endocardite marântica* (vegetações não infectadas observadas em pacientes com doença maligna ou crônica) e a vegetações assépticas que complicam o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome anticorpos antifosfolipídeos.

Os microrganismos que causam endocardite geralmente entram na corrente sanguínea a partir das superfícies mucosas, da pele ou de locais de infecção focal. Exceto pelas bactérias mais virulentas (p. ex., *S. aureus*), que podem aderir diretamente ao endotélio intacto ou ao tecido subendotelial exposto, os microrganismos presentes no sangue aderem aos locais de NBTE. Os microrganismos que costumam causar endocardite expressam adesinas superficiais, denominadas, em conjunto, componentes da superfície microbiana que reconhecem as moléculas de aderência da matriz (MSCRAMMs), que medeiam a aderência aos locais de NBTE ou ao endotélio lesionado. A aderência é facilitada pelas proteínas de ligação à fibronectina existentes na superfície de muitas bactérias Gram-positivas; pelo fator aglutinante (proteína de superfície que se liga à fibrina ou ao fibrinogênio) presente em *S. aureus;* pelas proteínas de superfície de ligação ao fibrinogênio (Fss2) e proteína de superfície de ligação ao colágeno (Ace) e Ebp pili (essa última mediando a aderência à plaqueta) no *Enterococcus faecalis;* e pelas glicanas ou FimA (membro da família das adesinas da mucosa oral) dos estreptococos. As proteínas de ligação à fibronectina são necessárias para que o *S. aureus* invada o endotélio intacto; desse modo, tais proteínas de superfície facilitam a infecção de valvas previamente normais. Na ausência de defesa do hospedeiro, os microrganismos, entremeados na crescente vegetação de fibrinas e plaquetas, proliferam formando densas microcolônias. Os microrganismos também induzem a deposição plaquetária e um estado pré-coagulante localizado, extraindo o fator tecidual do endotélio ou, no caso do *S. aureus,* também dos monócitos. O depósito de fibrina combina-se à agregação plaquetária e à proliferação de microrganismos, dando origem a uma vegetação infectada. Os microrganismos situados na profundidade da vegetação são inativos do ponto de vista metabólico (não proliferam) e relativamente resistentes à destruição por antimicrobianos. Os microrganismos que proliferam na superfície são continuamente liberados na corrente sanguínea.

As consequências fisiopatológicas e as manifestações clínicas da endocardite – outras que não os sintomas constitucionais, que provavelmente resultam da produção de citocinas –, decorrem de lesão das estruturas intracardíacas; da embolização de fragmentos de vegetação, levando à infecção ou ao infarto de tecidos distantes; da infecção hematogênica de locais a distância durante a bacteremia; e de lesões teciduais causadas pelo depósito de imunocomplexos circulantes ou às respostas imunológicas a antígenos bacterianos depositados.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome clínica de endocardite é altamente variável e abrange todo um contínuo entre as apresentações aguda e subaguda. A EVN, a EVP e a endocardite provocada pelo uso de drogas ilícitas compartilham manifestações clínicas e laboratoriais **(Quadro 155.2)**. O microrganismo causal é o principal responsável pela evolução temporal da endocardite. Os estreptococos β-hemolíticos, o *S. aureus* e os pneumococos geralmente dão origem a uma doença de evolução aguda, embora o *S. aureus* às vezes cause doença subaguda. A endocardite causada por *Staphylococcus lugdunensis* (espécie coagulase-negativa) ou por enterococos pode apresentar-se de forma aguda. A endocardite subaguda é causada por estreptococos viridans, enterococos, CoNS e pelos microrganismos do grupo HACEK. A endocardite causada por espécies de *Bartonella, T. whipplei* ou *C. burnetii* é excepcionalmente indolente.

QUADRO 155.2 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Aspecto	Frequência (%)
Febre	80-90
Calafrios e suores	40-75
Anorexia, perda de peso, mal-estar	25-50
Mialgias, artralgias	15-30
Dor lombar	7-15
Sopro cardíaco	80-85
Aparecimento/piora de um sopro de regurgitação	20-50
Êmbolos arteriais	20-50
Esplenomegalia	15-50
Baqueteamento	10-20
Manifestações neurológicas	20-40
Manifestações periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueais, lesões de Janeway, manchas de Roth)	2-15
Petéquias	10-40
Aspectos laboratoriais	
Anemia	70-90
Leucocitose	20-30

Hematúria microscópica	30-50
Aumento da velocidade de hemossedimentação	60-90
Elevação do nível de proteína C-reativa	> 90
Fator reumatoide	50
Imunocomplexos circulantes	65-100
Redução dos níveis séricos de complemento	5-40

Em pacientes com apresentações subagudas, a febre costuma ser baixa e raramente excede 39,4°C; ao contrário, temperaturas de 39,4-40°C são frequentemente observadas na endocardite aguda. A febre pode ser baixa em pacientes idosos, gravemente debilitados ou com insuficiência renal.

Manifestações cardíacas Embora habitualmente os sopros cardíacos indiquem a presença de lesão cardíaca predisponente e não endocardite, a lesão valvar e a ruptura das cordas tendíneas podem resultar em novos sopros de regurgitação. Na endocardite aguda que acomete uma valva normal, os sopros podem estar a princípio ausentes, mas, no final da evolução, são detectados em 85% dos casos. Em 30-40% dos pacientes, surge a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), geralmente em consequência da disfunção valvar. Ocasionalmente, a ICC também é dcecorrente da miocardite associada à endocardite ou a uma fístula intracardíaca. A insuficiência decorrente da disfunção da valva aórtica evolui mais rapidamente do que aquela causada pela disfunção da valva mitral. A extensão da infecção para além das cúspides valvares, ou seja, para o interior do tecido anelar ou miocárdico adjacente, resulta em abscessos perivalvares, os quais podem causar fístulas intracardíacas que determinam novos sopros. Os abscessos do anel da valva aórtica podem escavar e progredir por meio do epicárdio, causando pericardite, ou para o interior do septo ventricular superior, onde eles podem interromper o sistema de condução, levando a vários graus de bloqueio atrioventricular. Os abscessos perivalvares que surgem da valva mitral, que geralmente são mais distantes do sistema de condução, raramente causam anormalidades; se tais anormalidades ocorrerem nesse contexto, a via de condução provavelmente será rompida próximo ao nodo atrioventricular ou ao feixe proximal de His. A embolização de uma artéria coronária ocorre em 2% dos pacientes e pode resultar em infarto do miocárdio.

Manifestações não cardíacas As clássicas manifestações periféricas não supurativas da endocardite subaguda (i.e., lesões de Janeway; **Fig. 155.2*A***) estão relacionadas à infecção prolongada; com o diagnóstico e o tratamento precoce, tornaram-se infrequentes. Em contrapartida, a embolização séptica que simula algumas dessas lesões (hemorragia subungueal, nodos de Osler) é comum em pacientes com endocardite aguda por *S. aureus* **(Fig. 155.2*B*)**. A dor musculoesquelética em geral remite prontamente com o tratamento, mas deve ser diferenciada dos sintomas causados por infecção metastática focal (p. ex., espondilodiscite), que pode complicar 10-15% dos casos. A infecção focal de origem hematogênica ocorre com mais frequência na pele, baço, rins, sistema esquelético e meninges. Os êmbolos arteriais, 50% dos quais precedem o diagnóstico, são clinicamente aparentes em até 50% dos pacientes. A endocardite causada por *S. aureus*, vegetações com diâmetro > 10 mm (medidas por ecocardiograma) e infecção envolvendo a valva mitral, especialmente a cúspide anterior, estão independentemente associadas a risco aumentado de embolização. Sintomas, dor ou disfunção induzida por isquemia relacionam-se ao órgão ou à área que sofre oclusão arterial (p. ex., rins, baço, intestino, extremidade). A embolia cerebrovascular presente como acidente vascular encefálico (AVE) ou ocasionalmente como encefalopatia complica 15-35% dos casos de endocardite. Novamente, 50% desses eventos precedem o diagnóstico de endocardite. A frequência do AVE é de 8 por 1.000 dias-paciente durante a semana anterior ao diagnóstico; o número cai para 4,8 e 1,7 por 1.000 dias-paciente durante a primeira e segunda semanas de terapia antimicrobiana efetiva, respectivamente. Esse declínio excede aquele que pode ser atribuído à mudança no tamanho da vegetação. Apenas 3% dos AVEs ocorre após 1 semana de terapia efetiva. Os êmbolos que ocorrem mais tarde, durante ou após o tratamento eficaz, não constituem, isoladamente, evidência de falha do tratamento antimicrobiano.

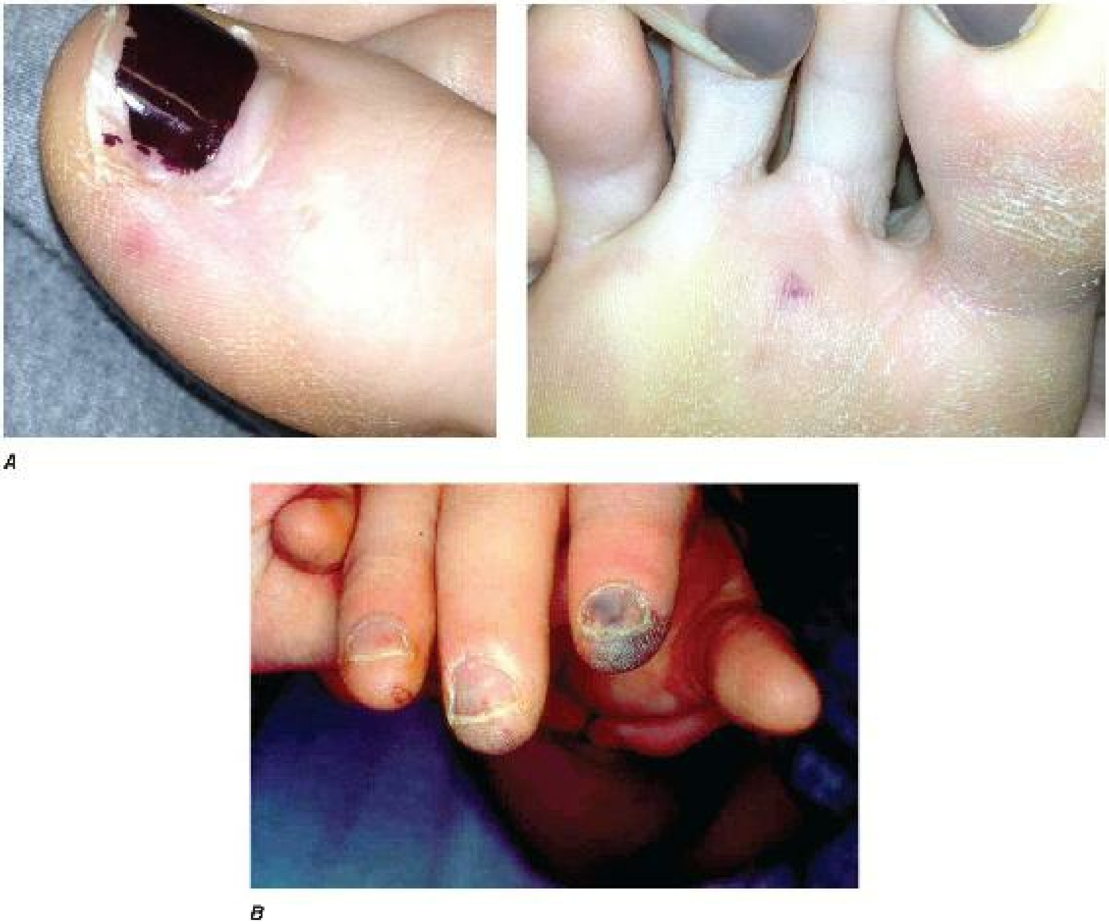

FIGURA 155.2 ***A.*** Lesões de Janeway no artelho (*esquerda*) e na superfície plantar (*direita*) no pé na endocardite por *Neisseria mucosa* subaguda. (*Imagem cortesia de Rachel Baden, MD*). ***B.*** Embolia séptica com hemorragia e infarto devido a endocardite por *Staphylococcus aureus* aguda.

Outras complicações neurológicas incluem meningite asséptica ou purulenta, hemorragia intracraniana causada por infartos hemorrágicos ou aneurismas micóticos rotos e convulsões. (*Aneurismas micóticos* são dilatações focais das artérias que ocorrem em pontos na parede da artéria que estão enfraquecidos pela infecção dos *vasa vasorum* ou em que os êmbolos sépticos se alojaram). Microabscessos no cérebro e nas meninges ocorrem comumente na endocardite por *S. aureus*; abscessos intracerebrais cirurgicamente drenáveis são infrequentes.

O depósito de imunocomplexos na membrana basal do glomérulo causa glomerulonefrite difusa com queda dos níveis séricos de complemento e disfunção renal, que geralmente melhora com tratamento antimicrobiano eficaz. Os infartos renais embólicos causam dor no flanco e hematúria, mas raramente produzem disfunção renal.

Manifestações de condições predisponentes específicas Quase 50% dos casos de endocardite associada ao uso de drogas injetáveis é limitado à valva tricúspide e se apresenta com febre, mas com sopro leve ou ausente e sem manifestações periféricas.

Os êmbolos pulmonares sépticos, que são comuns com a endocardite tricúspide, causam tosse, dor torácica pleurítica, infiltrados pulmonares nodulares ou ocasionalmente pneumotórax. A infecção das valvas aórtica ou mitral se apresenta com as características clínicas típicas da endocardite, incluindo manifestações periféricas.

A endocardite associada à assistência médica tem manifestações típicas se não for associada a dispositivio intracardíaco retido ou mascarada por sintomas de comorbidades simultâneas. A endocardite associada ao DEIC pode estar associada à infecção da bolsa do gerador críptica ou óbvia e resulta em febre, sopro mínimo e sintomas pulmonares devidos aos êmbolos sépticos. A EVP de início tardio apresenta-se com manifestações clínicas típicas. Nos casos que surgem em até 60 dias após a cirurgia valvar (início precoce) os sintomas típicos podem estar mascarados pela comorbidade associada a cirurgia recente. Tanto na apresentação de início precoce quanto nas apresentações mais tardias, a infecção paravalvar é comum e frequentemente resulta em deiscência parcial da valva, em sopros de regurgitação e ICC, ou em interrupção do sistema de condução.

DIAGNÓSTICO

De modo a evitar o atraso ou a perda do diagnóstico, deve ser feita uma avaliação ecocardiográfica, microbiológica e clínica cuidadosa quando os pacientes febris tiverem predisposições à endocardite, aspectos cardíacos ou não cardíacos da endocardite ou achados microbiológicos consistentes com endocardite (p. ex., AVE ou infarto esplênico, múltiplas culturas sanguíneas positivas para um organismo associado à endocardite).

Os critérios de Duke Só é possível estabelecer o diagnóstico de certeza de endocardite infecciosa quando as vegetações são submetidas a exames histológicos e microbiológicos. Entretanto, foi desenvolvido um esquema diagnóstico altamente sensível e específico – conhecido como *critérios de Duke modificados* – com base nos achados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos comumente encontrados em pacientes com endocardite **(Quadro 155.3)**. Enquanto desenvolvidos como ferramentas de pesquisa em vez de manejo do paciente, os critérios podem ser uma útil ferramenta clínica. Para que sejam completamente úteis na avaliação dos pacientes, dados apropriados devem ser coletados. Além disso, deve-se exercitar o julgamento clínico de modo a usar os critérios com efetividade. A comprovação de dois critérios maiores; de um critério maior e de três menores; ou de cinco critérios menores possibilita o diagnóstico clínico definitivo de endocardite. O diagnóstico de endocardite será excluído se for estabelecido outro diagnóstico, se os sintomas se resolverem e não recorrerem com ≤ 4 dias de antibioticoterapia, ou se a cirurgia ou a necropsia realizada após ≤ 4 dias de antibioticoterapia não mostrar evidência histológica de endocardite.

Os quadros que não podem ser classificados como endocardite definitiva e que não podem ser rejeitados como tal são considerados casos de possível endocardite infecciosa, quando se preenchem um critério maior e um menor, ou três critérios menores. A necessidade de se identificarem manifestações clínicas de endocardite para que se possa classificar o quadro como endocardite infecciosa possível aumenta a especificidade do esquema, sem reduzir significativamente a sua sensibilidade. A menos que existam circunstâncias que justifiquem o contrário, os pacientes com endocardite definitiva ou possível são tratados de acordo.

QUADRO 155.3 CRITÉRIOS DE DUKE MODIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA[a]

Critérios maiores

1. Hemocultura positiva
    - Microrganismo típico de endocardite infecciosa em duas hemoculturas separadas
        - Estreptococos *viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, organismos do grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*, *ou*
        - Enterococos adquiridos na comunidade na ausência de um foco primário,
        - ***ou***
    - Hemoculturas persistentemente positivas, definidas pelo isolamento de um microrganismo condizente com endocardite infecciosa a partir de:
        - Hemoculturas coletadas > 12 h de intervalo; *ou*
        - Todas de 3, ou a maior parte de ≥ 4 hemoculturas separadas, sendo a primeira e a última coletadas com pelo menos 1 h de intervalo
        - ***ou***
    - Uma única hemocultura positiva para *Coxiella burnetti* ou anticorpos IgG para fase I em títulos > 1:800
2. Evidência de envolvimento endocárdico
    - Ecocardiograma positivo[b]
        - Massa intracardíaca oscilante sobre a valva, ou sobre as estruturas de suporte, ou no trajeto de jatos regurgitantes ou sobre material implantado, na ausência de uma explicação anatômica alternativa, *ou*
        - Abscesso, *ou*
        - Uma nova deiscência parcial em uma valva protética,
        - ***ou***
    - Uma nova regurgitação valvar (não basta o aumento ou a alteração de um sopro preexistente)

Critérios menores

1. Predisposição: condição cardíaca predisponente ou uso de drogas injetáveis
2. Febre ≥ 38,0°C
3. Fenômenos vasculares: grandes êmbolos arteriais, infartos sépticos pulmonares, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway
4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrites, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
5. Evidência microbiológica: hemocultura positiva, mas que não satisfaz um dos critérios maiores, como previamente observado,[d] ou evidências sorológicas de infecção ativa por um organismo condizente com a endocardite infecciosa

[a]A endocardite definitiva é definida pela documentação de dois critérios maiores, de um critério maior e três critérios menores, ou de cinco critérios menores. Ver o texto para mais detalhes. [b]A ecocardiografia transesofágica é recomendada para se avaliar uma possível endocardite de valva protética ou complicada. [c]Doença valvar com estenose ou regurgitação, presença de uma valva protética, doença cardíaca congênita incluindo condições corrigidas ou parcialmente corrigidas (exceto pelo defeito septal atrial isolado, defeito septal ventricular reparado ou ducto arterioso patente fechado), antes da endocardite ou miocardiopatia hipertrófica. [d]Excluir amostra única positiva para estafilococos coagulase-negativos e difteroides, que são contaminantes comuns das culturas ou para organismos que não causam endocardite frequente, como bacilos Gram-negativos.

Fonte: Adaptado de JS Li et al: Clin Infect Dis 30:633, 2000. Com permissão de Oxford University Press.

Os critérios enfatizam a bacteremia e os achados ecocardiográficos típicos da endocardite. A necessidade de várias hemoculturas positivas ao longo do tempo é condizente com a contínua bacteremia de baixa densidade típica da endocardite. Entre os pacientes com endocardite não tratada que apresentam uma hemocultura positiva, 95% de todas as hemoculturas são positivas. Os critérios diagnósticos atribuem significado à espécie do microrganismo isolado nas hemoculturas. Para satisfazer um critério maior, o isolamento de um microrganismo que causa endocardite e bacteremia sem endocardite (p. ex., *S. aureus*, enterococos) deve ocorrer repetidamente (i.e., deve haver bacteremia persistente) e na ausência de um foco primário de infecção. Os microrganismos que raramente causam endocardite, mas costumam contaminar as hemoculturas (p. ex., difteroides, CoNS), devem ser isolados repetidamente para que seu isolamento sirva como critério maior.

Hemoculturas O isolamento do microrganismo causal nas hemoculturas é fundamental para o diagnóstico e para planejar o tratamento. Em pacientes com suspeita de EVN, EVP ou endocardite por DEIC que não receberam antibióticos nas 2 semanas precedentes, três conjuntos de 2 frascos de hemoculturas, separados um do outro com intervalo mínimo de 2 horas, devem ser obtidos de diferentes locais de venopunção ao longo de 24 horas. Se as culturas continuarem negativas após 48-72 horas, deverão ser obtidos mais dois ou três conjuntos, e o laboratório deve ser consultado sobre quais são as recomendações a serem seguidas para otimizar a técnica de cultura. Com resultados de culturas pendentes, o tratamento antimicrobiano empírico não deve ser instituído em pacientes com suspeita de endocardite subaguda que estejam estáveis do ponto de vista hemodinâmico, especialmente aqueles que receberam antibióticos nas 2 semanas precedentes. Assim, se necessário, conjuntos adicionais de hemoculturas poderão ser obtidos sem o efeito confundidor do tratamento empírico. Os pacientes com endocardite aguda ou com deterioração do estado hemodinâmico que podem necessitar de cirurgia urgente devem receber tratamento empírico imediatamente após a obtenção, ao longo de algumas horas, dos três conjuntos de hemocultura.

Outros exames que não a hemocultura Os testes sorológicos podem ser usados para investigar organismos cujo isolamento é difícil nas hemoculturas: *Brucella, Bartonella, Legionella, Chlamydia psittaci* e *C. burnetii.* Os patógenos também podem ser identificados nas vegetações por cultura, exame microscópico com colorações especiais (i.e., o ácido periódico de Schiff para *T. whipplei)* ou técnicas de imunofluorescência direta e pelo uso da reação em cadeia da polimerase, destinada a recuperar DNA microbiano único ou DNA que codifica a unidade ribossômica 16S ou 28S (rRNA 16S ou rRNA 28S); esses DNAs quando sequenciados possibilitam a identificação de bactérias e fungos respectivamente.

Ecocardiografia A ecocardiografia confirma anatomicamente e dimensiona as vegetações, detecta complicações intracardíacas e avalia a função cardíaca **(Fig. 155.3)**. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é não invasiva e excepcionalmente específica; entretanto pode não visualizar vegetações com < 2 mm de diâmetro e, em 20% dos pacientes, mostra-se tecnicamente inadequada em decorrência da presença de enfisema ou da constituição corporal do paciente. A ETT detecta vegetações em 65-80% dos pacientes com endocardite clínica definitiva, porém não é adequada para avaliar valvas protéticas ou detectar complicações intracardíacas. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é segura e detecta vegetações em > 90% dos pacientes com endocardite definitiva; entretanto estudos iniciais podem ser falso-negativos em 6-18% dos pacientes com endocardite. Quando há probabilidade de endocardite, um resultado de ETE negativo não exclui o diagnóstico, mas sim indica a repetição do estudo uma ou duas vezes em 7-10 dias. A ETE é o método ideal para o diagnóstico de EVP, a detecção de abscessos miocárdicos, perfuração valvar ou de fístulas intracardíacas e para a detecção de vegetações em pacientes com DEIC. Em pacientes com DEIC e culturas sanguíneas negativas, uma massa aderente ao eletrodo provavelmente é uma trombose leve e não uma vegetação infectada.

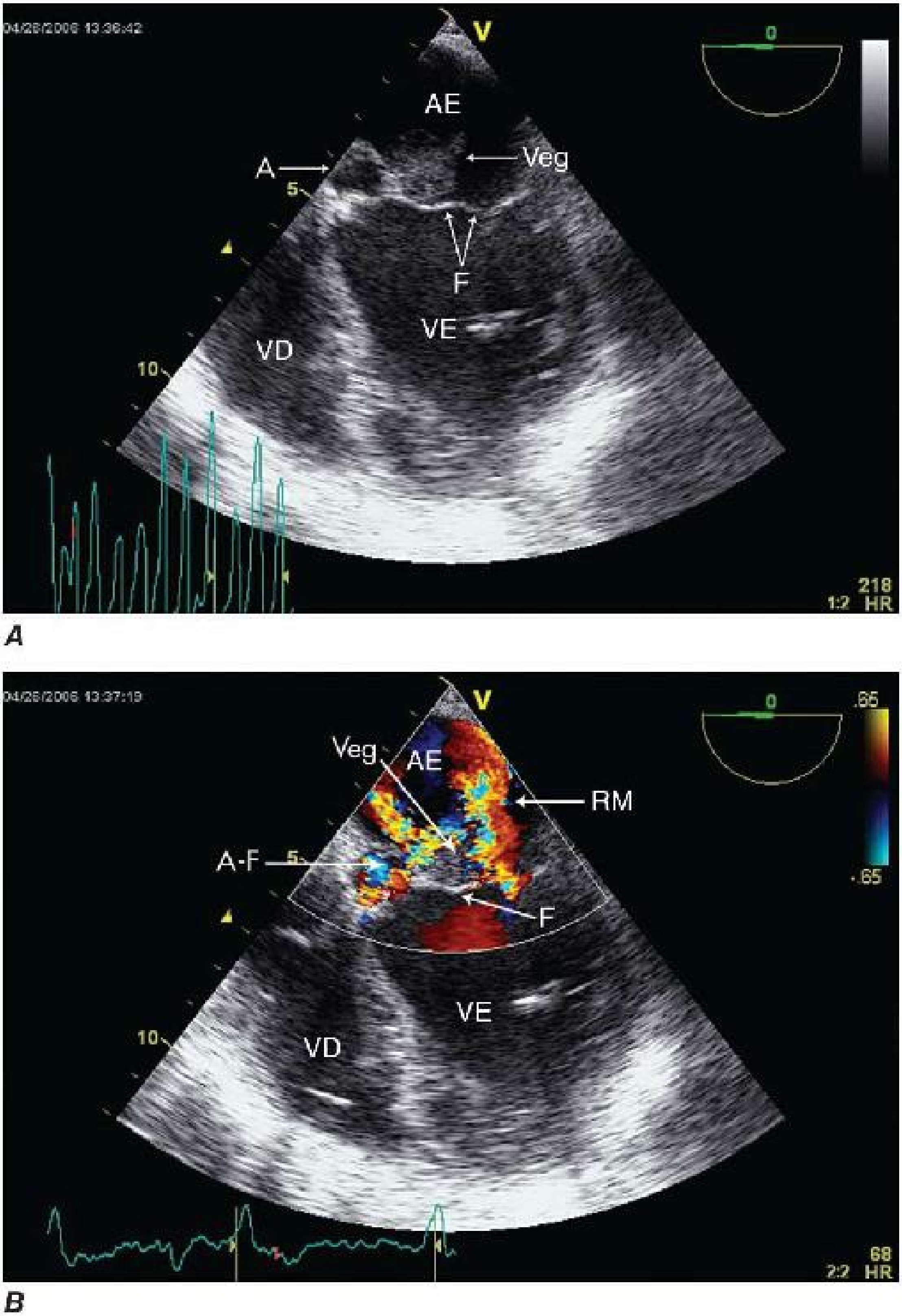
04/26/2006 13:36:42
V
0
AE
A
Veg
5
F
VE
VD
10
218
1:2 HR
A
04/26/2006 13:37:19
V
0
.65
Veg
AE
RM
A-F
5
F
-.65
VE
VD
10
68
2:2 HR
B

FIGURA 155.3 Imagem de uma valva mitral infectada por *Staphylococcus aureus* obtida por ecocardiografia transesofágica (ETE) em esôfago distal com janela de quatro câmeras. ***A.*** Ecocardiograma bidimensional mostrando uma grande vegetação acompanhada de uma cavidade ecotransparente adjacente, correspondente a um

abscesso. ***B.*** Imagem por Doppler com fluxo colorido mostrando regurgitação mitral grave através de um abscesso-fístula e pelo orifício central da valva. A, abscesso; A-F, abscesso-fístula; F, folhetos das valvas; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo, RM, regurgitação central pela valva mitral; VD, ventrículo direito; Veg, vegetação. (*Com autorização de Andrew Burger, MD.*)

Como a bacteremia por *S. aureus* está associada a uma alta prevalência de endocardite, a avaliação ecocardiográfica de rotina (ETT ou preferencialmente ETE) é recomendada nesses pacientes. Os pacientes com bacteremia por *S. aureus* nosocomial possuem risco aumentado de endocardite se um ou mais dos seguintes achados estiverem presentes: culturas sanguíneas positivas por 2-4 dias, dependência de hemodiálise, um dispositivo intracardíaco permanente, infecção da coluna, osteomielite não vertebral ou uma anormalidade valvar que predispõe à endocardite. Esses pacientes devem ser avaliados, de preferência, com ETE. Em pacientes sem nenhum desses achados, o risco de endocardite é baixo e a avaliação com ETT pode ser suficiente.

Os especialistas defendem a avaliação ecocardiográfica de todos os pacientes com diagnóstico clínico de endocardite; entretanto esse exame não deve ser usado como rastreamento de pacientes com baixa probabilidade de endocardite (p. ex., pacientes com febre inexplicada). A Figura 155.4 ilustra uma abordagem, proposta pela American Heart Association, para o emprego da ecocardiografia na avaliação de pacientes em que se suspeita de endocardite.

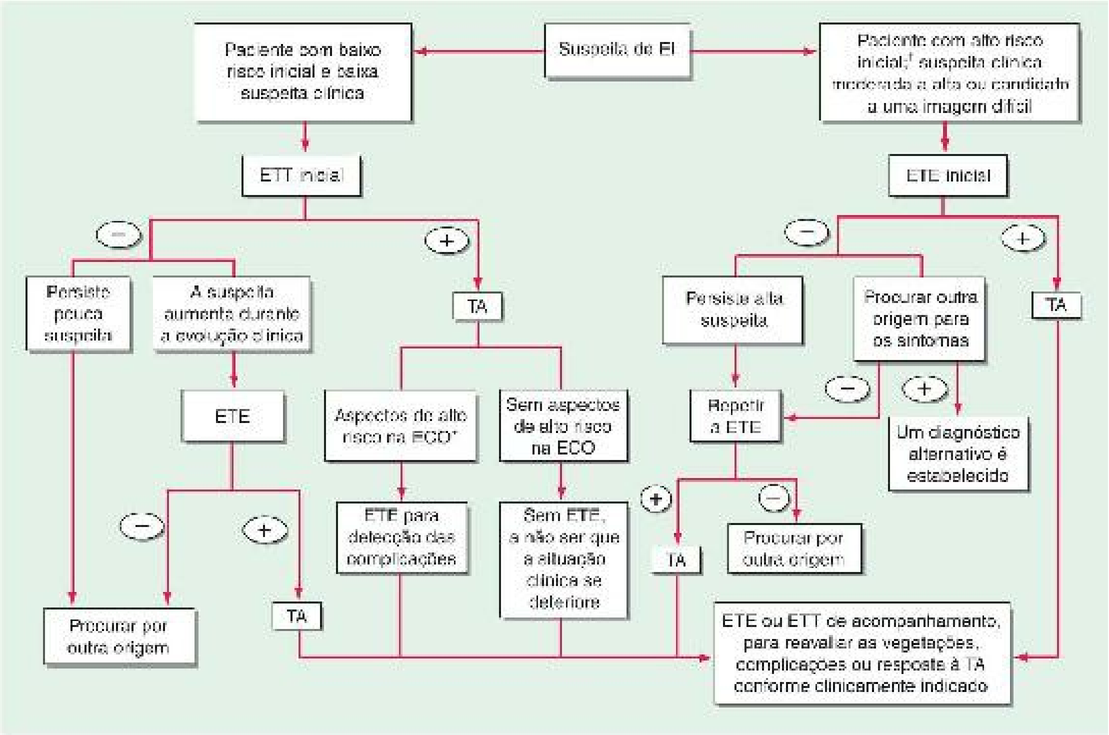
Suspeita de EI
Paciente com baixo risco inicial e baixa suspeita clínica
Paciente com alto risco inicial;† suspeita clínica moderada a alta ou candidato a uma imagem difícil
ETT inicial
ETE inicial
−
+
Persiste pouca suspeita
A suspeita aumenta durante a evolução clínica
TA
ETE
Aspectos de alto risco na ECO*
Sem aspectos de alto risco na ECO
ETE para detecção das complicações
Sem ETE, a não ser que a situação clínica se deteriore
Procurar por outra origem
Persiste alta suspeita
Procurar outra origem para os sintomas
Repetir a ETE
Um diagnóstico alternativo é estabelecido
Procurar por outra origem
ETE ou ETT de acompanhamento, para reavaliar as vegetações, complicações ou resposta à TA conforme clinicamente indicado

FIGURA 155.4 O emprego das ecocardiografias transesofágica e transtorácica

(ETE e ETT respectivamente) no diagnóstico. †Paciente com alto risco inicial de endocardite infecciosa (EI), conforme listado no **Quadro 155.8**, ou evidências de complicações intracardíacas (novo sopro de regurgitação, novas alterações de condução eletrocardiográficas ou insuficiência cardíaca congestiva). *Aspectos ecocardiográficos de alto risco incluem grandes vegetações, insuficiência valvar, infecção paravalvar ou disfunção ventricular. TA, início da terapia com antibióticos. ECO, ecocardiografia. *(Reproduzida, com autorização, de Diagnosis and Management of infective Endocarditis and Its Complications. Circulation 98:2936, 1998. © 1998 American Heart Association.)*

Outros exames Muitos exames sem poder diagnóstico – ou seja, hemogramas completos, dosagem de creatinina, provas de função hepática, radiografias de tórax e eletrocardiogramas – são importantes no tratamento de pacientes com endocardite. A velocidade de hemossedimentação, o nível da proteína C-reativa e o título de imunocomplexos circulantes mostram-se comumente aumentados na endocardite **(Quadro 155.2)**. O cateterismo cardíaco é útil principalmente para se avaliar a patência das artérias coronárias em indivíduos mais idosos prestes a se submeterem a tratamento cirúrgico da endocardite.

TRATAMENTO ENDOCARDITE INFECCIOSA

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Para curar a endocardite, todas as bactérias na vegetação devem ser erradicadas. Contudo, é difícil erradicá-las, porque as defesas do hospedeiro são deficientes e porque as bactérias, em sua maior parte, não estão se multiplicando e se encontram em um estado de inatividade metabólica, tornando, assim, difícil essa tarefa para os antibióticos. Desse modo, o tratamento deve ser bactericida e prolongado. Os antibióticos são geralmente administrados por via parenteral para alcançar as altas concentrações séricas, que por difusão passiva, produzem concentrações eficazes na intimidade da vegetação. A seleção do tratamento eficaz requer conhecimento da sensibilidade dos microrganismos causais. A decisão de iniciar o tratamento empiricamente depende da confrontação entre a necessidade de se estabelecer um diagnóstico microbiológico e o potencial de progressão da doença ou a necessidade de cirurgia urgente (ver “Hemoculturas”, anteriormente). A infecção simultânea em outros locais (como as meninges), alergias, disfunção de órgãos-alvo, interações com as medicações concomitantemente administradas e riscos de eventos adversos devem ser considerados na seleção da terapia.

Embora mantidos por várias semanas a mais, os esquemas recomendados de tratamento da EVP (exceto nas infecções estafilocócicas) são semelhantes àqueles usados para tratar da EVN **(Quadro 155.4)**. A dosagem e a duração recomendadas para o tratamento devem ser seguidas, a menos que sejam necessárias alterações em decorrência de distúrbios de órgãos-alvo ou efeitos adversos.

QUADRO 155.4 TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS PARA AS ENDOCARDITES INFECCIOSAS CAUSADAS POR ORGANISMOS COMUNS[a]

Microrganismo	Fármaco (dose, duração)	Comentários
Estreptococos		
Estreptococos sensíveis à penicilina,[b] *S. gallolyticus*	• Penicilina G (2-3 mU, IV, a cada 4 h, por 4 semanas)	—
	• Ceftriaxona (2 g, IV, em dose única diária, por 4 semanas)	Pode-se usar ceftriaxona em pacientes com alergia não imediata à penicilina.
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg, IV, a cada 12 h, por 4 semanas)	Usar vancomicina em pacientes com alergia grave ou imediata a β-lactâmicos.
	• Penicilina G (2-3 mU, IV, a cada 4 h) *ou* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) por 2 semanas ***mais*** Gentamicina[d] (3 mg/kg, IV ou IM, em dose única[e] ou fracionados em doses iguais, administradas a cada 8 h, por 2 semanas)	Evitar o esquema de 2 semanas quando houver maior risco de toxicidade por aminoglicosídeo e na endocardite de valva protética ou complicada.
Estreptococos relativamente resistentes à penicilina[f]	• Penicilina G (4 mU, IV, a cada 4 h) *ou* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) por 4 semanas ***mais*** Gentamicina[d] (3 mg/kg, IV ou IM, em dose única,[e] a cada 24 h ou fracionados em doses iguais, administradas a cada 8 h, por 2 semanas)	É preferível empregar penicilina isoladamente nessas doses por 6 semanas, ou com gentamicina durante as 2 semanas iniciais, para endocardite por valva protética causada por estreptococos com CIM para penicilina ≤ 0,1 μg/mL.
	• Vancomicina,[c] tal como indicado acima, por 4 semanas	—
Estreptococos moderadamente resistentes a penicilina,[g] variantes nutricionais ou	• Penicilina G (4-5 mU, IV, a cada 4 h) *ou* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) por 6 semanas ***mais***	Preferível para o tratamento de endocardite de valva protética causada por estreptococos com CIM para penicilina > 0,1 μg/mL.

espécies de *Gemella*	Gentamicina[d] (3 mg/kg, IM ou IV, em dose única,[e] a cada 24 h, *ou* fracionados em doses iguais, a cada 8 h, por 6 semanas)	
	• Vancomicina,[c] tal como indicado acima, por 4 semanas	O esquema é preferido por alguns profissionais.
Enterococos[h]		
	• Penicilina G (4-5 mU, IV, a cada 4 h) *mais* gentamicina[d] (1 mg/kg, IV, a cada 8 h), ambas por 4-6 semanas	Pode-se usar estreptomicina (7,5 mg/kg, a cada 12 h) em vez de gentamicina, se não houver resistência de alto nível à estreptomicina.
	• Ampicilina (2 g, IV, a cada 4 h) *mais* gentamicina[d] (1 mg/kg, IV, a cada 8 h), ambas por 4-6 semanas	—
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg, IV, a cada 12 h) *mais* gentamicina[d] (1 mg/kg, IV, a cada 8 h), ambas por 4-6 semanas	Nos pacientes alérgicos a penicilina, empregar vancomicina mais gentamicina (ou dessensibilizá-los à penicilina) e para amostras resistentes à penicilina/ampicilina.
	• Ampicilina (2 g, IV, a cada 4 h) *mais* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 12 h), ambas por 6 semanas	Usar para amostras de *E. faecalis* com resistência de alto nível à gentamicina e à estreptomicina ou para pacientes com alto risco de nefrotoxicidade por aminoglicosídeo (ver texto).
Estafilococos		
MSSA infectando valvas nativas (não há dispositivos implantados)	• Nafcilina, oxacilina, *ou* flucloxacilina (2 g, IV, a cada 4 h, por 4-6 semanas)	Pode-se empregar penicilina (4 mU, a cada 4 h) se a amostra for sensível à penicilina (não produz β-lactamase).
	• Cefazolina (2 g, IV, a cada 8 h, por 4-6 semanas)	Pode-se usar o esquema com cefazolina para pacientes alérgicos à penicilina, desde que a alergia não seja imediata.
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg, IV, a cada 12 h, por 4-6 semanas)	Usar vancomicina em pacientes com alergia imediata (urticária) ou grave à penicilina; consultar o texto sobre a adição de gentamicina, ácido fusídico ou rifampicina.
MRSA infectando valvas nativas (não há dispositivos implantados)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg, IV, a cada 8-12 h, por 4-6 semanas)	Não se recomenda o uso rotineiro de rifampicina (ver texto). Considerar tratamento alternativo (ver texto) para MRSA com CIM de vancomicina > 1,0 ou bacteremia persistente durante a terapia com vancomicina.
MSSA infectando valvas protéticas	• Nafcilina ou oxacilina, *ou* flucloxacilina (2 g, IV, a cada 4 h, por 6-8 semanas) ***mais*** Gentamicina[d] (1 mg/kg, IM ou IV, a cada 8 h, por 2 semanas) ***mais***	Usar gentamicina durante as 2 semanas iniciais; determinar a sensibilidade à gentamicina antes de iniciar o uso de rifampicina (ver texto); se o paciente for altamente alérgico à penicilina, usar o esquema para MRSA; se a alergia ao β-lactâmico for pouco intensa ou não imediata, a cefazolina pode ser substituída por oxacilina/nafcilina.

	• Rifampicina[i] (300 mg, VO, a cada 8 h, por 6-8 semanas)	
MRSA infectando valvas protéticas	• Vancomicina[c] (15 mg/kg, IV, a cada 12 h, por 6-8 semanas) ***mais*** Gentamicina[d] (1 mg/kg, IM ou IV, a cada 8 h, por 2 semanas) ***mais*** Rifampicina[i] (300 mg, VO, a cada 8 h, por 6-8 semanas)	Empregar gentamicina durante as 2 semanas iniciais; determinar a sensibilidade à gentamicina antes de se iniciar o uso de rifampicina (ver o texto).
HACEK		
	• Ceftriaxona (2 g, IV, em dose única diária, por 4 semanas)	Pode-se empregar outra cefalosporina de terceira geração em doses equivalentes.
	• Ampicilina/sulbactam (3 g, IV, a cada 6 h, por 4 semanas)	—
Coxiella burnetii		
	• Doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 h) *mais* hidroxicloroquina (200 mg, VO, a cada 8 h), ambas por 18 (valva nativa) ou 24 (valva protética) meses	Acompanhar sorologia para monitorar a resposta durante o tratamento (antifase IgG I e IgA diminuídos 4 vezes e IgM negativo) e, depois disso, para recidiva.
***Bartonella* spp.**		
	• Ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) *ou* ampicilina (2 g, IV, a cada 4 h) *ou* doxiciclina (100 mg, a cada 12 h, VO) durante 6 semanas ***mais*** Gentamicina (1 mg/kg, IV, a cada 8 h, durante 3 semanas)	Se o paciente for altamente alérgico a β-lactâmicos, usar doxiciclina.

[a] As doses são para adultos com função renal normal. As doses de gentamicina, estreptomicina e vancomicina devem ser ajustadas se houver redução da função renal. O peso corporal ideal é usado para calcular as doses de gentamicina e estreptomicina por quilograma (homens = 50 kg + 2,3 kg por centímetro de altura acima de 1,52 m; mulheres = 45,5 kg + 2,3 kg por centímetro de altura acima de 1,52 m). [b] CIM ≤ 0,1 μg/mL. [c] A dose de vancomicina é baseada no peso corporal real. Ajustar para um nível-alvo de 10-15 μg/mL para infecções estreptocócicas e enterocócicas e 15-20 μg/mL para infecções estafilocócicas. [d] Os aminoglicosídeos não devem ser administrados em dose única diária na endocardite por enterococos e devem ser introduzidos como parte do tratamento inicial. O pico-alvo e as concentrações no vale de gentamicina de dose dividida 1 h após uma infusão de 20-30 minutos ou injeção IM são de cerca de 3,5 μg/mL e ≤ 1 μg/mL respectivamente; o pico-alvo e as concentrações no vale de estreptomicina (considerados os mesmos intervalos usados para gentamicina) são 20-35 μg/mL e < 10 μg/mL respectivamente. [e] A netilmicina (4 mg/kg, em dose única diária) pode ser usada no lugar da gentamicina. [f] CIM > 0,1 μg/mL e < 0,5 μg/mL. [g] CIM ≥ 0,5 μg/mL e < 8 μg/mL. [h] Deve-se determinar a sensibilidade aos antimicrobianos; ver o texto. [i] A rifampicina aumenta as necessidades de varfarina e dicumarol para a anticoagulação.

Abreviações: CIM, concentração inibitória mínima; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; MSSA, *S. aureus* sensível à meticilina.

Tratamentos para organismos específicos • ***ESTREPTOCOCOS*** O tratamento ideal para a endocardite estreptocócica é baseado na concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina para o agente causal isolado **(Quadro 155.4)**. Os esquemas de 2 semanas com penicilina/gentamicina ou ceftriaxona/gentamicina não devem ser usados para tratar uma EVP ou EVN complicada. Deve-se ter cuidado ao considerar esquemas contendo aminoglicosídeos para o tratamento de pacientes em risco aumentado de toxicidade por aminoglicosídeo. Os esquemas indicados para estreptococos relativamente resistentes à penicilina são recomendados para o tratamento da endocardite estreptocócica dos grupos B, C ou G. Os organismos nutricionalmente variantes (espécies de *Granulicatela* ou *Abiotrophia*) e espécies de *Gemella* são tratados com o esquema para estreptococos moderadamente resistentes à penicilina, como a EVP causada por esses organismos ou por estreptococos com uma CIM de > 0,1 μg/mL **(Quadro 155.4)**.

ENTEROCOCOS Os enterococos são resistentes a oxacilina, nafcilina e cefalosporinas, sendo apenas inibidos – e não destruídos –por penicilina, ampicilina, teicoplanina (não disponível nos EUA) e vancomicina. Para destruir os enterococos, é necessária a interação sinérgica de um antibiótico ativo contra a parede celular (penicilina, ampicilina, vancomicina ou teicoplanina) que seja eficaz nas concentrações séricas e um aminoglicosídeo (gentamicina ou estreptomicina) ao qual a amostra não exiba resistência de alto nível. A resistência de uma amostra a fármacos que atuam na parede celular ou a sua capacidade de replicar-se na presença de ≥ 500 μg/mL de gentamicina ou de 1.000-2.000 μg/mL de estreptomicina – fenômeno chamado *resistência de alto nível a aminoglicosídeos* – indicam que o antimicrobiano ineficaz não pode participar da interação destinada a produzir a destruição bacteriana. A resistência de alto nível à gentamicina prediz que a tobramicina, a netilmicina, a amicacina e a canamicina serão também ineficazes. Na verdade, mesmo quando os enterococos não são altamente resistentes à gentamicina, é difícil prever a capacidade desses outros aminoglicosídeos de participarem da destruição sinérgica; em consequência, de modo geral não se deve usá-los para tratar endocardite enterocócica. Altas concentrações de ampicilina mais ceftriaxona ou cefotaxima, pela união expandida de proteínas de ligação à penicilina, exterminam *E. faecalis in vitro* e em modelos animais de endocardite.

Os enterococos que causam endocardite devem ser testados quanto à resistência de alto nível à estreptomicina e à gentamicina, quanto à produção de β-lactamase e também quanto à sensibilidade à penicilina e à ampicilina (CIM < 8 μg/mL) e à vancomicina (CIM ≤ 4 μg/mL) e à teicoplanina (CIM ≤ 2 μg/mL). Se a amostra produzir β-lactamase, a ampicilina/sulbactam ou a vancomicina poderão ser usadas como componente ativo na parede celular; se a CIM de penicilina e ampicilina for ≥ 8 μg/mL, poder-se-á considerar o uso de vancomicina; sendo a CIM da vancomicina ≥ 8 μg/mL, pode-se considerar a utilização de penicilina ou ampicilina. Se não houver resistência de alto nível, deverão ser usadas a gentamicina ou a estreptomicina como o aminoglicosídeo **(Quadro 155.4)**. Embora a dose de gentamicina usada para se obter sinergismo bactericida no tratamento da endocardite enterocócica seja menor que a utilizada no tratamento-padrão, não é comum que haja nefrotoxicidade (ou toxicidade vestibular com estreptomicina) durante o tratamento de 4-6 semanas. Os esquemas nos quais o componente aminoglicosídeo foi interrompido após 2 ou 3 semanas, em decorrência da nefrotoxicidade, foram curativos. Assim, os esquemas em que a gentamicina foi administrada por apenas 2-3 semanas são os preferidos.

Se houver um alto nível de resistência à gentamicina e à estreptomicina, um efeito bactericida sinergístico não poderá ser obtido pelo acréscimo de um aminoglicosídeo, assim não deve ser administrado qualquer aminoglicosídeo. Ao contrário, um ciclo de 8-12 semanas de um agente ativo contra a parede celular pode ser considerado; para endocardite por *E. faecalis*, altas doses de ampicilina combinada com ceftriaxona ou cefotaxima são sugeridas **(Quadro 155.4)**. Estudos comparativos não randomizados sugerem que usar ampicilina-ceftriaxona pode ser tão efetivo (e menos nefrotóxico) quanto penicilina ou ampicilina mais um aminoglicosídeo no tratamento da endocardite por *E. faecalis*. Dada a redução no risco de nefrotoxicidade com o esquema ampicilina-ceftriaxona, ele também pode ser preferido em pacientes com risco aumentado de nefrotoxicidade por aminoglicosídeo.

Se o isolado enterocócico for resistente a todos os agentes geralmente usados, a supressão da bacteremia seguida pelo tratamento cirúrgico deve ser considerada. Ainda não se estabeleceu o papel dos novos agentes (quinupristina e dalfopristina [apenas para *E. faecium*], linezolida e daptomicina) com ação potencial contra enterococos com múltipla resistência aos fármacos no tratamento da endocardite.

ESTAFILOCOCOS Os esquemas usados para tratar endocardite estafilocócica **(Quadro 155.4)** têm como base não a produção de coagulase, mas, em vez disso, a presença ou a ausência de valvas protéticas ou dispositivos, a valva nativa envolvida e a suscetibilidade do isolado à penicilina, à meticilina e à vancomicina. Todos os estafilococos são considerados resistentes à penicilina até que se demonstre que não produzem penicilinase. De modo similar, a resistência à meticilina tornou-se tão prevalente entre os estafilococos que o tratamento deve ser iniciado com um esquema para estafilococos resistentes à meticilina e subsequentemente revisto quando se comprovar que a cepa é suscetível à meticilina. A adição de 3-5 dias de gentamicina a um antibiótico β-lactâmico para intensificar o tratamento da endocardite de valvas nativas mitral ou aórtica tem sido opcional. Nem essa adição, nem a adição de ácido fusídico ou rifampicina são recomendadas.

Para o tratamento da endocardite causada por *S. aureus resistentes à meticilina* (MRSA), a dosagem de vancomicina para atingir concentrações de 15-20 μg/mL é recomendada, com o reconhecimento de que esse esquema pode estar associado a nefrotoxicidade. Embora a resistência à vancomicina entre os estafilococos seja rara, a suscetibilidade reduzida à vancomicina entre cepas de MRSA é cada vez mais encontrada. Os isolados com um CIM de vancomicina de 4-16 μg/mL têm suscetibilidade intermediária e são referidos como *S. aureus com resistência intermediária à vancomicina* (VISA). Os isolados com um CIM de 2 μg/mL podem abrigar subpopulações com CIMs mais elevadas. Esses isolados, chamados de *VISA heterorresistentes* (hVISA), não são detectáveis pelo teste de suscetibilidade de rotina. Devido à farmacocinética/farmacodinâmica da vancomicina, a exterminação do MRSA com um CIM de vancomicina > 1 μg/mL é imprevisível mesmo com a dosagem agressiva de vancomicina. Embora não aprovada pela Food and Drug Administration, a daptomicina (6 mg/kg [ou, como preferem alguns especialistas, 8-10 mg/kg], IV, 1×/dia) foi recomendada como uma alternativa à vancomicina, em particular para a endocardite causada por VISA, hVISA ou isolados com uma CIM de vancomicina > 1,0 μg/mL. Esses isolados devem ser testados para documentar a suscetibilidade à daptomicina. A atividade da daptomicina contra MRSA – mesmo contra isolados com redução da suscetibilidade à daptomicina – é aumentada pela adição de nafcilina ou ceftarolina. Relatos de caso sugerem que as últimas combinações de ceftarolina isolada (600 mg, IV, a cada 8 h) podem ser efetivas na endocardite por MRSA recalcitrante. Entretanto, uma discussão sobre o tratamento da endocardite no qual a bacteremia por MRSA persiste apesar da terapia está além do alcance deste capítulo e requer consulta com um infectologista. A eficácia da linezolida para a endocardite nas câmaras esquerdas por MRSA ainda não foi estabelecida. Embora não amplamente adotada por outros grupos, as recomendações da British Society for Antimicrobial Chemotherapy é que um segundo fármaco seja acrescido à vancomicina (rifampicina) ou à daptomicina (rifampicina, gentamicina ou linezolida) para o tratamento de EVN por MRSA.

A endocardite por *S. aureus* sensível à meticilina, sem complicação e limitada à valva tricúspide ou à valva pulmonar, pode ser frequentemente tratada com um ciclo de 2 semanas combinando oxacilina ou nafcilina (mas não vancomicina) com gentamicina. Entretanto, pacientes com febre prolongada (≥ 5 dias) durante a terapia ou embolia pulmonar séptica múltipla devem receber o tratamento-padrão. Vancomicina mais gentamicina durante 2 semanas como tratamento para a endocardite do lado direito causada por MRSA produz resultados subfavoráveis; assim, essa entidade é tratada por 4 semanas com vancomicina ou daptomicina (6 mg/kg em dose única diária).

A endocardite estafilocócica de EVP é tratada durante 6-8 semanas com um esquema de vários fármacos. A rifampicina é um componente essencial porque destrói os estafilococos aderentes aos corpos estranhos em um biofilme. Dois outros agentes (selecionados com base no teste de sensibilidade) são combinados com a rifampicina para prevenir o aparecimento de resistência *in vivo*. Como muitos estafilococos (particularmente MRSA e *Staphylococcus epidermidis*) são resistentes à gentamicina, deve-se estabelecer a suscetibilidade à gentamicina ou de um agente alternativo antes que o tratamento com rifampicina comece. Se o isolado for resistente à gentamicina, esta deverá ser substituída então por outro aminoglicosídeo, por uma fluoroquinolona (escolhida com base na suscetibilidade) ou por um outro antibiótico ativo.

OUTROS ORGANISMOS Na ausência de meningite, a endocardite causada por *Streptococcus pneumoniae* com CIM de penicilina ≤ 1 μg/mL pode ser tratada com penicilina IV (4 milhões de unidades, de 4/4 h), ceftriaxona (2 g/dia, em dose única) ou cefotaxima (em doses equivalentes). A infecção causada por cepas de pneumococos com CIM de penicilina ≥ 2 μg/mL deve ser tratada com vancomicina. Se houver suspeita ou presença de meningite, o tratamento com vancomicina mais ceftriaxona – nas doses aconselhadas para meningite – deve ser iniciado até os resultados da suscetibilidade serem conhecidos. A terapia definitiva deve então ser selecionada com base nos mecanismos de meningite (CIM de penicilina 0,06 μg/mL ou CIM de ceftriaxona 0,5 μg/mL). A endocardite por *P. aeruginosa* é tratada com uma penicilina antipseudomonas (ticarcilina ou piperacilina) e altas doses de tobramicina (8 mg/kg/dia, fracionados em 3 doses). A endocardite causada pelas Enterobacteriaceae é tratada com um potente antibiótico β-lactâmico mais um aminoglicosídeo. A endocardite por corinebactérias é tratada com penicilina mais um aminoglicosídeo (se o microrganismo for sensível a este) ou com vancomicina, altamente bactericida para a maioria das cepas. O tratamento da endocardite por *Candida* consiste em anfotericina B mais flucitosina e cirurgia precoce; é aconselhável a supressão a longo prazo (e até permanente) com um azólito oral. O tratamento da endocardite por *Candida* com caspofungina foi eficaz em casos esporádicos; no entanto, o papel das equinocandinas nesse contexto ainda não foi estabelecido.

Tratamento empírico No planejamento da terapia (em sua grande maioria com antimicrobianos e doses do **Quadro 155.4** visando os microrganismos putativos) a ser administrada antes que os resultados das culturas sejam conhecidos ou quando eles forem negativos, os indícios clínicos (p. ex., apresentação aguda *versus* subaguda, local da infecção, predisposições do paciente) e epidemiológicos da possível etiologia devem ser considerados. Assim, o tratamento empírico da endocardite aguda em um usuário de droga ilícita injetável deve cobrir o MRSA e os bacilos Gram-negativos. O tratamento com vancomicina mais gentamicina iniciado imediatamente após a obtenção das amostras sanguíneas para cultura, cobre esses organismos bem como várias outras potenciais causas. Da mesma forma, o tratamento da endocardite associada aos cuidados de saúde deve cobrir MRSA. No tratamento de episódios com culturas negativas, deve-se excluir a endocardite marântica e pesquisar por teste sorológico os microrganismos fastidiosos. Na ausência de antibioticoterapia prévia, é improvável que as infecções por *S. aureus*, por CoNS ou por enterococos se apresentem com hemoculturas negativas; assim, nessa situação, a terapia empírica recomendada visa não esses microrganismos, mas sim os microrganismos nutricionalmente variantes, o grupo HACEK e as espécies de *Bartonella*. Enquanto todos os dados diagnósticos não estiverem disponíveis, a EVN subaguda com cultura negativa é tratada com gentamicina mais ampicilina-sulbactam (12 g, a cada 24 h) ou ceftriaxona; doxiciclina (100 mg, 2×/dia) é adicionada para melhorar a cobertura de *Bartonella*. Para a EVP com cultura negativa, vancomicina, gentamicina, cefepima e rifampicina devem ser empregadas se a valva protética tiver sido implantada há ≤ 1 ano. A terapia empírica para valvas protéticas infectadas que tenham sido implantados há > 1 ano é similar àquela da EVN de cultura negativa. Se as culturas negativas forem confundidas pela administração prévia de antibióticos, uma terapia empírica mais abrangente pode ser indicada, com atenção particular a patógenos que provavelmente serão inibidos pela terapia prévia específica.

Endocardite por DEIC A terapia antimicrobiana para endocardite por DEIC é adjunta à remoção completa do dispositivo. O antimicrobiano selecionado é baseado no organismo causador e deve ser utilizado conforme recomendado para EVN **(Quadro 155.4)**. A infecção por DEIC bacterêmica pode ser complicada por EVN coincidente ou infecção em local remoto (p. ex., osteomielite). Um período de 4-6 semanas de tratamento direcionado para endocardite é recomendado para pacientes com endocardite por DEIC e para aqueles com bacteremia que continua durante o tratamento antimicrobiano após remoção do dispositivo. Embora a bacteremia por *S. aureus* (e bacteremia por CoNS persistente) em pacientes que possuem um DEIC no local tenha probabilidade – na ausência de outra fonte – de refletir endocardite e deva ser tratada de forma apropriada, nem todas as infecções na corrente sanguínea nesses pacientes indicam endocardite. Se não houver evidência sugerindo endocardite, a infecção na corrente sanguínea devida a bacilos Gram-negativos, estreptococos, enterococos e *Candida* spp. pode não indicar infecção do dispositivo. Contudo, na ausência de outra fonte, a recidiva após tratamento antimicrobiano aumenta a probabilidade de endocardite por DEIC e indica o tratamento como tal.

Terapia antimicrobiana ambulatorial Os pacientes clinicamente estáveis que aderirem plenamente ao tratamento, não sejam mais bacterêmicos, não apresentem febre nem achados clínicos ou ecocardiográficos sugerindo uma complicação iminente podem completar o tratamento no ambulatório. São necessários acompanhamento cuidadoso e boas condições domiciliares, bem como a possibilidade de um acesso IV e o uso de antimicrobianos estáveis em solução. Regimes recomendados não devem ser comprometidos para acomodar o tratamento ambulatorial.

Monitoração da terapia antimicrobiana A medição do título bactericida sérico – a maior diluição do soro do paciente que, durante o tratamento, é capaz de destruir 99,9% de um inóculo-padrão de um microrganismo infectante – não é mais recomendada para avaliação dos esquemas-padrão, mas pode ser útil para avaliação do tratamento de endocardite causada por microrganismos não habituais. As concentrações séricas de aminoglicosídeos e de vancomicina devem ser monitoradas, e as doses ajustadas para evitar ou tratar toxicidade.

A toxicidade dos antibióticos, incluindo as reações alérgicas, ocorre em 25-40% dos pacientes e costuma surgir após várias semanas de tratamento. Periodicamente se realizam exames sanguíneos a fim de se pesquisarem os efeitos tóxicos renais, hepáticos e hematológicos.

As hemoculturas devem ser repetidas diariamente até que sejam estéreis em pacientes com endocardite devido a *S. aureus* ou a microrganismos difíceis de tratar, verificadas mais uma vez se houver recrudescimento da febre e realizadas novamente 4-6 semanas após o tratamento para documentar a cura. Quando a infecção é causada por estreptococos viridans, enterococos ou microrganismos HACEK, as hemoculturas tornam-se estéreis 2 dias após o início de um tratamento adequado. Na endocardite por *S. aureus*, o tratamento com β-lactâmicos resulta em culturas estéreis em 3-5 dias, enquanto, na endocardite por MRSA, as culturas podem persistir positivas por 7-9 dias de tratamento com vancomicina ou daptomicina. A bacteremia por MRSA que persiste apesar da dosagem adequada de vancomicina pode indicar infecção devido à cepa com suscetibilidade reduzida à vancomicina e, portanto, apontar para uma necessidade de tratamento alternativo. Quando a despeito de um tratamento antimicrobiano adequado a febre persistir por 7 dias, os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de abscesso paravalvar, extracardíaco (baço, rins) ou de complicações (eventos embólicos). O recrudescimento da febre levanta a possibilidade dessas complicações, mas também de reações a fármacos ou de complicações da hospitalização. As vegetações tornam-se menores com o tratamento eficaz; contudo, 3 meses após a cura, 50% encontram-se inalteradas, e 25% mostram-se ligeiramente maiores.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

As complicações intracardíacas e do sistema nervoso central são importantes causas de morbidade e de morte devido à endocardite infecciosa. Em alguns casos, o tratamento eficaz dessas complicações requer cirurgia. As indicações para o tratamento cirúrgico da endocardite **(Quadro 155.5)** foram derivadas de estudos observacionais e da opinião de especialistas. A força das indicações individuais varia; por conseguinte, os riscos e benefícios, assim como o momento oportuno da cirurgia, devem ser considerados caso a caso **(Quadro 155.6)**. De 25-40% dos pacientes com endocardite esquerda se submetem à cirurgia cardíaca durante a infecção ativa, com taxas de cirurgia levemente mais altas com EVP do que com EVN. As complicações intracardíacas (que são detectadas com mais segurança por ETE) e a ICC são as indicações mais comumente citadas para cirurgia. O benefício da cirurgia foi avaliado primariamente em estudos que comparam populações de pacientes tratados de modo clínico e cirúrgico combinados com a necessidade de cirurgia (indicações avaliadas em estudos como *propensão*), com ajustes para preditores de morte (comorbidades) e momento da intervenção cirúrgica. Embora os resultados dos estudos variem, a cirurgia com indicações atualmente recomendadas parece conduzir a um benefício de sobrevida significativo (27-55%) que se torna aparente apenas com o acompanhamento ≥ 6 meses. Durante as semanas iniciais após a cirurgia, o risco de mortalidade é aumentado (doença mais mortalidade relacionada à cirurgia).

QUADRO 155.5 INDICAÇÕES PARA INTERVENÇÃO CARDÍACA CIRÚRGICA EM PACIENTES COM ENDOCARDITE

Cirurgia requerida para resultado otimizado
Insuficiência cardíaca congestiva moderada a grave por disfunção valvar
Valva protética instável em deiscência parcial
Bacteremia persistente a despeito de um ótimo tratamento antimicrobiano
Inexistência de tratamento microbicida eficaz (p. ex., endocardite fúngica ou por *Brucella*)
Endocardite de valva protética por *S. aureus* com complicação intracardíaca
Recaída de uma endocardite de valva protética após um ótimo tratamento antimicrobiano
Cirurgia fortemente considerada para melhorar o resultado[a]
Extensão perivalvar da infecção
Resposta insatisfatória em uma endocardite por *S. aureus* envolvendo a valva mitral ou a valva aórtica
Vegetações grandes (> 10 mm de diâmetro) apresentando hipermotilidade com maior risco de embolismo, principalmente com evento embólico prévio ou com disfunção valvar significativa
Persistência de febre inexplicada (≥ 10 dias) em uma endocardite de valva nativa com culturas negativas
Resposta insatisfatória ou recaída de uma endocardite causada por enterococos ou bacilos Gram-negativos altamente resistentes aos antibióticos

[a] A cirurgia deve ser cuidadosamente considerada; os achados estão frequentemente combinados a outras indicações de intervenção cirúrgica imediata.

Indicações • ***INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA*** A ICC moderada a grave e refratária, causada pelo aparecimento ou pela piora de disfunção valvar, é a principal indicação para cirurgia cardíaca. Em 6 meses de acompanhamento, os pacientes com endocardite esquerda e insuficiência cardíaca moderada a grave devido a disfunção valvar que são tratados apenas clinicamente têm uma taxa de mortalidade de 50%, enquanto, entre pacientes pareados que se submetem à cirurgia, a taxa de mortalidade é de 15%. O benefício de sobrevida com cirurgia, que é mais previsível entre pacientes com as indicações mais importantes (propensão), é visto na EVN e na EVP. A cirurgia pode aliviar a estenose funcional causada pela presença de grandes vegetações ou restaurar a competência de valvas lesionadas regurgitantes por reparo ou reposição.

INFECÇÃO PERIVALVAR Essa complicação, que é mais comum com a infecção da valva aórtica, ocorre em 10-15% das infecções em valvas nativas e em 45-60% das infecções em valvas protéticas. Ela é sugerida por febre persistente e inexplicada durante um tratamento adequado, por novos distúrbios de condução no eletrocardiograma e por pericardite. O ETE com Doppler colorido é o teste de escolha para se detectarem os abscessos perivalvares (sensibilidade ≥ 85%). Para um resultado ideal, a cirurgia é necessária, especialmente quando a febre persiste, quando surge uma fístula, quando as próteses apresentam deiscência ou instabilidade, e se houver recidiva da infecção após tratamento adequado. O ritmo cardíaco deve ser monitorado, já que o bloqueio atrioventricular de alto grau pode tornar necessária a inserção de marca-passo.

INFECÇÃO SEM CONTROLE Hemoculturas continuamente positivas ou febre persistente inexplicada (em pacientes com endocardite com ou sem hemoculturas positivas), a despeito de antibioticoterapia ideal, podem refletir infecção sem controle e indicar cirurgia. O tratamento cirúrgico também é aconselhado na endocardite causada por microrganismos para os quais o tratamento antimicrobiano eficaz é escasso (p. ex., leveduras, fungos, *P. aeruginosa*, outros bacilos Gram-negativos altamente resistentes, espécies de *Brucella*).

ENDOCARDITE POR S. AUREUS A taxa de letalidade da EVP por *S. aureus* excede 50% com o tratamento clínico, mas é reduzida para 25% com o tratamento cirúrgico. Em pacientes com complicações intracardíacas associadas à infecção por *S. aureus* de EVP, o tratamento cirúrgico reduz em 20 vezes a taxa de letalidade. O tratamento cirúrgico deve ser considerado em pacientes acometidos de infecção por *S. aureus* das valvas mitral ou aórtica nativa que têm vegetações demonstráveis por ETT e que permaneçam sépticos durante a semana inicial de tratamento. A endocardite isolada de valva tricúspide, mesmo com febre persistente, raramente requer cirurgia.

PREVENÇÃO DE ÊMBOLOS SISTÊMICOS A morte e a morbidade persistente podem ser decorrentes de êmbolos cerebrais ou da artéria coronariana. A determinação ecocardiográfica do tamanho e da anatomia da vegetação, embora preditiva de alto risco de embolização sistêmica, não identifica os pacientes nos quais os benefícios da cirurgia para prevenir os êmbolos irão resultar em chances aumentadas de sobrevida. A real existência de benefícios provenientes da cirurgia para prevenção de êmbolos é mais observada quando outros benefícios cirúrgicos podem ser obtidos simultaneamente – por exemplo, o reparo de uma valva com disfunção moderada ou o desbridamento de abscesso paravalvar. Apenas 3,5% dos pacientes são submetidos à cirurgia unicamente para prevenir os êmbolos sistêmicos. O reparo da valva evitando a inserção de prótese melhora a relação risco/benefício da cirurgia realizada para tratar as vegetações.

ENDOCARDITE POR DEIC A remoção de todo dispositivo é recomendada para pacientes com infecção por DEIC estabelecida (eletrodo portátil ou intracardíaco) ou erosão do dispositivo através da pele. A extração percutânea de eletrodo é preferida. Com vegetações no eletrodo > 3 cm e o risco resultante de um êmbolo pulmonar ou com dispositivo retido após tentativa de extração percutânea, a remoção cirúrgica deve ser considerada. A remoção do DEIC infectado durante a hospitalização inicial é associada a taxas de sobrevida aumentadas de 30 dias e 1 ano sobre aquelas atingidas com antibioticoterapia e retenção do dispositivo. Se necessário, o DEIC pode ser reimplantado de forma percutânea ou cirúrgica (eletrodos epicardiais) em um novo local após pelo menos 10-14 dias do tratamento antimicrobiano eficaz. Os DEICs devem ser removidos e substituídos subsequentemente quando os pacientes realizarem cirurgia valvar para endocardite.

Momento oportuno para a cirurgia cardíaca Com as indicações cirúrgicas de maior risco de morte, (disfunção valvar e ICC grave, abscesso paravalvar, deiscência importante da prótese), a cirurgia precoce – isto é, durante a semana inicial do tratamento – está associada a uma chance maior de sobrevida do que a cirurgia tardia. Com menos indicações convincentes, a cirurgia pode ser retardada para permitir tratamento adicional, bem como melhora na saúde global **(Quadro 155.6)**. Após 14 dias do tratamento antibiótico recomendado, 99 e 50% das valvas excisadas de pacientes com endocardite estreptocócica e por *S. aureus*, respectivamente, têm culturas negativas. O recrudescimento da endocardite sobre uma valva protética recém-implantada sucede à cirurgia para EVN e EVP ativas em 2% e em 6-15% dos pacientes respectivamente. Essas frequências não justificam o risco de resultado adverso com retardo da cirurgia, em particular em pacientes com insuficiência cardíaca grave, disfunção valvar e infecções por estafilococos não controladas. O retardo é justificado quando a infecção for controlada e a ICC estiver resolvida com terapia clínica.

QUADRO 155.6 **O MOMENTO OPORTUNO PARA A CIRURGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ENDOCARDITE**

	Indicação para intervenção cirúrgica	
Momento	**Forte evidência em favor da cirurgia**	**Evidências conflitantes, mas a maior parte das opiniões favorece a cirurgia**
Emergente (no mesmo dia)	Regurgitação aórtica aguda com fechamento precoce da valva mitral Abscesso do seio de Valsalva roto para o átrio direito Ruptura para o saco pericárdico	
Urgente (em até 1-2 dias)	Obstrução valvar pela vegetação Próteses instáveis (deiscentes) Regurgitação aguda aórtica ou mitral com insuficiência cardíaca (classe III ou IV da New York Heart Association) Perfuração de septo Extensão perivalvar da infecção com ou sem novas alterações eletrocardiográficas do sistema de condução Inexistência de tratamento antibiótico eficaz	Êmbolo importante mais vegetação grande persistente (> 10 mm de diâmetro)
Eletiva (preferivelmente precoce)	Diâmetro da vegetação > 10 mm mais disfunção grave da valva mitral ou aórtica[a] Regurgitação protética paravalvar progressiva Disfunção valvar com infecção persistente após ≥ 7-10 dias de tratamento antimicrobiano Endocardite fúngica (fungos filamentosos)	Endocardite de valva protética estafilocócica Endocardite de valva protética precoce (≤ 2 meses após a cirurgia valvar) Endocardite fúngica (*Candida* spp.) Organismos resistentes aos antibióticos

[a] Sustentado por um estudo randomizado em uma única instituição mostrando os benefícios da cirurgia precoce. A implementação requer julgamento clínico.

Fonte: Adaptado de L Olaison, G Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

Complicações neurológicas da endocardite podem ser exacerbadas em consequência da cirurgia cardíaca. O risco de deterioração neurológica tem relação com o tipo de complicação neurológica e o intervalo entre a complicação prévia e a cirurgia. Sempre que possível, a cirurgia cardíaca deve ser postergada por 2-3 semanas após infarto embólico não hemorrágico e por 4 semanas após uma hemorragia cerebral. O aneurisma micótico roto deve ser tratado antes de se proceder à cirurgia cardíaca.

Tratamento antibiótico após cirurgia cardíaca Foram detectados microrganismos na coloração pelo Gram – ou o seu DNA detectado por reação em cadeia da polimerase – nas valvas excisadas de 45% dos pacientes que realizaram com sucesso o tratamento recomendado para endocardite. Em apenas 7% desses pacientes, os microrganismos, em sua maioria incomuns e resistentes aos antibióticos, puderam ser cultivados a partir das valvas. A detecção dos organismos ou de seu DNA não indica necessariamente falha do antibiótico; de fato, a recidiva de endocardite após a cirurgia é incomum. Assim, quando as culturas de valvas forem negativas nas EVNs não complicadas e causadas por microrganismos sensíveis, a duração do tratamento pré-operatório somada à duração do tratamento pós-operatório deve ser igual à duração total do tratamento recomendado, sendo de cerca de 2 semanas o tratamento administrado após a cirurgia. Para endocardites complicadas por abscesso paravalvar, para EVPs parcialmente tratadas ou para casos com cultura positiva das valvas, deve ser administrado um curso completo de tratamento no pós-operatório.

Complicações extracardíacas Os abscessos esplênicos surgem em 3-5% dos pacientes com endocardite. O tratamento eficaz requer drenagem percutânea orientada por imagem ou esplenectomia. Os aneurismas micóticos ocorrem em 2-15% dos pacientes com endocardite; metade desses casos envolve as artérias cerebrais e se apresenta com cefaleia, sintomas neurológicos focais ou hemorragias. Os aneurismas cerebrais devem ser monitorados por angiografia. Alguns se resolvem com o tratamento antimicrobiano eficaz, mas os que persistem, aumentam de tamanho ou extravasam devem, se possível, ser tratados por cirurgia. Os aneurismas extracerebrais apresentam-se com dor local, massa, isquemia local ou sangramento; esses aneurismas são tratados cirurgicamente.

RESULTADO

Os fatores que podem afetar adversamente o resultado incluem idade avançada, várias condições de comorbidades e diabetes, diagnóstico atrasado, envolvimento de valvas protéticas ou a valva aórtica, um patógeno invasivo (*S. aureus*) ou resistente ao antibiótico (*P. aeruginosa*, levedura), complicações intracardíacas e neurológicas maiores e uma associação com o cuidado com a saúde. Muitas vezes, a morte e um resultado adverso não estão relacionados com falha da antibioticoterapia, mas com interações entre a comorbidade e complicações dos órgãos-alvo inerentes à endocardite. Nos países desenvolvidos, as taxas de sobrevida globais são de 80-85%; contudo, essas taxas variam consideravelmente entre subpopulações de pacientes com endocardite. As taxas de sobrevida para os pacientes com EVN causada por estreptococos viridans, microrganismos HACEK ou enterococos (sensíveis a tratamento sinérgico) são de 85-90%. Para EVN por *S. aureus* em pacientes que não usam drogas injetáveis, as taxas de sobrevida são de 55-70%, enquanto 85-90% dos usuários de drogas injetáveis sobrevivem à infecção. A EVP que surge em até 2 meses após a implantação da valva acarreta uma taxa de letalidade de 40-50%, enquanto as taxas são apenas de 10-20% nos casos de início tardio.

PREVENÇÃO

No passado, para prevenir a endocardite (há tempos um objetivo na prática clínica), os comitês de especialistas têm apoiado a administração de antibióticos sistêmicos antes de muitos procedimentos indutores de bacteremia. Uma reavaliação da evidência indireta para a profilaxia antibiótica para endocardite feita pela American Heart

Association e a European Society of Cardiology culminou em diretrizes aconselhando seu uso mais restritivo. Na melhor das hipóteses, o benefício da profilaxia por antibióticos é mínimo. A maioria dos casos de endocardite não sucede a nenhum procedimento. Embora os tratamentos dentários tenham sido amplamente considerados como predisponentes à endocardite, tal infecção não ocorre mais com essa frequência em pacientes submetidos a tratamento dentário do que nos controles que não são. Além disso, a frequência e a magnitude da bacteremia associada a procedimentos dentários e às atividades rotineiras diárias (p. ex., escovar os dentes e usar fio dental) são similares; como os procedimentos dentários são eventos infrequentes, a exposição das estruturas cardíacas a organismos da cavidade oral bacterêmicos é notavelmente maior a partir das atividades rotineiras diárias do que dos cuidados dentários. A relação entre procedimentos gastrintestinais e geniturinários e uma subsequente endocardite é ainda mais tênue do que a dos procedimentos dentários. Além disso, as estimativas de custo-efetividade e custo-benefício sugerem que a profilaxia por antibióticos representa uso indevido de recursos.

Todavia, estudos com modelos animais sugerem que a profilaxia por antibióticos pode ser efetiva. Assim, é possível que raros casos de endocardite sejam prevenidos. Após considerar os potenciais benefícios, ou possíveis efeitos adversos e os custos associados à profilaxia por antibióticos, a American Heart Association e a European Society of Cardiology recomendam agora antibióticos profiláticos **(Quadro 155.7)** apenas para os pacientes com risco mais alto de morbidade grave ou morte proveniente da endocardite **(Quadro 155.8)**. A manutenção de uma boa higiene dentária é essencial. A profilaxia é recomendada apenas quando há manipulação do tecido gengival, da região periapical do dente ou em que haja perfuração da mucosa oral (incluindo cirurgia do trato respiratório). A profilaxia não é recomendável para pacientes submetidos a procedimentos gastrintestinais ou geniturinários. Pacientes com alto risco devem ser tratados antes que sejam submetidos a procedimentos que envolvam trato geniturinário infectado, pele infectada ou tecidos moles infectados.

QUADRO 155.7 **ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS PARA PROFILAXIA DA ENDOCARDITE EM ADULTOS COM LESÕES CARDÍACAS DE ALTO RISCO**[a,b]

A. Esquema oral padrão

Amoxicilina: 2 g, VO, 1 h antes do procedimento

B. Impossibilidade de ingestão oral de medicamentos

Ampicilina: 2 g, IV ou IM, 1 h antes do procedimento

C. Alergia à penicilina

1. Claritromicina ou azitromicina: 500 mg, VO, 1 h antes do procedimento
2. Cefalexina:[c] 2 g, VO, 1 h antes do procedimento
3. Clindamicina: 600 mg, VO, 1 h antes do procedimento

D. Alergia à penicilina, impossibilidade de ingestão oral de medicamentos

1. Cefazolina[c] ou ceftriaxona[c]: 1 g, IV ou IM, 30 min antes do procedimento
2. Clindamicina: 600 mg, IV or IM, 1 h antes do procedimento

[a] Doses para crianças: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina ou cefadroxila, administrar 50 mg/kg, VO; cefazolina, 25 mg/kg, IV; clindamicina, 20 mg/kg, VO, ou 25 mg/kg, IV; claritromicina, 15 mg/kg, VO; e vancomicina, 20 mg/kg, IV. [b] Para lesões de alto risco, ver **Quadro 155.8**. Não se aconselha a profilaxia para outras lesões. [c] Não usar cefalosporinas em pacientes com hipersensibilidade imediata (urticária, angioedema, anafilaxia) à penicilina.

Fonte: Quadro criado a partir das diretrizes publicadas pela American Heart Association e pela European Society of Cardiology (W Wilson et al: Circulation 116:1736, 2007; and G Habib et al: Eur Heart J 30:2369, 2009).

QUADRO 155.8 LESÕES CARDÍACAS DE ALTO RISCO PARA AS QUAIS É ACONSELHÁVEL A PROFILAXIA DA ENDOCARDITE ANTES DE PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS

Valvas cardíacas protéticas

Endocardite prévia

Doença cardíaca congênita cianótica não corrigida, incluindo os *shunts* e derivações paliativas

Defeitos cardíacos congênitos completamente corrigidos, nos 6 meses que se seguem à correção

Doença cardíaca congênita com correção incompleta, com defeitos residuais contíguos ao material protético

Desenvolvimento de valvulopatia após o transplante cardíaco[a]

[a] Não é uma população-alvo para a profilaxia de acordo com as recomendações da European Society for Cardiology.

Fonte: Quadro criado a partir das diretrizes publicadas pela American Heart Association e pela European Society of Cardiology (W Wilson et al: Circulation 116:1736, 2007; and G Habib et al: Eur Heart J 30:2369, 2009).

Em pacientes com regurgitação da valva mitral ou aórtica ou uma valva protética, o tratamento da febre Q aguda com doxiciclina mais hidroxicloroquina (para dosagens, ver **Quadro 155.4**) durante 12 meses é altamente efetivo na prevenção da endocardite por *C. burnetii*.

O National Institute for Health and Clinical Excellence no Reino Unido desaconselhou a continuação da profilaxia antibiótica para endocardite. Estudos de observação limitados não detectaram endocardite por estreptococo viridans subsequente à promulgação das diretrizes que são mais restritivas ou não aconselham a profilaxia.

156

Infecções da pele, músculos e tecidos moles

Dennis L. Stevens

As infecções da pele e tecidos moles ocorrem em todas as raças, em todos os grupos étnicos e em todas as localizações geográficas, embora algumas infecções possuam nichos geográficos específicos. Nos tempos atuais, a frequência e a gravidade de algumas infecções da pele e tecidos moles aumentaram por várias razões. Primeiro, os microrganismos podem se disseminar rapidamente pelo mundo por meio de viagens aéreas, adquirindo genes para fatores de virulência e resistência aos antibióticos. Segundo, desastres naturais, como terremotos, tsunamis, tornados e furacões, que parecem aumentar em frequência, e as lesões causadas por esses eventos normalmente provocam danos na pele e tecidos moles que predispõem à infecção. Terceiro, traumatismos e acidentes, resultantes do combate a atividades terroristas podem causar um dano acentuado ou destruir os tecidos, permitindo que microrganismos endógenos e exógenos rapidamente atinjam as estruturas mais profundas. Infelizmente, como as maravilhas da medicina moderna podem não estar disponíveis durante os desastres naturais e provocados, o tratamento primário pode ser tardio, com aumento da probabilidade de infecção grave e morte.

RELAÇÕES ANATÔMICAS: INDICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES DE TECIDOS MOLES

As infecções da pele e dos tecidos moles têm feito parte do sofrimento humano por séculos. Entretanto, entre 2000 e 2004, as admissões hospitalares devidas às infecções da pele e tecidos moles aumentaram em 27%, um efeito marcante que foi atribuído amplamente ao aparecimento do clone USA300 do *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Esse capítulo fornece uma abordagem anatômica para o entendimento dos tipos de infecções dos tecidos moles e dos diversos microrganismos responsáveis.

A proteção contra a infecção da epiderme depende da barreira mecânica proporcionada pelo estrato córneo, visto que a epiderme é desprovida de vasos sanguíneos **(Fig. 156.1)**. A ruptura dessa camada por queimadura ou mordedura, escoriações, corpos estranhos, distúrbios dermatológicos importantes (p. ex., herpes simples, varicela e ectima gangrenoso), cirurgia ou úlceras vasculares ou de compressão permite a penetração de bactérias em estruturas mais profundas. De modo semelhante, o folículo piloso pode servir como porta de entrada para componentes da flora normal (p. ex., *Staphylococcus*) ou para bactérias extrínsecas (p. ex., *Pseudomonas* na foliculite da banheira quente). A infecção intracelular do epitélio escamoso com formação de vesículas pode surgir por inoculação cutânea, como na infecção pelo herpes-vírus simples (HSV) tipo 1; através do plexo capilar dérmico, como na varicela e em infecções por outros vírus associadas à viremia; ou através das raízes nervosas cutâneas, como no herpes-zóster. As bactérias que infectam a epiderme, como o *Streptococcus pyogenes*, podem ser transferidas lateralmente para estruturas mais profundas por meio dos vasos linfáticos, evento que resulta na rápida disseminação superficial da erisipela. Mais tarde, o ingurgitamento ou a obstrução dos vasos linfáticos causa edema flácido da epiderme, outra característica da erisipela.

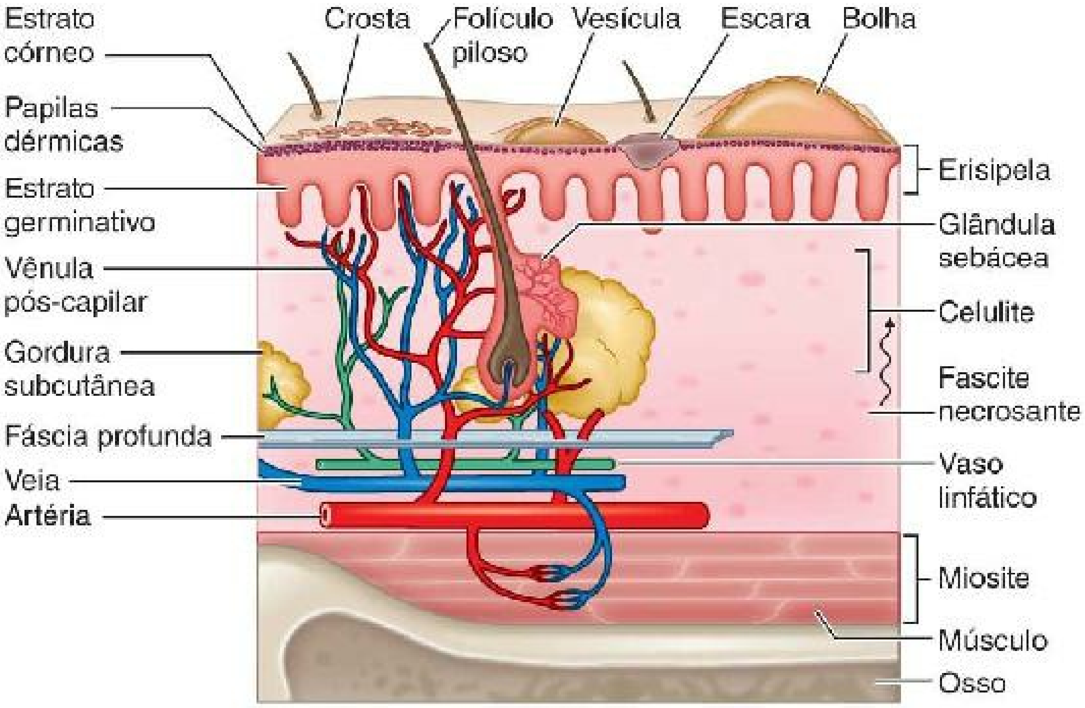
Estrato córneo
Papilas dérmicas
Estrato germinativo
Vênula pós-capilar
Gordura subcutânea
Fáscia profunda
Veia
Artéria
Crosta
Folículo piloso
Vesícula
Escara
Bolha
Erisipela
Glândula sebácea
Celulite
Fascite necrosante
Vaso linfático
Miosite
Músculo
Osso

FIGURA 156.1 Componentes estruturais da pele e dos tecidos moles, infecções superficiais e infecções das estruturas mais profundas. A rica rede capilar sob as papilas dérmicas tem um papel essencial na localização da infecção e no desenvolvimento da reação inflamatória aguda.

O rico plexo de capilares abaixo da papila dérmica fornece nutrição ao estrato germinativo, e as respostas fisiológicas desse plexo produzem sinais e sintomas clínicos importantes. Por exemplo, a vasculite infecciosa do plexo resulta em petéquias, nódulos de Osler, lesões de Janeway e púrpura palpável, os quais, quando presentes, são importantes sinais da existência de endocardite (Cap. 155). Além disso, a infecção metastática dentro desse plexo pode resultar em manifestações cutâneas de infecção fúngica disseminada **(Cap. 240)**, infecções gonocócicas **(Cap. 181)**, infecção por *Salmonella* **(Cap. 190)**, infecção por *Pseudomonas* (i.e., ectima gangrenoso; **Cap. 189**), meningococemia **(Cap. 180)** e infecção estafilocócica **(Cap. 172)**. O plexo também fornece acesso das bactérias à circulação, facilitando, assim, a disseminação local ou a bacteremia. As vênulas pós-capilares desse plexo são um local importante de sequestro de leucócitos polimorfonucleares, diapedese e quimiotaxia para o local da infecção cutânea.

A exacerbação desses mecanismos fisiológicos pelos níveis excessivos de citocinas ou toxinas bacterianas causa leucoestase, oclusão venosa e edema com cacifo. Edema com bolhas purpúreas, equimose e anestesia cutânea sugere perda da integridade vascular e requer exploração das estruturas mais profundas em busca de evidências de fascite necrosante ou mionecrose. O diagnóstico precoce requer um alto nível de suspeição em situações de febre inexplicada e de dor e hipersensibilidade nos tecidos moles, mesmo na ausência de inflamação cutânea aguda.

O **Quadro 156.1** indica os capítulos nos quais as infecções descritas adiante são discutidas com mais detalhe. A maioria dessas infecções está ilustrada nos capítulos citados ou no **Capítulo 25e** (Atlas de exantemas associados à febre).

INFECÇÕES ASSOCIADAS A VESÍCULAS

(Quadro 156.1.) A formação de vesícula por infecção é causada por proliferação viral dentro da epiderme. Na varicela e na varíola, a viremia precede o início de um eritema cutâneo centrípeto difuso, que progride de máculas para vesículas, em seguida para pústulas e, finalmente, para crostas em 1-2 semanas. As vesículas da varicela têm aparência "em gota de orvalho" e surgem aleatoriamente em grupos sobre o tronco, os membros e a face em 3-4 dias. O herpes-zóster ocorre em um único dermátomo; o aparecimento das vesículas é precedido de dor durante vários dias. O herpes-zóster pode acometer pessoas de qualquer idade, porém é mais comum em indivíduos imunossuprimidos e em pacientes idosos, enquanto a maioria dos casos de varicela ocorre em crianças pequenas. As vesículas do HSV são encontradas nos lábios, ao redor dos lábios (HSV-1) ou na genitália (HSV-2), mas podem aparecer na cabeça e no pescoço de lutadores jovens (herpes do gladiador) ou nos dedos de profissionais de saúde (paroníquia herpética). Herpes labial (HSV-1) e herpes genital recorrentes são comuns após a infecção primária. O vírus Coxsackie A16 causa caracteristicamente vesículas nas mãos, nos pés e na boca de crianças. O ectima contagioso é causado por um vírus de DNA relacionado ao vírus da varicela e infecta os dedos de indivíduos que trabalham com cabras e ovelhas. O vírus do molusco contagioso produz vesículas flácidas na pele de indivíduos sadios e imunocomprometidos. Embora a varíola natural tenha sido erradicada desde 1977, eventos terroristas do pós-milênio renovaram o interesse nessa infecção devastadora **(Cap. 261e)**. Após um período de incubação de 12 dias, a viremia é seguida de um exantema maculopapular difuso, com rápida evolução de vesículas, pústulas e, em seguida, crostas. Casos secundários podem ocorrer entre contatos íntimos.

QUADRO 156.1 INFECÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES

Lesão, síndrome clínica	Agente infeccioso	Ver também Capítulo
Vesículas	Vírus da varíola	**261e**
Varíola	Vírus varicela-zóster	**217**
Varicela	Vírus varicela-zóster	**217**
Herpes-zóster	Herpes-vírus simples	**216**
Herpes labial, paroníquia herpética, herpes	Vírus Coxsackie A16	**228**
do gladiador	Parapoxvírus	**220e**
Doença mão-pé-boca	Poxvírus do molusco contagioso	**220e**
Vírus Orf	*Rickettsia akari*	**211**
Molusco contagioso	*Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*	**172, 173**
Riquetsiose variceliforme		
Dactilite bolhosa distal		
Bolhas	*S. aureus*	**172**
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	*S. pyogenes*, *Clostridium* spp., associação de	**173, 179, 201**
Fascite necrosante	aeróbios e anaeróbios	**179**
Gangrena gasosa	*Clostridium* spp.	**193**
Infecção por vibriões halofílicos	*Vibrio vulnificus*	
Lesões crostosas	*S. aureus*	**172**
Impetigo bolhoso/ectima	*S. pyogenes*	**173**
Impetigo contagioso	*Fungos dermatófitos superficiais*	**243**
Tinha	*Sporothrix schenckii*	**243**
Esporotricose	*Histoplasma capsulatum*	**236**
Histoplasmose	*Coccidioides immitis*	**237**
Coccidioidomicose	*Blastomyces dermatitidis*	**238**
Blastomicose	*Leishmania* spp.	**251**
Leishmaniose cutânea	*Mycobacterium tuberculosis*	**202**
Tuberculose cutânea	*Nocardia asteroides*	**199**
Nocardiose		
Foliculites	*S. aureus*	**172**
Furunculose	*Pseudomonas aeruginosa*	**189**
Foliculite da banheira quente	*Schistosoma* spp.	**259**
Prurido do nadador	*Propionibacterium acnes*	**71**
Acne vulgar		
Lesões papulares e nodulares	*Mycobacterium marinum*	**204**
Granuloma da piscina ou tanque de peixe	*Ancylostoma braziliense*	**256**
Larva migrans cutânea	*Dracunculus medinensis*	**258**
Dracunculíase	*Schistosoma mansoni*	**259**
Dermatite da cercária	Papilomavírus humanos 1, 2 e 4	**222**
Verruga vulgar	Papilomavírus humanos 6, 11, 16 e 18	**222**
Condiloma acuminado (verruga anogenital)	*Onchocerca volvulus*	**258**
Oncocercose nodular	*Dermatobia hominis*	**475**
Miíase cutânea	*Bartonella bacilliformis*	**197**
Verruga peruana	*Bartonella henselae*	**197**
Doença da arranhadura do gato	*Mycobacterium leprae*	**203**
Hanseníase lepromatosa	*Treponema pallidum*	**206**

Sífilis secundária (lesões papuloescamosas, nodulares e de condiloma plano)	*T. pallidum*	**206**
Sífilis terciária (lesões gomosas nodulares)		
Úlceras com ou sem escaras	*Bacillus anthracis*	**261e**
Carbúnculo	*Francisella tularensis*	**195, 261e**
Tularemia ulceroglandular	*Yersinia pestis*	**196, 261e**
Peste bubônica	*Mycobacterium ulcerans*	**204**
Úlcera de Buruli	*M. leprae*	**203**
Hanseníase	*M. tuberculosis*	**202**
Tuberculose cutânea	*Haemophilus ducreyi*	**182**
Cancroide	*T. pallidum*	**206**
Sífilis primária		
Erisipela	*S. pyogenes*	**173**
Celulite	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., várias outras bactérias	Vários
Fascite necrosante	*S. pyogenes*	**173**
Gangrena estreptocócica	Associação de bactérias aeróbias e anaeróbias	**201**
Gangrena de Fournier	*S. aureus* resistente à meticilina	**172**
Fascite necrosante estafilocócica		
Miosite e mionecrose	*S. aureus*	**172**
Piomiosite	*S. pyogenes*	**173**
Miosite estreptocócica necrosante	*Clostridium* spp.	**179**
Gangrena gasosa	Associação de bactérias aeróbias e anaeróbias	**201**
Miosite crepitante não clostridial	Associação de bactérias aeróbias e anaeróbias	**201**
Mionecrose anaeróbia sinérgica não clostridial		

A riquetsiose variceliforme se inicia após inoculação percutânea da *Rickettsia akari* pela picada de um ácaro. Uma pápula com vesícula central evolui para escara escurecida crostosa indolor de 1-2,5 cm, com um halo eritematoso e adenopatia proximal. Embora tenha sido mais comum no nordeste dos Estados Unidos (EUA) e na Ucrânia em 1940-1950, a riquetsiose variceliforme foi descrita recentemente nos estados de Ohio, Arizona e Utah. A dactilite bolhosa é uma infecção dolorosa, vesiculosa, causada por *Staphylococcus aureus* ou por estreptococos do grupo A, localizada nas polpas digitais distais das mãos.

INFECÇÕES ASSOCIADAS A BOLHAS

(Quadro 156.1.) A síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE) em neonatos é causada por uma toxina (esfoliatina) do *S. aureus* do fagogrupo II. A SPEE deve ser diferenciada da necrólise epidérmica tóxica (NET), que ocorre principalmente em adultos, é induzida por fármacos e se associa a uma maior taxa de letalidade. A biópsia por punção com congelamento é útil na realização dessa diferenciação, pois o plano de clivagem é o estrato córneo na SPEE e o estrato germinativo na NET **(Fig. 156.1)**. A gamaglobulina intravenosa é um tratamento promissor para a NET. A fascite necrosante e a gangrena gasosa também induzem a formação de bolhas (ver “Fascite necrosante”, adiante). A infecção por vibrião halofílico pode ser tão agressiva e fulminante quanto a fascite necrosante; um indício útil para seu diagnóstico é uma história de exposição às águas do Golfo do México ou do litoral do Atlântico ou (em paciente com cirrose) a ingestão de frutos do mar crus. O agente etiológico (*Vibrio vulnificus*) é muito sensível à tetraciclina.

INFECÇÕES ASSOCIADAS A LESÕES CROSTOSAS

(Quadro 156.1.) O impetigo contagioso é causado por *S. pyogenes*, e o impetigo bolhoso tem como agente etiológico o *S. aureus*. As duas lesões de pele podem ter um estágio bolhoso inicial, mas depois se assemelham a crostas espessas de cor castanho-dourada. Já foram descritas epidemias de impetigo causadas por MRSA. As lesões estreptocócicas são mais comuns em crianças de 2-5 anos, e as epidemias podem ocorrer em ambientes de higiene precária, particularmente entre crianças de condições socioeconômicas desfavoráveis em climas tropicais. É importante reconhecer o impetigo contagioso por causa de sua relação com a glomerulonefrite pós-estreptocócica. A febre reumática não é uma complicação da infecção cutânea causada por *S. pyogenes*. A dermatofitose superficial (tinha) pode ocorrer em qualquer superfície cutânea, e o raspado de pele tratado por hidróxido de potássio (KOH) é diagnóstico. As infecções primárias por fungos dimorfos como o *Blastomyces dermatitidis* e o *Sporothrix schenckii* podem inicialmente apresentar-se como lesões crostosas da pele que lembram a dermatofitose. A infecção disseminada por *Coccidioides immitis* também pode comprometer a pele, devendo-se realizar biópsia e cultura em lesões crostosas nos pacientes de áreas endêmicas. Lesões nodulares crostosas causadas por *Mycobacterium chelonei* foram descritas em pacientes soropositivos para o HIV. O tratamento com claritromicina parece promissor.

FOLICULITE

(Quadro 156.1.) Os folículos pilosos servem como porta de entrada para algumas bactérias, embora o *S. aureus* seja a causa mais comum de foliculite localizada. As glândulas sebáceas se esvaziam nos folículos e ductos pilosos e, se esses portais forem bloqueados, formam cistos sebáceos que podem parecer abscessos estafilocócicos ou se infectam secundariamente. A infecção das glândulas sudoríparas (hidradenite supurativa) também pode ser semelhante à infecção do folículo piloso, particularmente na axila. A foliculite crônica é rara, exceto na acne vulgar, em que constituintes da flora normal (p. ex., *Propionibacterium acnes*) podem desempenhar um papel.

A foliculite difusa ocorre em duas circunstâncias. A *foliculite da banheira quente* é causada por *Pseudomonas aeruginosa* em águas insuficientemente cloradas e mantidas a uma temperatura de 37-40°C. A infecção é geralmente autolimitada, embora tenham sido relatados bacteremia e choque. O *prurido do nadador* ocorre quando uma superfície de pele é exposta à água infestada por esquistossomas aviários de água doce. Temperaturas quentes e o pH alcalino da água são adequados para moluscos que servem como hospedeiros intermediários entre aves e humanos. As cercárias do esquistossoma, que nadam livremente, penetram com facilidade nos folículos pilosos ou nos poros humanos, mas morrem rapidamente e desencadeiam uma reação alérgica fugaz, causando prurido e eritema intensos.

LESÕES PAPULARES E NODULARES

(Quadro 156.1.) As lesões elevadas da pele assumem muitas formas diferentes. As infecções de pele por *Mycobacterium marinum* podem apresentar-se como celulite ou nódulos eritematosos elevados. Lesões semelhantes causadas por *Mycobacterium abscessus* e *M. chelonei* foram descritas em pacientes submetidos à cirurgia cosmética a *laser* e em tatuagens, respectivamente. As pápulas eritematosas são manifestações precoces da doença da arranhadura do gato (as lesões surgindo no local primário de inoculação da *Bartonella henselae*) e da angiomatose bacilar (também causada por *B. henselae*). Erupções elevadas serpiginosas ou lineares são típicas da larva *migrans* cutânea, que consiste em larvas escavadoras de parasitas de cães e gatos (*Ancylostoma braziliense*), que os humanos adquirem por contato com solo contaminado por fezes desses animais. Lesões elevadas similares estão presentes na dracunculíase causada por migração da fêmea adulta do nematódeo *Dracunculus medinensis*. Os nódulos causados por *Onchocerca volvulus* têm 1-10 cm de diâmetro e ocorrem sobretudo em pessoas picadas por moscas do gênero *Simulium*, na África. Os nódulos contêm o verme adulto envolvido em tecido fibroso. A migração de microfilárias para os olhos pode resultar em cegueira. A verruga peruana é causada por *Bartonella bacilliformis*, transmitida a humanos por insetos alados do gênero *Phlebotomus*. Essa lesão pode assumir a forma de lesões gigantescas únicas (muitos centímetros de diâmetro) ou várias lesões pequenas (com muitos milímetros de diâmetro). Numerosos nódulos subcutâneos também podem estar presentes na cisticercose causada pela larva de *Taenia solium*. Múltiplas pápulas eritematosas se desenvolvem na esquistossomose, cada qual representando um local de invasão por cercárias. Os nódulos de pele e também tecido subcutâneo espessado são características proeminentes da hanseníase lepromatosa. Nódulos grandes ou gomas são característicos da sífilis terciária, enquanto lesões papuloescamosas planas são características da sífilis secundária. O papilomavírus humano pode causar verrugas únicas (verruga vulgar) ou várias verrugas na área anogenital (condilomas acuminados). Essas últimas são problemas relevantes em indivíduos infectados pelo HIV.

ÚLCERAS COM OU SEM ESCARAS

(Quadro 156.1.) O antraz cutâneo se inicia como uma pápula pruriginosa, que se transforma em poucos dias em uma úlcera com vesículas ao redor e edema e, a seguir, em uma úlcera maior com uma escara negra. O carbúnculo cutâneo pode causar úlceras crônicas não cicatrizantes com uma membrana cinza-escura sobrejacente, porém as lesões também podem simular psoríase, eczema ou impetigo. A tularemia ulceroglandular pode ter lesões de pele ulceradas associadas à adenopatia regional dolorosa. Embora os bubões sejam as principais manifestações cutâneas da peste, úlceras com escaras, pápulas ou pústulas também estão presentes em 25% dos casos.

Mycobacterium ulcerans causa normalmente uma úlcera crônica de pele nos membros de indivíduos que vivem nos trópicos. *Mycobacterium leprae* pode estar associado a ulcerações cutâneas em pacientes com hanseníase lepromatosa relacionada com o fenômeno de Lúcio, no qual ocorre destruição imunologicamente mediada do tecido contendo altas concentrações de *M. leprae*, em geral vários meses após o início de tratamento eficaz. O *Mycobacterium tuberculosis* também provoca úlceras, pápulas ou lesões maculoeritematosas na pele de pacientes imunocompetentes ou imunocomprometidos.

As úlceras de decúbito devem-se à hipoxemia tecidual pela insuficiência vascular induzida por pressão e podem infectar-se secundariamente com componentes das floras cutânea e gastrintestinal, incluindo anaeróbios. Lesões ulceradas na região anterior da perna podem ser provocadas por pioderma gangrenoso, que deve ser diferenciado de lesões similares de etiologia infecciosa por avaliação histológica dos locais submetidos à biópsia. As lesões ulceradas na genitália podem ser dolorosas (cancro mole) ou indolores (sífilis primária).

ERISIPELA

(Quadro 156.1.) A erisipela se deve ao *S. pyogenes* e caracteriza-se por início abrupto de edema vermelho-vivo na face ou nos membros. As características que distinguem a erisipela são margens de enduração bem definidas, em especial ao longo da prega nasolabial, progressão rápida e dor intensa. Bolhas flácidas podem se desenvolver durante o segundo ou terceiro dia de doença, mas a extensão para tecidos moles mais profundos é rara. O tratamento com penicilina é eficaz; o edema pode progredir apesar do tratamento apropriado, embora a febre, a dor e o eritema intenso diminuam. A descamação da pele comprometida ocorre em 5-10 dias a partir do início da doença. Os lactentes e os idosos são mais comumente acometidos, e a gravidade da toxicidade sistêmica é variável.

CELULITE

(Quadro 156.1.) A celulite é um distúrbio inflamatório agudo da pele que se caracteriza por dor, eritema e calor localizados. Ela pode ser causada pela flora nativa que coloniza a pele e os apêndices cutâneos (p. ex., *S. aureus* e *S. pyogenes*) ou por uma grande variedade de bactérias endógenas. Como as bactérias exógenas envolvidas na celulite ocupam nichos únicos na natureza, uma anamnese completa (incluindo dados epidemiológicos) fornece indícios importantes da etiologia. Quando existe drenagem, uma ferida aberta ou uma porta de entrada óbvia, a coloração de Gram e a cultura fornecem um diagnóstico definitivo. Na ausência desses achados, é difícil estabelecer a etiologia bacteriana da celulite e, em alguns casos, a celulite estafilocócica e a estreptocócica podem ter características semelhantes. Mesmo com a aspiração por agulha da borda em expansão ou uma biópsia com punção do próprio tecido com celulite, as culturas são positivas em apenas 20% dos casos. Tal observação sugere que quantidades relativamente baixas de bactérias podem causar celulite e que a área de eritema em expansão na pele pode ser causada por um efeito direto de toxinas extracelulares ou de mediadores inflamatórios solúveis produzidos pelo hospedeiro.

As bactérias podem ter acesso à epiderme através de fissuras na pele, abrasões, cortes, queimaduras, picadas de insetos, incisões cirúrgicas e cateteres IV. A celulite causada por *S. aureus* se dissemina a partir de uma infecção localizada central, como um abscesso, foliculite ou um corpo estranho infectado (p. ex., uma farpa, uma prótese ou um cateter IV). O MRSA está substituindo rapidamente o *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) como causa de celulite tanto no ambiente hospitalar quanto fora dele. A celulite causada por MSSA ou MRSA está geralmente associada a uma infecção focal, como furúnculo, carbúnculo, ferida curúrgica ou abscesso; a Food and Drug Administration se refere preferencialmente a esse tipo de infecção como *celulite purulenta*. Por outro lado, a celulite causada pelo *S. pyogenes* se dissemina mais rapidamente em um processo difuso, frequentemente associado a linfangite e febre, e deve ser chamada de *celulite não purulenta.* A celulite estreptocócica recorrente dos membros inferiores pode ser causada por microrganismos dos grupos A, C ou G em associação com estase venosa crônica ou safenectomia para cirurgia de revascularização do miocárdio. Os estreptococos também causam celulite recorrente em pacientes com linfedema crônico resultante de elefantíase, dissecção de linfonodos ou doença de Milroy. As infecções cutâneas estafilocócicas recorrentes são mais comuns em indivíduos com eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE (síndrome de Job) e portadores de estafilococos na cavidade nasal. A celulite causada por *Streptococcus agalactiae* (estreptococos do grupo B) ocorre principalmente em pacientes idosos e naqueles com diabetes melito ou doença vascular periférica. O *Haemophilus influenzae* geralmente causa celulite periorbitária associada à rinossinusite, otite média ou epiglotite em crianças. Não está claro se essa forma de celulite (assim como a meningite) se tornará menos comum em consequência da grande eficácia da vacina para *H. influenzae* tipo b.

Muitas outras bactérias causam celulite. Felizmente, esses microrganismos ocorrem em ambientes tão característicos que uma boa anamnese fornece indícios úteis para o seu diagnóstico. A celulite associada à mordedura de gatos e, em menor grau, à mordedura de cães, é comumente causada pela *Pasteurella multocida*, embora, no segundo caso, o *Staphylococcus intermedius* e o *Capnocytophaga canimorsus* também possam ser considerados. Locais de celulite e abscessos associados a mordeduras de cães e de humanos também contêm uma variedade de microrganismos anaeróbios, incluindo *Fusobacterium*, *Bacteroides*, estreptococos aeróbios e anaeróbios e *Eikenella corrodens*. A *Pasteurella* é notavelmente resistente à dicloxacilina e à nafcilina, mas é sensível a todos os outros antimicrobianos β-lactâmicos e também às quinolonas, à tetraciclina e à eritromicina. Ampicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam e cefoxitina são boas escolhas para o tratamento de infecções de mordeduras de animais ou humanas. *Aeromonas hydrophila* causa celulite agressiva em tecidos ao redor de lacerações que ocorreram em águas limpas (lagos, rios, riachos). Esse microrganismo permanece sensível aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprima e cefalosporinas de terceira geração; entretanto é resistente à ampicilina.

A bactéria *P. aeruginosa* causa três tipos de infecção dos tecidos moles: ectima gangrenoso em pacientes neutropênicos, foliculite da banheira quente e celulite após traumatismo penetrante. Mais comumente, a *P. aeruginosa* é introduzida em tecidos mais profundos quando uma pessoa pisa em algo pontiagudo. O tratamento inclui inspeção cirúrgica e drenagem, principalmente se a lesão também comprometer ossos ou cápsulas articulares. A escolha do tratamento empírico, enquanto se aguardam os dados da suscetibilidade antimicrobiana, inclui um aminoglicosídeo, uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidima, cefoperazona ou cefotaxima), uma penicilina semissintética (ticarcilina, mezlocilina ou piperacilina) ou uma fluoroquinolona (embora os fármacos do último grupo não estejam indicados para o tratamento de crianças < 13 anos).

A celulite por bacilos Gram-negativos, incluindo aquela causada por *P. aeruginosa*, é mais comum em pacientes hospitalizados, imunocomprometidos. As culturas e testes de sensibilidade são muito importantes nesses casos em função da multirresistência aos medicamentos **(Cap. 189)**.

O bastonete Gram-positivo aeróbio *Erysipelothrix rhusiopathiae* está mais frequentemente associado a peixes e suínos domésticos e causa celulite principalmente em magarefes e peixeiros. *E. rhusiopathiae* permanece suscetível à maioria dos antibióticos β-lactâmicos (incluindo penicilina), eritromicina, clindamicina, tetraciclina e cefalosporinas, mas é resistente às sulfonamidas, cloranfenicol e vancomicina. Resistência à vancomicina, que não é comum entre bactérias Gram-positivas, é de significado clínico importante, pois esse agente às vezes é utilizado no tratamento empírico de infecções cutâneas. Alimento de peixe contendo a pulga aquática *Daphnia* pode, às vezes, estar contaminado por *M. marinum*, que pode causar celulite ou granulomas na superfície cutânea exposta a águas de aquário ou pele lesionada em piscinas. Rifampicina mais etambutol representa uma combinação terapêutica eficaz em alguns casos, embora não se tenha realizado qualquer estudo abrangente a respeito. Além disso, algumas cepas de *M. marinum* são suscetíveis à tetraciclina ou ao sulfametoxazol-trimetoprima.

FASCITE NECROSANTE

(Quadro 156.1.) Fascite necrosante, inicialmente chamada de gangrena estreptocócica, pode ser associada ao *Streptococcus* do grupo A ou a uma associação de bactérias aeróbias e anaeróbias, ou pode ocorrer como um componente da gangrena gasosa causada pelo *Clostridium perfringens*. Cepas de MRSA produtoras da toxina leucocidina de Panton-Valentine (LPV) já foram descritas como causa de fascite necrosante. O diagnóstico precoce pode ser difícil quando dor e febre inexplicáveis são as únicas manifestações à apresentação. A tumefação se desenvolve e é seguida de edema rijo e dor à palpação. Com a progressão, a enduração vermelho-escura da epiderme aparece junto com bolhas preenchidas com secreção azulada ou arroxeada. Mais tarde, a pele se torna friável e com uma cor azulada, castanha ou negra. Nesse estágio, a trombose dos vasos sanguíneos nas papilas dérmicas **(Fig. 156.1)** é extensa. A extensão da infecção para o nível da fáscia profunda leva esse tecido a adquirir uma aparência cinza-acastanhada. A disseminação rápida ocorre ao longo dos planos fasciais, através de canais venosos e linfáticos. Os pacientes nos estágios mais avançados apresentam-se toxêmicos e manifestam com frequência choque e falência de múltiplos órgãos.

A fascite necrosante causada pela associação de bactérias aeróbias e anaeróbias se inicia com quebra na integridade de uma barreira da membrana mucosa, tal como a mucosa dos tratos gastrintestinal ou geniturinário. A porta de entrada pode ser um câncer, um divertículo, uma hemorroida, uma fissura anal ou uma ruptura uretral. Outros fatores predisponentes incluem doença vascular periférica, diabetes melito, cirurgia e lesão abdominal penetrante. A extensão para a área perineal resulta em uma síndrome denominada de *gangrena de Fournier*, que se caracteriza por edema maciço da bolsa escrotal e do pênis com extensão para o períneo ou para a parede abdominal e as pernas.

A fascite necrosante causada por *S. pyogenes* aumentou em frequência e gravidade desde 1985. Existem duas apresentações clínicas distintas: aquelas sem porta de entrada e aquelas com uma porta de entrada definida. As infecções da primeira categoria geralmente se iniciam profundamente no local de um traumatismo leve não penetrante, como uma contusão ou uma distensão muscular. É provável que a infecção local ocorra a partir de uma bacteremia transitória, embora a maioria dos pacientes negue infecção estreptocócica prévia. Os pacientes afetados se apresentam apenas com dor intensa e febre. Na evolução tardia, se desenvolvem os sinais clássicos de fascite necrosante, como bolhas purpúreas (violáceas), pele úmida e toxicidade progressiva. Nas infecções do segundo tipo, o *S. pyogenes* também pode atingir a fáscia profunda por meio de um local de infecção cutânea ou traumatismo penetrante. Esses pacientes apresentam sinais precoces de infecção cutânea superficial com progressão para fascite necrosante. Em ambos os casos, a toxicidade é grave e a disfunção renal pode preceder o desenvolvimento de choque. Em 20-40% dos casos, há concomitância de miosite e, tal como na gangrena gasosa (ver adiante), os níveis séricos de creatinofosfoquinase podem estar acentuadamente elevados. A fascite necrosante por associação de bactérias aeróbias e anaeróbias pode estar associada a gás no tecido profundo, mas em geral não há gás quando a causa é o *S. pyogenes* ou o MRSA. A exploração cirúrgica imediata, aprofundada até a fáscia e o músculo, é essencial. O tecido necrótico deve ser removido cirurgicamente e a coloração de Gram e a cultura do tecido removido são úteis para se estabelecer a presença de estreptococos do grupo A, associação de bactérias aeróbias e anaeróbias, MRSA ou espécies de *Clostridium* (ver “Tratamento”, adiante).

MIOSITE E MIONECROSE

(Quadro 156.1.) Pode ocorrer comprometimento muscular na infecção viral (p. ex., *influenza*, dengue ou infecção pelo vírus Coxsackie B ou invasão parasitária (p. ex., triquinelose, cisticercose ou toxoplasmose). Embora a mialgia se desenvolva na maioria dessas infecções, dor muscular grave é característica da pleuridinia (vírus Coxsackie B), triquinelose e infecção bacteriana. A rabdomiólise aguda ocorre provavelmente na miosite por clostrídeos e na estreptocócica, mas também pode estar associada aos vírus *influenza*, Echo, Coxsackie, Epstein-Barr e na infecção por *Legionella*.

+A piomiosite geralmente se deve ao *S. aureus*, é comum em áreas tropicais e na maioria dos casos se desconhece a porta de entrada. Casos de piomiosite causados por MRSA produzindo a toxina LPV têm sido descritos em crianças nos EUA. A infecção muscular se inicia no local exato do traumatismo ou do esforço muscular. A infecção permanece localizada e não se desenvolve, a menos que os microrganismos produzam a toxina 1 da síndrome do choque tóxico ou algumas enterotoxinas específicas e que o paciente não tenha os anticorpos para essas toxinas produzidas pelos microrganismos infectantes. Em contrapartida, *S. pyogenes* pode produzir miosite primária (denominada *miosite necrosante estreptocócica*), associada à toxicidade sistêmica grave. A mionecrose ocorre simultaneamente à fascite necrosante em cerca de 50% dos casos. Ambas são integrantes da síndrome do choque tóxico estreptocócico.

A gangrena gasosa geralmente ocorre após lesões penetrantes graves que resultam na interrupção do suprimento sanguíneo e na introdução de detritos dentro das feridas. Tais casos de gangrena traumática são geralmente causados pelas espécies clostridiais *C. perfringens*, *C. septicum* e *C. histolyticum*. Raramente, a gangrena recorrente ou latente pode ocorrer anos após o traumatismo penetrante; os responsáveis provavelmente são esporos latentes que residem no local da lesão prévia. A gangrena não traumática espontânea de pacientes com neutropenia, câncer gastrintestinal, diverticulose ou radioterapia recente do abdome é causada por várias espécies de clostrídeos, das quais a mais comum é *C. septicum*. A tolerância desse anaeróbio ao oxigênio provavelmente explica por que ele pode iniciar infecção espontaneamente em tecido normal de qualquer local do corpo.

A gangrena gasosa do útero, especialmente devida ao *Clostridium sordellii*, ocorreu historicamente como consequência do aborto ilegal ou autoinduzido e atualmente também acompanha o aborto espontâneo, o parto vaginal e a cesariana. *C. sordellii* também está associado ao aborto induzido clinicamente. A infecção pós-parto por *C. sordellii* em mulheres jovens e previamente saudáveis se apresenta como um quadro clínico característico: pouca ou nenhuma febre, ausência de secreção purulenta, hipotensão refratária, grandes edemas e derrames periféricos, hemoconcentração e acentuada leucocitose. A infecção é quase sempre fatal, com a morte ocorrendo rapidamente. *C. sordellii* e *C. novyi* também estão associados à injeção cutânea de heroína; as taxas de mortalidade são menores entre os indivíduos afetados, provavelmente porque a infecção do local da injeção é visível, rapidamente detectada e diagnosticada.

A mionecrose anaeróbia sinérgica não clostridial, também conhecida como miosite cutânea necrosante e celulite necrosante sinérgica, é uma variante da fascite necrosante causada por bactérias aeróbias e anaeróbias mistas, com a exclusão de microrganismos *Clostridium* (ver “Fascite necrosante”, anteriormente).

DIAGNÓSTICO

Neste capítulo enfatizaram-se a aparência física e a localização das lesões nos tecidos moles como indícios diagnósticos importantes. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial são a progressão temporal das lesões, a história de viagens do paciente, história de exposição ou de mordidas de animais, idade, idades subjacentes e estilo de vida. Entretanto, mesmo o clínico experiente pode achar desafiador diagnosticar todas as infecções de tecidos moles somente pela anamnese e pela inspeção. A radiografia, a tomografia computadorizada (TC; **Fig. 156.2**) e a ressonância magnética (RM) de tecidos moles podem ser úteis para determinar a profundidade da infecção e devem ser realizadas quando as lesões do paciente progredirem rapidamente ou quando o paciente apresentar evidência de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Esses exames são especialmente valiosos na definição de um abscesso localizado ou na detecção de gás tecidual. Infelizmente, podem revelar somente edema de tecidos moles e, assim, não são específicos para infecções fulminantes, como a fascite necrosante ou a mionecrose causada por *Streptococcus* do grupo A **(Fig. 156.2)**, em que não se encontra gás nas lesões.

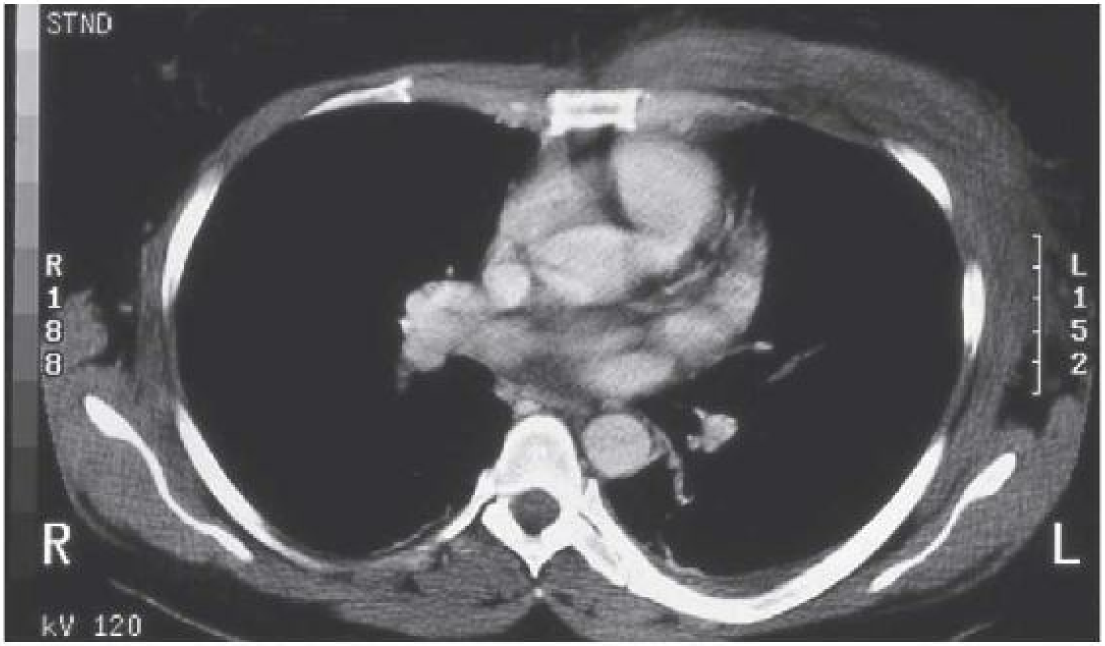

FIGURA 156.2 TC mostrando edema e inflamação da parede torácica esquerda em um paciente com fascite necrosante e mionecrose causada por *Streptococcus* do grupo A.

A aspiração da borda em expansão ou a biópsia com punção e congelamento podem ser úteis se os resultados forem positivos, mas, em aproximadamente 80% dos casos, ocorrem resultados falso-negativos. Existem evidências de que a aspiração isolada pode ser superior à injeção e à aspiração com solução salina. Os cortes congelados são especialmente úteis na distinção entre SPEE e NET e muito valiosos nos casos de fascite necrosante. A inspeção cirúrgica aberta com desbridamento conforme indicação é, sem dúvida, a melhor maneira de se determinar a extensão e a gravidade da infecção e de se obter material para coloração de Gram e cultura. Essa conduta agressiva é importante e pode salvar vidas se for realizada precocemente no decorrer de infecções fulminantes com evidências de toxicidade sistêmica.

TRATAMENTO INFECÇÕES DA PELE, MÚSCULOS E TECIDOS MOLES

Uma descrição completa do tratamento clínico de todas as entidades apresentadas aqui está além do objetivo deste capítulo. Como um guia para o clínico na seleção do tratamento adequado, o **Quadro 156.2** cita os agentes antimicrobianos úteis para as infecções cutâneas mais comuns e mais fulminantes.

QUADRO 156.2 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES CUTÂNEAS MAIS COMUNS

Diagnóstico/infecção	Tratamento primário	Tratamento alternativo	Ver também Cap.
Mordedura de animal (profilaxia ou infecção precoce)[a]	Amoxicilina/clavulanato, 875/125 mg, VO, 2×/dia	Doxiciclina, 100 mg, VO, 2×/dia	**167e**
Mordedura de animal[a] (infecção estabelecida)	Ampicilina/sulbactam, 1,5-3,0 g, IV, a cada 6 h	Clindamicina, 600-900 mg, IV, a cada 8 h *mais* Ciprofloxacino, 400 mg, IV, a cada 12 h, *ou* cefoxitina, 2 g, IV, a cada 6 h	**167e**
Angiomatose bacilar	Eritromicina, 500 mg, VO, 4×/dia	Doxiciclina, 100 mg, VO, 2×/dia	**197**
Herpes simples (genital primário)	Aciclovir, 400 mg, VO, 3×/dia, por 10 dias	Fanciclovir, 250 mg, VO, 3×/dia, por 5-10 dias, *ou* Valaciclovir, 1.000 mg, VO, 2×/dia, por 10 dias	**216**
Herpes-zóster (hospedeiro imunocompetente > 50 anos de idade)	Aciclovir, 800 mg, VO, 5×/dia, por 7-10 dias	Fanciclovir, 500 mg, VO, 3×/dia, por 7-10 dias, *ou* Valaciclovir, 1.000 mg, VO, 3×/dia, por 7 dias	**217**
Celulite (estafilocócica ou estreptocócica[b,c])	Nafcilina ou oxacilina, 2 g, IV, a cada 4-6 h	Cefazolina, 1-2 g, a cada 8 h, *ou* Ampicilina/sulbactam, 1,5-3,0 g, IV, a cada 6 h *ou* Eritromicina, 0,5-1 g, IV, a cada 6 h, *ou* Clindamicina, 600-900 mg, IV, a cada 8 h	**172, 173**
Infecção cutânea por	Vancomicina, 1 g, IV, a cada	Linezolida, 600 mg, IV, a cada 12 h	**172**

MRSA[d]	12 h		
Fascite necrosante (estreptococos do grupo A[b])	Clindamicina (600-900 mg, IV, a cada 6-8 h) *mais* Penicilina G, 4 milhões de unidades, IV, a cada 4 h	Clindamicina (600-900 mg, IV, a cada 6-8 h) *mais* Cefalosporinas (primeira ou segunda geração)	**173**
Fascite necrosante (associação de aeróbios e anaeróbios)	Ampicilina (2 g, IV, a cada 4 h) *mais* Clindamicina (600-900 mg, IV, a cada 6-8 h) *mais* Ciprofloxacino, 400 mg, IV, a cada 6-8 h	Vancomicina, 1 g, IV, a cada 6 h, *mais* Metronidazol (500 mg, IV, a cada 6 h) *mais* Ciprofloxacino, 400 mg, IV, a cada 6-8 h	**201**
Gangrena gasosa	Clindamicina (600-900 mg, IV, a cada 6-8 h) *mais* Penicilina G, 4 milhões de unidades, IV, a cada 4-6 h	Clindamicina (600-900 mg, IV, a cada 6-8 h) *mais* Cefoxitina, 2 g, IV, a cada 6 h	**179**

[a] *Pasteurella multocida*, uma espécie geralmente associada à mordedura de cães e gatos, é resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina e eritromicina. *Eikenella corrodens*, uma bactéria associada a mordeduras humanas, é resistente a clindamicina, penicilinas penicilinase-resistentes e metronidazol, mas é sensível a sulfametoxazol-trimetoprima e fluoroquinolonas. [b] A frequência de resistência à eritromicina para o *Streptococcus* do grupo A é atualmente cerca de 5% nos EUA, mas já alcançou 70-100% em alguns países. A maioria, mas não a totalidade, dos estreptococos do grupo A resistentes à eritromicina são suscetíveis à clindamicina. Aproximadamente 90% das cepas de *Staphylococcus aureus* são sensíveis à clindamicina, mas a resistência – tanto intrínseca quanto induzida – está aumentando. [c] Infecções graves por *S. aureus*, adquiridas no hospital ou na comunidade, que não respondem aos antibióticos β-lactâmicos recomendados neste Quadro, podem ser causadas por cepas resistentes à meticilina, necessitando de uma troca para vancomicina, daptomicina ou linezolida. [d] Algumas cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) permanecem sensíveis à tetraciclina e ao sulfametoxazol-trimetoprima. Daptomicina (4 mg/kg, IV, a cada 24 h) ou tigeciclina (100 mg de dose de ataque, seguidos por 50 mg, IV, a cada 12 h) constitui um tratamento alternativo para MRSA.

Furúnculos, carbúnculos e abscessos causados por MRSA e MSSA são comuns e o seu tratamento depende do tamanho da lesão. Furúnculos com diâmetro < 2,5 cm são normalmente tratados com calor úmido. Os de maior diâmetro (4,5 cm de eritema e área de enduração) necessitam de drenagem cirúrgica, e a ocorrência dessas lesões maiores em associação com febre, calafrios ou leucocitose requer tanto drenagem quanto tratamento antibiótico. Um estudo em crianças demonstrou que a drenagem cirúrgica isolada de abscessos (diâmetro médio de 3,8 cm) foi tão eficaz quanto a sua combinação com o tratamento por sulfametoxazol-trimetoprima. Entretanto, a taxa de recorrência de novas lesões foi inferior no grupo que sofreu drenagem e tratamento antibiótico.

A exploração cirúrgica precoce e agressiva é essencial em casos suspeitos de fascite necrosante, miosite ou gangrena para (1) visualizar estruturas mais profundas, (2) remover tecido necrótico, (3) reduzir a pressão compartimental e (4) obter material adequado para coloração de Gram e culturas aeróbias e anaeróbias. O tratamento antibiótico empírico adequado para infecções mistas aeróbias-anaeróbias pode consistir de ampicilina/sulbactam, cefoxitina ou uma das seguintes combinações: (1)

clindamicina (600-900 mg, IV, de 8/8 horas) ou metronidazol (500 mg, de 6/6 horas) mais (2) ampicilina ou ampicilina/sulbactam (1,5-3 g, IV, de 6/6 horas) mais (3) gentamicina (1,0-1,5 mg/kg, de 8/8 horas). A infecção da fáscia e/ou do músculo por estreptococos do grupo A e por clostrídeos tratada com penicilina tem uma taxa de letalidade de 20-50%. Em modelos experimentais de fascite/miosite necrosante por estreptococos e clostrídeos, a clindamicina exibiu eficácia acentuadamente superior, porém não foram realizados ensaios clínicos comparativos. Um estudo prospectivo em crianças com infecção invasiva estreptocócica do grupo A demonstrou taxas de sobrevida mais elevadas com o tratamento com clindamicina do que com a terapia com antibiótico β-lactâmico. O tratamento com oxigênio hiperbárico também pode ser útil na gangrena gasosa causada por clostrídeos. O tratamento antibiótico deve continuar até que todos os sinais de toxicidade sistêmica tenha sido resolvidos, todos os tecidos desvitalizados tenham sido removidos e o tecido de granulação esteja se desenvolvendo **(Caps. 173, 179 e 201)**.

Em resumo, a apresentação e a gravidade das infecções de pele e tecidos moles variam e constituem um grande desafio para o clínico. Neste capítulo é fornecida uma abordagem para o diagnóstico e a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessas infecções. Informações mais detalhadas são encontradas nos capítulos sobre as infecções específicas.

157

Artrite infecciosa

Lawrence C. Madoff

O *Staphylococcus aureus*, a *Neisseria gonorrhoeae* e outras bactérias são as causas mais comuns de artrite infecciosa, porém várias micobactérias, espiroquetas, fungos e vírus também infectam as articulações **(Quadro 157.1)**. Como a infecção bacteriana aguda consegue destruir rapidamente a cartilagem articular, todas as articulações inflamadas devem ser avaliadas sem demora para excluir a existência de processos não infecciosos e determinar a terapia antimicrobiana, bem como os procedimentos de drenagem apropriados. Para uma informação mais detalhada acerca da artrite infecciosa causada por microrganismos específicos, o leitor é aconselhado a consultar os capítulos sobre esses microrganismos.

QUADRO 157.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS SÍNDROMES ARTRÍTICAS

Artrite monoarticular aguda	Artrite monoarticular crônica	Artrite poliarticular
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobactérias não tuberculosas	*N. gonorrhoeae*
Estreptococos β-hemolíticos	*Borrelia burgdorferi*	Artrite bacteriana não gonocócica
Bacilos Gram-negativos	*Treponema pallidum*	Endocardite bacteriana
Neisseria gonorrhoeae	*Candida* spp.	*Candida* spp.
Candida spp.	*Sporothrix schenckii*	Doença de Poncet (reumatismo tuberculoso)
Artrite induzida por cristais	*Coccidioides immitis*	Vírus da hepatite B
Fratura	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovírus B19
Hemartrose	*Aspergillus* spp.	HIV
Corpo estranho	*Cryptococcus neoformans*	Vírus linfotrópico T humano tipo I
Osteoartrite	*Nocardia* spp.	Vírus da rubéola
Necrose isquêmica	*Brucella* spp.	Vírus transmitidos por artrópodes
Artrite reumatoide monoarticular	Doença de Legg-Calvé-Perthes	Exacerbação de doença falciforme
	Osteoartrite	Artrite reativa
		Doença do soro
		Febre reumática aguda
		Doença inflamatória intestinal
		Lúpus eritematoso sistêmico
		Artrite reumatoide/doença de Still

	Outras vasculites
	Sarcoidose

A infecção bacteriana aguda acomete uma única ou algumas articulações. A monoartrite ou a oligoartrite subaguda ou crônica sugerem infecção micobacteriana ou fúngica; a inflamação episódica é observada na sífilis, na doença de Lyme e na artrite reativa que acompanha as infecções entéricas, bem como a uretrite por clamídias. A inflamação poliarticular aguda ocorre como uma reação imunológica durante a evolução de endocardite, febre reumática, infecção por *Neisseria* disseminada e hepatite B aguda. Bactérias e vírus infectam ocasionalmente múltiplas articulações, as primeiras geralmente mais nas pessoas com artrite reumatoide.

ARTRITE BACTERIANA AGUDA

PATOGÊNESE

As bactérias penetram na articulação a partir da corrente sanguínea; a partir de um local contíguo da infecção no osso ou nos tecidos moles; ou por inoculação direta durante uma cirurgia, injeção, mordida de animal ou humana, ou traumatismo. Na infecção hematogênica, as bactérias escapam dos capilares sinoviais, que não possuem membrana basal limitante, e, em algumas horas, provocam uma infiltração neutrofílica da sinóvia. Neutrófilos e bactérias entram no espaço articular; a seguir, as bactérias aderem à cartilagem articular. A degradação da cartilagem começa em 48 horas como resultado da maior pressão intra-articular, liberação de proteases e citocinas pelos condrócitos e macrófagos sinoviais, bem como invasão da cartilagem por bactérias e células inflamatórias. O exame histológico revela a presença de bactérias que revestem a sinóvia e a cartilagem, bem como abscessos que se estendem para dentro da sinóvia, na cartilagem e – em casos graves – no osso subcondral. As proliferações sinoviais resultam na formação de um pano (*pannus*) sobre a cartilagem, com a ocorrência de trombose dos vasos sinoviais inflamados. Os fatores bacterianos que parecem ser importantes na patogênese da artrite infecciosa incluem várias adesinas associadas à superfície do *S. aureus* que permitem a adesão à cartilagem, assim como as endotoxinas que promovem a desintegração da cartilagem mediada por condrócitos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Artrite infecciosa

A aspiração do líquido sinovial – um elemento essencial na avaliação das articulações passíveis de infecção – pode ser realizada sem dificuldade, na maioria dos casos, pela introdução de uma agulha de grande calibre no local de flutuação ou hipersensibilidade máxima, ou pela via de acesso mais fácil. A ultrassonografia (US) ou a fluoroscopia podem ser utilizadas para orientar a aspiração dos derrames do quadril e, ocasionalmente, do ombro e de outras articulações cuja localização seja mais difícil. O líquido sinovial normal contém < 180 células (predominantemente células mononucleares) por microlitro. As contagens de células sinoviais que alcançam uma média de 100.000/μL (faixa de 25.000-250.000/μL), com > 90% de neutrófilos, são características das infecções bacterianas agudas. As artrites inflamatórias induzidas por cristais, as reumatoides e outras não infecciosas estão associadas geralmente a < 30.000-50.000 células/μL; as contagens celulares de 10.000-30.000/μL, com 50-70% de neutrófilos, sendo o restante representado por linfócitos, são comuns nas infecções micobacterianas e fúngicas. O diagnóstico definitivo de um processo infeccioso baseia-se na identificação do patógeno nos esfregaços corados de líquido sinovial, isolamento do patógeno a partir de culturas do líquido sinovial e do sangue, ou na identificação dos ácidos nucleicos e proteínas microbianas por ensaios baseados na amplificação de ácido nucleico (NAA, de *nucleic acid amplification*) e técnicas imunológicas.

MICROBIOLOGIA

A via hematogênica da infecção é o caminho mais comum em todos os grupos etários, e quase todos os patógenos bacterianos são capazes de causar artrite séptica. Nos lactentes, estreptococos do grupo B, bacilos entéricos Gram-negativos e *S. aureus* são os patógenos mais comuns. Desde o advento da vacina para *Haemophilus influenzae,* as causas predominantes em crianças com < 5 anos de idade têm sido o *S. aureus,* o *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* do grupo A) e (em alguns centros) *Kingella kingae*. Entre os adultos jovens e adolescentes, a *N. gonorrheae* é o organismo mais comumente implicado. O *S. aureus* é responsável pela maioria dos isolados não gonocócicos em adultos de todas as idades; os bacilos Gram-negativos, pneumococos e estreptococos β-hemolíticos – particularmente dos grupos A e B, mas também dos grupos C, G e F – estão envolvidos em até 33% dos casos em adultos mais velhos, especialmente aqueles com enfermidades comórbidas subjacentes.

As infecções após procedimentos cirúrgicos ou feridas penetrantes são devidas mais frequentemente ao *S. aureus* e, ocasionalmente, a outras bactérias Gram-positivas ou bacilos Gram-negativos. As infecções por estafilococos coagulase-negativas são incomuns, exceto após a implantação de próteses articulares ou da realização de artroscopia. Os microrganismos anaeróbios, na maioria das vezes em associação com bactérias aeróbias ou facultativas, são encontrados após mordidas humanas e quando as úlceras de decúbito ou os abscessos intra-abdominais se propagam para o interior de articulações adjacentes. As infecções polimicrobianas complicam as lesões traumáticas com extensa contaminação. As mordidas e arranhaduras de gatos e de outros animais podem introduzir *Pasteurella multocida* ou *Bartonella henselae* nas articulações, diretamente ou por via hematogênica, enquanto as mordeduras de humanos podem introduzir a *Eikenella corrodens* ou outros componentes da flora oral. A penetração de um objeto pontudo através de um calçado está associada à artrite por *Pseudomonas aeruginosa* no pé.

ARTRITE BACTERIANA NÃO GONOCÓCICA

Epidemiologia As infecções hematogênicas por microrganismos virulentos, como *S. aureus*, *H. influenzae* e estreptococos piogênicos, ocorrem nas pessoas sadias, porém existe uma predisposição subjacente do hospedeiro em muitos casos de artrite séptica. Os pacientes com artrite reumatoide exibem uma incidência mais alta da artrite infecciosa (mais frequentemente secundária ao *S. aureus*) por causa das articulações cronicamente inflamadas; da terapia com glicocorticoides; e da frequente desintegração dos nódulos reumatoides, das úlceras vasculíticas e da pele que recobre as articulações deformadas. O diabetes melito, a terapia com glicocorticoides, a hemodiálise e as neoplasias malignas comportam um maior risco de infecções por *S. aureus* e bacilos Gram-negativos. Os inibidores do fator de necrose tumoral (p. ex., etanercepte, infliximabe), que são usados com uma frequência cada vez maior para o tratamento da artrite reumatoide, predispõem a infecções micobacterianas e, possivelmente, a outras infecções bacterianas piogênicas, podendo estar associados a uma artrite séptica nessa população. As infecções pneumocócicas complicam o alcoolismo, as deficiências da imunidade humoral e as hemoglobinopatias. Os pneumococos, as espécies de *Salmonella* e o *H. influenzae* causam artrite séptica nas pessoas infectadas pelo HIV. As pessoas com deficiência primária de imunoglobulina correm um alto risco de artrite micoplásmica, que resultará em dano articular permanente se não for realizado de imediato o tratamento com tetraciclina e a terapia de reposição com imunoglobulina IV. Os usuários de drogas intravenosas contraem infecções estafilocócicas e estreptocócicas a partir de sua própria flora, bem como infecções por *Pseudomonas* e por outros microrganismos Gram-negativos a partir de drogas e instrumentos utilizados para a aplicação de injeções.

Manifestações clínicas Cerca de 90% dos pacientes apresentam comprometimento de uma única articulação – mais comumente o joelho; com menos frequência, o quadril; e ainda menos frequentemente, o ombro, o punho ou o cotovelo. As pequenas articulações das mãos e dos pés têm mais tendência a serem afetadas após inoculação direta ou mordedura. Entre os usuários de drogas IV, as infecções da coluna vertebral, das articulações sacroilíacas e das articulações esternoclaviculares **(Fig. 157.1)** são mais comuns do que as infecções do esqueleto apendicular. A infecção poliarticular é mais comum entre os pacientes com artrite reumatoide, podendo ser semelhante a uma exacerbação da doença subjacente.

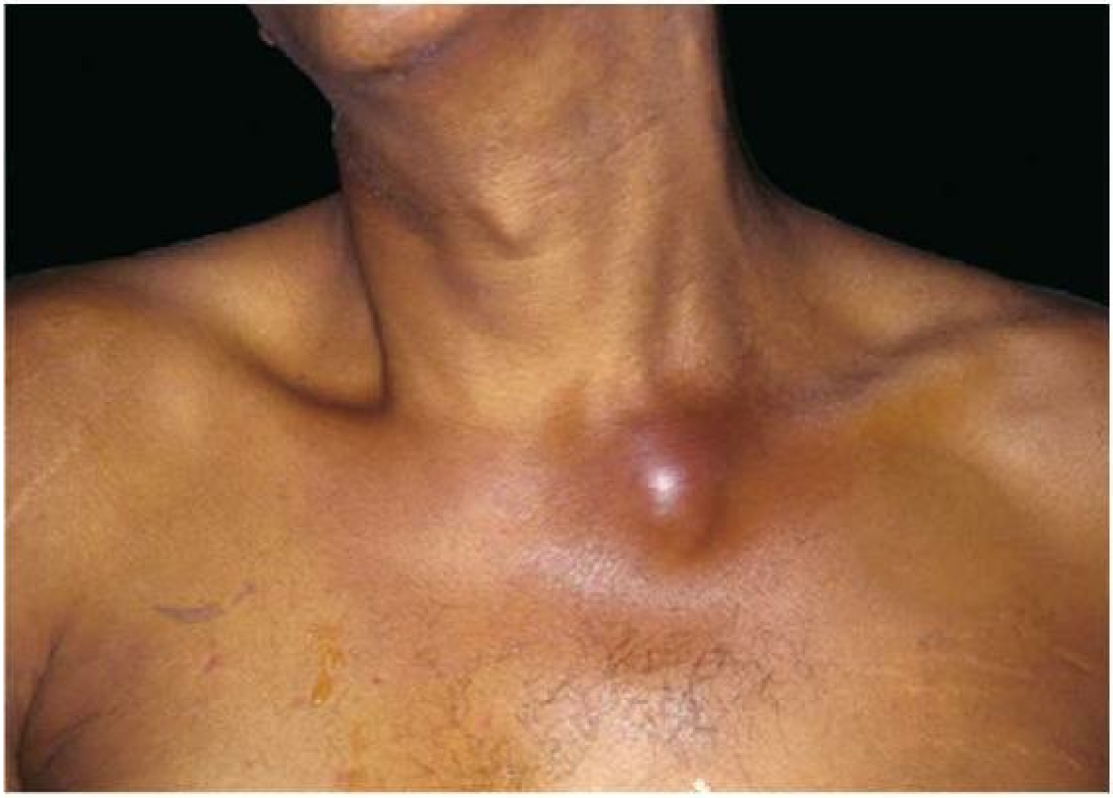

FIGURA 157.1 **Artrite séptica aguda da articulação esternoclavicular.** Um homem entre 40 e 50 anos de idade com história de cirrose apresentou-se com início recente de febre e dor na parte inferior do pescoço. Não havia história de uso de drogas intravenosas nem de colocação prévia de um cateter. A icterícia e como uma área tumefeita e dolorida sobre sua articulação esternoclavicular esquerda eram evidentes ao exame físico. Nas culturas do sangue obtido por ocasião da admissão, foi constatado o crescimento de *Streptococcus* do grupo B. O paciente recuperou-se após tratamento com penicilina IV. *(Cortesia de Francisco M. Marty, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston; com autorização.)*

A manifestação habitual consiste em dor moderada a intensa de natureza uniforme ao redor da articulação, derrame, espasmo muscular e amplitude de movimento reduzida. A febre entre 38,3 e 38,9°C e, por vezes, mais alta é comum, mas pode não estar presente, particularmente em indivíduos com artrite reumatoide, insuficiência renal ou hepática ou com condições que exigem o uso de terapia imunossupressora. A articulação inflamada e tumefeita em geral é evidente ao exame, exceto no caso de articulação localizada mais profundamente, como o quadril, o ombro ou a articulação sacroilíaca. Celulite, bursite e osteomielite aguda, que podem produzir um quadro clínico semelhante, devem ser diferenciadas da artrite séptica por sua maior amplitude de movimento e tumefação que não chega a ser circunferencial. Um foco de infecção extra-articular, como um furúnculo ou pneumonia, deve ser procurado. A leucocitose no sangue periférico com um desvio para a esquerda e elevação da velocidade de hemossedimentação ou no nível da proteína C-reativa são comuns.

As radiografias simples mostram evidência de edema dos tecidos moles, alargamento do espaço articular e deslocamento dos planos teciduais pela cápsula distendida. O estreitamento do espaço articular e as erosões ósseas indicam infecção avançada e um prognóstico reservado. A US é útil para identificar os derrames no quadril, e a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) conseguem demonstrar muito bem as infecções da articulação sacroilíaca, da articulação esternoclavicular e da coluna vertebral.

Achados laboratoriais As amostras de sangue periférico e de líquido sinovial devem ser obtidas antes de se administrarem os antibióticos. As culturas de sangue são positivas em até 50-70% das infecções por *S. aureus*, porém são menos frequentemente positivas nas infecções devidas a outros microrganismos. O líquido sinovial é turvo, serossanguinolento e/ou francamente purulento. Os esfregaços corados pelo Gram confirmam a presença de grande número de neutrófilos. Os níveis de proteínas totais e lactato desidrogenase no líquido sinovial mostram-se elevados, e o nível de glicose é deprimido; entretanto esses achados não são específicos da infecção, sendo a mensuração de tais níveis desnecessária para o diagnóstico. O líquido sinovial deve ser examinado para a possível presença de cristais, pois a gota e a pseudogota podem ser clinicamente semelhantes à artrite séptica, e, ocasionalmente, a infecção e a doença induzida por cristais ocorrem juntas. Os microrganismos são visualizados no esfregaço do líquido sinovial em quase 75% das infecções por *S. aureus* e estreptococos, bem como em 30-50% das infecções devidas a bactérias Gram-negativas e outras. As culturas do líquido sinovial são positivas em > 90% dos casos. A inoculação do líquido sinovial em garrafas que contenham meios líquidos para hemocultura acarreta um aumento no rendimento da cultura, especialmente se o patógeno for um microrganismo fastidioso ou se o paciente estiver tomando um antibiótico. Os ensaios com base na NAA para DNA bacteriano, quando disponíveis, podem ser úteis para o diagnóstico da artrite bacteriana parcialmente tratada ou com cultura negativa

TRATAMENTO ARTRITE BACTERIANA NÃO GONOCÓCICA

A administração imediata de antibióticos sistêmicos e a drenagem da articulação afetada podem prevenir a destruição da cartilagem, a artrite degenerativa pós-infecciosa, a instabilidade articular ou a sua deformidade. Após terem sido obtidas amostras de sangue e líquido sinovial para a realização das culturas, devem ser administrados antibióticos empíricos dirigidos contra as bactérias visualizadas nos esfregaços ou contra os patógenos que parecem ser mais prováveis, levando-se em consideração a idade do paciente e os fatores de risco. A terapia inicial deve consistir na administração IV de agentes bactericidas; a instilação direta de antibióticos na articulação não é necessária para se conseguirem níveis adequados no líquido e nos tecidos sinoviais. Uma cefalosporina de terceira geração IV, como a cefotaxima (1 g, a cada 8 h) ou a ceftriaxona (1-2 g, a cada 24 h), proporciona uma cobertura empírica adequada para a maioria das infecções contraídas na comunidade em adultos, quando os esfregaços não mostram a presença de microrganismos. A vancomicina IV (1 g, a cada 12 h) é usada caso haja cocos Gram-positivos no esfregaço. Quando o *S. aureus* resistente à meticilina for um patógeno pouco provável (p. ex., quando não está disseminado na comunidade), a oxacilina ou a nafcilina (2 g, a cada 4 h) deverá ser administrada. Além disso, deve-se administrar um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina de terceira geração aos usuários de drogas IV e a outros pacientes nos quais a *P. aeruginosa* possa constituir o agente responsável.

A terapia definitiva baseia-se na identidade e na suscetibilidade antibiótica das bactérias isoladas na cultura. As infecções devidas a estafilococos são tratadas com oxacilina, nafcilina ou vancomicina por 4 semanas. As infecções pneumocócicas e estreptocócicas devidas a microrganismos sensíveis à penicilina respondem a 2 semanas de terapia com penicilina G (2 milhões de unidades IV, a cada 4 h); as infecções causadas por *H. influenzae* e por cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina devem ser tratadas com cefotaxima ou ceftriaxona por 2 semanas. A maioria das infecções entéricas Gram-negativas pode ser curada em 3-4 semanas por uma cefalosporina de segunda ou terceira geração administrada por via IV ou por uma fluoroquinolona, como o levofloxacino (500 mg, IV ou VO, a cada 24 h). A infecção por *P. aeruginosa* pode ser tratada por pelo menos 2 semanas com um esquema combinado de um aminoglicosídeo mais uma penicilina de amplo espectro, como a mezlocilina (3 g, IV, a cada 4 h) ou uma cefalosporina antipseudomonas, como a ceftazidima (1 g, IV, a cada 8 h). Se for tolerado, esse esquema poderá ser continuado por um período adicional de 2 semanas; como alternativa, uma fluoroquinolona, como o ciprofloxacino (750 mg, VO, 2x/dia), poderá ser administrada isoladamente ou com a penicilina ou cefalosporina no lugar do aminoglicosídeo.

A drenagem do pus e dos detritos necróticos da articulação infectada no momento mais apropriado é necessária para se conseguir um resultado favorável. A aspiração por agulha das articulações prontamente acessíveis, como o joelho, pode ser suficiente se as loculações ou as substâncias particuladas na articulação não impedirem sua descompressão completa. A drenagem artroscópica e o lavado podem ser utilizados inicialmente ou dentro de vários dias caso a aspiração por agulha repetida não conseguir eliminar os sintomas, reduzir o volume do derrame e a contagem de leucócitos no líquido sinovial, bem como eliminar as bactérias dos esfregaços e das culturas. Em alguns casos, procede-se à artrotomia para remover as loculações e desbridar a sinóvia infectada, a cartilagem ou o osso. A artrite séptica do quadril deve ser tratada preferencialmente com artrotomia, particularmente nas crianças pequenas, nas quais a infecção ameaça a viabilidade da cabeça femoral. As articulações sépticas não precisam de imobilização, exceto para o controle da dor antes de os sintomas terem sido aliviados pelo tratamento. O apoio do peso corporal deve ser evitado até o desaparecimento dos sinais de inflamação, porém a movimentação passiva frequente da articulação é indicada para preservar a plena mobilidade. Embora o acréscimo de glicocorticoides ao tratamento antibiótico melhore o resultado da artrite por *S. aureus* em animais de laboratório, nenhum ensaio clínico avaliou essa abordagem em humanos.

ARTRITE GONOCÓCICA

Epidemiologia Embora a incidência tenha declinado nos últimos anos, a artrite gonocócica **(Cap. 181)** era responsável por até 70% dos episódios de artrite infecciosa em indivíduos com < 40 anos de idade nos Estados Unidos (EUA). A artrite devida à *N. gonorrhoeae* é uma consequência da bacteremia com origem em infecção gonocócica ou, mais frequentemente, colonização assintomática da mucosa da uretra, colo uterino ou faringe. As mulheres correm um maior risco durante as menstruações e durante a gestação, comportando, em síntese, uma probabilidade 2-3 vezes maior que os homens de virem a desenvolver infecção gonocócica disseminada (IGD) e artrite. As pessoas com deficiência do complemento, especialmente dos componentes terminais, são propensas a episódios recorrentes de gonococcemia. As cepas de gonococos com maior probabilidade de causar IGD são as que produzem colônias transparentes em cultura, que possuem a proteína da membrana externa tipo IA ou que sejam do tipo AUH-auxotrófico.

Manifestações clínicas e achados laboratoriais A manifestação mais comum da IGD é uma síndrome de febre, calafrios, erupção cutânea e sintomas articulares. Pequenos números de pápulas que progridem para pústulas hemorrágicas surgem sobre o tronco e as superfícies extensoras das extremidades distais. Artrite e tenossinovite migratórias dos joelhos, mãos, punhos, pés e tornozelos são proeminentes. Acredita-se que as lesões cutâneas e os achados articulares representem a consequência de reação imune aos gonococos circulantes e ao depósito de imunocomplexos nos tecidos. Por conseguinte, as culturas do líquido sinovial são consistentemente negativas, enquanto as hemoculturas são positivas em menos de 45% dos pacientes. Pode ser difícil obter o líquido sinovial das articulações inflamadas, que, em geral, contém apenas 10.000-20.000 leucócitos/μL.

A artrite séptica gonocócica verdadeira é menos comum que a síndrome da IGD e acompanha sempre essa última, que deixa de ser reconhecida em 33% dos pacientes. Uma única articulação, como a do quadril, joelho, tornozelo ou punho, costuma ser acometida. O líquido sinovial, que contém > 50.000 leucócitos/μL, pode ser obtido com facilidade; o gonococo é evidente apenas em certas ocasiões nos esfregaços corados pelo Gram, e as culturas do líquido sinovial são positivas em menos de 40% dos casos. As hemoculturas são quase sempre negativas.

Por ser difícil isolar os gonococos do líquido sinovial e do sangue, devendo as amostras para cultura ser obtidas de áreas mucosas potencialmente infectadas. Os testes urinários com base na NAA também podem ser positivos. As culturas e esfregaços corados pelo Gram das regiões cutâneas ocasionalmente são positivos. Todas as amostras para cultura devem ser semeadas em ágar Thayer-Martin diretamente ou em meios de transporte especiais na cabeceira da cama e prontamente transferidas para o laboratório de microbiologia em uma atmosfera de 5% de CO_2, como a gerada em uma jarra com vela. Os ensaios com base na NAA são extremamente sensíveis na identificação do DNA gonocócico no líquido sinovial. Um alívio significativo dos sintomas, 12-24 horas após o início da antibioticoterapia apropriada, confirma o diagnóstico clínico da síndrome da IGD quando as culturas são negativas.

TRATAMENTO ARTRITE GONOCÓCICA

O tratamento inicial consiste em ceftriaxona (1 g, IV ou IM, a cada 24 h) para cobertura de possíveis microrganismos resistentes à penicilina. Uma vez obtida uma regressão bem definida dos sinais locais e sistêmicos, pode-se completar o ciclo de 7 dias de tratamento com uma fluoroquinolona oral, como o ciprofloxacino (500 mg, 2×/dia), se o microrganismo for sensível. Se forem isolados microrganismos sensíveis à penicilina, poderá ser usada a amoxicilina (500 mg, 3×/dia). A artrite supurativa responde igualmente à aspiração por agulha das articulações envolvidas e a 7-14 dias de tratamento antibiótico. O lavado artroscópico ou a artrotomia raramente são necessários. Os pacientes com IGD devem ser tratados para a infecção por *Chlamydia trachomatis*, a menos que essa infecção tenha sido excluída por testes apropriados.

Deve ser assinalado que sintomas de artrite semelhantes aos observados na IGD ocorrem na meningococemia. Foi descrita a ocorrência de síndrome de dermatite-artrite, monoartrite purulenta e poliartrite reativa. Todas respondem ao tratamento com penicilina IV.

ARTRITE POR ESPIROQUETAS

DOENÇA DE LYME

A doença de Lyme **(Cap. 210)**, que ocorre em consequência da infecção pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, causa artrite em até 60% dos indivíduos não tratados. Ocorrem artralgias e mialgias intermitentes — mas não artrite — dentro de poucos dias ou semanas após a inoculação do espiroqueta pelo carrapato *Ixodes*. Posteriormente, ocorrem três padrões de doença articular: (1) cerca de 50% das pessoas não tratadas experimentam episódios intermitentes de monartrite ou oligoartrite envolvendo o joelho e/ou outras grandes articulações. Os sintomas sofrem exacerbação e resolução sem tratamento no decorrer de vários meses, e, a cada ano, 10-20% dos pacientes relatam o desaparecimento dos sintomas articulares. (2) Em 20% dos indivíduos não tratados, observa-se o desenvolvimento de um padrão de artralgias que sofrem exacerbações e remissões. (3) Dez por cento dos pacientes não tratados desenvolvem sinovite inflamatória crônica, que resulta em lesões erosivas e destruição da articulação. Os testes sorológicos para anticorpos IgG contra *B. burgdorferi* são positivos em mais de 90% dos pacientes com artrite de Lyme, e um ensaio com base na NAA detecta o DNA de *Borrelia* em 85% dos casos.

TRATAMENTO ARTRITE DE LYME

A artrite de Lyme em geral responde bem à terapia. Recomenda-se um esquema de doxiciclina oral (100 mg, 2×/dia, durante 30 dias), amoxicilina oral (500 mg, 4×/dia, durante 30 dias) ou ceftriaxona parenteral (2 g/dia, durante 2-4 semanas). Os pacientes que não respondem a um total de 2 meses de terapia oral ou a 1 mês de terapia parenteral dificilmente serão beneficiados por uma antibioticoterapia adicional, sendo tratados com agentes anti-inflamatórios ou sinovectomia. O insucesso da terapia está associado a características do hospedeiro, como o genótipo do antígeno leucocitário humano DR4 (HLA-DR4), a reatividade persistente à OspA (proteína A da superfície externa) e a presença de hLFA-1 (antígeno 1 associado à função dos leucócitos humanos), que realiza uma reação cruzada com a OspA.

ARTRITE SIFILÍTICA

Ocorrem manifestações articulares em diferentes estágios da sífilis **(Cap. 206)**. Na sífilis congênita precoce, a tumefação periarticular e a imobilização dos membros afetados (*pseudoparalisia de Parrot*) complicam a osteocondrite dos ossos longos. A *articulação de Clutton*, uma manifestação tardia da sífilis congênita que ocorre entre 8 e 15 anos de idade, é causada por sinovite indolor crônica com derrame das grandes articulações, particularmente dos joelhos e cotovelos. A sífilis secundária pode estar associada a artralgias; à artrite simétrica dos joelhos e tornozelos, bem como, ocasionalmente, dos ombros e punhos; e à sacroiliíte. A artrite adota uma evolução subaguda a crônica com pleocitose mononuclear e neutrofílica mista do líquido sinovial (contagens celulares típicas de 5.000-15.000/µL). Mecanismos imunológicos podem contribuir para a artrite, e os sintomas costumam melhorar rapidamente com a terapia com penicilina. Na sífilis terciária, a articulação de Charcot resulta de perda sensorial em virtude de *tabes dorsalis*. A penicilina não é útil nessa circunstância.

ARTRITE MICOBACTERIANA

A artrite tuberculosa **(Cap. 202)** responde por cerca de 1% de todos os casos de tuberculose e por 10% dos casos extrapulmonares. A manifestação mais comum é a monoartrite granulomatosa crônica. Uma síndrome incomum, a *doença de Poncet*, é uma forma simétrica reativa de poliartrite que afeta as pessoas com tuberculose visceral ou disseminada. Não se encontram micobactérias nas articulações, e os sintomas regridem com a terapia antituberculosa.

Diferentemente da osteomielite tuberculosa **(Cap. 158)**, que geralmente acomete a coluna torácica e lombar (50% dos casos), a artrite tuberculosa acomete principalmente as grandes articulações de sustentação do peso, em particular os quadris, os joelhos e os tornozelos, e apenas ocasionalmente acomete articulações menores que não participam na sustentação do peso corporal. Tumefação monoarticular progressiva e dor se instalam ao longo de meses ou anos, e os sintomas sistêmicos são observados apenas em metade dos casos. A artrite tuberculosa ocorre como parte de infecção primária disseminada ou em virtude da reativação subsequente, na maioria das vezes em pessoas com infecção pelo HIV ou em outros hospedeiros imunocomprometidos. A tuberculose pulmonar ativa coexistente é incomum.

A aspiração da articulação afetada fornece líquido com uma contagem celular média de 20.000/µL, tendo cerca de 50% de neutrófilos. A coloração álcool-ácido-resistente do líquido produz resultados positivos em menos de 33% dos casos, e as culturas são positivas em 80%. A cultura do tecido sinovial obtido durante uma biópsia é positiva em cerca de 90% dos casos e mostra inflamação granulomatosa na maioria deles. Os métodos de NAA podem reduzir para 1 ou 2 dias o período necessário para firmar o diagnóstico. As radiografias revelam erosões periféricas nos pontos de inserção sinovial, osteopenia periarticular e, eventualmente, estreitamento do espaço articular. A terapia para a artrite tuberculosa é a mesma voltada para a doença pulmonar tuberculosa, tornando necessária a administração de múltiplos agentes por 6-9 meses. A terapia é mais prolongada nos indivíduos imunossuprimidos, como os infectados pelo HIV.

Várias micobactérias atípicas **(Cap. 204)**, encontradas na água e no solo, podem causar artrite indolente crônica. Essa doença resulta de traumatismo e de inoculação direta associada a atividades agrícolas, de jardinagem ou aquáticas. As articulações menores, como os dedos, os punhos e os joelhos, são afetadas mais comumente. O acometimento das bainhas tendíneas e bolsas é típico. As espécies micobacterianas envolvidas consistem no *Mycobacterium marinum, M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansasii, M. fortuitum* e *M. chelonae.* Em indivíduos que apresentam infecção pelo HIV ou que estão recebendo terapia imunossupressora, foi relatada a ocorrência de disseminação hematogênica de *M. kansasii*, do complexo *M. avium* e de *M. haemophilum* para as articulações. O diagnóstico geralmente depende da biópsia e da cultura, e a terapia baseia-se nos padrões de sensibilidade antimicrobiana.

ARTRITE FÚNGICA

Os fungos são uma causa incomum de artrite monoarticular crônica. A infecção articular granulomatosa pelos fungos dimórficos endêmicos *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* e (menos comumente) *Histoplasma capsulatum* **(Fig. 157.2)** resulta da semeadura hematogênica ou extensão direta a partir das lesões ósseas nas pessoas com doença disseminada. O acometimento articular é uma complicação incomum da esporotricose (infecção por *Sporothrix schenckii*) entre jardineiros e outras pessoas que trabalham com o solo ou o musgo tipo esfagno. A esporotricose articular é 6 vezes mais comum entre os homens que entre as mulheres, e os alcoolistas e outros hospedeiros debilitados correm um alto risco de infecção poliarticular.

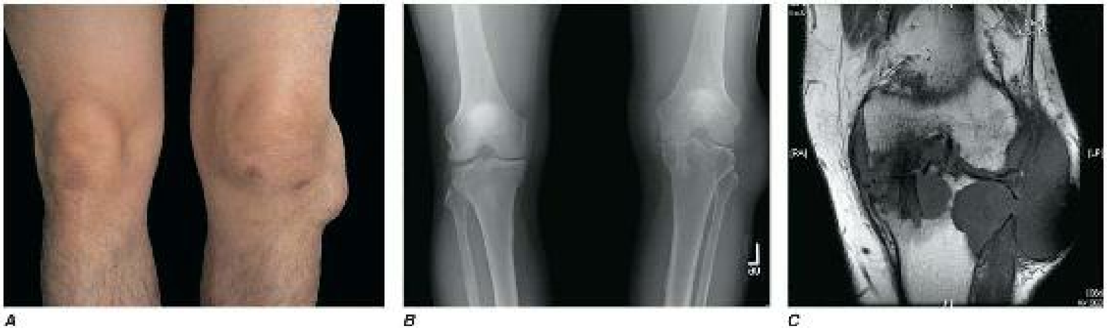

FIGURA 157.2 Artrite crônica causada por *Hystoplasma capsulatum* no joelho esquerdo. ***A.*** Um homem, entre 60 e 70 anos de idade, de El Salvador, apresentou-se com história de dor progressiva no joelho e dificuldade de deambulação por vários anos. Havia sido submetido a artroscopia para laceração meniscal 7 anos antes da apresentação (sem ter obtido alívio) e recebido várias injeções intra-articulares de glicocorticoides. O paciente desenvolveu uma deformidade significativa do joelho com o passar do tempo, incluindo um grande derrame na superfície lateral. ***B.*** Um exame radiográfico do joelho mostrou múltiplas anormalidades, incluindo acentuado

estreitamento do espaço articular femorotibial medial, vários cistos subcondrais grandes dentro da tíbia e do compartimento patelofemoral, significativo derrame articular suprapatelar e massa de tecido mole volumosa que se projetava lateralmente por sobre o joelho. ***C.*** A RM definiu com mais detalhes essas anormalidades e demonstrou a natureza cística da anormalidade no compartimento lateral do joelho. As biópsias sinoviais demonstraram inflamação crônica com células gigantes, e as culturas produziram *H. capsulatum* após 3 semanas de incubação. Todas as lesões císticas clínicas e o derrame desapareceram após 1 ano de tratamento com itraconazol. O paciente foi submetido a uma substituição total do joelho esquerdo para tratamento definitivo. *(Cortesia de Francisco M. Marty, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston; com autorização.)*

A infecção por *Candida* que acomete uma única articulação – geralmente o joelho, o quadril ou o ombro – resulta de procedimentos cirúrgicos, injeções intra-articulares ou (nos pacientes gravemente enfermos, com enfermidades debilitantes, como diabetes melito ou insuficiência hepática ou renal, e nos pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora) disseminação hematogênica. As infecções por *Candida* nos usuários de drogas intravenosas envolvem a coluna vertebral, as articulações sacroilíacas ou outras articulações fibrocartilaginosas. Casos incomuns de artrite decorrentes de espécies *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* e fungos dematiáceos também resultaram da inoculação direta ou de infecção hematogênica disseminada em pessoas imunocomprometidas. Nos EUA, em 2012, um surto nacional de artrite fúngica (e meningite), causado por *Exserohilum rostratum*, foi associado à injeção intraespinal e intra-articular de uma preparação contaminada de acetato de metilprednisolona.

O líquido sinovial na artrite fúngica contém habitualmente 10.000-40.000 células/μL, com cerca de 70% de neutrófilos. As amostras coradas e culturas do tecido sinovial confirmam com frequência o diagnóstico de artrite fúngica quando os exames do líquido sinovial fornecem resultados negativos. O tratamento consiste em drenagem e lavado da articulação, bem como administração sistêmica de agente antifúngico dirigido a patógeno específico. As doses e a duração da terapia são as mesmas adotadas para a doença disseminada **(ver Parte 8, Seção 16)**. A instilação intra-articular de anfotericina B foi utilizada para complementar a terapia IV.

ARTRITE VIRAL

Os vírus produzem artrite por infectarem o tecido sinovial durante a infecção sistêmica ou por provocarem uma reação imunológica que envolve as articulações. Até 50% das mulheres relatam artralgias persistentes, e 10%, artrite franca 3 dias após a erupção cutânea que acompanha a infecção natural pelo vírus da rubéola, bem como 2-6 semanas após receberem uma vacina com vírus vivo. Os episódios de inflamação simétrica dos dedos, punhos e joelhos raramente sofrem recidiva após um período de > 1 ano, porém uma síndrome de fadiga crônica, febre baixa, cefaleias e mialgias pode persistir por meses ou anos. A imunoglobulina IV tem sido útil em casos selecionados. A poliartrite monoarticular ou migratória autolimitada pode manifestar-se 2 semanas após a parotidite da caxumba; essa sequela é mais comum entre os homens que entre as mulheres. Aproximadamente 10% das crianças e 60% das mulheres desenvolvem artrite após infecção pelo parvovírus B19. Em adultos, ocorre ocasionalmente uma artropatia sem febre nem erupção cutânea. A dor e a rigidez, com tumefação menos proeminente (principalmente das mãos, mas também dos joelhos, punhos e tornozelos), regridem habitualmente em semanas, apesar de um pequeno percentual de pacientes desenvolver uma artropatia crônica.

Cerca de 2 semanas antes do início da icterícia, até 10% das pessoas com hepatite B aguda desenvolvem uma reação semelhante à doença do soro mediada por imunocomplexos com erupção maculopapular, urticária, febre e artralgias. São eventos menos comuns artrite simétrica envolvendo as mãos, punhos, cotovelos ou tornozelos, e rigidez matinal que se assemelha a uma exacerbação da artrite reumatoide. Os sintomas desaparecem na época em que surge a icterícia. Muitas pessoas com infecção crônica pela hepatite C relatam artralgia ou artrite persistente, tanto na presença quanto na ausência de crioglobulinemia.

A artrite dolorosa que acomete as articulações maiores acompanha com frequência a febre e a erupção cutânea de várias infecções virais veiculadas por artrópodes, como as causadas pelos vírus Chikungunya, O’nyong-nyong, do rio Ross, Mayaro e da floresta de Barmah **(Cap. 233)**. A artrite simétrica que acomete as mãos e punhos pode ocorrer durante a fase convalescente da infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica. Os pacientes infectados pelo enterovírus relatam com frequência artralgias, e o ecovírus foi isolado dos pacientes com poliartrite aguda.

Várias síndromes artríticas estão associadas à infecção pelo HIV. A artrite reativa com oligoartrite dolorosa dos membros inferiores frequentemente acompanha um episódio de uretrite em indivíduos infectados pelo HIV. A artrite reativa associada ao HIV parece ser extremamente comum entre as pessoas com o haplótipo HLA-B27, porém a doença da articulação sacroilíaca é incomum, sendo observada principalmente na ausência do HLA-B27. Até 33% das pessoas infectadas pelo HIV e com psoríase desenvolvem artrite psoriásica. A monoartropatia indolor e a poliartropatia simétrica persistente complicam ocasionalmente a infecção pelo HIV. A oligoartrite persistente crônica dos ombros, punhos, mãos e joelhos ocorre em mulheres infectadas pelo vírus linfotrópico da célula T humana tipo I. Espessamento sinovial, destruição da cartilagem articular e linfócitos atípicos com aspecto leucêmico no líquido sinovial são característicos, porém a progressão para a leucemia das células T é incomum.

ARTRITE PARASITÁRIA

A artrite devida à infestação parasitária é rara. A filária *Dracunculus medinensis* pode causar lesões articulares destrutivas nas extremidades inferiores quando as fêmeas grávidas dos vermes que estão migrando invadem as articulações ou causam úlceras nos tecidos moles adjacentes que acabam sofrendo infecção secundária. Os cistos hidáticos infestam os ossos em 1-2% dos casos de infecção por *Echinococcus granulosus*. As lesões císticas destrutivas em expansão podem propagar-se até as articulações adjacentes e destruí-las, particularmente o quadril e a pele. Em casos raros, a sinovite crônica mostra-se associada à presença de ovos de esquistossomos nas biópsias sinoviais. A artrite monoarticular em crianças com filariose linfática responde à terapia com dietilcarbamazina mesmo na ausência de microfilárias no líquido sinovial. A artrite reativa foi atribuída à infestação por ancilóstomo, *Strongyloides, Cryptosporidium* e *Giardia* em relatos de casos, porém isso não foi confirmado.

ARTRITE REATIVA OU PÓS-INFECCIOSA

A poliartrite manifesta-se no decorrer de várias semanas em cerca de 1% dos casos de uretrite não gonocócica e em 2% das infecções entéricas, particularmente as devidas a *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* e espécies de *Salmonella*. Apenas uma pequena minoria desses pacientes exibe os outros achados da artrite reativa clássica, como uretrite, conjuntivite, uveíte, úlceras orais e erupção cutânea. Os estudos identificaram o DNA ou o antígeno microbiano no líquido sinovial ou no sangue, porém a patogênese dessa condição é pouco compreendida.

A artrite reativa é mais comum entre homens jovens (com exceção da infecção por *Yersinia*) e foi relacionada com o *locus* HLA-B27 como possível fator genético predisponente. Os pacientes relatam oligoartrite assimétrica dolorosa que afeta principalmente joelhos, tornozelos e pés. A lombalgia é comum, sendo a evidência radiográfica de sacroiliíte observada nos pacientes com doença de longa duração. A maioria dos pacientes se recupera dentro de 6 meses, porém a doença recorrente prolongada é mais comum nos casos que acompanham uma uretrite por clamídias. Os agentes anti-inflamatórios ajudam a aliviar os sintomas, porém o papel da antibioticoterapia prolongada para eliminar da sinóvia o antígeno microbiano continua sendo controverso.

A poliartrite migratória e a febre constituem a apresentação habitual da febre reumática aguda em adultos **(Cap. 381)**. Essa apresentação é distinta daquela da artrite reativa pós-estreptocócica, que também acompanha as infecções por *Streptococcus* do grupo A, porém não é migratória, tem uma duração muito maior que o máximo típico de 3 semanas da febre reumática aguda e responde precariamente ao ácido acetilsalicílico.

INFECÇÕES EM PRÓTESES ARTICULARES

A infecção complica 1-4% das substituições articulares totais. A maioria das infecções é contraída no intraoperatório ou pós-operatório imediato como resultado de deiscência ou infecção da ferida; menos comumente, essas infecções articulares se manifestam em um período subsequente à substituição articular e representam o resultado da disseminação hematogênica ou inoculação direta. A manifestação pode ser aguda, com febre, dor e sinais locais de inflamação, especialmente nas infecções devidas ao *S. aureus,* estreptococos piogênicos e bacilos entéricos. Como alternativa, a infecção pode persistir por meses ou anos sem causar sintomas constitucionais quando estão envolvidos organismos menos virulentos, tais como estafilococos coagulase-negativos ou difteroides. Essas infecções indolentes são em geral contraídas durante a implantação da articulação, sendo descobertas durante a avaliação da dor crônica inexplicável ou depois que uma radiografia mostra afrouxamento da prótese; a velocidade de hemossedimentação e o nível de proteína C-reativa em geral se mostram elevados nesses casos.

O diagnóstico é feito preferencialmente mediante aspiração por agulha da articulação. A introdução acidental de organismos durante a aspiração deve ser meticulosamente evitada. A pleocitose do líquido sinovial com predomínio de leucócitos polimorfonucleares é altamente sugestiva de infecção, pois outros processos inflamatórios raramente afetam as próteses articulares. A cultura e a coloração pelo Gram em geral revelam o patógeno responsável. A sonicação do material de prótese explantada pode melhorar o rendimento da cultura, presumivelmente pela ruptura dos biofilmes bacterianos existentes na superfície das próteses. O uso de meios especiais para os patógenos incomuns, como fungos, micobactérias atípicas e *Mycoplasma*, pode ser necessário quando as culturas de rotina e anaeróbias são negativas.

TRATAMENTO INFECÇÕES EM PRÓTESES ARTICULARES

O tratamento consiste em cirurgia e altas doses de antibióticos parenterais, administrados por 4-6 semanas, pois o osso costuma estar acometido. Na maioria dos casos, a prótese deve ser substituída para curar a infecção. É preferível retardar a implantação de uma nova prótese por várias semanas ou meses, pois as recidivas da infecção ocorrem mais comumente durante esse período. Em alguns casos, o reimplante não é possível, devendo o paciente ser controlado sem uma articulação, com uma fusão articular ou mesmo com amputação. Ocasionalmente, a cura da infecção sem a retirada da prótese é possível nos casos devidos a estreptococos ou pneumococos, e que carecem de evidência radiológica de afrouxamento da prótese. Nesses casos, a antibioticoterapia deve ser iniciada alguns dias após o início da infecção, e a articulação deve ser drenada rigorosamente por artrotomia aberta ou artroscopicamente. Em pacientes selecionados que preferem evitar a alta taxa de morbidade associada à remoção da articulação e ao reimplante, a supressão da infecção com antibióticos pode ser um objetivo razoável. Altas taxas de curas com a preservação da prótese foram relatadas quando a combinação de rifampicina oral e ciprofloxacino foi administrada por 3-6 meses às pessoas com infecção estafilocócica de curta duração da prótese articular. Contudo, essa abordagem, que se baseia na capacidade da rifampicina de destruir os microrganismos aderidos ao material estranho e que se encontram na fase de crescimento estacionário, requer confirmação por ensaios prospectivos.

PREVENÇÃO

Para evitar as consequências desastrosas da infecção, os candidatos à substituição articular devem ser selecionados com muito cuidado. As taxas de infecção são particularmente altas entre os pacientes com artrite reumatoide, nas pessoas submetidas à cirurgia prévia na articulação e naquelas com condições clínicas que tornam necessária a terapia imunossupressora. A profilaxia antibiótica perioperatória, em geral com cefazolina, e as medidas destinadas a diminuir a contaminação intraoperatória, como o fluxo laminar, reduziram as taxas de infecção perioperatória para < 1% em muitos centros. Após a implantação, devem ser adotadas medidas capazes de prevenir ou de tratar rapidamente as infecções extra-articulares que possam dar origem à disseminação hematogênica para a prótese. Ainda não foi demonstrada a eficácia dos antibióticos profiláticos para a prevenção da infecção hematogênica após procedimentos odontológicos; de fato, os estreptococos *viridans* e outros componentes da flora oral são causas extremamente raras de infecção da prótese articular. Consequentemente, a American Dental Association e a American Academy of Orthopaedic Surgeons não recomendam a profilaxia antibiótica para a maioria dos pacientes odontológicos com próteses articulares totais e declararam que não há nenhuma evidência convincente para sustentar o seu uso. De modo semelhante, diretrizes publicadas pela American Urological Association e pela American Academy of Orthopaedic Surgeons não recomendam o uso de antibióticos profiláticos para a maioria dos pacientes com próteses articulares que se submetem a procedimentos urológicos; todavia declaram que a profilaxia deve ser considerada em determinadas situações – por exemplo, para pacientes (particularmente para pacientes imunocomprometidos) que irão se submeter a um procedimento associado a um risco relativamente alto de bacteremia (como litotripsia ou cirurgia envolvendo segmentos do intestino).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as contribuições de James H. Maguire e do falecido Scott J. Thaler para este capítulo nas edições precedentes.

158

Osteomielite

Werner Zimmerli

A osteomielite, uma infecção óssea, pode ser causada por vários microrganismos que chegam até o osso por meio de diferentes vias. A osteomielite hematogênica espontânea pode ocorrer em indivíduos saudáveis em outros aspectos, enquanto a disseminação microbiana local afeta principalmente indivíduos que têm doenças subjacentes (p. ex., insuficiência vascular) ou pacientes que têm comprometimento da pele ou de outras barreiras tissulares, com consequente exposição do osso. A última situação acontece geralmente depois de cirurgia envolvendo o osso, como esternotomia ou reparo ortopédico.

As manifestações da osteomielite são diferentes em crianças e adultos. Em crianças, os organismos circulantes afetam principalmente os ossos longos, enquanto, em adultos, a coluna vertebral é o local mais comumente afetado.

O manejo da osteomielite difere amplamente dependendo do envolvimento de um implante. O objetivo mais importante do manejo de qualquer tipo de osteomielite é prevenir a progressão para osteomielite crônica por meio do diagnóstico rápido e tratamento imediato. A infecção do osso e da articulação relacionadas a um implante requer uma abordagem multidisciplinar, necessitando de antibioticoterapia e, em muitos casos, a remoção cirúrgica do equipamento. A duração ideal do tratamento com antibióticos não foi estabelecida para qualquer tipo de osteomielite em estudos clínicos. Portanto, as recomendações para terapia neste capítulo refletem apenas opiniões de especialistas.

CLASSIFICAÇÃO

Não há um sistema de classificação abrangente, amplamente aceito para a classificação de osteomielite, principalmente devido à apresentação multifacetada dessa infecção. Especialistas diferentes são confrontados com facetas diferentes da doença óssea. Mais frequentemente, contudo, os clínicos gerais ou internistas são os primeiros a atender os pacientes com os sinais e sintomas iniciais de osteomielite. Esses médicos de cuidados primários devem ser capazes de reconhecer essa doença em qualquer uma de suas formas. Casos de osteomielite podem ser classificados por vários critérios, incluindo a patogênese, a duração da infecção, o local da infecção e a presença ou ausência de material estranho. O sistema de estadiamento amplamente usado de Cierny-Mader classifica a osteomielite de acordo com o local anatômico, comorbidades e achados radiográficos, com a estratificação da osteomielite de ossos longos para otimizar o manejo cirúrgico; esse sistema engloba fatores sistêmicos e locais que afetam o estado de imunidade, o metabolismo e a vascularidade local.

Qualquer desses três mecanismos pode explicar a osteomielite: (1) disseminação hematogênica; (2) disseminação a partir de um local contíguo após uma cirurgia; e (3) infecção secundária diante de uma insuficiência vascular ou neuropatia concomitante. A osteomielite hematogênica em adultos envolve geralmente a coluna vertebral. Em apenas cerca de metade dos pacientes pode ser detectado um foco primário. Os focos primários mais comuns de infecção são o trato urinário, pele/tecidos moles, locais de cateterismo intravascular e o endocárdio. A disseminação a partir de uma fonte contígua ocorre após um trauma ósseo ou uma intervenção cirúrgica. A infecção do ferimento levando à osteomielite ocorre geralmente após intervenção cardiovascular envolvendo o esterno, reparo ortopédico ou inserção de prótese articular. A osteomielite secundária à insuficiência vascular ou neuropatia periférica ocorre mais frequentemente após infecção crônica, progressiva da pele e tecidos moles do pé. A condição subjacente mais comum é o diabetes. No diabetes mal controlado, a *síndrome do pé diabético* é causada por isquemia da pele, tecidos moles e osso combinada com neuropatia motora, sensorial e autonômica.

A classificação da osteomielite de acordo com a duração da infecção, embora mal definida (porque não há um claro limite de tempo para a transição de osteomielite aguda para crônica), é útil porque o manejo da osteomielite aguda e crônica difere. Enquanto a osteomielite aguda geralmente pode ser tratada apenas com antibióticos, o tratamento antibiótico para osteomielite crônica deve ser combinado com a cirurgia de desbridamento. A osteomielite aguda hematogênica ou contígua evolui durante um curto período – isto é, alguns dias ou semanas. Em contrapartida, a osteomielite subaguda ou crônica dura semanas ou meses antes do tratamento ser iniciado. Os exemplos típicos de um curso subagudo são a osteomielite vertebral por tuberculose ou brucelose e infecções tardias associadas a implantes causadas principalmente por microrganismos de baixa virulência (estafilococos coagulase-negativos, *Propionibacterium acnes*). A osteomielite crônica se desenvolve quando a terapia insuficiente leva à persistência ou à recorrência, mais frequentemente após infecção do esterno, da mandíbula ou do pé.

A classificação por local distingue entre casos nos ossos longos, na coluna vertebral e nos ossos periarticulares. Os ossos longos geralmente são envolvidos após disseminação hematogênica em crianças ou disseminação contígua após trauma ou cirurgia. O risco de osteomielite vertebral em adultos aumenta com a idade. A osteomielite periarticular, que complica a artrite séptica que não foi tratada adequadamente, é especialmente comum em infecções articulares periprostéticas.

A osteomielite envolvendo equipamentos estranhos requer o manejo cirúrgico para a cura. Mesmo a infecção aguda associada ao implante demanda uma terapia antimicrobiana prolongada. Portanto, a identificação desse tipo de doença tem importância prática.

OSTEOMIELITE VERTEBRAL

PATOGÊNESE

A osteomielite vertebral, também chamada de infecção do espaço discal, discite séptica, espondilodiscite ou osteomielite espinal, é a manifestação mais comum de infecção óssea hematogênica em adultos. Essa designação reflete um processo patogênico que leva ao envolvimento de vértebras adjacentes e dos discos intervertebrais correspondentes. Em adultos, o disco é avascular. Os microrganismos invadem através da circulação arterial segmentar em placas terminais adjacentes e depois se disseminam para os discos. As vias alternativas de infecção são a disseminação retrógrada através do plexo venoso pré-vertebral e a inoculação direta durante cirurgia espinal, infiltração epidural ou trauma. Nas cirurgias de implante, os microrganismos são inoculados durante o procedimento ou, se a cicatrização do ferimento estiver comprometida, no período pós-operatório inicial.

EPIDEMIOLOGIA

A osteomielite vertebral ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres (proporção de 1,5:1). A incidência global é de 2,4 casos/100.000 habitantes. Há um claro aumento em função da idade de 0,3 casos/100.000 em indivíduos < 20 anos para 6,5 casos/100.000 em indivíduos > 70 anos. O aumento observado em casos relatados durante as duas últimas décadas pode refletir avanços no diagnóstico resultante da ampla disponibilidade da tecnologia de ressonância magnética (RM). Além disso, a fração de casos de osteomielite vertebral adquirida em associação a cuidados de saúde está certamente crescendo como consequência do aumento no número de intervenções espinais e infiltrações locais.

MICROBIOLOGIA

A osteomielite vertebral é classificada geralmente como piogênica ou não piogênica. Contudo, essa distinção é arbitrária, porque, em casos “não piogênicos” (tuberculoso, brucelar), a formação de pus macroscópico (necrose caseosa, abscesso) é bastante comum. Um esquema mais acurado é classificar os casos como agudo ou subagudo/crônico. Enquanto o espectro microbiológico dos casos agudos é similar em diferentes partes do mundo, o espectro dos casos subagudos/crônicos varia de acordo com a região geográfica. A grande maioria dos casos é de etiologia monomicrobial. Dos episódios de osteomielite vertebral aguda, 40-50% são causados por *Staphylococcus aureus,* 12% por estreptococos e 20% por bacilos Gram-negativos – principalmente *Escherichia coli* (9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6%). A osteomielite vertebral subaguda geralmente é causada por *Mycobacterium tuberculosis* ou espécies de *Brucella* em regiões nas quais esses microrganismos são endêmicos. A osteomielite devida a *Streptococcus viridans* também tem apresentação subaguda; essas infecções ocorrem mais frequentemente como focos secundários em pacientes com endocardite. Na osteomielite vertebral por espécies de *Candida*, o diagnóstico frequentemente é retardado em várias semanas; essa etiologia deve ser suspeitada em usuários de drogas IV que não usam equipamentos estéreis. Na osteomielite espinal associada a implantes, o estafilococo coagulase-negativo e o *P. acnes* – que, na ausência de um implante, geralmente são considerados contaminantes – geralmente causam infecções de baixo grau (crônicas). Uma exceção são os estafilococos coagulase-negativos, que podem causar osteomielite espinal nativa em casos de bacteremia prolongada (p. ex., em pacientes com eletrodos de marca-passo infectados ou cateteres vasculares implantados que não são prontamente removidos).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas de osteomielite vertebral são inespecíficos. Apenas cerca de metade dos pacientes desenvolve febre > 38°C, talvez porque os medicamentos analgésicos são usados com frequência por esses pacientes. A dor nas costas é o principal sintoma inicial (> 85% dos casos). A localização da dor corresponde ao local da infecção: a coluna cervical em cerca de 10% dos casos, a coluna torácica em 30% e a coluna lombar em 60%. Uma exceção é o envolvimento em nível torácico em dois terços dos casos de osteomielite tuberculosa e em nível lombar em apenas um terço. Essa diferença se deve à disseminação micobacteriana direta por via pleural ou pelos linfonodos mediastinais na tuberculose pulmonar.

Os déficits neurológicos, como radiculopatia, paresia ou perda sensorial, são observados em cerca de um terço dos casos de osteomielite vertebral. Na osteomielite vertebral brucelar, o comprometimento neurológico é menos frequente; na osteomielite tuberculosa, é cerca de duas vezes mais frequente do que nos casos de outras etiologias. Os sinais e sintomas neurológicos são causados principalmente por abscessos espinais epidurais. Essa complicação se inicia com dor nas costas localizada intensa e progride para dor radicular, alterações reflexas, anormalidades sensoriais, paresia motora, disfunção intestinal e vesical e paralisia.

Um foco primário deve sempre ser investigado, mas é encontrado em apenas metade dos casos. De modo geral, a endocardite é identificada em aproximadamente 10% dos pacientes. Na osteomielite causada por *S. viridans*, a endocardite é a fonte em cerca de metade dos pacientes.

A osteomielite espinal associada a implantes pode se apresentar como uma infecção de instalação precoce ou tardia. A infecção de instalação precoce é diagnosticada dentro de 30 dias após a colocação do implante. O *S. aureus* é o patógeno mais comum. O comprometimento da cicatrização do ferimento e a febre são os principais achados. A infecção de instalação tardia é diagnosticada além de 30 dias depois da infecção, com organismos de baixa virulência como o estafilococo coagulase-negativo ou o *P. acnes* como os agentes infectantes típicos. A febre é rara. Um quarto dos pacientes tem um trato cavitário. Devido ao curso tardio e à ausência de sinais clássicos de infecção, o diagnóstico rápido requer um alto grau de suspeição.

DIAGNÓSTICO

Leucocitose e neutrofilia têm baixos níveis de sensibilidade diagnóstica (apenas 65% e 40% respectivamente). Em contrapartida, um aumento na velocidade de hemossedimentação (VHS) ou no nível de proteína C-reativa (PCR) foi relatado em 98% e 100% dos casos respectivamente; assim, esses testes são úteis para excluir a osteomielite vertebral. A fração de hemoculturas que produz resultados positivos depende muito de o paciente ter sido pré-tratado com antibióticos; de acordo com estudos, a faixa é de 30-78%. Diante dessa baixa taxa de hemoculturas positivas após tratamento com antibióticos, essa terapia deve ser evitada até que o crescimento microbiano seja comprovado, a não ser que o paciente tenha síndrome séptica. Em pacientes com hemoculturas negativas, é necessária a biópsia aberta ou orientada por tomografia computadorizada (TC). A biópsia orientada por TC, que apresenta um resultado negativo, deve ser repetida ou seguida de uma biópsia aberta, dependendo da experiência pessoal do centro específico. Amostras de osso devem ser cultivadas para agentes aeróbios, anaeróbios e fúngicos, com uma porção da amostra sendo enviada para estudo histopatológico. Em casos com apresentação subaguda/crônica, uma história sugestiva ou um granuloma detectado durante análise histopatológica, também deve ser investigada a presença de micobactéria e brucela. Quando as culturas de sangue e de tecidos são negativas a despeito de histopatologia sugestiva, a análise da reação em cadeia da polimerase em ampla faixa das amostras de biópsia ou de pus aspirado deve ser considerada. Essa técnica permite a detecção de patógenos incomuns, como o *Tropheryma whipplei.*

Considerando que os sinais e sintomas de osteomielite são inespecíficos, o diagnóstico diferencial clínico da dor nas costas febril é amplo, incluindo pielonefrite, pancreatite e síndromes virais. Além disso, múltiplas patologias não infecciosas da coluna vertebral, como fraturas osteoporóticas, espondilite soronegativas (espondilite anquilosante, psoríase, artrite reativa, artrite enteropática) e estenose espinal, devem ser consideradas.

Os procedimentos de imagem são as ferramentas mais importantes, não apenas para o diagnóstico da osteomielite vertebral, mas também para a detecção de complicações piogênicas e condições alternativas (p. ex., metástases ósseas ou fraturas osteoporóticas). A radiografia simples é um primeiro passo razoável na avaliação de pacientes sem sintomas neurológicos e pode revelar um diagnóstico alternativo. Devido à sua baixa sensibilidade, a radiografia simples geralmente não é útil na osteomielite aguda, mas pode ser útil nos casos subagudos ou crônicos. O padrão-ouro é a RM, que deve ser prontamente realizada em pacientes com comprometimento neurológico para excluir uma hérnia de disco ou para detectar complicações piogênicas no momento adequado. Mesmo se os achados patológicos na RM sugerirem osteomielite vertebral, diagnósticos alternativos devem ser considerados, especialmente quando as hemoculturas forem negativas. A alternativa diagnóstica mais comum é a osteocondrose erosiva. A necrose óssea séptica, a espondilite gotosa e as lesões erosivas discovertebrais (lesões de Andersson) na espondilite anquilosante podem, do mesmo modo, imitar a osteomielite vertebral. A TC é menos sensível do que a RM, mas pode ser útil para orientar a biópsia percutânea. No futuro, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F-fluorodesoxiglicose, que tem um alto grau de acurácia diagnóstica, pode ser um procedimento de imagem alternativo quando a RM for contraindicada. A PET com ^{18}F-fluorodesoxiglicose deve ser considerada para pacientes com implantes e pacientes nos quais há suspeita de vários focos.

TRATAMENTO OSTEOMIELITE VERTEBRAL

Os objetivos da terapia da osteomielite vertebral são (1) eliminação do(s) patógeno(s), (2) proteção contra perda óssea adicional, (3) alívio de dor nas costas, (4) prevenção de complicações e (5) estabilização, se necessário.

TERAPIA ANTIMICROBIANA

O **Quadro 158.1** resume os esquemas antimicrobianos sugeridos para infecções atribuíveis aos agentes etiológicos mais comuns. Para a terapia antimicrobiana ideal, é necessária a identificação do agente infectante. Portanto, em pacientes sem síndrome séptica, os antibióticos não devem ser administrados até que o patógeno seja identificado em uma hemocultura, uma biópsia óssea ou um aspirado de uma coleção de pus. Tradicionalmente, infecções ósseas são tratadas, pelo menos inicialmente, por via intravenosa (IV). Infelizmente, estão faltando estudos controlados relevantes, e a preferência pela via IV não é baseada em evidência. Não há bons argumentos para a assunção de que a terapia IV seja superior à administração oral se os seguintes requisitos forem atendidos: (1) espectro ideal do antibiótico, (2) excelente biodisponibilidade do fármaco oral, (3) estudos clínicos que confirmem a eficácia do fármaco oral, (4) função intestinal normal e (5) ausência de vômitos. Contudo, um curto curso inicial de terapia parenteral com antibióticos β-lactâmicos pode reduzir o risco de surgimento de resistência à fluoroquinolona, especialmente se a infecção por *P. aeruginosa* for tratada com ciprofloxacino ou a infecção estafilocócica com a combinação de uma fluoroquinolona mais rifampicina. Essas sugestões são baseadas em estudos observacionais e opiniões de especialistas. Não há dados de estudos controlados sobre a duração ideal da terapia. A maioria dos especialistas sugere 6 semanas para pacientes com osteomielite aguda sem implante. De acordo com um estudo observacional, prolongar a terapia antibiótica além de 6 semanas não melhora a taxa de recuperação nem reduz o risco de recorrência. Contudo, a terapia antibiótica prolongada é recomendada para pacientes com abscessos que não foram drenados e pacientes com implantes espinais. A eficácia do tratamento deve ser monitorada regularmente por meio de investigação sobre sinais e sintomas (febre, dor) e avaliação de sinais de inflamação (aumento da concentração de PCR). A RM de acompanhamento é adequada apenas para pacientes com complicações piogênicas, uma vez que a correlação entre a cicatrização clínica e a melhora na RM é muito fraca.

QUADRO 158.1 **TERAPIA ANTIBIÓTICA PARA OSTEOMIELITE EM ADULTOS SEM IMPLANTE**[a]

Microrganismo	Agente antimicrobiano (dose[b], via)
Staphylococcus spp.	
Suscetível à meticilina	Nafcilina *ou* oxacilina[c] (2 g, IV, a cada 6 h)
	seguida por
	Rifampicina (300-450 mg, VO, a cada 12 h) *mais* levofloxacino (750 mg, VO, a cada 24 h, ou 500 mg, VO, a cada 12 h)
Resistente à meticilina	Vancomicina[d] (15 mg/kg, IV, a cada 12 h) *ou* daptomicina (> 6-8 mg/kg, IV, a cada 24 h)
	seguida por
	Rifampicina (300-450 mg, VO, a cada 12 h)
	mais
	Levofloxacino (750 mg, VO, a cada 24 h, ou 500 mg, VO, a cada 12 h) *ou* SMX-TMP[e] (1 tablete de dose dupla, VO, a cada 8 h) ou ácido fusídico (500 mg, VO, a cada 8 h)
Streptococcus spp.	Penicilina G[c] (5 milhões de unidades, IV, a cada 6 h) *ou* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h)
Enterobacteriaceae	
Suscetíveis às quinolonas	Ciprofloxacino (750 mg, VO, a cada 24 h)
Resistentes às	Imipenem (500 mg, IV, a cada 6 h)

quinolonas[f]	
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima *ou* ceftazidima (2 g, IV, a cada 8 h) *mais* um aminoglicosídeo[g] ***ou*** Piperacilina-tazobactam (4,5 g, IV, a cada 8 h) *mais* um aminoglicosídeo[g] por 2-4 semanas ***seguido por*** Ciprofloxacino[h] (750 mg, VO, a cada 12 h)
Anaeróbios	Clindamicina (600 mg, IV, a cada 6-8 h) por 2-4 semanas ***seguida por*** Clindamicina[i] (300 mg, VO, a cada 6 h)

[a] A não ser que indicado de outra forma, a duração total do tratamento antimicrobiano geralmente é de 6 semanas. [b] Todas as doses são para adultos com função renal normal. [c] Quando o paciente tiver hipersensibilidade à penicilina do tipo tardio, pode ser administrado cefuroxima (1,5 g, IV, a cada 6-8 h). Quando o paciente tiver hipersensibilidade à penicilina do tipo imediato, a penicilina deve ser substituída por vancomicina (1 g, IV, a cada 12h). [d] Nível-alvo da vancomicina: 15-20 μg/mL. [e] Sulfametoxasol-trimetoprima. Um tablete de dose dupla contém 800 mg de sulfametoxazol e160 mg de trimetoprima. [f] Incluindo isolados que produzem β-lactamase de espectro estendido. [g] A necessidade de adição de um aminoglicosídeo ainda não foi comprovada. Contudo, essa adição pode reduzir o risco de surgimento de resistência ao β-lactâmico. [h] A justificativa para iniciar o tratamento com ciprofloxacino apenas após o pré-tratamento com um β-lactâmico é o risco aumentado de surgimento de resistência à quinolona na presença de uma carga bacteriana intensa. [i] Alternativamente, penicilina G (5 milhões de unidades, IV, a cada 6 h) ou ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) podem ser usadas contra anaeróbios Gram-positivos (p. ex., *Propionibacterium acnes*), e metronidazol (500 mg, IV/VO, a cada 8 h) pode ser usado contra anaeróbios Gram-negativos (p. ex., *Bacteroides* spp.).

Fonte: De W Zimmerli: N Engl J Med 362:1022, 2010. © Massachusetts Medical Society. Reimpresso com permissão.

O tratamento cirúrgico geralmente não é necessário na osteomielite vertebral hematogênica. Contudo, é sempre necessário na infecção espinal associada ao implante. As infecções iniciais (que ocorrem até 30 dias após a estabilização interna) podem ser curadas com desbridamento, retenção do implante e um curso de 3 meses de antibióticos **(Quadro 158.2)**. Em contraste, na infecção tardia com uma duração de > 30 dias, a remoção do implante e um curso de 6 semanas de antibióticos **(Quadro 158.1)** são necessários para a eliminação completa da infecção. Se os implantes não puderem ser removidos, o tratamento oral supressivo de longo prazo deve seguir o curso inicial de antibióticos IV. A duração ideal da terapia supressiva é desconhecida. Todavia, se a terapia antibiótica for descontinuada após, por exemplo, um ano, é necessário um acompanhamento clínico e laboratorial (PCR) cuidadoso.

QUADRO 158.2 TERAPIA ANTIBIÓTICA PARA OSTEOMIELITE ASSOCIADA A EQUIPAMENTOS ORTOPÉDICOS

Microrganismo	**Agente antimicrobiano[a] (dose, via)**
Staphylococcus spp.	*Recomendação para fase inicial do tratamento (2 semanas com implante)*
Suscetível à meticilina	Rifampicina (450 mg, VO/IV, a cada 12 h[b]) ***mais*** Nafcilina *ou* oxacilina[c] (2 g, IV, a cada 6 h)
Resistente à meticilina	Rifampicina (450 mg, VO/IV, a cada 12 h[b]) ***mais*** Vancomicina (15 mg/kg, IV, a cada 12 h) *ou* daptomicina (6-8 mg/kg, IV, a cada 24 h)

Staphylococcus spp.	*Recomendação após o término da fase inicial do tratamento* Rifampicina (450 mg, VO, a cada 12 h[b]) ***mais*** Levofloxacino (750 mg, VO, a cada 24 h, ou 500 mg, VO, a cada 12 h) *ou* ciprofloxacino (750 mg, VO, a cada 12 h) *ou* ácido fusídico (500 mg, VO, a cada 8 h) *ou* SMX-TMP[d] (1 tablete de dose dupla, VO, a cada 8 h) *ou* minociclina (100 mg, VO, a cada 12 h) *ou* linezolida (600 mg, VO, a cada 12 h) *ou* clindamicina (1.200-1.350 mg/dia, VO, dividida em 3 ou 4 doses)
Streptococcus spp.[e]	Penicilina G[c] (18-24 milhões de unidades/dia, IV, divididos em 6 doses) *ou* ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) por 4 semanas ***seguida por*** Amoxicilina (750-1.000 mg, VO, a cada 6-8 h) *ou* clindamicina (1.200-1.350 mg/dia, VO, divididos em 3 ou 4 doses)
Enterococcus spp.[f]	
Suscetível à penicilina	Penicilina G[c] (24 milhões de unidades/dia IV dividida em 6 doses) *ou* ampicilina *ou* amoxicilina[g] (2 g, IV, a cada 4-6 h)
Resistente à penicilina	Vancomicina (15 mg/kg, IV, a cada 12 h) *ou* daptomicina (6-8 mg/kg, IV, a cada 24 h) *ou* linezolida (600 mg, IV/VO, a cada 12 h)
Enterobacteriaceae	Um β-lactâmico selecionado de acordo com o perfil de suscetibilidade *in vitro* por 2 semanas[h] ***seguido por*** Ciprofloxacino (750 mg, VO, a cada 12 h)
Enterobacter spp.[i] e não fermentadores[j] (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*)	Cefepima ou ceftazidime (2 g, IV, a cada 8 h) *ou* meropenem (1 g, IV, a cada 8 h[k]) por 2-4 semanas ***seguido por*** Ciprofloxacino (750 mg, VO, a cada 12 h)
Propionibacterium spp.	Penicilina G[c] (18-24 milhões de unidades/dia, IV, dividida em 6 doses) *ou* clindamicina (600-900 mg/dia, IV, a cada 8 h) por 2-4 semanas ***seguidas por*** Amoxicilina (750-1.000 mg, VO, a cada 6-8 h) *ou* clindamicina (1.200-1.350 mg/dia, VO, divididos em 3 ou 4 doses)
Anaeróbios Gram-negativos (p. ex., *Bacteroides* spp.)	Metronidazol (500 mg, IV/VO, a cada 8 h)
Bactérias mistas (sem estafilococos resistentes à meticilina)	Ampicilina-sulbactam (3 g, IV, a cada 6 h) *ou* amoxicilina-clavulanato[l] (2,2 g, IV, a cada 6 h) *ou* piperacilina-tazobactam (4,5 g, IV, a cada 8 h) *ou* imipenem (500 mg, IV, a cada 6 h) *ou* meropenem (1 g, IV, a cada 8 h[k]) por 2-4 semanas ***seguido por*** Esquemas orais individualizados escolhidos tendo em vista a suscetibilidade antimicrobiana

[a] Agentes antimicrobianos devem ser escolhidos com base na suscetibilidade *in vitro* do isolado, nas alergias medicamentosas e intolerâncias do paciente, e nas potenciais interações medicamentosas e contraindicações a fármacos específicos. Todas as dosagens recomendadas são para adultos com função hepática e renal normais. Consultar o texto para a duração total do tratamento antibiótico. [b]Outras dosagens e intervalos de administração com taxas de sucesso equivalentes foram relatadas. [c]Quando o paciente tiver hipersensibilidade à penicilina do tipo tardio, pode ser administrada a cefazolina (2 g, IV, a cada 8 h). Quando a hipersensibilidade à penicilina é do tipo imediato, deve ser usada a vancomicina (1 g, IV, a cada 12 h). [d]Sulfametoxasol-trimetoprima. Um tablete de dose dupla contém 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima. [e]A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina é aconselhável. [f]A terapia combinada com um aminoglicosídeo é opcional uma vez que a sua superioridade à monoterapia para infecção de prótese articular não foi comprovada. Ao usar uma terapia combinada, monitorar

sinais de ototoxicidade e nefrotoxicidade por aminoglicosídeo; essa última é potencializada por outros agentes nefrotóxicos (p. ex., vancomicina). [g]Para pacientes com hipersensibilidade à penicilina, ver as opções de tratamento para enterococos resistentes à penicilina. [h]O ciprofloxacino (VO ou IV) pode ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos β-lactâmicos. [i]Ceftriaxona e ceftazidima não devem ser administradas para tratamento de espécies de *Enterobacter*, mesmo cepas que são suscetíveis no laboratório, mas podem ser usadas contra não fermentadores. As cepas que produzem β-lactamases de espectro estendido não devem ser tratadas com qualquer cefalosporina, incluindo cefepima. As infecções por *Enterobacter* também podem ser tratadas com ertapenem (1 g, IV, a cada 24 h); contudo, o ertapenem não é eficaz contra *Pseudomonas* spp. e outros não fermentadores. [j]A adição de um aminoglicosídeo é opcional. O uso de duas drogas ativas pode ser considerado diante da condição clínica do paciente. [k]A dose recomendada está alinhada com as diretrizes da Infectious Diseases Society of America. Na Europa, a dose de 2 g, IV, a cada 8 h é sugerida para infecções por *P. aeruginosa*. [l]Não disponível em formulação IV nos EUA.

Fonte: Modificado de W Zimmerli et al: N Engl J Med 351:1645, 2004. © Massachusetts Medical Society. Reimpresso com permissão.

COMPLICAÇÕES

As complicações incluem dor persistente, níveis persistentemente aumentados de PCR e comprometimento neurológico de instalação recente ou persistente. Nos casos de dor persistente com ou sem sinais de inflamação, abscessos paravertebrais, epidurais ou do psoas **(Fig. 158.1)** devem ser investigados. Os abscessos epidurais ocorrem em 15-20% dos casos. Essa complicação é mais comum na coluna cervical (30%) do que na coluna lombar (12%). A dor persistente a despeito da normalização dos valores da PCR indica complicações mecânicas como osteonecrose grave ou instabilidade espinal. Esses pacientes necessitam de consulta com cirurgião ortopédico experiente.

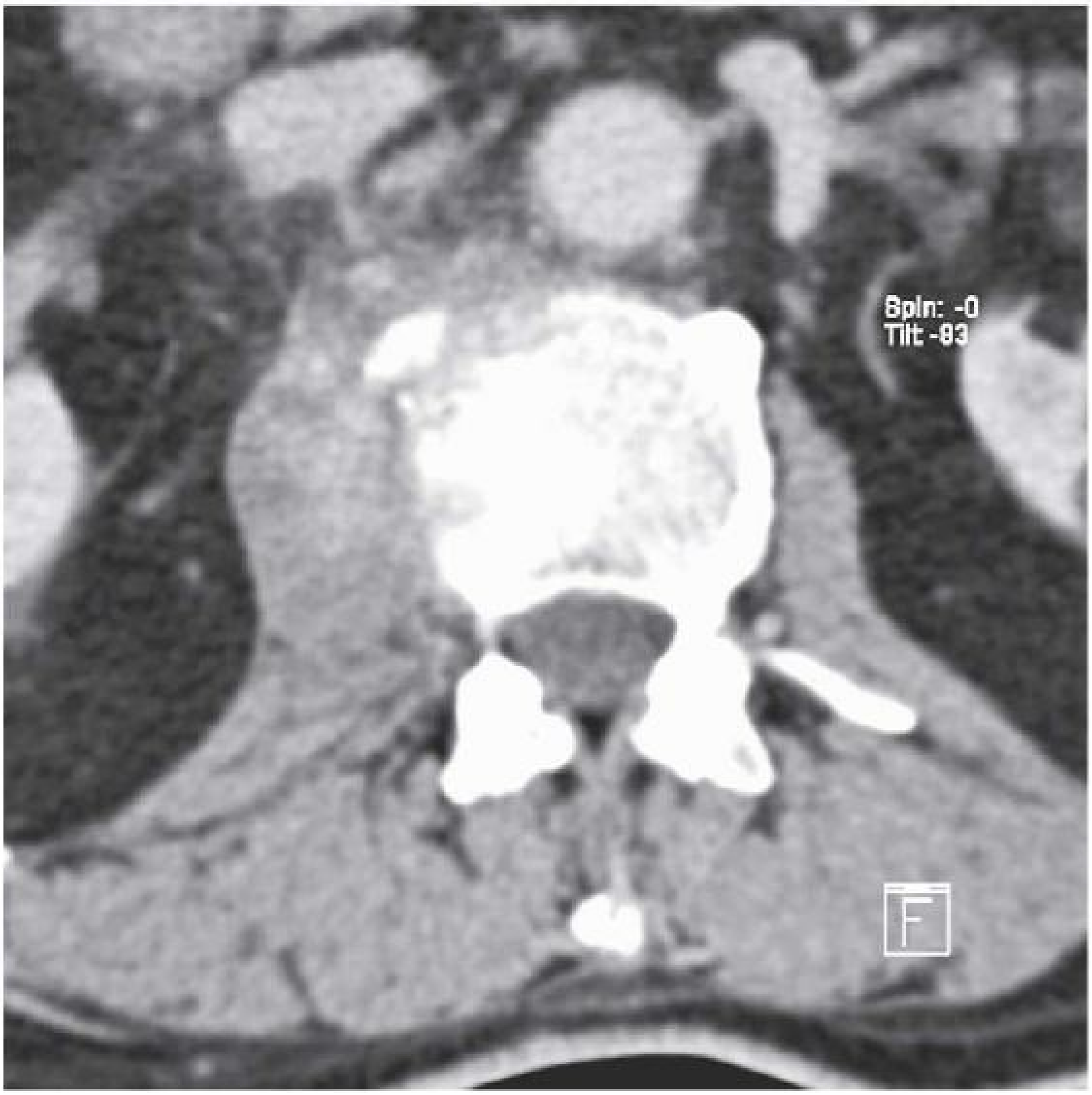

FIGURA 158.1 TC de uma osteomielite vertebral aguda (L1/L2) causada por *Staphylococcus aureus* em um homem de 64 anos. A febre de baixo grau persistiu a despeito de terapia antibiótica IV adequada. A TC revelou abscesso no psoas à direita.

OSTEOMIELITE EM OSSOS LONGOS

PATOGÊNESE

A osteomielite dos ossos longos é uma consequência de disseminação hematogênica, contaminação exógena durante trauma (fratura exposta) ou contaminação perioperatória durante reparos ortopédicos. A sua apresentação é aguda (com duração de duas a algumas semanas) ou crônica. A infecção hematogênica nos ossos longos ocorre geralmente em crianças. A osteomielite hematogênica tratada de forma ineficaz na infância pode progredir para doença crônica. Em adultos, a principal fonte patogênica é a infecção exógena, associada principalmente a equipamentos de fixação interna. A osteomielite crônica pode recorrer após um intervalo sem sintomas de > 50 anos. Essas recorrências são mais comuns em pacientes idosos que desenvolveram osteomielite em uma época pré-antibióticos.

EPIDEMIOLOGIA

Em adultos, a maioria dos casos de osteomielite de ossos longos é pós-traumática ou pós-cirúrgica; menos frequentemente, as recorrências tardias se originam de infecções hematógenas durante a infância. O risco de infecção depende do tipo de fratura. Após uma fratura fechada, a infecção associada ao implante ocorre em menos de 1% dos pacientes. Em contrapartida, após uma fratura aberta, o risco de osteomielite varia de cerca de 2% até 16%, com o número preciso dependendo do grau de dano tissular durante o trauma.

MICROBIOLOGIA

O espectro dos microrganismos que causam osteomielite hematogênica dos ossos longos não difere daquele da osteomielite vertebral. O *S. aureus* é o isolado mais comum em pacientes adultos. Em raros casos, micobactérias ou fungos, como as espécies *Cryptococcus, Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis* ou espécies *Coccidioides,* são encontradas em pacientes que moram ou viajaram para regiões endêmicas. A imunidade celular comprometida (p. ex., infecção por HIV ou após transplante) predispõe a essas etiologias. Os estafilococos coagulase-negativos são o segundo agente etiológico mais comum (após o *S. aureus*) em osteomielite associada ao implante. Após uma fratura aberta, a osteomielite contígua dos ossos longos geralmente é causada por bacilos Gram-negativos ou uma mistura polimicrobiana de organismos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas dominantes em adultos com osteomielite hematogênica de ossos longos primária ou recorrente são a dor e a febre de baixo grau. A infecção ocasionalmente se manifesta como sepse clínica e sinais locais de inflamação (eritema e edema). Após uma fixação interna, a osteomielite pode ser classificada como aguda (≤ 3 semanas) ou crônica. A osteomielite aguda de ossos longos se manifesta como sinais de infecção no local cirúrgico, como eritema e comprometimento da cicatrização de ferimentos. A infecção aguda associada ao implante também pode acompanhar a disseminação hematogênica em qualquer momento após o implante de um equipamento. Os sintomas típicos são dor de início recente e sinais de sepse. As infecções crônicas geralmente são causadas por microrganismos de baixa virulência ou ocorrem após tratamento ineficaz de infecção de início precoce. Os pacientes podem apresentar dor persistente, sinais locais sutis de inflamação, secreção purulenta intermitente ou eritema flutuante sobre a cicatriz **(Fig. 158.2)**.

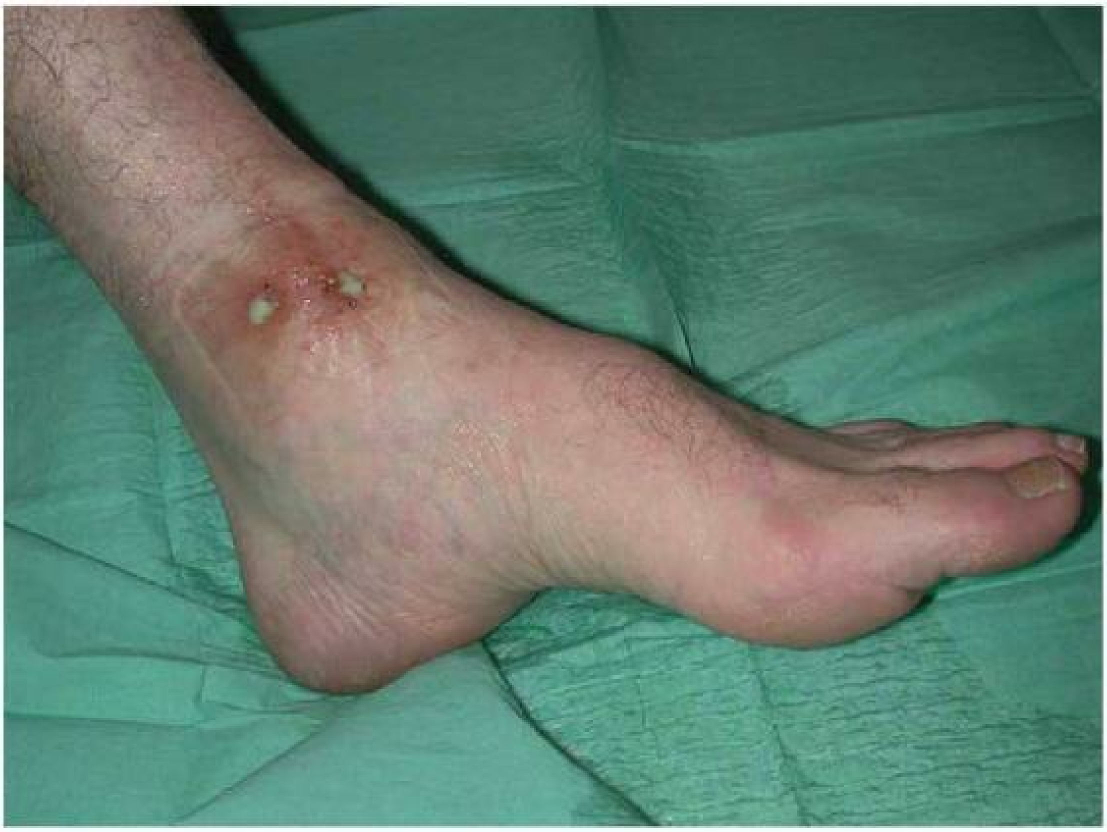

FIGURA 158.2 Um homem de 42 anos que teve uma fratura maleolar 6 semanas antes apresentou dor persistente e discreta inflamação sobre o reparo ortopédico. Sua infecção foi tratada com antibióticos orais sem desbridamento cirúrgico. Esse manejo insuficiente de uma infecção por *Staphylococcus aureus* associada ao implante foi complicada por uma fístula.

DIAGNÓSTICO

A investigação diagnóstica para a osteomielite hematogênica aguda dos ossos longos é similar a da osteomielite vertebral. O remodelamento ósseo e, assim, a captação do marcador estão aumentados por pelo menos 1 ano após a cirurgia. Portanto, a varredura óssea em três fases não é útil nesse intervalo. Contudo, em recorrências tardias ela permite o diagnóstico rápido com baixo custo. Se os resultados forem positivos, a TC será necessária para estimar a extensão de tecido inflamado e para detectar necrose óssea (sequestro). A infecção associada ao implante deve ser suspeitada se os valores da PCR não retornarem à faixa normal ou se elevarem após uma queda inicial. A suspeita clínica e laboratorial deve indicar a imediata exploração cirúrgica e biópsia.

Na osteomielite crônica de > 1 ano de duração, a TC com emissão de fóton único mais a TC convencional (SPECT/TC) é uma boa opção, quer seja com leucócitos marcados com difosfonato de metileno ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MDP) ou com anticorpos monoclonais contra granulócitos marcados. O desbridamento cirúrgico é necessário por motivos diagnósticos e terapêuticos (cultura da biópsia, histologia).

TRATAMENTO OSTEOMIELITE EM OSSOS LONGOS

O tratamento da infecção hematogênica aguda nos ossos longos é idêntico ao da osteomielite vertebral aguda **(Quadro 158.1)**. A duração sugerida da terapia antibiótica é de 4-6 semanas. Em contrapartida com a osteomielite crônica ou associada ao implante, a infecção hematogênica aguda não requer intervenção cirúrgica. A administração inicial IV de agentes antimicrobianos é seguida por tratamento oral prolongado. A duração da fase inicial IV da terapia não foi definida. O curso IV pode ter apenas alguns dias se houver um fármaco com excelente biodisponibilidade. No caso de recorrência de osteomielite crônica bem como em cada tipo de osteomielite exógena (aguda, crônica, com ou sem um implante), é necessária uma combinação de desbridamento cirúrgico, obliteração do espaço morto e antibióticos a longo prazo.

As metas terapêuticas em pacientes cujas infecções estão associadas a equipamentos de fixação interna são a consolidação da fratura e a prevenção de osteomielite crônica. Implantes estáveis podem ser mantidos, exceto em pacientes com sepse não controlada. As terapias antimicrobianas adequadas são listadas no **Quadro 158.2**. A taxa de cura para as infecções estafilocócicas iniciais associadas ao implante tratadas com fluoroquinolona mais rifampicina é > 90%. A rifampicina é eficaz contra os biofilmes estafilocócicos de ≤ 3 semanas de duração. Do mesmo modo, as fluoroquinolonas são ativas contra biofilmes formados por bacilos Gram-negativos. Nesses casos, um curso inicial de 2 semanas de terapia IV com um β-lactâmico é sugerido de modo a minimizar o risco de surgimento de resistência aos fármacos orais. A duração total do tratamento é de 3 meses, e o equipamento pode ser retido mesmo após os antibióticos terem sido descontinuados. Em contrapartida, nos casos causados por estafilococos resistentes à rifampicina ou bacilos Gram-negativos resistentes à fluoroquinolona, o equipamento deve ser removido após a consolidação da fratura e antes da descontinuação do antibiótico. Esses pacientes são tratados com um antibiótico oral (terapia supressiva), desde que a retenção do equipamento seja necessária.

COMPLICAÇÕES

A principal complicação da osteomielite dos ossos longos é a persistência de infecção com a progressão para osteomielite crônica. Esse risco é especialmente alto após a fixação interna de uma fratura aberta e em pacientes com osteomielite associada ao implante que é tratada sem desbridamento cirúrgico. Na osteomielite crônica, os tratos cavitários recorrentes resultam em grave dano à pele e aos tecidos moles **(Fig. 158.2)**. Os pacientes que têm ferimentos abertos crônicos precisam de uma abordagem terapêutica combinando um reparo ortopédico e uma cirurgia plástica reconstrutiva.

INFECÇÃO ARTICULAR PERIPROSTÉTICA

PATOGÊNESE

O material estranho implantado é altamente suscetível à infecção local devido à imunodeficiência local em torno do equipamento. A infecção ocorre por via exógena ou hematogênica. Mais raramente, a disseminação contígua a partir de locais adjacentes da osteomielite ou infecção de tecidos moles profundos pode causar infecção articular periprostética (IAP). O fato de os equipamentos estranhos serem recobertos por proteínas do hospedeiro como a fibronectina favorece a aderência de estafilococos e a formação de um biofilme que resiste à fagocitose.

EPIDEMIOLOGIA

O risco de infecção que se manifesta durante os 2 primeiros anos de pós-operatório varia de acordo com a articulação. É mais baixo após artroplastia do quadril e do joelho (0,3-1,5%) e mais alto após substituição do tornozelo e do cotovelo (4-10%). O risco de IAP hematogênica é maior no período pós-operatório inicial. Contudo, a disseminação hematogênica ocorre por toda a vida, e a maioria dos casos, portanto, desenvolve-se mais de 2 anos após o implante.

MICROBIOLOGIA

Cerca de 70% dos casos de IAP são causados por estafilococos (*S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos), 10% por estreptococos, 10% por bacilos Gram-negativos e o resto por vários outros microrganismos. Todos os microrganismos podem causar IAP, inclusive fungos e micobactérias. O *P. acnes* causa até um terço dos episódios de infecção periprostética do ombro.

CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A IAP é classificada tradicionalmente como precoce (< 3 meses após o implante), retardada (3-24 meses após a cirurgia) ou tardia (> 2 anos após o implante). Para a tomada de decisão terapêutica (ver adiante), é mais útil classificar a IAP como (1) IAP hematogênica aguda, com < 3 semanas de sintomas, (2) IAP pós-intervencional inicial, manifestando-se dentro de 1 mês após a cirurgia, e (3) IAP crônica, com duração dos sintomas de > 3 semanas.

A apresentação típica da IAP exógena aguda é com sinais locais de infecção **(Fig. 158.3)**. Em contrapartida, a IAP hematogênica aguda, mais frequentemente causada por *S. aureus*, é caracterizada por dor de início recente que inicialmente não é acompanhada por sinais inflamatórios locais proeminentes. Na maioria dos casos, a síndrome de sepse continuada domina o quadro clínico. Os achados fundamentais na IAP crônica são derrame articular, dor local, afrouxamento do implante e, ocasionalmente, um trato cavitário. A IAP crônica é causada mais comumente por microrganismos de baixa virulência, como estafilococos coagulase-negativos ou *P. acnes*. Essas infecções são caracterizadas por sintomas inespecíficos, como dor crônica causada por inflamação de baixo grau ou afrouxamento precoce.

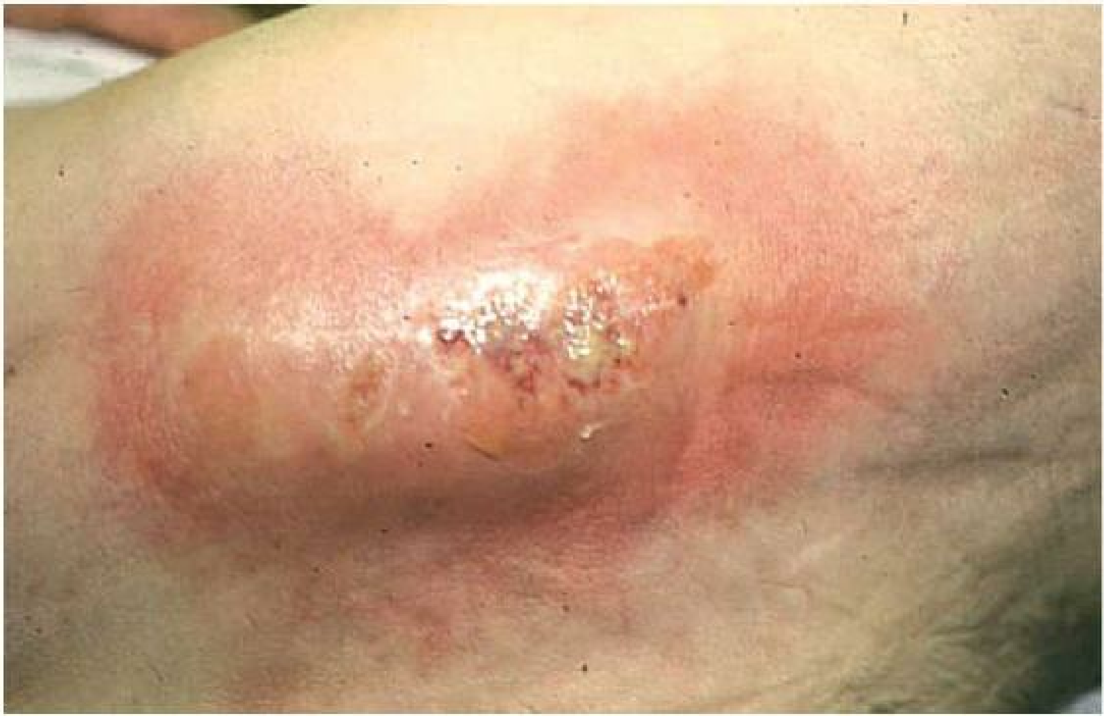

FIGURA 158.3 Infecção articular periprostética precoce do quadril esquerdo causada por estreptococos do grupo B em uma mulher de 68 anos.

DIAGNÓSTICO

Os testes sanguíneos, como a medida da PCR (níveis elevados ≥ 10 mg/L) e a velocidade de sedimentação eritrocitária (níveis elevados ≥ 30 mm/h), são sensíveis (91-97%), mas não específicos (70-78%). A contagem de células no líquido sinovial tem cerca de 90% de sensibilidade e especificidade, com valores limítrofes de 1.700 leucócitos/μL na infecção periprostética do joelho e 4.200 leucócitos/μL na infecção periprostética do quadril. Durante a cirurgia de desbridamento, pelo menos três, mas preferencialmente seis amostras tissulares devem ser obtidas para cultura e histopatologia. Se o material implantado (partes modulares, parafusos ou a prótese) for removido, a sonicação desse material seguido por cultura e/ou uso de métodos moleculares para examinar o líquido sonicado permite a detecção dos microrganismos nos biofilmes.

A varredura óssea em três fases é muito sensível para a detecção de IAP, mas não é específica. Como citado anteriormente, esse teste não diferencia o remodelamento ósseo de infecção e, portanto, não é útil durante pelo menos o primeiro ano após o implante. A TC e a RM detectam a infecção dos tecidos moles, afrouxamento da prótese e erosão óssea, mas os artefatos de imagem causados por implantes metálicos limitam o seu uso. A PET ^{18}F-fluorodesoxiglicose é um método alternativo com sensibilidade e especificidade regular para a detecção de IAP. Contudo, essa técnica ainda não é um procedimento estabelecido para esse objetivo.

TRATAMENTO INFECÇÃO ARTICULAR PERIPROSTÉTICA

O tratamento da IAP requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo um cirurgião ortopédico experiente, um infectologista, um cirurgião plástico e um microbiologista. Portanto, a maioria dos pacientes são encaminhados para um centro especializado. Em geral, o objetivo do tratamento é a cura – isto é, uma articulação funcional livre de dor com erradicação completa do(s) patógeno(s) infectante(s). Contudo, em pacientes com comorbidades graves, a terapia antimicrobiana supressiva por toda a vida pode ser preferida. Como uma regra, a terapia antimicrobiana sem intervenção cirúrgica não é curativa, mas meramente supressiva. Há quatro opções cirúrgicas curativas: desbridamento e retenção do implante, troca do implante em um estágio, troca do implante em dois estágios e remoção do implante sem substituição. A retenção do implante oferece uma boa chance de sobrevida sem infecção (> 80%) apenas se as seguintes condições forem atendidas: (1) infecção aguda, (2) implante estável, (3) patógeno suscetível a agente antimicrobiano ativo em biofilmes (ver adiante) e (4) pele e tecidos moles em boas condições.

O **Quadro 158.2** resume a terapia antimicrobiana específica para o patógeno para IAP. A terapia inicial IV é seguida por antibióticos orais a longo prazo. O tratamento eficaz é mais bem definido nas infecções estafilocócicas associadas a implantes. A rifampicina exibe excelente atividade contra biofilmes compostos de estafilococos suscetíveis. Devido ao risco de surgimento rápido de resistência, a rifampicina deve sempre ser combinada com outro antibiótico efetivo. Se as infecções por Gram-negativos forem tratadas com retenção do implante, as fluoroquinolonas devem ser usadas devido à sua atividade contra biofilmes Gram-negativos.

PREVENÇÃO DE INFECÇÃO HEMATOGÊNICA

Como citado anteriormente, a disseminação hematogênica pode ocorrer durante toda a vida. Esse risco é maior durante bacteremia por *S. aureus* a partir de um foco distante. Portanto, infecções bacterianas documentadas devem ser tratadas prontamente em pacientes com articulações prostéticas. Contudo, de acordo com um grande estudo prospectivo de caso-controle, o risco de infecção prostética do quadril ou joelho não é aumentado após procedimentos dentários. Portanto, a profilaxia antibiótica não é necessária durante tratamentos dentários.

OSTEOMIELITE ESTERNAL

PATOGÊNESE

A osteomielite esternal ocorre primariamente após cirurgia do esterno (com a entrada de organismos exógenos) e mais raramente por disseminação hematogênica ou extensão contígua de locais adjacentes de artrite esternocostal. A osteomielite esternal exógena após cirurgia esternal aberta também é chamada de *infecção profunda de ferida esternal.* A infecção exógena também pode vir após trauma esternal menor, fratura esternal e artrite séptica manubrioesternal. A osteomielite esternal tuberculosa se manifesta normalmente durante disseminação hematógena em crianças ou como uma infecção reativada em adultos. A reativação é precedida, às vezes, por trauma fechado. Em casos raros, a osteomielite esternal tuberculosa é causada por infecção contínua de um linfonodo mamário interno infectado.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de infecção da ferida pós-esternotomia varia de 0,5- 5%, mas os números são ainda mais altos em pacientes com fatores de risco como diabetes, obesidade, insuficiência renal crônica, cirurgia de emergência, uso de artérias mamárias internas bilateralmente e reexploração para sangramento. O diagnóstico rápido e o manejo correto da infecção da ferida superficial do esterno previne a sua progressão para osteomielite esternal. A osteomielite esternal primária (hematogênica) responde por apenas 0,3% de todos os casos de osteomielite. Os fatores de risco são o uso de drogas IV, infecção por HIV, radioterapia, traumatismo fechado, ressuscitação cardiopulmonar, consumo excessivo de álcool, cirrose hepática e hemoglobinopatia.

MICROBIOLOGIA

A osteomielite pós-esternotomia geralmente é causada por *S. aureus* (40-50% dos casos), estafilococos coagulase-negativos (15-30%), enterococos (5-12%) ou bacilos Gram-negativos (15-25%). As infecções causadas por fungos das espécies de *Candida* também têm papel nesses casos. O fato de cerca de 20% dos casos serem polimicrobianos é indicativo de superinfecção exógena durante a terapia. A osteomielite esternal hematogênica é causada mais comumente por *S. aureus.* Outros microrganismos têm um papel em populações especiais – p. ex., *P. aeruginosa* em usuários de drogas, espécies de *Salmonella* em indivíduos com anemia falciforme, e *M. tuberculosis* em pacientes de áreas endêmicas que tiveram tuberculose anteriormente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A osteomielite esternal exógena se manifesta como febre, aumento de dor local, eritema, secreção no ferimento e instabilidade do esterno **(Fig. 158.4)**. A mediastinite contígua é uma complicação temida, ocorrendo em cerca de 10-30% dos pacientes com osteomielite esternal. A osteomielite esternal hematogênica é caracterizada por dor esternal, edema e eritema. Além disso, a maioria dos pacientes têm sinais e sintomas sistêmicos de sepse.

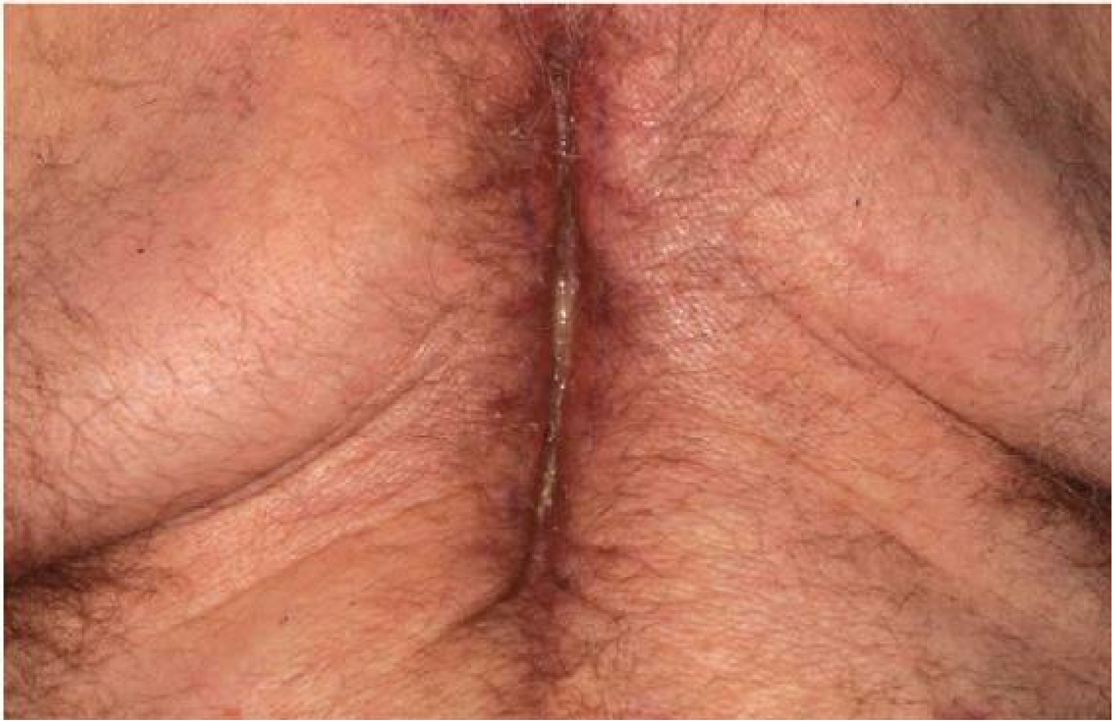

FIGURA 158.4 Osteomielite esternal causada por *Staphylococcus epidermidis* 5 semanas após esternotomia para *bypass* aortocoronariano em um homem de 72 anos.

O diagnóstico diferencial de osteomielite esternal hematogênica inclui processos imunológicos que geralmente se apresentam como inflamação sistêmica ou multifocal do esterno ou das articulações esternoclavicular ou esternocostais (p. ex., SAPHO [sinovite, acne, pustulose, hiperostose, osteíte], vasculite e osteomielite crônica multifocal recidivante).

DIAGNÓSTICO

Na osteomielite esternal primária, a investigação diagnóstica não difere da de outros tipos de osteomielite hematogênica (ver anteriormente). Quando um paciente cresceu em regiões nas quais a tuberculose é endêmica, deve ser realizada uma investigação específica para infecção micobacteriana, especialmente se a osteomielite teve o seu início após trauma esternal fechado. Na osteomielite esternal secundária, a contagem de leucócitos pode ser normal, mas o nível de PCR é > 100 mg/L na maioria dos casos. A amostra tissular para estudos microbiológicos é crucial. Na osteomielite associada a grampos esternais, microrganismos de baixa virulência, como estafilococos coagulase-negativos, têm papel importante. De modo a diferenciar entre colonização e infecção, amostras de pelo menos três biópsias profundas devem ser sujeitas a exame microbiológico. As culturas de esfregaços superficiais não são diagnósticas e podem ser enganadoras. Nenhum estudo comparou o valor das várias modalidades de imagem na suspeita de osteomielite esternal primária. Contudo, a RM é o padrão-ouro atual para a detecção de cada tipo de osteomielite.

TRATAMENTO OSTEOMIELITE ESTERNAL

Nos casos de infecção profunda da ferida esternal, a terapia antibiótica deve ser iniciada imediatamente após serem obtidas amostras para análise microbiológica para controlar a sepse clínica. Para proteger uma nova válvula cardíaca inserida, o tratamento inicial deve ser direcionado contra estafilococos, com consideração ao padrão local de suscetibilidade. Em centros com uma alta prevalência de *S. aureus* resistente à meticilina, vancomicina ou daptomicina deve ser adicionada a um fármaco β-lactâmico de amplo espectro. Logo que as culturas de sangue e/ou biópsias de ferimentos profundos tenham confirmado a identidade do patógeno e o padrão de suscetibilidade, o tratamento deve ser otimizado e reduzido de acordo. Os **Quadros 158.1** e **158.2** mostram opções terapêuticas adequadas para os microrganismos identificados mais frequentemente como causa de osteomielite esternal, na ausência e na presença, respectivamente, de um implante. Em um estudo observacional recente de pacientes com infecção estafilocócica de ferida esternal profunda, o uso de um esquema contendo rifampicina foi preditivo de sucesso. A duração ideal da terapia antibiótica ainda não foi estabelecida. Na osteomielite externa aguda sem implante, um curso de 6 semanas é a regra. Em pacientes com grampos esternais remanescentes, a duração do tratamento geralmente é prolongada para 3 meses **(Quadro 158.2)**. Assim como outros tipos de infecção tuberculosa óssea, a osteomielite esternal tuberculosa é tratada por 6-12 meses.

A osteomielite esternal primária geralmente pode ser tratada sem cirurgia. Em contrapartida, na osteomielite esternal secundária, o desbridamento sempre é necessário. Esse procedimento deve ser realizado por uma equipe de cirurgiões experientes, uma vez que a mediastinite, a infecção óssea e o dano à pele e aos tecidos moles podem precisar ser tratados durante a mesma intervenção.

PROGNÓSTICO

A osteomielite esternal primária tem um risco de morte mínimo. Em contrapartida, as taxas de mortalidade hospitalares pela osteomielite esternal secundária são de 15-30% após cirurgia esternal.

OSTEOMIELITE DO PÉ

PATOGÊNESE

A osteomielite do pé geralmente ocorre em pacientes com diabetes, insuficiência arterial periférica ou neuropatia periférica e após cirurgia do pé. Essas entidades frequentemente estão relacionadas entre si, especialmente em pacientes diabéticos com complicações tardias. Contudo, a osteomielite do pé também é vista em pacientes com neuropatia periférica isolada e pode se manifestar como osteomielite associada a implante em pacientes sem comorbidades devido a uma infecção de ferida profunda após cirurgia do pé (cirurgia de hálux valgo, artrodese, artroplastia total do tornozelo). A osteomielite do pé é adquirida quase exclusivamente por via exógena. É uma complicação de úlceras de pressão profundas ou de comprometimento da cicatrização da ferida cirúrgica.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de infecção do pé diabético é de 30-40 casos/1.000 pessoas com diabetes por ano. A condição começa com lesões da pele e tecidos moles e progride para osteomielite, especialmente em pacientes com fatores de risco. Cerca de 60-80% dos pacientes com infecção de pé diabético têm osteomielite confirmada. A osteomielite do pé diabético aumenta o risco de amputação. Com o manejo adequado do estágio inicial das infecções do pé diabético, a taxa de amputação pode ser reduzida.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para infecção do pé diabético são (1) neuropatia periférica motora, sensorial e autonômica; (2) deformidades neuro-osteoartropáticas (pé de Charcot; **Fig. 158.5**); (3) insuficiência arterial; (4) hiperglicemia não controlada; (5) incapacidades, como visão reduzida; e (6) comportamento mal-adaptado.

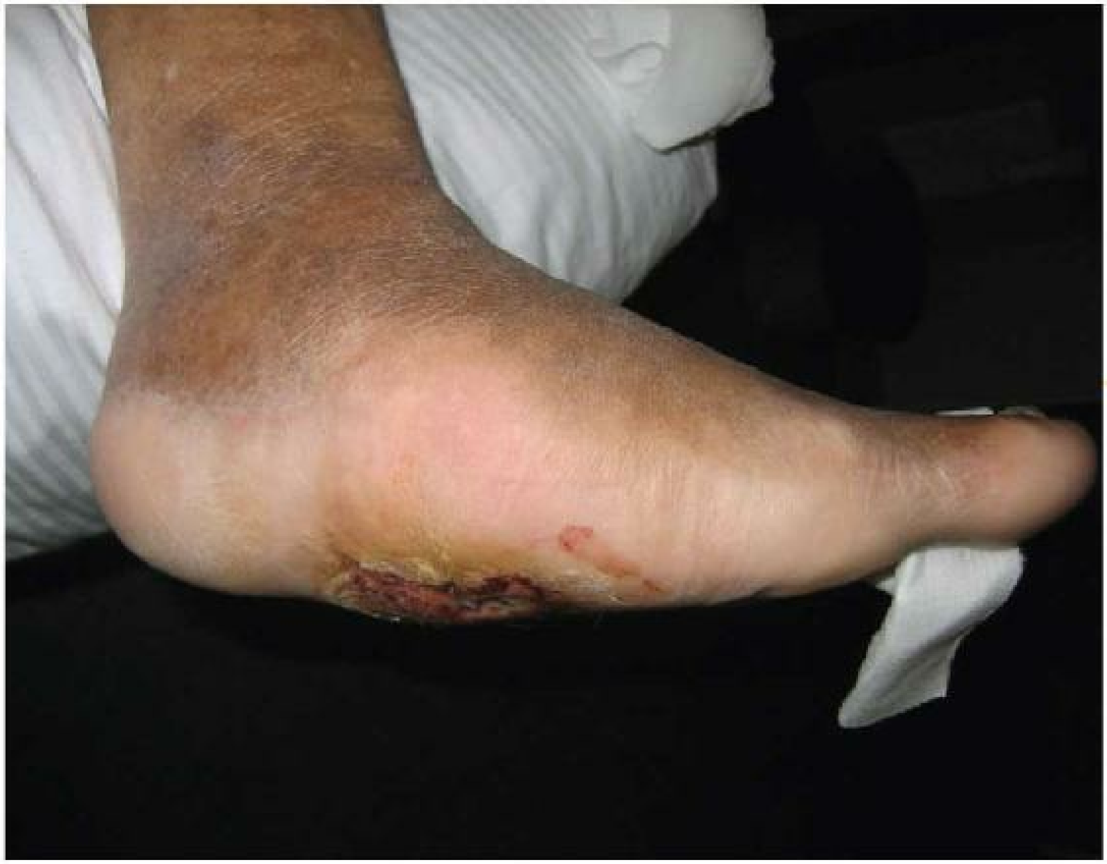

FIGURA 158.5 **Doença articular neuropática (pé de Charcot) complicada por osteomielite crônica do pé em uma mulher de 78 anos com diabetes melito complicado por neuropatia grave.**

MICROBIOLOGIA

A correlação entre as culturas de uma biópsia e aquelas de esfregaços de ferimentos ou mesmo de punções de tecidos moles profundos é fraca. Resultados consistentes foram encontrados em apenas 13-43% dos casos em vários estudos. A correlação é melhor quando o *S. aureus* é isolado (40-50%) do que quando são identificados anaeróbios (20-35%), bacilos Gram-negativos (20-30%) ou estafilococos coagulase-negativos (0-20%). Quando apenas amostras de biópsia óssea são consideradas, os principais patógenos são *S. aureus* (30-40%), anaeróbios (10-20%) e vários bacilos Gram-negativos (30-40%). A distribuição precisa depende de o paciente já ter sido tratado com antibióticos. Os anaeróbios são especialmente prevalentes em ferimentos crônicos. *P. aeruginosa* ou enterococos geralmente são selecionados pelo tratamento prévio com antimicrobianos.

DIAGNÓSTICO

Em muitos casos, a osteomielite do pé pode ser diagnosticada clinicamente, sem procedimentos por imagem. A maioria dos clínicos depende do teste da “sonda até o osso”, que tem um valor preditivo positivo de cerca de 90% em populações com uma alta probabilidade pré-teste. Assim, em um paciente com diabetes que está hospitalizado para uma úlcera crônica profunda do pé, o diagnóstico de osteomielite do pé é altamente provável se o osso puder se tocado diretamente com um instrumento metálico. Em um paciente com uma baixa probabilidade pré-teste, a RM deve ser realizada devido ao seu alto grau de sensibilidade (80-100%) e especificidade (80-90%). A radiografia simples tem uma sensibilidade de apenas 30-90% e uma especificidade de apenas 50-90%; ela pode ser considerada para acompanhamento de pacientes com osteomielite de pé diabético confirmada.

TRATAMENTO OSTEOMIELITE DO PÉ

Como citado anteriormente, a correlação entre culturas de osso e aquelas de esfregaços ou punções de feridas é fraca. O tratamento antibiótico deve ser baseado na cultura do osso. Se não for realizada biópsia óssea, a terapia empírica é escolhida com base nos agentes infecciosos mais comuns e no tipo de síndrome clínica. O desbridamento cirúrgico do ferimento combinado com um curso de antibióticos de 4-6 semanas tem mostrado tornar a amputação desnecessária em cerca de dois terços dos pacientes. De acordo com as Diretrizes Práticas de 2012 da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas para o Diagnóstico e Tratamento das Infecções do Pé Diabético, as seguintes estratégias de manejo devem ser consideradas. Se uma úlcera de pé estiver infectada clinicamente, a terapia antimicrobiana empírica imediata pode prevenir a progressão para osteomielite. Quando o risco de *S. aureus* resistente à meticilina é considerado alto, um agente ativo contra essas cepas (p. ex., vancomicina) deve ser escolhido. Se o paciente não tiver recebido antibióticos recentemente, o espectro do antibiótico selecionado deve incluir cocos Gram-positivos (p. ex., clindamicina, ampicilina-sulbactam). Se o paciente tiver recebido antibióticos dentro do último mês, o espectro dos antibióticos empíricos deve incluir bacilos Gram-negativos (p. ex., clindamicina mais uma fluoroquinolona). Se o paciente tiver fatores de risco para infecção por *Pseudomonas* (colonização prévia, residência em clima quente, exposição frequente dos pés à agua), um agente antipseudomonas empírico (p. ex., piperacilina-tazobactam, cefepima) estará indicado. Se houver suspeita de osteomielite com bases clínicas (sonda até o osso) ou com base em procedimentos por imagem (RM), deve ser realizada a biópsia óssea. Se nem todo o osso infectado for removido cirurgicamente, o paciente deverá ser tratado por 4-6 semanas de acordo com o(s) patógeno(s) identificado(s) e sua(s) suscetibilidade(s). O tratamento deve ser dado inicialmente por via IV. A terapia pode ser administrada posteriormente por via oral dependendo da biodisponibilidade de fármacos orais que cubram o agente infectante. Se o osso morto não puder ser removido, a terapia a longo prazo (pelo menos 3 meses) deve ser considerada. Em tais casos, a cura da osteomielite geralmente é a exceção, e pode ser necessário tratamento supressivo repetitivo.

159

Infecções e abscessos intra-abdominais

Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper

As infecções intraperitoneais geralmente surgem quando ocorre ruptura de uma barreira anatômica normal. Essa situação pode ocorrer quando o apêndice, um divertículo ou uma úlcera sofrem ruptura; quando a parede do intestino é debilitada por isquemia, tumores ou inflamação (p. ex., na doença inflamatória intestinal) ou quando há processos inflamatórios adjacentes, como pancreatite ou doença inflamatória pélvica, nos quais enzimas (no primeiro caso) ou microrganismos (no segundo caso) podem extravasar para a cavidade peritoneal. Seja qual for o evento desencadeante, há uma sequência previsível de eventos a partir do momento em que ocorre inflamação e os microrganismos habitualmente existentes no interior do intestino ou outro órgão penetram no espaço peritoneal normalmente estéril. As infecções intra-abdominais ocorrem em dois estágios: peritonite e – se o paciente sobreviver a esse estágio e não for tratado – formação de abscesso. Os tipos de microrganismos que predominam em cada estágio da infecção são responsáveis pela patogênese da doença.

PERITONITE

A peritonite é um evento com risco de vida, que é frequentemente acompanhada de bacteremia e síndrome séptica **(Cap. 325)**. A cavidade peritoneal é grande, mas dividida em compartimentos. As cavidades peritoneais inferior e superior são separadas pelo mesocólon transverso; o omento maior estende-se a partir do mesocólon transverso e do polo inferior do estômago para revestir a cavidade peritoneal inferior. O pâncreas, o duodeno e o cólon ascendente e o descendente estão localizados no espaço retroperitoneal anterior; os rins, os ureteres e as suprarrenais residem no espaço retroperitoneal posterior. Os demais órgãos, incluindo o fígado, o estômago, a vesícula biliar, o baço, o jejuno, o íleo, o cólon transverso, o cólon sigmoide, o ceco e o apêndice, encontram-se no interior da cavidade peritoneal. A cavidade é revestida por uma membrana serosa, que pode atuar como condutor de líquidos – uma propriedade explorada na diálise peritoneal **(Fig. 159.1)**. Uma pequena quantidade de líquido seroso está normalmente presente no espaço peritoneal, com conteúdo de proteínas (consistindo principalmente em albumina) de < 30 g/L e < 300 leucócitos (geralmente mononucleares) por microlitro. Nas infecções bacterianas, o recrutamento dos leucócitos para a cavidade peritoneal infectada consiste em um influxo inicial de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e em uma fase subsequente prolongada de migração de células mononucleares. O fenótipo dos leucócitos que durante a evolução da inflamação infiltram a cavidade é regulado principalmente pela síntese de quimiocinas pelas células residentes.

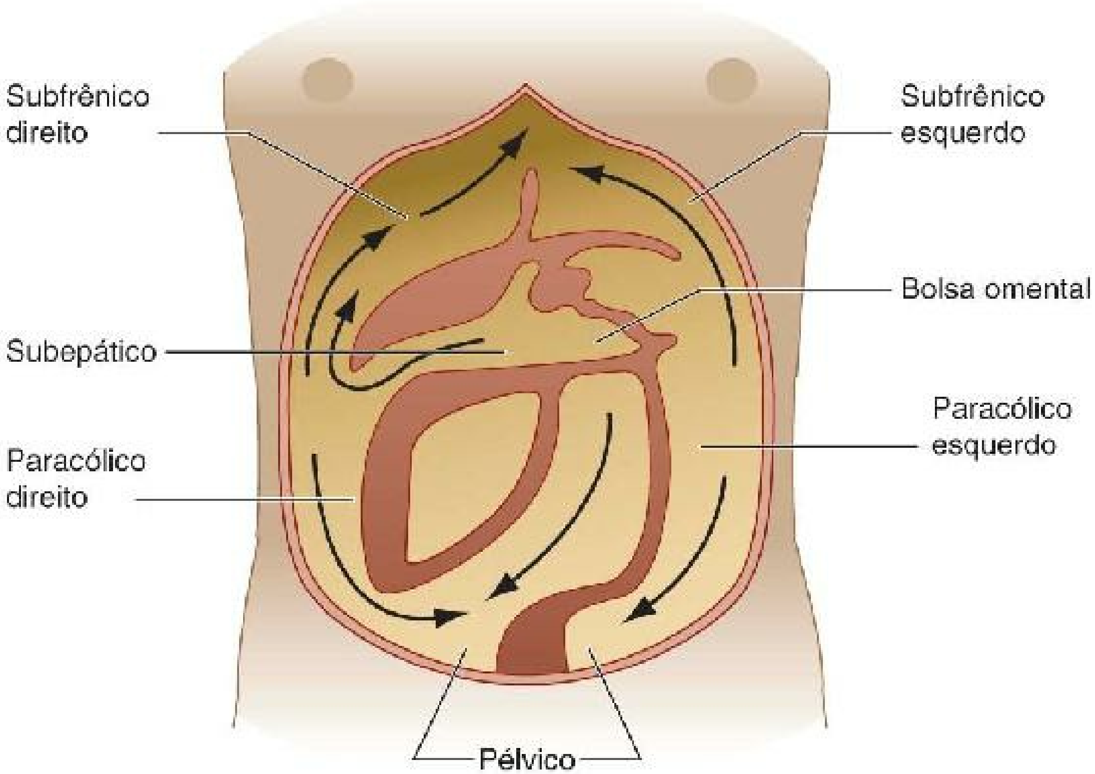

FIGURA 159.1 **Diagrama dos espaços intraperitoneais,** mostrando a circulação de líquido e as possíveis áreas de formação de abscessos. Alguns compartimentos acumulam líquido ou pus mais frequentemente do que outros. Esses compartimentos incluem a pelve (porção inferior), os espaços subfrênicos dos lados direito e esquerdo e a bolsa de Morrison, que é uma extensão posterossuperior dos espaços subepáticos, constituindo a parte mais inferior do sulco paravertebral quando o paciente encontra-se em decúbito dorsal. O ligamento falciforme que separa os espaços subfrênicos direito e esquerdo parece atuar como barreira para a disseminação da infecção; em consequência disso, é raro encontrar acúmulos subfrênicos bilaterais. *(Reimpressa, com autorização, de B Lorber [ed.]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.13.)*

PERITONITE BACTERIANA PRIMÁRIA (ESPONTÂNEA)

A peritonite é primária (sem fonte aparente de contaminação) ou secundária. Os tipos de microrganismos encontrados e as apresentações clínicas desses dois processos são diferentes. Nos adultos, a peritonite bacteriana primária (PBP) geralmente ocorre mais em associação com cirrose hepática (que frequentemente resulta de alcoolismo). Entretanto, a doença também tem sido relatada em adultos com doença maligna metastática, cirrose pós-necrótica, hepatite crônica ativa, hepatite viral aguda, insuficiência cardíaca congestiva, lúpus eritematoso sistêmico e linfedema, bem como em pacientes sem nenhuma doença subjacente. Apesar de a PBP quase sempre acometer pacientes com ascite preexistente, trata-se, em geral, de um evento incomum, observado em ≤ 10% dos pacientes cirróticos. A causa da PBP ainda não foi estabelecida definitivamente, porém acredita-se que envolva a disseminação hematogênica dos microrganismos em um paciente no qual uma doença hepática e uma alteração da circulação portal resultam em defeito na função de filtração normal. Os microrganismos multiplicam-se na ascite, que proporciona um bom meio de cultura. As proteínas da cascata do complemento têm sido detectadas no líquido peritoneal, com níveis mais baixos em pacientes cirróticos do que naqueles com ascite de outras etiologias. As propriedades opsônicas e fagocíticas dos PMNs estão diminuídas em pacientes com doença hepática avançada. A cirrose está associada a alterações na flora intestinal, incluindo uma prevalência aumentada de bactérias potencialmente patogênicas, como as Enterobacteriaceae. O crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado está muitas vezes presente em estágios avançados de cirrose hepática e tem sido associado a translocação bacteriana patológica e PBP. Os fatores que promovem essas alterações na cirrose podem incluir deficiências nas defensinas das células de Paneth, motilidade intestinal reduzida, secreções pancreatobiliares diminuídas e enteropatia hipertensiva portal.

A apresentação da PBP difere daquela da peritonite secundária. A manifestação mais comum consiste em febre, cuja ocorrência é relatada em até 80% dos pacientes. Observa-se a ocorrência de ascite, que quase sempre precede a infecção. A dor abdominal, o início agudo dos sintomas e a irritação peritoneal detectada ao exame físico podem ser úteis para o diagnóstico, porém a ausência de qualquer um desses achados não exclui esse diagnóstico frequentemente sutil. A observação de sintomas não localizados (como mal-estar, fadiga ou encefalopatia) sem outra etiologia clara deve levar à consideração de PBP em um paciente suscetível. É de suma importância coletar amostras de líquido peritoneal de qualquer paciente cirrótico com ascite e febre. O achado de > 250 PMN/μL é diagnóstico de PBP, de acordo com Conn (*http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369*). Esse critério não se aplica à peritonite secundária (ver adiante). A microbiologia da PBP também é distinta. Embora seja mais comum se encontrarem bacilos Gram-negativos entéricos, como *Escherichia coli*, verifica-se algumas vezes a presença de microrganismos Gram-positivos, como estreptococos, enterococos ou até mesmo pneumococos. Em um desenvolvimento importante, o uso disseminado de quinolonas para prevenir PBP em subgrupos de pacientes de alto risco, hospitalizações frequentes e exposição a antibióticos de amplo espectro levou a uma alteração na microbiota de infecções em pacientes com cirrose, com mais bactérias Gram-positivas e Enterobacteriacea produtoras de β-lactamase de espectro estendido em anos recentes. Os fatores de risco para infecções multirresistentes incluem infecção de origem nosocomial, profilaxia de longo prazo com norfloxacino, infecção recente com bactérias multirresistentes e uso recente de antibióticos β-lactâmicos. Na PBP, é típico o isolamento de um único microrganismo; os anaeróbios são encontrados com menos frequência na PBP do que na peritonite secundária, em que a regra consiste no achado de uma microbiota mista, incluindo anaeróbios. Com efeito, se houver suspeita de PBP e forem isolados múltiplos microrganismos, incluindo anaeróbios, do líquido peritoneal, deve-se reconsiderar o diagnóstico, devendo-se investigar uma fonte de peritonite secundária.

O diagnóstico de PBP não é fácil. Depende da exclusão de uma fonte intra-abdominal primária de infecção. A TC contrastada mostra-se útil para a identificação de uma fonte intra-abdominal de infecção. Pode ser difícil isolar microrganismos nas culturas do líquido peritoneal, presumivelmente devido à carga baixa de microrganismos. Todavia, é possível otimizar o resultado com a colocação direta de 10 mL de líquido peritoneal em um frasco de hemocultura. Como a PBP é frequentemente acompanhada de bacteremia, deve-se efetuar simultaneamente a coleta de hemocultura. Para maximizar o resultado, amostras de culturas devem ser coletadas antes da administração de antibióticos. Não há exame radiográfico específico útil para o diagnóstico de PBP. Espera-se que radiografia simples de abdome possa revelar a ascite. Devem-se efetuar radiografias de tórax e abdome em pacientes com dor abdominal para excluir a presença de ar livre, que indica perfuração **(Fig. 159.2)**.

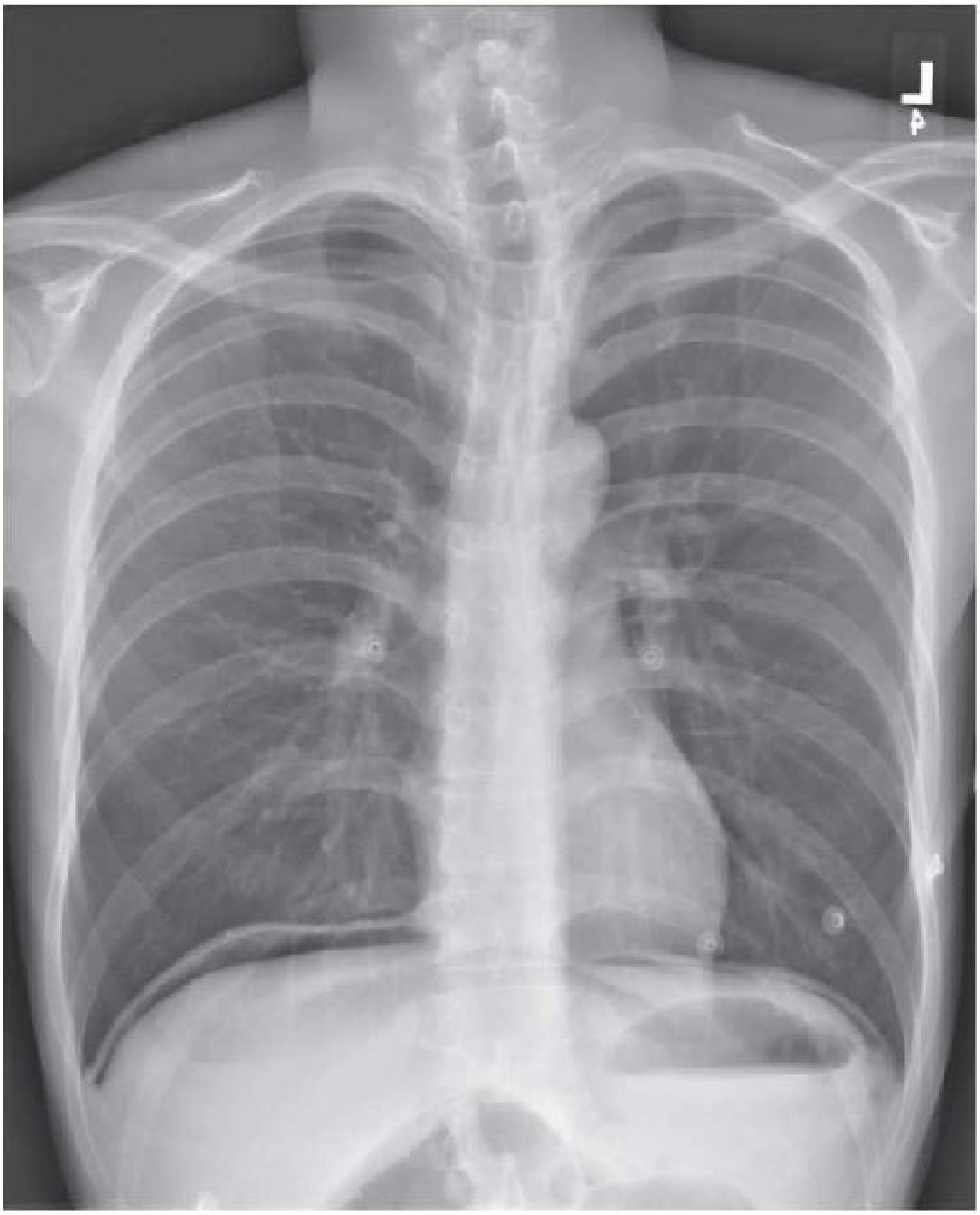

FIGURA 159.2 **Pneumoperitônio.** A presença de ar livre sob o diafragma nessa radiografia de tórax em posição ortostática sugere uma perfuração intestinal e peritonite associada. *(Cortesia do Dr. John Braver; com autorização.)*

TRATAMENTO PERITONITE BACTERIANA PRIMÁRIA

O tratamento da PBP é orientado para o microrganismo isolado do sangue ou do líquido peritoneal. Na PBP, a coloração de Gram do líquido peritoneal frequentemente fornece resultados negativos. Por conseguinte, até que sejam obtidos os resultados da cultura, o tratamento deve proporcionar uma cobertura contra bacilos Gram-negativos aeróbios e cocos Gram-positivos. As cefalosporinas de terceira geração, como a cefotaxima (2 g, IV, a cada 8 h), proporcionam uma cobertura inicial razoável nos pacientes moderadamente enfermos. Os antibióticos de amplo espectro, como combinações de penicilina/inibidores da β-lactamase (p. ex., piperacilina/tazobactam, 3,375 g, IV, a cada 6 h, para adultos com função renal normal) ou ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h), também constituem opções. A cobertura empírica mais ampla para bactérias Gram-negativas resistentes adquiridas no hospital (p. ex., tratamento com carbapenêmicos) pode ser apropriada para PBP adquirida de forma nosocomial até que os resultados das culturas estejam disponíveis. A cobertura empírica para anaeróbios não é necessária. Um benefício da albumina na mortalidade (1,5 g/kg de peso corporal dentro de 6 h de detecção e 1,0 g/kg no terceiro dia) foi demonstrado para pacientes que apresentaram níveis séricos de creatinina ≥ 1 mg/dL, níveis de nitrogênio da ureia sanguínea ≥ 30 mg/dL ou níveis de bilirrubina total ≥ 4 mg/dL, mas não para pacientes que não satisfaziam esses critérios. Após a identificação do microrganismo infectante, o espectro do tratamento deve ser reduzido de modo a atuar contra o patógeno específico. Os pacientes com PBP respondem habitualmente dentro de 72 h à antibioticoterapia apropriada. O tratamento antimicrobiano pode ser administrado durante apenas 5 dias se for observada uma rápida melhora e se as hemoculturas forem negativas; todavia pode ser necessário um ciclo de até 2 semanas para pacientes com bacteremia e para aqueles cuja melhora é lenta. A persistência de leucócitos no líquido ascítico após o tratamento deve levar a uma pesquisa para diagnósticos adicionais.

Prevenção • ***PREVENÇÃO PRIMÁRIA*** Vários estudos observacionais e uma metanálise levantaram o questionamento de que a terapia com inibidores da bomba de prótons poderia aumentar o risco de PBP. Nenhum estudo prospectivo avaliou se o não uso dessa terapia poderia prevenir a PBP. Betabloqueadores não seletivos podem prevenir peritonite bacteriana secundária. Uma diretriz de 2012 feita pela American Association for the Study of Liver Diseases recomenda profilaxia crônica com antibióticos com um esquema descrito na próxima seção para pacientes que têm alto risco de PBP – isto é, aqueles com um nível de proteína total no líquido ascítico $< 1,5$ g/dL junto com função renal prejudicada (creatinina $\geq 1,2$ mg/dL; nitrogênio da ureia sanguínea ≥ 25 mg/dL; ou sódio sérico ≤ 130 mg/dL) e/ou insuficiência hepática (escore de Child-Pugh ≥ 9; e bilirrubina ≥ 3 mg/dL). Um ciclo de 7 dias de profilaxia com antibióticos é recomendado para pacientes com cirrose e hemorragia digestiva.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA A PBP apresenta uma elevada taxa de recorrência. Até 70% dos pacientes sofrem recidiva em 1 ano. A profilaxia com antibióticos é recomendada para pacientes com uma história de PBP para reduzir essa taxa para <

20% e melhorar as taxas de sobrevida a curto prazo. Os esquemas profiláticos para adultos com função renal normal incluem fluoroquinolonas (ciprofloxacino, 750 mg/semana; norfloxacino, 400 mg/dia) ou sulfametoxazol-trimetoprima (1 comprimido de concentração dupla ao dia). Todavia, foi constatado que a administração a longo prazo de antibióticos de amplo espectro nesses casos aumenta o risco de infecções estafilocócicas graves.

PERITONITE SECUNDÁRIA

Verifica-se o desenvolvimento de peritonite secundária quando as bactérias contaminam o peritônio em consequência de extravasamento de uma víscera intra-abdominal. Os microrganismos encontrados quase sempre constituem uma microbiota mista, na qual predominam bacilos Gram-negativos facultativos e anaeróbios, particularmente quando a fonte de contaminação é o cólon. No início da evolução da infecção, quando a resposta do hospedeiro é direcionada para conter a infecção, verifica-se a presença de exsudato contendo fibrina e PMNs. A morte precoce nesses casos é devida à sepse por bacilos Gram-negativos e à presença de endotoxinas potentes na corrente sanguínea **(Cap. 325)**. Os bacilos Gram-negativos, particularmente *E. coli,* constituem isolados comuns da corrente sanguínea; todavia ocorre também bacteremia por *Bacteroides fragilis*. A intensidade da dor abdominal e a evolução clínica dependem do processo desencadeante. Os microrganismos isolados do peritônio também variam de acordo com a fonte do processo inicial e a flora normal naquele local. A peritonite secundária pode resultar primariamente de irritação química e/ou contaminação bacteriana. Por exemplo, contanto que o paciente não tenha acloridria, uma úlcera gástrica perfurada irá liberar um conteúdo gástrico de pH baixo que irá atuar como irritante químico. A microbiota normal do estômago compreende os mesmos microrganismos encontrados na orofaringe, porém em menor número. Por conseguinte, a carga bacteriana em uma úlcera perfurada é desprezível em comparação com a de um apêndice roto. A flora normal do cólon abaixo do ligamento de Treitz contém cerca de 10^{11} microrganismos anaeróbios/g de fezes, porém apenas 10^{8} aeróbios/g; portanto as espécies anaeróbias respondem por 99,9% das bactérias. O extravasamento do conteúdo do cólon (pH 7-8) não provoca peritonite química significativa, porém a infecção é intensa, devido à carga maciça de bactérias.

Dependendo do evento desencadeante, podem ocorrer sintomas locais na peritonite secundária, como dor epigástrica devido à úlcera gástrica perfurada. Na apendicite **(Cap. 356)**, os sintomas presentes iniciais são muitas vezes vagos, com desconforto periumbilical e náusea sseguidos em algumas horas por dor mais localizada no quadrante inferior direito. As localizações pouco habituais do apêndice (incluindo uma posição retrocecal) podem complicar ainda mais essa apresentação. Após a disseminação da infecção para a cavidade peritoneal, a dor aumenta, particularmente quando a infecção acomete o peritônio parietal, que é extensamente inervado. Em geral, os pacientes permanecem imóveis, frequentemente com os joelhos em flexão para evitar a distensão das fibras nervosas da cavidade peritoneal. A tosse e os espirros, que aumentam a pressão no interior da cavidade peritoneal, estão associados a uma dor aguda. Pode ou não haver dor localizada no órgão infectado ou enfermo a partir do qual surgiu a peritonite secundária. Em geral, os pacientes com peritonite secundária apresentam achados anormais ao exame abdominal, com acentuada defesa voluntária e involuntária da musculatura abdominal anterior. Os achados mais tardios consistem em sensibilidade dolorosa, particularmente a de rebote. Além disso, pode haver achados localizados na área do evento desencadeante. Em geral, os pacientes estão febris, com leucocitose pronunciada e desvio para a esquerda, com formas em bastão.

Embora o isolamento de microrganismos do líquido peritoneal seja mais fácil na peritonite secundária do que na primária, a punção do abdome raramente constitui o procedimento de escolha na peritonite secundária. Uma exceção é constituída pelos casos que envolvem traumatismo, nos quais pode ser necessário excluir inicialmente a possibilidade de hemoperitônio. Se o paciente estiver hemodinamicamente estável, devem-se efetuar exames de urgência (como TC do abdome) para identificar a fonte de contaminação peritoneal; os pacientes instáveis podem necessitar de intervenção cirúrgica sem obtenção prévia de imagem.

TRATAMENTO PERITONITE SECUNDÁRIA

O tratamento da peritonite secundária inclui a administração precoce de antibióticos dirigidos particularmente contra bacilos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios (ver adiante). A doença leve a moderada pode ser tratada com numerosos fármacos que proporcionem cobertura para esses microrganismos, incluindo combinações de penicilina de amplo espectro/inibidores da β-lactamase (p. ex., ticarcilina/clavulanato, 3,1 g, a cada 4-6 h, IV), cefoxitina (2 g, a cada 4-6 h, IV) ou uma combinação de fluoroquinolona (p. ex., levofloxacino, 750 mg, a cada 24 h, IV) ou cefalosporina de terceira geração (p. ex., ceftriaxona, 2 g, a cada 24 h, IV) mais metronidazol (500 mg, a cada 8 h, IV). Os pacientes em unidades de terapia intensiva devem receber imipenem (500 mg, a cada 6 h, IV), meropenem (1 g, a cada 8 h, IV) ou combinações de fármacos, como ampicilina mais metronidazol mais ciprofloxacino. O papel dos enterococos e das espécies de *Candida* em infecções mistas é controverso. A peritonite secundária geralmente exige intervenção cirúrgica para a abordagem do processo desencadeante, bem como antibióticos para tratar a bacteremia precoce, diminuir a incidência de formação de abscessos e de infecção da ferida e evitar a disseminação distante da infecção. Apesar de a cirurgia estar raramente indicada em PBP em adultos, ela pode salvar a vida do paciente com peritonite secundária. A proteína C ativada (PCA) recombinante humana já foi considerada uma vez para o tratamento da sepse grave de causas que incluem peritonite secundária, mas foi retirada do mercado em 2011 após se verificar sua associação com aumento no risco de sangramento e que a evidência de seus efeitos benéficos era insuficiente. Assim, a PCA não deve ser usada para sepse ou choque séptico fora dos ensaios clínicos randomizados.

Pode ocorrer peritonite como complicação de cirurgias abdominais. Essas infecções podem vir acompanhadas de dor localizada e/ou sinais ou sintomas não localizados, como febre, mal-estar, anorexia e toxicidade. Como infecção hospitalar, a peritonite pós-operatória pode estar associada a certos microrganismos, como estafilococos, componentes da microbiota hospitalar Gram-negativa e microrganismos que causam PBP e peritonite secundária, conforme já descrito.

PERITONITE EM PACIENTES SUBMETIDOS À DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA

Um terceiro tipo de peritonite é o que surge em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Ao contrário da PBP e da peritonite secundária, que são causadas por bactérias endógenas, a peritonite associada à DPAC envolve geralmente microrganismos da pele. A patogênese da infecção assemelha-se àquela da infecção relacionada com dispositivos intravasculares, em que microrganismos da pele migram ao longo do cateter, que serve como porta de entrada e, ao mesmo tempo, exerce o efeito de um corpo estranho. A peritonite associada à DPAC pode ou não ser acompanhada de infecção no local de saída ou no túnel. À semelhança da PBP, a peritonite associada à DPAC é geralmente causada por um único microrganismo. Com efeito, a peritonite é a razão mais comum para a interrupção da DPAC. Aprimoramentos no desenho dos equipamentos, particularmente o conector em Y, resultaram em uma redução de 1 caso de peritonite a cada 9 meses de DPAC para 1 caso a cada 24 meses.

A apresentação clínica da peritonite por DPAC assemelha-se àquela da peritonite secundária, visto que é comum a ocorrência de dor difusa e sinais peritoneais. O dialisado é habitualmente turvo e contém > 100 leucócitos/µL, dos quais > 50% são neutrófilos. Contudo, o número de células depende em parte do tempo de cateterização. De acordo com uma diretriz publicada pela International Society for Peritoneal Dialysis (2010), para pacientes submetidos à diálise peritoneal automatizada que se apresentam para tratamento noturno e para aqueles cujo tempo de cateterização é muito menor do que com a DPAC, o médico deve usar a porcentagem de PMNs em vez do número absoluto de leucócitos para diagnosticar a peritonite. Como o peritônio normal possui muito poucos PMNs, uma proporção acima de 50% é uma forte evidência de peritonite mesmo se a contagem de leucócitos absoluta não atingir 100/µL. Enquanto isso, os pacientes submetidos à diálise peritoneal automatizada sem uma troca durante o dia que se apresentam com dores abdominais podem não ter líquidos para serem retirados, situação na qual 1 L de dialisado deve ser infundido e cateterizado por um mínimo de 1-2 horas, então drenado, examinado para turgidez e mandado para contagem celular com diferencial e cultura. O diferencial (com tempo de permanência mais curto) pode ser mais útil do que a contagem absoluta de leucócitos. Nos casos ambíguos ou em pacientes com sintomas sistêmicos ou abdominais nos quais o efluente parece claro, uma segunda troca é feita com um tempo de permanência de pelo menos 2 horas. O julgamento clínico deve orientar o início da terapia.

Os organismos mais comuns são as espécies de *Staphylococcus,* que são responsáveis por cerca de 45% dos casos em uma série. Historicamente, as espécies de estafilococos coagulase-negativos foram identificadas com mais frequência nessas infecções, mas esses isolados vêm recentemente diminuindo em frequência. O *Staphylococcus aureus* está mais frequentemente envolvido em pacientes com colonização nasal por esse microrganismo, o qual constitui o patógeno mais comum nas infecções do local de saída do cateter. Bacilos Gram-negativos e fungos, como espécies de *Candida,* também são encontrados. Enterococos resistentes à vancomicina e *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina também foram registrados produzindo peritonite em pacientes com DPAC. O achado de mais de um microrganismo na cultura do dialisado deve levar a uma avaliação do paciente para peritonite secundária. A exemplo da PBP, a cultura do líquido do dialisado em frascos de hemocultura aumenta a taxa de resultados positivos. Para facilitar o diagnóstico, algumas centenas de mililitros de líquido de diálise removido devem ser concentradas por centrifugação antes de se efetuar a cultura.

TRATAMENTO PERITONITE POR DPAC

O tratamento empírico da peritonite por DPAC deve ser direcionado contra o *S. aureus*, o *Staphylococcus* coagulase-negativo e bacilos Gram-negativos até a obtenção dos resultados das culturas. As diretrizes sugerem que os agentes devem ser escolhidos com base na experiência local com organismos resistentes. Em alguns centros, uma cefalosporina de primeira geração como a cefazolina (para bactérias Gram-positivas) e uma fluoroquinolona ou uma cefalosporina de terceira geração como a ceftazidima (para bactérias Gram-negativas) podem constituir uma abordagem razoável; nas áreas com alta taxa de infecção por *S. aureus* resistente à meticilina, a vancomicina deve ser usada em vez da cefazolina, e pode ser necessário ampliar a cobertura para Gram-negativos – por exemplo, com aminoglicosídeo, ceftazidima, cefepima ou carbapenêmicos. Uma ampla cobertura, incluindo a vancomicina, deve ser particularmente considerada para pacientes toxêmicos e para aqueles que apresentam infecções do local de saída do cateter. A vancomicina deve ser também incluída no esquema se o paciente apresentar uma história de colonização ou infecção com *S. aureus* resistente à meticilina ou tiver uma história de alergia severa a penicilinas e a cefalosporinas. São administradas doses de ataque por via intraperitoneal; as doses dependem do método de diálise e da função renal do paciente. São administrados antibióticos de modo contínuo (i.e., a cada troca) ou intermitente (i.e., 1×/dia, com permanência da dose na cavidade peritoneal durante pelo menos 6 horas). Se o paciente estiver gravemente enfermo, devem-se acrescentar antibióticos IV em doses apropriadas para o grau de insuficiência renal do paciente. A resposta clínica a um esquema de tratamento empírico deve ser rápida; se o paciente não responder depois de 48-96 horas de tratamento, novas amostras devem ser coletadas e a remoção do cateter deve ser considerada. Para pacientes sem infecção no orifício de saída ou no túnel, a duração típica do tratamento com antibióticos é 14 dias. Para pacientes com infecção no orifício de saída ou no túnel, a remoção do cateter deve ser considerada e uma duração mais longa do tratamento por antibióticos (até 21 dias) pode ser apropriada. Nas infecções fúngicas, o cateter deve ser imediatamente removido.

PERITONITE TUBERCULOSA

Ver **Capítulo 202**.

ABSCESSOS INTRA-ABDOMINAIS

ABSCESSOS INTRAPERITONEAIS

A formação de abscessos é comum na peritonite não tratada quando não há sepse estabelecida por microrganismos Gram-negativos ou quando esta se desenvolve, mas não é fatal. Em modelos experimentais de formação de abscessos, são inoculados por via intraperitoneal misturas de microrganismos aeróbios e anaeróbios. Na ausência de tratamento direcionado para os anaeróbios, os animais desenvolvem abscessos intra-abdominais. Como nos humanos, esses abscessos experimentais podem disseminar-se pela cavidade peritoneal, localizar-se no omento ou mesentério ou até mesmo desenvolver-se na superfície ou no interior de uma víscera, como o fígado.

Patogênese e imunidade Com frequência, há discordância sobre o fato de um abscesso representar uma doença ou uma resposta do hospedeiro. De certa forma, o abscesso representa as duas coisas: embora seja uma infecção na qual microrganismos infectantes viáveis e PMNs estão contidos em uma cápsula fibrosa, também constitui um processo pelo qual o hospedeiro confina os micróbios dentro de um espaço limitado, impedindo, desse modo, a disseminação adicional da infecção. De qualquer modo, os abscessos causam sintomas importantes, e os pacientes com abscessos podem ficar muito enfermos. Trabalhos experimentais ajudaram a definir quais as células do hospedeiro e quais os fatores de virulência bacterianos responsáveis – mais notavelmente no caso do *B. fragilis*. Esse microrganismo, embora represente apenas 0,5% da microbiota colônica normal, é o anaeróbio mais frequentemente isolado das infecções intra-abdominais; mostra-se particularmente proeminente em abscessos e constitui o isolado anaeróbio mais comum na corrente sanguínea. Por conseguinte, em bases clínicas, o *B. fragilis* parece ser singularmente virulento. Além disso, ele atua isoladamente, causando abscessos em modelos animais de infecção intra-abdominal, enquanto a maioria de outras espécies de *Bacteroides* deve atuar de modo sinérgico com um microrganismo facultativo para induzir a formação de abscessos.

Entre os vários fatores de virulência identificados no *B. fragilis*, um deles é fundamental: o complexo de polissacarídeo capsular (CPC) encontrado na superfície bacteriana. Esse complexo compreende pelo menos oito polissacarídeos distintos de superfície. A análise estrutural desses polissacarídeos mostrou um padrão pouco habitual de açúcares de cargas opostas. Os polissacarídeos que exibem essas características *zwitteriônicas*, como o polissacarídeo A, induzem uma resposta do hospedeiro na cavidade peritoneal, que localiza as bactérias no interior dos abscessos. Foi constatado que o *B. fragilis* e o polissacarídeo A aderem às células mesoteliais primárias *in vitro;* por sua vez, essa aderência estimula a produção de fator de necrose tumoral α e da molécula de adesão intercelular 1 pelos macrófagos peritoneais. Embora os abscessos contenham caracteristicamente PMNs, o processo de indução do abscesso depende da estimulação dos linfócitos T por esses polissacarídeos zwitteriônicos singulares. Os linfócitos T CD4+ estimulados secretam citocinas leucoatraentes e quimiocinas. A via alternativa do complemento e o fibrinogênio também participam da formação dos abscessos.

Enquanto os anticorpos para o complexo de polissacarídeo capsular intensificam a depuração de *B. fragilis* na corrente sanguínea, as células T CD4+ são cruciais na imunidade aos abscessos. Quando administrados por via subcutânea, o polissacarídeo A do *B. fragilis* possui características imunomoduladoras e estimula as células T CD4+ reguladoras por meio de um mecanismo dependente da interleucina 2 para produzir interleucina 10. A interleucina 10 diminui a resposta inflamatória, impedindo, assim, a formação do abscesso.

Apresentação clínica De todos os abscessos intra-abdominais, 74% são intraperitoneais ou retroperitoneais, e não viscerais. A maioria dos abscessos intraperitoneais resulta do extravasamento fecal a partir de uma fonte colônica, como apêndice inflamado. Os abscessos também podem surgir de outros processos. Em geral, formam-se semanas após o desenvolvimento de peritonite e podem ser encontrados em uma variedade de localizações – desde o omento até o mesentério, da pelve até o músculo psoas, e do espaço subfrênico até um órgão visceral, como o fígado, onde podem desenvolver-se sobre a superfície do órgão ou no seu interior. É comum a ocorrência de abscessos periapendiculares e diverticulares. Os abscessos diverticulares têm menos tendência a sofrer ruptura. As infecções do trato genital feminino e a pancreatite também estão entre os eventos causais mais comuns. Quando ocorrem abscessos no trato genital feminino – seja como infecção primária (p. ex., abscesso tubo-ovariano), seja como uma infecção que se estende no interior da cavidade pélvica ou do peritônio –, o *B. fragilis* destaca-se proeminentemente entre os microrganismos isolados. Ele não é encontrado em grande número na microbiota vaginal normal. Por exemplo, ocorre menos comumente na doença inflamatória pélvica e na endometrite sem abscesso associado. Na pancreatite com extravasamento de enzimas pancreáticas nocivas, a inflamação é proeminente. Por conseguinte, achados clínicos, como febre, leucocitose e até mesmo dor abdominal, não diferenciam a pancreatite em si das suas complicações, como pseudocisto pancreático, abscesso pancreático **(Cap. 371)** ou coleções intra-abdominais de pus. Particularmente nos casos de pancreatite necrosante, em que a incidência de infecção pancreática local pode atingir 30%, deve-se efetuar uma aspiração por agulha sob orientação da tomografia computadorizada (TC) para se obterem amostras de líquido para cultura. Muitos centros prescrevem antibióticos de modo antecipado para pacientes com pancreatite necrosante. Com frequência, utiliza-se o imipenem para esse propósito, visto que esse fármaco alcança níveis teciduais elevados no pâncreas (embora não seja o único com essa característica). Estudos controlados randomizados recentes não demonstraram benefício a partir dessa prática e algumas diretrizes não recomendam mais antibióticos de modo antecipado para pacientes com pancreatite aguda. Se a aspiração por agulha fornecer um líquido infectado em casos de pancreatite necrosante aguda, o tratamento com antibióticos é apropriado em conjunto com drenagem cirúrgica e/ou percutânea de material infectado. Pseudocistos infeccionados que ocorrem remotamente provenientes da pancreatite aguda são improváveis de estarem associados a quantidades significativas de tecido necrótico e podem ser tratados com drenagem cirúrgica ou por cateter percutâneo com terapia antibiótica apropriada.

Diagnóstico Os procedimentos de varredura facilitaram de modo considerável o diagnóstico dos abscessos intra-abdominais. A TC do abdome tem, provavelmente, o melhor rendimento, embora a ultrassonografia seja particularmente útil para o quadrante superior direito, os rins e a pelve. Os leucócitos marcados com índio e gálio tendem a concentrar-se nos abscessos e podem ser úteis para detectar uma coleção. Como o gálio é captado pelo intestino, os leucócitos marcados com índio podem ter um rendimento ligeiramente maior nos abscessos próximos ao intestino. Entretanto, nem a cintilografia com leucócitos marcados com índio nem a com gálio servem como base para um diagnóstico definitivo; ambas devem ser complementadas por outros exames mais específicos, como a TC, se uma área possivelmente anormal for identificada. O diagnóstico de abscessos contíguos ou contidos dentro de divertículos é particularmente difícil com procedimentos de varredura. Embora o bário não deva ser injetado se houver suspeita de perfuração, o enema de bário pode ocasionalmente detectar um abscesso diverticular não diagnosticado por outros procedimentos. Se o exame for negativo, um segundo exame pode revelar uma coleção. Embora a laparotomia exploratória tenha sido utilizada menos comumente desde o advento da TC, ela deve ser realizada em casos de forte suspeita clínica de abscesso.

TRATAMENTO ABSCESSOS INTRAPERITONEAIS

Um algoritmo para o tratamento de pacientes com abscessos intra-abdominais (incluindo intraperitoneais) por drenagem percutânea é apresentado na **Figura 159.3**. O tratamento das infecções intra-abdominais envolve a identificação do foco inicial de infecção, a administração de antibióticos de amplo espectro dirigidos para os microrganismos envolvidos e a realização de um procedimento de drenagem se um ou mais abscessos definitivos já se formaram. Em geral, o tratamento antimicrobiano é adjuvante para a drenagem e/ou correção cirúrgica de uma lesão ou processo subjacente nos abscessos intra-abdominais. Ao contrário dos abscessos intra-abdominais oriundos da maioria das causas, para os quais algum tipo de drenagem é geralmente necessário, os abscessos associados à diverticulite são habitualmente contidos localmente após ruptura do divertículo, de modo que a intervenção cirúrgica normalmente não é necessária.

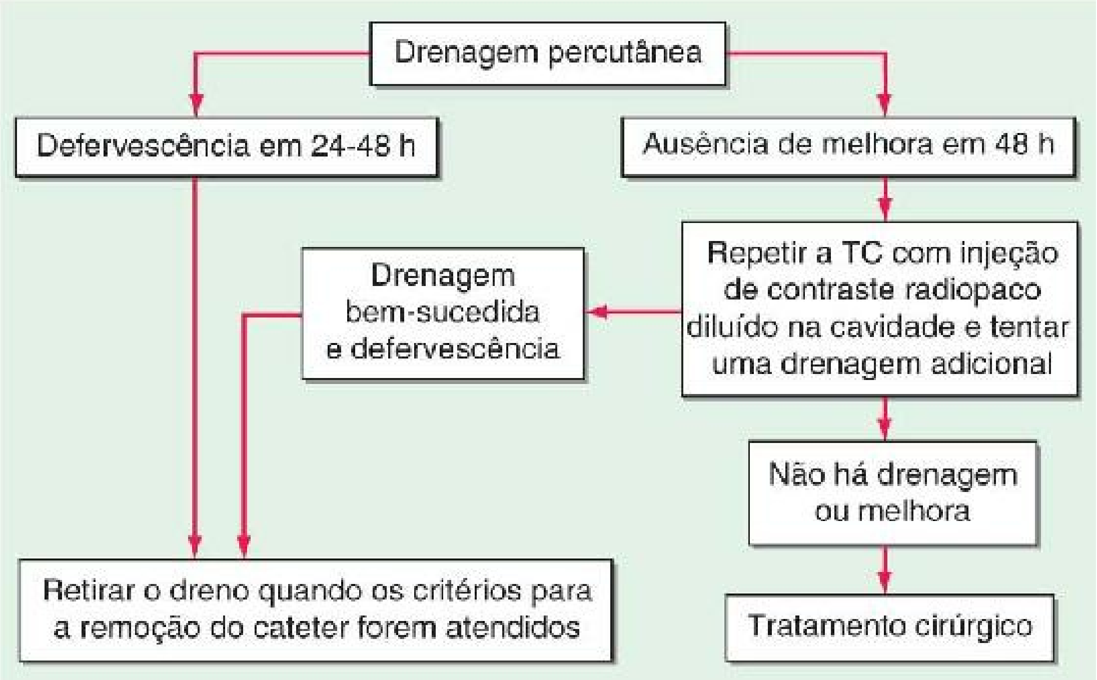
Drenagem percutânea
Defervescência em 24-48 h
Ausência de melhora em 48 h
Drenagem bem-sucedida e defervescência
Repetir a TC com injeção de contraste radiopaco diluído na cavidade e tentar uma drenagem adicional
Não há drenagem ou melhora
Retirar o dreno quando os critérios para a remoção do cateter forem atendidos
Tratamento cirúrgico

FIGURA 159.3 **Algoritmo para o tratamento de pacientes com abscessos intra-abdominais utilizando a drenagem percutânea.** O tratamento antimicrobiano deve ser administrado concomitantemente. *(Reimpressa, com autorização, de B Lorber [ed.]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.30, como adaptado de OD Rotstein, RL Simmons, em SL Gorbach et al [eds]: Infectious Disease. Philadelphia, Saunders, 1992, p 668.)*

Diversos agentes exibem excelente atividade contra os bacilos Gram-negativos aeróbios. Como o óbito em casos de sepse intra-abdominal está ligado à bacteremia por microrganismos Gram-negativos, o tratamento empírico da infecção intra-abdominal sempre deve incluir uma cobertura adequada contra microrganismos Gram-negativos aeróbios, facultativos e anaeróbios. Mesmo quando os anaeróbios não são cultivados a partir das amostras clínicas, é ainda necessário efetuar uma cobertura com o esquema terapêutico. A antibioticoterapia empírica deve ser igual àquela discutida anteriormente para a peritonite secundária.

ABSCESSOS VISCERAIS

Abscessos hepáticos O fígado é o órgão mais sujeito à formação de abscessos. Em um estudo de 540 abscessos intra-abdominais, 26% foram viscerais. Os abscessos hepáticos responderam por 13% do total ou 48% de todos os abscessos viscerais. Os abscessos hepáticos podem ser solitários ou múltiplos; podem surgir da disseminação hematogênica de bactérias ou de disseminação local de focos contíguos de infecção no interior da cavidade peritoneal. No passado, a apendicite com ruptura e disseminação subsequente da infecção era a fonte mais comum de abscesso hepático. Na atualidade, a doença associada do trato biliar é mais comum. A pileflebite (trombose supurativa da veia porta), que habitualmente surge de infecção na pelve, mas que algumas vezes decorre de infecção em outro local da cavidade peritoneal, constitui outra fonte comum de disseminação bacteriana do fígado.

A febre constitui o sinal de apresentação mais comum do abscesso hepático. Alguns pacientes, particularmente aqueles que possuem doença associada do trato biliar, apresentam sinais e sintomas localizados no quadrante superior direito, incluindo dor, defesa abdominal, dor à punho-percussão e até mesmo dor à descompressão súbita. Podem surgir também sintomas inespecíficos, como calafrios, anorexia, perda de peso, náuseas e vômitos. Contudo, apenas 50% dos pacientes com abscessos hepáticos apresentam hepatomegalia, dor à palpação do quadrante superior direito ou icterícia; por conseguinte, metade dos pacientes não apresenta sinais ou sintomas que dirijam a atenção para o fígado. A febre de origem obscura pode constituir a única manifestação do abscesso hepático, particularmente no idoso. Os exames diagnósticos do abdome, particularmente os do quadrante superior direito, devem constituir parte de qualquer investigação para febre de origem desconhecida. O único achado laboratorial confiável é a elevação da concentração sérica de fosfatase alcalina, que é documentada em 70% dos pacientes com abscesso hepático. Outras provas de função hepática podem fornecer resultados normais, porém 50% dos pacientes apresentam níveis séricos elevados de bilirrubina, e 48% têm concentrações elevadas de aspartato aminotransferase. Outros achados laboratoriais são leucocitose em 77% dos pacientes, anemia (habitualmente normocítica normocrômica) em 50% e hipoalbuminemia em 33%. Verifica-se a presença de bacteremia concomitante em um terço até metade dos pacientes. O abscesso hepático é algumas vezes sugerido pela radiografia de tórax, especialmente quando se observa uma elevação do hemidiafragma direito não observada em exames prévios; outros achados sugestivos consistem em infiltrado na base direita e derrame pleural à direita.

Os exames de imagem constituem os métodos mais confiáveis para o diagnóstico dos abscessos hepáticos. Esses exames incluem ultrassonografia, TC **(Fig. 159.4)**, cintilografia com leucócitos marcados com índio ou cintilografia com gálio e ressonância magnética (RM). Pode ser necessário efetuar mais de um desses exames.

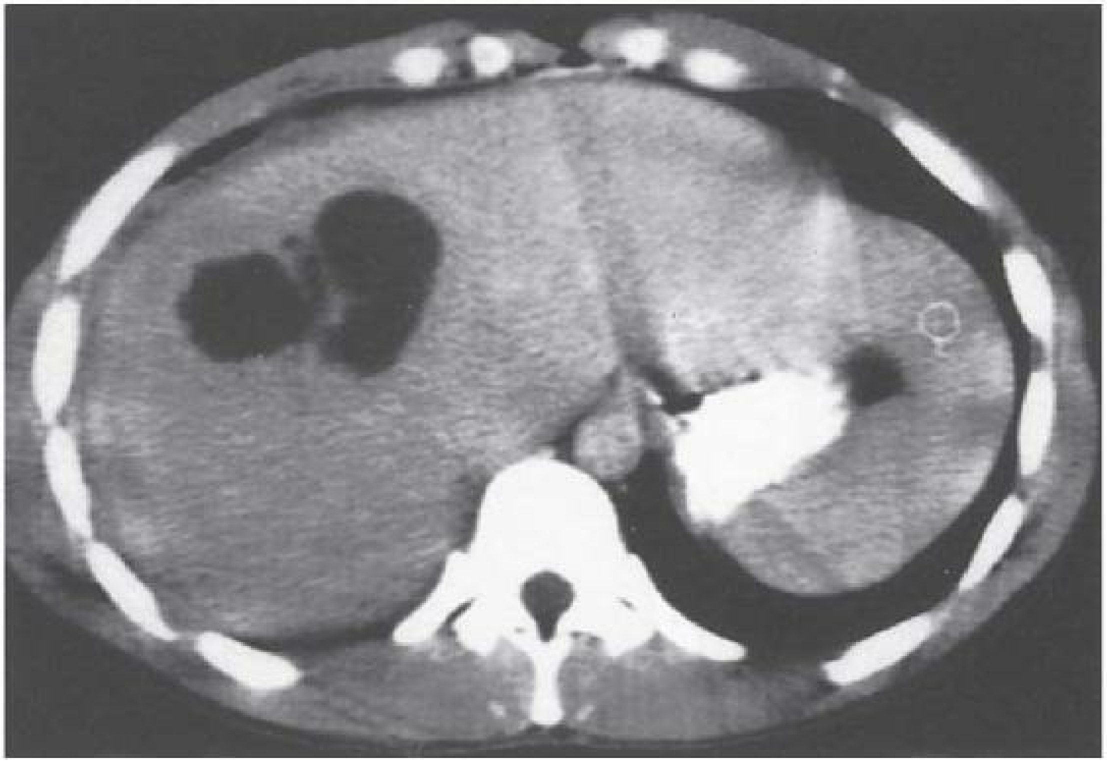

FIGURA 159.4 Abscesso hepático multilocular na TC. Os abscessos múltiplos ou multiloculares são mais comuns do que os abscessos solitários. *(Reimpressa, com autorização, de B Lorber [ed.]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1.22.)*

🌍 Os microrganismos isolados de abscessos hepáticos variam de acordo com a origem. Na infecção hepática que surge da árvore biliar, os bacilos Gram-negativos entéricos aeróbios e os enterococos são comumente isolados. O abscesso hepático por *Klebsiella pneumoniae* foi bem descrito no Sudeste Asiático por mais de 20 anos e se tornou uma síndrome emergente na América do Norte e em outros locais. Essas infecções adquiridas na comunidade têm sido associadas a um fenótipo de *K. pneumoniae* hipermucoviscoso virulento e a um genótipo específico. A síndrome típica inclui abscesso hepático, bacteremia e infecção metastática. A terapia com ampicilina/amoxicilina iniciada nos 30 dias prévios foi associada a risco aumentado para essa síndrome, provavelmente por causa da seleção para a cepa causadora. A não ser que se tenha efetuado anteriormente uma cirurgia, os anaeróbios geralmente não estão envolvidos nos abscessos hepáticos que surgem de infecções biliares. Em contrapartida, nos abscessos hepáticos que se originam de fontes pélvicas ou outras fontes intraperitoneais, é comum a presença de uma microbiota mista, incluindo espécies tanto aeróbias quanto anaeróbias; o *B. fragilis* constitui a espécie mais frequentemente isolada. Com a disseminação hematogênica da infecção, identifica-se habitualmente um único microrganismo; essa espécie pode ser o *S. aureus* ou uma espécie de estreptococo, como *Streptococcus milleri.* Os resultados das culturas obtidas dos locais de drenagem não são confiáveis para definir a etiologia das infecções. Os abscessos hepáticos também podem ser causados por *Candida* spp.; em geral, esses abscessos acompanham a fungemia em pacientes submetidos a quimioterapia para o câncer e, com frequência, manifestam-se quando os PMNs retornam ao normal depois de um período de neutropenia. Os abscessos hepáticos amebianos não são um problema incomum **(Cap. 247)**. Os testes sorológicos para amebas fornecem resultados positivos em > 95% dos casos. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) também tem sido usado nos últimos anos. A obtenção de um resultado negativo ajuda a excluir esse diagnóstico.

TRATAMENTO ABSCESSOS HEPÁTICOS

(Fig. 159.3.) A drenagem é a base do tratamento para abscessos intra-abdominais, incluindo os hepáticos; a abordagem pode ser percutânea (com um cateter com orifícios laterais mantido no local ou possivelmente com um dispositivo que possa realizar lavagem pulsátil no fragmento e retirar os conteúdos semissólidos de um abscesso hepático) ou cirúrgica. Contudo, há um interesse crescente no tratamento clínico isolado para abscessos hepáticos piogênicos. Os fármacos utilizados no tratamento empírico incluem os mesmos agentes prescritos na sepse intra-abdominal e na peritonite bacteriana secundária. Em geral, deve-se obter um aspirado diagnóstico do conteúdo do abscesso e hemoculturas antes do início do tratamento empírico, devendo as escolhas dos antibióticos ser ajustadas quando forem obtidos os resultados da coloração de Gram e da cultura. Os casos tratados sem drenagem definitiva geralmente necessitam de ciclos mais longos de antibioticoterapia. Quando se compara a drenagem percutânea com a drenagem cirúrgica aberta, a permanência média no hospital para a primeira modalidade de drenagem corresponde a quase o dobro da segunda, embora o tempo necessário para a resolução da febre e a taxa de mortalidade sejam iguais nos dois procedimentos. A despeito do tratamento, a taxa de mortalidade foi significativa, atingindo, em média, 15%. Diversos fatores podem predizer o insucesso da drenagem percutânea e, desse modo, favorecer uma intervenção cirúrgica primária. Esses fatores incluem a presença de abscessos múltiplos e de tamanho considerável; abscessos de conteúdo viscoso que tende a obstruir o cateter; doenças associadas (p. ex., doença do trato biliar) exigindo cirurgia; a presença de levedura; comunicação com uma árvore biliar obstruída não tratada; ou ausência de resposta clínica à drenagem percutânea em 4-7 dias.

O tratamento dos abscessos hepáticos por *Candida* frequentemente consiste na administração inicial de anfotericina B ou anfotericina lipossomal, com tratamento subsequente com fluconazol **(Cap. 240)**. Em alguns casos, pode-se utilizar apenas o tratamento com fluconazol (6 mg/kg/dia) – por exemplo, em pacientes clinicamente estáveis, cujo microrganismo isolado seja suscetível a esse fármaco.

Abscessos esplênicos Os abscessos esplênicos são muito menos comuns que os hepáticos. A incidência de abscessos esplênicos variou de 0,14-0,7% em várias séries de necropsias. O contexto clínico e os microrganismos isolados geralmente diferem daqueles dos abscessos hepáticos. É necessário um alto grau de suspeita clínica para o abscesso esplênico, visto que essa afecção é frequentemente fatal se não for tratada. Mesmo nas séries publicadas mais recentemente, o diagnóstico foi estabelecido apenas na necropsia em 37% dos casos. Embora os abscessos esplênicos possam surgir, em certas ocasiões, de disseminação contígua de infecção ou de traumatismo direto do baço, a disseminação hematogênica da infecção é a mais comum. A endocardite bacteriana é a infecção associada mais frequente **(Cap. 155).** Pode-se verificar o desenvolvimento de abscessos esplênicos em pacientes submetidos à terapia imunossupressora extensa (particularmente naqueles com neoplasia maligna acometendo o baço), bem como em pacientes com hemoglobinopatias ou outras doenças hematológicas (particularmente anemia falciforme).

Embora cerca de 50% dos pacientes com abscessos esplênicos tenham dor abdominal, a dor é localizada no quadrante superior esquerdo em apenas metade desses casos. Verifica-se a presença de esplenomegalia em cerca de 50% dos casos. Em geral, ocorrem febre e leucocitose; em uma série, a febre precedeu o diagnóstico em 20 dias em média. Os achados do lado esquerdo do tórax podem incluir anormalidades à ausculta, e os achados na radiografia de tórax podem consistir em infiltrado ou derrame pleural esquerdo. A TC do abdome tem sido o instrumento diagnóstico mais sensível. A ultrassonografia pode levar ao diagnóstico, porém é menos sensível. A cintilografia hepatoesplênica ou a cintilografia com gálio também podem ser úteis. As espécies de estreptococos constituem as bactérias mais comuns isoladas de abscessos esplênicos, seguidas de *S. aureus* – refletindo, presumivelmente, a endocardite associada. Foi relatado um aumento na prevalência de aeróbios Gram-negativos isolados de abscessos esplênicos; com frequência, esses microrganismos provêm de um foco do trato urinário, com bacteremia associada, ou de outro foco intra-abdominal. Espécies de *Salmonella* são encontradas com bastante frequência, particularmente em pacientes com hemoglobinopatia falciforme. As espécies anaeróbias constituem apenas 5% dos microrganismos isolados nas maiores séries reunidas, porém o relato de certo número de “abscessos estéreis” pode indicar que não foram utilizadas técnicas ideais para o isolamento de anaeróbios.

TRATAMENTO ABSCESSOS ESPLÊNICOS

Devido à elevada taxa de mortalidade relatada para os abscessos esplênicos, a esplenectomia com antibióticos adjuvantes tem sido tradicionalmente considerada como o tratamento-padrão e continua sendo a melhor abordagem para abscessos multiloculares complexos ou abscessos múltiplos. Todavia, a drenagem percutânea foi bem-sucedida em abscessos pequenos (< 3 cm) e solitários em alguns estudos, podendo ser útil também para pacientes com alto risco cirúrgico. Os pacientes submetidos à esplenectomia devem ser vacinados contra microrganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). O fator mais importante para o tratamento bem-sucedido dos abscessos esplênicos é o estabelecimento precoce do diagnóstico.

Abscessos perinéfricos e renais Os abscessos perinéfricos e renais não são comuns. O primeiro foi responsável por apenas cerca de 0,02% de internações hospitalares, e o segundo, por cerca de 0,2% na série de Altemeier de 540 abscessos intra-abdominais. Antes da disponibilidade dos antibióticos, os abscessos renais e perinéfricos eram, em sua maioria, de origem hematogênica, geralmente complicando a bacteremia prolongada, sendo o *S. aureus* o mais comumente isolado. Em contrapartida, na atualidade, > 75% dos abscessos perinéfricos e renais surgem de uma infecção do trato urinário. A infecção ascende da bexiga para o rim, com pielonefrite antecedendo o desenvolvimento do abscesso. As bactérias podem invadir diretamente o parênquima renal, da medula para o córtex. Os canais vasculares locais existentes no interior do rim também podem facilitar o transporte dos microrganismos. As áreas em que ocorre formação de abscesso no interior do parênquima podem sofrer ruptura no espaço perinéfrico. Os rins e as glândulas suprarrenais são circundados por uma camada de gordura perirrenal que, por sua vez, está envolta pela fáscia de Gerota, que se estende superiormente até o diafragma e inferiormente até a gordura pélvica. Os abscessos que se estendem no espaço perinéfrico podem formar um trajeto por meio da fáscia de Gerota para o interior dos músculos psoas e transverso, no interior da cavidade peritoneal anterior, superiormente ao espaço subdiafragmático ou inferiormente até a pelve. Entre os fatores de risco que foram associados ao desenvolvimento de abscessos perinéfrico, o mais importante é a presença de nefrolitíase concomitante, causando obstrução do fluxo urinário. Dos pacientes com abscesso perinéfrico, 20-60% apresentam cálculos renais. Outras anormalidades estruturais do trato urinário, história de cirurgia urológica anterior, traumatismo e diabetes melito foram também identificados como fatores de risco.

Os organismos mais frequentemente encontrados nos abscessos perinéfricos e renais são *E. coli, Proteus* spp. e *Klebsiella* spp. A *E. coli,* a espécie aeróbia encontrada com mais frequência na flora colônica, parece ter propriedades de virulência únicas no trato urinário, incluindo fatores que promovem a aderência às células uroepiteliais. A urease de espécies de *Proteus* desdobra a ureia, criando, desse modo, um ambiente mais alcalino e mais hospitaleiro para a proliferação bacteriana. As espécies de *Proteus* são frequentemente encontradas em associação a grandes cálculos de estruvita produzidos pela precipitação de sulfato de amônio e magnésio no ambiente alcalino. Esses cálculos servem como nicho para infecções recorrentes do trato urinário. Embora uma única espécie bacteriana seja normalmente isolada de um abscesso perinéfrico ou renal, múltiplas espécies também podem ser encontradas. Se a urocultura não estiver contaminada com a flora periuretral e revelar mais de um microrganismo, deve-se considerar a possibilidade de abscesso perinéfrico ou renal no diagnóstico diferencial. As uroculturas também podem ser polimicrobianas nos casos de divertículo vesical.

As espécies de *Candida* podem causar abscessos renais. Esse fungo pode disseminar-se para o rim por via hematogênica ou por ascensão a partir da bexiga. O aspecto característico dessa última via de infecção consiste em obstrução ureteral com grandes bolas fúngicas.

A apresentação dos abscessos perinéfricos e renais é bastante inespecífica. É comum haver dor no flanco e no abdome. Pelo menos 50% dos pacientes são febris. A dor pode ser referida para a virilha ou a perna, particularmente quando há extensão da infecção. O diagnóstico de abscessos perinéfricos, como o do abscesso esplênico, é frequentemente estabelecido de modo tardio, e a taxa de mortalidade em algumas séries é considerável, embora menor do que a registrada no passado. O abscesso perinéfrico ou renal deve ser considerado com mais seriedade quando um paciente apresenta sinais e sintomas de pielonefrite e permanece febril depois de 4 ou 5 dias de tratamento. Além disso, quando a urocultura revela uma flora polimicrobiana, quando se sabe que o paciente apresenta cálculos renais, ou quando a febre e a piúria coexistem com uma urocultura estéril, esses diagnósticos devem ser considerados.

A ultrassonografia renal e a TC abdominal constituem as modalidades diagnósticas de maior utilidade. Se for estabelecido o diagnóstico de abscesso renal ou perinéfrico, deve-se excluir a nefrolitíase, particularmente quando o pH elevado da urina sugerir a presença de um microrganismo que desdobra a ureia.

TRATAMENTO ABSCESSOS PERINÉFRICOS E RENAIS

O tratamento dos abscessos perinéfricos e renais, como os dos outros abscessos intra-abdominais, inclui a drenagem de pus e antibioticoterapia dirigida para o(s) microrganismo(s) isolado(s). Nos abscessos perinéfricos, a drenagem percutânea é geralmente bem-sucedida.

Abscessos do psoas O músculo psoas é outro local onde se formam abscessos. Os abscessos do psoas podem surgir de uma fonte hematogênica, por disseminação contígua de um processo intra-abdominal ou pélvico, ou por disseminação contígua a partir de estruturas ósseas próximas (p. ex., corpos vertebrais). Nesses abscessos, é comum haver osteomielite associada, devido à disseminação dos ossos para o músculo ou do músculo para os ossos. Quando a doença de Pott era comum, o *Mycobacterium tuberculosis* constituía uma causa frequente de abscesso do psoas. Na atualidade, o *S. aureus* ou uma mistura de microrganismos entéricos, incluindo bacilos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios, são normalmente isolados dos abscessos do psoas nos EUA. O *S. aureus* tem mais tendência a ser isolado quando o abscesso do psoas surge por disseminação hematogênica ou de um foco contíguo de osteomielite; a etiologia mais provável consiste em uma microbiota entérica mista quando o abscesso tem uma fonte intra-abdominal ou pélvica. Os pacientes com abscesso do psoas frequentemente apresentam febre, dor abdominal baixa ou lombar, ou dor referida para o quadril ou o joelho. A TC constitui a técnica diagnóstica mais útil.

TRATAMENTO ABSCESSOS DO PSOAS

O tratamento consiste em drenagem cirúrgica e administração de esquema de antibióticos dirigido contra o(s) microrganismo(s) causador(es).

Abscessos pancreáticos Ver **Capítulo 371.**

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dori F. Zaleznik, MD, pelo seu trabalho em edições anteriores, contribuindo imensamente para este capítulo.

160

Diarreias infecciosas agudas e intoxicação alimentar bacteriana

Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood

A diarreia aguda é uma das principais causas de doença em todo o mundo e está associada a aproximadamente 1,4 milhão de morte por ano. Em crianças < 5 anos de idade, a diarreia só fica atrás das infecções respiratórias como causa mais comum de morte por infecção. A taxa de incidência de diarreia em crianças em países de baixa e média renda é estimada em 2,9 episódios por criança por ano, para um total de 1,7 bilhão de episódios anualmente. Sua morbidade também é significativa. Infecções intestinais recorrentes estão associadas a déficits físico e mental, perda de peso, deficiências de micronutrientes e desnutrição. Em resumo, a diarreia é um fator determinante de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

A ampla variedade de manifestações clínicas da doença gastrintestinal aguda está associada a um grande número de agentes infecciosos envolvidos, incluindo vírus, bactérias e parasitas **(Quadro 160.1)**. Este capítulo discute os fatores que permitem a tais patógenos gastrintestinais causarem doenças, revê os mecanismos de defesa do hospedeiro e delineia uma abordagem destinada à avaliação e ao tratamento dos pacientes que se apresentam com diarreia aguda. Os microrganismos que causam as doenças gastrintestinais agudas são discutidos individualmente e em detalhes nos capítulos subsequentes.

QUADRO 160.1 **PATÓGENOS GASTRINTESTINAIS QUE CAUSAM DIARREIA AGUDA**

Mecanismo	Localização	Doença	Achados nas fezes	Exemplos dos patógenos envolvidos
Não inflamatório (enterotoxinas)	Intestino delgado proximal	Diarreia aquosa	Ausência de leucócitos fecais; ausência ou leve aumento da lactoferrina fecal	*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* (LT e/ou ST) enterotoxigênica, *E. coli* enteroagregadora, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, rotavírus, norovírus, adenovírus entérico, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., microsporídia
Inflamatório (invasão ou	Cólon ou intestino	Disenteria ou diarreia	Leucócitos polimorfonucleares	*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli* êntero-hemorrágica, *E. coli*

citotoxina)	delgado distal	inflamatória	fecais; elevação importante da lactoferrina fecal	enteroinvasiva, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *A. hydrophila*, *P. shigelloides*, *Entamoeba histolytica*, *Klebsiella oxytoca*
Penetrante	Intestino delgado distal	Febre entérica	Leucócitos mononucleares fecais	*Salmonella typhi*, *Y. enterocolitica*

Abreviações: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestável.

MECANISMOS PATOGÊNICOS

Os patógenos entéricos desenvolveram várias táticas para sobrepujar as defesas do hospedeiro. A compreensão dos fatores de virulência empregados por esses microrganismos é importante para o diagnóstico e o tratamento das doenças clínicas.

TAMANHO DO INÓCULO

O número de microrganismos que deve ser ingerido para causar doença varia muito de uma espécie para outra. Para *Shigella*, *Escherichia coli* êntero-hemorrágica, *Giardia lamblia* ou *Entamoeba*, até 10-100 bactérias ou cistos podem produzir infecção, enquanto 10^5-10^8 microrganismos do *Vibrio cholerae* devem ser ingeridos para causar doença. A dose infectante de *Salmonella* varia amplamente de acordo com a espécie, o hospedeiro e o alimento que servem de veículo. A capacidade dos microrganismos de sobrepujar as defesas do hospedeiro tem importantes implicações para a transmissão; *Shigella*, *E. coli* êntero-hemorrágica, *Entamoeba* e *Giardia* podem disseminar-se por contato interpessoal, enquanto em certas circunstâncias, a *Salmonella* precisa crescer por várias horas no alimento antes de alcançar uma dose infecciosa eficaz.

ADERÊNCIA

Muitos microrganismos precisam, como etapa inicial no processo patogênico, aderir à mucosa gastrintestinal; assim, os microrganismos capazes de competir com a microbiota intestinal normal e colonizar a mucosa contam com uma importante vantagem para causar doença. Proteínas específicas da superfície celular, envolvidas na aderência da bactéria às células intestinais, são importantes determinantes da virulência. O *V. cholerae*, por exemplo, adere à borda em escova dos enterócitos do intestino delgado por meio de adesinas de superfície específicas, como os *pili* corregulados com a toxina e outros fatores de colonização acessórios. A *E. coli* enterotoxigênica, que causa diarreia aquosa, produz uma proteína de aderência chamada *antígeno do fator de colonização*, essencial à colonização do intestino delgado proximal pelo microrganismo antes da produção da enterotoxina. A *E. coli* enteropatogênica, agente diarreico em crianças pequenas, e a *E. coli* êntero-hemorrágica, que causa colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica, produzem determinantes de virulência que lhes permitem ligar-se à borda em escova do epitélio intestinal e destruí-la.

PRODUÇÃO DE TOXINAS

A produção de uma ou mais exotoxinas é importante na patogênese de numerosos microrganismos entéricos. Tais toxinas consistem nas *enterotoxinas*, que causam diarreia aquosa, atuando diretamente sobre os mecanismos secretores na mucosa intestinal; *citotoxinas*, que causam destruição das células da mucosa e diarreia inflamatória concomitante; e *neurotoxinas*, que atuam diretamente nos sistema nervoso central ou periférico.

A enterotoxina prototípica é a do cólera, uma proteína heterodimérica composta por uma subunidade A e cinco subunidades B. A subunidade A contém a atividade enzimática da toxina, enquanto a subunidade B pentamérica liga a holotoxina ao receptor de superfície do enterócito, o gangliosídio G_{M1}. Após a ligação da holotoxina, um fragmento da subunidade A é translocado através da membrana celular eucariótica para dentro do citoplasma, onde catalisa a ribosilação da adenosina difosfato de uma proteína de ligação da guanosina trifosfato e provoca uma ativação persistente da adenilato ciclase. O resultado final é um aumento da adenosina monofosfato cíclica na mucosa intestinal, que leva a um aumento da secreção de Cl^- e diminuição da absorção de Na^+, provocando perda líquida e produzindo a diarreia.

As cepas enterotoxigênicas da *E. coli* podem produzir uma proteína chamada *enterotoxina termolábil* (LT), que é similar à toxina colérica e causa diarreia secretora pelo mesmo mecanismo. Alternativamente, as cepas enterotoxigênicas de *E. coli* podem produzir uma *enterotoxina termoestável* (ST), uma forma que causa diarreia por ativação da guanilato ciclase e elevação do monofosfato de guanosina (GMP) cíclico intracelular. Algumas cepas enterotoxigênicas de *E. coli* produzem LT e ST.

Diferentemente, as citotoxinas bacterianas destroem as células da mucosa intestinal e produzem uma síndrome disentérica, com fezes sanguinolentas que contêm células inflamatórias. Os patógenos entéricos que produzem tais citotoxinas são a *Shigella dysenteriae* tipo 1, o *Vibrio parahaemolyticus* e o *Clostridium difficile*. As cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 e de *E. coli* produtoras da toxina Shiga produzem citotoxinas potentes, já tendo sido associadas a surtos de colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica.

As neurotoxinas são habitualmente produzidas por bactérias fora do hospedeiro e, por isso, causam sintomas logo após a ingestão. Incluídas entre elas, estão a toxina estafilocócica e a toxina do *Bacillus cereus*, que atuam no sistema nervoso central, produzindo vômitos.

INVASÃO

A disenteria pode resultar não apenas da produção de citotoxinas, mas também da invasão bacteriana e destruição das células da mucosa intestinal. As infecções causadas por *Shigella* e *E. coli* enteroinvasiva caracterizam-se por invasão das células do epitélio da mucosa pelos microrganismos, com multiplicação intraepitelial e subsequente disseminação para as células adjacentes. A *Salmonella* causa diarreia inflamatória pela invasão da mucosa do intestino, mas geralmente não se associa à destruição dos enterócitos ou à síndrome clínica completa de disenteria. A *Salmonella typhi* e a *Yersinia enterocolitica* podem penetrar a mucosa intestinal íntegra, multiplicar-se no interior das células nas placas de Peyer e nos linfonodos intestinais, disseminando-se, em seguida, através da corrente sanguínea para causar febre entérica, síndrome caracterizada por febre, cefaleia, bradicardia relativa, dor abdominal, esplenomegalia e leucopenia.

DEFESAS DO HOSPEDEIRO

Em função do grande número de microrganismos ingeridos a cada refeição, o hospedeiro normal combate um constante influxo de potenciais patógenos entéricos. O estudo das infecções que acometem pacientes com alterações dos mecanismos de defesa conduziu a uma melhor compreensão dos diferentes modos pelos quais o hospedeiro normal se protege das doenças.

MICROBIOTA INTESTINAL

O grande número de bactérias que normalmente habita o intestino (*a microbiota intestinal*) atua como um importante mecanismo de defesa, evitando a colonização por potenciais patógenos entéricos. Os indivíduos com menor número de bactérias intestinais, como os lactentes em que ainda não houve uma colonização entérica normal, ou aqueles que recebem antibióticos, correm risco significativamente mais alto de infecções por patógenos entéricos. A composição da flora intestinal é tão importante quanto o número de microrganismos presentes. Mais de 99% da flora colônica normal é constituída de bactérias anaeróbias, e o pH ácido, bem como os ácidos graxos voláteis produzidos por esses microrganismos, parecem ser fundamentais na resistência à colonização.

ÁCIDO GÁSTRICO

O pH ácido do estômago é uma barreira importante aos patógenos entéricos, e uma frequência maior de infecções decorrentes da *Salmonella*, *G. lamblia* e a uma variedade de helmintos já foi descrita em pacientes submetidos a cirurgia gástrica ou que sofrem de acloridria por qualquer outra razão. De modo semelhante, a neutralização da acidez gástrica com antiácidos ou bloqueadores H_2 – prática comum no tratamento de pacientes hospitalizados – eleva o risco de colonização entérica. Além disso, alguns microrganismos podem sobreviver à extrema acidez do ambiente gástrico; os rotavírus, por exemplo, são altamente estáveis em meio ácido.

MOTILIDADE INTESTINAL

A peristalse normal é o principal mecanismo para a eliminação das bactérias do intestino delgado proximal. Quando há comprometimento da motilidade intestinal, por exemplo, pelo tratamento com opiáceos ou com outros fármacos inibidores da motilidade, por anormalidades anatômicas ou em estados de hipomotilidade, a frequência de crescimento bacteriano excessivo e de infecção do intestino delgado por patógenos entéricos é maior. Alguns pacientes cuja infecção com *Shigella* é tratada com cloridrato de difenoxilato associado à atropina (Lomotil) apresentam um prolongamento da febre e da eliminação dos microrganismos, enquanto os pacientes tratados com opiáceos para gastrenterite leve por *Salmonella* têm maior frequência de bacteremia do que os que não são tratados com opiáceos.

IMUNIDADE

A resposta imune celular e a produção de anticorpos exercem papéis importantes na proteção contra infecções entéricas. A imunidade humoral contra os patógenos entéricos consiste na produção de IgG e IgM sistêmicas, além de IgA secretora. O sistema imune da mucosa pode ser a primeira linha de defesa contra muitos patógenos gastrintestinais. A ligação dos antígenos bacterianos à superfície luminal das células M no intestino delgado distal e a subsequente apresentação dos antígenos ao tecido linfoide subepitelial leva à produção de linfócitos sensibilizados. Esses linfócitos circulam e povoam todas as mucosas do corpo como plasmócitos secretores de IgA.

DETERMINANTES GENÉTICOS

A variabilidade genética do hospedeiro influencia na suscetibilidade às doenças diarreicas. Indivíduos com grupo sanguíneo O exibem maior suscetibilidade às infecções por *V. cholerae, Shigella, E. coli* O157 e norovírus. Os polimorfismos nos genes que codificam mediadores inflamatórios têm sido associados ao surgimento de infecções entéricas conjuntas por *E. coli, E. coli* produtoras de enterotoxinas, *Salmonella, C. difficile* e *V. cholerae.*

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Diarreia infecciosa ou intoxicação alimentar

bacteriana

A abordagem ao paciente com possível diarreia infecciosa ou intoxicação alimentar bacteriana é mostrada na Figura 160.1.

HISTÓRIA

As respostas a questões de alto valor discriminativo podem rapidamente estreitar a faixa de causas potenciais da diarreia e ajudar a determinar a necessidade de tratamento. Elementos importantes da anamnese estão detalhados na Figura 160.1.

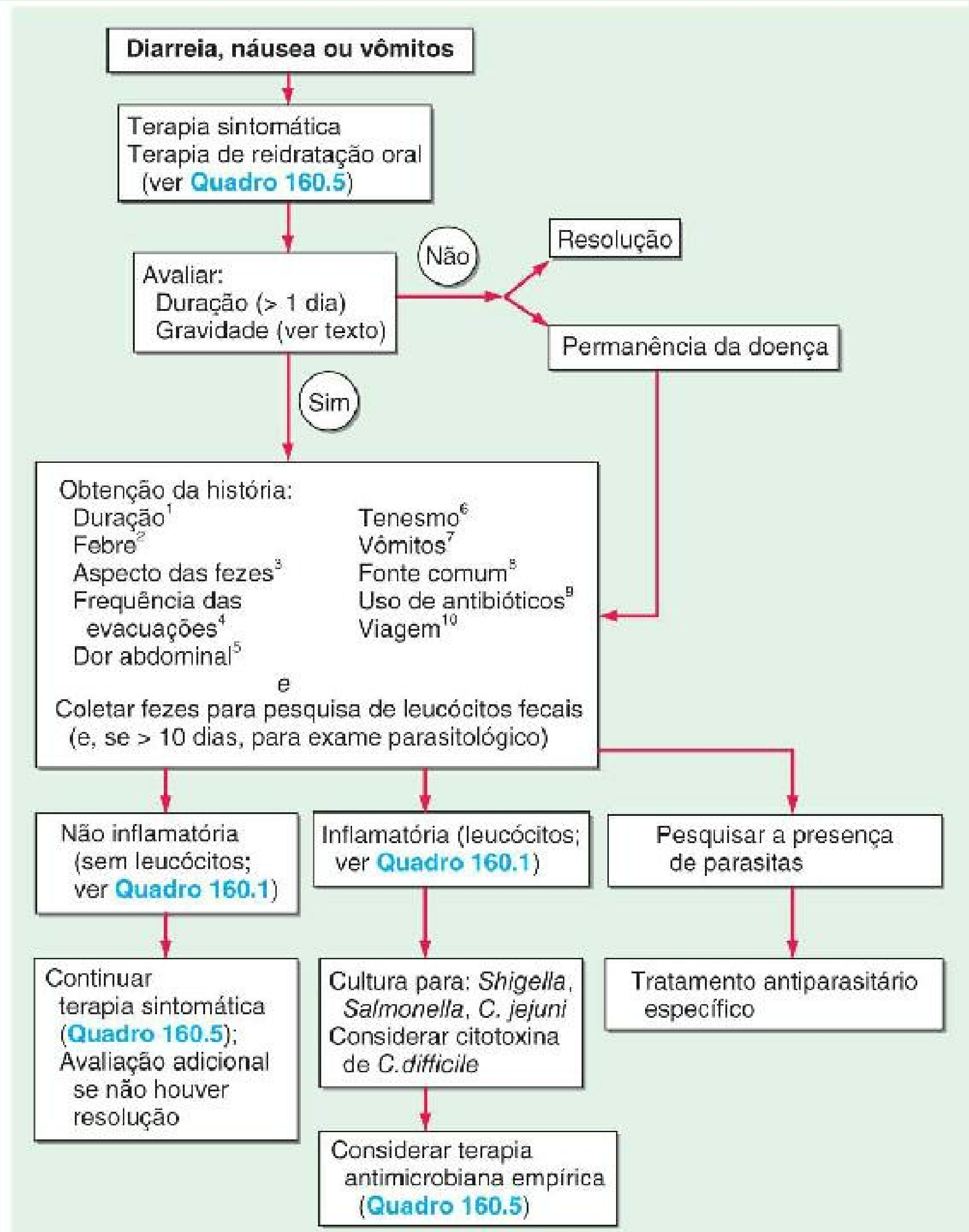
Diarreia, náusea ou vômitos
Terapia sintomática
Terapia de reidratação oral (ver Quadro 160.5)
Avaliar:
Duração (> 1 dia)
Gravidade (ver texto)
Não
Resolução
Permanência da doença
Sim
Obtenção da história:
Duração¹
Febre²
Aspecto das fezes³
Frequência das evacuações⁴
Dor abdominal⁵
Tenesmo⁶
Vômitos⁷
Fonte comum⁸
Uso de antibióticos⁹
Viagem¹⁰
e
Coletar fezes para pesquisa de leucócitos fecais (e, se > 10 dias, para exame parasitológico)
Não inflamatória (sem leucócitos; ver Quadro 160.1)
Inflamatória (leucócitos; ver Quadro 160.1)
Pesquisar a presença de parasitas
Continuar terapia sintomática (Quadro 160.5); Avaliação adicional se não houver resolução
Cultura para: Shigella, Salmonella, C. jejuni
Considerar citotoxina de C.difficile
Tratamento antiparasitário específico
Considerar terapia antimicrobiana empírica (Quadro 160.5)

FIGURA 160.1 Algoritmo clínico para a abordagem ao paciente com diarreia

infecciosa ou intoxicação alimentar bacteriana adquiridas na comunidade. *(De TS Steiner, RL Guerrant: Principles and syndromes of enteric infection, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, GL Mandell et al [eds]. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1335–1351; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991; com permissão.)*

[1] A diarreia que dura > 2 semanas é geralmente definida como crônica; em tais casos, muitas causas de diarreia aguda passam a ser muito menos prováveis e um novo espectro de etiologias deve ser considerado.

[2] A presença de febre frequentemente implica doença invasiva, embora a febre e a diarreia possam também resultar da presença de infecção fora do trato gastrintestinal, como ocorre na malária.

[3] Fezes com sangue ou muco indicam ulceração do intestino grosso. As fezes sanguinolentas sem leucócitos fecais devem alertar o laboratório para a possibilidade de infecção com *Escherichia coli* êntero-hemorrágica produtora de toxina Shiga. Fezes brancas e volumosas sugerem acometimento do intestino delgado, causando má absorção. A emissão profusa de fezes em "água de arroz" sugere cólera ou um processo toxigênico similar.

[4] A ocorrência de evacuações frequentes em um determinado intervalo de tempo pode ser o primeiro aviso de desidratação iminente.

[5] A dor abdominal pode ser mais grave nos processos inflamatórios, como os decorrentes de *Shigella*, *Campylobacter* e toxinas necrosantes. Em casos graves de cólera, podem surgir contrações musculares abdominais dolorosas, causadas pela perda de eletrólitos. A distensão é comum na giardíase. Uma síndrome semelhante à apendicite indica a realização de cultura para *Yersinia enterocolitica* com enriquecimento a frio.

[6] O tenesmo (espasmos retais dolorosos acompanhados de forte urgência para defecar, mas com pouca eliminação fecal) pode ser um aspecto de casos com proctite, como ocorre na shigelose e na amebíase.

[7] A presença de vômitos implica infecção aguda (p. ex., uma doença mediada por toxina ou intoxicação alimentar), mas os vômitos podem ser também proeminentes em uma variedade de doenças sistêmicas (p. ex., malária) e na obstrução intestinal.

[8] Perguntar aos pacientes se eles sabem que alguém mais está doente é um meio mais eficiente de identificar uma fonte comum que elaborar uma lista de alimentos recentemente ingeridos. Se a existência de uma fonte comum for provável, os alimentos específicos podem ser investigados. Ver texto para uma discussão sobre intoxicação alimentar bacteriana.

[9] Antibioticoterapia atual ou história recente de tratamento sugere diarreia por *Clostridium difficile* (**Cap. 161**). Se possível, interromper a antibioticoterapia e considerar a realização de testes para as toxinas do *C. difficile*. O uso de antibióticos pode aumentar o risco de carreador intestinal crônico após uma salmonelose.

[10] Ver texto (e **Cap. 149**) para uma discussão sobre diarreia do viajante.

EXAME FÍSICO

O exame físico dos pacientes à procura de sinais de desidratação fornece informações essenciais sobre a gravidade da doença diarreica e a necessidade de tratamento rápido. Uma desidratação leve é indicada pela presença de sede, boca seca, diminuição da sudorese axilar, diminuição do débito urinário e leve perda de peso. Os sinais de desidratação moderada consistem em hipotensão ortostática, sinal da prega cutânea e olhos encovados (ou, em lactentes, depressão das fontanelas). Os sinais de desidratação grave incluem letargia, obnubilação, pulso fraco, hipotensão e choque franco.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Após determinar a gravidade da doença, o médico deve distinguir entre doença *inflamatória* e *não inflamatória*. Usando a anamnese e os aspectos epidemiológicos do caso como guias, o médico pode avaliar rapidamente a necessidade de intervenção terapêutica e de esforços adicionais para definir uma etiologia específica. O exame de uma amostra fecal pode complementar a anamnese. Fezes grosseiramente mucoides ou sanguinolentas sugerem um processo inflamatório. A pesquisa de leucócitos fecais (uma preparação que consiste em um fino esfregaço de fezes sobre uma lâmina, adicionado de uma gota de azul de metileno e examinado entre lâmina e lamínula) pode sugerir doença inflamatória em pacientes com diarreia, embora o valor preditivo desse teste ainda seja objeto de debate. O teste para lactoferrina fecal, um marcador de leucócitos fecais, é mais sensível e está disponível nos formatos de aglutinação pelo látex e de enzimaimunoensaio. As causas das diarreias infecciosas agudas, classificadas como inflamatórias e não inflamatórias, são citadas no **Quadro 160.1**.

COMPLICAÇÕES PÓS-DIARREIA

Complicações crônicas podem surgir após a cura de um episódio diarreico agudo. O médico deve investigar a prévia presença de doença diarreica quando se depara com os distúrbios listados no **Quadro 160.2**.

QUADRO 160.2 **COMPLICAÇÕES PÓS-DIARREICAS DA DOENÇA DIARREICA INFECCIOSA AGUDA**

Complicação	Comentários
Diarreia crônica • Deficiência de lactase • Supercrescimento bacteriano no intestino delgado • Síndromes de má absorção (esprus tropical e celíaco)	Ocorre em ~1% dos viajantes com diarreia aguda • Protozoários são responsáveis por ~33% dos casos
Apresentação inicial ou exacerbação de doença inflamatória intestinal	Pode ser precipitada pela diarreia dos viajantes
Síndrome do intestino irritável	Ocorre em ~10% dos viajantes com diarreia dos viajantes
Artrite reativa	Particularmente provável após infecção com microrganismos invasivos (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*)
Síndrome hemolítico-urêmica (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal)	Segue-se a infeções por bactérias produtoras da toxina Shiga (*Shigella dysenteriae* tipo 1 e *Escherichia coli* ênterohemorrágica)
Síndrome de Guillain-Barré	Particularmente provável após infecção por *Campylobacter*

EPIDEMIOLOGIA

HISTÓRIA DE VIAGEM

Dos vários milhões de pessoas que viajam a cada ano dos países industrializados temperados para as regiões tropicais da Ásia, da África, bem como Américas do Sul e Central, 20-50% manifestam um súbito início de cólicas abdominais, anorexia e diarreia aquosa; assim, a *diarreia dos viajantes* é a mais comum das doenças infecciosas relacionadas com viagens **(Cap. 149)**. O início se dá habitualmente entre 3 dias e 2 semanas após a chegada do viajante a uma área de poucos recursos; a maioria dos casos começa nos primeiros 3-5 dias. A doença é geralmente autolimitada, durando 1-5 dias. A alta taxa de diarreia entre os que viajam para áreas subdesenvolvidas relaciona-se com a ingestão de alimentos ou água contaminada.

Os microrganismos que provocam a diarreia dos viajantes variam consideravelmente de acordo com a localização **(Quadro 160.3)**, assim como com o padrão de resistência antimicrobiana. Em todas as áreas, cepas enterotoxigênicas e enteroagregativas de *E. coli* são os isolados mais comuns em pessoas com a síndrome clássica da diarreia secretora dos viajantes. A infecção por *Campylobacter jejuni* é especialmente comum em regiões da Ásia.

QUADRO 160.3 **CAUSAS DA DIARREIA DO VIAJANTE**

Agente etiológico	Percentual aproximado dos casos	Comentários
Bactérias	**50-75**	
E. coli enterotoxigênica	10-45	Agente isolado mais importante
E. coli enteroagregativa	5-35	Está emergindo como um patógeno de distribuição mundial
Campylobacter jejuni	5-25	Mais comum na Ásia
Shigella	0-15	Principal causa de disenteria
Salmonella	0-15	
Outros	0-5	Incluindo *Aeromonas*, *Plesiomonas* e *Vibrio cholerae*
Vírus	**0-20**	
Norovírus	0-10	Associada a navios de cruzeiro
Rotavírus	0-5	Particularmente comum entre crianças
Parasitas	**0-10**	
Giardia lamblia	0-5	Afeta caminhantes e campistas que bebem água doce natural corrente
Cryptosporidium	0-5	Resistente ao tratamento com cloro
Entamoeba histolytica	< 1	
Cyclospora	< 1	
Outros	**0-10**	

Intoxicação alimentar aguda[a]	0-5
Nenhum patógeno identificado	10-50

[a]Para agentes etiológicos, ver **Quadro 160.4**.
Fonte: De DR Hill et al: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

LOCALIZAÇÃO

Comunidades fechadas e semifechadas, incluindo creches, escolas, instituições residenciais e cruzeiros marítimos, são locais importantes para surtos de infecções entéricas. Norovírus, que é muito contagioso e sobrevive bem em superfícies, é o agente etiológico mais comum associado a surtos de gastrenterite aguda. Outros microrganismos comuns, geralmente disseminados por contato fecal-oral em tais comunidades, são *Shigella*, *C. jejuni* e *Cryptosporidium*. Rotavírus é raramente uma causa de surtos pediátricos de diarreia nos Estados Unidos (EUA), desde que a vacinação contra rotavírus foi amplamente recomendada em 2006. De modo semelhante, os hospitais são locais onde as infecções entéricas se concentram. A diarreia é uma das manifestações mais comuns das infecções hospitalares. *C. difficile* é o agente predominante de diarreia nosocomial em adultos nos EUA, e surtos de infecção por norovírus são comuns em ambientes hospitalares. A *Klebsiella oxytoca* tem sido identificada como uma causa de colite hemorrágica associada aos antibióticos. A *E. coli* enteropatogênica já foi associada a surtos de diarreia em berçários. A cada ano, aproximadamente 33% dos pacientes idosos em instituições de assistência crônica desenvolvem diarreia significativa; mais da metade desses casos é causada por *C. difficile*, produtor de citotoxina. A terapia antimicrobiana pode predispor à colite pseudomembranosa, alterando a microbiota colônica normal e permitindo a multiplicação de *C. difficile* **(Cap. 161)**.

IDADE

Em termos globais, a maior parte da morbidade e mortalidade por patógenos entéricos envolve crianças com < 5 anos de idade. Os lactentes alimentados ao seio estão protegidos dos alimentos e da água contaminados, bem como obtêm alguma proteção dos anticorpos maternos, mas o seu risco de infecção sobe drasticamente quando começam a ingerir alimentos sólidos. A exposição ao rotavírus é universal, com a maioria das crianças apresentando sua primeira infecção no primeiro ou segundo ano de vida, quando não vacinadas. Crianças mais velhas e adultos são mais comumente infectados por norovírus. Outros microrganismos com taxas de ataque mais altas em crianças que em adultos incluem *E. coli* enterotoxigênica, enteropatogênica e êntero-hemorrágica, *Shigella, C. jejuni* e *G. lamblia*.

ESTADO DE IMUNIDADE DO HOSPEDEIRO

Hospedeiros imunocomprometidos apresentam risco elevado para diarreia infecciosa aguda e crônica. Indivíduos com defeitos na imunidade celular (incluindo aqueles com Aids) apresentam um risco particularmente alto de enteropatias invasivas, incluindo salmonelose, listeriose e criptosporidiose. Indivíduos com hipogamaglobulinemia se encontram em risco particular de colite por *C. difficile* e giardíase. Pacientes com câncer estão mais inclinados a desenvolver infecção por *C. difficile* como resultado de quimioterapia e hospitalizações frequentes. A diarreia infecciosa pode ser fatal em indivíduos imunocomprometidos, com complicações incluindo bacteremia e disseminação metastática de infecção. Além disso, a desidratação pode comprometer a função renal e aumentar a toxicidade de fármacos imunossupressores.

INTOXICAÇÃO ALIMENTAR BACTERIANA

Se a história e o exame das fezes indicarem uma etiologia não inflamatória da diarreia e houver evidências de que o surto teve origem em uma fonte comum, questões sobre a ingestão de determinados alimentos e o tempo decorrido desde a refeição até o início da diarreia poderão fornecer elementos para determinar a causa bacteriana da doença. O **Quadro 160.4** mostra as possíveis causas de intoxicação alimentar bacteriana.

QUADRO 160.4 **INTOXICAÇÃO ALIMENTAR BACTERIANA**

Período de incubação, microrganismo	Sintomas	Fontes alimentares comuns
1-6 h		
Staphylococcus aureus	Náusea, vômitos, diarreia	Presunto, aves, salada de batatas ou de ovos, maionese, massas cremosas
Bacillus cereus	Náusea, vômitos, diarreia	Arroz frito
8-16 h		
Clostridium perfringens	Cólicas abdominais, diarreia (os vômitos são raros)	Carne de vaca, aves, legumes, molhos de carne
B. cereus	Cólicas abdominais, diarreia (os vômitos são raros)	Carnes, verduras, feijões secos, cereais
> 16 h		
Vibrio cholerae	Diarreia aquosa	*Shellfish**, água
E. coli enterotoxigênica	Diarreia aquosa	Saladas, queijo, carnes, água
E. coli êntero-hemorrágica	Diarreia sanguinolenta	Carne moída, rosbife, salame, leite cru, verduras cruas, suco de maçã
Salmonella spp.	Diarreia inflamatória	Carne, aves, ovos, laticínios
Campylobacter jejuni	Diarreia inflamatória	Aves, leite cru
Shigella spp.	Disenteria	Salada de batatas ou de ovos, alface, verduras cruas
Vibrio parahaemolyticus	Disenteria	Moluscos, crustáceos

Vibrio parahaemolyticus	Disenteria	Moluscos, crustáceos

*N. de T. Termo utilizado na culinária para se referir a moluscos, crustáceos e equinodermos que possuem exoesqueleto.

A doença bacteriana causada por uma enterotoxina elaborada fora do hospedeiro, como a que se deve ao *Staphylococcus aureus* ou ao *B. cereus*, apresenta períodos de incubação mais curtos (1-6 horas) e geralmente dura < 12 horas. A maioria dos casos de intoxicação alimentar estafilocócica se deve à contaminação proveniente de portadores humanos infectados. Os estafilococos podem multiplicar-se em ampla faixa de temperaturas; assim, se o alimento for deixado esfriar lentamente e permanecer à temperatura ambiente após o cozimento, os microrganismos terão oportunidade de produzir a enterotoxina. Os surtos que ocorrem após piqueniques onde foram servidas salada de batata, maionese e massas cremosas são um exemplo clássico de intoxicação alimentar estafilocócica. Diarreia, náuseas, vômitos e cólicas abdominais são comuns, mas a febre é menos frequente.

O *B. cereus* pode causar uma síndrome de curto período de incubação – a forma *emética*, mediada por um tipo estafilocócico de enterotoxina – ou uma forma com período de incubação mais longo (8-16 horas) – a forma *diarreica*, causada por uma enterotoxina semelhante à LT da *E. coli*, na qual ocorrem normalmente diarreia e cólicas abdominais, porém os vômitos são incomuns. A forma emética da intoxicação alimentar por *B. cereus* associa-se a arroz frito contaminado; o microrganismo é comum no arroz não cozido, e os seus esporos resistentes ao calor sobrevivem à fervura. Se o arroz cozido não for refrigerado, os esporos podem germinar e produzir toxina. A fritura feita antes de servir pode não destruir a toxina termoestável pré-formada.

A intoxicação alimentar decorrente do *Clostridium perfringens* também tem um período de incubação ligeiramente mais longo (8-14 horas) e resulta da sobrevida de esporos resistentes ao calor na carne, em aves ou legumes cozidos de modo inadequado. Após a ingestão, a toxina é produzida no trato gastrintestinal, causando graves cólicas abdominais e diarreia; os vômitos são raros, bem como a febre. A doença é autolimitada, raramente durando > 24 horas.

Nem toda a intoxicação alimentar é bacteriana. Agentes não bacterianos de intoxicação alimentar com curto período de incubação incluem a capsaicina, que é encontrada em pimentas, e várias toxinas encontradas em peixes e mariscos **(Cap. 474)**.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Muitos casos de diarreia não inflamatória são autolimitados, podendo ser tratados empiricamente, e, nessas circunstâncias, o clínico pode não necessitar determinar a etiologia. As *E. coli* potencialmente patogênicas são indistinguíveis da microbiota fecal normal por culturas de rotina, e testes para detectar enterotoxinas não estão disponíveis na maior parte dos laboratórios clínicos. Em situações nas quais o cólera é uma possibilidade, as fezes devem ser cultivadas em um meio seletivo como o ágar tiossulfato-citrato-sais biliares-sacarose (TCBS) ou telurite-taurocolato-gelatina (TTG). Um teste de aglutinação do látex tornou mais prática para muitos laboratórios a rápida detecção do rotavírus nas fezes, enquanto já foram desenvolvidos, para a identificação dos norovírus, uma reação em cadeia da polimerase (PCR) com transcriptase reversa e imunoensaios enzimáticos para a detecção de antígeno específico. Amostras fecais deverão ser examinadas por ensaios rápidos de imunofluorescência ou (menos sensíveis) microscopia padrão para os cistos de *Giardia* o u *Cryptosporidium,* se o grau de suspeição clínica da participação desses microrganismos for alto.

Todos os pacientes com febre e evidências de doença inflamatória adquirida fora do hospital devem ter as fezes cultivadas para *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*. *Salmonella* e *Shigella* podem ser selecionadas no ágar de MacConkey como colônias (incolores) não fermentadoras de lactose ou ser cultivadas em ágar *Salmonella-Shigella* ou em caldo de enriquecimento com selenita, os quais inibem a maioria dos microrganismos, exceto esses patógenos. A avaliação da diarreia hospitalar deve, inicialmente, enfocar o *C. difficile*; coproculturas para outros patógenos têm, nesse contexto, uma taxa de positividade baixíssima e não apresentam relação custo-benefício favorável. As toxinas A e B produzidas pelas cepas patogênicas de *C. difficile* podem ser detectadas ensaios imoenzimáticos rápidos, teste de aglutinação em látex ou PCR (**Cap. 161**). O isolamento do *C. jejuni* requer a inoculação de fezes frescas em meios de crescimento seletivos e incubação a 42°C em atmosfera microaerofílica. Em muitos laboratórios nos EUA, a *E. coli* O157:H7 está entre os patógenos mais comumente isolados a partir de fezes visivelmente sanguinolentas. As cepas desse sorotipo êntero-hemorrágico podem ser identificadas por sorotipagem em laboratórios especializados, mas podem também ser identificadas presuntivamente em laboratórios hospitalares, como colônias indol-positivas, fermentadoras de lactose e não fermentadoras de sorbitol (colônias brancas) em placas de MacConkey com sorbitol. Se a apresentação clínica sugerir a possibilidade de amebíase intestinal, as fezes devem ser examinadas com testes de detecção rápida de antígenos ou por (menos sensível e menos específico) microscopia.

TRATAMENTO DIARREIA INFECCIOSA OU INTOXICAÇÃO ALIMENTAR BACTERIANA

Em muitos casos, não há necessidade nem possibilidade de orientar o tratamento por meio de um diagnóstico específico. O médico pode agir contando com as informações obtidas da anamnese, no exame de fezes e na avaliação da gravidade da desidratação.

O **Quadro 160.5** lista os esquemas empíricos para o tratamento da diarreia dos viajantes.

QUADRO 160.5 TRATAMENTO DA DIARREIA DOS VIAJANTES COM BASE NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS[a]

Síndrome clínica	Terapia sugerida
Diarreia aquosa (sem sangue nas fezes, sem febre), 1 ou 2 fezes malformadas por dia sem sintomas de desconforto intestinal	Líquidos orais (solução de reidratação oral ou água mineral aromatizada) e biscoito do tipo água e sal
Diarreia aquosa (sem sangue nas fezes, sem febre), 1 ou 2 fezes malformadas por dia com sintomas de desconforto intestinal	Subsalicilato de bismuto (para adultos): 30 mL ou 2 comprimidos (262 mg/comprimido), a cada 30 min, até um total de 8 doses; ou loperamida[b]: 4 mg inicialmente, seguidos por 2 mg após cada evacuação de fezes malformadas; não exceder 8 comprimidos (16 mg) por dia (dose prescrita) ou 4 drágeas (8 mg) por dia (dose vendida no balcão nos EUA); esses fármacos podem ser tomados por 2 dias
Diarreia aquosa (sem sangue nas fezes, sem sintomas de desconforto intestinal, sem febre), > 2 evacuações de fezes malformadas por dia	Antibióticos[c] mais (para adultos) loperamida[b] (ver dose acima)
Disenteria (evacuação de fezes sanguinolentas) ou febre (> 37,8°C)	Antibióticos[c]
Vômitos, diarreia mínima	Subsalicilato de bismuto (para adultos; ver dose anterior)
Diarreia em lactentes (< 2 anos)	Líquidos e eletrólitos (solução de reidratação oral); continuar a alimentar, especialmente com leite materno, procurar auxílio médico para desidratação moderada, febre que dure > 24 h, fezes sanguinolentas ou para diarreia que dure mais que alguns dias

[a] Todos os pacientes deverão receber líquidos orais (água mineral aromatizada) mais biscoitos água e sal. Se a diarreia se tornar moderada ou severa, se a febre persistir ou se aparecerem fezes com sangue ou desidratação, o paciente deverá procurar assistência médica. [b] Loperamida não deve ser utilizada em pacientes com febre ou disenteria; seu uso pode prolongar a diarreia em pacientes com infecção por *Shigella* ou outro microrganismo invasor. [c] Os antibióticos recomendados são os seguintes:

Se o nível de suspeição for baixo para *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas:

Adultos: (1) uma fluoroquinolona, como o ciprofloxacino, 750 mg em dose única, ou 500 mg, 2×/dia, durante 3 dias; levofloxacino, 500 mg em dose única, ou 500 mg/dia, durante 3 dias; ou norfloxacino, 800 mg em dose única, ou 400 mg, 2×/dia, durante 3 dias. (2) Azitromicina, 1.000 mg em dose única, ou 500 mg/dia, durante 3 dias. (3) Rifaximina, 200 mg, 3×/dia, ou 400 mg, 2×/dia, durante 3 dias (uso não recomendado nas disenterias).

Crianças: azitromicina, 10 mg/kg no primeiro dia, 5 mg/kg no segundo e terceiro dias, se a diarreia persistir.

Se houver suspeita de *Campylobacter* resistente a fluorquinolonas (p. ex., após viagem ao Sudeste Asiático):

Adultos: azitromicina (na dose descrita anteriormente para adultos). *Crianças:* o mesmo para crianças viajando para outros locais (ver anteriormente).

Fonte: De DR Hill et al: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

O principal fundamento do tratamento é a adequada reidratação. O tratamento do cólera e de outras doenças diarreicas desidratantes sofreu uma revolução com o advento das soluções de reidratação oral (SROs), cuja eficácia depende da absorção de sódio e água facilitada pelo fato de a glicose permanecer intacta no intestino delgado, mesmo na presença da toxina colérica. O uso de SROs reduziu as taxas de letalidade do cólera de > 50% (em casos sem tratamento) para < 1%. Diversas fórmulas de SROs têm sido utilizadas. As preparações iniciais se baseavam no tratamento de pacientes com cólera e incluíam uma solução contendo 3,5 g de cloreto de sódio, 2,5 g de bicarbonato de sódio (ou 2,9 g de citrato de sódio), 1,5 g de cloreto de potássio e 20 g de glucose (ou 40 g de sacarose) por litro de água. Essa preparação ainda pode ser usada para o tratamento de cólera severa. A maioria das causas de diarreia secretora, entretanto, está associada a uma menor perda de eletrólitos do que o cólera. Com início em 2002, a Organização Mundial de Saúde recomendou uma SRO com "redução da osmolaridade/redução de sal", que é melhor tolerada e mais eficaz do que a SRO clássica. Essa preparação contém 2,6 g de cloreto de sódio, 2,9 g de citrato trissódico, 1,5 g de cloreto de potássio e 13,5 g de glicose (ou 27 g de sacarose) por litro de água. As formulações de SRO que contêm arroz ou outros cereais como fonte de carboidrato podem ser ainda mais eficazes que as soluções baseadas em glicose. Os pacientes gravemente desidratados ou aqueles nos quais os vômitos impedem o uso da terapia oral devem receber soluções IV, como o Ringer lactato.

Embora a maioria das formas secretoras de diarreia dos viajantes (habitualmente decorrente da *E. coli* enterotoxigênica ou enteroagregativa ou de *Campylobacter*) possa ser tratada de maneira eficiente com reidratação, subsalicilato de bismuto ou agentes antiperistálticos, os antimicrobianos podem reduzir a duração da doença de 3-4 dias para 24-36 horas. A influência das modificações da dieta sobre a duração da doença nunca foi demonstrada, e a eficácia dos probióticos continua em debate. A maioria dos indivíduos que se apresenta com disenteria (diarreia com sangue e febre) deverá ser tratada empiricamente com um agente antimicrobiano (p. ex., uma fluoroquinolona ou um macrolídeo) e realizada a análise microbiológica das fezes. Os indivíduos com shigelose devem receber um antimicrobiano por 3-7 dias. Indivíduos com infecção por *Campylobacter* também costumam ser beneficiados pelo tratamento antimicrobiano. Devido à resistência aumentada do *Campylobacter* às fluoroquinolonas, especialmente em regiões da Ásia, pode-se optar por um macrolídeo, como a eritromicina ou a azitromicina, para os casos dessa infecção.

O tratamento da salmonelose deverá ser dirigido a cada paciente. Como a administração de agentes antimicrobianos em geral prolonga a colonização intestinal com *Salmonella*, esses fármacos são reservados geralmente aos indivíduos com alto risco de complicações por salmonelose disseminada, como crianças jovens, pacientes com aparelhos protéticos, pacientes idosos e indivíduos imunocomprometidos. Os agentes antimicrobianos não deverão ser administrados a indivíduos (especialmente crianças) suspeitos de infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica. Estudos de laboratório, realizados com cepas êntero-hemorrágicas de *E. coli*, demonstraram que alguns antibióticos induzem a replicação de bacteriófagos lambdoides produtores da toxina

Shiga, aumentando, assim, significativamente a produção de toxina por essas cepas. Há estudos clínicos que apoiam tais resultados laboratoriais e o uso de antibióticos pode aumentar em 20 vezes o risco de síndrome hemolítico-urêmica e insuficiência renal durante a infecção êntero-hemorrágica por *E. coli*. Uma indicação clínica para o diagnóstico dessa última infecção é a diarreia com sangue com febre baixa ou ausência de febre.

PREVENÇÃO

Para que a prevalência das doenças diarreicas possa ser significativamente reduzida nos países em desenvolvimento, é necessário promover melhoras na higiene destinadas a limitar a disseminação fecal-oral dos patógenos entéricos. Os viajantes podem reduzir o risco de diarreia ingerindo apenas alimentos quentes, cozidos recentemente; evitando vegetais crus, saladas e frutas não descascadas; bebendo somente água fervida ou tratada; e evitando o gelo. É notório que poucos viajantes para áreas turísticas aderem a essas restrições na dieta. O subsalicilato de bismuto é um agente barato para a profilaxia da diarreia dos viajantes, sendo empregado na dose de 2 comprimidos (525 mg), 4 vezes ao dia. O tratamento parece ser eficaz e seguro por até 3 semanas, porém podem ocorrer eventos adversos, como escurecimento temporário da língua e zumbido. Uma metanálise sugere que os probióticos podem reduzir a probabilidade da diarreia do viajante em aproximadamente 15%. Os antimicrobianos profiláticos, embora eficazes, geralmente não são recomendados para a prevenção da diarreia dos viajantes, exceto em imunocomprometidos ou naqueles que apresentam outras doenças subjacentes que os colocam em alto risco de morbidade por infecção gastrintestinal. O risco de efeitos colaterais e a possibilidade de desenvolver uma infecção por microrganismos resistentes ao fármaco ou por uma bactéria mais danosa e invasiva tornam mais razoável instituir um ciclo curto de tratamento empírico, caso surjam sintomas. Se a profilaxia for indicada, antibióticos não absorvidos, como a rifaximina, devem ser considerados.

A possibilidade de exercer um impacto importante na morbidade e mortalidade mundiais associadas às doenças diarreicas levou a intensos esforços para desenvolver vacinas eficazes contra os patógenos entéricos bacterianos e virais mais comuns. Uma vacina eficaz contra o rotavírus está atualmente disponível. Vacinas contra *S. typhi* e *V. cholerae* também são disponíveis, embora sua proteção seja incompleta e/ou de curta duração. Atualmente, não há vacina eficaz comercialmente disponível contra *Shigella, E. coli* enterotoxigênica, *Campylobacter, Salmonella* não tifoide, norovírus ou parasitas intestinais.

161

Infecção por *Clostridium difficile*, incluindo colite pseudomembranosa

Dale N. Gerding, Stuart Johnson

DEFINIÇÃO

A infecção por *Clostridium difficile* (ICD) é uma doença característica do cólon associada, na maioria das vezes, ao uso de antimicrobianos, com a consequente ruptura da microbiota colônica normal. A ICD é a diarreia mais comumente diagnosticada no hospital e resulta da ingestão de esporos vegetativos de *C. difficile*, que se multiplicam e secretam toxinas, causando diarreia e colite pseudomembranosa (CPM) nos casos mais graves.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

O *C. difficile* é um bacilo Gram-positivo, formador de esporos e necessariamente anaeróbio, cujos esporos são amplamente encontrados na natureza, sobretudo no ambiente hospitalar e em instituições de assistência crônica. A ICD ocorre frequentemente em hospitais e lares de idosos (ou logo após a saída dessas instituições), em que o nível de utilização de antimicrobianos é elevado e o ambiente é contaminado com esporos de *C. difficile*.

A clindamicina, a ampicilina e as cefalosporinas foram os primeiros antibióticos associados à ICD. As cefalosporinas de segunda e terceira gerações, particularmente a cefotaxima, a ceftriaxona, a cefuroxima e a ceftazidima, são os agentes mais frequentemente responsáveis por essa afecção, e as fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino) constituem a classe mais recente de fármacos implicados em surtos hospitalares. As combinações de penicilina/inibidores da β-lactamase, como a ticarcilina/clavulanato e a piperacilina/tazobactam, apresentam um risco significativamente menor. Entretanto, todos os antibióticos, incluindo a vancomicina e o metronidazol (os agentes mais comumente utilizados para tratar a ICD), também apresentam um risco de ICD subsequente. Foram relatados casos raros em pacientes sem exposição prévia a antibióticos.

C. difficile é adquirido de modo exógeno – mais frequentemente no hospital e em lares de idosos, mas também em pacientes ambulatoriais – e está presente nas fezes de pacientes sintomáticos ou assintomáticos. A taxa de colonização fecal atinge, com frequência, ≥ 20% de pacientes adultos hospitalizados por > 1 semana; em contrapartida, a taxa é de 1-3% em residentes da comunidade. A ICD com início na comunidade, sem história de hospitalização recente, residência em asilos ou contato com profissionais de saúde ambulatoriais, provavelmente é responsável por ≤ 10% de todos os casos. O risco de aquisição de *C. difficile* aumenta proporcionalmente ao tempo de internação. A presença assintomática de *C. difficile* nas fezes de recém-nascidos saudáveis é muito comum, com colonizações repetidas por múltiplas cepas na primeira infância (< 1 ano de idade), mas a doença associada nesses lactentes é extremamente rara. Os esporos de *C. difficile* são encontrados sobre superfícies do ambiente (em que o microrganismo pode persistir por vários meses), bem como nas mãos dos funcionários do hospital que não praticam uma boa higiene. As epidemias hospitalares de ICD têm sido atribuídas a uma única cepa de *C. difficile* ou às múltiplas cepas presentes simultaneamente. Outros fatores de risco identificados da ICD são idade mais avançada, maior gravidade da doença subjacente, cirurgia gastrintestinal, uso de termômetros eletrônicos retais, alimentação com tubo enteral e tratamento com antiácidos. O uso de inibidores da bomba de prótons pode constituir um fator de risco, porém este é provavelmente pequeno, e nenhum dado preciso relacionou esses agentes com pacientes que já não estivessem recebendo antibióticos.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Os esporos do *C. difficile* toxigênicos são ingeridos; esses esporos sobrevivem à acidez gástrica, germinam no intestino delgado e colonizam o trato intestinal inferior, onde produzem duas grandes toxinas: a toxina A (uma enterotoxina) e a toxina B (uma citotoxina). Essas toxinas dão início a processos que levam à ruptura da função da barreira das células epiteliais, à diarreia e à formação de pseudomembrana. A toxina A é um potente quimiotático de neutrófilos, e ambas as toxinas provocam a glicosilação das proteínas de ligação do trifosfato de guanosina (GTP) –, ligando as proteínas da subfamília Rho, que regulam o citoesqueleto celular da actina. Dados de estudos utilizando a destruição molecular dos genes da toxina em mutantes isogênicos sugerem que a toxina B é o fator de virulência mais importante. Essa possibilidade, se confirmada, poderá ser responsável pela ocorrência de doença clínica causada por cepas de toxina A negativas. A destruição do citoesqueleto resulta em perda do formato celular, da aderência e das junções firmes, com consequente extravasamento de líquido. Uma terceira toxina, a toxina binária CDT, foi previamente encontrada em apenas cerca de 6% das cepas, mas está presente em todas as culturas isoladas de cepas epidêmicas, amplamente reconhecidas, NAP1/BI/027 (ver “Considerações globais” adiante); essa toxina está relacionada à toxina iota de *C. perfringens*. Seu papel na patogênese da ICD ainda não foi definido.

As pseudomembranas da CPM restringem-se à mucosa colônica e aparecem, inicialmente, sob a forma de placas amarelo-esbranquiçadas de 1-2 mm. A mucosa inicialmente parece normal, mas à medida que a doença progride, as pseudomembranas coalescem para formar placas e recobrem toda a parede do cólon **(Fig. 161.1)**. Em geral, ocorre comprometimento de todo o cólon; todavia o reto é poupado em 10% dos pacientes. Quando examinadas ao microscópio, as pseudomembranas possuem um ponto de fixação na mucosa e contêm leucócitos necróticos, fibrina, muco e restos celulares. O epitélio sofre erosão e necrose em áreas focais, com infiltração da mucosa por neutrófilos.

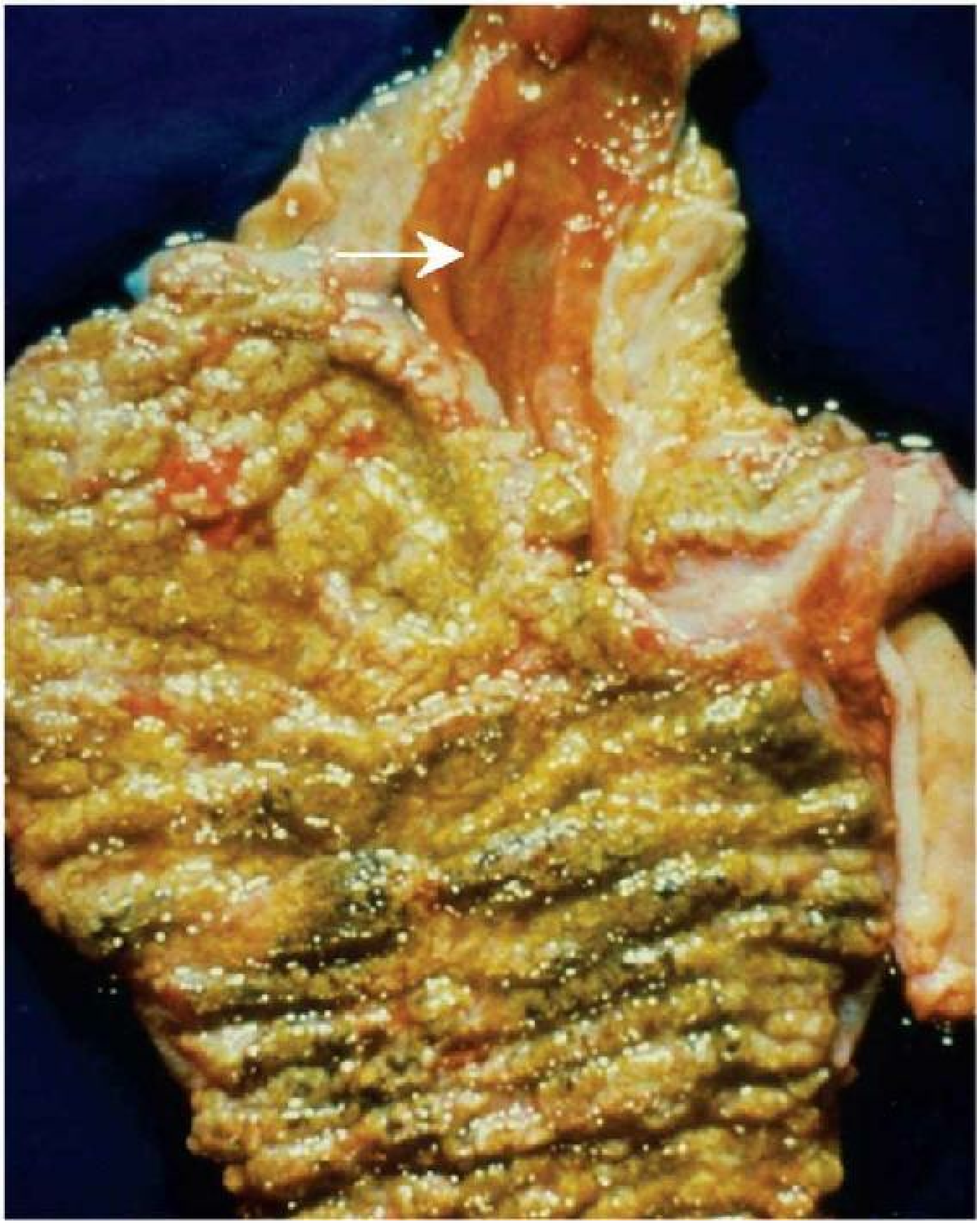

FIGURA 161.1 **Peça de necropsia exibindo pseudomembranas** confluentes que recobrem o ceco de um paciente com colite pseudomembranosa. Observar a preservação do íleo terminal (*seta*).

A princípio, acreditava-se que os pacientes colonizados com *C. difficile* corressem alto risco de ICD. Entretanto, quatro estudos prospectivos mostraram que pacientes colonizados, que não apresentaram ICD previamente, na verdade, possuem um menor risco de ICD. São propostos pelo menos três eventos como essenciais para o desenvolvimento de ICD **(Fig. 161.2)**. A exposição a agentes antimicrobianos é o primeiro evento e estabelece a suscetibilidade à infecção por *C. difficile* provavelmente pela destruição da microbiota gastrintestinal normal. O segundo evento consiste em exposição ao *C. difficile* toxigênico. Como a maioria dos pacientes não desenvolve ICD após os primeiros dois eventos, um terceiro evento é claramente essencial para a sua ocorrência. Os candidatos ao terceiro evento incluem exposição a uma cepa de *C. difficile* de virulência específica, exposição aos antimicrobianos com tendência especial a causar ICD e uma resposta imune inadequada do hospedeiro. A resposta anamnéstica dos anticorpos IgG séricos do hospedeiro à toxina A do *C. difficile* constitui o terceiro evento mais provável, que determina quais pacientes irão apresentar a diarreia e quais irão permanecer assintomáticos. Em todas as probabilidades, a maioria dos indivíduos desenvolve inicialmente anticorpos para toxinas de *C. difficile*, quando colonizados de modo assintomático no primeiro ano de vida ou após uma ICD na infância. Acredita-se que os lactentes não desenvolvem ICD sintomática devido à ausência de receptores mucosos apropriados para a toxina, que se desenvolvem posteriormente na vida. Na idade adulta, os níveis séricos de anticorpo IgG antitoxina A aumentam mais em resposta à infecção em indivíduos que se tornam portadores assintomáticos do que naqueles que desenvolvem ICD. Para os indivíduos que desenvolvem ICD, o aumento nos níveis de antitoxina A durante o tratamento se relaciona a um menor risco de recorrência de ICD. Um ensaio clínico utilizando anticorpos monoclonais contra ambas as toxinas A e B, além da terapia-padrão, mostraram taxas de recorrência inferiores àquelas obtidas com o uso de placebo mais terapia-padrão.

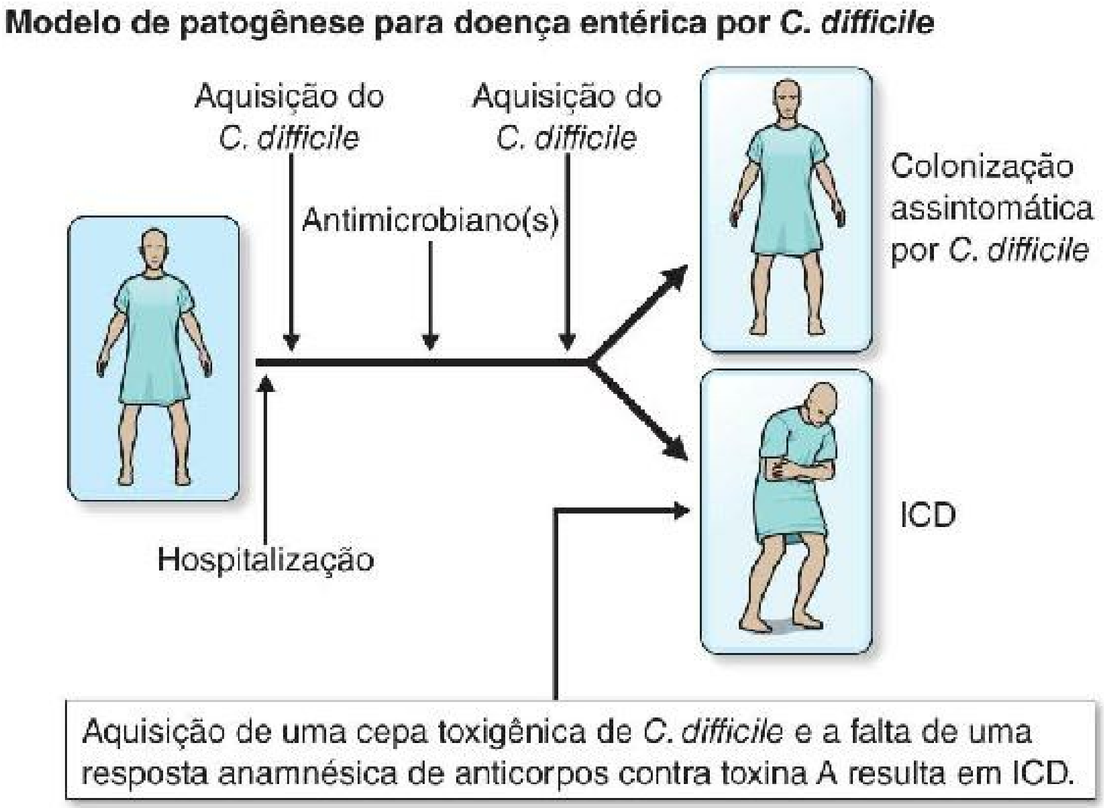
Modelo de patogênese para doença entérica por *C. difficile*
Aquisição do *C. difficile*
Aquisição do *C. difficile*
Antimicrobiano(s)
Colonização assintomática por *C. difficile*
ICD
Hospitalização
Aquisição de uma cepa toxigênica de *C. difficile* e a falta de uma resposta anamnésica de anticorpos contra toxina A resulta em ICD.

FIGURA 161.2 Modelo de patogênese para infecção por *Clostridium difficile* (ICD) adquirida no hospital. Pelo menos três eventos são essenciais na patogênese do *C. difficile*: (1) a exposição aos antibióticos estabelece a suscetibilidade à infecção; (2) uma vez suscetível, o paciente pode adquirir cepas não toxigênicas (não patogênicas) ou toxigênicas de *C. difficile* como segundo evento; e (3) aquisição de *C. difficile* toxigênico pode ser seguida por colonização assintomática ou ICD, dependendo da ocorrência de um ou mais eventos adicionais (p. ex., uma resposta anamnésica inadequada dos anticorpos IgG à toxina A do *C. difficile*).

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A frequência e a gravidade da ICD nos EUA, Canadá e Europa aumentaram acentuadamente após o ano 2000. As taxas observadas em hospitais nos EUA duplicaram entre 2000 e 2005. Em 2005, hospitais em Montreal, Quebec, relataram taxas quatro vezes mais altas do que em 1997, com uma mortalidade atribuída diretamente de 6,9% (aumentou a partir de 1,5%). Uma cepa epidêmica, conhecida por vários nomes, como toxina tipo III, REA tipo BI, ribotipo 027 por reação em cadeia da polimerase (PCR) e NAP1 tipo campo pulsado e, designada coletivamente, portanto, de NAP1/BI/027, foi muito responsável pelo aumento da incidência e é encontrada na América do Norte, Europa e Ásia. Atualmente, sabe-se que dois clones de NAP1/BI/027, originários dos EUA e Canadá, disseminaram-se para o Reino Unido, Europa e Ásia. O microrganismo epidêmico apresenta as seguintes características: (1)

capacidade de produzir 16-23 vezes mais toxina A e toxina B do que cepas de controle *in vitro*; (2) presença de uma terceira toxina (toxina binária CDT); e (3) alto nível de resistência a todas as fluoroquinolonas. As novas cepas foram e continuarão a ser responsáveis por surtos, incluindo a cepa (toxina tipo V, ribotipo 078) normalmente encontrada em alimentos animais, que também carreiam a toxina binária, e estão associadas a um alto risco de mortalidade em infecções humanas. Nos últimos 5 anos, as taxas de ICD no Reino Unido diminuíram acentuadamente, e a frequência de da cepa NAP1/BI/027 nos países da União Europeia também diminuíram do mesmo modo. Entretanto, não há evidências de diminuição de taxas de ICD ou diminuição da incidência de NAP1/BI/027 na América do Norte; a última cepa ainda causa 25-35% de todas as ICDs, na maioria das regiões dos EUA.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A diarreia constitui a manifestação mais comum causada pelo *C. difficile.* As fezes quase nunca são visivelmente sanguinolentas, e sua consistência varia de mole e não moldada a aquosa ou mucoide, com odor característico. Os pacientes podem efetuar até 20 evacuações por dia. Os achados clínicos e laboratoriais consistem em febre em 28% dos casos, dor abdominal em 22% e leucocitose em 50%. Quando o íleo adinâmico (observado na radiografia em cerca de 20% dos casos) resulta na interrupção da eliminação de fezes, o diagnóstico de ICD é frequentemente negligenciado. Nesses pacientes, um indício da presença de ICD não suspeita é a leucocitose inexplicada, com ≥ 15.000 leucócitos/μL. Esses pacientes correm alto risco de complicações da infecção por *C. difficile,* particularmente megacólon tóxico e sepse.

A diarreia por *C. difficile* sofre recidiva após o tratamento em cerca de 15-30% dos casos, e esse número pode estar aumentando. A suscetibilidade às recorrências podem representar recidivas causadas pela mesma cepa ou reinfecções por uma nova cepa. A suscetibilidade à recorrência de ICD clínica resulta provavelmente da destruição contínua da microbiota fecal causada pelo uso de antibióticos utilizados para tratar a ICD.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ICD baseia-se em uma combinação de critérios clínicos: (1) diarreia (≥ 3 evacuações de fezes não moldadas a cada 24 horas, durante ≥ 2 dias) sem outra causa aparente; e (2) detecção das toxinas A ou B nas fezes, detecção de *C. difficile* produtor de toxina nas fezes por PCR ou cultura, ou observação de pseudomembranas no cólon. A CPM é a forma mais avançada de ICD e pode ser visualizada na endoscopia em apenas cerca de 50% dos pacientes com diarreia, que apresentam cultura e teste para toxina positivos para *C. difficile*. A endoscopia constitui um recurso diagnóstico rápido para pacientes gravemente enfermos com suspeita de CPM e abdome agudo; todavia a obtenção de um resultado negativo nesse exame não exclui a possibilidade de ICD.

Apesar do conjunto de testes disponíveis para *C. difficile* e suas toxinas **(Quadro 161.1)**, nenhum teste tradicional apresenta alta sensibilidade, alta especificidade e rápida execução. A maioria dos testes laboratoriais para as toxinas, incluindo os ensaios imunoenzimáticos, apresentam baixa sensibilidade. Todavia, não se recomenda o exame de múltiplas amostras adicionais de fezes. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos, incluindo o PCR, foram aprovados recentemente para o diagnóstico e parecem ser rápidos e sensíveis, além de manterem alta especificidade. Não se recomenda a avaliação de pacientes assintomáticos, exceto para fins de estudos epidemiológicos. Em particular, os denominados testes de cura após tratamento não são recomendados, visto que muitos pacientes continuam abrigando o microrganismo e a toxina após a resolução da diarreia, e os resultados dos exames nem sempre indicam recorrência da ICD. Por conseguinte, esses resultados não devem ser empregados para restringir o alojamento de pacientes em instituições de assistência de longo prazo ou em clínicas geriátricas.

QUADRO 161.1 **SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE RELATIVAS DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA A INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)**

Tipo de teste	Sensibilidade relativa[a]	Especificidade relativa[a]	Comentário
Coprocultura para *C. difficile*	++++	+++	Teste de maior sensibilidade; a especificidade é ++++ se o teste para toxina do isolado de *C. difficile* for positivo; na presença de dados clínicos, é diagnóstico de ICD; tempo de realização muito lento para a prática clínica
Teste de citotoxina em cultura celular de fezes	+++	++++	Na presença de dados clínicos, é diagnóstico de ICD; altamente específico, mas não tão sensível quanto a coprocultura; tempo de realização lento
Enzimaimunoensaio para toxina A ou para as toxinas A e B nas fezes	++ a +++	+++	Na presença de dados clínicos, é diagnóstico de ICD; obtenção rápida dos resultados, porém não é tão sensível quanto a coprocultura ou o teste de citotoxina em cultura celular
Enzimaimunoensaio para antígeno comum de *C. difficile* nas fezes	+++ a ++++	+++	Detecta a glutamato desidrogenase encontrada em cepas toxigênicas e não toxigênicas do *C. difficile* e outros microrganismos fecais; mais sensível e menos específico do que o enzimaimunoensaio para toxinas; resultados rápidos
Testes de amplificação de ácidos nucleicos para toxinas A e B de *C. difficile* nas fezes	++++	++++	Detecta *C. difficile* toxigênico nas fezes; recentemente aprovado para teste clínico, porém parece ser mais sensível do que o teste da toxina por enzimaimunoensaio e pelo menos tão específico quanto
Colonoscopia ou	+	++++	Altamente específicas quando se observa a presença

sigmoidoscopia	de pseudomembranas; insensíveis quando comparadas com outros exames

[a] De acordo com critérios tanto clínicos quanto baseados nos testes. ++++, > 90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, ~50%.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

ICD PRIMÁRIA

Quando possível, recomenda-se interromper a administração de qualquer agente antimicrobiano como primeira etapa no tratamento da ICD. Os estudos preliminares indicaram que 15-23% dos pacientes respondem a essa medida simples. Entretanto, com o advento da atual cepa epidêmica e a rápida deterioração clínica associada de alguns pacientes, a instituição imediata de um tratamento específico para a ICD tornou-se padrão. O tratamento empírico será apropriado se houver forte suspeita de ICD em bases clínicas. As diretrizes gerais para o tratamento incluem hidratar o paciente e evitar agentes antiperistálticos e opiáceos, que podem mascarar os sintomas e, possivelmente, agravar a doença. Entretanto, os agentes antiperistálticos têm sido utilizados com segurança em associação com vancomicina ou metronidazol para a ICD leve a moderada.

A administração oral de vancomicina, fidaxomicina ou metronidazol é recomendada para o tratamento de ICD. A vancomicina IV é ineficaz para ICD e a fidaxomicina está disponível apenas para administração oral; quando o metronidazol IV é administrado, as concentrações bactericidas do medicamento nas fezes são alcançadas durante a diarreia aguda; entretanto, na presença de íleo adinâmico, o tratamento com metronidazol IV não é bem-sucedido. Dois grandes ensaios clínicos comparando vancomicina e fidaxomicina mostraram resoluções comparáveis da diarreia (em torno de 90% dos pacientes), bem como redução significativa das taxas de ICD recorrente com a fidaxomicina, em comparação com as taxas de vancomicina. Em estudos aleatórios anteriores, as taxas de resposta da diarreia ao tratamento oral com vancomicina ou com metronidazol foram ≥ 94%; entretanto quatro estudos recentes de observação verificaram um declínio das taxas de resposta ao metronidazol para 62-78%. Embora o tempo médio para a resolução da diarreia seja de 2-4 dias, a resposta ao metronidazol pode ser muito mais lenta. Não se deve considerar a possibilidade de falha do tratamento até que um fármaco tenha sido administrado durante pelo menos 6 dias. Com base nos dados de evoluções mais curtas com a vancomicina, além dos resultados de dois grandes ensaios clínicos, recomenda-se que a vancomicina, a fidaxomicina e o metronidazol sejam administrados por pelo menos 10 dias. Embora o metronidazol não tenha sido aprovado para essa indicação pela Food and Drug Administration (FDA), a maioria dos pacientes com doença leve ou moderada, porém, responde a 500 mg, VO, 3×/dia, durante 10 dias; pode ser necessário estender o período de tratamento para aqueles que apresentam uma resposta mais lenta. Além dos registros de aumentos nas falhas do tratamento com metronidazol, um estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado por placebo demonstrou a superioridade da vancomicina sobre o metronidazol para o tratamento da ICD grave. A medida de avaliação da gravidade nesse estudo incluiu a idade e os parâmetros laboratoriais (temperatura elevada, baixo nível de albumina ou contagem elevada de leucócitos), documentação da CPM por endoscopia ou tratamento da ICD na unidade de tratamento intensivo. Embora ainda não esteja disponível a validação de uma medida de gravidade, é importante iniciar o tratamento com vancomicina oral para pacientes seriamente doentes, particularmente se apresentarem uma elevada contagem de leucócitos (> 15.000/µL) ou um nível de creatinina que seja ≥ 1,5 vez maior do que o valor pré-mórbido **(Quadro 161.2)**. Além disso, um ensaio randomizado duplo-cego comparou um polímero ligado à toxina, tolevamer, a dois esquemas antibióticos para tratamento de ICD e mostrou que a vancomicina era superior ao metronidazol para todos os pacientes, independentemente da gravidade. Pequenos ensaios randomizados com nitazoxanida, bacitracina, rifaximina e ácido fusídico têm sido realizados para o tratamento da ICDs. Esses medicamentos não foram amplamente estudados, não mostraram ser superiores e não foram aprovados pela FDA para tratamento de ICD, mas fornecem alternativas potenciais para vancomicina, fidaxomicina e metronidazol.

QUADRO 161.2 **RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)**[a]

Situação clínica	Tratamento(s)	Comentários
Episódio inicial, leve a moderado	Metronidazol (500 mg, 3×/dia, por 10-14 dias)	Vancomicina (125 mg, 4×/dia, por 10-14 dias) pode ser mais eficaz do que metronidazol. Fidaxomicina (200 mg, 2×/dia, por 10 dias) é outra alternativa.
Episódio inicial, grave	Vancomicina (125 mg, 4×/dia, por 10-14 dias)	Indicadores de doença grave podem incluir leucocitose (≥ 15.000 leucócitos/µL) e nível de creatinina ≥ 1,5 vez o valor pré-mórbido. Fidaxomicina é uma alternativa.
Episódio inicial, complicado grave ou fulminante	Vancomicina (500 mg, VO ou por sonda nasogástrica) ***mais*** metronidazol (500 mg, IV, a cada 8 h) ***considerar também*** Instilação retal de vancomicina (500 mg em 100 mL de solução salina normal como enema de retenção a cada 6-8 h)	ICD complicada grave ou fulminante é definida como ICD grave com a adição de hipotensão, choque, íleo ou megacólon tóxico. A duração do tratamento poderá ser > 2 semanas e é determinada pela resposta. Considerar o uso de tigeciclina (50 mg, IV, a cada 12 h, após uma dose de ataque de 100 mg) no lugar do metronidazol.
Primeira recorrência	Semelhante ao do episódio inicial	Ajustar o tratamento se a gravidade da ICD se alterar com a recorrência. Considerar fidaxomicina, que diminui significativamente a probabilidade de

		recorrências adicionais.
Segunda recorrência	Vancomicina em esquema de doses decrescentes/pulso	Esquema de pulso típico: 125 mg, 4×/dia, por 10-14 dias; em seguida, 2×/dia, por 1 semana; depois, a cada 2-3 dias, durante 2-8 semanas.
Múltiplas recorrências	Considerar as seguintes opções: • Repetir vancomicina de pulso • Vancomicina (500 mg, 4×/dia, por 10 dias) mais *Saccharomyces boulardii* (500 mg, 2×/dia, por 28 dias) • Vancomicina (125 mg, 4×/dia, por 10-14 dias); em seguida, interromper a vancomicina e iniciar a rifaximina (400 mg, 2×/dia, por 2 semanas) • Nitazoxanida (500 mg, 2×/dia, por 10 dias) • Transplante de microbiota fecal • Imunoglobulina IV (400 mg/kg)	O único estudo controlado que incluiu pacientes com um ou mais episódios de recorrência de ICD foi com vancomicina e *S. boulardii*, que mostrou uma significância limítrofe, se comparado à vancomicina mais placebo, e o transplante de microbiota fecal, que foi altamente significativo se comparado a altas doses de vancomicina. (Não foi comparado a doses decrescentes de vancomicina.)

[a] Todos os agentes foram administrados VO, exceto quando especificado de outro modo.

ICD RECORRENTE

Em geral, cerca de 15-30% dos pacientes tratados com sucesso apresentam recorrências de ICD, tanto como recidivas causadas pelo microrganismo original, como por reinfecções após o tratamento. As taxas de recorrência de ICD são significativamente menores em pacientes tratados com fidaxomicina em vez de vancomicina. As taxas de recorrência são comparáveis com vancomicina e metronidazol. As taxas de recidiva são maiores em pacientes com ≥ 65 anos de idade, naqueles que continuam a tomar antibióticos enquanto estão sendo tratados para ICD e naqueles que permanecem no hospital após o episódio inicial de ICD. Os pacientes que sofrem uma primeira recorrência da ICD apresentam uma elevada taxa de segunda recorrência (33-65%). Na primeira recorrência, o retratamento com metronidazol é comparável ao tratamento com vancomicina **(Quadro 161.2)**, e a fidaxomicina é superior à vancomicina na redução do risco de recorrências adicionais, nos pacientes que apresentaram uma recorrência. Foi documentado atualmente que a doença recorrente, outrora considerada relativamente leve, está associada a um risco significativo (11%) de complicações graves (choque, megacólon, perfuração, colectomia ou morte em 30 dias). Não existe nenhum tratamento-padrão para as recorrências múltiplas; todavia os ciclos longos ou repetidos de metronidazol devem ser evitados em virtude de sua neurotoxicidade potencial. O uso de vancomicina em doses decrescentes ou dose de pulso a cada dois dias por 2-8 semanas pode ser a abordagem mais prática para o tratamento de pacientes com múltiplas recorrências. Outras abordagens incluem a administração de vancomicina, seguida pela administração da levedura *Saccharomyces boulardii*; administração de vancomicina, seguida por transplante de microbiota fecal, administrado através de uma sonda nasoduodenal, colonoscopia ou enema; e a colonização intencional do paciente com uma cepa não toxigênica de *C. difficile*. Nenhuma dessas abordagens bioterapêuticas foi aprovada pela FDA para uso EUA. Outras estratégias antibióticas, não aprovadas pela FDA, incluem (1) tratamento sequencial com vancomicina (125 mg, 4×/dia, por 10-14 dias), seguido por rifaximina (400 mg, 2×/dia, por 14 dias) e (2) tratamento com nitazoxanida (500 mg, 2×/dia, por 7 dias). Presume-se que a imunoglobulina IV, que também tem sido utilizada com algum sucesso, proporcione anticorpos contra as toxinas do *C. difficile*.

ICD GRAVE COMPLICADA OU FULMINANTE

A ICD fulminante (rapidamente progressiva e grave) representa o desafio mais difícil quanto ao seu tratamento. Com frequência, os pacientes com doença fulminante não apresentam diarreia, e a sua doença simula um abdome agudo cirúrgico. A sepse (hipotensão, febre, taquicardia, leucocitose) pode resultar da IDC grave. O abdome agudo (com ou sem megacólon tóxico) pode incluir sinais de obstrução, íleo, espessamento da parede colônica e ascite na tomografia computadorizada (TC) do abdome, frequentemente com leucocitose no sangue periférico (≥ 20.000 leucócitos/µL). Haja ou não diarreia, o diagnóstico diferencial do abdome agudo, da sepse ou do megacólon tóxico deverá incluir ICD, caso o paciente tenha recebido antibióticos nos últimos 2 meses. Sigmoidoscopia ou colonoscopia cuidadosas para visualizar uma CPM e a TC abdominal são os melhores testes diagnósticos em pacientes sem diarreia.

O tratamento clínico da ICD fulminante não é ideal em função da dificuldade da administração oral de fidaxomicina, metronidazol ou vancomicina para o cólon na presença de íleo **(Quadro 161.2)**. Em estudos não controlados, a combinação de vancomicina (administrada por sonda nasogástrica e por enema de retenção) mais metronidazol IV tem sido utilizada com algum sucesso, assim como a tigeciclina IV em estudos não controlados de pequena escala. A colectomia cirúrgica poderá salvar a vida do paciente se não houver nenhuma resposta ao tratamento clínico. Quando possível, a colectomia deverá ser realizada antes que o nível sérico de lactato atinja 5 mmol/L. A incidência de ICD fulminante, exigindo colectomia, parece estar aumentando na evolução da epidemia; entretanto, a morbidade e morte associadas à colectomia podem ser reduzidas se for realizada uma ileostomia laparoscópica, seguida de lavagem colônica com polietilenoglicol e infusão de vancomicina no cólon através da ileostomia, em vez da colectomia.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade atribuída a ICD, anteriormente de 0,6-3,5%, alcançou 6,9% em surtos recentes e está aumentando progressivamente com o envelhecimento. A maioria dos pacientes recupera-se, porém as recorrências são comuns.

PREVENÇÃO E CONTROLE

As estratégias para prevenção da ICD são de dois tipos: as que visam impedir a transmissão do microrganismo para o paciente e aquelas que visam reduzir o risco de ICD quando o microrganismo já foi transmitido. A transmissão do *C. difficile* na prática clínica tem sido evitada mediante o uso de luvas pelos profissionais, eliminação do emprego de termômetros eletrônicos contaminados e uso de uma solução de hipoclorito para descontaminação ambiental dos quartos dos pacientes. A higiene das mãos é essencial; recomenda-se a lavagem das mãos nos surtos de ICD, visto que os géis de álcool para as mãos não são esporicidas. Surtos de ICD já foram controlados com sucesso ao restringir-se o uso de antibióticos específicos, como a clindamicina e as cefalosporinas de segunda e terceira gerações. Os surtos de ICD causados por cepas resistentes à clindamicina tiveram uma resolução imediata quando esta teve seu uso restrito. Estratégias preventivas futuras irão provavelmente incluir o uso de anticorpos monoclonais, vacinas e biofármacos contendo microrganismos vivos, que irão restaurar a proteção da colonização da microbiota.

162

Infecções do trato urinário, pielonefrite e prostatite

Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner

A infecção do trato urinário (ITU) é uma doença humana comum e dolorosa que, felizmente, responde rapidamente à moderna antibioticoterapia. Na era pré-antibiótica, a ITU causava morbidade significativa. Hipócrates, escrevendo sobre uma doença que aparentemente era cistite aguda, declarou que a doença podia ter uma duração de um ano antes de sofrer resolução ou piorar, acometendo os rins. Quando foram introduzidos agentes quimioterápicos usados no tratamento da ITU no início do século XX, eles eram relativamente ineficazes, e era comum a persistência da infecção após 3 semanas de tratamento. A nitrofurantoína, que se tornou disponível na década de 1950, foi o primeiro agente tolerável e efetivo para o tratamento da ITU.

Como a manifestação mais comum de ITU é a cistite aguda, e tendo em vista que esta é muito mais prevalente nas mulheres do que nos homens, a maior parte das pesquisas clínicas de ITU envolveu mulheres. Muitos estudos recrutaram mulheres de universidades ou de grandes organizações de manutenção da saúde nos Estados Unidos (EUA). Por esse motivo, ao revisar a literatura e as recomendações relativas à ITU, o médico precisa analisar se os achados podem ser aplicados à população de seus pacientes.

DEFINIÇÕES

A ITU pode ser assintomática (infecção subclínica) ou sintomática (doença). Por conseguinte, o termo *infecção do trato urinário* abrange uma variedade de entidades clínicas, incluindo bacteriúria assintomática (BAS), cistite, prostatite e pielonefrite. A distinção entre ITU sintomática e BAS tem implicações clínicas importantes. Tanto a ITU quanto a BAS indicam a presença de bactérias no trato urinário, habitualmente acompanhadas de leucócitos e citocinas inflamatórias na urina. Entretanto, a BAS ocorre na ausência de sintomas atribuíveis à presença de bactérias no trato urinário e, em geral, não necessita de tratamento, enquanto a ITU geralmente implica doença sintomática, justificando o uso de terapia antimicrobiana. Grande parte da literatura sobre ITU, particularmente a infecção associada a cateteres, não diferencia a ITU da BAS. Neste capítulo, o termo *ITU* denota a presença de doença sintomática; a *cistite* refere-se a uma infecção sintomática da bexiga; e a *pielonefrite* indica uma infecção sintomática dos rins. A *ITU não complicada* refere-se a cistite ou pielonefrite aguda em mulheres não grávidas em condições ambulatoriais, sem anormalidades anatômicas, nem instrumentação do trato urinário. O termo *ITU complicada* é um termo que abrange todos os outros tipos de ITU. A *ITU recorrente* não é necessariamente complicada; episódios individuais podem não ser complicados e tratados desse modo. A *infecção do trato urinário associada ao uso de cateter* (ITUAC) pode ser sintomática ou assintomática.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Exceto em lactentes e idosos, a ITU ocorre muito mais frequentemente nas mulheres do que nos homens. Durante o período neonatal, a incidência de ITU é ligeiramente maior entre indivíduos do sexo masculino, em comparação com os do sexo feminino, visto que os lactentes do sexo masculino apresentam mais comumente anomalias congênitas do trato urinário. Depois dos 50 anos de idade, a obstrução por hipertrofia prostática torna-se comum nos homens, e a incidência de ITU torna-se quase tão alta nos homens quanto nas mulheres. Entre 1 e cerca de 50 anos de idade, a ITU e a ITU recorrente são predominantemente doenças de mulheres. A prevalência de BAS é de cerca de 5% entre mulheres de 20-40 anos de idade e pode alcançar 40-50% entre mulheres e homens idosos.

Até 50-80% das mulheres na população geral apresentam pelo menos uma ITU durante a sua vida – na maioria dos casos, cistite não complicada. O uso recente de um diafragma com espermicida, as relações sexuais frequentes e uma história de ITU constituem fatores de risco independentes para a cistite aguda. A cistite está temporalmente relacionada com relações sexuais recentes de maneira dose-resposta, com aumento do risco relativo que varia de 1,4 com um episódio de relação sexual até 4,8 com cinco episódios na semana precedente. Em mulheres saudáveis na pós-menopausa, a atividade sexual, o diabetes melito e a incontinência constituem fatores de risco para ITU.

Muitos fatores que predispõem as mulheres à cistite também aumentam o risco de pielonefrite. Em mulheres sadias jovens, os fatores independentemente associados à pielonefrite incluem relações sexuais frequentes, novo parceiro sexual, ITU nos 12 meses precedentes, história materna de ITU, diabetes e incontinência. Os fatores de risco comuns para a cistite e a pielonefrite não são surpreendentes, visto que a pielonefrite surge em consequência da ascensão de bactérias da bexiga até o trato urinário superior. Todavia, pode ocorrer pielonefrite sem cistite antecedente definida.

Cerca de 20-30% das mulheres que já tiveram um episódio de ITU terão episódios recorrentes. A recorrência precoce (dentro de 2 semanas) é habitualmente considerada como recidiva, e não como reinfecção, e pode indicar a necessidade de avaliar a paciente quanto a um foco sequestrado. Focos intracelulares de microrganismos infectantes dentro do epitélio vesical foram demonstrados em modelos animais de ITU, porém a importância desse fenômeno nos humanos ainda não está bem esclarecida. A taxa de recorrência varia de 0,3-7,6 infecções por paciente por ano, com média de 2,6 infecções por ano. Não é raro que a infecção inicial seja seguida de múltiplas recidivas, resultando em agrupamento de episódios. O agrupamento de episódios pode estar relacionado temporalmente à presença de um novo fator de risco ou à descamação da camada epitelial externa protetora da bexiga em resposta à fixação das bactérias durante a cistite aguda. A probabilidade de recorrência diminui com o passar do tempo desde a última infecção. Um estudo de caso-controle com predominância de mulheres brancas na pré-menopausa com ITU recorrente identificou as relações sexuais frequentes, o uso de espermicida, um novo parceiro sexual, uma primeira ITU antes dos 15 anos de idade e uma história materna de ITU como fatores de risco independentes para ITU recorrente. Os únicos fatores de risco comportamentais consistentemente documentados para a ITU recorrente incluem relações sexuais frequentes e uso de espermicida. Em mulheres na pós-menopausa, os principais fatores de risco para ITU recorrente incluem história de ITU na pré-menopausa e fatores anatômicos que afetam o esvaziamento da bexiga, como cistocele, incontinência urinária e urina residual.

Em mulheres grávidas, a BAS possui consequências clínicas, e tanto o rastreamento quanto o tratamento dessa condição estão indicados. Especificamente, a BAS durante a gravidez está associada ao nascimento prematuro e mortalidade perinatal para o feto e à pielonefrite para a mãe. Uma metanálise de Cochrane constatou que o tratamento da BAS em mulheres grávidas diminui em 75% o risco de pielonefrite.

Os homens com ITU apresentam, em sua maioria, uma anormalidade anatômica ou funcional do trato urinário, mais comumente obstrução urinária secundária à hipertrofia prostática. Entretanto, nem todos os homens com ITU possuem anormalidades urinárias detectáveis; esse aspecto é particularmente relevante em homens de ≤ 45 anos de idade. A falta de circuncisão também está associada a um risco aumentado de ITU, visto que a *Escherichia coli* tem mais tendência a colonizar a glande e o prepúcio e a migrar subsequentemente para o trato urinário.

Foi constatado que as mulheres com diabetes apresentam uma taxa 2-3 vezes maior de BAS e de ITU do que as mulheres sem diabetes; não há evidências suficientes para fazer uma afirmação em relação aos homens. A duração prolongada do diabetes e o uso de insulina, em lugar de agentes orais, também estão associados a um maior risco de ITU em mulheres com diabetes. A função vesical deficiente, a obstrução do fluxo urinário e a micção incompleta constituem fatores adicionais comumente observados em pacientes com diabetes, que aumentam o risco de ITU. O comprometimento da secreção de citocinas pode contribuir para a BAS em mulheres diabéticas.

ETIOLOGIA

Os uropatógenos que causam ITU variam quanto à síndrome clínica, porém consistem habitualmente em bacilos Gram-negativos entéricos que migraram para o trato urinário. Os padrões de suscetibilidade a esses microrganismos variam de acordo com a síndrome clínica e a geografia. Na cistite aguda não complicada, nos EUA, os agentes etiológicos são altamente previsíveis: *E. coli* representa 75-90% dos microrganismos isolados; *Staphylococcus saprophyticus* responde por 5-15% (com isolamento particularmente frequente em mulheres mais jovens); e espécies de *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* e *Citrobacter*, juntamente com outros microrganismos, por 5-10%. São encontrados agentes etiológicos semelhantes na Europa e no Brasil. O espectro de agentes que causam pielonefrite não complicada é semelhante, com predomínio da *E. coli*. Na ITU complicada (p. ex., ITUAC), a *E. coli* continua sendo o microrganismo predominante, porém outros bacilos Gram-negativos aeróbios, como *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Acinetobacter* e *Morganella*, também são isolados com frequência. As bactérias Gram-positivas (p. ex., enterococos e *Staphylococcus aureus*) e as leveduras também constituem patógenos importantes na ITU complicada. Em geral, os dados sobre a etiologia e a resistência são obtidos de pesquisas laboratoriais e devem ser compreendidos no contexto de que a identificação dos microrganismos só é realizada nos casos em que uma amostra de urina é enviada para cultura – isto é, normalmente quando há suspeita de ITU complicada ou de pielonefrite. Os dados disponíveis demonstram aumento mundial na resistência de *E. coli* aos antibióticos comumente utilizados no tratamento da ITU. Pesquisas na América do Norte e na Europa de mulheres com cistite aguda documentaram taxas de resistência de > 20% ao sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) e ao ciprofloxacino em algumas regiões. Nas infecções adquiridas na comunidade, a prevalência aumentada de uropatógenos que produzem β-lactamases de espectro ampliado deixou poucas opções orais para o tratamento. Como as taxas de resistência variam de acordo com a região geográfica, com as características de cada paciente e com o passar do tempo, é importante utilizar dados locais e atuais quando se escolhe um esquema de tratamento.

PATOGÊNESE

O trato urinário pode ser considerado como uma unidade anatômica ligada por uma coluna contínua de urina que se estende desde a uretra até os rins. Na maioria dos casos de ITU, as bactérias estabelecem uma infecção por meio de sua ascensão até a bexiga através da uretra. A ascensão contínua pelo ureter até o rim constitui o trajeto para a maioria das infecções do parênquima renal. Entretanto, a introdução de bactérias na bexiga não leva necessariamente a uma infecção duradoura e sintomática. A interação entre fatores do hospedeiro, do patógeno e ambientais determina se haverá invasão tecidual e infecção sintomática (Fig. 162.1). Por exemplo, as bactérias frequentemente entram na bexiga após uma relação sexual, porém a micção normal e os mecanismos de defesa inatos do hospedeiro na bexiga eliminam esses microrganismos. Qualquer corpo estranho existente no trato urinário, como um cateter urinário ou cálculo, proporciona uma superfície inerte para a colonização de bactérias. A micção anormal e/ou um volume de urina residual significativo promovem uma infecção verdadeira. Para simplificar, qualquer coisa capaz de aumentar a probabilidade de entrada das bactérias na bexiga e a sua permanência aumenta o risco de ITU.

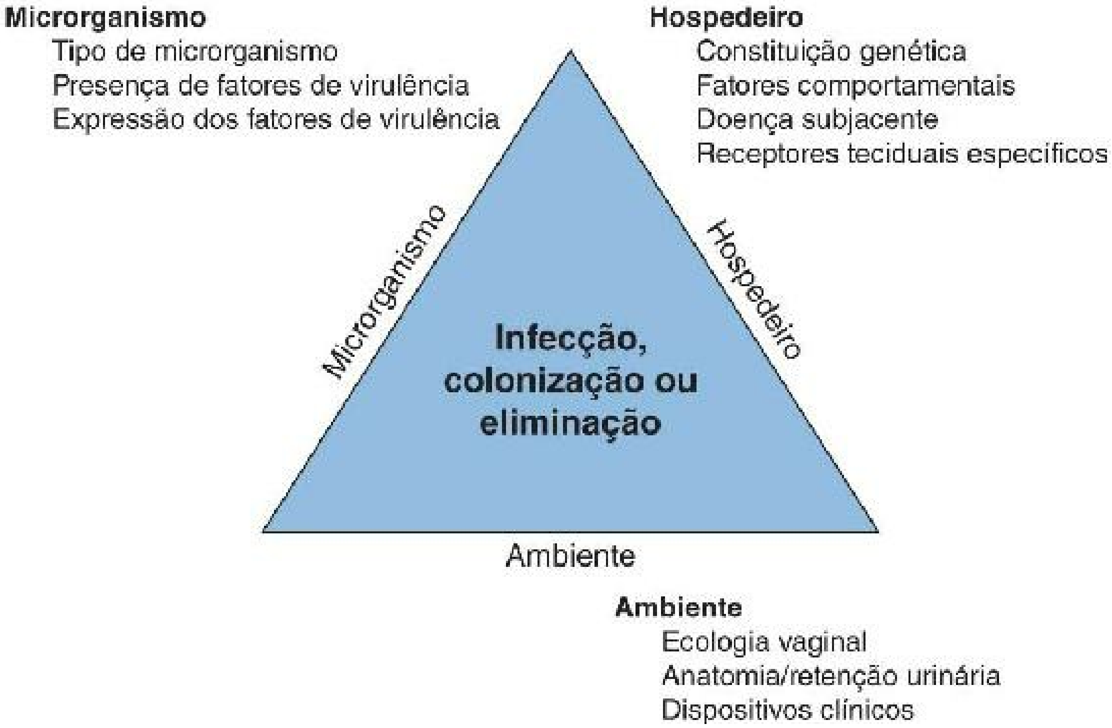
Microrganismo
Tipo de microrganismo
Presença de fatores de virulência
Expressão dos fatores de virulência
Hospedeiro
Constituição genética
Fatores comportamentais
Doença subjacente
Receptores teciduais específicos
Microrganismo
Hospedeiro
Infecção, colonização ou eliminação
Ambiente
Ambiente
Ecologia vaginal
Anatomia/retenção urinária
Dispositivos clínicos

FIGURA 162.1 **Patogênese da infecção do trato urinário.** A relação entre o hospedeiro, o patógeno e os fatores ambientais específicos determina o resultado clínico.

As bactérias também podem ter acesso ao trato urinário através da corrente sanguínea. Entretanto, a disseminação hematogênica responde por < 2% das ITUs documentadas e, em geral, resulta de bacteremia causada por microrganismos relativamente virulentos, como *Salmonella* e *S. aureus*. Com efeito, o isolamento de um desses patógenos de um paciente sem cateter ou outra instrumentação justifica a pesquisa de uma fonte hematogênica. As infecções hematogênicas podem produzir abscessos focais ou áreas de pielonefrite dentro de um rim e resultam em culturas de urina positivas. A patogênese da candidúria é distinta, visto que a via hematogênica é, neste caso, comum. A presença de *Candida* na urina de um paciente imunocompetente sem instrumentação implica uma contaminação genital ou disseminação visceral potencial.

Fatores ambientais • ***ECOLOGIA VAGINAL*** Nas mulheres, a ecologia vaginal constitui um importante fator ambiental que afeta o risco de ITU. A colonização do introito vaginal e da área periuretral por microrganismos da flora intestinal (habitualmente *E. coli*) constitui a etapa inicial crítica na patogênese da ITU. A relação sexual está associada a um risco aumentado de colonização vaginal por *E. coli* e, portanto, aumenta o risco de ITU. O nonoxinol-9 no espermicida é tóxico para a microflora vaginal normal e, portanto, também está associado a um risco aumentado de colonização vaginal por *E. coli* e bacteriúria. Em mulheres após a menopausa, os lactobacilos vaginais previamente predominantes são substituídos pela colonização por bactérias Gram-negativas. O uso de estrogênios tópicos para prevenir a ITU em mulheres na pós-menopausa é controverso; tendo em vista os efeitos colaterais da reposição hormonal sistêmica, os estrogênios orais não devem ser usados para prevenção de ITU.

ANORMALIDADES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS Qualquer condição capaz de permitir a estase ou a obstrução urinária predispõe o indivíduo à ITU. Os corpos estranhos, como cálculos ou cateteres urinários, proporcionam uma superfície inerte para a colonização das bactérias e a formação de um biofilme persistente. Por conseguinte, o refluxo vesicoureteral, a obstrução ureteral secundária à hipertrofia prostática, a bexiga neurogênica e a cirurgia de derivação urinária criam um ambiente favorável para a ITU. Em indivíduos com essas condições, as cepas de *E. coli* que carecem de fatores de virulência urinária típicos frequentemente constituem a causa da infecção. A inibição da peristalse ureteral e a diminuição do tônus ureteral, levando ao refluxo vesicoureteral, são importantes na patogênese da pielonefrite em mulheres grávidas. Os fatores anatômicos – especificamente a distância entre a uretra e o ânus – são considerados como o principal motivo pelo qual a ITU é predominantemente uma doença de mulheres jovens, e não de homens jovens.

Fatores do hospedeiro A base genética individual do hospedeiro influencia a suscetibilidade do indivíduo à ITU recorrente, pelo menos em mulheres. A predisposição familiar à ITU e à pielonefrite está bem documentada. Há uma tendência maior de que as mulheres com ITU recorrente tenham tido a primeira ITU antes dos 15 anos de idade e uma história materna de ITU. Um componente da patogênese subjacente dessa predisposição familiar à ITU recorrente pode consistir na colonização vaginal persistente por *E. coli*, mesmo durante os períodos assintomáticos. As células da mucosa vaginal e periuretral de mulheres com ITU recorrente ligam-se três vezes mais a bactérias uropatogênicas do que as células da mucosa de mulheres sem infecção recorrente. As células epiteliais de mulheres que não secretam determinados antígenos de grupos sanguíneos podem apresentar tipos específicos de receptores aos quais se liga a *E. coli*, facilitando, assim, a colonização e a invasão. As mutações em genes de resposta do hospedeiro (p. ex., aqueles que codificam receptores semelhantes ao Toll e o receptor de interleucina 8) também foram associadas à ITU recorrente e à pielonefrite. Os polimorfismos no gene do receptor específico da interleucina 8 *CXCR1* estão associados a um aumento da suscetibilidade à pielonefrite. A expressão do *CXCR1* em níveis mais baixos na superfície dos neutrófilos compromete a defesa do hospedeiro dependente de neutrófilos contra a invasão bacteriana do parênquima renal.

Fatores microbianos Um trato urinário anatomicamente normal proporciona uma poderosa barreira contra a infecção ao contrário de um trato urinário comprometido. Assim, as cepas de *E. coli* que causam infecção sintomática invasiva do trato urinário em hospedeiros normais nos demais aspectos frequentemente possuem e expressam fatores genéticos de virulência, incluindo adesinas de superfície, que medeiam a ligação a receptores específicos sobre a superfície das células uroepiteliais. As adesinas mais bem estudadas são as fímbrias P, que consistem em estruturas proteicas semelhantes a pelos, que interagem com um receptor específico nas células epiteliais renais. (A letra *P* denota a capacidade de ligação dessas fímbrias ao antígeno de grupo sanguíneo P, que contém um resíduo de D-galactose-D-galactose.) As fímbrias P são importantes na patogênese da pielonefrite e na invasão subsequente da corrente sanguínea a partir do rim.

Outra adesina é o *pilus* (fímbria) tipo 1, encontrada em todas as cepas de *E. coli*, embora não seja expressa em todas elas. Acredita-se que os *pili* tipo 1 desempenham um papel chave na iniciação da infecção vesical por *E. coli*, uma vez que medeiam a ligação a uroplaquinas sobre a superfície luminal das células uroepiteliais da bexiga. A ligação das fímbrias tipo 1 de *E. coli* a receptores nas células uroepiteliais desencadeia uma complexa série de eventos de sinalização, que levam à apoptose e à esfoliação das células uroepiteliais, com eliminação das *E. coli* ligadas na urina.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Síndromes clínicas

A questão mais importante a se considerar quando há suspeita de ITU é a caracterização da síndrome clínica como BAS, cistite não complicada, pielonefrite, prostatite ou ITU complicada. Essa informação irá definir a abordagem diagnóstica e terapêutica.

BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

O diagnóstico de BAS só pode ser considerado quando o paciente não apresenta sintomas locais ou sistêmicos relacionados com o trato urinário. A apresentação clínica é habitualmente a de um paciente que realiza uma cultura de urina de rastreamento por algum motivo não relacionado com o trato geniturinário e no qual se detecta incidentalmente a bacteriúria. A presença de sinais ou sintomas sistêmicos, como febre, alteração do estado mental e leucocitose, em associação a uma cultura de urina positiva, não define um diagnóstico de ITU sintomática, a não ser que tenham sido consideradas outras etiologias possíveis.

CISTITE

Os sintomas típicos de cistite consistem em disúria, polaciúria e urgência. Com frequência, observa-se também a ocorrência de noctúria, hesitação, desconforto suprapúbico e hematúria macroscópica. A dor lombar ou no flanco unilateral é geralmente uma indicação de comprometimento do trato urinário superior. A febre também constitui uma indicação de infecção invasiva do rim ou da próstata.

PIELONEFRITE

A pielonefrite leve pode se manifestar na forma de febre baixa, com ou sem dor lombar inferior ou no ângulo costovertebral, enquanto a pielonefrite grave pode manifestar-se na forma de febre alta, tremores, náuseas, vômitos e dor no flanco e/ou lombar. Em geral, os sintomas são de início agudo, e pode não haver sintomas de cistite. A febre constitui a principal característica que distingue a cistite da pielonefrite. A febre da pielonefrite exibe um padrão em “estaca de cerca” de pico alto, porém sofre resolução dentro de 72 horas de terapia. Verifica-se o desenvolvimento de bacteremia em 20-30% dos casos de pielonefrite. Os pacientes com diabetes melito podem apresentar uropatia obstrutiva associada à necrose papilar aguda quando as papilas descamadas causam obstrução do ureter. A necrose papilar também pode ser evidente em alguns casos de pielonefrite complicada por obstrução, anemia falciforme, nefropatia por analgésicos ou combinações dessas condições. Nos raros casos de necrose papilar bilateral, uma rápida elevação dos níveis séricos de creatinina pode constituir a primeira indicação da condição. A pielonefrite *enfisematosa* é uma forma particularmente grave da doença, que está associada à produção de gás nos tecidos renais e perinefréticos e que ocorre quase exclusivamente em pacientes diabéticos **(Fig. 162.2)**. A pielonefrite *xantogranulomatosa* ocorre quando a obstrução urinária crônica (frequentemente por cálculos coraliformes), juntamente com infecção crônica, leva à destruição supurativa do tecido renal **(Fig. 162.3)**. Ao exame patológico, o tecido renal residual frequentemente tem uma coloração amarela, com infiltração por macrófagos repletos de lipídeos. A pielonefrite também pode ser complicada pela formação de abscesso intraparenquimatoso; deve-se suspeitar dessa situação quando o paciente apresenta febre contínua e/ou bacteremia, apesar da terapia antibacteriana.

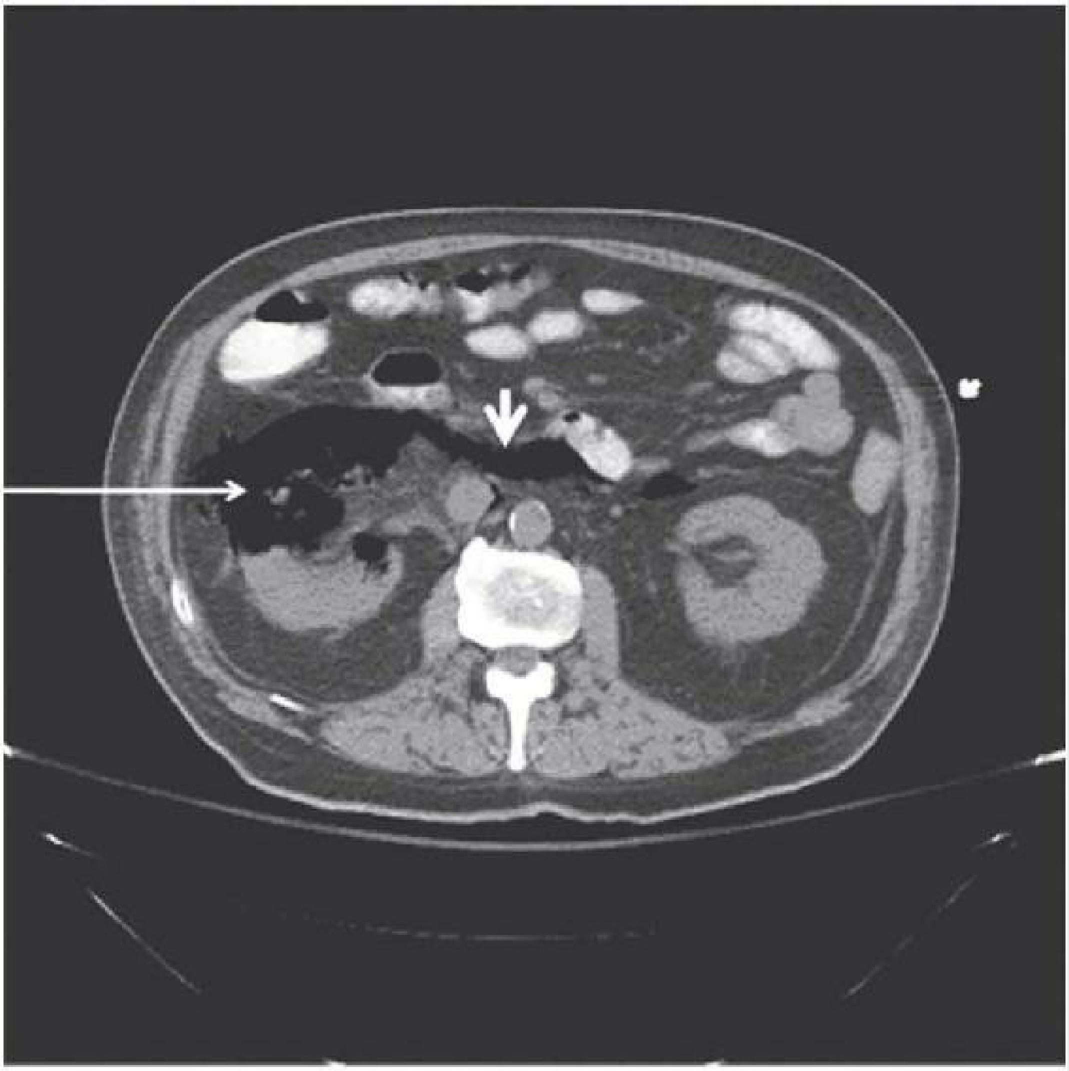

FIGURA 162.2 **Pielonefrite enfisematosa.** A infecção do rim direito de um homem diabético por *Escherichia coli*, um uropatógeno anaeróbio facultativo, formador de gás, levou à destruição do parênquima renal (*seta*) e localização do gás pelo espaço retroperitoneal (*ponta de seta*).

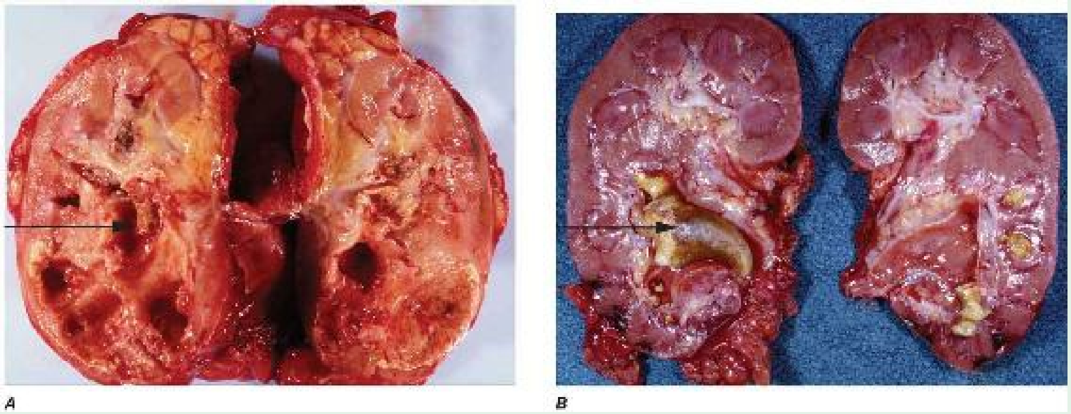

FIGURA 162.3 **Pielonefrite xantogranulomatosa.** ***A.*** Essa fotografia mostra a destruição extensa do parênquima renal, devido a uma inflamação supurativa de longa duração. O fator precipitante foi a ocorrência de obstrução por um cálculo coraliforme, que foi removido, deixando uma depressão (*seta*). O efeito expansivo da pielonefrite xantogranulomatosa pode simular uma neoplasia maligna renal. ***B.*** Um grande cálculo coraliforme (*seta*) está obstruindo a pelve renal e o sistema calicinal. O polo inferior do rim apresenta áreas de hemorragia e necrose, com colapso das áreas corticais. *(Imagens cedidas por cortesia de Dharam M. Ramnani, MD, Virginia Urology Pathology Laboratory, Richmond, VA.)*

PROSTATITE

A prostatite inclui anormalidades tanto infecciosas quanto não infecciosas da próstata. As infecções podem ser agudas ou crônicas, quase sempre são de natureza bacteriana e são muito menos comuns do que a entidade não infecciosa de *síndrome de dor pélvica crônica* (anteriormente conhecida como prostatite crônica). A prostatite bacteriana aguda manifesta-se na forma de disúria, polaciúria e dor na área prostática, pélvica ou perineal. Em geral, há febre e calafrios, e os sintomas de obstrução do orifício vesical são comuns. A prostatite bacteriana crônica manifesta-se de forma mais insidiosa, como episódios recorrentes de cistite, algumas vezes com dor pélvica e perineal associada. Os homens que apresentam cistite recorrente devem ser avaliados quanto a um foco prostático.

ITU COMPLICADA

A ITU complicada manifesta-se na forma de episódio sintomático de cistite ou pielonefrite em um homem ou mulher com predisposição anatômica à infecção, presença de corpo estranho no trato urinário ou fatores que predisponham a uma resposta tardia ao tratamento.

INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

Anamnese O diagnóstico de qualquer uma das síndromes de ITU ou de BAS começa com uma anamnese detalhada **(Fig. 162.4)**. A história fornecida pelo paciente tem alto valor preditivo na cistite não complicada. Uma metanálise avaliando a probabilidade de ITU aguda com base na história e nos achados físicos concluiu que, nas mulheres que apresentam pelo menos um sintoma de ITU (disúria, polaciúria, hematúria ou dor lombar), sem fatores complicantes, a probabilidade de cistite aguda ou de pielonefrite é de 50%. As taxas ainda mais altas de acurácia de autodiagnóstico entre mulheres com ITU recorrente provavelmente são responsáveis pelo sucesso do tratamento da cistite recorrente iniciado pela paciente. Na ausência de secreção vaginal e fatores complicantes, porém na presença de fatores de risco para ITU, a probabilidade de ITU é de quase de 90%, e não há necessidade de nenhuma avaliação laboratorial. De modo semelhante, uma combinação de disúria e polaciúria na ausência de secreção vaginal aumenta a probabilidade de ITU para 96%. Não há necessidade de avaliação laboratorial adicional com tiras reagentes ou cultura de urina nessas pacientes antes da instituição do tratamento definitivo.

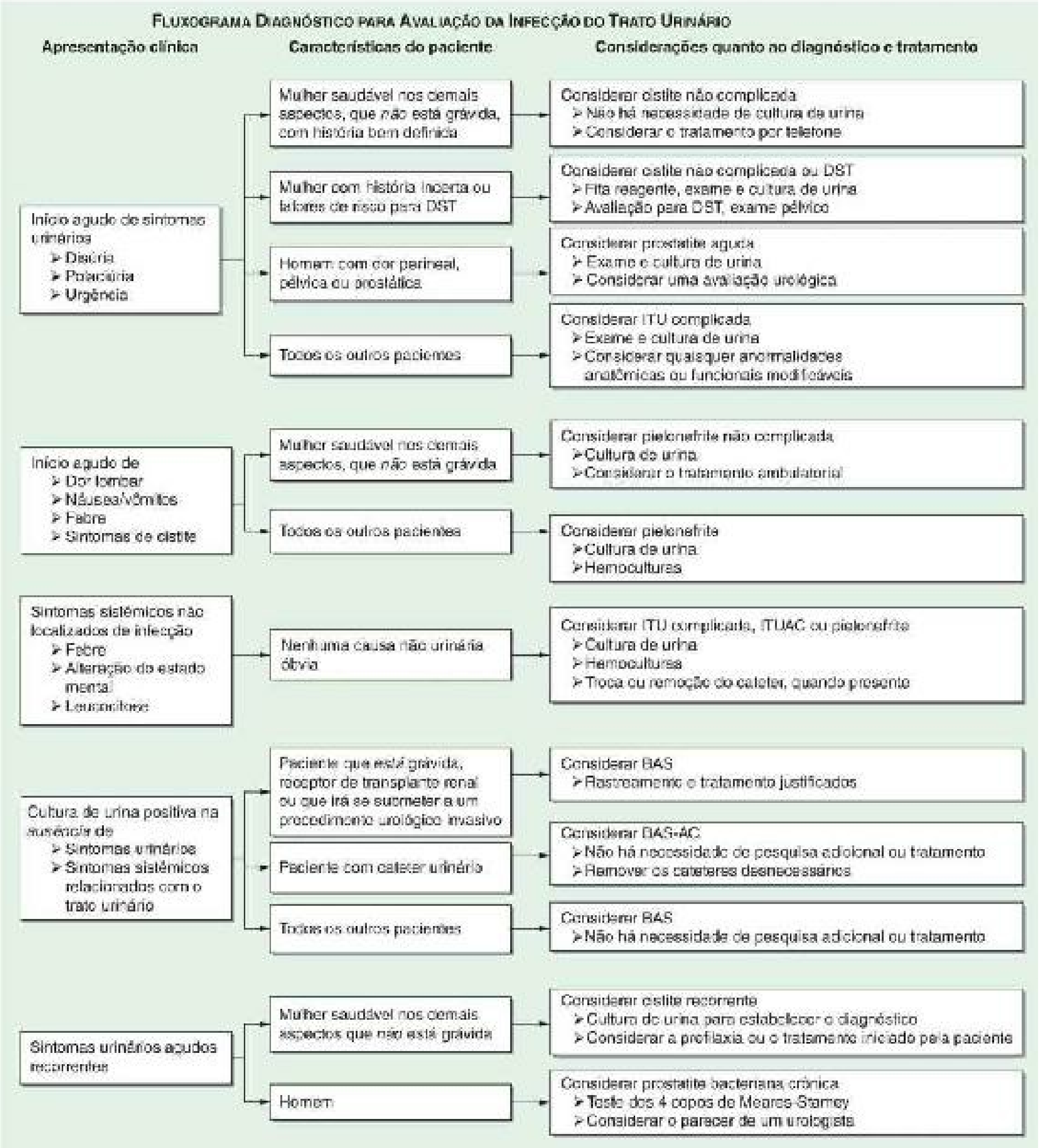
FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO PARA AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO
Apresentação clínica
Características do paciente
Considerações quanto ao diagnóstico e tratamento
Início agudo de sintomas urinários
➢ Disúria
➢ Polaciúria
➢ Urgência
Mulher saudável nos demais aspectos, que não está grávida, com história bem definida
Considerar cistite não complicada
➢ Não há necessidade de cultura de urina
➢ Considerar o tratamento por telefone
Mulher com história incerta ou fatores de risco para DST
Considerar cistite não complicada ou DST
➢ Fita reagente, exame e cultura de urina
➢ Avaliação para DST, exame pélvico
Homem com dor perineal, pélvica ou prostática
Considerar prostatite aguda
➢ Exame e cultura de urina
➢ Considerar uma avaliação urológica
Todos os outros pacientes
Considerar ITU complicada
➢ Exame e cultura de urina
➢ Considerar quaisquer anormalidades anatômicas ou funcionais modificáveis
Início agudo de
➢ Dor lombar
➢ Náusea/vômitos
➢ Febre
➢ Sintomas de cistite
Mulher saudável nos demais aspectos, que não está grávida
Considerar pielonefrite não complicada
➢ Cultura de urina
➢ Considerar o tratamento ambulatorial
Todos os outros pacientes
Considerar pielonefrite
➢ Cultura de urina
➢ Hemoculturas
Sintomas sistêmicos não localizados de infecção
➢ Febre
➢ Alteração do estado mental
➢ Leucocitose
Nenhuma causa não urinária óbvia
Considerar ITU complicada, ITUAC ou pielonefrite
➢ Cultura de urina
➢ Hemoculturas
➢ Troca ou remoção do cateter, quando presente
Cultura de urina positiva na ausência de
➢ Sintomas urinários
➢ Sintomas sistêmicos relacionados com o trato urinário
Paciente que está grávida, receptor de transplante renal ou que irá se submeter a um procedimento urológico invasivo
Considerar BAS
➢ Rastreamento e tratamento justificados
Paciente com cateter urinário
Considerar BAS-AC
➢ Não há necessidade de pesquisa adicional ou tratamento
➢ Remover os cateteres desnecessários
Todos os outros pacientes
Considerar BAS
➢ Não há necessidade de pesquisa adicional ou tratamento
Sintomas urinários agudos recorrentes
Mulher saudável nos demais aspectos que não está grávida
Considerar cistite recorrente
➢ Cultura de urina para estabelecer o diagnóstico
➢ Considerar a profilaxia ou o tratamento iniciado pela paciente
Homem
Considerar prostatite bacteriana crônica
➢ Teste dos 4 copos de Meares-Stamey
➢ Considerar o parecer de um urologista

FIGURA 162.4 **Abordagem diagnóstica para a infecção do trato urinário (ITU).** DST, doença sexualmente transmissível; ITUAC, ITU associada ao uso de cateter; BAS, bacteriúria assintomática; BAS-AC, BAS associada ao uso de cateter.

Quando a história do paciente é usada como instrumento diagnóstico, é importante lembrar que os estudos incluídos na metanálise citada anteriormente não envolveram crianças, adolescentes, mulheres grávidas, homens ou pacientes com ITU complicada. Uma preocupação importante é o fato de que uma doença sexualmente transmitida – aquela causada por *Chlamydia trachomatis* em particular – pode ser inapropriadamente tratada como ITU. Essa preocupação é particularmente relevante para mulheres com menos de 25 anos de idade. O diagnóstico diferencial a ser considerado quando a mulher apresenta disúria inclui cervicite (*C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*), vaginite (*Candida albicans, Trichomonas vaginalis*), uretrite herpética, cistite intersticial e irritação vaginal ou vulvar não infecciosa. As mulheres com mais de um parceiro sexual e uso inconsistente de preservativos correm alto risco de ITU e de doenças sexualmente transmissíveis, e os sintomas por si só nem sempre distinguem uma condição da outra.

Fita reagente para urina, exame de urina e cultura de urina Os instrumentos diagnósticos úteis incluem a fita reagente e o exame de urina, que fornecem informações no local de atendimento, e a cultura de urina, que pode confirmar de modo retrospectivo um diagnóstico anterior. É importante compreender os parâmetros do teste com fita reagente para interpretar seus resultados. Apenas os membros da família Enterobacteriaceae convertem o nitrato em nitrito, e deve haver um acúmulo de nitrito na urina suficiente para alcançar o limiar de detecção. Se uma mulher com cistite aguda estiver ingerindo líquidos em excesso e urinando frequentemente, o teste da fita reagente para nitrito tem menos probabilidade de ser positivo, mesmo na presença de *E. coli*. O teste da esterase leucocitária detecta essa enzima nos leucócitos polimorfonucleares da urina do hospedeiro, independentemente das células estarem intactas ou lisadas. Muitas revisões procuraram descrever a acurácia diagnóstica do teste com fita reagente. A conclusão para os médicos é a de que o teste com fita reagente para urina pode confirmar o diagnóstico de cistite não complicada em paciente com probabilidade razoavelmente alta dessa doença antes da realização do teste. Nem o nitrito nem a positividade da esterase leucocitária podem ser interpretados como resultado positivo. A presença de sangue na urina também pode sugerir um diagnóstico de ITU. Um teste com fita reagente negativo para o nitrito e a esterase leucocitária nesses pacientes deve levar a considerar outras explicações para os sintomas observados e a obtenção de uma amostra de urina para cultura. Um teste com fita reagente negativo não é sensível o suficiente para excluir a possibilidade de bacteriúria em mulheres grávidas, nas quais é importante detectar todos os episódios de bacteriúria. As características de desempenho do teste com fita reagente diferem em homens (altamente específico) e em residentes de clínica de repouso não cateterizados (altamente sensível).

A microscopia da urina revela piúria em quase todos os casos de cistite e hematúria em cerca de 30% dos casos. Na prática atual, a maioria dos laboratórios de hospitais utiliza um sistema automatizado, em lugar do exame manual para microscopia da urina. Uma máquina aspira uma amostra da urina e, em seguida, classifica as partículas presentes na urina com base no seu tamanho, formato, contraste, dispersão da luz, volume e outras propriedades. Esses sistemas automatizados podem ser afetados por números elevados de eritrócitos dismórficos, leucócitos ou cristais; em geral, as contagens de bactérias são menos acuradas do que as contagens de hemácias e leucócitos. A recomendação clínica dos autores é a de que os sintomas e a apresentação do paciente sejam considerados acima de um resultado incongruente no exame de urina automatizado.

A detecção de bactérias em uma cultura de urina é o “padrão-ouro” diagnóstico para a ITU; todavia, lamentavelmente, os resultados de cultura não se tornam disponíveis antes de 24 horas após a apresentação do paciente. A identificação do(s) microrganismo(s) específico(s) pode exigir um período adicional de 24 horas. Estudos realizados em mulheres com sintomas de cistite constataram que um limiar para contagem de colônias de > 10^2 bactérias/mL é mais sensível (95%) e específico (85%) do que um limiar de 10^5/mL para diagnóstico de cistite aguda em mulheres. Nos homens, o nível mínimo indicando infecção parece ser de 10^3/mL. Com frequência, as amostras de urina ficam contaminadas com a microbiota normal da uretra distal, da vagina ou da pele. Esses contaminantes podem crescer e alcançar números elevados quando se deixa a amostra de urina coletada permanecer em repouso em temperatura ambiente. Na maioria dos casos, uma cultura produzindo espécies mistas de bactérias está contaminada, exceto nos casos de cateterismo em longo prazo, retenção urinária crônica ou presença de fístula entre o trato urinário e o trato gastrintestinal ou genital.

DIAGNÓSTICO

A abordagem ao diagnóstico é influenciada pela síndrome clínica de ITU suspeitada **(Fig. 162.4)**.

Cistite não complicada em mulheres A cistite não complicada em mulheres pode ser tratada com base apenas na história clínica. Entretanto, se os sintomas não forem específicos ou se não for possível obter uma história confiável, deve-se realizar um teste com fita reagente na urina. A obtenção de um resultado positivo de nitrito ou esterase leucocitária em uma mulher com um sintoma de ITU aumenta a probabilidade de ITU de 50 para cerca de 80%, e pode-se considerar o tratamento empírico sem a necessidade de exames adicionais. Nessa situação, um resultado negativo com a fita reagente não exclui a ITU, e recomenda-se a realização de cultura de urina, acompanhamento clínico rigoroso e, possivelmente, exame pélvico. Essas recomendações são feitas com a advertência de que não haja fatores associados à ITU complicada, como gravidez.

Cistite em homens Os sinais e os sintomas de cistite nos homens assemelham-se aos das mulheres, porém a doença difere em vários aspectos importantes na população masculina. É altamente recomendada a coleta de urina para cultura quando um homem apresenta sintomas de ITU, visto que a documentação de bacteriúria pode diferenciar as síndromes menos comuns de prostatite bacteriana aguda e crônica da entidade muito comum de síndrome de dor pélvica crônica, que não está associada à bacteriúria e, portanto, não costuma responder à terapia antibacteriana. Se não houver certeza quanto ao diagnóstico, as culturas de localização que utilizam o teste de Meares-Stamey de dois ou quatro copos (coleta de urina após massagem prostática) devem ser efetuadas para diferenciar as síndromes prostáticas bacterianas das não bacterianas, devendo o paciente ser encaminhado a um urologista. Os homens com ITU febril frequentemente apresentam um nível sérico elevado do antígeno prostático específico, bem como aumento da próstata e das vesículas seminais na ultrassonografia – achados indicando comprometimento da próstata. Em 85 homens com ITU febril, os sintomas de retenção urinária, recidiva precoce da ITU, hematúria no acompanhamento e dificuldades de micção foram preditivos de distúrbios passíveis de correção cirúrgica. Os homens que não apresentaram esses sintomas tinham o trato urinário superior e inferior normal na avaliação urológica.

Bacteriúria assintomática O diagnóstico de BAS envolve critérios tanto microbiológicos quanto clínicos. O critério microbiológico é habitualmente $\geq 10^5$ UFC/mL, exceto na presença de doença associada a cateter, na qual o ponto de corte é de $\geq 10^2$ UFC/mL. O critério clínico é que o indivíduo não tenha sinais ou sintomas atribuíveis à ITU.

TRATAMENTO INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

A terapia antimicrobiana é necessária para qualquer ITU sintomática. A escolha do agente antimicrobiano e a dose e duração do tratamento dependem do local da infecção e da presença ou ausência de condições complicantes. Cada categoria de ITU exige uma abordagem diferente, baseada na síndrome clínica específica.

A resistência antimicrobiana entre uropatógenos varia de uma região para outra e influencia a abordagem ao tratamento empírico da ITU. *E. coli* ST131 é o tipo de sequência multilócus predominante encontrada no mundo inteiro como causa de ITU resistente a múltiplos fármacos. As recomendações para o tratamento precisam ser consideradas no contexto dos padrões de resistência locais e nas diferenças nacionais quanto à disponibilidade de alguns agentes. Por exemplo, a fosfomicina e o pivmecilinam não estão disponíveis em todos os países, porém são considerados como fármacos de primeira linha nos locais onde estão disponíveis, visto que eles mantêm a sua atividade contra a maioria dos uropatógenos que poduzem β-lactamases de espectro ampliado. Por conseguinte, as escolhas terapêuticas devem depender da resistência local, da disponibilidade de fármacos e de fatores individuais dos pacientes, como viagem recente e uso de antimicrobianos.

CISTITE NÃO COMPLICADA EM MULHERES

Como as espécies e a sensibilidade a antimicrobianos das bactérias que causam cistite aguda não complicada são altamente previsíveis, é possível tratar muitos episódios de cistite não complicada por telefone **(Fig. 162.4)**. A maioria das pacientes com outras síndromes de ITU exige avaliação diagnóstica adicional. Embora o risco de complicações graves com o tratamento por telefone pareça ser baixo, estudos de algoritmos de tratamento por telefone geralmente envolveram mulheres brancas sadias sob os demais aspectos, com baixo risco de complicações da ITU.

Em 1999, o SMX-TMP foi recomendado como agente de primeira linha para o tratamento da ITU não complicada nas diretrizes publicadas pela Infectious Diseases Society of America. Desde então, a resistência aos antibióticos entre os uropatógenos que causam cistite não complicada aumentou, houve um maior reconhecimento da importância do dano colateral (definido adiante), e novos agentes foram estudados. Lamentavelmente, não existe mais nenhum agente ideal para o tratamento da cistite aguda não complicada.

O dano colateral refere-se aos efeitos ecológicos adversos da terapia antimicrobiana, incluindo destruição da microbiota normal e seleção de microrganismos resistentes a fármacos. Surtos de infecção por *Clostridium difficile* oferecem um exemplo de dano colateral no ambiente hospitalar. A implicação do dano colateral nesse contexto é a de que um fármaco altamente eficaz para o tratamento da ITU não é necessariamente o agente de primeira linha ideal se ele também tiver efeitos secundários pronunciados sobre a microbiota normal ou se tiver tendência a modificar os padrões de resistência. Os fármacos utilizados no tratamento da ITU que também apresentam um efeito mínimo sobre a flora fecal incluem pivmecilinam, fosfomicina e nitrofurantoína. Em contrapartida, a trimetoprima, o SMX-TMP, as quinolonas e a ampicilina afetam mais significativamente a microbiota fecal; esses fármacos são particularmente os agentes para os quais foram documentados níveis crescentes de resistência.

Dispõe-se de vários esquemas terapêuticos efetivos para a cistite aguda não complicada em mulheres **(Quadro 162.1)**. Os agentes de primeira linha bem estudados incluem o SMX-TMP e a nitrofurantoína. Os agentes de segunda linha incluem a fluoroquinolona e os compostos β-lactâmicos. O tratamento com fosfomicina em dose única para a cistite aguda é amplamente usado na Europa, porém tem produzido resultados mistos em estudos clínicos randomizados. Há uma experiência cada vez maior com o uso da fosfomicina para o tratamento das ITUs (incluindo infecções complicadas) causadas por *E. coli* resistente a múltiplos fármacos. O pivmecilinam não está atualmente disponível nosEUA ou no Canadá, porém é um agente popular em alguns países da Europa. Os prós e contras de outras terapias são discutidos de modo sucinto, adiante.

QUADRO 162.1 **ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA A CISTITE AGUDA NÃO COMPLICADA**

Fármaco e dose	Eficácia clínica estimada (%)	Eficácia bacteriana estimada[a] (%)	Efeitos colaterais comuns
Nitrofurantoína, 100 mg, 2×/dia, por 5-7 dias	84-95	86-92	Náuseas, cefaleia
SMX-TMP, 1 comprimido de DC, 2×/dia, por 3 dias	90-100	91-100	Exantema, urticária, náuseas, vômitos, anormalidades hematológicas
Fosfomicina, envelope de 3 g para dose única	70-91	78-83	Diarreia, náuseas, cefaleia
Pivmecilinam, 400 mg, 2×/dia, por 3-7 dias	55-82	74-84	Náuseas, vômitos, diarreia
Fluoroquinolonas – a dose varia de acordo com o agente; esquema de 3 dias	85-95	81-98	Náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, sonolência, insônia
β-lactâmicos – a dose varia de acordo com o agente; esquema de 5-7 dias	79-98	74-98	Diarreia, náuseas, vômitos, exantema, urticária

[a] Resposta microbiana medida pela redução das contagens de bactérias na urina.
Nota: As taxas de eficácia são valores médios ou faixas calculados a partir dos dados e estudos incluídos no Infectious Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guideline for Treatment of Uncomplicated UTI, 2010. SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; DC, dupla concentração.

Tradicionalmente, o SMX-TMP tem sido recomendado como tratamento de primeira linha para a cistite aguda, e continua sendo apropriado considerar o uso desse fármaco em regiões onde as taxas de resistência não ultrapassam 20%. A resistência ao SMX-TMP possui importância clínica: em pacientes tratados com SMX-TMP com microrganismos isolados resistentes, o tempo necessário para a resolução dos sintomas é mais longo e as taxas de falência terapêutica clínica e microbiológica são mais altas. Os fatores individuais do hospedeiro associados a um elevado risco de ITU causada por uma cepa de *E. coli* resistente ao SMX-TMP incluem uso recente de SMX-TMP ou outro agente antimicrobiano e viagem recente para uma área com elevada taxa de resistência ao SMX-TMP. A condição ideal para o uso empírico do SMX-TMP é a ITU não complicada em uma mulher que tem uma relação médico-paciente estabelecida e que, portanto, pode procurar assistência caso os sintomas não respondam imediatamente.

A resistência à nitrofurantoína permanece baixa, apesar dos > 60 anos de uso. Como esse fármaco afeta o metabolismo bacteriano em múltiplas vias, são necessárias diversas etapas de mutação para o desenvolvimento de resistência. A nitrofurantoína continua sendo altamente ativa contra *E. coli* e contra a maioria dos microrganismos isolados não *E. coli*. *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* e as leveduras são, todos eles, intrinsecamente resistentes a esse fármaco. Embora a nitrofurantoína tenha sido tradicionalmente prescrita em um esquema de 7 dias, foram observadas eficácias microbiológicas e clínicas semelhantes com um ciclo de nitrofurantoína de 5 dias ou um ciclo de 3 dias de SMX-TMP para o tratamento de mulheres com cistite aguda; não se recomenda o uso de ciclos de 3 dias de nitrofurantoína para a cistite aguda. A nitrofurantoína não alcança níveis significativos nos tecidos e não pode ser usada no tratamento da pielonefrite.

As fluoroquinolonas são, em sua maioria, altamente efetivas como terapia de ciclo curto para a cistite; a exceção é o moxifloxacino, que pode não alcançar níveis urinários adequados. As fluoroquinolonas comumente usadas para tratamento da ITU incluem ofloxacino, ciprofloxacino e levofloxacino. A principal preocupação acerca do uso das fluoroquinolonas no tratamento da cistite aguda é a propagação da resistência às fluoroquinolonas, não apenas entre uropatógenos, mas também entre outros microrganismos que provocam infecções mais graves e de tratamento difícil em outros sítios. O uso de fluoroquinolonas também é um fator que estimula a emergência de surtos de *C. difficile* no contexto hospitalar. Na atualidade, a maioria dos especialistas recomenda limitar o uso das fluoroquinolonas a casos específicos de cistite não complicada, em que outros agentes antimicrobianos não são apropriados. O uso de quinolona em determinadas populações, incluindo adultos com > 60 anos de idade, foi associado a um risco aumentado de ruptura do tendão do calcâneo.

Com a exceção do pivmecilinam, os agentes β-lactâmicos não tem funcionado, de modo geral, tão bem quanto o SMX-TMP ou as fluoroquinolonas na cistite aguda. As taxas de erradicação dos patógenos são mais baixas, e as taxas de recidiva são mais elevadas com os fármacos β-lactâmicos. A explicação geralmente aceita é a de que os β-lactâmicos são incapazes de erradicar os uropatógenos do reservatório vaginal. O suposto papel atribuído às comunidades de biofilmes intracelulares é intrigante. Muitas cepas de *E. coli*, que são resistentes ao SMX-TMP, também demonstram resistência à amoxicilina e à cefalexina; por conseguinte, esses fármacos só devem ser utilizados para pacientes infectados por cepas sensíveis.

Os analgésicos urinários mostram-se apropriados em determinadas situações para acelerar a resolução do desconforto vesical. A fenazopiridina, um analgésico para o trato urinário, é amplamente utilizada, porém pode causar náusea significativa. Dispõe-se também de analgésicos combinados contendo antissépticos urinários (metenamina, azul de metileno), um agente acidificante da urina (fosfato de sódio) e um agente antiespasmódico (hiosciamina).

PIELONEFRITE

Como os pacientes com pielonefrite apresentam doença invasiva tecidual, o esquema de tratamento escolhido deve ter uma probabilidade muito alta de erradicar o microrganismo e deve alcançar rapidamente níveis sanguíneos terapêuticos. As elevadas taxas de *E. coli* resistentes ao SMX-TMP observadas em pacientes com pielonefrite fizeram as fluoroquinolonas se tornar o tratamento de primeira linha para a pielonefrite aguda não complicada. A administração das fluoroquinolonas por via oral ou por via parenteral dependerá da tolerância do paciente para a ingestão oral. Um estudo clínico randomizado demonstrou uma alta efetividade de um ciclo de tratamento de 7 dias com ciprofloxacino oral (500 mg, 2×/dia, com ou sem dose inicial de 400 mg, IV) para o tratamento inicial da pielonefrite em condições ambulatoriais. O SMX-TMP oral (1 comprimido de dupla concentração, 2×/dia, durante 14 dias) também se mostra efetivo para o tratamento da pielonefrite não complicada se for demonstrada a sensibilidade do uropatógeno. Se a sensibilidade do patógeno não for conhecida e o SMX-TMP for utilizado, recomenda-se dose inicial de 1 g de ceftriaxona, IV. Os agentes β-lactâmicos orais são menos efetivos do que as fluoroquinolonas e devem ser utilizados com cautela e acompanhamento rigoroso. As opções para o tratamento parenteral da pielonefrite não complicada incluem fluoroquinolonas, uma cefalosporina de espectro ampliado, com ou sem aminoglicosídeo, ou um carbapenêmico. Podem ser utilizadas combinações de β-lactâmico e de um inibidor da β-lactamase (p. ex., ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam) ou imipenem-cilastatina em pacientes com história clínica mais complicada, episódios anteriores de pielonefrite ou manipulações recentes do trato urinário; em geral, o tratamento desses pacientes deve ser orientado pelos resultados da cultura de urina. Quando o paciente responde clinicamente, a terapia parenteral deve ser substituída pela terapia oral.

ITU EM MULHERES DURANTE A GESTAÇÃO

A nitrofurantoína, a ampicilina e as cefalosporinas são consideradas relativamente seguras no início da gravidez. Um estudo retrospectivo de caso-controle que sugeriu uma associação entre a nitrofurantoína e defeitos congênitos ainda não foi confirmado. As sulfonamidas devem ser definitivamente evitadas tanto no primeiro trimestre (em virtude de seus possíveis efeitos teratogênicos) quanto no final da gestação (devido a um possível papel no desenvolvimento de kernicterus). Deve-se evitar o uso de fluoroquinolonas, em virtude dos possíveis efeitos adversos sobre o desenvolvimento da cartilagem no feto. A ampicilina e as cefalosporinas têm sido muito usadas durante a gravidez e constituem os fármacos de escolha para o tratamento da ITU assintomática ou sintomática nesse grupo de pacientes. Para mulheres grávidas com pielonefrite franca, o tratamento com β-lactâmicos por via parenteral, com ou sem aminoglicosídeos, constitui o tratamento-padrão.

ITU EM HOMENS

Como a próstata é afetada na maioria dos casos de ITU febril em homens, a meta, nesses pacientes, consiste em erradicar a infecção prostática, bem como a infecção vesical. Recomenda-se um ciclo de 7-14 dias de uma fluoroquinolona ou de SMX-TMP se o uropatógeno for sensível. Se houver suspeita de prostatite bacteriana aguda, a terapia antimicrobiana deve ser iniciada após a obtenção de amostras de urina e de sangue para culturas. O tratamento pode ser individualizado para os resultados da cultura de urina e deve ser continuado por 2-4 semanas. Para os casos de prostatite bacteriana crônica documentada, é frequentemente necessário um ciclo de 4-6 semanas de antibióticos. As recidivas, que não são raras na prostatite crônica, frequentemente necessitam de um ciclo de 12 semanas de tratamento.

ITU COMPLICADA

A ITU complicada (diferente daquela discutida anteriormente) ocorre em um grupo heterogêneo de pacientes portadores de uma ampla variedade de anormalidades estruturais e funcionais do trato urinário e dos rins. A gama de espécies envolvidas e a sua sensibilidade a agentes antimicrobianos também são heterogêneas. Em consequência, a terapia para a ITU complicada precisa ser individualizada e orientada pelos resultados da cultura de urina. Com frequência, um paciente com ITU complicada fornece dados de cultura de urina anterior que podem ser utilizados para orientar o tratamento empírico, enquanto se aguardam os resultados da cultura atual. A pielonefrite xantogranulomatosa é tratada com nefrectomia. A drenagem percutânea pode ser usada como tratamento inicial na pielonefrite enfisematosa e pode ser seguida de nefrectomia eletiva, se necessário. A necrose papilar com obstrução exige intervenção para aliviar a obstrução e preservar a função renal.

BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

O tratamento da BAS não diminui a frequência de infecções sintomáticas ou complicações, exceto em mulheres grávidas, indivíduos submetidos à cirurgia urológica e, talvez, pacientes com neutropenia e receptores de transplante renal. O tratamento da BAS em mulheres grávidas e pacientes submetidos a procedimentos urológicos deve ser orientado pelos resultados da cultura de urina. Em todas as outras populações de pacientes, não se recomenda o rastreamento da BAS, nem o seu tratamento. Os casos de bacteriúra associada a cateter são, em sua maioria, assintomáticos e não justificam um tratamento antimicrobiano.

ITU ASSOCIADA A CATETER

Muitas instituições publicaram diretrizes para o tratamento da ITUAC, que é definida pela ocorrência de bacteriúria e sintomas em um paciente cateterizado. Os sinais e os sintomas estão localizados no trato urinário ou podem incluir manifestações sistêmicas de outro modo inexplicáveis, como febre. O limiar aceito para bacteriúria para preencher a definição de ITUAC é de $\geq 10^3$ UFC/mL, enquanto o limiar para bacteriúria para preencher a definição de BAS é de $\geq 10^5$ UFC/mL.

A formação de um biofilme – uma camada viva de uropatógenos – sobre o cateter urinário é essencial na patogênese da ITUAC e afeta as estratégias tanto terapêuticas quanto preventivas. Os microrganismos em um biofilme são relativamente resistentes à sua destruição pelos antibióticos, e a erradicação de um biofilme associado a cateter é difícil sem a remoção do próprio dispositivo. Além disso, como os cateteres fornecem um conduto para a entrada de bactérias na bexiga, a ocorrência de bacteriúria é inevitável com o uso prolongado de um cateter.

Os sinais e sintomas típicos de ITU, incluindo dor, urgência, disúria, febre, leucocitose periférica e piúria, têm menos valor preditivo para o diagnóstico de infecção em pacientes cateterizados. Além disso, a presença de bactérias na urina de um paciente febril e cateterizado não indica necessariamente ITUAC, e devem-se considerar outras explicações para a febre.

A etiologia da ITUAC é diversa, e os resultados das culturas de urina são essenciais para orientar o tratamento. Evidências bastante válidas sustentam a prática da troca do cateter durante o tratamento da ITUAC. O objetivo é remover os microrganismos associados ao biofilme que poderiam servir de foco para uma reinfecção. Os estudos patológicos revelam que muitos pacientes com cateteres de longo prazo apresentam pielonefrite oculta. Um estudo clínico randomizado em indivíduos com lesão da medula espinal que estavam sendo cateterizados de modo intermitente verificou que a ocorrência de recidiva era mais comum depois de 3 dias de tratamento do que depois de 14 dias. Em geral, recomenda-se um ciclo de 7-14 dias de antibióticos, porém são necessários estudos adicionais sobre a duração ideal do tratamento.

No que concerne ao uso prolongado de cateter, os antibióticos sistêmicos, os agentes acidificantes da bexiga, a irrigação vesical com antimicrobianos, os desinfetantes tópicos e as soluções antimicrobianas na bolsa de drenagem foram todos ineficazes na prevenção do início da bacteriúria e foram associados ao surgimento de microrganismos resistentes. A melhor estratégia para a prevenção da ITUAC consiste em evitar a inserção desnecessária de cateter e removê-lo quando este não for mais necessário. As evidências são insuficientes para recomendar cateteres suprapúbicos e cateteres com preservativos como alternativas dos cateteres urinários de demora como meio de prevenção das ITUACs. Entretanto, a cateterização intermitente pode ser preferível à cateterização uretral de demora de longo prazo em determinadas populações (p. ex., indivíduos com lesão da medula espinal) para evitar complicações tanto infecciosas quanto anatômicas. Não foi constatado que os cateteres antimicrobianos impregnados com prata ou nitrofurazona proporcionam um benefício clínico significativo em termos de redução das taxas de ITU sintomática.

CANDIDÚRIA

O aparecimento de *Candida* na urina representa uma complicação cada vez mais comum da cateterização de demora, em particular para pacientes de unidade de terapia intensiva, aqueles em uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro e indivíduos com diabetes melito subjacente. Em muitos estudos, > 50% de *Candida* urinária isolada consistiram em espécies não *albicans*. A apresentação clínica inclui desde um achado laboratorial assintomático até pielonefrite e sepse. A remoção do cateter uretral leva à resolução da candidúria em mais de um terço dos casos assintomáticos. O tratamento dos pacientes assintomáticos não parece diminuir a frequência de recidiva da candidúria. Recomenda-se o tratamento para pacientes que apresentam cistite sintomática ou pielonefrite e para aqueles que correm alto risco de doença disseminada. Os pacientes de alto risco incluem aqueles com neutropenia, pacientes submetidos à manipulação urológica, pacientes clinicamente instáveis e lactentes com baixo peso ao nascer. O fluconazol (200-400 mg/dia, durante 14 dias) alcança níveis elevados na urina e constitui o esquema de primeira linha para as infecções do trato urinário causadas por *Candida*. Embora tenham sido relatados casos de erradicação bem-sucedida da candidúria por alguns dos azóis mais recentes e equinocandinas, esses agentes caracterizam-se por baixos níveis de excreção urinária e, portanto, não são recomendados. Para isolados de *Candida* com altos níveis de resistência ao fluconazol, a flucitosina por via oral e/ou a anfotericina B por via parenteral constituem opções. Em geral, não se recomenda a irrigação da bexiga com anfotericina B.

PREVENÇÃO DA ITU RECORRENTE EM MULHERES

A recorrência da cistite não complicada em mulheres em idade fértil é comum, e indica-se uma estratégia preventiva se as ITUs recorrentes estiverem interferindo no estilo de vida da paciente. O limiar de dois ou mais episódios sintomáticos por ano não é absoluto; as decisões quanto às intervenções devem considerar as preferências de cada paciente.

Dispõe-se de três estratégias profiláticas: terapia contínua, pós-coito e iniciada pela paciente. A profilaxia contínua e a profilaxia pós-coito utilizam habitualmente baixas doses de SMX-TMP, uma fluoroquinolona ou a nitrofurantoína. Todos esses esquemas são altamente efetivos durante o período de administração ativa do antibiótico. Um esquema profilático é prescrito durante 6 meses e, em seguida, interrompido, quando a taxa de ITU recorrente frequentemente retorna a seu nível basal. Se houver recidiva de infecções inoportunas, o programa profilático pode ser reinstituído por um período mais prolongado. A seleção de cepas resistentes na microbiota fecal foi documentada em estudos de mulheres que tomaram antibióticos profiláticos durante 12 meses.

A terapia iniciada pela paciente consiste em fornecer à mulher materiais para cultura de urina e automedicação com um ciclo de antibióticos aos primeiros sintomas de infecção. A cultura de urina é refrigerada e entregue ao consultório do médico para confirmação do diagnóstico. Quando existe uma relação médico-paciente estabelecida e confiável, a cultura de urina pode ser omitida, contanto que os episódios sintomáticos tenham uma resposta completa a um ciclo de tratamento de curta duração e não sejam seguidos de recidiva.

PROGNÓSTICO

A cistite constitui um fator de risco para a cistite recorrente e a para a pielonefrite. A BAS é comum entre pacientes idosos e cateterizados, porém, por si só, não aumenta o risco de morte. As relações entre ITU recorrente, pielonefrite crônica e insuficiência renal foram amplamente estudadas. Na ausência de anormalidades anatômicas, a infecção recorrente em crianças e adultos não leva à pielonefrite crônica nem à insuficiência renal. Além disso, a infecção não desempenha um papel primário na nefrite intersticial crônica; os principais fatores etiológicos nessa condição consistem em abuso de analgésicos, obstrução, refluxo e exposição a toxinas. Na presença de anormalidades renais subjacentes (particularmente cálculos que causam obstrução), a infecção como fator secundário pode acelerar a lesão do parênquima renal. Em pacientes com lesão da medula espinal, o uso de cateter vesical de demora de longo prazo representa um fator de risco bem documentado para o câncer de bexiga. A bacteriúria crônica resultando em inflamação crônica fornece uma explicação possível para essa observação.

163

Infecções sexualmente transmissíveis: considerações gerais e abordagem clínica

Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes

CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos adultos, no mundo inteiro, adquire pelo menos uma infecção sexualmente transmissível (IST), e muitos correm o risco de ter complicações. Por exemplo, nos Estados Unidos (EUA), estima-se que 14 milhões de indivíduos adquiram anualmente uma nova infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV), e muitos desses indivíduos correm o risco de desenvolver neoplasias genitais. Certas ISTs, como sífilis, gonorreia, infecção pelo HIV, hepatite B e cancroide, concentram-se mais em “núcleos populacionais” caracterizados por altas taxas de troca de parceiros, múltiplos parceiros simultâneos ou redes sexuais “densas” altamente conectadas – por exemplo, envolvendo profissionais do sexo e seus clientes, certos homens que tem relações sexuais com homens (HSH) e indivíduos envolvidos com o uso de drogas ilícitas, particularmente *crack* e metanfetamina. Outras ISTs exibem uma distribuição mais uniforme em todas as sociedades. Por exemplo, as infecções por clamídias, infecções genitais pelo HPV e herpes genital podem disseminar-se amplamente, mesmo em populações de risco relativamente baixo.

Em geral, o produto de três fatores determina a taxa inicial de disseminação de qualquer IST em uma população: a taxa de exposição sexual de indivíduos suscetíveis a pessoas infectadas; a eficiência da transmissão em cada exposição; e a duração da infectividade nos indivíduos infectados. Por conseguinte, os esforços para a prevenção e o controle das ISTs visam diminuir a taxa de exposição sexual dos indivíduos suscetíveis a pessoas infectadas (p. ex., por meio de aconselhamento individual e esforços destinados a modificar as normas de comportamento sexual e por meio de uma variedade de esforços de controles de IST que visam a redução da proporção da população infectada), reduzir a duração da infectividade (por meio de diagnóstico precoce e tratamento curativo ou supressor) e diminuir a eficiência da transmissão (p. ex., promovendo o uso de preservativos e práticas sexuais mais seguras, por meio do uso de vacinas efetivas, bem como, recentemente, por meio da circuncisão masculina).

Em todas as sociedades, as ISTs encontram-se entre as doenças infecciosas mais comuns, e, na atualidade, > 30 infecções são classificadas como predominante ou frequentemente transmissíveis por contato sexual **(Quadro 163.1)**. Nos países em desenvolvimento, onde se encontram 75% da população mundial e ocorrem 90% das ISTs no mundo, fatores como o crescimento populacional (especialmente nos grupos etários constituídos por adolescentes e adultos jovens), a migração da zona rural para a urbana, as guerras, o fornecimento limitado de serviços de saúde reprodutivos às mulheres ou nenhum serviço fornecido e a pobreza criam uma excepcional vulnerabilidade a doenças resultantes do sexo sem proteção. Durante a década de 1990, as estruturas sociais internas na China, na Rússia, nos outros estados da ex-União Soviética e na África do Sul mudaram rapidamente à medida que as suas fronteiras se abriram para o Ocidente, desencadeando novas epidemias enormes de infecção pelo HIV e por outras ISTs. Apesar dos avanços no fornecimento de tratamento antirretroviral altamente efetivo no mundo inteiro, o HIV permanece a principal causa de morte em alguns países em desenvolvimento, e o HPV e o vírus da hepatite B (HBV) continuam sendo causas importantes de carcinomas cervical e hepatocelular, respectivamente – duas das neoplasias malignas mais comuns nos países em desenvolvimento. Na atualidade, as infecções pelo herpes-vírus simples (HSV) sexualmente transmitidas respondem pela maioria das doenças ulcerativas genitais no mundo inteiro e por uma proporção cada vez maior de casos de herpes genital nos países em desenvolvimento com epidemias generalizadas de HIV, nos quais a alça de *feedback* positivo entre a transmissão do HSV e a do HIV representa um problema crescente e insolúvel. Apesar desse elo consistente, os estudos clínicos randomizados que avaliam a eficácia do tratamento antiviral na supressão do HSV em pessoas não infectadas por HIV e pessoas infectadas por HIV não demonstraram um efeito protetor contra a aquisição ou transmissão do HIV. A Organização Mundial da Saúde estimou que 448 milhões de novos casos de quatro ISTs curáveis – gonorreia, infecção por clamídias, sífilis e tricomoníase – ocorreram em 2005. Nos países em desenvolvimento, até 50% das mulheres em idade fértil apresentam vaginose bacteriana (cuja aquisição sexual é discutível). Todas essas infecções passíveis de cura estão associadas a maior risco de transmissão ou aquisição do HIV.

QUADRO 163.1 MICRORGANISMOS SEXUALMENTE TRANSMITIDOS E TRANSMISSÍVEIS

Bactérias	Vírus	Outros[a]
Transmitidos em adultos predominantemente por relação sexual		
Neisseria gonorrhoeae	HIV (tipos 1 e 2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1	*Pthirus pubis*
Treponema pallidum		
Haemophilus ducreyi	Herpes-vírus simples tipo 2	
Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis	Papilomavírus humano (múltiplos genótipos genitais)	

Ureaplasma urealyticum	Vírus da hepatite B[b]	
Mycoplasma genitalium	Vírus do molusco contagioso	
Transmissão sexual repetidamente descrita, mas que não está bem definida nem constitui o modo predominante		
Mycoplasma hominis *Gardnerella vaginalis* e outras bactérias vaginais *Streptococcus* do grupo B *Mobiluncus* spp. *Helicobacter cinaedi* *Helicobacter fennelliae*	Citomegalovírus Vírus linfotrópico de células T humano tipo 2 Vírus da hepatite C Vírus da hepatite D (?) Herpes-vírus simples tipo 1	Vírus de Epstein-Barr (?) Herpes-vírus humano do tipo 8 *Candida albicans* *Sarcoptes scabiei*
Transmitidos por contato sexual envolvendo exposição oral-fecal; de importância decrescente em homens que fazem sexo com homens		
Shigella spp. *Campylobacter* spp.	Vírus da hepatite A	*Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica*

[a] Abrange protozoários, ectoparasitas e fungos.
[b] Nos EUA, entre pacientes para os quais é possível estabelecer um fator de risco, a maioria das infecções pelo vírus da hepatite B é transmitida sexualmente.

Nos EUA, a prevalência do anticorpo dirigido contra o HSV-2 começou a declinar no final da década de 1990, sobretudo entre adolescentes e adultos jovens; esse declínio deve-se presumivelmente a um início mais tardio das práticas sexuais, maior uso de preservativos e menor taxa de múltiplos parceiros sexuais (≥ 4), conforme documentado pelo U. S. Youth Risk Behavior Surveillance System. A incidência anual estimada de infecção por HBV também caiu acentuadamente desde meados da década de 1980; essa diminuição é provavelmente atribuível mais à adoção de práticas sexuais mais seguras e à redução no compartilhamento de agulhas entre os usuários de drogas injetáveis do que ao uso da vacina anti-hepatite B, para a qual a cobertura em adultos jovens (incluindo aqueles em alto risco para essa infecção) inicialmente era muito limitada. O HPV genital continua sendo o patógeno sexualmente transmissível mais comum naquele país, infectando 60% de uma coorte de mulheres universitárias sexualmente ativas e, a princípio, HPV-negativo no estado de Washington (EUA), no decorrer de 5 anos, em um estudo conduzido entre 1990 e 2000. A escala ascendente da cobertura da vacina para HPV entre mulheres jovens promete diminuir a incidência de infecção com os tipos de HPV incluídos na vacina e de condições associadas a esses vírus.

Nos países industrializados, o temor da infecção pelo HIV desde meados da década de 1980, juntamente com amplas intervenções comportamentais e sistemas bem organizados de assistência às ISTs curáveis, inicialmente ajudou a coibir a transmissão dessas doenças. Todavia, persistem focos de transmissão hiperendêmica no sudeste dos EUA e na maioria das grandes cidades norte-americanas. As taxas de gonorreia e sífilis continuam mais altas nos EUA do que em qualquer outro país industrializado do Ocidente.

Nos Estados Unidos, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) compilaram as taxas de notificação de ISTs desde 1941. A incidência de casos notificados de gonorreia atingiu um pico de 468 casos por 100 mil indivíduos em meados da década de 1970 e caiu para 98 casos por 100 mil em 2012. Devido a um aumento na realização de exames e à disponibilidade de testes mais sensíveis, a incidência de casos notificados de infecção por *Chlamydia trachomatis* vem aumentando uniformemente desde 1984, atingindo um pico histórico de 457,6 casos por 100 mil em 2011. A incidência de sífilis primária e secundária por 100 mil indivíduos atingiu um número máximo de 71 casos em 1946, declinou rapidamente para 3,9 casos em 1956, variou de cerca de 10-15 casos em 1987 (com taxas acentuadamente aumentadas entre HSH e afro-americanos) e caiu para um valor mínimo de 2,1 casos em 2000-2001 (com declínio mais rápido das taxas entre afro-americanos heterossexuais). Infelizmente, desde 1996, com a introdução da terapia antirretroviral intensamente ativa, o uso aumentado de "sorosseleção" (i.e., abstinência de sexo desprotegido com parceiros HIV-sorodiscordantes, mas não com parceiros HIV-soroconcordantes, uma estratégia que não proporciona nenhuma proteção contra as ISTs, a não ser a infecção pelo HIV) e um avanço da epidemia do uso de metanfetamina, a gonorreia, a sífilis e as infecções por clamídias tiveram um acentuado ressurgimento entre HSH na América do Norte e na Europa, onde os surtos de um tipo raro de infecção por clamídias (linfogranuloma venéreo; LGV), que havia praticamente desaparecido na era da Aids, têm ocorrido. Em 2012, cerca de 75% dos casos de sífilis primária e secundária relatados aos CDC eram em HSH. Esses desenvolvimentos têm resultado em um alto grau de coinfecção com HIV e outros patógenos sexualmente transmissíveis (em particular sífilis e LGV), primariamente entre HSH.

TRATAMENTO DAS SÍNDROMES COMUNS DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (DSTs)

Embora outros capítulos discutam o tratamento de ISTs específicas, delineando o tratamento com base no diagnóstico de uma infecção específica, os pacientes são atualmente tratados (pelo menos, no início), em sua maioria, com base nos sinais e sintomas de apresentação e fatores de risco associados, mesmo nos países industrializados. O **Quadro 163.2** fornece uma lista de algumas das síndromes clínicas mais comuns de DSTs, com suas etiologias microbianas. As estratégias para o seu tratamento são delineadas adiante. **Os Capítulos 225e e 226 abordam o tratamento das infecções causadas por retrovírus humano.**

QUADRO 163.2 **PRINCIPAIS SÍNDROMES DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E ETIOLOGIAS MICROBIANAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

Síndrome	Etiologias microbianas sexualmente transmissíveis

Aids	HIV tipos 1 e 2
Uretrite: homens	*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* (subespécies *urealyticum*), *Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimite	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*
Infecções do trato genital inferior: mulheres	
Cistite/uretrite	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV
Cervicite mucopurulenta	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*
Vulvite	*Candida albicans*, HSV
Vulvovaginite	*C. albicans*, *T. vaginalis*
VB	Bactérias associadas à VB (ver texto)
Doença inflamatória pélvica aguda	*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, bactérias associadas à VB, *M. genitalium*, estreptococos do grupo B
Infertilidade	*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, bactérias associadas à VB
Lesões ulcerativas da genitália	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *C. trachomatis* (cepas de LGV), *Klebsiella* (*Calymmatobacterium*) *granulomatis*
Complicações da gravidez/puerpério	Vários agentes implicados
Infecções intestinais	
Proctite	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolite ou enterocolite	*Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Helicobacter* spp., outros patógenos entéricos
Enterite	*Giardia lamblia*
Artrite aguda com infecção urogenital ou viremia	*N. gonorrhoeae* (p. ex., IGD), *C. trachomatis* (p. ex., artrite reativa), HBV
Verrugas genitais e anais	HPV (30 tipos genitais)
Síndrome de mononucleose	CMV, HIV, EBV
Hepatite	Vírus da hepatite, *T. pallidum*, CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias de células escamosas e cânceres de colo uterino, ânus, vulva, vagina ou pênis	HPV (particularmente os tipos 16, 18, 31 e 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas das cavidades corporais	HHV-8
Leucemia de células T	HTLV-1
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-1
Escabiose	*Sarcoptes scabiei*
Piolhos púbicos	*Pthirus pubis*

Abreviações: VB, vaginose bacteriana; CMV, citomegalovírus; IGD, infecção gonocócica disseminada; EBV, vírus Epstein-Barr; HBV, vírus da hepatite B; HHV-8, herpes-vírus humano tipo 8; HPV, papilomavírus humano; HSV, herpes-vírus simples; HTLV, vírus linfotrópico de células T humano; LGV, linfogranuloma venéreo.

A assistência e o tratamento das DSTs começam com uma avaliação do risco e prosseguem com uma avaliação clínica, exames ou rastreamento diagnósticos, tratamento e prevenção. Com efeito, a assistência de rotina de qualquer paciente começa com uma avaliação do risco (p. ex., risco de cardiopatia, de câncer). A avaliação do risco de DST/HIV é importante no contexto da assistência primária, tratamento de urgência e situações de emergência, assim como em clínicas especializadas que oferecem serviços para adolescentes, HIV/Aids, pré-natal e planejamento familiar. A avaliação do risco de DST/HIV fornece detecções e orientações sobre a interpretação de sintomas sugestivos de uma DST; as decisões quanto à necessidade de rastreamento ou tratamento profilático/preventivo, o aconselhamento e a intervenção para a redução dos riscos (p. ex., vacinação contra a hepatite B); e o tratamento dos parceiros dos pacientes com infecções conhecidas. A consideração sobre os dados demográficos de rotina (p. ex., sexo, idade, área de residência) é uma primeira etapa simples na avaliação do risco de DST/HIV. Por exemplo, as diretrizes nacionais recomendam com veemência o rastreamento de rotina das mulheres sexualmente ativas com ≤ 25 anos de idade para a infecção por *C. trachomatis*. O **Quadro 163.3** fornece um conjunto de 11 perguntas efetuadas na avaliação do risco de DST/HIV que os médicos podem aplicar verbalmente ou que os sistemas de assistência médica podem adaptar (com respostas sim/não) a um questionário de rotina autoadministrado para uso em clínicas. O informe inicial permite a abordagem de temas que podem ser considerados como sensíveis ou socialmente inaceitáveis pelos profissionais e igualmente pelos pacientes.

QUADRO 163.3 **ONZE QUESTÕES PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE DST/HIV**

Declaração de apresentação
Com a finalidade de lhe oferecer, nesse momento, a melhor assistência possível e compreender o seu risco para certas infecções, é necessário falarmos de seu comportamento sexual.
Perguntas de rastreamento
(1) Você tem algum motivo para acreditar que possa estar com uma doença sexualmente transmissível? Se tiver, qual o motivo? (2) Para todos os adolescentes < 18 anos de idade: você já começou a ter algum tipo de atividade sexual?
História de DST
(3) Você alguma vez teve doenças sexualmente transmissíveis ou quaisquer outras infecções genitais? Se teve, quais foram?
Preferência sexual
(4) Você já fez sexo com homens, mulheres ou ambos?
Uso de drogas injetáveis
(5) Você alguma vez utilizou drogas injetáveis? (Se a resposta for sim, você alguma vez compartilhou agulhas ou equipamento de injeção com outras pessoas?) (6) Você alguma vez fez sexo com homossexual ou bissexual masculino ou com alguém que já tivesse usado drogas

injetáveis?	
Características do(s) parceiro(s)	
(7) O(s) seu(s) parceiro(s) sexual(ais) já teve(tiveram) alguma infecção sexualmente transmissível? Se teve, quais foram?	
(8) O seu parceiro sexual teve outros parceiros sexuais durante o tempo em que vocês estiveram juntos?	
Lista de verificação dos sintomas de DST	
(9) Você teve recentemente algum desses sintomas?	
Para homens	**Para mulheres**
(a) Secreção de pus (gotejamento) do pênis	(a) Secreção vaginal anormal (aumento da quantidade, odor anormal, coloração amarela anormal)
(b) Feridas (úlceras) genitais ou exantema	(b) Feridas (úlceras) genitais, exantema ou prurido
Práticas sexuais nos últimos 2 meses (para pacientes que responderam sim a qualquer uma das questões acima, a fim de orientar o exame e os testes)	
(10) Agora, gostaria de perguntar quais partes de seu corpo foram sexualmente expostas a uma DST (p. ex., pênis, boca, vagina, ânus)?	
Avaliar o interesse por testes de rastreamento de DST (para pacientes que responderam não a todas as perguntas anteriores)	
(11) Gostaria de efetuar hoje um exame para HIV ou para qualquer outra DST? (Se a resposta for sim, o médico deve investigar qual DST e por quê)	

Fonte: Adaptado de JR Curtis, KK Holmes, in KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

A avaliação dos riscos é seguida de avaliação clínica (obtenção de informações sobre os sinais e sintomas atuais específicos de DSTs). Os exames diagnósticos confirmatórios (para indivíduos com sinais ou sintomas) ou os testes de rastreamento (para indivíduos assintomáticos) podem envolver exames microscópicos, culturas, testes de detecção de antígenos, testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) ou sorologia. O tratamento inicial baseado na síndrome deve cobrir as causas mais prováveis. No caso de certas síndromes, os resultados dos testes rápidos podem reduzir o espectro desse tratamento inicial (p. ex., microscopia de solução salina de líquido vaginal para mulheres com secreção vaginal, coloração de Gram da secreção uretral nos homens com esse sintoma, teste de reagina plasmática rápido para úlceras genitais). Uma vez instituído o tratamento, o controle das DSTs prossegue para os “4 Cs” de prevenção e controle: buscar os *c*ontatos (ver “Prevenção e controle das ISTs” adiante), assegurar a adesão (c*ompliance*) do paciente ao tratamento e fornecer *c*onselhos para a redução dos riscos, incluindo promoção e fornecimento de preservativos (*c*ondom).

Conforme as orientações atuais, todos os adultos devem ser avaliados para infecção por HIV-1 pelo menos uma vez, e com mais frequência se eles estiverem em risco de contrair essa infecção.

URETRITE EM HOMENS

A uretrite em homens provoca secreção uretral, disúria ou ambos, normalmente sem polaciúria. As causas incluem *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis,* HSV e adenovírus.

Até recentemente, a *C. trachomatis* era responsável por cerca de 30-40% dos casos de uretrite não gonocócica (UNG), em particular em homens heterossexuais; entretanto a proporção de casos provocados por esse microrganismo provavelmente declinou em algumas populações beneficiadas por programas eficientes de controle de clamídias, e os homens de idade mais avançada com uretrite parecem ter menos tendência a apresentar infecções por clamídias. Nos EUA, HSV e *T. vaginalis* causam, cada um, uma pequena proporção dos casos de UNG. Recentemente, múltiplos estudos conduzidos implicaram consistentemente o *M. genitalium* como causa provável em muitos casos negativos para *Chlamydia*. O número de estudos implicando o *Ureaplasma* é menor hoje do que no passado; os ureaplasmas foram diferenciados em *U. urealyticum* e *Ureaplasma parvum*, e alguns estudos sugerem que o *U. urealyticum* – mas não o *U. parvum* – esteja associado à UNG. As bactérias coliformes podem causar uretrite em homens que praticam coito anal ativo. Na atualidade, o diagnóstico inicial de uretrite em homens inclui testes específicos apenas para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis;* ele não inclui ainda o teste para *Mycoplasma ou espécies de Urealyticum.* Segue-se um resumo de abordagens dos pacientes com suspeita de uretrite:

1. *Estabelecer a presença de uretrite*. Quando a “ordenha” da uretra no sentido proximal-distal não revela nenhuma secreção purulenta ou mucopurulenta, nem mesmo depois de o paciente evitar urinar por várias horas (ou, de preferência, por toda a noite), o esfregaço corado pelo Gram da secreção ou de amostra uretral anterior obtida pela introdução de um pequeno *swab* uretrogenital nos 2-3 cm iniciais da uretra revela habitualmente ≥ 5 neutrófilos por campo ampliado mil vezes em áreas contendo células; na infecção gonocócica, esse esfregaço também revela, em geral, diplococos Gram-negativos intracelulares. Como alternativa, o sedimento centrifugado dos primeiros 20-30 mL de urina eliminados – coletados, de preferência, na primeira amostra da manhã – pode ser examinado à procura de células inflamatórias, seja por microscopia, mostrando ≥ 10 leucócitos por campo de grande aumento, seja pelo teste de esterase leucocitária. Os pacientes sintomáticos que carecem de sinais objetivos de uretrite podem ter problemas funcionais mais do que orgânicos e, em geral, não se beneficiam de ciclos repetidos de antibióticos.
2. *Avaliar a possibilidade de complicações ou de diagnósticos alternativos*. Uma anamnese e um exame físico breves irão excluir a possibilidade de epididimite e

complicações sistêmicas, como infecção gonocócica disseminada (IGD) e artrite reativa. Embora o toque retal da glândula prostática raramente contribua para a avaliação de homens jovens sexualmente ativos com uretrite, os homens com disúria sem evidências de uretrite, bem como homens sexualmente inativos com uretrite, devem se submeter a palpação da próstata, exame de urina e urocultura para excluir a possibilidade de prostatite e cistite bacterianas.

3. *Avaliar a possibilidade de infecção gonocócica e por clamídias*. A ausência de diplococos Gram-negativos típicos no esfregaço do exsudato uretral corado pelo método de Gram e contendo células inflamatórias justifica um diagnóstico preliminar de UNG, uma vez que esse teste é 98% sensível para o diagnóstico de infecção uretral gonocócica. Todavia, uma crescente proporção de homens com sinais e/ou sintomas de uretrite é simultaneamente submetida à avaliação para infecção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* por meio de NAATs "multiplex" da primeira urina. A amostra de urina testada deve consistir dos primeiros 10-15 mL de jato, e os pacientes não devem ter urinado por pelo menos 2 horas, se possível. A cultura ou o NAAT para *N. gonorrhoeae* podem ser positivos quando a coloração de Gram é negativa; certas cepas de *N. gonorrhoeae* podem resultar em coloração de Gram negativa das amostras uretrais em até 30% dos casos de infecção uretral. Os resultados dos testes para infecção por gonococos e clamídias têm valor prognóstico (com maior risco de UNG recorrente se não forem detectadas clamídias nem gonococos do que quando um desses microrganismos é encontrado), podendo orientar tanto o aconselhamento fornecido ao paciente quanto o tratamento do parceiro ou parceiros sexuais do paciente.
4. *Tratar imediatamente a uretrite enquanto se aguardam os resultados dos testes*.

TRATAMENTO URETRITE EM HOMENS

O **Quadro 163.4** fornece um resumo das etapas no tratamento de homens sexualmente ativos com secreção uretral e/ou disúria.

QUADRO 163.4 TRATAMENTO DA SECREÇÃO URETRAL EM HOMENS

Causas habituais	Avaliação inicial habitual
Chlamydia trachomatis *Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealyticum* *Trichomonas vaginalis* Herpes-vírus simples	Demonstração de secreção uretral ou piúria Exclusão de complicações locais ou sistêmicas Coloração de Gram de amostra uretral para confirmar a uretrite e detectar diplococos Gram-negativos Testes para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*
Tratamento inicial para o paciente e parceiros	
Tratar a gonorreia (a não ser que	

excluída)		
Ceftriaxona, 250 mg, IM[a]	mais	Azitromicina, 1 g, VO
Tratamento da recidiva		
Confirmar evidências objetivas de uretrite. Caso o paciente tenha sido reexposto a parceiro não tratado ou a novo parceiro, repetir o tratamento do paciente e do parceiro. Se o paciente não sofreu reexposição, considerer a infecção por *T. vaginalis*[b] ou *M. genitalium*[c] ou *Ureaplasma* resistentes à doxiciclina e considerar o tratamento com metronidazol, azitromicina ou ambos.		

[a] Nem as cefalosporinas orais, nem as fluoroquinolonas são recomendadas para o tratamento da gonorreia nos EUA devido à emergência do aumento da resistência à fluoroquinolona na *N. gonorrhoeae*, especialmente (mas não somente) entre homens que praticam sexo homossexual, e à diminuição da suscetibilidade de uma proporção ainda pequena de gonococos à ceftriaxona **(Fig. 163.1)**. As atuações sobre a emergência da resistência antimicrobiana no *N. gonorrhoeae* podem ser obtidas dos Centers for Disease Control and Prevention em *http://www.cdc.gov/std*. [b] Nos homens, o diagnóstico de infecção por *T. vaginalis* exige a realização de cultura, de DNA ou teste de amplificação de ácido nucleico (quando estiver disponível) do sedimento urinário obtido da primeira micção matinal ou da amostra de *swab* obtida antes da micção. [c] O *M. genitalium* com frequência resiste à doxiciclina e à azitromicina, mas geralmente é suscetível a fluoroquinolona moxifloxacino. Até o teste de amplificação de ácido nucleico se tornar comercialmente disponível, o moxifloxacino pode ser considerado para o tratamento da uretrite não gonocócica, não clamidial refratária.

Na prática, se a coloração de Gram não revelar gonococos, a uretrite deve ser tratada com um esquema efetivo para UNG, como azitromicina ou doxiciclina. Ambas são efetivas, porém a azitromicina pode proporcionar resultados melhores na infecção causada por *M. genitalium*. Quando a coloração de Gram revela a presença de gonococos ou quando nenhum teste diagnóstico é efetuado para excluir definitivamente a gonorreia, o tratamento deve incluir um esquema com cefalosporina parenteral para gonorreia **(Cap. 181)** associado ao tratamento com azitromicina oral, principalmente para atividade contra *N. gonorrhoeae* devido a preocupações sobre a resistência antibiótica em evolução. A azitromicina também combate a *C. trachomatis*, que muitas vezes causa coinfecção uretral em homens com uretrite gonocócica. O ideal é que os parceiros sexuais sejam examinados para infecção por gonorreia e clamídia; independentemente de já terem sido examinados para essas infecções, contudo, eles devem receber o mesmo esquema dado ao caso-índice masculino. Os pacientes com persistência ou recorrência confirmada da uretrite após o tratamento devem ser novamente tratados com o esquema inicial, se não tiverem seguido o tratamento original ou se tiverem sido reexpostos a parceiro não tratado. Caso contrário, uma amostra obtida com *swab* intrauretral e uma amostra da primeira urina devem ser testadas para *T. vaginalis* (hoje mais bem efetuado por meio de cultura, embora os NAATs pareçam mais sensíveis e provavelmente irão se tornar comercialmente disponíveis no futuro). Se a adesão do paciente ao tratamento inicial for confirmada e a reexposição a um parceiro sexual não tratado for considerada improvável, o tratamento recomendado consistirá em metronidazol ou tinidazol (2 g, VO, em dose única) mais azitromicina (1 g, VO, em dose única); a azitromicina é particularmente importante se não tiver sido administrada durante o tratamento inicial.

EPIDIDIMITE

A epididimite aguda, quase sempre unilateral, provoca dor, tumefação e hipersensibilidade do epidídimo com ou sem sinais ou sintomas de uretrite. Essa afecção deve ser diferenciada da torção, do tumor e do traumatismo testiculares. A torção, uma emergência cirúrgica, ocorre geralmente na segunda ou terceira década de vida e provoca início súbito de dor, elevação do testículo no interior da bolsa escrotal, rotação do epidídimo de uma posição posterior para a anterior e ausência de fluxo sanguíneo no exame Doppler ou na cintilografia com ^{99m}Tc. A persistência dos sintomas depois de um ciclo de tratamento para epididimite sugere a possibilidade de tumor testicular ou de doença granulomatosa crônica, como a tuberculose. Em homens sexualmente ativos com menos de 35 anos de idade, a epididimite aguda é causada, com mais frequência, por *C. trachomatis* e, menos comumente, por *N. gonorrhoeae*; em geral, está associada à uretrite franca ou subclínica. A epididimite aguda que ocorre em homens de mais idade ou após instrumentação do trato urinário é geralmente causada por patógenos urinários. De forma semelhante, a epididimite em homens que praticaram coito anal ativo costuma ser causada por Enterobacteriaceae. Esses homens mais velhos não apresentam uretrite, mas apresentam bacteriúria.

TRATAMENTO EPIDIDIMITE

A ceftriaxona (250 mg, em dose única, IM), seguida de doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia, durante 10 dias), constitui o tratamento efetivo para a epididimite causada por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. Nos EUA, nem as cefalosporinas orais ou as fluoroquinolonas são recomendadas para o tratamento da gonorreia devido à resistência na *N. gonorrhoeae*, especialmente (mas não apenas) entre HSH **(Fig. 163.1)**. O levofloxacino oral (500 mg, 1×/dia, durante 10 dias) também é efetivo para o tratamento inicial da epididimite com base na síndrome, quando há suspeita de infecção por Enterobacteriaceae; todavia esse esquema deve ser combinado com tratamento efetivo para possível infecção gonocócica ou por clamídias, a não ser que a bacteriúria com Enterobacteriaceae seja confirmada.

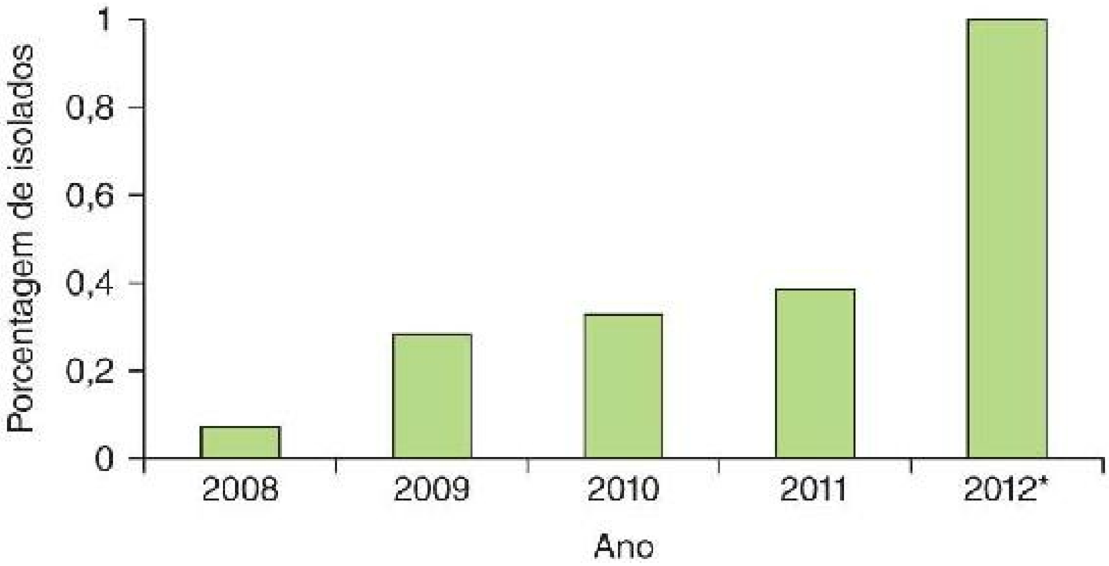

FIGURA 163.1 Proporção de isolados de *Neisseria gonorrhoeae* com concentrações inibitórias mínimas (CIM) de ceftriaxona elevadadas, EUA, 2008-2012. A resistência elevada é definida pela CIM da ceftriaxona de ≥ 0,125 μg/mL. *Preliminar (janeiro-junho). *(Do Centers for Disease Control and Prevention: Gonococcal Isolate Surveillance Project [GISP], 2013.)*

URETRITE E SÍNDROME URETRAL EM MULHERES

A *C. trachomatis*, a *N. gonorrhoeae* e, em certas ocasiões, o HSV causam uretrite sintomática – conhecida como *síndrome uretral* em mulheres –, caracterizada por disúria "interna" (geralmente sem urgência urinária ou polaciúria), piúria e ausência de *Escherichia coli* e outros uropatógenos em contagens ≥ 10^2/mL na urina. Diferentemente, a disúria associada ao herpes vulvar ou à candidíase vulvovaginal (e, talvez, à tricomoníase) é frequentemente descrita como "externa", sendo causada pelo contato doloroso da urina com os lábios do pudendo ou o introito inflamados ou ulcerados. O início agudo, a associação com urgência urinária ou polaciúria, hematúria ou hipersensibilidade suprapúbica da bexiga sugere cistite bacteriana. Em mulheres com sintomas de cistite bacteriana aguda, a dor e a hipersensibilidade costovertebrais ou a febre sugerem pielonefrite aguda. **O manejo da infecção do trato urinário (ITU) por bactérias é discutido no Capítulo 162.**

Os sinais de vulvovaginite, associados a sintomas de disúria externa, sugerem infecção vulvar (p. ex., por HSV ou *Candida albicans*). Entre as mulheres com disúria sem sinais de vulvovaginite, a ITU bacteriana deve ser diferenciada da síndrome uretral pela avaliação do risco, do padrão de sinais e sintomas, bem como testes microbiológicos específicos. A idade jovem, a existência simultânea de mais de um parceiro sexual, um novo parceiro no último mês, um parceiro com uretrite ou a coexistência de cervicite mucopurulenta (ver adiante) sugerem que a síndrome uretral tem uma etiologia relacionada com IST. O achado de um único patógeno urinário, como *E. coli* ou *Staphylococcus saprophyticus*, em concentrações de $\geq 10^2$/mL em uma amostra do jato urinário médio coletado adequadamente de uma mulher com disúria e piúria indica provável ITU bacteriana, enquanto a piúria com $< 10^2$ uropatógenos convencionais por mililitro de urina (piuria "estéril") sugere uma síndrome uretral aguda decorrente de *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*. A infecção por gonorreia ou clamídia deve ser procurada por testes específicos (p. ex., NAAT das secreções vaginais coletadas com um *swab*). Em mulheres com disúria que apresentam piúria estéril causada pela infecção por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*, o tratamento apropriado alivia a disúria. O papel do *M. genitalium* na síndrome uretral nas mulheres permanece indefinido.

INFECÇÕES VULVOVAGINAIS

Secreção vaginal anormal Quando diretamente indagadas acerca da ocorrência de secreção vaginal durante uma consulta médica de rotina, muitas mulheres reconhecem terem sintomas inespecíficos de secreção vaginal, não correlacionados com sinais objetivos de inflamação ou com uma verdadeira infecção. Entretanto, a menção espontânea de secreção vaginal anormal sugere vaginose bacteriana ou tricomoníase. Especificamente, uma quantidade ou odor anormais da secreção estão associados a uma dessas afecções ou a ambas. A infecção cervical por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* nem sempre causa secreção em quantidades aumentadas ou de odor anormal; entretanto, quando esses patógenos causam cervicite, eles – como o *T. vaginalis* – muitas vezes resultam em maior número de neutrófilos no líquido vaginal, que, dessa maneira, adquire uma cor amarela. As afecções vulvares, como herpes genital ou candidíase vulvovaginal, podem causar prurido, queimação, irritação ou lesões vulvares, bem como disúria externa (quando a urina passa sobre a vulva inflamada ou por áreas de ruptura epitelial) ou dispareunia vulvar.

Certas infecções vulvovaginais podem produzir sequelas graves. A tricomoníase, a vaginose bacteriana e a candidíase vulvovaginal têm sido associadas a maior risco de aquisição de infecção por HIV; a vaginose bacteriana pode promover a transmissão do HIV de mulheres infectadas a seus parceiros sexuais masculinos. A tricomoníase vaginal e a vaginose bacteriana que ocorrem no início da gravidez predizem, independentemente, um início prematuro do trabalho de parto. A vaginose bacteriana também pode resultar em infecção bacteriana anaeróbia do endométrio e das tubas uterinas. A vaginite pode constituir uma característica precoce e proeminente da síndrome do choque tóxico, e a candidíase vulvovaginal recorrente ou crônica surge com maior frequência em mulheres com doenças sistêmicas, como diabetes melito ou imunossupressão relacionada com o HIV (embora apenas uma proporção muito pequena de mulheres com candidíase vulvovaginal recorrente nos países industrializados apresente realmente doença predisponente grave).

Assim, os sinais ou sintomas vulvovaginais justificam uma avaliação cuidadosa, incluindo exame pélvico e com espéculo, testes diagnósticos rápidos e simples e tratamento apropriado específico para o local anatômico e o tipo de infecção. Infelizmente, uma pesquisa realizada nos EUA indicou que os médicos raramente efetuam os testes necessários para estabelecer a causa de tais sintomas. Além disso, a comparação entre o tratamento dos sintomas vulvovaginais por telefone e no consultório documentou a inacurácia do primeiro, e a comparação das avaliações feitas por enfermeiras parteiras com as realizadas por médicos mostrou que as avaliações clínicas dos médicos correlacionam-se pouco com as das enfermeiras e com os testes diagnósticos. O **Quadro 163.5** fornece um resumo do diagnóstico e do tratamento dos três tipos mais comuns de infecção vaginal.

QUADRO 163.5 **CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS E TRATAMENTO DA INFECÇÃO VAGINAL**

Aspecto	**Exame vaginal normal**	**Candidíase vulvovaginal**	**Vaginite por *Trichomonas***	**Vaginose bacteriana**
Etiologia	Sem infecção; predominam os lactobacilos	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Associada a *Gardnerella vaginalis*, diversas bactérias anaeróbias e/ou não cultivadas e micoplasmas
Sintomas típicos	Nenhum	Prurido e/ou irritação vulvares	Secreção profusa; prurido vulvar	Secreção ligeiramente aumentada e com odor fétido
Secreção				
Quantidade	Variável; habitualmente escassa	Escassa	Frequentemente profusa	Moderada
Cor[a]	Clara ou translucente	Branca	Branca ou amarela	Branca ou cinza
Consistência	Heterogênea, flocular	Com grumos; placas aderentes	Homogênea	Homogênea, de viscosidade baixa; cobre uniformemente as paredes da vagina
Inflamação do epitélio vulvar ou do vaginal	Nenhum	Eritema do epitélio vaginal, introito; a dermatite vulvar e as fissuras são comuns	Eritema do epitélio vaginal e do vulvar; colpite macular	Nenhum
pH do líquido vaginal[b]	Habitualmente ≤ 4,5	Habitualmente ≤ 4,5	Habitualmente ≥ 5	Habitualmente > 4,5
Odor de amina (“de	Nenhum	Nenhum	Pode estar presente	Presente

peixe”) com KOH a 10%				
Microscopia[c]	Células epiteliais normais; predomínio de lactobacilos	Leucócitos, células epiteliais; micélios ou pseudomicélios em até 80% das pacientes com cultura positiva para *C. albicans* e sintomas típicos	Leucócitos; *Trichomonas* móveis observadas em 80-90% das pacientes sintomáticas, menos frequentemente na ausência de sintomas	Células indicadoras; poucos leucócitos; ausência de lactobacilos ou apenas alguns sobrepujados por microbiota mista profusa, incluindo quase sempre *G. vaginalis* mais espécies anaeróbias na coloração de Gram (escore de Nugent ≥ 7)
Outros achados laboratoriais		Isolamento de *Candida* spp.	Isolamento de *T. vaginalis* ou NAAT positivo[d]	
Tratamento habitual	Nenhum	Creme, comprimido ou supositório de azóis – p. ex., miconazol (100 mg, supositório vaginal) ou clotrimazol (100 mg, comprimidos vaginais), 1×/dia, por 7 dias Fluconazol, 150 mg, VO (dose única)	Metronidazol ou tinidazol, 2 g, VO, (dose única) Metronidazol, 500 mg, VO, 2×/dia, durante 7 dias	Metronidazol, 500 mg, VO, 2×/dia, durante 7 dias Gel de metronidazol, 0,75%, um aplicador (5 g) de modo intravaginal, 1×/dia, por 5 dias Clindamicina, creme a 2%, um aplicador vaginal cheio, à noite, por 7 dias
Tratamento habitual do parceiro sexual	Nenhum	Nenhum; tratamento tópico se for detectada dermatite do pênis por *Candida*	Exame à procura de IST; tratamento com metronidazol, 2 g, VO (dose única)	Nenhum

[a]A cor da secreção é mais bem visualizada por meio de exame contra o fundo branco de um *swab*. [b]A determinação do pH não é útil na presença de sangue ou se o teste for feito nas secreções endocervicais. [c]Para detectar elementos fúngicos, o líquido vaginal é degradado com KOH a 10% antes de seu exame microscópico; para o exame de outras características, o líquido é misturado (1:1) com soro fisiológico. A coloração de Gram também é excelente para a detecção de leveduras (menos preditivas de vulvovaginite) e pseudomicélios ou micelina (fortemente preditivos de vulvovaginite), bem como para diferenciar a flora normal da flora mista observada na vaginose bacteriana; todavia é menos sensível do que a preparação em solução salina para a detecção de *T. vaginalis*. [d] NAAT, teste de amplificação de ácido nucleico (quando disponível); IST, infecção sexualmente transmitida;

A inspeção da vulva e do períneo pode revelar ulcerações genitais hipersensíveis ou fissuras (em decorrência de infecção por HSV ou de candidíase vulvovaginal) ou secreção visível no introito antes da inserção do espéculo (sugerindo vaginose bacteriana ou tricomoníase). O exame com espéculo permite ao médico discernir se a secreção parece, de fato, anormal e se qualquer secreção anormal existente na vagina provém do óstio cervical (mucoide e, quando anormal, amarela) ou da vagina (não mucoide, visto que o epitélio vaginal não produz muco). Os sinais ou sintomas de secreção vaginal anormal indicam a necessidade de analisar o líquido vaginal quanto ao pH, odor de peixe quando misturado com KOH a 10% e certas características microscópicas quando misturado com solução salina (*Trichomonas* móveis e/ou “células indicadoras”) e com KOH a 10% (pseudo-hifas ou hifas que indicam candidíase vulvovaginal). Outros testes laboratoriais objetivos úteis para estabelecer a causa da secreção vaginal anormal incluem testes laboratoriais portáteis para vaginose bacteriana e *T. vaginalis,* descritos adiante; um teste com sonda de DNA (o teste Affirm) para a detecção de *T. vaginalis* e *C. albicans,* bem como concentrações aumentadas de *Gardnerella vaginalis* associadas à vaginose bacteriana; e um NAAT para *T. vaginalis.* A coloração de Gram do líquido vaginal pode ser usada para classificar alterações na microbiota vaginal, mas é empregada principalmente para a pesquisa e requer alguma familiaridade com os morfotipos e a escala envolvidos.

TRATAMENTO SECREÇÃO VAGINAL

Os padrões de tratamento da secreção vaginal variam amplamente. Nos países em desenvolvimento, onde as clínicas ou as farmácias frequentemente prescrevem um tratamento baseado apenas nos sintomas, sem qualquer exame ou teste, o tratamento oral com metronidazol – particularmente com um esquema de 7 dias – proporciona uma cobertura razoável contra a tricomoníase e a vaginose bacteriana, as causas habituais de sintomas de secreção vaginal. O tratamento dos parceiros sexuais com metronidazol impede a reinfecção das mulheres com tricomoníase, embora isso não ajude a prevenir a recorrência da vaginose bacteriana. As diretrizes para o manejo sindrômico promulgadas pela Organização Mundial de Saúde sugerem a consideração do tratamento da infecção cervical e da tricomoníase, da vaginose bacteriana e da candidíase vulvovaginal em mulheres com sintomas de secreção vaginal anormal. Entretanto, é importante observar que a maioria das infecções cervicais gonocócicas e por clamídias não produzem sintomas.

Nos países industrializados, os médicos que tratam dos sinais e sintomas de secreção vaginal anormal devem pelo menos diferenciar a vaginose bacteriana da tricomoníase, visto que o tratamento ideal das pacientes e de seus parceiros difere nessas duas afecções (conforme discutido de modo sucinto, adiante).

Tricomoníase vaginal **(Ver também Cap. 254.)** Em geral, a tricomoníase sintomática provoca secreção vaginal profusa, amarela, purulenta e homogênea, bem como irritação vulvar, às vezes com inflamação visível do epitélio vaginal e do vulvar, além de lesões petequiais no colo uterino (o denominado colo uterino em morango, habitualmente evidente apenas à colposcopia). O pH do líquido vaginal – normalmente $< 4{,}7$ – costuma elevar-se para ≥ 5. Nas mulheres com sinais e sintomas típicos de tricomoníase, o exame microscópico da secreção vaginal misturada com solução salina revela *Trichomonas* móveis na maioria dos casos de cultura positiva. Todavia, a microscopia com solução salina provavelmente detecta apenas 50% de todos os casos, e, em especial, na ausência de sinais ou sintomas, a cultura ou NAAT são geralmente necessários para a detecção do microrganismo. O NAAT para *T. vaginalis* é tão sensível ou mais do que a cultura, e o NAAT da urina revelou prevalências surpreendentemente altas desse patógeno entre homens em várias clínicas de DSTs nos EUA. O tratamento dos casos assintomáticos, bem como dos sintomáticos, reduz as taxas de transmissão e impede o desenvolvimento posterior de sintomas.

TRATAMENTO TRICOMONÍASE VAGINAL

Apenas os nitroimidazóis (p. ex., metronidazol e tinidazol) curam consistentemente a tricomoníase. O metronidazol em dose oral única de 2 gramas mostra-se efetivo e é muito mais barato do que os fármacos alternativos. O tinidazol possui meia-vida mais longa do que o metronidazol, causa menos sintomas gastrintestinais e pode ser útil no tratamento da tricomoníase que não responde ao metronidazol. O tratamento dos parceiros sexuais – facilitado pelo fornecimento de metronidazol à paciente para que ela o dê a seu(s) parceiro(s), com a advertência de evitar o uso concomitante de álcool – reduz significativamente tanto o risco de reinfecção quanto o reservatório da infecção; o tratamento do parceiro constitui o padrão de cuidados. O tratamento intravaginal com gel de metronidazol a 0,75% não é confiável para a tricomoníase vaginal. O uso sistêmico do metronidazol é recomendado durante toda a gravidez. Em um grande estudo clínico randomizado, o tratamento da tricomoníase com metronidazol durante a gravidez não reduziu a frequência de morbidade perinatal – e, na verdade, a aumentou; assim, o rastreamento de rotina de gestantes assintomáticas para tricomoníase não é recomendado.

Vaginose bacteriana A vaginose bacteriana (anteriormente denominada *vaginite inespecífica, vaginite por Haemophilus, vaginite anaeróbia* ou *secreção vaginal associada à Gardnerella)* é uma síndrome de etiologia incerta que se caracteriza por sintomas de odor vaginal fétido e secreção branca leve a moderadamente aumentada, de aspecto homogêneo e de baixa viscosidade, que reveste uniformemente a mucosa vaginal. A vaginose bacteriana tem estado associada a um risco aumentado de contrair várias outras infecções genitais, incluindo aquelas causadas por HIV, *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Outros fatores de risco consistem em relação sexual recente sem proteção, ter um parceiro do sexo feminino e ducha vaginal. Embora as bactérias associadas com a vaginose bacteriana tenham sido detectadas sob o prepúcio de homens não circuncidados, o tratamento dos parceiros masculinos com metronidazol não tem reduzido a taxa de recidiva nas mulheres acometidas.

Nas mulheres com vaginose bacteriana, a cultura do líquido vaginal revela acentuado aumento na prevalência e nas concentrações de *G. vaginalis, Mycoplasma hominis* e de várias bactérias anaeróbias (p. ex., *Mobiluncus*, *Prevotella* [anteriormente *Bacteroides*] e algumas espécies de *Peptostreptococcus*), bem como a ausência de espécies de *Lactobacillus* produtoras de peróxido de hidrogênio, que constituem a maior parte da microbiota vaginal normal e que ajudam a proteger contra certas infecções cervicais e vaginais. A amplificação do rDNA 16S pela reação em cadeia da polimerase (PCR) de ampla variedade no líquido vaginal, com identificação subsequente de espécies bacterianas específicas por diversos métodos, documentou uma diversidade ainda maior e inesperada de bactérias, incluindo diversas espécies singulares não previamente cultivadas (p. ex., três espécies da ordem Clostridiales, que parecem ser específicas da vaginose bacteriana e estão associadas com a falha no tratamento com metronidazol [Fig. 163.2]). São também detectadas sequências de DNA relacionadas com o *Atopobium vaginae,* um microrganismo fortemente associado à vaginose bacteriana, resistente ao metronidazol e associado à vaginose bacteriana recorrente após tratamento com metronidazol. Outros gêneros recentemente implicados na vaginose bacteriana incluem *Megasphaera, Leptotrichia, Eggerthella* e *Dialister.*

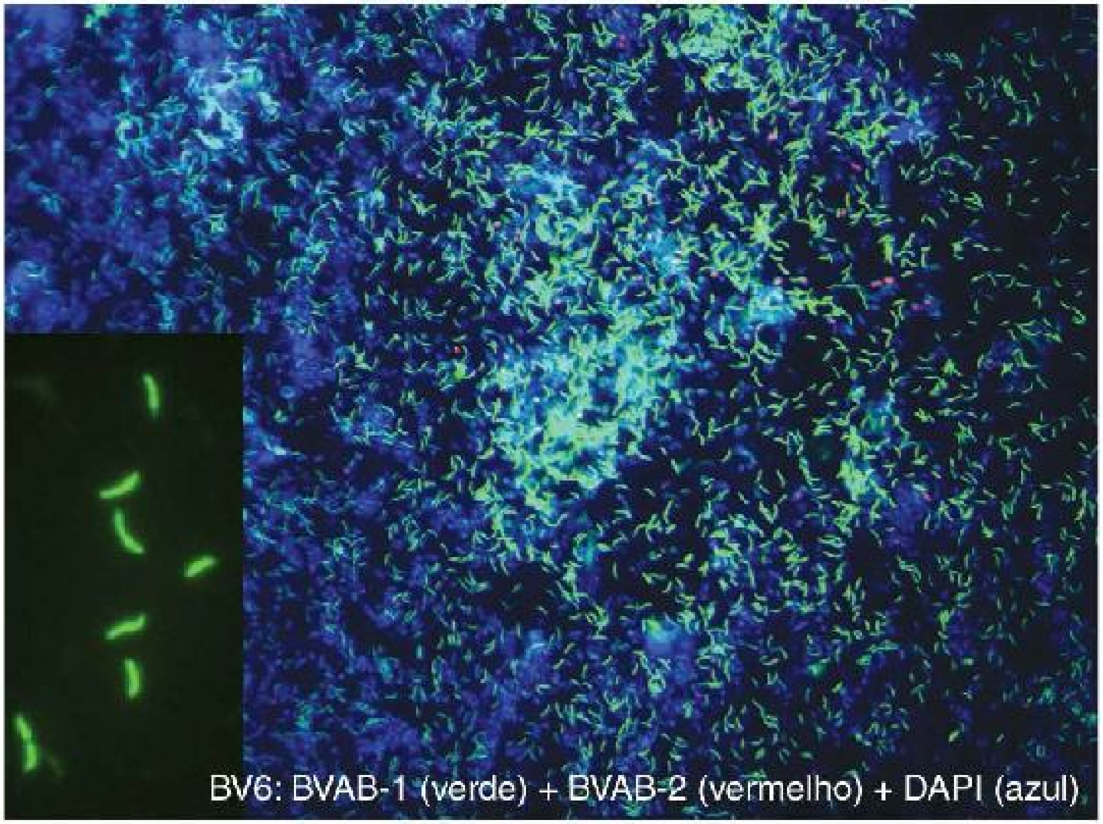

FIGURA 163.2 **A amplificação do rDNA 16S pela PCR de ampla variedade no líquido vaginal de uma mulher com vaginose bacteriana** mostra um campo de bactérias hibridizando com sondas para a bactéria 1 associada a vaginose bacteriana (BAVB-1, visível na forma de bastonete curvo, fino e verde) e para BVAB-2 (vermelho). O *detalhe* mostra que o BVAB1 possui uma morfologia semelhante à do *Mobiluncus* (bastonete curvo). *(Reimpressa, com autorização, de DN Fredricks et al: N Engl J Med 353:1899, 2005.)*

Por convenção, a vaginose bacteriana é diagnosticada clinicamente de acordo com os critérios de Amsel, que incluem qualquer uma das três dentre as seguintes quatro anormalidades clínicas: (1) sinais objetivos de secreção vaginal branca homogênea em maior quantidade; (2) secreção vaginal com pH > 4,5; (3) liberação de odor peculiar de peixe (atribuível a aminas voláteis, como a trimetilamina) imediatamente após a mistura das secreções vaginais com solução de KOH a 10%; e (4) demonstração microscópica de "células indicadoras" (células do epitélio vaginal cobertas por microrganismos cocobacilares, que exibem aspecto granuloso e bordas indistintas; Fig. 163.3) em uma preparação a fresco efetuada pela mistura das secreções vaginais com solução salina normal em uma relação de cerca de 1:1.

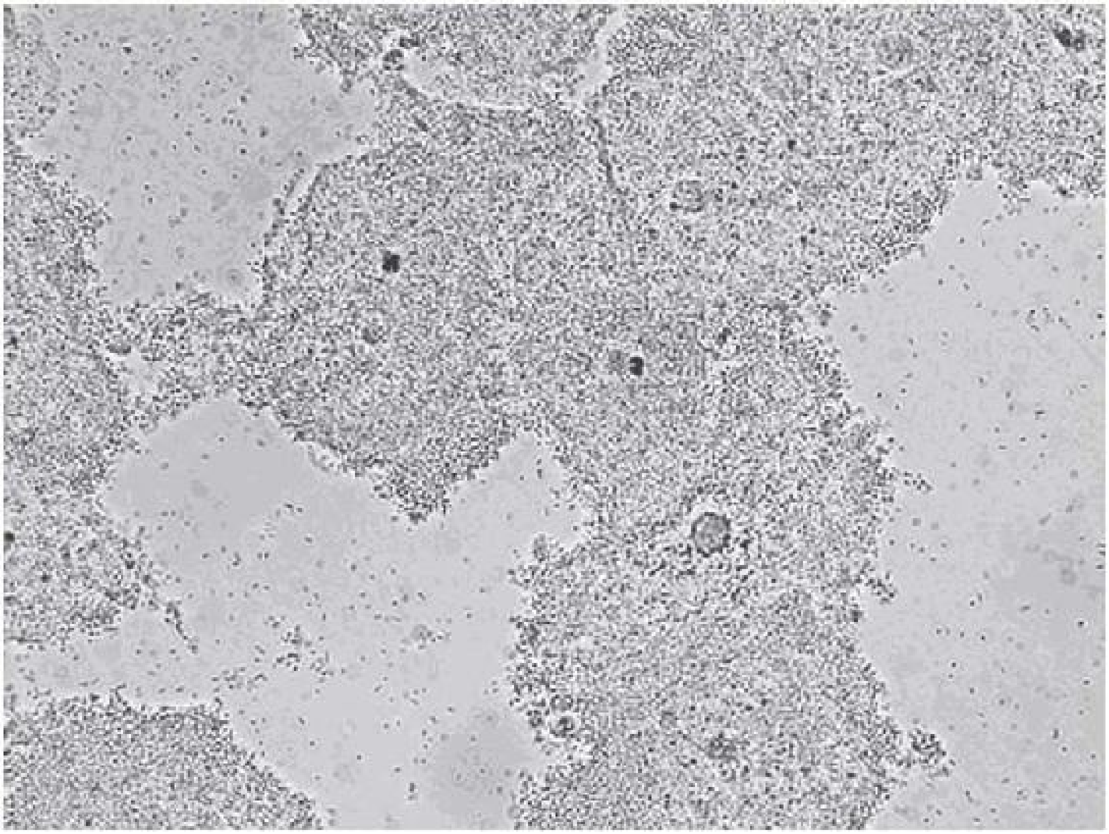

FIGURA 163.3 **A preparação a fresco do líquido vaginal revela células indicadoras típicas de vaginose bacteriana em uma mulher.** Observar as margens obscurecidas das células epiteliais e o aspecto granuloso atribuível a numerosas bactérias aderentes (ampliado 400×). *(Fotografia cedida por Lorna K. Rabe; reimpressa, com autorização, de S Hillier et al, in KK Holmes et al [eds]: Sexually Transmitted Diseases, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.)*

TRATAMENTO VAGINOSE BACTERIANA

A dose-padrão de metronidazol oral para o tratamento da vaginose bacteriana é de 500 mg, 2×/dia, durante 7 dias. A dose única de 2 g de metronidazol, VO, recomendada para a tricomoníase, produz taxas de cura de curto prazo significativamente mais baixas e não deve ser usada. O tratamento intravaginal com creme de clindamicina a 2% (um aplicador cheio [5 g contendo 100 mg de fosfato de clindamicina], a cada noite, durante 7 noites) ou com gel de metronidazol a 0,75% (um aplicador cheio [5 g contendo 37,5 mg de metronidazol], 2×/dia, durante 5 dias) também foi aprovado para uso nos Estados Unidos e não provoca reações adversas sistêmicas; a resposta a esses dois tratamentos é similar à resposta ao metronidazol oral. Alternativas incluem clindamicina oral (300 mg, 2×/dia, durante 7 dias), óvulos de clindamicina (100 g, por via intravaginal, 1 vez ao deitar, durante 3 dias) e tinidazol oral (1 g, diariamente, por 5 dias, ou 2 g, diariamente, por 3 dias). Infelizmente, a recidiva a longo prazo (i.e., vários meses depois) é comum após tratamento oral ou intravaginal. Um estudo clínico randomizado que comparou gel intravaginal contendo 37,5 mg de metronidazol com um supositório contendo 500 mg de metronidazol mais nistatina (esse último não comercializado nos EUA) mostrou taxas significativamente mais altas de recorrência com o esquema de 37,5 mg; tal resultado sugere que o uso de doses mais altas de metronidazol pode ser importante no tratamento intravaginal tópico. As recorrências podem ser significativamente diminuídas com o uso 2 vezes por semana de gel de metronidazol intravaginal para efeito supressor. Como afirmado acima, o tratamento dos parceiros masculinos com metronidazol não impede a recidiva da vaginose bacteriana.

Esforços para reabastecer números de lactobacilos vaginais que produzem peróxido de hidrogênio e provavelmente sustentam a saúde vaginal não têm, em sua maioria, obtido sucesso. Enquanto um estudo clínico randomizado de lactobacilos ingeridos via oral constatou uma redução na taxa de vaginose bacteriana recorrente, esse resultado ainda não foi confirmado nem refutado, e um estudo clínico multicêntrico randomizado conduzido nos EUA não encontrou nenhum benefício pela inoculação intravaginal repetida de uma espécie vaginal de *Lactobacillus* produtora de peróxido após tratamento da vaginose bacteriana com metronidazol. Uma metanálise de 18 estudos concluiu que a vaginose bacteriana durante a gravidez aumenta consideravelmente o risco de parto prematuro e aborto espontâneo. Todavia, a maioria dos estudos de tratamento intravaginal tópico da vaginose bacteriana com clindamicina durante a gravidez não reduziu os desfechos adversos da gravidez. Numerosos estudos clínicos do tratamento com metronidazol oral durante a gravidez forneceram resultados inconsistentes, e uma revisão da Cochrane de 2013 concluiu que o tratamento pré-natal de mulheres com vaginose bacteriana – mesmo daquelas com antecedentes de parto prematuro – não reduziu o risco de parto prematuro. Assim, a Preventive Services Task Force dos EUA não recomenda o exame de rotina de mulheres grávidas para a vaginose bacteriana.

Prurido, queimação ou irritação vulvovaginais A candidíase vulvovaginal provoca prurido, queimação ou irritação vulvares, geralmente sem sintomas de aumento ou odor fétido da secreção vaginal. O herpes genital pode produzir sintomas semelhantes, com lesões algumas vezes difíceis de distinguir das fissuras e da inflamação causadas pela candidíase. Os sinais de candidíase vulvovaginal consistem em eritema vulvar, edema, fissuras e hipersensibilidade. Na candidíase, uma secreção vaginal escassa e branca algumas vezes assume a forma de placas brancas semelhantes à candidíase oral ou coalhos semelhantes a queijo *cottage*, que aderem frouxamente à mucosa vaginal. A *C. albicans* responde por quase todos os casos de candidíase vulvovaginal sintomática, que provavelmente surgem de cepas endógenas de *C. albicans* que colonizaram a vagina ou o trato intestinal. A candidíase vulvovaginal complicada inclui casos que sofrem recidiva quatro ou mais vezes por ano, inusitadamente graves, causados por espécies de *Candida* não *albicans*, ou que ocorrem em mulheres com diabetes não controlado, debilitação, imunossupressão ou gravidez.

Além dos sintomas clínicos compatíveis, o diagnóstico de candidíase vulvovaginal envolve habitualmente a demonstração de pseudo-hifas ou hifas ao exame microscópico do líquido vaginal misturado com solução salina ou KOH a 10% ou submetido à coloração de Gram. O exame microscópico é menos sensível do que a cultura, porém exibe melhor correlação com os sintomas. A cultura é reservada para casos que não respondem aos agentes antimicóticos-padrão de primeira linha e é empregada para eliminar a resistência ao imidazol ou azol (muitas vezes associada com *Candida glabrata*) ou antes do início da terapia antifúngica supressora para a doença recorrente.

TRATAMENTO PRURIDO, QUEIMAÇÃO OU IRRITAÇÃO VULVOVAGINAIS

Os sinais e sintomas de candidíase vulvovaginal justificam o tratamento, que habitualmente consiste na administração intravaginal de qualquer um dos vários antibióticos imidazóis (p. ex., miconazol ou clotrimazol), durante 3-7 dias, ou uma dose única de fluconazol oral **(Quadro 163.5)**. A comercialização sem receita dessas preparações reduziu o custo do tratamento e o tornou mais conveniente para muitas mulheres acometidas de vulvovaginite recorrente por leveduras. Todavia, a maioria das mulheres que compram tais preparações não possui candidíase vulvovaginal, enquanto muitas apresentam, na verdade, outras infecções vaginais, que necessitam de tratamento diferente. Por conseguinte, apenas as mulheres com sintomas clássicos de prurido vulvar e história de episódios prévios de vulvovaginite por leveduras, documentados por um clínico experiente, devem se automedicar. O tratamento intravaginal tópico a curto prazo com agentes azóis é efetivo para o tratamento da candidíase vulvovaginal não complicada (p. ex., 2 comprimidos vaginais de 100 mg de clotrimazol, 1×/dia, durante 3 dias; ou miconazol, um supositório vaginal de 1.200 mg, em dose única). O tratamento oral em dose única com fluconazol (150 mg) também é efetivo, e muitas pacientes o preferem. O tratamento dos casos complicados (ver anteriormente) e o dos que não respondem ao tratamento intravaginal ou em dose oral única habitual frequentemente envolvem terapia oral prolongada ou periódica, situação extensamente discutida nas diretrizes de tratamento de DSTs de 2010 dos CDC (*http://www.cdc.gov/std/treatment*.). O tratamento dos parceiros sexuais não é rotineiramente indicado.

Outras causas de secreção vaginal ou vaginite Na vaginite ulcerativa associada à síndrome do choque tóxico estafilocócico, o *Staphylococcus aureus* deve ser prontamente identificado no líquido vaginal pela coloração de Gram e cultura. Na vaginite inflamatória descamativa, os esfregaços do líquido vaginal revelam neutrófilos, esfoliação maciça de células epiteliais vaginais com número aumentado de células parabasais e cocos Gram-positivos. Essa síndrome pode responder ao tratamento com creme de clindamicina a 2%, muitas vezes administrado em combinação com preparações de esteroides tópicos durante várias semanas. Outras causas de vaginite e de sintomas vulvovaginais consistem na retenção de corpos estranhos (p. ex., tampões), diafragmas, espermicidas vaginais, preparações ou duchas antissépticas vaginais, atrofia epitelial vaginal (em mulheres após a menopausa ou durante a amamentação prolongada no período pós-parto), reações alérgicas a preservativos de látex, aftas vaginais associadas à infecção pelo HIV ou síndrome de Behçet e vestibulite (síndrome pouco compreendida).

CERVICITE MUCOPURULENTA

A cervicite mucopurulenta (CMP) refere-se à inflamação do epitélio colunar e do subeptélio da endocérvice, bem como de qualquer epitélio colunar contíguo exposto em posição ectópica na ectocérvice. A CMP em mulheres representa o "parceiro silencioso" da uretrite nos homens, sendo igualmente comum e, com frequência, causada pelos mesmos agentes (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis* ou – conforme demonstrado por estudos de controle de casos – *M. genitalium*); todavia, é mais difícil reconhecer a CMP do que a uretrite. A CMP, por ser a manifestação mais comum dessas infecções bacterianas graves em mulheres, pode ser um precursor ou sinal de infecção do trato genital superior, também conhecida como *doença inflamatória pélvica* (DIP; ver adiante). Nas gestantes, a CMP pode levar a complicações obstétricas. Em um estudo prospectivo, realizado em Seattle (EUA), de 167 pacientes consecutivas com CMP (definida com base na presença de mucopus endocervical amarelo ou ≥ 30 leucócitos polimorfonucleares [PMNs]/campo microscópico com aumento de mil vezes) examinadas em clínicas de DSTs durante a década de 1980, um pouco mais de 33% das amostras cervicovaginais, testadas para a *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium,* HSV e *T. vaginalis*, não revelou nenhuma etiologia identificável **(Fig. 163.4)**. Mais recentemente, um estudo em Baltimore usando NAATs para esses patógenos ainda não conseguiu identificar uma etiologia microbiológica em aproximadamente 50% das 133 mulheres com CMP.

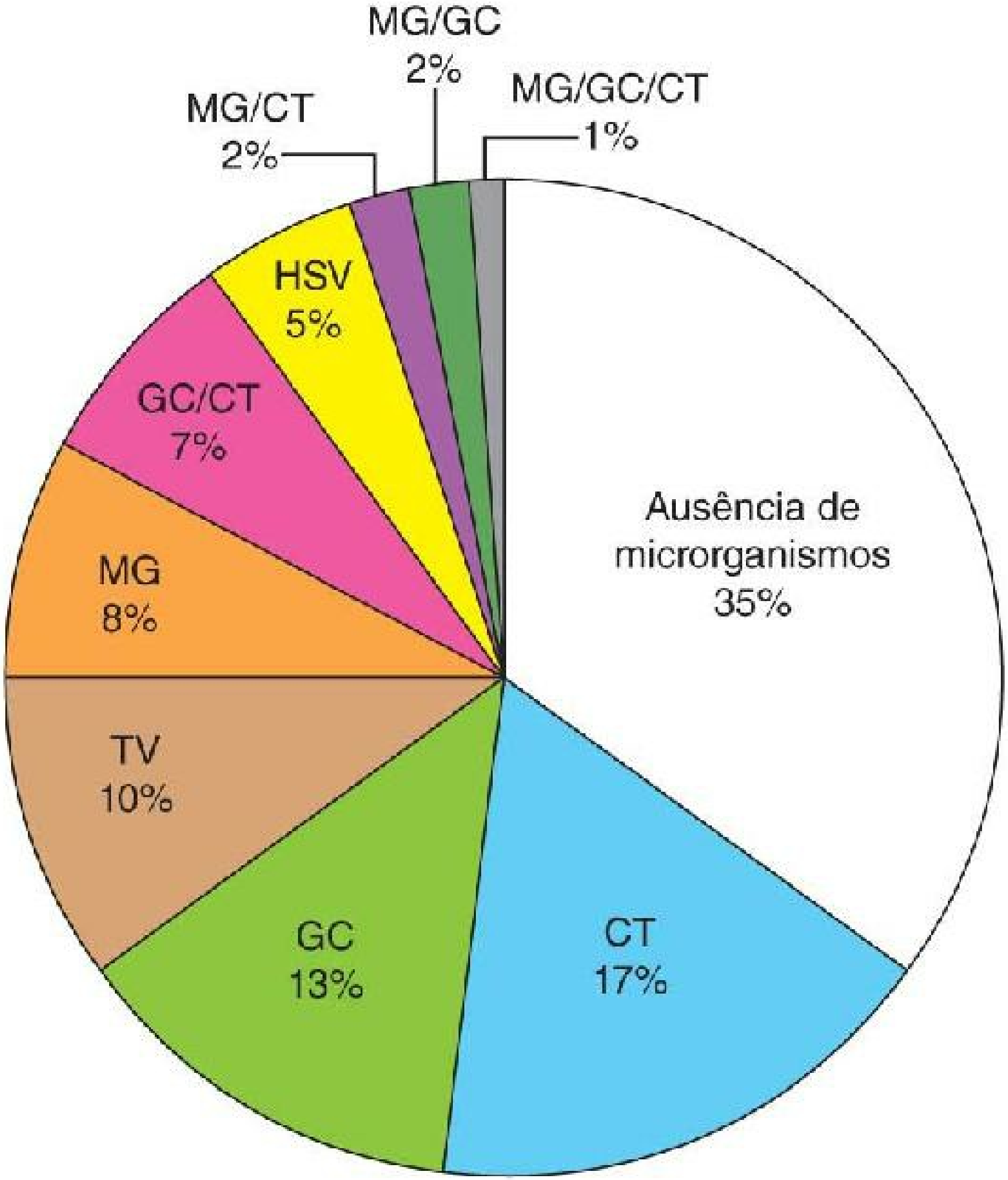

FIGURA 163.4 Microrganismos detectados em pacientes em clínicas de DSTs com cervicite mucopurulenta (n = 167). CT, *Chlamydia trachomatis*; GC, gonococo; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, herpes-vírus simples. *(Cortesia da Dra. Lisa Manhart; com autorização.)*

O diagnóstico de CMP baseia-se na detecção de sinais cardinais no colo do útero, incluindo secreção mucopurulenta amarela proveniente do óstio cervical, sangramento endocervical após aplicação suave de *swab* e ectopia cervical edematosa (ver adiante); os dois últimos achados são um tanto mais comuns com CMP devido à infecção por clamídia, mas sinais isolados não permitem uma distinção entre os patógenos causadores. Diferente da endocervicite causada por infecção por gonococos ou clamídias, a cervicite pelo HSV provoca lesões ulcerativas sobre o epitélio escamoso estratificado da ectocérvice, bem como sobre o epitélio colunar. O achado de muco cervical amarelo sobre um *swab* branco removido da endocérvice indica a presença de PMNs. A coloração de Gram pode confirmar sua presença, embora acrescente muito pouco ao valor diagnóstico da avaliação para sinais cervicais. A presença de ≥ 20 PMNs/campo microscópico de 1.000× no interior dos filamentos de muco cervical não contaminado por células epiteliais escamosas vaginais ou por bactérias vaginais indica endocervicite. A detecção de diplococos Gram-negativos intracelulares no muco endocervical cuidadosamente coletado é muito específica de gonorreia, porém apresenta sensibilidade ≤ 50%. Por conseguinte, são sempre indicados testes específicos e sensíveis para a *N. gonorrhoeae,* bem como para a *C. trachomatis* (p. ex., NAAT) na avaliação da CMP.

TRATAMENTO CERVICITE MUCOPURULENTA

Embora os critérios anteriormente descritos para a CMP não sejam altamente específicos nem altamente preditivos de infecção por gonococos ou clamídias em muitas situações, as diretrizes dos CDC DST de 2010 solicitam que se considere o tratamento empírico da CMP enquanto se aguardam os resultados dos testes na maioria dos pacientes. Deve-se instituir um tratamento com antibióticos ativos contra *C. trachomatis* em mulheres com maior risco dessa IST comum (fatores de risco: idade < 25 anos, parceiros sexuais novos ou múltiplos e sexo desprotegido), particularmente quando não for possível assegurar um acompanhamento. Indica-se a terapia concomitante para gonorreia se a prevalência dessa infecção for substancial na população particular da paciente (p. ex., adultos jovens, clínica com prevalência alta documentada). Nessa situação, o tratamento deve incluir um esquema de dose única efetivo contra a gonorreia, juntamente com tratamento para a infecção por clamídias, conforme delineado no **Quadro 163.4** para o tratamento da uretrite. Nas situações em que a gonorreia é bem menos comum do que a infecção por clamídias, o tratamento inicial da infecção por clamídias por si só é suficiente, enquanto se aguardam os resultados dos testes para gonorreia. A etiologia e o benefício potencial do tratamento da endocervicite não associada à gonorreia ou à infecção por clamídias ainda não foram estabelecidos. Embora a sensibilidade do *M. genitalium* a antimicrobianos ainda não tenha sido bem definida, o microrganismo frequentemente persiste após tratamento com doxiciclina, e, na atualidade, parece razoável utilizar a azitromicina para o tratamento de possível infecção por *M. genitalium* nesses casos. Com a resistência do *M. genitalium* à azitromicina reconhecida atualmente, o moxifloxacino pode ser uma alternativa razoável. O(s) parceiro(s) sexual(ais) de uma mulher com CMP deve(m) ser examinado(s) e submetido(s) a um esquema semelhante ao escolhido para a mulher, a não ser que os resultados dos testes para gonorreia ou a infecção por clamídias em um dos parceiros justifique um tratamento diferente ou nenhum tratamento.

ECTOPIA CERVICAL

A ectopia cervical, frequentemente designada de modo incorreto como "erosão cervical", é facilmente confundida com a endocervicite infecciosa. A ectopia advém da presença de epitélio colunar com apenas uma célula de espessura que se estende da endocérvice para a ectocérvice visível. Na ectopia, o óstio cervical pode conter muco claro ou ligeiramente turvo, mas não costuma haver secreção mucopurulenta amarela. A colposcopia revela um epitélio intacto. Normalmente encontrada durante a adolescência e no início da vida adulta, a ectopia regride de modo gradual durante a segunda e a terceira décadas de vida à medida que a metaplasia escamosa substitui o epitélio colunar ectópico. O uso de contraceptivos orais favorece a persistência ou o reaparecimento da ectopia, enquanto o tabagismo aparentemente acelera a metaplasia escamosa. A cauterização da ectopia não é justificada. A ectopia pode tornar o colo do útero mais suscetível a infecções por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* ou HIV.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

O termo *doença inflamatória pélvica* refere-se, habitualmente, a uma infecção que ascende do colo do útero ou da vagina para acometer o endométrio e/ou as tubas uterinas. A infecção pode estender-se além do trato reprodutor, causando peritonite pélvica, peritonite generalizada, peri-hepatite, periesplenite ou abscesso pélvico. Raramente, a infecção não relacionada com patógenos específicos sexualmente transmissíveis estende-se secundariamente para os órgãos pélvicos (1) a partir de focos adjacentes de inflamação (p. ex., apendicite, ileíte regional ou diverticulite), ou vaginose bacteriana (2) em decorrência de disseminação hematogênica (p. ex., tuberculose ou bacteremia estafilocócica) ou (3) como complicação de certas doenças tropicais (p. ex., esquistossomose). A infecção intrauterina pode ser primária (ocorrendo de modo espontâneo e sendo, em geral, sexualmente transmitida) ou secundária a procedimentos cirúrgicos intrauterinos invasivos (p. ex., dilatação e curetagem, interrupção da gravidez, inserção de dispositivo intrauterino [DIU] ou histerossalpingografia) ou ao parto.

Etiologia Os agentes mais frequentemente implicados na DIP aguda incluem as causas primárias de endocervicite (p. ex., *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*) e os microrganismos que podem ser considerados componentes de uma microbiota vaginal alterada. Em geral, a DIP é mais frequentemente causada por *N. gonorrhoeae* em locais onde existe alta incidência de gonorreia – por exemplo, nas populações de cidades do interior dos EUA. Em estudos de controle de casos, o *M. genitalium* também foi significativamente associado a um diagnóstico histopatológico de endometrite e à salpingite.

Microrganismos anaeróbios e facultativos (particularmente espécies de *Prevotella,* peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* e estreptococos do grupo B), bem como micoplasmas genitais, foram isolados de amostras de líquido peritoneal ou das tubas uterinas em uma proporção variável de mulheres com DIP (25-33%) estudadas nos EUA. A dificuldade de determinar a exata etiologia microbiana de um caso de DIP – com exceção do uso de procedimentos invasivos para a coleta de amostras – tem implicações na abordagem do tratamento antimicrobiano empírico dessa infecção.

Epidemiologia Nos EUA, o número anual estimado de atendimentos iniciais em consultórios médicos para a DIP por mulheres de 15-44 anos de idade caiu de uma média de 400 mil durante a década de 1980 para 250 mil em 1999 e, a seguir, para 90 mil em 2011. A hospitalização por DIP aguda nos EUA também teve um declínio uniforme no decorrer dos anos 1980 e no início da década de 1990, porém permaneceu bastante constante em 70 mil a 100 mil por ano desde 1995. Os fatores de risco importantes para a DIP aguda consistem na presença de infecção endocervical ou vaginose bacteriana, história de salpingite ou de aplicação recente de ducha vaginal, e inserção recente de um DIU. Outros fatores iatrogênicos, como dilatação e curetagem ou cesárea, podem aumentar o risco de DIP, especialmente entre mulheres com infecção endocervical por gonococos ou clamídias, ou vaginose bacteriana. Com frequência, os sintomas de DIP associada à *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* começam durante ou logo após o período menstrual, sugerindo que a menstruação constitui um fator de risco de infecção ascendente a partir do colo e da vagina. A inoculação experimental das tubas uterinas em primatas não humanos mostrou que a exposição repetida à *C. trachomatis* leva a um grau máximo de inflamação e lesão dos tecidos; por conseguinte, a imunopatologia provavelmente contribui para a patogênese da salpingite causada por clamídias. As mulheres em uso de contraceptivos orais parecem correr risco diminuído de DIP sintomática, e a esterilização tubária diminui o risco de salpingite, uma vez que impede a disseminação intraluminal da infecção no interior das tubas.

Manifestações clínicas • ***ENDOMETRITE: SÍNDROME CLINICOPATOLÓGICA*** Um estudo de mulheres com suspeita clínica de DIP submetidas a biópsia endometrial e laparoscopia mostrou que as mulheres acometidas apenas com endometrite diferiam daquelas que também apresentavam salpingite por terem uma frequência significativamente menor de hipersensibilidade no quadrante inferior, anexos ou mobilização do colo uterino, ou descompressão abdominal, de febre ou de níveis elevados de proteína C-reativa. Além disso, as mulheres que apresentavam apenas endometrite diferiram das sem endometrite nem salpingite por terem com mais frequência gonorreia, infecção por clamídias e fatores de risco, como uso de duchas ou de DIU. Por conseguinte, as mulheres com endometrite apenas se encontraram em uma posição intermediária entre aquelas sem endometrite nem salpingite e as acometidas de salpingite no que diz respeito aos fatores de risco, manifestações clínicas, prevalência de infecção cervical e níveis elevados de proteína C-reativa. As mulheres com endometrite apenas correm menor risco de oclusão tubária subsequente e consequente infertilidade do que aquelas que apresentam salpingite.

SALPINGITE Os sintomas de salpingite não tuberculosa evoluem classicamente de uma secreção vaginal amarela ou fétida, causada por CMP e/ou vaginose bacteriana, para o aparecimento de dor abdominal na linha mediana e sangramento vaginal anormal causados pela endometrite, bem como, finalmente, para quadro de dor abdominal inferior e pélvica bilateral causada pela salpingite, acompanhada de náuseas e vômitos, e aumento da hipersensibilidade do abdome à palpação, quando há desenvolvimento de peritonite.

A dor abdominal na salpingite não tuberculosa é habitualmente descrita como vaga ou surda. Em alguns casos, a dor está ausente ou é atípica; todavia, são detectadas alterações inflamatórias ativas no decorrer de uma avaliação ou procedimento não relacionado, como exame laparoscópico para infertilidade. O sangramento uterino anormal precede ou coincide com o início da dor em cerca de 40% das mulheres com DIP, ocorrem sintomas de uretrite (disúria) em 20%, e, em certas ocasiões, são observados sintomas de proctite (dor anorretal, tenesmo e secreção ou sangramento retais) em mulheres com infecção gonocócica ou por clamídias.

O exame com espéculo mostra sinais de CMP (secreção endocervical amarela, sangramento endocervical facilmente induzido) na maioria das mulheres com DIP gonocócica ou por clamídias. A hipersensibilidade à mobilização cervical é produzida pelo estiramento dos ligamentos anexiais para o lado em que o colo uterino é empurrado. O exame bimanual revela hipersensibilidade do fundo uterino, devido à endometrite, e hipersensibilidade anormal dos anexos, habitualmente devido à salpingite, não necessariamente bilateral. É possível palpar uma tumefação anexial em cerca da metade das mulheres com salpingite aguda, porém a avaliação dos anexos em uma paciente com hipersensibilidade pronunciada não é confiável. A temperatura inicial é > 38°C em apenas cerca de um terço das pacientes com salpingite aguda. Os achados laboratoriais consistem em elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) em 75% das pacientes com salpingite aguda e elevação da contagem dos leucócitos do sangue periférico em até 60%.

Diferente da salpingite não tuberculosa, a tuberculose genital ocorre frequentemente em mulheres de idade mais avançada, muitas das quais passaram da menopausa. Os sintomas de apresentação consistem em sangramento vaginal anormal, dor (incluindo dismenorreia) e infertilidade. Cerca de 25% dessas mulheres tiveram massas anexiais. A biópsia endometrial revela granulomas tuberculosos e fornece amostras ótimas para cultura.

PERI-HEPATITE E PERIAPENDICITE Verificam-se dor pleurítica e hipersensibilidade na parte superior do abdome, habitualmente localizadas no quadrante superior direito (QSD) em 3-10% das mulheres com DIP aguda. Os sintomas de peri-hepatite surgem durante ou após o aparecimento dos sintomas de DIP e podem obscurecer os sintomas na parte inferior do abdome, levando, assim, a um diagnóstico incorreto de colecistite. Em talvez 5% dos casos de salpingite aguda, a laparoscopia precoce revele inflamação peri-hepática, que varia desde edema e eritema da cápsula hepática até um exsudato com aderências fibrinosas entre os peritônios visceral e parietal. Quando o tratamento é adiado e a laparoscopia é realizada tardiamente, podem-se observar aderências densas em “cordas de violino” sobre o fígado; quando existe tração sobre as aderências, ocorre dor crônica no QSD postural ou aos esforços. Embora a peri-hepatite, também conhecida como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, tenha sido especificamente atribuída à salpingite gonocócica durante muitos anos, a maioria dos casos atualmente é atribuída à salpingite por clamídias. Em pacientes com salpingite por clamídias, os títulos séricos de anticorpos, revelados por imunofluorescência, dirigidos contra a *C. trachomatis* – mostram-se muito mais elevados na presença de peri-hepatite do que na sua ausência.

Os achados físicos consistem em hipersensibilidade do QSD, bem como, em geral, hipersensibilidade dos anexos e cervicite mesmo em pacientes cujos sintomas não sugerem salpingite. Os resultados das provas de função hepática e a ultrassonografia do QSD quase sempre são normais. A presença de CMP e de hipersensibilidade pélvica, em uma mulher jovem com dor pleurítica subaguda no QSD e ultrassonografia normal da vesícula biliar, indica um diagnóstico de peri-hepatite.

A periapendicite (serosite apendicular sem o comprometimento da mucosa intestinal), que tem sido observada em cerca de 5% das pacientes submetidas à apendicectomia devido à suspeita de apendicite, pode ocorrer como complicação da salpingite gonocócica ou por clamídias.

Nas mulheres com salpingite, a infecção pelo HIV está associada à maior gravidade da salpingite e ocorrência de abscesso tubo-ovariano, exigindo hospitalização e drenagem cirúrgica. Todavia, entre as mulheres com infecção pelo HIV e salpingite, a resposta clínica ao tratamento antimicrobiano convencional (associado à drenagem do abscesso tubo-ovariano, quando presente) tem sido habitualmente satisfatória.

Diagnóstico O tratamento apropriado da DIP não deve ser negado em pacientes cujo diagnóstico é equívoco; é melhor pecar por excesso tanto no diagnóstico quanto no tratamento. Por outro lado, é essencial diferenciar a salpingite de outra patologia pélvica, particularmente emergências cirúrgicas, como apendicite e gravidez ectópica.

Nenhum exame, a não ser a laparoscopia, consegue identificar definitivamente a salpingite; todavia a laparoscopia de rotina para confirmar a suspeita de salpingite não é geralmente prática. A maioria das pacientes com DIP aguda apresenta dor abdominal baixa de < 3 semanas de duração, hipersensibilidade pélvica ao exame bimanual da pelve e sinais de infecção do trato genital inferior (p. ex., CMP). Cerca de 60% dessas pacientes apresentam salpingite à laparoscopia, e talvez 10-20% tenham apenas endometrite. Nas pacientes com tais achados, a temperatura retal > 38°C, a presença de massa anexial palpável e a elevação da VHS para > 15 mm/h também aumentam a probabilidade de salpingite, que tem sido detectada à laparoscopia em 68% das pacientes com um desses achados adicionais, em 90% das pacientes com dois e em 96% das pacientes com três. Entretanto, apenas 17% das pacientes com salpingite confirmada por laparoscopia tinham os três achados adicionais.

Nas mulheres com dor e hipersensibilidade pélvicas, o aumento no número de PMNs (30 por campo microscópico de 1.000× nos filamentos do muco cervical) ou um número maior de leucócitos do que de células epiteliais no líquido vaginal (na ausência de vaginite por *Trichomonas*, que também produz PMNs na secreção vaginal) elevam o valor preditivo do diagnóstico clínico de DIP aguda, assim como o início da menstruação, história de sangramento menstrual anormal recente, presença de DIU, história de salpingite e exposição sexual a parceiro com uretrite. O diagnóstico de apendicite ou de outra afecção do intestino é favorecido pelo início precoce de anorexia, náuseas ou vômitos; pelo aparecimento de dor depois do 14º dia do ciclo menstrual; ou pela dor unilateral limitada ao quadrante inferior direito ou esquerdo. Sempre que se considera o diagnóstico de DIP, devem-se efetuar ensaios séricos para a β-gonadotrofina coriônica humana; esses testes são habitualmente positivos na gravidez ectópica. A ultrassonografia e a ressonância magnética (RM) podem ser úteis para a identificação de abscesso tubo-ovariano ou pélvico. A RM das tubas também pode revelar aumento do diâmetro tubário, presença de líquido no interior das tubas ou espessamento de suas paredes nos casos de salpingite.

O principal e incontestável valor da laparoscopia em mulheres com dor abdominal baixa consiste na exclusão de outros problemas cirúrgicos. Alguns dos problemas mais comuns e mais graves que podem ser confundidos com salpingite (p. ex., apendicite aguda, gravidez ectópica, sangramento do corpo lúteo, tumor ovariano) são unilaterais. A dor ou a presença de massa pélvica unilaterais, apesar de incompatíveis com DIP, constituem forte indicação para a laparoscopia, a não ser que o quadro clínico justifique a realização de laparotomia. Outras indicações comuns para a laparoscopia consistem em achados clínicos atípicos, como ausência de infecção do trato genital inferior, omissão de um período menstrual, teste de gravidez positivo ou ausência de resposta ao tratamento apropriado. A biópsia endometrial é relativamente sensível e específica para o diagnóstico de endometrite, que se correlaciona de modo satisfatório com a presença de salpingite.

As amostras obtidas com *swab* vaginal ou endocervical devem ser examinadas por NAATs para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Em um nível mínimo, o líquido vaginal deve ser avaliado para a presença de PMNs, e secreções endocervicais devem ser avaliadas de preferência por coloração de Gram na pesquisa de PMNs e diplococos Gram-negativos, que indicam infecção gonocócica. O diagnóstico clínico de DIP estabelecido por ginecologistas experientes é confirmado por laparoscopia ou biópsia endometrial em cerca de 90% das mulheres que também apresentam culturas positivas para *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. Mesmo entre as mulheres sem sintomas sugestivos de DIP aguda que foram atendidas em uma clínica de DSTs ou de ginecologia em Pittsburgh (EUA), a endometrite esteve associada significativamente à gonorreia endocervical ou à infecção por clamídias ou à vaginose bacteriana, detectadas, respectivamente, em 26%, 27% e 15% das mulheres com essas afecções.

TRATAMENTO DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Os esquemas de combinação recomendados para o tratamento ambulatorial ou parenteral da DIP são apresentados no **Quadro 163.6**. As mulheres tratadas no ambulatório devem receber um esquema combinado com ampla atividade, como a ceftriaxona, para cobertura de possível infecção gonocócica, seguida de doxiciclina (para cobertura de possível infecção por clamídias). Pode-se acrescentar o metronidazol, quando tolerado, para aumentar a atividade contra anaeróbios; esse acréscimo deve ser fortemente considerado se a vaginose bacteriana for documentada. Ainda que poucos estudos clínicos metodologicamente consistentes (particularmente com acompanhamento prolongado) tenham sido conduzidos, uma metanálise sugeriu um benefício em proporcionar boa cobertura contra anaeróbios.

QUADRO 163.6 ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS COMBINADOS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO AMBULATORIAL OU PARA O TRATAMENTO PARENTERAL DA DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Esquemas

ambulatoriais[a]	**Esquemas parenterais**
Ceftriaxona (250 mg, IM, dose única) ***mais*** Doxiciclina (100 mg, VO, 2×/dia, durante 14 dias) ***mais***[b] Metronidazol (500 mg, VO, 2×/dia, durante 14 dias)	Iniciar o tratamento parenteral com um dos seguintes esquemas; continuar o tratamento parenteral até 48 h após a melhora clínica; a seguir, mudar para tratamento ambulatorial, conforme descrito no texto **Esquema A** Cefotetano (2 g, IV, a cada 12 h) *ou* cefoxitina (2 g, IV, a cada 6 h) ***mais*** Doxiciclina (100 mg, IV ou VO, a cada 12 h) **Esquema B** Clindamicina (900 mg, IV, a cada 8 h) ***mais*** Gentamicina (dose de ataque de 2 mg/kg, IV ou IM; a seguir, dose de manutenção de 1,5 mg/kg, a cada 8 h)

[a] Ver o texto para discussão de opções no paciente que é intolerante a cefalosporinas. [b] Alguns especialistas recomendam a adição de metronidazol, particularmente se houver presença de vaginose bacteriana.

Fonte: Adaptado dos Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep 59(RR-12):1, 2010.

As diretrizes dos CDC recomendam a instituição de tratamento empírico para a DIP em mulheres jovens sexualmente ativas e em outras mulheres com risco de DIP se estiverem se queixando de dor pélvica ou abdominal baixa, se não foi possível identificar nenhuma outra causa para a dor, e se o exame pélvico revelar um ou mais dos seguintes critérios de DIP: hipersensibilidade à mobilização cervical, hipersensibilidade uterina ou hipersensibilidade dos anexos. As mulheres com suspeita de DIP podem ser tratadas em ambulatório ou no hospital. No estudo clínico multicêntrico Pelvic Inflammatory Disease Evaluation e Clinical Health (PEACH), 831 mulheres com sinais e sintomas leves a moderadamente graves de DIP foram randomizadas para receber tratamento hospitalar com cefoxitina e doxiciclina IV, ou tratamento ambulatorial com dose IM única de cefoxitina mais doxiciclina oral. Os desfechos microbiológicos e clínicos a curto prazo, assim como os desfechos a longo prazo, foram equivalentes em ambos os grupos. Entretanto, deve-se considerar a hospitalização da paciente quando: (1) o diagnóstico for incerto e certas emergências cirúrgicas, como apendicite e gravidez ectópica, não puderem ser excluídas, (2) a paciente estiver grávida, (3) houver suspeita de abscesso pélvico, (4) a presença de doença grave ou náuseas e vômitos impedirem o tratamento ambulatorial, (5) a paciente possuir infecção pelo HIV, (6) a paciente for considerada incapaz de seguir ou tolerar um esquema ambulatorial ou (7) a paciente não tiver respondido ao tratamento ambulatorial. Alguns especialistas também preferem hospitalizar adolescentes com DIP para o tratamento inicial, embora mulheres mais jovens respondam tão bem quanto mulheres de mais idade ao tratamento ambulatorial.

Atualmente, cefalosporinas orais, doxiciclina e flouroquinolonas não fornecem uma cobertura confiável para a infecção gonocócica. Assim, o tratamento oral adequado de mulheres com séria intolerância a cefalosporinas é um desafio. Se as penicilinas forem uma opção, a amoxicilina/ácido clavulânico combinados com doxiciclina tem produzido uma resposta clínica de curto prazo em um ensaio clínico. Se as fluoroquinolonas forem a única opção e se é sabido que a prevalência na comunidade e o risco individual para gonorreia são baixos, o levofloxacino oral (500 mg, 1×/dia) ou o ofloxacino (400 mg, 2×/dia) por 14 dias, com ou sem metronidazol, podem ser considerados; além disso, ensaios clínicos realizados fora dos EUA sustentam a efetividade do moxifloxacino oral. Nesse caso, é imperativo executar um teste diagnóstico sensível para gonorreia (de preferência, cultura para testar a suscetibilidade antimicrobiana) antes do início da terapia. Para aquelas mulheres cuja DIP envolve a *N. gonorrhoeae* resistente à quinolona, o tratamento é incerto, mas pode incluir gentamicina parenteral ou azitromicina oral, embora esse último agente não tenha sido estudado para esse propósito.

Para os pacientes hospitalizados, os dois esquemas parenterais seguintes **(Quadro 163.6)** forneceram resultados quase idênticos em um ensaio randomizado multicêntrico:

1. Doxiciclina mais cefotetano ou cefoxitina: A administração desses fármacos deve se mantida por via IV durante pelo menos 48 horas após a melhora do estado da paciente, sendo seguida de doxiciclina oral (100 mg, 2×/dia) para completar 14 dias de tratamento.
2. Clindamicina mais gentamicina em pacientes com função renal normal: O uso de uma dose única diária de gentamicina (combinando a dose diária total em uma única dose ao dia) não foi avaliado na DIP, porém tem sido eficaz em outras infecções graves e pode substituir o esquema convencional. O tratamento com esses fármacos deve ser mantido durante pelo menos 48 horas após a melhora do estado da paciente, sendo, então, seguido de doxiciclina oral (100 mg, 2×/dia) ou clindamicina (450 mg, 4×/dia) para completar 14 dias de tratamento. Nos casos de abscesso tubo-ovariano, a continuação do tratamento com clindamicina em lugar de doxiciclina proporciona melhor cobertura para a infecção por anaeróbios.

ACOMPANHAMENTO

As pacientes hospitalizadas devem apresentar uma considerável melhora clínica em 3-5 dias. As mulheres tratadas em ambulatório devem ser reavaliadas clinicamente em 72 horas. Um inquérito por telefone para acompanhamento de mulheres atendidas no departamento de emergência e liberadas com prescrição de doxiciclina oral durante 10 dias para o tratamento da DIP verificou que 28% nunca seguiram a prescrição, enquanto 41% interromperam precocemente a medicação (depois de 4,1 dias em média), frequentemente devido a persistência dos sintomas, ausência de sintomas ou ocorrência de efeitos colaterais. As mulheres que não respondem favoravelmente ao tratamento ambulatorial devem ser hospitalizadas para tratamento parenteral e avaliação diagnóstica adicional, incluindo consideração de laparoscopia. Os parceiros sexuais devem ser avaliados e tratados de modo empírico para gonorreia e infecção por clamídias. Uma vez concluído o tratamento, devem-se efetuar testes para detectar a persistência ou a recorrência da infecção por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* se os sintomas persistirem ou sofrerem recidiva, ou se a paciente não tiver seguido o tratamento ou tiver sido reexposta a parceiro sexual que não foi tratado.

CIRURGIA

A cirurgia é necessária para o tratamento da salpingite apenas no contexto de infecção potencialmente fatal (como ruptura ou ameaça de ruptura de abscesso tubo-ovariano) ou para drenagem de abscesso. Os procedimentos cirúrgicos conservadores são habitualmente suficientes. Com frequência, os abscessos pélvicos podem ser drenados por colpotomia posterior, e pode-se utilizar a lavagem peritoneal para a peritonite generalizada.

Prognóstico As sequelas tardias consistem em infertilidade decorrente de oclusão tubária bilateral, gravidez ectópica devido à cicatrização tubária sem oclusão, dor pélvica crônica e salpingite recorrente. O risco global de infertilidade após salpingite, em virtude de oclusão tubária, em um grande estudo realizado na Suécia, foi de 11% após um episódio de salpingite, de 23% após dois episódios e de 54% após três ou mais episódios. Um estudo da Universidade de Washington verificou um aumento de sete vezes no risco de gravidez ectópica e de oito vezes na taxa de histerectomia após DIP.

Prevenção Um estudo clínico controlado e randomizado concebido para determinar se o rastreamento seletivo da infecção por clamídias reduz o risco de DIP subsequente mostrou que as mulheres randomizadas para submeter-se ao rastreamento tiveram, no ano seguinte, uma taxa de DIP 56% menor que a das mulheres que receberam os cuidados habituais sem rastreamento. Esse relato levou à elaboração de diretrizes nacionais nos EUA para rastreamento de mulheres jovens para clamídias, com base no risco, visando reduzir a incidência de DIP e a prevalência de sequelas após DIP, além de diminuir também a transmissão sexual de *C. trachomatis.* O CDC e o Preventive Services Task Force dos EUA recomendaram que as mulheres sexualmente ativas com ≤ 25 anos de idade sejam anualmente rastreadas para infecção por clamídia genital. Apesar dessa recomendação, a cobertura de rastreamento em muitos contextos de cuidado primário permanece baixa.

LESÕES GENITAIS OU PERIANAIS ULCERATIVAS

A ulceração genital reflete um conjunto de ISTs importantes, cuja maioria aumenta acentuadamente o risco de aquisição sexual e disseminação do HIV. Em um estudo de úlceras genitais realizado em 1996 em 10 cidades dos EUA com as taxas mais elevadas de sífilis primária, o exame de amostras obtidas de úlceras com PCR demonstrou a presença do HSV em 62% das pacientes, o *Treponema pallidum* (o agente da sífilis) em 13% e o *Haemophilus ducreyi* (o agente do cancroide) em 12-20%. Hoje, o herpes genital constitui uma proporção ainda maior de úlceras genitais nos EUA e em outros países industrializados.

Na Ásia e na África, o cancroide **(Fig. 163.5)** era considerado o tipo mais comum de úlcera genital, seguido, em frequência, pela sífilis primária e depois pelo herpes genital **(Fig. 163.6)**. Com os crescentes esforços envidados para o controle do cancroide e da sífilis e o uso disseminado de antibióticos de espectro amplo para tratar das síndromes relacionadas a ISTs, juntamente com as recidivas mais frequentes ou a persistência do herpes genital atribuíveis à infecção pelo HIV, atualmente o exame das úlceras genitais pela PCR claramente implica o herpes genital como a causa mais comum de ulceração genital em alguns países em desenvolvimento. O LGV causado pelo *C. trachomatis* **(Fig. 163.7)** e a donovanose (granuloma inguinal, causado por *Klebsiella granulomatis*; ver **Fig. 198e.1**) continuam causando ulceração genital nos países em desenvolvimento. O LGV praticamente desapareceu dos países industrializados durante os primeiros 20 anos da pandemia do HIV, porém estão ocorrendo novamente surtos na Europa (incluindo o Reino Unido), na América do Norte e na Austrália. Nesses surtos, o LGV se apresenta como proctite, com ou sem lesões anais, nos homens que relatam coito anal passivo sem proteção, frequentemente em associação com infecção pelo HIV e/ou infecção pelo vírus da hepatite C; esse último pode ser uma infecção aguda adquirida por meio da mesma exposição. As outras causas de úlceras genitais são: (1) candidíase e verrugas genitais traumatizadas – ambas facilmente reconhecíveis; (2) lesões decorrentes do acometimento genital por dermatoses mais disseminadas; (3) manifestações cutâneas de doenças sistêmicas, como ulceração da mucosa genital na síndrome de Stevens-Johnson ou doença de Behçet; (4) superinfecções de lesões que podem originalmente ter sido sexualmente contraídas, como o *S. aureus* resistente à meticilina que complica a úlcera genital devido ao HSV-2; e (5) reações localizadas a drogas, como as úlceras ocasionalmente observadas com creme de paromomicina tópico ou preparações de ácido bórico.

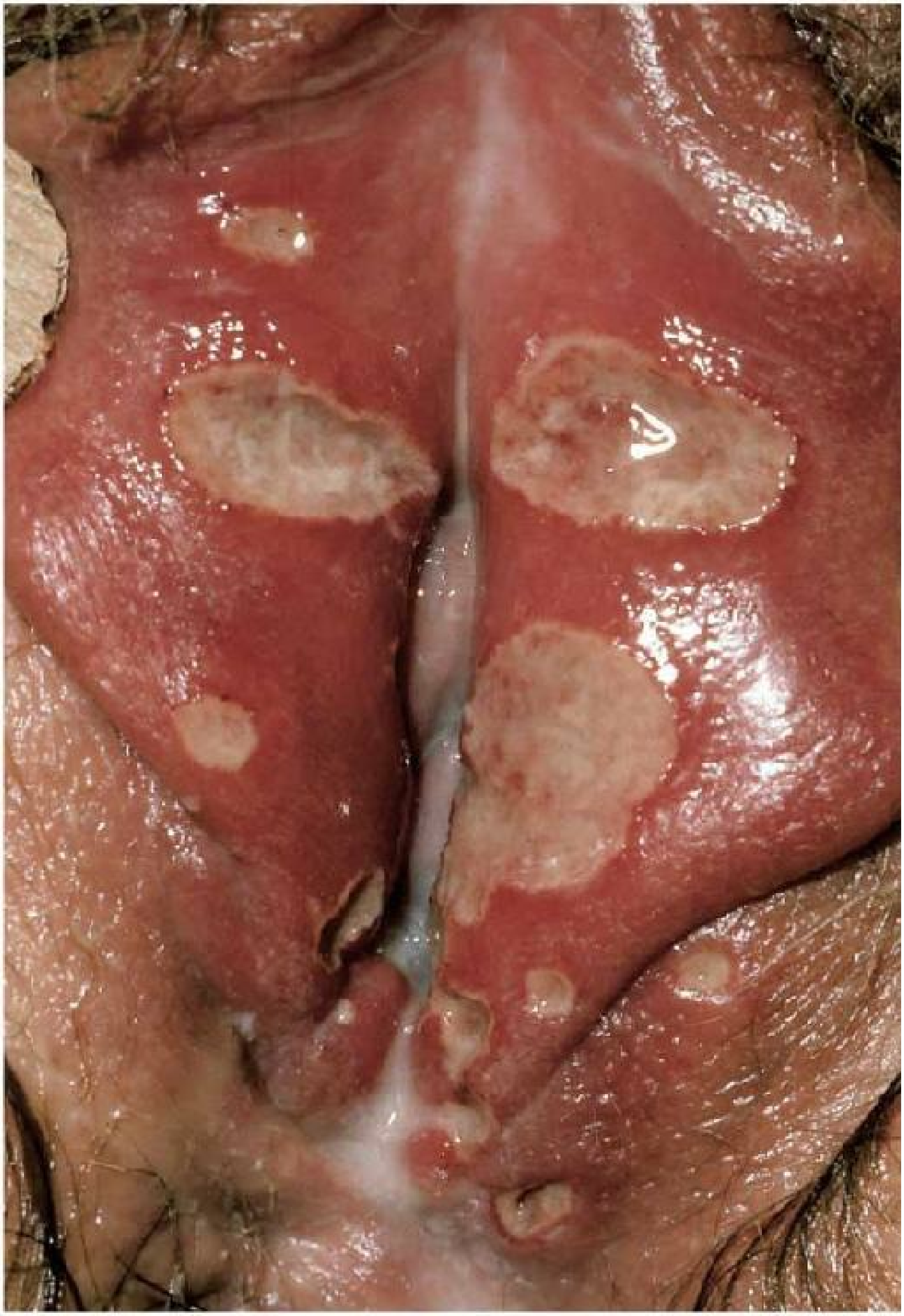

FIGURA 163.5 **Cancroide:** múltiplas úlceras dolorosas e em saca-bocado, com bordas solapadas nos lábios do pudendo, que ocorrem após autoinoculação.

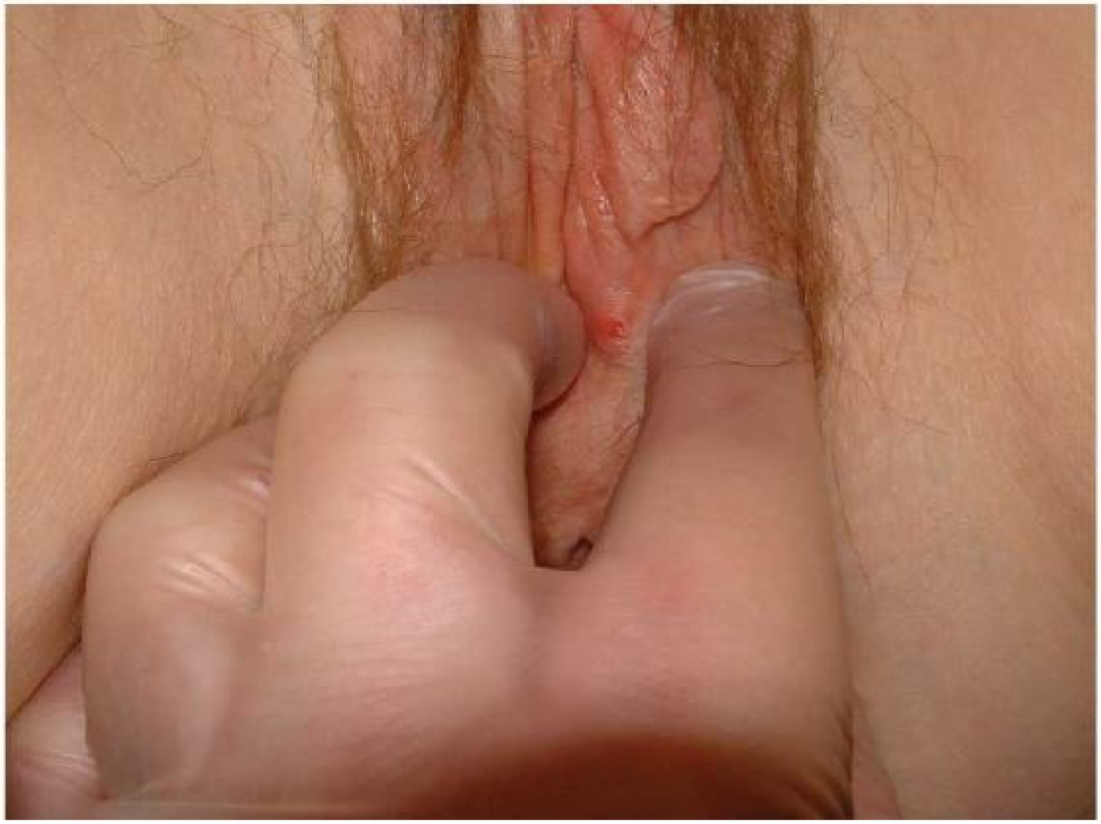

FIGURA 163.6 Herpes genital. Uma úlcera relativamente branda e superficial é observada em surtos episódicos. *(Cortesia de Michael Remington, University of Washington Virology Research Clinic.)*

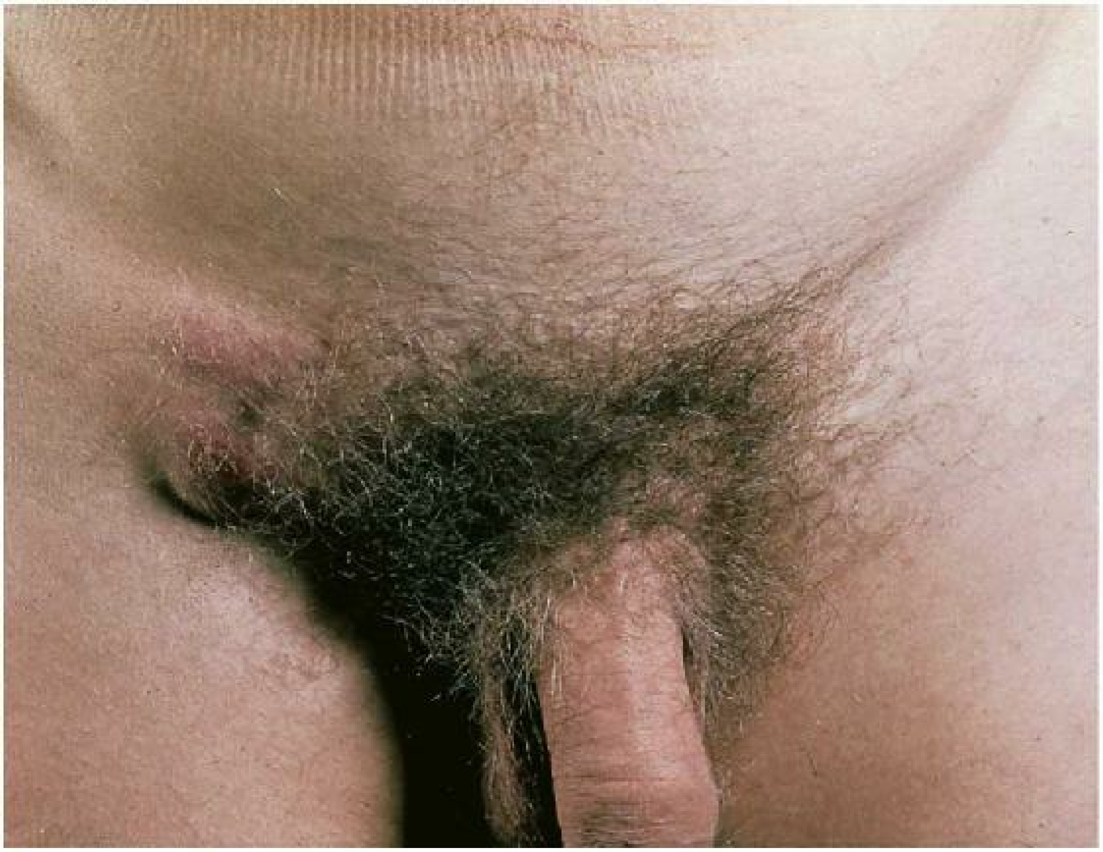

FIGURA 163.7 Linfogranuloma venéreo: linfadenopatia hipersensível pronunciada que acomete os linfonodos femorais e inguinais, separados por um sulco formado pelo ligamento de Poupart. Esse “sinal-do-sulco” não é considerado especifico do LGV; por exemplo, os linfomas também podem apresentar esse sinal.

Diagnóstico Embora a maioria das ulcerações genitais não possa ser diagnosticada de modo confiável apenas em bases clínicas, os achados clínicos e as considerações epidemiológicas **(Quadro 163.7)** geralmente podem orientar o tratamento inicial **(Quadro 163.8)** enquanto se aguardam os resultados de exames específicos. Os médicos devem solicitar um teste sorológico rápido para a sífilis em todos os casos de úlcera genital. Para avaliar lesões, com exceção daquelas altamente características de infecção pelo HSV (i.e., as que tenham vesículas herpéticas), microscopia de campo escuro, imunofluorescência direta e PCR para *T. pallidum* podem ser úteis, mas raramente estão disponíveis hoje em muitos países. É importante se observar que 30% dos cancros sifilíticos – a úlcera primária da sífilis – estão associados a uma sorologia de sífilis inicialmente não reativa. Devem-se aconselhar todos os pacientes que apresentam ulceração genital e efetuar um teste para a infecção pelo HIV.

QUADRO 163.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS ÚLCERAS GENITAIS

Característica	Sífilis	Herpes	Cancroide	Linfogranuloma venéreo	Donovanose
Período de incubação	9-90 dias	2-7 dias	1-14 dias	3 dias a 6 semanas	1-4 semanas (até 6 meses)
Lesões primárias iniciais	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula ou vesícula	Pápula
Número de lesões	Normalmente uma	Múltiplas	Geralmente múltiplas; podem coalescer	Normalmente uma; frequentemente não detectada apesar da linfadenopatia	Variável
Diâmetro	5-15 mm	1-2 mm	Variável	2-10 mm	Variável
Bordas	Nitidamente demarcadas, elevadas, arredondadas ou ovais	Eritematosas	Solapadas, denteadas, irregulares	Elevadas, arredondadas ou ovais	Elevadas, irregulares
Profundidade	Superficiais ou profundas	Superficiais	Escavadas	Superficiais ou profundas	Elevadas
Base	Lisa, não purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, com sangramento fácil	Variável, avascular	Vermelha e aveludada, com sangramento fácil
Induração	Firme	Ausente	Mole	Ocasionalmente firme	Firme

Dor	Incomum	Frequentemente hipersensível	Geralmente muito hipersensível	Variável	Incomum
Linfadenopatia	Firme, indolor, bilateral	Firme, hipersensível, frequentemente bilateral no episódio inicial	Hipersensível, pode supurar, loculada, habitualmente unilateral	Hipersensível, pode supurar, loculada, habitualmente unilateral	Ausente; pseudobubões

Fonte: De RM Ballard, in KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

QUADRO 163.8 TRATAMENTO INICIAL DAS ÚLCERAS GENITAIS OU PERIANAIS

Patógenos causadores

Herpes-vírus simples (HSV)

Treponema pallidum (sífilis primária)

Haemophilus ducreyi (cancroide)

Avaliação laboratorial inicial habitual

Exame em campo escuro (se disponível), AF direto ou PCR para *T. pallidum*

Teste de RPR, VDRL ou EIA para sífilis[a]

Cultura, AF direto, ELISA ou PCR para HSV

Considerar sorologia específica para o HSV-2

Em área endêmica de cancroide: PCR ou cultura para *H. ducreyi*

Tratamento inicial

Herpes confirmado ou suspeito (história ou sinais de vesículas):

Tratamento do herpes genital com aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir.

Sífilis confirmada (campo escuro, AF ou PCR revelando *T. pallidum*, ou RPR reativa):

Penicilina benzatina (2,4 milhões de unidades IM em dose única ao paciente, parceiro ou parceiros recentes [p. ex., nos últimos 3 meses] soronegativos e todos os parceiros soropositivos)[b]

Cancroide confirmado ou suspeito (exame diagnóstico positivo ou exclusão do HSV e da sífilis, com persistência da lesão):

Ciprofloxacino (500 mg, VO, em dose única) *ou*

Ceftriaxona (250 mg, IM, em dose única) *ou*

Azitromicina (1 g, VO, em dose única)

[a] Se os resultados forem negativos, porém com suspeita de sífilis primária, tratar de maneira presumível quando indicado pela avaliação epidemiológica e de risco sexual; repetir em 1 semana. [b] O mesmo esquema de tratamento também é eficaz em indivíduos infectados por HIV com sífilis inicial.

Abreviações: AF, anticorpo fluorescente; EIA, enzimaimunoensaio; ELISA, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; HSV, herpes-vírus simples; PCR, reação em cadeia da polimerase; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

O herpes genital é sugerido por vesículas ou pústulas típicas, ou pelo aparecimento de um grupo de úlceras dolorosas precedidas de lesões vesiculopustulosas. Essas manifestações clínicas típicas tornam a detecção do vírus opcional; todavia muitos pacientes desejam a confirmação do diagnóstico, e a diferenciação entre o HSV-1 e o HSV-2 possui implicações prognósticas, visto que esse último provoca recorrências genitais mais frequentes.

A presença de úlceras indolores, endurecidas e sem hipersensibilidade com adenopatia inguinal indolor sugere sífilis primária. Se os resultados do exame em campo escuro e o teste sorológico rápido para sífilis forem inicialmente negativos, a terapia presumível deve ser fornecida na base do risco individual. Por exemplo, com as taxas aumentadas de sífilis entre HSH nos EUA, a maioria dos especialistas não suspenderia a terapia para essa infecção aguardando uma espera vigilante e/ou subsequente detecção da soroconversão. Os testes sorológicos repetidos para sífilis dentro de 1 ou 2 semanas após o tratamento da sífilis primária soronegativa demonstram comumente a soroconversão.

As úlceras "atípicas" ou clinicamente triviais podem constituir manifestações mais comuns do herpes genital do que as lesões vesiculopustulosas clássicas. Por conseguinte, indica-se a realização de testes específicos dessas lesões para o HSV (**Cap. 216**). Testes sorológicos tipo-específicos comercialmente disponíveis para anticorpos séricos contra o HSV-2 podem fornecer resultados negativos, sobretudo quando os pacientes apresentam precocemente o episódio inicial de herpes genital ou quando o HSV-1 constitui a causa do herpes genital (como frequentemente é o caso hoje). Além disso, um teste positivo para anticorpos anti-HSV-2 não prova que as lesões atuais sejam herpéticas, visto que quase 20% da população geral nos EUA (e, sem dúvida, uma maior proporção de indivíduos com risco de outras ISTs) tornam-se soropositivos para o HSV-2 no início da vida adulta. Embora até mesmo os testes "tipo-específicos" para o HSV-2 comercialmente disponíveis nos EUA não sejam 100% específicos, uma sorologia positiva para o HSV-2 capacita o médico a informar ao paciente que ele tem ou provavelmente teve herpes genital, que deve aprender a reconhecer os sintomas e evitar relações sexuais durante as recorrências. Além disso, já que a disseminação genital e a transmissão sexual do HSV-2 muitas vezes ocorrem na ausência de sinais e sintomas de lesões herpéticas recorrentes, as pessoas com história de herpes genital ou que são soropositivas para HSV-2 devem considerar o uso de preservativos ou de tratamento antiviral supressor, ambos os quais podem reduzir o risco de transmissão para um parceiro sexual.

A demonstração de *H. ducreyi* por cultura (ou por PCR, quando disponível) é muito útil quando as úlceras são dolorosas e purulentas, especialmente quando se verifica a presença de linfadenopatia inguinal com flutuação ou eritema sobrejacente; quando o cancro mole é prevalente na comunidade; ou quando o paciente teve recentemente exposição sexual em alguma área endêmica do cancro mole (p. ex., países em desenvolvimento). Os linfonodos aumentados e flutuantes devem ser aspirados para cultura ou para PCR para a detecção de *H. ducreyi*, bem como para coloração de Gram e cultura, com a finalidade de excluir a presença de outras bactérias piogênicas.

Quando as úlceras genitais persistem além da história natural dos episódios iniciais de herpes (2-3 semanas) ou de cancroide ou sífilis (até 6 semanas) e não sofrem resolução com o tratamento antimicrobiano baseado na síndrome, indica-se a realização de biópsia – além dos testes habituais para herpes, sífilis e cancroide – para exclusão de donovanose, carcinoma e outras dermatoses não venéreas. Se não executada anteriormente, a sorologia para o HIV deve ser padronizada, visto que o herpes genital persistente e crônico é comum na Aids.

TRATAMENTO LESÕES GENITAIS OU PERIANAIS ULCERATIVAS

O tratamento imediato das ulcerações genitais agudas com base na síndrome (após a coleta de todas as amostras diagnósticas necessárias na primeira consulta) é frequentemente apropriado antes da obtenção de todos os resultados dos testes, visto que os pacientes com episódios típicos iniciais ou recorrentes de herpes genital ou anorretal podem beneficiar-se do tratamento antiviral oral imediato **(Cap. 216)**; já que o tratamento precoce das causas sexualmente transmissíveis de úlceras genitais diminui ainda mais a transmissão; e porque muitos pacientes não retornam para saber os resultados dos testes e receber tratamento. Uma avaliação detalhada do perfil de risco sexual do paciente e uma história médica são cruciais na determinação do curso do manejo inicial. O paciente que possui fatores de risco consistentes com exposição à sífilis (p. ex., um paciente do sexo masculino que relata fazer sexo com outros homens ou que contraiu infecção por HIV) deve, geralmente, receber um tratamento inicial para a sífilis. O tratamento empírico para o cancroide deve ser considerado em caso de exposição em uma área do mundo em que o cancroide ocorre, ou se houver supuração evidente de linfonodos regionais. Em situações de escassez de recursos, em que não há acesso imediato a testes diagnósticos, tal abordagem de tratamento sindrômico da sífilis e do cancro mole contribui para manter essas duas doenças sob controle. Por fim, o tratamento antimicrobiano empírico pode estar indicado se as úlceras persistirem e se o diagnóstico permanecer incerto depois de 1 semana de observação, a despeito da tentativa de se estabelecer o diagnóstico de herpes, sífilis e cancroide.

PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTEROCOLITE E ENTERITE

A *proctite* sexualmente adquirida, com inflamação limitada à mucosa do reto (10-12 cm distais), resulta da inoculação retal direta de patógenos típicos de DST. Em contrapartida, a inflamação que se estende do reto para o cólon (*proctocolite*), acometendo tanto o intestino delgado quanto o intestino grosso (*enterocolite*) ou só acometendo o intestino delgado (*enterite*), pode resultar da ingestão de patógenos intestinais típicos por meio de exposição oral-anal durante o contato sexual. A proctite ou a proctocolite são sugeridas pela ocorrência de dor anorretal, bem como secreção retal sanguinolenta e mucopurulenta. A proctite costuma causar tenesmo (provocando frequentes tentativas de evacuar, porém sem diarreia verdadeira) e obstipação, enquanto a proctocolite e a enterocolite causam mais frequentemente diarreia verdadeira. Nessas três afecções, a anuscopia habitualmente revela um exsudato na mucosa e sangramento mucoso facilmente induzido (i.e., "teste da esfregadela" positivo), algumas vezes com petéquias e úlceras mucosas. O exsudato deve ser coletado para coloração de Gram e outros exames microbiológicos. A sigmoidoscopia ou a colonoscopia mostram a existência de inflamação limitada ao reto na proctite ou doença que se estende pelo menos até o cólon sigmoide na proctocolite.

A era da Aids provocou um extraordinário desvio nos espectros clínico e etiológico das infecções intestinais entre HSH. O número de casos das ISTs intestinais agudas descritas anteriormente caiu à medida que o comportamento sexual de alto risco se tornou menos comum nesse grupo. Ao mesmo tempo, o número de infecções intestinais oportunistas relacionadas com a Aids aumentou rapidamente, muitas delas associadas a sintomas crônicos ou recorrentes. A incidência de tais infecções caiu desde então, com a disseminação cada vez maior da cobertura de pessoas infectadas por HIV com terapia antirretroviral efetiva. Duas espécies inicialmente isoladas em associação com sintomas intestinais em HSH são, hoje, conhecidas como *Helicobacter cinaedi* e *H. fennelliae;* ambas foram isoladas do sangue de homens infectados pelo HIV e de outras pessoas imunossuprimidas, muitas vezes em associação com uma síndrome de dermatite multifocal e artrite.

A aquisição do HSV, de *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* (incluindo cepas de *C. trachomatis* do LGV) durante a relação sexual anorretal passiva é responsável pela maioria dos casos de proctite infecciosa em mulheres e HSH. A sífilis tanto primária quanto secundária também pode provocar lesões anais ou anorretais, com ou sem sintomas. Em geral, a proctite gonocócica ou a proctite por clamídias acometem a mucosa retal mais distal e as criptas anais, sendo clinicamente leves, sem manifestações sistêmicas. Diferentemente, a proctite primária causada pelo HSV e a proctocolite decorrente de cepas de *C. trachomatis* que causam LGV provocam habitualmente dor anorretal intensa e, com frequência, causam febre. No LGV ou na sífilis, ocorrem também úlceras perianais e linfadenopatia inguinal, mais comumente devido ao HSV. As radiculopatias de raízes dos nervos sacros, que habitualmente se manifestam na forma de retenção urinária, hipotonia do esfincter anal ou obstipação, podem complicar a proctite herpética primária. No LGV, a biópsia retal revela a presença de abscessos, granulomas e células gigantes nas criptas – achados que lembram os da doença de Crohn; esses achados sempre devem indicar a realização de cultura retal e sorologia para o LGV, infecção passível de cura. A sífilis também pode provocar granulomas retais, habitualmente em associação com infiltração por plasmócitos ou outras células mononucleares. A sífilis, o LGV e a infecção pelo HSV que acometem o reto podem produzir adenopatia perirretal, algumas vezes confundida com neoplasia maligna; a sífilis, o LGV, a infecção pelo HSV e o cancro mole que acometem o ânus podem provocar adenopatia inguinal, visto que os vasos linfáticos anais drenam para os linfonodos inguinais.

Na inflamação do intestino delgado (enterite) ou na colite proximal, ocorrem diarreia e distensão ou cólicas abdominais, sem sintomas anorretais e com achados normais na anuscopia e sigmoidoscopia. Em HSH sem infecção pelo HIV, a enterite é frequentemente atribuível a *Giardia lamblia.* A proctocolite sexualmente adquirida é causada, com mais frequência, por *Campylobacter* ou espécies de *Shigella*.

TRATAMENTO PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTEROCOLITE E ENTERITE

A proctite aguda em indivíduos com história de coito anorretal passivo é, em geral, sexualmente adquirida. Esses pacientes devem ser submetidos à anuscopia para a detecção de úlceras ou vesículas e petéquias retais após a obtenção de *swab* da mucosa retal; para o exame dos exsudatos retais à procura de PMNs e diplococos Gram-negativos; bem como para a obtenção de amostras de *swabs* retais visando à detecção de gonorreia retal, infecção por clamídias, herpes e sífilis. Enquanto se aguardam os resultados, os pacientes com proctite devem receber tratamento empírico sindrômico – por exemplo, ceftriaxona (dose IM única de 250 mg para a gonorreia) juntamente com doxiciclina (100 mg, VO, 2×/dia, durante 7 dias, para a possibilidade de infecção por clamídias) mais tratamento do herpes ou da sífilis, quando indicado. Se houver comprovação ou suspeita de proctite por LGV, o tratamento recomendado é doxiciclina (100 mg, VO, 2×/dia, durante 21 dias); alternativamente, 1 g de azitromicina, 1×/semana, durante 3 semanas, provavelmente é eficaz, porém é pouco estudado.

PREVENÇÃO E CONTROLE DAS ISTs

A prevenção e o controle das ISTs exigem as seguintes medidas:

1. Redução da taxa média de exposição sexual a ISTs por meio de modificação dos comportamentos de risco sexuais e normas comportamentais em indivíduos tanto suscetíveis quanto infectados de todos os grupos populacionais. As mudanças necessárias incluem a redução do número total de parceiros sexuais e do número de parceiros sexuais concomitantes.

2. Redução da eficiência da transmissão mediante a promoção de práticas sexuais mais seguras, uso de preservativos durante o sexo casual ou comercial, vacinação contra a infecção por HBV e HPV, circuncisão masculina (que reduz o risco de contrair HIV, cancroide e talvez outras ISTs) e número crescente de outras abordagens (p. ex., detecção e tratamento precoces de outras ISTs para reduzir a eficiência da transmissão sexual do HIV). Estudos longitudinais têm mostrado que o constante uso de preservativos está associado a uma significativa proteção de ambos os sexos contra todas as ISTs examinadas, como as infecções pelo HIV, HPV e HSV, bem como gonorreia e infecções por clamídias. As únicas exceções são, provavelmente, as infestações por *Pthirus pubis* e *Sarcoptes scabiei* sexualmente transmitidas.
3. Redução da duração da infectividade das ISTs por meio da detecção precoce e tratamento curativo ou supressor dos pacientes e seus parceiros sexuais.

As limitações financeiras e de tempo impostas por muitas práticas clínicas, juntamente com a relutância de alguns médicos em fazer perguntas acerca dos comportamentos sexuais estigmatizados, muitas vezes dificultam os procedimentos de rastreamento e prevenção. Conforme delineado na **Figura 163.8**, o sucesso dos esforços clínicos para a detecção e o tratamento das ISTs depende, em parte, dos esforços da sociedade para ensinar aos jovens a reconhecer os sintomas de ISTs, motivar os indivíduos que apresentam sintomas a procurar imediatamente assistência médica; educar as pessoas que têm risco, mas que não apresentam sintomas sobre a quais testes se submeterem rotineiramente; e tornar a assistência apropriada e de alta qualidade acessível, barata e aceitável, sobretudo para os pacientes jovens indigentes, que têm mais tendência a adquirir ISTs.

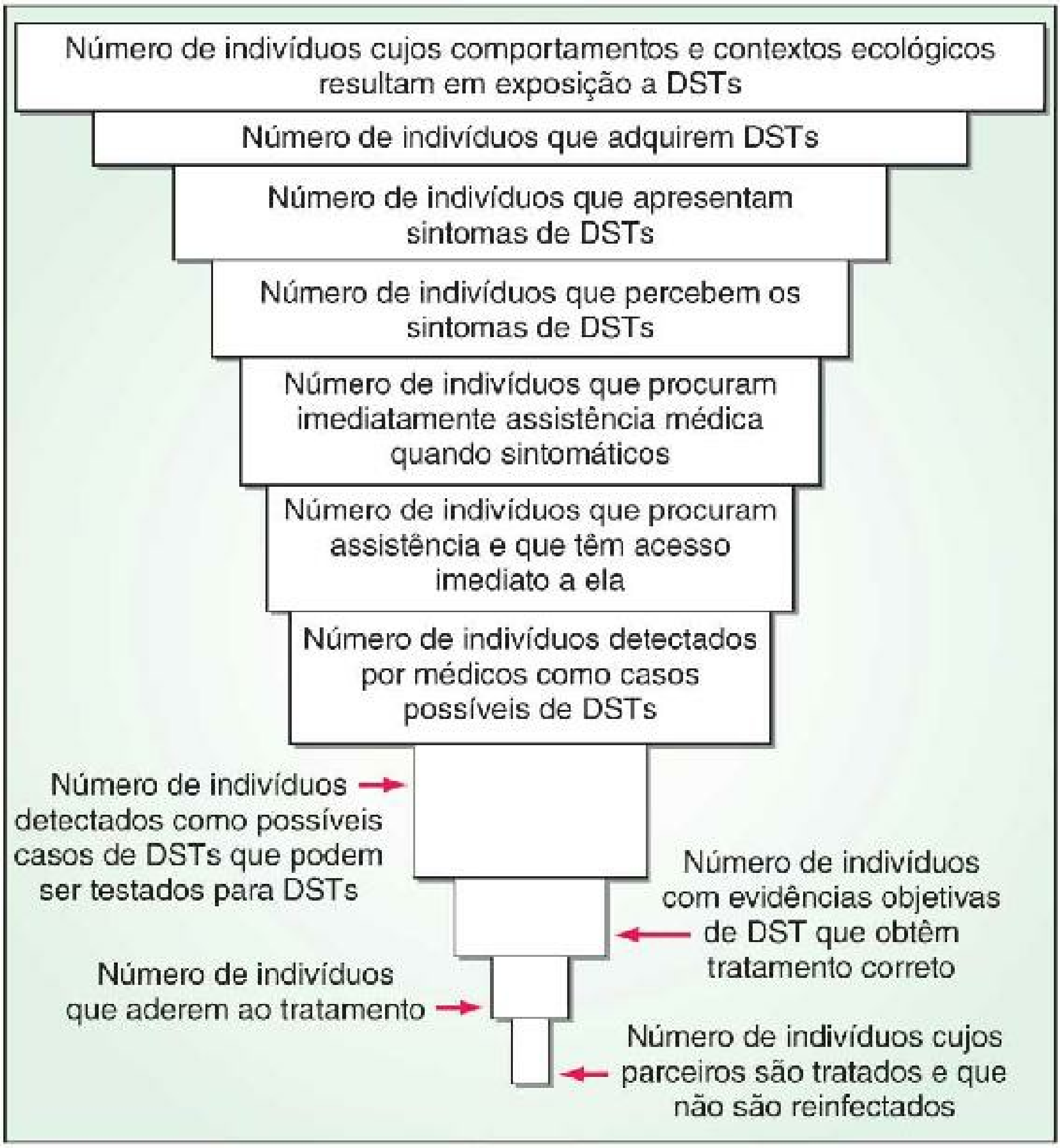
Número de indivíduos cujos comportamentos e contextos ecológicos resultam em exposição a DSTs
Número de indivíduos que adquirem DSTs
Número de indivíduos que apresentam sintomas de DSTs
Número de indivíduos que percebem os sintomas de DSTs
Número de indivíduos que procuram imediatamente assistência médica quando sintomáticos
Número de indivíduos que procuram assistência e que têm acesso imediato a ela
Número de indivíduos detectados por médicos como casos possíveis de DSTs
Número de indivíduos detectados como possíveis casos de DSTs que podem ser testados para DSTs
Número de indivíduos com evidências objetivas de DST que obtêm tratamento correto
Número de indivíduos que aderem ao tratamento
Número de indivíduos cujos parceiros são tratados e que não são reinfectados

FIGURA 163.8 Pontos de controle fundamentais para intervenções preventivas e clínicas contra doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). *(Adaptada de HT Waller and MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 e 43:1, 1970; e de "Resource allocation model for public health planning—a case study of tuberculosis control," Bull World Health Organ 48 [Suppl], 1973.)*

Como muitos indivíduos infectados não manifestam qualquer sintoma ou são incapazes de reconhecer e relatar os sintomas, os médicos devem efetuar rotineiramente uma avaliação de risco para ISTs em adolescentes e adultos jovens, de modo a orientar um rastreamento seletivo. Como afirmado anteriormente, as Diretrizes da Preventive Services Task Force dos EUA recomendam o rastreamento de mulheres sexualmente ativas com ≤ 25 anos de idade para *C. trachomatis* sempre que procurarem assistência médica (pelo menos uma vez por ano); as mulheres de mais idade devem ser examinadas quando possuem mais de um parceiro sexual, começaram uma nova relação sexual desde o exame anterior ou tiveram outra IST diagnosticada. Nas mulheres com 25-29 anos de idade, a infecção por clamídia é incomum, mas ainda pode atingir uma predominância de 3-5% em alguns contextos; informação sobre a simultaneidade do parceiro sexual fornecida por mulheres nesse grupo de idade (i.e., se um parceiro do sexo masculino teve outro parceiro sexual durante o tempo em que estiveram juntos) é útil na identificação das mulheres com risco aumentado. Nos EUA, o rastreamento seletivo generalizado de mulheres jovens para a infecção cervical por *C. trachomatis* esteve associado a uma queda de 50-60% na prevalência. Esse tipo de rastreamento e de tratamento também protege a mulher contra a DIP. Os testes urinários sensíveis de amplificação genética permitem a expansão do rastreamento aos homens e adolescentes de ambos os sexos em contextos em que o exame não é planejado ou não se mostra prático (p. ex., durante os exames de admissão para a prática de esportes ou durante a avaliação médica inicial de adolescentes do sexo feminino). *Swabs* vaginais – coletados pelo profissional médico no exame pélvico ou pela própria mulher – são altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de infecção por clamídia ou gonocócica; eles são agora o tipo preferido de amostra para rastreamento e diagnóstico dessas infecções.

Embora a gonorreia seja hoje consideravelmente menos comum do que a infecção por clamídia nos países industrializados, os testes de rastreamento para *N. gonorrhoeae* continuam sendo apropriados para mulheres e adolescentes do sexo feminino atendidas por clínicas de DSTs, bem como para adolescentes e mulheres jovens sexualmente ativas que residem em áreas com elevada prevalência de gonorreia. Na atualidade, os múltiplos NAATs que combinam o rastreamento para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* – e, mais recentemente, para *T. vaginalis* – em um único teste de baixo custo facilitam a prevenção e o controle de ambas as infecções em populações de alto risco.

Todos os pacientes com ISTs recém-detectada ou que correm risco de IST com base em uma avaliação de risco de rotina, bem como todas as gestantes, devem ser incentivados a efetuar um teste sorológico para sífilis e infecção pelo HIV, com aconselhamento apropriado para o HIV antes e depois do teste. Os estudos clínicos randomizados mostraram que o aconselhamento de pacientes com IST para redução dos riscos diminui significativamente o risco subsequente de adquirir uma IST; hoje, esse aconselhamento deve ser considerado um componente-padrão do tratamento das ISTs. Os testes sorológicos pré-imunização para anticorpos contra o HBV estão indicados para indivíduos não vacinados que correm alto risco, como HSH e usuários de drogas injetáveis. Todavia, na maioria dos jovens, a vacinação contra o HBV sem rastreamento sorológico possui uma relação de custo-benefício mais favorável. É importante reconhecer que, enquanto a imunização contra o HBV tem contribuído para reduções acentuadas na incidência de infecção com esse vírus, a maioria dos novos casos que ocorrem são adquiridos por meio do sexo. Em 2006, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dos CDC (EUA) recomendou as seguintes medidas: (1) a vacinação universal contra a hepatite B deve ser efetuada em todos os adultos não vacinados em situações em que uma alta proporção de adultos apresenta fatores de risco para a infecção pelo HBV (p. ex., clínicas de DSTs, recursos para teste e tratamento do HIV, locais de tratamento e prevenção de uso abusivo de drogas, estabelecimento de assistência médica que fornecem serviços para usuários de drogas injetáveis ou HSH e instituições de correção). (2) Em outros estabelecimentos de assistência primária e especialidades em que adultos com risco de infecção pelo HIV recebem assistência, os profissionais de saúde devem informar todos os pacientes sobre os benefícios da vacinação para a saúde, fatores de risco para a infecção pelo HBV e as pessoas para as quais a vacinação é recomendada, devendo vacinar adultos com fatores de risco para HBV, bem como qualquer adulto que solicite proteção contra a infecção pelo HBV. Para promover a vacinação em todos os contextos, os profissionais de saúde devem implementar requisições para a identificação de adultos para os quais se recomenda a vacinação contra a hepatite B, administrar vacina anti-HBV como parte dos serviços clínicos de rotina, não exigir o reconhecimento de um fator de risco de infecção pelo HBV para vacinação de adultos e utilizar procedimentos de reembolso disponíveis para remover qualquer barreira financeira contra a vacinação para a hepatite B.

Em 2007, o ACIP recomendou a imunização de rotina de adolescentes do sexo feminino de 9-26 anos de idade e mulheres com a vacina anti-HPV quadrivalente (contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18) aprovada pela Food and Drug Administration; a idade ideal para a vacinação recomendada é de 11-12 anos devido ao risco muito alto de infecção pelo HPV após o início da atividade sexual. Em 2009, a ACIP acrescentou a vacina anti-HPV bivalente (contra os tipos 6 e 11) como uma opção e expandiu os grupos nos quais a imunização (com vacina quadrivalente ou bivalente) é segura e efetiva para proteger meninos e homens de 9-26 anos de idade. As vacinas anti-HPV que oferecem uma proteção mais ampla contra os tipos de HPV oncogênicos são antecipadas. Desde 2011, a ACIP recomenda a administração rotineira de vacina anti-HPV quadrivalente para meninos com 11 ou 12 anos de idade e para homens entre 13 e 21 anos de idade que ainda não foram imunizados ou que não completaram a série de três doses da vacina; os homens entre 22 e 26 anos de idade também podem ser imunizados.

A *notificação dos parceiros* refere-se ao processo de identificação e informação dos parceiros dos pacientes infectados sobre a possível exposição a uma IST e exame, avaliação e tratamento dos parceiros, quando apropriado. Em uma série de 22 relatos sobre a notificação de parceiros durante a década de 1990, os pacientes-índice com gonorreia ou infecção por clamídias mencionaram, em média, 0,75-1,6 parceiro, dos quais 25-33% estavam infectados; os pacientes-índice com sífilis mencionaram 1,8 a 6,3 parceiros, dos quais 33-50% estavam infectados; e os que possuíam infecção pelo HIV mencionaram 0,76-5,31 parceiros, dos quais até 25% estavam infectados. Os indivíduos que transmitem a infecção ou que foram recentemente infectados e ainda estão no período de incubação habitualmente não têm sintomas ou apresentam apenas sintomas leves e procuram assistência médica apenas quando notificados acerca de sua exposição. Por conseguinte, o médico deve incentivar os pacientes a participarem da notificação dos parceiros, assegurar que os indivíduos expostos sejam notificados e tratados e garantir o sigilo de todos os casos envolvidos. Nos EUA, as unidades locais de saúde frequentemente oferecem assistência na notificação, tratamento e/ou aconselhamento dos parceiros. Parece ao mesmo tempo exequível e de grande utilidade notificar os parceiros expostos durante o provável período de infectividade do paciente, que é frequentemente considerado o mês precedente para a gonorreia, 1-2 meses para a infecção por clamídia e até 3 meses para a sífilis precoce.

Os indivíduos com ISTs de início recente sempre apresentam uma *fonte* de contato que transmitiu a infecção; além disso, podem ter um contato *secundário* (*disseminado* ou *exposto*) com o qual tiveram relações sexuais após terem sido infectados. A identificação e o tratamento desses dois tipos de contato possuem objetivos diferentes. O tratamento da fonte (frequentemente um contato casual) beneficia a comunidade ao prevenir qualquer transmissão posterior e beneficia a fonte; o tratamento do contato secundário recém-exposto (geralmente o cônjuge ou outro parceiro sexual estável) impede tanto o desenvolvimento de complicações graves (como DIP) no parceiro quanto a reinfecção do parceiro-índice e a posterior disseminação da infecção. Um inquérito realizado em uma amostra aleatória de médicos nos EUA constatou que maioria instruía os pacientes a se abster de sexo durante o tratamento, a utilizar preservativos e a informar seus parceiros sexuais após o diagnóstico de gonorreia, infecção por clamídias ou sífilis; algumas vezes, os médicos forneciam aos pacientes medicamentos para seus parceiros. Entretanto, o acompanhamento dos parceiros pelos médicos foi infrequente. Um estudo clínico randomizado comparou o fornecimento do tratamento pelo próprio paciente a seus parceiros expostos a gonorreia ou infecção por clamídias com a notificação convencional e aconselhamento dos parceiros a procurar uma avaliação para DST; o fornecimento de tratamento para os parceiros pelos próprios pacientes (TPPP), também conhecido como *tratamento expedido pelo paciente* (TEP), reduziu significativamente as taxas combinadas de reinfecção do paciente-índice por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. As variações de um estado para outro nas regulamentações para essa abordagem ainda não foram bem definidas, porém as diretrizes para o tratamento das DST de 2010 dos CDC e o relatório final do TEP de 2006 (*http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf*) descrevem o seu uso potencial. Na atualidade, o TEP é comumente utilizado por muitos médicos. O seu aspecto legal varia de acordo com o estado, mas o TEP é agora permitido em 38 Estados e potencialmente permitido em outros 9. (A informação atualizada sobre o estado legal do TEP está disponível em *http://www.cdc.gov/std/ept.)*

Em resumo, os médicos e as agências de saúde pública compartilham responsabilidades na prevenção e no controle das ISTs. No contexto atual dos cuidados de saúde, o papel dos médicos de assistência primária tornou-se cada vez mais importante tanto na prevenção quanto no diagnóstico e no tratamento das ISTs, e o ressurgimento de ISTs bacterianas, como sífilis e LGV entre HSH – em particular aqueles coinfectados com HIV – enfatiza a necessidade de avaliação do risco e de um rastreamento de rotina.

164

Meningite, encefalite, abscesso cerebral e empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

As infecções agudas do sistema nervoso estão entre os problemas mais importantes em medicina, porque o reconhecimento precoce, a eficiente tomada de decisões e a rápida instituição do tratamento podem salvar vidas. Essas diferentes síndromes clínicas incluem a meningite bacteriana aguda, a meningite viral, a encefalite, as infecções focais, como o abscesso cerebral e o empiema subdural, e a tromboflebite infecciosa. Cada uma delas pode apresentar-se com pródromo inespecífico de febre e cefaleia, que pode, no indivíduo previamente sadio, ser considerado benigno até que surjam (exceto no caso da meningite viral) alterações da consciência, sinais neurológicos focais ou crises convulsivas. Os objetivos essenciais do tratamento precoce são distinguir rapidamente entre essas diferentes situações, identificar o patógeno responsável e instituir o tratamento antimicrobiano apropriado.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Meningite, encefalite, abscesso cerebral e empiema

(Fig. 164.1.) A primeira tarefa consiste em identificar se a infecção acomete predominantemente o espaço subaracnóideo (*meningite*) ou se há evidências de comprometimento generalizado ou focal do tecido cerebral nos hemisférios cerebrais, cerebelo ou tronco encefálico. Quando o tecido encefálico é diretamente lesionado por infecção bacteriana ou viral, a doença é chamada de *encefalite*, enquanto as infecções focais que envolvem o tecido encefálico classificam-se como *cerebrite* ou *abscesso,* de acordo com a presença ou a ausência de cápsula.

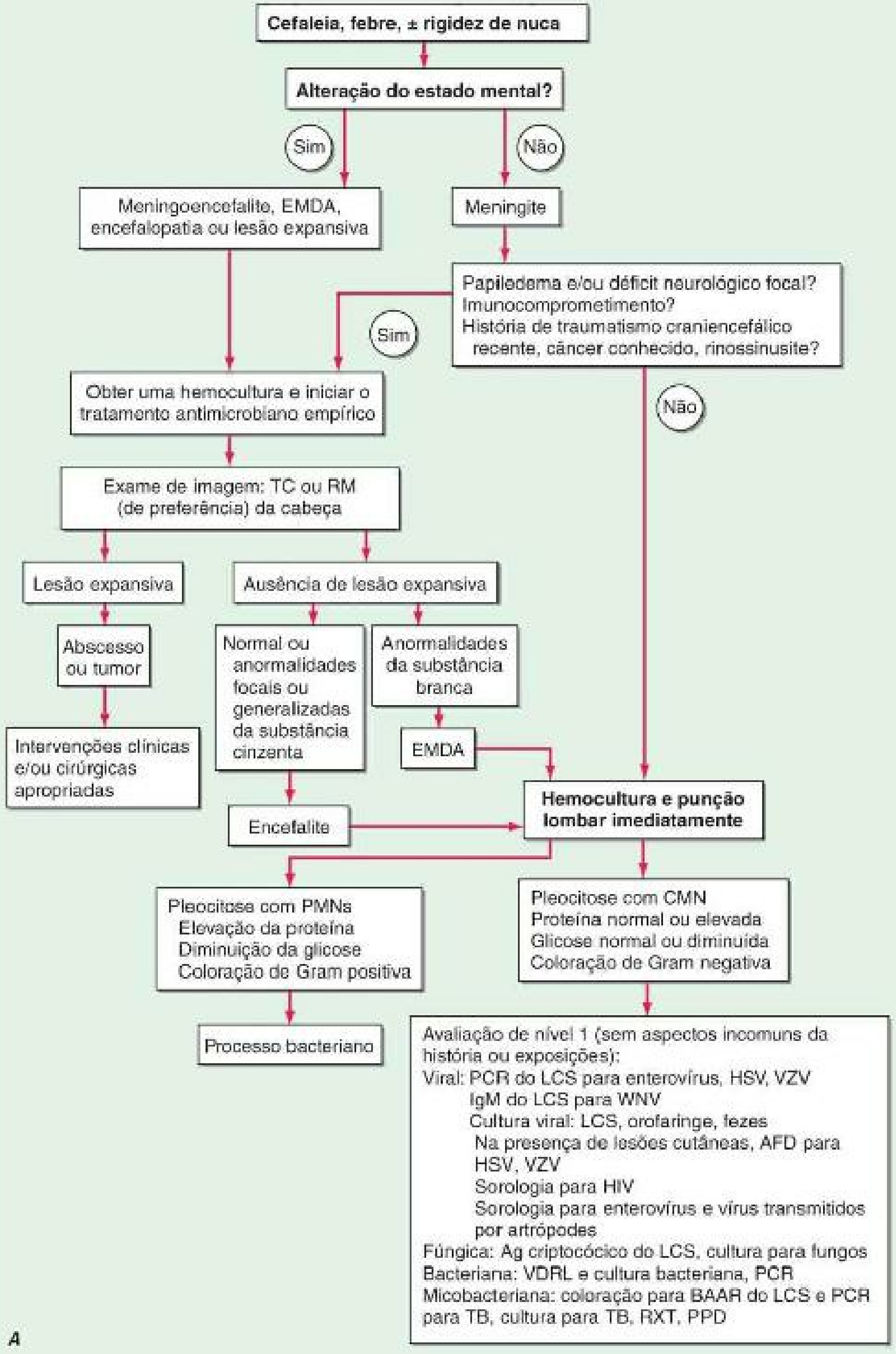
Cefaleia, febre, ± rigidez de nuca
Alteração do estado mental?
Sim
Não
Meningoencefalite, EMDA, encefalopatia ou lesão expansiva
Meningite
Papiledema e/ou déficit neurológico focal? Imunocomprometimento? História de traumatismo cranioencefálico recente, câncer conhecido, rinossinusite?
Sim
Não
Obter uma hemocultura e iniciar o tratamento antimicrobiano empírico
Exame de imagem: TC ou RM (de preferência) da cabeça
Lesão expansiva
Ausência de lesão expansiva
Abscesso ou tumor
Normal ou anormalidades focais ou generalizadas da substância cinzenta
Anormalidades da substância branca
Intervenções clínicas e/ou cirúrgicas apropriadas
EMDA
Encefalite
Hemocultura e punção lombar imediatamente
Pleocitose com PMNs
Elevação da proteína
Diminuição da glicose
Coloração de Gram positiva
Pleocitose com CMN
Proteína normal ou elevada
Glicose normal ou diminuída
Coloração de Gram negativa
Processo bacteriano
Avaliação de nível 1 (sem aspectos incomuns da história ou exposições):
Viral: PCR do LCS para enterovírus, HSV, VZV
IgM do LCS para WNV
Cultura viral: LCS, orofaringe, fezes
Na presença de lesões cutâneas, AFD para HSV, VZV
Sorologia para HIV
Sorologia para enterovírus e vírus transmitidos por artrópodes
Fúngica: Ag criptocócico do LCS, cultura para fungos
Bacteriana: VDRL e cultura bacteriana, PCR
Micobacteriana: coloração para BAAR do LCS e PCR para TB, cultura para TB, RXT, PPD
A

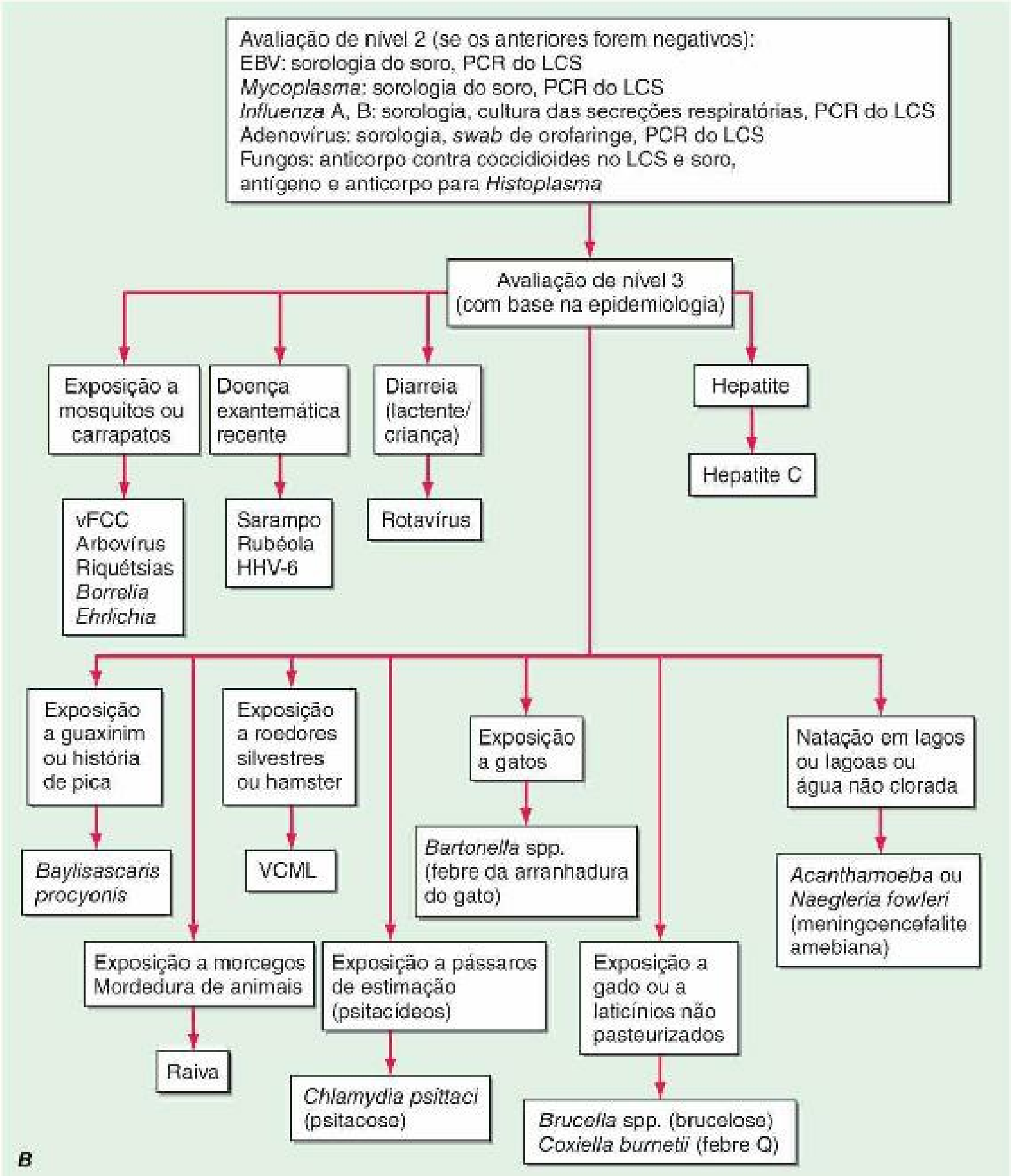
Avaliação de nível 2 (se os anteriores forem negativos):
EBV: sorologia do soro, PCR do LCS
Mycoplasma: sorologia do soro, PCR do LCS
Influenza A, B: sorologia, cultura das secreções respiratórias, PCR do LCS
Adenovírus: sorologia, *swab* de orofaringe, PCR do LCS
Fungos: anticorpo contra coccidioides no LCS e soro, antígeno e anticorpo para *Histoplasma*
Avaliação de nível 3 (com base na epidemiologia)
Exposição a mosquitos ou carrapatos
vFCC
Arbovírus
Riquétsias
Borrelia
Ehrlichia
Doença exantemática recente
Sarampo
Rubéola
HHV-6
Diarreia (lactente/ criança)
Rotavírus
Hepatite
Hepatite C
Exposição a guaxinim ou história de pica
Baylisascaris procyonis
Exposição a roedores silvestres ou hamster
VCML
Exposição a gatos
Bartonella spp. (febre da arranhadura do gato)
Natação em lagos ou lagoas ou água não clorada
Acanthamoeba ou *Naegleria fowleri* (meningoencefalite amebiana)
Exposição a morcegos
Mordedura de animais
Raiva
Exposição a pássaros de estimação (psitacídeos)
Chlamydia psittaci (psitacose)
Exposição a gado ou a laticínios não pasteurizados
Brucella spp. (brucelose)
Coxiella burnetii (febre Q)
B

FIGURA 164.1 Manejo de pacientes com suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC). EMDA, encefalomielite disseminada aguda; BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente; Ag, antígeno; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; vFCC, vírus da febre do carrapato do Colorado; RXT, radiografia de tórax; AFD, anticorpo fluorescente direto; EBV, vírus Epstein-Barr; HHV, herpes-vírus humano, HSV, herpes-vírus simples; VCML, vírus da coriomeningite linfocitária; CMN, células mononucleares; RM, ressonância magnética; PCR, reação em cadeia da polimerase; PMN, leucócitos polimorfonucleares; PPD, derivado proteico purificado; TB, tuberculose; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VZV, vírus varicela-zóster; WNV, vírus do Oeste do Nilo.

A rigidez de nuca é o sinal patognomônico de irritação meníngea e está presente quando o pescoço resiste à flexão passiva. Os sinais de Kernig e Brudzinski também são sinais clássicos de irritação meníngea. O *sinal de Kernig* deve ser pesquisado com o paciente em decúbito dorsal. A coxa é fletida sobre o abdome, com o joelho fletido; quando há irritação meníngea, as tentativas de se estender passivamente o joelho suscitam dor. O *sinal de Brudzinski* deve ser pesquisado com o paciente em decúbito dorsal, sendo positivo quando a flexão passiva do pescoço resulta em flexão espontânea dos quadris e joelhos. Embora comumente pesquisados no exame físico, a sensibilidade e especificidade dos sinais de Kernig e Brudzinski são incertas. Ambos podem estar ausentes ou fracos em pacientes muito jovens ou idosos, indivíduos imunocomprometidos ou pacientes com grave depressão do estado mental. A alta prevalência de doenças da coluna cervical em indivíduos de mais idade pode resultar em uma pesquisa falso-positiva da rigidez de nuca.

Várias considerações podem orientar o tratamento inicial: (1) deverá ser instituído prontamente um tratamento empírico sempre que a meningite bacteriana for uma hipótese diagnóstica importante. (2) Todos os pacientes que sofreram traumatismo craniencefálico recente, que estão imunocomprometidos, que apresentam lesões malignas conhecidas ou neoplasias do sistema nervoso central (SNC) ou que têm achados neurológicos focais, papiledema ou nível deprimido de consciência devem ser submetidos à tomografia computadorizada (TC) ou à ressonância magnética (RM) do encéfalo antes da realização de punção lombar (PL). Nesses casos, a antibioticoterapia empírica não deve ser adiada enquanto se aguardam os resultados dos exames, porém deve ser administrada antes dos exames de neuroimagem e da PL. (3) Na meningite viral, não ocorrem depressão importante do nível de consciência (p. ex., sonolência, coma) nem crises convulsivas ou déficits neurológicos focais; os pacientes com esses sintomas devem ser hospitalizados para avaliação adicional e tratados empiricamente para meningoencefalite bacteriana e viral. (4) Os pacientes imunocompetentes com nível de consciência normal, sem tratamento antimicrobiano prévio e com perfil do líquido cerebrospinal (LCS) compatível com meningite viral (pleocitose linfocitária e concentração normal de glicose) podem, muitas vezes, ser tratados de modo ambulatorial, se estiverem assegurados o contato e a monitoração apropriados. A ausência de melhora em 48 horas de um paciente sob suspeita de meningite viral indica a necessidade de reavaliação, incluindo exames físico e neurológico de acompanhamento, bem como exames de imagem e laboratoriais, muitas vezes incluindo uma segunda PL.

MENINGITE BACTERIANA AGUDA

DEFINIÇÃO

A *meningite bacteriana* é uma infecção purulenta aguda no interior do espaço subaracnóideo. Está associada a uma reação inflamatória do SNC, que pode resultar em diminuição da consciência, crises convulsivas, aumento da pressão intracraniana (PIC) e acidente vascular encefálico (AVE). As meninges, o espaço subaracnóideo e o parênquima cerebral são frequentemente acometidos pela reação inflamatória (*meningoencefalite*).

EPIDEMIOLOGIA

A meningite bacteriana é a forma mais comum de infecção supurativa do SNC, com uma incidência anual nos EUA de > 2,5 casos por 100 mil habitantes. Os microrganismos mais frequentemente responsáveis pela meningite bacteriana adquirida na comunidade são *Streptococcus pneumoniae* (cerca de 50%), *Neisseria meningitidis* (cerca de 25%), estreptococos do grupo B (cerca de 15%) e *Listeria monocytogenes* (cerca de 10%). O *Haemophilus influenzae* tipo b responde por < 10% dos casos de meningite bacteriana na maioria das séries. A *N. meningitidis* é o microrganismo etiológico de epidemias recorrentes de meningite a cada 8-12 anos.

ETIOLOGIA

O *S. pneumoniae* **(Cap. 173)** constitui a causa mais comum de meningite em adultos com > 20 anos de idade, sendo responsável por quase 50% dos casos notificados (1,1 por 100.000 indivíduos por ano). Há uma série de circunstâncias predisponentes que elevam o risco de meningite pneumocócica; a mais importante delas é a pneumonia pneumocócica. Outros fatores de risco incluem a coexistência de rinossinusite ou otite média pneumocócica aguda ou crônica, alcoolismo, diabetes, esplenectomia, hipogamaglobulinemia, deficiência de complemento, traumatismo craniano com fratura da base do crânio e rinorreia do LCS. A taxa de mortalidade continua sendo de cerca de 20%, apesar da antibioticoterapia.

A incidência de meningite por *N. meningitidis* **(Cap. 180)** diminuiu com a vacinação rotineira de indivíduos de 11-18 anos de idade com a vacina glicoconjugada meningocócica quadrivalente (sorogrupos A, C, W-135 e Y). A vacina não contém o sorogrupo B, que é responsável por cerca de 33% dos casos de doença meningocócica. A presença de lesões cutâneas petequiais ou purpúricas é um indício importante para o diagnóstico de infecção meningocócica. Em alguns pacientes, a doença é fulminante, evoluindo para a morte horas após o início dos sintomas. A infecção pode iniciar-se por colonização nasofaríngea, que pode determinar um estado de portador assintomático ou doença meningocócica invasiva. O risco de doença invasiva após a colonização nasofaríngea depende dos fatores de virulência bacterianos e dos mecanismos de defesa imune do hospedeiro, como a sua capacidade de produzir anticorpos antimeningocócicos e de lisar os meningococos pelas vias clássica e alternativa do complemento. Os indivíduos que têm deficiência de qualquer componente do complemento, como a properdina, são altamente suscetíveis às infecções meningocócicas.

Os bacilos Gram-negativos entéricos causam meningite em indivíduos com doenças crônicas e debilitantes, como diabetes, cirrose ou alcoolismo, ou com infecções crônicas do trato urinário. A meningite causada por microrganismos Gram-negativos também pode complicar procedimentos neurocirúrgicos, particularmente craniotomia, bem como traumatismo craniano associado a rinorreia e otorreia do LCS.

A otite, a mastoidite e a rinossinusite são condições predisponentes e associadas para a meningite causada por espécies de estreptococos, anaeróbios Gram-negativos, *Staphylococcus aureus, Haemophilus* sp. e Enterobacteriaceae. A meningite que complica a endocardite pode ser causada por estreptococos viridans, *S. aureus, Streptococcus bovis,* grupo HACEK (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*) ou enterococos.

O *Streptococcus* do grupo B, ou *Streptococcus agalactiae*, antigamente responsável por meningite predominantemente em recém-nascidos, tem sido descrito com frequência cada vez maior em indivíduos > 50 anos de idade, sobretudo naqueles com doenças subjacentes.

A *L. monocytogenes* **(Cap. 176)** constitui uma causa cada vez mais importante de meningtite em recém-nascidos (< 1 mês de idade), mulheres grávidas, indivíduos > 60 anos de idade e pacientes imunocomprometidos de todas as idades. A infecção é adquirida pela ingestão de alimentos contaminados com *Listeria*. Já se descreveu a transmissão alimentar da infecção humana a partir de saladas de repolho cru, leite, queijos cremosos e vários tipos de alimentos prontos para o consumo, como iguarias de carne e cachorros-quentes malcozidos.

A frequência da meningite por *H. influenzae* tipo b (Hib) em crianças declinou espetacularmente desde a introdução da vacina conjugada anti-Hib, embora haja relatos de raros casos de meningite por Hib em crianças vacinadas. Com mais frequência, o *H. influenzae* causa meningite em crianças e adultos de idade mais avançada não vacinados, e o *H. influenzae* não b representa um patógeno emergente.

O *S. aureus* e os estafilococos coagulase-negativos **(Cap. 172)** constituem causas importantes da meningite que ocorre após procedimentos neurocirúrgicos invasivos, particularmente procedimentos de derivação para hidrocefalia, ou como complicação do uso de reservatórios de Ommaya subcutâneos para administração de quimioterapia intratecal.

FISIOPATOLOGIA

As bactérias que mais comumente causam meningite, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, colonizam primeiro a nasofaringe por adesão às células epiteliais nasofaríngeas. Em seguida, são transportadas por meio das células epiteliais, em vacúolos formados pela membrana, para o espaço intravascular ou invadem esse espaço, separando as junções estreitas apicais das células epiteliais colunares. Na corrente sanguínea, as bactérias são capazes de evitar a fagocitose por neutrófilos e a atividade bactericida mediada pelo complemento devido à presença de uma cápsula polissacarídica. As bactérias presentes no sangue atingem, em seguida, o plexo coroide intraventricular, onde infectam diretamente as células epiteliais do plexo e ganham acesso ao LCS. Algumas bactérias, como o *S. pneumoniae*, aderem às células endoteliais dos capilares cerebrais e, em seguida, migram através dessas células ou entre elas para atingir o LCS. As bactérias são capazes de se multiplicarem rapidamente dentro do LCS em virtude da ausência de defesas imunes eficazes por parte do hospedeiro. O LCS normal contém poucos leucócitos e quantidades relativamente pequenas de proteínas do complemento e imunoglobulinas. A escassez das duas últimas impede a opsonização eficaz das bactérias, pré-requisito essencial à fagocitose bacteriana por neutrófilos. A fagocitose das bactérias é ainda mais prejudicada pela natureza líquida do LCS, menos favorável à fagocitose que um substrato tecidual sólido.

Um evento fundamental na patogênese da meningite bacteriana é a reação inflamatória induzida pelas bactérias invasoras. Muitas das manifestações neurológicas e das complicações da meningite bacteriana resultam da resposta imune ao patógeno invasor, e não da lesão tecidual direta induzida pelas bactérias. Em consequência, a lesão neurológica pode avançar mesmo depois que o LCS foi esterilizado pela antibioticoterapia.

A lise das bactérias, com a consequente liberação de componentes da parede celular no espaço subaracnóideo, é a etapa inicial de indução da resposta inflamatória e formação de um exsudato purulento no espaço subaracnóideo **(Fig. 164.2)**. Os componentes da parede celular bacteriana, como as moléculas de lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram-negativas e o ácido teicoico, além dos peptidoglicanos do *S. pneumoniae*, induzem a inflamação meníngea por estimulação da produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas pela micróglia, astrócitos, monócitos, células endoteliais e leucócitos do LCS. Em modelos experimentais de meningite, verifica-se a presença de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina 1β (IL-1β) no LCS dentro de 1-2 horas após a inoculação de LPS nas cisternas. Essa resposta das citocinas é rapidamente seguida de aumento da concentração de proteína do LCS e leucocitose. As quimiocinas (citocinas que induzem a migração quimiotática dos leucócitos) e uma variedade de outras citocinas pró-inflamatórias são também produzidas e secretadas por leucócitos e células teciduais estimuladas pela IL-1β e pelo TNF-α. Além disso, a bacteremia e as citocinas inflamatórias induzem a produção de aminoácidos excitatórios, espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio (radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e peroxinitrito), bem como de outros mediadores que podem levar à morte das células cerebrais, particularmente no giro dentado do hipocampo.

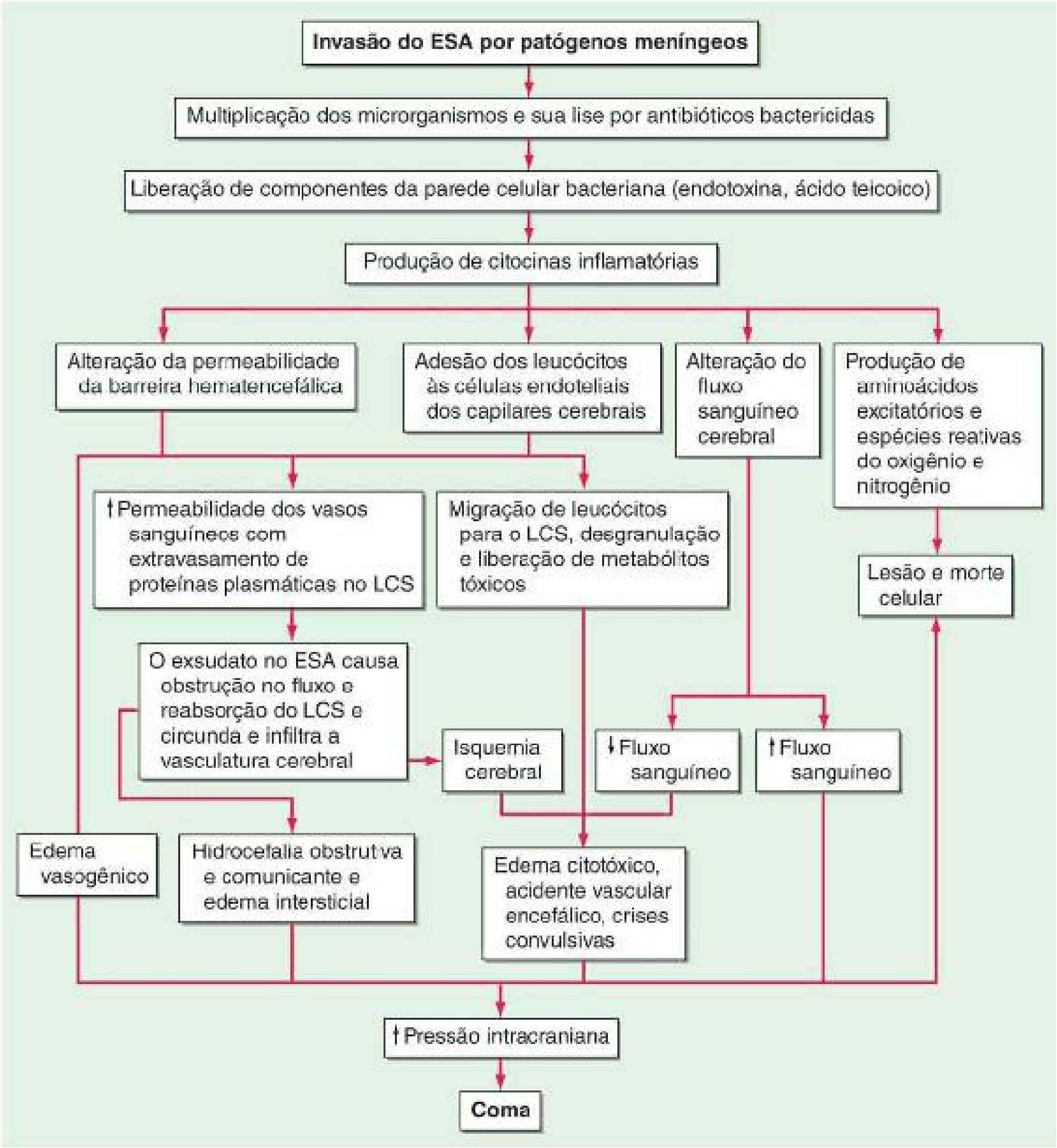
Invasão do ESA por patógenos meníngeos
Multiplicação dos microrganismos e sua lise por antibióticos bactericidas
Liberação de componentes da parede celular bacteriana (endotoxina, ácido teicoico)
Produção de citocinas inflamatórias
Alteração da permeabilidade da barreira hematencefálica
Adesão dos leucócitos às células endoteliais dos capilares cerebrais
Alteração do fluxo sanguíneo cerebral
Produção de aminoácidos excitatórios e espécies reativas do oxigênio e nitrogênio
↑Permeabilidade dos vasos sanguíneos com extravasamento de proteínas plasmáticas no LCS
Migração de leucócitos para o LCS, desgranulação e liberação de metabólitos tóxicos
Lesão e morte celular
O exsudato no ESA causa obstrução no fluxo e reabsorção do LCS e circunda e infiltra a vasculatura cerebral
Isquemia cerebral
↓Fluxo sanguíneo
↑Fluxo sanguíneo
Edema vasogênico
Hidrocefalia obstrutiva e comunicante e edema intersticial
Edema citotóxico, acidente vascular encefálico, crises convulsivas
↑Pressão intracraniana
Coma

FIGURA 164.2 **Fisiopatologia das complicações neurológicas da meningite bacteriana.** LCS, líquido cerebrospinal; ESA, espaço subaracnóideo.

Boa parte da fisiopatologia da meningite bacteriana é consequência direta dos níveis elevados de citocinas e quimiocinas no LCS. O TNF-α e a IL-1β atuam de modo sinérgico para aumentar a permeabilidade da barreira hematencefálica, resultando na indução de edema vasogênico e extravasamento de proteínas séricas para dentro do espaço subaracnóideo (Fig. 164.2). O exsudato subaracnóideo, composto de material proteináceo e leucócitos, obstrui o fluxo de LCS através do sistema ventricular e diminui a capacidade reabsortiva das granulações aracnóideas dos seios durais, ocasionando hidrocefalia obstrutiva e comunicante, assim como edema intersticial concomitante.

As citocinas inflamatórias suprarregulam a expressão das selectinas nas células endoteliais dos capilares cerebrais e leucócitos, promovendo a aderência dos leucócitos às células endoteliais vasculares e a sua subsequente migração para o LCS. A aderência dos leucócitos às células endoteliais capilares aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos, levando ao extravasamento de proteínas plasmáticas para o LCS, o que intensifica o exsudato inflamatório. A desgranulação dos neutrófilos resulta na liberação de metabólitos tóxicos que contribuem para o edema citotóxico, bem como para lesão e morte celulares. Ao contrário da antiga crença, os leucócitos que se acumulam no LCS provavelmente contribuem pouco para a resolução da infecção bacteriana do LCS.

Durante os estágios bem iniciais da meningite, há aumento do fluxo sanguíneo cerebral, logo seguido de redução do fluxo e perda da autorregulação cerebrovascular (Cap. 330). O estreitamento das grandes artérias na base do encéfalo, em razão da extensão do exsudato purulento pelo espaço subaracnóideo, e a infiltração da parede arterial por células inflamatórias acompanhada de espessamento da íntima (*vasculite*) também ocorrem, podendo acarretar isquemia e infarto, obstrução de ramos da artéria cerebral média por trombose, trombose dos principais seios venosos cerebrais e tromboflebite das veias corticais cerebrais. A combinação de edema intersticial, vasogênico e citotóxico resulta em elevação da PIC e coma. A herniação cerebral resulta geralmente dos efeitos do edema cerebral, focal ou generalizado; a hidrocefalia e a trombose dos seios durais ou das veias corticais também podem estar implicadas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A meningite pode apresentar-se como doença aguda fulminante que evolui rapidamente em algumas horas ou como infecção subaguda que piora de forma progressiva ao longo de vários dias. A tríade clínica clássica da meningite consiste em febre, cefaleia e rigidez de nuca, porém essa tríade clássica pode não estar presente. A queda do nível de consciência ocorre em > 75% dos pacientes e varia da letargia ao coma. Verifica-se a presença de febre e cefaleia, rigidez de nuca ou alteração do nível de consciência em quase todo paciente com meningite bacteriana. Náuseas, vômitos e fotofobia também são queixas comuns.

As crises convulsivas ocorrem como parte da apresentação inicial da meningite bacteriana ou durante a evolução da doença em 20-40% dos pacientes. As crises focais costumam advir de isquemia arterial ou infarto focal, trombose venosa cortical com hemorragia ou edema focal. A atividade epilética generalizada e o estado de mal epilético podem ser decorrentes da hiponatremia, anoxia cerebral ou, menos comumente, dos efeitos tóxicos dos agentes antimicrobianos.

A hipertensão intracraniana é uma complicação esperada da meningite bacteriana e a principal causa de embotamento e coma nessa doença. Mais de 90% dos pacientes irão apresentar uma pressão de abertura do LCS de > 180 mmH_2O, e 20% têm pressões de abertura de > 400 mmH_2O. Os sinais de elevação da PIC incluem deterioração ou redução do nível de consciência, papiledema, pupilas dilatadas e pouco reativas, paralisia do nervo craniano VI, postura de descerebração e a presença do reflexo de Cushing (bradicardia, hipertensão arterial e respiração irregular). A complicação mais desastrosa da hipertensão intracraniana é a herniação cerebral. A incidência descrita de herniação em pacientes com meningite bacteriana é de 1- a 8% dos casos.

Certas manifestações clínicas específicas podem fornecer indícios para o diagnóstico de determinados microrganismos, sendo descritas em detalhes nos capítulos dedicados a cada patógeno. O mais importante desses indícios é o exantema da meningococemia, que começa como erupção maculopapular eritematosa difusa semelhante a um exantema viral; entretanto as lesões cutâneas da meningococemia tornam-se rapidamente petequiais. Encontram-se petéquias no tronco e nos membros inferiores, nas mucosas e conjuntivas, bem como, às vezes, nas palmas das mãos e plantas dos pés.

DIAGNÓSTICO

Quando há suspeita de meningite bacteriana, devem-se obter imediatamente hemoculturas, e o tratamento antimicrobiano empírico e a terapia adjuvante com dexametasona devem ser iniciados sem demora **(Quadro 164.1)**. O diagnóstico de meningite bacteriana é estabelecido pelo exame do LCS **(Quadro 164.2)**. A necessidade de avaliação neurorradiológica (TC ou RM) antes da PL requer discernimento clínico. Em paciente imunocompetente sem história conhecida de traumatismo craniano recente, com nível de consciência normal e sem evidências de papiledema ou déficits neurológicos focais, é considerado seguro realizar a PL sem exame de neuroimagem prévio. Se a PL for adiada com a finalidade de se obter um exame de neuroimagem, deverá ser iniciada a antibioticoterapia empírica após a coleta para hemoculturas. A antibioticoterapia instituída algumas horas antes da PL não modifica significativamente a contagem de leucócitos ou a concentração liquórica de glicose e tampouco impede a visualização de microrganismos pela coloração de Gram ou detecção de ácidos nucleicos bacterianos pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

QUADRO 164.1 ANTIBIÓTICOS USADOS NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA MENINGITE BACTERIANA E DAS INFECÇÕES FOCAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL[a]

Indicação	Antibiótico
Neonatos prematuros e lactentes com < 1 mês	Ampicilina + cefotaxima
Lactente de 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima ou ceftriaxona
Crianças imunompetentes > 3 meses e adultos < 55 anos	Cefotaxima, ceftriaxona ou cefepima + vancomicina
Adultos > 55 anos e adultos de qualquer idade com alcoolismo ou outras doenças debilitantes	Ampicilina + cefotaxima, ceftriaxona ou cefepima + vancomicina
Meningite adquirida no hospital, pós-traumática ou pós-neurocirúrgica, em pacientes neutropênicos ou em pacientes com o comprometimento da imunidade celular	Ampicilina + ceftazidima ou meropenem + vancomicina

	Dose total diária e intervalo entre as doses	
Antimicrobiano	**Crianças (> 1 mês)**	**Adulto**
Ampicilina	300 (mg/kg)/dia, a cada 6 h	12 g/dia, a cada 4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/dia, a cada 8 h	6 g/dia, a cada 8 h
Cefotaxima	225-300 (mg/kg)/dia, a cada 6 h	12 g/dia, a cada 4 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/dia, a cada 12 h	4 g/dia, a cada 12 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/dia, a cada 8 h	6 g/dia, a cada 8 h
Gentamicina	7,5 (mg/kg)/dia, a cada 8 h[b]	7,5 (mg/kg)/dia, a cada 8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/dia, a cada 8 h	6 g/dia, a cada 8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/dia, a cada 6 h	1.500-2.000 mg/dia, a cada 6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/dia, a cada 6 h	9-12 g/dia, a cada 4 h
Penicilina G	400.000 (U/kg)/dia,	20-24 milhões U/dia,

	a cada 4 h	a cada 4 h
Vancomicina	45-60 (mg/kg)/dia, a cada 6 h	45-60 (mg/kg)/dia, a cada 6-12 h[b]

[a]Todos os antibióticos devem ser administrados por via intravenosa; as doses indicadas assumem a normalidade das funções renal e hepática. [b]As doses devem ser ajustadas com base nos níveis séricos máximos e mínimos: nível terapêutico de gentamicina: máximo: 5-8 µg/mL; mínimo: < 2 µg/mL; nível terapêutico de vancomicina: máximo: 25-40 µg/mL; mínimo: 5-15 µg/mL.

As anormalidades clássicas do LCS na meningite bacteriana **(Quadro 164.2)** consistem em (1) leucocitose polimorfonuclear (PMN) (> 100 células/µL em 90%), (2) concentração diminuída de glicose (< 2,2 mmol/L [< 40 mg/dL] e/ou razão de glicose do LCS: soro de < 0,4 em cerca de 60%), (3) aumento da concentração de proteína (> 0,45 g/L [> 45 mg/dL] em 90%) e (4) aumento da pressão de abertura (> 180 mmH$_2$O em 90%). As culturas bacterianas do LCS são positivas em > 80% dos pacientes, e a coloração do LCS pelo Gram mostra microrganismos em > 60% dos casos.

QUADRO 164.2 ANORMALIDADES DO LÍQUIDO CEREBROSPINAL (LCS) NA MENINGITE BACTERIANA

Pressão de abertura	> 180 mmH$_2$O
Leucócitos	10/µL a 10.000/µL com o predomínio de neutrófilos
Eritrócitos	Ausentes em uma punção não traumática
Glicose	< 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Glicose liquórica/glicose sérica	< 0,4
Proteína	> 0,45 g/L (> 45 mg/dL)
Coloração de Gram	Positiva em > 60%
Cultura	Positiva em > 80%
Aglutinação pelo látex	Pode ser positivo em pacientes com meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Escherichia coli*, etreptococos do grupo B
Teste do *Limulus*	Positivo em casos de meningite por Gram-negativos
PCR	Detecta o DNA bacteriano

Abreviação: PCR, reação em cadeia da polimerase.

Concentrações de glicose no LCS < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) são anormais, e na meningite bacteriana podem ser de zero. O uso da razão LCS/soro para a concentração de glicose corrige a influência da hiperglicemia, que pode ocultar uma redução relativa da concentração cerebrospinal de glicose. A concentração de glicose do LCS é baixa quando a razão LCS/soro para a concentração de glicose é < 0,6. Uma razão LCS/soro de < 0,4 para a concentração de glicose é altamente sugestiva de meningite bacteriana, mas pode também ser observada em outras circunstâncias, como nas meningites fúngica, tuberculosa e carcinomatosa. São necessários 30 minutos a várias horas para que a concentração cerebrospinal de glicose se equilibre com a glicemia; por essa razão, é improvável que a administração de 50 mL de glicose a 50% (G 50) antes da PL, como frequentemente ocorre nos atendimentos em pronto-socorro, altere significativamente a concentração de glicose do LCS, a menos que transcorram mais de algumas horas entre a administração de glicose e a PL.

Uma PCR bacteriana de ampla base de sequência conservada do rRNA 16 S pode detectar microrganismos viáveis e inviáveis presentes em pequeno número no LCS, e espera-se que venha a tornar-se útil para definir o diagnóstico de meningite bacteriana em pacientes previamente tratados com antibióticos orais e parenterais, e nos quais sejam negativas a coloração de Gram e cultura do LCS. Quando a PCR de amplo espectro for positiva, uma PCR empregando inicializadores específicos para a detecção de ácidos nucleicos do *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* e *S. agalactiae* poderá ser solicitada com base na suspeita clínica acerca do patógeno meníngeo. O teste da aglutinação de látex (AL), para a detecção no LCS de antígenos bacterianos do *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, *Streptococcus* do grupo B e cepas da *E. coli* K1, já foi útil para o diagnóstico de meningite bacteriana, mas está sendo substituído pela PCR para as bactérias no LCS. A AL do LCS tem *especificidade* de 95-100% para o *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, razão pela qual um teste positivo é praticamente diagnóstico da meningite bacteriana causada por esses microrganismos. Contudo, a *sensibilidade* do teste de AL no LCS é de apenas 70-100% para a detecção de antígenos do *S. pneumoniae* e de 33-70% para a da *N. meningitidis*, de modo que um teste negativo não exclui a infecção por esses microrganismos. O ensaio do lisado de amebócitos de *Limulus* é um exame complementar rápido para a detecção de endotoxina de microrganismos Gram-negativos no LCS e, portanto, para o estabelecimento de diagnóstico de meningite bacteriana por microrganismos Gram-negativos. O teste tem uma especificidade de 85-100% e sensibilidade que se aproxima de 100%. Observa-se, assim, um resultado positivo em praticamente todos os pacientes com meningite bacteriana por microrganismos Gram-negativos, mas podem ocorrer resultados falso-positivos.

Quase todos os pacientes com meningite bacteriana são submetidos a exames neurorradiológicos durante a evolução da doença. A RM é preferível à TC devido à sua superioridade na demonstração de áreas de edema e isquemia cerebrais. Nos pacientes com meningite bacteriana, frequentemente observa-se captação difusa de contraste pelas meninges após a administração de gadolínio. A captação meníngea não é diagnóstica de meningite, pois ocorre em qualquer doença do SNC associada a aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica.

As lesões cutâneas petequiais, quando presentes, devem ser biopsiadas. O exantema da meningococemia resulta da semeadura de microrganismos na derme, acompanhada de lesão endotelial vascular, e a biópsia pode revelar o microrganismo na coloração de Gram.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A meningoencefalite viral, e particularmente a encefalite pelo herpes-vírus simples (HSV), pode simular a apresentação clínica de meningite bacteriana (ver "Encefalite viral", adiante). A encefalite herpética apresenta-se com cefaleia, febre, alteração da consciência, déficits neurológicos focais (p. ex., disfasia, hemiparesia) e crises convulsivas focais ou generalizadas. Os achados liquóricos, dos exames neurorradiológicos e do eletrencefalograma (EEG) distinguem entre encefalite por HSV e meningite bacteriana. O perfil típico do LCS nas infecções virais do SNC é o de pleocitose linfocitária com concentração de glicose normal, diferente da pleocitose por PMN e hipoglicorraquia típicas da meningite bacteriana. Não se observam anormalidades na RM da meningite bacteriana não complicada (afora a captação meníngea de contraste). Em contrapartida, na encefalite por HSV, nas imagens de RM ponderadas em T2, com recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) e ponderadas em difusão, são observadas lesões de sinal hiperintenso nos lobos orbitofrontais, anteriores e temporomediais na maioria dos pacientes dentro de 48 horas após o início dos sintomas. Alguns pacientes com encefalite por HSV exibem no EEG um padrão periódico típico (ver adiante).

A riquetsiose pode assemelhar-se à meningite bacteriana **(Cap. 211)**. A febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR), transmitida por picada de carrapato, é causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*. A doença pode apresentar-se agudamente com febre alta, prostração, mialgia, cefaleia, náuseas e vômitos. A maioria dos pacientes exibe um exantema típico 96 horas após o início dos sintomas. O exantema começa como uma erupção maculopapular eritematosa que pode ser difícil de distinguir da meningococemia. Evolui para exantema petequial, em seguida purpúrico e, se não tratado, necrose ou gangrena cutânea. A cor das lesões muda de vermelho-brilhante para vermelho muito escuro, depois verde-amarelado e preto. O exantema começa geralmente nos pulsos e tornozelos e, depois, estende-se distal e proximalmente em questão de horas, envolvendo as palmas das mãos e plantas dos pés. Define-se o diagnóstico por imunofluorescência de amostras de biópsia cutânea. As erliquioses também são transmitidas por picada de carrapato. Trata-se de pequenos cocobacilos Gram-negativos, dos quais duas espécies causam doença humana. O *Anaplasma phagocytophilum* causa a erliquiose granulocítica humana (anaplasmose), e a *Ehrlichia chaffeensis* causa a erliquiose monocítica humana. As manifestações clínicas e laboratoriais das infecções são similares. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, confusão mental, náusea e vômitos. Cerca de 20% dos pacientes têm exantema maculopapular ou petequial. Há sinais laboratoriais de leucopenia, trombocitopenia e anemia, bem como elevações leves a moderadas das alaninas aminotransferases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase. Os pacientes com FMMR ou com erliquiose podem apresentar variações do nível de consciência que vão desde letargia leve ao coma, confusão, sinais neurológicos focais, paralisia de nervos cranianos, hiperreflexia e crises convulsivas.

As infecções supurativas focais do SNC (ver adiante), incluindo o empiema subdural e o extradural, além do abscesso cerebral, também devem ser consideradas, sobretudo na presença de achados neurológicos focais. Deve-se prontamente realizar RM em todos os pacientes com suspeita de meningite que apresentam manifestações focais, de modo a detectar a infecção intracraniana e pesquisar áreas associadas de infecção nos seios paranasais ou mastoides.

Uma série de distúrbios não infecciosos do SNC pode simular a meningite bacteriana. Em geral, a hemorragia subaracnóidea (HSA; **Cap. 330**) constitui uma consideração importante. Outras possibilidades compreendem a meningite química causada pelo extravasamento do conteúdo de um tumor para o LCS (p. ex., de um glioma cístico ou craniofaringioma, cisto epidermoide ou dermoide); meningite por hipersensibilidade induzida por fármacos; meningite carcinomatosa ou linfomatosa; meningite associada a distúrbios inflamatórios, como a sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Behçet; apoplexia hipofisária; e síndromes uveomeningíticas (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

Em certas ocasiões, a meningite de evolução subaguda **(Cap. 165)** pode ser considerada no diagnóstico diferencial da meningite aguda. As principais causas incluem *Mycobacterium tuberculosis* **(Cap. 202)**, *Cryptococcus neoformans* **(Cap. 239)**, *Histoplasma capsulatum* **(Cap. 236)**, *Coccidioides immitis* **(Cap. 237)** e *Treponema pallidum* **(Cap. 206)**.

TRATAMENTO MENINGITE BACTERIANA AGUDA

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

(Quadro 164.1.) A meningite bacteriana é uma emergência clínica. O objetivo é começar a antibioticoterapia nos primeiros 60 minutos da chegada do paciente ao pronto-socorro. O tratamento antimicrobiano empírico deve ser instituído nos pacientes com suspeita de meningite bacteriana mesmo antes que os resultados da coloração de Gram e da cultura do LCS sejam conhecidos. O *S. pneumoniae* **(Cap. 171)** e *N. meningitidis* **(Cap. 180)** constituem os microrganismos etiológicos mais comuns da meningite bacteriana adquirida na comunidade. Em virtude da emergência do *S. pneumoniae* resistente à penicilina e às cefalosporinas, o tratamento empírico de caso suspeito de meningite bacteriana adquirida na comunidade em crianças e adultos deve incluir uma combinação de dexametasona, uma cefalosporina de terceira ou quarta geração (p. ex., ceftriaxona, cefotaxima ou cefepima) e vancomicina mais aciclovir, visto que a encefalite por HSV constitui a principal doença no diagnóstico diferencial, e doxiciclina durante a estação dos carrapatos para tratar as infecções bacterianas transmitidas por carrapatos. A ceftriaxona ou a cefotaxima oferecem boa cobertura contra o *S. pneumoniae* sensível, estreptococos do grupo B e *H. influenzae*, bem como cobertura adequada contra *N. meningitidis*. A cefepima é uma cefalosporina de quarta geração de amplo espectro, dotada de atividade *in vitro* semelhante à da cefotaxima ou da ceftriaxona contra o *S. pneumoniae* e a *N. meningitidis*, e maior atividade contra as espécies de *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*. Demonstrou-se, em estudos clínicos, que a cefepima é equivalente à cefotaxima no tratamento das meningites pneumocócica e meningocócica sensíveis à penicilina, e esse antibiótico tem sido usado com sucesso em alguns pacientes com meningite causada por espécies de *Enterobacter* e *P. aeruginosa*. Deve-se acrescentar ampicilina ao esquema empírico para a cobertura contra a *L. monocytogenes* em crianças com < 3 meses, em pessoas com > 55 anos ou para aqueles com suspeita de deficiência da imunidade celular em consequência de doença crônica, transplante de órgão, gravidez, câncer ou tratamento imunossupressor. O metronidazol é acrescentado ao esquema empírico para cobertura dos anaeróbios Gram-negativos em pacientes com otite, rinossinusite ou mastoidite. Na meningite adquirida no hospital, em particular na que se segue a procedimentos neurocirúrgicos, os estafilococos e microrganismos Gram-negativos, incluindo a *P. aeruginosa*, são os agentes etiológicos mais comuns. Nesses pacientes, o tratamento empírico deve incluir uma combinação de vancomicina e ceftazidima, cefepima ou meropenem. A ceftazidima, a cefepima ou o meropenem devem substituir a ceftriaxona ou a cefotaxima nos pacientes neurocirúrgicos e nos pacientes com neutropenia, visto que a ceftriaxona e a cefotaxima não apresentam atividade adequada contra a infecção do SNC por *P. aeruginosa*. O meropenem, antibiótico carbapenêmico altamente ativo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, mostra-se eficaz nos casos de meningite por *P. aeruginosa* e exibe boa atividade contra os pneumococos resistentes à penicilina. Na meningite pneumocócica experimental, o meropenem foi comparável à ceftriaxona e inferior à vancomicina na esterilização das culturas do LCS. Contudo, o número de pacientes com meningite bacteriana recrutado nos estudos clínicos do meropenem não foi suficiente para avaliar claramente a sua eficácia.

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO

Meningite meningocócica (Quadro 164.3.) Embora a ceftriaxona e a cefotaxima proporcionem cobertura empírica adequada contra a *N. meningitidis*, a penicilina G continua sendo o antibiótico de escolha para a meningite meningocócica causada por cepas sensíveis. Foram identificadas cepas de *N. meningitidis* com resistência moderada à penicilina, e a sua incidência está aumentando no mundo inteiro. Os isolados de *N. meningitidis* do LCS devem ter a sua sensibilidade à penicilina e à ampicilina testada; quando há resistência, a penicilina deve ser substituída por cefotaxima ou ceftriaxona. Um ciclo de 7 dias de antibioticoterapia intravenosa é adequado para a meningite meningocócica sem complicações. O caso-índice e todos os contatos íntimos devem receber quimioprofilaxia com um esquema de rifampicina (600 mg, de 12/12 h, durante 2 dias, em adultos; e 10 mg/kg, de 12/12 h, durante 2 dias, em crianças com > 1 ano). A rifampicina não é recomendada para mulheres grávidas. Como alternativa, os adultos podem ser tratados com uma dose de azitromicina (500 mg) ou uma dose intramuscular de ceftriaxona (250 mg). Os contatos íntimos são definidos como os indivíduos que tiveram contato com as secreções orofaríngeas por meio do beijo ou uso compartilhado de brinquedos, bebidas ou cigarros.

QUADRO 164.3 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL COM BASE NO PATÓGENO[a]

Microrganismo	Antibiótico
Neisseria meningitidis	
Sensível à penicilina	Penicilina G ou ampicilina
Resistente à penicilina	Ceftriaxona ou cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensível à penicilina	Penicilina G
Resistência intermediária à penicilina	Ceftriaxona ou cefotaxima ou cefepima
Resistente à penicilina	Ceftriaxona (ou cefotaxima ou cefepima) + vancomicina
Bacilos Gram-negativos (exceto *Pseudomonas* spp.)	Ceftriaxona ou cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima ou cefepima ou meropenem
Staphylococcus spp.	
Sensível à meticilina	Nafcilina
Resistente à meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona ou cefotaxima ou cefepima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G ou ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Fusobacterium spp.	Metronidazol

[a] As doses são as indicadas no **Quadro 164.1**.

Meningite pneumocócica O tratamento antimicrobiano da meningite pneumocócica deve ser iniciado com uma cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima ou cefepima) e vancomicina. Todos os isolados do *S. pneumoniae* do LCS devem ter sua sensibilidade à penicilina e às cefalosporinas de terceira geração testada. Depois que os resultados do teste de sensibilidade forem conhecidos, pode-se ajustar o tratamento **(Quadro 164.3)**. Para a meningite por *S. pneumoniae*, um isolado do *S. pneumoniae* é considerado sensível à penicilina quando a concentração inibitória mínima (CIM) for < 0,06 μg/mL, enquanto é considerado resistente quando a CIM é de > 0,12 μg/mL. Os isolados do *S. pneumoniae* com CIM para cefalosporinas ≤ 0,5 μg/mL são considerados sensíveis a esses antibióticos (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Os com CIM de 1 μg/mL são considerados de resistência intermediária, e os com CIM ≥ 2 μg/mL são considerados resistentes. Para a meningite pneumocócica com CIM para cefotaxima ou ceftriaxona ≤ 0,5 μg/mL, o tratamento com cefotaxima ou ceftriaxona costuma ser adequado. Para uma CIM > 1 μg/mL, a vancomicina constitui o antibiótico de escolha. A rifampicina pode ser acrescentada à vancomicina pelo seu efeito sinérgico, mas é inadequada como monoterapia, porque, nesse caso, a resistência surge rapidamente.

Recomenda-se um ciclo de 2 semanas de tratamento antimicrobiano intravenoso para a meningite pneumocócica.

Os pacientes com meningite por *S. pneumoniae* devem ser submetidos a uma segunda PL 24-36 horas após o início da antibioticoterapia, para documentar a esterilização do LCS. A ausência de esterilização do LCS após 24-36 horas de antibioticoterapia deve ser considerada evidência presuntiva de resistência aos antibióticos. Os pacientes com cepas do *S. pneumoniae* resistentes à penicilina e às cefalosporinas que não respondem à vancomicina intravenosa podem se beneficiar do acréscimo de vancomicina intraventricular. A via de administração intraventricular é preferível à via intratecal, porque nem sempre se alcançam concentrações adequadas de vancomicina nos ventrículos cerebrais por essa última via.

Meningite por *Listeria* A meningite por *L. monocytogenes* é tratada com ampicilina no mínimo por 3 semanas **(Quadro 164.3)**. Acrescenta-se gentamicina para pacientes em estado crítico (dose de ataque de 2 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg/dia, fracionados de 8/8 h e ajustados segundo os níveis séricos e a função renal). A combinação de trimetoprima (10-20 mg/kg/dia) e sulfametoxazol (50-100 mg/kg/dia), administrada de 6/6 horas, é uma alternativa para os pacientes alérgicos à penicilina.

Meningite estafilocócica A meningite causada por cepas sensíveis do *S. aureus* ou estafilococos coagulase-negativos é tratada com nafcilina **(Quadro 164.3)**. A vancomicina constitui o fármaco de escolha para os estafilococos resistente à meticilina e para pacientes alérgicos à penicilina. Nesses pacientes, o LCS deve ser monitorado durante o tratamento. Se o LCS não for esterilizado após 48 horas de tratamento com vancomicina intravenosa, poderá ser acrescentada vancomicina intraventricular ou intratecal na dose de 20 mg, 1×/dia.

Meningite por bacilos Gram-negativos As cefalosporinas de terceira geração – cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima – são igualmente eficazes no tratamento da meningite por bacilos Gram-negativos, com exceção da meningite causada por *P. aeruginosa*, que deve ser tratada com ceftazidima, cefepima ou meropenem **(Quadro 164.3)**. Recomenda-se um ciclo de 3 semanas de antibioticoterapia intravenosa para a meningite por bacilos Gram-negativos.

TRATAMENTO ADJUVANTE

A liberação de componentes da parede celular bacteriana, promovida por antibióticos bactericidas, leva à produção das citocinas inflamatórias IL-1β e TNF-α no espaço subaracnóideo. A dexametasona exerce seu efeito benéfico inibindo a síntese da IL-1β e TNF-α no nível do mRNA, diminuindo a resistência ao efluxo do LCS e estabilizando a barreira hematencefálica. A justificativa para a administração de dexametasona 20 minutos antes da antibioticoterapia é que ela inibe a produção de TNF-α pelos macrófagos e pela micróglia apenas quando administrada antes que essas células sejam ativadas por endotoxina. A dexametasona não modifica a produção de TNF-α depois que esta foi induzida. Os resultados de ensaios clínicos do tratamento com dexametasona na meningite por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* demonstraram a sua eficácia na redução da inflamação meníngea e sequelas neurológicas, como incidência de surdez neurossensorial.

Um estudo prospectivo europeu sobre o tratamento adjuvante da meningite bacteriana aguda em 301 adultos concluiu que a dexametasona reduziu o número de desfechos desfavoráveis (15 vs. 25%, $p = 0{,}03$), incluindo morte (7 vs. 15%, $p = 0{,}04$). Os benefícios foram mais marcantes em pacientes com meningite pneumocócica. Administrou-se dexametasona (10 mg, IV) 15-20 minutos antes da primeira dose de antimicrobiano, e repetiu-se a mesma dose de 6/6 horas, durante 4 dias. Esses resultados foram confirmados em um segundo ensaio clínico sobre o uso da dexametasona em adultos com meningite pneumocócica. De preferência, o tratamento com dexametasona deve começar 20 minutos antes ou, no máximo, junto com a primeira dose de antibióticos. É improvável que traga benefício significativo se instituída > 6 horas após o início do tratamento antimicrobiano. A dexametasona pode reduzir a penetração da vancomicina no LCS e retarda a esterilização do LCS em modelos experimentais de meningite por *S. pneumoniae*. Em consequência, para assegurar uma penetração confiável da vancomicina no LCS, as crianças e os adultos são tratados com esse fármaco em uma dose de 45-60 mg/kg/dia. Como alternativa, pode-se administrar a vancomicina por via intraventricular.

Uma das preocupações com o uso da dexametasona em adultos com meningite bacteriana é o fato de que, em modelos experimentais de meningite, a terapia com dexametasona aumentou a lesão das células do hipocampo e reduziu a capacidade de aprendizagem. Isso não ocorreu em séries clínicas. A eficácia da terapia com dexametasona na prevenção das sequelas neurológicas é diferente entre países de alta e de baixa renda. Três ensaios clínicos randomizados de grande porte conduzidos em países de baixa renda (África Subsaariana, Sudeste da Ásia) não conseguiram demonstrar qualquer benefício em subgrupos de pacientes. Nesses ensaios clínicos, a falta de eficácia da dexametasona foi atribuída à assistência hospitalar tardia do paciente com doença mais avançada, pré-tratamento com antibióticos, desnutrição, infecção pelo HIV e tratamento de pacientes com meningite bacteriana provável, mas não microbiologicamente comprovada. Os resultados desses ensaios clínicos sugerem que os pacientes na África Subsaariana e aqueles de países de baixa renda com coloração pelo Gram e cultura do LCS negativas não deveriam ser tratados com dexametasona.

AUMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

O tratamento de emergência do aumento da pressão intracraniana (PIC) consiste em elevação da cabeceira do paciente a 30-45°, intubação e hiperventilação ($Paco_2$ de 25-30 mmHg) e manitol. Os pacientes com PIC elevada devem ser assistidos na unidade de terapia intensiva. As medições precisas da PIC são mais bem feitas com um dispositivo de monitoração específico.

O tratamento da pressão intracraniana elevada é discutido de modo detalhado no Capítulo 330.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade é de 3-7% para a meningite causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* ou estreptococos do grupo B, de 15% para a causada por *L. monocytogenes* e de 20% para a causada pelo *S. pneumoniae*. Em geral, o risco de morte por meningite bacteriana aumenta com (1) nível reduzido de consciência à internação, (2) início de crises convulsivas nas primeiras 24 horas de internação, (3) sinais de hipertensão intracraniana, (4) idade baixa (lactância) ou > 50 anos, (5) presença de comorbidade, incluindo choque e/ou necessidade de ventilação mecânica, bem como (6) demora no início do tratamento. Em algumas séries, uma diminuição da concentração de glicose no LCS (< 2,2 mmol/L [< 40 mg/dL]) e elevação acentuada da concentração de proteína no LCS (> 3 g/L [> 300 mg/dL]) foram preditivas de maior mortalidade e prognóstico mais reservado. Ocorrem sequelas moderadas a graves em cerca de 25% dos sobreviventes, embora a incidência exata varie de acordo com o microrganismo infectante. As sequelas comuns consistem em redução da função intelectual, déficits de memória, crises convulsivas, perda auditiva e tontura, bem como perturbações da marcha.

MENINGITE VIRAL AGUDA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes adultos imunocompetentes com meningite viral aguda geralmente se apresentam com cefaleia, febre e sinais de irritação meníngea associados a um perfil inflamatório do LCS (ver adiante). A cefaleia quase sempre está presente e, com frequência, caracteriza-se pela sua localização frontal ou retro-orbitária e por estar frequentemente associada a fotofobia e dor aos movimentos oculares. A rigidez de nuca está presente na maioria dos casos, mas pode ser leve e manifestar-se apenas próximo ao limite de anteflexão do pescoço. Os sinais constitucionais podem consistir em mal-estar, mialgia, anorexia, náuseas e vômitos, dor abdominal e/ou diarreia. Os pacientes com frequência têm letargia leve ou sonolência; entretanto alterações mais profundas da consciência, como estupor, coma ou confusão mental acentuada, não ocorrem na meningite viral e sugerem a presença de encefalite ou de outros diagnósticos alternativos. De modo semelhante, crises convulsivas, sinais ou sintomas neurológicos focais ou anormalidades da neuroimagem indicativas de envolvimento do parênquima cerebral não são típicos da meningite viral e sugerem a presença de encefalite ou de outros processos infecciosos ou inflamatórios do SNC.

ETIOLOGIA

Empregando uma variedade de técnicas diagnósticas, como PCR, cultura e sorologia do LCS, pode-se determinar uma causa viral específica em 60-90% dos casos de meningite viral. Os agentes mais importantes consistem em enterovírus (incluindo vírus Echo e vírus Coxsackie, além dos numerosos enterovírus), vírus varicela-zóster (VZV), HSV (HSV-2 > HSV-1), HIV e arbovírus **(Quadro 164.4)**. As culturas do LCS são positivas em 30-70% dos pacientes, e a frequência do isolamento depende do agente viral. Cerca de 66% dos casos de meningite "asséptica" com cultura negativa têm uma etiologia viral específica identificável pelo exame de PCR no LCS (ver adiante)

QUADRO 164.4 **VÍRUS QUE CAUSAM MENINGITE E ENCEFALITE AGUDAS NA AMÉRICA DO NORTE**

Meningite aguda	
Comuns	**Menos comuns**

Enterovírus (vírus Coxsackie, vírus Echo e enterovírus humanos 68-71)	Herpes-vírus simples tipo 1
Vírus varicela-zóster	Herpes-vírus humano 6
Herpes-vírus simples tipo 2	Citomegalovírus
Vírus Epstein-Barr	Vírus da coriomeningite linfocitária
Vírus transmitidos por artrópodes	Caxumba
HIV	
Encefalite aguda	
Comuns	**Menos comuns**
Herpes-vírus	Raiva
Citomegalovírus[a]	Vírus da encefalite equina do leste
Herpes-vírus simples 1[b]	Vírus Powassan
Herpes-vírus simples tipo 2	Citomegalovírus[a]
Herpes-vírus humano 6	Vírus da febre do carrapato do Colorado
Vírus varicela-zóster	
Vírus Epstein-Barr	
Vírus transmitidos por artrópodes	Caxumba
Vírus La Crosse	
Vírus do Oeste do Nilo[c]	
Vírus da encefalite de St. Louis	
Enterovírus	

[a]Hospedeiro imunocomprometido. [b]Causa mais comum de encefalite esporádica. [c]Causa mais comum de encefalite epidêmica.

.

EPIDEMIOLOGIA

A meningite viral não é uma doença de notificação compulsória nos EUA; entretanto estima-se que sua incidência seja de cerca de 60.000-75.000 casos por ano. Nos climas temperados, observa-se um aumento substancial no número de casos na primavera, verão e outono, refletindo o predomínio sazonal das infecções por enterovírus e pelos vírus transmitidos por artrópodes (arbovírus) no verão e no outono, com incidência mensal máxima de cerca de 1 caso por 100 mil habitantes.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exame do LCS O exame laboratorial mais importante no diagnóstico da meningite viral é o exame do LCS. O perfil típico consiste em pleocitose, concentração normal ou ligeiramente elevada de proteína (0,2-0,8 g/L [20-80 mg/dL]), nível normal de glicose e pressão de abertura normal ou discretamente elevada (100-350 mmH_2O). *Não* são observados microrganismos na coloração pelo Gram do LCS. A contagem celular total do LCS na meningite viral é de 25-500/µL, embora às vezes se observem contagens celulares de vários milhares/µL, em especial nas infecções devidas ao vírus da coriomeningite linfocitária (VCML) e ao vírus da caxumba. Normalmente, os linfócitos constituem as células predominantes. Raramente, há o predomínio de PMNs nas primeiras 48 horas da doença, em especial nas infecções por vírus Echo 9, vírus do

Oeste do Nilo, vírus da encefalite equina do leste (EEL) ou caxumba. Uma pleocitose de PMN é observada em 45% dos pacientes com meningite pelo vírus do Oeste do Nilo (WNV), que pode persistir por uma semana ou mais antes de passar para uma pleocitose linfocitária. A pleocitose de PMN com baixo nível de glicose também constitui uma característica das infecções por citomegalovírus (CMV) em hospedeiros imunocomprometidos. Apesar dessas exceções, a presença de pleocitose de PMN no LCS de um paciente com suspeita de meningite viral, cujo diagnóstico específico ainda não foi estabelecido, deve levar à consideração de diagnósticos alternativos, como meningite bacteriana ou infecção parameníngea. A concentração cerebroespinal de glicose está normal nas infecções virais, mas se mostra reduzida em 10-30% dos casos decorrentes de caxumba ou do VCML. Ocorrem raros casos de redução da concentração de glicose no LCS na meningite causada por vírus Echo e outros enterovírus, HSV-2 e VZV. Como regra, pleocitose linfocitária com hipoglicorraquia deve sugerir meningite fúngica ou tuberculosa, meningoencefalite por *Listeria* ou distúrbios não infecciosos (p. ex., sarcoidose, meningite neoplásica).

Diversos testes foram propostos para determinar os níveis cerebroespinais de várias proteínas, enzimas e mediadores – incluindo proteína C-reativa, ácido láctico, lactato desidrogenase, neopterina, quinolinato, IL-1β, IL-6, receptor de IL-2 solúvel, β2-microglobulina e TNF – como possíveis fatores discriminantes entre as meningites virais e as bacterianas, ou como marcadores de tipos específicos de infecção viral (p. ex., infecção pelo HIV). Porém, suas sensibilidades e especificidades são ainda incertas, não sendo eles usados amplamente para fins diagnósticos.

Amplificação do ácido nucleico viral pela reação em cadeia da polimerase A amplificação do DNA ou RNA virais específicos presentes no LCS pelo emprego da PCR tornou-se o método mais importante para o diagnóstico das infecções virais do SNC. Nas infecções do SNC por enterovírus e HSV, a PCR tornou-se o procedimento diagnóstico de escolha, sendo bem mais sensível que as culturas virais. A PCR para o HSV também é um exame importante em pacientes com episódios recorrentes de meningite "asséptica", muitos dos quais têm DNA do HSV amplificável no LCS, a despeito das culturas virais negativas. A PCR no LCS também é utilizada rotineiramente para estabelecer o diagnóstico de infecções virais do SNC causadas por citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), VZV e herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6). Há ensaios de PCR disponíveis para o WNV, embora não tão sensíveis quanto a detecção de IgM específica contra o WNV no LCS. A PCR também é útil no diagnóstico das infecções do SNC causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, que podem simular meningite e encefalite virais. A PCR de lavados de orofaringe pode ajudar no diagnóstico de infecções do SNC por enterovírus e micoplasmas. A PCR de amostras de fezes também pode ser útil no diagnóstico de infecções enterovirais (ver adiante).

Cultura viral A sensibilidade das culturas do LCS para o diagnóstico da meningite e encefalite virais é, diferentemente da sua utilidade nas infecções bacterianas, geralmente baixa. Além do LCS, podem-se isolar vírus específicos de *swabs* da faringe, fezes, sangue e urina. Os enterovírus e os adenovírus podem ser encontrados nas fezes; os arbovírus, alguns enterovírus e o VCML, no sangue; o vírus da caxumba e o CMV, na urina; e os enterovírus, vírus da caxumba e adenovírus, em lavados de orofaringe. Nas infecções enterovirais, a excreção dos vírus nas fezes pode persistir por várias semanas. A presença de enterovírus nas fezes não é diagnóstica e pode advir da excreção residual de infecção prévia por enterovírus; além disso, ocorre em alguns indivíduos assintomáticos durante epidemias de enterovirose.

Testes sorológicos Para muitos arbovírus, incluindo WNV, os testes sorológicos continuam sendo um importante instrumento diagnóstico. A determinação de anticorpos séricos é menos útil para vírus com altas taxas de soroprevalência na população geral, como o HSV, VZV, CMV e EBV. Para os vírus com baixas taxas de soroprevalência, pode-se definir o diagnóstico de infecção viral aguda pela documentação da soroconversão em amostras séricas da fase aguda e convalescente (coletadas com intervalo de 2-4 semanas) ou pela demonstração da presença de anticorpos IgM específicos contra o vírus. Para vírus com alta soroprevalência, como o VZV e o HSV, a demonstração de síntese de anticorpos antivirais específicos no LCS, com base no índice aumentado de IgG ou na presença de anticorpos IgM no LCS, pode ser útil e pode fornecer uma evidência presuntiva de infecção do SNC. Embora os anticorpos IgM no soro e LCS geralmente persistam por apenas alguns meses após a infecção aguda, há exceções a essa regra. Por exemplo, já se demonstrou que os anticorpos IgM contra o WNV persistem em alguns pacientes por > 1 ano após a infecção aguda. Infelizmente, o intervalo entre o início da infecção e a geração, por parte do hospedeiro, de uma resposta humoral específica contra o vírus significa que, com frequência, os dados sorológicos serão úteis principalmente para o diagnóstico retrospectivo, e não para o diagnóstico ou tratamento urgentes. No caso do EBV, a demonstração de uma resposta humoral compatível com infecção recente/aguda (p. ex., anticorpo IgM contra o capsídeo viral, anticorpo contra o antígeno precoce, ausência de anticorpo contra o antígeno nuclear associado ao EBV) pode ajudar no diagnóstico.

A presença de bandas oligoclonais de gamaglobulinas no LCS associa-se a certo número de infecções virais. Os anticorpos associados estão muitas vezes dirigidos contra proteínas virais. As bandas oligoclonais também ocorrem comumente em certas doenças neurológicas não infecciosas (p. ex., esclerose múltipla) e podem ser observadas em infecções não virais (p. ex., neurossífilis, neuroborreliose de Lyme).

Outros exames laboratoriais Em todos os pacientes com suspeita de meningite viral, devem-se obter um hemograma completo com contagem diferencial; provas de funções hepática e renal; velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa, eletrólitos, glicose, creatina-quinase, aldolase, amilase e lipase. Os exames de neuroimagem (de preferência RM, em lugar da TC) não são absolutamente necessários em pacientes com meningite viral não complicada, porém devem ser realizados em pacientes com alteração da consciência, crises convulsivas, sinais ou sintomas neurológicos focais, perfis atípicos do LCS ou tratamentos ou condições subjacentes que causem imunocomprometimento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A questão mais importante no diagnóstico diferencial da meningite viral é considerar as doenças que podem simular esse tipo de meningite, como (1) a meningite bacteriana não tratada ou parcialmente tratada; (2) os estágios iniciais da meningite causada por fungos, micobactérias ou pelo *T. pallidum* (neurossífilis), nos quais pleocitose linfocitária é comum, as culturas podem ter crescimento lento ou serem negativas, e a hipoglicorraquia pode estar ausente no início; (3) a meningite causada por agentes como *Mycoplasma*, *Listeria* spp., *Brucella* spp., *Coxiella* spp., *Leptospira* spp. e *Rickettsia* spp.; (4) as infecções parameníngeas; (5) a meningite neoplásica; e (6) a meningite secundária a doenças inflamatórias não infecciosas, como a meningite autoimune e por hipersensibilidade, o LES e outras doenças reumatológicas, sarcoidose, síndrome de Behçet e as síndromes uveomeningíticas. Estudos realizados em crianças com > 28 dias de idade sugerem que a presença de proteína do LCS > 0,5 g/L (sensibilidade de 89%, especificidade de 78%) e a elevação dos níveis séricos de procalcitonina para > 0,5 ng/mL (sensibilidade de 89%, especificidade de 89%) fornecem indícios sobre a presença de meningite bacteriana, em contraposição à meningite “asséptica”. Foram desenvolvidos vários algoritmos clínicos para diferenciar a meningite bacteriana da asséptica. Um sistema desse tipo, prospectivamente validado, o *escore para meningite bacteriana*, sugere que a probabilidade de meningite bacteriana é de 0,3% ou menos (valor preditivo negativo de 99,7%, intervalo de confiança de 95% de 99,6-100%) em crianças com pleocitose do LCS que apresentam (1) coloração de Gram do LCS negativa, (2) contagem de neutrófilos do LCS de < 1.000 células/μL, (3) nível de proteína do LCS de < 80 mg/dL, (4) contagem absoluta de neutrófilos periféricos de < 10.000 células/μL e (5) nenhuma história pregressa ou história atual de convulsões.

ETIOLOGIAS VIRAIS ESPECÍFICAS

Os *enterovírus* (EV) **(Cap. 228)** constituem a causa mais comum de meningite viral, respondendo por > 85% dos casos em que é possível identificar uma etiologia específica. Os casos podem ser esporádicos ou podem ocorrer em grupamentos. O EV71 produziu grandes epidemias de doença neurológica fora dos Estados Unidos, particularmente no Sudeste da Ásia, porém os casos relatados mais recentemente nos Estados Unidos foram esporádicos. Os enterovírus constituem a causa mais provável de meningite viral nos meses de verão e outono, sobretudo em crianças (< 15 anos), embora ocorram casos com menor frequência durante todo o ano. Embora a frequência da meningite por enterovírus decline com a idade, alguns surtos afetam preferencialmente crianças maiores e adultos. A meningite que ocorre fora do período neonatal é habitualmente benigna. Os pacientes apresentam-se com febre de início súbito, cefaleia, rigidez de nuca e, com frequência, sinais constitucionais, que incluem vômitos, anorexia, diarreia, tosse, faringite e mialgias. O exame físico deve incluir a cuidadosa pesquisa de estigmas de infecção por enterovírus, como exantemas, doença da mão, pé e boca, herpangina, pleurodinia, miopericardite e conjuntivite hemorrágica. O perfil liquórico é uma pleocitose linfocitária (100-1.000 células/µL) com glicose normal e concentração de proteína normal ou levemente elevada. Entretanto, até 15% dos pacientes, mais comumente lactentes de pouca idade, mais do que crianças de mais idade ou adultos, apresentam uma contagem normal de leucócitos no LCS. Em casos raros, os PMNs podem predominar durante as primeiras 48 horas da doença. A PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) do LCS constitui o procedimento diagnóstico de escolha e é tão sensível (> 95%) quanto específica (> 100%). A PCR do LCS apresenta sensibilidade máxima quando realizada dentro de 48 horas após o início dos sintomas, com rápido declínio da sensibilidade após 5 dias de sintomas. A PCR de lavados de orofaringe ou amostras de fezes pode ser positiva durante várias semanas, e os resultados positivos podem ajudar a sustentar o diagnóstico de infecção enteroviral aguda. A sensibilidade da PCR enteroviral de rotina para detecção de EV71 é baixa, e pode ser necessária a realização de um teste específico. O tratamento é de apoio, e os pacientes recuperam-se habitualmente sem sequelas. Podem ocorrer infecções crônicas e graves em recém-nascidos, bem como em indivíduos com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia.

As *infecções por arbovírus* **(Cap. 233)** ocorrem predominantemente no verão e no início do outono. Deve-se considerar a possibilidade de meningite por arbovírus quando surgem casos agrupados de meningite e encefalite em uma região geográfica restrita durante o verão ou início do outono. Nos EUA, as causas mais importantes de meningite e encefalite por arbovírus são o WNV, o vírus da encefalite de St. Louis e o grupo de vírus da encefalite da Califórnia. Nas epidemias por WNV, a mortandade determinada pelas infecções entre as aves pode servir de sentinela para a próxima ocorrência de doença humana. História de exposição a carrapatos ou de viagem ou residência em área geográfica apropriada deve sugerir a possibilidade de infecção pelo vírus da febre do carrapato do Colorado ou vírus Powassan, embora seja também compatível com doenças não virais transmitidas por carrapato, como a FMMR e a neuroborreliose de Lyme. A meningoencefalite por arbovírus geralmente está associada à pleocitose linfocitária do LCS, com concentração normal de glicose e concentração de proteína normal ou levemente elevada. Entretanto, cerca de 45% dos pacientes com meningoencefalite por WNV têm neutrofilia do LCS, que pode persistir por 1 semana ou mais. A raridade da hipoglicorraquia na infecção por WNV, ausência de coloração Gram-positiva e as culturas negativas ajudam a diferenciar esses pacientes daqueles com meningite bacteriana. O diagnóstico definitivo de meningoencefalite por arbovírus baseia-se na demonstração de IgM específica para o vírus no LCS ou na soroconversão. A prevalência de IgM no LCS aumenta progressivamente durante a primeira semana após a infecção, alcançando um pico em > 80% nos pacientes com doença neuroinvasiva; em consequência, podem ser necessários exames repetidos quando a suspeita da doença é alta, e os exames iniciais são negativos. Há testes de PCR no LCS disponíveis para alguns vírus em certos laboratórios de diagnóstico e nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC); entretanto, no caso do WNV, a sensibilidade (cerca de 70%) da PCR no LCS é menor que a da sorologia realizada no LCS. A PCR do LCS para WNV pode ser útil em pacientes imunocomprometidos que podem apresentar ausência ou redução das respostas humorais.

A *meningite por HSV* **(Cap. 216)** tem sido cada vez mais reconhecida como importante causa de meningite viral em adultos, e, de modo global, constitui provavelmente, depois dos enterovírus, a segunda causa importante de meningite viral, respondendo por 5% dos casos totais e exibindo, sem dúvida alguma, uma maior frequência dos casos que ocorrem em adultos e/ou fora do período de verão-outono, quando as infecções por enterovírus tornam-se cada vez mais comuns. Nos adultos, a maioria dos casos de meningite não complicada é causada por HSV-2, enquanto o HSV-1 é responsável por 90% dos casos de encefalite por HSV. A meningite por HSV acomete cerca de 25-35% das mulheres e cerca de 10-15% dos homens por ocasião do episódio inicial (primário) de herpes genital. Desses pacientes, 20% sofrem ataques recorrentes de meningite. O diagnóstico de meningite por HSV é geralmente feito por PCR do LCS para HSV, já que as culturas podem ser negativas, especialmente nos pacientes com meningite recorrente. A demonstração da síntese intratecal dos anticorpos anti-HSV específicos também pode ser útil no diagnóstico, embora os testes de anticorpos sejam menos sensíveis e menos específicos que a PCR e possam ser negativos antes de decorrida a primeira semana de infecção. Embora a história ou a presença de lesões genitais por HSV sejam um importante indício diagnóstico, muitos pacientes com meningite por HSV não têm história nem evidências de herpes genital ativo no momento da apresentação. É provável que a maioria dos casos de meningite recorrente viral ou “asséptica”, incluindo casos previamente diagnosticados como meningite de Mollaret, seja causada pelo HSV.

Deve-se suspeitar de *meningite por VZV* na presença de varicela ou herpes-zóster concomitante. Todavia, é importante reconhecer que o VZV está sendo cada vez mais identificado como importante causa tanto de meningite quanto de encefalite em pacientes sem exantema. A frequência do VZV como causa de meningite é extremamente variável, indo desde apenas 3% até 20% em diferentes séries. O diagnóstico geralmente é baseado na PCR do LCS, embora a sensibilidade desse teste possa não ser tão alta como com os outros herpes-vírus. Os testes sorológicos para VZV complementam a PCR, e o diagnóstico de infecção do SNC por VZV pode ser estabelecido pela demonstração de síntese intratecal de anticorpos específicos contra o VZV e/ou presença de anticorpos IgM anti-VZV no LCS, ou por culturas do LCS positivas.

As *infecções por EBV* também podem produzir meningite asséptica com ou sem mononucleose infecciosa associada. A presença de linfócitos atípicos no LCS ou no sangue periférico é sugestiva de infeção por EBV, mas pode, ocasionalmente, ser observada em outras infecções virais. O EBV quase nunca é cultivado a partir do LCS. Os testes sorológicos realizados no soro e no LCS podem ajudar a estabelecer o diagnóstico de infecção aguda, que se caracteriza pela presença de anticorpos IgM contra o capsídeo viral (VCA), de anticorpos contra os antígenos precoces (EA) e pela ausência de anticorpos para o antígeno nuclear associado ao EBV (EBNA). A PCR do LCS é outro exame complementar importante, embora a obtenção de resultados falso-positivos possa refletir uma reativação viral associada a outros processos infecciosos ou inflamatórios, ou a presença de DNA viral latente em linfócitos recrutados devido a outras condições inflamatórias.

Deve-se suspeitar de *meningite pelo HIV* em todo paciente que se apresente com meningite viral e que tenha fatores de risco conhecidos ou suspeitos para infecção pelo HIV. A meningite ocorre após a infecção primária pelo HIV em 5-10% dos casos e menos comumente em estágios mais tardios da doença. A paralisia de nervos cranianos, mais comum nos V, VII ou VIII, é mais frequente na meningite pelo HIV que em outras infecções virais. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do genoma do HIV no sangue ou LCS. A soroconversão pode ser tardia, e os pacientes com sorologia negativa para o HIV e suspeita de meningite por esse vírus devem ser monitorados quanto à posterior soroconversão. **Para uma discussão mais detalhada da infecção pelo HIV, ver o Capítulo 226.**

Deve-se considerar a possibilidade de *caxumba* **(Cap. 231e)** quando a meningite ocorre no final do inverno ou no início da primavera, particularmente em indivíduos do sexo masculino (razão entre sexo masculino e sexo feminino de 3:1). Com o uso generalizado da vacina anticaxumba de vírus vivo atenuado nos EUA, desde 1967, a incidência da meningite por esse agente caiu > 95%; entretanto a caxumba continua sendo uma fonte potencial de infecção em indivíduos e populações não imunizados. Foram descritos raros casos (10-100:100.000 indivíduos vacinados) de meningite por caxumba associada à vacina, com início dentro de 2-4 semanas após a vacinação. A presença de parotidite, orquite, ooforite e pancreatite ou as elevações dos níveis séricos de lipase e amilase são sugestivas de meningite por caxumba; entretanto a sua ausência não exclui o diagnóstico. Anteriormente, a estimativa de ocorrência da meningite clínica era de 10-30% dos pacientes com parotidite por caxumba; entretanto, em um surto recente de quase 2.600 casos de caxumba nos EUA, foram identificados apenas 11 casos de meningite, sugerindo que a incidência pode ser mais baixa do que previamente se suspeitava. A infecção da caxumba confere imunidade vitalícia, razão pela qual uma história documentada de infecção pregressa exclui esse diagnóstico. Os pacientes com meningite têm pleocitose do LCS que pode exceder 1.000 células/μL em 25%. Os linfócitos predominam em 75%, embora a neutrofilia do LCS ocorra em 25%. A hipoglicorraquia ocorre em 10-30% dos pacientes e pode constituir um indício para o diagnóstico, quando presente. O diagnóstico geralmente é estabelecido pela cultura do vírus a partir do LCS ou pela detecção de anticorpos IgM ou soroconversão. A PCR do LCS está disponível em alguns laboratórios diagnósticos ou de pesquisa.

Deve-se considerar a possibilidade de *infecção pelo VCML* **(Cap. 233)** quando a meningite asséptica ocorre no final do outono ou no inverno e em indivíduos com história de exposição a camundongos domésticos (*Mus musculus*), roedores de estimação ou de laboratório (p. ex., *hamsters*, ratos, camundongos) ou seus excrementos. Alguns pacientes apresentam exantema associado, infiltrados pulmonares, alopecia, parotidite, orquite ou miopericardite. Os indícios laboratoriais para o diagnóstico do VCML, além dos achados clínicos já citados, podem incluir a presença de leucopenia, trombocitopenia ou provas de função hepática anormais. Alguns casos apresentam-se com pleocitose acentuada do LCS (> 1.000 células/μL) e hipoglicorraquia (< 30%). O diagnóstico baseia-se na sorologia e/ou na cultura viral a partir do LCS.

TRATAMENTO MENINGITE VIRAL AGUDA

O tratamento de quase todos os casos de meningite viral é principalmente sintomático e consiste no uso de analgésicos, antipiréticos e antieméticos. O estado hídrico e o eletrolítico devem ser monitorados. Os pacientes com suspeita de meningite bacteriana devem receber tratamento empírico apropriado até obter os resultados das culturas (ver anteriormente). A hospitalização dos pacientes imunocompetentes com suposta meningite viral pode ser desnecessária quando não há sinais ou sintomas focais, alterações significativas da consciência, e quando o perfil liquórico é clássico (pleocitose linfocitária, glicose normal, coloração de Gram negativa), se um esquema adequado de monitoração e acompanhamento médico domiciliar estiver assegurado. Devem ser hospitalizados os pacientes imunocomprometidos; os pacientes com alterações significativas da consciência, crises convulsivas ou com sinais e sintomas focais sugerindo a possibilidade de encefalite ou envolvimento do parênquima encefálico; e aqueles com perfil cerebroespinal atípico. O aciclovir oral ou intravenoso pode ser benéfico em pacientes com meningite causada por HSV-1 ou 2 e nos casos de infecção grave por EBV ou VZV. Os dados acerca do tratamento da meningite por HSV, EBV e VZV são extremamente limitados. Os pacientes gravemente enfermos devem, provavelmente, receber aciclovir intravenoso (15-30 mg/kg/dia, em 3 doses fracionadas), que pode ser seguido por um fármaco oral, como aciclovir (800 mg, 5×/dia), fanciclovir (500 mg, 3×/dia) ou valaciclovir (1.000 mg, 3×/dia) em um ciclo total de 7-14 dias. Os pacientes menos enfermos podem ser tratados apenas com fármaco oral. Os pacientes com meningite pelo HIV devem receber terapia antirretroviral altamente ativa **(Cap. 226)**. Não existe nenhum tratamento específico de benefício comprovado para pacientes com encefalite por arbovírus, incluindo encefalite causada por WNV.

Os pacientes com meningite viral e com deficiência da imunidade humoral conhecida (p. ex., agamaglobulinemia ligada ao X) e que ainda não estejam recebendo gamaglobulina intramuscular ou imunoglobulina intravenosa (IgIV) devem ser tratados com esses agentes. A administração intraventricular de imunoglobulina por meio de um reservatório de Ommaya foi tentada em alguns pacientes com meningite crônica por enterovírus que não responderam à imunoglobulina intramuscular ou intravenosa.

A vacinação constitui um método efetivo de prevenir o desenvolvimento de meningite e outras complicações neurológicas associadas à infecção por poliovírus, vírus da caxumba, sarampo, rubéola e varicela. Atualmente, uma vacina anti-VZV de vírus vivo atenuado está disponível nos EUA. Os estudos clínicos realizados indicam uma taxa de eficácia de 70-90% para essa vacina; todavia pode ser necessária uma dose de reforço após cerca de 10 anos para manter a imunidade. Recomenda-se uma vacina relacionada para prevenção do herpes-zóster em adultos com mais de 60 anos de idade. Uma vacina para a varicela inativada está disponível para receptores de transplante e outros pacientes para os quais as vacinas de vírus vivos estão contraindicadas.

PROGNÓSTICO

O prognóstico para a recuperação total da meningite viral em adultos é excelente. Em raros casos, os pacientes queixam-se de cefaleia persistente, deficiência intelectual leve, incoordenação ou astenia generalizada durante várias semanas a meses. O prognóstico em recém-nascidos e lactentes (< 1 ano) é incerto; em alguns estudos, relataram-se deficiência intelectual, dificuldade de aprendizado, surdez e outras sequelas neurológicas duradouras.

ENCEFALITE VIRAL

DEFINIÇÃO

Diferentemente da meningite viral, em que o processo infeccioso e a resposta inflamatória associada se limitam basicamente às meninges, o parênquima cerebral também se mostra afetado na encefalite. Muitos pacientes com encefalite também têm evidências de meningite concomitante (meningoencefalite) e, em alguns casos, envolvimento da medula espinal ou das raízes nervosas (encefalomielite, encefalomielorradiculite).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Além da doença febril aguda com evidências do comprometimento meníngeo típico de meningite, o paciente com encefalite comumente tem alteração do nível de consciência (confusão, anormalidades do comportamento) ou depressão do nível de consciência variando desde letargia leve ao coma, bem como evidências de sinais e sintomas neurológicos focais ou difusos. Os pacientes com encefalite podem ter alucinações, agitação, alteração da personalidade e transtornos do comportamento, manifestando, às vezes, um estado francamente psicótico. Ocorrem crises convulsivas focais ou generalizadas em muitos pacientes com encefalite grave. Praticamente todo tipo possível de distúrbio neurológico focal já foi relatado na encefalite viral; os sinais e sintomas refletem o local de infecção e inflamação. Os achados focais mais comumente observados são afasia, ataxia, padrões de fraqueza dos neurônios motores superior e inferior, movimentos involuntários (p. ex., abalos mioclônicos, tremor) e déficits de nervos cranianos (p. ex., paralisia ocular, fraqueza facial). O comprometimento do eixo hipotalâmico-hipofisário pode resultar em desregulação da temperatura, diabetes insípido ou desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). Apesar de os vírus neurotrópicos causarem lesão patológica em regiões distintas do SNC, as variações nas apresentações clínicas tornam impossível o estabelecimento seguro da etiologia de um caso específico de encefalite, baseando-se apenas em dados clínicos (ver “Diagnóstico diferencial”, adiante).

ETIOLOGIA

Nos EUA, as estimativas são de cerca de 20.000 casos de encefalite por ano, embora o número real de casos provavelmente seja muito maior. Apesar de esforços diagnósticos abrangentes, a maioria dos casos de encefalite aguda com suspeita de etiologia viral continua sendo de causa desconhecida. Centenas de vírus são capazes de causar encefalite, embora apenas um subgrupo limitado seja responsável pela maioria dos casos nos quais uma causa específica é identificada **(Quadro 164.4)**. Os vírus mais comumente identificados nos casos esporádicos de encefalite aaguda em adultos imunocompetentes são os herpes-vírus (HSV, VZV e EBV). As epidemias de encefalite são causadas por arbovírus pertencentes a vários grupos taxonômicos virais diferentes, como os *Alphavirus* (p. ex., vírus da EEL, vírus da encefalite equina do oeste), *Flavivirus* (p. ex., WNV, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da encefalite japonesa, vírus Powassan) e *Bunyavirus* (p. ex., sorogrupo do vírus da encefalite da Califórnia, vírus La Crosse). Historicamente, o maior número de casos de encefalite por arbovírus nos EUA é provocado pelo vírus da encefalite de St. Louis e por um sorogrupo do vírus da encefalite da Califórnia. Entretanto, desde 2002, o WNV tem sido o responsável pela maior parte dos casos de meningite e encefalite por arbovírus nos EUA. O WNV foi responsável por 2.873 casos confirmados de doença neuroinvasiva (encefalite, meningite ou mielite) em 2012, com 286 mortes. Os estados que notificaram > 200 casos incluíram Texas (1.868 casos), Califórnia (479), Louisiana (335), Illinois (290), Mississippi (249), Dakota do Sul (203) e Michigan (202). Em 2013, houve 1.140 casos neuroinvasivos, com 100 mortes. Os estados que notificaram > 100 casos incluíram Califórnia (357 casos), Colorado (315), Nebraska (213), Texas (157), Dakota do Sul (148), Dakota do Norte (123) e Illinois (106). É importante reconhecer que as epidemias do WNV são imprevisíveis, e que ocorreram casos em todos os estados na parte continental dos EUA. Novas causas de infecções virais do SNC estão surgindo constantemente, conforme evidenciado pelo recente surto de casos de encefalite no Sudeste da Ásia, causado pelo vírus Nipah, um membro recém-identificado da família *Paramyxoviridae*; de meningite na Europa causada pelo vírus Toscana, um arvobírus pertencente à família *Bunyavirus*; e de distúrbios neurológicos associados a importantes epidemias do vírus Chikungunya, um togavírus na África, na Índia e no Sudeste da Ásia. Recentemente, os parechovírus, incluindo o parechovírus humano 3 (HPeV3), membros da família *Picornavirus*, foram relatados como causa de febre, sepse e meningite em lactentes (com < 3 meses de idade) nos EUA e em outros países.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exame do LCS Deve-se realizar um exame do LCS em todos os pacientes com suspeita de encefalite viral, exceto quando contraindicado pela presença de hipertensão intracraniana grave. Idealmente, pelo menos 20 mL devem ser coletados, sendo 5-10 mL armazenados e congelados para exames posteriores, se necessário. O perfil típico do LCS é indistinguível daquele da meningite viral e consiste em pleocitose linfocitária, ligeira elevação dos níveis de proteína e concentração de glicose normal. Ocorre pleocitose do LCS (> 5 células/μL) em > 95% dos pacientes imunocompetentes com encefalite viral documentada. Em raros casos, a PL inicial não revela pleocitose, mas esta surge nas PLs subsequentes. Os pacientes com imunocomprometimento grave secundário à infecção pelo HIV, uso de glicocorticoides ou outros imunossupressores, ou por quimioterapia ou neoplasias linforreticulares, podem não exibir uma resposta inflamatória do LCS. A contagem celular do LCS ultrapassa 500/μL em somente cerca de 10% dos pacientes com encefalite. As infecções por certos arbovírus (p. ex., vírus da EEL ou vírus da encefalite da Califórnia), caxumba e pelo VCML às vezes resultam em contagens celulares > 1.000/μL, mas uma pleocitose tão alta deve sugerir a possibilidade de infecções não virais ou outros processos inflamatórios. Podem-se observar linfócitos atípicos no LCS na infecção pelo EBV e, com menor frequência, em infecções por outros vírus, como o CMV, HSV e enterovírus. O aumento do número de células plasmocitoides ou mononucleares grandes do tipo Mollaret já foi descrito na encefalite por WNV. É observado em cerca de 45% dos pacientes com encefalite por WNV e também constitui uma característica comum na mielorradiculite por CMV em pacientes imunocomprometidos. Grande número de PMNs pode estar presente no LCS de pacientes com encefalite causada pelo vírus da EEL, vírus Echo 9 e, mais raramente, outros enterovírus. Entretanto, a neutrofilia persistente do LCS exige a consideração imediata de infecção bacteriana, leptospirose, infecção por amebas e processos não infecciosos, como leucoencefalite hemorrágica aguda. Cerca de 20% dos pacientes com encefalite apresentam uma contagem significativa de eritrócitos (> 500/μL) no LCS obtido por meio de punção não traumática. A correlação patológica desse achado pode ser uma encefalite hemorrágica do tipo observado com o HSV; entretanto o número de eritrócitos presentes no LCS e a frequência com que surgem são os mesmos em pacientes com encefalites focais não herpéticas. Na encefalite viral, é infrequente a redução dos níveis de glicose no LCS, um achado que sugere a possibilidade de meningite bacteriana, fúngica, tuberculosa, parasitária, por leptospiras, sifilítica, por sarcoidose ou neoplásica. Raros pacientes com encefalite pelo vírus da caxumba, VCML ou HSV em fase avançada e muitos pacientes com mielorradiculite por CMV têm baixas concentrações de glicose no LCS.

PCR NO LCS

A PCR no LCS tornou-se o principal exame diagnóstico nas infecções do SNC causadas por CMV, EBV, VZV, HHV-6 e enterovírus (ver “Meningite viral”, anteriormente). No caso da infecção do SNC pelo VZV, a PCR do LCS e a detecção da IgM específica do vírus ou da síntese de anticorpos intratecal contribuem de modo significativo para o estabelecimento do diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade da PCR no LCS variam segundo o vírus testado. A sensibilidade (cerca de 96%) e a especificidade (cerca de 99%) da PCR do LCS para o HSV são equivalentes ou excedem as da biópsia cerebral. É importante reconhecer que os resultados da PCR para o HSV no LCS devem ser interpretados conforme a probabilidade da doença no paciente em questão, o momento em que se realiza o teste com relação ao início dos sintomas e o uso prévio de tratamento antiviral. PCR para o HSV negativa no LCS, realizada por laboratório qualificado no momento apropriado da evolução da doença, em paciente com alta probabilidade de encefalite por HSV com base em anormalidades clínicas e laboratoriais reduz significativamente a probabilidade de encefalite por HSV, mas não a exclui. Por exemplo, em um paciente em que a probabilidade pré-teste de encefalite por HSV é de 35%, uma PCR para o HSV negativa no LCS reduz a probabilidade pós-teste para cerca de 2% e, em um paciente cuja probabilidade pré-teste é de 60%, o teste negativo reduz a probabilidade pós-teste para cerca de 6%. Em ambas as situações, um teste positivo torna o diagnóstico quase certo (98-99%). Há vários relatos recentes de PCR para o HSV inicialmente negativa no LCS obtido precocemente (≤ 72 horas) após o início dos sintomas e que se positivou quando repetida 1-3 dias depois. A frequência da PCR para HSV positiva no LCS de pacientes com encefalite herpética também diminui em função da duração da doença, permanecendo somente cerca de 20% dos casos positivos após ≥ 14 dias ou mais. Os resultados da PCR em geral não são afetados ≤ 1 semana de tratamento antiviral. Em um estudo, 98% das amostras de LCS permaneceram PCR-positivo durante a primeira semana após o início da terapia antiviral, porém os números caíram para cerca de 50% dentro de 8-14 dias e para cerca de 21% com > 15 dias após o início do tratamento antiviral.

A sensibilidade e a especificidade da PCR para outros vírus diferentes do HSV no LCS não foram definitivamente caracterizadas. A PCR para enterovírus no LCS parece ter sensibilidade e especificidade > 95%. A sensibilidade da PCR para EV71 pode ser consideravelmente menor (cerca de 30% em alguns relatos). Os parechovírus tampouco são detectados por RT-PCR padrão para enterovírus. A especificidade da PCR para o EBV no LCS não foi estabelecida. Já foram descritas PCRs positivas para o EBV no LCS em associação a testes positivos para outros patógenos, o que pode refletir a reativação do EBV latente nos linfócitos que entram no SNC como resultado de processo infeccioso ou inflamatório não relacionado. Nos pacientes com infecção por VZV do SNC, os anticorpos e a PCR do LCS devem ser considerados complementares, pois os pacientes podem ter evidências de síntese intratecal de anticorpos anti-VZV específicos e PCR negativa no LCS. No caso da infecção por WNV, a PCR do LCS parece ser menos sensível (sensibilidade de cerca de 70%) que a detecção de IgM específica no LCS, embora a PCR continue sendo útil em pacientes imunocomprometidos que podem não montar uma resposta de anticorpos anti-WNV eficaz.

Cultura do LCS A cultura do LCS geralmente possui utilidade limitada no diagnóstico da encefalite viral aguda. A cultura pode não ser sensível (p. ex., > 95% dos pacientes com encefalite por HSV apresentam culturas negativas do LCS, assim como praticamente todos os pacientes com doença do SNC associada ao EBV) e, com frequência, leva muito tempo para afetar significativamente o tratamento imediato.

Testes sorológicos e detecção de antígenos A abordagem básica para o sorodiagnóstico da encefalite viral é idêntica àquela discutida anteriormente para a meningite viral. A demonstração de anticorpos IgM anti-WNV é diagnóstica de encefalite por WNV, visto que os anticorpos IgM não atravessam a barreira hematencefálica, e, por conseguinte, a sua presença no LCS indica síntese intratecal. O momento adequado da coleta para anticorpos pode ser importante, visto que a taxa de soropositividade para IgM anti-WNV no LCS aumenta em cerca de 10% por dia durante a primeira semana após o início da doença, alcançando 80% ou mais dentro de 7 dias após o aparecimento dos sintomas. Em pacientes com encefalite pelo HSV, são detectados anticorpos contra glicoproteínas e antígenos glicoproteicos do HSV-1 no LCS. O momento ideal para a detecção de antígenos e anticorpos anti-HSV ocorre depois da primeira semana da doença, limitando a utilidade desses testes no estabelecimento rápido do diagnóstico. Entretanto, a detecção de anticorpos anti-HSV no LCS tem valor em determinados pacientes com doença de > 1 semana de duração e cuja PCR do LCS é negativa para o HSV. No caso da infecção pelo VZV, os anticorpos no LCS podem ser positivos quando a PCR não consegue detectar a presença de DNA viral, e ambos os testes devem ser considerados mais complementares do que mutuamente exclusivos.

RM, TC e EEG Os pacientes com suspeita de encefalite quase sempre são submetidos a exames de neuroimagem e, com frequência, EEG. Tais exames ajudam a identificar ou excluir diagnósticos alternativos e auxiliam na diferenciação entre os processos encefalíticos focais e os difusos. Achados focais em um paciente com encefalite sempre devem aventar a possibilidade de encefalite por HSV. São exemplos de achados focais: (1) áreas de sinal hiperintenso nas regiões frontotemporal, do cíngulo ou insulares do cérebro nas imagens de RM ponderadas em T2, com FLAIR ou ponderadas em difusão **(Fig. 164.3)**; (2) áreas focais de hipodensidade, efeito de massa e captação de contraste na TC; ou (3) pontas periódicas focais no lobo temporal sobre uma atividade de base lenta ou de baixa amplitude ("achatada") no EEG. Cerca de 10% dos pacientes com encefalite herpética comprovada por PCR têm RM normal, embora quase 80% tenham anormalidades do lobo temporal e mais 10% em regiões extratemporais. As lesões são hiperintensas nas imagens ponderadas em T2. O acréscimo de imagens em FLAIR e ponderadas em difusão às sequências básicas da RM aumenta a sensibilidade. As crianças com encefalite pelo HSV podem exibir padrões atípicos de lesões na RM e, com frequência, apresentam comprometimento de regiões cerebrais fora das áreas frontotemporais. A TC é menos sensível do que a RM e apresenta-se normal em até 20-35% dos pacientes. Ocorrem anormalidades do EEG em > 75% dos casos de encefalite herpética comprovados por PCR; envolvem os lobos temporais, mas com frequência são inespecíficas. Alguns pacientes com encefalite por HSV têm um padrão distinto do EEG, caracterizado por complexos estereotipados e periódicos de ondas agudas e lentas, oriundas de um ou ambos os lobos temporais, que se repetem a intervalos regulares de 2-3 segundos. Os complexos periódicos são observados entre os dias 2 e 15 da doença e estão presentes em 66% dos casos de encefalite herpética comprovados ao exame patológico.

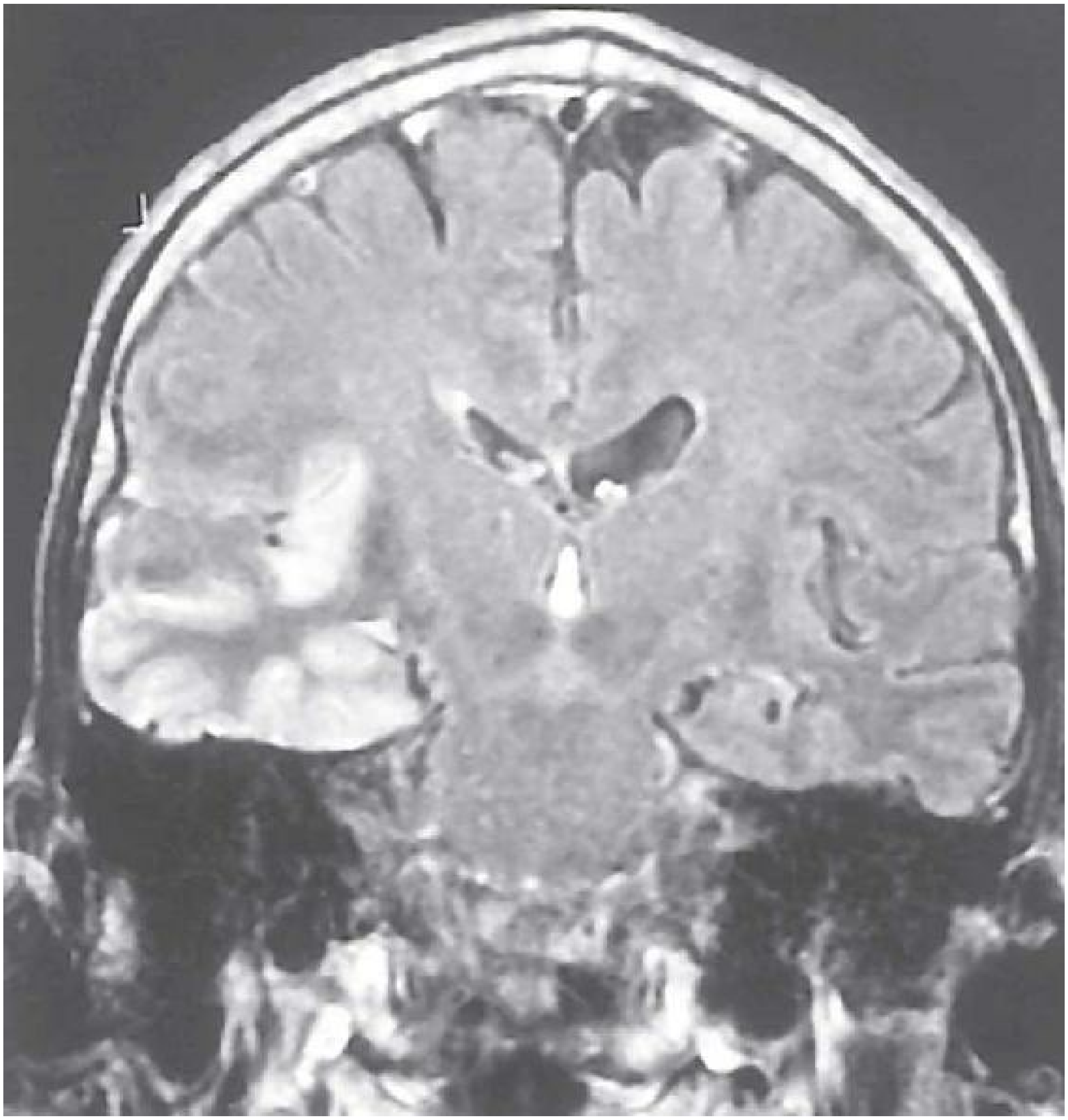

FIGURA 164.3 Imagem de ressonância magnética com recuperação de inversão

com atenuação do líquido (FLAIR) de paciente com encefalite por herpes-vírus simples. Observe a área de sinal hiperintenso no lobo temporal direito (*à esquerda na imagem*), predominantemente restrita à substância cinzenta. Este paciente tem doença predominantemente unilateral; lesões bilaterais são mais comuns, mas podem ser bastante assimétricas em sua intensidade.

São encontradas anormalidades significativas da RM em apenas cerca de dois terços dos pacientes com encefalite por WNV, uma frequência inferior àquela observada para a encefalite por HSV. Quando presentes, as anormalidades muitas vezes envolvem as estruturas cerebrais profundas, como o tálamo, núcleos da base e tronco encefálico, em vez do córtex, e podem apenas ser aparentes em imagens em FLAIR. Os EEGs de pacientes com encefalite por WNV mostram alentecimento generalizado, que pode ser mais proeminente anteriormente, em vez do padrão predominantemente temporal das descargas agudas ou periódicas mais típicas da encefalite por HSV. Os pacientes com encefalite herpética podem mostrar áreas multifocais de infartos hemorrágico e isquêmico, refletindo a tendência desse vírus a produzir vasculopatia do SNC em vez de encefalite verdadeira. Os pacientes adultos imunocomprometidos com CMV frequentemente apresentam aumento dos ventrículos, com áreas de aumento de sinal em T2 no contorno dos ventrículos na RM e captação subependimária de contraste nas imagens ponderadas em T1. O **Quadro 164.5** ilustra os resultados de exames diagnósticos específicos empregados nas encefalites e que podem ser úteis no processo clínico de tomada de decisões.

QUADRO 164.5 **USO DOS EXAMES COMPLEMENTARES NA ENCEFALITE**

O melhor exame para a encefalite por WNV é a *pesquisa de anticorpos IgM no LCS*. A prevalência de testes positivos para IgM no LCS aumenta em cerca de 10% por dia após o início da doença e alcança 70-80% no final da primeira semana. A presença de IgM sérica contra o WNV pode fornecer evidências de infecção recente por WNV, mas, na ausência de outros achados, não estabelece o diagnóstico de doença neuroinvasiva (meningite, encefalite, paralisia flácida aguda).

Aproximadamente 80% dos pacientes com encefalite por HSV comprovada têm anormalidades na *RM* envolvendo os lobos temporais. Essa porcentagem provavelmente aumenta para > 90% quando são utilizadas sequências de RM com FLAIR e ponderadas em difusão. A ausência de lesões do lobo temporal na RM reduz a probabilidade de encefalite por HSV e indica a consideração de outras possibilidades diagnósticas.

A *PCR para HSV no LCS* pode ser negativa nas primeiras 72 horas dos sintomas de encefalite por HSV. Um exame repetido deve ser considerado em pacientes com PCR inicialmente negativa nos quais a suspeita diagnóstica de encefalite por HSV permanece alta e não há ainda um diagnóstico alternativo.

A detecção de *síntese intratecal* (aumento da razão entre os anticorpos liquóricos e séricos contra o HSV, corrigida para a ruptura da barreira hematencefálica) de *anticorpos específicos contra o HSV* pode ser útil no diagnóstico da encefalite por HSV em pacientes para os quais se dispõe apenas de amostras tardias (> 1 semana após o início) e nos quais os testes de PCR são negativos. A sorologia sérica isolada não tem valor no diagnóstico de encefalite por HSV devido à alta taxa de soroprevalência na população geral.

As *culturas virais do LCS* negativas não têm valor para excluir o diagnóstico de encefalite por HSV ou EBV.

Pode haver *anticorpos IgM anti-VZV no LCS* de pacientes com PCR negativa para o VZV no LCS. Ambos os testes devem ser realizados em pacientes com suspeita de doença do SNC devida ao VZV.

A especificidade da *PCR do LCS para o EBV* no diagnóstico de infecção do SNC é incerta. Testes positivos podem ocorrer em pacientes com pleocitose liquórica por outras causas. A detecção de IgM para o EBV no LCS ou de síntese intratecal de anticorpos contra o VCA apoia o diagnóstico de encefalite por EBV. Estudos sorológicos compatíveis com infecção aguda por EBV (p. ex., IgM contra o VCA, presença de anticorpos contra EA, mas não contra EBNA) podem ajudar a apoiar o diagnóstico.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; EA, antígeno precoce; EBNA, antígeno nuclear associado ao EBV; EBV, vírus Epstein-Barr; FLAIR, recuperação da inversão com atenuação do líquido; HSV, herpes-vírus simples; IgM, imunoglobulina M; RM, ressonância magnética; PCR, reação em cadeia da polimerase; VCA, antígeno do capsídeo viral; VZV, vírus varicela-zóster; WNV, vírus do Oeste do Nilo.

Biópsia cerebral Atualmente, a biópsia cerebral está reservada para aos pacientes cujos testes de PCR no LCS não levam a um diagnóstico específico, que tenham anormalidades focais na RM e que continuem a mostrar deterioração clínica progressiva apesar do tratamento com aciclovir e cuidados de apoio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Infecções por uma variedade de outros microrganismos podem simular a encefalite viral. Em estudos de encefalites por HSV comprovada por biópsia, as infecções que comumente simulam a encefalite viral focal incluem micobactérias, fungos, riquétsias, *Listeria, Mycoplasma* e outras bactérias (incluindo *Bartonella* sp.). As causas autoimunes de encefalite, incluindo aquelas associadas a anticorpos contra o receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), canais de potássio dependentes de voltagem (VGKC), receptores de ácido α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico (AMPA) e de ácido γ-aminobutírico (GABA) e GAD-65, têm sido cada vez mais reconhecidas como causas de encefalite passíveis de simular aquelas provocadas por infecção viral. Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido pela detecção de autoanticorpos específicos no soro e/ou no LCS. Recentemente, foi relatada a presença de anticorpos contra o receptor NMDA em alguns pacientes com encefalite por herpes simples, e a sua presença não deve excluir a realização de exames apropriados e a instituição do tratamento para a encefalite por HSV. A encefalite autoimune também pode estar associada a tipos específicos de câncer (paraneoplásicos) e a anticorpos onconeuronais (p. ex., anti-Hu, Yo, Ma2, anfifisina, CRMP5, CV2) **(Cap. 122)**. Podem ocorrer formas subagudas ou crônicas de encefalite em associação a autoanticorpos contra a tireoglobulina e a tireoperoxidase (encefalopatia de Hashimoto) e com doenças priônicas.

As infecções causadas pela ameba *Naegleria fowleri* também podem causar meningoencefalite aguda (meningoencefalite amebiana primária), enquanto as causadas por *Acanthamoeba* e *Balamuthia* geralmente produzem mais meningoencefalite amebiana granulomatosa subaguda ou crônica. A *Naegleria* cresce em reservatórios de água quente rica em ferro, como em drenos, canais e piscinas ao ar livre, naturais ou produzidas pelo homem. A infecção ocorre em crianças imunocompetentes com história de natação em água potencialmente contaminada. O LCS, diferentemente do perfil típico observado na encefalite viral, lembra frequentemente o da meningite bacteriana, com pleocitose neutrofílica e hipoglicorraquia. Podem ser observados trofozoítos móveis na preparação a fresco do LCS quente recém-coletado. Houve um número crescente de casos de encefalite amebiana por *Balamuthia mandrillaris,* simulando a encefalite viral aguda em crianças e em adultos imunocompetentes. Esse organismo também tem sido associado à encefalite observada em receptores de órgãos transplantados de doador com infecção não identificada. Não há tratamento eficaz, e a mortalidade aproxima-se de 100%.

O oxiúro do guaxinim, o *Baylisascaris procyonis*, pode causar encefalite. Indícios do diagnóstico incluem história de exposição a guaxinim, especialmente ter brincado no solo ou ingerido terra potencialmente contaminada com fezes de guaxinim. A maioria dos pacientes é constituída de crianças, e muitas têm eosinofilia concomitante.

Uma vez excluídas as causas não virais de encefalite, o principal desafio diagnóstico é distinguir o HSV de outros vírus que causam encefalite. Essa distinção é particularmente importante, visto que, em praticamente todos os outros casos, o tratamento é de suporte, enquanto se dispõe de tratamento antiviral específico e efetivo para o HSV, cuja eficácia aumenta quando instituído na fase inicial da evolução da infecção. Deve-se considerar a possibilidade de encefalite por HSV quando as manifestações clínicas sugerem comprometimento das regiões frontotemporais inferomediais do cérebro, incluindo alucinações olfatórias e gustatórias proeminentes, anosmia, comportamento incomum ou bizarro, alterações da personalidade ou perturbações da memória. Deve-se sempre suspeitar de encefalite por HSV em pacientes com sinais e sintomas compatíveis com encefalite aguda apresentando achados focais ao exame físico, nos exames neurorradiológicos ou no EEG. O procedimento diagnóstico de escolha nesses pacientes é a PCR para o HSV no LCS. Uma PCR positiva no LCS estabelece o diagnóstico, e um teste negativo reduz drasticamente a probabilidade de encefalite por HSV (ver anteriormente).

A distribuição anatômica das lesões fornece um indício adicional ao diagnóstico.

Os pacientes com encefalite rapidamente progressiva e sinais, sintomas ou anormalidades neurorradiológicas importantes do tronco encefálico podem estar infectados por flavivírus (WNV, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da encefalite japonesa), HSV, raiva ou *L. monocytogenes*. O envolvimento significativo das estruturas profundas da substância cinzenta, como os núcleos da base e o tálamo, também deve sugerir uma possível infecção por flavivírus. Esses pacientes podem apresentar-se clinicamente com importantes distúrbios dos movimentos (tremor, mioclonia) ou com manifestações parkinsonianas. Os pacientes com infecção pelo WNV também podem apresentar paralisia flácida aguda semelhante à da poliomielite, assim como pacientes infectados pelo EV71 e, com menos frequência, por outros enterovírus. A paralisia flácida aguda caracteriza-se pelo início agudo de fraqueza compatível com lesão do neurônio motor inferior, com tônus flácido, reflexos reduzidos ou abolidos e sensibilidade relativamente preservada. A erradicação completa da poliomielite continua sendo um desafio, apesar das constantes campanhas de erradicação do poliovírus pela Organização Mundial da Saúde. Em 2013, foram notificados 341 casos de poliomielite (quase todos pelo sorotipo 1) em oito países (183 casos na Somália, 63 no Paquistão, 51 na Nigéria, 14 no Quênia, 13 na Síria, 9 no Afeganistão, 6 na Etiópia e 2 nos Camarões). Têm ocorrido recentemente na Hispaniola, China, Filipinas, Indonésia, Nigéria e Madagascar pequenos surtos de poliomielite associada a cepas vacinais do vírus, que recuperaram a virulência mediante mutação ou recombinação com enterovírus silvestres circulantes.

Fatores epidemiológicos podem fornecer indícios importantes para o diagnóstico de meningite ou encefalite viral. Deve-se dar atenção particular à estação do ano; à localização geográfica e à história de viagens; e à possível exposição a mordeduras ou arranhaduras de animais, roedores e carrapatos. Embora a transmissão a partir da mordedura de um cão infectado continue sendo a causa mais comum da raiva no mundo, nos EUA ocorrem pouquíssimos casos de raiva canina, e o fator de risco mais comum é a exposição a morcegos – embora muitas vezes não exista história clara de mordedura ou arranhadura. A apresentação clínica clássica da raiva encefalítica (furiosa) é febre, flutuação da consciência e hiperatividade autonômica. Espasmos fóbicos da laringe, faringe, músculos cervicais e diafragma podem ser desencadeados por tentativas de deglutir água (*hidrofobia*) ou pela inspiração (*aerofobia*). Os pacientes também podem apresentar-se com raiva paralítica (muda), caracterizada por paralisia ascendente aguda. A raiva causada pela mordedura de morcego tem apresentação clínica diferente da raiva clássica provocada por mordedura de cão ou de lobo. Os pacientes apresentam-se com déficits neurológicos focais, mioclonia, crises convulsivas e alucinações; os espasmos fóbicos não são uma manifestação típica. Os pacientes com raiva têm pleocitose linfocitária do LCS e podem mostrar áreas de sinal hiperintenso em T2 no tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. O diagnóstico é definido pela detecção de antígenos do vírus da raiva no tecido cerebral ou na inervação dos folículos pilosos da nuca. A amplificação do ácido nucleico viral por PCR do LCS, saliva ou lágrimas também permite o diagnóstico. Na primeira semana da infecção, os testes sorológicos são frequentemente negativos no soro e LCS, o que limita a sua utilidade diagnóstica. Não há tratamento específico, e os casos quase sempre são fatais; os raros sobreviventes apresentam sequelas neurológicas devastadoras.

As autoridades de saúde pública constituem valiosa fonte de informações sobre o isolamento de determinados agentes em regiões específicas. Atualizações regulares a respeito do número, tipo e distribuição dos casos de encefalite por arbovírus podem ser encontradas nos *sites* dos CDC e U.S. Geological Survey (USGS) (*http://www.cdc.gov* e *http://diseasemaps.usgs.gov*).

TRATAMENTO ENCEFALITE VIRAL

O tratamento antiviral específico deve ser iniciado quando apropriado. As funções vitais, como a respiração e pressão arterial, devem ser continuamente monitoradas e receber suporte quando necessário. Nos estágios iniciais da encefalite, muitos pacientes necessitam de atendimento em unidade de terapia intensiva. O tratamento básico e o de suporte devem incluir a cuidadosa monitoração da PIC, restrição hídrica e evitar o uso de soluções intravenosas hipotônicas, bem como a supressão da febre. As crises convulsivas devem ser tratadas com esquemas anticonvulsivantes convencionais, e o seu tratamento profilático deve ser considerado, tendo em vista a elevada frequência de crises convulsivas nos casos graves de encefalite. Como todos os pacientes gravemente enfermos e imobilizados com alteração do nível de consciência, aqueles com encefalite correm alto risco de pneumonia por aspiração, úlceras de estase e de decúbito, contraturas, trombose venosa profunda e suas complicações, e infecções por introdução de acessos e cateteres.

O aciclovir é benéfico no tratamento da encefalite por HSV, devendo ser iniciado empiricamente nos pacientes com suspeita de encefalite viral à espera dos resultados dos exames diagnósticos virais, especialmente quando houver sinais focais. O tratamento deve ser suspenso nos pacientes cujos exames não demonstrem encefalite herpética, com a possível exceção daqueles com encefalite grave por VZV ou EBV. O HSV, VZV e EBV codificam uma enzima, a desoxipirimidina (timidina) quinase, que fosforila o aciclovir, produzindo aciclovir-5´-monofosfato. As enzimas das células do hospedeiro fosforilam em seguida esse composto, formando um derivado trifosfato. É o trifosfato que atua como agente antiviral, inibindo a DNA polimerase viral e causando o término prematuro das cadeias nascentes de DNA viral. A especificidade da ação resulta da incapacidade das células não infectadas fosforilarem quantidades significativas de aciclovir em aciclovir-5´-monofosfato. Um segundo nível de especificidade é proporcionado pelo fato de o trifosfato de aciclovir ser um inibidor mais potente da DNA polimerase viral do que as enzimas análogas da célula do hospedeiro.

Os adultos devem receber uma dose de 10 mg/kg de aciclovir, por via intravenosa, de 8/8 horas (dose total de 30 mg/kg/dia), durante 14-21 dias. A PCR do LCS pode ser repetida após o término desse ciclo, e os pacientes em que ela for positiva devem receber tratamento adicional, seguido de nova PCR no LCS. A infecção neonatal do SNC pelo HSV é menos responsiva ao tratamento com aciclovir do que a encefalite por HSV em adultos; recomenda-se que os recém-nascidos com encefalite pelo HSV recebam 20 mg/kg de aciclovir, de 8/8 horas (dose total de 60 mg/kg/dia), durante no mínimo 21 dias.

Antes de sua administração intravenosa, o aciclovir deve ser diluído para uma concentração de ≤ 7 mg/mL. (Uma pessoa de 70 kg deveria receber uma dose de 700 mg, que seria diluída em um volume de 100 mL.) Cada dose deve ser infundida lentamente durante 1 hora, evitando a infusão rápida ou em bolo para minorar o risco de disfunção renal. Deve-se ter o cuidado de evitar o extravasamento ou a administração intramuscular ou subcutânea. O pH alcalino do aciclovir pode causar inflamação local e flebite (9%). É necessário ajustar a dose em pacientes com redução da taxa de filtração glomerular. A penetração no LCS é excelente, com níveis médios do fármaco de cerca de 50% dos níveis séricos. As complicações do tratamento consistem em elevações dos níveis de ureia e creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicidade gastrintestinal (náuseas, vômitos, diarreia) (7%) e neurotoxicidade (letargia ou embotamento, desorientação, confusão mental, agitação, alucinações, tremores, crises convulsivas) (1%). A resistência ao aciclovir pode ser mediada por alterações na desoxipirimidina quinase ou na DNA polimerase virais. Até o presente, os isolados resistentes ao aciclovir não foram um problema clínico significativo em indivíduos imunocompetentes. Contudo, já há relatos de isolamento de HSV clinicamente virulentos e resistentes ao aciclovir de locais fora do SNC em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com Aids.

Os antivirais orais eficazes contra o HSV, VZV e EBV, como aciclovir, fanciclovir e valaciclovir, não foram avaliados no tratamento da encefalite, seja como tratamento primário, seja como tratamento suplementar após a conclusão de um ciclo de aciclovir parenteral. Um ensaio clínico de fase III recentemente concluído, patrocinado pelo National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)/National Institute of Neurological Disorders and Stroke, sobre o tratamento suplementar com valaciclovir oral (2 g, 3×/dia, durante 3 meses), após o ciclo inicial de 14-21 dias de tratamento com aciclovir parenteral (*www.clinicaltrials.gov*, identificador NCT00031486), foi interrompido precocemente, devido ao baixo número de pacientes inscritos. Embora a análise tenha sido comprometida pelo baixo número de participantes, não foi observada nenhuma diferença nos parâmetros finais de avaliação de 12 meses, incluindo escala de classificação de demência, miniexame do estado mental e escore de coma de Glasgow, em pacientes que receberam valaciclovir *versus* placebo. O papel dos glicocorticoides intravenosos como adjuvantes no tratamento da infecção por HSV ou VZV ainda não está bem esclarecido, e a maioria das diretrizes considera as evidências de apoio existentes fracas, sendo a recomendação para possível uso baseada apenas na opinião de especialistas.

O ganciclovir e o foscarnet são com frequência utilizados isoladamente ou em combinação no tratamento das infecções do SNC por CMV, embora sua eficácia continue sem comprovação. O cidofovir (ver adiante) pode ser uma alternativa aos pacientes que não respondem ao ganciclovir e ao foscarnet, embora os dados sobre seu uso nas infecções do SNC por CMV sejam extremamente limitados.

O ganciclovir é um análogo nucleosídeo sintético da 2′-desoxiguanosina. O fármaco é fosforilado preferencialmente por quinases celulares induzidas pelo vírus. O trifosfato de ganciclovir atua como inibidor competitivo da DNA polimerase do CMV, e sua incorporação ao DNA viral nascente resulta na interrupção prematura da cadeia. Após administração intravenosa, as concentrações de ganciclovir no LCS correspondem a 25-70% dos níveis plasmáticos concomitantes. A dose habitual para o tratamento das doenças neurológicas graves é de 5 mg/kg, de 12/12 horas, por via intravenosa, infundidos em velocidade constante durante 1 hora. O tratamento de indução é seguido por um de manutenção com 5 mg/kg, a cada dia, por um período indefinido. O tratamento de indução deve prosseguir até que os pacientes mostrem declínio da pleocitose do LCS e redução do número de cópias de DNA do CMV no LCS em PCR quantitativa (quando disponível). É necessário ajustar as doses em pacientes com disfunção renal. O tratamento muitas vezes é limitado pelo aparecimento de granulocitopenia e trombocitopenia (20-25%), que podem exigir redução ou interrupção do tratamento. Ocorrem efeitos colaterais gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, em cerca de 20% dos pacientes. Alguns pacientes tratados com ganciclovir para a retinite por CMV apresentaram descolamento de retina, mas a relação causal com o ganciclovir é incerta. O valganciclovir é um pró-fármaco com biodisponibilidade oral suficiente para dar origem a altos níveis séricos de ganciclovir, embora os estudos sobre sua eficácia no tratamento das infecções do SNC por CMV sejam limitados.

O foscarnet é um análogo pirofosfato que inibe as DNA polimerases virais ligando-se ao sítio de ligação do pirofosfato. Após infusão intravenosa, as concentrações no LCS variam de 15-100% dos níveis plasmáticos concomitantes. A dose habitual para as doenças neurológicas graves por CMV é de 60 mg/kg, de 8/8 horas, na forma de infusão constante com 1 hora de duração. O tratamento de indução durante 14-21 dias deve ser seguido de tratamento de manutenção (60-120 mg/kg/dia). Pode ser preciso estender o tratamento de indução nos pacientes que não mostram declínio da pleocitose do LCS e redução do número de cópias de DNA do CMV no LCS em PCR quantitativas (quando disponíveis). Cerca de 33% dos pacientes sofrem comprometimento renal durante o tratamento, reversível após a sua suspensão na maioria dos casos, mas não em todos. Esse comprometimento associa-se a elevações da creatinina sérica e proteinúria, sendo menos frequente nos pacientes hidratados adequadamente. Muitos pacientes apresentam fadiga e náuseas. Ocorrem reduções nos níveis séricos de cálcio, magnésio e potássio em cerca de 15% dos pacientes e podem estar associadas a tetania, distúrbios do ritmo cardíaco ou crises convulsivas.

O cidofovir é um análogo nucleotídeo eficaz no tratamento da retinite por CMV e é equivalente ou melhor do que o ganciclovir em alguns modelos experimentais murinos de encefalite por CMV, embora os dados sobre sua eficácia nas doenças do SNC humano por CMV sejam limitados. A dose habitual é 5 mg/kg, por via intravenosa, 1 vez por semana, durante 2 semanas, e, em seguida, a cada 2 semanas, com 2 ou mais doses adicionais de acordo com a resposta clínica. Antes de cada dose, os pacientes devem ser pré-hidratados com solução salina normal (p. ex., 1 L durante 1-2 h) e tratados com probenecida (p. ex., 1 g, 3 h antes e 1 g 2 e 8 h depois do cidofovir). Nefrotoxicidade é comum; a dose deverá ser reduzida se a função renal deteriorar.

Relatou-se que a ribavirina intravenosa (15-25 mg/kg/dia, em doses fracionadas de 8/8 h) é benéfica em casos isolados de encefalite grave causada pelo vírus da encefalite da Califórnia (La Crosse). A ribavirina poderia ser benéfica para os raros pacientes, geralmente lactentes ou crianças pequenas, com encefalite grave por adenovírus ou rotavírus, e nos pacientes com encefalite por VCML ou outros arenavírus. Contudo, não há estudos clínicos. A hemólise, com resultante anemia, foi o principal efeito colateral a limitar o tratamento.

Não há tratamento antiviral específico de eficácia comprovada disponível para a encefalite por WNV. Os pacientes têm sido tratados com interferon α, ribavirina, uma preparação israelense de IgIV contendo altos títulos de anticorpo anti-WNV (Omr-IgG-am) (*www.clinicaltrials.gov*, identificador NCT00069316 e 0068055) e anticorpos monoclonais humanizados dirigidos contra a glicoproteína do envoltório viral (*www.clinicaltrials.gov*, identificador NCT00927953 e 00515385). Vacinas quiméricas para WNV, em que o envoltório e as proteínas pré-membrana do WNV são inseridos na estrutura de outro flavivírus, já estão em fase de teste clínico em seres humanos e demonstraram ser seguras e imunogênicas em adultos sadios, porém ainda não foram testadas para prevenção de doença em seres humanos (*www.clinicaltrials.gov*, identificador NCT00746798, 00442169, 00094718 e 00537147). As vacinas quiméricas e mortas inativadas contra o WNV mostraram-se igualmente seguras e eficazes para prevenir a infecção equina por WNV, e várias vacinas eficazes para flavivírus já estão sendo usadas em humanos, criando a expectativa otimista de que uma vacina segura e eficaz para o WNV seja também desenvolvida.

SEQUELAS

Há considerável variação na incidência e intensidade das sequelas em pacientes que sobrevivem à encefalite viral. No caso da infecção pelo vírus da EEL, quase 80% dos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas graves. No outro extremo, estão as infecções causadas pelo EBV, vírus da encefalite da Califórnia e vírus da encefalite equina da Venezuela, nas quais sequelas graves são incomuns. Por exemplo, aproximadamente 5-15% das crianças infectadas pelo vírus La Crosse apresentam um distúrbio epilético residual, e 1% tem hemiparesia persistente. As informações detalhadas sobre sequelas em pacientes com encefalite por HSV tratados com aciclovir estão disponíveis nos estudos clínicos do NIAID-Collaborative Antiviral Study Group (CASG). De 32 pacientes tratados com aciclovir, 26 sobreviveram (81%). Dos 26 sobreviventes, 12 (46%) só tiveram sequelas mínimas ou nenhuma, 3 (12%) apresentaram comprometimento moderado (capazes de trabalhar, porém não no nível anterior de função), e 11 (42%) tiveram grave comprometimento (exigindo cuidados de apoio contínuos). A incidência e a gravidade das sequelas estiveram diretamente relacionadas com a idade do paciente e o nível de consciência no momento da instituição do tratamento. Os pacientes com comprometimento neurológico grave (pontuação 6 na Escala de Coma de Glasgow), ao iniciar o tratamento, morreram ou sobreviveram com sequelas graves. Os pacientes jovens (< 30 anos) com boa função neurológica no início do tratamento tiveram prognóstico significativamente melhor (100% sobreviveram, com sequelas inexistentes ou leves em 62% dos casos) em comparação com os de mais idade (> 30 anos; 64% de sobreviventes com sequelas inexistentes ou leves em 57% dos casos). Alguns estudos recentes, usando PCRs quantitativas para HSV no LCS, indicaram que o resultado clínico após o tratamento também se correlaciona com a quantidade de DNA do HSV presente no LCS no momento da apresentação. Muitos pacientes com infecção por WNV têm sequelas, como deficiência cognitiva, fraqueza e distúrbios dos movimentos hipercinéticos ou hipocinéticos, como tremor, mioclonia e parkinsonismo. Em um estudo longitudinal de grande porte sobre o prognóstico em 156 pacientes com infecção por WNV, o tempo médio necessário para obter uma recuperação (definida como 95% do escore previsto máximo em testes específicos validados) foi de 112-148 dias para a fadiga, de 121-175 dias para a função física, de 131-139 dias para o humor e de 302-455 dias para a função mental (o intervalo maior em cada caso representa pacientes com doença neuroinvasiva).

MENINGITE SUBAGUDA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com meningite subaguda costumam ter cefaleia inexorável, rigidez de nuca, febre baixa e letargia durante dias a várias semanas antes de se apresentarem para avaliação. Pode haver anormalidades dos nervos cranianos e sudorese noturna. **Essa síndrome se sobrepõe à da meningite crônica, que é discutida de modo detalhado no Capítulo 165.**

ETIOLOGIA

Os agentes causais comuns incluem *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *C. immitis* e *T. pallidum*. A infecção inicial por *M. tuberculosis* é adquirida por inalação de núcleos de gotículas aerossolizadas. A meningite tuberculosa em adultos não se desenvolve agudamente por disseminação hematogênica dos bacilos da tuberculose para as meninges. Em vez disso, tubérculos do tamanho de grãos de milhete (miliares) formam-se no parênquima do cérebro durante a disseminação hematogênica dos bacilos no curso da infecção primária. Esses tubérculos aumentam e costumam ser caseosos. A propensão de uma lesão caseosa para produzir meningite é determinada por sua proximidade ao espaço subaracnóideo (ESA). Focos caseosos subependimários provocam meningite por meio de descarga dos antígenos de bacilos e tuberculosos no ESA. Os antígenos micobacterianos produzem intensa reação inflamatória que leva à produção de exsudato espesso, o qual ocupa as cisternas basilares e circunda os nervos, bem como os principais vasos sanguíneos cranianos na base do encéfalo.

As infecções fúngicas são adquiridas normalmente pela inalação de esporos fúngicos transmitidos pelo ar. A infecção pulmonar inicial pode ser assintomática ou apresentar-se com febre, tosse, expectoração e dor torácica. A infecção pulmonar é muitas vezes autolimitada. Assim, uma micose pulmonar localizada pode permanecer dormente até que haja uma anormalidade da imunidade celular, permitindo a reativação do fungo e sua disseminação para o SNC. O patógeno mais comum que causa meningite fúngica é o *C. neoformans*. Esse fungo é encontrado no solo e nos excretas de aves do mundo inteiro. O *H. capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Ohio e Mississippi, na região central dos EUA, bem como em partes da Américas Central e do Sul. O *C. immitis* é endêmico nas áreas desertas do sudoeste dos EUA, norte do México e Argentina.

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível que se manifesta pelo aparecimento de cancro indolor no local da inoculação. O *T. pallidum* invade o SNC no início da evolução da sífilis. Os nervos cranianos VII e VIII são os mais frequentemente envolvidos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As anormalidades clássicas do LCS na meningite tuberculosa são as seguintes: (1) pressão de abertura elevada, (2) pleocitose linfocitária (10-500 células/μL), (3) concentração elevada de proteína na faixa de 1-5 g/L e (4) concentração diminuída de glicose na faixa de 1,1-2,2 mmol/L (20-40 mg/dL). *A combinação de cefaleia inexorável, rigidez de nuca, fadiga, sudorese noturna e febre com pleocitose linfocitária e redução leve da concentração de glicose do LCS é altamente suspeita de meningite tuberculosa.* O último tubo de LCS coletado na PL é o melhor para ser enviado para a realização de esfregaço para bacilos álcool-ácido-resistentes (BAARs). Se houver uma película no LCS ou coágulo semelhante a uma teia de aranha na superfície do líquido, os BAARs podem ser mais bem demonstrados em um esfregaço do coágulo ou da película. Em geral, são relatados esfregaços positivos em apenas 10-40% dos casos de meningite tuberculosa em adultos. As culturas do LCS levam 4-8 semanas para a identificação do microrganismo e são positivas em cerca de 50% dos adultos. A cultura continua sendo o padrão de referência para estabelecer o diagnóstico de meningite tuberculosa. A PCR para detecção do DNA do *M. tuberculosis* deve ser realizada com LCS, quando disponível; todavia a sensibilidade e a especificidade no LCS ainda não foram definidas. O CDC recomenda o uso de testes de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

As anormalidades típicas do LCS na meningite fúngica são a pleocitose mononuclear ou linfocitária, aumento da concentração de proteína e redução da concentração de glicose. Na meningite por *C. immitis*, pode haver eosinófilos no LCS. Com frequência, são necessários grandes volumes de LCS para demonstrar o microrganismo na preparação com tinta nanquim ou para que o microrganismo cresça em cultura. Se o LCS obtido por PL não revelar um microrganismo em duas ocasiões distintas, deverá ser obtido o LCS por punção cervical alta ou da cisterna.

O teste do antígeno polissacarídeo criptocócico é altamente sensível e específico para a meningite criptocócica. Um antígeno criptocócico reativo no LCS estabelece o diagnóstico. A detecção do antígeno polissacarídico de *Histoplasma* no LCS estabelece o diagnóstico de meningite fúngica, porém não é específica da meningite por *H. capsulatum*. Pode-se obter um resultado falso-positivo na meningite por *Coccidioides*. Foi relatado que a detecção de anticorpos fixadores do complemento no LCS tem especificidade de 100% e sensibilidade de 75% na meningite por *Coccidioides*.

O diagnóstico de meningite sifilítica é definido quando um teste treponêmico sérico reativo (teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes [FTA-ABS] ou ensaio de microemaglutinação de *T. pallidum* [MHA-TP]) se associa à pleocitose linfocitária ou mononuclear e à elevação da concentração de proteína do LCS, ou quando o VDRL é positivo no LCS. Um FTA-ABS reativo no LCS não é evidência definitiva de neurossífilis. O FTA-ABS no LCS pode ser falsamente positivo por contaminação sanguínea. Um VDRL negativo no LCS não exclui a neurossífilis. Um FTA-ABS ou um MHA-TP negativos no LCS excluem a neurossífilis.

TRATAMENTO MENINGITE SUBAGUDA

O tratamento empírico da meningite tuberculosa é, com frequência, instituído com base no alto índice de suspeita na ausência de evidências laboratoriais adequadas. O tratamento inicial é uma combinação de isoniazida (300 mg/dia), rifampicina (10 mg/kg/dia), pirazinamida (30 mg/kg/dia, em doses fracionadas), etambutol (15-25 mg/kg/dia, em doses fracionadas) e piridoxina (50 mg/dia). Quando a sensibilidade do *M. tuberculosis* isolado a antimicrobianos é conhecida, pode-se interromper o etambutol. Se a resposta clínica for boa, a pirazinamida pode ser suspensa após 8 semanas, e a isoniazida e a rifampicina mantidas durante os próximos 6-12 meses. Um ciclo terapêutico de 6 meses é aceitável, mas deve-se prolongá-lo por 9-12 meses nos pacientes com resolução inadequada dos sintomas de meningite ou com culturas micobacterianas do LCS positivas durante o tratamento. O tratamento com dexametasona é recomendado para pacientes HIV-negativo com meningite tuberculosa. A dose é de 12-16 mg/dia, durante 3 semanas; em seguida, é reduzida de modo gradual no decorrer de 3 semanas.

A meningite causada por *C. neoformans* em pacientes sem HIV e sem transplante é tratada mediante terapia de indução com anfotericina B (AmB) (0,7 mg/kg/dia, IV) mais flucitosina (100 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas) durante pelo menos 4 semanas se os resultados da cultura do LCS forem negativos depois de 2 semanas de tratamento. A terapia deve ser estendida para um total de 6 semanas no pacientes com complicações neurológicas. A terapia de indução é seguida de terapia de consolidação com fluconazol, 400 mg/dia, durante 8 semanas. Os receptores de transplante de órgãos são tratados com AmB lipossômica (3-4 mg/kg/dia) ou complexo lipídico de AmB (ABLC), 5 mg/kg/dia, mais flucitosina (100 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas), durante pelo menos 2 semanas ou até que a cultura do LCS seja estéril. O acompanhamento deve ser feito com culturas de leveduras do LCS para esterilização mais do que com o título de antígeno criptocócico. O tratamento é seguido de um ciclo de 8-10 semanas de fluconazol (400-800 mg/dia [6-12 mg/kg], VO). Se a cultura do LCS for estéril depois de 10 semanas de tratamento agudo, a dose de fluconazol é reduzida para 200 mg/dia, durante 6 meses a 1 ano. Os pacientes com infecção pelo HIV são tratados com AmB ou com formulação lipídica mais flucitosina durante pelo menos 2 semanas, seguidas de fluconazol por um período mínimo de 8 semanas. Os pacientes infectados pelo HIV podem necessitar de terapia de manutenção permanente com fluconazol, 200 mg/dia. A meningite causada por *H. capsulatum* é tratada com AmB (0,7-1 mg/kg/dia), durante 4-12 semanas. Uma dose total de 30 mg/kg é recomendada. O tratamento com AmB não deverá ser suspenso enquanto as culturas fúngicas não forem estéreis. Após concluir um ciclo de AmB, a terapia de manutenção com itraconazol, 200 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, é iniciada e mantida durante pelo menos 9 meses a 1 ano. A meningite por *C. immitis* é tratada com altas doses de fluconazol (1.000 mg/dia) em monoterapia ou com AmB intravenosa (0,5-0,7 mg/kg/dia), durante > 4 semanas. A AmB intratecal (0,25-0,75 mg/dia, 3x/semana) pode ser necessária para erradicar a infecção. Recomenda-se o tratamento por toda a vida com fluconazol (200-400 mg/dia) para prevenir as recidivas. Pode-se substituir a anfotericina B por AmB lipossômica (5 mg/kg/dia) ou AmB em complexo lipídico (5 mg/kg/dia) nos pacientes que têm ou desenvolvem disfunção renal significativa. A complicação mais comum da meningite fúngica é a hidrocefalia. Os pacientes que manifestam hidrocefalia devem submeter-se à derivação do LCS. Pode-se usar uma ventriculostomia até que as culturas fúngicas do LCS sejam estéreis, quando, então, a ventriculostomia deve ser substituída por derivação ventriculoperitoneal.

A meningite sifilítica é tratada com penicilina G aquosa na dose de 3-4 milhões de unidades, por via intravenosa, de 4/4 horas, durante 10-14 dias. Um esquema alternativo emprega 2,4 milhões de unidades de penicilina G procaína, por via intramuscular, 1 vez ao dia, com 500 mg de probenecida oral, 4 vezes ao dia, durante 10-14 dias. Qualquer um dos dois esquemas deve ser seguido por 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, por via intramuscular, 1 vez por semana, durante 3 semanas. O critério-padrão para o sucesso do tratamento é o reexame do LCS. Deve-se reexaminar o LCS a intervalos de 6 meses ao longo de 2 anos. Espera-se que a contagem celular normalize-se em 12 meses e que o título do VDRL caia em duas diluições ou torne-se não reator em 2 anos após a conclusão do tratamento. A ausência de resolução da pleocitose do LCS ou um aumento do título do VDRL no LCS em duas ou mais diluições exigem a repetição do tratamento.

ENCEFALITE CRÔNICA

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA

Manifestações clínicas e patologia A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) caracteriza-se patologicamente por áreas multifocais de desmielinização de tamanho variável, distribuídas por todo o cérebro, mas que poupam a medula espinal e os nervos ópticos. Além da desmielinização, ocorrem alterações citológicas típicas nos astrócitos e oligodendrócitos. Os astrócitos aumentados de tamanho contêm núcleos hipercromáticos, deformados e bizarros, bem como figuras mitóticas frequentes. Os oligodendrócitos apresentam núcleos aumentados e densamente corados que contêm inclusões virais formadas por conjuntos cristalinos de partículas do vírus JC (JCV). Os pacientes frequentemente apresentam déficits visuais (45%), geralmente hemianopsia homônima; comprometimento mental (38%) (demência, confusão, alteração da personalidade); fraqueza, incluindo hemiparesia ou monoparesia; e ataxia. Ocorrem crises convulsivas em cerca de 20% dos pacientes, predominantemente naqueles com lesões que alcançam o córtex.

Quase todos os pacientes apresentam distúrbio imunossupressor subjacente ou estão recebendo terapia imunomoduladora. Em séries recentes, as condições mais associadas consistiram em Aids (80%), neoplasias malignas hematológicas (13%), receptores de transplante (5%) e doenças inflamatórias crônicas (2%). Estima-se que até 5% dos pacientes com Aids podem ter LMP. Houve mais de 400 casos notificados de LMP que ocorreram em pacientes tratados para esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal com natalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe o tráfego dos linfócitos no SNC e na mucosa intestinal por meio de sua ligação às α_4-integrinas. Nesses pacientes, o risco global foi estimado em cerca de 3,4 casos de LMP por 1.000 pacientes tratados, porém o risco depende de diversos fatores, incluindo o estado sorológico de anticorpos anti-JCV, uso prévio de terapia imunossupressora e duração da terapia com natalizumabe. Os pacientes que carecem de anticorpos anti-JCV detectáveis correm risco de desenvolver LMP em < 0,1 caso/1.000 pacientes, enquanto os pacientes soropositivos para JCV e que foram expostos à terapia imunossupressora prévia e receberam terapia com natalizumabe durante > 24 meses correm risco de > 1 caso/100 pacientes tratados. Foram também relatados casos de LMP em pacientes tratados com outros anticorpos monoclonais humanizados com atividade imunomoduladora, incluindo efalizumabe e rituximabe, embora os riscos relativos não tenham sido claramente estabelecidos. As características clínicas e diagnósticas básicas parecem ser semelhantes àquelas observadas na LMP associada ao HIV e LMP associada a agentes imunomoduladores, com exceção de uma maior probabilidade de captação periférica na RM de lesões da LMP nos casos com imunomoduladores. Na LMP associada ao natalizumabe, os pacientes também quase sempre apresentam agravamento clínico e radiográfico das lesões com a interrupção do tratamento, o que foi atribuído ao desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI).

Exames diagnósticos O diagnóstico de LMP é frequentemente sugerido pela RM. A RM revela lesões multifocais assimétricas e coalescentes da substância branca, localizadas na região periventricular, no centro semioval, na região parietoccipital e no cerebelo. Essas lesões exibem sinal hiperintenso nas imagens em T2 e com FLAIR, bem como sinal hipointenso nas imagens ponderadas em T1. As lesões de LMP por HIV classicamente não captam contraste (90%), porém pacientes com LMP associada a agentes imunomoduladores podem exibir captação anelar periférica. As lesões de LMP geralmente não estão associadas a edema ou efeito de massa. As TCs, menos sensíveis que a RM para o diagnóstico de LMP, mostram, com frequência, lesões hipodensas da substância branca não captantes de contraste.

O LCS está normal, embora possa haver ligeira elevação das proteínas e/ou da IgG. Ocorre pleocitose em < 25% dos casos; é predominantemente mononuclear e raramente ultrapassa 25 células/μL. A amplificação por PCR do DNA do JCV no LCS tornou-se um importante recurso diagnóstico. Uma PCR positiva para o DNA do JCV no LCS, associada à presença de lesões típicas na RM, é, no contexto clínico apropriado, diagnóstica de LMP, refletindo a especificidade relativamente alta do exame (92-100%); entretanto a sensibilidade é variável, e um resultado negativo na PCR do LCS não exclui o diagnóstico. Nos pacientes HIV-negativo e nos HIV-positivo que não recebem terapia antirretroviral (TARV) altamente ativa, a sensibilidade é de provavelmente 70-90%. Nos pacientes sob TARV, a sensibilidade fica mais próxima dos 60%, refletindo a menor carga viral de JCV no LCS nesse grupo relativamente mais imunocompetente. Estudos empregando PCR quantitativa para o JCV no LCS indicam que os pacientes com baixas cargas virais de JCV (< 100 cópias/µL) têm geralmente melhor prognóstico do que os com cargas virais mais altas. Os pacientes com PCR negativas no LCS podem necessitar de biópsia cerebral para o diagnóstico definitivo. Em amostras de cérebro obtidas por biópsia ou necropsia, os antígenos e o ácido nucleico do JCV são detectáveis por imunocitoquímica, hibridização *in situ* ou amplificação por PCR.

Os testes sorológicos não têm nenhuma utilidade no diagnóstico devido ao alto nível de soroprevalência basal; entretanto podem contribuir para a estratificação dos riscos em pacientes que contemplam um tratamento com agentes imunomoduladores, como natalizumabe.

TRATAMENTO LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA

Não existe nenhum tratamento efetivo para a LMP. Existem relatos de casos de efeitos benéficos potenciais do antagonista do receptor de 5-HT_{2a}, a mirtazapina, que pode inibir a ligação do JCV a seu receptor nos oligodendrócitos. Estudos retrospectivos não controlados também sugeriram um possível efeito benéfico do tratamento com interferon α. Nenhum desses agentes foi testado em ensaios clínicos controlados e randomizados. Um ensaio clínico multicêntrico prospectivo para avaliar a eficácia do agente antimalárico, a mefloquina, não conseguiu demonstrar qualquer benefício. A citarabina intravenosa e/ou intratecal não demonstrou ser benéfica em um ensaio clínico controlado randomizado na LMP associada ao HIV, contudo alguns especialistas sugerem que a citarabina pode ter eficácia terapêutica em situações onde a quebra da barreira hematoencefálica permite penetração suficiente de LCS. Um ensaio clínico controlado randomizado do cidofovir na LMP associada ao HIV também foi incapaz de demonstrar qualquer benefício significativo. Como a LMP ocorre quase invariavelmente em indivíduos imunocomprometidos, deve-se considerar qualquer intervenção terapêutica destinada a melhorar ou restaurar a imunocompetência. Talvez a demonstração mais notável disso seja a estabilização da doença e, em raros casos, a melhora associada a uma melhoria do estado imune dos pacientes HIV-positivo com Aids após a instituição da TARV. Nos pacientes HIV-positivo com LMP tratados com TARV, a sobrevida de 1 ano é cerca de 50%, embora até 80% dos sobreviventes possam ter sequelas neurológicas significativas. Os pacientes com LMP HIV-positivo com contagens de CD4 mais elevadas (> 300/µL) e carga viral de HIV baixa ou indetectável apresentam um melhor prognóstico do que aqueles com contagens de CD4 mais baixas e cargas virais mais altas. Embora a instituição da TARV aumente a sobrevida dos pacientes HIV-positivo com LMP, a reconstituição imune associada em pacientes com infecção oportunista subjacente, como a LMP, também pode resultar em grave síndrome inflamatória do SNC (SIRI) associada a agravamento clínico, pleocitose do LCS e aparecimento de novas lesões na RM com contraste. Os pacientes tratados com natalizumabe e outros anticorpos imunomoduladores, com suspeita de LMP, devem ter o seu tratamento interrompido, e os anticorpos circulantes devem ser removidos por plasmaférese. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de SIRI, que geralmente é tratada com glicocorticoides intravenosos, embora não exista nenhum ensaio clínico controlado de sua eficácia.

PANENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA (PEES)

A PEES é uma rara doença desmielinizante crônica e progressiva do SNC, associada a uma infecção crônica não permissiva do tecido cerebral pelo vírus do sarampo. A frequência já foi estimada em 1 para cada 100.000-500.000 casos de sarampo. São descritos cinco casos por ano, em média, nos EUA. A incidência declinou espetacularmente desde a introdução da vacina contra o sarampo. A maioria dos pacientes tem história de sarampo primário em idade precoce (2 anos), seguido pelo desenvolvimento da afecção neurológica progressiva após um intervalo de latência de 6-8 anos. Cerca de 85% dos pacientes têm entre 5 e 15 anos no momento do diagnóstico. As manifestações iniciais incluem baixo rendimento escolar, bem como alterações do humor e da personalidade. Não ocorrem sinais típicos de infecção viral do SNC, como febre e cefaleia. À medida que a doença evolui, os pacientes desenvolvem deterioração intelectual progressiva, crises convulsivas focais e/ou generalizadas, mioclonia, ataxia e perturbações visuais. No estágio final da doença, os pacientes não respondem aos estímulos, mostram-se tetraparéticos e espásticos, com reflexos tendíneos hiperativos e respostas plantares em extensão.

Exames diagnósticos A RM é frequentemente normal no início, embora áreas de sinal hiperintenso em T2 surjam na substância branca do cérebro e tronco encefálico, à medida que a doença avança. O EEG pode, no início, mostrar apenas alentecimento inespecífico, mas, com o avanço da doença, os pacientes desenvolvem um padrão periódico característico, com surtos de ondas lentas, agudas, de alta voltagem, a cada 3-8 segundos, seguidas por períodos de atenuação (“achatamento”). O LCS é acelular, com nível de proteína normal ou ligeiramente elevado e acentuada elevação do nível de gamaglobulinas (> 20% da proteína total do LCS). Os níveis de anticorpos antissarampo mostram-se invariavelmente elevados e há, com frequência, anticorpos antissarampo oligoclonais. O vírus do sarampo pode ser cultivado do cérebro mediante técnicas especiais. O antígeno viral pode ser identificado por imunocitoquímica, e o genoma viral é detectado por hibridização *in situ* ou amplificação por PCR.

TRATAMENTO PANENCEFALITE ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Não há tratamento definitivo da PEES. O tratamento com isoprinosina, 100 mg/kg/dia), isolado ou em combinação com interferon α intratecal ou intraventricular, prolonga a sobrevida e resulta em melhora clínica de alguns pacientes, porém nunca foi submetido a estudo clínico controlado.

PANENCEFALITE PROGRESSIVA DA RUBÉOLA

Trata-se de distúrbio raríssimo que acomete principalmente meninos com síndrome de rubéola congênita, embora sejam descritos casos isolados após a ocorrência de rubéola na infância. Após um período de 8-19 anos de latência, os pacientes apresentam deterioração neurológica progressiva. As manifestações assemelham-se às observadas na PEES. O LCS revela pleocitose linfocitária leve, ligeira elevação da concentração de proteína, acentuado aumento no nível de gamaglobulinas e bandas oligoclonais específicas do vírus da rubéola. Não há tratamento disponível. Espera-se que a prevenção universal da rubéola congênita infantil pelo uso da vacina de vírus vivo atenuado contra a rubéola elimine a doença.

ABSCESSO CEREBRAL

DEFINIÇÃO

O abscesso cerebral é uma infecção supurativa focal no interior do parênquima cerebral, circundada por uma cápsula vascularizada. Emprega-se o termo *cerebrite* para descrever um abscesso cerebral não encapsulado.

EPIDEMIOLOGIA

O abscesso cerebral bacteriano é uma infecção intracraniana relativamente incomum, com incidência de cerca de 0,3-1,3:100.000 indivíduos por ano. Os distúrbios predisponentes incluem otite média e mastoidite, rinossinusite paranasal, infecções piogênicas do tórax ou de outras regiões corporais, traumatismo craniano penetrante, procedimentos neurocirúrgicos e infecções dentárias. Nos indivíduos imunocompetentes, os patógenos mais importantes são espécies de *Streptococcus* (anaeróbios, aeróbios e *viridans* [40%]), Enterobacteriaceae (*Proteus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp. [25%]), anaeróbios (p. ex., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. [30%]) e estafilococos (10%). Em hospedeiros imunocomprometidos com infecção subjacente pelo HIV, transplante de órgão, câncer ou tratamento imunossupressor, a maior parte dos abscessos é causada por *Nocardia* spp., *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. e *C. neoformans*. Na América Latina e nos imigrantes dessa região, a causa mais comum do abscesso cerebral é a *Taenia solium* (neurocisticercose). Na Índia e no Leste da Ásia, a infecção micobacteriana (tuberculoma) continua sendo uma importante causa de lesões expansivas focais no SNC.

ETIOLOGIA

Um abscesso cerebral pode desenvolver-se (1) por disseminação direta a partir de infecção contígua do crânio, como rinossinusite paranasal, otite média, mastoidite ou infecção dentária; (2) após traumatismo cranioencefálico ou procedimento neurocirúrgico; ou (3) em virtude da disseminação hematogênica a partir de infecção em local remoto. Em aproximadamente 25% dos casos, não há fonte primária óbvia de infecção (abscesso cerebral criptogênico).

Aproximadamente 33% dos abscessos cerebrais estão associados à otite média e à mastoidite, muitas vezes em associação a um colesteatoma. Os abscessos otogênicos ocorrem predominantemente no lobo temporal (55-75%) e no cerebelo (20-30%). Em algumas séries, até 90% dos abscessos cerebelares são otogênicos. Os microrganismos comuns incluem estreptococos, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp. e Enterobacteriaceae. Os abscessos que advêm da propagação direta de infecção dos seios frontais, etmoidais ou esfenoidais, e os que se originam de infecções dentárias geralmente se localizam nos lobos frontais. Cerca de 10% dos abscessos cerebrais estão associados à rinossinusite paranasal, sendo tal associação particularmente forte em homens jovens na segunda e terceira décadas de vida. Os patógenos mais comuns nos abscessos cerebrais associados à rinossinusite paranasal são os estreptococos (especialmente *Streptococcus milleri*) , *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp. e *S. aureus*. As infecções dentárias associam-se a cerca de 2% dos abscessos cerebrais, embora se tenha frequentemente sugerido que muitos abscessos “criptogênicos” são na verdade decorrentes de infecção dentária. Os patógenos mais comuns nesse contexto são estreptococos, estafilococos, *Bacteroides* spp. e *Fusobacterium* spp.

Os abscessos hematogênicos respondem por cerca de 25% dos abscessos cerebrais. Os abscessos hematogênicos são frequentemente múltiplos, e os abscessos múltiplos com frequência (50%) são de origem hematogênica. Esses abscessos têm predileção pelo território da artéria cerebral média (i.e., lobos frontal posterior ou parietal). Os abscessos hematogênicos localizam-se com frequência na junção das substâncias cinzenta e branca e tendem a ser mal encapsulados. A microbiologia dos abscessos hematogênicos depende da fonte primária de infecção. Por exemplo, os abscessos cerebrais que surgem como complicação da endocardite infecciosa frequentemente decorrem do *Streptococcus viridans* ou *S. aureus*. Os abscessos associados a infecções pulmonares piogênicas, como abscessos pulmonares ou bronquiectasias, são muitas vezes causados por estreptococos, estafilococos, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. ou Enterobacteriaceae. Os abscessos que sucedem um traumatismo craniencefálico penetrante ou procedimentos neurocirúrgicos devem-se frequentemente a o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *S. epidermidis*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. e *Clostridium* spp. As Enterobacteriaceae e *P. aeruginosa* são causas importantes dos abscessos associados à sepse urinária. As malformações cardíacas congênitas que produzem *shunt* direita-esquerda, como a tetralogia de Fallot, persistência do canal arterial, além das comunicações interatriais e interventriculares, permitem que bactérias hematogênicas se desviem do leito capilar pulmonar e alcancem o cérebro. Fenômenos semelhantes podem ocorrer nas malformações arteriovenosas pulmonares. A redução da oxigenação e da saturação arteriais pelo *shunt* direita-esquerda e policitemia resultante podem causar áreas focais de isquemia cerebral, fornecendo, assim, um foco para a multiplicação e formação de abscesso pelos microrganismos que se desviaram da circulação pulmonar. Os estreptococos são os patógenos mais comuns nesse contexto.

PATOGÊNESE E HISTOPATOLOGIA

Os resultados obtidos com modelos experimentais de formação de abscesso cerebral sugerem que, para que ocorra invasão bacteriana do parênquima cerebral, deve haver áreas de isquemia, necrose e hipoxemia do tecido cerebral preexistentes ou concomitantes. O parênquima cerebral intacto é relativamente resistente a infecções. Uma vez que as bactérias tenham estabelecido a infecção, o abscesso cerebral evolui por uma série de estágios, influenciados pela natureza do microrganismo infectante e pela imunocompetência do hospedeiro. O estágio de cerebrite incipiente (dias 1-3) caracteriza-se pela infiltração perivascular de células inflamatórias que circundam uma área central de necrose de coagulação. Um edema acentuado circunda a lesão nesse estágio. No estágio de cerebrite tardia (dias 4-9), a formação de pus leva a aumento do centro necrótico, circundado por uma borda de infiltrado inflamatório formado por macrófagos e fibroblastos. Uma delgada cápsula de fibroblastos e fibras reticulares surge gradualmente, e a área circundante de edema cerebral torna-se mais distinta do que no estágio prévio. O terceiro estágio, o da formação inicial da cápsula (dias 10-13), é caracterizado pela formação de uma cápsula que é mais bem desenvolvida no lado ventricular que no cortical da lesão. Esse estágio correlaciona-se com o aparecimento da captação anelar da cápsula nos exames de neuroimagem. O estágio final, o da formação da cápsula tardia (a partir do 14º dia), é definido por um centro necrótico bem formado, circundado por densa cápsula de colágeno. A área circunjacente de edema cerebral regrediu, mas ocorreu acentuada gliose, com grande número de astrócitos reativos fora da cápsula. Esse processo gliótico pode contribuir para o desenvolvimento de crises convulsivas como sequela do abscesso cerebral.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um abscesso cerebral normalmente apresenta-se como lesão expansiva intracraniana, e não como processo infeccioso. Embora a evolução dos sinais e sintomas seja extremamente variável, desde horas a semanas ou mesmo meses, a maioria dos pacientes apresenta-se ao hospital 11-12 dias após o início dos sintomas. A clássica tríade clínica de cefaleia, febre e déficit neurológico focal está presente em < 50% dos casos. O sintoma mais comum em pacientes com abscesso cerebral consiste em cefaleia, que ocorre em > 75% dos casos. Com frequência, a cefaleia caracteriza-se por uma sensação de dor surda e constante, hemicraniana ou generalizada, que se torna progressivamente mais intensa e refratária ao tratamento. Ocorre febre em apenas 50% dos pacientes por ocasião do diagnóstico, e sua ausência não exclui o diagnóstico. O início recente de atividade convulsiva focal ou generalizada é um sinal de apresentação em 15-35% dos pacientes. Déficits neurológicos focais, como hemiparesia, afasia ou defeitos dos campos visuais, são parte da apresentação inicial em > 60% dos pacientes.

O quadro clínico de abscesso cerebral depende de sua localização, natureza da infecção primária, quando presente, e nível da PIC. A hemiparesia é o sinal de localização mais comum em um abscesso do lobo frontal. Um abscesso do lobo temporal pode apresentar-se com perturbação da linguagem (disfasia) ou quadrantanopsia homônima superior. Nistagmo e ataxia são sinais de um abscesso cerebelar. Os sinais de PIC elevada – papiledema, náuseas, vômitos, sonolência ou confusão – dominam a apresentação clínica de alguns abscessos, sobretudo os do cerebelo. Não há meningismo, a menos que o abscesso se rompa para dentro do ventrículo ou que a infecção se estenda ao espaço subaracnóideo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é definido por exames neurorradiológicos. A RM (Fig. 164.4) é melhor do que a TC para demonstrar os abscessos nos estágios iniciais (cerebrite) e é superior à TC na identificação de abscessos na fossa posterior. A cerebrite aparece na RM como área de sinal hipointenso, irregularmente realçada pelo gadolínio, nas imagens ponderadas em T1, e como área de sinal hiperintenso nas imagens em T2. A cerebrite não é, com frequência, visualizada nas imagens por TC, mas, quando aparente, surge como área de hipodensidade. Nas imagens contrastadas obtidas por TC, um abscesso cerebral maduro aparece como área de hipodensidade focal, circundada por captação anelar de contraste em meio ao edema circunjacente (hipodenso). Nas RMs contrastadas ponderadas em T1, um abscesso maduro tem uma cápsula que se realça circundando um centro hipodenso, circundada por área hipodensa de edema. Nas imagens de RM em T2, há uma área central hiperintensa de pus, circundada por uma cápsula hipointensa bem-definida e por uma área circundante hiperintensa de edema. É importante reconhecer que o aspecto na TC e na RM, particularmente o da cápsula, pode ficar alterado pelo tratamento com glicocorticoides. A distinção entre um abscesso cerebral e outras lesões focais do SNC, como tumores primários ou metastáticos, pode ser facilitada pelo uso de sequências de imagens ponderadas em difusão, nas quais o abscesso cerebral geralmente exibe um sinal hiperintenso, devido à difusão restrita da cavidade do abscesso, com sinal hipointenso correspondente em imagens de coeficiente de difusão aparente.

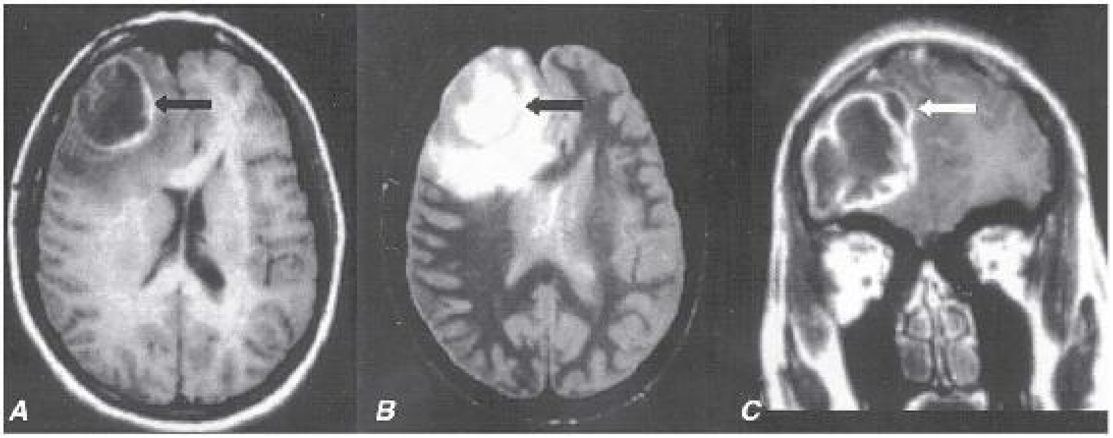

FIGURA 164.4 **Abscesso cerebral pneumocócico.** Observe que a parede do abscesso tem sinal hiperintenso na imagem de ressonância magnética (RM) axial ponderada em T1 (***A***, *seta preta*), um sinal hipointenso nas imagens axiais de densidade protônica (***B***, *seta preta*) e realce proeminente após a administração de gadolínio na imagem coronal ponderada em T1 (***C***). O abscesso é circundado por uma grande quantidade de edema vasogênico e apresenta um pequeno abscesso "filho" (***C***, *seta branca*). (*Cortesia de Joseph Lurito, MD, com autorização.*)

O diagnóstico microbiológico do agente etiológico é determinado mais precisamente pela coloração de Gram e cultura de material do abscesso, obtido por aspiração estereotáxica com agulha guiada por TC. Culturas para aeróbios, anaeróbios, micobactérias e fungos devem ser obtidas. Até 10% dos pacientes também têm hemoculturas positivas. Não se deve realizar uma PL em pacientes com infecções intracranianas focais conhecidas ou suspeitas, como abscesso ou empiema; a análise do LCS não contribui para o diagnóstico ou para o tratamento, e a PL eleva o risco de herniação.

Outros exames laboratoriais podem fornecer indícios para o diagnóstico de abscesso cerebral em pacientes com lesão expansiva no SNC. Cerca de 50% dos pacientes têm leucocitose periférica, 60% apresentam a elevação da VHS, e 80%, proteína C-reativa elevada. As hemoculturas são positivas em cerca de 10% dos casos, mas podem ser positivas em > 85% dos pacientes com abscessos por *Listeria*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os distúrbios que podem causar cefaleia, febre, sinais neurológicos focais e atividade convulsiva incluem abscesso cerebral, empiema subdural, meningite bacteriana, meningoencefalite viral, trombose do seio sagital superior e encefalomielite disseminada aguda. Quando não há febre, os tumores cerebrais primários e metastáticos tornam-se o principal diagnóstico diferencial. É menos comum, mas um infarto ou um hematoma cerebral podem ter, na RM ou na TC, um aspecto que lembra o do abscesso cerebral.

TRATAMENTO ABSCESSO CEREBRAL

O tratamento ideal dos abscessos cerebrais envolve uma combinação de antibióticos parenterais em altas doses e drenagem neurocirúrgica. O tratamento empírico do abscesso cerebral adquirido na comunidade em um paciente imunocompetente normalmente consiste em uma cefalosporina de terceira ou de quarta geração (p. ex., cefotaxima, ceftriaxona ou cefepima) e metronidazol (ver **Quadro 164.1** para as doses de antibióticos). Nos pacientes com traumatismo craniencefálico penetrante ou procedimentos neurocirúrgicos recentes, o tratamento deve incluir a ceftazidima como cefalosporina de terceira geração, para ampliar a cobertura das *Pseudomonas* spp., e vancomicina para a cobertura dos estafilococos. A associação de meropenem com vancomicina também oferece boa cobertura nesse contexto.

A aspiração e drenagem do abscesso, sob orientação estereotáxica, são benéficas para o diagnóstico e o tratamento. Pode-se modificar a cobertura dos antibióticos empíricos de acordo com os resultados da coloração de Gram e da cultura do conteúdo do abscesso. A excisão completa de um abscesso bacteriano por meio de craniotomia ou craniectomia geralmente é reservada para abscessos multiloculados ou para aqueles em que a aspiração estereotáxica não teve êxito.

O tratamento clínico isolado não é suficiente nos abscessos cerebrais, devendo ser reservado para pacientes cujos abscessos sejam inacessíveis neurocirurgicamente, para os pacientes com abscessos pequenos (< 2-3 cm) ou não encapsulados (cerebrite) e para aqueles cujo estado clínico seja frágil demais para permitir a realização de um procedimento neurocirúrgico. Todos os pacientes devem receber antibioticoterapia parenteral por no mínimo 6-8 semanas. O papel, se é que existe algum, da antibioticoterapia oral suplementar após a conclusão de um ciclo-padrão de tratamento parenteral nunca foi estudado adequadamente.

Além da drenagem cirúrgica e da antibioticoterapia, os pacientes devem receber tratamento anticonvulsivante profilático, devido ao alto risco (cerca de 35%) de crises convulsivas focais ou generalizadas. O tratamento anticonvulsivante deve ser continuado por no mínimo 3 meses após a resolução do abscesso, e as decisões acerca da sua suspensão devem ser baseadas no EEG. Se o EEG for anormal, a terapia anticonvulsivante deve ser continuada. Se for normal, a terapia anticonvulsivante pode ser lentamente retirada, com acompanhamento rigoroso e repetição de EEG após a interrupção da medicação.

Os glicocorticoides não devem ser administrados rotineiramente a pacientes com abscesso cerebral. O tratamento com dexametasona intravenosa (10 mg, de 6/6 h) em geral deve ser reservado aos pacientes com edema substancial em volta do abscesso, associado a efeito expansivo e PIC elevada. Deve-se suspender a dexametasona o mais rapidamente possível para evitar atrasar o processo natural de encapsulação do abscesso.

RM ou TC seriadas devem ser obtidas com frequência mensal ou quinzenal para documentar a resolução do abscesso. Exames mais frequentes (p. ex., semanais) provavelmente se justificam no subgrupo de pacientes que estejam recebendo apenas antibióticos. Um pequeno grau de captação de contraste pode permanecer meses após o tratamento bem-sucedido de um abscesso.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade do abscesso cerebral declinou em paralelo com o desenvolvimento de técnicas neurorradiológicas aprimoradas, melhora dos procedimentos neurocirúrgicos para aspiração estereotáxica e disponibilidade de antibióticos. Nas séries modernas, a taxa de mortalidade geralmente é < 15%. Sequelas significativas, como crises convulsivas, fraqueza persistente, afasia ou deficiência intelectual, ocorrem em ≥ 20% dos sobreviventes.

CAUSAS NÃO BACTERIANAS DE LESÕES FOCAIS INFECCIOSAS DO SNC

ETIOLOGIA

A neurocisticercose é, em todo o mundo, a parasitose mais comum do SNC. Os humanos adquirem a cisticercose pela ingestão de alimentos contaminados com ovos do parasita *T. solium*. A toxoplasmose é uma parasitose causada pelo *T. gondii* e adquirida pela ingestão de carne malcozida e pelo manejo de fezes de gato.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação mais comum da neurocisticercose são as crises convulsivas parciais de início recente, com ou sem generalização secundária. Os cisticercos podem se desenvolver no parênquima cerebral e causar crises convulsivas ou déficits neurológicos focais. Quando presentes nos espaços subaracnóideo ou ventricular, podem interferir no fluxo de LCS e produzir hipertensão intracraniana. Os cisticercos medulares podem simular a apresentação de tumores intraespinais. Os cisticercos frequentemente causam pouca resposta inflamatória no momento em que se alojam no encéfalo. Quando degeneram, provocam resposta inflamatória, que pode apresentar-se clinicamente como crise convulsiva. Depois, o cisto morre, em um processo que pode demorar vários anos, associado à resolução da resposta inflamatória e, muitas vezes, à remissão das crises convulsivas.

A infecção primária por *Toxoplasma* é, muitas vezes, assintomática. Contudo, durante essa fase, os parasitas podem disseminar-se para o SNC, onde se tornam latentes. A reativação da infecção do SNC está associada quase exclusivamente a hospedeiros imunocomprometidos, sobretudo os infectados pelo HIV. Durante essa fase, os pacientes apresentam-se com cefaleia, febre, crises convulsivas e déficits neurológicos focais.

DIAGNÓSTICO

As lesões da neurocisticercose são prontamente visualizadas na RM ou na TC. As lesões contendo parasitas viáveis aparecem como lesões císticas. Na RM, pode-se, com frequência, visualizar o escólex. As lesões podem estar realçadas pelo contraste e circundadas por edema. Um sinal precoce de morte do cisto é a hipointensidade do líquido das vesículas nas imagens ponderadas em T2 em comparação com o LCS. As calcificações do parênquima cerebral são o achado mais comum e uma evidência de que o parasita não é mais viável. Os achados da RM na toxoplasmose consistem em múltiplas lesões da substância branca profunda, do tálamo, dos núcleos da base e da junção entre as substâncias cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais. Com a administração de contraste, as lesões, em sua maior parte, são contrastadas em padrão anelar, nodular ou homogêneo, circundadas por edema. Na presença das anormalidades neurorradiológicas características de infecção por *T. gondii*, deve-se obter o título de anticorpos IgG anti-*T. gondii*; se positivo, o paciente deve ser tratado.

TRATAMENTO LESÕES INFECCIOSAS FOCAIS DO SNC

O tratamento anticonvulsivante é instituído quando o paciente com neurocisticercose apresenta-se com crise convulsiva. Há controvérsia sobre a necessidade ou não de instituir um tratamento anti-helmíntico para todos os pacientes, e as recomendações baseiam-se no estágio da lesão. Os cisticercos que surgem como lesões císticas no parênquima cerebral com ou sem edema pericístico ou no espaço subaracnóideo da convexidade dos hemisférios cerebrais devem ser tratados com agentes cisticidas. Os fármacos cisticidas aceleram a destruição do parasita, resultando em resolução mais rápida da infecção. Utilizam-se albendazol e praziquantel no tratamento da neurocisticercose. Cerca de 85% dos cistos parenquimatosos são destruídos com um único ciclo de albendazol, e aproximadamente 75% são destruídos por um único ciclo de praziquantel. A dose de albendazol é de 15 mg/kg/dia, em 2 doses diárias, durante 8 dias. A dose de praziquantel é de 50 mg/kg/dia, durante 15 dias, porém uma série de outros esquemas posológicos também é descrita. A prednisona ou a dexametasona são administradas com terapia anticisticida para reduzir a resposta inflamatória do hospedeiro aos parasitas em degeneração. Muitos especialistas – mas não todos– recomendam a terapia anticisticida para lesões que são circundadas por um anel contrastado. Há um consenso universal de que as lesões calcificadas não precisam ser tratadas com terapia anticisticida. O tratamento antiepilético poderá ser suspenso depois que a TC de acompanhamento mostrar a resolução da lesão. O tratamento antiepilético em longo prazo é recomendado quando as crises convulsivas ocorrem após a resolução do edema e a reabsorção ou calcificação do cisto em degeneração.

A toxoplasmose do SNC deve ser tratada com uma combinação de sulfadiazina, 1,5-2 g, VO, 4 vezes ao dia, mais pirimetamina, dose de ataque de 100 mg, VO, seguida por 75-100 mg, VO, 1 vez ao dia, mais ácido folínico, 10-15 mg, VO, 1 vez ao dia. O ácido folínico deve ser acrescentado ao esquema para prevenir a anemia megaloblástica. O tratamento precisa ser continuado até que não haja evidências de doença ativa nos exames neurorradiológicos, o que demora no mínimo 6 semanas. A dose de sulfadiazina deve, então, ser reduzida para 2-4 g/dia, e a de pirimetamina para 50 mg/dia. A associação de clindamicina mais pirimetamina é uma alternativa para os pacientes que não toleram a sulfadiazina, porém a combinação de pirimetamina e sulfadiazina é mais eficaz.

EMPIEMA SUBDURAL

O empiema subdural (ESD) consiste em um acúmulo de pus entre a dura-máter e a aracnoide (Fig. 164.5).

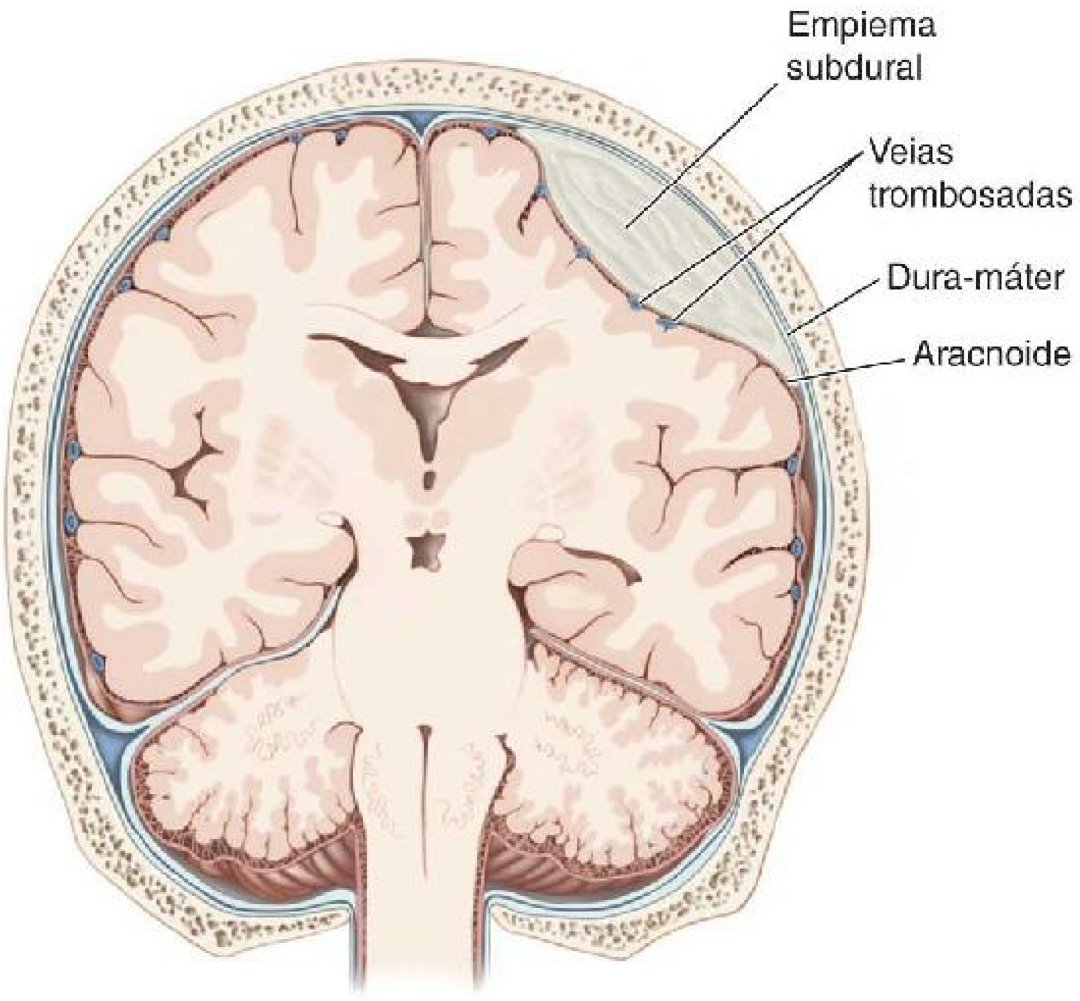

FIGURA 164.5 **Empiema subdural.**

EPIDEMIOLOGIA

O ESD é um distúrbio raro que responde por 15-25% das infecções supurativas focais do SNC. A rinossinusite é a causa predisponente mais comum e envolve os seios frontais, seja de maneira isolada, seja em combinação com os seios etmoidais e maxilares. O empiema associado à rinossinusite tem predileção acentuada por homens jovens, possivelmente refletindo as diferenças relacionadas com o sexo na anatomia e no desenvolvimento dos seios paranasais. Sugere-se que o ESD complique 1-2% dos casos de rinossinusite frontal grave o suficiente para exigir hospitalização. Em consequência dessa epidemiologia, o ESD apresenta uma razão sexo masculino:sexo feminino de cerca de 3:1, ocorrendo 70% dos casos na segunda e terceira décadas de vida. O ESD também pode surgir como complicação de traumatismo craniencefálico ou neurocirurgia. A infecção secundária de um derrame subdural também pode resultar em empiema, embora a infecção secundária de hematomas na ausência de procedimento neurocirúrgico prévio seja rara.

ETIOLOGIA

Os estreptococos aeróbios e anaeróbios, estafilococos, Enterobacteriaceae e bactérias anaeróbias são os microrganismos que mais causam ESD associado à rinossinusite. Os estafilococos e bacilos Gram-negativos muitas vezes são os agentes etiológicos quando o ESD se segue a procedimentos neurocirúrgicos ou traumatismo craniencefálico. Até um terço dos casos têm cultura negativa, possivelmente refletindo a dificuldade de se obterem culturas anaeróbias adequadas.

FISIOPATOLOGIA

O ESD associado à rinossinusite decorre da propagação retrógrada da infecção por tromboflebite séptica das veias da mucosa, que drenam os seios paranasais, ou propagação contígua da infecção para o cérebro a partir de osteomielite na parede posterior dos seios frontais ou outros seios. O ESD também pode se desenvolver por introdução direta de bactérias no espaço subdural, como complicação de procedimento neurocirúrgico. A evolução do ESD pode ser extremamente rápida porque o espaço subdural é um grande compartimento que oferece poucas barreiras mecânicas à propagação da infecção. Em pacientes com ESD associado à rinossinusite, a supuração começa nas partes superior e anterior de um dos hemisférios cerebrais e, em seguida, expande-se posteriormente. O ESD muitas vezes está associado a outras infecções intracranianas, como empiema extradural (40%), tromboflebite cortical (35%) e abscesso intracraniano ou cerebrite (> 25%). O infarto venoso cortical causa necrose do córtex cerebral subjacente e da substância branca subcortical, com déficits neurológicos focais e crises convulsivas (ver adiante).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um paciente com ESD apresenta-se geralmente com febre e cefaleia progressiva. Deve-se suspeitar sempre do diagnóstico de ESD no paciente com rinossinusite conhecida que apresenta novos sinais ou sintomas no SNC. Os pacientes com rinossinusite subjacente frequentemente têm sintomas relacionados com essa infecção. À medida que a infecção avança, geralmente ocorrem déficits neurológicos focais, crises convulsivas, rigidez de nuca e sinais de hipertensão intracraniana. A cefaleia é a queixa mais comum no momento da apresentação; no início, é localizada no lado da infecção subdural, porém depois se torna mais intensa e generalizada. Hemiparesia ou hemiplegia contralateral é o déficit neurológico focal mais comum, podendo ocorrer pelos efeitos diretos do ESD sobre o córtex ou como consequência do infarto venoso. As crises convulsivas começam como episódios motores parciais, mas depois se tornam secundariamente generalizadas. As crises convulsivas podem advir do efeito irritativo direto do ESD sobre o córtex subjacente ou resultam do infarto venoso cortical (ver anteriormente). No ESD sem tratamento, o crescente efeito expansivo e a elevação da PIC causam deterioração progressiva da consciência, levando finalmente ao coma.

DIAGNÓSTICO

A RM (Fig. 164.6) é superior à TC na identificação do ESD e de qualquer infecção intracraniana associada. A administração de gadolínio facilita bastante o diagnóstico devido à captação de contraste pela borda do empiema, permitindo a clara distinção entre o empiema e o parênquima cerebral subjacente. A RM de crânio também é extremamente valiosa na identificação de rinossinusite, de outras infecções focais do SNC, do infarto venoso cortical, do edema cerebral e de cerebrite. A TC pode mostrar uma lesão hipodensa em forma de crescente sobre um ou ambos os hemisférios, ou situada na fissura inter-hemisférica. Com frequência, a intensidade do efeito expansivo, traduzido por desvio da linha média, compressão ventricular e apagamento dos sulcos, é desproporcional ao volume do ESD.

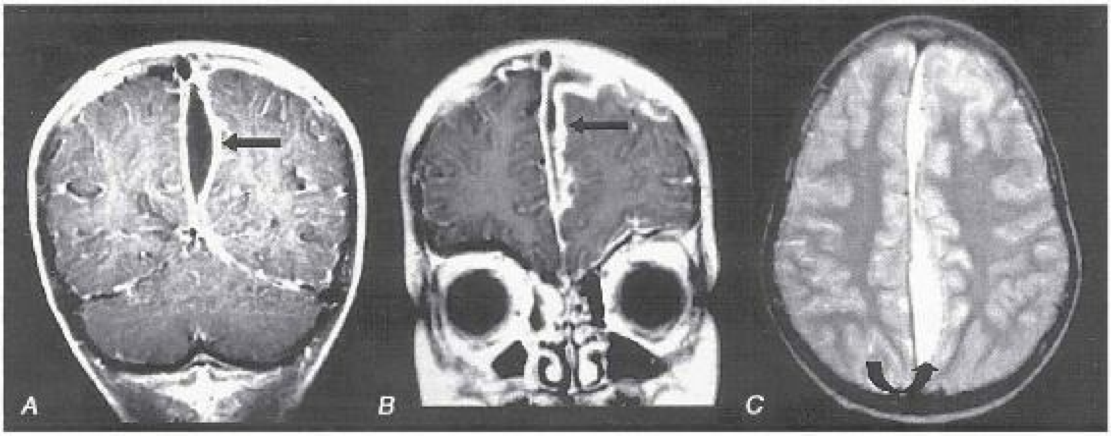

FIGURA 164.6 **Empiema subdural.** Observa-se uma acentuada captação pela dura-máter e leptomeninge (***A***, ***B***, *setas retas*) ao longo da parte medial do hemisfério esquerdo. O pus é hipointenso nas imagens ponderadas em T1 (***A***, ***B***), porém acentuadamente hiperintenso na imagem em densidade protônica (***C***, *seta curva*). (*Cortesia de Joseph Lurito, MD; com autorização.*)

O exame do LCS deve ser evitado em todos os pacientes com ESD conhecido ou suspeitado, pois não acrescenta informações úteis e encerra o risco de herniação cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da constelação de cefaleia, febre, sinais neurológicos focais e atividade convulsiva que evolui rapidamente para alteração do nível de consciência inclui o hematoma subdural, a meningite bacteriana, a encefalite viral, o abscesso cerebral, a trombose do seio sagital superior e a encefalomielite disseminada aguda. A rigidez de nuca é incomum no abscesso cerebral ou no empiema extradural, sugerindo a possibilidade de ESD, quando associada a sinais neurológicos focais e febre. Os pacientes com meningite bacteriana também têm rigidez de nuca, mas não costumam apresentar déficits focais na intensidade verificada no ESD.

TRATAMENTO EMPIEMA SUBDURAL

O ESD é uma emergência médica. A evacuação neurocirúrgica do empiema em caráter de emergência, seja por craniotomia, craniectomia ou por drenagem através de orifícios de trepanação, constitui a etapa definitiva para o tratamento dessa infecção. O tratamento antimicrobiano empírico para o ESD adquirido na comunidade deve incluir uma combinação de uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima ou ceftriaxona), vancomicina e metronidazol (ver o **Quadro 164.1** para as doses). Os pacientes com ESD hospitalar podem apresentar infecções causadas por *Pseudomonas* spp. ou MRSA e devem receber cobertura com um carbapenêmico (p. ex., meropenem) e vancomicina. O metronidazol não é necessário para o tratamento contra anaeróbios quando se utiliza o meropenem. A antibioticoterapia parenteral deve ser mantida no mínimo por 3-4 semanas após a drenagem do ESD. Os pacientes com osteomielite craniana associada podem exigir tratamento mais prolongado. Define-se o diagnóstico específico dos agentes etiológicos com base na coloração de Gram e cultura do líquido obtido através dos orifícios de trepanação ou craniotomia; a cobertura com os antibióticos empíricos iniciais pode ser modificada de acordo com os resultados.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é influenciado pelo nível de consciência do paciente no momento da hospitalização, tamanho do empiema e rapidez com que o tratamento é instituído. As sequelas neurológicas a longo prazo, que incluem crises convulsivas e hemiparesia, ocorrem em até 50% dos casos.

ABSCESSO EXTRADURAL CRANIANO

O abscesso extradural craniano é uma infecção supurativa que ocorre no espaço potencial entre a lâmina interna do crânio e a dura-máter **(Fig. 164.7)**.

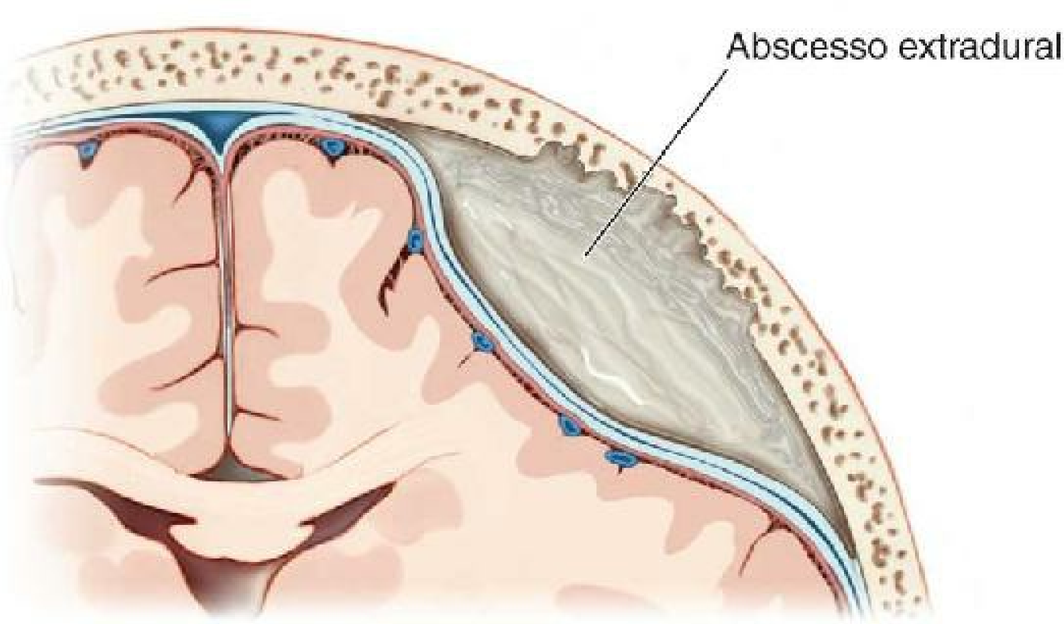

FIGURA 164.7 **Um abscesso extradural do crânio** é uma coleção de pus entre a dura e a lâmina interna do crânio.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O abscesso extradural craniano é menos comum que o abscesso cerebral ou que o ESD e responde por < 2% das infecções supurativas focais do SNC. Um abscesso extradural craniano desenvolve-se como complicação de craniotomia ou fratura craniana composta, ou em consequência da propagação de infecção nos seios frontais, orelha média, processo mastoide ou órbita. Um abscesso extradural pode surgir em área contígua à osteomielite, quando a craniotomia é complicada por infecção da ferida ou retalho ósseo, ou em virtude de infecção direta do espaço extradural. A infecção do seio frontal, orelha média, processo mastoide ou órbita pode atingir o espaço extradural por disseminação retrógrada da infecção por meio de tromboflebite séptica das veias emissárias, que drenam essas áreas, ou pela propagação direta da infecção através de áreas de osteomielite. Ao contrário do espaço subdural, o espaço extradural é um compartimento apenas virtual, e não real. Em pessoas normais, a dura-máter é firmemente aderente à lâmina interna do crânio, e a infecção tem que dissecar a dura-máter bem como afastá-la da lâmina do crânio, à medida que se expande. Em consequência, os abscessos extradurais são, com frequência, menores que os ESDs. Diferentemente dos abscessos cerebrais, os abscessos extradurais cranianos raramente resultam da disseminação hematogênica de infecção de locais extracranianos primários. A bacteriologia de um abscesso extradural craniano é semelhante à do ESD (ver anteriormente). Os agentes etiológicos de um abscesso extradural que se origina de rinossinusite frontal, infecções da orelha média ou mastoidite são geralmente estreptococos ou microrganismos anaeróbios. Os estafilococos ou Gram-negativos constituem a causa habitual de um abscesso extradural que surge como complicação de craniotomia ou fratura craniana composta.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam-se com febre (60%), cefaleia (40%), rigidez de nuca (35%), crises convulsivas (10%) e déficits focais (5%). O desenvolvimento dos sintomas pode ser insidioso, visto que o empiema em geral aumenta lentamente no espaço anatômico confinado entre a dura-máter e a lâmina interna do crânio. O edema periorbitário e o tumor edematoso de Pott, que refletem osteomielite do osso frontal associada subjacente, ocorrem em cerca de 40% dos casos. Nos pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico recente, a infecção da ferida sempre está presente, mas os outros sintomas podem ser sutis e incluir alteração do estado mental (45%), febre (35%) e cefaleia (20%). Também se deve considerar o diagnóstico quando a febre e a cefaleia se seguem a traumatismo craniencefálico recente ou ocorrem no contexto de rinossinusite frontal, mastoidite ou otite média.

DIAGNÓSTICO

A RM de crânio com realce de gadolínio é o procedimento de escolha para demonstrar um abscesso extradural craniano. A sensibilidade da TC é limitada pela presença de artefatos de sinal provenientes do osso da lâmina interna do crânio. O aspecto de um empiema extradural na TC é o de lesão extra-axial hipodensa em forma de lente ou crescente. Na RM, o empiema extradural aparece como coleção líquida lentiforme ou em crescente hiperintensa em comparação com o LCS nas imagens ponderadas em T2. Nas imagens ponderadas em T1, a coleção líquida pode ser isointensa ou hipointensa em comparação com o cérebro. Após a administração de gadolínio, as imagens ponderadas em T1 revelam captação linear significativa de contraste pela dura-máter. Diferentemente do empiema subdural, são incomuns os sinais de efeito expansivo ou outras anormalidades do parênquima.

TRATAMENTO ABSCESSO EXTRADURAL

Indica-se drenagem neurocirúrgica imediata. O tratamento antimicrobiano empírico, à espera dos resultados da coloração de Gram e da cultura do material purulento obtido à cirurgia, deve incluir uma combinação de cefalosporina de terceira geração, vancomicina e metronidazol **(Quadro 164.1)**. Ceftazidima ou meropenem podem substituir a ceftriaxona ou a cefotaxima nos pacientes neurocirúrgicos. O metronidazol não é necessário para cobertura contra anaeróbios em pacientes tratados com meropenem. Identificado o microrganismo, modifica-se o tratamento antimicrobiano de acordo com sua sensibilidade. A administração de antibióticos deve prosseguir por 3-6 semanas após a drenagem cirúrgica. Os pacientes com osteomielite associada podem necessitar de tratamento adicional.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade é < 5% nas séries modernas, e a recuperação completa é a regra na maioria dos sobreviventes.

TROMBOFLEBITE SUPURATIVA

DEFINIÇÃO

A tromboflebite intracraniana supurativa consiste em trombose venosa séptica das veias corticais e seios. Pode ocorrer como complicação da meningite bacteriana, ESD, abscesso extradural ou infecção da pele da face, seios paranasais, orelha média ou processo mastoide.

ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

As veias cerebrais e os seios venosos não têm valvas; por essa razão, o sangue no seu interior pode fluir em qualquer direção. O seio sagital superior é o maior dos seios venosos **(Fig. 164.8)**. Recebe sangue das veias frontais, parietais e cerebrais superiores occipitais, bem como das veias diploicas, que se comunicam com as veias meníngeas. A meningite bacteriana é um distúrbio predisponente comum para a trombose séptica do seio sagital superior. As veias diploicas, que drenam para o seio sagital superior, constituem uma via para a propagação da infecção meníngea, especialmente nos casos em que há exsudato purulento próximo às áreas do seio sagital superior. Uma infecção também pode propagar-se para o seio sagital superior a partir de um ESD ou abscesso extradural contíguo. A desidratação por vômitos, os estados de hipercoagulabilidade e as anormalidades imunológicas, incluindo a presença de anticorpos antifosfolipídeo circulantes, também contribuem para a trombose dos seios venosos cerebrais. A trombose pode estender-se de um seio a outro e, com frequência, a necropsia detecta trombos de idades histológicas diferentes em diversos seios. A trombose do seio sagital superior está muitas vezes associada à trombose das veias corticais superiores e a pequenas hemorragias parenquimatosas.

O seio sagital superior drena para os seios transversos **(Fig. 164.8)**. Os seios transversos também recebem a drenagem venosa de pequenas veias da orelha média e das células mastóideas. O seio transverso torna-se o seio sigmoide antes de drenar para a veia jugular interna. A trombose séptica do seio transverso/sigmoide pode ser uma complicação da otite média ou da mastoidite agudas e crônicas. A infecção propaga-se das células aéreas das mastoides para o seio transverso através das veias emissárias ou por invasão direta. Os seios cavernosos são inferiores ao seio sagital superior na base do crânio. Os seios cavernosos recebem sangue das veias faciais por intermédio das veias oftálmicas superior e inferior. As bactérias nas veias faciais entram no seio cavernoso através dessas veias. As bactérias no seio esfenoidal e nas células etmoidais podem disseminar-se para os seios cavernosos por meio das veias emissárias pequenas. O seio esfenoidal e as células etmoidais são os locais mais comuns da infecção primária que resulta em trombose séptica do seio cavernoso.

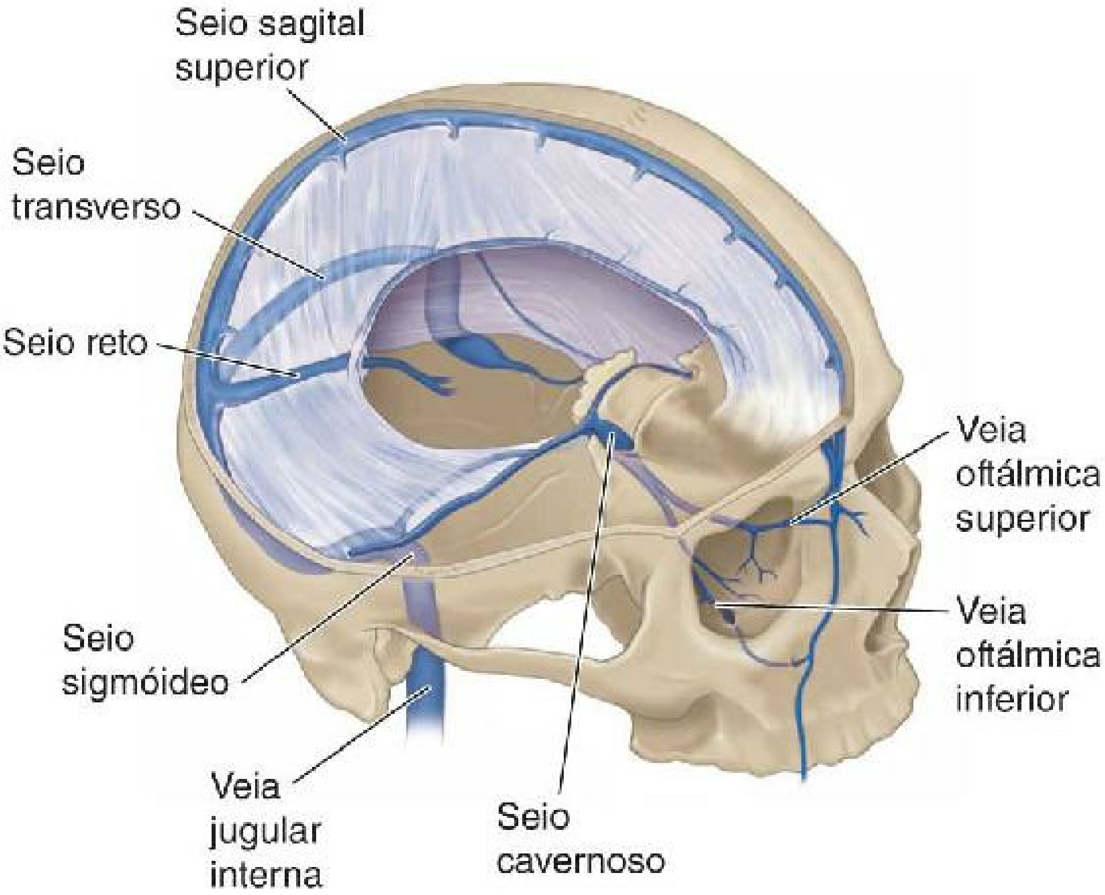
Seio sagital superior
Seio transverso
Seio reto
Seio sigmóideo
Veia jugular interna
Seio cavernoso
Veia oftálmica superior
Veia oftálmica inferior

FIGURA 164.8 **Anatomia dos seios venosos cerebrais.**

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A *trombose séptica do seio sagital superior* apresenta-se com cefaleia, febre, náuseas, vômitos, confusão mental e crises convulsivas focais ou generalizadas. Pode haver evolução rápida para estupor e coma. Com frequência, ocorre fraqueza dos membros inferiores com sinal de Babinski bilateral ou hemiparesia. Quando a trombose do seio sagital superior ocorre como complicação da meningite bacteriana, pode haver rigidez de nuca bem como os sinais de Kernig e Brudzinski.

Os nervos oculomotor, troclear e abducente, os ramos oftálmico e maxilar do nervo trigêmeo, bem como a artéria carótida interna atravessam o seio cavernoso (ver **Fig. 455.4**). Os sintomas de *trombose séptica do seio cavernoso* são febre, cefaleia, dor frontal e retro-orbitária e diplopia. Os sinais clássicos são ptose, proptose, quemose e dismotilidade extraocular decorrente de déficits dos nervos cranianos III, IV e VI; podem-se detectar hiperestesia das divisões oftálmica e maxilar do nervo craniano V, bem como redução do reflexo corneopalpebral. Pode haver evidências de dilatação e tortuosidade das veias retinianas e papiledema.

A cefaleia e a otalgia constituem os sintomas mais frequentes da *trombose do seio transverso*. A trombose do seio transverso também pode manifestar-se com otite média, paralisia do nervo craniano VI e dor retro-orbitária ou facial (*síndrome de Gradenigo*). As tromboses do seio sigmóideo e da veia jugular interna podem apresentar-se com dor cervical.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de trombose séptica de um seio venoso é sugerido quando se observa ausência de sinal normal dentro do seio venoso acometido na RM e confirmado por venorressonância magnética, angioTC ou pela fase venosa da angiografia cerebral. O diagnóstico de tromboflebite das veias intracerebrais e meníngeas é sugerido pela presença de hemorragia intracerebral, porém exige a realização de angiografia cerebral para o diagnóstico definitivo.

TRATAMENTO TROMBOFLEBITE SUPURATIVA

A trombose séptica de um seio venoso é tratada com antibióticos, hidratação e remoção do tecido infectado e do trombo na trombose séptica do seio cavernoso ou lateral. A escolha do tratamento antimicrobiano baseia-se nas bactérias responsáveis pelo distúrbio predisponente ou associado. A duração ideal do tratamento é desconhecida, mas, em geral, os antibióticos precisam ser mantidos por 6 semanas ou até que haja evidências radiográficas de resolução da trombose. Recomenda-se a anticoagulação com dose ajustada de heparina intravenosa para a trombose asséptica do seio venoso, bem como para o tratamento da trombose sinusal venosa séptica que complica a meningite bacteriana em pacientes que apresentam deterioração neurológica progressiva a despeito do tratamento antimicrobiano e da hidratação intravenosa. Hemorragia intracerebral pequena por tromboflebite séptica não é contraindicação absoluta para o tratamento com heparina. Foi relatado o tratamento bem-sucedido da trombose asséptica do seio venoso com trombectomia cirúrgica, terapia com uroquinase orientada por cateter e combinação de ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) e heparina intravenosa no interior do trombo, porém não se dispõe de dados suficientes para recomendar esses tratamentos na trombose séptica do seio venoso.

165

Meningite crônica e recorrente

Walter J. Koroshetz, Avindra Nath

A inflamação crônica das meninges (pia-máter, aracnoide e dura-máter) pode provocar incapacidade neurológica profunda e, se não for tratada com êxito, pode ser fatal. A meningite crônica é diagnosticada quando ocorre uma síndrome neurológica típica durante > 4 semanas, associada a uma resposta inflamatória persistente no líquido cerebrospinal (LCS) (contagem de leucócitos > 5/μL). As causas são numerosas, e o tratamento apropriado depende da identificação da etiologia. Existem cinco categorias de doenças responsáveis pela maioria dos casos de meningite crônica: (1) infecções das meninges, (2) neoplasia maligna, (3) distúrbios inflamatórios não infecciosos, (4) meningite química e (5) infecções parameníngeas.

FISIOPATOLOGIA CLÍNICA

As manifestações neurológicas da meningite crônica **(Quadro 165.1)** são determinadas pela localização anatômica da inflamação e suas consequências. As principais manifestações são cefaleia persistente, com ou sem rigidez de nuca, hidrocefalia, neuropatias cranianas, radiculopatias e alterações cognitivas ou da personalidade. Podem ocorrer isoladamente ou em combinação. Quando aparecem combinadas, significa que ocorreu ampla disseminação do processo inflamatório ao longo das vias do LCS. Em alguns casos, a presença de doença sistêmica subjacente indica um agente específico ou uma classe de agentes como a causa provável. Em geral, o diagnóstico de meningite crônica é estabelecido quando o quadro clínico leva o médico a examinar o LCS à procura de sinais de inflamação. O LCS é produzido pelo plexo coroide dos ventrículos cerebrais e atravessa forames estreitos para o espaço subaracnóideo, que circunda o cérebro e a medula espinal; circula em torno da base do cérebro e sobre os hemisférios cerebrais e é reabsorvido por vilosidades aracnóideas que se projetam para dentro do seio sagital superior. O fluxo de LCS constitui uma via de propagação rápida de infecções e outros processos infiltrativos para o encéfalo, a medula espinal e raízes de nervos cranianos e espinais. Pode ocorrer propagação a partir do espaço subaracnóideo para o parênquima cerebral através das bainhas de aracnoide que circundam os vasos sanguíneos que penetram no tecido cerebral (espaços de Virchow-Robin).

QUADRO 165.1 **SINAIS E SINTOMAS DA MENINGITE CRÔNICA**

Sintoma	Sinal
Cefaleia crônica	± Papiledema
Dor/rigidez no pescoço ou nas costas	Sinal de Brudzinski ou Kernig de irritação meníngea
Alteração de personalidade	Alteração do estado mental – sonolência, desatenção, desorientação, perda de memória, sinais de liberação frontal (preensão, sucção, muxoxo), perseveração
Fraqueza facial	Paresia periférica do NC VII
Visão dupla	Paresia dos NCs III, IV e VI
Visão diminuída	Papiledema, atrofia óptica
Perda auditiva	Paresia do NC VIII
Fraqueza dos braços ou das pernas	Mielopatia ou radiculopatia
Dormência nos braços ou nas pernas	Mielopatia ou radiculopatia
Retenção/incontinência urinária	Mielopatia ou radiculopatia Disfunção do lobo frontal (hidrocefalia)
Perda da destreza	Ataxia

Abreviação: NC, nervo craniano.

Meningite intracraniana As fibras nervosas nociceptivas das meninges são estimuladas pelo processo inflamatório, resultando em cefaleia e dor no pescoço ou no dorso. A obstrução das vias do LCS nos forames ou nas vilosidades aracnoides pode provocar *hidrocefalia* e sintomas de hipertensão intracraniana (HIC), incluindo cefaleia, vômitos, apatia ou sonolência, instabilidade da marcha, papiledema, perda visual, comprometimento do olhar para cima ou paralisia do sexto nervo craniano (NC) **(Cap. 455)**. As alterações cognitivas e comportamentais observadas durante a evolução da meningite crônica também podem advir de lesão vascular, que pode ocasionar ainda crises convulsivas, acidente vascular encefálico ou mielopatia. Os depósitos inflamatórios propagados através da circulação cerebroespinal são frequentemente proeminentes ao redor do tronco encefálico e dos nervos cranianos, bem como ao longo da face inferior dos lobos frontais e temporais. Esses casos, denominados *meningite basal*, manifestam-se frequentemente na forma de múltiplas neuropatias cranianas, com diminuição da visão (NC II), fraqueza facial (NC VII), diminuição da audição (NC VIII), diplopia (NC III, IV e VI), anormalidades sensoriais ou motoras da orofaringe (NC IX, X e XII), diminuição do olfato (NC I) ou diminuição da sensação da face e fraqueza do masseter (NC V).

Meningite espinal Pode haver lesão das raízes motoras e sensoriais quando elas atravessam o espaço subaracnóideo e penetram nas meninges. Esses casos manifestam-se na forma de diversas radiculopatias com combinações de dor radicular, perda sensorial, fraqueza motora e incontinência urinária ou fecal. A inflamação meníngea pode atingir a medula espinal, resultando em mielopatia. Os pacientes com comprometimento lentamente progressivo de várias raízes dos nervos cranianos e/ou espinais provavelmente apresentam meningite crônica. Os testes eletrofisiológicos (eletromiografia, estudos da condução nervosa e estudo dos potenciais evocados) podem ser úteis para determinar se há comprometimento de raízes nervosas cranianas e espinais.

Manifestações sistêmicas Em alguns pacientes, as evidências de doença sistêmica fornecem indícios quanto à causa subjacente da meningite crônica. Deve-se obter uma história completa de viagens, práticas sexuais e exposição a agentes infecciosos. As causas infecciosas estão frequentemente associadas a febre, mal-estar, anorexia e sinais de infecção localizada ou disseminada fora do sistema nervoso. As causas infecciosas são alvo de preocupação no paciente imunossuprimido, sobretudo em pacientes com Aids, nos quais a meningite crônica pode apresentar-se sem cefaleia ou febre. Os distúrbios inflamatórios não infecciosos muitas vezes produzem manifestações sistêmicas, embora a meningite possa ser a manifestação inicial. A meningite carcinomatosa pode ou não ser acompanhada de evidências clínicas da neoplasia primária.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Meningite crônica

A ocorrência de cefaleia crônica, hidrocefalia, neuropatia craniana, radiculopatia e/ou declínio cognitivo em um paciente sugere a necessidade de punção lombar à procura de evidências de inflamação meníngea. Às vezes, o diagnóstico é estabelecido quando um exame neurorradiológico (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]) revela captação de contraste pelas meninges, que sempre é um achado anormal, exceto a captação pela dura-máter após punção lombar, procedimentos neurocirúrgicos ou extravasamento espontâneo de LCS. Uma vez confirmada a meningite crônica pelo exame do LCS, os esforços devem ser orientados para a identificação da causa **(Quadros 165.2 e 165.3)** por meio de (1) outra análise do LCS, (2) diagnóstico de infecção sistêmica subjacente ou de distúrbio inflamatório não infeccioso ou (3) exame histopatológico de amostras de biópsia das meninges.

QUADRO 165.2 **CAUSAS INFECCIOSAS DA MENINGITE CRÔNICA**

Fatores de risco e

Agente causal	Perfil do LCS	Exames diagnósticos úteis	manifestações sistêmicas
Causas bacterianas comuns			
Meningite supurativa parcialmente tratada	Células mononucleares ou mistas mononucleares-polimorfonucleares	Cultura e coloração pelo Gram do LCS	História compatível com meningite bacteriana aguda e tratamento incompleto
Infecção parameníngea	Células mononucleares ou mistas mononucleares-polimorfonucleares	RM ou TC com contraste para detectar infecção parenquimatosa, subdural, extradural ou sinusal	Otite média, infecção pleuropulmonar, *shunt* cardiopulmonar direita-esquerda para abscesso cerebral; sinais neurológicos focais; dor à palpação do pescoço, dorso, orelhas ou seios paranasais
Mycobacterium tuberculosis	Células mononucleares, exceto células polimorfonucleares no início da infecção (contagem de leucócitos geralmente < 500/µL); baixo nível de glicose no LCS, proteína elevada	O teste tuberculínico pode ser negativo; cultura do LCS para BAAR (escarro, urina, aspirado gástrico se indicado); detecção de ácido tuberculosteárico no LCS; identificação do bacilo da tuberculose na coloração do LCS para BAAR ou película proteica; PCR	História de exposição; doença tuberculosa prévia; imunossupressão, tratamento com anti-TNF ou Aids; crianças pequenas; febre, meningismo, sudorese noturna, TB miliar na radiografia ou na biópsia hepática; acidente vascular encefálico devido à arterite
Doença de Lyme (síndrome de Bannwarth) *Borrelia burgdorferi*	Células mononucleares; proteína elevada	Título sérico de anticorpos anti-Lyme; confirmação por *Western blot* (pacientes com sífilis podem ter títulos de Lyme falso-positivos)	História de picada ou exposição a carrapato; eritema crônico migratório; artrite, radiculopatia, paralisia de Bell, meningoencefalite-síndrome semelhante à esclerose múltipla
Sífilis (secundária, terciária) *Treponema pallidum*	Células mononucleares; proteína elevada	VDRL do LCS; VDRL sérico (ou RPR); absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA) ou MHA-TP; VDRL sérico pode ser negativo na sífilis terciária	História de exposição apropriada; indivíduos soropositivos para HIV sob risco aumentado de infecção agressiva; “demência”; infarto cerebral devido à endarterite
Causas bacterianas incomuns			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultura anaeróbia	Abscesso ou trato sinusal parameníngeo (foco oral ou dentário); pneumonite
Nocardia	Células polimorfonucleares; às vezes, células mononucleares; com frequência, glicose baixa	O isolamento pode exigir semanas; álcool-ácido-resistente semanal	Pode haver abscesso cerebral associado
Brucella	Células mononucleares (raramente polimorfonucleares); proteína elevada;	Detecção de anticorpos no LCS; detecção de anticorpos no soro	Ingestão de laticínios não pasteurizados; exposição a cabras, carneiros, vacas; febre, artralgia, mialgia, osteomielite vertebral

	com frequência, glicose baixa		
Doença de Whipple *Tropheryma whipplei*	Células mononucleares	Biópsia do intestino delgado ou de linfonodos; PCR do LCS para *T. whipplei*; biópsia cerebral ou meníngea (com coloração PAS e exame ME)	Diarreia, perda ponderal, artralgias, febre; demência, ataxia, paresia, oftalmoplegia, mioclonia oculomastigatória
Causas bacterianas raras			
Leptospirose (às vezes, quando não tratada, pode durar 3-4 semanas)			
Causas fúngicas			
Cryptococcus neoformans	Células mononucleares; a contagem não está elevada em alguns pacientes com Aids	Preparação com tinta nanquim ou preparação a fresco para fungos do LCS (leveduras em brotamento); hemocultura e urocultura; detecção de antígenos no LCS	Aids e imunossupressão; exposição a pombos; comprometimento da pele e de outros órgãos devido à infecção disseminada
Coccidioides immitis	Células mononucleares (às vezes, 10-20% de eosinófilos); glicose frequentemente baixa	Detecção de anticorpos no LCS e no soro	História de exposição – sudoeste dos EUA; aumento da virulência em raças de pele escura
Candida sp.	Células polimorfonucleares ou mononucleares	Coloração e cultura do LCS para fungos	Abuso de drogas IV; após cirurgia; terapia IV prolongada; candidíase disseminada
Histoplasma capsulatum	Células mononucleares; glicose baixa	Coloração e cultura de grandes volumes de LCS para fungos; detecção de antígeno no LCS, no soro e na urina; detecção de anticorpos no soro e no LCS	História de exposição – Ohio e Vale do Rio Mississipi central; Aids; lesão das mucosas
Blastomyces dermatitidis	Células mononucleares	Coloração e cultura do LCS para fungos; biópsia e cultura de lesões cutâneas e pulmonares; detecção de anticorpos séricos	Centro-oeste e sudeste dos EUA; infecção habitualmente sistêmica; abscessos, fístulas com drenagem, úlceras
Aspergillus sp.	Células mononucleares ou polimorfonucleares	Cultura do LCS	Rinossinusite; granulocitopenia ou imunossupressão
Sporothrix schenckii	Células mononucleares	Detecção de anticorpos no LCS e no soro; cultura do LCS	Inoculação traumática; uso de drogas IV; lesão cutânea ulcerada
Causas fúngicas raras			
Xylohypha (anteriormente *Cladosporium*) *trichoides* e outros fungos de paredes escuras (dematiáceos), como *Curvularia*, *Drechslera*; *Mucor* e, após aspiração de água, *Pseudallescheria boydii*, infecção iatrogênica por *Exserohilum rostratum* após bloqueio espinal			
Protozoários			
Toxoplasma gondii	Células mononucleares	Biópsia ou resposta ao tratamento empírico no contexto clinicamente apropriado (incluindo presença de anticorpos no soro)	Geralmente com abscessos intracerebrais; comum em pacientes HIV-soropositivos
Tripanossomíase	Células	Elevação da IgM no LCS;	Endêmica na África; cancro,

Trypanosoma gambiense, *T. rhodesiense*	mononucleares, proteína elevada	identificação de tripanossomas no esfregaço de LCS e sangue	linfadenopatia; distúrbio do sono proeminente
Protozoários raros			
Acanthamoeba sp. que produz encefalite e meningoencefalite amebianas granulomatosas em indivíduos imunocomprometidos e debilitados. *Balamuthia mandrillaris* que causa meningoencefalite crônica em hospedeiros imunocompetentes.			
Helmintos			
Cisticercose (infecção por cistos de *Taenia solium*)	Células mononucleares; podem incluir eosinófilos; o nível de glicose pode estar baixo	Ensaio de hemaglutinação indireta no LCS; *immunoblotting* com ELISA no soro	Geralmente com vários cistos nas meninges basais e hidrocefalia; cistos cerebrais, calcificação muscular
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, células mononucleares	Eosinofilia periférica	História de ingestão de peixe cru; comum na Tailândia e no Japão; hemorragia subaracnóidea; radiculopatia dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, células mononucleares	Isolamento de vermes do LCS	História de ingestão de moluscos crus; comum em regiões tropicais do Pacífico; frequentemente benigno
Baylisascaris procyonis (ascarídeo de guaxinim)	Eosinófilos, células mononucleares		Infecção sucede à ingestão acidental de ovos de *B. procyonis* provenientes das fezes de guaxinim; meningoencefalite fatal
Helmintos raros			
Trichinella spiralis (triquinose); *Fasciola hepatica* (trematódeo hepático), cistos de *Echinococcus*; *Schistosoma* sp. A primeira pode provocar pleocitose linfocitária, enquanto os dois últimos podem produzir uma resposta eosinofílica no LCS associada a cistos cerebrais (*Echinococcus*) ou lesões granulomatosas do cérebro ou da medula espinal.			
Causas virais			
Caxumba	Células mononucleares	Anticorpos no soro	Ausência de caxumba prévia ou imunização; pode produzir meningoencefalite; pode persistir por 3-4 semanas
Coriomeningite linfocitária	Células mononucleares	Anticorpos no soro	Contato com roedores ou suas excretas; pode persistir por 3-4 semanas
Vírus Echo	Células mononucleares; pode ter glicose baixa	Isolamento viral no LCS	Hipogamaglobulinemia congênita; história de meningite recorrente
HIV (síndrome retroviral aguda)	Células mononucleares	Antígeno p24 no soro e LCS; alto nível pelo HIV	Fatores de risco do HIV; exantema, febre, linfadenopatia; linfopenia no sangue periférico; a síndrome pode persistir tempo suficiente para ser considerada “meningite crônica”; ou a

			meningite crônica pode sobrevir nos estágios tardios (Aids) do HIV
Herpes simples (HSV)	Células mononucleares	PCR para HSV, DNA do CMV; anticorpos no LCS contra HSV, EBV	Meningite recorrente por HSV-2 (raramente HSV-1) frequentemente associada a recorrências genitais; EBV associado a mielorradiculopatia, CMV com polirradiculopatia

Abreviações: BAAR, bacilos álcool-ácido-resistentes; CMV, citomegalovírus; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; EBV, vírus Epstein-Barr; ELISA, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; ME, microscopia eletrônica; FTA, teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes; HSV, herpes-vírus simples; MHA-TP, ensaio de microemaglutinação de *T. pallidum*; RM, ressonância magnética; PAS, ácido periódico de Schiff; PCR, reação em cadeia da polimerase; RPR, teste de reagina plasmática rápida; TB, tuberculose; TNF, fator de necrose tumoral; VDRL, teste do Venereal Disease Research Laboratories.

QUADRO 165.3 CAUSAS NÃO INFECCIOSAS DA MENINGITE CRÔNICA

Agentes causais	**Perfil do LCS**	**Exames diagnósticos úteis**	**Fatores de risco e manifestações sistêmicas**
Neoplasia maligna	Células mononucleares, proteína elevada, glicose baixa	Exame citológico repetido de grandes volumes de LCS; exame do LCS por microscopia de luz polarizada; marcadores linfocitários clonais; depósitos em raízes nervosas ou nas meninges observados no mielograma ou na RM com contraste; biópsia da meninge	Câncer metastático de mama, pulmão, estômago ou pâncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatose meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo ou linfomas de células B
Compostos químicos (podem causar meningite recorrente)	Células mononucleares ou PMN, glicose baixa, proteína elevada; xantocromia por hemorragia subaracnóidea na semana anterior à apresentação com “meningite”	TC ou RM com contraste; angiografia cerebral para detectar a presença de aneurisma	História de injeção recente no espaço subaracnóideo; história de início súbito de cefaleia; ressecção recente de neuroma do acústico ou craniofaringioma; tumor epidermoide do cérebro ou da medula espinal, às vezes com trato sinusal dermoide; apoplexia hipofisária
Inflamação primária			
Sarcoidose do SNC	Células mononucleares; proteína elevada; glicose frequentemente baixa	Níveis da enzima conversora da angiotensina no soro e no LCS; biópsia de tecidos extraneurais afetados ou biópsia de lesão cerebral/meninges	Paralisia de NC, especialmente do NC VII; disfunção hipotalâmica, sobretudo diabetes insípido; radiografia de tórax anormal; neuropatia periférica ou miopatia
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningite recorrente)	Células mononucleares		Meningoencefalite recorrente com uveíte, descolamento de retina, alopecia, clareamento de sobrancelhas e cílios, disacusia, cataratas, glaucoma
Angeíte granulomatosa isolada do	Células mononucleares, proteína elevada	Angiografia ou biópsia meníngea	Demência subaguda; vários infartos cerebrais; zóster oftálmico recente

sistema nervoso			
Lúpus eritematoso sistêmico	Células mononucleares ou PMNs	Anticorpos anti-DNA, fatores antinucleares	Encefalopatia; crises convulsivas; acidente vascular encefálico; mielopatia transversa; exantema; artrite
Síndrome de Behçet (meningite recorrente)	Células mononucleares ou PMNs, proteína elevada		Úlceras aftosas orais e genitais; iridociclite; hemorragias retinianas; lesões patérgicas no local de punctura cutânea
Meningite linfocitária benigna crônica	Células mononucleares		Recuperação em 2-6 meses, diagnóstico por exclusão
Meningite de Mollaret (meningite recorrente)	Grandes células endoteliais e PMNs nas primeiras horas, seguidas de células mononucleares	PCR para herpes; RM/TC para excluir tumor epidermoide ou cisto dural	Meningite recorrente; excluir HSV-2; raros casos devido ao HSV-1; caso eventual associado a cisto dural
Hipersensibilidade a fármacos	PMNs; às vezes, células mononucleares ou eosinófilos	Hemograma completo (eosinofilia)	Exposição a agentes anti-inflamatórios não esteroides, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacino, penicilina, carbamazepina, lamotrigina, imunoglobulina IV, anticorpos OKT3, fenazopiridina; observa-se uma melhora após a interrupção do fármaco; recidiva com exposição repetida
Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)	Células mononucleares	Radiografias de tórax e dos seios paranasais; exame de urina; anticorpos ANCA no soro	Lesões sinusais, pulmonares ou renais associadas; paralisia de NC; lesões cutâneas; neuropatia periférica
Outros: esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, distúrbios autoinflamatórios monogênicos e formas mais raras de vasculite (p. ex., síndrome de Cogan)			

Abreviações: ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilo; NC, nervos cranianos; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; HSV, herpes-vírus simples; RM, ressonância magnética; PCR, reação em cadeia da polimerase; PMNs, células polimorfonucleares.

Existem duas formas clínicas de meningite crônica. Na primeira, os sintomas são crônicos e persistentes, enquanto na segunda ocorrem episódios distintos e recorrentes de doença. No último grupo, todos os sintomas, sinais e parâmetros de inflamação meníngea do LCS sofrem resolução completa entre os episódios, na ausência de tratamento específico. Nesses pacientes, as prováveis etiologias incluem infecção pelo herpes-vírus simples (HSV) do tipo 2; meningite química, devido ao extravasamento episódico do conteúdo de um tumor epidermoide, craniofaringioma ou colesteatoma para o LCS; condições inflamatórias autoimunes primárias, incluindo síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e meningite de Mollaret, bem como hipersensibilidade a fármacos com administração repetida do agente agressor.

A história epidemiológica tem importância considerável e pode orientar a seleção dos exames laboratoriais. Os aspectos pertinentes incluem história de tuberculose ou exposição a um caso provável de tuberculose; viagem prévia para áreas endêmicas de infecções fúngicas (nos Estados Unidos (EUA), vale San Joaquin, na Califórnia, e estados do Sudoeste para coccidioidomicose; estados do Centro-Oeste para histoplasmose; estados do Sudeste para blastomicose); viagem à região do Mediterrâneo ou ingestão de laticínios não pasteurizados importados (*Brucella*); tempo despendido em áreas endêmicas para a doença de Lyme; exposição a doenças sexualmente transmissíveis (sífilis); exposição de hospedeiro imunocomprometido a pombos e seus excretas (*Cryptococcus*); jardinagem (*Sporothrix schenkii*); ingestão de carne malcozida ou contato com gato doméstico (*Toxoplasma gondii*); residência na Tailândia ou no Japão (*Gnathostoma spinigerum*), na América Latina (*Paracoccidioides brasiliensis*) ou no sul do Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residência em área rural e exposição a guaxinins (*Baylisascaris procyonis*); e residência na América Latina, nas Filipinas ou no Sudeste Asiático na presença de meningite eosinofílica (*Taenia solium*/cisticercose).

A presença de sinais cerebrais focais em paciente com meningite crônica sugere a possibilidade de abscesso cerebral ou de outra infecção parameníngea; a identificação de uma fonte potencial de infecção (secreção crônica da orelha, rinossinusite, *shunt* cardíaco ou pulmonar direita-esquerda, infecção pleuropulmonar crônica) favorece o diagnóstico. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser estabelecido com base no reconhecimento e na biópsia de lesões cutâneas incomuns (síndrome de Behçet, LES, criptococose, blastomicose, doença de Lyme, esporotricose, tripanossomíase, uso de drogas IV) ou aumento dos linfonodos (linfoma, sarcoidose, tuberculose, HIV, sífilis secundária ou doença de Whipple). Um exame oftalmológico minucioso pode revelar uveíte (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidose ou linfoma do sistema nervoso central [SNC]), ceratoconjuntivite seca (síndrome de Sjögren) ou iridociclite (síndrome de Behçet), e é essencial para a avaliação de perda visual devido a papiledema. Lesões orais aftosas, úlceras genitais e hipópio sugerem a presença de síndrome de Behçet. Hepatoesplenomegalia sugere linfoma, sarcoidose, tuberculose ou brucelose. Lesões herpéticas na área genital ou nas coxas sugerem infecção por HSV-2. Um nódulo na mama, uma lesão cutânea pigmentada suspeita, dor óssea focal ou massa abdominal devem voltar a atenção para a possibilidade de meningite carcinomatosa.

EXAMES DE IMAGEM

Uma vez reconhecida a síndrome clínica como manifestação potencial de meningite crônica, a análise adequada do LCS é essencial. Porém, se houver possibilidade de pressão intracraniana (PIC) elevada, deve-se realizar um exame de neuroimagem antes da punção lombar. Se a PIC estiver elevada devido a uma lesão expansiva, edema cerebral ou bloqueio no fluxo do LCS ventricular (hidrocefalia obstrutiva), a punção lombar carrega o risco de herniação cerebral. A hidrocefalia obstrutiva exige habitualmente uma drenagem ventricular direta. Nos pacientes com as vias do fluxo cerebroespinal abertas, a PIC elevada pode originar-se de deficiência da absorção de LCS pelas vilosidades aracnoides. Nesses pacientes, a punção lombar costuma ser segura, mas pode ser necessária drenagem lombar repetitiva ou contínua para prevenir a deterioração súbita e morte por PIC elevada. Em alguns pacientes, sobretudo aqueles com meningite criptocócica, podem ocorrer níveis de PIC elevada que põem em risco a vida, sem aumento dos ventrículos.

A RM ou a TC do cérebro e da medula espinal com administração de contraste podem identificar uma captação meníngea, infecções parameníngeas (incluindo abscesso cerebral), encarceramento da medula espinal (neoplasia maligna, inflamação ou infecção) ou depósitos nodulares nas meninges ou nas raízes nervosas (neoplasia maligna ou sarcoidose) **(Fig. 165.1)**. Os exames de imagem também são úteis para a localização de áreas de doença meníngea antes da realização de biópsia das meninges.

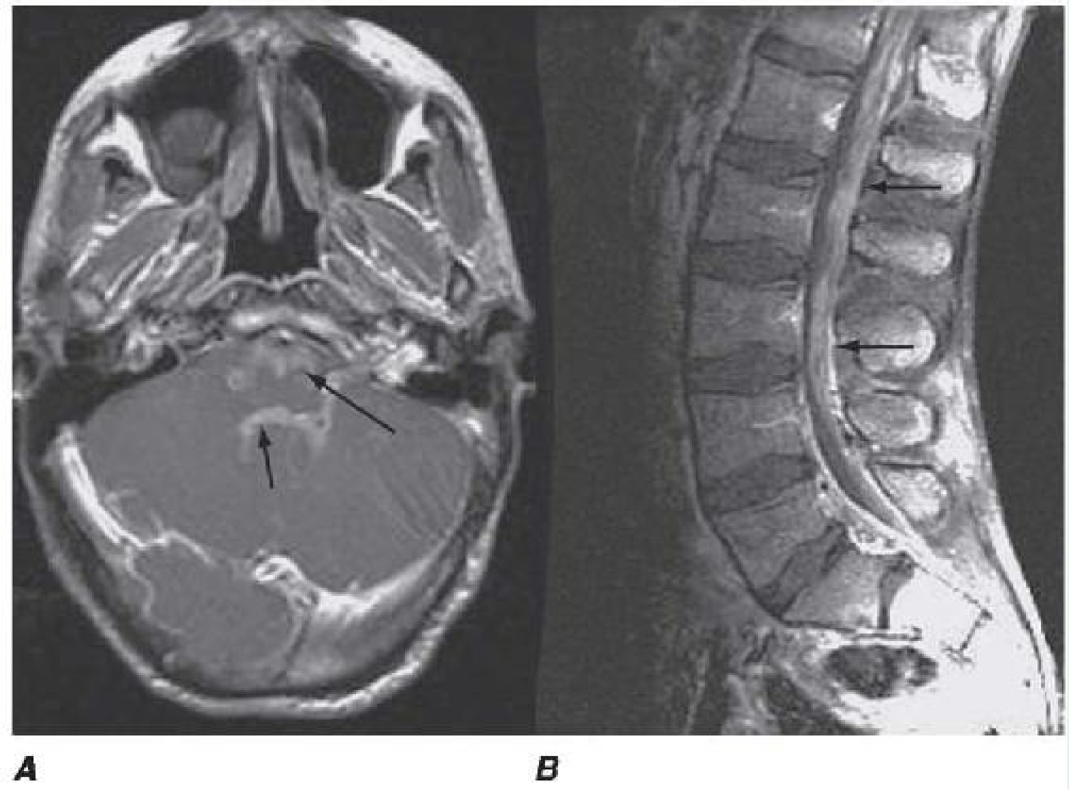

FIGURA 165.1 **Linfoma primário do sistema nervoso central.** Homem de 24 anos

de idade, imunossuprimido devido a linfangiectasia intestinal, apresentou várias neuropatias cranianas. Os achados no LCS incluíram 100 linfócitos/µL e proteína de 2,5 g/L (250 mg/dL); a citologia e as culturas foram negativas. A RM ponderada em T1 com gadolínio revelou captação meníngea multifocal difusa em torno do tronco encefálico (***A***), medula espinal e cauda equina (***B***).

A angiografia pode identificar evidências de arterite cerebral em pacientes com meningite crônica e acidente vascular encefálico.

ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROSPINAL

A pressão do LCS deve ser medida, e amostras enviadas ao laboratório para cultura bacteriana, fúngica e de tuberculose; teste Venereal Disease Research Laboratories (VDRL); contagem celular total e diferencial; coloração pelo Gram; e medição dos níveis de glicose e proteína. Devem-se realizar preparação a fresco para fungos e parasitas, preparação com tinta nanquim e cultura, cultura para bactérias e fungos fastidiosos, pesquisa do antígeno criptocócico e de bandas oligoclonais de imunoglobulinas e citologia. Outros testes específicos do LCS **(Quadros 165.2 e 165.3)** ou hemoculturas e culturas devem ser solicitados, quando for indicado, com base na anamnese, no exame físico ou nos resultados preliminares do LCS (i.e., meningite eosinofílica, mononuclear ou polimorfonuclear). Um diagnóstico rápido pode ser facilitado por testes sorológicos e pela reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar sequências de DNA no LCS específicas do patógeno de que se suspeita. Em pacientes com suspeita de infecções fúngicas, quando outros exames são negativos, a determinação dos β-glicanos pode constituir um exame complementar útil para o estabelecimento do diagnóstico.

Na maioria das categorias de meningite crônica (não recorrente), as células mononucleares predominam no LCS. Quando os neutrófilos predominam depois de 3 semanas de doença, as principais possibilidades etiológicas incluem *Nocardia asteroides, Actinomyces israelii, Brucella, Mycobacterium tuberculosis* (apenas 5-10% dos casos iniciais), diversos fungos (*Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii, Cladophialophora bantiana*) e causas não infecciosas (LES, meningite química exógena). Quando os eosinófilos predominam ou estão presentes em número limitado em uma resposta de células predominantemente mononucleares no LCS, o diagnóstico diferencial deve incluir parasitoses (infecção por *A. cantonensis, G. spinigerum, B. procyonis* o u *Toxocara canis,* cisticercose, esquistossomose, hidatidose, infecção por *T. gondii*), micoses (6-20% de eosinófilos, juntamente com pleocitose predominantemente linfocitária, sobretudo na presença de meningite coccidioidal), doença neoplásica (linfoma, leucemia, carcinoma metastático) ou outros processos inflamatórios (sarcoidose, síndrome hipereosinofílica).

Com frequência, é necessário aumentar o número de exames complementares quando a investigação inicial não revela a etiologia. Além disso, podem ser necessárias repetidas amostras de grandes volumes de LCS para se estabelecer o diagnóstico de certas causas infecciosas e malignas de meningite crônica. A citometria de fluxo para células malignas pode ser útil em pacientes com suspeita de meningite carcinomatosa. A meningite linfomatosa ou carcinomatosa pode ser diagnosticada por meio de exame de cortes de um bloco celular formado por centrifugação do sedimento de um grande volume de LCS. O diagnóstico de meningite fúngica pode exigir grandes volumes de LCS para cultura do sedimento. Se a punção lombar convencional for improdutiva, pode ser recompensadora uma punção da cisterna cervical para se obter LCS próximo às meninges basilares.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Além do exame de LCS, deve-se procurar identificar as doenças subjacentes pertinentes. Com frequência, indicam-se um teste tuberculínico, radiografia de tórax, exame e cultura de urina, hemograma e contagem diferencial, provas de função renal e hepática, fosfatase alcalina, velocidade de hemossedimentação, fatores antinucleares, anticorpos anti-Ro e anti-La e nível sérico da enzima conversora da angiotensina. Em alguns casos, indica-se uma pesquisa minuciosa à procura de um local sistêmico de infecção. Pode-se verificar a presença de focos pulmonares de infecção, particularmente na doença fúngica ou na tuberculose. Por conseguinte, a TC ou a RM do tórax e o exame de escarro podem ser úteis. Podem ser detectadas anormalidades por meio de broncoscopia ou biópsia transtorácica por agulha. Com frequência, efetua-se um teste cutâneo de tuberculina, embora ele tenha especificidade e sensibilidade limitadas para o diagnóstico de doença ativa. A biópsia de fígado ou de medula óssea pode ser diagnóstica em alguns casos de tuberculose miliar, micose disseminada, sarcoidose ou neoplasia maligna metastática. A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose pode ser valiosa para identificar um local sistêmico para biópsia em pacientes com suspeita de meningite carcinomatosa ou sarcoidose, quando outros exames não fornecem informações. Um teste genético pode identificar mutações responsáveis por distúrbios autoinflamatórios monogênicos raros.

BIÓPSIA MENÍNGEA

Se o exame do LCS não for diagnóstico, deve-se considerar fortemente uma biópsia das meninges em pacientes com incapacidade grave, que necessitam de descompressão ventricular crônica ou cuja doença esteja progredindo rapidamente.

É preciso que as atividades do cirurgião, patologista, microbiologista e citologista sejam coordenadas, de modo a se obter uma amostra suficiente e realizar culturas apropriadas e estudos histológicos e moleculares, incluindo microscopia eletrônica e PCR. A taxa de positividade da biópsia meníngea pode ser maior quando se selecionam regiões que exibem captação de contraste na RM ou TC. Com as técnicas microcirúrgicas atuais, é possível ter acesso à maior parte das áreas das meninges basais para biópsia por meio de craniotomia limitada. Em uma série da Clínica Mayo, relatada por TM Cheng et al. (*Neurosurgery* 34:590, 1994), a RM demonstrou um realce das meninges em 47% dos pacientes submetidos à biópsia meníngea. A biópsia de uma região captante de contraste foi diagnóstica em 80% dos casos; a biópsia de regiões não captantes foi diagnóstica em apenas 9%; e as enfermidades mais comuns identificadas foram sarcoidose (31%) e adenocarcinoma metastático (25%). A tuberculose é o distúrbio mais comumente identificado em vários relatos fora dos EUA.

ABORDAGEM A CASOS ENIGMÁTICOS

Em cerca de 33% dos casos, o diagnóstico permanece desconhecido, apesar da cuidadosa avaliação do LCS e dos possíveis locais extraneurais de doença. Diversos microrganismos que causam meningite crônica podem levar semanas para serem identificados em culturas. Nos casos enigmáticos, dispõe-se de várias opções, determinadas pela extensão dos déficits clínicos e pela taxa de progressão. É prudente aguardar os resultados das culturas se o paciente estiver assintomático ou se os sintomas forem leves e não progressivos. Infelizmente, em muitos casos, ocorre deterioração neurológica progressiva, o que exige tratamento rápido. Podem-se efetuar derivações ventriculoperitoneais para aliviar a hidrocefalia, mas deve-se considerar o risco de se propagar o processo inflamatório não diagnosticado para o abdome.

Tratamento empírico É fundamental estabelecer o diagnóstico do agente etiológico, visto que existem tratamentos eficazes para muitas etiologias da meningite crônica; entretanto, se o distúrbio não for tratado, é provável que ocorra lesão progressiva do SNC e dos nervos e raízes cranianos. Em certas ocasiões, deve-se instituir terapia empírica quando todas as tentativas de diagnóstico tiverem fracassado. Em geral, a terapia empírica nos EUA consiste em antimicobacterianos, anfotericina para infecção fúngica ou glicocorticoides para causas inflamatórias não infecciosas. É importante direcionar o tratamento empírico da meningite linfocitária para a tuberculose, particularmente quando o distúrbio está associado a baixos níveis de glicose no LCS e paralisia do NC VI e de outros NC, visto que a doença não tratada pode ser devastadora dentro de poucas semanas. Os pacientes com tratamento prolongado com antifator de necrose tumoral que desenvolvem meningite crônica também devem ser tratados empiricamente com tratamento para a tuberculose se a etiologia não estiver bem definida. Na série da Clínica Mayo, o tratamento empírico mais eficaz foi a administração de glicocorticoides em vez de terapia antituberculose. A meningite carcinomatosa ou linfomatosa pode ser difícil de diagnosticar no início, mas com o tempo torna-se evidente.

PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO

A meningite crônica não é incomum durante a evolução da infecção pelo HIV. Pleocitose e sinais meníngeos leves são frequentes no início da infecção pelo HIV, e, em certas ocasiões, verifica-se a persistência de meningite de baixo grau. A toxoplasmose manifesta-se geralmente na forma de abscessos intracranianos e também pode estar associada à meningite. Outras causas de meningite crônica na Aids incluem infecção por *Cryptococcus, Nocardia, Candida* ou outros fungos; sífilis e linfoma **(Fig. 165.1)**. Toxoplasmose, criptococose, nocardiose e outras infecções fúngicas são fatores etiológicos importantes a serem considerados em indivíduos com outros estados de imunodeficiência que não a Aids, incluindo aqueles causados por agentes imunossupressores. Devido ao risco elevado de meningite crônica e à atenuação dos sinais clínicos de irritação meníngea em indivíduos imunossuprimidos, é necessário examinar o LCS na presença de qualquer cefaleia persistente ou alteração inexplicada do estado mental.

AGRADECIMENTO

Nossos agradecimentos a Morton N. Swartz pela sua contribuição em edições anteriores deste capítulo.

166e

Complicações infecciosas de queimaduras

Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

A pele é um componente essencial da imunidade, protegendo o hospedeiro de potenciais patógenos do ambiente. Brechas nessa barreira protetora representam, assim, uma forma de imunodeficiência que predispõe o paciente a infecções. Queimaduras térmicas podem causar destruição maciça do tegumento e também desarranjos da imunidade humoral e celular, permitindo o desenvolvimento de infecções causadas por agentes oportunistas do ambiente e por componentes da flora cutânea do hospedeiro.

EPIDEMIOLOGIA

Durante a década passada, a incidência estimada de lesões por queimadura nos Estados Unidos (EUA) declinou continuamente; entretanto > 1 milhão de lesões por queimadura ainda são trazidas à atenção médica a cada ano. Embora muitas queimaduras sejam menores e requeiram pequenas intervenções ou até mesmo nenhuma, as unidades especializadas em queimados relataram 183 mil casos entre 2002 e 2011 ao National Burn Repository; dos 45 mil indivíduos hospitalizados em razão dessas lesões, 60% necessitaram de cuidados intensivos e 20 mil tiveram queimaduras maiores envolvendo no mínimo 25% da área de superfície corporal. Os pacientes queimados são, na maioria, do sexo masculino. Crianças com menos de 5 anos de idade respondem por aproximadamente 20% dos casos relatados. As escaldaduras, incêndios em edifícios e veículos, e líquidos e gases inflamáveis são as principais causas de queimadura, mas as de origens elétrica, química e relacionadas com fumaça também são importantes. Queimaduras predispõem à infecção por comprometer a função de barreira protetora da pele, facilitando, assim, a entrada de microrganismos patogênicos, e também pela indução de imunossupressão sistêmica. Não é, portanto, surpreendente que a falência de múltiplos órgãos e complicações infecciosas sejam as principais causas de morbidade e mortalidade nas lesões graves por queimadura. Mais de 3 mil pacientes morrem a cada ano nos EUA vítimas de infecções relacionadas com queimaduras, e 6 das 10 principais complicações recentemente identificadas na revisão de 10 anos da American Burn Association são de natureza infecciosa: pneumonia (4,6%), septicemia (2,7%), celulite/lesão traumática (2,6%), insuficiência respiratória (2,5%), infecção de feridas (2,2%), outras infecções (2,0%), insuficiência renal (1,5%), infecção de acesso (1,4%), síndrome da angústia respiratória aguda (1,2%) e arritmia (1,0%).

FISIOPATOLOGIA

A perda da barreira cutânea facilita a penetração da flora do próprio paciente e de organismos oriundos do ambiente hospitalar na ferida produzida pela queimadura. Inicialmente, a lesão é colonizada por bactérias Gram-positivas originárias dos tecidos circundantes, mas o número de bactérias cresce rapidamente sob a escara produzida pela queimadura, alcançando cerca de $8{,}4 \times 10^3$ UFC/g no quarto dia após a queimadura. A natureza avascular da escara, juntamente com o comprometimento das respostas imunes locais, favorece ainda mais a colonização e a proliferação. Pelo dia 7, a lesão já está colonizada por outros microrganismo, como bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e leveduras derivadas das floras gastrintestinal e respiratória alta. Ocorre infecção invasiva – localizada e/ou sistêmica – quando essas bactérias penetram o tecido viável. Além disso, foi identificada a participação de biofilmes em modelos experimentais com animais estudando infecção de feridas por queimadura. (*Biofilmes* são comunidades de bactérias associadas a uma superfície e frequentemente embebidas em uma matriz, o que permite que os microrganismos persistam e resistam aos efeitos da imunidade do hospedeiro e à ação dos agentes antimicrobianos).

Os estreptococos e os estafilococos eram as causas predominantes das infecções em queimaduras na era pré-antibiótica e atualmente ainda são patógenos importantes. Com o advento dos agentes antimicrobianos, a *Pseudomonas aeruginosa* tornou-se um importante problema no tratamento das queimaduras. Em modelos animais de lesão térmica cutânea e infecção da ferida por *Pseudomonas*, observou-se aumento inicial e constante dos neutrófilos na pele e disseminação bacteriana aos pulmões e ao baço em 72 horas. É menos comum encontrarem-se bactérias anaeróbias nas infecções em queimaduras elétricas ou quando são usados curativos abertos. O uso disseminado de agentes antimicrobianos tópicos e mais efetivos resultou em declínio das infecções bacterianas de feridas e na emergência de fungos (particularmente *Candida albicans,* espécies de *Aspergillus* e os agentes da mucormicose) como patógenos cada vez mais importantes em pacientes com queimaduras. Foi também encontrado o herpes-vírus simples em feridas de queimaduras, particularmente no pescoço e na face, bem como naquelas associadas à lesão por inalação. Em estudos prospectivos, descreveu-se viremia por citomegalovírus em até 71% dos pacientes queimados soropositivos, e níveis mais altos (> 1.000 cópias/mL) foram associados a maior permanência em ventilação mecânica e a períodos maiores de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI).

Relatos de necropsia de pacientes com queimaduras térmicas graves no decorrer dessa última década associaram *P. aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* com morte, e tal associação foi independente da porcentagem da área de superfície corporal total queimada, da porcentagem de queimaduras de espessura total (em oposição às queimaduras de espessura parcial), de lesão por inalação e do dia da morte após a queimadura. De fato, os pacientes queimados que evoluem com infecção secundária por *P. aeruginosa* apresentam taxa de mortalidade quatro vezes maior do que aqueles sem *P. aeruginosa*. Historicamente, as taxas de mortalidade entre pacientes queimados e infectados com *P. aeruginosa* chegaram a 77% ao longo de um período de 25 anos. Além disso, o *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* está entre os principais patógenos em alguns centros de tratamento de queimados.

Supõe-se que a cascata de eventos que se segue a uma queimadura grave e que leva à falência de múltiplos órgãos e à morte seja um processo de duas etapas. A queimadura propriamente dita, com a hipovolemia e a hipoxia tecidual que a acompanha, é seguida por infecção invasiva surgida na grande quantidade de tecidos desvitalizados. A frequência da infecção corre em paralelo à extensão e à gravidade da queimadura. Queimaduras graves causam um estado de imunossupressão que compromete as respostas imunes inata e adaptativa. O impacto substancial da imunodeficiência sobre a infecção se deve a efeitos sobre ambos os braços do sistema imune, o celular e o humoral. Por exemplo, queimaduras importantes são acompanhadas por redução no número e na atividade das células T auxiliares circulantes, de aumento das células T supressoras, de redução da produção e liberação de monócitos e macrófagos e de redução nos níveis de imunoglobulinas. Também há comprometimento das funções dos neutrófilos e do complemento após as queimaduras. O aumento dos níveis de múltiplas citocinas, detectado em pacientes queimados, é compatível com a hipótese amplamente aceita de que a resposta inflamatória se torna desregulada nesses indivíduos; produtos das células bacterianas desempenham um papel importante na indução dos mediadores pró-inflamatórios que contribuem para essa resposta inflamatória sistêmica descontrolada. O aumento da permeabilidade da parede do intestino para as bactérias e seus componentes (p. ex., endotoxina) também contribui para a desregulação do sistema imune e para a sepse. Assim, um paciente queimado está predisposto à infecção não só no local da queimadura, mas também em locais remotos (ver adiante). Outro fator que contribui para a imunossupressão secundária às queimaduras é o sistema endócrino; observam-se níveis elevados de vasopressina, aldosterona, cortisol, glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e outros hormônios que afetam diretamente a proliferação dos linfócitos, a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a atividade das células destruidoras naturais e células T supressoras.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Como os sinais clínicos de infecção são de difícil interpretação, as lesões devem ser cuidadosamente monitoradas no que diz respeito a alterações que possam refletir infecção. Uma margem eritematosa frequentemente circunda o local das queimaduras e por si só não é indicativa de infecção. Os sinais de infecção incluem conversão da queimadura de espessura parcial para espessura total, alterações na cor (p. ex., aparecimento de coloração marrom-escura ou negra na lesão), aparecimento de um novo eritema ou de edema violáceo no tecido normal nas margens da lesão, súbita separação da escara do tecido subcutâneo e degeneração da lesão com o surgimento de uma nova escara.

A excisão cirúrgica precoce do tecido desvitalizado atualmente é amplamente usada, e as infecções das queimaduras podem ser classificadas conforme o local da excisão como (1) impetigo da queimadura (infecção caracterizada por perda do epitélio de uma superfície previamente reepitelizada, tal como se vê em uma queimadura de espessura parcial que tenha sido deixada para fechar por segunda intenção, em uma queimadura enxertada ou em um local doador de pele cicatrizado); (2) infecção de ferida cirúrgica relacionada com a queimadura (infecção purulenta de uma queimadura excisada e de locais doadores ainda não epitelizados, acompanhada por culturas positivas); (3) celulite da queimadura (extensão da infecção para os tecidos saudáveis circunjacentes; **Fig. 166e.1**); e (4) infecção invasiva em queimaduras não excisadas (infecção secundária em queimadura de espessura parcial ou total, que se manifesta pela separação da escara ou por coloração violácea, marrom-escura ou negra da escara; **Fig. 166e.2**). O aparecimento de coloração verde na lesão ou na gordura subcutânea **(Fig. 166e.3)** ou o desenvolvimento de ectima gangrenoso (ver **Fig. 25e.35**) em local remoto indicam o diagnóstico de infecção invasiva por *P. aeruginosa*.

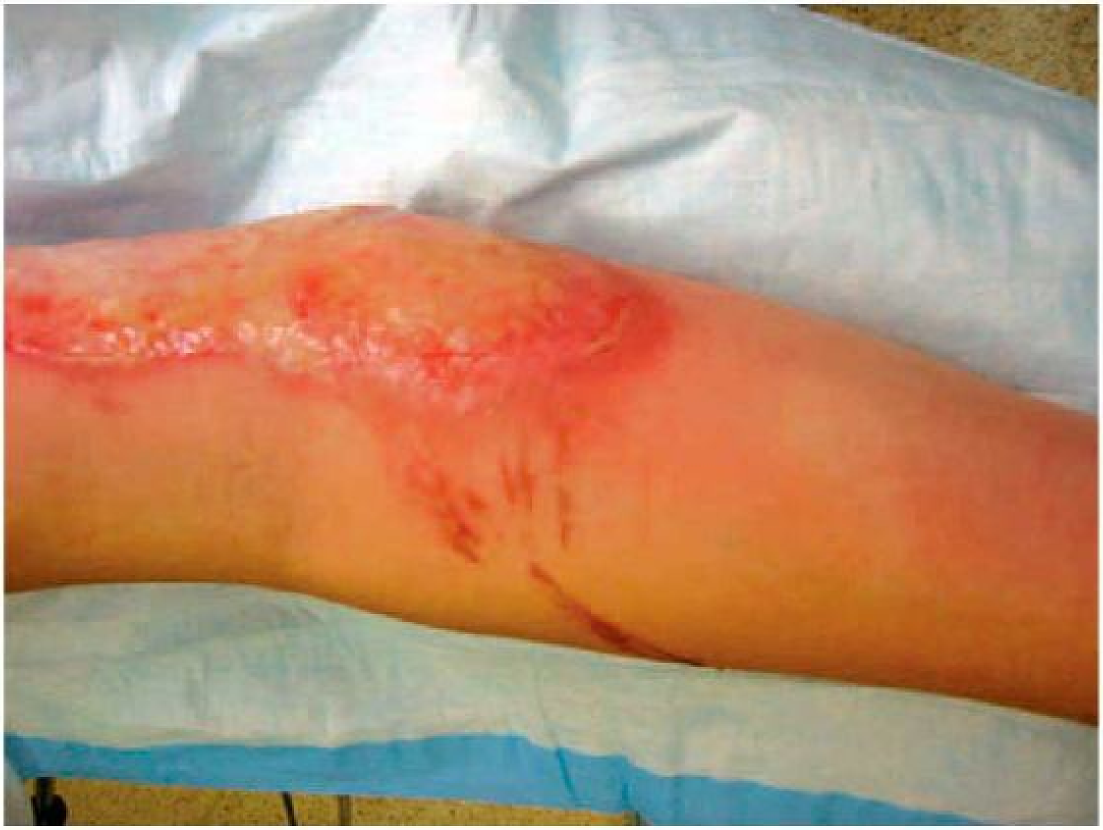

FIGURA 166e.1 Celulite complicando uma queimadura no braço, com extensão da infecção para o tecido saudável adjacente. *(Cortesia do Dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; com autorização.)*

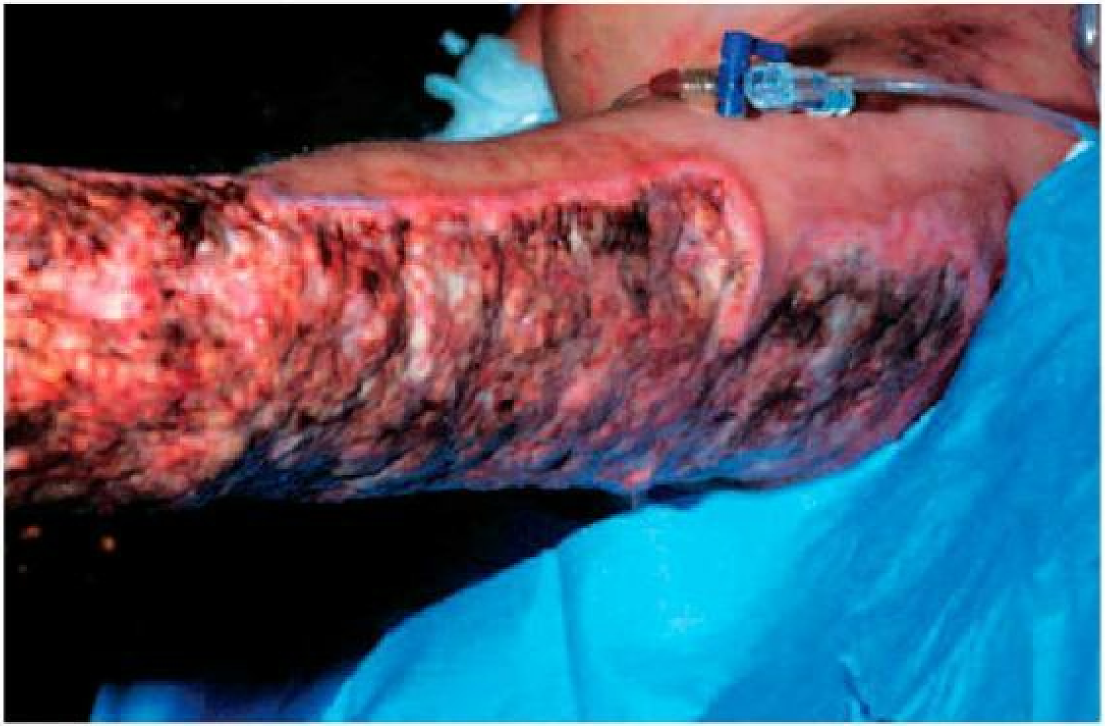

FIGURA 166e.2 Queimadura grave do membro superior infectada por *Pseudomonas aeruginosa*. A lesão requer desbridamento adicional. Notar a coloração

entre marrom-escura e negra da escara. *(Cortesia do Dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; com autorização.)*

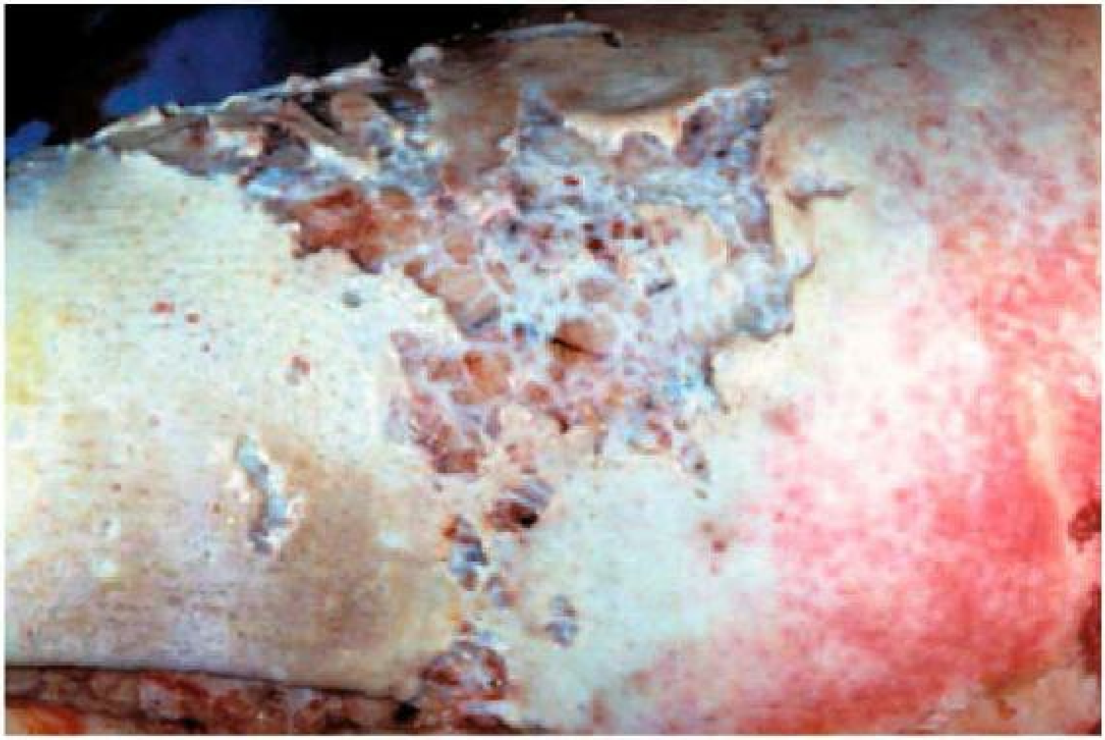

FIGURA 166e.3 Queimadura infectada por *Pseudomonas aeruginosa*, com liquefação do tecido. Observar a coloração verde das margens da ferida, sugestiva de infecção por *Pseudomonas. (Cortesia do Dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; com autorização.)*

Alterações na temperatura corporal, hipotensão, taquicardia, alteração das funções mentais, neutropenia ou neutrofilia, trombocitopenia e insuficiência renal podem resultar de queimaduras invasivas e sepse. Entretanto, como ocorrem alterações profundas da homeostase em consequência da própria queimadura e como a inflamação sem infecção é um componente normal dessas lesões, é complicado avaliar tais alterações. As alterações na temperatura corporal, por exemplo, são atribuíveis à disfunção termorregulatória; a taquicardia e a hiperventilação acompanham as alterações metabólicas induzidas por queimaduras extensas e não são necessariamente indicativas de sepse bacteriana.

Dada a dificuldade de avaliar as queimaduras somente com base na observação clínica e nos dados de laboratório, biópsias da lesão são necessárias para o diagnóstico definitivo de infecção. O momento oportuno para a realização dessas biópsias pode ser indicado por alterações clínicas, mas, em alguns centros, as queimaduras são rotineiramente biopsiadas a intervalos regulares. A amostra de biópsia é examinada quanto a evidências histológicas de invasão bacteriana e submetida a culturas microbiológicas quantitativas. A presença de > 10^5 bactérias viáveis por grama de tecido é altamente sugestiva de infecção invasiva e de risco drasticamente aumentado de sepse. Evidências histopatológicas de invasão de tecidos viáveis e a presença de microrganismos em vasos sanguíneos e linfáticos não queimados constituem indicadores mais definitivos de infecção. Uma hemocultura positiva para o mesmo organismo observado em grande quantidade no tecido biopsiado é um indicador confiável de sepse por queimadura. As culturas da superfície podem fornecer alguma indicação sobre os microrganismos presentes no ambiente hospitalar, mas não são indicativas da etiologia da infecção. Essa técnica não invasiva pode ser usada para determinar a flora presente nas áreas excisadas das queimaduras ou em áreas em que a pele é muito fina para biópsia (p. ex., sobre as orelhas, olhos e dedos). A identificação rápida dos microrganismos e a instituição de terapia apropriada são essenciais para a sobrevivência dos pacientes com lesões graves por queimadura; atualmente tem-se utilizado a reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação rápida de patógenos específicos, algumas vezes em menos de 6 horas, para permitir intervenções terapêuticas mais precoces.

Além da infecção da própria queimadura, outras infecções decorrentes da imunossupressão causada por queimaduras extensas e pelas manipulações necessárias para o cuidado clínico põem os pacientes queimados sob risco. A pneumonia, atualmente a complicação infecciosa mais comum entre pacientes queimados hospitalizados, é, na maioria das vezes, adquirida no hospital pela via respiratória. A incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica entre pacientes queimados é de 22-30 casos por 1.000 dias no ventilador – mais que o dobro nas coortes clínica e cirúrgica na UTI; essa infecção geralmente é causada por colonização do trato inferior e parênquima respiratório em razão de microaspiração contínua. Entre os fatores de risco associados à pneumonia secundária estão lesão por inalação, intubação, queimaduras de espessura total na parede torácica, lesões térmicas cutâneas, imobilização, transfusões de sangue e sepse não controlada com disseminação hematogênica. Também podem ocorrer êmbolos sépticos pulmonares. A tromboflebite supurativa pode complicar a cateterização vascular necessária para os suportes hídrico e nutricional nas queimaduras. Endocardite, infecção do trato urinário, condrites bacterianas (particularmente em pacientes com orelhas queimadas) e infecções intra-abdominais também complicam as queimaduras graves. A síndrome da pele escaldada estafilocócica causada por infecção da ferida da queimadura por *S. aureus* foi descrita como uma complicação rara. Finalmente, as infecções de ferida cirúrgica em queimados contribuem para a morbidade e foram encontradas em até 39% dos pacientes; essa infecções frequentemente resultam em enxertos sucessivos de pele e em prolongamento da hospitalização.

INFECÇÕES DA FERIDA DE QUEIMADURA

O objetivo final da conduta nas queimaduras é o fechamento e a cura da lesão. A excisão cirúrgica do tecido queimado, com extenso desbridamento do tecido necrótico e enxerto da pele ou de substitutos de pele, reduz grandemente as taxas de mortalidade associadas às queimaduras graves. Além disso, os quatro agentes antimicrobianos tópicos amplamente usados – creme de sulfadiazina de prata, creme de acetato de mafenida, creme de nitrato de prata e curativos de prata nanocristalina – diminuem espetacularmente a carga bacteriana das queimaduras e reduzem a incidência de infecção; esses agentes são rotineiramente aplicados a queimaduras de espessuras parcial e total. As propriedades bactericidas da prata relacionam-se aos seus efeitos sobre as enzimas respiratórias presentes nas paredes celulares bacterianas; no entanto sua interação com as proteínas estruturais produz toxicidade para os ceratinócitos e fibroblastos, o que pode retardar a cura da ferida quando os compostos baseados em prata são usados indiscriminadamente. Todos os quatro agentes são amplamente ativos contra muitas bactérias e alguns fungos e são úteis antes que a colonização bacteriana tenha se estabelecido. A sulfadiazina de prata é com frequência utilizada inicialmente, mas o seu valor pode estar limitado pela resistência bacteriana, pela má penetração na lesão ou pela toxicidade (leucopenia). O acetado de mafenida tem atividade mais ampla contra bactérias Gram-negativas. O creme penetra nas escaras e pode, assim, prevenir ou tratar a infecção que ocorra debaixo delas; seu uso sem curativos permite o exame regular da área lesada. As principais desvantagens do acetato de mafenida são a possível inibição da anidrase carbônica, resultando em acidose metabólica e na indução de reações de hipersensibilidade em até 7% dos pacientes. Esse agente é mais frequentemente usado quando bactérias Gram-negativas invadem a queimadura e quando o tratamento com sulfadiazina de prata falha. A atividade do acetato de mafenida contra bactérias Gram-positivas é limitada. Os curativos com prata nanocristalina fornecem uma cobertura antimicrobiana mais ampla que a de qualquer uma das outras preparações tópicas disponíveis, com atividade contra *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e enterococos resistentes à vancomicina (VRE), moderada capacidade de penetrar nas escaras e toxicidade limitada. Além disso, esse método permite a liberação controlada e prolongada de prata nanocristalina no interior da lesão, limitando o número de trocas de curativos e reduzindo, desse modo, o risco de infecções nosocomiais, bem como o custo do tratamento. A mupirocina, um agente antimicrobiano tópico usado para erradicar a colonização nasal por MRSA, está sendo cada vez mais usada em unidades de queimados onde o MRSA é prevalente. A eficácia da mupirocina em reduzir as contagens bacterianas na queimadura e prevenir as infecções sistêmicas é comparável à da sulfadiazina de prata.

Nos últimos anos, as taxas de infecção fúngica aumentaram nos pacientes queimados. Quando ocorre uma infecção fúngica superficial, a nistatina pode ser misturada com a sulfadiazina de prata ou com o acetato de mafenida para tratamento tópico. Um pequeno estudo mostrou que a nistatina em pó (6 milhões de unidades/g) é eficaz no tratamento de infecções superficiais e profundas de queimaduras por espécies de *Aspergillus* ou *Fusarium*. Além desses produtos, as pomadas com propriedades antimicrobianas podem promover autólise rápida, desbridamento e cura úmida de queimaduras de espessura parcial.

Quando uma infecção invasiva da lesão é diagnosticada, o tratamento tópico deve ser alterado para acetato de mafenida. A injeção feita sob a escara (a instilação direta de um antibiótico, frequentemente piperacilina, no interior dos tecidos sob a escara) é um adjuvante útil para o tratamento cirúrgico e antimicrobiano sistêmico. O tratamento sistêmico com antibióticos ativos contra os patógenos presentes na ferida deve ser instituído. Na ausência de dados de cultura, o tratamento deve ter amplo espectro, cobrindo organismos comumente encontrados na unidade de queimados em questão. Essa cobertura é habitualmente obtida com um antibiótico ativo contra patógenos Gram-positivos (p. ex., oxacilina, 2 g, IV, a cada 4 h) e com um fármaco ativo contra *P. aeruginosa* e outros bastonetes Gram-negativos (p. ex., mezlocilina, 3 g, IV, a cada 4 h; gentamicina, 5 mg/kg/dia, IV). Em pacientes alérgicos à penicilina, a vancomicina (1 g, IV, a cada 12 h) pode substituir a oxacilina (e é eficaz contra MRSA), e o ciprofloxacino (400 mg, IV, a cada 12 h) pode substituir a mezlocilina. Antibióticos oxazolidinonas, como a linezolida, se mostraram eficazes para redução do crescimento bacteriano e dos níveis da toxina 1 da síndrome do choque tóxico em modelos animais de infecção de feridas de queimadura com MRSA.

Pacientes com queimaduras frequentemente têm alterações do metabolismo e dos mecanismos de depuração renal, o que determina o monitoramento dos níveis séricos do antibiótico. Os níveis obtidos com doses-padrão frequentemente são subterapêuticos.

O tratamento das infecções causadas por patógenos resistentes emergentes permanece um desafio no cuidado dos pacientes queimados. O MRSA, os enterococos resistentes, os bastonetes Gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos e as Enterobacteriaceae produtoras de β-lactamases de espectro estendido já foram associadas a infecções de queimaduras e identificadas em surtos em unidades de queimados. Práticas para controle estrito de infecção (como vigilância microbiológica em unidades de queimados) e tratamento com antibiótico adequado são medidas importantes para reduzir as taxas de infecção por organismos resistentes.

Em geral, não há indicação para antibioticoterapia sistêmica profilática na condução de pacientes queimados, já que, de fato, seu uso pode levar à colonização por microrganismos resistentes. Em alguns estudos, a profilaxia antibiótica foi associada a aumento das infecções secundárias dos tratos respiratórios alto e baixo, do trato urinário, assim como a prolongamento da hospitalização. Uma exceção são os casos que necessitam de manipulação da queimadura. Como os procedimentos de desbridamento, excisão ou enxertia frequentemente resultam em bacteremia, administram-se antibióticos sistêmicos profiláticos no momento da manipulação da lesão; os agentes específicos usados devem ser escolhidos com base nos dados obtidos por cultura da lesão ou com base nos dados sobre a flora residente no hospital.

O uso de antibióticos orais para a descontaminação digestiva seletiva (SDD), visando reduzir a colonização bacteriana e o risco de infecção da queimadura, é controverso e não foi amplamente adotado. Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado com placebo em pacientes com queimaduras envolvendo > 20% da superfície corporal total, a SDD foi associada à redução das taxas de mortalidade na UTI de queimados e no hospital e também à redução na incidência de pneumonia. Os efeitos da SDD sobre a microbiota anaeróbia normal do intestino devem ser levados em conta antes que essa abordagem seja empregada.

As estratégias para reduzir ou limitar a disseminação sistêmica das infecções de feridas, particularmente aos pulmões, são adjuntos úteis à terapia. Algumas dessas estratégias visam a reduzir a inflamação neutrofílica no local da lesão capaz de acelerar a formação de biofilme, particularmente por *P. aeruginosa* . Por exemplo, em modelos experimentais com animais para investigação de queimaduras cutâneas com inoculação de *P. aeruginosa* na ferida, uma dose única de azitromicina administrada precocemente reduziu a taxa de infecção por *Pseudomonas* e de disseminação sistêmica aos pulmões e ao baço, e seus efeitos pareceram semelhantes àqueles dos agentes clássicos anti-*Pseudomonas*, como a tobramicina. A administração precoce de azitromicina em humanos para prevenir disseminação deve ser estudada.

Todos os pacientes com lesões por queimadura devem submeter-se à imunização de reforço para o tétano caso tenham completado a imunização primária e não tiverem recebido uma dose de reforço nos últimos 5 anos. Os pacientes sem imunização prévia devem receber imunoglobulina tetânica e submeter-se à imunização primária.

167e

Complicações infecciosas de mordeduras

Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

A pele é um componente essencial da imunidade inespecífica, protegendo o hospedeiro de potenciais patógenos oriundos do ambiente. Brechas nessa barreira protetora representam, assim, uma forma de imunodeficiência que predispõe o paciente a infecções. Mordeduras e arranhões produzidos por animais e humanos permitem a inoculação de microrganismos, através da barreira protetora da pele até os tecidos mais profundos e suscetíveis do hospedeiro.

A cada ano, nos Estados Unidos (EUA), ocorrem milhões de mordeduras por animais. A vasta maioria é produzida por cães e gatos de estimação, cujo número ultrapassa 100 milhões; a incidência anual de mordeduras por cães e gatos já foi descrita como de 300 para cada 100 mil habitantes. Outras mordeduras originam-se do contato com animais no ambiente selvagem ou em situações ocupacionais. Embora muitas dessas mordeduras requeiram tratamento mínimo ou até nenhum, um significativo número delas resulta em infecção, que pode ser fatal. A microbiologia das infecções de mordeduras reflete geralmente a flora orofaríngea do animal que morde, embora possam também estar envolvidos microrganismos do solo, da pele do animal ou da vítima ou, ainda, das fezes do animal.

MORDEDURAS DE CÃES

Nos EUA, os cães mordem > 4,7 milhões de pessoas a cada ano e são responsáveis por 80% de todas as mordeduras por animais; estima-se que 15-20% tornem-se infectadas. A cada ano, 800 mil americanos procuram atenção médica por mordeduras de cão; 386 mil deles requerem tratamento em serviço de emergência. Há, por esse motivo, > 1.000 visitas aos serviços de emergência a cada dia, e cerca de uma dúzia de mortes por ano. A maior parte das mordeduras caninas é provocada e produzida pelo animal de estimação ou por um cão conhecido da vítima. Essas mordidas frequentemente ocorrem durante tentativas de apartar uma briga de cães. As crianças têm maior probabilidade que os adultos de serem mordidos por um cão, sendo que a maior incidência, de 6 mordidas/1.000 habitantes, ocorre em meninos de 5-9 anos de idade. As vítimas são mais frequentemente do sexo masculino e as mordidas envolvem com maior frequência um dos membros superiores. Em crianças com < 4 anos de idade, 66% dessas lesões envolvem a cabeça ou o pescoço. A infecção se manifesta 8-24 horas após a mordedura, na forma de dor no local da lesão e celulite acompanhada por drenagem purulenta e às vezes malcheirosa. Podem surgir artrite séptica e osteomielite se os dentes do cão penetrarem a sinóvia ou o osso. Também é possível ocorrer manifestações sistêmicas (p. ex., febre, linfadenopatia e linfangite). A microbiologia das mordeduras por cão é geralmente mista e inclui estreptococos β-hemolíticos, espécies de *Pasteurella*, espécies de *Staphylococcus* (incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina [MRSA]), *Eikenella corrodens* e *Capnocytophaga canimorsus*. Muitas lesões também incluem bactérias anaeróbias, como espécies de *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Porphyromonas*.

Embora a maior parte das infecções que se originam em mordeduras de cão esteja localizada na área da lesão, muitos microrganismos envolvidos causam infecção sistêmica, como bacteremia, meningite, abscesso cerebral, endocardite e corioamnionite. Essas infecções são particularmente prováveis nos hospedeiros acometidos por edema ou comprometimento da drenagem linfática do membro envolvido (como ocorre, p. ex., após mordedura no braço de uma mulher submetida à mastectomia) e em pacientes imunocomprometidos por medicamentos ou doença (p. ex., uso de glicocorticoides, lúpus eritematoso sistêmico, leucemia aguda ou cirrose hepática). Além disso, mordeduras e arranhaduras produzidas por cão podem resultar em doenças sistêmicas, como raiva **(Cap. 232)** e tétano **(Cap. 177)**.

A infecção por *C. canimorsus* que acompanha as mordeduras produzidas por cães pode resultar em sepse fulminante, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal, particularmente em hospedeiros cuja função hepática esteja comprometida, que tenham sofrido esplenectomia ou que estejam imunossuprimidos. Esse bastonete Gram-negativo delgado é de difícil cultivo na maior parte dos meios sólidos, mas cresce em uma variedade de meios líquidos. As bactérias são ocasionalmente observadas no interior de leucócitos polimorfonucleares, nos esfregaços de sangue periférico corados pelo Wright, obtidos de pacientes sépticos. A tularemia **(Cap. 195)** também foi relatada após mordedura de cão.

MORDEDURAS DE GATOS

Embora menos comuns que as ocasionadas por cães, as mordeduras e arranhaduras por gatos resultam em infecção em mais da metade dos casos. Como os dentes caninos estreitos e afiados do gato penetram profundamente no tecido, é mais provável de as mordeduras por gato causarem artrite séptica e osteomielite se comparadas com as de cães; o desenvolvimento dessas complicações é particularmente provável quando as perfurações se localizam sobre ou próximas a uma articulação, especialmente as da mão. As mulheres são vítimas mais frequentes de mordidas de gatos. Essas mordidas envolvem mais frequentemente as mãos e os braços. As mordidas e arranhaduras produzidas por gatos são propensas à infecção por organismos presentes na orofaringe desses animais. A *Pasteurella multocida*, um componente normal da flora oral dos felinos, é um cocobacilo Gram-negativo pequeno, envolvido na maioria das infecções de mordeduras por gatos. Entretanto, tal como ocorre nas mordeduras de cães, a flora das infecções das mordeduras de gatos é habitualmente mista. Os outros microrganismos que causam infecção das mordeduras de gatos são similares aos que causam infecção das mordeduras de cães.

Os mesmos fatores de risco para infecção sistêmica após mordedura de cães estão envolvidos nas mordeduras de gatos. As infecções por *Pasteurella* tendem a evoluir rapidamente, frequentemente em horas, causando inflamação grave acompanhada por drenagem purulenta. A *Pasteurella* também pode disseminar-se a partir da inalação de gotículas respiratórias dos animais, resultando em pneumonia ou bacteremia. Tal como as mordeduras de cães, as de gatos podem resultar em transmissão de raiva ou no desenvolvimento de tétano. A infecção por *Bartonella henselae* causa a doença da arranhadura do gato **(Cap. 197)** que é uma consequência tardia importante de mordeduras e arranhaduras de gatos. A tularemia **(Cap. 195)** também foi relatada após mordedura de gato.

MORDEDURAS DE OUTROS ANIMAIS

As mordeduras produzidas por muitas outras espécies de animais podem infectar-se. Essas mordeduras são frequentemente resultado de exposição ocupacional (fazendeiros, laboratoristas, veterinários) ou recreacional (caçadores e indivíduos que capturam animais com armadilhas, que praticam acampamento na mata e que possuem animais de estimação exóticos). Geralmente, a flora das mordeduras reflete a flora oral do animal que morde. Muitos felinos, incluindo os gatos selvagens, albergam a *P. multocida*. As mordeduras por animais aquáticos, como crocodilos ou piranhas, podem conter *Aeromonas hydrophila*. As picadas de serpentes peçonhentas **(Cap. 474)** resultam em reação inflamatória grave e em necrose tecidual – condições que as tornam propensas à infecção. A flora oral da serpente inclui muitas espécies de aeróbios e anaeróbios, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, espécies de *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis* e espécies de *Clostridium*. As mordeduras produzidas por primatas não humanos são altamente suscetíveis a infecções por patógenos similares aos isolados de mordeduras humanas (ver adiante). As mordeduras por macacos do Velho Mundo (gênero *Macaca*) podem também resultar na transmissão do vírus B (*Herpesvirus simiae*, o herpes-vírus dos cercopitecídeos), uma causa de infecção grave do sistema nervoso central humano. As mordidas por focas, morsas e ursos polares podem causar uma infecção supurativa crônica conhecida como "dedo de foca", provavelmente decorrente de uma ou mais espécies de *Mycoplasma* que colonizam esses animais.

Os pequenos roedores, como ratos, camundongos e gerbilos, e também os animais que são seus predadores, podem transmitir *Streptobacillus moniliformis* (um bastonete Gram-negativo pleomorfo microaerófilo) ou *Spirillum minor* (uma espiroqueta), que causam uma doença clínica conhecida como *febre da mordedura do rato*. A vasta maioria dos casos nos EUA são estreptobacilares, ao passo que as infecções por *Spirillum* ocorrem principalmente na Ásia.

Nos EUA, o risco de mordedura por roedores é habitualmente maior entre laboratoristas ou moradores (particularmente crianças) de casas infestadas por esses animais. A febre por mordedura de rato é distinguida da infecção aguda das mordeduras por manifestar-se após a cura da lesão inicial. A doença estreptobacilar segue-se a um período de incubação de 3-10 dias. Febre, calafrios, mialgias, cefaleia e artralgias migratórias graves são habitualmente seguidos por exantema maculopapular que, caracteristicamente, envolve as palmas e as solas e pode tornar-se confluente ou purpúrico. As complicações são endocardite, miocardite, meningite, pneumonia e abscessos em muitos órgãos. A *febre de Haverhill* é uma infecção por *S. moniliformis* adquirida por leite ou água contaminados e tem manifestações similares. A febre estreptobacilar por mordedura de rato era frequentemente fatal na era pré-antibiótica. O diagnóstico diferencial inclui a febre maculosa das Montanhas Rochosas, a doença de Lyme, a leptospirose e a sífilis secundária. O diagnóstico é feito pela observação direta dos organismos causais em tecido ou sangue, por cultura dos organismos em meio enriquecido ou por testes sorológicos com aglutininas específicas.

A infecção por *Spirillum* (conhecida no Japão como "sodoku") causa dor e tumefação violácea no local da mordida inicial, com linfangite e linfadenopatia regional associada, após período de incubação de 1-4 semanas. A doença sistêmica provoca febre, calafrios e dor de cabeça. A lesão original pode eventualmente evoluir para escara. A infecção é diagnosticada por visualização direta das espiroquetas no sangue ou no tecido ou por inoculação em animais.

Finalmente, a NO-1 (não oxidante do grupo 1, de acordo com o CDC) é uma bactéria associada a mordeduras de cães e gatos. As infecções com as quais a NO-1 foi associada tendem a ter manifestações locais (i.e., abscesso e celulite). Tais infecções ocorreram em pessoas saudáveis sem qualquer doença subjacente e em alguns casos houve evolução de processos localizados para doença sistêmica. As características fenotípicas da NO-1 são similares às das espécies não sacarolíticas de *Acinetobacter*; isto é, a NO-1 é negativa para oxidase, indol e urease. Até o momento, todas as cepas identificadas mostraram-se suscetíveis aos aminoglicosídeos, antibióticos β-lactâmicos, tetraciclinas, quinolonas e sulfonamidas.

MORDEDURAS HUMANAS

As mordeduras humanas podem ser autoinfligidas; podem vitimar profissionais de saúde que cuidam de pacientes; ou podem ter lugar durante lutas, maus-tratos no lar e atividade sexual. As mordeduras humanas infectam-se mais frequentemente (cerca de 10-15% das vezes) que as mordidas infligidas por outros animais. Essas infecções refletem a diversidade da flora oral dos humanos, que inclui múltiplas espécies de bactérias aeróbias e anaeróbias. Os isolados aeróbios comuns incluem estreptococos viridans, *S. aureus*, *E. corrodens* (particularmente comum nas lesões de punho fechado; ver adiante) e *Haemophilus influenzae.* Espécies anaeróbias, como *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella*, *Porphyromonas*, e espécies de *Peptostreptococcus*, são isoladas de 50% das infecções de mordeduras humanas; muitos desses isolados produzem β-lactamases. A flora oral de pacientes hospitalizados e debilitados frequentemente apresenta Enterobacteriaceae, além dos organismos habituais. Infecções pelos vírus da hepatite B, hepatite C e herpes-vírus simples, e por sífilis, tuberculose, actinomicose e tétano já tiveram a sua transmissão por mordeduras humanas descrita; é biologicamente possível transmitir o HIV por mordeduras humanas, embora esse evento seja bastante improvável.

As mordeduras humanas são categorizadas como lesões *oclusivas* infligidas pela própria mordida, e como lesões do tipo "punho fechado", que ocorrem quando o punho de um indivíduo se choca com os dentes de um outro, com laceração traumática da mão. Por várias razões, as lesões de punho fechado, algumas vezes referidas como "mordida de briga", são mais comuns que as lesões oclusivas e resultam em infecções particularmente graves. Os espaços profundos da mão, como ossos, articulações e tendões, são, no curso de tais lesões, frequentemente inoculados com microrganismos. A posição do punho, fechado durante a lesão, e a extensão da mão após sua ocorrência, podem promover ainda maior introdução de bactérias, à medida que os tendões contaminados se retraem para debaixo da superfície cutânea. Além do mais, o paciente frequentemente busca atenção médica apenas após o desenvolvimento de infecção franca.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Mordeduras de animais ou humanas

Deve-se realizar anamnese cuidadosa, incluindo o tipo do animal envolvido, o tipo de ataque (se provocado ou não) e quanto tempo se passou desde a ocorrência da lesão. As autoridades de saúde pública locais e regionais devem ser consultadas para se estabelecer se uma determinada espécie pode transmitir raiva e/ou para localizar e observar o animal mordedor quando a profilaxia da raiva estiver indicada **(Cap. 232)**. Mordeduras humanas suspeitas pedem questionamento cuidadoso a respeito de maus-tratos doméstico ou infantil. Detalhes sobre alergias a antibióticos, imunossupressão, esplenectomia, doença hepática, mastectomia e imunizações devem ser obtidos. A lesão deve ser cuidadosamente inspecionada em busca de evidências de infecção, como hiperemia, exsudato e mau cheiro. Deve ser avaliado o tipo de ferida (puntiforme, laceração ou arranhadura); a profundidade da penetração; e o possível envolvimento de articulações, tendões, nervos e ossos. Frequentemente é útil incluir um diagrama ou uma fotografia da lesão no prontuário médico. Além disso, deve-se realizar exame físico geral, incluindo avaliação dos sinais vitais e de possíveis evidências de linfangite, linfadenopatia, lesões dermatológicas e limitações funcionais. As lesões da mão devem ser avaliadas por cirurgião de mão sobre possíveis lesões de tendão, nervos e músculos. Devem-se obter radiografias quando os ossos foram penetrados ou quando houver a possibilidade de um fragmento de dente estar presente. A cultura e coloração de Gram de todas as mordeduras infectadas são essenciais; culturas para anaeróbios devem ser realizadas quando houver abscesso, tecido desvitalizado e exsudato com mau cheiro. Um *swab* de ponta fina pode ser usado para cultivar feridas penetrantes profundas ou pequenas lacerações. É também razoável cultivar amostras de lesões não infectadas por mordidas infligidas por animais que não cães e gatos, já que os microrganismos que causam doença são menos previsíveis nesses casos. Há indicação de contagem de leucócitos e de hemoculturas em caso de suspeita de infecção sistêmica.

TRATAMENTO INFECÇÕES EM FERIDAS DE MORDEDURA

CONDUTA NO FERIMENTO

O fechamento da ferida é controverso nas lesões por mordeduras. Muitas autoridades preferem não tentar fechamento primário das lesões infectadas ou que podem infectar-se, preferindo irrigá-las copiosamente, desbridar o tecido desvitalizado, remover os corpos estranhos e aproximar suas bordas. O fechamento primário tardio pode ser realizado cessado o risco de infecção. Pode-se permitir que feridas pequenas e não infectadas fechem por segunda intenção. As lesões puntiformes por mordeduras de gato devem ser deixadas sem sutura pela alta taxa de infecção. As lesões faciais são habitualmente suturadas após limpeza completa e irrigação, dada a importância de um bom resultado estético nessa região e porque fatores anatômicos, como excelente suprimento sanguíneo e ausência de edema dependente, reduzem o risco de infecção.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Infecções estabelecidas Em todas as infecções de mordeduras já estabelecidas, devem-se administrar antibióticos escolhidos à luz dos patógenos potenciais mais prováveis, determinados em função do animal que morde e de coloração de Gram e resultados da cultura **(Quadro 167e.1)**. Para mordeduras de cães e gatos, os antibióticos devem ser eficazes contra *S. aureus*, espécies de *Pasteurella*, *C. canimorsus*, estreptococos e anaeróbios orais. Para mordidas humanas, devem ser usados agentes com atividade contra *S. aureus*, *H. influenzae* e anaeróbios orais produtores de β-lactamases. A combinação de uma penicilina de espectro estendido com um inibidor de β-lactamase (amoxicilina/ácido clavulânico, ticarcilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam) parece ser a cobertura mais confiável para esses patógenos. As cefalosporinas de segunda geração (cefuroxima, cefoxitina) também proporcionam boa cobertura. A escolha de antibióticos para pacientes alérgicos à penicilina (particularmente aqueles em que a hipersensibilidade do tipo imediato torna perigoso o uso de cefalosporinas) é mais difícil e baseia-se principalmente na sensibilidade *in vitro*, já que os dados sobre a eficácia clínica são inadequados. Seria razoável combinar um antibiótico ativo contra cocos Gram-positivos e anaeróbios (como a clindamicina) com sulfametoxazol-trimetoprima ou uma fluoroquinolona, que são ativos contra muitos dos outros possíveis patógenos. Dados obtidos *in vitro* sugerem que a azitromicina isoladamente fornece cobertura contra os patógenos mais comumente isolados em mordeduras. À medida que o MRSA torna-se mais comum na comunidade, e aumentam as evidências de sua transmissão entre seres humanos e seus contatos com animais, deve-se considerar o uso empírico de agentes ativos contra o MRSA em situações de alto risco, enquanto se aguardam os resultados de cultura.

QUADRO 167e.1 **CONDUTA NAS INFECÇÕES EM FERIDAS POR MORDEDURAS DE ANIMAIS E HUMANOS**

Espécie do animal mordedor	Patógenos geralmente isolados	Antibióticos preferenciais[a]	Alternativa para o paciente alérgico à penicilina	Profilaxia aconselhada para as feridas iniciais não infectadas	Outras considerações
Cão	*Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida*, anaeróbios, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina/clavulanato (250-500 mg, VO, 3x/dia) ou ampicilina/sulbactam (1,5-3,0 g, IV, a cada 6 h)	Clindamicina (150-300 mg, VO, 4x/dia) associada à SMX-TMP (1 comprimido de CD, VO, 2x/dia) ou ciprofloxacino (500 mg, VO, 2x/dia)	Algumas vezes[b]	Considerar profilaxia antirrábica
Gato	*P. multocida*, *S.*	Amoxicilina/clavulanato	Clindamicina mais	Geralmente	Considerar

	aureus, anaeróbios	ou ampicilina/sulbactam, conforme item anterior	SMX-TMP, conforme item anterior, ou uma fluoroquinolona		profilaxia antirrábica; avaliar cuidadosamente se houve penetração em articulações/ossos
Humana, oclusiva	Estreptococos *viridans*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, anaeróbios	Amoxicilina/clavulanato ou ampicilina/sulbactam, conforme item anterior	Eritromicina (500 mg, VO, 4x/dia) ou uma fluoroquinolona	Sempre	
Humana, punho fechado	Tal como para a oclusiva, mais *Eikenella corrodens*	Ampicilina/sulbactam, conforme item anterior, ou imipenem (500 mg, a cada 6 h)	Cefoxitina[c]	Sempre	Examinar se há envolvimento de tendões, nervos ou articulações
Macaco	Tal como para mordidas humanas	Tal como para mordidas humanas	Tal como para mordidas humanas	Sempre	Para macacos do gênero *Macaca*, considerar profilaxia para vírus B com aciclovir
Serpentes	*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp.	Ampicilina/sulbactam, conforme item anterior	Clindamicina mais SMX-TMP, como acima, ou uma fluoroquinolona	Às vezes, especialmente com serpentes venenosas	Administrar soro específico para a peçonha da serpente
Roedor	*Streptobacillus moniliformis*, *Leptospira* spp., *P. multocida*	Penicilina V potássica (500 mg, VO, 4x/dia)	Doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia)	Às vezes	—

[a] A escolha dos antibióticos deve basear-se nos dados da cultura, quando disponíveis. Essas sugestões para tratamento empírico devem ser adaptadas às circunstâncias individuais e às condições locais. Devem-se usar esquemas IV para pacientes hospitalizados. Pode-se administrar uma dose IV única de antibióticos a pacientes que irão receber alta após o tratamento inicial. [b] Os antibióticos profiláticos são sugeridos para feridas graves ou extensas, feridas faciais e lesões por esmagamento; quando osso ou articulação estiverem potencialmente acometidos; e quando houver comorbidade (ver o texto). [c] Pode ser perigosa em pacientes com reação de hipersensibilidade do tipo imediato à penicilina.
Abreviações: CD, concentração dupla; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

Os antibióticos são geralmente administrados durante 10-14 dias, mas a resposta ao tratamento deve ser cuidadosamente monitorada. A ausência de resposta deve determinar consideração imediata de outros diagnósticos e avaliação cirúrgica para possível drenagem ou desbridamento. Complicações como osteomielite ou artrite séptica determinam tratamento de maior duração.

A conduta na sepse por *C. canimorsus* requer curso de 2 semanas de penicilina G IV (2 milhões de unidades, IV, a cada 4 h) e medidas de suporte. Os agentes alternativos para o tratamento da infecção por *C. canimorsus* são cefalosporinas e fluoroquinolonas. Infecções graves por *P. multocida* (p. ex., pneumonia, sepse ou meningite) também devem ser tratadas com penicilina G IV. Entre os agentes alternativos estão as cefalosporinas de segunda e terceira geração e o ciprofloxacino.

As mordeduras por serpentes peçonhentas **(Cap. 474)** talvez não requeiram antibioticoterapia. Como frequentemente é difícil distinguir entre os sinais de infecção e a própria lesão tecidual causada pela peçonha, muitos autores continuam a recomendar antibioticoterapia dirigida contra a flora oral das serpentes – isto é, a administração de agentes de amplo espectro de ação, como ceftriaxona (1-2 g, IV, cada 12-24 h) ou ampicilina/sulbactam (1,5-3,0 g, IV, cada 6 h).

O "dedo de foca" parece responder à doxiciclina (100 mg, 2×/dia, sendo a duração ditada pela resposta ao tratamento).

Tratamento presuntivo ou profilático O uso de antibióticos para pacientes que se apresentem logo (nas primeiras 8 horas) após à mordedura é controverso. Embora nesse momento a infecção sintomática frequentemente não se tenha manifestado, muitas lesões iniciais albergam patógenos e evoluirão com infecção. Os estudos de antibioticoterapia profilática para infecções de mordeduras são limitados e frequentemente incluem apenas um pequeno número de casos, nos quais vários tipos de mordedura foram tratados de acordo com diversos protocolos. Uma metanálise de oito ensaios randomizados avaliando o uso de antibioticoterapia profilática em pacientes vítimas de mordeduras de cão mostrou redução de 50% nas taxas de infecção com a profilaxia. Entretanto, na ausência de ensaios clínicos consistentes, muitos clínicos tratam empiricamente a mordedura com antibióticos escolhidos de acordo com a espécie do animal que morde; a localização, a gravidade e a extensão da mordedura; e a existência de comorbidades no hospedeiro. Todas as mordeduras humanas e produzidas por macacos devem ser tratadas presuntivamente em razão das altas taxas de infecção. A maior parte das mordidas de gatos, particularmente as que envolvem a mão, devem ser tratadas. Outros fatores que recomendam o tratamento das mordeduras são lesões graves, como nas feridas por esmagamento, possível envolvimento de ossos e articulações, e envolvimento da mão ou da região genital; imunodeficiência do hospedeiro, incluindo a decorrente de doença hepática ou de esplenectomia; e mastectomia prévia no mesmo lado do membro superior envolvido. Quando se opta por antibioticoterapia profilática, a administração costuma ser feita durante 3-5 dias.

Profilaxia da raiva e do tétano A profilaxia da raiva, consistindo da administração passiva de imunoglobulina antirrábica (que deve ter a maior parte possível da sua dose infiltrada no interior e em volta da lesão) e de imunização ativa com vacina antirrábica, deve ser feita, após consulta às autoridades de saúde pública locais e regionais, em muitas mordidas e arranhaduras produzidas por animais, bem como após certas exposições não relacionadas com mordeduras **(Cap. 232)**. A raiva é endêmica em uma variedade de animais, incluindo cães e gatos, em muitas regiões do mundo. Muitas autoridades de saúde locais requerem a notificação de todas as mordeduras produzidas por animais. Uma imunização de reforço para tétano deve ser administrada ao paciente que já se tenha submetido à imunização primária, mas que não tenha recebido dose de reforço nos últimos 5 anos. Os pacientes que não tenham completado a imunização primária devem ser imunizados e receber também imunoglobulina tetânica. A elevação do local da lesão é uma medida adjuvante importante ao tratamento antimicrobiano. A imobilização da área infectada, especialmente a mão, também é benéfica.

SEÇÃO 3

SÍNDROMES CLÍNICAS: INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

168

Infecções adquiridas em instalações para cuidados de saúde

Robert A. Weinstein

Os custos das infecções adquiridas no hospital (nosocomiais) e de outras infecções associadas ao tratamento médico são grandes. Essas infecções acometem até 1,7 milhão de pacientes a um custo de aproximadamente 28-33 bilhões de dólares e 99 mil vidas nos hospitais dos Estados Unidos anualmente. Embora os esforços para se reduzirem os riscos de infecção tenham sido desafiados pelo número de pacientes imunocomprometidos, de bactérias resistentes aos antibióticos, de superinfecções virais e fúngicas, bem como de procedimentos e dispositivos invasivos, o ponto de vista prevalente – frequentemente chamado de "tolerância zero" – é o de que quase todas as infecções associadas aos cuidados de saúde poderiam ser evitadas com aplicação rigorosa de diretrizes baseadas em evidências para prevenção **(Quadro 168.1)**. Na verdade, as taxas de infecções relacionadas com dispositivos – historicamente, os maiores impulsionadores de risco – caíram bastante nos últimos anos. Infelizmente, ao mesmo tempo, patógenos resistentes a antimicrobianos aumentaram em número e estima-se que contribuam com aproximadamente 23 mil mortes dentro e fora dos hospitais anualmente. Este capítulo revê as infecções associadas a cuidados de saúde e relacionadas com dispositivos, assim como as medidas básicas de vigilância, prevenção, controle e tratamento.

QUADRO 168.1 **FONTES DE DIRETRIZES DE CONTROLE DE INFECÇÃO E SUPERVISÃO**

Organização	Papel	Principais constituintes	*Website*
Joint Commission	Reguladora	Hospitais, locais para cuidados de longo prazo, laboratórios	*www.jointcommission.org*

CAP	Reguladora	Laboratórios	*www.cap.org*
OSHA	Reguladora	Funcionários	*www.osha.gov*
CMS	Reguladora	Provedores do Medicare/Medicaid	*www.cms.hhs.gov*
PQRI	Reguladora e de aconselhamento	Profissionais elegíveis	*www.cms.hhs.gov/pqri/*
Plano de Ação HHS	Reguladora e de aconselhamento	Equipe de cuidados de saúde e prevenção de infecção	*www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/*
CDC			
DHQP	De aconselhamento	Instalações de cuidados de saúde e pessoal	*www.cdc.gov/ncezid/dhqp/*
HICPAC	De aconselhamento	Instalações de cuidados de saúde e pessoal	*www.cdc.gov/hicpac/*
NIOSH	De aconselhamento	Funcionários	*http://www.cdc.gov/niosh*
AHRQ	De aconselhamento	Muitos (p. ex., profissionais de saúde)	*http://www.ahrq.gov*
NQF	De aconselhamento	Muitos (p. ex., profissionais de saúde)	*http://www.qualityforum.org*
IOM	De aconselhamento	Muitos (p. ex., profissionais de saúde)	*www.iom.edu*
Planejamento Federal para *Influenza*	De aconselhamento	Equipe da área de saúde e de saúde pública	*www.flu.gov/planning-preparedness/hospital#*
Trust for America's Health	De aconselhamento	Muitos (p. ex., o público)	*healthyamericans.org*
CSTE	Sociedade profissional e de aconselhamento	Equipe de saúde pública	*www.cste.org*
IDSA	Sociedade profissional	Médicos/pesquisadores em doenças infecciosas	*www.idsociety.org*
SHEA	Sociedade profissional	Epidemiologistas hospitalares	*www.shea-online.org*
HIS	Sociedade profissional	Epidemiologistas hospitalares	*www.his.org.uk*
APIC	Sociedade profissional	Médicos para prevenção de infecções	*www.apic.org*
MedQIC	Melhora da qualidade	Muitos (p. ex., profissionais de saúde)	*www.qualitynet.org*
IHI	Melhora da qualidade	Muitos (p. ex., profissionais de saúde)	*www.ihi.org*
Leapfrog Group	Melhora da qualidade	Muitos (contribuintes, consumidores, empregadores e profissionais de saúde)	*www.leapfroggroup.org*
NSQIP	Melhora da qualidade	Serviços de cirurgia	*www.acsnsqip.org*

Abreviações: AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; CAP, College of American Pathologists; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; CSTE, Council of State and Territorial Epidemiologists; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HHS, Health and Human Services; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HIS, Hospital Infection Society; IDSA, Infectious Diseases Society of America; IHI, Institute for Healthcare Improvement; IOM, Institute of Medicine; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; NQF, National Quality Forum; NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; PQRI, Physician Quality Reporting Initiative; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America.

PROGRAMAS DE ORGANIZAÇÃO, RESPONSABILIDADES E ESCRUTÍNIO CRESCENTE

DE INFECÇÃO ASSOCIADA A CUIDADOS DE SAÚDE

Os padrões da Joint Commission requerem que todos os hospitais credenciados tenham um programa ativo de vigilância, prevenção e controle das infecções hospitalares. A educação dos médicos em relação ao controle de infecções e à epidemiologia do tratamento médico é um requisito dos programas de especialização em doenças infecciosas e faz parte de cursos ministrados *online*. A preocupação com a "segurança dos pacientes" deu origem a uma legislação federal que evita que os hospitais dos EUA aumentem os valores do Medicare para pagar custos hospitalares resultantes de pelo menos 14 eventos nosocomiais específicos **(Quadro 168.2)** e deu ensejo a um importante esforço nacional para publicar os processos pelos quais se faz o cuidado com os pacientes (p. ex., a administração oportuna e apropriada de profilaxia antibiótica perioperatória), bem como os seus resultados (p. ex., as taxas de infecção em incisões cirúrgicas). Nem um sistema de recompensas (pagamento por desempenho) nem políticas punitivas (não pagamento por infecções evitáveis) parecem ter impactado as taxas de infecções. O efeito da atenção pública pode ser mais positivo; em 2009, o U.S. Department of Health and Human Services liberou um plano de ação para evitar infecções associadas a cuidados de saúde, incluindo uma lista de metas de prevenção nacional de 5 anos, que estão, na maioria, em andamento **(Quadro 168.3)**.

QUADRO 168.2 CONDIÇÕES ADQUIRIDAS EM CUIDADOS DE SAÚDE NÃO ELEGÍVEIS PARA PAGAMENTO FEDERAL ADICIONAL[a]

Objetos estranhos retidos após cirurgia
Embolia aérea
Incompatibilidades sanguíneas
Úlceras de decúbito (estágios III e IV)
Fraturas/outras lesões decorrentes de quedas ou traumatismos
Infecções do trato urinário associadas a cateter
Infecções vasculares associadas a cateter
Manifestações de controle glicêmico precário
Infecção em local cirúrgico ou mediastinite após revascularização coronária
Infecção em local cirúrgico após determinados procedimentos ortopédicos
Infecção em local cirúrgico após cirurgia bariátrica para obesidade
Infecção em local cirúrgico após implante de dispositivo eletrônico cardíaco
Tromboembolismo venoso (após colocação de prótese de quadril ou joelho)
Pneumotórax iatrogênico com cateterismo venoso

[a] Baseado na Lei U.S. Federal Deficit Reduction Act de 2005. Em outubro de 2012, o Medicare parou de pagar adicionais aos hospitais para essas 14 condições adquiridas em ambientes de cuidados de saúde. Ver *www.cms.gov/HospitalAcqCond/* (acessado pela última vez em 13 novembro de 2014).

QUADRO 168.3 RESUMO DO PROGRESSO EM DIREÇÃO ÀS NOVE METAS NACIONAIS PARA ELIMINAÇÃO DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: AVALIAÇÃO DO PONTO MÉDIO

	Meta de prevenção nacional	No caminho

Métrica	Fonte	de 5 Anos	para alcançar as metas de 2013?
Infecção na corrente sanguínea	NHSN	50% de redução	Sim[a]
Adesão às práticas de inserção de linha central	NHSN	100% de adesão	Aposentado
Clostridium difficile diagnosticado no hospital	HCUP	30% de redução	Não
Infecções por *C. difficile*	NHSN	30% de redução	Não[a]
Infecções do trato urinário	NHSN	25% de redução	Sim[a]
Infecções invasivas por MRSA (população)	EIP	50% de redução	Sim[a]
Bacteremia por MRSA (hospital)	NHSN	25% de redução	Sim
Infecções em locais cirúrgicos	NHSN	25% de redução	Sim
Medidas do Projeto de Melhoria dos Cuidados Cirúrgicos	SCIP	95% de adesão	Sim

[a] Exemplos de mudanças: as infecções na corrente sanguínea relacionadas com cateter diminuíram para aproximadamente 1,7/1.000 cateter-dias; as infecções por *C. difficile* aumentaram para aproximadamente 11,2 casos/10.000 altas; as infecções do trato urinário relacionadas com cateter diminuíram para cerca de 3,1/1.000 cateter-dias; e infecções invasivas por MRSA de início hospitalar diminuíram para cerca de 4,5/100.000 pessoas.

Abreviações: EIP, Emerging Infections Program dos CDC; HCUP, Agency for Healthcare Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project; MRSA, *Staphylococcus* aureus resistente à meticilina; NHSN, National Healthcare Safety Network dos CDC; SCIP, Surgical Care Improvement Project.

Fonte: Adaptado de *www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/nationaltargets/* (último acesso em 13 de novembro, 2014).

VIGILÂNCIA

Tradicionalmente, os profissionais dedicados ao controle de infecções investigavam os pacientes internados quanto à presença de infecções adquiridas no hospital (definidas como as que não estavam presentes nem incubando no momento da internação). A vigilância exige mais frequentemente a revisão dos resultados no laboratório de microbiologia, "gastar sola de sapato" no trabalho epidemiológico nas enfermarias e a aplicação de definições padronizadas de infecção. Progressivamente, mais programas de controle de infecção utilizam bases de dados hospitalares computadorizadas para vigilância eletrônica conduzida por algoritmo (p. ex., de cateter vascular e infecções de feridas cirúrgicas), que remove o viés do observador e, assim, fornecem dados mais confiáveis para comparações interinstalações. Embora a prática da vigilância da infecção em casas de repouso e hospitais para cuidados agudos de longo prazo (HCALP) ainda esteja em estágio inicial, o papel de alguns locais na transmissão de patógenos resistentes a antimicrobianos irá exigir o aumento da atenção à vigilância e do controle da infecção.

Muitos hospitais direcionam a vigilância para as infecções associadas a alto nível de morbidade ou custo. As atividades destinadas a aprimorar a qualidade do controle de infecções levaram à maior vigilância da adesão das equipes às políticas de controle de infecções (p. ex., adesão às recomendações sobre a vacinação contra *influenza*). Em meio ao espírito de que “o que é medido melhora”, a maioria dos estados atualmente exige a publicação dos processos de prevenção das infecções associadas ao tratamento médico e/ou a seus desfechos. Como resultado, em alguns locais, o pêndulo da vigilância está balançando de volta para o uso da vigilância em “toda a casa”, e muitos estados atualmente exigem que os hospitais usem o sistema de relato da National Healthcare Safety Network (NHSN) dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para fornecer definições uniformes e facilitar a transmissão dos dados. A confiança crescente no NHSN pelos estados para facilitar o relato público levou à participação de mais de 12.000 instalações (cerca de 4.700 dos quase 5.700 hospitais de cuidados agudos nos EUA, aproximadamente 540 hospitais de cuidados agudos de longo prazo [HCALP], cerca de 270 instalações de reabilitação de pacientes internados, cerca de 6.000 instalações de diálise ambulatorial, cerca de 300 centros de cirurgia ambulatorial e cerca de 150 instalações de cuidados de longo prazo). Esse nível de participação fornece uma visão de âmbito nacional das infecções associadas a cuidados de saúde e representa um divisor de águas no potencial acesso a taxas nacionais de uso de antimicrobianos e resistência.

Os resultados da vigilância são expressos em taxas. Em geral, 5-10% dos pacientes desenvolvem infecções hospitalares. Entretanto, essas estatísticas gerais têm pouco valor, a menos que qualificadas pela duração do risco, local da infecção, população de pacientes e exposição a fatores de risco. Para explicar algumas dessas variáveis, os CDC agora usam uma Razão de Infecção Padronizada (SIR; *www.cdc.gov/hai/national-annual-sir/*) como parte do relatório de taxa do NHSN. Os denominadores válidos para essas taxas de infecção incluem o número de pacientes expostos a riscos específicos (p. ex., pacientes em uso de respiradores mecânicos) ou o número de dias de intervenção (p. ex., 1.000 pacientes-dia no respirador). Como o uso de dispositivos invasivos, como cateteres vesicais de demora, tem sido intencionalmente reduzido, os denominadores tornaram-se menores, mas o fato de que os pacientes que ainda requerem esses dispositivos podem ser aqueles sob risco intrinsecamente maior (numeradores potenciais) pode aumentar paradoxalmente as taxas quando os dias com o dispositivo são responsáveis pelo denominador. As tendências temporais das taxas sempre devem ser revistas, e as taxas devem ser comparadas com os padrões regionais e nacionais que incorporam o SIR. As comparações entre hospitais podem ainda gerar confusão em decorrência da ampla variação dos fatores de risco e da gravidade das doenças subjacentes. As medidas dos processos (p. ex., adesão à higienização das mãos) em geral não requerem ajuste dos riscos, e as medidas dos desfechos (p. ex., as taxas de infecção incisional nas cirurgias cardíacas) podem identificar, para avaliação adicional, os hospitais com maiores taxas de infeção (p. ex., nos decis superiores). Além disso, a análise periódica das taxas de ocorrência de infecção pode ajudar a determinar se as medidas de controle estão tendo sucesso e onde se devem concentrar esforços adicionais.

BASES EPIDEMIOLÓGICAS E MEDIDAS GERAIS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

As infecções hospitalares seguem padrões epidemiológicos básicos que podem ajudar a orientar as medidas de prevenção e controle. Os patógenos hospitalares têm reservatórios, são transmitidos por vias amplamente previsíveis e requerem hospedeiros suscetíveis. Há reservatórios e fontes no ambiente inanimado (p. ex., esporos residuais de *Clostridium difficile* em superfícies frequentemente tocadas nos quartos dos pacientes) e no ambiente animado (p. ex., a colonização ou infecção dos profissionais de saúde, pacientes e visitantes do hospital). Os modos de transmissão habituais são a infecção cruzada (p. ex., a disseminação indireta de patógenos de um paciente para outro pelas mãos não totalmente limpas dos profissionais de saúde) ou a autoinoculação (p. ex., a aspiração da flora da orofaringe para o interior dos pulmões ao longo de um tubo endotraqueal). Ocasionalmente, alguns patógenos (p. ex., estreptococos do grupo A e muitos vírus respiratórios) disseminam-se de uma pessoa para outra via gotículas grandes infectantes liberadas pela tosse ou pelos espirros. Muito menos comum – mas tendo frequentemente efeitos devastadores em termos de risco epidêmico – é a disseminação verdadeiramente aerógena de partículas pequenas ou de gotículas (como na varicela hospitalar) ou a disseminação a partir de uma fonte comum (p. ex., líquidos intravenosos contaminados). Fatores que aumentam a suscetibilidade do hospedeiro incluem condições subjacentes, anormalidades de defesa inata (p. ex., devido a polimorfismos genéticos; ver **Cap. 82**) e intervenções e procedimentos médico-cirúrgicos que comprometem as defesas do hospedeiro.

Os programas de controle de infecções hospitalares devem determinar medidas gerais e específicas. Dada a proeminência da infecção cruzada, a higiene das mãos é citada tradicionalmente como a medida preventiva mais importante. As taxas de obediência dos profissionais de saúde às recomendações para higiene das mãos são assustadoramente baixas (geralmente < 50%). As razões citadas para tal são a inconveniência, a premência dos horários e as lesões cutâneas decorrentes da lavagem repetida das mãos. Os dispositivos de álcool gel para limpeza a seco são rápidos e altamente eficazes, melhorando realmente as condições das mãos, já que contêm emolientes e permitem a retenção dos óleos protetores naturais, que seriam removidos com o enxágue repetido. O uso de álcool gel para esfregar as mãos entre contatos com os pacientes é recomendado para todos os profissionais de saúde, exceto quando as mãos estão visivelmente sujas ou após o atendimento de um paciente que estava em um hospital com surto de infecção por *C. difficile*, cujos esporos não morrem com álcool e requerem remoção mecânica. Nesses casos, a lavagem com água corrente e sabão é recomendada. Alguns sistemas inovadores foram desenvolvidos para rastrear a adesão à higiene das mãos em tempo real e fornecer *feedback*; embora essa abordagem seja animadora, melhoras sustentadas das taxas ainda não foram observadas.

INFECÇÕES NOSOCOMIAIS E RELACIONADAS COM DISPOSITIVOS

O fato de que > 25-50% ou mais das infecções hospitalares se devem ao efeito combinado da flora do próprio paciente com a presença de dispositivos invasivos acentua a importância de aperfeiçoar o uso e o desenho de tais dispositivos. A educação intensiva e a “consolidação” das intervenções baseadas em evidências **(Quadro 168.4)** e o uso de listas de verificação para facilitar a adesão podem reduzir as taxas de infecção **(Quadro 168.3)** por meio da melhora da assepsia durante o manuseio e da remoção mais precoce dos dispositivos invasivos. Note-se especialmente que a rotatividade ou a escassez de pessoal treinado prejudica a segurança e a assistência eficaz dos pacientes, estando associadas a maiores taxas de infecção.

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

As infecções do trato urinário (ITUs) respondem por 30-40% das infecções hospitalares; há bacteremia em até 3% dos pacientes bacteriúricos. Embora contribuam com no máximo 15% do prolongamento de estadas hospitalares e possam ter um custo atribuível na faixa de apenas 1.300 dólares, essas infecções são reservatórios e fontes de disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos. Quase todas as ITUs hospitalares associam-se a instrumentação prévia ou a sondas urinárias permanentes, que geram, a cada dia, um risco de infecção de 3-7%. As ITUs são geralmente causadas por patógenos que ascendem até o espaço periuretral a partir do períneo ou do trato gastrintestinal do paciente – a patogênese mais comum entre mulheres – ou que se disseminam mediante a contaminação intraluminal dos cateteres urinários, geralmente devido à infecção cruzada provocada pelos atendentes durante a irrigação dos cateteres ou o esvaziamento das bolsas de coleta. Alguns patógenos ocasionalmente provêm do equipamento urológico mal desinfetado e, raramente, de suprimentos contaminados.

Os hospitais devem monitorar cuidadosamente as medidas essenciais de desempenho destinadas a prevenir as ITUs nosocomiais **(Quadro 168.4)**. Lembretes para os médicos para avaliar a necessidade de um paciente de fazer uso continuado de um cateter vesical de demora podem melhorar as taxas de remoção e reduzir o risco de ITU. As diretrizes para tratamento de retenção urinaria pós-operatória (p. ex., com exames da bexiga) também podem limitar o uso ou a duração do cateterismo. Outras abordagens para a prevenção das ITUs já incluíram o uso de agentes antimicrobianos tópicos no meato, de desinfetantes na bolsa de coleta e de cateteres anti-infecciosos. Nenhuma das três últimas medidas é considerada rotineira.

QUADRO 168.4 EXEMPLOS DE "INTERVENÇÕES CONSOLIDADAS" BASEADAS EM EVIDÊNCIAS PARA EVITAR INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS TRATAMENTOS MÉDICOS MAIS COMUNS E OUTROS EVENTOS ADVERSOS

Prevenção das infecções associadas a cateter venoso central

Consolidação da inserção do cateter:
Educar a equipe acerca da inserção e dos cuidados com o cateter.
Usar clorexidina para preparar o local de inserção.
Usar o máximo de precauções de barreira e assepsia durante a inserção do cateter.
Consolidar suprimentos para inserção (p. ex., em um *kit* ou carrinho para inserção).
Usar uma lista de verificação para aumentar a aderência ao protocolo.
Qualificar os enfermeiros para impedir a inserção se a assepsia for negligenciada.
Consolidação da manutenção do cateter:
Limpar os pacientes diariamente com clorexidina.
Manter os curativos limpos e secos.
Reforçar a higiene das mãos entre os profissionais de saúde.
Perguntar diariamente: o uso do cateter é necessário? Removê-lo caso ele não seja necessário ou não esteja sendo usado.

Prevenção de eventos associados ao respirador

Elevar a cabeceira do leito a 30-45°.
Descontaminar a orofaringe regularmente com clorexidina (controversa).
Conceder "férias da sedação" e avaliar todos os dias a possibilidade de extubação.
Fazer a profilaxia da úlcera péptica.
Fazer a profilaxia da trombose venosa profunda (a menos que contraindicado).

Prevenção das infecções em locais cirúrgicos

Escolher um cirurgião de maneira sensata.
Administrar antibióticos profiláticos 1 h antes da cirurgia; interromper em 24 h.
Limitar a tricotomia ao momento da cirurgia; usar tesouras ou simplesmente não remover os pelos.
Preparar o local cirúrgico com clorexidina-álcool.
Manter normais os níveis perioperatórios de glicose (pacientes para cirurgia cardíaca).[a]
Manter a normotermia perioperatória (cirurgia colorretal).[a]

Prevenção das infecções do trato urinário

Inserir cateteres vesicais somente quando absolutamente necessário (p. ex., para aliviar obstrução) e não apenas por conveniência do profissional.
Usar técnica asséptica para a inserção do cateter e para instrumentação do trato urinário.
Minimizar a manipulação ou a abertura dos sistemas de drenagem.
Perguntar diariamente: o cateter vesical é necessário? Removê-lo assim que for possível.

Prevenção da transmissão cruzada de patógenos

Limpar as mãos com álcool antes e após todos os contatos com pacientes ou seus ambientes.

[a] Esses aspectos do cuidado são corroborados por ensaios clínicos e por evidências experimentais em populações selecionadas; também são de valor comprovado para outros pacientes cirúrgicos.
Fonte: Adaptado de informações apresentadas nos seguintes *websites*: *www.cdc.gov/hicpac/pubs.html*; *www.cdc.gov/HAI/prevent/prevention.html*; *www.ihi.org*.

A administração de antimicrobianos sistêmicos para qualquer outra finalidade diminui o risco de ITU durante os primeiros 4 dias de cateterismo, após o que, bactérias resistentes ou fungos surgem como patógenos. Relatou-se que a administração profilática de antibióticos no momento da remoção do cateter diminui o risco de ITU. A descontaminação seletiva do intestino também se associa a uma redução do risco. Mais uma vez, entretanto, nenhuma dessas abordagens é rotineira.

A irrigação dos cateteres pode, com ou sem antimicrobianos, aumentar o risco de infecção. Para homens sem obstrução urinária, um cateter acoplado a um preservativo pode ser mais aceitável que um cateter de demora, e pode reduzir o risco de ITU se tiver manutenção cuidadosa. O papel dos cateteres suprapúbicos na prevenção da infecção não está bem definido.

O tratamento das ITUs se faz de acordo com o resultado de uroculturas quantitativas **(Cap. 162)**. Os patógenos mais comuns são *Escherichia coli*, bacilos Gram-negativos hospitalares, enterococos e *Candida*. Alguns cuidados se aplicam ao tratamento das infecções adquiridas em uma instituição. Primeiro, nos pacientes em uso crônico de cateteres vesicais permanentes, especialmente nos albergados em instituições de assistência de longo prazo, a “microbiota do cateter” – microrganismos que vivem em incrustações existentes no lúmen do cateter – pode diferir dos verdadeiros patógenos presentes no trato urinário. Por isso, quando há suspeita de ITU em uma situação de cateterismo crônico, é útil (especialmente nas mulheres) substituir o cateter vesical por outro e somente então obter uma amostra de urina recém-emitida. Segundo, como ocorre em todas as infecções hospitalares, no momento em que se institui o tratamento com base em uma cultura positiva, é útil repetir a cultura para verificar a persistência da infecção. Terceiro, a frequência com que as ITUs ocorrem pode levar à errônea suposição de que o trato urinário isoladamente é a fonte de infecção em um paciente hospitalizado febril. Quarto, o isolamento de *Staphylococcus aureus* em uroculturas pode resultar de disseminação hematogênica e indicar uma infecção sistêmica oculta. Finalmente, embora a *Candida* seja agora o patógeno mais comum nas ITUs nosocomiais de pacientes atendidos em unidades de tratamento intensivo (UTI), o tratamento da candidúria é frequentemente malsucedido e recomendado apenas quando há invasão do trato urinário superior ou da parede da bexiga, obstrução, neutropenia e imunossupressão.

PNEUMONIA

Historicamente, a pneumonia tem sido responsável por aproximadamente 10-15% das infecções nosocomiais; pneumonia associada à ventilação (PAV) ocorreu em 1 a > 4 pacientes por 1.000 dias-respirador, e essas infecções foram relatadas como responsáveis por uma média de 10 dias extras no hospital e 23 mil dólares em custos extras por episódio. A maioria dos casos de pneumonia hospitalar bacteriana decorre da aspiração da flora orofaríngea (e, às vezes, gástrica), endógena ou adquirida no hospital. As pneumonias hospitalares associam-se a mais mortes do que as infecções de qualquer outra área corporal. No entanto, as taxas de mortalidade atribuíveis sugerem que o risco de morte em decorrência de pneumonia nosocomial é grandemente afetado por outros fatores, como comorbidades, tratamento inadequado com antibióticos e o envolvimento de patógenos específicos (particularmente *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter*). A vigilância e o diagnóstico acurado das pneumonias têm sido problemáticos, porque muitos pacientes, especialmente os internados nas UTIs, apresentam radiografias de tórax anormais, febre e leucocitose potencialmente atribuíveis a múltiplas causas. Essa incerteza diagnóstica levou a um redirecionamento de PAV para "eventos associados ao respirador" (EARs), condições e complicações para as quais os parâmetros fisiológicos de piora, como oxigenação, são medições essenciais. Dados iniciais sugerem que em torno de 5-10% dos pacientes sob uso de ventilação mecânica desenvolvem EARs. As pneumonias virais, particularmente importantes nos pacientes pediátricos e imunocomprometidos, são discutidas na seção de virologia e no **Capítulo 153**.

Os fatores de risco para a pneumonia hospitalar incluem os eventos que aumentam a colonização por possíveis patógenos (p. ex., tratamento antimicrobiano prévio, contaminação dos circuitos ou do equipamento do respirador ou redução da acidez gástrica); que facilitam a aspiração do conteúdo da orofaringe para o interior do trato respiratório inferior (p. ex., intubação, redução do nível de consciência ou a presença de um cateter nasogástrico); e que reduzem os mecanismos de defesa pulmonar do hospedeiro e permitem o crescimento dos patógenos aspirados (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, extremos de idade ou cirurgia abdominal alta).

As medidas de controle da pneumonia **(Quadro 168.4)** visam ao teste frequente para possibilidade de extubação, atenuação dos fatores de risco inerentes à assistência dos pacientes (p. ex., minimizando o uso da posição em decúbito dorsal) e promoção de uma assepsia do equipamento do respirador (p. ex., desinfetando ou esterilizando todos os componentes reutilizáveis do circuito, como nebulizadores; substituindo os tubos/circuitos de respiração apenas se necessário devido a mal funcionamento ou sujeira visível – em vez de basear-se na duração do uso – de modo a diminuir o número de violações da integridade do sistema; e ensinando a técnica asséptica de aspiração). Embora os benefícios da descontaminação seletiva da orofaringe e do intestino por meio do emprego de antimicrobianos não absorvíveis e/ou do uso de antibióticos sistêmicos por curto período após a intubação sejam controversos, um estudo multicêntrico randomizado demonstrou redução das taxas de mortalidade por ITU em pacientes sob ventilação mecânica que se submeteram à descontaminação orofaríngea.

Entre as medidas lógicas de prevenção que ainda precisam de investigação adicional estão a colocação de sondas endotraqueais que promovem vias para a drenagem subglótica de secreções, o que tem sido associado a riscos reduzidos de infecção durante uso pós-operatório de curto prazo, e ventilação mecânica não invasiva sempre que possível. O uso de sondas endotraqueais revestidas com prata pode reduzir o risco de PAV, mas não é considerado rotineiro. É digno de nota que a diminuição das taxas de PAV não reduz, na maioria das vezes, a mortalidade geral na UTI, fato sugestivo de que essa infecção seria apenas um marcador dos pacientes que correm, por outros motivos, elevado risco de morte.

Os patógenos que mais provavelmente causam pneumonia hospitalar e as opções de tratamento são discutidos no **Capítulo 153**. Vale a pena tecer várias considerações a respeito do diagnóstico e do tratamento. Primeiramente, os critérios clínicos para o diagnóstico (p. ex., febre, leucocitose, aparecimento de secreções purulentas, infiltrados radiográficos novos ou alterados, modificações nas necessidades de oxigênio ou nas configurações do respirador) têm alta sensibilidade, mas especificidade relativamente baixa. Esses critérios são de grande utilidade para a seleção de pacientes para procedimentos broncoscópicos e não broncoscópicos destinados à obtenção de amostras do trato respiratório inferior protegidas da contaminação do trato superior; as culturas quantitativas de tais amostras têm sensibilidade diagnóstica na faixa dos 80%. Em segundo lugar, a pneumonia hospitalar de início precoce, que se manifesta nos primeiros 4 dias de internação, é mais frequentemente causada por patógenos adquiridos na comunidade, como *Streptococcus pneumoniae* e espécies de *Haemophilus*, embora alguns estudos recentes tenham desafiado essa visão. As pneumonias de início tardio mais comumente são causadas por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* ou *Acinetobacter*. Quando se empregam técnicas invasivas para diagnosticar a PAV, a proporção de isolamentos constituída por bacilos Gram-negativos diminui de 50-70% para 35-45%. A infecção é polimicrobiana em até 20-40% dos casos. O papel das bactérias anaeróbias na PAV ainda não foi bem definido. Em terceiro lugar, um estudo multicêntrico recente sugeriu que 8 dias constituem uma duração apropriada para o tratamento da pneumonia hospitalar, que pode ser prolongado (para 15 dias nesse estudo) quando o patógeno é *Acinetobacter* ou *P. aeruginosa*. Por fim, nos pacientes febris (em particular naqueles com sondas endotraqueais ou gástricas inseridas através das narinas), deve-se considerar a possibilidade de fontes mais ocultas de infecção do trato respiratório, especialmente rinossinusite e otite média bacterianas.

INFECÇÕES DE FERIDAS CIRÚRGICAS

As feridas cirúrgicas ocorrem em aproximadamente 500 mil pacientes a cada ano, respondem por aproximadamente 15-20% das infecções hospitalares, contribuem com até 7-10 dias extras de estada hospitalar no pós-operatório e resultam em 3.000-29.000

dólares em custos adicionais, dependendo do procedimento cirúrgico e do(s) patógeno(s). A infecção incisional média tem um período de incubação de 5-7 dias mais longo que muitas estadas pós-operatórias no hospital. Por essa razão e pelo fato de muitos procedimentos serem agora realizados em regime ambulatorial, ficou mais difícil avaliar a incidência de infecções das feridas. Tais infecções são habitualmente causadas pelas floras mucosa ou cutânea do paciente, endógenas ou adquiridas no hospital. Às vezes se devem à disseminação pelo ar de escamas de pele provenientes da equipe cirúrgica que podem alcançar a incisão. A verdadeira disseminação aérea por gotículas é rara nas salas cirúrgicas, a menos que haja um "disseminador" (p. ex., de estreptococos do grupo A ou de estafilococos) entre os membros da equipe. Em geral, os riscos mais comuns de infecção incisional pós-operatória relacionam-se à habilidade técnica do cirurgião, doenças subjacentes do paciente (p. ex., diabetes melito, obesidade), idade avançada dele e profilaxia com antibióticos realizada em ocasião imprópria. Fatores de riscos adicionais incluem presença de drenos, prolongamento das permanências hospitalares pós-operatórias, raspagem com barbeadores do local da incisão no dia anterior à cirurgia, longa duração da cirurgia e presença de infecção a distância (p. ex., ITU sem tratamento).

A existência de considerável literatura acerca dos fatores de risco para infecções de local cirúrgico bem como de seus conhecidos custos e morbidade levaram a um esforço nacional de prevenção e às recomendações para "consolidar" as medidas de prevenção baseadas em evidências **(Quadro 168.4)**. As medidas adicionais incluem a atenção aos aspectos técnicos da cirurgia (p. ex., evitar drenos abertos ou profiláticos), assepsia da sala de cirurgia e o tratamento pré-operatório das infecções ativas. A divulgação, para os cirurgiões, dos resultados da vigilância associa-se a redução das taxas de infecção. A administração pré-operatória de mupirocina intranasal para pacientes colonizados por *S. aureus*, o banho antisséptico pré-operatório e o oxigênio suplementar intra e pós-operatório são controversos em decorrência de resultados conflitantes nos estudos, mas as evidências parecem aumentar em favor dessas intervenções.

O processo de diagnosticar e tratar as infecções incisionais tem início, em um paciente febril no pós-operatório, com uma cuidadosa avaliação do local da cirurgia. O diagnóstico de abscessos subfrênicos ou de infecções em locais mais profundos requer alto índice de suspeita e o emprego de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). O diagnóstico das infecções em dispositivos protéticos, como implantes ortopédicos, pode ser particularmente difícil e quase sempre requer o uso de técnicas radiográficas intervencionistas para a obtenção de amostras periprotéticas destinadas à cultura. As culturas de tecido de articulação periprotética obtidas na cirurgia podem negligenciar patógenos que estão enclausurados nos biofilmes aderentes à prótese; culturas de sonicados de próteses articulares explantadas foram mais sensíveis, particularmente para pacientes que receberam agentes antimicrobianos em um período de 2 semanas de cirurgia.

Os patógenos mais comuns nas infecções incisionais pós-operatórias são *S. aureus*, estafilococos coagulase-negativos, assim como bactérias entéricas e anaeróbias. Nas infecções pós-operatórias rapidamente progressivas, que se manifestam em até 24-48 horas após o procedimento cirúrgico, o nível de suspeita com relação a uma infecção por estreptococos do grupo A ou clostrídeos **(Caps. 173 e 179)** deve ser alto. O tratamento das infecções incisionais pós-operatórias requer drenagem ou excisão cirúrgica do material infectado ou necrótico e antibioticoterapia orientada para os patógenos mais prováveis ou confirmados pelo laboratório.

INFECÇÕES RELACIONADAS COM ACESSO VASCULAR E MONITORAMENTO

As bacteremias relacionadas com os dispositivos intravasculares causam aproximadamente 10-15% das infecções hospitalares; os cateteres vasculares centrais (CVC) respondem pela maioria dessas infecções da corrente sanguínea. As estimativas nacionais indicam que ocorrem, a cada ano, nos EUA, até 200 mil infecções da corrente sanguínea associadas a CVC, com taxas de mortalidade atribuíveis de 12-25%, um tempo médio excessivo de estada no hospital de 12 dias e um custo estimado de 3.700-29.000 dólares por episódio; 33-50% desses episódios ocorrem em UTIs. No entanto, as taxas de infecção caíram bastante **(Quadro 168.3)** desde a publicação das diretrizes do Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) em 2002. Como é cada vez mais comum o tratamento em ambiente comunitário de pacientes gravemente enfermos, as infecções da corrente sanguínea associadas a cateteres vasculares adquiridas no ambiente extra-hospitalar podem estar se tornando mais frequentes. Será necessária uma vigilância mais ampla das infecções – fora das UTIs e mesmo fora dos hospitais.

As infecções da corrente sanguínea associadas a cateter derivam em grande parte da microflora cutânea presente no local da inserção, cujos patógenos migram por via extraluminal até a ponta do cateter, geralmente durante a primeira semana após a inserção. Além disso, a contaminação do canhão dos CVCs ou da entrada de sistemas "sem agulha" pode resultar em infecção intraluminal após longo período de tempo, em particular com cateteres dotados de manguito ou implantados por cirurgia. A contaminação intrínseca (durante o processo de fabricação) ou extrínseca (no local em um hospital) da infusão, embora rara, é a causa mais comum das infecções epidêmicas da corrente sanguínea relacionadas com dispositivos; a contaminação extrínseca pode causar até metade das bacteremias endêmicas relacionadas com infusões arteriais usadas para monitoração hemodinâmica. Os patógenos mais comumente isolados a partir das bacteremias associadas a dispositivos são estafilococos coagulase-negativos, *S. aureus* (sendo até 50% ou mais dos isolados nos EUA resistentes à meticilina), enterococos, bacilos Gram-negativos hospitalares e *Candida*. Muitos patógenos, especialmente os estafilococos, produzem biopelículas polissacarídicas extracelulares que facilitam a aderência aos cateteres e que se constituem em um santuário que os protege dos antimicrobianos externos. As proteínas *quorum-sensing*, um alvo para futuras intervenções, auxiliam a comunicação entre as células bacterianas durante o desenvolvimento do biofilme.

A consolidação das medidas de controle baseadas em evidências **(Quadro 168.4)** foi notavelmente eficaz, eliminando quase todas as infecções associadas a CVC em um estudo em UTIs. Medidas de controle adicionais para infecções associadas a acessos vasculares incluem o uso de emplastros impregnados com clorexidina na junção entre o cateter e a pele; o banho diário com clorexidina de pacientes na UTI; a aplicação de curativos semitransparentes no local de acesso (para facilitar o banho e a inspeção e proteção do local contra secreções); evitar o cateterismo por via femoral, por causa de um risco especialmente alto de infecção (relacionado, mais provavelmente, à densidade da microbiota cutânea no local); reposicionar em um novo local os cateteres periféricos, após intervalos predeterminados (p. ex., a cada 72-96 horas), o que pode ser facilitado pela criação de uma equipe de tratamento IV; e aplicar técnica asséptica ao manipular transdutores descartáveis para monitorar pressão e outras conexões vasculares.

Questões não resolvidas incluem o papel da translocação do intestino e não de sítios de acesso vascular como causa de bacteremia primária em pacientes imunocomprometidos e as implicações para definições de vigilância; a melhor frequência para a rotatividade dos locais de inserção dos CVCs (já que as trocas de cateter no mesmo local, por meio de uma guia metálica, não diminuem e podem até mesmo aumentar o risco de infecção); o uso apropriado de pomada de mupirocina, antibiótico tópico com excelente atividade antiestafilocócica, nos cuidados locais; os graus relativos de risco impostos por cateteres centrais de inserção periférica (PICC, de *peripherally inserted central catheter*); e o equilíbrio entre riscos e benefícios do uso profilático de heparina (para evitar a formação de trombos no cateter, o que pode acarretar maior risco de infecção) ou de vancomicina, ou álcool (na composição das lavagens ou “bloqueios” do cateter – isto é, soluções anti-infecciosas concentradas instiladas na luz do cateter) para pacientes de alto risco.

A suspeita de infecção relacionada com um dispositivo vascular baseia-se no aspecto do local do cateter ou na presença de febre ou bacteremia sem outra origem determinada em pacientes com cateteres vasculares. O diagnóstico é confirmado pelo isolamento da mesma espécie de microrganismo em culturas do sangue periférico (preferencialmente duas amostras coletadas de veias periféricas por venopunções separadas) e em culturas semiquantitativas ou quantitativas da ponta do cateter vascular. Os métodos diagnósticos menos comumente empregados consistem em (1) tempo diferencial para positividade menor (> 2 horas) para o sangue coletado por meio do dispositivo de acesso vascular do que para amostra coletada a partir de uma veia periférica e (2) diferenças nas culturas quantitativas (aumento de 3 vezes ou mais) para amostras de sangue obtidas simultaneamente de uma veia periférica e do CVC, o que pode mostrar o aumento se infectadas. Quando se considera a possibilidade de sepse relacionada com a infusão (p. ex., pelo início agudo de febre ou choque temporalmente relacionado com a infusão), uma amostra da infusão ou do hemoderivado empregado deve ser reservada para cultura.

O tratamento da infecção relacionada com acesso vascular é orientado para os patógenos isolados do sangue e/ou do local infectado. Considerações importantes no tratamento são a necessidade de um ecocardiograma (para avaliar a possibilidade de endocardite), a duração do tratamento e a necessidade de remover os cateteres potencialmente infectados. Em um relato, 25% dos pacientes com bacteremia por *S. aureus* associada a cateter intravascular estudados por ecocardiograma transesofágico tinham evidências de endocardite; esse exame pode ser útil para determinar a duração apropriada do tratamento.

Diretrizes detalhadas de consenso sobre o controle das infecções relacionadas com cateter intravascular já foram publicadas e recomendam a remoção do cateter na maioria dos casos de bacteremia ou fungemia causadas por CVC não tunelizados. Quando se tenta salvar um cateter potencialmente infectado, alguns clínicos usam, além de tratamento antimicrobiano sistêmico, a técnica do “bloqueio com antibiótico”, que pode facilitar a penetração de biofilmes infectados (ver *www.idsociety.org/Other_Guidelines/*).

Os autores das diretrizes de consenso aconselham que a decisão de remover ou não um cateter tunelizado ou um dispositivo implantado do qual se suspeita ser a fonte de bacteremia ou fungemia deve basear-se na gravidade da doença do paciente, no peso das evidências em favor da infecção do dispositivo, na presença de complicações locais ou sistêmicas, em uma avaliação dos patógenos causadores e na resposta do paciente para terapia antimicrobiana caso o cateter ou o dispositivo seja inicialmente retido. Para pacientes com infecção do trajeto do cateter, não é comum o sucesso do tratamento sem a remoção do cateter. Para os pacientes com tromboflebite supurativa, é necessária a excisão das veias acometidas.

TÉCNICAS DE ISOLAMENTO

As normas escritas para o isolamento de pacientes infecciosos são um componente básico dos programas de controle de infecções. Para substituir as diretrizes anteriores específicas para patógenos, os CDC publicaram recomendações em 2006 para o controle dos microrganismos resistentes a múltiplos fármacos nos locais de atendimento; em 2007, os CDC publicaram uma edição revisada de suas diretrizes básicas de isolamento fornecendo recomendações atualizadas para todos os componentes de cuidados de saúde, incluindo hospitais para cuidados agudos e ambientes para cuidados de longo prazo, ambulatoriais e domiciliares (ver *www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf*).

As *precauções universais* são concebidas para a assistência de todos os pacientes hospitalizados e destinam-se a reduzir o risco de transmissão de microrganismos provenientes de fontes conhecidas e desconhecidas. Tais precauções incluem o uso de luvas, bem como a limpeza das mãos, quando houver a possibilidade de contato com (1) sangue; (2) todos os outros líquidos, secreções e excreções corporais, contendo ou não sangue visível; (3) pele que não esteja íntegra; e (4) mucosas. Conforme os riscos de exposição, as precauções universais incluem também uso de máscaras, proteção ocular e aventais.

Precauções para o cuidado de pacientes com síndromes clínicas potencialmente contagiosas (p. ex., diarreia aguda) ou com colonização ou infecção suspeita ou diagnosticada por patógenos transmissíveis são baseadas em vias prováveis de transmissão: *transmitidas pelo ar, gotículas ou contato*, para as quais a equipe usa, no mínimo, respiradores N95, máscaras faciais cirúrgicas ou luvas e avental, respectivamente. Os conjuntos de medidas de precaução podem ser combinados nas doenças que têm mais de uma via de transmissão (p. ex., isolamento de contato e aéreo para varicela).

Alguns patógenos resistentes a antibióticos prevalentes, particularmente aqueles que colonizam o trato gastrintestinal (p. ex., enterococos resistentes à vancomicina [VREs] e mesmo bacilos Gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos como as cepas produtoras de carbapenemase de *K. pneumoniae* [KPC]), podem estar presentes na pele *íntegra* de pacientes em hospitais (a “lâmina fecal”). Essa questão levou alguns especialistas a recomendarem o uso de luvas para qualquer contato com pacientes agudamente doentes e/ou em unidades de alto risco, como UTI ou HCALP. O uso de luvas não elimina a necessidade de higiene das mãos, porque elas ocasionalmente (em até 20% das interações) contaminam-se durante o uso ou a remoção das luvas.

PROBLEMAS EPIDÊMICOS E EMERGENTES

Os surtos são sempre muito noticiados pela mídia, mas provavelmente respondem por < 5% das infecções hospitalares. A investigação e o controle das epidemias hospitalares exigem que a equipe de controle de infecções (1) desenvolva uma definição de caso,

(2) confirme a real existência do surto (já que as epidemias aparentes podem ser pseudossurtos decorrentes de artefatos de laboratório e de vigilância), (3) reveja as práticas assépticas e o uso dos desinfetantes, (4) determine a extensão do surto, (5) realize uma investigação epidemiológica para determinar os modos de transmissão, (6) trabalhe estreitamente com a equipe do laboratório para obter, conforme apropriado, culturas de fontes comuns ou de portadores entre os funcionários para caracterizar as amostras de importância epidemiológica e, finalmente, (7) eleve o grau de vigilância, de modo a poder julgar o efeito das medidas de controle. Medidas de controle geralmente incluem reforçar as práticas assépticas de rotina e da higiene das mãos, garantir o isolamento apropriado dos casos (e instituir o isolamento ou a assistência de enfermagem em coortes, se necessário) e implementar medidas adicionais de controle com base nos achados da investigação. Seguem-se alguns exemplos de problemas epidêmicos emergentes e potenciais.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS: *INFLUENZA* PANDÊMICA

As infecções causadas pelo coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SRAG) desafiaram os sistemas de assistência à saúde em todo o mundo em 2003 **(Cap. 223)**, e, em 2012, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) surgiu como um problema geograficamente mais localizado **(Cap. 223)**. Para a SRAG, medidas básicas de controle de infecções ajudaram a manter o número mundial de casos e mortes em cerca de 8.000 e cerca de 800, respectivamente, embora o vírus não perdoasse lapsos na aderência aos protocolos nem na biossegurança dos laboratórios. A epidemiologia da SRAG – disseminada amplamente nas famílias quando os pacientes estavam doentes ou em hospitais – contrasta acentuadamente com a da *influenza* **(Cap. 224)**, que frequentemente é contagiosa um dia antes do início dos sintomas; pode disseminar-se rapidamente na comunidade entre pessoas não imunes; e, mesmo em sua variedade sazonal, mata até 35 mil pessoas por ano nos Estados Unidos (EUA).

O controle da *influenza* sazonal depende (1) do uso de vacinas eficazes com crescente ampliação das recomendações baseadas em evidências para vacinação de crianças, do público em geral e dos profissionais de saúde; (2) do uso de medicamentos antivirais para o tratamento precoce e profilaxia, como parte do controle de surtos, especialmente para pacientes de alto risco e em contextos de alto risco, como asilos e hospitais; e (3) do controle de infecção (vigilância e precauções contra gotículas) exercido sobre os pacientes sintomáticos. Questões controversas sobre o controle da infecção têm sido o papel questionável da disseminação pelo ar do *influenza* e a necessidade de exigir vacinação contra o *influenza* de profissionais da área da saúde devido às taxas embaraçosamente baixas de vacinação em grupos de alto risco.

Com a ocorrência de surtos localizados de gripe aviária (H5N1) na Ásia nos últimos anos, preocupações sobre uma potencial pandemia de gripe levaram (1) à recomendação de "higiene respiratória e etiqueta da tosse" universal (basicamente, "cubra sua tosse"), como descrito e promovido no *Guideline for Isolation Precautions* de 2007 do CDC e à "contenção das fontes" (p. ex., uso de máscaras faciais e separação física) para os pacientes ambulatoriais com doenças respiratórias potencialmente infecciosas; (2) ao reexame do valor, na pandemia de gripe de 1918-1919, de intervenções não farmacológicas, como o "distanciamento social" (p. ex., fechamento de escolas e a eliminação de pontos de encontro comunitários); e (3) ao debate sobre qual nível de proteção respiratória é necessário para os profissionais de saúde (i.e., se deveriam ser usadas máscaras-filtro N95 de alta eficiência, recomendadas para o isolamento aéreo, em vez das máscaras cirúrgicas usadas para a precaução contra gotículas).

Entre março e maio de 2009 (primavera nos EUA), uma nova cepa de vírus *influenza* – H1N1 ou vírus da "gripe suína" – causou a primeira pandemia de gripe em quatro décadas. Eventos recombinantes que criam novas cepas (p. ex., H7N9) continuam desafiando os esforços globais no controle da infecção e desenvolvimento de vacinas **(Cap. 224)**.

DIARREIA NOSOCOMIAL

Uma cepa nova e mais virulenta de *C. difficile* – NAP1/BI/027 – surgiu na América do Norte, e taxas globais de diarreia associada a *C. difficile* **(Cap. 161)** aumentaram, especialmente em pacientes mais velhos, em hospitais nos EUA durante os últimos anos. As medidas de controle do *C. difficile* incluem o uso judicioso de todos os antibióticos, especialmente fluoroquinolonas que foram implicadas na causa dessas alterações; a alta suspeição mediante as apresentações "atípicas" (p. ex., megacólon tóxico ou reação leucemoide sem diarreia); e a instituição precoce de diagnóstico, tratamento e precauções de contato. Para melhorar o diagnóstico, o uso de teste baseado em reação em cadeia da polimerase mais sensível e não em imunoensaio enzimático de fezes diarreicas é atualmente recomendado, com duplicação artificial resultante das taxas de infecção em alguns hospitais. Dados preliminares sugerem um papel para os probióticos na prevenção de diarreia associada a *C. difficile* em pacientes em que a antibioticoterapia sistêmica está sendo iniciada. O transplante fecal teve resultados drásticos no tratamento de casos recidivantes de diarreia associada a *C. difficile* **(Cap. 161)**. O sucesso dos transplantes fecais e probióticos chamaram a atenção para o papel potencial da manipulação do microbioma intestinal como uma estratégia de controle de infecção mais ampla.

Surtos de infecção por norovírus **(Cap. 227)** nos locais de atendimento de saúde nos EUA e na Europa parecem continuar a aumentar em frequência ou pelo menos em relatos, sendo que o vírus frequentemente é introduzido por visitantes ou pela equipe doente. Pode-se suspeitar desse patógeno quando as náuseas e os vômitos são os aspectos proeminentes de síndromes diarreicas com culturas negativas para bactérias. As precauções de contato podem requerer ampliação, como a limpeza intensa do ambiente (dada a persistência do norovírus em objetos inanimados), a prevenção de casos secundários na equipe de limpeza por uma ênfase no uso de equipamento de proteção pessoal e higiene das mãos e a exclusão ativa de todos os visitantes e profissionais doentes.

VARICELA

Os profissionais de controle de infecção devem instituir um plano de investigação e controle sobre a exposição à varicela sempre que profissionais da área de saúde são expostos a ela **(Cap. 217)** ou em casos em que eles trabalharam enquanto tinham ou durante 24 horas antes de desenvolverem a varicela. Os nomes dos funcionários expostos devem ser registrados, o histórico médico de cada um deve ser revisto e (se necessário) devem-se aplicar testes sorológicos para se determinar a imunidade; os médicos devem ser notificados sobre a exposição de pacientes suscetíveis; a profilaxia pós-exposição com uma preparação de imunoglobulina antivaricela-zóster (VZIG) deve ser considerada para os contatos imunocomprometidos ou gestantes, com administração assim que possível (mas até 10 dias após a exposição) (ver **Quadro 217.1**); a vacina contra a varicela deve ser recomendada, ou o uso preventivo de aciclovir é considerado estratégia alternativa em outros indivíduos suscetíveis; e os funcionários suscetíveis expostos devem ser afastados do trabalho durante todo o período de risco da doença (8-21 dias ou, se a VZIG foi administrada, 28 dias). A vacinação antivaricela rotineira de crianças e funcionários suscetíveis tornou a disseminação hospitalar menos comum e menos problemática.

TUBERCULOSE

Medidas importantes para o controle da tuberculose **(Cap. 202)** incluem o diagnóstico, o isolamento e o tratamento imediato dos casos; o reconhecimento das apresentações atípicas (p. ex., infiltrados em lobos inferiores sem cavitação); o uso de quartos privados de isolamento com portas fechadas e dotados de pressão negativa, 100% de exaustão e pelo menos 6-12 trocas de ar por hora; o uso, pelos atendentes que entram nos quartos de isolamento, de respiradores N95; o possível uso de aparelhos de alta eficiência para a filtragem de partículas aéreas e/ou de luz ultravioleta para desinfetar o ar quando os outros controles de engenharia não são factíveis ou confiáveis; e o acompanhamento com testes dos funcionários suscetíveis expostos a pacientes contagiosos antes do isolamento. O uso de testes sorológicos, em vez dos testes cutâneos, no diagnóstico de tuberculose latente, com a finalidade de controle de infecção tornou-se comum, principalmente por razões logísticas. Como a tuberculose está novamente em declínio nos EUA, precisamos lembrar que o preço da liberdade – neste caso, de uma doença transmissível – é a eterna vigilância.

INFECÇÕES POR ESTREPTOCOCOS DO GRUPO A

O potencial para um surto de infecção por estreptococos do grupo A **(Cap. 173)** deve ser considerado quando mesmo um ou dois casos nosocomiais ocorrerem. A maioria dos surtos envolve incisões cirúrgicas e se deve à presença de um portador assintomático na sala de cirurgia. A investigação pode ser confundida pela existência de portadores em locais extrafaríngeos, como o reto e a vagina. Os profissionais de saúde nos quais o estado de portador foi relacionado com a transmissão hospitalar de estreptococos do grupo A devem ser removidos dos setores onde os pacientes são assistidos e proibidos de retornar até que o estado de portador tenha sido eliminado por antibióticos.

INFECÇÕES FÚNGICAS

É comum a presença de esporos fúngicos no ambiente, particularmente em superfícies empoeiradas. Quando se agitam os locais empoeirados durante os reparos ou reformas de um hospital, os esporos se disseminam pelo ar. A inalação de esporos por pacientes imunossuprimidos (especialmente os neutropênicos) acarreta um risco de infecção pulmonar e/ou dos seios paranasais, bem como de aspergilose disseminada **(Cap. 241)**. A vigilância rotineira dos pacientes neutropênicos para a presença de infecções por fungos filamentosos, como *Aspergillus* e *Fusarium*, ajuda os hospitais a determinar se estão enfrentando riscos ambientais. Os hospitais devem, como trabalho de rotina, inspecionar e limpar os equipamentos de ventilação, rever com o pessoal de controle de infecção todas as reformas planejadas, estabelecer subsequentemente as barreiras apropriadas, remover os pacientes imunossuprimidos dos locais de reforma e considerar o uso de filtros de alta eficiência para partículas nas entradas de ar dos quartos que abrigam pacientes imunossuprimidos.

Um surto iatrogênico de múltiplos estados de meningite, infecção espinal ou paraespinal localizada e artrite devido a *Exserohilum rostratum* foi reconhecido em 2012 e rastreado até a contaminação de um produto esteroide injetável sem conservante produzido por uma única farmácia de manipulação **(Cap. 241)**.

LEGIONELOSE

Pneumonia nosocomial por *Legionella* **(Cap. 184)** deve-se mais frequentemente à contaminação da água potável e afeta predominantemente os pacientes imunossuprimidos, em particular os que recebem glicocorticoides. O risco varia muito conforme as diferentes regiões geográficas, e mesmo em determinada região, conforme o nível de contaminação da água do hospital e a existência de determinadas práticas hospitalares (p. ex., o uso inapropriado de água não estéril no equipamento de terapia respiratória). A vigilância baseada em laboratório para *Legionella* nosocomial deve ser realizada, e um diagnóstico de legionelose provavelmente deve ser considerado de maneira mais frequente do que costuma ser. Se casos hospitalares forem detectados, amostras do ambiente deverão ser cultivadas. Se as culturas mostrarem crescimento de *Legionella* e se a tipagem das amostras clínicas e ambientais revelarem uma correlação, deverão ser instituídas medidas de erradicação. Uma abordagem alternativa é cultivar periodicamente a água da torneira nas enfermarias que recebem pacientes de alto risco. Se houver crescimento de *Legionella*, deve-se empreender um esforço conjunto para coletar amostras de todos os pacientes com pneumonia hospitalar e enviá-las para cultura de *Legionella*.

BACTÉRIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS

Bactérias emergentes resistentes a múltiplos fármacos, como KPC, são precursores de uma potencial era “pós-antibiótico”. O controle da resistência aos antibióticos depende da estreita vigilância laboratorial com detecção precoce dos problemas; da enérgica implementação da assepsia de rotina; do estabelecimento de precauções de barreira para todos os pacientes colonizados e/ou infectados; do emprego de culturas realizadas em pacientes-sentinela, de forma a verificar mais plenamente a extensão da colonização dos pacientes; do programa de controle de antibióticos para reduzir as pressões ecológicas; e do início oportuno de uma investigação epidemiológica, quando as taxas aumentam. A tipagem molecular (p. ex., eletroforese em gel de campo pulsado e, mais recentemente, sequenciamento de todo o genoma) pode ajudar a diferenciar um surto devido a uma única cepa (que necessita de ênfase sobre higienização das mãos e avaliação de potenciais exposições de fontes comuns) de um surto policlonal (que requer ênfase sobre prudência com antibióticos e implantação de *bundles*; **Quadro 168.4**). O surgimento contínuo de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos sugere que os esforços de controle foram insuficientes e que estratégias regionais ou mais amplas (nacionais e globais) e intervenções são urgentemente necessárias (ver *www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/* e *www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018/*).

Há atualmente vários problemas relacionados com resistência aos antibióticos de particular interesse. Primeiro, durante a última década ou algo assim, a emergência de

S. aureus resistente à meticilina adquirido na comunidade (MRSA-AC) tornou-se dramática em muitos países, sendo até 50% das infecções estafilocócicas comunitárias em algumas cidades americanas agora causadas por cepas resistentes aos antibióticos β-lactâmicos **(Cap. 172)**. A incursão de MRSA-AC em hospitais é bem documentada e impactou a vigilância e o controle de infecções nosocomiais por MRSA.

Segundo, os novos problemas na contínua reemergência global de bacilos Gram-negativos nosocomiais resistentes a múltiplos antibióticos incluem a resistência às fluoroquinolonas mediada por plasmídeos, a resistência aos carbapenêmicos mediada por metalo-β-lactamases, KPC e as cepas panresistentes de *Acinetobacter*. A problemática metalo-β-lactamase de Nova Delhi (NDM) é mediada por plasmídeo, foi altamente bem-sucedida na transmissão intergêneros e tornou-se rapidamente uma ameaça global (ver *www.nc.cdc.gov/eid/article/17/10/11-0655_article.htm*). Durante vários anos, KPCs foram um problema muito focal nos EUA (predominantemente no Brooklyn, NY), mas, mais recentemente, essas cepas tornaram-se uma ameaça nacional. Muitos bacilos Gram-negativos resistentes a múltiplos antibióticos são sensíveis apenas à colistina, um fármaco que está sendo, consequentemente, "redescoberto", ou a agentes não disponíveis.

Terceiro, tem havido um reconhecimento renovado do papel das casas de repouso e, atualmente, nos HCALPs, da disseminação dos bacilos Gram-negativos resistentes, como os KPCs. Em alguns HCALPs, até 30-50% dos pacientes podem ser colonizados com KPC.

Quarto, houve uma disseminação crescente baseada na comunidade de cepas de *E. coli* que abrigavam uma enzima, CTX-M, que as deixa amplamente resistentes a antibióticos β-lactâmicos. Dado o foco comunitário da disseminação, essas cepas podem ser observadas como uma versão Gram-negativa de MRSA-AC.

Finalmente, foram descritas em alguns pacientes – quase todos nos EUA e a maior parte em Michigan – infecções clínicas por cepas de MRSA exibindo alto grau de resistência à vancomicina devido a plasmídeos derivados do VRE, frequentemente no contexto de tratamentos prolongados ou repetidos com vancomicina e/ou colonização com VRE. Muito mais comum é o "*MIC creep*" da vancomicina: prevalência crescente de cepas de MRSA que exibem suscetibilidade de limite máximo para a vancomicina.

Membros de uma equipe, colonizados, que estão implicados na transmissão hospitalar de patógenos resistentes a múltiplos fármacos e pacientes que são uma ameaça podem ser descontaminados, dependendo do patógeno. Em algumas UTIs, agentes antimicrobianos não absorvidos para descontaminação gastrintestinal dos pacientes foram usados de maneira bem-sucedida como medida de controle de emergência temporária para surtos de infecção devidos a bacilos Gram-negativos. Potencialmente, a manipulação do microbioma intestinal dos pacientes poderia ser uma estratégia mais durável para controlar surtos de patógenos resistentes a múltiplos fármacos que têm um reservatório gastrintestinal.

Em vários ensaios nos últimos 10 anos, o controle da fonte – ou seja, a remoção de lâmina fecal dos pacientes – por banho diário com clorexidina reduziu o risco de bacteremia em pacientes de UTIs. Os métodos de “busca e destruição” – ou seja, culturas de vigilância ativa para detectar e isolar o “*iceberg* de resistência” dos pacientes colonizados com MRSA – em ambientes sem surto são creditados como responsáveis pela eliminação de MRSA hospitalar na Holanda e na Dinamarca. Em um ensaio multicêntrico recente nos EUA, o controle de fonte universal com clorexidina e mupirocina nasal foi significativamente mais eficaz para o controle de MRSA do que uma abordagem de busca e destruição e também levou ao controle de outros patógenos, fornecendo uma intervenção ampla (“horizontal”) e não mais estreita (“vertical”) (ver *www.ahrq.gov/professionals/systems/hospital/universal_icu_decolonization/*). Para alguns patógenos, como VREs, o reforço da limpeza ambiental também reduz o risco de transmissão cruzada.

Como o uso excessivo de antibióticos de amplo espectro está por trás de muitos problemas de resistência, os programas de controle de antibióticos foram promulgados ativamente. Os principais fundamentos são restringir o uso de determinados fármacos, com o fim de limitar a pressão seletiva sobre a flora hospitalar e, quando a terapia de amplo espectro é iniciada empiricamente em pacientes criticamente doentes, “desescalonar” o tratamento assim que possível com base nos resultados da cultura e dos testes de sensibilidade.

ANTECIPAÇÃO FRENTE AO BIOTERRORISMO E OUTRAS “SUBLEVAÇÕES”

O horrível ataque ao World Trade Center, na cidade de Nova Iorque, em 11 de setembro de 2001; o subsequente envio postal de esporos de antraz hemático nos EUA; o ataque a bomba na Maratona de Boston em 2013; e as revelações contínuas de planos e atividades terroristas em muitos outros países, como EUA, tornaram o bioterrorismo uma importante fonte de preocupação para os programas de controle de infecções hospitalares. Os preparativos hospitalares indispensáveis implicam educação, comunicação externa e interna, bem como avaliação dos riscos. Informações atualizadas estão disponíveis nos CDC (ver *www.bt.cdc.gov*).

QUESTÕES LIGADAS AO SERVIÇO DE SAÚDE PARA OS FUNCIONÁRIOS

A existência de um serviço de saúde para os funcionários de uma instituição é um componente fundamental dos esforços dessa instituição para o controle das infecções.

Os novos funcionários devem ser avaliados por esse serviço, ocasião em que pode ser obtida uma história de doenças contagiosas; devem ser pesquisadas evidências de imunidade a uma variedade de doenças, como hepatite B, varicela, sarampo, caxumba e rubéola; se necessário, devem-se ministrar imunizações para hepatite B, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e pertússis (a única doença infantil evitável com vacina que está surgindo novamente nos EUA); devem-se realizar, para tuberculose, testes cutâneos basais e orientar acerca da responsabilidade pessoal quanto ao controle de infecções. As avaliações dos funcionários devem ser codificadas para satisfazer as exigências dos órgãos de credenciamento e reguladores.

O serviço de saúde deve ter protocolos para lidar com funcionários expostos a doenças contagiosas (p. ex., *influenza*) e aqueles percutânea ou mucosamente expostos ao sangue de pacientes infectados com HIV ou com vírus da hepatite B ou C. Por exemplo, a profilaxia pós-exposição (PPE) ao HIV com combinação de agentes antirretrovirais é recomendada, conforme indicado; a consulta livre está disponível no telefone do CDC. Há também necessidade de protocolos para lidar com funcionários acometidos por doenças contagiosas comuns (como varicela, infecção por estreptococos do grupo A, *influenza* ou outra infecção respiratória ou diarreia infecciosa), bem como para os que têm problemas de saúde pública menos comuns, mas de alta visibilidade (como infecção crônica pelos vírus das hepatites B ou C, ou pelo HIV), para os quais diretrizes de controle de exposição já foram publicadas pelo CDC e pela Society for Healthcare Epidemiology of America.

169

Infecções em pacientes transplantados

Robert W. Finberg, Joyce Fingeroth

Este capítulo considera aspectos de infecções exclusivos dos pacientes que recebem órgãos transplantados. A avaliação de infecções em pacientes que recebem transplantes deve levar em consideração tanto o doador quanto o receptor do órgão transplantado. Dois aspectos centrais são de suprema importância: (1) agentes infecciosos (principalmente vírus, mas também bactérias, fungos e parasitas) podem ser introduzidos no receptor pelo órgão do doador; e (2) o tratamento do receptor com medicações para prevenir a rejeição pode suprimir as respostas imunes normais, aumentando muito a suscetibilidade à infecção. Por conseguinte, o que poderia ser uma infecção latente ou assintomática em um doador imunocompetente ou no receptor antes do tratamento pode tornar-se um problema ameaçador à vida quando o receptor torna-se imunossuprimido. A avaliação de cada paciente pré-transplante deve ser guiada por uma análise de (1) quais infecções o receptor está apresentando no momento, visto que os microrganismos que estão em um estado de latência ou inativos antes do procedimento podem causar doença fatal quando o paciente recebe tratamento imunossupressor; e (2) quais microrganismos têm probabilidade de serem transmitidos pelo órgão do doador, principalmente aqueles com os quais o receptor nunca teve contato.

AVALIAÇAO PRÉ-TRANSPLANTE

O doador Diversos organismos têm sido transmitidos por intermédio do transplante de órgãos. A transmissão de infecções que podem ser latentes ou não estar clinicamente aparentes no doador resultou no desenvolvimento de protocolos específicos de triagem de doadores. Os resultados dos estudos com bancos de sangue, incluindo aqueles para anticorpos ao *Treponema pallidum* (sífilis), *Trypanosoma cruzi,* vírus das hepatites B e C, HIV-1 e 2, vírus linfotrópico de células T humano dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e 2) e vírus do Oeste do Nilo (WNV, de *West Nile Virus*), devem ser documentados. Os estudos sorológicos devem ser solicitados para identificar infecção latente por vírus, como o herpes-vírus simples tipos 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), vírus varicela-zóster (VZV), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr e herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV); infecção aguda com o vírus da hepatite A e infecção com o parasita comum *Toxoplasma gondii*. Os doadores devem ser examinados, quando relevante, para vírus como o da raiva e para coriomeningite linfocítica, bem como para parasitas, como *Strongyloides stercoralis* e espécies de *Schistosoma.* Os médicos responsáveis pelos doadores de órgãos prospectivos devem examinar as radiografias de tórax à procura de sinais de doença granulomatosa (p. ex., causada por micobactérias ou fungos) e devem efetuar um teste cutâneo ou obter uma amostra de sangue para ensaios baseados em células imunes que detectam infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ativa ou latente. Uma investigação dos hábitos alimentares do doador (p. ex., consumo de carne ou peixe cru ou laticínios não pasteurizados) deve ser realizada. Investigações sobre ocupações ou atividades (p. ex., jardinagem ou exploração de cavernas) e história de viagens (p. ex., viagem para regiões com fungos endêmicos) também é indicada e pode indicar a necessidade de um teste adicional. A doença de Creutzfeldt-Jakob é transmitida por meio de transplante de córnea. Não se sabe se ela pode ser transmitida na transfusão de sangue. A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob pode ser transmitida com sangue sem depleção de leucócitos, colocando um risco teórico aos receptores do transplante.

O receptor Espera-se que o receptor seja avaliado ainda mais detalhadamente do que o doador. Estudos adicionais recomendados para o receptor incluem avaliação para vírus respiratório agudo e patógenos gastrintestinais no período pré-transplante imediato. Uma advertência importante é que, devido à disfunção imune que ocorre em consequência da quimioterapia ou da doença crônica subjacente, o teste sorológico do receptor pode ser menos confiável que o usual.

As células/órgão do doador A atenção cuidadosa para a esterilidade do meio utilizado no processamento do órgão do doador, associada a uma avaliação microbiológica meticulosa, reduz as taxas de transmissão de bactérias (ou, raramente, leveduras) que podem estar presentes ou crescer no meio de cultura do órgão. Estima-se que 2% a > 20% dos rins doados estejam contaminados com bactérias – na maioria dos casos, com os microrganismos que colonizam a pele ou crescem no meio de cultura tecidual utilizado para banhar o órgão doado à espera de ser implantado. A taxa relatada de contaminação bacteriana de células-tronco transplantadas (medula óssea, sangue periférico, sangue do cordão umbilical) atinge 17%, porém o mais comum é que seja cerca de 1%. O uso de colunas de enriquecimento e procedimentos de depleção com anticorpos monoclonais resulta em uma incidência mais alta de contaminação. Em uma série de pacientes que receberam células-tronco contaminadas, 14% apresentaram febre ou bacteremia, porém nenhum faleceu. Os resultados das culturas realizadas no momento da criopreservação e por ocasião do descongelamento foram úteis para orientar o tratamento do receptor.

INFECÇÕES EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) da medula óssea ou do sangue periférico ou do cordão umbilical para pacientes com câncer, imunodeficiência ou doença autoimune resulta em um estado transitório de incompetência imunológica completa. Imediatamente após quimioterapia mieloablativa e transplante, tanto as células imunes inatas (fagócitos, células dendríticas, células exterminadoras naturais) quanto as células imunes adaptativas (células T e células B) estão ausentes, e o hospedeiro apresenta-se extremamente suscetível a infecções. A reconstituição que ocorre após o transplante foi equiparada com a maturação do sistema imune em neonatos. Entretanto, a analogia não prediz totalmente as infecções observadas em receptores de TCTH, visto que as células-tronco amadurecem em um hospedeiro de idade mais avançada, que já possui diversas infecções latentes. A escolha entre a variedade de métodos atuais para obtenção de células-tronco é determinada pela disponibilidade e pela necessidade de otimizar as chances de cura para um receptor individual. Uma estratégia é o TCTH autólogo, no qual o doador e o receptor são o mesmo. Após a quimioterapia, as células-tronco são coletadas e suas populações neoplásicas residuais são removidas (*ex vivo*). O TCTH alogênico tem a vantagem de fornecer um efeito de enxerto *versus* tumor. Nesse caso, o receptor é compatível a vários graus de antígeno leucocitário humano (HLA) com um doador que pode ou não ser relacionado. Em alguns indivíduos, o tratamento não mieloablativo (minialotransplante) é usado e permite que as células do receptor persistam por algum tempo após o transplante enquanto preservam o efeito do enxerto *versus* tumor e também o tratamento mieloablativo do receptor. O transplante de sangue do cordão umbilical é cada vez mais utilizado em adultos; duas unidades de sangue de cordão umbilical independentes são requeridas para enxerto neutrofílico adequado logo após o transplante, mesmo que apenas uma das unidades possa fornecer a pega em longo prazo. Em cada circunstância, um equilíbrio diferente é atingido entre a toxicidade da terapia de condicionamento, a necessidade de um efeito máximo de enxerto *versus* alvo, complicações infecciosas de curto e longo prazos e o risco de doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH; aguda vs. crônica). As várias abordagens diferem quanto à velocidade de reconstituição, linhagem celular introduzida e probabilidade de DEVH – todos os fatores que podem produzir efeitos distintos sobre o risco de infecção após o transplante **(Quadro 169.1)**. Apesar dessas advertências, a maioria das infecções ocorre em um período de tempo previsível após o transplante **(Quadro 169.2)**.

QUADRO 169.1 **RISCO DE INFECÇÃO POR TIPO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Tipo de transplante de células-tronco hematopoiéticas	Origem das células-tronco	Risco de infecção precoce: depleção de neutrófilos	Risco de infecção tardia: função anormal de células T e B	Risco de infecção em andamento: DEVH e imunossupressão iatrogênica	Efeito de enxerto *versus* tumor
Autólogo	Receptor (o próprio)	Risco alto; recuperação de neutrófilos às vezes prolongada	~ 1 ano	Mínimo a nenhum risco de DEVH e infecção grave de início tardio	Nenhum (-)
Singênico (gêmeo genético)	Gêmeo idêntico	Risco baixo; 1-2 semanas para recuperação de neutrófilos	~ 1 ano	Risco mínimo de DEVH e infecção grave de início tardio	+/-
Alogênico relacionado	Irmão	Risco baixo; 1-2 semanas para recuperação de neutrófilos	~ 1 ano	Risco mínimo a moderado de DEVH e infecção grave de início tardio	++
Alogênico relacionado	Filho/pai ou mãe (haploidêntico)	Risco intermediário; 2-3 semanas para recuperação de neutrófilos	1-2 anos	Risco moderado de DEVH e infecção grave de início tardio	++++
Adulto não relacionado alogênico	Doador não relacionado	Risco intermediário; 2-3 semanas para recuperação de neutrófilos	1-2 anos	Risco alto de DEVH e infecção grave de início tardio	++++
Sangue do cordão de alogênico não relacionado	Unidades de sangue de cordão não relacionado (× 2)	Risco intermediário a alto; recuperação de neutrófilos às vezes é prolongada	Prolongado	Risco mínimo a moderado de DEVH e infecção grave de início tardio	++++
Minialogênico (não mieloablativo)	Doador (transitoriamente coexistindo com células do receptor)	Risco baixo; contagem de neutrófilos próximo do normal	1 a + 2 anos	Risco variável de DEVH e infecção grave de início tardio[a]	++++ (mas se desenvolve lentamente)

[a] Dependendo da disparidade da compatibilidade (antígenos de histocompatibilidade maior e menor), a DEVH pode ser grave ou moderada, a necessidade de imunossupressão intensa ou mínima e o risco de infecções tardias graves conforme o grau de imunossupressão.

Abreviação: DEVH, doença do enxerto *versus* hospedeiro.

QUADRO 169.2 FONTES COMUNS DE INFECÇÕES APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Local da infecção	Período após o transplante		
	Inicial (< 1 mês)	**Médio (1-4 meses)**	**Tardio (> 6 meses)**
Disseminada	Bactérias aeróbias (Gram-negativas, Gram-positivas)	*Candida*, *Aspergillus*, EBV	Bactérias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)

Pele e membranas mucosas	HSV	HHV-6	VZV, HPV (verrugas)
Pulmões	Bactérias aeróbias (Gram-negativas, Gram-positivas), *Candida*, *Aspergillus*, outros fungos, HSV	CMV, vírus respiratório sazonal, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*	*Pneumocystis*, *Nocardia*, *S. pneumoniae*
Trato gastrintestinal	*Clostridium difficile*	CMV, adenovírus, *Bradyrhizobium enterica* (células sanguíneas do cordão)	EBV, CMV, *B. enterica* (células sanguíneas do cordão)
Rins		Vírus BK, adenovírus	
Encéfalo		HHV-6, *Toxoplasma*	*Toxoplasma*, JC vírus (raro)
Medula óssea		CMV, HHV-6	CMV, HHV-6

Abreviações: CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HHV-6, herpes-vírus humano tipo 6; HPV, papilomavírus humano; HSV, herpes-vírus simples; VZV, vírus varicela-zóster.

INFECÇÕES BACTERIANAS

No primeiro mês após a realização de TCTH, as complicações infecciosas assemelham-se àquelas observadas em pacientes granulocitopênicos submetidos à quimioterapia para leucemia aguda (**Cap. 104**). Devido à duração prevista da neutropenia de 1-4 semanas e à elevada taxa de infecção bacteriana nessa população, muitos centros administram antibióticos profiláticos aos pacientes quando iniciam a terapia mieloablativa. As quinolonas diminuem a incidência de bacteremia por microrganismos Gram-negativos nesses pacientes. As infecções bacterianas são comuns nos primeiros dias após um TCTH. Os microrganismos envolvidos são predominantemente aqueles encontrados na pele, na mucosa ou em cateteres IV (*Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos, estreptococos) ou bactérias aeróbias que colonizam o intestino (*Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas*). O *Bacillus cereus,* embora raro, tem surgido como um patógeno logo após o transplante e pode causar meningite, que é incomum nesses pacientes. A quimioterapia, o uso de antibióticos de amplo espectro e a demora na reconstituição da imunidade humoral fazem os pacientes submetidos a TCTH correrem risco de diarreia e colite causadas pela proliferação excessiva e produção de toxina de *Clostridium difficile*.

Depois dos primeiros dias de neutropenia, as infecções por patógenos nosocomiais (p. ex., enterococos resistentes à vancomicina, *Strenotrophomonas maltophilia,* espécies de *Acinetobacter* e organismos Gram-negativos produtores de β-lactamase de espectro estendido), bem como por bactérias filamentosas (p. ex., espécies de *Nocardia),* tornam-se mais comuns. A vigilância é indicada, em particular, para pacientes com uma história de tuberculose ativa ou latente, mesmo quando previamente tratados de modo adequado. Uma forma de colite bacteriana entre receptores de células sanguíneas ocorreu 90-300 dias após o transplante, responde a agentes antimicrobianos como metronidazol e – como determinado por espécimes de biópsia por reação em cadeia da polimerase (PCR) – pode ser atribuída à bactéria *Bradyrhizobium enterica* (relacionada ao *B. japonicum).* Os episódios de bacteremia por microrganismos encapsulados caracterizam o período pós-transplante tardio (> 6 meses após reconstituição de células-tronco hematopoiéticas); os pacientes que se submeteram à esplenectomia e aqueles com hipogamaglobulinemia persistente estão particularmente em risco.

INFECÇÕES FÚNGICAS

Depois da primeira semana após o transplante, as infecções fúngicas tornam-se cada vez mais comuns, particularmente em pacientes que receberam antibióticos de amplo espectro. Como na maioria dos pacientes granulocitopênicos, as infecções por *Candida* são mais comumente observadas nesse contexto. Contudo, com o uso frequente de fluconazol profilático, as infecções por fungos resistentes – em particular *Aspergillus* e outros fungos filamentosos (*Rhizopus, Fusarium, Scedosporium, Penicillium*) – se tornaram mais comuns, levando alguns centros a substituir o fluconazol por outros agentes, como micafungina, voriconazol ou posaconazol. O papel da profilaxia antifúngica com esses diferentes agentes, ao contrário do tratamento empírico para a infecção suspeita, que é baseado no ensaio β-D-glucano positivo ou no teste do antígeno galactomanana, permanece controverso **(Cap. 104)**. A infecção documentada deve ser agressivamente tratada, de preferência com agentes de comprovada atividade. Nos pacientes com DEVH que necessitam de ciclos prolongados ou indefinidos de glicocorticoides e outros agentes imunossupressivos (p. ex., ciclosporina, tacrolimo [FK 506], micofenolato mofetil, rapamicina [sirolimo], globulina antitimócito ou anticorpo anti-CD52 [alentuzumabe, um anticorpo monoclonal antilinfócito e antimonócito]), existe um alto risco de infecção fúngica (geralmente por *Candida* ou *Aspergillus*) mesmo após a pega e a resolução da neutropenia. Esses pacientes também correm alto risco de reativação de infecção fúngica latente (histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) em áreas em que residem fungos endêmicos e após envolvimento em atividades como jardinagem ou exploração de cavernas. O uso prolongado de cateteres venosos centrais para nutrição parenteral (lipídeos) aumenta o risco de fungemia por *Malassezia*. Alguns centros administram agentes antifúngicos profiláticos a esses pacientes. Devido ao risco elevado e prolongado de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (sobretudo em pacientes tratados para malignidades hematológicas), a maioria dos pacientes recebe profilaxia de manutenção com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), iniciando 1 mês após a pega e continuando durante pelo menos 1 ano.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

O esquema anteriormente descrito para o fungo patogênico *Pneumocystis* também pode proteger pacientes soropositivos para o parasita *T. gondii*, que pode causar pneumonia, doença visceral (ocasionalmente) e lesões do sistema nervoso central (SNC) (comumente). As vantagens de se manterem os pacientes submetidos a TCTH com SMX-TMP diariamente durante 1 ano após o transplante incluem certa proteção contra *Listeria monocytogenes* e contra a nocardiose, bem como contra infecções tardias por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que se originam da incapacidade do sistema imune imaturo de responder a antígenos polissacarídicos.

Com o aumento das viagens internacionais, as doenças parasitárias restritas a determinados nichos ambientais podem fornecer um risco de reativação em certos pacientes após o TCTH. Assim, em receptores com uma história apropriada que não fizeram rastreamento e/ou tratamento antes do transplante ou em pacientes com exposições recentes, a avaliação para infecção por *Strongyloides, Leishmania,* esquistossomos, tripanossomas ou várias causas parasitárias de doença diarreica (*Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium*, microsporídeo) pode ser indicada.

INFECÇÕES VIRAIS

Os receptores de TCTH são suscetíveis à infecção por uma variedade de vírus, incluindo síndromes primárias e por reativação causadas pela maioria dos herpes-vírus humanos **(Quadro 169.3)** e infecções agudas causadas por vírus que circulam na comunidade.

QUADRO 169.3 **SÍNDROMES POR HERPES-VÍRUS DE RECEPTORES DE TRANSPLANTE**

Vírus	Doença de reativação
Herpes-vírus simples tipo 1	Lesões orais Lesões esofágicas Pneumonia (primariamente para receptores de TCTH) Hepatite (rara)
Herpes-vírus simples tipo 2	Lesões anogenitais Hepatite (rara)
Vírus varicela-zóster	Zóster (potencialmente disseminado)
Citomegalovírus	Associada a rejeição do enxerto Febre e mal-estar Insuficiência da medula óssea Pneumonite Doença gastrintestinal
Vírus Epstein-Barr	Doença linfoproliferativa de células B/linfoma Leucoplasia pilosa oral (raro)
Herpes-vírus humano tipo 6	Febre Pega tardia de monócitos/plaquetas Encefalite (rara)

Herpes-vírus humano tipo 7	Não definida
Vírus associado ao sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi Linfoma de efusão primário (raro) Doença de Castleman multicêntrica (rara) Aplasia da medula (rara)

Abreviação: TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Herpes-vírus simples No decorrer das primeiras 2 semanas após o transplante, a maioria dos pacientes que são soropositivos para o HSV-1 excreta o vírus a partir da orofaringe. A capacidade de isolamento do HSV declina com o decorrer do tempo. Foi constatado que a administração profilática de aciclovir (ou valaciclovir) a receptores de TCTH soropositivos reduz a mucosite e impede a pneumonia por HSV (uma afecção rara relatada quase exclusivamente em receptores de TCTH alogênico). Tanto a esofagite (habitualmente causada pelo HSV-1) quanto a doença anogenital (comumente causada pelo HSV-2) podem ser prevenidas por meio de profilaxia com aciclovir. **Para uma abordagem mais detalhada, ver Capítulo 216.**

Vírus varicela-zóster A reativação do VZV manifesta-se como herpes-zóster e pode ocorrer no primeiro mês, porém é observada mais comumente vários meses após o transplante. As taxas de reativação são de cerca de 40% para os receptores de TCTH alogênico e de 25% para os receptores autólogos. O zóster localizado pode sofrer rápida disseminação no paciente imunossuprimido. Felizmente, a doença disseminada geralmente pode ser controlada com doses altas de aciclovir. Em virtude da disseminação frequente observada entre pacientes com lesões cutâneas, o aciclovir é administrado de modo profilático em alguns centros para prevenir a doença grave. Baixas doses de aciclovir parecem ser efetivas na prevenção da reativação do VZV. Entretanto, o aciclovir também pode suprimir o desenvolvimento da imunidade específica contra o VZV. Por conseguinte, sua administração durante apenas 6 meses após o transplante não impede a ocorrência do herpes-zóster quando o tratamento é interrompido. A administração de baixas doses de aciclovir por um período de 1 ano após o transplante é eficaz e pode eliminar a maioria dos casos de herpes-zóster pós-transplante, mesmo entre receptores de células sanguíneas. **Para uma abordagem mais detalhada, ver Capítulo 217.**

Citomegalovírus O início da doença por CMV (pneumonia intersticial, supressão da medula óssea, fracasso do enxerto, hepatite/colite) é habitualmente observado cerca de 30-90 dias após o TCTH, quando a contagem de granulócitos está adequada, porém ainda não ocorreu reconstituição imunológica. A doença causada por CMV raramente surge em menos de 14 dias após o transplante e pode tornar-se evidente apenas 4 meses após o procedimento. Causa maior preocupação no segundo mês após o transplante, particularmente em receptores de TCTH alogênico. Nos casos em que a medula óssea do doador é submetida à depleção das células T (para evitar o desenvolvimento de DEVH ou eliminar um tumor de células T) e nos receptores de células sanguíneas, a doença pode se manifestar mais precocemente. O uso do alentuzumabe para prevenir a DEVH no transplante não mieloablativo tem sido associado a um aumento da doença pelo CMV. Os pacientes que recebem ganciclovir para profilaxia, tratamento preemptivo ou tratamento (ver adiante) podem apresentar infecção recorrente por CMV até mesmo mais de 4 meses após o transplante, visto que o tratamento parece adiar o aparecimento da resposta imune normal à infecção pelo CMV. Embora a doença causada pelo CMV possa manifestar-se na forma de febre isolada, granulocitopenia, trombocitopenia ou doença gastrintestinal, a causa mais importante de morte em decorrência da infecção pelo CMV no contexto do TCTH é a pneumonia.

Com o uso padronizado de hemocomponentes CMV-negativos ou filtrados, a infecção primária por CMV só deve constituir um risco maior no transplante alogênico quando o receptor for CMV-soropositivo e o doador for CMV-soronegativo. Essa situação é o inverso daquela dos transplantados de órgãos sólidos. As reativações do CMV de reservatórios latentes se apresentam no receptor em um momento quando as células T doadoras (especialmente células T do cordão umbilical) são muito imaturas para controlar a replicação do CMV. Se as células T do doador nunca encontraram o CMV e o receptor portar o vírus, o paciente corre risco máximo de doença grave. A reativação da doença ou a superinfecção por outra cepa do doador também é comum em receptores CMV-positivos, mas as manifestações clínicas normalmente são menos graves, presumivelmente devido à memória específica do CMV em doadores de células T transplantadas. A maioria dos pacientes com CMV submetidos a TCTH excreta o vírus com ou sem achados clínicos. A doença grave por CMV é muito mais comum entre receptores alogênicos do que autólogos e, com frequência, está associada à DEVH. Além da pneumonia e da supressão óssea (e, com menos frequência, fracasso do enxerto), as manifestações da doença por CMV em receptores de TCTH incluem febre com ou sem artralgias, mialgias, hepatite e esofagite. Ocorrem ulcerações causadas pelo CMV no trato gastrintestinal tanto inferior quanto superior, e pode ser difícil diferenciar a diarreia decorrente de DEVH daquela produzida pela infecção por CMV. O achado de CMV no fígado de um paciente com DEVH não significa necessariamente que o CMV seja responsável pelas anormalidades das enzimas hepáticas. É interessante frisar que as manifestações oculares e neurológicas da infecção pelo CMV, que são comuns em pacientes com Aids, são incomuns em pacientes que desenvolvem doença após o transplante.

O tratamento da doença por CMV em receptores de TCTH inclui estratégias dirigidas para a profilaxia, terapia antecipada (supressão da replicação silenciosa) e tratamento da doença. A profilaxia resulta em menor incidência da doença à custa do tratamento de muitos pacientes que, de outro modo, não precisariam de tratamento. Em virtude da elevada taxa de mortalidade associada à pneumonia pelo CMV nesses pacientes, e tendo em vista a dificuldade de estabelecer um diagnóstico precoce de infecção por CMV, alguns centros têm utilizado o ganciclovir IV profilático (ou o valganciclovir oral), e foi constatado que essa abordagem bloqueia a doença pelo CMV durante o período de vulnerabilidade máxima (do dia do transplante até 120 dias após a sua realização). O ganciclovir também impede a reativação do HSV e diminui o risco de reativação do VZV; por conseguinte, a profilaxia com aciclovir deve ser suspensa quando se administra ganciclovir. O maior problema da administração de ganciclovir reside nos seus efeitos adversos, que incluem supressão da medula óssea relacionada com a dose (trombocitopenia, leucopenia, anemia e pancitopenia). Como a frequência da pneumonia por CMV é menor entre receptores de TCTH autólogo (2-7%) do que entre receptores de TCTH alogênico (10-40%), a profilaxia no primeiro grupo só irá se tornar uma regra quando houver disponibilidade de um agente antiviral oral menos tóxico. Muitos estão sendo estudados.

O tratamento preemptivo de CMV – isto é, início do tratamento com fármacos somente depois que o CMV no sangue circulante é detectado, por um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) – é usado em muitos centros. Para limitar a variabilidade entre os testes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um padrão de referência internacional para mensurar a carga de CMV por ensaios baseados no NAAT. Devido aos efeitos colaterais tóxicos do fármaco (p. ex., neutropenia e supressão da medula óssea), a abordagem preemptiva tem suplantado a terapia profilática e também substituiu o tratamento de todos os TCTHs soropositivos (receptor e/ou doador) com um agente antiviral (geralmente ganciclovir). Um teste positivo (ou elevação da carga viral) aponta para a necessidade de iniciar a terapia preemptiva com ganciclovir. As abordagens antecipadas que visam pacientes que possuem evidência de infecção por CMV no NAAT quantitativo ainda podem levar ao tratamento desnecessário de muitos indivíduos com fármacos que têm efeitos adversos com base em um teste laboratorial que não é altamente preditivo de doença; no entanto a doença invasiva, principalmente na forma de infecção pulmonar, é difícil de se tratar e é associada a altas taxas de mortalidade. Quando se interrompe a profilaxia ou a terapia preemptiva, podem ocorrer manifestações tardias de replicação de CMV, embora, nessa ocasião, o paciente com TCTH já esteja frequentemente apresentando uma melhor função do enxerto, bem como uma maior capacidade de combater a doença. Os receptores de transplante de sangue do cordão são especialmente vulneráveis à doença causada por membros da família do herpes-vírus humano, incluindo CMV. A implementação do padrão da OMS para medir a carga de CMV irá facilitar estudos comparativos em grande escala e, dessa forma, o estabelecimento de diretrizes favoráveis para subconjuntos distintos de pacientes.

A pneumonia pelo CMV em receptores de TCTH (ao contrário daqueles em outras situações clínicas) é muitas vezes tratada com a administração de imunoglobulina IV (IVIg) e ganciclovir. Nos pacientes que não toleram o ganciclovir, o foscarnet constitui uma alternativa adequada, embora possa causar nefrotoxicidade e desequilíbrio eletrolítico. Quando o paciente não tolera clinicamente o ganciclovir nem o foscarnet, pode-se utilizar o cidofovir; todavia a eficácia desse fármaco não está tão bem estabelecida, e um de seus efeitos colaterais é a nefrotoxicidade. Uma forma conjugada de lipídeos de cidofovir e um agente antiviral oral, maribavir, estão em estudos clínicos. Os relatos de casos sugeriram que o agente imunossupressor, leflunomida, pode ser ativo nesse contexto; entretanto, não foram efetuados estudos controlados. A transfusão de células T CMV-específicas provenientes do doador tem reduzido a carga viral em uma pequena série de pacientes. Esse resultado sugere que a imunoterapia (p. ex., células T do banco de células) poderá desempenhar um papel no tratamento dessa doença no futuro. **Para uma discussão mais detalhada, ver Capítulo 219.**

Herpes-vírus humano 6 e 7 O herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6), que é responsável pela roséola em crianças, é um herpes-vírus onipresente que sofre reativação (conforme determinado pela PCR plasmática quantitativa) em cerca de 50% dos receptores de TCTH 2-4 semanas após o transplante. A reativação é mais comum entre pacientes que necessitam de glicocorticoides para a DEVH, bem como entre aqueles que recebem um segundo transplante. A reativação do HHV-6, principalmente do tipo B, pode estar associada a um enxerto tardio de monócitos e plaquetas. A encefalite límbica que se desenvolve após o transplante tem sido associada à presença do HHV-6 no líquido cerebrospinal (LCS). A causalidade da associação não está bem definida: em vários casos, foi detectada a ocorrência de viremia no plasma bem antes do início da encefalite. Todavia, muitos pacientes com encefalite tiveram cargas virais muito altas no plasma na época da doença do SNC e o antígeno viral tem sido detectado em astrócitos do hipocampo. Algumas vezes, verifica-se a presença do DNA do HHV-6 em amostras pulmonares após o transplante. Entretanto, o seu papel na pneumonite não está bem esclarecido, visto que copatógenos frequentemente estão presentes. Embora o HHV-6 seja sensível ao foscarnet ou ao cidofovir (e, possivelmente, ao ganciclovir) *in vitro*, a eficácia do tratamento antiviral ainda não foi bem estudada. Pouco se sabe a respeito do herpes-vírus HHV-7 relacionado ou de seu papel na infecção pós-transplante. **Para uma discussão mais detalhada, ver Capítulo 219.**

Vírus Epstein-Barr A infecção primária pelo EBV pode ser fatal nos receptores de TCTH; a reativação do EBV pode causar doença linfoproliferativa de células B-EBV (DLP-EBV), que pode ser fatal em pacientes que fazem uso de agentes imunossupressores. A infecção latente de células B pelo EBV leva a diversos fenômenos interessantes em receptores de TCTH. A ablação da medula, que ocorre como parte do procedimento de TCTH pode algumas vezes eliminar o EBV latente do hospedeiro. A infecção pode ser então readquirida imediatamente após o transplante, por meio da transferência de células B infectadas do doador. Raramente, o transplante a partir de um doador soronegativo pode resultar em cura. A seguir, o receptor corre risco de adquirir uma segunda infecção primária.

A DLP-EBV pode desenvolver-se nas células B do receptor (caso algumas delas sobrevivam à ablação da medula óssea), porém é mais provavelmente uma consequência do crescimento excessivo das células infectadas do doador. Tanto a replicação lítica quanto a replicação latente do EBV tem mais tendência a ocorrer durante a imunossupressão (p. ex., estão associadas à DEVH e ao uso de anticorpos contra as células T). Embora seja menos comum no transplante autólogo, a reativação pode ocorrer em receptores autólogos com depleção de células T (p. ex., pacientes aos quais são administrados anticorpos contra as células T para o tratamento de linfoma de células T com depleção da medula óssea). A DLP-EBV, que pode manifestar-se em apenas 1-3 meses após o enxerto, pode produzir febre alta e adenopatia cervical, lembrando os sintomas da mononucleose infecciosa; todavia, com mais frequência, apresenta-se como massa extranodal. A incidência da DLP-EBV entre receptores de TCTH alogênico é de 0,6-1%, o que contrasta com a incidência de cerca de 5% nos receptores de transplante renal e de até 20% nos pacientes submetidos a transplante cardíaco. Em todos os casos, a DLP-EBV tem mais tendência a ocorrer com imunossupressão prolongada em altas doses, particularmente a produzida pelo uso de anticorpos dirigidos contra as células T, glicocorticoides e inibidores da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimo). Os receptores de sangue do cordão constituem outro grupo de alto risco por causa da função retardada das células T. O ganciclovir, administrado para antecipar doença por CMV, pode reduzir a replicação lítica de EBV e diminuir o *pool* de células B que podem se tornar novamente infectadas e causar DLP. A evidência crescente indica que a substituição de inibidores da calcineurina por inibidores mTor (p. ex., rapamicina) exerce um efeito antiproliferativo sobre as células B infectadas por EBV, o qual diminui a probabilidade de desenvolver DLP ou doenças proliferativas não relacionadas associadas com imunossupressão relacionada ao transplante.

Pode-se utilizar a PCR para monitorar a produção do EBV após TCTH. A presença de cargas virais altas ou crescentes indica uma maior probabilidade de desenvolver DLP-EBV, levando a uma rápida redução da imunossupressão e pesquisa à procura de doença nodal ou extranodal. Quando a redução da imunossupressão não possui o efeito desejado, a administração de um anticorpo monoclonal anti-CD20 (p. ex., rituximabe) no tratamento de linfomas de células B que expressam essa proteína de superfície tem produzido respostas notáveis e, hoje, constitui o tratamento de primeira linha para o DLP-EBV CD20-positiva. Todavia, a supressão a longo prazo de novas respostas aos anticorpos acompanha a terapia, e não é raro haver recidiva. Outros anticorpos dirigidos contra as células B, incluindo o anti-CD22, estão sendo estudados. O papel dos fármacos antivirais é incerto, visto que nenhum agente disponível possui atividade documentada contra as diferentes formas de infecção latente pelo EBV. Nesses pacientes, a diminuição da replicação lítica e da produção de virion teoricamente deve produzir uma redução estatística na frequência da doença latente ao diminuir o número de virions disponíveis que causam infecção adicional. Em relatos de casos e em estudos com animais, o ganciclovir e/ou altas doses de zidovudina, juntamente com outros agentes, foram utilizados para erradicar a DLP-EBV e linfomas do SNC, outra complicação do transplante associada ao EBV. Tanto o interferon quanto o ácido retinoico têm sido utilizados no tratamento da DLP-EBV, assim como a IVIg, porém nenhum estudo prospectivo amplo avaliou a eficácia de qualquer um desses agentes. Vários outros fármacos estão sendo objeto de avaliação pré-clínica. São utilizados esquemas quimioterápicos convencionais se a doença persistir após a redução de agentes imunossupressores e administração de anticorpos. As células T EBV-específicas geradas a partir do doador têm sido utilizadas experimentalmente na prevenção e no tratamento da DLP-EBV em receptores alogênicos, e esforços estão sendo feitos para aumentar a atividade e a especificidade de células T geradas *ex vivo*. **Para uma discussão mais detalhada, ver Capítulo 218.**

Herpes-vírus humano 8 (KSHV) O gama-herpes-vírus relacionado com o EBV, KSHV, que está etiologicamente associado ao sarcoma de Kaposi, ao linfoma de efusão primário e à doença de Castleman multicêntrica, raramente resulta em doença nos receptores de TCTH, embora tenham sido relatados alguns casos de aplasia medular associada a vírus no período peritransplante. A soroprevalência relativamente baixa do KSHV na população e a duração limitada da supressão profunda das células T após o TCTH fornecem uma explicação plausível para a incidência atualmente baixa da doença por KSHV, comparada com aquela dos receptores de transplantes de órgãos sólidos e dos pacientes com infecção por HIV. **Para uma discussão mais detalhada, ver Capítulo 219.**

Outros vírus (não herpes) O diagnóstico de pneumonia em receptores de TCTH encerra problemas especiais. Como os pacientes foram submetidos a tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos e, algumas vezes, radioterapia, seu diagnóstico diferencial deve incluir – além das pneumonias bacteriana e fúngica – a pneumonite por CMV, a pneumonia de outras etiologias virais, a pneumonia por parasitose, a hemorragia alveolar difusa e a pneumonite associada a substâncias químicas ou radiação. Como os fungos e os vírus (p. ex., vírus da *influenza* A e B, vírus sincicial respiratório [VSR], vírus da *parainfluenza* [tipos 1-4], adenovírus, enterovírus, bocavírus, metapneumovírus humano, coronavírus e rinovírus [cada vez mais detectado por PCR múltipla]) também constituem causas de pneumonia nesse contexto, é importante se obter um diagnóstico específico. As modalidades de diagnóstico incluem coloração de Gram, cultura microbiológica, teste de antígeno e, cada vez mais, PCR de múltiplos patógenos e estudos de espectrometria de massa. O *M. tuberculosis* tem sido uma causa incomum de pneumonia entre receptores de TCTH nos países ocidentais (respondendo por < 0,1-0,2% dos casos), porém é comum em Hong Kong (5,5%) e em países onde a prevalência da tuberculose apresenta-se elevada. A história de exposição do receptor é crítica na avaliação das infecções pós-transplante.

Tanto o VSR quanto os vírus da parainfluenza, particularmente o tipo 3, podem causar pneumonia grave e até mesmo fatal em receptores de TCTH. As infecções por esses agentes ocorrem alguma vezes como epidemias hospitalares desastrosas. O tratamento com palivizumabe ou ribavirina para infecção por VSR permanece controverso. Novos agentes, alguns direcionados ao hospedeiro, estão sendo estudados. A *influenza* também ocorre em receptores de TCTH e, em geral, reflete a presença de infecção na comunidade. A evolução para pneumonia é mais comum quando a infecção ocorre precocemente após o transplante e o receptor apresenta linfopenia. Os inibidores da neuraminidase, oseltamivir (oral) e zanamivir (em aerossol), mostram-se ativos contra os vírus da *influenza* A e B e são uma opção de tratamento razoável. Existem estudos clínicos em andamento para avaliar formas parenterais dos inibidores da neuraminidase, como o peramivir (intravenoso) e vários novos agentes orais. Uma medida preventiva importante consiste na imunização dos membros domiciliares, da equipe hospitalar e de outros contatos frequentes. Os adenovírus podem ser isolados dos receptores de TCTH em taxas que variam de 5 a ≥ 18%. Como na infecção por CMV, a infecção por adenovírus em geral ocorre no primeiro ao terceiro mês após o transplante e é muitas vezes assintomática, embora se tenha relatado a ocorrência de pneumonia, cistite/nefrite hemorrágica, gastrenterite grave com hemorragia e infecção disseminada fatal e podem ser específicas da cepa. Foi sugerido um papel para o tratamento com cidofovir, porém a eficácia desse agente na infecção por adenovírus ainda não está comprovada. A terapia com células T específica ao vírus está sendo estudada para infecção por adenovírus (bem como para infecções por CMV e EBV).

Embora diversos vírus respiratórios possam algumas vezes provocar pneumonia grave e insuficiência respiratória em pacientes submetidos a TCTH, a infecção leve ou até mesmo assintomática pode ser mais comum. Por exemplo, os rinovírus e os coronavírus constituem copatógenos frequentes em receptores de TCTH; entretanto, não se sabe se esses vírus contribuem independentemente na infecção pulmonar significativa. No momento atual, a contribuição global desses patógenos respiratórios virais para a carga de doença do trato respiratório inferior em receptores de TCTH requer estudos adicionais. Podem ocorrer infecções pelo parvovírus B19 (que se manifesta na forma de anemia ou, em certas ocasiões, pancitopenia) e por enterovírus disseminados (algumas vezes fatais). A infecção pelo parvovírus B19 pode ser tratada com IVIg **(Cap. 221)**.

Os rotavírus constituem uma causa de gastrenterite nos receptores de TCTH, mais frequentemente em crianças. O norovírus é uma causa comum de vômitos e diarreia, e os sintomas podem ser prolongados nos receptores de células-tronco hematopoiéticas. O poliomavírus BK é encontrado em altos títulos na urina de pacientes que estão profundamente imunossuprimidos. A virúria por BK pode estar associada à cistite hemorrágica nesses pacientes. Em comparação com a incidência observada entre pacientes com comprometimento da função das células T devido à Aids (4-5%), a leucoencefalopatia multifocal progressiva causada pelo vírus JC relacionado é relativamente rara entre os receptores de TCTH **(Cap. 164)**. Quando transmitido por mosquitos ou por transfusão sanguínea, o WNV pode causar encefalite e morte após o TCTH.

INFECÇÕES EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

As taxas de morbidade e mortalidade entre os receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) diminuíram com o uso de antibióticos efetivos. Os microrganismos que causam infecções agudas em receptores de TOS são diferentes daqueles que infectam os receptores de TCTH, visto que os receptores de TOS não passam por um período de neutropenia. Todavia, como o procedimento do transplante envolve uma cirurgia de grande porte, os receptores de TOS estão sujeitos a infecções nos locais de anastomose e a infecções da ferida cirúrgica. Quando comparados com os receptores de TCTH, os pacientes submetidos a TOS permanecem imunossuprimidos por um período de tempo mais prolongado (e, com frequência, permanentemente). Assim eles são suscetíveis a muitos dos mesmos organismos dos pacientes com comprometimento crônico da imunidade das células T **(Cap. 104, especialmente Quadro 104.1)**. Além disso, a má combinação persistente de HLA entre células imunes do receptor (p. ex., células T efetoras) e o órgão do doador (aloenxerto) coloca o órgão em risco permanentemente aumentado de infecção.

Durante o período inicial (< 1 mês após o transplante; **Quadro 169.4**), as infecções são mais comumente causadas por bactérias extracelulares (estafilococos, estreptococos, enterococos e *E. coli* e outros organismos Gram-negativos, incluindo organismos nosocomiais com ampla resistência a antibióticos), que se originam com frequência na ferida cirúrgica ou nos locais de anastomose. O tipo de transplante determina, em grande parte, o espectro da infecção. Nas semanas subsequentes, as consequências da administração de agentes que suprimem a imunidade celular tornam-se evidentes, e pode ocorrer aquisição ou, mais comumente, reativação de vírus, micobactérias, fungos endêmicos e parasitas (a partir do receptor ou do órgão transplantado). A infecção pelo CMV constitui frequentemente um problema, sobretudo nos primeiros 6 meses após o transplante, e pode manifestar-se como doença sistêmica grave ou infecção do órgão transplantado. A reativação do HHV-6 (determinada pela PCR plasmática), que é observada nas primeiras 2-4 semanas após o transplante, pode estar associada a febre, leucopenia e casos muito raros de encefalite. Os dados sugerem que a replicação do HHV-6 e do HHV-7 pode exacerbar a doença induzida pelo CMV. O CMV está associado não apenas à imunossupressão generalizada, mas também a síndromes relacionadas com a rejeição de órgãos específicos: glomerulopatia nos receptores de transplante de rins, bronquiolite obliterante nos receptores de transplantes pulmonares, vasculopatia em receptores de transplante cardíaco e síndrome dos ductos biliares evanescentes nos receptores de transplante hepático. Uma complexa interação entre a replicação aumentada do CMV e o aumento da rejeição do enxerto está bem estabelecida: a imunossupressão elevada leva a uma replicação aumentada do CMV, que está associada à rejeição do enxerto. Por essa razão, uma atenção considerável tem sido dispensada ao diagnóstico, à profilaxia e ao tratamento da infecção pelo CMV em receptores de TOS. Foi relatada a transmissão precoce do WNV a receptores de transplante de um órgão doado ou de transfusão de sangue; contudo o risco de aquisição desse vírus foi reduzido pela implementação de procedimentos de triagem. Em casos raros, o vírus da raiva e o vírus da coriomeningite linfocítica também foram agudamente transmitidos nesse cenário; embora acompanhadas por síndromes clínicas distintas, ambas as infecções virais resultaram em encefalite fatal. Como a triagem para vírus incomuns não é feita de rotina, apenas a avaliação cautelosa do futuro doador pode prevenir o uso de um órgão infectado.

Depois de 6 meses após o transplante, as infecções características de pacientes com defeitos na imunidade celular – por exemplo, infecções por *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobactérias, diversos fungos e outros patógenos intracelulares – podem representar um problema. Os pacientes internacionais e os indivíduos que viajam pelo mundo podem sofrer reativação de infecções latentes por tripanossomas, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Strongyloides* e outros parasitas. A reativação de infecção por *M. tuberculosis* latente, que é rara nas regiões ocidentais, é bem mais comum entre pessoas de países em desenvolvimento. Em geral, o receptor é fonte, embora possa ocorrer a reativação e a disseminação pelo órgão do doador. Enquanto a doença pulmonar permanece mais comum, locais atípicos podem estar envolvidos e as taxas de mortalidade podem ser altas (até 30%). Nesse ínterim, a vigilância, a profilaxia/terapia antecipada (quando indicada) e o diagnóstico e tratamento rápidos das infecções podem salvar a vida dos receptores de TOS, que, ao contrário da maioria dos receptores de TCTH, permanecem imunossuprimidos.

Os receptores de TOS mostram-se suscetíveis à DLP-EBV de 2 meses até muitos anos após o transplante. A prevalência dessa complicação aumenta com o uso intensivo e prolongado de agentes supressores das células T. Em alguns casos, a redução do grau de imunossupressores pode reverter a condição. Entre os pacientes submetidos a TOS, aqueles com transplantes de coração e de pulmão – que são submetidos aos esquemas imunossupressores mais intensivos – têm mais tendência a desenvolver DLP-EBV, particularmente nos pulmões. Embora a doença origine-se geralmente nas células B do receptor, foram observados diversos casos originados no doador, particularmente no órgão transplantado. O alto conteúdo órgão-específico de tecidos linfoides B (p. ex., tecido linfoide associado aos brônquios nos pulmões), os fatores anatômicos (p. ex., a falta de acesso das células T do hospedeiro ao órgão transplantado devido a alterações dos vasos linfáticos) e as diferenças nos *locus* de histocompatibilidade principal entre as células T do hospedeiro e o órgão (p. ex., ausência de migração celular ou falta de cooperação efetiva entre células T e macrófagos) podem resultar em eliminação deficiente das células B infectadas pelo EBV. Os receptores de TOS também são altamente suscetíveis ao desenvolvimento do sarcoma de Kaposi e, com menos frequência, aos distúrbios proliferativos das células B associados ao KSHV, como linfoma de efusão primário e doença de Castleman multicêntrica. O sarcoma de Kaposi é 550-1.000 vezes mais comum nos receptores de TOS do que na população geral, pode surgir rapidamente após o transplante e também pode ocorrer no aloenxerto. Contudo, como a soroprevalência de KSHV é muito baixa nos países ocidentais, o sarcoma de Kaposi não é comum. Os receptores (ou doadores) da Islândia, Oriente Médio, países da região do Mediterrâneo e África correm risco mais alto de contrair a doença. Os dados sugerem que uma troca de agentes imunossupressores – dos inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo) por agentes ativos ao trajeto mTor (sirolimo, everolimo) – após a cicatrização adequada da ferida cirúrgica pode reduzir significativamente a probabilidade de desenvolvimento de sarcoma de Kaposi e talvez de DLP-EBV e outras malignidades pós-transplante.

TRANSPLANTE RENAL

Ver **Quadro 169.4**.

QUADRO 169.4 **INFECÇÕES COMUNS APÓS O TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO POR LOCAL DA INFECÇÃO**

Local infectado	**Período após o transplante**		
	Inicial (< 1 mês)	**Médio (1-4 meses)**	**Tardio (> 6 meses)**
Órgão do doador	Infecções bacterianas e fúngicas do enxerto, local anastomótico e ferida cirúrgica	Infecção por CMV	Infecção por EBV (pode se apresentar no órgão com aloenxerto)
Sistêmicos	Bacteremia e candidemia (muitas vezes resultante da colonização do cateter venoso central)	Infecção por CMV (febre, supressão da medula óssea)	Infecção por CMV, especialmente em pacientes que receberam profilaxia pós-transplante precoce; síndromes proliferativas por EBV (podem ocorrer em órgãos doadores)
Pulmões	Pneumonia por aspiração bacteriana com organismos nosocomiais prevalentes associadas a intubação e sedação (risco mais alto no transplante de pulmão)	Infecção por *Pneumocystis*; pneumonia por CMV (risco mais alto no transplante de pulmão); infecção por *Aspergillus* (risco mais alto no transplante de pulmão)	Infecção por *Pneumocystis*; doenças pulmonares granulomatosas (nocárdias, doenças fúngicas e micobacterianas reativadas)
Rins	Bacteriana e fúngica (*Candida*) infecções (cistite, pielonefrite) associadas a cateteres do trato urinário (risco mais alto no transplante de rim)	Transplante de rim; infecção por vírus BK (associada a nefropatia); infecção por vírus JC	Transplante renal: infecções bacterianas (infecções do trato urinário tardias, geralmente não associadas a bacteremia); infecção por vírus BK (nefropatia, falha do enxerto, vasculopatia generalizada)
Fígado e trato biliar	Colangite	Hepatite por CMV	Hepatite por CMV
Coração		Infecção por *Toxoplasma gondii* (risco mais alto no transplante do coração); endocardite (*Aspergillus* e organismos Gram-negativos mais comuns do que na população geral)	*T. gondii* (risco mais alto no transplante de coração)
Trato gastrintestinal	Peritonite, especialmente após o transplante de fígado	Colite secundária à infecção por *Clostridium difficile* (o risco pode persistir)	Colite secundária à infecção por *C. difficile* (o risco pode persistir)
Sistema nervoso central		Infecção por *Listeria* (meningite); infecção por *T. gondii*; infecção por CMV	Meningite por *Listeria*; meningite criptocócica; abscesso por nocárdia; LMP associada ao vírus JC

Abreviações: CMV, citomegalovírus, EBV, vírus de Epstein-Barr, LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Infecções precoces Com frequência, as bactérias provocam infecções que surgem no período imediatamente após o transplante renal. A profilaxia perioperatória com antibióticos desempenha um papel, e muitos centros administram cefalosporinas para diminuir o risco de complicações pós-operatórias. As infecções do trato urinário que surgem logo após o transplante estão geralmente relacionadas com alterações anatômicas decorrentes da cirurgia. Essas infecções precoces podem necessitar de tratamento prolongado (p. ex., 6 semanas de administração de antibióticos para a pielonefrite). As infecções do trato urinário que surgem > 6 meses após o transplante podem ser tratadas por períodos mais curtos, visto que não parecem estar associadas à elevada taxa de pielonefrite ou de recidiva observada nas infecções que ocorrem nos primeiros 3 meses.

A profilaxia com SMX-TMP durante os primeiros 4-6 meses após o transplante diminui a incidência de infecções precoces e no período intermediário (ver, adiante, **Quadro 169.4** e **Quadro 169.5**).

QUADRO 169.5 ESQUEMAS PROFILÁTICOS MAIS COMUNS USADOS PARA DIMINUIR O RISCO DE INFECÇÃO NOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE[a]

Fator de risco	Microrganismo	Medicamentos profiláticos	Exames[b]
Viagem ou residência em área com risco conhecido de infecção fúngica endêmica	*Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*	Considerar o uso de azólicos com base na avaliação clínica e laboratorial	Radiografia de tórax, teste com antígeno, sorologia
Herpes-vírus latentes	HSV, VZV, EBV, CMV	Aciclovir após TCTH para prevenir infecção por HSV e VZV ou reativação; ganciclovir para prevenir infecção por CMV, com possível efeito sobre infecções por EBV/KSHV/HHV-6 em alguns cenários	Testes sorológicos para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV, PCR
Fungos e parasitas latentes	*Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*	Sulfametoxazol-trimetoprima (ou alternativas)	Sorologia para *Toxoplasma*
História de exposição à tuberculose ativa ou latente	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida em pacientes com soroconversão recente para radiografia torácica positiva e/ou ausência de tratamento prévio	Radiografia de tórax; TCT e/ou ensaio baseado em células

[a] Para informação sobre infecção latente pelo vírus da hepatite B ou C, ver o **Capítulo 362**. [b] Exame sorológico, o teste com TCT e ensaios com interferon podem ser menos confiáveis após o transplante.

Abreviações: CMV, citomegalovírus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV-6, herpes-vírus humano tipo 6; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; HSV, herpes-vírus simples; KSHV, herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi; PCR, reação em cadeia da polimerase; TCT, teste cutâneo com tuberculina; VZV, vírus da varicela-zóster.

Infecções do período intermediário Devido à imunossupressão contínua, os receptores de transplante renal estão predispostos a infecções pulmonares características dos pacientes com deficiência de células T (i.e., infecções por bactérias intracelulares, micobactérias, nocárdias, fungos, vírus e parasitas). Uma elevada taxa de mortalidade associada à infecção por *Legionella pneumophilia* **(Cap. 184)** levou ao fechamento das unidades de transplante renal em hospitais com legionelose endêmica.

Cerca de 50% de todos os receptores de transplantes renais que apresentam febre cerca de 1-4 meses após o transplante exibem evidências de doença por CMV; o próprio CMV é responsável pela febre em mais de 66% dos casos e, portanto, constitui o patógeno predominante durante esse período. A infecção por CMV **(Cap. 219)** também pode se manifestar na forma de artralgias, mialgias ou sintomas específicos do órgão. Durante esse período, essa infecção pode representar a doença primária (no caso de um receptor soronegativo de rim de doador soropositivo) ou pode constituir a reativação de uma doença ou uma superinfecção. Os pacientes podem apresentar linfocitose atípica. Todavia, ao contrário dos pacientes imunocompetentes, eles raramente possuem linfadenopatia ou esplenomegalia. Por conseguinte, a suspeita clínica e a confirmação laboratorial são necessárias para o estabelecimento do diagnóstico. A síndrome clínica pode ser acompanhada de supressão da medula óssea (particularmente leucopenia). O CMV também provoca glomerulopatia e está associado a uma incidência aumentada de outras infecções oportunistas. Devido à frequência e à gravidade da doença, foram feitos esforços consideráveis para a prevenção e o tratamento da infecção por CMV em receptores de transplante renal. No passado, muitos centros utilizaram uma preparação de imunoglobulina enriquecida com anticorpos contra o CMV em um esforço para proteger o grupo contra um maior risco de infecção grave (receptores soronegativos de rins soropositivos). Entretanto, com o desenvolvimento de agentes antivirais orais efetivos, a imunoglobulina anti-CMV não é mais utilizada. O ganciclovir (ou valganciclovir) é benéfico para a profilaxia (quando indicado) e para tratamento da doença grave por CMV. A disponibilidade do valganciclovir permitiu que a maioria dos centros adotasse a profilaxia oral para os receptores de transplantes. A infecção por outros herpes-vírus pode tornar-se evidente cerca de 6 meses após o transplante ou mais tarde. Logo após o transplante, o HSV pode causar lesões orais ou anogenitais, que geralmente respondem ao aciclovir. As lesões ulcerativas grandes na área anogenital podem levar à disfunção vesical e retal, além de predispor à infecção bacteriana. O VZV pode causar infecção disseminada fatal em receptores não imunes de transplante renal; todavia, em pacientes imunocompetentes, a reativação do herpes-zóster geralmente não se dissemina fora do dermátomo; por conseguinte, a infecção disseminada pelo VZV representa uma complicação menos temida no transplante renal do que no TCTH. A reativação do HHV-6 pode ocorrer (apesar de ser habitualmente assintomática) e pode estar associada a febre, exantema, supressão da medula óssea ou raramente, dano renal, hepatite colite ou encefalite.

A doença pelo EBV é mais grave; pode manifestar-se na forma de proliferação extranodal de células B que invadem o SNC, a nasofaringe, o fígado, o intestino delgado, o coração e outros órgãos, incluindo o rim transplantado. A doença é diagnosticada pelo achado de uma massa de células B EBV-positivo em proliferação. A incidência de DLP-EBV é elevada entre os pacientes que adquirem infecção pelo EBV do doador, bem como entre aqueles que recebem altas doses de ciclosporina, tacrolimo, glicocorticoides e anticorpos anticélulas T. A doença pode regredir uma vez restaurada a imunocompetência. A infecção pelo KSHV pode ser transmitida pelo rim do doador e resultar em desenvolvimento de sarcoma de Kaposi, apesar de representar mais frequentemente uma reativação de infecção latente do receptor. Com frequência o sarcoma de Kaposi aparece cerca de 1 ano após o transplante, embora o momento do início seja amplo (1 mês a cerca de 20 anos). O não uso de agentes imunossupressores que inibem a calcineurina tem sido associado a menos sarcoma de Kaposi, menos doença por EBV e até menos replicação do CMV. O uso de rapamicina (sirolimo) levou de forma independente à regressão do sarcoma de Kaposi.

Os papovavírus vírus BK e vírus JC (poliomavírus hominis tipos 1 e 2) foram cultivados a partir da urina de receptores de transplantes renais (assim como de receptores de TCTH) em situação de imunossupressão profunda. Os níveis elevados de replicação do vírus BK detectados pela PCR na urina e no sangue são preditivos de patologia, especialmente no contexto do transplante renal. O vírus JC pode raramente causar doença similar no transplante renal. A excreção urinária do vírus BK e a viremia por BK estão associadas ao desenvolvimento de estenoses ureterais, nefropatia associada a poliomavírus (1-10% dos receptores de transplantes renais) e (menos comumente) vasculopatia generalizada. A detecção no momento oportuno e a redução precoce da imunossupressão são de suma importância e podem reduzir a taxa de perda de enxerto relacionada com a nefropatia associada a poliomavírus de 90% para 10-30%. Foram relatadas respostas terapêuticas a IVIg, quinolonas, leflunomida e cidofovir, porém a eficácia desses fármacos ainda não foi comprovada por estudos clínicos adequados. Muitos centros abordam o problema reduzindo a imunossupressão em um esforço de aumentar a imunidade do hospedeiro e diminuir os títulos virais. O vírus JC está associado a casos raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Os adenovírus podem persistir e provocar nefrite/cistite hemorrágica com a imunossupressão contínua nesses pacientes, mas a doença disseminada como aquela observada em receptores de TCTH é muito menos comum.

Os receptores de transplante renal também estão sujeitos a infecções por outros microrganismos intracelulares. Esses pacientes podem desenvolver infecções pulmonares por *Mycobacterium, Aspergillus* e espécies de *Mucor*, bem como infecções por outros patógenos, nas quais o eixo célula T/macrófagos desempenha um importante papel. *L. monocytogenes* constitui uma causa comum de bacteremia ≥ 1 mês após o transplante renal, e a sua presença deve ser seriamente considerada em receptores de transplante renal que apresentam febre e cefaleia. Os receptores de transplante renal podem desenvolver bacteremia por *Salmonella*, podendo levar a infecções endovasculares e exigir tratamento prolongado. As infecções pulmonares por *Pneumocystis* são comuns, a não ser que o paciente receba profilaxia com SMX-TMP. A nefrite intersticial aguda causada por SMX-TMP é rara. Contudo, como podem ocorrer aumentos transitórios na creatinina (artefatual) e hiperpotassemia (tratável), a interrupção precoce da profilaxia, especialmente após o transplante de rim, é recomendada por alguns grupos. Embora o monitoramento adicional seja recomendado, os benefícios da SMX-TMP nos receptores de transplante de rim podem superar os riscos; por outro lado, agentes profiláticos de segunda linha devem ser usados. A infecção por *Nocardia* **(Cap. 199)** pode se manifestar na pele, ossos e pulmões ou no SNC, onde ela geralmente assume a forma de múltiplos abscessos cerebrais. Em geral, a nocardiose ocorre ≥ 1 mês após o transplante e pode ser observada após tratamento imunossupressor para um episódio de rejeição. As manifestações pulmonares consistem mais comumente de doença localizada, com ou sem cavidades, porém a doença pode ser disseminada. O diagnóstico é estabelecido pela cultura do microrganismo a partir de amostra de escarro ou do nódulo acometido. A exemplo da *P. jirovecii,* a profilaxia com SMX-TMP é frequentemente eficaz na prevenção da doença.

A toxoplasmose pode ocorrer em pacientes soropositivos, porém é menos comum do que em outras situações de transplante e, em geral, surge nos primeiros meses após o transplante renal. Neste caso também, o SMX-TMP mostra-se útil na prevenção. Em áreas endêmicas, a histoplasmose, a coccidioidomicose e a blastomicose podem causar infiltrados pulmonares ou doença disseminada.

Infecções tardias As infecções tardias (> 6 meses após o transplante renal) podem acometer o SNC e incluem retinite por CMV, bem como outras manifestações do SNC da doença por CMV. Os pacientes (particularmente aqueles cuja imunossupressão aumentou) correm risco de meningite subaguda por *Cryptococcus neoformans*. A doença criptocócica pode manifestar-se de maneira insidiosa (algumas vezes, como infecção cutânea antes do aparecimento de achados bem definidos do SNC). A meningite por *Listeria* pode ser aguda e exige tratamento imediato para evitar um desfecho fatal. A profilaxia com SMX-TMP pode reduzir a frequência de infecções por *Listeria*.

Os pacientes que continuam utilizando glicocorticoides estão predispostos à infecção contínua. O "cotovelo do transplante", uma infecção bacteriana recorrente no cotovelo e ao seu redor, que se acredita resulte de uma combinação de tensão precária da pele dos pacientes tratados com esteroides e de miopatia proximal induzida por esteroides, faz o paciente ter que se apoiar sobre os cotovelos para levantar de uma cadeira. Os episódios de celulite (habitualmente causada por *S. aureus*) recidivam até que os pacientes sejam providos de proteção para os cotovelos.

Os receptores de transplante renal mostram-se suscetíveis a infecções fúngicas invasivas, incluindo aquelas causadas por *Aspergillus* e *Rhizopus*, que podem se manifestar por lesões superficiais antes da disseminação. A infecção por micobactérias (particularmente por *Mycobacterium marinum*) pode ser diagnosticada pelo exame da pele do paciente. A infecção por *Prototheca wickerhamii* (uma alga aclorofílica) tem sido diagnosticada por meio de biópsia da pele. As verrugas causadas por papilomavírus humanos (HPV) representam uma consequência tardia da imunossupressão persistente; o imiquimode ou outras formas de terapia local são habitualmente satisfatórios. O carcinoma de células de Merkel, um tumor de pele neuroendócrino raro e agressivo cuja frequência é cinco vezes maior em receptores de TOS idosos (especialmente rim), tem sido associado a um poliomavírus novo, o poliomavírus das células de Merkel.

Notavelmente, embora a replicação do vírus BK e a doença associada a vírus possam ser detectadas mais precocemente, o tempo mediano para o estabelecimento do diagnóstico clínico de nefropatia associada a poliomavírus é cerca de 300 dias, qualificando-a como doença de início tardio. Com a introdução de procedimentos de triagem mais aprimorados (p. ex., citologia da urina, carga de ácido nucleico na urina, PCR no plasma), o início da doença é detectado mais precocemente (ver "Infecções do período intermediário", anteriormente) e estratégias antecipadas (diminuição ou modificação da imunossupressão) estão sendo instituídas mais prontamente, visto que a eficácia da terapia antiviral não está bem estabelecida.

TRANSPLANTE CARDÍACO

Infecções precoces A infecção da ferida esternal e mediastinite constituem complicações precoces do transplante cardíaco. É comum haver uma evolução indolente, com febre ou ligeira elevação da contagem dos leucócitos precedendo o aparecimento de hipersensibilidade ou drenagem locais. A suspeita clínica baseada em evidências de instabilidade do esterno e ausência de cicatrização pode levar ao diagnóstico. Os microrganismos comuns residentes na pele (p. ex., *S. aureus*, incluindo cepas resistentes à meticilina, e *Staphylococcus epidermidis*), bem como microrganismos Gram-negativos (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*) e fungos (p. ex., *Candida*), estão frequentemente envolvidos. Em casos raros, a mediastinite em receptores de transplante cardíaco também pode ser causada por *Mycoplasma hominis* (**Cap. 212**); como esse microrganismo exige um ambiente anaeróbio para seu crescimento e pode ser difícil visualizá-lo em meios de cultura convencionais, o laboratório deve ser alertado da suspeita de infecção por *M. hominis*. A mediastinite pelo *M. hominis* tem sido curada com uma combinação de desbridamento cirúrgico (exigindo, algumas vezes, a colocação de retalho muscular) e administração de clindamicina e tetraciclina. A cultura dos microrganismos associados à mediastinite pode às vezes ser efetuada a partir do líquido pericárdico.

Infecções do período intermediário O *T. gondii* (**Cap. 253**) residente no coração de um doador soropositivo pode ser transmitido a um receptor soronegativo. Por conseguinte, o rastreamento sorológico para infecção pelo *T. gondii* é importante antes do transplante cardíaco, bem como nos meses subsequentes. Raramente, a doença ativa pode ser introduzida por ocasião do transplante. A incidência global da toxoplasmose é tão elevada nos casos de transplante cardíaco que a profilaxia sempre se justifica. Embora se disponha de fármacos alternativos, o agente utilizado com mais frequência é o SMX-TMP, que impede a infecção pelo *Pneumocystis*, bem como por *Nocardia* e várias outras bactérias patogênicas. O CMV também foi transmitido pelo transplante cardíaco. *Toxoplasma, Nocardia* e *Aspergillus* podem causar infecções do SNC. Deve-se considerar a possibilidade de meningite por *L. monocytogenes* em receptores de transplante cardíaco com febre e cefaleia.

A infecção por CMV está associada a resultados ruins de transplantes cardíacos. O vírus normalmente pode ser detectado cerca de 1-2 meses após o transplante, produz sinais precoces e anormalidades laboratoriais (geralmente febre e linfocitose atípica ou leucopenia e trombocitopenia) com 2-3 meses e pode provocar doença grave (p. ex., pneumonia) em 3-4 meses. Uma observação interessante é que os receptores soropositivos geralmente apresentam viremia mais rapidamente do que os pacientes nos quais a infecção primária pelo CMV representa uma consequência do transplante. Entre 40 e 70% dos pacientes desenvolvem doença sintomática pelo CMV na forma de (1) pneumonia por CMV, a forma com mais tendência a ser fatal; (2) esofagite e gastrite por CMV, algumas vezes acompanhadas de dor abdominal, com ou sem ulcerações e sangramento; e (3) a síndrome do CMV, que consiste na presença do vírus no sangue juntamente com febre, leucopenia, trombocitopenia e anormalidades das enzimas hepáticas. O ganciclovir mostra-se eficaz no tratamento da infecção por CMV; a profilaxia com ganciclovir ou, possivelmente, com outros agentes antivirais, conforme descrito para o transplante renal, pode reduzir a incidência global de doença relacionada com o CMV.

Infecções tardias A infecção pelo EBV manifesta-se habitualmente na forma de proliferação de células B, semelhante a um linfoma, em uma fase tardia após transplante cardíaco, sobretudo em pacientes mantidos com terapia imunossupressora intensa. Um subgrupo de receptores de transplantes cardíacos e de coração-pulmão pode desenvolver DLP-EBV fulminante precoce (em 2 meses). O tratamento consiste em redução da imunossupressão (se possível), administração de glicocorticoides e esquemas poupadores-inibidores da calcineurina e consideração de terapia com anticorpos anticélulas B (rituximabe e possivelmente outros). Agentes imunomoduladores e antivirais continuam sendo pesquisados. A profilaxia com ganciclovir para doença por CMV pode reduzir indiretamente o risco de DLP-EBV por meio da disseminação reduzida de replicação de EBV para células B intactas. A quimioterapia agressiva representa um último recurso, conforme discutido anteriormente para pacientes submetidos a TCTH. Em receptores de transplantes cardíacos, foi relatada a ocorrência de doença associada ao KSHV, como sarcoma de Kaposi e linfoma de efusão primário. A profilaxia de DEVH com sirolimo pode diminuir o risco tanto da rejeição quanto da proliferação de células infectadas por KSHV. A terapia antitumoral é discutida no **Capítulo 103e.** Nesses pacientes, é necessária a profilaxia para a infecção por *Pneumocystis* (ver "Transplante de pulmão, Infecções tardias", adiante).

TRANSPLANTE DE PULMÃO

Infecções precoces Não é surpreendente o fato de que os receptores de transplante pulmonar tenham predisposição ao desenvolvimento de pneumonia. A combinação de isquemia e consequente lesão das mucosas, juntamente com denervação e ausência de drenagem linfática, provavelmente contribuem para a elevada taxa de pneumonia (66% em uma série). O uso profilático de altas doses de antibióticos de amplo espectro nos primeiros 3-4 dias após a cirurgia pode diminuir a incidência de pneumonia. Os patógenos Gram-negativos (*Enterobacteriaceae* e espécies de *Pseudomonas*) são problemáticos nas primeiras 2 semanas após a cirurgia (o período de vulnerabilidade máxima). A pneumonia também pode ser causada por *Candida* (possivelmente em consequência da colonização do pulmão do doador), *Aspergillus* e *Cryptococcus*. Muitos centros utilizam profilaxia antifúngica (em geral, fluconazol ou anfotericina B lipossomal) durante as 2 semanas iniciais.

A mediastinite, que pode ocorrer com frequência ainda maior entre receptores de transplantes pulmonares do que entre receptores de transplantes cardíacos, desenvolve-se mais comumente cerca de 2 semanas após a cirurgia. Na ausência de profilaxia, a pneumonite por CMV (que pode ser transmitida em consequência do transplante) surge geralmente cerca de 2 semanas e 3 meses após a cirurgia, ocorrendo a doença primária mais tardiamente do que a doença por reativação.

Infecções do período intermediário A incidência da infecção por CMV, seja por reativação ou primária, é de 75-100% se o doador ou o receptor forem soropositivos para o CMV. A doença induzida por CMV após transplante de órgão sólido parece ser mais grave em receptores de transplantes de pulmão e coração-pulmão. Não se sabe se essa gravidade está relacionada com a incompatibilidade entre a apresentação de antígenos pulmonares e as células imunes do hospedeiro ou se é atribuível a fatores não imunológicos. Mais de 50% dos receptores de transplante de pulmão com doença sintomática por CMV apresentam pneumonia. A dificuldade em distinguir o quadro radiográfico da infecção por CMV daquele de outras infecções ou da rejeição do órgão complica ainda mais o tratamento. O CMV também pode causar bronquiolite obliterante nos transplantes de pulmão. O desenvolvimento de pneumonite relacionada com o HSV levou ao uso profilático do aciclovir. Essa profilaxia também pode diminuir as taxas de doença por CMV, porém o ganciclovir é mais ativo contra o CMV e também possui atividade contra o HSV. Para receptores de transplantes pulmonares, recomenda-se a profilaxia da infecção por CMV com ganciclovir IV – ou cada vez mais com valganciclovir, o agente alternativo oral. Os agentes alternativos antivirais foram discutidos na seção anterior sobre TCTH. Embora a incidência global de doença grave esteja diminuída durante a profilaxia, pode ocorrer doença tardia quando se interrompe a profilaxia –, um padrão observado com frequência crescente nesses últimos anos. Com a recuperação das complicações peritransplante e, em muitos casos, uma redução da imunossupressão, o receptor frequentemente está mais bem equipado para combater uma infecção tardia.

Infecções tardias A incidência de infecção por *Pneumocystis* (que pode levar a uma escassez de achados) apresenta-se elevada entre os receptores de transplantes de pulmão e coração-pulmão. Alguma forma de profilaxia está indicada para pneumonia por *Pneumocystis* em todas as situações de transplantes de órgãos **(Quadro 169.5)**. A profilaxia com SMX-TMP durante 12 meses após o transplante pode ser suficiente para prevenir a doença por *Pneumocystis* em pacientes cuja imunossupressão não está aumentada.

Como nos receptores de outros transplantes, a infecção pelo EBV em receptores de pulmão e de coração-pulmão pode causar uma síndrome semelhante à mononucleose ou DLP-EBV. A tendência das células B blásticas a estarem presentes no pulmão parece ser maior após transplante pulmonar do que do transplante de outros órgãos, possivelmente devido a uma fonte rica em células B no tecido linfoide associado aos brônquios. A redução da imunossupressão e a mudança de esquemas, conforme discutido em seções anteriores, provocam remissão em alguns casos, porém os inibidores mTOR, como a rapamicina podem contribuir para a toxicidade pulmonar. A compressão das vias respiratórias pode ser fatal, e, portanto, pode ser necessária uma intervenção mais rápida. A abordagem para a DLP-EBV assemelha-se àquela descrita em outras seções.

TRANSPLANTE DE FÍGADO

Infecções precoces Assim como em outros tipos de transplante, as infecções bacterianas precoces constituem um importante problema após o transplante de fígado. Muitos centros administram antibiótico sistêmico de amplo espectro nas primeiras 24 horas ou, algumas vezes, posteriormente após a cirurgia, mesmo na ausência de infecção documentada. Entretanto, apesar da profilaxia, as complicações infecciosas são comuns e se correlacionam com a duração do procedimento cirúrgico e com o tipo de drenagem biliar. Uma cirurgia com > 12 horas de duração está associada a uma probabilidade aumentada de infecção. Os pacientes submetidos à coledocojejunostomia com drenagem do ducto biliar para uma alça jejunal em Y de Roux apresentam mais infecções fúngicas do que aqueles cuja bile é drenada por uma anastomose do ducto colédoco do doador com o ducto colédoco do receptor. Todavia, os pacientes submetidos a transplante de fígado possuem uma alta incidência de infecções fúngicas, e a incidência dessas infecções (muitas vezes por *Candida*) no contexto de coledocojejunostomia correlaciona-se com retransplante, níveis elevados de creatinina, procedimentos longos, transfusão de > 40 unidades de sangue, nova operação, uso pré-operatório de glicocorticoides, tratamento prolongado com agentes antibacterianos e colonização fúngica 2 dias antes e 3 dias após a cirurgia. Muitos centros fornecem profilaxia com agentes antifúngicos nesse contexto.

A peritonite e os abscessos intra-abdominais são complicações comuns do transplante de fígado. A peritonite bacteriana ou os abscessos localizados podem resultar de extravasamentos biliares. Os extravasamentos precoces são ainda mais comuns nos transplantes de fígado de doadores vivos. A peritonite em receptores de transplantes de fígado é frequentemente polimicrobiana, envolvendo, em geral, enterococos, bactérias Gram-negativas aeróbias, estafilococos, anaeróbios, *Candida* ou, algumas vezes, outros fungos invasivos. Apenas cerca de 33% dos pacientes com abscessos intra-abdominais apresentam bacteremia. No primeiro mês após a cirurgia, os abscessos podem ocorrer não apenas no fígado e ao seu redor, como também no baço, na área pericólica e na pelve. O tratamento inclui a administração de antibióticos e, se necessário, drenagem.

Infecções do período intermediário O desenvolvimento de estenose biliar pós-operatória predispõe o paciente à colangite. A incidência de estenoses apresenta-se aumentada no transplante de fígado de doador vivo. Os receptores de transplante que desenvolvem colangite podem apresentar picos de febre alta e tremores, porém frequentemente carecem dos sinais e sintomas característicos da colangite clássica, incluindo dor abdominal e icterícia. Embora esses achados possam sugerir rejeição do enxerto, a rejeição é geralmente acompanhada de elevação pronunciada das enzimas de função hepática; já na colangite observada em receptores de transplante, os resultados das provas de função hepática (com a possível exceção dos níveis de fosfatase alcalina) estão frequentemente dentro da faixa normal. O diagnóstico definitivo de colangite em receptores de transplante hepático exige a demonstração de neutrófilos agregados em amostras de biópsia do ducto biliar. Infelizmente, os próprios exames invasivos do trato biliar (colangiografia com tubo em T ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica) podem levar à colangite. Por esse motivo, muitos médicos recomendam o tratamento empírico com antibióticos com cobertura contra microrganismos Gram-negativos e anaeróbios antes da realização desses procedimentos, bem como cobertura antibiótica se os procedimentos forem futuramente realizados.

A reativação da hepatite viral é uma complicação comum do transplante de fígado (Cap. 360). As infecções recorrentes de hepatites B e C, para as quais o transplante pode ser realizado, são problemáticas. Para prevenir a reinfecção pelo vírus da hepatite B, recomenda-se atualmente uma profilaxia com um agente antiviral ótimo ou com uma combinação de agentes (lamivudina, adefovir, entecavir) e imunoglobulina anti-hepatite B, embora a dose ideal, a via de administração e a duração do tratamento permaneçam controversos. O sucesso na prevenção da reinfecção pelo vírus da hepatite B aumentou nesses últimos anos. As complicações relacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C são a razão mais comum para transplante de fígado nos EUA. A reinfecção do enxerto pelo vírus da hepatite C ocorre em todos os pacientes em um período de tempo variável. Existem estudos em andamento sobre o tratamento pré-transplante agressivo de receptores selecionados com agentes antivirais e esquemas profiláticos/terapia preemptiva. Todavia, o início precoce do tratamento pós-transplante para a doença histologicamente documentada com a combinação clássica de ribavirina e interferon peguilado tem produzido respostas duradouras em uma taxa de 25-40%. Vários inibidores da protease e da polimerase que bloqueiam a produção do vírus da hepatite C, bem como esquemas que excluem interferon e um anticorpo monoclonal ao vírus estão passando por estudos pré-clínicos e clínicos para prevenção e/ou controle de infecção após o transplante (Cap. 360).

Assim como em outros tipos de transplantes, a doença por reativação dos herpes-vírus é comum (Quadro 169.3). Os herpes-vírus podem ser transmitidos nos órgãos doados. Embora ocorra hepatite por CMV em cerca de 4% dos receptores de transplantes de fígado, geralmente a hepatite não é grave a ponto de exigir um novo transplante. Na ausência de profilaxia, a doença por CMV desenvolve-se na maioria dos receptores soronegativos de órgãos obtidos de doadores positivos para o CMV; todavia as taxas de mortalidade são menores entre receptores de transplantes de fígado do que entre receptores de transplantes de pulmão ou de coração-pulmão. A doença causada por CMV também pode estar associada à síndrome do ducto biliar evanescente após transplante hepático. Os pacientes respondem ao tratamento com ganciclovir; a profilaxia com formas orais de ganciclovir ou altas doses de aciclovir pode diminuir a frequência da doença. Foi proposto um papel para a reativação do HHV-6 na febre e leucopenia observadas precocemente após transplante, embora as sequelas mais graves descritas no TCTH sejam incomuns. O HHV-6 e o HHV-7 parecem exacerbar a doença por CMV nesse contexto. A DLP-EBV após transplante hepático demonstra uma propensão ao comprometimento do fígado, e essa doença pode ter a sua origem no doador. Ver seções anteriores para uma discussão das infecções por EBV no transplante de órgãos sólidos.

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

O transplante de pâncreas é realizado com mais frequência junto com o transplante de rim ou após, embora ele possa ser realizado isoladamente. O transplante de pâncreas pode ser complicado por infecções bacterianas e fúngicas precoces. Os transplantes de pâncreas são drenados, em sua maioria, para o intestino, e o restante drenado para a bexiga. Utiliza-se uma bainha do duodeno na anastomose entre o enxerto pancreático e o intestino ou a bexiga. A drenagem intestinal está associada a um risco de infecção intra-abdominal e do enxerto precoce por bactérias entéricas e leveduras. Essas infecções podem resultar em perda do enxerto. A drenagem vesical provoca uma elevada taxa de infecção do trato urinário e cistite estéril; todavia a infecção pode geralmente ser curada com agentes antimicrobianos apropriados. Em ambos os procedimentos, é comum o uso profilático de agentes antimicrobianos por ocasião da cirurgia. A imunossupressão agressiva, especialmente quando o paciente recebe um rim e um pâncreas de diferentes doadores, é associada a infecções fúngicas e virais sistêmicas de início tardio; por conseguinte, muitos centros administram um fármaco antifúngico e um agente antiviral (ganciclovir ou um congênere) para profilaxia estendida.

Os problemas relacionados com o desenvolvimento de infecção por CMV, DLP-EBV e infecções por patógenos oportunistas em pacientes submetidos a transplante pancreático assemelham-se aos de outros pacientes submetidos a TOS.

TRANSPLANTE DE TECIDOS COMPOSTOS

O alotransplante de tecidos compostos (ATC) é um novo campo em que em vez de um único órgão, múltiplos tipos de tecidos que compõem uma parte do corpo maior são transplantados. Os locais envolvidos incluem uma extremidade superior, a face, a traqueia, o joelho e a parede abdominal. Os números de receptores são limitados. Os diferentes procedimentos e as complicações infecciosas associadas variam. Todavia, algumas tendências iniciais relacionadas a complicações infecciosas tornaram-se aparentes, visto que imunossupressão muito intensa e prolongada é necessária para prevenir a rejeição. Por exemplo, no período pós-operatório inicial, as infecções bacterianas são especialmente frequentes nos receptores de transplante facial. A profilaxia perioperatória é feita para os organismos com probabilidade de complicação nos diferentes procedimentos. Como nos receptores de TOS, as infecções complicadas por CMV foram observadas em vários contextos de ATC, particularmente quando o receptor é soronegativo e o doador é soropositivo. Em alguns pacientes, a imunoglobulina anti-CMV além do ganciclovir (conforme usado nos receptores de

TCTH com pneumonia por CMV) foi necessária para controlar a doença e a resistência ao ganciclovir requerendo terapias alternativas se desenvolveu em vários pacientes. As complicações infecciosas pela reativação de outros membros da família do herpes-vírus humano e de outros vírus latentes também causaram morbidade significativa, conforme discutido para receptores de TOS. A profilaxia para infecção por CMV, infecção por *P. jirovecii,* toxoplasmose e infecção fúngica é administrada por vários meses com base nos estudos limitados disponíveis.

OUTRAS INFECÇÕES EM TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Infecções do cateter intravenoso (IV) de demora O uso prolongado de cateteres IV de demora para a administração de medicamentos, hemocomponentes e nutrição é comum em diversos contextos de transplantes e impõe um risco de infecções locais e da corrente sanguínea. A infecção no local de saída é mais comumente causada por espécies de estafilococos. A infecção da corrente sanguínea desenvolve-se, com mais frequência, em 1 semana após a colocação do cateter ou em pacientes que se tornam neutropênicos. Os estafilococos coagulase-negativos constituem os isolados mais comuns do sangue. Embora a endocardite infecciosa nos receptores de TCTH seja rara, a incidência de endocardite em receptores de TOS foi estimada em até 1% e essa infecção é associada com mortalidade excessivamente alta nessa população. Embora os estafilococos predominem, o envolvimento de microrganismos fúngicos e Gram-negativos pode ser mais comum do que na população em geral.

Para uma discussão mais detalhada do diagnóstico diferencial e das opções terapêuticas, ver Capítulo 104.

Tuberculose A incidência da tuberculose nos primeiros 12 meses após o transplante de órgãos sólidos é maior que aquela observada após TCTH (0,23-0,79%) e varia amplamente no mundo inteiro (1,2-15%), refletindo a prevalência da tuberculose em populações locais. As lesões que sugerem tuberculose prévia na radiografia de tórax, a idade mais avançada, o diabetes, a doença hepática crônica, a ocorrência de DEVH e a imunossupressão intensa são preditivos de reativação da tuberculose e desenvolvimento de doença disseminada em um hospedeiro com doença latente. A tuberculose raramente foi transmitida a partir de um órgão doado. Em contraste com a baixa taxa de mortalidade entre receptores de TCTH, as taxas de mortalidade entre pacientes submetidos a TOS atingem 30%. A vigilância é indicada, visto que apresentação da doença é frequentemente extrapulmonar (gastrintestinal, geniturinária, do sistema nervoso central, endócrina, musculoesquelética, laríngea) e atípica; a tuberculose nesse ambiente se manifesta algumas vezes na forma de febre de origem desconhecida. O ideal é obter-se uma cuidadosa anamnese e uma avaliação direta do receptor e do doador antes da realização do transplante. O teste cutâneo do receptor com derivado proteico purificado pode não ser confiável devido à doença crônica e/ou imunossupressão. Ensaios baseados em células que medem a produção de interferon γ e/ou citocinas podem se provar, no futuro, mais sensíveis. A toxicidade da isoniazida não tem sido um problema importante, exceto no contexto do transplante de fígado. Portanto, a profilaxia apropriada deve ser empregada (ver as recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention [CDC] at *www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm*). A avaliação da necessidade de tratar a doença latente deve incluir uma cuidadosa consideração sobre a possibilidade de um resultado falso negativo. Enquanto se aguarda a confirmação final da tuberculose suspeita, indica-se o tratamento agressivo com múltiplos fármacos, de acordo com as diretrizes dos CDC, da Infectious Diseases Society of America e da American Thoracic Society, devido à taxa elevada de mortalidade entre esses pacientes. A alteração do metabolismo dos fármacos (p. ex., com coadministração de medicamentos antituberculosos e determinados agentes imunossupressores) pode ser controlada por meio de cuidadosa monitoração dos níveis dos fármacos e ajuste apropriado da dose. Justifica-se um acompanhamento rigoroso das enzimas hepáticas. A tuberculose resistente a fármacos é especialmente problemática nestes indivíduos **(Cap. 202)**.

Malignidades associadas ao vírus Além das neoplasias malignas associadas à infecção por gama herpes-vírus (EBV, KSHV) e das verrugas simples (HPV), outros tumores que estão associados a vírus ou com suspeita de associação a vírus têm mais tendência a se desenvolver em receptores de transplante, particularmente aqueles que necessitam de imunossupressão a longo prazo, em comparação com a população geral. O intervalo até o aparecimento do tumor é geralmente de mais de 1 ano. Os receptores de transplante desenvolvem cânceres de pele não melanomas ou dos lábios, que, ao contrário dos cânceres de pele *de novo*, apresentam uma alta relação entre células escamosas e células basais. O HPV pode desempenhar um importante papel nessas lesões. Os carcinomas cervicais e vulvares, que estão claramente associados ao HPV, se desenvolvem com frequência aumentada em mulheres receptoras de transplante. A frequência do carcinoma de células de Merkel associada com o poliomavírus das células de Merkel também é aumentada em transplantados; contudo não se sabe se os receptores infectados com HTLV-1 correm risco aumentado de leucemia. Entre os receptores de transplante renal, as taxas de incidência de melanoma estão moderadamente aumentadas, enquanto as de cânceres de rim e de bexiga estão elevadas.

VACINAÇÃO DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE

(Ver também Cap. 148.) Além do uso de profilaxia com antibióticos, os receptores de transplante devem ser vacinados contra patógenos prováveis **(Quadro 169.6)**. No caso de receptores de TCTH, as respostas ideais só podem ser obtidas após a reconstituição imune, a despeito da imunização prévia do doador e do receptor. Os receptores de um TCTH alogênico devem ser reimunizados para serem protegidos contra esses patógenos. A situação está menos definida no caso do transplante autólogo. As células T e B no sangue periférico podem reconstituir a resposta imune se forem transferidas em números adequados. Todavia, os pacientes com câncer (particularmente aqueles com doença de Hodgkin, nos quais a vacinação foi extensamente estudada) submetidos a quimioterapia não respondem normalmente à imunização, e os títulos de anticorpos contra agentes infecciosos declinam mais rapidamente do que nos indivíduos sadios. Por conseguinte, até mesmo os pacientes imunossuprimidos que não foram submetidos a TCTH podem necessitar de reforços de vacinas. Se as células de memória forem especificamente eliminadas como parte do procedimento de "limpeza" das células-tronco, será necessário reimunizar o receptor com uma nova série primária. Os períodos ideais para as imunizações de diferentes populações transplantadas estão sendo avaliados. A imunização anual dos contatos domiciliares e outros contatos (incluindo profissionais de saúde) contra a *influenza* beneficia o paciente ao evitar a disseminação local.

QUADRO 169.6 **VACINAÇÃO DOS RECEPTORES DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) E DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS (TOS)**

	Tipo de transplante	
Vacina	**TCTH**	**TOS**[a]
Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*	Imunizar após o transplante. Ver recomendações do CDC-ACIP. (Para *S. pneumoniae*, uma nova série primária pode ser indicada.)	Imunizar antes do transplante. Ver recomendações do CDC-ACIP. (Para *S. pneumoniae*, um reforço com vacina de polissacarídeo após 5 anos é recomendado.)
Influenza	Vacinar no outono. Vacinar contatos íntimos.	Vacinar no outono. Vacinar contatos íntimos.
Poliomielite	Administrar vacina inativada.	Administrar vacina inativada.
Sarampo/caxumba/rubéola	Imunizar 24 meses após o transplante se o paciente não tiver DEVH.	Imunizar antes do transplante.
Tétano, difteria, pertússis	Reimunizar após transplante com série primária, DTaP. Ver recomendações da IDSA 2013 (*www.idsociety.org/Other_Guidelines/#immunizationFortheCompromisedHost*).	Imunizar ou reforçar antes do transplante com Tdpa; administrar reforços em intervalos de 10 anos ou quando necessário.
Hepatites B e A	Reimunizar após o transplante. Ver recomendações.	Imunizar antes do transplante.
Papilomavírus humano	À espera de recomendações (*www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-hcp.htm*).	À espera de recomendações.

[a] Devem-se administrar imunizações antes do transplante, sempre que possível.

Abreviações: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; DTaP, toxoides diftérico e tetânico e pertússis acelular de nível total, absorvida; DEVH, doença enxerto *versus* hospedeiro; Tdap, toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular; IDSA, Infectious Diseases Society of America.
Nota: As recomendações do CDC devem ser verificadas regularmente, uma vez que elas mudam com frequência no receptor de novas informações clínicas e novas formulações de vacinas específicas.

Na ausência de dados definitivos sobre o momento ideal de imunização, é razoável administrar as vacinas conjugadas contra o penumococo e o *H. influenzae* tipo b a receptores de TCTH tanto autólogo quanto alogênico, começando 12 meses após o transplante. Na atualidade, recomenda-se (de acordo com as diretrizes dos CDC) uma série incluindo as vacinas conjugadas pneumocócica 13-valente (Prevnar) e polissacarídica 23-valente (Pneumovax). As vacinas pneumocócica e anti-*H. influenzae* tipo b são particularmente importantes para pacientes submetidos à esplenectomia. A vacina conjugada polissacarídica de *Neisseria meningiditis* (Menactra ou Menveo) também é recomendada. Além disso, as vacinas antidiftérica, antitetânica, antipertússis acelular e inativada contra a poliomielite podem ser administradas nesses mesmos intervalos (12 meses e, se necessário, 24 meses após o transplante). Algumas autoridades recomendam uma nova série primária da vacina contra o tétano/difteria/pertússis e vacina inativada contra a poliomielite cerca de 12 meses após o transplante. A vacinação para prevenir hepatite B e hepatite A (ambas vacinas inativadas) também parece ser recomendável. Uma recomendação formal sobre imunização com a vacina de partícula semelhante do vírus HPV quadrivalente (Gardasil) após o TCTH não foi publicada. Todavia, a vacinação para HPV, que pode prevenir verrugas genitais bem como carcinomas específicos, é recomenda a partir dos 26 anos para adultos jovens saudáveis que não foram previamente imunizados ou não receberam a série completa. A vacina de vírus vivo para sarampo/caxumba/rubéola (MMR) pode ser administrada a receptores de TCTH autólogo cerca de 24 meses após o transplante, bem como à maioria dos receptores de TCTH alogênico no mesmo período, se não estiverem recebendo terapia de manutenção com agentes imunossupressores e não tiverem DEVH ativa. O risco de contágio a partir de um contato domiciliar é baixo para a vacina MMR. Em partes do mundo onde a vacina poliovírus vivo é usada, os pacientes bem como os contatos devem ser aconselhados a receber apenas a vacina inativada. Nos raros cenários onde o doador e o receptor não tiveram contato com o VZV e o receptor não está mais recebendo profilaxia para aciclovir ou ganciclovir, o paciente deve ser aconselhado a receber imunoglobulina para varicela zóster (VariZIG) em até 10 dias após uma exposição a uma pessoa com varíola ou sem imunização para zóster; tais pacientes devem evitar o contato com pessoas recentemente vacinadas com Varivax. Atualmente, não há uma recomendação formal sobre imunização com Varivax para tais pacientes. Nem os pacientes nem seus contatos domiciliares devem ser vacinados, a menos que tenham sido expostos ao vírus da varíola. Em pacientes que apresentem DEVH ativa e/ou que estejam recebendo altas doses de manutenção de glicocorticoides, pode ser prudente evitar todas as vacinas de vírus vivos.

No caso de receptores de TOS, a administração de todas as vacinas usuais e das doses de reforço indicadas deve ser concluída antes da imunossupressão, se possível, para maximizar as respostas. Para pacientes em uso de agentes imunossupressores, a administração da vacina antipneumocócica deve ser repetida a cada 5 anos. Não há dados disponíveis a respeito da vacina meningocócica, porém é provavelmente razoável administrá-la junto com a vacina pneumocócica. A vacina conjugada contra *H. influenzae* é segura e deve ser eficaz nessa população; por conseguinte, recomenda-se sua administração antes do transplante. As doses de reforço dessa vacina não são recomendadas para adultos. Os receptores de TOS que continuam utilizando agentes imunossupressores não devem receber vacinas de vírus vivos. Uma pessoa desse grupo exposta ao sarampo deve ser tratada com imunoglobulina antissarampo. De forma semelhante, um paciente imunocomprometido, soronegativo para varicela e que entra em contato com uma pessoa que tenha varicela deve receber imunoglobulina antivaricela-zóster o mais cedo possível (de forma ideal em 96 horas; até 10 dias após o contato); se isso não for possível, um curso de 10-14 dias de tratamento com aciclovir deve ser imediatamente iniciado. Com a suspensão do tratamento, a doença clínica ainda pode ocorrer em um pequeno número de pacientes; por esse motivo, indica-se a vigilância. O retratamento rápido com aciclovir deve limitar os sintomas da doença. Os contatos domiciliares de receptores de transplante devem receber a vacina de VZV vivo atenuado; todavia os indivíduos vacinados devem evitar qualquer contato direto com o paciente, caso apareça um exantema. As vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP, do inglês *virus-like particles*) foram licenciadas para prevenção da infecção por vários sorotipos de HPV mais comumente implicados em carcinomas cervicais e anais, bem como em verrugas anogenitais e laríngeas. As vacinas VLP não são de vírus vivos; contudo não se dispõe ainda de nenhuma informação sobre sua imunogenicidade ou eficácia em receptores de transplante.

Os pacientes imunocomprometidos que viajam podem se beneficiar de algumas vacinas, mas não de todas **(Caps. 148 e 149)**. Em geral, esses pacientes devem receber qualquer vacina de vírus mortos ou inativados apropriada para a região que irão visitar; essa recomendação inclui as vacinas contra encefalite japonesa, hepatites A e B, poliomielite, infecção meningocócica e febre tifoide. Não se recomenda o uso de vacinas vivas contra a febre tifoide na maioria dos pacientes imunocomprometidos; todavia pode-se utilizar a vacina inativada ou de polissacarídeo purificada. A vacina viva contra a febre amarela não deve ser administrada. Por outro lado, indica-se a imunização primária ou o reforço com a vacina anti-hepatite B e de proteína purificada. A vacina anti-hepatite A inativada também deve ser usada no cenário apropriado **(Cap.**

148). Na atualidade, dispõe-se de uma vacina combinada que fornece proteção dupla contra a hepatite A e a hepatite B. Se a vacina contra a hepatite A não for administrada, os viajantes devem considerar uma proteção passiva com imunoglobulina (cuja dose irá depender da duração da viagem na área de alto risco).

SEÇÃO 4

ABORDAGEM AO TRATAMENTO DAS DOENÇAS BACTERIANAS

170

Tratamento e profilaxia das infecções bacterianas

David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

Os agentes antimicrobianos tiveram grande impacto sobre a saúde humana. Com as vacinas, contribuíram para uma redução da mortalidade, maior longevidade e melhor qualidade de vida. Todavia, entre os fármacos usados na medicina humana, esses agentes são distintos, uma vez que o seu uso promove o desenvolvimento de resistência nos patógenos contra os quais são dirigidos, bem como em outros organismos "espectadores". De fato, a história de desenvolvimento de agentes antimicrobianos tem sido estimulada, em grande parte, pela necessidade médica suscitada em decorrência do aparecimento de resistência a cada geração de fármacos. Por conseguinte, o uso cuidadoso e apropriado dos agentes antimicrobianos é particularmente importante, não apenas para otimizar a sua eficácia e reduzir ao máximo os efeitos adversos, mas também para minimizar o risco de resistência e preservar o valor dos agentes já existentes. Embora este capítulo focalize os agentes antibacterianos, o uso ideal de todos os antimicrobianos depende de uma compreensão dos mecanismos de ação, espectro de atividade, mecanismos de resistência, farmacologia e perfil de efeitos adversos de cada fármaco. Essa informação é então aplicada ao contexto do quadro clínico do paciente, das condições subjacentes e da epidemiologia para definir o local e a provável natureza da infecção ou outra condição e, assim, escolher o melhor tratamento. É importante reunir informações microbiológicas para melhorar as escolhas terapêuticas com base em dados documentados sobre os patógenos e sua sensibilidade sempre que possível. Com essa informação, também é possível escolher uma terapia mais direcionada, reduzindo, dessa maneira, o risco de seleção de bactérias resistentes. A duração da terapia é escolhida de acordo com a natureza da infecção e a resposta do paciente ao tratamento, e é fornecida por estudos clínicos, quando disponíveis, com o entendimento de que os ciclos mais curtos têm menos tendência do que os ciclos mais longos a promover a emergência de resistência. Este capítulo fornece informações específicas necessárias para efetuar escolhas informadas entre os agentes antibacterianos disponíveis.

MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA

Os mecanismos de ação e resistência aos agentes antibacterianos são discutidos detalhadamente no texto e estão resumidos para os grupos de fármacos mais comumente usados no **Quadro 170.1**. A **Figura 170.1** fornece um esquema dos alvos antibacterianos.

QUADRO 170.1 **MECANISMOS DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA AOS AGENTES ANTIBACTERIANOS**

Agentes antibacterianos	Principal alvo	Mecanismos de ação	Mecanismos de resistência
β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos, carbapenêmicos)	Síntese da parede celular	Ligam-se a enzima de ligação cruzada da parede celular (PBPs, transpeptidases)	1. Inativação do fármaco por β-lactamases 2. Alteração dos alvos das PBP 3. Redução da difusão através dos canais de porina
Glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina)	Síntese da parede celular	Bloqueiam as glicosiltransferases da parede celular por meio de ligação da extremidade terminal do peptídeo-tronco D-Ala-D-Ala Telavancina, dalbavancina e oritavancina: afetam a função da membrana Oritavancina: inibe as transpeptidases	1. Alteração do alvo D-Ala-D-Ala (D-Ala-D-Lac) 2. Aumento da ligação do alvo D-Ala-D-Ala em sítios distantes das enzimas de síntese da parede celular
Bacitracina	Síntese da parede celular	Bloqueia o carreador lipídico dos precursores da parede celular	Efluxo ativo do fármaco
Fosfomicina	Síntese da parede celular	Bloqueia a ligação do peptídeo-tronco a NAG pela enoiltransferase	1. Hiperexpressão da enzima-alvo 2. Enzimas modificadoras do fármaco
Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina)	Síntese de proteínas	Ligam-se à subunidade 30S do ribossomo Bloqueiam a translocação da cadeia peptídica Provocam leitura incorreta do mRNA	1. Enzimas modificadoras do fármaco 2. Metilação no sítio de ligação do ribossomo 3. Permeabilidade diminuída ao alvo devido ao efluxo ativo
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Síntese de proteínas	Ligam-se à subunidade 30S do ribossomo Inibem o alongamento do peptídeo	1. Efluxo ativo do fármaco 2. Proteínas de proteção ribossômicas
Tigeciclina	Síntese de proteínas	Iguais aos das tetraciclinas	Efluxo ativo do fármaco (bombas diferentes daquelas

			que afetam as tetraciclinas)
Macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) e cetolídeo (telitromicina)	Síntese de proteínas	Ligam-se à subunidade 50S do ribossomo Bloqueiam a saída da cadeia peptídica	1. Metilação no sítio de ligação do ribossomo 2. Efluxo ativo do fármaco
Lincosamidas (clindamicina)	Síntese de proteínas	Ligam-se à subunidade 50S do ribossomo Bloqueiam a formação da ligação peptídica	Metilação no sítio de ligação do ribossomo
Estreptograminas (quinupristina, dalfopristina)	Síntese de proteínas	Iguais aos dos macrolídeos	1. Iguais aos dos macrolídeos 2. Enzimas modificadoras do fármaco
Cloranfenicol	Síntese de proteínas	Liga-se à subunidade 50S do ribossomo Bloqueia o posicionamento do aminoacil tRNA	Enzimas modificadoras do fármaco
Oxazolidinonas (linezolida, tedizolida)	Síntese de proteínas	Ligam-se à subunidade 50S do ribossomo Inibem a iniciação da síntese peptídica	1. Alteração do sítio de ligação do rRNA 2. Metilação do sítio de ligação do ribossomo
Mupirocina	Síntese de proteínas	Bloqueia a isoleucil tRNA sintetase	1. tRNA sintetase resistente adquirida (desvio do fármaco) 2. Alteração do alvo nativo da tRNA sintetase
Sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol e sulfametoxazol)	Síntese de folato	Inibem a di-hidropteroato sintetase	Di-hidropteroato sintetase resistente adquirida (desvio do fármaco)
Trimetoprima	Síntese de folato	Inibe a di-hidrofolato redutase	Di-hidrofolato redutase resistente adquirida (desvio do fármaco)
Quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino)	Síntese de DNA	Inibem a DNA girase e a DNA topoisomerase IV Complexo enzima-DNA-fármaco: bloqueia o aparelho de replicação do DNA	1. Alvo(s) alterado(s) 2. Efluxo ativo 3. Proteção do alvo do fármaco 4. Enzima modificadora do fármaco (ciprofloxacino)
Rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina)	Síntese de RNA	Inibem a RNA-polimerase	Alteração do alvo
Nitrofurantoína	Síntese de ácido nucleico	Reduz os derivados reativos do fármaco que lesionam o DNA	Enzimas ativadoras do fármaco alteradas
Metronidazol	Síntese de ácido nucleico	Reduz os derivados reativos do fármaco que lesionam o DNA	1. Enzima ativadora do fármaco alterada 2. Enzimas de desintoxicação adquiridas 3. Efluxo ativo
Polimixinas (polimixina B e polimixina E [colistina])	Membrana celular	Ligam-se aos LPS e provocam ruptura das membranas externa e citoplasmática	Alteração da carga da membrana celular com redução da ligação do fármaco

Daptomicina	Membrana celular	Produz extravasamento dos canais de membrana e da membrana	Alteração da membrana celular com redução da ligação do fármaco

Abreviações: LPS, lipopolissacarídeo; mRNA, RNA mensageiro; NAG, *N*-acetilglicosamina; PBP, proteína de ligação às penicilinas; rRNA, RNA ribossômico; tRNA, RNA transportador.

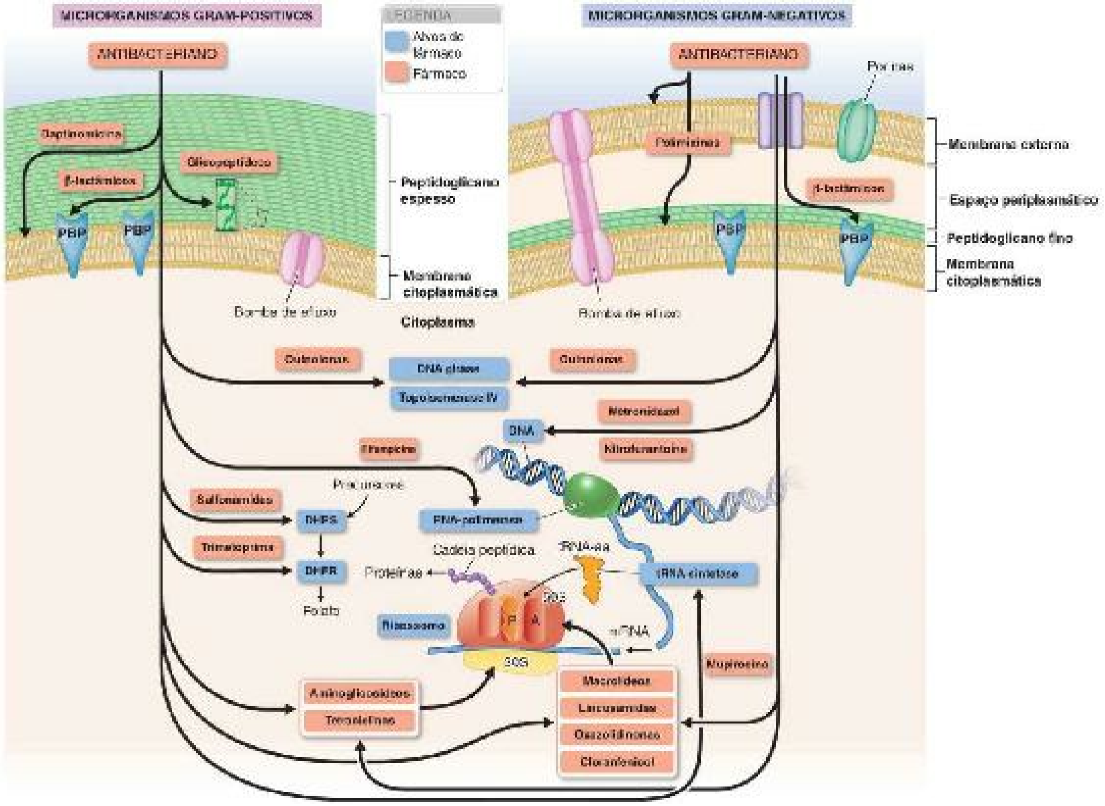
MICRORGANISMOS GRAM-POSITIVOS
LEGENDA
Alvos do fármaco
Fármaco
MICRORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS
ANTIBACTERIANO
Daptomicina
β-lactâmicos
Glicopeptídeos
PBP
PBP
Peptidoglicano espesso
Membrana citoplasmática
Bomba de efluxo
Citoplasma
ANTIBACTERIANO
Porinas
Polimixinas
β-lactâmicos
PBP
PBP
Membrana externa
Espaço periplasmático
Peptidoglicano fino
Membrana citoplasmática
Bomba de efluxo
Quinolonas
DNA girase
Topoisomerase IV
Quinolonas
Metronidazol
DNA
Nitrofurantoína
Rifampicina
Precursores
Sulfonamidas
DHPS
RNA-polimerase
Trimetoprima
DHFR
Folato
Cadeia peptídica
Proteínas
tRNA-aa
tRNA sintetase
50S
P
A
Ribossomo
mRNA
30S
Mupirocina
Aminoglicosídeos
Tetraciclinas
Macrolídeos
Lincosamidas
Oxazolidinonas
Cloranfenicol

FIGURA 170.1 Alvos antibacterianos. A, sítio aminoacil; DHFR, di-hidrofolato redutase; DHPS, di-hidropteroato sintetase; mRNA, RNA mensageiro; P, sítio peptidil; PBP, proteína de ligação às penicilinas; tRNA, RNA transportador; tRNA-aa, aminoacil tRNA.

MECANISMOS DE AÇÃO

Vários componentes essenciais das estruturas celulares e do metabolismo das bactérias têm sido alvos dos agentes antibacterianos usados em medicina clínica, e a interação de um agente com o seu alvo resulta em inibição do crescimento e da replicação das bactérias (*efeito bacteriostático*) ou em sua destruição (*efeito bactericida*). Em geral, os alvos têm sido selecionados porque não existem nas células e na fisiologia dos mamíferos ou são suficientemente diferentes de seus equivalentes bacterianos para possibilitar um direcionamento bacteriano seletivo. O tratamento com agentes bacteriostáticos é efetivo quando as defesas do hospedeiro são suficientes para contribuir para a erradicação do patógeno infectante. Nos pacientes com comprometimento das defesas do hospedeiro (p. ex., neutropenia) ou com infecções em locais do corpo com defesas comprometidas ou limitadas (p. ex., meningite e endocardite), os agentes bactericida geralmente são preferidos.

Inibição da síntese da parede celular A parede celular das bactérias, que é externa à membrana citoplasmática e que não tem equivalente nas células dos mamíferos, protege as células bacterianas contra a lise em baixas condições osmóticas. A parede celular é um peptidoglicano de ligação cruzada, composto de um polímero de unidades alternadas de *N*-acetilglicosamina (NAG) e ácido *N*-acetilmurâmico (NAM), quatro peptídeos-tronco de quatro aminoácidos ligados a cada NAM e uma ligação cruzada peptídica que liga os peptídeos-tronco adjacentes para formar uma estrutura semelhante a uma rede. Várias etapas na síntese do peptidoglicano constituem alvos para os agentes antibacterianos. A inibição da síntese da parede celular geralmente resulta em efeito bactericida, o qual está ligado à lise da célula. Esse efeito resulta não apenas do bloqueio da formação de nova parede celular, mas da ação não inibida das enzimas de remodelagem da parede celular, denominadas *autolisinas,* as quais clivam o peptidoglicano como parte do crescimento normal da parede celular.

Nas bactérias Gram-positivas, o peptidoglicano constitui a estrutura celular mais externa; todavia, nas bactérias Gram-negativas, existe uma membrana externa lipídica assimétrica externamente ao peptidoglicano, a qual contém canais de difusão, denominados *porinas*. O espaço entre o peptidoglicano da membrana citoplasmática e a membrana externa é denominado *espaço periplasmático.* A maioria dos agentes antibacterianos penetra nas células das bactérias Gram-negativas por meio de um canal de porina, visto que a membrana externa atua como importante barreira de difusão. Embora a camada de peptidoglicano seja mais espessa nas bactérias Gram-positivas (20 a 80 nm) do que nas Gram-negativas (1 nm), o próprio peptidoglicano constitui apenas uma barreira de difusão limitada para os agentes antibacterianos.

β-LACTÂMICOS Os agentes β-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos, são direcionados para enzimas transpeptidases (também denominadas *proteínas de ligação às penicilinas* [PBP]) envolvidas na etapa de ligação cruzada do peptídeo-tronco.

GLICOPEPTÍDEOS Os glicopeptídeos, incluindo vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina e oritavancina, ligam-se aos dois resíduos D-alanina terminais do peptídeo-tronco, impedindo a ação da glicosiltransferase envolvida na polimerização das unidades NAG-NAM. A telavancina liga-se também ao intermediário lipídico II, que fornece subunidades precursoras da parede celular. De modo semelhante, a dalbavancina e a oritavancina interagem com a membrana celular, e a oritavancina também pode inibir as transpeptidases. Tanto os β-lactâmicos quanto os glicopeptídeos interagem com seus alvos externos à membrana citoplasmática.

BACITRACINA (TÓPICA) E FOSFOMICINA Esses agentes interrompem as etapas enzimáticas na produção dos precursores do peptidoglicano no citoplasma.

Inibição da síntese de proteínas Os inibidores da síntese de proteínas das bactérias são direcionados, em sua maioria, para os ribossomos bacterianos, cuja diferença dos ribossomos eucarióticos possibilita uma ação antibacteriana seletiva. Alguns inibidores ligam-se à subunidade 30S do ribossomo, enquanto outros se ligam à subunidade 50S. Os agentes inibidores da síntese de proteínas são, em sua maioria, bacteriostáticos; os aminoglicosídeos constituem uma exceção e são bactericidas.

AMINOGLICOSÍDEOS Os aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, canamicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina) ligam-se irreversivelmente ao RNA ribossômico (rRNA) 16S da subunidade 30S do ribossomo, bloqueando a translocação do peptidil RNA de transferência (tRNA) do sítio A (aminoacil) para o sítio P (peptidil) e, em baixas concentrações, causando uma leitura incorreta de códons do RNA mensageiro (mRNA) e, portanto, a introdução de aminoácidos incorretos na cadeia peptídica. Na presença de concentrações mais altas, a translocação da cadeia peptídica é bloqueada. A captação celular dos aminoglicosídeos depende do gradiente eletroquímico por meio da membrana bacteriana. Em condições anaeróbias, esse gradiente é reduzido, com consequente redução na captação e atividade dos aminoglicosídeos. A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol relacionado que também se liga ao rRNA 16S da subunidade 30S do ribossomo, porém em um local diferente. Esse fármaco inibe a translocação da cadeia peptídica em crescimento, porém não provoca uma leitura incorreta do códon e apenas exerce um efeito bacteriostático.

TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS As tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina) ligam-se modo reversível ao rRNA 16S da subunidade 30S do ribossomo e bloqueiam a ligação do aminoaminoacil tRNA ao sítio ribossômico A, inibindo, assim, o alongamento do peptídeo. O transporte ativo das tetraciclinas nas células bacterianas, mas não nas células de mamíferos, contribui para a seletividade desses agentes. A tigeciclina, um derivado da minociclina e a única glicilciclina disponível, atua de modo semelhante às tetraciclinas, porém é distinta em função de sua capacidade de evitar os mecanismos mais comuns de resistência às tetraciclinas.

MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS Diferentemente dos aminoglicosídeos e das tetraciclinas, os macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) e os cetolídeos (telitromicina) ligam-se ao rRNA 23S da subunidade ribossômica 50S. Esses agentes bloqueiam a translocação da cadeia peptídica em crescimento por meio de sua ligação ao túnel a partir do qual a cadeia sai do ribossomo.

LINCOSAMIDAS A clindamicina é a única lincosamida de uso clínico. Liga-se ao rRNA 23S da subunidade 50S do ribossomo, interagindo com ambos os sítios A e P ribossômicos e bloqueando a formação da ligação peptídica.

ESTREPTOGRAMINAS A única estreptogramina de uso clínico é uma combinação de quinupristina, uma estreptogramina do grupo B, com a dalfopristina, uma estreptogramina do grupo A. Ambos os componentes ligam-se ao rRNA 23S do ribossomo 50S: a dalfopristina liga-se a ambos os sítios A e P do centro da peptidiltransferase enquanto a quinupristina liga-se a um sítio que se sobrepõe ao sítio de ligação de macrolídeos, bloqueando o aparecimento do peptídeo nascente do ribossomo. A combinação é bactericida, porém as bactérias resistentes aos macrolídeos exibem resistência cruzada à quinupristina, e a atividade remanescente da dalfopristina é bacteriostática.

CLORANFENICOL O cloranfenicol liga-se reversivelmente ao rRNA 23S da subunidade 50S, interferindo no posicionamento correto do componente aminoacil do tRNA no sítio A. Esse sítio de ligação situa-se próximo daqueles dos macrolídeos e das lincosamidas.

OXAZOLIDINONAS A linezolida e a tedizolida são as únicas oxazolidinonas de uso clínico. Ligam-se diretamente ao sítio A no rRNA 23S da subunidade 50S do ribossomo e bloqueiam a ligação do aminoacil tRNA, inibindo a iniciação da síntese de proteínas.

MUPIROCINA A mupirocina (ácido pseudomônico) é usada topicamente. Compete com a isoleucina pela sua ligação à isoleucil tRNA sintetase, com consequente depleção das reservas de isoleucil tRNA e, portanto, inibição da síntese proteica.

Inibição do metabolismo bacteriano Os inibidores (antimetabólitos) disponíveis têm como alvo a via de síntese do folato, que é um cofator de diversas reações de transferência de um carbono envolvidas na síntese de alguns ácidos nucleicos, incluindo pirimidina, timidina e todas as purinas (adenina e guanina), bem como alguns aminoácidos (metionina e serina) e acetil coenzima A (CoA). Duas etapas sequenciais na síntese de folato são usadas como alvo. O efeito antibacteriano seletivo baseia-se na incapacidade das células de mamíferos de sintetizar o folato; com efeito, elas dependem de fontes exógenas. Todavia, a atividade antibacteriana pode ser reduzida na presença de altas concentrações exógenas de produtos finais da via do folato (p. ex., timidina e purinas) que podem ocorrer em algumas infecções, como resultado da degradação local de leucócitos e tecidos do hospedeiro.

SULFONAMIDAS As sulfonamidas, incluindo sulfadiazina, sulfisoxazol e sulfametoxazol, inibem a di-hidropteroato sintetase, que adiciona ácido *p*-aminobenzoico (PABA) à pteridina, produzindo di-hidropteroato. As sulfonamidas são análogos estruturais do PABA e atuam como substratos enzimáticos competitivos.

TRIMETOPRIMA As etapas subsequentes na síntese de folato são catalisadas pela di-hidrofolato sintase, que adiciona glutamato ao di-hidropteroato, e di-hidrofolato redutase, que então gera o produto final, o tetra-hidrofolato. A trimetoprima é um análogo estrutural da pteridina, que inibe a di-hidrofolato redutase. A trimetoprima está disponível isoladamente, porém é usada com mais frequência em produtos de combinação que também contêm sulfametoxazol, bloqueando, assim, duas etapas sequenciais na síntese de folato.

Inibição da síntese ou atividade do DNA e RNA Diversos agentes antibacterianos atuam nesses processos.

QUINOLONAS As quinolonas incluem o ácido nalidíxico, o primeiro agente da classe, e derivados fluorados (fluoroquinolonas) mais amplamente usados, incluindo norfloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino. As quinolonas são compostos sintéticos que inibem a síntese de DNA bacteriano por meio de sua interação com os complexos de DNA de duas enzimas essenciais, a DNA girase e a DNA topoisomerase IV, as quais alteram a topologia do DNA. As quinolonas aprisionam complexos de enzima-DNA de modo a bloquear o movimento do aparelho de replicação do DNA e gerar quebras letais de fita dupla do DNA, resultando em atividade bactericida. Embora as células dos mamíferos também tenham DNA topoisomerases tipo II semelhantes à girase e topoisomerase IV, as estruturas das enzimas dos mamíferos são suficientemente diferentes daquelas das enzimas bacterianas para que as quinolonas possam exercer uma atividade antibacteriana substancialmente seletiva.

RIFAMICINAS A rifamicina, a rifabutina e a rifapentina são derivados semissintéticos da rifamicina B que se ligam à subunidade β da RNA-polimerase bacteriana, bloqueando, assim, o alongamento do mRNA. A sua ação é altamente seletiva contra a enzima bacteriana, em relação com as RNA-polimerases dos mamíferos.

NITROFURANTOÍNA A redução da nitrofurantoína, um composto nitrofurano, pelas enzimas bacterianas produz derivados altamente reativos, os quais se acredita serem os responsáveis pela quebra das fitas de DNA. A nitrofurantoína é usada apenas para o tratamento das infecções das vias urinárias baixas.

METRONIDAZOL O metronidazol é um nitroimidazol sintético com atividade limitada contra bactérias anaeróbias e alguns protozoários anaeróbios. A redução de seu grupo nitro pelo sistema de transporte de elétrons nas bactérias anaeróbias produz intermediários reativos que lesionam o DNA e resultam em atividade bactericida. Tanto a nitrofurantoína quanto o metronidazol possuem atividade antibacteriana seletiva, visto que a atividade redutora necessária para produzir derivados ativos é gerada apenas por enzimas bacterianas, mas não por enzimas de mamíferos.

Ruptura da integridade da membrana A integridade da membrana citoplasmática bacteriana – e, nas bactérias Gram-negativas, da membrana externa – é importante para a viabilidade das bactérias. Dois agentes bactericidas têm como alvo a membrana.

POLIMIXINAS As polimixinas, incluindo a polimixina B e a polimixina E (colistina), são polipeptídeos cíclicos catiônicos que provocam ruptura da membrana citoplasmática e da membrana externa (esta última por ligação ao lipopolissacarídeo).

DAPTOMICINA A daptomicina é um lipopeptídeo que se liga à membrana citoplasmática das bactérias Gram-positivas na presença de cálcio, criando um canal que leva ao extravasamento de íons potássio citoplasmáticos e à despolarização da membrana.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

As bactérias utilizam uma ampla variedade de mecanismos para bloquear a atividade dos agentes antibacterianos ou escapar dela. Embora sejam numerosos, esses mecanismos geralmente podem ser divididos em três categorias: (1) alteração ou desvio de alvos que exibem ligação reduzida ao fármaco, (2) acesso alterado do fármaco a seu alvo por meio de redução de sua captação ou aumento no efluxo ativo e (3) modificação do fármaco, reduzindo sua atividade. Esses mecanismos resultam de mutações nos genes cromossômicos das bactérias, as quais ocorrem espontaneamente durante a replicação do DNA bacteriano ou a aquisição de novos genes por meio de transferência do DNA de outras bactérias ou captação de DNA exógeno. Os novos genes são mais frequentemente adquiridos por plasmídeos de alta replicação ou outros elementos do DNA transferidos de outras bactérias. Todavia, algumas bactérias, como *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoeae*, também podem retirar fragmentos do DNA ambiental de espécies relacionadas e recombinar esse DNA diretamente em seus próprios cromossomos, um processo denominado *transforma*ção. Não raramente, as bactérias resistentes exibem combinações de mecanismos de resistência dentro de uma categoria ou entre várias categorias, e muitos plasmídeos contêm mais de um gene de resistência. Por conseguinte, a aquisição plasmídeos em si pode, em muitos casos, conferir resistência a múltiplos agentes antibacterianos.

Muitos agentes antibacterianos derivam de produtos naturais de espécies microbianas. Alguns genes que codificam a resistência a esses fármacos podem ter evoluído ou podem ter sido mobilizados de plasmídeos por um mecanismo de proteção no organismo produtor ou em outras bactérias no ambiente exposto. A exposição a agentes antibacterianos na natureza ou a partir do uso em seres humanos ou animais resulta na seleção de cepas resistentes dentro de uma população de bactérias de outro modo sensíveis. Tendo em vista que os padrões e a extensão da resistência podem diferir entre diferentes contextos, a escolha inicial dos agentes antibacterianos deve se basear, sempre que possível, nos dados locais de sensibilidade e deve ser modificada, quando necessário, tão logo se disponha de dados microbiológicos específicos de sensibilidade.

β-lactâmicos O mecanismo de resistência mais comum aos β-lactâmicos consiste em sua degradação por β-lactamases, isto é, enzimas que degradam o anel β-lactâmico central e destroem a atividade do fármaco. Existem diferentes β-lactamases que degradam β-lactâmicos diferentes. Algumas β-lactamases são codificadas no cromossomo bacteriano, e a sua atividade contribui para o perfil de sensibilidade de determinada espécie. Como outras β-lactamases são codificadas por plasmídeos adquiridos, seu perfil de resistência pode estar presente em algumas cepas de uma espécie, mas não em outras. Nas bactérias Gram-positivas, as β-lactamases são secretadas no ambiente extracelular, ao passo que, nas bactérias Gram-negativas, essas enzimas são secretadas no espaço periplasmático entre as membranas citoplasmática e externa. Por conseguinte, nas bactérias Gram-negativas, o acesso dos β-lactâmicos às suas PBP-alvo e às β-lactamases exige a sua difusão através da membrana externa, geralmente por meio dos canais de porina.

As cepas de *Staphylococcus aureus* produzem, em sua maioria, uma β-lactamase codificada por plasmídeos, a qual degrada a penicilina, mas não as penicilinas semissintéticas, como a oxacilina e a nafcilina. As β-lactamases codificadas por plasmídeos mais comuns das bactérias Gram-negativas são capazes de inativar todas as penicilinas e a maioria das cefalosporinas de primeiras gerações. Variantes de β-lactamases de amplo espectro (ESBL) dessas primeiras enzimas que têm a capacidade de degradar cefalosporinas de gerações mais avançadas (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima), bem como o monobactâmico aztreonam, emergiram atualmente e estão muito disseminadas. Algumas ESBL também degradam a cefalosporina de quarta geração, a cefepima. Os carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) não são degradados pelas ESBL; todavia, começaram a emergir β-lactamases adicionais, denominadas *carbapenemases*, que degradam os carbapenêmicos e a maioria dos outros β-lactâmicos, se não todos eles.

A β-lactamase cromossômica de *Klebsiella pneumoniae* degrada preferencialmente as penicilinas, mas não as cefalosporinas. Por outro lado, a β-lactamase cromossômica de *Enterobacter* e gêneros relacionados, AmpC, é capaz de degradar quase todas as cefalosporinas, porém normalmente é expressa em pequenas quantidades. As mutações que causam a produção de quantidades aumentadas de AmpC conferem uma resistência completa às penicilinas e cefalosporinas; as exceções são a cefoxitina e a cefepima, que são relativamente estáveis a AmpC. Entretanto, pode haver desenvolvimento de resistência à cefepima por meio dos efeitos combinados de produção aumentada de AmpC e diminuição dos canais de difusão de porinas. Os genes que codificam AmpC também foram encontrados em plasmídeos, porém são menos comuns do que as ESBL codificadas por plasmídeos.

Inibidores das β-lactamases, como clavulanato, sulbactam e tazobactam, foram desenvolvidos e associados com amoxicilina e ticarcilina, ampicilina e piperacilina, respectivamente. Esses inibidores têm pouca ou nenhuma atividade antibacteriana intrínseca, porém inibem as β-lactamases mediadas por plasmídeos, incluindo ESBL, mas não enzimas AmpC.

A resistência aos β-lactâmicos também ocorre por meio de alterações em suas PBP-alvo. Em *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis*, a resistência à penicilina ocorre por meio de recombinação do DNA transformado a partir de espécies relacionadas. Nos estafilococos, a resistência à meticilina e a outros β-lactâmicos ocorre pela aquisição do gene *mec,* que codifica uma PBP2a com afinidade reduzida pelo fármaco. A ceftarolina é o único β-lactâmico que possui afinidade pela PBP2a e que, portanto, é ativa contra cepas de estafilococos resistentes à meticilina.

Glicopeptídeos A resistência à vancomicina nos enterococos deve-se à aquisição de um grupo de genes *van* que resultam (1) na produção de D-alanina-D-lactato – em lugar da D-alanina-D-alanina normal – na extremidade do peptídeo-tronco do peptidoglicano e (2) na redução dos peptídeos com terminação D-alanina-D-alanina existentes. A vancomicina liga-se à D-alanina-D-lactato com afinidade mil vezes menor do que à D-alanina-D-alanina. Em um pequeno número de casos, os cassetes de genes *van* foram transferidos dos enterococos para *S. aureus*, com consequente geração de resistência completa à vancomicina. Em pacientes que recebem ciclos prolongados de vancomicina, em particular, houve desenvolvimento de resistência intermediária do *S. aureus* a esse fármaco por meio de um mecanismo diferente: a ocorrência de múltiplas mutações cromossômicas, resultando em parede celular espessada e com ligação cruzada precária, na qual existem múltiplas terminações de peptídeo-tronco de D-alanina-D-alanina distantes que se ligam à vancomicina, impedindo o seu acesso aos sítios de ligação proximais à membrana celular, onde ocorre síntese de nova parede celular e onde a ligação bloquearia as enzimas transpeptidase e transglicosilase. A sensibilidade à telavancina, dalbavancina e oritavancina também está reduzida em cepas que exigem resistência ou sensibilidade intermediária à vancomicina, embora, em alguns casos, as cepas ainda possam ser classificadas como sensíveis com base em critérios de interpretação clínica.

Aminoglicosídeos O mecanismo de resistência mais comum deve-se à aquisição de genes de plasmídeos que codificam enzimas transferases, as quais modificam os aminoglicosídeos pela adição de grupos acetil, adenil ou fosfato; esses grupos adicionados diminuem a afinidade de ligação do fármaco a seu sítio-alvo ribossômico. As transferases diferem quanto aos aminoglicosídeos que elas modificam, e a resistência à amicacina ocorre com menos frequência do que a resistência à gentamicina ou tobramicina. Mais recentemente, foram encontrados em bactérias Gram-negativas entéricas plasmídeos que codificam metiltransferases, as quais modificam o sítio ribossômico de ligação dos aminoglicosídeos, conferindo resistência a todos os aminoglicosídeos. Para a estreptomicina, uma mutação de proteína ribossômica pode causar resistência. No *Pseudomonas aeruginosa*, a resistência também pode ocorrer por meio de mutações que provocam aumento da expressão de uma bomba de efluxo de codificação cromossômica, MexXY.

Tetraciclinas e glicilciclinas No caso das tetraciclinas, a resistência é mais frequentemente mediada por plasmídeos e atribuível a bombas de efluxo ativas, as quais geralmente são específicas para tetraciclinas ou a proteínas que protegem o ribossomo da ação das tetraciclinas. A resistência à glicilciclina, a tigeciclina, que não é afetada pelos mecanismos habituais de resistência às tetraciclinas, pode ocorrer por meio de mutações que provocam a hiperexpressão de certas bombas de efluxo de amplo espectro em espécies de *Proteus*.

Macrolídeos, cetolídeos, lincosamidas e estreptograminas A resistência aos macrolídeos, à clindamicina e à quinupristina deve-se, com mais frequência, a metilases adquiridas por plasmídeos, as quais modificam o sítio de ligação do fármaco no ribossomo. A resistência à quinupristina por esse mecanismo torna a combinação quinupristina-dalfopristina bacteriostática, mais do que bactericida. A telitromicina, um cetolídeo, apresenta um sítio de ligação adicional no ribossomo e permanece ativa na presença dessas metilases. Genes adquiridos que codificam bombas de efluxo ativas também podem contribuir para a resistência aos macrolídeos nos estreptococos e para a resistência aos macrolídeos, à clindamicina e à dalfopristina nos estafilococos. Enzimas modificadoras do fármaco adquiridas por plasmídeos nos estafilococos também podem produzir resistência à quinupristina e dalfopristina. A resistência aos macrolídeos devido a mutações do rRNA 23S é incomum nos estafilococos e estreptococos devido às múltiplas cópias dos genes de rRNA nos cromossomos dessas espécies; entretanto, essa resistência pode ocorrer mais frequentemente nas micobactérias e no *Helicobacter pylori*, que só apresentam cópias cromossômicas simples desses genes do rRNA.

Cloranfenicol A resistência ao cloranfenicol deve-se, com mais frequência, a uma acetiltransferase modificadora do fármaco codificada por plasmídeo.

Oxazolidinonas A resistência à linezolida tem sido observada mais frequentemente nos enterococos do que nos estafilococos e, em ambos os microrganismos, deve-se a mutações em múltiplas cópias dos genes rRNA 23S que reduzem a ligação do fármaco ao ribossomo. Um gene para metilase ribossômica adquirido por plasmídeos, o qual confere resistência tanto ao cloranfenicol quanto à linezolida, também foi encontrado em algumas cepas de estafilococos, porém ainda não está disseminado. A tedizolida ainda pode ser efetiva contra algumas cepas resistentes à linezolida, mas não contra todas.

Mupirocina A resistência à mupirocina ocorre por mutação da leucil-tRNA sintetase-alvo (resistência de baixo nível) ou pela aquisição de uma tRNA sintetase resistente codificada por plasmídeos (resistência de alto nível).

Sulfonamidas e trimetoprima A resistência a ambos desses antimetabólitos deve-se a genes adquiridos por plasmídeos que codificam enzimas resistentes que escapam da inibição das enzimas sensíveis nativas – uma di-hidropteroato sintetase resistente no caso das sulfonamidas e uma di-hidrofolato redutase resistente no caso da timetoprima.

Quinolonas A resistência às quinolonas deve-se, com mais frequência, a mutações cromossômicas que alteram as enzimas-alvo, a DNA girase e a DNA topoisomerase IV, com consequente redução na ligação do fármaco, ou a mutações que aumentam a expressão das bombas de efluxo de amplo espectro nativas das quais as quinolonas (entre outros compostos) são substratos. Além disso, três tipos de genes podem conferir uma redução da sensibilidade ou uma resistência de baixo nível por meio de proteção das enzimas-alvo, modificação de algumas quinolonas ou bombeamento das quinolonas para fora da célula (efluxo). Esses genes estão localizados em plasmídeos de resistência a múltiplos fármacos que se disseminaram no mundo inteiro. Sua presença pode promover a seleção de níveis mais altos de resistência às quinolonas ligada à resistência a outros agentes antibacterianos codificada no mesmo plasmídeo.

Rifampicina e rifabutina Mutações simples na subunidade β da RNA-polimerase podem causar resistência de alto nível à rifampicina. Por conseguinte, a rifampicina e outras rifamicinas são usadas no tratamento de infecções apenas em associação com outros agentes antibacterianos para evitar a resistência.

Metronidazol A resistência adquirida das espécies de *Bacteroides* ao metronidazol é rara. Essa resistência foi relatada em cepas que carecem de atividade de nitrorredutase endógena ou que adquiriram genes *nim* responsáveis pela redução adicional de intermediários nitrosos que causam lesão do DNA a um derivado inativo. A resistência também tem sido associada a um efluxo ativo e a mecanismos de reparo intensificado do DNA.

Nitrofurantoína A resistência de *Escherichia coli* à nitrofurantoína pode emergir por meio de uma série de mutações que diminuem progressivamente a atividade de nitrorredutase necessária para a geração de metabólitos nitrofurano ativos.

Polimixinas Devido à emergência de resistência a múltiplos fármacos nas bactérias Gram-negativas, a colistina e a polimixina B estão sendo usadas cada vez mais para infecções causadas por *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter* resistentes. As taxas de resistência variam. Pode ocorrer desenvolvimento de resistência durante o tratamento por meio de mutações que provocam reduções na carga negativa da superfície celular das bactérias Gram-negativas, reduzindo, assim, a ligação da colistina de carga positiva.

Daptomicina Os mecanismos de resistência à daptomicina são complexos e envolvem mutações em vários genes capazes de alterar a carga da membrana celular e reduzir a ligação da daptomicina. A resistência à daptomicina é relativamente infrequente, porém surgiu em algumas cepas de *S. aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina em pacientes tratados com vancomicina, mas não com daptomicina. Em algumas cepas de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), a resistência à daptomicina foi associada à sensibilidade adquirida aos β-lactâmicos; as combinações de daptomicina e nafcilina têm sido bem-sucedidas para o tratamento de pacientes infectados por cepas resistentes quando a daptomicina isoladamente ou em associação com outros agentes fracassou. O mecanismo desse efeito ainda não foi esclarecido.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

O termo *famacocinética* descreve a disposição de um fármaco no corpo, enquanto a *farmacodinâmica* descreve os determinantes da ação de um fármaco sobre o patógeno em relação aos fatores farmacocinéticos. É necessário ter uma compreensão dos princípios que governam essas duas áreas para uma seleção efetiva dos fármacos, posologia e prevenção das toxicidades.

FARMACOCINÉTICA

O processo de disposição de um fármaco tem quatro fases principais: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Esses componentes determinam a sequência temporal das concentrações do fármaco no soro e, subsequentemente, as suas concentrações em outros tecidos e líquidos corporais.

Absorção Quando um fármaco é administrado por uma determinada via, a *absorção* é definida como a porcentagem da dose que alcança a circulação sistêmica. Por exemplo, como a administração intravenosa (IV) possibilita o acesso direto à circulação sistêmica, 100% de uma dose de um fármaco administrada por via IV costumam ser absorvidos. O nível de absorção torna-se mais relevante quando são usadas vias não IV – por exemplo, as vias oral, intramuscular (IM), subcutânea (SC) e tópica. A porcentagem de um fármaco que é absorvida é denominada *biodisponibilidade*. Exemplos de agentes antibacterianos com alta biodisponibilidade oral incluem o metronidazol, o levofloxacino e a linezolida. A administração IV e a administração oral de agentes altamente biodisponíveis habitualmente fornecem resultados equivalentes. Muitos fatores podem afetar a biodisponibilidade oral de um fármaco, incluindo o momento de consumo de alimento em relação à administração do fármaco, enzimas envolvidas no metabolismo do fármaco, transportadores de efluxo, solubilidade dependente da concentração e degradação ácida. Condições subjacentes, como diarreia ou íleo, também podem afetar o local de absorção dos fármacos e, assim, alterar sua biodisponibilidade. Certos fármacos administrados por via oral têm menor biodisponibilidade devido ao *efeito de primeira passagem* – o processo pelo qual os fármacos são absorvidos no intestino delgado por meio da circulação porta e, em seguida, transportados diretamente até o fígado para o seu metabolismo.

Distribuição *A distribui*ção descreve o processo pelo qual um fármaco é transferido reversivelmente entre a circulação geral e os tecidos. Após sua absorção na circulação geral e no compartimento central (os órgãos com extensa perfusão), o fármaco também irá se distribuir no compartimento periférico (tecidos menos perfundidos). O volume de distribuição (Vd) é um parâmetro farmacocinético que descreve a quantidade do fármaco no corpo em determinado momento em relação à sua concentração sérica. O volume de distribuição pode ser afetado por determinadas propriedades, como lipofilicidade do fármaco, coeficiente de partição dentro de diferentes tecidos do corpo e ligação às proteínas; pelo fluxo sanguíneo; e pelo pH. Os fármacos com pequeno volume de distribuição ficam limitados a determinadas áreas dentro do corpo (em geral o líquido extracelular), enquanto aqueles com maior volume de distribuição penetram extensamente nos tecidos de todo o corpo. Os agentes antibacterianos podem ligar-se às proteínas séricas, e um determinado fármaco costuma ser descrito como pouco ou altamente ligado às proteínas. Somente o fármaco não ligado (livre) é ativo e disponível para exercer efeitos antibacterianos. Por exemplo, como a tigeciclina liga-se altamente às proteínas e também apresenta grande volume de distribuição, as concentrações séricas do fármaco livre são baixas.

Metabolismo O *metabolismo* refere-se à transformação química de um fármaco pelo corpo. Essa modificação pode ocorrer dentro de várias áreas, e o fígado constitui o órgão mais comumente envolvido. Os fármacos são metabolizados por enzimas, porém os sistemas enzimáticos possuem uma capacidade limitada de metabolizar um substrato. Se um fármaco for administrado em uma dose em que a sua concentração não ultrapasse a taxa de seu metabolismo, o processo metabólico é geralmente linear. Se a dose ultrapassar a quantidade que pode ser metabolizada, podem ocorrer acúmulo do fármaco e toxicidade potencial. Os fármacos são metabolizados por reações de fase I ou de fase II. Nas reações de fase I, o fármaco torna-se mais polar por meio de desalquilação, hidroxilação, oxidação e desaminação. A polaridade facilita a remoção do fármaco do corpo. As reações de fase II, que incluem glicuronidação, sulfatação e acetilação, resultam em compostos maiores e mais polares do que o fármaco original. Ambas as fases habitualmente inativam o fármaco original, porém alguns se tornam mais ativos. O sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) é responsável pelas reações de fase I e é geralmente encontrado no fígado. A CYP3A4 é uma subfamília comum dentro desse sistema, o qual é responsável pela maior parte do metabolismo dos fármacos. Os agentes antibacterianos podem ser substratos, inibidores ou indutores de determinada enzima CYP. Os indutores, como a rifampicina, podem aumentar a produção de enzimas CYP e, consequentemente, aumentar o metabolismo de outros fármacos. Os inibidores, como a quinupristina-dalfopristina, causam uma diminuição na atividade enzimática (ou competição pelo substrato CYP) e, portanto, um aumento na concentração do fármaco que interage.

Excreção A *excreção* descreve os mecanismos de eliminação dos fármacos do corpo. Os fármacos podem ser eliminados por mais de um mecanismo. A depuração renal, que constitui a via mais comum, inclui eliminação pela filtração glomerular, secreção tubular e/ou difusão passiva. Alguns agentes apresentam uma depuração não renal e dependem da árvore biliar ou do intestino para sua excreção. A excreção afeta a meia-vida de um fármaco, i.e., o tempo levado para que a concentração sanguínea de determinado fármaco diminua pela metade. Esse valor pode variar de poucos minutos a vários dias. São necessárias aproximadamente 5 a 7 meias-vidas para que um fármaco alcance um estado de equilíbrio dinâmico quando são administradas múltiplas doses dentro de um período mais curto do que a sua própria meia-vida. A meia-vida e a depuração global de um fármaco podem ser aumentadas se o órgão responsável pela depuração estiver comprometido. Os pacientes com comprometimento renal ou hepático podem necessitar de ajustes da dose para levar em consideração a depuração tardia e evitar a toxicidade em consequência do acúmulo do fármaco. Por exemplo, imipenem é depurado predominantemente por filtração glomerular, e, na presença de comprometimento renal, o intervalo entre as doses em geral é aumentado para compensar o aumento de sua meia-vida.

FARMACODINÂMICA

O termo *farmacodinâmica* descreve a relação entre as concentrações séricas que determinam a eficácia do fármaco e as concentrações séricas que produzem efeitos tóxicos. No caso de um agente antibacteriano, o enfoque farmacodinâmico é o tipo de exposição ao fármaco necessário para um efeito antibacteriano ideal em relação à concentração inibitória mínima (CIM) – a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento visível de um microrganismo em condições laboratoriais padronizadas. O efeito antibacteriano correlaciona-se habitualmente com um dos seguintes parâmetros: (1) razão entre a concentração sérica máxima e a CIM ($C_{máx}$/CIM), (2) a razão entre a área sob a curva de concentração-tempo e a CIM (AUC/CIM), ou (3) a duração das concentrações acima da CIM (T > CIM) (**Fig. 170.2**).

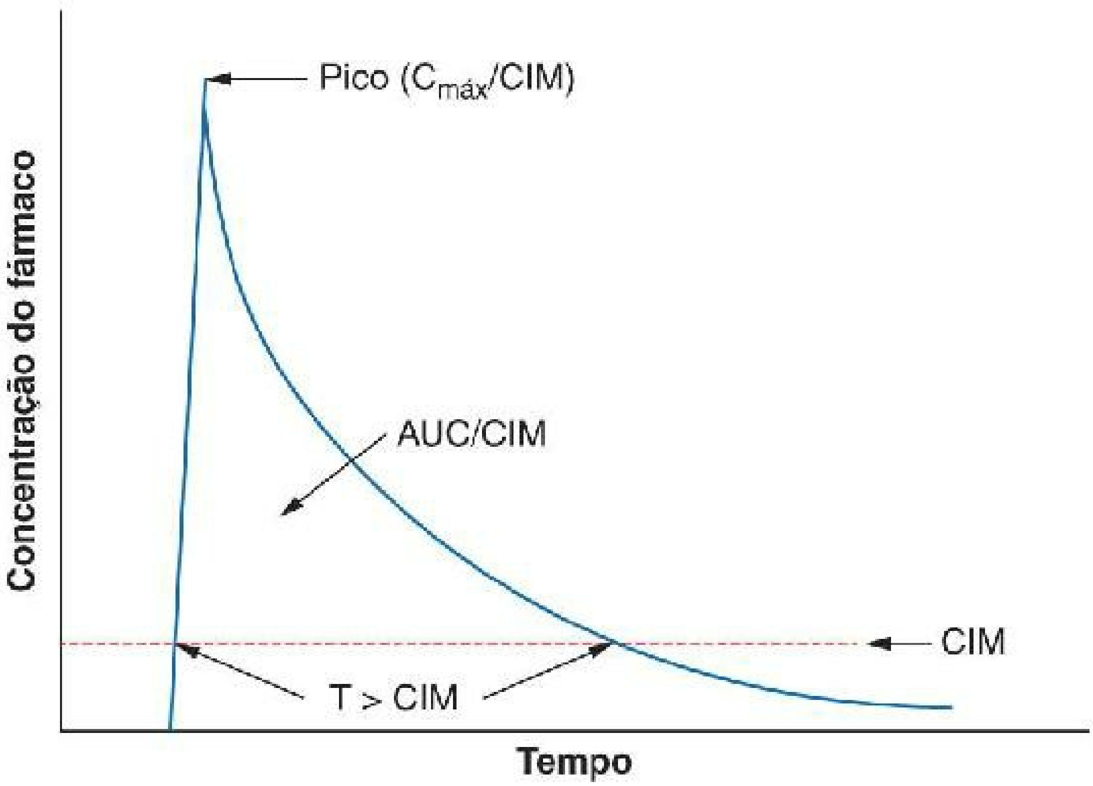

FIGURA 170.2 **Modelo farmacocinético e farmacodinâmico para prever a eficácia dos agentes antibacterianos.** AUC, área sob a curva de tempo-concentração; $C_{máx}$, concentração sérica máxima do fármaco; CIM, concentração inibitória mínima; T > CIM, duração das concentrações do fármaco acima da CIM.

Para os agentes bactericidas *dependentes da concentra*ção, como o próprio nome indica, quanto mais alta a concentração do fármaco, maior a taxa e a extensão da atividade bactericida. Os aminoglicosídeos encaixam-se no modelo $C_{máx}$/CIM de atividade farmacodinâmica, e uma determinada concentração sérica máxima é frequentemente direcionada para produzir uma atividade bactericida ideal. As fluoroquinolonas exemplificam os agentes bacterianos para os quais a razão AUC/CIM constitui um preditor de sua eficácia. Por exemplo, os estudos conduzidos constataram que uma razão AUC/CIM de > 30 maximiza a destruição de *S. pneumoniae* pelas fluoroquinolonas. Por outro lado, os agentes bactericidas *dependentes do tempo* alcançam um limiar no qual concentrações mais altas não resultam em aumento dos efeitos. Na verdade, esses agentes são ativos contra bactérias apenas quando a concentração do fármaco é superior à CIM. T > CIM indica uma eficácia clínica para todos os β-lactâmicos. Quanto mais tempo a concentração do β-lactâmico permanecer acima da CIM para um patógeno infectante durante um intervalo entre as doses, maior o efeito bactericida. Para algumas classes de fármacos, como o aminoglicosídeos, um *efeito pós-antibiótico* – o novo crescimento tardio das bactérias sobreviventes após exposição ao antibiótico – sustenta o uso de doses menos frequentes.

ABORDAGEM À TERAPIA

A abordagem à antibioticoterapia é determinada por fatores do hospedeiro, pelo local de infecção e pelos perfis de resistência locais dos patógenos suspeitos ou identificados. Além disso, a escassez de fármacos e as restrições dos formulários nacionais e locais podem afetar as terapias disponíveis. O monitoramento regular do paciente e a coleta de dados laboratoriais devem ser realizados para agilizar a terapia antibacteriana quando apropriado e para investigar a possibilidade de fracasso do tratamento se o paciente não responder de forma adequada.

TERAPIA EMPÍRICA E DIRECIONADA

A terapia é considerada *empírica* quando o agente etiológico ainda não foi identificado e as decisões terapêuticas baseiam-se na gravidade da doença e na avaliação dos prováveis patógenos pelo médico, levando em consideração a síndrome clínica, as condições médicas e a terapia prévia do paciente e os fatores epidemiológicos relevantes. Para pacientes com doença grave, a terapia empírica frequentemente consiste em uma combinação de antibacterianos para proporcionar uma ampla cobertura de diversos agentes e, assim, assegurar o tratamento adequado dos possíveis patógenos, enquanto se coletam dados adicionais. A terapia *direcionada* baseia-se na identificação do patógeno, na determinação de seu perfil de sensibilidade e no estabelecimento da extensão da infecção. Em geral, a terapia direcionada possibilita o uso de agentes antibacterianos mais direcionados e de espectro mais estreito do que a terapia empírica.

Informações sobre epidemiologia, exposições e padrões de sensibilidade locais a agentes antibacterianos podem ajudar a orientar a terapia empírica. Quando o tratamento empírico é clinicamente adequado, é preciso ter cuidado para obter amostras clínicas para análise microbiológica antes de iniciar a terapia e modificar a terapia à medida que forem obtidas novas informações sobre a condição clínica do paciente e os patógenos causadores. A mudança da terapia empírica para a terapia direcionada pode limitar riscos desnecessários para o paciente, bem como o risco de emergência de resistência aos agentes antibacterianos.

LOCAL DE INFECÇÃO

O local de infecção deve ser considerado na terapia antibacteriana, em grande parte devido às diferentes capacidades dos fármacos de penetrar em locais específicos do corpo e alcançar concentrações adequadas. Por exemplo, para ser efetivo no tratamento da meningite, um agente deve ser (1) capaz de atravessar a barreira hematencefálica e alcançar concentrações adequadas no líquido cerebrospinal (LCS) e (2) ativo contra o(s) patógeno(s) relevante(s). A dexametasona, administrada com a primeira dose de um agente antibacteriano ou 15 a 20 minutos antes, demonstrou melhorar os resultados em pacientes com meningite bacteriana aguda, porém seu uso pode reduzir a penetração de alguns agentes antibacterianos, como a vancomicina, no LCS. Nesse caso, adiciona-se a rifampicina, visto que sua penetração não é reduzida pela dexametasona. As infecções em outros locais onde os patógenos são protegidos das defesas normais do hospedeiro ou onde a penetração de um agente antibacteriano é subótima incluem osteomielite, prostatite, infecções intraoculares e abscessos. Nesses casos, é preciso considerar o mecanismo de administração do fármaco (p. ex., injeções intravítreas), bem como o papel de intervenções para drenagem, desbridamento, ou reduzir de outro modo as barreiras à terapia antibacteriana efetiva.

FATORES DO HOSPEDEIRO

Os fatores do hospedeiro, incluindo função imune, gravidez, alergias, idade, função renal e hepática, interações medicamentosas, condições comórbidas e exposições ocupacionais ou sociais, devem ser considerados.

Disfunção imunológica Os pacientes com deficiências da função imune que reduzem a resposta às infecções bacterianas, incluindo neutropenia, imunidade humoral deficiente e asplenia (cirúrgica ou funcional) correm risco aumentado de infecção bacteriana grave. Esses pacientes devem ser tratados de modo agressivo e, com frequência, amplamente nos estágios iniciais de infecção suspeita enquanto se aguardam os resultados dos exames microbiológicos. Para pacientes com asplenia, o tratamento deve incluir uma cobertura para microrganismos encapsulados, particularmente *S. pneumoniae*, os quais podem causar infecções que rapidamente comportam risco de vida.

Gravidez A gravidez afeta as decisões relativas à terapia antibacteriana em dois aspectos. Em primeiro lugar, a gravidez está associada a um risco aumentado de determinadas infecções (p. ex., causadas por *Listeria*). Em segundo lugar, é preciso considerar os riscos potenciais associados a fármacos específicos para o feto. À semelhança de outros fármacos, a segurança da maioria dos agentes antibacterianos durante a gestação não foi estabelecida, e esses agentes são classificados dentro das categorias B e C pela Food and Drug Administration. Os fármacos nas categorias D e X estão contraindicados durante a gestação ou a lactação devido aos riscos estabelecidos. Os riscos associados ao uso de agentes antibacterianos durante a gestação e a lactação estão resumidos no **Quadro 170.2**.

QUADRO 170.2 RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS DURANTE A GESTAÇÃO E A LACTAÇÃO

Categoria de gravidez[a]	Agente antibacteriano	Recomendação relacionada com o risco fetal[b]	Recomendação relacionada com o risco durante a lactação[b]
B	Azitromicina	Dados limitados em seres humanos. Os dados em animais sugerem baixo risco	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
	Cefalosporinas (incluindo cefalexina, cefuroxima, cefixima, cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona)	Compatível	Compatível
	Clindamicina	Compatível	Compatível
	Ertapenem	Nenhum dado em seres humanos; provavelmente compatível	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
	Eritromicina	Compatível (excluindo o sal estolato)	Compatível
	Meropenem	Nenhum dado em seres humanos. Os dados em animais sugerem baixo risco	Nenhum dado em seres humanos; provavelmente compatível
	Metronidazol	Os dados em seres humanos sugerem um baixo risco	Interromper o aleitamento durante 12 a 24 h após uma dose única de 2 g. Dados limitados em seres humanos; toxicidade potencial em doses fracionadas
	Nitrofurantoína	Os dados em seres humanos sugerem risco no terceiro trimestre	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível. Risco maior associado a lactentes de menos idade e aqueles com deficiência de G6PD
	Penicilinas (incluindo amoxicilina, ampicilina, cloxacilina)	Compatível	Compatível
	Quinupristina/dalfopristina	Compatível. O benefício materno precisa ultrapassar de longe o risco	Nenhum dado em seres humanos; toxicidade potencial

		para o embrião/feto	
	Vancomicina	Compatível	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
C	Cloranfenicol	Compatível	Dados limitados em seres humanos; toxicidade potencial
	Fluoroquinolonas	Os dados em seres humanos sugerem um baixo risco	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
	Claritromicina	Dados limitados em seres humanos. Os dados em animais sugerem alto risco	Nenhum dado em seres humanos; provavelmente compatível
	Imipenem/cilastatina	Dados limitados em seres humanos. Os dados em animais sugerem baixo risco	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
	Linezolida	Compatível. O benefício materno precisa ultrapassar de longe o risco para o embrião/feto	Nenhum dado em seres humanos; toxicidade potencial
	Telavancina	Nenhum dado em seres humanos. Estudos em animais revelaram evidências de teratogenicidade[c]	Nenhum dado em seres humanos. Estudos em animais revelaram evidências de teratogenicidade[c]
	Tedizolida	Dados limitados. Estudos de embriões-fetos em camundongos, ratos e coelhos demonstraram toxicidades para o desenvolvimento fetal. Utilizar apenas se o benefício superar o risco	Excretada no leite materno de ratos; desconhecido em seres humanos; usar com cautela
	Dalbavancina	Dados limitados em seres humanos. Quando administrada em altas doses em estudos de animais, ocorreu maturação fetal tardia, aumento de mortalidade dos embriões e da prole. Usar apenas se o benefício superar o risco	Excretada no leite materno de animais; desconhecido em seres humanos; usar com cautela
	Oritavancina	Dados limitados em seres humanos. Estudos em ratos e em coelhos demonstraram não haver prejuízo com 25% da dose humana recomendada. Usar apenas se o benefício superar o risco	Excretada no leite materno de ratos; desconhecido em seres humanos; usar com cautela
C/D	Amicacina	Os dados em seres humanos sugerem um baixo risco	Compatível
	Gentamicina	Os dados em seres humanos sugerem um baixo risco	Compatível
D	Canamicina	Os dados em seres humanos sugerem risco	Dados limitados em seres humanos; provavelmente compatível
	Estreptomicina	Os dados em seres humanos sugerem risco	Compatível

Sulfonamidas	Os dados em seres humanos sugerem risco no terceiro trimestre	Dados limitados em seres humanos; toxicidade potencial. Evitar em lactentes doentes, estressados e prematuros, bem como em lactentes com hiperbilirrubinemia e deficiência de G6PD
Tetraciclinas	Contraindicadas no segundo e terceiro trimestres	Compatível
Tigeciclina	Dados em seres humanos sugerem risco no segundo e terceiro trimestres	Nenhum dado em seres humanos; toxicidade potencial

[a]***Categoria B:*** estudos de reprodução em animais não conseguiram demonstrar qualquer risco para o feto, e não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas; *ou* estudos em animais demonstraram um efeito adverso, porém estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não conseguiram demonstrar qualquer risco para o feto em qualquer trimestre. ***Categoria C:*** estudos de reprodução em animais demonstraram um efeito adverso sobre o feto, e não existem estudos adequados e bem controlados nos seres humanos, porém os benefícios potenciais podem justificar o uso do fármaco em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais. ***Categoria D:*** há evidências positivas de risco para o feto humano, com base em dados de reações adversas em experimentos ou estudos de pesquisa ou comercialização em seres humanos, porém os benefícios potenciais podem justificar o uso do fármaco em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais. [b]Recomendações relacionadas com o risco fetal e com o risco durante a lactação adaptadas de GG Briggs et al, eds: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011; and the U.S. Food and Drug Administration (Drugs@FDA). [c]Nos Estados Unidos foi estabelecido um registro para monitorar os resultados da gestação de mulheres grávidas expostas à telavancina. Os médicos são incentivados a registrar as mulheres grávidas, ou elas próprias podem se inscrever.

Abreviação: G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase.

Alergias As alergias a antibióticos estão entre as alergias mais comuns relatadas, e, sempre que possível, deve-se obter a história de alergia antes de escolher a terapia. Uma história detalhada de alergia pode estabelecer o tipo de reação apresentada anteriormente e se é aconselhável uma reexposição ao mesmo medicamento ou a um fármaco relacionado (e, em caso positivo, em quais circunstâncias). As alergias às penicilinas são as mais comuns. Embora até 10% dos pacientes possam relatar uma alergia à penicilina, os estudos sugerem que até 90% desses pacientes podem tolerar uma penicilina ou cefalosporina. Os efeitos adversos **(Quadro 170.3)** devem ser distinguidos das alergias verdadeiras para assegurar a seleção apropriada da terapia antibacteriana.

QUADRO 170.3 **REAÇÕES ADVERSAS COMUNS AOS AGENTES ANTIBACTERIANOS**

Antibacterianos	Efeitos adversos potenciais	Comentários
β-lactâmicos	Reações de hipersensibilidade	Incluem desde exantema até anafilaxia. A reatividade cruzada entre β-lactâmicos está relacionada com a estrutura química e a semelhança das cadeias laterais
	Neurotoxicidade	Mais comumente descrita com a cefepima e o imipenem, porém trata-se provavelmente de um efeito de classe. O risco aumenta em pacientes com história de crises convulsivas, comprometimento renal e idade avançada
	Neutropenia/reações hematológicas	Podem estar relacionadas com as altas doses e a duração prolongada do tratamento
Vancomicina	Nefrotoxicidade	O risco aumenta com a vancomicina em níveis > 20 µg/mL ou administração concomitante de outros agentes potencialmente nefrotóxicos. O efeito é habitualmente reversível

	”Síndrome do homem vermelho”	Pode ser controlada com infusão mais lenta de vancomicina e tratamento prévio com anti-histamínico
Telavancina	Prolongamento do QT	
	Interferência nos testes da coagulação	Pode afetar falsamente a INR, o TP e o TTPa. Realizar esses exames antes da próxima dose de telavancina (quando os níveis séricos do fármaco estiverem mínimos)
	Distúrbios do paladar	
	Nefrotoxicidade	
Oritavancina	Interferência nos testes de coagulação	Pode afetar falsamente a INR, o TP e o TTPa. Realizar esses exames pelo menos 24 h após a administração da dose
Dalbavancina, oritavancina	Semelhante à vancomicina, porém sem “síndrome do homem vermelho”	
Daptomicina	Miopatia Pneumonia eosinofílica	Monitorar os níveis de CPK durante a terapia. Foi relatada a ocorrência de rabdomiólise, porém isso parece ser raro
Aminoglicosídeos	Nefrotoxicidade	Associada ao uso prolongado; habitualmente reversível
	Ototoxicidade	Pode causar toxicidade tanto vestibular quanto coclear. A toxicidade pode ser irreversível
Fluoroquinolonas	Prolongamento do QTc	O moxifloxacino parece ter mais tendência do que outras quinolonas a exercer esse efeito. O risco de arritmia aumenta quando esses fármacos são administrados concomitantemente com outros agentes que prolongam o QTc
	Tendinite	O risco é maior em idosos e pacientes em uso de esteroides
	Disglicemia	
	Exacerbação da *miastenia gravis*	
Rifampicina	Hepatotoxicidade	O risco é maior quando o fármaco é administrado com outros agentes antituberculose. Quando a rifampicina é administrada isoladamente, os valores das PFH podem estar transitoriamente elevados, sem sintomas
	Coloração alaranjada dos líquidos corporais	
Tetraciclinas e glicilciclinas	Fotossensibilidade	
	Desconforto gastrintestinal	Alta incidência de diarreia, náusea e vômito
Macrolídeos	Desconforto gastrintestinal	A eritromicina é usada em certas ocasiões como agente terapêutico para alguns distúrbios de motilidade gástrica
	Prolongamento do QTc	O uso da azitromicina está associado a um risco aumentado de morte por causas cardiovasculares em pacientes com alto risco basal
Metronidazol	Neuropatia periférica	Associada a uso prolongado
Clindamicina	Diarreia e colite pseudomembranosa	
Linezolida, tedizolida	Mielossupressão	Associada a uso prolongado
	Neuropatia óptica e	Associada a uso prolongado

	periférica	
SMX-TMP	Reações de hipersensibilidade	Alergia habitualmente associada ao componente sulfonamida
	Nefrotoxicidade	Associada a doses altas
	Efeitos hematológicos	Associada a uso prolongado
Nitrofurantoína	Pneumonite e outras reações pulmonares	Associada a uso prolongado
	Neuropatia periférica	Associada ao acúmulo de nitrofurantoína na insuficiência renal. Evitar o uso na presença de comprometimento renal
Fosfomicina	Efeitos gastrintestinais	
Polimixinas	Nefrotoxicidade	Associada a doses altas
	Neurotoxicidade	O bloqueio neuromuscular e a fraqueza muscular estão bem descritos e são habitualmente reversíveis
Quinupristina/dalfopristina	Artralgias e mialgias	
Cloranfenicol	Supressão da medula óssea	Anemia aplásica ou toxicidade hematopoiética

Nota: Todos os antibióticos sistêmicos têm o potencial de alterar a flora abdominal e induzir infecção por *Clostridium difficile*.
Abreviações: CPK, creatina fosfoquinase; INR, razão normalizada internacional; PFH, provas de função hepática; TP, tempo de protrombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

Interações medicamentosas Os pacientes costumam receber outros fármacos passíveis de interagir com os agentes antibacterianos. O **Quadro 170.4** fornece um resumo das interações medicamentosas mais comuns com base na classe dos agentes antibacterianos.

QUADRO 170.4 INTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS DOS AGENTES ANTIBACTERIANOS

Antibacterianos	Agentes com os quais interagem	Efeito potencial e manejo
Nafcilina	Varfarina, ciclosporina, tacrolimo	Níveis diminuídos de varfarina, ciclosporina por meio de indução da CYP3A4. Monitorar rigorosamente os níveis do fármaco afetado se os agentes forem administrados concomitantemente.
Ceftriaxona	Soluções IV contendo cálcio	O uso concomitante está contraindicado para recém-nascidos (< 28 dias); a combinação pode levar à precipitação de partículas ceftriaxona-cálcio A ceftriaxona e soluções contendo cálcio podem ser administradas a lactentes com > 28 dias de idade, contanto que sejam administradas de modo sequencial, e as linhas sejam totalmente lavadas entre as infusões
Carbapenêmicos	Ácido valproico	Níveis diminuídos de ácido valproico. Monitorar rigorosamente os níveis de ácido valproico se os fármacos forem administrados concomitantemente
Linezolida, tedizolida	Agentes serotoninérgicos e adrenérgicos (p.ex., ISRS, vasopressores)	Níveis aumentados de agentes serotoninérgicos e adrenérgicos. Monitorar à procura da síndrome serotoninérgica. A tedizolida pode ter menos potencial do que a linezolida de causar essa interação medicamentosa

Quinupristina/ dalfopristina	Substratos do citocromo CYP3A4 (p. ex., varfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamil)	Pode resultar em níveis aumentados do fármaco com o qual interage. A eritromicina e a claritromicina são inibidores mais potentes da CYP3A4 do que a azitromicina. Evitar a administração concomitante, se possível
Fluoroquinolonas	Teofilina[a]	Pode resultar em toxicidade da teofilina
	Sucralfato; antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio; sulfato ferroso e multivitamínicos contendo zinco	Pode resultar em níveis subterapêuticos de fluoroquinolonas. Administrar a fluoroquinolona 2 h antes ou 6 h depois do fármaco da interação
	Tizanidina[a]	Pode resultar em níveis aumentados de tizanidina e efeitos hipotensores, sedativos. Monitorar o aparecimento de efeitos colaterais se os fármacos forem administrados concomitantemente
Rifampicina	Substratos do citocromo CYP3A4 (p. ex., varfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamil, inibidores da protease, voriconazol)	Pode resultar em níveis diminuídos do fármaco da interação. Evitar o uso concomitante, se possível. Se os fármacos forem administrados concomitantemente, monitorar os níveis de ambos, se possível
	Substratos do citocromo CYP2C19 (p. ex., omeprazol, lansoprazol)	
	Substratos do citocromo CYP2C9 (p. ex., varfarina, tolbutamida)	
	Substratos do citocromo CYP2C8 (p. ex., repaglinida, rosiglitazona)	
	Substratos do citocromo CYP2B6 (p. ex., efavirenz)	
	Terapia hormonal (p. ex., noretindrona)	Pode resultar em níveis diminuídos de hormônio. Se contraceptivos orais e a rifampicina forem administrados concomitantemente, utilizar uma forma alternativa de controle de natalidade
Tetraciclinas	Antiácidos ou fármacos contendo cálcio, magnésio, ferro ou alumínio	Pode resultar em absorção diminuída das tetraciclinas. Administrar a tetraciclina 2 h antes ou 6 h depois do fármaco da interação
Macrolídeos[b]	Substratos do citocromo CYP3A4 (p. ex., varfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamil)	Evitar a sua administração concomitante, se possível
	Agentes que causam prolongamento do QTc (p. ex., fluoroquinolonas, sotalol)	Risco aumentado de cardiotoxicidade e arritmias. Monitorar o QTc
	Inibidores da protease (p. ex., ritonavir)	Pode resultar em níveis aumentados de macrolídeos e dos inibidores da protease. Evitar o uso concomitante, se possível
	Cimetidina	A cimetidina pode aumentar os níveis de macrolídeos
Metronidazol	Etanol	Pode resultar em reação tipo dissulfiram. O etanol pode ser encontrado em algumas formulações de suspensões orais (p. ex., ritonavir)
	Varfarina	Pode aumentar os níveis de varfarina. Monitorar rigorosamente a INR se os fármacos forem administrados concomitantemente
SMX-TMP	Varfarina	Efeitos aumentados da varfarina. Monitorar rigorosamente

		os níveis se os fármacos forem administrados concomitantemente
	Fenitoína	Níveis aumentados da fenitoína. Monitorar rigorosamente os níveis se os fármacos forem administrados concomitantemente
	Metotrexato	Níveis aumentados de metotrexato. Monitorar rigorosamente os níveis se os fármacos forem administrados concomitantemente
Oritavancina	Substratos do citocromo CYP3A4 (p. ex., ciclosporina, varfarina) e CYP2D6 (p. ex., aripiprazol)	Pode resultar em níveis diminuídos do fármaco da interação. Evitar o uso concomitante, se possível. Se os fármacos forem administrados concomitantemente, monitorar os níveis dos fármacos, se possível
	Substratos do citocromo CYP2C19 (p. ex., omeprazol) e CYP2C9 (p. ex., varfarina)	Pode resultar em níveis aumentados do fármaco da interação. Evitar o uso concomitante, se possível. Se os fármacos forem administrados concomitantemente, monitorar os níveis, se possível

[a]Reação medicamentosa descrita apenas com o ciprofloxacino. [b]A claritromicina e a eritromicina são inibidores potentes da CYP3A4; a probabilidade de interação medicamentosa com a azitromicina é menor.

Abreviações: CYP, citocromo P450; INR, razão normalizada internacional; ISRS, inibidor seletivo de recaptação da serotonina; IV, intravenoso; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; QTc, intervalo QT.

Exposições As exposições, tanto ocupacionais quanto sociais, podem fornecer indícios sobre os prováveis patógenos. Quando relevante, uma pesquisa sobre exposição a contatos enfermos, animais, insetos e água deve ser incluída na anamnese, juntamente com os locais de residência e viagens.

Outros fatores do hospedeiro A idade, a função renal e hepática e as condições comórbidas devem ser todas consideradas na escolha e no esquema de tratamento. Ajustes posológicos devem ser feitos de acordo. Nos pacientes com absorção oral diminuída ou duvidosa, o tratamento IV pode ser preferido para garantir níveis sanguíneos adequados do fármaco e o transporte do agente antibacteriano até o local de infecção.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

A duração do tratamento, seja empírico ou direcionado, deve ser planejada na maioria das situações clínicas. As diretrizes que sintetizam a literatura disponível e a opinião de especialistas fornecem recomendações sobre a duração do tratamento, as quais se baseiam no microrganismo infectante, no sistema orgânico acometido e em fatores do paciente. Por exemplo, a American Heart Association publicou diretrizes aprovadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) sobre o diagnóstico, a terapia antibacteriana e o manejo das complicações da endocardite infecciosa. Existem diretrizes semelhantes da IDSA para meningite bacteriana, infecções do trato urinário associadas a cateteres, infecções intra-abdominais, pneumonia adquirida na comunidade e hospitalar, e outras infecções.

FRACASSO DO TRATAMENTO

Quando um paciente não responde à terapia, as investigações frequentemente devem incluir a coleta de amostras adicionais para pesquisa microbiológica e exames de imagem, quando indicado. A ausência de resposta pode resultar de um esquema antibacteriano que não seja adequado contra o microrganismo etiológico subjacente, do desenvolvimento de resistência durante o tratamento ou da existência de um foco de infecção em um local de pouco acesso à terapia sistêmica. Algumas infecções também podem exigir intervenções cirúrgicas para obter uma cura (p. ex., grandes abscessos, mionecrose). A febre em consequência de reação alérgica a fármacos algumas vezes pode complicar a avaliação da resposta do paciente ao tratamento antibacteriano.

ORIENTAÇÕES ESPECIALIZADAS

Endereços eletrônicos selecionados com informações e orientações atualizadas para o médico incluem os seguintes:

- Johns Hopkins ABX Guide (*www.hopkins-abxguide.org*)
- Diretrizes clínicas da IDSA (*www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines/*)
- Center for Disease Dynamics, Economics and Policy Resistance Map (*www.cddep.o* */map*)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Antibiotic/Antimicrobial Resistance (*www.cdc.gov/drugresistance/*)

USO CLÍNICO DOS AGENTES ANTIBACTERIANOS

A aplicação clínica da terapia antibacteriana é orientada pelo espectro do agente e pelos patógenos suspeitos ou conhecidos. No **Quadro 170.5**, são listadas as infecções para as quais agentes antibacterianos específicos constituem os fármacos de escolha, juntamente com patógenos associados e dados de sensibilidade. As taxas de resistência dos microrganismos específicos são dinâmicas e devem ser consideradas na abordagem à terapia antibacteriana. Enquanto as taxas de resistência nacionais podem servir de referência, a referência de maior utilidade para o médico é fornecida pelo teste de sensibilidade mais recente dos laboratórios locais, o qual fornece detalhes sobre os padrões de resistência local, frequentemente em base anual ou semestral.

QUADRO 170.5 **INDICAÇÕES DE FÁRMACOS PARA INFECÇÕES ESPECÍFICAS, PATÓGENOS ASSOCIADOS E TAXAS DE SENSIBILIDADE DAS AMOSTRAS**

		Patógenos comuns (% de sensibilidade); resistência conforme

Antimicrobianos	**Infecções**	**referido**[a]
Penicilina G	Sífilis; bouba; leptospirose; infecções estreptocócicas; infecções pneumocócicas; actinomicose; infecções orais e periodontais; meningite meningocócica e meningococcemia; endocardite por estreptococo *viridans*; mionecrose por *Clostridium*; tétano; febre por mordedura de rato; infecções por *Pasteurella multocida*; erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*; estreptococos *viridans* (73%); *Streptococcus pneumoniae* (sem meningite 92%; meningite 65%)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelose; otite média aguda; meningite e epiglotite por *Haemophilus influenzae*; meningite por *Listeria monocytogenes*; ITU por *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (52%); *H. influenzae* (70%); *Salmonella* spp. (91%)
Nafcilina, oxacilina	Bacteremia e endocardite por MSSA	*Staphylococcus aureus* (68%); estafilococos coagulase-negativos (47%)
Piperacilina/ tazobactam	Infecções intra-abdominais (bacilos Gram-negativos entéricos facultativos mais anaeróbios estritos); infecções causadas por flora mista (pneumonia de aspiração, úlceras do pé diabético); infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (88%)[b]
Cefazolina	ITU por *E. coli*; profilaxia cirúrgica; bacteremia e endocardite por MSSA	*E. coli* (85%)
Cefoxitina, cefotetana	Infecções intra-abdominais e doença inflamatória pélvica	*Bacteroides fragilis* (60%)[c]
Ceftriaxona	Infecções gonocócicas; meningite pneumocócica; endocardite por estreptococos *viridans*; salmonelose e febre tifoide; infecções hospitalares causadas por bacilos entéricos Gram-negativos facultativos não pseudomonas	*S. pneumoniae* (93%);[d] *E. coli* (93%); *Klebsiella pneumoniae* (89%)
Ceftazidima, cefepima	Infecções hospitalares causadas por bacilos Gram-negativos facultativos e *Pseudomonas* spp.	*P. aeruginosa* (89%)
Ceftarolina	PAC causada por *S. pneumoniae*, MSSA, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, e *E. coli*; infecções bacterianas agudas da pele e suas estruturas causadas por MSSA, MRSA, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, e *K. oxytoca*	A maioria sensível; quatro cepas de MRSA com CIM da ceftarolina de > 4 µg/mL relatadas em isolados de um único hospital na Grécia[e]
Imipenem, meropenem	Infecções intra-abdominais; infecções causadas por *Enterobacter* spp. e por bacilos Gram-negativos produtores de ESBL	*P. aeruginosa* (76 e 83%); complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (81 e 82%)

Ertapenem	PAC; ITU complicada, incluindo pielonefrite; infecções pélvicas agudas; infecções intra-abdominais complicadas; infecções complicadas da pele e suas estruturas, excluindo infecções do pé diabético acompanhadas de osteomielite ou causadas por *P. aeruginosa*	*Enterobacter cloacae* (87%); *K. pneumoniae* (97%)
Aztreonam	IAH causadas por bacilos Gram-negativos facultativos e por *Pseudomonas* em pacientes alérgicos à penicilina	*P. aeruginosa* (76%)
Vancomicina	Bacteremia, endocardite e outras doenças invasivas causadas por MRSA; meningite pneumocócica; formulação oral para DACD	*S. aureus* (100%); E. faecalis (89%); *E. faecium* (24%)
Telavancina	Pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica ou infecções cutâneas e dos tecidos moles causadas por MRSA	*S. aureus* (100%)
Dalbavancina, oritavancina	Infecções cutâneas e dos tecidos moles complicadas	*S. aureus* (100%)
Daptomicina	Infecções por VRE; bacteremia por MRSA	*E. faecalis* (99,9%);[f] *E. faecium* (99,7%);[f] *S. aureus* (99,9%)[f]
Gentamicina, tobramicina, amicacina	Combinadas com penicilina para endocardite estafilocócica, enterocócica ou estreptocócica; combinadas com β-lactâmicos para bacteremia por microrganismos Gram-negativos; pielonefrite	*E. coli* (gentamicina, 91%); *P. aeruginosa* (amicacina, 87%; gentamicina, 81%); complexo *A. calcoaceticus-baumannii* (amicacina, 68%; gentamicina, 83%)
Azitromicina, claritromicina, eritromicina	Infecções por *Legionella*, *Campylobacter* e *Mycoplasma*; PAC; faringite por EGA em pacientes alérgicos à penicilina; angiomatose bacilar; infecções gástricas causadas por *Helicobacter pylori*; infecções por MAI	*S. pneumoniae* (59%); estreptococos do grupo A (78%); *H. pylori* (75%)[g]
Clindamicina	Infecções por EGA invasivas e graves (com β-lactâmicos); infecções causadas por anaeróbios obrigatórios; infecções causadas por estafilococos sensíveis	*S. aureus* (67%)
Doxiciclina, minociclina	Exacerbações bacterianas agudas da bronquite crônica; granuloma inguinal; brucelose (com estreptomicina); tularemia; mormo, melioidose; espiroquetose causada por *Borrelia* (doença de Lyme e febre recorrente; doxiciclina); infecções causadas por *Vibrio vulnificus*; algumas infecções por *Aeromonas*; infecções por *Stenotrophomonas* (minociclina); peste; erliquiose; infecções por clamídias (doxiciclina); infecções granulomatosas por *Mycobacterium marinum* (minociclina); infecções por riquétsias; PAC leve; infecções cutâneas e dos tecidos moles causadas por cocos Gram-positivos (p. ex.,	*S. pneumoniae* (75%); *S. aureus* (94%)

	infecções por MRSA-AC); leptospirose; sífilis; e actinomicose no paciente alérgicos à penicilina	
Tigeciclina	PAC causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, ou *Legionella pneumophila*; infecções cutâneas complicadas causadas por *E. coli*, MRSA, MSSA, *S. pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *S. agalactiae*, *B. fragilis*; infecções intra-abdominais complicadas causadas por *E. coli*, *E. faecalis* sensível à vancomicina, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, e *Peptostreptococcus* spp.	Principalmente sensíveis; embora haja relatos de casos de resistência com *A. baumannii* e *K. pneumoniae*
SMX-TMP	ITU adquirida na comunidade; infecções cutâneas e dos tecidos moles causadas por MRSA-AC	*E. coli* (73%); *S. aureus* (96%)
Sulfonamidas	Infecções por *Nocardia*; hanseníase (dapsona); toxoplasmose (sulfadiazina)	Desconhecidos
Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino	PAC (levofloxacino e moxifloxacino); ITU; gastrenterite bacteriana, infecções por Gram-negativos entéricos adquiridas no hospital; infecções por *Pseudomonas* (ciprofloxacino e levofloxacino)	*S. pneumoniae* (99%); *E. coli* (80%); *P. aeruginosa* (ciprofloxacino, 72%; levofloxacino, 69%); *Salmonella* spp. (ciprofloxacino, 98%; levofloxacino, 100%)
Rifampicina	Infecções por corpo estranho estafilocócicas em associação com outros agentes antiestafilocócicos; pneumonia por *Legionella*; *Mycobacterium tuberculosis*; infecção por micobactérias não tuberculosas atípicas; meningite pneumocócica quando os microrganismos são sensíveis ou a resposta é tardia	*S. aureus* (99%), embora ocorra rápido desenvolvimento de resistência dos estafilococos com monoterapia
Metronidazol	Bactérias Gram-negativas anaeróbias obrigatórias (p. ex., *Bacteroides* spp.); abscesso em pulmão, cérebro ou abdome; vaginose bacteriana; DACD	Principalmente sensíveis; a resistência é muito rara
Linezolida, tedizolida	VRE; infecções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas e complicadas causadas por MSSA e MRSA; PAC com bacteremia concomitante; pneumonia hospitalar	Principalmente sensíveis; resistência ocasionalmente observada com VRE
Cloranfenicol	IAH por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos resistentes a alternativas convencionais (p. ex., *Burkholderia*)	Desconhecidos
Colistina	IAH por bacilos Gram-negativos resistentes a todo outro tipo de quimioterapia (p. ex., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., e *Stenotrophomonas maltophilia*)	*P. aeruginosa* (relatos de casos, surtos)
Quinupristina/ dalfopristina	VRE; infecções cutâneas e das estruturas cutâneas complicadas devido a MSSA e *S. pyogenes*	*E. faecalis* (< 20%);[h] *E.*

		faecium (> 90%)[h]
Mupirocina	Aplicação tópica às narinas para descolonização de *S. aureus*	*S. aureus* (74-100%)[i]
Nitrofurantoína	ITU causada pela maioria dos bacilos Gram-negativos e alguns microrganismos Gram-positivos; profilaxia na cistite recorrente	*E. coli* (92%); *E. faecalis* (99%)
Fosfomicina	ITU causada pela maioria dos bacilos Gram-negativos e alguns microrganismos Gram-positivos; profilaxia na cistite recorrente	Desconhecidos

[a] A não ser que assinalado de outro modo, as taxas de sensibilidade baseiam-se em isolados do Massachusetts General Hospital Clinical Microbiology Laboratory coletados entre janeiro e dezembro de 2012. As taxas locais variam. [b] De Center for Disease Dynamics, Economics and Policy Resistance Map, Washington, DC. [c] S Sepehri et al: Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010–2011: CANWARD Surveillance Study. Abstract C2-1814, presented at the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011. Disponível em: *www.can-r.com/posters/ICAAC2011/Sepehri%20Prevalence%20Bfragilis%20ICAAC2011.pdf*. [d] GV Doern et al: Clin Infect Dis 41:139, 2005. [e] RE Mendes et al: J Antimicrob Chemother 67:1321, 2012. [f] HS Sader et al: J Chemother 23:200, 2011. [g] J Torres et al: J Clin Microbiol 39:2677, 2001.) [h] WS Oh et al: Antimicrob Agents Chemother 49:5176, 2005. [i] AE Simor et al: Antimicrob Agents Chemother 51:3880, 2007.

Abreviações: CIM, concentração inibitória mínima; DACD, diarreia associada à *Clostridium difficile*; EGA, estreptococo do grupo A; ESBL, β-lactamase de amplo espectro; IAH, infecção adquirida no hospital; ITU, infecção do trato urinário; ITU-AC, ITU adquirida na comunidade; MAI, *Mycobacterium avium-intracellulare*; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; MRSA-AC, MRSA adquirido na comunidade; MSSA, *S. aureus* sensível à meticilina; PAC pneumonia adquirida na comunidade; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; VRE, enterococos resistentes à vancomicina.

β-LACTÂMICOS

A classe dos antibióticos β-lactâmicos é constituída pelas penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. O termo β-*lactâmico* reflete o anel lactâmico de quatro membros dos fármacos, o qual constitui a sua estrutura central. As diferentes cadeias laterais entre os agentes dessa família determinam o espectro de atividade. Todos os β-lactâmicos exercem um efeito bactericida, inibindo a síntese da parede celular das bactérias. Os β-lactâmicos são classificados como agentes bactericidas dependentes do tempo; por conseguinte, a sua eficácia clínica está mais bem correlacionada com o tempo do intervalo entre as doses, durante o qual os níveis do fármaco permanecem acima da CIM para o microrganismo patogênico.

Penicilinas e inibidores da β-lactamase A penicilina, o primeiro β-lactâmico, foi descoberta por Alexander Fleming, em 1928. As penicilinas naturais, como a penicilina G, são ativas contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas não produtoras de β-lactamases, anaeróbios e alguns cocos Gram-negativos. A penicilina G é usada para infecções estreptocócicas causadas por cepas sensíveis à penicilina, para a meningite pneumocócica e meningocócica, a endocardite enterocócica e a sífilis. As penicilinas antiestafilocócicas, que apresentam potente atividade contra *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), incluem a nafcilina, oxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina. As aminopenicilinas, como a ampicilina e a amoxicilina, proporcionam uma cobertura adicional além da penicilina contra cocos Gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, e algumas *Enterobacteriaceae*, incluindo *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella*. As aminopenicilinas são hidrolisadas por numerosas β-lactamases comuns. Esses fármacos costumam ser usados para otite média, infecções das vias respiratórias, infecções intra-abdominais, endocardite, meningite e infecções do trato urinário. As penicilinas antipseudomonas incluem a ticarcilina e a piperacilina. Esses grupos de penicilinas geralmente oferecem uma cobertura adequada contra anaeróbios; as exceções incluem espécies de *Bacteroides* (como *Bacteroides fragilis*), as quais produzem β-lactamases e geralmente são resistentes. A crescente prevalência de bactérias produtoras de β-lactamase levou ao maior uso de combinações de β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase, como ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam. Os inibidores da β-lactamase em si são desprovidos de atividade antibacteriana (com exceção do sulbactam, que possui atividade contra *Acinetobacter baumannii*), porém costumam inibir a β-lactamase de classe A do *S. aureus,* as β-lactamases de *H. influenzae* e espécies de *Bacteroides* e diversas β-lactamases codificadas por plasmídeos. Em geral esses agentes em associação são usados quando há necessidade de uma cobertura de espectro mais amplo – por exemplo, na pneumonia e nas infecções intra-abdominais. A piperacilina-tazobactam é um agente útil para ampla cobertura em pacientes neutropênicos febris. Todavia, os agentes em associação não são efetivos contra microrganismos que produzem AmpC β-lactamases e carbapenemases.

Cefalosporinas A classe das cefalosporinas compreende cinco gerações, determinadas pelo espectro de atividade antibacteriana. A primeira geração (cefazolina, cefadroxila, cefalexina) possui atividade em grande parte contra bactérias Gram-positivas, com alguma atividade adicional contra *E. coli*, *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*. As cefalosporinas de primeira geração são comumente usadas para infecções causadas por MSSA e estreptococos (p. ex., infecções da pele e dos tecidos moles). A cefazolina constitui uma escolha popular para profilaxia cirúrgica contra microrganismos da pele. As cefalosporinas de segunda geração (cefamandol, cefuroxima, cefaclor, cefprozila, axetilcefuroxima, cefoxitina, cefotetana) têm atividade adicional contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A cefoxitina e a cefotetana também exercem atividade potente contra anaeróbios. As cefalosporinas de segunda geração são usadas no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em virtude de sua atividade contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Também são usadas para outras infecções leves ou moderadas, como otite média aguda e rinossinusite. As cefalosporinas de terceira geração caracterizam-se por sua maior potência contra bacilos Gram-negativos e potência reduzida contra Gram-positivos. Essas cefalosporinas, incluindo cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefdinir, cefixima e cefpodoxima, são usadas para infecções causadas por *Enterobacteriaceae*, embora a resistência desses microrganismos seja uma preocupação crescente. É interessante observar que a ceftazidima constitui a única cefalosporina de terceira geração com atividade contra *P.*

aeruginosa, porém sem atividade contra bactérias Gram-positivas. Esse fármaco é frequentemente usado para infecções pulmonares na fibrose cística e na neutropenia febril. A ceftriaxona penetra o LCS e pode ser usada no tratamento da meningite causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* por cepas sensíveis de *S. pneumoniae*. É também usada no tratamento da doença de Lyme de estágio mais tardio. As cefalosporinas de quarta geração incluem a cefepima e cefpiroma, que são agentes de ampla cobertura com atividade potente contra bacilos Gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*, e cocos Gram-positivos. As cefalosporinas de quarta geração têm aplicações clínicas semelhantes àquelas de terceira geração e podem ser usadas no tratamento da bacteremia, pneumonia, infecções da pele e dos tecidos moles e infecções do trato urinário causadas por bactérias sensíveis. A cefepima também é comumente administrada para a neutropenia febril. A ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração, difere das outras cefalosporinas pela sua atividade adicional contra MRSA, que é resistente a todos os outros β-lactâmicos. A atividade da ceftarolina contra microrganismos Gram-negativos assemelha-se àquela das cefalosporinas de terceira geração, porém não inclui *P. aeruginosa*. A ceftarolina é eficaz na pneumonia adquirida na comunidade e nas infecções da pele, porém dispõe-se de poucos dados sobre o seu uso no tratamento de infecções mais graves, como bacteremia.

Carbapenêmicos Com poucas exceções para a cefepima, todas as penicilinas e as cefalosporinas são ineficazes na presença de ESBLs. Os carbapenêmicos, incluindo doripenem, imipenem, meropenem e ertapenem, oferecem uma cobertura mais confiável contra cepas contendo ESBL. Todos os carbapenens têm ampla atividade contra cocos Gram-positivos, bacilos Gram-negativos e anaeróbios. Nenhum apresenta atividade contra MRSA, porém todos são ativos contra MSSA, espécies de *Streptococcus,* e *Enterobacteriaceae*. O ertapenem é o único carbapenem com pouca atividade contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. O imipenem é ativo contra *Enterococcus faecalis* sensível à penicilina, mas não contra *Enterococcus faecium*. Os carbapenems não são ativos contra *Enterobacteriaceae* que contêm carbapenemases. *Stenotrophomonas maltophilia* e algumas espécies de *Bacillus* exibem resistência intrínseca aos carbapenêmicos, devido à carbapenemase dependente de zinco.

Monobactâmicos O aztreonam é o único monobactâmico. Sua atividade limita-se a bactérias Gram-negativas e inclui *P. aeruginosa* e a maioria das outras *Enterobacteriaceae*. Esse fármaco é inativado pelas ESBL e carbapenemases. O aztreonam é principalmente usado como alternativa para penicilinas, cefalosporinas ou carbapenems em pacientes com grave alergia aos β-lactâmicos. O aztreonam está estruturalmente relacionado à ceftazidima e deve ser usado com cautela em indivíduos com alergia grave à ceftazidima. Costuma ser usado na neutropenia febril e infecções intra-abdominais. O aztreonam não penetra no LCS e não deve ser usado para tratamento da meningite.

Reações adversas aos β-lactâmicos Os agentes pertencentes à classe dos β-lactâmicos são conhecidos por causarem vários efeitos adversos. Os efeitos colaterais gastrintestinais, principalmente diarreia, são comuns, porém, as reações de hipersensibilidade constituem os efeitos adversos mais frequentes dos β-lactâmicos. A gravidade das reações pode incluir desde exantema até anafilaxia, mas a taxa de reações anafilácticas verdadeiras é de apenas 0,05%. Um indivíduo com reação acelerada mediada por imunoglobulina (Ig) E a um agente β-lactâmico pode ainda receber outro agente da mesma classe; todavia, é preciso ter cautela e escolher um β-lactâmico que tenha uma cadeia lateral diferente e um baixo nível de reatividade cruzada. Por exemplo, as cefalosporinas de segunda, terceira e quarta gerações e os carbapenêmicos exibem reatividade cruzada muito baixa em pacientes com alergia à penicilina. O aztreonam é o único β-lactâmico que não apresenta reatividade cruzada com o grupo das penicilinas. Nos casos de alergia grave, a dessensibilização (exposição gradativa) ao β-lactâmico indicado, com rigoroso monitoramento, pode ser necessária se não houver outras opções de antibacterianos apropriados.

Os β-lactâmicos raramente podem causar doença do soro, síndrome de Stevens-Johnson, nefropatia, reações hematológicas e neurotoxicidade. A neutropenia parece estar relacionada com altas doses ou uso prolongado. A neutropenia e a nefrite intersticial causadas por β-lactâmicos geralmente regridem com a interrupção do fármaco. O imipenem e a cefepima estão associados a um risco aumentado de crises convulsivas, porém esse risco provavelmente constitui um efeito de classe e está relacionado com a administração de altas doses ou com doses não ajustadas na presença de comprometimento renal.

GLICOPEPTÍDEOS

Os antibióticos glicopeptídicos incluem a vancomicina e a telavancina. A vancomicina possui atividade contra estafilococos (incluindo MRSA e estafilococos coagulase-negativos), estreptococos (incluindo *S. pneumoniae*) e enterococos. Não é ativa contra microrganismos Gram-negativos. A vancomicina também apresenta atividade contra espécies de *Bacillus*, *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* e anaeróbios Gram-positivos, como espécies de *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Clostridium* e *Propionibacterium*. A vancomicina tem vários usos clínicos importantes. É usada para infecções graves causadas por MRSA, incluindo pneumonia associada a cuidados médicos, bacteremia, osteomielite e endocardite, assim como também é usada com frequência no tratamento das infecções cutâneas e dos tecidos moles. A vancomicina oral não sofre absorção sistêmica e é reservada para o tratamento da infecção por *Clostridium difficile*. A vancomicina também constitui uma alternativa para o tratamento das infecções causadas por MSSA em pacientes que não conseguem tolerar os β-lactâmicos. A resistência à vancomicina gera preocupação crescente. As cepas de *S. aureus* de resistência intermediária à vancomicina (VISA) e enterococos resistentes à vancomicina (VRE) não são raros. A vancomicina parece ser um agente bactericida dependente da concentração, sendo a razão AUC:CIM o melhor preditor de sua eficácia **(Fig. 170.2)**. As diretrizes recomendam a obtenção de um nível mínimo de vancomicina de 15 a 20 µg/mL nas infecções por MRSA para manter uma razão AUC:CIM de > 400. Quando se administra vancomicina, é preciso monitorar a ocorrência de nefrotoxicidade. O risco aumenta quando os níveis mínimos são de > 20 µg/mL. A terapia concomitante com outros agentes nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, também aumenta o risco de nefrotoxicidade. Foi relatada a ocorrência de ototoxicidade com as primeiras formulações de vancomicina; todavia, é atualmente incomum, devido à disponibilidade de formulações mais puras. Ambos os efeitos adversos são reversíveis com a interrupção da vancomicina. Os médicos devem estar atentos para a "síndrome do homem vermelho", uma reação comum que se manifesta na forma de início rápido de erupção eritematosa ou prurido na cabeça, na face, no pescoço e na parte superior do tronco. Essa reação, causada pela liberação de histamina dos basófilos e mastócitos, pode ser tratada com difenidramina e redução da velocidade de infusão da vancomicina.

A telavancina, a dalbavancina e a oritavancina assemelham-se estruturalmente à vancomicina e são designadas como *lipoglicopeptídeos*. Possuem atividade antibacteriana contra *S. aureus* (incluindo MRSA e algumas cepas de VISA e *S. aureus* resistentes à vancomicina [VRSA]), estreptococos e enterococos. Apresentam também boa atividade contra microrganismos Gram-positivos anaeróbios, exceto espécies de *Lactobacillus* e algumas espécies de *Clostridium*. A eficácia clínica da telavancina foi demonstrada em infecções cutâneas e dos tecidos moles, bem como na pneumonia hospitalar, enquanto a eficácia da dalbavancina e oritivancina foi demonstrada em infecções cutâneas e dos tecidos moles. O fenótipo de resistência à vancomicina pode reduzir a potência de todos os três lipoglicopeptídeos, porém as taxas de resistência de *S. aureus* e dos enterococos a esses fármacos têm sido baixas. Os efeitos adversos da telavancina incluem insônia, gosto metálico, nefrotoxicidade e efeitos colaterais gastrintestinais. Os médicos devem estar atentos para o potencial de prolongamento do QTc no eletrocardiograma, que pode aumentar o risco de arritmias cardíacas quando a telavancina é usada concomitantemente com outros agentes que causam prolongamento do QTc. A telavancina pode interferir em certos testes da coagulação (p. ex., produzindo elevações falsas no tempo de protrombina). A dalbavancina e a oritavancina possuem perfis de segurança semelhantes ao da vancomicina.

LIPOPEPTÍDEOS

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico com atividade contra uma ampla variedade de microrganismos Gram-positivos. Esse fármaco é ativo contra estafilococos (incluindo MRSA e estafilococos coagulase-negativos), estreptococos e enterococos. A daptomicina continua sendo ativa contra enterococos resistentes à vancomicina. Além disso, exibe atividade contra espécies de *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus* e *Clostridium*. O parâmetro farmacodinâmico da daptomicina para a sua eficácia consiste em sua ação bactericida dependente da concentração. A resistência à daptomicina é rara, porém as CIM podem ser mais altas para cepas de VISA. A daptomicina é eficaz em infecções cutâneas e de tecidos moles, bacteremia, endocardite e osteomielite. Trata-se de uma importante alternativa para infecções por MRSA e outros microrganismos Gram-positivos quando há necessidade de terapia bactericida e a vancomicina não pode ser usada. Em geral, a daptomicina é bem tolerada e sua principal toxicidade consiste em elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) e miopatia. A CPK deve ser monitorada durante o tratamento com daptomicina, e o fármaco deve ser interrompido caso ocorra toxicidade muscular. Houve também relatos de casos de pneumonia eosinofílica reversível associada ao uso da daptomicina.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são uma classe de agentes antibacterianos com atividade dependente da concentração contra a maioria dos microrganismos Gram-negativos. Os aminoglicosídeos mais utilizados incluem gentamicina, tobramicina e amicacina, embora outros, como a estreptomicina, canamicina, neomicina e paromomicina, possam ser usados em circunstâncias especiais. Os aminoglicosídeos exercem um efeito pós-antibiótico dependente da dose significativo, ou seja, eles possuem efeito antibacteriano até mesmo quando os níveis séricos do fármaco tornam-se indetectáveis. O efeito pós-antibiótico e a atividade bactericida dependente da concentração formam a base racional para a posologia dos aminoglicosídeos, com intervalo extenso entre as doses, em que se administra uma dose mais alta uma vez ao dia em lugar de doses menores várias vezes ao dia. Os aminoglicosídeos são ativos contra bacilos Gram-negativos, como *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. Eles também intensificam a atividade dos agentes ativos contra a parede celular, como β-lactâmicos ou vancomicina em algumas bactérias Gram-positivas, incluindo estafilococos e enterococos. Essa terapia de combinação é denominada *sin*érgica, visto que o efeito de ambos os agentes proporciona uma atividade bactericida maior do que o previsto pelos efeitos de cada agente isoladamente. A amicacina e a estreptomicina possuem atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*, e a amicacina é ativa contra *Mycobacterium* *avium-intracellulare*. Os aminoglicosídeos são desprovidos de atividade contra anaeróbios, *S. maltophilia* ou *Burkholderia cepacia*. Esses fármacos são usados na prática clínica em uma variedade de infecções causadas por microrganismos Gram-negativos, incluindo bacteremia e infecções do trato urinário. Com frequência, são usados isoladamente ou em associação para o tratamento da infecção por *P. aeruginosa*. Quando usadas em associação com um agente ativo contra a parede celular, a gentamicina e a estreptomicina também são importantes no tratamento da endocardite por bactérias Gram-positivas. Todos os aminoglicosídeos podem causar nefrotoxicidade e ototoxicidade. O risco de nefrotoxicidade está relacionado com a dose e a duração do tratamento, bem como com o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos. A nefrotoxicidade costuma ser reversível, porém a ototoxicidade pode não ser.

MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS

Os macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) e os cetolídeos (telitromicina) são classes de antibióticos que inibem a síntese de proteínas. Em comparação com a eritromicina (o antibiótico mais antigo), a azitromicina e a claritromicina têm melhor absorção oral e tolerabilidade. A azitromicina, a claritromicina e a telitromicina apresentam espectros de atividade mais amplos do que a eritromicina, que é usada com menos frequência. Esses agentes são comumente utilizados no tratamento das infecções das vias respiratórias superiores e inferiores causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e microrganismos atípicos (p. ex., *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*); faringite por estreptococos do grupo A em pacientes alérgicos à penicilina; e infecções micobacterianas não tuberculosas (p. ex., causados por *M. marinum* e *M. chelonae*), bem como na profilaxia e no tratamento da infecção por *M. avium- Intracellulare* em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e na terapia de combinação para a infecção por *H. pylori* e bartonelose. *Enterobacteriaceae*, espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* exibem resistência intrínseca aos macrolídeos em consequência de uma diminuição da permeabilidade da membrana, embora a azitromicina seja ativa contra patógenos Gram-negativos causadores de diarreia. Os principais efeitos adversos dessa classe de fármacos incluem náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal, prolongamento do intervalo QT_c, exacerbação da miastenia *gravis* e zumbido. A azitromicina, especificamente, foi associada a um risco aumentado de morte, em particular entre pacientes com doença cardíaca subjacente, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT_c e *torsades de pointes*. A eritromicina, a claritromicina e a telitromicina inibem a enzima CYP3A4 envolvida no metabolismo hepático de fármacos e podem resultar em níveis elevados de fármacos coadministrados, incluindo benzodiazepínicos, estatinas, varfarina, ciclosporina e tacrolimo. A azitromicina não inibe a CYP3A4 e não apresenta essas interações medicamentosas.

CLINDAMICINA

A clindamicina é uma lincosamida, um antibiótico bacteriostático contra alguns microrganismos e bactericida contra outros. A clindamicina é usada com mais frequência no tratamento de infecções bacterianas causadas por anaeróbios (p. ex., *B. fragilis*, *Clostridium perfringens*, espécies de *Fusobacterium*, *Prevotella melaninogenicus* e espécies de *Peptostreptococcus*) e estafilococos e estreptococos sensíveis. A clindamicina é usada no tratamento das infecções dentárias, abscesso pulmonar por anaeróbios e infecções cutâneas e de tecidos moles. É administrada juntamente com agentes bactericidas (penicilinas ou vancomicina) para inibir a nova síntese de toxina no tratamento da síndrome do choque tóxico estreptocócico ou estafilocócico. Outros usos incluem o tratamento de infecções causadas por *Capnocytophaga canimorsus*, um componente da terapia de combinação para malária e babesiose e terapia para a toxoplasmose. A clindamicina possui excelente biodisponibilidade oral. Os efeitos adversos consistem em náusea, vômitos, diarreia, diarreia e colite pseudomembranosa associadas à *C. difficile,* exantema maculopapular e (raramente) síndrome de Stevens-Johnson.

TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS

As tetraciclinas (doxiciclina, minociclina e tetraciclina) e as glicilciclinas (tigeciclina) inibem a síntese de proteínas e são bacteriostáticas. Esses fármacos têm ampla aplicação clínica e são usados no tratamento das infecções cutâneas e de tecidos moles causadas por cocos Gram-positivos (incluindo MRSA), espiroquetoses (p. ex., doença de Lyme, sífilis, leptospirose e febre recorrente), infecções por riquétsias (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas), pneumonia atípica, infecções sexualmente transmissíveis (p. ex., infecção por *Chlamydia trachomatis*, linfogranuloma venéreo e granuloma inguinal), infecções por *Nocardia* e *Actinomyces*, brucelose, tularemia, doença de Whipple e malária. A tigeciclina, o único agente aprovado na classe das glicilciclinas, é um derivado da minociclina e está indicada para o tratamento de infecções causadas por MRSA, enterococos sensíveis à vancomicina, muitas *Enterobacteriaceae* e espécies de *Bacteroides*. A tigeciclina não tem nenhuma atividade contra *P. aeruginosa* . Tem sido usada em associação com a colistina para o tratamento de infecções graves por microrganismos Gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos. Uma análise conjunta de 13 ensaios clínicos constatou um risco aumentado de morte e fracasso do tratamento entre pacientes tratados com apenas tigeciclina. As tetraciclinas apresentam absorção reduzida quando coadministradas com compostos que contêm cálcio e ferro, incluindo o leite, e deve-se estabelecer um intervalo de pelo menos 2 horas entre as doses. As principais reações adversas a ambas as classes consistem em náusea, vômitos, diarreia e fotossensibilidade. As tetraciclinas têm sido associadas a anormalidades no crescimento ósseo fetal e devem ser evitadas durante a gravidez e no tratamento de crianças com < 8 anos de idade.

SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA

O sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) é um antibiótico cujos dois componentes inibem a síntese de folato e exercem atividade antibacteriana. O SMX-TMP é ativo contra bactérias Gram-positivas, como estafilococos e estreptococos; todavia, o seu uso contra MRSA limita-se habitualmente a infecções adquiridas na comunidade, e a sua atividade contra *Streptococcus pyogenes* pode não ser confiável. O SMX-TMP também é ativo contra muitas bactérias Gram-negativas, incluindo *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* e *S. maltophilia*. SMX-TMP é desprovido de atividade contra anaeróbios ou *P. aeruginosa*. Tem muitas aplicações devido ao seu amplo espectro de atividade e sua alta biodisponibilidade oral. As infecções do trato urinário, as infecções cutâneas e de tecidos moles e as infecções do trato respiratório estão entre as indicações terapêuticas comuns. Outra indicação importante consiste na profilaxia e no tratamento das infecções por *Pneumocysitis jirovecii* em pacientes imunocomprometidos. A resistência ao SMX-TMP tem limitado o seu uso contra muitas *Enterobacteriaceae*. As taxas de resistência entre isolados urinários de *E. coli* alcançam quase 25% nos Estados Unidos. As reações adversas mais comuns associadas ao SMX-TMP consistem em efeitos gastrintestinais, como náusea, vômitos e diarreia. Além disso, o exantema constitui uma reação alérgica comum, a qual pode impedir o uso subsequente de outras sulfonamidas. Com uso prolongado, pode haver desenvolvimento de leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. O SMX-TMP também pode causar nefrotoxicidade, hiperpotassemia e hiponatremia, que são comuns em altas doses. O SMX-TMP apresenta várias interações importantes com outros fármacos **(Quadro 170.4)**, incluindo varfarina, fenitoína e metotrexato.

FLUOROQUINOLONAS

As fluoroquinolonas incluem norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino. O ciprofloxacino e levofloxacino são os que apresentam maior espectro de atividade contra bactérias Gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa* (semelhante ao das cefalosporinas de terceira geração). Devido ao risco de seleção de resistência durante o tratamento de infecções graves por pseudomonas com fluoroquinolonas, esses agentes costumam ser usados em associação com um β-lactâmico antipseudomonas. O levofloxacino, o moxifloxacino e o gemifloxacino apresentam atividade adicional contra microrganismos Gram-positivos, incluindo *S. pneumoniae* e algumas cepas de MSSA, e são usados no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade. As cepas de MRSA são comumente resistentes a todas as fluoroquinolonas. O moxifloxacino é usado como componente de esquemas de segunda linha para a tuberculose resistente a múltiplos fármacos. As fluoroquinolonas exibem atividade bactericida dependente da concentração, são bem absorvidas por via oral e apresentam meias-vidas de eliminação que em geral sustentam a administração de uma ou duas doses ao dia. A coadministração oral com compostos contendo altas concentrações de alumínio, magnésio ou cálcio pode reduzir a absorção das fluoroquinolonas. Sua penetração no tecido prostático possibilita o seu uso na prostatite bacteriana. Em geral, as fluoroquinolonas são bem toleradas, mas podem causar efeitos estimulantes sobre o sistema nervoso central, incluindo crises convulsivas, desregulação da glicose e tendinopatia associada à ruptura do tendão do calcâneo, particularmente em pacientes idosos, receptores de transplante de órgãos e pacientes em uso de glicocorticoides. O agravamento da miastenia *gravis* também foi associado ao uso de quinolonas. O moxifloxacino provoca prolongamento modesto do intervalo QT_c e deve ser usado com cautela em pacientes em uso de outros fármacos que prolongam o QT_c.

RIFAMICINAS

As rifamicinas incluem a rifampicina, a rifabutina e a rifapentina. A rifampicina é a rifamicina mais comumente usada. Para quase todas as indicações terapêuticas, a rifampicina é usada em associação com outros agentes para reduzir a probabilidade de seleção de resistência de alto nível à rifampicina. A rifampicina está indicada principalmente para o tratamento das infecções micobacterianas – especificamente como base da terapia de combinação para a infecção por *M. tuberculosis*, ou como único agente no tratamento da infecção latente por *M. tuberculosis*. Além disso, é frequentemente usada no tratamento das infecções por micobactérias não tuberculosas. A rifampicina é administrada em esquemas de combinação para o tratamento de infecções estafilocócicas, particularmente endocardite de prótese valvar e infecções ósseas com ferragem retida. Trata-se de um componente da terapia de combinação para brucelose (com doxiciclina) e para a hanseníase (com dapsona para a hanseníase tuberculoide e com dapsona e clofazimina para a doença lepromatosa). A rifampicina pode ser usada isoladamente para a profilaxia em contatos íntimos de pacientes com meningite por *H. influenzae* ou *N. meningitidis*. O fármaco possui alta biodisponibilidade oral, que é ainda mais aumentada quando tomado com estômago vazio. A rifampicina tem vários efeitos adversos, incluindo elevação dos níveis de aminotransferase (14%), exantema (1 a 5%) e eventos gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia (1 a 2%). Em virtude de suas numerosas interações medicamentosas clinicamente relevantes, é necessário que o médico proceda a uma cuidadosa revisão dos medicamentos do paciente antes de iniciar a rifampicina, a fim de assegurar a sua segurança e a necessidade de monitoramento adicional.

METRONIDAZOL

O metronidazol é usado no tratamento das infecções por bactérias anaeróbias, bem como nas infecções por protozoários (p. ex., amebíase, giardíase, tricomoníase). Trata-se do agente de escolha como componente da terapia de combinação para abscessos polimicrobianos no pulmão, no cérebro ou no abdome, cuja etiologia frequentemente inclui bactérias anaeróbias, bem como para a vaginose bacteriana, a doença inflamatória pélvica, a diarreia leve a moderada associada à *C. difficile* e as infecções anaeróbias, como aquelas causadas por espécies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Prevotella*. O metronidazol é um agente bactericida contra bactérias anaeróbias que possui atividade bactericida dependente da concentração. Possui alta biodisponibilidade oral e penetração tecidual, incluindo através da barreira hematencefálica. As espécies de *Actinomyces*, *Propionibacterium* e *Lactobacillus* exibem, em sua maioria, resistência intrínseca ao metronidazol. Os principais efeitos adversos consistem em náusea, diarreia e gosto metálico. A ingestão concomitante de álcool pode resultar em reação tipo dissulfiram, e os pacientes são habitualmente instruídos a evitar o consumo de álcool durante o tratamento. O tratamento em longo prazo está associado a um risco de leucopenia, neutropenia, neuropatia periférica e toxicidade do sistema nervoso central, que se manifesta na forma de confusão, disartria, ataxia, nistagmo e oftalmoparesia. Por meio de seu efeito, sobre a enzima CYP2C9 envolvida no metabolismo dos fármacos, a administração concomitante de metronidazol com varfarina pode resultar em diminuição do metabolismo e aumento dos efeitos anticoagulantes, exigindo monitoramento rigoroso. A administração concomitante de metronidazol com lítio pode resultar em níveis séricos elevados de lítio e toxicidade associada; a sua coadministração com fenitoína pode resultar em toxicidade da fenitoína e, possivelmente, em níveis diminuídos de metronidazol.

OXAZOLIDINONAS

A linezolida é um agente bacteriostático que está indicado para infecções graves causadas por bactérias Gram-positivas resistentes, como MRSA e VRE. A resistência intrínseca das bactérias Gram-negativas é mediada principalmente por bombas de efluxo endógenas. A linezolida possui excelente biodisponibilidade oral. Os efeitos adversos consistem em mielossupressão e neuropatia ocular e periférica com tratamento prolongado. A neuropatia periférica pode ser irreversível. A linezolida é um inibidor fraco e reversível da monoaminoxidase, cuja coadministração com simpaticomiméticos e alimentos ricos em tiramina deve ser evitada. A linezolida tem sido associada à síndrome serotoninérgica quando coadministrada com inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A tedizolida possui propriedades semelhantes àquelas da linezolida; todavia, com uma dose mais baixa, pode ter menos tendência a causar efeitos hematológicos e neuropáticos adversos.

NITROFURANTOÍNA

A atividade antibacteriana da nitrofurantoína resulta de sua conversão em intermediários altamente reativos capazes de provocar lesão do DNA e de outras macromoléculas. A nitrofurantoína é bactericida, e a sua ação é dependente da concentração. Possui atividade contra uma variedade de bactérias Gram-positivas, incluindo *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *E. faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos do grupo D, estreptococos *viridans* e corinebactérias, bem como microrganismos Gram-negativos, incluindo *E. coli* e espécies de *Enterobacter*, *Neisseria*, *Salmonella* e *Shigella*. A nitrofurantoína é principalmente utilizada no tratamento das infecções do trato urinário e é preferida no tratamento dessas infecções durante a gravidez. Pode ser usada para a prevenção da cistite recorrente. Recentemente, houve interesse no uso da nitrofurantoína para o tratamento das infecções do trato urinário causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, como *E. coli*, embora tenha havido uma resistência crescente na América Latina e em partes da Europa. Deve-se evitar a coadministração da nitrofurantoína com magnésio devido a uma diminuição de sua absorção, e os pacientes devem ser incentivados a tomar o fármaco com alimento para aumentar a sua biodisponibilidade e diminuir o risco de efeitos adversos, os quais incluem náusea, vômitos e diarreia. A nitrofurantoína também pode causar fibrose pulmonar e hepatite induzida por fármacos. Como o risco de reações adversas aumenta com a idade, não se recomenda a administração de nitrofurantoína a pacientes idosos. Os pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) correm risco elevado de anemia hemolítica associada à nitrofurantoína.

POLIMIXINAS

A colistina e a polimixina B atuam por meio de ruptura da integridade da membrana celular e mostram-se ativas contra os patógenos não entéricos *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, mas não contra *Burkholderia*. Esses fármacos também exibem atividade contra muitas *Enterobacteriaceae*, com exceção das espécies de *Proteus*, *Providencia* e *Serratia*. Carecem de atividade contra bactérias Gram-positivas. As polimixinas são bactericidas e estão disponíveis em formulações IV. O colistimetato é convertido em sua forma ativa (colistina) no plasma. As polimixinas são usadas com mais frequência para infecções causadas por patógenos resistentes a vários outros agentes antibacterianos, incluindo infecções do trato urinário, pneumonia hospitalar e infecções da corrente sanguínea. As formulações nebulizadas têm sido usadas como tratamento adjuvante da pneumonia refratária associada à ventilação mecânica. O efeito adverso mais importante consiste em nefrotoxicidade reversível dependente da dose. A neurotoxicidade, incluindo parestesias, fraqueza muscular e confusão, é reversível e menos comum do que a nefrotoxicidade.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

A quinupristina-dalfopristina é um membro da classe de estreptograminas, a qual possui atividade bactericida por meio da inibição da síntese de proteínas. O espectro antibacteriano da quinupristina-dalfopristina inclui estafilococos (incluindo MRSA), estreptococos e *E. faecium* (mas não *E. faecalis*). Esse fármaco também é ativo contra espécies de *Corynebacterium* e contra a *L. monocytogenes*. A quinupristina-dalfopristina não apresenta atividade confiável contra microrganismos Gram-negativos e possui atividade bactericida dependente da concentração, com uma razão AUC:CIM como preditor de sua eficácia. A quinupristina-dalfopristina é usada clinicamente, em grande parte, para infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina e outras infecções por bactérias Gram-positivas. O fármaco demonstrou ter eficácia em uma variedade de infecções, incluindo infecções do trato urinário, infecções ósseas e articulares e bacteremia. Os efeitos adversos associados à quinupristina-dalfopristina consistem em reações relacionadas com infusão, artralgias e mialgias. As artralgias e mialgias podem ser graves o suficiente para justificar a interrupção do fármaco. A quinupristina-dalfopristina inibe a enzima CYP3A4 envolvida no metabolismo de fármacos, com consequentes interações medicamentosas **(Quadro 170.4)**.

FOSFOMICINA

A fosfomicina é o antibiótico do ácido fosfônico que exibe maior atividade em ambientes ácidos, sendo excretada em sua forma ativa na urina. Por conseguinte, a fosfomicina é usada principalmente para profilaxia e tratamento da cistite não complicada. O fármaco é administrado em dose única de 3 g, resultando em concentrações urinárias altas por um período de até 48 horas. A fosfomicina é ativa contra *S. aureus*, enterococos sensíveis e resistentes à vancomicina e contra uma ampla variedade de microrganismos Gram-negativos, incluindo *E. coli*, espécies de *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. De maneira notável, a maioria das *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL é sensível à fosfomicina. *A.*

baumannii e as espécies de *Burkholderia* são resistentes. O desenvolvimento de resistência à fosfomicina não foi observado durante o tratamento da cistite, porém foi documentado durante o tratamento de infecções do trato respiratório e da osteomielite. Os poucos efeitos adversos relatados consistem em náusea e diarreia.

CLORANFENICOL

O uso do cloranfenicol é limitado pelas suas toxicidades potencialmente graves. Quando outros agentes estão contraindicados ou são ineficazes, o cloranfenicol constitui um tratamento alternativo para infecções, incluindo meningite causada por bactérias sensíveis, como *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*. Além disso, o cloranfenicol tem sido usado no tratamento do antraz, brucelose, infecções por *Burkholderia*, infecções por clamídias, infecções por clostrídeos, erliquiose, infecções por riquétsias e febre tifoide. As reações adversas consistem em anemia aplásica, mielossupressão e síndrome do bebê cinzento. O cloranfenicol inibe as enzimas CYP2C19 e CYP3A4 envolvidas no metabolismo dos fármacos e, consequentemente, aumenta os níveis de muitas classes de fármacos.

ABORDAGEM À PROFILAXIA DAS INFECÇÕES

A profilaxia antibacteriana está indicada apenas em circunstâncias selecionadas **(Quadro 170.6)** e deve ser sustentada por estudos bem planejados ou recomendações por grupos de especialistas. Em todos os casos, o risco ou a gravidade da infecção a ser evitada devem ser maiores do que as consequências adversas da terapia antibacteriana, incluindo o potencial de seleção de resistência. Além disso, o momento apropriado e a duração do tratamento antibacteriano devem ser definidos para obter um efeito máximo e a exposição mínima necessária. A profilaxia de infecções do local cirúrgico é direcionada contra bactérias passíveis de contaminar a ferida durante o procedimento cirúrgico, incluindo a flora cutânea do paciente ou da equipe cirúrgica e o ar no centro cirúrgico. A administração do agente antibacteriano dentro de 1 hora antes da incisão cirúrgica é mais efetiva. Para procedimentos prolongados, pode ser necessária a administração de outra dose para manter os níveis sanguíneos e teciduais efetivos até ocorrer o fechamento da ferida. Nos pacientes portadores nasais de *S. aureus*, a descolonização pré-operatória com mupirocina nasal diminui a taxa de infecções do local cirúrgico por *S. aureus* e geralmente é recomendada para procedimentos de alto risco, como cirurgia cardíaca e implantação ortopédica de próteses. Para procedimentos dentários, são administrados agentes antibacterianos antes do procedimento para evitar a bacteremia transitória e a invasão de certas lesões cardíacas de alto risco. A profilaxia também é usada em situações sem procedimento, em determinados pacientes que apresentam infecções recorrentes ou que correm risco de infecção grave em consequência de exposição específica (p. ex., contato íntimo com um paciente com meningite meningocócica). A extensão da profilaxia além do período de risco de infecção (24 horas no caso de procedimentos cirúrgicos) não contribui com um benefício adicional e pode aumentar o risco de seleção de cepas resistentes ou doença por *C. difficile*.

QUADRO 170.6 **PROFILAXIA DAS INFECÇÕES BACTERIANAS EM ADULTOS**

Condição	Agentes antibacterianos[a]	Momento apropriado ou duração da profilaxia
Cirúrgica		
Limpa (cardíaca, torácica, neurológica, ortopédica, vascular, plástica)	Cefazolina (vancomicina,[b] clindamicina)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração
Limpa (oftálmica)	Neomicina-polimixina B-gramicidina tópicas, moxifloxacino tópico	A cada 5 a 15 min para 5 doses imediatamente antes do procedimento
Limpa-contaminada (cabeça e pescoço)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam[c] (clindamicina)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração
Limpa-contaminada (histerectomia, gastroduodenal, biliar, intestino delgado não obstruído, urológica)	Cefazolina, ampicilina-sulbactam[c] (clindamicina + aminoglicosídeo, aztreonam ou fluoroquinolona)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração
Limpa-contaminada (colorretal, apendicectomia)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam,[c] ertapenem (clindamicina + aminoglicosídeo, aztreonam ou fluoroquinolona)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração
Suja (ruptura de vísceras)	Esquema terapêutico direcionado para anaeróbios e bactérias Gram-negativas (p. ex., ceftriaxona + metronidazol)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração; continuar por 3 a 5 dias após o procedimento
Suja (ferida traumática)	Esquema terapêutico: cefazolina (clindamicina ± aminoglicosídeo, aztreonam, ou fluoroquinolona)	1 h antes da incisão; repetir a dose com procedimentos de longa duração; continuar por 3 a 5 dias após o procedimento
Não cirúrgica		
Procedimentos dentários, orais ou das vias respiratórias superiores em pacientes com lesões cardíacas de alto risco (próteses valvares, defeitos cardíacos congênitos, endocardite prévia)	Amoxicilina VO, ampicilina IM (clindamicina VO, IV)	Agentes orais 1 h antes do procedimento; injeção 30 min após o procedimento
Infecções cutâneas recorrentes por *S. aureus*[d]	Mupirocina[e]	Aplicação intranasal por 5 dias
Celulite recorrente associada à ruptura linfática[d]	Penicilina benzatina IM mensalmente, penicilina oral ou eritromicina duas vezes ao dia	Não definidos
Cistite recorrente em mulheres[d]	Nitrofurantoína, SMX-TMP,	Após a relação sexual *ou* 3

	fluoroquinolona	vezes por semana por um período de até 1 ano
Feridas por mordeduras	Amoxicilina-clavulanato (doxiciclina, moxifloxacino)	3 a 5 dias
Peritonite bacteriana espontânea recorrente em pacientes cirróticos[d]	Fluoroquinolona[f]	Não definidos
Meningite pneumocócica recorrente em paciente com vazamento do LCS ou defeito imune humoral[d]	Penicilina	Não definidos
Exposição a paciente com meningite meningocócica	Rifampicina, ciprofloxacino	2 dias (rifampicina), dose única (ciprofloxacino)
Neutropenia de alto risco (CAN, ≤ 100/μL durante > 7 dias)[d]	Levofloxacino ou ciprofloxacino[f]	Até a resolução da neutropenia ou a febre exigir o uso de outros agentes antibacterianos

[a] Os esquemas entre parênteses são alternativas para pacientes alérgicos aos β-lactâmicos. [b] A vancomicina pode ser administrada juntamente com cefazolina a pacientes que apresentam colonização colonizada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. [c] Pode-se considerar também o uso de cefoxitina ou cefotetana. [d] O seu uso não deve ser considerado rotineiro para todos os pacientes, porém uma opção aceitável entre abordagens alternativas. [e] Habitualmente em associação com lavagem com antisséptico cutâneo contendo clorexidina. [f] A escolha da profilaxia com fluoroquinolona deve ser avaliada em relação ao risco de seleção de resistência.

Abreviações: CAN, contagem absoluta de neutrófilos; LCS, líquido cerebrospinal; IM, intramuscular; IV, intravenoso; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; VO, via oral.

SUPERVISÃO ANTIMICROBIANA

Em uma época de crescente prevalência de bactérias resistentes a múltiplos fármacos e uso inapropriado de quantidades substanciais de agentes antimicrobianos, a necessidade de uma prescrição racional desses fármacos nunca foi tão grande. *A supervisão antimicrobiana* descreve a prática de promover a seleção apropriada do fármaco, da dose, da via de administração e da duração da terapia antimicrobiana. Os programas de supervisão antimicrobiana implementam uma variedade de estratégias para (1) melhorar a assistência aos pacientes por meio do uso de antimicrobianos apropriados; (2) diminuir o desenvolvimento de resistência nos pacientes e nas populações; (3) reduzir a incidência de efeitos adversos; (4) controlar os custos.

As infecções causadas por patógenos resistentes levam a uma morbidade e mortalidade significativas, bem como a um aumento nos custos relacionados aos cuidados de saúde. Em geral, os programas de supervisão antimicrobiana são multidisciplinares e, com frequência, incluem infectologistas, farmacêuticos clínicos (habitualmente com treinamento especial em doenças infecciosas), microbiologistas clínicos, especialistas em sistemas de informação, médicos especializados na prevenção e no controle das infecções e epidemiologistas. Essas equipes empregam uma variedade de abordagens para alcançar as metas do programa.

As estratégias estabelecidas dos programas de supervisão antimicrobiana incluem as seguintes: (1) auditoria prospectiva do uso de antimicrobianos, com intervenção e *feedback*; (2) restrição dos formulários; e (3) autorização prévia. *Auditoria prospectiva e feedback* costumam ser realizados por um infectologista ou um farmacêutico. Nesse processo, as prescrições de antimicrobianos de amplo espectro (p. ex., carbapenems) ou agentes de alto impacto (p. ex., linezolida, daptomicina) são revisadas de modo regular quanto à sua adequação. Em circunstâncias nas quais um determinado antimicrobiano é usado na ausência de uma indicação apropriada, a equipe do programa de supervisão intervém e recomenda uma alternativa à equipe que trata do paciente. Esse processo foi bem-sucedido em vários estudos quase experimentais, resultando em declínio no uso de fármacos de amplo espectro e diminuição de eventos adversos, como infecção por *C. difficile*. *A restri*ção nos formulários consiste na inclusão de um conjunto limitado de agentes antimicrobianos no formulário do hospital com a finalidade de limitar o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos na ausência de benefício demonstrado. Essa restrição serve, simultaneamente, para reduzir os custos. A *autoriza*ção prévia é a prática de exigir dos médicos a obtenção de uma aprovação antes do uso de agentes antimicrobianos selecionados. A aprovação pode ser fornecida eletronicamente, com *software* sofisticado Computerized Provider Order Entry (CPOE), após preencher critérios específicos para uso ou após comunicação com um especialista em doenças infecciosas designado pelo programa de supervisão. Essas estratégias levaram a uma diminuição das infecções por *C. difficile* e a uma melhora nos padrões de sensibilidade a fármacos.

Outras estratégias empregadas em ambientes específicos de cuidados de saúde incluem diretrizes e programas, otimização das doses, conversão da via parenteral para a via oral e desescalonamento da terapia. A supervisão antimicrobiana é uma área em desenvolvimento e uma área de pesquisa cada vez mais ativa direcionada para a identificação de melhores práticas. A IDSA, em colaboração com várias outras organizações profissionais, publicou diretrizes para o desenvolvimento de programas institucionais de supervisão antimicrobiana (*www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/*).

SEÇÃO 5

DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS

171

Infecções pneumocócicas

David Goldblatt, Katherine L. O'Brien

No final do século XIX, Louis Pasteur, trabalhando na França, e George Sternberg, um médico do exército norte-americano, foram os primeiros a identificar pares de micrococos no sangue de coelhos, após a injeção de saliva humana. O importante papel desses micrococos na doença humana não foi reconhecido naquela época. Por volta de 1886, quando o microrganismo foi designado como "*pneumokokkus*" e *Diplococcus pneumoniae,* o pneumococo já tinha sido isolado por muitos pesquisadores independentes e o seu papel na etiologia da pneumonia era bem conhecido. Na década de 1930, a pneumonia foi a terceira causa principal de morte nos Estados Unidos (depois da doença cardíaca e do câncer) e foi responsável por cerca de 7% de todas as mortes tanto nos EUA quanto na Europa. Embora a pneumonia fosse causada por numerosos patógenos, a pneumonia lobar – um padrão mais provavelmente produzido pelo pneumococo – respondeu por cerca de metade de todas as mortes por pneumonia nos EUA, em 1929. Em 1974, o microrganismo foi reclassificado como *Streptococcus pneumoniae.*

MICROBIOLOGIA

Agente etiológico Os pneumococos são bactérias Gram-positivas esféricas do gênero *Streptococcus.* Dentro desse gênero, a divisão celular ocorre ao longo de um único eixo, e as bactérias crescem em cadeias ou pares – explicando o nome *Streptococcus,* do grego *streptos*, que significa "torcido", e *kokkos,* que significa "baga". São reconhecidas pelo menos 22 espécies de estreptococos, as quais ainda são divididas em grupos com base em suas propriedades hemolíticas. O *S. pneumoniae* pertence ao grupo α-hemolítico, que produz uma cor esverdeada em ágar-sangue devido à redução do ferro da hemoglobina **(Fig. 171.1)**. As bactérias são fastidiosas e crescem melhor em CO_2 a 5%, porém necessitam de uma fonte de catalase (p. ex., sangue) para o seu crescimento em placas de ágar, onde desenvolvem colônias mucoides (lisas/brilhantes). Os pneumococos sem cápsula produzem colônias com superfície rugosa. Diferentemente de outros estreptococos α-helolíticos, o seu crescimento é inibido na presença de optoquina (cloridrato de etil-hidrocupreína) e são solúveis em bile.

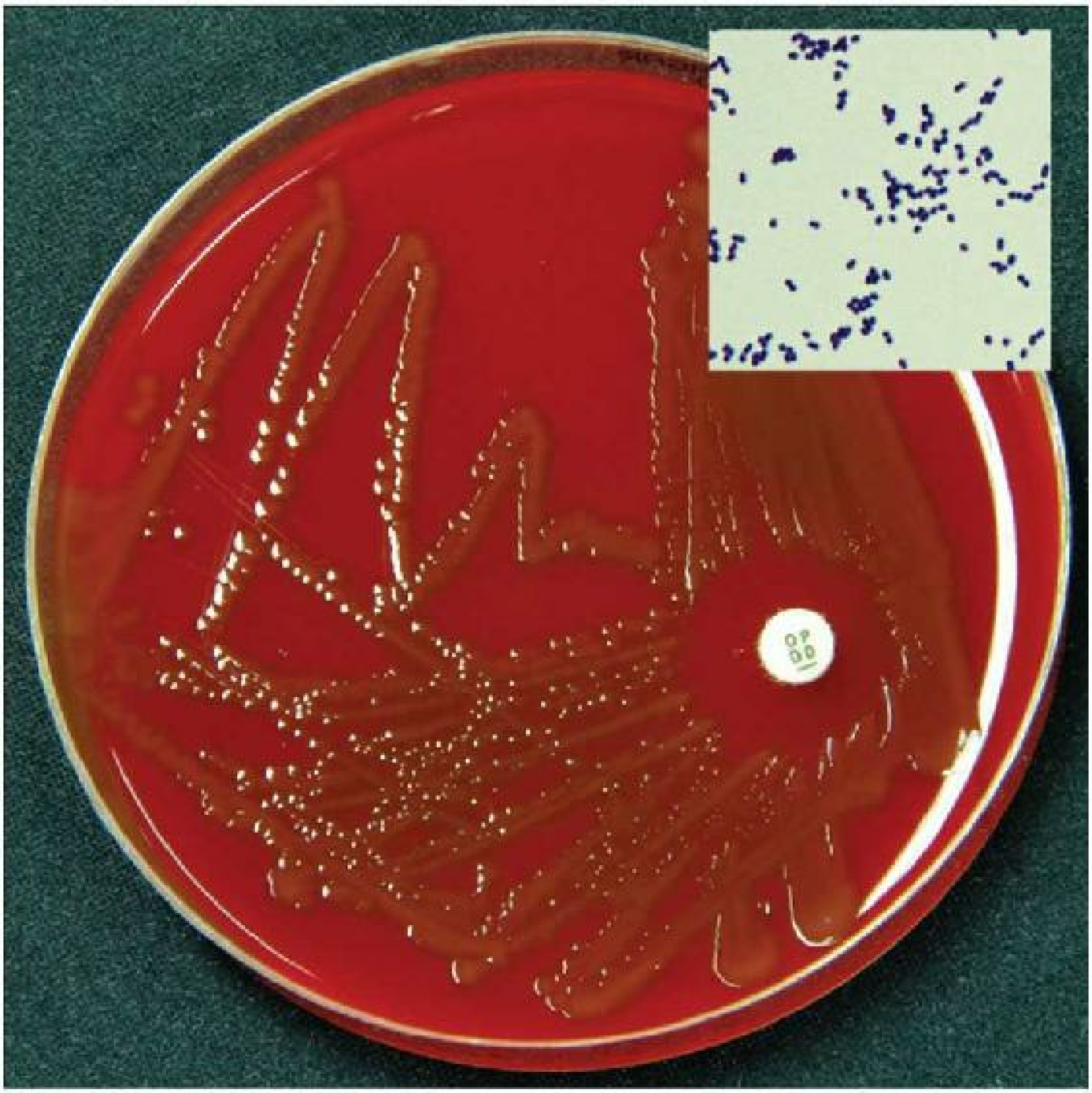

FIGURA 171.1 **Pneumococos crescendo em ágar-sangue, ilustrando a α-hemólise e a sensibilidade à optoquina (zona ao redor do disco de optoquina).** *Detalhe:* coloração de Gram, ilustrando os diplococos Gram-positivos. *(Fotografias cortesia de Paul Turner, Shoklo Malaria Research Unit, Thailand.)*

Em comum com outras bactérias Gram-positivas, os pneumococos possuem uma membrana celular abaixo da parede celular, a qual, por sua vez, é recoberta por uma cápsula de polissacarídeo. Os pneumococos são divididos em sorogrupos ou sorotipos com base na estrutura polissacarídica capsular, identificada com antissoros policlonais de coelho; ocorre intumescimento das cápsulas na presença de antissoro específico (reação de Quellung). Os sorotipos descobertos mais recentemente, 6C, 6D e 11E, foram identificados com anticorpos monoclonais e por meios sorológicos, genéticos e bioquímicos, respectivamente. Os 93 sorotipos atualmente reconhecidos são distribuídos em 21 sorogrupos, contendo, cada um deles, 2 a 5 sorotipos com cápsulas estreitamente relacionadas. A cápsula protege a bactéria da fagocitose por células do hospedeiro na ausência de anticorpo tipo-específico e, sem dúvida, constitui o determinante mais importante da virulência dos pneumococos. As variantes não encapsuladas não tendem a causar doença invasiva.

Fatores de virulência No citoplasma, na membrana celular e na parede celular foram identificadas numerosas moléculas que podem desempenhar um papel na patogênese e virulência dos pneumococos **(Fig. 171.2)**. Essas proteínas estão frequentemente envolvidas em interações diretas com os tecidos do hospedeiro ou ocultas da superfície bacteriana para escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro. A pneumolisina é uma citotoxina secretada, a qual se acredita que resulte em citólise das células e tecidos, enquanto a LytA aumenta a patogênese. Diversas proteínas da parede celular interferem na via do complemento, inibindo, assim, o depósito do complemento e impedindo a lise e/ou a opsonofagocitose. O inibidor H (Hic) pneumocócico impede a formação da C3 convertase, enquanto a proteína C de superfície pneumocócica (PspC), também conhecida como proteína de ligação da colina A (CbpA), liga-se ao fator H e, acredita-se, acelera a degradação de C3. A PspA e a CbpA inibem o depósito de C3 ou provocam a sua degradação. As várias proteínas pneumocócicas consideradas como envolvidas no processo de adesão incluem asialidase ubíqua ancorada à superfície (neuraminidase), NanA, que cliva o ácido siálico nas células e proteínas do hospedeiro, e a adesina de superfície pneumocócica A (PsaA). Os *pili*, que foram recentemente reconhecidos por microscopia eletrônica, também podem desempenhar uma importante função na ligação às células. Alguns dos antígenos anteriormente mencionados constituem candidatos potenciais para uso em vacinas (ver “Prevenção”, adiante).

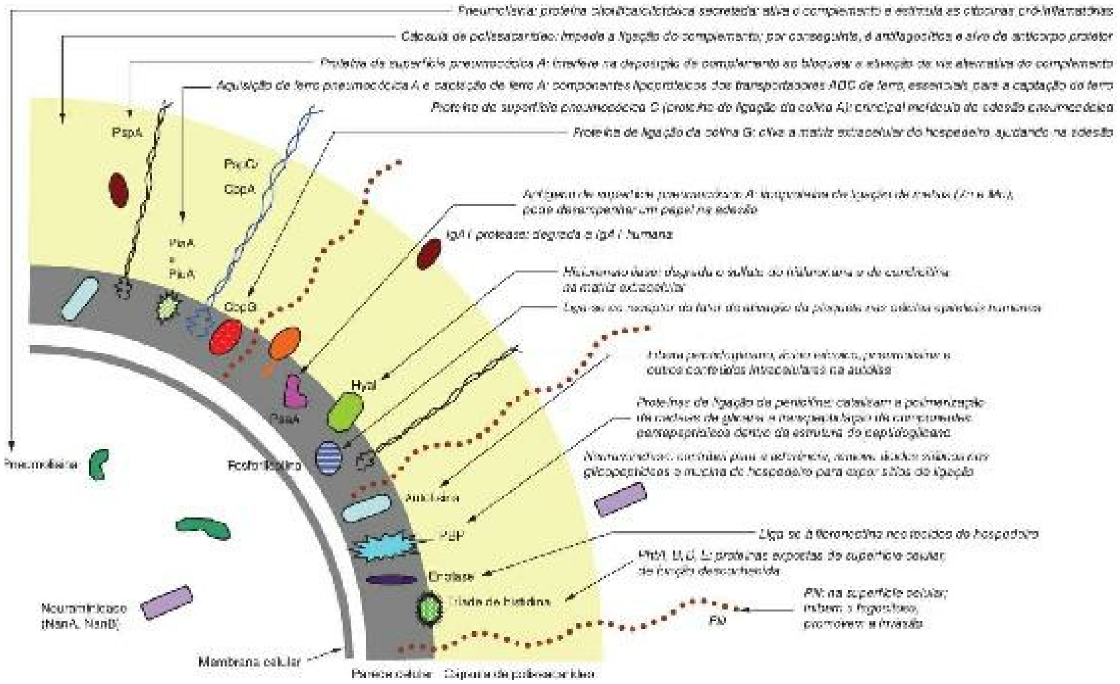
Pneumolisina: proteína citolítica/citotóxica secretada: ativa o complemento e estimula as citocinas pró-inflamatórias
Cápsula de polissacarídeo: impede a ligação do complemento; por conseguinte, é antifagocítica e alvo de anticorpo protetor
Proteína de superfície pneumocócica A: interfere na deposição do complemento ao bloquear a ativação da via alternativa do complemento
Aquisição de ferro pneumocócica A e captação de ferro A: componentes lipoproteicos dos transportadores ABC de ferro, essenciais para a captação do ferro
Proteína de superfície pneumocócica C (proteína de ligação da colina A): principal molécula de adesão pneumocócica
Proteína de ligação da colina G: cliva a matriz extracelular do hospedeiro, ajudando na adesão
PspA
PspC
CbpA
PiaA
e
PiuA
CbpG
Antígeno de superfície pneumocócica A: lipoproteína de ligação de metais (Zn e Mn), pode desempenhar um papel na adesão
IgA1 protease: degrada a IgA1 humana
Hialuronato liase: degrada o sulfato do hialuronano e de condroitina na matriz extracelular
Liga-se ao receptor do fator de ativação da plaqueta nas células epiteliais humanas
Libera peptidoglicano, ácido teicoico, pneumolisina e outros conteúdos intracelulares na autólise
Proteínas de ligação da penicilina: catalisam a polimerização de cadeias de glicano e transpeptidação de componentes pentapeptídicos dentro da estrutura do peptidoglicano
Neuraminidases: cruciais para a adesão; removem ácidos siálicos dos glicopeptídeos e mucina do hospedeiro para expor sítios de ligação
Hyal
PsaA
Pneumolisina
Fosforilcolina
Autolisina
PBP
Liga-se à fibronectina nos tecidos do hospedeiro
PhtA, B, D, E: proteínas expostas da superfície celular de função desconhecida
Enolase
Tríade de histidina
PN: na superfície celular; inibem a fagocitose, promovem a invasão
PN
Neuraminidase (NanA, NanB)
Membrana celular
Parede celular
Cápsula de polissacarídeo

FIGURA 171.2 Diagrama esquemático da superfície celular do pneumococo, com os principais antígenos e suas funções assinaladas.

Embora a cápsula que circunda a parede celular de *S. pneumoniae* constitua a base para a categorização por sorotipo, o comportamento e o potencial patogênico de determinado sorotipo também podem estar relacionados com a origem genética da cepa. Por conseguinte, a tipagem molecular é de considerável interesse. No início, foram usadas técnicas como a eletroforese em gel de campo pulsado para determinar a relação genética; essas técnicas foram superadas pelo sequenciamento dos genes de manutenção para definir um clone (tipagem de sequências baseadas em multilócus, MLST). Para o *S. pneumoniae,* os alelos de cada um dos *loci aroE, gdh, gki, recP, spi, spt* e *ddl* são sequenciados e comparados com todos os alelos conhecidos naqueles *locus*. As sequências idênticas a um alelo conhecido recebem o mesmo número do alelo, enquanto aquelas que diferem de qualquer alelo conhecido – até mesmo em um único sítio de nucleotídeo – recebem números novos. Dispõe-se de um *software* para determinação dos alelos em cada *locus* no *website* da MLST do pneumococo (*spneumoniae.mlst.net*), e é gerado o perfil alélico de cada microrganismo isolado e o seu consequente tipo de sequência. Com o advento das técnicas de sequenciamento de alta taxa de transferência e custo relativamente baixo, o sequenciamento de todo o genoma irá, em breve, suplantar a MLST.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções pneumocócicas continuam sendo uma importante causa global de morbidade e mortalidade, em particular entre crianças e idosos. A aprovação e administração rotineira da vacina pneumocócica conjugada com proteína polissacarídica (PCV) a crianças foram seguidas de mudanças rápidas e notáveis na epidemiologia dessa doença durante a última década em vários países desenvolvidos. Com a introdução da PCV nos países em desenvolvimento e de rendimentos médios, é provável que ocorram alterações profundas adicionais na ecologia pneumocócica e na epidemiologia da doença. A carga mórbida e a distribuição dos sorotipos na era da PCV podem ser diferentes do que o esperado devido às tendências seculares concomitantes na doença pneumocócica, ao impacto do uso de antibióticos na ecologia das cepas de pneumococos e aos atributos dos sistemas de vigilância, os quais podem afetar a análise das características epidemiológicas.

Distribuição dos sorotipos Nem todos os sorotipos de pneumococos têm igual tendência a causar doença; a distribuição dos sorotipos varia de acordo com a idade, a síndrome mórbida e a geografia. As diferenças geográficas podem ser determinadas por variações na carga da doença, mais do que por verdadeiras diferenças na distribuição dos sorotipos. Os dados disponíveis sobre a distribuição dos sorotipos estão, em sua maior parte, relacionados à doença pneumocócica invasiva (DPI, definida como a ocorrência de infecção de um local normalmente estéril) pediátrica; há muito menos informações sobre a distribuição global da doença nos adultos. Entre crianças com < 5 anos de idade, 5 a 7 sorotipos são responsáveis por > 60% dos casos de DPI na maior parte do mundo, e sete sorotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F) respondem por cerca de 60% dos casos em todas as áreas do mundo; todavia, em alguma região específica, nem todos esses sete sorotipos podem aparecer como as cepas mais comuns causadoras de doença **(Fig. 171.3)**. Alguns sorotipos (p. ex., os tipos 1 e 5) não apenas tendem a causar doença em áreas com alta carga mórbida, como também provocam ondas de doenças em áreas de menor carga (p. ex., Europa) ou surtos (p. ex., em acampamentos militares; meningite na África subsaariana). A maior gama de sorotipos que causam doença entre adultos, em comparação com as crianças, torna-se aparente a partir da comparação das coberturas das vacinas de múltiplos sorotipos existentes em diferentes grupos etários. Por exemplo, os dados dos EUA para 2006 a 2007 sobre os sorotipos que causam DPI indicaram que uma vacina polissacarídica contendo 23 sorotipos (PPSV23) iria fornecer uma cobertura de 84% dos casos entre crianças com menos de 5 anos de idade e 76% entre indivíduos de 18 a 64 anos de idade, porém apenas de 65% entre indivíduos com ≥ 65 anos de idade.

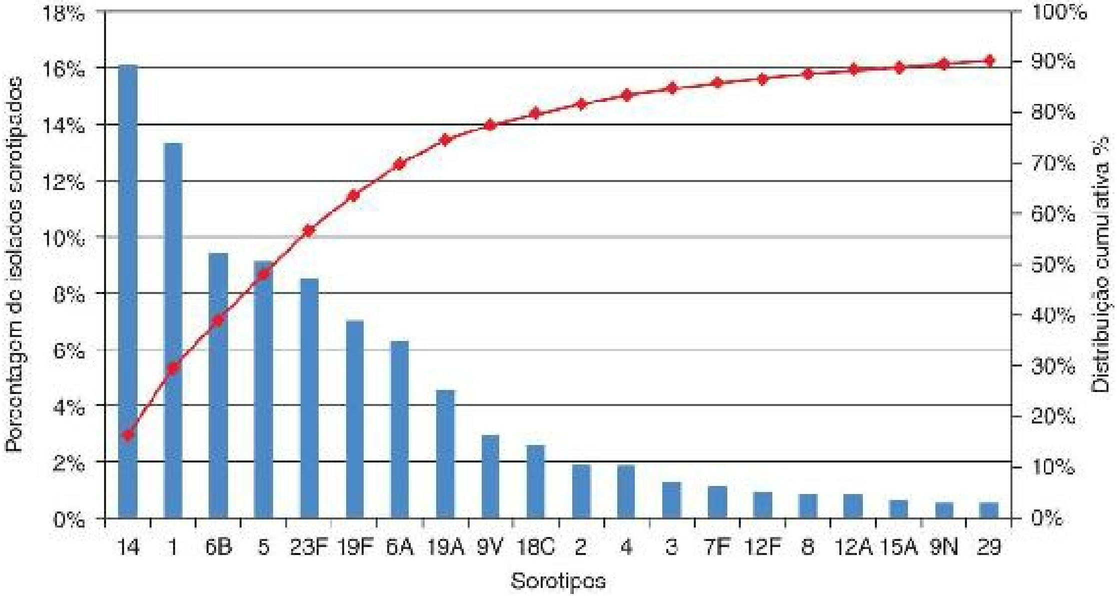

FIGURA 171.3 Metanálise dos dados globais disponíveis dos sorotipos do pneumococo, ajustados para a incidência regional da doença. A linha em vermelho mostra a incidência cumulativa, indicada no eixo Y à direita. *(Fonte: Global Serotype Project Report for the Pneumococcal Advance Market Commitment Target Product Profile; available at http://www.gavi.org/library/gavi-documents/amc/tpp-codebook/.)*

Portador nasofaríngeo Os pneumococos são residentes intermitentes da nasofaringe de seres humanos sadios e são transmitidos por gotículas respiratórias. Nas crianças, a ecologia nasofaríngea dos pneumococos varia de acordo com a região geográfica, o nível socioeconômico, o clima, o grau de aglomeração e, em particular, a intensidade de exposição a outras crianças, com observação de maiores taxas de colonização em crianças que frequentam creches. Nos países desenvolvidos, as crianças atuam como os principais vetores da transmissão dos pneumococos. Por volta de 1 ano de idade, cerca de 50% das crianças já tiveram pelo menos um episódio de colonização pneumocócica. Os dados de prevalência transversais mostram taxas de portador de pneumococos que variam de 20 a 50% entre crianças com < 5 anos de idade e de 5 a 15% entre adultos jovens e de meia-idade; a **Figura 171.4** mostra os dados relevantes do Reino Unido. Os dados sobre as taxas de colonização em idosos sadios são limitados. Nas regiões do mundo em desenvolvimento, a aquisição de pneumococos ocorre muito mais cedo, algumas vezes nos primeiros dias após o nascimento, e quase todos os lactentes já tiveram pelo menos um episódio de colonização aos 2 meses de idade. Os estudos transversais mostram que, até os 5 anos de idade, 70 a 90% das crianças são portadores de *S. pneumoniae* na nasofaringe, e uma proporção significativa de adultos (algumas vezes mais de 40%) também é colonizada. Em virtude de suas altas taxas de colonização, os adultos representam uma importante fonte de transmissão, podendo afetar a dinâmica de transmissão da comunidade.

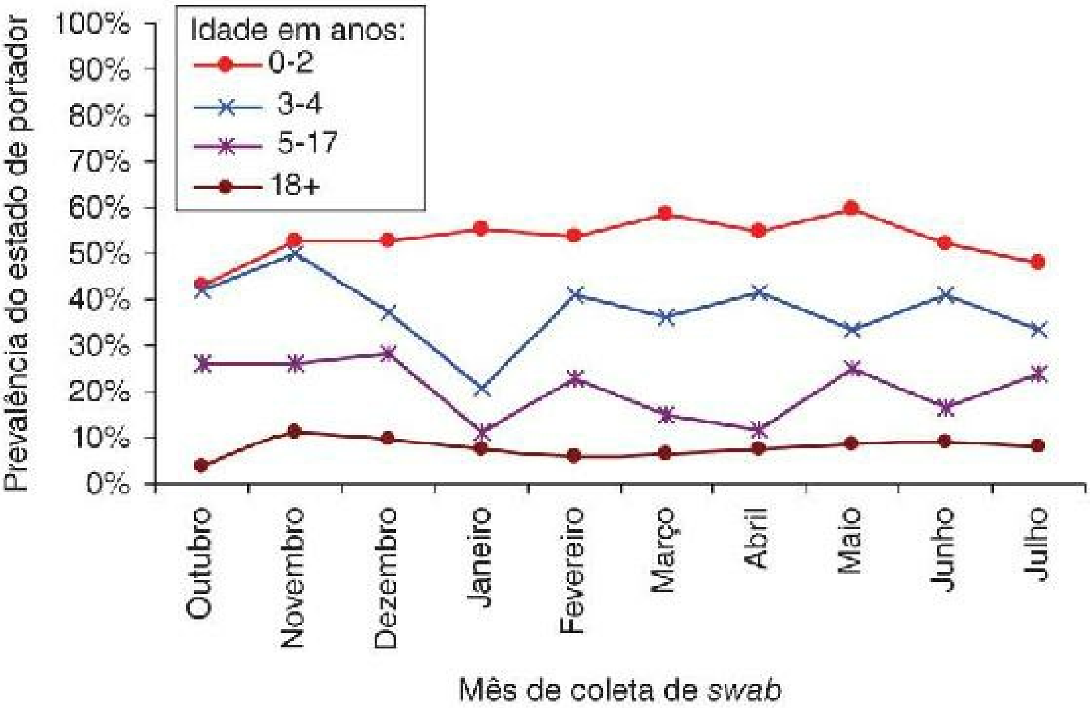

FIGURA 171.4 Prevalência do portador de pneumococo em adultos e crianças residentes no Reino Unido, dos quais foram obtidos *swabs* nasofaríngeos mensalmente, durante 10 meses (nenhuma tendência sazonal; tendência do teste *t*, > 0,5). *(Dados adaptados de D Goldblatt et al: J Infect Dis 192:387, 2005.)*

Doença invasiva e pneumonia Ocorre DPI quando o *S. pneumoniae* invade a corrente sanguínea e dissemina-se para outros órgãos ou alcança diretamente o líquido cerebrospinal (LCS) por extensão local. A aspiração de pneumococos pode ser seguida de pneumonia, embora apenas 10 a 30% desses casos estejam associados a uma hemocultura positiva (contribuindo, assim, para a carga medida da DPI). A notável variação observada nas taxas de DPI com a idade é ilustrada pelos dados dos EUA para 1998 a 1999, um período que antecedeu a introdução da PCV. As taxas de DPI foram mais altas em crianças com < 2 anos de idade e em adultos com ≥ 65 anos (188 e 60 casos/100.000, respectivamente; Fig. 171.5). Desde a introdução da PCV, as taxas de DPI entre lactentes e crianças nos EUA caíram em > 75%, uma redução produzida pela eliminação praticamente completa da DPI pela vacina. Um impacto semelhante da PCV sobre as taxas de DPI por sorotipos da vacina foi consistentemente observado em países onde a PCV foi introduzida no calendário de vacinação pediátrico. Entretanto, as mudanças nas taxas de DPI por sorotipos não incluídos na vacina em vários países foram heterogêneas, e a interpretação dessa heterogeneidade é um problema complexo. Nos EUA, Canadá e Austrália, as taxas de DPI por sorotipos não presentes na vacina aumentaram, porém a magnitude desse aumento é, em geral, pequena em relação às reduções substanciais da DPI por sorotipos da vacina. Por outro lado, em outras áreas (p. ex., comunidades nativas do Alasca e Reino Unido), a redução da DPI por sorotipos da vacina foi contrabalançada por notáveis aumentos nas taxas da doença causada por sorotipos não incluídos na vacina. As explicações para a heterogeneidade dos achados incluem doença de substituição em consequência da pressão exercida pela vacina, alterações na investigação dos casos clínicos, tendências seculares não relacionadas ao uso da PCV, pressão dos antibióticos levando à seleção de microrganismos resistentes, mudanças nos sistemas de vigilância ou notificação, velocidade da introdução e inclusão de uma campanha de vacinação de recuperação. Uma revisão sistemática recente concluiu que o uso de PCV7 é seguido de substituição do sorotipo na DPI, mas a magnitude desse fenômeno é pequena em relação à redução da doença em consequência dos sorotipos da vacina. O efeito final da PCV consiste em reduzir a incidência de doença pneumocócica tanto no grupo etário para o qual se destina a vacinação quanto nos grupos etários não vacinados.

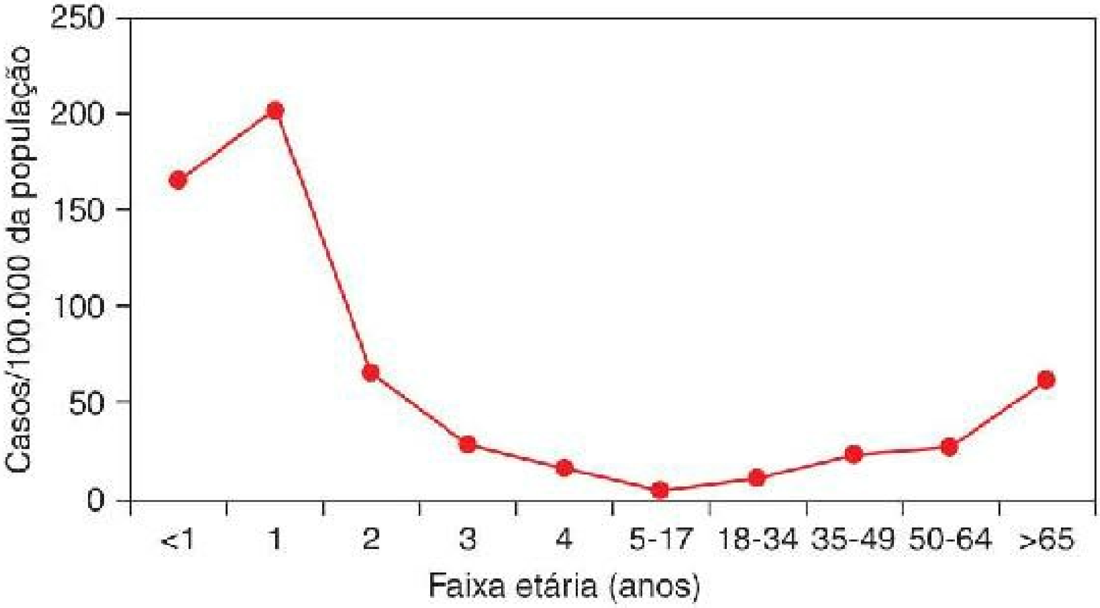

FIGURA 171.5 **Taxas de doença pneumocócica invasiva antes da introdução da vacina pneumocócica conjugada, de acordo com a faixa etária: Estados Unidos, 1998.** *(Fonte: CDC, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infectious Program Network, 2000. Dados adaptados de MMWR 49[RR-9], 2000.)*

A pneumonia é a mais comum das síndromes de doença pneumocócica grave e representa um desafio especial do ponto de vista clínico e da saúde pública. Os casos de pneumonia pneumocócica não estão associados, em sua maioria, à bacteremia, e, nesses casos, é difícil o estabelecimento de um diagnóstico etiológico definitivo. Em consequência, as estimativas da carga de doença focalizam principalmente as taxas de DPI e deixam de incluir a importante parte da carga de doença pneumocócica grave.

Entre as crianças, os estudos clínicos da PCV objetivando a coleta de dados de eficácia dos resultados com base nas síndromes (p. ex., pneumonia confirmada radiograficamente, diagnóstico clínico de pneumonia) revelaram a carga da pneumonia pneumocócica com cultura negativa.

As razões de casos:letalidade (CFR, de *case-fatality ratios*) para a pneumonia pneumocócica e a DPI variam de acordo com a idade, a condição clínica subjacente e o acesso à assistência médica. Além disso, a CFR para a pneumonia pneumocócica varia de acordo com a gravidade da doença por ocasião de sua manifestação (e não de acordo com o fato de o episódio de pneumonia estar ou não associado à bacteremia) e idade do paciente (de < 5% entre pacientes hospitalizados com 18 a 44 anos de idade, até > 12% naqueles com mais de 65 anos, mesmo quando se dispõe de tratamento apropriado e instituído no momento oportuno). Notavelmente, a probabilidade de morte nas primeiras 24 horas de hospitalização não mudou muito com a introdução dos antibióticos; essa observação surpreendente ressalta o fato de que a fisiopatologia da pneumonia pneumocócica grave entre adultos reflete uma cascata rapidamente progressiva de eventos, os quais com frequência se manifestam independentemente da administração de antibióticos. O tratamento em uma unidade de terapia intensiva pode fornecer suporte crítico para o paciente durante o período agudo, com menor CFR.

As taxas de doença pneumocócica variam de acordo com a estação, sendo mais altas nos meses mais frios do que nos meses de mais calor nos climas temperados; com o sexo, sendo os indivíduos do sexo masculino mais frequentemente acometidos que os do sexo feminino; e com o grupo de risco, em que os fatores de risco incluem condições clínicas subjacentes, problemas comportamentais e grupo étnico. Nos EUA, algumas populações norte-americanas nativas (incluindo nativos do Alasca) e afro-americanas apresentam taxas mais altas da doença do que a população geral; o risco aumentado é provavelmente atribuível às condições socioeconômicas e à prevalência de fatores de risco subjacentes para a doença pneumocócica. As condições clínicas que aumentam o risco de infecção pneumocócica estão listadas no **Quadro 171.1**. Os surtos da doença são bem reconhecidos em condições de aglomerações em indivíduos suscetíveis, como creches para lactentes, acampamentos militares e clínicas geriátricas. Além disso, existe uma associação evidente entre a ocorrência anterior de doença respiratória viral (em particular, mas não exclusivamente, gripe) e o risco de infecções pneumocócicas secundárias. O papel significativo da pneumonia pneumocócica nas taxas de morbidade e mortalidade associadas à *influenza* sazonal e pandêmica está sendo cada vez mais reconhecido.

QUADRO 171.1 **GRUPOS DE RISCO CLÍNICO PARA A INFECÇÃO PNEUMOCÓCICA**

Grupo de risco clínico	Exemplos
Asplenia ou	Doença falciforme, doença celíaca

disfunção esplênica	
Doença respiratória crônica	Doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia, fibrose cística, fibrose pulmonar intersticial, pneumoconiose, displasia broncopulmonar, risco de aspiração, doença neuromuscular (p. ex., paralisia cerebral), asma grave
Doença cardíaca crônica	Doença cardíaca isquêmica, cardiopatia congênita, hipertensão com complicações cardíacas, insuficiência cardíaca crônica
Doença renal crônica	Síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, transplante renal
Doença hepática crônica	Cirrose, atresia biliar, hepatite crônica
Diabetes melito	Diabetes melito exigindo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais
Imunocomprometimento/ imunossupressão	Infecção pelo HIV, imunodeficiência variável comum, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neoplasia maligna generalizada, quimioterapia, transplante de órgãos ou de medula óssea, tratamento sistêmico com glicocorticoides durante > um mês, em uma dose equivalente a ≥ 20 mg/dia (crianças, ≥ 1 mg/kg/dia)
Próteses cocleares	…
Extravasamento do líquido cerebrospinal	…
Outros	Lactância e idade avançada; hospitalização prévia; alcoolismo; desnutrição; tabagismo; atendimento em creches; residência em acampamentos de treinamento militar, presídios, abrigos para moradores de rua

Nota: Os grupos para os quais a vacina pneumocócica é recomendada pelo Advisory Committee on Immunization Practices podem ser encontrados em *www.cdc.gov/vaccines/schedules/.*

Resistência aos antibióticos A redução da sensibilidade dos pneumococos à penicilina foi observada pela primeira vez em 1967, porém somente na década de 1990 é que a sensibilidade reduzida aos antibióticos emergiu como problema clínico e de saúde pública significativo, com prevalência crescente de pneumococos isolados, resistentes a uma classe única ou a múltiplas classes de antibióticos, e um aumento na magnitude absoluta das concentrações inibitórias mínimas (CIM). Na atualidade, são encontradas cepas com sensibilidade reduzida à penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona, macrolídeos e outros antibióticos no mundo inteiro, sendo responsáveis por uma proporção significativa de cepas causadoras de doença em muitas localidades, em particular entre as crianças. A resistência à vancomicina ainda não foi observada em amostras clínicas de pneumococos. A ausência de sensibilidade antimicrobiana está relacionada a um subgrupo de sorotipos, muitos dos quais causam, desproporcionalmente, doença entre crianças. O ciclo vicioso de exposição a antibióticos, seleção de microrganismos resistentes na nasofaringe e transmissão desses microrganismos na comunidade, resultando em infecções de tratamento difícil e exposição aumentada aos antibióticos, foi interrompido, em certo grau, pela introdução e uso rotineiro da PCV. As implicações clínicas da ausência de sensibilidade dos pneumococos aos antimicrobianos são consideradas adiante, na seção sobre tratamento.

PATOGÊNESE

Os pneumococos colonizam a nasofaringe humana em uma idade precoce; os eventos relacionados à colonização são geralmente descritos como assintomáticos, porém há evidências que associam a aquisição dos pneumococos a sintomas respiratórios leves, em particular na criança muito pequena. A partir da nasofaringe, as bactérias propagam-se, através da corrente sanguínea, para áreas distantes (p. ex., cérebro, articulações, ossos, cavidade peritoneal) ou localmente para superfícies mucosas, onde podem causar otite média ou pneumonia. Pode ocorrer disseminação direta da nasofaringe para o sistema nervoso central (SNC) em casos raros de fratura da base do crânio, embora a maioria dos casos de meningite pneumocócica seja secundária à disseminação hematogênica. Os pneumococos podem causar doença em quase todos os órgãos ou partes do corpo; entretanto, a otite média, a pneumonia, a bacteremia e a meningite são mais comuns. A colonização é um evento relativamente frequente; todavia, a doença é rara. Na nasofaringe, os pneumococos sobrevivem no muco secretado pelas células epiteliais, nas quais podem evitar os fatores imunes locais, como os leucócitos e o complemento. O próprio muco é um componente dos mecanismos de defesa locais, e o fluxo de muco (impelido, em parte, pelos cílios em um processo conhecido como *escada rolante mucociliar*) efetua a remoção mecânica dos pneumococos. Embora muitos episódios de colonização sejam de curta duração, estudos longitudinais realizados em adultos e em crianças revelaram uma colonização persistente de um sorotipo específico durante muitos meses. A colonização, por fim, leva à produção de imunoglobulina G (IgG) sérica específica contra a cápsula, a qual se acredita que desempenhe um papel ao mediar a eliminação das bactérias da nasofaringe. Os anticorpos IgG dirigidos contra a parede celular exposta na superfície ou as proteínas secretadas também aparecem na circulação, dependendo da idade, ou após a colonização; o papel biológico desses anticorpos não está tão bem esclarecido. A aquisição recente de um novo sorotipo colonizador tem mais tendência a estar associada à invasão subsequente, presumivelmente em consequência da ausência de imunidade tipo-específica. As infecções virais intercorrentes tornam o hospedeiro mais suscetível à colonização pneumocócica, e a doença pneumocócica em um indivíduo colonizado frequentemente ocorre após a perturbação da mucosa nasofaríngea por essas infecções. Acredita-se que a produção local de citocinas após uma infecção viral suprarregule os fatores de adesão no epitélio respiratório, possibilitando a adesão dos pneumococos a uma variedade de moléculas de adesinas de superfície, incluindo PsaA, PspA, CbpA, PspC, Hyl, pneumolisina e as neuraminidases **(Fig. 171.2)**. A adesão acoplada à inflamação induzida por fatores pneumocócicos, como peptidoglicanos e ácidos teicoicos, resulta em invasão. É a inflamação induzida por vários fatores derivados das bactérias que é responsável pela patologia associada à infecção pneumocócica. Os ácidos teicoicos e os peptidoglicanos derivados da parede celular induzem uma variedade de citocinas, incluindo as citocinas pró-inflamatórias, a interleucina (IL) 1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF), e ativam o complemento por meio da via alternativa. Em consequência, os leucócitos polimorfonucleares são atraídos e inicia-se uma intensa resposta inflamatória. A pneumolisina também é importante na patologia local, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos locais.

A cápsula do pneumococo, que consiste em polissacarídeos com propriedades antifagocíticas em virtude de sua resistência ao depósito de complemento, desempenha um importante papel na patogênese. Enquanto a maioria dos tipos capsulares pode causar doença humana, determinados tipos capsulares são mais comumente isolados dos locais de infecção. O motivo do predomínio de alguns sorotipos em relação a outros na DPI, conforme mostrado na **Figura 171.3**, não está bem esclarecido.

MECANISMOS DE DEFESA DO HOSPEDEIRO

Imunidade inata Conforme descrito anteriormente, a integridade do epitélio respiratório e diversos fatores imunes inespecíficos ou inatos (p. ex., muco, função esplênica, neutrófilos e macrófagos) constituem a primeira linha de defesa contra os pneumococos. Os fatores físicos, como o reflexo da tosse e a escada rolante mucociliar, são importantes na eliminação das bactérias dos pulmões. Os fatores imunológicos também são de importância crítica: a proteína C-reativa liga-se à fosforilcolina na parede celular pneumocócica, induzindo a ativação do complemento e levando à eliminação das bactérias; o receptor semelhante ao *Toll* 2 (TLR2) reconhece tanto o ácido lipoteicoico quanto o peptidoglicano da parede celular dos pneumococos; em modelos animais, a ausência do TLR no hospedeiro resulta em infecção mais grave e comprometimento da eliminação da colonização nasofaríngea. O TLR4 parece ser necessário para o efeito pró-inflamatório da pneumolisina sobre os macrófagos. A importância do reconhecimento do TLR é ressaltada pelas descrições de uma deficiência hereditária da quinase 4 associada ao receptor de IL-1 (IRAK-4) humano, o qual se manifesta na forma de suscetibilidade incomum à infecção por bactérias, incluindo *S. pneumoniae.* A IRAK-4 é essencial para a função normal de vários TLR. Outros fatores que interferem nesses mecanismos inespecíficos (p. ex., infecções virais, fibrose cística, bronquiectasia, deficiência de complemento e doença pulmonar obstrutiva crônica) predispõem ao desenvolvimento da pneumonia pneumocócica. Os pacientes que carecem de baço ou que apresentam uma função esplênica anormal (p. ex., indivíduos com doença falciforme) correm alto risco de desenvolver doença pneumocócica maciça.

Imunidade adquirida A imunidade adquirida, induzida por meio de contato após colonização ou por meio de antígenos de reatividade cruzada, depende, em grande parte, da produção de anticorpos IgG séricos específicos contra o polissacarídeo capsular pneumocócico. Quase todos os polissacarídeos são antígenos independentes das células T; as células B podem produzir anticorpos contra esses antígenos sem o auxílio das células T. Todavia, em crianças com < 1 a 2 anos de idade, essas respostas das células B estão pouco desenvolvidas. Essa ontogenia tardia da IgG específica contra cápsulas em crianças de pouca idade está associada a uma suscetibilidade à infecção pneumocócica **(Fig. 171.5)**. O risco extremamente alto de infecção pneumocócica na ausência de imunoglobulinas séricas (i.e., em condições como agamaglobulinemia) ressalta o importante papel dos anticorpos anticapsulares na proteção contra a doença. A cápsula de cada sorotipo é quimicamente distinta; por conseguinte, a imunidade tende a ser específica para o sorotipo, embora exista alguma imunidade cruzada. Por exemplo, os anticorpos induzidos pela vacina conjugada, dirigidos contra o sorotipo 6B, impedem a infecção causada pelo sorotipo 6A. Entretanto, a proteção cruzada contra sorotipos dentro de sorogrupos não é universal; por exemplo, os anticorpos dirigidos contra o sorotipo 19F não parecem conferir proteção contra a doença causada pelo sorotipo 19A. Anticorpos contra a superfície exposta ou proteínas pneumocócicas secretadas (como pneumolisina, PsaA e PspA) também aparecem na circulação com o aumento de idade do hospedeiro, porém a sua importância funcional ainda não foi esclarecida. Dados obtidos de modelos murinos sugerem que as células T CD4+ podem desempenhar algum papel na prevenção da colonização e da doença pneumocócica, e dados experimentais recentes obtidos de seres humanos indicam que as células T CD4+ secretoras de IL-17 podem ser relevantes.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Infecções pneumocócicas

A doença pneumocócica não tem nenhuma apresentação patognomônica; os pacientes podem manifestar uma variedade de síndromes e podem exibir mais de uma síndrome clínica (p. ex., pneumonia e meningite). O *S. pneumoniae* pode infectar quase qualquer tipo de tecido no corpo e manifestar-se como uma doença cuja gravidade varia de leve e autolimitada até potencialmente fatal. O diagnóstico diferencial das síndromes clínicas comuns, como pneumonia, otite média, febre de origem obscura e meningite, deve sempre incluir a infecção pneumocócica. Um diagnóstico confirmado microbiologicamente só é estabelecido em uma minoria de casos pneumocócicos, visto que, na maioria das circunstâncias (e, em particular, na pneumonia e na otite média), não se dispõe de material do local de infecção para determinação etiológica. Com frequência, indica-se a terapia empírica, a qual inclui tratamento apropriado do *S. pneumoniae*.

Foram desenvolvidos algoritmos para avaliação e tratamento de crianças enfermas para uso nas regiões em desenvolvimento ou em outros contextos nos quais pode não ser possível uma avaliação por um médico treinado. As crianças que apresentam sinais de gravidade, como incapacidade de ingerir líquidos, convulsões, letargia e desnutrição grave, são consideradas portadoras de doença muito grave sem qualquer avaliação adicional pelo profissional de saúde da comunidade, recebem antibióticos e são imediatamente encaminhadas a um hospital para diagnóstico e tratamento. As crianças que apresentam tosse e taquipneia (sendo esta última definida de acordo com os estratos etários específicos) são classificadas em categorias de gravidade com base na presença ou ausência de movimento da parte inferior da parede torácica para dentro e são tratadas de acordo com antibióticos isoladamente ou antibióticos e encaminhamento a um hospital. As crianças com tosse, porém sem taquipneia, são classificadas como portadoras de doença respiratória sem pneumonia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da doença pneumocócica dependem do local de infecção e da duração da doença. As síndromes clínicas são classificadas em não invasivas (p. ex., otite média e pneumonia não bacterêmica) ou invasivas (p. ex., pneumonia bacterêmica). A patogênese da doença não invasiva envolve a disseminação contígua da nasofaringe ou pele; a doença invasiva envolve a infecção de líquido corporal normalmente estéril ou ocorre após bacteremia.

Pneumonia A pneumonia, que constitui a síndrome pneumocócica grave mais comum, é considerada invasiva quando associada à hemocultura positiva. A pneumonia pneumocócica pode ocorrer como infecção leve adquirida na comunidade em um dos extremos, e como doença potencialmente fatal, exigindo intubação e suporte intensivo, no outro extremo.

MANIFESTAÇÕES INICIAIS A apresentação da pneumonia pneumocócica não a diferencia de modo confiável da pneumonia de outras etiologias. Em um subgrupo de casos, a pneumonia pneumocócica é reconhecida no início como associada a uma infecção respiratória superior viral e caracteriza-se pelo início abrupto de tosse e dispneia, acompanhadas de febre, calafrios com tremores e mialgias. A tosse evolui desde um escarro não purulento até um escarro produtivo purulento e, algumas vezes, tingido de sangue. Os pacientes podem descrever uma dor torácica pleurítica em facada e dispneia significativa, indicando o comprometimento da pleura parietal. No idoso, os sintomas clínicos iniciais podem ser menos específicos, com confusão ou mal-estar, mas sem febre ou tosse. Nesses casos, é necessário ter um elevado índice de suspeita, visto que a pneumonia pneumocócica, quando não tratada imediatamente em um paciente idoso, tende a resultar em rápida evolução da infecção, com maior gravidade, morbidade e risco de morte.

ACHADOS NO EXAME FÍSICO Os sinais clínicos associados à pneumonia pneumocócica em adultos consistem em taquipneia (> 30 incursões respiratórias/min) e taquicardia, hipotensão nos casos graves e febre na maioria dos casos (embora não seja observada em todos os pacientes idosos). Os sintomas respiratórios variam, incluindo macicez à percussão em áreas do tórax com consolidação significativa, crepitações à ausculta, expansão reduzida do tórax em alguns casos como consequência da limitação para reduzir a dor, respiração brônquica em uma minoria de casos, atrito pleural em casos ocasionais e cianose nos casos com hipoxemia significativa. Nos lactentes com pneumonia grave, é comum a ocorrência de movimento da parede torácica para dentro e batimento das asas do nariz. Os achados não respiratórios podem incluir dor abdominal superior se a pleura diafragmática estiver acometida, bem como alterações do estado mental, em particular confusão em pacientes idosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL O diagnóstico diferencial da pneumonia pneumocócica inclui condições cardíacas como infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca com edema pulmonar atípico; condições pulmonares, como atelectasia; e pneumonia causada por patógenos virais, micoplasmas, *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella* ou (em indivíduos infectados pelo HIV e hospedeiros imunocomprometidos) *Pneumocystis*. Nos casos que apresentam sintomas abdominais, o diagnóstico diferencial inclui colecistite, apendicite, doença ulcerosa péptica perfurada e abscesso subnéfrico. O desafio nos casos com sintomas abdominais consiste em lembrar a inclusão da pneumonia pneumocócica – um processo não abdominal – no diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO Algumas autoridades recomendam tratar a pneumonia não complicada e não grave adquirida na comunidade sem estabelecer a etiologia microbiológica, visto que essa informação provavelmente não irá alterar o tratamento clínico. Entretanto, os esforços para identificar a causa da pneumonia são importantes quando a doença é mais grave e quando o diagnóstico de pneumonia não está bem estabelecido. O padrão-ouro para o diagnóstico etiológico da pneumonia pneumocócica consiste em exame patológico do tecido pulmonar. Em vez desse procedimento, a evidência de um infiltrado na radiografia de tórax justifica um diagnóstico de pneumonia. Entretanto, ocorrem casos de pneumonia sem evidência radiográfica. O infiltrado pode estar ausente no início da evolução da doença ou na presença de desidratação; com a reidratação, em geral observa-se o aparecimento de um infiltrado. O aspecto radiográfico da pneumonia pneumocócica é variado; classicamente, consiste em consolidação lobar ou segmentar (Fig. 171.6); todavia, em alguns casos, é focal. Pode haver comprometimento de mais de um lobo em cerca de 30% dos casos. A consolidação pode estar associada a pequeno derrame pleural ou empiema nos casos complicados. Nas crianças, a "pneumonia redonda", uma consolidação nitidamente esférica na radiografia de tórax, está associada a uma etiologia pneumocócica. A pneumonia redonda é incomum nos adultos. O *S. pneumoniae* não constitui a única causa dessas lesões; é preciso considerar outras causas, particularmente o câncer.

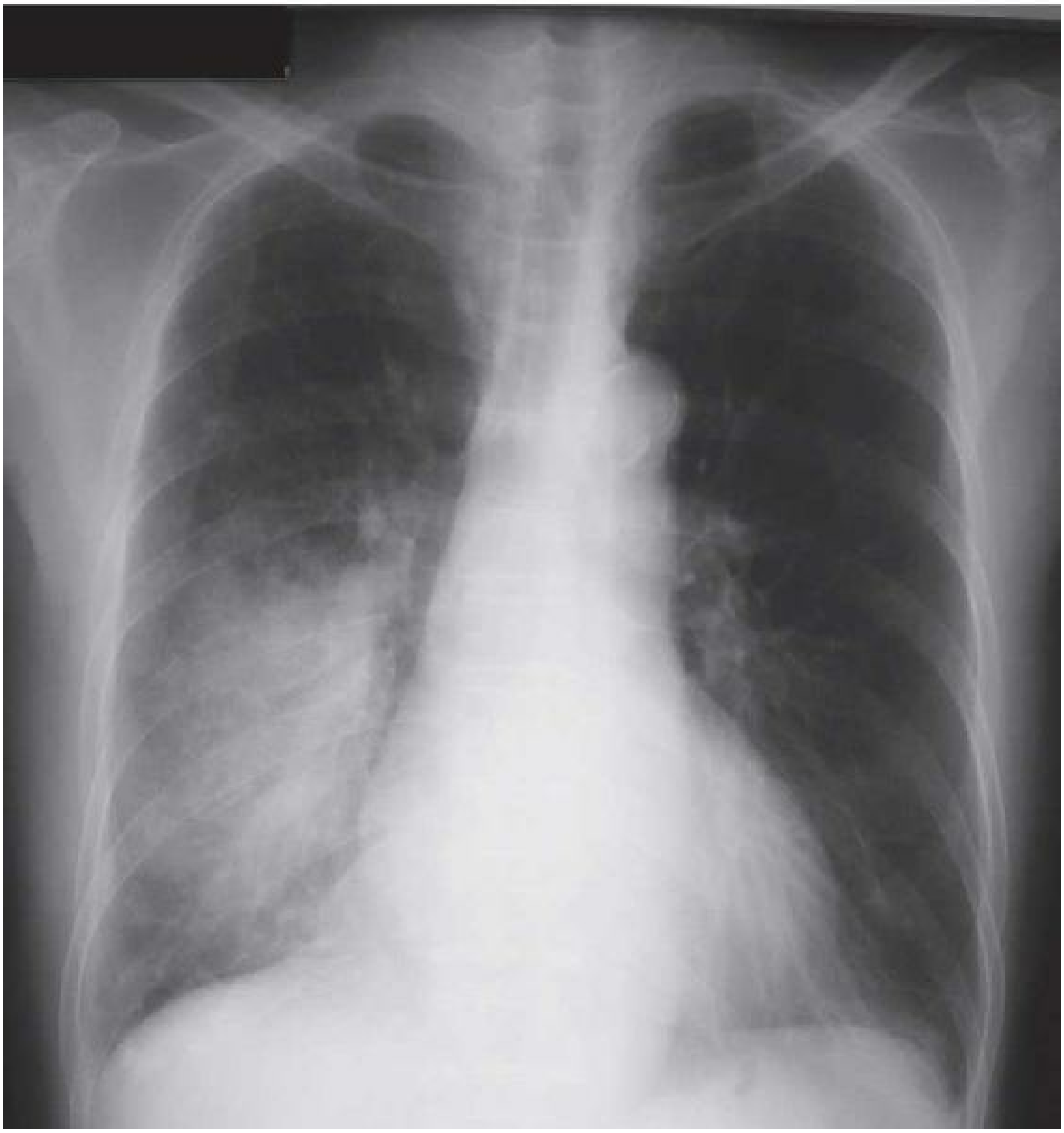

FIGURA 171.6 **Radiografia de tórax mostrando a pneumonia pneumocócica lobar clássica** no lobo inferior direito do pulmão de um paciente idoso.

Amostras de sangue de pacientes com suspeita de pneumonia pneumocócica podem ser usadas para exames complementares de suporte ou definitivos. As hemoculturas são positivas para pneumococos em uma minoria dos casos (< 30%) de pneumonia pneumocócica. Os achados inespecíficos consistem em contagem elevada dos leucócitos polimorfonucleares (> 15.000/μL e acima de 40.000/μL em alguns casos), leucopenia em menos de 10% dos casos (um sinal prognóstico sombrio associado a desfecho fatal) e valores elevados das provas de função hepática (p. ex., hiperbilirrubinemia tanto conjugada quanto não conjugada). Em cerca de 20 a 30% dos pacientes ocorrem anemia, baixos níveis séricos de albumina, hiponatremia e níveis séricos elevados de creatinina.

Os ensaios para antígeno pneumocócico na urina facilitaram o diagnóstico etiológico. Nos adultos, nos quais a prevalência da colonização nasofaríngea por pneumococos é relativamente baixa, a obtenção de um resultado positivo no teste de antígeno pneumocócico urinário possui um alto valor preditivo. O mesmo não se aplica a crianças, nas quais um teste de antígeno urinário positivo pode refletir a mera presença de *S. pneumoniae* na nasofaringe.

Os casos de pneumonia pneumocócica são diagnosticados, em sua maioria, por meio da coloração de Gram e da cultura de escarro. A utilidade de uma amostra de escarro está diretamente relacionada com a sua qualidade e o estado de tratamento antibiótico do paciente.

COMPLICAÇÕES O empiema constitui a complicação focal mais comum da pneumonia pneumocócica, ocorrendo em menos de 5% dos casos. Quando a presença de líquido no espaço pleural é acompanhada de febre e leucocitose (mesmo em baixo grau) depois de 4 a 5 dias de tratamento antibiótico apropriado para a pneumonia pneumocócica, deve-se considerar a possibilidade de empiema. Os derrames parapneumônicos são mais comuns do que o empiema e representam uma resposta inflamatória autolimitada à pneumonia. O líquido pleural com pus franco, bactérias (detectadas ao exame microscópico) ou pH ≤ 7,1 indica empiema e exige drenagem agressiva e completa, em geral com inserção de tubo torácico.

Meningite Em geral, a meningite pneumocócica manifesta-se como uma condição piogênica clinicamente indistinguível da meningite de outras etiologias bacterianas. A meningite pode constituir a apresentação clínica primária da doença pneumocócica ou uma complicação de outras condições, como fratura de crânio, otite média, bacteremia ou mastoidite. Na atualidade, com o uso rotineiro da vacina contra *H. influenzae* tipo b, o *S. pneumoniae* e a *Neisseria meningitidis* constituem as causas bacterianas mais comuns de meningite tanto em adultos quanto em crianças. A meningite piogênica, incluindo aquela causada por *S. pneumoniae,* está clinicamente associada a achados que incluem cefaleia intensa e generalizada, de início gradual, febre e náusea, bem como a manifestações específicas do SNC, como rigidez da nuca, fotofobia, convulsões e confusão. Os sinais clínicos incluem aspecto toxêmico, alteração da consciência, bradicardia e hipertensão, indicando aumento da pressão intracraniana. Uma pequena proporção de pacientes adultos apresenta o sinal de Kernig ou de Brudzinski ou paralisia de nervos cranianos (particularmente o terceiro e sexto nervos cranianos).

O diagnóstico definitivo de meningite pneumocócica depende do exame do LCS à procura de (1) evidência de turvação (na inspeção visual); (2) níveis elevados de proteínas, contagem elevada de leucócitos e redução da concentração de glicose (medida quantitativa); e (3) identificação específica do agente etiológico (cultura, coloração pelo método de Gram, teste de antígeno ou reação em cadeia da polimerase [PCR]). Uma hemocultura positiva para *S. pneumoniae* em associação com as manifestações clínicas de meningite também é considerada como prova confirmatória. Nos adultos, a detecção do antígeno pneumocócico na urina é considerada altamente específica devido à baixa prevalência da colonização nasofaríngea nesse grupo etário.

A taxa de mortalidade da meningite pneumocócica é de cerca de 20%. Além disso, até 50% dos que sobrevivem têm complicações agudas ou crônicas, incluindo surdez, hidrocefalia e deficiência intelectual em crianças e edema cerebral difuso, hemorragia subaracnóidea, hidrocefalia, complicações vasculares cerebrais e perda auditiva nos adultos.

Outras síndromes invasivas O *S. pneumoniae* pode causar outras síndromes invasivas, acometendo praticamente qualquer região do corpo. Essas síndromes consistem em bacteremia primária sem outros locais de infecção (bacteremia sem fonte; bacteremia oculta), osteomielite, artrite séptica, endocardite, pericardite e peritonite. A abordagem diagnóstica essencial consiste na coleta de líquido do local de infecção por técnica estéril e exame pela coloração de Gram, cultura e, quando relevante, ensaio para antígeno capsular ou reação em cadeia da polimerase (PCR). A doença pneumocócica invasiva pode ser complicada pela síndrome hemolítico-urêmica.

Síndromes não invasivas As duas principais síndromes não invasivas causadas pelo *S. pneumoniae* são a rinossinusite e a otite média; esta última constitui a síndrome pneumocócica mais comum, afetando com mais frequência crianças pequenas. As manifestações da otite média consistem em início agudo de dor intensa, febre, surdez e zumbido, em geral no contexto de uma infecção recente das vias respiratórias superiores. Os sinais clínicos consistem em membrana timpânica avermelhada, edemaciada e, com frequência, protuberante, com redução do movimento na insuflação ou timpanografia. A vermelhidão da membrana timpânica não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de otite média.

A rinossinusite pneumocócica também constitui uma complicação de infecções do trato respiratório superior e manifesta-se na forma de dor facial, congestão, febre e, em muitos casos, tosse noturna persistente. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela aspiração e cultura do material dos seios; entretanto, um tratamento presuntivo costuma ser iniciado após a aplicação de um conjunto estrito de critérios diagnósticos clínicos.

TRATAMENTO INFECÇÕES PNEUMOCÓCICAS

Historicamente, a atividade da penicilina contra pneumococos tornou a penicilina G parenteral o fármaco de escolha para doença causada por microrganismos sensíveis, incluindo a pneumonia adquirida na comunidade. Para cepas sensíveis, a penicilina G continua sendo o agente mais usado, com doses diárias que variam de 50.000 U/kg para infecções menores até 300.000 U/kg para a meningite. Outros fármacos β-lactâmicos parenterais, como ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona e cefuroxima, podem ser usados contra cepas sensíveis à penicilina, porém oferecem pouca vantagem em relação a esta última. Os macrolídeos e as cefalosporinas constituem alternativas para pacientes alérgicos à penicilina. Embora os agentes como a clindamicina, tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprima exibam alguma atividade contra os pneumococos, observa-se, com frequência, resistência a esses fármacos em diferentes partes do mundo.

Os pneumococos resistentes à penicilina foram descritos pela primeira vez em meados da década de 1960, quando já haviam sido relatadas cepas resistentes às tetraciclinas e aos macrolídeos. Cepas resistentes a múltiplos fármacos foram descritas pela primeira vez na década de 1970; entretanto, foi durante a década de 1990 que a resistência dos pneumococos aos fármacos usados alcançou proporções pandêmicas. O uso de antibióticos leva à seleção de pneumococos resistentes, e, hoje, são encontradas cepas resistentes aos β-lactâmicos e a múltiplos fármacos no mundo inteiro. Foi também descrita a emergência de altas taxas de resistência aos macrolídeos e às fluoroquinolonas.

A base molecular da resistência do *S. pneumoniae* à penicilina consiste na alteração dos genes da proteína de ligação à penicilina (PBP) por meio de transformação e transferência horizontal do DNA de espécies estreptocócicas relacionadas. Essa alteração nas PBP resulta em menor afinidade pelas penicilinas. Dependendo da(s) PBP específica(s) e do número de PBP alteradas, o nível de resistência varia de intermediário a alto. Durante muitos anos, os pontos de corte de sensibilidade à penicilina foram definidos pelas CIM da seguinte maneira: sensível, ≤ 0,06 μg/mL; intermediária, 0,12 a 1,0 μg/mL; e resistente, ≥ 2,0 μg/mL. Entretanto, os resultados *in vitro* frequentemente não eram preditivos da resposta do paciente ao tratamento de doenças pneumocócicas distintas da meningite. As novas recomendações foram baseadas nos pontos de corte revistos da penicilina G, estabelecidos em 2008 pelo Clinical and Laboratory Standards Institute. Para o tratamento IV da meningite com pelo menos 24 milhões de unidades por dia, em oito doses fracionadas, o ponto de corte de sensibilidade permanece em ≤ 0,06 μg/mL, e as CIM de ≥ 0,12 μg/mL indicam resistência. Para o tratamento IV de infecções não meníngeas com 12 milhões de unidades por dia, em seis doses fracionadas, os pontos de corte são de ≤ 2 μg/mL para microrganismos sensíveis, 4 μg/mL para microrganismos intermediários e ≥ 8 μg/mL para microrganismos resistentes; recomenda-se uma dose de 18 a 24 milhões de unidades por dia para cepas com CIM na categoria intermediária. Os pontos de corte originais permanecem os mesmos para o tratamento oral das infecções não meníngeas com penicilina V.

Embora as diretrizes para a antibioticoterapia devam ser determinadas, em parte, pelos padrões locais de resistência, as diretrizes de organizações nacionais em muitos países (p. ex., a Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, a British Thoracic Society e a European Respiratory Society) estabelecem abordagens baseadas em evidências. As seguintes diretrizes para o tratamento de síndromes de sepse individuais baseiam-se naquelas recomendadas pela American Academy of Pediatrics e publicadas no *Red Book* de 2012.

MENINGITE PROVÁVEL OU COMPROVADAMENTE CAUSADA POR *S. PNEUMONIAE*

Em consequência da prevalência aumentada dos pneumococos resistentes, a terapia de primeira linha para indivíduos com 1 mês ou mais de idade consiste em uma combinação de vancomicina (adultos, 30 a 60 mg/kg/dia; lactentes e crianças, 60 mg/kg/dia) e cefotaxima (adultos, 8 a 12 g/dia em 4 a 6 doses fracionadas; crianças, 225 a 300 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses fracionadas) ou ceftriaxona (adultos, 4 g/dia em 1 ou 2 doses fracionadas; crianças, 100 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses fracionadas). Se as crianças forem hipersensíveis aos agentes β-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), a cefotaxima ou a ceftriaxona podem ser substituídas pela rifampicina (adultos, 600 mg/dia; crianças, 20 mg/dia em 1 ou 2 doses fracionadas). Deve-se considerar a realização de uma punção lombar depois de 48 horas se o microrganismo não for sensível à penicilina e a informação sobre a sensibilidade às cefalosporinas ainda não estiver disponível, se a condição clínica do paciente não melhorar ou se deteriorar, ou se a dexametasona tiver sido administrada, podendo comprometer a avaliação clínica. Uma vez obtidos os dados de sensibilidade aos antibióticos, o tratamento deve ser modificado, quando necessário. Se o microrganismo isolado for sensível à penicilina, a vancomicina pode ser interrompida, e a penicilina pode substituir a cefalosporina, ou a cefotaxima ou ceftriaxona podem ser continuadas isoladamente. Se o microrganismo isolado exibir qualquer resistência à penicilina, porém for sensível às cefalosporinas, a vancomicina pode ser interrompida, e a cefotaxima ou ceftriaxona são continuadas.

Caso o microrganismo isolado exiba qualquer resistência à penicilina e não seja sensível à cefotaxima e ceftriaxona, pode-se continuar a administração de vancomicina e de cefotaxima ou ceftriaxona em altas doses; a rifampicina também pode ser acrescentada, se o microrganismo isolado for sensível e houver agravamento da condição clínica do paciente, se o LCS permanecer positivo para bactérias, ou se a CIM da cefalosporina em questão contra a cepa infectante for alta. Alguns médicos defendem o uso de glicocorticoides em crianças com mais de 6 meses de idade, porém essa recomendação permanece controversa e não é universalmente considerada como padrão de tratamento. Os glicocorticoides reduzem significativamente as taxas de mortalidade, a perda pronunciada da audição e as sequelas neurológicas em adultos e devem ser administrados àqueles que apresentam meningite bacteriana adquirida na comunidade. Se a dexametasona for administrada a adultos ou crianças, deve ser administrada antes ou juntamente com a primeira dose de antibiótico.

INFECÇÕES INVASIVAS (EXCLUINDO A MENINGITE)

Em crianças previamente sadias que apresentam doença não crítica, deve-se instituir a antibioticoterapia com um antibiótico recomendado nas seguintes doses: penicilina G, 250.000 a 400.000 unidades/kg/dia (em doses fracionadas, a intervalos de 4 a 6 h); cefotaxima, 75 a 100 mg/dia (doses a intervalos de 8 h); ou ceftriaxona, 50 a 75 mg/dia (doses a intervalos de 12 a 24 h). Para crianças em estado crítico, incluindo aquelas com miocardite ou pneumonia multilobular com hipoxia ou hipotensão, pode-se acrescentar a vancomicina se o microrganismo isolado for possivelmente resistente aos agentes β-lactâmicos, sendo o seu uso revisto quando obtidos os dados de sensibilidade. Se o microrganismo for resistente aos agentes β-lactâmicos, o tratamento deve ser modificado com base na resposta clínica e na sensibilidade do microrganismo a outros antibióticos. A clindamicina ou a vancomicina podem ser usadas como agente de primeira linha para crianças com acentuada hipersensibilidade aos β-lactâmicos, porém a vancomicina não deve ser continuada se for demonstrada a sensibilidade do microrganismo a outros antibióticos não β-lactâmicos.

Para tratamento ambulatorial, a amoxicilina (1 g a cada 8 h) proporciona um tratamento efetivo para praticamente todos os casos de pneumonia pneumocócica. Nem as cefalosporinas nem as quinolonas, que são muito mais dispendiosas, oferecem qualquer vantagem em relação à amoxicilina. O levofloxacino (500 a 750 mg/dia em dose única) e o moxifloxacino (400 mg/dia em dose única) também têm alta probabilidade de serem efetivos nos EUA, exceto em pacientes que provêm de populações fechadas, onde esses fármacos são largamente usados, ou que foram recentemente tratados com uma quinolona. A clindamicina (600 a 1.200 mg/dia, a cada 6 h) mostra-se efetiva em 90% dos casos, e a azitromicina (500 mg no dia 1, seguidos de 250 a 500 mg/dia) ou a claritromicina (500 a 750 mg/dia em dose única), em 80% dos casos. Em pacientes tratados empiricamente com azitromicina, foi amplamente documentada uma falha do tratamento, resultando em doença bacterêmica devido a cepas isoladas resistentes aos macrolídeos. Conforme já assinalado, as taxas de resistência a todos esses antibióticos são relativamente baixas em alguns países e muito mais altas em outros; a amoxicilina em altas doses continua sendo a melhor opção no mundo inteiro.

A duração ideal do tratamento da pneumonia pneumocócica é indeterminada, porém a sua continuação durante pelo menos cinco dias após o paciente ficar afebril parece constituir uma abordagem prudente. Os casos com um segundo foco de infecção (p. ex., empiema ou artrite séptica) exigem tratamento mais longo.

OTITE MÉDIA AGUDA

Recomenda-se a amoxicilina (80 a 90 mg/kg/dia) para crianças com otite média aguda, exceto em situações onde se recomendam a observação e o tratamento sintomático sem antibióticos. Essas situações incluem doença não grave e diagnóstico incerto em crianças com 6 meses a 2 anos de idade, e doença não grave (mesmo se o diagnóstico for aparentemente certo) em crianças com mais de 2 anos de idade. Embora a duração ideal do tratamento não tenha sido estabelecida de modo conclusivo, recomenda-se um ciclo de 10 dias para crianças de menos idade e para aquelas com doença grave em qualquer idade. Para crianças com mais de 6 anos de idade que apresentam doença leve ou moderada, um ciclo de 5 a 7 dias é considerado adequado. Os pacientes cuja doença não responde devem ser reavaliados dentro de 48 a 72 horas. Se a otite média aguda for confirmada e o tratamento antibiótico não tiver sido instituído, deve-se iniciar a administração de amoxicilina. Se a antibioticoterapia não tiver sucesso, indica-se uma modificação. A ausência de resposta aos antibióticos de segunda linha também indica a possível necessidade de miringotomia ou timpanocentese para obter amostras para cultura.

As recomendações anteriores também podem ser seguidas para o tratamento da rinossinusite. Informações detalhadas sobre o tratamento adicional dessas condições em crianças foram publicadas pela American Academy of Pediatrics e pela American Academy of Famiy Physicians.

PREVENÇÃO

As medidas para prevenção da doença pneumocócica incluem vacinação contra *S. pneumoniae* e influenzavírus, redução das comorbidades que aumentam o risco de doença pneumocócica e prevenção do uso excessivo de antibióticos, que aumenta a resistência dos pneumococos.

Vacinas polissacarídicas capsulares A vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente (PPSV23), que contém 25 μg de cada polissacarídeo capsular, foi aprovada para uso desde 1983. As recomendações para o seu uso variam de acordo com o país. O U.S. Advisory Committee on Immunization Practices recomenda a PPSV23 para todas as pessoas com ≥ 65 anos de idade e para aquelas entre 2 e 64 anos apresentando condições clínicas subjacentes que as colocam em situação de risco aumentado de doença pneumocócica ou, se estiverem infectadas, de doença de maior gravidade (**Quadro 171.1**; ver também *www.cdc.gov/vaccines/schedules/*). Recentemente, o comitê atualizou suas recomendações para incluir o uso combinado de PPSV23 e de uma vacina conjugada nos indivíduos de risco (ver "Vacinas polissacarídicas conjugadas com proteínas", adiante). Recomenda-se a revacinação cinco anos depois da primeira dose para indivíduos com > 2 anos de idade que apresentam condições clínicas subjacentes, mas não de modo rotineiro para indivíduos cuja única indicação é a sua idade de ≥ 65 anos. A PPSV23 não induz uma resposta anamnéstica, e as concentrações de anticorpos diminuem com o passar do tempo; por conseguinte, a revacinação é particularmente importante para indivíduos com condições que resultam em perda dos anticorpos. As preocupações sobre uma revacinação repetida concentraram-se na segurança (i.e., reações locais) e na indução de hiporresponsividade imune. Nem a relevância clínica nem a base biológica da hiporresponsividade estão claras; entretanto, tendo em vista a possibilidade de sua ocorrência, não se recomenda mais de uma revacinação.

A efetividade da PPSV23 contra a DPI, a pneumonia pneumocócica, a pneumonia de todas as etiologias e a evolução para a morte é controversa, com amplas variações nas observações realizadas. As numerosas metanálises publicadas da eficácia da PPSV costumam chegar a conclusões opostas no que concerne a uma determinada entidade clínica. Em geral, os estudos observacionais citam uma maior eficácia do que os ensaios clínicos controlados. O consenso é de que a PPSV é efetiva contra a DPI, porém menos efetiva ou ineficaz contra a pneumonia pneumocócica não bacterêmica. Entretanto, os ensaios clínicos publicados, os estudos observacionais e as metanálises contradizem essa opinião. Com frequência, a eficácia é menor no idoso e em pacientes imunodeficientes cuja condição está associada a uma resposta humoral reduzida às vacinas em comparação com populações mais sadias e mais jovens. Quando a PPSV é efetiva, a duração da proteção depois de uma dose única da vacina é estimada em cerca de cinco anos.

O que não é questionado é a necessidade de melhores vacinas pneumocócicas para adultos. Mesmo no contexto da vacinação rotineira de lactentes com conjugado pneumocócico (que protege indiretamente os adultos das cepas dos sorotipos da vacina), a doença causada por sorotipos não incluídos na vacina conjugada continua representando uma carga significativa entre adultos.

Vacinas polissacarídicas conjugadas com proteína Os lactentes e as crianças pequenas respondem de modo insatisfatório à PPSV, a qual contém antígenos independentes das células T. Por esse motivo, foi desenvolvida outra classe de vacinas pneumocócicas, as PCV, especificamente para lactentes e crianças pequenas. O primeiro produto, uma PCV 7-valente, foi aprovado em 2000, nos Estados Unidos. Atualmente (2014), dispõe-se, no comércio de três produtos de PCV – contendo 7, 10 e 13 sorotipos, respectivamente. Os sorotipos incluídos nessas PCV constituem causas importantes de DPI e de resistência a antibióticos entre crianças pequenas. Ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram um alto grau de eficácia das PCV contra a DPI por sorotipos incluídos na vacina, bem como uma eficácia contra a pneumonia, otite média, colonização nasofaríngea e mortalidade de todas as causas. As PCV são recomendadas pela Organização Mundial da Saúde para inclusão nos calendários de vacinação infantil no mundo inteiro, em particular nos países com elevada taxa de mortalidade infantil.

Os EUA foram o primeiro país a introduzir a PCV, sendo, portanto, aquele que possui a experiência mais longa com seus efeitos sobre a comunidade. A introdução da PCV nos EUA resultou em uma redução de mais de 90% da DPI por sorotipos incluídos na vacina entre a população geral **(Fig. 171.7)**. Esse declínio foi observado não apenas nos grupos etários vacinados, mas também em adultos, e é atribuído à quase eliminação da colonização nasofaríngea por sorotipos incluídos na vacina em lactentes imunizados, reduzindo a disseminação para adultos. Essa proteção dos membros da comunidade não vacinados por meio da vacinação de um subgrupo de indivíduos da comunidade é denominada *efeito indireto.* Foram observados aumentos da colonização por – e, concomitantemente, na doença causada por – cepas de sorotipos não incluídos na vacina (i.e., colonização de substituição e doença); entretanto, os aumentos absolutos na taxa de DPI causada por sorotipos não incluídos na vacina é, em geral, pequena, particularmente em relação às reduções observadas na DPI causada por sorotipos incluídos na vacina (ver “Epidemiologia”, anteriormente). Como as cepas dos sorotipos contidos na vacina costumam ser mais resistentes aos antibióticos do que os sorotipos que não estão na vacina, o uso da PCV também resultou em um notável declínio na proporção e nas taxas absolutas de doença pneumocócica resistente a fármacos. As recomendações do Advisory Committee on Immunization Practices para o uso das vacinas conjugadas podem ser encontradas em *www.cdc.gov/MMWR/pdf/wk/mm5909.pdf*. Recentemente, foi constatado que a PCV impede a ocorrência de infecção pneumocócica em adultos infectados pelo HIV. Nos Estados Unidos, recomenda-se, atualmente, a PCV13 seguida de uma dose de PPSV23 para todas as crianças e os adultos imunocomprometidos.

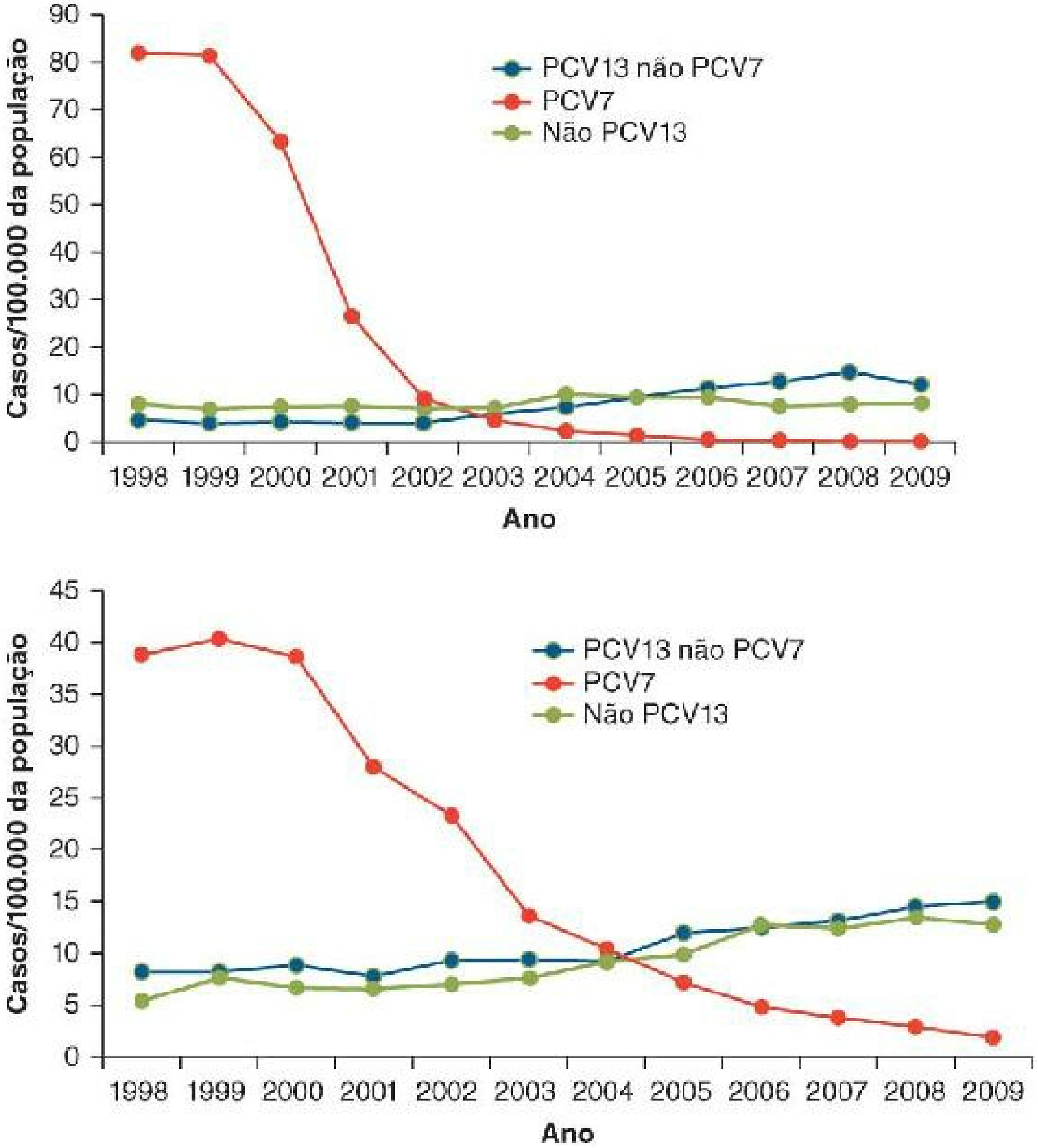

FIGURA 171.7 **Mudanças na incidência da doença pneumocócica invasiva (DPI) por grupo de sorotipos entre crianças com menos de 5 anos de idade (*parte superior*) e adultos com mais de 65 anos (*parte inferior*), de 1998 a 2009.** *Uma vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (PCV7) foi introduzida nos Estados Unidos para administração rotineira a lactentes e crianças pequenas durante a segunda metade de 2000, enquanto a PCV13 foi introduzida em 2010, o ano depois desse período de vigilância. Os sorotipos da PCV7 incluem 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, bem como o sorotipo de reação cruzada 6A. Os sorotipos da PCV13 incluem os da PCV7, bem como os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A. (Reimpresso, com autorização, do Dr. M. Moore, Centers for Disease Control and Prevention.)*

Outras estratégias de prevenção A doença pneumocócica também pode ser evitada por meio da prevenção de doenças que predispõem o indivíduo a infecções pneumocócicas. As medidas relevantes incluem vacinação contra *influenza* e melhor tratamento e controle do diabetes, infecção pelo HIV, doença cardíaca e doença pulmonar. Por fim, a redução do uso inadequado de antibióticos constitui uma estratégia para a prevenção da doença pneumocócica, visto que a resistência aos antimicrobianos perpetua, direta e indiretamente, a transmissão dos microrganismos e a doença na comunidade.

WEBSITES

American Academy of Pediatrics RED BOOK. The report of the Committee on Infectious Diseases: *aapredbook.aappublications.org*; Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP: *www.gavialliance.org/library/documents/amc/tpp-codebook/.*

172

Infecções estafilocócicas

Franklin D. Lowy

O *Staphylococcus aureus*, a mais virulenta das muitas espécies de estafilococos, tem demonstrado sua versatilidade pelo fato de ainda ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade apesar da disponibilidade de vários antibióticos antiestafilocócicos eficazes. O *S. aureus* é um patógeno muito versátil, podendo causar doenças mediadas por toxinas ou por mecanismos diretos. Esse microrganismo é responsável por numerosas infecções hospitalares e adquiridas na comunidade, as quais incluem desde infecções relativamente menores da pele e dos tecidos moles até infecções sistêmicas que comportam risco de vida.

Os "outros" estafilococos, designados coletivamente como *estafilococos coagulase-negativos* (CoNS), são muito menos virulentos do que o *S. aureus*, porém ainda são patógenos importantes em infecções que estão principalmente associadas a dispositivos protéticos.

MICROBIOLOGIA E TAXONOMIA

Os estafilococos, que são cocos Gram-positivos da família Micrococcaceae, formam estruturas semelhantes a cachos de uva na coloração de Gram **(Fig. 172.1)**. Esses microrganismos (cerca de 1 μm de diâmetro) são catalase-positivos (diferentemente das espécies de estreptococos), imóveis, aeróbios e anaeróbios facultativos. São capazes de sobrevida prolongada em superfícies ambientais, em condições variáveis. Algumas espécies têm uma gama de hospedeiros relativamente ampla, incluindo mamíferos e aves, enquanto outras têm uma gama de hospedeiros relativamente estreita, i.e., limitada a um ou dois animais estreitamente relacionados.

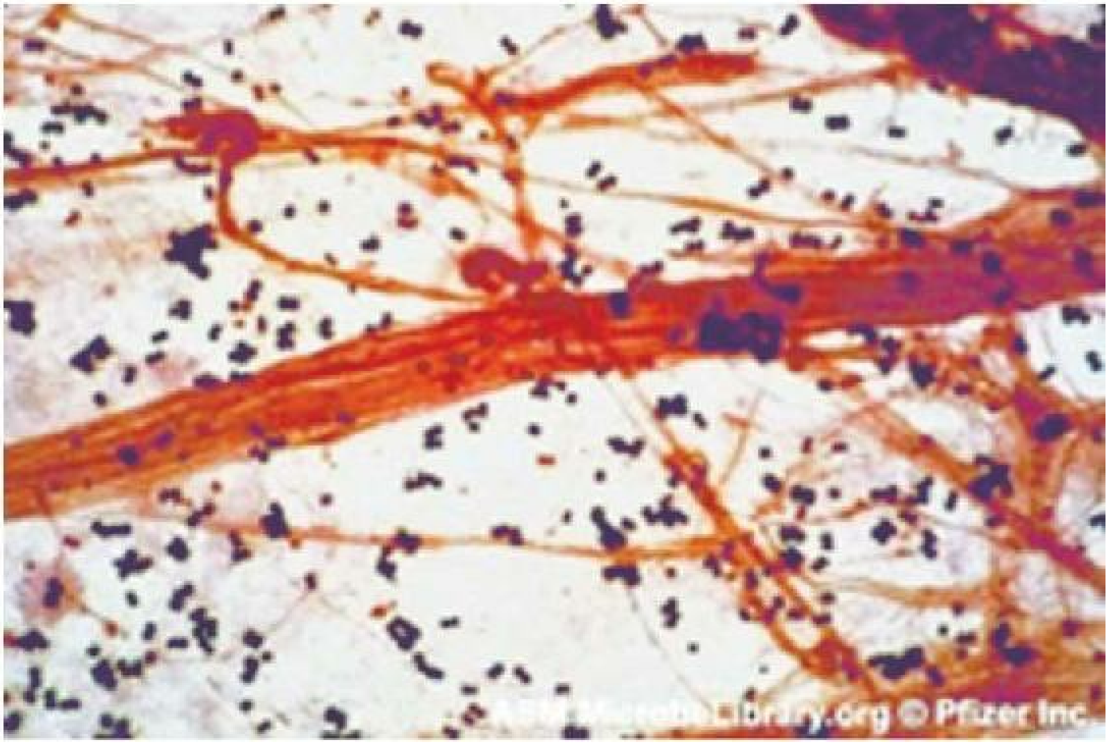

FIGURA 172.1 **Coloração de Gram de *S. aureus*** em amostra de escarro. *(De ASM MicrobeLibrary.org.@ Pfizer, Inc.)*

Mais de 30 espécies de estafilococos são patogênicas. A identificação das espécies clinicamente mais importantes depende, em geral, de uma série de exames bioquímicos. Existem sistemas diagnósticos automatizados, *kits* para caracterização bioquímica e ensaios baseados em DNA para a identificação das espécies. Com poucas exceções, o *S. aureus* é diferenciado das demais espécies estafilocócicas por produzir coagulase, uma enzima de superfície capaz de converter o fibrinogênio em fibrina. *Kits* de látex para a detecção da proteína A e do fator de agregação também são capazes de diferenciar o *S. aureus* da maioria das outras espécies de estafilococos. O *S. aureus* também fermenta o manitol, é positivo para a proteína A e produz DNAse. Em placas de ágar-sangue, o *S. aureus* tende a formar colônias β-hemolíticas douradas, enquanto os CoNS produzem pequenas colônias não hemolíticas brancas. Com frequência cada vez maior, são utilizados métodos com base na sequência (p. ex., rRNA 16S) para identificar as diferentes espécies de estafilococos.

A análise para determinar se diversas cepas isoladas de estafilococos de diferentes pacientes são iguais ou diferentes costuma ser relevante quando houver dúvida de que um surto hospitalar seja devido a uma fonte de contaminação comum (p. ex., instrumento médico contaminado). Os métodos de tipagem molecular, como a eletroforese em gel de campo pulsado e técnicas baseadas em sequência (p. ex., tipagem da proteína estafilocócica A [SpA]), vêm sendo cada vez mais utilizados com essa finalidade. Mais recentemente, o sequenciamento do genoma completo aumentou a capacidade de discriminar entre microrganismos clínicos isolados.

INFECÇÕES POR *S. AUREUS*

EPIDEMIOLOGIA

S. aureus é um patógeno tanto comensal quanto oportunista. Aproximadamente 30% dos indivíduos sadios são colonizados pelo *S. aureus*, e uma menor porcentagem (cerca de 10%) apresenta colonização persistente. A taxa de colonização apresenta-se elevada entre diabéticos dependentes de insulina, pacientes infectados pelo HIV, pacientes submetidos à hemodiálise, usuários de drogas injetáveis e indivíduos com lesões cutâneas. A parte inferior das narinas e a orofaringe constituem locais frequentes de colonização no ser humano, embora a pele (particularmente quando lesionada), a vagina, as axilas e o períneo também possam ser colonizados. Esses locais de colonização atuam como reservatório para infecções futuras.

A transmissão do *S. aureus* resulta com mais frequência de contato pessoal direto. A colonização de diferentes partes do corpo possibilita a transferência do microrganismo de uma pessoa para outra durante o contato. Foi também relatada a disseminação de estafilococos em aerossóis de secreções respiratórias ou nasais de indivíduos maciçamente colonizados. Os indivíduos que adquirem infecções por *S. aureus* são infectados, em sua maioria, por uma cepa que já constitui parte de sua própria flora comensal. A infecção é iniciada através de rupturas da pele ou das mucosas.

Algumas doenças aumentam o risco de infecção pelo *S. aureus*; o diabetes melito, por exemplo, combina uma taxa aumentada de colonização pelo *S. aureus* e o uso de insulina injetável, com a possibilidade de comprometimento da função dos leucócitos. Os indivíduos com defeitos qualitativos ou quantitativos congênitos ou adquiridos dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) correm risco aumentado de infecções por *S. aureus*; esse grupo engloba os pacientes neutropênicos (p. ex., os que recebem agentes quimioterápicos), aqueles com doença granulomatosa crônica e aqueles com síndrome de Job ou Chédiak-Higashi. Outros grupos que correm risco incluem indivíduos com doença renal em estado terminal, infecção pelo HIV, anormalidades cutâneas ou portadores de próteses.

O *S. aureus* constitui uma importante causa de infecções associadas a cuidados de saúde **(Cap. 168)**. Constitui a causa mais comum de infecções de feridas cirúrgicas e é superado apenas pelos CoNS como causa de bacteremia primária. Esses microrganismos isolados geralmente são resistentes a múltiplos antibióticos, de modo que as opções terapêuticas disponíveis são limitadas. Na comunidade, o *S. aureus* ainda é uma causa importante de infecções da pele e dos tecidos moles, de infecções respiratórias e (entre usuários de drogas injetáveis) de endocardite infecciosa. A prevalência crescente da terapia de infusão domiciliar constitui outra causa de infecções estafilocócicas adquiridas na comunidade.

Nessas últimas duas décadas, houve uma notável mudança na epidemiologia das infecções causadas por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant S. aureus*). Além de seu importante papel como patógeno hospitalar, o MRSA tornou-se um patógeno estabelecido na comunidade. Foram relatados numerosos surtos de infecções por MRSA adquiridos na comunidade (MRSA-AC), em ambientes tanto rurais quanto urbanos, em regiões amplamente distantes no mundo inteiro. Os surtos ocorreram entre grupos distintos, como crianças, prisioneiros, atletas, índios norte-americanos e usuários de drogas. Os fatores de risco comuns a esses surtos incluem condições higiênicas precárias, contato íntimo, material contaminado e lesão da pele. Essas infecções foram causadas por um número limitado de cepas de MRSA. Nos Estados Unidos, a cepa USA300 (definida por eletroforese em gel de campo pulsado) tem sido o clone predominante. Em outras regiões geográficas do mundo, diferentes cepas de MRSA-AC foram responsáveis por esses surtos na comunidade. Embora as infecções causadas por essas cepas tenham acometido, em sua maioria, a pele e os tecidos moles, 5 a 10% dos casos foram invasivos e potencialmente fatais. As cepas de MRSA-AC também têm sido responsáveis por um crescente número de infecções hospitalares. A aparente capacidade do MRSA-AC de causar doença em indivíduos imunocompetentes tem sido objeto de preocupação.

PATOGÊNESE

Conceitos gerais O *S. aureus* é um patógeno piogênico conhecido por sua capacidade de induzir a formação de abscessos nas infecções localizadas ou metastáticas. Essa resposta patológica clássica ao *S. aureus* define as condições básicas em que a infecção evoluirá. As bactérias desencadeiam uma resposta inflamatória, que se caracteriza por uma infiltração inicial intensa de PMN, seguida da infiltração por macrófagos e fibroblastos. A resposta celular do hospedeiro (incluindo o depósito de fibrina e colágeno) controla a infecção ou o processo espalha-se para os tecidos adjacentes ou para a corrente sanguínea.

Na doença estafilocócica mediada por toxinas, a infecção nem sempre está presente. Por exemplo, uma vez formada a toxina nos alimentos, o paciente pode apresentar intoxicação alimentar estafilocócica na ausência de bactérias viáveis. Na síndrome do choque tóxico (SCT) estafilocócico, as condições que permitem a elaboração da toxina nos locais colonizados (p. ex., a presença de um tampão superabsorvente) são suficientes para desencadear doença clínica.

O genoma do *S. aureus* Os genomas completos de numerosas cepas de *S. aureus* já estão totalmente sequenciados. Entre as descobertas interessantes, destacam-se (1) o alto grau de semelhança nas sequências de nucleotídeos dos genomas centrais de diferentes cepas; (2) a aquisição de uma quantidade relativamente grande de informações genéticas por transferência horizontal a partir de outras espécies bacterianas; e (3) a presença de ilhas "genômicas" ou de "patogenicidade" singulares – elementos genéticos móveis que contêm grupos de genes para enterotoxinas e exotoxinas e/ou determinantes de resistência a antimicrobianos. Entre os genes presentes nessas ilhas encontram-se os que transportam o *mecA*, o gene responsável pela resistência à meticilina. As ilhas que contêm genes para a resistência à meticilina foram denominadas tipos de cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), e o seu tamanho varia de cerca de 20 a 60 kb. Até o momento, foram identificados 11 tipos de SCC*mec*. Entre os tipos mais comuns, os tipos 1 a 3 estão tradicionalmente associados a casos de MRSA hospitalares, enquanto os tipos 4 a 6 foram associados a cepas de MRSA-AC epidêmicas.

Um número limitado de clones de MRSA tem sido responsável pela maioria das infecções adquiridas na comunidade e infecções hospitalares no mundo inteiro. A comparação dessas cepas com as de surtos anteriores (p. ex., as cepas de fago 80/81 da década de 1950) revelou a preservação da sequência de nucleotídeos no decorrer do tempo. Essa observação sugere que tais cepas possuem determinantes que facilitam a sobrevida e a disseminação.

Regulação da expressão dos genes de virulência Nas doenças causadas pelo *S. aureus* mediadas por toxinas ou outros mecanismos, a expressão dos determinantes de virulência associados à infecção depende de uma série de genes reguladores (p. ex., gene regulador acessório [*agr*] e regulador acessório estafilocócico [*sar*]) que controlam de maneira coordenada a expressão dos numerosos genes de virulência. O gene regulador *agr* faz parte de uma via de transdução de sinais sensível ao quórum que percebe e responde à densidade de bactérias. As proteínas de superfície dos estafilococos são sintetizadas durante a fase de crescimento bacteriano exponencial *in vitro*. Por outro lado, muitas proteínas secretadas, como a toxina α, as enterotoxinas e enzimas variadas, são liberadas durante a fase de crescimento pós-exponencial em resposta à transcrição da molécula efetora de *agr*, RNAIII.

Alguns pesquisadores sugeriram a hipótese de que esses genes reguladores funcionam de forma semelhante *in vivo*. A invasão bem-sucedida depende da expressão sequencial desses diferentes elementos bacterianos. Adesinas bacterianas são necessárias à iniciação da colonização das superfícies teciduais do hospedeiro. A liberação subsequente de várias enzimas permite que a colônia obtenha suporte nutricional e que as bactérias se propaguem para os tecidos adjacentes. Estudos com cepas em que esses genes reguladores são inativados demonstraram uma redução da virulência em vários modelos animais de infecção por *S. aureus*.

Patogênese da infecção por *S. aureus* invasiva Os estafilococos são oportunistas. Para que esses microrganismos possam invadir o hospedeiro e causar infecção, são necessárias algumas das seguintes etapas, ou todas elas: contaminação e colonização de superfícies teciduais do hospedeiro, ruptura das barreiras cutâneas ou mucosas, estabelecimento de uma infecção localizada, invasão, evasão da resposta do hospedeiro e disseminação metastática. As cepas colonizadoras ou as cepas transmitidas de outros indivíduos são introduzidas na pele lesionada, em uma ferida ou na corrente sanguínea. As recidivas das infecções por *S. aureus* são comuns, aparentemente devido à capacidade desses microrganismos de sobreviver, persistir em estado de latência em vários tecidos e, por fim, causar infecções recidivantes quando surgirem condições favoráveis.

***COLONIZAÇÃO DAS SUPERFÍCIES CORPORAIS POR* S. AUREUS** A parte anterior das narinas constitui o principal local de colonização estafilocócica nos seres humanos. A colonização parece envolver a fixação do *S. aureus* às células epiteliais queratinizadas da parte anterior das narinas. Outros fatores que podem contribuir para a colonização são a influência de outras bactérias nasais da flora residente e sua densidade, fatores do hospedeiro e lesão da mucosa nasal (p. ex., provocada pelo uso de medicamentos inalados). Outros locais do corpo colonizados, como a pele lesionada, a virilha e a orofaringe, podem constituir reservatórios particularmente importantes de cepas de MRSA-AC.

INOCULAÇÃO E COLONIZAÇÃO DAS SUPERFÍCIES TECIDUAIS Os estafilococos podem ser inoculados nos tecidos por meio de escoriações mínimas, da administração de fármacos como a insulina ou da instalação de acessos intravenosos (IV) por cateteres. Após sua introdução nos tecidos, as bactérias se replicam e colonizam a superfície tecidual do hospedeiro. Uma família de proteínas de superfície do *S. aureus* estruturalmente relacionadas, designadas como MSCRAMM (componentes da superfície microbiana que reconhecem moléculas de adesão da matriz), desempenha um importante papel como mediador da adesão a esses locais. Por meio de sua adesão às moléculas da matriz (p. ex., fibrinogênio, fibronectina), as MSCRAMM, como o fator de agregação e a proteína de ligação ao colágeno, permitem que as bactérias colonizem diferentes superfícies teciduais; essas proteínas contribuem para a patogênese das infecções invasivas, como endocardite e artrite séptica, facilitando a adesão do *S. aureus* às superfícies que possuem fibrinogênio ou colágeno exposto.

Embora os CoNS sejam classicamente reconhecidos por sua capacidade de produzir biofilmes e de colonizar dispositivos artificiais, o *S. aureus* também possui os genes responsáveis pela formação desse biofilme, como o *locus* de adesão intracelular (ica).

A fixação a esses dispositivos ocorre em etapas, envolvendo a adesão dos estafilococos a componentes séricos que recobrem a superfície do dispositivo e a elaboração subsequente do biofilme. Por essa razão, o *S. aureus* constitui uma causa frequente de infecções de dispositivos biomédicos.

INVASÃO Após a colonização, os estafilococos sofrem replicação no local inicial de infecção, produzindo enzimas, como serina proteases, hialuronidases, termonucleases e lipases. Essas enzimas facilitam a sobrevida e a disseminação local das bactérias pelas superfícies teciduais, embora sua função precisa nas infecções não esteja bem definida. As lipases podem facilitar a sobrevida dos microrganismos nas áreas ricas em lipídeos, como os folículos pilosos, onde as infecções por *S. aureus* muitas vezes começam. A toxina do *S. aureus,* conhecida como leucocidina de Panton-Valentine, provoca a citólise dos PMN, macrófagos e monócitos. As cepas que produzem essa toxina foram epidemiologicamente relacionadas a infecções cutâneas e a infecções mais graves causadas por cepas de CA-MSRA. As MSCRAMM também parecem desempenhar um importante papel na capacidade do *S. aureus* de se disseminar e causar doença em outros locais teciduais.

Os achados constitucionais podem resultar de infecções localizadas ou sistêmicas. A parede celular dos estafilococos – que consiste em unidades alternadas de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglicosamina, combinadas com outro componente da parede celular, o ácido lipoteicoico – pode desencadear uma resposta inflamatória que inclui a síndrome séptica. A toxina α estafilocócica, que provoca a formação de poros em várias células eucarióticas, também pode suscitar uma resposta inflamatória com manifestações clínicas sugestivas de sepse.

EVASÃO DOS MECANISMOS DE DEFESA DO HOSPEDEIRO Os estafilococos utilizam várias estratégias de evasão imune que são de importância crítica para o seu sucesso como patógenos invasores. Esses microrganismos possuem uma microcápsula polissacarídica antifagocitária. A maioria das infecções humanas por *S. aureus* é causada pelos tipos capsulares 5 e 8. A cápsula do *S. aureus* zwitteriônica (com cargas tanto positivas quanto negativas) desempenha um papel de importância crítica na indução da formação de abscesso. A proteína A, uma MSCRAMM típica do *S. aureus*, funciona como um receptor de Fc, ligando-se à porção Fc das IgG de subclasses 1, 2 e 4 e impedindo o processo de opsonofagocitose pelos PMN. Tanto a proteína inibitória da quimiotaxia dos estafilococos (CHIPS, uma proteína secretada) quanto a proteína de adesão extracelular (EAP, uma proteína de superfície) interferem na migração dos PMN para os locais de infecção.

Um mecanismo potencial adicional de evasão do *S. aureus* é sua capacidade de sobrevida intracelular. Os fagócitos inespecíficos e especializados internalizam os estafilococos. A internalização dessas bactérias pelas células endoteliais pode proporcionar um refúgio que protege as bactérias contra as defesas do hospedeiro. O ambiente intracelular favorece a expressão fenotípica das variantes de *S. aureus* que formam colônias pequenas. As variantes formadoras de colônias pequenas são encontradas em pacientes que recebem terapia antimicrobiana (p. ex., aminoglicosídeos) e naqueles com fibrose cística ou osteomielite. Essas variantes, sejam elas intracelulares ou extracelulares, podem facilitar a sobrevida prolongada dos estafilococos em diferentes locais teciduais e aumentar a probabilidade de recidivas. Por fim, o *S. aureus* pode sobreviver dentro dos PMN e usar essas células para disseminar-se e colonizar outros tecidos.

PATOGÊNESE DAS INFECÇÕES POR MRSA ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

Foram identificados vários determinantes de virulência como fatores que contribuem para a patogênese das infecções por MRSA-AC. Existe uma forte associação epidemiológica entre a presença do gene para a leucocidina de Panton-Valentine e infecções da pele e dos tecidos moles, bem como pneumonia necrosante pós-*influenza*. Outros determinantes que podem desempenhar um papel na patogênese dessas infecções incluem o elemento móvel catabólico da arginina (ACME), um agrupamento de genes singulares que podem facilitar a evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro; modulinas solúveis em fenol, uma família de peptídeos citolíticos, e toxina α.

Resposta do hospedeiro à infecção por *S. aureus* A principal resposta do hospedeiro à infecção por *S. aureus* consiste no recrutamento de PMN. Essas células são atraídas para os locais de infecção por componentes bacterianos como peptídeos formilados ou peptidoglicana, bem como por citocinas, por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas (IL) 1 e 6, liberadas pelos macrófagos ativados e pelas células endoteliais.

Embora a maioria dos indivíduos tenha anticorpos dirigidos contra os estafilocócicos, ainda não está claro se os níveis desses anticorpos são qualitativa ou quantitativamente suficientes para proteger o hospedeiro da infecção. Ainda que os anticorpos anticapsulares e antimSCRAMM facilitem a opsonização *in vitro* e tenham sido protetores contra a infecção em diversos modelos animais, eles ainda não conseguiram impedir com sucesso as infecções estafilocócicas em ensaios clínicos.

Patogênese da doença mediada por toxina O *S. aureus* produz três tipos de toxina: citotoxinas, superantígenos das toxinas pirogênicas e toxinas esfoliativas. Tanto os dados epidemiológicos quanto estudos em animais sugerem que os anticorpos antitoxinas são protetores contra a SCT, a intoxicação alimentar estafilocócica e a síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE). Essas doenças desenvolvem-se depois da síntese e absorção da toxina e da resposta subsequente do hospedeiro desencadeada pela toxina.

ENTEROTOXINA E TOXINA 1 DA SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO (TSCT-1) Os superantígenos de toxinas pirogênicas formam uma família de proteínas de pequeno peso molecular e estruturalmente semelhantes, responsáveis por duas doenças: a SCT e a intoxicação alimentar. A SCT resulta da capacidade das enterotoxinas e da TSCT-1 de atuar como mitógenos para as células T. No processo normal de apresentação antigênica, o antígeno é inicialmente processado dentro da célula, e, em seguida, os peptídeos são apresentados ao sulco do complexo principal de histocompatibilidade (MCH) classe II, desencadeando uma resposta detectável das células T. Por outro lado, as enterotoxinas ligam-se diretamente à região invariável do MHC – fora do sulco do MHC da classe II. Em seguida, as enterotoxinas podem ligar-se a receptores das células T por meio da cadeia vβ, e essa ligação resulta em uma acentuada hiperexpansão dos clones de células T (até 20% da população total de células T). A consequência dessa expansão de células T consiste em uma "tempestade de citocinas", com liberação de mediadores inflamatórios, como interferon-γ, IL-1, IL-6, TNF-α e TNF-β. A doença multissistêmica resultante produz um conjunto de achados que simulam aqueles do choque endotóxico; contudo, os mecanismos patogênicos são diferentes. A liberação de endotoxina pelo trato gastrintestinal pode aumentar de modo sinérgico os efeitos da toxina.

Outra região da molécula de enterotoxina é responsável pelos sintomas da intoxicação alimentar. As enterotoxinas são termoestáveis e podem sobreviver a condições que destroem as bactérias. A doença resultante é causada pela ingestão da toxina pré-formada. Por essa razão, o período de incubação é curto (1 a 6 h). A toxina estimula o nervo vago e o centro dos vômitos no encéfalo. Além disso, estimula a atividade peristáltica do intestino.

TOXINAS ESFOLIATIVAS E SPEE As toxinas esfoliativas são responsáveis pela SPEE. As toxinas que produzem doença nos seres humanos são de dois sorotipos: ETA e ETB. Essas toxinas são serina proteases, as quais clivam as caderinas dos desmossomos na camada superficial da pele, provocando esfoliação. O resultado é uma separação da epiderme na camada granulosa, responsável pela descamação superficial da pele que caracteriza essa doença.

DIAGNÓSTICO

As infecções estafilocócicas são facilmente diagnosticadas pela coloração de Gram **(Fig. 172.1)** e pelo exame microscópico do conteúdo de um abscesso ou dos tecidos infectados. Em geral, a cultura rotineira do material infectado fornece resultados positivos, e as hemoculturas são positivas em alguns casos, mesmo quando as infecções estão localizadas em focos extravasculares. O *S. aureus* raramente é um contaminante em hemoculturas. Os ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) têm sido usados para firmar o diagnóstico rápido das infecções por *S. aureus* e estão sendo cada vez mais utilizados nos laboratórios de microbiologia clínica. Atualmente, dispõe-se de vários testes *point-of-care* para a triagem de pacientes para colonização pelo MRSA. Ainda existe dificuldade em determinar se os pacientes com bacteremia por *S. aureus* documentada também têm endocardite infecciosa ou um foco infeccioso metastático. As hemoculturas uniformemente positivas sugerem uma infecção endovascular, como a endocardite (ver "Bacteremia, sepse e endocardite infecciosa", adiante).

SÍNDROMES CLÍNICAS

(Quadro 172.1.)

QUADRO 172.1 DOENÇAS COMUNS CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Infecções da pele e tecidos moles

- Foliculite
- Abscesso, furúnculo, carbúnculo
- Celulite
- Impetigo
- Mastite
- Infecções de feridas cirúrgicas

Infecções musculoesqueléticas

- Artrite séptica
- Osteomielite (disseminação hematogênica ou contígua)
- Piomiosite
- Abscesso de psoas

Infecções do trato respiratório

- Pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica
- Êmbolos pulmonares sépticos
- Pneumonia pós-viral (p. ex., *influenza*)
- Empiema

Bacteremia e suas complicações

- Sepse, choque séptico
- Focos metastáticos de infecção (rins, articulações, ossos, pulmões)
- Endocardite infecciosa

Endocardite infecciosa

- Associada ao uso de drogas injetáveis
- Valva nativa
- Prótese valvar
- Hospitalar

Infecções associadas a dispositivos (p. ex., cateteres intravasculares, próteses articulares)

Doenças mediadas por toxinas

- Síndrome do choque tóxico

Intoxicação alimentar
Síndrome da pele escaldada estafilocócica
Infecções invasivas associadas ao *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade
Fasceíte necrosante
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Pneumonia necrosante
Púrpura fulminante

Infecções da pele e tecidos moles O *S. aureus* causa várias infecções cutâneas, muitas das quais também podem ser causadas por estreptococos do grupo A ou (menos comumente) por outras espécies de estreptococos. Os fatores predisponentes comuns para a infecção cutânea por *S. aureus* incluem afecções crônicas da pele (p. ex., eczema), lesões cutâneas (p. ex., picadas de insetos, traumatismos mínimos), injeções (p. ex., diabéticos e usuários de drogas injetáveis) e higiene pessoal precária. Essas infecções caracterizam-se pela formação de bolhas contendo pus, as quais geralmente começam nos folículos pilosos e espalham-se para os tecidos adjacentes. A *foliculite* é uma infecção superficial que envolve o folículo piloso, com uma área central de purulência (pus), circundada por induração e eritema. Os *furúnculos* (bolhas) são lesões mais dolorosas e extensas que tendem a ocorrer nas regiões pilosas e úmidas do corpo e a espalhar-se a partir dos folículos pilosos, formando um abscesso propriamente dito com área de purulência central. Os *carbúnculos* localizam-se mais comumente na região inferior do pescoço e são lesões ainda mais graves e dolorosas que resultam da coalescência de outras lesões que acometem as camadas mais profundas dos tecidos subcutâneos. Em geral, os furúnculos e carbúnculos são diagnosticados de imediato e frequentemente há pus, o qual pode ser espremido do abscesso ou drenado espontaneamente. Outras infecções cutâneas por *S. aureus* incluem impetigo e celulite. Essa bactéria constitui uma das causas mais comuns de infecção de feridas cirúrgicas.

Ocorre *mastite* em 1 a 3% das mães nutrizes. Essa infecção das mamas, que geralmente ocorre de 2 a 3 semanas após o parto, caracteriza-se por um quadro clínico que varia da celulite à formação de abscesso. Os sinais sistêmicos, como febre e calafrios, geralmente estão presentes nos casos mais graves.

Infecções musculoesqueléticas O *S. aureus* está entre os agentes etiológicos mais comuns das infecções ósseas – tanto as que resultam da disseminação hematogênica quanto as que surgem por contiguidade a partir de um foco infeccioso dos tecidos moles. Na maioria dos casos, a *osteomielite hematogênica* das crianças acomete os ossos longos. As infecções causam febre e dor óssea, ou a criança reluta em sustentar peso sobre o membro acometido. A contagem de leucócitos e a velocidade de hemossedimentação geralmente estão elevadas. As hemoculturas são positivas em cerca de 50% dos casos. Quando necessário, as biópsias ósseas a fim de obter material para cultura, e o exame histopatológico geralmente confirmam o diagnóstico. As radiografias de rotina podem ser normais por até 14 dias depois do início dos sintomas. Em geral, a cintilografia com fosfonato ^{99m}Tc demonstra evidências precoces de infecção. A ressonância magnética (RM) é mais sensível do que as outras modalidades para firmar o diagnóstico radiológico.

Em adultos, a osteomielite hematogênica dos ossos longos é menos comum. Entretanto, a *osteomielite vertebral* é uma das apresentações clínicas mais frequentes. As infecções da coluna vertebral são observadas com mais frequência em pacientes com endocardite, indivíduos em hemodiálise, diabéticos e usuários de drogas intravenosas. Essas infecções podem causar dor lombar intensa e febre, mas também podem passar despercebidas clinicamente, causando dor lombar crônica e febre baixa. O *S. aureus* constitui a causa mais comum de abscesso epidural, uma complicação que pode causar disfunção neurológica. Os pacientes queixam-se de dificuldade para urinar ou deambular e de dor radicular, além dos sintomas associados à osteomielite. Nesses casos, a intervenção cirúrgica geralmente constitui uma emergência médica. A RM estabelece com mais segurança o diagnóstico **(Fig. 172.2)**.

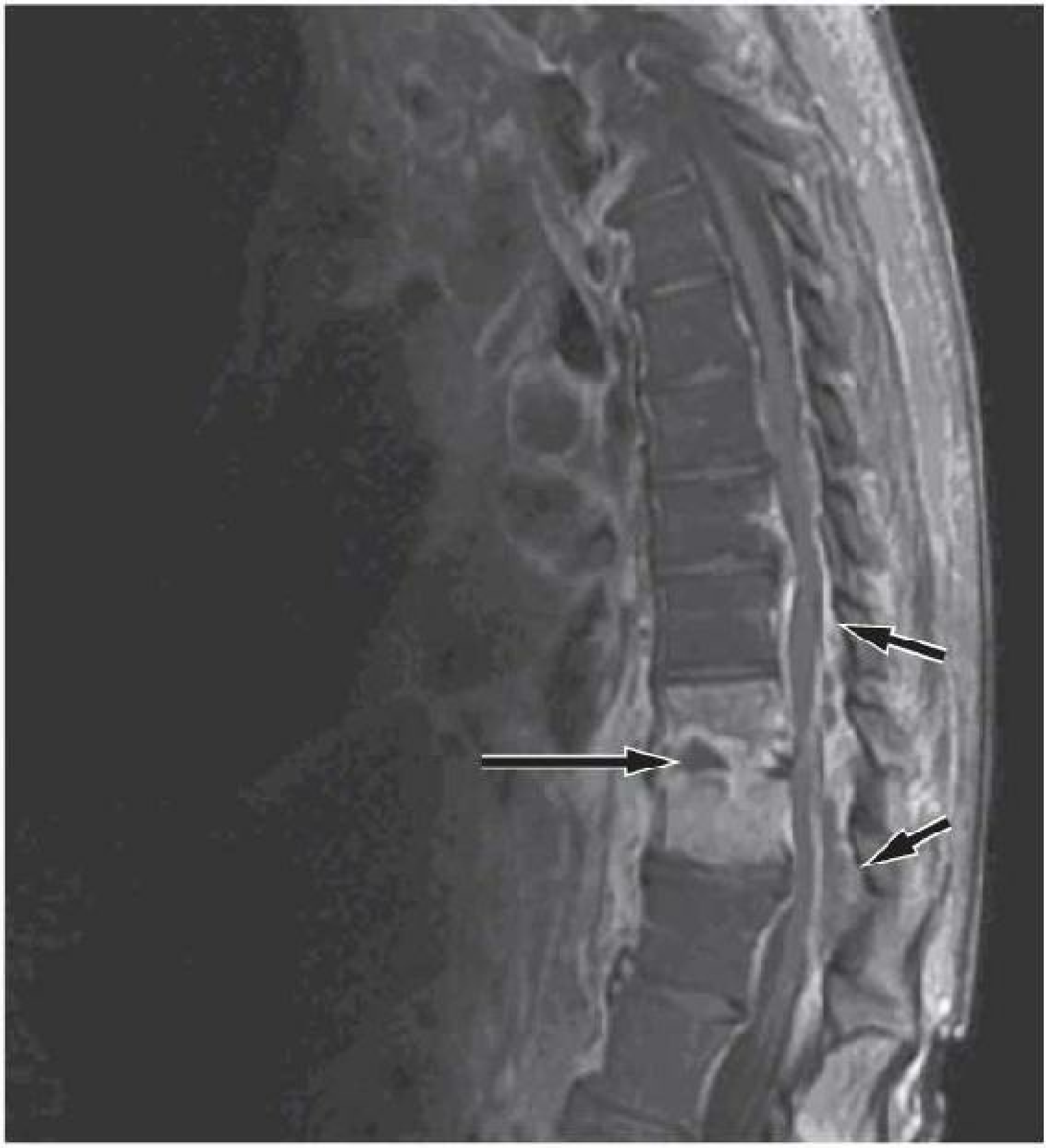

FIGURA 172.2 **Osteomielite vertebral por *S. aureus* e abscesso epidural acometendo o disco torácico entre T9 e T10.** A ressonância magnética sagital da coluna após contraste ilustra a destruição do espaço intervertebral T9-T10 com realce (*seta*). Ocorre compressão da medula torácica e observa-se uma coleção epidural que se estende de T9 até T11 (*setas curtas*).

As infecções ósseas resultantes da disseminação contígua tendem a desenvolver-se a partir das infecções dos tecidos moles, como as associadas a úlceras diabéticas ou vasculares, cirurgia ou traumatismo. Osso exposto, fístula com drenagem, dificuldade de cicatrização ou drenagem persistente sugerem envolvimento do osso subjacente. A ocorrência de comprometimento ósseo é confirmada por cultura e exame histopatológico do osso (que revela sinais de infiltração de PMN). A contaminação do material de cultura pelos tecidos adjacentes poderá dificultar o diagnóstico da osteomielite quando não for possível confirmá-lo pelo exame histopatológico. Além disso, às vezes é difícil diferenciar radiologicamente entre osteomielite e infecção dos tecidos moles que recobrem um foco de osteíte subjacente.

Tanto em crianças quanto em adultos, o *S. aureus* constitui a causa mais comum da *artrite séptica* em articulações naturais. Essa infecção evolui rapidamente e pode estar associada à destruição extensa da articulação se não for tratada. O paciente tem dor intensa à mobilização da articulação afetada, edema e febre. A aspiração da articulação demonstra líquido turvo com > 50.000 PMN/μL e cocos Gram-positivos em cachos na coloração de Gram **(Fig. 172.1)**. Nos adultos, a artrite séptica pode resultar de traumatismo, cirurgia ou disseminação hematogênica. As articulações acometidas com maior frequência são os joelhos, os ombros, o quadril e as falanges. A infecção frequentemente se desenvolve nas articulações já lesionadas por osteoartrite ou artrite reumatoide. Também podem ocorrer infecções iatrogênicas resultantes da aspiração ou injeção de bactérias dentro da articulação. Nesses casos, o paciente tem agravamento da dor, edema da articulação envolvida e febre.

A *piomiosite* é uma infecção incomum dos músculos esqueléticos, diagnosticada principalmente nas regiões de clima tropical, mas que também ocorre em pacientes imunocomprometidos e infectados pelo HIV. Acredita-se que se origine de bacteremia oculta. A piomiosite manifesta-se na forma de febre, edema e dor localizada sobre o músculo acometido. A aspiração do líquido do tecido acometido revela a presença de pus. Embora a infecção possa estar associada a uma história de traumatismo, a patogênese não está bem esclarecida.

Infecções do trato respiratório As infecções respiratórias causadas pelo *S. aureus* ocorrem em algumas situações clínicas especiais. Essa bactéria causa infecções graves do trato respiratório em recém-nascidos e lactentes; tais infecções produzem dispneia, febre e insuficiência respiratória. As radiografias de tórax podem demonstrar pneumatoceles (cavidades irregulares de paredes finas). O pneumotórax e o empiema são complicações reconhecidas.

Nos adultos, as infecções pulmonares hospitalares causadas por *S. aureus* são comuns entre pacientes intubados em unidades de terapia intensiva. Os pacientes com colonização nasal correm maior risco de adquirir essas infecções. A apresentação clínica não é diferente das infecções pulmonares causadas por outras bactérias. Os pacientes produzem grandes volumes de secreção brônquica e manifestam insuficiência respiratória, febre e infiltrados pulmonares novos. A diferenciação entre pneumonia bacteriana e outras causas de insuficiência respiratória ou infiltrados pulmonares novos em pacientes em estado crítico em geral é difícil e depende de um conjunto de manifestações clínicas, bem como achados radiológicos e laboratoriais.

As infecções respiratórias adquiridas na comunidade, causadas pelo *S. aureus,* costumam ocorrer após infecções virais, mais comumente *influenza*. Os pacientes podem apresentar febre, expectoração de escarro sanguinolento e pneumatoceles nos campos pulmonares médios ou múltiplos infiltrados pulmonares de distribuição irregular. O diagnóstico é firmado pela coloração de Gram e por cultura. Embora sejam úteis, as hemoculturas em geral são negativas.

Bacteremia, sepse e endocardite infecciosa A bacteremia por *S. aureus* pode ser complicada por sepse, endocardite, vasculite ou disseminação metastática (formação de coleções supurativas em outros locais teciduais). A frequência da disseminação metastática durante a bacteremia foi estimada em até 31%. Entre os órgãos mais acometidos pelos focos metastáticos estão as articulações, os rins, os ossos e os pulmões.

A detecção dessas complicações baseando-se apenas em métodos diagnósticos clínicos e laboratoriais é, com frequência, difícil. As condições comórbidas que em geral são observadas em associação à bacteremia por *S. aureus* e que aumentam o risco de complicações incluem diabetes melito, infecção pelo HIV e insuficiência renal. Outros fatores do hospedeiro associados a um risco aumentado de complicações consistem em bacteremia por *S. aureus* adquirida na comunidade (exceto em usuários de drogas injetáveis), a ausência de um foco primário detectável de infecção e a presença de dispositivos ou materiais protéticos.

Clinicamente, a sepse pelo *S. aureus* causa um quadro semelhante ao observado na septicemia associada a outras bactérias. A evolução bem conhecida das alterações hemodinâmicas – começando com alcalose respiratória e achados clínicos de hipotensão e febre – é comum. O diagnóstico microbiológico é firmado por hemoculturas positivas.

A incidência global da endocardite por *S. aureus* tem aumentado ao longo dos últimos 20 anos. Na atualidade, o *S. aureus* constitui a principal causa de endocardite no mundo inteiro, respondendo por 25 a 35% dos casos. Esse aumento deve-se, pelo menos em parte, ao maior uso de dispositivos intravasculares. Os estudos de pacientes com bacteremia por *S. aureus* e cateteres intravasculares que usaram ecocardiografia transesofágica verificaram uma incidência de endocardite infecciosa de aproximadamente 25%. Outros fatores associados a um risco aumentado de endocardite incluem uso de drogas injetáveis, hemodiálise, presença de dispositivos protéticos intravasculares por ocasião da bacteremia e imunossupressão. Os pacientes com dispositivos cardíacos implantáveis (p. ex., marca-passos permanentes) correm risco aumentado de endocardite ou infecções relacionadas ao uso de dispositivos. Apesar da disponibilidade de antibióticos eficazes, as taxas de mortalidade associadas a tais infecções ainda variam de 20 a 40%, dependendo do tipo de hospedeiro e da natureza da infecção. As complicações da endocardite associada ao *S. aureus* são insuficiência das valvas cardíacas, embolia periférica, disseminação metastática e acometimento do sistema nervoso central (SNC) (p. ex., aneurismas micóticos, acidente vascular encefálico embólico).

A endocardite por *S. aureus* é encontrada em quatro situações clínicas: (1) endocardite das câmaras direitas associada ao uso de drogas injetáveis; (2) endocardite das valvas esquerdas naturais; (3) endocardite de próteses valvares; e (4) endocardite hospitalar. Em cada uma dessas situações, deve-se suspeitar do diagnóstico pela identificação de estigmas clínicos sugestivos de endocardite. Esses achados incluem manifestações cardíacas, como sopros cardíacos valvares recentes ou modificados; evidências cutâneas, como lesões vasculíticas, nódulos de Osler ou lesões de Janeway; sinais de doença embólica direita ou esquerda; e história sugestiva de risco de bacteremia por *S. aureus*. Se o paciente não tiver sido tratado anteriormente com antibióticos, as hemoculturas quase sempre serão positivas. Embora seja menos sensível do que a ecocardiografia transesofágica, a ecocardiografia transtorácica é menos invasiva e, com frequência, demonstra a existência de vegetações valvares. Os critérios de Duke **(ver Quadro 155.3)** são, hoje, comumente usados para ajudar a estabelecer a probabilidade desse diagnóstico.

A endocardite aguda da valva tricúspide direita pelo *S. aureus* costuma ser mais diagnosticada entre os usuários de drogas injetáveis. A apresentação clínica clássica inclui febre alta, aspecto clínico de toxemia, dor torácica pleurítica e expectoração de secreção purulenta (sanguinolento em alguns casos). As radiografias de tórax ou a tomografia computadorizada (TC) revelam evidências de êmbolos pulmonares sépticos (pequenas lesões circulares periféricas que podem formar cavidades com o passar do tempo) **(Fig. 172.3)**. Uma porcentagem elevada dos pacientes acometidos não tem história de lesão valvar preexistente. No início da doença, tais pacientes podem ter apenas febre, sem outras anormalidades cardíacas ou sinais que indiquem a origem do processo. Por essa razão, um grau elevado de suspeita é essencial para o diagnóstico.

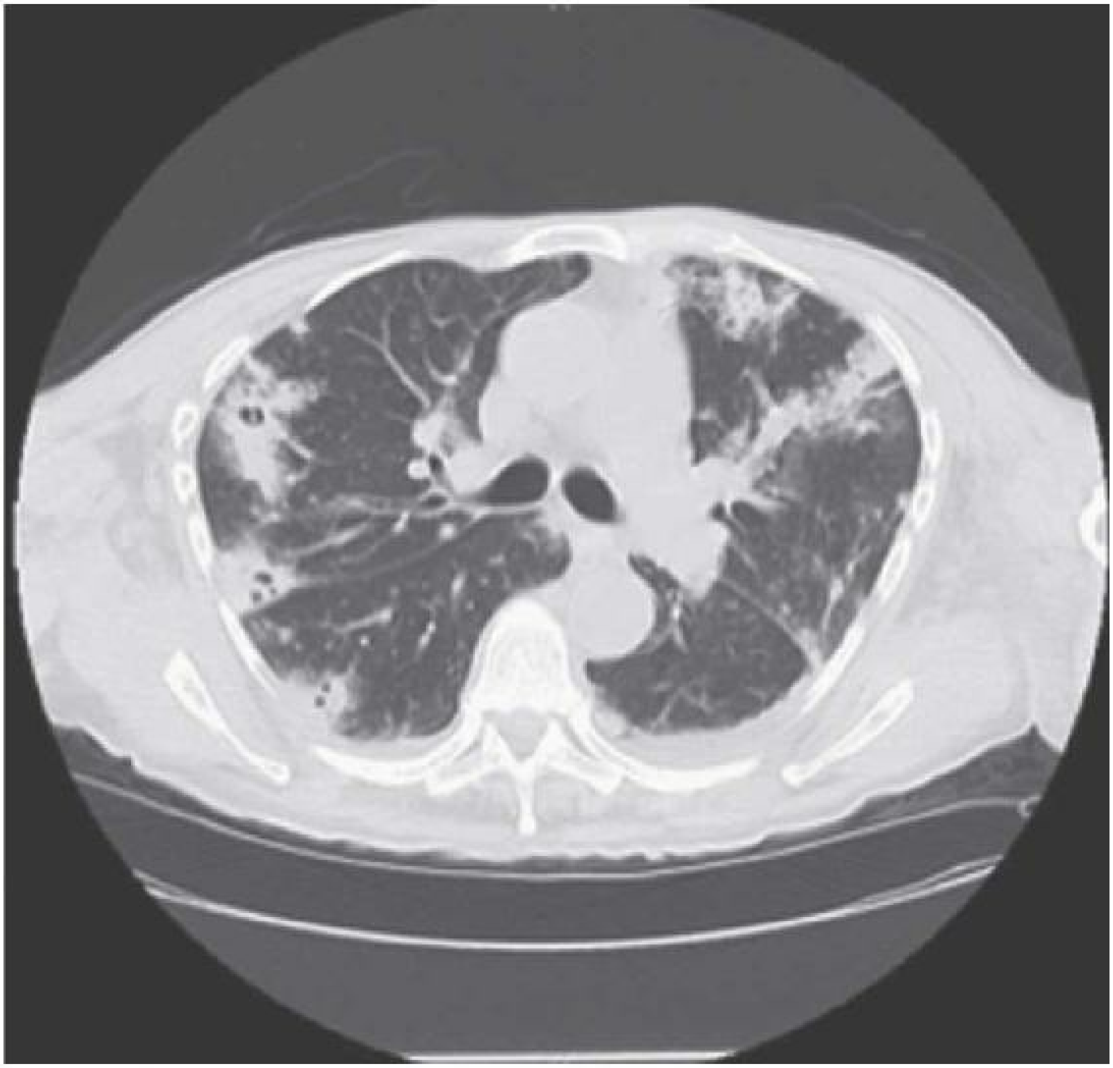

FIGURA 172.3 **Tomografia computadorizada ilustrando êmbolos pulmonares sépticos** em um paciente com bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina.

Os indivíduos com lesão antecedente de valvas cardíacas apresentam mais comumente endocardite de valva nativa esquerda, a qual acomete a valva lesionada. Esses pacientes tendem a ter idade mais avançada do que os indivíduos com endocardite no lado direito, seu prognóstico é mais reservado e a incidência de complicações (incluindo êmbolos periféricos, descompensação cardíaca e disseminação metastática) é maior.

O *S. aureus* é uma das causas mais comuns de endocardite de próteses valvares. A infecção é particularmente fulminante no período pós-operatório imediato e está associada a uma taxa de mortalidade elevada. Na maioria dos casos, o tratamento clínico não é suficiente e o paciente deve ser reoperado em caráter de urgência para substituir a valva acometida. Os pacientes tendem a desenvolver insuficiência valvar ou abscessos miocárdicos que se formam na região onde a valva foi implantada.

A frequência aumentada de endocardite hospitalar (15 a 30% dos casos, de acordo com a série) reflete em parte o uso crescente dos dispositivos intravasculares. Esse tipo de endocardite costuma ser causado pelo *S. aureus*. O diagnóstico com frequência é omitido, visto que os pacientes em geral se encontram em estado crítico, vêm recebendo antibióticos por várias outras razões e têm comorbidades.

Infecções do trato urinário As infecções do trato urinário (ITU) raramente são causadas pelo *S. aureus*. A presença de *S. aureus* na urina geralmente sugere disseminação hematogênica. Em alguns casos, as infecções ascendentes por *S. aureus* são causadas pela instrumentação do trato geniturinário.

Infecções associadas a dispositivos protéticos O *S. aureus* é responsável por uma grande porcentagem das infecções relacionadas com dispositivos protéticos. Em geral, essas infecções envolvem cateteres intravasculares, próteses valvares, dispositivos ortopédicos, cateteres peritoniais, marca-passos, dispositivos de suporte ventricular esquerdo e enxertos vasculares. Diferentemente da apresentação mais indolente das infecções por CoNS, as infecções pelo *S. aureus* relacionadas com dispositivos são frequentemente mais agudas, com manifestações tanto localizadas quanto sistêmicas. Essas últimas infecções também tendem a apresentar evolução mais rápida. É relativamente comum encontrar uma coleção piogênica no local em que o dispositivo está implantado. A aspiração de tais coleções e a realização de hemoculturas são elementos importantes para a confirmação do diagnóstico. As infecções por *S. aureus* tendem a ser mais comuns pouco depois da implantação, a menos que o dispositivo seja usado como acesso (p. ex., cateteres intravasculares ou de hemodiálise). Nesse último caso, infecções podem ocorrer a qualquer momento. Como na maioria das infecções de dispositivos protéticos, o sucesso do tratamento em geral depende da remoção do dispositivo. Se permanecerem no local, os dispositivos funcionarão como um nicho potencial para infecções persistentes ou recidivantes.

Infecções associadas ao MRSA adquirido na comunidade Embora a pele e os tecidos moles constituam os locais mais comuns de infecção associada ao MRSA-AC, 5 a 10% dessas infecções são de caráter invasivo e podem até mesmo comportar risco de vida. Essas últimas infecções singulares, incluindo fasceíte necrosante, pneumonia necrosante e sepse com síndrome de Waterhouse-Friderichsen ou púrpura fulminante, raramente eram associadas ao *S. aureus* antes da emergência do MRSA-AC. Essas infecções potencialmente fatais revelam a virulência aumentada das cepas de MRSA.

Doenças mediadas por toxinas • ***INTOXICAÇÃO ALIMENTAR*** O *S. aureus* está entre os agentes etiológicos mais comuns dos surtos de infecção transmitida por alimentos nos Estados Unidos. A intoxicação alimentar causada por estafilococos resulta da inoculação do *S. aureus* produtor de toxinas nos alimentos pelas mãos colonizadas das pessoas que preparam os alimentos. Em seguida, a toxina é produzida nos alimentos que favorecem o crescimento bacteriano, como o creme de ovos, a salada de batata ou as carnes industrializadas. Ainda que as bactérias sejam eliminadas pelo aquecimento, a toxina termoestável não é destruída. O início da doença é rápido, ocorrendo 1 a 6 horas depois da ingestão. A intoxicação alimentar caracteriza-se por náuseas e vômitos, embora também possa haver diarreia, hipotensão e desidratação. O diagnóstico diferencial inclui diarreia de outras etiologias, em especial aquela causada por toxinas semelhantes (p. ex., toxinas elaboradas pelo *Bacillus cereus*). O início rápido, a ausência de febre e a natureza epidêmica da apresentação clínica (sem disseminação secundária) produz suspeita de intoxicação alimentar estafilocócica. Em geral, os sintomas regridem dentro de 8 a 10 horas. O diagnóstico pode ser estabelecido pelo isolamento das bactérias ou pela demonstração de enterotoxina no alimento implicado. O tratamento consiste unicamente em medidas de suporte.

SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO A SCT atraiu a atenção no início da década de 1980, quando ocorreu um surto nacional nos Estados Unidos entre mulheres jovens e sadias nos demais aspectos que estavam menstruadas. Os estudos epidemiológicos demonstraram que tais casos estavam associados ao uso de tampões altamente absorventes que haviam sido lançados recentemente no mercado. Estudos subsequentes demonstraram o papel da TSCT-1 nessas doenças. A retirada do mercado dos referidos tampões resultou no rápido declínio da incidência da doença. Entretanto, casos durante e fora da menstruação continuam a ser relatados. Com frequência, são observados casos não relacionados com a menstruação em pacientes com infecções cirúrgicas ou de ferida pós-parto.

A apresentação clínica é semelhante na SCT em mulheres menstruadas e em casos não relacionados à menstruação. As evidências de infecção clínica por *S. aureus* não são pré-requisitos. A SCT é decorrente da produção de uma enterotoxina ou da TSCT-1, estruturalmente semelhante à enterotoxina. Mais de 90% dos casos menstruais são causados pela TSCT-1, e uma porcentagem alta dos casos não menstruais é provocada por enterotoxinas. A SCT começa com sintomas gripais relativamente inespecíficos. Nos casos menstruais, a doença geralmente tem início dois ou três dias depois do começo da menstruação. As pacientes têm febre, hipotensão e eritrodermia de intensidade variável. O acometimento das mucosas é comum (p. ex., hiperemia conjuntival). A doença pode evoluir rapidamente e causar sintomas como vômitos, diarreia, confusão, mialgias e dor abdominal. Essas manifestações clínicas refletem a natureza multissistêmica da doença, na qual há acometimento do fígado, dos rins, do trato gastrintestinal e/ou do SNC. A descamação da pele ocorre durante o período de convalescença, geralmente 1 a 2 semanas depois do início da doença. Os achados laboratoriais podem incluir azotemia, leucocitose, hipoalbuminemia, trombocitopenia e anormalidades da função hepática.

O diagnóstico de SCT ainda depende de um conjunto de achados, e não de um achado específico e da ausência de evidências de outras infecções possíveis **(Quadro 172.2)**. Outros diagnósticos que precisam ser considerados incluem toxicidade medicamentosa, exantemas virais, febre maculosa das Montanhas Rochosas, sepse e doença de Kawasaki. Essa doença ocorre apenas nos indivíduos que não possuem anticorpos contra TSCT-1. Recidivas serão possíveis se o paciente não produzir anticorpos após a doença.

QUADRO 172.2 **DEFINIÇÃO DOS CASOS DE SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO CAUSADA POR *S. AUREUS***

1. Febre: temperatura ≥ 38,9°C
2. Hipotensão: pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou hipotensão ortostática (queda ortostática da pressão arterial diastólica em ≥ 15 mmHg, síncope ou tontura ortostática)
3. Exantema macular difuso com descamação dentro de 1 a 2 semanas após o início (incluindo as palmas das mãos e as plantas dos pés)
4. Acometimento multissistêmico
    a. Hepático: níveis de bilirrubina ou aminotransferases ≥ 2 vezes o normal
    b. Hematológico: contagem de plaquetas ≤ 100.000/μL
    c. Renal: níveis de ureia sanguínea ou creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior normal
    d. Mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea ou conjuntival
    e. Gastrintestinal: vômitos ou diarreia nos estágios iniciais da doença
    f. Mialgias intensas ou nível sérico de creatina fosfoquinase ≥ 2 vezes o limite superior da normalidade
    g. Sistema nervoso central: desorientação ou alteração da consciência sem sinais neurológicos focais, na ausência de febre e hipotensão
5. Sorologia ou outros testes negativos para sarampo, leptospirose e febre maculosa das Montanhas Rochosas, bem como hemoculturas ou culturas de líquido cerebrospinal negativas para outros microrganismos além de *S. aureus*

Fonte: M Wharton et al: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990; com autorização.

SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA A SPEE afeta principalmente recém-nascidos e crianças. A doença pode variar desde uma bolha localizada até esfoliação de grande parte da superfície cutânea. A pele costuma ser frágil e, com frequência, hipersensível, com bolhas cheias de líquido e de paredes finas. A aplicação de pressão suave resulta em ruptura das lesões, deixando a pele subjacente desnuda (*sinal de Nikolsky*; **Fig. 172.4**). As mucosas geralmente estão preservadas. Nos casos de infecção mais generalizada, muitas vezes há sintomas constitucionais como febre, letargia e irritabilidade, com diminuição da ingestão alimentar. Quantidades significativas de líquido podem ser perdidas nos casos mais extensos. Em geral, a doença ocorre depois da infecção localizada em um entre vários locais possíveis. A SPEE é muito menos comum em adultos, mas pode ocorrer após infecções causadas por cepas que produzem toxina esfoliativa.

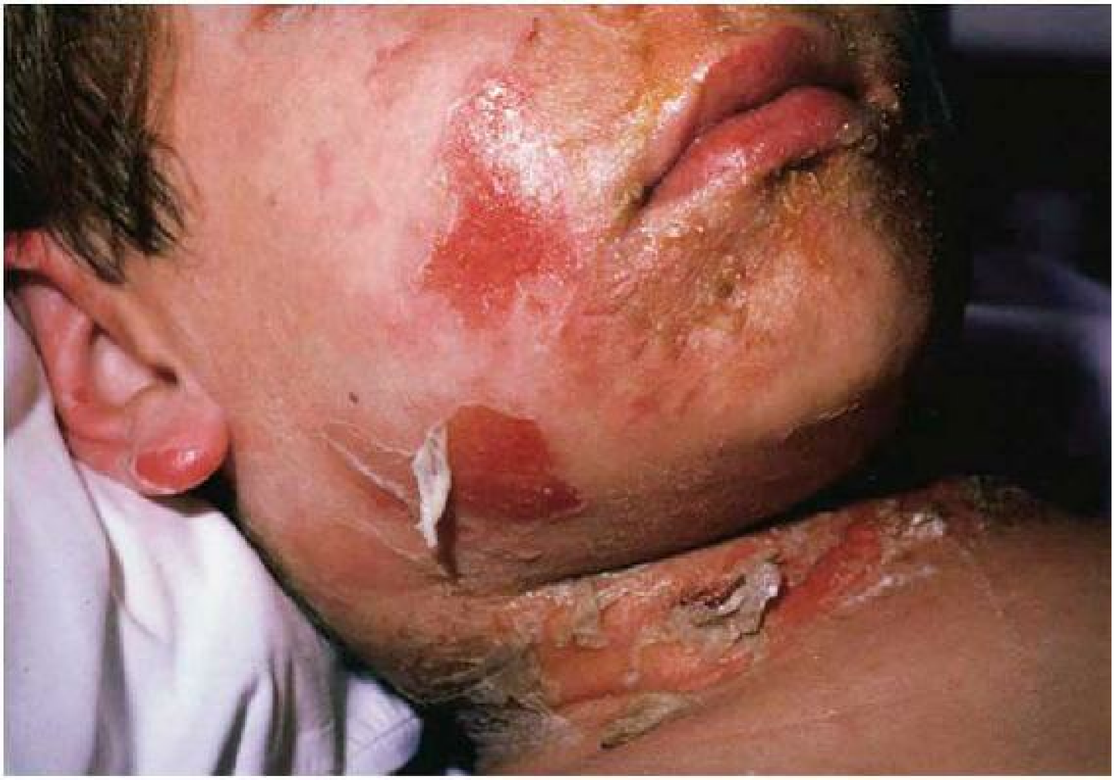

FIGURA 172.4 Evidência de síndrome da pele escaldada estafilocócica em um menino de 6 anos de idade. O sinal de Nikolsky, com separação da camada superficial da camada epidérmica externa é visível. *(Reimpressa, com autorização, de LA Schenfeld et al.: N Engl J Med 342:1178, 2000. 2000 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)*

PREVENÇÃO

A prevenção primária das infecções por *S. aureus* no ambiente hospitalar envolve a lavagem das mãos e uma atenção cuidadosa para os procedimentos apropriados de isolamento. Com uma cuidadosa triagem do estado de portador de MRSA e a aplicação estrita das práticas de isolamento, alguns países escandinavos conseguiram um sucesso significativo na prevenção da introdução e disseminação dos MRSA nos hospitais.

As estratégias de descolonização, utilizando abordagens tanto universais quanto específicas com agentes tópicos (p. ex., mupirocina) para erradicar a colonização nasal e/ou clorexidina para eliminar a colonização cutânea por *S. aureus*, têm sido bem-sucedidas em alguns ambientes clínicos (p. ex., unidades de terapia intensiva) onde existe alto risco de infecção. Uma análise dos ensaios clínicos realizados sugere que pode haver também uma redução na incidência de infecções pós-cirúrgicas em pacientes com colonização nasal por *S. aureus*.

A aplicação de intervenções clínicas selecionadas em uma determinada sequência de etapas prescritas (“*bundling*”) reduziu as taxas de infecções hospitalares relacionadas a procedimentos, como a inserção de cateteres intravenosos, nos quais os estafilococos estão entre os patógenos mais comuns **(ver Quadro 168.4)**. Foram avaliadas diversas estratégias de imunização para a prevenção das infecções por *S. aureus* – tanto ativas (p. ex., vacina conjugada de proteína-polissacarídeo capsular) quanto passivas (p. ex., anticorpo contra o fator de agregação). Entretanto, nenhuma dessas estratégias teve sucesso para profilaxia ou tratamento em ensaios clínicos.

INFECÇÕES POR ESTAFILOCOCOS COAGULASE-NEGATIVOS

Embora sejam consideravelmente menos virulentos do que o *S. aureus*, os CoNS estão entre as causas mais comuns de infecções de dispositivos protéticos. Cerca de 50% das espécies identificadas de CoNS foram associadas a infecções humanas. Entre essas espécies, o *Staphylococcus epidermidis* é o patógeno humano mais comum. Esse componente da flora humana normal é encontrado na pele (onde constitui a espécie de bactéria mais abundante), bem como na orofaringe e na vagina. O *Staphylococcus saprophyticus*, que é uma espécie resistente à novobiocina, é um patógeno comum nas ITU.

PATOGÊNESE

O *S. epidermidis* é a espécie de CoNS mais associada a infecções de dispositivos protéticos. Essa infecção caracteriza-se por um processo de duas etapas, com adesão inicial ao dispositivo, seguida de colonização. O *S. epidermidis* está particularmente adaptado para colonizar tais dispositivos porque possui a capacidade de elaborar o polissacarídeo extracelular (glicocálice ou muco viscoso) que facilita a formação de um biofilme protetor na superfície do dispositivo.

O material artificial implantado é recoberto rapidamente pelo soro ou pelos constituintes teciduais do hospedeiro, como o fibrinogênio ou a fibronectina. Essas moléculas funcionam como ligantes potenciais de fixação, facilitando a adesão inicial das bactérias à superfície do dispositivo. Diversas proteínas associadas à superfície, como a autolisina (AtlE), a proteína de ligação do fibrinogênio e a proteína associada ao acúmulo (PAA), podem desempenhar um papel importante na fixação das bactérias às superfícies artificiais normais ou modificadas. A adesina intercelular, um polissacarídeo, facilita a colonização subsequente dos estafilococos e o seu acúmulo sobre a superfície dos dispositivos. No *S. epidermidis*, os genes da adesina intercelular (*ica*) são mais encontrados nas cepas associadas às infecções de dispositivos do que nas cepas associadas à colonização das superfícies mucosas. O biofilme parece atuar como barreira protetora das bactérias contra os mecanismos de defesa do hospedeiro, bem como dos antibióticos, ao mesmo tempo em que fornece um ambiente adequado à sobrevida desses microrganismos. O ácido poli-γ-DL-glutâmico, que é secretado pelo

S. epidermidis, proporciona uma proteção contra a fagocitose pelos neutrófilos.

Duas espécies adicionais de estafilococos, *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus schleiferi*, produzem infecções mais graves (endocardite de valvas nativas e osteomielite) do que outros CoNS. O mecanismo dessa virulência mais intensa é desconhecido, embora as duas espécies pareçam compartilhar de mais determinantes de virulência com o *S. aureus* (p. ex., fator aglutinante e lipase) do que o CoNS.

A capacidade do *S. saprophyticus* de causar ITU em mulheres jovens parece estar relacionada com sua maior capacidade de aderir às células do epitélio urinário. Uma hemaglutinina/adesina de 160 kDa pode contribuir para essa afinidade.

DIAGNÓSTICO

Embora a detecção de CoNS nos focos infecciosos ou na corrente sanguínea não seja difícil pelos métodos convencionais de cultura microbiológica, a interpretação desses resultados costuma ser problemática. Como tais microrganismos estão presentes em grandes quantidades na pele, eles frequentemente contaminam as culturas. Algumas estimativas indicaram que apenas 10 a 25% das hemoculturas positivas para CoNS realmente revelam bacteremia. Surgem problemas semelhantes quando são obtidas culturas de outros locais. Entre as manifestações clínicas sugestivas de bacteremia verdadeira estão febre, sinais de infecção localizada (p. ex., eritema ou secreção purulenta no local de acesso do cateter IV), leucocitose e sinais sistêmicos de sepse. As alterações laboratoriais sugestivas de bacteremia verdadeira consistem em múltiplos isolamentos da mesma cepa (ou seja, da mesma espécie com teste de sensibilidade igual ou um *fingerprint* de DNA muito semelhante) em culturas separadas, crescimento da cepa em 48 horas, e crescimento bacteriano em frascos de cultura aeróbia e anaeróbia.

SÍNDROMES CLÍNICAS

Os CoNS causam infecções relacionadas com diversos tipos de dispositivos protéticos, incluindo as que acometem próteses de valvas cardíacas e articulações, enxertos vasculares, dispositivos intravasculares e *shunts* do SNC. Em todas essas situações, a apresentação clínica é semelhante. Os sinais de infecção localizada geralmente são sutis, a taxa de progressão da doença é lenta e com frequência há poucas manifestações sistêmicas. Os sinais de infecção, como secreção purulenta, dor localizada ou afrouxamento dos implantes artificiais, são evidentes em alguns casos. É comum haver febre, mas isso nem sempre ocorre, e pode haver leucocitose branda. Os níveis dos reagentes de fase aguda, a velocidade de hemossedimentação e a concentração de proteína C-reativa podem estar elevados.

As infecções não associadas a dispositivos protéticos são incomuns, porém a endocardite de valvas naturais causada pelos CoNS é responsável por cerca de 5% dos casos descritos em algumas revisões. O *S. lugdunensis* parece ser um patógeno mais virulento nessa circunstância, causando mortalidade mais alta e destruição valvar rápida com formação de abscesso.

TRATAMENTO INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS

PRINCÍPIOS GERAIS DE TRATAMENTO

A incisão cirúrgica e a drenagem de todas as coleções supurativas constituem a intervenção terapêutica mais importante para as infecções estafilocócicas. A emergência dos MRSA na comunidade aumentou a importância de proceder a culturas de todas as coleções com o objetivo de identificar os patógenos e determinar a sensibilidade a antimicrobianos. O tratamento bem-sucedido das infecções de dispositivos protéticos geralmente requer a remoção do dispositivo. Nas situações em que a remoção do dispositivo não é possível, ou a infecção é causada por CoNS, pode-se justificar uma tentativa inicial de tratamento clínico sem a remoção do dispositivo. Devido ao risco bem reconhecido de complicações associadas à bacteremia por *S. aureus* (p. ex., endocardite, focos metastáticos de infecção), o tratamento em geral é prolongado (4 a 6 semanas), a não ser que o paciente esteja incluído no grupo de indivíduos com baixo risco de complicações.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Continua havendo controvérsia quanto à duração do tratamento para as infecções bacterêmicas por *S. aureus*. Os pacientes com bacteremia “complicada” correm risco aumentado de endocardite e infecções metastáticas. Entre as anormalidades associadas ao risco elevado de bacteremia com complicações estão as hemoculturas persistentemente positivas por 96 horas depois de iniciado o tratamento, a aquisição da infecção na comunidade, a não eliminação de um foco de infecção removível (p. ex., cateter intravascular) e a infecção com manifestações cutâneas ou embólicas. Em pacientes imunocompetentes para os quais se planeja um ciclo curto de tratamento, justifica-se a realização de ecocardiografia transesofágica para descartar a possibilidade de endocardite, visto que nem as manifestações clínicas nem os achados laboratoriais são capazes de detectar com segurança a presença de comprometimento cardíaco. Além disso, indica-se uma investigação radiológica agressiva para identificar possíveis coleções metastáticas. Todos os locais sintomáticos precisam ser cuidadosamente avaliados.

ESCOLHA DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

A escolha dos antimicrobianos usados para tratar as infecções causadas por estafilococos tanto coagulase-positivos quanto coagulase-negativos tornou-se cada vez mais problemática, em virtude da prevalência de cepas resistentes a múltiplos fármacos. A resistência dos estafilococos à maioria das famílias de antibióticos, incluindo β-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e (em menor grau) glicopeptídeos, aumentou. Essa tendência é mais evidente com os CoNS: > 80% das cepas hospitalares são resistentes à meticilina, e essas cepas resistentes à meticilina também demonstram habitualmente resistência à maioria dos outros antibióticos. Como a seleção dos agentes antimicrobianos para as infecções por *S. aureus* é semelhante àquela para as infecções por CoNS, as opções de tratamento para esses patógenos são analisadas em conjunto e estão resumidas no **Quadro 172.3**.

QUADRO 172.3 **TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DAS INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS**[a]

Sensibilidade/resistência da cepa isolada	Fármaco de escolha	Alternativas	Comentários
Terapia parenteral para infecções graves			
Sensível à penicilina	Penicilina G (4 mU a cada 4 h)	Nafcilina ou oxacilina (2 g a cada 4 h), cefazolina (2 g a cada 8 h), vancomicina (1 g a cada 12 h[b])	Menos de 5% dos microrganismos isolados são sensíveis à penicilina. O laboratório de microbiologia clínica precisa verificar se a cepa não é produtora de β-lactamase.
Sensível à meticilina	Nafcilina ou oxacilina (2 g a cada 4 h)	Cefazolina (2 g a cada 8 h), vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h[b])	Os pacientes com alergia à penicilina podem ser tratados com uma cefalosporina se a alergia não envolver uma reação anafilática ou acelerada; a dessensibilização aos β-lactâmicos pode estar indicada para casos selecionados de infecção grave, quando há necessidade de atividade bactericida máxima (p. ex., endocardite de prótese valvar[c]). Uma β-lactamase de tipo A pode hidrolisar rapidamente a cefazolina e reduzir a sua eficácia na endocardite. A vancomicina é uma opção menos efetiva.
Resistente à meticilina	Vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h[b]), daptomicina (6 mg/kg IV a cada 24 h[b,d]) para bacteremia, endocardite e infecções cutâneas complicadas	Linezolida (600 mg a cada 12 h VO ou IV), ceftarolina (600 mg IV a cada 12 h)	É necessária a realização de teste de sensibilidade antes de escolher um fármaco alternativo. Para algumas infecções graves, foram usadas doses mais altas de daptomicina. A quinupristina/dalfopristina é bactericida contra cepas isoladas resistentes à meticilina, a não ser que a cepa seja resistente à eritromicina ou clindamicina. A eficácia do tratamento adjuvante não está bem estabelecida em muitas situações. Tanto a linezolida quanto a quinupristina/dalfopristina tiveram atividade

			in vitro contra a maioria das cepas de VISA e VRSA. Ver o rodapé para o tratamento da endocardite de prótese valvar.[c]
Resistente à meticilina, com resistência intermediária ou total à vancomicina[e]	Daptomicina (6 mg/kg a cada 24 h[b,d]) para bacteremia, endocardite e infecções cutâneas complicadas	Igual à alternativa para cepas resistentes à meticilina; verificar o teste de sensibilidade *ou* Ceftarolina (600 mg IV a cada 12 h) Os novos agentes incluem tedizolida (200 mg, administrados uma vez ao dia por via IV ou oral) ou dalbavancina (duas doses IV: 1.000 mg, seguidos de 500 mg dentro de uma semana). Ambos os fármacos estão apenas aprovados para o tratamento das infecções da pele e dos tecidos moles	Iguais aos relacionados com cepas resistentes à meticilina; verificar os resultados do teste de sensibilidade. A ceftarolina é usada isoladamente ou em combinação com daptomicina.
Ainda desconhecida (i.e., tratamento empírico)	Vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h[b]), daptomicina (6 mg/kg a cada 24 h[b,d]) para bacteremia, endocardite e infecções cutâneas complicadas	–	O tratamento empírico é administrado quando a sensibilidade da cepa isolada não é conhecida. Recomenda-se a vancomicina para suspeita de infecção por *Staphylococcus aureus* adquirida na comunidade ou hospitalar, devido à frequência aumentada de cepas resistentes à meticilina na comunidade.
Terapia oral para infecções da pele e dos tecidos moles			
Sensível à meticilina	Dicloxacilina (500 mg quatro vezes ao dia), cefalexina (500 mg quatro vezes ao dia)	Minociclina ou doxiciclina (100 mg a cada 12 h[b]), SMX-TMP (1 ou 2 comprimidos de dupla concentração, duas vezes ao dia), clindamicina (300 a 450 mg/kg três vezes ao dia), linezolida (600 mg VO a cada 12 h), tedizolida (200 mg	É importante conhecer a sensibilidade das cepas isoladas aos antibióticos na região geográfica específica. Deve-se efetuar uma cultura de todo material de drenagem.

		VO a cada 24 h)	
Resistente à meticilina	Clindamicina (300 a 450 mg/kg três vezes ao dia), SMX-TMP (1 ou 2 comprimidos de dupla concentração, duas vezes ao dia), minociclina ou doxiciclina (100 mg a cada 12 h[b]), linezolida (600 mg, duas vezes ao dia) ou tedizolida (200 mg uma vez ao dia)	Mesmas opções de "Fármaco de escolha"	É importante conhecer a sensibilidade das cepas isoladas aos antibióticos na região geográfica específica. Deve-se efetuar uma cultura de todo material de drenagem.

[a] As doses recomendadas são para adultos com funções renal e hepática normais. [b] Deve-se ajustar a dose para pacientes com redução da depuração de creatinina. [c] Para o tratamento da endocardite de próteses valvares, recomenda-se a adição de gentamicina (1 mg/kg a cada 8 h), com ajuste da dose de gentamicina se a depuração da creatinina estiver reduzida. [d] A daptomicina não pode ser utilizada para tratamento da pneumonia. [e] Foram relatadas cepas isoladas de *S. aureus* resistentes à vancomicina de pacientes com infecções clínicas.

Abreviações: IV, intravenoso; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; VISA, *S. aureus* de resistência intermediária à vancomicina; VO, via oral; VRSA, *S. aureus* resistente à vancomicina.

Fonte: Modificado com autorização de FD Lowy: N Engl J Med 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.); C Liu et al: Clin Infect Dis 52:285, 2011; DL Stevens et al: Clin Infect Dis 59:148, 2014; and Med Lett Drugs Ther 56:39, 2014.

Em razão da disseminação generalizada dos plasmídeos que contêm a enzima penicilinase, poucas cepas estafilocócicas (< 5%) continuam sensíveis às penicilinas. Entretanto, a penicilina continua sendo o fármaco de escolha contra cepas sensíveis quando o laboratório pode realizar com segurança o teste de sensibilidade à penicilina. As cepas resistentes à penicilina são tratadas com penicilinas semissintéticas resistentes à penicilinase (SPRP), como a oxacilina ou nafcilina. A meticilina foi a primeira SPRP sintetizada, mas atualmente já não é utilizada com frequência. As cefalosporinas são agentes terapêuticos alternativos para essas infecções. As cefalosporinas de segunda e terceira gerações não oferecem vantagens terapêuticas com relação às cefalosporinas de primeira geração no tratamento das infecções estafilocócicas. Os carbapenêmicos têm excelente atividade contra *S. aureus* sensível à meticilina, mas não contra MRSA.

O isolamento dos MRSA foi descrito um ano após a introdução da meticilina. Desde então, a prevalência do MRSA aumentou continuamente. Em muitos hospitais, 40 a 50% das cepas de *S. aureus* são atualmente resistentes à meticilina. A resistência à meticilina indica uma resistência a todas as SPRP, bem como a todas as cefalosporinas (com exceção da ceftarolina). A produção de uma nova proteína de ligação à penicilina (PBP2a) é responsável pela resistência à meticilina. Essa proteína é sintetizada pelo gene *mecA*, o qual (conforme descrito) faz parte de um extenso grupo de elementos genéticos – uma ilha de patogenicidade ou genômica – conhecido como SCC*mec*.

Alguns pesquisadores sugeriram a hipótese de que esse material genético tenha sido adquirido por meio da transferência horizontal a partir de uma espécie estafilocócica relacionada, como *Staphylococcus sciuri*. A expressão fenotípica da resistência à meticilina pode ser constitutiva (i.e., expressa por todos os microrganismos de uma população) ou heterogênea (i.e., demonstrada apenas por uma parte da população total de microrganismos). A detecção da resistência à meticilina no laboratório de microbiologia clínica poderá ser difícil se a cepa expressar resistência heterogênea. Por essa razão, os testes de sensibilidade são realizados rotineiramente sob temperaturas reduzidas (≤ 35°C durante 24 h), com aumento das concentrações de sal do meio para facilitar a expressão da resistência. Além das técnicas de PCR, pesquisadores desenvolveram alguns métodos rápidos para a detecção da resistência à meticilina.

Tendo em vista a diminuição da sensibilidade de cepas de MRSA à vancomicina, tanto a vancomicina quanto a daptomicina são atualmente recomendadas como fármacos de escolha para o tratamento das infecções por MRSA. A vancomicina é menos efetiva do que as SPRP para o tratamento das infecções causadas por cepas sensíveis à meticilina. Alternativas para as SPRP apenas devem ser usadas após cuidadosa consideração em pacientes com história de alergia grave a β-lactâmicos.

Surgiram três tipos de resistência dos estafilococos à vancomicina. (1) A “ascensão” da concentração inibitória mínima (CIM) refere-se ao aumento incremental da CIM da vancomicina que foi detectada em várias áreas geográficas. Os estudos realizados sugerem que as infecções causadas por cepas de *S. aureus* com CIM da vancomicina de > 1 μg/mL podem não responder tão bem à terapia com vancomicina quanto aquelas causadas por cepas com CIM de < 1 μg/mL. Algumas autoridades (p. ex., *The Medical Letter*) recomendaram a escolha de um agente alternativo nessa situação. (2) Em 1997, foi descrita no Japão uma cepa de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina (*S. aureus* de resistência intermediária à vancomicina [VISA]). Subsequentemente, foram relatados outros isolados clínicos de VISA. Todas essas cepas eram resistentes à meticilina e a muitos outros antibióticos. As cepas de VISA parecem ter evoluído (sob a pressão seletiva da vancomicina) a partir das cepas sensíveis à vancomicina, mas são heterogêneas, pois uma pequena porcentagem da população bacteriana expressa o fenótipo de resistência. O mecanismo de resistência dos VISA deve-se, em parte, a uma parede celular anormalmente espessa. A vancomicina é retida pela ligação cruzada anormal dos peptidoglicanos e é incapaz de ter acesso a seu sítio-alvo. (3) Em 2002, foi relatado o primeiro isolado clínico de *S. aureus* totalmente resistente à vancomicina. A resistência dessa cepa e de vários outros isolados clínicos era devida à presença do *vanA*, o gene responsável pela expressão a resistência à vancomicina nos enterococos. Tal constatação sugeriu que a resistência tenha sido adquirida em consequência da transferência conjugal horizontal desse gene a partir de uma cepa de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina. Vários pacientes tinham infecções das quais foram cultivados MRSA e enterococos resistentes a esse antibiótico. O gene *vanA* é responsável pela síntese do dipeptídeo D-Ala-D-Lac em vez do D-Ala-D-Ala. A vancomicina é incapaz de ligar-se ao peptídeo alterado.

A daptomicina, um novo agente bactericida parenteral com atividade antiestafilocócica, foi aprovada para o tratamento da bacteremia (incluindo a endocardite do lado direito) e das infecções cutâneas complicadas. Esse antibiótico é ineficaz para o tratamento das infecções respiratórias. A daptomicina possui um novo mecanismo de ação: ela rompe a membrana citoplasmática. Foi relatada a ocorrência de resistência dos estafilococos à daptomicina, que algumas vezes se desenvolve durante a terapia.

A linezolida – a primeira das oxazolidinonas – possui atividade bacteriostática contra os estafilococos e oferece a vantagem de exibir uma biodisponibilidade comparável após administração oral ou parenteral. Não existem descrições de resistência cruzada com outros inibidores da síntese de proteína. Entretanto, foi relatada a ocorrência de resistência à linezolida. As reações adversas graves à linezolida consistem em trombocitopenia, casos ocasionais de neutropenia e raros casos de neuropatia periférica e óptica.

A tedizolida, uma segunda oxazolidinona liberada em 2014, está disponível em preparações tanto orais quanto parenterais. Apresenta atividade aumentada contra bactérias Gram-positivas resistentes a antibióticos, incluindo estafilococos. A tedizolida é administrada uma vez ao dia.

A ceftarolina é uma cefalosporina de quinta geração com atividade bactericida contra o MRSA (incluindo cepas com sensibilidade reduzida à vancomicina e daptomicina). Foi aprovada para uso em pneumonias hospitalares e infecções da pele e dos tecidos moles.

A estreptogramina parenteral, quinupristina/dalfopristina, é um antibiótico que exibe atividade bactericida contra todos os estafilococos, incluindo as cepas VISA. Esse fármaco foi usado com sucesso no tratamento das infecções graves por MRSA. Nos casos de resistência à eritromicina ou à clindamicina, a quinupristina/dalfopristina é bacteriostática contra os estafilococos. Existem dados limitados sobre a eficácia da quinupristina/dalfopristina ou da linezolida para o tratamento da endocardite infecciosa.

A telavancina é um derivado lipoglicopeptídico da vancomicina, de uso parenteral, que foi aprovada para o tratamento das infecções complicadas da pele e dos tecidos moles e da pneumonia hospitalar. O fármaco tem dois alvos: a parede celular e a membrana celular. Continua sendo ativa contra as cepas de VISA. Em virtude de sua nefrotoxicidade, a telavancina deve ser evitada em pacientes com doença renal.

A dalbavancina é um lipoglicopeptídeo de ação longa, administrada por via parenteral, que tem sido usada no tratamento das infecções da pele e dos tecidos moles. Em virtude de sua meia-vida longa, pode ser administrada semanalmente. Existem dados limitados sobre o seu uso no tratamento das infecções estafilocócicas invasivas.

Embora as quinolonas sejam razoavelmente ativas contra estafilococos *in vitro*, a frequência de resistência dos estafilococos a esses agentes tem aumentado de forma progressiva, em especial entre as cepas resistentes à meticilina. Quanto ao MRSA, é particularmente preocupante observar a possível emergência de resistência às quinolonas durante o tratamento. Por conseguinte, as quinolonas não são recomendadas para o tratamento das infecções por MRSA. A resistência às quinolonas costuma ser cromossômica e resulta de mutações dos genes da topoisomerase IV ou da DNA-girase, embora bombas de efluxo de vários fármacos também possam contribuir. Conquanto as quinolonas mais novas mostrem mais atividade antiestafilocócica *in vitro*, ainda não está claro se esse aumento significa maior atividade também *in vivo*.

A tigeciclina, um análogo da minociclina de amplo espectro, possui atividade bacteriostática contra o MSRA e foi aprovada para uso no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles, bem como das infecções intra-abdominais por *S. aureus*. Outros antibióticos, como a minociclina e o sulfametoxazol-trimetoprima, foram usados com sucesso para o tratamento das infecções por MRSA em casos de toxicidade ou intolerância à vancomicina.

As combinações de agentes antiestafilocócicos têm sido usadas para aumentar a atividade bactericida no tratamento de infecções graves, como a endocardite ou a osteomielite. Em casos selecionados (p. ex., endocardite do lado direito), também são usadas combinações de fármacos para reduzir a duração do tratamento. Entre os agentes antimicrobianos usados em combinação estão a rifampicina, os aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina) e o ácido fusídico (não encontrado facilmente nos Estados Unidos). Até o momento, os estudos clínicos realizados não documentaram qualquer benefício terapêutico, e relatos recentes demonstraram preocupação quanto à nefrotoxicidade potencial da gentamicina e às reações medicamentosas adversas com a adição de rifampicina. Em consequência, o uso da gentamicina em associação com β-lactâmicos ou outros agentes antimicrobianos não é mais recomendado como rotina para o tratamento da endocardite. A rifampicina continua sendo usada para o tratamento das infecções relacionadas a dispositivos protéticos, bem como no tratamento da osteomielite.

A combinação de daptomicina com antibiótico β-lactâmico foi usada com sucesso no tratamento de pacientes com bacteremia persistente por MRSA, mesmo naqueles infectados por cepas que exibem sensibilidade reduzida à daptomicina. A combinação parece aumentar a atividade bactericida da daptomicina, talvez ao reduzir a carga da superfície celular das bactérias, possibilitando, dessa forma, uma maior ligação da daptomicina.

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA SITUAÇÕES SELECIONADAS

Quando necessário, o uso de agentes antiestafilocócicos orais para infecções da pele e dos tecidos moles sem complicações costuma ser eficaz. Para as demais infecções, o tratamento deve ser parenteral.

Em geral, a endocardite causada pelo *S. aureus* é uma infecção aguda potencialmente fatal. Por essa razão, as hemoculturas devem ser realizadas imediatamente e seguidas da pronta instituição do tratamento antimicrobiano empírico. Para a endocardite de valva nativa causada por *S. aureus* que comporta risco de vida, recomenda-se o tratamento com β-lactâmico. Se for isolada uma cepa de MRSA, recomenda-se a administração de vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8 a 12 h, em doses iguais, até um total de 2 g) ou de daptomicina (6 mg/kg a cada 24 h). A dose de vancomicina deve ser ajustada com base nos níveis séricos mínimos do fármaco. Esses pacientes geralmente são tratados durante 4 a 6 semanas, dependendo a duração da presença ou não de complicações. Para endocardite de prótese valvar, a cirurgia, além da antibioticoterapia, é frequentemente necessária. Recomenda-se a administração de um agente β-lactâmico – ou, se a cepa for resistente a β-lactâmicos, vancomicina (30 mg/kg a cada 24 h, administrada em doses até um total de 2 g) ou daptomicina (6 mg/kg a cada 24 h) – com um aminoglicosídeo (gentamicina, 1 mg/kg IV a cada 8 h) e rifampicina (300 mg por via oral ou IV, a cada 8 h) durante ≥ seis semanas.

Na osteomielite hematogênica ou artrite séptica das crianças, em geral é suficiente administrar um ciclo de tratamento durante quatro semanas. Em adultos, o tratamento costuma ser mais prolongado. Para as formas crônicas de osteomielite, o desbridamento cirúrgico é essencial, além da antibioticoterapia. Nas infecções articulares, um componente fundamental do tratamento é a aspiração ou artroscopia repetida da articulação afetada, a fim de evitar a destruição pelos leucócitos. A combinação de rifampicina com ciprofloxacino tem sido usada com sucesso no tratamento das infecções das próteses articulares, sobretudo quando o dispositivo não pode ser removido. A eficácia dessa combinação pode ser devida a um aumento da atividade contra os estafilococos presentes no biofilme, bem como à obtenção de concentrações intracelulares eficazes.

A escolha do tratamento empírico para as infecções estafilocócicas depende, em parte, dos resultados dos testes de sensibilidade referentes à área geográfica específica. A vancomicina e a daptomicina constituem, cada vez mais, os fármacos de escolha para infecções adquiridas na comunidade e hospitalares. O aumento na incidência de infecções da pele e dos tecidos moles por MRSA-AC chamou a atenção para a necessidade de iniciar um tratamento empírico apropriado. Os agentes orais que têm sido efetivos contra essas cepas isoladas incluem clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, doxiciclina, linozolida e tedizolida.

TRATAMENTO DA SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO

A terapia de suporte com reversão da hipotensão constitui a base do tratamento para a SCT. Alguns pacientes podem necessitar de líquidos e agentes vasopressores. Os tampões ou outro material compressivo devem ser removidos imediatamente. O papel dos antibióticos não é muito evidente. Alguns pesquisadores recomendaram uma combinação de clindamicina com uma penicilina semissintética ou vancomicina (se a cepa isolada for resistente à meticilina). A clindamicina é recomendada porque, como inibidor da síntese proteica, reduz a síntese das toxinas *in vitro*. A linezolida também parece ser efetiva. Recomenda-se o uso de uma penicilina semissintética ou de glicopeptídeo para erradicar qualquer foco infeccioso potencial e eliminar o estado de portador persistente que poderia aumentar a probabilidade de recidiva da doença. Relatos informais comprovam o uso bem-sucedido da imunoglobulina IV no tratamento da SCT. O papel dos glicocorticoides no tratamento dessa síndrome ainda não está estabelecido.

TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS MEDIADAS POR TOXINAS

O tratamento da intoxicação alimentar estafilocócica inclui apenas medidas de suporte. No caso da SPEE, o tratamento com agentes antiestafilocócicos tem como objetivo erradicar o foco primário da infecção.

173

Infecções estreptocócicas

Michael R. Wessels

Muitas variedades de estreptococos ocorrem como parte da flora humana normal, as quais colonizam os tratos respiratório, gastrintestinal e geniturinário. Várias espécies constituem causas importantes de doença humana. O estreptococo do grupo A (EGA, *Streptococcus pyogenes*) é o responsável pela faringite estreptocócica, uma das infecções bacterianas mais comuns nas crianças em idade escolar, e pelas síndromes pós-infecciosas da febre reumática aguda (FRA) e glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE). O estreptococo do grupo B (EGB, *Streptococcus agalactiae*) constitui a principal causa de sepse e meningite bacterianas em recém-nascidos, bem como uma importante causa de endometrite e febre em mulheres parturientes. Os estreptococos *viridans* constituem a causa mais comum de endocardite bacteriana. Os enterococos, que se assemelham morfologicamente aos estreptococos, são atualmente considerados um gênero separado, com base em estudos de homologia do DNA. Por conseguinte, as espécies anteriormente designadas como *Streptococcus faecalis* e *Streptococcus faecium* receberam as novas denominações, de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, respectivamente. Os enterococos são discutidos no **Capítulo 174**.

Os estreptococos são bactérias Gram-positivas, de forma esférica a ovoide, que formam cadeias quando cultivadas em meios líquidos. Os estreptococos que causam infecções humanas são, em sua maioria, anaeróbios facultativos, embora alguns sejam anaeróbios estritos. Os estreptococos são microrganismos relativamente fastidiosos, requerendo um meio enriquecido para o seu crescimento no laboratório. Os médicos e microbiologistas clínicos identificam os estreptococos com base em vários sistemas de classificação, como o padrão hemolítico, o grupo de Lancefield, a denominação da espécie e a denominação comum ou trivial. Muitos dos estreptococos associados a infecções humanas produzem uma zona de hemólise completa (β) ao redor da colônia bacteriana quando cultivados em ágar-sangue. Os estreptococos β-hemolíticos podem ser classificados pelo sistema de Lancefield, um agrupamento sorológico baseado na reação de antissoros específicos com antígenos de carboidrato da parede celular bacteriana. Com raras exceções, os microrganismos pertencentes aos grupos A, B, C e D de Lancefield são todos β-hemolíticos, e cada um deles está associado a padrões característicos de infecção humana. Outros estreptococos produzem uma zona de hemólise parcial (α), frequentemente conferindo uma aparência esverdeada ao ágar.

Esses estreptococos α-hemolíticos ainda são identificados por testes bioquímicos e incluem *Streptococcus pneumoniae* **(Cap. 171)**, que constitui uma importante causa de pneumonia, meningite e outras infecções, e as várias espécies de estreptococos designados coletivamente como *Streptococcus viridans*, as quais fazem parte da microbiota oral normal e constituem agentes importantes da endocardite bacteriana subaguda. Por fim, alguns estreptococos não são hemolíticos, um padrão algumas vezes denominado *hemólise y*. Entre os microrganismos classificados sorologicamente como estreptococos do grupo D, os enterococos são classificados como gênero distinto **(Cap. 174)**. O **Quadro 173.1** fornece um resumo da classificação dos principais grupos de estreptococos que causam infecções humanas.

QUADRO 173.1 **CLASSIFICAÇÃO DOS ESTREPTOCOCOS**

Grupo de Lancefield	Espécies representativas	Padrão hemolítico	Infecções típicas
A	*S. pyogenes*	β	Faringite, impetigo, celulite, escarlatina
B	*S. agalactiae*	β	Sepse e meningite neonatais, infecção puerperal, infecção do trato urinário, infecção de úlceras diabéticas, endocardite
C, G	*S. dysgalactiae* subespécie *equisimilis*	β	Celulite, bacteremia, endocardite
D	Enterococos[a]: *E. faecalis*, *E. faecium*	Habitualmente não hemolíticos	Infecção do trato urinário, bacteremia hospitalar, endocardite
	Não enterococos: *S. gallolyticus* (ateriormente *S. bovis*)	Habitualmente não hemolíticos	Bacteremia, endocardite
Variável ou não grupável	Estreptococos *viridans*: *S. sanguis*; *S. mitis*	α	Endocardite, abscessos dental e cerebral
	Grupo *intermedius* ou *milleri*: *S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*	Variável	Abscessos cerebral e visceral
	Estreptococos anaeróbios[b]: *Peptostreptococcus magnus*	Habitualmente não hemolíticos	Rinossinusite, pneumonia, empiema, abscessos cerebral e hepático

[a]Ver Capítulo 174. [b]Ver Capítulo 201.

ESTREPTOCOCOS DO GRUPO A

O grupo A de Lancefield consiste em uma única espécie, *S. pyogenes*. Como o próprio nome da espécie indica, esse microrganismo está associado a uma variedade de infecções supurativas. Além disso, os EGA podem desencadear as síndromes pós-infecciosas de FRA (exclusivamente associada à infecção por *S. pyogenes*; **Cap. 381**) e GNPE **(Cap. 338)**.

No mundo inteiro, as infecções por EGA e suas sequelas pós-infecciosas (principalmente FRA e cardiopatia reumática) são responsáveis por um número estimado de 500.000 mortes por ano. Embora os dados disponíveis não estejam completos, acredita-se que a incidência de todas as formas de infecções por EGA e a da cardiopatia reumática sejam 10 vezes mais altas em países com recursos limitados do que nos países desenvolvidos **(Fig. 173.1)**.

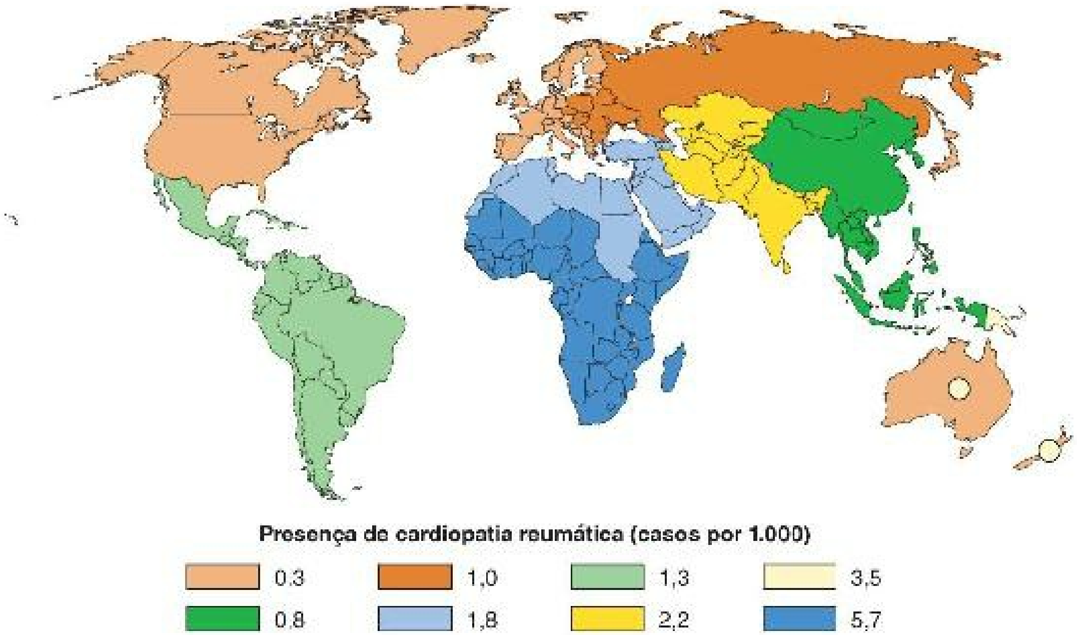

FIGURA 173.1 Prevalência da cardiopatia reumática em indivíduos de 5 a 14 anos de idade. Os círculos na Austrália e Nova Zelândia representam populações nativas (bem como habitantes das ilhas do Pacífico na Nova Zelândia). *(De JR Carapetis et al: Lancet Infect Dis 5:685, 2005, com autorização.)*

PATOGÊNESE

O EGA elabora uma série de componentes da superfície celular e produtos extracelulares, importantes tanto na patogênese da infecção quanto na resposta imune do hospedeiro humano. A parede celular contém um antígeno de carboidrato que pode ser liberado mediante tratamento com ácido. A reação desses extratos ácidos com antissoro específico do grupo A constitui a base para a identificação definitiva de uma cepa estreptocócica, como o *S. pyogenes.* A principal proteína de superfície do EGA é a proteína M, que ocorre em mais de 100 tipos antigenicamente distintos e que constitui a base para a sorotipagem de cepas com antissoros específicos. As moléculas da proteína M são estruturas fibrilares ancoradas na parede celular do microrganismo, as quais se estendem como projeções piliformes a partir da superfície celular. A sequência de aminoácidos da porção distal ou aminoterminal da molécula da proteína M é muito variável, contribuindo para a variação antigênica dos diferentes tipos M, enquanto as regiões mais proximais da proteína são relativamente conservadas. Uma técnica mais recente para a determinação do tipo M em cepas isoladas de EGA utiliza a reação em cadeia da polimerase para amplificar a região variável do gene *emm*, que codifica a proteína M. A análise da sequência de DNA do segmento gênico amplificado pode ser comparada com um extenso banco de dados (desenvolvido nos Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) para a determinação do tipo *emm*. Esse método elimina a necessidade de tipagem dos soros, disponível em apenas alguns laboratórios de referência. A presença da proteína M em uma cepa isolada de EGA correlaciona-se com a sua capacidade de resistir à destruição fagocítica em sangue humano fresco. Esse fenômeno parece ser devido, pelo menos em parte, à ligação do fibrinogênio plasmático às moléculas de proteína M sobre a superfície do estreptococo, interferindo na ativação do complemento e no depósito de fragmentos de complemento opsônicos na célula bacteriana. Tal resistência à fagocitose pode ser superada por anticorpos específicos contra a proteína M; assim, os indivíduos com anticorpos contra determinado tipo M adquiridos em consequência de infecção prévia ficam protegidos contra infecção subsequente por microrganismos do mesmo tipo M, mas não contra aqueles com tipos M diferentes.

O EGA também elabora, em graus variáveis, uma cápsula de polissacarídeo composta de ácido hialurônico. A produção de grandes quantidades de cápsula por determinadas cepas confere uma aparência mucoide característica às colônias. O polissacarídeo capsular desempenha importante papel na proteção dos EGA contra a ingestão e destruição pelos fagócitos. Diferentemente da proteína M, a cápsula de ácido hialurônico é um imunógeno fraco, e não foi constatado que os anticorpos anti-hialuronato sejam importantes na imunidade protetora. A suposta explicação reside na aparente identidade estrutural entre o ácido hialurônico estreptocócico e o ácido hialurônico dos tecidos conectivos dos mamíferos. O polissacarídeo capsular também pode agir na colonização da faringe com EGA por meio de sua ligação à CD44, uma proteína de ligação do ácido hialurônico expressa nas células epiteliais humanas da faringe.

O EGA produz um grande número de produtos extracelulares que podem ser importantes nas toxicidades local e sistêmica, bem como na disseminação da infecção por meio dos tecidos. Esses produtos incluem as estreptolisinas S e O, toxinas que causam lesão das membranas celulares e que são responsáveis pela hemólise provocada pelos microrganismos; estreptoquinase; DNases; SpyCEP, uma serina protease que cliva e inativa a citocina quimiotática, a interleucina 8, inibindo, assim, o recrutamento para o local de infecção; e várias exotoxinas pirogênicas. Anteriormente conhecidas como toxinas eritrogênicas, as exotoxinas pirogênicas provocam o exantema da escarlatina. Desde meados da década de 1980, as cepas de EGA produtoras de exotoxinas pirogênicas foram associadas a infecções invasivas inusitadamente graves, como a fasceíte necrosante e a síndrome do choque tóxico (SCT) estreptocócica. Diversos produtos extracelulares estimulam as respostas de anticorpos específicos úteis no diagnóstico sorológico de infecção estreptocócica recente. Os testes para esses anticorpos são principalmente utilizados para a detecção de infecção estreptocócica precedente em casos de suspeita de FRA ou GNPE.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Faringite Apesar de ser observada em pacientes de todas as idades, a faringite por EGA é uma das infecções bacterianas mais comuns da infância, sendo responsável por 20 a 40% dos casos de faringite exsudativa em crianças; é rara entre crianças com menos de 3 anos de idade. As crianças de menos idade podem manifestar a infecção estreptocócica com uma síndrome de febre, mal-estar e linfadenopatia sem faringite exsudativa. A infecção é adquirida por meio do contato com outro indivíduo portador do microrganismo. As gotículas respiratórias constituem o mecanismo habitual de disseminação, embora tenham sido descritas outras vias, como surtos produzidos por alimentos. O período de incubação é de 1 a 4 dias. Os sintomas consistem em dor de garganta, febre e calafrios, mal-estar, bem como, algumas vezes, queixas abdominais e vômitos, particularmente em crianças. Os sinais e sintomas são muito variáveis, indo desde um leve desconforto da garganta, com achados físicos mínimos, até febre alta e faringite intensa associadas a eritema intenso e edema da mucosa faríngea, com a presença de exsudato purulento na parede faríngea posterior e nos pilares das amígdalas. A faringite exsudativa costuma ser acompanhada de linfonodos cervicais anteriores aumentados e hipersensíveis.

O diagnóstico diferencial de faringite estreptocócica inclui as numerosas outras etiologias bacterianas e virais **(Quadro 173.2)**. A infecção estreptocócica constitui uma causa improvável quando os sinais e sintomas sugestivos de infecção viral são proeminentes (conjuntivite, coriza, tosse, rouquidão ou lesões ulcerativas distintas nas mucosas bucal ou faríngea). Devido à variedade de apresentações clínicas da faringite estreptocócica e ao grande número de outros agentes passíveis de produzir o mesmo quadro clínico, o diagnóstico de faringite estreptocócica com base apenas nos achados clínicos não é confiável. A cultura de amostras da orofaringe continua sendo o padrão-ouro do diagnóstico. A cultura de uma amostra da orofaringe adequadamente coletada (i.e., com fricção vigorosa de um *swab* estéril nos pilares das amígdalas) e processada constitui o método mais sensível e específico para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Um *kit* diagnóstico rápido, utilizando a aglutinação em látex ou o imunoensaio enzimático de amostras de *swab*, constitui um adjuvante útil da cultura da orofaringe. Apesar da variação dos valores exatos de sensibilidade e especificidade, os *kits* diagnósticos rápidos geralmente apresentam uma especificidade de > 95%. Por conseguinte, a obtenção de um resultado positivo pode ser utilizada para diagnóstico definitivo, eliminando a necessidade de cultura da orofaringe. Entretanto, como os testes diagnósticos rápidos são menos sensíveis do que as culturas da orofaringe (com sensibilidade relativa de 55 a 90% em estudos comparativos), os resultados negativos devem ser confirmados com uma cultura da orofaringe.

QUADRO 173.2 **ETIOLOGIAS INFECCIOSAS DA FARINGITE AGUDA**

Microrganismo	Síndromes clínicas associadas
Vírus	
Rinovírus	Resfriado comum
Coronavírus	Resfriado comum
Adenovírus	Febre faringoconjuntival
Influenzavírus	*Influenza*
Vírus da parainfluenza	Resfriado, crupe
Vírus Coxsackie	Herpangina, doença da mão, pé e boca
Herpes-vírus simples	Gengivostomatite (infecção primária)
Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
Citomegalovírus	Síndrome semelhante à mononucleose
HIV	Síndrome de infecção aguda (primária)
Bactérias	
Estreptococos do grupo A	Faringite, escarlatina
Estreptococos dos grupos C ou G	Faringite
Anaeróbios mistos	Angina de Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringite, exantema escarlatiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringite
Treponema pallidum	Sífilis secundária
Francisella tularensis	Tularemia faríngea
Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Yersinia enterocolítica	Faringite, enterocolite
Yersinia pestis	Peste
Clamídias	Bronquite, pneumonia
Chlamydia pneumoniae	Psitacose
Chlamydia psittaci	Bronquite, pneumonia
Micoplasmas	
Mycoplasma pneumoniae	

TRATAMENTO FARINGITE POR EGA

Na evolução habitual da faringite estreptocócica não complicada, os sintomas regridem depois de 3 a 5 dias. O tempo de evolução é ligeiramente reduzido pelo tratamento, que é instituído principalmente para evitar as complicações supurativas e a FRA. A prevenção da FRA depende da erradicação do microrganismo da faringe, e não simplesmente da resolução dos sintomas, exigindo 10 dias de tratamento com penicilina **(Quadro 173.3)**. Uma cefalosporina de primeira geração, como a cefalexina ou a cefadroxila, pode substituir a penicilina nos casos de alergia à penicilina, se a natureza dessa alergia não consistir em uma reação de hipersensibilidade imediata (anafilaxia ou urticária) ou outra manifestação que potencialmente comporta risco de vida (p. ex., exantema grave e febre).

QUADRO 173.3 **TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR ESTREPTOCOCOS DO GRUPO A**

Infecção	Tratamento[a]
Faringite	Penicilina G benzatina (1,2 mU IM); *ou* penicilina V (250 mg VO três vezes ao dia ou 500 mg VO duas vezes ao dia) durante 10 dias (Crianças < 27 kg: penicilina G benzatina [600.000 unidades IM] *ou* penicilina V [250 mg VO, duas ou três vezes ao dia] × 10 dias)
Impetigo	Igual ao da faringite
Erisipela/celulite	Grave: penicilina G (1 a 2 mU IV a cada 4 h) Discreta a moderada: penicilina procaína (1,2 mU IM duas vezes ao dia)
Fasceíte necrosante/ miosite	Desbridamento cirúrgico *mais* penicilina G (2 a 4 mU IV a cada 4 h) *mais* clindamicina[b] (600 a 900 mg VI a cada 8 h)
Pneumonia/empiema	Penicilina G (2 a 4 mU IV a cada 4 h) *mais* drenagem do empiema
Síndrome do choque tóxico estreptocócica	Penicilina G (2 a 4 mU IV a cada 4 h) *mais* clindamicina[b] (600 a 900 mg IV a cada 8 h) *mais* imunoglobulina IV[b] (2 g/kg em dose única)

[a] Alergia à penicilina: uma cefalosporina de primeira geração, como a cefalexina ou a cefadroxila, pode substituir a penicilina nos casos de alergia à penicilina, se a natureza dessa alergia não consistir em uma reação de hipersensibilidade imediata (anafilaxia ou urticária) ou outra manifestação que potencialmente comporta risco de vida (p. ex., exantema grave e febre). Os agentes alternativos para terapia oral consistem em eritromicina (10 mg/kg VO, quatro vezes ao dia, até 250 mg por dose, no máximo) e azitromicina (ciclo de cinco dias de tratamento, em uma dose de 12 mg/kg uma vez ao dia, até 500 mg/dia, no máximo). A vancomicina é uma alternativa para terapia parenteral. [b] Eficácia não comprovada, porém recomendada por vários especialistas. Ver discussão no texto.

Abreviações: IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, via oral.

Os fármacos alternativos incluem a eritromicina e a azitromicina. A azitromicina é de custo mais elevado, porém oferece as vantagens de melhor tolerabilidade gastrintestinal, dose única ao dia e ciclo de tratamento de cinco dias. A resistência à eritromicina e a outros macrolídeos é comum em cepas isoladas de vários países, incluindo Espanha, Itália, Finlândia, Japão e Coreia. A resistência aos macrolídeos pode estar se tornando mais prevalente em outras áreas com o uso crescente dessa classe de antibióticos. Nas áreas onde as taxas de resistência ultrapassam 5 a 10%, deve-se evitar o uso de macrolídeos, a não ser que os resultados do teste de sensibilidade sejam conhecidos.

A cultura de acompanhamento após o tratamento não é mais recomendada como rotina, porém pode ser justificada em casos selecionados, como aqueles envolvendo pacientes ou famílias com infecções estreptocócicas frequentes ou ocorrendo em situações nas quais se acredita que o risco de FRA seja alto (p. ex., quando casos de FRA foram recentemente notificados na comunidade).

COMPLICAÇÕES As complicações supurativas da faringite estreptocócica tornaram-se incomuns com o uso disseminado de antibióticos para a maioria dos casos sintomáticos. Essas complicações resultam da disseminação da infecção da mucosa faríngea para tecidos mais profundos por extensão direta ou por via hematogênica ou linfática, podendo consistir em linfadenite cervical, abscesso periamigdaliano ou retrofaríngeo, rinossinusite, otite média, meningite, bacteremia, endocardite e pneumonia. As complicações locais, como a formação de abscesso periamigdaliano ou parafaríngeo, devem ser consideradas em paciente que apresenta sintomas incomumente graves ou prolongados, ou dor localizada associada à febre alta e aparência toxêmica. As complicações não supurativas incluem FRA **(Cap. 381)** e GNPE **(Cap. 338)**, e acredita-se que ambas possam resultar de respostas imunes à infecção estreptocócica. Foi constatado que o tratamento da faringite estreptocócica com penicilina reduz a probabilidade de FRA, mas não de GNPE.

FRACASSO DO TRATAMENTO BACTERIOLÓGICO E ESTADO DE PORTADOR ASSINTOMÁTICO As culturas de vigilância mostraram que até 20% dos indivíduos em determinadas populações podem apresentar colonização assintomática da faringe com EGA. Não há diretrizes definitivas para o controle desses portadores assintomáticos ou de indivíduos assintomáticos que ainda têm uma cultura da orofaringe positiva depois de um ciclo completo de tratamento para a faringite sintomática. Uma atitude razoável consiste em ministrar um único ciclo de 10 dias de penicilina para a faringite sintomática e, se as culturas positivas persistirem, não tratar novamente, a não ser que haja recidiva dos sintomas. Os estudos da história natural do estado de portador e da infecção estreptocócica mostraram que o risco de desenvolver FRA e transmitir a infecção a outros indivíduos é consideravelmente menor entre portadores assintomáticos do que entre indivíduos com faringite sintomática. Por conseguinte, as tentativas francamente agressivas para erradicar o estado de portador provavelmente não se justificam na maioria das circunstâncias. Uma exceção é a situação em que um portador assintomático constitui uma fonte potencial de infecção para outros. Os surtos de infecção provocada por alimentos e de infecção puerperal hospitalar têm sido atribuídos a portadores assintomáticos, os quais podem abrigar os microrganismos na garganta, na vagina, no ânus ou na pele.

TRATAMENTO

COLONIZAÇÃO ASSINTOMÁTICA DA FARINGE POR EGA

Quando um portador está transmitindo a infecção a outras pessoas, as tentativas de erradicar o estado de portador se justificam. Os dados são limitados sobre o melhor esquema para eliminar os EGA quando a penicilina isoladamente fracassa. Os esquemas para os quais foi constatada uma eficácia superior àquela da penicilina isoladamente para erradicação do estado de portador incluem: (1) clindamicina oral (7 mg/kg; máximo de 300 mg) três vezes ao dia, durante 10 dias, ou (2) penicilina (conforme recomendada para tratamento da faringite no **Quadro 173.3**) mais rifampicina oral (10 mg/kg; máximo de 300 mg) duas vezes ao dia, nos primeiros quatro dias de tratamento. Um ciclo de 10 dias de vancomicina oral (250 mg, quatro vezes ao dia) e rifampicina (600 mg, duas vezes ao dia) erradicou a colonização retal.

Escarlatina A escarlatina consiste em uma infecção estreptocócica, habitualmente faringite, acompanhada de exantema característico **(Fig. 173.2)**. O exantema surge em consequência dos efeitos de uma de várias toxinas, atualmente designadas como *exotoxinas pirogênicas estreptocócicas* e anteriormente conhecidas como *toxinas eritrogênicas* ou da *escarlatina*. No passado, acreditava-se que a escarlatina pudesse refletir a infecção de um indivíduo que não tinha imunidade específica para a toxina por uma cepa de EGA produtora de toxina. A suscetibilidade à escarlatina foi correlacionada com resultados do teste de Dick, em que uma pequena quantidade de toxina eritrogênica injetada na derme produzia eritema local em indivíduos suscetíveis, porém não desencadeava nenhuma reação naqueles com imunidade específica. Estudos subsequentes sugeriram que o desenvolvimento do exantema da escarlatina pode refletir uma reação de hipersensibilidade, exigindo exposição prévia à toxina. Por motivos ainda não esclarecidos, a escarlatina tornou-se menos comum nesses últimos anos, embora cepas de EGA que produzem exotoxinas pirogênicas continuem sendo prevalentes na população. Os sintomas da escarlatina são iguais aos da faringite. O exantema surge no primeiro ou segundo dias da doença, na parte superior do tronco, e dissemina-se para acometer os membros, poupando as palmas das mãos e plantas dos pés. O exantema é constituído de minúsculas pápulas, conferindo à pele uma sensação característica de lixa. Os achados associados incluem palidez perioral, "língua em framboesa" (aumento das papilas em uma língua revestida, que mais tarde pode tornar-se desnuda) e acentuação do exantema nas pregas cutâneas (*linhas de Pastia*). A diminuição do exantema em 6 a 9 dias é seguida, no decorrer de vários dias, de descamação das palmas das mãos e plantas dos pés. O diagnóstico diferencial da escarlatina inclui outras causas de febre e exantema generalizado, como sarampo e outros exantemas virais, doença de Kawasaki, SCT e reações alérgicas sistêmicas (p. ex., erupções medicamentosas).

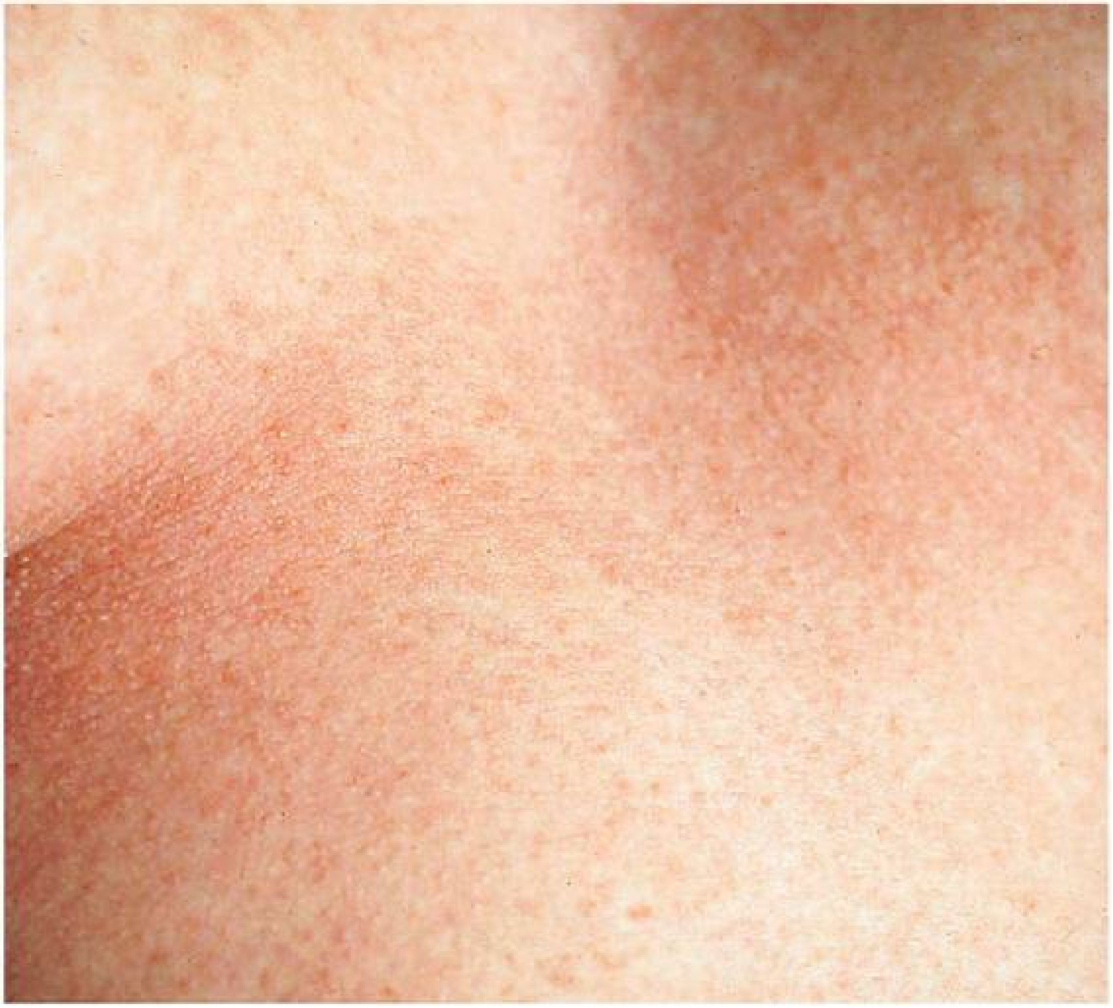

FIGURA 173.2 Exantema da escarlatina. O eritema finamente pontilhado tornou-se confluente (escarlatiniforme); podem ocorrer petéquias, que possuem uma configuração linear dentro do exantema nas dobras corporais (linhas de Pastia). *(De Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, com autorização.)*

Infecções da pele e tecidos moles O EGA – e, em certas ocasiões, outras espécies de estreptococos – pode provocar uma variedade de infecções que acometem a pele, os tecidos subcutâneos, os músculos e a fáscia. Embora várias síndromes clínicas ofereçam um meio útil para a classificação dessas infecções, nem todos os casos enquadram-se exatamente em determinada categoria. As síndromes clássicas constituem diretrizes gerais para antecipar o nível de acometimento tecidual em determinado paciente, a provável evolução clínica e a possível necessidade de intervenção cirúrgica ou de suporte agressivo à vida.

IMPETIGO (PIODERMITE) O impetigo, uma infecção superficial da pele, é causado primariamente por EGA e, em certas ocasiões, por outros estreptococos ou pelo *Staphylococcus aureus*. É observado com mais frequência em crianças pequenas, tende a ocorrer durante os meses mais quentes e se mostra mais comum nos climas semitropicais ou tropicais do que nas regiões mais frias. A infecção é mais comum em crianças que vivem em condições de higiene precária. Estudos prospectivos mostraram que a colonização da pele íntegra por EGA precede a infecção clínica. A seguir, traumatismos insignificantes, como arranhadura ou picada de inseto, podem servir para inocular os microrganismos na pele. Por conseguinte, a melhor maneira de prevenir o impetigo é dispensar atenção adequada à higiene. Os locais habituais de acometimento são a face (particularmente ao redor do nariz e da boca) e as pernas, embora possam ocorrer lesões em outras localizações. As lesões surgem na forma de pápulas vermelhas, que se transformam rapidamente em lesões vesiculosas e, a seguir, pustulosas, rompendo e coalescendo para formar as crostas características semelhantes a favo de mel **(Fig. 173.3)**. Em geral, as lesões são indolores, e os pacientes não parecem enfermos. A febre não constitui uma característica do impetigo e, se presente, sugere a extensão da infecção para tecidos mais profundos ou outro diagnóstico. O quadro clássico do impetigo geralmente apresenta pouca dificuldade diagnóstica. As culturas das lesões impetiginosas frequentemente revelam *S. aureus*, bem como EGA. Em quase todos os casos, os estreptococos são isolados inicialmente, e os estafilococos aparecem mais tarde, presumivelmente como flora colonizadora secundária. No passado, a penicilina era quase sempre efetiva contra essas infecções. Entretanto, a frequência crescente de falha do tratamento com penicilina sugere que o *S. aureus* pode ter se tornado mais proeminente como causa do impetigo. O *impetigo bolhoso* devido ao *S. aureus* é diferenciado da infecção estreptocócica típica pela presença de lesões bolhosas mais extensas, as quais se rompem e deixam crostas finas papiráceas em lugar das crostas amareladas e espessas do impetigo estreptocócico. Outras lesões cutâneas que podem ser confundidas com o impetigo são as lesões herpéticas – as do herpes simples orolabial ou as da varicela ou do herpes-zóster. Em geral, as lesões herpéticas podem ser diferenciadas, pelo seu aspecto, como vesículas agrupadas mais distintas e pelo resultado positivo do teste de Tzanck. Nos casos difíceis, as culturas do líquido das vesículas devem revelar a presença de EGA no impetigo e o vírus responsável nas infecções por herpes-vírus.

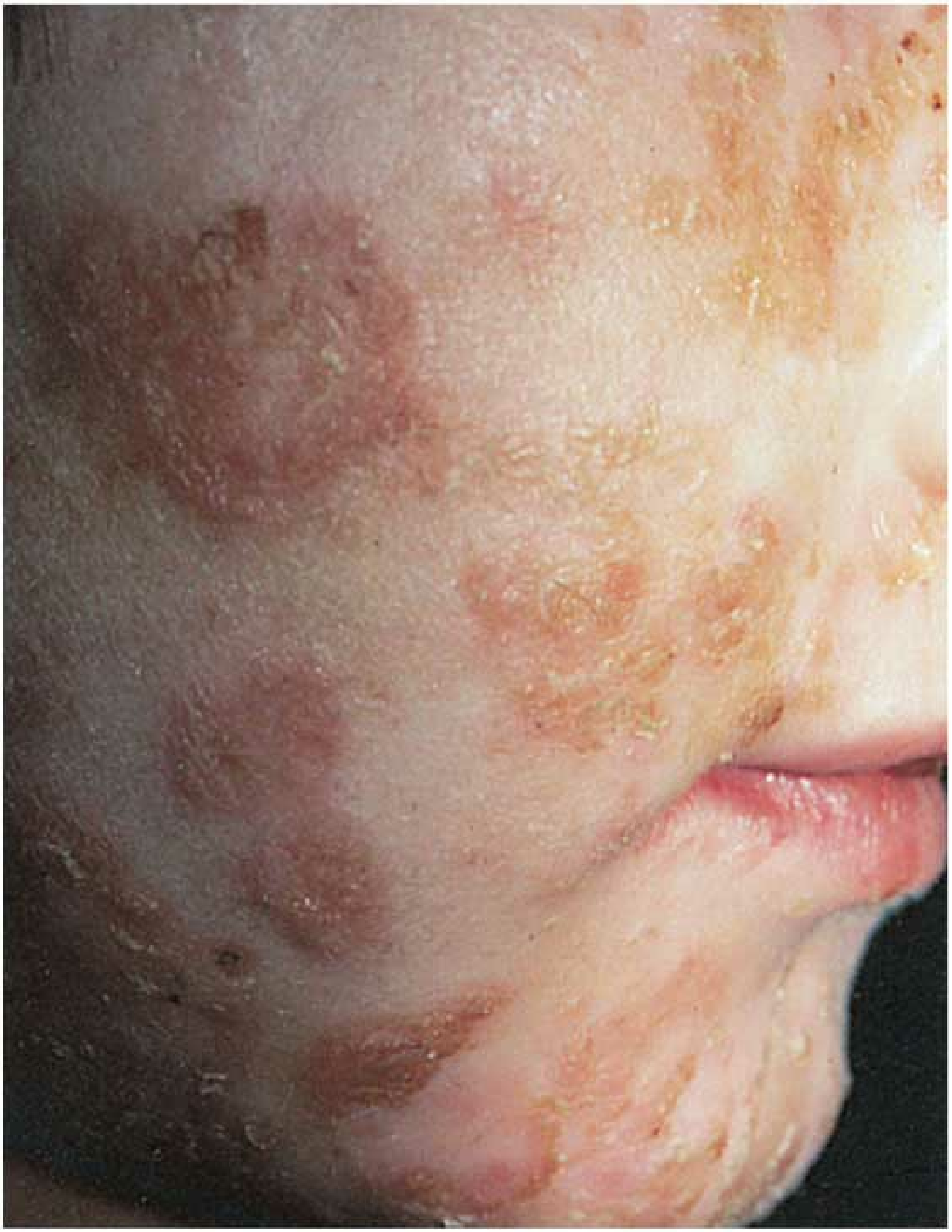

FIGURA 173.3 O impetigo contagioso é uma infecção superficial estreptocócica ou por *Staphylococcus aureus* que consiste em crostas cor de mel e erosões exsudativas eritematosas. Ocasionalmente, podem-se observar lesões bolhosas. *(Cortesia de Mary Spraker, MD; com autorização.)*

TRATAMENTO IMPETIGO ESTREPTOCÓCICO

O tratamento do impetigo estreptocócico é igual ao da faringite estreptocócica. Em virtude das evidências de que o *S. aureus* se tornou uma causa relativamente frequente do impetigo, os esquemas empíricos devem cobrir tanto os estreptococos quanto o *S. aureus*. Por exemplo, podem-se administrar dicloxacilina ou cefalexina em uma dose de 250 mg, quatro vezes ao dia, durante 10 dias. A pomada de mupirocina tópica também é efetiva. A cultura pode estar indicada para excluir a possibilidade de *S. aureus* resistente à meticilina, em particular se a resposta ao tratamento empírico não for satisfatória. A FRA não constitui uma sequela das infecções cutâneas estreptocócicas, embora possa ocorrer GNPE após infecção da pele ou orofaringe. A razão dessa diferença não é conhecida. Uma hipótese é a de que a resposta imune necessária para o desenvolvimento de FRA só ocorre após a infecção da mucosa faríngea. Além disso, as cepas do EGA que causam faringite geralmente são de tipos de proteína M diferentes das associadas às infecções cutâneas; por conseguinte, as cepas que causam faringite podem ter potencial reumatogênico, enquanto as cepas que infectam a pele podem não exibir esse potencial.

CELULITE A inoculação de microrganismos na pele pode levar à *celulite,* uma infecção que acomete a pele e os tecidos subcutâneos. A porta de entrada pode consistir em uma ferida traumática ou cirúrgica, picada de inseto ou qualquer outra solução de continuidade na integridade da pele. Com frequência, nenhum local de entrada é aparente. Uma forma de celulite estreptocócica, a *erisipela*, caracteriza-se por ter aparência eritematosa brilhante da pele acometida, a qual forma uma elevação nitidamente demarcada da pele normal circundante **(Fig. 173.4)**. A lesão é quente ao toque, pode ser sensível e aparece brilhante e tumefeita. Com frequência, a pele exibe uma textura de *casca de laranja*, que se acredita refletir o acometimento dos vasos linfáticos superficiais; pode-se verificar a formação de vesículas ou bolhas superficiais, em geral dentro de 2 a 3 dias após o início. A lesão desenvolve-se em poucas horas e está associada à febre e a calafrios. A erisipela tende a ocorrer na área malar da face (frequentemente com extensão sobre a ponte do nariz para a região malar contralateral) e os membros inferiores. Depois de um episódio, não é incomum ter recorrência no mesmo local – algumas vezes anos mais tarde. Os casos clássicos de erisipela, com manifestações típicas, são quase sempre devidos a estreptococos β-hemolíticos, habitualmente EGA e, em certas ocasiões, do grupo C ou do G. Todavia, muitas vezes o aparecimento de celulite estreptocócica não é típico o suficiente para permitir o estabelecimento de um diagnóstico específico em bases clínicas. A área de acometimento pode não ser típica da erisipela, a lesão pode ser menos intensamente eritematosa do que o habitual e pode desaparecer gradualmente na pele adjacente, e/ou o paciente pode parecer apenas levemente enfermo. Nesses casos, é prudente ampliar o espectro do tratamento antimicrobiano empírico para incluir outros patógenos, sobretudo o *S. aureus,* o qual pode provocar celulite com a mesma aparência. Deve-se suspeitar de infecção estafilocócica se a celulite surgir ao redor de ferida ou úlcera.

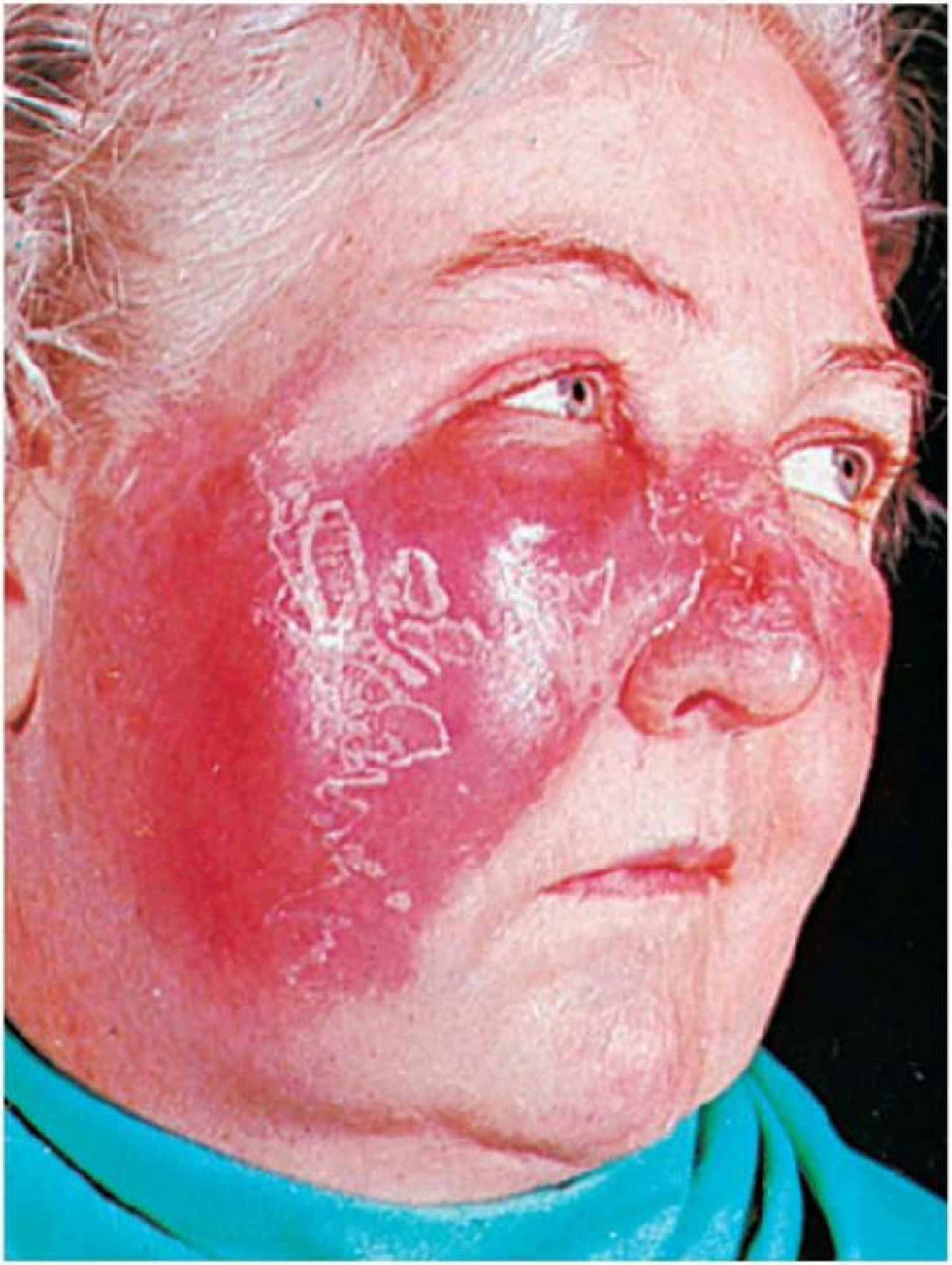

FIGURA 173.4 **A erisipela é uma infecção estreptocócica da derme superficial** e consiste em placas eritematosas, edematosas, quentes e bem demarcadas.

A celulite estreptocócica tende a desenvolver-se em locais anatômicos cuja drenagem linfática normal foi interrompida, como locais de celulite prévia, o braço ipsolateral a mastectomia e dissecção de linfonodos axilares, um membro inferior anteriormente acometido por trombose venosa profunda ou linfedema crônico, ou a perna em que uma veia safena foi retirada para enxerto de uma ponte na artéria coronária. O microrganismo pode penetrar por meio de ruptura da derme a certa distância do futuro local da celulite clínica. Por exemplo, alguns pacientes com celulite recorrente na perna após a remoção da veia safena só deixam de ter episódios recorrentes após o tratamento da tinha do pé no membro acometido. As fissuras na pele presumivelmente servem como porta de entrada para os estreptococos que, a seguir, provocam infecção mais proximalmente na perna, no local de lesão prévia. A celulite estreptocócica também pode acometer feridas cirúrgicas recentes. O EGA situa-se entre os poucos patógenos bacterianos que produzem sinais de infecção de ferida e celulite circundante nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Essas infecções de ferida costumam estar associadas ao exsudato fino e podem sofrer disseminação rápida na forma de celulite na pele e no tecido subcutâneo, ou como infecção dos tecidos mais profundos (ver adiante). A infecção de ferida ou a celulite localizada por estreptococos também podem estar associadas à *linfangite,* a qual se manifesta por estrias eritematosas que se estendem proximalmente ao longo dos vasos linfáticos superficiais a partir do local de infecção.

TRATAMENTO CELULITE ESTREPTOCÓCICA

Ver Quadro 173.3 e Capítulo 156.

INFECÇÕES DOS TECIDOS MOLES PROFUNDOS A *fasceíte necrosante (gangrena estreptocócica hemolítica)* acomete a fáscia superficial e/ou fáscia profunda que revestem os músculos de um membro ou o tronco. A fonte de infecção é a pele, na qual os microrganismos são introduzidos no tecido por meio de traumatismo (algumas vezes trivial), ou a flora intestinal, em que os microrganismos são liberados durante a cirurgia abdominal ou de fonte entérica oculta, como abscesso diverticular ou apendicular. O local de inoculação pode não ser aparente e, com frequência, fica a alguma distância do local de acometimento clínico; por exemplo, a introdução de microrganismos por meio de traumatismo insignificante na mão pode estar associada à infecção clínica dos tecidos que revestem o ombro ou tórax. Em geral, os casos associados à flora intestinal são polimicrobianos, envolvendo uma mistura de bactérias anaeróbias (como *Bacteroides fragilis* ou estreptococos anaeróbios) e microrganismos facultativos (habitualmente bacilos Gram-negativos). Os casos não relacionados com contaminação por microrganismos intestinais são mais causados por EGA isoladamente ou em associação a outros microrganismos (mais frequentemente *S. aureus*). De modo geral, o EGA está implicado em cerca de 60% dos casos de fasceíte necrosante. O início dos sintomas costuma ser muito agudo e assinalado por dor intensa no local de acometimento, mal-estar, febre, calafrios e aparência toxêmica. Os achados físicos, em particular no início da doença, podem não ser notáveis, observando-se apenas a presença de eritema mínimo da pele sobrejacente. A dor e hipersensibilidade em geral são intensas. Diferentemente, na celulite mais superficial o aspecto da pele é mais alterado, porém a dor e a hipersensibilidade são apenas leves ou moderadas. Com a evolução da infecção (frequentemente em questão de várias horas), a intensidade e a extensão dos sintomas se agravam, e as alterações cutâneas tornam-se mais evidentes, com o aparecimento de eritema escuro ou mosqueado e edema. A hipersensibilidade pronunciada da área acometida pode evoluir para anestesia quando o processo inflamatório disseminado provoca infarto dos nervos cutâneos.

Embora a miosite seja mais comumente devida à infecção pelo *S. aureus*, o EGA provoca, em certas ocasiões, abscessos nos músculos esqueléticos (*miosite estreptocócica*), com pouco ou nenhum acometimento da fáscia adjacente ou da pele sobrejacente. A apresentação costuma ser subaguda; entretanto, foi descrita uma forma fulminante em associação à toxicidade sistêmica grave, bacteremia e alta taxa de mortalidade. A forma fulminante pode refletir o mesmo processo mórbido básico observado na fasceíte necrosante; entretanto, o processo inflamatório necrosante estende-se nos próprios músculos em vez de permanecer limitado às camadas fasciais.

TRATAMENTO INFECÇÕES DOS TECIDOS MOLES PROFUNDOS

Quando se suspeita de fasceíte necrosante, a exploração cirúrgica precoce está indicada para o estabelecimento do diagnóstico e tratamento. A cirurgia revela a presença de necrose e líquido inflamatório seguindo o trajeto dos planos fasciais acima dos grupos musculares e entre eles, sem acometimento dos próprios músculos. O processo em geral estende-se além da área de acometimento clínico e é necessário efetuar um desbridamento extenso. A drenagem e o desbridamento são fundamentais no tratamento da fasceíte necrosante; a antibioticoterapia constitui medida adjuvante útil **(Quadro 173.3)**, porém a cirurgia salva a vida do paciente. O tratamento da miosite estreptocócica consiste em drenagem cirúrgica – habitualmente por um procedimento aberto que permite a avaliação da extensão da infecção e assegura um desbridamento adequado dos tecidos acometidos – e penicilina em altas doses **(Quadro 173.3)**.

Pneumonia e empiema O EGA constitui uma causa ocasional de pneumonia, geralmente em indivíduos anteriormente sadios. O início dos sintomas pode ser abrupto ou gradual. As manifestações características consistem em dor torácica pleurítica, febre, calafrios e dispneia. A tosse costuma estar presente, mas pode não ser proeminente. Cerca da metade dos pacientes com pneumonia por EGA sofre derrame pleural associado. Diferentemente dos derrames parapneumônicos estéreis típicos da pneumonia pneumocócica, os que complicam a pneumonia estreptocócica são quase sempre infectados. O líquido do empiema costuma ser visível na radiografia de tórax à apresentação inicial, e seu volume pode aumentar rapidamente. Essas coleções pleurais devem ser drenadas logo no início, visto que tendem a se tornar rapidamente loculadas, resultando em reação fibrótica crônica que pode exigir toracotomia para sua remoção.

Bacteremia, sepse puerperal e síndrome do choque tóxico estreptocócica A bacteremia por EGA costuma estar associada à infecção local identificável. A bacteremia raramente ocorre com faringite não complicada sob os demais aspectos, algumas vezes com celulite ou pneumonia, e de modo relativamente frequente com a fasceíte necrosante. A bacteremia sem uma fonte identificada levanta a possibilidade de endocardite, abscesso oculto ou osteomielite. Diversas infecções focais podem surgir secundariamente a partir da bacteremia estreptocócica, incluindo endocardite, meningite, artrite séptica, osteomielite, peritonite e abscessos viscerais. Em certas ocasiões, o EGA está implicado em complicações infecciosas do parto, habitualmente endometrite e bacteremia associada. Na era anterior aos antibióticos, a sepse puerperal era comumente causada por EGA; na atualidade, é causada com mais frequência por EGB. Vários surtos hospitalares de infecção puerperal por EGA foram atribuídos a algum portador assintomático, em geral um indivíduo presente no parto. O local do estado de portador pode ser a pele, a garganta, o ânus ou a vagina.

No final da década de 1980, surgiram vários relatos descrevendo pacientes com infecções por EGA associadas a choque e falência de múltiplos órgãos. Essa síndrome foi denominada *SCT estreptocócica*, visto que compartilha certas características com a SCT estafilocócica. Em 1993, foi formulada uma definição de caso para a SCT estreptocócica **(Quadro 173.4)**. As características gerais da doença consistem em febre, hipotensão, comprometimento renal e síndrome da angústia respiratória aguda. Foram descritos vários tipos de exantema; todavia, em geral, não há desenvolvimento de exantema. As anormalidades laboratoriais incluem acentuado desvio da contagem diferencial dos leucócitos para a esquerda, com numerosos granulócitos imaturos; hipocalcemia; hipoalbuminemia; e trombocitopenia, que geralmente se torna mais pronunciada no segundo ou no terceiro dias da doença. Diferentemente dos pacientes com SCT estafilocócica, a maioria dos pacientes com SCT estreptocócica apresenta bacteremia. A infecção associada mais comum é uma infecção dos tecidos moles – fasceíte necrosante, miosite ou celulite –, embora se tenha descrito uma variedade de outras infecções locais associadas, incluindo pneumonia, peritonite, osteomielite e miometrite. A SCT estreptocócica está associada a uma taxa de mortalidade de ≥ 30%, sendo a maioria das mortes secundária ao choque e à insuficiência respiratória. Em virtude de sua evolução rapidamente progressiva e letal, o reconhecimento precoce da síndrome é fundamental. Os pacientes devem receber tratamento de suporte agressivo (reanimação com líquido, pressores e ventilação mecânica), além do tratamento antimicrobiano e, nos casos associados à fasceíte necrosante, desbridamento cirúrgico. Não se sabe exatamente por que determinados pacientes desenvolvem esta síndrome fulminante. Os estudos iniciais das cepas estreptocócicas isoladas de tais pacientes demonstraram uma forte associação com a produção de exotoxina pirogênica A. Contudo, essa associação tem sido inconsistente nas séries de casos subsequentes. A exotoxina pirogênica A e várias outras exotoxinas estreptocócicas atuam como superantígenos, deflagrando a liberação de citocinas inflamatórias dos linfócitos T. A febre, o choque e a disfunção orgânica na SCT estreptocócica podem refletir, em parte, os efeitos sistêmicos da liberação de citocinas mediada por superantígenos.

QUADRO 173.4 DEFINIÇÃO DE CASO PROPOSTA PARA A SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICA[a]

I. Isolamento de estreptococos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*)
  A. De um local normalmente estéril
  B. De um local não estéril
II. Sinais clínicos de gravidade
  A. Hipotensão *e*
  B. ≥ 2 dos seguintes sinais
    1. Insuficiência renal
    2. Coagulopatia
    3. Comprometimento da função hepática
    4. Síndrome da angústia respiratória aguda
    5. Exantema macular eritematoso generalizado, podendo descamar
    6. Necrose dos tecidos moles, incluindo fasceíte necrosante ou miosite; *ou* gangrena

[a] Uma doença que preencha os critérios IA, IIA e IIB é classificada como caso *definido*. Uma doença que preencha os critérios IB, IIA e IIB é definida como caso *provável* se não for identificada nenhuma outra etiologia.
Fonte: Modificado de Working Group on Severe Streptococcal Infections: JAMA 269:390, 1993.

TRATAMENTO SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICA

Tendo em vista o possível papel das exotoxinas pirogênicas ou de outras toxinas estreptocócicas na SCT estreptocócica, o tratamento com clindamicina vem sendo defendido por algumas autoridades **(Quadro 173.3)**, as quais argumentam que, por meio de sua ação direta sobre a síntese de proteína, a clindamicina é mais efetiva para interromper rapidamente a produção de toxina do que a penicilina – um agente que atua na parede celular. A confirmação dessa opinião provém de estudos de um modelo experimental de miosite estreptocócica, nos quais camundongos tratados com clindamicina tiveram uma taxa de sobrevida mais alta do que aqueles tratados com penicilina. Não se dispõe de dados comparáveis sobre o tratamento de infecções humanas, embora uma análise retrospectiva tenha sugerido a obtenção de um melhor resultado quando pacientes com infecção invasiva dos tecidos moles são tratados com clindamicina, em lugar de antibióticos ativos contra a parede celular. Embora a resistência do EGA à clindamicina seja incomum (< 2% entre as cepas isoladas nos Estados Unidos), ela foi documentada. Por conseguinte, se a clindamicina for utilizada para o tratamento inicial de um paciente em estado crítico, a penicilina também deverá ser administrada até que a sensibilidade do estreptococo isolado aos antibióticos seja conhecida. A imunoglobulina intravenosa (IV) tem sido utilizada como tratamento adjuvante para a SCT estreptocócica **(Quadro 173.3)**. As preparações de imunoglobulina misturada contêm anticorpos capazes de neutralizar os efeitos das toxinas estreptocócicas. Relatos não científicos e séries de casos sugeriram respostas clínicas favoráveis à imunoglobulina IV, porém não foram conduzidos ensaios clínicos controlados prospectivos adequadamente qualificados.

PREVENÇÃO

Não de dispõe de vacina contra o EGA disponível no comércio. Uma formulação que consiste em peptídeos recombinantes contendo epitopos de 26 tipos de proteína M encontra-se em teste das fases 1 e 2 em voluntários. Os resultados iniciais indicam que a vacina é bem tolerada e produz respostas de anticorpos específicos contra o tipo de proteína M. As vacinas com base em uma região conservada da proteína M ou mistura de outros antígenos proteicos conservados do EGA encontram-se em fases mais iniciais de desenvolvimento.

Os contatos domiciliares de indivíduos com infecção invasiva por EGA (p. ex., bacteremia, fasceíte necrosante e SCT estreptocócica) correm maior risco de infecção invasiva do que a população geral. A colonização assintomática da faringe com EGA foi detectada em até 25% dos indivíduos com exposição de > 4 horas/dia a um caso-índice na mesma sala. Todavia, a profilaxia com antibióticos não é rotineiramente recomendada para os contatos de pacientes com doença invasiva, visto que essa abordagem (se for efetiva) exigirá o tratamento de centenas de contatos para evitar um único caso.

ESTREPTOCOCOS DOS GRUPOS C E G

Os estreptococos dos grupos C e G são bactérias β-hemolíticas que, em certas ocasiões, provocam infecções humanas semelhantes às causadas por EGA. As cepas que formam colônias pequenas em ágar-sangue (< 0,5 mm) geralmente são membros do grupo do *Streptococcus milleri* (*Streptococcus intermedius, Streptococcus anginosus*) (ver “Estreptococos *viridans*”, adiante). Atualmente, os estreptococos dos grupos C e

G de origem humana, os quais formam grandes colônias, são considerados como uma única espécie *Streptococcus dysgalactiae,* subespécie *equisimilis*. Esses microrganismos têm sido associados à faringite, celulite e infecções dos tecidos moles, pneumonia, bacteremia, endocardite e artrite séptica. Foi também relatada a ocorrência de sepse puerperal, meningite, abscesso epidural, abscesso intra-abdominal, infecção do trato urinário e sepse neonatal. A bacteremia causada por estreptococos dos grupos C ou G afeta com mais frequência pacientes idosos ou cronicamente enfermos e, na ausência de infecção local óbvia, tende a refletir a presença de endocardite. A artrite séptica, que algumas vezes acomete múltiplas articulações, pode complicar a endocardite ou desenvolver-se na sua ausência. Espécies distintas de estreptococos do grupo C de Lancefield provocam infecções em animais domésticos, em particular cavalos e gado; algumas infecções humanas são adquiridas por meio do contato com animais ou do consumo de leite não pasteurizado. Esses microrganismos zoonóticos incluem *Streptococcus equi,* subespécie *zooepidemicus,* e *S. equi,* subespécie *equi*.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCOS DOS GRUPOS C OU G

A penicilina constitui o fármaco de escolha para o tratamento das infecções causadas por estreptococos dos grupos C ou G. A antibioticoterapia é igual àquela utilizada para síndromes semelhantes causadas por EGA **(Quadro 173.3)**. Os pacientes com bacteremia ou artrite séptica devem receber penicilina IV (2-4 mU a cada 4 h). Todos os estreptococos dos grupos C e G são sensíveis à penicilina; quase todos são inibidos *in vitro* por concentrações ≤ 0,03 μg/mL. Cepas ocasionais isoladas exibem tolerância: embora sejam inibidas por baixas concentrações de penicilina, são destruídas apenas por concentrações significativamente mais altas. A importância clínica da tolerância não é conhecida. Devido à resposta clínica insatisfatória de alguns pacientes à penicilina administrada como único medicamento, algumas autoridades recomendam a adição de gentamicina (1 mg/kg a cada 8 horas para os pacientes com função renal normal) para o tratamento da endocardite ou artrite séptica causadas por estreptococos dos grupos C ou G; entretanto, não foi constatado ser o tratamento de combinação superior à penicilina como monoterapia. Os pacientes com infecções articulares frequentemente exigem aspirações repetidas ou drenagem aberta e desbridamento para a cura; a resposta ao tratamento pode ser lenta, em particular nos pacientes debilitados e naqueles com comprometimento de múltiplas articulações. A infecção de próteses articulares quase sempre exige a remoção da prótese além da antibioticoterapia.

ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B

Identificados pela primeira vez como causa da mastite em vacas, os estreptococos que pertencem ao grupo de B de Lancefield foram, desde então, reconhecidos como importante causa de sepse e meningite em recém-nascidos humanos. O EGB também constitui uma causa frequente da febre periparto em mulheres e uma causa ocasional da infecção grave em mulheres adultas não grávidas. Desde a instituição disseminada de triagem pré-natal para EGB na década de 1990, a incidência de infecção neonatal por 1.000 nascimentos vivos caiu de cerca de 2 a 3 casos para em torno de 0,6 caso. Durante o mesmo período, a infecção por EGB em adultos com doenças crônicas subjacentes tornou-se mais comum; hoje, os adultos respondem por uma proporção maior de infecções invasivas por EGB do que os recém-nascidos. O grupo B de Lancefield é constituído por uma única espécie, *S. agalactiae*, identificada definitivamente com antissoro específico para o antígeno de carboidrato associado à parede celular de estreptococos do grupo B. Uma cepa isolada de estreptococo pode ser classificada de modo presuntivo como EGB, com base em testes bioquímicos, incluindo hidrólise do hipurato de sódio (em que 99% das cepas isoladas são positivos), hidrólise de esculina-bile (em que 99 a 100% são negativos), sensibilidade à bacitracina (em que 92% são resistentes) e produção do fator CAMP (Christie, Atkins e Munch-Petersen) (em que 98 a 100% são positivos). O fator CAMP é uma fosfolipase produzida pelo EGB que provoca hemólise sinérgica com a β-lisina produzida por determinadas cepas de *S. aureus.* Sua presença pode ser demonstrada por semeadura cruzada do isolado do teste e uma cepa estafilocócica apropriada na placa de ágar-sangue. Os EGB que causam infecções humanas são encapsulados por 1 de 10 polissacarídeos antigenicamente distintos. O polissacarídeo capsular é um importante fator de virulência. Os anticorpos dirigidos contra o polissacarídeo capsular conferem proteção contra o EGB do mesmo tipo capsular (mas não de um tipo diferente).

INFECÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS

Dois tipos gerais de infecção por EGB em lactentes são definidos pela idade do paciente na apresentação. As *infecções de início precoce* ocorrem na primeira semana de vida, com idade mediana de 20 horas no início da doença. Cerca da metade desses lactentes apresenta sinais de doença por EGB ao nascimento. A infecção é adquirida durante o nascimento ou pouco antes a partir do trato genital materno colonizado. Os estudos de vigilância mostraram que 5 a 40% das mulheres são portadoras vaginais ou retais de EGB. Cerca de 50% dos lactentes nascidos por parto vaginal de mães portadoras tornam-se colonizados, embora apenas 1 a 2% dos colonizados desenvolvam infecção clinicamente evidente. A prematuridade, o trabalho de parto prolongado, as complicações obstétricas e a febre materna constituem fatores de risco para a infecção de início precoce. A apresentação da infecção de início precoce é igual à de outras formas de sepse neonatal. Os achados típicos consistem em desconforto respiratório, letargia e hipotensão. Praticamente todos os lactentes com doença de início precoce apresentam bacteremia, cerca de 33 a 50% têm pneumonia e/ou síndrome da angústia respiratória aguda, e aproximadamente 33% apresentam meningite.

Ocorrem *infecções de início tardio* em lactentes de 1 semana a 3 meses de idade e, em raros casos, em lactentes de mais idade (idade média de início de 3-4 semanas). O microrganismo infectante pode ser adquirido no decorrer do parto (como nos casos de início precoce) ou durante o contato posterior com a mãe colonizada, equipe de enfermagem ou outra fonte. A meningite constitui a manifestação mais comum da infecção de início tardio e, na maioria dos casos, está associada a uma cepa de tipo III capsular. Os lactentes apresentam febre, letargia ou irritabilidade, alimentação precária e convulsões. Os vários outros tipos de infecção de início tardio consistem em bacteremia sem fonte identificada, osteomielite, artrite séptica e celulite facial associada à adenite submandibular ou pré-auricular.

TRATAMENTO

INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B EM RECÉM-NASCIDOS

A penicilina constitui o agente de escolha para todas as infecções por EGB. Em geral, o tratamento empírico de amplo espectro para os casos suspeitos de sepse bacteriana, consistindo em ampicilina e gentamicina, deve ser administrado até que sejam obtidos os resultados da cultura de urina. Quando as culturas revelam a presença de EGB, muitos pediatras continuam a administrar gentamicina, juntamente com ampicilina ou penicilina, durante alguns dias, até que a melhora clínica se torne evidente. Os lactentes com bacteremia ou com infecção de tecidos moles devem receber penicilina em uma dosagem de 200.000 unidades/kg ao dia, em doses fracionadas. Para a meningite, os lactentes de ≤ 7 dias de idade devem receber 250.000 a 450.000 unidades/kg ao dia, em três doses fracionadas; os lactentes com > 7 dias devem receber 450.000 a 500.000 unidades/kg ao dia, em quatro doses fracionadas. A meningite deve ser tratada pelo menos por 14 dias, devido ao risco de recidiva com ciclos mais curtos.

PREVENÇÃO

A incidência da infecção por EGB é incomumente alta entre os lactentes de mulheres com fatores de risco: parto prematuro, ruptura precoce das membranas (> 24 h antes do parto), trabalho de parto prolongado, febre ou corioamnionite. Como a fonte habitual dos microrganismos que infectam um neonato é o canal de parto da mãe, são envidados esforços para evitar infecções por EGB pela identificação das mães portadoras de alto risco e seu tratamento com várias formas de profilaxia antibiótica ou imunoprofilaxia. A administração profilática de ampicilina ou penicilina a essas pacientes durante o parto reduz o risco de infecção no recém-nascido. Essa abordagem tem sido dificultada por problemas logísticos na identificação de mulheres colonizadas antes do parto; os resultados das culturas vaginais no início da gravidez são indicadores inadequados do estado de portador por ocasião do parto. Os CDC recomendam a triagem das mulheres para colonização anogenital, com 35 a 37 semanas de gestação, por meio da cultura de *swab* da vagina inferior e região anorretal; recomenda-se a quimioprofilaxia intraparto para as mulheres com culturas positivas e as que, independentemente do resultado da cultura, tenham dado à luz previamente um recém-nascido com infecção por EGB ou que possuam história de bacteriúria de EGB durante a gravidez. As mulheres cujo resultado de cultura não é conhecido e que apresentam trabalho de parto prematuro (< 37 semanas), ruptura prolongada das membranas (> 18 h), ou febre intraparto, ou que apresentam um teste positivo de amplificação de ácido nucleico intraparto para EGB também devem receber quimioprofilaxia intraparto. O esquema recomendado para a quimioprofilaxia consiste em uma dose de ataque de 5 milhões de unidades de penicilina G, seguidos de 2,5 milhões de unidades, a cada 4 horas, até o parto. A cefazolina constitui uma alternativa para as mulheres com história de alergia à penicilina, as quais não se acredita que corram alto risco de anafilaxia. Para mulheres com história de hipersensibilidade imediata, pode-se utilizar clindamicina, porém apenas se a cepa isolada colonizadora demonstrar ser sensível. Se os resultados do teste de sensibilidade não estiverem disponíveis ou indicarem resistência, deverá ser utilizada a vancomicina nessa situação.

O tratamento de todas as mulheres grávidas colonizadas ou que apresentam fatores de risco para infecção neonatal irá resultar na exposição de até um terço das mulheres grávidas e dos recém-nascidos a antibióticos, com os riscos associados de reações alérgicas e seleção de microrganismos resistentes. Embora ainda esteja em fase de desenvolvimento, uma vacina de EGB poderá, finalmente, oferecer melhor solução para a prevenção. Como a passagem transplacentária de anticorpos maternos produz níveis de anticorpos protetores nos recém-nascidos, iniciativas são realizadas no sentido de desenvolver uma vacina contra o EGB que possa ser administrada a mulheres em idade fértil, antes ou no decorrer da gestação. Os resultados dos estudos clínicos da fase 1 de vacinas conjugadas de proteína-polissacarídeo capsular de EGB sugerem que uma vacina conjugada multivalente deve ser segura e altamente imunogênica.

INFECÇÃO EM ADULTOS

As infecções por EGB em adultos sadios sob os demais aspectos estão relacionadas, em sua maioria, com a gravidez e o parto. A febre periparto, que constitui a manifestação mais comum, é algumas vezes acompanhada de sinais e sintomas de endometrite ou corioamnionite (distensão abdominal e hipersensibilidade uterina ou dos anexos). As hemoculturas e culturas de *swab* vaginal costumam ser positivas. Em geral, a bacteremia é transitória; todavia, em certas ocasiões, resulta em meningite ou endocardite. As infecções em adultos não associadas ao período periparto acometem, em geral, indivíduos idosos ou que apresentam alguma doença crônica subjacente, como diabetes melito ou neoplasia maligna. Entre as infecções que se desenvolvem com certa frequência em adultos, destacam-se celulite e infecção dos tecidos moles (como úlceras cutâneas diabéticas infectadas), infecção do trato urinário, pneumonia, endocardite e artrite séptica. Outras infecções documentadas incluem a meningite, a osteomielite e os abscessos intra-abdominais ou pélvicos. Em cerca de 4% dos casos, documenta-se a ocorrência de recidiva ou recorrência da infecção invasiva dentro de semanas a meses depois do primeiro episódio.

TRATAMENTO

INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B EM ADULTOS

O EGB é menos sensível à penicilina do que o EGA, exigindo doses ligeiramente mais altas. Os adultos com infecções localizadas graves (pneumonia, pielonefrite, abscesso) devem receber doses de cerca de 12 milhões de unidades de penicilina G ao dia; os pacientes com endocardite ou com meningite devem receber 18 a 24 milhões de unidades ao dia em doses fracionadas. A vancomicina constitui uma alternativa aceitável para os pacientes alérgicos à penicilina.

ESTREPTOCOCOS DO GRUPO D NÃO ENTEROCÓCICOS

Os principais estreptococos do grupo D não enterocócicos que causam infecções humanas eram previamente considerados como uma única espécie, *Streptococcus bovis*. Os microrganismos que compreendem *S. bovis* foram reclassificados em duas espécies, cada uma delas com duas subespécies: *Streptococcus gallolyticus,* subespécie *gallolyticus*; *S. gallolyticus,* subespécie *pasteurianus; Streptococcus infantarius,* subespécie *infantarius;* e *S. infantarius,* subespécie *coli*. A *endocardite* causada por esses microrganismos costuma estar associada a neoplasias do trato gastrintestinal – mais frequentemente carcinoma ou pólipo do cólon –, mas também foi descrita em associação a outras lesões intestinais. Quando se efetua uma cuidadosa pesquisa de lesões gastrintestinais ocultas, são encontradas anormalidades em > 60%

dos pacientes com endocardite causada por *S. gallolyticus* ou *S. infantus*. Diferentemente dos enterococos, os estreptococos do grupo D não enterocócicos, como esses microrganismos, são destruídos de modo confiável pela penicilina como agente único, de modo que a penicilina constitui o fármaco de escolha para as infecções causadas por esses microrganismos.

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* E OUTROS ESTREPTOCOCOS

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Os estreptococos *viridans*, que consistem em múltiplas espécies de estreptococos α-hemolíticos, formam um grupo heterogêneo de microrganismos, os quais são importantes como agentes da endocardite bacteriana **(Cap. 155)**. Várias espécies de estreptococos *viridans*, incluindo *Streptococcus salivarius, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mutans*, fazem parte da microbiota oral normal, onde vivem em estreita associação com os dentes e as gengivas. Algumas espécies contribuem para o desenvolvimento de cáries dentárias.

Anteriormente conhecido como *Streptococcus morbillorum*, a *Gemella morbillorum* foi colocada em um gênero distinto, juntamente com a *Gemella haemolysans*, com base em estudos de relação genética. Essas espécies assemelham-se aos estreptococos *viridans* quanto ao seu hábitat no hospedeiro humano e às infecções associadas.

Acredita-se que a bacteremia transitória por estreptococos *viridans*, induzida por alimentação, escovação dos dentes, uso de fio dental e outras fontes de traumatismo insignificante, juntamente com adesão a superfícies biológicas, seja responsável pela predileção desses microrganismos a causar endocardite **(ver Fig. 155.1)**. Os estreptococos *viridans* também são isolados, frequentemente como parte de uma flora mista, dos locais de rinossinusite, do abscesso cerebral e do abscesso hepático.

A bacteremia por estreptococos *viridans* ocorre com relativa frequência em pacientes neutropênicos, em particular após transplante de medula óssea ou altas doses de quimioterapia para o câncer. Alguns desses pacientes desenvolvem uma síndrome de sepse com febre alta e choque. Os fatores de risco para a bacteremia por estreptococos *viridans* consistem em quimioterapia com altas doses de citosina arabinosídeo, tratamento prévio com sulfametoxazol-trimetoprima ou uma fluoroquinolona, tratamento com antiácidos ou antagonistas da histamina, mucosite e neutropenia profunda.

O grupo do *S. milleri* (também designado como grupo do *S. intermedius* o u *S. anginosus*) inclui três espécies que causam doença humana: *S. intermedius, S. anginosus* e *Streptococcus constellatus*. Esses microrganismos costumam ser considerados estreptococos *viridans,* embora sejam ligeiramente diferentes dos outros estreptococos *viridans* quanto ao seu padrão hemolítico (podem ser α, β ou não hemolíticos) e às síndromes de doença que causam. Tal grupo comumente provoca infecções supurativas, em particular abscesso cerebral e das vísceras abdominais, bem como infecções relacionadas com a cavidade oral ou o trato respiratório, como abscesso periamigdaliano, abscesso pulmonar e empiema.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

As cepas isoladas de pacientes neutropênicos com bacteremia são frequentemente resistentes à penicilina. Por conseguinte, esses pacientes devem ser tratados, de modo presuntivo, com vancomicina até a obtenção dos resultados do teste de sensibilidade. Os estreptococos *viridans* isolados em outras situações clínicas são habitualmente sensíveis à penicilina.

ESPÉCIES DE *ABIOTROPHIA* E *GRANULICATELLA* (ESTREPTOCOCOS NUTRICIONALMENTE VARIANTES)

As cepas isoladas ocasionais cultivadas a partir do sangue de pacientes com endocardite não conseguem crescer quando subcultivadas em meios sólidos. Esses *estreptococos nutricionalmente variantes* exigem compostos tióis suplementares ou formas ativas de vitamina B_6 (piridoxal ou piridoxamina) para o seu crescimento em laboratório. Em geral, os estreptococos nutricionalmente variantes são agrupados com os estreptococos *viridans*, visto que causam tipos de infecções semelhantes. Entretanto, foram reclassificados com base em comparações da sequência do RNA ribossômico 16S em dois gêneros distintos: *Abiotrophia,* com uma única espécie (*Abiotrophia defectiva*), e *Granulicatella*, com três espécies associadas à infecção humana (*Granulicatella adiacens, Granulicatella para-adiacens* e *Granulicatella elegans*).

TRATAMENTO INFECÇÃO POR ESTREPTOCOCOS NUTRICIONALMENTE VARIANTES

O fracasso do tratamento e a ocorrência de recidiva parecem ser mais comuns nos casos de endocardite por estreptococos nutricionalmente variantes do que nos causados pelos estreptococos *viridans* habituais. Por conseguinte, recomenda-se a adição de gentamicina (1 mg/kg a cada 8 h para os pacientes com função renal normal) ao esquema de penicilina no tratamento da endocardite causada pelos microrganismos nutricionalmente variantes.

OUTROS ESTREPTOCOCOS

O *Streptococcus suis* é um patógeno importante em suínos, tendo sido relatado que essa espécie provoca meningite em seres humanos, em geral indivíduos com exposição ocupacional a porcos. As cepas de *S. suis* associadas a infecções humanas costumam reagir com soro de tipagem do grupo R de Lancefield e, algumas vezes, também com soro de tipagem do grupo D. As cepas isoladas podem ser α ou β-hemolíticas e são sensíveis à penicilina. O *Streptococcus iniae,* um patógeno de peixes, tem sido associado a infecções em seres humanos que manipulam peixes vivos ou recentemente mortos. A celulite da mão constitui a forma mais comum de infecção humana, embora se tenha relatado a ocorrência de bacteremia e endocardite. Os *estreptococos anaeróbios* ou *peptostreptococos* fazem parte da flora normal da cavidade oral, do intestino e da vagina. **As infecções causadas pelos estreptococos anaeróbios são discutidas no Capítulo 201.**

174

Infecções enterocócicas

Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

Os enterococos foram reconhecidos, há mais de um século, como patógenos humanos potenciais, porém só recentemente é que esses microrganismos adquiriram destaque como causa de infecções hospitalares. Em virtude da capacidade dos enterococos de sobreviver e/ou se disseminar no ambiente hospitalar e adquirir determinantes de resistência a antibióticos, o tratamento de algumas infecções enterocócicas representa um grande desafio em pacientes em estado crítico. Os enterococos foram citados pela primeira vez na literatura francesa, em 1899; o "*entérocoque*" foi encontrado no trato gastrintestinal humano e foi observado que esse microrganismo tem o potencial de produzir doença significativa. De fato, a primeira descrição patológica de uma infecção enterocócica data do mesmo ano. Uma cepa clínica isolada de um paciente que morreu em consequência de endocardite foi inicialmente designada como *Micrococcus zymogenes* e, posteriormente, denominada *Streptococcus faecalis*, subespécie *zymogenes*; na atualidade, seria classificada como *Enterococcus faecalis*. A capacidade dessa cepa isolada de causar doença grave tanto em coelhos quanto em camundongos ilustrou a sua letalidade potencial em contextos apropriados.

ETIOLOGIA

Os enterococos são microrganismos Gram-positivos. Em amostras clínicas, os enterococos aparecem habitualmente como células isoladas, diplococos ou cadeias curtas **(Fig. 174.1)**, embora sejam observadas cadeias longas com algumas cepas. Os enterococos foram originalmente classificados como estreptococos, visto que os microrganismos dos dois gêneros compartilham muitas características morfológicas e fenotípicas, incluindo uma reação catalase geralmente negativa. Somente os estudos de hibridização do DNA e, em seguida, o sequenciamento do rRNA 16S demonstraram claramente que os enterococos deveriam ser agrupados como gênero distinto dos estreptococos. Todavia, ao contrário da maioria dos estreptococos, os enterococos hidrolisam a esculina na presença de sais biliares a 40% e crescem em altas concentrações de sal (p. ex., 6,5%) e em temperaturas elevadas (46°C). Os enterococos costumam ser descritos pelo laboratório clínico como microrganismos não hemolíticos, com base na sua incapacidade de lisar os eritrócitos ovinos ou bovinos comumente usados em placas de ágar; entretanto, algumas cepas de *E. faecalis* lisam efetivamente eritrócitos de seres humanos, cavalos e coelhos. As espécies de enterococos clinicamente relevantes hidrolisam, em sua maioria, a pirrolidonil β-naftilamida (PYR); essa característica é valiosa para diferenciar os enterococos dos microrganismos do grupo do *Streptococcus pasteurianus* (anteriormente conhecido como *S. bovis*), o qual inclui *S. gallolyticus, Streptococcus pasteurianus* e *Streptococcus infantarius* e das espécies de *Leuconostoc*. Embora tenham sido isoladas pelo menos 18 espécies de enterococos de infecções humanas, a esmagadora maioria dos casos é causada por duas espécies, *E. faecalis* e *Enterococcus faecium*. Com menos frequência, as espécies isoladas incluem *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus durans, Enterococcus hirae* e *Enterococcus avium*.

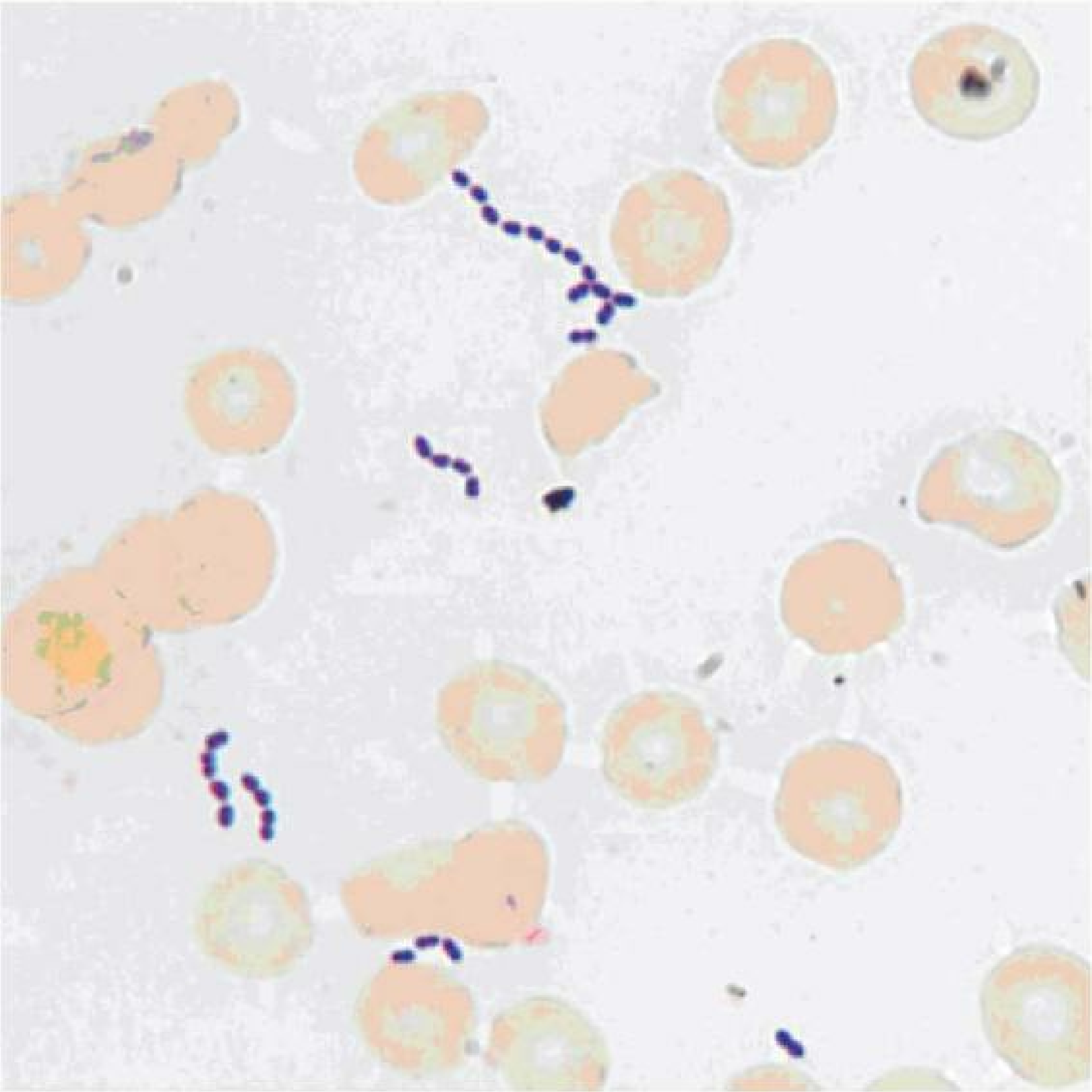

FIGURA 174.1 **Coloração de Gram de hemocultura de um paciente com bacteremia enterocócica.** As bactérias Gram-positivas ovais estão dispostas em diplococos e cadeias curtas. *(Cortesia de Audrey Wanger, PhD.)*

PATOGÊNESE

Nos seres humanos, os enterococos são habitantes normais do intestino grosso de adultos, embora em geral representem < 1% da microflora intestinal passível de cultura. No trato gastrintestinal de seres humanos sadios, os enterococos são simbiontes, coexistindo com outras bactérias; com efeito, a utilidade de determinadas cepas enterocócicas como probióticos no tratamento da diarreia sugere o seu possível papel na manutenção do equilíbrio homeostático do intestino humano. Os enterococos são intrinsecamente resistentes a uma variedade de agentes antibacterianos comumente usados. Um dos fatores mais importantes que rompe esse equilíbrio e promove um aumento da colonização gastrintestinal por enterococos é a administração de agentes antimicrobianos. Em particular, os antibióticos que são excretados na bile e possuem atividade de amplo espectro (i.e., certas cefalosporinas dirigidas contra anaeróbios e bactérias Gram-negativas) estão associados ao isolamento de maiores números de enterococos das fezes. Essa colonização aumentada parece ser devida não apenas à simples substituição pelos enterococos em determinado "nicho biológico" após a erradicação dos componentes competitivos da microbiota, mas também (pelo menos nos camundongos) à supressão – com a redução da microbiota Gram-negativa pelos antibióticos – de sinais imunológicos importantes (p. ex., a lectina RegIIIγ), os quais ajudam a manter as contagens de enterococos baixas no intestino humano normal. Vários estudos realizados mostraram que os níveis mais altos de colonização gastrintestinal constituem um fator crítico na patogênese das infecções enterocócicas. Entretanto, os mecanismos pelos quais os enterococos colonizam com sucesso o intestino e têm acesso aos vasos linfáticos e/ou à corrente sanguínea ainda não foram totalmente definidos.

Vários modelos de vertebrados, helmintos e insetos foram desenvolvidos para estudar o papel de possíveis determinantes patogênicos do *E. faecalis*e do *E. faecium.* Três grupos principais de fatores podem aumentar a capacidade dos enterococos de colonizar o trato gastrintestinal e/ou de causar doença. O primeiro grupo, constituído pelos *fatores secretados enterocócicos*, são moléculas liberadas fora da célula bacteriana, as quais contribuem para o processo de infecção. Entre essas moléculas, as que foram mais bem estudadas incluem a hemolisina/citolisina enterocócicas e duas proteases enterocócicas (gelatinase e serina protease). A citolisina enterocócica é uma toxina heterodimérica produzida por algumas cepas de *E. faecalis,* tendo a capacidade de lisar eritrócitos humanos, bem como leucócitos polimorfonucleares e macrófagos. Acredita-se que a gelatinase e a serina protease de *E. faecalis* possam mediar a virulência por meio de vários mecanismos, incluindo a degradação dos tecidos do hospedeiro e a modificação de componentes críticos do sistema imune. Os mutantes que carecem dos genes que correspondem a essas proteínas são altamente atenuados na peritonite, endocardite e endoftalmite experimentais.

Acredita-se que o segundo grupo de fatores de virulência, os *componentes de superfície enterocócicos*, possam contribuir para a ligação das bactérias a moléculas da matriz extracelular do hospedeiro humano. Várias moléculas na superfície dos enterococos foram caracterizadas, e foi constatado que elas desempenham um papel na patogênese das infecções enterocócicas. Entre as adesinas caracterizadas, destaca-se a substância de agregação de *E. faecalis,* que medeia a fixação das células entre si, facilitando, assim, a troca de plasmídeos por conjugação. Várias linhas de evidências indicam que a substância de agregação e a citolisina enterocócica atuam de modo sinérgico para aumentar o potencial de virulência das cepas de *E. faecalis* na endocardite experimental. A proteína de superfície, adesina do colágeno, de *E. faecalis* (Ace) e seu homólogo *E. faecium* (Acm) reconhecem moléculas de adesão da matriz (MSCRAMM) envolvidas na fixação das bactérias a proteínas do hospedeiro, como colágeno, fibronectina e fibrinogênio; tanto a Ace quanto a Acm são importantes na patogênese da endocardite experimental. Foi constatado que as fímbrias (*pili*) das bactérias Gram-positivas são importantes mediadores da fixação e da invasão dos tecidos do hospedeiro e são consideradas como alvos potenciais para imunoterapia. Tanto o *E. faecalis* quanto o *E. faecium* possuem fímbrias de superfície. Os mutantes de *E. faecalis* que carecem de fímbrias (*pili*) são atenuados na produção de biofilme, na endocardite experimental e em infecções do trato urinário (ITU). Outras proteínas de superfície que compartilham uma homologia estrutural com as MSCRAMM e que parecem desempenhar um papel na fixação dos enterococos ao hospedeiro e na virulência incluem a proteína de superfície enterocócica (Esp) do *E. faecalis* e o seu homólogo no *E. faecium* ($\mathrm{Esp}_{\mathrm{fm}}$), a segunda adesina do colágeno de *E. faecium* (Scm), as proteínas de superfície de *E. faecium* (Fms), SgrA (que se liga a componentes da lâmina basal) e EcbA (que se liga ao colágeno tipo V). Outros componentes de superfície aparentemente associados à patogênese incluem a proteína Elr (uma proteína da família WxL) e polissacarídeos, os quais se acredita que tenham a capacidade de interferir na fagocitose do microrganismo por células imunológicas do hospedeiro. Algumas cepas de *E. faecalis* parecem apresentar pelo menos três classes distintas de polissacarídeo capsular; alguns desses polissacarídeos desempenham um papel na virulência e constituem alvos potenciais da imunoterapia.

O terceiro grupo de fatores de virulência não foi bem caracterizado, a proteína de estresse do *E. faecalis*, Gls24, que tem sido associada à resistência enterocócica a sais biliares, parece ser importante na patogênese da endocardite, e os plasmídeos contendo hyl_{Efm} de *E. faecium*, os quais são transferíveis entre cepas e aumentam a colonização gastrintestinal por *E. faecium*. Na peritonite murina, a aquisição desses plasmídeos aumentou a letalidade de uma cepa comensal de *E. faecium*. Recentemente, foi identificado um gene que codifica um regulador do estresse oxidativo (AsrR) como importante fator de virulência do *E. faecium*.

A capacidade de efetuar o sequenciamento dos genomas bacterianos ampliou nossa compreensão sobre a diversidade, evolução e patogênese das bactérias, bem como sobre os mecanismos de resistência a antibióticos. Atualmente, dispõe-se das sequências de genoma de mais de 560 cepas de enterococos, e algumas foram totalmente fechadas e registradas. A análise das sequências mostrou que a diversidade genética dos enterococos está relacionada, em grande parte, com a aquisição de DNA exógeno e a mobilização de grandes regiões cromossômicas, resultando em recombinação dos genomas “centrais”. Além disso, as análises realizadas indicam que o *E. faecium* abriga um *genoma acessório* maleável, no qual está incorporado um conteúdo substancial de elementos exógenos, incluindo DNA de fagos. Com efeito, uma clade de *E. faecium* hospitalar que contém a maioria das cepas clínicas e associadas a surtos constitui a linhagem genética predominante que circula pelos hospitais do mundo inteiro. Essa clade parece estar em rápida evolução, e as comparações dos genomas sugere que essa linhagem emergiu há 75 anos – uma época que coincide com a introdução dos agentes antimicrobianos – e evoluiu a partir de cepas animais, e não de microrganismos comensais humanos. Uma separação genômica inicial no *E. faecium* parece ter ocorrido há cerca de 3.000 anos, simultaneamente com a urbanização e domesticação dos animais. Essa informação genética fornece novos indícios sobre a evolução dos enterococos a partir de microrganismos comensais para patógenos hospitalares importantes.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a National Healthcare Safety Network dos Centers for Disease Control and Prevention, os enterococos constituem os segundos microrganismos mais comuns (depois dos estafilococos) isolados de infecções hospitalares nos Estados Unidos. Embora o *E. faecalis* continue sendo a espécie predominante isolada de infecções hospitalares, o isolamento do *E. faecium* aumentou substancialmente nos últimos 20 anos. De fato, o *E. faecium* é, hoje, quase tão comum quanto o *E. faecalis* como agente etiológico de infecções hospitalares. Esse aspecto é importante, visto que o *E. faecium* é, sem dúvida alguma, a espécie enterocócica mais resistente ao tratamento; com efeito, mais de 80% das cepas isoladas de *E. faecium* em hospitais nos Estados Unidos mostram-se resistentes à vancomicina, e mais de 90% são resistentes à ampicilina (historicamente, o agente β-lactâmico mais efetivo contra enterococos). A resistência à vancomicina e à ampicilina em cepas isoladas de *E. faecalis* é muito menos comum (cerca de 7% e de 4%, respectivamente).

A dinâmica da transmissão e disseminação dos enterococos no ambiente hospitalar foi extensamente estudada, com enfoque nos enterococos resistentes à vancomicina (VRE, de *vancomycin-resistant enterococci*). Esses estudos revelaram que a colonização do trato gastrintestinal por VRE constitui uma etapa crítica na história natural da doença enterocócica, e que uma proporção substancial de pacientes colonizados por VRE permanecem colonizados por períodos prolongados de tempo (algumas vezes > um ano) e têm mais tendência a desenvolver doença relacionada com *Enterococcus* (p. ex., bacteremia). Os fatores mais importantes associados à colonização e persistência do VRE no intestino incluem hospitalização prolongada; longos ciclos de antibioticoterapia; hospitalização em instituições de cuidados prolongados, unidades cirúrgicas e/ou unidades de terapia intensiva; transplante de órgãos; insuficiência renal (em particular em pacientes submetidos à hemodiálise) e/ou diabetes melito; escores elevados da Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE); e proximidade física de pacientes infectados ou colonizados por VRE ou permanência nos quartos desses pacientes. Quando o paciente é colonizado por VRE, vários fatores-chaves estão envolvidos na disseminação dos microrganismos no ambiente hospitalar. Os VRE podem sobreviver à exposição ao calor e a determinados desinfetantes e foram encontrados em vários objetos inanimados no hospital, incluindo grades de leitos, equipamento médico, maçanetas, luvas, telefones e teclados de computador. Por conseguinte, os profissionais de saúde e o ambiente desempenham papéis centrais na transmissão dos enterococos entre pacientes, e as medidas de controle de infecção são cruciais para romper a cadeia de transmissão. Além disso, duas metanálises constataram que, independentemente do estado clínico do paciente, a infecção por VRE aumenta o risco de morte, em comparação com indivíduos infectados por uma cepa enterocócica sensível a glicopeptídeos.

A epidemiologia da doença enterocócica e a emergência de VRE seguiram tendências um tanto diferentes em outras partes do mundo, em comparação com os EUA. Na Europa, a emergência de VRE em meados da década de 1980 foi observada principalmente em isolados de animais e seres humanos sadios, e não de pacientes hospitalizados. A presença de VRE foi associada ao uso do glicopeptídeo avoparcina como promotor do crescimento em rações para animais; essa associação levou a União Europeia a proibir o uso desse composto na pecuária, em 1996. Entretanto, após uma diminuição inicial no isolamento de VRE de animais e seres humanos, a prevalência de infecções hospitalares por VRE aumentou lentamente em alguns países da Europa, com importantes diferenças regionais. Por exemplo, as taxas de resistência à vancomicina entre isolados clínicos de *E. faecium* na Europa são mais altas na Grécia, no Reino Unido e em Portugal (10 a 30%), enquanto aquelas em países escandinavos e nos Países Baixos são < 1%. Essas diferenças regionais foram atribuídas, em parte, à implementação de políticas de “procure e destrua” agressivas de controle de infecção em países como a Holanda; essas políticas mantiveram as frequências do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e do VRE hospitalares muito baixas. Apesar das diferenças regionais, as taxas de VRE continuam sendo muito mais baixas na Europa do que nos Estados Unidos. Os motivos não estão totalmente esclarecidos, embora se tenha postulado que a diferença está relacionada aos maiores níveis de uso de antibióticos nos EUA. As taxas de resistência dos enterococos à vancomicina em alguns países da América Latina também são baixas (cerca de 4%) do que as dos EUA. Em contrapartida, na Ásia, as taxas de resistência à vancomicina entre enterococos parecem ser semelhantes àquelas dos hospitais norte-americanos.

Conforme assinalado anteriormente, as análises genômicas do *E. faecium* resistente à vancomicina em diferentes partes do mundo sugerem que a emergência e a disseminação desses organismos em ambientes hospitalares do mundo inteiro representam a consequência do sucesso de uma clade genética hospitalar singular que adquiriu os genes responsáveis pela resistência à vancomicina, bem como outros determinantes de resistência a antibióticos.

SÍNDROMES CLÍNICAS

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO E PROSTATITE

Os enterococos constituem causas bem conhecidas de ITU hospitalar – a infecção mais comum causada por esses microrganismos **(Cap. 162)**. As ITU enterocócicas em geral estão associadas a cateterismo de demora, instrumentação ou anormalidades anatômicas do trato geniturinário, e, com frequência, é difícil diferenciar uma infecção verdadeira da colonização (particularmente em pacientes com cateteres de demora crônicos). A presença de leucócitos na urina juntamente com manifestações sistêmicas (p. ex., febre) ou sinais e sintomas localizados de infecção, sem outra explicação, e a obtenção de uma cultura de urina positiva (≥ 10^5 unidades formadoras de colônias [UFC]/mL) sugerem o diagnóstico. Além disso, as ITU por enterococos com frequência ocorrem em pacientes em estado crítico, cujas morbidades podem obscurecer o diagnóstico. Em muitos casos, a retirada do cateter de demora pode ser suficiente para erradicar o microrganismo, sem necessidade de terapia antimicrobiana específica. Em raras circunstâncias, as ITU causadas por enterococos podem seguir uma evolução complicada, com desenvolvimento de pielonefrite e abscessos perinefríticos que podem constituir uma porta de entrada para infecções da corrente sanguínea (ver adiante). Os enterococos também constituem uma causa conhecida de prostatite crônica, em particular em pacientes nos quais houve manipulação cirúrgica ou endoscópica do trato urinário. Pode ser difícil tratar essas infecções, visto que os agentes mais potentes contra os enterococos (i.e., aminopenicilinas e glicopeptídeos) penetram pouco no tecido prostático. A infecção prostática crônica pode constituir uma fonte de bacteremia enterocócica recorrente.

BACTEREMIA E ENDOCARDITE

A bacteremia sem endocardite constitui uma das apresentações mais comuns da doença enterocócica. Esses episódios de bacteremia em geral estão associados ao uso de cateteres intravasculares e outros dispositivos **(Cap. 168)**. Outras fontes bem conhecidas de bacteremia enterocócica incluem os tratos gastrintestinal e hepatobiliar; focos pélvicos e intra-abdominais; e, com menos frequência, infecções de feridas, ITU e infecções ósseas. Nos EUA, os enterococos ocupam o segundo lugar (depois dos estafilococos coagulase-negativos) como agentes etiológicos da bacteremia associada ao uso de linhas centrais. Os pacientes com bacteremia enterocócica costumam apresentar comorbidades e permaneceram internados por períodos prolongados de tempo; em geral, receberam vários ciclos de antibióticos. Diversos estudos indicam que o isolamento do *E. faecium* do sangue pode levar a resultados mais graves e a uma taxa de mortalidade mais alta do que quando outras espécies de enterococos são isoladas. Esse achado pode estar relacionado com a maior prevalência de resistência do *E. faecium* à vancomicina e ampicilina do que outras espécies de enterococos, com consequente redução das opções terapêuticas. Em muitos casos (habitualmente quando o trato gastrintestinal constitui a fonte), a bacteremia enterocócica pode ser polimicrobiana, com isolamento concomitante de microrganismos Gram-negativos. Além disso, hoje foram documentados casos graves em que a bacteremia enterócica foi associada à síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em pacientes imunocomprometidos.

Os enterococos constituem causas importantes de endocardite adquirida na comunidade e associada a cuidados médicos, ocupando o segundo lugar depois dos estafilococos nessas infecções. A suposta fonte inicial de bacteremia que leva à endocardite é o trato gastrintestinal ou geniturinário – por exemplo, em pacientes que apresentam distúrbios malignos ou inflamatórios do intestino ou que foram submetidos a procedimentos com manipulação desses tratos. Os pacientes acometidos tendem a ser homens e indivíduos idosos e a apresentar outras doenças debilitantes e problemas cardíacos. Tanto as próteses valvares quanto as valvas nativas podem estar acometidas; as valvas atrioventricular esquerda e da aorta são afetadas com mais frequência. A endocardite associada à comunidade (geralmente causada por *E. faecalis*) também ocorre em pacientes sem fatores de risco aparentes ou anormalidades cardíacas. A endocardite tem sido bem descrita em mulheres de idade reprodutiva. A apresentação típica da endocardite enterocócica é de curso subagudo de febre, perda de peso, mal-estar e sopro cardíaco; os estigmas típicos da endocardite (p. ex., petéquias, nódulos de Osler, manchas de Roth) são observados em apenas uma minoria de pacientes. As manifestações atípicas incluem artralgias e manifestações de doença metastática (abscessos esplênicos, soluções, dor no flanco esquerdo, derrame pleural e espondilodiscite). As complicações embólicas são variáveis e podem afetar o cérebro. A insuficiência cardíaca constitui uma complicação comum da endocardite enterocócica, e a substituição valvar pode ser crítica na cura dessa infecção, em particular quando estão envolvidos microrganismos resistentes a múltiplos fármacos ou complicações significativas. A duração da terapia costuma ser de 4 a 6 semanas e foram sugeridos ciclos mais prolongados para cepas isoladas resistentes a múltiplos fármacos na ausência de substituição valvar.

MENINGITE

A meningite enterocócica é uma doença incomum (responsável por apenas cerca de 4% dos casos de meningite), a qual costuma estar associada a intervenções neurocirúrgicas e a condições como *shunts*, traumatismo do sistema nervoso central (SNC) e extravasamento do líquido cerebrospinal (LCS). Em alguns casos – habitualmente em pacientes com condição debilitante, como doença cardiovascular ou doença cardíaca congênita, insuficiência renal crônica, neoplasia maligna, terapia imunossupressora ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) –, a suposta disseminação hematogênica das meninges é observada em infecções como a endocardite ou bacteremia. A febre e as alterações do estado mental são comuns, enquanto os sinais meníngeos francos são menos frequentes. Os achados no LCS são compatíveis com infecção bacteriana – isto é, pleocitose com predomínio de leucócitos polimorfonucleares (em média, cerca de 500/L), nível elevado de proteínas (em geral > 100 mg/dL) e concentração diminuída de glicose (em média, 28 mg/dL). A coloração pelo método de Gram fornece um resultado positivo em cerca da metade dos casos, com alta taxa de isolamento do microrganismo de culturas do LCS; as espécies isoladas mais comuns são *E. faecalis* e *E. faecium*. As complicações consistem em hidrocefalia, abscessos cerebrais e acidente vascular encefálico. Conforme assinalado anteriormente para a bacteremia, foi também documentada uma associação com a hiperinfecção por *Strongyloides*.

INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS, PÉLVICAS E DOS TECIDOS MOLES

Conforme assinalado anteriormente, os enterococos fazem parte da flora comensal do trato gastrintestinal e podem produzir peritonite espontânea em indivíduos cirróticos e em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica **(Cap. 159)**. Esses microrganismos são comumente encontrados (em geral, com outras bactérias, incluindo espécies Gram-negativas entéricas e anaeróbios) em amostras clínicas de pacientes com condições intra-abdominais e pélvicas. A presença de enterococos em infecções intra-abdominais é, algumas vezes, considerada de pouca relevância clínica. Vários estudos mostraram que o papel dos enterococos nas infecções intra-abdominais que se originam na comunidade e acometem pacientes previamente sadios é de pouca importância, visto que a cirurgia e os agentes antimicrobianos de amplo espectro não dirigidos especificamente contra enterococos são, com frequência, suficientes para o tratamento bem-sucedido dessas infecções. Entretanto, nessas últimas décadas, esses microrganismos tornaram-se proeminentes como causa de infecções intra-abdominais em pacientes hospitalizados, devido à emergência e disseminação da resistência à vancomicina entre enterococos e a um aumento nas taxas de infecções hospitalares por isolados de *E. faecium* resistentes a múltiplos fármacos. Com efeito, vários estudos documentaram, atualmente, fracassos do tratamento devido a enterococos, com consequente aumento nas taxas de complicações pós-operatórias e de mortalidade nas infecções intra-abdominais. Por conseguinte, recomenda-se o tratamento contra enterococos na peritonite hospitalar em pacientes imunocomprometidos ou gravemente enfermos que permaneceram hospitalizados por um período prolongado, foram submetidos a múltiplos procedimentos, apresentam sepse e acúmulos abdominais persistentes ou exibem fatores de risco para o desenvolvimento de endocardite (i.e., próteses valvares ou lesão de valvas cardíacas). Por outro lado, o tratamento para enterococos no primeiro episódio de infecção intra-abdominal que se origina na comunidade e acomete pacientes previamente sadios sem fatores de risco cardíacos importantes para a endocardite não parece ser benéfico.

Os enterococos são comumente isolados de infecções dos tecidos moles **(Cap. 156)**, em particular as que envolvem feridas cirúrgicas **(Cap. 168)**. De fato, esses microrganismos ocupam o terceiro lugar como agentes de infecção cirúrgica hospitalar, com *E. faecalis* como espécie mais isolada. A relevância clínica dos enterococos em algumas dessas infecções – como nas infecções intra-abdominais – é objeto de controvérsia; a diferenciação entre colonização e infecção verdadeira pode representar um desafio, embora, em alguns casos, os enterococos tenham sido isolados de abscessos pulmonares, hepáticos e cutâneos. O pé diabético e as úlceras de decúbito são frequentemente colonizados com enterococos e podem constituir a porta de entrada para infecções ósseas.

OUTRAS INFECÇÕES

Os enterococos constituem causas bem conhecidas de infecções neonatais, incluindo sepse (principalmente de início tardio), bacteremia, meningite, pneumonia e ITU. Foram documentados surtos de sepse enterocócica em unidades neonatais. Os fatores de risco para a doença enterocócica em recém-nascidos incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, dispositivos de demora e cirurgia abdominal. Os enterococos também foram descritos como agentes etiológicos de infecções ósseas e articulares, incluindo osteomielite vertebral, habitualmente em pacientes com condições subjacentes, como diabetes melito ou endocardite. De forma semelhante, foram isolados enterococos de infecções ósseas em pacientes que foram submetidos à artroplastia ou reconstrução de fraturas com colocação de próteses. Como os enterococos podem produzir um biofilme que tende a alterar a eficácia dos agentes normalmente ativos contra os enterococos, o tratamento das infecções que envolvem material estranho é desafiador e pode ser necessária a retirada da prótese para erradicar a infecção. Foram descritos raros casos de pneumonia enterocócica, abscesso pulmonar e empiema espontâneo.

TRATAMENTO INFECÇÕES ENTEROCÓCICAS

PRINCÍPIOS GERAIS

Os enterococos são intrinsecamente resistentes e/ou tolerantes a vários agentes antimicrobianos (sendo a *tolerância* definida como a ausência de destruição por concentrações do fármaco 32 vezes maiores do que a concentração inibitória mínima [CIM]). A monoterapia com um antibiótico β-lactâmico para a endocardite (ao qual muitos enterococos são tolerantes) tem produzido resultados decepcionantes, com baixas taxas de cura no final da terapia. Entretanto, a adição de um aminoglicosídeo a um agente ativo contra a parede celular (β-lactâmico ou glicopeptídeo) aumenta as taxas de cura e erradica os microrganismos; além disso, essa combinação é sinérgica e bactericida *in vitro*. Por conseguinte, durante muitas décadas, a terapia de combinação com um agente ativo contra a parede celular e um aminoglicosídeo tem sido o padrão de tratamento para infecções endovasculares causadas por enterococos. Esse efeito sinérgico pode ser explicado, pelo menos em parte, pela maior penetração do aminoglicosídeo na célula bacteriana, presumivelmente em consequência de alterações da parede celular atribuíveis ao β-lactâmico ou ao glicopeptídeo. Entretanto, tem sido cada vez mais difícil obter uma atividade bactericida sinérgica no tratamento das infecções enterocócicas graves devido ao desenvolvimento de resistência a quase todos os antibióticos disponíveis para essa finalidade.

O tratamento do *E. faecalis* difere daquele para o *E. faecium* **(Quadros 174.1 e 174.2)**, principalmente devido a diferenças nos perfis de resistência (ver adiante). Por exemplo, a resistência à ampicilina e vancomicina é rara em *E. faecalis*, enquanto esses antibióticos são apenas raramente úteis contra cepas isoladas atuais de *E. faecium*. Além disso, em consequência dos desafios e das limitações terapêuticas impostos pela emergência de resistência a fármacos, pode ser necessário considerar a substituição valvar no tratamento da endocardite causada por enterococos resistentes a múltiplos fármacos. As infecções menos graves com frequência estão relacionadas ao uso de cateteres intravasculares de demora; a remoção do cateter aumenta a probabilidade de erradicação dos enterococos com um ciclo curto subsequente de terapia antimicrobiana apropriada.

QUADRO 174.1 ESQUEMAS SUGERIDOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *ENTEROCOCCUS FAECALIS*

Síndrome clínica	Opções terapêuticas sugeridas[a]
Infecções endovasculares (incluindo endocardite)	• Ampicilina[b] (12 g/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h, ou por infusão contínua) *ou* penicilina (18 a 30 milhões de unidades/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h ou por infusão contínua) *mais* um aminoglicosídeo[c] • Ampicilina[b] (12 g/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h) ***mais*** ceftriaxona (2 g IV a cada 12 h) • Vancomicina[d] (15 mg/kg IV por dose) *mais* um aminoglicosídeo[c] • Daptomicina em alta dose[e] ± outro agente ativo[f] • Ampicilina[b] *mais* imipenem
Bacteremia não endovascular[g]	• Ampicilina (12 g/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h) *ou* penicilina (18 milhões de unidades/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h) ± um aminoglicosídeo[c] ou ceftriaxona • Vancomicina[d] (15 mg/kg IV por dose) • Daptomicina em alta dose[e] ± outro agente ativo[f] • Linezolida (600 mg IV/VO a cada 12 h)
Meningite	• Ampicilina (20 a 24 g/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h) *ou* penicilina (24 milhões de unidades/dia IV, em doses fracionadas, a cada 4 h) ***mais*** um aminoglicosídeo[c,h] ou ceftriaxona • Vancomicina (500 a 750 mg IV a cada 6 h)[d] ***mais*** um aminoglicosídeo[c] *ou* rifampicina • Linezolida • Daptomicina em alta dose[e] (*mais* daptomicina intratecal) ± outro agente ativo[f]
Infecções do trato urinário (não complicadas)	• Fosfomicina (3 g VO, uma dose)[i] • Ampicilina (500 mg IV ou VO a cada 6 h) • Nitrofurantoína (100 mg VO a cada 6 h)

[a] As preferências dos autores estão sublinhadas em cada categoria; muitos desses esquemas não estão na bula. [b] Em casos raros, podem ser encontrados microrganismos isolados produtores de β-lactamase. Como esses isolados não são detectados pela determinação convencional da concentração inibitória mínima, são recomendados testes adicionais (p. ex., disco de nitrocefina) para isolados da endocardite. O uso de ampicilina/sulbactam (12 a 24 g/dia) é sugerido nesses casos. [c] Apenas se o microrganismo não exibir resistência de alto nível (HLR) aos aminoglicosídeos. A HLR é determinada pelo laboratório de microbiologia clínica apenas para a gentamicina ou a estreptomicina, visto que a gentamicina (1 a 1,5 mg/kg IV a cada 8 h) e a estreptomicina (15 mg/kg ao dia por via IV/IM, em duas doses fracionadas) constituem os únicos dois aminoglicosídeos recomendados. O teste usado para a detecção de HLR é o crescimento dos enterococos em ágar contendo gentamicina (500 µg/mL) ou estreptomicina (2.000 µg/mL). Se for documentada uma HLR, o aminoglicosídeo não irá atuar de modo sinérgico com o outro agente na combinação. Uma HLR à gentamicina indica ausência de sinergismo com a tobramicina e a amicacina. [d] A vancomicina só é recomendada como alternativa dos agentes β-lactâmicos em caso de alergia, toxicidade e incapacidade de dessensibilização. As concentrações no líquido cerebrospinal (LCS) devem ser determinadas na meningite. Foram relatadas cepas de *E. faecalis* resistentes à vancomicina. [e] Considerar doses de 8 a 10 mg/kg ao dia se o fármaco for usado em combinação e doses de 10 a 12 mg/kg ao dia, quando usado isoladamente. Recomenda-se uma rigorosa monitoração dos níveis de creatina fosfoquinase durante todo o tratamento devido à possível ocorrência de rabdomiólise. [f] Os agentes potencialmente ativos podem incluir um aminoglicosídeo (se não for detectada HLR), ampicilina, ceftarolina, tigeciclina ou fluoroquinolona (que pode ser preferida na meningite se a cepa isolada for sensível). [g] Em casos selecionados de bacteremia associada ao cateter, a remoção do cateter e um ciclo curto de terapia (cerca de 5 a 7 dias) podem ser suficientes. Uma única hemocultura positiva que provavelmente está associada ao uso de cateter em um paciente que está passando bem nos demais aspectos pode não exigir tratamento após a remoção do cateter. Os pacientes com alto risco de infecções endovasculares ou com doença grave podem beneficiar-se da terapia de combinação sinérgica. [h] Algumas autoridades sugeriram a adição de terapia intratecal ou intraventricular com gentamicina (2 a 10 mg/dia se o microrganismo não exibir HLR) ou vancomicina (10 a 20 mg/dia quando a cepa isolada é sensível). Pode-se considerar a adição de rifampicina sistêmica (um bom agente para penetração o LCS). A combinação de ampicilina e ceftriaxona pode ter benefício clínico (por analogia com a endocardite), porém não foi relatado nenhum caso tratado com essa combinação. [i] Aprovada pela Food and Drug Administration apenas para infecções não complicadas do trato urinário causadas por *E. faecalis* sensível à vancomicina.

Abreviações: IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, via oral.

QUADRO 174.2 ESQUEMAS SUGERIDOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *ENTEROCOCCUS FAECIUM* RESISTENTE À VANCOMICINA E AMPICILINA

Síndrome clínica	Opções terapêuticas sugeridas[a]
Infecções endovasculares (incluindo endocardite)	• Daptomicina em alta dose[b] *mais* outro agente ativo[c] ± um aminoglicosídeo[d] • Q/D[e] (22,5 mg/kg ao dia, em doses fracionadas, a cada 8 h) ± outro agente ativo[f] • Linezolida[e] (600 mg IV a cada 12 h) • Ampicilina em alta dose (se a CIM for ≤ 64 µg/mL) ± um aminoglicosídeo[d]
Bacteremia não endovascular[g]	• Daptomicina em alta dose[b] ± outro agente[c] ± um aminoglicosídeo[d] • Q/D (22,5 mg/kg ao dia, em doses fracionadas, a cada 8 h) ± outro agente ativo[f] • Linezolida (600 mg IV a cada 12 h)
Meningite	• Linezolida (600 mg IV a cada 12 h) ± outro agente ativo que penetre no LCS[h] • Q/D (22,5 mg/kg ao dia, em doses fracionadas a cada 8 h, *mais* Q/D intraventricular)[i] ± outro agente ativo[h] • Daptomicina em alta dose[b] (*mais* daptomicina intraventricular) ± outro agente ativo que penetre no LCS[h,j]
Infecções do trato urinário	• Fosfomicina (3 g VO, uma dose)[k] • Nitrofurantoína (100 mg VO a cada 6 h) • Ampicilina ou amoxicilina (2 g IV/VO a cada 4 a 6 h)[l]

[a] As preferências dos autores estão sublinhadas em cada categoria; muitos desses esquemas não estão na bula. [b] Considerar doses de 8 a 10 mg/kg ao dia se o fármaco for usado em combinação, e 10 a 12 mg/kg ao dia quando usado isoladamente (sem indicação na bula). Recomenda-se uma rigorosa monitoração dos níveis de creatina fosfoquinase durante toda a terapia devido à possível ocorrência de rabdomiólise. [c] Os agentes potencialmente ativos podem incluir ampicilina ou ceftarolina (mesmo se a cepa infectante for resistente *in vitro*) ou tigeciclina. Observa-se um sinergismo *in vitro* da daptomicina com alguns agentes β-lactâmicos contra algumas cepas isoladas, que subsequentemente tornam-se resistentes à daptomicina durante o tratamento. Considerar a terapia de combinação se a concentração inibitória mínima (CIM) da daptomicina for ≥ 3 µg/mL. [d] Apenas se o microrganismo não exibir resistência de alto nível aos aminoglicosídeos (ver **Quadro 174.1**, nota de rodapé *c*). [e] A quinupristina/dalfopristina (Q/D) e a linezolida estão listadas nas recomendações da American Heart Association para o tratamento da endocardite causada por *E. faecium* resistente à vancomicina e a ampicilina. [f] Os agentes que podem ser úteis em combinação com Q/D (se o microrganismo isolado for sensível a cada agente) incluem doxiciclina com rifampicina (um caso relatado) e fluoroquinolonas (um caso relatado). [g] Em casos selecionados de bacteremia associada a cateter, a remoção do cateter e um ciclo curto de terapia (cerca de 5 a 7 dias) podem ser suficientes. Uma única hemocultura positiva que provavelmente está associada ao uso de cateter em um paciente que está passando bem nos demais aspectos pode não exigir tratamento após a remoção do cateter. [h] Os antibióticos das fluoroquinolonas (p. ex., moxifloxacino) e a rifampicina (se o microrganismo isolado for sensível a cada agente) alcançam níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal (LCS). [i] A Q/D intratecal (1 a 5 mg/dia) tem sido usada em combinação com a terapia sistêmica com Q/D na meningite. Se a Q/D for escolhida, sugere-se o uso simultâneo da terapia sistêmica e intratecal. [j] Gentamicina intratecal (2 a 10 mg/dia) se não for detectada uma resistência de alto nível. A daptomicina intraventricular foi usada em dois casos de meningite. [k] Aprovada pela Food and Drug Administration apenas para infecções não complicadas do trato urinário causadas por *E. faecalis* sensível à vancomicina. [l] As concentrações de amoxicilina e de ampicilina na urina ultrapassam acentuadamente as concentrações séricas e podem ser potencialmente efetivas até mesmo contra microrganismos isolados com CIM elevada. Sugere-se o uso de doses de até 12 g/dia para isolados com CIM de ≥ 64 µg/mL.
Abreviações: IV, intravenoso; VO, via oral.

ESCOLHA DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Entre os agentes β-lactâmicos, os mais ativos são as aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) e as ureidopenicilinas (i.e., piperacilinas); em seguida, os de maior atividade são a penicilina G e o imipenem. Para o *E. faecium*, foi sugerida uma combinação de ampicilina em alta dose (até 30 g/dia) e um aminoglicosídeo – mesmo para cepas resistentes à ampicilina, se a CIM for ≤ 64 µg/mL –, visto que é possível obter uma concentração plasmática de ampicilina de > 100 µg/mL com o uso de altas doses. Os únicos dois aminoglicosídeos recomendados para terapia sinérgica nas infecções enterocócicas graves são a gentamicina e a estreptomicina. O uso de amicacina é desencorajado, a tobramicina nunca deve ser usada contra *E. faecium*, e a monoterapia com aminoglicosídeo não é efetiva. A vancomicina constitui uma alternativa para os agentes β-lactâmicos no tratamento das infecções por *E. faecalis*, porém tem menos utilidade contra o *E. faecium* devido à ocorrência comum de resistência.

Conforme assinalado anteriormente, o uso da combinação aminoglicosídeo-ampicilina para as infecções por *E. faecalis* tornou-se cada vez mais problemático devido à toxicidade em pacientes em estado crítico e às taxas aumentadas de resistência de alto nível aos aminoglicosídeos. Um estudo observacional comparativo e não randomizado, incluindo uma coorte multicêntrica, foi recentemente conduzido em 17 hospitais na Espanha e em um hospital na Itália; esse estudo constatou que a combinação de ampicilina e ceftriaxona é tão efetiva quanto a ampicilina e gentamicina no tratamento da endocardite por *E. faecalis*, com menos risco de toxicidade. Por conseguinte, esse esquema deve ser considerado em pacientes que correm risco de toxicidade dos aminoglicosídeos e poderia ser considerado para todos os pacientes.

A linezolida e a quinupristina/dalfopristina (Q/D) são dois agentes aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de algumas infecções por VRE **(Quadro 174.2)**. A linezolida não é bactericida e seu uso em infecções endovasculares graves tem produzido resultados mistos; portanto, apenas é recomendada como alternativa para outros agentes. Além disso, a linezolida pode causar toxicidade significativa (trombocitopenia, neuropatia periférica e neurite óptica) quando usada em esquemas administrados por > 2 semanas. Todavia, esse fármaco pode desempenhar um papel no tratamento da meningite enterocócica e de outras infecções do SNC, embora os dados clínicos disponíveis sejam limitados. A Q/D não é ativa contra a maioria dos isolados de *E. faecalis*, e a sua eficácia *in vivo* contra *E. faecium* pode ser comprometida pela resistência (ver adiante). As reações adversas à Q/D são comuns e consistem em dor e inflamação no local de infusão e artralgias e mialgias intensas, levando à interrupção do tratamento. Por conseguinte, a Q/D deve ser usada com cautela e, provavelmente, combinada com outros agentes **(Quadro 174.2)**.

O lipopeptídeo daptomicina é um antibiótico bactericida com potente atividade *in vitro* contra todos os enterococos. Embora a daptomicina não tenha sido aprovada pela FDA para o tratamento de infecções por VRE ou por *E. faecium*, tem sido usada isoladamente (em altas doses) ou em combinação com outros agentes (ampicilina, ceftarolina e tigeciclina) com sucesso aparente contra infecções enterocócicas resistentes a múltiplos fármacos **(Quadros 174.1 e 174.2)**. As principais reações adversas à daptomicina consistem em níveis elevados de creatina fosfoquinase e pneumonite eosinofílica (rara). A daptomicina não é útil contra infecções pulmonares, visto que o surfactante pulmonar inibe a sua atividade antibacteriana. Embora a glicilciclina tigeciclina seja ativa *in vitro* contra todos os enterococos (independentemente da sensibilidade das cepas isoladas à vancomicina), seu uso como monoterapia para as infecções endovasculares ou enterocócicas graves não é recomendado, devido aos baixos níveis sanguíneos alcançados. A telavancina, um lipoglicopeptídeo aprovado pela FDA para o tratamento das infecções de pele e dos tecidos moles, bem como da pneumonia associada, mostra-se ativa contra enterococos sensíveis à vancomicina, mas não contra o VRE. A oritavancina, um composto da mesma classe ativo contra VRE, foi recentemente aprovada pela FDA para o tratamento das infecções bacterianas da pele e dos tecidos moles e, no futuro, pode ser promissora para o tratamento das infecções pelo VRE.

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Conforme assinalado anteriormente, a resistência a agentes β-lactâmicos continua sendo observada com pouca frequência no *E. faecalis*, embora tenham ocorrido raros surtos causados por cepas isoladas produtoras de β-lactamase nos Estados Unidos e na Argentina. Todavia, a resistência à ampicilina é comum no *E. faecium*. O mecanismo de resistência está relacionado com uma proteína de ligação da penicilina (PBP), designada PBP5, que constitui o alvo dos antibióticos β-lactâmicos. A PBP5 exibe menor afinidade pela ampicilina e pode sintetizar a parede celular na presença desse antibiótico, mesmo quando outras PBP são inibidas. Existem dois mecanismos comuns de resistência de alto nível à ampicilina (CIM > 64 μg/mL) nas cepas clínicas: (1) mutações no gene que codifica a PBP5, diminuindo ainda mais a afinidade da proteína pela ampicilina, e (2) produção excessiva de PBP5. Esses fatores impedem o uso de todos os agentes β-lactâmicos no tratamento das infecções por *E. faecium*.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico que inibe a síntese de peptidoglicanos da parede celular nos enterococos sensíveis. Esse fármaco tem sido amplamente usado contra infecções enterocócicas na prática clínica, quando a utilidade dos β-lactâmicos é limitada pela resistência, alergia ou reações adversas. Esse efeito é mediado pela ligação do antibiótico a precursores peptidoglicanos (UDP-MurNAc-pentapeptídeos) com a sua saída do citoplasma bacteriano. A interação da vancomicina com o peptidoglicano é específica e envolve os últimos dois resíduos de D-alanina do precursor. Os primeiros isolados de VRE foram notificados em 1986 e, desde então, a resistência à vancomicina (particularmente no *E. faecium*) aumentou consideravelmente no mundo inteiro. O mecanismo envolve a substituição do último resíduo de D-alanina dos precursores peptidoglicanos por D-lactato ou D-serina, com consequente resistência de alto e de baixo nível, respectivamente. Existe uma heterogeneidade significativa entre os microrganismos isolados, porém ambas as substituições diminuem de modo substancial a afinidade da vancomicina pelo peptidoglicano; com a substituição do D-lactato, a CIM aumenta até 1.000 vezes. Os microrganismos resistentes à vancomicina também produzem enzimas que destroem os precursores com terminação de D-alanina-D-alanina, assegurando a não disponibilidade de sítios de ligação adicionais para a vancomicina.

A resistência de alto nível aos aminoglicosídeos (dos quais a gentamicina e a estreptomicina são os únicos dois testados em laboratórios clínicos) anula o sinergismo observado entre os agentes ativos contra a parede celular e o aminoglicosídeo. Esse fenótipo importante é rotineiramente investigado em isolados de infecções graves **(Quadros 174.1 e 174.2)**. O laboratório relata uma resistência de alto nível à gentamicina e estreptomicina como CIM > 500 g/mL e > 2.000 g/mL, respectivamente (método de diluição em ágar) ou “SYN-R” (resistência ao sinergismo). Os genes que codificam as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos normalmente constituem a causa de resistência de alto nível a esses compostos e estão amplamente disseminados entre os enterococos, diminuindo as opções de tratamento para as infecções enterocócicas graves. A resistência já mencionada dos enterococos aos antibióticos mais recentes, como linezolida (habitualmente devido a mutações nos genes do rRNA 23S e presença de uma rRNA metilase), Q/D, daptomicina (envolvendo alterações significativas na homeostase da membrana celular) e tigeciclina, reduz ainda mais as alternativas terapêuticas.

175

Difteria e outras infecções causadas por corinebactérias

William R. Bishai, John R. Murphy

DIFTERIA

A difteria é uma infecção nasofaríngea e cutânea causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*. As cepas toxigênicas do *C. diphtheriae* produzem uma toxina proteica que provoca efeitos tóxicos sistêmicos, miocardite e polineuropatia. A toxina está associada à formação de pseudomembranas na faringe durante a difteria respiratória. Enquanto as cepas toxigênicas causam mais frequentemente difteria faríngea, as cepas não toxigênicas costumam produzir doença cutânea.

ETIOLOGIA

O *C. diphtheriae* é um bacilo Gram-positivo, não encapsulado, imóvel e sem esporulação. Esse microrganismo foi identificado microscopicamente pela primeira vez, em 1883, por Klebs e, um ano depois, foi isolado em cultura pura por Löffler no laboratório de Robert Koch. Essas bactérias exibem uma aparência bacilar em forma de clava característica e costumam formar conjuntos de séries paralelas ou *paliçadas*, designadas como "ideogramas chineses". Os meios específicos recomendados para a cultura de *C. diphtheriae* baseiam-se no telurito, na colistina e no ácido nalidíxico para o isolamento seletivo do microrganismo na presença de outros micróbios faríngeos autóctones. O *C. diphtheriae* pode ser isolado de indivíduos com fenótipos não toxigênicos (*tox*$^-$) e toxigênicos (*tox*$^+$). Uchida e Pappenheimer demonstraram que o corinebacteriófago beta transporta o gene estrutural *tox*, codificando a toxina diftérica, e que uma família de corinebacteriófagos estreitamente relacionados é responsável pela conversão toxigênica do *C. diphtheriae tox*$^-$ no fenótipo *tox*$^+$. Além disso, foi constatado que a conversão lisogênica de um fenótipo não toxigênico em fenótipo toxigênico ocorre *in situ*. O crescimento de cepas toxigênicas de *C. diphtheriae* em condições de restrição de ferro leva à expressão ideal da toxina diftérica, e acredita-se que isso seja um mecanismo patogênico durante a infecção humana.

EPIDEMIOLOGIA

Embora a difteria tenha sido controlada em muitas regiões nesses últimos anos com vacinação efetiva, houve surtos esporádicos nos Estados Unidos e na Europa. A difteria ainda é comum no Caribe, na América Latina e no subcontinente Indiano, onde não se executam programas de imunização em massa. Epidemias de difteria em larga escala ocorreram nos estados independentes da antiga União Soviética. Foram relatados surtos adicionais na Algéria, na China e no Equador.

O *C. diphtheriae* é transmitido por aerossóis, em geral durante o contato íntimo com uma pessoa infectada. Não existem reservatórios significativos além dos seres humanos. O período de incubação para a difteria respiratória é de 2 a 5 dias; todavia, o início da doença tem sido observado dentro de até 10 dias após a exposição. Antes do advento das vacinas, a maioria dos indivíduos acima de 10 anos de idade era imune ao *C. diphtheriae*; os lactentes eram protegidos pelos anticorpos imunoglobulina G (IgG) maternos, porém tornavam-se suscetíveis depois de cerca de 6 meses de idade. Por conseguinte, a doença era observada principalmente em crianças e em adultos jovens não imunes. Nas regiões de clima temperado, a difteria respiratória ocorre durante todo o ano, mais é mais comum nos meses de inverno.

O desenvolvimento da antitoxina diftérica, em 1898, por von Behring, e da vacina com toxoide diftérico, em 1924, por Ramon, levou à quase eliminação da difteria nos países ocidentais. Nos Estados Unidos, em 1921, a taxa de incidência anual máxima foi de 191 casos por 100.000 habitantes. Em contrapartida, desde 1980, a incidência anual naquele país foi de < cinco casos por 100.000. Entretanto, focos de colonização persistem na América do Norte, em particular na Dakota do Sul, em Ontário e, recentemente, no estado de Washington. A imunidade à difteria induzida pela vacinação na infância diminui gradualmente na vida adulta. Estima-se que 30% dos homens de 60 a 69 anos de idade tenham títulos de antitoxina abaixo do nível protetor. Além da idade avançada e da falta de vacinação, os fatores de risco para surtos de difteria incluem alcoolismo, baixo nível socioeconômico, residência em condições aglomeradas e origem étnica dos índios norte-americanos. Um surto de difteria ocorrido em Seatlle, Washington, entre 1972 e 1982, incluiu 1.100 casos, dos quais a maioria consistiu em doença cutânea. Durante a década de 1990, nos estados da antiga União Soviética, uma epidemia muito maior de difteria foi responsável por mais de 150.000 casos e mais de 5.000 mortes. As cepas toxigênicas clonalmente relacionadas do *C. diphtheriae* do complexo ET8 foram associadas a esse surto. Como o complexo ET8 expressou uma toxina contra a qual a vacina com toxoide diftérico prevalente era efetiva, a epidemia foi atribuída a uma falha da infraestrutura de saúde pública na vacinação efetiva da população. Essa epidemia, que começou em 1998, foi controlada por programas de vacinação em massa. Durante a epidemia, a taxa de incidência foi elevada entre indivíduos de 16 a 50 anos de idade. Os fatores que contribuíram consistiram em instabilidade socioeconômica, migração, deterioração dos programas de saúde pública, escassez frequente de vacinas, atrasos na implementação da vacinação e do tratamento em resposta aos casos, e falta de orientação e alerta do público.

Continuam sendo relatados surtos significativos de difteria e de mortalidade associadas à essa infecção em muitos países em desenvolvimento, em particular na África e na Ásia. Dados de estatística coletados pela Organização Mundial da Saúde indicam a ocorrência de cerca de 7.000 casos de difteria notificados em 2008 e aproximadamente 5.000 mortes por difteria em 2004. Embora cerca de 82% da população mundial tenham sido adequadamente vacinados, apenas 26% dos países vacinaram com sucesso > 80% dos indivíduos em todos os distritos.

A difteria cutânea costuma ser uma infecção secundária que ocorre após uma lesão primária da pele devido a traumatismo, alergia ou autoimunidade. Com mais frequência, as bactérias isoladas carecem do gene *tox* e, portanto, não expressam a toxina diftérica. Em regiões tropicais, a difteria cutânea é mais comum do que a difteria respiratória. Diferentemente da doença respiratória, a difteria cutânea não é uma doença notificável nos Estados Unidos. As cepas não toxigênicas de *C. diphtheriae* também foram associadas à ocorrência de faringite na Europa, causando surtos entre homens homossexuais e usuários de drogas intravenosas (IV) ilícitas.

PATOGÊNESE E IMUNOLOGIA

A toxina diftérica, produzida por cepas *tox*$^+$ do *C. diphtheriae*, constitui o principal fator de virulência na doença clínica. A toxina é sintetizada na forma de precursor, liberada como proteína de cadeia simples de 535 aminoácidos e, nas espécies sensíveis (p. ex., cobaia e seres humanos, mas não camundongos ou ratos), tem uma dose letal de 50% de cerca de 100 mg/kg de peso corporal. A toxina é produzida na lesão pseudomembranosa e penetra na corrente sanguínea, por meio da qual é distribuída para todos os sistemas orgânicos. Uma vez ligada ao seu receptor de superfície celular (um precursor semelhante ao fator de crescimento da epiderme de ligação da heparina), a toxina é internalizada por endocitose mediada pelo receptor e penetra no citosol, proveniente de um compartimento endossômico acidificado. A toxina *in vitro* pode ser separada em duas cadeias após a sua digestão com serinoproteases: o fragmento A N-terminal e o fragmento B C-terminal. A liberação do fragmento A no citosol da célula eucariótica resulta em inibição irreversível da síntese de proteínas por ribosilação do difosfato de adenosina dependente de dinucleotídeo adenina-nicotinamida (NAD)$^+$ do fator de alongamento 2. O resultado é a morte da célula.

Em 1926, Ramon, do Instituto Pasteur, verificou que a formalinização da toxina diftérica resultava na produção de toxoide diftérico, o qual não era tóxico, porém altamente imunogênico. Estudos subsequentes mostraram que a imunização com toxoide diftérico induzia a produção de anticorpos que neutralizavam a toxina e impediam a maioria das manifestações da doença. Na década de 1930, começou, nos Estados Unidos e na Europa, a imunização em massa de crianças e adultos suscetíveis com toxoide diftérico.

Os indivíduos com título de antitoxina diftérica de > 0,01 U/mL correm baixo risco de doença. Nas populações em que a maioria dos indivíduos apresenta títulos de antitoxina protetores, a taxa do estado de portador de cepas toxigênicas de *C. diphtheriae* diminui e observa-se uma redução no risco global de difteria entre indivíduos suscetíveis. Entretanto, os indivíduos com títulos não protetores podem contrair a difteria em viagens ou após exposição a indivíduos que recentemente voltaram de regiões onde a doença é endêmica.

Os achados patológicos característicos da difteria consistem em úlceras da mucosa com um revestimento pseudomembranoso constituído de uma faixa interna de fibrina e faixa luminal de neutrófilos. As pseudomembranas, que a princípio são brancas e firmemente aderentes, tornam-se, na difteria avançada, cinzentas e, até mesmo, verdes ou pretas com a progressão da necrose. As úlceras da mucosa resultam da necrose do epitélio induzida pela toxina, acompanhada de edema, hiperemia e congestão vascular da base submucosa. Observa-se a formação de um exsudato fibrinossupurativo significativo da úlcera na pseudomembrana. As úlceras e as pseudomembranas na difteria respiratória grave podem estender-se da faringe para as vias respiratórias brônquicas de tamanho médio. As membranas em expansão e descamação podem resultar em obstrução fatal das vias respiratórias.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Difteria

Embora seja rara nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, a difteria deve ser considerada quando o paciente apresenta faringite grave, em particular com dificuldade na deglutição, comprometimento respiratório ou sinais de doença sistêmica (p. ex., miocardite ou fraqueza generalizada). As principais causas de faringite incluem vírus respiratórios (rinovírus, influenzavírus, vírus parainfluenza, coronavírus e adenovírus; cerca de 25% dos casos), estreptococos do grupo A (15 a 30%), estreptococos do grupo C (cerca de 5%), bactérias atípicas, como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (15 a 20% em algumas séries) e outros vírus, como herpes-vírus simples (cerca de 4%) e vírus Epstein-Barr (< 1% na mononucleose infecciosa). As causas menos comuns consistem em infecção aguda pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), gonorreia, infecção por fusobactérias (p. ex., síndrome de Lemierre), candidíase oral por *Candida albicans* ou outras espécies de *Candida* e difteria. A presença de uma pseudomembrana faríngea ou de exsudato extenso deve levar à consideração de difteria **(Fig.175.1)**.

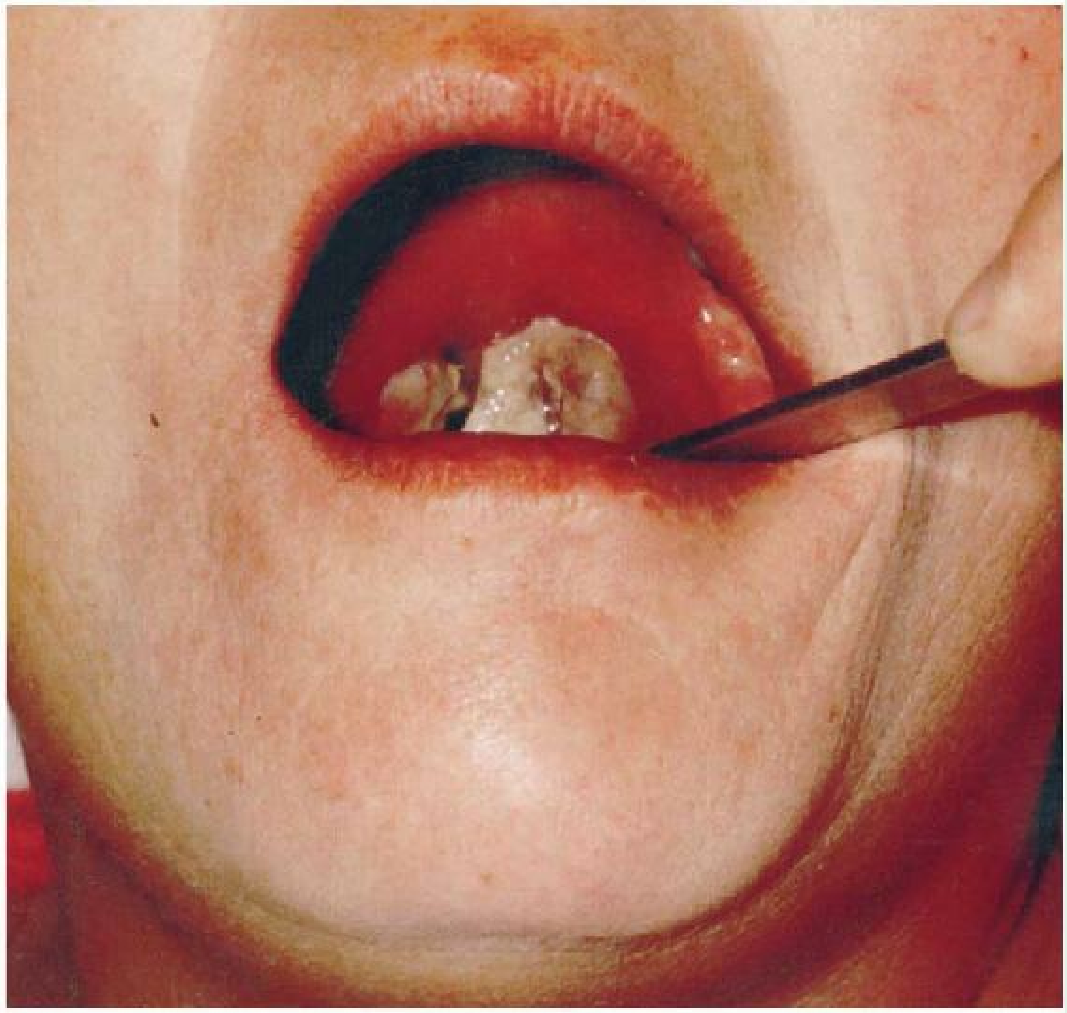

FIGURA 175.1 Difteria respiratória devido à *C. diphtheriae* toxigênico, produzindo faringite exsudativa em uma mulher de 47 anos de idade com edema do pescoço e pseudomembrana que se estende da úvula até a parede da faringe. A pseudomembrana branca característica é causada por necrose da camada epitelial respiratória mediada pela toxina diftérica, provocando um exsudato coagulativo fibrinoso. O edema da submucosa contribui para o estreitamento das vias respiratórias. A faringite é de início agudo e pode ocorrer obstrução respiratória devido à pseudomembrana nos casos graves. A inoculação de fragmentos de pseudomembrana ou de *swabs* submembranosos em meio seletivo de Löffler ou telurito revela *C. diphtheriae*. *(Fotografia de P. Strebel, MD, usada com autorização. De R. Kadirova et al: J Infect Dis 181:S110, 2000. Com autorização, de Oxford University Press.)*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Difteria respiratória O diagnóstico clínico de difteria baseia-se na combinação de faringite, lesões pseudomembranosas aderentes nas amígdalas, na faringe ou no nariz e febre baixa. Além disso, o diagnóstico requer o isolamento do *C. diphtheriae* ou o isolamento histopatológico de microrganismos Gram-positivos compatíveis. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reconhecem a difteria respiratória *confirmada* (comprovada pelo laboratório ou epidemiologicamente ligada a um caso confirmado por cultura) e a difteria respiratória *provável* (clinicamente compatível, mas não comprovada pelo laboratório nem ligada epidemiologicamente). Os portadores são definidos como indivíduos que apresentam culturas positivas para *C. diphtheriae*, assintomáticos ou com sintomas, mas que carecem de pseudomembranas. A maioria dos pacientes procura assistência médica devido à ocorrência de faringite e febre com vários dias de doença. Em certas ocasiões, as manifestações iniciais consistem em fraqueza, disfagia, cefaleia e mudança da voz. O edema do pescoço e a dificuldade na respiração são observados nos casos mais avançados e apresentam prognóstico ruim.

As manifestações sistêmicas da difteria decorrem da toxina diftérica e consistem em fraqueza em consequência da neurotoxicidade e arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca congestiva devido à miocardite. Em geral, a lesão pseudomembranosa localiza-se na região amigdalofaríngea. Com menos frequência, as lesões são detectadas na laringe, nas narinas e na traqueia ou nas passagens brônquicas. As pseudomembranas grandes estão associadas à doença grave e prognóstico ruim. Alguns pacientes desenvolvem tumefação maciça das amígdalas e apresentam difteria “em pescoço de touro”, que resulta do edema maciço das regiões submandibular e paratraqueal, e caracteriza-se, além disso, por halitose, fala grossa e respiração com estridor. A pseudomembrana diftérica é cinzenta ou esbranquiçada e nitidamente demarcada. Diferentemente da lesão exsudativa associada à faringite estreptocócica, a pseudomembrana na difteria adere firmemente aos tecidos subjacentes. A tentativa de retirar a membrana pode causar sangramento. A rouquidão sugere difteria laríngea, e, nesse caso, a laringoscopia pode ser útil para o diagnóstico.

Difteria cutânea Essa dermatose caracteriza-se por lesões ulcerativas em saca-bocado, com descamação necrótica ou formação de pseudomembrana **(Fig. 175.2)**. O diagnóstico requer a cultura do *C. diphtheriae* das lesões, as quais ocorrem mais comumente nos membros inferiores e superiores, cabeça e tronco.

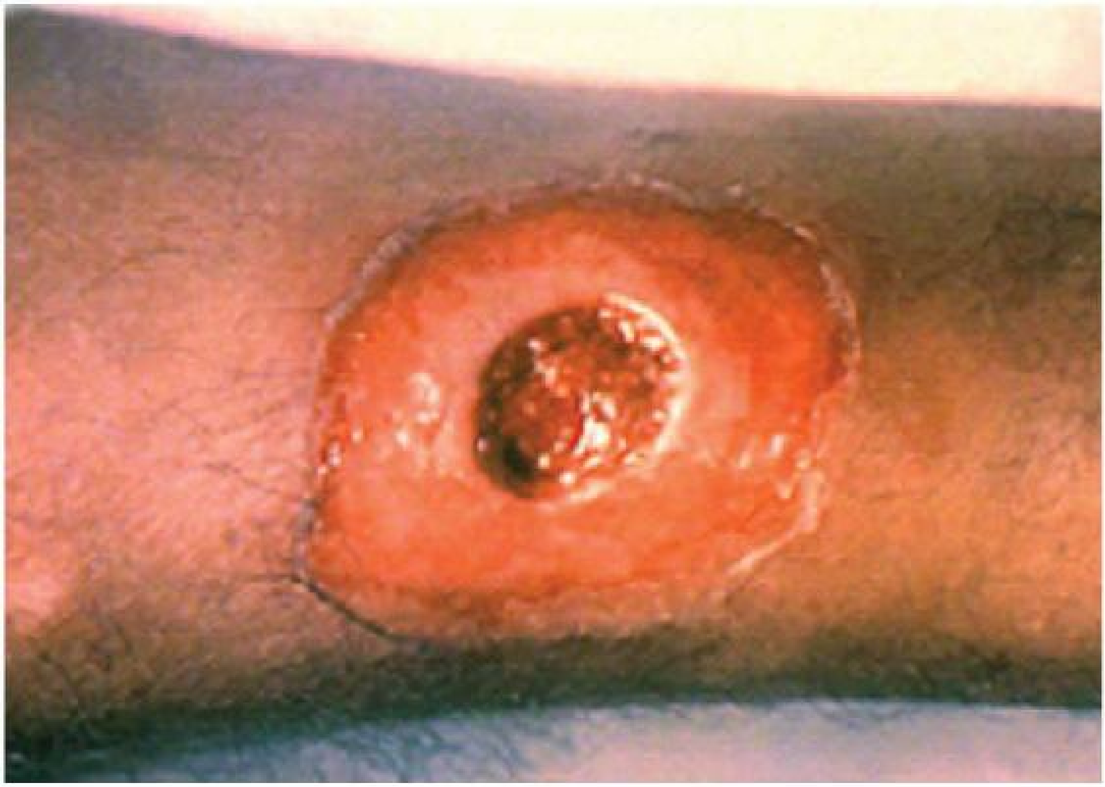

FIGURA 175.2 **Difteria cutânea causada por *C. diphtheriae* não toxigênico** no membro inferior. *(Dos Centers for Disease Control and Prevention.)*

Infecções causadas por espécies de *Corynebacterium* não *diphtheriae* e por *C. diphtheriae* não toxigênico. As espécies de *Corynebacterium* não *diphtheriae* e gêneros relacionados (discutidos adiante), bem como cepas não toxigênicas do próprio *C. diphtheriae*, foram encontrados em casos de infecções da corrente sanguínea e respiratória, com frequência em indivíduos com imunossupressão ou doença respiratória crônica. Esses microrganismos podem causar manifestações de doença e não devem ser necessariamente ignorados como colonizadores.

Outras manifestações clínicas O *C. diphtheriae* é responsável por casos raros de endocardite e artrite séptica, com mais frequência em paciente com fatores de risco preexistentes, como valvas cardíacas anormais, uso de drogas injetáveis ou cirrose.

COMPLICAÇÕES

A obstrução das vias respiratórias representa um risco precoce significativo em pacientes com difteria avançada. As pseudomembranas podem desprender-se e provocar obstrução das vias respiratórias ou podem estender-se para a laringe ou a árvore traqueobrônquica. As crianças são mais propensas à obstrução por causa das pequenas vias respiratórias.

A polineuropatia e a miocardite constituem manifestações tóxicas tardias da difteria. Durante um surto de difteria na República do Quirguistão, em 1999, foi constatada a ocorrência de miocardite em 22% e neuropatia em 5% de 656 pacientes hospitalizados. A taxa de mortalidade foi de 7% entre pacientes com miocardite, em contraposição com 2% dos pacientes sem manifestações miocárdicas. O intervalo mediano até a morte nos pacientes hospitalizados foi de 4,5 dias. A miocardite está associada à arritmia do trato de condução e miocardiopatia dilatada.

A polineuropatia é observada dentro de 3 a 5 semanas após o início da difteria e tem uma evolução lenta e indolente. Todavia, os pacientes podem desenvolver anormalidades neurológicas graves e prolongadas. Em geral, os distúrbios ocorrem na boca e no pescoço, com dormência lingual ou facial, bem como disfonia, disfagia e parestesias de nervos cranianos. Os sinais mais graves consistem em fraqueza dos músculos respiratórios e abdominais e paresia dos membros. Também são observadas manifestações sensoriais e ataxia sensorial. A disfunção de nervos cranianos costuma preceder os distúrbios do tronco e dos membros devido à proximidade do local de infecção. A disfunção autônoma também está associada à polineuropatia, podendo resultar em hipotensão. A polineuropatia geralmente é reversível em pacientes que sobrevivem à fase aguda.

Outras complicações da difteria incluem pneumonia, insuficiência renal, encefalite, infarto cerebral, embolia pulmonar e doença do soro em consequência do tratamento com antitoxina.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de difteria baseia-se nos sinais e sintomas clínicos, juntamente com confirmação laboratorial. Deve-se considerar a possibilidade de difteria respiratória em pacientes que apresentam faringite, exsudatos faríngeos e febre. Outros sintomas podem incluir rouquidão, estridor ou paralisia do palato. A presença de pseudomembrana deve levar a uma séria consideração de difteria. Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico de difteria, deve-se administrar antitoxina diftérica o mais rápido possível.

O diagnóstico laboratorial de difteria baseia-se na cultura do *C. diphtheriae* ou do *Corynebacterium ulcerans* toxigênico obtido do local da infecção, ou na demonstração de lesões locais com histopatologia característica. O *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, um microrganismo não toxigênico, é um componente comum da flora orofaríngea normal e não representa um risco significativo. Devem-se enviar amostras da orofaringe ao laboratório para cultura, com a notificação de suspeita de difteria. Essa informação exige uma cultura em meio seletivo especial e realização de um teste bioquímico subsequente para diferenciar o *C. diphtheriae* de outras corinebactérias comensais da nasofaringe. Todos os isolados laboratoriais do *C.*

diphtheriae, incluindo cepas não toxigênicas, devem ser enviados ao CDC.

O diagnóstico de difteria cutânea requer confirmação laboratorial, visto que as lesões não são características e são clinicamente indistinguíveis de outras dermatoses. Em certas ocasiões, as úlceras diftéricas apresentam – mas não de maneira consistente – um aspecto “em saca-bocado” **(Fig. 175.2)**. Nos pacientes em que se identifica a difteria cutânea, deve-se efetuar uma cultura da nasofaringe para *C. diphtheriae*. O meio laboratorial para amostras de difteria cutânea é igual àquele utilizado para a difteria respiratória: meio seletivo de Löffler ou de Tinsdale, além de meio não seletivo, como ágar-sangue. Conforme já mencionado, a difteria respiratória continua sendo uma doença notificável nos EUA, ao contrário da difteria cutânea.

TRATAMENTO DIFTERIA

ANTITOXINA DIFTÉRICA

A administração imediata de antitoxina diftérica é fundamental no manejo da difteria respiratória. A antitoxina diftérica, um antissoro equino, é efetiva para reduzir a extensão da doença local, bem como o risco de complicações da miocardite e neuropatia. A rápida instituição do tratamento com antitoxina está associada a uma redução significativa no risco de mortalidade. Como a antitoxina diftérica não consegue neutralizar a toxina ligada às células, sua instituição imediata é importante. Esse produto, que não está mais disponível comercialmente nos Estados Unidos, pode ser obtido nos CDC ao entrar em contato com Bacterial Vaccine Preventable Disease Branch of the National Immunization; o *website* correspondente é *www.cdc.gov/diphteria/dat.html*. O protocolo atual para o uso da antitoxina diftérica envolve uma dose de teste para excluir a possibilidade de hipersensibilidade imediata. Os pacientes que demonstram hipersensibilidade necessitam de dessensibilização antes da administração da dose terapêutica integral de antitoxina.

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Os antibióticos são utilizados no controle da difteria principalmente para evitar a transmissão a outros contatos suscetíveis. Os antibióticos também impedem a produção adicional de toxina e reduzem a gravidade da infecção local. As opções de tratamento recomendadas para pacientes com difteria respiratória são as seguintes:

- Penicilina G procaína, em uma dose de 600.000 U intramuscular (IM) a cada 12 hora (para crianças: 12.500 a 25.000 U/kg IM a cada 12 h), até que o paciente possa deglutir sem dificuldade; a seguir, administra-se penicilina V oral, 125 a 250 mg, quatro vezes ao dia, até completar um ciclo de 14 dias.

- Eritromicina, em uma dose de 500 mg IV a cada 6 horas (para crianças: 40 a 50 mg/kg ao dia IV, em duas ou quatro doses fracionadas), até que o paciente possa deglutir sem dificuldade; em seguida, são administrados 500 mg via oral (VO), quatro vezes ao dia, até completar um ciclo de 14 dias.

Um estudo clínico conduzido no Vietnã verificou que a penicilina estava associada a uma resolução mais rápida da febre e a uma menor taxa de resistência bacteriana do que a eritromicina; todavia, as recidivas foram mais comuns no grupo tratado com penicilina. O tratamento com eritromicina atua sobre a síntese de proteínas e, por conseguinte, oferece o suposto benefício de interromper a síntese de toxina mais rapidamente do que um β-lactâmico ativo contra a parede celular. A rifampicina e a clindamicina constituem agentes terapêuticos alternativos para pacientes que são alérgicos à penicilina ou que não podem tomar eritromicina. A erradicação do *C. diphtheriae* deve ser documentada após completar a terapia antimicrobiana. Recomenda-se repetir a cultura de garganta duas semanas depois. Para os pacientes em que os microrganismos não foram erradicados depois de um ciclo de 14 dias de eritromicina ou penicilina, recomenda-se um ciclo adicional de 10 dias, seguido de nova cultura. Existem cepas de *C. diphtheriae* resistentes a fármacos, e vários relatos descreveram cepas resistentes a múltiplos fármacos, predominantemente no sudeste da Ásia. Deve-se considerar a possibilidade de resistência a fármacos quando os esforços na erradicação do patógeno não têm sucesso.

A difteria cutânea deve ser tratada conforme descrito para a doença respiratória. Os indivíduos infectados por cepas toxigênicas devem receber antitoxina. É importante tratar a causa subjacente das dermatoses, além da superinfecção pelo *C. diphtheriae*.

Nos pacientes que se recuperam da difteria respiratória ou cutânea, devem-se determinar os níveis de antitoxina. Se a antitoxina diftérica tiver sido administrada, esse teste deve ser realizado em seis meses. Os pacientes que se recuperam da difteria respiratória ou cutânea devem receber a vacina apropriada para assegurar o desenvolvimento de títulos de anticorpos protetores.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Os pacientes com suspeita de difteria devem ser hospitalizados em quartos com isolamento respiratório e monitoração da função cardiorrespiratória. Recomenda-se uma avaliação cardíaca para verificar a possibilidade de miocardite. Nos pacientes com pseudomembranas extensas, recomenda-se consultar um anestesista ou um otorrinolaringologista devido à possível necessidade de traqueostomia ou intubação. Em algumas situações, as pseudomembranas podem ser removidas cirurgicamente. Não foi constatado que o tratamento com glicocorticoides tenha reduzido o risco de miocardite ou polineuropatia.

PROGNÓSTICO

Ocorre difteria pseudomembranosa fatal geralmente em pacientes com títulos de anticorpos não protetores e naqueles não imunizados. A pseudomembrana pode, de fato, aumentar de tamanho em relação ao momento em que foi observada pela primeira vez. Os fatores de risco que levam à morte incluem difteria “em pescoço de touro”, miocardite com taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular completo, idade de > 60 anos ou < 6 meses, alcoolismo, aumento extenso da pseudomembrana e comprometimento da laringe, traqueia ou brônquios. Outro preditor importante de evolução fatal é o intervalo entre o início da doença local e a administração de antitoxina. A difteria cutânea apresenta baixa taxa de mortalidade e raramente está associada à miocardite ou neuropatia periférica.

PREVENÇÃO

Vacinação As campanhas constantes de vacinação de crianças e a vacinação de reforço adequada de adultos são responsáveis pela incidência extremamente baixa da difteria na maioria dos países desenvolvidos. Na atualidade, a vacina de toxoide diftérico é coadministrada com a vacina antitetânica (com ou sem vacina pertússis acelular). A DTaP (toxoides diftérico e tetânico e vacina antipertússis acelular, adsorvidos, em nível integral) é atualmente recomendada para crianças até 7 anos de idade; a DTaP substituiu a vacina contra difteria, tétano e pertússis (DTP) com vacina pertússis de células integrais em 1997. A Tdap é uma vacina de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertússis acelular formulada para adolescentes e adultos. A Tdap foi licenciada para uso nos EUA em 2005 e constitui a vacina de reforço recomendada para crianças de 11 a 12 anos de idade e a vacina de recuperação recomendada para crianças de 7 a 10 e 13 a 18 anos de idade. Recomenda-se que todos os adultos (i.e., pessoas com > 19 anos de idade) recebam uma dose única de Tdap se ainda não a receberam, independentemente do intervalo entre a última dose de Td (toxoide tetânico e diftérico de dose reduzida, adsorvidos). A vacinação com Tdap é uma prioridade para profissionais de saúde, mulheres grávidas, adultos com previsão de contato com lactentes e adultos não previamente vacinados contra pertússis. Os adultos que receberam vacinas pertússis acelular devem continuar recebendo vacinações de reforço com Td a intervalos de 10 anos. **O calendário de vacinação é apresentado detalhadamente no Capítulo 148.**

Administração de profilaxia a contatos Os contatos íntimos de pacientes com difteria devem efetuar culturas de amostras de orofaringe para determinar se são portadores. Após a obtenção de amostras de orofaringe para cultura, deve-se considerar a profilaxia antibacteriana para todos os contatos, mesmo aqueles com cultura negativa.

As opções consistem em 7 a 10 dias de eritromicina oral ou uma dose de penicilina G benzatina M (1,2 milhão de unidades para indivíduos com ≥ 6 anos de idade ou 600.000 unidades para crianças com < 6 anos).

Os contatos de pacientes com difteria cujo estado de imunização seja incerto devem receber vacina apropriada contendo toxoide diftérico. Hoje, a vacina Tdap (em lugar da Td) constitui a vacina de reforço de escolha para adultos que recentemente não receberam vacina pertússis acelular. Os portadores do *C. diphtheriae* devem ser tratados e vacinados quando identificados.

OUTRAS INFECÇÕES POR CORINEBACTÉRIAS E *RHODOCOCCUS*

As corinebactérias não diftéricas, designadas como *difteroides* ou bactérias *corineformes*, são frequentemente consideradas como colonizadoras ou contaminantes; entretanto, foram associadas à ocorrência de doença invasiva, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Esses microrganismos foram isolados da corrente sanguínea, em particular em associação com infecção de cateter, endocardite, infecção de prótese valvar, meningite, infecção de *shunt* neurocirúrgico, abscesso cerebral e peritonite e, com frequência, em caso de diálise peritoneal ambulatorial crônica, osteomielite, artrite séptica, infecção do trato urinário, empiema e pneumonia, entre outras infecções. Os pacientes infectados por esses microrganismos em geral apresentam comorbidade clínica significativa ou imunossupressão. As bactérias corineformes não diftéricas compreendem um conjunto diverso de bactérias reunidas taxonomicamente no gênero *Corynebacterium*, com base em seus nucleotídeos de assinatura de rDNA 16S. Apesar das assinaturas de rDNA compartilhadas, esses microrganismos isolados são muito diversos. Por exemplo, o conteúdo de guanina-citosina varia de 45 a 70%. Várias corinebactérias não difteroides, incluindo *Corynebacterium jeikeium* e *Corynebacterium urealyticum* estão associadas à resistência a múltiplos antibióticos. *Rhodocuccus* está associado à pneumonia necrosante e à infecção granulomatosa, particularmente em indivíduos imunocomprometidos.

MICROBIOLOGIA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Esses microrganismos são bacilos aeróbios ou anaeróbios facultativos, catalase-positivos e não álcool-acido-resistentes. A morfologia das colônias varia; algumas espécies são pequenas e α-hemolíticas (à semelhança dos lactobacilos), enquanto outras formam grandes colônias brancas (semelhantes a leveduras). Muitas bactérias corineformes não diftéricas exigem meios de cultura especiais, como meio de Löffler, Tinsdale ou telureto. Essas idiossincrasias de cultura levaram a uma complexa classificação taxonômica dos microrganismos.

EPIDEMIOLOGIA

Os seres humanos são reservatórios naturais de várias bactérias corineformes não diftéricas, incluindo *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum* e *Arcanobacterium haemolyticum*. Os animais reservatórios são responsáveis pelo estado de portador de *Arcanobacteriumpyogenes, C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis*. O solo constitui o reservatório natural do *R. equi*.

O *C. pseudodiphtheriticum* é um componente da flora normal da faringe e pele dos seres humanos. O *C. xerosis* é encontrado na pele, na nasofaringe e na conjuntiva; o *C. auris*, no meato acústico externo, e o *C. striatum*, nas narinas anteriores e na pele. O *C. jeikeium* e o *C. urealyticum* são encontrados nas axilas, na virilha e no períneo, particularmente em pacientes hospitalizados. As infecções por *C. ulcerans* e por *C. pseudotuberculosis* foram associadas ao consumo de leite cru de gado infectado.

C. ulcerans Esse microrganismo provoca uma doença semelhante à difteria e produz uma toxina diftérica, bem como uma toxina dermonecrótica. O microrganismo é comensal em cavalos e no gado e foi isolado do leite de vaca. O *C. ulcerans* provoca faringite exsudativa, principalmente durante os meses de verão, em áreas rurais e entre indivíduos expostos ao gado. Diferentemente da difteria, essa infecção é considerada uma zoonose e não foi documentada uma transmissão interpessoal. Todavia, deve-se iniciar o tratamento com antitoxina e antibióticos nos casos em que se identifica o *C. ulcerans* respiratório, e deve-se efetuar uma pesquisa de contatos (incluindo culturas de amostras de garganta para determinar a necessidade de profilaxia antimicrobiana e, nos contatos não imunizados, administração da vacina apropriada contendo toxoide diftérico). O microrganismo cresce em meios de Löffler, de Tinsdale e de telurito, bem como em ágar-sangue. Além da faringite exsudativa, foi relatada a ocorrência de doença cutânea causada pelo *C. ulcerans*. O *C. ulcerans* mostra-se sensível a um amplo painel de antibióticos. A eritromicina e os macrolídeos parecem constituir os agentes de primeira linha.

C. pseudotuberculosis (ovis) A infecção causada por *C. pseudotuberculosis* é rara e relatada quase exclusivamente na Austrália. O *C. pseudotuberculosis* causa linfadenite granulomatosa supurativa e síndrome de pneumonia eosinofílica em indivíduos que manuseiam cavalos, gado, cabras e cervos ou que ingerem leite não pasteurizado. O microrganismo é um importante patógeno veterinário, o qual provoca linfadenite supurativa, abscessos e pneumonia, porém é raramente um patógeno humano. Foi relatado o tratamento bem-sucedido com eritromicina ou tetraciclina, e efetua-se, também, a cirurgia, quando indicado.

***C. jeikeium* (grupo JK)** Originalmente descrita em hospitais norte-americanos, a infecção por *C. jeikeium* foi subsequentemente relatada na Europa. Depois de uma investigação de doenças causadas por corinebactérias não diftéricas em 1976, o grupo JK dos CDC emergiu como importante patógeno oportunista entre pacientes com neutropenia e infecção pelo HIV. Hoje, o microrganismo foi classificado como espécie separada. O *C. jeikeium* forma pequenas colônias não hemolíticas brilhantes, de cor cinzenta a branca em ágar-sangue. Essa espécie carece de urease e nitrato redutase e não fermenta a maioria dos carboidratos. A síndrome predominante associada ao *C. jeikeium* é a sepse com pneumonia, endocardite, meningite, osteomielite e abscesso epidural. Os fatores de risco para a infecção por *C. jeikeium* incluem neoplasia maligna hematológica, neutropenia de afecções comórbidas, hospitalização prolongada, exposição a múltiplos antibióticos e ruptura da pele. Há evidências de que o *C. jeikeium* faz parte da flora inguinal, axilar, genital e perirretal de pacientes hospitalizados.

O tratamento antimicrobiano de amplo espectro parece selecionar a colonização desses microrganismos. A coloração de Gram revela formas cocobacilares Gram-positivas, as quais se assemelham ligeiramente aos estreptococos. Além disso, o *C. jeikeium* é resistente a todos os antibióticos testados, à exceção da vancomicina. O tratamento efetivo envolve a remoção da fonte de infecção, seja um cateter, uma prótese articular ou uma prótese valvar. Esforços foram envidados para prevenir a infecção por *C. jeikeium* ao melhorar as condições higiênicas de pacientes de alto risco em unidades de terapia intensiva com uso de sabão antibacteriano.

***C. urealyticum* (grupo D2)** Identificado como *Corynebacterium* não diftérico urease-positivo em 1972, o *C. urealyticum* é um patógeno oportunista que provoca sepse e infecção do trato urinário. Esse microrganismo parece ser o agente etiológico de uma síndrome grave do trato urinário, conhecida como *cistite incrustada alcalina*: uma infecção inflamatória crônica da bexiga associada ao depósito de fosfato de amônio-magnésio sobre a superfície e as paredes de lesões ulcerativas na bexiga. Além disso, o *C. urealyticum* tem sido associado à pneumonia, peritonite, endocardite, osteomielite e infecção de feridas. Assemelha-se ao *C. jeikeium* na sua resistência à maioria dos antibióticos, exceto a vancomicina. A terapia com vancomicina tem sido usada com sucesso no tratamento das infecções graves.

***C. minutissimum* (eritrasma)** O eritrasma é uma infecção cutânea que produz placas intertriginosas castanho-avermelhadas, maculares, descamativas e pruriginosas. Ao exame com lâmpada de Wood, essas lesões dermatológicas apresentam fluorescência vermelho-coral. O *C. minutissimum* parece constituir uma causa comum de eritrasma, embora haja evidências de uma etiologia polimicrobiana em certas situações. Esse micróbio também foi associado à bacteremia em pacientes com neoplasia maligna hematológica. O eritrasma responde à aplicação tópica de eritromicina, claritromicina, clindamicina ou ácido fusídico, embora as infecções mais graves possam exigir tratamento oral com macrolídeos.

Infecções por outras corinebactérias não diftéricas O *C. xerosis* é um comensal humano encontrado na conjuntiva, na nasofaringe e na pele. Esse microrganismo não toxigênico é algumas vezes identificado como fonte de infecção invasiva em pacientes imunocomprometidos ou no pós-operatório, bem como em receptores de próteses articulares. *C. striatum* é encontrado na parte anterior das narinas, na pele, face e parte superior do tronco de indivíduos saudáveis. Esse microrganismo, que também é não toxigênico, tem sido associado a infecções oportunistas invasivas em pacientes gravemente enfermos ou imunocomprometidos. O *C. amycolatum* é uma espécie isolada da pele humana, identificada com base em uma sequência singular do RNA ribossômico 16S associada à infecção oportunista. O *C. glucuronolyticum* é uma espécie não lipofílica que causa infecções do trato geniturinário masculino, como prostatite e uretrite. Essas infecções podem ser tratadas com sucesso por meio de uma ampla variedade de agentes antibacterianos, incluindo β-lactâmicos, rifampicina, aminoglicosídeos ou vancomicina; todavia, esse microrganismo parece ser resistente às fluoroquinolonas, aos macrolídeos e às tetraciclinas. O *C. imitans* foi identificado na Europa Oriental como causa não toxigênica de faringite. O *C. auris* foi identificado em crianças com otite média; mostra-se sensível às fluoroquinolonas, rifampicina, tetraciclina e vancomicina, porém é resistente à penicilina G e variavelmente sensível aos macrolídeos. O *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hoffmanii*) é uma espécie não toxigênica que faz parte da flora humana normal. Apenas raramente, foram relatadas infecções humanas – em particular endocardite de próteses valvares ou de valvas nativas e pneumonia invasiva. Embora o *C. pseudodiphtheriticum* possa ser isolado da nasofaringe de pacientes com suspeita de difteria, constitui parte da flora normal e não produz toxina diftérica. O *C. propinquum*, uma espécie estreitamente relacionada ao *C. pseudodiphtheriticum*, faz parte do grupo ANF-3 dos CDC e foi isolado do trato respiratório e do sangue de seres humanos. O *C. afermentans*, subespécie *lipophilum*, pertence ao grupo ANF-1 dos CDC e foi isolado do sangue e de abscessos em seres humanos. O *C. accolens* tem sido isolado de drenagem de feridas, *swabs* de garganta e escarro, e é identificado como satélite de estafilococos; tem sido associado à endocardite. *C. bovis* é um comensal veterinário que não foi claramente associado à ocorrência de doença humana. O *C. aquaticum* é um microrganismo associado à água, algumas vezes isolado de pacientes que fazem uso de dispositivos clínicos (p. ex., para diálise peritonial ambulatorial crônica ou acesso venoso).

Rhodococcus As espécies de *Rhodococcus* estão filogeneticamente relacionadas com as corinebactérias. Esses cocobacilos Gram-positivos têm sido associados a infecções semelhantes à tuberculose em seres humanos com patologia granulomatosa. Embora o *R. equi* seja mais bem conhecido, foram identificadas outras espécies, incluindo *R.* (*Gordonia*) *bronchialis, R.* (*Tsukamurella*) *aurantiacus, R. luteus, R. erythropolis, R. rhodochrous* e *R. rubropertinctus*.

O *R. equi* tem sido reconhecido como causa de pneumonia em cavalos desde a década de 1920 e como causa de infecções relacionadas em gado, ovinos e suínos. É encontrado no solo como micróbio ambiental. Os microrganismos variam no seu comprimento; aparecem como bastonetes esféricos a longos, curvos ou em forma de clava e produzem grandes colônias mucoides irregulares. *R. equi* não fermenta carboidratos nem liquefaz a gelatina e, com frequência, é álcool-acido-resistente. O *R. equi*, um patógeno intracelular de macrófagos, pode causar necrose granulomatosa e caseificação. Esse microrganismo foi identificado mais comumente em infecções pulmonares; todavia, foram também relatadas infecções do cérebro, dos ossos e da pele. Com mais frequência, a doença causada pelo *R. equi* manifesta-se na forma de pneumonia cavitária nodular do lobo superior – um quadro semelhante àquele observado na tuberculose ou na nocardiose. Os pacientes são, em sua maioria, imunocomprometidos, frequentemente com infecção pelo HIV. Foram também identificadas lesões nodulares subcutâneas. Deve-se considerar a participação do *R. equi* em todo paciente que apresente uma síndrome semelhante à tuberculose.

A infecção causada por *R. equi* tem sido tratada com sucesso por meio de antibióticos que penetram no interior da célula, incluindo macrolídeos, clindamicina, rifampicina e sulfametoxazol-trimetoprima. Os antibióticos β-lactâmicos não foram úteis. O microrganismo é rotineiramente sensível à vancomicina, que é considerada o fármaco de escolha.

Outras espécies relacionadas • ***ACTINOMYCES PYOGENES*** Esse microrganismo, um patógeno bem conhecido de gado bovino, ovinos, caprinos e suínos; causa úlceras de perna sazonais na região rural da Tailândia. Foram relatados alguns casos humanos de sepse, endocardite, artrite séptica, pneumonia, meningite e empiema. Essa espécie mostra-se sensível a β-lactâmicos, tetraciclinas, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM O *A. haemolyticum* foi identificado como agente de infecções de feridas em soldados norte-americanos no sul do Pacífico durante a II Guerra Mundial. Parece ser um comensal da nasofaringe e da pele de seres humanos, mas também foi implicado como causa de faringite e úlceras de pele crônicas. Em contraste com a faringite muito mais comum causada por *Streptococcus pyogenes*, a faringite pelo *A. haemolyticum* está associada a um exantema escarlatiniforme no tronco e na parte proximal dos membros em cerca de 50% dos casos; em certas ocasiões, essa doença é confundida com a síndrome do choque tóxico. Como a faringite causada pelo *A. haemolyticum* afeta principalmente adolescentes, foi postulado que a síndrome de exantema-faringite pode representar uma copatogenicidade, sinergismo ou infecção secundária oportunista pelo vírus Epstein-Barr. O *A. haemolyticum* também foi relatado como causa de bacteremia, infecção dos tecidos moles, osteomielite e pneumonia cavitária, predominantemente no contexto de diabetes melito subjacente. O microrganismo mostra-se sensível a β-lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina e doxiciclina. Foi relatada resistência à penicilina.

176

Infecções por *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

A *Listeria monocytogenes*, um patógeno transmitido por alimentos, pode causar infecções sérias, particularmente em gestantes e indivíduos imunocomprometidos. A *L. monocytogenes*, uma bactéria ambiental saprófita e ubíqua, também é um patógeno intracelular facultativo, com uma ampla variedade de hospedeiros. Os seres humanos provavelmente são hospedeiros acidentais desse microrganismo. A *L. monocytogenes* é interessante não apenas para a medicina clínica, mas também para a ciência básica, como um modelo de patógeno intracelular empregado para estudar os mecanismos essenciais da patogênese microbiana e imunidade do hospedeiro.

MICROBIOLOGIA

A *L. monocytogenes* é um bacilo Gram-positivo, não esporulado e anaeróbio facultativo, que cresce em uma ampla faixa de temperaturas, incluindo as empregadas em refrigeração. É móvel durante o crescimento em baixas temperaturas, mas não tanto a 37°C. A maioria dos casos de doença humana por listérias deve-se aos sorotipos 1/2a, 1/2b e 4. A *L. monocytogenes* é fracamente β-hemolítica em ágar-sangue, e (como detalhado adiante) a sua β-hemolisina é um determinante essencial de sua patogenicidade.

PATOGÊNESE

As infecções por *L. monocytogenes* se seguem à ingestão de alimentos contaminados com altas concentrações da bactéria. A conversão de um saprófita ambiental em patógênese envolve a regulação coordenada de determinantes bacterianos da patogênese, os quais medeiam a entrada nas células, o crescimento intracelular e a disseminação de célula para célula. Muitas das estratégicas patogênicas do microrganismo podem ser examinadas experimentalmente em modelos de infecção em cultura de tecidos **(Fig. 176.1)**. À semelhança de outros patógenos entéricos, a *L. monocytogenes* induz sua própria internalização por células que não são normalmente fagocíticas. Sua entrada nas células é mediada por proteínas da superfície do hospedeiro classificadas como internalinas. A penetração mediada por internalina é importante no cruzamento das barreiras intestinais, hematencefálica e fetoplacentária, embora o modo pelo qual a *L. monocytogenes* se desloca do intestino para o cérebro ou para o feto esteja apenas começando a ser investigado. No modelo de infecção em cobaias prenhes, demonstrou-se que a *L. monocytogenes* desloca-se dos órgãos maternos para a placenta e, surpreendentemente, também da placenta em direção aos órgãos maternos. Esses dados são compatíveis com um modelo em que o aborto pode ser considerado como estratégia de defesa do hospedeiro para eliminar um foco de infecção.

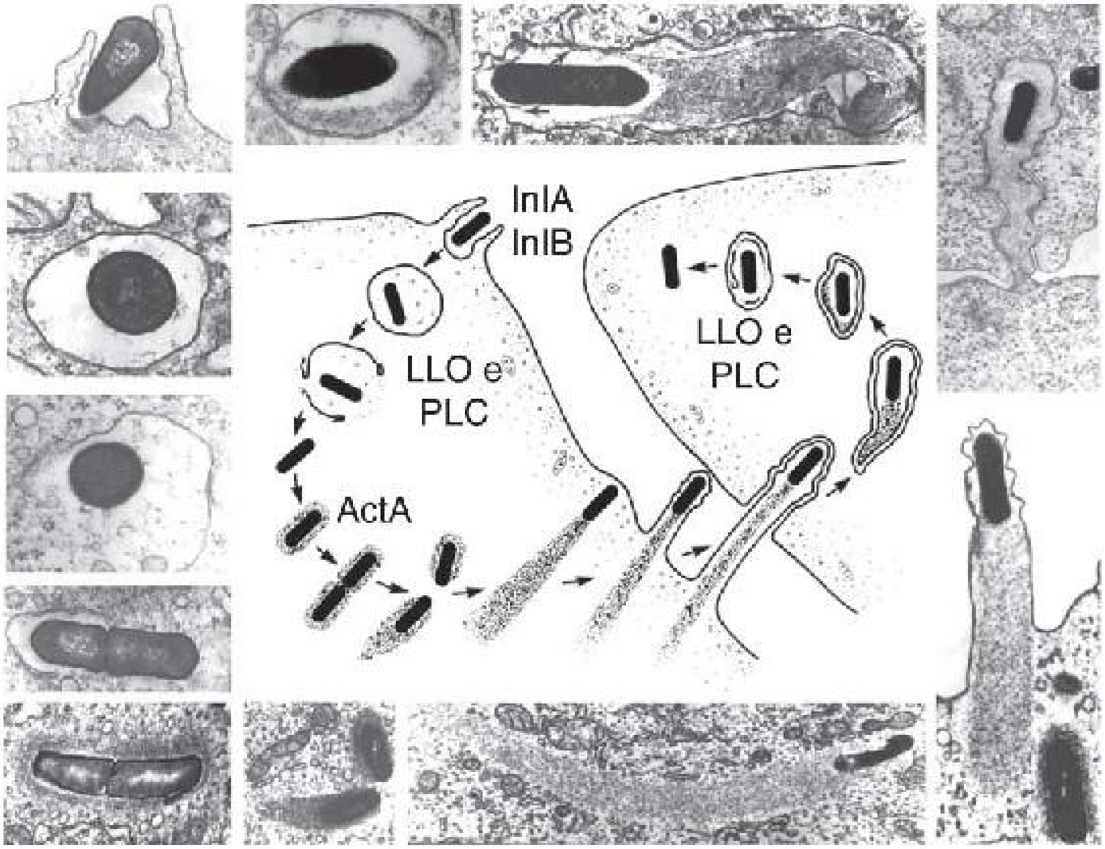

FIGURA 176.1 **Estágios do ciclo de vida intracelular de *Listeria monocytogenes*.** O diagrama central mostra a penetração na célula, o escape de um vacúolo, a nucleação da actina, a motilidade baseada na actina e a disseminação de célula para célula. Em torno do diagrama central estão as micrografias eletrônicas representativas das quais o diagrama foi derivado. ActA, proteína de superfície que medeia a nucleação dos filamentos de actina do hospedeiro para a propulsão intra e intercelular da bactéria; Inl, internalina; LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipases C. Ver o texto para mais detalhes. *(Adaptada, com autorização, de LG Tilney, DA Portnoy: J Cell Biol 109:1597, 1989. © Rockfeller University Press.)*

Um determinante essencial da patogênese da *L. monocytogenes* é a sua β-hemolisina, a listeriolisina O (LLO). A LLO é uma citolisina formadora de poros e dependente de colesterol. (As citolisinas relacionadas incluem a estreptolisina O, a pneumolisina e a perfringolisina O, todas produzidas por patógenos extracelulares.) A

LLO é, em grande parte, a responsável pela mediação da ruptura da membrana do fagossomo que se forma após a fagocitose da *L. monocytogenes*. A LLO provavelmente atua por meio de sua inserção em um fagossomo acidificante, o qual impede a maturação da vesícula. Além disso, a LLO age como um poro de translocação para uma ou ambas as fosfolipases da *L. monocytogenes*, as quais também contribuem para a lise vacuolar. A síntese e a atividade da LLO são controladas em múltiplos níveis de modo a assegurar que a sua ação lítica se limite aos vacúolos ácidos e não afete o citosol. As mutações da LLO que influenciam a sua síntese, a sua meia-vida no citosol ou o seu pH ótimo determinam a toxicidade prematura das células infectadas. Há uma relação inversa entre a toxicidade e a virulência – isto é, quanto mais citotóxica é a cepa, menos virulenta ela é em animais. Essa relação pode parecer paradoxal, porém *L. monocytogenes*, sendo um patógeno intracelular, beneficia-se por não causar dano à célula do hospedeiro onde se encontra.

Logo após a sua exposição ao citosol da célula do mamífero, a *L. monocytogenes* expressa uma proteína de superfície que medeia a nucleação dos filamentos de actina do hospedeiro para a propulsão intra e intercelular da bactéria (ActA). A ActA, ao estimular as propriedades de nucleação da actina do complexo Arp2/3, mimetiza proteínas do hospedeiro pertencentes à família de proteínas da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). Assim, a *L. monocytogenes* pode penetrar no citosol de quase todas as células ou extratos de células eucarióticas e explorar um sistema de motilidade conservado e essencial, baseado na actina. Outros patógenos, tão diversos quanto *Shigella*, *Mycobacterium*, *Rickettsia* e *Burkholderia*, usam uma estratégia patogênica similar que permite a disseminação célula a célula sem exposição ao meio extracelular.

RESPOSTA IMUNE

As respostas imunes inata e adquirida à *L. monocytogenes* já foram extensamente estudadas em camundongos. Logo após a injeção por via intravenosa (IV), a maior parte das bactérias é encontrada no fígado, no interior das células de Kupffer, sendo alguns microrganismos encontrados em células dendríticas e em macrófagos do baço. As listérias que sobrevivem à atividade bactericida dos macrófagos inicialmente infectados crescem no citosol e se disseminam de célula para célula. O *L. monocytogenes* desencadeia três vias imunes inatas: uma via dependente de MyD88, que leva às citocinas inflamatórias, uma via STING/IRF3, a qual leva a uma resposta do interferon tipo I; e ativação de baixo nível do inflamassomo. Os neutrófilos são cruciais para a defesa do hospedeiro durante as primeiras 24 horas da infecção, enquanto o influxo de macrófagos ativados provenientes da medula óssea é subsequentemente de importância crítica. Os camundongos que sobrevivem a inóculos subletais eliminam a infecção em uma semana, ao que se segue uma imunidade esterilizante. Estudos com camundongos *knock-out* têm sido importantes para definir os papéis desempenhados pelas quimiocinas e citocinas durante a infecção. Por exemplo, interferon-γ, fator de necrose tumoral e CCR2 são essenciais no controle da infecção. Embora a imunidade inata seja suficiente para conter a infecção, a resposta imune adquirida é necessária para a imunidade esterilizante. A imunidade é mediada por células, e os anticorpos não têm nenhum papel evidente. As células efetoras críticas são linfócitos T citotóxicos (CD8+), que reconhecem e lisam as células infectadas, de modo que as bactérias extracelulares liberadas são destruídas por fagócitos circulantes ativados.

Uma característica essencial do modelo da *L. monocytogenes* é que as vacinas mortas não proporcionam imunidade protetora. A explicação para essa observação fundamental é multifatorial, envolvendo a geração de citocinas apropriadas e a compartimentalização das proteínas bacterianas para processamento e apresentação dos antígenos. Como os microrganismos têm a capacidade de induzir uma resposta imune celular intensa, foram desenvolvidas cepas atenuadas por engenharia para expressar antígenos estranhos, e essas cepas estão sendo objeto de estudos clínicos como vacinas terapêuticas para o câncer.

EPIDEMIOLOGIA

A *L. monocytogenes* costuma invadir o corpo por meio do trato gastrintestinal, para onde é levada pelos alimentos. A listeriose ocorre com mais frequência de maneira esporádica, embora também ocorram surtos. Não há evidências epidemiológicas ou clínicas de transmissão interpessoal (a não ser a transmissão vertical da mãe para o feto) ou de infecção transmitida pela água. De acordo com a sua sobrevida e multiplicação em temperaturas de refrigeração, a *L. monocytogenes* é comumente encontrada em alimentos de origem animal ou vegetal processados ou não processados, em particular queijos moles, embutidos, cachorros-quentes, leite e saladas frias; as frutas e os vegetais frescos também podem transmitir o microrganismo. Como o suprimento de alimentos é cada vez mais centralizado e os hospedeiros normais toleram bem o microrganismo, os surtos podem não ser imediatamente aparentes. A Food and Drug Administration tem uma política de tolerância zero para a *L. monocytogenes* em alimentos vendidos prontos para o consumo.

DIAGNÓSTICO

os sintomas de infecção por listérias em grande parte se superpõem aos de outras doenças infecciosas. O diagnóstico no momento oportuno requer que a doença seja considerada em grupos de risco: gestantes; indivíduos idosos; recém-nascidos; indivíduos imunocomprometidos em decorrência de transplante de órgãos, câncer ou tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral ou glicocorticoides; e pacientes com uma variedade de condições clínicas crônicas, como alcoolismo, diabetes melito, doença renal e doenças reumatológicas e hepáticas. A ocorrência de meningite em indivíduos idosos (particularmente com comprometimento do parênquima cerebral ou na presença de abscesso cerebral subcortical) deve levar à consideração de possível infecção por *L. monocytogenes* e ao tratamento. A listeriose às vezes afeta indivíduos saudáveis, jovens e mulheres não gestantes. Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão sob risco; entretanto, a listeriose parece ser prevenida pela profilaxia feita para outras infecções relacionadas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP). O diagnóstico em geral é estabelecido por hemocultura ou por cultura do líquido cerebrospinal (LCS) ou amniótico. *L. monocytogenes* pode ser confundida com "difteroides" ou com pneumococos em amostras de LCS coradas pelo Gram, ou pode ser Gram-variável, sendo confundida com espécies de *Haemophilus*. Ensaios de reação em cadeia da polimerase foram descritos, porém não estão amplamente disponíveis, e a sorologia não é clinicamente útil.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por listérias apresentam-se sob a forma de várias síndromes clínicas, entre as quais a meningite e a septicemia são as mais comuns. A monocitose é observada em coelhos infectados, mas não é uma característica da infecção humana.

Gastrenterite A gastrenterite por listérias, que só foi reconhecida com os surtos ocorridos no final da década de 1980, costuma surgir dentro de 48 horas após a ingestão de um grande inóculo de bactérias em alimentos contaminados. As taxas de ataque são altas (50 a 100%). A *L. monocytogenes* não é pesquisada nem encontrada em coproculturas de rotina, mas seu envolvimento em surtos deve ser considerado quando as culturas para outros prováveis patógenos são negativas. A doença intestinal esporádica parece ser incomum. As manifestações clínicas são febre, diarreia, dor de cabeça e sintomas constitucionais. O maior surto descrito foi o que ocorreu em uma rede de escolas italianas envolvendo 1.566 indivíduos, dos quais cerca de 20% foram hospitalizados, embora apenas uma pessoa tivesse hemocultura positiva. A doença gastrintestinal isolada não requer tratamento antibiótico. Estudos de controle e vigilância mostram que de 0,1 a 5% dos adultos saudáveis assintomáticos podem ter coproculturas positivas para o microrganismo.

Bacteremia A septicemia por *L. monocytogenes* apresenta-se com febre, calafrios e mialgias/artralgias e não pode ser diferenciada da septicemia que envolve outros microrganismos. A presença de sintomas meníngeos, achados neurológicos focais ou alterações do estado mental pode sugerir o diagnóstico. A bacteremia é documentada em 70 a 90% dos pacientes cancerosos com listeriose. Uma doença febril inespecífica semelhante à gripe é uma apresentação comum em gestantes. A endocardite de valvas protéticas e nativas é uma complicação incomum, para a qual as séries de casos descrevem taxas de letalidade de 35 a 50%. A realização de uma punção lombar é muitas vezes prudente, embora não necessária, em gestantes sem sintomas relativos ao sistema nervoso central (SNC).

Meningite Nos Estados Unidos, a *L. monocytogenes* responde por cerca de 5 a 10% de todos os casos de meningite bacteriana adquirida na comunidade em adultos. As taxas de letalidade descritas são de 15 a 26% e não parecem ter se alterado com o tempo. Esse diagnóstico deve ser considerado em todos os casos de meningite "asséptica" em idosos ou adultos portadores de doenças crônicas. A apresentação é subaguda (na qual a doença se desenvolve ao longo de vários dias) com mais frequência do que ocorre com as meningites bacterianas de outras etiologias, e a rigidez de nuca e sinais meníngeos são menos comuns. A fotofobia é infrequente. Achados focais e convulsões são comuns em algumas séries, mas não em todas. O perfil do LCS na meningite por listérias mostra mais frequentemente contagens leucocitárias na faixa de 100 a 5.000/µL (raramente mais altas); 75% dos pacientes têm contagens de leucócitos abaixo de 1.000/µL, sendo o predomínio de neutrófilos em geral mais modesto do que em outras meningites bacterianas. Em cerca de 30 a 40% dos casos, são observados baixos níveis de glicose e resultados positivos na coloração de Gram. Pode ocorrer hidrocefalia.

Meningoencefalite e infecção focal do SNC A *Listeria monocytogenes* pode invadir diretamente o parênquima cerebral, produzindo cerebrite ou abscessos focais. Os abscessos macroscópicos resultantes de disseminação bacterêmica constituem cerca de 10% dos casos de infecção do SNC; os pacientes afetados com frequência têm hemoculturas positivas. Pode existir meningite concomitante, mas o LCS pode mostrar-se normal. Os abscessos podem ser erroneamente diagnosticados como tumores metastáticos ou primários. Em raras ocasiões, ocorrem no cerebelo e na medula espinal. A invasão do tronco encefálico resulta em rombencefalite característica e grave, a qual costuma ocorrer em indivíduos idosos saudáveis nos demais aspectos (embora existam numerosas outras causas infecciosas e não infecciosas para essa síndrome). A apresentação pode ser bifásica, com um pródromo de febre e cefaleia seguido por déficits assimétricos dos nervos cranianos, sinais cerebelares, hemiparesias ou déficits hemissensoriais. Pode ocorrer insuficiência respiratória. O curso subagudo e as anormalidades frequentemente mínimas do LCS podem retardar o diagnóstico, que pode ser sugerido por imagens de ressonância magnética (RM) em que há lesões com intensificação em anel após a injeção de contraste à base de gadolínio e lesões hiperintensas nas imagens ponderadas por difusão. A RM é superior à tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico dessas infecções.

Infecções durante a gestação e em recém-nascidos A listeriose na gravidez é uma infecção grave e importante. A apresentação habitual é a de uma doença febril inespecífica, aguda ou subaguda, com mialgias, artralgias, dor lombar e cefaleia. As gestantes com listeriose estão habitualmente bacterêmicas. A ocorrência dessa síndrome deve levar à realização de hemoculturas, em particular se não houver nenhuma outra explicação razoável. O comprometimento do SNC é raro na ausência de outros fatores de risco. O parto prematuro constitui uma complicação comum e o diagnóstico pode ser estabelecido apenas no pós-parto. Cerca de 70 a 90% dos fetos de mães infectadas infectam-se também. O tratamento das mães bacterêmicas no pré-parto aumenta as chances de darem à luz um lactente saudável. Em geral, as mulheres evoluem bem depois do parto: as mortes maternas são muito raras, mesmo quando o diagnóstico é estabelecido no final da gestação ou no pós-parto. As taxas de mortalidade global entre fetos infectados *in utero* aproxima-se de 50% em algumas séries; entre os neonatos nascidos vivos e tratados com antibióticos, as taxas de mortalidade são muito mais baixas (cerca de 20%). A *granulomatose infantisséptica* é uma avassaladora infecção fetal por listérias, na qual há microabscessos e granulomas miliares, presentes mais frequentemente na pele, no fígado e no baço. As infecções neonatais menos graves adquiridas *in utero* podem apresentar-se no nascimento. A doença neonatal de "início tardio" costuma desenvolver-se dentro de cerca de 10 a 30 dias após o parto. As mães de lactentes com doença de início tardio não são doentes.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

ANTIBIÓTICOS

Nenhum ensaio clínico comparou os agentes antimicrobianos para o tratamento das infecções por *L. monocytogenes*. Os dados obtidos de estudos conduzidos *in vitro* e em animais, bem como dados clínicos observacionais, indicam que a ampicilina constitui o fármaco de escolha, embora a penicilina também seja altamente ativa. Os adultos devem receber penicilina IV em altas doses (2 g a cada 6 h). Muitos especialistas recomendam a adição de gentamicina para sinergismo (1,0 a 1,7 mg/kg a cada 8 h); os ensaios clínicos não controlados retrospectivos não são conclusivos, porém um estudo sugeriu que a gentamicina pode não ser útil. A associação SMX-TMP, dada por via IV, é a melhor alternativa para o paciente alérgico à penicilina (15-20 mg/kg/dia de trimetoprima, em doses divididas a cada 6-8 h). As doses recomendadas cobrem as infecções do SNC e a bacteremia (ver adiante quanto à duração); devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal. Um pequeno estudo não randomizado apoia a combinação de ampicilina e SMX-TMP. Relatos de casos documentam o sucesso com vancomicina, imipenem, meropenem, linezolida, tetraciclina e macrolídeos, embora também haja relatos de falha clínica ou desenvolvimento de doença com alguns desses agentes. A resistência adquirida a agentes antimicrobianos foi investigada, porém não foi observada em grandes conjuntos de cepas. As cefalosporinas *não* são eficazes e não devem ser empregadas. Os neonatos devem receber ampicilina e gentamicina em doses baseadas no peso corporal.

DURAÇÃO

A duração do tratamento depende da síndrome: duas semanas para bacteremia, três semanas para meningite, 6 a 8 semanas para abscesso cerebral/encefalite e 4 a 6 semanas para a endocardite do neonato e do adulto. A doença neonatal de início precoce pode ser mais grave e deve ser tratada por mais de duas semanas.

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

O diagnóstico e tratamento imediatos resultam na recuperação completa de muitos indivíduos, mas são comuns as sequelas neurológicas permanentes em pacientes com abscessos cerebrais ou romboencefalite. Foram relatadas infecções focais de órgãos viscerais, do olho, dos espaços pleural, peritoneal e pericárdico, bem como dos ossos e das articulações nativas e próteses articulares. De 100 neonatos nascidos vivos estudados em uma série, 60% se recuperaram plenamente, 24% morreram e 13% tiveram sequelas ou outras complicações em longo prazo.

PREVENÇÃO

Pessoas saudáveis devem tomar as precauções de rotina para prevenir doenças veiculadas por alimentos: cozinhar completamente as carnes, lavar os vegetais crus, limpar cuidadosamente os utensílios e evitar os laticínios não pasteurizados. Além disso, os indivíduos com risco de listeriose, incluindo gestantes, devem evitar o consumo de queijos moles (os queijos duros e o iogurte não são problemáticos) e também devem evitar ou reaquecer por completo alimentos prontos para comer e iguarias.

177

Tétano

C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

O tétano é uma doença aguda, manifestada por espasmo da musculatura esquelética e distúrbio do sistema nervoso autônomo. É causado por uma poderosa neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium tetani* e é totalmente possível de prevenir por vacinação. O *C. tetani* é encontrado no mundo inteiro, e o tétano ocorre comumente onde a taxa de vacinação é baixa. Nos países desenvolvidos, a doença é observada em certas ocasiões em indivíduos que não estão totalmente vacinados. Em qualquer contexto, o tétano estabelecido é uma doença grave, com elevada taxa de mortalidade.

DEFINIÇÃO

O tétano é diagnosticado em bases clínicas (algumas vezes, com confirmação laboratorial da presença de *C. tetani;* ver "Diagnóstico", adiante), e as definições de casos costumam ser empregadas para facilitar as avaliações clínicas e epidemiológicas. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definem o tétano como "o início agudo de hipertonia ou... contrações musculares dolorosas (geralmente nos músculos da mandíbula e do pescoço) e espasmos musculares generalizados, sem outra causa clínica aparente." O tétano *neonatal* é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como "uma doença que ocorre em uma criança com capacidade normal de sugar e chorar nos primeiros 2 dias de vida, mas que perde essa capacidade entre 3 e 28 dias de idade e torna-se rígida e apresenta espasmos." Tendo em vista a manifestação singular do tétano neonatal, a história em geral possibilita uma classificação acurada da doença com alto grau de probabilidade. O tétano *materno* é definido pela OMS como o tétano que ocorre durante a gravidez ou dentro de seis semanas após a sua conclusão, seja por nascimento, aborto espontâneo ou aborto induzido.

ETIOLOGIA

O *C. tetani* é um bastonete Gram-positivo, formador de esporos e anaeróbio, cujos esporos são altamente resistentes e podem sobreviver facilmente no ambiente em todo o mundo. Os esporos resistem à fervura e a muitos desinfetantes. Além disso, os esporos do *C. tetani* e bacilos sobrevivem nos sistemas intestinais de muitos animais, e a eliminação fecal é comum. Os esporos ou as bactérias penetram no corpo por meio de abrasão, feridas ou (no caso de recém-nascidos) coto umbilical. Uma vez encontrado um ambiente anaeróbio apropriado, os microrganismos crescem, multiplicam-se e liberam a toxina tetânica, uma exotoxina que entra no sistema nervoso e provoca doença. Concentrações muito baixas dessa toxina altamente potente podem resultar em tétano (dose letal humana mínima: 2,5 ng/kg).

Em 20 a 30% dos casos de tétano, não se encontra nenhuma ferida para a entrada do microrganismo. As abrasões superficiais dos membros constituem o local mais comum de infecção nos adultos. As infecções mais profundas (p. ex., atribuídas à fratura exposta, aborto ou injeções de drogas) estão associadas à doença mais grave e ao pior prognóstico. Nos recém-nascidos, a infecção do coto umbilical pode resultar de cuidados inadequados do cordão umbilical; em algumas culturas, por exemplo, o cordão é cortado com capim, ou aplica-se esterco ao coto. A circuncisão ou perfuração da orelha também podem resultar em tétano neonatal.

EPIDEMIOLOGIA

O tétano é uma doença rara nos países desenvolvidos. Dois casos de tétano neonatal ocorreram nos Estados Unidos desde 1989. Entre 2001 e 2008, foram notificados, ao todo, 231 casos de tétano ao sistema de vigilância nacional dos Estados Unidos. A maioria dos casos de tétano ocorre em indivíduos que não estão totalmente vacinados ou que não foram vacinados. O estado de vacinação é conhecido em 50% dos casos notificados nos Estados Unidos entre 1972 e 2009; entre esses casos, apenas 16% dos pacientes haviam recebido três ou mais doses de toxoide tetânico.

Os indivíduos com mais de 60 anos de idade correm maior risco de tétano, visto que os níveis de anticorpos diminuem com o passar do tempo. Um terço dos casos recentes nos Estados Unidos consistiu em indivíduos com > 65 anos de idade. Os usuários de drogas injetáveis – particularmente os que injetam heroína por via subcutânea (“*skin-popping*”) – estão sendo cada vez mais reconhecidos como grupo de alto risco (15% de todos os casos em 2001 a 2008). Em 2004, houve um surto de tétano no Reino Unido, onde anteriormente tinha baixas taxas notificadas entre usuários de drogas. Os motivos para esse surto ainda não estão bem esclarecidos, porém acredita-se que envolvam uma combinação de contaminação da heroína, injeção subcutânea e vacinação incompleta. Desde então, foram notificados apenas sete casos esporádicos no Reino Unido.

PATOGÊNESE

O sequenciamento do genoma do *C. tetani* possibilitou a identificação de várias exotoxinas e fatores de virulência. Apenas as bactérias que produzem toxina tetânica (*tetanospasmina*) podem causar tétano. Embora esteja estreitamente relacionada com as toxinas botulínicas na sua estrutura e no seu modo de ação, a toxina tetânica sofre transporte retrógrado no sistema nervoso central e, portanto, produz efeitos clínicos diferentes daqueles causados pelas toxinas botulínicas, as quais permanecem na junção neuromuscular.

A toxina é transportada até os núcleos motores dos nervos cranianos e cornos ventrais da medula espinal por transporte intra-axônico. A toxina tetânica é produzida na forma de uma única proteína de 150 kDa, que é clivada, produzindo cadeias pesadas (100 kDa) e leves (50 kDa) ligadas por uma ponte de dissulfeto e forças não covalentes. A extremidade carboxi-terminal da cadeia C liga-se a componentes específicos da membrana nas terminações nervosas α-motoras pré-sinápticas; evidências sugerem uma ligação a polissialogangliosídeos e a proteínas de membrana. Essa ligação resulta na internalização da toxina e sua captação nos nervos. Uma vez no interior do neurônio, a toxina entra em uma via de transporte retrógrado, por intermédio da qual é transportada proximalmente até o neurônio motor, por meio de um processo que parece ser altamente específico. Ao contrário de outros componentes do conteúdo endossômico, os quais sofrem acidificação após a sua internalização, a toxina tetânica é transportada em um ambiente de pH neutro cuidadosamente regulado que impede uma alteração de conformação induzida por ácido, a qual resultaria na expulsão das cadeias leves no citosol circundante.

O estágio seguinte no transporte da toxina não está tão bem esclarecido, porém envolve o escape da toxina tetânica dos processos de degradação normais dos lisossomos e a sua translocação através da sinapse para as terminações interneuronais inibitórias pré-sinápticas ácido γ-aminobutírico (GABA)érgicas. Nesse local, a cadeia leve, que é uma endopeptidase dependente de zinco, cliva o monofosfato associado à vesícula (VAMP2, também conhecido como *sinaptobrevina*). Essa molécula é necessária para a ligação pré-sináptica e liberação do neurotransmissor; dessa maneira, a toxina tetânica impede a liberação do transmissor e bloqueia efetivamente a descarga interneuronal inibitória. O resultado consiste em uma atividade desregulada do sistema nervoso motor. A atividade semelhante no sistema autônomo é responsável pelas manifestações características de espasmo da musculatura esquelética e distúrbio do sistema autônomo. Os níveis circulantes aumentados de catecolaminas no tétano grave estão associados a complicações cardiovasculares.

Pouco se sabe acerca dos processos de recuperação do tétano. A recuperação pode levar várias semanas. O brotamento de nervos periféricos está envolvido na recuperação do botulismo e pode ocorrer um brotamento semelhante do sistema nervoso central no tétano. Outras evidências sugerem a degradação da toxina como mecanismo de recuperação.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Tétano

As manifestações clínicas do tétano apenas ocorrem quando a toxina tetânica alcança os nervos inibitórios pré-sinápticos. Quando esses efeitos se tornam aparentes, pouco pode ser feito para modificar a evolução da doença. O tratamento não deve ser adiado enquanto são aguardados os resultados dos exames laboratoriais. As estratégias de manejo visam neutralizar a toxina não ligada remanescente e sustentar as funções vitais até o desaparecimento dos efeitos da toxina. Recentemente, houve interesse por métodos intratecais de administração de antitoxina para neutralizar a toxina dentro do sistema nervoso central e limitar a progressão da doença (ver "Tratamento", adiante).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tétano produz um amplo espectro de manifestações clínicas, as quais podem ser amplamente divididas em generalizadas (incluindo neonatais) e locais. Na forma habitualmente leve do tétano local, apenas áreas isoladas do corpo são acometidas, e apenas pequenas áreas de espasmo muscular local podem ser evidentes. Se houver comprometimento dos nervos cranianos no tétano cefálico localizado, podem ocorrer espasmos dos músculos faríngeos ou laríngeos, com consequente aspiração ou obstrução das vias respiratórias, de modo que o prognóstico pode ser ruim. Na progressão típica do tétano generalizado (Fig. 177.1), os músculos da face e da mandíbula costumam ser os primeiros a serem acometidos, presumivelmente devido à menor distância de trajeto da toxina dos nervos motores para alcançar as terminações pré-sinápticas. Em geral, os recém-nascidos são incapazes de sugar.

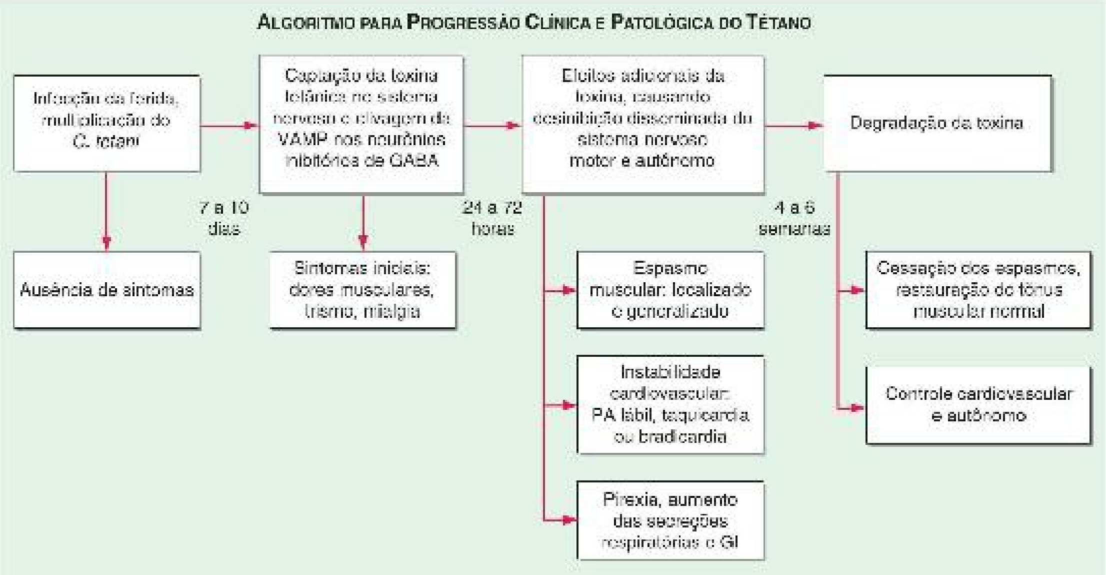
ALGORITMO PARA PROGRESSÃO CLÍNICA E PATOLÓGICA DO TÉTANO
Infecção da ferida, multiplicação do C. tetani
Captação da toxina tetânica no sistema nervoso e clivagem da VAMP nos neurônios inibitórios de GABA
Efeitos adicionais da toxina, causando desinibição disseminada do sistema nervoso motor e autônomo
Degradação da toxina
7 a 10 dias
24 a 72 horas
4 a 6 semanas
Ausência de sintomas
Sintomas iniciais: dores musculares, trismo, mialgia
Espasmo muscular: localizado e generalizado
Instabilidade cardiovascular: PA lábil, taquicardia ou bradicardia
Pirexia, aumento das secreções respiratórias e GI
Cessação dos espasmos, restauração do tônus muscular normal
Controle cardiovascular e autônomo

FIGURA 177.1 Progressão clínica e patológica do tétano. GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrintestinal; PA, pressão arterial; VAMP, proteína de membrana associada à vesícula (sinaptobrevina).

Na avaliação do prognóstico, a velocidade de desenvolvimento do tétano é importante. O período de incubação (intervalo entre a ferida e o aparecimento do primeiro sintoma) e o período de início (intervalo entre o primeiro sintoma e o primeiro espasmo generalizado) são de importância particular; os intervalos mais curtos estão associados a um pior prognóstico. No tétano neonatal, quanto mais novo o lactente no momento em que aparecem os sintomas, mais grave o prognóstico.

Os sintomas iniciais mais comuns consistem em trismo (mandíbula travada), dor e rigidez musculares, dor nas costas e dificuldade na deglutição. Nos recém-nascidos, a apresentação habitual consiste na dificuldade de alimentação. Com a evolução da doença, surgem espasmos musculares. O espasmo muscular generalizado pode ser muito doloroso. Em geral, os músculos laríngeos são acometidos inicialmente ou até mesmo de modo isolado. Trata-se de um evento potencialmente fatal, visto que pode ocorrer obstrução completa das vias respiratórias. O espasmo dos músculos respiratórios resulta em falência respiratória. Sem suporte ventilatório, a insuficiência respiratória constitui a causa mais comum de morte no tétano. Foram relatados espasmos fortes o suficiente para produzir avulsões dos tendões e fraturas por esmagamento, porém esse evento é raro.

O distúrbio autônomo é máximo durante a segunda semana de tétano grave, e a morte em consequência de eventos cardiovasculares passa a constituir um importante risco. A pressão arterial costuma estar lábil, com rápidas flutuações de alta para baixa, acompanhadas de taquicardia. Além disso, podem ocorrer episódios de bradicardia e bloqueio atrioventricular. O comprometimento autônomo manifesta-se por estase gastrintestinal, sudorese, aumento das secreções traqueais e insuficiência renal aguda (frequentemente de alto débito).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tétano baseia-se nos achados clínicos. Conforme assinalado anteriormente, o tratamento não deve ser adiado enquanto são realizados os exames laboratoriais. A cultura do *C. tetani* a partir de uma ferida fornece evidências confirmatórias. O nível sérico de imunoglobulina G antitetânica também pode ser determinado em uma amostra obtida antes da administração de antitoxina ou imunoglobulina. Os níveis séricos > 0,1 UI/mL são considerados protetores e não sustentam o diagnóstico de tétano. Se os níveis forem abaixo desse limiar, um bioensaio para a toxina tetânica no soro pode ser útil; entretanto, um resultado negativo não afasta a possibilidade do diagnóstico. A reação em cadeia da polimerase também tem sido usada para a detecção da toxina tetânica, porém a sua sensibilidade não é conhecida.

As poucas condições que simulam o tétano generalizado incluem envenenamento por estricnina e reações distônicas a agentes antidopaminérgicos. Em geral, a rigidez dos músculos abdominais é contínua no tétano, porém episódica nessas últimas duas condições. O tétano cefálico pode ser confundido com outras causas de trismo, como infecção orofaríngea. A hipocalcemia e a meningoencefalite são incluídas no diagnóstico diferencial do tétano neonatal.

TRATAMENTO TÉTANO

Quando possível, a ferida de entrada deve ser identificada, com limpeza e desbridamento do material necrótico para remover focos anaeróbios da infecção e impedir a produção adicional de toxina. O metronidazol (400 mg por via retal ou 500 mg intravenoso [IV] a cada 6 horas, durante sete dias) é o antibiótico preferido. Uma alternativa é a penicilina (100.000 a 200.000 UI/kg ao dia), embora esse fármaco possa, teoricamente, exacerbar os espasmos. A impossibilidade de remover focos de infecção vigente pode resultar em tétano recorrente ou prolongado.

A antitoxina deve ser administrada precocemente na tentativa de desativar qualquer toxina tetânica circulante e impedir a sua captação no sistema nervoso. Dispõe-se de duas preparações: a imunoglobulina antitetânica (TIG) humana e a antitoxina equina. A TIG constitui a preparação de escolha, visto que tem menos tendência a estar associada a reações anafilactoides. O tratamento recomendado consiste em 3.000 a 5.000 UI de TIG em dose única, sendo uma parte injetada ao redor da ferida. A antitoxina equina está amplamente disponível e é usada nos países de baixa renda, em uma dose de 10.000 a 20.000 U administrada por via intramuscular (IM) em dose única ou em doses fracionadas após realização de teste para hipersensibilidade. Algumas evidências indicam que a administração intratecal de TIG inibe a progressão da doença e leva a um prognóstico mais satisfatório. Os resultados de estudos relevantes foram confirmados por uma metanálise de ensaios clínicos envolvendo tanto adultos quanto recém-nascidos, com doses de TIG de 50 a 1.500 UI administradas por via intratecal.

Os espasmos são controlados com sedação intensa utilizando benzodiazepínicos. A clorpromazina e o fenobarbital costumam ser usados no mundo inteiro, e o sulfato de magnésio IV tem sido administrado como relaxante muscular. Um problema significativo com todos esses tratamentos é o fato de que as doses necessárias para controlar os espasmos também causam depressão respiratória; por conseguinte, em situações com recursos limitados, sem ventiladores mecânicos, o controle dos espasmos com manutenção de uma ventilação adequada é problemático, e a insuficiência respiratória constitui uma causa comum de morte. Em locais onde se dispõe de equipamento de ventilação, os espasmos intensos são mais bem controlados com uma combinação de sedativos ou magnésio e agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes de ação curta e inertes quanto a efeitos cardiovasculares, os quais possibilitam uma titulação da intensidade dos espasmos. As infusões de propofol também têm sido usadas com sucesso para controlar os espasmos e fornecer sedação.

É importante estabelecer uma via respiratória segura no início do tétano grave. Em condições ideais, os pacientes devem ser mantidos em um ambiente calmo e tranquilo, visto que a luz e os ruídos podem desencadear os espasmos. Ocorre aumento das secreções traqueais no tétano, e a disfagia causada pelo comprometimento faríngeo, combinada com a hiperatividade dos músculos laríngeos, dificulta a intubação endotraqueal. Os pacientes podem necessitar de suporte com ventilação durante várias semanas. Por conseguinte, a traqueostomia constitui o método habitual de assegurar as vias respiratórias no tétano grave.

É muito difícil tratar a instabilidade cardiovascular no tétano grave. Podem ocorrer rápidas flutuações na pressão arterial e na frequência cardíaca. A estabilidade cardiovascular melhora mediante sedação crescente com sulfato de magnésio IV (concentração plasmática de 2 a 4 mmol/L ou titulada em relação ao desaparecimento do reflexo patelar), morfina ou outros sedativos. Além disso, podem ser necessários fármacos que atuam especificamente sobre o sistema cardiovascular (p. ex., esmolol, antagonistas do cálcio e agentes inotrópicos). Os fármacos de ação curta que possibilitam uma rápida titulação são preferidos; deve-se ter cuidado particular quando se administram β-antagonistas de ação mais longa, visto que o seu uso tem sido associado à parada cardíaca hipotensiva.

As complicações decorrentes do tratamento são comuns e incluem tromboflebite associada à injeção de diazepam, pneumonia associada ao ventilador, infecções de linha central e septicemia. Em alguns centros, a profilaxia contra a trombose venosa profunda e a tromboembolia é rotineira.

A recuperação do tétano pode levar 4 a 6 semanas. Os pacientes precisam receber um ciclo primário completo de vacinação, visto que a toxina tetânica é pouco imunogênica e a resposta imune após a infecção natural é inadequada.

PROGNÓSTICO

O rápido desenvolvimento do tétano está associado à doença mais grave e prognóstico mais reservado; é importante registrar o momento de início e a duração do período de incubação. Modelos mais sofisticados revelaram outros preditores importantes de prognóstico **(Quadro 177.1)**. Poucos estudos consideraram formalmente as consequências de longo prazo do tétano. Entretanto, aceita-se, de modo geral, que a recuperação é completa, a não ser que os períodos de hipoventilação tenham sido prolongados ou que outras complicações tenham ocorrido. Estudos realizados em crianças e recém-nascidos sugeriram uma maior incidência de sequelas neurológicas. Os recém-nascidos podem correr risco aumentado de incapacidades de aprendizagem, problemas de comportamento, paralisia cerebral e surdez.

QUADRO 177.1 **FATORES ASSOCIADOS A UM PROGNÓSTICO RESERVADO NO TÉTANO**

Tétano adulto	Tétano neonatal
> 70 anos de idade	Idade mais jovem, nascimento prematuro
Período de incubação < 7 dias	Período de incubação < 6 dias
Curto período de tempo entre o primeiro sintoma e a internação	Demora na internação
Puerperal, intravenoso, pós-operatório, local de entrada de queimadura	Capim usado para cortar o cordão umbilical
Período de início[a] < 48 h	Baixo peso ao nascer
Frequência cardíaca > 140 batimentos/min[b]	Febre na internação
Pressão arterial sistólica > 140 mmHg[b]	
Doença grave ou espasmos[b]	
Temperatura > 38,5°C[b]	

[a] Tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o primeiro espasmo generalizado. [b] Na internação.

PREVENÇÃO

A prevenção do tétano é obtida por meio de tratamento adequado da ferida e imunização **(Cap. 148)**. Nos recém-nascidos, o uso de práticas limpas e seguras de parto e cuidados do cordão umbilical, bem como a vacinação materna, são essenciais. As diretrizes da OMS para a vacinação contra tétano consistem em uma série primária de três doses na lactância, doses de reforço aos 4 a 7 e 12 a 15 anos de idade, e um reforço na idade adulta. Nos EUA, os CDC sugerem uma dose adicional com 14 a 16 meses de idade e reforços a cada 10 anos. Os esquemas de "recuperação" recomendam uma série primária de três doses para adolescentes não vacinados, seguida de duas doses adicionais. Para os indivíduos que receberam uma série primária completa na infância, porém sem nenhum reforço, são recomendadas duas doses com intervalo de pelo menos quatro semanas.

As recomendações padrões da OMS para prevenção do tétano materno e neonatal exigem a administração de duas doses de toxoide tetânico com intervalo de pelo menos quatro semanas para mulheres grávidas previamente não vacinadas. Todavia, em áreas de alto risco, uma abordagem mais intensiva foi bem-sucedida, na qual todas as mulheres de idade reprodutiva recebem uma série primária, juntamente com educação sobre práticas seguras de parto e pós-natal.

Os indivíduos que sofrem feridas sujeitas a tétano devem ser imunizados se o seu estado de vacinação for incompleto ou desconhecido, ou se o último reforço foi administrado há mais de 10 anos. Os pacientes que têm feridas não classificadas como limpas ou mínimas também devem receber imunização passiva com TIG. Recomenda-se a administração de toxoide tetânico juntamente com toxoide diftérico em uma preparação com ou sem pertússis acelular: DTaP para crianças com < 7 anos de idade, Td para crianças de 7 a 9 anos, e Tdap para crianças de > 9 anos e adultos.

No início da década de 1980, o tétano causou mais de 1 milhão de mortes por ano, sendo responsável por uma porcentagem estimada de 5% de mortes maternas e 15% de todas as mortes neonatais. Em 1989, a World Health Assembly adotou uma resolução para eliminar o tétano neonatal no ano 2000. A eliminação foi definida como < 1 caso/1.000 nascimentos vivos em cada distrito de cada país. Em 1999, a eliminação ainda precisava ser alcançada em 57 países, e o prazo foi prorrogado até 2005, com a meta adicional de eliminar o tétano materno (que ocorre durante a gravidez ou dentro de seis semanas após o seu término). A ratificação das Millennium Development Goals, em particular a meta 4 (alcançar uma redução de dois terços na taxa de mortalidade entre crianças com menos de 5 anos de idade até 2015), concentrou maior atenção para a redução de mortes por doenças possíveis de prevenir com vacinas, em particular nas primeiras 4 semanas de vida.

Como a vacinação diminui a incidência de tétano neonatal em 94%, segundo estimativas, a vacinação das mulheres grávidas com duas doses de toxoide tetânico, com intervalo de pelo menos quatro semanas, tem sido o principal método de eliminação do tétano materno e neonatal. Em algumas áreas, todas as mulheres de idade reprodutiva foram consideradas como maneira de aumentar a cobertura de vacinação. Além disso, programas educativos ressaltaram a melhora da higiene durante o processo do parto, uma intervenção que por si só se calcule que reduza a mortalidade por tétano neonatal em até 40%.

Os dados mais recentes disponíveis mostram que 34 países ainda precisam eliminar o tétano materno e neonatal, embora tenha ocorrido um declínio significativo na sua incidência. No mundo inteiro, as mortes causadas por tétano neonatal caíram em 92% entre 1990 e 2008; em 2008, com 84% dos recém-nascidos protegidos da doença por meio de vacinação materna, foram estimadas 59.000 mortes por tétano neonatal. Apesar desse sucesso relativo, os programas de imunização precisam ser contínuos, visto que não existe nenhum efeito de imunidade de grupo contra o tétano, e a contaminação do solo e das fezes por *C. tetani* é disseminada.

178

Botulismo

Susan Maslanka, Agam K. Rao

O botulismo, que já era reconhecido no século XVIII, é uma doença neuroparalítica causada pela toxina botulínica, uma das substâncias mais tóxicas conhecidas. Embora se acreditasse inicialmente que a doença era causada apenas pela ingestão de toxina botulínica em alimentos contaminados (botulismo transmitido por alimentos), três outras formas causadas pela produção de toxina *in situ* após a germinação dos esporos em uma ferida ou no intestino são atualmente reconhecidas no mundo inteiro: o botulismo de feridas, o botulismo do lactente (ou botulismo infantil) e o botulismo devido à colonização intestinal do adulto. Além de ocorrer nessas três formas naturais identificadas da doença, foram relatados sintomas de botulismo em pacientes que receberam injeções de toxina botulínica para fins cosméticos ou terapêuticos (botulismo iatrogênico). Além disso, o botulismo foi relatado após a inalação da toxina botulínica em um ambiente laboratorial. Todas as formas de botulismo manifestam-se como uma síndrome clínica relativamente distinta de paralisia simétrica de nervos cranianos, seguida de paralisia flácida bilateral descendente dos músculos voluntários, a qual pode progredir para o comprometimento respiratório e a morte do indivíduo. As bases do tratamento consistem em terapia intensiva cuidadosa e tratamento com antitoxina tão logo haja suspeita de botulismo e antes de descartar a possibilidade de outras doenças.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Foi confirmada a existência de sete sorotipos sorologicamente distintos de toxina botulínica (A a G). A toxina botulínica é produzida por quatro espécies reconhecidas de clostrídeos: *Clostridium botulinum, Clostridium argentinense, Clostridium boratti* e *Clostridium butyricum*. Certas cepas podem produzir mais de um sorotipo. Todos são microrganismos Gram-positivos anaeróbios, os quais formam esporos subterminais; os esporos de *C. botulinum* e *C. argentinense* foram recuperados do ambiente. Os esporos sobrevivem às condições ambientais e ao procedimento habitual de cozimento. Entretanto, a produção de toxina exige uma rara confluência de condições de armazenamento de produtos: um ambiente anaeróbio, um pH de > 4,6, baixas concentrações de sal e de açúcar e temperaturas de > 4°C. Apesar de serem comumente ingeridos, em geral os esporos não germinam nem produzem toxina no intestino humano adulto.

O *botulismo transmitido por alimentos* é causado pelo consumo de alimentos contaminados com toxina botulínica; não há fatores específicos do hospedeiro confirmados que estejam envolvidos na doença. O *botulismo de feridas* é causado pela contaminação de feridas com esporos do *C. botulinum*, germinação subsequente dos esporos e produção de toxina no meio anaeróbio de um abscesso ou ferida. O *botulismo do lactente* resulta da absorção de toxina produzida *in situ* por clostrídeos toxigênicos que colonizam o intestino de crianças de ≤ 1 ano de idade. Acredita-se que a colonização ocorra devido ao fato de a microbiota intestinal normal ainda não estar totalmente estabelecida; essa teoria é sustentada por estudos realizados em animais. O *botulismo por colonização intestinal do adulto*, uma forma muito rara e pouco compreendida, assemelha-se patologicamente ao botulismo do lactente, porém ocorre em adultos. Em geral, os pacientes apresentam alguma anormalidade intestinal anatômica ou funcional ou recentemente fizeram uso de antibióticos que podem ajudar os clostrídeos toxigênicos a competir com maior sucesso contra a microbiota intestinal normal. Apesar do tratamento com antitoxina, pode-se observar a ocorrência de recidiva devido à produção intraluminal intermitente de toxina em pacientes com botulismo por colonização intestinal do adulto.

Independentemente do tipo de exposição, a neurotoxina botulínica entra no sistema vascular e é transportada até as terminações nervosas colinérgicas periféricas, incluindo as junções neuromusculares, as terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares e os gânglios periféricos. A toxina botulínica é uma proteína de zinco-endopeptidase de cerca de 150 kDa, a qual consiste em uma cadeia pesada de 100 kDa e em uma cadeia leve de 50 kDa. As etapas na atividade da neurotoxina são as seguintes: (1) ligação da cadeia pesada às terminações nervosas, (2) internalização em vesículas endocíticas, (3) translocação da cadeia leve para o citosol, e (4) clivagem da cadeia leve específica do sorotipo de uma das várias proteínas envolvidas na liberação do neurotransmissor acetilcolina. A inibição da liberação de acetilcolina por qualquer um dos sete sorotipos de toxina resulta em paralisia flácida característica. Ocorre recuperação após o brotamento de novas terminações nervosas.

Todos os sorotipos de toxina botulínica demonstraram causar botulismo em primatas não humanos. São relatados casos humanos associados aos sorotipos A, B, E e F a cada ano. O sorotipo A produz a síndrome de maior gravidade, na qual a maior proporção de pacientes exige ventilação mecânica. O sorotipo B parece causar doença mais leve que a do tipo A no botulismo transmitido por alimentos e no botulismo do lactente. O sorotipo E, mais frequentemente associado a alimentos de origem aquática, produz uma síndrome de gravidade variável. Os raros casos de doença provocada pela toxina do sorotipo F, seja em lactentes ou em adultos, caracterizam-se por uma rápida evolução para quadriplegia e insuficiência respiratória, mas também por uma recuperação relativamente rápida. Estudos recentes mostraram que pelo menos alguns sorotipos podem ser diferenciados em subtipos por meio de sequenciamento dos genes da neurotoxina; todavia, o impacto dessas diferenças dos subtipos sobre a doença clínica ainda não é conhecido.

EPIDEMIOLOGIA

O botulismo ocorre no mundo inteiro, porém o número de casos notificados varia entre países e regiões. A variação pode ser devida não apenas a diferenças efetivas na incidência, mas também (1) à disponibilidade de recursos para identificar o botulismo, uma doença rara; (2) a diferenças nos requisitos de relato; e (3) ao acesso externo limitado de coletas de dados. Não existe nenhum sistema de vigilância universal para a obtenção da incidência mundial do botulismo. Entretanto, 30 países atualmente participam na notificação voluntária dos casos de botulismo à União Europeia por meio de um sistema de vigilância estabelecido, o qual inclui definições padronizadas dos casos semelhantes àquelas usadas nos Estados Unidos e no Canadá. Outros países (p. ex., Argentina, China, Tailândia, Japão) mantêm uma vigilância independente do botulismo.

Botulismo transmitido por alimentos Entre 1899 e 2011, foram relatados 1.225 casos de botulismo transmitido por alimentos (casos isolados ou surtos) nos Estados Unidos; entre 1990 e 2000, foi relatado anualmente um número mediano de 23 casos. A maioria (cerca de 80%) envolve vegetais ou peixes/animais aquáticos, habitualmente com preparo caseiro do alimento (enlatados e em frascos). As comunidades nativas tanto nos Estados Unidos (Alasca) quanto no Canadá têm uma alta incidência de botulismo transmitido por alimentos devido às práticas tradicionais de preparo dos alimentos; 85% de todos os casos no Canadá ocorrem em comunidades nativas. Os surtos costumam envolver dois ou três casos; entretanto, um surto associado a um restaurante em 1977 acometeu 59 pessoas. No mundo inteiro, a taxa mais alta de incidência é relatada na Geórgia e na Armênia, no sul do Cáucaso, onde a doença também está associada a práticas de preparo caseiro de conservas. Os surtos na Ásia são atribuíveis ao consumo de peixes ou vegetais conservados em casa, como tofu e brotos de bambu. Em partes da Europa, incluindo Polônia, França e Alemanha, a doença frequentemente está associada à carne conservada em casa, como presunto ou salsicha. Desde 1950, os produtos comerciais raramente foram implicados no botulismo nos Estados Unidos, e a doença causada por produtos comerciais é, com mais frequência, atribuída a um erro do consumidor na conservação ou no cozimento. Entretanto, ocorrem deficiências na fabricação. Em 2007, ocorreu botulismo em oito pessoas nos Estados Unidos que consumiram molho de pimenta para cachorro-quente comercialmente enlatado.

Deficiências significativas descobertas por órgãos reguladores envolveram 91 produtos diferentes e levaram à retirada de 111 milhões de conservas de alimento do mercado.

Botulismo de feridas Essa forma da doença foi identificada pela primeira vez em 1951 como resultado de uma revisão dos registros clínicos de uma lesão acidental em 1943. Entre 1943 e 2011, foram relatados 491 casos de botulismo de feridas nos Estados Unidos; 97% dos casos notificados depois de 1990 foram associados ao uso de drogas injetáveis. O paciente típico era um residente da parte ocidental dos Estados Unidos, de 30 a 50 anos de idade, com longa história de injeção de heroína do tipo alcatrão negro. No início da década de 2000, o botulismo de feridas associado ao uso de drogas emergiu na Europa e foram notificados pelo menos dois grupos de casos.

Botulismo do lactente Mais de 3.900 casos de botulismo do lactente foram notificados no mundo inteiro (84% só nos Estados Unidos) desde que essa forma da doença foi reconhecida pela primeira vez em 1976. Nos Estados Unidos, são notificados anualmente cerca de 80 a 100 casos (comumente causados pelos sorotipos A e B).

Botulismo por colonização intestinal do adulto A confirmação dessa forma de botulismo é difícil, visto que é pouco compreendida, e não se dispõe de diretrizes bem definidas para ajudar a diferenciá-la de outros casos de botulismo do adulto. Com frequência, esses casos são produzidos por *C. baratii* tipo F, porém foi relatada a participação do *C. botulinum* tipo A e *C. butyricum* tipo E.

Botulismo iatrogênico Ocorreu paralisia de gravidade variável após a injeção de produtos de toxina botulínica licenciados para o tratamento de condições que apresentam hipertonicidade de grandes grupos musculares. A Food and Drug Administration recebeu 658 notificações de eventos adversos relacionados ao uso da toxina botulínica – alguns casos muito graves – entre 1997 e 2006. Embora alguns pacientes tenham apresentado sintomas compatíveis com botulismo, nenhum caso foi confirmado em laboratório. A injeção de doses aprovadas de produtos licenciados para fins cosméticos não foi associada ao botulismo. Todavia, quatro casos de botulismo confirmados em laboratório resultaram da injeção ilegal de toxina de grau de pesquisa para fins cosméticos em uma instituição clínica nos Estados Unidos, em 2004.

Botulismo inalatório O botulismo inalatório não ocorre naturalmente. Um relato na Alemanha descreveu a ocorrência de botulismo devido à possível exposição inalatória à toxina botulínica em um incidente laboratorial.

Botulismo intencional A toxina botulínica foi "transformada em arma" por governos e organizações terroristas. Para um ataque seria possível utilizar a aerossolização da toxina ou a contaminação de alimentos ou bebidas, variando, quanto a seu objetivo, desde uma adulteração em pequena escala até uma contaminação de um alimento amplamente distribuído. Um evento não natural pode ser sugerido por relações incomuns entre pacientes (p. ex., visita ao mesmo prédio), veículos de exposição atípicos ou sorotipos de toxina atípicos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome clínica característica do botulismo consiste em paralisia simétrica de nervos cranianos, seguida de paralisia flácida descendente bilateral, a qual pode evoluir para a insuficiência respiratória e a morte do indivíduo. No botulismo transmitido por alimentos, o período de incubação desde a ingestão do alimento contaminado até o início dos sintomas costuma ser de 8 a 36 horas, mas pode estender-se por até 10 dias e é dependente da dose. Foram documentados períodos de incubação de 4 a 17 dias no botulismo de feridas associado à lesão acidental. Entretanto, a estimativa é difícil nos casos que envolvem usuários de drogas injetáveis, visto que a maioria desses pacientes injeta drogas várias vezes ao dia. De modo semelhante, o período de incubação do botulismo do lactente não foi estabelecido, mas o fato de que a doença tem acometido lactentes com < 3 dias de idade sugere que esse intervalo pode ser muito curto.

Os déficits de nervos cranianos podem incluir alguns dos seguintes: diplopia, disartria, disfonia, ptose, oftalmoplegia, paralisia facial e comprometimento do reflexo de ânsia. Os reflexos pupilares podem estar deprimidos e, algumas vezes, são observadas pupilas fixas e dilatadas. Os sintomas autonômicos, como tontura, boca seca, faringe muito seca e, em certas ocasiões, faringite, são comuns. A constipação intestinal devido ao íleo paralítico é quase universal, e a retenção urinária também é comum. Os pacientes não apresentam febre e permanecem alertas e orientados. Pode ocorrer insuficiência respiratória devido à paralisia do diafragma e dos músculos respiratórios acessórios, ou colapso da faringe em decorrência da paralisia de nervos cranianos. A fraqueza progride, frequentemente com rapidez, da cabeça para o pescoço, os braços, o tórax e as pernas; em certas ocasiões, a fraqueza é assimétrica. Os reflexos tendíneos profundos podem ser normais ou desaparecer progressivamente. As parestesias, apesar de raras, têm sido relatadas e podem representar uma compressão nervosa secundária em consequência da imobilidade devido à paralisia. A ausência de paralisia de nervos cranianos ou o seu início após o aparecimento de outros sintomas neurológicos verdadeiros tornam o botulismo muito improvável. Náusea, vômitos e dor abdominal podem preceder ou ocorrer após o início da paralisia por botulismo transmitido por alimentos. Os lactentes com botulismo em geral apresentam uma capacidade reduzida de sucção e deglutição, constipação intestinal, enfraquecimento da voz, ptose, pupilas deprimidas, hipotonia e pescoço flácido; como nos adultos, a doença pode evoluir para a flacidez generalizada e o comprometimento respiratório.

Até mesmo quando intubados, os pacientes podem responder a perguntas movendo os dedos das mãos ou dos pés, a não ser que a paralisia os tenha afetado. Infelizmente, em alguns casos, a ptose acentuada, a face inexpressiva e a fonação fraca dos pacientes com botulismo têm sido interpretadas como sinais de alteração do estado mental por intoxicação alcoólica, superdosagem de drogas, encefalite ou meningite – uma conclusão que retarda o estabelecimento de um diagnóstico acurado. Devido à paralisia da musculatura esquelética, os pacientes que sofrem de angústia respiratória podem parecer calmos e desligados mesmo quando estão próximos de uma parada respiratória. No botulismo não tratado, a morte deve-se, habitualmente, à obstrução das vias respiratórias por paralisia dos músculos da faringe e volume corrente inadequado, devido à paralisia do diafragma e dos músculos respiratórios acessórios. A morte também pode resultar de infecções hospitalares e de outras sequelas da paralisia prolongada, hospitalização e ventilação mecânica.

Uma história de preparo de alimentos em conservas caseiras pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. Os pacientes com botulismo de feridas podem ou não apresentar ferida ou abscesso visíveis. Uma história de uso de drogas injetáveis ou a presença de marcas do trajeto da injeção pode levantar a suspeita do diagnóstico. Ocorre melhora clínica após o crescimento de novas terminações nervosas, o que pode levar semanas a meses. Com frequência, os pacientes necessitam de terapia de reabilitação ambulatorial e podem apresentar déficits residuais.

DIAGNÓSTICO

O botulismo é diagnosticado principalmente em bases clínicas, com confirmação laboratorial por exames específicos que identificam a toxina botulínica em amostras clínicas e de alimentos. Na situação de um surto com múltiplos pacientes que procuram a mesma instituição de tratamento, o diagnóstico é evidente, contanto que os médicos reconheçam que os casos dentro de um grupo podem apresentar sinais e sintomas variáveis. A ocorrência temporal de dois ou mais casos com sintomas compatíveis com botulismo é essencialmente patognomônica, em razão de outras doenças semelhantes ao botulismo habitualmente não ocorrerem em grupos. Nos casos isolados (esporádicos), o diagnóstico é com frequência omitido. A raridade dessa doença impede que muitos médicos adquiram experiência com o seu diagnóstico clínico, e alguns pacientes apresentam sinais e sintomas que não se enquadram dentro do padrão clássico. A avaliação das características clínicas de outras doenças paralíticas em casos isolados é, algumas vezes, de importância crítica para incluir ou descartar a possibilidade do diagnóstico de botulismo.

Nos adultos, devem-se obter uma história alimentar e os nomes das pessoas que podem ter consumido os mesmos alimentos antes que a doença evolua para a insuficiência respiratória. Perguntas específicas devem incluir informações acerca do consumo de alimentos preparados em conservas caseiras e/ou exóticos e produtos que exigem refrigeração, mas que permaneceram em temperatura ambiente em recipientes ou sacos de plástico fechados. Uma história de consumo recente de alimentos em conservas caseiras aumenta substancialmente a probabilidade de botulismo transmitido por alimentos.

A verificação da história comportamental do paciente relacionada ao uso de drogas injetáveis é de importância crítica para o diagnóstico de botulismo de feridas, a não ser que uma ferida acidental seja evidente. As observações dos cuidadores e o início dos sintomas são vitais para o diagnóstico do botulismo do lactente. Uma história recente de cirurgia abdominal ou de uso de antibióticos pode ser importante no diagnóstico do botulismo por colonização intestinal do adulto.

Diagnóstico diferencial As doenças mais comumente consideradas no diagnóstico diferencial de casos de botulismo no adulto incluem síndrome de Guillain-Barré (SGB), miastenia *gravis*, síndromes de acidente vascular encefálico, síndrome de Eaton-Lambert e paralisia por carrapato. As causas menos prováveis consistem em intoxicação por tetrodotoxina, mariscos ou numerosos agentes mais raros e paralisia associada a antimicrobianos. Uma anamnese completa e um exame físico minucioso podem eliminar efetivamente a maioria dos diagnósticos alternativos, porém a investigação de outros diagnósticos não deve adiar o tratamento com antitoxina botulínica.

A SGB, uma polineuropatia desmielinizante autoimune rara que costuma ocorrer após uma infecção aguda, manifesta-se, com mais frequência, como paralisia ascendente. Os grupos de casos são raros. Casos ocasionais de SGB ocorrem na forma da variante de Miller-Fisher, cuja tríade característica de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia é facilmente confundida com a paralisia descendente precoce do botulismo. Os níveis de proteína no líquido cerebrospinal (LCS) estão elevados na SGB; como esse aumento pode levar vários dias após o início dos sintomas, pode ser necessário repetir uma punção lombar realizada inicialmente com resultado negativo. Por outro lado, os achados do LCS geralmente estão normais no botulismo, embora se tenha relatado uma elevação marginal das concentrações de proteínas do LCS. Em mãos experientes, a eletromiografia pode diferenciar a SGB do botulismo.

O teste com edrofônio (Tensilon) é algumas vezes valioso para diferenciar o botulismo (habitualmente com resultado negativo) da miastenia *gravis* (geralmente com resultado positivo).

Na maioria dos acidentes vasculares encefálicos, o exame físico revela paralisia assimétrica e sinais do neurônio motor superior. O exame de imagem do cérebro pode revelar acidente vascular encefálico basilar de ocorrência rara, o qual provoca paralisia bulbar simétrica. A síndrome de Eaton-Lambert costuma manifestar-se como fraqueza proximal dos membros em um paciente já debilitado por câncer. A paralisia causada por carrapatos é uma condição flácida rara, muito semelhante ao botulismo, mas causada por neurotoxinas de certos carrapatos.

Exames laboratoriais específicos para o botulismo O botulismo é confirmado no laboratório pela demonstração da toxina em amostras clínicas (p. ex., soro, fezes, aspirado gástrico e enema de água estéril) ou em amostras dos alimentos consumidos. O isolamento de clostrídeos toxigênicos das fezes também fornece uma evidência de botulismo. As culturas de feridas que produzem o microrganismo são altamente sugestivas nos casos sintomáticos. O método universalmente aceito para confirmação do botulismo é o bioensaio em camundongos, o qual só está disponível em laboratórios especializados. As orientações específicas acerca dos tipos de amostras a serem coletados devem ser obtidas dos laboratórios, visto que as exigências variam de acordo com a forma de botulismo suspeita. As amostras clínicas coletadas inicialmente por ocasião da internação devem ser submetidas a exames; os resultados podem ser negativos se as amostras forem coletadas > 7 dias após o início dos sintomas. Devido à extrema potência da toxina botulínica, um exame pode fornecer resultados negativos mesmo quando o paciente tem botulismo; por conseguinte, a obtenção de um resultado negativo não descarta a possibilidade desse diagnóstico. Na suspeita de botulismo de feridas, o material de abscessos deve ser coletado em tubos de cultura anaeróbios. Novos exames laboratoriais para o botulismo estão sendo desenvolvidos, porém continuam experimentais. Os exames de condução nervosa que mostram uma redução de amplitude dos potenciais motores – com ou sem potencialização por estimulação repetitiva rápida em músculos fracos – e a eletromiografia com agulha, mostrando potenciais de ação de unidades motoras pequenas, são compatíveis com botulismo; esses resultados, bem como aqueles que indicam maior probabilidade de diagnósticos alternativos, podem ser úteis. Os exames de sangue e radiológicos convencionais não são úteis para o diagnóstico de botulismo.

TRATAMENTO BOTULISMO

Os aspectos fundamentais do tratamento para o botulismo consistem em terapia intensiva meticulosa e administração imediata de antitoxina botulínica. Como a antitoxina é mais benéfica no início da evolução da doença clínica, deve ser administrada tão logo haja suspeita de botulismo e antes que a pesquisa demorada de outras doenças seja concluída. Indivíduos de todas as idades (incluindo lactentes) com suspeita de botulismo devem ser imediatamente hospitalizados, de modo que a insuficiência respiratória – a causa habitual de morte – possa ser detectada e tratada imediatamente. A capacidade vital deve ser monitorada com frequência e deve-se iniciar a ventilação mecânica, quando necessária. A antitoxina botulínica pode limitar a evolução da doença, visto que ela neutraliza as moléculas de toxina na circulação que ainda não estejam ligadas às terminações nervosas. Todavia, a antitoxina não reverte a paralisia estabelecida, que pode levar várias semanas para melhorar. Nos Estados Unidos, existem duas antitoxinas licenciadas: a Botulism Antitoxin Heptavalent® (BAT; Emergent Biosolutions, Rockville, MD), um produto heptavalente equino (A a G) com desespeciação enzimática para o tratamento de todas as formas de botulismo do adulto e casos de botulismo do lactente que não envolvem os sorotipos A e B; e a Botulism Immune Globulin Intravenous (BabyBIG; California Department of Public Health, Sacramento, CA), um produto de origem humana para o tratamento do botulismo do lactente causado apenas pelo sorotipo A e/ou B. Dispõe-se também de antitoxina em alguns outros países. Os aminoglicosídeos e outros medicamentos que bloqueiam a junção neuromuscular podem potencializar o botulismo e seu uso deve ser evitado.

No botulismo de feridas, deve-se proceder à limpeza das feridas e abscessos suspeitos, com desbridamento e drenagem imediatos. O papel da penicilina e do metronidazol no tratamento e na descolonização não está bem esclarecido. Foi formulada a hipótese de que os agentes antimicrobianos podem aumentar a toxina botulínica circulante em consequência da lise das células bacterianas.

Não ocorre transmissão interpessoal do botulismo. As precauções universais são as únicas medidas de controle de infecção necessárias durante o cuidado de pacientes internados.[1]

NOTIFICAÇÃO, CONSULTA COM ESPECIALISTA E FORNECIMENTO DE ANTITOXINA

Todos os casos de botulismo constituem uma emergência de saúde pública. A antitoxina não está universalmente disponível. Alguns países mantêm estoques de antitoxina para resposta imediata, enquanto outros precisam ter acesso a suprimentos de outros países quando ocorre um surto.

Nos Estados Unidos, os médicos precisam notificar todo caso suspeito, independentemente da forma, como emergência à secretaria estadual de saúde. A secretaria estadual de saúde pode colocar o médico em contato com o serviço de consultoria de botulismo 24/7 dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por meio do CDC Emergency Operations Center ou de um serviço local disponível.* O consultor de botulismo irá rever o caso e determinar a probabilidade de botulismo. Quando indicado, o consultor irá obter uma confirmação laboratorial em laboratórios apropriados para esses exames e providenciar o transporte de emergência da antitoxina para todos os casos em adultos e para os casos em lactentes que não envolvam os sorotipos A e B. Nos Estados Unidos, a antitoxina botulínica para os casos que não ocorrem em lactentes está disponível exclusivamente nos CDC. Os médicos que examinam casos com suspeita de botulismo do lactente devem entrar em contato com o California Department of Public Health Inant Bolulism Treatment and Prevention Program, que fornece consulta de 24 horas e distribui a antitoxina (BabyBIG) para o tratamento do botulismo do lactente em todo o país. Exceto para os casos de lactentes que residem na Califórnia, os pedidos de exames laboratoriais precisam, ainda, ser autorizados pela secretaria estadual de saúde onde se encontra o lactente ou pelos CDC.

PREVENÇÃO

Não se dispõe de nenhuma profilaxia ou vacina licenciada para o botulismo. As instruções para o preparo de conservas caseiras e o equipamento mudaram com o passar dos anos. As instruções atuais para o preparo do alimento em conserva de fontes confiáveis (p. ex., U.S. Department of Agriculture ou Food and Drug Administration) devem ser seguidas para garantir a segurança do alimento. O alimento processado deve ser armazenado adequadamente e aquecido antes de seu consumo. Devido à possível presença de esporos, não se deve oferecer mel aos lactentes (≤ 12 meses de idade). Deve-se evitar a injeção de drogas ilícitas. Todas as feridas devem ser meticulosamente limpas para eliminar possível contaminação com esporos bacterianos. Os médicos devem orientar os indivíduos ou familiares sobre os que correm risco, incluindo lactentes, usuários de drogas ilegais e pessoas que preparam alimentos caseiros.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem o Dr. Jeremy Sobel pelas suas valiosas contribuições na versão anterior deste capítulo.

---

[1] N. de R.T. No Brasil, os casos devem ser notificados imediatamente à vigilância epidemiológica local.

179

Gangrena gasosa e outras infecções por clostrídeos

Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

O gênero *Clostridium* abrange mais de 60 espécies, as quais podem ser comensais da microflora intestinal ou podem causar uma variedade de infecções nos seres humanos e animais por meio da produção de uma grande quantidade de exotoxinas proteináceas. O *C. tetani* e o *C. botulinum,* por exemplo, causam doença clínica específica por meio de toxinas únicas, porém altamente potentes. Em contrapartida, o *C. perfringens* e o *C. septicum* provocam infecções necrosantes agressivas, que são atribuíveis a múltiplas toxinas, incluindo proteases, fosfolipases e citotoxinas bacterianas.

AGENTE ETIOLÓGICO

As células vegetativas das espécies de *Clostridium* são pleomórficas, em formato de bastonete e ocorrem isoladamente ou em cadeias curtas **(Fig. 179.1)**; as células exibem extremidades arredondadas ou, algumas vezes, pontudas. Embora os clostrídeos tenham uma coloração Gram-positiva nos estágios iniciais de seu crescimento, podem tornar-se, posteriormente, Gram-negativos ou variáveis quanto à sua coloração Gram durante o ciclo de crescimento ou em amostras de tecido infectado. As cepas são móveis e deslocam-se por meio de flagelos peritríquios; o *C. septicum* desloca-se em meios sólidos. As espécies imóveis incluem o *C. perfringens,* o *C. ramosum* e o *C. innocuum*. As espécies são, em sua maioria, anaeróbios obrigatórios, embora haja uma ampla variação na tolerância dos clostrídeos ao oxigênio; algumas espécies (p. ex., *C. septicum, C. tertium*) crescem, porém não esporulam no ar.

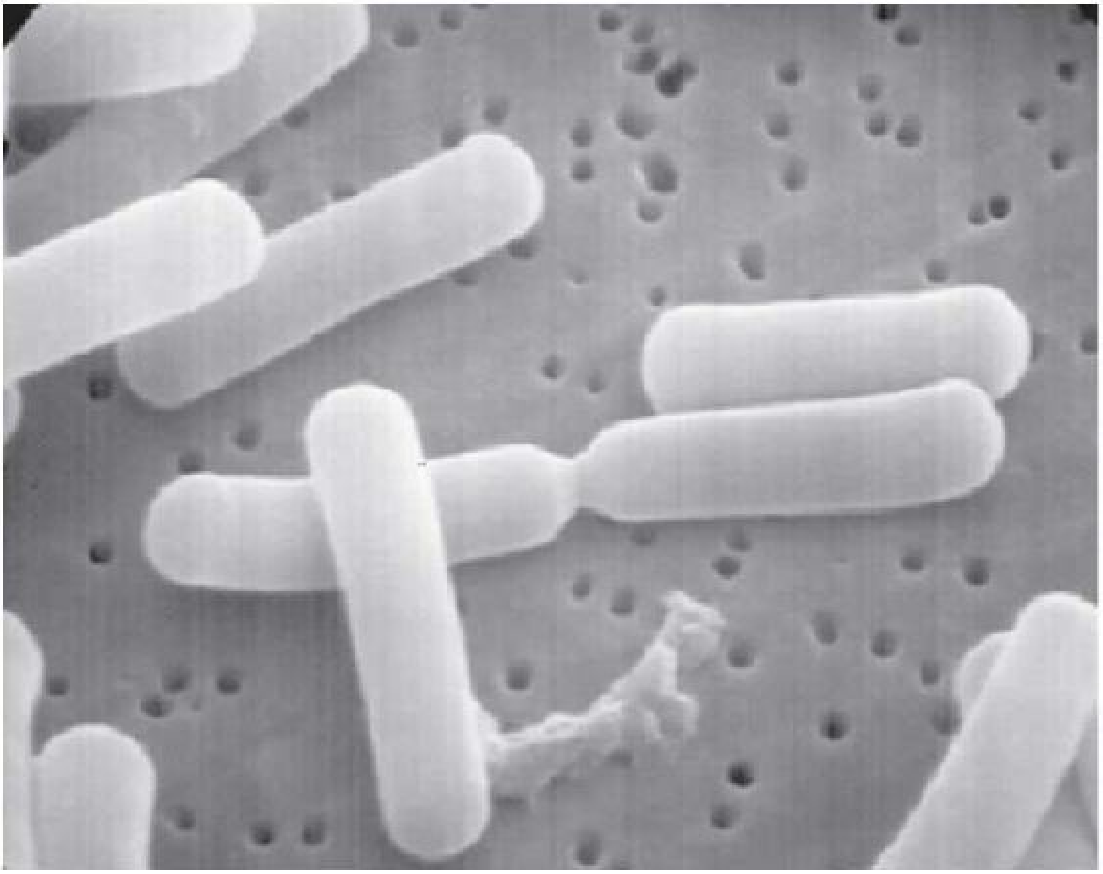

FIGURA 179.1 **Micrografia eletrônica de varredura do *C. perfringens*.**

Os clostrídeos produzem mais toxinas proteicas do que qualquer outro gênero bacteriano, e foram identificadas mais de 25 toxinas de clostrídeos letais para camundongos. Essas proteínas consistem em neurotoxinas, enterotoxinas, citotoxinas, colagenases, permeases, toxinas necrosantes, lipases, lectinases, hemolisinas, proteinases, hialuronidases, DNases, difosfato de adenosina (ADP)-ribosiltransferases e neuraminidases. As neurotoxinas botulínicas e tetânicas são as mais potentes toxinas conhecidas, com doses letais de 0,2 a 10 ng/kg nos seres humanos. A toxina épsilon, uma proteína de 33-kDa produzida por *C. perfringens* dos tipos B e D, provoca edema e hemorragia no cérebro, no coração, na medula espinal e nos rins de animais. Está entre as mais letais das toxinas de clostrídeos e é considerada como agente potencial de bioterrorismo **(Cap. 261e)**. Na atualidade, dispõe-se das sequências genômicas de alguns clostrídeos patogênicos, o que provavelmente facilitará uma abordagem abrangente para compreender os fatores de virulência envolvidos na patogênese dos clostrídeos.

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

As espécies de *Clostridium* estão disseminadas na natureza, formando endosporos que costumam ser encontrados no solo, nas fezes, em detritos e nos sedimentos marinhos. A ecologia do *C. perfringens* no solo é acentuadamente influenciada pelo grau e pela duração da atividade pecuária em determinado local e é relevante para a incidência da gangrena gasosa causada por contaminação de feridas de guerra com solo. Por exemplo, a incidência de gangrena gasosa por clostrídeos é maior em regiões agrícolas da Europa do que no Deserto Saara da África. De modo semelhante, as incidências do tétano e do botulismo transmitido por alimentos estão claramente relacionadas com a presença de esporos de clostrídeos no solo, na água e em muitos alimentos. Os clostrídeos são encontrados em grandes números na microbiota nativa do trato intestinal de seres humanos e animais, no trato genital feminino e na mucosa oral. Convém assinalar que nem todos os clostrídeos comensais são toxigênicos.

As infecções causadas por clostrídeos continuam sendo um grave problema de saúde pública no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, a intoxicação alimentar, a enterocolite necrosante e a gangrena gasosa são comuns, visto que uma grande porção da população é pobre e tem pouco ou nenhum acesso imediato à assistência médica. Essas infecções também continuam prevalentes nos países desenvolvidos. A gangrena gasosa costuma ocorrer após feridas por faca ou arma de fogo ou acidentes por veículos, ou desenvolve-se como complicação de cirurgia ou de carcinoma gastrintestinal. As infecções graves por clostrídeos emergiram como ameaça à saúde nos usuários de drogas injetáveis e nas mulheres parturientes ou que fizeram aborto. Historicamente, a gangrena gasosa por clostrídeos foi o flagelo dos campos de batalha. A situação política global prevê outro cenário possível, envolvendo vítimas em massa da guerra ou do terrorismo, com lesões extensas propícias à gangrena gasosa. Por conseguinte, existe uma contínua necessidade de desenvolver novas estratégias para prevenir ou atenuar o curso das infecções por clostrídeos tanto em civis quanto em militares. A vacinação contra exotoxinas importantes na patogênese seria de grande benefício nos países em desenvolvimento e também poderia ser usada com segurança em populações de risco, como idosos, pacientes com diabetes que possam necessitar de cirurgia dos membros inferiores devido a traumatismo ou circulação deficiente e pacientes submetidos à cirurgia intestinal. Além disso, uma globulina hiperimune seria uma valiosa ferramenta para profilaxia em vítimas de lesão traumática aguda ou para atenuar a disseminação da infecção em pacientes com gangrena gasosa estabelecida.

SÍNDROMES CLÍNICAS

As infecções por clostrídeos potencialmente fatais incluem desde intoxicações (p. ex., intoxicação alimentar, tétano) até enterite necrosante/enterocolite, bacteremia, mionecrose e síndrome do choque tóxico (SCT). **O tétano e o botulismo são discutidos nos Capítulos 177 e 178, respectivamente. A colite por *C. difficile é discutida no Capítulo 161.***

CONTAMINAÇÃO DE FERIDAS POR CLOSTRÍDEOS

Entre as feridas traumáticas abertas, 30 a 80% são contaminadas por espécies de clostrídeos. Na ausência de tecido desvitalizado, a presença de clostrídeos não leva necessariamente à infecção. Nas lesões traumáticas, os clostrídeos são isolados com igual frequência de feridas supurativas e feridas com boa cicatrização. Por conseguinte, o diagnóstico e o tratamento da infecção por clostrídeos devem basear-se nos sinais e sintomas clínicos, e não apenas nos achados bacteriológicos.

INFECÇÕES POLIMICROBIANAS ENVOLVENDO CLOSTRÍDEOS

Espécies de clostrídeos podem ser encontradas em infecções polimicrobianas que também envolvem componentes microbianos da flora nativa. Nessas infecções, os clostrídeos com frequência aparecem em associação a anaeróbios não formadores de esporos e a microrganismos facultativos ou aeróbios. As infecções de cabeça e pescoço, a conjuntivite, o abscesso cerebral, a rinossinusite, a otite, a pneumonia por aspiração, o abscesso pulmonar, o empiema pleural, a colecistite, a artrite séptica e as infecções ósseas podem envolver clostrídeos. Essas condições costumam estar associadas à inflamação local grave, mas podem carecer dos sinais sistêmicos característicos de toxicidade e rápida progressão observados em outras infecções causadas por clostrídeos. Além disso, os clostrídeos são isolados de cerca de 66% das infecções intra-abdominais em que houve comprometimento da integridade da mucosa do intestino ou do sistema respiratório. Nesse contexto, o *C. ramosum,* o *C. perfringens* e o *C. bifermentans* constituem as espécies mais isoladas. Sua presença nem sempre resulta em desfecho ruim. Os clostrídeos têm sido isolados de infecções supurativas do trato genital feminino (p. ex., abscesso ovariano ou pélvico) e de vesícula biliar acometida por doença. Embora a espécie isolada com mais frequência seja *C. perfringens,* a gangrena não é observada; entretanto, a formação de gás no sistema biliar pode levar à colecistite enfisematosa, particularmente em pacientes diabéticos. O *C. perfringens* em associação a micróbios aeróbios e anaeróbios mistos podem causar fasceíte necrosante tipo I ou gangrena de Fournier potencialmente fatal.

O tratamento da infecção aeróbia/anaeróbia mista do abdome, períneo ou órgãos ginecológicos deve basear-se na coloração de Gram, cultura e informação do teste de sensibilidade. Um tratamento empírico razoável consiste em ampicilina ou ampicilina/sulbactam em combinação com clindamicina ou metronidazol **(Quadro 179.1)**. Pode ser necessária uma cobertura mais ampla contra microrganismos Gram-negativos caso o paciente tenha sido recentemente hospitalizado ou tratado com antibióticos. Pode-se efetuar essa cobertura pela substituição da ampicilina por ticarcilina/ácido clavulânico, piperacilina/sulbactam ou um antibiótico carbapenêmico ou pela adição de uma fluoroquinolona ou um aminoglicosídeo ao esquema. O tratamento empírico deve ser administrado por 10 a 14 dias ou até a obtenção de uma melhora da condição clínica do paciente.

QUADRO 179.1 **TRATAMENTO DAS INFECÇÕES POR CLOSTRÍDEOS**

Condição	Antibioticoterapia	Alergia à penicilina	Tratamento adjuvante/nota
Contaminação de ferida	Nenhuma	–	O tratamento deve basear-se nos sinais e sintomas clínicos, conforme listado adiante, e não apenas nos achados bacteriológicos.
Infecções anaeróbias polimicrobianas envolvendo clostrídeos (p. ex., da parede abdominal, ginecológicas)	Ampicilina (2 g IV a cada 4 h) ***mais*** Clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 6 a 8 h) ***mais*** Ciprofloxacino (400 mg IV a cada 6 a 8 h)	Vancomicina (1 g IV a cada 12 h) ***mais*** Metronidazol (500 mg IV a cada 6 h) ***mais*** Ciprofloxacino (400 mg IV a cada 6 a 8 h)	O tratamento empírico deve ser iniciado. A terapia deve basear-se na coloração de Gram e nos resultados de cultura e teste de sensibilidade, quando disponíveis. Acrescentar uma cobertura contra microrganismos Gram-negativos, quando indicado (ver o texto).
Sepse por clostrídeos	Penicilina, 3 a 4 mU IV a cada 4 a 6 h ***mais*** Clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 6 a 8 h)	Clindamicina isoladamente ***ou*** Metronidazol (conforme acima) ***ou*** Vancomicina (conforme acima)	A bacteremia transitória sem sinais de toxicidade sistêmica pode ser clinicamente insignificante.
Gangrena gasosa	Penicilina G (4 mU IV a cada 4 a 6 h) ***mais*** Clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 6 a 8 h)	Cefoxitina (2 g IV a cada 6 h) ***mais*** Clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 6 a 8 h)	A exploração cirúrgica emergente e o desbridamento amplo são de suma importância. A terapia com oxigênio hiperbárico pode ser considerada após a cirurgia e após iniciar os antibióticos.

Abreviações: IV, intravenoso.

INFECÇÕES ENTÉRICAS POR CLOSTRÍDEOS

O *C. perfringens* tipo A constitui uma das causas bacterianas mais comuns de intoxicação alimentar nos Estados Unidos e no Canadá. Os alimentos implicados incluem carne inadequadamente cozida e produtos contendo carne (p. ex., molho com caldo de carne), nos quais esporos residuais germinam e proliferam durante o resfriamento lento ou o reaquecimento insuficiente. A doença resulta da ingestão de alimento contendo pelo menos cerca de 10^8 células vegetativas viáveis, as quais esporulam no ambiente alcalino do intestino delgado, produzindo enterotoxina do *C.*

perfringens no processo. A diarreia que surge dentro de 7 a 30 horas após o consumo de alimento contaminado é, em geral, leve e autolimitada; entretanto, no indivíduo muito jovem, no idoso e no indivíduo imunocomprometido, os sintomas são mais graves e, em certas ocasiões, fatais. O *C. perfringens* produtor de enterotoxina tem sido implicado como agente etiológico de diarreia persistente em pacientes idosos em clínicas geriátricas e instituições de cuidados terciários, e acredita-se que tenha um papel na diarreia associada a antibióticos sem colite pseudomembranosa.

As cepas do *C. perfringens* associadas à intoxicação alimentar possuem o gene (*cpe*) que codifica a enterotoxina, o qual atua por meio da formação de poros nas membranas celulares do hospedeiro. As cepas de *C. perfringens* isoladas de doenças não transmitidas por alimento, como a diarreia associada a antibióticos e a diarreia esporádica, transportam o *cpe* em um plasmídeo que pode ser transmitido a outras cepas. Foram descritos vários métodos para a detecção da enterotoxina do *C. perfringens* nas fezes, incluindo ensaio para cultura celular (células Vero), enzimaimunoensaio, aglutinação em látex de fase invertida e amplificação do *cpe* por reação em cadeia da polimerase (PCR). Cada um desses métodos tem as suas vantagens e limitações.

A *enterite necrótica* (gangrena gasosa do intestino) é uma doença clínica fulminante, caracterizada por necrose extensa da mucosa e parede intestinais. Podem ocorrer casos esporadicamente em adultos ou como epidemia em indivíduos de todas as idades. A enterite necrótica é causada por cepas de *C. perfringens* tipo C produtoras de toxina α e toxina β; a toxina β está localizada em um plasmídeo e é responsável principalmente pela patogênese do processo. Essa infecção que comporta risco de vida provoca necrose isquêmica do jejuno. Em Papua Nova Guiné, durante a década de 1960, foi constatado ser a enterite necrótica (conhecida, nessa região, como *pigbel*) a causa mais comum de morte na infância; foi associada a banquetes de porcos e tem ocorrido tanto esporadicamente quanto em surtos. A imunização intramuscular contra a toxina β resultou em diminuição da incidência da doença em Papua Nova Guiné, embora a condição permaneça comum. A enterite necrótica também foi reconhecida nos Estados Unidos, no Reino Unido, na Alemanha (onde é conhecida como *darmbrand*) e em outros países desenvolvidos; os indivíduos particularmente acometidos são adultos desnutridos ou portadores de diabetes melito, doença hepática alcoólica ou neutropenia.

A *enterocolite necrosante*, uma doença que se assemelha à enterite necrótica, mas que está associada ao *C. perfringens* tipo A, foi encontrada na América do Norte em adultos previamente sadios. Trata-se também de uma doença gastrintestinal grave de lactentes (prematuros) de baixo peso ao nascer, hospitalizados em unidades de terapia intensiva neonatais. A etiologia e a patogênese dessa doença permaneceram enigmáticas por mais de quatro décadas. As semelhanças patológicas entre a enterocolite necrosante e a enterite necrótica incluem o padrão de necrose do intestino delgado, que acomete a submucosa, a mucosa e a muscular; a presença de gás dissecando os planos teciduais e o grau de inflamação. Diferentemente da enterite necrótica, a qual acomete mais comumente o jejuno, a enterocolite necrosante acomete o íleo e, com frequência, a papila ileal. Ambas as doenças podem manifestar-se na forma de cistos gasosos intestinais, embora essa característica seja mais comum na enterocolite necrosante. As fontes do gás, que contêm hidrogênio, metano e dióxido de carbono, provavelmente derivam das atividades fermentativas das bactérias intestinais, incluindo os clostrídeos. Os dados epidemiológicos sustentam que o *C. perfringens* ou outros microrganismos produtores de gás (p. ex., *C. neonatale,* vários outros clostrídeos ou espécies de *Klebsiella*) desempenham um importante papel na patogênese da enterocolite necrosante.

Os pacientes com suspeita de infecção entérica por clostrídeos devem ser submetidos à aspiração nasogástrica e receber líquidos intravenosos (IV). O pirantel é administrado por via oral e efetua-se um repouso intestinal com jejum. Administra-se benzilpenicilina (1 mU), por via IV, a cada 4 horas, e observa-se o paciente quanto à possível ocorrência de complicações que exijam cirurgia. Os pacientes com casos leves recuperam-se sem intervenção cirúrgica. Entretanto, na presença de indicação cirúrgica (gás na cavidade peritoneal, ausência dos sons intestinais, hipersensibilidade de rebote, rigidez abdominal), a taxa de mortalidade varia de 35 a 100%; a evolução fatal deve-se, em parte, à perfuração do intestino.

Como o *pigbel* continua sendo uma doença comum em Papua Nova Guiné, é preciso considerar o uso de uma vacina de toxoide de *C. perfringens* tipo C em áreas locais. Duas doses administradas com intervalo de 3 a 4 meses são preventivas.

BACTEREMIA POR CLOSTRÍDEOS

As espécies de *Clostridium* constituem causas importantes de infecções da corrente sanguínea. Estudos epidemiológicos moleculares de bacteremia por anaeróbios identificaram o *C. perfringens* e o *C. tertium* como as duas espécies isoladas com mais frequência; esses microrganismos são responsáveis por até 79 e 5% dos casos de bacteremia por clostrídeos, respectivamente. Em certas ocasiões, ocorre bacteremia por *C. perfringens* na ausência de infecção identificável em outro local. Quando associada à mionecrose, a bacteremia tem prognóstico grave.

O *C. septicum* também está comumente associado à bacteremia. Essa espécie é isolada apenas raramente das fezes de indivíduos sadios, mas pode ser encontrada no apêndice normal. Mais de 50% dos pacientes cujas hemoculturas são positivas para esse microrganismo apresentam alguma anomalia gastrintestinal (p. ex., doença diverticular) ou neoplasia maligna subjacente (p. ex., carcinoma do cólon). Além disso, foi observada uma associação clinicamente importante da bacteremia por *C. septicum* com a neutropenia de qualquer origem – e, mais especificamente, com a enterocolite neutropênica acometendo o íleo terminal ou ceco. Os pacientes com diabetes melito, doença cardiovascular aterosclerótica grave ou mionecrose anaeróbia (gangrena gasosa) também podem desenvolver bacteremia por *C. septicum*. O *C. septicum* tem sido isolado da corrente sanguínea de pacientes cirróticos, assim como *C. perfringens, C. bifermentans* e outros clostrídeos. As infecções da corrente sanguínea por *C. sordellii* e *C. perfringens* têm sido associadas à SCT.

A infecção da corrente sanguínea pelo *C. tertium,* isoladamente ou em combinação com *C. septicum* ou *C. perfringens*, pode ser encontrada em pacientes com doença subjacente grave, como neoplasia maligna ou pancreatite aguda, com ou sem enterocolite neutropênica; a sua frequência não foi sistematicamente estudada. O *C. tertium* pode apresentar problemas especiais no que concerne à sua identificação e ao seu tratamento. Esse microrganismo pode exibir coloração Gram-negativa, é aerotolerante e mostra-se resistente ao metronidazol, clindamicina e cefalosporinas.

Outros clostrídeos do grupo do *C. clostridioforme* (incluindo *C. clostridioforme, C. hathewayi* e *C. bolteae*) podem causar bacteremia.

Nunca é demais enfatizar a importância clínica de identificar a presença de bacteremia por clostrídeos – em particular aquela causada por *C. septicum* – e iniciar imediatamente o tratamento adequado **(Quadro 179.1)**. Em geral, os pacientes com essa condição estão gravemente enfermos e a infecção pode metastatizar para locais anatômicos distantes, resultando em mionecrose espontânea (ver seção seguinte). Atualmente, não se dispõe de métodos alternativos para identificar cepas de clostrídeos que causam bacteremia, como a PCR ou outros exames complementares rápidos. As hemoculturas de anaeróbios e a interpretação da coloração de Gram continuam sendo os melhores testes diagnósticos nesse contexto.

INFECÇÕES DA PELE E DOS TECIDOS MOLES POR CLOSTRÍDEOS

As espécies histotóxicas de clostrídeos, como *C. perfringens, C. histolyticum, C. septicum, C. novyi* e *C. sordellii,* causam infecções necrosantes agressivas da pele e dos tecidos moles. Essas infecções são atribuíveis, em parte, à elaboração de proteases, fosfolipases e citotoxinas bacterianas. As infecções necrosantes de tecidos moles por clostrídeos são rapidamente progressivas e caracterizam-se por acentuada destruição tecidual, presença de gás nos tecidos e choque; com frequência, levam à morte. A dor intensa, a crepitação, a induração pronunciada com rápida progressão para a descamação da pele, a formação de bolhas violáceas e a taquicardia acentuada constituem características encontradas na maioria dos pacientes.

Mionecrose por clostrídeos (gangrena gasosa) • ***GANGRENA GASOSA TRAUMÁTICA*** A mionecrose (gangrena gasosa) por *C. perfringens* constitui uma das infecções mais fulminantes por bactérias Gram-positivas em seres humanos. Mesmo com antibioticoterapia apropriada e tratamento em uma unidade de terapia intensiva, a destruição tecidual pode progredir rapidamente. A gangrena gasosa é acompanhada de bacteremia, hipotensão e falência múltipla de órgãos, sendo invariavelmente fatal se não for tratada. A gangrena gasosa é uma verdadeira emergência, a qual exige desbridamento cirúrgico imediato.

O desenvolvimento da gangrena gasosa exige um ambiente anaeróbio e a contaminação de uma ferida com esporos ou microrganismos vegetativos. O tecido desvitalizado, os corpos estranhos e a isquemia reduzem localmente os níveis disponíveis de oxigênio e favorecem o crescimento exagerado de células vegetativas e esporos. Por conseguinte, as condições que predispõem à gangrena gasosa traumática incluem lesão por esmagamento, laceração de artérias de grande ou médio calibre e fraturas expostas de ossos longos, contaminadas com solo ou pedaços de roupa contendo esporos bacterianos. Ocorre gangrena gasosa da parede abdominal e dos flancos após lesões penetrantes, como feridas por faca ou arma de fogo, as quais são suficientes para comprometer a integridade intestinal, com consequente extravasamento do conteúdo intestinal para os tecidos moles. A proximidade de fontes fecais de bactérias constitui um fator de risco para casos após cirurgia de quadril, injeções de adrenalina nas nádegas ou amputação da perna para doença vascular isquêmica. Nessa última década, a gangrena gasosa cutânea causada por *C. perfringens, C. novyi* e *C. sordellii* foi descrita nos EUA e no norte da Europa em indivíduos que injetavam heroína *black-tar* por via subcutânea.

O período de incubação para a gangrena gasosa traumática pode ser curto, de apenas 6 horas, porém é habitualmente menor que quatro dias. A infecção caracteriza-se pelo início súbito de dor excruciante no lado acometido e pelo rápido desenvolvimento de ferida de odor fétido contendo uma secreção sorossanguinolenta rala e bolhas de gás. Há desenvolvimento de edema e induração acentuados, seguidos de vesículas cutâneas contendo um líquido azulado a castanho-avermelhado. Posteriormente, esse tecido pode tornar-se liquefeito e descamar. A margem entre o tecido sadio e o tecido necrótico com frequência avança vários centímetros por hora, a despeito da antibioticoterapia apropriada, e a amputação radical continua sendo a única intervenção capaz de salvar a vida da pessoa. A gangrena gasosa costuma ser acompanhada de choque e falência orgânica; quando o paciente apresenta bacteremia, a taxa de mortalidade ultrapassa 50%.

O diagnóstico de gangrena gasosa traumática não é difícil, visto que a infecção sempre começa no local de traumatismo significativo, está associada à presença de gás no tecido e é rapidamente progressiva. A coloração pelo Gram da drenagem ou do tecido obtido por biópsia é geralmente definitiva, demonstrando a presença de grandes bastonetes Gram-positivos (ou Gram-variáveis), ausência de células inflamatórias e necrose disseminada do tecido mole.

GANGRENA GASOSA ESPONTÂNEA (NÃO TRAUMÁTICA) Em geral, a gangrena gasosa espontânea ocorre por disseminação hematogênica do músculo normal por clostrídeos histotóxicos – principalmente *C. perfringens, C. septicum* e *C. novyi* e, em certas ocasiões, *C. tertium* – a partir de uma porta de entrada do trato gastrintestinal (como na neoplasia maligna colônica, doença inflamatória intestinal, diverticulite, enterocolite necrosante, cecite ou ileíte distal, ou após cirurgia gastrintestinal). Essas patologias gastrintestinais possibilitam o acesso das bactérias à corrente sanguínea; em consequência, o *C. septicum* aerotolerante pode proliferar nos tecidos normais. Os pacientes que sobrevivem à bacteremia ou gangrena espontânea por *C. septicum* devem ser submetidos a exames complementares agressivos para excluir a possibilidade de patologia gastrintestinal.

Outros fatores predisponentes do hospedeiro incluem leucemia, distúrbios linfoproliferativos, quimioterapia do câncer, radioterapia e síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). A neutropenia cíclica, congênita ou adquirida, também está fortemente associada a uma incidência aumentada de gangrena gasosa espontânea por *C. septicum*; nesses casos, é comum a ocorrência de enterocolite necrosante, cecite ou ileíte distal, particularmente em crianças.

O primeiro sintoma de gangrena gasosa espontânea pode consistir em confusão, seguida de início abrupto de dor excruciante na ausência de traumatismo. Esses achados, juntamente com febre, devem aumentar a suspeita de gangrena gasosa espontânea. Entretanto, devido à ausência de uma porta de entrada óbvia, o diagnóstico correto costuma ser retardado ou omitido. A infecção caracteriza-se pela rápida progressão de destruição tecidual, com presença de gás demonstrável no tecido **(Fig. 179.2)**. O edema aumenta, e aparecem bolhas repletas de líquido claro, turvo, hemorrágico ou arroxeado. A pele circundante tem uma tonalidade púrpura, o que pode refletir o comprometimento vascular em decorrência da difusão de toxinas bacterianas para os tecidos circundantes. Ocorre rapidamente invasão do tecido sadio, com rápida progressão para o choque e a falência múltipla de órgãos. As taxas de mortalidade, nesse contexto, variam de 67 a 100% nos adultos; entre crianças, a taxa de mortalidade é de 59%, ocorrendo morte, em sua maior parte, dentro de 24 horas após o início.

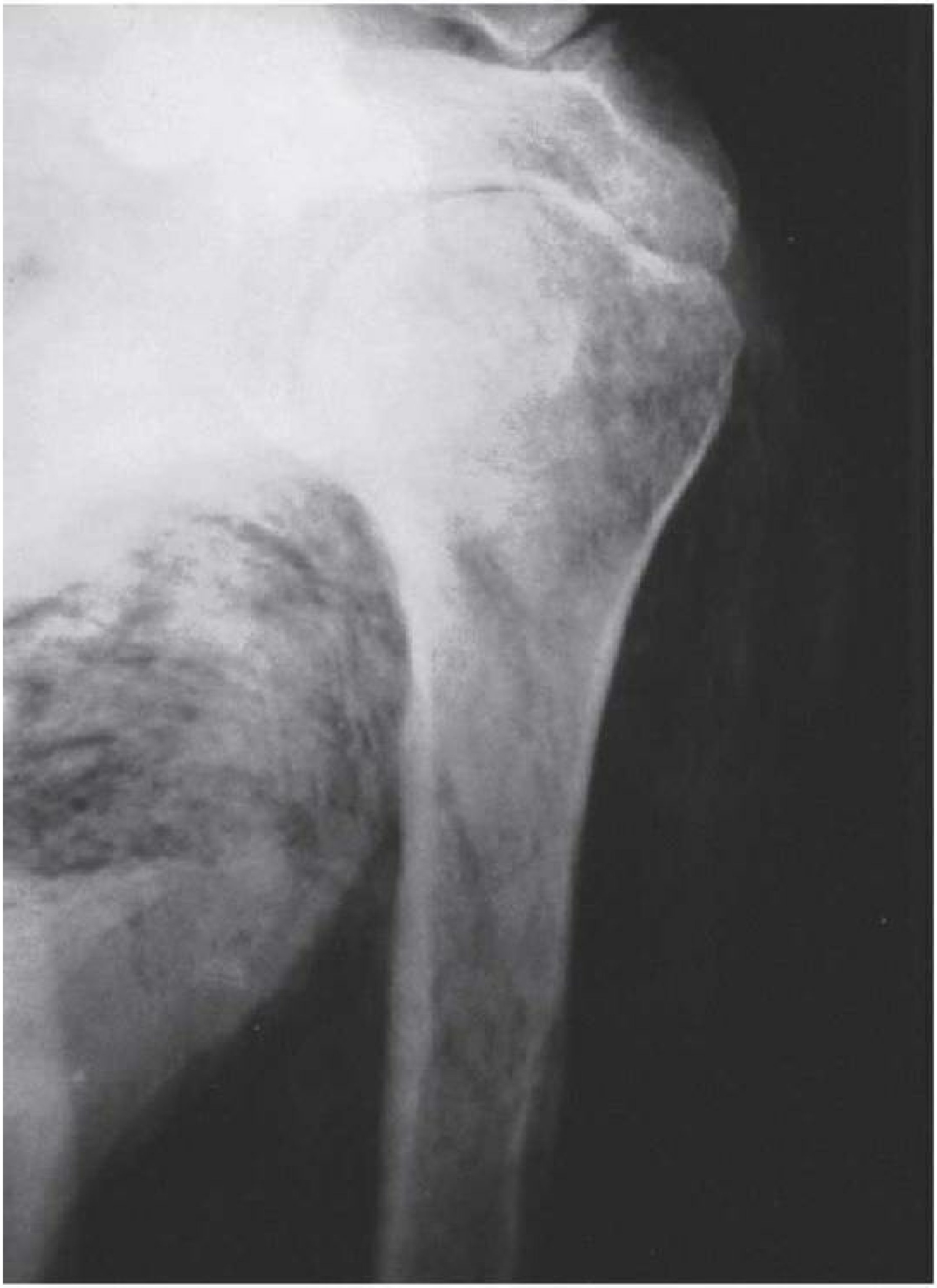

FIGURA 179.2 **Radiografia de paciente com gangrena gasosa espontânea causada por *C. septicum*,** mostrando o gás no braço e ombro acometidos.

PATOGÊNESE DA GANGRENA GASOSA Na gangrena gasosa traumática, os microrganismos são introduzidos no tecido desvitalizado. É importante reconhecer que, no caso do *C. perfringens* e do *C. novyi,* o traumatismo deve ser suficiente para interromper o suprimento sanguíneo e, dessa maneira, estabelecer um ambiente anaeróbio ideal para o crescimento dessas espécies. Essas condições não são estritamente necessárias para as espécies mais aerotolerantes, como o *C. septicum* e o *C. tertium*, os quais podem invadir os tecidos normais a partir de lesões gastrintestinais. Uma vez introduzidos em um nicho apropriado, os microrganismos proliferam no local e elaboram exotoxinas.

As principais toxinas extracelulares do *C. perfringens* implicadas na gangrena gasosa são a toxina α e a toxina θ. A toxina α, uma hemolisina letal que possui atividade tanto da fosfolipase C quanto da esfingomielinase, foi implicada como principal fator de virulência do *C. perfringens*. A imunização de camundongos com o domínio C-terminal da toxina α proporciona proteção contra a exposição letal ao *C. perfringens,* e cepas mutantes isogênicas com deficiência de α toxina do *C. perfringens* não são letais em um modelo murino de gangrena gasosa. Em modelos experimentais, foi constatado que a dor intensa, a rápida progressão, a destruição tecidual acentuada e a ausência de neutrófilos na gangrena gasosa causada por *C. perfringens* são atribuíveis, em grande parte, à oclusão dos vasos sanguíneos induzida pela toxina α por agregados heterotípicos de plaquetas e neutrófilos. A formação desses agregados, que ocorre dentro de poucos minutos, é mediada, em grande parte, pela capacidade da toxina α de ativar a molécula de adesão plaquetária gpIIb/IIIa **(Fig. 179.3)**; a implicação é que os inibidores da glicoproteína plaquetária (p. ex., eptifibatida, abciximabe) podem ser terapêuticos para a manutenção do fluxo sanguíneo tecidual.

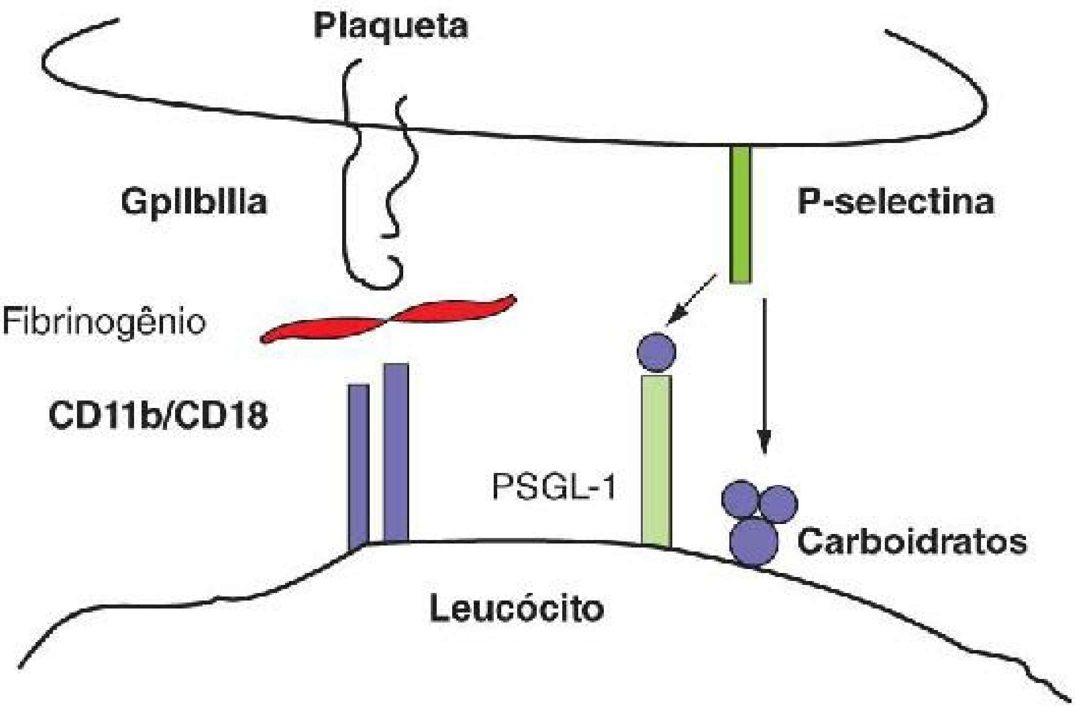

FIGURA 179.3 **Ilustração esquemática dos mecanismos moleculares dos agregados de plaquetas/neutrófilos induzidos pela toxina α do *C. pefringens*.** Os agregados

homotípicos de plaquetas (não ilustrados) e os agregados heterotípicos de plaquetas e leucócitos são produzidos pela ativação induzida pela toxina α do receptor de fibrinogênio gpIIb/IIIa e pela suprarregulação de CD11b/CD18 dos leucócitos. A ligação do fibrinogênio (*vermelho*) estabelece a conexão entre essas moléculas de adesão em células adjacentes. Foi também demonstrado um papel auxiliar da suprarregulação induzida pela toxina α da P-selectina plaquetária e sua ligação ao ligante de glicoproteína da P-selectina 1 (PSGL-1) ou outros carboidratos de superfície do leucócito.

A toxina θ do *C. perfringens* (*perfringolisina*) é um membro da família de citolisinas ativadas por tiois, conhecidas como citolisinas dependentes de colesterol, as quais incluem a estreptolisina O do *Streptococcus* do grupo A, a pneumolisina do *Streptococcus pneumoniae* e várias outras toxinas. As citolisinas dependentes de colesterol ligam-se na forma de oligômeros ao colesterol nas membranas celulares do hospedeiro. Quando presentes em altas concentrações, essas toxinas formam poros semelhantes a anéis, resultando em lise celular. Em concentrações sublíticas, a toxina θ hiperativa os fagócitos e as células endoteliais vasculares.

O colapso cardiovascular e a falência de órgãos-alvo ocorrem numa fase avançada da evolução da gangrena gasosa causada pelo *C. perfringens* e são atribuíveis, em grande parte, aos efeitos tanto diretos quanto indiretos das toxinas α e θ. Em modelos experimentais, a toxina θ provoca uma acentuada redução da resistência vascular sistêmica, porém com aumento do débito cardíaco (p. ex., “choque quente”), provavelmente por meio da indução de mediadores endógenos (p. ex., prostaciclina, fator de ativação das plaquetas) que produzem vasodilatação. Esse efeito assemelha-se àquele observado na sepse por microrganismos Gram-negativos. Em nítido contraste, a toxina α suprime diretamente a contratilidade do miocárdio; em consequência, ocorre hipotensão profunda devido a uma súbita redução do débito cardíaco. Os papéis de outros mediadores endógenos, como citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral, interleucina 1, interleucina 6) e vasodilatadores (p. ex., bradicinina), ainda não estão totalmente elucidados.

O *C. septicum* produz quatro toxinas principais – a toxina α (com atividade necrosante, hemolítica e letal), a toxina β (DNase), a toxina γ (hialuronidase) e a toxina Δ (septicolisina, uma hemosilina lábil ao oxigênio) –, bem como uma protease e uma neuraminidase. Ao contrário da toxina α do *C. perfringens,* a do *C. septicum* não possui atividade de fosfolipase. Os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente elucidados, mas é provável que cada uma dessas toxinas contribua de modo singular para a gangrena gasosa causada pelo *C. septicum.*

TRATAMENTO GANGRENA GASOSA

Os pacientes com suspeita de gangrena gasosa (traumática ou espontânea) devem ser submetidos à inspeção cirúrgica imediata do local infectado. O exame direto de um esfregaço dos tecidos acometidos corado pelo método de Gram é de suma importância. Os achados histológicos característicos na gangrena gasosa por clostrídeos incluem destruição tecidual disseminada, escassez de leucócitos nos tecidos infectados, juntamente com acúmulo de leucócitos nos vasos adjacentes **(Fig. 179.4)**, e presença de bastonetes Gram-positivos (com ou sem esporos). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são valiosas para determinar se a infecção está localizada ou se ela está disseminada ao longo dos planos fasciais; aspirado de agulha ou biópsia por *punch* podem proporcionar um diagnóstico etiológico em pelo menos 20% dos casos. Entretanto, essas técnicas não devem substituir a exploração cirúrgica, a coloração de Gram e o exame histopatológico. Quando há suspeita de gangrena gasosa espontânea, deve-se obter uma hemocultura, visto que a bacteremia em geral precede as manifestações cutâneas em várias horas.

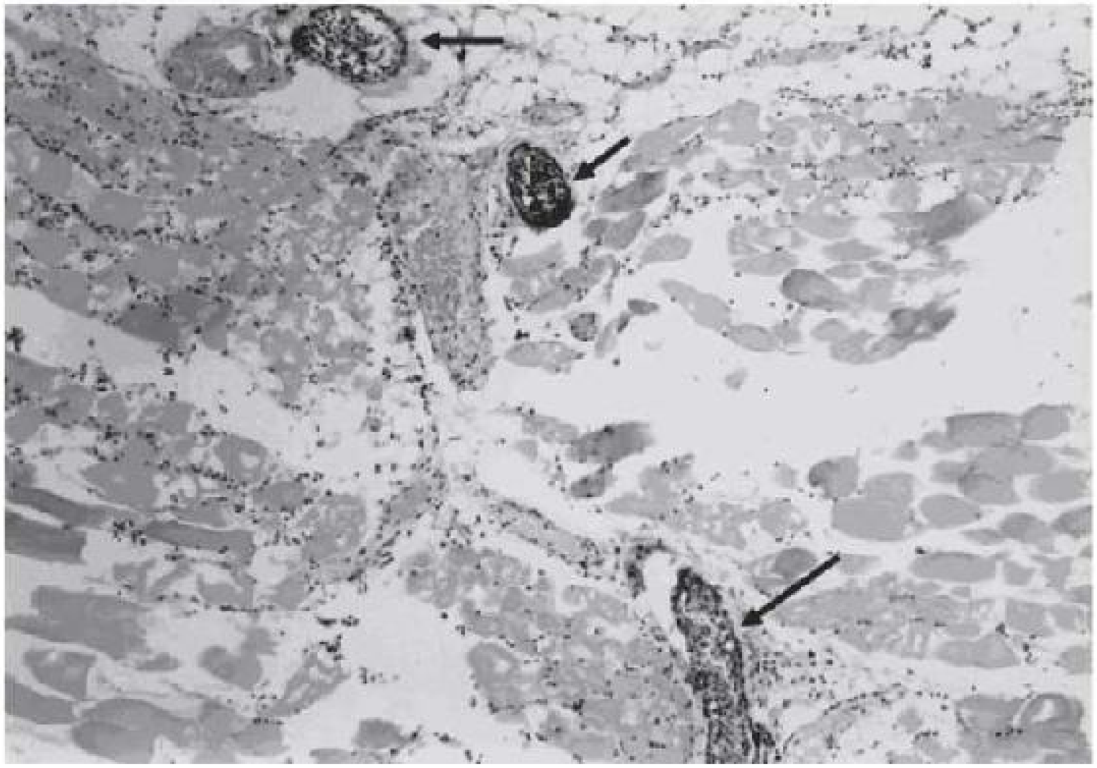

FIGURA 179.4 **Histopatologia da gangrena gasosa experimental causada pelo *C. perfringens*,** mostrando a necrose muscular disseminada, a escassez de leucócitos nos tecidos infectados e o acúmulo de leucócitos em vasos adjacentes (*setas*). Essas características devem-se aos efeitos das toxinas α e θ sobre as células musculares, as plaquetas, os leucócitos e as células endoteliais.

Para pacientes com evidências de gangrena gasosa por clostrídeos, o desbridamento cirúrgico emergente completo é muito importante. Todo o tecido desvitalizado deve ser amplamente ressecado até atingir o músculo viável e a pele saudáveis, de modo a eliminar as condições que poderiam permitir a proliferação contínua dos microrganismos anaeróbios. O fechamento das feridas traumáticas ou fraturas expostas deve ser adiado por 5 a 6 dias até que se tenha certeza de que esses locais estão livres de infecção.

O tratamento da gangrena gasosa traumática ou espontânea com antibióticos **(Quadro 179.1)** consiste na administração de penicilina e clindamicina durante 10 a 14 dias. A penicilina é recomendada com base nos dados de sensibilidade *in vitro*; recomenda-se a clindamicina em virtude de sua maior eficácia em comparação com a penicilina em modelos animais de gangrena gasosa por *C. perfringens* e em alguns relatos clínicos. Não foram conduzidos ensaios clínicos controlados comparando a eficácia desses fármacos nos seres humanos. No paciente alérgico à penicilina, a clindamicina pode ser usada como único agente. A eficácia superior da clindamicina deve-se, provavelmente, à sua capacidade de inibir a produção de toxinas proteicas bacterianas, à sua insensibilidade ao tamanho da carga bacteriana ou ao estágio de crescimento das bactérias e à sua capacidade de modular a resposta imune do hospedeiro.

O *C. tertium* é resistente à penicilina, às cefalosporinas e à clindamicina. A antibioticoterapia apropriada para a infecção causada pelo *C. tertium* consiste em vancomicina (1 g a cada 12 h IV) ou metronidazol (500 mg a cada 8 h IV).

O valor do tratamento adjuvante com oxigênio hiperbárico (OHB) para a gangrena gasosa permanece controverso. Os estudos científicos básicos sugerem que o OHB pode inibir o crescimento do *C. perfringens*, mas não o do *C. septicum* mais aerotolerante. *In vitro*, o sangue e músculo macerado inibem o potencial bactericida do OHB. Vários estudos conduzidos em animais demonstram pouca eficácia do OHB isoladamente, enquanto os antibióticos como único tratamento – em particular aqueles que inibem a síntese de proteínas bacterianas – conferem um acentuado benefício. A inclusão do OHB no esquema terapêutico fornece algum benefício adicional, porém apenas se o tratamento com OHB for precedido de cirurgia e administração de antibióticos.

Para concluir, a gangrena gasosa é uma infecção rapidamente progressiva, cujo prognóstico depende de reconhecimento imediato, cirurgia de emergência e administração, no momento oportuno, de antibióticos que inibem a produção de toxinas. A gangrena gasosa associada à bacteremia provavelmente representa um estágio mais avançado da doença e está associada a um prognóstico mais grave. O desbridamento cirúrgico de emergência é crucial para assegurar a sobrevida do indivíduo, e os procedimentos auxiliares (p. ex., TC ou RM) ou o transporte do paciente à unidade de OHB não devem retardar essa intervenção. Alguns centros de traumatismo associados a unidades de OHB podem ter habilidade especial no tratamento dessas infecções agressivas, porém a proximidade e velocidade de transferência precisam ser cuidadosamente avaliadas em relação à necessidade de urgência.

PROGNÓSTICO DA GANGRENA GASOSA O prognóstico para pacientes com gangrena gasosa é mais favorável quando a infecção acomete um membro, e não o tronco ou os órgãos viscerais, devido à maior dificuldade de desbridamento desses locais. A gangrena gasosa tem mais tendência a progredir para o choque e a morte em pacientes com bacteremia associada e hemólise intravascular. As taxas de mortalidade são mais altas para pacientes em estado de choque no momento do diagnóstico. As taxas de mortalidade são relativamente altas entre pacientes com gangrena gasosa espontânea, em particular aquela causada por *C. septicum.* Os sobreviventes da gangrena gasosa podem sofrer múltiplos desbridamentos e enfrentar longos períodos de hospitalização e reabilitação.

PREVENÇÃO DA GANGRENA GASOSA O desbridamento agressivo inicial do tecido desvitalizado pode reduzir o risco de gangrena gasosa em feridas profundas contaminadas. As intervenções que devem ser evitadas incluem aplicação prolongada de torniquetes e fechamento cirúrgico de feridas traumáticas; os pacientes com fraturas expostas correm risco significativo de gangrena gasosa se a ferida for fechada cirurgicamente. A vacinação contra a toxina α é protetora em modelos animais experimentais de gangrena gasosa por *C. perfringens*, porém ainda não foi investigada nos seres humanos. Além disso, conforme assinalado anteriormente, uma globulina hiperimune pode representar um avanço significativo para profilaxia em vítimas de lesão traumática aguda ou para atenuação da disseminação da infecção em pacientes com gangrena gasosa estabelecida.

Síndrome do choque tóxico A infecção do endométrio por clostrídeos, principalmente pelo *C. sordellii,* pode ocorrer após procedimentos ginecológicos, parto ou aborto (espontâneo ou eletivo, cirúrgico ou médico) e, uma vez estabelecida, evolui rapidamente para a SCT e a morte. As manifestações sistêmicas, incluindo edema, derrames, leucocitose acentuada e hemoconcentração, são seguidas de rápido início de hipotensão e falência múltipla de órgãos. A elevação do hematócrito para 75 a 80% e a leucocitose de 50.000 a 200.000 células/μL com desvio para a esquerda constituem características da infecção por *C. sordellii*. A dor pode não ser uma manifestação proeminente, e pode não haver febre. Em uma série, 18% de 45 casos de infecção por *C. sordellii* foram associados ao parto normal; 11%, ao aborto clinicamente induzido; e 0,4%, ao aborto espontâneo; a taxa de mortalidade-caso foi de 100% nesses grupos. Entre as infecções dessas séries que não foram associadas a procedimentos ginecológicos ou partos, 22% ocorreram em usuárias de drogas injetáveis, e 50% dessas pacientes morreram. Outras infecções ocorreram após traumatismo ou cirurgia (42%), principalmente em pessoas sadias, e 53% delas morreram. De modo global, a taxa de mortalidade foi de 69% (31 de 45 casos). Das pacientes que sucumbiram, 85% morreram dentro de 2 a 6 dias após o início da infecção ou após procedimentos.

O diagnóstico precoce das infecções causadas pelo *C. sordellii* costuma ser difícil por vários motivos. Em primeiro lugar, a prevalência dessas infecções é baixa. Em segundo lugar, os sintomas iniciais são inespecíficos e francamente enganosos. No início da evolução, a doença assemelha-se a qualquer uma de várias doenças infecciosas, incluindo síndromes virais. Tendo em vista esses sintomas vagos e a ausência de febre, os médicos em geral não solicitam outros exames complementares. Em virtude da ausência de sinais locais de infecção e ausência de febre, o diagnóstico precoce da infecção por *C. sordellii* é particularmente problemático em pacientes que desenvolvem infecção de localização profunda após parto, aborto terapêutico, cirurgia gastrintestinal ou traumatismo. Com frequência, esses casos são avaliados para embolia pulmonar, hemorragia digestiva, pielonefrite ou colecistite. Lamentavelmente, esses atrasos no estabelecimento do diagnóstico aumentam o risco de morte, e, como na maioria das infecções necrosantes de tecidos moles, os pacientes são hipotensos, com evidências de disfunção orgânica por ocasião do aparecimento de sinais e sintomas locais. Por outro lado, é mais fácil suspeitar da infecção em usuários de drogas injetáveis que apresentam edema local, dor e vermelhidão nos locais de injeção; o reconhecimento precoce provavelmente contribui para a menor taxa de mortalidade observada nesse grupo.

Os médicos devem suspeitar da infecção pelo *C. sordellii* em pacientes que procuram assistência médica dentro de 2 a 7 dias após lesão, cirurgia, injeção de drogas, parto ou aborto e se queixam de dor, náusea, vômitos e diarreia, mas não apresentam febre. Existe pouca informação acerca do tratamento apropriado para as infecções causadas pelo *C. sordellii.* De fato, o intervalo entre o aparecimento dos sintomas e a ocorrência de morte costuma ser tão curto que existe pouco tempo disponível para iniciar a terapia antimicrobiana empírica. Com efeito, as hemoculturas e culturas de aspirado de feridas anaeróbias levam tempo, e muitos laboratórios hospitalares não realizam rotineiramente um teste de sensibilidade para anaeróbios. Os dados de sensibilidade a antibióticos de estudos mais antigos sugerem que o *C. sordellii,* à semelhança da maioria dos clostrídeos, é sensível aos antibióticos β-lactâmicos, à clindamicina, tetraciclina e ao cloranfenicol, porém é resistente aos aminoglicosídeos e às sulfonamidas. Os antibióticos que suprimem a síntese de toxinas (p. ex., clindamicina) possivelmente podem ser úteis como adjuvantes terapêuticos, visto que são efetivos nas infecções necrosantes causadas por outros microrganismos

Gram-positivos produtores de toxinas.

Outras infecções da pele e dos tecidos moles por clostrídeos A celulite crepitante (também denominada celulite anaeróbia) ocorre principalmente em pacientes diabéticos e acomete os tecidos subcutâneos ou retroperitoneais, enquanto o músculo e a fáscia não são acometidos. Essa infecção pode evoluir para a doença sistêmica fulminante.

Foram também documentados casos de infecção pelo *C. histolyticum* com celulite, formação de abscesso ou endocardite em usuários de drogas injetáveis. Foi descrita a ocorrência de endoftalmite por *C. sordellii* ou *C. perfringens*. O *C. ramosum* também é isolado frequentemente de amostras clínicas, incluindo sangue e tecidos intra-abdominal e mole. Essa espécie pode ser resistente à clindamicina e a múltiplas cefalosporinas.

SEÇÃO 6

DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

180

Infecções meningocócicas

Andrew J. Pollard

DEFINIÇÃO

A infecção por *Neisseria meningitidis* manifesta-se mais comumente como colonização assintomática da nasofaringe de adolescentes e adultos sadios. Raramente, ocorre doença invasiva, a qual em geral se manifesta na forma de meningite bacteriana ou septicemia meningocócica. Os pacientes também podem apresentar bacteremia oculta, pneumonia, artrite séptica, conjuntivite e meningococcemia crônica.

ETIOLOGIA E MICROBIOLOGIA

A *N. meningitidis* é um diplococo Gram-negativo aeróbio que coloniza somente os seres humanos e provoca doença após transmissão a um indivíduo suscetível. Foram identificados vários microrganismos relacionados, incluindo o patógeno *N. gonorrhoeae* e os comensais *N. lactamica, N. flavescens, N. mucosa, N. sicca* e *N. subflava*. A *N. meningitidis* é um microrganismo catalase e oxidase-positivo que utiliza a glicose e a maltose para produzir ácido.

Os meningococos associados à doença invasiva costumam ser encapsulados com polissacarídeo, e a natureza antigênica da cápsula é que determina o sorogrupo do microrganismo **(Quadro 180.1)**. Ao todo, foram identificados 13 sorogrupos (A–D, X–Z, 29E, W, H–J e L); todavia, apenas seis sorogrupos – A, B, C, X, Y e W (anteriormente W135) – respondem pela maioria dos casos de doença invasiva. Os meningococos acapsulares são comumente isolados da nasofaringe em estudos de portadores; a ausência de cápsula com frequência resulta de uma variação de fase da expressão da cápsula, porém até 16% dos isolados carecem dos genes para a síntese e a montagem da cápsula. Esses meningococos sem cápsula e aqueles que expressam cápsulas diferentes de A, B, C, Y e W135 apenas raramente estão associados à doença invasiva e são mais identificados na nasofaringe de portadores assintomáticos.

QUADRO 180.1 ESTRUTURA DA CÁPSULA DE POLISSACARÍDEO DOS MENINGOCOCOS COMUNS QUE CAUSAM DOENÇA

Sorogrupo dos meningococos	Estrutura química do oligossacarídeo	Epidemiologia atual da doença
A	2-acetamido-2-desoxi-D-manopiranosil fosfato	Doença epidêmica principalmente na África Subsaariana; casos esporádicos no mundo inteiro
B	Ácido α-2,8-*N*-acetilneuramínico	Casos esporádicos no mundo inteiro; propensão a causar doença hiperendêmica
C	Ácido α-2,9-*O*-acetilneuramínico	Pequenos surtos e doença esporádica
Y	Ácido 4-*O*-α-D-glicopiranosil-*N*-acetilneuramínico	Doença esporádica e pequenos surtos ocasionais em instituições
W	Ácido 4-*O*-α-D-galactopiranosil-N-acetilneuramínico	Doença esporádica; surtos da doença associados a aglomerações em massa; epidemias na África Subsaariana
X	(α1→ 4) N-acetil-D -glicosamina-1-fosfato	Doença esporádica e grandes surtos no cinturão da meningite da África

Abaixo da cápsula, os meningococos são circundados por uma membrana fosfolipídica externa contendo lipopolissacarídeo (LPS, endotoxina) e múltiplas proteínas de membrana externa **(Figs. 180.1 e 180.2)**. A variabilidade antigênica nas porinas expressas na membrana externa define o sorotipo (PorB) e o sorossubtipo (PorA) do microrganismo, enquanto as diferenças estruturais no LPS determinam o imunotipo. Os métodos sorológicos para tipagem dos meningococos são restritos pela disponibilidade limitada de reagentes sorológicos capazes de distinguir entre as proteínas de superfície altamente variáveis dos microrganismos. Nos locais onde está disponível, o sequenciamento dos genes de antígenos de alta taxa de transferência suplantou a sorologia para a tipagem dos meningococos. Um grande banco de dados e sequências gênicas de antígenos para as proteínas da membrana externa PorA, PorB, FetA, Opa e proteína de ligação do fator H está disponível *on-line* (*www.neisseria.org*). O número de proteínas especializadas reguladas pelo ferro encontradas na membrana externa dos meningococos (p. ex., FetA e proteínas de ligação da transferrina) ressalta a dependência dos microrganismos em relação ao ferro de fontes humanas. Uma fina parede celular de peptidoglicano separa a membrana externa da membrana citoplasmática.

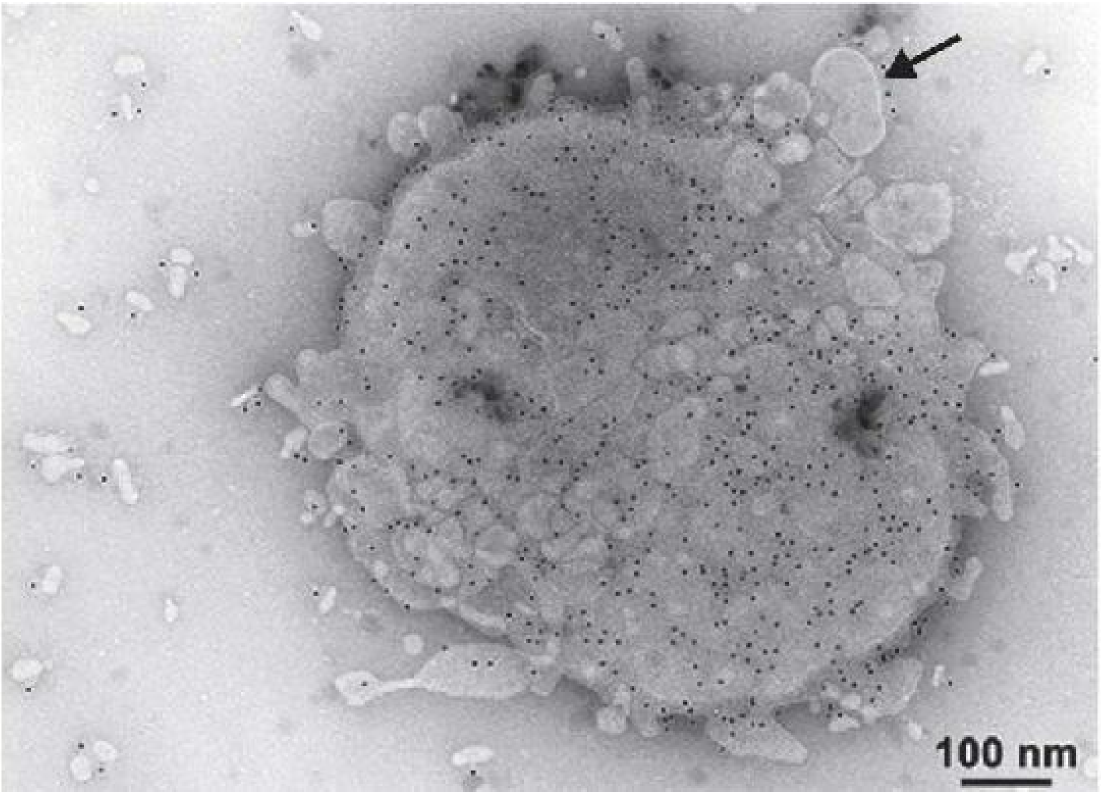

FIGURA 180.1 Eletromicrografia de *Neisseria meningitidis*. Os pontos pretos são proteínas de opacidade de superfície de ligação de anticorpos policlonais marcados com ouro. Pode-se observar a liberação de vesículas de membrana externa a partir da superfície bacteriana (*seta*). *(Cortesia de D. Ferguson, Oxford University.)*

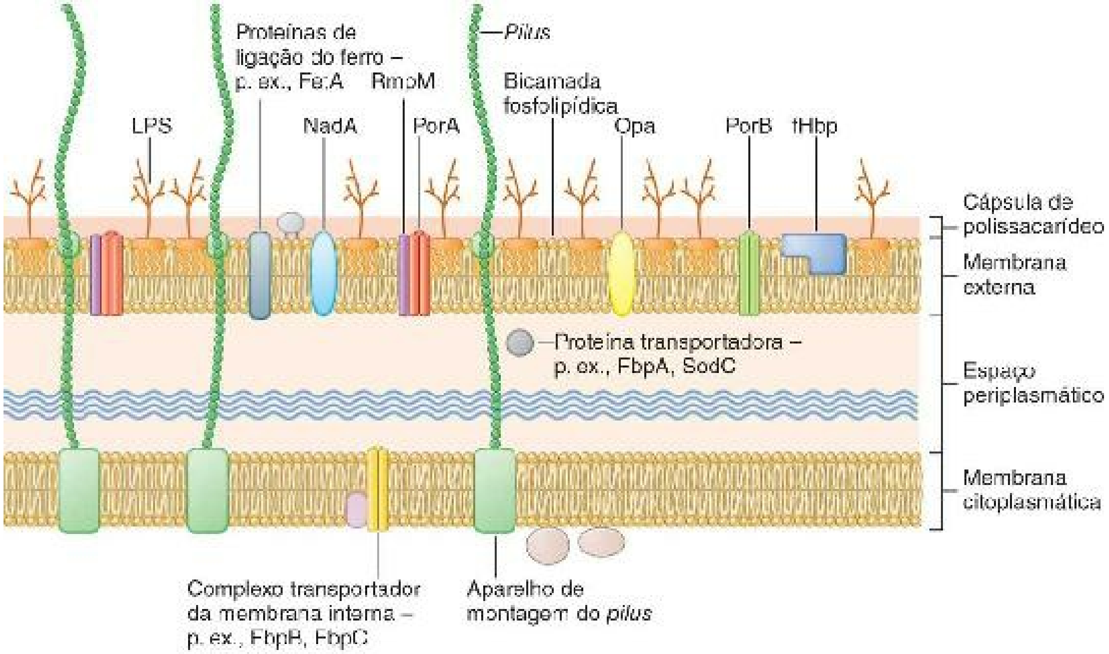
Proteínas de ligação do ferro – p. ex., FetA
RmpM
Pilus
Bicamada fosfolipídica
LPS
NadA
PorA
Opa
PorB
fHbp
Cápsula de polissacarídeo
Membrana externa
Proteína transportadora – p. ex., FbpA, SodC
Espaço periplasmático
Membrana citoplasmática
Complexo transportador da membrana interna – p. ex., FbpB, FbpC
Aparelho de montagem do *pilus*

FIGURA 180.2 Corte transversal através das estruturas de superfície de *Neisseria meningitidis*. LPS, lipopolissacarídeo. *(Reproduzida, com autorização, de M Sadarangani, AJ Pollard: Lancet Infect Dis 10:112, 2010.)*

A estrutura de populações meningocócicas envolvidas em disseminação local e global foi estudada com eletroforese enzimática multilócus (MLEE), a qual caracteriza os isolados de acordo com diferenças na mobilidade eletroforética das enzimas citoplasmáticas. Entretanto, essa técnica foi substituída, em grande parte, pela tipagem de sequências multilócus (MLST), na qual os meningococos são caracterizados pelos tipos de sequências estabelecidos com base em sequências de fragmentos internos de sete genes de manutenção. O banco de dados atual de MLST *on-line* inclui mais de 27.000 isolados de meningococos e 10.500 tipos singulares de sequências (*pubmlst.org/neisseria/*). Foi identificado um número limitado de linhagens hiperinvasivas de *N. meningitidis*, as quais são responsáveis pela maioria dos casos de doença meningocócica invasiva no mundo inteiro. A aparente estabilidade genética desses clones meningocócicos durante décadas e durante a sua ampla disseminação geográfica indica que eles estão bem adaptados ao ambiente da nasofaringe do hospedeiro e à sua transmissão eficiente. Embora a MLST tenha se estabelecido como principal método de genotipagem dos meningococos em muitos laboratórios de referência durante essa última década, o sequenciamento do genoma completo está pronto para substituir essa abordagem nessa próxima década, com quase 1.000 genomas já disponíveis na biblioteca nacional do Reino Unido (*www.meningitis.org/genome-library*).

O genoma dos meningococos do grupo B tem um comprimento de > 2 megabases e contém 2.158 regiões de codificação. Muitos genes sofrem variação de fase, tornando possível o controle de sua expressão; essa capacidade é provavelmente importante na adaptação dos meningococos ao ambiente do hospedeiro e evasão da resposta imune. Os meningococos podem obter DNA de seu ambiente e pode adquirir novos genes – incluindo o óperon capsular –, podendo ocorrer *mudança de cápsula* de um sorogrupo para outro.

EPIDEMIOLOGIA

Padrões de doença Acredita-se que ocorrem até 500.000 casos de doença meningocócica no mundo inteiro a cada ano, sendo fatal em cerca de 10% dos indivíduos acometidos. A doença possui vários padrões: epidêmica, em surtos (pequenos grupamentos de casos), hiperendêmica e esporádica ou endêmica.

As epidemias continuaram ocorrendo desde a descrição original da doença meningocócica, afetando particularmente o cinturão de meningite subsaariano da África, onde podem ser registradas dezenas a centenas de milhares de casos (provocados principalmente pelo sorogrupo A, mas também pelos sorogrupos W135 e X) durante uma estação, com taxas que podem atingir até 1.000 casos por 100.000 indivíduos. Ocorreram epidemias do sorogrupo A na Europa e América do Norte depois da I e II

Guerras Mundiais, e foram documentados surtos causados pelo sorogrupo A no decorrer dos últimos 30 anos na Nova Zelândia, na China, no Nepal, na Mongólia, na Índia, no Paquistão, na Polônia e na Rússia.

Ocorrem grupos de casos quando surge a oportunidade de maior transmissão – isto é, em comunidades (semi)fechadas, como escolas, faculdades, universidades, centros de treinamento militares e campos de refugiados. Recentemente, esses grupos foram, em particular, fortemente ligados a um clone específico (sequência tipo 11), o qual está principalmente associado à cápsula do sorogrupo C ou W, embora tenha sido descrito pela primeira vez em associação ao sorogrupo B. Surtos em comunidades de maior alcance e mais prolongados (doença hiperendêmica), devido a clones isolados de meningococos do sorogrupo B, são responsáveis por ≥ 10 casos por 100.000. As regiões afetadas na última década incluem o noroeste do Pacífico nos Estados Unidos, a Nova Zelândia (ambas as ilhas) e a província da Normandia, na França.

Na atualidade, a maioria dos países apresenta casos predominante esporádicos (0,3 a 5 casos por 100.000), com muitos clones diferentes causadores de doença envolvidos, e, em geral, sem uma ligação epidemiológica evidente entre um caso e outro. A incidência da doença e a distribuição das cepas meningocócicas variam em diferentes regiões do mundo, bem como em qualquer localização com o passar do tempo. Por exemplo, nos Estados Unidos, a incidência da doença meningocócica caiu de 1,2 caso por 100.000 em 1997 para < 0,15 caso por 100.000 em 2012 **(Fig. 180.3)**. Nos Estados Unidos, a doença meningocócica era previamente dominada pelos sorogrupos B e C; todavia, o sorogrupo Y emergiu durante a década de 1990 e tornou-se mais comum do que o sorogrupo C em 2007. Por outro lado, a incidência da doença na Inglaterra e no País de Gales aumentou para mais de 5 casos por 100.000 durante a década de 1990 devido a um aumento dos casos provocados pelo clone do sorogrupo C ST11. Em consequência de um programa de vacinação em massa contra o sorogrupo C em 1999, quase todos os casos no Reino Unido são atualmente atribuídos ao sorogrupo B **(Fig. 180.4)**. Durante essa última década, a maioria dos países industrializados testemunhou uma redução geral na incidência de doença meningocócica; essa redução está ligada à imunização contra meningococos do sorogrupo C na Europa, no Canadá e na Austrália e a programas de vacinação de adolescentes para os sorogrupos A, C, Y e W. Entretanto, outros fatores provavelmente contribuíram para o declínio no número de casos, incluindo alterações na imunidade da população (provavelmente a explicação para a natureza cíclica das taxas de doença meningocócica), bem como uma redução do tabagismo e da exposição passiva à fumaça de tabaco (motivada pela proibição de fumar em prédios e em lugares públicos) nos países ricos.

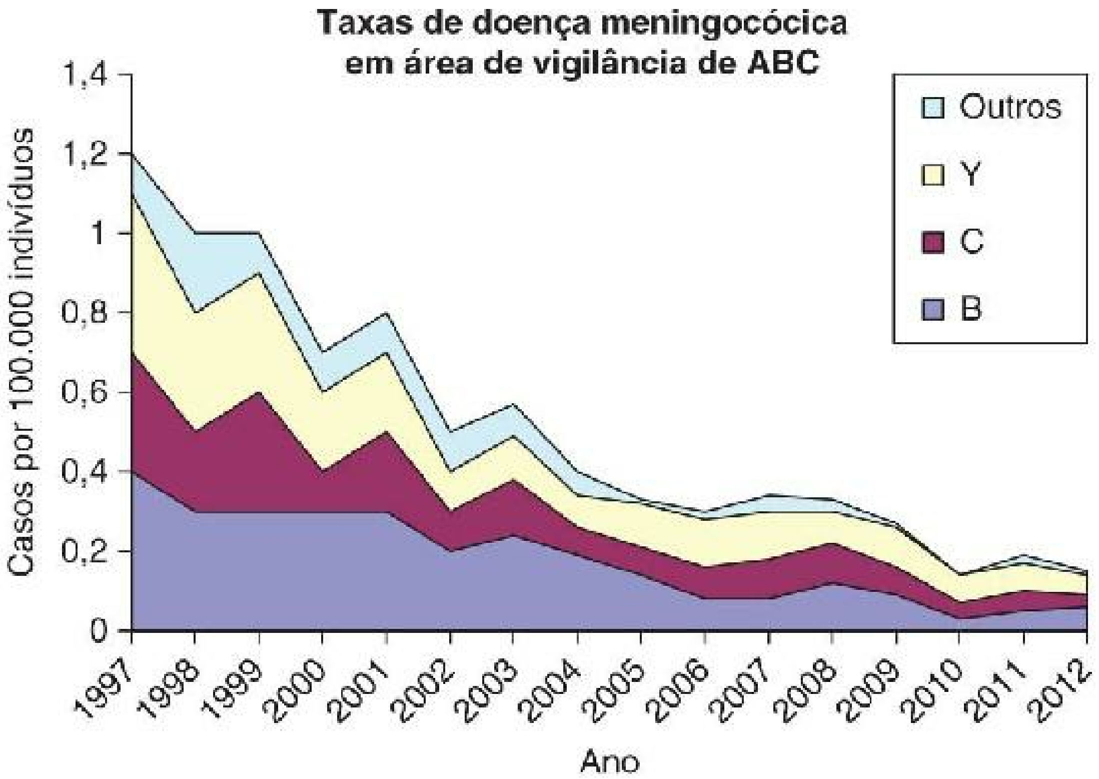

FIGURA 180.3 Doença meningocócica nos Estados Unidos ao longo dos anos. ABC, núcleos bacterianos ativos. *(Adaptada de ABC Surveillance data, Centers for Disease Control and Prevention; www.cdc.gov.)*

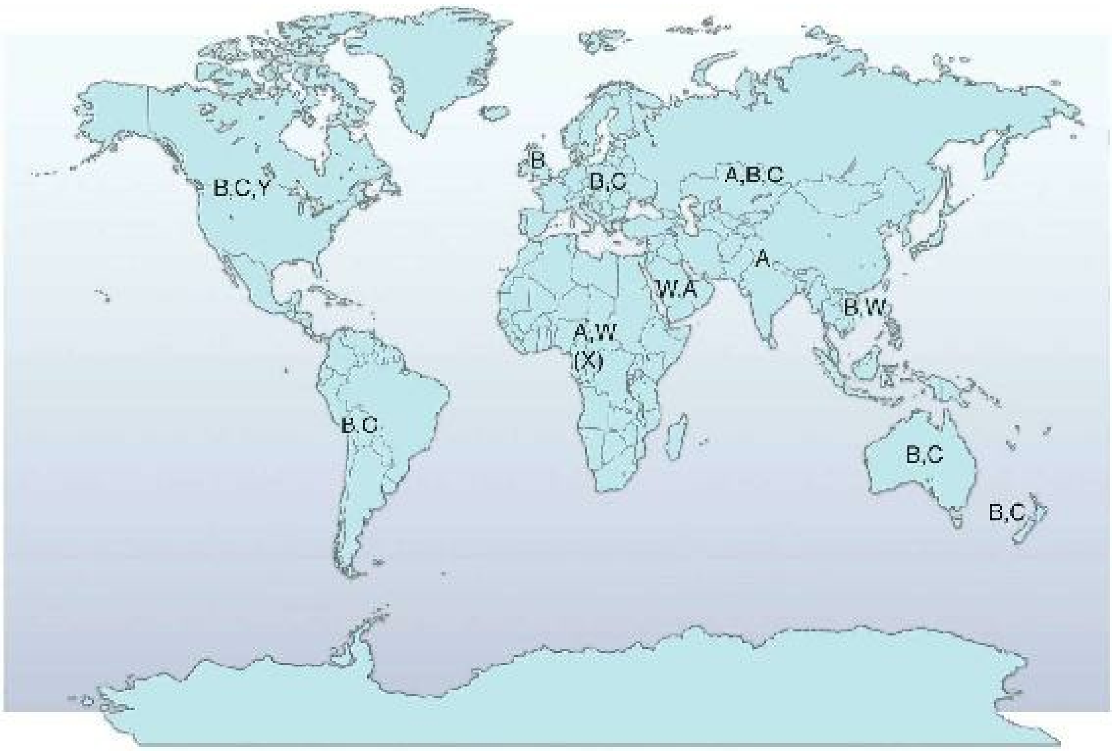

FIGURA 180.4 Distribuição global dos sorogrupos meningocócicos, 1999 a 2009.

Fatores associados ao risco e suscetibilidade de doença O principal determinante da suscetibilidade à doença é a idade, com incidência máxima no primeiro ano de vida (**Fig. 180.5**). A suscetibilidade da criança muito pequena presumivelmente resulta da ausência de imunidade adaptativa específica, em combinação com contato muito íntimo com indivíduos colonizados, incluindo os pais. Em comparação com outros grupos etários, os lactentes parecem ser particularmente sensíveis à doença causada pelo sorogrupo B: nos Estados Unidos, ocorrem > 30% de casos provocados pelo sorogrupo B durante o primeiro ano de vida. No início da década de 1990, na América do Norte, as idades medianas para pacientes com doença causada pelos sorogrupos B, C, Y e W135 foram de 6, 17, 24 e 33 anos, respectivamente.

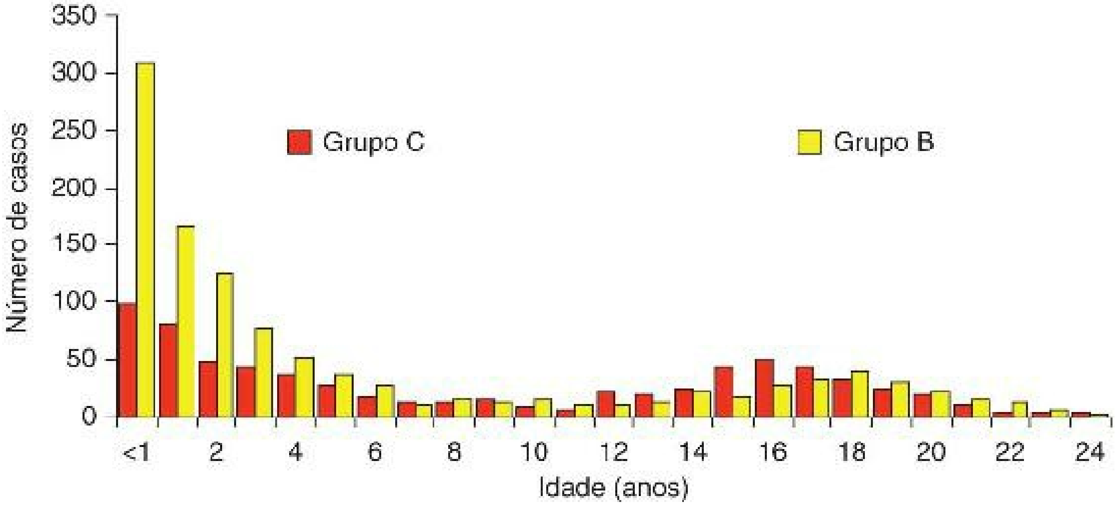

FIGURA 180.5 Distribuição etária da doença meningocócica pelos sorogrupos B e C na Inglaterra e no País de Gales, 1998 a 1999. *(Health Protection Agency, UK, www.hpa.org.uk.)*

Depois da primeira infância, observa-se um segundo pico da doença em adolescentes e adultos jovens (15 a 25 anos de idade) na Europa e na América do Norte. Acredita-se que esse pico esteja relacionado a comportamentos sociais e a expansões ambientais nesse grupo etário, conforme discutido adiante. Na atualidade, os casos de infecção por *N. meningitidis* nos países desenvolvidos são, em sua maioria, esporádicos, e a raridade da doença sugere que a suscetibilidade individual pode ser importante. Diversos fatores provavelmente contribuem para a suscetibilidade individual, incluindo a constituição genética do hospedeiro, o ambiente e o contato com um indivíduo portador ou um caso.

A associação genética mais bem documentada com a doença meningocócica é a deficiência de complemento, principalmente dos componentes terminais do complemento (C5 a 9), properdina ou fator D; essa deficiência aumenta o risco de doença em até 600 vezes e pode resultar em ataques recorrentes. Acredita-se que os componentes do complemento sejam importantes para a atividade bactericida do soro, a qual é considerada como o principal mecanismo de imunidade contra a doença meningocócica invasiva. Entretanto, quando investigada, a deficiência de complemento apenas é encontrada em uma proporção muito pequena de indivíduos com doença meningocócica (0,3%). Por outro lado, 7 a 20% dos indivíduos cuja doença é causada pelos sorogrupos menos comuns (W135, X, Y, Z, 29E) apresentam deficiência de complemento. A deficiência de complemento parece estar associada apenas raramente à doença pelo sorogrupo B. Os indivíduos com recidiva da doença meningocócica, em particular daquela causada por sorogrupos não B, devem ser avaliados para a deficiência de complemento por meio da determinação da atividade hemolítica total do complemento. Existem também evidências limitadas de que o hipoesplenismo (por meio de uma redução da atividade fagocítica) e a hipogamaglobulinemia (por meio da ausência de anticorpos específicos) aumentam o risco de doença meningocócica. Os estudos genéticos realizados revelaram a existência de várias associações com a suscetibilidade à doença, incluindo deficiência de complemento e de lectina de ligação de manose, polimorfismos de um único nucleotídeo no receptor semelhante ao *Toll* (TLR) 4 e fator H do complemento e variantes dos receptores Fc gama.

Os fatores que aumentam a probabilidade de um indivíduo suscetível adquirir *N. meningitidis* por via respiratória também aumentam o risco de doença meningocócica. A transmissão ocorre por meio de contato íntimo com portadores em consequência de aglomeração excessiva (p. ex., em situações socioeconômicas precárias, campos de refugiados, durante a peregrinação de Hajj à cidade de Meca e durante a residência dos calouros em dormitórios universitários) e certos comportamentos sociais (p. ex., frequentar bares e boates, beijar). Podem ocorrer casos secundários em contatos íntimos de um caso índice (p. ex., familiares e pessoas que beijam o indivíduo infectado); o risco desses contatos pode ser de até 1.000 vezes a taxa basal na população. Os fatores que provocam lesão do epitélio da nasofaringe também aumentam o risco tanto de colonização com *N. meningitidis* quanto de doença invasiva. Entre esses fatores, os mais importantes são o tabagismo (*odds ratio* [razão de chance] de 4,1) e exposição passiva à fumaça de cigarro. Além disso, uma infecção viral recente do trato respiratório, a infecção por espécies de *Mycoplasma* e o inverno ou a estação seca têm sido associados à doença meningocócica; presumivelmente, todos esses fatores aumentam a expressão das moléculas de adesão na nasofaringe, aumentando, assim, a adesão dos meningococos ou facilitando a sua invasão na corrente sanguínea.

PATOGÊNESE

A *N. meningitidis* desenvolveu-se como um microrganismo colonizador efetivo da nasofaringe humana, e são descritas taxas de infecção assintomática de > 25% em algumas séries de adolescentes e adultos jovens, bem como entre residentes de comunidades com alta densidade populacional. Estudos de prevalência pontual revelam taxas amplamente divergentes de estado de portador para diferentes tipos de meningococos. A variação sugere que alguns tipos podem estar adaptados a um estado de portador de curta duração, com transmissão frequente para manter a população, enquanto outros podem ser transmitidos de modo menos eficiente, podendo superar essa desvantagem por meio de colonização durante um longo período de tempo. Apesar dessas taxas elevadas do estado de portador entre adolescentes e adultos jovens, apenas cerca de 10% dos adultos são portadores de meningococos, e a colonização é muito rara no início da infância. Muitos dos mesmos fatores que aumentam o risco de doença meningocócica também aumentam o risco de estado de portador, incluindo tabagismo, aglomeração e infecção viral respiratória. A colonização da nasofaringe envolve uma série de interações de adesinas meningocócicas (p. ex., proteínas Opa e pili) com seus ligantes na mucosa epitelial. A *N. meningitidis* produz uma protease imunoglobulina A (IgA)1, que tende a reduzir a interrupção da colonização pela IgA da mucosa.

A colonização deve ser considerada o estado normal de infecção meningocócica, com risco aumentado de invasão, o qual constitui a infeliz consequência (tanto para o hospedeiro quanto para o microrganismo) de adaptações de linhagens meningocócicas hiperinvasivas. A cápsula meningocócica constitui um importante fator de virulência: as cepas acapsulares apenas raramente provocam doença invasiva. A cápsula proporciona resistência à fagocitose e pode ser importante na prevenção da dessecação durante sua transmissão entre hospedeiros. A diversidade antigênica das estruturas de superfície e a capacidade de variar os níveis de sua expressão provavelmente evoluíram como importantes fatores para manter populações de meningococos dentro de cada hospedeiro e entre eles.

A invasão do sangue por meio da mucosa raramente ocorre, em geral dentro de poucos dias após a aquisição de uma cepa invasiva por um indivíduo suscetível. Foram documentados apenas casos ocasionais de colonização prolongada antes da invasão. Uma vez na corrente sanguínea, o crescimento do microrganismo pode ser limitado se o indivíduo for parcialmente imune, embora possa ocorrer bacteremia após o seu estabelecimento em outro local, como as meninges ou as articulações. De modo alternativo, a proliferação descontrolada pode prosseguir, resultando em altas contagens de bactérias na circulação. Durante o crescimento, os meningococos liberam vesículas da membrana externa **(Fig. 180.1)** contendo proteínas de membrana externa e LPS. A endotoxina liga-se à molécula CD14 fixada à célula em associação com o TLR14, desencadeando uma cascata inflamatória, com liberação de altos níveis de vários mediadores, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF) α, o receptor do TNF solúvel, a interleucina (IL) 1, o antagonista do receptor de IL-1, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e o fator inibitório da leucemia. A endotoxina solúvel ligada a CD14 atua como mediador da ativação endotelial. A gravidade da doença meningocócica está relacionada com os níveis de endotoxina no sangue e com a magnitude da resposta inflamatória. Essa última é determinada, em certo grau, por polimorfismos nos genes de resposta inflamatória (e seus inibidores), e a liberação da cascata inflamatória anuncia o desenvolvimento de septicemia meningocócica (meningococcemia). A lesão endotelial constitui um aspecto central para muitas das características clínicas da meningococcemia, incluindo aumento da permeabilidade vascular, alterações patológicas do tônus vascular, perda da tromborresistência, coagulação intravascular e disfunção miocárdica. A lesão endotelial resulta em aumento da permeabilidade vascular (atribuído à perda de glicosaminoglicanos e das proteínas endoteliais), com consequente proteinúria macroscópica. O extravasamento de líquidos e eletrólitos dos capilares para os tecidos (“síndrome de extravasamento capilar”) resulta em hipovolemia, edema tecidual e edema pulmonar. A compensação inicial leva à vasoconstrição e taquicardia, embora ocorra, por fim, uma queda do débito cardíaco. Embora a reidratação possa restaurar o volume circulante, o edema tecidual continua aumentando, e, nos pulmões, a consequência pode ser a insuficiência respiratória.

A trombose intravascular (causada pela ativação de vias procoagulantes em associação à suprarregulação do fator tecidual no endotélio) é observada em alguns pacientes com doença meningocócica e resulta em púrpura fulminante e infarto de áreas da pele ou até mesmo de membros inteiros. Ao mesmo tempo, múltiplas vias anticoagulantes são infrarreguladas por meio da perda dos receptores de proteína C e trombomodulina endotelial e diminuição dos níveis de antitrombina III, proteína C, proteína S e inibidor da via do fator tecidual. Além disso, ocorre comprometimento acentuado da trombólise na sepse meningocócica pela liberação de altos níveis PAI-1.

O choque na septicemia meningocócica parece ser atribuível a uma combinação de fatores, incluindo hipovolemia, que resulta da síndrome de extravasamento capilar secundária à lesão endotelial, e depressão do miocárdio, induzida por hipovolemia, hipoxia, alterações metabólicas (p. ex., hipocalcemia) e citocinas (p. ex., IL-6). A perfusão diminuída dos tecidos em consequência de trombose intravascular, vasoconstrição, edema tecidual e redução do débito cardíaco na septicemia meningocócica pode causar disfunção orgânica disseminada, incluindo comprometimento renal e – posteriormente, durante a evolução da doença – diminuição do nível de consciência, devido ao comprometimento do sistema nervoso central.

As bactérias que alcançam as meninges provocam uma resposta inflamatória local – com liberação de um espectro de citocinas semelhantes àquelas observadas na septicemia –, a qual se manifesta, clinicamente, como meningite e acredita-se que seja o fator determinante da gravidade da lesão neuronal. A lesão endotelial local pode resultar em edema cerebral e rápida elevação da pressão intracraniana em alguns casos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conforme discutido anteriormente, a forma mais comum de infecção por *N. meningitidis* consiste no estado de portador assintomático do microrganismo na nasofaringe. Apesar da localização da infecção na via respiratória superior, a faringite meningocócica raramente é relatada; entretanto, é comum a ocorrência de sintomas das vias respiratórias superiores antes da apresentação da doença invasiva. Ainda não foi esclarecido se esses sintomas estão relacionados a uma infecção viral precedente (que pode promover a aquisição dos meningococos) ou à própria aquisição dos microrganismos. Após adquirir o meningococo, os indivíduos suscetíveis desenvolvem manifestações da doença em 1 a 10 dias (em geral < quatro dias, embora se tenha documentado uma colonização durante 11 semanas).

No espectro de apresentações da doença meningocócica, as síndromes clínicas mais comuns consistem em meningite e septicemia meningocócica. Nos casos fulminantes, pode ocorrer morte dentro de poucas horas após o aparecimento dos primeiros sintomas. A bacteremia oculta também é reconhecida e, se não for tratada, progride, em cerca de dois terços dos casos, para a infecção focal, incluindo meningite ou septicemia. A doença meningocócica também pode se manifestar na forma de pneumonia, artrite piogênica ou osteomielite, pericardite purulenta, endoftalmite, conjuntivite, peritonite primária ou (raramente) uretrite. Talvez em virtude da dificuldade de diagnóstico, a pneumonia pneumocócica não costume ser relatada, porém está associada aos sorogrupos Y, W135 e Z e parece acometer com mais frequência indivíduos com > 10 anos de idade.

Erupção cutânea Verifica-se o desenvolvimento de exantema (petequial ou purpúrico) que não empalidece a pressão em mais de 80% dos casos de doença meningocócica; entretanto, o exantema frequentemente está ausente no início da doença. Em geral, o exantema da infecção meningocócica, que inicialmente empalidece sob pressão (máculas, maculopápulas ou urticária) e é indistinguível dos exantemas virais mais comuns, torna-se petequial e francamente purpúrico dentro de várias horas após o seu aparecimento. Nos casos mais graves, verifica-se o desenvolvimento de grandes lesões purpúricas (púrpura fulminante). Alguns pacientes (inclusive aqueles com sepse maciça) podem não apresentar exantema. Embora o exantema petequial e a febre sejam sinais importantes de doença meningocócica, menos de 10% das crianças (e, em alguns contextos clínicos, menos de 1% dos pacientes) com essa apresentação têm doença meningocócica. Os pacientes que apresentam exantema petequial ou purpúrico apresentam, em sua maioria, uma infecção viral (Quadro 180.2). As lesões cutâneas exibem necrose endotelial disseminada e oclusão de pequenos vasos na derme e nos tecidos subcutâneos, com infiltrado neutrofílico.

QUADRO 180.2 CAUSAS COMUNS DE EXANTEMAS PETEQUIAIS OU PURPÚRICOS

Enterovírus
Vírus *influenza* e outros vírus respiratórios
Vírus do sarampo
Vírus Epstein-Barr
Citomegalovírus
Parvovírus
Deficiência de proteína C ou S (incluindo deficiência de proteína S após varicela)
Distúrbios plaquetários (p. ex., púrpura trombocitopênica idiopática, efeitos farmacológicos, infiltração da medula óssea)
Púrpura de Henoch-Schönlein, distúrbios do tecido conectivo, traumatismo (incluindo lesões não acidentais em crianças)
Sepse pneumocócica, estreptocócica, estafilocócica ou por bactérias Gram-negativas

Meningite A meningite meningocócica costuma apresentar inicialmente manifestações inespecíficas, incluindo febre, vômitos e (particularmente em lactentes e crianças pequenas) irritabilidade; é indistinguível de outras formas de meningite bacteriana, a não ser que exista um exantema petequial ou purpúrico associado, o qual é observado em cerca de dois terços dos casos. A cefaleia raramente é descrita no início da infância, porém é mais comum no final da infância e na vida adulta. Quando ocorre cefaleia, as seguintes características, em associação com febre ou com história de febre, são sugestivas de meningite bacteriana: rigidez do pescoço, fotofobia, diminuição do nível de consciência, convulsões ou estado epiléptico e sinais neurológicos focais. Os sinais clássicos de meningite, como rigidez da nuca e fotofobia, costumam estar ausentes em lactentes e crianças pequenas com meningite bacteriana, os quais apresentam mais frequentemente febre e irritabilidade e podem exibir protrusão da fontanela.

Embora 30 a 50% dos pacientes apresentem uma síndrome de meningite isolada, até 40% dos pacientes com meningite também exibem algumas características de septicemia. Os casos fatais por meningite meningocócica isolada (i.e., sem septicemia) estão associados, em sua maioria, a uma elevação da pressão intracraniana, que se manifesta na forma de nível reduzido de consciência, bradicardia relativa e hipertensão, sinais neurológicos focais, postura anormal e sinais de comprometimento do tronco encefálico – por exemplo, pupilas desiguais, dilatadas ou pouco reativas; movimento ocular anormal e comprometimento das respostas corneanas (Cap. 328).

Septicemia A septicemia meningocócica isoladamente responde por até 20% dos casos de doença meningocócica. A condição pode evoluir desde sintomas inespecíficos iniciais até a morte dentro de poucas horas. As taxas de mortalidade entre crianças com essa síndrome têm sido elevadas (25 a 40%), porém o tratamento agressivo (conforme discutido adiante) pode reduzir esse valor para < 10%. Os sintomas iniciais são inespecíficos e sugerem doença de tipo gripal com febre, cefaleia e mialgia acompanhadas de vômito e dor abdominal. Conforme discutido anteriormente, o exantema, quando presente, pode ter aspecto viral no início da evolução até o desenvolvimento de petéquias ou lesões purpúricas. Nos casos graves, ocorre púrpura fulminante, com múltiplas lesões purpúricas grandes e sinais de isquemia periférica. Pesquisas realizadas em pacientes indicaram que dor nos membros, palidez (incluindo aparência mosqueada e cianose) e mãos e pés frios podem ser proeminentes. O choque manifesta-se na forma de taquicardia, perfusão periférica deficiente, taquipneia e oligúria. A diminuição da perfusão cerebral leva à confusão, agitação ou diminuição do nível de consciência. Na presença de choque progressivo, ocorre falência múltipla de órgãos; a hipotensão constitui um sinal tardio em crianças, as quais costumam apresentar choque compensado (taquicardia, perfusão periférica deficiente e pressão arterial normal). O mau prognóstico está associado a uma ausência de meningismo, hipotensão, idade jovem, coma, temperatura relativamente baixa (< 38°C), leucopenia e trombocitopenia. A hemorragia espontânea (pulmonar, gástrica ou cerebral) pode resultar do consumo de fatores da coagulação e da trombocitopenia.

Meningococcemia crônica A meningococcemia crônica, que é raramente reconhecida, manifesta-se como episódios repetidos de exantema petequial associado a febre, dor articular, manifestações de artrite e de esplenomegalia, podendo evoluir para a septicemia meningocócica aguda se não for tratada. Durante a erupção recidivante, a bacteremia regride sem tratamento e, em seguida, sofre recidiva. O diagnóstico diferencial inclui endocardite bacteriana, febre reumática aguda, púrpura de Henoch-Schönlein, mononucleose infecciosa, infecção gonocócica disseminada e vasculite imunomediada. Esse distúrbio tem sido associado a uma deficiência do complemento em alguns casos e à terapia inadequada com sulfonamidas, em outros.

Um estudo conduzido nos países baixos constatou que metade dos microrganismos isolados de pacientes com meningococcemia crônica apresentava um lipídeo A (parte da molécula de LPS de superfície) com acilação deficiente devido a uma mutação do gene lpxL1, o que reduz de forma acentuada a resposta inflamatória à endotoxina.

Doença reativa pós-meningocócica Em uma pequena proporção de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de uma doença por imunocomplexos dentro de cerca de 4 a 10 dias após o início da doença meningocócica, com manifestações que incluem exantema maculopapular ou vasculítico (2% dos casos), artrite (até 8% dos casos), irite (1%), pericardite e/ou polisserosite associada com febre. Os imunocomplexos envolvem o antígeno polissacarídico meningocócico e resultam em depósito de imunoglobulinas e de complemento, com infiltrado inflamatório. Essas manifestações sofrem resolução espontânea, sem sequelas. É importante identificar essa condição, visto que um novo início de febre e exantema pode levar a uma preocupação sobre a possibilidade de recidiva da doença meningocócica e a um tratamento desnecessariamente prolongado com antibióticos.

DIAGNÓSTICO

À semelhança de outras infecções bacterianas invasivas, a doença meningocócica pode produzir elevação da contagem de leucócitos e dos níveis de marcadores inflamatórios (p. ex., níveis de proteína C-reativa e procalcitonina ou velocidade de hemossedimentação). Os valores podem estar normais ou baixos na doença rapidamente progressiva, e a ausência de elevação nesses exames laboratoriais não descarta a possibilidade do diagnóstico. Entretanto, na presença de febre e de exantema petequial, essas elevações sugerem uma doença meningocócica. Em pacientes com septicemia meningocócica grave, os achados laboratoriais comuns consistem em hipoglicemia, acidose, hipopotassemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia e coagulopatia.

Embora a doença meningocócica com frequência seja diagnosticada em bases clínicas, nos casos com suspeita de meningite meningocócica ou meningococcemia, deve-se coletar rotineiramente uma amostra de sangue para cultura, a fim de confirmar o diagnóstico e facilitar as investigações de saúde pública; as hemoculturas são positivas em até 75% dos casos. Devem-se evitar os meios de cultura contendo polianetol sulfonato de sódio, que pode inibir o crescimento dos meningococos. A viabilidade desses microrganismos é reduzida se houver qualquer demora no transporte da amostra até o laboratório de microbiologia para cultura ou plaqueamento de amostras de líquido cerebrospinal (LCS). Nos países onde o tratamento com antibióticos antes da hospitalização é recomendado para doença meningocócica, a maioria dos casos com suspeita clínica apresenta culturas negativas. A análise de amostras de sangue total com reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real aumenta o rendimento diagnóstico em mais de 40%, e os resultados obtidos com esse método podem permanecer positivos por vários dias após a administração de antibióticos. Com efeito, no Reino Unido, mais de metade dos casos com suspeita clínica são atualmente identificados pela PCR.

A não ser que haja contraindicações (elevação da pressão intracraniana, choque não corrigido, distúrbio da coagulação, trombocitopenia, insuficiência respiratória, infecção local, convulsões constantes), deve-se efetuar uma punção lombar para identificar e confirmar a etiologia da meningite meningocócica suspeita, cuja apresentação não pode ser diferenciada daquela da meningite de outras causas bacterianas. Algumas autoridades recomendaram a realização de uma tomografia computadorizada (TC) do cérebro antes da punção lombar devido ao risco de herniação cerebral em pacientes com elevação da pressão intracraniana. Entretanto, não é incomum a obtenção de uma TC normal na presença de elevação da pressão intracraniana na meningite meningocócica, e a decisão quanto à realização de punção lombar deve ser tomada em bases clínicas. As características da meningite meningocócica no LCS (elevação dos níveis de proteína e da contagem de leucócitos, nível diminuído de glicose) são indistinguíveis daquelas de outros tipos de meningite bacteriana, a não ser que seja identificado um diplococo Gram-negativo. (A coloração pelo método de Gram tem uma sensibilidade de até 80% para a meningite meningocócica.) O LCS deve ser submetido à cultura (sensibilidade de 90%) e (quando disponível) a análise por PCR. O teste do antígeno do LCS com aglutinação em látex não é sensível e deve ser substituído pelo diagnóstico molecular, quando possível.

Em geral, deve-se evitar a punção lombar na septicemia meningocócica, visto que a posição do paciente para a realização do procedimento pode comprometer criticamente a sua circulação na presença de choque hipovolêmico. A punção lombar tardia ainda pode ser útil quando o diagnóstico permanece incerto, em particular se a tecnologia molecular estiver disponível.

Em outros tipos de infecção focal, a cultura e a análise por PCR de líquidos corporais normalmente estéreis (p. ex., líquido sinovial) podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico. Embora algumas autoridades tenham recomendado a realização de culturas de raspados ou aspirados de lesões cutâneas, esse procedimento pouco contribui para o rendimento diagnóstico em comparação com uma combinação de hemocultura e análise por PCR. O teste do antígeno urinário também é insensível, e o teste sorológico para infecção meningocócica ainda não foi adequadamente estudado. Como a *N. meningitidis* é um componente da microbiota normal da nasofaringe dos seres humanos, a identificação do microrganismo em *swabs* de garganta não tem nenhum valor diagnóstico.

TRATAMENTO INFECÇÕES MENINGOCÓCICAS

A morte por doença meningocócica está associada mais comumente ao choque hipovolêmico (meningococcemia) e, em certas ocasiões, a uma elevação da pressão intracraniana (meningite meningocócica). Por conseguinte, a abordagem deve ser direcionada para o tratamento desses problemas clínicos urgentes, além da administração de antibioticoterapia específica. O reconhecimento tardio da doença meningocócica e de suas alterações fisiológicas associadas, juntamente com tratamento de emergência inadequado, está associado a um prognóstico sombrio. Como a doença é rara, foram desenvolvidos protocolos para atendimento de emergência (ver *www.meningitis.org*).

A permeabilidade das vias respiratórias pode estar comprometida se o nível de consciência estiver deprimido, em consequência de choque (comprometimento da perfusão cerebral) ou da elevação da pressão intracraniana; essa situação pode exigir uma intervenção. Na meningococcemia, o edema e a oligoemia pulmonares (que se manifesta na forma de hipoxia) exigem oxigenoterapia ou intubação endotraqueal eletiva. Nos casos de choque, a reidratação agressiva (com reposição do volume circulante em várias vezes nos casos graves) e o suporte inotrópico podem ser necessários para manter o débito cardíaco. Se o choque persistir após restauração do volume com 40 mL/kg, o risco de edema pulmonar apresenta-se elevado, e recomenda-se a intubação eletiva para melhorar a oxigenação e diminuir o trabalho da respiração. Os distúrbios metabólicos, incluindo hipoxemia, acidose, hipopotassemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia e coagulopatia, devem ser antecipados e corrigidos. Na presença de elevação da pressão intracraniana, o manejo consiste em correção do choque coexistente e tratamento neurointensivo para manter a perfusão cerebral.

A antibioticoterapia empírica para a suspeita de doença meningocócica consiste em uma cefalosporina de terceira geração, com ceftriaxona (75 a 100 mg/kg/dia [máximo de 4 g/dia] em uma ou duas doses intravenosas [IV] fracionadas) ou cefotaxima (200 mg/kg/dia [máximo de 8 g/dia] em quatro doses IV fracionadas), para proporcionar uma cobertura contra as várias outras bactérias (potencialmente resistentes à penicilina) que podem produzir uma síndrome clínica indistinguível. Embora seja incomum na maioria dos microrganismos isolados, foi amplamente relatada uma redução da sensibilidade dos meningococos à penicilina (concentração inibitória mínima de 0,12 a 1,0 μg/mL).

Tanto a meningite quanto a septicemia meningocócicas são tratadas de modo convencional durante sete dias, embora ciclos de 3 a 5 dias possam ser igualmente efetivos. Além disso, a ceftriaxona em dose única ou o cloranfenicol em suspensão oleosa têm sido usados com sucesso em áreas de poucos recursos. Não se dispõe de nenhum dado para orientar a duração do tratamento da infecção meningocócica em outros focos (p. ex., pneumonia, artrite); em geral, a terapia antimicrobiana é continuada até obter evidências clínicas e laboratoriais de resolução da infecção. Em geral, as culturas tornam-se estéreis dentro de 24 horas após o início da antibioticoterapia apropriada.

O uso de glicocorticoides para o tratamento adjuvante da meningite meningocócica continua controverso, visto que os estudos relevantes não tiveram poder suficiente para estabelecer uma verdadeira eficácia. Um estudo de grande porte conduzido em adultos indicou uma tendência a um benefício, e, na prática clínica, qualquer decisão quanto ao uso de glicocorticoides geralmente precisa preceder o estabelecimento de um diagnóstico microbiológico definitivo. As doses terapêuticas de glicocorticoides não são recomendadas na septicemia meningocócica, porém muitos intensivistas recomendam doses de reposição de glicocorticoides para pacientes que apresentam choque refratário em associação ao comprometimento da responsividade das glândulas suprarrenais.

Várias outras terapias adjuvantes para doença meningocócica foram consideradas, porém poucas foram objeto de ensaios clínicos e nenhuma pode ser atualmente recomendada. Um anticorpo dirigido contra o LPS (HA1A) não conferiu nenhum benefício demonstrável. A proteína de aumento da permeabilidade/bactericida recombinante (que atualmente não está disponível) foi testada em um estudo que não teve poder adequado para demonstrar um efeito sobre as taxas de mortalidade; todavia, houve uma tendência a uma menor taxa de mortalidade entre pacientes aos quais foi administrada uma infusão completa, e esse grupo também foi submetido a menos amputações e menos transfusões de hemoderivados e apresentou uma melhora significativa nos resultados funcionais. Como as concentrações de proteína C estão reduzidas na doença meningocócica, foi considerado o uso de proteína C ativada, devido à demonstração de um benefício de sobrevida em ensaios clínicos de sepse em adultos; entretanto, os estudos clínicos de sepse pediátrica (de importância particular para doença meningocócica) não encontraram nenhum benefício e indicaram um risco potencial de complicações hemorrágicas com o uso da proteína C ativada.

A síndrome inflamatória por imunocomplexos pós-meningocócica tem sido tratada com agentes anti-inflamatórios não esteroides até a ocorrência de resolução espontânea.

COMPLICAÇÕES

Cerca de 10% dos pacientes com doença meningocócica morrem, a despeito da disponibilidade de terapia antimicrobiana e outras intervenções clínicas intensivas. A complicação mais comum da doença meningocócica (10% dos casos) consiste em cicatrizes após necrose das lesões cutâneas purpúricas, para as quais pode ser necessária a realização de enxerto cutâneo. Os membros inferiores são mais acometidos; seguem-se, por ordem de frequência, os membros superiores, o tronco e a face. Ocorre comprometimento de 13%, em média, da área de superfície cutânea. São necessárias amputações em cerca de 1 a 2% dos que sobrevivem à doença meningocócica, devido a uma perda da viabilidade dos tecidos após isquemia periférica ou síndromes de compartimentos. A não ser que exista alguma infecção local, a amputação em geral deve ser adiada para possibilitar que a demarcação entre tecido viável e tecido não viável fique aparente. Cerca de 5% dos pacientes com doença meningocócica sofrem perda auditiva, e 7% apresentam complicações neurológicas.

Em um estudo, foi relatada a ocorrência de dor em 21% dos sobreviventes, e, em uma análise recente da doença meningocócica causada pelo sorogrupo B (o estudo MOSAIC), até 25% dos sobreviventes tiveram transtornos psicológicos. Em algumas investigações, a taxa de complicações é maior para a doença causada pelo sorogrupo C (principalmente associada ao clone ST11) do que para a doença provocada pelo sorogrupo B. Em pacientes com choque hipovolêmico grave, a perfusão renal pode estar comprometida, e é comum a ocorrência de insuficiência pré-renal; todavia, raramente há necessidade de terapia renal substitutiva permanente.

Vários estudos sugerem a ocorrência de consequências psicossociais adversas após a doença meningocócica, com redução da qualidade de vida, baixa autoestima e desenvolvimento neurológico deficiente, incluindo aumento nas taxas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e necessidades de aprendizagem especiais. Outros estudos não encontraram evidências dessas consequências.

PROGNÓSTICO

Vários sistemas de escores prognósticos foram desenvolvidos para identificar pacientes com doença meningocócica que têm menos probabilidade de sobreviver. Os fatores associados a um prognóstico mais reservado consistem em choque; idade jovem (lactância), idade avançada e adolescência; coma; púrpura fulminante; coagulação intravascular disseminada; trombocitopenia; leucopenia; ausência de meningite; acidose metabólica; baixas concentrações plasmáticas de antitrombina e das proteínas S e C; níveis sanguíneos elevados de PAI-1; e baixa velocidade de hemossedimentação ou do nível de proteína C-reativa. O Escore Prognóstico de Glasgow para septicemia meningocócica (GMSPS) é, provavelmente, o sistema de escore de melhor desempenho estudado até o momento, podendo ser clinicamente útil para avaliar a gravidade na doença meningocócica. Entretanto, os sistemas de pontuação não orientam o médico quanto a intervenções específicas, e a prioridade de tratamento deve consistir no reconhecimento de comprometimento das vias respiratórias, respiração ou circulação e intervenção urgente e direta. A maioria dos pacientes melhora rapidamente com antibióticos apropriados e terapia de suporte. A meningococcemia fulminante tem mais tendência a resultar em morte ou perda isquêmica da pele do que a meningite; o tratamento de emergência ideal pode reduzir as taxas de mortalidade entre os pacientes mais gravemente acometidos.

PREVENÇÃO

Tendo em vista que as taxas de mortalidade na doença meningocócica permanecem elevadas, apesar dos avanços no tratamento intensivo, a imunização constitui a única vantagem racional para a prevenção em nível populacional. Os casos secundários são comuns entre contatos domiciliares e também através do beijo, e a profilaxia secundária com antibioticoterapia é amplamente recomendada para esses contatos (ver adiante).

Vacinas polissacarídicas O polissacarídeo capsular meningocócico purificado tem sido usado para imunização desde a década de 1960. Na atualidade, as vacinas polissacarídicas meningocócicas são formuladas na forma de vacinas bivalentes (sorogrupos A e C) ou quadrivalentes (sorogrupos A, C, Y e W), com 50 µg de cada polissacarídeo por dose. Podem ocorrer reações locais (eritema, induração e hipersensibilidade) em até 40% dos indivíduos vacinados, porém a ocorrência de efeitos adversos graves (incluindo convulsões febris em crianças pequenas) é relatada muito raramente. Nos adultos, as vacinas são imunogênicas, mas a imunidade parece ser de duração relativamente curta (com níveis de anticorpos acima dos valores basais durante apenas 2 a 10 anos), e as doses de reforço não induzem qualquer aumento adicional nas concentrações de anticorpos. Na verdade, foi amplamente relatado o aparecimento de um estado de hiporresponsividade imunológica após doses de reforço de vacinas polissacarídicas. As unidades repetitivas dessas vacinas estabelecem ligações cruzadas com receptores de células B, estimulando as células B de memória específicas a se transformar em plasmócitos e a produzir anticorpos. Como os polissacarídeos meningocócicos são antígenos independentes de células T, não há produção de células B de memória após imunização, e ocorre depleção do reservatório de células B de memória, resultando em menor disponibilidade de células específicas de polissacarídeos para responder a uma dose subsequente da vacina **(Fig. 180.6)**. A importância clínica da hiporresponsividade não é conhecida. As vacinas polissacarídicas simples em geral não são imunogênicas no início da infância, possivelmente pelo fato de que as células B da zona marginal estão envolvidas nas respostas aos polissacarídeos, e a maturação da zona marginal do baço só se completa com 18 meses a 2 anos de idade. A eficácia do componente do sorogrupo C meningocócico é de > 90% em adultos jovens; não se dispõe de nenhum dado de eficácia para os polissacarídeos dos sorogrupos Y e W nessa faixa etária.

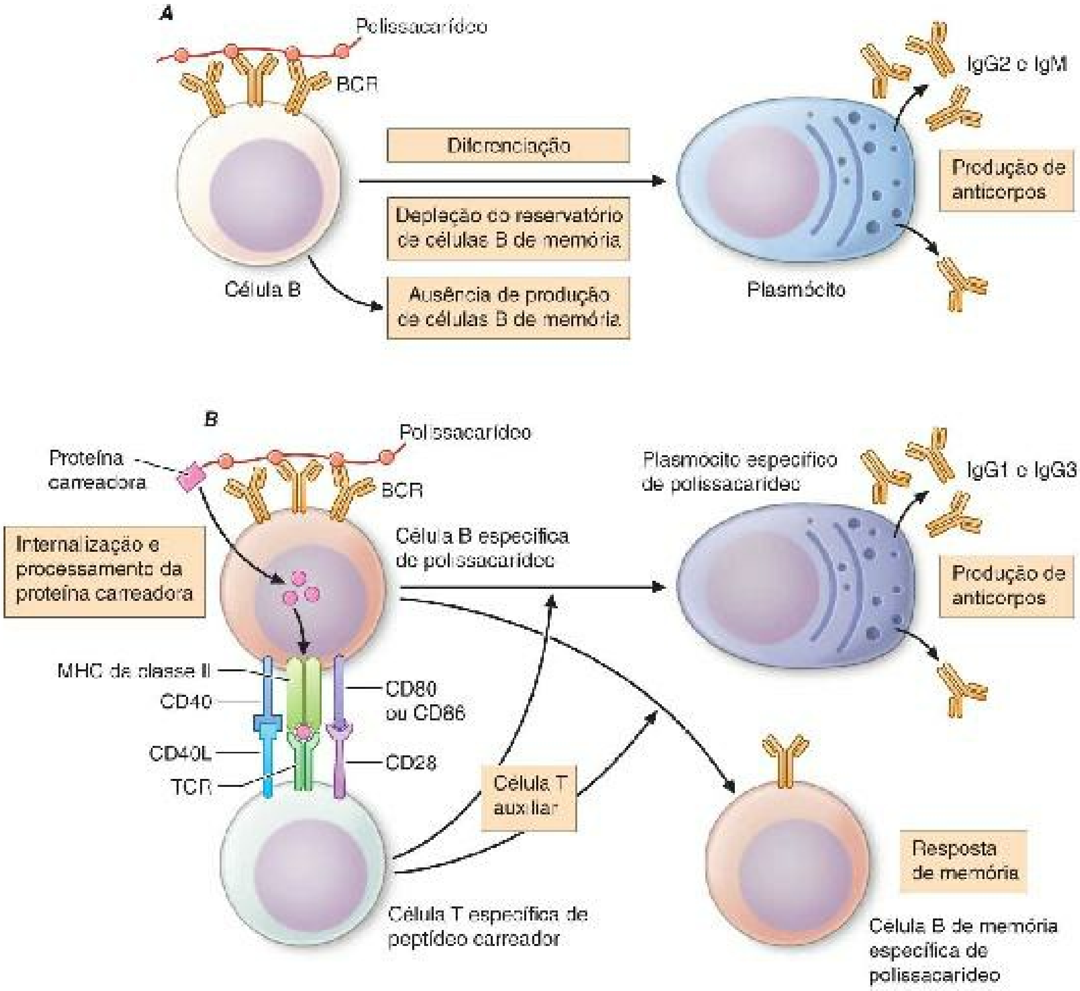
A
Polissacarídeo
BCR
IgG2 e IgM
Diferenciação
Produção de anticorpos
Depleção do reservatório de células B de memória
Ausência de produção de células B de memória
Célula B
Plasmócito
B
Polissacarídeo
Proteína carreadora
BCR
Plasmócito específico de polissacarídeo
IgG1 e IgG3
Internalização e processamento da proteína carreadora
Célula B específica de polissacarídeo
Produção de anticorpos
MHC da classe II
CD40
CD80 ou CD86
CD40L
CD28
TCR
Célula T auxiliar
Resposta de memória
Célula T específica de peptídeo carreador
Célula B de memória específica de polissacarídeo

FIGURA 180.6 ***A.*** Os polissacarídeos das bactérias encapsuladas que provocam doença no início da infância estimulam as células B por ligação cruzada do BCR e estimulam a produção de imunoglobulinas. Não há produção de células B de memória, e pode ocorrer depleção do reservatório de células B por esse processo, de modo que as respostas imunes subsequentes apresentam-se diminuídas. ***B.*** A proteína transportadora de vacinas conjugadas de polissacarídeo-proteína é processada pela célula B específica de polissacarídeos, e os peptídeos são apresentados a células T específicas de peptídeos transportadores, com consequente produção de plasmócitos e de células B de memória. Ig, imunoglobulina; BCR, receptor de células B; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; TCR, receptor de células T. *(Reimpressa de AJ Pollard et al: Nat Rev Immunol 9:213, 2009.)*

Os polissacarídeos meningocócicos do grupo A são excepcionais, visto que demonstraram ser efetivos na prevenção da doença em indivíduos de todas as idades. Duas doses administradas com intervalo de 2 a 3 meses a crianças de 3 a 18 meses de idade ou uma dose única administrada a crianças de mais idade ou a adultos têm uma taxa de eficácia protetora de > 95%. A vacina tem sido amplamente usada no controle da doença meningocócica no cinturão de meningite africano. A duração da proteção parece ser de apenas 3 a 5 anos.

Não existe nenhuma vacina polissacarídica meningocócica simples com sorogrupo B, visto que o ácido α-2,8-*N*-acetilneuramínico é expresso na superfície das células neurais no feto, de tal modo que o polissacarídeo B é percebido como “próprio” e, portanto, não é imunogênico nos seres humanos.

Vacinas conjugadas A pouca imunogenicidade das vacinas polissacarídicas simples na lactância foi superada pela conjugação química dos polissacarídeos a uma proteína carreadora (CRM_{197}, toxoide tetânico ou toxoide diftérico). Foram desenvolvidos conjugados que contêm polissacarídeo do sorogrupo C monovalente e vacinas quadrivalentes com polissacarídeos A, C, Y e W, bem como vacinas que incluem várias outras combinações de antígenos (p. ex., conjugados tetânicos com polissacarídeo de sorogrupo C e/ou Y, com polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b). Acredita-se que os peptídeos da proteína transportadora sejam convencionalmente apresentados a células T específicas de peptídeos em associação a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II (alguns dados recentes sugerem que o peptídeo da proteína transportadora pode ser, na realidade, apresentado em associação a um oligossacarídeo e MHCII) a células B específicas de polissacarídeos; o resultado é uma resposta imune dependente de células T que possibilita a produção de anticorpos e a geração de um reservatório expandido de células B de memória. Diferentemente das respostas a doses de reforço de polissacarídeos puros, as respostas a doses de reforço de vacinas conjugadas exibem as características de respostas de memória. Com efeito, as vacinas conjugadas superam a hiporresponsividade induzida por polissacarídeos puros por meio de repleção do reservatório de memória. A reatogenicidade das vacinas conjugadas assemelha-se àquelas das vacinas polissacarídicas puras.

O primeiro uso disseminado da vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (MenC) ocorreu no Reino Unido, em 1999, após um aumento na incidência da doença causada pelo sorogrupo C. Foi realizada uma campanha de vacinação em massa envolvendo todos os indivíduos com < 19 anos de idade, e o número de casos de doença por sorogrupo C confirmados no laboratório caiu de 955 em 1998 a 1999 para apenas 29 em 2011 a 2012. A eficiência do programa de vacinação foi atribuída tanto à proteção direta dos indivíduos imunizados quanto à redução da transmissão de microrganismo na população em consequência das taxas diminuídas de colonização entre os indivíduos imunizados (imunidade de rebanho). Dados de imunogenicidade e eficiência mostraram que a duração da proteção é curta quando a vacina é administrada no início da infância; por esse motivo, são necessárias doses de reforço para manter a imunidade da população. Por outro lado, a imunidade após uma dose de vacina administrada na adolescência parece ser prolongada.

A primeira vacina conjugada meningocócica quadrivalente contendo os polissacarídeos A, C, Y e W conjugados ao toxoide diftérico foi inicialmente recomendada para todas as crianças com > 11 anos de idade, nos Estados Unidos, em 2005. Em 2007, a licença foi ampliada para incluir crianças de alto risco de 2 a 10 anos de idade. No mesmo ano, a vacina foi aprovada no Canadá para indivíduos de 2 a 55 anos de idade. A captação foi lenta, porém os dados atuais nos Estados Unidos sugerem uma taxa de eficácia de 82% no primeiro ano após a vacinação, com declínio para 59% dentro de 3 a 6 anos após a vacinação. Dados limitados do U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System indicaram que poderia ocorrer um aumento de curto prazo no risco de síndrome de Guillain-Barré após imunização com a vacina com conjugado diftérico; entretanto, pesquisas adicionais não confirmaram esse achado. Atualmente, muitos países dispõem de vacinas conjugadas quadrivalentes com tétano ou CRM_{197} como proteína carreadora.

Uma vacina de sorogrupo A monovalente fabricada na Índia foi aprovada em 2010 e enviada a países do cinturão da meningite da África subsaariana. Há fortes evidências de que essa vacina tenha sido altamente efetiva no controle da doença meningocócica epidêmica na região, com algumas evidências de uma redução de > 90% na incidência da doença nas populações vacinadas. Todavia, a doença causada pelos sorogrupos X e W persiste.

Vacinas baseadas em antígenos subcapsulares A falta de imunogenicidade da cápsula de sorogrupo B levou ao desenvolvimento de vacinas baseadas em antígenos subcapsulares. Vários componentes de superfície foram estudados em ensaios clínicos de fase inicial. As vesículas da membrana externa (VME) que contêm proteínas, fosfolipídeo e LPS da membrana externa podem ser extraídas de culturas de *N. meningitidis* mediante tratamento com detergente **(Fig. 180.7)**. As VME preparadas dessa maneira foram usadas em ensaios clínicos de eficácia com uma cepa do surto norueguês e reduziram em 53% a incidência de doença causada pelo grupo B entre crianças em idade escolar de 14 a 16 anos. De forma semelhante, foram relatadas taxas de eficácia de mais de 70% com vacinas de VME preparadas a partir de cepas de surtos locais em Cuba e na Nova Zelândia. Essas vacinas de VME parecem produzir respostas imunes contra cepas específicas, com proteção cruzada apenas limitada; por conseguinte, são mais apropriadas para surtos clonais (p. ex., os que ocorreram em Cuba e na Nova Zelândia, bem como outros na Noruega e na Província da Normandia, na França).

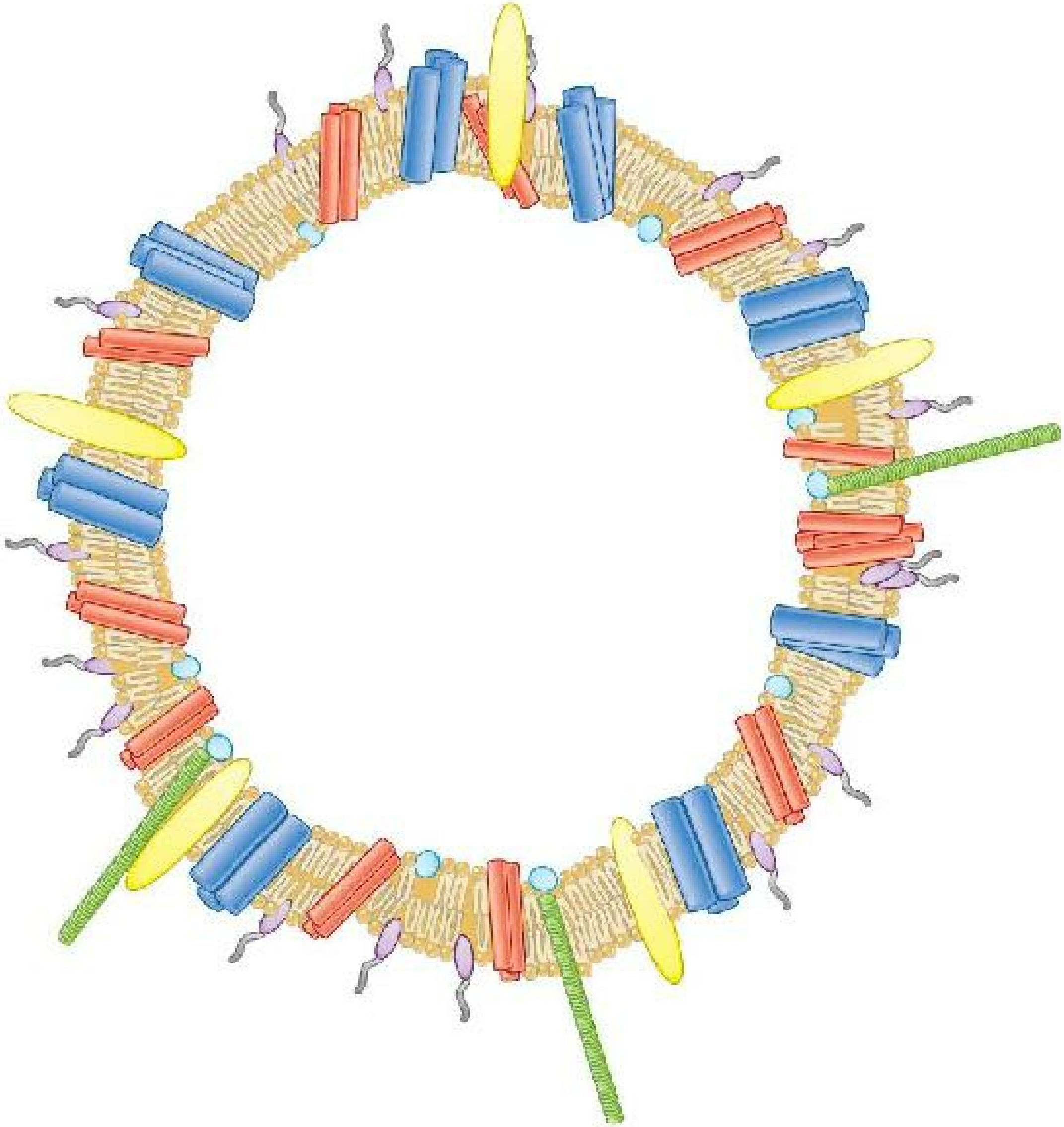

FIGURA 180.7 **Ilustração da vesícula da membrana externa meningocócica** contendo estruturas da membrana externa.

Várias proteínas de superfície purificadas foram avaliadas em ensaios clínicos de fase 1, porém o seu desenvolvimento ainda não prosseguiu devido à variabilidade ou pouca imunogenicidade (p. ex., proteínas de ligação da transferrina, proteína de superfície A de *Neisseria*). Foram identificados outros candidatos para vacinas desde o sequenciamento do genoma meningocócico. Uma vacina combinada, que inclui a vacina de VME da Nova Zelândia e três proteínas recombinantes (adesina A de *Neisseria*, proteína de ligação do fator H e antígeno de ligação da heparina de *Neisseria*), é imunogênica na lactância e foi aprovada para uso na Europa e na Austrália. Estão sendo aguardadas as recomendações para o seu uso. Por fim, uma vacina altamente imunogênica, baseada em duas variantes da lipoproteína, a proteína de ligação do fator H, está sendo submetida à avaliação clínica.

MANEJO DOS CONTATOS

Os contatos íntimos (domiciliares e através do beijo) de indivíduos com doença meningocócica correm risco aumentado (até 1.000 vezes a taxa observada na população geral) de desenvolver doença secundária; ocorre um caso secundário em até 3% dos casos esporádicos. Cerca de 20% dos casos secundários são, na verdade, casos coprimários – isto é, casos que ocorrem logo após o caso primário e cuja transmissão acredita-se que tenha ocorrido a partir do mesmo indivíduo. A taxa de casos secundários é maior durante a semana após a apresentação do caso índice. O risco cai rapidamente, porém permanece acima do valor basal por um período de até um ano após o caso índice; ocorrem 30% de casos secundários na primeira semana, 20% na segunda semana e a maior parte do restante nas próximas seis semanas. Em surtos de doença meningocócica, foi usada a profilaxia em massa; entretanto, dados limitados sustentam uma intervenção em nível populacional e surgiu muita preocupação quanto a reações adversas e desenvolvimento de resistência. Por esses motivos, a profilaxia costuma ser restrita a 1) indivíduos com maior risco que têm contato íntimo e/ou domiciliar com o caso índice e 2) profissionais de saúde que foram diretamente expostos a secreções respiratórias. Na maioria dos casos, não se oferece profilaxia a membros de comunidades maiores (p. ex., escolas ou faculdades).

A meta da profilaxia é erradicar a colonização dos contatos íntimos com a cepa que causou doença invasiva no caso índice. A profilaxia deve ser administrada a todos os contatos ao mesmo tempo, a fim de evitar a recolonização por meningococos transmitidos por contatos não tratados, e também deve ser usada o mais cedo possível para tratamento da doença inicial nos casos secundários. Se o caso índice for tratado com um antibiótico que não elimina a colonização de modo confiável (p. ex., penicilina), esse paciente deve receber um agente profilático no final do tratamento, a fim de evitar a recidiva ou a transmissão para diante. Embora a rifampicina tenha sido mais amplamente usada e estudada, não se trata do agente ideal, visto que não consegue erradicar o estado de portador em 15 a 20% dos casos, as taxas de reações adversas são altas, a adesão do paciente ao tratamento é afetada pela necessidade de quatro doses, e foi relatado o aparecimento de resistência. A ceftriaxona, na forma de injeção IM ou IV única, é altamente efetiva (97%) na erradicação no estado de portador e pode ser administrada em todas as idades e durante a gravidez. Em certas ocasiões, foi relatada uma sensibilidade reduzida dos isolados à ceftriaxona. O ciprofloxacino ou o ofloxacino são preferidos em alguns países; esses fármacos são altamente efetivos e podem ser administrados por via oral, porém não são recomendados durante a gravidez. Foi relatada a ocorrência de resistência às fluoroquinolonas em alguns meningococos na América do Norte, Europa e Ásia.

Na doença documentada causada pelo sorogrupo A, C, Y ou W, pode-se oferecer uma imunização (de preferência com vacina conjugada) aos contatos, além da quimioprofilaxia, para proporcionar proteção além da duração da antibioticoterapia. A vacinação em massa tem sido usada com sucesso para controlar a doença durante surtos em comunidades fechadas (estabelecimentos educacionais e militares), bem como durante epidemias em comunidades abertas.

181

Infecções gonocócicas

Sanjay Ram, Peter A. Rice

DEFINIÇÃO

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) do epitélio que comumente se manifesta por cervicite, uretrite, proctite e conjuntivite. Quando não tratadas, as infecções nesses locais podem levar a complicações, como endometrite, salpingite, abscesso tubovariano, bartolinite, peritonite e peri-hepatite em pacientes do sexo feminino; periuretrite e epididimite nos pacientes do sexo masculino; e oftalmia neonatal em recém-nascidos. A gonococcemia disseminada é um evento raro cujas manifestações consistem em lesões cutâneas, tenossinovite, artrite e (em raros casos) endocardite ou meningite.

MICROBIOLOGIA

A *Neisseria gonorrhoeae* é um microrganismo Gram-negativo, imóvel e não esporulado que cresce isolado ou aos pares (i.e., monococos e diplococos, respectivamente). Exclusivamente um patógeno de seres humanos, o gonococo contém, em média, três cópias do genoma por célula bacteriana, polidiploidia que permite alto nível de variação antigênica e sobrevivência do organismo em seu hospedeiro. Os gonococos, como todas as espécies de *Neisseria*, são positivos para a oxidase. Distinguem-se das outras *Neisseria* pela sua capacidade de crescer em meios seletivos e utilizar glicose, mas não maltose, sacarose ou lactose.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da gonorreia declinou significativamente nos Estados Unidos, mas ainda assim foram notificados cerca de 311.000 casos novos em 2012. A gonorreia continua sendo um grande problema de saúde pública em todo o mundo e uma causa importante de morbidade nos países em desenvolvimento, tendo um papel na promoção da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A gonorreia acomete predominantemente os jovens, não brancos, solteiros e aqueles com menor grau de escolaridade das populações urbanas. O número de casos relatados provavelmente representa metade do total real de casos – discrepância que resulta da subnotificação, autotratamento e tratamento inespecífico sem diagnóstico comprovado laboratorialmente. O número de novos casos de gonorreia notificados nos Estados Unidos aumentou de cerca de 250.000 no início da década de 1960, para um pico de 1,01 milhão em 1978. A incidência registrada de gonorreia nos tempos modernos atingiu o seu máximo em 1975, com 468 casos notificados por 100.000 habitantes nos EUA. Esse pico foi atribuído à interação de diversas variáveis, como a maior precisão do diagnóstico, alteração nos padrões de uso dos contraceptivos e mudanças no comportamento sexual. Desde então, a incidência da doença vem declinando gradualmente e, hoje, é estimada em 120 casos por 100.000, número que ainda é o mais alto entre os países industrializados. O declínio mais profundo na incidência geral da gonorreia nos EUA, nas últimas duas décadas, pode refletir o aumento do uso de preservativos, resultante dos esforços da política de saúde pública para reduzir a transmissão do HIV. Atualmente, a taxa de ataque nos EUA é mais alta entre as mulheres de 15 a 19 anos e em homens de 20 a 24 anos de idade; 60% dos casos notificados ocorrem nesses dois grupos reunidos. Do ponto de vista da etnia, as taxas são mais altas nos afro-americanos e mais baixas em pessoas de origem asiática ou das ilhas do Pacífico.

A incidência da gonorreia é mais alta nos países em desenvolvimento do que nos industrializados. A exata incidência de qualquer IST é difícil de determinar nos países em desenvolvimento devido a limitações da vigilância e variação dos critérios diagnósticos. Estudos na África demonstraram claramente que as IST não ulcerativas, como a gonorreia (além das IST ulcerativas), constituem um fator de risco independente para transmissão do HIV **(Cap. 226)**.

A gonorreia é transmitida de maneira mais eficaz dos homens para as mulheres do que na direção oposta. A taxa de transmissão para a mulher durante uma única relação sexual desprotegida com um homem infectado é de cerca de 50 a 70%. Ocorre gonorreia orofaríngea em cerca de 20% das mulheres que praticam felação com parceiros infectados. A taxa de transmissão em ambas as direções é rara com a cunilíngua.

Em qualquer população, há uma minoria de indivíduos que tem altas taxas de aquisição de novos parceiros. Esses “membros do grupo central” ou “transmissores de alta frequência” são fundamentais à manutenção da transmissão das IST no nível populacional. Outro fator útil à manutenção da gonorreia na população é o grande número de indivíduos infectados assintomáticos ou que têm sintomas mínimos ignorados. Essas pessoas, diferentemente dos indivíduos sintomáticos, podem não interromper suas atividades sexuais e, por isso, continuar transmitindo a infecção. Tal situação marca a importância da investigação dos contatos e do tratamento empírico dos parceiros sexuais dos casos índices.

PATOGÊNESE, IMUNOLOGIA E RESISTÊNCIA AOS AGENTES

ANTIMICROBIANOS

Proteínas da membrana externa • ***PILI*** Os isolados clínicos recentemente obtidos da *N. gonorrhoeae* inicialmente formam colônias com *pili* (fímbrias) distinguíveis em ágar transparente. A expressão dos *pili* é rapidamente interrompida com subculturas não selecionadas devido ao rearranjo nos genes dos *pili*. Essa alteração é a base para a variação antigênica do gonococo. As cepas fimbriadas aderem melhor às células da superfície mucosa humana e são mais virulentas nos modelos de culturas de órgãos, bem como em experimentos de inoculação em seres humanos do que as variantes não fimbriadas. Em um modelo de tecido retirado da tuba uterina, os *pili* medeiam a fixação gonocócica às células epiteliais colunares não ciliadas. Esse evento inicia a fagocitose dos gonococos e o seu transporte por meio dessas células para o espaço intercelular próximo da membrana basal ou diretamente dentro do tecido subepitelial. Os *pili* também são essenciais à competência genética e transformação da *N. gonorrhoeae*, o que permite a transferência horizontal de material genético entre diferentes linhagens gonocócicas *in vivo*.

PROTEÍNA ASSOCIADA À OPACIDADE Outra proteína de superfície gonocócica importante na adesão às células epiteliais é a proteína associada à opacidade (Opa, antigamente chamada proteína II). A Opa contribui para a adesão intergonocócica, responsável pela natureza opaca das colônias gonocócicas em ágar transparente e pela adesão do microrganismo a várias células eucarióticas, como os leucócitos polimorfonucleares (PMN). Algumas variantes de Opa promovem a invasão das células epiteliais, efeito que se relacionou à habilidade da Opa de ligar-se à vitronectina, glicosaminoglicanos e diversos membros da família dos receptores da molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário (CEACAM). As proteínas Opa da *N. gonorrhoeae* que se ligam à CEACAM1, expressa principalmente por linfócitos T CD4+, suprimem a ativação e a proliferação desses linfócitos. Esse fenômeno pode servir para explicar a redução transitória das contagens de linfócitos T CD4+ associada à infecção gonocócica. As proteínas Opa selecionadas podem ligar-se à CEACAM3, a qual está expressa nos neutrófilos, com consequente fagocitose não opsônica (i.e., fagocitose independente de anticorpos e do complemento) e destruição das bactérias.

PORINA A porina (antigamente designada como proteína I) é a proteína de superfície gonocócica mais abundante, responsável por mais de 50% do total de proteína da membrana externa do microrganismo. As moléculas de porina existem como trímeros que formam canais aquosos para o transporte de ânions por meio da membrana externa de outro modo hidrófoba. A porina exibe variação antigênica estável entre cepas e forma a base para a sorotipagem gonocócica. Dois sorotipos principais foram identificados: as cepas PorB.1A estão frequentemente associadas à infecção gonocócica disseminada (IGD), enquanto as cepas PorB.1B em geral causam apenas infecções genitais locais. As cepas de IGD costumam ser resistentes à ação destruidora do soro humano normal e não deflagram resposta inflamatória local significativa; por isso, podem não causar sintomas genitais. Tais características podem estar relacionadas à habilidade das cepas PorB.1A de se ligarem a moléculas inibidoras do complemento, resultando em diminuição da resposta inflamatória. A porina pode translocar-se para a membrana citoplasmática das células do hospedeiro – um processo que poderia iniciar a endocitose e a invasão gonocócica.

OUTRAS PROTEÍNAS DA MEMBRANA EXTERNA Outras proteínas notáveis da membrana externa incluem a H.8, uma lipoproteína presente em altas concentrações na superfície de todas as cepas gonocócicas, sendo um excelente alvo para testes diagnósticos baseados em anticorpos. As proteínas de ligação à transferrina (Tbp1 e Tbp2) e a proteína de ligação à lactoferrina são necessárias para remover o ferro da transferrina e da lactoferrina *in vivo*. Mostrou-se que a transferrina e o ferro intensificam a fixação da *N. gonorrhoeae* carente de ferro às células endometriais humanas. A protease de imunoglobulina A (IgA)1 é produzida pela *N. gonorrhoeae* e pode proteger o microrganismo da ação da IgA da mucosa.

Lipo-oligossacarídeo O lipo-oligossacarídeo (LOS) gonocócico consiste em um lipídeo A e um oligossacarídeo central, o qual carece da cadeia lateral antigênica de carboidratos O repetidos, observada em outras bactérias Gram-negativas **(Cap. 145e)**. O LOS gonocócico tem acentuada atividade endotóxica e contribui para o efeito citotóxico local em um modelo de tuba uterina. Os açúcares do cerne do LOS sofrem alto grau de variação fásica sob diferentes condições de crescimento; essas variações refletem a regulação e a expressão gênicas dos genes da glicotransferase que ordenam a estrutura do carboidrato do LOS. Essas alterações fenotípicas podem afetar as interações da *N. gonorrhoeae* com elementos do sistema imune humoral (anticorpos e complemento) e também podem influenciar a ligação direta dos microrganismos aos fagócitos profissionais e fagócitos não profissionais (células epiteliais). Por exemplo, os gonococos que têm ácido siálico nos seus LOS ligam-se ao fator H do complemento e inibem a via alternativa do complemento. A sialilação do LOS também pode diminuir a associação não opsônica com os neutrófilos mediada pela Opa e inibir o surto oxidativo nos PMN. A ligação do resíduo de lactosamina terminal não sialilado do LOS a um receptor de assialoglicoproteína nas células epiteliais masculinas facilita a adesão e a invasão subsequente dessas células pelos gonococos. Além disso, as estruturas oligossacarídicas do LOS podem modular as respostas imunes do hospedeiro. Por exemplo, o monossacarídeo terminal expresso pelo LOS determina o receptor de lectina tipo C nas células dendríticas, o qual atua como alvo para as bactérias. Por sua vez, o receptor de leptina tipo C específico ativado influencia o desencadeamento de uma resposta tipo T_H1 ou T_H2; essa última resposta pode ser menos favorável para a eliminação da infecção gonocócica.

Fatores do hospedeiro Além das estruturas gonocócicas que interagem com as células epiteliais, os fatores do hospedeiro parecem ser importantes na mediação da entrada do gonococo nas células não fagocitárias. A ativação da fosfolipase C específica para fosfatidilcolina e da esfingomielinase ácida pela *N. gonorrhoeae*, o que resulta na liberação de diacilglicerol e ceramida, é um pré-requisito para a entrada de *N. gonorrhoeae* nas células epiteliais. O acúmulo de ceramida dentro das células causa apoptose, a qual pode romper a integridade epitelial e facilitar a entrada do gonococo no tecido subepitelial. A liberação de fatores quimiotáticos como resultado da ativação do complemento contribui para a inflamação, como faz o efeito tóxico do LOS, ao provocar a liberação de citocinas inflamatórias.

A importância da imunidade humoral na defesa do hospedeiro contra as infecções por *Neisseria* é mais bem ilustrada pela predisposição das pessoas com deficiência dos componentes finais do complemento (C5-C9) às infecções gonocócicas bacterêmicas recorrentes e à meningococcemia ou meningite meningocócica recorrentes. A porina gonocócica induz a uma resposta proliferativa das células T em pessoas com doença gonocócica urogenital. Um aumento significativo dos linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos da porina e produtores de interleucina (IL) 4 é observado nos indivíduos com doença gonocócica da mucosa. Uma parte desses linfócitos que mostram resposta do tipo TH2 porina-específica poderia dirigir-se à superfície mucosa e desempenhar um papel na proteção imunológica contra a doença. Contudo, poucos dados indicam claramente que a imunidade protetora possa ser adquirida de infecção gonocócica prévia, embora anticorpos bactericidas e opsonofagocitários contra a porina e o LOS possam oferecer proteção parcial. Por outro lado, as mulheres infectadas que adquirem altos níveis de anticorpos contra outra proteína de membrana externa, a Rmp (proteína modificadora da redução, antigamente chamada proteína III), podem ser especialmente propensas a reinfectarem-se por *N. gonorrhoeae*, pois os anticorpos anti-Rmp bloqueiam o efeito dos anticorpos bactericidas contra a porina e o LOS. A Rmp mostra pouca ou nenhuma variação antigênica entre as cepas; por isso, os anticorpos contra Rmp podem, potencialmente, bloquear a morte mediada por anticorpos de todos os gonococos. Contudo, o mecanismo de bloqueio não foi totalmente caracterizado, mas os anticorpos contra a Rmp inibem de maneira não competitiva a ligação dos anticorpos contra a porina e o LOS devido à proximidade de todas essas estruturas na membrana externa gonocócica. Em voluntários masculinos sem história de gonorreia, o efeito final de tais eventos pode influenciar o resultado da exposição experimental à *N.*

gonorrhoeae. Como a Rmp exibe ampla homologia com a OmpA das enterobactérias e a proteína da classe 4 dos meningococos, é possível que esses anticorpos bloqueadores resultem da exposição prévia a proteínas de reação cruzada em tais espécies e que também desempenhem um papel na infecção primária por *N. gonorrhoeae*.

Resistência gonocócica aos agentes antimicrobianos Não surpreende que a *N. gonorrhoeae,* com sua incrível capacidade de alterar sua estrutura antigênica e adaptar-se às alterações no microambiente, tenha se tornado resistente a vários antibióticos. Os primeiros agentes eficazes contra a gonorreia foram as sulfonamidas, introduzidas na década de 1930, e em uma década se tornaram ineficazes. A penicilina foi, então, empregada como fármaco de escolha para o tratamento da gonorreia. Em 1965, 42% dos gonococos isolados já haviam desenvolvido baixos níveis de resistência à penicilina G. A resistência provocada pela produção de penicilinase surgiu mais tarde. Os gonococos tornam-se totalmente resistentes aos antibióticos por mutações cromossômicas ou pela aquisição dos fatores R (plasmídeos). Descreveram-se dois tipos de mutações cromossômicas. O primeiro tipo, específico do fármaco, envolve uma única alteração e leva a um alto grau de resistência. O segundo tipo envolve mutações em vários *loci* cromossômicos, que se combinam para determinar o nível e o padrão da resistência. As cepas com mutações em genes cromossômicos foram observadas inicialmente no final da década de 1950. Recentemente, em 2007, as mutações cromossômicas foram responsáveis pela resistência à penicilina, tetraciclina ou ambas em cerca de 16% das cepas examinadas nos Estados Unidos.

As cepas produtoras de β-lactamase (penicilinase) de *N. gonorrhoeae* (PPNG), portadoras de plasmídeos com determinantes Pcr, disseminaram-se rapidamente pelo mundo no início dos anos 1980. As cepas de *N. gonorrhoeae* com resistência às tetraciclinas mediada por plasmídeos (TRNG) podem mobilizar alguns plasmídeos que codificam β-lactamase, e a PPNG e TRNG ocorrem juntas, às vezes acompanhando cepas que exibem resistência mediada por cromossomos (CMRNG). A penicilina, ampicilina e tetraciclina não são mais fármacos seguros para o tratamento da gonorreia, não devendo ser usadas.

Os esquemas que contêm quinolonas também já foram recomendados para o tratamento das infecções gonocócicas; as fluoroquinolonas ofereciam a vantagem da atividade anticlamidiana quando administradas durante sete dias. No entanto, a *N. gonorrhoeae* resistente às quinolonas (QRNG) apareceu logo após esses agentes terem sido usados pela primeira vez para tratar a gonorreia. A QRNG é particularmente comum nas ilhas do Pacífico (incluindo o Havaí) e na Ásia, onde, em certas áreas, todas as cepas de gonococos são agora resistentes às quinolonas. Atualmente, a QRNG também é comum em partes da Europa e do Oriente Médio. Nos EUA, a QRNG já foi identificada em áreas do meio-oeste e leste, bem como nos estados da costa do

Pacífico, onde as cepas resistentes foram observadas pela primeira vez. As alterações da DNA girase e topoisomerase IV foram implicadas como os mecanismos da resistência às fluoroquinolonas.

A resistência à espectinomicina, usada no passado como um agente alternativo, já foi descrita. Como esse agente não costuma estar associado a uma resistência a outros antibióticos, a espectinomicina pode ser reservada para uso contra cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a múltiplos fármacos. No entanto, já se documentaram surtos causados por cepas resistentes à espectinomicina na Coreia e Inglaterra, quando o fármaco foi usado para o tratamento primário da gonorreia.

As cefalosporinas de terceira geração continuaram sendo altamente efetivas como tratamento em dose única para a gonorreia; todavia, o isolamento recente de cepas altamente resistentes à ceftriaxona (concentração inibitória mínima [CIM], 2 μg/mL) no Japão e em alguns países da Europa constitui objeto de preocupação. Embora a CIM da ceftriaxona para determinadas cepas possa alcançar 0,015 a 0,125 μg/mL (mais alta do que as CIM de 0,0001 a 0,008 μg/mL das cepas totalmente sensíveis), esses níveis são acentuadamente ultrapassados no sangue, na uretra e no colo do útero quando se administra a dose parenteral rotineiramente recomendada de ceftriaxona. As CIM crescentes da cefixima oral (a cefalosporina de terceira geração oral alternativa previamente recomendada) contra *N. gonorrhoeae*, associadas a essa capacidade limitada do fármaco de alcançar níveis suficientemente mais altos do que a CIM no sangue, na uretra, no colo do útero e, particularmente, na faringe, levaram à remoção da cefixima da lista de agentes de primeira linha para o tratamento da gonorreia não complicada. Todas as cepas de *N. gonorrhoeae* com sensibilidade reduzida à ceftriaxona e cefixima (i.e., cepas resistentes/de resistência intermediária às cefalosporinas) contêm (1) um alelo *penA* em mosaico, o qual constitui o principal determinante de resistência e que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2), cuja sequência difere em 60 aminoácidos daquela da PBP2 de tipo selvagem, e (2) determinantes de resistência genética adicionais, que também são necessários para a resistência de alto nível à penicilina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecções gonocócicas em homens A uretrite aguda constitui a manifestação clínica mais comum da gonorreia nos homens. O período de incubação habitual após uma exposição é de 2 a 7 dias, embora o intervalo possa ser mais longo, e alguns homens permaneçam assintomáticos. As cepas do sorotipo PorB.1A tendem a causar uma proporção maior de casos de uretrite leve ou assintomática do que as cepas PorB.1B. A secreção uretral e disúria, em geral sem frequência e urgência urinárias, são os principais sintomas. A secreção inicialmente é escassa e mucoide, mas se torna profusa e purulenta em 1 a 2 dias. A coloração pelo Gram da secreção uretral pode revelar PMN e monococos e diplococos Gram-negativos intracelulares (Fig. 181.1). As manifestações clínicas da uretrite gonocócica costumam ser mais graves e mais francas do que aquelas da uretrite não gonocócica, incluindo uretrite causada por *Chlamydia trachomatis* (Cap. 213); todavia, as exceções são comuns e, com frequência, é impossível distinguir as causas de uretrite baseando-se apenas nos achados clínicos. A maioria dos casos de uretrite observados atualmente nos EUA não é causada por *N. gonorrhoeae* e/ou *C. trachomatis*. Embora vários outros microrganismos possam ser responsáveis, a maior parte dos casos não tem um agente etiológico identificado.

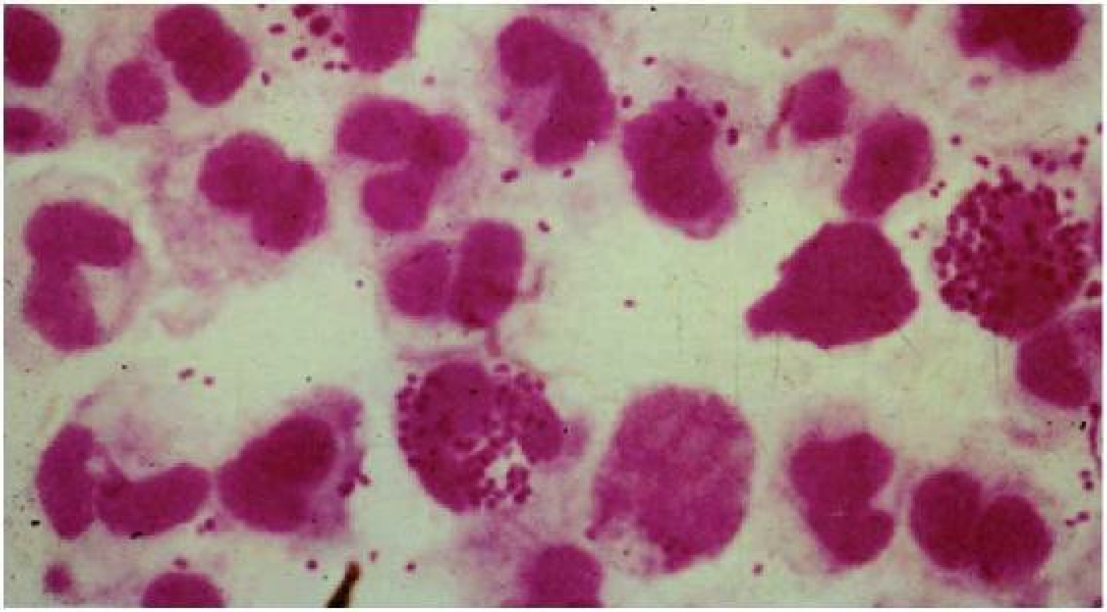

FIGURA 181.1 **A coloração de Gram da secreção uretral de um paciente com gonorreia** mostra monococos e diplococos Gram-negativos intracelulares. *(De Public Health Agency of Canada.)*

A maioria dos homens sintomáticos com gonorreia procura tratamento e deixa de ser infectante. Os demais homens, os quais, em grande parte, são assintomáticos, tornam-se mais numerosos com o passar do tempo e constituem cerca de dois terços de todos os homens infectados em determinado momento; juntamente com os homens que estão incubando o microrganismo (que eliminaram o microrganismo, mas que são assintomáticos), atuam como fonte de disseminação da infecção. Antes da era dos antibióticos, os sintomas de uretrite persistiam por cerca de oito semanas. A epididimite é atualmente uma complicação rara, e a prostatite gonocócica ocorre raramente ou nunca. Outras complicações locais incomuns da uretrite gonocócica são o edema peniano devido à linfangite ou tromboflebite dorsais, infiltração inflamatória submucosa “mole” da parede uretral, abscesso periuretral ou fístula, inflamação ou abscesso da glândula de Cowper e vesiculite seminal. A balanite pode acometer homens não circuncidados.

Infecções gonocócicas em mulheres • ***CERVICITE GONOCÓCICA*** A cervicite mucopurulenta é um diagnóstico de IST comum em mulheres norte-americanas e pode ser causada por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e outros microrganismos, incluindo *Mycoplasma genitalium* **(Cap. 212)**. A cervicite pode coexistir com a vaginite por *Candida* ou *Trichomonas*. A *N. gonorrhoeae* infecta primariamente o epitélio colunar do óstio cervical. As glândulas de Bartholin às vezes são infectadas.

As mulheres infectadas por *N. gonorrhoeae* geralmente desenvolvem sintomas. No entanto, as que permanecem assintomáticas ou têm apenas sintomas leves podem demorar a procurar auxílio médico. Tais sintomas menores podem incluir escassa secreção vaginal proveniente do colo do útero inflamado (sem vaginite ou vaginose) e disúria (frequentemente sem urgência ou polaciúria), a qual pode estar associada à uretrite gonocócica. Embora o período de incubação da gonorreia seja menos bem definido nas mulheres do que nos homens, os sintomas geralmente surgem 10 dias após a infecção, sendo mais agudos e intensos do que os da cervicite por *Chlamydia.*

O exame físico pode revelar secreção mucopurulenta (mucopus) saindo do óstio cervical. Como a coloração de Gram não é sensível para o diagnóstico de gonorreia em mulheres, as amostras devem ser obtidas para cultura ou para outro exame (ver "Diagnóstico laboratorial", adiante). A ectopia cervical edematosa e friável e o sangramento endocervical induzido pela aplicação suave de *swab* são observados com mais frequência na infecção por clamídia. A infecção gonocócica pode se estender o suficiente para produzir dispareunia e dor abdominal baixa ou lombar. Nesses casos, é fundamental considerar um diagnóstico de doença inflamatória pélvica (DIP) e administrar tratamento para essa doença **(Caps. 163 e 213)**.

A *N. gonorrhoeae* pode ser isolada da uretra e do reto das mulheres com cervicite, mas poucas vezes esses são os únicos locais infectados. A uretrite nas mulheres pode produzir sintomas de disúria interna, frequentemente atribuídos a "cistite". A piúria e ausência de bacteriúria, observadas na coloração de Gram de urina centrifugada, acompanhadas por urocultura que não mostra > 10^2 colônias de bactérias, em geral associada à infecção do trato urinário, indicam uma possível uretrite por *C. trachomatis*. A infecção uretral por *N. gonorrhoeae* também pode ocorrer nesse contexto, mas em tal circunstância as uroculturas são habitualmente positivas.

VAGINITE GONOCÓCICA A mucosa vaginal de uma mulher sadia é formada por epitélio estratificado pavimentoso e raramente se infecta por *N. gonorrhoeae*. No entanto, a vaginite gonocócica pode ocorrer em mulheres anestrogênicas (p. ex., meninas pré-púberes e mulheres na pós-menopausa), nas quais há com frequência apenas um epitélio estratificado pavimentoso adelgaçado sobre a camada basal, a qual pode, então, ser infectada por *N. gonorrhoeae*. A intensa inflamação da vagina torna o exame físico (especular e bimanual) extremamente doloroso. A mucosa vaginal apresenta-se vermelha e edematosa, e, com frequência, observa-se a presença de secreção purulenta abundante. A infecção da uretra, bem como a das glândulas de Skene e Bartholin, com frequência acompanha a vaginite gonocócica. Também podem ocorrer erosões cervicais inflamatórias ou abscessos nos cistos de Naboth. A cervicite coexistente pode resultar em pus no óstio cervical.

Gonorreia anorretal Como a anatomia feminina permite a propagação do exsudato cervical para o reto, a *N. gonorrhoeae* é às vezes isolada do reto de uma mulher com cervicite gonocócica não complicada. O reto é o único local de infecção em apenas 5% das mulheres com gonorreia. Tais mulheres geralmente são assintomáticas, mas por vezes têm proctite aguda manifestada por dor anorretal ou prurido, tenesmo, secreção retal purulenta e sangramento retal. Entre os homens que fazem sexo com homens (HSH), a frequência de infecções gonocócicas, como a infecção retal, caiu ≥ 90% em todo o território dos EUA no início dos anos 1980, mas já se documentou, a partir da década de 1990, um recrudescimento da gonorreia entre os HSH em várias cidades. Os isolados gonocócicos do reto dos HSH tendem a ser mais resistentes aos antimicrobianos que os gonococos isolados de outros locais. Os isolados gonocócicos com uma mutação do *mtrR* (o repressor de resistência transferível múltipla) ou da região promotora do gene que codifica esse repressor transcricional exibem maior resistência a substâncias antimicrobianas hidrofóbicas, como os ácidos biliares e ácidos graxos presentes nas fezes, sendo, por isso, encontrados com maior frequência nos HSH. Tal situação pode ter sido responsável pelas taxas mais altas de fracasso do tratamento da gonorreia anorretal com os antigos esquemas de penicilina ou tetraciclinas.

Gonorreia faríngea A gonorreia faríngea é leve ou assintomática, embora ocasionalmente ocorra faringite sintomática com linfadenite cervical. O modo de aquisição é a exposição sexual orogenital, sendo a felação um meio mais eficaz de transmissão que a cunilíngua. Em certas populações de adolescentes do sexo feminino nos Estados Unidos, a gonorreia faríngea tornou-se tão comum quanto a gonorreia genital. A maioria dos casos resolve espontaneamente, e a transmissão a partir da faringe para os contatos sexuais é rara. A infecção faríngea quase sempre coexiste com a infecção genital. Os *swabs* da faringe devem ser semeados diretamente em meios seletivos para gonococos. A colonização faríngea com *N. meningitidis* precisa ser diferenciada da colonização por outras espécies de *Neisseria*.

Gonorreia ocular em adultos Em geral, a gonorreia ocular no adulto resulta de autoinoculação de *N. gonorrhoeae* a partir de um local genital infectado. Assim como se dá na infecção genital, as manifestações variam de doença grave a ocasionalmente leve ou assintomática. A variabilidade das manifestações clínicas pode ser atribuída a diferenças da capacidade das cepas infectantes de deflagrar resposta inflamatória. A infecção pode resultar em edema palpebral, hiperemia grave, quemose e secreção purulenta profusa. A conjuntiva intensamente inflamada pode dobrar-se sobre a córnea e o limbo. As enzimas líticas dos PMN infiltrados às vezes causam ulceração da córnea e, raramente, perfuração.

O reconhecimento e tratamento imediatos dessa afecção são cruciais. A coloração de Gram e cultura da secreção purulenta estabelecem o diagnóstico. Também se deve realizar a cultura das secreções genitais.

Gonorreia em mulheres grávidas, recém-nascidos e crianças A gonorreia na gravidez pode ter graves consequências para a mãe e o lactente. O rápido reconhecimento da gonorreia na gravidez também identifica uma população de risco para outras IST, principalmente infecção por *Chlamydia*, sífilis e tricomoníase. Os riscos de salpingite e DIP – condições associadas à alta taxa de perda fetal – são mais altos durante o primeiro trimestre. A infecção faríngea, mais frequentemente assintomática, pode ser mais comum durante a gravidez devido a alterações nas práticas sexuais. A ruptura prolongada das membranas, o parto prematuro, corioamnionite, funisite (infecção do coto do cordão umbilical) e sepse do lactente (com *N. gonorrhoeae* detectada no aspirado gástrico do recém-nascido durante o parto) são complicações comuns da presença de infecção gonocócica materna no termo. Outras condições e microrganismos, incluindo *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, C. trachomatis* e vaginose bacteriana (frequentemente acompanhada de infecção por *Trichomonas vaginalis*), têm sido associados a complicações semelhantes.

A forma mais comum de gonorreia nos neonatos é a oftalmia neonatal, que resulta da exposição às secreções cervicais infectadas durante o parto. A instilação ocular neonatal de um agente profilático (p. ex., colírio de nitrato de prata a 1% ou preparações oftálmicas contendo eritromicina ou tetraciclina) previne a oftalmia neonatal, porém não é efetiva para o seu tratamento, o qual exige o uso de antibióticos sistêmicos. As manifestações clínicas são agudas e em geral surgem 2 a 5 dias após o nascimento. A conjuntivite inicial inespecífica com secreção serossanguínea é seguida de edema tenso de ambas as pálpebras, quemose e secreção purulenta espessa e profusa. Ulceração da córnea que resulta em opacidade ou perfuração pode levar a sinéquia anterior, estafiloma anterior, panoftalmite e cegueira. As infecções descritas em outros locais mucosos do lactente, como vaginite, rinite e infecção anorretal, provavelmente são assintomáticas. Demonstrou-se a colonização faríngea em 35% dos lactentes com oftalmia gonocócica, sendo a tosse o sintoma mais proeminente nesses casos. A artrite séptica (ver adiante) é a manifestação mais comum da infecção sistêmica ou IGD no recém-nascido. O início geralmente se dá aos 3 a 21 dias de idade, sendo comum o envolvimento poliarticular. Em casos raros, observam-se sepse, meningite e pneumonia.

Qualquer IST nas crianças após o período neonatal suscita a possibilidade de abuso sexual. A vulvovaginite gonocócica é a manifestação mais comum de infecção gonocócica em crianças após a lactância. As infecções anorretal e faríngea são comuns nessas crianças, sendo frequentemente assintomáticas. Raramente estão envolvidas a uretra, as glândulas de Skene e Bartholin, assim como o trato genital superior. Todas as crianças com infecção gonocócica também devem ser avaliadas para infecções por *Chlamydia*, sífilis e possível infecção pelo HIV.

Artrite gonocócica (IGD) A IGD (artrite gonocócica) resulta da bacteremia gonocócica. Na década de 1970, a IGD ocorreu em cerca de 0,5 a 3% dos indivíduos com infecção gonocócica não tratada das mucosas. A incidência atual mais baixa de IGD provavelmente é atribuída ao declínio na prevalência de cepas particularmente propensas a disseminar-se. As cepas de IGD resistem à ação bactericida do soro humano e em geral não deflagram inflamação nos locais genitais, provavelmente devido à limitação na formação dos fatores quimiotáticos. As cepas isoladas de casos de IGD na década de 1970 eram frequentemente do sorotipo PorB.1A, mostravam-se altamente suscetíveis à penicilina e tinham necessidades especiais para o seu crescimento − incluindo arginina, hipoxantina e uracila −, tornando o microrganismo mais fastidioso e mais difícil de isolar.

A menstruação é um fator de risco para a disseminação, e dois terços dos casos de IGD ocorrem em mulheres. Em cerca de metade das mulheres acometidas, os sintomas de IGD iniciam-se sete dias após o início da menstruação. As deficiências de complemento, principalmente dos componentes envolvidos na montagem do complexo de ataque à membrana (C5-C9), predispõem à bacteremia por *Neisseria*, e pessoas com mais de um episódio de IGD devem se submeter a um ensaio da atividade hemolítica total do complemento.

As manifestações clínicas da IGD algumas vezes são classificadas em dois estágios: um estágio bacterêmico, hoje menos comum, e outro estágio de localização articular, com artrite supurativa. Geralmente, não se evidencia evolução bem definida. Os pacientes no estágio bacterêmico apresentam temperaturas mais altas, e a febre é mais frequentemente acompanhada de calafrios. As articulações dolorosas são comuns e costumam ocorrer com tenossinovite e lesões cutâneas. As poliartralgias em geral incluem os joelhos, cotovelos e articulações mais distais; o esqueleto axial comumente é poupado. Em cerca de 75% dos pacientes são observadas lesões cutâneas, as quais consistem em pápulas e pústulas, frequentemente com um componente hemorrágico

(Fig. 181.2; ver também Fig. 25e.44). Outras manifestações de dermatite não infecciosa, como lesões nodulares, urticária e eritema multiforme, já foram descritas. Essas lesões geralmente localizam-se nos membros, e seu número atinge 5 a 40. O diagnóstico diferencial do estágio bacterêmico da IGD inclui a artrite reativa, artrite reumatoide aguda, sarcoidose, eritema nodoso, artrite medicamentosa e infecções virais (p. ex., hepatite B e infecção aguda pelo HIV). A distribuição dos sintomas articulares na artrite reativa difere daquela da IGD **(Fig. 181.3)**, assim como as manifestações cutâneas e genitais **(Cap. 384)**.

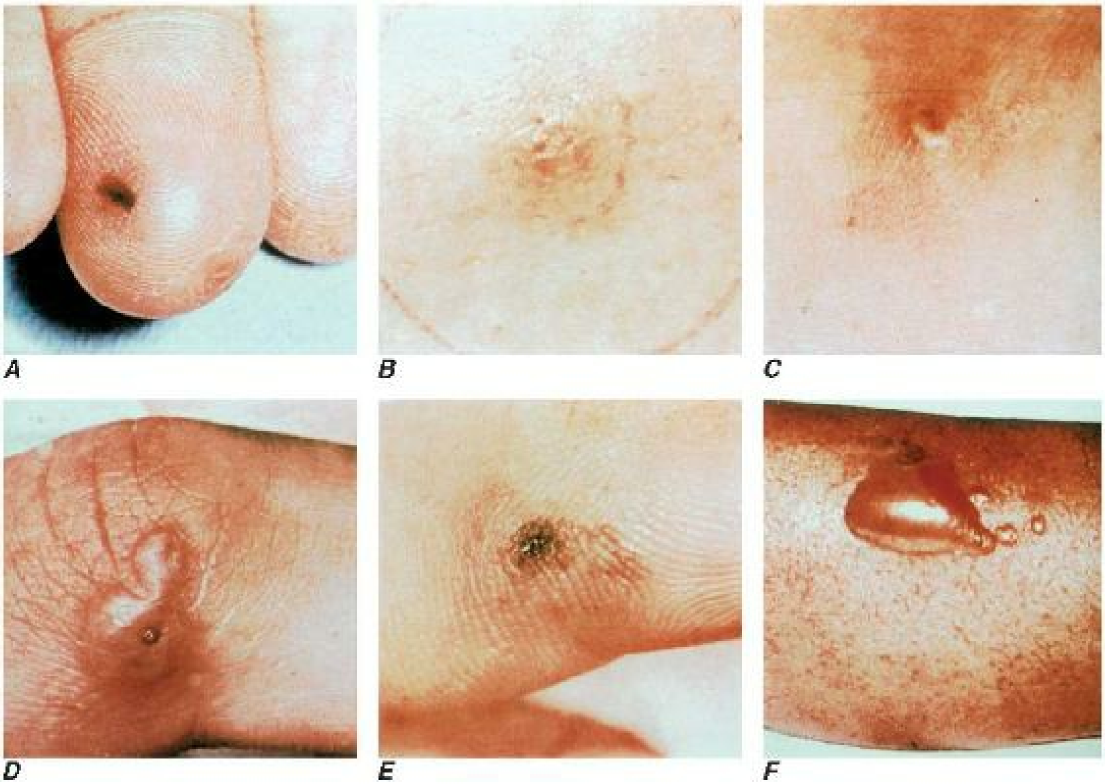

FIGURA 181.2 **Lesões cutâneas características em pacientes com bacteremia comprovada por gonococos.** As lesões encontram-se em vários estágios de evolução. ***A.*** Petéquia muito precoce em um dedo. ***B.*** Lesão papulosa precoce com 7 mm de diâmetro na parte inferior da perna. ***C.*** Pústula com escara central resultante de lesão petequial precoce. ***D.*** Lesão pustulosa em um dedo. ***E.*** Lesão madura com necrose central (preta) sobre base hemorrágica. ***F.*** Bolha na região tibial anterior. *(Reimpressa, com autorização, de KK Holmes et al.: Disseminated gonococcal infection. Ann Intern Med 74:979, 1971.)*

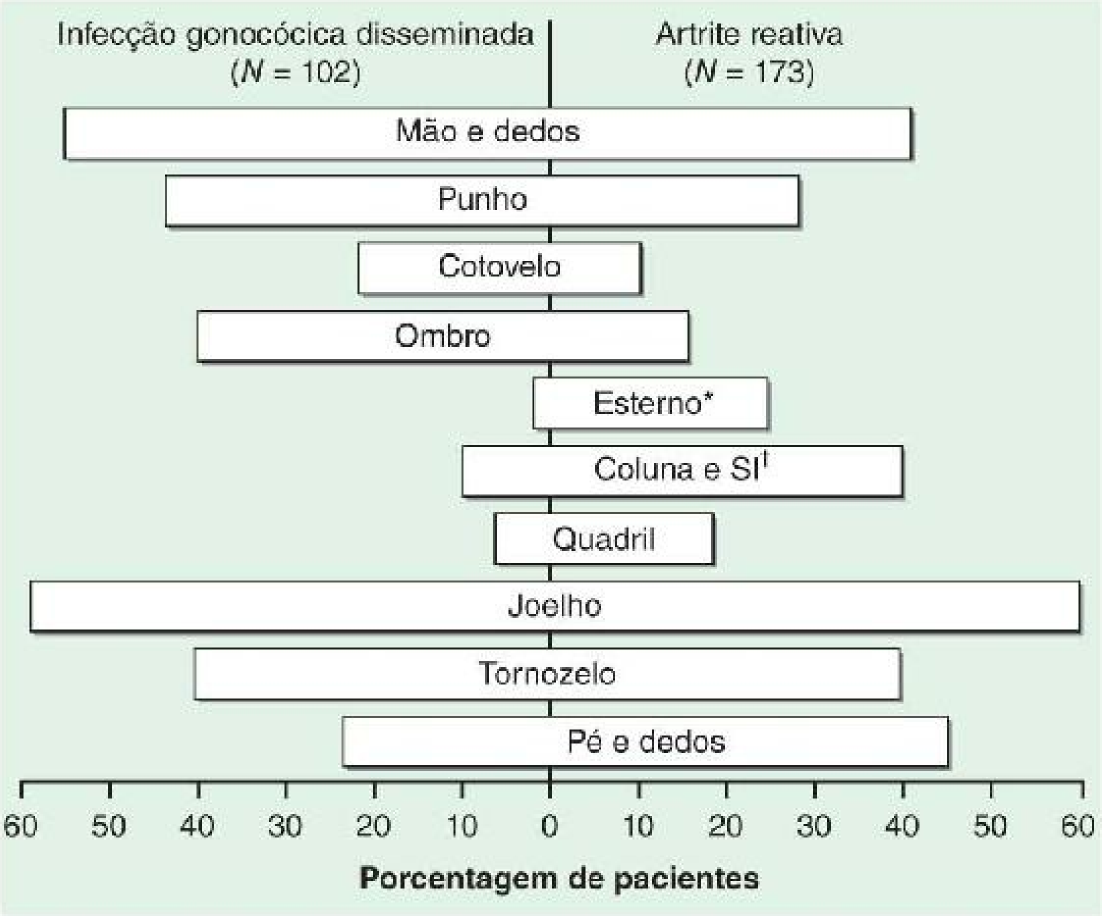

FIGURA 181.3 **Distribuição das articulações com artrite** em 102 pacientes com infecção gonocócica disseminada e em 173 pacientes com artrite reativa. *Inclui as articulações esternoclaviculares. †SI, articulação sacroilíaca.

A artrite supurativa envolve uma ou duas articulações, mais frequentemente joelhos, pulsos, tornozelos e cotovelos (por ordem decrescente de frequência); outras articulações são ocasionalmente acometidas. Muitos pacientes que apresentam artrite séptica gonocócica o fazem sem poliartralgia ou lesões cutâneas prévias; na ausência de infecção genital sintomática, essa doença é indistinguível da artrite séptica causada por outros patógenos. O diagnóstico diferencial da artrite aguda em adultos jovens é discutido no **Capítulo 157**. Raramente, a osteomielite complica a artrite séptica das pequenas articulações da mão.

A endocardite gonocócica, apesar de atualmente ser rara, era uma complicação relativamente comum da IGD na era pré-antibiótica, respondendo por cerca de 25% dos casos relatados de endocardite. Outra complicação incomum da IGD é a meningite.

Infecções gonocócicas em indivíduos infectados pelo HIV Em vários estudos bem controlados, principalmente no Quênia e em Zaire, comprovou-se a associação entre gonorreia e aquisição do HIV. As IST não ulcerativas aumentam em 3 a 5 vezes a transmissão do HIV; para isso, podem contribuir a transmissão de células imunes infectadas pelo HIV e o aumento da eliminação do vírus por indivíduos com uretrite ou cervicite **(Cap. 226)**. O HIV foi detectado por reação em cadeia da polimerase (PCR) mais comumente no sêmen de homens HIV-positivos com uretrite gonocócica do que nos HIV-positivos com uretrite não gonocócica. A positividade da PCR é duas vezes menor após o tratamento apropriado da uretrite. A gonorreia não apenas intensifica a transmissão do HIV como também pode aumentar o risco de o indivíduo adquiri-lo. O mecanismo proposto é o número significativamente maior de linfócitos T CD4+ e células dendríticas, as quais podem ser infectadas pelo HIV, nas secreções endocervicais das mulheres com IST não ulcerativas do que naquelas com IST ulcerativas.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Pode-se obter um diagnóstico rápido de infecção gonocócica nos homens por coloração de Gram do exsudato uretral **(Fig. 181.1)**. A detecção de monococos e diplococos Gram-negativos intracelulares costuma ser altamente específica e sensível no diagnóstico de uretrite gonocócica em homens sintomáticos, mas tem sensibilidade de apenas cerca de 50% no diagnóstico de cervicite gonocócica. Devem-se coletar as amostras com *swabs* de Dacron ou raiom. Deve-se semear parte da amostra em uma placa com meio Thayer-Martin modificado ou outro meio de cultura seletivo para gonococos. É importante processar todas as amostras imediatamente, pois os gonococos não toleram o ressecamento. Se as placas não puderem ser incubadas de imediato, poderão ser conservadas com segurança por várias horas à temperatura ambiente em jarra de anaerobiose antes da incubação. Se o processamento ocorrer em 6 horas, o transporte das amostras poderá ser facilitado pelo uso de sistemas não nutritivos de transporte de *swabs*, como os meios de Stuart ou de Amies. Para períodos de espera mais prolongados (p. ex., quando as amostras para cultura necessitam de postagem), podem-se usar meios de cultura com sistemas internos de geração de CO_2 (como os sistemas JEMBEC ou Gono-Pak). Também devem-se obter amostras para o diagnóstico de infecção por *Chlamydia* **(Cap. 213)**.

Com frequência, observam-se PMN nas secreções endocervicais, na coloração de Gram, e um número anormalmente aumentado (≥ 30 PMN por campo microscópico em pelo menos cinco campos de imersão em óleo com ampliação de 1.000x) estabelece a presença de secreção inflamatória (cervicite mucopurulenta). Infelizmente, a presença ou ausência de monococos ou diplococos Gram-negativos intracelulares nos esfregaços cervicais não predizem com certeza quais pacientes têm gonorreia, devendo o diagnóstico nesse contexto ser feito por cultura ou outro método fidedigno de diagnóstico. A sensibilidade de uma única cultura endocervical é de cerca de 80 a 90%. Se uma história de sexo anal for obtida, deverá ser cultivado um *swab* da parede retal (não contaminada por fezes). Um diagnóstico presuntivo de gonorreia não pode ser definido com base nos esfregaços de diplococos Gram-negativos da faringe, na qual outras espécies de *Neisseria* são componentes da microbiota normal.

Os exames com sonda de ácido nucleico estão sendo cada vez mais usados em lugar da cultura para a detecção direta de *N. gonorrhoeae* em amostras urogenitais. Um ensaio comum emprega uma sonda de DNA de quimioluminescência não isotópica que se hibridiza especificamente com o RNA ribossômico 16S. Esse ensaio é tão sensível quanto as técnicas de cultura convencionais. Uma desvantagem dos ensaios não baseados na cultura é que a *N. gonorrhoeae* não pode ser cultivada a partir dos sistemas de transporte. Assim, um teste confirmatório por cultura e um teste de sensibilidade convencional não podem, se necessário, ser realizados. Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) também detectam a presença de *C. trachomatis* e são mais sensíveis do que a cultura para a identificação de *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. Os testes Gen-Probe e BD oferecem a vantagem de que as amostras de urina podem ser testadas com uma sensibilidade semelhante ou superior àquela obtida quando amostras uretrais ou de *swabs* cervicais são avaliadas por outros testes diferentes do NAAT ou cultura, respectivamente. Na atualidade, vários testes de amplificação estão disponíveis em plataformas semiautomáticas ou totalmente automáticas.

Devido às implicações legais, o método preferível para o diagnóstico da infecção gonocócica em crianças é uma cultura padronizada. Dois NAAT positivos, cada um direcionado para uma sequência diferente de ácido nucleico, podem substituir a cultura do colo do útero ou da uretra como evidência legal de infecção em crianças. Embora exames diferentes da cultura para a infecção gonocócica não tenham sido aprovados pela Food and Drug Administration para uso em amostras obtidas da faringe e do reto de crianças infectadas, os NAAT desses locais são preferidos para avaliação diagnóstica em adultos com suspeita de abuso sexual, em particular quando os NAAT foram avaliados pelo laboratório local e demonstraram ser superiores. Devem-se obter culturas da faringe e do ânus de meninas e meninos, da uretra de meninos e da vagina de meninas; não se recomenda a obtenção de amostras cervicais de meninas pré-púberes. Para os meninos com secreção uretral, uma amostra meatal da secreção é adequada para cultura. As colônias presuntivas de *N. gonorrhoeae* devem ser identificadas definitivamente por pelo menos dois métodos independentes.

Devem-se realizar hemoculturas nos casos suspeitos de IGD. O uso de tubos de hemocultura Isolator pode aumentar a taxa de positividade. A probabilidade de hemocultura positiva diminui após 48 horas de doença. Deve-se inocular o líquido sinovial em meio líquido para hemocultura e semeá-lo em placas de ágar-chocolate em vez de meios seletivos, pois é improvável que esse líquido esteja contaminado por bactérias comensais. Os gonococos raramente são isolados de derrames articulares iniciais que contenham < 20.000 leucócitos/μL, mas podem ser detectados em derrames com > 80.000 leucócitos/μL. Os microrganismos raramente são isolados do sangue e líquido sinovial do mesmo paciente.

TRATAMENTO INFECÇÕES GONOCÓCICAS

A falha do tratamento pode resultar na continuidade da transmissão e na emergência de resistência antibiótica. Nunca é demais enfatizar a importância do tratamento adequado com um esquema ao qual o paciente irá aderir. Por essa razão, desenvolveram-se esquemas em dose única altamente eficazes para o tratamento das infecções gonocócicas não complicadas. O **Quadro 181.1** fornece um resumo das diretrizes de tratamento modificadas dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para as infecções gonocócicas. Os valores crescentes da CIM da cefixima no mundo inteiro levaram os CDC a retirar a recomendação desse agente como tratamento de primeira linha para a gonorreia não complicada. As recomendações para a gonorreia não complicada aplicam-se aos pacientes infectados pelo HIV, bem como àqueles não infectados por esse vírus.

Atualmente, uma dose intramuscular (IM) única de ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração, constitui a base do tratamento para a infecção gonocócica não complicada da uretra, do colo do útero, do reto ou da faringe e quase sempre resulta em cura efetiva. Os esquemas que contêm quinolonas não são mais recomendados nos Estados Unidos como tratamento de primeira linha em virtude da resistência disseminada a esses agentes. Nos Estados Unidos, um ensaio clínico multicêntrico recente do tratamento para gonorreia não complicada demonstrou uma eficácia de ≥ 99,5% para dois esquemas de combinação: (1) gemifloxacino (320 mg, em dose única oral) mais azitromicina (2 g em dose única oral) ou (2) azitromicina (2 g em dose única oral) mais gentamicina (dose IM única de 240 mg ou, para indivíduos com peso corporal ≤ 45 kg, 5 mg/kg).

Como costuma ocorrer a coinfecção por *C. trachomatis*, os esquemas de tratamento inicial devem, também, incorporar um agente (p. ex., azitromicina ou doxiciclina) eficaz contra a infecção por *Chlamydia*. As gestantes com gonorreia, as quais não podem tomar doxiciclina, devem receber tratamento concomitante com um antibiótico macrolídeo para uma possível infecção por *Chlamydia*. Uma dose única de 1 g de azitromicina, eficaz para as infecções não complicadas por clamídias, resulta em taxa de cura inaceitavelmente baixa (93%) para as infecções gonocócicas, não devendo ser administrada sozinha. Uma dose única de 2 g de azitromicina, em particular na formulação de microesferas de liberação prolongada, libera o fármaco no trato gastrintestinal inferior, melhorando, assim, a tolerabilidade. A azitromicina é eficaz contra as cepas sensíveis, mas esse fármaco é caro, causa desconforto gastrintestinal e não é recomendado para o tratamento de rotina ou de primeira linha para a gonorreia. A espectinomicina tem sido usada como esquema alternativo para o tratamento das infecções gonocócicas não complicadas em indivíduos alérgicos à penicilina fora dos EUA, porém não é atualmente disponível nesse país. É interessante assinalar que a eficiência limitada da espectinomicina no tratamento da infecção faríngea reduz a sua utilidade em populações nas quais essa infecção é comum, como nos HSH.

Os indivíduos com infecções não complicadas que recebem ceftriaxona não precisam se submeter a um teste de cura. Entretanto, devem ser realizadas culturas para *N. gonorrhoeae* quando os sintomas persistem após terapia com um esquema estabelecido, e qualquer gonococo isolado deve ser submetido a teste de sensibilidade. Os indivíduos que recebem um esquema alternativo devem retornar para um teste de cura direcionado para o local anatômico infectado. O teste deve ser, de modo ideal, uma cultura. Se a cultura não estiver prontamente disponível, e o NAAT for positivo, todos os esforços devem ser envidados para a realização de uma cultura confirmatória. Todas as culturas positivas para o teste de cura devem ser submetidas a teste de sensibilidade. Devido às taxas elevadas de reinfecção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* dentro de seis meses, recomenda-se repetir o teste dentro de três meses após o tratamento.

A faringite gonocócica sintomática é mais difícil de erradicar do que a infecção genital. Quando se dispõe de espectinomicina, pode-se tratar com esse agente as pessoas que não toleram cefalosporinas ou nas quais haja contraindicação para quinolonas, mas a espectinomicina resulta em taxa de cura ≤ 52%. As pessoas que receberam esse agente devem ter uma amostra faríngea cultivada 3 a 5 dias após o tratamento, como teste de cura. Uma dose única de 2 g de azitromicina pode ser usada em áreas onde as taxas de resistência à azitromicina são baixas.

Os tratamentos para a epididimite gonocócica e a DIP são discutidos no **Capítulo 163**. Devem-se tratar as infecções oculares gonocócicas em crianças maiores e adultos com uma dose única de ceftriaxona combinada à irrigação da conjuntiva com soro fisiológico (ambas realizadas prontamente), devendo os pacientes se submeter a uma avaliação oftalmológica cuidadosa que inclua um exame com lâmpada de fenda.

O tratamento da IGD pode requerer doses mais altas mantidas por mais tempo **(Quadro 181.1)**. A internação será indicada se o diagnóstico for incerto, se o paciente tiver doença articular localizada que necessite de aspiração ou se não se puder contar com a sua adesão ao tratamento. A drenagem aberta é necessária apenas em alguns casos – por exemplo, no tratamento das infecções do quadril, que podem ser de difícil drenagem por via percutânea. Os anti-inflamatórios não esteroides podem estar indicados para aliviar a dor e acelerar a melhora clínica das articulações acometidas.

QUADRO 181.1 TRATAMENTO RECOMENDADO PARA AS INFECÇÕES GONOCÓCICAS: ADAPTADO DAS DIRETRIZES DE 2010 DOS CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Diagnóstico	**Tratamento de escolha**[a]
Infecção gonocócica não complicada de colo do útero, uretra, faringe[b] ou reto	
Esquema de primeira linha	Ceftriaxona (250 mg IM em dose única)
	mais
	Tratamento para *Chlamydia* se essa infecção não for excluída:
	Azitromicina (1 g VO em dose única)
	ou
	Doxiciclina (100 mg VO, 2 vezes ao dia, durante 7 dias)
Esquemas alternativos[c]	Cefixima (400 mg VO em dose única)
	ou
	Ceftizoxima (500 mg IM em dose única)
	ou
	Cefotaxima (500 mg IM em dose única)
	ou
	Espectinomicina (2 g IM em dose única)[d,e]
	ou
	Cefotetana (1 g IM em dose única) *mais* probenecida (1 g VO em dose única)[d]
	ou
	Cefoxitina (2 g IM em dose única) *mais* probenecida (1 g VO em dose única)[d]
Epididimite	Ver **Capítulo 163**
Doença inflamatória pélvica	Ver **Capítulo 163**
Conjuntivite gonocócica em adultos	Ceftriaxona (1 g IM em dose única)[f]
Oftalmia neonatal[g]	Ceftriaxona (25 a 50 mg/kg IV, em dose única, sem ultrapassar 125 mg)
Infecção gonocócica disseminada[h]	
Tratamento inicial[i]	
Pacientes tolerantes aos β-lactâmicos	Ceftriaxona (recomendado: 1 g IM ou IV a cada 24 h)
	ou
	Cefotaxima (1 g IV a cada 8 h)
	ou
	Ceftizoxima (1 g IV a cada 8 h)
Pacientes alérgicos aos β-lactâmicos	Espectinomicina (2 g IM a cada 12 h)[d]
Continuação do tratamento[i]	Cefixima (400 mg VO 2 vezes ao dia)
Meningite ou endocardite	Ver o texto[j]

[a]O verdadeiro fracasso do tratamento com um esquema recomendado é raro e deve levar a uma avaliação para reinfecção, infecção por cepa resistente a fármacos ou um diagnóstico alternativo. [b]A ceftriaxona é o único agente recomendado para o tratamento da infecção faríngea. [c]Ver o texto para o acompanhamento de indivíduos com infecção que são tratados com esquemas alternativos. [d]Os agentes alternativos espectinomicina, cefotetana e cefoxitina não estão mais disponíveis ou têm fornecimento limitado nos EUA. [e]A espectinomicina pode não ser efetiva para o tratamento da gonorreia faríngea. [f]Mais lavagem do olho infectado com solução salina (uma vez). [g]Os esquemas profiláticos são discutidos no texto. [h]A hospitalização está indicada se o diagnóstico está incerto, se o paciente tem artrite evidente com derrame articular, ou se não é possível confiar na adesão do paciente ao tratamento. [i]Todos os esquemas iniciais devem ser mantidos por 24 a 48 horas após o aparecimento de uma melhora clínica, quando se pode passar para um agente oral (p. ex., cefixima ou uma quinolona) caso a sensibilidade antimicrobiana possa ser documentada pela cultura do microrganismo etiológico. Se não for isolado nenhum microrganismo, e o diagnóstico for seguro, deve-se manter o tratamento com ceftriaxona durante pelo menos uma semana. O tratamento para a clamídia (acima) deverá ser feito se esta infecção não puder ser excluída. [j]A hospitalização está indicada para descartar a suspeita de meningite ou endocardite.

Abreviações: IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, via oral.

A meningite e endocardite gonocócicas devem ser tratadas no hospital com altas doses intravenosas de ceftriaxona (1 a 2 g a cada 12 h); o tratamento deve continuar durante 10 a 14 dias para a meningite e pelo menos por quatro semanas para a endocardite. Todas as pessoas que apresentem mais de um episódio de IGD devem ser avaliadas quanto à deficiência de complemento.

PREVENÇÃO E CONTROLE

Quando usados de forma adequada, os preservativos oferecem proteção eficaz contra a transmissão e aquisição de gonorreia, assim como outras infecções transmissíveis para e a partir da superfície mucosa genital. As preparações espermicidas usadas com um diafragma ou as esponjas cervicais impregnadas com nonoxinol 9 oferecem alguma proteção contra as infecções por gonorreia e *Chlamydia*. No entanto, o uso frequente de preparações que contenham nonoxinol 9 está associado à lesão da mucosa, o que paradoxalmente eleva o risco de infecção pelo HIV durante a exposição. Devem-se instruir todos os pacientes a encaminhar os parceiros para avaliação e tratamento. Todos os parceiros sexuais de pessoas com gonorreia deverão ser avaliados e tratados para infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* se o seu último contato com o paciente tiver ocorrido há 60 dias ou menos antes do início dos sintomas ou do diagnóstico da infecção no paciente. Se o último encontro sexual do paciente tiver ocorrido há mais de 60 dias antes do início dos sintomas ou do diagnóstico, deverá ser tratado o parceiro sexual mais recente do paciente. Os medicamentos ou a prescrição de medicamentos para gonorreia e infecção por clamídias, fornecidos pelo próprio paciente ao parceiro, diminuem a probabilidade de reinfecção (ou recidiva) no paciente infectado. Nos EUA, em unidades da federação onde isso é legal, a referida abordagem é uma opção para a conduta frente ao parceiro. Os pacientes devem ser instruídos a se abster do ato sexual até que o tratamento seja concluído e ele e o seu parceiro sexual não tenham mais sintomas. Deve-se dar maior ênfase à prevenção pela educação para a saúde pública, pelo aconselhamento individual do paciente e pela modificação do seu comportamento. Deve-se oferecer triagem das IST às pessoas sexualmente ativas, especialmente aos adolescentes. Nos homens, o NAAT na urina ou um *swab* uretral podem ser usados para triagem. Prevenir a disseminação da gonorreia pode ajudar a reduzir a transmissão do HIV. Ainda não se dispõe de uma vacina eficaz contra a gonorreia, mas estão em andamento testes com várias candidatas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as contribuições dos Drs. King K. Holmes e Stephen A. Morse na elaboração deste capítulo nas edições anteriores.

182

Infecções por *Haemophilus* e *Moraxella*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGIA

O *Haemophilus influenzae* foi reconhecido pela primeira vez em 1892 por Pfeiffer, que concluiu erroneamente que a bactéria era a causa da *influenza*. O *H. influenzae* é um pequeno microrganismo (1- × 0,3 μm) Gram-negativo de formato variável; por conseguinte, é em geral descrito como cocobacilo pleomórfico. Em amostras clínicas, como o líquido cerebrospinal (LCS) e o escarro, o microrganismo com frequência se cora apenas fracamente com safranina, o que pode facilmente passar despercebido.

O *H. influenzae* prolifera aeróbia e anaerobiamente. A proliferação aeróbia necessita de dois fatores: a hemina (fator X) e o dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (fator V). Essas necessidades são usadas no laboratório clínico para identificar a bactéria. Contudo, é necessário cuidado na distinção entre o *H. influenzae* e o *H. haemolyticus*, um comensal do trato respiratório que tem, em relação ao seu crescimento, necessidades idênticas. O *H. haemolyticus* era classicamente diferenciado do *H. influenzae* pela hemólise da primeira espécie em ágar-sangue equino. Entretanto, verificou-se agora que uma proporção significativa de isolados de *H. haemolyticus* não produz hemólise. A análise de vários marcadores genotípicos e fenotípicos, incluindo sequências ribossômicas 16S, superóxido dismutase, proteína P6 da membrana externa, proteína D e fuculose quinase, pode ser usada para distinguir essas duas espécies.

Identificaram-se seis principais sorotipos de *H. influenzae*; designados como *a* a *f*, esses sorotipos apresentam diferenças antigênicas nas cápsulas de polissacarídeo. Além disso, algumas cepas carecem de cápsula polissacarídica e são chamadas de não tipáveis. O tipo b e as cepas não tipáveis constituem as cepas clinicamente mais relevantes **(Quadro 182.1)**, embora cepas encapsuladas de outros tipos que não o tipo b possam causar doença. O *H. influenzae* foi o primeiro microrganismo de vida livre a ter todo o seu genoma sequenciado.

QUADRO 182.1 **CARACTERÍSTICAS DAS CEPAS DO TIPO b E NÃO TIPÁVES DO *HAEMOPHILUS INFLUENZAE***

Aspecto	Cepas do tipo b	Cepas não tipáveis

Cápsula	Fosfato de ribosil-ribitol	Não encapsuladas
Patogênese	Infecções invasivas por disseminação hematogênica	Infecções mucosas por disseminação por contiguidade
Manifestações clínicas	Meningite e infecções invasivas em lactentes e crianças imunizados de maneira incompleta	Otite média em lactentes e crianças; infecções do trato respiratório inferior em adultos com bronquite crônica
História evolutiva	Basicamente clonais	Geneticamente diversas
Vacina	Vacinas conjugadas altamente eficazes	Nenhuma disponível; em desenvolvimento

A cápsula do tipo b antigenicamente distinta é um polímero linear composto de fosfato de ribosil-ribitol. As cepas de *H. influenzae* tipo b (Hib) causam doença principalmente em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade. As cepas não tipáveis são basicamente patógenos das mucosas, mas às vezes causam doença invasiva.

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

O *H. influenzae*, um patógeno exclusivamente humano, dissemina-se por gotículas veiculadas pelo ar ou por contato direto com secreções e fômites. A colonização com o *H. influenzae* não tipável é um processo dinâmico; novas cepas são adquiridas e outras são substituídas periodicamente.

O uso disseminado de vacinas conjugadas contra o Hib em muitos países industrializados resultou em notáveis reduções das taxas de colonização nasofaríngea por Hib e da incidência de infecção por Hib **(Fig. 182.1)**. Entretanto, a maior parte das crianças do mundo permanece sem imunização. Em todo o mundo, a doença invasiva por Hib ocorre predominantemente em crianças não imunizadas ou nas que não concluíram a série primária de imunização. Certos grupos apresentam maior incidência de doença invasiva por Hib do que a população geral, incluindo afrodescendentes e grupos nativos norte-americanos. Embora essa maior incidência ainda não tenha sido explicada, vários fatores podem ser relevantes, como a idade no momento da exposição à bactéria, as condições socioeconômicas e as diferenças genéticas.

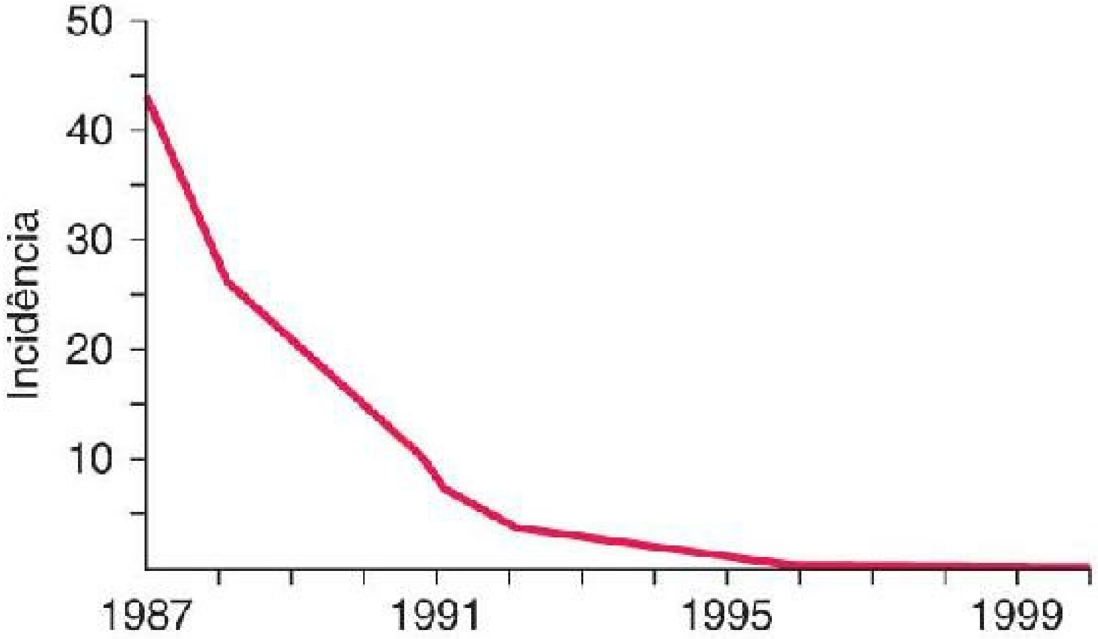

FIGURA 182.1 **Incidência estimada (taxa por 100.000)** de doença invasiva causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b entre crianças com menos de 5 anos: 1987-2000. Menos de 40 casos por ano foram notificados desde 2000. *(Dados dos Centers for Disease Control and Prevention.)*

PATOGÊNESE

As cepas Hib causam doença sistêmica por invasão e disseminação hematogênica a partir do trato respiratório para locais distantes como as meninges, os ossos e as articulações. A cápsula de polissacarídeo do tipo b é um fator de virulência importante que se relaciona com capacidade da bactéria de evitar a opsonização e causar doença sistêmica.

As cepas não tipáveis causam doença por invasão local da superfície mucosa. A otite média ocorre quando a bactéria alcança a orelha média por meio da tuba auditiva. Os adultos com bronquite crônica apresentam infecções recorrentes do trato respiratório inferior provocadas por cepas não tipáveis. Além disso, colonização persistente por *H. influenzae* não tipável das vias respiratórias inferiores de adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) contribui para a inflamação das vias respiratórias que é típica da doença. As cepas não tipáveis que causam infecção em adultos com DPOC diferem, quanto ao potencial patogênico e conteúdo de genomas, das cepas que causam otite média. Na orelha média, as cepas não tipáveis formam biofilmes. Mais resistentes aos mecanismos de depuração do hospedeiro e aos antibióticos do que as bactérias do plâncton, os biofilmes estão associados à otite média crônica e recorrente. A incidência da doença invasiva causada por cepas não tipáveis é baixa. As cepas que provocam doença invasiva são genética e fenotipicamente diversas.

RESPOSTA IMUNE

Os anticorpos contra a cápsula são importantes na proteção contra as infecções por cepas de Hib. O nível de anticorpos séricos (adquiridos da mãe) contra o polissacarídeo capsular, que é um polímero de fosfato de ribose-polirribitol (PRP), declina desde o nascimento até os 6 meses e, na ausência de vacinação, permanece baixo até cerca de 2 ou 3 anos de idade. A idade dos títulos mínimos dos anticorpos correlaciona-se ao pico de incidência da doença causada por cepas do tipo b. Os anticorpos contra o PRP surgem, a partir de então, em parte como resultado da exposição ao Hib, em parte como resposta a antígenos de reação cruzada. A doença sistêmica por Hib é rara após os 6 anos de idade devido à presença de anticorpos protetores. Desenvolveram-se vacinas nas quais o PRP é conjugado a moléculas proteicas transportadoras, amplamente utilizadas hoje. Essas vacinas geram uma resposta dos anticorpos contra o PRP em lactentes e previnem de maneira eficaz as infecções invasivas em lactentes e crianças.

Como as cepas não tipáveis não possuem cápsula, a resposta imune à infecção é direcionada aos antígenos não capsulares. Esses antígenos geraram considerável interesse como alvos da resposta imune humana e como possíveis componentes de vacinas. Resposta imune humana a cepas não tipáveis parece ser específica para a cepa, uma característica que explica, em parte, a propensão dessas cepas a causar otite média recorrente e exacerbações recorrentes de bronquite crônica em hospedeiros imunocompetentes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Hib A manifestação mais grave da infecção por Hib é a *meningite* (**Cap. 164**), que acomete principalmente crianças com < 2 anos de idade. As manifestações clínicas da meningite por Hib são semelhantes às causadas por outros patógenos bacterianos. As características mais comuns na apresentação são febre e alteração da função do sistema nervoso central. A rigidez de nuca pode ou não ser evidente. Suspeita-se de derrame subdural, a complicação mais comum, quando, apesar da antibioticoterapia apropriada por dois ou três dias, o lactente apresenta convulsões, hemiparesia ou continua com embotamento. A taxa de letalidade global da meningite por Hib é de cerca de 5%, e a taxa de morbidade é alta. Dos sobreviventes, 6% têm surdez neurossensorial permanente, e cerca de 25% têm incapacidade significativa de algum tipo. Se forem pesquisadas deficiências mais sutis, até 50% dos sobreviventes apresentam alguma sequela neurológica, como perda da acuidade auditiva e atraso no desenvolvimento da linguagem.

A *epiglotite* (**Cap. 44**) é uma infecção por Hib potencialmente fatal que consiste em celulite da epiglote e dos tecidos supraglóticos. Pode levar à obstrução aguda das vias respiratórias altas. Suas características epidemiológicas únicas são a ocorrência em uma faixa etária mais elevada (2 a 7 anos) que a das outras infecções por Hib e a sua ausência, nos EUA, entre os índios Navajo e os esquimós do Alasca. A faringite e a febre evoluem rapidamente para disfagia, salivação e obstrução das vias respiratórias. A epiglotite também ocorre em adultos.

A *celulite* **(Cap. 156)** causada por Hib ocorre em crianças pequenas. Os locais mais comuns são a cabeça e o pescoço, e as áreas envolvidas às vezes tomam uma cor vermelho-azulada característica. Muitos pacientes têm bacteremia, e 10% têm focos de infecção adicionais.

O Hib causa *pneumonia* em lactentes. A infecção não se distingue clinicamente dos outros tipos de pneumonia bacteriana (p. ex., pneumonia pneumocócica), exceto pelo fato de que o Hib tem maior probabilidade de envolver a pleura. Várias outras afecções invasivas menos comuns podem ser manifestações clínicas importantes da infecção por Hib em crianças. Elas incluem osteomielite, artrite séptica, pericardite, celulite orbital, endoftalmite, infecção do trato urinário, abscesso e bacteremia sem um foco identificável.

As cepas encapsuladas de *H. influenzae* não do tipo b (tipos a, c, d, e e f) constituem causas incomuns de infecção invasiva, a qual se manifesta predominantemente por bacteremia e pneumonia. A maior parte dessas infecções ocorre na presença de condições subjacentes.

***H. influenzae* não tipável** O *H. influenzae* não tipável constitui a causa bacteriana mais comum de exacerbações da DPOC; essas exacerbações caracterizam-se por aumento da tosse, produção de escarro e dispneia. A febre é baixa e não há evidências de infiltrados na radiografia de tórax. As cepas não tipáveis também causam pneumonia bacteriana adquirida na comunidade em adultos, em particular entre pacientes com DPOC ou síndrome da imunodeficiência humana (Aids). As manifestações clínicas da pneumonia por *H. influenzae* são semelhantes às de outros tipos de pneumonia bacteriana (como a pneumonia pneumocócica).

O *H. influenzae* não tipável é uma das três causas mais comuns de otite média na infância (as outras duas são *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*) **(Cap. 44)**. Os lactentes mostram-se febris e irritados, enquanto as crianças maiores relatam otalgia. Com frequência, a otite média é precedida por sintomas de infecção viral do trato respiratório superior. O diagnóstico é feito por otoscopia pneumática. O diagnóstico etiológico, embora não seja rotineiramente procurado, pode ser estabelecido por timpanocentese e cultura do líquido da orelha média. As características clínicas associadas à otite média por *H. influenzae* incluem história de episódios recorrentes, fracasso do tratamento, conjuntivite concomitante, otite média bilateral e terapia antimicrobiana recente. O uso crescente de vacinas pneumocócicas conjugadas em lactentes está resultando em um relativo aumento da proporção de casos de otite média causados por *H. influenzae*.

O *H. influenzae* não tipável também causa sepse puerperal e constitui uma causa importante de bacteremia neonatal. Essas cepas não tipáveis, estreitamente relacionadas com o *H. haemolyticus*, tendem a ser do biotipo IV e causam doença invasiva após colonização do trato genital feminino.

O *H. influenzae* não tipável causa rinossinusite **(Cap. 44)** em adultos e crianças. Além disso, a bactéria é uma causa menos comum de várias infecções invasivas. Essas infecções consistem em empiema, epiglotite no adulto, pericardite, celulite, artrite séptica, osteomielite, endocardite, colecistite, infecções intra-abdominais, infecções do trato urinário, mastoidite, infecções de enxerto aórtico e bacteremia sem um foco detectável. Embora as infecções invasivas por *H. influenzae* em países onde as vacinas contra Hib são amplamente usadas sejam, em sua maioria, causadas por cepas não tipáveis, não há evidências convincentes de uma incidência aumentada de infecção por *H. influenzae* não tipável em consequência do uso de vacinas contra Hib. A monitoração contínua será importante. Muitos pacientes com bacteremia por *H. influenzae* apresentam uma condição subjacente, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença cardiopulmonar, alcoolismo ou câncer.

DIAGNÓSTICO

O método mais confiável para se estabelecer o diagnóstico de infecção por Hib é o isolamento do microrganismo em cultura. A presença de cocobacilos Gram-negativos na coloração do LCS pelo Gram é uma forte evidência de meningite por Hib. O isolamento do microrganismo no LCS confirma o diagnóstico. As culturas de outros locais do corpo normalmente estéreis, como o sangue, o líquido articular, o líquido pleural, o líquido pericárdico e a coleção subdural, confirmam as outras infecções.

A detecção do PRP é um complemento importante da cultura no diagnóstico rápido da meningite por Hib. A imunoeletroforese, a aglutinação do látex, a coaglutinação e o enzimaimunoensaio são eficazes na detecção do PRP. Esses ensaios são particularmente úteis quando os pacientes receberam tratamento antimicrobiano prévio e, por essa razão, são mais propensos a ter culturas negativas.

Como o *H. influenzae* é primariamente um patógeno das mucosas, ele constitui um componente de uma microbiota mista; por esse motivo, o diagnóstico etiológico representa um desafio. A infecção pelo *H. influenzae* não tipável é fortemente sugerida pela predominância de cocobacilos Gram-negativos entre leucócitos polimorfonucleares abundantes na coloração de Gram de uma amostra de escarro de um paciente no qual se suspeita de pneumonia. Embora a bacteremia seja detectável em uma pequena proporção de pacientes com pneumonia causada por *H. influenzae* não tipável, a maior parte desses pacientes tem hemoculturas negativas.

O diagnóstico de otite média baseia-se na detecção de líquido na orelha média por otoscopia pneumática. O diagnóstico etiológico requer timpanocentese, mas não é rotineiramente buscado. Também é necessário um procedimento invasivo para determinar a etiologia da rinossinusite; assim, quando se suspeita do diagnóstico com base nos sintomas clínicos e nas radiografias dos seios paranasais, o tratamento é frequentemente empírico.

TRATAMENTO *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

O tratamento inicial para a meningite causada por Hib deve consistir em uma cefalosporina, como a ceftriaxona ou a cefotaxima. Para crianças, a dose de ceftriaxona é de 75 a 100 mg/kg/dia a cada 12 horas. A dose pediátrica da cefotaxima é 200 mg/kg/dia em quatro doses a cada 6 horas. As doses para adultos são 2 g a cada 12 horas de ceftriaxona e 2 g a cada 4 a 6 horas de cefotaxima. Um esquema alternativo para o tratamento inicial é ampicilina (200 a 300 mg/kg/dia em quatro doses diárias) mais cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas). O tratamento deve continuar por um total de 1 a 2 semanas.

A administração de glicocorticoides a pacientes com meningite por Hib reduz a incidência de sequelas neurológicas. O mecanismo suposto é a redução da inflamação induzida pelos mediadores presentes na parede celular bacteriana, liberados quando as células são mortas pelos antimicrobianos. Recomenda-se a dexametasona (0,6 mg/kg/dia intravenoso [IV] em quatro doses fracionadas durante dois dias) para o tratamento da meningite por Hib nas crianças com mais de 2 meses de idade.

Outras infecções invasivas que não a meningite são tratadas com os mesmos agentes antimicrobianos. Para a epiglotite, a dose de ceftriaxona é de 50 mg/kg ao dia, enquanto a dose de cefotaxima é de 150 mg/kg ao dia, em três doses fracionadas, com intervalo de 8 horas. A epiglotite é uma emergência médica e a manutenção da desobstrução das vias respiratórias é decisiva. A resposta clínica determina a duração do tratamento. Geralmente é apropriado um ciclo de 1 a 2 semanas.

Podem-se tratar muitas infecções causadas por cepas não tipáveis de *H. influenzae*, como otite média, rinossinusite e exacerbações de DPOC, com antimicrobianos orais. Aproximadamente 20 a 35% das cepas não tipáveis produzem β-lactamase (sendo a exata proporção dependente da localização geográfica) e são resistentes à ampicilina. Vários agentes têm excelente atividade contra o *H. influenzae* não tipável, incluindo a amoxicilina/ácido clavulânico, várias cefalosporinas de amplo espectro e os macrolídeos azitromicina e claritromicina. As fluoroquinolonas são altamente ativas contra o *H. influenzae* e são úteis em adultos com exacerbações da DPOC. Entretanto, as fluoroquinolonas não são recomendadas atualmente para o tratamento de crianças ou mulheres grávidas devido aos possíveis efeitos sobre a cartilagem articular.

Além da produção de β-lactamase, a alteração das proteínas de ligação às penicilinas – um segundo mecanismo de resistência à ampicilina – já foi detectada em isolados de *H. influenzae*. Embora raras nos Estados Unidos, essas cepas resistentes à ampicilina e β-lactamase-negativas são comuns no Japão, e sua prevalência está aumentando na Europa. Será importante a monitoração contínua da evolução dos padrões de sensibilidade do *H. influenzae* aos antimicrobianos.

PREVENÇÃO

Vacinação (Ver também o Cap. 148.) Duas vacinas conjugadas que previnem infecções invasivas por Hib em lactentes e crianças estão licenciadas nos Estados Unidos. Além de induzir a produção de anticorpos protetores, essas vacinas previnem a doença reduzindo as taxas de colonização faríngea por Hib. A ampla utilização das vacinas conjugadas reduziu espetacularmente a incidência de doença por Hib nos países desenvolvidos. Embora a fabricação da vacina seja dispendiosa, a vacinação é custo-efetiva. A Global Alliance for Vaccines and Immunizations reconheceu a subutilização das vacinas conjugadas contra o Hib.

O ônus imposto pela doença foi reduzido nos países em desenvolvimento que implementaram a vacinação de rotina (p. ex., Gâmbia, Chile). Um obstáculo importante ao uso mais amplo da vacinação é a inexistência, em muitos países em desenvolvimento, de dados sobre a epidemiologia e a carga da doença por Hib.

Todas as crianças devem ser imunizadas com vacinas conjugadas contra o Hib, recebendo a primeira dose em torno dos 2 meses de idade, o restante da série primária entre 2 e 6 meses, bem como uma dose de reforço aos 12 a 15 meses. As recomendações específicas variam para cada uma das vacinas conjugadas. O leitor deve consultar as recomendações da American Academy of Pediatrics (**Cap. 148** e *www.cispimmunize.org*).

Atualmente, não se dispõe de nenhuma vacina especificamente para prevenção da doença causada por *H. influenzae* não tipável. Todavia, uma vacina contendo proteína D – uma proteína de superfície do *H. influenzae* – conjugada com polissacarídeos pneumocócicos foi aprovada em outros países e é amplamente usada na Europa. A vacina demonstrou ter eficácia parcial na prevenção da otite média por *H. influenzae* em ensaios clínicos. Espera-se um progresso adicional no desenvolvimento de vacinas contra o *H. influenzae* não tipável.

Quimioprofilaxia O risco de doença secundária é maior que o normal entre os contatos domiciliares de pacientes com doença por Hib. Por conseguinte, todas as crianças e adultos (exceto as mulheres grávidas) em domicílios com caso índice e pelo menos um contato não completamente vacinado com < 4 anos de idade devem receber profilaxia com rifampicina oral. Quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorrem no período de 60 dias em uma creche que atende crianças com vacinação incompleta, a administração de rifampicina está indicada para todas as crianças e funcionários, assim como é recomendado para os contatos domiciliares. A quimioprofilaxia não está indicada para os contatos no berçário e creche de um único caso índice. O leitor pode consultar as recomendações da American Academy of Pediatrics.

HAEMOPHILUS DUCREYI

O *Haemophilus ducreyi* é o agente etiológico do cancro mole **(Cap. 163)**, uma doença sexualmente transmissível, caracterizada por ulceração genital e adenite inguinal. Além de ser uma causa de morbidade em si, o cancro mole está associado à infecção pelo HIV devido ao papel da ulceração genital na transmissão do HIV. O cancro mole aumenta a eficiência da transmissão e o grau de suscetibilidade à infecção pelo HIV.

MICROBIOLOGIA

O *H. ducreyi* é um cocobacilo Gram-negativo altamente fastidiosa cujo crescimento requer o fator X (hemina). Embora a bactéria tenha sido classificada no gênero *Haemophilus*, tendo em vista essa exigência, os estudos de homologia do DNA e de quimiotaxonomia estabeleceram diferenças substanciais entre o *H. ducreyi* e outras espécies de *Haemophilus*. A reclassificação taxonômica do microrganismo é provável no futuro, porém aguarda estudos adicionais. As úlceras contêm predominantemente células T. O fato de os pacientes que tiveram cancro mole poderem apresentar infecções repetidas indica que a infecção não confere proteção.

EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA

A prevalência do cancro mole declinou nos Estados Unidos e no mundo inteiro. Entretanto, os dados de prevalência precisam ser interpretados com cautela devido à dificuldade em estabelecer o diagnóstico. A infecção parece ser mais comum nos países em desenvolvimento. A transmissão é predominantemente heterossexual, e os casos nos homens têm ultrapassado o número de casos em mulheres por uma razão de 3:1 a 25:1 durante surtos. O contato com profissionais do sexo e o uso de drogas ilícitas estão fortemente associados ao cancro mole.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A infecção é adquirida devido a uma ruptura do epitélio durante o contato sexual com uma pessoa infectada. Após um período de incubação de 4 a 7 dias, aparece a lesão inicial – uma pápula com eritema circundante. Em dois ou três dias, a pápula evolui para uma pústula, com ruptura espontânea e formação de uma úlcera bem circunscrita, a qual geralmente não é endurecida (Fig. 182.2). As úlceras são dolorosas e sangram com facilidade; pouca ou nenhuma inflamação é evidente na pele ao redor. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem aumento e sensibilidade dos linfonodos inguinais, os quais com frequência tornam-se flutuantes e rompem-se espontaneamente. Em geral, os pacientes procuram auxílio médico após 1 a 3 semanas de sintomas dolorosos.

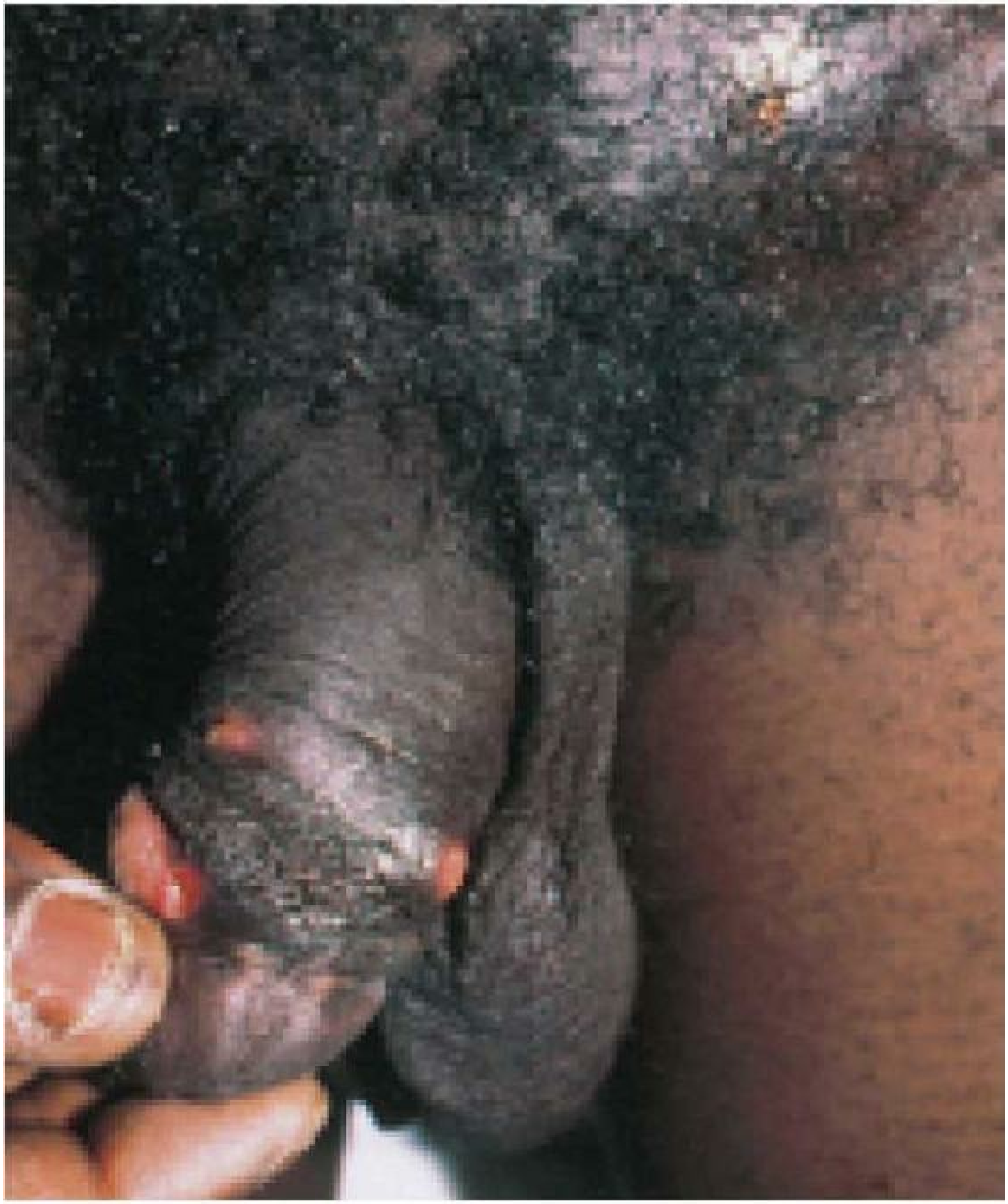

FIGURA 182.2 **Cancro mole com úlceras penianas características,** acompanhadas por adenite inguinal esquerda (bubão).

A apresentação do cancro mole em geral não inclui todas as características clínicas, sendo às vezes atípica. Várias úlceras podem coalescer e formar uma úlcera gigante. As úlceras podem aparecer e em seguida regredir, seguidas de adenite inguinal **(Fig. 182.2)** e supuração dentro de 1 a 3 semanas; esse quadro clínico pode ser confundido com o do linfogranuloma venéreo **(Cap. 213)**. Várias úlceras pequenas podem assemelhar-se à foliculite. Outros diagnósticos diferenciais a serem considerados são as várias infecções que causam ulceração genital, como a sífilis primária, a sífilis secundária (condiloma plano), o herpes genital e a donovanose. Em raros casos, as lesões do cancro mole tornam-se secundariamente infectadas por bactérias; o resultado é uma inflamação extensa.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico do cancro mole muitas vezes é impreciso e deve-se tentar uma confirmação laboratorial nos casos suspeitos. O diagnóstico acurado de cancro mole depende da cultura do *H. ducreyi* a partir da lesão ou de um aspirado de linfonodos supurativos. Como o crescimento do microrganismo é difícil, é necessário o uso de meios seletivos e enriquecidos. Não se dispõe, no comércio, de nenhum ensaio de reação em cadeia da polimerase para *H. ducreyi*; esses testes podem ser realizados por laboratórios clínicos com certificação do Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA), que desenvolveram seus próprios ensaios.

Pode-se estabelecer um diagnóstico provável de cancro mole quando são preenchidos os seguintes critérios: (1) uma ou mais úlceras genitais dolorosas; (2) nenhuma evidência de infecção por *Treponema pallidum* ao exame em campo escuro de exsudato da úlcera ou teste sorológico negativo para sífilis realizado pelo menos sete dias após o aparecimento da úlcera; (3) apresentação clínica típica de cancro mole; e (4) teste negativo para herpes-vírus simples no exsudato da úlcera.

TRATAMENTO *HAEMOPHILUS DUCREYI*

Os esquemas de tratamento recomendados pelos Centers for Disease Control and Prevention incluem: (1) uma dose oral única de 1 g de azitromicina; (2) ceftriaxona (250 mg por via intramuscular em dose única); (3) ciprofloxacino (500 mg por via oral duas vezes ao dia durante três dias); e (4) eritromicina base (500 mg por via oral três vezes ao dia durante sete dias). Os isolados de pacientes que não respondem imediatamente ao tratamento devem ser submetidos a um teste para resistência a antimicrobianos. Nos pacientes com infecção pelo HIV, a resolução pode ser lenta, e às vezes são necessários ciclos mais longos de tratamento. Um fracasso do tratamento clínico em pacientes HIV-soropositivos pode refletir coinfecção, especialmente pelo herpes-vírus simples. Os contatos de pacientes com cancro mole devem ser identificados e tratados, com ou sem sintomas, caso tenham tido relações sexuais com o paciente nos últimos 10 dias antes do início dos sintomas deste.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGIA

A *M. catarrhalis* é um diplococo Gram-negativo não encapsulado, cujo nicho ecológico é o trato respiratório humano. O microrganismo foi inicialmente designado como *Micrococcus catarrhalis*. Em 1970, seu nome mudou para *Neisseria catarrhalis* devido às semelhanças fenotípicas com espécies comensais de *Neisseria*. Com base em uma análise mais rigorosa de sua relação genética, a *Moraxella catarrhalis* é, hoje, a designação amplamente aceita para essa espécie.

EPIDEMIOLOGIA

A colonização nasofaríngea pela *M. catarrhalis* é comum na lactância, com taxas de colonização que variam entre 33 e 100%, dependendo da localização geográfica. Diversos fatores provavelmente são responsáveis por essa variação geográfica, incluindo condições de vida, creches, higiene, tabagismo em casa e genética da população. A prevalência da colonização diminui uniformemente com a idade.

O uso disseminado de vacinas pneumocócicas conjugadas em alguns países resultou em mudanças nos padrões de colonização nasofaríngea em populações residentes. Ocorreu um aumento relativo na colonização por sorotipos de pneumococos não incluídos na vacina, *H. influenzae* não tipável e *M. catarrhalis*. Essas alterações dos padrões de colonização podem estar modificando a distribuição dos patógenos tanto da otite média quanto da rinossinusite em crianças.

PATOGÊNESE

A *M. catarrhalis* provoca infecções da mucosa das vias respiratórias por meio de disseminação contígua a partir de seu local de colonização nas vias respiratórias superiores. Uma infecção viral precedente das vias respiratórias superiores constitui um evento desencadeante comum para a otite média. Nas exacerbações da DPOC, a aquisição de novas cepas é de importância crítica na patogênese. As cepas exibem acentuada diversidade genética e diferenças nas suas propriedades de virulência.

A expressão de várias moléculas de adesina com diferentes especificidades para vários receptores da célula do hospedeiro reflete a importância da adesão à superfície epitelial respiratória na patogênese da infecção. A *M. catarrhalis* invade múltiplos tipos celulares. Sua residência intracelular no tecido linfoide proporciona um reservatório potencial para a sua persistência no trato respiratório humano. À semelhança de muitas bactérias Gram-negativas, *M. catarrhalis* elimina vesículas no meio circundante. As vesículas são internalizadas por células do hospedeiro e medeiam vários mecanismos de virulência, incluindo indução de inflamação e liberação de β-lactamase, a qual pode promover a sobrevida de copatógenos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nas crianças, a *M. catarrhalis* provoca infecções predominantemente da mucosa quando a bactéria migra da nasofaringe para a orelha média ou os seios **(Cap. 44)**. O evento desencadeante para a otite média e a rinossinusite consiste, com frequência, em uma infecção viral precedente. De modo global, as culturas do líquido da orelha média obtido por timpanocentese indicam que a *M. catarrhalis* responde por 15 a 20% dos casos de otite média aguda. A otite média aguda causada por *M. catarrhalis* ou por *H. influenzae* não tipável é clinicamente mais leve do que aquela causada por *S. pneumoniae*, com menos febre e menor prevalência de protuberância da membrana timpânica avermelhada. Entretanto, a ocorrência de sobreposição significativa impede prever a etiologia em determinada criança com base nas manifestações clínicas.

Uma pequena proporção de infecções virais do trato respiratório superior é complicada por rinossinusite bacteriana. As culturas de aspirados dos seios por punção mostram que a *M. catarrhalis* é responsável por cerca de 20% dos casos de rinossinusite bacteriana aguda em crianças e por uma menor proporção nos adultos.

A *M. catarrhalis* constitui uma causa comum de exacerbações em adultos com DPOC. A bactéria passou despercebida nesse contexto clínico, visto que era considerada, há muito tempo, como comensal, e em razão de ela ser facilmente confundida com espécies comensais de *Neisseria* em culturas de secreções respiratórias (ver "Diagnóstico", adiante). Várias linhas independentes de evidências estabeleceram a *M. catarrhalis* como patógeno na DPOC. Elas incluem (1) a demonstração da *M. catarrhalis* nas vias respiratórias inferiores durante exacerbações, (2) a associação da exacerbação à aquisição de novas cepas, (3) elevações dos marcadores inflamatórios em associação à *M. catarrhalis* e (4) desenvolvimento de respostas imunes específicas após a infecção. *M. catarrhalis* constitui a segunda causa bacteriana mais comum de exacerbações da DPOC (depois do *H. influenzae*), conforme demonstrado em um estudo prospectivo de 10 anos; a distribuição das exacerbações associadas à aquisição de novas cepas é mostrada na **Figura 182.3**. Não estão incluídos casos com cultura negativa ou casos a partir dos quais um patógeno foi previamente isolado. Com a aplicação de critérios clínicos rigorosos para definir a etiologia das exacerbações (com culturas tanto positivas quanto negativas), cerca de 10% de todas as exacerbações no mesmo estudo foram causadas por *M. catarrhalis*. As manifestações clínicas de uma exacerbação causada por *M. catarrhalis* assemelham-se àquelas das exacerbações por outros patógenos bacterianos, incluindo *H. influenzae* e *S.*

pneumoniae. Os principais sintomas consistem em tosse com produção aumentada de escarro, purulência do escarro e dispneia em comparação com os sintomas basais.

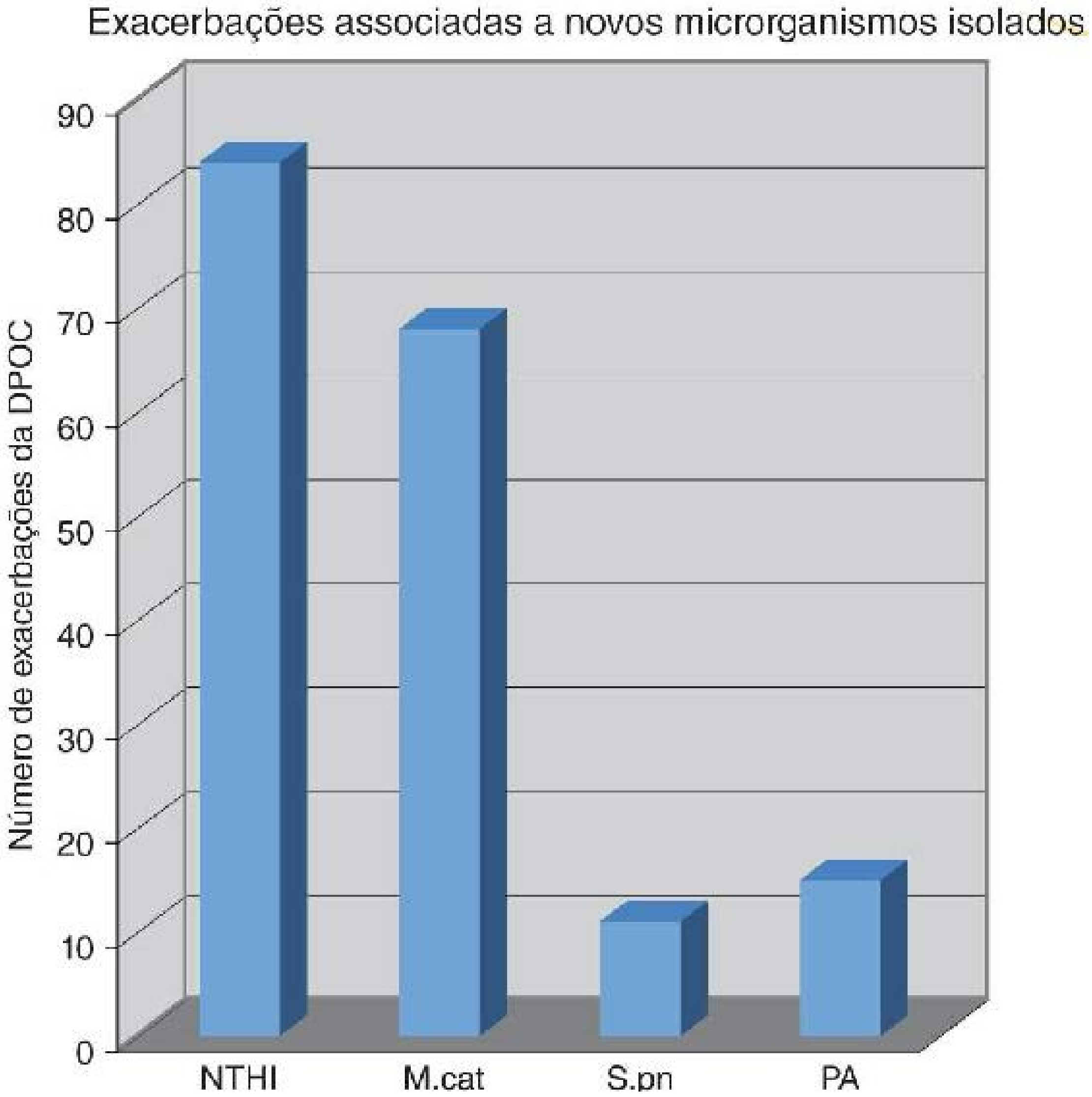

FIGURA 182.3 **Resultados cumulativos de um estudo prospectivo (1994 a 2004) de infecção bacteriana** na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mostrando a etiologia das exacerbações. Os números de exacerbações mostrados indicam a aquisição de uma nova cepa simultaneamente com sintomas clínicos de exacerbação. NTHI, *H. influenzae* não tipável; M. cat, *M. catarrhalis*; S.pn, *Streptococcus pneumoniae*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. *(Adaptada de TF Murphy, GI Parameswaran: Clin Infect Dis 49:124, 2009, com autorização. © 2009 Infectious Diseases Society of America.)*

A pneumonia causada pela *M. catarrhalis* ocorre no idoso, em particular na presença de doença cardiopulmonar subjacente, embora seja infrequente. As infecções invasivas, como bacteremia, endocardite, meningite neonatal e artrite séptica, são raras.

DIAGNÓSTICO

A timpanocentese é necessária para o diagnóstico etiológico da otite média, porém esse procedimento não é realizado de modo rotineiro. Por esse motivo, o tratamento da otite média geralmente é empírico. De modo semelhante, o diagnóstico etiológico de rinossinusite requer um procedimento invasivo, que não costuma estar disponível para o médico. O isolamento da *M. catarrhalis* de uma amostra de escarro expectorado de um adulto com sintomas clínicos de exacerbação é sugestivo, mas não diagnóstico de *M. catarrhalis* como fator etiológico.

Nas culturas, as colônias de *M. catarrhalis* assemelham-se às neissérias que fazem parte da microbiota normal das vias respiratórias superiores. Conforme assinalado anteriormente, a dificuldade em diferenciar as colônias de *M. catarrhalis* das colônias de neissérias em culturas de secreções respiratórias explica, em parte, por que a *M. catarrhalis* tem sido ignorada como patógeno. Em contraste com essas espécies de *Neisseria,* as colônias de *M. catarrhalis* podem ser deslizadas pela superfície da ágar sem ruptura (o “sinal do disco de hóquei”). Além disso, depois de 48 horas de crescimento, as colônias de *M. catarrhalis* adquirem uma cor rosada e tendem a ser maiores do que as colônias de neissérias. Uma variedade de testes bioquímicos pode distinguir a *M. catarrhalis* das neissérias. Dispõe-se no comércio de *kits* que fazem uso dessas reações bioquímicas.

TRATAMENTO *MORAXELLA CATARRHALIS*

A *M. catarrhalis* adquiriu rapidamente β-lactamases durante as décadas de 1970 e 1980; desde então, os padrões de sensibilidade a agentes antimicrobianos permaneceram relativamente estáveis, e, na atualidade, mais de 90% das cepas produzem β-lactamase e, portanto, são resistentes à amoxicilina. A otite média em crianças e as exacerbações da DPOC em adultos geralmente são tratadas de modo empírico com agentes antibacterianos ativos contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. A maioria das cepas de *M. catarrhalis* mostra-se sensível à amoxicilina/ao ácido clavulânico, a cefalosporinas de espectro ampliado, aos novos macrolídeos (azitromicina, claritromicina), ao sulfametoxazol-trimetoprima e às fluoroquinolonas.

183e

Infecções causadas pelo grupo HACEK e por outras bactérias Gram-negativas

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

O GRUPO HACEK

Os microrganismos HACEK são um grupo de bactérias Gram-negativas fastidiosas, cujo crescimento lento exige uma atmosfera contendo dióxido de carbono. Entre as espécies que compõem esse grupo estão diversas espécies de *Haemophilus*, espécies d e *Aggregatibacter* (anteriormente *Actinobacillus*) , *Cardio-bacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*. As bactérias HACEK normalmente residem na cavidade oral e têm sido associadas a infecções locais da boca. São também conhecidas como causa de infecções sistêmicas graves – mais frequentemente endocardite bacteriana, que pode desenvolver-se em valvas nativas ou em próteses valvares **(Cap. 155)**.

Em grandes casuísticas, até 0,8 a 6% dos casos de endocardite infecciosa são atribuídos a microrganismos HACEK, mais frequentemente espécies de *Aggregatibacter,* espécies de *Haemophilus*, e *C. hominis.* Em geral, ocorre infecção invasiva em pacientes com história de cardiopatia valvar, em geral no contexto de procedimento dentário recente ou infecção nasofaríngea. As valvas aórtica e mitral são as mais acometidas. Em comparação com a endocardite não HACEK, a HACEK ocorre em pacientes mais jovens e está mais associada a manifestações embólicas, vasculares e imunológicas, mas menos associada à insuficiência cardíaca congestiva. A evolução clínica da endocardite por HACEK tende a ser subaguda, em particular a causada por *Aggregatibacter* ou *Cardiobacterium*. No entanto, a endocardite por *K. kingae* pode ter uma apresentação mais agressiva. É comum haver embolização sistêmica. A prevalência global de grandes êmbolos associados à endocardite por HACECK varia de 28 a 71% nas diferentes séries. No ecocardiograma, são observadas vegetações valvares em 85% dos pacientes. As espécies de *Aggregatibacter* e *Haemophilus,* na maioria dos casos, causam vegetações na valva mitral; o *Cardiobacterium* está associado a vegetações na valva aórtica. O laboratório de microbiologia deve ser alertado sobre a suspeita de envolvimento de microrganismo HACEK; entretanto, a maioria das culturas com isolamento de microrganismo HACEK torna-se positiva na primeira semana, particularmente em sistemas de cultura aperfeiçoados, como o BACTEC. Além disso, as técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) (p. ex., das valvas cardíacas) e outras ferramentas, como espectrometria com ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz - *time of flight* (MALDI-TOF) realizada diretamente nas colônias no ágar, estão facilitando o diagnóstico das infecções por HACEK. Em razão do crescimento lento dos microrganismos, o teste de sensibilidade pode ser difícil, e a produção de β-lactamases pode não ser detectada. Resistência é mais encontrada nas espécies de *Haemophilus* e *Aggregatibacter*. A metodologia do teste E pode aumentar a acurácia do teste de sensibilidade. O prognóstico geral para os casos de endocardite por HACEK é excelente e significativamente melhor do que para as endocardites causadas por patógenos não HACEK.

Espécies de Haemophilus O *Haemophilus parainfluenzae* é a espécie mais isolada nos casos de endocardite por HACEK. Entre os pacientes com endocardite por HACEK causada por espécies de *Haemophilus*, 60% terão estado doentes há menos de dois meses da apresentação, e 19 a 50% evoluem com insuficiência cardíaca congestiva. Em séries mais antigas foram relatadas taxas de mortalidade de até 30 a 50%; entretanto, estudos mais recentes documentaram taxas de mortalidade inferiores a 5%. O *H. parainfluenzae* foi isolado em outros quadros infecciosos, como meningite, abscessos cerebrais, dentários, pélvicos e hepáticos, pneumonia, infecção urinária e septicemia.

Espécies de Aggregatibacter As espécies de *Aggregatibacter* que mais causam endocardite infecciosa são *A. actinomycetemcomitans*, *A.* (anteriormente *Haemophilus*) *aphrophilus* e *A. paraphrophilus*. As espécies de *Aggregatibacter* estão com mais frequência associadas à endocardite de prótese valvar do que as de *Haemophilus*. O *A. actinomycetemcomitans* pode ser isolado de infecções e abscessos de tecidos moles em associação ao *Actinomyces israelii*. Em geral, os pacientes que desenvolvem endocardite por *Aggregatibacter* apresentam doença periodontal grave ou foram submetidos recentemente a procedimentos odontológicos na presença de lesão cardíaca valvar subjacente. A doença é insidiosa; ela pode evoluir por vários meses antes do estabelecimento do diagnóstico. As complicações mais frequentes são fenômenos embólicos, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. O *A. actinomycetemcomitans* foi isolado em pacientes com abscesso cerebral, meningite, endoftalmite, parotidite, osteomielite, infecção urinária, pneumonia e empiema, entre outras infecções, enquanto o *A. aphrophilus* está frequentemente associado a infecções ósseas e articulares.

Cardiobacterium hominis O *C. hominis* causa principalmente endocardite em pacientes com cardiopatia valvar subjacente ou com próteses valvares. Esse microrganismo acomete com mais frequência a valva aórtica. Muitos pacientes apresentam sinais e sintomas de infecção crônica antes do diagnóstico, com evidências de embolização arterial, vasculite, acidentes vasculares encefálicos, glomerulonefrite por imunocomplexos ou artrite na apresentação. As complicações comuns incluem embolização, aneurismas micóticos e insuficiência cardíaca congestiva. Uma segunda espécie, o *C. valvarum*, foi descrita em associação a endocardite.

Eikenella corrodens A *E. corrodens* é mais frequentemente isolada de locais de infecção juntamente com outras espécies bacterianas. As fontes clínicas da *E. corrodens* incluem locais de feridas por mordedura humana (lesões por punho fechado), endocardite, infecções de tecidos moles, osteomielite, infecções de cabeça e pescoço, infecções respiratórias, corioamnionite, infecções ginecológicas associadas a dispositivos intrauterinos, meningite e abscessos cerebrais, bem como abscessos viscerais. Esse microrganismo é a causa menos comum de endocardite por HACEK.

Kingella kingae Em razão do aprimoramento das metodologias microbiológicas e dos métodos moleculares, como o PCR em tempo real, o isolamento de *K. kingae* é cada vez mais comum. A inoculação de amostras clínicas (p. ex., líquido sinovial) em frascos de hemocultura para aeróbios aumenta o isolamento desse microrganismo. Mais de 50% dos casos de infecção por *K. kingae* ocorrem em ossos e articulações; a maioria dos demais é formada por endocardite infecciosa e bacteremia. Com o exame de PCR do líquido sinovial é possível identificar a *K. kingae* nos casos com cultura negativa. Alguns trabalhos demonstram que o *K. kingae* ultrapassou o *Staphylococcus aureus* como principal causa de artrite séptica em crianças. As infecções invasivas por *K. kingae* com bacteremia estão associadas a infecções do trato respiratório superior e a estomatite em 80% dos casos. As taxas de colonização orofaríngea com *K. kingae* são mais altas nos primeiros 3 anos de vida (detectada em cerca de 10% das crianças), coincidindo com a maior incidência de infecções ósseas por esse microrganismo. A bacteremia por *K. kingae* pode manifestar-se na forma de exantema petequial semelhante àquele observado na sepse por *Neisseria meningitidis*.

A endocardite infecciosa, ao contrário de outras infecções causadas pela *K. kingae*, ocorre em crianças de mais idade e adultos. A maioria dos pacientes apresenta doença valvar preexistente. Há alta incidência de complicações, incluindo embolia arterial, acidentes vasculares encefálicos, insuficiência tricúspide e insuficiência cardíaca congestiva com colapso cardiovascular.

TRATAMENTO ENDOCARDITE POR HACEK

(Quadro 183e.1.) A ceftriaxona (2 g/dia) é o medicamento de primeira linha para endocardite por HACEK. Os dados sobre o uso de levofloxacino (500-750 mg/dia) para tratamento de endocardite por HACEK são insuficientes, mas esse medicamento pode ser considerado uma alternativa para pacientes intolerantes à terapia com β-lactâmico. Vale ressaltar que a *Eikenella* é resistente a clindamicina, metronidazol e aminoglicosídeos.

QUADRO 183e.1 **TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR ORGANISMOS DO GRUPO HACEK**

Organismos	Terapia preferencial	Agentes alternativos	Comentários
Haemophilus spp. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus*, outras espécies *Cardiobacterium hominis* *Eikenella corrodens* *Kingella kingae*	Ceftriaxona (2 g/dia)	Ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina a cada 6 h)	Foi descrita resistência à ampicilina/sulbactam em infecções por espécies de *Haemophilus* e de *Aggregatibacter* spp.
		Levofloxacino (500-750 mg/d)	Os dados sobre o uso de levofloxacino para tratamento de endocardite são insuficientes. As fluoroquinolonas não são recomendadas para tratamento de pacientes < 18 anos de idade.
		Penicilina (16-18 milhões de unidades 4/4h) ou ampicilina (2 g 4/4h)	Pode-se usar penicilina ou ampicilina se o microrganismo for sensível. Entretanto, considerando o crescimento lento das bactérias do grupo HACEK, o teste de sensibilidade pode ser difícil de realizar e talvez não se detecte a produção de β-lactamase.

A endocardite de valvas nativas deve ser tratada durante quatro semanas com antibióticos, enquanto a endocardite de próteses valvares exige seis semanas de tratamento. As taxas de cura para a endocardite de próteses valvares por HACEK parecem ser altas. Ao contrário da endocardite de próteses valvares causada por outros microrganismos Gram-negativos, a endocardite por HACEK é frequentemente curada com antibioticoterapia apenas – isto é, sem necessidade de intervenção cirúrgica.

OUTRAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Achromobacter xylosoxidans O *Achromobacter* (anteriormente *Alcaligenes*) *xylosoxidans* provavelmente faz parte da microbiota intestinal endógena e foi isolado de uma variedade de fontes de água, incluindo água de poço, líquidos intravenosos (IV) e umidificadores. Os hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes com câncer e com neutropenia pós-quimioterapia, cirrose, insuficiência renal crônica e fibrose cística têm risco aumentado. Os surtos hospitalares e os pseudossurtos de infecção pelo *A. xylosoxidans* foram atribuídos a líquidos contaminados, e a doença clínica foi associada a isolados de vários locais, incluindo o sangue (frequentemente na presença de dispositivos intravasculares). A bacteremia por *A. xylosoxidans* adquirida na comunidade costuma ocorrer no contexto da pneumonia. Há lesões cutâneas metastáticas presentes em 20% dos casos. A taxa de mortalidade relatada chega a 67%

– um percentual semelhante às taxas para outras pneumonias bacterêmicas por microrganismos Gram-negativos.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

(Quadro 183e.2.) O tratamento baseia-se no teste de sensibilidade *in vitro* de todos os isolados clinicamente relevantes; é comum haver resistência a múltiplos antibióticos. Meropeném, tigeciclina e colistina normalmente são os agentes mais ativos.

Espécies de *Aeromonas* Mais de 85% das infecções por *Aeromonas* são causados por *A. hydrophila, A. caviae* e *A. veronii* biovar *sobria.* A *Aeromonas* prolifera em água potável, na água fresca e no solo. Ainda há controvérsia sobre a *Aeromonas* ser causa de gastrenterite bacteriana; com frequência, ocorre colonização assintomática do trato intestinal por *Aeromonas*. Entretanto, comprovou-se que alguns casos raros de síndrome hemolítico-urêmica após diarreia sanguinolenta foram secundários à presença de *Aeromonas*.

A *Aeromonas* causa sepse e bacteremia em lactentes com múltiplos problemas médicos e em hospedeiros imunocomprometidos, em particular naqueles com câncer ou doença hepatobiliar. A *A. caviae* está associada à bacteremia relacionada com cuidados de saúde. Podem ocorrer infecção e sepse por *Aeromonas* em pacientes que sofreram traumatismo (incluindo traumatismo grave com mionecrose) e em pacientes queimados expostos a *Aeromonas* por contaminação ambiental (com água doce ou terra) das feridas. As taxas de mortalidade relatadas variam de 25% em adultos imunocomprometidos com sepse a > 90% em pacientes com mionecrose. A *Aeromonas* pode causar ectima gangrenoso (vesículas hemorrágicas circundadas por borda de eritema com necrose e ulceração centrais; ver **Fig. 25e.35**), lembrando as lesões observadas na infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Esse microrganismo causa infecções hospitalares relacionadas a cateteres, incisões cirúrgicas ou uso de sanguessugas. Outras manifestações incluem fasceíte necrosante, meningite, peritonite, pneumonia e infecções oculares.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *AEROMONAS*

(Quadro 183e.2.) As espécies de *Aeromonas* geralmente são sensíveis às fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino na dose de 500 mg via oral [VO] a cada 12 h ou 400 mg IV a cada 12 h), às cefalosporinas de terceira e quarta gerações, ao carbapeném e aos aminoglicosídeos, mas há relatos de resistência a todos esses agentes. Como a *Aeromonas* pode produzir várias β-lactamases, incluindo carbapenemases, deve-se realizar teste de sensibilidade para orientar o tratamento. A profilaxia com antibióticos (p. ex., com ciprofloxacino) é indicada quando são usadas sanguessugas medicinais.

QUADRO 183e.2 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA OUTRAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Microrganismo	Opções de tratamento	Comentários
Achromobacter xylosoxidans	Meropeném, tigeciclina, colistina	O tratamento deve ser baseado em teste de sensibilidade *in vitro*; é comum a resistência a múltiplos antibióticos nesses microrganismos.
Aeromonas spp.	Fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino), cefalosporinas de terceira e quarta gerações, carbapeném, aminoglicosídeos	
Elizabethkingia/Chryseobacterium spp.	Fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, piperacilina/tazobactam	
Rhizobium radiobacter	Fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, carbapeném	
Shewanella spp.	Fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, inibidores β-lactâmico/β-lactamase, carbapeném, aminoglicosídeos	
Capnocytophaga spp.	Ampicilina/sulbactam	Deve-se optar por penicilina se o isolado for sabidamente sensível
Pasteurella multocida	Ampicilina/sulbactam ou ceftriaxona	Deve-se optar por penicilina se o isolado for sabidamente sensível. A *P. multocida* também é sensível a tetraciclinas e fluoroquinolonas.

Espécies de Capnocytophaga Esse gênero de cocobacilos Gram-negativos fusiformes e fastidiosas é anaeróbio facultativo, o qual necessita de atmosfera enriquecida com dióxido de carbono para seu crescimento ideal. A *C. ochracea,* a *C. gingivalis,* a *C. haemolytica* e a *C. sputigena* foram associadas à sepse em hospedeiros imunocomprometidos, em particular pacientes neutropênicos com ulcerações orais. Essas espécies também foram isoladas de muitos outros locais, em geral como parte de infecção polimicrobiana. As infecções por *Capnocytophaga* são, em sua maioria, contíguas com a orofaringe (p. ex., doença periodontal, infecções do trato respiratório, abscessos cervicais e endoftalmite).

A *C. canimorsus* e a *C. cynodegmi* são endógenas na boca de caninos **(Cap. 167e)**. Os pacientes infectados por essas espécies com frequência relatam mordedura por cão ou exposição a cães sem arranhões ou mordeduras. A asplenia, a terapia com glicocorticoides e o abuso de álcool constituem condições predisponentes que podem estar associadas à sepse grave com choque e coagulação intravascular disseminada. Em geral, os pacientes apresentam exantema petequial, o qual pode evoluir de lesões purpúricas para gangrena. Meningite, endocardite, celulite, osteomielite e artrite séptica também foram associadas a esses microrganismos.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *CAPNOCYTOPHAGA*

(Quadro 183e.2.) Considerando a produção crescente de β-lactamase, atualmente recomenda-se administrar um derivado da penicilina associado a um inibidor da β-lactamase – como ampicilina/sulbactam (1,5 a 3,0 g de ampicilina a cada 6 h) – para tratamento empírico das infecções causadas por espécies de *Capnocytophaga*. Se o isolado for sabidamente sensível, as infecções por *C. canimorsus* devem ser tratadas com penicilina (12 a 18 milhões de unidades a cada 4 h). A *Capnocytophaga* também é sensível à clindamicina (600 a 900 mg a cada 6 a 8 h). Esse esquema ou a ampicilina/sulbactam devem ser administrados profilaticamente a pacientes asplênicos que tenham sofrido lesões por mordedura de cão.

Espécies de Elizabethkingia/Chryseobacterium *Elizabethkingia meningoseptica* (anteriomente *Chryseobacterium meningosepticum*) é uma causa importante de infecções hospitalares, incluindo surtos causados por líquidos contaminados (p. ex., desinfetantes e antibióticos aerossolizados) e infecções esporádicas por dispositivos de demora, tubos de nutrição e outros dispositivos associados a líquidos. A infecção hospitalar por *E. meningoseptica* acomete geralmente recém-nascidos ou pacientes com imunossupressão subjacente (p. ex., relacionada com neoplasia maligna ou diabetes melito). Há relatos de meningite causada por *C. meningoseptica* (principalmente em recém-nascidos), assim como pneumonia, sepse, endocardite, bacteremia e infecções de tecidos moles. A maioria dos trabalhos publicados é de Taiwan. O *C. indologenes* causou bacteremia, sepse e pneumonia em pacientes imunocomprometidos com dispositivos de longa permanência.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *ELIZABETHKINGIA/CHRYSEOBACTERIUM*

(Quadro 183e.2.) Esses microrganismos frequentemente são suscetíveis às fluoroquinolonas e ao trimeoprima-sulfametoxazol. Eles podem ser sensíveis a agentes β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase, como piperacilina-tazobactam, mas também podem produzir β-lactamase de espectro ampliado e metalo-β-lactamase. Há indicação de realizar teste de sensibilidade.

Pasteurella multocida A *P. multocida* é um cocobacilo Gram-negativo de coloração bipolar que coloniza os tratos respiratórios e gastrintestinal de animais domésticos; as taxas de colonização da orofaringe são de 70 a 90% em gatos e de 50 a 65% em cães. A *P. multocida* pode ser transmitida a seres humanos por meio de mordeduras ou arranhaduras, ou pelo trato respiratório, por contato com poeira contaminada ou gotículas infecciosas, ou, ainda, por depósito do microrganismo sobre pele ou mucosas lesionadas durante as lambidas. A maior parte das infecções nos seres humanos acomete a pele e os tecidos moles; quase dois terços dessas infecções são causados por gatos. Os pacientes nos extremos da vida ou com distúrbios subjacentes graves (p. ex., cirrose, diabetes melito) correm maior risco de manifestações sistêmicas, incluindo meningite, peritonite, osteomielite e artrite séptica, endocardite e choque séptico; entretanto, também há casos descritos em indivíduos sadios de todas as faixas etárias. Quando inalada, a *P. multocida* pode causar infecção aguda do trato respiratório, particularmente em pacientes com doença subjacente dos seios da face ou dos pulmões.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *PASTEURELLA MULTOCIDA*

A *P. multocida* é sensível à penicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas de segunda e de terceira gerações, tetraciclinas e fluoroquinolonas. Foram relatadas cepas produtoras de β-lactamase.

OUTROS MICRORGANISMOS

O *Rhizobium* (anteriormente *Agrobacterium*) *radiobacter* geralmente tem sido associado a infecções na presença de dispositivos médicos, incluindo infecções relacionadas a cateteres intravasculares, infecções de próteses articulares e valvares e peritonite causada por cateteres de diálise. Também foram descritos casos de endoftalmite após cirurgia de catarata. A maior parte das infecções por *R. radiobacter* ocorre em hospedeiros imunocomprometidos, particularmente em indivíduos com neoplasia maligna ou infecção por HIV. As cepas geralmente são sensíveis a fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira e de quarta gerações e carbapenêmicos **(Quadro 183e.2)**.

A *Shewanella putrefaciens* e a *S. algae* são microrganismos ubíquos encontrados principalmente na água do mar. Os tecidos desvitalizados podem ser colonizados com *Shewanella* e servem como nicho para a infecção sistêmica. As espécies de *Shewanella* provocam infecções da pele e dos tecidos moles, úlceras crônicas dos membros inferiores, infecções da orelha, infecções do trato biliar, pneumonia, fasceíte necrosante, bacteremia e sepse. A evolução fulminante está associada à cirrose, neoplasia maligna ou outras condições subjacentes graves. Os microrganismos frequentemente são suscetíveis a fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, inibidores β-lactâmicos/β-lactamase, carbapenêmicos e aminoglicosídeos **(Quadro 183e.2)**.

O *Chromobacterium violaceum* foi implicado em infecções potencialmente fatais com sepse grave e abscessos metastáticos, particularmente em crianças com deficiência da função dos neutrófilos (p. ex., crianças com doença granulomatosa crônica). O *Ochrobactrum anthropi* causa infecções relacionadas a cateteres venosos centrais em hospedeiros imunocomprometidos; foram descritas outras infecções invasivas. Outros microrganismos implicados em infecções humanas incluem espécies de *Weeksella*; vários grupos CDC, como Ve-1 e Ve-2; espécies de *Flavimonas*; espécies de *Sphingobacterium*; e *Oligella urethralis*. Recomenda-se ao leitor consultar livros de referências especializados para informações adicionais sobre esses microrganismos.

184

Infecções por *Legionella*

Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin

A *legionelose* refere-se a duas síndromes clínicas causadas por bactérias do gênero *Legionella*. A *febre de Pontiac* é uma doença febril aguda e autolimitada, correlacionada sorologicamente a espécies do gênero *Legionella*, enquanto a *doença dos legionários* é a designação para a pneumonia causada por essas espécies. A doença dos legionários foi identificada pela primeira vez em 1976, quando ocorreu um surto de pneumonia, em um hotel na Filadélfia, durante uma convenção da Legião Americana.

MICROBIOLOGIA

A família *Legionellaceae* compreende mais de 50 espécies, com mais de 70 sorogrupos. A espécie *L. pneumophila* é responsável por 80 a 90% das infecções humanas e abrange pelo menos 16 sorogrupos; os sorogrupos 1, 4 e 6 são os mais comumente implicados nas infecções humanas. Até o momento, 18 espécies, além da *L. pneumophila*, foram associadas a infecções humanas, entre as quais *L. micdadei* (o agente da pneumonia de Pittsburgh), *L. bozemanii, L. dumoffii* e *L. longbeachae* são as mais comuns. Os membros da família *Legionellaceae* são bacilos Gram-negativos aeróbios que não crescem em meios microbiológicos de rotina. O meio utilizado para a cultura da *Legionella* é o ágar com extrato de levedura de carvão vegetal tamponado (BCYE, de *buffered charcoal yeast extract*).

ECOLOGIA E TRANSMISSÃO

Os hábitats da *L. pneumophila* são os meios aquáticos, como os lagos e riachos. A *L. longbeachae* foi isolada do solo natural. A terra comercializada para vasos foi sugerida como reservatório de infecções por *L. longbeachae* na Austrália e Nova Zelândia. As legionelas podem sobreviver em ampla variedade de condições ambientais; assim, por exemplo, os microrganismos podem sobreviver durante anos em amostras de água refrigerada. As coleções naturais de água contêm apenas um pequeno número de legionelas. Entretanto, quando esses microrganismos penetram em reservatórios de água construídos pelo homem (como sistemas de água potável), podem crescer e proliferar. Os fatores reconhecidos que aumentam a colonização e a amplificação das legionelas incluem temperaturas mornas (25°-42°C) e presença de crosta e sedimento. A *L. pneumophila* pode formar microcolônias dentro de biofilmes;

a sua erradicação dos sistemas de água potável exige o uso de desinfetantes capazes de penetrar no biofilme. A presença de microrganismos simbióticos, incluindo algas, amebas, protozoários ciliados e outras bactérias aquáticas, promove o crescimento de legionelas. Esses microrganismos podem invadir protozoários de vida livre e multiplicar-se em seu interior.

As chuvas intensas e as inundações podem resultar na entrada de grandes números de legionelas nos sistemas de distribuição de água, levando a um surto de casos. Os grandes prédios com mais de três andares costumam ser colonizados por *Legionella*. A doença dos legionários esporádica adquirida na comunidade tem sido ligada à colonização de hotéis, prédios comerciais, fábricas e, até mesmo, casas particulares. Os sistemas de água potável em hospitais e instituições de cuidados prolongados têm sido a fonte de doença dos legionários associada a cuidados de saúde.

Por outro lado, as torres de resfriamento e os condensadores de evaporação foram superestimados como fontes de *Legionella* causadora de doença humana. As primeiras pesquisas que implicaram as torres de resfriamento antecedem a descoberta de que o microrganismo também pode ocorrer na água potável. Em muitos surtos atribuídos a torres de resfriamento, casos de doença dos legionários continuaram ocorrendo, apesar da desinfecção das torres; foi constatado que a água potável constitui a verdadeira fonte. Os postulados de Koch nunca foram preenchidos nos casos de *Legionella* ligados a surtos associados a torres de resfriamento como o foram para a doença dos legionários adquirida em hospitais. Todavia, em raros casos, as torres de resfriamento têm sido implicadas em surtos adquiridos na comunidade, incluindo um surto em Múrcia, na Espanha. Conforme já assinalado, as infecções causadas por *L. longbeachae* foram associadas à terra usada para vasos, porém o modo de transmissão ainda não foi esclarecido.

Existem diversos modos de transmissão da *Legionella* aos seres humanos, como aerossolização, aspiração e instilação direta nos pulmões durante as manipulações do trato respiratório. Atualmente, a aspiração constitui o modo predominante de transmissão, mas ainda não foi esclarecido se a *Legionella* penetra nos pulmões por meio de colonização da orofaringe ou diretamente por meio da ingestão de água contaminada. Foi demonstrada a ocorrência de colonização da orofaringe por *Legionella* em pacientes submetidos à transplante. As sondas nasogástricas foram relacionadas com a doença dos legionários hospitalar; a microaspiração de água contaminada foi o suposto modo de transmissão. A cirurgia com anestesia geral constitui um fator de risco conhecido compatível com aspiração. É particularmente convincente a incidência relatada de 30% de doença dos legionários pós-operatória entre pacientes submetidos a cirurgias da cabeça e do pescoço em um hospital com suprimento de água contaminada; a aspiração constitui uma complicação pós-operatória reconhecida nesses casos. Um estudo observacional mostrou que pacientes com doença dos legionários hospitalar foram submetidos à intubação endotraqueal com frequência e duração significativamente maiores do que pacientes com pneumonias hospitalares de outras etiologias.

A aerossolização de *Legionella* por meio de dispositivos com água de torneira, incluindo banheiras de hidromassagem, nebulizadores e umidificadores, foi ligada a casos ocorridos em pacientes. Uma máquina de vapor ultrassônica no setor de produção de uma mercearia foi a fonte em surtos na comunidade. A febre de Pontiac foi associada a aerossóis contendo *Legionella* de máquinas que utilizam água, torres de resfriamento, condicionadores de ar e banheira de hidromassagem.

EPIDEMIOLOGIA

Pneumonia adquirida na comunidade A incidência da doença dos legionários depende do grau de contaminação do reservatório aquático, do estado imune dos indivíduos expostos à água desse reservatório, da intensidade da exposição e da disponibilidade de testes laboratoriais especializados nos quais o diagnóstico correto pode ser baseado. Numerosos estudos prospectivos classificaram a *Legionella* entre as quatro principais causas microbianas de pneumonia adquirida na comunidade, respondendo por 2 a 13% dos casos. (O *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Chlamydia pneumoniae* ocupam habitualmente o primeiro, o segundo e o terceiro lugares, respectivamente.) Com base em um estudo multi-hospitalar de pneumonia adquirida na comunidade em Ohio, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimaram que apenas 3% dos casos de doença dos legionários adquiridos na comunidade são diagnosticados de modo correto. Estudos observacionais de pneumonia adquirida na comunidade mostraram que a doença dos legionários em grande parte não foi reconhecida, a não ser que um teste para *Legionella* fosse aplicado rotineiramente a todos os pacientes com pneumonia; esses estudos conduzidos na Espanha e na Alemanha levaram à detecção de um número aumentado de casos pela Europa. É provável que os estudos observacionais em Taiwan e na Austrália forneçam um resultado semelhante, com um maior número de casos identificados pela Ásia com o aumento do índice de suspeita.

Pneumonia hospitalar A *Legionella* é responsável por 10 a 50% dos casos de pneumonia hospitalar quando o sistema de abastecimento de água do hospital está colonizado com os microrganismos. A incidência da doença dos legionários hospitalar depende do grau de contaminação da água potável, definido pela taxa de positividade de amostras de água em locais distais; por outro lado, o uso de critérios quantitativos do número de unidades formadoras de colônias por mililitro demonstrou se inútil.

A cultura pró-ativa do suprimento de água hospitalar aumentou a detecção da doença dos legionários hospitalar e simultaneamente permitiu um diagnóstico rápido, possibilitando a administração precoce de antibioticoterapia. Nos primeiros anos após o seu reconhecimento, a doença dos legionários foi documentada principalmente nos Estados Unidos. À medida que as modalidades diagnósticas (em particular o teste do antígeno urinário) passaram a ser mais usadas, foram documentados casos em hospitais europeus. De modo semelhante, após o decreto das diretrizes de saúde pública em Taiwan, foram identificados casos atribuíveis à água potável hospitalar em hospitais de Taiwan. Os fatores de risco para a doença dos legionários consistem em tabagismo, doença pulmonar crônica, idade avançada, hospitalização anterior com alta no decorrer de 10 dias antes do aparecimento dos sintomas de pneumonia, e imunossupressão. As condições imunossupressoras que predispõem à doença dos legionários consistem em transplante, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tratamento com glicocorticoides ou com antagonistas do fator de necrose tumoral α. Todavia, em um estudo prospectivo de grande porte da pneumonia adquirida na comunidade, 28% dos pacientes com a doença dos legionários não apresentaram esses fatores de risco clássicos. Na atualidade, casos hospitalares estão sendo reconhecidos entre neonatos e crianças imunossuprimidas.

Pneumonia em receptores de transplante Os receptores de transplante parecem correr risco acentuadamente elevado de pneumonia por *Legionella*. Esse elevado risco pode ser devido a um viés diagnóstico, tendo em vista a extensa pesquisa de patógenos oportunistas com sintomas de pneumonia, bem como a imunossupressão prolongada nessa população de pacientes. Em geral, a doença dos legionários ocorre dentro de três meses após o transplante. Observa-se a presença de cavitação na radiografia de tórax mais frequentemente em receptores de transplante, e as taxas de mortalidade são mais altas.

Febre de Pontiac A febre de Pontiac ocorre em epidemias. A elevada taxa de ataque (> 90%) reflete a sua transmissão aérea.

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

A *Legionella* penetra nos pulmões por meio de aspiração ou inalação direta. A fixação do microrganismo às células do hospedeiro é mediada por *pili* bacterianos do tipo IV, proteínas do choque térmico, uma proteína principal da membrana externa e complemento. Como o microrganismo possui *pili* capazes de mediar a adesão às células epiteliais do trato respiratório, as condições que comprometem a depuração mucociliar, como tabagismo, doença pulmonar ou alcoolismo, predispõem à doença dos legionários.

As respostas imunes, tanto inatas quanto adaptativas, desempenham um papel na defesa do hospedeiro. Os receptores semelhantes ao *Toll* medeiam o reconhecimento da *L. pneumophila* nos macrófagos alveolares e intensificam o recrutamento precoce dos neutrófilos para o local de infecção. Os macrófagos alveolares fagocitam as legionelas por um mecanismo convencional ou de enrolamento. Após a sua fagocitose, *L. pneumophila* escapa da destruição intracelular ao inibir a infusão do fagossomo com o lisossomo. Embora muitos microrganismos sejam destruídos, alguns proliferam no interior da célula até esta sofrer ruptura; a seguir, as bactérias são novamente fagocitadas por fagócitos recém-recrutados, e um novo ciclo recomeça. O papel dos neutrófilos na imunidade parece ser mínimo: os pacientes com neutropenia não exibem predisposição à doença dos legionários. Embora a *L. pneumophila* seja suscetível a sistemas microbiológicos dependentes de oxigênio *in vitro*, resiste à destruição pelos neutrófilos. O sistema imune humoral é ativo contra a *Legionella*. É possível medir anticorpos imunoglobulina (Ig) M e IgG tipo-específicos algumas semanas após a infecção. Os anticorpos *in vitro* promovem a destruição da *Legionella* por fagócitos (neutrófilos, monócitos e macrófagos alveolares). Os animais imunizados desenvolvem uma resposta humoral específica com resistência subsequente à exposição à *Legionella*. Entretanto, os anticorpos não intensificam a lise pelo complemento nem inibem a multiplicação intracelular dentro dos fagócitos.

Foi estabelecida a sequência do genoma da *L. pneumophila*. Acredita-se que uma ampla variedade de transportadores de membrana dentro do genoma possa otimizar o uso de nutrientes na água e no solo.

Algumas cepas de *L. pneumophila* são claramente mais virulentas do que outras, embora os fatores precisos que medeiam a virulência permaneçam incertos. Por exemplo, embora múltiplas cepas possam colonizar sistemas de distribuição de água, apenas algumas provocam doença em pacientes expostos à água desses sistemas. Pelo menos um epítopo de superfície da *L. pneumophila* do sorogrupo 1 está associado à virulência. Um anticorpo monoclonal do subtipo mAb2 foi associado à virulência. A *L. pneumophila* do sorogrupo 6 está mais comumente envolvida na doença dos legionários hospitalar e tende a estar mais associada a um desfecho adverso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Febre de Pontiac A febre de Pontiac consiste em uma doença aguda, autolimitada e semelhante à gripe, com período de incubação de 24 a 48 horas. Não há o desenvolvimento de pneumonia. Os sintomas mais comuns, os quais ocorrem em 97% dos casos, consistem em mal-estar, fadiga e mialgias. A febre (habitualmente com calafrios) é observada em 80 a 90% dos casos, e ocorre cefaleia em 80%. Outros sintomas (observados em menos de 50% dos casos) consistem em artralgias, náusea, tosse, dor abdominal e diarreia. Algumas vezes, detecta-se leucocitose modesta com predomínio de neutrófilos. Ocorre recuperação completa dentro de poucos dias; não há necessidade de antibioticoterapia. Alguns pacientes podem apresentar cansaço durante algumas semanas após a recuperação. O diagnóstico é estabelecido por soroconversão de anticorpos. Foi relatada a ocorrência de febre de Pontiac causada por *L. longbeachae* expostos à terra para vasos.

Doença dos legionários (pneumonia) A doença dos legionários é com frequência incluída no diagnóstico diferencial de "pneumonia atípica", juntamente com a pneumonia causada por *C. pneumoniae, Chlamydophila, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* e alguns vírus. As semelhanças clínicas entre as pneumonias "atípicas" incluem tosse improdutiva com baixa frequência de escarro francamente purulento. Em geral, as manifestações clínicas da doença dos legionários são mais graves do que as da maioria das pneumonias "atípicas". A evolução e o prognóstico da pneumonia por *Legionella* assemelham-se mais estreitamente aos da pneumonia pneumocócica bacterêmica do que aos da pneumonia causada por outros patógenos "atípicos". Os pacientes com a doença dos legionários adquirida na comunidade apresentam uma probabilidade significativamente maior de serem internados em unidade de terapia intensiva (UTI) à apresentação do que os pacientes com pneumonia decorrente de outras etiologias.

O período de incubação da doença dos legionários costuma ser de 2 a 10 dias, embora tenham sido documentados períodos mais longos de incubação. A febre é quase universal. Em um estudo observacional, 20% dos pacientes tiveram temperaturas acima de 40°C. Os sinais e sintomas podem incluir desde uma tosse leve e febre baixa até estupor com infiltrado pulmonar disseminado e falência de múltiplos sistemas. A tosse leve observada na doença dos legionários é apenas ligeiramente produtiva. Algumas vezes, o escarro é raiado de sangue. A dor torácica – pleurítica ou não – pode constituir manifestação proeminente e, quando acompanhada de hemoptise, pode levar ao diagnóstico incorreto de embolia pulmonar. A dispneia é relatada em cerca de 33 a 50% dos pacientes. As dificuldades gastrintestinais são frequentemente pronunciadas; 10 a 20% dos pacientes apresentam dor abdominal, náuseas e vômitos. A diarreia (mais aquosa do que sanguinolenta) é relatada em 25 a 50% dos casos. As anormalidades neurológicas mais comuns consistem em confusão ou alteração do estado mental; entretanto, os numerosos sintomas neurológicos relatados incluem desde cefaleia e letargia até encefalopatia. No início da doença, são observados sintomas inespecíficos – mal-estar, fadiga, anorexia e cefaleia. As mialgias e artralgias são incomuns, porém proeminentes em alguns pacientes. Os sintomas das vias respiratórias superiores, como a coriza, são raros.

A bradicardia relativa tem sido excessivamente enfatizada como achado diagnóstico útil; ocorre primariamente em pacientes de mais idade com pneumonia grave. São detectados estertores no exame de tórax no início da evolução, e são encontradas evidências de consolidação com a evolução da doença. O exame do abdome pode revelar hipersensibilidade generalizada ou localizada.

Embora as manifestações clínicas frequentemente consideradas clássicas da doença dos legionários possam sugerir o diagnóstico **(Quadro 184.1)**, estudos comparativos prospectivos mostraram que as manifestações clínicas são, em geral, inespecíficas e que a doença dos legionários não é facilmente distinguível da pneumonia de outras etiologias. Em uma revisão de 13 estudos de pneumonia adquirida na comunidade, as manifestações clínicas que ocorreram com frequência significativamente maior na doença dos legionários consistiram em diarreia, achados neurológicos (incluindo confusão) e temperatura de > 39°C. A hiponatremia, elevação das provas de função hepática e hematúria também ocorreram com mais frequência na doença dos legionários. Outras anormalidades laboratoriais consistiram em elevação da creatina fosfoquinase, hipofosfatemia, elevação da creatinina sérica e proteinúria.

QUADRO 184.1 INDÍCIOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DA DOENÇA DOS LEGIONÁRIOS

Diarreia
Febre alta (> 40°C)
Numerosos neutrófilos, porém nenhum microrganismo revelado pela coloração de Gram das secreções respiratórias
Hiponatremia (nível sérico de sódio < 131 mg/dL)
Incapacidade de responder a antibióticos β-lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) e aminoglicosídeos
Ocorrência de doença em ambiente em que se sabe que o suprimento de água potável está contaminado por *Legionella*
Início dos sintomas dentro de 10 dias após a alta hospitalar (legionelose hospitalar, a qual se manifesta após alta ou transferência)

Os casos esporádicos de doença dos legionários parecem ser mais graves do que os casos associados a surtos e adquiridos em hospitais, presumivelmente porque o seu diagnóstico é tardio. Os resultados do estudo alemão CAPNETZ mostraram que, entre os casos de pneumonia por *Legionella* adquirida na comunidade, o pacientes ambulatoriais são tão comuns quanto os pacientes hospitalizados.

Legionelose extrapulmonar Como a porta de entrada para a *Legionella* é o pulmão em quase todos os casos, as manifestações extrapulmonares resultam habitualmente de disseminação hematogênica a partir do pulmão. A *Legionella* foi identificada nos linfonodos, no baço, no fígado ou nos rins em necropsia de casos. Rinossinusite, peritonite, pielonefrite, infecção da pele e dos tecidos moles, artrite séptica e pancreatite têm ocorrido predominantemente em pacientes imunossuprimidos. A sequela mais grave, que consiste em disfunção neurológica, é rara, porém pode ser debilitante. Os déficits neurológicos mais comuns em longo prazo – ataxia e dificuldades da fala – resultam de disfunção cerebelar.

Os autores especulam que as anormalidades cardíacas observadas em pacientes sem pneumonia podem ser causadas pela água contaminada por *Legionella*, a qual entra por um local intravenoso, um tubo torácico ou uma ferida cirúrgica, com disseminação subsequente para uma prótese valvar, o miocárdio e o pericárdio. Essa hipótese é sustentada por casos relatados no Stanford University Hospital, onde foram observadas infecções de ferida esternal e endocardite de próteses valvares por *L. pneumophila*. A fonte identificada foi uma pia na enfermaria de recuperação pós-operatória.

Radiografia de tórax Praticamente todos os pacientes com a doença dos legionários apresentam radiografias de tórax anormais que revelam infiltrados pulmonares por ocasião da apresentação clínica. Em alguns casos de doença hospitalar, a febre e os sintomas do trato respiratório têm precedido o aparecimento do infiltrado na radiografia. Os achados radiológicos são inespecíficos. O derrame pleural é evidente em 28 a 63% dos pacientes na sua internação. Nos pacientes imunossuprimidos, em particular naqueles em uso de glicocorticoides, podem-se observar opacidades nodulares arredondadas distintas; essas lesões podem sofrer expansão e cavitação **(Fig. 184.1)**. De forma semelhante, podem ocorrer abscessos em hospedeiros imunossuprimidos. A progressão dos infiltrados e do derrame pleural na radiografia de tórax, a despeito da antibioticoterapia apropriada na primeira semana, é comum, e a melhora radiográfica aparece mais tarde, vários dias após a melhora clínica. A resolução completa dos infiltrados leva 1 a 4 meses. A tomografia computadorizada (TC) é mais sensível do que a radiografia de tórax, pode demonstrar a existência de doença mais extensa e deve ser realizada se houver febre persistente durante o tratamento com antibióticos presumivelmente efetivos **(Fig. 184.2)**.

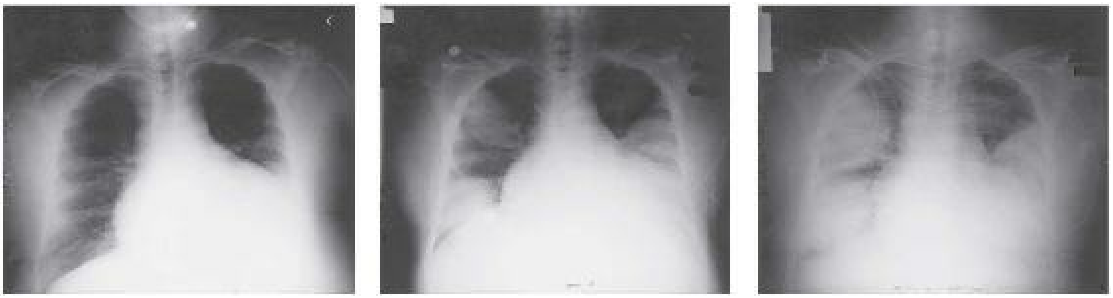

FIGURA 184.1 **Achados na radiografia de tórax de um homem de 52 anos de idade** que apresentou pneumonia subsequentemente diagnosticada como doença dos legionários. O paciente era fumante e apresentava doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como miocardiopatia alcoólica; havia recebido glicocorticoides. *Legionella pneumophila* foi identificada por meio de coloração com anticorpo fluorescente direto e cultura de escarro. ***À esquerda:*** radiografia de tórax basal que mostra cardiomegalia de longa data. ***Centro:*** radiografia de tórax feita na internação mostrando novas opacidades circulares. ***À direita:*** radiografia de tórax obtida três dias após a internação durante o tratamento com eritromicina.

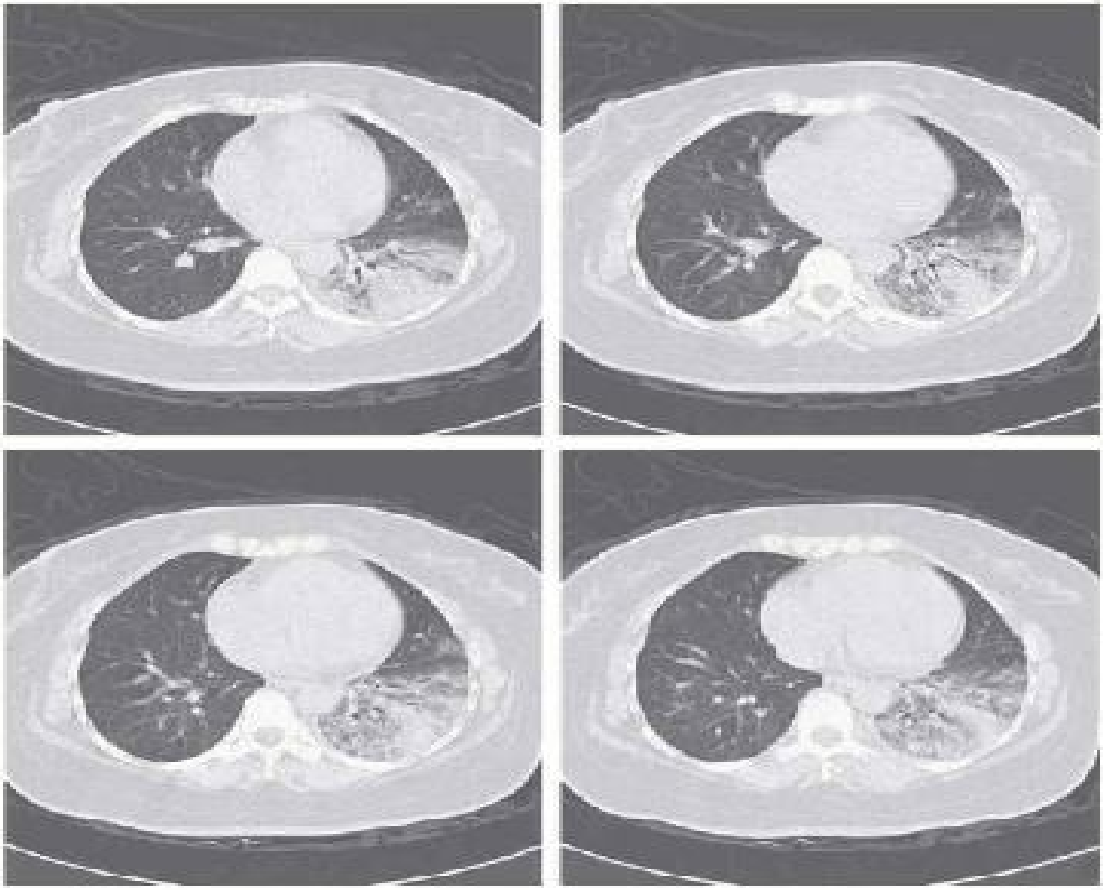

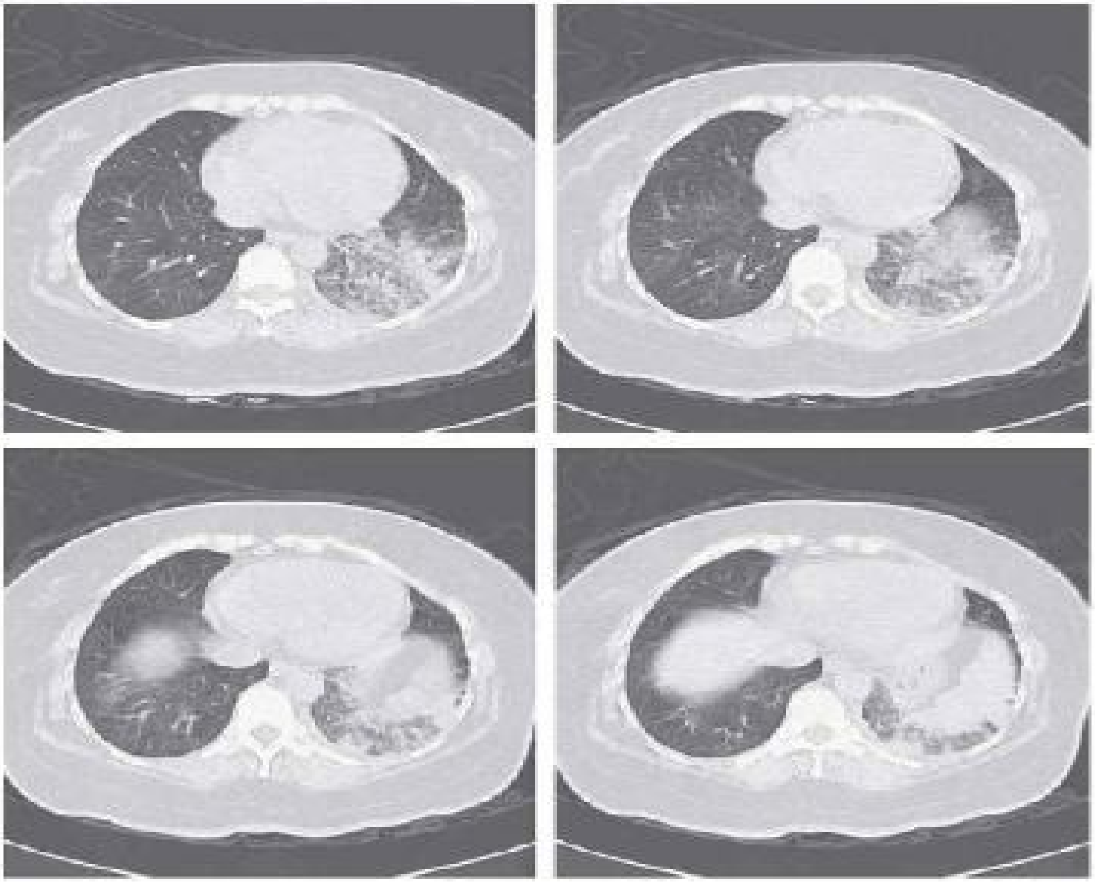

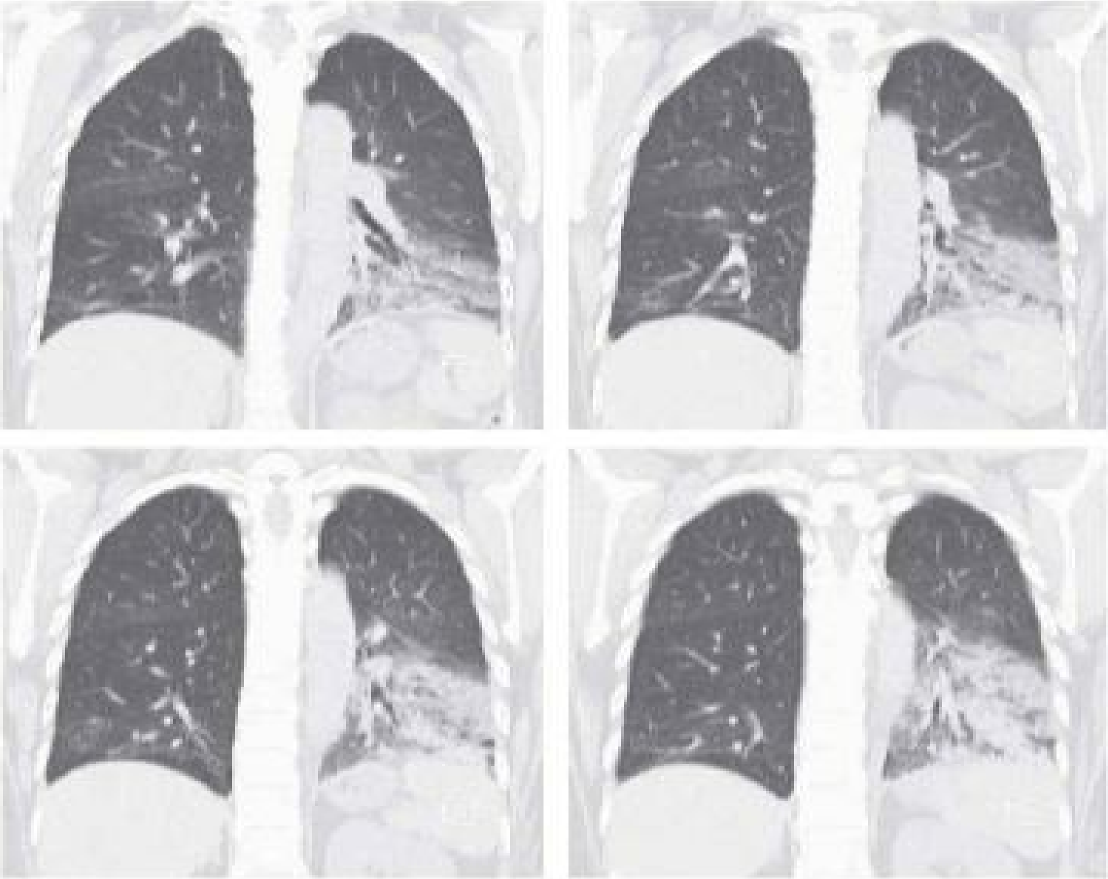

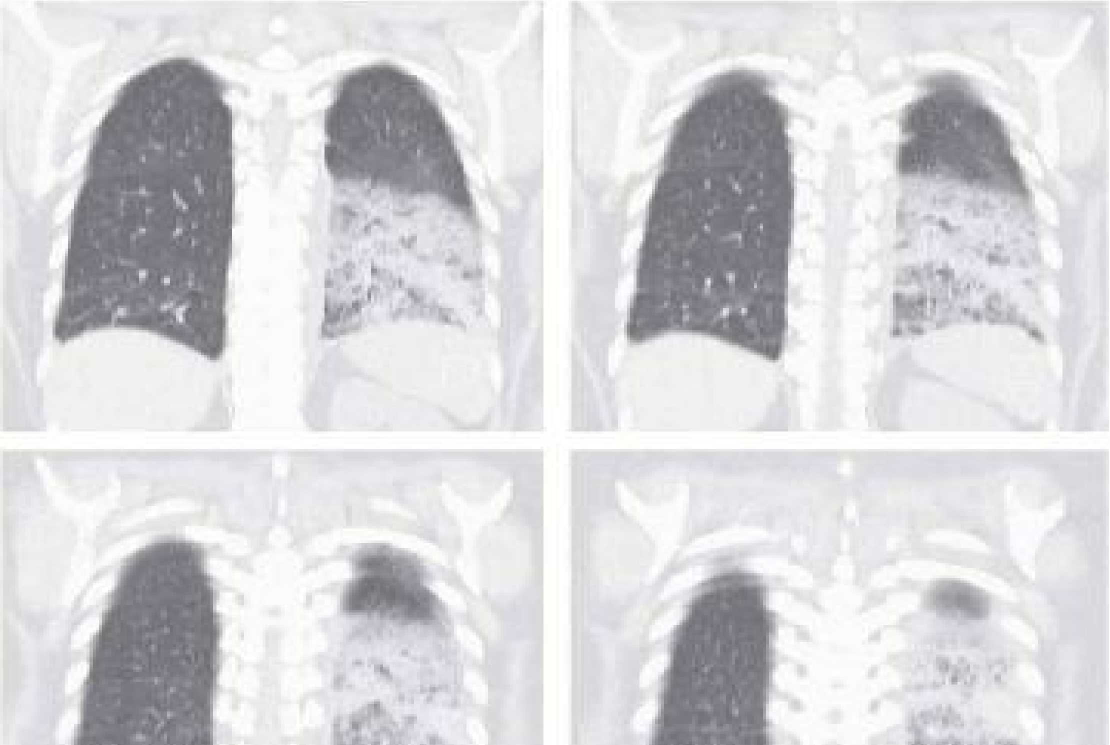

FIGURA 184.2 Tomografia computadorizada (TC) de uma mulher de 49 anos de idade sem condições subjacentes que apresentou pneumonia adquirida na comunidade. A TC revelou infiltrados multilobares, alguns dos quais não estavam tão proeminentes na radiografia de tórax. As culturas de amostras de escarro da paciente e do suprimento de água de sua residência revelaram *Legionella pneumophila* do sorogrupo 1. *(Imagens por cortesia do Dr. Wen-Chien Ko, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.)*

DIAGNÓSTICO

Tendo em vista as manifestações clínicas inespecíficas da doença dos legionários e as taxas elevadas de mortalidade da doença não tratada, recomenda-se o uso do teste para *Legionella* – particularmente o teste do antígeno de *Legionella* urinário – para todos os pacientes com pneumonia, incluindo aqueles com pneumonia ambulatorial e crianças hospitalizadas. É necessária uma disponibilidade mais ampla das culturas para *Legionella*, uma vez que o teste do antígeno urinário pode diagnosticar apenas *L. pneumophila* do sorogrupo 1. Nos hospitais onde a água potável é comprovadamente colonizada por espécies de *Legionella*, as culturas para esse microrganismo devem ser rotineiramente disponíveis.

O diagnóstico de doença dos legionários exige testes microbiológicos especiais **(Quadro 184.2)**. A sensibilidade das amostras de broncoscopia é semelhante àquela das amostras de escarro para cultura em meios seletivos; se não houver escarro disponível, as amostras de broncoscopia poderão levar ao crescimento do microrganismo. O líquido do lavado broncoalveolar apresenta taxa maior de crescimento do que as amostras de lavado brônquico. Deverá ser efetuada uma toracocentese se for constatada a presença de derrame pleural, e o líquido deverá ser avaliado por coloração com anticorpo fluorescente direto (AFD), cultura e ensaio de antígeno desenvolvido para uso na urina.

QUADRO 184.2 UTILIDADE DE EXAMES LABORATORIAIS ESPECIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DOS LEGIONÁRIOS

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Cultura		
Escarro[a]	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Coloração do escarro com anticorpo fluorescente direto	50-70	96-99
Teste do antígeno urinário[b]	70	100
Sorologia de anticorpos[c]	40-60	96-99

[a] Uso de múltiplos meios seletivos com corantes. [b] Confiável apenas para *L. pneumophila* do sorogrupo 1. [c] Teste da imunoglobulina (Ig) G e IgM em amostras de soro das fases aguda e convalescente. Um único título de ≥ 1:256 é considerado presuntivo, enquanto uma elevação de quatro vezes

nos títulos entre as fases aguda e convalescente é considerada definitiva. Os títulos alcançam um pico dentro de três meses.

Coloração A coloração de Gram de material obtido de locais normalmente estéreis, como o líquido pleural ou tecido pulmonar, sugere algumas vezes o diagnóstico; os esforços para a detecção da *Legionella* no escarro por meio da coloração de Gram revelam numerosos leucócitos, porém nenhum microrganismo. Quando são visualizados, os microrganismos aparecem como pequenos bacilos Gram-negativos pleomórficos e pálidos. Os microrganismos *L. micdadei* podem ser detectados em amostras clínicas na forma de bacilos fraca ou parcialmente álcool-ácido-resistente.

A coloração por AFD é rápida e altamente específica, porém menos sensível do que a cultura devido à necessidade de um grande número de microrganismos para visualização microscópica. Esse teste tende mais a ser positivo na doença avançada do que no início da doença.

Cultura O método definitivo de diagnóstico da infecção por *Legionella* consiste no isolamento do microrganismo de secreções respiratórias, embora seja necessária uma cultura de 3 a 5 dias. Os antibióticos acrescentados ao meio de cultura suprimem o crescimento da microbiota competitiva de locais não estéreis, e os corantes visualizam as colônias e ajudam na sua identificação. É necessário o uso de múltiplos meios BCYE seletivos para atingir uma sensibilidade máxima. Quando as placas de cultura exibem um crescimento excessivo de outra microbiota, o pré-tratamento da amostra com ácido ou calor pode melhorar acentuadamente a positividade. Com frequência, a *L. pneumophila* é isolada de escarro que não é purulento ao exame macroscópico ou microscópico; as amostras de escarro que contêm mais de 25 células epiteliais por campo de grande aumento (achado que sugere classicamente a presença de contaminação) ainda podem permitir o crescimento da *L. pneumophila*.

Detecção de anticorpos É necessário efetuar um teste de anticorpos em amostras de soro das fases aguda e convalescente. Uma elevação de quatro vezes no título é diagnóstica; com frequência, são necessárias 12 semanas para a detecção de resposta dos anticorpos. Um único título de 1:128 em um paciente com pneumonia fornece evidência circunstancial da doença dos legionários. Os CDC utilizam um título de 1:256 como evidência presuntiva de doença dos legionários. A sorologia é utilizada principalmente em estudos epidemiológicos. A especificidade da sorologia para outras espécies de *Legionella* além de *L. pneumophila* é incerta; ocorre reatividade cruzada entre as espécies de *Legionella* e com alguns bacilos Gram-negativos. A sorologia é usada como critério para diagnóstico da febre de Pontiac.

Antígeno urinário O ensaio para o antígeno solúvel de *Legionella* na urina ocupa o segundo lugar depois da cultura em termos de sensibilidade e é altamente específico.

Dispõe-se no comércio de um ensaio imunocromatográfico rápido (BinaxNOW; Alere, Waltham, MA). Esse ensaio é relativamente barato e de fácil execução. A desvantagem é o fato de que o teste do antígeno urinário só é confiável para *L. pneumophila* do sorogrupo 1, que é responsável por cerca de 80% das infecções por *Legionella*. A reatividade cruzada com outros sorogrupos de *L. pneumophila* e com outras espécies de *Legionella* foi detectada em até 22% das amostras de urina de pacientes com casos comprovados por cultura. O antígeno urinário pode ser detectado três dias após o início da doença clínica e desaparece em dois meses; a positividade pode ser prolongada quando os pacientes recebem glicocorticoides. O teste não é afetado pela administração de antibióticos.

Métodos moleculares A coloração por AFD pode identificar diversas espécies de *Legionella*. Ambos os corantes de anticorpos policlonais e anticorpos monoclonais são comercialmente disponíveis. A reação em cadeia da polimerase (PCR) com sondas de DNA está sendo aplicada em hospitais selecionados, porém ainda não está disponível no comércio. A PCR mostrou-se ligeiramente útil na identificação da *Legionella* em amostras de água ambiental. Não é possível efetuar associações epidemiológicas com facilidade com a PCR, visto que o patógeno infectante não está disponível para subtipagem molecular.

A pró-calcitonina pode ser usada como indicador de gravidade da doença em pacientes na UTI. A resposta clínica aos antibióticos pode ser monitorada pelos níveis de pró-calcitonina.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR *LEGIONELLA*

Como a *Legionella* é um patógeno intracelular, os antibióticos capazes de atingir concentrações intracelulares elevadas têm mais probabilidade de serem clinicamente efetivos. As doses dos vários medicamentos usados no tratamento da infecção por *Legionella* estão relacionadas no **Quadro 184.3**.

QUADRO 184.3 ANTIBIOTICOTERAPIA PARA A INFECÇÃO POR LEGIONELLA

Antimicrobiano	Dose[a]
Macrolídeos	
Azitromicina	500 mg[b] VO ou IV[c] a cada 24 h
Claritromicina	500 mg VO ou IV[c] a cada 12 h
Quinolonas	
Levofloxacino	750 mg IV a cada 24 h
	500 mg[b] VO a cada 24 h
Ciprofloxacino	400 mg IV a cada 8 h

	750 mg VO a cada 12 h
Moxifloxacino	400 mg[b] VO a cada 24h
Cetolídeo	
Telitromicina	800 mg VO a cada 24 h
Tetraciclinas	
Doxiciclina	100 mg[b] VO ou IV a cada 12h
Minociclina	100 mg[b] VO ou IV a cada 12h
Tetraciclina	500 mg VO ou IV a cada 6 h
Tigeciclina	Dose de ataque de 100 mg IV; a seguir, 50 mg IV a cada 12 h
Outros	
Sulfametoxazol-trimetoprima	800/160 mg IV a cada 8 h
	800/160 mg VO a cada 12 h
Rifampicina[d]	300 a 600 mg VO ou IV a cada 12 h

[a] As doses provêm da experiência clínica. [b] Os autores recomendam dobrar a primeira dose. [c] A formulação IV não está disponível em alguns países.
[d] A rifampicina só deve ser utilizada em combinação com um macrolídeo ou uma quinolona.
Abreviações: IV, intravenoso; VO, via oral.

Os macrolídeos (especialmente a azitromicina) e as quinolonas respiratórias constituem, na atualidade, os antibióticos de escolha, mostrando-se eficazes como a monoterapia. Em comparação com a eritromicina, os macrolídeos mais recentes possuem atividade *in vitro* superior, exibem maior atividade intracelular, alcançam concentrações mais altas nas secreções respiratórias e no tecido pulmonar, e apresentam menos efeitos adversos. A farmacocinética dos novos macrolídeos e das quinolonas também permite a administração de uma ou duas doses ao dia. As quinolonas constituem os antibióticos preferidos para os receptores de transplante, visto que tanto os macrolídeos quanto a rifampicina interagem farmacologicamente com a ciclosporina e o tacrolimo. Estudos retrospectivos não controlados mostraram que as complicações da pneumonia ocorrem em menor número e a resposta clínica é mais rápida em pacientes que recebem quinolonas do que nos tratados com macrolídeos. O tratamento inicial deve ser administrado por via intravenosa. Em geral, obtém-se uma resposta clínica em 3 a 5 dias, quando pode se instituir o tratamento oral. A duração total do tratamento no hospedeiro imunocompetente é de 10 a 14 dias.

Os agentes alternativos incluem a tetracilina e seus análogos, a doxiciclina e a minociclina. A tigeciclina mostra-se ativa *in vitro*, porém a experiência clínica com esse fármaco é mínima. Relatos informais descreveram sucessos e fracassos com o sulfametoxazol-trimetoprima, o imipenem e a clindamicina.

Para pacientes em estado crítico, os autores usam esquemas de combinação de azitromicina, uma quinolona e/ou rifampicina. Essa prática é empírica e não é sustentada por estudos comparativos. A rifampicina é altamente ativa *in vitro* e em modelos celulares. Sua interação com outros medicamentos e seu efeito colateral de hiperbilirrubinemia reversível podem ser minimizados limitando-se a duração do tratamento a 3 a 5 dias. Um ciclo mais longo de tratamento (três semanas) pode ser apropriado para pacientes imunossuprimidos e para aqueles com doença avançada. No caso da azitromicina, com meia-vida longa, um ciclo de 5 a 10 dias é suficiente.

A febre de Pontiac exige apenas tratamento sintomático sem tratamento antimicrobiano.

PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade da doença dos legionários variam de acordo com a doença subjacente do paciente, o seu estado imune, a gravidade da pneumonia e o momento de administração da terapia antimicrobiana apropriada. As taxas de mortalidade são mais altas (80%) entre os pacientes imunossuprimidos que não recebem tratamento antimicrobiano apropriado no início da evolução da doença. Com a antibioticoterapia apropriada e administrada no momento correto, as taxas de mortalidade da doença dos legionários adquirida na comunidade em pacientes imunocompetentes varia de 0 a 11%; sem tratamento, esse valor pode atingir 31%. Em um estudo de sobreviventes de um surto da doença dos legionários adquirida na comunidade, foram observados sequelas de fadiga, sintomas neurológicos e fraqueza em 63 a 75% dos pacientes 17 meses após o tratamento com antibióticos.

PREVENÇÃO

Recomenda-se uma cultura ambiental rotineira do suprimento de água do hospital para *Legionella* como abordagem à prevenção da doença dos legionários hospitalar. As diretrizes que exigem essa abordagem proativa foram adotadas em vários estados dos EUA. A presença de *Legionella* no suprimento de água exige o uso de testes laboratoriais especializados (particularmente culturas em meios seletivos e teste do antígeno urinário) para pacientes com pneumonia hospitalar. Um ponto de corte de 30% para a presença de *Legionella* na água de múltiplos locais hospitalares leva a um alto índice de suspeita. Quando se ultrapassa o ponto de corte de 30%, é necessário realizar testes diagnósticos para *Legionella* em todos os casos de pneumonia hospitalar, e devem-se considerar medidas direcionadas para eliminar o microrganismo do suprimento de água. Os critérios quantitativos em determinado local de água (unidades formadoras de colônias [UFC]/mL) demonstraram ser inconsistentes e não confiáveis na previsão da doença.

Os estudos realizados mostraram que nem um alto grau de limpeza externa do sistema de água nem a aplicação rotineira de medidas de manutenção diminuem a frequência ou intensidade da contaminação por *Legionella*. Por conseguinte, as diretrizes de engenharia e normas de construção, embora rotineiramente defendidas como medidas preventivas, têm pouco impacto sobre a presença da *Legionella*.

As culturas ambientais para *Legionella* de amostras de torneiras de água fria, torneiras de água quente, tubulações de recirculação de água quente e reservatórios de água irão revelar a fonte das infecções hospitalares. A desinfecção do sistema de água potável do hospital constitui uma medida preventiva efetiva para os casos de doença dos legionários hospitalar, visto que esse suprimento constitui o reservatório de *Legionella*. Em áreas geográficas onde o clima é semitropical, as tubulações de água fria podem ser colonizadas por *Legionella*.

A ionização com cobre e prata constitui um método seguro para a erradicação de *Legionella*. Diferentemente da eficácia da descontaminação por dióxido de cloro e cloração, a da ionização não é afetada por altas temperaturas da água. Os sistemas de ionização são de fácil instalação, e os íons são inodoros, com efeitos adversos mínimos. A eficácia da ionização com cobre e prata foi documentada em hospitais do mundo inteiro. Uma revisão abrangente de 10 estudos publicados concluiu que a ionização com cobre e prata é efetiva para o controle de *Legionella*, contanto que os níveis de íons sejam monitorados. Se a colonização da água fria por *Legionella* for a fonte de um surto, o dióxido de cloro e a monocloramina oferecem vantagens. O dióxido de cloro, o qual com frequência constitui a opção mais barata, penetra melhor nos biofilmes e é menos corrosivo do que o cloro. A principal desvantagem do dióxido de cloro é a necessidade de manter uma quantidade residual efetiva em todo o sistema de suprimento de água potável, particularmente no sistema de água quente. A erradicação da *Legionella* pelo dióxido de cloro pode exigir vários meses – o que representa uma desvantagem em situações de surto. A monocloramina é uma modalidade promissora de desinfecção. A hipercloração não é mais recomendada devido a seu alto custo, carcinogenicidade, efeitos corrosivos na tubulação e eficácia duvidosa.

Os filtros de água descartáveis (0,2 μm) no local de utilização podem constituir uma opção econômica e efetiva em áreas de alto risco (p. ex., UTI e unidades de transplante). Esses filtros podem ser usados por um período limitado em uma situação de surto.

Métodos ineficazes e também dispendiosos que frequentemente são divulgados incluem a remoção da estagnação (“zonas mortas”) no sistema de distribuição da água e substituição ou desinfecção/limpeza de saídas distais. As pessoas que trabalham no controle de infecções devem supervisionar a seleção da tecnologia de desinfecção e devem aplicar critérios baseados em evidências quando fazem uma escolha. Não cabe aos administradores de postos de saúde a responsabilidade da escolha e monitoração subsequente das medidas necessárias para a eliminação e o controle da *Legionella*.

185

Pertússis e outras infecções por *Bordetella*

Karina A. Top, Scott A. Halperin

A pertússis é uma infecção aguda do trato respiratório causada pela *Bordetella pertussis*. O termo *pertussis* significa "tosse violenta", que descreve apropriadamente a característica mais constante e proeminente da doença. Outra característica comum da doença é um ruído inspiratório produzido no final de um episódio de tosse paroxística. Entretanto, essa característica mostra-se variável: é incomum em lactentes com ≤ 6 meses de idade e com frequência ausente em crianças maiores e adultos. A denominação chinesa para a pertússis é "tosse de 100 dias", descrevendo precisamente a evolução clínica da doença. A identificação da *B. pertussis* foi inicialmente relatada por Bordet e Gengou, em 1906, e as vacinas foram produzidas nas duas décadas seguintes.

MICROBIOLOGIA

Entre as 10 espécies identificadas do gênero *Bordetella,* apenas três são de importância clínica significativa. A *B. pertussis* infecta somente os seres humanos e constitui a espécie de *Bordetella* mais importante causadora de doença humana. A *B. parapertussis* produz uma doença em seres humanos que se assemelha à pertússis, porém é mais leve; foram documentadas coinfecções por *B. parapertussis* e *B. pertussis*. Com o aprimoramento da metodologia diagnóstica da reação em cadeia da polimerase (PCR), até 20% dos pacientes com síndrome semelhante à pertússis foram identificados com infecção por *B. holmesii*, a qual antigamente se acreditava ser uma causa incomum de bacteremia. A *B. bronchiseptica* é um importante patógeno de animais domésticos que causa tosse canina em cães, rinite atrófica e pneumonia em porcos, bem como pneumonia em gatos. Tanto a infecção respiratória quanto infecções oportunistas por *B. bronchiseptica* são relatadas, em certas ocasiões, no homem. *B. petrii*, *B. hinzii* e *B. ansorpii* foram isoladas de pacientes imunocomprometidos.

As espécies de *Bordetella* são bacilos Gram-negativos pleomórficos aeróbios que compartilham características genotípicas comuns. A *B. pertussis* e *B. parapertussis* são as espécies mais parecidas, mas a *B. parapertussis* não expressa o gene que codifica a toxina da pertússis. A *B. pertussis* é um microrganismo fastidioso de crescimento lento que necessita de meio de cultura seletivo e que forma pequenas colônias bifurcadas e brilhantes. As colônias suspeitas são provavelmente identificadas como *B. pertussis* por meio do teste do anticorpo fluorescente direto ou aglutinação com antissoro específico de cada espécie. A *B. pertussis* é, ainda, diferenciada de outras espécies de *Bordetella* pelas suas características bioquímicas e de motilidade.

A *B. pertussis* produz uma ampla série de toxinas e produtos biologicamente ativos, importantes na sua patogênese e imunidade. Esses fatores de virulência estão, em sua maioria, sob o controle de um único *locus* genético que regula a sua produção, resultando em modulação antigênica e variação de fase. Embora esses processos ocorram tanto *in vitro* quanto *in vivo*, sua importância na biopatologia de tais microrganismos permanece desconhecida; podem desempenhar um papel na persistência intracelular e disseminação de pessoa a pessoa. O fator de virulência mais importante do microrganismo é a *toxina da pertússis,* composta por uma subunidade B de ligação a oligômeros e um promotor A, enzimaticamente ativo, que ribosila uma proteína reguladora de ligação dos nucleotídeos da guanina (proteína G) com difosfato de adenosina (ADP) nas células-alvo, produzindo uma variedade de efeitos biológicos. A toxina da pertússis apresenta uma atividade mitogênica importante, afeta a circulação dos linfócitos e serve como adesina para a ligação das bactérias às células ciliadas respiratórias. Outros fatores de virulência e adesinas importantes incluem a *hemaglutinina filamentosa*, um componente da parede celular, e a *pertactina,* uma proteína da membrana externa. As *fímbrias*, apêndices bacterianos que desempenham um papel na fixação das bactérias, constituem os principais antígenos contra os quais os anticorpos aglutinadores são dirigidos. Esses anticorpos aglutinadores foram, historicamente, os principais meios de sorotipagem das cepas de *B. pertussis.* Outros fatores de virulência incluem a citotoxina traqueal, provocando lesão do epitélio respiratório; a toxina da adenilato ciclase, comprometendo a função das células imunes do hospedeiro; a toxina dermonecrótica, podendo contribuir para a lesão da mucosa respiratória; e o lipo-oligossacarídeo, possuindo propriedades semelhantes às das outras endotoxinas de bactérias Gram-negativas.

EPIDEMIOLOGIA

A pertússis é uma doença altamente contagiosa, cuja taxa de ataque é de 80 a 100% entre os contatos domiciliares não imunizados e de 20% entre os contatos domiciliares em populações bem imunizadas. A infecção tem uma distribuição mundial, com surtos cíclicos a cada 3 a 5 anos (um padrão que vem persistindo a despeito da imunização disseminada). A pertússis ocorre em todos os meses; todavia, nos Estados Unidos, atinge o seu pico de atividade no verão e outono.

Nos países em desenvolvimento, a pertússis continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade infantis. A incidência relatada de pertússis no mundo inteiro diminuiu em decorrência de uma melhor cobertura com vacinas **(Fig. 185.1)**.

Todavia, as taxas de cobertura ainda são de < 50% em muitos países em desenvolvimento; a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 90% da carga da pertússis ocorrem em regiões em desenvolvimento. Além disso, o relato superestimado da cobertura de imunização e a subnotificação da doença resultam em considerável subestimativa da carga global da pertússis. A OMS estimou que, em 2008, ocorreram 195.000 mortes por pertússis entre crianças.

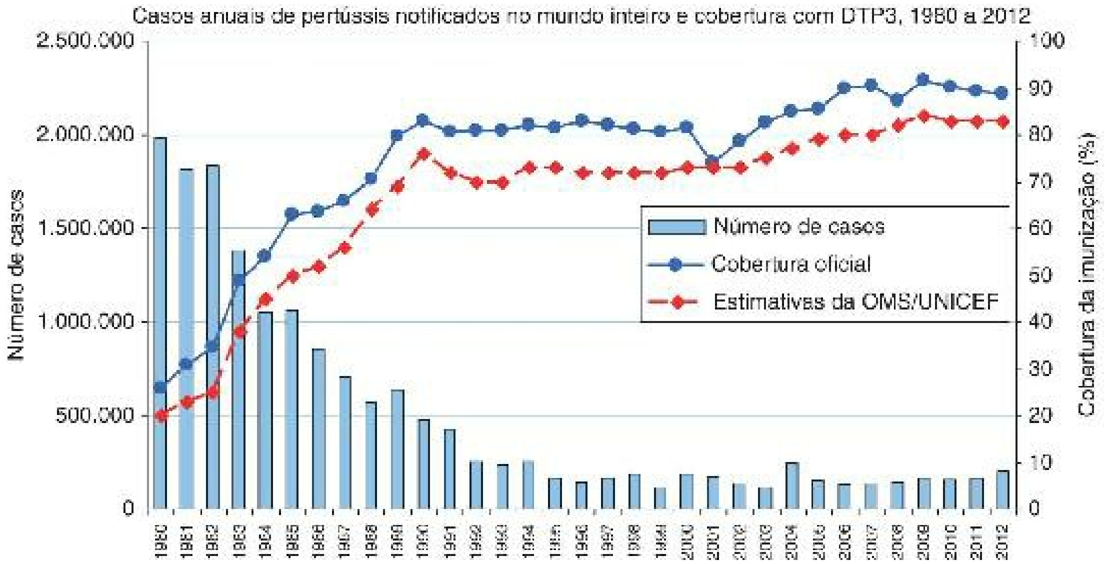

FIGURA 185.1 Casos globais anuais notificados de pertússis e taxa de cobertura com DTP3 (vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis; três doses), 1980 a 2012. OMS, Organização Mundial da Saúde; UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. *(© Organização Mundial da Saúde, 2013. Todos os direitos reservados. De www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/Pertussis_coverage.JPG. Fonte: WHO/IVB database, 2013.)*

Antes da instituição de programas de imunização disseminados no mundo desenvolvido, a pertússis era uma das causas infecciosas mais comuns de morbidade e óbito. Nos EUA, antes da década de 1940, entre 115.000 e 270.000 casos da doença eram notificados anualmente, com taxa anual média de 150 casos por 100.000 habitantes. Com a imunização infantil universal, o número de casos notificados caiu em mais de 95%, com redução ainda maior nas taxas de mortalidade. Apenas 1.010 casos de pertússis foram notificados em 1976 **(Fig. 185.2)**. Depois disso, as baixas taxas históricas da pertússis aumentaram lentamente. Nesses últimos anos, foram relatadas epidemias de pertússis com frequência crescente no mundo inteiro. Os Estados Unidos tiveram surtos disseminados de pertússis em 2005, 2010 e 2012 em níveis não relatados nos últimos 40 a 50 anos (> 40.000 casos notificados em 2012).

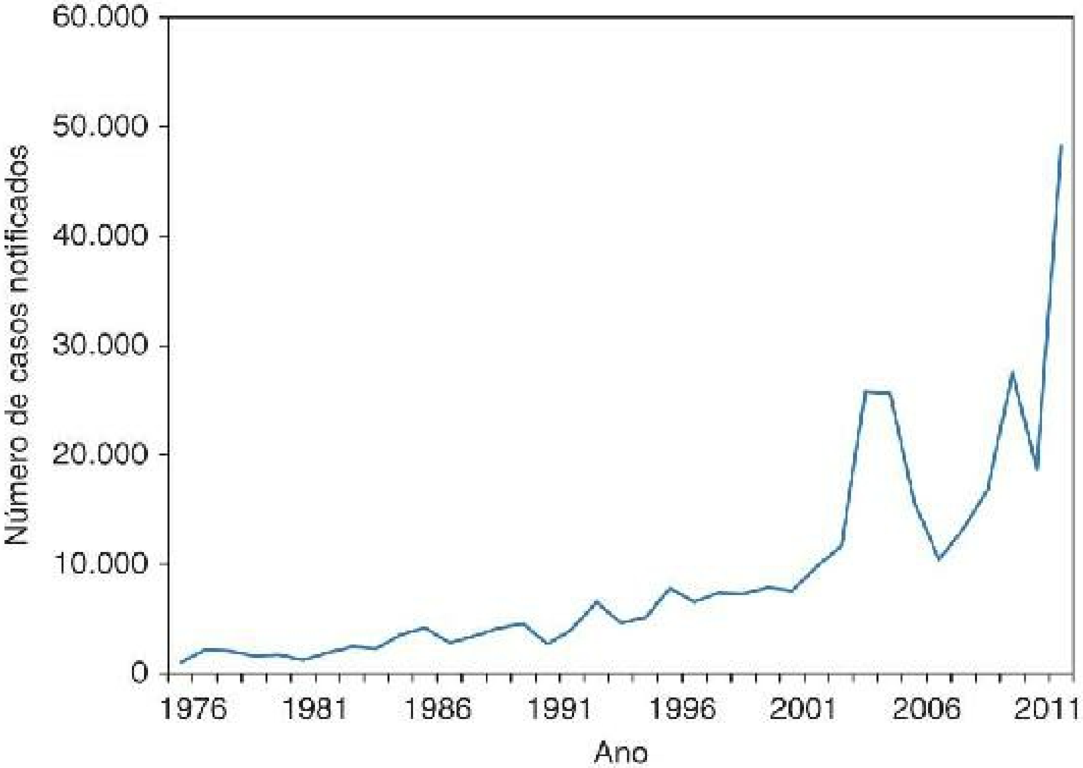

FIGURA 185.2 Casos relatados de pertússis por ano nos Estados Unidos, 1976 a 2012. *(De Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html. Accessed December 17, 2013.)*

Embora seja considerada uma doença infantil, a pertússis pode afetar pessoas de todas as idades e está sendo cada vez mais identificada como causa de doença tussígena prolongada em adolescentes e adultos. Em populações não imunizadas, a incidência de pertússis atinge o seu pico nos anos pré-escolares, e bem mais de 50% das crianças apresentam a doença antes de atingir a idade adulta. Nas populações altamente imunizadas, como a da América do Norte, a incidência máxima é observada entre lactentes com menos de 1 ano de idade que ainda não concluíram a série de imunização primária com três doses. Um aumento na incidência de pertússis entre adolescentes e adultos começou no final da década de 1990 e levou à introdução de um reforço nos adolescentes na América do Norte em 2006. Embora a carga da doença entre adolescentes tenha começado a diminuir, as crianças no grupo etário de 7 a 10 anos recentemente emergiram como grupo de alto risco. Em grandes surtos ocorridos em 2010 e 2012, a incidência de pertússis entre crianças com 10 anos de idade, cuja maioria estava totalmente imunizada, foi tão alta quanto aquela de lactentes com < 6 meses de idade. Embora os adultos contribuam com uma proporção menor de casos notificados de pertússis em comparação com crianças e adolescentes, essa diferença pode estar relacionada com um maior grau de subidentificação e subnotificação. Diversos estudos de doença tussígena prolongada sugerem que a pertússis pode constituir o agente etiológico em 12 a 30% dos adultos com tosse que não melhora em duas semanas. Em um estudo da eficácia de uma vacina pertússis acelular em adolescentes e adultos, a incidência de pertússis no grupo que recebeu placebo foi de 3,7 a 4,5 casos por 1.000 pessoas/ano. Mas, embora esse estudo prospectivo de coorte tenha fornecido uma estimativa mais baixa que os estudos de doença tussígena, seus resultados ainda significam 600.000 a 800.000 casos de pertússis em adultos por ano nos EUA.

Todavia, a morbidade grave e elevada taxa de mortalidade estão quase totalmente restritas aos lactentes. No Canadá, ocorreram 16 mortes por pertússis entre 1991 e 2001; todos os pacientes que morreram eram lactentes ≤ 6 meses de idade. De modo semelhante, nos Estados Unidos, entre 1993 e 2004, todas as mortes por pertússis e 86% das internações para pertússis envolveram lactentes com ≤ 3 meses de idade. Embora as crianças de idade escolar constituam a fonte de infecção para a maioria dos contatos domiciliares, os adultos representam a provável fonte para os lactentes de alto risco e podem servir de reservatório da infecção entre os anos epidêmicos.

PATOGÊNESE

A infecção por *B. pertussis* começa pela fixação do microrganismo às células epiteliais ciliadas da nasofaringe. A fixação é mediada por adesinas de superfície (p. ex., pertactina e hemaglutinina filamentosa) que se ligam à família das integrinas das proteínas de superfície celular, provavelmente em associação com a toxina da pertússis. O papel das fímbrias na adesão e manutenção da infecção ainda não foi totalmente delineado. No local de fixação, o microrganismo multiplica-se, produzindo uma variedade de outras toxinas que causam lesão na mucosa local (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). O comprometimento da defesa do hospedeiro pela *B. pertussis* é mediado pela toxina da pertússis e toxina da adenilato ciclase. Ocorre invasão celular local com persistência intracelular da bactéria; entretanto, não há disseminação sistêmica. As manifestações sistêmicas (linfocitose) resultam dos efeitos das toxinas.

A patogênese das manifestações clínicas da pertússis ainda foi pouco elucidada. Não se sabe o que causa a tosse paroxística característica. Foi proposto um papel fundamental para a toxina da pertússis. Os proponentes dessa posição apontam para a eficácia da prevenção dos sintomas clínicos com uma vacina que contenha apenas toxoide da pertússis. Os opositores contra-atacam afirmando que a toxina da pertússis não constitui o fator fundamental, visto que a tosse paroxística também ocorre em pacientes infectados por *B. parapertussis*, o qual não produz a toxina da pertússis. Acredita-se que os eventos neurológicos observados na pertússis, como as convulsões e a encefalopatia, sejam causados mais pela hipoxia decorrente dos paroxismos da tosse ou apneia do que dos efeitos de produtos bacterianos específicos. A pneumonia por *B. pertussis* ocorre em até 10% dos lactentes com pertússis, sendo habitualmente infecção primária bilateral difusa. Nas crianças maiores e nos adultos com pertússis, a pneumonia deve-se, com frequência, à infecção bacteriana secundária por estreptococos ou estafilococos. As mortes por pertússis entre lactentes de pouca idade estão frequentemente associadas a níveis muito altos de leucocitose e hipertensão pulmonar.

IMUNIDADE

Acredita-se que tanto a imunidade humoral quanto a celular sejam importantes na pertússis. Os anticorpos contra a toxina da pertússis, hemaglutinina filamentosa, pertactina e fímbrias são protetores em modelos animais. As aglutininas da pertússis foram correlacionadas com proteção em estudos iniciais de vacinas celulares integrais contra a pertússis. Não foram estabelecidos correlatos sorológicos da proteção conferida pelas vacinas pertússis acelulares, apesar de o anticorpo contra pertactina, contra fímbrias e (em menor grau) contra a toxina da pertússis ter sido mais bem correlacionado com a proteção em dois estudos clínicos de eficácia. A duração da imunidade após a administração da vacina celular integral contra a pertússis é curta, com persistência de pouca proteção depois de 10 a 12 anos. Estudos recentes demonstraram uma redução precoce da imunidade – isto é, dentro de 2 a 4 anos após a quinta dose de vacina pertússis acelular em crianças que receberam essa vacina em sua série primária na lactância. Esses dados sugerem que pode haver necessidade de reforços mais frequentes do que a cada 10 anos, conforme sugerido previamente. Embora a imunidade após a infecção natural fosse considerada permanente, as evidências soroepidemiológicas demonstram que isso claramente não ocorre, sendo os episódios subsequentes de pertússis clínica evitados por infecções subclínicas intermitentes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A pertússis é uma doença tussígena prolongada, com manifestações clínicas que variam de acordo com a idade **(Quadro 185.1)**. Apesar de não ser incomum entre adolescentes e adultos, a pertússis clássica é observada com mais frequência nas crianças em idades pré-escolar e escolar. Depois de um período de incubação que se estende, em média, por 7 a 10 dias, surge uma doença indistinguível do resfriado comum, caracterizada por coriza, lacrimejamento, tosse leve, febre baixa e mal-estar. Depois de 1 a 2 semanas, essa *fase catarral* evolui para a *fase paroxística:* a tosse torna-se mais frequente e espasmódica, com acessos repetidos de 5 a 10 tossidas, em geral com uma única expiração. Os vômitos pós-tosse são frequentes, e, em certas ocasiões, um tampão mucoso é expelido no final de um episódio. O episódio pode terminar com um guincho audível, que ocorre com uma rápida inspiração contra a glote fechada no final do paroxismo. Durante o espasmo, pode haver a distensão pronunciada das veias do pescoço, olhos esbugalhados, protrusão da língua e cianose. Os paroxismos podem ser precipitados por ruído, alimento ou contato físico. Entre os acessos, a aparência do paciente é normal; entretanto, observa-se fadiga crescente. A frequência dos episódios paroxísticos varia muito, de vários por hora a 5 a 10 por dia. Em geral, os episódios agravam-se à noite e interferem no sono. A perda ponderal não é incomum devido à interferência da doença na alimentação. As complicações ocorrem, em sua maioria, durante o estágio paroxístico. A febre é infrequente e sugere superinfecção bacteriana.

QUADRO 185.1 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PERTÚSSIS POR GRUPO ETÁRIO E FASE DO DIAGNÓSTICO**

	Porcentagem de pacientes		
	Adolescentes e adultos		
Aspecto	**Confirmação laboratorial**	**Sem confirmação laboratorial**	**Crianças**
Tosse	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Com distúrbio do sono	50-80	50-80	90-100
Guincho	10-40	5-30	40-80
Vômitos pós-tosse	20-50	5-30	80-90

Depois de 2 a 4 semanas, os episódios de tosse tornam-se menos frequentes e menos graves – essas mudanças anunciam o início da *fase convalescente*. Essa fase pode durar 1 a 3 meses e caracteriza-se pela resolução gradual dos episódios de tosse. Durante 6 a 12 meses, infecções virais intercorrentes podem estar associadas a um recrudescimento da tosse paroxística.

Nem todos os indivíduos que desenvolvem pertússis apresentam a doença clássica. As manifestações clínicas em adolescentes e adultos são, com mais frequência, atípicas. Em um estudo alemão sobre a pertússis em adultos, mais de dois terços apresentaram tosse paroxística e mais de um terço tiveram guincho. Na América do Norte, a doença em adultos difere dessa experiência: a tosse pode ser grave e prolongada, porém é menos frequentemente paroxística, e o guincho é incomum. Os vômitos com a tosse constituem o melhor indicador de pertússis como causa de tosse prolongada em adultos. Outras características preditivas consistem em tosse noturna, episódios de sudorese entre paroxismos de tosse e exposição a outros indivíduos com doença tussígena prolongada.

COMPLICAÇÕES

A pertússis costuma estar associada a complicações, as quais são mais comuns entre lactentes do que em crianças maiores ou adultos. O aumento da pressão intratorácica gerado por acessos graves de tosse pode resultar em hemorragias subconjuntivais, hérnias inguinais e abdominais, pneumotórax e petéquias na face e no tronco. Pode ocorrer perda ponderal em consequência de diminuição na ingestão calórica. Em uma série de mais de 1.100 crianças com menos de 2 anos de idade hospitalizadas com pertússis, 27,1% tiveram apneia, 9,4%, pneumonia, 2,6%, convulsões, e 0,4%, encefalopatia; 10 crianças (0,9%) morreram. A pneumonia, relatada em menos de 5% dos adolescentes e adultos, aumenta de frequência depois dos 50 anos de idade. Diferentemente da pneumonia por *B. pertussis* primária, que se desenvolve em lactentes, a pneumonia observada em adolescentes e adultos com pertússis em geral é causada por infecção secundária por microrganismos encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*. Em adolescentes e adultos com pertússis foram relatados pneumotórax, perda ponderal pronunciada, hérnia inguinal, fratura de costela, aneurisma da artéria carótida e síncope por tosse.

DIAGNÓSTICO

Se os sintomas clássicos da pertússis estiverem presentes, o diagnóstico clínico não será difícil. Todavia, particularmente em crianças maiores e adultos, é difícil diferenciar as infecções causadas por *B. pertussis* e *B. parapertussis* das outras infecções do trato respiratório com base em critérios clínicos. Por conseguinte, deve-se recorrer à confirmação laboratorial em todos os casos. A linfocitose (contagem absoluta de linfócitos de > 10^8 a 10^9/L) é comum entre crianças pequenas, nas quais é incomum na presença de outras infecções, mas não entre adolescentes e adultos. A cultura das secreções nasofaríngeas continua sendo o padrão-ouro do diagnóstico, embora a detecção do DNA pela PCR tenha substituído a cultura em muitos laboratórios devido à sua maior sensibilidade e à obtenção mais rápida dos resultados. Uma metodologia apropriada da PCR deve incluir *primers* para diferenciar a *B. pertussis*, *B. parapertussis* e *B. holmesii*. A melhor amostra é coletada por aspiração nasofaríngea, na qual um cateter de plástico fino e flexível, conectado a uma seringa de 10 mL, é introduzido na nasofaringe e retirado enquanto se aplica uma aspiração suave. Como a *B. pertussis* é altamente sensível ao ressecamento, as secreções para cultura devem ser inoculadas sem demora em um meio apropriado (Bordet-Gengou ou Regan-Lowe), ou o cateter deve ser lavado com um soro fisiológico tamponado com fosfato para cultura e/ou PCR. Uma alternativa para o aspirado consiste em um *swab* nasofaríngeo de Dacron ou raiom; nesse caso, a inoculação em placas de cultura deve ser imediata, ou deve-se utilizar um meio de transporte apropriado (p. ex., meio com carvão de Regan-Lowe). Os resultados da PCR podem ser obtidos em poucas horas; as culturas tornam-se positivas no quinto dia de incubação. A *B. pertussis* e *B. parapertussis* podem ser diferenciadas por aglutinação com antissoro específico ou por imunofluorescência direta.

As culturas nasofaríngeas na pertússis não tratada permanecem positivas durante um período de três semanas, em média, após o início da doença; essas culturas tornam-se negativas cinco dias após a instituição do tratamento antimicrobiano apropriado. A duração da PCR positiva na pertússis não tratada ou após tratamento não é conhecida, sendo, porém, maior que a das culturas positivas. Como a maior parte do período durante o qual o microrganismo pode ser isolado da nasofaringe estende-se pela fase catarral, quando ainda não se suspeita da etiologia da infecção, existe apenas uma pequena janela de oportunidade para a confirmação do diagnóstico por cultura. As culturas de lactentes e crianças pequenas costumam ser mais positivas do que as de crianças maiores e adultos; essa diferença pode refletir a submissão mais precoce da doença, no primeiro grupo, aos cuidados médicos. Os testes de anticorpo fluorescente direto das secreções nasofaríngeas para o diagnóstico direto ainda estão disponíveis em alguns laboratórios, mas não devem ser utilizados devido à sua pouca sensibilidade e especificidade. Foram relatados pseudossurtos de pertússis em consequência de resultados falso-positivos na PCR. Uma maior padronização na metodologia da PCR poderá solucionar esse problema.

Em virtude das dificuldades decorrentes do diagnóstico laboratorial da pertússis em adolescentes, adultos e pacientes que têm sido sintomáticos por mais de quatro semanas, crescente atenção está sendo dispensada ao diagnóstico sorológico. Foram desenvolvidos imunoensaios enzimáticos para a detecção de anticorpos imunoglobulina (Ig) A e IgG contra a toxina da pertússis, a hemaglutinina filamentosa, a pertactina e as fímbrias, tendo sido esses imunoensaios avaliados quanto à sua reprodutibilidade. A observação de aumentos de 2 a 4 vezes nos títulos de anticorpos sugere pertússis, apesar de a reatividade cruzada com alguns antígenos (como a hemaglutinina filamentosa e pertactina) entre as espécies de *Bordetella* tornar difícil a dependência diagnóstica da soroconversão envolvendo um único tipo de anticorpo. Apresentação tardia para assistência médica e imunização prévia também complicam o diagnóstico sorológico, visto que a primeira amostra obtida pode ser, na verdade, uma amostra da fase convalescente. Os critérios para o diagnóstico sorológico baseados na comparação dos resultados de uma única amostra de soro com valores estabelecidos na população estão ganhando aceitação, e a determinação sorológica do anticorpo antitoxina da pertússis está se tornando mais amplamente padronizada e disponível para fins diagnósticos, particularmente em situações de surto e para vigilância.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A criança que apresenta tosse paroxística, vômitos pós-tosse e guincho talvez tenham uma infecção causada por *B. pertussis* ou *B. parapertussis;* a presença de linfocitose aumenta a probabilidade de uma etiologia por *B. pertussis*. Vírus, como o vírus sincicial respiratório e o adenovírus, foram isolados de pacientes com pertússis clínica, mas provavelmente representam uma coinfecção.

Nos adolescentes e adultos, os quais com frequência não apresentam tosse paroxística ou guincho, o diagnóstico diferencial de doença tussígena prolongada é mais extenso. Deve-se suspeitar de pertússis quando um paciente apresenta tosse que não melhora no decorrer de 14 dias, tem tosse paroxística de qualquer duração, tosse seguida de vômitos (adolescentes e adultos) ou quaisquer sintomas respiratórios após o contato com um caso de pertússis confirmado pelo laboratório. Outras etiologias a considerar incluem infecções causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovírus, influenzavírus e outros vírus respiratórios. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a doença reativa das vias respiratórias e a doença por refluxo gastresofágico constituem causas não infecciosas bem descritas de tosse prolongada em adultos.

TRATAMENTO PERTÚSSIS

ANTIBIÓTICOS

A finalidade da antibioticoterapia na pertússis consiste em erradicar as bactérias infectantes da nasofaringe; o tratamento não altera consideravelmente a evolução clínica, a não ser que seja instituído no início da fase catarral. Os antibióticos macrolídeos constituem os fármacos de escolha para o tratamento da pertússis **(Quadro 185.2)**; foram relatadas cepas de *B. pertussis* resistentes aos macrolídeos, embora sejam raras. Recomenda-se o sulfametoxazol-trimetoprima como alternativa para os indivíduos alérgicos aos macrolídeos.

QUADRO 185.2 **TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA A PERTÚSSIS**

Fármaco	Dose diária para o adulto	Frequência	Duração, dias	Comentários
Estolato de eritromicina	1 a 2 g	3 doses fracionadas	7-14	Efeitos colaterais gastrintestinais frequentes
Claritromicina	500 mg	2 doses fracionadas	7	–
Azitromicina	500 mg no primeiro dia, 250 mg subsequentemente	1 dose diária	5	–
Sulfametoxazol/trimetoprima	800 mg de sulfametoxazol, 160 mg	2 doses fracionadas	14	Para os pacientes alérgicos aos macrolídeos; dados limitados

de trimetoprima	sobre a sua eficácia

TRATAMENTO DE SUPORTE

Os lactentes pequenos apresentam as maiores taxas de complicação e mortalidade por pertússis; por conseguinte, os lactentes (e as crianças de mais idade com doença grave) devem ser, em sua maioria, hospitalizados. Um ambiente calmo pode diminuir a estimulação passível de desencadear episódios paroxísticos. Algumas autoridades têm recomendado o uso de agonistas β-adrenérgicos e/ou glicocorticoides, porém essa conduta não provou ser efetiva. Os supressores da tosse não são efetivos nem desempenham qualquer papel no tratamento da pertússis.

MEDIDAS DE CONTROLE DA INFECÇÃO

Os pacientes hospitalizados com pertússis devem ser colocados em isolamento respiratório, sendo adotadas precauções apropriadas contra a disseminação dos patógenos por grandes gotículas respiratórias. O isolamento deve estender-se por cinco dias após o início do tratamento com macrolídeos ou, em pacientes não tratados, por três semanas (i.e., até que as culturas de nasofaringe estejam consistentemente negativas).

PREVENÇÃO

Quimioprofilaxia Devido ao elevado risco de transmissão da *B. pertussis* por meio de contato domiciliar, a quimioprofilaxia é amplamente recomendada para os contatos domiciliares dos casos de pertússis. A eficiência da quimioprofilaxia, apesar de não comprovada, é sustentada por diversos estudos epidemiológicos de surtos em instituições e na comunidade. No único estudo randomizado e controlado com placebo, o estolato de eritromicina (50 mg/kg/dia em três doses fracionadas; dose máxima de 1 g/dia) foi efetivo para reduzir em 67% a incidência da pertússis confirmada bacteriologicamente; entretanto, não houve declínio na incidência da doença clínica. Apesar desses resultados desapontadores, muitas autoridades continuam a recomendar a quimioprofilaxia, em particular aos contatos domiciliares dos membros que correm alto risco de doença grave (crianças com menos de 1 ano de idade, mulheres grávidas). Não se dispõe de dados sobre o uso dos macrolídeos mais recentes para quimioprofilaxia, porém esses fármacos são comumente utilizados em virtude de sua maior tolerabilidade e eficácia.

Imunização (Ver também Cap. 148.) A base da prevenção da pertússis consiste em imunização ativa. A vacina pertússis passou a ser amplamente usada na América do Norte depois de 1940; subsequentemente, o número de casos de pertússis notificados caiu em > 90%. As vacinas celulares integrais contra a pertússis são preparadas por meio de aquecimento, inativação química e purificação de microrganismos integrais de *B. pertussis*. Apesar de sua eficácia (estimativa média de 85%; faixa para diferentes produtos de 30 a 100%), as vacinas de células integrais contra pertússis estão associadas a eventos adversos – tanto comuns (febre, dor, eritema e edema no local de injeção, irritabilidade) quanto incomuns (convulsões febris, episódios hipotônicos hiporresponsivos). As associações alegadas da vacina de células integrais contra a pertússis com encefalopatia, síndrome de morte súbita do lactente e autismo, apesar de não corroboradas, geraram pressão de grupos anti-imunização. O desenvolvimento de vacinas pertússis acelulares efetivas, porém menos reatogênicas, aliviou muito a preocupação quanto à inclusão da vacina contra a pertússis no calendário de imunizações infantis combinadas.

Embora as vacinas de células integrais ainda sejam utilizadas extensamente em regiões do mundo em desenvolvimento, as vacinas acelulares são utilizadas exclusivamente para imunização infantil em grande parte dos países desenvolvidos. Na América do Norte, as vacinas pertússis acelulares para crianças são administradas, em uma série primária de três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade, com doses de reforço aos 15 a 18 meses de idade e aos 4 a 6 anos de idade.

Apesar do desenvolvimento de ampla variedade de vacinas pertússis acelulares, apenas algumas ainda são largamente comercializadas; todas contêm o toxoide da pertússis e hemaglutinina filamentosa. Uma vacina pertússis acelular também contém pertactina, enquanto outra apresenta pertactina e dois tipos de fímbrias. Com base em estudos de eficácia de fase 3, a maioria dos especialistas concluiu que as vacinas pertússis acelulares com dois componentes são mais efetivas do que as vacinas de monocomponente, e que a adição de pertactina aumenta a eficácia. A adição posterior de fímbrias parece incrementar a eficácia protetora contra a doença mais leve. Em dois estudos, a proteção conferida pelas vacinas pertússis exibiu melhor correlação com a produção de anticorpos contra a pertactina, as fímbrias e a toxina da pertússis.

As formulações das vacinas pertússis acelulares para adultos mostraram-se seguras, imunogênicas e eficazes em estudos clínicos de adolescentes e adultos, sendo, na atualidade, recomendadas para a imunização rotineira desses grupos em vários países, incluindo os EUA. Nesse país, os adolescentes devem receber a formulação para adultos da vacina contra difteria, tétano e pertússis acelular por ocasião da consulta médica pré-adolescente, e todos os adultos não vacinados devem receber uma dose única dessa vacina combinada. Além disso, nos Estados Unidos, a vacinação contra pertússis é especificamente recomendada para os profissionais de saúde e para mulheres durante cada gravidez, a fim de aumentar a transferência passiva de anticorpos maternos ao feto. A cobertura com vacina pertússis entre adolescentes norte-americanos foi de 78,2% em 2011, porém a cobertura entre adultos foi baixa (2,1% em

2007). Avanços adicionais na cobertura de adultos com essa vacina podem permitir um melhor controle da pertússis em todo o espectro etário, com proteção colateral dos lactentes muito pequenos para serem vacinados. Todavia, vacinas mais efetivas, com proteção mais duradoura, serão necessárias para controlar essa doença.

186

Doenças causadas por bacilos Gram-negativos entéricos

Thomas A. Russo, James R. Johnson

PRINCÍPIOS E CARACTERÍSTICAS GERAIS

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Cronobacter* e *Edwardsiella* são bacilos Gram-negativos entéricos, membros da família *Enterobacteriaceae*. *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia*, que também pertencem à família *Enterobacteriaceae*, são discutidas nos **Capítulos 190, 191 e 196,** respectivamente. Esses patógenos causam uma ampla variedade de infecções, as quais acometem diversos locais anatômicos em hospedeiros tanto sadios quanto imunocomprometidos. Em virtude de sua crescente resistência a agentes antimicrobianos, esse grupo de microrganismos passou a ocupar um lugar de destaque na evolução da crise de saúde pública. Além disso, surgiram novas síndromes infecciosas. Por conseguinte, é necessário adquirir um perfeito conhecimento das manifestações clínicas e das escolhas terapêuticas apropriadas para obter resultados ótimos.

EPIDEMIOLOGIA

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Cronobacter* e *Edwardsiella* são componentes da microbiota colônica animal e humana normal e/ou da microbiota de uma variedade de hábitats ambientais, incluindo instituições para cuidados em longo prazo e hospitais. Em consequência, esses gêneros são, com a exceção de certos patótipos de *E. coli* patogênicos para o intestino, patógenos globais. A incidência de infecção causada por esses agentes está aumentando devido a uma combinação de envelhecimento da população e resistência crescente aos agentes antimicrobianos. Nos seres humanos sadios, *E. coli* constitui a espécie predominante de bacilo Gram-negativo (BGN) na microbiota do cólon, enquanto *Klebsiella* e *Proteus* são menos prevalentes. Os BGN (principalmente *E. coli*, *Klebsiella* e *Proteus*) colonizam apenas transitoriamente a orofaringe e a pele de indivíduos saudáveis. Em contraste, no contexto das instituições para cuidados em longo prazo e dos hospitais, uma variedade de BGN emerge como a microbiota dominante das superfícies mucosas e cutâneas, particularmente em associação ao uso de antimicrobianos, a doenças graves, e aos tempos prolongados de internação. As instituições para cuidados em longo prazo estão emergindo como importante reservatório para BGN resistentes. Essa colonização pode levar a uma infecção subsequente; por exemplo, a colonização orofaríngea pode resultar em pneumonia. É interessante assinalar que, em Taiwan, o uso da ampicilina ou da amoxicilina foi associado a um risco aumentado de infecção subsequente devido à variante hipervirulenta de *Klebsiella pneumoniae*; essa associação sugere a possível importância de mudanças na quantidade ou prevalência das bactérias colonizadoras. A infecção por *Serratia* e *Enterobacter* pode ser adquirida por meio de uma variedade de infusões (p. ex., medicamentos, hemoderivados). As infecções por *Edwardsiella* são adquiridas por meio de exposição à água doce e aos ambientes marinhos e são mais comuns no sudeste da Ásia.

ESTRUTURA E FUNÇÃO

Os BGN entéricos possuem uma membrana externa extracitoplasmática que consiste em uma bicamada lipídica com proteínas, lipoproteínas e polissacarídeos associados (cápsula, lipopolissacarídeo [LPS]). A membrana externa faz interface com o ambiente externo, incluindo o hospedeiro humano. Diversos componentes da membrana externa são determinantes de importância crítica na patogênese (p. ex., cápsula) e na resistência a agentes antimicrobianos (p. ex., barreira de permeabilidade, bombas de efluxo).

PATOGÊNESE

Múltiplos fatores de virulência bacteriana são necessários para a patogênese de infecções causadas pelos BGN. A presença de genes de virulência especializados define os patógenos e os capacita a infectar de maneira eficiente o hospedeiro. Os hospedeiros e seus patógenos cognatos vêm se coadaptando ao longo da história evolutiva. Durante a "partida de xadrez" disputada entre hospedeiro e patógeno ao longo do tempo, surgiram várias estratégias redundantes tanto nos patógenos quanto nos hospedeiros **(Quadro 186.1)**.

QUADRO 186.1 INTERAÇÕES ENTRE *ESCHERICHIA COLI* PATOGÊNICA EXTRAINTESTINAL E O HOSPEDEIRO HUMANO: UM PARADIGMA PARA BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS PATOGÊNICAS EXTRACELULARES E EXTRAINTESTINAIS

Objetivo da bactéria	Obstáculo interposto pelo hospedeiro	Solução encontrada pela bactéria
Fixação extraintestinal	Fluxo urinário, cobertor mucociliar	Múltiplas adesinas (p. ex., fímbrias tipo 1, S e F1C; *pili* P)
Aquisição de nutriente para	Sequestro de nutrientes (p. ex., de ferro por armazenamento intracelular e depuração	Lise celular (p. ex., hemolisina); múltiplos mecanismos de competição pelo ferro (p. ex.,

crescimento	extracelular por lactoferrina e transferrina)	sideróforos) e por outros nutrientes
Prevenção inicial da atividade bactericida do hospedeiro	Complemento, fagócitos, peptídeos antimicrobianos	Polissacarídeos capsulares, lipopolissacarídeos
Disseminação (dentro do hospedeiro e entre hospedeiros)	?	Lesão tecidual irritativa resultando no aumento da excreção (p. ex., toxinas como as hemolisinas)
Prevenção tardia da atividade bactericida do hospedeiro	Imunidade adquirida (p. ex., anticorpos específicos), tratamento com antibióticos	?Penetração nas células, aquisição de resistência aos antibióticos

Os mecanismos patogênicos intestinais são discutidos adiante. Os membros da família *Enterobacteriaceae* que causam infecções extraintestinais são patógenos principalmente extracelulares que, portanto, compartilham certas características patogênicas. A imunidade inata (incluindo as atividades do complemento, peptídeos antimicrobianos e fagócitos profissionais) e a imunidade humoral constituem os principais componentes de defesa do hospedeiro. Tanto a suscetibilidade à infecção quanto a gravidade dela aumentam com a disfunção ou a deficiência desses componentes. Por outro lado, os fatores de virulência da *E. coli* patogênica intestinal – isto é, as cepas distintas que podem causar doença diarreica – são, em sua maior parte, diferentes daqueles da cepa de *E. coli* patogênica extraintestinal (ExPEC) e de outros BGN que causam infecções extraintestinais. Essa distinção reflete diferenças específicas do local no ambiente e nos mecanismos de defesa do hospedeiro.

Uma determinada cepa possui, habitualmente, múltiplas adesinas para a sua ligação a uma variedade de células do hospedeiro (p. ex., na *E. coli*: fímbrias tipo 1, S e F1C; pili P). A aquisição de nutrientes (p. ex., de ferro, por meio de sideróforos) requer muitos genes que são necessários, mas não suficientes para a patogênese. A capacidade de resistir à atividade bactericida do complemento e aos fagócitos na ausência de anticorpos (tal como a conferida, por exemplo, pela cápsula ou pelo antígeno O do LPS) é um dos traços definidores de um patógeno extracelular. A lesão tissular (p. ex., a mediada pela hemolisina no caso da *E. coli*) pode facilitar a disseminação dentro do hospedeiro. Sem dúvida alguma, muitos genes de virulência importantes aguardam a sua identificação **(Cap. 145e)**.

A capacidade de induzir choque séptico é outro aspecto definidor desses gêneros. Os BGN são as causas mais comuns dessa síndrome potencialmente letal. As moléculas dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP; p. ex., o lipídeo A do lipopolissacarídeo) estimulam uma resposta pró-inflamatória do hospedeiro por meio de receptores de reconhecimento padrões (p. ex., receptores semelhante ao *Toll* ou de leptina tipo C) que ativam as vias de sinalização de defesa do hospedeiro; quando francamente exuberante, essa resposta resulta em choque (**Cap. 325**). A lesão bacteriana direta do tecido do hospedeiro (p. ex., por toxinas) ou a lesão colateral em consequência da resposta do hospedeiro podem resultar na liberação de moléculas de padrões moleculares associados à lesão (DAMPs; p. ex., HMGB1), as quais podem propagar uma resposta pró-inflamatória prejudicial do hospedeiro.

A maior parte dos gêneros de BGN se compõe de muitas variantes antigênicas (sorotipos). Por exemplo, *E. coli* tem mais de 150 antígenos O específicos e mais de 80 antígenos capsulares. Essa variabilidade antigênica, que possibilita a evasão imune à infecção recorrente por diferentes cepas da mesma espécie, tem impedido o desenvolvimento de uma vacina (**Cap. 148**).

SÍNDROMES INFECCIOSAS

E. coli pode causar infecção intestinal ou extraintestinal,de acordo com o patótipo particular, enquanto *Edwardsiella tarda* pode causar tanto infecção intestinal quanto extraintestinal. *Klebsiella* provoca principalmente infecção extraintestinal, porém a colite hemorrágica tem sido associada a uma variante *Klebsiella oxytoca* produtora de toxina. Dependendo tanto do hospedeiro quanto do patógeno, quase todos os órgãos ou cavidades corporais podem ser infectados pelos BGN. *E. coli* e – em menor grau – *Klebsiella* são responsáveis pela maior parte das infecções extraintestinais causadas por BGN e constituem os patógenos mais virulentos dentro desse grupo. Essa virulência é demonstrada pela capacidade de *E. coli* e de *Klebsiella pneumoniae* (principalmente a variante hipervirulenta) de causar infecções graves em hospedeiros ambulatoriais sadios da comunidade. Entretanto, os outros gêneros também são importantes, em particular entre residentes de instituições para cuidados em longo prazo e pacientes hospitalizados devido, em grande parte, à resistência intrínseca ou adquirida desses microrganismos a agentes antimicrobianos e ao número crescente de indivíduos com comprometimento das defesas do hospedeiro. A letalidade é substancial em muitas infecções por BGN e se correlaciona com a gravidade da doença. Especialmente problemáticas são: a pneumonia e a bacteremia (surgindo de qualquer fonte) quando se complicam por falência dos órgãos (sepse grave) e/ou por choque, com taxas de mortalidade associadas de 20 a 50%.

DIAGNÓSTICO

O isolamento de um BGN a partir de locais anatômicos estéreis sempre implica infecção, ao passo que o seu isolamento de locais não estéreis, particularmente em feridas abertas de tecidos moles e no trato respiratório, requer correlação clínica para diferenciar a colonização da infecção. A identificação laboratorial provisória, com base na fermentação de lactose e na produção de indol (descrita adiante para cada gênero), que habitualmente já é possível antes da identificação final dos organismos e da determinação de sua sensibilidade aos antimicrobianos, pode guiar o tratamento antimicrobiano empírico.

TRATAMENTO

INFECÇÕES CAUSADAS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS ENTÉRICOS

(Ver também Cap. 170.) As evidências indicam que a instituição de terapia antimicrobiana empírica apropriada no início da evolução das infecções por BGN (particularmente infecções graves) leva a resultados mais satisfatórios. A crescente prevalência de BGN resistentes a múltiplos fármacos (MDR) e extensamente resistentes a fármacos (XDR); a demora entre as taxas de resistência publicadas (históricas) e atuais; e as variações de acordo com as espécies, a localização geográfica, o uso regional de antimicrobianos e o local no hospital (p. ex., unidade de terapia intensiva [UTI] vs. enfermarias) exigem uma familiaridade com os padrões em evolução de resistência aos antimicrobianos para a seleção de uma terapia empírica apropriada. Os fatores preditivos de resistência de isolados incluem uso recente de antimicrobianos, associação a cuidados de saúde (p. ex., hospitalização recente ou atual, diálise, residência em instituições para cuidados em longo prazo) ou viagem internacional (p. ex., Ásia, América Latina, África, Europa Meridional). Para pacientes adequadamente selecionados, pode ser inicialmente prudente, enquanto se aguardam os resultados de sensibilidade, utilizar dois agentes potencialmente ativos com a justificativa de que pelo menos um deles será ativo. Se o tratamento de amplo espectro já tiver sido iniciado, é de importância crítica passar para o agente de espectro mais estreito e mais apropriado quando forem obtidas as informações de sensibilidade a antimicrobianos. Essa supervisão antimicrobiana responsável irá diminuir o ciclo cada vez crescente de seleção de bactérias cada vez mais resistentes, diminuir a probabilidade de infecção por *Clostridium difficile*, diminuir os custos e aumentar ao máximo a longevidade útil dos agentes antimicrobianos disponíveis. De forma semelhante, é importante evitar tratar pacientes que estão colonizados, porém não infectados (p. ex., que apresentam uma cultura de escarro positiva, porém sem evidência de pneumonia). Atualmente, os agentes ativos mais confiáveis contra BGN entéricos são os carbapenêmicos (p. ex., imipenem), o aminoglicosídeo amicacina, a cefalosporina de quarta geração cefepima, a combinação de β-lactâmico/inibidor da β-lactamase piperacilina-tazobactam e as polimixinas (p. ex., colistina e polimixina B). O número de agentes antimicrobianos efetivos contra certas *Enterobacteriaceae* está diminuindo. Existem BGN verdadeiramente pan-resistentes, e é pouco provável que novos agentes irão aparecer no mercado em curto prazo. Por conseguinte, é preciso usar de modo criterioso os antimicrobianos atualmente disponíveis.

As β-lactamases, as quais inativam os agentes β-lactâmicos, são nos BGN os mais importantes mediadores de resistência a esses fármacos. A redução da permeabilidade e/ou do efluxo ativo dos agentes β-lactâmicos, embora menos comuns, pode ocorrer isoladamente ou em combinação com a resistência mediada por β-lactamases.

As β-*lactamases de amplo espectro* (p. ex., TEM, SHV) que medeiam a resistência a muitas penicilinas e às cefalosporinas de primeira geração frequentemente são expressas nos BGN entéricos. Essas enzimas são inibidas por inibidores das β-lactamases (p. ex., clavulanato, sulbactam, tazobactam). Em geral, não hidrolisam as cefalosporinas de terceira e de quarta gerações ou as cefamicinas (p. ex., cefoxitina).

A β-*lactamases de espectro estendido* (ESBL; p. ex., CTX-M, SHV, TEM) são enzimas de amplo espectro modificadas que conferem resistência aos mesmos fármacos, bem como às cefalosporinas de terceira geração, ao aztreonam e, em alguns casos, às cefalosporinas de quarta geração. Os BGN que expressam ESBL podem também possuir mutações de porina que resultam em redução da captação de cefalosporinas e das combinações de β-lactâmicos/inibidores de β-lactamase. A prevalência da produção de ESBL adquirida, particularmente enzimas do tipo CTX-M, está aumentando nos BGN do mundo inteiro, em grande parte devido à presença dos genes responsáveis em grandes plasmídeos transferíveis com resistência ligada ou associada às fluoroquinolonas, ao sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), aos aminoglicosídeos e às tetraciclinas. Até agora, as ESBL são mais prevalentes em *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* e *E. coli*, mas também ocorrem (não sendo provavelmente inteiramente reconhecidas) em *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* e outros BGN entéricos. Atualmente, a prevalência regional aproximada de BGN produtores de ESBL é a seguinte: Índia > China > resto da Ásia, América Latina, África, Europa Meridional > Europa Setentrional > Estados Unidos, Canadá e Austrália. As viagens internacionais para regiões de alta prevalência aumentam a probabilidade de colonização por essas cepas. Os BGN produtores de ESBL foram inicialmente descritos em hospitais (UTI > enfermarias) e em instituições para cuidados em longo prazo, onde ocorreram surtos em associação ao uso extenso de cefalosporinas de terceira geração. Entretanto, no decorrer dessa última década, a incidência de cistite não complicada por *E. coli* contendo ESBL CTX-M aumentou no mundo inteiro (incluindo nos Estados Unidos) entre mulheres ambulatoriais sadias sem exposição a cuidados de saúde ou a agentes antimicrobianos. O uso de antimicrobianos em animais para consumo também foi implicado no aumento das ESBL.

Os carbapenêmicos são os agentes β-lactâmicos de ação mais confiável contra as cepas que expressam ESBL. A experiência clínica com alternativas é mais limitada; todavia, para microrganismos sensíveis à piperacilina-tazobactam (concentração inibitória mínima [CIM] de ≤ 4 μg/mL), esse agente – em uma dose de 4,5 g a cada 6 horas – pode oferecer uma alternativa para poupar os carbapenêmicos, pelo menos para *E. coli*. O papel da tigeciclina não está bem esclarecido, apesar de sua excelente atividade *in vitro*; *Proteus*, *Morganella* e *Providencia* são intrinsicamente resistentes, e os níveis séricos e urinários alcançados são baixos. Por conseguinte, uma conduta cautelosa parece ser prudente, em particular com infecções graves, até que se disponha de mais dados clínicos. As opções de fármacos orais para o tratamento de cepas que expressam ESBL CTX-M são limitadas, sendo a fosfomicina o agente ativo mais confiável (ver seção adiante sobre o tratamento das infecções extraintestinais por *E. coli*).

As β-*lactamases AmpC*, quando induzidas ou desreprimidas de modo estável para níveis elevados de expressão, conferem resistência aos mesmos substratos das ESBL mais as cefamicinas (p. ex., cefoxitina e cefotetana). Os genes que codificam essas enzimas estão principalmente localizados em cromossomos e, portanto, podem não exibir a resistência ligada ou associada às fluoroquinolonas, ao SMX-TMP, aos aminoglicosídeos e às tetraciclinas que é comum com as ESBL. Essas enzimas são problemáticas para o médico: pode haver desenvolvimento de resistência durante a terapia com cefalosporinas de terceira geração, resultando em fracasso clínico, particularmente na presença de bacteremia. Embora as β-lactamases AmpC cromossômicas estejam presentes em quase todos os membros da família *Enterobacteriaceae*, o risco de indução clinicamente significativa de altos níveis de expressão ou da seleção de mutantes desreprimidos de modo estável com tratamento com cefalosporinas é maior com o *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*, menor com *Serratia marcescens* e *Citrobacter freundii* e ainda menor com *Providencia* e *Morganella morganii*. Além disso, raras cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e outras *Enterobacteriaceae* adquiriram plasmídeos contendo genes de β-lactamase AmpC induzíveis. Os carbapenêmicos constituem uma opção de tratamento viável. A cefalosporina de quarta geração, cefepima, pode constituir uma opção apropriada se for possível excluir a presença concomitante de ESBL e se for obtido o controle da fonte. As alternativas poupadoras de carbapenêmicos a se considerar caso os microrganismos isolados sejam sensíveis *in vitro* incluem fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam, SMX-TMP, tigeciclina e aminoglicosídeos, embora os dados clínicos sejam limitados.

As *carbapenemases* (p. ex., KPC [classe A]; NDM-1, VIM e IMP [classe B]; e OXA-48 [classe D]) conferem resistência aos mesmos fármacos que as ESBL, bem como às cefamicinas e aos carbapenêmicos. À semelhança das ESBL, as carbapenemases são habitualmente codificadas em grandes plasmídeos transferíveis, os quais frequentemente codificam resistência ligada às fluoroquinolonas, ao SMX-TMP, às tetraciclinas e aos aminoglicosídeos. Infelizmente, as *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases estão se tornando cada vez mais comuns, particularmente na Ásia, e a infecção por essas cepas está associada a taxas elevadas de mortalidade. Essa situação levou os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a classificar as *Enterobacteriaceae* resistentes ao carbapenêmico como "ameaça urgente" aos cuidados de saúde. A produção de carbapenemases pelas *Enterobacteriaceae* é mais prevalente em *K. pneumoniae* e *E. coli*, porém foi descrita em quase todos os membros da família. Os sistemas automáticos para sensibilidade podem não ser confiáveis para a detecção das carbapenemases. Uma CIM elevada ou uma diminuição do diâmetro da zona para o meropenem ou o imipenem devem levar a uma confirmação genotípica, quando disponível. De modo alternativo, o fenótipo pode ser confirmado com um teste de Hodge modificado (que detecta as classes A, B e D, embora os resultados possam ser falso-positivos) e/ou com testes de inibição com ácido borônico (classe A), ácido etilenodiaminotetracético (classe B) ou ácido dipicolínico (classe B). A resistência aos carbapenêmicos também pode ocorrer na ausência de produção de carbapenemases e pode ser mediada pela produção de β-lactamase AmpC e ESBL, juntamente com modificações em permeabilidade/efluxo.

Para o tratamento das infecções por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, a tigeciclina e a colistina constituem os agentes parenterais com atividade *in vitro* mais confiáveis. Entretanto, como a tigeciclina alcança apenas baixas concentrações no soro e na urina, é preciso ter cautela no seu uso para o tratamento da bacteremia e, talvez, da infecção do trato urinário (ITU), embora alguns relatos de casos tenham descrito algum sucesso com o uso da tigeciclina no tratamento da ITU. A colistina possui potencial nefrotóxico e neurotóxico. Além disso, foi descrita uma resistência crescente a ambos os agentes. Por conseguinte, sobram poucas opções terapêuticas ou nenhuma para o médico. Os aminoglicosídeos podem ter alguma utilidade se forem ativos. A fosfomicina é frequentemente ativa *in vitro*, porém os dados clínicos são limitados; além disso, existe uma preocupação quanto ao desenvolvimento de resistência com a monoterapia e não se dispõe de nenhuma formulação parenteral nos Estados Unidos. Embora não se disponha de dados de controle, a terapia de combinação está sendo usada nesse contexto com a meta de aumentar a eficácia e diminuir o desenvolvimento de resistência.

A resistência às fluoroquinolonas em geral se deve a alterações no local-alvo (DNA girase e/ou topoisomerase IV) com ou sem redução da permeabilidade, efluxo ativo ou proteção do local-alvo. A resistência a essa classe de fármacos está cada vez mais prevalente entre os BGN e está associada a uma resistência a outras classes de antimicrobianos; por exemplo, 20 a 80% dos BGN entéricos produtores de ESBL também são resistentes às fluoroquinolonas. Atualmente, as fluoroquinolonas não devem ser consideradas confiáveis no tratamento empírico das infecções por BGN em pacientes criticamente doentes.

Nessa era de crescente resistência aos antimicrobianos, é essencial efetuar uma cultura do local de infecção antes de iniciar a terapia antimicrobiana e, no caso de pacientes com doença sistêmica, obter amostras de sangue para cultura. A resistência a antimicrobianos nem sempre pode ser identificada por meio de testes *in vitro*; por conseguinte, é importante avaliar a resposta clínica ao tratamento. Além disso, conforme discutido anteriormente, pode surgir resistência durante a terapia por meio de indução ou desrepressão estável das β-lactamases AmpC. Além disso, a drenagem de abscessos, a ressecção de tecido necrótico e a remoção de corpos estranhos costumam ser necessárias para a cura. Os BGN estão comumente envolvidos em infecções polimicrobianas, nas quais o papel de cada patógeno individual é incerto **(Cap. 201)**. Embora alguns BGN sejam mais patogênicos que outros, é habitualmente prudente, quando possível, planejar um esquema antimicrobiano que seja ativo contra todos os BGN identificados, já que cada um deles pode, por sua própria capacidade, ser o único responsável pela patogenicidade. Por fim, para pacientes inicialmente tratados com um esquema empírico de amplo espectro, o esquema deve ser reduzido o mais rápido possível, uma vez obtidos os resultados do teste de sensibilidade e quando o paciente responde ao tratamento.

PREVENÇÃO

(Ver também Cap. 168.) Uma medida essencial para a prevenção de infecções por cepas resistentes a antimicrobianos e do desenvolvimento adicional de resistência a antimicrobianos consiste em evitar o uso inapropriado desses agentes. Programas de supervisão antimicrobiana devem ser adotados para facilitar a obtenção dessa meta. Para pacientes colonizados ou infectados por BGN resistentes aos carbapenêmicos (e, talvez, outros XDR), é necessário implementar uma adesão diligente aos protocolos de higiene das mãos pelos profissionais de saúde, limpeza/desinfecção de objetos que entram em contato com os pacientes (p. ex., estetoscópios e manguitos de pressão arterial) e precauções de contato. Para diminuir o risco de infecção, é necessário evitar o uso de dispositivos de demora (p. ex., cateteres urinários e intravasculares, tubos endotraqueais) e, quando esses dispositivos forem necessários, proceder à sua colocação de acordo com um protocolo apropriado. De modo semelhante, devem-se implementar protocolos para avaliação de uso diário e remoção o mais rápido possível. O posicionamento do paciente (p. ex., cabeceira do leito em ângulo de ≥ 30°) e uma boa higiene oral diminuem a incidência de pneumonia entre pacientes ventilados. Dados crescentes sustentam a implementação de descolonização universal para prevenir a infecção em pacientes na UTI.

INFECÇÕES POR *ESCHERICHIA COLI*

As cepas de *E. coli* são unidas por um genoma central de cerca de 2.000 genes. A capacidade de determinada cepa de causar infecções e a natureza dessas infecções são definidas por genes auxiliares que codificam vários fatores de virulência. Esse experimento da natureza é fluido e contínuo, conforme demonstrado pela recente evolução da *E. coli* enteroaderente produtora de toxina Shiga.

CEPAS COMENSAIS

Na sua maior parte, as variantes comensais de *E. coli*, as quais constituem considerável proporção da microbiota intestinal facultativa normal na maioria dos seres humanos, conferem benefícios para o hospedeiro (p. ex., resistência à colonização por organismos patogênicos). Essas cepas geralmente carecem dos fatores de virulência especializados que capacitam as cepas de *E. coli* patogênicas intestinais e extraintestinais a causar doença dentro ou fora do trato gastrintestinal, respectivamente. Entretanto, até mesmo as cepas comensais de *E. coli* podem estar envolvidas em infecções extraintestinais na presença de um fator agravante, como corpo estranho (p. ex., um cateter urinário), comprometimento do hospedeiro (p. ex., anormalidades anatômicas ou funcionais locais, como obstrução dos tratos urinário ou biliar ou imunodeficiência sistêmica) ou um inóculo grande ou que contenha uma mistura de espécies bacterianas (p. ex., contaminação fecal da cavidade peritoneal).

CEPAS PATOGÊNICAS EXTRAINTESTINAIS

As cepas ExPEC constituem os BGN entéricos mais comuns que causam infecções bacterianas adquiridas na comunidade e associadas a cuidados de saúde. A tendência emergente dessas cepas a adquirir novos mecanismos de resistência a antimicrobianos (p. ex., produção de ESBL e de carbapenemases) representa um desafio no manejo da infecção causada por ExPEC. Um grupo clonal – ST131, cujos membros são habitualmente resistentes às fluoroquinolonas e que expressam cada vez mais uma ESBL (CTX-M) sofreu disseminação global.

Tal como a *E. coli* comensal (mas em contraste com a *E. coli* patogênica intestinal), as cepas ExPEC são frequentemente encontradas na microbiota intestinal normal de indivíduos sadios e não causam gastrenterite em seres humanos. A penetração dessas cepas a partir de seu local de colonização (p. ex., cólon, vagina ou orofaringe) em um local extraintestinal normalmente estéril (p. ex., trato urinário, cavidade peritoneal ou pulmões) constitui a etapa limitadora de velocidade para a infecção. As cepas ExPEC adquiriram genes que codificam diversos fatores de virulência extraintestinais que capacitam à bactéria causar infecções fora do trato gastrintestinal em hospedeiros normais e comprometidos **(Quadro 186.1)**. Esses genes de virulência definem as

ExPEC e são, em sua maior parte, distintos daqueles que tornam as cepas patogênicas intestinais capazes de causar doença diarreica **(Quadro 186.2)**. Todos os grupos etários, todos os tipos de hospedeiro e quase todos os órgãos e locais anatômicos são suscetíveis à infecção por ExPEC. Até mesmo hospedeiros previamente saudáveis podem ficar gravemente doentes ou morrer infectados com ExPEC; entretanto, os desfechos adversos são mais comuns entre hospedeiros com comorbidades e imunocomprometidos. A diversidade e o impacto médico e econômico das infecções por ExPEC são evidentes quando se consideram as seguintes síndromes específicas.

QUADRO 186.2 ***E. COLI*** **PATOGÊNICAS INTESTINAIS**

Patótipo	Epidemiologia	Síndrome clínica[a]	Traço molecular definidor	Elemento genético responsável[b]
STEC/EHEC/ STEAEC	Alimento, água, pessoa a pessoa; todas as idades, países industrializados	Colite hemorrágica, síndrome hemolítico-urêmica	Toxina Shiga	Bacteriófago lambda símile codificando Stx1 ou Stx2
ETEC	Alimento, água, crianças pequenas e pessoas que viajam para países em desenvolvimento	Diarreia do viajante	Enterotoxinas termoestável e termolábil; fatores de colonização	Plasmídeo(s) de virulência
EPEC	Pessoa a pessoa, crianças pequenas e neonatos em países em desenvolvimento	Diarreia aquosa, diarreia persistente	Adesão localizada, lesão por adesão e supressão no epitélio intestinal	Ilha de patogenicidade em plasmídeo com fator de adesão para EPEC (*locus* para a supressão dos enterócitos [LEE])
EIEC	Alimento, água, crianças e pessoas que viajam para países em desenvolvimento	Disenteria	Invasão das células epiteliais do cólon, multiplicação intracelular, disseminação de célula para célula	Múltiplos genes contidos primariamente em um grande plasmídeo de virulência
EAEC	? Alimento, água; crianças e pessoas que viajam para países em desenvolvimento; todas as idades, países industrializados	Diarreia do viajante, diarreia aguda, diarreia persistente	Adesão agregativa/ difusa, fatores de virulência regulados por AggR	Genes de adesão e toxinas associados a cromossomos ou plasmídeos

Abreviações: EAEC, *E. coli* enteroaderente; EHEC, *E. coli* êntero-hemorrágica; EIEC, *E. coli* enteroinvasiva; EPEC, *E. coli* enteropatogênica; ETEC, *E. coli* enterotoxigênica; STEAEC, *E. coli* enteroaderente produtora de toxina Shiga; STEC, *E. coli* produtora de toxina Shiga. [a]Síndromes clássicas; ver o texto para mais detalhes sobre o espectro de doenças. [b]A patogênese envolve múltiplos genes, incluindo outros genes além dos listados.

Síndromes infecciosas extraintestinais • ***INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO*** O trato urinário é o local mais frequentemente infectado pelas ExPEC. Uma infecção extraordinariamente comum entre pacientes ambulatoriais, as ITU respondem por 1% das consultas ambulatoriais nos EUA e são, entre as infecções que determinam hospitalização, ultrapassadas apenas pelas infecções do trato respiratório baixo. É melhor considerar as ITU conforme a síndrome clínica (p. ex., cistite não complicada, pielonefrite e ITU associadas a cateter) e no contexto de hospedeiros específicos (p. ex., mulheres em idade fértil, hospedeiros comprometidos; **Cap. 162**). A *E. coli* é o patógeno mais comumente isolado em todas as combinações de síndromes de UTI/grupos de hospedeiros. A cada ano, nos Estados Unidos, *E. coli* provoca 80 a 90% de 6 a 8 milhões de episódios estimados de cistite não complicada em mulheres na pré-menopausa. Além disso, 20% das mulheres com episódio inicial de cistite sofrem recidivas frequentes.

A cistite não complicada, a síndrome de ITU aguda mais comum, caracteriza-se por disúria, polaciúria e dor suprapúbica. A presença de febre e/ou dor nas costas sugere progressão para pielonefrite. Até mesmo com tratamento apropriado da pielonefrite, a febre pode levar 5 a 7 dias para desaparecer por completo. A persistência de febre e as contagens de neutrófilos elevadas ou em elevação indicam a necessidade de uma avaliação quanto à presença de um abscesso intrarrenal ou perinefrético e/ou obstrução. A lesão do parênquima renal e a perda da função renal durante a pielonefrite ocorrem principalmente quando há obstrução urinária, que pode ser preexistente ou, raramente, ocorrer *de novo* em pacientes diabéticos que desenvolvem necrose papilar renal em consequência de infecção renal. As gestantes estão sob risco extraordinariamente alto de desenvolver pielonefrite, a qual pode afetar de modo adverso o desfecho da gestação. Consequentemente, a triagem pré-natal para detecção e tratamento de bacteriúria assintomática é um procedimento-padrão. A infecção prostática é uma complicação potencial da ITU em homens. O diagnóstico e o tratamento das ITU, conforme descritos detalhadamente no **Capítulo 162**, devem ser individualizados para o hospedeiro, a natureza e o local de infecção e os padrões locais de sensibilidade aos antimicrobianos.

INFECÇÕES ABDOMINAIS E PÉLVICAS O abdome e a pelve são o segundo local mais comum de infecção extraintestinal por *E. coli*. Uma ampla variedade de síndromes clínicas ocorre nessas localizações, incluindo peritonite aguda secundária à contaminação fecal, peritonite bacteriana espontânea, peritonite associada à diálise, diverticulite, apendicite, abscessos intraperitoneais ou viscerais (hepáticos, pancreáticos, esplênicos), pseudocistos pancreáticos infectados e colangite e/ou colecistite. Nas infecções intra-abdominais, a *E. coli* pode ser isolada como único microrganismo ou (como ocorre frequentemente) em associação a outros membros facultativos e/ou anaeróbios da microbiota intestinal **(Cap. 159)**.

PNEUMONIA A *E. coli* não costuma ser considerada uma causa de pneumonia **(Cap. 153)**. De fato, os BGN entéricos respondem por apenas 1 a 3% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade, em parte porque esses organismos colonizam apenas transitoriamente a orofaringe em uma minoria de indivíduos saudáveis. Entretanto, as taxas de colonização oral com *E. coli* e outros BGN aumentam com a gravidade da doença e o uso de antibióticos. Por conseguinte, os BGN constituem uma causa mais comum de pneumonia entre residentes de instituições para cuidados em longo prazo e representam a causa mais comum (60 a 70% dos casos das pneumonias hospitalares) **(Cap. 168)**, em particular entre pacientes no pós-operatório e na UTI (p. ex., pneumonia associada à ventilação mecânica). A infecção pulmonar é habitualmente adquirida por aspiração de pequenos volumes, mas, às vezes, ocorre por disseminação hematogênica, caso em que infiltrados nodulares multifocais podem ser observados. É comum a ocorrência de necrose tecidual, provavelmente devido a citotoxinas bacterianas. A despeito de importante variação institucional, a *E. coli* é geralmente o terceiro ou quarto BGN mais isolado nas pneumonias adquiridas no hospital, respondendo por 5 a 8% dos episódios em estudos feitos nos EUA e na Europa. Independentemente do hospedeiro, a pneumonia causada por ExPEC é uma doença grave, com altas taxas brutas e atribuíveis de mortalidade (20 a 60% e 10 a 20%, respectivamente).

MENINGITE **(Ver também Cap. 164.)** A *E. coli* é uma das duas causas principais de meningite neonatal, sendo o *Streptococcus* do grupo B a outra causa. A maior parte das cepas de *E. coli* que provocam meningite neonatal possui o antígeno capsular K1 e origina-se de um número limitado de grupos clonais associados à meningite. É comum a ocorrência de ventriculomegalia. Depois do primeiro mês de vida, a meningite por *E coli* é incomum, ocorrendo predominantemente no contexto de ruptura cirúrgica ou traumática das meninges ou na presença de cirrose. Em pacientes com cirrose que desenvolvem meningite, as meninges são presumivelmente semeadas em resultado da depuração hepática deficiente da bacteremia da veia porta.

CELULITE/INFECÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA A *E. coli* contribui com frequência para a infecção de úlceras de decúbito e, por vezes, para a infecção de úlceras e feridas das extremidades inferiores em pacientes diabéticos ou em outros hospedeiros com comprometimento neurovascular. Nesses contextos, pode ocorrer osteomielite secundária à disseminação por contiguidade. A *E. coli* também causa celulite ou infecções de locais de queimadura e feridas cirúrgicas (respondendo por cerca de 10% das infecções de locais cirúrgicos), particularmente quando a infecção origina-se próxima do períneo. A osteomielite adquirida por via hematogênica, em especial a dos corpos vertebrais, é mais causada por *E. coli* do que é geralmente apreciado; esse microrganismo responde por até 10% dos casos em algumas séries **(Cap. 158)**. A *E. coli* às vezes causa infecção associada a dispositivos ortopédicos ou artrite séptica e, raramente, miosite hematogênica. A miosite da parte superior das pernas ou a fasceíte causada por *E. coli* devem ser prontamente avaliadas quanto a uma possível fonte abdominal a partir da qual houve disseminação por contiguidade.

INFECÇÃO ENDOVASCULAR A despeito de ser uma das causas mais comuns de bacteremia, a *E. coli* raramente infecta valvas cardíacas nativas. Quando infecta valvas nativas, o microrganismo habitualmente o faz no contexto de uma doença valvar prévia. As infecções de aneurismas, da veia-porta (*pileflebite*) e de enxertos vasculares por *E. coli* são muito incomuns.

INFECÇÕES DIVERSAS A *E. coli* pode causar infecção em quase todos os órgãos e locais anatômicos. Em certas ocasiões, provoca mediastinite pós-operatória ou rinossinusite complicada e, raramente, causa endoftalmite, ectima gangrenoso ou abscesso cerebral.

BACTEREMIA A bacteremia por *E. coli* pode surgir de uma infecção primária em qualquer local extraintestinal. Além disso, a bacteremia primária por *E. coli* pode ter origem a partir de dispositivos intravasculares percutâneos ou biópsias transretais de próstata ou do aumento da permeabilidade da mucosa intestinal que se observa em neonatos e em situações de neutropenia e mucosite induzida por quimioterapia, traumatismo e queimaduras. Proporções aproximadamente iguais de casos de bacteremia por *E. coli* originam-se na comunidade e em ambientes de cuidados de saúde. Na maior parte dos estudos, a *E. coli* e o *Staphylococcus aureus* são os dois isolados sanguíneos de importância clínica mais comuns. O isolamento de *E. coli* no sangue tem quase sempre importância clínica e é acompanhado por síndrome séptica, sepse grave (disfunção induzida pela sepse de pelo menos um órgão ou sistema) ou choque séptico **(Cap. 325)**.

O trato urinário é a fonte mais comum de bacteremia por *E. coli*, respondendo por 50 a 66% dos episódios. A bacteremia originária do trato urinário é particularmente comum em pacientes com pielonefrite, obstrução do trato urinário ou instrumentação feita na presença de urina infectada. O abdome é a segunda fonte mais comum, respondendo por 25% dos episódios. Embora a obstrução biliar (cálculos, tumores) e a ruptura do intestino, as quais são reconhecidas com facilidade, sejam responsáveis por muitos desses casos, algumas fontes abdominais (p. ex., abscessos) são notavelmente silenciosas clinicamente e requerem identificação por meio de exames de imagem (p. ex., tomografia computadorizada). Portanto, o médico deve ser cauteloso quando atribui ao trato urinário à origem de uma bacteremia por *E. coli* na ausência de sinais e sintomas característicos de ITU. As infecções de tecido mole, ossos, pulmões e cateteres intravasculares são outras fontes de bacteremia por *E. coli*.

Diagnóstico As cepas de *E. coli* que causam infecções extraintestinais geralmente crescem nos meios diagnósticos padrão em até 24 horas, tanto em aerobiose quanto em anaerobiose. São facilmente identificadas pelo laboratório de microbiologia clínica por critérios bioquímicos de rotina. Mais de 90% das cepas de ExPEC são fermentadoras rápidas de lactose e indol positivas.

TRATAMENTO INFECÇÕES EXTRAINTESTINAIS POR *E. COLI*

No passado, a maior parte dos isolados de *E. coli* era altamente sensível a uma ampla variedade de agentes antimicrobianos. Infelizmente, essa situação mudou. Em geral, a elevada prevalência da resistência impede o uso empírico da ampicilina e amoxicilina-clavulanato até mesmo para as infecções adquiridas na comunidade. A prevalência de resistência às cefalosporinas de primeira geração e ao SMX-TMP está aumentando entre cepas adquiridas na comunidade nos Estados Unidos (com taxas atuais de 10 a 40%) e é ainda maior fora da América do Norte. Até recentemente, a associação SMX-TMP era o fármaco de escolha para o tratamento da cistite não complicada em muitos locais. Embora o uso empírico e contínuo de SMX-TMP previsivelmente deva resultar em índices de cura sempre decrescentes, sua completa substituição por agentes alternativos (p. ex., fluoroquinolonas) também irá acelerar a emergência disseminada de resistência a essas classes de antimicrobianos, como já está ocorrendo em algumas áreas. Mais de 90% dos isolados que causam cistite não complicada permanecem sensíveis à nitrofurantoína e fosfomicina.

A prevalência da resistência às fluoroquinolonas entre isolados de *E. coli* de pacientes ambulatoriais nos Estados Unidos aumentou uniformemente durante a últimas década (i.e., de 3% em 2000 para 17,1% em 2010, de acordo com um levantamento). As taxas de resistência em geral são mais altas no ambiente ambulatorial fora dos Estados Unidos e são ainda maiores em populações nas quais se utiliza extensamente a profilaxia com fluoroquinolonas (p. ex., pacientes com leucemia, receptores de transplantes e pacientes com cirrose) e entre isolados de instituições para cuidados em longo prazo e hospitais. Por exemplo, a National Healthcare Safety Network (NHSN) relatou uma resistência às fluoroquinolonas em 41,8% dos isolados de *E. coli* de infecções da corrente sanguínea associadas a acesso central (CLABSI) em 2009 a 2010, e o International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) relatou que 53,4% dos isolados de *E. coli* nas UTI demonstraram ser resistentes às quinolonas em 2004 a 2009. Além disso, a NHSN relatou uma resistência de 19% dos isolados de *E. coli* em CLABSI às cefalosporinas de terceira e de quarta gerações, e o INICC constatou que 66,6% dos isolados de *E. coli* na UTI eram resistentes às cefalosporinas de terceira geração.

As cepas contendo ESBL são cada mais prevalentes entre isolados ambulatoriais e associados à assistência médica (5 a 10%) (números dependentes da região analisada). Um número crescente de relatos descreve a ocorrência de ITU adquiridas na comunidade causadas por cepas de *E. coli* que produzem ESBL CTX-M. Os dados sugerem que a aquisição de cepas produtoras de CTX-M e resistentes às fluoroquinolonas pode resultar do consumo de carnes de animais tratados com cefalosporinas de terceira e de quarta gerações e fluoroquinolonas. As opções de tratamento com fármacos orais para essas cepas são limitadas; todavia, dados *in vitro* e dados clínicos limitados indicam que, para a cistite, a fosfomicina e a nitrofurantoína parecem ser opções úteis. Os carbapenêmicos e a amicacina constituem os agentes mais previsivelmente ativos de modo global; todavia, as cepas produtoras de carbapenemases estão aumentando (1 a 5% entre isolados associados a cuidados médicos nos Estados Unidos e taxas mais elevadas em muitos outros países). A tigeciclina e as polimixinas, com ou sem um segundo agente, têm sido usadas com mais frequência contra esses isolados extremamente resistentes.

Essa resistência antimicrobiana em evolução – que constitui uma fonte de muita preocupação – exige não apenas o uso crescente de agentes de amplo espectro, mas também o uso do agente de espectro mais estreito e mais apropriado, sempre que possível, devendo-se evitar, ao mesmo tempo, o tratamento de pacientes colonizados, porém não infectados.

CEPAS PATOGÊNICAS INTESTINAIS

Patótipos Certas cepas de *E. coli* são capazes de causar doença diarreica. Outros patógenos intestinais importantes são discutidos nos **Capítulos 160, 161 e 190-193**. Pelo menos no mundo industrializado, as cepas patogênicas intestinais de *E. coli* raramente são encontradas na microbiota fecal de pessoas saudáveis. Preferencialmente, parecem ser essencialmente patógenos obrigatórios. Essas cepas desenvolveram uma capacidade especial de causar enterite, enterocolite e colite quando ingeridas em quantidade suficiente por um hospedeiro não imune. Há pelo menos cinco patótipos de *E. coli* patogênicas intestinais: (1) *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), que inclui os subgrupos da *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC) e da *E. coli* enteroaderente produtora de toxina Shiga (STEAEC) recentemente evoluída; (2) *E. coli* enterotoxigênica (ETEC); (3) *E. coli* enteropatogênica (EPEC); (4) *E. coli* enteroinvasiva (EIEC); e (5) *E. coli* enteroaderente (EAEC). A *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e a *E. coli* citodesagregadora são supostos patótipos adicionais. Por fim, uma variante denominada *E. coli* invasiva aderente (AIEC) foi associada à doença de Crohn (embora o seu papel etiológico ainda não esteja comprovado), mas não provoca doença diarreica aguda. A transmissão ocorre predominantemente por água e alimentos contaminados para ETEC, STEC/EHEC/STEAEC, EIEC e EAEC e por disseminação de pessoa para pessoa para a EPEC (e, em certas ocasiões, STEC/EHEC/STEAEC). A acidez gástrica confere alguma proteção contra a infecção;

portanto, as pessoas com redução dos níveis gástricos de ácido são especialmente suscetíveis. Os seres humanos são o principal reservatório (exceto STEC/EHEC, em relação às quais os bovinos representam uma importante preocupação); a variedade de hospedeiros parece depender de fatores relativos à adesão espécie-específica das bactérias. Embora seja observada alguma superposição, cada patótipo possui uma combinação em grande parte única de traços de virulência, o qual resulta em um mecanismo patogênico intestinal distinto **(Quadro 186.2)**. Essas cepas são, em grande parte, incapazes de causar doença fora do trato intestinal. Exceto nos casos de STEC/EHEC e de EAEC, a doença causada por esse grupo de patógenos ocorre principalmente nos países em desenvolvimento.

E. COLI *ÊNTERO-HEMORRÁGICA/*E. COLI *ENTEROADERENTE PRODUTORA DE TOXINA SHIGA* As cepas STEC/EHEC/STEAEC constituem um grupo emergente de patógenos capazes de causar colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica (SHU). Vários grandes surtos, originados do consumo de alimentos frescos (p. ex., alface, espinafre, brotos) e de carne moída malcozida, receberam considerável atenção da mídia. Um surto ocorrido em 2011, na Europa Central, devido à STEAEC (O104:H4), provavelmente transmitida por brotos, com alguma transmissão subsequente entre seres humanos, resultou em mais de 800 casos de SHU e em 54 mortes. Dentro desse grupo de microrganismos, O157:H7 é o sorotipo mais proeminente; entretanto, muitos outros sorotipos também foram associados a essas síndromes, incluindo O6, O26, O45, O55, O91, O103, O111, O113, O121, O145 e OX3.

A capacidade de STEC/EHEC/STEAEC de produzir toxina Shiga (Stx2 e/ou Stx1) ou toxinas relacionadas constitui um fator de importância crítica na ocorrência de doença clínica. As cepas de *Shigella dysenteriae* que produzem a toxina Shiga estreitamente relacionada com a Stx podem causar a mesma síndrome. A Stx2 e sua variante Stx2C (que pode estar variavelmente presente em combinação com Stx2 e/ou Stx1) parecem ser mais importantes que a Stx1 no desenvolvimento da SHU. Todas as toxinas Shiga estudadas até o presente são multímeros compostos de uma subunidade A enzimaticamente ativa e de cinco subunidades B idênticas, os quais medeiam a ligação às globosil ceramidas, que são glicolipídeos associados à membrana expressos em certas células do hospedeiro. Como na ricina, a subunidade A cliva uma adenina do rRNA 28S da célula hospedeira, inibindo de modo irreversível a função dos ribossomos e levando potencialmente à apoptose. A ativação do complemento mediada por Stx2 também pode desempenhar um papel no desenvolvimento da SHU.

Propriedades adicionais, como a tolerância a ácidos e a aderência às células epiteliais, são necessárias para a patogenicidade completa entre cepas de STEC. A maior parte dos isolados causadores de doença possui o *locus* cromossômico para a supressão dos enterócitos (LEE). Essa ilha de patogenicidade foi descrita pela primeira vez em cepas de EPEC e contém genes que medeiam a aderência às células epiteliais intestinais e um sistema que subverte as células do hospedeiro pela translocação de proteínas bacterianas (sistema de secreção tipo III). As cepas de EHEC constituem o subgrupo de cepas de STEC que possuem stx_1 e/ou stx_2, bem como LEE. A STEAEC (LEE-negativa) evoluiu a partir da EAEC por meio da aquisição de vários genes, incluindo os que codificam Stx2, a adesina lha, a resistência à telurita, um sistema de secreção tipo VI e a ESBL CTX-M-15.

Os ruminantes domesticados, particularmente o gado e os bezerros jovens, são o principal reservatório das STEC/EHEC. A carne moída – a fonte mais comum de cepas STEC/EHEC – é frequentemente contaminada durante o processamento. Além disso, o esterco de gado ou de outros animais (incluindo aquele na forma de fertilizante) pode contaminar os produtos (batatas, alface, espinafre, brotos, frutas caídas, nozes, morangos), e os remanescentes fecais dessa fonte podem contaminar os sistemas de abastecimento de água. Os laticínios e os animais em jardins zoológicos constituem fontes adicionais de infecção. Por outro lado, os seres humanos parecem constituir o reservatório de STEAEC. Estima-se que $< 10^2$ unidades formadoras de colônias (UFC) de STEC/EHEC/STEAEC possam causar doença. Portanto, não apenas os baixos níveis de contaminação dos alimentos ou do ambiente contaminado (p. ex., na água engolida ao nadar) resultam em doença, mas também a transmissão pessoa a pessoa (p. ex., nas creches e em instituições) constituem uma importante via de disseminação secundária. Ocorrem também infecções associadas aos laboratórios. A doença causada por esse grupo de patógenos ocorre tanto em surtos quanto sob a forma de casos esporádicos, com um pico de incidência nos meses de verão.

🌍 Em contraste com outros patótipos intestinais, as STEC/EHEC/STEAEC causam infecções mais frequentemente em países industrializados do que em regiões em desenvolvimento. As cepas O157:H7 são a quarta causa mais notificada de diarreia bacteriana nos EUA (após *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*). A colonização do cólon e talvez do íleo resulta em sintomas após um período de incubação de três ou quatro dias. O edema do cólon e a diarreia secretora não sanguinolenta inicial podem evoluir para a síndrome característica de diarreia francamente sanguinolenta (identificada pela anamnese ou exame) por STEC/EHEC/STEAEC em > 90% dos casos. São comuns a dor abdominal importante e a presença de leucócitos fecais (70% dos casos), ao passo que febre não é frequente; a ausência de febre pode levar incorretamente à suspeita diagnóstica de afecções não infecciosas (p. ex., intussuscepção e doença inflamatória intestinal ou isquêmica). Por vezes, as infecções causadas por *C. difficile*, *K. oxytoca* (ver “Infecções por *Klebsiella*”, adiante), *Campylobacter* e *Salmonella* apresentam-se de modo similar. A doença por

STEC/EHEC em geral é autolimitada, durando 5 a 10 dias. Uma complicação incomum, porém temida, dessa infecção é a SHU, que ocorre dentro de 2 a 14 dias após a diarreia em 2 a 8% dos casos, afetando mais frequentemente pacientes muito jovens ou idosos. As características distintas da infecção por STEAEC, em comparação com a doença clássica por STEC/EHEC, consistem em maior incidência entre adultos, particularmente em mulheres jovens, e taxa mais elevada de SHU (cerca de 20%). Estima-se que > 50% de todos os casos de SHU nos EUA e 90% dos casos de SHU em crianças sejam causados por STEC/EHEC. Essa complicação é mediada pela translocação sistêmica de toxinas Shiga. Os eritrócitos podem servir como carreadores de Stx para as células endoteliais localizadas nos pequenos vasos dos rins e do cérebro. O desenvolvimento subsequente de microangiopatia trombótica (talvez com efeitos diretamente mediados pela toxina sobre várias células não endoteliais) comumente produz uma combinação de febre, trombocitopenia, insuficiência renal e encefalopatia. Embora o suporte de diálise faça a letalidade cair para menos de 10%, pode haver disfunções renal e neurológica residuais.

E. COLI *ENTEROTOXIGÊNICA* Nos países tropicais ou em desenvolvimento, a ETEC é a principal causa de diarreia endêmica. Nesses locais, as crianças, após o desmame, comumente experimentam vários episódios de infecção por ETEC durante os primeiros 3 anos de vida. A incidência da doença diminui com a idade, um padrão que se correlaciona com o desenvolvimento de imunidade mucosa aos fatores de colonização (i.e., adesinas). Nos países industrializados, a infecção habitualmente ocorre em indivíduos após uma viagem para áreas endêmicas, embora ocorram surtos ocasionais transmitidos por alimentos. A ETEC é o agente mais comum da diarreia do viajante, causando 25 a 75% dos casos. A incidência da infecção pode ser reduzida ao evitar com prudência o consumo de líquidos e alimentos potencialmente contaminados, em particular itens inadequadamente cozidos, não descascados ou não refrigerados (**Cap. 149**). A infecção por ETEC é incomum nos EUA, mas já ocorreram surtos secundários ao consumo de produtos alimentares importados de áreas endêmicas. É necessário um grande inóculo (10^6 a 10^{10} UFC) para produzir doença, a qual habitualmente se desenvolve depois de um período de incubação de 12 a 72 horas.

Após a adesão da ETEC por meio de fatores de colonização (p. ex., CFA/I, CS1-6), a doença é mediada principalmente por uma toxina termolábil (LT-1) e/ou por uma toxina termoestável (STa) que provoca secreção de líquido por meio da ativação da adenilato-ciclase (LT-1) e/ou guanilato ciclase (STa) no jejuno e no íleo. O resultado é uma diarreia aquosa acompanhada por cólicas. A LT-1 consiste em uma subunidade A e de uma subunidade B e é estrutural e funcionalmente similar à toxina do cólera. A forte ligação da subunidade B ao gangliosídeo GM1 presente na superfície das células epiteliais intestinais leva à translocação da subunidade A, a qual funciona como uma

ADP-ribosiltransferase. A STa madura é um peptídeo de 18 ou 19 aminoácidos cuja atividade biológica é mediada pela ligação à guanilato ciclase-C encontrada na membrana da borda em escova dos enterócitos; essa ligação resulta em aumento das concentrações intracelulares de GMP cíclico. Caracteristicamente ausentes na doença mediada por ETEC são as alterações histopatológicas do intestino delgado; o muco, o sangue e as células inflamatórias nas fezes; e a febre. O espectro da doença varia desde um quadro leve a uma síndrome coleriforme potencialmente fatal. Embora os sintomas sejam habitualmente autolimitados (durando três dias), a infecção pode resultar em significativa morbidade e mortalidade (principalmente como resultado de depleção profunda de volume) quando o acesso aos serviços de saúde ou a reidratação apropriada são limitados e quando são afetadas crianças pequenas e/ou desnutridas.

E. COLI *ENTEROPATOGÊNICA* A EPEC causa doença principalmente em crianças pequenas, incluindo neonatos. Primeiro patótipo de *E. coli* reconhecido como um agente de doença diarreica, a EPEC foi responsável por surtos de diarreia em lactentes (incluindo alguns surtos em berçários de hospital) em países industrializados nas décadas de 1940 e 1950. Atualmente, a infecção por EPEC é uma causa incomum de diarreia nos países desenvolvidos, mas é uma causa importante de diarreia (tanto esporádica quanto epidêmica) entre os lactentes dos países em desenvolvimento. A amamentação diminui a incidência de infecção por EPEC. Pode ocorrer rápida transmissão de pessoa a pessoa. Com a colonização do intestino delgado, os sintomas se desenvolvem após um breve período de incubação (1 a 2 dias). A adesão localizada inicial por meio de *pili* formadores de feixes leva ao apagamento característico das microvilosidades, com a formação de pedestais semelhantes a cálices, ricos em actina, mediados por fatores no LEE. A produção de diarreia é um processo complexo e regulado no qual a modulação da célula hospedeira por um sistema de secreção tipo III desempenha um importante papel. As cepas que carecem de *pili* formadores de feixes foram classificadas como EPEC atípica (aEPEC); dados crescentes sustentam um papel para essas cepas como patógenos intestinais. As fezes diarreicas frequentemente contêm muco, mas não sangue. Embora a diarreia por EPEC costume ser autolimitada (com 5 a 15 dias de duração), ela pode persistir por várias semanas.

E. COLI *ENTEROINVASIVA* A EIEC, uma causa relativamente incomum de diarreia, é raramente identificada nos EUA, embora alguns surtos relacionados com alimentos tenham sido descritos. Em países em desenvolvimento, a doença esporádica é infrequentemente reconhecida em crianças e viajantes. A EIEC compartilha muitas características genéticas e clínicas com *Shigella*, e ambas evoluíram de um ancestral comum. Todavia, diferentemente da *Shigella*, a EIEC só provoca doença com um grande inóculo (10^8 a 10^{10}), geralmente com início após um período de incubação de 1 a 3 dias. Acredita-se que as enterotoxinas inicialmente induzam diarreia secretora no intestino delgado. Depois, a colonização e a invasão da mucosa do cólon, onde ocorre em seguida replicação e disseminação da bactéria célula a célula, resultam no desenvolvimento de colite inflamatória caracterizada por febre, dor abdominal, tenesmo e fezes escassas que contêm muco, sangue e células inflamatórias. Os sintomas em geral são autolimitados (7 a 10 dias).

E. COLI *ENTEROADERENTE E DIFUSAMENTE ADERENTE* A EAEC tem sido principalmente descrita em países em desenvolvimento e em crianças pequenas. Entretanto, estudos recentes indicam que a EAEC pode ser uma causa relativamente comum de diarreia em todos os grupos etários nos países industrializados. A EAEC também tem sido cada vez mais reconhecida como uma importante causa de diarreia do viajante. Está altamente adaptada aos seres humanos, os quais constituem o provável reservatório. Um grande inóculo é necessário para a ocorrência de infecção, que em geral se manifesta como diarreia aquosa e, algumas vezes, persistente em hospedeiros sadios, desnutridos e infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *In vitro*, os microrganismos exibem um padrão difuso ou em "tijolos empilhados" de adesão às células epiteliais do intestino delgado. Os fatores de virulência que provavelmente são necessários para a doença são regulados, em parte, pelo ativador da transcrição AggR e incluem as fímbrias de adesão agregativas (AAF/I-III); a adesina Hda; a mucinase Pic; as enterotoxinas Pet, EAST-1, ShET1; e a dispersina, uma proteína de antiagregação, que promove a disseminação pela mucosa. Algumas cepas de DAEC são capazes de causar doença diarreica, principalmente em crianças de 2 a 6 anos de idade em alguns países em desenvolvimento e podem, talvez, causar diarreia do viajante. As adesinas Afa/Dr podem contribuir para a patogênese dessas infecções.

Diagnóstico Uma abordagem prática para a avaliação da diarreia consiste em diferenciar os casos não inflamatórios dos inflamatórios; esses últimos são sugeridos por fezes francamente sanguinolentas ou mucoides ou por um teste positivo para leucócitos fecais (**Cap. 160**). A ETEC, a EPEC e a DAEC causam diarreia não inflamatória e são incomuns nos Estados Unidos, onde a incidência de infecção por EAEC, que também provoca diarreia não inflamatória, pode ser subestimada. O diagnóstico dessas infecções exige o uso de ensaios especializados (p. ex., testes baseados na reação em cadeia da polimerase para genes específicos de patótipos) que não estão rotineiramente disponíveis e que raramente são necessários, visto que as doenças são autolimitadas. A ETEC causa a maioria e a EAEC a minoria dos casos de diarreia não inflamatória do viajante. O diagnóstico definitivo geralmente não é necessário. O tratamento antimicrobiano empírico (ou sintomático) é, juntamente com a reidratação, uma conduta razoável. Se a diarreia persistir por > 10 dias, apesar do tratamento, deve-se investigar a presença de *Giardia* ou *Cryptosporidium* (ou, em hospedeiros imunocomprometidos, de outros agentes microbianos). O diagnóstico de infecção por EIEC, uma rara causa de diarreia inflamatória nos EUA, também requer ensaios especializados. Atualmente, os CDC recomendam que todos os pacientes com diarreia adquirida na comunidade, seja ela inflamatória ou não, sejam avaliados para infecção por STEC/EHEC/STEAEC por meio de cultura simultânea (que é importante para a detecção de surtos e controle) e ensaio para a detecção da toxina Shiga ou seus genes associados. As razões dessa recomendação são as de que as fezes sanguinolentas nem sempre estão presentes, e a detecção de leucócitos fecais não é idealmente sensível para o diagnóstico de infecção por STEC/EHEC/STEAEC. O uso de ambos os testes aumenta a taxa de identificação da infecção em relação às taxas obtidas com um dos testes isoladamente. STEC/EHEC O157 podem ser identificadas por meio de cultura por triagem das cepas de *E. coli* que não fermentam o sorbitol, com sorotipagem subsequente e teste para toxina Shiga. Não se dispõe de meios seletivos ou para triagem para a cultura de cepas não O157. A detecção das toxinas Shiga ou dos genes de toxinas por meio de ensaios baseados no DNA, de imunoabsorção ligada à enzima e citotoxicidade oferece as vantagens de rapidez e detecção de cepas STEC/EHEC/STEAEC não O157. As amostras positivas para toxina, porém com cultura negativa para O157, devem ser encaminhadas para o laboratório de saúde pública local ou estadual.

TRATAMENTO INFECÇÕES INTESTINAIS POR *E. COLI*

(Ver também Cap. 128.) A base do tratamento para todas as síndromes diarreicas consiste na reposição de água e eletrólitos. Essa medida é particularmente importante para a infecção causada por STEC/EHEC/STEAEC, visto que a expansão apropriada do volume pode diminuir a lesão renal e melhorar o resultado. O uso de antibióticos profiláticos para prevenir a diarreia do viajante deve ser, em geral, desencorajado, especialmente à luz das altas taxas de resistência aos antimicrobianos. Todavia, em pacientes selecionados (p. ex., naqueles que não podem suportar uma doença breve ou que têm predisposição à infecção), é razoável utilizar a rifaximina, que não é absorvível e é bem tolerada. Quando não há muco e sangue nas fezes, o tratamento precoce da diarreia do viajante, iniciado pelo próprio paciente com uma fluoroquinolona ou com azitromicina, diminui a duração da doença, e o uso de loperamida pode fazer cessar os sintomas em poucas horas. Embora a disenteria causada por EIEC seja autolimitada, o tratamento acelera a resolução dos sintomas, em particular nos casos graves. Por outro lado, o tratamento antimicrobiano da infecção por STEC/EHEC/STEAEC (cuja presença é sugerida por diarreia visivelmente sanguinolenta sem febre) deve ser evitado, já que os antibióticos podem aumentar a incidência de SHU (possivelmente mediante o aumento da produção/liberação de Stx). O papel da plasmaférese e da inibição de C5 (eculizumabe) no tratamento da SHU não está estabelecido.

INFECÇÕES POR *KLEBSIELLA*

A *K. pneumoniae* é, sob o ponto de vista médico, a mais importante espécie de *Klebsiella*, causando infecções adquiridas na comunidade e nas instituições para cuidados em longo prazo e infecção hospitalar. O *K. oxytoca* é o principal patógeno encontrado no ambiente das instituições para cuidados em longo prazo e dos hospitais. As espécies de *Klebsiella* são amplamente prevalentes no ambiente e colonizam as superfícies mucosas dos mamíferos. Em seres humanos normais, a prevalência de colonização por *K. pneumoniae* é de 5 a 35% no cólon e de 1 a 5% na orofaringe; a pele costuma ser colonizada apenas de modo transitório. A disseminação pessoa a pessoa é o modo de aquisição predominante. Nos países ocidentais, as infecções por *Klebsiella* são causadas, em sua maioria, por *K. pneumoniae* “clássica” (cKP) e ocorrem em hospitais e em instituições para cuidados em longo prazo. As síndromes clínicas mais comuns causadas por cKP consistem em pneumonia, ITU, infecção abdominal, infecção de dispositivos intravasculares, infecção de local cirúrgico, infecção de tecidos moles e bacteremia subsequente. As cepas cKP ganharam notoriedade em virtude de sua propensão a adquirir determinantes de resistência a antimicrobianos, tornando o seu tratamento um desafio. O grupo clonal ST258, do qual muitos membros produzem a KPC carbapenemase, está sofrendo disseminação internacional. A disseminação de cepas produtoras de NDM-1 carbapenemase a partir da Índia, em associação ao turismo médico, chamou a atenção dos médicos e da imprensa leiga.

As cepas de cKP parecem ser fenotípica e clinicamente distintas da *K. pneumoniae* hipervirulenta (hvKP), uma variante emergente identificada pela primeira vez em Taiwan, em 1986. Embora as infecções por hvKP tenham ocorrido em nível global em todos os grupos étnicos, a maioria foi relatada na Orla Asiática do Pacífico. Essa concentração de casos levanta a questão de estabelecer se o fator responsável é uma distribuição geográfica específica do microrganismo ou uma sensibilidade aumentada dos hospedeiros asiáticos. Diferentemente dos casos habituais associados aos cuidados médicos para as infecções por cKP no Ocidente, a hvKP provoca infecções graves que comportam risco para os órgãos e são potencialmente fatais em indivíduos sadios mais jovens da comunidade e pode se disseminar de modo metastático a partir dos locais primários de infecção. Inicialmente, a infecção por hvKP era caracterizada e diferenciada das infecções tradicionais por cKP devido a (1) apresentação como abscesso hepático piogênico adquirido na comunidade **(Fig. 186.1, *acima*)**, (2) ocorrência em pacientes sem história de doença hepatobiliar, e (3) propensão à disseminação metastática para locais distantes (p. ex., olhos, sistema nervoso central, pulmões), a qual foi observada em 11 a 80% dos casos. Mais recentemente, essa variante foi reconhecida como causa de uma variedade de abscessos/infecções extra-hepáticas graves adquiridas na comunidade, na ausência de comprometimento hepático, incluindo pneumonia, meningite, endoftalmite **(Fig. 186.1, *centro*)**, abscesso esplênico e fasceíte necrosante.

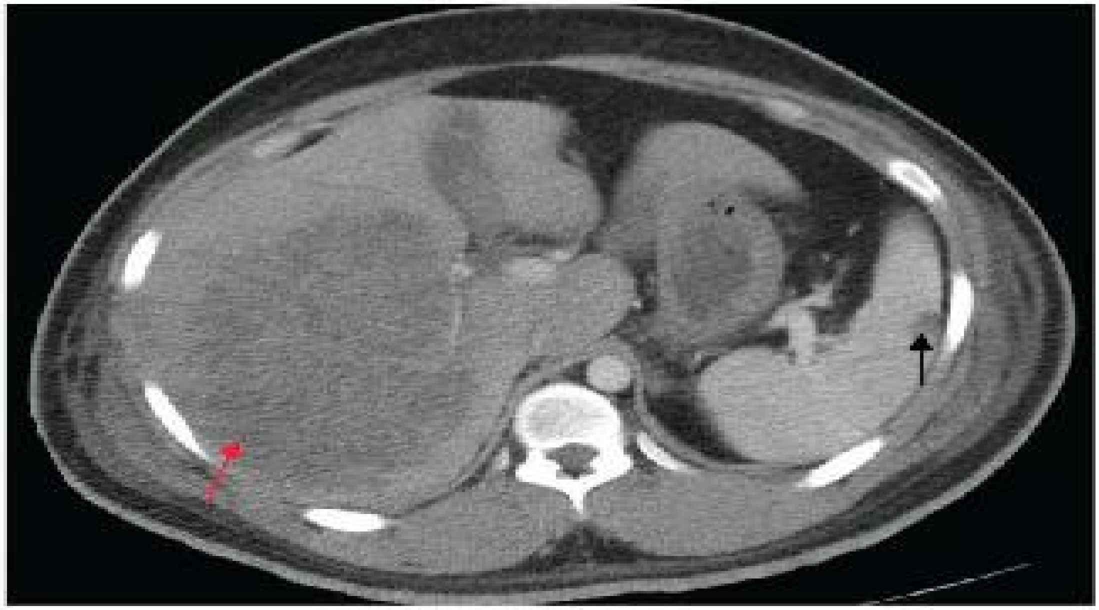

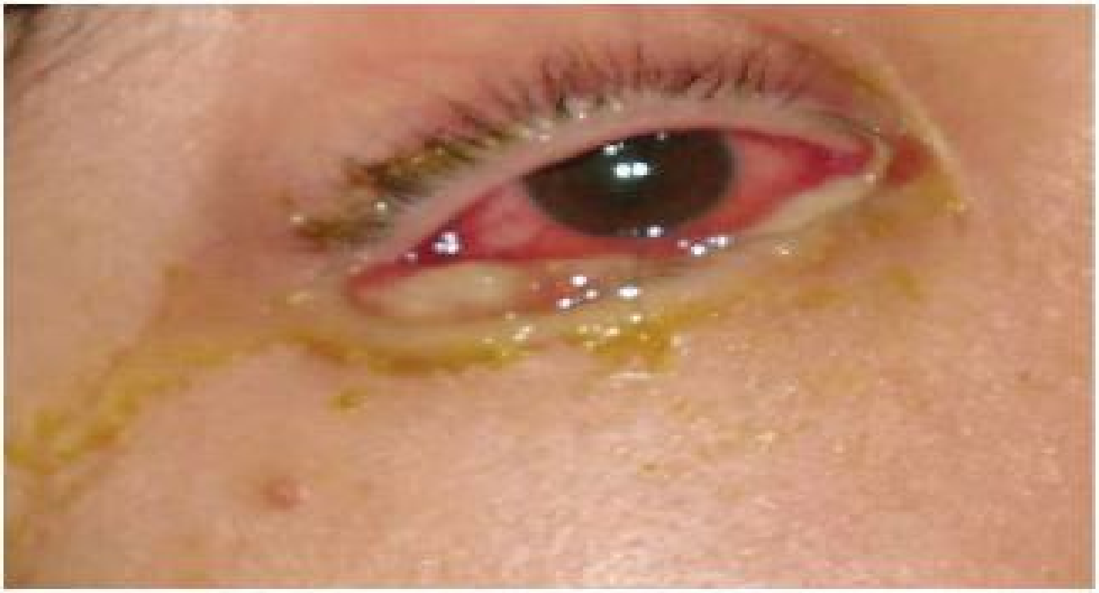

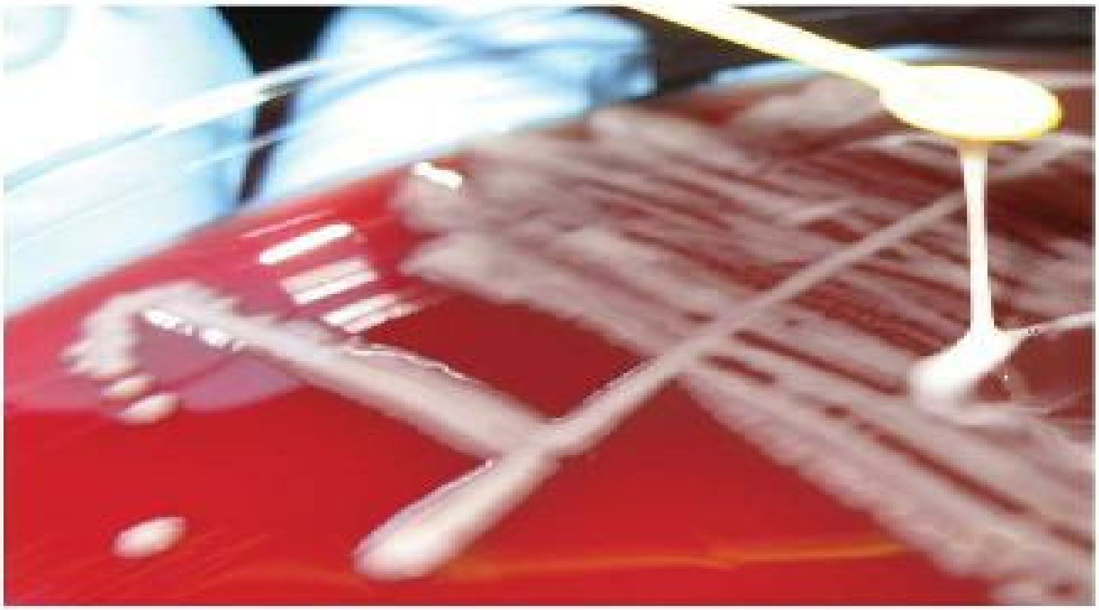

FIGURA 186.1 Nova variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (hvKP). ***Acima:*** tomografia computadorizada do abdome de um homem vietnamita de 24 anos de idade previamente sadio, mostrando um abscesso hepático primário (*seta vermelha*), com disseminação metastática para o baço (*seta preta*). *(Cortesia de Drs. Chiu-Bin Hsaio e Diana Pomakova.)* ***Centro:*** um homem chinês de 33 anos de idade previamente sadio apresentou endoftalmite. *(De Virulence 4:2, 1-12 Feb. 15, 2013.)* ***Abaixo:*** um fenótipo hipermucoviscoso (que não significa necessariamente um fenótipo mucoide) foi associado a cepas de hvKP. Esse fenótipo foi definido, semiquantitativamente, como "teste do barbante" positivo (formação de um barbante viscoso de > 5 mm de comprimento quando colônias bacterianas em uma placa de ágar são esticadas por uma alça de inoculação). *(Cortesia do Dr. Russo.)*

Com frequência, os indivíduos acometidos têm diabetes melito e são de origem asiática; entretanto, indivíduos não diabéticos e todos os grupos étnicos podem ser afetados. Os sobreviventes com frequência padecem de morbidade catastrófica, como perda da visão e sequelas neurológicas.

A *K. pneumoniae* subespécie *rhinoscleromatis* é o agente etiológico do rinoscleroma, uma infecção granulomatosa da mucosa do trato respiratório superior que progride lentamente (no decorrer de meses ou anos) e que provoca necrose e, em certas ocasiões, obstrução das vias nasais. A *K. pneumoniae* subespécie *ozaenae* já foi implicada como causa de rinite atrófica crônica e, raramente, de doença invasiva em hospedeiros comprometidos. Essas duas subespécies de *K. pneumoniae* são habitualmente isoladas de pacientes que residem em climas tropicais e são genomicamente distintas da cKP e HvKP.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

Pneumonia Embora a cKP seja responsável por apenas uma pequena proporção de casos de pneumonia adquirida na comunidade nos países ocidentais **(Cap. 153)**, a cKP e *K. oxytoca* constituem causas comuns de pneumonia entre residentes de instituições para cuidados em longo prazo e pacientes hospitalizados devido às taxas aumentadas de colonização orofaríngea. A ventilação mecânica constitui um importante fator de risco. Na Ásia e na África do Sul, a pneumonia adquirida na comunidade causada por hvKP está se tornando cada vez mais comum e, com frequência, ocorre em pacientes mais jovens na ausência de doença subjacente. *Klebsiella* também representa uma causa comum de pneumonia em crianças gravemente desnutridas em países em desenvolvimento.

Tal como em todas as pneumonias causadas por BGN entéricos, a produção de escarro purulento e evidências de doença das vias respiratórias são tipicas. A apresentação com infecção mais precoce e menos extensa é atualmente mais comum do que aquela com infiltrado lobar classicamente descrito e fissura com abaulamento. A infecção pulmonar causada por hvKP que sofre disseminação metastática (p. ex., a partir de um abscesso hepático) inclui habitualmente densidades bilaterais nodulares, mais comumente nos lobos inferiores. Com a progressão da doença, podem ocorrer necrose pulmonar, derrame pleural e empiema.

ITU A cKP reponde por apenas 1 a 2% dos episódios de ITU entre adultos saudáveis, mas por 5 a 17% dos episódios de ITU complicada, incluindo infecções associadas a cateteres urinários de demora. A ITU causada por hvKP manifesta-se mais comumente na forma de abscesso renal ou prostático devido à disseminação da bacteremia do que na forma de infecção ascendente.

Infecção abdominal A cKP causa um espectro de infecções abdominais semelhantes àquelas causadas por *E. coli*, porém é menos frequentemente isolada dessas infecções. A hvKP é uma causa comum de abscesso hepático piogênico monomicrobiano adquirido na comunidade e, na Orla Asiática do Pacífico, tem sido isolada com frequência uniformemente crescente nessas últimas duas décadas, substituindo *E. coli* como patógeno mais comum responsável por essa síndrome. A hvKP é cada vez mais descrita como causa de peritonite bacteriana espontânea e abscesso esplênico.

Outras infecções A celulite ou a infecção de tecidos moles mediadas por cKP e *K. oxytoca* afetam com mais frequência o tecido desvitalizado (p. ex., úlceras de decúbito e diabéticas, locais de queimaduras) e hospedeiros imunocomprometidos. cKP e *K. oxytoca* provocam alguns casos de infecção de locais cirúrgicos e rinossinusite hospitalar, além de casos esporádicos de osteomielite contígua a infecções de tecidos moles, miosite não tropical e meningite (tanto no período neonatal quanto após neurocirurgia). Por outro lado, hvKP tornou-se uma importante causa de fasceíte necrosante monomicrobiana adquirida na comunidade, meningite, abscesso cerebral, subdural e epidural e endoftalmite **(Fig. 186.1, *centro*)**, em particular na Orla Asiática do Pacífico, mas também no mundo inteiro. As cepas de *K. oxytoca* produtoras de citotoxinas foram implicadas como causa de colite hemorrágica associada a antibióticos não causada por *C. difficile*.

Bacteremia A infecção por *Klebsiella* em qualquer local pode produzir bacteremia. As infecções do trato urinário, do trato respiratório e do abdome (especialmente abscesso hepático) respondem por 15 a 30% dos episódios de bacteremia por *Klebsiella*. As infecções relacionadas com dispositivos intravasculares respondem por outros 5 a 15% dos episódios, enquanto as infeções de locais cirúrgicos e outras infecções são responsáveis pelos demais casos. A *Klebsiella* é uma causa de sepse em neonatos e de bacteremia em pacientes neutropênicos. Tal como os BGN entéricos em geral, a *Klebsiella* raramente causa endocardite ou infecção endovascular.

DIAGNÓSTICO

As *Klebsiella* são prontamente isoladas e identificadas no laboratório. Esses microrganismos costumam fermentar a lactose, embora as subespécies *rhinoscleromatis* e *azaenae* sejam não fermentadoras e indol negativas. Em geral, a hvKP possui um fenótipo hipermucoviscoso **(Fig. 186.1, *abaixo*)**, embora a sensibilidade e a especificidade desse teste não estejam definidas e provavelmente não sejam ideais. É desejável a obtenção de um melhor teste diagnóstico para hvKP.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *KLEBSIELLA*

cKP e *K. oxytoca* apresentam perfis semelhantes de resistência aos antibióticos. Essas espécies são intrinsecamente resistentes à ampicilina e ticarcilina, e a nitrofurantoína é inconsistentemente ativa contra elas. Dados da NHSN para 2009 a 2010 documentaram uma resistência às cefalosporinas de terceira e de quarta gerações em 28,9% dos isolados CLABSI de cKP e *K. oxytoca*, e os dados do INICC para 2004 a 2009 identificaram uma resistência às cefalosporinas de terceira geração em 76,3% dos isolados de *K. pneumoniae* na UTI. Essa resistência crescente é mediada principalmente por ESBL codificada por plasmídeos. Além disso, esses plasmídeos em geral codificam a resistência aos aminoglicosídeos, tetraciclinas e SMX-TMP. Além disso, foram obtidos isolados de cKP que produzem ESBL CTX-M de pacientes ambulatoriais sem contato recente com cuidados médicos (ver seção sobre o tratamento das infecções extraintestinais por *E. coli* para considerações sobre o tratamento). A resistência a combinações de β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase e as cefamicinas independente de plasmídeos que codificam ESBL também tem sido descrita com frequência crescente, particularmente na América Latina. A prevalência de resistência às fluoroquinolonas é de 15 a 20% de um modo geral e de 50% entre cepas contendo ESBL. Tendo em vista a inconveniência de tratar estas últimas cepas com penicilinas ou cefalosporinas, e visto que a resistência às fluoroquinolonas frequentemente está associada à ESBL, é prudente instituir um tratamento empírico para infecções por cKP e *K. oxytoca* graves ou associadas a cuidados de saúde com amicacina ou carbapenêmicos, com base nas sensibilidades locais. Todavia, previsivelmente, o uso de carbapenêmicos impulsionado por ESBL levou à seleção de cepas cKP e *K. oxytoca* que expressam carbapenemases. Dados da NHSN de 2009 a 2010 documentaram uma resistência aos carbapenêmicos em 12,8% dos isolados CLABSI de cKP e *K. oxytoca*. O tratamento das infecções por cepas que produzem carbapenemases representa um grande desafio, e essas cepas são cada vez mais quase panresistentes. A escolha ideal do tratamento não está bem definida. A tigeciclina e as polimixinas (p. ex., colistina) constituem os agentes mais ativos *in vitro*, os quais são usados com mais frequência. Entretanto, a resistência a esses agentes já está emergindo, e cepas de cKP resistentes a todos os agentes antimicrobianos conhecidos foram descritas nos EUA e em todo o mundo. A terapia de combinação é frequentemente usada nesse contexto.

INFECÇÕES POR *PROTEUS*

O *Proteus mirabilis* causa 90% das infecções por *Proteus* que ocorrem na comunidade, nas instituições para cuidados em longo prazo e nos hospitais. *Proteus vulgaris* e *Proteus penneri* estão associados principalmente a infecções adquiridas em instituições para cuidados em longo prazo ou em hospitais. As espécies de *Proteus* são parte da microbiota colônica de uma ampla variedade de mamíferos, aves, peixes e répteis. A capacidade desses BGN de produzir histamina em peixes contaminados os implicou na patogênese do envenenamento por escombroide (peixe) (**Cap. 474**). O *P. mirabilis* coloniza seres humanos saudáveis (prevalência de 50%), enquanto o *P. vulgaris* e o *P. penneri* são isolados principalmente de indivíduos com doença subjacente. O trato urinário é, sem dúvida alguma, o local mais comum de infecção por *Proteus*, cujas adesinas, flagelos, imunoglobulina (Ig) A-IgG proteases, sistemas de aquisição de ferro e urease representam os principais fatores conhecidos de urovirulência. As infecções por *Proteus* são menos comuns em vários outros locais extraintestinais.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

ITU A maior parte das infecções por *Proteus* tem origem no trato urinário. *P. mirabilis* causa apenas 1 a 2% das ITU em mulheres saudáveis, enquanto espécies de *Proteus* coletivamente são responsáveis por apenas 5% das ITU adquiridas no hospital. Entretanto, os *Proteus* são responsáveis por 10 a 15% dos casos de ITU complicada, principalmente os associados a cateterismo; com efeito, entre isolados de ITU de pacientes submetidos a cateterismo prolongado, a prevalência de *Proteus* é de 20 a 45%. Essa alta prevalência se deve em parte à produção, pela bactéria, de urease, que hidrolisa a ureia em amônia e produz alcalinização da urina. A alcalinização da urina, por sua vez, leva à precipitação de compostos orgânicos e inorgânicos, o que contribui para a formação de cristais de estruvita e carbonato-apatita, formação de biofilmes sobre os cateteres e/ou de cálculos visíveis. O *Proteus* se associa, então, aos cálculos e biofilmes; a partir daí, só pode ser erradicado pela remoção dos cálculos e do cateter. Com o tempo, podem formar-se cálculos coraliformes dentro da pelve renal, que levam à obstrução e à insuficiência renal. Por essa razão, amostras de urina de alcalinidade inexplicada devem ser cultivadas para *Proteus*, e a identificação de uma espécie de *Proteus* na urina deve levar a uma avaliação quanto à presença de urolitíase.

Outras infecções Os *Proteus* ocasionalmente causam pneumonia (principalmente em residentes de instituições para cuidados em longo prazo ou em pacientes hospitalizados), rinossinusite nosocomial, abscessos intra-abdominais, infecções do trato biliar, infecções de sítio cirúrgico, infecções dos tecidos moles (especialmente úlceras de decúbito e diabéticas) e osteomielite (principalmente por contiguidade); em raras ocasiões, causam miosite não tropical. Além disso, *Proteus* raramente causa meningite neonatal, sendo o umbigo a fonte comumente implicada; com frequência, essa doença é complicada pelo desenvolvimento de abscesso cerebral. Ocorrem também abscessos cerebrais otogênicos.

Bacteremia A maioria dos episódios de bacteremia por *Proteus* se origina do trato urinário; entretanto, qualquer dos locais menos comuns de infecção, bem como dispositivos intravasculares, também podem ser fontes potenciais. A infecção endovascular é rara. As espécies de *Proteus* são ocasionalmente os agentes de sepse em neonatos e de bacteremia em pacientes neutropênicos.

DIAGNÓSTICO

O *Proteus* é prontamente isolado e identificado no laboratório. As cepas são, em sua maioria, lactose-negativas, produzem H_2S e demonstram uma motilidade característica semelhante a enxame nas placas de ágar. *P.* mirabilis e *P. penneri* são indol-negativos, enquanto *P. vulgaris* é positivo. A incapacidade de produzir ornitina descarboxilase diferencia o *P. penneri* do *P. mirabilis*.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *PROTEUS*

O *P. mirabilis* costuma ser sensível à maioria dos agentes antimicrobianos, com exceção da tetraciclina, nitrofurantoína, polimixinas e tigeciclina. Cerca de 20 a 50% das cepas adquiriram resistência à ampicilina e às cefaslosporinas de primeira geração. Em geral, 10 a 15% dos isolados de *P. mirabilis* são resistentes às fluoroquinolonas; 5% dos isolados nos EUA agora produzem ESBL. Além disso, isolados de *P. mirabilis* que produzem ESLB CTX-M foram obtidos de pacientes ambulatoriais sem contato recente com assistência médica (ver seção sobre o tratamento das infecções extraintestinais por *E. coli* para considerações sobre o tratamento). O *P. vulgaris* e o *P. penneri* exibem resistência aos fármacos mais extensa que o *P. mirabilis*. A resistência à ampicilina e às cefalosporinas de primeira geração é a regra, e 30 a 40% dos isolados são resistentes às fluoroquinolnas. Podem ocorrer indução ou seleção de variantes com desrepressão estável da β-lactamase AmpC cromossômica nos isolados d e *P. vulgaris*. Os carbapenêmicos, as cefalosporinas de quarta geração (p. ex., cefepima), a amicacina, o SMX-TMP e a fosfomicina exibem excelente atividade contra espécies de *Proteus* (90 a 100% dos isolados sensíveis).

INFECÇÕES POR *ENTEROBACTER* E *CRONOBACTER*

E. cloacae e *E. aerogenes* são responsáveis pela maior parte das infecções por *Enterobacter* (65 a 75% e 15 a 25%, respectivamente); *Cronobacter sakazakii* (anteriormente *Enterobacter sakazakii*) e *Enterobacter gergoviae* são menos comumente isolados (1% cada). As espécies de *Enterobacter* causam principalmente infecções relacionadas com cuidados médicos. Os microrganismos são amplamente prevalentes nos alimentos, em fontes ambientais (incluindo o equipamento de instituições de assistência à saúde) e em uma variedade de animais. Poucos seres humanos saudáveis são colonizados, mas a porcentagem aumenta de forma significativa nos residentes em instituições de cuidado em longo prazo ou em indivíduos hospitalizados. Embora a colonização seja um importante antecedente na gênese da infecção, também ocorre a introdução direta por meio de cateteres intravenosos (IV) (p. ex., líquidos IV ou monitores de pressão contaminados). Uma resistência extensa aos antibióticos se desenvolveu em espécies de *Enterobacter* e provavelmente contribuiu para a emergência desses organismos como proeminentes patógenos nosocomiais. Os indivíduos que receberam previamente tratamento antibiótico, que apresentam doença comórbida e são tratados em UTI correm maior risco de infecção. Os *Enterobacter* causam um espectro de infecções extraintestinais semelhante ao descrito para os outros BGN.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

A pneumonia, as ITU (particularmente relacionadas com cateter), as infecções relacionadas com dispositivos intravasculares, as infecções de sítio cirúrgico e as infecções abdominais (principalmente pós-operatórias ou relacionadas com dispositivos como *stents* biliares) são as síndromes mais comumente encontradas. A rinossinusite nosocomial, a meningite relacionada com procedimentos neurocirúrgicos (incluindo o uso de monitores de pressão intracraniana), a osteomielite e a endoftalmite que surge após cirurgia ocular são menos frequentes. *C. sakazakii* está associado à bacteremia neonatal, enterocolite necrosante e meningite (frequentemente complicada por abscesso cerebral ou ventriculite); fórmulas contaminadas foram implicadas como fonte dessas infecções. A bacteremia por *Enterobacter* pode resultar de infecção em qualquer local anatômico. Nas bacteremias cuja origem é incerta, deve ser considerada a contaminação dos líquidos ou medicamentos IV, de hemocomponentes ou de derivados de plasma, dos líquidos para lavagem do cateter, dos monitores de pressão e do equipamento de diálise, particularmente em situações de surto. O *Enterobacter* também pode causar bacteremia em pacientes neutropênicos. A endocardite por *Enterobacter* é rara, ocorrendo principalmente em associação ao uso de drogas ilícitas IV ou valvas prostéticas.

DIAGNÓSTICO

O *Enterobacter* é prontamente isolado e identificado no laboratório. A maior parte das cepas é lactose-positiva e indol-negativa.

TRATAMENTO

INFECÇÕES POR *ENTEROBACTER*

Existe significativa resistência aos antimicrobianos entre as cepas de *Enterobacter*. A ampicilina e as cefalosporinas de primeira e de segunda gerações têm pouca ou nenhuma atividade. O uso extenso de cefalosporinas de terceira geração pode induzir ou selecionar variantes com desrepressão estável da β-lactamase AmpC, conferindo resistência a esses agentes, bem como aos monobactâmicos (p. ex., aztreonam) e – em muitos casos – a combinações de β-lactâmico/inibidor da β-lactamase. Pode surgir resistência durante o tratamento; em um estudo, esse fenômeno foi documentado em 20% dos isolados clínicos. Deve-se considerar uma resistência *de novo* quando a melhora inicial é seguida de deterioração clínica, e deve-se evitar o uso de cefalosporinas de terceira geração no tratamento das infecções graves por *Enterobacter*. A cefepima é estável na presença de β-lactamase AmpC; sendo assim, é uma opção adequada para o tratamento de infecções por *Enterobacter*, contanto que não haja ESBL coexistente. A detecção de ESBL em *Enterobacter* é difícil devido à presença de β-lactamase AmpC; entretanto, sabe-se que a sua prevalência (particularmente em *E. cloacae*) é variável no mundo inteiro, porém está aumentando de modo geral e, atualmente, alcançou uma taxa global de 5 a 50%. Esse aumento é evidenciado pelos dados da NHSN que documentaram uma resistência às cefalosporinas de terceira e de quarta gerações em 37,4% dos isolados de *Enterobacter* CLABSI nos Estados Unidos; felizmente, os carbapenêmicos, a amicacina e a tigeciclina mantiveram, em geral, uma excelente atividade (90 a 99% de sensibilidade), e as fluoroquinolonas têm boa atividade (85 a 95% de sensibilidade). Uma vez obtidos os dados de sensibilidade, é essencial modificar o esquema antimicrobiano, sempre que possível.

INFECÇÕES POR *SERRATIA*

S. marcescens é responsável pela maioria (> 90%) das infecções por *Serratia*; *Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Serratia fonticola, Serratia grimesii, Serratia plymuthica* e *Serratia odorífera* são isoladas em certas ocasiões. As *Serratiae* são encontradas principalmente no ambiente (inclusive o das instituições de assistência à saúde), particularmente em locais úmidos. As *Serratiae* têm sido isoladas de uma variedade de animais, insetos e plantas, porém os seres humanos sadios raramente são colonizados. Nas instituições para cuidados em longo prazo ou nos hospitais, os reservatórios dos microrganismos incluem as mãos e as unhas dos dedos de profissionais de saúde, alimentos, leite (em unidades neonatais), pias, equipamento respiratório ou outro equipamento ou dispositivos médicos, monitores de pressão, soluções IV ou medicamentos parenterais (particularmente aqueles fornecidos por farmácias de manipulação), seringas prontas para uso e frascos de medicamento com múltiplos acessos (p. ex., heparina, solução salina), hemoderivados (p. ex., plaquetas), sabão e loções para as mãos, soluções de irrigação e até mesmo desinfetantes. A infecção resulta de inoculação direta (p. ex., por líquidos IV) ou de colonização (principalmente do trato respiratório). As infecções esporádicas são mais frequentes, mas às vezes ocorrem epidemias (envolvendo frequentemente cepas MDR em UTI de adultos e neonatais) e surtos de origem comum. O espectro de infecções extraintestinais causadas por *Serratia* é similar ao de outros BGN. As espécies de *Serratia* são habitualmente consideradas como agentes etiológicos da infecção associada à assistência médica e respondem por 1 a 3% das infecções hospitalares. Entretanto, estudos de vigilância laboratorial em nível populacional no Canadá e na Austrália demonstraram que as infecções adquiridas na comunidade ocorrem com mais frequência do que se acreditava.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

O trato respiratório, o trato geniturinário, os dispositivos intravasculares, os olhos (ceratite associada ao uso de lentes de contato e outras infecções oculares), as feridas cirúrgicas e a corrente sanguínea (devido a infusões contaminadas) constituem os locais mais comuns de infecção por *Serratia*; os primeiros cinco locais representam as fontes mais comuns de bacteremia por *Serratia*. As infecções dos tecidos moles (incluindo miosite, fasceíte, mastite), a osteomielite, a infecção abdominal e do trato biliar (após procedimento) e a artrite séptica (principalmente em consequência de injeções intra-articulares) ocorrem menos comumente. As *Serratiae* são causa incomum de meningite neonatal ou pós-cirúrgica e de bacteremias em pacientes neutropênicos. A endocardite é rara.

DIAGNÓSTICO

As *Serratiae* são prontamente cultivadas e identificadas pelo laboratório. São habitualmente negativas para lactose e indol. Algumas cepas de *S. marcescens* são pigmentadas de vermelho.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *SERRATIA*

As cepas de *Serratia* são, em sua maioria (> 80%), resistentes à ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primeira geração, cefamicinas, nitrofurantoína e colistina. Em geral, > 90% dos isolados de *Serratia* são sensíveis a outros antibióticos apropriados para uso contra BGN. Durante a terapia, pode haver desenvolvimento de indução ou seleção de variantes com desrepressão estável de β-lactamases AmpC cromossômicas. Tanto nos Estados Unidos quanto em todo o mundo, a prevalência de isolados produtores de ESBL é geralmente baixa (< 5%), porém foram relatadas taxas de 20 a 30% na Ásia e na América Latina. A aquisição de genes que codificam carbapenemases é incomum, mas está aumentando.

INFECÇÕES POR *CITROBACTER*

O *C. freundii* e o *C. koseri* causam a maior parte das infecções humanas por *Citrobacter*, as quais são epidemiológica e clinicamente similares às infecções por *Enterobacter*. As espécies de *Citrobacter* estão comumente presentes na água, alimentos, solo e em certos animais. O *Citrobacter* é parte da microbiota fecal normal em uma minoria de seres humanos saudáveis, mas as taxas de colonização aumentam nas instituições para cuidados em longo prazo e nos hospitais – os ambientes nos quais quase todas as infecções por *Citrobacter* ocorrem. As espécies de *Citrobacter* respondem por 1 a 2% das infecções nosocomiais. Os hospedeiros afetados estão habitualmente imunocomprometidos e têm comorbidades. O *Citrobacter* causa infecções extraintestinais similares às descritas para os outros BGN.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

O trato urinário responde por 40 a 50% das infecções por *Citrobacter*. Locais menos envolvidos incluem a árvore biliar (particularmente com cálculos ou obstrução), o trato respiratório, os sítios cirúrgicos, o tecido mole (p. ex., úlceras de decúbito), o peritônio e os dispositivos intravasculares. Raramente, ocorrem osteomileite (habitualmente de um foco contíguo), infecção do sistema nervoso central no adulto (ruptura neurocirúrgica ou outros tipos de ruptura das meninges) e miosite. O *Citrobacter* (principalmente *C. koseri*) também é responsável por 1 a 2% dos casos de meningite neonatal, dos quais 50 a 80% são complicados por abscesso cerebral. Além disso, relatos de casos em adultos sugerem que a infecção por *C. koseri* tem predileção pela formação de abscesso. A bacteremia é mais frequentemente provocada pelas ITU, infecções biliares ou abdominais, ou por infecções de dispositivos intravasculares. Em certas ocasiões, os *Citrobacter* causam bacteremia em pacientes neutropênicos. A endocardite e as infecções endovasculares são raras.

DIAGNÓSTICO

As espécies de *Citrobacter* são prontamente isoladas e identificadas; 35 a 50% dos isolados são lactose-positivos, enquanto 100% são negativos para oxidase. O *C. freundii* é indol-negativo, ao passo que o *C. koseri* é indol-positivo.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *CITROBACTER*

O *C. freundii* é mais extensamente resistente aos antibióticos do que o *C. koseri*. Mais de 90% dos isolados são resistentes à ampicilina e às cefalosporinas de primeira e de segunda gerações. As espécies de *Citrobacter* (exceto *C. koseri*) possuem β-lactamases AmpC; a indução ou seleção de variantes com desrepressão estável podem ocorrer durante a terapia. A resistência às penicilinas antipseudomonas, ao aztreonam, às fluoroquinolonas, à gentamicina e às cefalosporinas de terceira geração é variável, porém está aumentando. A prevalência de isolados produtores de ESBL é de menos de 5%. Os carbapenêmicos, a amicacina, a cefepima, a tigeciclina (cuja experiência clínica é limitada), a fosfomicina (que está disponível nos Estados Unidos apenas como formulação oral) e a colistina (que é um agente de último recurso em virtude de suas toxicidades potenciais) são mais ativos, e > 90% das cepas são sensíveis.

INFECÇÕES POR *MORGANELLA* E *PROVIDENCIA*

M. morganii, Providencia stuartii e (menos frequentemente) *Providencia rettgeri* são os membros de seus respectivos gêneros que causam infecções humanas. As associações epidemiológicas, as propriedades patogênicas e as manifestações clínicas desses organismos assemelham-se àquelas das espécies de *Proteus*. Entretanto, *Morganella* e *Providencia* ocorrem mais comumente em residentes de instituições para cuidados em longo prazo; em menor grau, acometem pacientes hospitalizados. Em situações de uso extenso de polimixinas e tigeciclina, esses microrganismos podem tornar-se cada vez mais comuns em virtude de sua resistência intrínseca a esses agentes.

SÍNDROMES INFECCIOSAS

Essas espécies são principalmente patógenos do trato urinário, causando ITU, mais frequentemente associadas a cateterismo de longo prazo (> 30 dias). Tais infecções costumam levar à formação de biofilmes e crostas no cateter (às vezes causando a sua obstrução) ou ao desenvolvimento de cálculos vesicais ou renais de estruvita (às vezes causando obstrução renal e servindo como foco para a recidiva). *Morganella* também é comumente isolada de infecção por picada de cobra. Outras síndromes infecciosas menos comuns incluem infecção no sítio cirúrgico, infecção de tecidos moles (envolvendo primariamente úlceras de decúbito e diabéticas), infecção em queimaduras, pneumonias (particularmente as associadas ao ventilador), infecção de dispositivos intravasculares e infecção intra-abdominal. Raramente, podem ocorrer as outras infecções extraintestinais descritas para os BGN. A bacteremia é incomum; qualquer local infectado pode atuar como fonte, porém o trato urinário é responsável pela maioria dos casos, sendo outras fontes mais comuns as infecções de locais cirúrgicos, tecidos moles e infecções hepatobiliares.

DIAGNÓSTICO

A *M. morganii* e a *Providencia* são prontamente isoladas e identificadas. Quase todos os isolados são lactose-negativos e indol-positivos.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *MORGANELLA* E *PROVIDENCIA*

As *Morganella* e as *Providencia* podem ser extensamente resistentes aos antibióticos. Os isolados são, em sua maioria, resistentes à ampicilina, cefalosporinas de primeira geração, nitrofurantoína, fosfomicina, tigeciclina e polimixinas; 40% são resistentes às fluoroquinolonas. *Morganella* e *Providencia* possuem β-lactamases AmpC induzíveis; durante a terapia, pode haver desenvolvimento de indução clinicamente significativa ou seleção de mutantes com desrepressão estável. A resistência às penicilinas antipseudomonas, ao aztreonam, à gentamicina, ao SMX-TMP e às cefalosporinas de segunda e de terceira gerações está emergindo, porém ainda é variavelmente prevalente. O inibidor da β-lactamase tazobactam aumenta a sensibilidade aos agentes β-lactâmicos, mas o sulbactam e o ácido clavulânico não. Os carbapenêmicos, a amicacina e a cefepima são os agentes mais ativos (> 90% dos isolados são sensíveis); todavia, a resistência aos carbapenêmicos, quando presente, é uma preocupação em virtude da resistência inerente de *Morganella* e *Providencia* às polimixinas e tigeciclina. A remoção de um cálculo ou cateter colonizado pode ser essencial para a erradicação de uma ITU.

INFECÇÕES POR *EDWARDSIELLA*

A *E. tarda* é o único membro do gênero *Edwardsiella* associado à doença humana. Esse microrganismo é predominantemente encontrado em ambientes de água doce e marinhos e nas espécies animais aquáticas associadas. A aquisição humana ocorre principalmente durante a interação com esses reservatórios e após a ingestão de animais aquáticos inadequadamente cozidos. A infecção por *E. tarda* é rara nos EUA; os casos recentemente descritos são, em sua maioria, do sudeste asiático. Esse patógeno compartilha manifestações clínicas com espécies de *Salmonella* (como patógeno intestinal; **Cap. 190**), *Vibrio vulnificus* (como patógeno extraintestinal; **Cap. 193**) e com *Aeromonas hydrophila* (como patógeno tanto intestinal quanto extraintestinal; **Cap. 183e**).

SÍNDROMES INFECCIOSAS

A gastrenterite é a síndrome infecciosa predominante (50 a 80% das infecções). Uma diarreia aquosa autolimitada é mais comum, mas também ocorre colite grave. A infecção extraintestinal mais comum é a infecção de ferida decorrente de inoculação direta, frequentemente associada a lesões sofridas em contato com água doce ou do mar, ou envolvendo serpentes. Outras síndromes infecciosas resultam da invasão do trato gastrintestinal e da bacteremia subsequente. A maior parte dos hospedeiros afetados tem comorbidades (p. ex., doença hepatobiliar ou sobrecarga de ferro, câncer ou diabetes melito). Uma síndrome bacterêmica primária, às vezes complicada por meningite, tem letalidade de 40%. Também ocorrem abscessos viscerais (primariamente hepáticos) e intraperitoniais. Também foi também descrita a ocorrência de endocardite e empiema.

DIAGNÓSTICO

Embora a *E. tarda* possa ser prontamente isolada e identificada, a maior parte dos laboratórios não procura identificar rotineiramente sua presença em amostras fecais. A produção de sulfeto de hidrogênio constitui uma propriedade bioquímica característica.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *EDWARDSIELLA*

A *E. tarda* é sensível à maior parte dos agentes antimicrobianos apropriados para uso contra os BGN. A gastrenterite é geralmente autolimitada, mas o tratamento com uma fluoroquinolona pode acelerar a resolução. No contexto de uma sepse grave, as fluoroquinolonas, as cefalosporinas de terceira e de quarta gerações, os carbapenêmicos e a amicacina – isoladamente ou em combinação – constituem as escolhas mais seguras enquanto se aguardam os dados de sensibilidade.

INFECÇÕES CAUSADAS POR GÊNEROS DIVERSOS

As espécies de *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedecea*, *Pantoea*, *Ewingella, Leclercia* e *Photorhabdus* são ocasionalmente isoladas de amostras clínicas diversas, incluindo sangue, escarro, urina, líquido cerebrospinal, líquido articular, bile e feridas. Esses organismos são raros e, em geral, causam infecção no hospedeiro imunocomprometido ou em caso de procedimento invasivo ou presença de corpo estranho. As cefalosporinases de *Kluyivera* foram implicadas como progenitoras das ESBL CTX-M.

187

Infecções por *Acinetobacter*

David L. Paterson, Anton Y. Peleg

As infecções causadas por bactérias do gênero *Acinetobacter* são consideradas um problema significativo no mundo inteiro. O *Acinetobacter baumannii* é particularmente temido em virtude de sua propensão a adquirir determinantes de resistência aos antibióticos. As infecções endêmicas causadas por cepas de *A. baumannii* resistentes a múltiplas classes de antibióticos, incluindo os carbapenêmicos, representam uma séria preocupação em muitas unidades hospitalares especializadas, em particular as unidades de terapia intensiva (UTI). A maior consequência da infecção por *A.baumannii* resistente a carbapenêmicos consiste na necessidade de antibióticos de "última linha", como colistina, polimixina B ou tigeciclina; essas opções têm o potencial de tornar essas bactérias resistentes a todos os antibióticos disponíveis.

DEFINIÇÃO

As espécies de *Acinetobacter* são bacilos Gram-negativos curtos, oxidase-negativos e não fermentadores. Tradicionalmente, eram considerados imóveis – uma característica que deu origem ao nome do gênero (do grego *akineto*, que significa "imóvel"). Entretanto, pesquisas recentes demonstraram que os microrganismos do gênero *Acinetobacter* exibem motilidade em certas condições de crescimento. As bactérias crescem bem a 37°C, em condições aeróbias, em uma variedade de meios de cultura laboratoriais (p. ex., ágar-sangue). Algumas espécies podem não crescer em ágar de MacConkey. É difícil diferenciar as espécies de *Acinetobacter* com os meios disponíveis na maioria dos laboratórios de microbiologia clínica, incluindo sistema de identificação semiautomático comercial. Os sistemas mais usados de espectrometria de massa com *time-of-flight*-ionização e dessorção a *laser* auxiliada por matriz (EM MALDI-TOF) estão sendo avaliados para a identificação do *Acinetobacter* em nível de espécie. A hibridização de DNA-DNA é um método empregado para determinação da espécie em laboratórios de referência. Foram identificados genes de oxacilinase (bla_{OXA}) de ocorrência natural em várias espécies de *Acinetobacter*, e a sua detecção pela reação em cadeia da polimerase pode ajudar na identificação das espécies.

ETIOLOGIA

As espécies de *Acinetobacter*, as quais estão amplamente distribuídas pela natureza, podem ser encontradas na água, no solo e em vegetais. O *Acinetobacter* é um componente da microbiota cutânea humana e, algumas vezes, é identificado como contaminante em amostras de sangue coletadas para cultura. A eliminação fecal pode ser detectada em indivíduos tanto saudáveis quanto hospitalizados. Todavia, apesar da ubiquidade de algumas espécies de *Acinetobacter*, o hábitat natural da espécie de maior importância clínica, *A. baumannii*, ainda não está totalmente definido.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções por *A. baumannii* têm sido diagnosticadas em pacientes de todos os continentes. A maioria das infecções ocorre em pacientes hospitalizados e outros pacientes com contato significativo com serviços de saúde. Os surtos de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos são particularmente problemáticos. Uma questão importante é a introdução de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos em hospitais como resultado de transferências, principalmente de hospitais onde o microrganismo é altamente endêmico.

As Américas Em 1991 e 1992, ocorreram surtos de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos em um hospital da cidade de Nova Iorque. Subsequentemente, numerosos outros hospitais nos Estados Unidos e na América do Sul tiveram surtos de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Nos EUA e no Canadá, infecções por *A. baumannii* entre militares feridos no Iraque ou no Afeganistão foram amplamente observadas a partir do início de 2002. O *Acinetobacter* foi uma das causas mais comuns de infecções da corrente sanguínea e infecções do osso e dos tecidos moles após ferimentos ocorridos na guerra. Uma investigação epidemiológica revelou que o *A. baumannii* tinha a capacidade de crescer em ambientes de hospitais de campanha, e as cepas ambientais estavam estritamente relacionadas, em seu genótipo, aos isolados clínicos.

Europa As infecções por *A. baumannii* passaram a representar um desafio clínico significativo em muitas partes da Europa, desde o início da década de 1980. Três clones (clones europeus I, II e III) constituíram as causas predominantes de infecção por *A. baumannii* nos hospitais da Europa. A resistência aos carbapenêmicos no *A. baumannii* representa um problema significativo em muitos países da Europa, mais notavelmente Reino Unido, Grécia, Itália, Espanha e Turquia.

Ásia, Austrália, Oriente Médio e África Embora os dados de vigilância sejam escassos em muitos países dessas regiões, os problemas com o *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos são vários. As infecções adquiridas na comunidade são bem descritas no norte da Austrália e em algumas partes da Ásia. Essas infecções podem ter mais tendência a acometer homens com > 45 anos de idade que apresentam história de tabagismo, alcoolismo, diabetes melito ou doença obstrutiva crônica das vias respiratórias. As cepas adquiridas na comunidade são mais sensíveis aos agentes antimicrobianos do que as cepas hospitalares; entretanto, a apresentação clínica da doença adquirida na comunidade é muito distinta e caracteriza-se por infecção fulminante com pneumonia grave, choque séptico e falência múltipla de órgãos.

PATOGÊNESE

O *A. baumannii* coloniza pacientes expostos a ambientes hospitalares muito contaminados ou as mãos de profissionais de saúde nesses locais. Surgiram dados sugerindo que o microrganismo pode ser encontrado no ar de quartos de pacientes infectados por *Acinetobacter*. A colonização das vias respiratórias superiores em pacientes submetidos à ventilação mecânica pode levar à pneumonia hospitalar. A colonização da pele pode resultar em infecção hematogênica associada ao acesso central, infecção do trato urinário (ITU) associada ao uso de cateter, infecção de feridas ou meningite pós-neurocirurgia. O estado de portador faríngeo e a microaspiração podem estar envolvidos na patogênese da pneumonia por *A. baumannii* adquirida na comunidade.

Os mecanismos de virulência e a resposta do hospedeiro ao *A. baumannii* são muito menos conhecidos do que aqueles de outras bactérias Gram-negativas patogênicas. Devido à emergência de cepas resistentes a múltiplos fármacos, incluindo aquelas resistentes a todos os antibióticos disponíveis, houve um crescente estímulo para estudar a patogênese do *A. baumannii*. Novos alvos para o desenvolvimento de agentes antibacterianos são extremamente necessários, e fármacos que tenham mecanismos de antivirulência podem representar novas opções terapêuticas. Os mecanismos específicos de virulência no *A. baumannii* incluem sistemas de aquisição e transporte do ferro; proteína da membrana externa A (OmpA) que medeia a adesão e invasão das células de mamíferos, bem como citotoxicidade por meio de lesão mitocondrial e iniciação do processo de apoptose dependente de caspase; lipopolissacarídeo (LPS); e proteínas importantes na formação de biofilme sobre superfícies tanto abióticas quanto bióticas. A formação de um biofilme sobre superfícies abióticas depende de um sistema de montagem de *pilus*, o qual, por sua vez, é controlado por um sistema regulador tradicional de dois componentes, mediado por *bfmR*. Na formação do biofilme, também são importantes os seguintes elementos: um gene que codifica a proteína associada ao biofilme (Bap); OmpA; o gene sensor de quorum *abal*, que controla a secreção de 3-hidroxi-C_{12}-homosserina lactona; e o *locus pga*, que é essencial na produção do polissacarídeo poli-β-1,6-*N*-acetilglicosamina. Mais recentemente, um regulador de virulência global, conhecido como GacSA, foi descrito como importante na regulação dos biofilmes, da motilidade e do crescimento do *A. baumannii* no soro humano, bem como na virulência em um modelo de infecção de mamífero.

Foram descritos novos sistemas de modelos para o estudo da infecção por *A. baumannii,* incluindo modelos tanto não mamíferos (invertebrados) quanto mamíferos. Além disso, o uso de bibliotecas de mutantes gerados de transpósons de *A. baumannii* para triagem de mutantes com crescimento atenuado em líquidos biológicos humanos (soro e líquido ascítico) possibilitou a identificação de novos mecanismos de virulência. Estes incluem fosfolipase D; produção de cápsula mediada por *ptk* e *epsA*; proteína de ligação à penicilina 7/8 codificada pelo gene *pbpG* e uma glicosiltransferase importante na biossíntese de LPS codificada pelo gene *lpsB*.

O LPS do *A. baumannii* parece desempenhar um papel significativo na indução de respostas do hospedeiro. Em estudos com camundongos *knockout* foi constatada a importância do receptor semelhante ao *Toll* 4 e de CD14 no reconhecimento, na sinalização e na produção de citocinas pelo hospedeiro em resposta a *A. baumannii*. Foram também descritas respostas humorais direcionadas para proteínas da membrana externa reguladas por ferro e componente O-polissacarídico do LPS.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Infecção por *Acinetobacter*

O *Acinetobacter* precisa ser considerado no diagnóstico diferencial da pneumonia hospitalar, infecção da corrente sanguínea associada a acesso central, infecção de ferida pós-traumática em militares e meningite após neurocirurgia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pneumonia Pode ser difícil distinguir entre a colonização das vias respiratórias superiores por *A. baumannii* e a pneumonia hospitalar. Estima-se que 5 a 10% dos casos de pneumonia associada ao respirador sejam devidos à *A. baumannii*, embora exista muita variação regional. Em geral, os pacientes com pneumonia por *A. baumannii* associada ao respirador tiveram uma permanência prolongada em UTI; todavia, em situações de surto, os pacientes podem adquirir a infecção dentro de poucos dias após a sua internação em uma UTI.

A pneumonia adquirida na comunidade causada por *A. baumannii* foi descrita em regiões tropicais da Austrália e da Ásia. A doença ocorre durante a estação “úmida” entre indivíduos com história de uso abusivo de álcool. A infecção pode resultar em pneumonia fulminante, exigindo internação em UTI, com taxa de mortalidade de cerca de 50%.

Infecção da corrente sanguínea Embora o *A. baumannii* responda por apenas cerca de 1 a 2% das infecções hematogênicas hospitalares, as taxas de mortalidade dessas infecções podem alcançar 40%. As fontes de infecção hematogênica costumam consistir em acesso central ou pneumonia subjacente, ITU ou infecção de ferida.

Feridas traumáticas em campo de batalha e outras feridas O *A. baumannii* é um patógeno bem conhecido em unidades de queimados. Esse microrganismo é comumente isolado de feridas de casos de combate; foi o microrganismo mais comumente isolado em uma avaliação de vítimas de combate com fraturas expostas da tíbia, porém não parece ter contribuído diretamente para a não consolidação persistente ou para a necessidade de amputação.

Meningite O *A. baumannii* pode causar meningite após procedimentos neurocirúrgicos. Em geral, os pacientes apresentam dreno ventricular *in situ*.

Infecção do trato urinário O *A. baumannii* representa uma causa ocasional de ITU associada ao cateter. É muito raro que esse microrganismo provoque ITU não complicada em mulheres saudáveis.

Outras manifestações clínicas Em um pequeno número de relatos de casos, foi descrita a ocorrência de endocardite de prótese valvar e endoftalmite/ceratite por *A. baumannii*. Essa última está algumas vezes relacionada ao uso de lentes de contato ou com cirurgia ocular.

DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de infecção por *Acinetobacter* quando são observados cocobacilos arredondados em amostras de secreções do trato respiratório coradas pelo Gram, hemoculturas ou líquido cerebrospinal. Algumas vezes, é difícil proceder à descoloração dos microrganismos. Tendo em vista o seu pequeno tamanho, podem ser identificados de forma incorreta como corpos Gram-negativos ou Gram-positivos.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR *ACINETOBACTER* (QUADRO 187.1)

O tratamento é dificultado pela notável capacidade do *A. baumannii* de suprarregular ou adquirir determinantes de resistência a antibióticos. O exemplo mais proeminente é o das β-lactamases, incluindo aquelas capazes de inativar os carbapenêmicos, as cefalosporinas e as penicilinas. Essas enzimas, que incluem as β-lactamases do tipo OXA (p. ex., OXA-23), as metalo-β-lactamases (p. ex., NDM) e, raramente, as carbapenemases do KPC, em geral são resistentes aos inibidores da β-lactamase atualmente disponíveis, como o clavulanato ou o tazobactam. Os plasmídeos que abrigam genes que codificam essas β-lactamases também podem apresentar genes que codificam resistência aos aminoglicosídeos e às sulfonamidas. O resultado é que o *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos pode tornar-se verdadeiramente resistente a múltiplos fármacos.

QUADRO 187.1 **OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA INFECÇÕES CAUSADAS POR *ACINETOBACTER***

Antibiótico	Comentários
Sulbactam	Atividade intrínseca contra *Acinetobacter*, não ligado à inibição da β-lactamase
Sulfametoxazol-trimetoprima	Pode constituir uma opção para a infecção do trato urinário ou infecção de ferida
Meropenem	A resistência aos carbapenêmicos está atualmente disseminada
Amicacina	Pode constituir uma opção para cepas resistentes aos carbapenêmicos
Tigeciclina	Pode constituir uma opção para cepas resistentes aos carbapenêmicos, porém é inapropriada para infecção do trato urinário, infecção hematogênica ou meningite
Colistina ou polimixina B	Pode constituir uma opção para cepas resistentes aos carbapenêmicos, porém sua farmacocinética ainda não está bem elucidada

A seleção da antibioticoterapia empírica quando há suspeita de *A. baumannii* é um desafio e deve basear-se no conhecimento da epidemiologia local. A meta é a administração imediata de antibioticoterapia efetiva. Tendo em vista a diversidade dos mecanismos de resistência no *A. baumannii*, a terapia definitiva deve basear-se nos resultados do teste de sensibilidade. Os carbapenêmicos (imepenem, meropenem e doripenem, mas não o ertapenem) foram considerados, há muito tempo, como os agentes de escolha para infecções graves causadas por *A. baumannii*. Entretanto, hoje, a utilidade dos carbapenêmicos está amplamente ameaçada pela produção de carbapenemases, conforme descrito anteriormente. O sulbactam pode constituir uma alternativa para os carbapenêmicos. Diferentemente de outros inibidores da β-lactamase (p. ex., ácido clavulânico e tazobactam), o sulbactam possui atividade intrínseca contra o *Acinetobacter*; essa atividade é mediada pela ligação do fármaco à proteína de ligação de penicilinas 2, mais do que pela sua capacidade de inibir as β-lactamases. O sulbactam está disponível no comércio em uma formulação combinada com ampicilina ou cefoperazona e também pode estar disponível como único fármaco em alguns países. Apesar da ausência de estudos clínicos randomizados, o sulbactam parece ser equivalente aos carbapenêmicos na sua eficiência clínica contra cepas suscetíveis.

A terapia para a infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos é particularmente problemática. As únicas escolhas atualmente disponíveis são as polimixinas (colistina e polimixina B) e a tigeciclina. Nenhuma opção é perfeita. As polimixinas podem ser nefrotóxicas e neurotóxicas. A definição da dose ideal e do esquema de administração das polimixinas a pacientes em grupos vulneráveis (p. ex., pacientes que necessitam de terapia renal substitutiva) continua sendo um desafio, e existe a preocupação de emergência de resistência dos microrganismos em associação com monoterapia. As doses convencionais de tigeciclina podem não resultar em concentrações séricas adequadas do fármaco para o tratamento das infecções de corrente sanguínea. A resistência do *A. baumannii* à tigecilina pode desenvolver-se durante o tratamento com esse fármaco.

Em consequência desses problemas associados às polimixinas e tigeciclina, prefere-se, atualmente, a terapia de combinação para o *Acinetobacter* resistente aos carbapenêmicos. Todavia, em um ensaio clínico controlado e randomizado, a taxa de mortalidade de 30 dias não foi reduzida pela adição de rifampicina à colistina. Entretanto, foi observado um aumento significativo de erradicação microbiológica no braço de tratamento com colistina mais rifampicina, em comparação com aquele que utilizou apenas colistina. As combinações de polimixinas com um carbapenêmico parecem ser mais promissoras e estão sendo avaliadas em ensaios clínicos prospectivos. A fosfomicina tem pouca atividade contra o *Acinetobacter* e não deve ser usada para tratamento. Evidentemente, são necessárias novas opções de tratamento para as infecções graves causadas por *Acinetobacter*.

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Tendo em vista a propensão do *A. baumannii* de causar infecções em pacientes em estado crítico na UTI, não é surpreendente que as infecções por *A. baumannii* estejam associadas a uma elevada taxa de mortalidade. Por conseguinte, uma questão pertinente é estabelecer se as infecções por *A. baumannii* estão associadas a uma alta taxa de mortalidade atribuível após o controle da gravidade da doença. Diversos estudos analisaram essa questão, porém tiveram resultados divergentes. No momento, não se sabe se esses resultados discrepantes podem ser explicados exclusivamente por diferenças metodológicas.

PREVENÇÃO

O *A. baumannii* resistente a múltiplos fármacos claramente provoca surtos de infecção e, em seguida, estabelece uma endemicidade. Em situações endêmicas, predomina um pequeno número de tipos de cepas. Por exemplo, nos surtos entre 1991 e 1992 na cidade de Nova Iorque, dois tipos de cepas responderam por mais de 80% dos microrganismos isolados resistentes aos carbapenêmicos. Essa “oligoclonalidade” demonstra claramente a importância potencial das intervenções para controle da infecção em reposta a surtos de infecção por *A. baumannii* resistente a múltiplos fármacos.

O ambiente hospitalar representa um importante reservatório de microrganismos capazes de colonizar os pacientes e causar infecção. As fontes ambientais de *A. baumannii* incluem teclados de computadores, glicosímetros, frascos de medicamentos de múltiplas doses, nutrição intravenosa, transdutores de pressão arterial reutilizáveis inadequadamente esterilizados, respirador, cateteres de aspiração, umidificadores, recipientes de água destilada, recipientes de coleta de urina e roupas de cama úmidas. O tratamento de feridas com lavagem pulsátil – um sistema de irrigação de alta pressão empregado para desbridamento de feridas – foi associado a um surto de infecção por *A. baumannii*.

Os objetos inanimados contaminados devem ser removidos do ambiente de atendimento ao paciente ou submetidos a uma maior limpeza ambiental. Embora os procedimentos de isolamento de contato (uso de luvas e aventais quando em contato com pacientes colonizados ou seu ambiente), a acomodação de pacientes em quartos separados e a melhor higiene das mãos sejam fundamentais, a atenção para o ambiente de atendimento ao paciente pode ser a única medida que levará ao controle de surtos de infecção por *A. baumannii*. Em um estudo, foi possível cultivar o *Acinetobacter* a partir do ar dos quartos de pacientes com infecção pelo *A. baumannii*; as implicações para o controle da infecção ainda não estão bem definidas.

188

Infecções por *Helicobacter pylori*

John C. Atherton, Martin J. Blaser

DEFINIÇÃO

O *Helicobacter pylori* coloniza o estômago de cerca de 50% da população humana do mundo, praticamente durante toda vida, a não ser que seja erradicado com tratamento antibiótico. A colonização por esse microrganismo constitui o principal fator de risco para ulceração péptica **(Cap. 348)**, bem como para o adenocarcinoma gástrico e o linfoma gástrico de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) **(Cap. 109)**. O tratamento do *H. pylori* revolucionou a conduta diante da úlcera péptica, resultando em cura definitiva na maioria dos casos. Esse tratamento também representa uma terapia de primeira linha para pacientes com linfoma MALT gástrico de baixo grau. O tratamento do *H. pylori* não tem nenhum benefício no tratamento do adenocarcinoma gástrico, porém a prevenção da colonização pelo *H. pylori* poderia evitar potencialmente o câncer gástrico e a úlcera péptica. Por outro lado, há evidências crescentes indicando que a colonização permanente pelo *H. pylori* pode oferecer alguma proteção contra complicações da doença do refluxo gastresofágico (DRGE), incluindo adenocarcinoma esofágico. As pesquisas recentes procuraram estabelecer se a colonização pelo *H. pylori* também constitui um fator de risco para algumas doenças extragástricas e se a sua presença protege contra alguns problemas clínicos recentemente emergentes, como a asma e a obesidade de início na infância.

AGENTE ETIOLÓGICO

Helicobacter pylori *H. pylori* é um bacilo Gram-negativo, o qual coloniza naturalmente os seres humanos há pelo menos 100.000 anos e, provavelmente, no decorrer de toda a evolução humana. Reside na mucosa gástrica, com uma pequena proporção de bactérias aderentes à mucosa, havendo, possivelmente, um número muito pequeno que entra nas células ou penetra na mucosa. A distribuição desse microrganismo nunca é sistêmica. O *H. pylori* tem forma helicoidal e flagelos, conferindo-lhe mobilidade no ambiente mucoso. Possui vários mecanismos de resistência ao ácido, principalmente a alta expressão de urease, a qual catalisa a hidrólise da ureia produzindo amônia tamponante. O *H. pylori* é microaerofílico (i.e., necessita de baixos níveis de oxigênio), apresenta crescimento lento e exige meios de crescimento complexos *in vitro*.

Outras espécies de *Helicobacter* Uma proporção muito pequena de infecções gástricas por *Helicobacter* é causada por espécies diferentes do *H. pylori*, possivelmente adquiridas como zoonoses. Essas espécies de *Helicobacter* não *pylori* gástricas estão associadas à inflamação de baixo nível e, em certas ocasiões, há ocorrência de doença. Em hospedeiros imunocomprometidos, várias espécies de *Helicobacter* não gástricas (intestinais) podem causar doença com manifestações clínicas que lembram aquelas das infecções por *Campylobacter*; essas espécies são discutidas no **Capítulo 192**.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalência e fatores de risco A prevalência do *H. pylori* em adultos é < 30% na maior parte dos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, em comparação com > 80% na maioria dos países em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, a prevalência varia com a idade: ocorre colonização de até 50% dos indivíduos com 60 anos de idade, cerca de 20% dos indivíduos com 30 anos, e menos de 10% das crianças. O *H. pylori* geralmente é adquirido na infância. A associação com a idade se deve principalmente a um efeito de coorte por ano de nascimento, pelo qual os indivíduos que têm atualmente 60 anos de idade foram mais comumente colonizados na infância do que as crianças hoje. A aquisição espontânea ou a eliminação do *H. pylori* na idade adulta são raras. A aquisição na infância explica por que os principais fatores de risco para infecção constituem marcadores de aglomerações e privação social na infância.

Transmissão Os seres humanos são o único reservatório importante do *H. pylori*. As crianças podem adquirir o microrganismo de seus pais (mais frequentemente do cuidador principal) ou de outras crianças. A primeira situação é mais comum nos países desenvolvidos, e a segunda, nos países menos desenvolvidos. Não se sabe se a transmissão ocorre com mais frequência por via fecal-oral ou pela via oral, mas o *H. pylori* é facilmente cultivado no material de vômitos e de refluxo gastresofágico, mas menos facilmente a partir das fezes.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A colonização pelo *H. pylori* induz gastrite superficial crônica, uma resposta tecidual no estômago, consiste em infiltração da mucosa por células tanto mononucleares quanto polimorfonucleares. (O termo gastrite deve ser empregado especificamente para descrever aspectos histológicos; também tem sido utilizado para descrever os aspectos endoscópicos e, até mesmo, os sintomas; todavia, essas características não se correlacionam aos achados microscópicos ou nem mesmo com a presença do *H. pylori*.) Embora seja capaz de numerosas adaptações que impedem a estimulação excessiva do sistema imune, a colonização pelo *H. pylori* é acompanhada de uma considerável resposta imune local e sistêmica persistente, incluindo a produção de anticorpos e respostas mediadas por células. Entretanto, essas respostas são ineficazes na eliminação da bactéria. Essa eliminação ineficiente parece dever-se em parte à inibição, pelo *H. pylori*, do sistema imune, o que facilita a sua persistência.

A maioria dos indivíduos colonizados pelo *H. pylori* não apresenta sequelas clínicas. O fato de algumas manifestarem doença franca e outras não se relaciona a uma combinação de fatores: diferenças nas cepas bacterianas, suscetibilidade do paciente à doença e fatores ambientais.

Fatores de virulência bacteriana Vários fatores de virulência do *H. pylori* são mais comuns nas cepas associadas à doença que entre as cepas que não o são. A ilha *cag* corresponde a um grupo de genes que codificam um sistema de secreção bacteriana tipo IV. Por meio desse sistema, uma proteína efetora, a CagA, é translocada para o interior das células epiteliais, onde pode ser transformada por fosforilação. Essa proteína induz a transdução de sinais nas células do hospedeiro, resultando em alterações proliferativas, citoesqueléticas e inflamatórias na célula. A proteína no ápice do aparelho secretor, CagL, liga-se a integrinas na superfície celular, transduzindo ainda mais a sinalização. Por fim, componentes solúveis da parede celular de peptidoglicano penetram na célula por um processo mediado pelo mesmo sistema secretor. Esses componentes são reconhecidos pelo receptor bacteriano intracelular de emergência, Nod1, que estimula uma resposta das citocinas pró-inflamatórias, resultando em aumento da inflamação gástrica. O estado de portador de cepas *cag*-positivas aumenta o risco de úlcera péptica ou adenocarcinoma gástrico. Um segundo fator de virulência importante é a citotoxina de vacuolização VacA, a qual forma poros nas membranas celulares. A VacA é polimórfica, e a presença de formas mais ativas também aumenta o risco de doença. Outros fatores bacterianos que estão associados a um risco aumentado de doença incluem adesinas, como BabA (que se liga a antígenos de grupos sanguíneos nas células epiteliais), e fatores que ainda não estão totalmente caracterizados, como outro sistema bacteriano de secreção tipo IV recentemente descrito.

Fatores genéticos e ambientais do hospedeiro Os determinantes de doença no hospedeiro mais bem caracterizados consistem em polimorfismos genéticos, que acarretam aumento na ativação da resposta imune inata, incluindo polimorfismos em genes das citocinas ou genes que codificam proteínas de reconhecimento bacteriano, como os receptores semelhantes ao *Toll*. Por exemplo, indivíduos colonizados com polimorfismos no gene da interleucina 1, que aumenta a produção dessa citocina em resposta à infecção por *H. pylori*, correm risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. Além disso, os cofatores ambientais são importantes na patogênese. O tabagismo aumenta os riscos de úlceras duodenais e de câncer gástrico nos indivíduos positivos para *H. pylori*. As dietas ricas em sal e os alimentos em conserva aumentam o risco de câncer, e as dietas ricas em antioxidantes e vitamina C conferem proteção modesta.

Distribuição da gastrite e risco diferencial de doença O padrão de inflamação gástrica se associa ao risco de doença: gastrite predominantemente antral é mais estreitamente relacionada com ulceração duodenal, ao passo que a pangastrite é ligada à ulceração gástrica e ao adenocarcinoma. Essa diferença provavelmente explica por que os pacientes com úlcera duodenal não correm alto risco de desenvolver adenocarcinoma gástrico mais tarde na vida, a despeito de serem colonizados por *H. pylori*.

PATOGÊNESE DA ULCERAÇÃO DUODENAL O modo pelo qual a colonização gástrica provoca ulceração duodenal está agora se tornando mais definido. A inflamação do antro pilórico induzida pelo *H. pylori* diminui o número de células D produtoras de somatostatina. Como a somatostatina inibe a liberação de gastrina, os níveis de gastrina estão mais altos do que nos indivíduos *H. pylori*-negativos, e esses níveis mais elevados levam a um aumento da secreção ácida estimulada pelas refeições no corpo gástrico relativamente preservado. Ainda existem controvérsias sobre o modo pelo qual isso aumenta o risco de úlcera duodenal, porém a secreção aumentada de ácido pode contribuir para a formação da metaplasia gástrica potencialmente protetora observada no duodeno de pacientes com úlcera duodenal. A metaplasia gástrica no duodeno pode tornar-se colonizada por *H. pylori* e, subsequentemente, inflamada e ulcerada.

PATOGÊNESE DA ULCERAÇÃO GÁSTRICA E DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO A patogênese dessas condições não está bem elucidada, embora ambas surjam em associação com pangastrite ou gastrite predominante no corpo gástrico. As alterações hormonais anteriormente descritas ainda ocorrem, mas a inflamação do corpo gástrico significa que ele produz menos ácido (hipocloridria), a despeito da hipergastrinemia. As úlceras gástricas costumam ocorrer na junção das mucosas do antro e do corpo gástrico, uma área que, com frequência, é particularmente inflamada. O câncer gástrico provavelmente origina-se do dano progressivo ao DNA e da sobrevivência de clones de células epiteliais anormais. Acredita-se que a lesão do DNA advenha principalmente de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio oriundas das células inflamatórias e, talvez, em relação a outras bactérias que sobrevivem em um estômago hipoclorídrico. Análises longitudinais de amostras de biópsia gástrica, obtidas do mesmo paciente com anos de intervalo, mostram que o tipo *intestinal* comum de adenocarcinoma gástrico se segue a alterações passo a passo que vão desde uma simples gastrite até atrofia gástrica, metaplasia intestinal e displasia. Um segundo tipo difuso de adenocarcinoma gástrico, encontrado com mais frequência em adultos mais jovens, pode surgir diretamente a partir da gastrite crônica, sem quaisquer alterações atróficas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Praticamente todos os indivíduos colonizados pelo *H. pylori* apresentam gastrite histológica, porém apenas cerca de 10 a 15% desenvolvem doenças associadas, como úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico ou linfoma gástrico **(Fig. 188.1)**. As taxas entre mulheres são pelo menos metade daquelas observadas em homens para ambas as doenças.

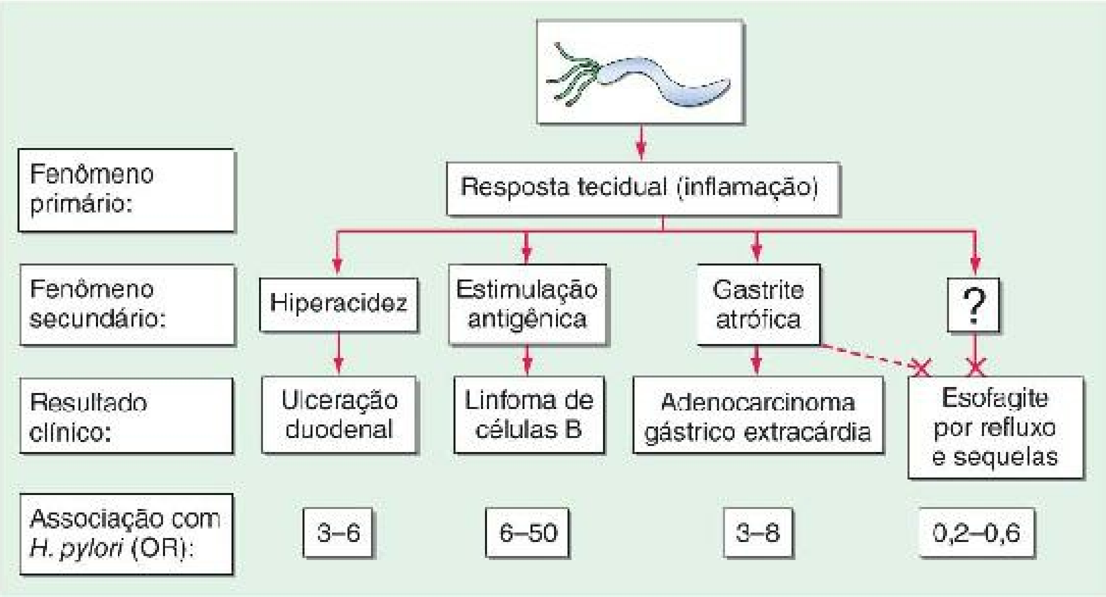
Fenômeno primário:
Resposta tecidual (inflamação)
Fenômeno secundário:
Hiperacidez
Estimulação antigênica
Gastrite atrófica
?
Resultado clínico:
Ulceração duodenal
Linfoma de células B
Adenocarcinoma gástrico extracárdia
Esofagite por refluxo e sequelas
Associação com *H. pylori* (OR):
3–6
6–50
3–8
0,2–0,6

FIGURA 188.1 **Esquema das relações entre a colonização por *Helicobacter pylori* e as doenças do trato gastrintestinal alto.** Essencialmente, todos os indivíduos colonizados por *H. pylori* desenvolvem uma resposta do hospedeiro, a qual é geralmente denominada *gastrite crônica*. A natureza da interação do hospedeiro com a população bacteriana em questão determina a evolução clínica. A colonização por *H. pylori* aumenta o risco de doença ulcerosa péptica, câncer gástrico fora da cárdia e linfoma gástrico não Hodgkin de células B durante toda a vida (*odds ratio* [OR, razão de chance] para todos > 3). Em contrapartida, existem evidências crescentes indicando que a colonização por *H. pylori* (particularmente por cepas *cagA*$^+$) protege o indivíduo contra o adenocarcinoma do esôfago (e o adenocarcinoma do cárdia algumas vezes relacionado) e contra lesões pré-malignas, como o esôfago de Barrett (OR < 1). Embora as incidências de doença ulcerosa péptica (casos que não se devem ao uso de anti-inflamatórios não esteroides) e de câncer gástrico extracárdia estejam declinando nos países desenvolvidos, a incidência do adenocarcinoma de esôfago está crescendo. *(Adaptada de MJ Blaser: Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter*

pylori and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 179:1523, 1999, com autorização.)

Doença ulcerosa péptica Em todo o mundo, > 80% das úlceras duodenais e > 60% das úlceras gástricas estão relacionadas com a colonização pelo *H. pylori* **(Cap. 348)**. Todavia, em particular, a proporção de úlceras gástricas provocadas pelo ácido acetilsalicílico e por anti-inflamatórios não esteroides (AINE) está aumentando, e, em muitos países desenvolvidos, esses fármacos ultrapassaram *H. pylori* como causa de ulceração gástrica. As principais linhas de evidência sobre o papel do *H. pylori* na promoção de úlceras são as seguintes: (1) a presença do microrganismo constitui um fator de risco para o desenvolvimento de úlceras, (2) as úlceras não induzidas por AINE raramente ocorrem na ausência de *H. pylori*, (3) a erradicação do *H. pylori* praticamente elimina a ocorrência de recidiva em longo prazo da úlcera, e (4) a infecção experimental de gerbos por *H. pylori* pode causar ulceração gástrica.

Adenocarcinoma e linfoma gástricos Estudos de caso-controle agrupados prospectivos mostraram que a colonização pelo *H. pylori* constitui um fator de risco para adenocarcinomas da parte distal (não cárdica) do estômago **(Cap. 109)**. A infecção experimental em longo prazo de gerbos também pode resultar em adenocarcinoma gástrico. Além disso, o *H. pylori* pode induzir linfoma gástrico primário, embora essa condição seja muito menos comum. Muitos linfomas gástricos de células B de baixo grau dependem do *H. pylori* para o seu crescimento contínuo e proliferação, e esses tumores podem regredir por completo ou parcialmente após a erradicação do *H. pylori*. Todavia, necessitam de cuidadoso monitoramento em curto e longo prazos, e alguns deles exigem tratamento adicional com agentes quimioterápicos.

Dispepsia funcional Muitos pacientes apresentam sintomas gastrintestinais altos, porém têm resultados normais na endoscopia digestiva alta (a denominada dispepsia funcional ou não ulcerativa; **Cap. 348**). Como o *H. pylori* é comum, alguns desses pacientes são colonizados pelo microrganismo. A erradicação do *H. pylori* leva à resolução dos sintomas um pouco mais comumente (de 0 a 7% em diferentes estudos) do que o tratamento com placebo. Não está claro se esses pacientes possuem úlcera péptica em remissão no momento da endoscopia ou se um pequeno subgrupo de pacientes com dispepsia funcional "verdadeira" responde ao tratamento do *H. pylori*.

Proteção contra a doença esofágica péptica, incluindo adenocarcinoma de esôfago Tem havido muito interesse por um possível papel protetor do *H. pylori* contra a DRGE **(Cap. 347)**, contra o esôfago de Barrett **(Cap. 347)** e contra o adenocarcinoma do esôfago e da cárdia gástrica **(Cap. 109)**. As principais linhas de evidência para esse papel protetor são as seguintes: (1) existe uma relação temporal entre a diminuição da prevalência da colonização gástrica pelo *H. pylori* e uma incidência crescente dessas condições; (2) na maioria dos estudos, a prevalência da colonização por *H. pylori* (em particular por cepas de *cagA*$^{+}$ pró-inflamatória) é significativamente menor em pacientes com essas doenças esofágicas do que entre indivíduos de controle; (3) em estudos agrupados prospectivos (ver anteriormente), a presença do *H. pylori* está inversamente relacionada com esses cânceres. O mecanismo subjacente a esse efeito protetor consiste provavelmente em hipocloridria induzida pelo *H. pylori*. Como, em nível individual, os sintomas da DRGE podem diminuir, agravar-se ou permanecer inalterados após o tratamento do *H. pylori*, a preocupação com a DRGE não deve afetar as decisões sobre o tratamento do *H. pylori* quando existe uma indicação.

Outras patologias O *H. pylori* tem um papel cada vez mais reconhecido em outras patologias gástricas. Pode desencadear o início da gastrite autoimune e da anemia perniciosa, bem como predispor alguns pacientes à deficiência de ferro por meio da perda oculta de sangue e/ou hipocloridria e redução da absorção de ferro. Além disso, várias patologias não gastrintestinais associam-se à colonização pelo *H. pylori*, embora as evidências de causalidade não sejam tão fortes. Vários estudos sobre o tratamento do *H. pylori* na púrpura trombocitopênica idiopática descreveram consistentemente uma melhora ou, até mesmo, uma normalização das contagens de plaquetas. Uma associação potencialmente importante, porém ainda mais controversa, é a que existe com a cardiopatia isquêmica e com a doença cerebrovascular. Entretanto, a força de tais associações é pequena quando se levam em conta os fatores de confusão, e a maioria das autoridades considera as associações como não causais. Vários estudos demonstraram uma associação inversa do *H. pylori cagA*$^{+}$ com a asma de início na infância, a febre do feno e distúrbios atópicos. Essas associações demonstraram ser causais em modelos animais, porém a causalidade nos seres humanos e a magnitude de qualquer efeito ainda não foram estabelecidas.

DIAGNÓSTICO

Os testes para a presença de *H. pylori* são classificados em dois grupos: os testes que exigem endoscopia digestiva alta e testes mais simples, os quais podem ser realizados na clínica. **(Quadro 188.1)**.

QUADRO 188.1 **TESTES COMUMENTE EMPREGADOS PARA DETECTAR *HELICOBACTER PYLORI***

Teste	Vantagens	Desvantagens
Testes com base na biópsia endoscópica		
Teste da urease na biópsia	Rápido, simples	Alguns testes comerciais não são totalmente sensíveis antes de 24 h
Histologia	Pode fornecer informações histológicas adicionais	A sensibilidade depende da experiência e do uso

		de corantes especiais
Cultura	Permite determinar a sensibilidade aos antibióticos	A sensibilidade depende da experiência
Testes não invasivos		
Sorologia	De baixo custo e conveniente; não é afetada pelo uso recente de antibióticos ou inibidores da bomba de prótons no mesmo grau que o teste de depuração respiratória e o teste nas fezes	Não pode ser usada para acompanhamento precoce após o tratamento; alguns *kits* comerciais não são acurados, e a maioria é menos acurada do que o teste respiratório com ureia
Teste respiratório com ureia C^{13}	De baixo custo e mais simples do que a endoscopia; útil para acompanhamento após o tratamento	Exige jejum; não é tão conveniente quanto os testes em amostras de sangue ou de fezes
Teste de antígeno fecal	De baixo custo e conveniente; útil para acompanhamento após o tratamento; pode ser útil em crianças	Os testes com base no exame de fezes não são preferidos por pessoas de algumas culturas

Testes com base na endoscopia Em geral, a endoscopia não é necessária no manejo inicial de pacientes jovens com dispepsia simples; entretanto, costuma ser usada para excluir a possibilidade de neoplasia maligna e para estabelecer um diagnóstico positivo em pacientes idosos ou naqueles com sintomas de “alarme”. Se a endoscopia for realizada, o exame mais conveniente baseado na biópsia será o teste da urease, no qual duas amostras pequenas ou uma amostra grande de biópsia do antro são colocadas em gel contendo ureia e um indicador. A presença de urease do *H. pylori* leva a uma alteração do pH e, por conseguinte, a uma mudança de cor, a qual com frequência ocorre em alguns minutos, mas pode requerer até 24 horas. O exame histológico da amostra de biópsia para *H. pylori* também é acurado, desde que seja usado um corante especial (p. ex., o corante de Giemsa modificado ou um corante de prata) que permita a visualização ótima do microrganismo. Se forem obtidas amostras de biópsia do antro e do corpo gástrico, o exame histológico fornece informações adicionais, incluindo o grau e o padrão de inflamação, bem como a presença de qualquer atrofia, metaplasia ou displasia. A cultura microbiológica é mais específica, mas pode ser insensível devido à dificuldade de isolamento do *H. pylori*. Uma vez que o microrganismo seja cultivado, sua identificação como *H. pylori* pode ser confirmada pelo seu aspecto típico na coloração de Gram e suas reações positivas nos testes de oxidase, catalase e urease. Além disso, pode-se definir a sensibilidade do microrganismo aos antibióticos, e essa informação pode ter utilidade clínica nos casos difíceis. As amostras de biópsia que eventualmente contenham espécies gástricas menos comuns de *Helicobacter*, isto é, espécies outras que não o *H. pylori*, produzem apenas resultados fracamente positivos no teste de urease na biópsia. A identificação positiva dessas bactérias exige a visualização das estruturas helicoidais longas e compactas características em cortes histológicos; pode não ser fácil efetuar a cultura desses microrganismos.

Exames não invasivos Os exames não invasivos para a pesquisa de *H. pylori* são a norma quando não é necessário excluir o câncer gástrico por endoscopia. O exame mais bem estabelecido (e muito acurado) é o *teste respiratório com ureia*. Nesse teste simples, o paciente ingere uma solução de ureia marcada com o isótopo não radioativo C^{13} e, em seguida, sopra dentro de um tubo. Se a urease do *H. pylori* estiver presente, a ureia será hidrolisada e o dióxido de carbono marcado detectado nas amostras de ar exalado. O teste do antígeno nas fezes, um exame simples e acurado que utiliza anticorpos monoclonais específicos contra antígenos do *H. pylori*, é mais conveniente e potencialmente menos dispendioso do que o teste respiratório com ureia, porém alguns pacientes têm aversão pela coleta de fezes. Os testes mais simples para determinar a presença de *H. pylori* são os *ensaios sorológicos* que medem os níveis de imunoglobulina G (IgG) específica no soro, por enzimaimunoensaio ou por *immunoblot*. Os melhores entre esses testes são tão precisos quanto os outros métodos diagnósticos, mas muitos testes comerciais – especialmente os testes rápidos para uso no consultório – não têm bom desempenho.

Uso de testes para avaliar o sucesso do tratamento O teste respiratório com ureia, o teste de antígeno nas fezes e os exames de biópsia podem ser usados para avaliar o sucesso do tratamento **(Fig. 188.2)**. Entretanto, como esses testes dependem da quantidade de *H. pylori*, seu uso antes de quatro semanas após o tratamento pode produzir resultados falso-negativos. Além disso, esses testes também não são confiáveis quando realizados no período de quatro semanas após tratamento intercorrente com antibióticos ou compostos de bismuto, ou cerca de duas semanas após a interrupção do tratamento com inibidores da bomba de próton (IBP). Na avaliação do sucesso do tratamento, em geral é dada preferência a exames não invasivos; entretanto, no acompanhamento da úlcera gástrica, a endoscopia deve ser repetida para garantir a cura e excluir o carcinoma gástrico por meio de amostras histológicas adicionais. Os testes sorológicos não são usados para monitorar o sucesso do tratamento, visto que a queda gradual nos títulos de anticorpos específicos contra *H. pylori* é muito lenta para ter valor prático.

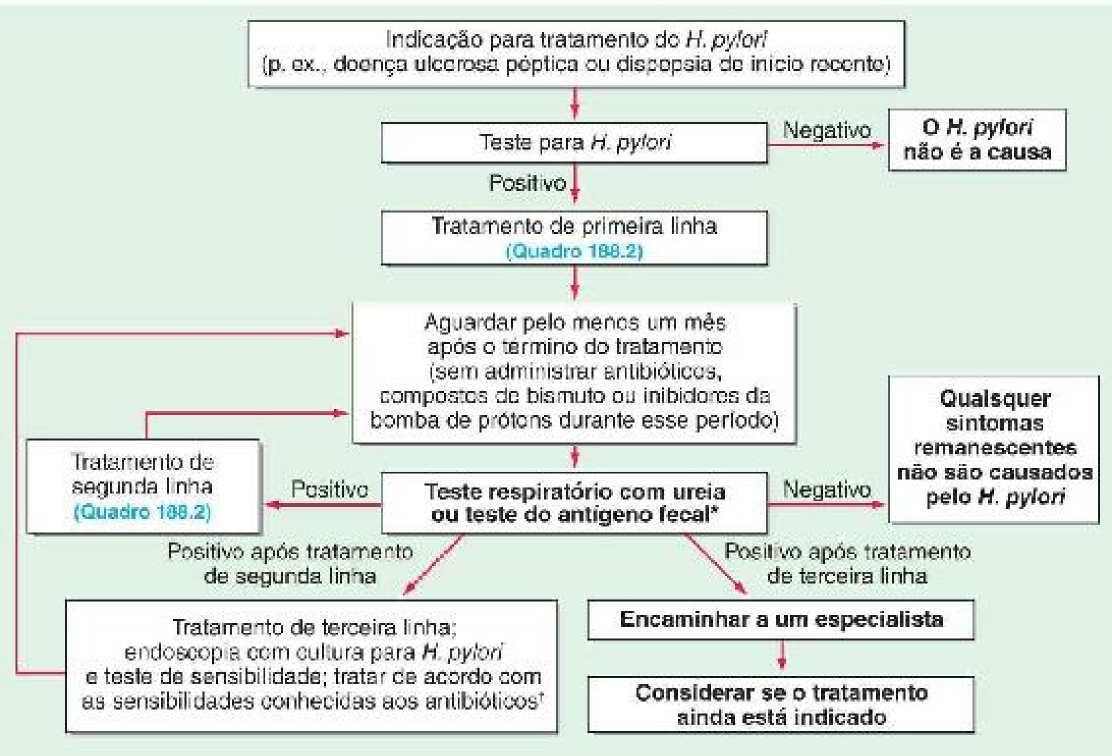
Indicação para tratamento do *H. pylori*
(p. ex., doença ulcerosa péptica ou dispepsia de início recente)
Teste para *H. pylori*
Negativo
O *H. pylori* não é a causa
Positivo
Tratamento de primeira linha
(Quadro 188.2)
Aguardar pelo menos um mês após o término do tratamento (sem administrar antibióticos, compostos de bismuto ou inibidores da bomba de prótons durante esse período)
Tratamento de segunda linha
(Quadro 188.2)
Positivo
Teste respiratório com ureia ou teste do antígeno fecal*
Negativo
Quaisquer sintomas remanescentes não são causados pelo *H. pylori*
Positivo após tratamento de segunda linha
Positivo após tratamento de terceira linha
Tratamento de terceira linha: endoscopia com cultura para *H. pylori* e teste de sensibilidade; tratar de acordo com as sensibilidades conhecidas aos antibióticos†
Encaminhar a um especialista
Considerar se o tratamento ainda está indicado

FIGURA 188.2 **Algoritmo para o manejo da infecção por *Helicobacter pylori*.** *Observe que o teste respiratório com ureia ou o teste do antígeno fecal podem ser usados nesse algoritmo. Em certas ocasiões, a endoscopia e um exame com base em biópsia são usados em vez desses testes no acompanhamento do paciente após o tratamento. A principal indicação para esses testes invasivos é a ulceração gástrica; nessa situação, ao contrário da úlcera duodenal, é importante verificar a cura e excluir um adenocarcinoma gástrico subjacente. Todavia, mesmo nessa situação, pacientes submetidos à endoscopia ainda podem estar recebendo tratamento com inibidores da bomba de próton, o que impede a realização do teste para *H. pylori*. Por conseguinte, o teste respiratório com ureia ou o teste de antígeno fecal ainda são necessários dentro de um intervalo apropriado após o término do tratamento, a fim de estabelecer se o tratamento foi bem-sucedido (ver o texto). †Algumas autoridades utilizam esquemas empíricos de terceira linha, vários dos quais já foram descritos.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

INDICAÇÕES

As indicações mais precisas para tratamento consistem em úlceras duodenais ou gástricas relacionadas ao *H. pylori* e linfoma gástrico de células B de baixo grau. Independentemente da presença de úlceras atualmente ativas ou não, o *H. pylori* deve ser erradicado em pacientes com doença ulcerosa documentada a fim de evitar a ocorrência de recidiva (Fig. 188.2). A pesquisa de *H. pylori* e o tratamento se os resultados forem positivos também têm sido recomendados na dispepsia simples não investigada; todavia, apenas quando a prevalência do *H. pylori* na comunidade é > 20% que essas medidas têm uma relação custo-benefício mais favorável do que o simples tratamento da dispepsia com IBP. As diretrizes recomendaram o tratamento do *H. pylori* na dispepsia funcional para o caso em que o paciente seja talvez um dos 0 a 7% que irão se beneficiar desse tratamento (além dos efeitos placebo). Algumas diretrizes também recomendam o tratamento de condições para as quais não há prova definitiva de que respondam à erradicação do *H. pylori*, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática, deficiência de vitamina B_{12} e anemia ferropriva (nesse último caso, apenas quando outras etiologias tiverem sido cuidadosamente excluídas). A conduta de realização de exames e tratamento emergiu como prática clínica comum nesses últimos anos, apesar da falta de evidências diretas de que ela seja vantajosa; é necessário estabelecer se essa prática irá sobreviver à prova do tempo e de estudos adicionais. Para indivíduos com forte história familiar de câncer gástrico, o tratamento para a erradicação do *H. pylori* na esperança de reduzir o risco de câncer é razoável, porém não tem valor comprovado. Na atualidade, a triagem ampla do *H. pylori* na comunidade e o seu tratamento como profilaxia primária do câncer gástrico e das úlceras pépticas não são recomendados na maioria dos países, em grande parte porque ainda não foi definido o grau de redução consequente no risco de câncer. Vários estudos constataram uma redução modesta do risco de câncer após o tratamento, porém o período de acompanhamento ainda é muito curto, e a magnitude do efeito em diferentes populações ainda não está elucidada. Outros motivos para não tratar o *H. pylori* em populações assintomáticas no momento incluem (1) os efeitos adversos (que são comuns e podem ser graves em raros casos) dos esquemas de múltiplos antibióticos usados; (2) a resistência aos antibióticos, podendo surgir no *H. pylori* ou em outras bactérias incidentalmente presentes; (3) a ansiedade, podendo surgir em indivíduos sadios sob os demais aspectos, em particular se o tratamento não for bem-sucedido; e (4) a existência de um subgrupo de indivíduos que irão desenvolver sintomas de DRGE após o tratamento, embora, em média, o tratamento do *H. pylori* não afete os sintomas nem a gravidade da DRGE. Apesar da ausência de estratégias de triagem, muitos médicos tratam o *H. pylori* quando comprovadamente presente (particularmente em crianças e adultos jovens), mesmo quando o paciente é assintomático. A justificativa é que o tratamento diminui a preocupação do paciente, pode reduzir o futuro risco de câncer gástrico, e que qualquer redução do risco provavelmente será maior em pacientes mais jovens. Todavia, essas práticas não contribuem com qualquer benefício potencial contra a colonização pelo *H. pylori*. De modo global, apesar da ampla atividade clínica nessa área, a maior parte dos tratamentos para o estado de portador assintomático de *H. pylori* é ministrada sem nenhuma base firme de evidências.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Embora o *H. pylori* seja sensível a uma ampla variedade de antibióticos *in vitro*, a monoterapia não costuma ser bem-sucedida, provavelmente em razão da distribuição inadequada do antibiótico no nicho da colonização. A falha da monoterapia ensejou o desenvolvimento de esquemas terapêuticos com múltiplos fármacos, dos quais os mais bem-sucedidos são combinações tríplices e quádruplas. Os esquemas atuais consistem em IBP e dois ou três agentes antimicrobianos administrados durante 7 a 14 dias **(Quadro 188.2)**. As pesquisas de otimização de combinações de fármacos para aumentar a eficácia prosseguem, e é provável que as diretrizes mudem com o desenvolvimento desse campo de pesquisa e à medida que os países forem individualizando cada vez mais o tratamento para ajustar os padrões de resistência local a antibióticos e as necessidades econômicas.

QUADRO 188.2 ESQUEMAS DE TRATAMENTO COMUMENTE RECOMENDADOS PARA *HELICOBACTER PYLORI*

Esquema[a] (duração)	**Fármaco 1**	**Fármaco 2**	**Fármaco 3**	**Fármaco 4**
Esquema 1: OCM (7 a 14 dias)[b]	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Claritromicina (500 mg 2× ao dia)	Metronidazol (500 mg 2× ao dia)	–
Esquema 2: OCA (7 a 14 dias)[b]	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Claritromicina (500 mg 2× ao dia)	Amoxicilina (1 g 2× ao dia)	–
Esquema 3: OBTM (14 dias)[d]	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Subsalicilato de bismuto (2 comprimidos 4× ao dia)	Cloridrato de tetraciclina (500 mg 4× ao dia)	Metronidazol (500 mg 3× ao dia)
Esquema 4[e]: sequencial (5 dias + 5 dias)	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c]) Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Amoxicilina (1 g 2× ao dia) Claritromicina (500 mg × ao dia)	– Tinidazol (500 mg 2× ao dia[g])	– –
Esquema 5[f]: concomitante (14 dias)	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Amoxicilina (1 g 2× ao dia)	Claritromicina (500 mg 2× ao dia)	Tinidazol (500 mg 2× ao dia[g])
Esquema 6[h]: OAL (10 dias)	Omeprazol (20 mg 2× ao dia[c])	Amoxicilina (1 g 2× ao dia)	Levofloxacino (500 mg 2× ao dia)	–

[a] Os esquemas de primeira linha recomendados na maior parte do mundo estão indicados em **negrito**. [b] Esses esquemas apenas devem ser usados em populações nas quais foi constatado que a prevalência de cepas resistentes à claritromicina é < 20%. Na prática, essa restrição limita a variedade apropriada dos esquemas principalmente à Europa setentrional. As metanálises demonstram que um ciclo de 14 dias de tratamento é ligeiramente superior a um ciclo de sete dias. [c] Muitas autoridades e algumas diretrizes recomendam duplicar essa dose de omeprazol, visto que os ensaios clínicos demonstram um aumento resultante da eficácia com algumas combinações de antibióticos. O omeprazol pode ser substituído por qualquer inibidor da bomba de próton em uma dose equivalente. [d] Os dados que sustentam esse esquema provêm principalmente da Europa e baseiam-se no uso do subcitrato de bismuto (um comprimido quatro vezes ao dia) e metronidazol (400 mg três vezes ao dia). Trata-se do esquema de primeira linha recomendado na maioria dos países e o esquema de segunda linha recomendado no norte da Europa. [e] Os dados que sustentam esse esquema provêm principalmente da Europa. Esse esquema pode ser usado como alternativa do esquema 3. [f] Esse esquema pode ser usado como alternativo dos esquemas 3 ou 4. [g] O metronidazol (500 mg duas vezes ao dia) pode ser usado como alternativa. [h] Os dados que sustentam esse esquema provêm principalmente da Europa. É usado como tratamento de segunda linha em muitos países (particularmente onde a terapia quádrupla é usada como esquema de primeira linha) e como tratamento de terceira linha em outros. Esse esquema pode ser menos efetivo quando as taxas de uso das quinolonas são altas.

Os dois fatores mais importantes para o tratamento bem-sucedido do *H. pylori* são a adesão rígida do paciente ao esquema terapêutico e o uso de fármacos contra os quais as cepas do *H. pylori* do paciente não tenham desenvolvido resistência. A falha de tratamento após pequenos lapsos na sua adesão é um evento comum e com frequência leva à resistência adquirida ao metronidazol ou à claritromicina. Para enfatizar a importância da adesão ao tratamento, devem-se fornecer instruções por escrito ao paciente e informá-lo sobre os efeitos colaterais menores do esquema terapêutico. Os níveis cada vez maiores de resistência do *H. pylori* à claritromicina, às quinolonas e – em menor grau – ao metronidazol constituem uma preocupação crescente, e acredita-se que sejam responsáveis pela eficácia reduzida dos esquemas de terapia tríplice à base de eritromicina previamente populares no mundo inteiro. Hoje, o tratamento com esses esquemas está praticamente restrito a certos países da Europa setentrional, onde o uso da claritromicina (ou azitromicina) para infecções respiratórias não era disseminado, e as taxas de resistência do *H. pylori* ainda são baixas. As cepas de *H. pylori* com certo grau de resistência *in vitro* ao metronidazol são comuns, mas ainda podem ser erradicadas com esquemas contendo metronidazol, os quais possuem eficácia apenas levemente reduzida *in vivo*. A avaliação da sensibilidade aos antibióticos antes do tratamento seria o ideal; mas, em geral, não é realizada, pois a endoscopia e a biópsia da mucosa são necessárias para obter *H. pylori* para cultura e a maior parte dos laboratórios de microbiologia é inexperiente com o cultivo de *H. pylori*. Na ausência de informações do teste de sensibilidade, deve-se obter uma história de uso de antibióticos do paciente (mesmo antiga) para outras condições; o uso do agente ou dos agentes previamente administrados deve ser evitado, se possível, em particular no caso de claritromicina (p. ex., administração prévia para infecção respiratória superior) e quinolonas. Se o tratamento inicial do *H. pylori* falhar, a abordagem habitual consiste em repetição empírica do tratamento com outro esquema farmacológico **(Quadro 188.2)**. A abordagem de terceira linha idealmente deve consistir em endoscopia, biópsia e cultura, juntamente com tratamento baseado na sensibilidade documentada aos antibióticos. Entretanto, os tratamentos empíricos de terceira linha costumam ser utilizados.

As espécies de *Helicobacter* gástrico não *pylori* são tratadas da mesma maneira que *H. pylori*. Todavia, na ausência de ensaios clínicos, não se sabe ao certo se um resultado positivo representa sempre um tratamento bem-sucedido, ou se algumas vezes resulta da eliminação natural das bactérias.

PREVENÇÃO

O estado de portador de *H. pylori* é uma questão de saúde pública importante nos países desenvolvidos, onde está associado à doença ulcerosa péptica e ao adenocarcinoma gástrico, bem como nos países em desenvolvimento, nos quais o adenocarcinoma gástrico pode constituir uma causa ainda mais comum de morte por câncer na idade avançada. Se a prevenção em massa fosse contemplada, a vacinação seria o método mais óbvio, e a imunização experimental de animais já forneceu resultados promissores. Entretanto, como o *H. pylori* coevoluiu com o seu hospedeiro humano durante milênios, a prevenção ou eliminação da colonização em uma base populacional podem ter custos biológicos e clínicos. Por exemplo, a ausência permanente do *H. pylori* representa um fator de risco para a DRGE e suas complicações, incluindo o adenocarcinoma esofágico. Especulamos que o desaparecimento do *H. pylori* também possa estar associado a um risco aumentado de outras doenças emergentes, refletindo aspectos do atual estilo de vida ocidental, como asma e alergia de início na infância.

189

Infecções causadas por espécies de *Pseudomonas* e microrganismos relacionados

Reuben Ramphal

As pseudômonas são um grupo heterogêneo de bactérias Gram-negativas, as quais têm em comum a incapacidade de fermentar lactose. Outrora classificados no gênero *Pseudomonas*, os membros desse grupo são agora alocados em três gêneros de importância médica – *Pseudomonas*, *Burkholderia* e *Stenotrophomonas* –, cujos comportamentos biológicos têm, ao mesmo tempo, similaridades e notáveis diferenças e cujos repertórios genéticos diferem em muitos aspectos. A patogenicidade da maior parte das pseudomonas baseia-se no oportunismo; as exceções são os microrganismos que causam melioidose (*Burkholderia pseudomallei*) e o mormo (*Burkholderia mallei*), os quais podem ser considerados patógenos primários.

A *Pseudomonas aeruginosa*, o principal patógeno do grupo, constitui uma causa significativa de infecções em pacientes hospitalizados e naqueles com fibrose cística (FC, **Cap. 313**). A quimioterapia citotóxica, a ventilação mecânica e o tratamento com antibióticos de amplo espectro provavelmente prepararam o caminho para a colonização e infecção de um número crescente de pacientes hospitalizados por esse microrganismo. Por conseguinte, a maior parte das condições que predispõem a infecções por *P. aeruginosa* envolvem o comprometimento do hospedeiro e/ou o uso de antibióticos de amplo espectro. Os outros membros do gênero *Pseudomonas* – *Pseudomonas putida, Pseudomonas fluorescens* e *Pseudomonas stutzeri* – raramente infectam os seres humanos.

O gênero *Burkholderia* compreende mais de 40 espécies, das quais *Burkholderia cepacia* é a mais encontrada nos países ocidentais. Tal como *P. aeruginosa*, a *B. cepacia* é, ao mesmo tempo, patógeno nosocomial e causa de infecção em pacientes com FC. Os outros membros desse gênero de importância médica são *B. pseudomallei* e *B. mallei*, os agentes etiológicos da melioidose e do mormo, respectivamente.

O gênero *Stenotrophomonas* contém uma espécie de significado médico, *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente classificada nos gêneros *Pseudomonas* e *Xanthomonas*). Trata-se de um microrganismo estritamente oportunista que prolifera de forma excessiva em situações em que se usam antibióticos potentes e de largo espectro.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGIA

A P. aeruginosa pode ser encontrada na maior parte dos ambientes. O solo, as plantas, os vegetais, a água de torneira e a superfície de bancadas são todos reservatórios potenciais desse microrganismo, visto que suas necessidades nutricionais são simples. Tendo em vista a ubiquidade da *P. aeruginosa*, o simples contato com o microrganismo não é suficiente para a colonização ou a infecção. Observações clínicas e experimentais sugerem que muitas vezes a infecção por *P. aeruginosa* ocorre concomitante ao comprometimento da defesa do hospedeiro, aos traumatismos da mucosa, ao desarranjo fisiológico e à supressão da microbiota normal ocasionada por antibióticos. Assim, não chega a ser surpresa que a maior parte das infecções por *P. aeruginosa* ocorra em unidades de terapia intensiva (UTI), onde esses fatores com frequência convergem. O microrganismo é inicialmente adquirido de fontes ambientais, porém a disseminação de um paciente para outro também ocorre em clínicas e famílias.

No passado, os pacientes queimados eram inusitadamente suscetíveis a *P. aeruginosa*. Por exemplo, nos anos 1959 a 1963, a sepse por *Pseudomonas* devido a queimaduras foi a principal causa de morte em 60% dos pacientes queimados no U.S. Army Institute of Surgical Research. Por motivos obscuros, a infecção por *P. aeruginosa* em queimados não é mais o grande problema que era durante os anos 1950 e 1960. De forma semelhante, nos anos 1960, a *P. aeruginosa* aparecia como um patógeno comum em pacientes que recebiam quimioterapia citotóxica em muitas instituições dos Estados Unidos, porém depois perdeu essa importância. A despeito desse declínio, a *P. aeruginosa* continua sendo um dos mais temíveis patógenos nessas populações devido à sua alta taxa atribuível de mortalidade.

🌍 Em algumas partes da Ásia e da América Latina, a *P. aeruginosa* continua sendo a causa mais comum de bacteremia por Gram-negativos em pacientes neutropênicos.

Em contraste com as tendências entre os pacientes queimados e neutropênicos nos EUA, a incidência de infecções por *P. aeruginosa* entre os pacientes com FC não se alterou. A *P. aeruginosa* continua sendo o fator contribuidor mais comum para a insuficiência respiratória na FC e é a responsável pela maioria das mortes entre pacientes com essa doença.

ACHADOS LABORATORIAIS

A *P. aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo não fastidioso, móvel, que cresce nos meios de laboratório mais comuns, incluindo o ágar-sangue e o MacConkey. É facilmente identificada no laboratório em placas de ágar de isolamento primário pela produção de um pigmento que lhe confere uma aparência amarela a verde-escura ou, até mesmo, azulada. As colônias têm uma aparência brilhante de “metal de arma” e um odor característico de fruta. Duas das características bioquímicas que identificam a *P. aeruginosa* são a incapacidade de fermentar lactose no ágar MacConkey e reação positiva no teste da oxidase. A maior parte das cepas é identificada com base nesses aspectos laboratoriais prontamente detectáveis, mesmo antes da realização de testes bioquímicos mais extensos. Alguns isolados de pacientes com FC são facilmente identificados por sua aparência mucoide, decorrente da produção de grande quantidade de um alginato de exopolissacarídeo mucoide.

PATOGÊNESE

A elucidação dos mecanismos subjacentes à doença causada por *P. aeruginosa* mostrou-se desafiadora. Entre as bactérias Gram-negativas comuns, nenhuma outra espécie produz um número tão grande de supostos fatores de virulência **(Quadro 189.1)**. Ainda assim, *P. aeruginosa* raramente dá início a um processo infeccioso na ausência de uma lesão ou comprometimento do hospedeiro e poucos ou nenhum dos seus fatores de virulência mostram-se definitivamente envolvidos na doença de seres humanos. A despeito de sua versatilidade metabólica e da posse de múltiplos fatores de colonização, a *P. aeruginosa* não tem nenhuma vantagem competitiva sobre as bactérias entéricas do intestino humano nem é um habitante normal do trato gastrintestinal humano, a despeito da contínua exposição ambiental do hospedeiro ao microrganismo.

QUADRO 189.1 **PRINCIPAIS FATORES DE VIRULÊNCIA ATRIBUÍDOS A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Substância/organela	Função	Virulência em doença de animais
Pili	Adesão às células	?
Flagelos	Adesão, motilidade, inflamação	Sim
Lipopolissacarídeo	Atividade antifagocítica, inflamação	Sim
Sistema de secreção tipo III	Atividade tóxica (ExoU, ExoS)	Sim
Sistema de secreção tipo II	Atividade tóxica	Sim
Proteases	Atividade proteolítica	?
Fosfolipases	Citotoxicidade	?
Exotoxina A	Citotoxicidade	?

Atributos de virulência envolvidos nas infecções agudas por *P. aeruginosa* •

MOTILIDADE E COLONIZAÇÃO Um dogma geral da patogênese bacteriana é que a maior parte das bactérias deve aderir a superfícies ou colonizar um nicho do hospedeiro a fim de iniciar a doença. A maior parte dos patógenos estudados até agora possui fatores de adesão denominados *adesinas*. A *P. aeruginosa* não é exceção. Entre as suas várias adesinas estão os pili, que têm propriedades adesivas para uma variedade de células e aderem melhor a superfícies celulares lesionadas. No flagelo do microrganismo, existe uma molécula, a flagelina, que se liga às células; a extremidade do flagelo se liga a mucinas mediante o reconhecimento de cadeias de glicanas. Outras adesinas de *P. aeruginosa* incluem a estrutura externa da molécula de lipopolissacarídeo (LPS), o qual se liga ao regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), facilitando a internalização do microrganismo, e a cobertura de alginato das cepas mucoides, que intensifica a adesão às células e mucinas. Além disso, as proteínas e lectinas de membrana foram propostas como fatores de colonização. A deleção de qualquer adesina específica não é suficiente para anular a capacidade de *P. aeruginosa* de colonizar superfícies. A motilidade é importante na invasão do hospedeiro por meio das superfícies mucosas em alguns modelos animais; entretanto, as cepas imóveis não são uniformemente avirulentas.

EVASÃO DAS DEFESAS DO HOSPEDEIRO A transição da colonização bacteriana para a doença requer a capacidade de escapar das defesas do hospedeiro, seguida de invasão dos microrganismos. A *P. aeruginosa* parece estar bem equipada para isso. Mediante um sistema de secreção tipo III, as bactérias aderidas injetam quatro toxinas conhecidas (ExoS, ExoU, ExoT e ExoY), as quais lhes permitem evadir-se das células fagocíticas, seja por citotoxicidade, seja por inibição da fagocitose. Mutantes com defeitos nesse sistema são incapazes de disseminar-se em alguns modelos animais de infecção. O sistema de secreção tipo II secreta toxinas capazes de matar animais, e algumas das toxinas secretadas, como a exotoxina A, têm o potencial de destruir células fagocitárias. Múltiplas proteases secretadas por esse sistema podem degradar moléculas efetoras, como citocinas e quimiocinas, as quais são liberadas em resposta à infecção. Por conseguinte, esse sistema também pode contribuir para escapar das defesas do hospedeiro.

LESÃO TECIDUAL Entre as bactérias Gram-negativas, a *P. aeruginosa* é a que provavelmente produz o maior número de substâncias tóxicas para as células e que pode, por essa razão, lesar os tecidos. As toxinas secretadas pelo sistema de secreção tipo III têm a capacidade de lesar os tecidos. Entretanto, sua liberação requer a adesão do microrganismo às células. Assim, os efeitos destas toxinas provavelmente são locais ou dependem da presença de um vasto número de bactérias. Por outro lado, as toxinas difusíveis, que são secretadas pelo sistema de secreção tipo II do microrganismo, podem agir livremente onde quer que entrem em contato com as células. Os possíveis efetores incluem a exotoxina A, quatro proteases diferentes e pelo menos duas fosfolipases; além dessas toxinas secretadas, os ramnolipídeos, a piocianina e o ácido cianídrico são produzidos por *P. aeruginosa* e todos são capazes de induzir lesão do hospedeiro.

COMPONENTES INFLAMATÓRIOS Os componentes inflamatórios de *P. aeruginosa* – por exemplo, as respostas inflamatórias ao componente lipídico A dos LPS e à flagelina, mediadas pelo sistema de receptores semelhantes ao *Toll* (TLR) (principalmente TLR4 e TLR5) – têm sido considerados como fatores importantes na causa da doença. Embora essas respostas inflamatórias sejam necessárias para uma defesa bem-sucedida contra *P. aeruginosa* (i.e., em sua ausência, os animais são indefesos contra a infecção por *P. aeruginosa*), as respostas exuberantes tendem a resultar em doença. Quando a síndrome séptica e o choque séptico surgem na infecção por *P. aeruginosa*, eles provavelmente são o resultado da resposta do hospedeiro a uma ou ambas as substâncias, porém a lesão pulmonar causada por toxinas de *Pseudomonas* também pode resultar em síndromes de sepse, possivelmente ao causar morte das células e a liberação de componentes celulares (p. ex., proteínas de choque térmico) capazes de ativar o sistema de TLR ou outro sistema pró-inflamatório.

Infecções crônicas por *P. aeruginosa* A infecção crônica por *P. aeruginosa* ocorre principalmente nos pulmões, na vigência de doenças pulmonares estruturais. O exemplo clássico é a FC; outros exemplos incluem bronquiectasia e panbronquite recidivante crônica, uma doença observada no Japão e em algumas ilhas do Pacífico. A característica dessas doenças é uma alteração da função depuradora mucociliar, a qual resulta em estase e acúmulo de muco nos pulmões. Há provavelmente um fator comum que seleciona a *P. aeruginosa*, facilitando a colonização por esse microrganismo nessas doenças pulmonares – talvez a adesão da *P. aeruginosa* ao muco, um fenômeno que não é observado na maior parte das outras bactérias Gram-negativas comuns, e/ou a capacidade que a *P. aeruginosa* tem de evadir-se das defesas do hospedeiro presentes no muco. Além disso, a *P. aeruginosa* parece evoluir de modo a propiciar a sua sobrevida prolongada no pulmão, sem acarretar a morte precoce do hospedeiro. As cepas encontradas em pacientes com FC exibem mínima produção de fatores de virulência. Algumas cepas até mesmo perdem a capacidade de produzir pili e flagelos, a maioria torna-se sensível ao complemento por perda da cadeia lateral O de suas moléculas de LPS. Um exemplo do impacto dessas alterações é a interrupção, por parte do microrganismo, da produção de flagelina (provavelmente a sua molécula pró-inflamatória mais forte) quando se encontra no muco purulento. Essa modificação provavelmente impede a resposta do hospedeiro, permitindo que o organismo sobreviva no muco. Acredita-se que durante o crescimento no muco a *P. aeruginosa* perca a capacidade de secretar muitas de suas toxinas injetáveis. Embora se considere que tenha um papel na sobrevivência dos microrganismos, a cobertura de alginato não é essencial, visto que as cepas não mucoides também podem predominar por longos períodos de tempo. Em resumo, a virulência nas infecções crônicas pode ser mediada pela resposta inflamatória crônica, porém atenuada, do hospedeiro, provocando lesão dos pulmões ao longo de várias décadas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A *P. aeruginosa* infecta quase todos os locais do corpo, mas exibe uma predileção bastante forte pelos pulmões. As infecções encontradas mais comumente em pacientes hospitalizados são descritas adiante.

Bacteremia Foram relatadas taxas globais de mortalidade superiores a 50% em pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*. Consequentemente, essa entidade clínica já foi muito temida, e o seu tratamento tentado com o uso de múltiplos antibióticos. As publicações mais recentes descrevem taxas de letalidade atribuída de 28 a 44%; o número preciso depende da adequação do tratamento e da gravidade da doença subjacente. No passado, um paciente com bacteremia por *P. aeruginosa* era classicamente neutropênico ou apresentava lesão por queimadura. Hoje, entretanto, apenas uma minoria desses pacientes tem infecções bacterêmicas por *P. aeruginosa*. Sem dúvida, a bacteremia por *P. aeruginosa* é observada com mais frequência em pacientes na UTI.

A apresentação clínica da bacteremia por *P. aeruginosa* raramente difere daquela observada na sepse em geral **(Cap. 324)**. Os pacientes costumam estar febris, porém os mais gravemente doentes podem estar em choque e, até mesmo, hipotérmicos. A única diferença entre essa entidade e a sepse por outros Gram-negativos pode ser a presença de lesões da pele próprias da infecção por *Pseudomonas* (ectima gangrenoso), as quais ocorrem quase exclusivamente em pacientes notavelmente neutropênicos e em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Essas lesões, pequenas ou grandes, dolorosas, avermelhadas, maculopapulares, têm margem geográfica; são inicialmente róseas, depois escuras ou purpúricas e, por fim, enegrecidas e necróticas **(Fig. 189.1)**. Os estudos histopatológicos indicam que as lesões se devem à invasão vascular e estão repletas de bactérias. Embora possam ocorrer lesões similares na aspergilose e na mucormicose, sua presença sugere bacteremia por *P. aeruginosa* como diagnóstico mais provável.

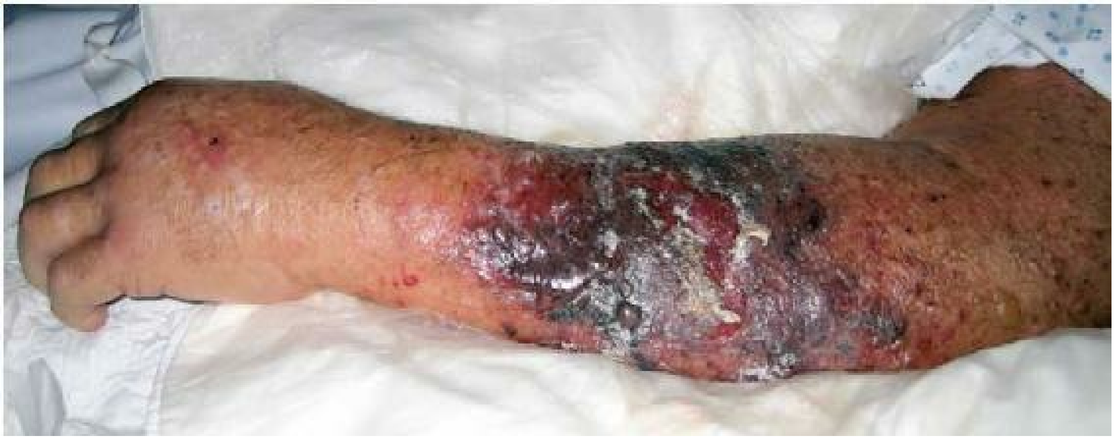

FIGURA 189.1 Ectima gangrenoso com três dias de evolução em um paciente neutropênico.

TRATAMENTO BACTEREMIA POR *P. AERUGINOSA*

(Quadro 189.2.) O tratamento antimicrobiano da bacteremia por *P. aeruginosa* tem sido alvo de controvérsias. Antes de 1971, o desfecho de bacteremia por *Pseudomonas* em pacientes febris neutropênicos tratados com os agentes então disponíveis – gentamicina e polimixinas – era desanimador. Entretanto, o tratamento com carbenicilina, com ou sem aminoglicosídeo, melhorou significativamente os resultados. Ao mesmo tempo, várias análises retrospectivas sugeriam que o uso de dois agentes sinérgicos *in vitro* contra patógenos Gram-negativos resultava em melhor desfecho para os pacientes neutropênicos. Assim, o tratamento em combinação tornou-se o padrão – primeiro para a bacteremia em pacientes neutropênicos febris, e depois para todas as infecções por *P. aeruginosa* em todos os pacientes, neutropênicos ou não.

QUADRO 189.2 **TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DE INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E ESPÉCIES RELACIONADAS**

Infecção	Antibióticos e doses	Outras considerações
Bacteremia		
Hospedeiro não neutropênico	Monoterapia: ceftazidima (2 g IV a cada 8 h) ou cefepima (2 g IV a cada 12 h) Terapia de combinação Piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 4 h) *ou* imipenem (500 mg IV a cada 6 h) *ou* meropenem (1 g IV a cada 8 h) *ou* doripenem (500 mg IV a cada 8 h) ***mais*** Amicacina (7,5 mg/kg IV a cada 12 h ou 15 mg/kg IV a cada 24 h)	Acrescentar um aminoglicosídeo para pacientes em choque e em regiões ou hospitais onde as taxas de resistência aos agentes β-lactâmicos primários sejam altas. A tobramicina pode ser usada no lugar da amicacina (se a sensibilidade permitir). A duração do tratamento é de sete dias para pacientes sem neutropenia. Os pacientes neutropênicos devem ser tratados até a resolução da neutropenia.
Hospedeiro neutropênico	Cefepima (2 g IV a cada 8 h) ou todos os outros agentes (exceto o doripenem) nas dosagens acima	

Endocardite	Esquemas antibióticos como os usados para bacteremia por 6-8 semanas	É comum o aparecimento de resistência durante o tratamento. A cirurgia é necessária nas recaídas.
Pneumonia	Fármacos e doses como os usados para bacteremia, exceto que os carbapenêmicos disponíveis não devem ser os únicos fármacos primários por causa das altas taxas de resistência durante o tratamento	As diretrizes da IDSA recomendam o acréscimo de um aminoglicosídeo ou ciprofloxacino. A duração do tratamento é de 10 a 14 dias.
Infecção óssea, otite externa maligna	Cefepima ou ceftazidima nas mesmas doses que as usadas na bacteremia; os aminoglicosídeos não são um componente necessário ao tratamento; o ciprofloxacino (500-750 mg VO a cada 12 h) pode ser usado	A duração do tratamento varia com o fármaco usado (p. ex., seis semanas para agentes β-lactâmicos; pelo menos três meses para tratamento oral exceto na osteomielite por feridas penetrantes, para as quais a duração do tratamento deve ser de 2 a 4 semanas).
Infecção do sistema nervoso central	Ceftazidima ou cefepima (2 g IV a cada 8 h) ou meropenem (1 g IV a cada 8 h)	Abscessos ou outras infecções de espaço fechado podem requerer drenagem. A duração do tratamento é de ≥ 2 semanas.
Infecções oculares Ceratite/úlcera	Tratamento tópico com colírio de tobramicina/ciprofloxacino/levofloxacino	Usar a maior concentração disponível ou a manipulada pela farmácia. O tratamento deve ser administrado por duas semanas ou até resolução das lesões oculares, o que for mais rápido.
Endoftalmite	Ceftazidima ou cefepima como para a infecção do sistema nervoso central ***mais*** Tratamento tópico	
Infecção do trato urinário	Ciprofloxacino (500 mg VO a cada 12 h) *ou* levofloxacino (750 mg a cada 24 h) *ou* qualquer aminoglicosídeo (dose diária total administrada 1 vez/dia)	Pode ocorrer recaída na presença de obstrução ou corpo estranho. A duração do tratamento para ITU complicada é de 7 a 10 dias (até duas semanas para a pielonefrite).
Infecções por *P. aeruginosa* resistente a múltiplos fármacos	Colistina (100 mg IV a cada 12 h) durante o menor período possível até obter resposta clínica	As doses usadas variam. O ajuste das doses é necessário na insuficiência renal. A colistina inalada pode ser acrescentada para pneumonia (100 mg a cada 12 h).
Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*	SMX-TMP (320/1.600 mg a cada 12 h IV) *mais* ticarcilina/clavulanato (3,1 g a cada 4 h IV) durante 14 dias	A resistência a todos os agentes está crescendo. O levofloxacino ou a tigeciclina podem ser alternativas, porém há pouca experiência clínica publicada com esses agentes.
Infecção por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (2 g a cada 8 h IV) *ou* SMX-TMP (320/1.600 mg a cada 12 h IV) durante 14 dias	A resistência a ambos os agentes está aumentando. Não devem ser usados em combinação em função do possível antagonismo.
Melioidose, mormo	Ceftazidima (2 g a cada 6 h) *ou* meropenem (1 g a cada 8 h) *ou* imipenem (500 mg a cada 6 h) durante duas semanas ***seguidos de*** SMX-TMP (320/1.600 mg VO a cada 12 h durante três meses)	

Abreviações: IDSA, Infectious Diseases Society of America; ITU, infecção do trato urinário; IV, intravenoso; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; VO, via oral.

Com a introdução dos novos fármacos antipseudomonas, alguns estudos retornaram à questão da escolha entre o tratamento em combinação e a monoterapia para bacteremia por *Pseudomonas*. Embora a maioria dos especialistas ainda prefira o tratamento em combinação, a maior parte desses estudos observacionais indica que um único agente β-lactâmico antipseudomonas moderno, para o qual o isolado seja sensível, é tão eficaz quanto uma combinação. Mesmo em pacientes sob risco máximo de morte precoce por bacteremia por *P. aeruginosa* (i.e., aqueles com febre e neutropenia), a monoterapia antipseudomonas empírica é, segundo as diretrizes práticas da Infections Diseases Society of America, tida como tão eficaz quanto o tratamento empírico em combinação. Uma conclusão consistente é a de que a monoterapia com um aminoglicosídeo não é ótima.

Há, naturalmente, instituições e países onde as taxas de sensibilidade de *P. aeruginosa* aos antibióticos de primeira linha são inferiores a 80%. Por conseguinte, quando um paciente séptico com alta probabilidade de infecção por *P. aeruginosa* se encontra em tal situação, um tratamento empírico em combinação deve ser administrado até que o patógeno seja identificado e os dados de sensibilidade estejam disponíveis. Posteriormente, se um ou dois agentes devem ser mantidos continua sendo uma questão de preferência individual. Estudos recentes sugerem que a infusão prolongada de β-lactâmicos, como cefepima ou piperacilina-tazobactam, pode levar a melhores resultados na bacteremia por *Pseudomonas* e, possivelmente, na pneumonia por *Pseudomonas*.

Pneumonia aguda As infecções respiratórias são as mais comuns entre as infecções causadas por *P. aeruginosa*. Esse microrganismo está em primeiro ou segundo lugar entre as causas de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Entretanto, há muito debate sobre o real papel da *P. aeruginosa* na PAV. Muitos dos dados sobre isso se baseiam em culturas de escarro ou em aspirados do tubo endotraqueal e podem representar apenas colonização não patogênica da árvore traqueobrônquica, biofilmes sobre o tubo endotraqueal ou, simplesmente, traqueobronquite.

Os antigos relatos de pneumonia por *P. aeruginosa* descreviam pacientes com uma síndrome clínica aguda de febre, calafrios, tosse e pneumonia necrosante, indistinguível de outras pneumonias por bactérias Gram-negativas. Os relatos tradicionais descreviam uma infecção fulminante. As radiografias de tórax mostravam pneumonia bilateral, com frequentes densidades nodulares e com ou sem cavitações. Esse quadro é agora notavelmente raro. Hoje, o paciente típico está sob ventilação mecânica tem um infiltrado lentamente progressivo e já foi colonizado por *P. aeruginosa* por alguns dias. Embora alguns casos possam progredir rapidamente durante 48 a 72 horas, eles são exceções. Densidades nodulares não são comumente observadas. Entretanto, os infiltrados podem evoluir para necrose. A pneumonia necrosante também já foi vista na comunidade (p. ex., após inalação de água contaminada de banheiras quentes para relaxamento com *P. aeruginosa*). O paciente típico tem febre, leucocitose e secreção brônquica, e a radiografia de tórax mostra um novo infiltrado ou a expansão de um infiltrado preexistente. O exame de tórax em geral detecta estertores ou macicez. Naturalmente, esses achados são muito comuns entre pacientes submetidos à ventilação mecânica na UTI. A coloração de Gram do escarro mostrando predomínio de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) acompanhada de cultura positiva para *P. aeruginosa* sugere, nesse contexto, um diagnóstico de pneumonia aguda por *P. aeruginosa*. Não há consenso sobre o fato de um procedimento invasivo (p. ex., lavado broncoalveolar ou obtenção de uma amostra das vias respiratórias distais com escovado) ser superior à aspiração traqueal na obtenção de amostras para culturas pulmonares para confirmar a ocorrência de pneumonia por *P. aeruginosa* e prevenir o uso excessivo de antibióticos.

TRATAMENTO PNEUMONIA AGUDA

(Quadro 189.2.) A terapia para a pneumonia por *P. aeruginosa* tem sido insatisfatória. Os relatos sugerem taxas de letalidade de 40 a 80%, mas não se sabe quantas dessas mortes são, na verdade, atribuíveis à doença subjacente. Os fármacos de escolha para a pneumonia por *P. aeruginosa* são similares aos empregados na bacteremia. Um potente β-lactâmico antipseudomonas é a principal base do tratamento. As taxas de fracasso foram altas quando os aminoglicosídeos foram usados como agentes únicos, possivelmente devido à sua pouca penetração nas vias respiratórias e à sua ligação às secreções das vias respiratórias. Por essa razão, não se pode defender com muita insistência a inclusão de um aminoglicosídeo nos esquemas usados contra microrganismos totalmente sensíveis, especialmente dada a evidência de que os aminoglicosídeos não têm, nas concentrações normalmente alcançadas após a administração por via intravenosa, atividade ótima nos pulmões. Não obstante, os aminoglicosídeos costumam ser usados na prática clínica. Alguns especialistas sugerem a combinação de um agente β-lactâmico com uma fluoroquinolona antipseudomonas quando a terapia combinada é necessária.

Infecções crônicas do trato respiratório A *P. aeruginosa* é responsável por infecções crônicas das vias respiratórias associadas a várias condições subjacentes ou predisponentes – mais comumente FC **(Cap. 313)**. Um estado de colonização crônica que começa logo na infância é observado em algumas populações asiáticas acometidas de panbronquite crônica ou difusa, doença de etiologia desconhecida. A *P. aeruginosa* é um dos microrganismos que coloniza os brônquios lesionados na bronquiectasia, doença secundária a múltiplas causas, na qual grandes anormalidades estruturais das vias respiratórias resultam em estase do muco.

TRATAMENTO INFECÇÕES CRÔNICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO

A conduta ideal diante da infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa* ainda não foi determinada. Os pacientes respondem clinicamente ao tratamento antipseudomonas, mas o microrganismo raramente é erradicado. Como a erradicação é improvável, o objetivo do tratamento da infecção crônica é debelar as exacerbações da inflamação. Os esquemas são similares aos usados para pneumonia, mas um aminoglicosídeo é quase sempre adicionado, pois a resistência é comum na doença crônica. Entretanto, pode ser apropriado usar um aminoglicosídeo por via inalatória com o objetivo de maximizar os níveis do fármaco nas vias respiratórias.

Infecções endovasculares A endocardite infecciosa por *P. aeruginosa* é uma doença de usuários de drogas intravenosas (IV) com envolvimento de valvas nativas. A endocardite de valva prostética por esse microrganismo também já foi descrita. Nas valvas nativas, os locais previamente lesionados pela injeção de material estranho, como talco ou fibras, provavelmente servem de nicho para a adesão bacteriana à valva cardíaca. As manifestações de endocardite por *P. aeruginosa* em usuários de drogas IV lembram as de outras formas de endocardite aguda, exceto que a doença é mais indolor que a endocardite por *Staphylococcus aureus*. Embora a maior parte da doença envolva o lado direito do coração, a endocardite do lado esquerdo não é rara e a doença multivalvar é comum. A febre é uma manifestação comum, assim como o envolvimento pulmonar (que se deve a êmbolos sépticos para os pulmões). Por essa razão, os pacientes também podem apresentar dor torácica e hemoptise. O acometimento do lado esquerdo do coração pode levar a sinais de insuficiência cardíaca, embolização sistêmica e envolvimento cardíaco local, com abscessos dos seios de Valsalva e defeitos de condução. As manifestações cutâneas são raras nessa doença e o ectima gangrenoso não é observado. O diagnóstico é baseado em hemoculturas positivas juntamente com sinais clínicos de endocardite.

TRATAMENTO INFECÇÕES ENDOVASCULARES

(Quadro 189.2.) Tem sido habitual usar combinações de antibióticos sinérgicos para tratar a endocardite por *P. aeruginosa*, tendo em vista o desenvolvimento de resistência durante o tratamento com um único β-lactâmico antipseudomonas. O tratamento de combinação preferível é, no entanto, incerto, já que todas as combinações falharam. Casos de endocardite por *P. aeruginosa* que não respondem ou recaem na vigência de tratamento são com frequência causados por microrganismos resistentes e podem necessitar de tratamento cirúrgico. Outras considerações para substituição de valva são semelhantes àquelas de outras formas de endocardite (**Cap. 155**).

Infecções dos ossos e das articulações *P. aeruginosa* constitui uma causa infrequente de infecções ósseas e articulares. Todavia, foi documentado que a bacteremia por *Pseudomonas* ou a endocardite infecciosa decorrente da injeção de drogas ilícitas contaminadas resultam em osteomielite vertebral e artrite da articulação esternoclavicular. A apresentação clínica da osteomielite vertebral por *P. aeruginosa* é mais indolor que a da osteomielite estafilocócica. A duração dos sintomas em usuários de drogas IV com osteomielite vertebral por *P. aeruginosa* varia de semanas a meses. A febre não está uniformemente presente; quando presente, tende a ser de baixo grau. Pode haver dolorimento leve no local do envolvimento. As hemoculturas costumam ser negativas, a menos que haja endocardite concomitante. A velocidade de hemossedimentação (VHS) geralmente é alta. A osteomielite vertebral por *P. aeruginosa* também já foi descrita em idosos, casos em que se origina de infecções do trato urinário (ITU). A infecção geralmente envolve a área lombossacra, porque a drenagem venosa (plexo de Batson) é partilhada entre coluna lombossacra e pelve. A artrite séptica esternoclavicular por *P. aeruginosa* é observada quase exclusivamente em usuários de drogas IV. Essa doença pode ocorrer com ou sem endocardite e o local primário de infecção com frequência não é encontrado. As radiografias simples mostram envolvimento da articulação ou do osso. O tratamento dessas formas da doença em geral é bem-sucedido.

A osteomielite do pé por *Pseudomonas* geralmente se segue mais a lesões penetrantes produzidas por solas de sapatos de borracha, afetando com mais frequência crianças. A principal manifestação é a dor no pé, às vezes com celulite superficial em torno de uma lesão puntiforme, e dolorimento à palpação profunda da ferida. Múltiplas articulações ou ossos do pé podem estar envolvidos. Os sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes e as hemoculturas são negativas. As radiografias podem ou não ser anormais, porém a cintilografia óssea costuma ser positiva, assim como a ressonância magnética (RM). A aspiração por agulha em geral resulta no diagnóstico. A cirurgia imediata, com exploração do trajeto da perfuração por prego e o desbridamento dos ossos e cartilagens envolvidos, geralmente é recomendada, além do tratamento antibiótico.

Infecções do sistema nervoso central (SNC) As infecções do SNC por *P. aeruginosa* são relativamente raras. O envolvimento do SNC é quase sempre secundário a um procedimento cirúrgico ou traumatismo craniano. A entidade clínica mais observada é a meningite pós-operatória ou pós-traumática. A infecção subdural ou epidural às vezes resulta da contaminação dessas áreas. Também já se descreveu a ocorrência de abscessos cerebrais decorrentes de doença embólica por endocardite em usuários de drogas IV. O perfil do líquido cerebrospinal (LCS) na meningite por *P. aeruginosa* não é diferente do da meningite piogênica de qualquer outra etiologia.

TRATAMENTO INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

(Quadro 189.2.) O tratamento de meningite por *Pseudomonas* é difícil; há pouca informação publicada e não existem ensaios controlados em seres humanos. Entretanto, os princípios gerais envolvidos no tratamento das meningites se aplicam, incluindo a necessidade de altas doses de antibióticos bactericidas, para obter altos níveis do fármaco no LCS. O agente de maior experiência publicada na meningite por *P. aeruginosa* é a ceftazidima, mas outros β-lactâmicos antipseudomonas que alcançam altas concentrações no LCS, como a cefepima e o meropenem, também já foram usados com sucesso. As outras formas de infecção do SNC por *P. aeruginosa*, como abscessos cerebrais, abscesso epidural e empiema subdural, em geral requerem drenagem cirúrgica, além de tratamento com antibióticos.

Infecções oculares As infecções oculares por *P. aeruginosa* ocorrem principalmente como consequência da inoculação direta no interior dos tecidos por traumatismos ou lesões superficiais por lentes de contato. A ceratite e as úlceras de córnea são os tipos mais comuns de doença ocular e com frequência se associam às lentes de contato (especialmente as de uso prolongado). A ceratite pode progredir lenta ou rapidamente, mas a descrição clássica é a de uma doença que progride durante 48 horas para envolver toda a córnea, com opacificação e, às vezes, perfuração. A ceratite por *P. aeruginosa* deve ser considerada emergência médica por causa da rapidez com que pode progredir para a perda da visão. A endoftalmite por *P. aeruginosa* secundária à bacteremia é a mais devastadora das infecções oculares por *P. aeruginosa*. A doença é fulminante, com dor grave, quemose, diminuição da acuidade visual, uveíte anterior, envolvimento do vítreo e pan-oftalmite.

TRATAMENTO INFECÇÕES OCULARES

(Quadro 189.2.) O tratamento habitual para a ceratite é a administração de antibióticos tópicos. O tratamento da endoftalmite inclui o uso de altas doses de antibióticos locais e sistêmicos (para obter altas concentrações do fármaco no olho) e vitrectomia.

Infecções da orelha As infecções da orelha por *P. aeruginosa* variam desde leves "orelhas de nadador" a graves infecções potencialmente fatais e com sequelas neurológicas. A "orelha de nadador" é mais comum entre crianças e resulta de infecção de pele úmida e macerada do meato acústico externo. A maior parte dos casos resolve com tratamento, mas alguns pacientes desenvolvem secreção crônica. A "orelha de nadador" é tratada com antibióticos tópicos (soluções auriculares). Vários nomes já foram dados à forma mais séria de infecção da orelha por *Pseudomonas*: duas dessas designações, otite externa maligna e otite externa necrosante, são agora usadas para a mesma entidade. Essa doença foi originalmente descrita em pacientes diabéticos idosos, nos quais a maior parte dos casos ainda ocorre. Entretanto, já foi descrita em pacientes com Aids e em pacientes idosos sem diabetes ou imunodeficiência subjacente. Os sintomas habituais de apresentação são queda da audição e dor de ouvido, a qual pode ser grave e lancinante. O lóbulo da orelha habitualmente é doloroso. O meato acústico externo também pode estar doloroso e quase sempre mostra sinais de inflamação, com tecido de granulação e exsudato. O dolorimento anterior ao trago pode se estender até a articulação temporomandibular e ao processo mastoide. Uma minoria de pacientes tem sintomas sistêmicos. Os pacientes nos quais o diagnóstico é feito tardiamente podem apresentar-se com paralisias de nervos cranianos e, até mesmo, com trombose do seio cavernoso. A VHS está invariavelmente elevada (≥ 100 mm/h). O diagnóstico é feito em bases clínicas nos casos graves; entretanto, o "padrão-ouro" é uma cintilografia óssea com tecnécio-99 positiva em um paciente com otite externa por *P. aeruginosa* . Em pacientes diabéticos, uma captação óssea positiva constitui evidência presuntiva para esse diagnóstico e deve indicar a imediata realização de uma biópsia ou de tratamento empírico.

TRATAMENTO INFECÇÕES DA ORELHA

(Quadro 189.2.) Tendo em vista a infecção da cartilagem auricular, às vezes com envolvimento do mastoide ou da crista do petroso, os pacientes com otite externa maligna (necrosante) são tratados como se tivessem osteomielite.

Infecções do trato urinário As ITU por *P. aeruginosa* geralmente ocorrem como uma complicação da presença de corpo estranho no trato urinário, de obstrução do sistema geniturinário ou de instrumentação ou cirurgia urológicas. Entretanto, as ITU por *P. aeruginosa* têm sido descritas em pacientes pediátricos ambulatoriais sem cálculo ou obstrução evidentes.

TRATAMENTO INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

(Quadro 189.2.) As ITU por *P. aeruginosa* são, em sua maior parte, consideradas como complicadas e devem ser tratadas por mais tempo que a cistite não complicada. Em geral, um curso de 7 a 10 dias de tratamento é suficiente, com até duas semanas de tratamento em casos de pielonefrite. Cateteres urinários, *stents* ou cálculos devem ser removidos para prevenir a recaída, a qual é comum e pode dever-se não à resistência, mas a outros fatores, como corpo estranho não retirado ou obstrução mantida.

Infecções da pele e tecidos moles Além do pioderma gangrenoso em pacientes neutropênicos, a foliculite e outras lesões papulares ou vesiculares causadas por *P. aeruginosa* têm sido descritas e são coletivamente denominadas *dermatites*. Múltiplos surtos já foram relacionados com banheiras de hidromassagem, *spas* e piscinas. Para impedir tais surtos, a proliferação de *P. aeruginosa* no lar ou em ambientes de recreação deve ser controlada por cloração adequada da água. Os casos de foliculite em banheiras quentes para relaxamento são, em sua maior parte, autolimitados, e necessitam apenas que se evite a reexposição à fonte de água contaminada.

As infecções das membranas interdigitais ocorrem com frequência especial nos trópicos. A "síndrome da unha verde" é causada por paroníquia por *P. aeruginosa* e resulta da frequente submersão das mãos em água. Nessa última entidade, o esverdeamento resulta da difusão de piocianina para o interior do leito ungueal. A *P. aeruginosa* continua sendo uma importante causa de infecção em queimaduras em algumas partes do mundo. O tratamento dessas infecções deve ser realizado por especialistas em unidade de queimados.

Infecções em pacientes neutropênicos febris Na neutropenia febril, a *P. aeruginosa* tem sido, historicamente, um microrganismo para o qual a cobertura empírica é sempre essencial. Embora essas infecções sejam agora menos comuns nos países ocidentais, sua importância não diminuiu, pois seus índices de letalidade continuam elevados. Também em outras partes do mundo a *P. aeruginosa* continua a ser um importante problema na neutropenia febril, causando maior proporção de infecções em pacientes neutropênicos febris do que qualquer outro microrganismo isoladamente. A *P. aeruginosa* foi, por exemplo, responsável por 28% das infecções documentadas em 499 pacientes neutropênicos febris em um estudo realizado no subcontinente indiano, e por 31% dessas infecções em um outro estudo. Em um grande estudo de infecções em pacientes leucêmicos realizado no Japão, a *P. aeruginosa* foi a causa mais documentada de infecção bacteriana. Em estudos realizados na América do Norte, no norte da Europa e na Austrália, a incidência de bacteremia por *P. aeruginosa* na neutropenia febril foi bem variável. Em uma revisão dos 97 relatos publicados em 1987 a 1994, a incidência foi descrita como 1 a 2,5% em pacientes neutropênicos febris tratados empiricamente e de 5 a 12% nas infecções com documentação microbiológica. As síndromes clínicas mais encontradas foram bacteremia, pneumonia e infecções dos tecidos moles, manifestando-se principalmente como ectima gangrenoso.

TRATAMENTO INFECÇÕES EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS

(Quadro 189.2.) Muitos estudos têm descrito, em comparação com os valores de três décadas atrás, melhores índices de resposta ao tratamento antibiótico. Um estudo de 127 pacientes demonstrou uma redução da taxa de letalidade de 71 para 25% com a introdução da ceftazidima e do imipenem. Como os neutrófilos – as defesas normais do hospedeiro contra este microrganismo – estão ausentes nos pacientes neutropênicos febris, doses máximas de antibióticos β-lactâmicos antipseudomonas devem ser usadas para controlar a bacteremia por *P. aeruginosa*.

Infecções em pacientes com Aids As infecções por *P. aeruginosa*, tanto comunitárias quanto hospitalares, foram documentadas em pacientes com Aids antes do advento do tratamento antirretroviral. Desde a introdução dos inibidores da protease, as infecções por *P. aeruginosa* têm sido observadas com menos frequência em pacientes com Aids, embora ainda ocorram, em particular sob a forma de rinossinusite. A apresentação clínica da infecção por *Pseudomonas* em pacientes com Aids (especialmente pneumonia e bacteremia) é característica no sentido de que pode ser fatal não obstante a sua aparência por vezes não muito grave. Os pacientes com bacteremia podem ter apenas febre baixa e apresentarem-se com ectima gangrenoso. A pneumonia, com ou sem bacteremia, é, talvez, o tipo mais comum de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com Aids. Os pacientes com Aids e pneumonia por *P. aeruginosa* exibem os clássicos sinais e sintomas clínicos de pneumonia, como febre, tosse produtiva e dor torácica. A infecção pode ser lobar, multilobar e não exibir qualquer predisposição por uma determinada localização. O aspecto mais marcante é a alta frequência de doença cavitária.

TRATAMENTO INFECÇÕES EM PACIENTES COM AIDS

O tratamento de qualquer um desses quadros clínicos em pacientes com Aids não é diferente do empregado nos outros pacientes. Entretanto, a recaída é a regra, a menos que a contagem de células T CD4+ do paciente suba para > 50/μL ou que um tratamento antibiótico supressivo seja administrado. Com o fim de curar e prevenir as recaídas, o tratamento tende a ser mais prolongado do que no caso de um paciente imunocompetente.

Infecções resistentes a múltiplos fármacos (Quadro 189.2.) A *P. aeruginosa* tem notória propensão a desenvolver resistência aos antibióticos. Durante três décadas, o impacto da resistência foi minimizado pelo rápido desenvolvimento de potentes agentes antipseudomonas. Entretanto, essa situação mudou recentemente com a seleção, em todo o mundo, de cepas portadoras de determinantes que medeiam a resistência a β-lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Essa situação complicou-se com a ausência, por quase duas décadas, do desenvolvimento de novas classes de fármacos antipseudomonas. Os médicos recorrem agora a fármacos como a colistina ou a polimixina, as quais tinham sido abandonadas décadas atrás. Essas abordagens alternativas na conduta diante da infecção por *P. aeruginosa* multirresistente foi usada pela primeira vez há algum tempo em pacientes com FC que recebiam colistina (polimixina E) IV e por aerossol, a despeito de sua toxicidade renal. A colistina está se tornando rapidamente o último recurso entre os agentes de escolha, mesmo em pacientes sem FC infectados com *P. aeruginosa* multirresistente.

A evolução clínica da infecção por *P. aeruginosa* multirresistente tratada com colistina é difícil de julgar a partir de relatos de casos, em especial por causa dos múltiplos fármacos empregados na complexa conduta para esses pacientes. Embora os primeiros relatos tenham descrito eficácia marginal e nefrotoxicidade e neurotoxicidade graves, os relatos recentes são mais encorajadores. Como a colistina mostra sinergismo com outros agentes antimicrobianos *in vitro*, pode ser possível reduzir a sua dose – e, assim, a toxicidade – quando combinada com fármacos como a rifampicina e os β-lactâmicos; entretanto, até o momento nenhum estudo em seres humanos ou animais apoia essa abordagem.

OUTRAS PSEUDÔMONAS

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

A *S. maltophilia* é o único patógeno humano potencial em um gênero de microrganismos ubíquos na rizosfera (i.e., no solo ao redor das raízes das plantas). O microrganismo é um oportunista adquirido a partir do ambiente, mas é ainda mais limitado do que *P. aeruginosa* em sua capacidade de colonizar pacientes ou causar infecção. A imunodeficiência não é suficiente para permitir esse evento; sem dúvida, grandes perturbações da microbiota humana costumam ser necessárias para o estabelecimento de uma infecção por *S. maltophilia*. Consequentemente, a maior parte dos casos de infecção humana ocorre no contexto de um tratamento antibiótico de espectro muito amplo feito com fármacos avançados, como as cefalosporinas e os carbapenêmicos, que erradicam a microbiota normal e outros patógenos. A notável capacidade da *S. maltophilia* em resistir a quase todas as classes de antibióticos é atribuível a bombas de efluxo de antibióticos e a duas β-lactamases (L1 e L2), as quais medeiam a resistência aos β-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. É promissor que a virulência da *S. maltophilia* pareça ser limitada. Embora uma serina protease esteja presente em algumas cepas, a virulência provavelmente é resultado da resposta inflamatória do hospedeiro a componentes do microrganismo, como o LPS e a flagelina. A *S. maltophilia* é mais encontrada no trato respiratório de pacientes submetidos à ventilação mecânica, casos em que é frequentemente difícil fazer a distinção entre o seu papel como um colonizador e o seu papel como patógeno. Entretanto, a *S. maltophilia* causa pneumonia e bacteremia nesses pacientes e essas infecções podem levar a choque séptico. Também é comum a infecção associada a um acesso venoso central (com ou sem bacteremia), que tem sido descrita com mais frequência em pacientes com câncer. A *S. maltophilia* é uma causa rara de ectima gangrenoso em pacientes neutropênicos. Já foi isolada de cerca de 5% dos pacientes com FC, mas não se acredita que seja um patógeno importante nesse contexto.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *S. MALTOPHILIA*

A resistência intrínseca de *S. maltophilia* à maior parte dos antibióticos dificulta o tratamento da infecção. Os antibióticos aos quais é mais frequentemente (embora não uniformemente) sensível consistem em sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), ticarcilina/clavulanato, levofloxacino e tigeciclina **(Quadro 189.2)**. Consequentemente, uma combinação de SMX-TMP com ticarcilina/clavulanato é recomendada para o tratamento inicial. Os cateteres devem ser removidos no tratamento da bacteremia para acelerar a cura e prevenir as recaídas. O tratamento da PAV por *S. maltophilia* é muito mais difícil que o da bacteremia, sendo frequente o desenvolvimento de resistência durante o tratamento.

BURKHOLDERIA CEPACIA

A *B. cepacia* ganhou notoriedade como causa da síndrome rapidamente fatal de sofrimento respiratório e sepse (a “síndrome por cepacia”) em pacientes com FC. Ela tinha sido reconhecida previamente como patógeno nosocomial resistente aos antibióticos (era então designada *P. cepacia*) em pacientes na UTI. Os pacientes com doença granulomatosa crônica também são predispostos à doença pulmonar por *B. cepacia*. O microrganismo foi reclassificado em nove subgrupos, dos quais apenas alguns são comuns na FC. A *B. cepacia* é um microrganismo ambiental que habita ambientes úmidos e é encontrado na rizosfera. Esse microrganismo possui múltiplos fatores de virulência, os quais podem ter papel na doença, e também fatores de colonização capazes de promover a ligação ao muco do pulmão – uma habilidade que pode explicar a predileção da *B. cepacia* pelos pulmões na FC. A *B. cepacia* secreta elastase e possui os componentes de um sistema de secreção de toxina injetável semelhante ao da *P. aeruginosa*; seu LPS está entre os mais potentes em estimular resposta inflamatória nos pulmões. A inflamação pode constituir a principal causa da doença pulmonar observada na síndrome por cepacia. O microrganismo pode penetrar nas superfícies epiteliais em virtude de sua motilidade e da inibição das defesas imunes inatas do hospedeiro. Além de infectar os pulmões na FC, a *B. cepacia* surge como um colonizador das vias respiratórias durante o tratamento com antibióticos de amplo espectro e é causa de PAV, infecções associadas a cateter e infecções de ferida.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *B. CEPACIA*

A *B. cepacia* é intrinsecamente resistente a muitos antibióticos. O tratamento deve, portanto, ser adaptado de acordo com as sensibilidades. O SMX-TMP, o meropenem e a doxiciclina são os agentes mais efetivos *in vitro* e podem ser iniciados como agentes de primeira linha **(Quadro 189.2)**. Algumas cepas são sensíveis às cefalosporinas de terceira geração e às fluoroquinolonas e esses agentes podem ser usados contra os isolados sabidamente sensíveis. A terapia de combinação para a infecção pulmonar grave (p. ex., na FC) é sugerida quando são identificadas cepas resistentes a múltiplos fármacos; entretanto, a combinação de meropenem e SMX-TMP pode apresentar antagonismo. O aparecimento de resistência durante o tratamento já foi descrito para todos os agentes usados.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

A *B. pseudomallei* é o agente causal da melioidose, uma doença de seres humanos e animais geograficamente restrita ao sudoeste da Ásia e ao norte da Austrália, com casos esporádicos em países como a Índia e a China. Esse microrganismo pode ser isolado de indivíduos que retornam diretamente dessas regiões endêmicas e de militares que serviram em regiões endêmicas e retornaram para casa com escalas na Europa. Os sintomas dessa doença podem se desenvolver com grande atraso pela capacidade do microrganismo em causar infecção latente. A *B. pseudomallei* é encontrada no solo e na água. Os seres humanos e os animais infectam-se por inoculação, inalação ou ingestão; só raramente o microrganismo é transmitido de pessoa a pessoa. Não há colonização sem infecção em seres humanos. Entre as pseudômonas, a *B. pseudomallei* talvez seja a mais virulenta. O comprometimento do hospedeiro não é um pré-requisito essencial para a doença, embora muitos pacientes comumente tenham doenças médicas subjacentes (p. ex., diabetes melito ou insuficiência renal). A *B. pseudomallei* é um microrganismo intracelular facultativo, cuja replicação nos PMN e nos macrófagos pode ser auxiliada por apresentar uma cápsula de polissacarídeo. O microrganismo também possui elementos de um sistema de secreção tipo III, o qual tem um papel na sua sobrevivência intracelular. Durante a infecção, há uma exuberante resposta inflamatória cujo papel na doença não é claro.

A *B. pseudomallei* causa um amplo espectro de doenças, as quais variam desde uma infecção assintomática até abscessos, pneumonia e doença disseminada. Em áreas endêmicas é uma importante causa de pneumonia e septicemia fatais adquiridas na comunidade, com letalidades de até 44% descritas na Tailândia. A infecção pulmonar aguda constitui a forma mais diagnosticada de melioidose. A pneumonia pode ser assintomática (com radiografias de tórax de rotina mostrando principalmente infiltrados dos lobos superiores) ou pode se apresentar como doença necrosante grave. A *B. pseudomallei* também causa infecções pulmonares crônicas com manifestações sistêmicas que mimetizam as da tuberculose, incluindo tosse crônica, febre, hemoptise, suores noturnos e doença pulmonar cavitária. Além da pneumonia, a outra forma principal de doença por *B. pseudomallei* é a ulceração cutânea acompanhada de linfangite e linfadenopatia regional. A disseminação a partir dos pulmões ou da pele, mais frequentemente documentada em indivíduos debilitados, dá origem a formas septicêmicas de melioidose, as quais têm alta letalidade.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *B. PSEUDOMALLEI*

A *B. pseudomallei* é sensível a penicilinas e cefalosporinas avançadas e aos carbapenêmicos **(Quadro 189.2)**. O tratamento é dividido em dois estágios: uma fase intensiva de duas semanas de tratamento com ceftazidima ou um carbapenêmico, seguida por pelo menos 12 semanas de SMX-TMP oral para erradicar o microrganismo e prevenir as recaídas. O reconhecimento dessa bactéria como um potencial agente de guerra biológica estimulou o interesse pelo desenvolvimento de uma vacina.

BURKHOLDERIA MALLEI

A *B. mallei* causa o mormo, uma doença equina da África, Ásia e América do Sul. O microrganismo foi erradicado da Europa e da América do Norte décadas atrás. O último caso visto nos EUA ocorreu em 2001, em um laboratorista; antes disso, a *B. mallei* tinha sido vista nesse país em 1949. Em contrapartida aos outros microrganismos discutidos neste capítulo, a *B. mallei* não é um microrganismo ambiental e não persiste fora dos hospedeiros equinos. Consequentemente, a infecção por *B. mallei* – em áreas do mundo onde ainda existe – é um risco ocupacional de tratadores de cavalos, açougueiros de carne de cavalo e veterinários. A cápsula polissacarídica é um crítico determinante da virulência; os diabéticos são considerados mais suscetíveis à infecção por este microrganismo. O microrganismo é transmitido do animal para seres humanos por inoculação na pele, causando infecção local com nódulos e linfadenite. A linfadenopatia regional é comum. As secreções respiratórias dos cavalos infectados são extremamente infectantes. A inalação resulta em sinais clínicos de pneumonia típica, mas também pode causar doença febril aguda com ulceração da traqueia. O microrganismo pode disseminar-se a partir da pele ou dos pulmões para causar septicemia com sinais de sepse. A forma septicêmica associa-se frequentemente ao choque e a uma alta letalidade. A infecção também pode entrar em uma fase crônica e apresentar-se como abscessos disseminados. A infecção por *B. mallei* pode apresentar-se tão precocemente como 1 a 2 dias após a inalação ou (na doença cutânea) não se tornar evidente durante meses.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *B. MALLEI*

O padrão de sensibilidade antibiótica da *B. mallei* é similar ao da *B. pseudomallei*; além disso, o microrganismo é sensível aos novos macrolídeos azitromicina e claritromicina. A infecção por *B. mallei* deve ser tratada com os mesmos fármacos e durante o mesmo tempo que a melioidose.

190

Salmonelose

David A. Pegues, Samuel I. Miller

As bactérias do gênero *Salmonella* são altamente adaptadas para o crescimento tanto em seres humanos quanto em animais, sendo responsáveis por um amplo espectro de doenças. O crescimento de sorotipos de *Salmonella typhi* e *Salmonella parathypi* limita-se a hospedeiros humanos, nos quais esses microrganismos provocam febre entérica (tifoide). Os sorotipos remanescentes (*Salmonella* não tifoide [SNT]) podem colonizar o trato gastrintestinal de uma ampla variedade de animais, incluindo mamíferos, répteis, aves e insetos. Mais de 200 sorotipos de *Salmonella* são patogênicos para os seres humanos, nos quais frequentemente causam gastrenterite e podem estar associados a infecções localizadas e/ou bacteremia.

ETIOLOGIA

Esse grande gênero de bacilos Gram-negativos pertencente à família *Enterobacteriaceae* consiste em duas espécies: *Salmonella enterica*, que contém seis subespécies, e *Salmonella borgdori*. A *S. enterica* subespécie I inclui quase todos os sorotipos patogênicos para os seres humanos. Os membros das sete subespécies de *Salmonella* são classificados em > 2.500 sorotipos (sorovariantes); para maior simplicidade, os sorotipos de *Salmonella* (em sua maioria designados de acordo com a cidade onde foram identificados) são frequentemente usados como designação da espécie. Por exemplo, a designação taxonômica completa de *S. enterica,* subespécie *enterica,* sorotipo *Typhimurium,* pode ser simplificada para *Salmonella* sorotipo *Typhimurium* ou, simplesmente, *S. typhimurium*. A sorotipagem baseia-se no antígeno O somático (componentes da parede celular de lipopolissacarídeo), no antígeno Vi de superfície (restrito a *S. typhi* e *S. paratyphi* C) e antígeno H flagelar.

As salmonelas são bacilos Gram-negativos anaeróbios facultativos e não formadores de esporos que medem 2 a 3 por 0,4 a 0,6 μm. A identificação inicial das salmonelas no laboratório de microbiologia clínica baseia-se nas características de crescimento. As salmonelas, a exemplo de outras *Enterobacteriaceae*, produzem ácido à fermentação da glicose, reduzem nitratos e não produzem citocromo oxidase. Além disso, quase todas as salmonelas, exceto *Salmonella gallinarum-pullorum*, são móveis por meio de flagelos peritríquios, e praticamente todas, à exceção de *S. typhi*, produzem gás (H_2S) com a fermentação de açúcar. É notável assinalar que apenas 1%

dos isolados clínicos fermenta a lactose; deve-se manter um alto nível de suspeita para detectar esses raros isolados clínicos fermentadores de lactose.

Embora a sorotipagem de todos os antígenos de superfície possa ser utilizada para identificação formal, a maioria dos laboratórios recorre a algumas reações de aglutinação simples, as quais definem sorogrupos de antígeno O específicos, designados como A, B, C_1, C_2, D e E. As cepas desses seis sorogrupos causam cerca de 99% das infecções por *Salmonella* nos seres humanos e em outros animais homeotérmicos. São utilizados métodos de tipagem molecular, incluindo eletroforese em gel de campo pulsado, impressão digital por reação em cadeia da polimerase e análise de microarranjo de DNA genômico, em pesquisas epidemiológicas, para diferenciar as cepas de *Salmonella* de um sorotipo comum.

PATOGÊNESE

Todas as infecções por *Salmonella* começam com a ingestão de microrganismos, mais comumente em água ou alimentos contaminados. A dose infecciosa varia de 200 unidades formadoras de colônias (UFC) a 10^6 UFC, e a dose ingerida constitui um importante determinante do período de incubação e da gravidade da doença. As situações que diminuem a acidez do estômago (idade < 1 ano, ingestão de antiácidos ou doença aclorídrica) ou a integridade intestinal (doença inflamatória intestinal, história pregressa de cirurgia gastrintestinal ou alteração da microbiota intestinal em consequência da administração de antibióticos) aumentam a suscetibilidade à infecção por *Salmonella.*

Após alcançarem o intestino delgado, as *S. typhi* e *S. paratyphi* penetram na camada de muco do intestino e atravessam a camada intestinal por meio das células de micropregas (M) fagocíticas que residem nas placas de Peyer. As salmonelas podem desencadear a formação de pregas na membrana de células epiteliais normalmente não fagocíticas. Essas pregas alcançam e englobam bactérias aderentes dentro de grandes vesículas por meio de *endocitose mediada por bactérias*. Esse processo depende da liberação direta de proteínas de *Salmonella* no citoplasma das células epiteliais pelo sistema de secreção bacteriano especializado tipo III. Essas proteínas bacterianas medeiam alterações no citoesqueleto de actina necessárias para a captação da *Salmonella.*

Após atravessarem a camada epitelial do intestino delgado, as *S. typhi* e *S. paratyphi*, responsáveis pela febre entérica (tifoide), são fagocitadas por macrófagos. Essas salmonelas sobrevivem ao ambiente antimicrobiano do macrófago emitindo sinais ambientais que deflagram alterações nos sistemas reguladores das bactérias fagocitadas. Por exemplo, o PhoP/PhoQ (o sistema regulador mais bem caracterizado) induz a expressão de proteínas da membrana externa e medeia modificações no lipopolissacarídeo (LPS) de modo que a superfície alterada da bactéria possa resistir às atividades microbicidas e alterar potencialmente a sinalização das células do hospedeiro. Além disso, as salmonelas codificam um segundo sistema de secreção tipo III, o qual transporta diretamente proteínas bacterianas por meio da membrana do fagossomo para o citoplasma dos macrófagos. Esse sistema de secreção funciona para remodelar o vacúolo que contém *Salmonella,* promovendo, assim, a sobrevida e replicação das bactérias.

Uma vez fagocitadas, as salmonelas tifoides disseminam-se por todo o corpo nos macrófagos por meio dos vasos linfáticos e colonizam os tecidos reticuloendoteliais (fígado, baço, linfonodos e medula óssea). Os pacientes apresentam relativamente poucos ou nenhum sinal ou sintoma durante esse estágio de incubação inicial. Os sinais e sintomas, como febre e dor abdominal, provavelmente resultam da secreção de citocinas pelos macrófagos e pelas células epiteliais em resposta aos produtos bacterianos reconhecidos por receptores imunes inatos quando ocorre replicação de um número crítico de microrganismos. Com o decorrer do tempo, o desenvolvimento de hepatoesplenomegalia provavelmente fica relacionado ao recrutamento de células mononucleares e ao desenvolvimento de uma resposta imune celular adquirida específica contra a colonização por *S. typhi.* O recrutamento de células mononucleares e de linfócitos adicionais para as placas de Peyer durante as várias semanas após a colonização/infecção inicial pode resultar em acentuado aumento e necrose das placas de Peyer, podendo o processo ser mediado por produtos bacterianos que promovem a morte celular, bem como a resposta inflamatória.

Diferentemente da febre entérica, que se caracteriza por infiltração de células mononucleares na mucosa do intestino delgado, a gastrenterite por SNT caracteriza-se por infiltração maciça de leucócitos polimorfonucleares (PMN) na mucosa do intestino grosso e intestino delgado. Essa resposta parece depender da indução da interleucina (IL) 8, um poderoso fator quimiotático de neutrófilos, que é secretado pelas células intestinais em consequência da colonização por *Salmonella* e translocação de proteínas bacterianas no citoplasma das células do hospedeiro. A desgranulação e a liberação de substâncias tóxicas pelos neutrófilos podem resultar em lesão da mucosa intestinal, causando a diarreia inflamatória observada na gastrenterite não tifoide. Outro fator importante na persistência de salmonelas não tifoides no trato intestinal e na capacidade do microrganismo de competir com a microbiota endógena consiste na capacidade de utilizar o composto contendo enxofre, tetrationato, para metabolismo em um ambiente microaerofílico. Na presença de inflamação intestinal, o tetrationato é gerado a partir do tiossulfato produzido pelas células epiteliais por meio da produção de espécies reativas do oxigênio pelas células inflamatórias.

FEBRE ENTÉRICA (TIFOIDE)

A febre entérica (tifoide) é uma doença sistêmica, caracterizada por febre e dor abdominal e causada pela disseminação de *S. typhi* ou *S. paratyphi*. A doença foi inicialmente denominada *febre tifoide* em virtude de sua semelhança clínica com o tifo. Todavia, no início dos anos 1800, a febre tifoide foi claramente definida, em termos patológicos, como uma doença singular com base na sua associação a um aumento das placas de Peyer e dos linfonodos mesentéricos. Em 1869, devido ao local anatômico da infecção, foi proposto o termo *febre entérica* como denominação alternativa para diferenciar a febre tifoide do tifo. Entretanto, até hoje as duas designações são utilizadas como sinônimos.

EPIDEMIOLOGIA

Ao contrário de outros sorotipos de *Salmonella*, os agentes etiológicos da febre entérica – *S. typhi* e *S. paratyphi* sorotipos A, B e C – não possuem outros hospedeiros conhecidos, a não ser os seres humanos. Mais comumente, a transmissão por alimentos ou pela água resulta da contaminação fecal por portadores crônicos doentes ou assintomáticos. Foi descrita a transmissão sexual da doença entre parceiros do sexo masculino. Em certas ocasiões, os profissionais de saúde adquirem febre entérica após exposição a pacientes infectados ou durante o processamento de amostras clínicas e culturas.

Com a melhora na manipulação dos alimentos e no tratamento de água/esgotos, a febre entérica tornou-se rara nos países desenvolvidos. Entretanto, no mundo inteiro, há um número estimado de 27 milhões de casos de febre entérica, com 200.000 a 600.000 mortes anualmente. A incidência anual é maior (> 100 casos/100.000 indivíduos) no Centro Sul e Sudeste da Ásia; média (10 a 100 casos/100.000) no restante da Ásia, África, América Latina e Oceania (excluindo a Austrália e a Nova Zelândia); e baixa em outras partes do mundo **(Fig. 190.1)**. A elevada incidência da febre entérica correlaciona-se com condições precárias de saneamento e falta de acesso à água potável. Nas regiões endêmicas, a febre entérica é mais comum nas áreas urbanas do que nas rurais e entre crianças pequenas e adolescentes do que em outros grupos etários. Os fatores de risco consistem em água ou gelo contaminados, inundações, bebidas e alimentos adquiridos de vendedores de rua, frutas e vegetais crus cultivados em campos fertilizados com esgoto, contatos domiciliares doentes, falta de lavar as mãos e de acesso a banheiro, bem como evidências de infecção anterior por *Helicobacter pylori* (associação provavelmente relacionada com a redução crônica da acidez gástrica). Estima-se que ocorra um caso de febre paratifoide para cada quatro casos de febre tifoide, porém a incidência da infecção associada à *S. paratyphi* parece estar aumentando, especialmente na Índia; esse aumento pode ser o resultado da vacinação contra *S. typhi*.

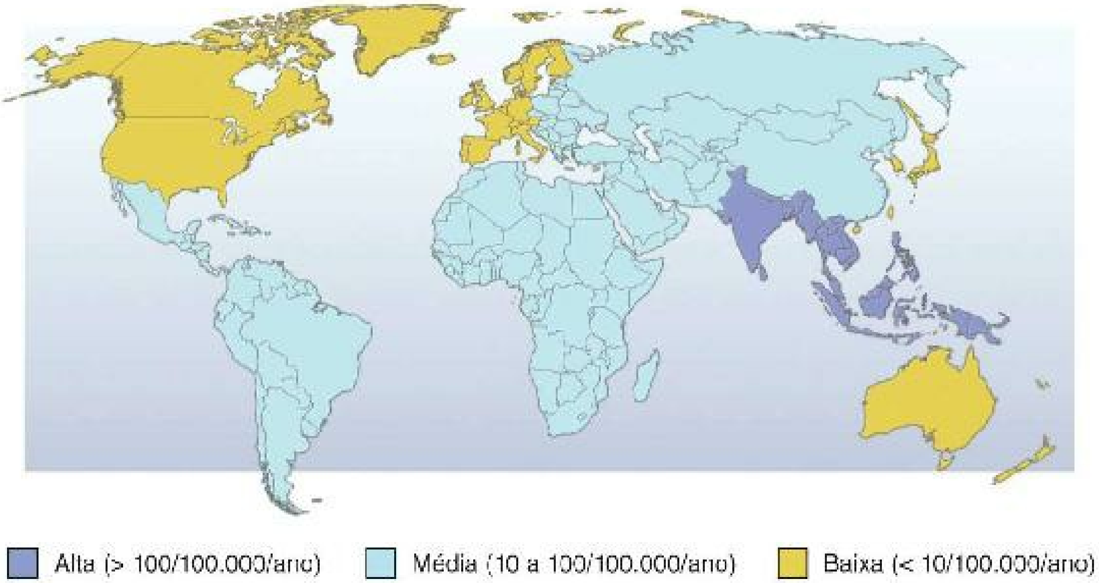

🟦 Alta (> 100/100.000/ano)
🟦 Média (10 a 100/100.000/ano)
🟨 Baixa (< 10/100.000/ano)

FIGURA 190.1 Incidência anual da febre tifoide por 100.000 da população. *(Adaptada de JA Crump et al: The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 82:346, 2004.)*

Na década de 1980, surgiram cepas de *S. typhi* resistentes a múltiplos fármacos (MDR) na China e no sudeste da Ásia, as quais se disseminaram amplamente. Essas cepas contêm plasmídeos que codificam resistência ao cloranfenicol, à ampicilina e à trimetoprima – antibióticos que vêm sendo utilizados há muito tempo no tratamento da febre entérica. Com o uso crescente das fluoroquinolonas para tratar a febre entérica por cepas MDR na década de 1990, surgiram cepas de *S. typhi* e *S. paratyphi* com sensibilidade diminuída ao ciprofloxacino (DCS, de *decreased ciprofloxacin susceptibility*; concentração inibitória mínima [CIM] de 0,125 a 0,5 μg/mL) ou com resistência ao ciprofloxacino (CIM ≥ 1 μg/mL) no subcontinente indiano, no sul da Ásia e (mais recentemente) na África subsaariana; sua presença tem sido associada ao fracasso do tratamento clínico. A determinação da resistência de cepas isoladas ao ácido nalidíxico, uma quinolona de primeira geração, detecta muitas das cepas com sensibilidade reduzida ao ciprofloxacino, mas não todas, e não é mais recomendada. Recentemente, surgiram cepas de *S. typhiI* e *S. paratyphi* produtoras de β-lactamases de espectro ampliado, principalmente na Índia e no Nepal.

Nos Estados Unidos, são notificados anualmente cerca de 300 casos de febre tifoide e 150 casos de febre paratifoide. Dos 1.902 casos de febre entérica associada a *S. typhi* notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 1999 a 2006, 79% estavam associados à viagem internacional recente, mais comumente para Índia (47%), Paquistão (10%), Bangladesh (10%), México (7%) e Filipinas (4%).

Apenas 5% dos indivíduos que fizeram viagens com diagnóstico de febre entérica tinham sido vacinados contra *S. typhi*. De modo global, 13% das cepas isoladas de *S. typhi* nos Estados Unidos se mostraram resistentes à ampicilina, ao cloranfenicol e ao sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), e a proporção de cepas isoladas com DCS aumentou de 19% em 1999, para 58% em 2006. A infecção por *S. typhi* com DCS foi associada a viagens para o subcontinente indiano. Dos 25 a 30% dos casos notificados de febre entérica nos EUA com aquisição domiciliar, a maioria foi esporádica, porém continuam ocorrendo surtos associados a produtos alimentares contaminados e portadores crônicos previamente não reconhecidos.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

A *febre entérica* é uma denominação incorreta, visto que as características essenciais dessa doença – febre e dor abdominal – são variáveis. Enquanto a febre é documentada na apresentação em > 75% dos casos, ocorre dor abdominal em apenas 30 a 40%. Por conseguinte, é necessário ter um alto índice de suspeita para essa doença sistêmica potencialmente fatal quando uma pessoa apresenta febre e história de viagem recente a um país em desenvolvimento.

O período de incubação da *S. typhi* é, em média, de 10 a 14 dias, porém varia de 5 a 21 dias, dependendo do tamanho do inóculo, bem como do estado de saúde e imunológico do paciente. O sintoma mais proeminente consiste em febre prolongada (38,8 a 40,5°C), que pode persistir por até quatro semanas se não for tratada. Acredita-se que a *S. paratyphi* A provoque doença mais leve do que a *S. typhi*, com sintomas predominantemente gastrintestinais. Entretanto, um estudo prospectivo de 669 casos consecutivos de febre entérica em Kathmandu, Nepal, constatou que as infecções causadas por esses microrganismos eram clinicamente indistinguíveis. Nessa série, os sintomas relatados na avaliação médica inicial consistiram em cefaleia (80%), calafrios (35 a 45%), tosse (30%), sudorese (20 a 25%), mialgias (20%), mal-estar (10%) e artralgia (2 a 4%). Os sintomas gastrintestinais consistiram em anorexia (55%), dor abdominal (30 a 40%), náuseas (18 a 24%), vômitos (18%) e diarreia (22 a 28%) mais comumente do que obstipação (13 a 16%). Os achados físicos consistiram em língua saburrosa (51 a 56%), esplenomegalia (5 a 6%) e hipersensibilidade abdominal (4 a 5%).

Os achados físicos precoces da febre entérica consistem em exantema ("manchas róseas"; 30%), hepatoesplenomegalia (3 a 6%), epistaxe, e bradicardia relativa por ocasião do pico de febre alta (< 50%). As manchas róseas **(Fig. 190.2; ver também Fig. 25e.9)** formam um exantema maculopapular discreto, cor de salmão, que empalidece à pressão, localizado principalmente no tronco e no tórax. O exantema é evidente em cerca de 30% dos pacientes no final da primeira semana e regride sem deixar marcas depois de 2 a 5 dias. Os pacientes podem ter dois ou três agrupamentos de lesões, podendo a *Salmonella* ser cultivada a partir de amostras de biópsia por punção dessas lesões. A sutileza do exantema torna difícil sua detecção em pacientes de pele muito pigmentada.

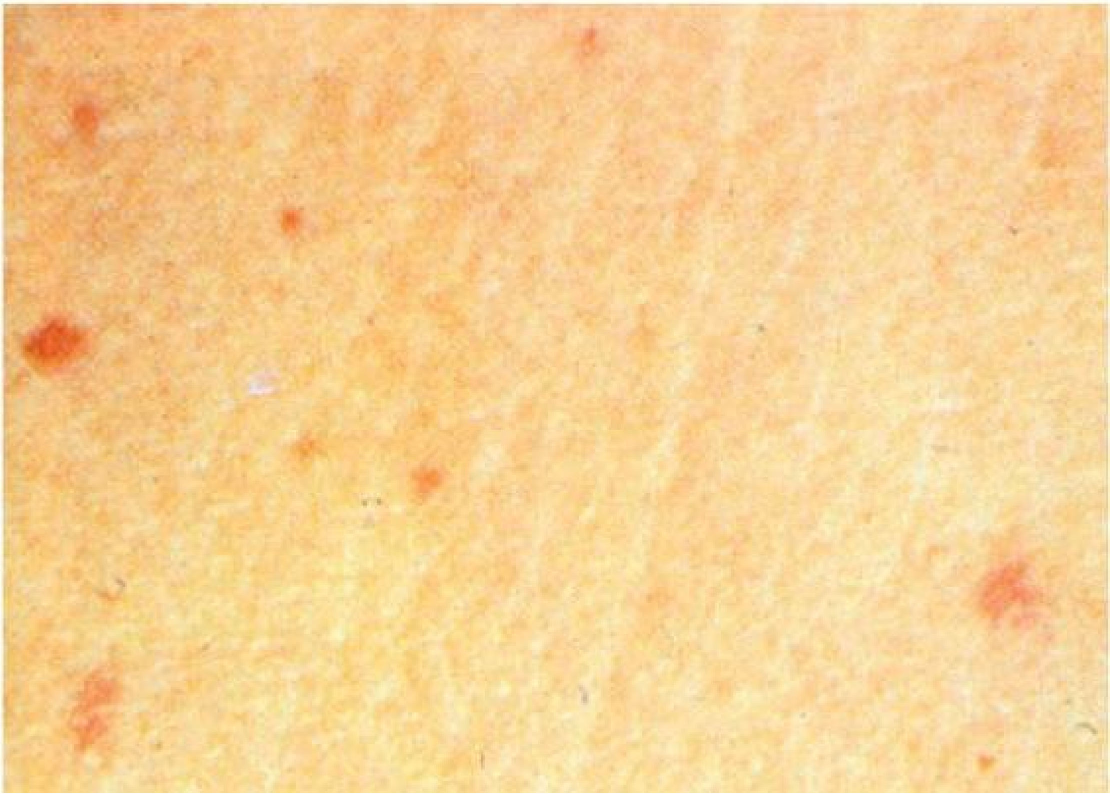

FIGURA 190.2 **"Manchas róseas",** o exantema da febre entérica causada por *Salmonella typhi* ou *Salmonella paratyphi*.

O desenvolvimento de doença grave (que ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes) depende dos fatores do hospedeiro (imunossupressão, tratamento com antiácidos, exposição prévia e vacinação), da virulência da cepa e do inóculo, assim como da escolha da antibioticoterapia. A hemorragia digestiva (10 a 20%) e a perfuração intestinal (1 a 3%), ocorrendo mais comumente na terceira e na quarta semanas de doença, resultam de hiperplasia, ulceração e necrose das placas de Peyer ileocecais no local inicial de infiltração da *Salmonella* **(Fig. 190.3)**. Ambas as complicações comportam risco de vida e exigem hidratação e intervenção cirúrgica imediatas, com cobertura antibiótica de espectro ampliado para a peritonite polimicrobiana **(Cap. 159)** e tratamento da hemorragia gastrintestinal, incluindo ressecção intestinal. Ocorrem manifestações neurológicas em 2 a 40% dos pacientes, como meningite, síndrome de Guillain-Barré, neurite e sintomas neuropsiquiátricos (descritos como "*delirium* murmurante" ou "coma vígil"), com atos de mexer na roupa de cama ou apanhar objetos imaginários.

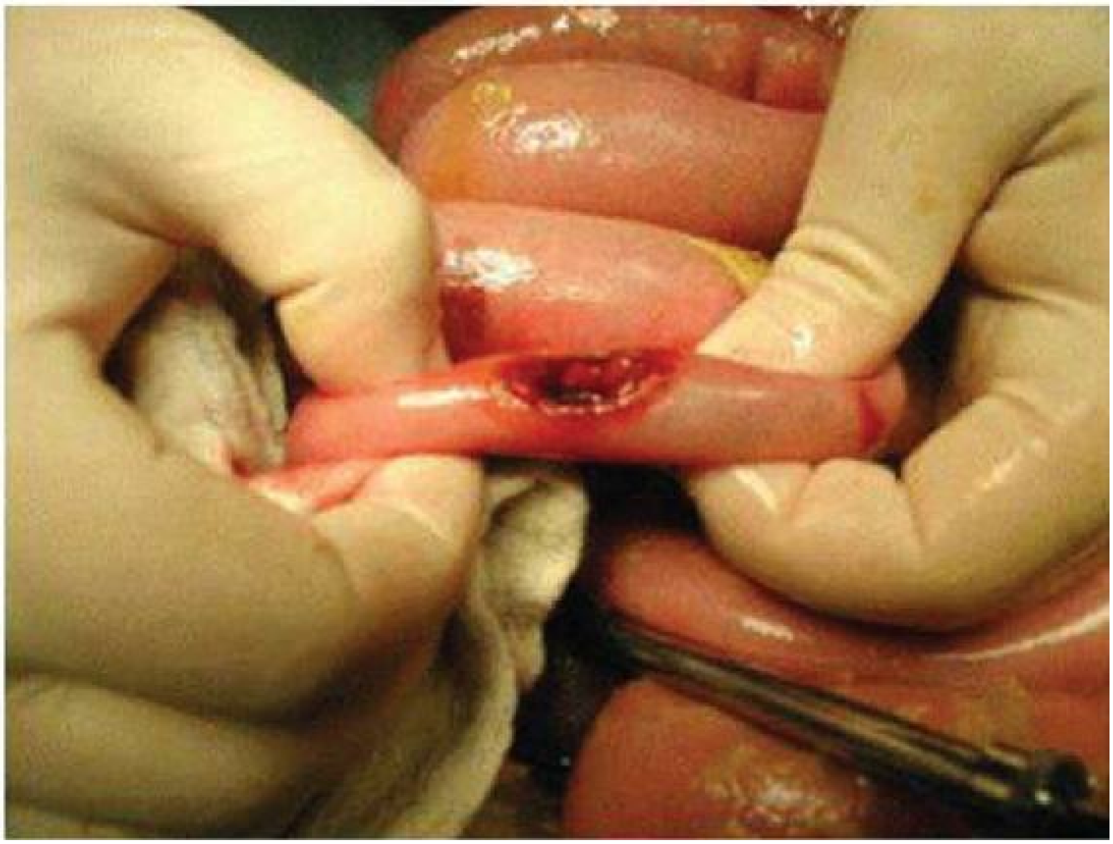

FIGURA 190.3 **Perfuração ileal típica associada à infecção por *Salmonella typhi*.** *(De JM Saxe, R Cropsey: Is operative management effective in treatment of perforated typhoid? Am J Surg 189:342, 2005.)*

As raras complicações, cuja incidência é reduzida pela instituição imediata de antibioticoterapia, consistem em coagulação intravascular disseminada, síndrome hematofagocítica, pancreatite, abscesso, assim como granulomas hepáticos e esplênicos, endocardite, pericardite, miocardite, orquite, hepatite, glomerulonefrite, pielonefrite, síndrome hemolítico-urêmica, pneumonia grave, artrite, osteomielite e parotidite. Até 10% dos pacientes sofrem recidiva leve, em geral dentro de 2 a 3 semanas após a resolução da febre, bem como em associação ao mesmo tipo de cepa e perfil de sensibilidade.

Até 10% dos pacientes com febre tifoide sem tratamento excretam *S. typhi* nas fezes por um período de até três meses, e 1 a 4% tornam-se portadores assintomáticos crônicos, eliminando *S. typhi* na urina ou nas fezes durante mais de um ano. O estado de portador crônico é mais comum entre mulheres, lactentes e indivíduos que apresentam anormalidades biliares ou infecção concomitante da bexiga por *Schistosoma haematobium*. As anormalidades anatômicas associadas a essas últimas afecções presumivelmente propiciam a colonização prolongada.

DIAGNÓSTICO

Como a apresentação clínica da febre entérica é relativamente inespecífica, é preciso considerar esse diagnóstico em todo indivíduo febril que viajou e retorna de uma região em desenvolvimento, em especial o subcontinente indiano, as Filipinas ou a América Latina. Outros diagnósticos que devem ser considerados nesses viajantes incluem malária, hepatite, enterite bacteriana, febre da dengue, riquetsioses, leptospirose, abscessos hepáticos amebianos e infecção aguda pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) **(Cap. 149)**. Exceto por uma cultura positiva, nenhum exame laboratorial específico é diagnóstico da febre entérica. Em 15 a 25% dos casos, é possível detectar a presença de leucopenia e neutropenia. A leucocitose é mais comum entre crianças, durante os primeiros 10 dias da doença e nos casos complicados por perfuração intestinal ou infecção secundária. Outros achados laboratoriais inespecíficos incluem elevação moderada das provas de função hepática e dos níveis das enzimas musculares.

O diagnóstico definitivo da febre entérica requer o isolamento de *S. typhi* ou de *S. paratyphi* do sangue, da medula óssea, de outros locais estéreis, das manchas róseas, das fezes ou das secreções intestinais. A sensibilidade das hemoculturas é de apenas 40 a 80%, provavelmente devido às elevadas taxas de uso de antibióticos nas áreas endêmicas e devido às pequenas quantidades de *S. typhi* (i.e., < 15 microrganismos/mL) presentes no sangue. Como quase todas as *S. typhi* no sangue estão associadas à fração de células mononucleares/plaquetas, a centrifugação do sangue e a cultura da camada leuco-plaquetária podem reduzir de forma considerável o tempo necessário para o isolamento do microrganismo, porém sem aumentar a sensibilidade.

A cultura de medula óssea possui uma sensibilidade de 55 a 90%, e, diferentemente da hemocultura, seu rendimento não é reduzido por um período de até cinco dias de antibioticoterapia prévia. A cultura de secreções intestinais (mais bem obtidas por um teste de barbante duodenal não invasivo) pode ser positiva apesar de uma cultura de medula óssea negativa. Se o sangue, a medula óssea e as secreções intestinais forem todos cultivados, o índice de resultados positivos será > 90%. As coproculturas, apesar de negativas em 60 a 70% dos casos durante a primeira semana, podem tornar-se positivas na terceira semana de infecção em pacientes sem tratamento.

Dispõe-se de testes sorológicos, incluindo o teste clássico de Widal para “aglutininas febris” e testes rápidos para a detecção de anticorpos contra proteínas da membrana externa ou antígeno O:9 para a detecção de *S. typhi* nos países em desenvolvimento; todavia, esses testes apresentam valores preditivos positivos mais baixos do que a hemocultura. Foram desenvolvidos testes de antígenos e de amplificação de ácido nucleico mais sensíveis para detectar a *S. typhi* e a *S. paratyphi* no sangue; entretanto, ainda não estão comercialmente disponíveis e não são práticos em muitas regiões onde a febre entérica é endêmica.

TRATAMENTO FEBRE ENTÉRICA (TIFOIDE)

A administração imediata de antibioticoterapia apropriada impede as complicações graves da febre entérica e resulta em uma taxa de casos fatais de < 1%. A escolha inicial dos antibióticos depende da sensibilidade das cepas de *S. typhi* e *S. paratyphi* na área de residência ou viagem do paciente **(Quadro 190.1)**. Para o tratamento da febre tifoide sensível a fármacos, as fluoroquinolonas constituem a classe de fármacos mais efetiva, com taxas de cura de cerca de 98%, bem como taxas de recidiva e estado de portador fecal < 2%. A experiência é mais extensa com o ciprofloxacino. De modo semelhante, um ciclo curto de terapia com ofloxacino é bem-sucedido contra a infecção causada por cepas sensíveis à quinolona. Entretanto, a maior incidência de *S. typhi* com DCS na Ásia, provavelmente relacionada com a ampla disponibilidade das fluoroquinolonas de venda livre, está limitando o uso dessa classe de fármacos para tratamento empírico. Os pacientes infectados por cepas de *S. typhi* com DCS devem ser tratados com ceftriaxona, azitromicina ou altas doses de ciprofloxacino. O tratamento com altas doses de fluoroquinolonas durante um ciclo de sete dias para a febre entérica por cepas com DCS tem sido associado a uma resolução tardia da febre e a taxas elevadas de estado de portador fecal durante a convalescença. Por conseguinte, para as cepas com DCS, prefere-se um ciclo de 10 a 14 dias de ciprofloxacino em altas doses.

QUADRO 190.1 ANTIBIOTICOTERAPIA PARA A FEBRE ENTÉRICA EM ADULTOS

Indicação	Agente	Dose (via)	Duração, dias
Tratamento empírico			
	Ceftriaxona[a]	2 g/dia (IV)	10-14
	Azitromicina[b]	1 g/dia (VO)	5
Totalmente sensível			
Tratamento ideal	Ciprofloxacino[c]	500 mg 2x/dia (VO) ou 400 mg a cada 12 h (IV)	5-7
	Azitromicina	1 g/dia (VO)	5
Tratamento alternativo	Amoxicilina	1 g 3x/dia (VO) ou 2 g a cada 6 h (IV)	14
	Cloranfenicol	25 mg/kg 3x/dia (VO ou IV)	14-21
	Sulfametoxazol-trimetoprima	800/160/mg 2x/dia (VO)	7-14
Resistente a múltiplos fármacos			
Tratamento ideal	Ceftriaxona[a]	2 g/dia (IV)	10-14
	Azitromicina	1 g/dia (VO)	5
Tratamento alternativo	Ciprofloxacino	500 mg 2x/dia (VO) ou 400 mg a cada 12 h (IV)	5-14

Resistente às quinolonas			
Tratamento ideal	Ceftriaxona	2 g/dia (IV)	10-14
	Azitromicina	1 g/dia (VO)	5
Tratamento alternativo	Ciprofloxacino em altas doses	750 mg 2x/dia (VO) ou 400 mg a cada 8 h (IV)	10-14

[a]Ou outra cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada 8 h [IV], ou cefixima, 400 mg 2x/dia [VO]). [b]Ou 1 g no dia 1, seguido de 500 mg/dia VO durante seis dias. [c]Ou ofloxacino, 400 mg duas vezes ao dia VO, durante 2 a 5 dias.
Abreviações: IV, intravenoso; VO, via oral.

A ceftriaxona, a cefotaxima e a cefixima (oral) são efetivas para o tratamento da febre entérica por cepas MDR, incluindo aquela causada por cepas com DCS e resistentes às fluoroquinolonas. Esses agentes eliminam a febre em cerca de uma semana, com taxas de fracasso de cerca de 5 a 10%, taxas de estado de portador fecal < 3% e taxas de recidiva de 3 a 6%. A azitromicina por via oral resulta em defervescência em 4 a 6 dias, com taxas de recidiva e estado de portador fecal convalescente de < 3%. Para as cepas com DCS, a azitromicina está associada a taxas mais baixas de fracasso do tratamento e a uma menor duração de hospitalização do que as fluoroquinolonas. Apesar da destruição *in vitro* eficiente de *Salmonella*, as cefalosporinas de primeira e segunda gerações, bem como os aminoglicosídeos, são ineficazes no tratamento das infecções clínicas.

Os pacientes com febre entérica não complicada podem ter, em sua maioria, tratamento domiciliar com antibióticos e antipiréticos orais. Os pacientes com vômitos, diarreia e/ou distensão abdominal persistentes devem ser hospitalizados e receber tratamento de suporte, bem como cefalosporina de terceira geração ou fluoroquinolona por via parenteral, dependendo do perfil de sensibilidade do microrganismo. O tratamento deve ser administrado durante pelo menos 10 dias ou por cinco dias após a resolução da febre.

Em um estudo duplo-cego prospectivo e randomizado de pacientes em estado crítico com febre entérica (i.e., em estado de choque e com obnubilação) na Indonésia, conduzido no início da década de 1980, a administração de dexametasona (dose inicial de 3 mg/kg, seguida de oito doses de 1 mg/kg a cada 6 h) com cloranfenicol foi associada a uma taxa de mortalidade consideravelmente mais baixa do que o tratamento com apenas cloranfenicol (10% vs. 55%). Embora esse estudo não tenha sido repetido na “era pós-cloranfenicol”, a febre entérica grave continua sendo uma das poucas indicações para o tratamento de infecção bacteriana aguda com glicocorticoides.

Os 1 a 5% dos pacientes que desenvolvem o estado de portador crônico de *Salmonella* podem ser tratados durante 4 a 6 semanas com um antibiótico oral apropriado. O tratamento com amoxicilina oral, SMX-TMP, ciprofloxacino ou norfloxacino é cerca de 80% efetivo na erradicação do estado de portador crônico de microrganismos sensíveis. Todavia, nos casos de anormalidade anatômica (p. ex., litíase biliar ou renal), a erradicação frequentemente exige antibioticoterapia e correção cirúrgica.

PREVENÇÃO E CONTROLE

Teoricamente, é possível eliminar as salmonelas que causam a febre entérica, uma vez que essas bactérias sobrevivem apenas em hospedeiros humanos e disseminam-se pela água e pelos alimentos contaminados. Entretanto, tendo em vista a alta prevalência da doença nos países em desenvolvimento que carecem de um sistema de esgoto e tratamento de água adequados, esse objetivo não é, neste momento, realista. Por conseguinte, os viajantes para países em desenvolvimento devem ser aconselhados a controlar com cuidado a ingestão de alimentos e água, bem como a considerar seriamente a vacinação contra *S. typhi*.

Dispõe-se, no comércio, de duas vacinas contra a febre tifoide: (1) Ty21a, vacina oral de *S. typhi* viva atenuada (administrada nos dias 1, 3, 5 e 7, com reforço a cada cinco anos); e (2) Vi CPS, vacina parenteral que consiste em polissacarídeo Vi purificado da cápsula bacteriana (administrada em uma dose única, com reforço a cada dois anos). A antiga vacina parenteral de células integrais contra as febres tifoide/paratifoide A e B não é mais licenciada, em grande parte devido à ocorrência de efeitos colaterais significativos, particularmente febre. Dispõe-se de uma vacina de células integrais destruídas por acetona apenas para uso pelo exército norte-americano. As idades mínimas para vacinação são de 6 anos para a Ty21a e 2 anos para a Vi CPS. Em uma metanálise recente de vacinas para prevenção da febre tifoide em populações de áreas endêmicas, a eficácia cumulativa foi de 48% para Ty21a em 2,5 a 3,5 anos e de 55% para Vi CPS em três anos. Embora os dados sobre a vacina contra a febre tifoide para viajantes sejam limitados, algumas evidências sugerem que as taxas de eficácia podem ser muito menores do que aquelas para populações locais em áreas endêmicas. Na atualidade, não existe nenhuma vacina licenciada contra a febre paratifoide.

A vacina da febre tifoide Vi CPS é pouco imunogênica em crianças com < 5 anos de idade devido às propriedades independentes das células T. Na vacina Vi-rEPA mais recentemente desenvolvida, Vi é ligado a uma proteína recombinante atóxica idêntica à exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*. Em crianças de 2 a 4 anos de idade, duas injeções de Vi-rEPA induziram uma maior resposta das células T e níveis séricos mais elevados de anticorpo imunoglobulina G (IgG) contra Vi do que a Vi CPS em indivíduos de 5 a 14 anos de idade. Em um estudo clínico de duas doses em crianças de 2 a 5 anos no Vietnã, a vacina Vi-rEPA produziu uma eficácia de 91% em 27 meses e de 89% em 46 meses, tendo sido muito bem tolerada. Essa vacina ainda não está comercialmente disponível nos EUA. Esforços estão sendo aplicados para melhorar a imunogenicidade e reduzir o número de doses de vacinas vivas atenuadas orais.

A vacina contra a febre tifoide não é exigida para viagens internacionais, porém é recomendada para viajantes com destino a áreas onde existe um risco moderado a alto de exposição a *S. typhi*, particularmente para aqueles que viajam para o sul da Ásia e outras regiões em desenvolvimento da Ásia, da África, do Caribe e das Américas Central e do Sul e que ficarão expostos à água e a alimentos potencialmente contaminados. A vacina contra febre tifoide deve ser considerada também para as pessoas que planejam uma viagem com menos de duas semanas de duração para áreas de alto risco. Além disso, os funcionários de laboratório que trabalham com *S. typhi* e os indivíduos que têm contato domiciliar com portadores conhecidos de *S. typhi* devem ser vacinados. Como a eficácia protetora da vacina pode ser superada pelos grandes inóculos que comumente são encontrados nas exposições a alimentos contaminados, a vacinação constitui um procedimento auxiliar, e não substitui a conduta de evitar alimentos e bebidas com alto risco de contaminação. A imunização não é recomendada para adultos que residem em áreas de alta endemicidade, nem para o tratamento de pessoas que podem ter sido expostas em um surto de fonte comum.

A febre entérica é uma doença notificável nos EUA. As unidades de saúde têm suas próprias diretrizes quanto à autorização para que manipuladores de alimentos ou profissionais de saúde doentes ou colonizados retornem ao trabalho. O sistema de notificação permite às unidades de saúde pública identificar os pacientes de fonte potencial e tratar os portadores crônicos a fim de evitar surtos posteriores. Além disso, como 1 a 4% dos pacientes com infecção por *S. typhi* tornam-se portadores crônicos, é importante monitorar os pacientes (especialmente os que fornecem cuidados a crianças e manipuladores de alimentos) para a identificação do estado de portador crônico e tratamento dessa condição, quando indicado.

SALMONELOSE NÃO TIFOIDE

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, a SNT é responsável por cerca de 12 milhões de casos por ano, e a incidência permaneceu relativamente inalterada no decorrer das últimas duas décadas. Em 2011, a incidência de infecção por SNT nos EUA foi de 16,5 por 100.000 indivíduos – a maior taxa alcançada entre os 10 patógenos entéricos transmitidos por alimentos sob vigilância ativa. Cinco sorotipos foram responsáveis por mais de 50% das infecções nos Estados Unidos durante o período de 1996 a 2006: *typhimurium* (23%), *enteritidis* (16%), *newport* (10%), *heidelberg* (6%), e *javiana* (5%).

A incidência de salmonelose não tifoide é mais alta durante a estação chuvosa em climas tropicais e durante os meses mais quentes em climas temperados, coincidindo com pico de surtos de origem alimentar. As taxas de morbidade e mortalidade associadas à SNT são mais altas entre os idosos, lactentes e indivíduos imunocomprometidos, incluindo os que apresentam hemoglobinopatias, infecção pelo HIV ou infecções que provocam bloqueio do sistema reticuloendotelial (p. ex., bartonelose, malária, esquistossomose e histoplasmose).

Diferentemente da *S. typhi* e *S. paratyphi*, cujo único reservatório é o ser humano, a SNT pode ser adquirida de múltiplos reservatórios animais. A transmissão está mais comumente associada a produtos alimentares de origem animal (particularmente ovos, aves domésticas, carne moída inadequadamente cozida e laticínios), produtos frescos contaminados com excrementos de animais e contato com animais ou seu ambiente.

A infecção por *S. enteritidis* associada a ovos de galinha surgiu como importante causa de doença de origem alimentar durante as décadas de 1980 e 1990. A infecção por *S. enteritidis* dos ovários e do tecido do oviduto superior de galinhas resulta em contaminação do conteúdo dos ovos antes da deposição da casca. A infecção dissemina-se para galinhas poedeiras de bandos de procriação e por meio do contato com roedores e estrume. A porcentagem de surtos de *Salmonella* atribuídos a ovos declinou significativamente nos Estados Unidos, de 33% durante 1998 a 1999, para 15% durante 2006 a 2008. Essa diminuição provavelmente reflete o impacto da resposta coordenada da saúde pública à infecção por *S. enteritidis* atribuída a ovos, incluindo melhores medidas de controle nas fazendas, refrigeração e educação dos consumidores e das pessoas que trabalham no setor de alimentação. A transmissão por ovos contaminados pode ser evitada pelo cozimento dos ovos até que a gema fique solidificada e por meio da pasteurização dos produtos à base de ovos. Apesar desses esforços de controle, continua havendo surtos de infecção por *S. enteritidis* associados a ovos. Em 2010, um surto nacional de infecção por *S. enteritidis* resultou em mais de 1.900 casos notificados de doença e no recolhimento de 500 milhões de ovos.

A centralização do processamento dos alimentos e sua ampla distribuição contribuíram para a maior incidência de SNT nos países desenvolvidos. Os alimentos manufaturados responsabilizados por recentes surtos de *Salmonella* incluem manteiga de amendoim, derivados do leite, incluindo fórmulas para lactentes, e vários alimentos processados, como cereais matinais embalados, molhos, refeições preparadas congeladas e alimentos para lanche. Grandes surtos também foram associados a produtos frescos, incluindo brotos de alfafa, melão, mangas, mamão papaia e tomates; esses itens tornam-se contaminados por estrume ou água em um único local e, a seguir, são amplamente distribuídos.

De acordo com as estimativas, 6% das infecções esporádicas por *Salmonella* nos EUA são atribuídos a contatos com répteis e anfíbios, especialmente iguanas, serpentes, tartarugas e lagartos. A infecção por *Salmonella* associada a répteis leva mais comumente à hospitalização e acomete com mais frequência crianças, incluindo lactentes, do que outras infecções por *Salmonella*. Outros animais de estimação, como os porcos-espinhos africanos, serpentes, aves, roedores, pintos, patos, cães e gatos, também constituem fontes potenciais de SNT.

A crescente resistência aos antibióticos nas espécies de SNT é um problema global que tem sido associado ao uso disseminado de agentes antimicrobianos em animais e, especialmente, em rações para animais. No início da década de 1990, o fago definitivo tipo 104 (DT104) de *S. typhimurium*, caracterizado por sua resistência a pelo menos cinco antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclinas; ACSSuT tipo R), surgiu no mundo inteiro. Em 2010, foi relatada uma resistência a pelo menos ACSSuT em torno de 4,3% das cepas isoladas de SNT, incluindo 18,6% de cepas de *S. typhimurium*. A aquisição está associada à exposição a animais de granja doentes e a vários produtos derivados da carne, como carne moída crua ou malcozida. Embora não sejam provavelmente mais virulentas do que as cepas sensíveis de *S. typhimurium*, as cepas DT104 estão associadas ao maior risco de infecção da corrente sanguínea e hospitalização. Estão surgindo cepas DT104 com DCS e resistentes à trimetoprima, especialmente no Reino Unido.

Devido à maior resistência a antibióticos convencionais, como ampicilina e SMX-TMP, as cefalosporinas de espectro ampliado e as fluoroquinolonas passaram a constituir os agentes de escolha para o tratamento das infecções por SNT MDR. Em 2010, 2,8% de todas as cepas de SNT eram resistentes à ceftriaxona. As cepas isoladas resistentes à ceftriaxona foram, em sua maioria, encontradas em crianças com menos de 18 anos de idade, para os quais a ceftriaxona constitui o antibiótico de escolha no tratamento da infecção invasiva por SNT. Essas cepas continham β-lactamases AmpC codificadas por plasmídeos, provavelmente adquiridos por transferência genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* em animais criados para alimentação – evento associado ao uso disseminado da cefalosporina utilizada em veterinária, o ceftiofur.

Nessa última década, surgiram cepas de SNT com DCS (CIM 0,125 a 1 μg/mL), as quais foram associadas a uma resposta tardia e fracasso do tratamento. Em 2009, nos Estados Unidos, 2,4% das SNT apresentaram DCS ou resistência ao ciprofloxacino. Essas cepas exibem diversos mecanismos de resistência, incluindo mutações isoladas e múltiplas nos genes da DNA girase *gyrA* e *gyrB* e determinantes de resistência às quinolonas codificados por plasmídeos, que podem não ser seguramente detectados pelo teste de sensibilidade ao ácido nalidíxico. Em 2012, o J.S. Clinical Laboratory Standards Institute propôs um menor ponto de quebra de sensibilidade ao ciprofloxacino (≥ 0,06 μg/mL) para todas as espécies de *Salmonella* a fim de solucionar esse problema. Atualmente, como os sistemas de testes comerciais não contêm concentrações de ciprofloxacino baixas o suficiente para possibilitar o uso desses pontos de quebra, os laboratórios precisam determinar a CIM do ciprofloxacino pelo método de Etest ou por outro método alternativo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Gastrenterite A infecção por SNT resulta com mais frequência em gastrenterite indistinguível daquela causada por outros patógenos entéricos. Ocorrem náuseas, vômitos e diarreia dentro de 6 a 48 horas após a ingestão de alimentos ou água contaminados. Em geral, os pacientes têm cólica abdominal e febre (38 a 39°C). As fezes diarreicas costumam ser amolecidas, não sanguinolentas e de volume moderado. Entretanto, podem ocorrer fezes aquosas de grande volume, fezes sanguinolentas ou sintomas de disenteria. Raramente, a SNT provoca pseudoapendicite ou doença que simula a doença inflamatória intestinal.

A gastrenterite causada por SNT é habitualmente autolimitada. A diarreia cede em 3 a 7 dias, e a febre, em 72 horas. As coproculturas permanecem positivas por 4 a 5 semanas após a infecção e – em casos raros de estado de portador crônico (< 1%) – durante mais de um ano. O tratamento com antibióticos em geral não é recomendado e pode prolongar o estado de portador fecal. Os recém-nascidos, indivíduos idosos e pacientes imunossuprimidos (p. ex., receptores de transplantes, indivíduos infectados pelo HIV) com gastrenterite por SNT são particularmente suscetíveis à desidratação e disseminação, podendo exigir hospitalização e antibioticoterapia. Em um estudo recente conduzido na Espanha, a gastrenterite aguda por SNT foi associada a um aumento de três vezes no risco de dispepsia e síndrome do intestino irritável em um ano.

Bacteremia e infecções endovasculares Até 8% dos pacientes com gastrenterite por SNT apresentam bacteremia, e 5 a 10% desses indivíduos desenvolvem infecções localizadas. A bacteremia e a infecção metastática são mais comuns com *Salmonella choleraesuis* e *Salmonella dublin*, bem como entre lactentes, indivíduos idosos e pacientes imunocomprometidos, em particular aqueles com infecção pelo HIV. Deve-se suspeitar de infecção endovascular por SNT na bacteremia de alto grau, principalmente com cardiopatia valvar preexistente, doença vascular aterosclerótica, enxerto vascular protético e aneurisma aórtico. Deve-se suspeitar de artrite em pacientes idosos com febre prolongada e dores nas costas, torácica e abdominal que aparecem depois de um episódio de gastrenterite. A endocardite e arterite são raras (< 1% dos casos), porém estão associadas a complicações potencialmente fatais, como perfuração de valva cardíaca, abscesso endomiocárdico, trombo mural infectado, pericardite, aneurismas micóticos, ruptura de aneurisma, fístula aortoentérica e osteomielite vertebral.

Em algumas áreas da África Subsaariana, a SNT pode estar entre as causas mais comuns – ou ser, até mesmo, a causa mais comum – de bacteremia em crianças. A bacteremia por SNT entre essas crianças não está associada à diarreia e tem sido associada ao estado nutricional e à infecção pelo HIV.

Infecções localizadas • ***INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS*** As infecções intra-abdominais causadas por SNT são raras, manifestando-se, em geral, como abscessos hepáticos ou esplênicos, ou como colecistite. Os fatores de risco consistem em anormalidades anatômicas hepatobiliares (p. ex., cálculos biliares), neoplasia abdominal e anemia falciforme (especialmente com abscessos esplênicos). A erradicação da infecção exige, com frequência, a correção cirúrgica das anormalidades e drenagem percutânea dos abscessos.

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL A meningite por SNT desenvolve-se mais comumente em lactentes de 1 a 4 meses de idade. Com frequência, resulta em sequelas graves (como convulsões, hidrocefalia, infarto cerebral e deficiência intelectual), com morte em até 60% dos casos. Outras infecções raras do sistema nervoso central incluem ventriculite, empiema subdural e abscessos cerebrais.

INFECÇÕES PULMONARES As infecções pulmonares por SNT costumam se manifestar na forma de pneumonia lobar, e as complicações consistem em abscesso pulmonar, empiema e formação de fístulas broncopleurais. A maioria dos casos ocorre em pacientes com câncer de pulmão, doença pulmonar estrutural, anemia falciforme ou uso de glicocorticoides.

INFECÇÕES DOS TRATOS URINÁRIO E GENITAL As infecções do trato urinário causadas por SNT manifestam-se como cistite ou pielonefrite. Os fatores de risco consistem em neoplasia maligna, urolitíase, anormalidades estruturais, infecção pelo HIV e transplante renal. As infecções genitais por SNT são raras e consistem em abscessos ovarianos e testiculares, prostatite e epididimite. A exemplo de outras infecções focais, as infecções do trato geniturinário podem ser complicadas pela formação de abscessos.

INFECÇÕES DOS OSSOS, DAS ARTICULAÇÕES E DOS TECIDOS MOLES A osteomielite por *Salmonella* acomete mais comumente o fêmur, a tíbia, o úmero ou as vértebras lombares, sendo, com mais frequência, observada em associação com anemia falciforme, hemoglobinopatias ou doença óssea preexistente (p. ex., fraturas). Recomenda-se tratamento prolongado com antibióticos para diminuir o risco de recidiva e a osteomielite crônica. A artrite séptica, que ocorre na mesma população de pacientes acometidos por osteomielite, em geral afeta as articulações do joelho, quadril ou ombro. A gastrenterite por SNT pode ser acompanhada de artrite reativa, a qual é observada mais frequentemente em indivíduos com o antígeno de histocompatibilidade

HLA-B27. A SNT raramente pode causar infecções dos tecidos moles, habitualmente em áreas de traumatismo local em pacientes imunossuprimidos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção por SNT baseia-se no isolamento do microrganismo de fezes recém-eliminadas ou do sangue ou outro líquido corporal normalmente estéril. Todas as salmonelas isoladas em laboratórios clínicos devem ser remetidas a unidades locais de saúde pública para sorotipagem. Devem-se efetuar hemoculturas sempre que um paciente tiver febre prolongada ou recorrente. Deve-se suspeitar de infecção endovascular se houver bacteremia de alto grau (> 50% de três ou mais hemoculturas positivas). A ecocardiografia, a tomografia computadorizada (TC) e a cintilografia com leucócitos marcados com índio são utilizadas para identificar a infecção localizada. Nos casos em que há suspeita de outra infecção localizada, devem-se efetuar culturas do líquido articular, da drenagem do abscesso ou do líquido cerebrospinal, quando clinicamente indicado.

TRATAMENTO SALMONELOSE NÃO TIFOIDE

Os antibióticos devem ser utilizados rotineiramente no tratamento da gastrenterite por SNT não complicada. Os sintomas costumam ser autolimitados, e a duração da febre e da diarreia não é significativamente reduzida pela antibioticoterapia. Além disso, o tratamento antibiótico tem sido associado a um aumento na taxa de recidiva, colonização gastrintestinal prolongada e reações medicamentosas adversas. A desidratação secundária à diarreia deve ser tratada com reposição hidreletrolítica.

Deve-se considerar o tratamento antibiótico antecipado **(Quadro 190.2)** para pacientes com maior risco de infecção invasiva por SNT, como os recém-nascidos (provavelmente até 3 meses de idade), indivíduos com mais de 50 anos de idade com suspeita de aterosclerose e pacientes com imunossupressão, anormalidades de valvas cardíacas ou endovasculares, ou doença articular significativa. O tratamento consiste em um antibiótico oral ou intravenoso administrado durante 48 a 72 horas ou até o paciente se tornar afebril. Os indivíduos imunocomprometidos podem necessitar de até 7 a 14 dias de tratamento. Em < 1% dos indivíduos que apresentam estado de portador crônico de SNT deve-se administrar um ciclo prolongado de antibióticos, conforme descrito anteriormente para o estado de portador crônico de *S. typhi*.

Em virtude da prevalência cada vez maior de resistência a antibióticos, o tratamento empírico para a bacteremia por SNT potencialmente fatal ou infecção focal por SNT deve incluir uma cefalosporina de terceira geração ou uma fluoroquinolona **(Quadro 190.2)**. Se a bacteremia for de baixo grau (< 50% de hemoculturas positivas), o paciente deve ser tratado durante 7 a 14 dias. Os pacientes com HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e com bacteremia por SNT devem receber 1 a 2 semanas de antibioticoterapia intravenosa, seguida de quatro semanas de tratamento oral com uma fluoroquinolona. Os pacientes cujas infecções sofrem recidiva depois desse esquema devem receber tratamento supressor em longo prazo com uma fluoroquinolona ou SMX-TMP, conforme indicado pelo teste de sensibilidade.

QUADRO 190.2 **ANTIBIOTICOTERAPIA PARA A INFECÇÃO POR *SALMONELLA* NÃO TIFOIDE EM ADULTOS**

Indicação	Agente	Dose (via)	Duração, dias
Tratamento antecipado[a]			
	Ciprofloxacino[b]	500 mg 2x/dia (VO)	2-3
Gastrenterite grave[c]			
	Ciprofloxacino	500 mg 2x/dia (VO) ou 400 mg a cada 12 h (IV)	3-7
	Sulfametoxazol-trimetoprima	800/160/mg 2x/dia (VO)	
	Amoxicilina	1 g 3x/dia (VO)	
	Ceftriaxona	1 a 2 g/dia (IV)	
Bacteremia			
	Ceftriaxona[d]	2 g/dia (IV)	7-14
	Ciprofloxacino	400 mg a cada 12 h (IV); a seguir, 500 mg 2x/dia (VO)	
Endocardite ou arterite			
	Ceftriaxona	2 g/dia (IV)	42
	Ciprofloxacino	400 mg a cada 8 h (IV); a seguir, 750 mg 2x/dia (VO)	
	Ampicilina	2 g a cada 4 h (IV)	
Meningite			
	Ceftriaxona	2 g a cada 12 h (IV)	14-21
	Ampicilina	2 g a cada 4 h (IV)	
Outra infecção localizada			
	Ceftriaxona	2 g/dia (IV)	14-28
	Ciprofloxacino	500 mg 2x/dia (VO) ou 400 mg a cada 12 h (IV)	
	Ampicilina	2 g a cada 6 h (IV)	

[a] Considerar para recém-nascidos, indivíduos com > 50 anos de idade com possível doença vascular aterosclerótica e pacientes com imunossupressão, enxerto endovascular ou prótese articular. [b] Ou ofloxacino, 400 mg 2x/dia (VO). [c] Considerar em uma base individual para pacientes com diarreia intensa e febre alta que necessitam de hospitalização. [d] Ou cefotaxima, 2 g a cada 8 horas (IV).
Abreviações: IV, intravenoso; VO, via oral.

Se o paciente tiver endocardite ou arterite, indica-se o tratamento durante seis semanas com um antibiótico β-lactâmico intravenoso (como ceftriaxona ou ampicilina). O ciprofloxacino intravenoso, seguido de tratamento oral prolongado, constitui uma opção, porém a experiência publicada é limitada. Recomenda-se a ressecção cirúrgica precoce de aneurismas infectados ou outros locais endovasculares infectados. Os pacientes com enxertos vasculares protéticos infectados que não podem ser ressecados têm sido mantidos com sucesso com tratamento supressor oral crônico. Para infecções extraintestinais não vasculares, recomenda-se habitualmente um ciclo de 2 a 4 semanas de antibioticoterapia (dependendo do local da infecção). Na osteomielite crônica, nos abscessos ou na infecção urinária ou hepatobiliar associados a anormalidades anatômicas pode ser necessário efetuar uma ressecção cirúrgica ou drenagem além da antibioticoterapia prolongada para erradicar a infecção.

PREVENÇÃO E CONTROLE

A despeito dos esforços para evitar ou reduzir a contaminação bacteriana dos produtos alimentares de origem animal, bem como para melhorar a educação e o treinamento na segurança dos alimentos, o recente declínio na incidência de SNT nos EUA tem sido modesto em comparação com a redução da incidência de outros patógenos de origem alimentar. Essa observação provavelmente reflete a complexa epidemiologia da SNT. A identificação de estratégias efetivas para a redução dos riscos exige a monitoração de cada etapa da produção de alimentos, desde a manipulação de produtos animais ou vegetais crus até a preparação de alimentos prontos. Os alimentos contaminados podem se tornar seguros para o consumo por meio de pasteurização, irradiação ou cozimento apropriado. Todos os casos de infecção por SNT devem ser notificados às unidades locais de saúde pública, visto que a descoberta e a monitoração desses casos podem levar à identificação da(s) fonte(s) de infecção e ajudar as autoridades a antecipar grandes surtos. Por fim, o uso prudente de agentes antimicrobianos, tanto em seres humanos quanto em animais, é necessário para limitar o aparecimento de *Salmonella* MDR.

191

Shigelose

Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux

A descoberta da *Shigella* como agente etiológico da disenteria – uma síndrome clínica de febre, cólicas intestinais e evacuação frequente de fezes mucopurulentas, sanguinolentas e de pequeno volume – é atribuída ao microbiologista japonês Kiyoshi Shiga, que isolou o bacilo Shiga (atualmente conhecido como *Shigella dysenteriae* tipo 1) das fezes de pacientes, em 1897, durante uma grande e devastadora epidemia de disenteria. A *Shigella* não pode ser diferenciada da *Escherichia coli* por hibridização do DNA e continua sendo uma espécie distinta apenas em bases históricas e clínicas.

DEFINIÇÃO

A *Shigella* é uma bactéria Gram-negativa não formadora de esporos que, ao contrário da *E. coli*, é imóvel e não produz gás a partir de açúcares, assim como não descarboxila a lisina nem hidrolisa a arginina. Algumas sorovariantes produzem indol, e cepas ocasionais utilizam acetato de sódio. A *Shigella dysenteriae,* a *Shigella flexneri,* a *Shigella boydii* e a *Shigella sonnei* (sorogrupos A, B, C e D, respectivamente) podem ser diferenciadas com base nas suas características bioquímicas e sorológicas. A determinação da sequência do genoma de *E. coli* K12*, S. flexneri* 2a, *S. sonnei, S. dysenteriae* tipo1 e *S. boydii* revelou que essas espécies possuem cerca de 93% dos genes em comum. As três principais “assinaturas” genômicas de *Shigella* são as seguintes: (1) um plasmídeo de virulência de 215 kb que transporta a maior parte dos genes necessários para a patogenicidade do microrganismo (particularmente a sua capacidade de invasão); (2) a ausência ou alteração das sequências genéticas que codificam produtos (p. ex., lisina descarboxilase) que, quando expressas, atenuam a patogenicidade; e (3) na *S. dysenteriae* tipo 1, a presença de genes que codificam a toxina Shiga, uma poderosa citotoxina.

EPIDEMIOLOGIA

O trato intestinal humano constitui o principal reservatório da *Shigella*, que também é encontrada (ainda que raramente) em primatas superiores. Como a excreção das shigelas é maior na fase aguda da doença, as bactérias são transmitidas de maneira mais eficiente pela via fecal-oral, por meio de seu transporte pelas mãos; entretanto, alguns surtos refletem uma transmissão pela água ou pelos alimentos. Em regiões mais pobres, a *Shigella* pode ser transmitida por moscas. O elevado grau de infectividade da *Shigella* reflete-se pelo inóculo muito pequeno necessário para produzir infecção experimental em voluntários (100 unidades formadoras de colônias [UFC]), pelas taxas muito altas de ataque durante surtos em creches (33 a 73%) e pelas taxas elevadas de casos secundários entre familiares de crianças doentes (26 a 33%). A shigelose também pode ser transmitida sexualmente.

Em toda a história, as epidemias de *Shigella* frequentemente ocorreram em contextos de aglomeração humana em condições precárias de higiene – por exemplo, entre soldados em campanhas militares, habitantes de cidades sitiadas, grupos em peregrinações e refugiados em campos. A epidemia segue um padrão cíclico em determinadas áreas, como o subcontinente indiano e a África subsaariana. Essas epidemias devastadoras, as quais são mais causadas pelas *S. dysenteriae* tipo 1, caracterizam-se por altas taxas de ataque e mortalidade. Por exemplo, em Bangladesh, uma epidemia causada por *S. dysenteriae* tipo 1 foi associada a um aumento de 42% nas taxas de mortalidade de crianças de 1 a 4 anos de idade. Fora essas epidemias, a shigelose é fundamentalmente uma doença endêmica, e 99% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento, com prevalência mais elevada nas áreas de maior pobreza, onde a higiene pessoal e geral está aquém dos padrões. A *S. flexneri* predomina em áreas menos desenvolvidas, enquanto a *S. sonnei* é mais prevalente em regiões economicamente emergentes e nos países industrializados.

Prevalência nas regiões em desenvolvimento Em uma revisão publicada sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número total anual de casos entre 1966 e 1997 foi estimado em 165 milhões, dos quais 69% ocorreram em crianças com menos de 5 anos de idade. Nessa revisão, o número anual de mortes foi calculado entre 500 mil e 1,1 milhão. Dados mais recentes (2000-2004) de seis países asiáticos indicam que, apesar de a incidência da shigelose permanecer estável, as taxas de mortalidade associadas a essa doença podem ter diminuído significativamente, talvez como resultado da melhora do estado nutricional. Entretanto, o uso extenso e essencialmente descontrolado de antibióticos, que também pode ser responsável pelo declínio das taxas de mortalidade, aumentou a taxa de emergência de cepas de *Shigella* resistentes a múltiplos fármacos. Um estudo prospectivo de casos-controle de 2013 com crianças < 5 anos de idade enfatiza a importância da *Shigella* na carga e na etiologia de doenças diarreicas nos países em desenvolvimento. A *Shigella* é um dos quatro principais patógenos associados com diarreia moderada a grave e é atualmente considerado o primeiro entre crianças com 12 a 59 meses de idade. Esses casos moderados a graves são responsáveis por um aumento de 8,5 vezes na mortalidade em comparação com a mortalidade média relacionada a doenças diarreicas. Os autores do estudo concluíram que a *Shigella* permanece sendo um patógeno importante a ser combatido pelos programas de saúde pública.

Uma complicação da shigelose que costuma passar despercebida consiste no comprometimento em curto e longo prazos do estado nutricional das crianças infectadas nas áreas endêmicas. A enteropatia exsudativa resultante das escoriações da mucosa, combinada com a anorexia, contribui para a rápida deterioração do estado nutricional do paciente. Por conseguinte, a shigelose é um importante fator contribuinte para o retardo do crescimento entre crianças de países em desenvolvimento.

A shigelose endêmica, cuja incidência máxima é observada na população pediátrica, é rara em adultos jovens e de meia-idade provavelmente devido à imunidade adquirida naturalmente. Em seguida, a incidência volta a aumentar na população idosa.

Prevalência no mundo industrializado Em populações pediátricas, ocorrem surtos locais quando normas de higiene apropriadas e adaptadas não são implementadas em instituições como creches e instituições para indivíduos com deficiência intelectual. Nos adultos, assim como nas crianças, são observados casos esporádicos entre viajantes que retornam de áreas endêmicas, e raros surtos de magnitude variável podem ocorrer após infecções transmitidas por água e alimentos.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A infecção por *Shigella* ocorre essencialmente por meio de contaminação oral, por transmissão fecal-oral direta, devido a pouca adaptação do microrganismo para a sua sobrevivência no meio ambiente. A resistência a condições de pH baixo permite a sobrevivência das shigelas em sua passagem pela barreira gástrica, e essa capacidade pode explicar, em parte, a razão pela qual um pequeno inóculo (apenas 100 UFC) é suficiente para causar infecção.

A diarreia aquosa que geralmente precede a síndrome disentérica é atribuível à secreção ativa e reabsorção anormal de água − um efeito secretor em nível jejunal que foi descrito em macacos *rhesus* com infecção experimental. Essa evacuação inicial provavelmente é provocada pela ação combinada de uma enterotoxina (ShET-1) e inflamação da mucosa. A síndrome disentérica, manifestando-se por fezes sanguinolentas e mucopurulentas, reflete invasão da mucosa.

A patogênese da *Shigella* é essencialmente determinada por um grande plasmídeo de virulência de 214 kb, compreendendo cerca de 100 genes, dos quais 25 codificam um sistema de secreção tipo III que é introduzido na membrana da célula do hospedeiro, permitindo que efetores transitem do citoplasma da bactéria para o citoplasma da célula do hospedeiro **(Fig. 191.1)**. Por conseguinte, as bactérias são capazes de invadir as células epiteliais intestinais ao induzir sua própria captação após inicialmente atravessar a barreira epitelial através das células M (as células epiteliais de translocação especializadas encontradas no epitélio associado aos folículos, que recobre os nódulos linfoides da mucosa). Os microrganismos induzem apoptose dos macrófagos residentes subepiteliais. Uma vez no interior do citoplasma das células epiteliais intestinais, os efetores de *Shigella* induzem os rearranjos do citoesqueleto necessários para a captação direta do microrganismo na célula epitelial. A seguir, o vacúolo contendo *Shigella* é rapidamente lisado, liberando as bactérias no citosol.

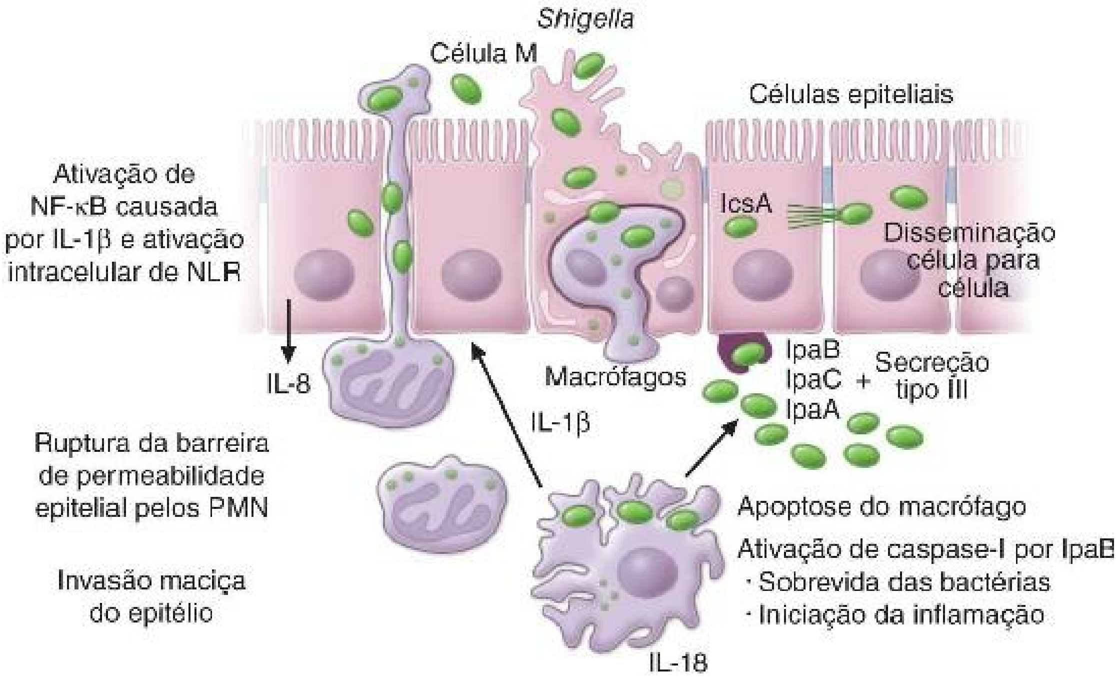
Shigella
Célula M
Células epiteliais
Ativação de NF-κB causada por IL-1β e ativação intracelular de NLR
IcsA
Disseminação célula para célula
IL-8
IpaB
IpaC
IpaA
+
Secreção tipo III
Macrófagos
IL-1β
Ruptura da barreira de permeabilidade epitelial pelos PMN
Apoptose do macrófago
Ativação de caspase-I por IpaB
· Sobrevida das bactérias
· Iniciação da inflamação
Invasão maciça do epitélio
IL-18

FIGURA 191.1 Estratégia de invasão da *Shigella flexneri*. IL, interleucina; NF-κB, fator nuclear κB; NLR, receptor semelhante ao NOD; PMN, leucócito polimorfonuclear.

A seguir, as shigelas intracelulares utilizam componentes do citoesqueleto para a sua propulsão no interior da célula infectada; quando o microrganismo em movimento e a membrana da célula do hospedeiro entram em contato, formam-se protrusões celulares, as quais são fagocitadas pelas células adjacentes. Essa série de eventos permite a disseminação bacteriana de uma célula para outra.

As citocinas liberadas por um número crescente de células epiteliais intestinais infectadas atraem números aumentados de células imunes (particularmente leucócitos polimorfonucleares [PMN]) ao local de infecção, desestabilizando ainda mais a barreira epitelial, exacerbando a inflamação e levando à colite aguda que caracteriza a shigelose. As evidências indicam que alguns efetores injetados do sistema de secreção tipo III podem controlar a extensão da inflamação, facilitando, assim, a sobrevida das bactérias.

A toxina Shiga produzida pela *S. dysenteriae* tipo 1 aumenta a gravidade da doença. Essa toxina pertence a um grupo de toxinas proteicas A1-B5, cuja subunidade B liga-se ao receptor globotriaosilceramida na superfície da célula-alvo, enquanto a subunidade A catalítica é internalizada por meio de endocitose mediada por receptor e interage com o mecanismo subcelular para inibir a síntese de proteína ao expressar atividade de RNA N-glicosidase no RNA ribossômico 28S. Esse processo leva à inibição da ligação do amino-acil-tRNA à subunidade ribossômica 60S e, portanto, a uma interrupção geral na biossíntese de proteínas da célula. As toxinas Shiga são translocadas do intestino para a circulação. Após a ligação das toxinas às células-alvo no rim, as alterações fisiopatológicas podem resultar na síndrome hemolítico-urêmica (SHU; ver adiante).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação e a gravidade da shigelose dependem, em certo grau, do sorotipo infectante, porém ainda mais da idade e do estado imunológico e nutricional do hospedeiro. A pobreza e os padrões de higiene precários estão fortemente relacionadas com o número e a gravidade dos episódios de diarreia, particularmente em crianças com menos de 5 anos de idade que desmamaram.

A shigelose evolui por meio de quatro fases: incubação, diarreia aquosa, disenteria e fase pós-infecciosa. O período da incubação costuma ser de 1 a 4 dias, mas pode estender-se para até oito dias. As manifestações iniciais típicas consistem em febre transitória, diarreia aquosa limitada, mal-estar e anorexia. Os sinais e sintomas podem incluir desde um discreto desconforto abdominal até cólicas intensas, diarreia, febre, vômitos e tenesmo. As manifestações geralmente são exacerbadas em crianças, com temperaturas de até 40 a 41°C e anorexia e diarreia aquosa mais graves. Essa fase inicial pode representar a única manifestação clínica da shigelose, em particular nos países desenvolvidos. Nos demais contextos, ocorre disenteria em algumas horas ou dias, caracterizada pela excreção ininterrupta de pequenos volumes de fezes mucopurulentas e sanguinolentas, com tenesmo aumentado e cólicas abdominais. Nesse estágio, a *Shigella* provoca colite aguda, acometendo principalmente o cólon distal e o reto. Diferentemente da maioria das síndromes diarreicas, as síndromes disentéricas raramente apresentam desidratação como importante característica. A endoscopia demonstra uma mucosa edematosa e hemorrágica, com ulcerações e, possivelmente, exsudatos sobrejacentes que se assemelham a pseudomembranas. A extensão das lesões correlaciona-se com o número e a frequência de evacuações bem como com o grau de perda de proteína por meio de mecanismos exsudativos. Os episódios são, em sua maioria, autolimitados e regridem sem qualquer tratamento em uma semana. Com tratamento apropriado, a recuperação ocorre em poucos dias a uma semana, sem nenhuma sequela.

As complicações agudas potencialmente fatais são observadas com mais frequência em crianças com menos de 5 anos de idade (em particular naquelas que estão desnutridas) e em pacientes idosos. Os fatores de risco para a morte em um caso clinicamente grave incluem diarreia não sanguinolenta, desidratação moderada a grave, bacteremia, ausência de febre, hipersensibilidade abdominal e prolapso retal. As principais complicações são predominantemente intestinais (p. ex., megacólon tóxico, perfurações intestinais, prolapso retal) ou metabólicas (p. ex., hipoglicemia, hiponatremia, desidratação). A bacteremia é rara e sua ocorrência é relatada, com mais frequência, em pacientes gravemente desnutridos e infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Podem ocorrer alterações da consciência, incluindo convulsões, *delirium* e coma, especialmente em crianças com menos de 5 anos de idade; essas alterações estão associadas a um mau prognóstico. A febre e as alterações metabólicas graves constituem mais frequentemente as principais causas de alteração da consciência do que a meningite ou a síndrome de Ekiri (encefalopatia tóxica associada à postura bizarra, edema cerebral e degeneração gordurosa das vísceras), cuja ocorrência foi relatada principalmente em crianças japonesas. Raramente, foi registrada a ocorrência de pneumonia, vaginite e ceratoconjuntivite por *Shigella*. Na ausência de desnutrição grave, as manifestações clínicas graves e muito incomuns, como a meningite, podem estar associadas a defeitos genéticos da função imune inata (i.e., deficiência de quinase 4 associada ao receptor de interleucina 1 [IRAK-4]), podendo exigir uma investigação genética.

O megacólon tóxico e a SHU constituem duas complicações de importância particular. O megacólon tóxico é uma consequência da inflamação grave, a qual se estende até a camada muscular lisa do cólon, causando paralisia e dilatação. O paciente apresenta distensão e hipersensibilidade abdominais, com ou sem sinais de peritonite localizada ou generalizada. A radiografia do abdome revela dilatação pronunciada do cólon transverso (com maior distensão nos segmentos ascendente e descendente); impressões digitais causadas pelo edema inflamatório da mucosa; e perda do padrão haustral normal associado a pseudopólipos, estendendo-se frequentemente no lúmen. A pneumatose colônica é um achado ocasional. Se ocorrer perfuração, os sinais radiográficos de pneumoperitônio podem tornar-se aparentes. Deve-se investigar os fatores predisponentes (p. ex., hipopotassemia e uso de opioides, anticolinérgicos, loperamida, sementes de *psyllium* e antidepressivos).

A toxina Shiga produzida pela *S. dysenteriae* tipo 1 foi associada à SHU nos países em desenvolvimento, porém raramente nos países industrializados, onde a *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC) predomina como agente etiológico dessa síndrome. A SHU é uma complicação precoce, surgindo mais frequentemente depois de vários dias de diarreia. O exame clínico revela palidez, astenia e irritabilidade e, em alguns casos, sangramento do nariz e das gengivas, oligúria e edema crescente. A SHU é uma anemia hemolítica não imune (negativa no teste de Coombs), definida por uma tríade diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática (nível de hemoglobina < 80 g/L [< 8 g/dL]), trombocitopenia (de gravidade leve a moderada; < 60.000 plaquetas/µL) e insuficiência renal aguda devido à trombose dos capilares glomerulares (com acentuada elevação dos níveis de creatinina). A anemia é grave, com eritrócitos fragmentados (esquizócitos) no esfregaço de sangue periférico, concentrações séricas elevadas de lactato desidrogenase e hemoglobina circulante livre e contagens elevadas de reticulócitos. Ocorre insuficiência renal aguda em 55 a 70% dos casos; todavia, a função renal recupera-se na maioria desses casos (até 70% em diversas séries). Reações leucemoides, com contagens de leucócitos de 50.000/µL, algumas vezes são observadas em associação com a SHU.

A complicação imunológica pós-infecciosa, conhecida como artrite reativa, pode desenvolver-se várias semanas ou meses após a shigelose, particularmente em pacientes que expressam o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27. Cerca de 3% dos pacientes infectados pelo *S. flexneri* desenvolvem posteriormente essa síndrome, com artrite, inflamação ocular e uretrite – uma afecção que pode durar vários meses ou anos e que pode evoluir para uma artrite crônica de tratamento difícil. A artropatia pós-infecciosa só ocorre após infecção pela *S. flexneri*, e não após a infecção por outros sorotipos de *Shigella*.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico diferencial em pacientes com síndrome disentérica depende dos contextos clínico e ambiental. Em áreas em desenvolvimento, deve-se considerar a possibilidade de diarreia infecciosa causada por outras bactérias patogênicas invasivas (*Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica*) ou por parasitas (*Entamoeba histolytica*). Apenas os exames bacteriológicos e parasitológicos das fezes podem realmente diferenciar esses patógenos. Uma primeira crise de doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn ou retocolite ulcerativa **(Cap. 351)**, deve ser considerada em pacientes de países industrializados. Apesar dos sintomas semelhantes, a anamnese diferencia a shigelose, a qual costuma surgir após uma viagem recente em uma região endêmica, e dessas outras afecções.

O exame microscópico de esfregaços de fezes revela trofozoítos eritrofagocíticos com um número muito pequeno de PMN na infecção por *E. histolytica*, enquanto as infecções bacterianas êntero-invasivas (particularmente a shigelose) caracterizam-se por contagens elevadas de PMN em cada campo microscópico. Entretanto, como a shigelose manifesta-se frequentemente apenas como diarreia aquosa, são necessárias tentativas sistemáticas de isolamento de *Shigella*.

O “padrão-ouro” para o diagnóstico de infecção por *Shigella* continua sendo o isolamento e a identificação do patógeno de amostras de fezes. Uma dificuldade significativa, encontrada particularmente nas áreas endêmicas onde os recursos laboratoriais não estão imediatamente disponíveis, consiste na fragilidade da *Shigella* e no seu desaparecimento comum durante o transporte das amostras, sobretudo com rápidas mudanças de temperatura e de pH. Na ausência de um meio de enriquecimento confiável, pode-se utilizar o soro fisiológico com glicerol tamponado ou meio de Cary-Blair como meio de conservação; todavia, a inoculação imediata em meio de isolamento é indispensável. A probabilidade de isolamento do microrganismo é maior quando a amostra de fezes que contém materiais sanguinolento e/ou mucopurulento é diretamente coletada. Podem-se utilizar *swabs* retais, visto que oferecem a maior taxa de isolamento bem-sucedido durante a fase aguda da doença. As hemoculturas são positivas em menos de 5% dos casos, porém devem ser efetuadas se o paciente apresentar um quadro clínico de sepse grave.

Além do rápido processamento, o uso de diversos meios aumenta a probabilidade de isolamento bem-sucedido do microrganismo: um meio não seletivo, como ágar-lactose bromocresol-púrpura; meio de baixa seletividade, como o meio de MacConkey ou eosina-azul de metileno; e um meio de alta seletividade, como o meio de Hektoen, *Salmonella-Shigella*, ou ágar xilose-lisina-desoxicolato. Após incubação nesses meios durante 12 a 18 horas a 37°C, as shigelas aparecem como colônias não fermentadoras de lactose, com diâmetro de 0,5 a 1 mm e superfície lisa convexa e translúcida. As colônias suspeitas em meio não seletivo ou de baixa seletividade podem ser repicadas em meio de alta seletividade antes de sua identificação específica ou identificação direta por sistemas comerciais padronizados com base em quatro características principais: positividade para glicose (habitualmente sem produção de gás), negatividade para lactose, negatividade para H_2S e ausência de motilidade. A seguir, os quatro sorogrupos de *Shigella* (A-D) podem ser diferenciados por características adicionais. Essa abordagem requer mais tempo e aumenta a dificuldade no processo de identificação; entretanto, após estabelecimento do diagnóstico, deve-se considerar o uso de métodos sorológicos (p. ex., aglutinação em lâmina, com antissoros específicos de grupo e, a seguir, específicos de tipo). Os antissoros específicos de grupo estão amplamente disponíveis; em contrapartida, devido ao grande número de sorotipos e subsorotipos, os antissoros específicos de tipo são raros e de maior custo e, portanto, limitam-se, com frequência, a laboratórios de referência.

TRATAMENTO SHIGELOSE

SUSCETIBILIDADE DA *SHIGELLA* AOS ANTIBIÓTICOS

A shigelose, por ser uma doença êntero-invasiva, requer tratamento antibiótico. Entretanto, desde meados da década de 1960, a resistência crescente a múltiplos fármacos tem sido um fator dominante nas decisões de tratamento. As taxas de resistência são altamente dependentes da área geográfica. A disseminação clonal de determinadas cepas e a transferência horizontal de determinantes de resistência, em particular por meio de plasmídeos e transpósons, contribuem para a resistência dos microrganismos a múltiplos fármacos. O estado global atual – isto é, taxas elevadas de resistência aos antibióticos clássicos de primeira linha, como a amoxicilina – levou a uma rápida mudança para as quinolonas, como o ácido nalidíxico. Entretanto, a resistência a essas quinolonas de geração inicial também emergiu e propagou-se rapidamente em decorrência de mutações cromossômicas, afetando a DNA girase e a topoisomerase IV; essa resistência exigiu o uso de quinolonas de geração mais avançada como antibióticos de primeira linha em muitas áreas. Por exemplo, uma revisão da história de resistência da *Shigella* a antibióticos na Índia constatou que, após a sua introdução no final da década de 1980, as quinolonas de segunda geração, norfloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino, foram altamente efetivas no tratamento da shigelose, incluindo casos provocados por cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 resistentes a múltiplos fármacos. Entretanto, pesquisas de surtos subsequentes na Índia e em Bangladesh detectaram uma resistência ao norfloxacino, ao ciprofloxacino e ao ofloxacino em 5% das cepas isoladas. A incidência de resistência a múltiplos fármacos segue paralelamente ao uso disseminado e descontrolado de antibióticos e requer o uso racional de fármacos efetivos.

TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DA SHIGELOSE (QUADRO 191.1)

Devido à pronta transmissibilidade da *Shigella*, as recomendações atuais de saúde pública nos EUA consistem no tratamento de todos os casos com antibióticos. O ciprofloxacino é recomendado como terapia de primeira linha. Vários outros fármacos foram testados e demonstraram ser efetivos, incluindo a ceftriaxona, a azitromicina, o pivmecilinam e algumas quinolonas de quinta geração. Enquanto as infecções causadas por *Shigella* não *dysenteriae* em indivíduos imunocompetentes são rotineiramente tratadas com um ciclo de três dias de antibióticos, recomenda-se que as infecções por *S. dysenteriae* tipo 1 sejam tratadas durante cinco dias, e que as infecções causadas por *Shigella* em pacientes imunocomprometidos sejam tratadas durante 7 a 10 dias.

QUADRO 191.1 **TRATAMENTO ANTIMICROBIANO RECOMENDADO NA SHIGELOSE**

	Posologia		
Agente antimicrobiano	**Crianças**	**Adultos**	**Limitações:**
Primeira linha			

Ciprofloxacino	15 mg/kg 2x/dia, durante três dias, VO	500 mg	
Segunda linha			
Pivmecilinam	20 mg/kg 4x/dia, durante cinco dias, VO	100 mg	Custo Sem formulação pediátrica Administração frequente Resistência crescente
Ceftriaxona	50 a 100 mg/kg 1x/dia IM, durante 2 a 5 dias	–	Eficácia não validada Deve ser injetada
Azitromicina	6 a 20 mg/kg 1x/dia, durante 1 a 5 dias, VO	1-1,5 g	Custo Eficácia não validada Concentração inibitória mínima próxima da concentração sérica Rápido aparecimento de resistência, que se dissemina para outras bactérias

Fonte: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (www.who.int/cholera/publications/shigellosis/en/).
Abreviações: IM, intramuscular; VO, via oral.

O tratamento da shigelose deve ser adaptado ao contexto clínico, com o reconhecimento de que os pacientes mais frágeis são crianças com menos de 5 anos de idade, as quais representam dois terços de todos os casos no mundo inteiro. Existem poucos dados sobre o uso das quinolonas em crianças, porém a disenteria induzida por *Shigella* constitui uma indicação bem reconhecida para o seu uso. A meia-vida do ciprofloxacino é mais longa em lactentes do que em indivíduos de mais idade. Em geral, a dose de ciprofloxacino geralmente recomendada para crianças é de 30 mg/kg/dia, divididos em duas doses. Os adultos que vivem em áreas com altos padrões de higiene tendem a desenvolver uma doença mais leve e de duração mais curta, enquanto os lactentes em áreas endêmicas podem desenvolver disenteria grave e, algumas vezes, fatal. No primeiro contexto, o tratamento continua sendo mínimo, e, com frequência, obtém-se uma prova bacteriológica de infecção após a resolução dos sintomas; na segunda situação, o tratamento antibiótico e as medidas mais agressivas, incluindo, possivelmente, ressuscitação, são frequentemente necessários.

REIDRATAÇÃO E NUTRIÇÃO

A infecção por *Shigella* raramente provoca desidratação significativa. Os casos que necessitam de reidratação agressiva (particularmente nos países industrializados) são raros. Nos países em desenvolvimento, a desnutrição continua sendo o principal indicador de morte relacionada à diarreia, ressaltando a importância da nutrição no tratamento inicial. A reidratação deve ser oral, a não ser que o paciente esteja comatoso ou em choque. Devido à melhor eficiência da solução de reidratação oral de osmolaridade reduzida (especialmente para crianças com diarreia aguda não causada por cólera), a OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) recomendam, habitualmente, uma solução-padrão de 245 mOsm/L (75 mmol/L de sódio, 65 mmol/L de cloreto, 75 mmol/L de glicose (anidra), 20 mmol/L de potássio, 10 mmol/L de citrato). Na shigelose, o transporte acoplado de sódio à glicose pode ser afetado de modo variável, porém o tratamento com reidratação oral continua sendo a forma de reidratação mais fácil e mais eficiente, sobretudo nos casos graves.

A nutrição deve ser iniciada o mais cedo possível após completar a reidratação inicial. A reintrodução precoce da alimentação é segura, bem tolerada e clinicamente benéfica. Como o aleitamento materno diminui as perdas diarreicas e a necessidade de reidratação oral em lactentes, deve ser mantido na ausência de contraindicações (p. ex., infecção materna pelo HIV).

TRATAMENTO SINTOMÁTICO INESPECÍFICO

Os agentes de antimotilidade foram implicados na febre prolongada que ocorreu em voluntários com shigelose. Suspeita-se que esses agentes possam aumentar o risco de megacólon tóxico, e acredita-se que tenham sido responsáveis pela SHU em crianças infectadas por cepas de EHEC. Por motivos de segurança, é melhor evitar o uso de agentes de antimotilidade na diarreia sanguinolenta.

TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES

Não existe nenhum consenso a respeito do melhor tratamento para o megacólon tóxico. O paciente deve ser examinado frequentemente por uma equipe clínica e cirúrgica. A anemia, a desidratação e os déficits eletrolíticos (particularmente a hipopotassemia) podem agravar a atonia colônica e devem ser tratados ativamente. A aspiração nasogástrica ajuda a desinflar o cólon. A nutrição parenteral não demonstrou ser benéfica. A febre que persiste por mais de 48 a 72 horas levanta a possibilidade de perfuração local ou abscesso. A maioria dos estudos recomenda a colectomia caso a distensão colônica persista depois de 48 a 72 horas. Entretanto, alguns médicos recomendam a continuação do tratamento clínico por um período de até sete dias quando o paciente parece estar melhorando clinicamente a despeito do megacólon persistente sem perfuração livre. A perfuração intestinal, seja ela isolada ou como complicação do megacólon tóxico, exige tratamento cirúrgico e suporte clínico intensivo.

O prolapso retal deve ser tratado o mais rápido possível. Com o uso de luvas cirúrgicas e um tecido úmido, morno e macio, o profissional de saúde, com o paciente em posição genupeitoral, reintroduz o reto prolapsado em sua posição. Se o edema da mucosa retal for evidente (dificultando a reintegração), pode ser osmoticamente reduzido pela aplicação de gaze impregnada em solução morna de sulfato de magnésio saturado. Com frequência, o prolapso retal sofre recidiva, porém geralmente regride com a resolução da disenteria.

A SHU deve ser tratada com restrição hídrica, incluindo interrupção da solução de reidratação oral e alimentação rica em potássio. Em geral, há necessidade de hemofiltração.

PREVENÇÃO

Recomenda-se a lavagem das mãos após a defecação ou manipulação das fezes de crianças e antes do manuseio de alimentos. A descontaminação das fezes (p. ex., com hipoclorito de sódio), juntamente com um protocolo de limpeza para a equipe médica, bem como para os pacientes, demonstrou ter utilidade comprovada, limitando a disseminação da infecção durante surtos de *Shigella*. Idealmente, os pacientes devem ter uma coprocultura negativa para que sua infecção seja considerada curada. As recidivas são raras se as medidas terapêuticas e preventivas forem corretamente implementadas.

Embora várias possíveis vacinas vivas atenuadas orais e de subunidades parenterais tenham sido produzidas e estejam em fase de estudos clínicos, não se dispõe, no momento atual, de nenhuma vacina contra a shigelose. Devido à rápida progressão da resistência da *Shigella* a antibióticos, em particular, a necessidade de uma vacina é urgente.

192

Infecções por *Campylobacter* e microrganismos relacionados

Martin J. Blaser

DEFINIÇÃO

As bactérias do gênero *Campylobacter* e dos gêneros relacionados *Arcobacter* e *Helicobacter* (**Cap. 188**) causam uma variedade de condições inflamatórias. Embora as doenças diarreicas agudas sejam mais comuns, esses microrganismos podem provocar infecções em quase todas as partes do corpo, sobretudo em hospedeiros imunocomprometidos, e essas infecções podem ter sequelas não supurativas tardias. A designação *Campylobacter* provém do grego e significa “bastão curvo”, referindo-se à morfologia do microrganismo semelhante a um vibrião.

ETIOLOGIA

Os microrganismos *Campylobacter* são bastonetes Gram-negativos móveis, curvos e que não formam esporos. Originalmente conhecidos como *Vibrio fetus*, esses bacilos foram reclassificados como novo gênero em 1973, após o reconhecimento de sua diferença em relação aos outros vibriões. Desde então, foram identificadas mais de 15 espécies. Na atualidade, essas espécies são divididas em três gêneros: *Campylobacter, Arcobacter* e *Helicobacter*. Nem todas as espécies são patógenos de seres humanos. Os patógenos humanos são divididos em dois grupos principais: os que causam primariamente doença diarreica e aqueles que provocam infecção extraintestinal. O principal patógeno diarreico é o *Campylobacter jejuni*, que responde por 80 a 90% de todos os casos de doença reconhecida causada por *Campylobacter* e gêneros relacionados. Outros microrganismos que causam diarreia incluem *Campylobacter coli, Campylobacter upsaliensis, Campylobacter lari, Campylobacter hyointestinalis, Campylobacter fetus, Arcobacter butzleri, Arcobacter cryaerophilus, Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae*. As duas espécies de *Helicobacter* que provocam doença diarreica, *H. cinaedi* e *H. fennelliae*, são microrganismos intestinais, mais do que gástricos; quanto às características clínicas das doenças que causam, essas espécies assemelham-se mais estreitamente ao *Campylobacter* do que ao *Helicobacter pylori* (**Cap. 188**) e, assim, são consideradas neste capítulo. A importância patogênica do *Campylobacter concisus, Campylobacter ureolyticus, Campylobacter troglodytis* e

Campylobacter pyloridis não está determinada. Uma nova subespécie – *C. fetus* subespécie *testudinum* – foi descrita, principalmente em países asiáticos; sua grande semelhança com cepas isoladas de répteis sugere uma origem alimentar.

A principal espécie que provoca doenças extraintestinais é o *C. fetus*. Entretanto, qualquer um dos agentes diarreicos anteriormente citados também pode causar infecção sistêmica ou localizada, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Esses microrganismos microaerófilos, que não são aeróbios nem anaeróbios estritos, estão adaptados para sobreviver na camada mucosa gastrintestinal. Este capítulo irá enfocar o *C. jejuni* e *C. fetus* como principais patógenos e protótipos de seus grupos. As características essenciais da infecção estão relacionadas de acordo com a espécie (excluindo o *C. jejuni*, que é descrito de modo detalhado no texto adiante) no **Quadro 192.1**.

QUADRO 192.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR *CAMPYLOBACTER* "ATÍPICO" E ESPÉCIES RELACIONADAS IMPLICADAS COMO CAUSAS DE DOENÇA HUMANA

Espécies	**Manifestações clínicas comuns**	**Manifestações clínicas menos comuns**	**Informações adicionais**
Campylobacter coli	Febre, diarreia, dor abdominal	Bacteremia[a]	Clinicamente indistinguível de *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Bacteremia,[a] sepse, meningite, infecções vasculares	Diarreia, febre recorrente	Habitualmente não isolado de meios contendo cefalotina ou incubado a 42°C
Campylobacter upsaliensis	Diarreia aquosa, febre baixa, dor abdominal	Bacteremia, abscessos	Isolamento difícil devido à sensibilidade à cefalotina
Campylobacter lari	Dor abdominal, diarreia	Colite, apendicite	Gaivotas frequentemente colonizadas; em geral, o microrganismo é transmitido a seres humanos por meio da água contaminada
Campylobacter hyointestinalis	Diarreia aquosa ou sanguinolenta, vômitos, dor abdominal	Bacteremia	Provoca enterite proliferativa em suínos
Helicobacter fennelliae	Diarreia leve crônica, cólicas abdominais, proctite	Bacteremia[a]	Mais bem tratada com fluoroquinolonas
Helicobacter cinaedi	Diarreia leve crônica, cólicas abdominais, proctite	Bacteremia[a]	Mais bem tratada com fluoroquinolonas; identificado em *hamsters* sadios
Campylobacter jejuni subespécie *doylei*	Diarreia	Gastrite crônica, bacteremia[b]	Papel incerto como patógeno humano
Arcobacter cryaerophilus	Diarreia	Bacteremia	Cultivado em condições aeróbias
Arcobacter butzleri	Febre, diarreia, dor abdominal, náuseas	Bacteremia, apendicite	Cultivado em condições aeróbias; enzoótico em primatas não humanos

Campylobacter sputorum	Abscessos pulmonares, perianais, inguinais e axilares; diarreia	Bacteremia	Três biovares clinicamente relevantes: *sputorum*, *faecalis* e *paraureolyticus*

[a]Em hospedeiros imunocomprometidos, particularmente indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). [b]Em crianças.
Fonte: Adaptado de BM Allos, MJ Blaser: Clin Infect Dis 20:1092, 1995.

EPIDEMIOLOGIA

Os *Campylobacter* são encontrados no trato gastrintestinal de muitos animais utilizados para alimentação (incluindo aves, gado bovino, ovinos e suínos) e muitos animais domésticos (incluindo pássaros, cães e gatos). Em geral, esses microrganismos não causam doença nos animais hospedeiros. Na maioria dos casos, são transmitidos aos seres humanos em produtos alimentares crus ou malcozidos, ou por meio de contato direto com animais infectados. Nos EUA e em outros países desenvolvidos, a ingestão de aves domésticas contaminadas que não foram cozidas o suficiente constitui o modo de aquisição mais comum (30 a 70% dos casos). Outros modos incluem a ingestão de leite cru (não pasteurizado) ou água não tratada, contato com animais domésticos infectados, viagem para países em desenvolvimento (os *Campylobacter* sendo as principais causas de diarreia dos viajantes; **Caps. 149 e 160**), contato sexual oral-anal e (ocasionalmente) contato com um caso-índice com incontinência fecal (p. ex., bebês).

As infecções por *Campylobacter* são comuns. Diversos estudos indicam que, nos EUA, a doença diarreica causada por *Campylobacter* é mais comum do que a causada por *Salmonella* e *Shigella* juntas. As infecções ocorrem durante o ano inteiro, porém sua incidência atinge um pico durante o verão e no início do outono. Indivíduos de todas as idades são acometidos; todavia, as taxas de ataque por *C. jejuni* são mais altas entre crianças pequenas e adultos jovens, enquanto as de *C. fetus* são mais altas nos extremos de idade. As infecções sistêmicas causadas por *C. fetus* (e por outros *Campylobacter* e espécies relacionadas) são mais comuns entre hospedeiros imunocomprometidos. Os indivíduos com risco elevado incluem aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), hipogamaglobulinemia, neoplasia, doença hepática, diabetes melito e aterosclerose generalizada, bem como recém-nascidos e mulheres grávidas. Entretanto, mulheres não grávidas e aparentemente sadias desenvolvem, em certas ocasiões, bacteremia transitória por *Campylobacter* como parte de uma doença gastrintestinal.

Por outro lado, em muitos países em desenvolvimento, as infecções por *C. jejuni* são hiperendêmicas, sendo as taxas mais altas observadas entre crianças com menos de 2 anos de idade. As taxas de infecção declinam com a idade, assim como a relação entre doença e infecção. Essas observações sugerem que a exposição frequente ao *C. jejuni* leva à aquisição de imunidade.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

As infecções por *C. jejuni* podem ser subclínicas, sobretudo em hospedeiros em países em desenvolvimento que tiveram múltiplas infecções prévias e que, portanto, são parcialmente imunes. As infecções sintomáticas ocorrem principalmente em 2 a 4 dias (variação de 1-7 dias) após exposição ao microrganismo no alimento ou na água. Os locais de lesão tecidual incluem jejuno, íleo e cólon. As biópsias revelam uma reação inflamatória inespecífica aguda, com neutrófilos, monócitos e eosinófilos na lâmina própria, bem como lesão do epitélio, incluindo perda de muco, degeneração glandular e abscessos das criptas. Os achados da biópsia podem ser compatíveis com a doença de Crohn ou a retocolite ulcerativa, porém essas doenças inflamatórias crônicas “idiopáticas” não devem ser diagnosticadas, a não ser que tenha sido excluída a colite infecciosa, *incluindo, especificamente,* a decorrente de infecção por espécies de *Campylobacter* e microrganismos relacionados.

A elevada frequência de infecções por *C. jejuni* e sua gravidade e recorrência entre pacientes com hipogamaglobulinemia sugerem que os anticorpos são importantes na imunidade protetora. A patogênese da infecção permanece incerta. Tanto a motilidade da cepa quanto sua capacidade de adesão aos tecidos do hospedeiro parecem favorecer a doença; todavia, as enterotoxinas e citotoxinas clássicas (embora tenham sido descritas e incluam a toxina distensora citoletal, ou CDT) não parecem desempenhar um papel significativo na lesão tecidual ou na produção de doença. Os microrganismos já foram visualizados dentro do epitélio, embora em números baixos. A documentação de uma resposta tecidual significativa e, em certas ocasiões, de bacteremia por *C. jejuni* também sugere que a invasão tecidual é clinicamente significativa, e os estudos realizados *in vitro* são compatíveis com essa característica patogênica.

A patogênese das infecções por *C. fetus* é mais bem definida. Praticamente todos os isolados clínicos de *C. fetus* possuem uma estrutura proteinácea semelhante a uma cápsula (uma camada S), a qual torna o microrganismo resistente à destruição e opsonização mediadas pelo complemento. Em consequência, o *C. fetus* pode causar bacteremia e estabelecer residência em locais além do trato intestinal. A capacidade do microrganismo de mudar as proteínas expressas na camada S – um fenômeno que resulta em variabilidade antigênica – pode contribuir para a cronicidade e a elevada taxa de recorrência das infecções por *C. fetus* em hospedeiros comprometidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das infecções por *Campylobacter* e pelas espécies relacionadas de *Arcobacter* e *Helicobacter* intestinal, as quais causam doença entérica, parecem ser muito semelhantes. O *C. jejuni* pode ser considerado o protótipo, em parte pelo fato de ser incomparavelmente o patógeno entérico mais comum no grupo. Com frequência, ocorre um pródromo de febre, cefaleia, mialgia e/ou mal-estar em 12 a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas diarreicos. Os sinais e os sintomas mais comuns da fase intestinal consistem em diarreia, dor abdominal e febre. O grau da diarreia varia de várias evacuações de fezes amolecidas até fezes nitidamente sanguinolentas; a maioria dos pacientes que procuram assistência médica apresenta ≥ 10 evacuações no pior dia da doença. A dor abdominal geralmente consiste em cólicas e pode ser o sintoma mais proeminente. Em geral, a dor é generalizada, mas pode tornar-se localizada; a infecção por *C. jejuni* pode provocar pseudoapendicite. A febre pode ser a única manifestação inicial da infecção pelo *C. jejuni*, uma situação que simula os estágios iniciais da febre tifoide. As crianças pequenas febris podem apresentar convulsões. Em geral, a enterite por *Campylobacter* é autolimitada; todavia, os sintomas persistem por mais de uma semana em 10 a 20% dos pacientes que procuram assistência médica, e ocorrem recidivas clínicas em 5 a 10% desses pacientes não tratados. Estudos de epidemia de fonte comum indicam que comumente podem ocorrer doenças mais leves ou infecções assintomáticas.

O *C. fetus* pode causar uma doença diarreica semelhante àquela causada pelo *C. jejuni*, particularmente em hospedeiros normais. Esse microrganismo também pode provocar diarreia intermitente ou dor abdominal inespecífica, sem sinais de localização. As sequelas são incomuns, e o desfecho é benigno. O *C. fetus* também pode causar doença sistêmica recidivante prolongada (com febre, calafrios e mialgias) que não tem nenhuma fonte primária óbvia; essa manifestação é mais comum entre hospedeiros comprometidos. A disseminação secundária para um órgão (p. ex., meninges, cérebro, osso, trato urinário ou tecido mole) complica a evolução, podendo ser fulminante. As infecções pelo *C. fetus* exibem tropismo para os tecidos vasculares: podem ocorrer endocardite, aneurisma micótico e tromboflebite séptica. A infecção durante a gestação frequentemente leva à morte fetal. Diversas espécies de *Campylobacter* e *H. cinaedi* podem causar celulite recorrente com febre e bacteremia em hospedeiros imunocomprometidos.

COMPLICAÇÕES

Exceto no caso da infecção pelo *C. fetus*, a bacteremia é incomum e surge, com mais frequência, em hospedeiros imunocomprometidos, bem como nos extremos de idade. Foram observados três padrões de infecção extraintestinal: (1) bacteremia transitória no hospedeiro normal com enterite (evolução benigna, não havendo necessidade de nenhum tratamento específico); (2) bacteremia duradoura ou infecção focal no hospedeiro normal (bacteremia em decorrência de enterite, com resposta satisfatória dos pacientes ao tratamento antimicrobiano); e (3) bacteremia duradoura ou infecção focal em hospedeiro imunocomprometido. A enterite pode não estar clinicamente aparente. O tratamento antimicrobiano, que possivelmente deve ser prolongado, é necessário para a supressão ou a cura da infecção.

As infecções por *Campylobacter, Arcobacter* e pelo Helicobacter intestinal em pacientes com Aids ou com hipogamaglobulinemia podem ser graves, persistentes e extraintestinais; é comum a ocorrência de recidiva após a cessação do tratamento. Os pacientes com hipogamaglobulinemia também podem desenvolver osteomielite e exantema semelhante à erisipela ou à celulite.

As complicações supurativas locais da infecção consistem em colecistite, pancreatite e cistite; as complicações distantes incluem meningite, endocardite, artrite, peritonite, celulite e aborto séptico. Todas essas complicações são raras, exceto nos hospedeiros imunocomprometidos. Em certas ocasiões, a infecção aguda é complicada por hepatite, nefrite intersticial e síndrome hemolítico-urêmica. Pode-se verificar o desenvolvimento de artrite reativa e outras queixas reumatológicas várias semanas após a infecção, particularmente em indivíduos com o fenótipo antígeno leucocitário humano (HLA)-B27. As infecções por *Campylobacter* são raramente seguidas de síndrome de Guillain-Barré ou de sua variante de Miller Fisher (polineuropatia craniana) – isto é, 1 em cada 1.000 a 2.000 casos ou, para determinados sorotipos de *C. jejuni* (como O19), 1 em cada 100 a 200 casos. Apesar da baixa frequência dessa complicação, estima-se, atualmente, que as infecções por *Campylobacter,* em virtude de sua elevada incidência, podem desencadear 20 a 40% de todos os casos de síndrome de Guillain-Barré. A presença de lipopolissacarídeos sialilatados em cepas de *C. jejuni* é uma forma de mimetismo molecular que promove o reconhecimento autoimune das moléculas de superfícies celulares sialilatadas em axônios. A infecção assintomática por *Campylobacter* também pode desencadear a síndrome de Guillain-Barré. A doença imunoproliferativa do intestino delgado (*doença da cadeia alfa)*, uma forma de linfoma originada no tecido linfoide associado à mucosa do intestino delgado, tem sido associada a *C. jejuni*; o tratamento antimicrobiano resultou em acentuada melhora clínica.

DIAGNÓSTICO

Nos pacientes com enterite por *Campylobacter*, as contagens de leucócitos no sangue periférico refletem a gravidade do processo inflamatório. Entretanto, as fezes de quase todos os pacientes infectados por *Campylobacter* que procuram assistência médica nos EUA contêm leucócitos ou eritrócitos. Os esfregaços de amostras fecais com coloração de Gram ou de Wright devem ser examinados em todos os casos suspeitos. Quando há suspeita de diagnóstico de enterite por *Campylobacter* com bases nos achados que indicam diarreia inflamatória (febre, leucócitos fecais), o médico pode solicitar, ao laboratório de microbiologia, a busca dos microrganismos com morfologia vibrioide característica por meio de exame microscópico direto das fezes com coloração de Gram ou uso de microscopia de contraste de fase ou de campo escuro para identificação da motilidade “dardejante” típica dos microrganismos. A confirmação do diagnóstico de infecção por *Campylobacter* baseia-se na identificação de um isolado de culturas de fezes, sangue ou outro local. Devem-se utilizar meios específicos para *Campylobacter* para a cultura de fezes de todos os pacientes com diarreia inflamatória ou sanguinolenta. Como as espécies de *Campylobacter* são fastidiosas, não costumam ser isoladas sem que sejam utilizados meios seletivos ou outras técnicas seletivas. Nem todos os meios são igualmente úteis para o isolamento da ampla variedade de cepas de *Campylobacter*; por conseguinte, a incapacidade de isolar esses microrganismos das fezes não exclui por completo a sua presença. Técnicas de reação em cadeia da polimerase espécie-específicas foram desenvolvidas para facilitar o diagnóstico exato. A detecção dos microrganismos nas fezes quase sempre implica uma infecção; existe um breve período de estado de portador fecal pós-convalescente, porém nenhum comensalismo óbvio nos seres humanos. Em contraste, o *Campylobacter sputorum* e microrganismos relacionados encontrados na cavidade oral são comensais que apenas raramente demonstram importância patogênica. Devido aos baixos níveis de atividade metabólica das espécies de *Campylobacter* nos meios padrões de hemocultura, pode ser difícil detectar a bacteremia por *Campylobacter*, a não ser que o laboratorista esteja verificando resultados positivos baixos em ensaios quantitativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sintomas de enterite por *Campylobacter* não são raros o suficiente para diferenciar essa doença daquela causada por *Salmonella, Shigella, Yersinia* e outros patógenos. A combinação de febre e leucócitos ou eritrócitos fecais indica diarreia inflamatória, e o diagnóstico definitivo baseia-se na cultura ou na demonstração dos microrganismos característicos em esfregaços fecais corados. De modo semelhante, a doença extraintestinal por *Campylobacter* é diagnosticada por cultura. Deve-se suspeitar de infecção por *Campylobacter* no contexto do aborto séptico e também da infecção por *C. fetus,* especificamente no contexto da tromboflebite séptica. É importante reiterar que (1) a apresentação da enterite por *Campylobacter* pode simular a da retocolite ulcerativa ou da doença de Crohn, (2) a enterite por *Campylobacter* é muito mais comum do que as últimas duas (em particular entre adultos jovens), e (3) a biópsia pode não ser capaz de diferenciar essas entidades. Por conseguinte, o diagnóstico de doença inflamatória intestinal apenas deve ser estabelecido quando for excluída a infecção por *Campylobacter*, sobretudo em indivíduos com história de viagem ao exterior, contato significativo com animais, imunodeficiência ou exposição implicando alto risco de transmissão.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR *CAMPYLOBACTER*

A reposição hidreletrolítica é central no tratamento das doenças diarreicas **(Cap. 160)**. Até mesmo nos pacientes que procuram assistência médica com enterite por *Campylobacter*, nem todos se beneficiam claramente do tratamento antimicrobiano específico. As indicações para o tratamento incluem febre alta, diarreia sanguinolenta, diarreia intensa, persistência por mais de uma semana e agravamento dos sintomas. O esquema de escolha consiste em um ciclo de 5 a 7 dias de eritromicina (250 mg via oral [VO] quatro vezes ao dia ou – para crianças – 30 a 50 mg/kg/dia, em doses fracionadas). Tanto os estudos clínicos realizados quanto os testes de sensibilidade *in vitro* indicam que outros macrolídeos, incluindo a azitromicina (esquema de um ou três dias), também são agentes terapêuticos úteis. Um esquema alternativo para adultos consiste em ciprofloxacino (500 mg VO duas vezes ao dia) ou outra fluoroquinolona durante 5 a 7 dias; todavia, a resistência a essa classe de fármacos, bem como às tetraciclinas, é substancial; cerca de 22% dos isolados nos Estados Unidos em 2010 eram resistentes ao ciprofloxacino. Como a resistência aos macrolídeos costuma ser muito menos comum (< 10%), esses são os agentes empíricos de escolha. Os pacientes infectados por cepas resistentes a antibióticos correm maior risco de desfechos adversos. Não se recomenda o uso de agentes antimotilidade, os quais podem prolongar a duração dos sintomas e têm sido associados ao megacólon tóxico e à morte.

Para as infecções sistêmicas, o tratamento com gentamicina (1,7 mg/kg intravenoso [IV], a cada 8 h, após uma dose de ataque de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV, a cada 6 h) ou cloranfenicol (50 mg/kg/dia IV, em três ou quatro doses fracionadas) deve ser iniciado empiricamente; todavia, a seguir, deve-se efetuar um teste de sensibilidade. O ciprofloxacino e a amoxicilina/clavulanato são agentes alternativos para cepas sensíveis. Na ausência de imunocomprometimento ou de infecções endovasculares, o tratamento deve ser ministrado por 14 dias. Para pacientes imunocomprometidos com infecções sistêmicas causadas por *C. fetus* e para aqueles com infecções endovasculares, costuma ser necessário um tratamento prolongado (por um período de até quatro semanas). Para as infecções recorrentes em hospedeiros imunocomprometidos, o tratamento/profilaxia permanente é algumas vezes necessário.

PROGNÓSTICO

Quase todos os pacientes recuperam-se por completo da enterite por *Campylobacter*, seja de modo espontâneo ou após tratamento antimicrobiano. A depleção de volume provavelmente contribui para as poucas mortes notificadas. Conforme assinalado anteriormente, alguns pacientes desenvolvem artrite reativa ou síndrome de Guillain-Barré ou suas variantes. A infecção sistêmica por *C. fetus* é muito mais frequentemente fatal do que aquela causada por espécies relacionadas; essa maior taxa de mortalidade reflete, em parte, a população acometida. O prognóstico depende da rapidez com que o tratamento apropriado é instituído. Os hospedeiros sadios sob os demais aspectos em geral sobrevivem às infecções por *C. fetus* sem quaisquer sequelas. Com frequência, os hospedeiros imunocomprometidos apresentam infecções recorrentes e/ou potencialmente fatais devido a uma variedade de espécies de *Campylobacter*.

193

Cólera e outras vibrioses

Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

Os membros do gênero *Vibrio* causam diversas síndromes infecciosas importantes. Entre elas, a síndrome clássica é representada pelo cólera, uma doença diarreica devastadora causada pelo *Vibrio cholerae*, que foi responsável por sete pandemias globais e por muito sofrimento nos últimos dois séculos. O cólera epidêmico continua sendo uma preocupação de saúde pública significativa no mundo em desenvolvimento atual. Outras vibrioses causadas por outras espécies de *Vibrio* incluem síndromes de diarreia, infecção de tecidos moles ou sepse primária. Todas as espécies de *Vibrio* são bastonetes Gram-negativos curvos, altamente móveis e anaeróbios facultativos, com um ou mais flagelos. Na natureza, os vibriões residem mais comumente em rios com marés e em baías em condições de salinidade moderada. Proliferam nos meses de verão, quando a temperatura da água ultrapassa 20°C. Como seria esperado, as doenças que eles causam também aumentam de frequência durante os meses de calor.

CÓLERA

DEFINIÇÃO

O cólera é uma doença diarreica aguda que pode, em questão de horas, produzir desidratação rapidamente progressiva e profunda, levando à morte. Por conseguinte, o *cholera gravis* (a forma grave) é uma doença muito temida, particularmente em sua manifestação epidêmica. Felizmente, a reposição hídrica imediata e vigorosa e a assistência de suporte podem evitar a elevada taxa de mortalidade historicamente associada ao cólera. Embora tenha sido ocasionalmente aplicado a qualquer doença diarreica secretora gravemente desidratante, de etiologia infecciosa ou não, o termo *cólera* refere-se, hoje, à doença causada pelo *V. cholerae* do sorogrupo O1 ou O139 – isto é, os sorogrupos com potencial epidêmico.

MICROBIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A espécie *V. cholerae* é classificada em mais de 200 sorogrupos, com base nos determinantes de carboidrato de seus antígenos O de lipopolissacarídeo (LPS). Embora alguns sorogrupos de *V. cholerae* não O1 (cepas que não sofrem aglutinação em antissoros contra o antígeno do grupo O1) tenham causado, em certas ocasiões, surtos esporádicos de diarreia, o sorogrupo O1 foi, até o aparecimento do sorogrupo O139, em 1992, a causa exclusiva do cólera epidêmico. Distinguem-se dois biotipos de *V. cholerae* O1, o clássico e o EI Tor. Cada biotipo é, ainda, subdividido em dois sorotipos, denominados *Inaba* e *Ogawa.*

O hábitat do *V. cholerae* é a água salgada costeira e os estuários salobros, onde o microrganismo vive em estreita relação com o plâncton. O *V. cholerae* também pode existir na água doce na presença de nutrientes adequados e calor. Os seres humanos tornam-se infectados casualmente; entretanto, uma vez infectados, podem atuar como veículos de disseminação. A ingestão de água contaminada por fezes humanas constitui o meio mais comum de aquisição do *V. cholerae.* O consumo de alimentos contaminados também pode contribuir para a disseminação. Não existe nenhum reservatório animal conhecido. Embora a dose infectante seja relativamente alta, é acentuadamente reduzida em indivíduos com hipocloridria, nos que fazem uso de antiácidos, e quando a acidez gástrica é tamponada por uma refeição. O cólera é predominantemente uma doença pediátrica em áreas endêmicas; todavia, acomete da mesma forma adultos e crianças quando recém-introduzido em determinada população. Nas áreas endêmicas, a carga da doença com frequência é maior durante nas “estações do cólera” associadas a altas temperaturas, chuvas fortes e inundações, embora o cólera possa ocorrer o ano todo. Por motivos ainda não explicados, a suscetibilidade ao cólera é significativamente influenciada pelo grupo sanguíneo ABO; os indivíduos com sangue de tipo O correm maior risco de doença grave quando infectados, enquanto os do tipo AB têm menor risco.

O cólera é nativo do delta do Ganges no subcontinente indiano. Desde 1817, ocorreram sete pandemias globais. A pandemia atual (a sétima) – a primeira foi causada pelo biotipo EI Tor – começou na Indonésia, em 1961, e propagou-se em ondas seriadas por toda a Ásia, conforme o *V. cholerae* EI Tor substituía o biotipo clássico endêmico, o que se acredita que tenha causado as seis pandemias prévias. No início da década de 1970, o cólera causado por EI Tor eclodiu na África, causando grandes epidemias antes de se tornar um problema endêmico persistente. Na atualidade, mais de 90% dos casos de cólera notificados anualmente à Organização Mundial de Saúde (OMS) são da África **(Fig. 193.1)**, porém a verdadeira carga da doença na África, bem como na Ásia, não é conhecida, visto que o diagnóstico é, com frequência, sindrômico, e muitos países com cólera endêmico não notificam a doença à OMS. É possível que mais de 3 milhões de casos de cólera ocorram anualmente (dos quais apenas cerca de 200.000 são notificados à OMS), resultando em mais de 100.000 mortes por ano (das quais menos de 5.000 são notificadas à OMS).

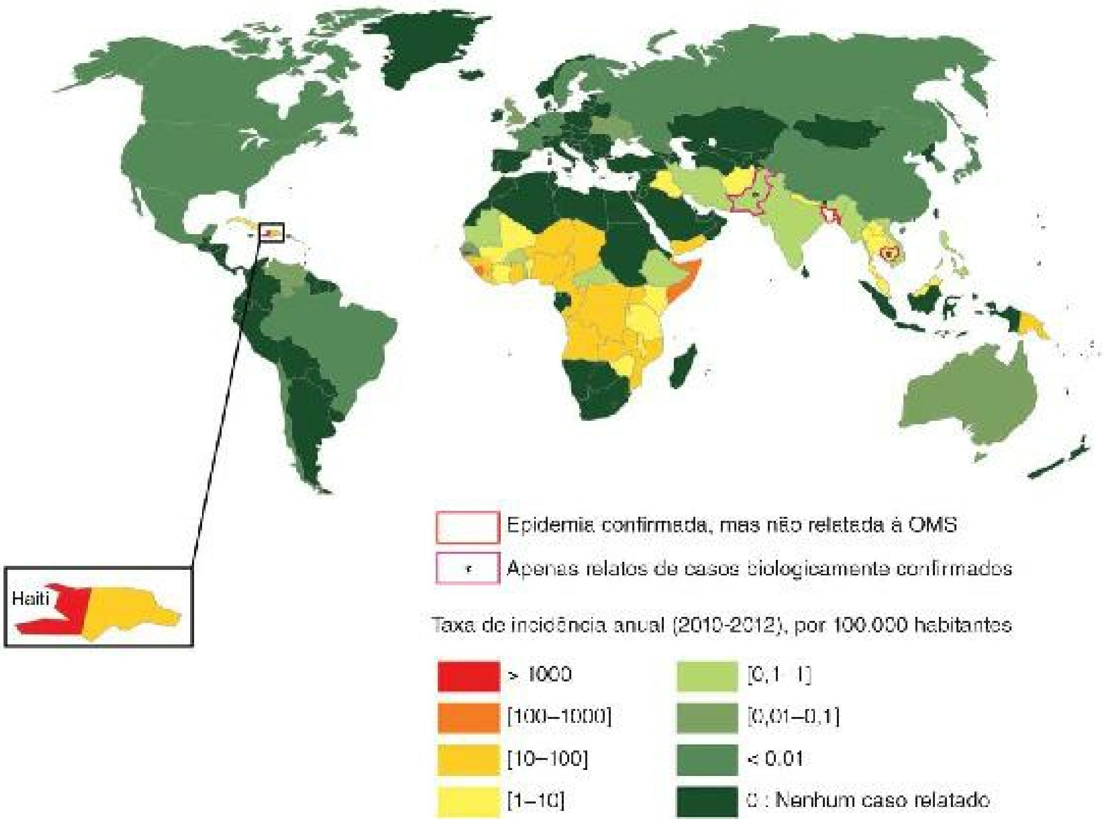
Haiti
Epidemia confirmada, mas não relatada à OMS
Apenas relatos de casos biologicamente confirmados
Taxa de incidência anual (2010-2012), por 100.000 habitantes
> 1000
[100–1000]
[10–100]
[1–10]
[0,1–1]
[0,01–0,1]
< 0.01
0 : Nenhum caso relatado

FIGURA 193.1 Distribuição mundial do cólera em 2010 a 2012. OMS, Organização Mundial de Saúde. *(Cortesia dos Drs. M. e R. Piarroux, Université de la Méditerranée, France; com autorização.)*

Depois de um século sem cólera na América Latina, a pandemia atual alcançou as Américas Central e do Sul em 1991. Após uma disseminação inicial explosiva que afetou milhões, a carga da doença diminuiu marcadamente na América Latina. Em 2010, um surto grave de cólera iniciou no Haiti, um país sem história registrada dessa doença. Várias linhas de evidências indicam que o cólera foi provavelmente introduzido no Haiti pelas forças de segurança das Nações Unidas da Ásia, sugerindo a possibilidade de que portadores assintomáticos do *V. cholerae* sejam importantes na transmissão do cólera a longas distâncias. Até o momento, o surto envolveu mais de 700.000 pessoas, resultando em milhares de mortes. A história recente do cólera tem sido pontuada por tais surtos graves, em particular entre indivíduos pobres ou desalojados. Esses surtos com frequência são precipitados pela guerra ou por outras circunstâncias que levam a uma desorganização das medidas de saúde pública. Esse foi o caso observado em campos de refugiados de Ruanda estabelecidos, em 1994, ao redor de Goma, no Zaire, e em 2008 a 2009 no Zimbabwe.

As infecções endêmicas esporádicas, causadas por cepas de V. *cholerae* O1 relacionadas com a cepa da sétima pandemia, foram reconhecidas ao longo da costa do Golfo de Louisiana e Texas, nos Estados Unidos. Em geral, essas infecções estão associadas ao consumo de moluscos e crustáceos contaminados coletados no local. Em certas ocasiões, casos registrados em locais dos EUA distantes da Costa do Golfo foram associados a frutos do mar provenientes da Costa do Golfo.

Em outubro de 1992, ocorreu um surto em larga escala de cólera clínico causado por um novo sorogrupo, O139, no sudeste da Índia. O microrganismo parece derivar do EI Tor O1, porém apresenta um LPS distinto e uma cápsula de polissacarídeo de antígeno O imunologicamente relacionada. (Os microrganismos O1 não são encapsulados.) Após uma disseminação inicial por 11 países asiáticos, o *V. cholerae* O139 foi, de novo, quase totalmente substituído por cepas O1. As manifestações clínicas da doença causada pelo *V. cholerae* O139 são indistinguíveis daquelas do cólera O1. Entretanto, a imunidade a um deles não é protetora contra o outro.

PATOGÊNESE

Em última análise, o cólera é uma doença mediada por toxina. A diarreia aquosa característica do cólera deve-se à ação da toxina do cólera, uma potente enterotoxina proteica elaborada pelo microrganismo no intestino delgado. O *pilus* corregulado pela toxina (TCP, de *toxin-coregulated pilus*), assim denominado pelo fato de a sua síntese ser regulada paralelamente com a da toxina do cólera, é essencial para a sobrevida e multiplicação do *V. cholerae* (colonização) no intestino delgado. A toxina do cólera, o TCP e vários outros fatores de virulência são regulados de modo coordenado pela ToxR. Essa proteína modula a expressão dos genes que codificam os fatores de virulência em resposta a sinais ambientais, por meio de uma cascata de proteínas reguladoras. Outros processos reguladores, incluindo respostas bacterianas à densidade da população bacteriana (em um fenômeno conhecido como *percepção do quorum*), modulam a virulência do *V. cholerae.*

Uma vez estabelecido no intestino delgado humano, o microrganismo produz a toxina do cólera, a qual consiste em um componente enzimático monomérico (a subunidade A) e uma parte pentamérica de ligação (a subunidade B). O pentâmero B liga-se ao gangliosídeo GM1, um glicolipídeo presente na superfície das células epiteliais que atua como receptor da toxina e possibilita a liberação da subunidade A ao seu alvo citosólico. A subunidade A ativada (A_1) transfere, de modo irreversível, o difosfato de adenosina (ADP)-ribose do dinucleotídeo de adenina nicotinamida à sua proteína-alvo específica, o componente regulador de ligação do trifosfato de guanosina (GTP) da adenilato ciclase. A proteína G ADP-ribosilada suprarregula a atividade da adenilato ciclase; o resultado consiste no acúmulo intracelular de altos níveis de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico. Nas células epiteliais do intestino, o AMP cíclico inibe o sistema de transporte absortivo de sódio nas células das vilosidades e ativa o sistema de transporte secretor de cloreto nas células das criptas, eventos que levam ao acúmulo de cloreto de sódio na luz intestinal. Como a água se move passivamente para manter a osmolalidade, ocorre o acúmulo de líquido isotônico na luz. Quando o volume de líquido excede a capacidade do restante do intestino de reabsorvê-lo, ocorre a diarreia aquosa. A não ser que o líquido e os eletrólitos perdidos sejam adequadamente repostos, ocorrem choque (devido à desidratação profunda) e acidose (em decorrência da perda de bicarbonato). Embora a perturbação da via da adenilato ciclase constitua o mecanismo primário pelo qual a toxina do cólera provoca secreção excessiva de líquido, a toxina também intensifica a secreção intestinal através das prostaglandinas e/ou receptores da histamina neurais.

O genoma do *V. cholerae* compreende dois cromossomos circulares. A transferência gênica lateral desempenhou um papel essencial na evolução do *V. cholerae* epidêmico. Os genes que codificam a toxina do cólera (*ctxAB*) fazem parte do genoma de um bacteriófago, CTX φ. O receptor desse fago na superfície do *V. cholerae* é o fator de colonização intestinal TCP. Como *ctxAB* faz parte de um elemento genético móvel (CTX φ), a transferência horizontal desse bacteriófago pode ser responsável pela emergência de novos sorogrupos toxigênicos de *V. cholerae.* Muitos dos outros genes importantes para a patogenicidade do *V. cholerae,* incluindo os genes que codificam a biossíntese de TCP, os que codificam fatores de colonização acessórios e os que regulam a expressão dos genes de virulência, estão agrupados na ilha de patogenicidade do *V. cholerae.* Um grupamento semelhante de genes de virulência é encontrado em outros patógenos bacterianos. Acredita-se que as ilhas de patogenicidade sejam adquiridas por transferência horizontal de genes. O *V. cholerae* O139 provavelmente deriva de uma cepa O1 El Tor, a qual adquiriu os genes para a síntese de antígeno O O139 por transferência horizontal de genes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os indivíduos infectados pelo *V. cholerae* O1 ou O139 exibem uma gama de manifestações clínicas. Alguns indivíduos são assintomáticos ou apenas apresentam diarreia leve; outros apresentam início súbito de diarreia explosiva e potencialmente fatal (*cholera gravis*). Os motivos pela variedade de sinais e sintomas da doença não estão totalmente explicados, mas incluem o nível de imunidade preexistente, o tipo sanguíneo e o estado nutricional. Em um indivíduo não imune, depois de um período de incubação de 24 a 48 horas, o cólera começa com a ocorrência súbita de diarreia aquosa indolor, a qual pode tornar-se rapidamente volumosa. Com frequência, os pacientes apresentam vômitos. Nos casos graves, a perda de volume pode ultrapassar 250 mL/kg nas primeiras 24 horas. Se não houver reposição de líquidos e eletrólitos, podem sobrevir choque hipovolêmico e morte. Em geral, não há febre. É comum a ocorrência de cãibras musculares devido aos distúrbios eletrolíticos. As fezes exibem uma aparência característica: um líquido cinzento, ligeiramente turvo e sem bile, com fragmentos de muco, sem sangue e odor de peixe. Foram denominadas fezes em "água de arroz" em virtude de sua semelhança com a água na qual foi lavado o arroz (Fig. 193.2). Os sintomas clínicos ocorrem conforme a contração do volume: com perdas de menos de 5% do peso corporal normal, observa-se o aparecimento de sede; com perdas de 5 a 10%, ocorrem hipotensão postural, fraqueza, taquicardia e diminuição do turgor da pele; com mais de 10%, as características consistem em oliguria, pulso fraco ou ausente, olhos fundos (e, nos lactentes, fontanelas fundas), pele enrugada ("de lavadeira"), sonolência e coma. As complicações derivam exclusivamente dos efeitos da depleção de volume e eletrólitos e incluem insuficiência renal por necrose tubular aguda. Por conseguinte, se o paciente for adequadamente tratado com líquidos e eletrólitos, as complicações são evitadas, e o processo torna-se autolimitado, com resolução em poucos dias.

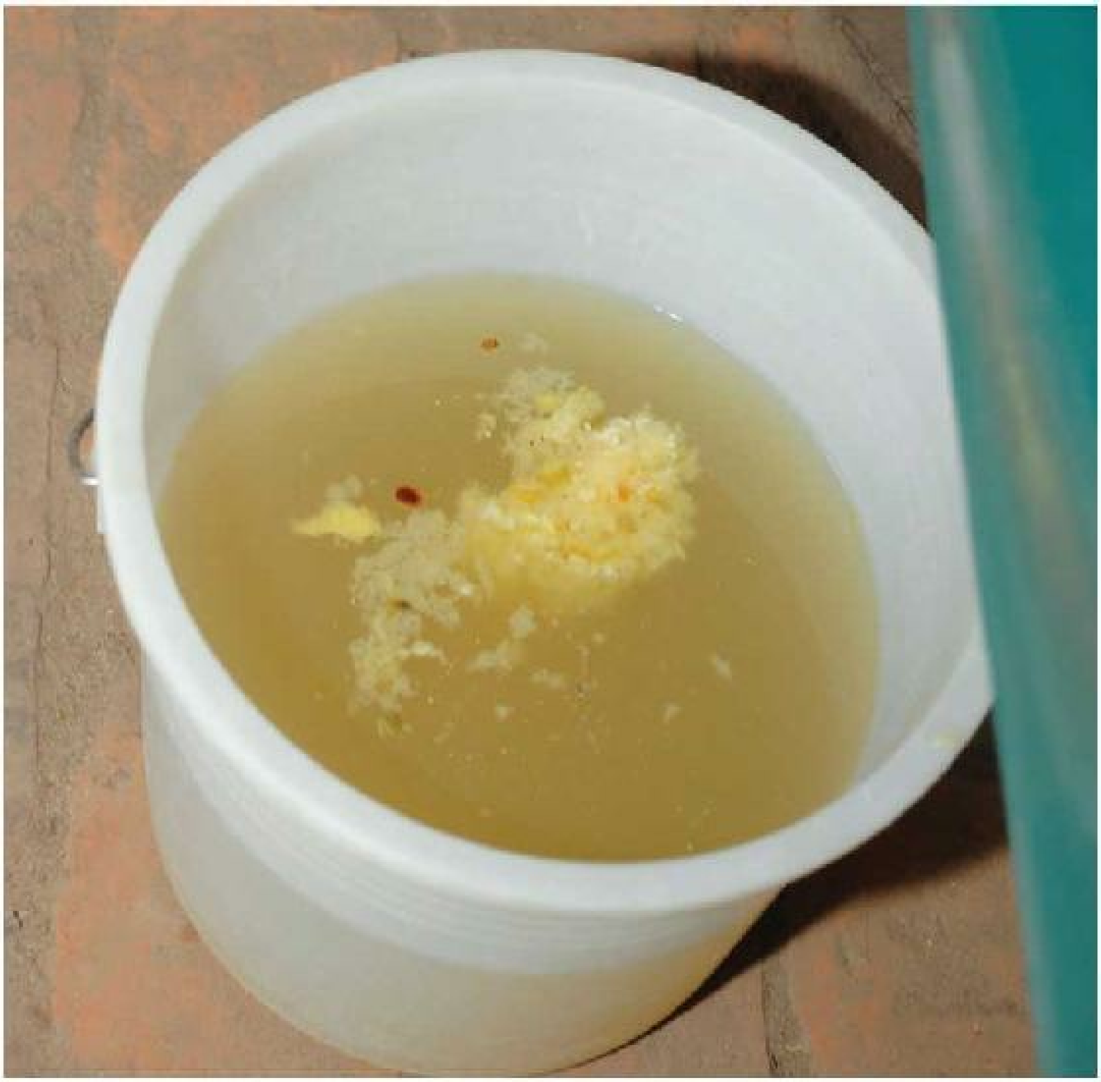

FIGURA 193.2 **Fezes em água de arroz do cólera.** Observe o muco que flutua e a aparência aquosa acinzentada. *(Cortesia do Dr. A. S. G. Faruque, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka; com autorização.)*

Em geral, os dados laboratoriais revelam hematócrito elevado (devido à hemoconcentração) nos pacientes não anêmicos; leucocitose neutrofílica leve; níveis sanguíneos elevados de ureia e creatinina compatíveis com azotemia pré-renal; níveis normais de sódio, potássio e cloreto; acentuada redução do nível de bicarbonato (< 15 mmol/L); e *anion gap* elevado (devido a aumentos nos níveis séricos de lactato, proteína e fosfato). O pH arterial em geral mostra-se baixo (cerca de 7,2).

DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de cólera quando um paciente ≥ 2 anos de idade desenvolve diarreia aquosa aguda em uma região que sabidamente apresenta cólera, ou quando um paciente ≥ 5 anos idade desenvolve desidratação grave ou morre por diarreia aquosa aguda, mesmo em uma região em que não se reconhece a presença de cólera. A suspeita clínica de cólera pode ser confirmada pela identificação do *V. cholerae;* entretanto, o microrganismo precisa ser especificamente pesquisado. Com experiência, pode ser detectado diretamente por microscopia de campo escuro, em preparação a fresco de fezes, e pode-se estabelecer o seu sorotipo por imobilização com antissoro específico. O isolamento laboratorial do microrganismo requer o uso de meio seletivo, como ágar telurite-taurocolato-gelatina (TTG) ou ágar de tiossulfato-citrato-sais biliares-sacarose (TCBS). Se for esperado um atraso no processamento da amostra, o meio de transporte de Carey-Blair e/ou um meio de enriquecimento de água peptonada alcalina também podem ser usados. Nas áreas endêmicas, há pouca necessidade de confirmação e caracterização bioquímicas, embora essas tarefas possam ser valiosas em locais onde o *V. cholerae* constitui um microrganismo isolado incomum. O teste bioquímico microbiológico padrão para as *Enterobacteriaceae* será suficiente para a identificação do *V. cholerae.* Todos os vibriões são oxidase-positivos. Na atualidade, dispõe-se no comércio de um ensaio com tira para detecção do antígeno do cólera realizado junto ao paciente para uso em campo ou onde faltam recursos laboratoriais.

TRATAMENTO CÓLERA

A morte por cólera ocorre em consequência do choque hipovolêmico; por conseguinte, o tratamento de indivíduos com cólera requer, em primeiro lugar e acima de tudo, reidratação e manejo. Tendo em vista o nível de desidratação **(Quadro 193.1)** e a idade e peso do paciente, a euvolemia deve ser rapidamente restaurada, em primeiro lugar; a seguir, deve-se manter uma hidratação adequada para repor as perdas hídricas continuadas **(Quadro 193.2)**. A administração de solução de reidratação oral (SRO) aproveita o mecanismo de cotransporte de hexose-Na^+ para transportar o Na^+ através da mucosa intestinal, juntamente com uma molécula ativamente transportada, como a glicose (ou a galactose). Cl^- e água acompanham o sódio. Esse mecanismo de transporte permanece intacto, mesmo quando a toxina do cólera é ativa. A SRO pode ser preparada pela adição de água potável a envoltórios contendo sais e açúcar, ou pela adição de meia colher de chá de sal de cozinha e seis colheres de sopa de açúcar de mesa a 1 L de água potável. Deve-se incentivar a ingestão de potássio presente em bananas ou água de coco verde. Dispõe-se de várias formulações de SRO, e, na atualidade, a OMS recomenda uma SRO de "baixa osmolaridade" para o tratamento de indivíduos com diarreia causadora de desidratação de qualquer etiologia **(Quadro 193.3)**. Quando disponível, a SRO à base de arroz é considerada superior à SRO padrão para o tratamento do cólera. A SRO pode ser administrada por sonda nasogástrica a indivíduos que não podem ingerir líquidos; entretanto, o tratamento ideal de indivíduos com desidratação grave inclui a administração de líquidos e eletrólitos intravenosos (IV). Como a acidose profunda (pH < 7,2) é comum nesse grupo, a solução de Ringer lactato é a melhor opção entre os produtos comerciais **(Quadro 193.4)**; ele deve ser usado com suplementação de potássio, preferivelmente por via oral. O déficit hídrico total nos pacientes gravemente desidratados (mais de 10% do peso corporal) pode ser reposto de modo seguro nas primeiras 3 a 4 horas de terapia, sendo a metade na primeira hora. É comum a ocorrência de câimbras musculares transitórias e tetania. Posteriormente, a terapia oral em geral pode ser iniciada, tendo como objetivo manter um aporte de líquido igual à sua eliminação. Entretanto, os pacientes com diarreia volumosa contínua podem necessitar de tratamento IV prolongado para compensar as perdas hídricas gastrintestinais. Pode haver desenvolvimento de hipopotassemia grave, a qual responderá ao potássio administrado por vias IV ou oral. Na ausência de uma equipe adequada para monitorar a evolução do paciente, a via oral de reidratação e reposição de potássio é mais segura do que a via IV.

QUADRO 193.1 **AVALIAÇÃO DO GRAU DE DESIDRATAÇÃO EM PACIENTES COM CÓLERA**

Grau de desidratação	Achados clínicos
Nenhum ou leve, porém com diarreia	Sede em alguns casos; perda de menos de 5% do peso corporal total
Moderado	Sede, hipotensão postural, fraqueza, taquicardia, diminuição do turgor da pele, ressecamento da boca/língua, ausência de lágrimas; perda de 5 a 10% do peso corporal total
Grave	Perda da consciência, letargia ou "flacidez"; pulso fraco ou ausente; incapacidade de ingerir líquidos; olhos fundos (e, em lactentes, fontanelas fundas); perda de mais de 10% do peso corporal total

QUADRO 193.2 **TRATAMENTO DO CÓLERA, COM BASE NO GRAU DE DESIDRATAÇÃO**[a]

Grau de desidratação,

idade (peso) do paciente	Tratamento[b]
Nenhum ou leve, porém com diarreia[c]	
< 2 anos	1/4 a 1/2 xícara (50 a 100 mL) de SRO, até 0,5 L/dia, no máximo
2 a 9 anos	1/2 a 1 xícara (100 a 200 mL) de SRO, até 1 L/dia, no máximo
≥ 10 anos	A quantidade necessária de SRO, até 2 L/dia, no máximo
Moderado[c,d]	
Menos de 4 meses (menos de 5 kg)	200 a 400 mL de SRO
4 a 11 meses (5 a menos de 8 kg)	400 a 600 mL de SRO
12 a 23 meses (8 a menos de 11 kg)	600 a 800 mL de SRO
2 a 4 anos (11 a menos de 16 kg)	800 a 1.200 mL de SRO
5 a 14 anos (16 a menos de 30 kg)	1.200 a 2.200 mL de SRO
15 anos ou mais (30 kg ou mais)	2.200 a 4.000 mL de SRO
Grave[c]	
Todas as idades e pesos	Reposição de líquidos IV com Ringer lactato (ou, se não estiver disponível, soro fisiológico). Administrar 100 mL/kg nas primeiras 3 horas (ou nas primeiras 6 horas para crianças < 12 meses de idade); iniciar rapidamente, depois reduzir. Administrar um total de 200 mL/kg nas primeiras 24 horas. Continuar até que o paciente esteja acordado, possa ingerir o SRO e não tenha mais o pulso fraco

[a] Adaptado da Organização Mundial de Saúde: First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea. Global Task Force on Cholera Control, 2009 (*www.who.int/topics/cholera*). [b] Continuar a alimentação normal durante o tratamento. [c] Reavaliar regularmente; monitorar o volume de fezes e vômitos. [d] As quantidades indicadas de SRO devem ser administradas nas primeiras 4 horas.

Abreviação: IV, intravenoso; SRO, solução de reidratação oral.

QUADRO 193.3 COMPOSIÇÃO DA SOLUÇÃO DE REIDRATAÇÃO ORAL (SRO) DE OSMOLARIDADE REDUZIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE[a,b]

Componente	Concentração, mmol/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrato[c]	10
Glicose	75
Osmolaridade total	245

[a]Contém (por embalagem, a ser adicionada a 1 L de água potável): NaCl, 2,6 g; $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2,9 g; KCl, 1,5 g; e glicose (anidra), 13,5 g. [b]Se a SRO já preparada não estiver disponível, uma alternativa caseira simples poderá ser obtida combinando 3,5 g de NaCl (cerca de meia colher de chá) com 50 g de cereal de arroz pré-cozido ou 40 g de açúcar comum (sacarose) (seis colheres de sopa) em 1 L de água potável. Nesse caso, o potássio deverá ser fornecido separadamente (p. ex., em suco de laranja ou água de coco). [c]10 mmol de citrato por litro, que fornecem 30 mmol de HCO_3/L.

QUADRO 193.4 COMPOSIÇÃO ELETROLÍTICA DAS FEZES NO CÓLERA E DA SOLUÇÃO DE REIDRATAÇÃO INTRAVENOSA

	Concentração, mmol/L			
Substância	**Na^+**	**K^+**	**Cl^-**	**Base**
Fezes				
Adulto	135	15	100	45
Criança	100	25	90	30
Ringer lactato	130	4[a]	109	28

[a]Os suplementos de potássio, administrados preferencialmente por via oral, são necessários para repor as perdas habituais de potássio nas fezes.

Embora não seja necessário para a cura, o uso de um antibiótico ao qual o microrganismo seja sensível diminui a duração e o volume da perda hídrica e acelera a eliminação do microrganismo pelas fezes. Assim, antibióticos adjuntos devem ser administrados a pacientes com desidratação moderada ou grave por cólera. Em muitas regiões, macrolídeos como a eritromicina (adultos, 250 mg via oral [VO] quatro vezes ao dia por três dias; crianças, 12,5 mg/kg por dose quatro vezes ao dia por três dias) ou azitromicina (adultos, uma dose única de 1 g; crianças, uma dose única de 20 mg/kg) são os agentes de escolha. A crescente resistência às tetraciclinas é disseminada; porém, em regiões com suscetibilidade confirmada, pode-se usar a tetraciclina (adultos não gestantes, 500 mg VO quatro vezes ao dia por três dias; crianças > 8 anos, 12,5 mg/kg por dose quatro vezes ao dia por três dias) ou a doxiciclina (adultos não gestantes, uma dose única de 300 mg; crianças > 8 anos, uma dose única de 4-6 mg/kg). Da mesma forma, a crescente resistência às fluoroquinolonas está sendo relatada, mas, em regiões com suscetibilidade confirmada, pode-se usar uma fluoroquinolona como o ciprofloxacino (adultos, 500 mg duas vezes ao dia por três dias; crianças, 15 mg/kg duas vezes ao dia por três dias).

PREVENÇÃO

O fornecimento de água potável e a disponibilidade de instalações para eliminação sanitária das fezes, bem como uma melhor nutrição, e a atenção no preparo e no armazenamento dos alimentos no lar podem reduzir significativamente a incidência do cólera. Além disso, devem ser tomadas precauções para evitar a disseminação do cólera por pessoas infectadas e potencialmente assintomáticas de regiões endêmicas e não endêmicas do mundo (como provavelmente foi o caso no surto atual no Haiti; ver “Microbiologia e epidemiologia”, anteriormente).

Muitos esforços foram envidados para o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o cólera nessas últimas décadas, com ênfase especial em cepas vacinais orais. Para tentar maximizar as respostas das mucosas, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas orais para cólera: vacinas mortas orais e vacinas vivas atenuadas. Atualmente, duas vacinas orais mortas contra o cólera foram pré-qualificadas pela OMS e estão internacionalmente disponíveis. A vacina WC-rBS (Dukoral®; Crucell, Estocolmo, Suécia) contém vários biotipos e sorotipos de *V. cholerae* O1 suplementados com 1 mg de subunidade B da toxina do cólera recombinante por dose. A vacina BivWC (Shanchol™; Shantha Biotechnics-Sanofi Pasteur, Mumbai, Índia) contém vários biotipos e sorotipos de *V. cholerae* O1 e *V. cholerae* O139 sem suplementação com subunidade B da toxina do cólera. As vacinas são administradas como um regime de duas ou três doses, com as doses geralmente separadas por 14 dias. Elas fornecem cerca de 60 a 85% de proteção nos primeiros meses. São recomendadas imunizações de reforço de WC-rBS após dois anos para pessoas ≥ 6 anos de idade e após seis meses para crianças entre 2 e 5 anos de idade. Para a BivWC, desenvolvida mais recentemente, não há recomendação formal referente a imunizações de reforço. Porém, a BivWC foi associada a cerca de 60% de proteção ao longo de cinco anos entre receptores de todas as idades em um estudo em Kolkata, Índia; a taxa de proteção entre crianças ≤ 5 anos de idade foi de aproximadamente 40%. Modelos predizem uma imunização populacional significativa quando as taxas de cobertura vacinal ficam acima de 50%. As vacinas com microrganismos mortos foram administradas com segurança em populações com altas taxas de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

As vacinas orais vivas atenuadas para *V. cholerae* também estão sendo desenvolvidas. Essas cepas têm em comum o fato de não apresentarem os genes que codificam a toxina do cólera. Uma vacina desse tipo, CVD 103-HgR, mostrou-se segura e imunogênica nos estudos de fases 1 e 2, porém forneceu proteção mínima em um grande ensaio clínico de campo na Indonésia. Outras cepas candidatas a vacinas vivas atenuadas foram preparadas a partir do *V. cholerae* EI Tor e O139 e foram testadas em estudos com voluntários. Uma possível vantagem das vacinas vivas atenuadas para o cólera é que elas podem induzir proteção após uma única dose oral. Também estão sendo desenvolvidas vacinas conjugadas e com subunidades do cólera. Reconhecendo que ainda pode demorar décadas antes de água potável e saneamento adequado se tornarem uma realidade para aqueles com maior risco de cólera, a OMS recomendou a incorporação da vacinação contra cólera em estratégias de controle abrangente, estabelecendo um estoque internacional de vacina oral com microrganismos mortos contra o cólera para auxiliar na resposta aos surtos. Não existe nenhuma vacina contra o cólera comercialmente disponível nos EUA.

OUTRAS ESPÉCIES DE *VIBRIO*

O gênero *Vibrio* inclui diversos patógenos humanos que não causam o cólera. Encontrados em abundância nas águas costeiras do mundo inteiro, os vibriões não coléricos podem alcançar altas concentrações nos tecidos de moluscos filtradores. Em consequência, a ingestão de água do mar ou de moluscos crus ou inadequadamente cozidos é comumente seguida de infecção humana **(Quadro 193.5)**. Os vibriões não coléricos podem ser cultivados, em sua maioria, em sangue ou ágar de MacConkey, que contém sal suficiente para sustentar o crescimento dessas espécies halofílicas. No laboratório de microbiologia, as espécies de vibriões não coléricos são diferenciadas por testes bioquímicos padronizados. Os mais importantes desses microrganismos são o *Vibrio parahaemolyticus* e *Vibrio vulnificus*.

QUADRO 193.5 **CARACTERÍSTICAS DE VIBRIOSES SELECIONADAS NÃO CÓLERA**

Microrganismo	**Veículo ou atividade**	**Hospedeiro sob risco**	**Síndrome**
Vibrio parahaemolyticus	Moluscos e crustáceos, água do mar	Normal	Gastrenterite
	Água do mar	Normal	Infecção de feridas
Vibrio cholerae não O1/O139	Moluscos e crustáceos, viagem	Normal	Gastrenterite
	Água do mar	Normal	Infecção de feridas, otite média
Vibrio vulnificus	Moluscos e crustáceos	Imunossuprimido[a]	Sepse, celulite secundária
	Água do mar	Normal, imunossuprimido[a]	Infecção de feridas, celulite
Vibrio alginolyticus	Água do mar	Normal	Infecção de feridas, celulite, otite
	Água do mar	Queimado, outros pacientes imunossuprimidos	Sepse

[a] Particularmente com doença hepática ou hemocromatose.

Fonte: Quadro 161.3 em *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 14th edition.

Os dois principais tipos de síndromes provocadas por essas espécies consistem em doença gastrintestinal (causada por *V. parahaemolyticus, V. cholerae* não O1/O139, *Vibrio mimicus, Vibrio fluvialis, Vibrio hollisae* e *Vibrio furnissii*) e infecções de tecidos moles (causadas por *V. vulnificus, Vibrio alginolyticus* e *Vibrio damselae*). O *V. vulnificus* também constitui uma causa da sepse primária em alguns indivíduos imunocomprometidos.

ESPÉCIES ASSOCIADAS PRIMARIAMENTE COM DOENÇA GASTRINTESTINAL

V. parahaemolyticus O *V. parahaemolyticus* halofílico, encontrado disseminado nos ambientes marinhos, causa enterite transmitida por alimentos em todo o mundo. Essa espécie foi originalmente implicada na enterite no Japão, em 1953, tendo sido responsável por 24% dos casos relatados em um estudo – uma taxa presumivelmente decorrente da prática comum de ingerir frutos do mar crus naquele país. Nos EUA, surtos de diarreia de mesma fonte, causados por esses microrganismos, foram ligados ao consumo de frutos do mar malcozidos ou inapropriadamente manipulados, ou de outros alimentos contaminados pela água do mar. Desde meados da década de 1990, a incidência de infecções por *V. parahaemolyticus* aumentou em vários países, incluindo nos EUA. Os sorotipos O3:K6, O4:K68 e O1:K-não tipável, os quais estão geneticamente relacionados entre si, são, em parte, responsáveis por esse aumento. Os sorotipos O4:K12 e O4:KUT eram inicialmente exclusivos do noroeste do Pacífico, mas causaram surtos recentes no leste dos Estados Unidos e na Espanha. A enteropatogenicidade do *V. parahaemolyticus* está ligada à sua capacidade de causar hemólise em ágar de Wagatsuma (i.e., o *fenômeno de Kanagawa*). Embora os mecanismos pelo qual o microrganismo provoca diarreia não sejam completamente definidos, a sequência do genoma do *V. parahaemolyticus* contém dois sistemas de secreção tipo III, que injetam diretamente proteínas bacterianas tóxicas nas células do hospedeiro. A atividade de um desses sistemas de secreção é necessária para a colonização intestinal e virulência em modelos animais. O *V. parahaemolyticus* deve ser considerado como possível agente etiológico em todos os casos de diarreia que possam estar ligados epidemiologicamente ao consumo de frutos do mar ou ao próprio mar.

As infecções por *V. parahaemolyticus* podem resultar em duas apresentações gastrintestinais distintas. A mais comum dessas duas apresentações (incluindo quase todos os casos na América do Norte) caracteriza-se por diarreia aquosa, a qual costuma ocorrer em associação a cólicas abdominais, náusea e vômitos, sendo acompanhada, em cerca de 25% dos casos, por febre e calafrios. Depois de um período de incubação de 4 horas a 4 dias, os sintomas surgem e persistem por um tempo mediano de três dias. A disenteria, que constitui a apresentação menos comum, caracteriza-se por cólicas abdominais intensas, náusea, vômitos e fezes sanguinolentas ou mucoides. O *V. parahaemolyticus* também é responsável por casos raros de infecção de feridas e otite e por casos muito raros de sepse.

Os casos de doença gastrintestinal associada ao *V. parahaemolyticus*, independentemente da apresentação, são, em sua maioria, autolimitados. Deve ser enfatizada a reposição de líquidos. O papel dos antimicrobianos não está claro, mas eles podem ser benéficos na doença moderada ou grave. Doxiciclina, fluoroquinolonas ou macrolídeos costumam ser usados. As mortes são extremamente raras entre indivíduos imunocompetentes. As infecções graves estão associadas a doenças subjacentes, incluindo diabetes, doença hepática preexistente, estados de sobrecarga de ferro ou imunossupressão.

***V. Cholerae* não O1/O139 (não cólera)** Não é possível distinguir os microrganismos heterogêneos *V. cholerae* não O1/O139 do *V. cholerae* O1 ou O139 por meio de exames bioquímicos de rotina; entretanto, eles não aglutinam em antissoro contra O1 ou O139. As cepas não O1/O139 têm causado vários surtos bem estudados de gastrenterite transmitidos por alimentos e também têm sido responsáveis por casos esporádicos de otite média, infecção de feridas e bacteremia; embora possam ocorrer surtos de gastrenterite, as cepas de *V. cholerae* não O1/O139 não causam epidemias de cólera. A exemplo de outros vibriões, os microrganismos *V. cholerae* não O1/0139 estão amplamente distribuídos em ambientes marinhos. Na maioria das vezes, os casos reconhecidos nos EUA têm sido associados ao consumo de ostras cruas ou a viagem recente. O amplo espectro clínico da doença diarreica causada por esses microrganismos deve-se, provavelmente, aos atributos de virulência heterogêneos do grupo.

Nos EUA, cerca de 50% dos isolados de *V. cholerae* não O1/0139 provêm de amostras fecais. O período de incubação típico para a gastrenterite causada por esses microrganismos é inferior a dois dias; e a doença dura cerca de 2 a 7 dias. As fezes dos pacientes podem ser copiosas e aquosas, ou parcialmente formadas, menos volumosas e sanguinolentas, ou mucoides. A diarreia pode resultar em desidratação grave. Muitos casos apresentam cólicas abdominais, náuseas, vômitos e febre. A exemplo dos pacientes com cólera, os pacientes que apresentam desidratação grave devem receber hidratação oral ou intravenosa; o valor dos antibióticos não foi bem definido.

As infecções extraintestinais causadas por *V. cholerae* em geral não O1/0139 ocorrem após exposição ocupacional ou recreacional à água do mar. Cerca de 10% dos isolados de *V. cholerae* não O1/0139 provêm de casos de infecção de feridas; 10%, de casos de otite média; e 20%, de casos de bacteremia (que tende a desenvolver-se particularmente em pacientes com doença hepática). As infecções extraintestinais devem ser tratadas com antibióticos. As informações para orientar a seleção e dose do antibiótico são limitadas, porém a maioria das cepas se mostra sensível *in vitro* à tetraciclina, ao ciprofloxacino e às cefalosporinas de terceira geração.

ESPÉCIES ASSOCIADAS PRIMARIAMENTE COM INFECÇÃO DE TECIDOS MOLES OU BACTEREMIA

(Ver também o Cap. 156.)

V. vulnificus A infecção pelo *V. vulnificus* é rara, porém esse microrganismo constitui a causa mais comum de infecções graves por *Vibrio* nos EUA. À semelhança da maioria dos vibriões, o *V. vulnificus* prolifera nos meses quentes de verão e necessita de um ambiente salino para o seu crescimento. Nos Estados Unidos, as infecções humanas ocorrem nos estados costeiros, entre maio e outubro, e acometem mais comumente homens com mais de 40 anos de idade. O *V. vulnificus* tem sido ligado a duas síndromes distintas: a sepse primária, que costuma ocorrer em pacientes com doença hepática subjacente, e a infecção primária de feridas, que em geral acomete pessoas sem doença subjacente. (*V. vulnificus* é uma palavra latina que significa "causador de feridas".) Alguns autores sugeriram que o *V. vulnificus* também provoca gastrenterite, independentemente de outras manifestações clínicas. Ele é dotado de diversos atributos de virulência, incluindo uma cápsula que confere resistência à fagocitose e à atividade bactericida do soro humano, bem como uma citolisina. Medida como dose 50% letal em camundongos, a virulência do microrganismo aumenta consideravelmente em condições de sobrecarga de ferro, observação compatível com a tendência do *V. vulnificus* a infectar pacientes que apresentam hemocromatose.

A sepse primária desenvolve-se, com mais frequência, em pacientes com cirrose ou hemocromatose. Entretanto, a bacteremia por *V. vulnificus* também pode acometer indivíduos que apresentam distúrbios hematopoiéticos ou insuficiência renal crônica, pacientes em uso de medicamentos imunossupressores ou álcool, ou (em casos raros) os que não apresentam doença subjacente conhecida. Depois de um período de incubação mediano de 16 horas, o paciente apresenta mal-estar, calafrios, febre e prostração. Cerca de um terço dos pacientes desenvolvem hipotensão, frequentemente evidente na admissão. Na maioria dos casos, surgem manifestações cutâneas (em geral, aproximadamente 36 h após o início) que acometem os membros (os membros inferiores mais do que os superiores). Em uma sequência comum, placas eritematosas são seguidas de equimoses, vesículas e bolhas. Com efeito, a sepse e as lesões cutâneas bolhosas hemorrágicas sugerem o diagnóstico nos contextos apropriados. A necrose e descamação também podem ser evidentes. Os exames de laboratório revelam leucopenia mais frequentemente do que leucocitose, trombocitopenia ou níveis elevados de produtos de degradação da fibrina. O *V. vulnificus* pode ser cultivado a partir de amostras de sangue ou de lesões cutâneas. A taxa de mortalidade aproxima-se de 50%, sendo a maioria das mortes causada por sepse descontrolada **(Cap. 325)**. Por conseguinte, o tratamento imediato é de suma importância e deve incluir a administração empírica de antibióticos, desbridamento agressivo e cuidados gerais de suporte. O *V. vulnificus* mostra-se sensível *in vitro* a diversos antibióticos, como a tetraciclina, as fluoroquinolonas e as cefalosporinas de terceira geração. Dados obtidos de modelos animais sugerem que uma fluoroquinolona ou a combinação de uma tetraciclina e uma cefalosporina de terceira geração devem ser utilizadas no tratamento da septicemia por *V. vulnificus*.

A infecção de tecidos moles associada com *V. vulnificus* pode complicar uma ferida recente ou antiga que entra em contato com água do mar; o paciente pode ou não apresentar doença subjacente. Depois de um curto período de incubação (4 h a 4 dias; média de 12 h), a doença começa com edema, eritema e (em muitos casos) dor intensa ao redor da ferida. Esses sinais e sintomas são seguidos de celulite, que se dissemina rapidamente e, algumas vezes, é acompanhada de lesões vesiculosas, bolhosas ou necróticas. Os eventos metastáticos são incomuns. A maioria dos pacientes apresenta febre e leucocitose. O *V. vulnificus* pode ser cultivado a partir de lesões cutâneas e, em certas ocasiões, do sangue. A antibioticoterapia imediata e o desbridamento costumam ser curativos.

V. alginolyticus Identificado pela primeira vez como patógeno de seres humanos em 1973, o *V. alginolyticus* provoca, em certas ocasiões, infecções nos olhos, nas orelhas e em feridas. Essa espécie é a mais tolerante ao sal entre os vibriões, podendo crescer em concentrações salinas > 10%. Os isolados clínicos provêm, em sua maioria, de feridas superinfectadas, as quais presumivelmente se tornaram contaminadas na praia. Apesar de sua variação quanto à gravidade, a infecção por *V. alginolyticus* não tende a ser grave e, em geral, responde de modo satisfatório à antibioticoterapia e drenagem. Foram descritos alguns casos de otite externa, otite média e conjuntivite causados por esse patógeno. Em geral, o tratamento com tetraciclina resulta em cura. O *V. alginolyticus* constitui uma causa rara de bacteremia em hospedeiros imunocomprometidos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem imensamente as valiosas contribuições dos Drs. Robert Deresiewicz e Gerald T. Keusch, coautores deste capítulo em edições anteriores.

194e

Brucelose

Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel

DEFINIÇÃO

A brucelose é uma zoonose bacteriana transmitida de modo direto ou indireto aos seres humanos a partir de animais infectados, predominantemente ruminantes e suínos domesticados. A doença é conhecida coloquialmente como *febre ondulante* em razão de seu caráter remitente. Embora a brucelose se apresente comumente na forma de doença febril aguda, suas manifestações clínicas variam amplamente, podendo não haver sinais definitivos que indiquem o diagnóstico. Por conseguinte, o diagnóstico clínico em geral deve ser confirmado pelos resultados dos exames bacteriológicos e/ou sorológicos.

AGENTES ETIOLÓGICOS

A brucelose humana é causada por cepas de *Brucella,* um gênero de bactéria que anteriormente foi considerado, com base em análises genéticas, como uma única espécie, a *B. melitensis,* com diversas variantes biológicas com preferência por hospedeiros específicos. Esse ponto de vista foi questionado com base em diferenças detalhadas na estrutura cromossômica e na preferência por hospedeiros. Hoje, prefere-se a classificação tradicional em nomenclatura de espécies, tendo em vista essas diferenças e o fato desse esquema de classificação refletir estritamente os padrões epidemiológicos da infecção. O sistema de nomenclatura reconhece a *B. melitensis,* a causa mais comum de doença sintomática em seres humanos e cujas principais fontes são ovelhas, cabras e camelos; a *B. abortus,* geralmente adquirida de bovinos ou búfalos; a *B. suis,* em geral contraída a partir de suínos, mas com uma variante enzoótica em renas e caribus, e outra em roedores; e a *B. canis,* adquirida com mais frequência de cães. A *B. ovis,* que provoca doença reprodutiva em ovelhas, e a *B. neotomae,* que é específica de roedores do deserto, não foram claramente implicadas em doenças humanas. Recentemente, foram identificadas duas novas espécies, *B. ceti* e *B. pinnipedialis*, em mamíferos marinhos, incluindo focas e golfinhos. Pelo menos um caso de doença em humano adquirida em laboratório e causada por uma dessas espécies foi descrita, e casos aparentemente naturais de infecção em humanos foram relatados. Como as infecções em mamíferos marinhos parecem ser disseminadas, talvez sejam identificados mais casos dessa zoonose em humanos. Outras espécies recentemente descritas incluem *B. microti*, isolada do rato do campo, e *B. inopinata*, isolada de uma paciente com implante de mama. Outras novas cepas foram descritas com origem em diversas espécies, como babuínos, raposas, sapos e diversos roedores, e esse gênero provavelmente irá se expandir nos anos seguintes. Além disso, é provável que a *Brucella* esteja estreitamente relacionada com o gênero *Ochrobactrum*, o qual inclui bactérias ambientais algumas vezes associadas a infecções oportunistas. Os estudos genômicos começam a esclarecer a via de evolução de bactérias de vida livre no solo para bactérias patógenas intracelulares altamente bem-sucedidas.

Todas as brucelas são pequenos bastonetes ou cocobacilos Gram-negativos imóveis, não encapsulados e não esporulados. Elas têm crescimento aeróbio em meios à base de peptona, incubados a 37°C; o crescimento de alguns tipos é estimulado por CO_2 suplementar. *In vivo*, as brucelas comportam-se como parasitas intracelulares facultativos. Os microrganismos mostram-se sensíveis à luz solar, à radiação ionizante e ao calor moderado; são destruídos por fervura e pasteurização, porém são resistentes ao congelamento e ao ressecamento. A resistência ao ressecamento torna as brucelas estáveis na forma de aerossol, facilitando sua transmissão aérea. Os microrganismos podem sobreviver por períodos de até dois meses em queijos de consistência mole fabricados com leite de cabra ou ovelha; durante pelo menos seis semanas em solo seco contaminado com urina, secreção vaginal ou tecidos placentários ou fetais infectados; e durante pelo menos seis meses em solo úmido ou esterco líquido mantido em condições frias e de escuridão. As brucelas são facilmente destruídas por uma ampla variedade de desinfetantes comuns utilizados em condições ideais, porém tendem a ser muito mais resistentes em baixas temperaturas ou na presença de contaminação orgânica maciça.

EPIDEMIOLOGIA

A brucelose é uma zoonose cujas ocorrência e controle estão estreitamente relacionados com sua prevalência em animais domesticados. Possui distribuição mundial, exceto pelos poucos países onde foi erradicada do reservatório animal. A verdadeira prevalência global da brucelose humana permanece desconhecida em razão de imprecisão no diagnóstico e inadequação dos sistemas de notificação e vigilância em muitos países. Recentemente, reconheceu-se a grande incidência da brucelose na Índia, em algumas regiões da China e em países importantes da Oceania, como Fiji. Na Europa, a incidência de brucelose em um dado país é inversamente proporcional ao seu produto interno bruto e, tanto em países desenvolvidos quanto em ambientes com menos recursos, a brucelose humana está relacionada com pobreza rural e acesso inadequado à atenção à saúde. A insuficiência de programa de controle sanitário em razão de conflitos ou por razões econômicas é outro fator a contribuir para o aparecimento e reaparecimento da doença em alguns países do lado leste do Mediterrâneo.

Mesmo em ambientes com suficiência de recursos, a verdadeira incidência de brucelose em animais domésticos pode ser de 10 a 20 vezes superior aos dados relatados. A brucelose bovina tem sido objeto de programas de controle em muitas partes do mundo e foi erradicada dos rebanhos bovinos de Austrália, Nova Zelândia, Bulgária, Canadá, Chipre, Grã-Bretanha (incluindo as ilhas do Canal da Mancha), Japão, Luxemburgo, Romênia, países escandinavos, Suíça, bem como as Repúblicas Tcheca e Eslovaca, entre outros países. Sua incidência foi reduzida a um nível baixo nos Estados Unidos e na maioria dos países da Europa Ocidental, com um quadro variado em outras partes do mundo. Os esforços para erradicar a infecção pela *B. melitensis* dos rebanhos de ovelhas e cabras tiveram muito menos sucesso. Esses esforços contaram principalmente com os programas de vacinação, os quais tenderam a flutuar de acordo com as mudanças das condições econômicas e políticas. Em alguns países (p. ex., Israel), a *B. melitensis* provocou graves surtos no gado bovino. As infecções por *B. melitensis* ainda representam um grande problema de saúde pública nos países do Mediterrâneo; em países do oeste, centro e sul da Ásia; e em partes da África, assim como das Américas do Sul e Central.

A brucelose humana costuma estar associada à exposição ocupacional ou doméstica a animais infectados ou produtos derivados desses animais. Os lavradores, pastores de ovelhas e cabras, veterinários e trabalhadores em matadouros e fábricas de processamento de carnes em áreas endêmicas sofrem exposição ocupacional à infecção. Os familiares de indivíduos envolvidos nos cuidados a animais podem correr risco, embora com frequência seja difícil diferenciar a infecção transmitida por alimentos da contaminação ambiental nessas circunstâncias. Os funcionários de laboratórios envolvidos na manipulação de culturas ou amostras infectadas também correm risco. Em geral, os viajantes e residentes de centros urbanos adquirem a infecção por meio do consumo de alimentos contaminados. Nos países que erradicaram a doença, os novos casos são mais comumente adquiridos no exterior. Os laticínios, em especial queijos de consistência mole, leite não pasteurizado e sorvete, constituem as fontes de infecção implicadas com maior frequência; a carne crua e a medula óssea podem constituir fontes de infecção em circunstâncias excepcionais. Foram relatadas infecções adquiridas por meio de tratamentos cosméticos utilizando materiais de origem fetal. A transmissão interpessoal é extremamente rara, assim como a transferência da infecção por meio de doação de sangue ou tecidos. Apesar de a brucelose ser uma infecção intracelular crônica, não há evidências de aumento da prevalência ou de gravidade entre indivíduos que apresentem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou imunodeficiência ou imunossupressão de outras etiologias.

A brucelose pode ser adquirida por ingestão, inalação ou exposição mucosa ou percutânea. A injeção acidental de cepas de vacinas vivas de *B. abortus* (S19 e RB51) e *B. melitensis* (Rev 1) pode causar doença. A *B. melitensis* e a *B. suis* foram desenvolvidas como armas biológicas por vários países, podendo ser utilizadas para bioterrorismo **(Cap. 261e)**. Deve-se ter essa possibilidade em mente no evento de surtos súbitos e inexplicados.

IMUNIDADE E PATOGÊNESE

A exposição à brucelose desencadeia respostas imunes tanto humoral quanto celular. Presume-se que os mecanismos da imunidade protetora contra brucelose humana sejam semelhantes aos documentados em animais de laboratório, mas essas generalizações devem ser interpretadas com cautela. A resposta à infecção e seu desfecho são influenciados por virulência, fase e espécie da cepa infectante. Foram relatadas diferenças entre a *B. abortus* e a *B. suis* no modo de penetração celular, bem como na compartimentalização e no processamento subsequentes. Os anticorpos promovem a eliminação das brucelas extracelulares por ação bactericida e facilitação da fagocitose por fagócitos polimorfonucleares e mononucleares; entretanto, os anticorpos isoladamente são incapazes de erradicar a infecção. Os microrganismos capturados pelos macrófagos e por outras células podem estabelecer infecções intracelulares persistentes. A célula-alvo fundamental é o macrófago, e os mecanismos bacterianos para suprimir a destruição e a apoptose intracelulares resultam em populações intracelulares muito grandes. As bactérias opsonizadas são ativamente fagocitadas por granulócitos neutrofílicos e monócitos. Nessas, bem como em outros tipos de células, a fixação inicial ocorre por meio de receptores específicos, como Fc, C3, fibronectina e proteínas ligantes de manose. As bactérias opsonizadas – mas não as não opsonizadas – deflagram um surto oxidativo no interior dos fagócitos. As bactérias não opsonizadas são internalizadas por meio de receptores semelhantes, porém com eficiência bem menor. As cepas lisas penetram as células do hospedeiro via transporte de lipídeos. O lipopolissacarídeo (LPS) liso, a β-glicana cíclica e, possivelmente, uma proteína de ligação-invasão (IaIB) estão envolvidos nesse processo. O fator de necrose tumoral α (TNF-α), produzido precocemente no curso da infecção, estimula os linfócitos citotóxicos e ativa os macrófagos, que podem matar as brucelas intracelulares (talvez principalmente por meio da produção de reativos intermediários de nitrogênio e oxigênio) e eliminar a infecção. Entretanto, as células de *Brucella* virulentas podem suprimir a resposta ao TNF-α e, nessa situação, o controle da infecção depende da ativação dos macrófagos e das respostas do interferon-γ (IFN-γ). Citocinas, como a interleucina (IL) 12, estimulam a produção de IFN-γ, que desencadeia respostas do tipo T_H1 e ativa os macrófagos. Citocinas inflamatórias, como IL-4, IL-6 e IL-10, inibem a resposta protetora. Como em outros tipos de infecção intracelular, supõe-se que a replicação inicial das brucelas ocorra no interior das células dos linfonodos que drenam o ponto de entrada. A disseminação hematogênica subsequente pode resultar em infecção crônica localizada em quase qualquer local, embora o sistema reticuloendotelial, os tecidos musculoesqueléticos e o sistema geniturinário sejam os alvos mais frequentes. Ocorrem respostas inflamatórias tanto agudas quanto crônicas na brucelose, e a reação tecidual local pode incluir a formação de granuloma com ou sem necrose e caseificação. Além disso, podem surgir abscessos, especialmente na infecção crônica localizada.

Os determinantes da patogenicidade da *Brucella* ainda não foram totalmente caracterizados, e os mecanismos subjacentes às manifestações da brucelose não estão inteiramente elucidados. O microrganismo é um patógeno “furtivo”, cuja estratégia de sobrevida baseia-se em processos que evitem o desencadeamento de reações imunes inatas e que permitam sua sobrevida no interior de células monocíticas. O LPS liso da *Brucella,* com uma composição incomum de cadeia O e lipídeo central, possui atividade relativamente baixa de endotoxina e desempenha um papel essencial na pirogenicidade, bem como na resistência à fagocitose e à destruição sérica no hospedeiro não imune. Além disso, acredita-se que o LPS possa desempenhar um papel na supressão da fusão fagossomo-lisossomo e no direcionamento das bactérias internalizadas para vacúolos localizados no retículo endoplasmático, onde ocorre replicação intracelular. Ainda não foram isoladas exotoxinas específicas, porém foi identificado um sistema de secreção tipo IV (VirB) que regula a sobrevida e o trânsito intracelulares. Na *B. abortus,* esse sistema pode ter ativação extracelular, ao passo que, na *B. suis,* ele é ativado (por pH baixo) apenas durante o crescimento intracelular. A seguir, as brucelas produzem proteínas estáveis em meio ácido, o que facilita a sobrevida dos microrganismos em fagossomos e pode aumentar sua resistência aos intermediários reativos de oxigênio. Um sistema de secreção tipo III, com base em modificação de estruturas do flagelo, também foi inferido, embora ainda não tenha sido confirmado. As brucelas virulentas mostram-se resistentes às defensinas e produzem uma Cu-Zn superóxido dismutase que aumenta sua resistência a intermediários reativos de oxigênio. Uma proteína semelhante à hemolisina pode desencadear a liberação de brucelas das células infectadas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A brucelose quase sempre provoca febre, a qual pode estar associada à sudorese profusa, especialmente à noite. Nas áreas endêmicas, pode ser difícil distinguir entre a brucelose e as demais causas de febre. Entretanto, duas características identificadas no século XIX diferenciam a brucelose de outras febres tropicais, como a febre tifoide e a malária: (1) quando não tratada, a febre da brucelose exibe um padrão ondulante que persiste por várias semanas antes do início de um período afebril, o qual pode ser seguido de recidiva; (2) a febre da brucelose está associada a sinais e sintomas musculoesqueléticos em cerca da metade dos pacientes.

As síndromes clínicas produzidas pelas diferentes espécies são semelhantes, porém a *B. melitensis* tende a estar associada a uma apresentação mais aguda e agressiva, enquanto a *B. suis* está associada à indução de abscessos focais. As infecções por *B. abortus* podem ter início mais insidioso e tendem a se tornar crônicas. Foi relatado que os pacientes com infecção por *B. canis* frequentemente se apresentam com sintomas gastrintestinais agudos.

O período de incubação varia de uma semana a vários meses, e o início da febre e de outros sintomas pode ser repentino ou insidioso. Além de febre e sudorese, os pacientes tornam-se cada vez mais apáticos e cansados, perdem o apetite e o peso e apresentam mialgia, cefaleia e calafrios inespecíficos. De modo global, o quadro clínico da brucelose frequentemente segue um de três padrões: doença febril, que se assemelha à febre tifoide, porém menos grave; febre e monoartrite aguda, que acomete o quadril ou o joelho, em crianças pequenas; e febre de longa duração, sofrimento e dor lombar ou no quadril em homens idosos. Em áreas endêmicas (p. ex., em grande parte do Oriente Médio), até prova em contrário, deve-se considerar como portador de brucelose o paciente com febre e dificuldade de caminhar até o ambulatório.

Os indícios diagnósticos na história do paciente incluem viagem para área endêmica, trabalho em laboratório de diagnóstico microbiológico, consumo de laticínios não pasteurizados (incluindo queijos moles), contato com animais, inoculação acidental com vacinas contra *Brucella* de uso veterinário e – na situação endêmica – história de doença semelhante na família (documentada em quase 50% dos casos). Na maioria dos pacientes há manifestações focais. As mais comuns consistem em dor musculoesquelética e achados físicos no esqueleto periférico e axial (cerca de 40% dos casos). A osteomielite costuma acometer mais as vértebras torácicas inferiores e lombares do que as colunas cervical e torácica superior. As articulações mais frequentemente acometidas por artrite séptica são joelho, quadril, sacroilíaca, ombro e articulação esternoclavicular; o padrão pode ser de monoartrite ou poliartrite. A osteomielite também pode acompanhar a artrite séptica.

Além das causas usuais de osteomielite vertebral ou artrite séptica, o diagnóstico diferencial mais importante é a tuberculose. Esse aspecto influencia a abordagem terapêutica, bem como o prognóstico, uma vez que vários agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da brucelose também são prescritos para o tratamento da tuberculose. A artrite séptica na brucelose evolui lentamente, começando com pequenas erosões pericapsulares. Nas vértebras, as erosões anteriores da lâmina terminal superior são as primeiras características a se tornarem evidentes, com eventual comprometimento e esclerose de toda a vértebra. Finalmente, surgem osteófitos anteriores, mas a destruição vertebral ou a invasão da medula espinal são raras e, em geral, sugerem tuberculose **(Quadro 194e.1)**.

QUADRO 194e.1 RADIOLOGIA DA COLUNA VERTEBRAL: DIFERENÇAS ENTRE BRUCELOSE E TUBERCULOSE

	Brucelose	**Tuberculose**
Local	Lombar e outros	Dorsolombar
Vértebras	Múltiplas ou contíguas	Contíguas
Discite	Tardia	Precoce
Corpo	Intacto até um estágio tardio	Perda precoce da morfologia
Compressão do canal	Rara	Comuns
Epifisite	Anterossuperior (sinal de Pom)	Geral: regiões discais superior e inferior, central, subperióstea
Osteófito	Anterolateral (bico de papagaio)	Incomum
Deformidade	Acunhamento incomum	Cunha anterior, giba
Recuperação	Esclerose, todo o corpo vertebral	Variável
Abscesso paravertebral	Pequeno, bom localizado	Comum e perda isolada, processo transverso
Abscesso do psoas	Rara	Maior probabilidade

Outros sistemas podem ser acometidos de modo semelhante à febre tifoide. Cerca de 25% dos pacientes apresentam tosse seca, em geral com poucas alterações visíveis na radiografia de tórax, embora possam ocorrer pneumonia, empiema, adenopatia intratorácica ou abscesso pulmonar. As culturas de escarro ou de derrame pleural raramente são positivas nesses casos, os quais respondem bem ao tratamento padrão para brucelose. Em 25% dos pacientes, observa-se hepatoesplenomegalia, e 10 a 20% apresentam linfadenopatia significativa. O diagnóstico diferencial inclui quadros semelhantes ao da febre glandular, como o causado por vírus Epstein-Barr, *Toxoplasma,* citomegalovírus, HIV ou *Mycobacterium tuberculosis*. Até 10% dos homens apresentam epididimorquite aguda, a qual deve ser diferenciada da causada pela caxumba ou decorrente de problemas cirúrgicos, como a torção. Podem ocorrer prostatite, inflamação das vesículas seminais, salpingite e pielonefrite. Há maior incidência de perda fetal entre mulheres grávidas infectadas, embora não tenha sido descrita teratogenicidade e a tendência a abortos seja muito menos evidente em seres humanos do que nos animais de fazenda.

O comprometimento neurológico é comum, com depressão e letargia, cuja gravidade talvez não seja totalmente percebida pelo paciente ou pelo médico até depois do tratamento. Uma pequena proporção de pacientes se apresenta com meningoencefalite linfocitária, cujo quadro é semelhante ao de neurotuberculose, leptospirose atípica ou distúrbios não infecciosos, podendo ser complicada por abscessos intracerebrais, diversos déficits de nervos cranianos ou ruptura de aneurismas micóticos.

Ocorre endocardite em cerca de 1% dos casos, comprometendo, com maior frequência, a valva aórtica (natural ou prótese). Qualquer local do corpo pode estar envolvido com formação de abscessos metastáticos ou inflamação; as mamas femininas e a glândula tireoide são acometidas de forma particularmente frequente. Exantemas maculopapulares inespecíficos e outras manifestações cutâneas são incomuns e, quando ocorrem, raramente são percebidos pelo paciente.

DIAGNÓSTICO

Como o quadro clínico de brucelose não é característico, o diagnóstico deve basear-se em história de possível exposição, apresentação clínica compatível com a doença e achados laboratoriais que a confirmem. Em geral, os resultados dos exames bioquímicos de rotina estão dentro dos limites normais, embora os níveis séricos das enzimas hepáticas e da bilirrubina possam estar elevados. As contagens de leucócitos do sangue periférico geralmente estão normais ou baixas, com linfocitose relativa. É possível haver anemia leve. Podem ocorrer trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada, com níveis elevados de produtos da degradação do fibrinogênio. A velocidade de hemossedimentação e os níveis de proteína C-reativa costumam estar normais, mas podem estar elevados.

Nos líquidos corporais, como o cerebrospinal (LCS) ou o articular, a linfocitose e a presença de baixos níveis de glicose são a norma. Níveis elevados de adenosina desaminase no LCS não podem ser utilizados para diagnosticar meningite tuberculosa, visto que também podem ser encontrados na brucelose. As amostras de biópsia de tecidos, como linfonodos ou fígado, podem revelar granulomas não caseosos **(Fig. 194e.1)** sem bacilos álcool-ácido-resistentes. As características radiológicas da doença óssea ocorrem tardiamente e são muito mais sutis do que as da tuberculose ou da artrite séptica de outras etiologias, com menos destruição óssea e articular. A cintilografia com isótopos é mais sensível do que a radiografia simples e continua fornecendo resultados positivos muito tempo após o tratamento bem-sucedido.

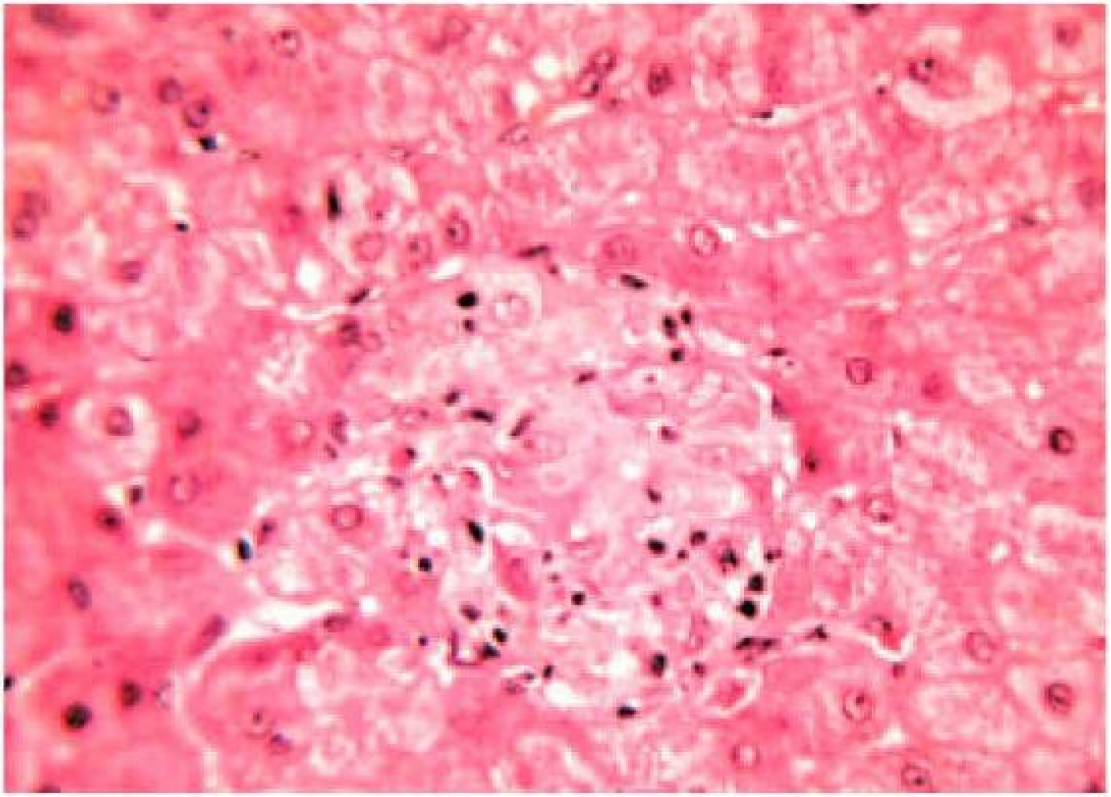

FIGURA 194e.1 Amostra de biópsia hepática de paciente com brucelose mostrando um granuloma não caseoso. *(Do Mandell's Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens [ed]: Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, Fig. 5-9; com autorização.)*

O isolamento de brucelas em sangue, LCS, medula óssea ou líquido articular ou de aspirado de tecido ou amostra de biópsia é definitivo, sendo que as tentativas de isolamento são bem-sucedidas em 50 a 70% dos casos. As culturas devem ser duplicadas e incubadas por período de até seis semanas (em ar e CO_2 a 10%, respectivamente). A concentração e a lise das células da camada leuco-plaquetária antes da cultura podem aumentar a taxa de isolamento. As culturas nos sistemas de sinalização modernos não radiométricos ou semelhantes (p. ex., Bactec) geralmente tornam-se positivas em 7 a 10 dias, mas devem ser mantidas durante pelo menos três semanas antes que o resultado seja declarado negativo. Todas as culturas devem ser manipuladas em condições de segurança apropriadas para patógenos perigosos. As espécies de *Brucella* podem ser identificadas erroneamente como *Agrobacterium, Ochrobactrum* ou *Psychrobacter (Moraxella) phenylpyruvicus* pelas tiras de identificação de balcão comumente utilizadas no laboratório de diagnóstico. Nos últimos anos, a espectrometria de massa por ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz - *time of flight* (MALDI-TOF MS) surgiu como uma ferramenta poderosa para identificação de bactérias. A homogeneidade relativa das espécies clássicas de *Brucella* dificulta a identificação além do gênero, embora aprimoramentos complementares talvez venham a facilitar a discriminação das espécies. O papel dessa técnica na rotina prática diagnóstica dependerá desses aprimoramentos. Até então, os autores conhecem casos em que isolados em hemoculturas foram incorretamente identificados utilizando MALDI-TOF MS.

A reação em cadeia da polimerase no sangue periférico possui enorme potencial para detectar a presença de bacteremia, prever a ocorrência de recidiva e excluir “brucelose crônica”. Esse método é provavelmente mais sensível e, certamente, mais rápido que a hemocultura, e não está associado ao risco biológico imposto pela cultura. Na atualidade, as técnicas de amplificação de ácido nucleico já são amplamente utilizadas, embora não se tenha adotado nenhum procedimento padronizado. Os *primers* para a região separadora entre os genes que codificam os RNA ribossômicos 16S e 23S (*rrs-rrl)*, diversos genes que codificam proteínas da membrana externa Omp2, a sequência de inserção *IS711* e a proteína BCSP31 são sensíveis e específicos. O sangue e outros tecidos são as amostras mais apropriadas para análise.

O exame sorológico frequentemente fornece os únicos achados laboratoriais positivos na brucelose. Na infecção aguda, os anticorpos IgM surgem no início e são seguidos por IgG e IgA. Todos esses anticorpos são ativos nos testes de aglutinação, sejam realizados por métodos de tubo, placa ou microaglutinação. A maioria dos pacientes apresenta aglutininas detectáveis nesse estágio. Com a evolução da doença, os níveis de IgM declinam e ocorre mudança na avidez e na distribuição das subclasses de IgG e IgA. O resultado consiste em títulos reduzidos ou indetectáveis de aglutininas. Entretanto, os anticorpos são detectáveis por testes alternativos, como o teste de fixação do complemento, o teste de antiglobulina de Coombs e o enzimaimunoensaio. Não existe nenhum valor de corte bem definido para um título diagnóstico. Com efeito, os resultados sorológicos devem ser interpretados no contexto da história de exposição e do quadro clínico. Em áreas endêmicas ou em situações de possível exposição ocupacional, títulos de aglutinina de 1:320 a 1:640 ou mais são considerados diagnósticos; em áreas não endêmicas, um título ≥ 1:160 é considerado significativo. A repetição do teste depois de 2 a 4 semanas pode demonstrar a elevação dos títulos.

Na maioria dos centros, o teste de aglutinação-padrão continua sendo a base do diagnóstico sorológico, embora alguns pesquisadores se baseiem no teste rosa-bengala, não totalmente validado para uso diagnóstico em seres humanos. Os ensaios com fita reagente para IgM anti-*Brucella* mostram-se úteis no diagnóstico da infecção aguda, porém são menos sensíveis para a infecção com sintomas de vários meses de duração. No contexto endêmico, mais de 90% dos pacientes com bacteremia aguda apresentam títulos no teste de aglutinação padrão de no mínimo 1:320. Em alguns centros são utilizados outros testes de triagem.

O anticorpo contra a cadeia O do LPS de *Brucella* – o antígeno dominante – é detectado por todos os testes convencionais que empregam células lisas de *B. abortus* como antígeno. Como a *B. abortus* apresenta reação cruzada com a *B. melitensis* e a *B. suis,* não há vantagem na replicação de testes com esses antígenos. Também ocorrem reações cruzadas com as cadeias O de algumas outras bactérias Gram-negativas, como *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis, Salmonella entérica do grupo N, Stenotrophomonas maltophilia* e *Vibrio cholerae.* Não há reações cruzadas com os antígenos de superfície celular das cepas rugosas de *Brucella,* como a *B. canis* ou a *B. ovis;* os testes sorológicos para essas espécies devem empregar um antígeno preparado a partir de cada uma delas. A vacina com organismos vivos da *cepa RB51 da B. abortus* não induziu reação de anticorpos nos testes sorológicos que utilizam antígenos lisos e esse fato deve ser levado em consideração caso sejam empregados testes sorológicos da tentativa de identificar ou acompanhar o curso de infecções em indivíduos acidentalmente expostos à vacina.

TRATAMENTO BRUCELOSE

Os objetivos gerais da terapia antimicrobiana são tratar e aliviar os sintomas da infecção atual e prevenir recidivas. As apresentações focais da doença podem exigir intervenção específica, além de antibioticoterapia personalizada e mais prolongada. Além disso, a tuberculose deve ser sempre excluída, ou – para impedir o desenvolvimento de resistência – o tratamento deve ser individualizado para excluir especificamente os fármacos ativos contra tuberculose (p. ex., rifampicina utilizada isoladamente) ou para incluir um esquema antituberculose completo.

A experiência inicial de monoterapia com estreptomicina mostrou que era comum a ocorrência de recidiva; por conseguinte, a terapia dupla com tetraciclinas tornou-se a norma. Essa ainda é a combinação mais efetiva; entretanto, podem-se utilizar alternativas, e as opções dependem das políticas locais ou nacionais sobre o uso de rifampicina no tratamento de infecções não causadas por micobactérias. Quanto aos diversos agentes antimicrobianos ativos in vivo, geralmente é possível predizer sua eficácia por meio de testes *in vitro*. Todavia, numerosas cepas de *Brucella* apresentam sensibilidade *in vitro* a uma ampla variedade de agentes antimicrobianos que são terapeuticamente ineficazes, incluindo β-lactâmicos variados. Além disso, o uso de fluoroquinolonas continua controverso apesar da boa atividade *in vitro* e penetração da maioria dos agentes dessa classe nos leucócitos. O pH intravacuolar baixo constitui, provavelmente, um fator a influenciar o baixo desempenho desses fármacos.

Para adultos com brucelose não focal aguda (duração < um mês), é necessário um ciclo de seis semanas de tratamento, incluindo pelo menos dois agentes antimicrobianos. A doença complexa ou focal requer ≥ três meses de tratamento. A adesão do paciente ao esquema terapêutico é muito importante, e a falta de adesão ao tratamento está por trás de quase todos os casos de fracasso terapêutico evidente; essa falha raramente decorre do aparecimento de resistência ao fármaco, embora tenha sido relatada resistência crescente ao sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) em um dos centros de tratamento. Há boas evidências retrospectivas de que o ciclo com dois agentes por três semanas é tão efetivo quanto o de seis semanas para tratamento e prevenção de recidivas em crianças; todavia, esse dado ainda não foi comprovado em estudos prospectivos.

O padrão-ouro para tratamento da brucelose em adultos consiste em estreptomicina intramuscular (0,75-1 g/dia, durante 14-21 dias), juntamente com doxiciclina (100 mg, duas vezes ao dia durante seis semanas). Em ensaios clínicos e em estudos observacionais, esse tratamento é seguido de recidiva em 5 a 10% dos casos. O esquema alternativo usual (e a recomendação atual da Organização Mundial da Saúde) consiste em rifampicina (600-900 mg/dia) mais doxiciclina (100 mg, duas vezes ao dia) durante seis semanas. Em condições de ensaio clínico, a taxa de recidiva/falha é de cerca de 10%, mas aumenta para > 20% em muitas situações fora do ambiente dos ensaios clínicos, possivelmente porque os níveis de doxiciclina são reduzidos e as taxas de depuração aumentadas com a administração concomitante de rifampicina. Os pacientes que não consigam tolerar ou tenham contraindicação para administração de tetraciclinas (crianças, mulheres grávidas) podem ser tratados com altas doses de SMX-TMP (2 ou 3 comprimidos de concentração padrão, duas vezes ao dia para adultos, dependendo do peso).

Evidências crescentes corroboram o uso de uma aminoglicosídeo, como a gentamicina (5-6 mg/kg por dia durante no mínimo duas semanas) no lugar da estreptomicina, embora esse esquema não tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration. Ciclos mais curtos foram associados a taxas elevadas de fracasso em adultos. Um ciclo de 5 a 7 dias de tratamento com gentamicina e um ciclo de três semanas de SMX-TMP podem ser suficientes para crianças com doença não complicada, porém ainda são necessários ensaios clínicos prospectivos para confirmar essa recomendação. A experiência inicial com monoterapia de fluoroquinolona foi desanimadora, embora tenha sido sugerido que o uso de ofloxacino, ou de ciprofloxacino, associado à rifampicina durante seis semanas seria uma alternativa aceitável aos outros esquemas de seis semanas para adultos. Uma metanálise substancial não sustentou o uso de fluoroquinolonas em esquemas de tratamento de primeira linha, e esses fármacos não foram recomendados por um grupo de consenso de especialistas (o Grupo loannina), exceto no contexto de ensaios clínicos bem planejados. Entretanto, uma metanálise mais recente foi mais favorável à eficácia desses agentes e um ensaio prospectivo com força estatística suficiente será necessário para definir seu papel na terapia combinada padrão. Em uma metanálise, um esquema tríplice − doxiciclina e rifampicina combinadas com um ciclo inicial com aminoglicosídeo − mostrou-se superior ao esquema de dois fármacos. O esquema tríplice deve ser considerado para todos os pacientes com doença complicada, bem como para aqueles cuja adesão ao tratamento tende a ser problemática.

A doença neurológica significativa causada por espécies de *Brucella* requer tratamento prolongado (i.e., 3 a 6 meses), geralmente com suplementação do esquema-padrão com ceftriaxona. A endocardite decorrente de *Brucella* é tratada com pelo menos três fármacos (um aminoglicosídeo, uma tetraciclina e rifampicina), e muitos especialistas acrescentam a ceftriaxona e/ou uma fluoroquinolona para reduzir a necessidade de substituição valvar. O tratamento costuma ser mantido por pelo menos seis meses, sendo, com frequência, difícil definir os parâmetros finais de avaliação clínica para sua interrupção. A cirurgia ainda é necessária na maioria dos casos de infecção de próteses de valvas cardíacas e próteses articulares.

Não há evidências para orientar a profilaxia após exposição a espécies de *Brucella* (p. ex., no laboratório), imunização inadvertida com vacina viva para uso em animais ou exposição a brucelas liberadas deliberadamente. A maioria das autoridades tem recomendado a administração de rifampicina mais doxiciclina durante três semanas após exposição de baixo risco (p. ex., acidente laboratorial inespecífico) e durante seis semanas após exposição significativa a aerossol ou material injetado. Entretanto, esses esquemas não são bem tolerados, podendo ser substituídos pela monoterapia com doxiciclina com a mesma duração. (Atualmente, a monoterapia é a recomendação padrão no Reino Unido, mas não nos EUA.) A rifampicina não deve ser usada após exposição à cepa RB51 de vacina, a qual é resistente a esse fármaco, mas sensível à doxiciclina. Após exposição significativa à brucelose, aconselha-se solicitar o parecer de um especialista para pacientes que estejam (ou possam estar) grávidas.

PROGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO

Ocorre recidiva em até 30% dos pacientes com baixa adesão ao tratamento. Por conseguinte, o ideal é acompanhar os pacientes clinicamente por um período de até dois anos para detectar recidiva, que responde a um ciclo prolongado do mesmo tratamento utilizado inicialmente. Bem-estar geral e peso corporal do paciente são indicadores mais úteis do que a sorologia para ausência de recidiva. Os níveis de anticorpos IgG detectados com teste de aglutinação padrão e suas variantes podem se manter na faixa diagnóstica por > 2 anos após tratamento bem-sucedido. Os títulos de fixação do complemento costumam cair para níveis normais cerca de um ano após a cura. A imunidade não é permanente; os pacientes podem ser reinfectados com nova exposição. Menos de 1% dos pacientes morre de brucelose. Quando o desfecho é fatal, a morte geralmente ocorre em consequência de comprometimento cardíaco; mais raramente, resulta de doença neurológica grave. Apesar da baixa taxa de mortalidade, a recuperação do paciente com brucelose é lenta, e a doença pode causar inatividade prolongada com consequências domésticas e econômicas.

A existência de um estado crônico prolongado da brucelose após tratamento bem-sucedido permanece controversa. Para a avaliação dos pacientes nos quais se esteja considerando a hipótese desse estado (frequentemente pacientes com exposição ocupacional a brucelas) há necessidade de excluir cuidadosamente as possibilidades de simulação, síndrome de fadiga crônica inespecífica e outras causas de sudorese excessiva, como alcoolismo e obesidade. No futuro, a disponibilidade de ensaios mais sensíveis para detectar o antígeno ou o DNA de *Brucella* poderá ajudar a identificar os pacientes com infecção ativa.

PROFILAXIA

As vacinas à base de cepas vivas atenuadas de *Brucella*, como a cepa 19BA ou 104M de *B. abortus,* têm sido utilizadas em alguns países para proteger as populações de alto risco; entretanto, tais vacinas demonstraram eficácia apenas em curto prazo e elevada reatogenicidade. Foram desenvolvidas vacinas com subunidades; entretanto, seu valor é incerto, e, no momento atual, seu uso não pode ser recomendado. As pesquisas nessa área foram estimuladas pelo interesse na biodefesa **(Cap. 261e)** e eventualmente irão resultar em novos produtos. O princípio básico da prevenção veterinária reside no compromisso nacional com testagem e abate dos rebanhos infectados (com indenização aos proprietários dos animais), controle do deslocamento de animais e imunização ativa dos rebanhos. Essas medidas geralmente são suficientes para controlar a doença em seres humanos. Na sua ausência, a pasteurização dos laticínios antes do consumo é suficiente para prevenir a transmissão não ocupacional dos animais para os seres humanos. Todos os casos de brucelose em animais e seres humanos devem ser notificados às autoridades competentes de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Adrian M. Whatmore por sua revisão do original.

195

Tularemia

Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

A tularemia é uma zoonose causada pela *Francisella tularensis*. As pessoas de qualquer idade, sexo ou raça são universalmente suscetíveis a essa infecção sistêmica. Primariamente uma doença de animais silvestres, a tularemia persiste em ambientes contaminados, em ectoparasitas e em animais portadores. A infecção humana é acidental e resulta, em geral, da interação com insetos picadores ou hematófagos, contato com animais silvestres ou domésticos, ingestão de água ou alimentos contaminados, ou inalação de aerossóis infectantes. A doença caracteriza-se por várias síndromes clínicas, das quais a mais comum consiste em lesão ulcerativa no local de inoculação com linfadenopatia regional e linfadenite. As manifestações sistêmicas, que consistem em pneumonia, tularemia tifoide, meningite e febre sem achados localizados, representam um maior desafio diagnóstico.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A *F. tularensis* é um agente de bioterrorismo de classe A **(Cap. 261e)**. Com raras exceções, a tularemia é a única doença produzida pela *F. tularensis* – um pequeno bacilo Gram-negativo (0,2 µm por 0,2 a 0,7 µm) pleomórfico, imóvel e não formador de esporos. A coloração bipolar resulta em aparência cocoide. O microrganismo é um aeróbio estrito, finamente encapsulado e sem fímbrias, que invade as células do hospedeiro. Na natureza, a *F. tularensis* é um microrganismo resistente, persistindo por semanas a meses na lama, na água e em carcaças de animais em decomposição. Dezenas de insetos picadores e hematófagos, especialmente carrapatos e tabanídeos (mutucas), servem como vetores. Os carrapatos e os coelhos silvestres constituem a fonte para a maioria dos casos em seres humanos em áreas endêmicas do sudeste dos Estados Unidos. Em Utah, em Nevada e na Califórnia, as mutucas são os vetores mais comuns. Os reservatórios animais consistem em coelhos silvestres, esquilos, aves, ovelhas, castores, ratos almiscarados, bem como cães e gatos domésticos. A transmissão entre pessoas é rara ou inexistente.

As quatro subespécies de *F. tularensis* são *tularensis, holarctica, novicida* e *mediasiatica.* As três primeiras são encontradas na América do Norte; com efeito, a subespécie *tularensis* só foi isolada na América do Norte, onde responde por mais de 70% dos casos de tularemia e produz doença humana mais grave do que as outras espécies (embora, com o tratamento, a taxa de mortalidade associada seja de menos de 2%). A evolução da doença depende da virulência da cepa infectante, do tamanho do inóculo, da porta de entrada e do estado imunológico do hospedeiro.

Os carrapatos transmitem a *F. tularensis* à sua prole por via transovariana. O microrganismo é encontrado nas fezes, mas não em grandes quantidades nas glândulas salivares dos carrapatos. Nos EUA, a doença é transmitida pelo *Dermacentor andersoni* (carrapato da madeira das Montanhas Rochosas), *Dermacentor variabilis* (carrapato do cão americano), *Dermacentor occidentalis* (carrapato do cão da costa do Pacífico) e *Amblyomma americanum* (carrapato Estrela Solitária). A *F. tularensis* é frequentemente transmitida durante refeições por carrapatos hematófagos incrustados depois de horas de fixação. É a refeição de sangue feita em uma área contaminada com fezes que transmite o microrganismo. A transmissão por carrapatos ou mutucas ocorre principalmente na primavera e no verão. Entretanto, foi documentada transmissão contínua durante o inverno por animais capturados ou caçados.

A tularemia é mais comum no sudeste dos Estados Unidos; Arkansas, Missouri e Oklahoma são responsáveis por mais da metade de todos os casos relatados nesse país. Foram relatados pequenos surtos em populações de maior risco (p. ex., pessoas que trabalham com jardinagem, que fazem poda, cortam a grama e usam assoprador para folhas). Embora as estimativas mundiais sejam difíceis devido à distribuição irregular dos casos de tularemia, números crescentes de casos têm sido relatados entre as latitudes de 30° e 71°N (a região holártica) no Hemisfério Norte. Casos de tularemia foram relatados na Europa, na Turquia, no Canadá, no México e na Ásia. Se a doença for causada pela subespécie *tularensis*, as manifestações clínicas são semelhantes àquelas dos Estados Unidos. Porém, em regiões onde a tularemia é causada em grande parte pela subespécie *holarctica*, é comum a doença orofaríngea. A aquisição da doença resulta do consumo de água contaminada por microrganismos vivos disseminados por animais (p. ex., ratos almiscarados, castores). Sabe-se que a subespécie *holarctica* causa doença mais leve que outras subespécies e responde bem às fluoroquinolonas, especialmente o ciprofloxacino.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A porta de entrada mais comum para a infecção humana é a pele ou as mucosas, seja diretamente – pela picada de carrapatos, outros artrópodes ou outros animais –, ou por meio de escoriações inaparentes. A inalação ou ingestão da *F. tularensis* também podem resultar em infecção. A *F. tularensis* é extremamente infectante. Embora sejam habitualmente necessários mais de 10^8 microrganismos para produzir infecção por via oral (tularemia orofaríngea ou gastrintestinal), apenas 10 microrganismos já podem resultar em infecção quando injetados na pele (tularemia ulceroglandular/glandular) ou inalados (tularemia pulmonar). Após inoculação na pele, o microrganismo multiplica-se localmente; em 2 a 5 dias (variação de 1 a 10 dias), surge uma pápula eritematosa, hipersensível ou pruriginosa. A pápula aumenta rapidamente e forma uma úlcera com uma base negra (lesão cancriforme). As bactérias disseminam-se para linfonodos regionais, produzindo linfadenopatia (bubões). Todas as formas podem levar à bacteremia com disseminação para órgãos distantes, incluindo o sistema nervoso central.

A tularemia caracteriza-se pela infiltração de células mononucleares com patologia piogranulomatosa. Os achados histopatológicos podem ser muito semelhantes aos da tuberculose, embora a tularemia se desenvolva mais rapidamente. Por ser uma bactéria intracelular facultativa, a *F. tularensis* pode parasitar células fagocíticas e não fagocíticas do hospedeiro, podendo sobreviver no meio intracelular por períodos prolongados. Na fase aguda da infecção, os principais órgãos acometidos (pele, linfonodos, fígado e baço) consistem em áreas de necrose focal, as quais são inicialmente circundadas por leucócitos polimorfonucleares (PMN). Subsequentemente, formam-se granulomas com células epitelioides, linfócitos e células gigantes multinucleadas circundadas por áreas de necrose. Essas áreas podem assemelhar-se à necrose caseosa; entretanto, coalescem mais tarde, formando abscessos.

A inoculação conjuntival pode resultar em infecção dos olhos com o aumento dos linfonodos regionais (linfadenopatia pré-auricular, complexo de Parinaud). A aerossolização, inalação ou disseminação hematogênica dos microrganismos podem resultar em pneumonia. No pulmão, verifica-se o desenvolvimento de uma reação inflamatória, incluindo focos de necrose alveolar e infiltração celular (a princípio por polimorfonucleares e, mais tarde, por células mononucleares) com granulomas. As radiografias de tórax em geral revelam infiltrados focais bilaterais em vez de grandes áreas de consolidação. Os derrames pleurais são comuns, podendo conter sangue. Ocorre linfadenopatia nas regiões que drenam os órgãos infectados. Por conseguinte, na infecção pulmonar, a adenopatia mediastinal pode ser evidente, enquanto os pacientes com tularemia orofaríngea desenvolvem linfadenopatia cervical. Na tularemia gastrintestinal ou tifoide, a ingestão de grande número de microrganismos pode ser acompanhada de linfadenopatia mesentérica. (Pode-se utilizar o termo *tularemia tifoide* para descrever a doença bacterêmica grave independentemente do modo de transmissão ou da porta de entrada.) Foi relatada a ocorrência de meningite como manifestação primária ou secundária da bacteremia. Os pacientes também podem apresentar febre sem quaisquer sinais de localização.

IMUNOLOGIA

Embora não se tenha uma compreensão completa e amplamente aceita da resposta imune protetora contra *F. tularensis,* foram feitos avanços significativos, nesses últimos anos, no que concerne ao estudo da imunidade natural e imunidade protetora, podendo levar, por fim, ao possível desenvolvimento de uma vacina. O sequenciamento genômico completo e a disponibilidade de cepas atenuadas de *F. tularensis* por meio de manipulação genética estão facilitando a pesquisa que expandirá nossos conhecimentos sobre essa área.

Diversos pesquisadores estudaram vários modelos e formularam várias hipóteses sobre a indução da imunidade protetora contra *F. tularensis.* Embora sejam necessárias pesquisas adicionais, o sinergismo entre as respostas imunes celular e humoral parece ser fundamental na indução de uma proteção imunológica efetiva. A elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos na evasão do microrganismo da resposta do hospedeiro, dos padrões moleculares associados ao patógeno e da proteção imunológica efetiva do hospedeiro levaram a novas estratégias de vacinação testadas em modelos animais. Foi constatado que os anticorpos dirigidos contra os receptores Fc nas células apresentadoras de antígeno são protetores em modelos animais de tularemia pulmonar, resultando em respostas de imunidade mediada por células (IMC) e das mucosas. Esse maior conhecimento dos anticorpos mucosos e séricos em combinação a uma resposta IMC dirigida é muito promissora para o futuro desenvolvimento de vacinas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com frequência, a tularemia começa com febre de início súbito, calafrios, cefaleia, bem como mialgias e artralgias generalizadas **(Quadro 195.1)**. Esse início é observado quando o microrganismo penetra na pele, é ingerido ou inalado. O período de incubação de 2 a 10 dias é seguido da formação de úlcera no local de penetração, com inflamação local. A úlcera pode persistir por vários meses à medida que os microrganismos são transportados através dos vasos linfáticos para os linfonodos regionais. Esses linfonodos aumentam de tamanho e se tornam necróticos e supurativos. Se o microrganismo penetrar na corrente sanguínea, pode ocorrer ampla disseminação.

QUADRO 195.1 **APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TULAREMIA**

	Taxa de ocorrência (%)	
Sinal ou sintoma	**Crianças**	**Adultos**
Linfadenopatia	96	65
Febre (≥ 38,3°C)	87	21
Úlcera/escara/pápula	45	51
Mialgias/artralgias	39	2
Cefaleia	9	5
Tosse	9	5

Faringite	43	–
Diarreia	43	–

Fonte: Adaptado de RF Jacobs, JP Narain: Pediatrics 76:818, 1985; com autorização.

Nos EUA, a maioria dos pacientes com tularemia (75 a 85%) adquire a infecção por inoculação da pele. Nos adultos, a forma localizada mais comum é a linfadenopatia inguinal/femoral; nas crianças, predomina a linfadenopatia cervical. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem exantema maculopapular generalizado que, em certas ocasiões, torna-se postular. Raramente, ocorre eritema nodoso. As manifestações clínicas da tularemia foram divididas em várias síndromes, relacionadas no **Quadro 195.2**.

QUADRO 195.2 **SÍNDROMES CLÍNICAS DE TULAREMIA**

	Taxa de ocorrência (%)	
Síndrome	**Crianças**	**Adultos**
Ulceroglandular	45	51
Glandular	25	12
Pulmonar (pneumonia)	14	18
Orofaríngea	4	–
Oculoglandular	2	–
Tifoide	2	12
Não classificada	6	11

Fonte: Adaptado de RF Jacobs, JP Narain: Pediatrics 76:818, 1985; com autorização.

Tularemias ulceroglandular/glandular Essas duas formas de tularemia são responsáveis por cerca de 75 a 85% dos casos. A forma predominante nas crianças envolve linfadenopatia cervical ou auricular posterior e está habitualmente relacionada com picadas de carrapatos na cabeça e no pescoço. Nos adultos, a forma mais comum é a linfadenopatia inguinal/femoral, que resulta da exposição a insetos e carrapatos nos membros inferiores. Nos casos relacionados com caça de animais silvestres, a porta de entrada comum da *F. tularensis* consiste em uma lesão causada durante a esfoladura ou limpeza de carcaça de animal, ou picada (em geral na mão). A linfadenopatia/linfadenite epitroclear são comuns em pacientes com lesões produzidas por picadas.

Na tularemia ulceroglandular, a úlcera é eritematosa, endurecida e não cicatriza, apresentando aparência em saca-bocados que dura 1 a 3 semanas. A pápula pode começar como lesão eritematosa, hipersensível ou pruriginosa; evolui no decorrer de vários dias para uma úlcera com bordas bem demarcadas e com exsudato amarelo. A úlcera desenvolve gradualmente uma base negra e, de forma simultânea, os linfonodos regionais tornam-se hipersensíveis e acentuadamente aumentados **(Fig. 195.1)**. Os linfonodos acometidos podem tornar-se flutuantes e drenar de modo espontâneo; todavia, a afecção em geral cede com o tratamento efetivo. Em até 25% dos pacientes com tularemia ulceroglandular/glandular foi descrita a ocorrência de supuração tardia dos linfonodos. O exame do material obtido desses linfonodos flutuantes tardios após tratamento antimicrobiano bem-sucedido revelou a presença de tecido necrótico estéril. Em 5 a 10% dos pacientes, as lesões cutâneas podem ser inaparentes, e os únicos achados físicos consistem em linfadenopatia com sinais e sintomas sistêmicos (*tularemia glandular*). Por outro lado, uma picada de carrapato ou de *Chrysops discalis* no tronco pode resultar em úlcera sem linfadenopatia evidente.

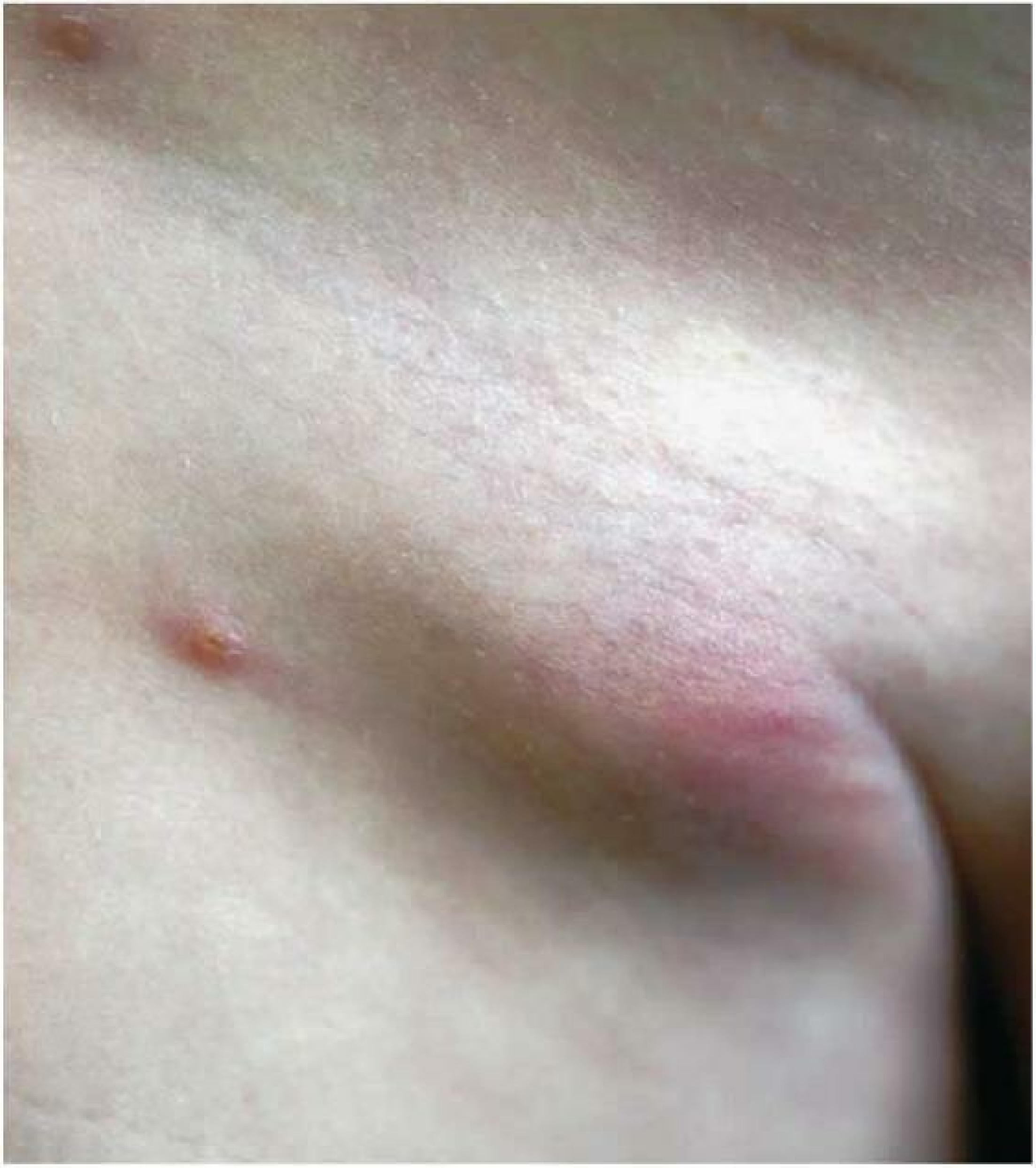

FIGURA 195.1 **Menino de 8 anos com linfadenite inguinal** e local de picada do carrapato associado, característica da tularemia ulceroglandular.

Tularemia oculoglandular Em cerca de 1% dos pacientes, a porta de entrada da *F. tularensis* é a conjuntiva, a qual é alcançada pelo microrganismo pelo contato com dedos contaminados. A conjuntiva inflamada apresenta-se dolorosa, com numerosos nódulos amarelados e úlceras em cabeça de alfinete. A conjuntivite purulenta com linfadenopatia regional (pré-auricular, submandibular ou cervical) é evidente. Em virtude da dor debilitante, o paciente pode procurar assistência médica antes do desenvolvimento da linfadenopatia regional. A linfadenopatia pré-auricular dolorosa é exclusiva da tularemia e a diferencia da doença da tuberculose, da esporotricose e da sífilis. Pode ocorrer perfuração da córnea.

Tularemias orofaríngea e gastrintestinal Raramente, ocorre tularemia após a ingestão de carne malcozida contaminada, inoculação oral de *F. tularensis* a partir das mãos associada à esfoladura e limpeza de carcaças de animais, ou consumo de água e alimentos contaminados. A inoculação oral pode resultar em faringite exsudativa ou membranosa aguda associada à linfadenopatia cervical, ou em lesões intestinais ulcerativas associadas à linfadenopatia mesentérica, diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e hemorragia digestiva. As amígdalas infectadas tornam-se aumentadas e desenvolvem uma pseudomembrana branco-amarelada que pode ser confundida com a da difteria. A gravidade clínica da tularemia gastrintestinal varia desde diarreia persistente, leve e inexplicada, sem nenhum outro sintoma, até uma doença fulminante fatal. Nos casos fatais, a extensa ulceração intestinal encontrada na necropsia sugere um enorme inóculo.

Tularemia pulmonar A pneumonia por *F. tularensis* apresenta-se na forma de infiltrados parenquimatosos variáveis, refratários ao tratamento com antibióticos β-lactâmicos. Deve-se considerar a possibilidade de tularemia no diagnóstico diferencial da pneumonia atípica em um paciente com história de viagem para área endêmica. A doença pode resultar da inalação de aerossol infeccioso, ou pode disseminar-se para os pulmões e a pleura por bacteremia. Foi descrita a ocorrência de pneumonia associada à inalação em funcionários de laboratório após exposição a materiais contaminados, a qual, se não for tratada, pode estar associada a uma taxa de mortalidade relativamente alta. Relatou-se que a exposição à *F. tularensis* em aerossóis de animais domésticos vivos ou de animais silvestres mortos (incluindo aves) provoca pneumonia. A disseminação hematogênica para os pulmões ocorre em 10 a 15% dos casos de tularemia ulceroglandular e em cerca da metade dos casos de tularemia tifoide. Anteriormente, acreditava-se que a pneumonia da tularemia fosse uma doença de pacientes idosos; todavia, até 10 a 15% das crianças com manifestações clínicas de tularemia apresentam infiltrados parenquimatosos detectados em radiografias de tórax. Os pacientes com pneumonia costumam apresentar tosse improdutiva e podem ter dispneia ou dor torácica pleurítica. As radiografias de tórax em geral revelam infiltrados focais bilaterais (descritos como densidades ovoides ou lobares), infiltrados parenquimatosos lobares e lesões cavitárias. Os derrames pleurais podem exibir um predomínio de leucócitos mononucleares ou PMN e, algumas vezes, eritrócitos. Pode-se observar o desenvolvimento de empiema. As hemoculturas podem ser positivas para *F. tularensis.*

Tularemia tifoide Na atualidade, a apresentação tifoide da tularemia é considerada rara nos EUA. A fonte de infecção na tularemia tifoide está habitualmente associada à inoculação faríngea e/ou gastrintestinal, ou à doença bacterêmica. Em geral, ocorre febre na ausência de lesões cutâneas aparentes ou de linfadenopatia. Alguns pacientes apresentam linfadenopatias cervical e mesentérica. Na ausência de história de possível contato com um vetor, pode ser extremamente difícil estabelecer o diagnóstico. As hemoculturas podem ser positivas, e os pacientes podem apresentar sepse clássica ou choque séptico nessa forma sistêmica aguda da infecção. A tularemia tifoide costuma estar associada a um inóculo enorme ou uma afecção preexistente. É comum haver febre alta e contínua, sinais de sepse e intensa cefaleia. O paciente pode apresentar *delirium,* bem como prostração e choque. Se a antibioticoterapia presuntiva, nos casos com cultura negativa, não incluir um aminoglicosídeo, a taxa de mortalidade estimada é relativamente alta.

Outras manifestações A infecção por *F. tularensis* tem sido associada à meningite, pericardite, hepatite, peritonite, endocardite, osteomielite, bem como à sepse e ao choque séptico com rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Nos casos de meningite por tularemia, o exame do líquido cerebrospinal revela uma contagem média de leucócitos de 1.788/μL, uma resposta predominantemente de células mononucleares (70 a 100%), nível diminuído de glicose, concentração elevada de proteínas e coloração pelo método de Gram-negativa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando pacientes em áreas endêmicas apresentam febre, lesões cutâneas ulcerativas crônicas bem como linfonodos hipersensíveis e aumentados **(Fig. 195.1)**, deve-se estabelecer um diagnóstico presuntivo de tularemia e efetuar testes diagnósticos confirmatórios, assim como instituir o tratamento apropriado. Quando se considera a possibilidade de tularemia em área não endêmica, deve-se tentar identificar um contato com um animal vetor potencial. O nível de suspeita deve ser particularmente alto em caçadores, pessoas que preparam armadilhas para animais, guardas florestais, paisagistas, veterinários, técnicos de laboratórios e indivíduos expostos a um inseto ou outro animal vetor. Entretanto, até 40% dos pacientes com tularemia não têm história conhecida de contato epidemiológico com um animal vetor.

A apresentação característica da tularemia ulceroglangular não representa um problema diagnóstico, porém a evolução menos clássica da linfadenopatia regional ou tularemia glandular deve ser diferenciada de outras doenças **(Quadro 195.3)**. A lesão cutânea da tularemia pode assemelhar-se às observadas em várias outras doenças; todavia, em geral é acompanhada de linfadenopatia regional mais pronunciada. Nas crianças, a diferenciação entre tularemia e doença da arranhadura do gato é dificultada pela lesão papulovesiculosa crônica associada à infecção por *Bartonella henselae* **(Ca p. 197)**. A tularemia orofaríngea pode assemelhar-se à faringite causada por outras bactérias ou vírus, devendo ser diferenciada dela. A tularemia pulmonar pode assemelhar-se a qualquer pneumonia atípica. A tularemia tifoide e a meningite por tularemia podem assemelhar-se a uma variedade de outras infecções.

QUADRO 195.3 **TULAREMIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR CATEGORIA DE DOENÇA CLÍNICA**

Glandular	Orofaríngea	Tifoide	Pulmonar
Infecção bacteriana piogênica[a] Infecção por micobactérias não tuberculosas Esporotricose Tuberculose Sífilis Antraz Febre da mordedura de rato Tifo rural Peste Linfogranuloma venéreo Doença da arranhadura do gato	Faringite por estreptococos do grupo A Faringite por *Arcanobacterium haemolyticum* Difteria Mononucleose infecciosa Diversas infecções virais[b]	Febre tifoide Outras bacteremias por *Salmonella* Febre maculosa das Montanhas Rochosas Erliquiose monocitotrópica humana Anaplasmose granulocitotrópica humana Mononucleose infecciosa Brucelose Toxoplasmose Tuberculose Sarcoidose Câncer[c]	Pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia por *Chlamydia pneumoniae* Psitacose Pneumonia por *Legionella pneumophila* Febre Q Histoplasmose Blastomicose Coccidioidomicose Diversas infecções virais[d]

[a] *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. [b] Adenovírus, enterovírus, vírus parainfluenza, vírus *influenza* A e B, vírus sincicial respiratório. [c] Neoplasias malignas hematológicas e reticuloendoteliais. [d] Vírus *influenza* A e B, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, enterovírus, hantavírus.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de tularemia é mais frequentemente confirmado pelo teste de aglutinação. As técnicas de microaglutinação e de aglutinação em tubo são mais utilizadas para detectar anticorpos contra *F. tularensis.* No teste-padrão de aglutinação em tubo, a obtenção de um único título de ≥ 1:160 é interpretada como resultado positivo presuntivo. Uma elevação de quatro vezes nos títulos entre amostras pareadas de soro, coletadas em um intervalo de 2 a 3 semanas, é considerada diagnóstica. São obtidas respostas sorológicas falso-negativas no início da infecção; até 30% dos pacientes infectados há três semanas apresentam resultados negativos nos testes sorológicos. Nas fases tardias da infecção, é comum a obtenção de títulos na faixa de milhares, e títulos de 1:20 a 1:80 podem persistir por vários anos. Os enzimaimunoensaios provaram ser úteis para a detecção de anticorpos e antígenos.

A cultura e o isolamento da *F. tularensis* são difíceis. Em um estudo, o microrganismo foi isolado em apenas 10% de mais de 1.000 casos humanos, dos quais 84% foram confirmados por sorologia. O meio de escolha é o ágar-sangue com cisteína-glicose. A *F. tularensis* pode ser isolada diretamente de raspados das úlceras infectadas, amostras de biópsia de linfonodos, lavado gástrico, escarro e hemoculturas. As colônias são de cor cinza-azulada, redondas, lisas e levemente mucoides. Em meios contendo sangue, a colônia costuma ser circundada por uma pequena zona de hemólise α. Os testes de aglutinação em lâmina ou os testes com anticorpo fluorescente direto com antissoros comercialmente disponíveis podem ser aplicados diretamente a suspensões de cultura para identificação. A maioria dos laboratórios clínicos não tenta efetuar a cultura de *F. tularensis* devido à infectividade dos microrganismos nos meios de cultura e ao consequente risco de infecção adquirido em laboratório. Apesar de a tularemia não ter uma transmissão interpessoal, o microrganismo pode ser inalado das placas de cultura e infectar funcionários de laboratório. Na maioria dos laboratórios clínicos, recomendam-se práticas de nível 2 de biossegurança para a manipulação de amostras clínicas nas quais se acredita que contenham a *F. tularensis;* entretanto, são necessárias condições de nível 3 de biossegurança para procedimentos que produzem aerossóis ou gotículas durante a manipulação de culturas contendo ou possivelmente contendo esse microrganismo.

Foram utilizados diversos métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção do DNA da *F. tularensis* em muitas amostras clínicas, mas principalmente na doença ulceroglandular. A maioria desses métodos tem como alvo os genes que codificam as proteínas da membrana externa (p. ex., *fopA* o u *tul4*). Uma PCR para identificação da sequência do rDNA 16S pode ser útil quando a informação clínica do paciente não leva o médico a suspeitar de um diagnóstico de tularemia.

TRATAMENTO TULAREMIA

Apenas os aminoglicosídeos, as tetraciclinas, o cloranfenicol e a rifampicina estão atualmente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da tularemia. A gentamicina é considerada o fármaco de escolha para adultos e crianças. A dose para adultos e crianças é de 5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas. Em geral, a terapia com gentamicina deve ser mantida durante 7 a 10 dias; entretanto, nos casos leves a moderados de tularemia, nos quais o paciente se torna afebril nas primeiras 48 a 72 horas de tratamento com gentamicina, um ciclo de 5 a 7 dias tem sido bem-sucedido.

Quando disponível, a estreptomicina administrada por via intramuscular também é efetiva. A dose para adultos é de 2 g/dia, em duas doses fracionadas. Para crianças, a dose é de 30 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas (dose diária máxima de 2 g). Após a comprovação de resposta clínica em 3 a 5 dias, a dose para crianças pode ser reduzida para 10 a 15 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas. A duração total da terapia com estreptomicina para adultos e crianças é habitualmente de 10 dias. Ao contrário da estreptomicina e da gentamicina, a tobramicina é ineficaz no tratamento da tularemia e não deve ser usada.

Como a doxiciclina é bacteriostática contra *F. tularensis*, existe um risco de recidiva se o paciente não for tratado por um período suficientemente longo. Por conseguinte, se for utilizada, a doxiciclina deve ser administrada durante pelo menos 14 dias. A falta de disponibilidade de cloranfenicol limita a utilidade desse agente como opção viável de tratamento. As fluoroquinolonas – especificamente o ciprofloxacino e o levofloxacino – têm sido usadas com resultados satisfatórios no tratamento de infecções causadas pela subespécie *holarctica*, que é encontrada mais frequentemente na Europa. A falta de dados sobre a eficácia desses fármacos contra subespécie *tularensis* limita o seu uso atual na América do Norte.

A *F. tularensis* não pode ser submetida a um teste de sensibilidade padronizado, visto que esse microrganismo não cresce nos meios empregados. Uma ampla variedade de antibióticos, incluindo todos os antibióticos β-lactâmicos e as cefalosporinas mais novas, é ineficaz no tratamento da tularemia. Vários estudos indicaram que as cefalosporinas de terceira geração são ativas contra a *F. tularensis in vitro*, porém os relatos de casos clínicos sugerem uma taxa de fracasso quase universal da ceftriaxona em pacientes pediátricos com tularemia. Embora os dados *in vitro* indiquem que o imipenem possa ser ativo, o tratamento com imipenem, sulfanilamidas e macrolídeos não é atualmente recomendado devido à falta de dados clínicos disponíveis relevantes.

Praticamente todas as cepas de *F. tularensis* mostram-se sensíveis à estreptomicina e à gentamicina. Uma triagem de audição deve ser considerada antes de iniciar a terapia com estreptomicina ou gentamicina. Nos pacientes tratados com sucesso, a defervescência costuma ocorrer em dois dias; todavia, as lesões cutâneas e os linfonodos podem levar 1 a 2 semanas para cicatrizar. Quando o tratamento não é instituído nos primeiros dias da doença, a defervescência pode ser tardia. As recidivas são incomuns em pacientes tratados com estreptomicina ou gentamicina. Entretanto, ocorre supuração tardia dos linfonodos em cerca de 40% das crianças, independentemente do tratamento instituído. Foi constatado que esses linfonodos contêm tecido necrótico estéril sem qualquer evidência de infecção ativa. Os pacientes com linfonodos flutuantes devem receber vários dias de antibioticoterapia antes da drenagem, a fim de minimizar o risco para a equipe hospitalar.

PROGNÓSTICO

Se a tularemia não for tratada, os sintomas em geral têm duração de 1 a 4 semanas, mas podem continuar por vários meses. A taxa de mortalidade por infecções graves não tratadas (incluindo todos os casos de tularemia pulmonar e tularemia tifoide não tratadas) pode alcançar 30%. Entretanto, a taxa de mortalidade global para a tularemia não tratada é inferior a 8%. Com tratamento apropriado, a taxa de mortalidade é menor que 1%. Resultados insatisfatórios estão frequentemente associados a uma demora prolongada no diagnóstico e na instituição do tratamento. A tularemia costuma ser seguida de imunidade permanente.

PREVENÇÃO

A prevenção da tularemia consiste em evitar a exposição a insetos picadores e hematófagos, especialmente carrapatos e *Chrysops discalis*. Uma ampla diversidade de abordagens para o desenvolvimento de vacina está sendo avaliada, porém nenhuma vacina contra a tularemia já está aprovada. A profilaxia para a tularemia não se mostrou efetiva em pacientes com carrapatos incrustados ou com picadas de insetos. Todavia, nos pacientes que foram expostos a grandes quantidades de microrganismos (p. ex., no laboratório) e que estão incubando a infecção por *F. tularensis*, o tratamento precoce pode impedir o desenvolvimento de doença clínica significativa.

196

Peste e outras infecções por *Yersinia*

Michael B. Prentice

PESTE

A peste é uma zoonose sistêmica causada por *Yersinia pestis*. Afeta predominantemente pequenos roedores em áreas rurais da África, da Ásia e das Américas e em geral é transmitida ao ser humano por um artrópode vetor (a pulga). Com menos frequência, a infecção ocorre após contato com tecidos animais ou gotículas respiratórias. A peste é uma doença febril aguda, passível de tratamento com agentes antimicrobianos, embora a taxa de mortalidade entre pacientes sem tratamento seja alta. Estudos de DNA ancestral confirmaram que a "Peste Negra", no século XIV, na Europa, foi causada pela infecção por *Y. pestis*. Os pacientes podem apresentar a forma bubônica, septicêmica ou pneumônica da doença. Embora exista uma preocupação do público geral quanto à disseminação epidêmica da peste por via respiratória, essa não constitui a via habitual de transmissão da doença, e existem medidas de controle da infecção estabelecidas para a peste respiratória. Entretanto, os casos fatais associados à peste e a capacidade de infecção por meio do trato respiratório fazem com que a *Y. pestis* preencha o perfil de um agente potencial de bioterrorismo. Em consequência, foram tomadas medidas para restringir o acesso ao microrganismo, incluindo uma legislação que controla os procedimentos diagnósticos e de pesquisa em alguns países (p. ex., EUA).

ETIOLOGIA

O gênero *Yersinia* compreende bactérias Gram-negativas da família *Enterobacteriaceae* (proteobactérias gama). Provas taxonômicas decisivas, as quais apontam para cepas de *Y. pestis* como um grupo clonal dentro da *Yersinia pseudotuberculosis,* sugerem uma evolução recente a partir deste último microrganismo – um patógeno entérico de mamíferos que se dissemina por via fecal-oral e que, portanto, apresenta um fenótipo claramente diferente daquele de *Y. pestis.* Quando cresce *in vivo* ou a 37°C, a *Y. pestis* forma uma cápsula amorfa produzida a partir de uma proteína de fímbria específica de plasmídeo, o antígeno Caf ou de fração 1 (F1), que é um marcador imunodiagnóstico de infecção.

EPIDEMIOLOGIA

Em geral, a peste humana ocorre após um surto em uma população de roedores hospedeiros (epizoótica). A morte em massa entre os roedores hospedeiros primários faz as pulgas procurarem novos hospedeiros, com consequente infecção incidental de outros mamíferos. A causa precipitante de uma epizootia pode estar relacionada, em última análise, com o clima ou com outros fatores ambientais. O reservatório para que a *Y. pestis* cause peste enzoótica em focos endêmicos naturais entre surtos epizoóticos (i.e., quando pode ser difícil detectar o microrganismo em roedores ou em pulgas) é um tópico de pesquisa contínua e pode não ser o mesmo em todas as regiões. O padrão enzoótico/epizoótico pode resultar de complexas interações dinâmicas entre roedores hospedeiros que apresentam diferentes suscetibilidades à peste e a diferentes pulgas vetoras; como alternativa, um reservatório ambiental pode ser importante.

Em geral, as áreas enzoóticas de peste são regiões pouco povoadas da Ásia, da África e das Américas **(Fig. 196.1)**. Entre 2004 e 2009, 12.503 casos de peste, com uma taxa global de fatalidade dos casos de 6,7%, foi registrada pela Organização Mundial de Saúde (OMS); esses números foram obtidos pela combinação de casos notificados pelo International Health Regulations com dados de programas de vigilância nacional e publicações. Mais de 97% desses casos ocorreram na África; a maioria dos casos foi relatada na República Democrática do Congo e na ilha de Madagascar. O período de cobertura abrange uma mudança nas International Health Regulations, com a exigência de que as nações notificassem à OMS todos os caso de peste para uma exigência de notificar a peste pneumônica ou qualquer caso suspeito de peste em uma região não reconhecida como endêmica para a doença. Na década passada, surtos de peste pneumônica foram relatados na República Democrática do Congo, em Uganda, na Algéria, em Madagascar, na China e no Peru.

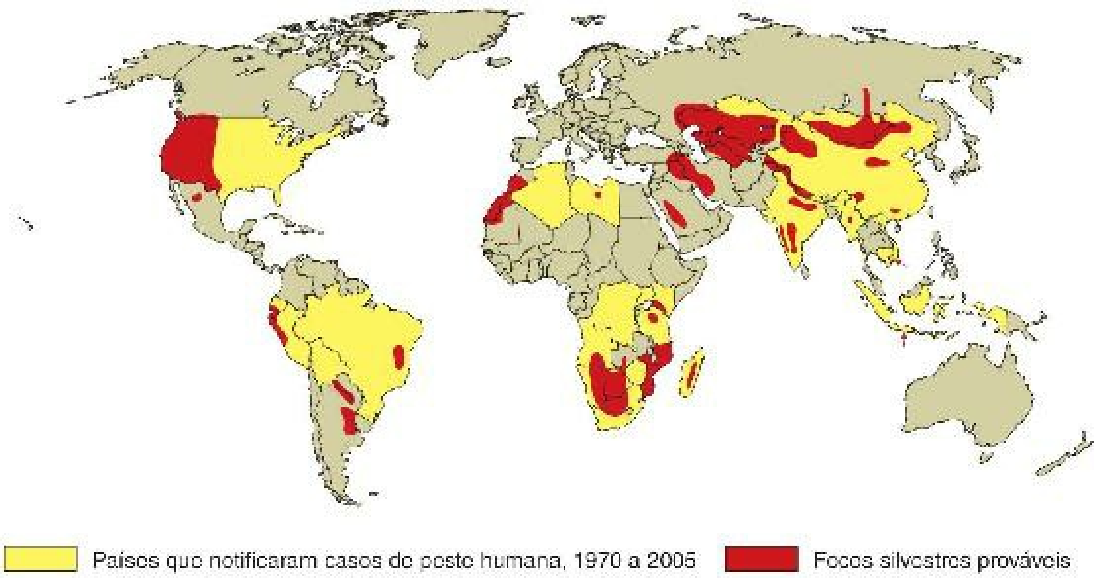
Países que notificaram casos de peste humana, 1970 a 2005
Focos silvestres prováveis

FIGURA 196.1 Distribuição global aproximada da *Yersinia pestis*. *(Compilada da OMS, do CDC e de fontes de vários países. Reimpressa, com autorização, de DT*

Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al [eds]. New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)

A peste foi introduzida na América do Norte pelo Porto de São Francisco, em 1900, como parte da Terceira Pandemia, a qual se propagou pelo mundo a partir de Hong Kong. Na atualidade, a doença é enzoótica no oeste do continente, desde o sudoeste do Canadá até o México. A maioria dos casos em humanos nos Estados Unidos ocorre em duas regiões: os "Quatro Cantos" (o ponto de junção do Novo México, Arizona, Colorado e Utah), particularmente norte do Novo México, norte do Arizona e sul do Colorado; e mais a oeste na Califórnia, sul do Oregon e oeste de Nevada (*http://www.cdc.gov/plague/maps/index.html*). Entre 1990 e 2011, foram notificados 151 casos de peste nos EUA, com média de sete casos por ano. A maioria ocorreu entre os meses de maio e outubro – a época do ano em que as pessoas saem de casa e os roedores com suas pulgas são mais numerosos. A infecção é mais comumente adquirida por meio de picada de pulga em ambientes peridomésticos; ela também pode ocorrer por intermédio do manuseio de pequenos mamíferos vivos ou mortos (p. ex., coelhos, lebres e marmotas americanas) ou carnívoros selvagens (p. ex., gatos silvestres, coiotes ou pumas). Os cães e os gatos podem levar pulgas infectadas por peste para casa, e os gatos infectados podem transmitir a doença diretamente aos seres humanos por via respiratória. O último caso notificado de transmissão interpessoal nos EUA ocorreu em 1925.

A peste desenvolve-se com mais frequência em regiões com condições sanitárias precárias e infestações de ratos – particularmente o rato comum de telhado, *Rattus rattus* e o rato marrom, *Rattus norvegicus* (que serve de modelo laboratorial da peste). O controle dos ratos em armazéns e depósitos de mercadorias foi reconhecido como importante na prevenção da disseminação da peste desde o início do século XX e consta nas atuais International Health Regulations da OMS. Os roedores urbanos adquirem a infecção de roedores silvestres, e a proximidade dos primeiros com os seres humanos aumenta o risco de transmissão. A pulga do rato oriental *Xenopsylla cheopis* constitui o vetor mais eficiente para transmissão da peste entre ratos e, adiante, para os seres humanos na Ásia, na África e na América do Sul.

Em todo o mundo, a peste bubônica constitui a forma predominante notificada (80 a 95% dos casos suspeitos), com taxas de mortalidade de 10 a 20%. A taxa de mortalidade é maior (22%) na pequena proporção de pacientes (10 a 20%) com peste septicêmica primária (i.e., sepse sistêmica por *Y. pestis* sem bubão; ver "Manifestações clínicas", adiante), e apresenta-se mais elevada na peste pneumônica primária; nesta última, a menos comum das principais formas de peste, a taxa de mortalidade aproxima-se de 100% sem tratamento antimicrobiano e é superior a 50% mesmo com tratamento. Foram relatados surtos raros de peste faríngea após o consumo de carne de camelo ou de cabra crua ou cozida de modo inadequado.

Nos EUA, entre 1990 e 2005, 81 (76%) dos 107 casos de peste notificados consistiram em doença bubônica primária, 19 (18%) foram de doença septicêmica primária e cinco (5%) foram de doença pneumônica primária; dois casos (2%) não foram classificados. Desse total, 11 casos (10%) foram fatais.

PATOGÊNESE

Conforme assinalado anteriormente, evidências genéticas sugerem que a *Y. pestis* é um clone derivado do patógeno entérico *Y. pseudotuberculosis* no passado recente do processo evolutivo (há 9.000 a 40.000 anos). A mudança de uma infecção transmitida por via fecal-oral para um ciclo biológico em duas fases, com parasitismo alternado de hospedeiros artrópodes e mamíferos, ocorreu com a aquisição de dois plasmídeos – pFra e pPst – e a inativação de alguns poucos genes de *Y. pseudotuberculosis* em conjunto com propriedades preexistentes do ancestral *Y. pseudotuberculosis* (p. ex., a presença de um terceiro plasmídeo, pYV e a capacidade de causar septicemia). Na parte de seu ciclo biológico em que a *Y. pestis* parasita artrópodes, o microrganismo multiplica-se e forma agregados embebidos em um biofilme no intestino médio da pulga após ingestão de uma refeição de sangue contendo bactérias. Em algumas pulgas, as bactérias embebidas no biofilme acabam ocupando o pró-ventrículo (uma válvula que conecta o esôfago ao intestino médio), bloqueando a ingestão normal de sangue. As pulgas “bloqueadas” e aquelas contendo massas de *Y. pestis* embebidas no biofilme sem bloqueio completo inoculam *Y. pestis* em cada local de picada. A capacidade da *Y. pestis* de colonizar a pulga e multiplicar-se nela exige a fosfolipase D codificada pelo gene *ymt* no plasmídeo pFra, enquanto a síntese de biofilme necessita do *locus hms* cromossômico compartilhado com a *Y. pseudotuberculosis*. Porém, três genes de *Y. pseudotuberculosis* que inibem a formação de biofilme ou promovem a sua degradação são inativados na *Y. pestis*, junto com a urease, a qual causa toxicidade gastrintestinal aguda nas pulgas. O bloqueio leva vários dias ou semanas para se estabelecer após a infecção inicial da pulga e é seguido da morte do artrópode. Além disso, muitos vetores pulgas (incluindo a *X. cheopis*) são capazes de transmitir a peste na fase inicial sem bloqueio por até uma semana após a alimentação, mas há necessidade de 10 pulgas nesse estado para a infecção de um hospedeiro mamífero (transmissão em massa).

A *Y. pestis* dissemina-se do local de inoculação no hospedeiro mamífero, em um processo inicialmente dependente do ativador do plasminogênio Pla, que é codificado pelo pequeno plasmídeo pPst. Essa protease de superfície ativa o plasminogênio do mamífero, degrada o complemento e adere ao componente da matriz extracelular, a laminina. O Pla é essencial para a virulência de alto nível da *Y. pestis* nos camundongos por injeção subcutânea ou intradérmica (substituto laboratorial das picadas de pulgas) e para o desenvolvimento da peste pneumônica primária. Quando se utiliza uma verdadeira inoculação por picada de pulga em modelos de camundongos, a proteína formadora da cápsula fimbrial (Ca1 ou fração 1; antígeno F1) codificada no pFra aumenta a eficiência da transmissão, e o ativador do plasminogênio é necessário para a formação do bubão. Como os sistemas antifagocíticos da *Y. pestis* não estão totalmente atuantes por ocasião da inoculação no hospedeiro mamífero, o microrganismo é captado por macrófagos no local de inoculação e transportado até os linfonodos regionais. Após sua replicação intracelular, a *Y. pestis* muda para uma replicação extracelular, com expressão total de seu sistema antifagocítico: o mecanismo de secreção tipo III e seus efetores codificados por pYV, bem como a cápsula F1. A produção excessiva do substrato de secreção tipo III e da proteína de translocação LcrV exerce um efeito anti-inflamatório, reduzindo a resposta imune do hospedeiro. De forma semelhante, o lipopolissacarídeo da *Y. pestis* é modificado para minimizar a estimulação do receptor semelhante ao *Toll* 4 do hospedeiro, reduzindo, assim, a resposta inflamatória protetora do hospedeiro durante a infecção periférica e prolongando a sobrevida do hospedeiro com bacteremia de alto grau – um efeito que provavelmente aumenta a transmissão subsequente do patógeno pela picada de pulga.

A replicação da *Y. pestis* em um linfonodo regional resulta em edema local do linfonodo e da região periglandular, conhecido como bubão. Ao exame histológico, o linfonodo apresenta-se hemorrágico ou necrótico, com trombose dos vasos sanguíneos e substituição das células linfoides e da arquitetura normal por grandes números de bactérias e fibrina. Os tecidos periglandulares estão inflamados e também contêm grandes quantidades de bactérias em um exsudato gelatinoso sorossanguinolento.

A disseminação contínua através dos vasos linfáticos para linfonodos contíguos produz bubões primários de segunda ordem. A infecção é inicialmente contida nos linfonodos regionais infectados, embora se possa detectar a ocorrência de bacteremia transitória. Com a progressão da infecção, a disseminação através dos linfáticos eferentes para o ducto torácico produz bacteremia de alto grau. Segue-se a disseminação hematogênica para o baço, o fígado e os bubões secundários, com septicemia descontrolada subsequente, choque endotóxico e coagulação intravascular disseminada levando à morte. Em alguns pacientes, essa fase septicêmica ocorre sem desenvolvimento anterior evidente de bubão ou doença pulmonar (*peste septicêmica*). A disseminação hematogênica para os pulmões resulta em *pneumonia secundária da peste*, inicialmente com presença de bactérias mais proeminente no interstício do que nos espaços aéreos (observa-se o inverso na *pneumonia primária da peste*). Pode ocorrer disseminação hematogênica para outros órgãos, incluindo as meninges.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Peste bubônica Depois de um período de incubação de 2 a 6 dias, o início da peste bubônica é súbito e caracteriza-se por febre (mais de 38°C), mal-estar, mialgia, tontura e dor crescente devido à linfadenite progressiva nos linfonodos regionais, próximo ao local de picada da pulga ou outro local de inoculação. A linfadenite manifesta-se como edema hipersensível e distendido (bubão) que, à palpação, apresenta uma consistência edematosa, com centro duro subjacente. Em geral, existe um bubão doloroso e eritematoso com edema periglanglionar circundante. O bubão costuma ser inguinal, mas também pode ser crural, axilar **(Fig. 196.2)**, cervical ou submaxilar, dependendo do local da picada. Pode ocorrer dor abdominal devido ao comprometimento de linfonodos intra-abdominais, sem outros sinais visíveis. As crianças têm mais tendência a apresentar bubões cervicais ou axilares.

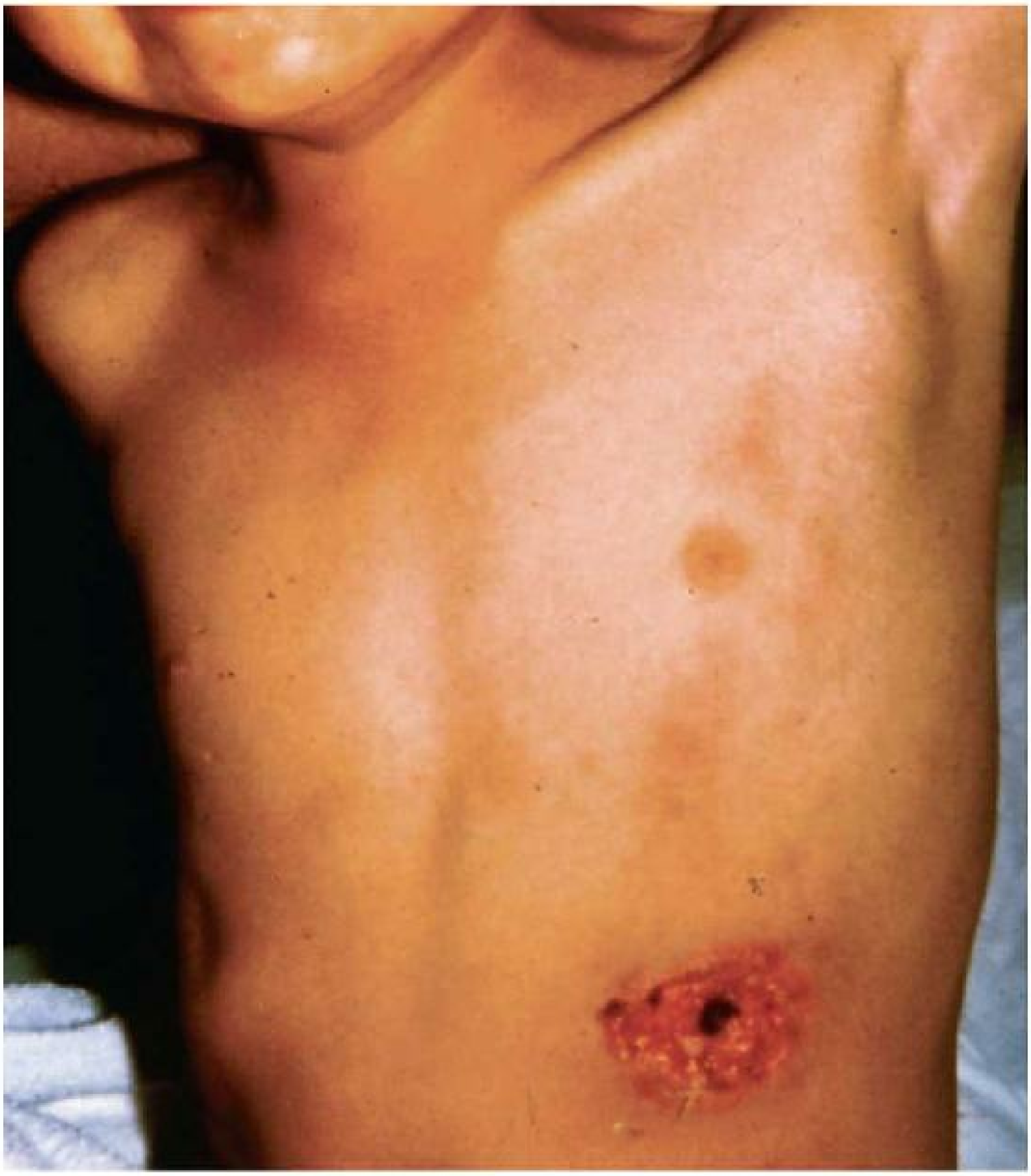

FIGURA 196.2 Paciente com peste no Sudoeste dos EUA, com um bubão axilar esquerdo e uma úlcera incomum de peste e escara no local de picada pela pulga infectante. *(Reimpressa, com autorização, de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al [eds]. New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

O diagnóstico diferencial inclui linfadenopatia focal aguda de outras etiologias, como infecção estreptocócica ou estafilocócica, tularemia, doença da arranhadura do gato, tifo do carrapato, mononucleose infecciosa ou filariose linfática. Essas infecções não progridem tão rapidamente, não são tão dolorosas e estão associadas à celulite visível ou linfangite ascendente – as quais estão ausentes na peste.

Sem tratamento, ocorre disseminação da *Y. pestis,* que provoca doença grave, incluindo pneumonia (peste pneumônica secundária) e meningite. A peste pneumônica secundária pode constituir a fonte de transmissão interpessoal de infecção respiratória por meio de tosse produtiva (infecção por meio de gotículas), com consequente desenvolvimento de pneumonia primária da peste. O tratamento apropriado da peste bubônica resulta em resolução da febre dentro de 2 a 5 dias, porém os bubões podem permanecer aumentados por mais de uma semana após o tratamento inicial e tornar-se flutuantes.

Peste septicêmica primária Em uma minoria de casos (10 a 25%) a infecção pela *Y. pestis* manifesta-se na forma de septicemia Gram-negativa (hipotensão, choque), sem linfadenopatia precedente. A peste septicêmica ocorre em todos os grupos etários, porém os indivíduos com mais de 40 anos de idade correm risco elevado. Algumas condições crônicas podem predispor à peste septicêmica: em 2009, nos Estados Unidos, uma infecção fatal foi adquirida em laboratório com uma cepa atenuada de *Y. pestis* manifestada como peste septicêmica em um pesquisador de 60 anos de idade com diabetes melito e hemocromatose não diagnosticada. Essas condições também conferem risco aumentado de septicemia com outras espécies patogênicas de *Yersinia*. O termo *peste septicêmica* pode ser confuso, visto que a maioria dos pacientes com bubões apresenta bacteremia detectável em algum estágio, com ou sem sinais sistêmicos de sepse. Entretanto, em experimentos laboratoriais, a doença septicêmica sem alterações histológicas dos linfonodos é observada em uma minoria de camundongos infectados por picadas de pulgas.

Peste pneumônica A peste pneumônica primária resulta da inalação de bactérias infecciosas em gotículas expelidas por outra pessoa ou por um animal com pneumonia primária ou secundária da peste. Essa síndrome possui um curto período de incubação, em média de poucas horas a 2 a 3 dias (variação de 1 a 7 dias) e caracteriza-se pelo início súbito de febre, cefaleia, mialgia, fraqueza, náusea, vômitos e tontura. Em geral, os sinais respiratórios – tosse, dispneia, dor torácica e produção de escarro com hemoptise – surgem depois de 24 horas. Pode ocorrer progressão da pneumonite segmentar inicial para a pneumonia lobar e, em seguida, para o comprometimento bilateral dos pulmões **(Fig. 196.3)**. A possível liberação de *Y. pestis* aerossolizadas em um ataque de bioterrorismo, manifestando-se como surto de peste pneumônica primária em regiões não endêmicas ou em um contexto urbano onde a peste raramente é observada, tem sido objeto de preocupação de saúde pública. A peste pneumônica secundária é uma consequência da bacteremia que ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes com peste bubônica. São observados infiltrados alveolares bilaterais na radiografia de tórax, e é típica a ocorrência de pneumonite intersticial difusa com produção escassa de escarro.

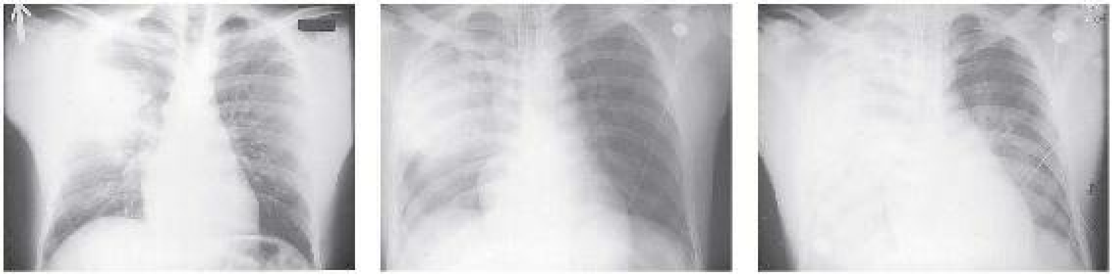

FIGURA 196.3 Radiografias sequenciais de tórax de um paciente com pneumonia primária da peste fatal. ***À esquerda:*** incidência posteroanterior ortostática efetuada no serviço de emergência, no terceiro dia da doença, mostrando a consolidação segmentar do lobo superior direito. ***Centro:*** radiografia anteroposterior realizada 8 horas após a internação, mostrando a extensão da pneumonia para os lobos médio e inferior direitos. ***À direita:*** radiografia anteroposterior realizada 13 horas após a internação (quando o paciente apresentou síndrome da angústia respiratória aguda), mostrando a infiltração difusa por todo o pulmão direito e infiltração circunscrita do lobo inferior esquerdo. Posteriormente, houve formação de uma cavidade no local da consolidação inicial do lobo superior direito. *(Reimpressa, com autorização, de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed., AS Fauci et al [eds]. New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

Meningite A peste meníngea é incomum e ocorre em 6% ou menos dos casos de peste notificados nos EUA. Em geral, a apresentação com cefaleia e febre ocorre dentro de mais de uma semana após o início da peste bubônica ou septicêmica e pode estar associada a um tratamento antimicrobiano subótimo (tratamento tardio, administração de penicilina ou tratamento com baixas doses de tetraciclina) e bubões cervicais ou axilares.

Faringite A faringite da *peste sintomática* pode ocorrer após o consumo de carne contaminada de um animal que morreu de peste ou contato com pessoas ou animais com peste pneumônica. A faringite da peste pode assemelhar-se à tonsilite, com abscesso peritonsilar e linfadenopatia cervical. Pode ocorrer também um estado de portador faríngeo assintomático da *Y. pestis* em contatos íntimos de pacientes com peste pneumônica.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Devido à escassez de recursos laboratoriais em regiões onde a infecção humana por *Y. pestis* é mais comum, e devido à relevância potencial do isolamento da *Y. pestis* em uma área não endêmica ou em uma região onde a peste humana estava ausente há muitos anos, a OMS recomenda um diagnóstico presuntivo inicial, seguido de confirmação por um laboratório de referência (Quadro 196.1). Nos EUA, foram implementados meios diagnósticos nacionais abrangentes para a peste desde o estabelecimento de uma Laboratory Response Network federal (LRN; *www.bt.cdc.gov/lrn/*), em 1999, para detectar o possível uso de agentes de bioterrorismo, incluindo a *Y. pestis*. Os laboratórios de microbiologia clínica para diagnóstico de rotina que estão incluídos nessa rede como laboratórios em nível de sentinela usam protocolos comuns dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e da American Society for Microbiology para identificar isolados suspeitos de *Y. pestis* e encaminhar essas amostras a laboratórios de referência da LRN para testes confirmatórios (*http://www.asm.org/index.php/issues/sentinel-laboratory-guidelines*). A *Y. pestis* é designada como "agente selecionado Tier 1" no Public Health Security e no Bioterrorism Preparedness and Response Act, em 2002 e em ordens executivas subsequentes; as cláusulas desse estatuto e do Patriot Act de 2001 e de ordens executivas relacionadas aplicam-se a todos os laboratórios dos EUA e indivíduos que trabalham com a *Y. pestis*. Os detalhes dos regulamentos estão disponíveis nos CDC.

QUADRO 196.1 DEFINIÇÕES DE CASOS DE PESTE DE ACORDO COM A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

Caso suspeito	Apresentação clínica compatível ***e*** Características epidemiológicas consistentes, como exposição a animais ou a seres humanos infectados e/ou evidências de picadas de pulgas e/ou residência ou viagem para um foco endêmico conhecido nos 10 dias precedentes
Caso presuntivo	Preenchendo a definição de um caso suspeito ***mais*** **Foco novo ou reemergente suposto:** ≥ 2 dos seguintes testes positivos • Microscopia: cocobacilos Gram-negativos em material de bubão, amostra de sangue ou escarro; aspecto bipolar na coloração de Wayson ou de Wright-Giemsa • Detecção do antígeno F1 no aspirado de bubão, amostra de sangue ou escarro • Uma única sorologia anti-F1 sem qualquer evidência de infecção por *Y. pestis* prévia ou imunização • Detecção da *Y. pestis* por reação em cadeia da polimerase (PCR) no aspirado de bubão, amostra de sangue ou de escarro **Focos endêmicos conhecidos:** ≥ 1 dos seguintes testes positivos • Evidência microscópica de cocobacilos Gram-negativos ou bipolares (Wayson, Wright-Giemsa) de bubão, amostra de sangue ou de escarro • Uma única sorologia anti-F1 sem qualquer evidência de infecção prévia ou imunização contra a peste • Detecção do antígeno F1 no aspirado de bubão, amostra de sangue ou escarro
Caso confirmado	Preenchendo a definição de um caso suspeito ***mais*** • Identificação de isolado de uma amostra clínica como *Y. pestis* (morfologia das colônias e dois dos quatro seguintes testes positivos: lise das culturas por fagos a 20 a 25°C e a 37°C; detecção do antígeno F1; PCR; perfil bioquímico da *Y. pestis*) ***ou*** • Elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpo anti-F1 em amostras pareadas de soro ***ou*** • Em áreas endêmicas, quando não se pode efetuar outro teste confirmatório, obtenção de um teste diagnóstico rápido positivo com imunocromatografia para detecção do antígeno F1

Fonte: Interregional Meeting on Prevention and Control of Plague, Antananarivo, Madagascar, 7–11 April 2006 (*www.who.int/entity/csr/resource* s/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf).

As espécies de *Yersinia* são cocobacilos Gram-negativos (bastonetes curtos com extremidades arredondadas) de 1 a 3 μm de comprimento e 0,5 a 0,8 μm de diâmetro. A *Y. pestis,* em particular, tem aspecto bipolar (com aparência de “alfinete de segurança fechado”) e pleomórfico quando corada com um corante policromático (Wayson ou Wright-Giemsa; **Fig. 196.4**). A ausência de motilidade distingue a *Y. pestis* de outras espécies de *Yersinia,* as quais são móveis a 25°C e imóveis a 37°C. O meio de transporte (p. ex., meio de Cary-Blair) preserva a viabilidade da *Y. pestis* se houver demora no seu transporte.

As amostras apropriadas para diagnóstico da peste bubônica, pneumônica e septicêmica consistem em aspirado de bubão, líquido do lavado broncoalveolar ou escarro e sangue, respectivamente. A cultura de amostras de biópsia de órgão *post-mortem* também pode ser diagnóstica. Obtém-se um aspirado de bubão pela injeção de 1 mL de soro fisiológico estéril em um bubão sob anestesia local e aspiração de uma pequena quantidade de líquido (habitualmente tingido de sangue). A coloração dessas amostras pelo Gram pode revelar bastonetes Gram-negativos, que aparecem bipolares na coloração de Wayson ou Wright-Giemsa. Essas bactérias podem até mesmo ser visíveis em esfregaços sanguíneos diretos na peste septicêmica **(Fig. 196.4)**; esse achado indica a presença de quantidades muito elevadas de bactérias circulantes e mau prognóstico.

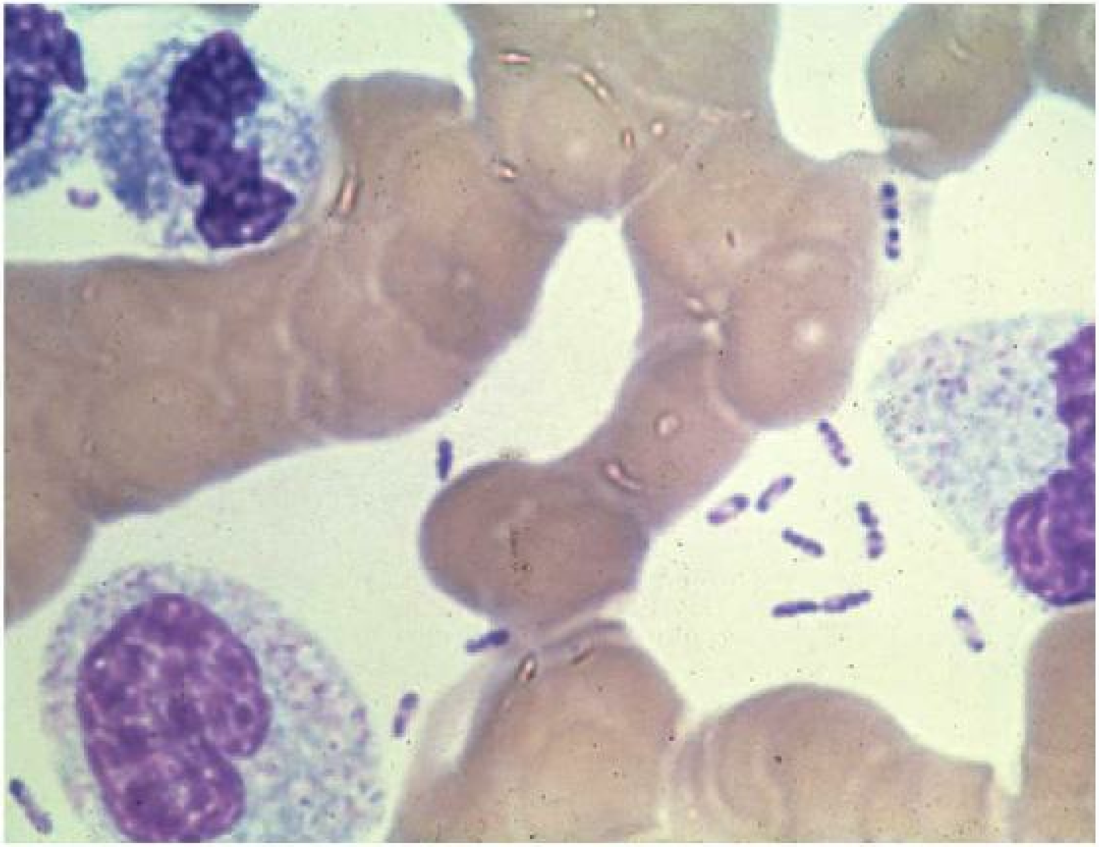

FIGURA 196.4 Esfregaço de sangue periférico de um paciente com septicemia fatal da peste e choque, mostrando os bacilos de *Yersinia pestis* com coloração bipolar característica (coloração de Wright, imersão em óleo). *(Reimpressa, com autorização, de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al [eds]. New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

A *Y. pestis* cresce em ágar nutriente e em outros meios de cultura convencionais, porém forma colônias menores do que outras *Enterobacteriaceae*. As amostras devem ser inoculadas em meios ricos em nutrientes, como ágar-sangue de carneiro (SBA), em caldo rico em nutriente, como caldo de infusão de cérebro-coração e em ágar seletivo, como ágar de MacConkey e ágar de eosina azul de metileno (BEM). O ágar CIN (cefsulodina, triclosana [Irgasan], novobiocina) específico para *Yersinia* pode ser útil para cultura de amostras contaminadas, como o escarro. Deve-se efetuar uma hemocultura em um sistema padrão de hemocultura. A temperatura ideal para crescimento é de menos de 37°C (25 a 29°C), com aparecimento de colônias muito pequenas apenas em SBA dentro de 24 horas. Ocorre crescimento mais lento a 37°C. A *Y. pestis* é oxidase-negativa, catalase-positiva, ureia-negativa, indol-negativa e lactose-negativa. Os sistemas automáticos de identificação bioquímica podem identificar de forma incorreta a *Y. pestis* como *Y. pseudotuberculosis* ou outra espécie bacteriana. Os testes realizados em laboratórios de referência para a identificação definitiva de isolados incluem a imunofluorescência direta para o antígeno F1; reação em cadeia da polimerase (PCR) específica para alvos como o antígeno F1, o gene da pesticina e o gene do ativador do plasminogênio; e lise por bacteriófago específico. A PCR também pode ser usada em amostras diagnósticas, assim como a imunofluorescência direta para o antígeno F1 (produzido em grandes quantidades por *Y. pestis*) por microscopia em lâmina. Em Madagascar, foi desenvolvido um teste imunocromatográfico para a detecção do antígeno F1 por anticorpos monoclonais em amostras clínicas. Esse método é efetivo tanto para uso laboratorial quanto para uso à cabeceira do leito e é amplamente usado em países endêmicos. Uma fita teste semelhante para o antígeno Pla foi recentemente desenvolvida e poderia ser usada para a detecção de cepas virulentas selvagens ou produzidas em laboratório negativas para F1. Muitos outros *kits* para diagnóstico rápido para possíveis patógenos de bioterrorismo, incluindo a *Y. pestis*, foram descritos nos últimos anos, mas nenhum é amplamente usado para a identificação primária ou em laboratórios de referência e apenas um (um PCR de campo em tempo real para vários potenciais agentes de bioterrorismo) está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). Dados detalhados de sequências de DNA poligeográficas baseadas em amostras de culturas foram acumulados para traçar a evolução da peste e esse sistema poderia ser adaptado no futuro para determinar a epidemiologia da peste clínica em tempo real.

Na ausência de outros testes laboratoriais diagnósticos positivos, pode-se estabelecer um diagnóstico sorológico retrospectivo com base em títulos crescentes de anticorpo hemaglutinante contra o antígeno F1. Dispõe-se também de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para anticorpos IgG e IgM contra o antígeno F1.

Em geral, a contagem de leucócitos está elevada (10.000 a 20.000/µL) na peste, com leucocitose neutrofílica e desvio para a esquerda (presença de numerosos neutrófilos imaturos); todavia, em alguns casos, a contagem de leucócitos está normal, ou ocorre leucopenia. Em certas ocasiões, as contagens de leucócitos estão muito elevadas, particularmente em crianças (mais de 100.000/µL). Os níveis de produtos de degradação do fibrinogênio estão elevados na maioria dos pacientes, porém as contagens de plaquetas habitualmente estão normais ou baixas-normais. Entretanto, em uma minoria significativa de pacientes, ocorre coagulação intravascular disseminada, com baixas contagens de plaquetas, prolongamento do tempo de protrombina, nível reduzido de fibrinogênio e níveis elevados de produtos de degradação do fibrinogênio.

TRATAMENTO PESTE

As diretrizes para o tratamento da peste são fornecidas no **Quadro 196.2**. Recomenda-se um ciclo de 10 dias de tratamento antimicrobiano. Historicamente, a estreptomicina tem sido o tratamento de escolha parenteral para a peste e está aprovada para essa indicação pela FDA. Embora ainda não tenha sido aprovada pela FDA para o tratamento da peste, a gentamicina demonstrou ser segura e efetiva em ensaios clínicos na Tanzânia e em Madagascar e em casos retrospectivos nos EUA. Tendo em vista o perfil de reações adversas da estreptomicina e sua disponibilidade limitada, alguns especialistas atualmente recomendam a gentamicina em lugar da estreptomicina. Em 2012, a FDA aprovou o levofloxacino para profilaxia e tratamento da peste (incluindo a doença septicêmica e pneumônica), tornando-o o primeiro antibiótico aprovado para uma nova indicação sob uma abordagem regulatória baseada apenas em estudos animais, conhecida como Animal Rule. Ainda está pendente uma decisão da FDA sobre o ciprofloxacino. O levofloxacino é mais eficaz que o ciprofloxacino para a profilaxia pós-exposição de antraz inalatório em modelos animais e também recebeu aprovação da FDA para essa indicação **(Cap. 261e)**; assim, ele está aprovado para a profilaxia contra múltiplos agentes em possíveis exposições por bioterrorismo.

QUADRO 196.2 **DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA PESTE**

Fármaco	Dose diária	Intervalo, h	Via de administração

Gentamicina			
Adulto	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	3 a 5 mg/kg	8 (2 mg/kg dose de ataque seguida por 1,7 mg/kg 3 x/dia, reduzida)	IM/IV
Criança	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	7,5 mg/kg	8 (2,5 mg/kg 3x/dia)	IM/IV
Estreptomicina			
Adulto	2 g	12	IM
Criança	30 mg/kg	12	IM
Levofloxacino			
Adulto e criança > 50 kg	500 mg	24	VO/IV
Criança < 50 kg e ≥ 6 meses	8 mg/kg (não exceder 250 mg/dose)	12	VO/IV
Doxiciclina			
Adulto	200 mg	12 ou 24	VO/IV
Criança > 8 anos	4,4 mg/kg	12 ou 24	VO/IV
Tetraciclina			
Adulto	2 g	6	VO/IV
Criança > 8 anos	25 a 50 mg/kg	6	VO/IV
Cloranfenicol			
Adulto	50 mg/kg	6	VO/IV
Criança > 1 ano	50 mg/kg	6	VO/IV

[a] A dose de aminoglicosídeo deve ser ajustada conforme a função renal. Não existem dados de estudos clínicos publicados para a gentamicina uma vez ao dia como tratamento para a peste em adultos ou crianças; todavia, esse esquema é eficaz na sepse de outras etiologias Gram-negativas e foi bem-sucedido em um surto recente de peste pneumônica na República Democrática do Congo. Os recém-nascidos com até 1 semana de idade e os prematuros devem receber gentamicina 2,5 mg/kg IV duas vezes ao dia.

Abreviações: IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, via oral.

Fonte: Dennis DT, Campbell GL: Plague and other *Yersinia* infections, in AS Fauci et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. 2008, p. 980; Inglesby TV et al: Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; and FDA Product Label Reference ID 3123374 (*www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020634s061,020635s067,021721s028lbl.pdf*).

Embora o tratamento sistêmico com cloranfenicol esteja disponível nos países com recursos escassos primariamente afetados pela peste, este antibiótico tende a estar menos disponível ou ser usado nos países de alto nível socioeconômico, em virtude de seu perfil de efeitos adversos. As tetraciclinas também são eficazes e podem ser administradas por via oral, porém não são recomendadas para crianças com menos de 7 anos de idade devido à pigmentação dos dentes. A doxiciclina constitui a tetraciclina de escolha; em uma dose oral de 100 mg duas vezes ao dia, esse fármaco mostrou-se tão efetivo quanto a gentamicina intramuscular (IM) (2,5 mg/kg duas vezes ao dia) em um ensaio clínico realizado na Tanzânia.

Embora a *Y. pestis* seja sensível a agentes β-lactâmicos *in vitro* e esses fármacos tenham sido eficazes contra a peste em alguns modelos animais, a resposta às penicilinas têm sido insatisfatória em alguns casos clínicos; por esse motivo, os β-lactâmicos e os macrolídeos geralmente não são recomendados como terapia de primeira linha. O cloranfenicol, isoladamente ou em associação, é recomendado para algumas complicações focais da peste (p. ex., meningite, endoftalmite, miocardite), em virtude de suas propriedades de penetração nos tecidos. As fluoroquinolonas, efetivas *in vitro* e em modelos animais, são recomendadas nas diretrizes para a possível ocorrência de peste pneumônica associada a bioterrorismo e estão sendo cada vez mais usadas no tratamento, embora os únicos dados disponíveis de eficácia em seres humanos até hoje sejam de um relato de caso. Estudos em animais e *in vitro* sugerem que as fluoroquinolonas (exceto o levofloxacino), em doses usadas para a sepse sistêmica por microrganismos Gram-negativos, devem ser efetivas como tratamento para a peste: por exemplo, ciprofloxacino (400 mg duas vezes ao intravenoso [IV], 500 mg duas vezes ao dia por via oral [VO]), ofloxacino (400 mg duas vezes/dia IV ou VO) ou moxifloxacino (400 mg/dia IV ou VO).

PREVENÇÃO

Nas áreas endêmicas, o controle da peste em seres humanos baseia-se na redução da probabilidade de picadas por pulgas infectadas ou exposição a gotículas infectadas de seres humanos ou animais com pneumonia da peste. Nos EUA, a residência ou a atividade ao ar livre em áreas rurais dos estados do oeste onde ocorre peste epizoótica constituem os principais fatores de risco de infecção. Para avaliar os riscos potenciais em seres humanos que habitam áreas específicas, a vigilância para a infecção por *Y. pestis* entre animais hospedeiros e vetores é realizada de modo regular, bem como em resposta a mortes de animais. As medidas protetoras pessoais incluem evitar áreas onde foi identificada e divulgada a ocorrência de peste epizoótica (p. ex., sinais de alerta ou fechamento de áreas de acampamento). Os animais doentes ou mortos não devem ser manipulados pelo público geral. Os caçadores e zoologistas devem usar luvas quando manipulam carcaças de animais silvestres em áreas endêmicas. As medidas gerais para evitar picadas de pulgas de roedores durante atividades ao ar livre são apropriadas e incluem o uso de repelentes para insetos, inseticidas e roupas protetoras. As medidas gerais para reduzir o contato humano peridoméstico ou ocupacional com roedores são recomendadas e incluem construções e depósitos para lixo alimentar à prova de roedores e remoção de seus hábitats potenciais (p. ex., pilhas de lenha e montes de lixo). O controle das pulgas mediante tratamento dos roedores silvestres com inseticida é um meio efetivo de minimizar o contato humano com a peste se for identificado um surto epizoótico em uma área próxima a habitações humanas. Qualquer tentativa de reduzir o número de roedores deve ser precedida de supressão das pulgas para diminuir a migração das pulgas infectadas para hospedeiros humanos. Uma vacina oral com a subunidade F1-V usando poxvírus de guaxinim (RCN) como um vetor protege cães da pradaria contra injeções de *Y. pestis* e está sendo investigada quanto a sua eficácia na prevenção de doenças em animais selvagens, potencializando, dessa forma, a redução da exposição de humanos.

Os pacientes com suspeita de peste pneumônica devem ser isolados, com precauções contra gotículas até que a pneumonia seja excluída ou até a administração de tratamento antimicrobiano efetivo por 48 horas. A revisão da literatura publicada antes do advento dos agentes antimicrobianos sugere que o principal risco infeccioso é representado por pacientes nos estágios finais da doença, os quais expectoram escarro com quantidade abundante de sangue e/ou pus visíveis. As máscaras de algodão e gaze demonstraram ser protetoras nessas circunstâncias. As máscaras cirúrgicas atuais, capazes de proporcionar uma proteção de barreira contra gotículas, incluindo grandes partículas respiratórias, são consideradas protetoras; não há necessidade de respirador de partículas (p. ex., N95 ou maior).

Profilaxia antimicrobiana A profilaxia antimicrobiana pós-exposição, com duração de sete dias, é recomendada após contato domiciliar, hospitalar ou outro contato íntimo com indivíduos que apresentam peste pneumônica não tratada. (*Contato íntimo* é definido como contato < 2 metros com um paciente.) Em estudos de infecção de animais por aerossol, levofloxacino e ciprofloxacino estão associados com maiores taxas de sobrevida que a doxiciclina **(Quadro 196.3)**.

QUADRO 196.3 DIRETRIZES PARA A PROFILAXIA DA PESTE

Fármaco	Dose diária	Intervalo, h	Via de administração
Doxiciclina			
Adulto	200 mg	12 ou 24	VO
Criança ≥ 8 anos	Se o peso for ≥ 45 kg, administrar a dose do adulto; se for < 45 kg, administrar 2,2 mg/kg VO 2x/dia (máximo, 200 mg/dia)	12	VO
Tetraciclina			
Adulto	1 a 2 g	6 ou 12	VO
Criança ≥ 8 anos	25 a 50 mg/kg	6 ou 12	VO
Levofloxacino			
Adulto e criança > 50 kg	500 mg	24	VO
Criança < 50 kg e ≥ 6 meses	8 mg/kg (não exceder 250 mg/dose)	12	VO
Ciprofloxacino			

Adulto	1 g	12	VO
Criança	40 mg/kg	12	VO
Sulfametoxazol-trimetoprima			
Adulto	320 mg	12	VO
Criança	40 mg/kg	12	VO

Abreviações: VO, via oral.
Fonte: Dennis DT, Campbell GL: Plague and other *Yersinia* infections, in AS Fauci et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2008, p. 980; Inglesby TV et al: Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; and FDA Drug Product Label Reference ID 3123374 (*www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020634s061,020635s067,021721s028lbl.pdf*).

Imunização Estudos de possíveis vacinas contra a peste em modelos animais mostram que os anticorpos neutralizantes fornecem proteção contra a exposição, mas que a imunidade celular é fundamental para a proteção e a eliminação da *Y. pestis* do hospedeiro. Uma vacina de células integrais mortas usada em seres humanos exigia a administração de múltiplas doses, causava reações locais e sistêmicas significativas e não era protetora contra a peste pneumônica; essa vacina não está atualmente disponível nos EUA. Uma vacina viva atenuada, baseada na cepa EV76, continua sendo utilizada em países da antiga União Soviética, porém apresenta efeitos colaterais significativos. As vacinas mais perto de serem aprovadas são vacinas de subunidades abrangendo o F1 recombinante (rF1) e várias proteínas V recombinantes (rV) produzidas em *Escherichia coli,* combinadas como proteína de fusão ou como mistura, purificadas e adsorvidas ao hidróxido de alumínio para injeção. Essa combinação protege os camundongos e vários primatas não humanos em modelos de laboratório de peste bubônica e pneumônica e foi avaliada em ensaios clínicos de fase 2. Considerações éticas especiais com estudos clínicos controlados envolvendo a peste em seres humanos fazem os estudos de eficácia em campo antes da aprovação não serem exequíveis. Nos EUA, a FDA está, portanto, preparada para avaliar as vacinas contra a peste para uso humano de acordo com a Animal Rule, usando dados de eficácia e outros resultados de estudos em animais, bem como anticorpos e outros correlatos de imunidade de receptores humanos da vacina (*www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/BiologicsResearchAreas/ucm127288.htm*). Foi demonstrado que cepas vivas atenuadas de *Y. pseudotuberculosis* e *Salmonella* que expressam antígenos específicos da *Y. pestis* são protetoras em modelos animais de laboratório de peste bubônica e pneumônica e poderiam ser administradas por via oral. Uma ampla variedade de outros mecanismos de administração de antígenos da *Y. pestis* estão sendo explorados. Outros antígenos que não F1 e V e que poderiam ser acrescentados a vacinas de subunidades estão sendo investigados. Os avanços que impulsionam a exploração desses antígenos incluem (1) o isolamento de cepas de *Y. pestis* F1 negativas de fontes naturais, e (2) a observação de que o antígeno F1 não é necessário para a virulência em modelos primatas de peste pneumônica.

YERSINIOSE

A *yersiniose* é uma infecção zoonótica por uma espécie enteropatogênica de *Yersinia,* geralmente *Yersinia enterocolitica* ou *Y. pseudotuberculosis.* Os hospedeiros habituais desses microrganismos consistem em suínos e outros animais silvestres e domésticos; os seres humanos costumam ser infectados por via oral e ocorrem surtos devido a alimentos contaminados. A yersiniose é mais comum na infância e em climas mais frios. Os pacientes apresentam dor abdominal e, algumas vezes, diarreia (que pode não ocorrer em até 50% dos casos). A *Y. enterocolitica* está mais fortemente associada a ileíte terminal, enquanto a *Y. pseudotuberculosis* está mais associada à adenite mesentérica, embora ambos os microrganismos possam causar adenite mesentérica e sintomas de dor e hipersensibilidade abdominais, que resultam em pseudoapendicite, com remoção cirúrgica de um apêndice normal. O diagnóstico baseia-se na cultura do microrganismo ou na sorologia da fase convalescente. A *Y. pseudotuberculosis* e algumas cepas mais raras de *Y. enterocolitica* tendem particularmente a causar infecção sistêmica, a qual também é comum em pacientes com diabetes ou com sobrecarga de ferro. A sepse sistêmica é passível de tratamento com agentes antimicrobianos, porém a artropatia pós-infecciosa responde de modo insatisfatório a esse tratamento. Na atualidade, são reconhecidas 14 outras espécies de *Yersinia,* mas todas elas carecem do plasmídeo de virulência pYV comum a *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* e *Y. enterocolitica* e, em geral, são consideradas, no máximo, como patógenos oportunistas dos seres humanos (*Y. aldovae, Y. aleksiciae, Y. bercovieri, Y. entomophaga, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. massiliensis, Y. mollaretii, Y. nurmii, Y. rohdei, Y. similis* e *Y. ruckeri*). A filogenia molecular mostra que a *Y. enterocolitica* está mais distantemente relacionada com a *Y. pseudotuberculosis* do que com essas outras espécies de *Yersinia* e é provável que os plasmídeos de virulência semelhantes que elas compartilham tenham sido adquiridos de maneira independente por pelo menos uma das duas, já que as espécies divergiram.

EPIDEMIOLOGIA

Y. enterocolitica A *Y. enterocolitica* possui distribuição mundial e tem sido isolada de uma ampla variedade de animais silvestres e domésticos e amostras ambientais, incluindo amostras de alimento e água. *In vitro*, a *Y. enterocolitica* é resistente ao efeito predador pelo protozoário *Acanthamoeba castellanii,* podendo sobreviver dentro dele, o que sugere um possível modo de persistência ambiental. As cepas são diferenciadas por reações bioquímicas combinadas (biovar) e sorogrupos. As infecções clínicas estão associadas, em sua maioria, aos sorogrupos O:3, O:9 e O:5,27, com uma redução do número de infecções por O:8 na América do Norte. Algumas infecções por O:8, previamente confinadas à América do Norte, foram relatadas na Europa e no Japão nos últimos anos, e atualmente o sorogrupo O:8 causa uma elevada porcentagem de casos de yersiniose na Polônia. A yersiniose, principalmente causada por *Y. enterocolitica*, constitui a terceira zoonose mais comum relatada na Europa; a maior parte provém da Europa setentrional, particularmente Alemanha e Escandinávia. A incidência é maior entre crianças; as crianças com menos de 4 anos de idade têm mais tendência a apresentar diarreia do que as crianças de mais idade. A dor abdominal com adenite mesentérica e ileíte terminal é mais proeminente entre crianças de mais idade e em adultos. A septicemia tem mais tendência a ocorrer em pacientes com condições preexistentes, como diabetes melito, doença hepática, qualquer distúrbio envolvendo uma sobrecarga de ferro (incluindo talassemia e hemocromatose), idade avançada, neoplasia maligna ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Como na enterite de outras etiologias bacterianas, as complicações pós-infecciosas, como artrite reativa, são observadas principalmente em indivíduos positivos para antígeno leucocitário humano (HLA)-B27. O eritema nodoso **(ver Fig. 25e.40)** após a infecção por *Yersinia* não está associado a HLA-B27 e é mais comum nas mulheres do que nos homens.

O consumo ou o preparo de produtos com carne de porco crua (p. ex., tripas de porco) e alguns produtos com carne de porco processada estão fortemente associados à infecção, visto que uma elevada porcentagem de porcos apresentam cepas patogênicas de *Y. enterocolitica.* Surtos de infecção por *Y. enterocolitica* têm sido associados ao consumo de leite (pasteurizado, não pasteurizado e com chocolate) e de vários alimentos contaminados com água. Há suspeita de transmissão interpessoal em alguns casos (p. ex., em surtos hospitalares e familiares), porém isso tem menos probabilidade de ocorrer com a *Y. enterocolitica* do que com outras causas de infecção gastrintestinal, como *Salmonella.* Uma análise multivariada indica que o contato com animais de estimação constitui um fator de risco para a infecção por *Y. enterocolitica* entre crianças na Suécia, e foi relatada uma colonização de baixo nível de cães e gatos por *Y. enterocolitica*. A septicemia por *Y. enterocolitica* associada à transfusão, embora reconhecida como evento muito raro, mas frequentemente fatal, por quase 30 anos, tem sido difícil de erradicar.

Y. pseudotuberculosis A *Y. pseudotuberculosis* é relatada com menos frequência como causa de doença humana do que a *Y. enterocolitica,* e a infecção causada pela *Y. pseudotuberculosis* tem mais tendência a se manifestar na forma de febre e dor abdominal devido à linfadenite mesentérica. Esse microrganismo está associado a mamíferos silvestres (roedores, coelhos e cervos), aves e porcos domésticos. As cepas são diferenciadas por reações bioquímicas combinadas (biovares) e sorogrupos. Embora os surtos costumem ser raros, vários ocorreram recentemente na Finlândia e foram associados ao consumo de alface e cenouras cruas.

PATOGÊNESE

A via habitual de infecção é oral. Estudos realizados com *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* em modelos animais sugerem que a replicação inicial desses microrganismos no intestino delgado é seguida de invasão das placas de Peyer do íleo distal por meio das células M, com disseminação para os linfonodos mesentéricos. O fígado e o baço também podem ser acometidos após infecção oral. O aspecto histológico característico da *Yersinia* enteropatogênica após invasão do tecido do hospedeiro consiste em microabscessos extracelulares circundados por uma lesão granulomatosa epitelioide.

Os experimentos envolvendo a infecção oral de camundongos com *Y. enterocolitica* marcada mostram que apenas uma proporção muito pequena de bactérias no intestino invade os tecidos. Os clones bacterianos individuais de uma mistura inoculada por via oral dão origem a microabscessos em uma placa de Peyer, e o hospedeiro restringe a invasão das placas de Peyer anteriormente infectadas. Um modelo prévio que postulava a disseminação progressiva das bactérias das placas de Peyer e dos linfonodos mesentéricos para o fígado e o baço parece ser inexato: a disseminação de clones de *Y. pseudotuberculosis* individualmente marcados para o fígado e o baço de camundongos ocorre independentemente da colonização dos linfonodos regionais, bem como em camundongos que carecem de placas de Peyer.

A invasão requer a expressão de várias adesinas não relacionadas com as fímbrias, como a invasina (Inv) e – na *Y. pseudotuberculosis* – adesina de *Yersinia* A (YadA). A Inv interage diretamente com integrinas β1, que são expressas na superfície apical das células M, mas não dos enterócitos. A YadA da *Y. pseudotuberculosis* interage com proteínas da matriz extracelular, como o colágeno e a fibronectina, facilitando a associação à integrina e invasão das células do hospedeiro. A YadA da *Y. enterocolitica* carece de uma região N-terminal crucial e liga-se ao colágeno e à laminina, mas não à fibronectina, e não produz invasão. A Inv é codificada por cromossomos, enquanto a YadA é codificada no plasmídeo de virulência pYV. A YadA ajuda a conferir resistência sérica por meio de sua ligação a reguladores do complemento do hospedeiro, como fator H e proteína de ligação de C4. Outro gene cromossômico, *ail* (*locus* de fixação e invasão), codifica a proteína extracelular Ail, que também confere resistência sérica por meio de ligação a esses reguladores do complemento.

Com a sua ligação à superfície das células do hospedeiro, a YadA possibilita a marcação das células efetoras imunes como alvos pelo sistema de secreção tipo III codificado pelo plasmídeo pYV (*injectissoma*). Em consequência, ocorre alteração da resposta imune inata do hospedeiro; toxinas (proteínas externas de *Yersinia* ou Yop) são injetadas nos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas do hospedeiro, afetando as vias de transdução de sinais, com consequente redução da fagocitose e inibição da produção de espécies de oxigênio reativo pelos neutrófilos e deflagração da apoptose dos macrófagos. Outros fatores funcionais na doença invasiva incluem a yersiniabactina (Ybt), um sideróforo produzido por algumas cepas de *Y. pseudotuberculosis* e *Y. enterocolitica,* bem como por outras *Enterobacteriaceae*. A yersiniabactina faz as bactérias terem acesso ao ferro da lactoferrina saturada durante a infecção e reduz a produção de espécies de oxigênio reativo pelas células efetoras imunes inatas, diminuindo, assim, a destruição das bactérias. A *Y. pseudotuberculosis* e a *Y. pestis* fazem outros sideróforos além da yersiniabactina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A diarreia autolimitada constitui a manifestação mais comum relatada na infecção por *Y. enterocolitica* patogênica, particularmente em crianças com menos de 4 anos de idade, as quais formam o único grupo maior na maioria das séries de casos. Pode-se detectar a presença de sangue nas fezes diarreicas. As crianças de mais idade e os adultos têm mais tendência do que as crianças pequenas a apresentar dor abdominal, que pode se localizar na fossa ilíaca direita – um local que frequentemente leva à laparotomia pela suspeita de apendicite (pseudoapendicite). A apendicectomia não está indicada para a infecção por *Yersinia* que causa pseudoapendicite. O espessamento do íleo terminal e do ceco é observado na endoscopia e ultrassonografia, com lesões arredondadas ou ovais elevadas que podem se localizar sobre as placas de Peyer. Os linfonodos mesentéricos estão aumentados. São observadas ulcerações da mucosa na endoscopia. As complicações gastrintestinais consistem em apendicite granulomatosa, uma condição inflamatória crônica que acomete o apêndice e é responsável por 2% ou menos dos casos de apendicite; a *Yersinia* está envolvida em uma minoria de casos. A infecção por *Y. enterocolitica* pode manifestar-se como faringite aguda, com ou sem outros sintomas gastrintestinais. Foi relatada a ocorrência de faringite fatal por *Y. enterocolitica*. A bacteremia por *Y. enterocolitica* pode ser seguida de aneurisma micótico, bem como de infecção focal (abscesso) em muitos outros locais e compartimentos do corpo (fígado, baço, rim, osso, meninges, endocárdio).

Em todos os grupos etários, a *Y. pseudotuberculosis* tem mais tendência a manifestar-se como dor abdominal e febre do que como diarreia. Uma toxina superantigênica – o mitógeno de *Y. pseudotuberculosis* (YPM) – é produzida por cepas observadas na Rússia Oriental em associação a uma febre semelhante à febre escarlatina do Extremo Oriente, uma doença infantil com exantema descamativo, artralgia e choque tóxico. Uma doença semelhante é identificada no Japão (febre de Izumi) e na Coreia. Foram observadas semelhanças com a doença de Kawasaki, a vasculite sistêmica aguda idiopática da infância. Existe uma ligação epidemiológica entre a exposição de populações à *Y. pseudotuberculosis* com superantígeno positivo e a incidência elevada de doença de Kawasaki.

A septicemia por *Y. enterocolitica* ou *Y. pseudotuberculosis* manifesta-se como doença grave com febre e leucocitose, com frequência sem manifestações localizadas, e está significativamente associada a condições predisponentes, como diabetes melito, doença hepática e sobrecarga de ferro. A hemocromatose combina vários desses fatores de risco. A administração de quelantes do ferro, como a desferroxamina, que fornecem ferro acessível à *Yersinia* (e que exercem um efeito inibitório sobre a função dos neutrófilos), pode resultar em septicemia por *Yersinia* em pacientes com sobrecarga de ferro, os quais presumivelmente apresentam infecção gastrintestinal leve nos demais aspectos. HIV/Aids tem sido associado à septicemia por *Y. pseudotuberculosis.* O fenômeno incomum de septicemia associada à transfusão está ligado à capacidade de multiplicação da *Y. enterocolitica* na temperatura do refrigerador (microrganismo psicrotrófico). Em geral, a unidade de transfusão foi armazenada por mais de 20 dias, e acredita-se que pequenas quantidades de yersínias de um doador aparentemente sadio com bacteremia subclínica são amplificadas, alcançando quantidades muito altas por crescimento dentro da bolsa a 4°C ou menos, com consequente choque séptico após a transfusão. Ainda não foi desenvolvido um método para a prevenção desse evento muito raro (i.e., faixa de 1 caso em 500.000 a vários milhões de unidades transfundidas em países como os EUA e a França) sem restrição inaceitável do suprimento de sangue.

FENÔMENOS PÓS-INFECCIOSOS

Como em outras infecções invasivas de origem intestinal (salmonelose, shigelose), ocorre artrite reativa (artrite de múltiplas articulações, que se desenvolve dentro de 2 a 4 semanas após infecção precedente) em consequência da atividade autoimune desencadeada pelo depósito de componentes bacterianos (e não de bactérias viáveis) nas articulações, em associação à resposta imune contra as bactérias invasoras. Os indivíduos acometidos com artrite reativa devido a *Yersinia* são, em sua maioria, positivos para HLA-B27. Na artrite reativa associada à *Yersinia* pode ocorrer miocardite, com anormalidades do segmento ST no eletrocardiograma. A maioria dos casos associados à *Yersinia* é observada após a infecção por *Y. enterocolitica* (presumivelmente por ser mais comum do que a infecção causada por outras espécies); todavia, a artrite reativa associada à *Y. pseudotuberculosis* também está bem documentada na Finlândia, onde infecções esporádicas ou surtos por *Y. pseudotuberculosis* são mais comuns do que em outros países. Entre os indivíduos infectados identificados em um surto recente de *Y. pseudotuberculosis* do sorotipo O:3 na Finlândia, 12% desenvolveram artrite reativa acometendo as pequenas articulações das mãos e dos pés, joelhos, tornozelos e ombros, com duração de mais de seis meses na maioria dos casos. Ocorre eritema nodoso **(Fig. 25e.40)** após a infecção por *Yersinia* (mais comumente em mulheres) sem evidência de ligação com o HLA-B27.

Existe uma associação de longa data entre os anticorpos antitireoidianos e anti-*Yersinia.* Presença de anticorpos que evidenciam infecção prévia por *Y. enterocolitica* na doença de Graves e níveis elevados de anticorpos antitireoidianos em pacientes com anticorpos dirigidos contra *Y. enterocolitica* foram observados pela primeira vez na década de 1970. A *Y. enterocolitica* contém um sítio de ligação do hormônio estimulante da tireoide (TSH), que é reconhecido por anticorpos anti-TSH de pacientes com doença de Graves. Foram encontrados títulos elevados de anticorpos contra células inteiras de *Y. enterocolitica* e Yops em algumas séries de pacientes com doença de Graves, mas não em outras. Um estudo dinamarquês de gêmeos não encontrou nenhuma evidência de associação entre a infecção assintomática por *Yersinia* (evidenciada por títulos de anticorpos anti-Yop) e anticorpos antitireoidianos em indivíduos eutireoidianos, enquanto outro estudo dinamarquês de gêmeos com e sem doença de Graves constatou que os títulos elevados de anticorpos anti-Yop estavam associados à doença de Graves. Ainda não foi esclarecido se essa reatividade cruzada é significativa na etiologia da doença de Graves.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Podem-se utilizar métodos padronizados de cultura em laboratório para isolar espécies de *Yersinia* enteropatogênicas a partir de amostras estéreis, incluindo sangue e líquido cerebrospinal. A cultura em meios seletivos específicos (ágar CIN), com ou sem pré-enriquecimento em caldo ou soro fisiológico tamponado com fosfato a 4°C ou 16°C, constitui a base da maioria dos esquemas para o isolamento das yersínias de amostras de fezes ou outras amostras não estéreis. Fora das áreas conhecidas de alta incidência, a cultura específica para yersínias pode ser efetuada por laboratórios apenas com solicitação. As cepas de *Y. enterocolitica* negativas para plasmídeos de virulência podem ser isoladas de culturas de fezes de indivíduos assintomáticos, em particular após enriquecimento frio. Em geral, essas cepas diferem no seu biotipo (biovar 1a) das cepas que possuem plasmídeos de virulência; embora algumas exibam patogenicidade aparente em modelo murino, as cepas negativas para plasmídeos de virulência não costumam ser consideradas como patógenos humanos. Devido à frequência com que há perda do plasmídeo de virulência em subcultura laboratorial, a identificação bioquímica (com determinação do biotipo de acordo com um esquema-padrão) e a identificação sorológica combinadas são habitualmente necessárias para interpretar o significado de um isolado de *Y. enterocolitica* de um local não estéril. Na atualidade, as cepas patogênicas de *Y. enterocolitica* isoladas de seres humanos são, em sua maioria, do sorogrupo O:3/biovar 4 ou do sorogrupo O:9/biovar 2; esse padrão é válido até mesmo nos EUA, onde as cepas do sorogrupo O:8/biovar 1B eram anteriormente predominantes. Foram descritas muitas triagens com *multiplex*-PCR autovalidada para a detecção da *Y. enterocolitica* em amostras clínicas – e até mesmo mais para a sua detecção em alimentos –, porém esses ensaios não são amplamente usados fora de seu laboratório de origem. Alguns *kits* de PCR em tempo real CE-marcados estão disponíveis na Europa para o diagnóstico de yersiniose em animais; à medida que o diagnóstico molecular de infecção entérica se torna mais comum na doença humana, é provável que a *Y. enterocolitica* seja incluída no rastreamento diagnóstico de fezes para múltiplos patógenos por PCR. Devido à presença de Ail em cepas de biovar 1a, esse antígeno não pode ser usado de forma isolada em testes diagnósticos. Um padrão para detecção pela PCR em amostras de alimento está sendo preparado pela International Organization for Standardization.

Títulos de anticorpos aglutinantes ou por ELISA contra tipos específicos de antígeno O são utilizados no diagnóstico retrospectivo das infecções causadas tanto por *Y. enterocolitica* quanto por *Y. pseudotuberculosis*. Os anticorpos IgA e IgG persistem em pacientes com artrite reativa. As reações cruzadas sorológicas entre a *Y. enterocolitica* do sorogrupo O:9 e a *Brucella* devem-se à semelhança de suas estruturas de lipopolissacarídeo. São necessários múltiplos ensaios para incluir até mesmo os sorogrupos predominantes (*Y. enterocolitica* O:3, O5,27 e O:9; *Y. pseudotuberculosis* O:1a, O:1b e O:3), e, em geral, esses ensaios estão apenas disponíveis em laboratórios de referência. O ELISA e o teste *Western blot* para anticorpos contra Yop, os quais são expressos por todas as cepas patogênicas de *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*, também estão disponíveis; a maior parte dos resultados positivos desses ensaios provavelmente reflete uma infecção prévia por *Y. enterocolitica*.

TRATAMENTO YERSINIOSE

Os casos de diarreia causados por *Yersinia* enteropatogênica são, em sua maioria, autolimitados. Dados de ensaios clínicos não sustentam o tratamento antimicrobiano para adultos ou crianças com diarreia por *Y. enterocolitica*. Em geral, as infecções sistêmicas com bacteremia ou as infecções focais fora do trato gastrintestinal exigem tratamento antimicrobiano. Os lactentes com menos de 3 meses de idade que apresentam infecção documentada por *Y. enterocolitica* podem necessitar de tratamento antimicrobiano devido à maior probabilidade de bacteremia nesse grupo etário. As cepas de *Y. enterocolitica* quase sempre expressam β-lactamases. Devido à raridade relativa da infecção sistêmica por *Y. enterocolitica*, não se dispõe de dados de ensaios clínicos para orientar a escolha dos antimicrobianos ou para sugerir a dose ideal e a duração da terapia. Com base em séries de casos retrospectivos e dados de sensibilidade *in vitro*, o tratamento com fluoroquinolonas é efetivo para a bacteremia em adultos; por exemplo, o ciprofloxacino é administrado na dose típica de 500 mg duas vezes ao dia por VO ou 400 mg duas vezes ao dia IV, durante pelo menos duas semanas (ou por mais tempo se as hemoculturas positivas persistirem). Uma alternativa é uma cefalosporina de terceira geração – por exemplo, cefotaxima (dose típica de 6 a 8 g/dia, em três ou quatro doses fracionadas). Nas crianças, as cefalosporinas de terceira geração são efetivas; por exemplo, administra-se cefotaxima a crianças com 1 mês ou mais de idade, em uma dose típica de 75 a 100 mg/kg ao dia, em três ou quatro doses fracionadas, com aumento para 150 a 200 mg/kg ao dia nos casos graves (dose diária máxima de 8 a 10 g). A amoxicilina e amoxicilina/clavulanato demonstraram ter pouca eficácia em séries de casos. O sulfametoxazol-trimetoprima, a gentamicina e o imipenem são todos ativos *in vitro*. As cepas de *Y. pseudotuberculosis* não expressam β-lactamase, porém são intrinsecamente resistentes à polimixina. Como a infecção humana pela *Y. pseudotuberculosis* é menos comum do que aquela causada por *Y. enterocolitica*, dispõe-se de menos casos para informações; entretanto, os estudos realizados em camundongos sugerem que a ampicilina não é efetiva. Devem-se utilizar fármacos semelhantes àqueles administrados para *Y. enterocolitica*. Os melhores resultados foram obtidos com uma quinolona.

Alguns ensaios clínicos de tratamento para a artrite reativa (com uma grande proporção de casos devido a *Yersinia*) constataram que o tratamento com ciprofloxacino oral durante três meses não afetou os resultados. Um ensaio clínico em que o mesmo tratamento foi administrado especificamente para a artrite reativa causada por *Y. enterocolitica* verificou que, embora na realidade o prognóstico não fosse afetado, houve uma tendência a uma remissão mais rápida dos sintomas no grupo tratado. Um acompanhamento de 4 a 7 anos após o tratamento antibiótico inicial da artrite reativa (predominantemente após infecções por *Salmonella* e *Yersinia*) demonstrou uma eficácia aparente na prevenção da artrite crônica em indivíduos positivos para HLA-B27. Um ensaio clínico mostrando que o tratamento com azitromicina não afetou os resultados na artrite reativa incluiu casos que supostamente ocorreram após a yersiniose, embora nenhuma análise dos casos tenha sido fornecida. Uma revisão Cochrane está sendo realizada para avaliar o uso de antibióticos no tratamento da artrite reativa.

PREVENÇÃO E CONTROLE

As medidas atuais de controle assemelham-se àquelas utilizadas contra outros patógenos entéricos, como *Salmonella* e *Campylobacter,* os quais colonizam o intestino de animais usados para alimentação. O foco é o manuseio e o processamento seguros dos alimentos. Nenhuma vacina é efetiva na prevenção da colonização intestinal de animais usados para alimentação por *Yersinia* enteropatogênica. O consumo de alimento preparado com carne de porco crua (popular na Alemanha e na Bélgica) deve ser desencorajado atualmente, visto não ser possível eliminar a contaminação por cepas enteropatogênicas de *Yersinia* encontradas em suínos do mundo inteiro. A exposição de lactentes ao intestino de porco cru durante a preparação doméstica de tripas de porco é desaconselhável. A modificação da técnica de abatedouro nos países escandinavos a partir da década de 1990 incluiu a remoção dos intestinos dos porcos em uma bolsa de plástico fechado; os níveis de contaminação das carcaças por *Y. enterocolitica* foram reduzidos, porém essa contaminação não foi eliminada. Rebanhos suínos experimentais livres de *Y. enterocolitica* O:3 patogênica (bem como de *Salmonella, Toxoplasma* e *Trichinella*) foram estabelecidos na Noruega e podem ser comercializados no futuro, devido à sua maior segurança. Na indústria alimentícia, é necessária uma vigilância devido ao potencial de grandes surtos se houver contaminação por pequeno número de yersínias enteropatogênicas de qualquer alimento pronto para consumo, cuja preservação segura baseia-se na sua refrigeração antes do consumo.

Foi constatada a impossibilidade de erradicar o raro fenômeno de contaminação do sangue para transfusão. Entretanto, a depleção de leucócitos é atualmente praticada na maioria dos centros de transfusão, principalmente para impedir reações transfusionais febris não hemolíticas e aloimunização contra antígenos HLA. Essa medida reduz, mas não elimina o risco de contaminação do sangue por *Yersinia.*

A notificação da yersiniose é atualmente obrigatória em alguns países.

197

Infecções por *Bartonella*, incluindo a doença da arranhadura do gato

Michael Giladi, Moshe Ephros

As espécies de *Bartonella* são bactérias Gram-negativas intracelulares facultativas, fastidiosas e de crescimento lento, causando um amplo espectro de doenças nos seres humanos. Esse gênero compreende pelo menos 30 espécies ou subespécies distintas, das quais pelo menos 16 foram reconhecidas como patógenos humanos potenciais ou confirmados; *Bartonella bacilliformes, Bartonella quintana* e *Bartonella henselae* são as espécies mais comumente identificadas **(Quadro 197.1)**. A maioria das espécies de *Bartonella* adaptou-se com sucesso à sobrevida em mamíferos domésticos ou selvagens específicos. A infecção intraeritrocítica prolongada nesses animais cria um nicho onde as bactérias estão protegidas da imunidade inata e adaptativa e que serve como reservatório para infecções em humanos. A *Bartonella* caracteristicamente escapa do sistema imune do hospedeiro pela modificação de seus fatores de virulência (p. ex., lipopolissacarídeos ou flagelos) e pela atenuação da resposta imune. A *B. bacilliformis* e a *B. quintana*, que não são zoonóticos, representam exceções. Artrópodes vetores com frequência estão envolvidos. O isolamento e a caracterização das espécies de *Bartonella* são difíceis e exigem o uso de técnicas especiais. Em geral, a apresentação clínica depende tanto da espécie de *Bartonella* infectante quanto do estado imunológico do indivíduo infectado. As espécies de *Bartonella* mostram-se sensíveis a muitos antibióticos *in vitro;* entretanto, as respostas clínicas ao tratamento e os estudos realizados em modelos animais sugerem que as concentrações inibitórias mínimas de muitos agentes antimicrobianos exibem pouca correlação com a eficácia *in vivo* dos fármacos em pacientes com infecções por *Bartonella*.

QUADRO 197.1 **ESPÉCIES DE *BARTONELLA* COMO PATÓGENOS HUMANOS CONHECIDOS OU SUSPEITOS**

Espécies de *Bartonella*[a]	**Doença[b]**	**Hospedeiro reservatório[c]**	**Artrópode vetor**
B. henselae	Doença da arranhadura do gato, angiomatose bacilar, peliose bacilar, bacteremia, endocardite	Gatos, outros felinos	Pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*): associadas à transmissão de um gato para outro, mas não do gato para seres humanos
B. quintana	Febre das trincheiras, bacteremia crônica, angiomatose	Homem	Piolhos do corpo humano (*Pediculus humanus corporis*)

	bacilar, endocardite		
B. baciliformis	Doença de Carrión	Homem	Mosquito-palha (*Lutzomyia verrucarum*)
B. elizabethae	Endocardite	Ratos, cães	Desconhecido
B. grahamii[d]	Linfadenopatia	Camundongos, ratazanas	Pulgas
B. vinsonii subesp. *arupensis*	Endocardite, doença febril	Camundongos, cães	Carrapatos
B. vinsonii subesp. *berkhoffii*	Endocardite	Cães domésticos, coiotes, raposa cinzenta	Carrapatos
B. washoensis	Miocardite, meningite	Esquilos, possivelmente outros roedores	Pulgas
B. alsatica	Endocardite	Coelhos	Desconhecido
B. koehlerae	Endocardite	Gatos	Desconhecido
B. clarridgeiae	Possivelmente doença da arranhadura do gato	Gatos	Desconhecido
B. rochalimae	Bacteremia, febre, esplenomegalia	Desconhecido	Possivelmente pulgas
B. tamiae	Bacteremia, febre, mialgia, exantema	Desconhecido	Desconhecido
Candidatus B. melophagi[e]	Várias manifestações clínicas	Desconhecido	Desconhecido
Candidatus B. mayotimonensis[e]	Endocardite	Desconhecido	Desconhecido
Candidatus B. ancashi[e]	Doença tipo verruga peruana	Desconhecido	Desconhecido

[a] Existem muitas outras espécies de *Bartonella*, porém não são reconhecidas como patógenos humanos. [b] *B. henselae*, *B. vinsonii* subesp. *berkhoffii*, *B. koehlerae*, *Candidatus B. melophagi* ou mais de um espécie de *Bartonella* (coinfecção) foram detectadas em amostras de sangue de pacientes com exposição extensa a artrópodes e outros animais e apresentavam várias síndromes neurológicas e neurocognitivas crônicas. O papel desses patógenos nesses pacientes necessita de mais estudos. [c] Os animais são implicados quando as evidências disponíveis sustentam sua infecção por espécies de *Bartonella*. Pode não haver dados que confirmam a ocorrência de transmissão de animais para seres humanos. [d] Retinite também pode estar associada com *B. grahamii*. [e] *Candidatus* é um estado taxonômico para bactérias que não podem ser descritas com detalhes suficientes para necessitarem do estabelecimento de uma nova taxonomia ou que não podem ser cultivadas ou propagadas em meios de cultura. A relação filogenética dessas bactérias foi determinada por amplificação de genes e análises de sequências.

DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A doença da arranhadura do gato (DAG), que em geral é uma doença autolimitada, possui duas apresentações clínicas gerais. A DAG *típica*, mais comum, caracteriza-se por linfadenopatia regional subaguda; a DAG *atípica* é a designação coletiva para numerosas manifestações extranodais que envolvem vários órgãos. A *B. henselae* é o agente etiológico principal da DAG. Raros casos foram associados com *Afipia felis* e outras espécies de *Bartonella*.

EPIDEMIOLOGIA

A DAG possui distribuição mundial, preferindo climas quentes e úmidos. Nos climas temperados, a incidência atinge o seu pico no outono e no inverno; nas regiões tropicais, a doença ocorre durante todo o ano. Os adultos são acometidos quase tão frequentemente quanto as crianças. É raro haver agrupamento intrafamiliar, e não ocorre transmissão interpessoal. Os gatos aparentemente sadios constituem o principal reservatório de *B. henselae,* e a pulga do gato (*Ctenocephalides felis*) pode ser responsável pela transmissão entre gatos. Em geral, a DAG ocorre após contato com gatos (particularmente filhotes), mas outros animais (p. ex., cães) foram implicados como possíveis reservatórios em casos raros. Nos Estados Unidos, a incidência estimada da doença é de cerca de 10 casos por 100.000 indivíduos. Aproximadamente 10% dos pacientes são hospitalizados.

PATOGÊNESE

A inoculação da *B. henselae,* possivelmente por meio das fezes de pulgas contaminadas, costuma resultar da arranhadura ou mordida de um gato. A exposição de mucosas ou conjuntivas por meio de gotículas ou lambida também pode estar também envolvida. Com a drenagem linfática para um ou mais linfonodos regionais em hospedeiros imunocompetentes, a resposta T_H1 pode resultar em linfadenite granulomatosa necrosante. As células dendríticas, juntamente com suas quimiocinas associadas, desempenham papel na resposta inflamatória do hospedeiro e na formação de granuloma.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E PROGNÓSTICO

Entre os pacientes com DAG, 85 a 90% apresentam doença típica. A lesão primária, uma pequena pápula ou pústula eritematosa indolor (0,3 a 1 cm), aparece no local de inoculação (habitualmente o local de arranhadura ou mordedura) dentro de poucos dias a duas semanas em cerca de 33 a 66% dos pacientes **(Fig. 197.1*A*, *B*)**. Verifica-se o desenvolvimento de linfadenopatia dentro de 1 a 3 semanas ou mais após o contato com o gato. O(s) linfonodo(s) acometido(s) estão aumentados e em geral são dolorosos, apresentam algumas vezes eritema sobrejacente e supuram em 10 a 15% dos casos **(Fig. 197.1*C*, *D* e *E*)**. Os linfonodos axilares/epitrocleares são os mais acometidos; em seguida, por ordem de frequência, ocorre comprometimento dos linfonodos da cabeça/do pescoço e, a seguir, linfonodos inguinais/femorais. Cerca de 50% dos pacientes apresentam febre, mal-estar e anorexia. Uma proporção menor sofre perda de peso e sudorese noturna, simulando a apresentação do linfoma. A febre costuma ser baixa, porém raramente alcança ≥ 39°C. A resolução é lenta, exigindo várias semanas (para a febre, a dor e os sinais e sintomas associados) a meses (para a resolução dos linfonodos).

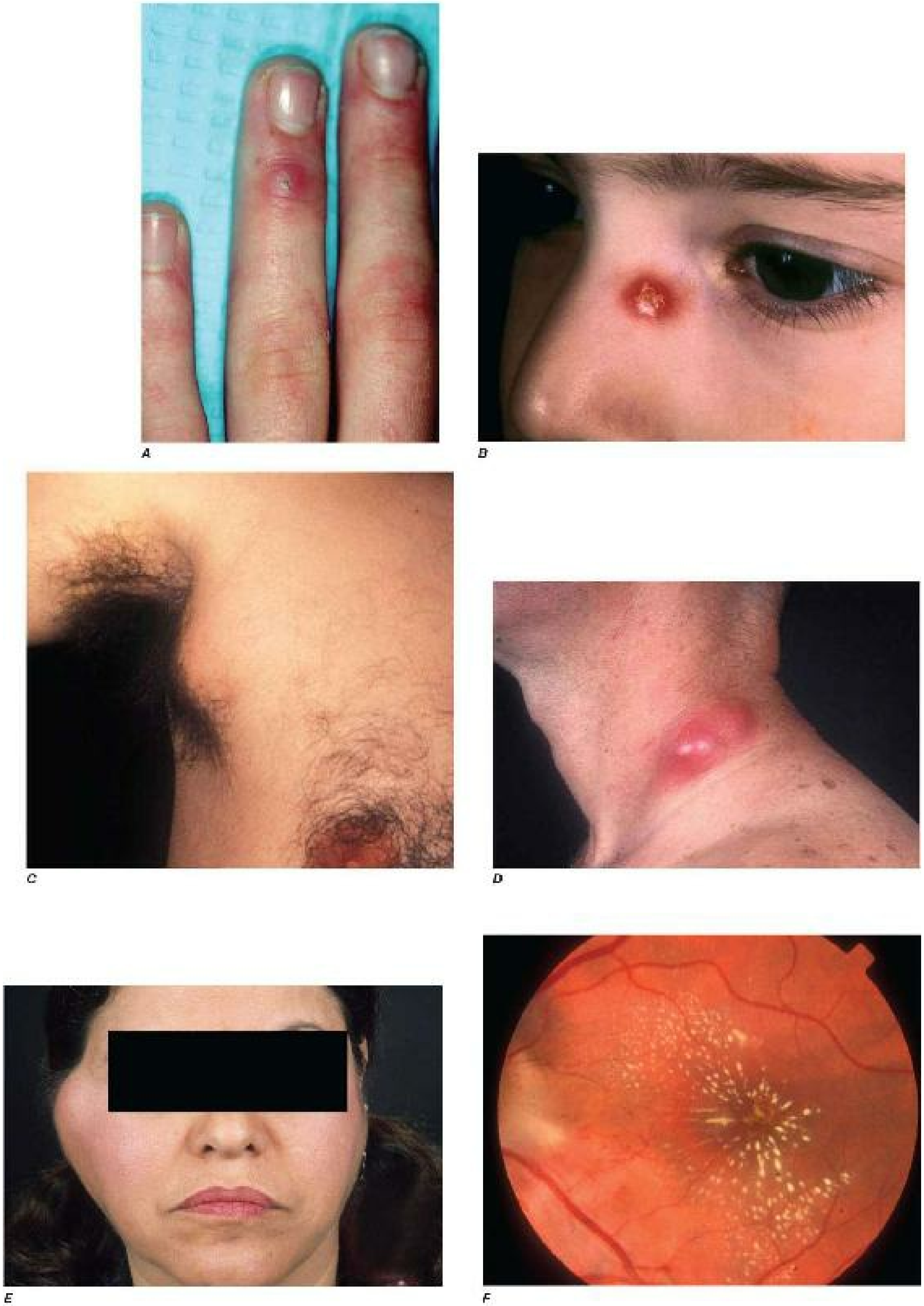

FIGURA 197.1 **Manifestações da doença da arranhadura do gato.** ***A.*** Lesão de inoculação primária. A linfadenite axilar e epitroclear surgiu duas semanas depois. ***B.***

Lesão de inoculação primária. A linfadenite submentoniana apareceu 10 dias depois. ***C.*** Linfadenopatia axilar de duas semanas de duração. A pele sobrejacente parece normal. ***D.*** Linfadenopatia cervical de seis semanas de duração. A pele sobrejacente está vermelha. Foi aspirado pus (12 mL) espesso e sem cheiro. ***E.*** Linfadenopatia pré-auricular. ***F.*** Neurorretinite do olho esquerdo. Observe o papiledema e os exsudatos maculares estrelados ("estrela macular").

A DAG atípica ocorre em 10 a 15% dos pacientes como doença extranodal ou complicada, na ausência ou presença de linfadenopatia. A doença atípica inclui a síndrome oculoglandular de Parinaud (conjuntivite granulomatosa com linfadenite pré-auricular ipsolateral; **Fig. 197.1*E***), hepatite/esplenite granulomatosa, neurorretinite (que frequentemente se manifesta na forma de deterioração unilateral da visão; **Fig. 197.1*F***) e outras manifestações oftalmológicas. Além disso, ocorrem comprometimento neurológico (encefalopatia, convulsões, mielite, radiculite, cerebelite, paralisia facial e de outros nervos cranianos ou periférica), febre de origem obscura, mialgia debilitante, artrite ou artralgia (acometendo principalmente mulheres com mais de 20 anos de idade), osteomielite (incluindo doença multifocal), tendinite, neuralgia e manifestações dermatológicas (incluindo eritema nodoso **[ver Fig. 25e.40]**, algumas vezes com artropatia associada). Outras manifestações e síndromes (pneumonite, derrame pleural, púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura de Henoch-Schönlein, eritema multiforme **[ver Fig. 25e.25]**, hipercalcemia, glomerulonefrite, miocardite) também foram associadas à DAG. Nos pacientes idosos (mais de 60 anos de idade), a linfadenopatia costuma estar ausente, porém a encefalite e a febre de origem obscura são mais comuns do que em pacientes mais jovens. Nos indivíduos imunocompetentes, a DAG – seja ela típica ou atípica – em geral sofre resolução sem tratamento e sem sequelas. A imunidade permanente é a regra.

DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais de rotina em geral fornecem resultados normais ou inespecíficos. No início, a histopatologia revela hiperplasia linfoide e, posteriormente, demonstra granulomas estrelados com necrose, microabscessos coalescentes e células gigantes multinucleadas ocasionais; esses achados, apesar de serem inespecíficos, podem reduzir o diagnóstico diferencial. Os testes sorológicos (imunofluorescência ou imunoensaio enzimático) constituem a abordagem diagnóstica laboratorial mais usada, com sensibilidade e especificidade variáveis. A soroconversão pode levar algumas semanas. Outros testes têm baixa sensibilidade (cultura, coloração pela prata de Warthin-Starry), baixa especificidade (citologia, histopatologia) ou disponibilidade limitada nos laboratórios diagnósticos de rotina (reação em cadeia da polimerase [PCR], imuno-histoquímica). A PCR do tecido do linfonodo, secreção brônquica ou lesão primária da inoculação é altamente sensível e específica e mostra-se particularmente útil para o diagnóstico rápido e definitivo em pacientes soronegativos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doença da arranhadura do gato

Uma história de contato com gatos, uma lesão primária de inoculação e a ocorrência de linfadenopatia regional são altamente sugestivas de DAG. O diagnóstico torna-se muito provável com a evolução clínica característica e os resultados confirmatórios dos exames laboratoriais. Por outro lado, quando as amostras de soro da fase aguda e fase convalescente são negativas (conforme observado em 10 a 20% dos pacientes com DAG), quando não ocorre regressão espontânea do tamanho dos linfonodos e, particularmente, quando os sintomas constitucionais persistem, deve-se excluir a possibilidade de neoplasia maligna. Deve-se considerar também a possibilidade de linfadenite piogênica, infecção micobacteriana, brucelose, sífilis, tularemia, peste, toxoplasmose, esporotricose e histoplasmose. No indivíduo soronegativo com suspeita clínica de DAG, a aspiração com agulha fina pode ser adequada, e a PCR pode confirmar o diagnóstico. Quando os dados são menos confirmatórios de DAG, prefere-se a biópsia dos linfonodos à aspiração com agulha fina. Em pacientes soronegativos para DAG com linfadenopatia e complicações graves (p. ex., encefalite ou neurorretinite), a biópsia precoce é importante para estabelecer o diagnóstico específico.

TRATAMENTO DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

(Quadro 197.2.) Os esquemas de tratamento baseiam-se apenas em dados mínimos. Os nódulos supurativos devem ser drenados mediante aspiração por agulha de grande calibre e não por incisão e drenagem para evitar tratos de drenagem crônicos. Os pacientes imunocomprometidos devem ser sempre tratados com agentes antimicrobianos sistêmicos.

QUADRO 197.2 **TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA A DOENÇA CAUSADA POR ESPÉCIES DE *BARTONELLA* EM ADULTOS**

Doença	Terapia antimicrobiana
Doença da arranhadura do gato típica	Não rotineiramente indicada; para pacientes com linfadenopatia extensa, considerar a azitromicina (500 mg VO no dia 1; em seguida, 250 mg VO 1x/dia durante quatro dias)
Retinite da doença	Doxiciclina (100 mg VO 2x/dia) *mais* rifampicina (300 mg VO 2x/dia) durante 4 a 6 semanas

da arranhadura do gato	
Outras manifestações atípicas da doença da arranhadura do gato[a]	Como na retinite; a duração do tratamento deve ser individualizada
Febre das trincheiras ou bacteremia crônica por *B. quintana*	Gentamicina (3 mg/kg IV 1x/dia, durante 14 dias) *mais* doxiciclina (200 mg VO 1x/dia, ou 100 mg VO 2x/dia, durante seis semanas)
Suspeita de endocardite por *Bartonella*	Gentamicina[b] (1 mg/kg IV a cada 8 h, durante ≥ 14 dias) *mais* doxiciclina (100 mg VO/IV 2x/dia, durante 6 semanas[c]) *mais* ceftriaxona (2 g IV 1x/dia, durante seis semanas)
Endocardite confirmada por *Bartonella*	Como na endocardite por *Bartonella* suspeita *menos* ceftriaxona
Angiomatose bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO 4x/dia, durante três meses) *ou* Doxiciclina (100 mg VO 2x/dia, durante três meses)
Peliose bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO 4x/dia, durante quatro meses) *ou* Doxiciclina (100 mg VO 2x/dia, durante quatro meses)
Doença de Carrión	
Febre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg VO/IV 4x/dia, durante 14 dias) *mais* outro antibiótico (β-lactâmico de preferência) *ou* Ciprofloxacino (500 mg VO 2x/dia, durante 10 dias)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg VO 1x/dia, até uma dose máxima de 600 mg, durante 14 dias) *ou* Estreptomicina (15 a 20 mg/kg 1x/dia, durante 10 dias)

[a] Faltam dados sobre a eficácia do tratamento para a encefalite e para a DAG hepatoesplênica. É razoável instituir um tratamento similar àquele administrado para a retinite. [b] Alguns especialistas recomendam a gentamicina, 3 mg/kg IV uma vez ao dia. Se a gentamicina estiver contraindicada, pode-se acrescentar rifampicina (300 mg VO duas vezes ao dia) à doxiciclina para a endocardite por *Bartonella* documentada. [c] Alguns especialistas recomendam estender a terapia com doxiciclina oral por 3 a 6 meses. [d] Outros macrolídeos provavelmente são efetivos e podem substituir a eritromicina ou a doxiciclina.

Abreviações: DAG, doença da arranhadura do gato; IV, intravenoso; VO, via oral.

Fonte: Recomendações modificadas de JM Rolain et al: Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.

PREVENÇÃO

Evitar contato com gatos (particularmente filhotes) e instituir um controle das pulgas constituem opções para pacientes imunocomprometidos e para os que apresentam cardiopatia valvar.

FEBRE DAS TRINCHEIRAS E BACTEREMIA

CRÔNICA

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A febre das trincheiras, também conhecida como *febre de cinco dias* ou *febre quintã*, é uma doença febril causada pela *B. quintana.* Foi inicialmente descrita como epidemia nas trincheiras da I Guerra Mundial e, recentemente, reapareceu na forma de bacteremia crônica, observada com mais frequência em moradores de rua (também designada como *febre das trincheiras urbana* ou *contemporânea*).

EPIDEMIOLOGIA

Além da epidemia durante a I e a II Guerras Mundiais, foram relatados surtos esporádicos de febre das trincheiras em muitas regiões do mundo. O piolho do corpo humano foi identificado como vetor, sendo os seres humanos os únicos reservatórios conhecidos. Depois de um intervalo de várias décadas, durante o qual a febre das trincheiras foi quase esquecida, foram relatados, esporadicamente, pequenos grupamentos de casos de bacteremia crônica por *B. quintana,* principalmente nos EUA e na Franca, em moradores de rua não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O alcoolismo e a infestação por piolhos foram identificados como fatores de risco.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação típico é de 15 a 25 dias (faixa de 3 a 38 dias). A febre das trincheiras "clássica", como foi descrita em 1919, abrange desde uma doença febril leve até uma doença recorrente ou prolongada e debilitante. O início pode ser abrupto ou precedido de um pródromo de vários dias. Com frequência, a febre é periódica, de 4 a 5 dias de duração, com intervalo de cinco dias (faixa de 3 a 8 dias) entre os episódios. Outros sinais e sintomas incluem cefaleia, dor lombar e nos membros, sudorese profusa, tremores, mialgia, artralgia, esplenomegalia, exantema maculopapular em casos ocasionais e rigidez da nuca em alguns casos. Sem tratamento, a doença costuma durar 4 a 6 semanas. A morte é rara. O espectro clínico da bacteremia por *B. quintana* em moradores de rua varia desde uma infecção assintomática até uma doença febril com cefaleia, dor intensa nas pernas e trombocitopenia. Algumas vezes, verifica-se o desenvolvimento de endocardite.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo requer o isolamento da *B. quintana* em hemocultura. Alguns pacientes apresentam hemoculturas positivas durante várias semanas. Os pacientes com febre das trincheiras aguda desenvolvem títulos significativos de anticorpos contra *Bartonella,* enquanto aqueles que apresentam bacteremia crônica por *B. quintana* podem ser soronegativos. Os pacientes com títulos elevados de anticorpos imunoglobulina (Ig) G devem ser avaliados quanto à possibilidade de endocardite. Nas epidemias, a febre das trincheiras deve ser diferenciada do tifo epidêmico transmitido por piolhos e da febre recidivante, que ocorrem em condições semelhantes e compartilham muitas características.

TRATAMENTO BACTEREMIA POR *B. QUINTANA*

(Quadro 197.2.) Em um pequeno estudo clínico randomizado, controlado por placebo, envolvendo moradores de rua com bacteremia por *B. quintana*, o tratamento com gentamicina e doxiciclina foi superior à administração de placebo na erradicação da bacteremia. O tratamento da bacteremia é importante, mesmo nos casos clinicamente leves, a fim de evitar o desenvolvimento de endocardite. O tratamento ideal para a febre das trincheiras sem bacteremia documentada não está bem definido.

ENDOCARDITE POR *BARTONELLA*

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

Coxiella burnetii **(Cap. 211)** e espécies de *Bartonella* são os patógenos mais comuns na endocardite com cultura negativa **(Cap. 155)**. Na França, por exemplo, foram identificadas espécies de *Bartonella* como agentes etiológicos em 28% de 348 casos de endocardite com cultura negativa. Entretanto, a prevalência varia de acordo com a localização geográfica e o contexto epidemiológico. Além da *B. quintana* e da *B. henselae* (espécies de *Bartonella* mais comuns implicadas na endocardite, sendo a primeira mais frequentemente envolvida do que a segunda), foram relatadas outras espécies de *Bartonella* em casos raros **(Quadro 197.1)**.

EPIDEMIOLOGIA

A endocardite por *Bartonella* tem sido relatada no mundo inteiro. A maioria dos casos é observada em adultos, acometendo mais homens do que mulheres. Os fatores de risco associados à endocardite por *B. quintana* incluem falta de moradia, alcoolismo e infestação por piolhos do corpo; entretanto, também foi diagnosticada a endocardite por *Bartonella* em indivíduos sem fatores de risco. A endocardite por *B. henselae* está associada à exposição a gatos. A maioria dos casos é observada em valvas nativas, e não em próteses valvares; a valva aórtica responde por cerca de 60% dos casos. Os pacientes com endocardite por *B. henselae* em geral têm valvopatia preexistente, enquanto a *B. quintana* com frequência infecta valvas normais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas costumam ser características da endocardite subaguda de qualquer etiologia. Entretanto, um número substancial de pacientes apresenta doença prolongada e minimamente febril ou até mesmo doença indolente afebril, com sintomas inespecíficos discretos de várias semanas ou meses de duração antes do estabelecimento do diagnóstico. A ecocardiografia inicial pode não revelar a presença de vegetações. A doença agressiva aguda é rara.

DIAGNÓSTICO

As hemoculturas, mesmo com o uso de técnicas especiais (centrifugação para lise ou tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético[EDTA]), são positivas em apenas cerca de 25% dos casos – principalmente aqueles causados por *B. quintana,* e apenas raramente aqueles causados por *B. henselae.* É necessário um período prolongado de incubação das culturas (até seis semanas). Os testes sorológicos – imunofluorescência ou imunoensaio enzimático – habitualmente demonstram títulos elevados de anticorpos IgG contra *Bartonella.* Devido à antigenicidade cruzada, a sorologia não permite diferenciar a *B. quintana* da *B. henselae* e também pode exibir reatividade cruzada em baixos títulos com outro patógenos, como *C. burnetti* e espécies de *Chlamydia*. A identificação da *Bartonella* até o nível de espécie é habitualmente efetuada pela aplicação de métodos baseados na PCR em tecido valvar.

TRATAMENTO ENDOCARDITE POR *BARTONELLA*

(Quadro 197.2.) Para pacientes que apresentam endocardite com cultura negativa supostamente causada por espécies de *Bartonella*, o tratamento empírico consiste em gentamicina, doxiciclina e ceftriaxona; o principal papel da ceftriaxona nesse esquema consiste em tratar adequadamente outras causas potenciais de endocardite com cultura negativa, incluindo membros do grupo HACEK **(Cap. 183e)**. Uma vez estabelecido o diagnóstico de endocardite por *Bartonella*, a ceftriaxona é suspensa. Os aminoglicosídeos, os únicos antibióticos comprovadamente bactericidas contra a *Bartonella*, devem ser incluídos no esquema durante duas semanas ou mais. As indicações para cirurgia valvar são as mesmas que na endocardite subaguda causada por outros patógenos; entretanto, a proporção de pacientes submetidos à cirurgia (cerca de 60%) é elevada, provavelmente em consequência do diagnóstico tardio.

ANGIOMATOSE E PELIOSE BACILAR

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A angiomatose bacilar (algumas vezes denominada *angiomatose epitelioide bacilar* ou *angiomatose epitelioide*) é uma doença de indivíduos gravemente imunocomprometidos, causada por *B. henselae* ou *B. quintana;* caracteriza-se por lesões proliferativas neovasculares acometendo a pele e outros órgãos. Ambas as espécies causam lesões cutâneas; as lesões hepatoesplênicas são causadas apenas por *B. henselae,* enquanto as lesões ósseas líticas e subcutâneas estão mais associadas à *B. quintana.* A peliose bacilar é um distúrbio angioproliferativo estreitamente relacionado, causado pela *B. henselae,* que acomete principalmente o fígado (peliose hepática), mas também o baço e os linfonodos. A peliose bacilar caracteriza-se por estruturas císticas preenchidas com sangue, cujo tamanho varia desde dimensões microscópicas a vários milímetros.

EPIDEMIOLOGIA

A angiomatose bacilar e a peliose bacilar ocorrem primariamente em pessoas infectadas pelo HIV **(Cap. 226)** com contagens de células T CD4+ < 100/μL, mas também afetam outros pacientes imunossuprimidos e, em raras situações, pacientes imunocompetentes. A incidência anteriormente relatada, de cerca de 1 caso por 1.000 indivíduos infectados pelo HIV, está agora mais baixa; a recente diminuição da incidência é mais provavelmente atribuível à terapia antirretroviral efetiva e ao uso rotineiro de rifabutina e macrolídeos para evitar a infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). O contato com gatos ou com pulgas de gato eleva o risco de infecção por *B. henselae*. Os fatores de risco para a infecção por *B. quintana* consistem em baixa renda, falta de moradia e infestação por piolhos do corpo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A angiomatose bacilar manifesta-se mais comumente na forma de uma ou mais lesões cutâneas, as quais são indolores e cuja cor pode variar de castanho, vermelho ou púrpura. Observa-se também a presença de massas ou nódulos subcutâneos, placas ulceradas superficiais **(Fig. 197.2)** e crescimento verrucoso. As formas nodulares assemelham-se àquelas observadas nas infecções fúngicas ou micobacterianas. Os nódulos subcutâneos são frequentemente hipersensíveis. As lesões ósseas dolorosas, que costumam acometer os ossos longos, podem surgir abaixo das lesões cutâneas e, em certas ocasiões, podem ocorrer na sua ausência. Em raros casos, outros órgãos são acometidos na angiomatose bacilar. Em geral, os pacientes apresentam sintomas constitucionais, incluindo febre, calafrios, mal-estar, cefaleia, anorexia, perda de peso e sudorese noturna. Na doença óssea, as lesões líticas geralmente são identificadas na radiografia, e a cintilografia com tecnécio revela captação focal. O diagnóstico diferencial da angiomatose bacilar cutânea inclui sarcoma de Kaposi, granuloma piogênico, tumores subcutâneos e verruga peruana. Na peliose bacilar, áreas hepáticas hipodensas são habitualmente evidentes no exame de imagem. Nos pacientes com imunodeficiência avançada, a *B. henselae* e a *B. quintana* constituem causas importantes de febre de origem obscura. Pode ocorrer bacteremia intermitente com hemoculturas positivas, na presença ou ausência de endocardite.

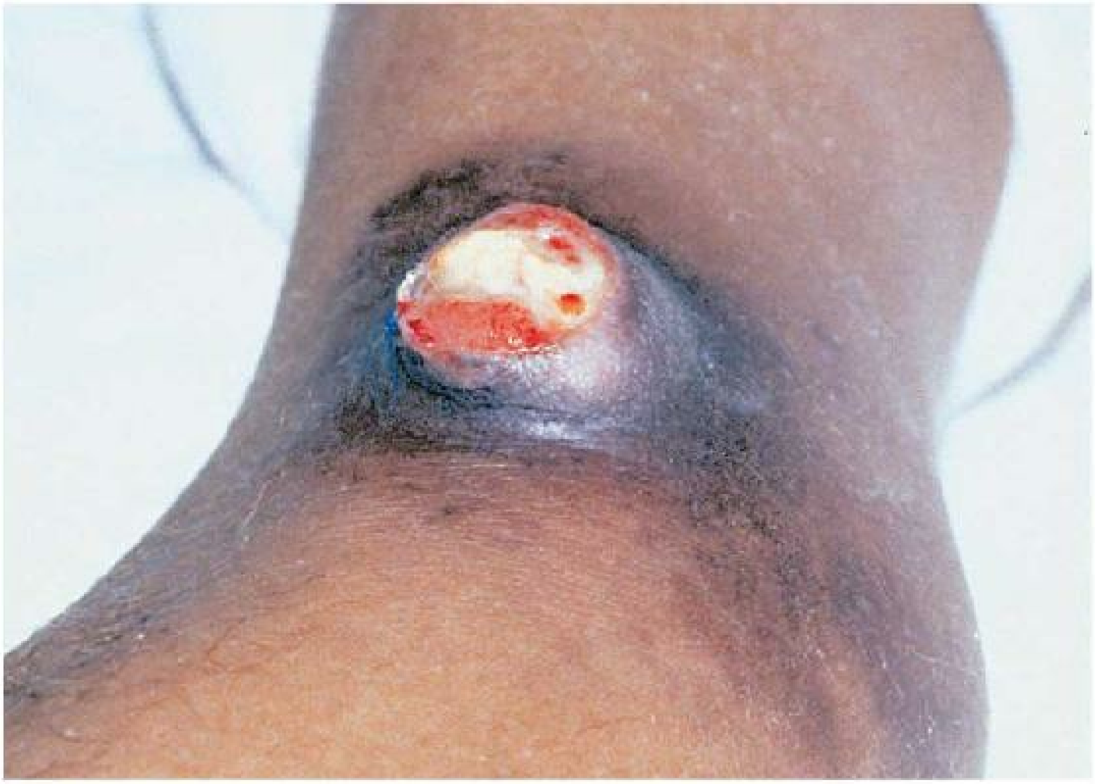

FIGURA 197.2 Lesão nodular da angiomatose bacilar com ulceração superficial em um paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) portador de imunodeficiência avançada. *(Reimpressa, com autorização, de DH Spach and E Darby: Bartonella Infections, Including Cat-Scratch Disease, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AF Fauci et al [eds]. New York, McGraw-Hill, 2008, p. 989.)*

PATOLOGIA

A angiomatose bacilar consiste em proliferações lobulares de pequenos vasos sanguíneos revestidos por células endoteliais aumentadas, intercaladas com infiltrados mistos de neutrófilos e linfócitos, com predomínio dos primeiros. O exame histológico de órgãos com peliose bacilar revela pequenas lesões císticas repletas de sangue, parcialmente revestidas por células endoteliais, as quais podem ter vários milímetros de tamanho. As lesões pelióticas são circundadas por estroma fibromixoide contendo células inflamatórias, capilares dilatados e agregados de material granuloso. A coloração pela prata de Warthin-Starry das lesões da angiomatose bacilar e da peliose bacilar revela grupamentos de bacilos. As culturas geralmente são negativas.

DIAGNÓSTICO

A angiomatose bacilar e a peliose bacilar são diagnosticadas com base nos achados histológicos. As hemoculturas podem ser positivas.

TRATAMENTO ANGIOMATOSE E PELIOSE BACILAR

(Quadro 197.2.) Recomenda-se o tratamento prolongado com macrolídeo ou doxiciclina para a angiomatose e a peliose bacilares.

PREVENÇÃO

Para indivíduos infectados pelo HIV, as estratégias razoáveis consistem em controlar a infestação de pulgas do gato e evitar arranhaduras de gatos (para prevenção da *B. henselae*), bem como em evitar e tratar a infestação por piolhos do corpo (para prevenção da *B. quintana*). Não se recomenda a profilaxia primária, porém a terapia supressora com macrolídeo ou doxiciclina está indicada para pacientes infectados pelo HIV que apresentam angiomatose ou peliose bacilares, até obter contagens de células T CD4+ acima de 200/μL. A recidiva pode exigir tratamento supressor permanente em casos individuais.

DOENÇA DE CARRIÓN (FEBRE DE OROYA E VERRUGA PERUANA)

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A doença de Carrión é uma doença bifásica causada pela *B. bacilliformis*. A *febre de Oroya* é a forma sistêmica bacterêmica inicial, e a *verruga peruana* é sua manifestação eruptiva de início tardio.

EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO

A infecção é endêmica nos Vales dos Andes geograficamente restritos do Peru, do Equador e da Colômbia (cerca de 500 a 3.200 m acima do nível do mar). Ocorrem epidemias esporádicas. A doença é transmitida pelo flebótomo, o mosquito-pólvora *Lutzomyia verrucarum*. Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos da *B. bacilliformis*. As medidas de controle dos mosquitos-pólvora (p. ex., inseticidas) e as medidas de controle pessoal (p. ex., repelentes, telas protetoras, redes para cama) podem diminuir o risco de infecção.

PATOGÊNESE

Após inoculação pelo mosquito-pólvora, as bactérias invadem o endotélio dos vasos sanguíneos e proliferam; o sistema reticuloendotelial e vários órgãos também podem ser acometidos. Com o seu retorno aos vasos sanguíneos, a *B. bacilliformis* invade os eritrócitos, multiplica-se e, por fim, os destrói, com consequente hemólise maciça e anemia súbita grave. A trombose microvascular resulta em isquemia dos órgãos-alvo. Algumas vezes, os pacientes que sobrevivem desenvolvem lesões hemangiomatosas cutâneas, as quais se caracterizam por várias células inflamatórias, proliferação endotelial e presença de *B. bacilliformes*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação é de três semanas (faixa de 2 a 14 semanas). A febre de Oroya pode manifestar-se como doença febril bacterêmica inespecífica sem anemia, ou na forma de anemia hemolítica grave aguda, com hepatomegalia e icterícia de início rápido, levando ao colapso vascular e obnubilação do sensório. Pode haver desenvolvimento de mialgia, artralgia, linfadenopatia e dor abdominal. A temperatura corporal está elevada, porém não atinge graus extremos; a presença de febre alta pode sugerir infecção intercorrente. Também ocorre também infecção assintomática subclínica. Na verruga peruana, surgem lesões vasculares cutâneas, semelhantes a hemangiomas, de cor vermelha e de vários tamanhos dentro de semanas a meses após a doença sistêmica, ou sem história pregressa sugestiva. Essas lesões persistem por vários meses até um ano. Além disso, pode haver desenvolvimento de lesões mucosas e internas.

DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM AO PACIENTE

A doença sistêmica (com ou sem anemia) ou o desenvolvimento de lesões cutâneas em um indivíduo que esteve em uma área endêmica levantam a possibilidade de infecção por *B. bacilliformis*. Pode ocorrer anemia grave com reticulose exuberante – e, algumas vezes, trombocitopenia. Na doença sistêmica, o esfregaço de sangue corado pelo método do Giemsa revela bacilos intraeritrocitários típicos, e a hemocultura e cultura de medula óssea são positivas. Os ensaios sorológicos podem ser úteis. A biópsia pode ser necessária para confirmar o diagnóstico de verruga peruana. O diagnóstico diferencial inclui o espectro de doenças febris sistêmicas coendêmicas (p. ex., febre tifoide, malária, brucelose), bem como doenças que produzem lesões vasculares cutâneas (p. ex., hemangiomas, angiomatose bacilar, sarcoma de Kaposi).

TRATAMENTO DOENÇA DE CARRIÓN

(Quadro 197.2.) A antibioticoterapia para a infecção sistêmica por *B. bacilliformis* habitualmente resulta em rápida defervescência. Com frequência, há necessidade de tratamento adicional da infecção intercorrente (particularmente salmonelose) com antibióticos. Pode ser necessário administrar uma transfusão de sangue. O tratamento da verruga peruana não costuma ser necessário, embora as grandes lesões ou as que interferem na função possam exigir excisão. Os pacientes com numerosas lesões, particularmente lesões que se apresentaram durante apenas um curto período de tempo, podem responder de modo satisfatório à antibioticoterapia.

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Foram relatadas taxas de mortalidade associadas à febre de Oroya de até 40% sem tratamento; todavia, essas taxas são consideravelmente mais baixas (cerca de 10%) com tratamento. Com frequência, ocorrem complicações, como superinfecção bacteriana e manifestações neurológicas e cardíacas. O edema maciço generalizado (anasarca) e as petéquias estão associados a um mau prognóstico. Em geral, verifica-se o desenvolvimento de imunidade permanente.

198e

Donovanose

Nigel O’Farrell

A donovanose é uma infecção bacteriana progressiva crônica que costuma acometer a região genital. A doença geralmente é considerada uma infecção sexualmente transmitida de baixa infectividade. Essa infecção ficou conhecida por muitas outras denominações, das quais a mais comum é *granuloma inguinal.*

ETIOLOGIA

O microrganismo etiológico foi reclassificado como *Klebsiella granulomatis comb nov* com base na análise filogenética, embora continue havendo controvérsia sobre essa decisão. Algumas autoridades consideram a nomenclatura original (*Calymmatobacterium granulomatis*) mais apropriada à luz da análise das sequências do gene rRNA 16s.

A donovanose foi descrita pela primeira vez em Calcutá, em 1882, e o microrganismo causador foi reconhecido por Charles Donovan em Madras, em 1905. Ele identificou os corpúsculos de Donovan característicos, que medem 1,5 por 0,7 µm, em macrófagos e no estrato de Malpighii. O microrganismo só foi cultivado de modo reprodutível em meados da década de 1990, quando foi relatado seu isolamento de monócitos do sangue periférico e linhagens de células epiteliais humanas.

EPIDEOMIOLOGIA

A donovanose possui uma distribuição geográfica incomum, incluindo Papua Nova Guiné, partes do sul da África, Índia, Caribe, Guiana Francesa, Brasil e comunidades aborígenes na Austrália. Na Austrália, a donovanose foi praticamente eliminada por meio de um programa contínuo respaldado por forte compromisso político e recursos ao nível de assistência primária à saúde. Embora poucos casos sejam atualmente notificados nos Estados Unidos, a donovanose já foi prevalente nesse país, com 5.000 a 10.000 casos notificados em 1947. O maior registro epidêmico foi na Guiné Holandesa, onde foram identificados 10.000 casos em uma população de 15.000 (povo Marind-anim) entre 1922 e 1952.

A donovanose está associada à higiene precária e é mais comum em grupos socioeconômicos mais baixos do que naqueles com maiores recursos, sendo mais comum nos homens. A infecção em parceiros sexuais do caso índice ocorre em grau limitado. A donovanose é um fator de risco para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) **(Cap. 226)**.

Globalmente, a incidência da donovanose diminuiu de forma significativa nos últimos anos. Esse declínio provavelmente reflete um maior foco no tratamento efetivo das úlceras genitais, considerando seu papel na facilitação da transmissão do HIV.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A lesão se inicia na forma de pápula ou nódulo subcutâneo, que posteriormente ulcera após traumatismo. O período de incubação é incerto, mas as infecções experimentais em seres humanos indicam uma duração de cerca de 50 dias. Foram descritos quatro tipos de lesões: (1) a lesão ulcerogranulomatosa clássica **(Fig. 198e.1)**, uma úlcera vermelho vivo que sangra facilmente ao contato; (2) úlcera hipertrófica ou verrucosa com borda irregular elevada; (3) úlcera necrótica de odor repugnante, que causa destruição tecidual; e (4) lesão esclerótica ou cicatricial com tecido fibroso e cicatricial.

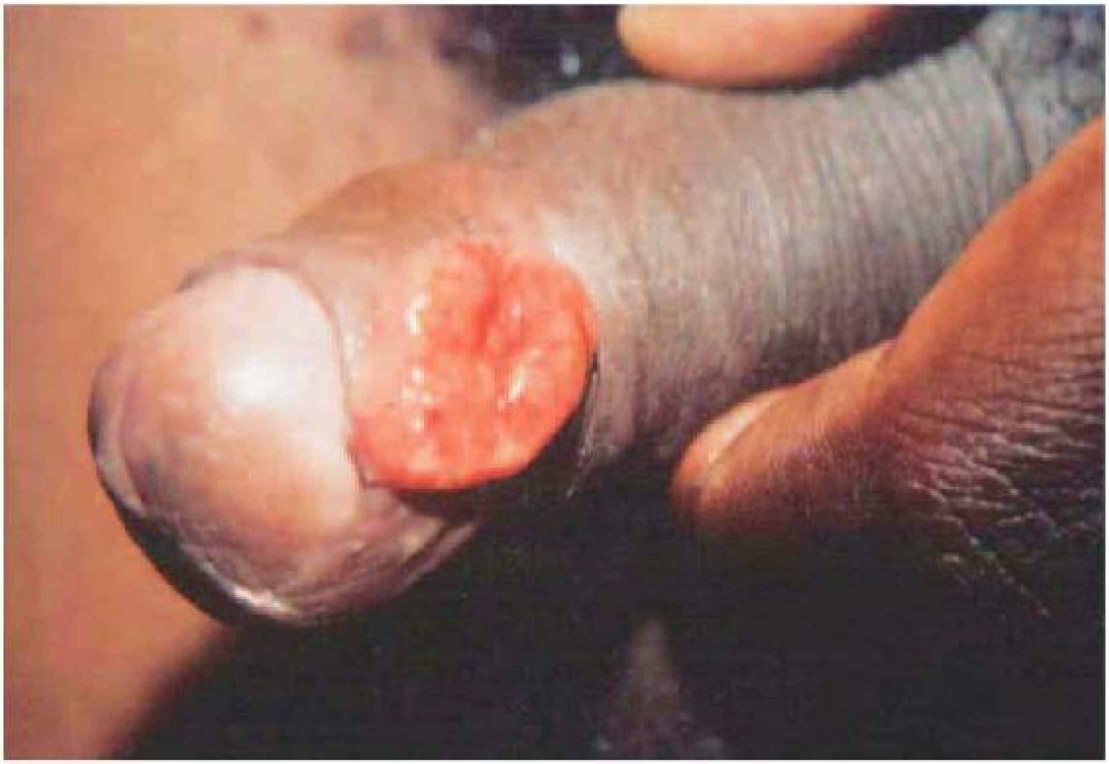

FIGURA 198e.1 **Lesão ulcerogranulomatosa do pênis da donovanose,** com algumas características hipertróficas.

A genitália é acometida em 90% dos pacientes, e a região inguinal, em 10%. Os locais mais comuns de infecção são prepúcio, sulco coronal, frênulo e glande nos homens e lábios menores do pudendo e frênulo nas mulheres. As lesões cervicais podem simular o carcinoma do colo uterino. Nos homens, as lesões estão associadas à falta de circuncisão. A linfadenite é incomum. Ocorrem lesões extragenitais em 6% dos casos, podendo acometer lábios, gengivas, bochechas, palato, faringe, laringe e tórax. Foi relatada a ocorrência de disseminação hematogênica para fígado e osso. Durante a gravidez, as lesões tendem a desenvolver-se mais rapidamente e a responder de modo mais lento ao tratamento. A poliartrite e a osteomielite são complicações raras. No recém-nascido, a donovanose pode manifestar-se como infecção de orelha. Os casos em crianças foram atribuídos a sentar no colo de adultos infectados. Com a redução na incidência da donovanose, o número de relatos de casos incomuns parece estar aumentando.

Entre as complicações estão alterações neoplásicas, pseudoelefantíase e estenose de uretra, vagina ou ânus.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da donovanose feito por médico experiente com base na aparência da lesão geralmente tem alto valor preditivo positivo. O diagnóstico é confirmado pela identificação microscópica dos corpúsculos de Donovan **(Fig. 198e.2)** em esfregaços de tecido. A preparação de um esfregaço de boa qualidade é importante. Se houver suspeita clínica de donovanose, o esfregaço para corpúsculos de Donovan deve ser realizado antes que amostras de *swab* sejam coletadas para testar outras causas de ulceração genital, de modo que se possa coletar uma quantidade suficiente de material da úlcera. O *swab* deve ser rolado firmemente sobre uma úlcera previamente limpa com *swab* seco para remover os debris. Os esfregaços podem ser examinados em ambiente clínico por microscopia direta com coloração rápida pelos métodos de Giemsa ou de Wright. Como alternativa, pode-se utilizar uma pequena amostra de tecido de granulação esmagado e espalhado entre duas lâminas. Os corpúsculos de Donovan podem ser observados no interior de grandes células mononucleares (Pund) como cistos Gram-negativos intracitoplasmáticos repletos de corpúsculos densamente corados, os quais podem ter a aparência de um alfinete de segurança. Por fim, esses cistos sofrem ruptura e liberam os microrganismos infecciosos. As alterações histológicas consistem em inflamação crônica com infiltração de plasmócitos e neutrófilos. As alterações epiteliais incluem ulceração, microabscessos e alongamento das cristas epidérmicas.

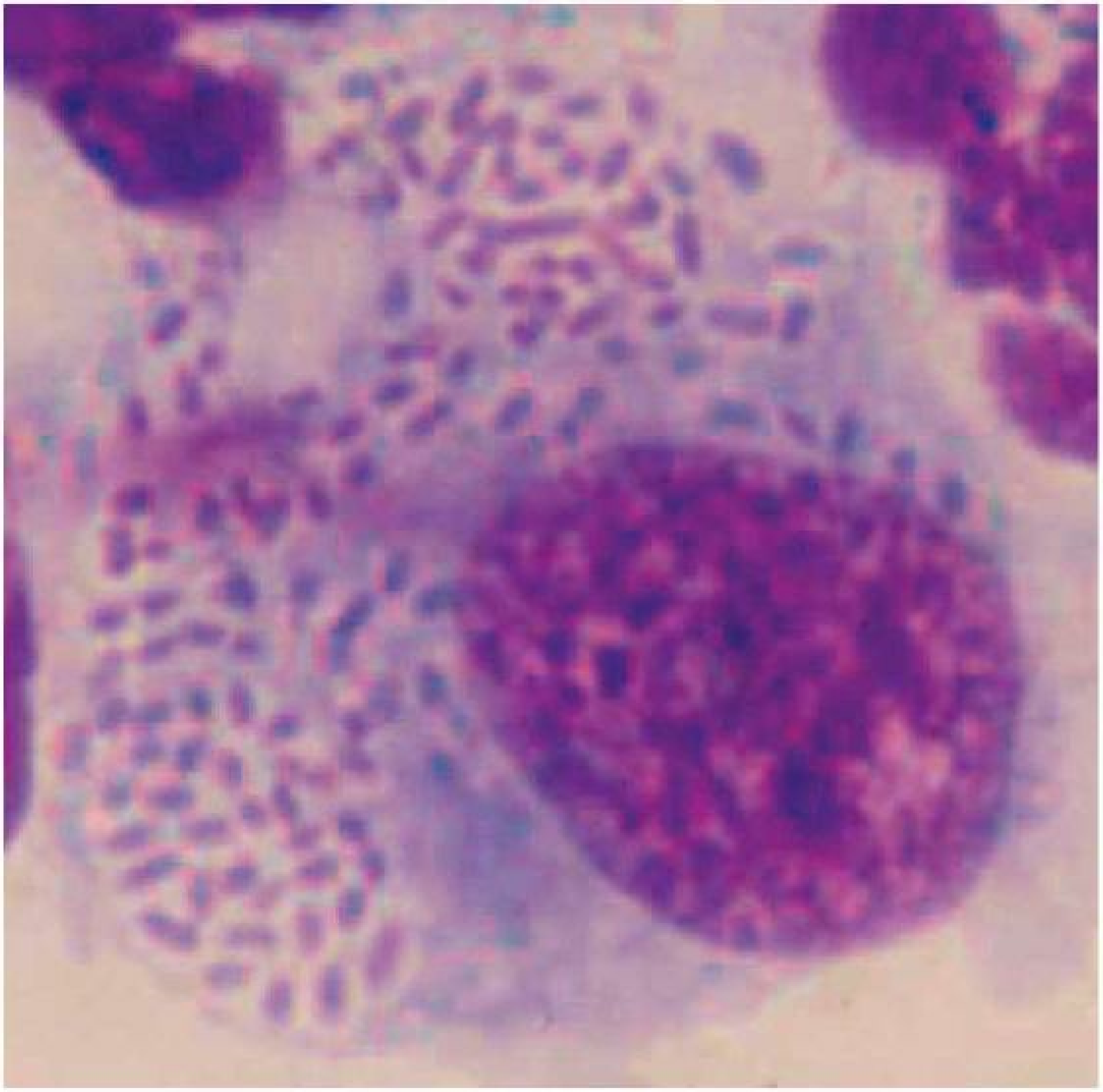

FIGURA 198e.2 **Célula de Pund corada pela técnica rápida de Giemsa (RapiDiff).** É possível visualizar numerosos corpúsculos de Donovan.

Há teste diagnóstico de reação em cadeia da polimerase (PCR), com base na observação de que duas alterações básicas singulares no gene *phoE* eliminam os sítios de restrição Hae11, permitindo a diferenciação da *K. granulomatis comb nov* das espécies relacionadas de *Klebsiella*. Atualmente, é possível realizar análise por PCR com sistema de detecção colorimétrico nos laboratórios de análise clínica. Foi desenvolvida uma PCR múltipla para úlceras genitais que inclui a *K. granulomatis.* Os testes sorológicos são pouco específicos e atualmente não são empregados.

O diagnóstico diferencial para a donovanose inclui cancro sifilítico primário, sífilis secundária (condiloma lata), cancro mole, linfogranuloma venéreo, herpes genital, neoplasia e amebíase. É comum a ocorrência de infecções mistas. As características histológicas devem ser diferenciadas daquelas do rinoscleroma, da leishmaniose e da histoplasmose.

TRATAMENTO DONOVANOSE

Muitos pacientes com donovanose procuram assistência médica tardiamente com ulceração extensa. Eles podem estar envergonhados e com baixa autoestima em razão da doença. É importante tranquilizá-los quanto à possibilidade de tratamento da doença, assim como reforçar a importância da antibioticoterapia e de monitoramento durante um período (ver adiante). Recomendam-se tratamento epidemiológico dos parceiros sexuais e aconselhamento sobre a melhora da higiene genital.

Os esquemas de tratamento da donavonose preconizados são apresentados no **Quadro 198e.1**. A gentamicina pode ser adicionada se a resposta for lenta. A ceftriaxona, o cloranfenicol e o norfloxacino também são efetivos. Os pacientes tratados durante 14 dias devem ser monitorados até a cicatrização completa das lesões. Aqueles tratados com azitromicina provavelmente não necessitam desse acompanhamento rigoroso.

QUADRO 198e.1 **ANTIBIÓTICOS EFICAZES PARA O TRATAMENTO DA DONOVANOSE**

Antibiótico	Dose oral
Azitromicina	1 g no dia 1; em seguida, 500 mg ao dia, durante sete dias, ou 1 g por semana, durante quatro semanas
Sulfametoxazol/trimetoprima	960 mg 2x/dia, durante 14 dias
Doxiciclina	100 mg 2x/dia, durante 14 dias
Eritromicina	500 mg 4x/dia, durante 14 dias (em gestantes)
Tetraciclina	500 mg 4x/dia, durante 14 dias

A cirurgia pode estar indicada para as lesões mais avançadas.

CONTROLE E PREVENÇÃO

A donovanose é provavelmente a causa de úlcera genital mais facilmente identificada clinicamente. Na atualidade, a donovanose limita-se a poucas áreas específicas, e sua erradicação global é possível.

SEÇÃO 7

OUTRAS INFECÇÕES BACTERIANAS

199

Nocardiose

Gregory A. Filice

As espécies de *Nocardia* são actinomicetos aeróbios saprofíticos de ocorrência comum no mundo todo, presentes no solo, onde contribuem para a decomposição da matéria orgânica. Aproximadamente 100 espécies foram identificadas, a maioria com base nas sequências de gene 16S rRNA. As nocárdias são relativamente inativas nos testes bioquímicos padrões e a especiação é difícil sem as técnicas filogenéticas moleculares. Historicamente, a maioria dos isolados associados com pneumonia e doença sistêmica foi identificada como *Nocardia asteroides*, mas a linhagem do tipo de cepa foi desordenada, e agora está claro que a doença humana está associada a várias espécies. A maioria dos laboratórios clínicos não pode fazer a identificação das espécies dos isolados com precisão, identificando-os simplesmente como espécies de *N. asteroides* ou *Nocardia*.

Nove espécies ou complexos de espécies estão geralmente mais associados à doença em humanos **(Quadro 199.1)**. A maioria das doenças sistêmicas envolve *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia pseudobrasiliensis*, e espécies nos complexos *Nocardia transvalensis* e *Nocardia nova*. A *Nocardia brasiliensis* está geralmente associada à doença limitada à pele. A actinomicetoma – uma doença indolente, lentamente progressiva da pele e dos tecidos adjacentes com edemas nodulares e seios de drenagem – está muitas vezes associada a *N. brasiliensis, N. otitidiscaviarum,* cepas do complexo *N. transvalensis* e outros actinomicetos.

QUADRO 199.1 **ESPÉCIES DE *NOCARDIA* MAIS ASSOCIADAS À DOENÇA EM HUMANOS E SEUS PADRÕES DE SUSCETIBILIDADE *IN VITRO***

Espécies	Suscetíveis a	Resistentes a
N. abscessus	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, ceftriaxona, gentamicina, linezolida, minociclina, SMX-TMP	Ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, imipenem (v)[a]

Complexo *N. brevicatena/paucivorans* (*N. brevicatena, N. paucivorans, N. carnea,* outros)	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacino, linezolida, minociclina (v), moxifloxacino, tobramicina, SMX-TMP	Ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, gentamicina, imipenem (v)
Complexo *N. nova* (*N. nova*, *N. veterana*, *N. africana*, *N. kruczakiae*, *N. elegans*, outros)	Amicacina, ampicilina, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, imipenem, linezolida, minociclina, SMX-TMP	Amoxicilina/ácido clavulânico, ciprofloxacino, gentamicina, tobramicina
Complexo *N. transvalensis* (*N. blacklockiae*, *N. wallacei*, outros)	Amoxicilina/ácido clavulânico (v), ceftriaxona (v), ciprofloxacino, linezolida, minociclina (v), SMX-TMP	Amicacina, ampicilina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, imipenem (v)
N. farcinica	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulânico, imipenem (v), linezolida, minociclina (v), SMX-TMP	Ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tobramicina
N. cyriacigeorgica	Amicacina, ceftriaxona (v), imipenem, linezolida, minociclina (v), SMX-TMP	Amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina (v), ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina
N. brasiliensis	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulânico, minociclina, moxifloxacino, SMX-TMP	Ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, imipenem
N. pseudobrasiliensis	Amicacina, ceftriaxona (v), ciprofloxacino, claritromicina, SMX-TMP	Amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, imipenem, minociclina
Complexo *N. otitidiscaviarum*	Amicacina, ciprofloxacino, gentamicina, SMX-TMP	Amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, ceftriaxona, imipenem

[a] Variável.

Abreviação: SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima.

Fonte: Adaptado de várias fontes.

EPIDEMIOLOGIA

A nocardiose ocorre no mundo inteiro. A incidência anual, estimada em três continentes (América do Norte, Europa e Austrália), é de cerca de 0,375 casos por 100 mil indivíduos e pode estar crescendo. A doença é mais comum nos adultos do que nas crianças e mais comum em homens do que em mulheres. Quase todos os casos são esporádicos, mas surtos têm sido associados à contaminação do ambiente hospitalar, procedimentos estéticos e uso parenteral de drogas ilícitas. A disseminação interpessoal não está bem documentada. Não existe nenhuma sazonalidade conhecida.

A maioria dos casos de doença pulmonar ou disseminada ocorre em pessoas imunocomprometidas. A maioria tem deficiência da imunidade celular, particularmente aquela associada a linfoma, transplante, terapia com glicocorticoides ou a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). A incidência é cerca de 140 vezes maior entre pacientes com Aids e cerca de 340 vezes maior entre receptores de transplante de medula óssea do que na população em geral. Na Aids, a nocardiose acomete habitualmente indivíduos com < 250 linfócitos T CD4+/μL. A nocardiose também tem sido associada à proteinose alveolar pulmonar, tuberculose e outras doenças por micobactérias, doença granulomatosa crônica, deficiência de interleucina 12 e tratamento com anticorpos monoclonais dirigidos contra o fator de necrose tumoral. Toda criança com nocardiose, sem causa conhecida de imunossupressão, deve ser submetida a testes para determinar a adequação da "queima respiratória" de fagócitos.

Casos de actinomicetoma ocorrem principalmente em regiões tropicais e subtropicais, particularmente no México, na América do Sul e Central, na África e na Índia. O fator de risco mais importante consiste no contato frequente com solo ou matéria vegetal, especialmente em operários.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Acredita-se que tanto a pneumonia quanto a doença disseminada resultam da inalação de micélios bacterianos fragmentados. O aspecto histológico característico da nocardiose consiste em um abscesso com extensa infiltração de neutrófilos e necrose proeminente. Em geral, as lesões são circundadas por tecido de granulação, porém a ocorrência de fibrose extensa ou encapsulação é incomum.

O actinomicetoma caracteriza-se por inflamação supurativa com formação de fístulas. Grânulos – microcolônias compostas por massas densas de filamentos bacterianos, que se estendem radialmente a partir de um núcleo central – são algumas vezes observados em preparações histológicas. Os grânulos com frequência são encontrados em secreções de lesões de actinomicetoma, mas quase nunca em secreções de lesões de outras formas de nocardiose.

As espécies de *Nocardia* desenvolveram diversas propriedades que lhes permitem sobreviver dentro dos fagócitos, como neutralização de oxidantes, prevenção da fusão fagossomo-lisossomo e prevenção da acidificação do fagossomo. Os neutrófilos fagocitam os microrganismos e limitam o seu crescimento, mas não os destroem de maneira eficiente. A imunidade celular é importante para o controle definitivo e a eliminação das nocárdias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doença do trato respiratório A pneumonia, que constitui a forma mais comum de doença do trato respiratório causada por nocárdias, é subaguda, e os sintomas geralmente já estão presentes há alguns dias ou semanas por ocasião da apresentação. O início é algumas vezes mais agudo em pacientes imunossuprimidos. A tosse é proeminente e produz pequenas quantidades de secreção brônquica espessa e purulenta, que não é fétida. É comum a ocorrência de febre, anorexia, perda ponderal e mal-estar, enquanto dispneia, dor pleurítica e hemoptise são menos frequentes. As remissões e as exacerbações no decorrer de várias semanas são frequentes. Os padrões radiográficos variam, porém alguns são altamente sugestivos de pneumonia por *Nocardia*. Os infiltrados variam no seu tamanho e são densos. Nódulos simples ou múltiplos são comuns **(Figs. 199.1 e 199.2)**, sugerindo, muitas vezes, tumor ou metástase. Os infiltrados e os nódulos tendem a cavitar **(Fig. 199.2)**. Verifica-se a presença de empiema em cerca de um quarto dos casos. Foi registrada a presença de coinfecção com *Nocardia* e *Mycobacterium tuberculosis* em regiões onde a tuberculose é comum.

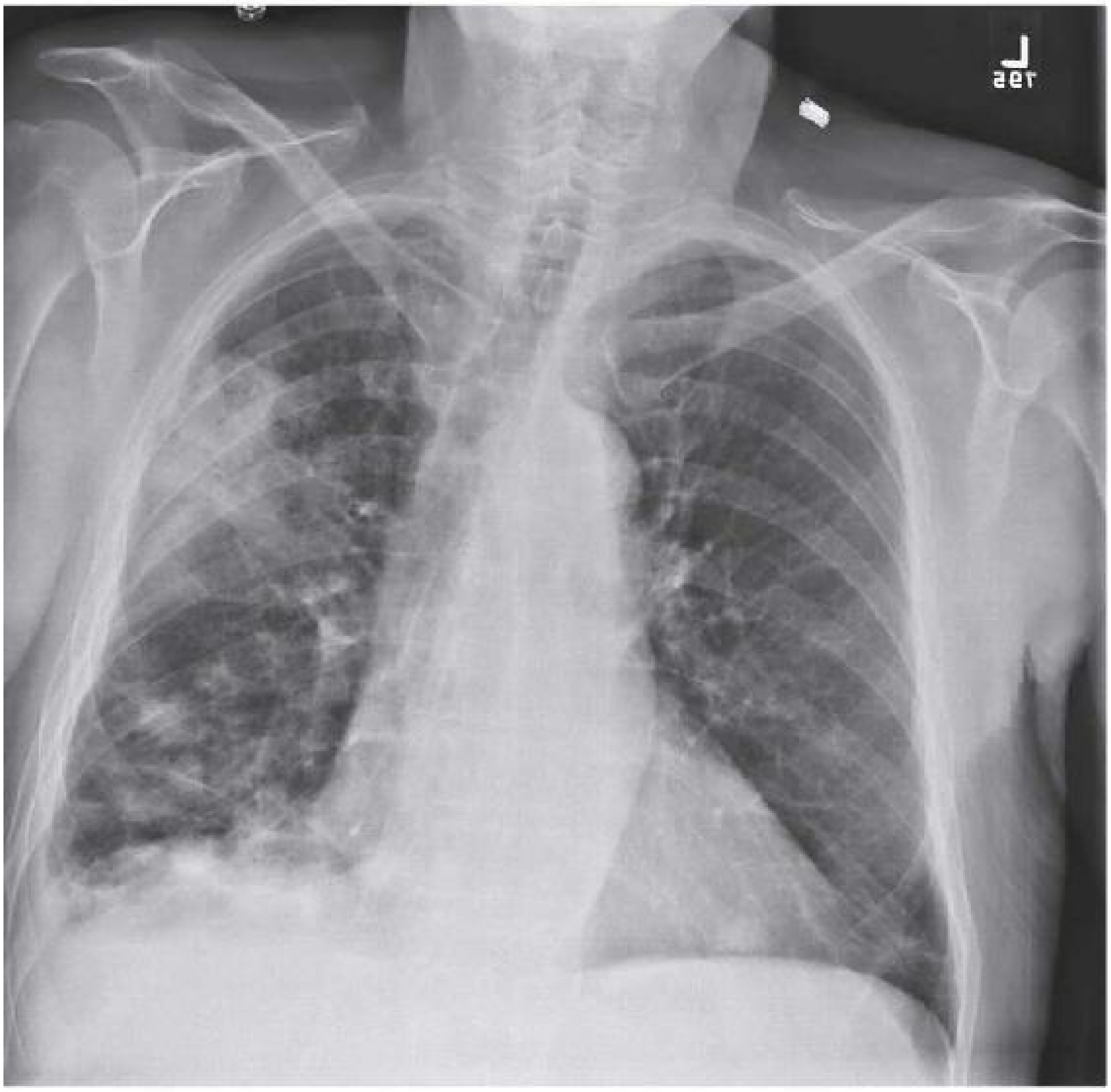

FIGURA 199.1 **Pneumonia por *Nocardia*.** Densa infiltração com possível cavidade e nódulos graves estão aparentes no pulmão direito.

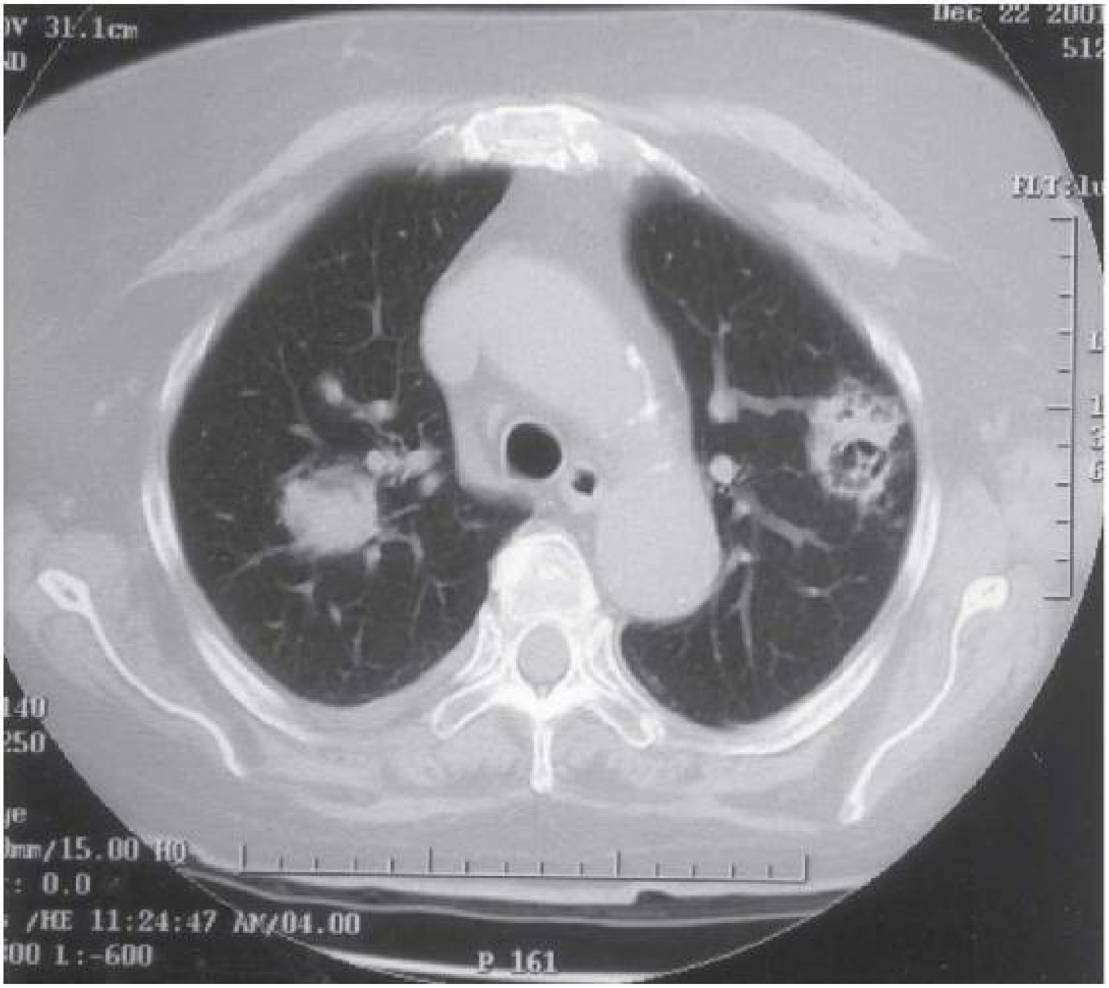

FIGURA 199.2 Pneumonia por *Nocardia*. Um exame de tomografia computadorizada mostra nódulos bilaterais, com cavitação no nódulo no pulmão esquerdo.

A nocardiose pode disseminar-se diretamente dos pulmões para os tecidos adjacentes. Foi relatada a ocorrência de pericardite, mediastinite e síndrome da veia cava superior. Laringite, traqueíte, bronquite e rinossinusite por nocárdia são muito menos comuns do que pneumonia. Nas vias respiratórias principais, a doença manifesta-se frequentemente na forma de massa nodular ou granulomatosa. As nocárdias são às vezes isoladas das secreções respiratórias de pessoas sem doença nocardial aparente, geralmente indivíduos que têm anormalidades pulmonares ou das vias respiratórias subjacentes.

Doença extrapulmonar Em metade dos casos de nocardiose pulmonar, a doença aparece fora dos pulmões. Em 20% dos casos de doença disseminada, a doença pulmonar não é aparente. O local mais comum de disseminação é o cérebro. São outros locais comuns a pele e estruturas de sustentação, rins, ossos e músculos e olhos, mas praticamente qualquer órgão pode estar envolvido. Peritonite foi relatada em pacientes que se submetem à diálise peritoneal. Foram isoladas nocárdias do sangue de alguns casos de pneumonia, doença disseminada ou infecção de cateter venoso central.

Endocardite por nocárdia raramente ocorre e pode acometer valvas nativas ou próteses valvares.

A manifestação típica da disseminação extrapulmonar consiste em abscesso subagudo. Em um pequeno número de casos, os abscessos fora dos pulmões ou do sistema nervoso central (SNC) formam fístulas e secretam pequenas quantidades de secreção brônquica. Nas infecções do SNC, os abscessos cerebrais são geralmente supratentoriais; com frequência são multiloculados e podem ser simples ou múltiplos **(Fig. 199.3)**. Os abscessos cerebrais tendem a penetrar nos ventrículos ou a estender-se para o espaço subaracnóideo. Os sinais e sintomas são ligeiramente mais indolentes do que os de outros tipos de abscesso cerebral bacteriano. A meningite é incomum e, em geral, resulta da disseminação de abscesso cerebral adjacente. As nocárdias não são facilmente isoladas do líquido cerebrospinal (LCS).

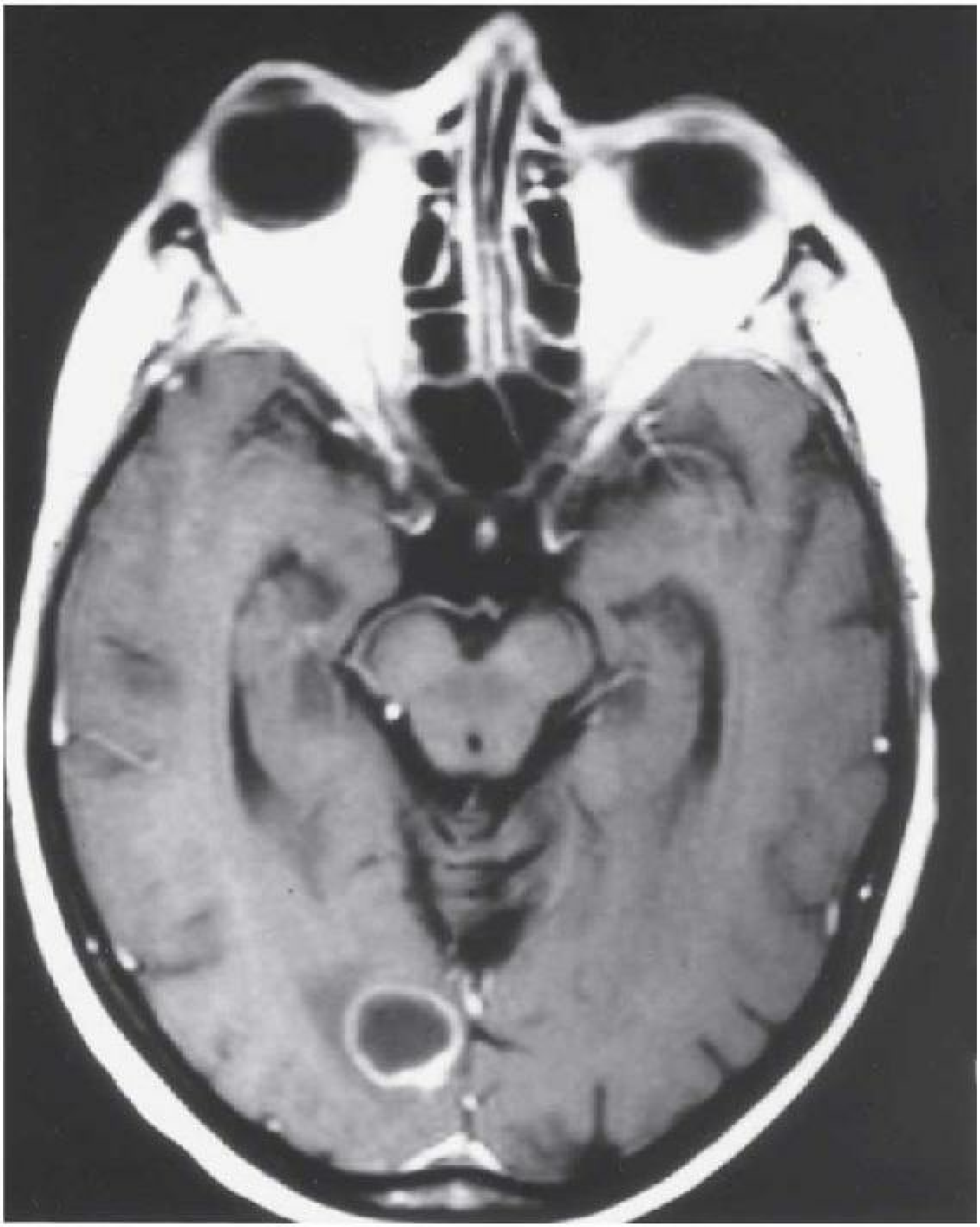

FIGURA 199.3 **Abscessos por *Nocardia*** no lobo occipital direito.

Doença que ocorre após inoculação transcutânea A doença que ocorre após inoculação transcutânea de nocárdia geralmente assume uma de três formas: celulite, síndrome linfocutânea ou actinomicetoma.

Em geral, a *celulite* começa cerca de 1 a 3 semanas após a ocorrência de uma solução de continuidade identificada na pele, frequentemente com contaminação pelo solo. No decorrer de vários dias a semanas, verifica-se o desenvolvimento de celulite subaguda com dor, edema, eritema e calor. As lesões são normalmente firmes, sem flutuação. A doença pode evoluir de modo a acometer músculos, tendões, ossos ou articulações subjacentes. A disseminação é rara. A *N. brasiliensis* e espécies no complexo da *N. otitidiscaviarum* são mais comuns nos casos de celulite.

A *doença linfocutânea* começa geralmente com um nódulo piodermatoso no local de inoculação, com ulceração central e drenagem purulenta ou cor de mel. Com frequência, aparecem nódulos subcutâneos ao longo dos vasos linfáticos que drenam a lesão primária. A maioria dos casos de síndrome linfocutânea nocardial está associada a *N. brasiliensis*. Uma doença similar ocorre com outros patógenos, mais notavelmente *Sporothrix schenckii* **(Cap. 243)** e *Mycobacterium marinum* **(Cap. 204)**.

Em geral, o *actinomicetoma* começa com edema nodular, algumas vezes em local de traumatismo. Normalmente, as lesões **(Fig. 199.4*A*)** se desenvolvem nos pés ou nas mãos, mas podem envolver a parte posterior do pescoço, o dorso superior, a cabeça e outros locais. Por fim, o nódulo decompõe-se, e aparece uma fístula, acompanhada de outras. As fístulas tendem a aparecer e desaparecer, com formação de novas fístulas à medida que as antigas desaparecem. A secreção é serosa ou purulenta, pode ser sanguinolenta e, com frequência, contém grânulos brancos de 0,1-2 mm que consistem em massas de micélios **(Figs. 199.4*C e 199.4D*)**. As lesões disseminam-se lentamente ao longo dos planos fasciais, acometendo áreas adjacentes da pele, do tecido subcutâneo e do osso. No decorrer de vários meses ou anos, pode ocorrer extensa deformação da parte acometida. As lesões que acometem tecidos moles são apenas ligeiramente dolorosas; as que afetam os ossos ou articulações produzem dor mais intensa **(Fig. 199.4*B*)**. Os sintomas sistêmicos são ausentes ou mínimos. A infecção raramente dissemina-se a partir do actinomicetoma, e as lesões nas mãos e pés geralmente causam apenas incapacidade local. As lesões na cabeça, no pescoço e no tronco podem invadir localmente, acometendo órgãos profundos com consequente incapacidade grave ou morte.

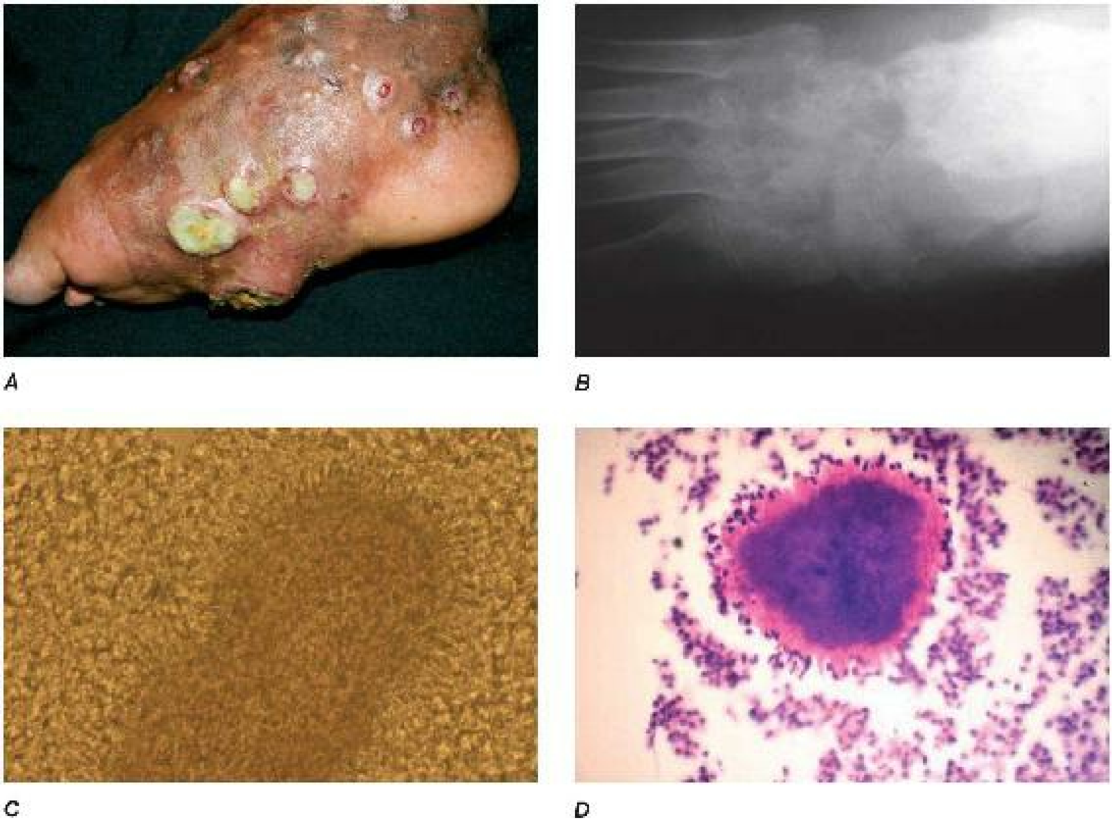

FIGURA 199.4 Micetoma por *Nocardia brasiliensis*. *A.* Drenagem dos seios e de grânulos brancos gigantes com uma secreção serosa e purulenta. ***B.*** Radiografia do pé mostrando aumento acentuado de tecidos moles e lesões líticas ósseas. ***C.*** Microscopia direta de grânulos corados com solução de Lugol (40x). ***D.*** Coloração de ácido periódico de Schiff de biópsia cutânea (40x). *(Imagem fornecida por Roberto Arenas e Mahreen Ameen, St. John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Trust, London, UK. Reimpressa, com autorização, de R Arenas, M Ameen: Lancet Infect Dis 10:66, 2010.)*

Infecções oculares As espécies de nocárdia constituem causas incomuns de ceratite subaguda, geralmente após traumatismo ocular. Pode ocorrer desenvolvimento de endoftalmite nocardial após cirurgia ocular. Em uma série, as nocárdias responderam por mais da metade dos casos de endoftalmite comprovados por cultura após cirurgia de catarata. A endoftalmite também pode ocorrer durante a doença disseminada. Foi relatada a infecção das glândulas lacrimais por nocárdia.

DIAGNÓSTICO

A primeira etapa no diagnóstico consiste no exame de amostras de escarro ou secreção brônquica à procura de filamentos Gram-positivos curvos, ramificados, em forma de rosário, de 1 μm de largura e de até 50 μm de comprimento (Fig. 199.5). As nocárdias são, em sua maioria, álcool-ácido-resistentes em esfregaços diretos se for utilizado um ácido fraco para descoloração (p. ex., nos métodos modificados de Kinyoun, Ziehl-

Neelsen e Fite-Faraco). Com frequência, os microrganismos captam os corantes de prata. Os isolados das espécies contendo uma microbiota mista podem ser melhorados com um meio seletivo (ágar de ácido nalidíxico-colistina, ágar de Thayer-Martin modificado ou ágar com extrato de levedura de carvão tamponado). As nocárdias crescem bem na maioria dos meios fúngicos e micobacterianos, mas os procedimentos usados para descontaminação dos espécimes para cultura micobacteriana podem matar as nocárdias e assim não devem ser usados quando há suspeita desses organismos. As nocárdias crescem de modo relativamente lento; as colônias podem levar até duas semanas para aparecer e podem não desenvolver seu aspecto característico – branco, amarelo ou laranja, com micélios aéreos e micélios substratos delicados, dicotomicamente ramificados – por até quatro semanas. Vários sistemas de hemocultura sustentam o crescimento das nocárdias, embora elas possam não ser detectadas por até duas semanas. O crescimento das nocárdias é tão diferente daquele dos patógenos mais comuns que o laboratório deve ser alertado quando há suspeita de nocardiose para maximizar a probabilidade de isolamento.

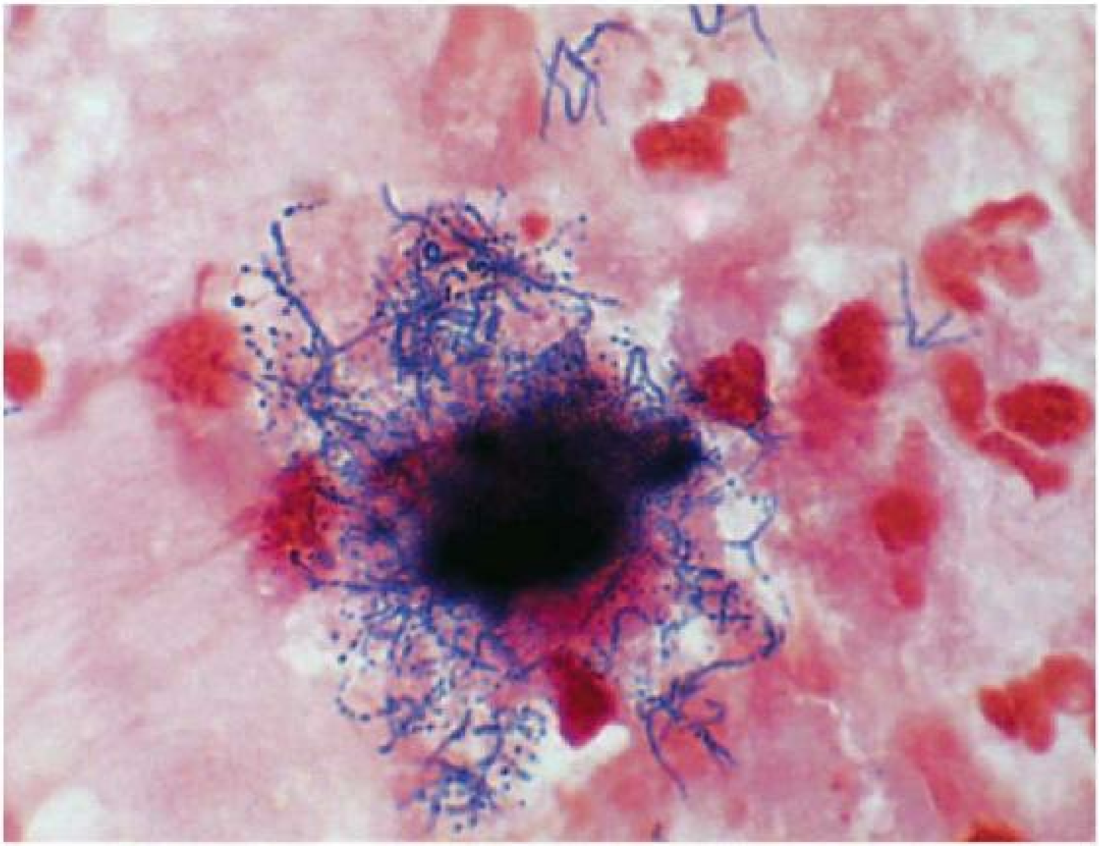

FIGURA 199.5 **Secreção brônquica corada pelo método de Gram** de paciente com pneumonia por *Nocardia*. *(Imagem fornecida por Charles Cartwright e Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.)*

Na pneumonia causada por nocárdias, os esfregaços de amostras de escarro são frequentemente negativos. A não ser que o diagnóstico possa ser estabelecido nesses casos de esfregaço negativo pela obtenção de amostras de lesões em locais mais acessíveis, a broncoscopia ou a aspiração pulmonar geralmente tornam-se necessárias. Para avaliar a possibilidade de disseminação em pacientes com pneumonia por nocárdia, deve-se efetuar uma cuidadosa anamnese e proceder a exame físico completo. Os sinais ou sintomas sugestivos devem ser investigados com exames diagnósticos adicionais. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) do crânio, com e sem contraste, devem ser efetuadas quando os sinais ou sintomas sugerem acometimento cerebral. Algumas autoridades recomendam imagem do cérebro em todos os casos de doença pulmonar ou disseminada. Quando clinicamente indicado, o LCS ou a urina devem ser concentrados e, então, submetidos à cultura. Actinomicetoma, eumicetoma (casos envolvendo fungos; **Cap. 243**) e botriomicose (casos envolvendo cocos ou bacilos, muitas vezes *Staphylococcus aureus*) são de difícil distinção clínica, mas são prontamente distinguíveis com teste microbiológico ou biópsia. Os grânulos devem ser inspecionados em qualquer secreção. Partículas suspeitas devem ser lavadas em solução salina, examinadas microscopicamente e submetidas a culturas. Os grânulos nos casos de actinomicetoma são geralmente brancos, amarelo-claro, cor-de-rosa ou vermelhos. Vistos microscopicamente, eles consistem em massas espessas de filamentos finos (0,5-1 µm de largura) projetando-se para fora a partir de um núcleo central **(Fig. 199.5)**. Os grânulos dos casos de eumicetoma são brancos, amarelos, marrons, pretos ou verdes. Na imagem microscópica, eles aparecem como massas de filamentos mais amplos (2-5 µm de largura) revestidos na matriz. Os grânulos de botriomicose consistem em massas soltas de cocos ou bacilos. Os organismos também podem ser vistos nas secreções da ferida ou espécimes histológicos. A maneira mais confiável de diferenciação entre os vários organismos associados a micetoma é pela cultura.

O isolamento de espécies de nocárdia em amostras de escarro ou sangue representa, algumas vezes, colonização, infecção transitória ou contaminação. Nos casos típicos de colonização do trato respiratório, as amostras coradas pelo método de Gram são negativas, sendo as culturas apenas intermitentemente positivas. Em geral, a obtenção de uma cultura de escarro positiva em um paciente imunossuprimido reflete a presença de doença. Quando são isoladas espécies de nocárdia do escarro de um paciente imunocompetente sem doença aparente por nocárdia, este deve ser cuidadosamente observado sem tratamento. O paciente com um defeito nos mecanismos de defesas do hospedeiro que aumenta o risco de nocardiose geralmente deve receber tratamento antimicrobiano.

TRATAMENTO NOCARDIOSE

Para casos leves ou moderados, o tratamento com fármacos eficazes contra a maioria dos isolados em geral é adequado. Para casos graves ou que não respondem prontamente ao tratamento antimicrobiano, os isolados devem ser enviados para um laboratório com experiência em microbiologia de *Nocardia* para identificação e teste de suscetibilidade. A identificação de um isolado para o nível de espécie é realizada com teste molecular, e a suscetibilidade é avaliada com um teste de diluição em caldo aprovado pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). O crescimento de *Nocardia* é mais lento do que o crescimento de muitas bactérias clinicamente importantes, e as nocárdias tendem a se acumular em suspensão de modo que os pontos finais do teste de suscetibilidade são incomuns; portanto é necessário experiência para resultados confiáveis. Como a nocardiose é incomum, os dados sobre a relação entre os resultados do teste de suscetibilidade para fármacos específicos e os resultados clínicos em pacientes tratados com esses fármacos são escassos. Um monitoramento clínico cuidadoso é essencial, e muitas vezes é necessário consultar médicos com experiência em nocardiose.

As sulfonamidas são os fármacos de escolha **(Quadros 199.1 e 199.2)**. A combinação de sulfametoxazol (SMX) e trimetoprima (TMP) é provavelmente equivalente às sulfonamidas isoladas e pode ser levemente mais efetiva, porém a combinação também apresenta um risco moderadamente maior de toxicidade hematológica. No início, administram-se 10-20 mg/kg de TMP e 50-100 mg/kg/dia de SMX em duas doses fracionadas. Posteriormente, doses diárias podem ser diminuídas para até 5 mg/kg e 25 mg/kg respectivamente. Nos indivíduos com alergia às sulfonamidas, a dessensibilização geralmente permite a continuação do tratamento com esses fármacos efetivos e baratos.

QUADRO 199.2 **DURAÇÃO DO TRATAMENTO DA NOCARDIOSE**

Doença	Duração
Pulmonar ou sistêmica	
Defesas do hospedeiro intactas	6-12 meses
Deficiência das defesas do hospedeiro	12 meses[a]
Doença do SNC	12 meses[b]
Celulite, síndrome linfocutânea	2 meses
Osteomielite, artrite, laringite, rinossinusite	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses após a cura clínica
Ceratite	Tópica: até obter uma cura aparente
	Sistêmica: até 2-4 meses após a obtenção de uma cura aparente

[a] Em alguns pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), contagem de linfócitos T CD4+ < 200/μL ou com doença granulomatosa crônica, o tratamento da doença pulmonar ou sistêmica deve ser mantido indefinidamente. [b] Se toda a doença aparente do sistema nervoso central (SNC) for eliminada, a duração do tratamento poderá ser reduzida para 6 meses.

É difícil testar a suscetibilidade às sulfonamidas. A metodologia padrão do CLSI inclui uma técnica para SMX-TMP, mas não para uma sulfonamida isolada. As taxas relatadas de suscetibilidade às sulfonamidas variaram muito e há controvérsia sobre a confiabilidade das sulfonamidas para tratamento. Contudo, as respostas clínicas ao tratamento apropriado com sulfonamidas são quase sempre satisfatórias. As sulfonamidas continuam sendo os fármacos de escolha em quase todos os casos.

A experiência clínica com outras drogas orais é limitada. A minociclina (100-200 mg, duas vezes ao dia) é com frequência efetiva; outras tetraciclinas são geralmente menos eficazes. A linezolida é ativa contra todas as espécies *in vitro*, tendo sido efetiva em alguns casos clínicos, mas os efeitos colaterais são comuns com o uso prolongado. A tigeciclina parece ser ativa *in vitro* contra algumas espécies, mas pouca experiência clínica foi registrada. A amoxicilina (875 mg), combinada com o ácido clavulânico (125 mg), administrada duas vezes ao dia, tem sido efetiva em alguns casos, porém o seu uso deve ser evitado nas infecções envolvendo cepas do complexo d e *N. nova*, em que o clavulanato induz a produção de β-lactamase. Entre as quinolonas, o moxifloxacino e o gemifloxacino parecem ser mais ativos.

A amicacina, o fármaco parenteral mais bem estabelecido, com exceção de casos envolvendo o complexo *N. transvalensis*, é administrada em doses de 5-7,5 mg/kg, a cada 12 horas, ou 15 mg/kg, a cada 24 horas. Os níveis de fármacos séricos devem ser monitorados durante o tratamento prolongado em pacientes com diminuição da função renal e em pacientes idosos. Ceftriaxona e imipenem são habitualmente efetivos, exceto quando indicado no **Quadro 199.1**.

Pacientes com doença grave são inicialmente tratados com uma combinação incluindo SMX-TMP, amicacina e ceftriaxona ou imipenem. A melhora clínica é geralmente perceptível após 1 a 2 semanas de terapia, mas pode levar mais tempo, especialmente em caso de doença no SNC. Após a melhora clínica definitiva, a terapia pode prosseguir com um fármaco único, geralmente SMX-TMP. Alguns especialistas usam dois ou mais fármacos para todo o curso da terapia, mas não se sabe se o uso de fármacos múltiplos é melhor do que um agente único, e o acréscimo de fármacos aumenta o risco de toxicidade. Nos pacientes com nocardiose que necessitam de tratamento imunossupressor para uma doença subjacente ou prevenção da rejeição de transplante, a terapia com imunossupressor deve ser continuada.

O uso de SMX e TMP em populações de alto risco para prevenir a doença por *Pneumocystis* ou infecções do trato urinário parece reduzir, mas não eliminar o risco de nocardiose. A incidência de nocardiose é tão baixa que a profilaxia unicamente para prevenir essa doença não é recomendada.

O tratamento cirúrgico da doença por *Nocardia* assemelha-se ao de outras doenças bacterianas. Os abscessos cerebrais devem ser aspirados, drenados ou excisados se o diagnóstico não for claro, se o abscesso for grande e acessível ou se não responder à quimioterapia. Os abscessos cerebrais pequenos ou inacessíveis devem ser tratados clinicamente; deve-se observar melhora clínica em 1-2 semanas. As imagens do cérebro devem ser repetidas para documentar a resolução das lesões, embora os resultados nas imagens só apareçam, com frequência, após a melhora clínica.

Em geral, a terapia antimicrobiana é suficiente para o actinomicetoma por nocárdia. Nos casos profundos ou extensos, a drenagem ou a excisão do tecido com acometimento maciço podem facilitar a cura, porém a estrutura e a função devem ser preservadas sempre que possível. A ceratite é tratada com sulfonamida tópica ou gotas de amicacina mais sulfonamida ou um fármaco alternativo administrado via oral.

As infecções por nocárdia tendem a sofrer recidiva (particularmente em pacientes com doença granulomatosa crônica), sendo necessários longos ciclos de tratamento antimicrobiano **(Quadro 199.2)**. Se a doença tiver uma extensão incomum ou se a resposta ao tratamento for lenta, devem-se ampliar as recomendações fornecidas no **Quadro 199.2**.

Com o tratamento apropriado, a taxa de mortalidade da nocardiose pulmonar ou disseminada fora do SNC deve ser < 5%. A doença do SNC é associada a uma maior taxa de mortalidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados durante pelo menos 6 meses após o término do tratamento.

200

Actinomicose e doença de Whipple

Thomas A. Russo

A actinomicose e a doença de Whipple compartilham características que confundem até os médicos experientes. Como as duas doenças são raras, a experiência pessoal do médico com a apresentação clínica das doenças é limitada. A identificação laboratorial dos agentes etiológicos da ordem dos Actinomycetales não faz parte da rotina. Dessa forma, eles continuam sendo um desafio para o diagnóstico. Contudo, essas duas infecções crônicas são curáveis, em geral com tratamento clínico isolado. Portanto, o conhecimento do espectro total dessas doenças, capaz de aventar a suspeita clínica, pode acelerar o diagnóstico e o tratamento, minimizando intervenções cirúrgicas desnecessárias (especialmente no caso da actinomicose), a morbidade e o risco de mortalidade.

ACTINOMICOSE

A actinomicose é uma infecção indolente e lentamente progressiva, causada por bactérias anaeróbias ou microaerofílicas, principalmente do gênero *Actinomyces*, que colonizam a boca, o cólon e a vagina. A ruptura da mucosa pode levar à infecção em praticamente qualquer local do corpo. O crescimento dos actinomicetos *in vivo* resulta geralmente na formação de agregados característicos denominados *grãos* ou *grânulos de enxofre*. As manifestações clínicas da actinomicose são numerosas. De ocorrência comum na era pré-antibiótica, a sua incidência diminuiu, assim como a sua pronta detecção. A actinomicose foi designada como a doença mais diagnosticada de modo incorreto, e foi dito que nenhuma doença passa tão frequentemente despercebida por médicos experientes.

Três apresentações clínicas “clássicas” que devem levar à suspeita dessa infecção singular são: (1) combinação de cronicidade, progressão por meio das fronteiras teciduais e características semelhantes a um tumor (simulando uma neoplasia maligna, com a qual muitas vezes é confundida); (2) aparecimento de fístula, que pode sofrer resolução espontânea e recorrer; e (3) infecção refratária ou recidivante após um breve ciclo de tratamento, visto que a cura da actinomicose estabelecida exige tratamento prolongado.

AGENTES ETIOLÓGICOS

A actinomicose é mais comumente causada pelo *A. israelii, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri* e *A. gerencseriae*. A maioria das infecções actinomicóticas, senão todas, é polimicrobiana. *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens,* Enterobacteriaceae e espécies de *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* e *Streptococcus* são comumente isolados com actinomicetos em várias combinações, dependendo do local de infecção. A contribuição dessas outras espécies para a patogênese da actinomicose é incerta.

A determinação da sequência comparativa do gene do rRNA 16S levou à identificação de uma lista crescente de espécies de *Actinomyces* e à nova classificação de algumas espécies para outros gêneros. Atualmente, 46 espécies e duas subespécies foram reconhecidas (*www.bacterio.cict.fr/a/actinomyces.html*). *A. europaeus, A. neuii, A. radingae, A. graevenitzii, A. turicensis, A. cardiffensis, A. houstonensis, A. hongkongensis, A. lingnae, A. massiliensis, A. timonensis* e *A. funkei,* bem como duas antigas espécies de *Actinomyces* – *Arcanobacterium pyogenes* e *Arcanobacterium bernardiae* –, constituem causas adicionais de actinomicose humana, embora nem sempre com uma apresentação "clássica".

EPIDEMIOLOGIA

A actinomicose não tem limites geográficos e ocorre durante toda a vida, com incidência máxima nas décadas médias de vida do indivíduo. Os homens apresentam uma incidência três vezes maior do que as mulheres, possivelmente devido a uma higiene dentária mais precária e/ou a traumatismos mais frequentes. A melhora da higiene dentária e o início do tratamento antimicrobiano antes do desenvolvimento completo da doença provavelmente contribuem para uma diminuição da incidência desde o advento dos antibióticos. Indivíduos que não procuram assistência médica ou que não têm acesso a ela, aqueles que têm um dispositivo intrauterino (DIU) contraceptivo inserido durante um período prolongado (ver "Doença pélvica", adiante) e aqueles que recebem tratamento com bisfosfonato (ver "Doença orocervicofacial", adiante) provavelmente estão correndo maior risco.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Os agentes etiológicos da actinomicose são membros da microbiota oral normal e, com frequência, são cultivados a partir dos brônquios, do trato gastrintestinal e do trato genital feminino. A etapa fundamental no desenvolvimento da actinomicose é a ruptura da barreira mucosa. Em consequência, pode sobrevir infecção local. Uma vez estabelecida, a actinomicose dissemina-se por contiguidade de maneira lenta e progressiva, ignorando os planos teciduais. Embora a inflamação aguda possa surgir inicialmente no local de infecção, a marca típica da actinomicose consiste na sua fase indolente crônica característica, que se manifesta como lesões que aparecem geralmente como áreas endurecidas únicas ou múltiplas. Ocorre necrose central, que consiste em neutrófilos e grânulos de enxofre, e o seu desenvolvimento é praticamente diagnóstico. Em geral, as paredes fibróticas da massa são descritas como “lenhosas”. Os fatores bacterianos e/ou do hospedeiro responsáveis ainda não foram identificados. Com o decorrer do tempo, podem surgir fístulas na pele, órgãos adjacentes ou ossos. Em casos raros, pode ocorrer disseminação hematogênica distante. Conforme assinalado anteriormente, essas características singulares da actinomicose simulam uma neoplasia maligna, com a qual é frequentemente confundida.

Corpos estranhos parecem facilitar a infecção. Essa associação envolve mais frequentemente os DIU. Os relatos têm descrito uma associação da actinomicose com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); transplante; imunodeficiência variável comum; doença granulomatosa crônica; tratamento com infliximabe, glicocorticoides ou bisfosfonatos e radioterapia ou quimioterapia. As infecções mucosas ulcerativas (p. ex., por herpes-vírus simples ou citomegalovírus) podem facilitar o desenvolvimento da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doença orocervicofacial A actinomicose ocorre mais frequentemente em uma localização bucal, cervical ou facial, geralmente na forma de edema, abscesso ou lesão expansiva de tecido mole, que, muitas vezes, confunde-se com uma neoplasia. O ângulo da mandíbula está geralmente acometido, porém deve-se considerar um diagnóstico de actinomicose na presença de qualquer lesão expansiva ou infecção recidivante na cabeça e no pescoço **(Cap. 44)**. A radioterapia e especialmente o tratamento com bisfosfonatos foram reconhecidos como contribuintes para uma incidência crescente de infecção actinomicótica da mandíbula e do maxilar **(Fig. 200.1)**. Além disso, pode haver desenvolvimento de canaculite (também comumente devido a *Propionibacterium propionicum*), otite e rinossinusite. Dor, febre e leucocitose são variavelmente relatadas. A extensão contígua para crânio, coluna cervical ou tórax constitui uma sequela potencial.

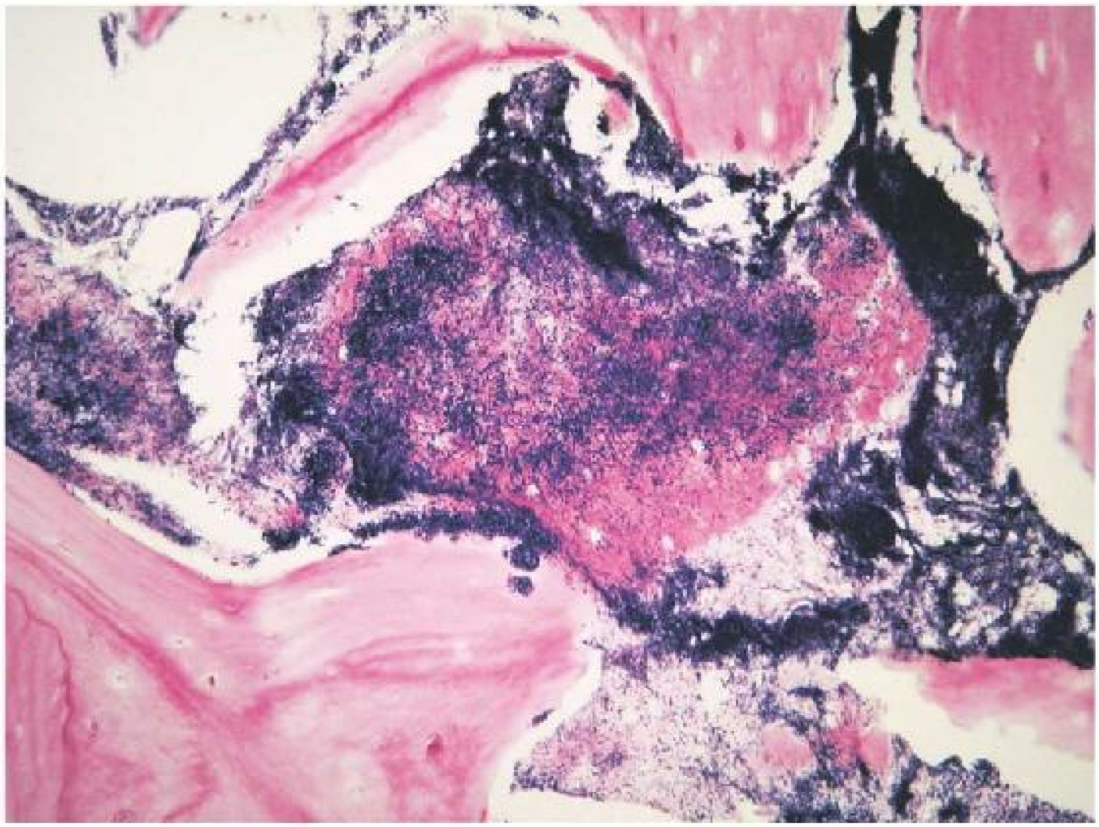

FIGURA 200.1 Osteomielite maxilar associada ao bisfosfonato devido a *A. viscosus*. Um grânulo de enxofre é observado dentro do osso. *(Reimpressa, com permissão, de NH Naik, TA Russo: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: The role of Actinomyces. Clin Infect Dis 49:1729, 2009. © 2009 University of Chicago Press.)*

Doença torácica A actinomicose torácica, que pode ser facilitada por material estranho, segue geralmente uma evolução progressiva indolente, com envolvimento do parênquima pulmonar e/ou do espaço pleural. É comum a ocorrência de dor torácica, febre e perda ponderal. Tosse, quando presente, é variavelmente produtiva. O achado radiográfico habitual consiste em lesão expansiva ou pneumonia. Na tomografia computadorizada (TC), podem-se observar áreas centrais de baixa atenuação e realce anelar. Pode haver doença cavitária ou adenopatia hilar. Mais de 50% dos casos incluem espessamento pleural, efusão ou empiema **(Fig. 200.2)**. Raramente, ocorrem nódulos pulmonares ou lesões endobrônquicas. As lesões pulmonares sugestivas de actinomicose podem atravessar fissuras ou a pleura; podem acometer mediastino, ossos contíguos ou parede torácica; ou podem estar associados à fistula. Na ausência desses achados, a actinomicose torácica é geralmente confundida com neoplasia ou pneumonia devido a causas mais comuns.

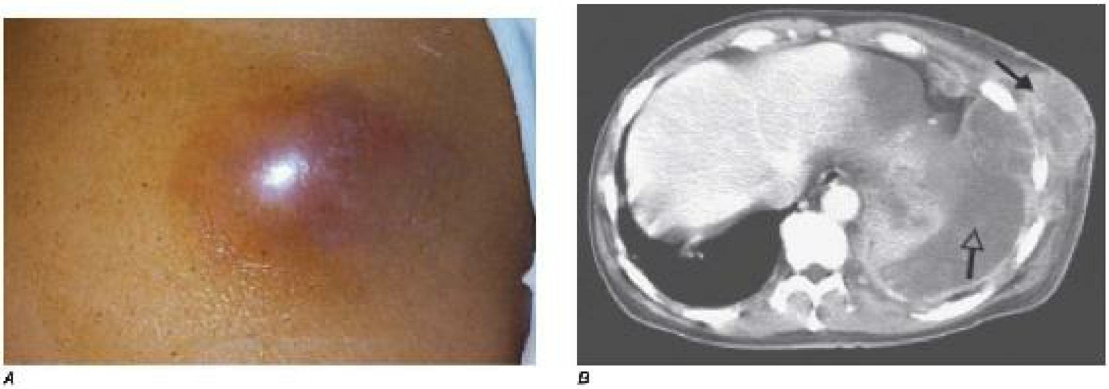

FIGURA 200.2 Actinomicose torácica. ***A.*** Uma massa na parede torácica por extensão de infecção pulmonar. ***B.*** A infecção pulmonar é complicada por empiema (*seta vazada*) e pela extensão na parede torácica (*seta sólida*). *(Cortesia de Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.)*

A infecção mediastinal não é incomum, geralmente surgindo por extensão torácica, mas raramente resulta de perfuração do esôfago, trauma ou extensão de doença de cabeça e pescoço ou abdominal. As estruturas no mediastino e o coração podem ser acometidos em várias combinações; consequentemente, as apresentações possíveis são diversas. Foi descrita a ocorrência de endocardite primária (na qual a *A. neuii* é cada vez mais descrita) e doença isolada da mama.

Doença abdominal A actinomicose abdominal representa um grande desafio diagnóstico. Em geral, meses ou anos se passam a partir do evento desencadeante (p. ex., apendicite, diverticulite, doença ulcerosa péptica, perda de cálculos biliares ou bile durante a colecistectomia laparoscópica, perfuração por corpo estranho, cirurgia intestinal ou ascensão de doença pélvica associada a DIU) até o reconhecimento clínico. Devido ao fluxo de líquido peritoneal e/ou à extensão direta da doença primária, praticamente qualquer órgão, região ou espaço abdominal pode ser acometido. Em geral, a doença apresenta-se como abscesso, massa ou lesão mista, que frequentemente está fixa ao tecido subjacente, sendo confundida com um tumor. Na TC, o realce é mais frequentemente heterogêneo, e há espessamento do intestino adjacente. Podem surgir trajetos fistulosos para a parede abdominal, região perianal ou entre o intestino e outros órgãos, simulando doença inflamatória intestinal **(Cap. 351)**. Doença recorrente ou ferida ou fístula que não cicatrizam são sugestivas de actinomicose.

A infecção hepática geralmente se apresenta como um ou mais abscessos ou massas **(Fig. 200.3)**. A doença isolada presumivelmente desenvolve-se por disseminação hematogênica a partir de focos ocultos. As técnicas de imagem e percutâneas resultaram em melhora do diagnóstico e do tratamento.

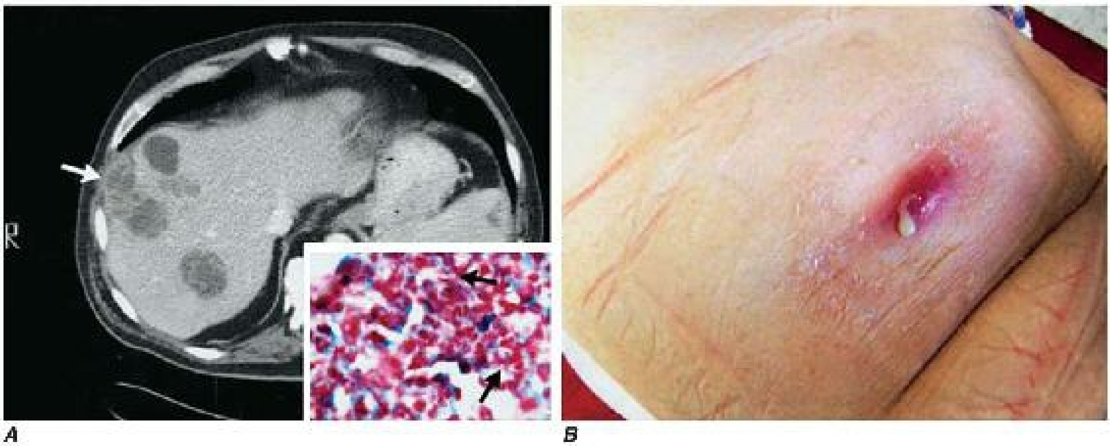

FIGURA 200.3 **Actinomicose hepático-esplênica.** ***A.*** Tomografia computadorizada mostrando múltiplos abscessos hepáticos e uma pequena lesão esplênica causada por *A. israelii*. A seta indica a extensão fora do fígado. *Detalhe:* coloração do líquido do abscesso pelo método de Gram, demonstrando bacilos Gram-positivos. ***B.*** Formação subsequente de fístula. *(Reimpressa, com permissão, de Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula. N Engl J Med 353:e16, 2005. © 2005 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)*

Todos os níveis do trato urogenital podem ser infectados. Em geral, a doença renal apresenta-se como pielonefrite e/ou abscesso renal e perinéfrico. O comprometimento da bexiga, geralmente devido à extensão da doença pélvica, pode resultar em obstrução ureteral ou fístulas para intestino, pele ou útero. Pode-se detectar o *Actinomyces* na urina com colorações e culturas apropriadas.

Doença pélvica O acometimento actinomicótico da pelve ocorre mais comumente em associação a um DIU. A presença de sintomas pélvicos, quando um DIU está no local ou foi recentemente removido, deve levar à suspeita de actinomicose. O risco, apesar de não ter sido quantificado, parece ser pequeno. A doença raramente se desenvolve quando o DIU esteve no local por menos de um ano, porém o risco aumenta com o decorrer do tempo. A actinomicose também pode manifestar-se meses após a remoção do DIU. Em geral, os sintomas são indolentes; os mais comuns consistem em febre, perda ponderal, dor abdominal e sangramento ou secreção vaginal anormal. O estágio mais precoce da doença – frequentemente endometrite – costuma progredir para massas pélvicas ou abscesso tubo-ovariano **(Fig. 200.4)**. Infelizmente, como o diagnóstico muitas vezes é tardio, pode desenvolver-se, por ocasião de sua detecção, uma “pelve congelada”, simulando uma neoplasia maligna ou endometriose. Os níveis de Ca125 podem estar elevados, contribuindo para o diagnóstico incorreto.

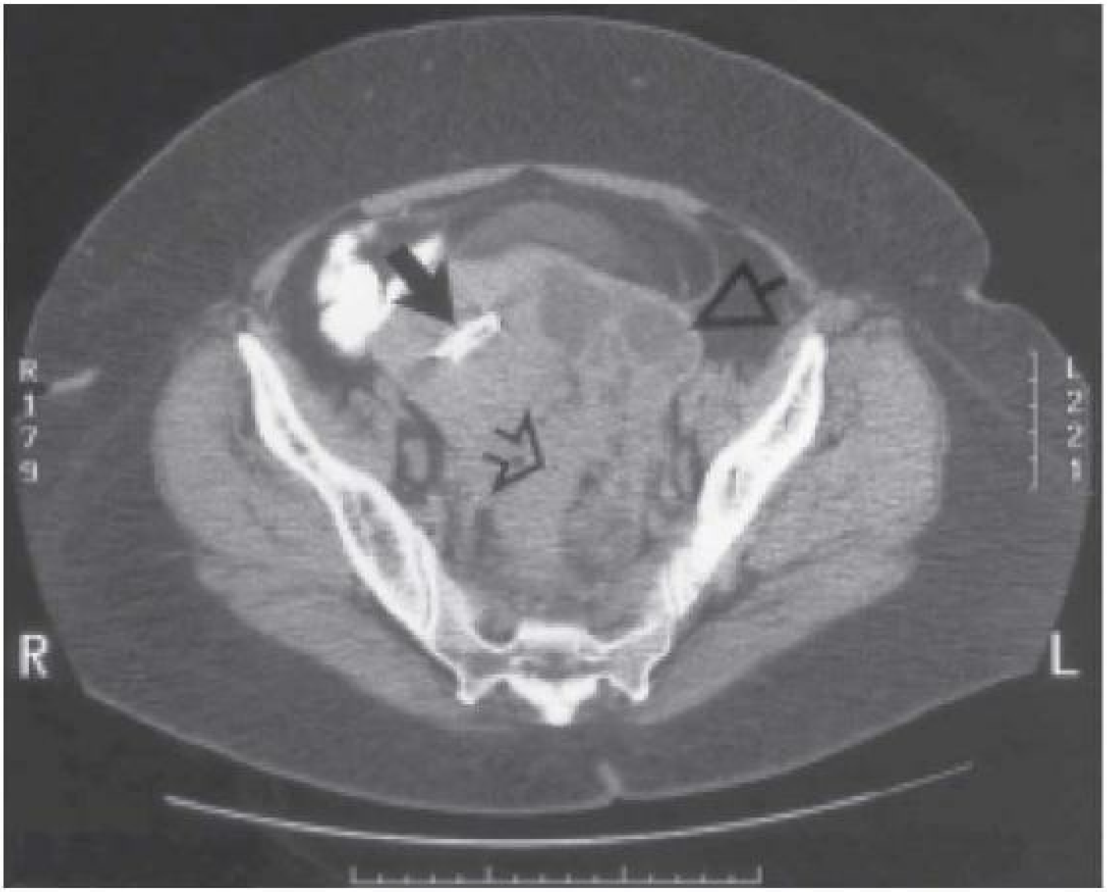

FIGURA 200.4 Tomografia computadorizada mostrando actinomicose associada a um dispositivo intrauterino contraceptivo. O dispositivo está envolto pela fibrose endometrial (*seta sólida*); também visível está a fibrose paraendometrial (*cabeça de seta vazada*) e uma área de supuração (*seta vazada*).

A identificação dos microrganismos semelhantes ao *Actinomyces* (ALOs), nos espécimes de Papanicolaou em (uma média) de 7% de mulheres que usam DIU, possui um baixo valor preditivo para o diagnóstico. Todavia, embora o risco pareça pequeno, as consequências da infecção são significativas. Por conseguinte, até que se disponha de dados mais quantitativos, parece prudente remover o DIU na presença de sintomas que não podem ser explicados, independentemente da detecção de ALOs, e – se a doença avançada for excluída – instituir um ciclo de 14 dias de tratamento empírico para uma possível actinomicose pélvica precoce. A detecção de ALO na ausência de sintomas justifica uma orientação da paciente e um rigoroso acompanhamento, mas não a remoção do DIU, a não ser que a paciente aceite um método alternativo adequado de contracepção.

Doença do sistema nervoso central A actinomicose do sistema nervoso central (SNC) é rara. É mais comum haver abscessos cerebrais únicos ou múltiplos. Em geral, o abscesso aparece na TC como uma lesão de realce anelar, com parede espessa que pode ser irregular ou nodular. Foram descritos também os achados de perfusão por ressonância magnética e espectroscopia, bem como a ocorrência de meningite, infecção dos espaços epidural ou subdural e síndrome do seio cavernoso.

Infecção musculoesquelética e dos tecidos moles A infecção actinomicótica do osso e articulações geralmente é devida à infecção do tecido mole adjacente, mas pode estar associada a trauma (p. ex., fratura da mandíbula), injeções, cirurgia, osteorradionecrose e osteonecrose por bisfosfonatos (limitada aos ossos mandibulares e maxilares) ou disseminação hematogênica. Em virtude da progressão lenta da doença, observam-se concomitantemente a ocorrência de formação de novo osso e destruição óssea. A infecção de um membro não é comum e geralmente resulta de traumatismo. Pele, tecido subcutâneo, músculos e ossos (com periostite ou osteomielite aguda ou crônica) são acometidos isoladamente ou em várias combinações. Surgem frequentemente trajetos fistulosos cutâneos.

Doença disseminada A disseminação hematogênica da doença a partir de qualquer localização raramente resulta em acometimento de múltiplos órgãos. *A. meyeri* está mais comumente envolvido. Pulmões e fígado são mais acometidos, com aparecimento de múltiplos nódulos que simulam uma neoplasia maligna disseminada. A apresentação clínica pode ser surpreendentemente indolor, tendo em vista a extensão da doença.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de actinomicose raramente é considerado. Com muita frequência, a primeira menção à actinomicose é feita pelo patologista após cirurgia extensa. Como o tratamento clínico é frequentemente suficiente para obter a cura, o desafio para o médico é considerar a possibilidade de actinomicose, diagnosticá-la de maneira menos invasiva e evitar uma cirurgia desnecessária. As manifestações clínicas e os achados radiográficos sugestivos de actinomicose foram discutidos anteriormente. É importante observar que o hipermetabolismo foi demonstrado pela tomografia por emissão de pósitron com ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) na doença actinomicótica. As aspirações e as biópsias (com ou sem orientação por TC ou ultrassonografia) estão sendo utilizadas com sucesso para obter material clínico para diagnóstico, embora possa haver necessidade de cirurgia. O diagnóstico é mais comumente estabelecido pela identificação microscópica de grânulos de enxofre (matriz *in vivo* de bactérias, fosfato de cálcio e material do hospedeiro) na secreção brônquica ou em tecidos. Em certas ocasiões, esses grânulos são identificados macroscopicamente na drenagem das fístulas ou na secreção brônquica. Embora os grânulos de enxofre sejam uma característica que define a actinomicose, são também encontrados grânulos no micetoma **(Caps. 199 e 243)** e na botriomicose (infecção bacteriana supurativa crônica de tecidos moles ou, em casos raros, de tecido visceral, que produz grumos de bactérias semelhantes a grânulos). Essas entidades podem ser facilmente diferenciadas da actinomicose por meio de exames histopatológicos e microbiológicos apropriados. A identificação microbiológica de actinomicetos é frequentemente impedida pelo tratamento antimicrobiano prévio ou pela incapacidade de efetuar culturas microbiológicas apropriadas. Para a obtenção de um resultado positivo ótimo, é obrigatório evitar-se até mesmo uma dose única de antibióticos. O isolamento primário leva normalmente 5 a 7 dias, mas pode estender-se por até 2-4 semanas. Embora não sejam rotineiramente utilizadas, a amplificação e a determinação da sequência do gene do rRNA 16S têm sido efetuadas com sucesso para aumentar a sensibilidade e a especificidade diagnósticas. Como os actinomicetos são componentes da flora normal da boca e do trato genital, a sua identificação na ausência de grânulos de enxofre, no escarro, em lavados brônquicos e em secreções cervicovaginais tem pouco valor.

TRATAMENTO ACTINOMICOSE

As decisões acerca do tratamento baseiam-se na experiência clínica coletiva dos últimos 65 anos. A actinomicose requer tratamento prolongado com altas doses de agentes antimicrobianos; os agentes antimicrobianos apropriados e aqueles considerados inadequados estão listados no **Quadro 200.1**. Supõe-se que a necessidade de tratamento intensivo decorra da pouca penetração do fármaco nas massas de paredes espessas comum nessa infecção e/ou dos próprios grânulos de enxofre, que podem representar um biofilme. Embora o tratamento precise ser individualizado, a administração intravenosa (IV) de 18 a 24 milhões de unidades de penicilina ao dia durante 2 a 6 semanas, seguida de tratamento oral com penicilina ou amoxicilina (duração total de 6-12 meses), constitui uma diretriz razoável para infecções graves e doença volumosa. A doença menos extensa, particularmente a que acomete a região orocervicofacial, pode ser curada com um ciclo mais curto. Se o tratamento se estender além da resolução da doença mensurável, o risco de recidiva – uma característica clínica dessa infecção – será minimizado; a TC e a ressonância magnética (RM) constituem, em geral, as técnicas mais sensíveis e objetivas que permitem alcançar esse objetivo. Uma abordagem semelhante é razoável para pacientes imunocomprometidos, embora tenha sido descrita a ocorrência de doença refratária em indivíduos infectados pelo HIV. Embora a função exercida pelos micróbios “associados” na actinomicose não esteja bem esclarecida, muitos isolados são patógenos legítimos, e é razoável ministrar um esquema que cubra esses microrganismos durante o período de tratamento inicial.

QUADRO 200.1 ANTIBIOTICOTERAPIA APROPRIADA E INADEQUADA PARA ACTINOMICOSE[a]

Categoria	Agente
Experiência clínica extensa bem-sucedida[b]	Penicilina: 3-4 milhões de unidades, IV, a cada 4 h[c] Amoxicilina: 500 mg, VO, a cada 6 h Eritromicina: 500-1.000 mg, IV, a cada 6 h, ou 500 mg, VO, a cada 6 h Tetraciclina: 500 mg, VO, a cada 6 h Doxiciclina: 100 mg, IV ou VO, a cada 12 h Minociclina: 100 mg, IV ou VO, a cada 12 h Clindamicina: 900 mg, IV, a cada 8 h, ou 300-450 mg, VO, a cada 6 h
Experiência clínica bem-sucedida informal	Ceftriaxona[c] Ceftizoxima Imipenem-cilastatina Piperacilina/tazobactam
Agentes que devem ser evitados	Metronidazol Aminoglicosídeos Oxacilina Dicloxacilina Cefalexina
Agentes previsivelmente eficazes com base na sua atividade *in vitro*	Moxifloxacino Vancomicina Linezolida Quinupristina/dalfopristina Ertapenem[c] Azitromicina[c]

[a] Pode ser necessária uma cobertura adicional para bactérias “associadas” concomitantes. [b] Não foram efetuadas avaliações controladas. A dose e a duração devem ser individualizadas de acordo com o hospedeiro, o local e a extensão da infecção. Como regra, é necessária uma dose parenteral máxima do antimicrobiano durante 2-6 semanas, seguida de tratamento oral, com duração total de 6-12 meses, para infecções graves e doença volumosa, enquanto um ciclo mais curto pode ser suficiente para a doença menos extensa, sobretudo na região orocervicofacial. O monitoramento do impacto da terapia com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) é aconselhável quando apropriado. [c] Esses agentes podem ser considerados para terapia parenteral doméstica; a penicilina requer uma bomba de infusão contínua. IV, intravenoso; VO, via oral.

O tratamento clínico cirúrgico combinado ainda é defendido em alguns registros. Todavia, um volume crescente de literatura sustenta, hoje, uma tentativa inicial de cura com tratamento clínico apenas, mesmo na presença de doença extensa. A TC e a RM devem ser utilizadas para monitorar a resposta ao tratamento. Na maioria dos casos, pode-se evitar a cirurgia ou pode-se efetuar um procedimento menos extenso. Essa conduta é particularmente valiosa para preservar órgãos críticos, como bexiga ou órgãos reprodutores em mulheres de idade fértil. Para um abscesso bem definido, a drenagem percutânea em associação com o tratamento clínico constitui uma abordagem razoável. Quando uma área crítica está acometida (p. ex., espaço epidural, SNC), quando há hemoptise significativa ou quando o tratamento clínico adequado falha, a intervenção cirúrgica pode ser apropriada. Na ausência de dados favoráveis, a combinação de um ciclo prolongado de tratamento antimicrobiano e ressecção – pelo menos de osso necrótico para osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos (ONMAB) – é uma conduta razoável.

DOENÇA DE WHIPPLE

A doença de Whipple, uma infecção crônica de múltiplos órgãos causada por *Tropheryma whipplei*, foi descrita pela primeira vez em 1907. A crença de que a doença de Whipple é uma infecção foi sustentada por observações na sua responsividade ao tratamento antimicrobiano na década de 1950 e na identificação de bacilos via microscopia eletrônica em amostras de biópsia do intestino delgado nos anos 1960. Essa hipótese foi finalmente confirmada por amplificação e sequenciamento de um fragmento gerado por reação em cadeia da polimerase (PCR) do rRNA 16S parcial a partir do tecido duodenal em 1991. O cultivo bem-sucedido subsequente de *T. whipplei* permitiu a sequência completa do genoma e o desenvolvimento de testes diagnósticos adicionais. O desenvolvimento de diagnósticos baseados em PCR ampliou nossa compreensão de epidemiologia e das síndromes clínicas atribuídas ao *T. whipplei*. A exposição ao *T. whipplei,* que parece ser mais comum do que se pensava, pode ser seguida por carreadores assintomáticos, doença aguda ou infecção crônica. A infecção crônica (doença de Whipple) é um desenvolvimento raro após exposição. A doença de Whipple “clássica” é manifestada por uma combinação de artralgias/artrite, perda ponderal, diarreia crônica, dor abdominal e febre; embora menos comum, o envolvimento de outros locais que não o trato gastrintestinal é documentado. A infecção aguda e a doença crônica na ausência de envolvimento intestinal (ver “Infecção isolada”, adiante) são descritas com frequência aumentada. Visto que a doença de Whipple não tratada é muitas vezes fatal e o diagnóstico tardio pode levar a lesão irreparável nos órgãos (p. ex., no SNC), o conhecimento do quadro clínico da doença de Whipple deve ser considerado, e uma estratégia diagnóstica apropriada é fundamental.

AGENTE ETIOLÓGICO

O *T. whipplei* é um bacilo Gram-positivo de coloração fraca. Os dados da sequência genômica revelaram que o microrganismo tem um cromossomo pequeno (< 1-megabase), com muitos trajetos biossintéticos ausentes ou incompletos. Esse achado é consistente com um patógeno intracelular dependente do hospedeiro ou um patógeno que requer um ambiente extracelular nutricionalmente rico. Um esquema de genótipos baseado em uma região variável revelou mais de 70 genótipos (GTs) até hoje. Os GTs 1 e 3 são os mais relatados, mas todos os GTs parecem ser capazes de causar síndromes clínicas similares.

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Whipple é rara, porém tem sido cada vez mais reconhecida desde o advento das ferramentas diagnósticas com base na PCR. Ela ocorre em todas as partes do planeta, com uma incidência atualmente estimada em 1 caso por milhão de pacientes-ano. Estudos de soroprevalência indicam que cerca de 50% dos europeus ocidentais e cerca de 75% dos africanos de comunidades rurais do Senegal tenham sido expostos ao *T. whipplei*. Observou-se uma predileção pela doença crônica em homens brancos de meia-idade. Os homens são infectados 5 a 8 vezes mais do que as mulheres. Até o momento, não foi demonstrado nenhum reservatório animal ou ambiental. Todavia, o organismo foi identificado pela PCR na água de esgoto e nas fezes humanas. Os trabalhadores com exposição direta à água de esgoto provavelmente são mais colonizados do que os controles, um padrão sugestivo de disseminação fecal-oral. Dados recentes sustentam a disseminação oral-oral ou fecal-oral entre os membros da família. Além disso, o desenvolvimento de pneumonia aguda por *T. whipplei* em crianças eleva a possibilidade de transmissão por gotículas ou pelo ar.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Uma vez que as taxas de exposição ao *T. whipplei* parecem ser muito mais altas (p. ex., cerca de 50% na Europa Ocidental, como afirmado anteriormente) do que as taxas do desenvolvimento da doença crônica (0,00001%), formulou-se a hipótese de que os indivíduos cronicamente afetados possuam uma anormalidade de defesa de hospedeiro sutil que não os coloca em risco de infecção por não-*T. whipplei*. Os alelos HLA DRB1*13 e DQB1*06 podem estar associados a um aumento no risco de infecção. A infecção crônica resulta em um estado geral de imunossupressão caracterizada por baixas contagens celulares de CD4+T, altos níveis de produção de interleucina 10, aumento na atividade das células reguladoras T, ativação alternativa de macrófagos com diminuição da atividade antimicrobiana (polarização de M2) resultando em apoptose e também pelo desenvolvimento atenuado de célula T específicas para *T. whipplei*. O tratamento com glicocorticoide e terapia com fator de necrose antitumoral α parece acelerar a progressão da doença. Recentemente, indivíduos infectados por HIV assintomáticos foram considerados como tendo níveis de sequência de *T. whipplei* do lavado broncoalveolar (LBA) significativamente mais altos do que os indivíduos não infectados por HIV, e esses níveis diminuíram com a terapia antirretroviral. Uma fraca resposta humoral, talvez devido à glicosilação bacteriana em pacientes com a doença crônica, parece diferenciar as pessoas que eliminam o bacilo dos portadores assintomáticos. No início da infecção crônica, a importância relativa da base genética do hospedeiro *versus* a modulação da resposta do hospedeiro pelo *T. whipplei* é desconhecida.

O *T. whipplei* possui um tropismo para células mieloides, as quais ele invade e nas quais pode evitar ser exterminado. A infiltração do tecido infectado por grandes quantidades de macrófagos espumosos é um achado característico. No intestino, os vilos são achatados e largos com vasos linfáticos dilatados. O envolvimento do tecido linfático ou hepático pode se manifestar como granulomas não caseosos semelhantes ao sarcoide.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Colonização assintomática/disseminação Estudos usando PCR detectaram a sequência de *T. whipplei* nas fezes, na saliva, no tecido duodenal e (raramente) no sangue na ausência de sintomas. Embora as taxas de prevalência ainda estejam sendo definidas, nos países da Europa Ocidental, a detecção na saliva (0,2%) é menos comum do que nas fezes (1-11%) e parece ocorrer somente com a disseminação fecal concomitante. A prevalência de disseminação fecal é elevada em indivíduos com exposição à água de esgoto (12-26%). Contudo, em zonas rurais do Senegal, 44% das crianças com idades entre 2 e 10 anos tiveram *T. whipplei* detectado nas amostras fecais. A duração da disseminação nesses locais ainda está sendo examinada, mas pode ser de pelo menos um ano. Não se sabe com que frequência o estado do portador está associado à infecção aguda, mas a evolução para a doença crônica é incomum. Cargas bacterianas são mais leves na disseminação assintomática do que na doença ativa.

Infecção aguda O *T. whipplei* é implicado como uma causa de gastrenterite aguda nas crianças. Ele também foi detectado via PCR no sangue de 6,4% dos pacientes febris (principalmente crianças) de duas vilas no Senegal, muitas vezes com tosse e rinorreia concomitantes. Além disso, o *T. whipplei* está implicado como uma causa de pneumonia aguda nos Estados Unidos e França. Esses dados sugerem que a aquisição primária pode resultar em infecção pulmonar ou intestinal sintomática, a qual pode ser mais comum do que se imagina e apenas raramente resulta em doença crônica.

Infecção crônica • ***DOENÇA DE WHIPPLE "CLÁSSICA"*** A chamada doença de Whipple clássica foi a síndrome clínica reconhecida inicialmente, com consequente identificação de *T. whipplei*. Essa infecção crônica é definida pelo envolvimento do duodeno e/ou do jejuno que se desenvolve com o passar dos anos. Na maioria das pessoas, a fase inicial da doença se manifesta primariamente como artrite soronegativa ou oligo ou poliartralgias destrutivas migratórias. Espondilite, sacroiliíte e infecção da prótese do quadril também foram descritas. Esse estágio inicial é com frequência confundido com uma variedade de distúrbios reumatológicos e dura em média 6 a 8 anos antes que os sintomas gastrintestinais iniciem. O tratamento da artrite inflamatória presumida com agentes imunossupressores (p. ex., glicocorticoides, antagonistas do fator de necrose tumoral α) pode acelerar a progressão do processo da doença. Alternativamente, a terapia antimicrobiana usada para outra indicação pode reduzir os sintomas. Na verdade, a modulação dos sintomas nesses ambientes deve instigar a consideração da doença de Whipple. Os sintomas intestinais que se desenvolvem na maioria dos casos são caracterizados por diarreia com perda de peso e podem estar associados a febre e dor abdominal. O diagnóstico mal direcionado pode ser causado pela coinfecção com *Giardia lamblia,* que ocasionalmente é identificada. Perda sanguínea gastrintestinal oculta, hepatoesplenomegalia e ascite são menos comuns. Anemia e hipereosinofilia podem ser detectadas. Testes para anticorpo antinúcleo e fator reumatoide em geral são negativos. O achado mais comum na TC abdominal é linfadenopatia mesentérica e/ou retroperitoneal. A observação endoscópica ou por cápsula de vídeo de mucosa amarelada, pálida ou desgrenhada com eritema ou ulceração após a primeira porção do duodeno sugere doença de Whipple **(Fig. 200.5)**. Além da doença reumatológica e intestinal proximal, as doenças neurológica (6-63%), cardíaca (17-55%), pulmonar (10-40%), linfática (10%), ocular (5-10%) dermatológica (1-5%) e (em raras ocasiões) em outros locais estão invariavelmente envolvidas na doença de Whipple clássica.

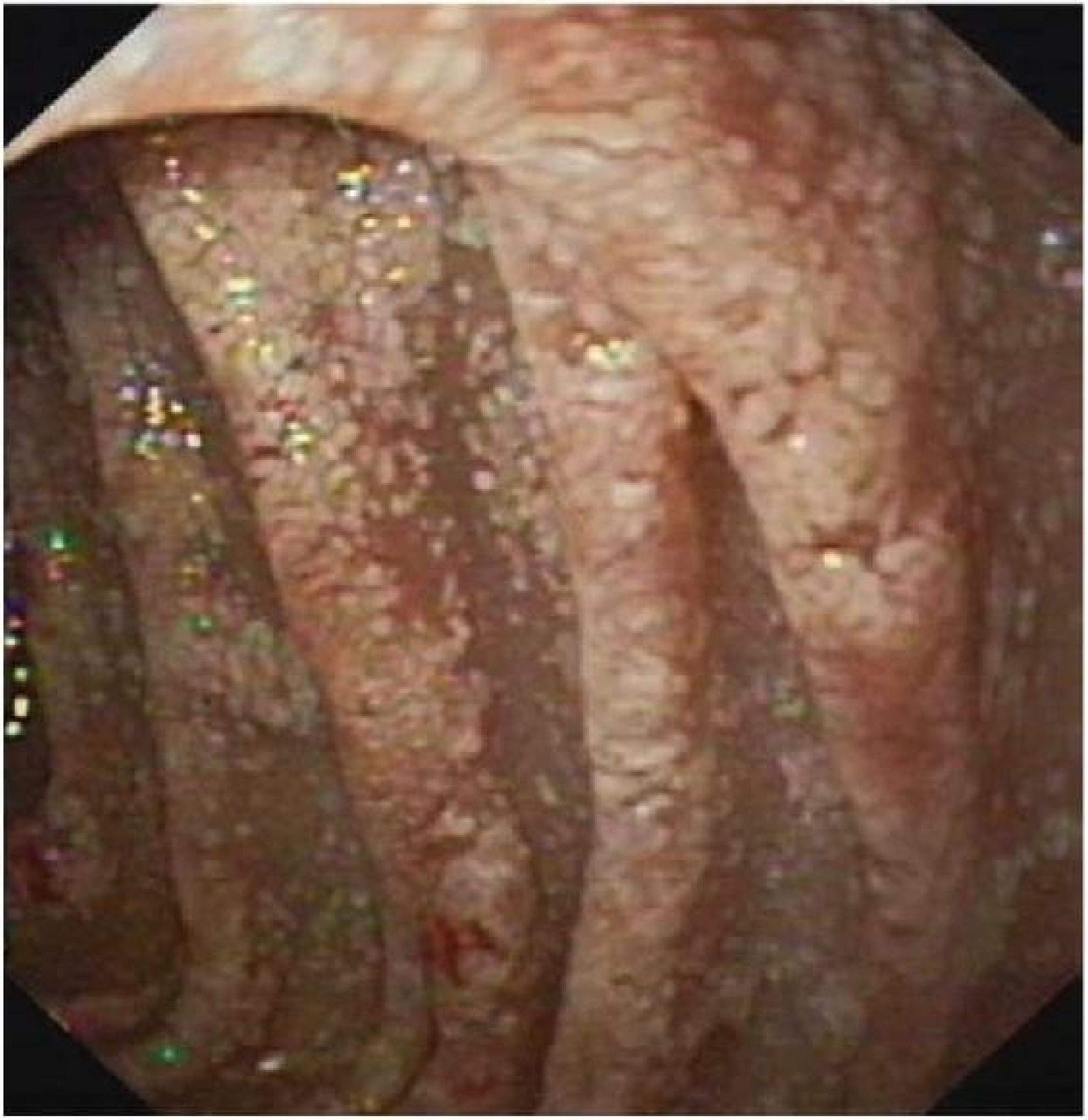

FIGURA 200.5 Visão endoscópica da mucosa jejunal demonstrando uma mucosa espessa, granular e "pontos brancos" devido aos vasos linfáticos dilatados. *(Reimpressa, com permissão, de J Bureš et al: Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. Gastroenterol Res Pract, 2013. http://dx.doi.org/10.1155/2013/478349.)*

Doença neurológica O envolvimento neurológico assintomático da doença de Whipple foi documentado pela detecção com base na PCR no líquido cerebrospinal (LCS). Uma variedade de manifestações neurológicas foi relatada, as mais comuns sendo mudanças cognitivas avançando para demência; distúrbios de personalidade, humor e nos ciclos do sono; envolvimento hipotalâmico e oftalmoplegia supranuclear. Além dessa última, manifestações neuro-oftalmológicas da doença de Whipple incluem paralisia supranuclear do olhar fixo, miorritmia oculomastigatória e oculofacial (altamente sugestiva da condição), nistagmo e neurite retrobulbar. Apresentações neurológicas focais (dependentes do local da lesão), convulsões, ataxia, meningite, encefalite, hidrocefalia, mielopatia e polineuropatia distal também foram descritos. Sequelas neurológicas ocorrem com a doença no SNC e o risco de mortalidade é significativo.

Os resultados da RM podem ser normais. As lesões identificadas (solitárias ou multifocais) são geralmente hiperintensas em T2 e recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) e podem ser intensificadas com gadolínio. Os achados consistem em uma miríade e não são diagnósticos, mas o sistema límbico geralmente está envolvido. A FDG-PET pode revelar captação aumentada. A análise de LCS pode ser normal; leucocitose (geralmente de predominância de linfócito) e uma elevada concentração de proteína são comuns. Um nível de glicose de LCS elevado foi relatado.

Doença cardíaca A endocardite, cada vez mais reconhecida na doença de Whipple, apresenta-se como infecção de cultura negativa e/ou insuficiência cardíaca congestiva; raramente ocorre hipotensão. Eventos de embolia ou arritmias variadas também podem ser observados. Frequentemente não há febre, e os critérios clínicos de Duke raramente são satisfeitos. As vegetações são identificadas pela ecocardiografia em 50-75% dos casos. Todas as valvas, isoladas ou em combinação, podem ser afetadas; as mais envolvidas são as valvas aórtica e mitral. A doença valvar preexistente é encontrada em apenas uma minoria dos casos, embora a infecção de valvas biprotéticas tenha sido descrita. A doença mural, do miocárdio ou pericárdio também ocorre isolada ou em combinação com o envolvimento valvar. A pericardite constritiva não se desenvolve com frequência.

Doença pulmonar Observa-se uma combinação de doença intersticial, nódulos, infiltrados parenquimais e efusão pleural. O significado clínico de *T. whipplei* dominando as leituras sequenciais no lavado broncoalveolar de indivíduos infectados por HIV não está resolvido.

Doença linfática A linfadenopatia mesentérica e a retroperitoneal são comuns na doença intestinal, e a adenopatia do mediastino pode estar associada a infecção pulmonar. A adenopatia periférica é menos comum.

Doença ocular (não neuro-oftalmológica) A uveíte é a forma mais comum de doença ocular, geralmente se apresentando como uma mudança na visão ou "flutuadores oculares ". Uveíte anterior (câmara anterior), intermediária (vítreo) e posterior (retina/coróidea) podem ocorrer sozinhas ou em combinação. A doença de Whipple ocular aguda ou crônica foi descrita em associação com o uso de glicocorticoide local ou sistêmico; a sua detecção nesse cenário faz surgir a possibilidade de que a doença assintomática ou subclínica tenha sido desmascarada. Ceratite e queratopatia cristalina também foram relatadas. Os pacientes podem ser erroneamente diagnosticados com sarcoide ou doença de Behçet antes do reconhecimento da doença de Whipple.

Doença dermatológica A hiperpigmentação da pele, em particular em áreas expostas à luz na ausência de disfunção suprarrenal, deve sugerir a doença de Whipple. Uma variedade de outras manifestações cutâneas foi descrita, incluindo lesões maculares eritematosas, púrpura não trombocitopênica, nódulos subcutâneos e hiperceratose.

Locais variados Envolvimento da tireoide, renal, testicular, epididimal, da vesícula biliar, do músculo esquelético e da medula óssea foram todos descritos. Na verdade, quase todo órgão pode estar envolvido na doença de Whipple clássica, com frequência variada, combinações variadas e uma miríade de sinais e sintomas. Como resultado, a doença de Whipple deve ser considerada no cenário de um processo multissistêmico crônico. Apesar de sua raridade, a combinação de doença reumatológica e intestinal com perda de peso com ou sem envolvimento neurológico ou cardíaco, autoriza o aumento das suspeitas.

INFECÇÃO ISOLADA Essa entidade foi definida como uma infecção na ausência de sintomas intestinais, embora uma ocasional biópsia do intestino delgado possa ser, neste cenário, positiva na PCR. A "infecção isolada" é um termo impróprio, visto que os locais não intestinais múltiplos de infecção por *T. whipplei* não são incomuns. A infecção nos mesmos locais não intestinais (simples ou múltiplos) que estão variavelmente envolvidos na doença de Whipple clássica pode se apresentar como "infecção isolada". Endocardite, doença neurológica, uveíte, manifestações reumatológicas e envolvimento pulmonar são mais descritos. Os sinais e sintomas são aqueles descritos para a infecção por *T. whipplei* desses locais na doença de Whipple clássica. Com o avanço das capacidades diagnósticas com base na PCR, a infecção por

T. whipplei sem envolvimento intestinal concomitante (do qual a endocardite é o melhor exemplo) provavelmente será diagnosticada com cada vez mais frequência.

NOVA INFECÇÃO/DOENÇA RECORRENTE/SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SIRI) Foi sugerido que, se um defeito imune subjacente do hospedeiro colocar o indivíduo em risco de infecção crônica, então, essa pessoa pode correr risco de nova infecção devido à exposição ocupacional ou contato com membros da família que estão assintomaticamente colonizados. Um caso de recidiva aparente que foi devido a um genótipo diferente sustenta essa afirmação.

Os esquemas e durações de tratamento ideais ainda estão sendo definidos. Contudo, está claro, especialmente no cenário da doença no SNC oculta ou evidente, de que o tratamento com tetraciclina oral ou sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) isolado pode resultar em recidiva da doença.

Assim como nos pacientes tratados para HIV ou doença micobacteriana, a SIRI tem sido descrita em pacientes tratados para infecção por *T. whipplei*. A terapia prévia com imunossupressores aumenta a probabilidade de SIRI, na qual a inflamação recorre após uma resposta clínica inicial ao tratamento e perda de detecção por PCR do *T. whipplei*. As manifestações incluem febre, artrite, lesões cutâneas, pleurite, uveíte e inflamação orbital e periorbital.

DIAGNÓSTICO

Considerar a infecção por *T. whipplei* e garantir que os testes apropriados sejam feitos são os passos cruciais na realização do diagnóstico, que, de outra maneira, provavelmente seria despercebido. A apresentação clínica em parte irá ditar quais espécimes clínicas têm mais probabilidade de permitir o diagnóstico. Na presença (e talvez na ausência) de sintomas gastrintestinais, as biópsias de duodeno pós-bulbar devem ser feitas. Como regra geral, a produção diagnóstica é maior para espécimes teciduais do que para líquidos corporais. A biópsia da pele de aparência normal pode detectar o *T. whipplei* no cenário da doença de Whipple clássica e servir como um meio minimamente invasivo para estabelecer o diagnóstico. Não é certo se o LCS deve ser obtido na ausência de sintomas do SNC, mas sua coleta deve ser considerada: o SNC é o local mais comum de recidiva, e, assim, a informação obtida com o exame do LCS pode influenciar no plano do esquema de tratamento.

O desenvolvimento e a implementação do diagnóstico com base na PCR têm aumentado significativamente a sensibilidade e a especificidade da identificação do *T. whipplei*. A PCR pode ser aplicada aos tecidos afetados (fixos e não fixos) e a vários líquidos corporais (p. ex., LCS; humor aquoso ou vítreo; líquido articular, do pericárdio ou pleural; lavado broncoalveolar; sangue; fezes). Em alguns cenários clínicos, um ensaio bacteriano de rRNA 16S genérico combinado com sequenciamento de PCR pode ser usado para detectar e identificar a sequência do *T. whipplei*. O delineamento da sequência genômica do *T. whipplei* tem permitido o desenvolvimento e a ampla disponibilidade de ensaios com base na PCR mais sensíveis e específicos. A interpretação da abordagem diagnóstica com base na PCR deve levar em consideração limitações, como resultados falso-positivos devidos à contaminação de amostra e resultados falso-negativos devido à carga do organismo, qualidade da amostra e extração inadequada de DNA.

O diagnóstico da doença de Whipple clássica foi originalmente baseado em achados histológicos nos espécimes de biópsia intestinal, e esse procedimento diagnóstico permanece importante. A infiltração da lâmina própria com macrófagos contendo inclusões (representando bactérias ingeridas) que são positivos na coloração do ácido periódico de Schiff (PAS) e resistente à doença é observada. Contudo, o PAS é não específico, produzindo igualmente resultados com micobactérias (que podem ser diferenciadas com coloração de Ziehl-Neelsen), *Rhodococcus equi*, *Bacillus cereus*, espécies de *Corynebacterium*, e espécies de *Histoplasma*. O *T. whipplei* também pode ser detectado com coloração de prata, Brown-Brenn (fracamente positivo) ou laranja de acridina, e não é corado por calcoflúor. A coloração de outros tecidos (p. ex., aspirações oculares) para inclusões PAS-positivas nos macrófagos pode ser usada para identificar a parede celular trilaminar de *T. whipplei*.

Quando disponível, a imuno-histoquímica possui especificidade e sensibilidade maiores que a coloração do PAS e pode ser feita em um tecido fixado arquivado. O *T. whipplei* tem recebido culturas bem-sucedidas de sangue, LCS, líquido sinovial, lavado broncoalveolar, tecido valvar, tecido duodenal, músculo esquelético e linfonodos, mas a cultura não é prática, visto que leva meses para se obter um resultado positivo. Da mesma forma, a sorologia é de limitado valor para o diagnóstico da doença de Whipple porque a prevalência da exposição é muito maior do que aquela do desenvolvimento crônico, e a resposta de anticorpo a *T. whipplei* parece estar diminuída no estado da doença.

Embora a detecção histológica ou citológica do *T. whipplei* seja menos específica e sensível do que a PCR, um resultado positivo é fortemente sustentado dentro do contexto clínico adequado e é definitivo quando combinado com um teste mais específico (p. ex., PCR, imuno-histoquímica).

TRATAMENTO DOENÇA DE WHIPPLE

Há o surgimento de dados sobre o tratamento, mas persistem questões sobre o esquema e a duração ideais, o que pode depender do local da infecção (p. ex., SNC e valva cardíaca). O tratamento adequado geralmente resulta em uma rápida e por vezes importante resposta clínica (p. ex., na doença do SNC). A manutenção de uma resposta duradoura tem sido mais desafiadora.

As taxas de recidiva, em particular da doença do SNC, foram inaceitáveis com tetraciclina oral ou monoterapia por SMX-TMP. A sequência de dados indica agora que o TMP não é ativo contra o *T. whipplei* devido à ausência de di-hidrofolato redutase, mas esse fármaco foi extensivamente usado antes de esse fato ter sido descoberto. Essa informação propiciou um ensaio controlado randomizado em 40 pacientes, os quais receberam ceftriaxona (2 g, intravenoso [IV], a cada 24 h) ou meropenem (1 g, IV, a cada 8 h) durante duas semanas, seguidos de SMX-TMP (160/800 mg) duas vezes por dia, durante um ano. A eficácia desses esquemas foi espetacular. A única ocorrência de falha da terapia – em um caso de infecção do SNC assintomática que não foi erradicada por qualquer esquema – foi subsequentemente curada com minociclina oral e cloroquina (250 mg/dia, após uma dose de ataque). Um ensaio de acompanhamento relatou eficácia similar com um esquema de ceftriaxona (2 g, IV, a cada 24 h) durante duas semanas, seguida por SMX-TMP durante três meses. Um aspecto nesses ensaios foi que as doses para o SNC – e talvez também a duração do tratamento com ceftriaxona e meropenem – não foram ideais. Além disso, os investigadores têm especulado que os esquemas orais com maior penetração no SNC, como a sulfadiazina (2-4 g/dia, em 3 ou 4 doses divididas) e/ou doxiciclina ou minociclina (200 mg/dia, em duas doses divididas) mais hidroxicloroquina (200 mg, três vezes ao dia, para elevar o pH do fagossomo e aumentar a atividade do fármaco *in vitro*), pode tornar desnecessária a fase parenteral do tratamento, visto que uma falha na terapia para a doença no SNC foi curada com um esquema similar. Outro ponto de preocupação é o desenvolvimento potencial de resistência às sulfonamidas. Por fim, não é certo se a sulfa oral ou os esquemas baseados em tetraciclina serão suficientes para a endocardite. Até que se tenha disponibilidade de mais dados, parece prudente – pelo menos na doença do SNC assintomática/sintomática ou infecção cardíaca – administrar doses otimizadas para o SNC de ceftriaxona IV (2 g, a cada 12 h) ou meropenem (2 g, a cada 8 h) por pelo menos duas semanas, seguidos por doxiciclina oral ou minociclina mais hidroxicloroquina por pelo menos um ano, se tolerado. Embora não existam dados sobre o uso de PCR para orientar a terapia, parece razoável que continuar a detecção do *T. whipplei* pela PCR, especialmente no LCS, deve ditar pelo menos a continuação da terapia e talvez a consideração de um esquema alternativo.

Foi descrita a ocorrência de uma reação de Jarisch-Herxheimer dentro de 24 horas a partir do início do tratamento, com uma rápida resolução. O acréscimo de glicocorticoides pode ser benéfico no manejo da SIRI nitidamente documentada.

Dados sobre aspectos do tratamento específicos do local são ainda muito limitados. Relatos empíricos descrevem o tratamento bem-sucedido da uveíte com SMX-TMP oral com ou sem rifampicina, ao passo que o tratamento com tetraciclina isolada resultou em recidiva. Embora tenha sido registrado um papel para a terapia intraocular adjunta, os dados sobre esse ponto não são conclusivos. A cirurgia pode ser necessária no cenário da endocardite com disfunção significativa da valva; contudo, o pronto reconhecimento pode resultar em cura com manejo clínico isolado. Embora dados sobre o tratamento de infecção associada a corpos estranhos seja praticamente inexistente, o tratamento clínico para uma infecção do quadril protético foi aparentemente bem-sucedido; contudo, o acompanhamento foi limitado.

Independentemente do esquema terapêutico empregado, um esforço para garantir a obediência e o acompanhamento próximo para uma potencial recidiva (ou talvez nova infecção), que pode ocorrer muitos anos após uma aparente cura, irá maximizar as chances de um bom desfecho.

201

Infecções causadas por microrganismos anaeróbios mistos

Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

Os anaeróbios compreendem a classe predominante de bactérias da microbiota humana (antigamente denominada de “flora humana normal”), que se situa sobre as membranas mucosas e predomina em muitos processos infecciosos, em particular naqueles que surgem das superfícies das mucosas. Esses organismos geralmente causam doença subsequente à ruptura das barreiras mucosas e a translocação da microbiota para locais normalmente estéreis. As infecções que resultam da contaminação pela microbiota são geralmente polimicrobianas e envolvem bactérias aeróbias e anaeróbias. Contudo, as dificuldades encontradas no manuseio dos espécimes nas quais os anaeróbios podem ser importantes e os desafios técnicos vinculados no cultivo e identificação desses organismos em laboratórios de microbiologia clínica continuam a deixar a etiologia anaeróbia de um processo infeccioso, em muitos casos, sem comprovação. Portanto, uma compreensão dos tipos de infecções nas quais os anaeróbios podem ter um papel é crucial na seleção das ferramentas microbiológicas apropriadas para identificar os organismos nos espécimes clínicos e na escolha do tratamento mais apropriado, incluindo antibióticos e drenagem cirúrgica ou desbridamento do local infectado.

Este capítulo se foca nas infecções causadas pelas bactérias anaeróbias não esporulantes. Ele não trata das síndromes e infecções clostridiais, que são abordadas em outra seção **(Caps. 161 e 179)**.

DEFINIÇÕES

As *bactérias anaeróbias* são microrganismos que necessitam de uma tensão reduzida de oxigênio para o seu crescimento, não conseguindo crescer na superfície de meios sólidos com CO_2 a 10% no ar. (Por outro lado, as *bactérias microaerófilas* podem crescer em atmosfera com CO_2 a 10% no ar ou em condições anaeróbias ou aeróbias, embora cresçam melhor na presença de apenas uma pequena quantidade de oxigênio atmosférico, enquanto as *bactérias facultativas* podem crescer na presença ou ausência de ar.) Os anaeróbios mais clinicamente relevantes, como *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica* e *Fusobacterium nucleatum* são relativamente aerotolerantes. Embora eles possam sobreviver por períodos prolongados na presença de até 2-8% de oxigênio, geralmente não se multiplicam nesse ambiente. Um número muito menor de bactérias anaeróbias (que também fazem parte da flora normal) morre após breve contato com o oxigênio mesmo em baixas concentrações.

ANAERÓBIOS DA MICROBIOTA HUMANA

A maioria das superfícies mucocutâneas abriga uma rica microbiota composta de bactérias aeróbias e anaeróbias. Essas superfícies são dominadas por bactérias anaeróbias que, muitas vezes, respondem por 99,0-99,9% das bactérias cultiváveis e variam em concentração de 10^9/mL na saliva para 10^{12}/mL na raspagem gengival e no cólon. É interessante observar que os anaeróbios habitam muitas áreas do corpo que são expostas ao ar: pele, nariz, boca e garganta. Os anaeróbios residem em porções desses locais que são relativamente bem protegidas do oxigênio, como sulcos gengivais. Novas tecnologias baseadas na análise de DNA microbiano têm expandido o conhecimento dessas populações bacterianas. Por exemplo, em uma análise de 13.555 sequências de genes de RNA ribossômicos procariotos do cólon, a maioria das bactérias identificadas foi considerada como microrganismos novos e não cultivados. Dois imensos projetos com base nessas novas tecnologias, o Human Microbiome Project, apoiado pelo U.S. National Institutes of Health, e o MetaHIT, financiado pela European Commission, visam caracterizar a microbiota normal de indivíduos saudáveis.

Os principais reservatórios dessas bactérias são a boca, o trato gastrintestinal inferior, a pele e o trato genital feminino **(Quadro 201.1)**. Na cavidade bucal, a relação entre bactérias anaeróbias e aeróbias varia de 1:1 na superfície de um dente até 1.000:1 no sulco gengival. As espécies *Prevotella* e *Porphyromonas* compreendem grande parte da microbiota anaeróbia oral natural. *Fusobacterium* e *Bacteroides* (grupo não *B. fragilis*) estão presentes em números menores. As bactérias anaeróbias não são encontradas em número apreciáveis no estômago normal e no intestino delgado superior. No íleo distal, a microbiota começa a se assemelhar àquela do cólon. No cólon, a proporção de anaeróbios aumenta significativamente, assim como a contagem total de bactérias; por exemplo, existem 10^{11}-10^{12} organismos/g de fezes, e > 99% deles são anaeróbios, com uma relação entre anaeróbios e aeróbios de cerca de 1.000:1. Os anaeróbios predominantes no intestino humano pertencem aos filos Bacteroidetes e Firmicutes e incluem um número de espécies de *Bacteroides* (p. ex., membros do grupo *B. fragilis,* como *B.fragilis. B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis* e *Parabacteroides distasonis*), bem como espécies clostridiais, peptostreptococos e fusobacterianas. No trato genital feminino, há cerca de 10^9 organismos por mililitro de secreções, com uma relação entre anaeróbios e aeróbios de 1:1 a 10:1. Os anaeróbios predominantes no trato genital feminino são *Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium,* *Clostridium* e as espécies de *Lactobacillus* anaeróbios. A microbiota da pele também contém anaeróbios, sendo as espécies predominantes o *Propionibacterium acnes* e, em números mais baixos, outras espécies de propioniobactérias e peptostreptococos.

QUADRO 201.1 MICROBIOTA HUMANA ANAERÓBIA: VISÃO GERAL

Local anatômico	Bactérias totais[a]	Relação anaeróbios/aeróbios	Patógenos potenciais
Cavidade oral			
Saliva	10^8-10^9	1:1	*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melaninogenica*, grupo da *Prevotella oralis*, grupo do *Bacteroides ureolyticus*, *Peptostreptococcus* spp.
Superfície dos dentes	10^{10}-10^{11}	1:1	
Sulcos gengivais	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Trato gastrintestinal			
Estômago	0-10^5	1:1	*Bacteroides* spp. (principalmente membros do grupo do *B. fragilis*), *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
Jejuno/íleo	10^4-10^7	1:1	
Íleo terminal e cólon	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Trato genital feminino	10^7-10^9	10:1	*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella bivia*

[a] Por grama ou mililitro.

As bactérias comensais em geral e os anaeróbios comensais em particular estiveram implicados como mediadores cruciais das funções fisiológicas, metabólicas e imunológicas do hospedeiro mamífero. Um dos papéis mais importantes que os anaeróbios desempenham como componentes da microbiota colônica normal é a resistência à colonização, na qual sua presença interfere efetivamente na colonização por espécies bacterianas patogênicas potencializadas através de depleção de oxigênio e nutrientes, da produção de enzimas e produtos finais tóxicos e da modulação da resposta imune inata intestinal. Por exemplo, o *B. thetaiotaomicron* estimula as células de Paneth a produzir RegIIIγ, uma lecitina bactericida que pode resultar em morte das bactérias Gram-positivas. A microbiota colônica normal desempenha um importante papel na proteção contra diarreia ou colite associadas ao *Clostridium difficile,* uma doença potencialmente fatal mediada por toxina que ocorre quando os esporos de *C. difficile* no cólon se transformam em formas vegetativas produtoras de toxina após a eliminação por antibiótico de componentes cruciais da microbiota colônica competidora.

Os *Bacteroides* e outras bactérias intestinais fermentam carboidratos e produzem ácidos graxos voláteis que são reabsorvidos e usados pelo hospedeiro como fonte de energia. A microbiota intestinal anaeróbia é responsável pela produção de produtos secretados que promovem a saúde humana (p. ex., vitamina K e ácidos da bile úteis na absorção de gordura e regulação do colesterol).

Além disso, a microbiota intestinal anaeróbia influencia o desenvolvimento de uma mucosa intacta e de tecido linfoide associado à mucosa. A colonização de camundongos livres de germes com uma espécie simples, *B. thetaiotaomicron,* afeta a expressão de vários genes hospedeiros e corrige as deficiências da captação de nutrientes, metabolismo, angiogênese, função da barreira da mucosa e desenvolvimento do sistema nervoso entérico. O fator de simbiose do polissacarídeo A (PSA) do *B. fragilis* influencia o desenvolvimento e a função normais do sistema imune mamífero e protege os camundongos contra a colite em um modelo de doença inflamatória intestinal. Foi igualmente demonstrado que o PSA pode conferir proteção de modo profilático e terapêutico, restringindo processos inflamatórios em um local extraintestinal (o sistema nervoso central [SNC]) e melhorando a doença em um modelo murino de esclerose múltipla. Os anaeróbios podem estimular populações de linfócitos específicas do intestino grosso e delgado e pode influenciar o equilíbrio imunológico (incluindo equilíbrio de T_H1/T_H2), bem como o número de células T_H17 e T regulatórias em tecidos do trato digestivo.

Claramente, a microbiota do trato digestivo confere muitos benefícios, e sua desregulação pode desempenhar um papel na patogênese da doença caracterizada por inflamação e respostas imunes anormais, como doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, esclerose múltipla, asma e diabetes tipo 1. Além disso, a microbiota do trato digestivo tem sido associada a obesidade e síndrome metabólica. Também foi sugerida uma interessante associação entre determinados micróbios encontrada na microbiota e a produção de testosterona.

ETIOLOGIA

Milhares de espécies de bactérias anaeróbias foram identificadas como componentes da microbiota humana completa, com cada indivíduo colonizado por centenas dessas espécies. Apesar da complexa variedade de bactérias na flora normal, relativamente poucas espécies costumam ser isoladas de infecções humanas. As infecções anaeróbias ocorrem quando a relação harmoniosa entre o hospedeiro e a microbiota do hospedeiro é rompida. Qualquer local no corpo é suscetível de infecção por esses microrganismos nativos, quando uma barreira mucosa ou a pele são comprometidas por cirurgia, traumatismo, tumor, isquemia ou necrose, que podem reduzir os potenciais redox nos tecidos locais. Como os locais colonizados por anaeróbios contêm muitas espécies de bactérias, a ruptura de barreiras anatômicas permite a penetração de numerosos organismos, resultando em infecções mistas que envolvem múltiplas espécies de anaeróbios em combinação com organismos facultativos ou microaerófilos.

Várias infecções mistas da cabeça e do pescoço podem surgir de um abscesso dentário infectado com microbiota comensal da boca. Os exemplos de infecções que surgem de uma fonte oral são rinossinusite crônica, otite média crônica, angina de Ludwig e abscessos periodontais. Os abscessos cerebrais e o empiema subdural também estão comumente associados à microbiota oral. Os anaeróbios orais são geralmente responsáveis por doenças pleuropulmonares, como a pneumonia por aspiração, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar e empiema.

Os anaeróbios do intestino desempenham um importante papel em várias infecções intra-abdominais, como peritonite e abscessos intra-abdominais **(Cap. 159)**. Os conteúdos colônicos são a fonte de microrganismos no caso dessas infecções, que geralmente seguem a ruptura da continuidade intestinal e a contaminação da cavidade peritoneal. As bactérias anaeróbias são isoladas frequentemente em infecções no trato genital feminino, como salpingite, peritonite pélvica, abscesso tubo-ovariano, abscesso vulvovaginal, aborto séptico e endometrite **(Cap. 163)**. Além disso, essas bactérias são encontradas com frequência na bacteremia e em infecções da pele, tecidos moles e ossos.

Os principais cocos Gram-positivos anaeróbios que provocam doença são os peptostreptococos; as espécies desse gênero que estão envolvidas nas infecções são *P. micros*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* e *P. prevotii*. Os clostrídeos **(Cap. 179)** são bastonetes Gram-positivos formadores de esporos que são isolados de feridas, abscessos, locais de infecção abdominal e sangue. Os bacilos Gram-positivos anaeróbios não formadores de esporos são incomuns como agentes etiológicos de infecções humanas. O *P. acnes*, um componente da microbiota cutânea e que constitui uma rara causa de infecções por corpo estranho, é um dos poucos bastonetes Gram-positivos não clostrídeos associados a infecções. Os principais bacilos Gram-negativos anaeróbios encontrados nas infecções humanas pertencem ao grupo *B. fragilis* e a *Fusobacterium*, *Prevotella* e espécies de *Porphyromonas*.

Os patógenos aeróbios potenciais mais importantes encontrados nas vias respiratórias superiores e isolados dos espécimes clínicos das infecções orais e pleuropulmonares são as espécies *Fusobacterium, F. necrophorum, F. nucleatum* e *F. varium; P. melaninogenica;* o grupo *Prevotella oralis; Porphyromonas gengivalis; Porphyromonas asaccharolytica*; espécies *Peptostreptococcus;* e o grupo *Bacteroides ureolyticus*.

O grupo do *B. fragilis* contém os patógenos anaeróbios mais frequentemente isolados de infecções clínicas. Os membros desse grupo fazem parte da flora intestinal normal e incluem diversas espécies, como *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, B. uniformis, B. ovatus* e *P. distasonis*. O *B. fragilis* é o isolado clínico mais importante, embora ele seja isolado em números inferiores de outras espécies de *Bacteroides* provenientes de cultura de microbiota fecal comensal.

Nas infecções do trato genital feminino, os microrganismos que colonizam normalmente a vagina (p. ex., *Prevotella bivia* e *Prevotella disiens*) são os isolados mais comuns. Contudo, o *B. fragilis* não é incomum.

PATOGÊNESE

As infecções bacterianas anaeróbias ocorrem geralmente quando uma barreira anatômica é rompida e os constituintes da microbiota local entram em um local previamente estéril. Devido aos requerimentos de crescimento específicos dos organismos anaeróbios e sua presença como comensais nas superfícies das mucosas, devem surgir condições permitindo que eles penetrem as barreiras das mucosas e entrem no tecido com um potencial de redução de oxidação diminuído. Portanto, isquemia do tecido, trauma, cirurgia, víscera perfurada, choque e aspiração fornecem ambientes propícios à proliferação de anaeróbios. A introdução de muitas espécies bacterianas em locais de outro modo estéreis leva a uma infecção polimicrobiana na qual determinados organismos predominam. Três principais fatores estão envolvidos na patogênese das infecções anaeróbias: sinergia bacteriana, fatores de virulência bacteriana e mecanismos de formação de abscesso. A capacidade de diferentes bactérias de agir sinergisticamente durante a infecção polimicrobiana contribui para a patogênese das infecções anaeróbias. Foi postulado que os organismos facultativos trabalham em parte para diminuir o potencial de redução-oxidação no microambiente, permitindo a propagação de anaeróbios estritos. Os anaeróbios podem produzir componentes como ácido succínico e ácidos graxos de cadeia curta que inibem a capacidade dos fagócitos de eliminar os organismos facultativos. Nos modelos experimentais, os anaeróbios facultativos e estritos potencializam sinergisticamente a formação de abscesso.

Fatores de virulência associados a anaeróbios conferem a capacidade de evadir as defesas do hospedeiro, aderir às superfícies celulares, produzir toxinas e/ou enzimas ou demonstrar estruturas de superfícies como polissacarídeos e lipopolissacarídeos (LPSs) capsulares que contribuem para o potencial patogênico. A capacidade de um organismo de aderir aos tecidos do hospedeiro é importante para o estabelecimento da infecção. Algumas espécies orais aderem ao epitélio na cavidade oral. A *P. melaninogenica* insere-se, na realidade, a outros microrganismos. A *P. gingivalis*, um isolado comum na doença periodontal, possui fímbrias que facilitam a inserção. Algumas cepas de *Bacteroides* parecem ter pilosidades, uma característica que pode ser responsável por sua capacidade de aderir.

O fator de virulência mais extensamente estudado dos anaeróbios não esporulados é o complexo polissacarídeo capsular do *B. fragilis*. Esse organismo é único entre os anaeróbios em seu potencial de virulência durante o crescimento em locais normalmente estéreis. Embora ele constitua apenas 0,5-1% da flora colônica normal, o *B. fragilis* é o anaeróbio mais comumente isolado das infecções intra-abdominais e bacteremia. Em um modelo de sepse intra-abdominal, o polissacarídeo capsular foi identificado como o principal fator de virulência do *B. fragilis*; esse polímero desempenha um papel central específico na indução de abscessos. Uma série de estudos moleculares e biológicos detalhados desse fator de virulência demonstrou que o *B. fragilis* produz pelo menos oito polissacarídeos capsulares distintos, bem mais do que o número registrado por qualquer outra bactéria encapsulada. O *B. fragilis* pode exibir diferentes superfícies de polissacarídeos isolados ou em combinação pela regulagem da expressão dessas diferentes cápsulas em uma maneira liga/desliga por meio de uma inversão reversível de segmentos de DNA dentro de promotores para óperons contendo os genes requeridos para a síntese de polissacarídeo. A análise estrutural de dois desses polissacarídeos, PSA e PSB, revelou que cada polímero consiste em unidades repetidas com grupos de aminoácidos livres positivamente carregados e grupos negativamente carregados. Esse aspecto estrutural é raro entre polissacarídeos bacterianos, e a capacidade do PSA – e em uma extensão menor o PSB – de induzir abscessos em animais depende de um modelo zwiteriônico. A indução de abscesso intra-abdominal está relacionada com a capacidade desse polissacarídeo de estimular a liberação de citocinas e quimiocitonas – em particular, interleucina (IL) 8, IL-17 e fator de necrose tumoral α (TNF-α) – de células peritoneais residentes por meio de um mecanismo dependente do receptor do tipo Toll 2. A liberação de citocinas e quimiocinas resulta na quimiotaxia de neutrófilos polimorfonuclaeares (PMNs) no peritônio, onde eles aderem às células mesoteliais induzidas por TNF-α para induzir a expressão de molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). Os PMNs aderentes às células que expressam ICAM-1 representam provavelmente o foco para a formação de um abscesso. O PSA também ativa as células T para produzir certas citocinas, incluindo IL-17 e interferon γ, que são necessárias para a formação de abscesso.

O *B. fragilis* produz outros fatores de virulência que permitem que ele predomine na doença. Esse organismo sintetiza pilos, fímbrias e hemaglutininas que ajudam na inserção das superfícies de células hospedeiras. Além disso, as espécies de *Bacteroides* produzem muitas enzimas e toxinas que contribuem para a patogenicidade. Enzimas como neuraminidase, protease, glicosil hidrolases e superóxido dismutase são todas produzidas pelo *B. fragilis*. As bactérias anaeróbias produzem uma quantidade de exoproteínas que podem aumentar a virulência dos organismos. A colagenase produzida por *P. gingivalis* pode aumentar a destruição do tecido. Foi sugerida uma associação de cepas de *B. fragilis* positivas para a enterotoxina do BFT com episódios clínicos de diarreia em crianças e adultos. O BFT é uma metaloprotease que é citopática para células epiteliais intestinais e induz a secreção de líquidos e dano tecidual em alças intestinais ligadas de animais experimentais. Uma recente evidência de modelos murinos indica que as cepas produtoras de enterotoxinas do *B. fragilis* podem desempenhar um papel no carcinoma de cólon.

As exotoxinas produzidas pelas espécies de clostrídeos, incluindo toxinas botulínicas, toxina tetânica, toxinas *C. difficile* A e B e cinco toxinas produzidas por *Clostridium perfringens*, estão entre as toxinas bacterianas mais virulentas em ensaios de letalidade de ratos. Bactérias Gram-negativas anaeróbias como o *B. fragilis* possuem LPSs (endotoxinas) que são 100-1.000 vezes menos biologicamente potentes do que as endotoxinas associadas com as bactérias Gram-negativas aeróbias. Essa inatividade biológica relativa pode ser responsável pela frequência mais baixa de coagulação intravascular disseminada e púrpura na bacteremia por *Bacteroides* do que na bacteremia bacilar Gram-negativa facultativa e aeróbia. Uma exceção é o LPS do *Fusobacterium,* que pode ser responsável pela gravidade da síndrome de Lemierre (ver “Complicações das infecções anaeróbias de cabeça e pescoço” a seguir).

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Infecções devido a bactérias anaeróbias

O médico deve considerar vários pontos quando for abordar o paciente com possível infecção devido a bactérias anaeróbias.

1. Os organismos que colonizam as mucosas são, em sua maioria, comensais inofensivos; muito poucos causam doença. Quando esses microrganismos causam doença, frequentemente são encontrados próximos à mucosa que colonizam.
2. Para que os anaeróbios possam causar infecção tecidual, devem disseminar-se além das barreiras mucosas normais.
3. São necessárias condições que favoreçam a propagação dessas bactérias, particularmente um potencial de oxidação-redução diminuído. Tais condições são encontradas em locais de traumatismo, destruição tecidual, comprometimento do suprimento vascular e complicações de infecções preexistentes, que produzem necrose.
4. Existe, com frequência, uma complexa microbiota infectante. Por exemplo, podem ser isolados até 12 tipos de microrganismos de um local supurativo.
5. Os microrganismos anaeróbios tendem a ser encontrados em cavidades de abscessos ou em tecido necrótico. A ausência de produção de microrganismos em cultura de rotina de um abscesso fornece um indício de que ele

provavelmente contém bactérias anaeróbias. Com frequência, os esfregaços desse "pus estéril" revelam quantidades abundantes de bactérias quando se utiliza a coloração de Gram. Embora alguns organismos facultativos (p. ex., *Staphylococcus aureus*) também sejam capazes de causar abscessos, os abscessos nos órgãos ou tecidos corporais mais profundos devem levantar suspeita de infecção anaeróbia.

6. Verifica-se a presença de gás em muitas infecções anaeróbias de tecidos profundos; todavia o gás não é diagnóstico, visto que também pode ser produzido por bactérias aeróbias.
7. Embora um local de infecção ou a secreção de odor pútrido sejam considerados diagnósticos de infecção anaeróbia, essas manifestações desenvolvem-se geralmente em uma fase tardia da evolução e só são observadas em 30-50% dos casos.
8. Algumas espécies (sendo o melhor exemplo o grupo do *B. fragilis*) exigem tratamento específico. Entretanto, muitas infecções sinérgicas podem ser curadas com antibióticos dirigidos contra alguns dos microrganismos envolvidos. A antibioticoterapia, combinada com desbridamento e drenagem, rompe a relação interdependente entre as bactérias, e algumas espécies resistentes ao antibiótico não sobrevivem sem os microrganismos coinfectantes.
9. As manifestações de sepse grave e de coagulação intravascular disseminada são incomuns em pacientes com infecção puramente anaeróbia.

EPIDEMIOLOGIA

A dificuldade de realização de culturas apropriadas, a contaminação de culturas por componentes da microbiota normal e a falta de técnicas de cultura confiáveis e prontamente disponíveis tornaram impossível obter dados acurados sobre a incidência ou a prevalência. Entretanto, as infecções anaeróbias são encontradas frequentemente em hospitais com serviços ativos de cirurgia, traumatismo bem como obstetrícia e ginecologia. Conforme a instituição, as bactérias anaeróbias respondem por 0,5-12% dos casos de bacteremia.

MANIFETAÇÕES CLÍNICAS

Infecções anaeróbias de boca, cabeça e pescoço As bactérias anaeróbias estão comumente envolvidas em infecções de boca, cabeça e pescoço **(Cap. 44)**. Os isolados predominantes são componentes da microbiota normal das vias respiratórias superiores – principalmente o grupo *Bacteroides oralis*, espécies pigmentadas de *Prevotella, P. asaccharolytica*, espécies de *Fusobacterium*, peptostreptococos e estreptococos microaerófilos.

As infecções do tecido mole da área oral-facial podem ou não ser odontogênicas. As infecções odontogênicas – principalmente cáries dentárias e doença periodontal (gengivite ou periodontite) – são comuns e apresentam consequências locais (especialmente perda dos dentes) e possibilidade de disseminação potencialmente fatal para os espaços fasciais profundos da cabeça e do pescoço. As infecções da boca podem originar-se de uma placa dentária supragengival ou subgengival, composta por bactérias que colonizam a superfície do dente. A formação da placa supragengival começa com a aderência de bactérias Gram-positivas à superfície do dente. Essa forma de placa é influenciada pelos componentes salivares e dietéticos, pela higiene bucal e por fatores locais do hospedeiro. A placa supragengival pode resultar em cáries dentárias e, com invasão adicional, em pulpite (infecção endodôntica), que perfura ainda mais o osso alveolar, causando abscesso periapical. A placa subgengival está associada a infecções periodontais (p. ex., gengivite, periodontite e abscesso periodontal) que podem se disseminar para estruturas adjacentes, como a mandíbula, causando osteomielite dos seios maxilares. A periodontite também pode resultar em infecção disseminada, podendo acometer o osso adjacente ou os tecidos moles. No periodonto, a microbiota esparsa consiste principalmente de organismos Gram-positivos, como *Streptococcus sanguinis* e espécies de *Actinomyces*. Na presença de gengivite, há uma mudança para uma proporção maior de bacilos Gram-negativos anaeróbios na microbiota subgengival, com predominância de *Prevotella intermedia*. Na periodontite bem estabelecida, a complexidade da microbiota aumenta ainda mais. Os isolados predominantes são *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythensis*.

Gengivite ulcerativa necrosante A gengivite pode se tornar uma infecção necrosante (*boca de trincheira, estomatite de Vincent)* **(Cap. 44)**. Em geral, o início da doença é súbito, sendo associado a gengivas hemorrágicas hipersensíveis, mau hálito e gosto ruim. A mucosa gengival, especialmente as *papilas* entre os dentes, torna-se ulcerada e pode ser coberta por um exsudato cinza, passível de remoção com leve pressão. Os pacientes podem tornar-se sistemicamente enfermos, desenvolvendo febre, linfadenopatia cervical e leucocitose.

Noma (*cancrum oris*) é uma infecção necrosante das membranas mucosas orais. Ela é caracterizada pela destruição do tecido mole e osso e evolui rapidamente de inflamação gengival para gangrena orofacial. A noma ocorre com frequência em crianças pequenas (1-4 anos de idade) com má nutrição e doença sistêmica. Essa infecção ocorre no mundo todo, mas é mais comum na região da África Subsaariana.

Infecções necrosantes agudas da faringe Essas infecções ocorrem geralmente em associação com gengivite ulcerativa. Os sintomas consistem em dor intensa de garganta, mau hálito e gosto ruim, acompanhados de febre e sensação de sufocação. O exame da faringe demonstra que o arco palatofaríngeo encontra-se edematoso, eritematoso, ulcerado e coberto por uma membrana acinzentada que se solta facilmente. É comum haver linfadenopatia e leucocitose. A doença pode durar apenas alguns dias ou, se não for tratada, persistir por várias semanas. As lesões surgem unilateralmente, mas podem disseminar-se para o outro lado da faringe ou laringe. A aspiração do material infectado pelo paciente pode resultar em abscessos pulmonares.

Infecções do espaço perifaríngeo Essas infecções originam-se da disseminação de microrganismos provenientes das vias respiratórias superiores para espaços potenciais formados pelos planos fasciais da cabeça e do pescoço. A etiologia geralmente é polimicrobiana e representa a microbiota normal da mucosa do local de origem.

O abscesso periamigdaliano (*esquinência)* é uma complicação da amigdalite aguda causada principalmente por uma flora mista que contém anaeróbios (p. ex., *F. necrophorum* e espécies de *Peptostreptococo*) e estreptococos do grupo A anaeróbios facultativos **(Cap. 44)**. Dos casos de infecção do espaço submandibular (*angina de Ludwig*), 80% são causados por infecção dos tecidos que circundam o segundo e o terceiro molares. Essa infecção resulta em acentuado edema local dos tecidos, com dor, trismo, bem como deslocamento superior e posterior da língua. O edema submandibular do pescoço pode comprometer a deglutição e causar obstrução respiratória. Em alguns casos, a traqueostomia pode salvar a vida. A actinomicose cervicofacial **(Cap. 200)** é causada por um anaeróbio estrito/facultativo Gram-positivo, não formador de esporos e ramificado que faz parte da microbiota oral normal. Essa doença crônica caracteriza-se por abscessos, drenagem de seios da face, fístulas, destruição óssea e fibrose. Pode ser facilmente confundida com neoplasia maligna ou doença granulomatosa. A actinomicose acomete com menos frequência o tórax, o abdome, a pelve e o SNC.

Rinossinusite e otite As bactérias anaeróbias foram implicadas na rinossinusite crônica, porém desempenham um pequeno papel na rinossinusite aguda. Em vários estudos sobre rinossinusite crônica, essas bactérias foram encontradas em 0-52% dos casos, dependendo do método utilizado para a coleta das amostras. A infecção polimicrobiana é comum, e os isolados anaeróbios predominantes são *Prevotella* pigmentada*, Fusobacterium, Peptostreptococcus* e *P. acnes*. Os bacilos Gram-negativos aeróbios e *S. aureus* também estavam implicados na rinossinusite crônica. As bactérias anaeróbias foram isoladas em uma grande porcentagem dos casos de otite média supurativa crônica nas crianças. O papel dos anaeróbios na otite média aguda é menos definido.

Complicações das infecções anaeróbias de cabeça e pescoço A disseminação craniana contígua dessas infecções pode resultar em osteomielite do crânio ou da mandíbula, ou em infecções intracranianas, como abscesso cerebral e empiema subdural. A disseminação caudal pode provocar mediastinite ou infecção pleuropulmonar. As complicações hematogênicas também podem resultar de infecções anaeróbias da cabeça e pescoço. A bacteremia, que, em certas ocasiões, é polimicrobiana, pode levar à endocardite ou a outras infecções em locais distantes. A síndrome de Lemierre **(Cap. 44)**, que tem sido incomum na era dos antimicrobianos, é uma infecção orofaríngea aguda com tromboflebite séptica secundária da veia jugular interna e metástase frequente, em geral no pulmão. O *F. necrophorum* é a causa habitual. Em geral, essa infecção começa com faringite, seguida de invasão local do espaço faríngeo lateral com consequente tromboflebite da veia jugular interna. Uma tríade clínica típica inclui faringite, tumefação/hipersensibilidade do pescoço e infiltrados pulmonares não cavitários.

Infecções do SNC As infecções do SNC associadas a bactérias anaeróbias são abscesso cerebral, abscesso epidural e empiema subdural. A meningite anaeróbia é rara e está geralmente relacionada com coleção parameníngea ou infecção de derivações. Se forem usadas técnicas bacteriológicas apropriadas, até 85% dos abscessos cerebrais apresentam bactérias anaeróbias, que se originam geralmente de infecção otorrinolaríngea, como otite, rinossinusite ou infecção do dente. A disseminação hematogênica de um local infectado distante, geralmente intra-abdominal ou pélvico, pode ocorrer. Os isolados comuns são *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Propionibacterium, Eubacterium, Veillonella* e espécies de *Actinomyces*. Os estreptococos e coliformes facultativos ou microaerófilos frequentemente fazem parte de uma microbiota infectante mista nos abscessos cerebrais.

Infecções pleuropulmonares As infecções pleuropulmonares anaeróbias resultam da aspiração de conteúdo orofaríngeo por pacientes com condições de predisposição como disfagia devido a distúrbios neurológicos ou esofágicos ou consciência transitoriamente prejudicada devido a condições como abuso de álcool ou drogas, convulsões, trauma da cabeça e acidente vascular encefálico (AVE). As síndromes clínicas que estão associadas a infecção pleuropulmonar anaeróbia produzida por aspiração incluem pneumonite aspirativa, que pode ser complicada pela pneumonia necrosante, abscesso pulmonar e empiema. Muitas dessas infecções possuem um curso indolente que pode servir como uma pista clínica que os diferencia, por exemplo, da pneumonia pneumocócica, que, muitas vezes, apresenta-se com início abrupto, calafrios e progressão rápida.

Os anaeróbios mais comuns nas infecções pleuropulmonares são nativos à cavidade oral, especialmente os sulcos gengivais, e incluem *Prevotella* pigmentada e não pigmentada, peptostreptococos e espécies de *Bacteroides* e *F. nucleatum.* Muitas dessas infecções são de etiologia aeróbia-anaeróbia mista, e os aeróbios isolados predominantes de pneumonias aspirativas contraídas na comunidade são estreptococos microaerófilos, como o *Streptococcus milleri.* Estudos usando técnicas de cultura profundas em pacientes com abscesso pulmonar adquirido na comunidade mostraram estreptococos aeróbios e microaerófilos como os patógenos mais comuns (60% dos pacientes), e os anaeróbios como os segundos mais comuns (26%). Em um estudo sobre pneumonia aspirativa de uma clínica de cuidado de longo prazo, os isolados mais comuns foram bacilos Gram-negativos (49%), anaeróbios (16%) e *S. aureus* (12%). A pneumonia aspirativa nosocomial geralmente envolve uma mistura de anaeróbios e bacilos Gram-negativos ou *S. aureus.*

PNEUMONITE ASPIRATIVA A pneumonite por aspiração bacteriana deve ser diferenciada de duas outras síndromes clínicas associadas à aspiração que não são de etiologia bacteriana. Uma das síndromes resulta da aspiração de sólidos, geralmente alimento. A obstrução das vias respiratórias principais resulta em atelectasia e inflamação inespecífica moderada. A terapia consiste da remoção de corpos estranhos. A segunda síndrome de aspiração é mais facilmente confundida com a aspiração bacteriana. A *síndrome de Mendelson*, uma pneumonite química, resulta da regurgitação do conteúdo do estômago e da aspiração de material químico, geralmente sucos gástricos ácidos. A inflamação pulmonar – incluindo a destruição do revestimento alveolar com transudação de líquido no espaço alveolar – ocorre com notável velocidade. Em geral, essa síndrome desenvolve-se em poucas horas, frequentemente após anestesia, quando o reflexo do vômito se encontra deprimido. O paciente torna-se taquipneico, hipóxico e febril. A contagem de leucócitos pode aumentar, e a radiografia de tórax pode repentinamente passar do padrão normal para um “opacificação total” bilateral em 8 a 24 horas. A produção de escarro é mínima. Os sinais e sintomas pulmonares podem sofrer rápida resolução com o tratamento sintomático ou podem culminar em insuficiência respiratória com desenvolvimento subsequente de superinfecção bacteriana no decorrer de um período de vários dias. A antibioticoterapia não é indicada, a não ser que sobrevenha infecção bacteriana.

Diferentemente dessas síndromes, a pneumonite por aspiração bacteriana desenvolve-se no decorrer de um período de vários dias ou semanas em lugar de poucas horas. Os pacientes internados com essa síndrome ficaram enfermos por vários dias e, em geral, queixam-se de febre baixa, mal-estar e produção de escarro. Em alguns pacientes, a perda de peso e a anemia refletem um processo mais crônico. Em geral, a anamnese revela fatores predisponentes à aspiração, como abuso de álcool ou residência em asilos. Algumas vezes, o exame revela evidências de doença periodontal. Em geral, o escarro não é fétido, a não ser que o processo esteja evoluindo há pelo menos uma semana. A coloração de Gram do escarro revela flora bacteriana mista com numerosos PMNs. O escarro expectorado é inconfiável para as culturas anaeróbias devido a inevitável contaminação pela microbiota oral normal. Podem-se obter amostras confiáveis para cultura por aspiração transtraqueal ou transtorácica – técnicas raramente utilizadas hoje. A cultura de amostras de escovado protegido ou do líquido do lavado broncoalveolar obtido por broncoscopia é controversa.

As radiografias de tórax revelam consolidação nos segmentos pulmonares inferiores: nos segmentos basilares dos lobos inferiores se o paciente tiver aspirado enquanto estava em posição ortostática; e no segmento posterior do lobo superior (geralmente do lado direito) ou no segmento superior do lobo inferior se tiver aspirado enquanto estava em decúbito dorsal.

PNEUMONITE NECROSANTE Essa forma de pneumonite anaeróbia caracteriza-se por numerosos abscessos pequenos que se disseminam de modo a acometer vários segmentos pulmonares. O processo pode ser indolente ou fulminante. Essa síndrome é menos comum do que a pneumonite por aspiração ou o abscesso pulmonar e inclui características de ambos os tipos de infecção.

ABSCESSOS PULMONARES ANAERÓBIOS **(Ver também Cap. 154.)** Esses abscessos resultam de infecção pulmonar anaeróbia subaguda. A síndrome clínica consiste em história de sinais e sintomas constitucionais (como mal-estar, perda de peso, febre, sudorese noturna e escarro fétido), talvez por um período de várias semanas **(Cap. 153)**. Os pacientes que desenvolvem abscessos pulmonares apresentam infecção dentária e periodontite; entretanto foram relatados abscessos pulmonares em pacientes desdentados. As cavidades do abscesso podem ser simples ou múltiplas e geralmente ocorrem em segmentos pulmonares inferiores **(Fig. 201.1)**. Os abscessos anaeróbios devem ser diferenciados das lesões associadas à tuberculose, neoplasias e outras afecções.

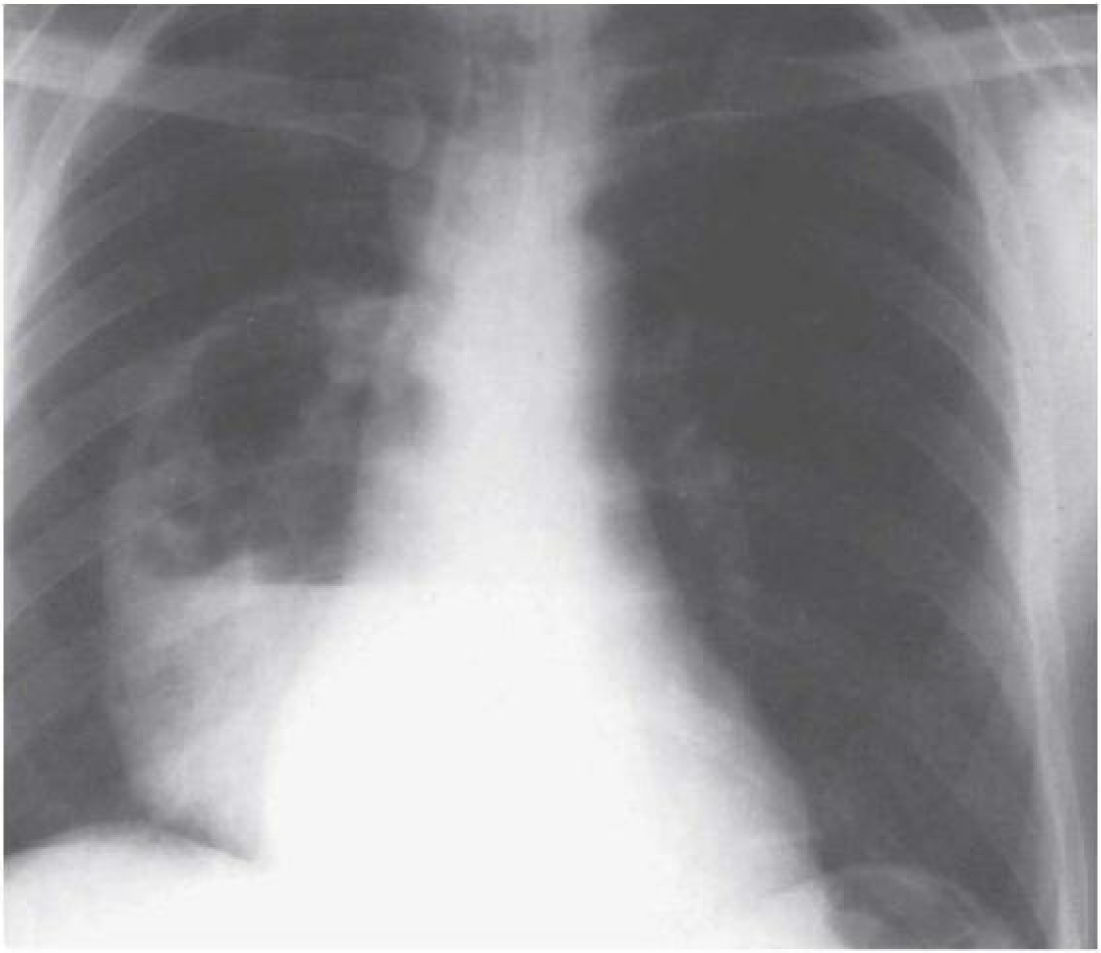

FIGURA 201.1 **Radiografia de tórax de abscesso pulmonar no lobo inferior direito** em um paciente alcoolista de 60 anos de idade. *(De GL Mandell [ed]: Atlas of Infectious Diseases, Vol VI. Philadelphia, Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; com autorização.)*

A embolia pulmonar séptica pode originar-se de infecções intra-abdominais ou do trato genital feminino, podendo provocar pneumonia anaeróbia e abscesso.

EMPIEMA O empiema é uma manifestação de infecção pulmonar anaeróbia de longa duração complicada pela fístula broncopleural. A apresentação clínica, que inclui a presença de escarro fétido, assemelha-se à de outras infecções pulmonares anaeróbias. Os pacientes podem queixar-se de dor torácica pleurítica e acentuada hipersensibilidade da parede torácica.

O empiema pode ser mascarado por pneumonite sobrejacente e deve ser considerado particularmente nos casos de febre persistente apesar da antibioticoterapia. O exame físico minucioso e o uso de ultrassonografia para a localização de empiema loculado constituem recursos diagnósticos importantes. A coleta de exsudato fétido por toracocentese é típica. As culturas de líquido pleural infectado produzem, em média, 3,5 espécies bacterianas anaeróbias e 0,6 facultativa ou aeróbia. É necessário efetuar uma drenagem. A defervescência, o retorno a uma sensação de bem-estar e a resolução do processo podem levar vários meses.

A extensão de uma infecção subdiafragmática também pode resultar em empiema anaeróbio.

Infecções intra-abdominais As infecções intra-abdominais – principalmente peritonite e abscessos – são geralmente polimicrobianas e representam a microbiota intestinal (especialmente colônica) normal. Essas infecções normalmente seguem uma solução de continuidade na barreia mucosa resultando de apendicite, diverticulite, neoplasia, doença intestinal inflamatória, cirurgia ou trauma. São isoladas 4 a 6 espécies bacterianas, em média, por amostra examinada no laboratório de microbiologia, com predomínio de bacilos Gram-negativos facultativos/aeróbios entéricos, anaeróbios e estreptococos/enterococos. Os isolados mais comuns são *Escherichia coli* (encontrados em ≥ 50% dos pacientes) e *B. fragilis* (30-50%). Outros anaeróbios isolados desse tipo de infecção incluem *Peptostreptococcus, Prevotella* e espécies de *Fusobacterium.* O envolvimento de clostrídeos pode levar a graves infecções. A dominância de 4-6 espécies bacterianas de mais de 500 espécies de mucosa colônica está relacionada com os fatores de virulência dessas espécies e com a incapacidade dos laboratórios clínicos de realizar culturas de várias outras espécies que habitam a mucosa colônica.

A doença que se origina de uma perfuração do intestino proximal reflete a microbiota do local com predomínio de bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias, além de *Candida*.

A enterocolite neutropênica (tiflite) tem estado associada à infecção anaeróbia do ceco, mas – no cenário da neutropenia **(Cap. 104)** – pode envolver todo o intestino. Os pacientes geralmente apresentam febre, dor abdominal, hipersensibilidade, distensão e diarreia aquosa. A parede intestinal mostra-se edematosa com hemorragia e necrose. Algumas autoridades acreditam que o patógeno primário seja o *Clostridium septicum*, porém outros clostrídeos e anaeróbios mistos também foram implicados. Mais de 50% dos pacientes que desenvolvem sinais clínicos precoces podem beneficiar-se do tratamento antibiótico e repouso intestinal. Algumas vezes, há necessidade de cirurgia para remover o intestino gangrenoso. **Ver Capítulo 159 para uma discussão completa das infecções intra-abdominais.**

O *B. fragilis* enterotoxigênico tem sido associado à diarreia aquosa em um pequeno número de crianças de pouca idade e adultos. Em estudos de controle de caso de crianças com doença diarreica não diagnosticada, o *B. fragilis* enterotoxicogênico foi isolado de um número significativamente maior de crianças com diarreia do que de crianças do grupo de controle.

Infecções pélvicas A vagina de uma mulher saudável constitui um reservatório principal de bactérias anaeróbias e aeróbias. Na microbiota normal do trato genital feminino, os anaeróbios são mais numerosos do que os aeróbios, em uma relação de cerca de 10:1, consistindo em cocos Gram-positivos anaeróbios e espécies *Bacteroides* **(Quadro 201.1)**. Os anaeróbios são isolados da maioria das mulheres com infecções do trato genital que não sejam causadas por patógeno sexualmente transmitido. Os principais patógenos anaeróbios são *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, cocos anaeróbios e espécies de *Clostridium*. Com frequência são encontrados anaeróbios na doença inflamatória pélvica, abscessos pélvicos, endometrite, abscessos tubo-ovarianos, aborto séptico e infecções pós-operatórias ou de pós-parto. Essas infecções são, com frequência, de etiologia mista, envolvendo tanto anaeróbios quanto coliformes; as infecções anaeróbias puras sem coliformes ou outras espécies bacterianas facultativas ocorrem mais frequentemente em locais pélvicos do que intra-abdominais. A tromboflebite pélvica séptica pode complicar as infecções e levar a episódios repetidos de embolia pulmonar séptica. **Ver Capítulo 163 para uma discussão completa da doença inflamatória pélvica.**

As bactérias anaeróbias têm sido consideradas fatores contribuintes na etiologia da vaginose bacteriana. Essa síndrome de etiologia desconhecida caracteriza-se por secreção vaginal fétida profusa e mudança na ecologia bacteriana local, resultando na substituição da microbiota normal dominada por *Lactobacillus* com crescimento excessivo de espécies bacterianas, como a *Gardnerella vaginalis*, espécies de *Prevotella*, espécies de *Mobiluncus*, peptostreptococos e micoplasmas genitais. Um estudo baseado na identificação do rRNA 16S verificou um predomínio de outros anaeróbios nos casos, mas não nos controles: *Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera* e *Eggerthella*. As infecções pélvicas causadas por espécies *Actinomyces* têm estado associadas ao uso de dispositivos intrauterinos **(Cap. 200)**.

Infecções da pele e dos tecidos moles A lesão da pele, do osso ou dos tecidos moles por trauma, isquemia ou cirurgia cria um ambiente apropriado para infecções anaeróbias. Essas infecções são encontradas com mais frequência em locais propensos à contaminação com fezes ou em secreções das vias respiratórias superiores – p. ex., feridas associadas a cirurgia intestinal, úlceras de decúbito ou mordeduras humanas. Além disso, os anaeróbios têm estado isolados dos abscessos cutâneos, abscessos retais e infecções das glândulas sudoríparas axilares (*hidradenite supurativa*). Os anaeróbios também são frequentemente cultivados de úlceras do pé de pacientes diabéticos. As infecções dos tecidos moles profundos associadas a bactérias anaeróbias consistem em celulite crepitante, celulite sinérgica, gangrena e fascite necrosante **(Caps. 156 e 179)**.

Essas infecções de tecidos moles ou pele são normalmente polimicrobianas. São isoladas 4,8 espécies bacterianas, em média, com uma relação entre anaeróbios e aeróbios de cerca de 3,2. Os microrganismos isolados com mais frequência incluem espécies *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e espécies *Proteus*. A participação de anaeróbios nesses tipos de infecção está associada a uma maior frequência de febre, lesões fétidas, presença de gás nos tecidos e úlcera de pé visível.

A gangrena sinérgica bacteriana anaeróbia (*gangrena de Meleney*), uma infecção rara da fáscia superficial, caracteriza-se por dor intensa, eritema e edema seguido de endurecimento. O eritema circunda uma zona central de necrose. Forma-se uma úlcera de granulação no centro original quando a necrose e o eritema se estendem para fora. Os sintomas limitam-se à dor; não é comum haver febre. Essas infecções envolvem geralmente uma combinação de espécies de *Peptostreptococcus* e *S. aureus*; o local habitual de infecção consiste em uma ferida cirúrgica abdominal ou área que circunda uma úlcera de extremidade. O tratamento consiste na remoção cirúrgica do tecido necrótico e administração de antimicrobianos.

A fascite necrosante, uma doença destrutiva de rápida disseminação da fáscia, é geralmente atribuída a estreptococos do grupo A **(Cap. 173)**, mas também pode ser uma infecção mista envolvendo anaeróbios e aeróbios, ocorrendo geralmente após cirurgias em pacientes com diabetes ou doença vascular periférica. Os anaeróbios mais frequentemente isolados nessas infecções consistem em espécies de *Peptostreptococcus* e *Bacteroides*. Pode-se verificar a presença de gás nos tecidos. De modo semelhante, a mionecrose pode estar associada à infecção anaeróbia mista. A *gangrena de Fournier* consiste em celulite que acomete a bolsa escrotal, o períneo e a parede abdominal anterior, com disseminação de microrganismos anaeróbios mistos ao longo dos planos fasciais externos profundos, causando extensa perda de pele.

Infecções de ossos e articulações Embora a actinomicose **(Cap. 200)** seja responsável em todo o mundo pela maioria das infecções anaeróbias no osso, certos organismos, incluindo peptostreptococos ou cocos microaerófilos, espécies de *Bacteroides*, espécies de *Fusobacterium* e espécies de *Clostridium*, também podem estar envolvidos na osteomielite **(Cap. 158)**. Com frequência, essas infecções originam-se adjacentes a infecções dos tecidos moles. Muitos pacientes com osteomielite devida a bactérias anaeróbias apresentam evidência de uma infecção anaeróbia em outro local do corpo; o mais comum é que locais de tecidos moles adjacentes infectados sejam a fonte dos organismos envolvidos. Os exemplos são úlceras do pé diabético e úlceras de decúbito que podem ser complicadas pela osteomielite aeróbia mista. É comum haver disseminação hematogênica para o osso. A *Prevotella* e espécies de *Porphyromonas* são detectadas em infecções que acometem a maxila e a mandíbula, enquanto foram relatadas espécies de *Clostridium* como patógenos anaeróbios em casos de osteomielite dos ossos longos após fratura ou traumatismo. Foram isoladas fusobactérias em culturas puras de locais de osteomielite adjacentes aos seios perinasais. Os peptostreptococos e cocos microaerófilos foram relatados como patógenos importantes em infecções acometendo o crânio, o processo mastoide e os implantes protéticos colocados no osso. Nos pacientes com osteomielite, a espécime de cultura mais confiável é uma amostra de biópsia óssea livre de pele e tecido e tecido subcutâneo normais não infectados.

Em contraste com a osteomielite anaeróbia, a maioria dos casos de artrite anaeróbia **(Cap. 157)** envolve um isolado simples, e a maioria dos casos é secundária à disseminação hematogênica. Os isolados mais comuns são as espécies de *Fusobacterium*. A maioria dos pacientes envolvidos apresenta infecções periamigdalianas não controladas que evoluem para tromboflebite venosa cervical séptica (síndrome de Lemierre) e resultam em disseminação hematogênica com predileção pelas articulações. Diferentemente da osteomielite anaeróbia, a pioartrite anaeróbia é, na maioria dos casos, polimicrobiana, podendo ser adquirida por via hematogênica. Os anaeróbios são patógenos importantes em infecções que acometem próteses articulares; nessas infecções, os microrganismos etiológicos (como espécies de *Peptostreptococcus* e *P. acnes*) fazem parte da flora cutânea normal.

Bacteremia A bacteremia transitória é um evento bem conhecido em indivíduos sadios cujas barreiras mucosas anatômicas sofreram lesão (p. ex., durante extrações dentárias ou remoção de tártaro). Esses episódios de bacteremia, frequentemente causados por anaeróbios, não têm consequências patológicas. Entretanto, são encontradas bactérias anaeróbias em hemoculturas de pacientes clinicamente enfermos quando se utilizam técnicas de cultura apropriadas. Os anaeróbios são responsáveis por 5% (variação em várias instituições, 0,5-12%) dos casos de bacteremia clinicamente significativa. A incidência de bacteremia anaeróbia diminuiu da década de 1970 até o início da de 1990. Essa mudança pode estar relacionada com a administração de profilaxia antibiótica antes da cirurgia intestinal, com o reconhecimento mais precoce de infecções localizadas e com o uso empírico de antibióticos de amplo espectro para a suposta infecção. Recentes relatos apresentam dados conflitantes sobre as taxas de bacteremia anaeróbia. Um estudo feito pela Mayo Clinic comparou três períodos (1993-1996, 1997-2000 e 2001-2004) e descobriu um aumento de 74% na incidência média de bacteremia anaeróbia; esse achado contrasta com uma diminuição de 45% na incidência de 1977-1988 na mesma instituição. Em contraste, um relato da Suíça comparou dois períodos (1997-2001 e 2002-2006) e encontrou reduções no número de culturas de sangue positivo para anaeróbio e na proporção de todos os isolados de culturas de sangue que eram anaeróbios.

A maioria das bacteremias anaeróbias é devida a bacilos Gram-positivos –

principalmente o grupo do *B. fragilis*, com o *B. fragilis* sendo o mais comumente isolado (60-80%) dos casos. Outros organismos que causam bacteremia incluem espécies de *Clostridium* (10%), espécies de *Peptostreptococcus* (10%) e espécies de *Fusobacterium* (5%).

Uma vez identificado o microrganismo no sangue, tanto a porta de entrada na corrente sanguínea quanto o problema subjacente que provavelmente levou à disseminação para a corrente sanguínea frequentemente podem ser deduzidos com base no conhecimento do local de residência normal do microrganismo. Por exemplo, a bacteremia por anaeróbios mistos, como *B. fragilis*, implica normalmente uma patologia colônica com ruptura da mucosa decorrente de neoplasia, diverticulite ou alguma outra lesão inflamatória. Doenças debilitantes, como malignidades, diabetes, transplante de órgãos e cirurgias abdominais e pélvicas, estão entre os fatores predisponentes para bacteremia anaeróbia. Em um estudo retrospectivo por controle de caso agrupado, o diabetes foi identificado como um fator de risco para bacteremia anaeróbia quando a fonte de bacteremia era desconhecida. As manifestações iniciais são determinadas pela porta de entrada e refletem a afecção localizada. Quando ocorre invasão da corrente sanguínea, os pacientes podem ficar extremamente enfermos, tendo tremores e febres intermitentes. O quadro clínico pode ser bastante semelhante ao observado na sepse que envolve bacilos Gram-negativos aeróbios. Embora tenham sido relatadas complicações da bacteremia anaeróbia (p. ex., tromboflebite séptica e choque séptico), a sua incidência em associação com bacteremia anaeróbia é baixa. A bacteremia anaeróbia é potencialmente fatal, exigindo rápido diagnóstico e tratamento apropriado. As taxas de fatalidade de caso relatadas são altas, variando de 25 a 44% e parecem aumentar com a idade do paciente (com taxas registradas de > 66% entre pacientes com > 60 anos de idade), com o isolamento de espécies múltiplas da corrente sanguínea e com a falha em remover cirurgicamente um foco de infecção. A taxa de mortalidade atribuível à bacteremia associada com o grupo *B. fragilis* foi examinada em um estudo de controle de caso combinado. Pacientes com bacteremia do grupo *B. fragilis* tiveram uma taxa de mortalidade significativamente mais alta (28% vs. 8%), com uma taxa de mortalidade atribuível de 19,3% e uma taxa de risco de mortalidade de 3,2.

Endocardite e pericardite (Ver também Cap. 155.) Endocardite causada por anaeróbios é incomum. Todavia, os estreptococos anaeróbios, com frequência classificados de modo incorreto, são responsáveis por essa doença mais frequentemente do que se costuma estimar. Os anaeróbios Gram-negativos constituem causa incomum de endocardite. Os sinais e sintomas da endocardite anaeróbia assemelham-se aos da endocardite causada por microrganismos facultativos. Foram relatadas taxas de mortalidade de 21-43% com a endocardite anaeróbia.

Os anaeróbios, particularmente *B. fragilis* e espécies de *Peptostreptococcus*, são encontrados com pouca frequência no líquido pericárdico infectado. A pericardite anaeróbia está associada a uma taxa de mortalidade > 50%. Os anaeróbios podem atingir o espaço pericárdico pela disseminação hematogênica, pela disseminação de um local contíguo de infecção (p. ex., coração ou esôfago) ou pela inoculação direta que se origina do trauma ou da cirurgia.

DIAGNÓSTICO

Existem três etapas fundamentais no diagnóstico de infecção anaeróbia: (1) coleta apropriada de amostra; (2) transporte rápido das amostras para o laboratório de microbiologia, preferencialmente em meios de transporte anaeróbios; e (3) correta manipulação das amostras pelo laboratório. As amostras devem ser coletadas meticulosamente dos locais infectados, evitando a contaminação pela flora normal. Quando essa contaminação é provável, a amostra torna-se inaceitável. São exemplos de amostras inaceitáveis para cultura anaeróbia o escarro obtido por expectoração ou aspiração nasotraqueal, as amostras de broncoscopia, as amostras coletadas diretamente da abóbada vaginal, a urina coletada por micção e as fezes. As amostras apropriadas para cultura anaeróbia incluem líquidos corporais estéreis, como sangue, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cerebrospinal e aspirados ou biópsias de locais normalmente estéreis. Como regra, espécimes líquidas ou de tecido são as preferidas; espécimes de *swab* devem ser evitadas.

Como até mesmo uma breve exposição ao oxigênio pode matar alguns microrganismos anaeróbios e impossibilitar seu isolamento no laboratório, o ar deve ser expelido da seringa utilizada para aspirar a cavidade do abscesso, e a agulha deve ser tampada com um protetor de borracha esterilizado. É também importante lembrar que a antibioticoterapia anterior diminui a possibilidade de cultura dessas bactérias. As amostras podem ser injetadas em frascos de transporte que contêm um meio reduzido ou levadas imediatamente em seringas para o laboratório para cultura direta em meios anaeróbios. A demora no transporte pode levar à incapacidade de isolar anaeróbios devido à exposição ao oxigênio ou à proliferação de microrganismos facultativos, que podem eliminar ou obscurecer qualquer anaeróbio que esteja presente. Todas as amostras clínicas de infecções anaeróbias suspeitas devem ser coradas pelo método de Gram e examinadas à procura de organismos com morfologia característica. Não é raro observar microrganismos na coloração de Gram, mas não isolados em cultura.

Devido ao tempo e à dificuldade envolvidos no isolamento de bactérias anaeróbias, o diagnóstico de infecções anaeróbias frequentemente deve basear-se em evidências presuntivas. Existem algumas pistas clínicas para a provável presença de bactérias anaeróbias nos locais infectados. O envolvimento de determinados locais com potencial de oxidação-redução diminuído (p. ex., tecidos necróticos avasculares) favorecem o diagnóstico de infecção anaeróbia. Quando ocorrem infecções na proximidade de superfícies mucosas que normalmente abrigam uma microbiota anaeróbia, como trato gastrintestinal, trato genital feminino ou orofaringe, os anaeróbios devem ser considerados agentes etiológicos potenciais. Um odor fétido indica frequentemente a presença de anaeróbios, os quais produzem determinados ácidos orgânicos à medida que proliferam no tecido necrótico. Embora esses odores sejam quase patognomônicos de infecção anaeróbia, a sua ausência não exclui uma etiologia anaeróbia. A presença de gás nos tecidos é altamente sugestiva, mas não diagnóstica, de infecção anaeróbia. Como os anaeróbios frequentemente coexistem com outras bactérias, causando infecção mista ou sinérgica, a coloração de Gram do exsudato revela frequentemente múltiplos morfotipos, sugestivos de anaeróbios. Algumas vezes, esses microrganismos possuem características morfológicas associadas a espécies próprias.

Quando as culturas de locais obviamente infectados ou de material purulento não exibem nenhum crescimento, apresentam apenas estreptococos ou uma única espécie aeróbia (como *E. coli*), e a coloração de Gram revela uma flora mista, deve-se suspeitar de envolvimento de anaeróbios; a conclusão é a de que os microrganismos anaeróbios não cresceram devido a técnicas inadequadas de transporte e/ou de cultura. A ausência de resposta de uma infecção a antibióticos que não são ativos contra anaeróbios (p. ex., aminoglicosídeos e, em algumas circunstâncias, penicilina, cefalosporinas ou tetraciclinas) sugere uma etiologia anaeróbia.

TRATAMENTO INFECÇÕES ANAERÓBIAS

O tratamento bem-sucedido das infecções anaeróbias exige a administração de uma combinação de antibióticos apropriados, ressecção cirúrgica, desbridamento de tecidos desvitalizados e drenagem de modo cirúrgico ou percutâneo (orientada por técnica de imagem, como tomografia computadorizada [TC], ressonância magnética [RM] ou ultrassonografia). Qualquer abertura anatômica deve ser fechada imediatamente, os espaços fechados drenados, os compartimentos teciduais descomprimidos, e um suprimento sanguíneo adequado estabelecido. As cavidades dos abscessos devem ser drenadas tão logo ocorra flutuação ou localização.

RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos usados para tratar as infecções anaeróbias devem ser ativos contra organismos aeróbios e anaeróbios porque muitas dessas infecções são de etiologia mista. Em geral, os esquemas com antibióticos podem ser empiricamente selecionados com base no tipo de infecção, nas amostras dos organismos geralmente presentes em tais casos, nos resultados da coloração pelo método de Gram e em um conhecimento dos padrões de resistência antimicrobiana **(Cap. 170 e Quadro 201.2)**. Outros fatores que influenciam a seleção de antibióticos incluem necessidade de atividade bactericida e de penetração em determinados órgãos (como o cérebro), toxicidade e o impacto sobre a microbiota normal. Os antibióticos ativos contra anaeróbios clinicamente relevantes podem ser agrupados em quatro categorias com base em sua atividade prevista **(Quadro 201.2)**. Aproximadamente todos os fármacos listados têm efeitos colaterais tóxicos, que são descritos em detalhes no **Capítulo 170**.

QUADRO 201.2 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA INFECÇÕES ENVOLVENDO BASTONETES GRAM-NEGATIVOS ANAERÓBIOS COMUMENTE ENCONTRADOS

Categoria 1 (quase sempre ativos)	Categoria 2 (geralmente ativos)	Categoria 3 (resistência variável)	Categoria 4 (resistência)
Carbapenêmicos (imipenem, meropenem, doripenem) Metronidazol[a] Combinação de β-lactâmico/inibidor da β-lactamase (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam) Cloranfenicol[b]	Tigeciclina Penicilinas antipseudomonas em altas doses	Cefamicinas (cefoxitina, cefotetano) Clindamicina Penicilinas Cefalosporinas Tetraciclina Vancomicina Eritromicina Moxifloxacino	Aminoglicosídeos Monobactâmicos Sulfametoxazol-trimetoprima

[a] Precisa ser habitualmente administrado em combinação com cobertura para bactérias aeróbias. Para infecções que se originam abaixo do diafragma, a cobertura para microrganismos Gram-negativos aeróbios é essencial. Para infecções de fonte oral, acrescenta-se uma cobertura para microrganismos Gram-positivos aeróbios. O metronidazol tampouco é ativo contra *Actinomyces*, *Propionibacterium* ou outros bacilos Gram-positivos não formadores de esporos (p. ex., *Eubacterium*, *Bifidobacterium*) e não é confiável contra peptostreptococos. [b] Apesar da excelente atividade *in vitro* contra todos os anaeróbios clinicamente importantes, esse fármaco é menos desejável do que outros fármacos ativos devido às falhas clínicas documentadas.

O teste de sensibilidade de bactérias anaeróbias é difícil e controverso. Devido à taxa de crescimento lento de muitos anaeróbios, à falta de testes padronizados e de padrões clinicamente relevantes para resistência, bem como em virtude dos resultados geralmente satisfatórios obtidos com o tratamento empírico, há limitado interesse na realização de teste de sensibilidade para esses microrganismos. Entretanto, um estudo de pacientes tratados com antibióticos com isolados sanguíneos de *Bacteroides* constatou uma taxa de mortalidade de 45% entre os pacientes cujos isolados demonstraram ser resistentes ao agente empregado e de 16% entre aqueles cujos isolados foram sensíveis. É aceito que o teste é importante para pacientes com infecções sérias ou prolongadas ou em casos nos quais os antibióticos não tiveram um impacto. O teste também é útil para monitorar a atividade de novos fármacos e registrar os padrões de resistência atuais entre patógenos anaeróbios. Os antibióticos com maior atividade contra quase todas as bactérias anaeróbias incluem carbapenêmicos, combinações de β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase, metronidazol e cloranfenicol.

A resistência a antibióticos pelas bactérias anaeróbias é um problema crescente. As taxas de resistência variam com a instituição e a região geográfica. Nos últimos anos, a atividade de clindamicina, cefoxitina, cefotetano e moxifloxacino tem diminuído contra as cepas de *B. fragilis* e as relacionadas (*B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*). O *B. fragilis* resistente a vários fármacos recentemente foi relatado. Quase todos os organismos do grupo do *B. fragilis* (> 97%) são resistentes à penicilina G. As cefamicinas cefoxitina e cefotetano demonstram atividade maior contra esse grupo, mas as taxas de resistência têm aumentado, com números atuais de cerca de 10% nos Estados Unidos e mais altos na Argentina (28%) e Europa (17%). As taxas de resistência a agentes β-lactâmicos entre anaeróbios distintos dos *Bacteroides* são mais baixas, porém altamente variáveis. As combinações de β-lactâmicos/inibidores da β-lactamase, como ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulânico e piperaciclina/tazobactam, constituem normalmente boas opções terapêuticas contra os anaeróbios produtores de β-lactamase, incluindo o grupo do *B. fragilis*. Embora as taxas de resistência registradas da maioria dos países ainda sejam baixas, vários estudos têm documentado a não suscetibilidade à ampicilina/sulbactam em 0,5-3% dos isolados nos Estados Unidos, 3-10% na Europa e 1-8% na Argentina. Recentemente, até 48% dos isolados de *B. fragilis* em Taiwan foram considerados não suscetíveis à ampicilina/sulbactam, e um aumento significativo na resistência a essa combinação também foi identificada entre outras espécies de *Bacteroides*, *Prevotella* e *Fusobacterium*.

Os carbapenêmicos (ertapenem, doripenem, meropenem e imipenem) são igualmente ativos contra os anaeróbios, com < 1% das cepas do *B. fragilis* mostrando resistência nos Estados Unidos e na Europa. Taxas mais altas de não suscetibilidade aos carbapenêmicos estão sendo registradas de alguns países (5% na Alemanha, 8% [ao doripenem] no Canadá e 7-12% em Taiwan).

O metronidazol é ativo contra anaeróbios Gram-negativos, incluindo o grupo do *B. fragilis*; a resistência, embora rara (< 1%), foi registrada na Europa e nos Estados Unidos. A resistência ao metronidazol é mais comum entre anaeróbios Gram-positivos, como *P. acnes*, espécies de *Actinomyces*, lactobacilos e estreptococos anaeróbios. A clindamicina é ativa contra muitos anaeróbios. Entretanto, as taxas de resistência à clindamicina entre o grupo do *B. fragilis* têm aumentado nos Estados Unidos de 3% em 1982 para 16% em 1996 e 26% em 2000, com taxas tão altas quanto 40-50% em algumas séries. A resistência à clindamicina entre anaeróbios não *Bacteroides* é muito menos comum (< 10%).

A tigeciclina é ativa contra algumas bactérias anaeróbias, incluindo *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e a maioria das espécies de *Bacteroides*. A sua eficácia para o tratamento das infecções intra-abdominais foi comparável àquela do imipenem em dois ensaios clínicos duplos-cegos de três fases. Esse fármaco é, portanto, recomendado como tratamento de agente único para infecções intra-abdominais complicadas, mas registrou-se resistência (cerca de 6%) entre espécies de *Bacteroides* e não *Bacteroides*.

Fluoroquinolonas, como moxifloxacino, têm mostrado potencial no tratamento de infecções aeróbias-anaeróbias mistas. Uma inspeção nos Estados Unidos descobriu uma taxa de 38% de resistência ao moxifloxacino entre o grupo *B. fragilis;* na Europa, 14-30% dos isolados não eram suscetíveis a esse fármaco, como eram 7-25% dos anaeróbios isolados de culturas sanguíneas em Taiwan. Apesar da excelente atividade *in vitro* contra todos os anaeróbios clinicamente importantes, o cloranfenicol é menos desejável do que outros fármacos ativos para o tratamento da infecção anaeróbia devido às falhas clínicas documentadas.

Se um paciente não responder a um dos fármacos das categorias 1 ou 2 **(Quadro 201.2)**, devem-se considerar o tratamento alternativo e a determinação dos padrões de resistência entre os isolados de *Bacteroides*.

INFECÇÕES EM LOCAIS ESPECÍFICOS

Em situações clínicas, é preciso estabelecer esquemas específicos de acordo com o local inicial de infecção. A duração do tratamento também depende do local da infecção; aconselha-se o leitor a consultar os capítulos específicos sobre os locais de infecção para recomendações.

Infecções acima do diafragma geralmente refletem a microbiota orodentária, que não inclui o grupo do *B. fragilis*. A produção de β-lactamase tem sido relatada em cepas anaeróbias que geralmente são isoladas de infecções que se originam acima do diafragma. Segundo os relatos, até 60% dos isolados clínicos classificados como *Prevotella* ou espécies de *Porphyromonas*, espécies não *B. fragilis* de *Bacteroides* ou espécies de *Fusobacterium* produzem β-lactamase; desse modo, todos os fármacos β-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) são opções insatisfatórias. Como a maioria dessas infecções tem uma etiologia mista que inclui estreptococos microaerófilos e aeróbios, os antibióticos que cobrem as bactérias aeróbias e anaeróbias são recomendados. Os esquemas recomendados incluem clindamicina, uma combinação de inibidores β-lactâmicos/β-lactamase ou metronidazol em combinação com um fármaco ativo contra estreptococos microaerófilos e aeróbios.

A broncoscopia no abscesso pulmonar é somente indicada para eliminar a obstrução das vias respiratórias e não aumenta a drenagem; em qualquer evento, ela deve ser retardada até que o esquema antimicrobiano tenha começado a fazer efeito sobre o processo de doença de modo que o procedimento não dissemine a infeccção. A cirurgia quase nunca é indicada devido ao perigo de extravasamento dos conteúdos do abscesso nos pulmões.

O cloranfenicol tem sido utilizado com sucesso contra infecções anaeróbias do SNC, em doses de 30-60 mg/kg/dia, com a dose exata dependendo da gravidade da doença. Entretanto, a penicilina G e o metronidazol também atravessam a barreira hematencefálica, sendo bactericidas para muitos organismos anaeróbios.

As infecções anaeróbias que surgem abaixo do diafragma (p. ex., infecções colônicas e intra-abdominais) devem ser tratadas especificamente com agentes ativos contra espécies de *Bacteroides* **(Quadro 201.2)**. Na sepse intra-abdominal **(Cap. 159)**, o uso de antibióticos efetivos contra anaeróbios resistentes à penicilina reduziu nitidamente a incidência de infecções pós-operatórias e complicações infecciosas graves. Especificamente, um fármaco da categoria 1 **(Quadro 201.2)** deve ser incluído para a cobertura de amplo espectro. Agentes simples adequados para esse propósito incluem carbapenêmicos, cefoxitina e combinações de β-lactâmico/inibidor da β-lactamase. Um esquema de dois fármacos é uma opção, com um fármaco ativo contra coliformes e o outro ativo contra anaeróbios (p. ex., uma cefalosporina de terceira geração ou uma quinolona com metronidazol). Além disso, se o médico suspeitar que haja envolvimento de organismos facultativos Gram-positivos como enterococos, os esquemas terapêuticos devem incluir ampicilina ou vancomicina. Embora a clindamicina e o cefotetano tenham sido previamente considerados opções aceitáveis para infecções intra-abdominais envolvendo anaeróbios, esses fármacos não são recomendados devido às taxas crescentes de resistência no grupo do *B. fragilis*. A ampicilina/sulbactam não é recomendada devido a altas taxas de resistência entre cepas de *E. coli* adquiridas na comunidade em vez de resistência nas bactérias anaeróbias.

Uma metanálise de 40 estudos clínicos controlados randomizados ou quase randomizados de 16 esquemas antibióticos para tratamento da peritonite secundária mostrou um sucesso clínico equivalente para todos os esquemas.

Os casos de osteomielite anaeróbia em que se isola microbiota mista de amostra de biópsia óssea devem ser tratados com um esquema que forneça cobertura para todos os microrganismos isolados. Quando um microrganismo anaeróbio é reconhecido como patógeno importante ou único que infecta uma articulação, a duração do tratamento deve ser semelhante à da artrite causada por bactérias aeróbias **(Cap. 157)**. O tratamento inclui o controle dos estados mórbidos subjacentes, a administração de agentes antimicrobianos apropriados, imobilização temporária da articulação, drenagem percutânea de derrames e (em geral) remoção de próteses ou dispositivos de fixação interna infectados. A drenagem cirúrgica e os procedimentos de desbridamento, como a sequestrectomia, são essenciais para a remoção do tecido necrótico capaz de manter as infecções anaeróbias.

O desfecho da bacteremia anaeróbia é significativamente melhor em pacientes que inicialmente receberam tratamento apropriado ou que passaram a recebê-lo com base na sensibilidade conhecida aos antibióticos.

FALHA DO TRATAMENTO

As infecções anaeróbias que não respondem ao tratamento ou que sofrem recidiva devem ser reavaliadas. Deve-se considerar a realização de drenagem cirúrgica ou desbridamento adicional. As superinfecções por bactérias Gram-negativas facultativas ou aeróbias resistentes devem ser excluídas. Deve-se considerar a possibilidade de resistência a fármacos; se houver resistência, culturas repetidas podem mostrar o patógeno.

MEDIDAS DE SUPORTE

Outras medidas de suporte no tratamento das infecções anaeróbias incluem cuidadosa atenção ao equilíbrio hidreletrolítico (visto que o edema local extenso pode levar à hipoalbuminemia), suporte hemodinâmico para o choque séptico, imobilização dos membros infectados, manutenção de nutrição adequada durante as infecções crônicas por hiperalimentação parenteral, alívio da dor e anticoagulação com heparina para a tromboflebite. Para os pacientes com infecções anaeróbias graves de tecidos moles, alguns especialistas defendem a terapia com oxigênio hiperbárico, porém o seu valor não foi comprovado em estudos clínicos controlados.

SEÇÃO 8

DOENÇAS MICOBACTERIANAS

202

Tuberculose

Mario C. Raviglione

A tuberculose (TB), que é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma das mais antigas doenças conhecidas que acomete os seres humanos e é uma causa de morte importante em todo o mundo. Estudos genômicos populacionais recentes sugerem que o *M. tuberculosis* pode ter surgido há aproximadamente 70 mil anos na África e subsequentemente disseminado junto com os seres humanos anatomicamente modernos, expandindo-se globalmente durante a Era Neolítica à medida que a densidade humana começou a aumentar. Os progenitores do *M. tuberculosis* provavelmente afetaram os pré-hominídeos. Essa doença acomete mais frequentemente os pulmões, embora outros órgãos sejam acometidos em até um terço dos casos. Se adequadamente tratada, a TB causada por cepas suscetíveis aos fármacos é curável na grande maioria dos casos. Se não for tratada, a doença pode ser fatal em 5 anos em 50 a 65% dos casos. A transmissão ocorre geralmente por disseminação aérea de aerossóis produzidos pelos pacientes com TB pulmonar infecciosa.

AGENTE ETIOLÓGICO

As micobactérias pertencem à família Mycobacteriaceae e à ordem Actinomycetales. Das espécies patogênicas pertencentes ao complexo do *M. tuberculosis*, que abrangem oito subgrupos distintos, o agente mais comum e importante da doença humana é o *M. tuberculosis*. O complexo engloba o *M. bovis* (o bacilo da TB bovina – resistente à pirazinamida; antigamente uma causa importante de TB transmitida pelo leite não pasteurizado e, hoje, a causa de uma pequena porcentagem de casos humanos no mundo inteiro), *M. caprae* (relacionado com o *M. bovis*), *M. africanum* (isolado de casos na África Ocidental, Central e Oriental), *M. microti* (o bacilo do “rato-calunga”, um microrganismo menos virulento e raramente encontrado), *M. pinnipedii* (um bacilo que infecta focas e leões-marinhos no hemisfério sul e recentemente isolado de seres humanos), *M. mungi* (isolado de fuinhas no sul da África), *M. orygis* (descrito recentemente em órix e outros bovídeos na África e Ásia e uma causa potencial de infecção em seres humanos) e *M. canettii* (um isolado raro de casos da África Oriental que produz colônias lisas incomuns em meios sólidos, sendo considerado estreitamente relacionado com um suposto tipo progenitor).

O *M. tuberculosis* é uma bactéria aeróbia delgada, em forma de bastonete, não formadora de esporos, que mede 0,5 µm por 3 µm. As micobactérias, incluindo o *M. tuberculosis*, são frequentemente neutras na coloração de Gram. Entretanto, uma vez corados, os bacilos não podem ser descorados pelo álcool-ácido, característica que justifica sua classificação como bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR; **Fig. 202.1**). A resistência ao álcool-ácido deve-se, principalmente, ao elevado teor de ácidos micólicos, ácidos graxos de cadeia longa e ligação cruzada, bem como de outros lipídeos da parede celular do microrganismo. Outros microrganismos além das micobactérias que exibem alguma resistência ao álcool-ácido incluem espécies de *Nocardia* e *Rhodococcus, Legionella micdadei,* assim como os protozoários *Isospora* e *Cryptosporidium.* Na parede celular das micobactérias, os lipídeos (p. ex., ácidos micólicos) estão ligados a arabinolactanos e peptidoglicanos subjacentes. Essa estrutura resulta em uma permeabilidade muito baixa à parede celular, reduzindo, assim, a eficiência da maioria dos antibióticos. Outra molécula na parede celular das micobactérias, a lipoarabinomanana, está envolvida na interação do patógeno com o hospedeiro e facilita a sobrevida do *M. tuberculosis* no interior dos macrófagos. A sequência completa do genoma do *M. tuberculosis* compreende 4.043 genes que codificam 3.993 proteínas e 50 genes que codificam RNA; seu alto conteúdo de guanina mais citosina (65,6%) indica um “estilo de vida” aeróbio. Uma grande proporção dos genes está dedicada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo da parede celular.

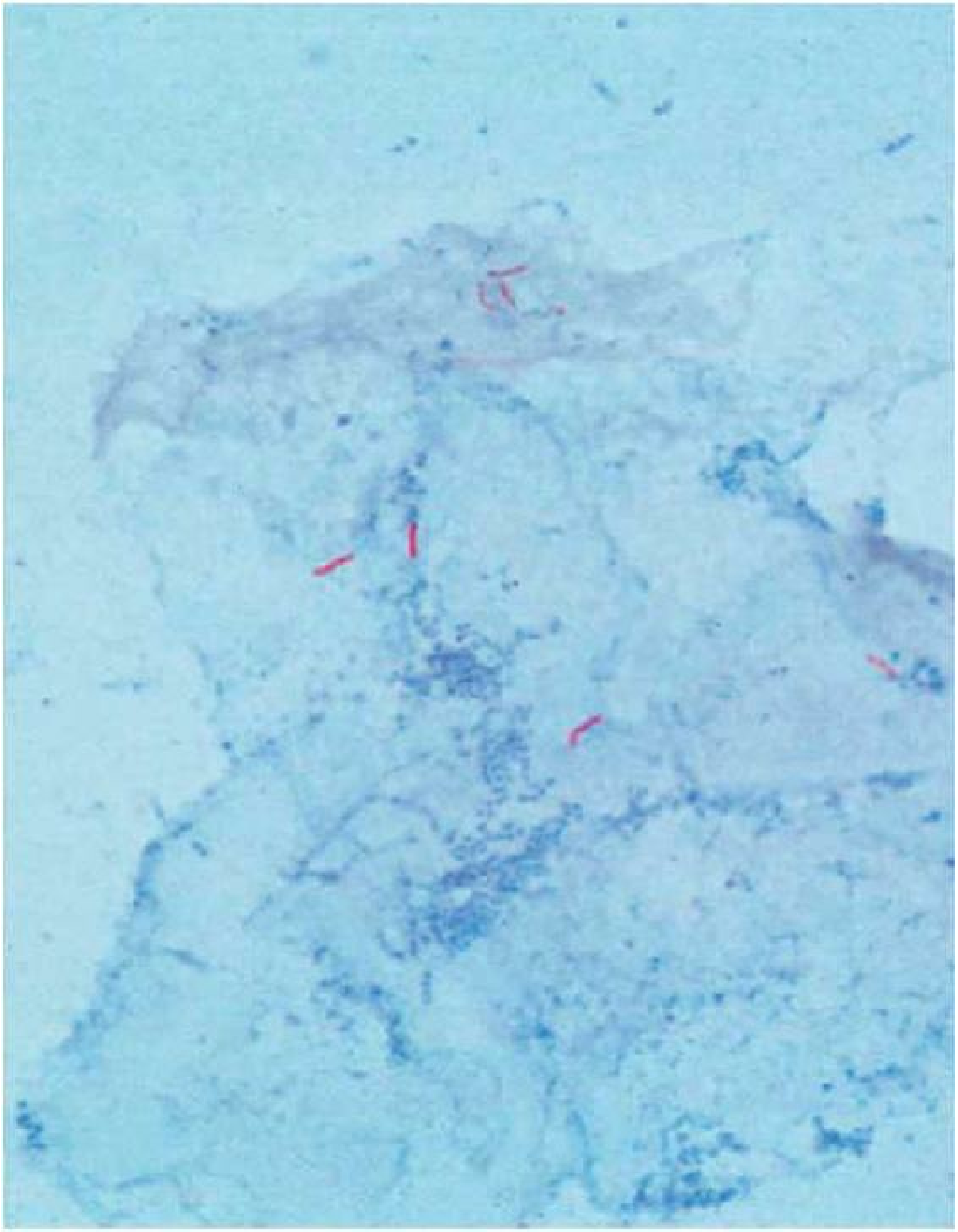

FIGURA 202.1 **Esfregaço de bacilos álcool-ácido-resistentes que mostra bacilos do *M. tuberculosis*.** *(Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.)*

EPIDEMIOLOGIA

Mais de 5,7 milhões de novos casos de TB (todas as formas, tanto pulmonar quanto extrapulmonar) foram notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2013; 95% dos casos foram notificados em países em desenvolvimento. Todavia, devido a uma notificação de detecção de casos insuficiente e incompleta, os casos relatados representam apenas cerca de dois terços dos casos totais estimados. A OMS estimou em 9 milhões (faixa: 8,6-9,4 milhões) o número de novos casos de TB no mundo inteiro em 2013, dos quais 95% em países em desenvolvimento da Ásia (5 milhões), da África (2,6 milhões), do Oriente Médio (0,7 milhão) e da América Latina (0,3 milhão). Estima-se, além disso, que tenha ocorrido 1,49 milhão (faixa: 1,32-1,67 milhão) de mortes por TB em 2013, incluindo 0,36 milhão entre pessoas que vivem com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), das quais 96% em países em desenvolvimento. Estimativas das taxas de incidência de TB (por 100 mil habitantes) e os números de mortes relacionadas com a TB em 2013 são mostrados nas **Figuras 202.2** e **202.3** respectivamente. No final da década de 1980 e início da década de 1990, os números de casos notificados de TB aumentaram nos países industrializados. Esses aumentos estiveram relacionados, em grande parte, com a imigração de países com alta incidência de TB, a disseminação da epidemia de HIV, os problemas sociais, como maior pobreza urbana, falta de moradia e abuso de drogas, além do desmantelamento dos serviços de assistência à TB. No decorrer dos últimos anos, o número de casos notificados começou a declinar novamente ou a se estabilizar nos países industrializados. Nos Estados Unidos, com a implementação de programas de controle mais intensos, o número de casos voltou a diminuir em 1993 e, desde então, tem sido mantido. Em 2013, 9.582 casos de TB (3,0 casos por 100 mil habitantes) foram notificados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

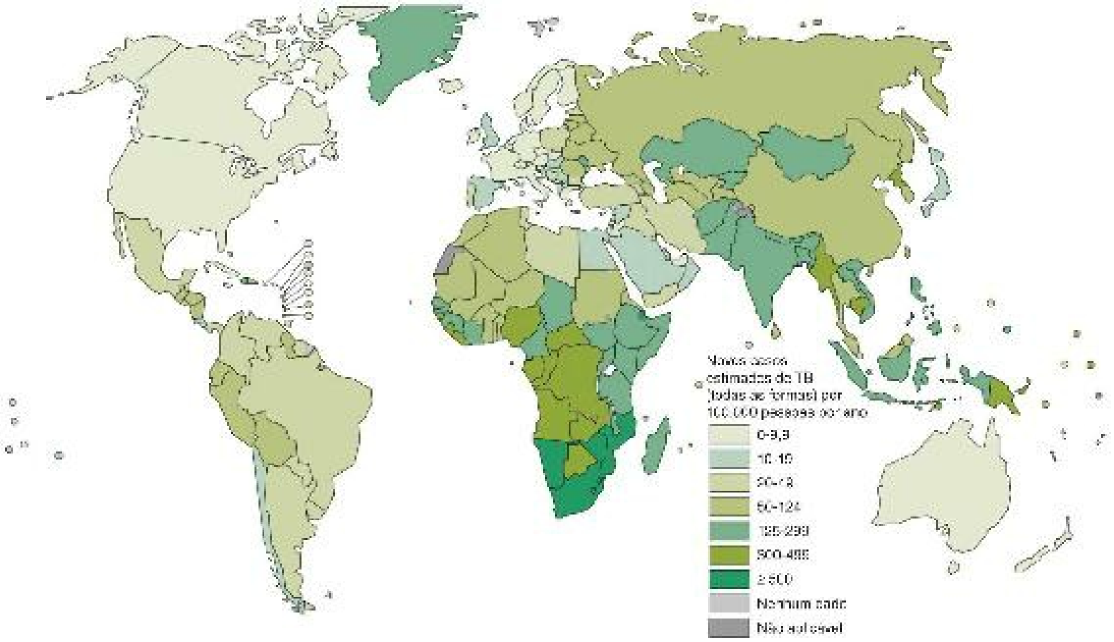
Novos casos estimados de TB (todas as formas) por 100.000 pessoas por ano
0-9,9
10-19
20-49
50-124
125-299
300-499
≥ 500
Nenhum dado
Não aplicável

FIGURA 202.2 Taxas estimadas de incidência da tuberculose (TB) (por 100.000 habitantes) em 2013. As designações empregadas e a apresentação do material neste mapa não implicam a expressão de qualquer opinião por parte da Organização Mundial de Saúde (OMS) acerca da situação legal de qualquer país, território, cidade ou área ou de suas autoridades, nem acerca da delimitação de suas fronteiras ou limites. As

linhas pontilhadas, *tracejadas* e *brancas* nos mapas representam fronteiras aproximadas, para as quais ainda pode não ter havido consenso total. *(Cortesia de Global TB Programme, OMS; com autorização.)*

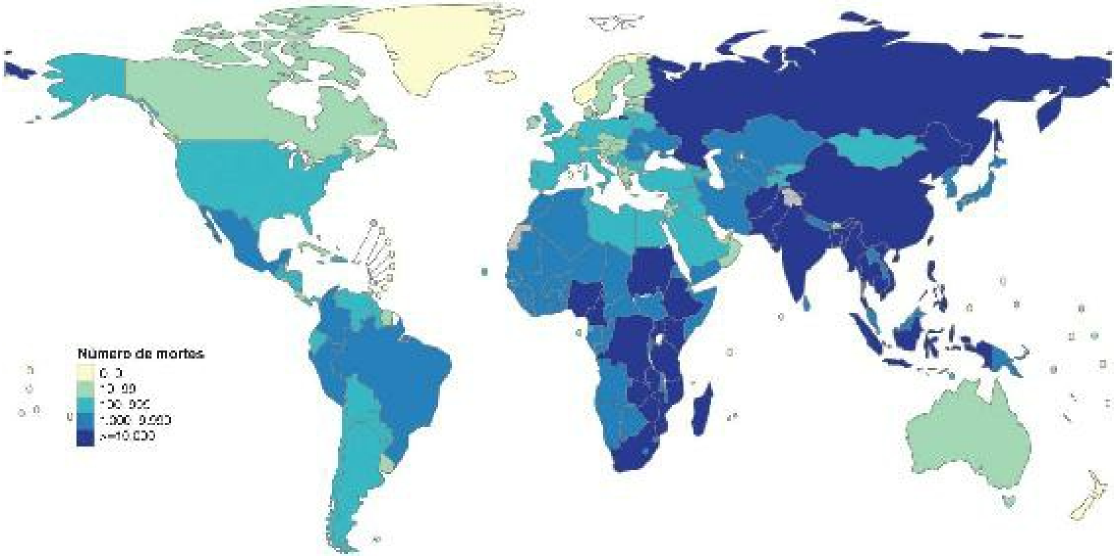

FIGURA 202.3 Números estimados de mortes por tuberculose em 2013. *(Ver termo de responsabilidade na legenda da* ***Fig. 202.2****. Cortesia do Global TB Programme, OMS; com autorização.)*

Nos Estados Unidos, a TB é incomum entre adultos jovens de descendência europeia, que apenas raramente foram expostos à infecção pelo *M. tuberculosis* nessas últimas décadas. Em contrapartida, devido ao elevado risco de transmissão no passado, a prevalência da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) é relativamente alta entre brancos idosos. Em geral, adultos ≥ 65 anos de idade têm a maior taxa de incidência *per capita* (4,9 casos/100.000 pessoas em 2013) e crianças < 14 anos de idade, a menor (0,8 caso/100.000 pessoas). Negros representam a mais alta proporção de casos (37%; 1.257 casos em 2013) entre pessoas nascidas nos Estados Unidos. A TB nos Estados Unidos também é uma doença de adultos que pertencem a populações infectadas pelo HIV, a população estrangeira (64,6% de todos os casos em 2013) e as populações desfavorecidas/marginalizadas. Dos 6.193 casos relatados entre estrangeiros em 2013, 37% ocorreram em oriundos das Américas e 32% ocorreram em pessoas nascidas na região do Pacífico Ocidental. Em geral, as maiores taxas *per capita* estavam entre os americanos asiáticos (18,7 casos/100.000 pessoas). Um total de 536 mortes foram causadas por TB nos Estados Unidos em 2011. No Canadá, em 2013, 1.638 casos de TB foram relatados (4,7 casos/100.000 pessoas); 70% (1.145) desses casos ocorreram em estrangeiros e 19% (309 casos) ocorreram em membros dos povos aborígenes canadenses, cuja taxa *per capita* é desproporcionalmente alta (23,4 casos/100.000 pessoas), com um pico no território Nunavut de 143 casos/100.000 pessoas – uma taxa semelhante àquela de muitos países altamente endêmicos. De maneira semelhante, na Europa, a TB ressurgiu como um problema de saúde importante, principalmente resultando de casos em imigrantes de países de alta incidência e em populações marginalizadas, frequentemente em grandes locais urbanos, como Londres; em 2013, 41% de todos os casos relatados do Reino Unido ocorreram em Londres, e a taxa *per capita* (36 casos/100.000 pessoas) foi semelhante à de países com renda média. Em muitos países da Europa Ocidental, há mais casos anualmente entre estrangeiros do que nas populações nativas.

Dados recentes relativos à tendência global da doença indicam que, em 2013, a incidência da TB foi estável ou declinou na maioria das regiões; essa tendência começou no início dos anos 2000 e parece ter continuado, com um declínio médio anual de 2% globalmente. Essa redução global é explicada em grande parte pela redução simultânea da incidência de TB na África Subsaariana, onde as taxas aumentaram muito desde a década de 1980 como resultado da epidemia de HIV e a falta de capacidade dos sistemas de saúde de lidar com o problema de maneira efetiva, e na Europa Oriental, onde a incidência aumentou rapidamente durante a década de 1990 devido à deterioração das condições socioeconômicas e da infraestrutura do atendimento de saúde (embora, após o pico em 2001, a incidência na Europa Oriental tenha declinado lentamente desde então).

Dos 9 milhões de novos casos estimados para 2013, 13% (1,1 milhão) foram associados à infecção pelo HIV, e 78% desses casos associados ao HIV ocorreram na África. Estima-se que 0,36 milhão de pessoas com TB associada ao HIV morreu em 2013. Além disso, 480 mil casos estimados (variação: 350.000-610.000) de TB resistente a múltiplos fármacos (MDR-TB) – uma forma de doença causada por bacilos resistentes pelo menos a isoniazida e rifampicina – ocorreram em 2013. Apenas 28% desses casos foram diagnosticados devido a uma ausência de cultura e capacidade de realização de teste de suscetibilidade a fármacos na maioria dos locais em todo o mundo. Os países da antiga União Soviética relataram as proporções mais altas de doença por MDR entre novos casos de TB (até 35-40% em algumas regiões da Rússia e Bielorrúsia). Em geral, 60% de todos os casos de MDR-TB ocorrem na China, na Índia, na Federação Russa, no Paquistão e na Ucrânia. Desde 2006, 100 países, incluindo os Estados Unidos, relataram casos de TB extensamente resistente a fármacos (XDR-TB), nos quais a MDR-TB é composta por resistência adicional aos mais potentes fármacos anti-TB de segunda linha (fluoroquinolonas e pelo menos um dos fármacos injetáveis amicacina, canamicina e capreomicina). Até 10% dos casos de MDR-TB em todo o mundo podem, na verdade, ser XDR-TB, mas a maioria de casos de XDR-TB continua não diagnosticada porque faltam métodos confiáveis para teste de suscetibilidade aos fármacos e a capacidade laboratorial é limitada. Ultimamente, há relatos de casos, de países como Índia, Itália e Irã, considerados resistentes a todos os fármacos anti-TB; no entanto, essa informação deve ser interpretada com cautela, porque testes de suscetibilidade aos fármacos de segunda linha não são nem acurados, nem reprodutíveis.

DA EXPOSIÇÃO À INFECÇÃO

O *M. tuberculosis* é mais comumente transmitido de uma pessoa com TB pulmonar infecciosa por núcleos de gotículas, que são aerossolizados por tosse, espirro ou fala. As minúsculas gotículas secam rapidamente; as menores (< 5-10 µm de diâmetro) podem permanecer suspensas no ar durante várias horas e alcançar as vias respiratórias terminais quando inaladas. Pode haver até 3 mil núcleos infecciosos por episódio de tosse. Outras vias de transmissão do bacilo da TB (p. ex., por meio da pele ou placenta) são incomuns, carecendo de importância epidemiológica. A probabilidade de contato com uma pessoa que apresenta a forma infecciosa de TB, a intimidade e a duração desse contato, o grau de infectividade do caso e o ambiente compartilhado no contato constituem importantes determinantes da probabilidade de transmissão. Diversos estudos sobre situações de contatos próximos demonstraram claramente que os pacientes com TB cujo escarro contém BAAR visíveis à microscopia (casos de esfregaço de escarro positivo) têm maior tendência a transmitir a infecção. Os pacientes mais infectantes apresentam doença pulmonar cavitária ou, menos comumente, TB laríngea e produzem escarro que contém até 10^5-10^7 BAAR/mL. Os pacientes que apresentam TB com esfregaço de amostra de escarro negativo/cultura positiva são menos infectantes, embora tenham sido responsáveis por até 20% da transmissão em alguns estudos nos Estados Unidos. Aqueles com TB pulmonar de cultura negativa e TB extrapulmonar são essencialmente não infecciosos. Como os indivíduos com infecção pelo HIV e TB têm menos tendência a apresentar cavitações, podem ser menos infectantes do que os sem coinfecção pelo HIV. A aglomeração em salas pouco ventiladas constitui um dos fatores mais importantes na transmissão de bacilos da TB, visto que aumenta a intensidade de contato com um caso.

O risco de aquisição da infecção pelo *M. tuberculosis* é determinado principalmente por fatores exógenos. Devido à demora na procura de atendimento médico e no estabelecimento de um diagnóstico, geralmente estima-se que, em condições de alta prevalência, até 20 contatos podem ser infectados para cada caso BAAR-positivo antes do diagnóstico de TB no caso índice.

DA INFECÇÃO À DOENÇA

Diferente do risco de aquisição da infecção pelo *M. tuberculosis*, o risco de desenvolver a doença após ter sido infectado depende, em grande parte, de fatores endógenos, como as defesas imunológicas inatas e não imunológicas do indivíduo, bem como o nível em que a imunidade mediada por célula (IMC) isoladamente está funcionando. A doença clínica que ocorre diretamente após a infecção é classificada como *TB primária,* sendo a sua ocorrência comum entre crianças nos primeiros anos de vida e entre indivíduos imunocomprometidos. Embora a TB primária possa ser grave e disseminada, geralmente não está associada a um alto nível de transmissibilidade. Quando a infecção é adquirida mais tarde durante a vida, a probabilidade de que o sistema imune maduro possa contê-la pelo menos temporariamente é maior. Entretanto, os bacilos latentes podem persistir durante anos antes de serem reativados, produzindo *TB secundária* (ou *pós-primária*), que, devido à frequente ocorrência de cavitação, é mais comumente infectante do que a doença primária. De modo geral, estima-se que até 10% dos indivíduos infectados acabarão desenvolvendo TB ativa durante a sua vida – metade deles durante os primeiros 18 meses após a infecção. O risco é muito maior entre indivíduos infectados pelo HIV. A reinfecção de um indivíduo previamente infectado, comum em áreas com altas taxas de transmissão de TB, também pode favorecer o desenvolvimento da doença. No auge do ressurgimento da TB nos Estados Unidos, no início da década de 1990, a tipagem molecular e a comparação de cepas de *M. tuberculosis* sugeriram que até um terço dos casos de TB ativa em algumas comunidades do interior foram decorrentes de uma transmissão recente mais do que de reativação de infecção latente antiga. A idade representa um importante determinante do risco de doença após a infecção. Entre as pessoas infectadas, a incidência de TB é mais alta no final da adolescência e no início da idade adulta; as razões disso ainda não foram esclarecidas. A incidência entre mulheres atinge o seu valor máximo aos 25 a 34 anos de idade. Nesse grupo etário, as taxas entre mulheres podem ser mais altas que as dos homens, enquanto ocorre o oposto em idades mais avançadas. O risco pode aumentar no indivíduo idoso, possivelmente devido ao declínio da imunidade e a comorbidades.

Diversas doenças e condições favorecem o desenvolvimento da TB ativa **(Quadro 202.1)**. Em termos absolutos, o fator de risco mais potente para a TB entre indivíduos infectados é claramente a coinfecção pelo HIV, que suprime a imunidade celular. O risco de a ILTB evoluir para a doença ativa está diretamente relacionado com o grau de imunossupressão do paciente. Em um estudo de indivíduos infectados pelo HIV, com resultado positivo do teste cutâneo com tuberculina (TCT), esse risco variou de 2,6-13,3 casos por 100 pessoas-ano e aumentou com o declínio da contagem de células T CD4+.

QUADRO 202.1 **FATORES DE RISCO PARA A TUBERCULOSE (TB) ATIVA ENTRE INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO BACILO DA TB**

Fator	Risco relativo/ probabilidades[a]

Infecção recente (< 1 ano)	12,9
Lesões fibróticas (cicatrização espontânea)	2 a 20
Comorbidades e causas iatrogênicas	
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)	21 a > 30
Silicose	30
Insuficiência renal crônica/hemodiálise	10 a 25
Diabetes melito	2 a 4
Uso de drogas intravenosas	10 a 30
Tratamento imunossupressor	10
Inibidores do fator de necrose tumoral α	4 a 5
Gastrectomia	2 a 5
Derivação jejunoileal	30 a 60
Período pós-transplante (de rim, coração)	20 a 70
Tabagismo	2 a 3
Desnutrição e peso acentuadamente baixo	2

[a] Infecção antiga = 1.

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

Os estudos conduzidos em diversos países antes do advento da quimioterapia mostraram que a TB sem tratamento é frequentemente fatal. Cerca de um terço dos pacientes morriam no período de um ano após o diagnóstico, e mais de 50%, em cinco anos. A taxa de mortalidade de cinco anos entre os casos com esfregaço de escarro positivo foi de 65%. Entre os sobreviventes depois de cinco anos, cerca de 60% sofreram remissão espontânea, enquanto o restante ainda excretava o bacilo da TB. Com a quimioterapia efetiva, tempestiva e correta, os pacientes têm uma probabilidade muito alta de cura. Entretanto, o uso inadequado dos agentes tuberculostáticos, apesar de reduzir as taxas de mortalidade, também pode resultar em grande número de casos infectantes crônicos, frequentemente com bacilos resistentes a fármacos.

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

INFECÇÃO E INVASÃO DE MACRÓFAGOS

A interação do *M. tuberculosis* com o hospedeiro humano começa quando núcleos de gotículas que contêm microrganismos viáveis propagados no ar por pacientes infectantes são inalados por um observador próximo. Embora os bacilos inalados sejam, em sua maioria, retidos nas vias respiratórias superiores e expelidos pelas células mucosas ciliadas, uma fração (normalmente < 10%) alcança os alvéolos, um ambiente imunorregulador exclusivo. Nesse local, macrófagos alveolares que ainda não foram ativados (macrófagos prototípicos alternativamente ativados) fagocitam os bacilos. A aderência de micobactérias aos macrófagos resulta, em grande parte, da ligação da parede celular bacteriana a uma variedade de moléculas de superfície celular do macrófago, como receptores do complemento, receptor de manose, receptor GFcγ de imunoglobulina e receptores de varredura do tipo A. A fagocitose é aumentada por ativação do complemento que leva à opsonização de bacilos com ativação de derivados de C3 como C3b e C3bi. (Os bacilos são resistentes à lise mediada pelo complemento.) A ligação de determinados receptores, como o receptor de manose, regula os eventos pós-fagocíticos, como a fusão fagossomo-lisossomo e a produção de citocina inflamatória. Após a formação de um fagossomo, a sobrevida do *M. tuberculosis* no seu interior parece depender em parte de uma redução da acidificação devido à falta de montagem de próton-adenosina trifosfatase vesicular completa. O lipoglicano da parede celular bacteriana, a lipoarabinomanana (ManLAM), desencadeia uma complexa série de eventos. Essa ManLAM inibe o aumento intracelular de Ca^{2+}. Em consequência, ocorre comprometimento da via Ca^{2+}/calmodulina (que leva à fusão do fagossomo-lisossomo), e os bacilos podem sobreviver no interior dos fagossomos. Descobriu-se que o fagossomo do *M. tuberculosis* inibe a produção de fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P). Normalmente, PI3P induz os fagossomos à ordenação e maturação da membrana, incluindo a formação de fagolisossomo, que destruiria as bactérias. Também se descobriu que os fatores bacterianos bloqueiam a defesa de autofagia do hospedeiro, na qual a célula sequestra o fagossomo em uma vesícula de membrana dupla (*autofagossomo*) que se destina a fundir com os lisossomos. Se os bacilos tiverem sucesso na interrupção da maturação do fagossomo, a replicação começa e o macrófago acaba sofrendo ruptura, liberando seu conteúdo bacilar. Outras células fagocíticas não infectadas são então recrutadas para continuar o ciclo da infecção por meio da ingestão dos macrófagos que estão morrendo e de seu conteúdo bacilar, tornando-se, assim, elas próprias infectadas e expandindo a infecção.

VIRULÊNCIA DE BACILOS DA TUBERCULOSE

O *M. tuberculosis* deve ser visualizado como um complexo formado por uma grande variedade de cepas que diferem em virulência e são capazes de produzir diversas manifestações da doença. Desde a elucidação do genoma do *M. tuberculosis* em 1998, grandes coleções mutantes foram geradas e muitos genes de bactérias que contribuem para a virulência por *M. tuberculosis* foram encontrados. Padrões diferentes de defeitos de virulência foram definidos em vários modelos animais, predominantemente camundongos, mas também porquinhos-da-índia, coelhos e primatas não humanos. O gene *katG* codifica uma enzima catalase/peroxidase que protege contra o estresse oxidativo e é necessário para ativação da isoniazida e subsequente atividade bactericida. A região de diferença 1 (RD1) é um *locus* de 9,5 kb que codifica dois antígenos proteicos pequenos essenciais – antígeno ESAT-6 (*early secretory antigen-6*) e proteína-10 do filtrado de cultura (CFP-10) –, assim como suposto aparelho de secreção que pode facilitar seu egresso; a ausência desse *locus* da vacina na cepa de vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG) de *M. bovis* mostrou ser uma mutação atenuante importante. A validade de uma observação recente no *Mycobacterium marinum,* precisa ser confirmada no *M. tuberculosis;* no *M. marinum* uma mutação no *locus* de virulência de RD1 que codifica o sistema de secreção ESX1 prejudica a capacidade de macrófagos apoptóticos de recrutar células não infectadas para outros ciclos de infecção. Os resultados são menos replicação e menos granulomas novos. Os mutantes que não possuem enzimas essenciais de biossíntese bacteriana tornam-se auxotróficos para o substrato faltante e frequentemente são totalmente incapazes de proliferar em animais; esses incluem os mutantes *leuCD* e *panCD,* que requerem leucina e ácido pantotênico, respectivamente. O gene de isocitrato liase *icl1* codifica uma etapa essencial no *shunt* de glioxilato que facilita o crescimento bacteriano nos substratos de ácido graxo; esse gene é necessário para persistência de longo prazo da infecção por *M. tuberculosis* em camundongos com TB crônica. Os mutantes de *M. tuberculosis* nos genes reguladores como fator C sigma e fator H sigma (*sigC* e *sigH*) estão associados a crescimento bacteriano normal em camundongos, mas falham em evocar patologia tecidual completa. Finalmente, a proteína micobacteriana CarD (expressa pelo gene *carD*) parece essencial para o controle de transcrição de rRNA que é necessário para replicação e persistência na célula hospedeira. Sua perda expõe micobactérias a estresse oxidativo, inanição, lesão do DNA e, finalmente, sensibilidade para serem mortas por uma variedade de mutagênicos e mecanismos de defesa do hospedeiro.

RESISTÊNCIA INATA À INFECÇÃO

Diversas observações sugerem que os fatores genéticos desempenham um papel fundamental na resistência inata não imunológica à infecção pelo *M. tuberculosis* e no desenvolvimento de doença. A existência dessa resistência, que é de natureza poligênica, é sugerida pelos diferentes graus de sensibilidade à TB em diferentes populações. Em camundongos, um gene denominado *Nramp1* (proteína de macrófago 1 associada à resistência natural) desempenha um papel regulador na resistência/sensibilidade às micobactérias. O homólogo humano NRAMP1, mapeado no cromossomo 2q, pode desempenhar papel na determinação da suscetibilidade à TB, conforme sugerido por um estudo realizado com africanos ocidentais. Estudos de genética murina identificaram um novo gene de resistência do hospedeiro, *ipr1,* que é codificado dentro do *locus sst1; ipr1* codifica uma proteína nuclear induzível por interferon (IFN) que interage com outras proteínas nucleares nos macrófagos estimulados por IFN ou infectados por *M. tuberculosis.* Além disso, os polimorfismos em múltiplos genes, como os que codificam vários alelos complexos de histocompatibilidade principal (MHC), IFN-γ, fator de crescimento de células T β, interleucina (IL) 10, proteína de ligação da manose, receptor de IFN-γ, receptor semelhante ao *Toll 2*, receptor de vitamina D e IL-1, foram associados à suscetibilidade à TB.

A RESPOSTA DO HOSPEDEIRO, FORMAÇÃO DE GRANULOMA E "LATÊNCIA"

No estágio inicial da interação hospedeiro-bactéria, antes do início de uma resposta IMC adquirida, o *M. tuberculosis* dissemina-se amplamente através dos vasos linfáticos, espalhando-se para outros locais nos pulmões e outros órgãos e passa por um período de crescimento extenso dentro de macrófagos não ativados imaturos; outros macrófagos imaturos são recrutados para o granuloma inicial. Estudos sugerem que o *M. tuberculosis* usa mecanismos de virulência específicos para subverter a sinalização celular do hospedeiro e para evocar uma resposta inicial pró-inflamatória que promove expansão do granuloma e crescimento bacteriano durante essa fase inicial essencial. Um estudo de infecção por *M. marinum* em peixe-zebra delineou um mecanismo molecular provável pelo qual as micobactérias induzem formação de granuloma. A proteína micobacteriana ESAT-6 induz secreção de metaloproteinase matricial 9 (MMP9) por células epiteliais vizinhas que estão em contato com macrófagos infectados. A MMP9, por sua vez, estimula o recrutamento de macrófagos imaturos, induzindo, assim, maturação do granuloma e crescimento bacteriano. A perturbação da função de MMP9 resulta em redução do crescimento bacteriano. Outro estudo mostrou que o monofosfato de adenosina (AMP) cíclico derivado de *M. tuberculosis* é secretado pelos fagossomos para os macrófagos hospedeiros, subvertendo as vias de transdução do sinal da célula e estimulando uma elevação na secreção do fator de necrose tumoral α (TNF-α) e recrutamento celular pró-inflamatório adicional. Finalmente, as quimiocinas e os produtos bacterianos liberados durante as rodadas repetidas de lise celular e infecção de macrófagos de chegada recente possibilitam às células dendríticas ter acesso aos bacilos; essas células migram para linfonodos de drenagem e apresentam antígenos micobacterianos aos linfócitos T. Nesse ponto, o desenvolvimento de IMC e de imunidade humoral inicia-se. Esses estágios iniciais da infecção são geralmente assintomáticos.

Cerca de 2 a 4 semanas após a infecção, surgem duas respostas do hospedeiro ao *M. tuberculosis*: uma resposta da IMC de ativação dos macrófagos e uma resposta de lesão tecidual. A *resposta de ativação dos macrófagos* é um fenômeno mediado por células T que leva à ativação de macrófagos capazes de matar e digerir os bacilos da TB. A *resposta de lesão tecidual* resulta de uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) a vários antígenos bacilares; destrói os macrófagos inativados que contêm bacilos em multiplicação, mas também provoca necrose caseosa dos tecidos acometidos (ver adiante). Embora ambas as respostas possam inibir o crescimento das micobactérias, é o equilíbrio entre as duas que determina as formas de TB que irão surgir subsequentemente. Com o desenvolvimento da imunidade específica e o acúmulo de grandes números de macrófagos ativados no local da lesão primária, formam-se lesões granulomatosas (tubérculos). Essas lesões consistem em acúmulos de linfócitos e macrófagos ativados que evoluem para morfologias de células epitelioides e células gigantes. A princípio, a resposta de lesão tecidual pode limitar o crescimento das micobactérias no interior dos macrófagos. Conforme assinalado anteriormente, essa resposta, mediada por diversos produtos bacterianos, não apenas destrói os macrófagos como também provoca necrose sólida precoce no centro do tubérculo. Embora o *M. tuberculosis* possa sobreviver, seu crescimento é inibido dentro desse ambiente necrótico pela baixa tensão de oxigênio e pelo pH baixo. Nesse estágio, algumas lesões podem cicatrizar por fibrose, com calcificação subsequente, enquanto ocorrem inflamação e necrose em outras lesões. Algumas observações desafiaram a visão tradicional de que qualquer encontro entre micobactérias e macrófagos resulta em infecção crônica. É possível que uma resposta imune capaz de erradicar a infecção inicial possa, algumas vezes, desenvolver-se como consequência, por exemplo, de mutações incapacitantes em genomas micobacterianos tornando sua replicação ineficaz. Granulomas isolados que são formados durante essa fase da infecção podem variar em tamanho e composição celular; alguns podem conter a disseminação de micobactérias, enquanto outros, não. A ILTB começa como resultado desse equilíbrio dinâmico entre o microrganismo e o hospedeiro. De acordo com avanços recentes, a *latência* pode não ser o termo preciso, porque os bacilos podem permanecer ativos durante esse estágio “latente”, formando biofilmes em áreas necróticas dentro das quais eles se escondem temporariamente. Assim, o termo *persistidor* provavelmente seja mais preciso para indicar o comportamento dos bacilos nessa fase. É importante reconhecer que a infecção latente e a doença representam não um estado binário, mas sim um contínuo ao longo do qual a infecção em seguida irá mover-se em direção à contenção completa ou à doença. A capacidade para prever, utilizando biomarcadores sistêmicos, quais indivíduos irão evoluir para doença seria de valor imenso na definição das intervenções profiláticas.

RESPOSTA DE ATIVAÇÃO DO MACRÓFAGO

A IMC é fundamental nesse estágio inicial. Na maioria dos indivíduos infectados, os macrófagos locais são ativados quando antígenos bacilares processados pelos macrófagos estimulam os linfócitos T a liberarem uma variedade de linfocinas. Esses macrófagos ativados agregam-se ao redor do centro da lesão e neutralizam efetivamente os bacilos da TB, sem causar destruição tecidual adicional. Na parte central da lesão, o material necrótico assemelha-se a queijo mole (*necrose caseosa*) – um fenômeno que também pode ser observado em outras afecções, como neoplasias. Mesmo quando ocorre cicatrização, bacilos viáveis podem permanecer dormentes no interior dos macrófagos ou no material necrótico durante muitos anos. Essas lesões "cicatrizadas" no parênquima pulmonar e nos linfonodos hilares podem, subsequentemente, sofrer calcificação.

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO TARDIA

Em uma minoria de casos, a resposta de ativação dos macrófagos é fraca, e o crescimento das micobactérias só pode ser inibido por respostas de DTH intensificadas, as quais levam à destruição do tecido pulmonar. A lesão tende a aumentar ainda mais, e o tecido circundante apresenta lesão progressiva. No centro da lesão, o material caseoso se liquefaz. As paredes brônquicas e os vasos sanguíneos são invadidos e destruídos com formação de cavidades. O material caseoso liquefeito, que contém grande número de bacilos, é drenado por meio dos brônquios. No interior da cavidade, os bacilos da TB multiplicam-se, espalham-se pelas vias respiratórias e são eliminados no ambiente por meio de manobras expiratórias, como tosse e o ato de falar. Nos estágios iniciais da infecção, os bacilos são geralmente transportados por macrófagos até os linfonodos regionais, a partir dos quais têm acesso ao retorno venoso central; de lá, eles são implantados novamente nos pulmões e também podem se disseminar além da vasculatura pulmonar amplamente pelo corpo, por meio da circulação cardíaca. As lesões extrapulmonares resultantes podem exibir a mesma evolução que as dos pulmões, embora a maioria tenha tendência a cicatrizar. Em crianças pequenas com imunidade natural precária, a disseminação hematogênica pode resultar em TB miliar altamente fatal ou meningite tuberculosa.

PAPEL DOS MACRÓFAGOS E MONÓCITOS

Enquanto a IMC confere proteção parcial contra o *M. tuberculosis*, a imunidade humoral desempenha um papel bem menos definido na proteção (embora haja crescentes evidências da existência de anticorpos para lipoarabinomanana, que podem impedir a disseminação da infecção em crianças). No caso da IMC, dois tipos de células são essenciais: os macrófagos, que fagocitam diretamente os bacilos da TB, e as células T (principalmente linfócitos T CD4+), que induzem proteção por meio da produção de citocinas, especialmente IFN-γ. Após infecção pelo *M. tuberculosis*, os macrófagos alveolares secretam diversas citocinas responsáveis por vários eventos (p. ex., formação de granulomas), bem como por efeitos sistêmicos (febre e perda de peso). No entanto, macrófagos alveolares alternativamente ativados podem ser particularmente suscetíveis ao crescimento de *M. tuberculosis* logo no início, dada sua atividade pró-inflamatória e bactericida limitada, que está relacionada, em parte, com ser banhada em surfactante. Novos monócitos e macrófagos atraídos para o local constituem os componentes-chave da resposta imune. Seu principal mecanismo está provavelmente relacionado com a produção de oxidantes (como intermediários de oxigênio reativo ou óxido nítrico), que possuem atividade antimicobacteriana e aumentam a síntese de citocinas, como TNF-α e IL-1, as quais regulam a liberação de intermediários de oxigênio reativo e intermediários reativos de nitrogênio. Além disso, os macrófagos podem sofrer apoptose – um mecanismo de defesa para evitar a liberação de citocinas e bacilos por meio de seu sequestro na célula apoptótica. Um trabalho recente também descreve o envolvimento de neutrófilos na resposta do hospedeiro, embora o momento oportuno de seu surgimento e sua eficácia permaneçam incertos.

PAPEL DOS LINFÓCITOS T

Os macrófagos alveolares, os monócitos e as células dendríticas também são fundamentais no processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos T, principalmente as células T CD4+ e CD8+; o resultado consiste na ativação e proliferação de linfócitos T CD4+, cruciais na defesa do hospedeiro contra o *M. tuberculosis*. Defeitos qualitativos e quantitativos nas células T CD4+ explicam a incapacidade dos indivíduos infectados pelo HIV de conter a proliferação de micobactérias. Os linfócitos T CD4+ ativados podem sofrer diferenciação em células T_H1 ou T_H2 produtoras de citocinas. As células T_H1 produzem IFN-γ – um ativador dos macrófagos e monócitos – e IL-2. As células T_H2 produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, podendo também promover a imunidade humoral. A inter-relação dessas várias citocinas e a sua regulação cruzada determinam a resposta do hospedeiro. Entretanto, o papel das citocinas na promoção da destruição intracelular de micobactérias ainda não foi totalmente elucidado. O IFN-γ pode induzir a geração de intermediários reativos de nitrogênio e regular genes envolvidos nos efeitos bactericidas. O TNF-α também parece ser importante. As observações feitas originalmente em camundongos *knockout* transgênicos e, mais recentemente, em seres humanos sugerem que outros subgrupos de células T, especialmente as células T CD8+, podem desempenhar um papel importante. As células T CD8+ foram associadas a atividades protetoras em função de respostas citotóxicas e lise das células infectadas, bem como à produção de IFN-γ e TNF-α. Por fim, as células *natural killer* atuam como correguladoras das atividades líticas das células T CD8+, e acredita-se, cada vez mais, que as células T γδ estejam envolvidas em respostas protetoras nos seres humanos.

LIPÍDEOS E PROTEÍNAS MICOBACTERIANAS

Os lipídeos são envolvidos no reconhecimento das micobactérias pelo sistema imune inato, tendo sido demonstrado que as lipoproteínas (como a lipoproteína de 19 kDa) deflagram potentes sinais através de receptores semelhantes ao *Toll* presentes nas células dendríticas sanguíneas. O *M. tuberculosis* possui diversos antígenos proteicos. Alguns se encontram no citoplasma e na parede celular, enquanto outros são secretados. A maior importância desses antígenos secretados na produção de uma resposta dos linfócitos T é sugerida por experimentos que documentaram o aparecimento de imunidade protetora em animais após imunização com micobactérias vivas secretoras de proteínas. Entre os antígenos que podem desempenhar um papel protetor, destacam-se os antígenos 30 kDa (ou 85B) e ESAT-6. É provável que a imunidade protetora resulte da reatividade a numerosos antígenos micobacterianos diferentes. Esses antígenos estão sendo incorporados em vacinas recentemente projetadas em várias plataformas.

REATIVIDADE DO TESTE CUTÂNEO

Juntamente com o aparecimento de imunidade, verifica-se o desenvolvimento de DTH ao *M. tuberculosis*. Essa reatividade constitui a base do TCT, utilizado principalmente para a detecção da infecção pelo *M. tuberculosis* em indivíduos assintomáticos. Os mecanismos celulares responsáveis pela reatividade ao TCT estão relacionados principalmente com os linfócitos T CD4+ previamente sensibilizados, que são atraídos ao local do teste cutâneo. Nesse local, proliferam-se e produzem citocinas. Embora a DTH esteja associada à imunidade protetora (os indivíduos TCT-positivo são menos suscetíveis a uma nova infecção pelo *M. tuberculosis* do que as pessoas com TCT-negativo), ela não garante nenhuma proteção contra a reativação. De fato, casos de TB ativa são frequentemente acompanhados de reações fortemente positivas ao teste cutâneo. Há também evidências de reinfecção por uma nova cepa de *M. tuberculosis* em pacientes com doença ativa previamente tratada. Essa evidência ressalta o fato de que a TB latente ou ativa prévia pode não conferir uma imunidade protetora total.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A TB é classificada em pulmonar, extrapulmonar ou ambas. Dependendo de vários fatores ligados a diferentes populações e a cepas bacterianas, a TB extrapulmonar pode ocorrer em 10 a 40% dos pacientes. Além disso, até 66% dos pacientes infectados pelo HIV que apresentam TB podem ter TB tanto pulmonar quanto extrapulmonar ou apenas

TB extrapulmonar.

TUBERCULOSE PULMONAR

A TB pulmonar pode ser convencionalmente classificada em primária ou pós-primária (do tipo adulto, secundária). Essa distinção foi desafiada por evidências moleculares decorrentes de áreas endêmicas para TB indicando que uma grande porcentagem de casos de TB pulmonar no adulto resulta de infecção recente (seja infecção primária ou reinfecção), e não de reativação.

Doença primária A TB pulmonar primária ocorre pouco depois da infecção inicial pelo bacilo da TB. Ela pode ser assintomática ou pode estar presente com febre e, ocasionalmente, dor torácica pleurítica. Em áreas de alta transmissão da TB, essa forma de doença é frequentemente observada em crianças. Como a maior parte do ar inspirado se distribui nas regiões média e inferior dos pulmões, essas áreas geralmente estão mais acometidas na TB primária. A lesão que se forma após a infecção inicial (*nódulo de Ghon*) é geralmente periférica e acompanhada de linfadenopatia hilar ou paratraqueal transitória, que pode ou não ser visível na radiografia de tórax padrão **(Fig. 202.4)**. Alguns pacientes desenvolvem eritema nodoso nas pernas **(ver Fig. 25e.40)** ou conjuntivite flictenular. Na maioria dos casos, a lesão cicatriza espontaneamente e torna-se evidente apenas na forma de um pequeno nódulo calcificado. A reação pleural sobrejacente a foco subpleural também é comum. O nódulo de Ghon, com ou sem reação pleural, espessamento e linfadenopatia regional subjacentes, é chamado de *complexo de Ghon.*

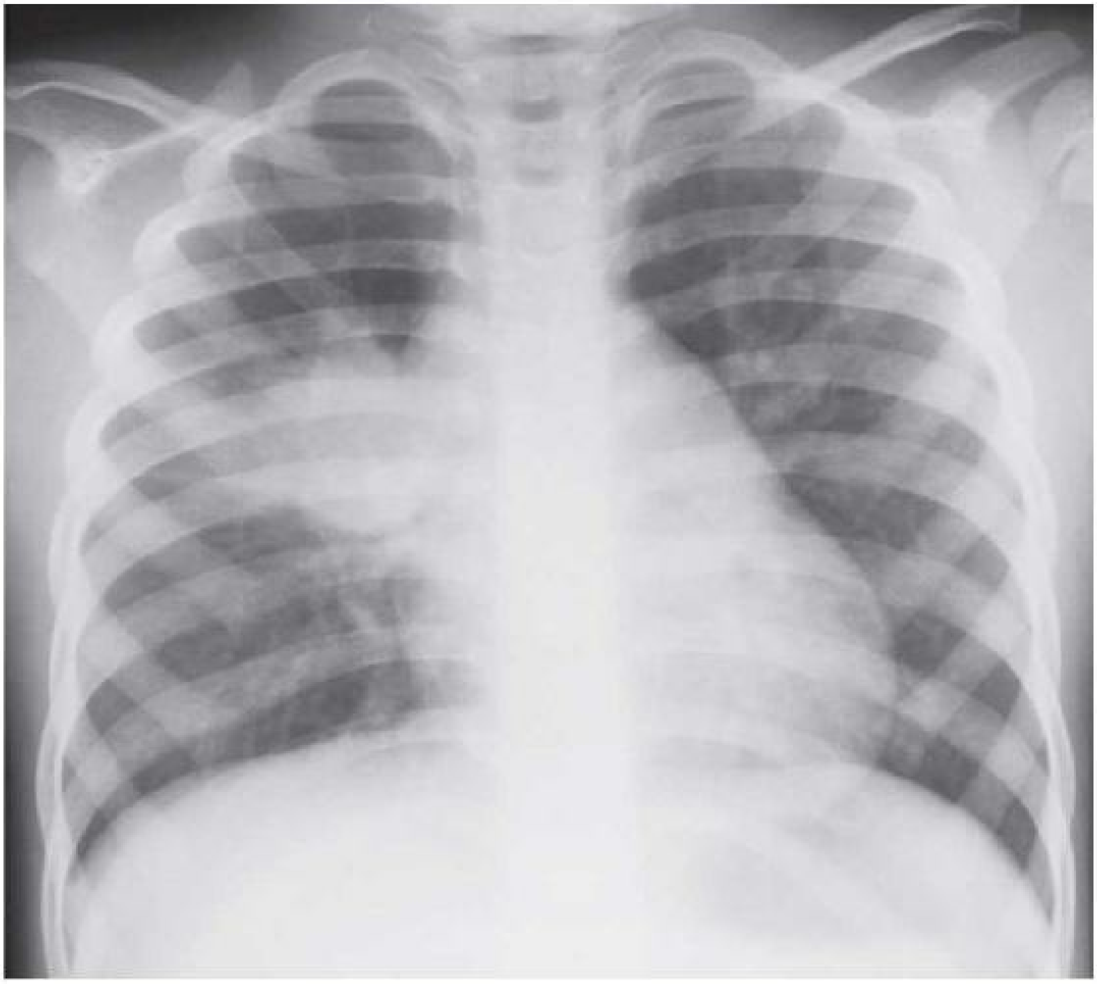

FIGURA 202.4 **Radiografia de tórax mostrando aumento de linfonodo hilar direito com infiltração para o tecido pulmonar circundante** em uma criança com tuberculose primária. *(Cortesia do Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, África do Sul; com autorização.)*

Em crianças em tenra idade com IMC imaturo e nos indivíduos com comprometimento da imunidade (p. ex., aqueles com desnutrição ou infecção pelo HIV), a TB primária pode evoluir rapidamente para doença clínica. A lesão inicial aumenta de tamanho, podendo evoluir de diferentes maneiras. O derrame pleural, observado em até dois terços dos casos, resulta da penetração de bacilos no espaço pleural a partir de um foco subpleural adjacente. Nos casos graves, o local primário aumenta rapidamente, sua parte central sofre necrose, e verifica-se o desenvolvimento de cavitação (*TB primária progressiva*). A TB em crianças pequenas é quase sempre acompanhada de linfadenopatia hilar ou paratraqueal devido à disseminação de bacilos do parênquima pulmonar através dos vasos linfáticos. Os linfonodos aumentados podem comprimir os brônquios, causando obstrução total com colapso distal, obstrução parcial com sibilo de grande via respiratória ou efeito de movimento de válvula (*ball-valve effect*) com hiperinsuflação segmentar/lobar. Os linfonodos também podem romper-se na via respiratória com desenvolvimento de pneumonia, frequentemente incluindo áreas de necrose e cavitação, distal à obstrução. Bronquiectasia (Cap. 312) pode se desenvolver em qualquer segmento/lobo lesionado por pneumonia caseosa progressiva. A disseminação hematogênica oculta geralmente acompanha infecção primária. No entanto, na ausência de uma resposta imune adquirida suficiente, que em geral contém a infecção, pode ocorrer doença disseminada ou miliar (Fig. 202.5). Há desenvolvimento de lesões granulomatosas em múltiplos órgãos e elas podem causar doença localmente progressiva ou resultar em meningite tuberculosa; essa é uma preocupação especial em crianças em tenra idade e em indivíduos imunocomprometidos (p. ex., pacientes com infecção pelo HIV).

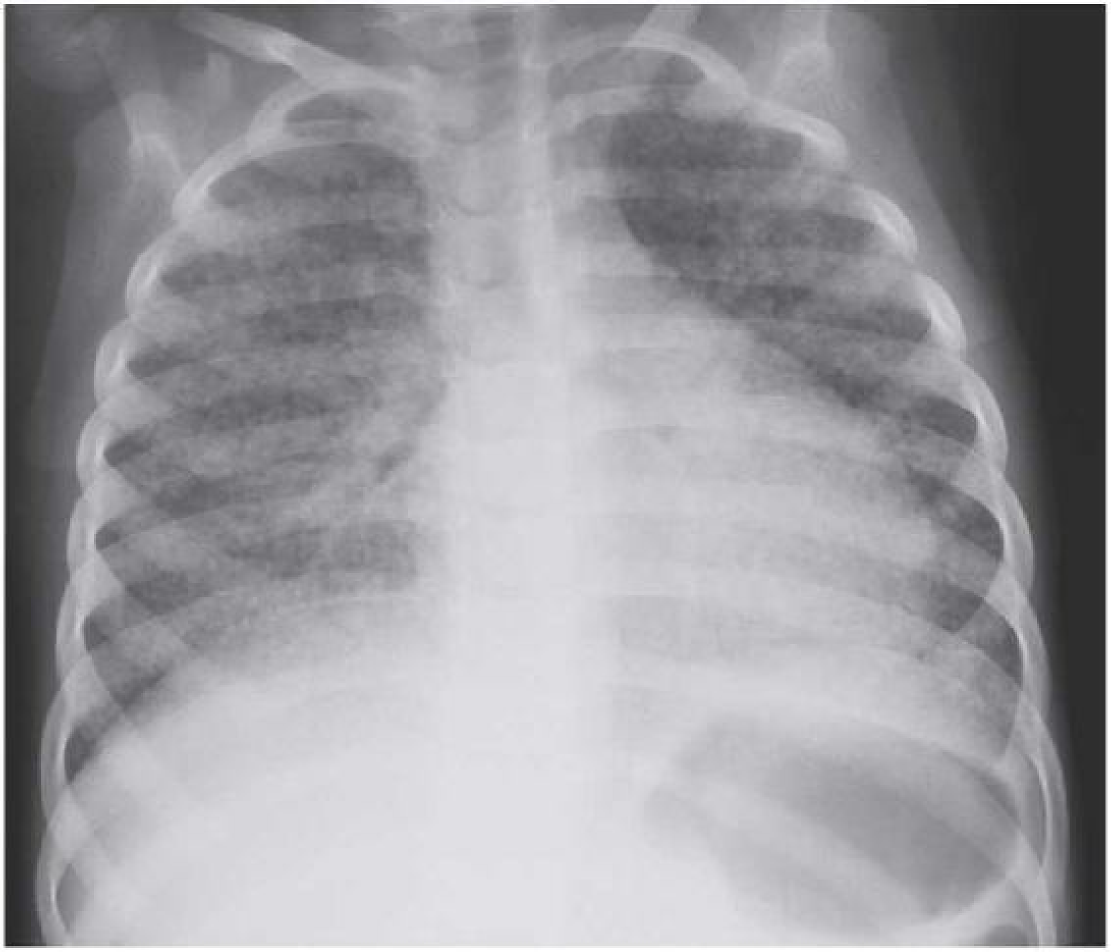

FIGURA 202.5 **Radiografia de tórax mostrando infiltrados miliares bilaterais** em uma criança. *(Cortesia do Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, África do Sul; com autorização.)*

Doença pós-primária (tipo adulto) Também denominada *TB de reativação* ou *secundária*, a TB pós-primária provavelmente é mais precisamente chamada de *TB do tipo adulto*, pois pode resultar da reativação endógena de ILTB distante ou infecção recente (infecção primária ou reinfecção). Localiza-se, geralmente, nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores, onde a tensão de oxigênio média consideravelmente mais alta (em comparação com a das regiões inferiores) favorece o crescimento das micobactérias. Os segmentos superiores dos lobos inferiores também ficam frequentemente acometidos. A extensão do comprometimento do parênquima pulmonar varia acentuadamente, desde infiltrados pequenos até doença cavitária extensa. Com a formação de cavidades, o conteúdo necrótico liquefeito é, em última análise, liberado nas vias respiratórias e pode sofrer disseminação broncogênica, resultando em lesões-satélite dentro dos pulmões, que, por sua vez, podem sofrer cavitação **(Figs. 202.6 e 202.7)**. O comprometimento maciço de segmentos ou lobos pulmonares, com coalescência das lesões, provoca pneumonia caseosa. Enquanto até um terço dos pacientes sem tratamento sucumbem à TB pulmonar grave em poucas semanas ou meses após o início da doença (a "consunção de galope" clássica do passado), outros podem sofrer um processo de remissão espontânea ou seguem um curso crônico, progressivamente debilitante ("consunção" ou *tísica*). Nessas circunstâncias, algumas lesões pulmonares tornam-se fibróticas e, posteriormente, podem sofrer calcificação; entretanto as cavidades persistem em outras partes dos pulmões. Os indivíduos com essa doença crônica continuam eliminando bacilos da TB no meio ambiente. A maioria dos pacientes responde ao tratamento com defervescência, diminuição da tosse, ganho ponderal e melhora geral do bem-estar em várias semanas.

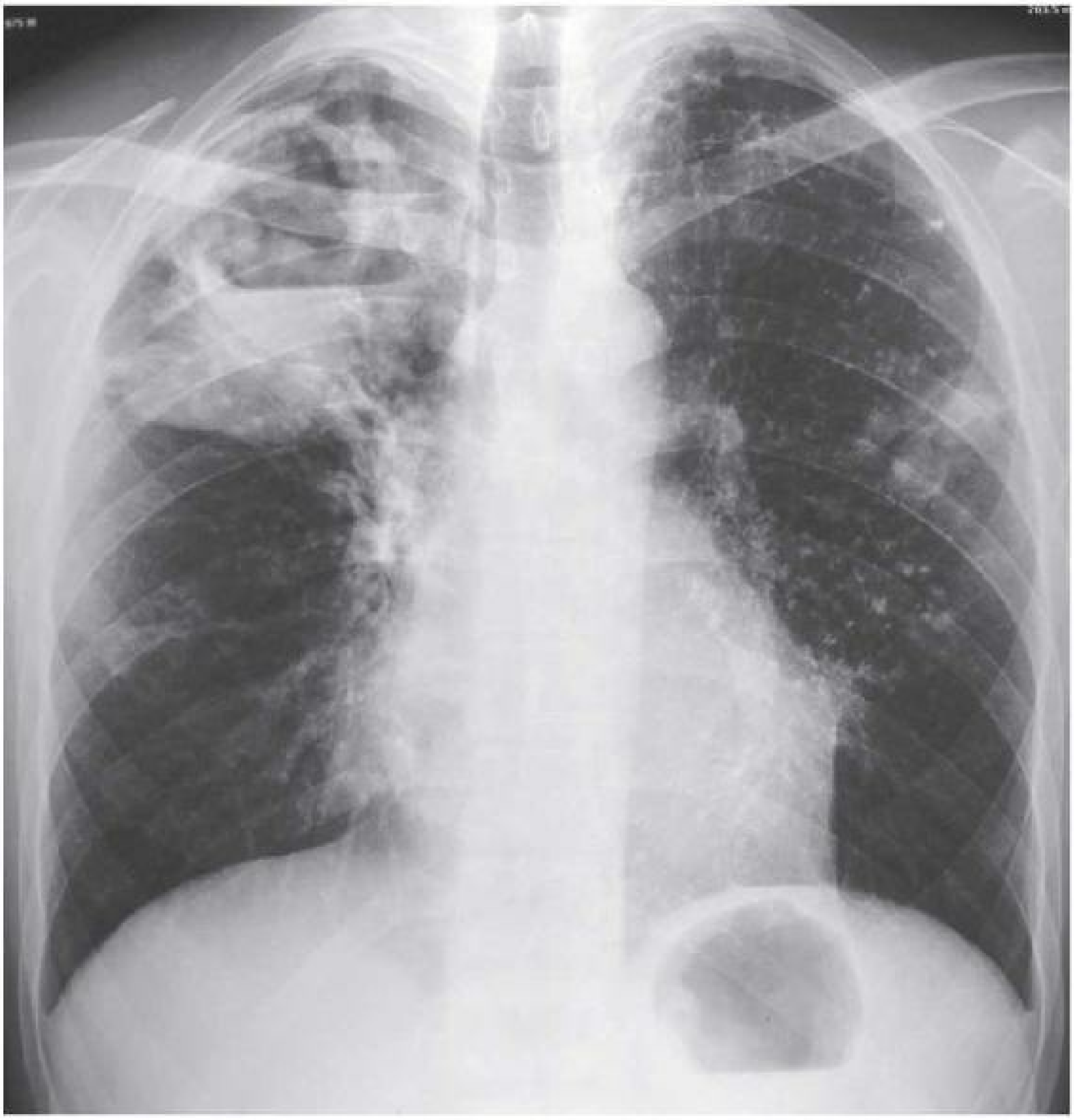

FIGURA 202.6 Radiografia de tórax mostrando infiltrado de lobo superior direito e uma cavidade com nível ar-líquido em um paciente com tuberculose ativa. *(Cortesia do Dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital, Milão, Itália; com autorização.)*

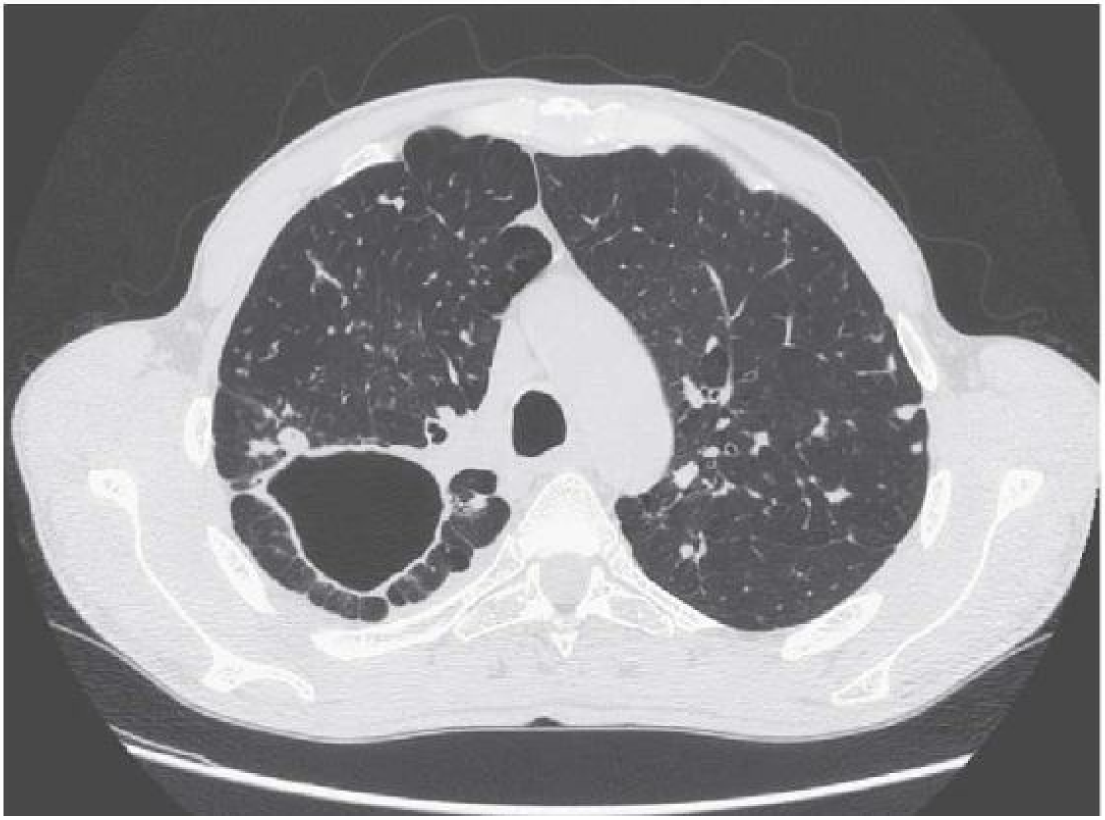

FIGURA 202.7 Tomografia computadorizada mostrando uma grande cavidade no pulmão direito de paciente com tuberculose ativa. *(Cortesia de Dr. Elisa Busi Rizzi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Itália; com autorização.)*

No início da evolução da doença, os sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos e insidiosos, consistindo principalmente em febre diurna e sudorese noturna causada por defervescência, perda de peso, anorexia, mal-estar geral e fraqueza. Todavia, em até 90% dos casos, surge finalmente a tosse – com frequência, inicialmente improdutiva e limitada à manhã e, mais tarde, acompanhada da produção de secreção brônquica purulenta, algumas vezes com estrias de sangue. Há desenvolvimento de hemoptise em 20-30% dos casos e pode ocorrer hemoptise maciça em consequência da erosão de vaso sanguíneo na parede de uma cavidade. Todavia, a hemoptise também pode resultar da ruptura de um vaso dilatado dentro de uma cavidade (*aneurisma de Rasmussen*) ou da formação de aspergiloma em uma cavidade antiga. Algumas vezes, surge dor torácica pleurítica em pacientes com lesões parenquimatosas subpleurais ou doença pleural. A doença extensa pode produzir dispneia e, em casos raros, síndrome da angústia respiratória aguda. Os achados físicos são de valor limitado na TB pulmonar. Muitos pacientes não apresentam anormalidades detectáveis ao exame de tórax, enquanto outros exibem estertores nas áreas acometidas durante a inspiração, particularmente após a tosse. Em determinadas ocasiões, podem-se auscultar roncos devido à obstrução brônquica parcial, bem como os sopros anfóricos clássicos em áreas com grandes cavidades. As manifestações sistêmicas incluem febre (frequentemente baixa e intermitente) em até 80% dos casos e emagrecimento. Entretanto, a ausência de febre não exclui a TB. Em alguns casos, aparecem palidez e baqueteamento dos dedos. Os achados hematológicos mais comuns consistem em anemia discreta, leucocitose e trombocitose com velocidade de hemossedimentação e/ou nível de proteína C-reativa ligeiramente elevada. Nenhum desses achados é compatível ou suficientemente preciso para propósitos diagnósticos. Foi também relatada a ocorrência de hiponatremia devido à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

TB EXTRAPULMONAR

Por ordem de frequência, os locais extrapulmonares mais acometidos na TB são linfonodos, pleura, trato geniturinário, ossos e articulações, meninges, peritônio e pericárdio. Entretanto, praticamente todos os sistemas orgânicos podem ser acometidos. Em consequência da disseminação hematogênica em indivíduos infectados pelo HIV, a TB extrapulmonar é mais observada hoje do que no passado em cenários de alta prevalência de HIV.

TB nos linfonodos (linfadenite tuberculosa) A apresentação mais comum da TB extrapulmonar tanto em pacientes soronegativos para HIV quanto em infectados por HIV (35% dos casos em todo o mundo e > 40% dos casos nos Estados Unidos em séries recentes) é a doença dos linfonodos, que é particularmente frequente entre pacientes infectados pelo HIV e em crianças **(Fig. 202.8)**. Nos Estados Unidos, além das crianças, as mulheres (particularmente as não brancas) também parecem ser especialmente suscetíveis. Outrora causada principalmente pelo *M. bovis,* hoje a linfadenite tuberculosa é provocada em grande parte pelo *M. tuberculosis*. A TB dos linfonodos manifesta-se na forma de tumefação indolor dos linfonodos, em geral em locais supraclaviculares e cervicais posteriores (afecção historicamente denominada *escrófula*). Em geral, os linfonodos são discretos no estágio inicial da doença, mas evoluem, com o tempo, para massa indolor coalescente e podem resultar em um trajeto fistuloso drenando material caseoso. Há presença de doença pulmonar associada em menos de 50% dos casos, e sintomas sistêmicos são incomuns, exceto nos pacientes infectados pelo HIV. O diagnóstico é estabelecido por biópsia por aspiração com agulha fina (com rendimento de até 80%) ou biópsia excisional. A confirmação bacteriológica é conseguida na maioria dos casos, lesões granulomatosas com ou sem BAAR visível são observadas, e as culturas são positivas em 70-80% dos casos. Entre os pacientes infectados pelo HIV, os granulomas são menos organizados e frequentemente são inteiramente ausentes, mas as cargas bacterianas são maiores do que nos pacientes negativos para HIV, com maior rendimento em microscopia e cultura. O diagnóstico diferencial inclui uma variedade de doenças infecciosas, doenças neoplásicas, como linfomas ou carcinomas metastáticos, e distúrbios raros, como a doença de Kikuchi (linfadenite histiocítica necrosante), doença de Kimura e doença de Castleman.

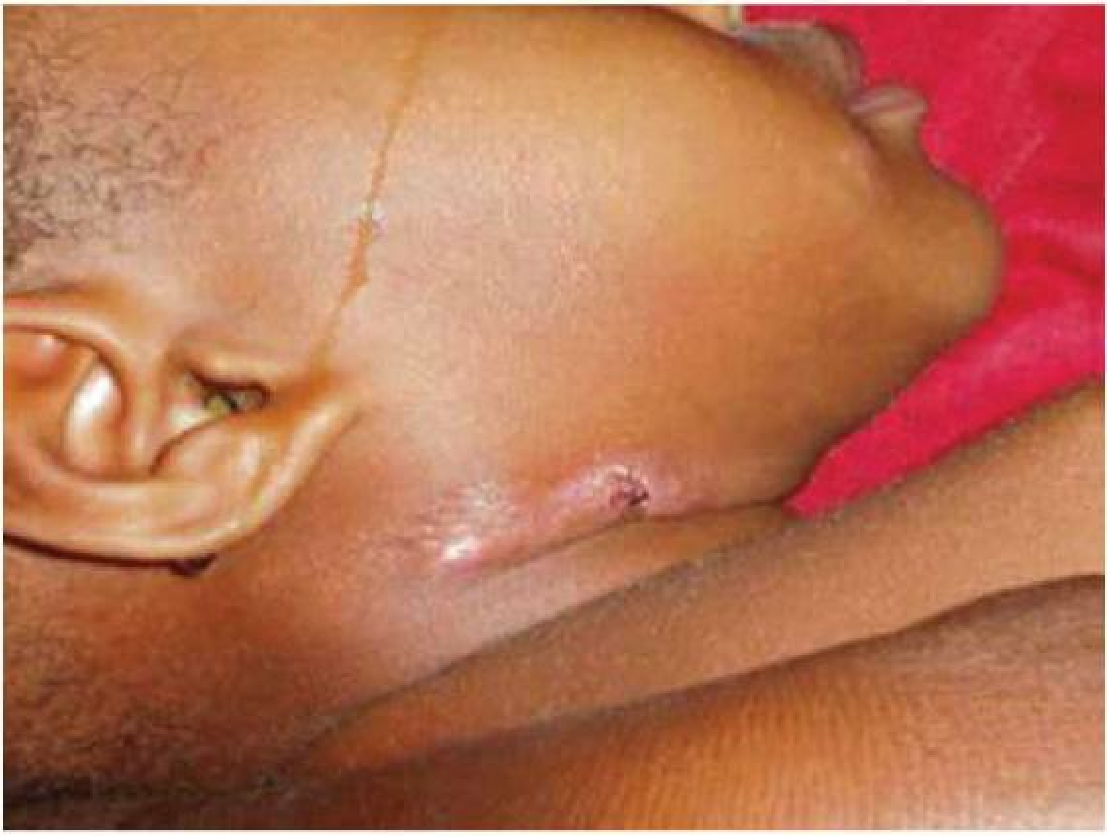

FIGURA 202.8 **Linfadenite tuberculosa acometendo os linfonodos cervicais** em uma criança de 2 anos de idade do Malawi. *(Cortesia de Prof. S. Graham, Centre for International Child Health, University of Melbourne, Austrália; com autorização.)*

TB pleural O acometimento da pleura responde por cerca de 20% dos casos extrapulmonares nos Estados Unidos e em outros locais. O derrame pleural isolado em geral reflete infecção primária recente, e o acúmulo de líquido no espaço pleural representa uma resposta de hipersensibilidade aos antígenos micobacterianos. A doença pleural também pode resultar da disseminação parenquimatosa contígua, como em muitos casos de pleurite que acompanha a doença pós-primária. Conforme a extensão da reatividade, o derrame pode ser pequeno, permanecer despercebido e sofrer resolução espontânea, ou ser grande o suficiente para causar sintomas, como febre, dor torácica pleurítica e dispneia. Os achados físicos são os do derrame pleural: macicez à percussão e ausência de ruídos respiratórios. A radiografia de tórax revela o derrame e, em até um terço dos casos, também demonstra uma lesão do parênquima. É necessário efetuar uma toracocentese para verificar a natureza do derrame e diferenciá-lo das manifestações de outras etiologias. O líquido é cor de palha e, às vezes, hemorrágico; trata-se de um exsudato com concentração de proteínas > 50% da concentração sérica (geralmente cerca de 4-6 g/dL), concentração de glicose normal a baixa, pH de cerca de 7,3 (em certas ocasiões, < 7,2) e leucócitos detectáveis (geralmente 500-6.000/μL). Os neutrófilos podem predominar no estágio inicial, mas a predominância linfocítica constitui o achado típico posterior. Em geral, as células mesoteliais são raras ou ausentes. BAAR raramente são observados em esfregaço direto, e as culturas frequentemente podem ser falsamente negativas para *M. tuberculosis*; culturas positivas são mais comuns entre casos pós-primários. A determinação da concentração pleural de adenosina desaminase (ADA) constitui teste de triagem útil e a TB pode ser excluída se os valores forem muito baixos. A lisozima também está presente no derrame pleural. A mensuração de IFN-γ, seja diretamente ou por meio de estimulação de células T sensibilizadas com antígenos micobacterianos, pode ser útil. Com frequência, a biópsia por agulha da pleura é necessária para o diagnóstico e é recomendada em detrimento do líquido pleural; revela granulomas e/ou produz uma cultura positiva em até 80% dos casos. A biópsia pleural pode produzir um resultado positivo em cerca de 75% dos casos quando amplificação automatizada em tempo real do ácido nucleico é utilizada (o ensaio Xpert® MTB/RIF [Cepheid, Sunnyvale, CA]; ver "Tecnologia de amplificação do ácido nucleico" adiante), embora o teste do líquido pleural com esse ensaio não seja recomendado devido à baixa sensibilidade. Essa forma de TB pleural responde rapidamente à quimioterapia e pode ter resolução espontânea. A administração concomitante de glicocorticoides pode reduzir a duração da febre e/ou dor torácica, mas não apresenta benefício comprovado.

O empiema tuberculoso é uma complicação menos comum da TB pulmonar. Em geral, resulta da ruptura de uma cavidade, com vazamento de grande número de microrganismos no espaço pleural. Esse processo pode criar uma fístula broncopleural com a presença de ar no espaço pleural. A radiografia de tórax revela hidropneumotórax com nível hidroaéreo. O líquido pleural é purulento e espesso, contendo grande número de linfócitos. O esfregaço para BAAR e as culturas para micobactérias são frequentemente positivos. Em geral, a drenagem cirúrgica é necessária como adjuvante da quimioterapia. O empiema tuberculoso pode resultar em fibrose pleural grave e doença pulmonar restritiva. Em certas ocasiões, é necessário remover a pleura visceral espessada (*decorticação*) para melhorar a função pulmonar.

TB das vias respiratórias superiores Quase sempre uma complicação da TB pulmonar cavitária avançada, a TB das vias respiratórias superiores pode acometer a laringe, a faringe e a epiglote. Os sintomas consistem em rouquidão, disfonia e disfagia, além de tosse produtiva crônica. Os achados dependem do local de comprometimento, e podem-se observar ulcerações na laringoscopia. O esfregaço do escarro para BAAR é frequentemente positivo, porém a realização de biópsia pode ser necessária em alguns casos para estabelecer o diagnóstico. O carcinoma da laringe pode apresentar características semelhantes, mas costuma ser indolor.

TB geniturinária A TB geniturinária, que responde por cerca de 10-15% dos casos extrapulmonares nos Estados Unidos e em outros locais, pode acometer qualquer parte do trato geniturinário. Há predomínio de sintomas locais, e até 75% dos pacientes apresentam anormalidades na radiografia torácica sugerindo doença pulmonar prévia ou concomitante. As apresentações comuns consistem em frequência urinária, disúria, nictúria, hematúria e dor no flanco ou abdominal. Entretanto, os pacientes podem ser assintomáticos, e a doença só é descoberta após o desenvolvimento de lesões destrutivas graves dos rins. O exame de urina fornece resultados anormais em 90% dos casos, revelando piúria e hematúria. A documentação de piúria com cultura negativa em urina ácida levanta a suspeita de TB. A pielografia intravenosa, a tomografia computadorizada (TC) do abdome ou a ressonância magnética (RM) **(Fig. 202.9)** podem revelar deformidades e obstruções; calcificações e estenoses ureterais constituem achados sugestivos. A cultura de três amostras de urina pela manhã fornece o diagnóstico definitivo em quase 90% dos casos. Estenoses ureterais graves podem levar à hidronefrose e à lesão renal. A TB genital geralmente é mais diagnosticada em mulheres do que em homens. Nas pacientes, acomete as tubas uterinas e o endométrio, podendo provocar infertilidade, dor pélvica e anormalidades menstruais. O diagnóstico requer biópsia ou cultura de amostras obtidas por dilatação e curetagem. Nos pacientes do sexo masculino, a TB genital acomete preferencialmente o epidídimo, produzindo uma massa ligeiramente hipersensível que pode drenar para o exterior por meio de um trajeto fistuloso; pode haver também desenvolvimento de orquite e prostatite. Em quase metade dos casos de TB geniturinária, verifica-se também a presença de doença do trato urinário. A TB geniturinária responde de modo satisfatório à quimioterapia.

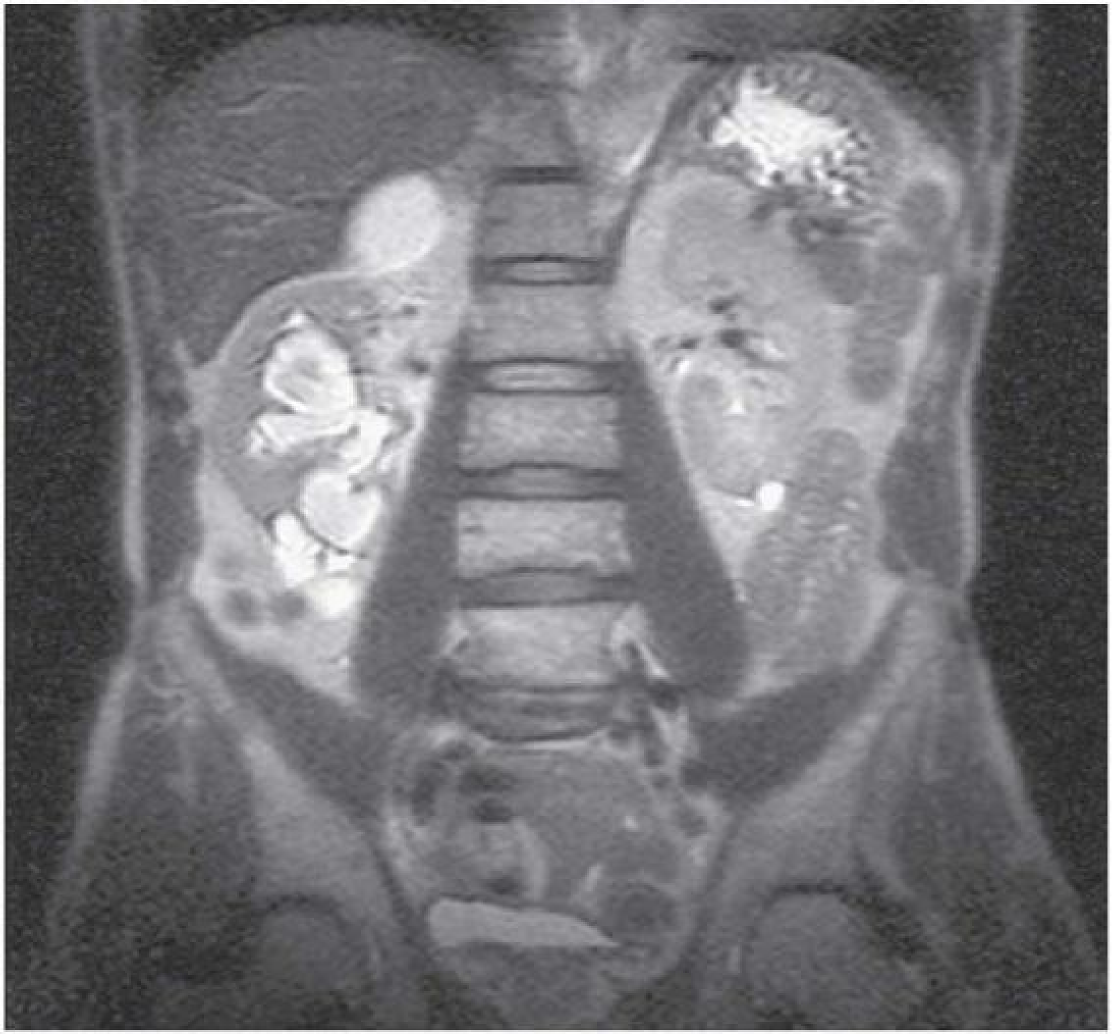

FIGURA 202.9 Ressonância magnética de tuberculose renal confirmada por cultura. Plano coronal ponderado em T2: cortes coronais mostrando várias lesões renais tanto no tecido cortical quanto no tecido medular do rim direito. *(Cortesia do Dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, University of Brescia, Itália; com autorização.)*

TB esquelética Nos Estados Unidos, a TB osteoarticular é responsável por cerca de 10% dos casos extrapulmonares. Na doença osteoarticular, a patogênese está relacionada com a reativação de focos hematogênicos ou com a disseminação a partir de linfonodos paravertebrais adjacentes. As articulações que sustentam peso (a coluna vertebral em 40% dos casos, os quadris em 13% e os joelhos em 10%) são geralmente as mais acometidas. A TB da coluna vertebral (mal de Pott ou espondilite tuberculosa; **Fig. 202.10**) acomete frequentemente dois ou mais corpos vertebrais adjacentes. Enquanto a coluna torácica superior constitui o local mais comum de TB da coluna vertebral em crianças, as vértebras torácicas inferiores e as lombares superiores são geralmente acometidas nos adultos. A partir do ângulo anterossuperior ou do inferior dos corpos vertebrais, a lesão alcança lentamente o corpo adjacente, afetando posteriormente o disco intervertebral. Na doença avançada, o colapso dos corpos vertebrais resulta em cifose (*giba*). Além disso, pode haver formação de um abscesso “frio” paravertebral. Na parte superior da coluna, esse abscesso pode crescer e penetrar a parede torácica, ocorrendo na forma de massa de tecido mole; na parte inferior da coluna, pode atingir os ligamentos inguinais ou manifestar-se na forma de abscesso do psoas. A TC ou a RM revelam a lesão característica e sugerem a sua etiologia. O diagnóstico diferencial inclui tumores e outras infecções. A osteomielite bacteriana piogênica, em particular, acomete precocemente o disco e provoca rápida esclerose. A aspiração do abscesso ou a biópsia óssea confirmam a etiologia tuberculosa, visto que as culturas são geralmente positivas, e os achados histológicos, muito típicos. Uma complicação catastrófica do mal de Pott é a paraplegia, geralmente decorrente de abscesso ou lesão que comprime a medula espinal. A paraparesia provocada por um grande abscesso representa uma emergência médica, exigindo rápida drenagem. A TB das articulações do quadril, que geralmente acomete a cabeça do fêmur, provoca dor; a TB do joelho provoca dor e tumefação. Se a doença não for identificada, pode ocorrer destruição das articulações. O diagnóstico requer o exame do líquido sinovial, cujo aspecto é espesso, com alta concentração de proteína e contagem celular variável. Embora a cultura do líquido sinovial seja positiva em uma elevada porcentagem de casos, a biópsia sinovial e a cultura de tecido podem ser necessárias para estabelecer o diagnóstico. A TB esquelética responde à quimioterapia, porém os casos graves podem necessitar de cirurgia.

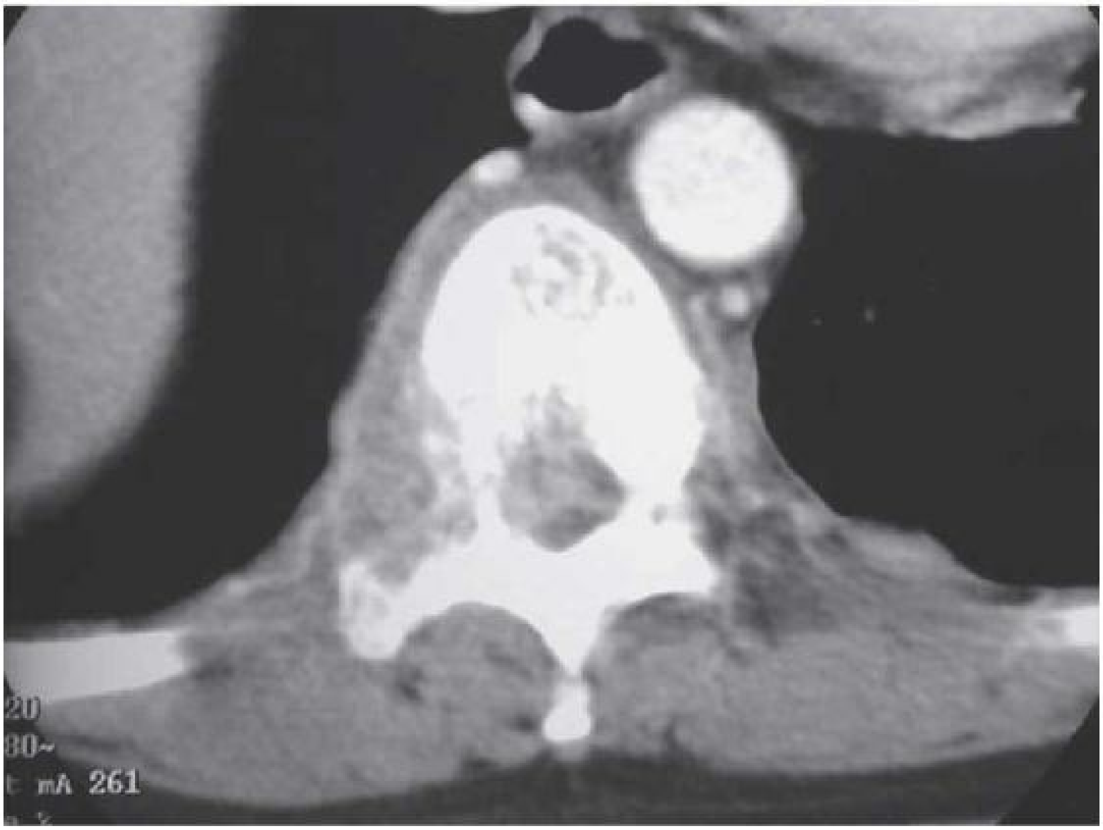

FIGURA 202.10 **Tomografia computadorizada demonstrando a destruição do pedículo direito da T10 devido ao mal de Pott.** A paciente, uma mulher asiática de 70 anos de idade, apresentou dor lombar, perda de peso e tuberculose comprovada por biópsia. *(Cortesia de Charles L. Daley, MD, University of California, San Francisco; com autorização.)*

Meningite tuberculosa e tuberculoma A TB do sistema nervoso central responde por cerca de 5% dos casos extrapulmonares nos Estados Unidos. É observada com mais frequência em crianças pequenas, mas também ocorre em adultos, particularmente nos infectados pelo HIV. A meningite tuberculosa resulta da disseminação hematogênica da TB pulmonar primária ou pós-primária, ou da ruptura de um tubérculo subependimário no espaço subaracnóideo. Em mais da metade dos casos, são encontradas evidências de lesões pulmonares antigas ou de um padrão miliar na radiografia de tórax. Com frequência, a doença manifesta-se de modo sutil na forma de cefaleia e alterações mentais discretas depois de um pródromo de semanas de febre baixa, mal-estar, anorexia e irritabilidade. Se não for reconhecida, a meningite tuberculosa pode evoluir de modo agudo com cefaleia intensa, confusão, letargia, alteração do sensório e rigidez de nuca. Em geral, a doença evolui durante 1 a 2 semanas, ou seja, apresenta uma evolução mais longa que a da meningite bacteriana. Como o envolvimento meníngeo é pronunciado na base do crânio, a paresia dos nervos cranianos (em particular dos nervos oculares) constitui um achado frequente, e o acometimento das artérias cerebrais pode ocasionar isquemia focal. A evolução final leva ao coma, com hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

A punção lombar constitui a base do diagnóstico. Em geral, o exame do líquido cerebrospinal (LCS) revela alta contagem de leucócitos (de até 1.000/μL), geralmente com predomínio de linfócitos, porém algumas vezes com predomínio de neutrófilos nos estágios iniciais, concentração de proteína de 1-8 g/L (100-800 mg/dL) e baixa concentração de glicose. Entretanto, qualquer um desses três parâmetros pode estar dentro da faixa normal. BAARs são observados com pouca frequência no esfregaço direto do sedimento do LCS e a repetição das punções lombares aumenta a taxa de resultados positivos. A cultura do LCS é diagnóstica em até 80% dos casos e continua sendo o padrão-ouro. A amplificação automatizada em tempo real do ácido nucleico (o ensaio Xpert MTB/RIF; ver “Tecnologia de amplificação do ácido nucleico”, adiante) tem uma sensibilidade de até 80% e é a opção de diagnóstico inicial preferida. O tratamento deve ser iniciado imediatamente se houver resultado positivo para Xpert MTB/RIF. Um resultado negativo não exclui um diagnóstico de TB e requer exame diagnóstico adicional. Os exames de imagem (TC e RM) podem revelar hidrocefalia e aumento anormal das cisternas da base ou do epêndima. Se não for diagnosticada, a meningite tuberculosa é sempre fatal. A doença responde à quimioterapia; entretanto são documentadas sequelas neurológicas em 25% dos casos tratados, na maioria dos quais o diagnóstico foi tardio. Os estudos clínicos demonstraram que os pacientes tratados com glicocorticoides adjuvantes podem apresentar uma resolução mais rápida das anormalidades do LCS e da pressão elevada do LCS. Em um estudo, dexametasona adjuvante aumentou significativamente as chances de sobrevida entre pessoas > 14 anos de idade, mas não reduziu a frequência de sequelas neurológicas. O programa de dexametasona era (1) 0,4 mg/kg/dia, administrados intravenosa (IV), com redução gradual de 0,1 mg/kg/semana até a quarta semana, quando 0,1 mg/kg/dia foi administrado; seguido de (2) 4 mg/dia, administrados por via oral, com redução gradual de 1 mg por semana até a quarta semana, quando 1 mg/dia foi administrado.

O tuberculoma, manifestação incomum de TB do sistema nervoso central, manifesta-se na forma de uma ou mais lesões expansivas e, em geral, provoca convulsões e sinais focais. A TC ou a RM revela lesões em anel contrastadas, porém é necessária uma biópsia para estabelecer o diagnóstico.

TB gastrintestinal A TB gastrintestinal é incomum, sendo responsável por 3,5% dos casos extrapulmonares nos Estados Unidos. Vários mecanismos patogênicos estão envolvidos: deglutição de escarro com disseminação direta, disseminação hematogênica ou (em grande parte, nos países em desenvolvimento) ingestão de leite de vaca com TB bovina. Embora qualquer parte do trato gastrintestinal possa ser afetada, o íleo terminal e o ceco constituem os locais mais acometidos. Os achados comuns à apresentação consistem em dor abdominal (que, algumas vezes, assemelha-se àquela associada à apendicite) e tumefação, obstrução, hematoquezia e massa palpável no abdome. É também comum a ocorrência de febre, perda ponderal, anorexia e sudorese noturna. Com o comprometimento da parede intestinal, as ulcerações e fístulas podem simular a doença de Crohn; o diagnóstico diferencial dessa entidade é sempre difícil. A presença de fístulas anais deve levar a uma avaliação para TB retal. Como a cirurgia é necessária na maioria dos casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo exame histológico e pela cultura de amostras obtidas durante a cirurgia.

A peritonite tuberculosa ocorre por disseminação direta dos bacilos da TB a partir de linfonodos que sofreram ruptura e de órgãos intra-abdominais (p. ex., TB genital em mulheres) ou por disseminação hematogênica. A dor abdominal inespecífica, a febre e a ascite devem levantar a suspeita de peritonite tuberculosa. A coexistência de cirrose (**Cap. 363**) em pacientes com peritonite tuberculosa complica o diagnóstico. Na peritonite tuberculosa, a paracentese revela um líquido exsudativo com alta concentração de proteína e leucocitose, que geralmente é linfocítica (embora haja predomínio de neutrófilos em certas ocasiões). A taxa de resultados positivos do esfregaço direto e da cultura é relativamente baixa; a cultura de um grande volume de líquido ascítico pode aumentar a positividade; entretanto, com frequência, é necessária a realização de biópsia peritoneal (com uma amostra mais bem obtida por laparoscopia) para estabelecer o diagnóstico.

TB pericárdica (pericardite tuberculosa) Devido à extensão direta de linfonodos mediastinais ou hilares adjacentes ou à disseminação hematogênica, a TB pericárdica muitas vezes tem sido uma doença de idosos em países com baixa prevalência de TB. No entanto, ela também ocorre com frequência em pacientes infectados pelo HIV. As taxas de casos fatais alcançam 40% em algumas séries. O início pode ser subagudo, ainda que seja possível uma apresentação aguda, com dispneia, febre, dor retroesternal surda e atrito pericárdico. Por fim, ocorre derrame em muitos casos; podem aparecer sinais e sintomas cardiovasculares de tamponamento cardíaco (**Cap. 288**). Na presença de derrame, deve-se suspeitar de TB se o paciente pertencer a uma população de alto risco (infecção pelo HIV, origem de país com alta prevalência), se houver evidências de TB prévia em outros órgãos, ou se a ecocardiografia, a TC ou a RM revelar derrame e espessamento ao longo do espaço pericárdico. Pode-se estabelecer um diagnóstico definitivo por pericardiocentese sob orientação ecocardiográfica. O líquido pericárdico deve ser submetido à avaliação bioquímica, citológica e microbiológica. O derrame é de natureza exsudativa, com alta contagem de linfócitos e monócitos. É comum haver derrame hemorrágico. O exame direto do esfregaço é raramente positivo. A cultura do líquido pericárdico revela o *M. tuberculosis* em até dois terços dos casos, enquanto a biópsia pericárdica fornece maior positividade. Níveis elevados de ADA, lisozima e IFN-γ podem sugerir etiologia tuberculosa.

Sem tratamento, a TB pericárdica é geralmente fatal. Mesmo com tratamento, podem surgir complicações, como pericardite constritiva crônica com o espessamento do pericárdio, fibrose e, algumas vezes, calcificação, que pode ser visível na radiografia de tórax. Revisões sistemáticas e metanálises mostram que o tratamento adjuvante com glicocorticoides continua controverso, sem evidências conclusivas de benefícios para todos os principais desfechos de pericardite – ou seja, sem impacto significativo na resolução do derrame, sem diferença significativa no *status* funcional após o tratamento e sem redução significativa na frequência de desenvolvimento de constrição ou morte. No entanto, em pacientes infectados pelo HIV, os glicocorticoides melhoram o *status* funcional após o tratamento.

Causada por extensão direta do pericárdio ou por extensão linfática retrógrada a partir de linfonodos mediastinais acometidos, a miocardite tuberculosa é uma doença extremamente rara. Em geral, é fatal e é diagnosticada *post mortem*.

TB miliar ou disseminada A TB miliar deve-se à disseminação hematogênica dos bacilos da TB. Embora em crianças seja frequentemente a consequência de infecção primária, nos adultos pode ser decorrente de uma infecção recente ou reativação de antigos focos disseminados. As lesões consistem geralmente em granulomas amarelados de 1-2 mm de diâmetro, que lembram sementes de milho (daí o termo *miliar*, criado por patologistas no século XIX). As manifestações clínicas são inespecíficas e multiformes, dependendo do local de acometimento predominante. Na maioria dos casos, os sintomas de apresentação consistem em febre, sudorese noturna, anorexia, fraqueza e perda de peso. Algumas vezes, os pacientes apresentam tosse e outros sintomas respiratórios devido ao comprometimento pulmonar, bem como sintomas abdominais. Os achados físicos consistem em hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. O exame oftalmológico pode revelar tubérculos corióideos, que são patognomônicos da TB miliar, em até 30% dos casos. Ocorre meningismo em < 10% dos casos.

É necessário ter elevado índice de suspeita para o diagnóstico de TB miliar. Com frequência, a radiografia de tórax **(Fig. 202.5)** revela um padrão reticulonodular miliar (mais facilmente observado em radiografia pouco penetrada), embora possa não haver anormalidade radiográfica evidente no estágio inicial da doença e entre pacientes infectados pelo HIV. Outros achados radiológicos consistem em grandes infiltrados, infiltrados intersticiais (particularmente em pacientes infectados pelo HIV) e derrame pleural. A microscopia do esfregaço de escarro é negativa na maioria dos casos. Podem-se observar várias anormalidades hematológicas, como anemia com leucopenia, linfopenia, leucocitose neutrofílica, reações leucemoides e policitemia. Foi relatada a ocorrência de coagulação intravascular disseminada. Em pacientes com grave comprometimento hepático, são detectadas elevações dos níveis de fosfatase alcalina e outras anormalidades nas provas de função hepática. O TCT pode ser negativo em até metade dos casos, porém a reatividade pode ser restabelecida durante a quimioterapia. O lavado broncoalveolar e a biópsia transbrônquica tendem a fornecer confirmação bacteriológica, e os granulomas são evidentes em amostras de biópsia de fígado ou medula óssea de muitos pacientes. Se não for diagnosticada, a TB miliar é fatal; entretanto, com tratamento precoce e apropriado, a doença é passível de cura. O tratamento com glicocorticoides não demonstrou ser benéfico.

Uma apresentação rara observada em idosos é a *TB miliar críptica,* que possui uma evolução crônica caracterizada por febre leve intermitente, anemia e – por fim – comprometimento meníngeo precedendo a morte. Uma forma septicêmica aguda, a *TB miliar não reativa,* ocorre muito raramente e se deve à disseminação hematogênica maciça de bacilos da tuberculose. A pancitopenia é comum nessa forma de doença, que é rapidamente fatal. Ao exame *post mortem*, são detectadas múltiplas lesões necróticas, porém não granulomatosas ("não reativas").

Formas extrapulmonares menos comuns A TB pode causar coriorretinite, uveíte, panoftalmite e conjuntivite flictenular dolorosa relacionada com hipersensibilidade. A otite tuberculosa é rara e manifesta-se na forma de perda auditiva, otorreia e perfuração da membrana timpânica. Na nasofaringe, a TB pode simular a granulomatose com poliangeíte. As manifestações cutâneas da TB consistem em infecção primária por inoculação direta, abscessos e úlceras crônicas, escrofulodermia, lúpus vulgar (doença indolente com nódulos, placas e fissuras), lesões miliares e eritema nodoso. A mastite tuberculosa resulta de disseminação linfática retrógrada, frequentemente de linfonodos axilares. A TB suprarrenal decorre de doença disseminada, manifestando-se raramente na forma de insuficiência suprarrenal. Por fim, a TB congênita resulta da disseminação transplacentária dos bacilos da tuberculose para o feto ou da ingestão de líquido amniótico contaminado. Essa doença rara acomete o fígado, o baço, os linfonodos e vários outros órgãos.

Complicações pós-TB A TB pode causar dano pulmonar persistente em pacientes cuja infecção foi considerada curada em bases clínicas. O comprometimento crônico das funções pulmonares, bronquiectasia, aspergilomas e aspergilose pulmonar crônica (APC) foram associados à TB. A APC pode manifestar-se como aspergiloma simples (bola fúngica) ou como aspergilose cavitária crônica. Estudos iniciais revelaram que, especialmente na presença de cavidades residuais grandes, *Aspergillus fumigatus* pode colonizar a lesão e produzir sintomas como comprometimento respiratório, hemoptise, fadiga persistente e perda de peso, frequentemente resultante em diagnóstico errado de recorrência de TB. A detecção de precipitinas (imunoglobulina G [IgG]) para *Aspergillus* no sangue sugere APC, assim como as anormalidades radiográficas, como espessamento das paredes cavitárias ou a presença de uma bola fúngica dentro da cavidade. O tratamento é difícil. Estudos preliminares recentes sobre o uso de itraconazol por seis meses sugere que o tratamento com esse agente pode ser superior ao tratamento conservador na melhora das manifestações radiológicas e clínicas de APC. Remoção cirúrgica de lesões é arriscada.

TB associada ao HIV **(Ver também Cap. 226.)** A TB é uma das doenças mais comuns entre pessoas infectados pelo HIV em todo o mundo e uma causa importante de morte nessa população; mais especificamente, é responsável por estimados 24% de todas as mortalidades relacionadas com o HIV. Em alguns países africanos, a taxa de infecção pelo HIV em pacientes com TB atinge 70 a 80%. Uma pessoa com TCT-positivo que adquire infecção pelo HIV corre risco anual de 3 a 13% de desenvolver TB ativa. Uma nova infecção tuberculosa adquirida por um indivíduo infectado pelo HIV pode evoluir para a doença ativa em questão de semanas, em lugar de fazê-lo no decorrer de meses ou anos. A TB pode aparecer em qualquer estágio da infecção pelo HIV, e a sua apresentação varia de acordo com o estágio. Quando a IMC está parcialmente comprometida, a TB pulmonar apresenta-se de maneira típica **(Figs. 202.6 e 202.7)**, com infiltrados no lobo superior e cavitação e sem linfadenopatia significativa ou derrame pleural. Nos estágios avançados da infecção pelo HIV, quando a contagem de células T CD4+ é < 200/μL, é mais comum haver um padrão semelhante ao da TB primária, com infiltrados intersticiais difusos e sutis, pouca ou nenhuma cavitação, derrame pleural e linfadenopatia intratorácica. Entretanto, essas formas estão se tornando menos comuns devido ao uso disseminado de terapia antirretroviral (TARV). De modo global, as amostras de escarro são positivas com menos frequência entre pacientes tuberculosos com infecção pelo HIV do que nos sem essa infecção; por conseguinte, o diagnóstico de TB pode ser difícil, particularmente em vista da variedade de afecções pulmonares relacionadas com o HIV que simulam a TB. A TB extrapulmonar é comum em pacientes infectados pelo HIV. Em várias séries, foi documentada a ocorrência de TB extrapulmonar – isoladamente ou em associação com doença pulmonar – em 40 a 60% dos casos em indivíduos coinfectados pelo HIV. As formas mais comuns são a linfática, a disseminada, a pleural e a pericárdica. A micobacteremia e a meningite também são comuns, particularmente na doença avançada pelo HIV. O diagnóstico de TB em pacientes infectados pelo HIV pode ser complicado não apenas pela maior frequência de resultados negativos do esfregaço de escarro (até 40% em casos pulmonares comprovados por cultura), mas também por achados radiológicos atípicos, ausência de formação clássica de granuloma nos estágios avançados e resultado negativo do TCT. O ensaio Xpert MTB/RIF (ver “Tecnologia de amplificação de ácido nucleico”, adiante) é a opção diagnóstica inicial preferida, e a terapia deve ser iniciada com base em um resultado positivo porque atrasos no tratamento podem ser fatais. Um resultado de Xpert MTB/RIF negativo não exclui um diagnóstico de TB, e a cultura permanece o padrão-ouro.

As exacerbações em sinais e sintomas sistêmicos (linfadenopatia) ou respiratórios e manifestações laboratoriais e radiográficas de TB – chamados de *síndrome inflamatória de reconstituição imune* (SIRI) ou *doença de reconstituição imune de TB* (TB-DRI) – foram associadas à administração de TARV e ocorrem em cerca de 10% dos pacientes com TB infectados pelo HIV. Em geral, desenvolvendo-se 1-3 meses após o início de TARV, a SIRI é mais comum entre pacientes com imunossupressão avançada e TB extrapulmonar. A "SIRI do tipo *unmasking* " também pode se desenvolver após o início de TARV em pacientes com TB subclínica não diagnosticada. Quanto mais cedo a TARV for iniciada e quanto menor a contagem de células T CD4+ de momento basal, maior o risco de SIRI. A morte devido à SIRI é relativamente infrequente e ocorre principalmente entre pacientes que têm um alto risco de mortalidade preexistente. A patogênese presumida de SIRI consiste em uma resposta imune que é evocada por antígenos liberados à medida que bacilos são mortos durante quimioterapia eficaz e que está temporariamente associada à melhora da função imune. Não há nenhum exame diagnóstico para SIRI, e sua confirmação depende fortemente das definições de casos que incorporam dados clínicos e laboratoriais; uma variedade de definições de casos foi sugerida. A primeira prioridade no tratamento de um possível caso de SIRI é assegurar que a síndrome clínica não represente uma falha do tratamento de TB ou o desenvolvimento de outra infecção. As reações paradoxais brandas podem ser tratadas com base nos sintomas. Os glicocorticoides foram usados para reações mais graves, e a prednisolona, administrada durante quatro semanas com uma dosagem baixa (1,5 mg/kg/dia, durante duas semanas, e metade dessa dose para as duas semanas restantes) reduziu a necessidade de hospitalização e de procedimentos terapêuticos, além de ter acelerado o alívio dos sintomas, como refletido pelo escores de desempenho de Karnofsky, avaliações de qualidade de vida, resposta radiográfica e níveis de proteína C-reativa. A eficácia dos glicocorticoides no alívio dos sintomas de SIRI está provavelmente ligada à supressão das concentrações de citocina pró-inflamatória, pois essas medicações reduzem as concentrações séricas de IL-6, IL-10, IL-12p40, TNF-α, IFN-γ e proteína 10 induzível por IFN-γ (IP-10). As recomendações para a prevenção e o tratamento da TB em indivíduos infectados pelo HIV são apresentadas adiante.

DIAGNÓSTICO

A chave para o diagnóstico de TB continua sendo um elevado índice de suspeita. O diagnóstico não é difícil em pessoas pertencentes a populações de alto risco que apresentam sintomas típicos e uma radiografia de tórax clássica que mostra infiltrados no lobo superior com cavidades **(Fig. 202.6)**. Por outro lado, o diagnóstico pode facilmente passar despercebido no caso de idoso residente em casa de asilo ou de adolescente com infiltrado focal. Com frequência, o diagnóstico é sugerido pela primeira vez quando a radiografia de tórax de um paciente avaliado para sintomas respiratórios é anormal. Se o paciente não tiver afecções clínicas que produzam imunossupressão, a radiografia de tórax pode mostrar os infiltrados típicos no lobo superior com cavitação **(Fig. 202.6)**. Quanto maior o tempo transcorrido entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico, mais provável o achado de doença cavitária. Diferentemente, os pacientes imunossuprimidos, como os com infecção pelo HIV, podem apresentar achados "atípicos" na radiografia de tórax – por exemplo, infiltrados nas regiões inferiores sem formação de cavidades.

As várias abordagens diagnósticas de TB requerem, acima de tudo, uma rede laboratorial bem organizada com uma distribuição adequada das tarefas em diferentes níveis de sistema de cuidados de saúde. Nos níveis periféricos e da comunidade, a triagem e o encaminhamento são as tarefas principais — além de avaliação clínica e radiográfica — que podem ser realizadas por microscopia para BAAR e/ou tecnologia de amplificação automatizada de ácido nucleico (ensaio Xpert MTB/RIF; ver adiante). Em um nível secundário (p. ex., um hospital tradicional de bairro em situação de alta incidência), uma tecnologia adicional pode ser adotada, incluindo cultura rápida e teste de sensibilidade a fármacos.

MICROSCOPIA PARA BAAR

O diagnóstico presuntivo baseia-se comumente no achado de BAAR no exame microscópico de uma amostra diagnóstica, como esfregaço de escarro expectorado ou de tecido (p. ex., biópsia de linfonodos). Apesar do baixo custo, a microscopia para BAAR possui sensibilidade relativamente baixa (40-60%) nos casos confirmados por cultura de TB pulmonar. O método tradicional – microscopia óptica de amostras coradas com corantes de fucsina básica de Ziehl-Neelsen – é, contudo, satisfatório, embora demorado. A maioria dos laboratórios modernos que processam números grandes de amostras diagnósticas usa coloração de auramina-rodamina e microscopia fluorescente; essa abordagem é mais sensível que o método de Ziehl-Neelsen. No entanto, é cara, pois requer lâmpadas de vapor de mercúrio de alto custo e uma sala escura. Microscópios de fluorescência com diodo de emissão de luz (LED) estão atualmente disponíveis. Eles são tão sensíveis quanto ou mais que os microscópios de fluorescência tradicionais. Como resultado, os microscópios de luz convencional e de fluorescência estão sendo substituídos por essa tecnologia mais recente, especialmente em países em desenvolvimento. Nos pacientes com suspeita de TB pulmonar, tem-se recomendado que duas ou três amostras de escarro, coletadas de preferência no início da manhã, devem ser enviadas ao laboratório para esfregaço para BAAR e cultura micobacteriológica. Duas amostras coletadas na mesma consulta podem ser tão eficazes quanto três. Caso se obtenha uma amostra de tecido, é fundamental que parte da amostra reservada para cultura não seja colocada em formaldeído. O uso de microscopia para BAAR na urina ou no líquido de lavagem gástrica é limitado pela presença de micobactérias comensais, que podem produzir resultados falso-positivos.

TECNOLOGIA DE AMPLIFICAÇÃO DO ÁCIDO NUCLEICO

Vários sistemas de testes baseados em amplificação do ácido nucleico micobacteriano tornaram-se disponíveis nos últimos anos. Esses testes são mais úteis para a confirmação rápida da TB em indivíduos com amostras positivas para BAAR, mas alguns também têm utilidade no diagnóstico da TB pulmonar BAAR-negativo e extrapulmonar. Um sistema que possibilita o diagnóstico rápido de TB com alta especificidade e sensibilidade (aproximando-se às da cultura) é a tecnologia de amplificação do ácido nucleico em tempo real completamente automatizada, conhecida como ensaio Xpert MTB/RIF. Xpert MTB/RIF pode detectar simultaneamente TB e resistência a rifampicina em < 2 horas e tem exigências mínimas de biossegurança e treinamento. Portanto, pode ser abrigada em ambientes laboratoriais não convencionais. A OMS recomenda seu uso em todo o mundo como exame diagnóstico inicial em adultos e crianças supostamente com MDR-TB ou TB associada ao HIV. Considerando-se a disponibilidade dos recursos, o teste também pode ser usado em qualquer adulto ou criança supostamente com TB ou como exame de acompanhamento após microscopia em adultos supostamente com TB, mas não em risco de MDR-TB ou TB associada ao HIV. Xpert MTB/RIF deve ser o exame inicial aplicado ao LCS de pacientes nos quais há suspeita de meningite tuberculosa, bem como um exame de substituição (em detrimento da microscopia convencional, cultura e histopatologia) para amostras não respiratórias selecionadas – obtidas por lavagem gástrica, aspiração por agulha fina ou biópsia pleural ou outros métodos – de pacientes nos quais a TB extrapulmonar é suspeita. Esse exame tem uma sensibilidade de 98% entre os casos positivos para BAAR e cerca de 70% entre amostras negativas para BAAR. Outros exames, como aqueles baseados em plataformas de amplificação manual, ainda não foram considerados satisfatórios para introdução na prática clínica como substitutos para exames existentes.

CULTURA DE MICOBACTÉRIAS

O diagnóstico definitivo depende do isolamento e da identificação do *M. tuberculosis* de uma amostra clínica ou da identificação de sequências de DNA específicas em um exame de amplificação de ácido nucleico. As amostras podem ser inoculadas em meio à base de ovo ou ágar (p. ex., Löwenstein-Jensen ou Middlebrook 7H10) e incubadas a 37°C (em CO_2 a 5% para o meio de Middlebrook). Como a maioria das espécies de micobactérias, incluindo *M. tuberculosis*, cresce lentamente, podendo ser necessárias 4 a 8 semanas para a detecção de crescimento. Embora o *M. tuberculosis* possa ser identificado de modo presuntivo com base no tempo de crescimento bem como na pigmentação e na morfologia das colônias, diversos testes bioquímicos têm sido tradicionalmente utilizados para determinar a espécie de isolados de micobactérias. Em laboratórios modernos, bem equipados, a cultura de líquido para isolamento e identificação das espécies por métodos moleculares ou cromatografia líquido por alta pressão de ácidos micólicos substituiu o isolamento em meio sólido e a identificação por exames bioquímicos. Uma tecnologia amplamente utilizada é o tubo indicador de crescimento de micobactérias (BBL™ MGIT™; BD, Franklin Lakes, NJ), que utiliza um composto fluorescente sensível à presença de oxigênio dissolvido em meio líquido. O surgimento da fluorescência detectada por tecnologia fluorométrica indica crescimento ativo de micobactérias. Um ensaio de fluxo lateral imunocromatográfico rápido, de baixo custo baseado na detecção de antígeno MTP64 também pode ser usado para identificação das espécies do complexo de *M. tuberculosis* em isolados de cultura. Esses novos métodos, que também estão sendo introduzidos em países de baixa renda, reduziram o tempo necessário para a confirmação bacteriológica de TB para 2 a 3 semanas.

TESTE DE SENSIBILIDADE A FÁRMACOS

Qualquer isolado inicial de *M. tuberculosis* deve ser testado quanto à sua sensibilidade à isoniazida e à rifampicina para detectar resistência ao fármaco e/ou MDR-TB, particularmente se um ou mais fatores de risco para resistência a fármacos for identificado ou se o paciente não responder ao tratamento inicial, ou se ele sofrer recidiva após o término do tratamento (ver “Falha do tratamento e recidiva”, adiante). Além disso, o teste de suscetibilidade expandida para fármacos anti-TB de segunda linha (especialmente as fluoroquinolonas e os fármacos injetáveis) é obrigatório quando MDR-TB é encontrada. O teste de sensibilidade pode ser realizado diretamente (com a amostra clínica) ou indiretamente (com culturas micobacterianas), em meios sólidos ou líquidos. Os resultados são obtidos com rapidez pelo teste de sensibilidade direto em meio líquido, com tempo médio de três semanas para a obtenção dos resultados. Com o teste indireto em meio sólido, os resultados podem não estar disponíveis durante ≥ 8 semanas. Foram desenvolvidos métodos genotípicos altamente confiáveis para a rápida identificação de mutações em regiões genéticas reconhecidamente associadas à resistência à rifampicina (como aqueles em *rpo*B) e isoniazida (como aqueles em *kat*G e *inh*A) foram desenvolvidos e estão sendo amplamente implementados para triagem de pacientes com aumento de risco de TB resistente a fármacos. Além do ensaio Xpert MTB/RIF, que, como mencionado anteriormente, detecta resistência à rifampicina, o mais amplamente utilizado são os ensaios de sonda em linha molecular. Após a extração do DNA dos isolados de *M. tuberculosis* ou de amostras clínicas, as regiões genéticas de resistência são amplificadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) e os produtos rotulados e hibridizados por sonda são detectados por desenvolvimento colorimétrico. Esse ensaio revela a presença de *M. tuberculosis,* bem como mutações em regiões genéticas de resistência-alvo. Uma abordagem semelhante foi desenvolvida para fármacos anti-TB de segunda linha, como as fluoroquinolonas, os aminoglicosídeos canamicina e a amicacina e capreomicina, mas a acurácia diagnóstica da tecnologia atual não é suficiente para recomendar seu uso na prática clínica. Finalmente, alguns métodos de exame de cultura e sensibilidade a fármacos não comerciais e baratos (p. ex., sensibilidade a fármaco microscopicamente observada [SFMO]; ensaios de nitrato redutase e ensaios indicadores de redox colorimétrico) podem ser úteis em casos de recursos limitados. Seu uso é restrito a laboratórios de referência nacionais com proficiência comprovada e controle de qualidade externa adequado como uma solução intermediária enquanto a tecnologia de cultura líquida automatizada ou genotípica é introduzida.

PROCEDIMENTOS RADIOGRÁFICOS

Conforme assinalado anteriormente, a suspeita inicial de TB pulmonar baseia-se, com frequência, em achados anormais na radiografia de tórax de paciente com sintomas respiratórios. Embora o quadro “clássico” seja de doença do lobo superior com infiltrados e cavidades **(Fig. 202.6)**, pode-se observar praticamente qualquer padrão radiológico – desde um filme normal ou um nódulo pulmonar solitário até infiltrados alveolares difusos em um paciente com síndrome da angústia respiratória aguda. Na era da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), nenhum padrão radiográfico pode ser considerado patognomônico. A TC **(Fig. 202.7)** pode ser útil na interpretação de achados questionáveis na radiografia simples de tórax, bem como no diagnóstico de algumas formas de TB extrapulmonar (p. ex., mal de Pott; **Fig. 202.10**). A RM é útil no diagnóstico da TB intracraniana.

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS ADICIONAIS

Outros testes diagnósticos podem ser utilizados quando houver suspeita de TB pulmonar. A indução de escarro por nebulização ultrassônica de soro fisiológico hipertônico pode ser útil para os pacientes incapazes de produzir espontaneamente amostras de escarro. Com frequência, os pacientes que exibem anormalidades radiográficas compatíveis com outros diagnósticos (p. ex., carcinoma broncogênico) são submetidos à broncoscopia de fibra óptica com escovados brônquicos ou à biópsia endobrônquica ou transbrônquica da lesão. Pode-se efetuar também um lavado broncoalveolar de segmento pulmonar que contenha anormalidade. Em todos os casos, é essencial que as amostras sejam submetidas a esfregaço por BAAR, cultura de micobactérias e exame molecular com ensaio Xpert MTB/RIF. Para o diagnóstico de TB pulmonar primária em crianças, que frequentemente não expectoram escarro, amostras de escarro induzidas e amostras de lavado gástrico pela manhã podem resultar em culturas positivas e/ou em resultados de ensaio Xpert MTB/RIF.

Os procedimentos diagnósticos invasivos são indicados aos pacientes com suspeita de TB extrapulmonar. Além das amostras dos locais acometidos (p. ex., LCS para a meningite tuberculosa, líquido pleural e amostras de biópsia para doença pleural), a biópsia e a cultura de medula óssea e tecido hepático apresentam um bom resultado diagnóstico na TB disseminada (miliar), particularmente em pacientes infectados pelo HIV, que também apresentam alta frequência de hemoculturas positivas. Em alguns casos, os resultados de culturas ou ensaio Xpert MRB/RIF são negativos, porém o diagnóstico clínico de TB é sustentado por evidências epidemiológicas consistentes (p. ex., história de contato íntimo com paciente infectante), bem como respostas clínica e radiográfica compatíveis com o tratamento. Nos Estados Unidos e em outros países industrializados com baixas taxas de TB, alguns pacientes com anormalidades limitadas às radiografias de tórax e escarro positivo para BAAR estão infectados por micobactérias não tuberculosas, mais comumente microrganismos do complexo do *M. avium* ou *M. kansasii* **(Cap. 204)**. Os fatores que favorecem o diagnóstico de doença micobacteriana não tuberculosa em lugar de TB incluem ausência de fatores de risco para TB e presença de doença pulmonar crônica subjacente.

Os pacientes com TB associada ao HIV apresentam vários problemas diagnósticos (ver “TB associada ao HIV”, anteriormente). Além disso, os pacientes infectados pelo HIV com TB com cultura de escarro e BAAR positivos podem apresentar uma radiografia de tórax normal. O ensaio Xpert MTB/RIF é o exame diagnóstico rápido preferido nessa população de pacientes devido à simplicidade do uso e à sensibilidade de cerca de 60% entre os casos de cultura positiva negativos para BAAR e de 97% entre os casos positivos para BAAR. Com o advento da TARV, a ocorrência de doença disseminada pelo complexo de *M. avium*, que pode ser confundida com a TB, tornou-se muito menos comum.

TESTES SOROLÓGICOS E OUTROS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TB ATIVA

Diversos testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos contra uma variedade de antígenos micobacterianos são comercializados nos países em desenvolvimento, mas não nos Estados Unidos. Avaliações cuidadosas independentes desses exames sugerem que eles não são úteis como auxílio diagnóstico – especialmente em pessoas com uma baixa probabilidade de TB – devido à sua baixa sensibilidade e especificidade e sua fraca reprodutibilidade. Após avaliação rigorosa dos exames, a OMS publicou um recomendação "negativa" em 2011 para evitar seu abuso no setor privado de muitos países com recursos limitados. Vários métodos destinados a detectar antígenos micobacterianos em amostras diagnósticas estão sendo investigados, embora sejam, no momento atual, limitados em virtude de sua baixa sensibilidade. As determinações dos níveis de ADA e IFN-γ no líquido pleural podem ser úteis como testes adjuvantes no diagnóstico de TB pleural; sua utilidade no diagnóstico de outras formas de TB extrapulmonar (p. ex., pericárdica, peritoneal e meníngea) ainda não foi tão bem estabelecida.

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO LATENTE PELO *M. TUBERCULOSIS*

Teste cutâneo com tuberculina Em 1891, Robert Koch descobriu que componentes do *M. tuberculosis* em meio de cultura de líquido concentrado, subsequentemente denominados "tuberculina envelhecida", eram capazes de desencadear uma reação cutânea quando injetados por via subcutânea em pacientes com TB. Em 1932, Seibert e Munday purificaram esse produto por precipitação com sulfato de amônio, produzindo uma fração proteica ativa, conhecida como *derivado proteico purificado* (PPD) *de tuberculina*. Em 1941, o PPD-S, desenvolvido por Seibert e Glenn, foi escolhido como padrão internacional. Mais tarde, a OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) patrocinaram a produção em larga escala de um lote referencial de PPD (RT23), tornando-o disponível para uso geral. A maior limitação do PPD é sua falta de especificidade para as espécies de micobactérias, uma propriedade decorrente do grande número de proteínas presentes nesse produto que são altamente conservadas nas diversas espécies. Além disso, a subjetividade da interpretação da reação cutânea, a deterioração do produto e as variações de lote para lote limitam a utilidade do PPD.

O teste cutâneo com PPD-tuberculina (TCT) é mais amplamente utilizado na triagem para ILTB. Ele provavelmente mede a resposta à estimulação antigênica por células T que residem na pele, e não a resposta das células T de memória recirculante. O teste possui valor limitado no diagnóstico de TB ativa em virtude de sua sensibilidade e especificidade relativamente baixas, bem como incapacidade de discriminar entre ILTB e doença ativa. As reações falso-negativas são comuns em pacientes imunossuprimidos e naqueles com TB maciça. Reações falso-positivas podem ser causadas por infecções com micobactérias não tuberculosas **(Cap. 204)** e por vacinação por BCG. O TCT repetido pode produzir tamanhos maiores de reação devido ao reforço ou conversão verdadeira. O efeito “*booster*” é uma conversão espúria de TCT que resulta de reforço da reatividade nas semanas 1-5 subsequentes ao TCT após o teste inicial. Distinguir o *booster* da verdadeira conversão é difícil, porém importante, e pode basear-se em considerações clínicas e epidemiológicas. Por exemplo, as verdadeiras conversões são prováveis após vacinação com BCG em uma pessoa previamente negativa para TCT ou em um contato próximo de um paciente infeccioso.

Ensaios de liberação de IFN-γ Dois ensaios *in vitro* que medem a liberação de IFN-γ pelas células T em resposta à estimulação com os antígenos altamente específicos da TB, ESAT-6 e CFP-10, tornaram-se disponíveis. O teste de T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) é um ensaio immunospot ligado à enzima (ELISpot), e o QuantiFERON®-TB Gold (Qiagen GmbH, Hilden, Alemanha) é um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) do sangue total para determinação do IFN-γ. O ensaio QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, que facilita a coleta de sangue e a incubação inicial, também contém outro antígeno específico, o TB7.7. Esses exames provavelmente medem a resposta de células T de memória recirculante – normalmente parte de um reservatório no baço, medula óssea e linfonodos – para bacilos persistentes que produzem sinais antigênicos.

Em ambientes ou grupos populacionais com baixas cargas de TB e HIV, ensaios de liberação de IFN-γ (IGRAs) foram previamente relatados como mais específicos do que o TCT como resultado da menor reatividade cruzada devido à vacinação por BCG e sensibilização por micobactéria não tuberculosa. Contudo, estudos recentes sugerem que IGRAs podem não ter um bom desempenho em testes seriados (p. ex., entre profissionais da área de saúde) e que a interpretação dos resultados do exame depende dos valores de corte usados para definir positividade. As vantagens potenciais de IGRAs incluem conveniência logística, necessidade de menos visitas do paciente para concluir o exame e o fato de evitar medições algumas vezes subjetivas, como endurecimento da pele. No entanto, IGRAs requerem que o sangue seja retirado dos pacientes e então distribuído para o laboratório de maneira oportuna; também requerem que o exame seja realizado em ambiente laboratorial. Essas exigências representam desafios semelhantes para aqueles que enfrentam o TCT, incluindo exigências de cadeia fria e variações de lote a lote. Devido à maior especificidade e outras vantagens potenciais, os IGRAs geralmente têm substituído o TCT para diagnóstico de ILTB em ambientes com baixa incidência e de baixa renda. No entanto, em ambientes e grupos populacionais de alta incidência de TB e HIV, há evidência limitada e inconclusiva sobre o desempenho e utilidade dos IGRAs. Em vista dos custos mais altos e aumento das exigências técnicas, a OMS não recomenda a substituição do TCT por IGRAs em países de baixa ou média renda.

Inúmeras diretrizes nacionais sobre o uso de IGRAs para teste de ILTB foram publicadas. Nos Estados Unidos, um IGRA é preferido ao teste de TCT para a maioria das pessoas com mais de 5 anos de idade que estão sendo triadas para ILTB. Entretanto, para aqueles com alto risco de progressão para TB ativa (p. ex., pessoas infectadas com HIV), um ou outro teste pode ser usado – ou, para otimizar a sensibilidade, ambos. Devido à escassez de dados sobre o uso de IGRAs em crianças, o TCT é preferível para teste de ILTB em crianças com menos de 5 anos de idade. No Canadá e em alguns países europeus, uma abordagem em duas etapas para aqueles com TCT-positivo – ou seja, TCT inicial seguido de IGRA – é recomendada. Entretanto, um TCT pode reforçar uma resposta de IGRA se o intervalo entre os dois testes exceder três dias. De maneira semelhante ao TCT, IGRAs atuais têm valor preditivo apenas modesto para TB ativa incidente, não são úteis na identificação de pacientes com maior risco de progressão para a doença e não podem ser usados para diagnóstico de TB ativa.

TRATAMENTO TUBERCULOSE

Os dois alvos do tratamento da TB são (1) evitar morbidade e morte ao curar a TB enquanto evita o surgimento de resistência ao fármaco e (2) interromper a transmissão, tornando os pacientes não infecciosos. A quimioterapia da TB tornou-se possível com a descoberta da estreptomicina em 1943. Estudos clínicos randomizados indicaram claramente que a administração de estreptomicina a pacientes com TB crônica reduzia as taxas de mortalidade e levava à cura na maioria dos casos. Entretanto, a monoterapia com estreptomicina foi subsequentemente associada ao desenvolvimento de resistência a esse fármaco e à consequente falha do tratamento. Com a introdução, na prática clínica, do ácido para-aminossalicílico (PAS) e da isoniazida, tornou-se um axioma no início da década de 1950 que a cura da TB exigia a administração concomitante de pelo menos dois fármacos aos quais o microrganismo fosse sensível. Além disso, estudos clínicos preliminares demonstraram que era necessário um longo período de tratamento – isto é, 12 a 24 meses – para evitar a ocorrência de recidiva. A introdução da rifampicina no início da década de 1970 anunciou a era da quimioterapia efetiva de ciclo curto, com duração de tratamento < 12 meses. A descoberta de que a pirazinamida, utilizada pela primeira vez na década de 1950, aumentava a potência dos esquemas de isoniazida/rifampicina, levou ao uso de um ciclo de seis meses desse esquema tríplice como padrão de tratamento.

FÁRMACOS

Quatro fármacos principais são considerados agentes de primeira linha no tratamento da TB: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol **(Quadro 202.2)**. Esses fármacos são bem absorvidos após administração oral, com níveis séricos máximos em

2-4 horas e eliminação quase completa em 24 horas, sendo recomendados com base na sua atividade bactericida (i.e., capacidade de reduzir rapidamente o número de microrganismos viáveis e tornar os pacientes não infectantes), sua atividade de esterilização (i.e., capacidade de matar todos os bacilos e, portanto, esterilizar os tecidos acometidos, medida em termos da capacidade de evitar recidivas) e sua baixa taxa de indução de resistência a fármacos por seleção de bacilos mutantes. Duas rifamicinas adicionais, rifapentina e rifabutina, também estão disponíveis nos Estados Unidos; no entanto o nível de resistência cruzada com rifampicina é alto. Para uma discussão mais detalhada dos fármacos utilizados no tratamento da TB, ver **Capítulo 205e**.

QUADRO 202.2 DOSAGEM RECOMENDADA[a] pARA O TRATAMENTO INICIAL DA TUBERCULOSE EM ADULTOS[b]

	Dosagem	
Fármaco	**Dose diária**	**Dose 3x/semana**
Isoniazida	5 mg/kg, máx. de 300 mg	10 mg/kg, máx. de 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. de 600 mg	10 mg/kg, máx. de 600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg, máx. de 2 g	35 mg/kg, máx. de 3 g
Etambutol[c]	15 mg/kg	30 mg/kg

[a] A duração do tratamento para cada fármaco varia de acordo com o esquema, conforme indicado detalhadamente no **Quadro 202.3**. [b] A Organização Mundial da Saúde recomenda as seguintes dosagens para crianças: isoniazida,10-15 mg/kg/dia, máx. 300 mg/dia; rifampicina, 15 (variação, 10-20) mg/kg/dia, máx. 600 mg/dia; pirazinamida, 35 (variação, 30-40) mg/kg/dia; etambutol, 20 (variação, 15-25) mg/kg/dia. [c] Em certas situações, a estreptomicina (15 mg/kg/dia, com dose máxima de 1 g; ou 25-30 mg/kg, 3x/semana, com dose máxima de 1,5 g) pode substituir o etambutol na fase inicial do tratamento. No entanto, a estreptomicina geralmente não é mais considerada um fármaco de primeira linha.

Fonte: Baseado nas recomendações da American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention e da Organização Mundial de Saúde.

Em razão de um menor grau de eficácia bem como de um maior grau de intolerabilidade e toxicidade, seis classes de fármacos de segunda linha costumam ser apenas utilizados no tratamento de pacientes com TB resistente aos fármacos de primeira linha. (1) Os antibióticos fluoroquinolonas; (2) os aminoglicosídeos injetáveis canamicina, amicacina e estreptomicina; (3) o polipeptídeo injetável capreomicina; os agentes orais (4) etionamida e protionamida, (5) cicloserina e terizidona (terizidona) e (6) PAS. A estreptomicina, anteriormente um agente de primeira linha, hoje raramente é utilizada para TB resistente a fármaco porque os níveis de resistência em todo o mundo são altos e também é mais tóxica do que outros fármacos da mesma classe; no entanto o nível de resistência cruzada com outros injetáveis é baixo. Das quinolonas, os agentes de últimas gerações, como levofloxacino e moxifloxacino são preferidos. O gatifloxacino (não mais comercializado em vários países, como Estados Unidos, devido à disglicemia previamente observada) foi recentemente testado em um esquema de quatro meses que não produziu nenhum efeito colateral maior detectável; assim, esse fármaco poderia ser reconsiderado como boa alternativa. Outros fármacos (chamados pela OMS de “grupo 5”), cuja eficácia não é claramente definida, são usados no tratamento de pacientes com TB resistente à maioria dos agentes de primeira e segunda linha; esses fármacos incluem clofazimina, linezolida, amoxicilina/ácido clavulânico, claritromicina e carbapenêmicos, como o imipenem/cilastatina e meropenem. Atualmente, a amitiozona (tiacetazona) é utilizada muito raramente, pois foi associada a reações cutâneas graves e algumas vezes fatais em pacientes infectados pelo HIV. Dois fármacos novos pertencentes a duas novas classes de antibióticos – a diarilquinolina bedaquilina e o nitroimidazol delamanida – foram recentemente aprovados para uso em casos graves de MDR-TB por autoridades reguladoras rigorosas (a Food and Drug Administration [FDA] e a European Medicine Agency [EMA] no caso de bedaquilina; a EMA e a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency do Japão no caso da delamanida).

ESQUEMAS

Os esquemas-padrão de ciclo curto são divididos em uma fase inicial, ou bactericida, e uma fase de continuação, ou esterilização. Durante a fase inicial, a maioria dos bacilos da tuberculose é destruída, ocorre resolução dos sintomas, e o paciente geralmente se torna não infectante. A fase de continuação é necessária para eliminar as micobactérias persistentes e evitar a recidiva. O esquema terapêutico de escolha para praticamente todas as formas de TB suscetível ao fármaco em adultos consiste em uma fase inicial de dois meses (ou intensiva) de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguida de uma fase de continuação de quatro meses de isoniazida e rifampicina **(Quadro 202.3)**. O esquema pode curar TB em mais de 90% dos pacientes. Em crianças, a maioria das formas de TB na ausência de infecção pelo HIV ou resistência suspeita à isoniazida pode ser tratada com segurança sem etambutol na fase intensiva. O tratamento deve ser administrado diariamente durante todo o curso. No entanto, o tratamento diário durante a fase intensiva e intermitente (três vezes por semana) durante a fase de continuação é uma alternativa para pacientes que podem ser diretamente supervisionados e adequadamente apoiados. Um esquema de três vezes por semana completamente supervisionado durante todo o curso também pode ser oferecido na ausência de infecção pelo HIV, embora o risco de resistência adquirida ao fármaco seja maior do que aquela entre pacientes tratados diariamente durante o curso completo. Além disso, se a cepa infectante é resistente à isoniazida, os riscos tanto de resistência adquirida como de falha do tratamento são maiores com terapia intensiva de três vezes por semana do que com tratamento diário na fase intensiva. Os pacientes infectados pelo HIV devem sempre receber seu esquema de fase inicial diariamente (ver adiante). A fase de continuação de rifapentina e isoniazida uma vez por semana mostrou ser igualmente efetiva para pacientes soronegativos para HIV com TB pulmonar não cavitária que apresentam culturas de escarro negativas em dois meses. Pacientes com TB pulmonar cavitária e conversão tardia da cultura do escarro (ou seja, aqueles que continuam com cultura positiva aos dois meses) devem ser testados imediatamente para TB resistente aos fármacos, e uma mudança no esquema deve ser considerada. Para evitar a neuropatia relacionada com a isoniazida, deve-se acrescentar piridoxina (10-25 mg/dia) ao esquema administrado a pessoas com alto risco de deficiência de vitamina B_6 (p. ex., alcoolistas, desnutridos, mulheres grávidas e em fase de lactância, bem como pacientes com afecções, como insuficiência renal crônica, diabetes e infecção pelo HIV, que também estão associadas à neuropatia). Um ciclo total de tratamento (conclusão do tratamento) é definido de modo mais acurado pelo número total de doses do que pela duração do tratamento, embora o curso não deva incluir interrupções de mais de quatro meses. As recomendações específicas sobre os números necessários de doses para cada um dos vários esquemas de tratamento foram publicadas em conjunto pela American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America e CDC. Em alguns países em desenvolvimento, onde a capacidade de assegurar a adesão do paciente ao tratamento é limitada, um esquema de fase contínua de isoniazida e etambutol diariamente, durante seis meses, foi usado no passado. Todavia, esse esquema está associado a uma taxa mais elevada de recidiva, fracasso e morte, particularmente entre pacientes infectados pelo HIV, não sendo mais recomendado pela OMS.

QUADRO 202.3 **ESQUEMAS RECOMENDADOS DE TRATAMENTO DA TUBERCULOSE**

	Fase inicial		**Fase de manutenção**	
Indicação	**Duração (meses)**	**Drogas**	**Duração (meses)**	**Fármacos**
Novos casos com esfregaço ou cultura positivos	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Novos casos com cultura negativa	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Gestação	2	HRE[e]	7	HR
Recidivas e tratamento-padrão (expectativa de teste de suscetibilidade)	3	HRZES[f]	5	HRE
Falhas[g]	← Adaptado de acordo com teste de sensibilidade aos fármacos →			
Resistência (ou intolerância) à H	Completa (6-9)	RZE[h]		
Resistência (ou intolerância) à R	← Mesmo que para MDR-TB; ver adiante[i] →			
MDR-TB (resistência a pelo menos H + R)	Completa (20 meses na maioria dos casos)	Q, Inj[j], Eto/Pto, Z, Cs/PAS		
XDR-TB	← Ver Quadro 202.4 →			
Intolerância à Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos os fármacos podem ser administrados diariamente ou de modo intermitente. Um esquema 2 vezes por semana após 2-8 semanas durante a

fase inicial algumas vezes é usado, embora não seja recomendado pela OMS. [b]A estreptomicina pode ser utilizada no lugar do etambutol, porém não é mais considerada um agente de primeira linha. [c]Alguns especialistas sugerem estender a fase de continuação para 7 meses para pacientes com TB pulmonar cavitária que permanecem com cultura de escarro positiva depois da fase inicial de tratamento. No entanto, o tratamento nesses pacientes deve ser guiado pelos testes de sensibilidade aos fármacos para descartar TB resistente a fármacos. [d]Um ensaio clínico mostrou que os pacientes HIV-negativo com TB pulmonar não cavitária que apresentam esfregaços de escarro negativos para BAAR após a fase inicial de tratamento podem receber rifapentina/isoniazida 1x/semana na fase de continuação. [e]O esquema de 6 meses com pirazinamida provavelmente pode ser utilizado com segurança durante a gravidez, sendo recomendado pela OMS e pela International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Se a pirazinamida não for incluída no esquema inicial, a duração mínima de tratamento é de 9 meses. [f]A estreptomicina deve ser descontinuada após 2 meses. Resultados da suscetibilidade ao fármaco irão determinar a melhor opção de esquema. [g]A disponibilidade dos métodos moleculares rápidos para identificar resistência aos fármacos possibilita início de um esquema adequado no início do tratamento. [h]Embora normalmente não recomendada, uma fluoroquinolona pode fortalecer o esquema para pacientes com doença extensa. Um agente de última geração (como levofloxacino, moxifloxacino ou, possivelmente, gatifloxacino; ver texto) é preferido. [i]A isoniazida é adicionada se a sensibilidade a esse agente for confirmada ou presumida. [j]Amicacina e canamicina (aminoglicosídeos) ou capreomicina (polipeptídeo). Qualquer um desses agentes injetáveis é recomendado nos primeiros 8 meses na maioria dos pacientes, mas a duração pode ser modificada de acordo com a resposta clínica à terapia. A continuação do tratamento com o fármaco injetável por pelo menos 4 meses após a conversão da cultura é aconselhável.

Abreviações: Cs/PAS, cicloserina ou ácido para-aminosalicílico; E, etambutol; Eto/Pto, etionamida ou protionamida; H, isoniazida; Inj, um agente injetável (os aminoglicosídeos amicacina e canamicina ou o polipeptídeo capreomicina); MDR-TB, TB resistente a múltiplos fármacos; Q, um antibiótico quinolona; R, rifampicina; S, estreptomicina; OMS, Organização Mundial da Saúde; XDR-TB, TB extensamente resistente a fármacos; Z, pirazinamida; HIV, vírus da imunodeficiência human; BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente.

A falta de adesão do paciente ao tratamento é mundialmente reconhecida como o obstáculo mais importante à cura. Além disso, os bacilos da TB dos pacientes que não aderem completamente ao esquema prescrito têm probabilidade de adquirir resistência aos fármacos. Fatores relacionados tanto com o paciente quanto com o profissional de saúde podem afetar a adesão ao tratamento. Os fatores relacionados com o paciente incluem a falta de crença de que a doença seja importante e/ou de que o tratamento terá um efeito benéfico; a existência de condições clínicas concomitantes (notavelmente, abuso de álcool ou drogas); a falta de apoio social; o medo do estigma e da discriminação associados à TB; e a pobreza, com desemprego e falta de moradia. Fatores relacionados com o provedor que podem promover adesão incluem suporte, educação e incentivo dos pacientes e a oferta de consultas em horários convenientes. Além de medidas específicas que promovem a adesão, duas outras abordagens estratégicas são usadas: supervisão direta do tratamento com suporte ao paciente, que consiste em incentivos e facilitadores, como refeições, *vouchers* para viagens, transferências em dinheiro e concessões para substituir a perda de renda; e fornecimento de produtos de combinação fixa de fármacos que reduzem o número de comprimidos que o paciente precisa engolir. Pelo fato de ser difícil de prever quais pacientes irão aderir ao tratamento recomendado para uma doença que tem implicações de saúde pública e individual importantes, todos os pacientes devem ter seu tratamento diretamente supervisionado, especialmente durante a fase inicial, com suporte social adequado, como educação, aconselhamento psicossocial e sustento. Em um número crescente de países, a equipe para supervisionar a terapia geralmente está disponível por meio de programas de controle de TB de departamentos de saúde pública locais e de membros da comunidade que são aceitos pelo paciente para assumir aquele papel e que foram adequadamente instruídos pelos profissionais de saúde. A supervisão direta com suporte ao paciente geralmente aumenta a proporção de pacientes que concluem o tratamento em todos os locais e reduzem muito as chances de falha, recidiva e resistência adquirida aos fármacos. A combinação fixa de fármacos (p. ex., isoniazida/rifampicina, isoniazida/rifampicina/pirazinamida e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol) está disponível, sendo fortemente recomendada como meio de minimizar a probabilidade de erros de prescrição e o desenvolvimento de resistência aos fármacos em decorrência da monoterapia. Em algumas formulações desses produtos de combinação, foi constatado que a biodisponibilidade da rifampicina estava aquém do padrão. As autoridades rigorosas de regulamentação garantem que tais produtos de combinação são de boa qualidade; entretanto esse tipo de garantia nem sempre funciona nos países de baixa renda. Os esquemas alternativos para os pacientes que apresentam intolerância aos medicamentos ou reações adversas estão listados no **Quadro 202.3**. Todavia, é incomum a ocorrência de efeitos colaterais graves que exijam a interrupção de qualquer fármaco de primeira linha e o uso desses agentes alternativos. As fluoroquinolonas moxifloxacino e gatifloxacino foram testadas como esquemas de encurtamento de tratamento de quatro meses para TB sensível ao fármaco. Resultados publicados recentemente desses ensaios clínicos falharam em mostrar que um esquema de quatro meses substituindo gatifloxacino por etambutol, ou moxifloxacino por ou etambutol ou isoniazida não é inferior ao esquema padrão de seis meses. Assim, atualmente, não há um esquema de quatro meses disponível para tratamento de TB.

MONITORAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO E TOXICIDADE MEDICAMENTOSA

A avaliação bacteriológica por cultura e/ou microscopia de esfregaço é essencial para a monitoração da resposta ao tratamento da TB. Além disso, o peso do paciente deve ser monitorado regularmente, e a dosagem do fármaco, ajustada caso haja qualquer mudança de peso significativa. Os pacientes com doença pulmonar devem fazer um exame de escarro a cada mês até que as culturas se tornem negativas para possibilitar detecção precoce da falha do tratamento. Com o esquema recomendado, mais de 80% dos pacientes terão culturas de escarro negativas no final do segundo mês de tratamento. No final do terceiro mês, o escarro de praticamente todos os pacientes deve apresentar cultura negativa. Em alguns pacientes, especialmente aqueles com doença cavitária extensa e um grande número de microrganismos, a conversão de esfregaço de BAAR pode ficar para trás na conversão da cultura. Esse fenômeno é provavelmente causado pela expectoração e visualização microscópica de bacilos mortos. Como observado anteriormente, os pacientes com doença cavitária na qual a conversão da cultura do escarro não ocorre em dois meses exigem testes imediatos de resistência a fármacos. Quando as culturas de escarro do paciente permanecem positivas em ≥ 3 meses, a falha de tratamento e a resistência a fármacos ou má adesão ao esquema são prováveis, e os testes de resistência aos fármacos deve orientar a escolha da melhor opção de tratamento (ver adiante). Uma amostra de escarro deve ser coletada ao final do tratamento para documentar a cura. Se as culturas de micobactérias não forem viáveis, então o monitoramento por exame de esfregaço de BAAR deve ser realizado em 2, 5 e 6 meses. Os esfregaços que são positivos após três meses de tratamento, quando se conhece a adesão do paciente, são indicativos de falha do tratamento e possível resistência aos fármacos. Portanto, se não forem realizados no início do tratamento, os testes de sensibilidade aos medicamentos são obrigatórios nessa fase. O monitoramento bacteriológico dos pacientes com TB extrapulmonar é mais difícil e muitas vezes não é viável. Nesses casos, a resposta ao tratamento deve ser avaliada clínica e radiograficamente.

O monitoramento da resposta durante a quimioterapia pela tecnologia de amplificação do ácido nucleico não mostrou ser adequada. Assim, Xpert MTB/RIF não deve ser usada para monitorar o tratamento. Da mesma maneira, radiografias seriadas de tórax não são recomendadas, visto que as alterações radiológicas podem demorar, só ocorrendo após a resposta bacteriológica; além disso, não são altamente sensíveis. Após a conclusão do tratamento, não se recomendam nem o exame de escarro nem as radiografias de tórax para acompanhamento de rotina. Todavia, uma radiografia de tórax obtida no final do tratamento pode ser útil para fins comparativos se o paciente apresentar sintomas de TB recorrente em vários meses ou anos. Os pacientes devem ser orientados a procurar imediatamente assistência médica caso tenham qualquer um desses sintomas. Além disso, uma radiografia de tórax no final do tratamento pode revelar mais cedo as complicações pós-TB descritas anteriormente.

Durante o tratamento, os pacientes devem ser monitorados quanto à toxicidade farmacológica. A reação adversa mais comum de importância é a hepatite. Os pacientes devem ser cuidadosamente orientados sobre os sinais e sintomas de hepatite induzida por fármaco (p. ex., urina escura, falta de apetite), devendo ser instruídos a interromper imediatamente o tratamento e procurar o seu médico caso surjam esses sintomas. Embora a monitoração bioquímica não seja rotineiramente recomendada, todos os pacientes adultos devem ser submetidos a uma avaliação basal da função hepática (p. ex., determinação dos níveis séricos de aminotransferases hepáticas e bilirrubina). Os pacientes de idade mais avançada, com doenças concomitantes, com história de doença hepática (especialmente hepatite C) e aqueles que consomem álcool diariamente devem ser monitorados de modo rigoroso (i.e., a cada mês), com determinações repetidas das aminotransferases durante a fase inicial do tratamento. Até 20% dos pacientes apresentam pequenos aumentos de aspartato aminotransferase (até três vezes o limite superior do normal) que não são acompanhados de sintomas e não têm consequências. Para os pacientes com hepatite sintomática e aqueles com elevações pronunciadas (5-6 vezes) dos níveis séricos de aspartato aminotransferase, o tratamento deve ser interrompido, e os fármacos, reintroduzidos um de cada vez após a normalização da função hepática. Em geral, as reações de hipersensibilidade exigem a interrupção de todos os medicamentos e a sua reintrodução para determinar o agente responsável. Devido à variedade de esquemas disponíveis, normalmente não é necessário – embora seja possível – dessensibilizar o paciente. A hiperuricemia e a artralgia causadas pela pirazinamida podem geralmente ser controladas pela administração de ácido acetilsalicílico; todavia o tratamento com pirazinamida deve ser interrompido caso o paciente venha a desenvolver artrite gotosa. Os indivíduos que desenvolvem trombocitopenia autoimune secundária ao tratamento com rifampicina não devem mais receber esse medicamento. De modo semelhante, a ocorrência de neurite óptica com o uso de etambutol constitui indicação para a interrupção permanente desse fármaco. Outras manifestações comuns de intolerância medicamentosa, como prurido e desconforto gastrintestinal, geralmente podem ser tratadas sem a interrupção do tratamento.

FALHA DO TRATAMENTO E RECIDIVA

Conforme assinalado anteriormente, deve-se suspeitar de falha do tratamento quando as culturas de escarro de um paciente permanecerem positivas depois de três meses de tratamento. No tratamento desses pacientes, é imperativo que o isolado atual tenha a sua sensibilidade urgentemente testada aos agentes de primeira e de segunda linhas. O teste molecular inicial para resistência à rifampicina deve ser realizado se houver tecnologia disponível. Quando os resultados do teste de sensibilidade são baseados em métodos moleculares e esperados em poucos dias, as mudanças no esquema podem ser adiadas até esse momento. Entretanto, se houver deterioração do estado clínico do paciente, pode-se indicar uma mudança mais precoce do esquema. Uma regra básica nessa última situação é sempre acrescentar mais de um fármaco de cada vez a um esquema que esteja falhando: devem-se acrescentar pelo menos dois e, de preferência, três fármacos que nunca tenham sido utilizados e aos quais os bacilos provavelmente sejam sensíveis. O paciente pode continuar tomando isoniazida e rifampicina, juntamente com esses novos fármacos, enquanto se aguardam os resultados dos testes de sensibilidade.

Os pacientes com recorrência após um tratamento aparentemente bem-sucedido (recidivas) tendem menos a abrigar cepas resistentes a fármacos (ver adiante) do que as cepas dos pacientes cujo tratamento falhou. A resistência adquirida é incomum entre cepas de pacientes que sofrem recidiva após completar um esquema-padrão de curta duração. No entanto, dependendo dos resultados de testes de sensibilidade, é prudente começar o tratamento de todos os pacientes cujas infecções apresentaram recidiva com um esquema-padrão contendo todos os quatro fármacos de primeira linha mais estreptomicina. Em países menos afluentes e outros locais onde as instalações para cultura e testes de sensibilidade ao fármaco ainda não estão rotineiramente disponíveis e onde a prevalência de MDR-TB é baixa, a OMS recomenda que um esquema-padrão com todos os quatro fármacos de primeira linha mais estreptomicina sejam usados em todos os casos de recidiva e falha de tratamento. Os pacientes com falha no tratamento e aqueles em recidiva ou ausência com uma alta probabilidade de MDR-TB devem receber um esquema que inclui agentes de segunda linha e é baseado em sua história de tratamento anti-TB e nos padrões de resistência ao fármaco na população **(Quadro 202.3)**. Após os resultados dos testes de sensibilidade ao fármaco estarem disponíveis, o esquema pode ser ajustado adequadamente.

TB RESISTENTE A FÁRMACOS

As cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos específicos surgem por mutações pontuais espontâneas no genoma das micobactérias, que ocorrem em taxas baixas, porém previsíveis (10^{-7} a 10^{-10} para fármacos importantes). A resistência à rifampicina está associada a mutações no gene *rpo*B em 95% dos casos; a da isoniazida a mutações principalmente nos genes *kat*G (50-95% dos casos) e *inh*A (até 45%); a da pirazinamida no gene *pnc*A (até 98%); a do etambutol no gene *emb*B (50-65%); a das fluoroquinolonas nos genes *gyr*A-*gyr*B (75-95%); e a dos aminoglicosídeos, principalmente no gene *rrs* (até 80%). Como não há resistência cruzada entre os fármacos comumente utilizados, a probabilidade de que uma cepa seja resistente a dois medicamentos é o produto das probabilidades de resistência a cada fármaco, sendo, portanto, baixa. O desenvolvimento de TB resistente a fármacos resulta quase invariavelmente de monoterapia – isto é, falha do médico em prescrever pelo menos dois fármacos aos quais o bacilo da tuberculose seja sensível, ou falha do paciente que não toma corretamente o tratamento prescrito. Além disso, o uso de fármacos de qualidade abaixo do padrão pode causar o surgimento de resistência a fármacos. A TB resistente a fármacos pode ser primária ou adquirida. A resistência primária ao fármaco é aquela que se desenvolve em um paciente infectado desde o início por uma cepa resistente a fármacos. A resistência adquirida é aquela que se desenvolve durante o tratamento com um esquema inapropriado. Na América do Norte, Europa Ocidental, maior parte da América Latina e Estados do golfo Pérsico, as taxas de resistência primária geralmente são baixas, e a resistência à isoniazida é a mais comum. Nos Estados Unidos, embora as taxas de resistência primária à isoniazida tenham permanecido estáveis em cerca de 7-8%, a taxa de MDR-TB primária caiu de 2,5% em 1993 para 1% desde 2000. Como descrito anteriormente, no mundo inteiro, a MDR-TB representa um problema cada vez mais grave em algumas regiões, especialmente nos estados da antiga União Soviética e em alguns países da Ásia **(Fig. 202.11)**. Ainda mais grave é a ocorrência recentemente descrita de XDR-TB decorrente de cepas MDR que também são resistentes a quaisquer fluoroquinolonas e a quaisquer dos três agentes injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina e capreomicina). O desenvolvimento de TB resistente a fármacos pode ser evitado por adesão aos princípios do tratamento sensato: a inclusão de pelo menos dois fármacos bactericidas com garantia de qualidade ao qual o organismo seja sensível; o uso de produtos com combinação fixa de fármacos; a supervisão do tratamento com suporte do paciente; e a verificação de que os pacientes concluem o curso prescrito. A transmissão de cepas resistentes a fármacos pode ser evitada por meio da aplicação de medidas de controle de infecção respiratória (ver adiante).

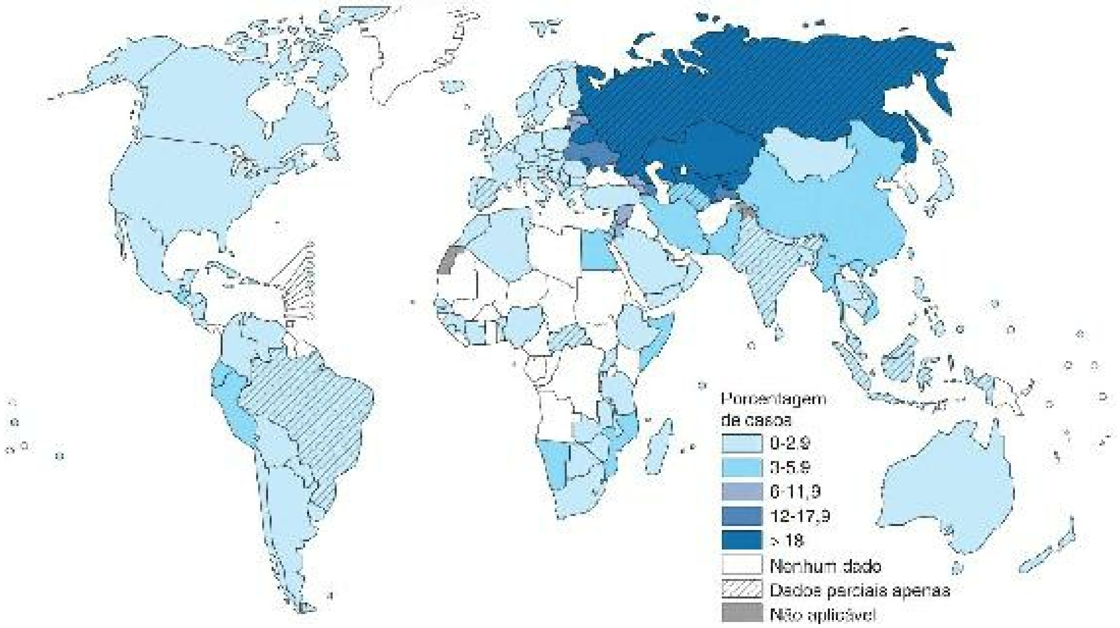

FIGURA 202.11 Porcentagem de novos casos de tuberculose que exibem resistência a múltiplos fármacos em todos os países investigados pelo Union Global Drug Resistance Surveillance Project da Organização Mundial de Saúde (OMS) durante o período de 1994-2013. *(Ver termo de responsabilidade na legenda da* ***Fig. 202.2****. Cortesia do Global TB Programme, OMS; com autorização.)*

Embora o esquema de seis meses descrito no **Quadro 202.3** seja geralmente eficaz para pacientes com doença inicial resistente à isoniazida, é prudente incluir pelo menos o etambutol e possivelmente pirazinamida para os seis meses completos e considerar estender o curso do tratamento para nove meses. Nesses casos, a isoniazida provavelmente não contribui para um desfecho bem-sucedido, podendo ser omitida. Em caso de resistência documentada, tanto a isoniazida como o etambutol, um esquema de 9-12 meses de rifampicina, pirazinamida e uma fluoroquinolona podem ser usados. Quaisquer pacientes cujos isolados exibem resistência à rifampicina devem ser tratados como se tivessem MDR-TB (ver adiante), como adição de isoniazida se a sensibilidade a esse agente for confirmada via teste rápido ou for presumida. A MDR-TB, em que os bacilos são resistentes a (pelo menos) isoniazida e rifampicina, é mais difícil de tratar do que a doença causada por microrganismos sensíveis aos fármacos, pois esses dois fármacos bactericidas são os agentes mais potentes disponíveis e porque a resistência a outros fármacos de primeira linha associada (p. ex., etambutol) não é incomum. Para o tratamento de MDR-TB, a OMS recomenda que, na maioria dos pacientes, cinco fármacos sejam usados na fase inicial de pelo menos oito meses: a fluoroquinolona de última geração, um agente injetável (os aminoglicosídeos amicacina ou canamicina ou o polipeptídeo capreomicina), uma etionamida (ou protionamida), seja cicloserina ou PAS, e a pirazinamida. Etambutol pode ser adicionado **(Quadro 202.3)**. Embora a duração ideal do tratamento não seja conhecida, um curso de pelo menos 20 meses é recomendado para pacientes anteriormente não tratados, incluindo a fase inicial com um agente injetável, que, em geral, é descontinuado em quatro meses após a conversão da cultura.

No final de 2012, a FDA concedeu aprovação acelerada da bedaquilina, um antibiótico diarilquinolina. Esse novo fármaco, quando administrado nas primeiras 24 semanas (400 mg/dia, durante duas semanas, seguidos de 200 mg, três vezes por semana, por 22 semanas), mostrou aumentar a eficácia do esquema-padrão da OMS para MDR-TB com conversão mais rápida do escarro. A bedaquilina deve ser usada com cautela em pessoas com > 65 anos de idade em pacientes infectados pelo HIV; seu uso não é aconselhado em crianças e em mulheres grávidas. No início de 2014, a European Medical Agency concedeu aprovação acelerada de outro agente novo, o composto de nitroimidazol delamanida. Dados de um ensaio clínico de fase 2B em que a delamanida foi adicionada ao esquema-padrão para MDR-TB recomendado pela OMS mostrou conversão aumentada da cultura aos dois meses. Na expectativa dos resultados pendentes do ensaio de fase 3 e diante dos potenciais efeitos colaterais de ambos os fármacos novos (incluindo o prolongamento do intervalo QT em ambos os casos e hepatotoxicidade no caso da bedaquilina), a OMS recomenda limitar o uso de bedaquilina e delamanida a casos de MDR-TB quando um esquema eficaz padrão de MDR-TB recomendado pela OMS não pode ser designado devido a resistência conhecida, intolerância ou não disponibilidade de qualquer fármaco de segunda linha no esquema. Os pacientes tratados com bedaquilina ou delamanida devem ser aconselhados, devem fornecer um consentimento informado e devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento. Em particular, os pacientes com anomalias cardíacas como intervalo QT prolongado ou uma história de arritmias ventriculares não devem receber esses fármacos. Atualmente, não há informações sobre o uso simultâneo desses dois agentes; portanto não se recomenda sua combinação.

Finalmente, um esquema mais curto (nove meses), que consiste em gatifloxacino ou moxifloxacino, clofazimina, etambutol e pirazinamida, administrado durante todo o período de tratamento e suplementados com protionamida, canamicina e altas doses de isoniazida, durante uma fase intensiva de pelo menos quatro meses, é supostamente eficaz para MDR-TB em determinadas situações. Outras investigações são necessárias para elucidar o papel desse esquema mais curto no tratamento de MDR-TB.

Os pacientes com XDR-TB têm menos opções de tratamento e prognóstico muito mais sombrio. Entretanto, estudos observacionais mostraram que o tratamento agressivo de casos que abrangem teste precoce de sensibilidade ao fármaco, combinação racional de pelo menos cinco fármacos, reajuste do esquema, terapia diretamente observada rigorosa, monitoramento bacteriológico mensal e suporte intensivo ao paciente podem resultar em cura e evitar mortes. O **Quadro 202.4** resume o tratamento de pacientes com XDR-TB. Alguns estudos recentemente publicados com relação ao uso de linezolida em pacientes com XDR-TB sugerem que, embora esse fármaco carregue um nível alto de toxicidade, ele aumenta a conversão da cultura.

QUADRO 202.4 DIRETRIZES DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM TB EXTENSAMENTE RESISTENTE A FÁRMACOS (XDR-TB) DOCUMENTADA OU FORTEMENTE SUSPEITA

1. Usar pirazinamida e qualquer dos agentes de primeira linha orais que podem ser eficazes.
2. Usar um agente injetável ao qual a cepa seja suscetível e considerar um período prolongado de uso (12 meses ou, possivelmente, todo o período de tratamento). Se a cepa for resistente a todos os agentes injetáveis, recomenda-se o uso de um agente que o paciente não tenha recebido anteriormente.[a]
3. Usar uma fluoroquinolona de geração mais recente, como o moxifloxacino, alta dose de levofloxacino ou possivelmente gatifloxacino.[b]
4. Usar todos os agentes bacteriostáticos de segunda linha orais (ácido para-aminossalicílico, cicloserina e etionamida ou protionamida) que não tenham sido usados extensamente em um esquema anterior ou quaisquer outros desses agentes que sejam provavelmente eficazes.
5. Adicionar bedaquilina ou delamanida e um ou mais dos seguintes fármacos:[c] clofazimina, linezolida, amoxicilina/ácido clavulânico, claritromicina e carbapenêmicos, como imipenem/cilastatina e meropenem.
6. Usar simultaneamente bedaquilina e delamanida não é recomendado no momento devido à ausência atual de informações sobre o potencial de reações adversas quando esses fármacos são administrados juntos.
7. Considerar o tratamento com altas doses de isoniazida se um baixo nível de resistência a esse fármaco estiver documentado.
8. Considerar cirurgia adjuvante se houver doença localizada.
9. Implementar medidas fortes de controle de infecção.
10. Implementar rigorosa terapia diretamente observada e suporte total para adesão, bem como monitoramento bacteriológico e clínico abrangente.

[a] Essa recomendação é feita porque, embora a reprodutibilidade e confiabilidade dos testes de sensibilidade com agentes injetáveis sejam bons, há poucos dados disponíveis sobre a correlação de eficácia clínica com resultados de teste. As opções com XDR-TB são muito limitadas e algumas cepas podem ser afetadas *in vivo* por um agente injetável, ainda que o teste apresente resistência *in vitro*. [b] O gatifloxacino (não mais comercializado em vários países, incluindo os Estados Unidos, devido à disglicemia previamente observada) foi recentemente testado em um esquema de 4 meses que não produziu nenhum efeito colateral maior detectável; assim, esse fármaco poderia ser reconsiderado como uma boa alternativa. [c] O número de fármacos adicionado é baseado em quantos fármacos bacteriostáticos orais (ver ponto 4, anteriormente) acredita-se serem eficazes: o indicado é adicionar um fármaco se houver confiança em todos os três fármacos bacteriostáticos; dois se houver confiança em apenas dois fármacos bacteriostáticos; e três se houver confiança em apenas um fármaco bacteriostático ou nenhum.

Para os pacientes com doença localizada e reserva pulmonar suficiente, a lobectomia ou a pneumonectomia podem ser consideradas. Como o tratamento dos pacientes com MDR-TB e XDR-TB é complicado por fatores tanto sociais quanto clínicos, a assistência desses pacientes deve ser fornecida de preferência em centros especializados ou, na sua ausência, no contexto de programas com recursos e capacidade adequados, incluindo suporte na comunidade.

TB ASSOCIADA AO HIV

Vários estudos observacionais e ensaios controlados randomizados mostraram que o tratamento da TB associada ao HIV com fármacos anti-TB e uso simultâneo de TARV estão associados a reduções significativas do risco de mortalidade e eventos relacionados com a Aids. Evidências de ensaios controlados randomizados mostram que o início precoce de TARV durante o tratamento anti-TB está associado a 34-68% de redução das taxas de mortalidade, com resultados especialmente bons em pacientes com contagens de células T CD4+ de < 50/μL. Portanto, o principal objetivo no tratamento da TB associada ao HIV é iniciar um tratamento anti-TB e considerar imediatamente o início ou continuação da TARV. Todos os pacientes com TB infectados pelo HIV, independentemente da contagem de células T CD4+, são candidados à TARV, que é iniciada assim que possível após o diagnóstico de TB e dentro das primeiras oito semanas de terapia anti-TB. No entanto, a TARV deve ser iniciada nas primeiras duas semanas de tratamento de TB para pacientes com contagens de células T CD4+ de < 50/μL. Em geral, o esquema-padrão diário de seis meses é igualmente eficaz em pacientes HIV-negativo e HIV-positivo para o tratamento de TB sensível ao fármaco. Para qualquer outro adulto que vive com o HIV **(Cap. 226)**, a TARV de primeira linha para pacientes com TB deve consistir em dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) mais um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR). Embora as modalidades de tratamento de TB sejam semelhantes àquelas dos pacientes HIV-negativo, os efeitos adversos dos fármacos podem ser mais pronunciados em pacientes infectados por HIV. Nesse sentido, três considerações importantes são relevantes: uma frequência aumentada de reações paradoxais, interações entre componentes da TARV e rifamicinas e o desenvolvimento de monorresistência à rifampicina com tratamento intermitente. A SIRI – ou seja, a exacerbação dos sinais e sintomas de TB – foi descrita anteriormente. A rifampicina, um potente indutor de enzimas do sistema do citocromo P450, diminui os níveis séricos de muitos inibidores da protease do HIV e de alguns INNTR – fármacos essenciais utilizados na TARV. Nesses casos, a rifabutina, que apresenta menor atividade indutora enzimática, tem sido usada no lugar da rifampicina. No entanto, os ajustes de dosagem para rifabutina e inibidores da protease ainda estão sendo avaliados. Diversos estudos clínicos verificaram que os pacientes com TB associada ao HIV cujo grau de imunossupressão é avançado (p. ex., contagens de células T CD4+ de < 100/μL) são propensos a uma falha do tratamento e a sofrer recidiva com microrganismos resistentes à rifampicina quando tratados com esquemas que contêm rifampicina “altamente intermitentes” (i.e., administrada uma ou duas vezes por semana). Consequentemente, recomenda-se que todos os pacientes com TB que estão infectados pelo HIV recebam um esquema contendo rifampicina em uma base diária. Pelo fato de as recomendações serem frequentemente atualizadas, aconselha-se a consulta dos seguintes *websites*: *www.who.int/hiv*, *www.who.int/tb*, *www.cdc.gov/hiv* e *www.cdc.gov/tb*.

SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

Embora os estudos clínicos comparativos do tratamento da TB extrapulmonar sejam limitados, as evidências disponíveis indicam que a maioria das formas da doença pode ser tratada com o esquema de seis meses recomendado para pacientes com doença pulmonar. A OMS e a American Academy of Pediatrics recomendam que as crianças com TB osteoarticular, meningite tuberculosa ou TB miliar recebam tratamento por até 12 meses. O tratamento da TB pode ser complicado por problemas clínicos subjacentes que exijam considerações especiais. Como regra, os pacientes com insuficiência renal crônica não devem receber aminoglicosídeos, só devendo ser tratados com etambutol se for possível monitorar os níveis séricos. A isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida podem ser administradas nas doses habituais em casos de insuficiência renal leve a moderada, porém as doses de isoniazida e pirazinamida devem ser reduzidas para todos os pacientes com insuficiência renal grave, exceto os submetidos à hemodiálise. Os pacientes com doença hepática representam um problema especial devido à hepatotoxicidade da isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Os pacientes com doença hepática grave podem ser tratados com etambutol, estreptomicina e, possivelmente, outro fármaco (p. ex., uma fluoroquinolona); se houver necessidade, a isoniazida e a rifampicina podem ser administradas sob supervisão estrita. O uso de pirazinamida por pacientes com insuficiência hepática deve ser evitado. A silicotuberculose requer prolongamento do tratamento em pelo menos dois meses.

O esquema de escolha para mulheres grávidas **(Quadro 202.3)** é de nove meses de tratamento com isoniazida e rifampicina suplementadas com etambutol durante os primeiros dois meses. Embora a OMS tenha recomendado o uso rotineiro da pirazinamida em mulheres grávidas, esse fármaco não foi recomendado nos Estados Unidos devido à falta de dados suficientes para documentar a sua segurança na gravidez. A estreptomicina é contraindicada, visto que provoca lesão do oitavo nervo craniano no feto. O tratamento da TB não constitui uma contraindicação para o aleitamento materno; a maioria dos fármacos administrados está presente em pequenas quantidades no leite materno, embora em concentrações muito baixas para proporcionar qualquer benefício terapêutico ou profilático à criança.

O CDC Regional Training and Medical Consultation Centers (*www.cdc.gov/tb/education/rtmc/*) oferece consulta médica para os casos de tratamento difícil.

PREVENÇÃO

A melhor maneira de prevenir a TB é diagnosticar e isolar rapidamente os casos infectantes, bem como administrar um tratamento apropriado até que o paciente se torne não infectante (em geral 2-4 semanas após o início de tratamento adequado) e a doença seja curada. Outras estratégias consistem na vacinação com BCG e tratamento de indivíduos com ILTB que correm alto risco de desenvolver a doença ativa.

VACINAÇÃO COM BCG

A BCG foi obtida de uma cepa atenuada de *M. bovis* e administrada pela primeira vez em seres humanos em 1921. Dispõe-se de muitas vacinas BCG no mundo inteiro; todas derivam da cepa original, porém essas vacinas variam na sua eficácia: desde 80% a nenhuma eficácia em estudos clínicos randomizados, controlados por placebo. Foi constatada faixa semelhante de eficácia em estudos de observação recentes (controle de casos, coorte histórico e transversais) em áreas onde os lactentes são vacinados ao nascimento. Esses estudos e uma metanálise também verificaram taxas mais altas de eficácia na proteção de lactentes e crianças pequenas contra formas disseminadas graves de TB da infância, como meningite tuberculosa e TB miliar. A vacina BCG é segura e raramente causa complicações graves. A resposta tecidual local começa 2 a 3 semanas após a vacinação, com formação de cicatriz e cicatrização em três meses. Em 1-10% dos indivíduos vacinados, ocorrem efeitos colaterais – mais comumente, ulceração no local da vacinação e linfadenite regional. Algumas cepas da vacina causaram osteomielite em cerca de 1 caso por milhão de doses administradas. Ocorreram infecção disseminada e morte pela BCG (“BCGite”) em 1-10 casos por 10 milhões de doses administradas, embora esse problema seja restrito quase exclusivamente a indivíduos com comprometimento da imunidade, como crianças com síndrome de imunodeficiência combinada severa ou adultos com infecção pelo HIV. A vacinação com BCG induz uma reatividade do TCT, que tende a desaparecer com o tempo. A presença e o tamanho das reações do TCT após a vacinação não indicam o grau de proteção conferida.

A vacina BCG é recomendada para uso rotineiro ao nascimento nos países com alta prevalência de TB. Entretanto, devido ao baixo risco de transmissão da TB nos Estados Unidos e outros países de alta renda, à pouca confiabilidade da proteção conferida pela BCG e ao seu impacto sobre a TCT, a vacina nunca foi recomendada para uso geral. Os adultos e as crianças infectados pelo HIV não devem receber a vacina BCG. Além disso, os lactentes cujo *status* de HIV seja desconhecido, mas têm sinais e sintomas compatíveis com infecção por HIV ou que nascem de mães infectadas pelo HIV, não devem receber a BCG.

Na última década, foi feita uma pesquisa renovada e há esforços de desenvolvimento em direção a uma nova vacina para TB. Em meados de 2014, 16 candidatos estavam em ensaios clínicos e 12 estavam sendo testados em campo. A primeira nova vacina, para a qual resultados de um ensaio clínico tornou-se disponível no início de 2013, é MVA85A/AERAS-485; infelizmente, essa vacina com vetor viral não mostrou benefício clínico como reforço para BCG.

TRATAMENTO TUBERCULOSE LATENTE

Estima-se que cerca de 2 bilhões de pessoas, ou quase um terço da população humana, foram infectados por *M. tuberculosis*. Embora apenas uma pequena fração dessas infecções evolua para doença ativa, novos casos ativos irão continuar a surgir deste *pool* de indivíduos "latentemente" infectados. Infelizmente, não há exame diagnóstico no momento que possa prever quais indivíduos com ILTB irão desenvolver TB ativa. O tratamento de indivíduos selecionados com ILTB visa à prevenção da doença ativa. Essa intervenção (também denominada *quimioterapia preventiva* ou *quimioprofilaxia*) baseia-se nos resultados de um grande número de estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, demonstrando que um ciclo de isoniazida de 6 a 9 meses diminui o risco de TB ativa nos indivíduos infectados em até 90%. A análise dos dados disponíveis indica que a duração ideal do tratamento é de aproximadamente nove meses. Na ausência de reinfecção, acredita-se que o efeito protetor seja permanente. Os estudos clínicos realizados também demonstraram que a isoniazida reduz as taxas de TB entre indivíduos infectados pelo HIV com TCT-positivo. Estudos realizados em pacientes infectados pelo HIV também demonstraram a eficiência de ciclos mais curtos de tratamento baseado em rifampicina.

O **Quadro 202.5** lista os candidatos a tratamento de ILTB. Eles podem ser identificados por TCT ou IGRA de pessoas em grupos de alto risco definidos. Para o teste cutâneo, cinco unidades de tuberculina de PPD estabilizado em polissorbato devem ser injetadas por via intradérmica na superfície volar do antebraço (ou seja, método de Mantoux). Os testes com múltiplas punções não são recomendados. Efetua-se a leitura das reações em 48-72 horas, medindo o diâmetro transverso (em milímetros) do endurecimento; o diâmetro do eritema não é considerado. Em alguns indivíduos, a reatividade ao TCT declina com o tempo, mas pode ser reforçada com um segundo teste cutâneo administrado ≥ 1 semana após o primeiro (i.e., teste em duas etapas). Para indivíduos submetidos periodicamente ao TCT, como profissionais de saúde e indivíduos internados em instituições de assistência crônica, o teste inicial em duas etapas pode evitar erros subsequentes de classificação das pessoas com efeito *booster* como conversores de TCT. O ponto de corte para um TCT positivo (e, portanto, para tratamento) está relacionado tanto com a probabilidade de a reação representar uma reação verdadeira quanto com a probabilidade de que o indivíduo, se estiver realmente infectado, venha a desenvolver TB. O **Quadro 202.5** sugere possível ponto de corte por grupo de risco. Assim, reações positivas para pessoas com infecção por HIV, contatos próximos recentes de casos infecciosos, receptores de transplante de órgãos, pessoas previamente não tratadas cuja radiografia de tórax mostra lesões fibrosadas compatíveis com TB antiga e pessoas que recebem fármacos que suprimem o sistema imune são definidos como uma área de endurecimento de ≥ 5 mm de diâmetro. Utiliza-se um ponto de corte de 10 mm para definir reações positivas na maioria das outras pessoas de risco. Para indivíduos com risco muito baixo de desenvolver TB, se forem infectados, utiliza-se um ponto de corte de 15 mm. (Exceto para fins de emprego, em que se antecipa uma triagem longitudinal, o TCT não está indicado para esses indivíduos de baixo risco.) Um IGRA positivo é baseado nas recomendações dos fabricantes; no entanto, boa prática clínica requer que fatores epidemiológicos e clínicos também orientem a decisão de implementar tratamento para ILTB e que a TB ativa seja definitivamente excluída antes do início da quimioprofilaxia.

QUADRO 202.5 **DIMENSÃO DA REAÇÃO À TUBERCULINA E TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

Grupo de risco	Dimensão da reação à tuberculina (mm)
Pessoas infectadas pelo HIV	≥ 5
Contatos recentes de um paciente com TB	≥ 5[a]
Receptor de transplante de órgãos sólidos	≥ 5
Pessoas com lesões fibróticas compatíveis com TB antiga na radiografia de tórax	≥ 5
Pessoas que são imunossuprimidas, p. ex., devido ao uso de glicocorticoides ou inibidores do fator de necrose tumoral α	≥ 5
Indivíduos com afecções clínicas de alto risco[b]	≥ 5
Imigrantes recentes (≤ 5 anos) de países com alta prevalência	≥ 10
Usuários de drogas injetáveis	≥ 10
Equipe do laboratório de micobacteriologia; residentes e funcionários em ambientes congregados de alto risco[c]	≥ 10
Crianças < 5 anos de idade; crianças e adolescentes expostos a adultos em categorias de alto risco	≥ 10
Indivíduos de baixo risco[d]	≥ 15

[a] Os contatos não reatores à tuberculina, especialmente as crianças, devem receber profilaxia durante 2-3 meses após o término do contato e, a seguir, repetir o teste cutâneo com tuberculina (TCT). Aqueles cujos resultados permanecem negativos devem interromper a profilaxia. Os contatos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem receber um ciclo completo de tratamento independentemente dos resultados do TCT. [b] Essas afecções incluem silicose e doença renal em estágio terminal tratada por hemodiálise. [c] Esses ambientes incluem instalações correcionais, asilos, abrigos para sem-teto e hospitais e outros locais para atendimento de saúde. [d] Exceto para fins de emprego, em que se antecipa uma triagem longitudinal com TCT, o TCT não é indicado para esses indivíduos de baixo risco. A decisão quanto ao tratamento deve ser baseada em considerações individuais de risco/benefício.

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention: TB elimination – treatment options for latent tuberculosis infection (2011).

Disponível em *http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintestresults.pdf.*

Alguns indivíduos com TCT e IGRA negativos também são candidatos ao tratamento. Após uma avaliação clínica adequada ter excluído a TB ativa, lactentes e crianças que entraram em contato com casos infecciosos devem ser tratados para ILTB presumida. Os indivíduos infectados pelo HIV que foram expostos a um paciente com TB infectantes devem receber tratamento independentemente do resultado do TCT. Qualquer candidato infectado pelo HIV para tratamento com ILTB deve ser triado cuidadosamente para excluir TB ativa, que exigiria tratamento completo. O uso de algoritmo clínico baseado nos quatro sintomas (tosse atual, febre, perda de peso e sudorese noturna) ajuda a definir que pessoa infectada pelo HIV é candidata a tratamento para ILTB. A ausência de todos os quatro sintomas tende a excluir TB ativa. A presença de um dos quatro sintomas, por outro lado, justifica maior investigação para TB ativa antes do tratamento de ILTB ser iniciado. Embora a administração de um TCT seja prudente, esse teste não é um requisito absoluto – dados os desafios logísticos – entre pessoas que vivem com HIV em ambientes com alta incidência de TB e baixos recursos.

Antes de o tratamento para ILTB começar, é obrigatório excluir cuidadosamente a TB ativa. Vários esquemas podem ser usados para tratar ILTB. O mais amplamente utilizado é aquele baseado apenas em isoniazida, com uma dose diária de 5 mg/kg (até 300 mg/dia) por nove meses. Com base nas análises de custo-benefício e preocupações com viabilidade, um período de seis meses de tratamento é atualmente recomendado pela OMS, especialmente em países altamente endêmicos para TB. A isoniazida pode ser administrada de maneira intermitente (duas vezes por semana) a uma dose de 15 mg/kg (até 900 mg), mas apenas como terapia diretamente observada. Um esquema alternativo para adultos consiste em quatro meses de rifampicina diariamente. Um esquema de três meses de isoniazida e rifampicina diária é usado em alguns países (p. ex., Reino Unido) tanto para adultos como para crianças sabidamente sem infecção pelo HIV. Um esquema previamente recomendado de dois meses de rifampicina e pirazinamida esteve associado à hepatotoxicidade grave ou até mesmo fatal, e, na atualidade, o seu uso geralmente não é recomendado. Devem-se considerar os esquemas com rifampicina para os indivíduos que provavelmente tenham sido infectados por uma cepa resistente à isoniazida. Um ensaio clínico recente mostrou que um esquema de isoniazida (900 mg) e rifapentina (900 mg) administrado uma vez por semana, por 12 semanas, é tão eficaz quanto um esquema-padrão de nove meses de isoniazida. Esse esquema foi associado a maior conclusão do tratamento (82% vs. 69%) e menos hepatotoxicidade (0,4% vs. 2,7%) do que a isoniazida isoladamente, embora a taxa de descontinuação permanente devido a um evento adverso seja mais alta (4,9% vs. 3,7%).

Atualmente, o esquema isoniazida-rifapentina não é recomendado para crianças < 2 anos de idade, pessoas que vivem com infecção pelo HIV que estão recebendo TARV ou mulheres grávidas. A rifampicina e a rifapentina são contraindicadas nos indivíduos infectados pelo HIV que recebem inibidores da protease e a maioria dos INNTR. (Efavirenz é o agente mais seguro dessa classe de antirretrovirais para administração simultânea com rifamicina.) Ensaios clínicos para avaliar a eficácia da administração em longo prazo da isoniazida (ou seja, por pelo menos três anos) entre pessoas que vivem com o HIV em ambientes de alta transmissão de TB mostraram que esse esquema pode ser mais eficaz do que nove meses de isoniazida, sendo, portanto, recomendado sob essas circunstâncias. A isoniazida não deve ser administrada a indivíduos com doença hepática ativa. Todas as pessoas com maior risco de hepatotoxicidade (p. ex., as que cometem abuso diário de álcool e indivíduos com história de doença hepática) devem submeter-se a uma avaliação da função hepática basal e, a seguir, mensalmente. Todos os pacientes devem ser cuidadosamente orientados sobre a hepatite e instruídos a interromper imediatamente o uso do fármaco caso apareça qualquer sintoma. Além disso, os pacientes devem ser vistos e questionados todos os meses durante o tratamento acerca do aparecimento de reações adversas, devendo receber, a cada consulta, um suprimento de medicamentos que não ultrapasse um mês de uso. O tratamento da ILTB entre pessoas propensas a terem sido infectadas por uma cepa resistente a múltiplos fármacos é um desafio, porque nenhum esquema já foi testado em ensaios clínicos. A observação rigorosa para os primeiros sinais da doença é uma opção; a consulta com um especialista em TB é aconselhada.

Pode ser mais difícil assegurar a adesão ao tratamento dos indivíduos com ILTB em comparação com os que apresentam TB ativa. Se os familiares de casos ativos estiverem sendo tratados, a adesão ao tratamento e a monitoração podem ser mais fáceis. Quando possível, o tratamento supervisionado pode aumentar a probabilidade de ser concluído. Como nos casos ativos, o oferecimento de incentivos também pode ser útil.

PRINCÍPIOS DE CONTROLE DA TB

A mais alta prioridade de qualquer programa de controle da TB é a imediata detecção dos casos e o fornecimento de quimioterapia de ciclo curto a todos os pacientes com TB em condições apropriadas de tratamento do caso, incluindo tratamento com observação direta. Além disso, recomenda-se a triagem para grupos de alto risco, incluindo imigrantes de países de alta prevalência, trabalhadores migratórios, indivíduos sem-teto, indivíduos que fazem uso abusivo de substâncias e pessoas soropositivas para HIV. Indivíduos de alto risco positivos para TCT devem ser tratados para ILTB, como descrito anteriormente. A investigação dos contatos constitui um importante componente do controle eficiente da TB. Nos Estados Unidos e em outros países em todo o mundo, tem-se dedicado muita atenção à transmissão da TB (particularmente em associação com a infecção pelo HIV) em ambientes institucionais, como hospitais, abrigos para os sem-teto e presídios. As medidas para limitar essa transmissão incluem o isolamento respiratório das pessoas com suspeita de TB até a comprovação de que não são infectantes (pelo menos pela negatividade do esfregaço de escarro para BAAR), ventilação adequada nos quartos dos pacientes com TB infecciosa, uso de irradiação ultravioleta em áreas de maior risco de transmissão da TB e triagem periódica do pessoal que possa ter contato com casos comprovados ou não suspeitos de TB. No passado, preconizava-se a investigação radiológica, em especial a realizada com equipamento portátil e filmes em miniatura, para a detecção de casos. Todavia, hoje a prevalência da TB nos países industrializados é baixa o suficiente a ponto de a realização em massa de abreugrafias não apresentar relação custo-benefício favorável.

Nos países de alta prevalência, a maioria dos programas de controle da TB fez um progresso notável na redução das taxas de morbidade e mortalidade desde meados de 1990, adotando e implementando a estratégia promovida pela OMS. Entre 2000 e 2013, 37 milhões de vidas foram salvas, e, desde 1995, 61 milhões de casos de TB foram tratados com sucesso. Os elementos essenciais do bom cuidado e controle da TB (estratégia DOTS, tratamento diretamente observado de curta duração, de *directly observed treatment, short-course*) são (1) compromisso político com maior financiamento contínuo; (2) detecção de casos por meio de bacteriologia de qualidade garantida (começando com o exame de amostra de escarro de pacientes com tosse há > 2-3 semanas de duração); (3) administração de quimioterapia de curto prazo padronizada com supervisão direta e apoio do paciente; (4) suprimento de fármacos e sistema de tratamento efetivos e (5) sistema de monitoração e avaliação, com medidas de impacto (incluindo avaliação dos resultados do tratamento – p. ex., cura, conclusão do tratamento sem comprovação bacteriológica de cura, morte, falha do tratamento e abandono – de todos os casos registrados e notificados). Em 2006, a OMS assinalou que, embora esses elementos essenciais continuem sendo os componentes fundamentais de qualquer estratégia de controle, são necessárias etapas adicionais para alcançar as metas internacionais de controle da TB em 2015 estabelecidas nos United Nations Millennium Development Goals. Em consequência, foi promovida uma nova estratégia, “Acabar com a TB”, com seis componentes desde 2006: (1) buscar expansão e ampliação de DOTS de alta qualidade. (2) Abordar a TB associada ao HIV, a MDR-TB e as necessidades de populações pobres e vulneráveis. (3) Contribuir para o fortalecimento do sistema de saúde. (4) Engajar todos os profissionais de cuidados. (5) Empoderar pessoas com TB e suas comunidades. (6) Possibilitar e promover pesquisas. Como parte do quarto componente, os novos International Standards for Tuberculosis Care, baseados em evidências e focados para o diagnóstico, o tratamento e a responsabilidades de saúde pública, foram introduzidos para uma ampla adoção por sociedades médicas e profissionais, instituições acadêmicas e todos os médicos do mundo inteiro (*http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf?ua=1*).

O cuidado e o controle da TB associada ao HIV são particularmente desafiadores em países em desenvolvimento, pois as intervenções existentes requerem colaboração entre programas de HIV/Aids e TB, assim como serviços padronizados. Embora os programas de TB devam testar todo paciente para HIV a fim de fornecer acesso à profilaxia com trimetoprima-sulfametoxazol contra infecções comuns e TARV, os programas para HIV/Aids devem triar regularmente pessoas que vivem com HIV/Aids para TB ativa, fornecer tratamento para ILTB e assegurar controle da infecção em locais onde as pessoas que vivem com HIV se reúnem.

A detecção precoce e ativa de casos é considerada uma intervenção importante, não apenas em pessoas que vivem com HIV/Aids, mas também em outras populações vulneráveis, pois reduz a transmissão em uma comunidade e fornece cuidado inicial eficaz. Para que os esforços de controle da TB sejam bem-sucedidos e para a eliminação tornar-se uma meta realista, os programas devem otimizar seu desempenho e incluir outras intervenções como descrito. Além disso, a abordagem ao controle de TB e ao cuidado precisa tornar-se holística e engajar-se além dos programas dedicados. Portanto, a estratégia da OMS “Acabar com a TB” foi projetada e construída em três pilares para a era pós-2015 de esforços aumentados pelos governos e programas nacionais em todo o mundo: (1) cuidado integrado, centrado no paciente e prevenção; (2) políticas audaciosas e sistemas de suporte; e (3) pesquisa intensificada e inovação. O primeiro pilar incorpora todas as inovações tecnológicas, como abordagens diagnósticas iniciais (incluindo teste universal de sensibilidade ao fármaco e triagem sistemática de grupos de alto risco identificados, específicos de um local); esquemas de tratamento bem designados para todas as formas de TB; tratamento adequado de TB associada ao HIV e outras comorbidades; e tratamento preventivo de pessoas de alto risco. O segundo pilar é fundamental e normalmente fica além do controle de programas dedicados, dependendo de políticas forjadas pelas autoridades governamentais e de saúde do mais alto nível: disponibilidade de recursos humanos e financeiros adequados e bem identificados; engajamento das organizações da sociedade civil e de todos os provedores públicos e privados relevantes para facilitar o cuidado e a prevenção de todos os pacientes; uma política de cobertura de saúde universal (que implica evitar gastos catastróficos causados pela TB entre os mais pobres); estruturas reguladoras para notificações de casos, registro vital, uso de medicamentos racional e de qualidade e controle de infecção; mecanismos de proteção social; estratégias de alívio da pobreza; e intervenções nos fatores determinantes mais amplos de TB. Por fim, o terceiro pilar da nova estratégia enfatiza a intensificação do engajamento na pesquisa e no desenvolvimento de novas ferramentas e intervenções, bem como na otimização da implementação e adoção rápida de novas ferramentas em países endêmicos. Além do cuidado clínico específico e das intervenções de controle descritos neste capítulo, a eliminação da TB irá exigir controle e atenuação da grande variedade de fatores de risco (p. ex., HIV, tabagismo e diabetes) e determinantes socioeconômicos (p. ex., pobreza extrema, condições de vida inadequadas e poluição do ar interna) com políticas claramente implementadas dentro do setor de saúde e em outros setores ligados ao desenvolvimento e bem-estar humanos.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a Richard J. O’Brien por suas contribuições para este capítulo nas edições anteriores desta obra.

203

Hanseníase

Robert H. Gelber

A hanseníase, descrita pela primeira vez em antigos textos indianos do século VI a.C., é uma doença infecciosa crônica e não fatal causada pelo *Mycobacterium leprae*, cujas manifestações clínicas são basicamente restritas à pele, ao sistema nervoso periférico, ao trato respiratório superior, aos olhos e aos testículos. O tropismo singular do *M. leprae* pelos nervos periféricos (dos grandes troncos nervosos aos nervos cutâneos microscópicos) e determinados estados reacionais mediados imunologicamente constituem as principais causas de morbidade da hanseníase. A tendência da doença, quando não tratada, a produzir deformidades características, e o reconhecimento, na maioria das civilizações, de que a doença é transmissível de uma pessoa a outra, resultaram historicamente em um estigma social profundo. Na atualidade, com o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento antimicrobiano adequado e efetivo, os pacientes podem viver de maneira produtiva na comunidade, e as deformidades e outras manifestações visíveis podem ser, em grande parte, evitadas.

ETIOLOGIA

O *M. leprae* é um bacilo intracelular obrigatório (0,3-1 μm de largura e 1-8 μm de comprimento), confinado aos seres humanos, aos tatus em determinadas localidades e ao musgo esfagno. O microrganismo é álcool-ácido-resistente, indistinguível microscopicamente de outras micobactérias e detectado preferencialmente em cortes histológicos por uma coloração de Fite modificada. Foi documentada uma variabilidade entre cepas desse microrganismo. O *M. leprae* não produz nenhuma toxina conhecida e está bem adaptado para penetrar e residir no interior dos macrófagos, embora possa sobreviver fora do organismo durante vários meses. Em pacientes não tratados, apenas cerca de 1% do *M. leprae* é viável. O índice morfológico (IM), uma medida do número de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR), em raspados de pele que se coram de forma uniformemente brilhante, correlaciona-se com a viabilidade. O índice bacteriológico (IB), uma medida em escala logarítmica da densidade do *M. leprae* na derme, pode atingir 4 a 6+ nos pacientes não tratados, e cai 1 unidade por ano durante o tratamento antimicrobiano efetivo; a taxa de queda independe da potência relativa do tratamento. Um IM ou IB crescente sugere a ocorrência de recidiva e, talvez – se o paciente estiver sendo tratado –, resistência a fármacos. A resistência a fármacos pode ser confirmada ou excluída no modelo murino de hanseníase, e a resistência à dapsona e à rifampicina pode ser documentada pelo reconhecimento de genes mutantes. Entretanto, a disponibilidade dessas tecnologias é extremamente limitada.

Em decorrência da evolução redutiva, quase metade do genoma do *M. leprae* contém genes não funcionais; apenas 1.605 genes codificam proteínas, e 1.439 genes são compartilhados com *Mycobacterium tuberculosis*. Em contraste, o *M. tuberculosis* utiliza 91% de seu genoma para codificar 4 mil proteínas. Entre os genes perdidos no *M. leprae*, estão aqueles das vias catabólicas e respiratórias, sistemas de transporte; síntese de purinas, metionina e glutamina; e regulação do nitrogênio. O genoma do *M. leprae* oferece um fundamento metabólico racional para sua existência intracelular obrigatória e dependência por suporte bioquímico do hospedeiro, um modelo para alvos de desenvolvimento de fármacos e, por fim, uma via para sua cultura. O achado de variabilidade das cepas entre isolados do *M. leprae* forneceu um poderoso instrumento para novamente analisar a epidemiologia e a biopatologia do microrganismo e determinar se a ocorrência de recidiva representa uma reativação ou reinfecção. A parede celular complexa da bactéria contém grandes quantidades de um glicolipídeo fenólico 1 (PGL-1) específico do *M. leprae*, que é detectado em testes sorológicos. O trissacarídeo exclusivo do *M. leprae* liga-se à lâmina basal das células de Schwann; essa interação é provavelmente relevante para o fato de o *M. leprae* ser a única bactéria a invadir os nervos periféricos.

Embora tenha sido a primeira bactéria etiologicamente associada a doença humana, o *M. leprae* continua sendo uma das poucas espécies bacterianas que ainda não foram cultivadas em meios artificiais ou em cultura tecidual. A multiplicação do *M. leprae* no coxim plantar de camundongos (embora limitada, com tempo de duplicação de cerca de duas semanas) proporcionou um meio para avaliação dos agentes antimicrobianos, monitoração dos estudos clínicos e triagem de vacinas. O *M. leprae* cresce melhor em tecidos mais frios (pele, nervos periféricos, câmara anterior do olho, vias respiratórias superiores e testículos), poupando as áreas mais quentes da pele (axilas, virilha, couro cabeludo e linha mediana das costas).

EPIDEMIOLOGIA

Demografia A hanseníase é quase exclusivamente uma doença do mundo em desenvolvimento, atingindo áreas da Ásia, África, América Latina e do Pacífico. Embora a África tenha a maior prevalência da doença, a Ásia abriga um maior número de casos. Mais de 80% dos casos mundiais ocorrem em alguns países: Índia, China, Mianmar, Indonésia, Brasil, Nigéria, Madagascar e Nepal. Nas localidades endêmicas, a distribuição da hanseníase é muito irregular, com áreas de alta prevalência vizinhas de outras com poucos casos ou nenhum caso. No Brasil, a maioria dos casos ocorre na Bacia Amazônica e em dois estados do oeste, ao passo que, no México, a hanseníase está restrita, em sua maior parte, à costa do Pacífico. Exceto pelos casos importados, a hanseníase está em grande parte ausente nos Estados Unidos, no Canadá e no noroeste da Europa. Nos Estados Unidos, cerca de 4 mil indivíduos apresentam hanseníase, e são notificados anualmente 100-200 casos novos, a maioria na Califórnia, no Texas, em Nova Iorque e no Havaí, entre imigrantes do México, Sudeste Asiático, Filipinas e Caribe.

A genômica comparativa de polimorfismos de um único nucleotídeo sustenta a probabilidade da existência de quatro cepas distintas, que teriam se originado na África Oriental ou Ásia Central. Uma mutação disseminou-se para a Europa e, posteriormente, dividiu-se em duas mutações separadas, que foram seguidas de disseminação para a África Ocidental e para as Américas.

É difícil avaliar a prevalência global da hanseníase, visto que muitas das localidades com alta prevalência carecem de infraestrutura médica ou saúde pública adequada. As estimativas variam de 0,6-8 milhões de indivíduos acometidos. A estimativa mais baixa inclui apenas os indivíduos que ainda não completaram a quimioterapia, excluindo aqueles que podem ter sido afetados física ou psicologicamente pela hanseníase e que ainda podem sofrer recidivas ou desenvolver reações imunologicamente mediadas. As estimativas mais elevadas incluem os pacientes cujas infecções já estão provavelmente curadas e muitos que não apresentam qualquer deformidade ou incapacidade relacionada com a hanseníase. Embora os números de prevalência mundial da hanseníase sejam questionáveis, a incidência não está diminuindo; existe uma estimativa de 500 mil novos casos anualmente.

A hanseníase está associada à pobreza e à residência em zona rural. Não parece estar associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), talvez devido a seu longo período de incubação. A maioria dos indivíduos parece ser naturalmente imune à hanseníase e não desenvolve manifestações da doença após exposição. A época de início máximo da doença ocorre na segunda e terceira décadas de vida.

A forma lepromatosa mais grave da hanseníase é duas vezes mais comum nos homens do que nas mulheres e raramente é encontrada em crianças. A frequência das formas polares da hanseníase em diferentes países varia amplamente e pode ser, em parte, geneticamente determinada; são conhecidas determinadas associações de antígeno leucocitário humano (HLA) para ambas as formas polares de hanseníase (ver adiante). Além disso, variações nos genes imunorreguladores estão associadas a um aumento da suscetibilidade à hanseníase, particularmente a forma multibacilar. Na Índia e na África, 90% dos casos são tuberculoides; no Sudeste Asiático, 50% são tuberculoides e 50% lepromatosos; e, no México, 90% são lepromatosos. (Para as definições dos tipos da doença, ver **Quadro 203.1** e "Espectro clínico, histológico e imunológico", adiante).

QUADRO 203.1 ESPECTRO CLÍNICO, BACTERIOLÓGICO, PATOLÓGICO E IMUNOLÓGICO DA HANSENÍASE

Aspecto	Hanseníase tuberculoide (TT, BT)	Hanseníase *borderline* (BB, BL)	Hanseníase lepromatosa (LL)
Lesões cutâneas	Uma ou algumas máculas ou placas anulares assimétricas, bem definidas, com tendência à palidez central, com bordas elevadas	Intermediárias entre as lesões de tipo BT e LL; placas pouco definidas, com uma margem bem definida ocasional; poucas ou numerosas	Múltiplos nódulos e placas infiltrados, mal delimitados e simétricos ou infiltração difusa; pápulas de dermatofibroma ou semelhantes a xantomas; fácies leonina e alopecia das sobrancelhas
Lesões de nervos	Lesões cutâneas anestésicas no início; nervo próximo às lesões algumas vezes aumentado; abscessos de nervos mais comuns na BT	Lesões cutâneas hipoestésicas ou anestésicas; paralisias de troncos nervosos, algumas vezes simétricas	A hipoestesia é um sinal tardio; paralisia variável de nervos; anestesia acral, distal e simétrica comum
Bacilos álcool-ácido-resistentes (IB[a])	0-1+	3-5+	4-6+
Linfócitos	2+	1+	0-1+
Diferenciação dos macrófagos	Epitelioide	Epitelioide na BB; geralmente indiferenciados, porém pode haver alterações espumosas na BL	A alteração espumosa é a regra; pode ser indiferenciada nas lesões incipientes
Células de Langerhans gigantes	1-3+	–	–
Teste cutâneo com lepromina	+++	–	–
Teste de transformação dos linfócitos	Geralmente positivo	1-10%	1-2%
Relação de células T CD4+/CD8+ nas lesões	1,2	BB: NT; BL: 0,48	0,50
Anticorpos anti-PGL-1 do *M. leprae*	60%	85%	95%

[a] Ver texto.

Abreviações: BB, *borderline* intermediária; BL, *borderline* lepromatosa; BT, *borderline* tuberculoide; TT, tuberculoide polar; LL, lepromatosa polar; IB, índice bacteriológico; NT, não testado; PGL-1, glicolipídeo fenólico 1.

Transmissão A via de transmissão da hanseníase permanece incerta, e, com efeito, as vias de transmissão podem ser múltiplas. A infecção por gotículas nasais, o contato com solo infectado e até mesmo insetos vetores foram considerados os principais candidatos. O *M. leprae* aerossolizado pode causar infecção em camundongos imunossuprimidos, e um espirro de um paciente com hanseníase não tratada pode conter $> 10^{10}$ BAAR. Além disso, foram encontrados anticorpos IgA dirigidos contra *M. leprae* e contra genes do *M. leprae* – demonstráveis pela reação em cadeia da polimerase (PCR) – no nariz de indivíduos sem sinais de hanseníase em áreas endêmicas e em 19% dos contatos ocupacionais de pacientes com hanseníase. Várias linhas de evidência implicam o solo na transmissão da hanseníase. (1) Em países endêmicos, como a Índia, a hanseníase é uma doença primariamente rural, e não urbana. (2) Os produtos do *M. leprae* residem no solo em locais endêmicos. (3) A inoculação dérmica direta (p. ex., durante uma tatuagem) pode transmitir o *M. leprae*, e os locais comuns de hanseníase em crianças são as nádegas e as coxas, sugerindo que uma microinoculação de solo infectado pode transmitir a doença. A evidência de insetos vetores da hanseníase inclui a demonstração de que os percevejos e os mosquitos nas proximidades de leprosários abrigam regularmente o *M. leprae* e que mosquitos infectados experimentalmente podem transmitir a infecção a camundongos. Em geral, o contato pele a pele não é considerado uma via de transmissão importante.

Nos países endêmicos, cerca de 50% dos pacientes com hanseníase possuem uma história de contato íntimo com o indivíduo infectado (frequentemente um membro domiciliar), ao passo que, por motivos desconhecidos, os pacientes com hanseníase em locais não endêmicos podem identificar esse contato em apenas 10% dos casos. Além disso, o contato domiciliar com um paciente infectado está associado a um risco eventual de aquisição da doença de cerca de 10% nas áreas endêmicas, em contraposição com apenas 1% nos locais não endêmicos. O contato com um caso tuberculoide apresenta um risco muito baixo. Os médicos e os enfermeiros que dão assistência a pacientes com hanseníase e os companheiros de trabalho desses pacientes não correm risco de adquirir hanseníase.

Embora análises de número variável de repetições em *tandem* (VNTR, de *variable number of tandem repeats*) de nucleotídeos curtos geralmente demonstrem variabilidade considerável entre isolados, resultados de VNTR altamente semelhantes e até mesmo idênticos foram obtidos com isolados de um número limitado de famílias com vários casos. Além disso, os resultados de VNTR foram semelhantes para isolados dentro de determinados locais geográficos e divergentes para isolados entre outros. Esses achados sugerem que as análises genômicas podem ser comprovadamente úteis no futuro para definir os padrões de transmissão de *M. leprae.*

O *M. leprae* causa doença principalmente em seres humanos. Todavia, no Texas e em Louisiana, 15% dos tatus-de-nove-faixas estão infectados, e o contato com tatus resulta, em certas ocasiões, em doença humana. Os tatus apresentam infecção disseminada após inoculação intravenosa (IV) de *M. leprae* vivo.

ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E IMUNOLÓGICO

O período de incubação anterior à manifestação da doença clínica varia de 2 a 40 anos, embora seja, em geral, de 5 a 7 anos. Esse período de incubação longo é provavelmente, pelo menos em parte, uma consequência do tempo de duplicação extremamente longo para o *M. leprae* (14 dias em camundongos vs. tempos de duplicação *in vitro* de 1 dia e 20 minutos para *M. tuberculosis* e *Escherichia coli* respectivamente). A hanseníase apresenta-se como um espectro de manifestações clínicas, que possuem homólogos bacteriológicos, patológicos e imunológicos. O espectro que abrange desde a doença tuberculoide polar (TT), a *borderline* tuberculoide (BT), a *borderline* intermédia (BB, que é raramente encontrada), a *borderline* lepromatosa (BL) até a lepromatosa polar (LL) está associado a uma evolução desde máculas e pápulas localizadas assimétricas até manifestações cutâneas generalizadas simétricas nodulares e endurecidas, carga bacteriana crescente e perda da imunidade celular específica contra o *M. leprae* **(Quadro 203.1)**. As características dermatopatológicas diferenciais incluem o número de linfócitos, células gigantes e BAAR, bem como a natureza da diferenciação das células epitelioides. A posição ocupada pelo paciente no espectro clínico determina, em grande parte, o prognóstico, as complicações, os estados reacionais e a intensidade da terapia antimicrobiana necessária.

Hanseníase tuberculoide No extremo menos grave do espectro, encontra-se a hanseníase tuberculoide, que engloba a doença TT e BT. Em geral, essas formas de hanseníase resultam em sintomas que se limitam à pele e aos nervos periféricos. A hanseníase TT constitui a forma mais comum da doença encontrada na Índia e na África, porém está praticamente ausente no Sudeste Asiático, onde a hanseníase BT é frequente.

As lesões cutâneas da hanseníase tuberculoide consistem em uma ou algumas máculas ou placas hipopigmentadas **(Fig. 203.1)**, que são nitidamente demarcadas e hipoestésicas; com frequência, apresentam bordas eritematosas ou elevadas e são desprovidas dos órgãos cutâneos normais (glândulas sudoríparas e folículos pilosos) e, portanto, são secas, descamativas e anidróticas. Em geral, os BAAR estão ausentes ou ocorrem em pequeno número. Os pacientes com hanseníase tuberculoide podem apresentar aumento assimétrico de um ou de alguns nervos periféricos. Com efeito, a hanseníase e algumas neuropatias hereditárias raras são as únicas doenças humanas associadas a aumento dos nervos periféricos. Embora qualquer nervo periférico possa estar aumentado (incluindo os pequenos nervos digitais e o supraclavicular), aqueles mais comumente acometidos são os nervos ulnar, auricular posterior, fibular e tibial posterior, com hipoestesia e miopatia associadas.

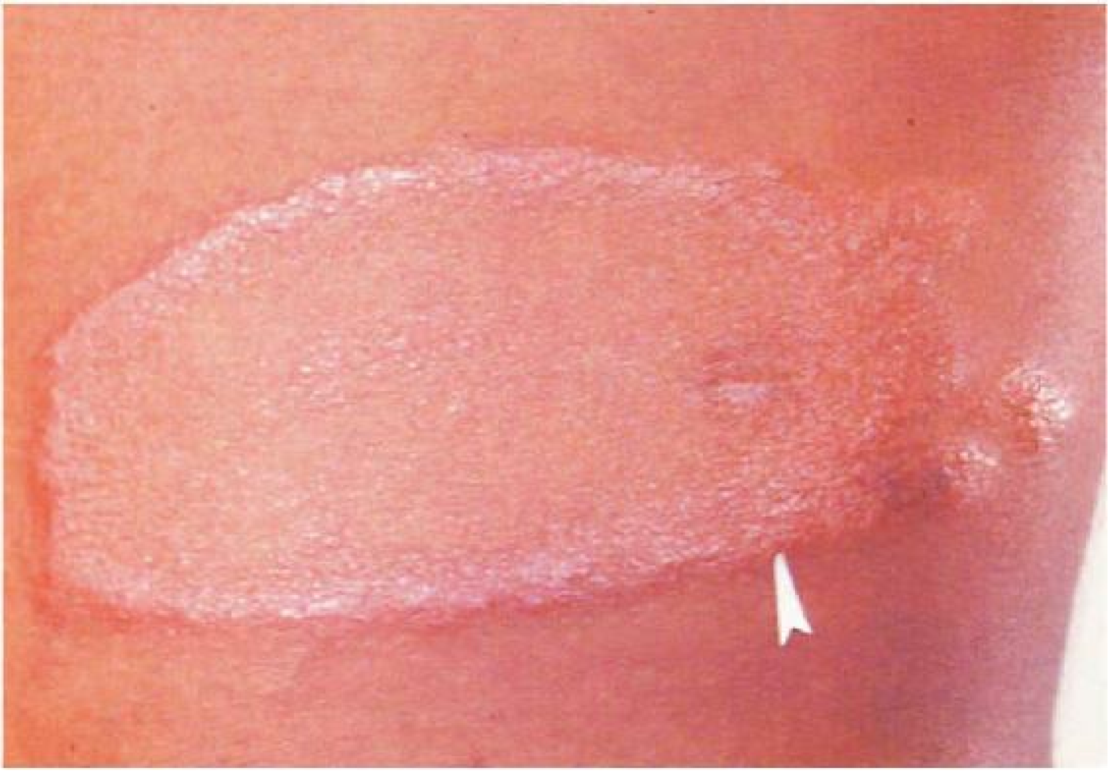

FIGURA 203.1 Hanseníase tuberculoide polar (TT): mácula anestésica hipopigmentada e bem definida, com anidrose e margem granulosa elevada (*ponta de seta*).

Na hanseníase tuberculoide, as células T rompem o perineuro, e a destruição das células de Schwann e os axônios podem ser evidentes, resultando em fibrose do epineuro, substituição do endoneuro por granulomas epiteliais e, em certas ocasiões, necrose caseosa. Essa invasão e destruição dos nervos na derme pelas células T são patognomônicas da hanseníase.

Os linfócitos circulantes de pacientes com hanseníase tuberculoide reconhecem rapidamente o *M. leprae* e suas proteínas constituintes, os testes cutâneos de lepromina desses pacientes são positivos (ver “Diagnóstico”, adiante), e – devido a um padrão de citocinas de tipo 1 nos tecidos tuberculoides – a acentuada ativação das células T e dos macrófagos resulta em infecção localizada. No tecido da hanseníase tuberculoide, existe uma predominância de 2:1 de linfócitos T auxiliares CD4+ sobre os linfócitos T CD8+. Os tecidos tuberculoides são ricos em RNA mensageiro (mRNA) da família T_H1 de citocinas pró-inflamatórias: interleucina (IL) 2, interferon γ (IFN-γ) e IL-12; em contraste, os mRNAs das IL-4, IL-5 e IL-10 são escassos.

Hanseníase lepromatosa Os pacientes com hanseníase lepromatosa apresentam nódulos cutâneos de distribuição simétrica **(Fig. 203.2)**, placas elevadas ou infiltração dérmica difusa, que, quando surgem na face, produzem uma fácies leonina. As manifestações tardias incluem queda das sobrancelhas (no início, apenas as margens laterais) e cílios, lóbulo das orelhas pendentes e pele seca e escamosa, particularmente nos pés. Na hanseníase LL, os bacilos são numerosos na pele (até 10^9/g), onde são frequentemente encontrados em grandes agregados (*globias*), e nos nervos periféricos, onde invadem inicialmente as células de Schwann, provocando uma mielinização degenerativa espumosa, degeneração de axônios e, mais tarde, degeneração walleriana. Além disso, os bacilos são abundantes no sangue circulante e em todos os sistemas orgânicos, exceto nos pulmões e no sistema nervoso central. Todavia, os pacientes são afebris e não há evidências de disfunção dos principais sistemas orgânicos.

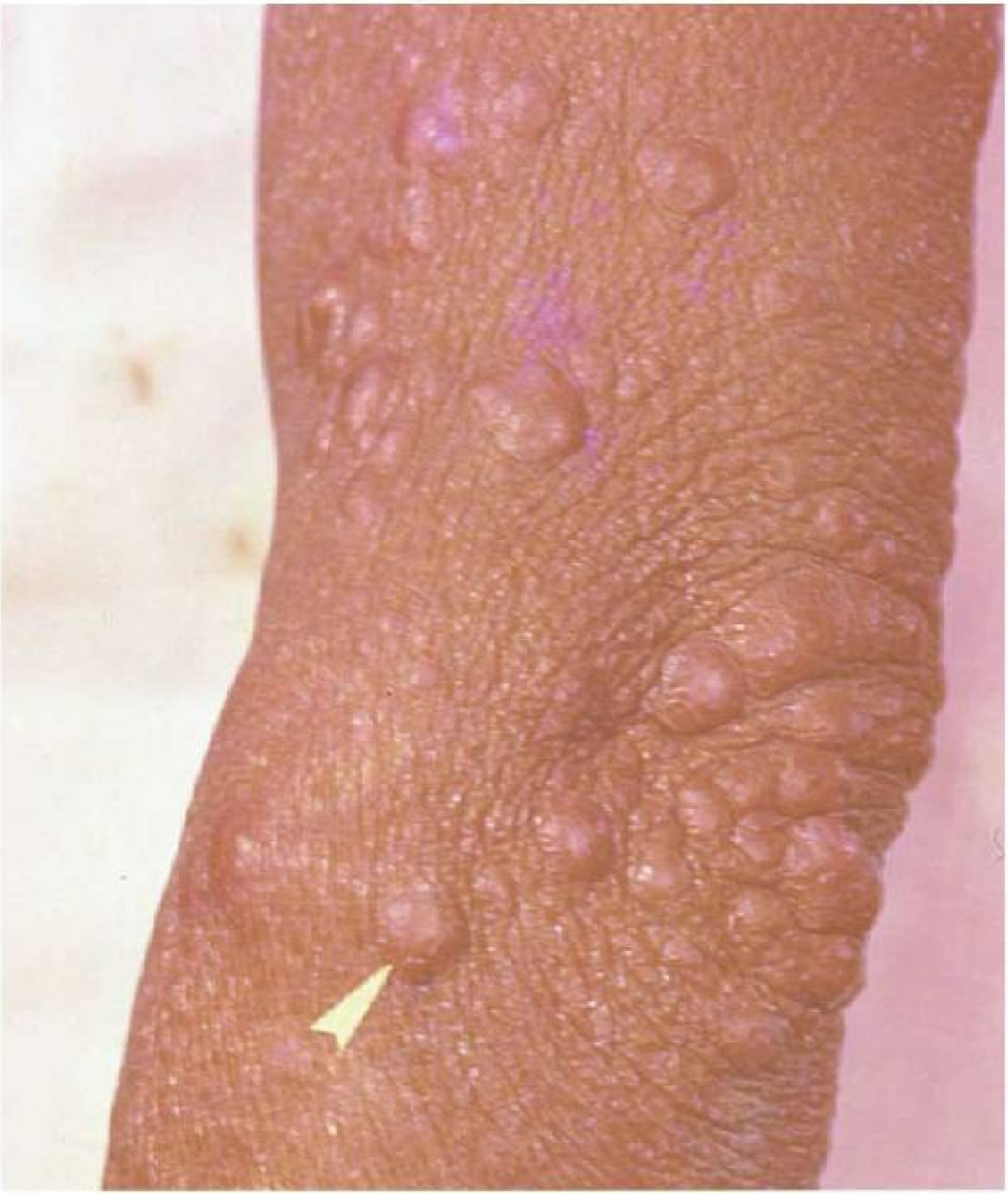

FIGURA 203.2 Hanseníase lepromatosa polar (LL): lesões nodulares avançadas.

Existe uma forma de hanseníase lepromatosa encontrada quase exclusivamente na parte ocidental do México e no Caribe que não apresenta lesões cutâneas visíveis, mas apenas uma infiltração dérmica difusa e espessamento demonstrável da pele; essa forma é denominada *lepromatose difusa*.

Na hanseníase lepromatosa, o aumento e a lesão dos nervos tendem a ser simétricos, resultam de uma verdadeira invasão bacilar e são mais insidiosos, porém subsequentemente mais extensos que na hanseníase tuberculoide. Os pacientes com hanseníase LL apresentam neuropatia periférica simétrica acral e distal e tendência a um aumento simétrico dos troncos nervosos. Além disso, podem exibir sinais e sintomas relacionados com o acometimento das vias respiratórias superiores, câmara anterior do olho e testículos.

Nos pacientes com hanseníase LL não tratados, os linfócitos geralmente são incapazes de reconhecer o *M. leprae* e suas proteínas constituintes, e os testes cutâneos com lepromina são negativos (ver “Diagnóstico”, adiante). Essa perda da imunidade celular protetora parece ser específica para o antígeno, visto que os pacientes não são excessivamente suscetíveis a infecções oportunistas, câncer ou Aids e mantêm hipersensibilidade de tipo tardio a *Candida, Trichophyton*, vírus da caxumba, toxoide tetânico e, até mesmo, ao derivado proteico purificado da tuberculina. Algumas vezes, a anergia específica ao *M. leprae* é reversível com quimioterapia efetiva. Nos tecidos LL, existe uma relação de 2:1 entre os linfócitos T CD8+ e CD4+. Os pacientes com LL apresentam uma resposta T_H2 predominante e hiperglobulinemia, e seus tecidos LL exibem um perfil de citocinas T_H2, sendo ricos em mRNA de IL-4, IL-5 e IL-10 e pobres naqueles de IL-2, IFN-γ e IL-12. Parece que as citocinas medeiam uma resposta tecidual protetora na hanseníase, visto que a injeção de IFN-γ ou de IL-2 nas lesões lepromatosas provoca perda dos BAAR e conversão histopatológica em um padrão tuberculoide. Os macrófagos dos pacientes com hanseníase lepromatosa parecem estar funcionalmente intactos; os monócitos circulantes exibem uma função microbicida e responsividade a IFN-γ normais.

Estados reacionais As reações da hanseníase compreendem diversos estados inflamatórios comuns, imunologicamente mediados, que causam considerável morbidade. Algumas dessas reações precedem o diagnóstico e a instituição do tratamento antimicrobiano efetivo. Com efeito, essas reações podem levar o paciente a procurar assistência médica e diagnóstico. Outras reações ocorrem após a instituição da quimioterapia apropriada; essas reações podem fazer os pacientes perceberem que a doença está se agravando, perdendo a confiança no tratamento convencional. Somente por meio de alerta aos pacientes sobre o potencial dessas reações e da descrição de suas manifestações é que os médicos que tratam de pacientes com hanseníase podem assegurar uma credibilidade contínua.

REAÇÕES DA HANSENÍASE TIPO 1 (REAÇÕES DESCENDENTES E REVERSAS) As reações da hanseníase tipo 1 ocorrem em quase metade dos pacientes com formas *borderline* da hanseníase, mas não naqueles com doença lepromatosa pura. As manifestações consistem em sinais clássicos de inflamação no interior das máculas, pápulas e placas previamente acometidas e, em certas ocasiões, aparecimento de novas lesões cutâneas, neurite e (com menos frequência) febre – em geral, de baixo grau. O tronco nervoso mais frequentemente acometido nesse processo é o nervo ulnar no cotovelo, que pode estar dolorido e notavelmente hipersensível. Se os pacientes com nervos acometidos não forem tratados imediatamente com glicocorticoides (ver adiante), pode ocorrer lesão nervosa irreversível dentro de apenas 24 horas. A manifestação mais acentuada é o pé caído, que ocorre quando o nervo fibular é acometido.

Quando as reações da hanseníase tipo 1 precedem o início da terapia antimicrobiana apropriada, são denominadas *reações decrescentes*, e o caso torna-se histologicamente mais lepromatoso; quando ocorrem após a instituição do tratamento, são denominadas *reações reversas*, e o caso torna-se mais tuberculoide. As reações reversas ocorrem frequentemente nos primeiros meses ou anos após o início do tratamento, mas também podem desenvolver-se vários anos mais tarde.

O edema constitui a característica microscópica mais típica das lesões da hanseníase tipo 1, cujo diagnóstico é basicamente clínico. As reações reversas caracterizam-se por um perfil de citocinas T_H1, com influxo de células T auxiliares CD4+ e níveis elevados de IFN-γ e IL-2. Além disso, as reações tipo 1 estão associadas a grandes números de células T com receptores γ/δ – uma característica singular da hanseníase.

REAÇÕES DE HANSENÍASE TIPO 2: ERITEMA NODOSO DA HANSENÍASE O eritema nodoso da hanseníase (ENH) **(Fig. 203.3)** ocorre exclusivamente em pacientes que se encontram próximo ao extremo lepromatoso do espectro da hanseníase (BL-LL), afetando quase 50% desse grupo. Embora o ENH possa preceder o diagnóstico da hanseníase e o início do tratamento (algumas vezes levando, de fato, ao estabelecimento do diagnóstico), em 90% dos casos, o ENH surge após a instituição da quimioterapia, geralmente dentro de dois anos. As características mais comuns do ENH consistem em coleções de pápulas eritematosas dolorosas, que sofrem resolução espontânea dentro de poucos dias até uma semana, mas que podem recidivar; mal-estar; e febre, que pode ser pronunciada. Entretanto, os pacientes também podem apresentar sintomas de neurite, linfadenite, uveíte, orquite e glomerulonefrite e podem desenvolver anemia, leucocitose e anormalidades das provas de função hepática (particularmente níveis elevados de aminotransferase). Cada paciente pode ter um único episódio de ENH ou manifestações recorrentes crônicas. Os episódios podem ser leves ou graves e generalizados; em alguns casos, o ENH resulta em morte. A biópsia cutânea das pápulas do ENH revela vasculite ou paniculite, algumas vezes com numerosos linfócitos, mas com leucócitos polimorfonucleares também.

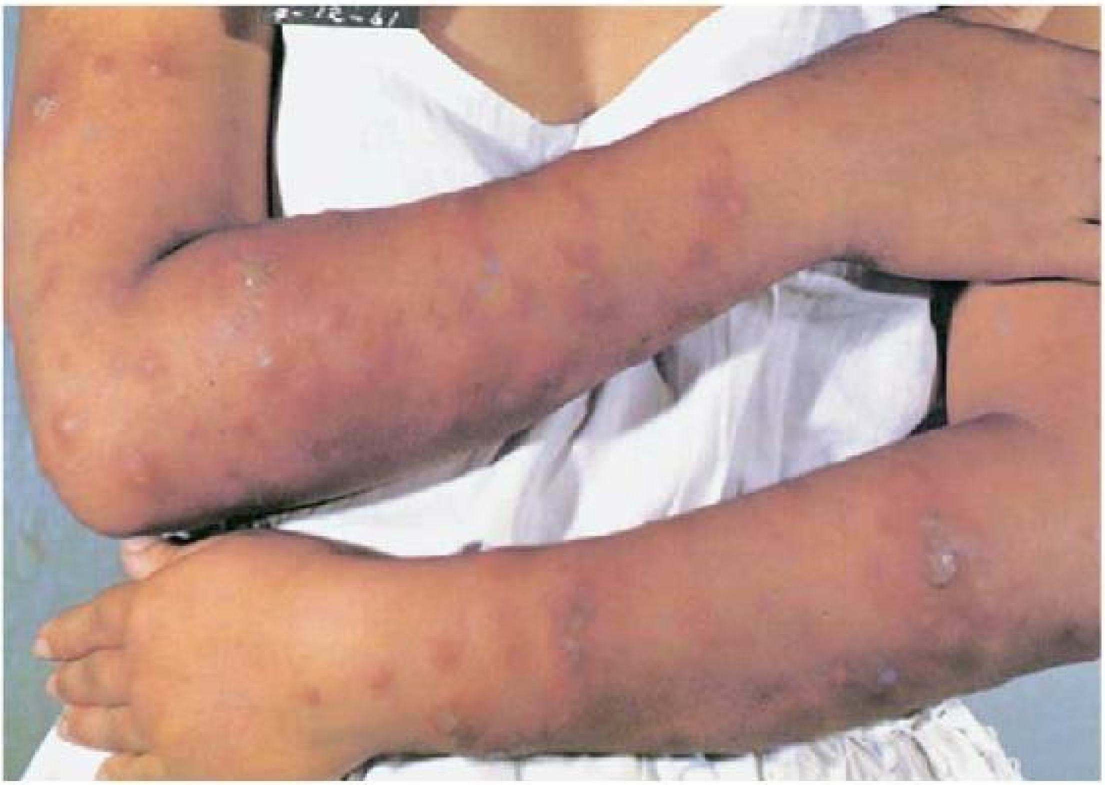

FIGURA 203.3 **Lesões cutâneas moderadamente graves** do eritema nodoso da hanseníase, algumas com pustulação e ulceração.

Foram demonstrados níveis circulantes elevados do fator de necrose tumoral (TNF) no ENH; por conseguinte, o TNF pode desempenhar um papel central na biopatologia dessa síndrome. Acredita-se que o ENH seja uma consequência do depósito de imunocomplexos, devido a seu perfil de citocinas T_H2 e aos níveis elevados de IL-6 e IL-8. Entretanto, nos tecidos do ENH, a presença do antígeno estrutural HLA-DR das células epidérmicas – considerado um marcador da resposta de hipersensibilidade de tipo tardio – e a evidência de níveis mais elevados de IL-2 e IFN-γ do que aqueles habitualmente observados na doença lepromatosa polar sugerem um mecanismo alternativo.

FENÔMENO DE LUCIO O fenômeno de Lucio é uma reação incomum observada exclusivamente em pacientes do Caribe e do México com a forma lepromatosa difusa da hanseníase lepromatosa, mais frequentemente nos indivíduos não tratados. Os pacientes com essa reação desenvolvem grupos de grandes lesões ulcerativas com margens nítidas – sobretudo nos membros inferiores – que podem ser generalizadas; nesse caso, são frequentemente fatais em decorrência de infecção secundária e consequente bacteremia séptica. Ao exame histológico, as lesões caracterizam-se por necrose isquêmica da epiderme e da derme superficial, parasitismo maciço das células endoteliais com BAAR e proliferação endotelial e formação de trombos nos vasos de maior calibre da derme mais profunda. A exemplo do ENH, o fenômeno de Lucio é provavelmente mediado por imunocomplexos.

Complicações • ***AS EXTREMIDADES*** As complicações dos membros em pacientes com hanseníase representam principalmente uma consequência da neuropatia, resultando em insensibilidade e miopatia. A insensibilidade afeta os receptores para o tato, a dor e a temperatura, mas geralmente preserva a sensação proprioceptiva e vibratória. O tronco nervoso mais acometido é o nervo ulnar no cotovelo, cujo comprometimento resulta em pinçamento do quarto e quinto dedos, perda da musculatura interóssea dorsal na mão acometida, bem como perda da sensibilidade nessas distribuições. O acometimento do nervo mediano na hanseníase compromete a oposição do polegar e a preensão, enquanto a disfunção do nervo radial, apesar de rara na hanseníase, leva ao punho caído. As transferências de tendão podem restaurar a função da mão, mas não devem ser realizadas até seis meses após o início do tratamento antimicrobiano e o término dos episódios de neurite aguda.

A ulceração plantar, particularmente nas cabeças dos metatarsos, constitui provavelmente a complicação mais frequente da neuropatia da hanseníase. O tratamento exige cuidadoso desbridamento; administração de antibióticos apropriados; evitação da sustentação de peso até a cicatrização das ulcerações, com deambulação lentamente progressiva; e uso de calçados especiais para evitar a recidiva.

O pé caído em consequência de paralisia do nervo fibular deve ser tratado com uma órtese não metálica simples dentro do sapato ou com correção cirúrgica por meio de transferência de tendões. Apesar de serem incomuns, as articulações de Charcot, particularmente do pé e do tornozelo, podem resultar da hanseníase.

A perda das falanges distais dos dedos na hanseníase é uma consequência de insensibilidade, traumatismo, infecção secundária e – nos pacientes com hanseníase – um processo osteolítico pouco elucidado e algumas vezes profundo. A proteção cuidadosa dos membros durante as atividades culinárias e o trabalho e a instituição precoce do tratamento têm reduzido consideravelmente a frequência e a gravidade da perda das falanges distais nos últimos anos.

O NARIZ Na hanseníase lepromatosa, a invasão bacilar da mucosa nasal pode resultar em congestão nasal crônica e epistaxe. O uso de gotas nasais de solução salina pode aliviar esses sintomas. A hanseníase LL de longa duração e não tratada pode resultar em destruição da cartilagem nasal, com consequente deformidade do nariz em sela ou anosmia (mais comum na era pré-antibiótica do que atualmente). Os procedimentos de reconstrução nasal podem melhorar os defeitos estéticos significativos.

O OLHO Devido às paralisias dos nervos cranianos, a lagoftalmia e a perda da sensibilidade da córnea podem complicar a hanseníase, resultando em traumatismo, infecção secundária e (sem tratamento) ulcerações e opacificações da córnea. Nos pacientes com esses distúrbios, o uso de colírios durante o dia e pomadas durante a noite confere alguma proteção contra essas consequências. Além disso, na hanseníase LL, a câmara anterior do olho é invadida por bacilos, e o ENH pode resultar em uveíte, com consequente formação de cataratas e glaucoma. Por conseguinte, a hanseníase constitui uma importante causa de cegueira nos países em desenvolvimento. A avaliação dos pacientes LL com lâmpada de fenda revela frequentemente a presença de "rosários da córnea", que representam globias de *M. leprae*.

OS TESTÍCULOS O *M. leprae* invade os testículos, enquanto o ENH pode causar orquite. Por conseguinte, os indivíduos do sexo masculino com hanseníase lepromatosa frequentemente manifestam disfunção testicular leve a grave, com elevação dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante, diminuição da testosterona e aspermia ou hipospermia em 85% dos pacientes com a forma LL, mas em apenas 25% dos indivíduos com BL. Os pacientes com LL podem tornar-se impotentes e inférteis. Algumas vezes, a impotência responde à reposição de testosterona.

AMILOIDOSE A amiloidose secundária é uma complicação da hanseníase LL e do ENH, que é observada com pouca frequência na era da antibioticoterapia. Essa complicação pode resultar em anormalidades da função hepática e particularmente da função renal.

ABSCESSOS NERVOSOS Os pacientes com várias formas de hanseníase, mas particularmente aqueles com a forma BT, podem desenvolver abscessos de nervos (mais frequentemente o ulnar) com aparência de celulite da pele adjacente. Nesses distúrbios, o nervo afetado está tumefeito e notavelmente doloroso à palpação. Embora os glicocorticoides possam reduzir os sinais de inflamação, é necessária uma rápida descompressão cirúrgica para evitar sequelas irreversíveis.

DIAGNÓSTICO

A hanseníase manifesta-se mais comumente com lesões e histopatologia cutâneas características. Por conseguinte, deve-se suspeitar da doença quando um paciente de uma área endêmica apresenta lesões cutâneas ou neuropatia periférica sugestiva. O diagnóstico deve ser confirmado pela histopatologia. Na hanseníase tuberculoide, deve-se proceder à biópsia das áreas de lesões – de preferência a borda em expansão –, visto que a pele de aspecto normal não apresenta características patológicas. Na hanseníase lepromatosa, os nódulos, as placas e as áreas endurecidas constituem locais ótimos de biópsia; todavia, geralmente as biópsias da pele de aspecto normal também são diagnósticas. A hanseníase lepromatosa está associada à hiperglobulinemia difusa, que pode resultar em testes sorológicos falso-positivos (p. ex., Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], artrite reumatoide e testes de fatores antinucleares), podendo, assim, causar confusão diagnóstica. Em certas ocasiões, as lesões tuberculoides podem não (1) parecer típicas, (2) ser hipoestésicas e (3) conter granulomas (em vez de conter apenas infiltrados linfocíticos inespecíficos). Nessas circunstâncias, duas dessas três características são consideradas suficientes para o estabelecimento do diagnóstico. Prefere-se pecar por excesso no diagnóstico da hanseníase do que permitir que um paciente permaneça sem tratamento.

Os anticorpos IgM anti-PGL-1 são encontrados em 95% dos pacientes com hanseníase lepromatosa não tratada; o título diminui com o tratamento efetivo. Entretanto, na hanseníase tuberculoide – a forma da doença mais frequentemente associada à incerteza diagnóstica devido à ausência ou escassez de BAAR –, os pacientes apresentam anticorpos significativos contra PGL-1 em apenas 60% dos casos; além disso, nos locais endêmicos, os indivíduos expostos sem hanseníase clínica podem apresentar anticorpos dirigidos contra o PGL-1. Por conseguinte, a sorologia para o PGL-1 possui pouca utilidade diagnóstica na hanseníase tuberculoide. O *M. leprae* morto pelo calor (lepromina) tem sido utilizado como reagente de teste cutâneo. Em geral, desencadeia uma reação nos pacientes com hanseníase tuberculoide, pode ocasionar o mesmo em indivíduos sem hanseníase e produz resultados negativos em pacientes com hanseníase lepromatosa; sendo assim, ele também tem pouco valor diagnóstico. Infelizmente, a PCR da pele para o *M. leprae*, apesar de positiva na doença LL e BL, fornece resultados negativos em 50% dos casos de tuberculoide e mais uma vez oferece pouca utilidade diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluídos no diagnóstico diferencial das lesões que se assemelham à hanseníase estão a sarcoidose, a leishmaniose, o lúpus vulgar, o dermatofibroma, o histiocitoma, o linfoma, a sífilis, a bomba, o granuloma anular e muitos outros distúrbios que causam hipopigmentação (notavelmente a pitiríase alba, a tinha e o vitiligo). A sarcoidose pode resultar em inflamação do perineuro, porém a formação de granulomas verdadeiros dentro dos nervos dérmicos é patognomônica da hanseníase. Na hanseníase lepromatosa, as amostras de escarro podem conter grandes quantidades de BAAR – um achado que pode ser inadequadamente interpretado como representando uma tuberculose pulmonar.

TRATAMENTO HANSENÍASE

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Agentes ativos Os fármacos estabelecidos utilizados no tratamento da hanseníase incluem a dapsona (50-100 mg/dia), a clofazimina (50-100 mg/dia; 100 mg, três vezes por semana; ou 300 mg/mês) e a rifampicina (600 mg/dia ou por mês); ver “Escolha dos esquemas”, adiante). Desses fármacos, apenas a rifampicina é bactericida. As sulfonas (antagonistas do folato), das quais a principal é a dapsona, foram os primeiros agentes antimicrobianos que demonstraram ser efetivos no tratamento da hanseníase e continuam sendo a base da terapia. Com o uso de sulfonas no tratamento, as lesões cutâneas regridem, e observa-se uma redução no número de bacilos viáveis na pele. Embora seja primariamente bacteriostática, a monoterapia com dapsona resulta em uma taxa de recidiva de apenas 2,5% relacionada com a resistência; depois de ≥ 18 anos de tratamento e interrupção subsequente, apenas outros 10% dos pacientes sofrem recidiva e desenvolvem novos nódulos “histioides”, brilhantes e habitualmente assintomáticos. Em geral, a dapsona é segura e de baixo custo. Os indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase tratados com dapsona podem desenvolver hemólise grave; aqueles sem essa deficiência também apresentam uma redução da sobrevida dos eritrócitos e diminuição da hemoglobina de 1 g/dL em média. A utilidade da dapsona é, em certas ocasiões, limitada pela dermatite alérgica e, raramente, pela síndrome das sulfonas (incluindo febre alta, anemia, dermatite esfoliativa e quadro hematológico semelhante à mononucleose). Deve-se lembrar que a rifampicina induz as enzimas microssômicas, tornando necessário o uso de doses aumentadas de medicações como os glicocorticoides e esquemas de contraceptivos orais. Com frequência, a clofazimina é esteticamente inaceitável para pacientes de pele clara com hanseníase, visto que provoca uma pigmentação negro-avermelhada da pele, que se acumula particularmente nas áreas das lesões, tornando o diagnóstico do paciente óbvio aos membros da comunidade.

Outros agentes antimicrobianos ativos contra o *M. leprae* em modelos animais e nas doses diárias habituais utilizadas em estudos clínicos incluem a etionamida/protionamida; os aminoglicosídeos estreptomicina, canamicina e amicacina (mas não a gentamicina nem a tobramicina); a minociclina; a claritromicina; e várias fluoroquinolonas, particularmente ofloxacino. Depois da rifampicina, a minociclina, a claritromicina e o ofloxacino parecem ser mais bactericidas para o *M. leprae*; todavia, esses fármacos não têm sido utilizados extensamente em programas de controle da hanseníase. Mais recentemente, foi constatado que a rifapentina e o moxifloxacino são especialmente potentes contra o *M. leprae* em camundongos. Em um estudo clínico na hanseníase lepromatosa, o moxifloxacino foi profundamente bactericida, e teve sua potência igualada apenas pela rifampicina.

Escolha dos esquemas O tratamento antimicrobiano para a hanseníase deve ser individualizado, dependendo da forma clínica/patológica da doença encontrada. A hanseníase tuberculoide, que está associada a uma baixa carga bacteriana e a uma resposta imune celular protetora, é a forma mais fácil de tratar, podendo ser curada com segurança por um ciclo definido de quimioterapia. Em contraste, a hanseníase lepromatosa pode exibir uma carga bacilar mais elevada do que qualquer outra doença bacteriana humana, e a ausência de um repertório de células T saudáveis exige quimioterapia prolongada ou até mesmo permanente. Por conseguinte, é importante efetuar uma cuidadosa classificação da doença antes de instituir o tratamento.

Nos países desenvolvidos, a experiência clínica com a classificação da hanseníase é limitada; todavia, felizmente, os recursos necessários para biópsia cutânea são altamente acessíveis, e a interpretação patológica é rapidamente disponível. Nos países em desenvolvimento, a experiência clínica é maior, porém está declinando consideravelmente à medida que o tratamento dos pacientes com hanseníase é integrado aos serviços de saúde gerais. Além disso, o acesso aos serviços de dermatopatologia é frequentemente limitado. Nessas situações, os esfregaços cutâneos podem ser úteis; contudo, em muitos locais, o acesso aos recursos necessários para sua preparação e interpretação também pode não estar disponível. O uso de esfregaços cutâneos não é mais incentivado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e, com frequência, é substituído pela simples contagem das lesões, que, juntamente com a ausência de capacidade para avaliação histopatológica, pode influenciar negativamente as decisões sobre a quimioterapia, aumentar o potencial de reações e agravar o prognóstico final. Uma abordagem racional para o tratamento da hanseníase é complicada por essas questões, bem como por vários outros aspectos:

1. Mesmo sem tratamento, a hanseníase TT pode curar de modo espontâneo, e a monoterapia prolongada com dapsona (mesmo para a hanseníase LL) é geralmente curativa em 80% dos casos.
2. Na doença tuberculoide, é comum que não sejam encontrados bacilos na pele antes d tratamento, e, portanto, não existe nenhuma medida objetiva de sucesso terapêutico. Além disso, apesar do tratamento adequado, as lesões TT e, em particular, as lesões BT frequentemente sofrem resolução mínima ou o fazem de modo incompleto, enquanto pode ser difícil diferenciar entre a recidiva e as reações tardias da hanseníase tipo 1.

3. Os pacientes com hanseníase LL costumam abrigar microrganismos *M. leprae* viáveis e persistentes após tratamento intensivo prolongado; a propensão desses microrganismos a desencadear a recidiva clínica não está bem esclarecida. Como a recidiva em pacientes com LL após interrupção dos esquemas de tratamento contendo rifampicina geralmente só ocorre depois de 7-10 anos, é necessário efetuar um acompanhamento de longa duração para avaliar os resultados clínicos finais.
4. Embora a resistência primária à dapsona seja extremamente rara e a terapia com múltiplos fármacos seja geralmente recomendada (pelo menos para a hanseníase lepromatosa), existe uma escassez de informações a partir de experimentos com animais de laboratório e estudos clínicos sobre a combinação ideal dos agentes antimicrobianos, o esquema de dosagem e a duração do tratamento.

Em 1982, a OMS estabeleceu recomendações sobre a quimioterapia da hanseníase para programas de controle. Essas recomendações vieram logo após a demonstração do sucesso relativo da monoterapia em longo prazo com dapsona e no contexto das preocupações com a resistência à dapsona. Outras considerações agravantes incluíram os recursos limitados disponíveis para o tratamento da hanseníase nas áreas onde ela é mais prevalente e a frustração e o desânimo dos pacientes e dos administradores dos programas com a necessidade anterior de tratamento durante toda a vida para muitos pacientes com hanseníase. Assim, a OMS delineou, pela primeira vez, uma terapia de duração limitada para todas as formas de hanseníase e – em vista do custo proibitivo do tratamento diário com rifampicina nos países em desenvolvimento – incentivou a administração mensal desse agente como parte de um esquema de múltiplos fármacos. Durante os anos seguintes, as recomendações da OMS foram amplamente implementadas, e a duração necessária do tratamento, particularmente para a hanseníase lepromatosa, foi progressivamente reduzida. Para fins de tratamento, a OMS classifica os pacientes em *paucibacilares* ou *multibacilares*. Anteriormente, os pacientes sem BAAR demonstráveis na derme eram classificados como paucibacilares, e aqueles com BAAR, como multibacilares. Na atualidade, à luz da constatação da falta de confiabilidade dos esfregaços cutâneos no campo, os pacientes são classificados como multibacilares se tiverem seis ou mais lesões cutâneas, e como paucibacilares se tiverem menos. (Infelizmente, esse método de classificação foi considerado deficiente, pois alguns pacientes próximos do polo lepromatoso têm apenas uma ou algumas lesões cutâneas.) A OMS recomenda que os adultos paucibacilares sejam tratados com 100 mg de dapsona ao dia e 600 mg de rifampicina mensalmente (supervisionada) durante seis meses **(Quadro 203.2).** Para os pacientes com hanseníase paucibacilar e uma única lesão, a OMS recomenda como alternativa uma dose única de rifampicina (600 mg), ofloxacino (400 mg) e minociclina (100 mg). Os adultos multibacilares devem ser tratados com 100 mg de dapsona mais 50 mg de clofazimina ao dia (não supervisionada) e com 600 mg de rifampicina mais 300 mg de clofazimina mensalmente (supervisionada). Originalmente, a OMS recomendou que os pacientes com hanseníase fossem tratados durante dois anos ou até que os esfregaços se tornassem negativos (em geral, em cerca de cinco anos); subsequentemente, o ciclo aceitável foi reduzido para um ano – uma mudança que continua sendo particularmente controversa na ausência de estudos clínicos favoráveis.

Diversos fatores levaram muitas autoridades a questionar as recomendações da OMS e defender uma abordagem mais intensiva. Entre esses fatores estão – para os pacientes multibacilares – uma taxa de recidiva elevada (mais de 10%) em vários locais (atingindo 20-40% em um local, com a taxa diretamente relacionada com a carga bacteriana inicial) e – para os pacientes paucibacilares – atividade demonstrável das lesões durante anos em metade dos pacientes após a conclusão do tratamento. A abordagem mais intensiva **(Quadro 203.2)** sustenta o tratamento da hanseníase tuberculoide com dapsona (100 mg/dia), durante cinco anos, enquanto a hanseníase lepromatosa é tratada com rifampicina (600 mg/dia), durante três anos, e com dapsona (100 mg/dia) pelo resto da vida.

Com o tratamento antimicrobiano efetivo, as lesões cutâneas novas e os sinais e sintomas de neuropatia periférica deixam de aparecer. Os nódulos e as placas da hanseníase lepromatosa tornam-se notavelmente planos em 1-2 meses e regridem dentro de 1 ano ou alguns anos, enquanto as lesões cutâneas tuberculoides podem desaparecer, melhorar ou permanecer relativamente inalteradas. Embora a neuropatia periférica da hanseníase possa apresentar uma determinada melhora nos primeiros meses de tratamento, raramente alivia de maneira significativa com o tratamento.

QUADRO 203.2 **ESQUEMAS DE ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO DA HANSENÍASE EM ADULTOS**

Forma de hanseníase	Esquema mais intensivo	Esquema recomendado pela OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/dia) durante 5 anos	Dapsona (100 mg/dia, não supervisionada) *mais* rifampicina (600 mg/mês, supervisionada) durante 6 meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/dia) durante 3 anos *mais* dapsona (100 mg/dia) por tempo indefinido	Dapsona (100 mg/dia) *mais* clofazimina (50 mg/dia), não supervisionada; *e* rifampicina (600 mg) *mais* clofazimina (300 mg) mensalmente (supervisionada), durante 1-2 anos

Nota: Ver o texto para discussão e comparação das recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) com a abordagem mais intensiva, bem como o esquema alternativo da OMS para a hanseníase paucibacilar com lesão única.

Apesar das desvantagens das recomendações da OMS para terapia com múltiplos fármacos, esses esquemas foram usados quase exclusivamente em todo o mundo. Embora 2 dos 3 fármacos recomendados (dapsona e clofazimina) sejam apenas bacteriostáticos contra *M. leprae* e agentes bactericidas tenham sido identificados desde que a OMS formulou suas recomendações, estudos significativos que empregam alternativas disponíveis em esquemas recentemente concebidos não foram iniciados. Dados os achados recentes de que o moxifloxacino, assim como a rifampicina, é profundamente bactericida em pacientes com hanseníase e que a quimioterapia de curto prazo para tuberculose é possível apenas quando dois ou mais agentes bactericidas são usados, um esquema baseado em moxifloxacino/rifamicina que inclui minociclina ou claritromicina parece promissor; esse esquema pode ser comprovadamente curativo de maneira mais confiável do que o tratamento com múltiplos fármacos recomendado pela OMS para hanseníase lepromatosa e pode possibilitar um curso de tratamento consideravelmente mais curto.

TERAPIA PARA REAÇÕES

Tipo 1 As reações da hanseníase tipo 1 são mais bem tratadas com glicocorticoides (p. ex., prednisona, dose inicial de 40-60 mg/dia). À medida que a inflamação diminui, a dose de glicocorticoides pode ser gradualmente reduzida, porém a terapia com esteroides deve prosseguir durante pelo menos 3-6 meses para que não haja recorrência. Devido aos inúmeros efeitos tóxicos da terapia prolongada com glicocorticoides, as indicações para o seu início são estritamente limitadas às lesões cuja inflamação intensa leva à ameaça de ulcerações; às lesões em locais esteticamente importantes, como a face; e casos associados à neurite. As reações leves a moderadas da hanseníase que não atendem a esses critérios devem ser toleradas, e, nesses casos, o tratamento com glicocorticoides não deve ser administrado. A talidomida é ineficaz contra as reações da hanseníase tipo 1. A clofazimina (200-300 mg/dia) possui benefício duvidoso, mas, de qualquer modo, é muito menos efetiva do que os glicocorticoides.

Tipo 2 O tratamento do ENH deve ser individualizado. Se o ENH for leve (i.e., sem febre nem acometimento de outros órgãos, com grupos ocasionais de apenas algumas pápulas cutâneas), pode ser tratado apenas com antipiréticos. Entretanto, nos casos com numerosas lesões cutâneas, febre, mal-estar e acometimento de outros tecidos, ciclos de pequena duração (1-2 semanas) de glicocorticoides (inicialmente, 40-60 mg/dia) são frequentemente efetivos. Com ou sem tratamento, as pápulas inflamadas individuais duram < 1 semana. A terapia bem-sucedida é definida pela ausência de surgimento de lesões cutâneas e pelo desaparecimento de outros sinais e sintomas sistêmicos. Se, a despeito de dois ciclos de tratamento com glicocorticoides, o ENH ainda parece estar recorrente e persistente, deve-se iniciar o tratamento com talidomida (100-300 mg, à noite), com a dose dependendo da gravidade inicial da reação. Como até mesmo uma dose única de talidomida administrada no início da gravidez pode acarretar graves defeitos congênitos, incluindo focomelia, seu uso nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes do sexo feminino em idade fértil é estritamente controlado e exige consentimento esclarecido, teste de gravidez prévio e manutenção de medidas contraceptivas. Embora o mecanismo da poderosa ação da talidomida contra o ENH não esteja totalmente esclarecido, sua eficácia é provavelmente atribuída à redução dos níveis de TNF e da síntese de IgM e à sua ação na redução da migração dos leucócitos polimorfonucleares. Uma vez controlada a reação, doses menores de talidomida (50-200 mg, à noite) são efetivas para prevenir as recidivas do ENH. A clofazimina em altas doses (300 mg, à noite) possui alguma eficácia contra o ENH, porém o seu uso permite apenas uma redução modesta da dose de glicocorticoides necessária para o controle do ENH.

Fenômeno de Lucio Os glicocorticoides e a talidomida não são efetivos contra essa síndrome. Os cuidados ideais da ferida e o tratamento para a bacteremia estão indicados. As úlceras tendem a ser crônicas e cicatrizam precariamente. Nos casos graves, a exsanguineotransfusão pode ser útil.

PREVENÇÃO E CONTROLE

A vacinação ao nascimento com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tem apresentado uma eficácia variável na prevenção da hanseníase; os resultados variaram desde uma ineficácia total até uma eficácia de 80%. O acréscimo do *M. leprae* morto pelo calor ao BCG não aumenta a efetividade da vacina. Como as micobactérias integrais contêm grandes quantidades de lipídeos e de carboidratos que demonstraram ser imunossupressores *in vitro* para linfócitos e macrófagos, as proteínas do *M. leprae* podem ser vacinas de qualidade superior. Os dados obtidos de um modelo de camundongos confirma essa possibilidade.

A quimioprofilaxia com dapsona pode reduzir o número de casos de hanseníase tuberculoide, mas não o número de casos de hanseníase lepromatosa, não sendo, portanto, recomendada, mesmo para os contatos domiciliares. Além disso, a profilaxia com dose única de rifampicina é de eficácia duvidosa. Como a transmissão da hanseníase parece exigir um contato domiciliar íntimo e prolongado, não há necessidade de isolar os pacientes hospitalizados.

Em 1992, a OMS – com base nas suas recomendações terapêuticas – lançou uma campanha definitiva para erradicar a hanseníase como problema de saúde pública até o ano 2000 (meta, < 1 caso por 10.000 indivíduos). A campanha mobilizou e incentivou organizações não governamentais e serviços de saúde nacionais a tratar a hanseníase com múltiplos fármacos e a eliminar cadastros desatualizados. Nesses aspectos, os esforços foram imensamente bem-sucedidos, com > 6 milhões de pacientes concluindo o tratamento. Todavia, a meta de erradicação da hanseníase ainda não foi alcançada. Com efeito, o sucesso da campanha da OMS na redução do número de casos mundiais foi atribuído, em grande parte, à redefinição do que constitui um caso de hanseníase. Antigamente calculada pela prevalência da doença, a contagem de casos hoje limita-se àqueles que ainda não foram tratados com múltiplos fármacos. Em todo o mundo, a incidência anual de hanseníase não caiu. Além disso, após a conclusão do tratamento, quando não se considera mais que um paciente represente um "caso", metade de todos os pacientes continua manifestando a atividade da doença durante anos; as taxas de recidiva (pelo menos para pacientes multibacilares) são inaceitavelmente altas; as incapacidades e as deformidades não são avaliadas; e o estigma social da doença persiste.

Durante a maior parte do século XX, organizações não governamentais, particularmente missionários cristãos, estabeleceram uma infraestrutura médica dedicada à assistência e ao tratamento de pacientes com hanseníase – para inveja daqueles com outras prioridades médicas no mundo em desenvolvimento. Com a percepção pública de que a erradicação da hanseníase está próxima, os recursos para a assistência dos pacientes estão sendo rapidamente desviados, e o ônus da assistência está sendo transferido para serviços de saúde nacionais inexistentes ou sobrecarregados e a profissionais de saúde que carecem dos instrumentos e recursos necessários para o diagnóstico e classificação e para a seleção do tratamento aprimorado da doença (particularmente nos casos de neurite reacional). Por conseguinte, os pré-requisitos para um desfecho favorável estão cada vez mais distantes.

204

Infecções micobacterianas não tuberculosas

Steven M. Holland

Vários termos – micobactérias não tuberculosas (MNTs), micobactérias atípicas, micobactérias outras que não tuberculose e micobactérias ambientais – referem-se a outras micobactérias que não a *Mycobacterium tuberculosis*, às suas parentes próximas (*M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. pinnipedii, M. canetti*) e à *M. leprae*. O número de espécies identificadas de MNTs está crescendo e continuará a crescer por causa do uso da tipagem em sequência de DNA para determinação de espécies. Atualmente, o número de espécies conhecidas excede a 150. As MNTs são altamente adaptáveis, podendo habitar ambientes hostis, inclusive solventes industriais.

EPIDEMIOLOGIA

As MNTs são ubíquas no solo e na água. Microrganismos específicos têm nichos recorrentes, como o *M. simiae*, em certos aquíferos, o *M. fortuitum*, em águas de pedicures, e o *M. immunogenum*, em fluidos de trabalho em metal. A maioria das MNTs causa doença em seres humanos apenas raramente, a menos que algum aspecto das defesas do hospedeiro esteja deficiente, como na bronquiectasia, ou rompido, como por inoculação (p. ex., lipoaspiração, trauma). Há poucos exemplos de transmissão de MNT entre seres humanos, o que ocorre quase exclusivamente na fibrose cística. Como as infecções por MNT raramente são notificadas às agências de saúde, e visto que sua identificação às vezes é problemática, faltam dados confiáveis sobre sua incidência e prevalência. A doença disseminada denota disfunção imune significativa (p. ex., infecção avançada por HIV), ao passo que a doença pulmonar, que é muito mais comum, está altamente associada a defeitos epiteliais pulmonares, mas não à imunodeficiência sistêmica.

Nos Estados Unidos, a incidência e a prevalência de infecção pulmonar por MNTs, em sua maioria em associação com bronquiectasia **(Cap. 312)**, por muitos anos têm sido várias vezes mais altas que as cifras correspondentes para tuberculose, e as taxas das primeiras estão aumentando entre os idosos. Entre pacientes com fibrose cística, que frequentemente têm bronquiectasia, as taxas de infecção clínica com MNT variam de 3-15%, com taxas ainda mais altas entre pacientes mais velhos. Embora as MNTs possam ser obtidas da expectoração de muitos indivíduos, é crucial diferenciar a doença ativa do estado de portador comensal dos microrganismos. Um esquema para ajudar no diagnóstico apropriado da infecção pulmonar causada por MNTs foi desenvolvido pela American Thoracic Society e é amplamente utilizado. A maior parte das doenças micobacterianas não tuberculosas na América do Norte deve-se a *M. kansasii*, microrganismos do complexo *M. avium* (MAC) e *M. abscessus*.

Na Europa, na Ásia e na Austrália, a distribuição de MNTs em espécimes clínicos é grosseiramente semelhante àquela da América do Norte, com espécies MAC e microrganismos de crescimento rápido, como *M. abscessus*, encontrados frequentemente. *M. xenopi* e *M. malmoense* são especialmente proeminentes no norte da Europa. *M. ulcerans* causa a entidade clínica distinta úlcera de Buruli, que ocorre nas zonas tropicais, especialmente na África Ocidental. *M. marinum* é uma causa comum de infecções cutâneas e de tendões em regiões litorâneas e entre indivíduos expostos a aquários ou piscinas.

A real epidemiologia internacional de infecções por MNTs é dificil de se determinar porque o isolamento desses microrganismos frequentemente não é relatado e a determinação de espécies muitas vezes não é realizada para *M. tuberculosis* e MNTs. A facilidade crescente de identificação e determinação de espécies desses microrganismos provavelmente terá um impacto importante sobre a descrição de sua epidemiologia internacional nos próximos anos.

BIOPATOLOGIA

Visto que a exposição às MNTs é essencialmente universal e que a doença é rara, pode-se presumir que as defesas normais do hospedeiro contra esses microrganismos devem ser fortes e que indivíduos afora isso sadios nos quais se desenvolve doença significativa têm alta probabilidade de terem fatores de suscetibilidade específicos, os quais permitem que as MNTs se estabeleçam, se multipliquem e causem doença. No advento de infecção por HIV, os linfócitos T CD4+ foram reconhecidos como células efetoras chave contra MNTs; o desenvolvimento de doença disseminada por MAC foi altamente correlacionado com um declínio dos números de linfócitos T CD4+. Tal diminuição também tem sido implicada na infecção disseminada por MAC em pacientes com linfocitopenia T CD4+ idiopática. Inibidores potentes do fator de necrose tumoral α (TNF-α), como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe e etanercepte podem neutralizar essa citocina crítica. O resultado ocasional é uma grave infecção micobacteriana ou fúngica; essas associações indicam que o TNF-α é um elemento crucial no controle micobacteriano. Contudo, em casos sem os fatores de risco mencionados, muito da base genética da suscetibilidade à infecção disseminada por MNTs pode ser atribuída a mutações específicas na síntese e vias de resposta do interferon γ (IFN-γ)/interleucina 12 (IL-12).

Em geral, as micobactérias são fagocitadas por macrófagos, que respondem com a produção de IL-12, um heterodímero composto das metades IL-12p35 e IL-12p40, que, juntas, formam IL-12p70. A IL-12 ativa linfócitos T e células *natural killer* por meio de ligação a seu receptor (composto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R), com a fosforilação consequente de STAT4. A estimulação de STAT4 por IL-12 leva à secreção de IFN-γ, que ativa neutrófilos e macrófagos para produzir oxidantes reativos, aumenta a expressão do complexo maior de histocompatibilidade e receptores Fc, e concentra certos antibióticos intracelularmente. A sinalização por IFN-γ por meio de seu receptor (composto de IFN-γR1 e IFN-γR2) leva à fosforilação de STAT1, que, por sua vez, regula genes responsivos a IFN-γ, como aqueles que codificam para IL-12 e TNF-α. TNF-α sinaliza utilizando seu próprio receptor por meio de um complexo a jusante contendo o modulador essencial do fator nuclear κB (NF-κB) – NEMO. Portanto, a alça de *feedback* positivo entre IFN-γ e IL-12/IL-23 direciona a resposta imune a micobactérias e a outras infecções intracelulares. Sabe-se que esses genes são cruciais na via do controle micobacteriano: mutações mendelianas específicas têm sido identificadas em *IFNγ-R1, IFNγR2, STAT1, GATA2, ISG15, 1RF8, IL-12A, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2, CYBB* e *NEMO* **(Fig. 204.1)**. Apesar da identificação de genes associados à doença disseminada, somente cerca de 70% dos casos de infecções micobacterianas não tuberculosas disseminadas, que não são associadas à infecção por HIV, têm um diagnóstico genético; a implicação é que permanecem a ser identificados mais genes e vias de suscetibilidade micobacteriana.

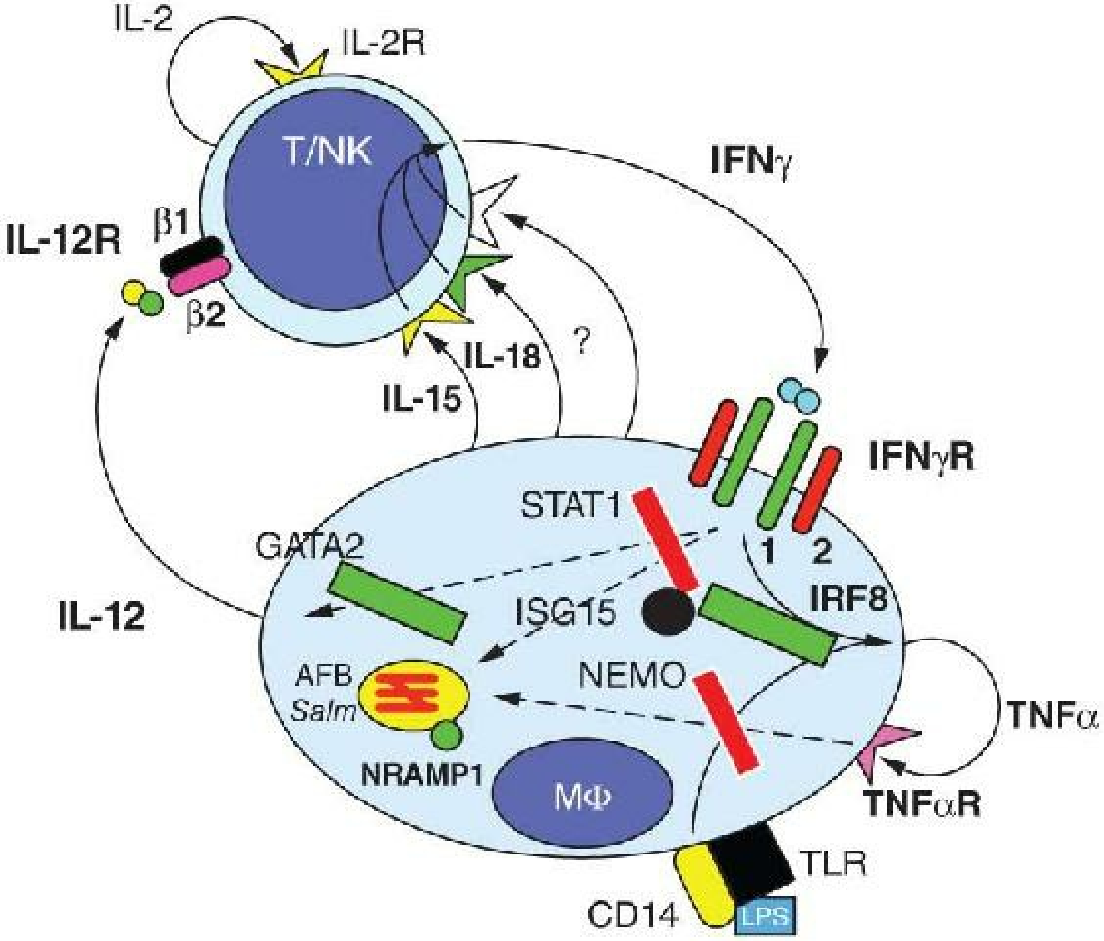

FIGURA 204.1 Interações de citocinas de macrófagos infectados (Mϕ) com linfócitos T e *natural killer* (NK). A infecção de macrófagos por micobactérias (AFB) leva à liberação de interleucina 12 (IL-12) heterodimérica. A IL-12 age sobre seu complexo receptor (IL-12R) com ativação consequente de STAT4 e produção de interferon γ (IFN-γ) homodimérico. Por meio de seu receptor (IFN-γR), o IFN-γ ativa STAT1, estimulando a produção do fator de necrose tumoral α (TNF-α) e levando à morte de microrganismos intracelulares, como micobactérias, salmonelas (*Salm*) e alguns fungos. O TNF-α homotrimérico age por meio de seu receptor (TNF- αR) e precisa do modulador essencial do fator nuclear κB (NEMO) para ativar o fator nuclear κB, que também contribui para a morte de bactérias intracelulares. Tanto IFN-γ como TNF-α levam à regulação para cima de IL-12. Anticorpos bloqueadores de TNF-α agem ou por bloqueio do ligante (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe) ou provendo receptor solúvel (etanercepte). Mutações em *IFNγR1*, *IFNγR2*, *IL-12p40*, *IL-12Rβ1*, *IL-12Rβ2*, *STAT1*, *GATA2*, *ISG15*, *IRF8*, *CYBB* e *NEMO* têm sido associadas a uma predisposição a infecções micobacterianas. Outras citocinas, como IL-15 e IL-18, também contribuem para a produção de IFN-γ. A sinalização por meio do complexo receptor semelhante ao *Toll* (TLR) e de CD14 também regula para cima a produção de TNF-α. LPS, lipopolissacarídeo; NRAMP1,

proteína de macrófago 1 associada à resistência natural.

Em contraste com os genes e mecanismos reconhecidos associados à infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada, a condição subjacente mais bem reconhecida para infecção pulmonar por MNTs é a bronquiectasia **(Cap. 312)**. A maioria das formas bem caracterizadas de bronquiectasia, incluindo fibrose cística, discinesia ciliar primária, síndrome hiper-IgE deficiente em STAT3 e bronquiectasia idiopática, tem taxas altas de associação com infecção micobacteriana não tuberculosa. O mecanismo preciso pelo qual a bronquiectasia predispõe a envolvimento destrutivo local, mas não sistêmico, é desconhecido.

Diferentemente da infecção disseminada ou pulmonar, o "pulmão da banheira quente" representa hipersensibilidade pulmonar a MNTs – geralmente mais microrganismos MAC – crescendo em banheiras com pouca cloração, frequentemente em ambientes internos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Doença disseminada Infecções disseminadas por MAC ou *M. kansasii* em pacientes com infecção avançada por HIV atualmente são incomuns na América do Norte por causa da profilaxia antimicobacteriana efetiva e melhora do tratamento da infecção por HIV. Quando a doença micobacteriana era comum, a porta de entrada era o intestino, com disseminação para a medula óssea e para a corrente sanguínea. Surpreendentemente, infecções disseminadas com MNTs de crescimento rápido (p. ex., *M. abscessus*, *M. fortuitum*) são muito raras em pacientes infectados com HIV, mesmo naqueles com infecção por HIV muito avançada. Como esses microrganismos são de virulência intrínseca muito baixa e só se disseminam em conjunto com imunidade deficiente, a doença disseminada pode ser indolente e progressiva ao longo de semanas a meses. As manifestações típicas de mal-estar geral, febre e perda de peso frequentemente são acompanhadas por organomegalia, linfadenopatia e anemia. Visto que culturas ou colorações especiais são necessárias para identificar os microrganismos, o passo mais crítico no diagnóstico é suspeitar da infecção por MNT. Hemoculturas podem ser negativas, mas os órgãos envolvidos têm cargas significativas de microrganismos, algumas vezes com uma resposta granulomatosa visivelmente prejudicada. Em uma criança, o envolvimento disseminado (i.e., comprometimento de dois ou mais órgãos) sem uma causa iatrogênica subjacente deve estimular uma investigação da via IFN-γ/IL-12. Mutações recessivas em *IFN-γR1* e *IFN-γR2* levam à infecção grave com MNT. Em contraste, mutações negativas dominantes em *IFN-γR1*, que levam ao acúmulo excessivo de um receptor mutante interferente defeituoso na superfície celular, inibem a sinalização normal de IFN-γ e, assim, favorecem a osteomielite micobacteriana não tuberculosa. Mutações negativas dominantes em

STAT1 e mutações recessivas em *IL-12Rβ1* podem ter fenótipos variáveis consistentes com suas capacidades residuais para síntese de IFN-γ e resposta. Pacientes do sexo masculino que têm infecções micobacterianas não tuberculosas disseminadas, juntamente com dentes cônicos, em estacas ou faltantes, e um padrão anormal dos cabelos, devem ser avaliados para defeitos na via que ativa NF-κB por meio de NEMO. Tais pacientes também podem ter defeitos associados de imunoglobulinas. Pacientes com mielodisplasia e doença micobacteriana devem ser investigados para deficiência de GATA-2. Um grupo de pacientes, recentemente reconhecido, que frequentemente desenvolve infecções disseminadas por MNTs de crescimento rápido (predominantemente *M. abscessus)*, assim como outras infecções oportunistas, tem título alto de autoanticorpos neutralizantes de IFN-γ. Até o presente, essa síndrome tem sido relatada mais frequentemente em pacientes do sexo feminino da Ásia Oriental.

Cateteres intravenosos (IV) podem se tornar infectados por MNTs, geralmente em consequência de água contaminada. *M. abscessus* e *M. fortuitum* algumas vezes infectam vias de acesso venoso profundo de permanência, bem como líquidos usados em cirurgia ocular, injeções subcutâneas e anestésicos locais. Os cateteres infectados devem ser removidos.

Doença pulmonar A doença pulmonar é de longe a forma mais comum de infecção micobacteriana não tuberculosa na América do Norte e no restante do mundo industrializado. Em geral, a apresentação clínica consiste em meses ou anos de pigarro na garganta, tosse irritante e fadiga lentamente progressiva. Os pacientes frequentemente terão consultado médicos múltiplas vezes e recebido terapia sintomática ou transitória antes que o diagnóstico tenha sido cogitado e as amostras tenham sido enviadas para colorações e culturas para micobactérias. Como nem todos os pacientes podem produzir expectoração, a broncoscopia pode ser necessária para o diagnóstico. A lacuna típica entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de cerca de cinco anos em mulheres mais velhas. Fatores predisponentes incluem doenças pulmonares subjacentes, como bronquiectasia **(Cap. 312)**, pneumoconiose **(Cap. 311)**, doença pulmonar obstrutiva crônica **(Cap. 314)**, discinesia ciliar primária **(Cap. 312)**, deficiência de α_1 antitripsina **(Cap. 367e)** e fibrose cística **(Cap. 313)**. A bronquiectasia e a infecção micobacteriana não tuberculosa coexistem frequentemente e progridem em conjunto. Essa situação torna difícil a determinação da causalidade em um dado caso índice, mas a bronquiectasia está certamente entre os fatores predisponentes mais críticos exacerbados pela infecção.

Os microrganismos MAC representam a causa mais comum de infecção micobacteriana não tuberculosa pulmonar na América do Norte, mas as taxas são um tanto variáveis por região. A infecção por MAC desenvolve-se mais comumente durante a sexta ou sétima década de vida em mulheres que tenham tido meses ou anos de tosse intermitente irritativa e fadiga, com ou sem produção de expectoração ou dor torácica. A constelação de doença pulmonar devido a MNTs em uma mulher alta e magra, que pode ter anormalidades da parede torácica, é referida frequentemente como síndrome de Lady Windermere, em alusão a uma personagem de Oscar Wilde do mesmo nome. De fato, a infecção pulmonar por MAC aflige mulheres brancas não fumantes mais velhas mais do que homens, com início aproximadamente aos 60 anos. As pacientes tendem a ser mais altas e mais magras que a população geral, com taxas altas de escoliose, prolapso de valva mitral e anormalidades do tipo *pectus*. Enquanto fumantes masculinos com doença cavitária do lobo superior tendem a albergar a mesma cepa única de MAC indefinidamente, as mulheres não fumantes com bronquiectasia nodular tendem a ser portadoras de várias cepas de MAC simultaneamente, com alterações ao longo do curso de sua doença.

M. kansasii pode causar uma síndrome clínica que se assemelha fortemente à tuberculose, consistindo em hemoptise, dor torácica e doença pulmonar cavitária. As MNTs de crescimento rápido, como *M. abscessus*, têm sido associadas a distúrbios da motilidade esofágica, como acalasia. Os pacientes com proteinose alveolar pulmonar são predispostos a infecções pulmonares por micobactérias não tuberculosas e *Nocardia*; o mecanismo subjacente pode ser inibição da função de macrófagos alveolares devido aos autoanticorpos ao fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos encontrados nesses pacientes.

Gânglios linfáticos cervicais A forma mais comum de infecção micobacteriana não tuberculosa entre crianças de baixa idade na América do Norte é a linfadenopatia cervical isolada, causada mais frequentemente por microrganismos MAC, mas também por outras MNTs. A tumefação cervical é firme e relativamente indolor, com escassez de sinais sistêmicos. Visto que o diagnóstico diferencial de adenopatia indolor inclui neoplasias malignas, muitas crianças têm a infecção por MNTs diagnosticada inadvertidamente na biópsia; culturas e colorações especiais podem não ter sido solicitadas porque a doença micobacteriana não tinha suspeição alta no diagnóstico diferencial. Fístulas locais geralmente resolvem por completo, com ressecção e/ou terapia antibiótica. De modo semelhante, a entidade de infecção micobacteriana não tuberculosa intratorácica pediátrica isolada, que provavelmente está relacionada com infecção de gânglio linfático cervical, geralmente é confundida com câncer. Nem nas infecções por MNTs cervicais isoladas, nem nas intratorácicas isoladas, têm sido identificadas crianças com defeitos imunes subjacentes, nem tampouco as crianças afetadas continuam a desenvolver outras infecções oportunistas.

Doença da pele e partes moles O envolvimento cutâneo com MNTs geralmente requer um rompimento na pele para introdução das bactérias. A infecção com *M. fortuitum* associada a águas usadas por pedicures é mais provável se a abrasão da pele (p. ex., durante a raspagem da perna) houver ocorrido logo antes da atividade da pedicure. Surtos de infecção de pele frequentemente são causados por MNTs de crescimento rápido (especialmente *M. abscessus, M. fortuitum* e *M. chelonae*) adquiridas em contaminação cutânea por instrumentos cirúrgicos (especialmente em cirurgia estética), injeções e outros procedimentos. Geralmente, tais infecções são acompanhadas por nódulos subcutâneos supurativos, eritematosos e dolorosos, geralmente sem febre associada ou sintomas sistêmicos.

A *M. marinum* vive em muitas fontes de água e pode ser adquirida a partir de aquários, piscinas, crustáceos e escamas de peixes. Esse microrganismo causa pápulas ou úlceras ("granuloma de aquário"), mas a infecção pode progredir para tendinite, com prejuízo significativo da destreza manual. As lesões aparecem dias a semanas depois da inoculação de microrganismos por um trauma pequeno (p. ex., sofrido durante a limpeza de barcos ou manuseio de peixes). Nódulos doloridos devidos a *M. marinum* podem avançar braço acima, em um padrão também visto com *Sporothrix schenckii* (*disseminação esporotricoide*). O envolvimento típico do tendão do carpo pode ser a primeira manifestação de apresentação, podendo levar à exploração cirúrgica ou à injeção de esteroide. O índice de suspeita para infecções por *M. marinum* deve ser alto para assegurar que amostras apropriadas obtidas durante procedimentos sejam enviadas para cultura.

O *M. ulcerans*, outro patógeno cutâneo veiculado pela água, é encontrado principalmente nos trópicos, especialmente em áreas tropicais da África. A infecção é subsequente a traumatismos cutâneos ou a picadas de insetos, que possibilitam a entrada de água contaminada. As lesões de pele geralmente são úlceras limpas, indolores, que descamam e podem causar osteomielite. A toxina micolactona justifica a resposta inflamatória modesta do hospedeiro e as ulcerações indolores.

DIAGNÓSTICO

MNTs podem ser detectadas em esfregaços de escarro ou de outros fluidos corpóreos, corados para bacilos álcool-ácido-resistentes ou com fluorocromos. Quando a carga de microrganismos é alta, estes podem aparecer como bastonetes Gram-positivos em colar de contas, mas esse achado não é confiável. (Em contraste, as nocárdias podem aparecer como bactérias Gram-positivas e em colar de contas, mas filamentosas.) Novamente, o passo necessário e mais sensível no diagnóstico de qualquer doença micobacteriana é pensar em incluí-la no diagnóstico diferencial. Em quase todos os laboratórios, o processamento, a coloração e a cultura de amostra micobacteriana são conduzidos separadamente dos testes bacteriológicos de rotina; assim, muitas infecções ficam sem diagnóstico por causa da falha do médico em não solicitar o teste apropriado. Além disso, as micobactérias geralmente requerem meios de hemocultura separados. As MNTs são largamente diferenciadas em formas de crescimento rápido (< 7 dias) e de crescimento lento (≥ 7 dias). Como a *M. tuberculosis* leva ≥ 2 semanas para crescer, muitos laboratórios recusam-se a considerar resultados finais de cultura até que seis semanas tenham decorrido. Técnicas mais novas, usando meios de cultura líquidos, permitem o isolamento mais rápido de micobactérias em espécimes do que é possível com os meios tradicionais. As espécies mais prontamente detectadas com incubação a 30ºC incluem *M. marinum, M. haemophilum* e *M. ulcerans*. *M. haemophilum* prefere suplementação com ferro ou sangue, ao passo que *M. genavense* requer meio suplementado com a micobactina J aditiva. A formação de pigmento bacteriano em condições de luminosidade (*fotocromogenicidade*) ou escuridão (*escotocromogenicidade*) ou a falta de formação de pigmento bacteriano (*não cromogenicidade*) tem sido usada par ajudar a categorizar as MNTs. Em contraste com as colônias de MNTs, as colônias de *M. tuberculosis* são de cor bege, ásperas, secas e planas. Os esquemas atuais de identificação podem usar confiavelmente bioquímica, ácido nucleico, ou composição da parede celular, conforme avaliação por cromatografia líquida de alto desempenho, ou espectrometria de massa, para determinação de espécie. Com o declínio notável de casos de tuberculose nos Estados Unidos ao longo das décadas recentes, as MNTs tornaram-se as micobactérias mais isoladas de seres humanos na América do Norte. Entretanto, nem todos os isolamentos de MNTs, especialmente do pulmão, refletem doença e precisam de tratamento. Conquanto a identificação de um microrganismo em um espécime de sangue ou biópsia de órgão, em um cenário clínico compatível, seja diagnóstica, a American Thoracic Society recomenda que a infecção pulmonar causada por MNTs só seja diagnosticada quando a doença for claramente demonstrável – isto é, em uma situação clínica e radiográfica apropriada (nódulos, bronquiectasia, cavidades) e com o isolamento repetido de MNTs a partir de secreção expectorada ou por recuperação de MNTs em espécimes de broncoscopia ou biópsia. Dado o grande número de espécies de MNTs e a importância do diagnóstico acurado para a implementação de terapia apropriada, a identificação desses microrganismos é, de preferência, levada ao nível de espécies.

O derivado proteico purificado (PPD) da tuberculina é administrado por via intradérmica para evocar uma resposta de células T de memória a antígenos micobacterianos. Esse teste é designado variavelmente como teste PPD, teste cutâneo tuberculínico e reação de Mantoux, entre outras denominações. Infelizmente, a resposta imune cutânea a essas proteínas filtradas derivadas da tuberculina não diferencia bem entre infecção por MNTs e por *M. tuberculosis*. Visto que reações intermediárias (cerca de 10 mm) ao PPD na tuberculose latente e em infecções micobacterianas não tuberculosas podem se sobrepor significativamente, o declínio progressivo da tuberculose ativa nos Estados Unidos significa que as MNTs provavelmente sejam responsáveis pelas proporções crescentes de reatividade ao PPD. Além disso, o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) pode causar algum grau de reatividade cruzada, representando problemas de interpretação para pacientes que tenham recebido a vacina BCG. Ensaios para mensurar a elaboração de IFN-γ em resposta às proteínas ESAT6 e CFP10, relativamente específicas para tuberculose, formam a base para ensaios de liberação de IFN-γ (IGRAs). Tais ensaios podem ser realizados com sangue total ou em membranas. É importante observar que *M. marinum, M. kansasii* e *M. szulgai* também têm ESAT6 e CFP10 e podem causar reações falso-positivas em IGRAs. Apesar da reatividade cruzada com MNTs, reações fortes ao PPD (> 15 mm) geralmente significam tuberculose.

O isolamento de MNTs em amostras de sangue é evidência clara de doença. Enquanto as micobactérias de crescimento rápido podem proliferar em meios de hemocultura de rotina, as MNTs de crescimento lento não o fazem; assim, é imperativo suspeitar do diagnóstico e usar os frascos corretos para culturas. O isolamento de MNTs a partir de um espécime de biópsia constitui evidência forte para infecção, mas casos de contaminação em laboratório realmente ocorrem. A identificação de microrganismos em secções coradas de material de biópsia confirma a autenticidade da cultura. Certas MNTs requerem temperaturas de incubação mais baixas (*M. genavense*) ou aditivos especiais (*M. haemophilum*) para crescimento. Algumas MNTs (p. ex., *M. tilburgii)* permanecem não cultiváveis, mas podem ser identificadas molecularmente em amostras clínicas.

O aspecto radiológico da doença micobacteriana não tuberculosa no pulmão depende da doença subjacente, da gravidade da infecção e da modalidade de estudo de imagem utilizada. O advento e o aumento do uso da tomografia computadorizada (TC) tem possibilitado a identificação de alterações características que são altamente compatíveis com infecção micobacteriana não tuberculosa, como o padrão "árvore em brotamento" de inflamação bronquiolar **(Fig. 204.2)**. O envolvimento do lobo da língula e do lobo médio direito é visto comumente na TC de tórax, mas é difícil de apreciar na radiografia simples. Bronquiectasia grave e formação de cavidade são comuns na doença mais avançada. O isolamento de MNTs de amostras respiratórias pode ser causa de confusão. *M. gordonae* frequentemente é recuperada de amostras respiratórias, mas geralmente não é vista em esfregaços e quase nunca é um patógeno. Pacientes com bronquiectasia ocasionalmente têm MNTs presente na cultura de escarro, com um esfregaço negativo. A American Thoracic Society desenvolveu diretrizes para o diagnóstico de infecção com MAC, *M. abscessus* e *M. kansasii*. Um diagnóstico positivo requer o crescimento de MNTs em duas de três amostras de expectoração, independentemente dos achados de esfregaço; ou uma biópsia de amostra do parênquima pulmonar com inflamação granulomatosa ou micobactérias encontradas na secção e MNTs na cultura. Essas diretrizes provavelmente também se aplicam a outras MNTs.

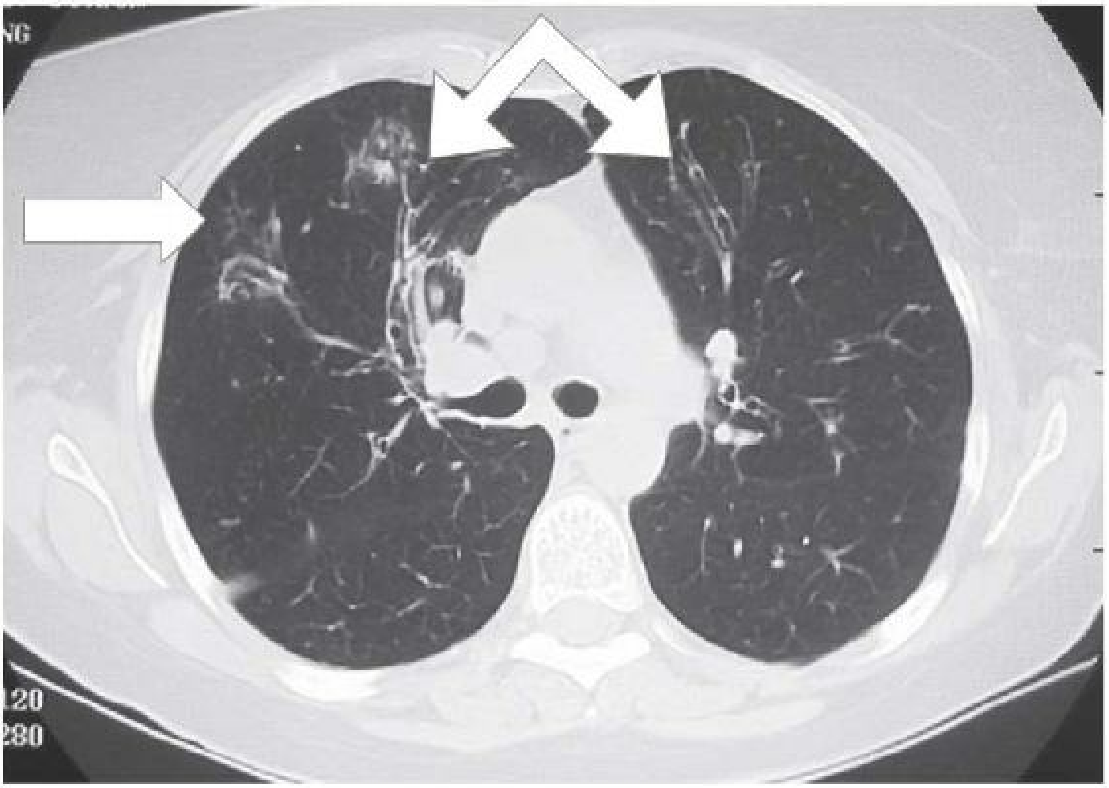

FIGURA 204.2 Tomografia computadorizada do tórax de um paciente com infecção pulmonar pelo complexo *Mycobacterium avium*. As *setas* indicam o padrão em “árvore em brotamento” de inflamação bronquiolar (periferia do pulmão direito) e bronquiectasia (área central dos pulmões direito e esquerdo).

Conquanto muitos laboratórios usem sondas de DNA para identificar *M. tuberculosis*, MAC, *M. gordonae* e *M. kansasii*, a determinação da espécie de MNT ajuda a definir a terapia antimicobacteriana a ser usada. Somente os testes de sensibilidade de microrganismos MAC à claritromicina e de *M. kansasii* à rifampicina estão indicados; poucos dados dão suporte a outros testes de sensibilidade *in vitro*, embora eles pareçam atrativos. Isolados de MAC que não tenham sido expostos a macrolídeos quase sempre são sensíveis. MNTs que tenham persistido após um curso de terapia antimicrobiana frequentemente são testadas para sensibilidade a antibióticos, mas o valor e o significado desses testes são indeterminados.

PREVENÇÃO

A profilaxia da doença por MAC em pacientes infectados por HIV é iniciada quando a contagem de linfócitos T CD4+ cai a $< 50/\mu L$. Azitromicina (1.200 mg/semana), claritromicina (1.000 mg/dia) ou rifabutina (300 mg/dia) são efetivos. A profilaxia com macrolídeo em pacientes imunodeficientes suscetíveis às MNTs (p. ex., aqueles com defeitos no eixo IFN-γ/IL-12) não tem sido validada de modo prospectivo, mas parece prudente.

TRATAMENTO MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

As MNTs causam infecções crônicas que evoluem de forma relativamente lenta durante um período de semanas a anos. Portanto, raramente é necessário iniciar tratamento emergencial antes que o diagnóstico esteja claro e a espécie infectante seja conhecida. O tratamento de MNTs é complexo, frequentemente mal tolerado e potencialmente tóxico. Do mesmo modo que na tuberculose, a terapia inadequada com fármaco único quase sempre se associa ao surgimento de resistência antimicrobiana e recaída.

A infecção por MAC frequentemente exige terapia com múltiplos fármacos, tendo como base um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina), etambutol e uma rifamicina (rifampicina ou rifabutina). Para a doença micobacteriana não tuberculosa disseminada em pacientes infectados por HIV, o uso de rifamicinas apresenta problemas especiais – isto é, interações das rifamicinas com inibidores de protease. Para a doença pulmonar por MAC, a administração três vezes por semana de um macrolídeo, uma rifamicina e etambutol tem sido bem-sucedida. A terapia é prolongada, geralmente continuando por 12 meses após a conversão da cultura; normalmente, um curso dura pelo menos 18 meses. Outros fármacos com atividade contra microrganismos MAC incluem aminoglicosídeos IV e em aerossol, fluoroquinolonas e clofazimina. Em pacientes idosos, a rifabutina pode exercer toxicidade significante. Contudo, com esforços apenas modestos, a maioria dos esquemas antimicrobianos é bem tolerada pela maioria dos pacientes. A ressecção de lesões cavitárias ou de segmentos com bronquiectasia grave tem sido defendida para alguns pacientes, especialmente aqueles com infecções resistentes a macrolídeos. O sucesso da terapia para infecções pulmonares por MAC depende de a doença ser nodular ou cavitária, inicial ou avançada, variando de 20-80%.

A doença pulmonar por *M. kansasii* é semelhante à tuberculose em muitas maneiras, e também é tratada efetivamente com isoniazida (300 mg/dia), rifampicina (600 mg/dia) e etambutol (15 mg/kg/dia). Outros fármacos com atividade de nível muito alto contra *M. kansasii* incluem claritromicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. O tratamento deve continuar até que as culturas tenham sido negativas por pelo menos um ano. Na maioria dos casos, a infecção por *M. kansasii* é facilmente curada.

As micobactérias de crescimento rápido apresentam problemas terapêuticos especiais. A doença extrapulmonar em um hospedeiro imunocompetente geralmente deve-se à inoculação (p. ex., por meio de cirurgia, injeções ou trauma) ou à infecção de via de acesso e, frequentemente, é tratada com sucesso com um macrolídeo e outro fármaco (com a escolha baseada na sensibilidade *in vitro*), juntamente com a remoção do foco ofensivo. Em contraste, a doença pulmonar, especialmente a causada por *M. abscessus*, é extremamente difícil de curar. Cursos repetidos de tratamento geralmente são efetivos na redução da carga infecciosa e dos sintomas. O tratamento geralmente inclui um macrolídeo juntamente com um agente administrado por via IV, como amicacina, um carbapenêmico, cefoxitina ou tigeciclina. Outros agentes orais (usados de acordo com os testes de sensibilidade *in vitro* e a tolerância) incluem fluoroquinolonas, doxiciclina e linezolida. Como as infecções micobacterianas não tuberculosas são crônicas, devem ser tomados cuidados no uso prolongado de fármacos com neurotoxicidade, como linezolida e etambutol. Piridoxina profilática tem sido sugerida nesses casos. A duração das terapias para doença pulmonar por *M. abscessus* são difíceis de predizer, pois muitos casos são crônicos e requerem terapia intermitente. Consultas e tratamento com especialistas são fortemente recomendados.

Uma vez reconhecida, a infecção por *M. marinum* é altamente responsiva à terapia antimicrobiana e é curada com relativa facilidade por qualquer combinação de um macrolídeo, etambutol e uma rifamicina. O tratamento deve ser mantido por 1-2 meses depois da resolução clínica de doença isolada de partes moles; o envolvimento de tendões e ossos pode precisar de cursos mais longos à luz da evolução clínica. Outros fármacos com atividade contra *M. marinum* incluem sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima, doxiciclina e minociclina.

O tratamento das outras MNTs é menos bem definido, mas os macrolídeos e aminoglicosídeos geralmente são efetivos, com outros agentes adicionados conforme indicado. A consulta com um especialista é fortemente encorajada para infecções difíceis ou incomuns por MNTs.

PROGNÓSTICO

Os desfechos das infecções micobacterianas não tuberculosas estão intimamente ligados à condição subjacente (p. ex., defeito da via IFN-γ/IL-12, fibrose cística) e podem variar da recuperação ao óbito. Sem tratamento ou com tratamento inadequado, os sintomas e sinais podem ser debilitantes, incluindo tosse persistente, febre, anorexia e grave destruição pulmonar. Com o tratamento, os pacientes recuperam força e energia. A duração ideal da terapia quando persistem MNTs na expectoração é desconhecida, mas o tratamento nessa situação pode ser prolongado.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Em muitos países, a tuberculose pulmonar é diagnosticada somente por esfregaço, que também é o método usado para monitoramento de resposta e recaída. Entretanto, o exame de micobactérias dos pacientes afetados mostra uma proporção significativa de isolados, que, na verdade, são de MNTs. No geral, quando as taxas de tuberculose diminuem, a proporção de esfregaços positivos causados por MNTs aumentará. Avanços na determinação de espécies distinguirão a tuberculose de infecções micobacterianas não tuberculosas e, dessa maneira, afetarão as taxas presumidas de recaída e resistência, levando a uma terapia mais direcionada e apropriada.

205e

Agentes antimicobacterianos

Max R. O’Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

Os agentes usados para o tratamento de infecções micobacterianas, inclusive tuberculose (TB), hanseníase e infecções por micobactérias não tuberculosas (MNTs), são administrados em regimes de múltiplos fármacos para cursos prolongados. Atualmente, mais de 160 espécies de micobactérias já foram identificadas, sendo que a maioria não causa doença em seres humanos. Enquanto a incidência da doença causada por *Mycobacterium tuberculosis* vem declinando nos Estados Unidos, a TB permanece uma causa importante de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento – particularmente na África Subsaariana, onde a epidemia de vírus da imunodeficiência humana (HIV) é devastadora. Regimes farmacológicos efetivos não constituem tudo que é necessário; sem uma infraestrutura bem organizada para diagnóstico e tratamento de TB, os esforços terapêuticos e de controle são seriamente dificultados **(Caps. 2 e 13e)**. As infecções por MNTs têm ganhado proeminência nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos. Frequentemente, esses microrganismos amplamente ambientais estabelecem infecção em pacientes imunocomprometidos ou em pessoas com doença pulmonar estrutural.

TUBERCULOSE

PRINCÍPIOS GERAIS

O primeiro caso humano registrado de TB foi há 9 mil anos. As modalidades iniciais de tratamento, como sangria, foram substituídas por regimes de sanatório no fim do século XIX. A descoberta da estreptomicina, em 1943, deslanchou a era do tratamento antibiótico para TB. Ao longo das décadas subsequentes, a descoberta de agentes adicionais e o uso de regimes com múltiplos fármacos permitiu o encurtamento progressivo do curso do tratamento de anos para apenas seis meses, com o regime para TB com sensibilidade aos fármacos. A infecção latente da TB (ILTB) e a TB ativa são diagnosticadas por anamnese, exame físico, estudos de imagem radiográficos, teste cutâneo tuberculínico, ensaios de liberação de interferon γ, coloração álcool-ácido-resistente, culturas micobacterianas e/ou novos diagnósticos moleculares. A ILTB é tratada com isoniazida (de preferência administrada diariamente ou duas vezes por semana, por nove meses), rifampicina (diariamente, por quatro meses), ou isoniazida mais rifapentina (semanalmente, por três meses) (Quadro 205e.1).

QUADRO 205e.1 REGIMES PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE EM ADULTOS

Regime	Esquema	Duração	Comentários
Isoniazida	300 mg/dia (5 mg/kg) Alternativo: 900 mg, 2x/semana (15 mg/kg)	9 meses (6 meses é aceitável)	Suplementar com piridoxina (25-50 mg diariamente) Os regimes bissemanais requerem terapia com observação direta.
Rifampicina	600 mg/dia (10 mg/kg)	4 meses	Estudos de eficácia mais amplos são necessários
Isoniazida mais rifapentina	900 mg (15 mg/kg) semanalmente + 900 mg semanalmente	3 meses	Recomenda-se tratamento diretamente observado para o 1x/semana Este regime pode ser suplementado com piridoxina (25-50 mg/dia)

Fonte: D Menzies et al: Ann Intern Med 149:689, 2008; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003; T Sterling et al: N Engl J Med 365:2155, 2011.

Para TB ativa ou suspeita, fatores clínicos, inclusive coinfecção por HIV, duração dos sintomas, aspecto radiológico e preocupações de saúde pública sobre transmissão de TB regem os testes diagnósticos e o início do tratamento. Regimes de múltiplos fármacos são usados para o tratamento de TB (Quadro 205e.2). Inicialmente, uma fase intensiva consistindo em quatro fármacos – isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol –, administrados por dois meses, é seguida por uma fase de manutenção de isoniazida e rifampicina por quatro meses, com uma duração total do tratamento de seis meses A fase de manutenção é estendida para sete meses (com uma duração total do tratamento de nove meses) se o curso de dois meses de pirazinamida não for concluído ou, para pacientes com TB cavitária, se as culturas de escarro permanecerem positivas além de dois meses (retardo de conversão da cultura).

QUADRO 205e.2 ABORDAGEM SIMPLIFICADA AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE (TB) ATIVA EM ADULTOS

Resultados de cultura	Fase intensiva	Fase de manutenção	Duração total do tratamento
Cultura positiva	HRZE por 2 meses, diariamente ou de forma intermitente (com ajuste de dose)	HR por 4 meses, diariamente ou 5 dias/semana *ou* HR por 4 meses, de forma intermitente (com ajuste de dose)	Até 9 meses, se 2 meses de Z não se completaram, ou se a conversão da cultura é prolongada e houver cavitação evidente na radiografia simples[a]
Cultura negativa	HRZE por 2 meses	2 meses	Até 6 meses, se o paciente estiver infectado por HIV

Extrapulmonar	HRZE por 2 meses	HR por 4-7 meses, diariamente ou 5 dias/semana[b]	Até 9-12 meses na meningite por TB. Alguns recomendam 9 meses para TB osteoarticular
Resistente à H	QRZE[c] ou, com frequência menor, RZES por 6 meses	…	Conversão de cultura prolongada, cavitação
Resistente à R	HZEQ[c] (AI[d]) por 2 meses	HEQ(S) por 10-16 meses	Conversão de cultura prolongada, resposta retardada
Resistente à HR[e]	ZEQ[c] (AI[d]) ± agentes alternativos[f] por 18-24 meses	…	Conversão de cultura prolongada

[a] A conversão da cultura é prolongada se ela ultrapassa 2 meses. Alguns médicos estendem a fase de manutenção para 7 meses se houver *ou* conversão de cultura prolongada ou cavitação. [b] Muitos especialistas recomendam uma fase de manutenção de 7 meses para toda TB extrapulmonar, inclusive doença miliar. Para pericardite e meningite por TB, recomenda-se a adição de glicocorticoides. [c] Levofloxacino e moxifloxacino são as fluoroquinolonas preferidas. O gatifloxacino está associado à disglicemia, mas pode ser uma alternativa aceitável; em um estudo recente de tratamento para TB, esse fármaco não causou disglicemia em pacientes que o receberam três vezes por semana, por 4 meses. Ofloxacino e ciprofloxacino geralmente devem ser evitados por causa da resistência. [d] Agentes injetáveis: estreptomicina, amicacina, canamicina e capreomicina. [e] A TB resistente a múltiplos fármacos deve ser tratada por ou com acompanhamento de um médico especialista em TB. O tratamento cirúrgico deve ser considerado. [f] Agentes alternativos: cicloserina, etionamida, ácido para-aminossalicílico, claritromicina, linezolida e amoxicilina-clavulanato.

Abreviações: E, etambutol; H, isoniazida; AI, agente injetável; Q, fluoroquinolona; R, rifampicina; S, estreptomicina; Z, pirazinamida.

Fonte: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003; C Mitnick et al: N Engl J Med 359:563, 2008; World Health Organization 2011 update: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (*www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html*).

O tratamento da TB em indivíduos coinfectados com HIV apresenta desafios significativos, mas algum progresso está sendo feito. Dados recentes mostram melhora da sobrevida quando a terapia antirretroviral (TARV) é iniciada cedo durante o tratamento da TB. Interações da rifampicina com inibidores de protease ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa são significantes e requerem monitoramento de perto e ajustes de dosagem. A síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) da TB pode aparecer cedo, como uma semana depois do início da TARV, e se manifesta como piora paradoxal ou desmascaramento de infecção preexistente por TB. O tratamento conservador consiste em administração continuada de TARV e medicamentos para TB. Entretanto, a SIRI grave ou debilitante tem sido tratada empiricamente com doses variáveis de glicocorticoides. A terapia intermitente em pacientes coinfectados por HIV e *M. tuberculosis* tem sido associada a níveis plasmáticos baixos de vários fármacos-chave para TB e a taxas mais altas de falha do tratamento ou de recidiva; portanto a terapia intermitente bissemanal para TB em indivíduos coinfectados por HIV não é recomendada.

A adesão aos medicamentos é crucial para a obtenção de cura com terapia antimicobacteriana. Consequentemente, o tratamento diretamente observado (DOT, de *directly observed treatment*) por pessoal treinado, ou no ambulatório, ou em casa, é recomendada para garantir a adesão. Além disso, o fornecimento mensal de medicamentos para TB é aconselhável, pois a monitoração clínica mensal para hepatotoxicidade por esses fármacos é essencial para todos os pacientes. A interrupção de agentes ofensivos suspeitos no início dos sintomas de hepatite reduz o risco de progressão para hepatite fatal. O monitoramento clínico inclui pelo menos avaliação mensal de sintomas (náusea, vômitos, desconforto abdominal e fadiga inexplicável) e sinais (icterícia, urina escura, fezes claras, prurido difuso) de hepatotoxicidade, embora os últimos representem manifestações comparativamente tardias **(Quadro 205e.3)**. A presença de tais sintomas e sinais obriga à suspensão temporária dos agentes potencialmente hepatotóxicos. Dosagem bioquímica de pelo menos níveis séricos de alanina aminotransferase e bilirrubina e exclusão de outras causas dessas anormalidades também estão indicadas durante o tratamento para aqueles em risco de hepatotoxicidade **(Quadro 205e.3)**. Para os pacientes com TB ativa, culturas mensais do escarro para micobactérias são recomendadas até que seja certo que os microrganismos tenham desaparecido e que o paciente tenha respondido à terapia ou até que não haja secreção disponível para cultura.

Se não ocorrer melhora clínica significativa ou se a condição do paciente se deteriorar durante o curso da terapia, as possibilidades incluem falha do tratamento devido à falta de adesão, à má absorção de medicamento ou ao desenvolvimento de resistência. Para pacientes coinfectados com HIV e *M. tuberculosis*, SIRI, que é um diagnóstico de exclusão, também deve ser considerada. Os testes de sensibilidade aos fármacos devem ser repetidos nesse ponto. Se a resistência for documentada ou fortemente suspeitada, pelo menos dois fármacos eficazes aos quais o isolado seja sensível ou que o paciente ainda não tenha tomado devem ser acrescentados ao esquema terapêutico.

QUADRO 205e.3 MONITORAMENTO E MANEJO CLÍNICO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM ADULTOS[a]

Fármaco	Avaliação	Manejo
Tratamento da ILTB		
Com fatores de risco hepático,[b] verificar ALT e bilirrubina basais. Se ALT for ≥ 3 x ULN ou bilirrubina total > 2 x ULN, adiar o tratamento e reavaliar.		
Isoniazida	Determinar se fatores de risco hepático estão presentes; se estiverem, obter valores basais e periódicos de ALT e bilirrubina	Se ALT for 5 × ULN (ou 3 × ULN com sintomas)[c] ou se a bilirrubina atingir níveis de icterícia (geralmente > 2 × ULN), deve-se interromper o tratamento. Com a normalização, considerar um agente alternativo.
Rifampicina	Igual ao anterior	Igual ao anterior
Tratamento da TB		
Verificar ALT, bilirrubina, plaquetas, creatinina e testes de hepatite basais. Se fatores de risco hepático estiverem presentes, verificar ALT e bilirrubina mensalmente.		
Isoniazida	Se ALT for > 5 × ULN (ou > 3 × ULN com sintomas de hepatite)[c]	Obter história de consumo de álcool e uso concomitante de drogas. Na maioria dos casos, suspender isoniazida, pirazinamida, rifampicina e outros fármacos hepatotóxicos. Considerar agentes alternativos. Obter sorologias para hepatite viral.

		Reexposição: Com a normalização das enzimas hepáticas, rifampicina e isoniazida podem ser reintroduzidas sequencialmente. Com nenhuma recorrência da hepatotoxicidade, a pirazinamida não é reintroduzida em muitos casos. Protocolos alternativos de reexposição têm sido usados.
Rifampicina	Se a elevação primária for de bilirrubina e fosfatase alcalina, mais provavelmente deve-se à rifampicina	Suspender rifampicina se a bilirrubina total atingir níveis de icterícia (geralmente > 2 x ULN). Pode-se tentar reintroduzir; se não tolerada, pode ser substituída por fluoroquinolona.
Etambutol	Diminuição da acuidade visual ou da visão de cores, ou aparecimento no rastreamento mensal	Suspender etambutol e repetir exame ocular. Neuropatia periférica pode ser um precursor de toxicidade ocular; se ocorrer, considerar a repetição do exame ocular.
Pirazinamida	Se ALT for > 5 x ULN (ou > 3 x ULN com sintomas)[c]	O mesmo que para isoniazida.
Fluoroquinolona	Se prolongamento de QTc for descoberto incidentalmente no ECG	Verificar audiometria e, pelo menos, ureia sérica e creatinina mensalmente.
Aminoglicosídeo	Resultados anormais de teste audiométrico, ureia sérica, creatinina, eletrólitos basais ou na avaliação mensal	Suspender aminoglicosídeo se não for MDR-TB. Quando apropriado, avaliar função renal, corrigir eletrólitos ou solicitar consulta com ORL.

[a]Todos os regimes requerem monitoramento clínico mensal. [b]Fatores de risco hepático: uso crônico de álcool, hepatite viral, doença preexistente no fígado, gravidez ou ≤ 3 meses pós-parto, medicamentos hepatotóxicos. [c]Manifestações relevantes incluem náusea, vômitos, dor abdominal, icterícia ou fadiga inexplicável.

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; ECG, eletrocardiograma; ORL, otorrinolaringologista; ILTB, infecção latente da tuberculose; MDR-TB, tuberculose resistente a múltiplos fármacos; ULN, limite superior da normalidade.

Fonte: JJ Saukkonen et al: Am J Respir Crit Care Med 174:935, 2006; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003.

A tuberculose resistente a múltiplos fármacos (MDR-TB) é definida como doença causada por uma cepa de *M. tuberculosis* que é resistente tanto à isoniazida como à rifampicina – os mais eficazes dos medicamentos de primeira linha para TB. O risco de MDR-TB é elevado em pacientes procedentes de áreas geográficas, nas quais ≥ 5% da TB incidente é MDR-TB, e em pacientes previamente tratados para TB. Os regimes de tratamento para MDR-TB geralmente incluem uma fluoroquinolona de última geração e um agente injetável de segunda linha (como capreomicina, canamicina ou amicacina). Esquemas de pelo menos cinco fármacos são recomendados para o tratamento de MDR-TB. Tanto regimes padronizados como otimizados/adaptados estão em uso ao redor do mundo. A tuberculose extensamente resistente a múltiplos fármacos (XDR-TB) é definida como MDR-TB com resistência adicional a alguma fluoroquinolona e a pelo menos um dos agentes injetáveis de segunda linha. O tratamento da XDR-TB é individualizado com base em testes de sensibilidade a antimicrobianos completos fenotípicos e, se possível, genotípicos. Os regimes terapêuticos ou para MDR-TB, ou para XDR-TB, devem ser elaborados com informações de clínicos experientes que devem prosseguir no tratamento da doença.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE DE PRIMEIRA LINHA

A discussão a seguir de agentes anti-TB individuais enfoca o tratamento para TB em adultos, a menos que tenha sido feita observação em contrário. Vários agentes estão sendo pesquisados ativamente durante o período atual notável de desenvolvimento de fármacos para tratamento de TB.

Isoniazida A isoniazida é um fármaco indispensável para o tratamento tanto da TB doença como da ILTB. Ela tem atividade bactericida excelente tanto para *M. tuberculosis* intracelular como extracelular em divisão ativa. Esse fármaco é bacteriostático contra microrganismos que se dividem lentamente. No tratamento da ILTB, a isoniazida é considerada o agente de primeira linha porque ela é geralmente bem tolerada, tem eficácia bem estabelecida e é barata. Nessa situação, o fármaco é tomado diariamente ou de forma intermitente (i.e., duas vezes por semana), como DOT, por 9 meses. O curso de nove meses é mais eficaz que o de seis meses (75-90% vs. ≤ 65%), mas a extensão do tratamento para 12 meses não tem probabilidade de conferir proteção adicional. Um curso de seis meses de isoniazida diária ou intermitente é considerado terapia de segunda linha, mas aceitável. Um grande estudo aberto recente, multicêntrico, randomizado, controlado, mostrou que DOT semanal com isoniazida e rifapentina, administradas durante três meses, não foi inferior à isoniazida dada diariamente por nove meses e teve uma taxa mais alta de conclusão do tratamento do que o regime com fármaco único.

Para o tratamento de TB, a isoniazida é usada em combinação com outros agentes para garantir a morte dos microrganismos *M. tuberculosis*, tanto em divisão ativa, como de crescimento lento, "persistentes". A menos que o microrganismo seja resistente, o regime-padrão inclui isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida **(Quadro 205e.2)**. A isoniazida frequentemente é dada junto com 25-50 mg de piridoxina por dia, para prevenir a neuropatia periférica relacionada com o fármaco.

MECANISMO DE AÇÃO A isoniazida é um profármaco ativado pela catalase/peroxidase KatG micobacteriana; ela se acopla à desidrogenase do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADH) reduzida. O complexo nicotínico acil-NADH resultante bloqueia a cetoenoil-redutase micobacteriana conhecida como InhA, ligando-se a seu substrato e inibindo a sintetase de ácidos graxos e, finalmente, a síntese de ácido micólico. Os ácidos micólicos são componentes essenciais da parede celular micobacteriana. A ativação da isoniazida por KatG também resulta na liberação de radicais livres que têm atividade antimicobacteriana, inclusive o óxido nítrico.

As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de isoniazida para cepas do tipo selvagem (não tratadas) sensíveis são de < 0,1 μg/mL para *M. tuberculosis*, e de 0,5-2 μg/mL para *Mycobacterium kansasii*.

FARMACOLOGIA A isoniazida é a hidrazida do ácido isonicotínico, uma molécula pequena, hidrossolúvel. A dose diária oral habitual de 300 mg, para adultos, resulta em um pico nos níveis séricos de 3-5 μg/mL dentro de 30 minutos a 2 horas após ingestão – bem acima da CIM para a maioria das cepas sensíveis de *M. tuberculosis*. Preparados tanto orais como intramusculares (IM) de isoniazida atingem níveis efetivos no corpo, embora antiácidos e refeições ricas em carboidratos possam interferir na absorção oral. A isoniazida difunde-se bem através do corpo, alcançando concentrações terapêuticas em cavidades e líquidos corporais, com as concentrações no líquido cerebrospinal (LCS) comparáveis às do soro.

A isoniazida é metabolizada no fígado por meio de acetilação pela *N*-acetiltransferase 2 (NAT2) e hidrólise. Ocorrem fenótipos tanto de acetilação rápida como lenta; os pacientes que são "acetiladores rápidos" podem ter níveis séricos mais baixos de isoniazida, ao passo que os "acetiladores lentos" podem ter níveis mais altos e experimentar mais toxicidade. Níveis satisfatórios de isoniazida são atingidos na maioria dos acetiladores NAT2 rápidos homozigotos recebendo uma dose de 6 mg/kg e na maioria dos acetiladores lentos homozigotos recebendo apenas 3 mg/kg. A genotipagem está sendo usada de modo crescente para caracterizar respostas farmacogenômicas relacionadas com a isoniazida.

As interações da isoniazida com outros fármacos devem-se principalmente à sua inibição do sistema do citocromo P450. Entre os fármacos com interações significativas com a isoniazida estão varfarina, carbamazepina, benzodiazepínicos, paracetamol, clopidogrel, maraviroque, dronedarona, salmeterol, tamoxifeno, eplenerona e fenitoína.

DOSES A dose diária recomendada para o tratamento da TB nos Estados Unidos é de 5 mg/kg para adultos e de 10-20 mg/kg para crianças, com uma dose diária máxima de 300 mg para ambos. Para terapia intermitente em adultos (geralmente duas vezes na semana), a dose é de 15 mg/kg, com uma dose máxima diária de 900 mg. A isoniazida não requer ajuste de dosagem em pacientes com doença renal. Quando é usado o regime de ILTB de 12 doses semanais por três meses, a dose de isoniazida é de 15 mg/kg, com uma dose máxima de 900 mg, e o fármaco é administrado junto com rifapentina.

RESISTÊNCIA Embora a isoniazida, juntamente com rifampicina, seja a base dos regimes de tratamento de TB, cerca de 7% dos isolados clínicos de *M. tuberculosis* nos Estados Unidos são resistentes. As taxas de resistência primária à isoniazida entre pacientes não tratados são significantemente mais altas em muitas populações nascidas fora dos Estados Unidos. Cinco vias separadas de resistência à isoniazida já foram elucidadas. A maioria das cepas tem alterações de aminoácidos, ou no gene catalase-peroxidase (*katG*), ou no gene micobacteriano cetoenoil-redutase (*inhA*). Com frequência menor, alterações em *kasA*, o gene para uma enzima envolvida no alongamento do ácido micólico, e a perda de atividade da desidrogenase 2 NADH, conferem resistência à isoniazida. Em 20-30% dos isolados de *M. tuberculosis* resistentes à isoniazida, a expressão aumentada de genes de bomba de efluxo, como *efpA, mmpL7, mmr, p55,* e o gene semelhante a Tap, *Rv1258c*, tem sido implicada como o mecanismo de resistência subjacente.

EFEITOS ADVERSOS Embora, de um modo geral, a isoniazida seja bem tolerada, lesão hepática induzida pelo fármaco e neuropatia periférica são efeitos adversos significativos associados a esse agente. A isoniazida pode causar elevação transitória assintomática dos níveis de aminotransferases (frequentemente denominada *adaptação hepática*) em até 20% dos que a recebem. Outras reações adversas incluem erupção cutânea (2%), febre (1,2%), anemia, acne, sintomas artríticos, uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, atrofia óptica, convulsões e sintomas psiquiátricos. Hepatite sintomática ocorre em menos de 0,1% das pessoas tratadas com isoniazida isoladamente para ILTB, e hepatite fulminante com insuficiência hepática aparece em menos de 0,01%. A hepatite associada à isoniazida é idiossincrática, mas sua incidência aumenta com a idade, consumo diário de álcool e em mulheres que estejam dentro de três meses após o parto.

Em pacientes que têm distúrbios hepáticos ou infecção por HIV, gestantes ou no período de três meses pós-parto, com histórico de doença do fígado (p. ex., hepatite B ou C, hepatite alcoólica ou cirrose), que usam álcool regularmente, que têm múltiplos problemas médicos ou que tenham outros fatores de risco para hepatopatia crônica, os riscos e benefícios do tratamento da ILTB devem ser ponderados. Se o tratamento for realizado, tais pacientes devem ter concentrações séricas basais de alanina aminotransferase (ALT) dosadas. Teste hepático rotineiro de ALT basal somente por causa de idade > 35 anos é opcional e depende de considerações individuais. O monitoramento bioquímico mensal durante o tratamento com isoniazida está indicado para pacientes cujas provas de função hepática na linha de base tiverem resultados anormais e para os pacientes em risco de doença hepática, inclusive os grupos já mencionados. Diretrizes recomendam que a isoniazida seja suspensa na presença de sintomas de hepatite ou icterícia e nível de ALT três vezes o limite superior da normalidade ou, na ausência de sintomas, com um nível de ALT cinco vezes o limite superior normal **(Quadro 205e.3)**.

A neuropatia periférica associada à isoniazida ocorre em até 2% dos pacientes recebendo 5 mg/kg. A isoniazida parece interferir no metabolismo da piridoxina (vitamina B_6). O risco de neurotoxicidade relacionada com isoniazida é maior para os pacientes com distúrbios preexistentes que também representam um risco de neuropatia, como infecção por HIV; para aqueles com diabetes melito, abuso de álcool ou má nutrição; e para aqueles recebendo simultaneamente outros medicamentos potencialmente neuropáticos, como estavudina. Esses pacientes devem receber profilaxia com piridoxina (25-50 mg/dia).

Rifampicina A rifampicina é um derivado semissintético de *Amycolatopsis rifamycinica* (conhecido anteriormente como *Streptomyces mediterranei).* Sendo o mais ativo agente antimicobacteriano disponível, a rifampicina é a base do tratamento de primeira linha da TB. Introduzido em 1968, esse fármaco finalmente possibilitou um encurtamento drástico do curso de tratamento da TB. A rifampicina tem atividade esterilizadora e bactericida contra *M. tuberculosis* em divisão ou não. O medicamento também é ativo contra uma variedade de outros microrganismos, inclusive algumas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Legionella*, *M. kansasii* e *Mycobacterium marinum*.

A rifampicina, administrada por quatro meses, também é um agente alternativo à isoniazida para o tratamento de ILTB, embora dados de eficácia ainda sejam escassos. Já se verificou que um curso de três meses de rifampicina é similar em eficácia a um curso de seis meses de isoniazida. Embora a eficácia do regime de quatro meses de rifampicina esteja em investigação, a comparação desse regime com nove meses de isoniazida em estudos randomizados de segurança e tolerabilidade sugere menos eventos adversos, inclusive hepatotoxicidade; menos interrupções de tratamento; uma taxa de conclusão mais alta; e maior custo-efetividade.

MECANISMO DE AÇÃO A rifampicina exerce atividade bactericida, tanto intracelular como extracelular. Como outras rifamicinas, a rifampicina prende-se especificamente e inibe a polimerase RNA micobacteriana dependente de DNA, bloqueando a síntese de RNA. Cepas sensíveis de *M. tuberculosis*, bem como de *M. kansasii* e *M. marinum*, são inibidas por concentrações de rifampicina de 1 μg/mL.

FARMACOLOGIA A rifampicina é uma molécula macrocíclica complexa, lipossolúvel, rapidamente absorvida após administração oral. Níveis séricos de 10-20 μg/mL são conseguidos 2,5 horas após a dose oral habitual de adulto de 10 mg/kg (dada sem alimento). A rifampicina tem uma meia-vida de 1,5-5 horas. O fármaco distribui-se bem através da maioria dos tecidos do corpo, inclusive LCS. A rifampicina confere aos líquidos corpóreos, como urina, saliva, secreção e lágrimas, uma coloração laranja-avermelhada – um efeito que oferece um meio simples de se avaliar a adesão do paciente a esse medicamento. A rifampicina é excretada primariamente por meio da bile e entra na circulação êntero-hepática; < 30% de uma dose é excretada pelos rins.

Como um indutor potente do sistema do citocromo hepático P450, a rifampicina pode reduzir a meia-vida de alguns fármacos, como digoxina, varfarina, fenitoína, prednisona, ciclosporina, metadona, contraceptivos orais, claritromicina, agentes antifúngicos azólicos, quinidina, inibidores de protease antirretrovirais e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. O Centers for Disease Control and Prevention divulgou diretrizes para o manejo de interações medicamentosas durante o tratamento da coinfecção por HIV e *M. tuberculosis* (*www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm).*

DOSES A dose diária de rifampicina é de 10 mg/kg para adultos e 10-20 mg/kg para crianças, com um máximo de 600 mg/dia para ambos. O fármaco é dado uma vez por dia, duas vezes por semana ou três vezes por semana. Nenhum ajuste de dose ou de frequência é necessário em pacientes com insuficiência renal.

RESISTÊNCIA Resistência à rifampicina em *M. tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e outros microrganismos é a consequência de mutações pontuais espontâneas, com "troca de sentido" (*missense*), em uma região central do gene bacteriano que codifica para a subunidade β da polimerase RNA (*rpoB*). A polimerase RNA alterada dessa maneira não está mais sujeita à inibição pela rifampicina. A maioria das MNTs de crescimento rápido e lento alberga resistência intrínseca à rifampicina, para a qual o mecanismo ainda não foi determinado.

EFEITOS ADVERSOS Eventos adversos associados à rifampicina são incomuns e geralmente leves. A hepatotoxicidade devida à rifampicina isoladamente é incomum na ausência de doença hepática preexistente e, frequentemente, consiste em hiperbilirrubinemia isolada, em vez de elevação de aminotransferase. Outras reações adversas incluem erupção cutânea, prurido, sintomas gastrintestinais e pancitopenia. Raramente, uma reação de hipersensibilidade pode ocorrer com a terapia intermitente, manifestando-se como febre, calafrios, mal-estar geral, exantema e – em alguns casos – insuficiência renal e hepática.

Etambutol O etambutol é um agente antimicobacteriano bacteriostático, primeiramente sintetizado em 1961. Um componente do regime-padrão de primeira linha, o etambutol propicia sinergismo com os outros fármacos do esquema e geralmente é bem tolerado. As espécies suscetíveis incluem *M. tuberculosis, M. marinum, M. kansasii* e microrganismos do complexo *Mycobacterium avium* (MAC); entretanto, dos fármacos de primeira linha, o etambutol é o menos potente contra *M. tuberculosis*. Esse agente também é usado em combinação com outros agentes na fase de manutenção do tratamento quando pacientes não podem tolerar isoniazida ou rifampicina, ou são infectados com microrganismos resistentes a um desses fármacos.

MECANISMO DE AÇÃO O etambutol é bacteriostático contra *M. tuberculosis*. Seu mecanismo de ação primário é a inibição das arabinosiltransferases envolvidas na síntese da parede celular, que provavelmente impede a formação de arabinogalactano e lipoarabinomanana. O CIM do etambutol para cepas suscetíveis de *M. tuberculosis* é de 0,5-2 μg/mL.

FARMACOLOGIA E DOSES De uma só dose de etambutol, 75-80% são absorvidos dentro de 2-4 horas da administração. Os níveis séricos atingem o pico em 2-4 μg/mL após a dose diária padrão de adultos, de 15 mg/kg. O etambutol é bem distribuído por todo o corpo, exceto no LCS; uma dosagem de 25 mg/kg é necessária para se atingir um nível no LCS metade do sérico. Para terapia intermitente, a dose é de 50 mg/kg, duas vezes por semana. Para prevenir toxicidade, a dosagem deve ser diminuída, e a frequência de administração, reduzida nos pacientes com insuficiência renal.

EFEITOS ADVERSOS O etambutol geralmente é bem tolerado e não tem interações significativas com outros fármacos. Neurite óptica, o efeito adverso mais sério relatado, apresenta-se como acuidade visual reduzida, escotoma central e perda da capacidade de ver o verde (ou, menos comumente, o vermelho). A causa dessa neurite é desconhecida, mas pode ser devida a um efeito do etambutol sobre as células amácrinas e bipolares da retina. Em geral, os sintomas se desenvolvem vários meses após o início da terapia, mas tem sido descrita toxicidade ocular logo depois da introdução do etambutol. O risco de toxicidade ocular depende da dose, ocorrendo em 1-5% dos pacientes e pode ser aumentado por insuficiência renal. O uso rotineiro de etambutol em crianças pequenas não é recomendado, pois pode ser difícil o monitoramento de complicações visuais. Se houver suspeita de TB resistente a fármacos, o etambutol pode ser usado no tratamento de crianças.

Todos os pacientes que iniciam uma terapia com etambutol devem ter um teste basal para acuidade visual, campos visuais e visão de cores e se submeter a um exame de fundo de olho. A acuidade visual e a visão de cores devem ser monitoradas mensalmente ou com frequência menor, conforme o necessário. A suspensão do etambutol em resposta a sintomas precoces de toxicidade ocular resulta em reversão do déficit dentro de vários meses. A recuperação completa da função visual pode levar até um ano. Nos idosos e em pacientes cujos sintomas não são reconhecidos precocemente, os déficits podem ser permanentes. Alguns especialistas acham que a suplementação com hidroxicobalamina (vitamina B_{12}) é benéfica para pacientes com toxicidade ocular relacionada com etambutol. Outros efeitos adversos do etambutol são raros. Neuropatia sensorial periférica ocorre raramente.

RESISTÊNCIA A resistência ao etambutol de *M. tuberculosis* e MNTs está associada principalmente a mutações *missense* no gene embB que codifica para arabinosiltransferase. Mutações têm sido encontradas em cepas resistentes no códon 306, em 50-70% dos casos. Mutações em *embB*306 podem causar aumento significativo da CIM de etambutol, resultando em resistência clínica.

Pirazinamida Um análogo da nicotina, a pirazinamida é um fármaco bactericida importante, usado na fase inicial do tratamento da TB. Sua administração pelos primeiros dois meses de terapia com rifampicina e isoniazida permite que a duração do tratamento seja encurtada de nove meses para seis meses e diminui as taxas de recidiva.

MECANISMO DE AÇÃO A atividade antimicobacteriana da pirazinamida é limitada, essencialmente, a *M. tuberculosis*. O fármaco é mais ativo contra os microrganismos que replicam lentamente do que contra microrganismos que replicam ativamente. A pirazinamida é um profármaco que é convertido pela pirimidase micobacteriana à forma ativa, o ácido pirazinoico (POA). Esse agente só é ativo em ambientes ácidos (pH < 6,0), como os encontrados dentro de fagócitos ou de granulomas. O mecanismo exato de ação do POA é obscuro, mas a sintetase 1 de ácidos graxos pode ser o alvo primário no *M. tuberculosis.* Cepas suscetíveis de *M. tuberculosis* são inibidas por concentrações de pirazinamida de 16-50 μg/mL em pH 5,5.

FARMACOLOGIA E DOSES A pirazinamida é bem absorvida após administração oral, com pico de concentrações séricas de 20-60 μg/mL em 1-2 horas após a ingestão da dose diária de adulto recomendada de 15-30 mg/kg (máximo de 2 g/dia). Ela se distribui bem em vários compartimentos do corpo, inclusive no LCS, e é um componente importante do tratamento para meningite tuberculosa. A meia-vida sérica do fármaco é de 9-11 horas, com função renal e hepática normais. A pirazinamida é metabolizada no fígado em POA, 5-hidroxipirazinamida e 5-hidroxi-POA. Uma proporção alta de pirazinamida e de seus metabólitos (cerca de 70%) é excretada na urina. A dose deve ser ajustada de acordo com o nível de função renal em pacientes com depuração de creatinina reduzida.

EFEITOS ADVERSOS Nas doses mais elevadas usadas anteriormente, a hepatotoxicidade era vista em 15% dos pacientes tratados com pirazinamida. Entretanto, nas dosagens recomendadas atualmente, ela ocorre menos comumente quando esse fármaco é administrado com isoniazida e rifampicina durante o tratamento da TB. Idade mais avançada, doença hepática ativa, infecção por HIV e níveis baixos de albumina podem aumentar o risco de hepatotoxicidade. O uso de pirazinamida com rifampicina para o tratamento de ILTB não é mais recomendado por causa de taxas inaceitáveis de hepatotoxicidade e morte nesse cenário. Hiperuricemia é um efeito adverso comum da terapia com pirazinamida, que, geralmente, pode ser manejado de forma conservadora. Gota clínica é rara.

Embora a pirazinamida seja recomendada por organizações internacionais para uso de rotina na gravidez, não o é nos Estados Unidos por causa de dados inadequados sobre teratogenia.

RESISTÊNCIA A base da resistência do *M. tuberculosis* à pirazinamida é uma mutação no gene *pncA* que codifica para pirazinamidase, a enzima que converte o profármaco em POA ativo. Resistência à pirazinamida está associada à perda de atividade da pirazinamidase, que impede a conversão de pirazinamida em POA. Dos isolados de *M. tuberculosis* resistentes à pirazinamida, 72-98% têm mutações em *pncA*. Métodos convencionais de testes para sensibilidade à pirazinamida podem produzir tanto resultados falso-negativos quanto falso-positivos, porque o ambiente de alta acidez necessário para a ativação do fármaco também inibe o crescimento de *M. tuberculosis*. Há alguma controvérsia quanto ao significado clínico da resistência à pirazinamida *in vitro*.

OUTROS FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA

Rifabutina A rifabutina, um derivado semissintético da rifamicina S, inibe a polimerase RNA micobacteriana dependente de DNA. A rifabutina é recomendada em lugar da rifampicina para o tratamento de indivíduos coinfectados com HIV que estejam tomando inibidores de protease ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, particularmente nevirapina. O efeito da rifabutina sobre a indução de enzimas hepáticas é menos pronunciado que o da rifampicina. Os inibidores da protease podem causar aumentos significativos em níveis de rifabutina por meio da inibição do metabolismo hepático. A rifabutina é mais ativa *in vitro* que a rifampicina contra microrganismos MAC e outras MNTs, mas sua superioridade clínica ainda não foi estabelecida.

FARMACOLOGIA Assim como a rifampicina, a rifabutina é lipofílica e absorvida rapidamente após administração oral, atingindo pico de níveis séricos 2-4 horas após a ingestão. A rifabutina se distribui melhor nos tecidos, alcançando níveis 5-10 vezes mais altos que os alcançados no plasma. Ao contrário da rifampicina, a rifabutina e seus metabólitos são parcialmente depurados pelo sistema microssômico hepático. A depuração vagarosa da rifabutina resulta em uma meia-vida sérica média de 45 horas, muito mais longa que a meia-vida de 3-5 horas da rifampicina. A claritromicina (mas não a azitromicina) e o fluconazol parecem aumentar os níveis de rifabutina por inibição do metabolismo hepático.

EFEITOS ADVERSOS A rifabutina geralmente é bem tolerada, com efeitos adversos ocorrendo em doses mais elevadas. Os efeitos adversos mais comuns são gastrintestinais; outras reações incluem erupção cutânea, cefaleia, astenia, dor torácica, mialgia e insônia. Entre as reações colaterais menos comuns estão febre, calafrios, síndrome gripal, uveíte anterior, hepatite, diarreia associada a *Clostridium difficile*, síndrome de polimialgia difusa e coloração amarela da pele (“pseudoicterícia”). Anormalidades laboratoriais incluem neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e níveis aumentados de enzimas hepáticas. Aproximadamente 80% dos pacientes que desenvolvem eventos adversos relacionados com a rifampicina são capazes de completar o tratamento da TB com rifabutina.

RESISTÊNCIA De modo semelhante à resistência à rifampicina, a resistência à rifabutina é mediada por algumas mutações em *rpoB*.

Rifapentina A rifapentina é uma ciclopentil rifamicina semissintética que compartilha um mecanismo de ação com a rifampicina. A rifapentina é lipofílica e tem uma meia-vida prolongada que permite dosagem semanal ou bissemanal. Por isso, esse fármaco é alvo de pesquisa clínica intensiva, visando determinar a dosagem ideal e a frequência de administração. Atualmente, a rifapentina é uma alternativa à rifampicina na fase de manutenção do tratamento para pacientes com TB pulmonar não cavitária suscetível a fármacos em pacientes soronegativos para HIV que têm esfregaços de escarro negativos ao completar a fase inicial do tratamento. Quando administrada nessas circunstâncias específicas, a rifapentina (10 mg/kg, até 600 mg) é administrada uma vez por semana com isoniazida. Por causa das taxas altas de recidiva, esse regime não é recomendado para pacientes com TB doença e coinfecção por HIV. Um grande ensaio randomizado controlado demonstrou recentemente que, para TB latente, um regime de 12 doses de DOT semanal (três meses) com uma dose baseada em peso de isoniazida e rifapentina não foi inferior à isoniazida diariamente por nove meses. Embora a taxa de suspensão permanente do fármaco devido a eventos adversos fosse mais alta com rifapentina/isoniazida, esse regime teve uma taxa de conclusão maior que a isoniazida diariamente nesse estudo. A eficácia desse regime combinado em indivíduos infectados por HIV não recebendo TARV e em crianças < 12 anos de idade está em estudo. Esse regime não é recomendado para mulheres grávidas, para pessoas com reação de hipersensibilidade à isoniazida ou à rifampicina, ou para indivíduos infectados com HIV tomando TARV.

FARMACOLOGIA A absorção da rifapentina é melhorada quando o fármaco é tomado com alimento. Depois da administração oral, atinge o pico de concentração sérica em 5-6 horas e consegue um estado constante em 10 dias. A meia-vida da rifapentina e de seu metabólito ativo, 25-desacetil rifapentina, é de cerca de 13 horas. A dose administrada é excretada pelo fígado (70%).

EFEITOS ADVERSOS O perfil de efeitos adversos da rifapentina é similar ao de outras rifamicinas. A rifapentina é teratogênica em modelos animais e é relativamente contraindicada na gravidez.

RESISTÊNCIA A resistência à rifapentina é mediada por mutações em *rpoB*. As mutações que causam resistência à rifampicina também causam resistência à rifapentina.

Estreptomicina A estreptomicina foi o primeiro agente antimicobacteriano usado para o tratamento de TB. Derivada do *Streptomyces griseus,* a estreptomicina é bactericida contra microrganismos *M. tuberculosis* em divisão, mas tem atividade bactericida inicial apenas de baixo nível. Esse fármaco é administrado somente pelas vias IM e intravenosas (IV). Nas nações desenvolvidas, a estreptomicina é usada pouco frequentemente por causa de sua toxicidade, da inconveniência das injeções e da resistência ao fármaco. Em países em desenvolvimento, entretanto, a estreptomicina é usada por causa de seu baixo custo.

MECANISMO DE AÇÃO A estreptomicina inibe a síntese de proteína por ligação a um sítio no ribossomo micobacteriano 30S.

FARMACOLOGIA E DOSES Os níveis séricos de estreptomicina atingem o pico em 25-45 µg/mL depois de uma dose de 1 g. Esse agente penetra mal no LCS, alcançando níveis que são apenas 20% dos níveis séricos. A dose diária usual de estreptomicina (dada IM diariamente ou cinco dias por semana) é de 15 mg/kg para adultos e 20-40 mg/kg para crianças, com um máximo de 1 g/dia para ambos. Para pacientes ≥ 60 anos de idade, 10 mg/kg é a dose diária recomendada, com um máximo de 750 mg/dia. Como a estreptomicina é eliminada quase exclusivamente pelos rins, seu uso em pacientes com perda de função renal deve ser evitado ou implementado com cautela, com doses mais baixas e administração menos frequente.

EFEITOS ADVERSOS Reações adversas ocorrem frequentemente com a estreptomicina (10-20% dos pacientes). Ototoxicidade (principalmente toxicidade vestibular), neuropatia e toxicidade renal são as mais comuns e as mais sérias. A toxicidade renal, geralmente manifestada como insuficiência renal não oligúrica, é menos comum com a estreptomicina que com outros aminoglicosídeos usados frequentemente, como a gentamicina. As manifestações de toxicidade vestibular incluem perda de equilíbrio, vertigem e zumbido. Os pacientes recebendo estreptomicina devem ser monitorados cuidadosamente para esses efeitos adversos, fazendo audiometria basal e, daí em diante, mensalmente.

RESISTÊNCIA Mutações espontâneas conferindo resistência à estreptomicina são relativamente comuns, ocorrendo em 1 em 10^6 microrganismos. Nos dois terços de cepas de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina exibindo alto nível de resistência, mutações têm sido identificadas em um de dois genes: um gene 16S rRNA (*rrs*) ou o gene codificando a proteína ribossômica S12 (*rpsL*). Acredita-se que ambos os alvos estejam envolvidos na ligação ribossômica da estreptomicina. Contudo, resistência de baixo grau, que é vista em cerca de um terço dos isolados resistentes, não tem mutação de resistência associada. Um gene (*gidB*) que confere resistência de baixo grau à estreptomicina foi identificado recentemente. Cepas de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina geralmente não têm resistência cruzada com capreomicina ou amicacina. A estreptomicina não é usada para o tratamento de MDR-TB ou XDR-TB por causa de (1) alta prevalência de resistência à estreptomicina entre cepas resistentes à isoniazida e (2) falta de confiabilidade dos testes de sensibilidade ao fármaco.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE DE SEGUNDA LINHA

Os agentes antituberculose de segunda linha são indicados para o tratamento de TB resistente a fármacos, para pacientes que são intolerantes ou alérgicos a agentes de primeira linha e quando medicamentos suplementares de primeira linha não estão disponíveis.

Fluoroquinolonas As fluoroquinolonas inibem a DNA girase micobacteriana e a topoisomerase IV, prevenindo a replicação celular e a síntese proteica, e são bactericidas. As fluoroquinolonas de última geração, levofloxacino e moxifloxacino, são as mais ativas contra *M. tuberculosis* e são recomendadas para o tratamento de MDR-TB. Elas também estão sendo estudadas por seu potencial de encurtar o curso de tratamento da TB. Em um estudo recente, o gatifloxacino, que havia sido retirado do mercado por causa de disglicemia significativa, foi avaliado para encurtamento do tratamento; embora sua inclusão no regime terapêutico de TB não encurtasse a terapia de 6 para 4 meses, o fármaco não causou disglicemia em pacientes de TB que o tomaram três vezes por semana por quatro meses. Ciprofloxacino e ofloxacino não são mais recomendados para o tratamento de TB por causa da baixa eficácia. Apesar da resistência documentada das cepas infectantes a essas e a outras fluoroquinolonas de geração inicial, o uso de uma fluoroquinolona de última geração em pacientes com XDR-TB tem sido associado a resultados favoráveis. As fluoroquinolonas também são consideradas alternativas seguras para pacientes que desenvolvem efeitos adversos limitadores do tratamento devidos a agentes de primeira linha. Tanto o levofloxacino como o moxifloxacino têm sido usados efetivamente no tratamento de MDR-TB. A dose ideal de levofloxacino para essa indicação está sendo estudada ativamente, mas doses de pelo menos 750 mg são geralmente usadas.

As fluoroquinolonas são bem absorvidas oralmente, atingem níveis séricos altos e se distribuem bem nos tecidos e fluidos corporais. Sua absorção é diminuída pela coingestão de produtos contendo cátions multivalentes, como antiácidos. Efeitos adversos são relativamente incomuns (0,5-10% de pacientes) e incluem intolerância gastrintestinal, exantemas, tontura e cefaleia. A maioria dos estudos de efeitos colaterais das fluoroquinolonas tem sido baseada na administração de prazo relativamente curto para infecções bacterianas, mas os experimentos atuais têm mostrado a relativa segurança e a tolerabilidade de fluoroquinolonas administradas por meses durante o tratamento de TB em adultos. Embora o potencial para prolongar o intervalo QTc, levando a arritmias cardíacas, tenha sido uma fonte de preocupação com as fluoroquinolonas, a suspensão do tratamento devido a esse efeito adverso é rara. Há interesse crescente no uso de fluoroquinolonas em crianças, o que tem sido evitado tradicionalmente por causa dos riscos de ruptura de tendões e lesão de cartilagens; entretanto, os benefícios no tratamento da TB resistente a fármacos podem sobrepujar os riscos.

A resistência micobacteriana pode se desenvolver rapidamente quando uma fluoroquinolona é administrada isoladamente de modo inadvertido. A terapia empírica com fluoroquinolona para presumível pneumonia adquirida na comunidade está associada a aumento da resistência a *M. tuberculosis*. Mutações nos genes codificando para girase de DNA (*gyrA* e *gyrB*) estão implicadas na maioria dos casos – mas não em todos – de resistência clínica às fluoroquinolonas.

Agentes injetáveis • ***CAPREOMICINA*** A capreomicina, um antibiótico peptídeo cíclico derivado do *Streptomyces capreolus*, é um agente de segunda linha importante usado para tratamento de MDR-TB, particularmente quando é documentada resistência adicional a aminoglicosídeos. A capreomicina é administrada pela via IM; um preparado para inalação está em estudo. Uma dose de 15 mg/kg por dia é administrada 5-7 vezes por semana (dose máxima diária de 1 g) e resulta em picos de níveis séricos de 20-40 μg/mL. A dose pode ser reduzida para 1 g, duas ou três vezes por semana, 2-4 meses depois que as culturas para micobactérias se tornarem negativas. Para indivíduos com ≥ 60 anos de idade, a dose deve ser reduzida para 10 mg/kg/dia (dose máxima diária de 750 mg). Para pacientes com insuficiência renal, o fármaco deve ser dado de modo intermitente e em dosagem mais baixa (12-15 mg/kg, duas ou três vezes por semana). Uma duração mínima de 3 meses é recomendada para o tratamento de MDR-TB. Acredita-se que a penetração da capreomicina no LCS seja pobre.

O mecanismo de ação da capreomicina não é bem compreendido, mas envolve interferência no ribossomo bacteriano e inibição da síntese proteica. A resistência à capreomicina está associada a mutações que inativam uma metilase ribossômica (*tlyA*) ou que codificam genes para a subunidade ribossômica 16S (*rrs*). Resistência cruzada com canamicina e amicacina é comum com as mutações *rrs*, mas nem sempre com as *tylA*. Contudo, algumas cepas resistentes a estreptomicina, canamicina e amicacina geralmente permanecem sensíveis à capreomicina.

Os efeitos adversos da capreomicina são relativamente comuns. Hipopotassemia e hipomagnesemia significativas, bem como oto e nefrotoxicidade, têm sido relatadas.

AMICACINA E CANAMICINA A amicacina e a canamicina são aminoglicosídeos que exercem atividade micobacteriana por ligação à subunidade ribossômica 16S. O espectro de atividade antibiótica para amicacina e canamicina inclui *M. tuberculosis*, várias espécies de MNTs e bactérias aeróbias Gram-negativas e Gram-positivas. Embora a amicacina seja altamente ativa contra *M. tuberculosis*, ela só é usada pouco frequentemente por causa de seus efeitos colaterais significativos. A dose diária habitual de adulto, tanto de amicacina como de canamicina, é de 15-30 mg/kg, administrados por via IM ou IV (dose diária máxima de 1 g), com uma redução de 10 mg/kg para pacientes com idade ≥ 60 anos. Para pacientes com insuficiência renal, a dose e a frequência devem ser reduzidas (12-15 mg/kg, duas ou três vezes por semana). A resistência micobacteriana deve-se a mutações nos genes que codificam o gene ribossômico RNA 16S. Resistência cruzada entre canamicina, amicacina e capreomicina é comum. Isolados resistentes à estreptomicina frequentemente são sensíveis a amicacina ou canamicina. Os efeitos adversos da amicacina incluem ototoxicidade (em até 10% dos que a recebem, com disfunção auditiva ocorrendo com mais frequência que a toxicidade vestibular), nefrotoxicidade e neurotoxicidade. A canamicina tem um perfil de efeitos colaterais semelhante, mas acredita-se que as reações adversas sejam menos frequentes e menos graves.

Outros agentes de segunda linha • ***ETIONAMIDA*** A etionamida é um derivado do ácido isonicotínico. Seu mecanismo de ação é por meio da inibição do produto do gene *inhA* proteína transportadora enoil-acil (acp) redutase, que está envolvida na síntese do ácido micólico. A etionamida é bacteriostática contra *M. tuberculosis* metabolicamente ativo e algumas MNTs. Ela é usada no tratamento da TB resistente a fármacos, mas sua utilização é limitada pelas reações gastrintestinais intensas (inclusive dor abdominal, náusea e vômitos), assim como por efeitos colaterais neurológicos centrais e periféricos, hepatite reversível (em cerca de 5% dos que a recebem), reações de hipersensibilidade e hipotireoidismo. A etionamida deve ser tomada com alimento, a fim de reduzir os efeitos gastrintestinais, e com piridoxina (50-100 mg/dia), para limitar os efeitos colaterais neuropáticos.

CICLOSERINA A cicloserina é um análogo do aminoácido D-alanina e impede a síntese da parede celular. Ela inibe a ação de enzimas, inclusive alanina racemase, que estão envolvidas na produção de peptidoglicanos. A cicloserina é ativa contra uma variedade de bactérias, inclusive *M. tuberculosis*. Os mecanismos de resistência micobacteriana não são bem compreendidos, mas a expressão excessiva de alanina racemase pode conferir resistência ao *Mycobacterium smegmatis*. A cicloserina é bem absorvida após administração oral e é amplamente distribuída pelos fluidos corpóreos, inclusive o LCS. A dose utilizada para adultos é de 250 mg, duas ou três vezes por dia. Os efeitos colaterais potenciais sérios incluem convulsões e psicose (com suicídio em alguns casos), neuropatia periférica, cefaleia, sonolência e reações alérgicas. Os níveis do fármaco são monitorados para se conseguir a dose ideal e para reduzir o risco de efeitos adversos, especialmente em pacientes com insuficiência renal. A cicloserina deve ser administrada como DOT somente com cautela e com o suporte de médicos experientes em TB a pacientes com epilepsia, abuso ativo de álcool, insuficiência renal grave ou uma história de depressão ou psicose.

ÁCIDO PARA-AMINOSSALICÍLICO O ácido para-aminossalicílico (PAS, ácido 4-aminossalicílico) é um agente oral usado no tratamento de MDR-TB e XDR-TB. Sua atividade bacteriostática deve-se à inibição da síntese de folato e da captação de ferro. O PAS tem relativamente pouca atividade como um agente anti-TB. Os efeitos adversos podem incluir náusea, vômitos e diarreia em alto grau. Ele pode causar hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. O fármaco deve ser ingerido com alimentos ácidos para melhorar a absorção. Grânulos de PAS com revestimento entérico (4 g, via oral [VO], a cada 8 h) parecem ser mais bem tolerados que outras formulações e produzem níveis sanguíneos terapêuticos mais altos. O PAS tem uma meia-vida curta (1 hora), e 80% da dose são excretadas na urina.

CLOFAZIMINA A clofazimina é um corante riminofenazina lipossolúvel usado principalmente no tratamento da hanseníase em todo o mundo. Atualmente, ela está ganhando popularidade no tratamento de MDR-TB e XDR-TB por causa de seu baixo custo e atividade intracelular e extracelular. Por aumentar espécies reativas do oxigênio e causar desestabilização da membrana, pode promover a morte de microrganismos *M. tuberculosis* persistentes tolerantes a antibióticos. Além da atividade antimicrobiana, o fármaco tem outras propriedades farmacológicas – por exemplo, anti-inflamatórias, pró-oxidantes e imunofarmacológicas. A clofazimina tem uma meia-vida de aproximadamente 70 dias em seres humanos, e concentrações médias em estado constante são conseguidas em cerca de um mês. A ingestão com refeições gordurosas pode melhorar suas taxas baixas e variáveis de absorção (45-62%). Efeitos colaterais comuns incluem intolerância gastrintestinal e coloração laranja a acastanhada reversível da pele, dos fluidos corpóreos e das secreções. O ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com deficiência hepática grave. A clofazimina está sendo estudada como parte de um regime desenvolvido em Bangladesh para encurtamento potencial do curso do tratamento de MDR-TB. Uma metanálise recente sugeriu que a inclusão de clofazimina em um regime de múltiplos fármacos para tratamento de MDR-TB foi associada a um resultado favorável. Análogos mais novos com farmacocinética melhorada e formulações alternativas de clofazimina (lipossômica, nanossuspensão, inalatória) estão sendo estudados.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE MAIS NOVOS

Oxazolidinonas A linezolida é uma oxazolidinona usada principalmente para o tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas resistentes a fármacos. Entretanto, esse agente é ativo *in vitro* contra *M. tuberculosis* e MNTs. Várias séries de casos têm sugerido que a linezolida pode ajudar a eliminar micobactérias de forma relativamente rápida, quando incluída em um regime para tratamento de casos complexos de MDR-TB e XDR-TB. O mecanismo de ação da linezolida é a interrupção da síntese proteica por ligação ao ribossomo bacteriano 50S. A linezolida tem quase 100% de biodisponibilidade oral, com boa penetração em tecidos e fluidos, inclusive no LCS. Resistência clínica à linezolida tem sido relatada, mas o mecanismo é obscuro. Os efeitos adversos podem incluir neuropatia óptica e periférica, pancitopenia e acidose láctica. A linezolida é um inibidor fraco da monoaminoxidase e pode estar associada à síndrome serotonérgica quando administrada concomitantemente com fármacos serotonérgicos (principalmente antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina). Uma metanálise recente mostrou que cerca de 80% dos pacientes com MDR-TB ou XDR-TB podem ser tratados de forma bem-sucedida com regimes anti-TB contendo linezolida; contudo, eventos adversos significativos atribuídos à linezolida foram relatados. Para o tratamento de MDR-TB, a linezolida geralmente é administrada em uma dose de 600 mg (ou menos em alguns casos), uma vez por dia, o que parece ser efetivo. A dose única diária está associada a menos eventos adversos do que a dosagem duas vezes por dia.

PNU 100480 e AZD 5847, versões modificadas de oxazolidinonas e inibidores da síntese proteica, estão sendo submetidos a experimentos de fase 1 e parecem ter uma eficácia maior que a linezolida contra *M. tuberculosis*. Entretanto, os perfis de efeitos adversos desses compostos em comparação com os da linezolida precisam de investigação adicional.

Amoxicilina-clavulanato e carbapenêmicos Os agentes β-lactâmicos são largamente ineficazes para o tratamento de *M. tuberculosis* por causa da resistência conferida por uma β-lactamase classe A hidrolisadora. Como, teoricamente, o clavulanato pode inibir a β-lactamase, amoxicilina-clavulanato tem sido usado no tratamento de MDR-TB; no entanto, ele é um agente comparativamente fraco. Os carbapenêmicos são substratos pobres para as β-lactamases classe A encontradas no *M. tuberculosis*. Em conformidade, meropenem e imipenem têm atividade *in vitro* contra *M. tuberculosis*, e seu uso para tratar MDR-TB e XDR-TB tem sido relatado empiricamente. Não obstante, a necessidade de administrar carbapenêmicos pela via IV e a falta de informações sobre efeitos colaterais dos fármacos em longo prazo têm restringido seu uso somente a certos casos graves.

Diarilquinolinas A bedaquilina (TMC207 ou R207910) é uma nova diarilquinolina com um novo mecanismo de ação: inibição da bomba de prótons trifosfato de adenosina (ATP) sintetase micobacteriana. É bactericida para cepas sensíveis e MDR da *M. tuberculosis*. Resistência tem sido relatada e deve-se a mutações pontuais no gene *atpE* que codifica para a subunidade c da ATP sintetase. Um ensaio clínico controlado randomizado fase 2 em pacientes com MDR-TB demonstrou melhora substancial nas taxas de conversão de cultura em dois meses, bem como redução da resistência adquirida a fármacos similares. Esse fármaco é metabolizado pelo citocromo hepático CYP3A4. A rifampicina baixa os níveis de TCM207 em 50%, e os inibidores da protease também interagem significativamente com esse fármaco. A biodisponibilidade oral de TCM207 parece ser excelente. A dosagem é de 400 mg/dia para as primeiras duas semanas e, depois, 200 mg, três vezes por semana. A meia-vida de eliminação é longa (> 14 dias). Uma dose única desse fármaco pode inibir o crescimento de *M. tuberculosis* por até uma semana, com uma combinação de meia-vida plasmática longa, alto nível de penetração tecidual e meia-vida longa nos tecidos. A bedaquilina adicionada a um regime de fundo melhorou a taxa de conversão de cultura de escarro em dois meses, em estudos multicêntricos randomizados controlados por placebo, e esses resultados levaram à aprovação pela Food and Drug Administration (FDA). Entretanto, em um estudo, foi observada uma taxa de mortalidade mais alta no grupo da bedaquilina que no grupo-controle (11,4% vs. 2,5%); o resultado foi um aviso “caixa preta” da FDA, que também incluiu prolongamento do QT. O Centers for Disease Control and Prevention fez uma recomendação provisória para o uso de bedaquilina por 24 semanas em adultos com MDR-TB pulmonar confirmada em laboratório, quando nenhum outro regime terapêutico efetivo pode ser provido.

Nitroimidazóis Os profármacos delamanida (OPC-67683) e PA 824 são derivados novos nitro-di-hidro-imidazoxazóis que são ativados por nitrorredutases dependentes de flavina específicas do *M. tuberculosis*, cuja atividade antimicobacteriana é atribuível à inibição da biossíntese do ácido micólico. Esses fármacos estão atualmente em ensaios clínicos de fase 2 e mostram potencial para encurtamento da duração do tratamento por sua atividade contra micobactérias não replicantes suscetíveis e resistentes a fármacos. Foi demonstrado, em um experimento clínico multinacional, randomizado, controlado por placebo, que a delamanida melhora significativamente a taxa de conversão de cultura em dois meses. O prolongamento do QT ocorreu com frequência significativamente maior em pacientes tratados com delamanida, mas nenhum evento clinicamente relevante foi relatado.

Diaminas SQ109, um análogo do etambutol com um farmacóforo 1,2-diamina, é a mais promissora das diaminas para tratamento de TB. Ela é ativada por enzimas de citocromo micobacterianas e inibe a síntese da parede celular das micobactérias por um mecanismo desconhecido. Ela tem uma alta capacidade tecidual de ligação de proteínas, com uma meia-vida muito longa (cerca de 61 horas) em seres humanos. Estudos *in vitro* têm demonstrado que SQ109 tem CIM baixa contra cepas de *M. tuberculosis* tanto sensíveis como resistentes, bem como efeito sinérgico quando administrada com isoniazida e rifampicina. O fármaco está em estudo em ensaios clínicos para tratamento de TB.

Pirróis LL3858, um derivado pirrólico, tem entrado em ensaios clínicos que examinam sua utilidade no tratamento de TB sensível a fármacos e resistente a fármacos. Seu mecanismo de ação é desconhecido. Entretanto, como ele é ativo contra cepas de *M. tuberculosis* que são resistentes aos fármacos anti-TB disponíveis, acredita-se que seu alvo difere daqueles de agentes usados atualmente.

MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

Mais de 150 espécies de MNTs já foram identificadas. Somente uma minoria desses microrganismos ambientais, que são encontrados no solo e na água, são patógenos humanos importantes. As MNTs causam doença extensa, principalmente em pessoas com doença pulmonar preexistente ou comprometimento imune, mas também podem causar doença nodular/bronquiectasia em hospedeiros afora isso aparentemente saudáveis. As MNTs também são causas importantes de infecções em situações cirúrgicas. As duas classes principais de MNTs são as de crescimento lento e de crescimento rápido: subculturas das últimas crescem dentro de uma semana. As características de crescimento das MNTs têm implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas. A velocidade de crescimento pode fornecer informações preliminares úteis dentro de um contexto clínico específico, visto que o crescimento dentro de 2-3 semanas é muito mais provável de indicar uma MNT que *M. tuberculosis*. Quando MNTs crescem em culturas, a colonização deve ser distinguida de doença ativa a fim de otimizar o risco e o benefício do tratamento com múltiplos medicamentos. De acordo com as recomendações da American Thoracic Society e da Infectious Diseases Society of America, manifestações clínicas significativas e/ou evidência radiográfica de doença progressiva compatível com MNT, bem como ou resultados de cultura de escarro reprodutíveis, ou uma única cultura positiva, são necessários para o diagnóstico de doença pulmonar por MNTs. O isolamento de MNTs do sangue ou de um sítio extrapulmonar aparentemente infectado, como tecido mole ou osso, geralmente é indicativo de infecção por MNTs disseminada ou local **(Cap. 204)**. O tratamento da doença por MNTs é prolongado e requer múltiplos medicamentos. Os efeitos colaterais dos esquemas empregados são comuns, e a terapia intermitente frequentemente é usada para diminuir esses eventos adversos. Os regimes de tratamento dependem da espécie de MNT, da extensão ou tipo da doença e – em algum grau – dos resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos. A forma bronquiectásica nodular de infecção por MAC geralmente é tratada três vezes por semana, ao passo que a infecção por MAC fibrocavitária ou disseminada é tratada diariamente.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA MNTs ESPECÍFICAS

Complexo *M. avium* Entre as MNTs, os microrganismos MAC geralmente são os que mais causam doença humana. Em hospedeiros imunocompetentes, as espécies MAC são encontradas mais frequentemente em associação a doença pulmonar significativa subjacente, como doença pulmonar obstrutiva crônica ou bronquiectasia. Para pacientes com doença pulmonar por MAC nodular ou bronquiectásica, um regime inicial consistindo em claritromicina ou azitromicina, rifampicina ou rifabutina, e etambutol é dado três vezes por semana. Testes de rotina iniciais para resistência a macrolídeos são recomendados, bem como testes aos seis meses em regimes que falhem (i.e., com culturas persistentemente positivas para MNTs).

Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção disseminada por MAC geralmente é tratada com claritromicina, etambutol e rifabutina. Em pacientes incapazes de tolerar a claritromicina, a azitromicina pode substituí-la. A amicacina e as fluoroquinolonas frequentemente são usadas em esquemas de resgate. O tratamento para infecção disseminada por MAC em pacientes com Aids pode ser pelo resto da vida na ausência de reconstituição imune. Pelo menos 12 meses de terapia para MAC e seis meses de reconstituição imune efetiva podem ser adequados.

M. kansasii *M. kansasii* é a segunda MNT mais comum causadora de doença humana. É também a segunda causa mais comum de doença pulmonar por MNT nos Estados Unidos, onde é relatada mais frequentemente na região sudeste. A infecção por *M. kansasii* pode ser tratada com isoniazida, rifampicina e etambutol; a terapia continua por 12 meses após a conversão da cultura. *M. kansasii* resistente à rifampicina tem sido tratado com claritromicina, sulfametoxazol-trimetoprima e estreptomicina.

Micobactérias de crescimento rápido As micobactérias de crescimento rápido que causam doença humana incluem *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*. O tratamento dessas micobactérias é complexo e deve ser encetado com interveniência de clínicos experientes. É recomendável testar para resistência a macrolídeos. Contudo, em micobactérias de crescimento rápido, um gene induzível *erm* pode conferir resistência a macrolídios *in vivo* a isolados que são sensíveis *in vitro*.

M. marinum *M. marinum* é uma MNT encontrada em água salgada e em água doce, inclusive em piscinas e aquários. É uma causa de infecções localizadas de partes moles, as quais podem necessitar de tratamento cirúrgico. Regimes de combinação incluem claritromicina e ou etambutol ou rifampicina. Outros agentes com atividade contra *M. marinum* são doxiciclina, minociclina e sulfametoxazol-trimetoprima.

FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DE MNTs

Claritromicina A claritromicina é um antibiótico macrolídeo com atividade ampla contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como MNTs. Esse fármaco é ativo contra microrganismos MAC e muitas outras espécies de MNTs, inibindo a síntese proteica por ligação à subunidade ribossômica bacteriana 50S. A resistência de MNTs aos macrolídeos provavelmente é causada por expressão excessiva do gene *ermB*, com metilação consequente do sítio de ligação. A claritromicina é bem absorvida por via oral e se distribui bem nos tecidos. Ela é depurada tanto por via hepática como renal; a dosagem deve ser reduzida na insuficiência renal. A claritromicina é um substrato para o citocromo 3A4 e o inibe, e não deve ser administrada com cisaprida, pimozida ou terfenadina, pois podem ocorrer arritmias cardíacas. Numerosos fármacos interagem com a claritromicina pela via metabólica CYP3A4. A rifampicina baixa os níveis de claritromicina; inversamente, os níveis de rifampicina são aumentados pela claritromicina. Entretanto, a relevância clínica dessa interação não parece ser grande.

Para pacientes com infecção por MAC nodular/bronquiectásica, a dose de claritromicina é de 500 mg, administrados pela manhã e à noite, três vezes por semana. Para o tratamento de infecção por MAC fibrocavitária ou nodular/bronquiectásica grave, uma dose de 500-1.000 mg é administrada diariamente. A infecção disseminada por MAC é tratada com 1.000 mg diariamente. A claritromicina é usada em regimes de combinação que incluem etambutol e uma rifamicina, a fim de evitar o desenvolvimento de resistência a macrolídeos. Os efeitos adversos incluem intolerância gastrintestinal frequente, hepatotoxicidade, cefaleia, erupção cutânea e casos raros de hipoglicemia. A claritromicina é contraindicada durante a gravidez por causa de teratogenia em modelos animais.

Azitromicina A azitromicina é um derivado da eritromicina. Embora seja tecnicamente um azalídeo, e não um macrolídeo, ela funciona de modo semelhante aos macrolídeos, inibindo a síntese proteica por meio de ligação com a subunidade ribossômica 50S. A resistência à azitromicina é quase sempre associada à resistência cruzada completa com claritromicina. A azitromicina é bem absorvida por via oral, com boa penetração tecidual e uma meia-vida longa (em torno de 48 horas). A dose habitual para tratamento de infecção por MAC é de 250 mg diariamente, ou 500 mg, três vezes por semana. A azitromicina é usada em combinação com outros agentes para evitar o desenvolvimento de resistência. Para profilaxia contra infecção disseminada por MAC em indivíduos imunocomprometidos, administra-se uma dose de 1.200 mg, uma vez por semana. Como a azitromicina não é metabolizada pelo citocromo P450, ela interage com poucos fármacos. O ajuste da dose com base na função renal não é necessário.

Cefoxitina A cefoxitina é uma cefalosporina parenteral de segunda geração com atividade contra MNTs de crescimento rápido, particularmente *M. abscessus, M. marinum* e *M. chelonae*. Seu mecanismo de ação contra MNTs é desconhecido, mas pode envolver inativação de enzimas de síntese da parede celular. Doses altas são usadas para tratamento de MNTs: 200 mg/kg, IV, três ou quatro vezes por dia, com uma dose máxima diária de 12 g. A meia-vida da cefoxitina é de cerca de 1 hora, com depuração principalmente renal que requer ajuste na insuficiência renal. Efeitos adversos são incomuns, mas incluem manifestações gastrintestinais, erupção cutânea, eosinofilia, febre e neutropenia.

CONCLUSÃO

O tratamento de infecções micobacterianas requer regimes com múltiplos fármacos, os quais, frequentemente, exercem efeitos colaterais significativos, com potencial de limitar a tolerabilidade. A duração prolongada do tratamento tem melhorado muito os resultados em relação àqueles obtidos em décadas passadas, mas são necessários fármacos que encurtem a duração do tratamento e limitem efeitos e interações farmacológicas adversas.

SEÇÃO 9

DOENÇAS CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

206

Sífilis

Sheila A. Lukehart

DEFINIÇÃO

A sífilis, uma infecção sistêmica crônica causada por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum,* em geral é sexualmente transmissível e se caracteriza por episódios de doença ativa, interrompidos por períodos de latência. Depois de um período de incubação em média de 2 a 6 semanas, aparece uma lesão primária – frequentemente associada a linfadenopatia regional –, que regride sem tratamento. A fase secundária, associada a lesões mucocutâneas disseminadas e linfadenopatia generalizada, é seguida por um período de infecção subclínica durando anos ou décadas. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer no início da infecção e pode ser sintomático ou assintomático. Na era anterior aos antibióticos, cerca de um terço dos pacientes não tratados desenvolvia a fase terciária, caracterizada por lesões destrutivas progressivas, mucocutâneas, musculoesqueléticas ou parenquimatosas; aortite; ou manifestações tardias do SNC.

ETIOLOGIA

As Spirochaetales incluem quatro gêneros que são patogênicos para seres humanos e para uma variedade de outros animais: espécies de *Leptospira*, que causam leptospirose **(Cap. 208)**; espécies de *Borrelia*, que causam febre recorrente e doença de Lyme **(Caps. 209 e 210)**; espécies de *Brachyspira*, que causam infecções intestinais; e espécies de *Treponema*, que causam as doenças conhecidas coletivamente como *treponematoses* **(ver também Cap. 207e)**. As espécies de *Treponema* incluem *T. pallidum,* subespécie *pallidum*, que causa a sífilis venérea; *T. pallidum,* subespécie *pertenue,* que causa a bouba; *T. pallidum,* subespécie *endemicum*, que causa a sífilis endêmica ou bejel; e *T. carateum*, que causa a pinta. Até recentemente, as subespécies eram distinguidas principalmente pelas síndromes clínicas que produziam. Pesquisadores identificaram atualmente assinaturas moleculares que podem diferenciar as três subespécies de *T. pallidum* por métodos independentes de cultura, baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), mas outras assinaturas de sequência cruzam limites de subespécies em certas cepas. Outras espécies de *Treponema* encontradas na boca, na mucosa genital e no trato gastrintestinal de seres humanos têm sido associadas a doenças (p. ex., periodontite), mas seu papel como agentes etiológicos primários é indefinido.

O *T. pallidum,* subespécie *pallidum* (designado daqui em diante como *T. pallidum*), um microrganismo espiralado fino, tem um corpo celular envolvido por uma membrana citoplásmica trilaminar, uma camada delicada de peptidoglicano, que lhe confere alguma rigidez estrutural, e uma membrana externa rica em lipídeos, contendo relativamente poucas proteínas integrais da membrana. Endoflagelos enroscam-se em torno do corpo da célula no espaço periplásmico e são responsáveis pela sua motilidade.

O *T. pallidum* não pode ser cultivado *in vitro*, e pouco se sabia sobre seu metabolismo até que o genoma foi sequenciado em 1998. Essa espiroqueta possui capacidades metabólicas seriamente limitadas, carecendo dos genes necessários para a síntese nova da maioria dos aminoácidos, nucleotídeos e lipídeos. Além disso, o *T. pallidum* não tem os genes que codificam as enzimas do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidante. O microrganismo contém numerosos genes compensadores previstos para codificar transportadores de aminoácidos, carboidratos e lipídeos. Além disso, análises de genomas e outros estudos têm revelado a existência de uma família de genes de 12 membros (*tpr*) que porta semelhanças com antígenos variáveis da membrana externa de outras espiroquetas. Um membro, TprK, tem regiões variáveis discretas que sofrem variação antigênica durante a infecção, fornecendo um mecanismo para evasão imune.

O único hospedeiro natural conhecido para *T. pallidum* é o ser humano. O *T. pallidum* pode infectar muitos mamíferos, mas somente seres humanos, macacos mais evoluídos e poucos animais de laboratório desenvolvem lesões sifilíticas regularmente. Coelhos são usados para propagar cepas virulentas de *T. pallidum* e servem como o modelo animal que reflete melhor a doença humana e sua imunopatologia.

TRANSMISSÃO E EPIDEMIOLOGIA

Quase todos os casos de sífilis são adquiridos por contato sexual com lesões infecciosas (i.e., cancro, placa mucosa, erupção cutânea ou condilomas planos; **ver Fig.**

25e.20). Modos de transmissão menos comuns incluem contato pessoal não sexual, infecção intrauterina, transfusão de sangue e transplante de órgão.

SÍFILIS NOS ESTADOS UNIDOS

Com o advento da penicilinoterapia, o número total de casos de sífilis notificados anualmente nos Estados Unidos declinou de modo significante para um número baixo de 31.575 casos em 2000 – uma diminuição de 95% em relação a 1943 –, com < 6 mil casos notificados de sífilis infecciosa primária e secundária (os últimos representando um indicador melhor de atividade da doença que o total de casos de sífilis). Desde 2000, o número de casos de sífilis primária e secundária mais do que duplicou, com mais de 14 mil casos notificados em 2012 **(Fig. 206.1)**. Aproximadamente 70% desses casos foram em homens que fazem sexo com homens (HSH), 20-70% deles coinfectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (dependendo da localização geográfica). O número de casos primários e secundários entre mulheres nos Estados Unidos aumentou de 2004 para 2008, mas, desde então, vem diminuindo, em conjunto com um declínio na sífilis congênita. A vigilância do número de casos novos de sífilis primária e secundária revelou ciclos múltiplos de 7-10 anos, o que pode ser atribuído à imunidade de rebanho em populações de risco, mudança de comportamentos sexuais e modificações nos esforços de controle.

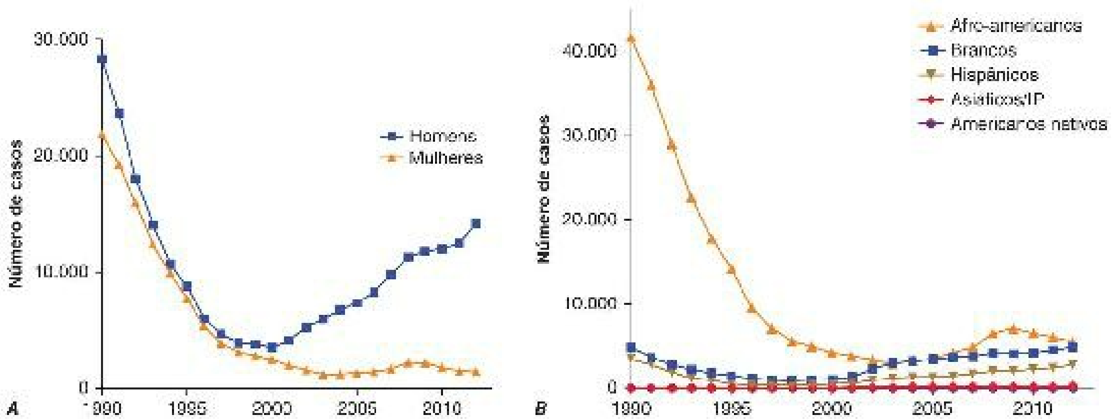

FIGURA 206.1 Sífilis primária e secundária nos Estados Unidos, de 1990-2012, por sexo (***A***) e por raça ou etnia (***B***) . *(Dados do Centers for Disease Control and Prevention.)* IP, Ilhéus do Pacífico.

As populações com maior risco de adquirir sífilis têm mudado com o tempo, com surtos entre HSH da era pré-HIV no fim dos anos 1970 e início dos anos 1980, bem como no presente. Especula-se que os aumentos recentes da sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis em HSH podem ser devidos ao sexo sem proteção entre pessoas que são concordantes quanto ao HIV e à desinibição causada por terapias antirretrovirais altamente efetivas. A epidemia de sífilis, que teve um pico em 1990, afetou predominantemente homens e mulheres heterossexuais afro-americanos, e ocorreu largamente em áreas urbanas, onde a sífilis infecciosa foi correlacionada com a troca de sexo por *crack*. A taxa de sífilis primária e secundária entre afro-americanos quase dobrou entre 2003 e 2009, permanece mais elevada que as taxas para outros grupos raciais/étnicos, mas, desde então, tem declinado um pouco **(Fig. 206.1)**.

A incidência de sífilis congênita é aproximadamente paralela à da sífilis infecciosa em mulheres. Em 2011, 360 casos em lactentes < 1 ano de idade foram notificados, com um declínio de 20% desde 2008. A definição de caso para sífilis congênita foi ampliada em 1989 e agora inclui todos os lactentes nascidos vivos e natimortos paridos por mulheres com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente.

Um terço a metade dos indivíduos citados como contatos sexuais de pessoas com sífilis infecciosa torna-se infectado. Muitos já terão desenvolvido manifestações de sífilis quando vistos pela primeira vez, e cerca de 30% dos contatos assintomáticos examinados dentro de 30 dias da exposição realmente têm infecção em incubação e, mais tarde, desenvolverão a sífilis infecciosa se não forem tratados. Assim, a identificação e o tratamento de todos os contatos sexuais recentemente expostos continuam a ser aspectos importantes do controle da sífilis.

SÍFILIS GLOBAL

A sífilis continua sendo um problema de saúde globalmente significativo; o número de novas infecções é estimado em quase 11 milhões por ano. As regiões que são mais afetadas incluem África Subsaariana, América do Sul, China e Sudeste Asiático. Durante a última década, a taxa de incidência na China aumentou em aproximadamente oito vezes, e taxas mais altas de sífilis infecciosa têm sido relatadas entre HSH em muitos países da Europa. Mundialmente, estima-se que haja 1,4 milhão de casos de sífilis entre mulheres grávidas, com 500 mil desfechos adversos da gestação anualmente (p. ex., natimortos, morte neonatal e fetal precoce, prematuridade/baixo peso ao nascer e infecção em recém-nascidos). As taxas de sífilis congênita na China são cerca de 150 casos por 100 mil nascidos vivos.

CURSO NATURAL E PATOGÊNESE DA SÍFILIS NÃO TRATADA

O *T. pallidum* penetra rapidamente nas membranas mucosas intactas ou abrasões microscópicas na pele e, dentro de poucas horas, invade os linfáticos e o sangue para produzir infecção sistêmica e focos metastáticos muito antes do aparecimento de uma lesão primária. O sangue de um paciente com sífilis em incubação ou fase precoce é contagioso. Estima-se que o tempo de geração de *T. pallidum* durante a doença ativa precoce seja de aproximadamente 30 horas, e o período de incubação da sífilis é inversamente proporcional ao número de microrganismos inoculados. A dose infecciosa de 50% para inoculação intradérmica em seres humanos tem sido calculada em 57 microrganismos, e a concentração de treponemas geralmente atinge 10^7/g de tecido antes que apareça uma lesão clínica. O período mediano de incubação em seres humanos (cerca de 21 dias) sugere um inóculo médio de 500-1.000 microrganismos infecciosos para a doença naturalmente adquirida; o período de incubação raramente ultrapassa seis semanas.

A lesão primária aparece no local da inoculação, geralmente persiste por 4-6 semanas e depois cicatriza espontaneamente. O exame histopatológico mostra infiltração perivascular, principalmente por linfócitos T CD4+ e CD8+, plasmócitos e macrófagos, com proliferação endotelial capilar e obliteração subsequente de pequenos vasos sanguíneos. A infiltração celular exibe um perfil de citocinas do tipo T_H1, consistente com a ativação de macrófagos. A fagocitose de microrganismos opsonizados pelos macrófagos ativados finalmente causa sua destruição, resultando na resolução espontânea do cancro.

As manifestações generalizadas parenquimatosas, constitucionais e mucocutâneas da sífilis secundária geralmente aparecem em torno de 6-8 semanas depois que o cancro cicatriza, embora manifestações primárias e secundárias possam se superpor. Em contraste, alguns pacientes podem entrar na fase latente sem que as lesões secundárias jamais sejam reconhecidas. Os aspectos histopatológicos das lesões de pele maculopapulosas secundárias compreendem hiperceratose da epiderme, proliferação capilar com tumefação endotelial no cório superficial, papilas dérmicas com transmigração de leucócitos polimorfonucleares e – no cório mais profundo – infiltração perivascular por linfócitos T CD8+, CD4+, macrófagos e plasmócitos. Os treponemas são encontrados em muitos tecidos, inclusive no humor aquoso do olho e no líquido cerebrospinal (LCS). O *T. pallidum* invade o SNC durante as primeiras semanas ou meses de infecção, e anormalidades do SNC são detectadas em até 40% dos pacientes durante a fase secundária. Hepatite clínica e glomerulonefrite induzida por complexos imunes são manifestações relativamente raras, mas reconhecidas, da sífilis secundária; as provas de função hepática podem apresentar resultados anormais em até um quarto dos pacientes com sífilis precoce. Linfadenopatia indolor generalizada é observada em 85% dos pacientes com sífilis secundária. O aparecimento paradoxal de manifestações secundárias, apesar de altos títulos de anticorpos a *T. pallidum* (inclusive anticorpo imobilizador), pode resultar de evasão imune devido a variação antigênica ou a mudanças em expressão de antígenos de superfície. As lesões secundárias geralmente regridem dentro de 2-6 semanas, e a infecção entra na fase latente, que só é detectável por testes sorológicos. Na era pré-antibióticos, até 25% dos pacientes não tratados experimentavam pelo menos uma recaída mucocutânea generalizada ou localizada, geralmente durante o primeiro ano. Portanto, a identificação e o exame dos contatos sexuais são mais importantes para pacientes de sífilis com duração < 1 ano.

Conforme declarado anteriormente, cerca de um terço dos pacientes com sífilis latente não tratada desenvolviam doença terciária clinicamente aparente na era pré-antibióticos, quando os tipos mais comuns de doença terciária eram a goma (uma lesão granulomatosa geralmente benigna); a sífilis cardiovascular (geralmente envolvendo os *vasa vasorum* da aorta ascendente e resultando em aneurisma); e a neurossífilis sintomática tardia (*tabes dorsalis* e paresia). Nos países ocidentais, atualmente, o tratamento específico para sífilis precoce e latente e a terapia coincidente (i.e., terapia com antibióticos utilizados para outras condições, mas ativos contra treponemas) têm quase eliminado a sífilis terciária. Contudo, o envolvimento assintomático do SNC ainda é demonstrável em até 40% das pessoas com sífilis precoce e em 25% dos pacientes com sífilis latente tardia, e casos de paresia geral e *tabes dorsalis* estão sendo relatados na China. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença terciária são desconhecidos.

A evolução da sífilis não tratada foi estudada retrospectivamente em um grupo de quase 2 mil pacientes com doença primária ou secundária diagnosticada clinicamente (o Estudo Oslo, 1891-1951) e foi avaliada de modo prospectivo em 431 homens afro-americanos com sífilis latente soropositiva de ≥ 3 anos de duração (o notório Estudo Tuskegee, 1932-1972). No Estudo Oslo, 24% dos pacientes desenvolveram lesões secundárias recidivantes dentro de quatro anos, e 28% finalmente desenvolveram uma ou mais manifestações de sífilis terciária. Sífilis cardiovascular, inclusive aortite, foi detectada em 10% dos pacientes; 7% dos pacientes desenvolveram neurossífilis sintomática, e 16% apresentaram gomas sifilíticas terciárias benignas. A sífilis foi a causa primária de óbito em 15% dos homens e 8% das mulheres. A sífilis cardiovascular foi documentada em 35% dos homens e 22% das mulheres que terminaram indo à necropsia. Em geral, complicações tardias sérias foram quase duas vezes mais comuns entre homens que entre mulheres.

O Estudo Tuskegee mostrou que a taxa de mortalidade entre homens afro-americanos com sífilis não tratados (25-50 anos de idade) foi 17% mais alta que a taxa entre sujeitos não infectados, e que 30% de todas as mortes foram atribuíveis à sífilis cardiovascular ou, em menor grau, à sífilis do SNC. Evidência anatômica de aortite foi encontrada em 40-60% dos indivíduos com sífilis autopsiados (vs. 15% de sujeitos-controle), ao passo que sífilis do SNC foi achada em apenas 4%. As taxas de hipertensão também foram mais altas entre os sujeitos infectados. As questões éticas finalmente suscitadas por esse estudo, começado na era pré-antibióticos, mas continuado até o início dos anos 1970, tiveram uma grande influência sobre o desenvolvimento das diretrizes atuais para experimentação médica em seres humanos, e a história do estudo ainda pode contribuir para a relutância de alguns afro-americanos a participarem como sujeitos em pesquisas clínicas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sífilis primária O cancro primário típico geralmente começa como uma pápula indolor isolada, a qual rapidamente se torna erodida e fica endurecida, com uma consistência cartilaginosa característica à palpação da borda e da base da úlcera. Lesões primárias múltiplas são vistas em uma minoria de pacientes. Em homens heterossexuais, o cancro geralmente está localizado no pênis **(Fig. 206.2; ver também Fig. 25e.17)**, enquanto, em HSH, ele pode ser encontrado no canal anal ou reto, na boca ou na genitália externa. Sexo oral tem sido identificado como a fonte de infecção em alguns HSH. Em mulheres, os locais primários comuns são o colo uterino e os grandes e pequenos lábios. Consequentemente, a sífilis primária passa despercebida mais frequentemente em mulheres e homens homossexuais do que em homens heterossexuais.

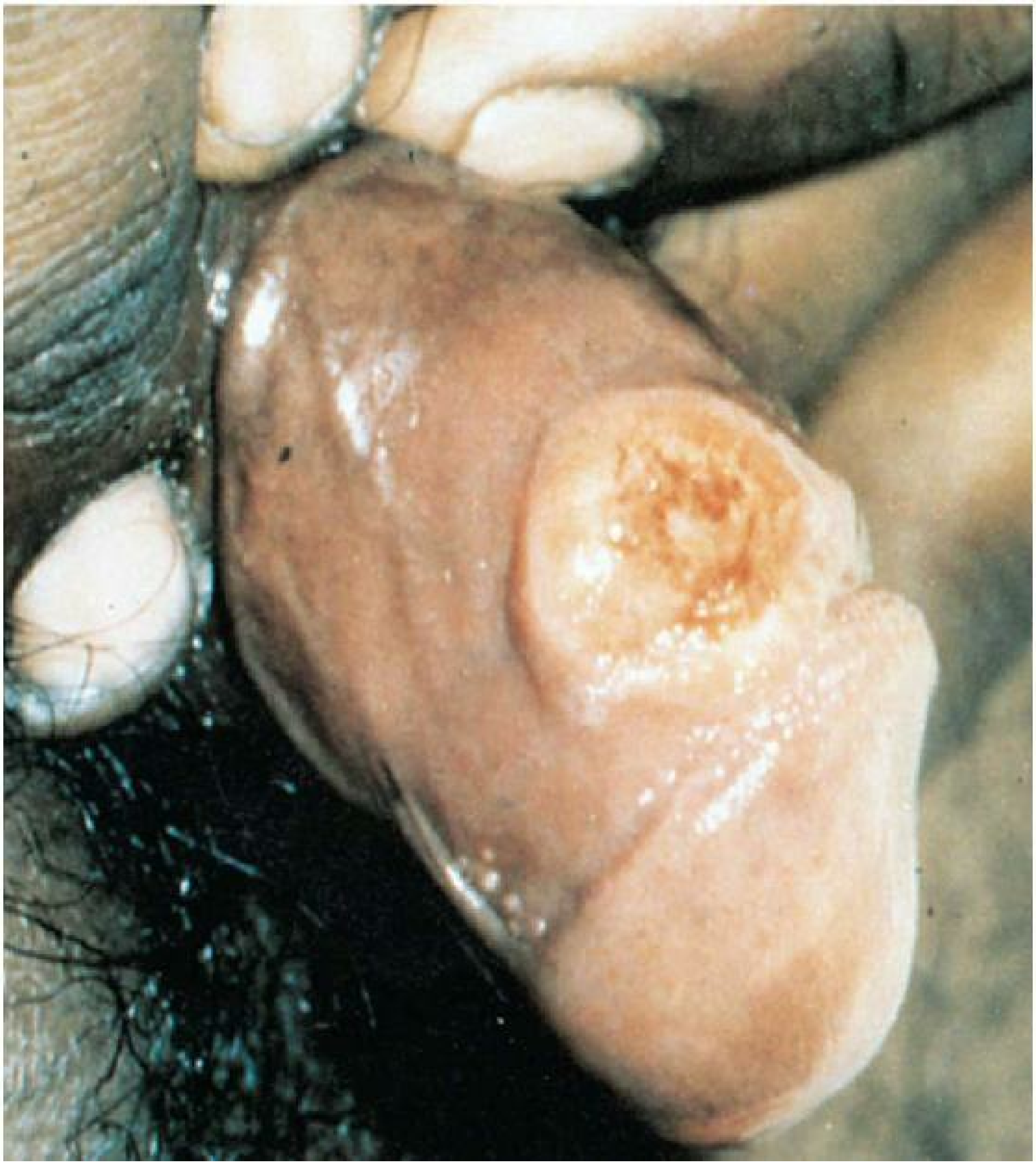

FIGURA 206.2 **Sífilis primária** com cancro não doloroso e firme.

Lesões primárias atípicas são comuns. O aspecto clínico depende do número de treponemas inoculados e do estado imunológico do paciente. Um grande inóculo produz uma lesão ulcerativa positiva em campo escuro em voluntários não imunes, mas pode produzir uma pápula pequena negativa em campo escuro, uma infecção latente assintomática, mas soropositiva, ou nenhuma resposta em alguns indivíduos com história de sífilis. Um inóculo pequeno pode produzir apenas uma lesão papulosa, mesmo em indivíduos não imunes. Portanto, a sífilis deve ser considerada mesmo na avaliação de lesões genitais triviais ou atípicas, com campo escuro negativo. As lesões genitais que devem ser diferenciadas mais comumente daquelas da sífilis primária incluem aquelas causadas por infecção pelo herpes-vírus simples **(Cap. 216)**, cancroide **(Cap. 182)**, lesão traumática e donovanose **(Cap. 198e)**. Linfadenopatia regional (geralmente inguinal) acompanha a lesão sifilítica primária, aparecendo dentro de uma semana do início da lesão. Os gânglios são firmes, não supurativos e indolores. A linfadenopatia inguinal é bilateral e pode ocorrer com cancros anais, bem como da genitália externa. O cancro geralmente cicatriza dentro de 4-6 semanas (variação de 2-12 semanas), mas a linfadenopatia pode persistir por meses.

Sífilis secundária As manifestações proteiformes da fase secundária geralmente incluem lesões mucocutâneas e linfadenopatia indolor generalizada. O cancro primário em cicatrização pode ainda estar presente em cerca de 15% dos casos, e as fases podem se superpor mais frequentemente em pessoas com infecção concomitante por HIV. A erupção cutânea consiste em sifílides maculosas, papulosas, papuloescamosas e, ocasionalmente, pustulosas; frequentemente mais de uma forma está presente ao mesmo tempo. A erupção pode ser muito sutil, e 25% dos pacientes com um exantema discernível podem não ter percebido que têm manifestações dermatológicas. As lesões iniciais são máculas discretas, de um vermelho pálido ou róseas, não pruriginosas, que são distribuídas largamente e com frequência envolvem as áreas palmoplantares **(Fig. 206.3; ver também Figs. 25e.18 e 25e.19)**. Raramente, lesões necróticas graves (*lues maligna*) podem aparecer; elas são relatadas mais comumente em indivíduos infectados com HIV. Envolvimento dos folículos pilosos pode resultar em áreas de alopecia do couro cabeludo, sobrancelhas ou barba em até 5% dos casos.

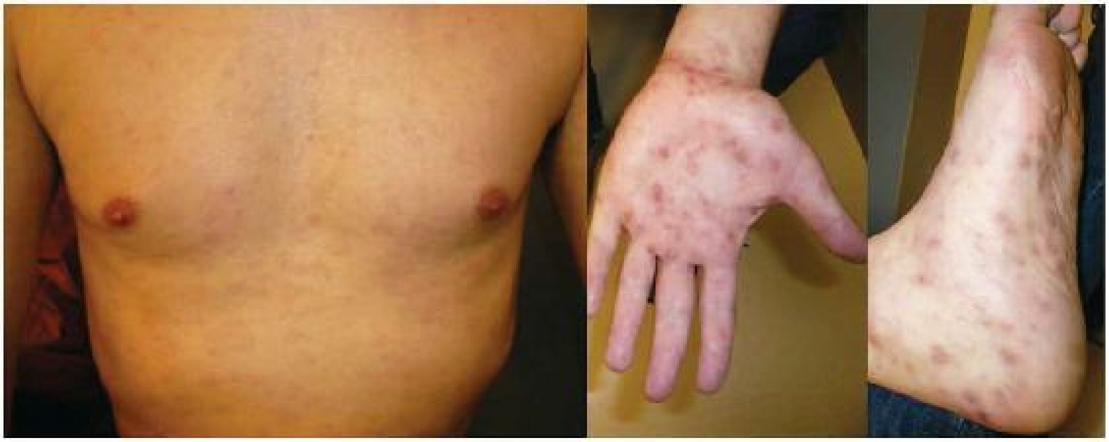

FIGURA 206.3 Sífilis secundária. ***À esquerda:*** erupção maculopapulosa no tronco. ***Meio:*** pápulas nas palmas das mãos. ***À direita:*** pápulas nas plantas dos pés. *(Cortesia de Jill McKenzie e Christina Marra.)*

Em áreas quentes, úmidas, intertriginosas (geralmente a região perianal, vulva e bolsa escrotal), as pápulas podem aumentar e produzir lesões largas, úmidas, róseas ou cinza-esbranquiçadas, altamente infecciosas (*condilomas planos*; **ver Fig. 25e.20**) em 10% dos pacientes com sífilis secundária. Erosões mucosas superficiais (*placas mucosas*) ocorrem em 10-15% dos pacientes e geralmente envolvem a mucosa oral ou genital **(ver Fig. 25e.21)**. A placa mucosa típica é uma erosão cinza-prateada rodeada por uma periferia vermelha.

Os sinais e sintomas constitucionais que podem acompanhar ou preceder a sífilis secundária compreendem dor de garganta (15-30%), febre (5-8%), perda de peso (2-20%), mal-estar geral (25%), anorexia (2-10%), cefaleia (10%) e meningismo (5%). *Meningite aguda* ocorre em apenas 1-2% dos casos, mas as células e as concentrações de proteína no LCS estão aumentadas em até 40% dos pacientes, e microrganismos *T. pallidum* viáveis têm sido recuperados do LCS durante sífilis primária e secundária em 30% dos casos; o último achado está frequentemente, mas nem sempre, associado a outras anormalidades do LCS.

Complicações menos comuns da sífilis secundária incluem hepatite, nefropatia, envolvimento gastrintestinal (gastrite hipertrófica, áreas de proctite ou uma massa retossigmoide), artrite e periosteíte. Achados oculares associados a sífilis secundária incluem anormalidades pupilares e neurite óptica, bem como a clássica irite ou uveíte. O diagnóstico de sífilis secundária frequentemente é considerado em pacientes afetados somente depois que eles deixam de responder à terapia com esteroides. Uveíte anterior tem sido relatada em 5-10% dos pacientes com sífilis secundária, e *T. pallidum* tem sido demonstrado no humor aquoso deles. Envolvimento hepático é comum na sífilis; embora geralmente assintomáticos, até 25% dos pacientes podem ter provas de função hepática anormais. Hepatite sifilítica franca pode ser vista. O envolvimento renal geralmente resulta da deposição de complexos imunes e produz proteinúria associada à síndrome nefrótica aguda. Do mesmo modo que as da sífilis primária, as manifestações da fase secundária resolvem espontaneamente, geralmente dentro de 1-6 meses.

Sífilis latente Testes sorológicos para sífilis positivos, juntamente com um exame de LCS normal e ausência de manifestações clínicas de sífilis, indicam um diagnóstico de sífilis latente em uma pessoa não tratada. O diagnóstico frequentemente é suspeitado com base em uma história de lesões primárias ou secundárias, uma história de exposição à sífilis ou o parto de um lactente com sífilis congênita. Um teste sorológico negativo anterior ou uma história de lesões ou exposição pode ajudar a estabelecer a duração de infecção latente, que é um fator importante na seleção da terapia apropriada. A sífilis *latente precoce* limita-se ao primeiro ano após a infecção, ao passo que sífilis *latente tardia* é definida como aquela com ≥ 1 ano de duração (ou de duração desconhecida). O *T. pallidum* ainda pode se disseminar pela corrente sanguínea intermitentemente durante a fase latente, e mulheres grávidas com sífilis latente podem infectar o feto no útero. Além disso, a sífilis tem sido transmitida por meio de transfusão de sangue ou doação de órgão de pacientes com sífilis latente. Pensava-se previamente que a sífilis latente tardia não tratada tinha três desfechos possíveis: (1) infecção persistente pelo resto da vida; (2) desenvolvimento de sífilis tardia; ou (3) cura espontânea, com reversão de testes sorológicos para negativos. É aparente atualmente, contudo, que os testes de anticorpos para treponema mais sensíveis raramente, ou nunca, tornam-se negativos sem tratamento. Embora a progressão para sífilis tardia clinicamente evidente seja muito rara hoje, a ocorrência de cura espontânea é duvidosa.

Envolvimento do SNC Tradicionalmente, a neurossífilis tem sido considerada uma manifestação tardia de sífilis, mas esse ponto de vista é impreciso. A sífilis do SNC representa um contínuo abrangendo a invasão inicial (geralmente dentro das primeiras semanas ou meses de infecção), meses a anos de envolvimento assintomático e, em alguns casos, desenvolvimento de manifestações neurológicas precoces ou tardias.

NEUROSSÍFILIS ASSINTOMÁTICA O diagnóstico de neurossífilis assintomática é feito em pacientes que não têm sintomas e sinais neurológicos, mas que têm anormalidades do LCS, inclusive pleocitose mononuclear, concentrações aumentadas de proteína ou reatividade do LCS no teste do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Anormalidades do LCS são demonstradas em até 40% dos casos de sífilis primária ou secundária e em 25% dos casos de sífilis latente. O *T. pallidum* tem sido recuperado por inoculação em coelhos de LCS de até 30% de pacientes com sífilis primária ou secundária, mas menos frequentemente por inoculação do LCS de pacientes com sífilis latente. A presença de *T. pallidum* no LCS frequentemente está associada a outras anormalidades liquóricas, mas microrganismos podem ser recuperados de pacientes com LCS afora isso normal. Embora as implicações prognósticas desses achados na sífilis precoce sejam incertas, pode ser apropriado concluir que mesmo pacientes com sífilis precoce que têm tais achados realmente tenham neurossífilis assintomática e devem ser tratados para neurossífilis; tal tratamento é particularmente importante em pacientes com infecção concomitante por HIV. Antes do advento da penicilina, o risco de desenvolvimento de neurossífilis clínica em pessoas assintomáticas não tratadas era grosseiramente proporcional à intensidade das alterações no LCS, com a probabilidade geral cumulativa de progressão para neurossífilis clínica de cerca de 20% nos primeiros 10 anos, mas aumentando com o tempo. A maioria dos especialistas concorda que a neurossífilis é mais comum em pessoas infectadas com HIV, ao passo que pacientes imunocompetentes com sífilis latente não tratada e LCS normal provavelmente correm um risco muito baixo de neurossífilis subsequente. Em vários estudos recentes, a neurossífilis foi associada a um título de reagina plasmática rápida (RPR) de ≥ 1:32, independentemente da fase clínica ou do estado de infecção para HIV.

NEUROSSÍFILIS SINTOMÁTICA As principais categorias clínicas de neurossífilis sintomática compreendem sífilis meníngea, meningovascular e parenquimatosa. A última categoria inclui paresia geral e *tabes dorsalis*. O início dos sintomas geralmente ocorre < 1 ano após a infecção para sífilis meníngea, até 10 anos após a infecção para sífilis meningovascular, aos 20 anos, aproximadamente, para paresia geral, e aos 25-30 anos para *tabes dorsalis*. A neurossífilis é sintomática mais frequentemente em pacientes que estão coinfectados com HIV, particularmente no cenário de contagem baixa de linfócitos T CD4+. Além disso, evidências recentes sugerem que a infecção sifilítica piora a deficiência cognitiva vista em pessoas infectadas por HIV e que esse efeito persiste mesmo depois do tratamento para sífilis.

A *sífilis meníngea* pode se apresentar como cefaleia, náusea, vômitos, rigidez de nuca, envolvimento de nervo craniano, convulsões e alterações do estado mental. Essa condição pode ser concomitante ou pode ser subsequente à fase secundária. Os pacientes que se apresentam com uveíte, irite ou perda auditiva frequentemente têm sífilis meníngea, mas esses achados clínicos também podem ser vistos em pacientes com LCS normal.

A *sífilis meningovascular* reflete meningite junto com vasculite inflamatória de pequenos, médios ou grandes vasos. A apresentação mais comum é uma síndrome de acidente vascular encefálico envolvendo a artéria cerebral média de um adulto relativamente jovem. Entretanto, ao contrário da síndrome usual de acidente vascular encefálico trombótico ou embólico, de início súbito, a sífilis meningovascular frequentemente se manifesta depois de um pródromo encefálico subagudo (com cefaleias, vertigem, insônia e anormalidades psicológicas), que é seguido por uma síndrome vascular gradualmente progressiva.

As manifestações de *paresia geral* refletem lesão parenquimatosa disseminada tardia e incluem anormalidades correspondentes ao mnemônico *paresia*: *p*ersonalidade, *a*feto, *r*eflexos (hiperativos), olho (em inglês *e*ye [p. ex., pupilas de Argyll Robertson]), *s*ensório (ilusões, delírios, alucinações), *i*ntelecto (uma diminuição da memória recente e na capacidade para orientação, cálculos, julgamento e percepção) e fala (*speech* em inglês). *Tabes dorsalis* é uma manifestação tardia da sífilis que se apresenta como sintomas e sinais de desmielinização das colunas posteriores, raízes dorsais e gânglios da raiz dorsal. Os sintomas incluem marcha atáxica de base alargada e pé equino; parestesia; transtornos vesicais; impotência; arreflexia; e perda das sensações proprioceptivas, dolorosas profundas e térmicas. Degeneração trófica de articulações (juntas de Charcot) e ulceração perfurante dos pés pode resultar da perda de sensação dolorosa. A pupila de Argyll Robertson, pequena, irregular, um aspecto tanto da *tabes dorsalis* como da paresia, reage à acomodação, mas não à luz. *Atrofia óptica* também ocorre frequentemente em associação à *tabes*.

Outras manifestações de sífilis tardia A doença inflamatória lentamente progressiva que leva à doença terciária começa cedo durante a infecção, embora essas manifestações possam não se tornar clinicamente aparentes por anos ou décadas. A aortite sifilítica precoce torna-se evidente pouco depois que as lesões secundárias regridem, e os treponemas que desencadeiam o desenvolvimento de gomas podem ter alcançado o tecido anos mais cedo.

SÍFILIS CARDIOVASCULAR As manifestações cardiovasculares, que geralmente aparecem 10-40 anos depois da infecção, são atribuíveis à endarterite obliterante dos *vasa vasorum*, que fornecem o suprimento sanguíneo aos grandes vasos. DNA de *T. pallidum* tem sido detectado por PCR no tecido aórtico. O envolvimento cardiovascular resulta em aortite não complicada, insuficiência aórtica, aneurisma sacular (geralmente da aorta ascendente) ou estenose dos óstios coronarianos. Na era pré-antibióticos, complicações cardiovasculares sintomáticas se desenvolviam em cerca de 10% das pessoas com sífilis tardia não tratada. Atualmente, essa forma de sífilis tardia raramente é vista no mundo desenvolvido. A calcificação linear da aorta ascendente em radiografias do tórax é sugestiva de aortite sifilítica assintomática, pois a arteriosclerose raramente produz esse sinal. Somente 1 em 10 aneurismas aórticos de origem sifilítica envolve a aorta abdominal.

SÍFILIS BENIGNA TARDIA (GOMA) As gomas geralmente são lesões solitárias, variando de microscópicas a vários centímetros de diâmetro. O exame histológico mostra uma inflamação granulomatosa, com uma área central de necrose devido à endarterite obliterante. Embora raramente detectado por microscopia, o *T. pallidum* tem sido detectado por PCR ou recuperado dessas lesões, e o tratamento com penicilina resulta em regressão rápida, confirmando o estímulo dos treponemas para a inflamação. Sítios comuns compreendem a pele e o sistema esquelético; contudo qualquer órgão (inclusive o cérebro) pode ser envolvido. As gomas da pele produzem lesões nodulares ou ulcerativas endurecidas, indolentes, indolores, que podem se assemelhar a outras condições granulomatosas crônicas, inclusive tuberculose, sarcoidose, hanseníase e infecções fúngicas profundas. As gomas esqueléticas envolvem mais frequentemente os ossos longos, embora qualquer osso possa ser afetado. Gomas respiratórias superiores podem levar à perfuração do septo nasal ou do palato.

Sífilis congênita A transmissão de *T. pallidum* através da placenta de uma mulher sifilítica para seu feto pode ocorrer em qualquer estágio da gravidez, mas o dano fetal geralmente não ocorre até depois do quarto mês de gestação, quando a competência imunológica fetal começa a se desenvolver. Esse posicionamento no tempo sugere que a patogênese da sífilis congênita, de modo semelhante à sífilis do adulto, depende da resposta imune do hospedeiro em vez de um efeito tóxico direto do *T. pallidum*. O risco de infecção fetal durante sífilis materna precoce não tratada é de aproximadamente 75-95%, diminuindo para cerca de 35% na sífilis materna com > 2 anos de duração. O tratamento adequado da mulher antes da 16ª semana de gravidez deve prevenir o dano fetal, e o tratamento antes do terceiro trimestre deve tratar adequadamente o feto infectado. A infecção materna não tratada pode resultar em uma taxa de perda fetal de até 40% (com a natimortalidade mais comum que o aborto, por causa do início tardio da patologia fetal), prematuridade, morte neonatal ou sífilis congênita não fatal. Entre os lactentes nascidos vivos, somente a sífilis congênita fulminante é clinicamente aparente ao nascimento, e esses bebês têm um prognóstico muito ruim. O problema clínico mais comum é o de um neonato aparentemente sadio, nascido de uma mãe com um teste sorológico positivo.

Os testes sorológicos de rotina no começo da gravidez são considerados custo-efetivos em praticamente todas as populações, mesmo em áreas com uma baixa prevalência pré-natal de sífilis. Testes de baixa tecnologia para a ponta do atendimento foram desenvolvidos e estão sendo implantados largamente para facilitar os exames pré-natais em situações de pobreza de recursos. Um estudo recente demonstrou o alto custo-efetividade da utilização desses testes para triagem (com tratamento subsequente) na África Subsaariana. Os desfechos adversos foram reduzidos, com 64 mil natimortos a menos, 25 mil óbitos neonatais a menos e até 25 mil nascidos vivos com sífilis a menos. A intervenção permaneceria custo-efetiva mesmo que a prevalência sorológica atual de sífilis em mulheres gestantes caísse dos 3,1% atuais para 0,4%. Onde a prevalência de sífilis é alta ou quando a paciente está em alto risco de reinfecção, os testes sorológicos devem ser repetidos no terceiro trimestre e no parto. A sífilis congênita neonatal deve ser diferenciada de outras infecções congênitas generalizadas, inclusive rubéola, infecção pelo citomegalovírus ou herpes-vírus simples e toxoplasmose, assim como da eritroblastose fetal.

As manifestações de sífilis congênita compreendem (1) manifestações precoces, que aparecem dentro dos primeiros 2 anos de vida (frequentemente às 2-10 semanas de idade), são infecciosas e se assemelham às manifestações da sífilis secundária no adulto; (2) manifestações tardias, que aparecem depois de dois anos e são não infecciosas e (3) estigmas residuais. As manifestações mais precoces da sífilis congênita incluem rinite (23%); lesões mucocutâneas (35-41%); alterações ósseas (61%), inclusive osteocondrite, osteíte e periosteíte, detectáveis por exame radiográfico de ossos longos; hepatoesplenomegalia (50%); linfadenopatia (32%); anemia (34%); icterícia (30%); trombocitopenia e leucocitose. A invasão do SNC por *T. pallidum* é detectável em 22% dos neonatos infectados. A morte neonatal geralmente se deve à hemorragia pulmonar, infecção bacteriana secundária ou hepatite grave.

A sífilis congênita tardia (não tratada depois de 2 anos de idade) é subclínica em 60% dos casos; o espectro clínico dos casos restantes pode incluir ceratite intersticial (que ocorre entre 5 e 25 anos de idade), surdez do oitavo nervo e artropatia recorrente.

Efusões bilaterais dos joelhos são conhecidas como *juntas de Clutton*. Neurossífilis estava presente em cerca de um quarto dos pacientes não tratados com sífilis congênita tardia na era pré-antibióticos. A periosteíte gomosa ocorre aos 5-20 anos de idade e, como na sífilis endêmica não venérea, tende a causar lesões destrutivas do palato e septo nasal.

Os estigmas clássicos incluem *dentes de Hutchinson* (incisivos centrais superiores com chanfradura central, largamente espaçados, em forma de estacas), molares em amora (molares do sexto ano com cúspides múltiplas, mal desenvolvidas), nariz em sela e canelas em sabre.

EXAMES LABORATORIAIS

Demonstração do microrganismo O *T. pallidum* não pode ser detectado por cultura. Historicamente, a microscopia de campo escuro e a coloração por imunofluorescência de anticorpos têm sido usadas para identificar essa espiroqueta em amostras de lesões úmidas, como cancros ou condilomas planos, mas esses testes são raramente disponíveis fora dos laboratórios de pesquisa. Testes de PCR sensíveis e específicos foram desenvolvidos, mas não estão disponíveis comercialmente, embora muitos laboratórios realizem testes de PCR validados internamente.

O *T. pallidum* pode ser encontrado nos tecidos com colorações de prata apropriadas, mas tais resultados devem ser interpretados com cautela, porque artefatos semelhantes ao *T. pallidum* são vistos com frequência. Os treponemas nos tecidos podem ser demonstrados mais confiavelmente em laboratórios de pesquisa por PCR, ou por imunofluorescência ou métodos histoquímicos, usando-se anticorpos específicos monoclonais ou policlonais ao *T. pallidum*.

Testes sorológicos para sífilis Há dois tipos de testes sorológicos para sífilis: não treponêmicos e treponêmicos. Ambos são reativos em pessoas com qualquer infecção por treponemas, inclusive bouba, pinta e sífilis endêmica.

Os testes de anticorpos não treponêmicos mais amplamente usados para sífilis são os testes RPR e VDRL, que dosam IgG e IgM direcionadas contra um complexo antigênico cardiolipina-lecitina-colesterol. O teste RPR é mais fácil de realizar e usa soro ou plasma não aquecido; ele é o teste de escolha para diagnóstico sorológico rápido em uma situação clínica. O teste VDRL permanece o padrão para exame de LCS e é superior ao RPR para esse propósito. Os testes RPR e VDRL são recomendados para triagem ou para quantificação de anticorpo sérico. O título reflete atividade da doença, elevando-se durante a evolução da sífilis precoce, frequentemente excedendo 1:32 na sífilis secundária e declinando posteriormente sem tratamento. Depois da terapia para sífilis precoce, uma queda persistente de quatro vezes ou mais (p. ex., um declínio de 1:32 para 1:8) é considerada uma resposta adequada. Os títulos de VDRL não correspondem diretamente aos títulos de RPR, e testes quantitativos sequenciais (como para resposta à terapia) devem empregar um só método. Como será discutido (ver "Avaliação para neurossífilis", adiante), o título de RPR pode ser útil para determinar quais pacientes se beneficiarão de exame do LCS.

Os testes treponêmicos dosam anticorpos a antígenos nativos ou recombinantes de *T. pallidum* e incluem o teste de anticorpo fluorescente treponêmico absorvido (FTA-ABS) e a aglutinação de partículas de *T. pallidum* (TPPA) – ambos são mais sensíveis para sífilis primária que os testes de hemaglutinação anteriormente usados. O teste de hemaglutinação do *T. pallidum* (TPHA) é largamente utilizado na Europa, mas não está disponível nos Estados Unidos. Quando usados para confirmar resultados positivos de testes não treponêmicos, os testes treponêmicos têm um valor preditivo positivo para o diagnóstico de sífilis muito alto. Imunoensaios treponêmicos enzimáticos ou de quimioluminescência (EIA/CIA), baseados largamente na reatividade a antígenos recombinantes, também têm sido desenvolvidos e são hoje usados largamente como testes de triagem por grandes laboratórios. Em uma situação de triagem, entretanto, os testes treponêmicos dão resultados falso-positivos em taxas altas de até 1-2%, e a taxa é mais alta com os testes EIA/CIA. É provável que os testes treponêmicos permaneçam reativos mesmo depois de tratamento adequado, e não podem diferenciar a infecção por *T. pallidum* pregressa da atual. A **Figura 206.4** fornece um algoritmo sugerido para o manejo desses casos.

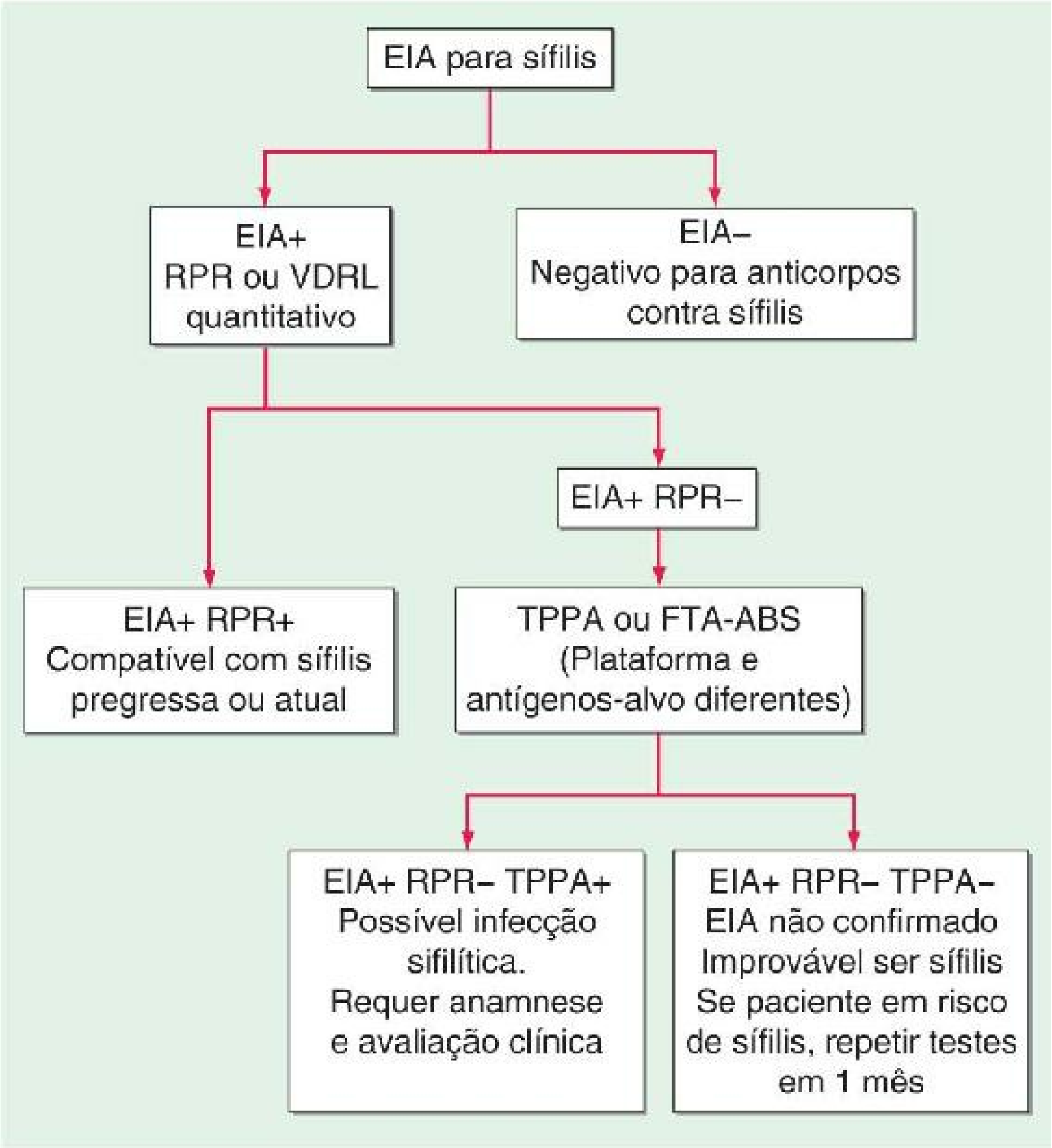
EIA para sífilis
EIA+
RPR ou VDRL
quantitativo
EIA–
Negativo para anticorpos
contra sífilis
EIA+ RPR–
EIA+ RPR+
Compatível com sífilis
pregressa ou atual
TPPA ou FTA-ABS
(Plataforma e
antígenos-alvo diferentes)
EIA+ RPR– TPPA+
Possível infecção
sifilítica.
Requer anamnese
e avaliação clínica
EIA+ RPR– TPPA–
EIA não confirmado
Improvável ser sífilis
Se paciente em risco
de sífilis, repetir testes
em 1 mês

FIGURA 206.4 Algoritmo para interpretação dos resultados dos imunoensaios enzimáticos (EIA) para sífilis usados para triagem. FTA-ABS, teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TPPA, aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. *(Baseada em 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention.)*

Tanto os testes não treponêmicos como os treponêmicos podem ser não reagentes no início da sífilis primária, embora os treponêmicos sejam levemente mais sensíveis (85-90%) durante essa fase que os testes não treponêmicos (cerca de 80%). Todos os testes são reagentes durante a sífilis secundária. (Menos de 1% dos pacientes com títulos altos têm um teste não treponêmico que é não reagente, ou fracamente reagente, com soro não diluído, mas é reagente com soro diluído – o *fenômeno pró-zona*.) A sensibilidade e os títulos de VDRL e RPR podem diminuir em pessoas não tratadas com sífilis latente tardia, mas os testes treponêmicos permanecem sensíveis nessa fase. Depois do tratamento para sífilis precoce, os testes não treponêmicos geralmente diminuirão ou se tornarão não reagentes, ao passo que os testes treponêmicos frequentemente permanecem reagentes após a terapia, e não são úteis para determinar o estado de infecção de pessoas com sífilis pregressa.

Para propósitos práticos, a maioria dos médicos precisa estar familiarizada com três usos de testes sorológicos para sífilis recomendados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC): (1) triagem ou diagnóstico (RPR ou VDRL), (2) dosagem quantitativa de anticorpos para avaliar atividade clínica da sífilis ou monitorar a resposta à terapia (RPR ou VDRL) e (3) confirmação de um diagnóstico de sífilis em um paciente com teste RPR ou VDRL reagente (FTA-ABS, TPPA, EIA/CIA). Estudos não têm demonstrado a utilidade de teste de IgM para sífilis do adulto. Embora os títulos de IgM pareçam declinar depois da terapia, a presença ou ausência de IgM específica não se correlaciona estritamente com a infecção por *T. pallidum*. Além disso, nenhum teste de IgM disponível comercialmente é recomendado para avaliação de lactentes com suspeita de sífilis congênita.

Testes sorológicos falso-positivos para sífilis Os antígenos lipídicos dos testes não treponêmicos são semelhantes àqueles encontrados em tecidos humanos, e os testes podem ser reagentes (geralmente com títulos ≤ 1:8) em pessoas sem infecção por treponema. Entre pacientes sendo triados para sífilis por causa de fatores de risco, suspeita clínica ou história de exposição, cerca de 1% dos testes reagentes são falsamente positivos. Os testes VDRL e RPR modernos são altamente específicos, e as reações falso-positivas limitam-se largamente a pessoas com condições autoimunes ou uso de drogas injetáveis. A prevalência de resultados falso-positivos aumenta com a idade crescente, aproximando-se de 10% entre pessoas com > 70 anos de idade. Em um paciente com um teste não treponêmico falso-positivo, a sífilis é excluída por um teste treponêmico não reagente.

Reações falso-positivas também podem ocorrer com os testes treponêmicos, particularmente os novos testes EIA/CIA, muito sensíveis. Quando uma população com baixa prevalência de sífilis é triada, o número de reações falso-positivas pode superar o de positivo-verdadeiras, levando a tratamento desnecessário. Embora a razão precisa não seja conhecida, tem sido mostrado que soros de pacientes com doença periodontal reagem com antígenos usados nos testes EIA/CIA, presumivelmente como um resultado de epítopos de reação cruzada nos muitos treponemas que infectam fissuras gengivais durante a doença periodontal.

Avaliação para neurossífilis O envolvimento do SNC é detectado pelo exame do LCS para pleocitose (> 5 leucócitos/μL), concentração de proteína aumentada (> 45 mg/dL) ou reatividade do VDRL. Contagens de células e concentrações de proteína elevadas no LCS não são específicas para neurossífilis e podem ser confundidas pela coinfecção por HIV. Como a pleocitose no LCS também pode ser causada pelo HIV, alguns estudos têm sugerido um ponto de corte de leucócitos no LCS de 20 células/μL como diagnóstico de neurossífilis em pacientes de sífilis infectados com HIV. O teste de VDRL no LCS é altamente específico e, quando reagente, é considerado diagnóstico de neurossífilis; entretanto, esse teste é pouco sensível e pode ser não reagente mesmo em casos de neurossífilis sintomática. O teste FTA-ABS no LCS é reagente com frequência bem maior que o VDRL no LCS em todas as fases da sífilis, mas a reatividade pode refletir transferência passiva de anticorpo sérico para o LCS. Um teste FTA-ABS não reagente no LCS, contudo, pode ser usado para afastar a neurossífilis assintomática. A utilidade da dosagem de CXCL13 no LCS para distinguir entre neurossífilis e anormalidades do LCS relacionadas com HIV tem sido demonstrada.

Claramente, todos os pacientes infectados com *T. pallidum* que tenham sinais ou sintomas compatíveis com doença neurológica (p. ex., meningite, perda auditiva) ou oftálmica (p. ex., uveíte, irite) devem fazer um exame do LCS, independentemente da fase da doença. O manejo apropriado de pessoas assintomáticas é menos claro. A punção lombar de todos os pacientes assintomáticos com sífilis não tratada não é prática, e é desnecessária. Como a terapia-padrão com penicilina G benzatina não resulta em níveis treponemicidas no LCS, é importante identificar aquelas pessoas em risco mais alto de ter ou desenvolver neurossífilis, de modo que a terapia apropriada possa ser administrada. O *T. pallidum* viável tem sido isolado do LCS de vários pacientes (com e sem infecção concomitante por HIV) depois da terapia com penicilina benzatina para sífilis precoce. Estudos prospectivos em larga escala têm fornecido agora diretrizes baseadas em evidências para determinar quais pacientes com sífilis podem se beneficiar mais do exame de LCS para evidência de neurossífilis. Especificamente, pacientes com títulos de RPR ≥ 1:32 estão em risco mais alto de ter neurossífilis (11 vezes e 6 vezes mais alto em pessoas infectadas e não infectadas por HIV, respectivamente), assim como pacientes infectados com HIV com contagens de células T CD4+ ≤ 350/μL. Diretrizes para exame do LCS são mostradas no **Quadro 206.1**.

QUADRO 206.1 **INDICAÇÕES PARA EXAME DO LÍQUIDO CEREBROSPINAL EM ADULTOS EM TODAS AS FASES DA SÍFILIS**

Todos os pacientes
Sinais ou sintomas de envolvimento do sistema nervoso (p. ex., meningite, perda auditiva, disfunção de nervo craniano, estado mental alterado, doença oftálmica [p. ex., uveíte, irite, anormalidades pupilares], ataxia, perda do sentido de vibração), *ou*

Título de RPR ou VDRL ≥ 1:32, *ou*
Sífilis terciária ativa, *ou*
Suspeita de falha do tratamento
Indicações adicionais em pessoas infectadas com HIV
Contagem de células T CD4+ ≤/350 μL, *ou*
Todas as pessoas infectadas com HIV (recomendado por alguns especialistas)

Fonte: Adaptado de 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines do Centers for Disease Control and Prevention.
Abreviações: RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Veneral Disease Reserach Laboratory; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Avaliação para sífilis de pacientes infectados com HIV Como as pessoas em risco mais alto para sífilis também têm risco aumentado de infecção por HIV, essas duas infecções frequentemente coexistem. Há evidências de que a sífilis e outras doenças com úlceras genitais são fatores de risco importantes para aquisição e transmissão de infecção por HIV. Algumas manifestações da sífilis podem ser alteradas em pacientes com infecção por HIV concomitante, e múltiplos casos de recaída neurológica depois da terapia-padrão têm sido relatados nesses pacientes.

As pessoas com infecção por HIV recém diagnosticada devem ser testadas para sífilis; inversamente, todos os pacientes com sífilis recentemente diagnosticada devem ser testados para infecção por HIV. Alguns especialistas, persuadidos por relatos de persistência do *T. pallidum* no LCS de pessoas infectadas com HIV depois da terapia-padrão para sífilis precoce, recomendam exame do LCS para evidência de neurossífilis em todos os pacientes coinfectados, independentemente da fase da sífilis, com tratamento para neurossífilis se forem encontradas anormalidades no LCS. Outros, com base em sua própria experiência clínica, acreditam que a terapia-padrão – sem exame do LCS – seja suficiente para todos os casos de sífilis precoce em pacientes infectados com HIV sem sinais ou sintomas neurológicos. Como descrito anteriormente, o título de RPR e a contagem de células T CD4+ podem ser usados para identificar pacientes em risco mais alto de neurossífilis para punção lombar, embora alguns casos de neurossífilis sejam perdidos, mesmo quando esses critérios são usados. O Quadro 206.1 resume as diretrizes sugeridas por estudos publicados. Testes sorológicos após tratamento são importantes para todos os pacientes com sífilis, particularmente aqueles também infectados com HIV.

TRATAMENTO SÍFILIS

TRATAMENTO DA SÍFILIS ADQUIRIDA

As diretrizes de 2010 do CDC para o tratamento de sífilis estão resumidas no Quadro 206.2 e são discutidas adiante. A penicilina G é o fármaco de escolha para todas as fases da sífilis. O *T. pallidum* é morto por concentrações muito baixas de penicilina G, embora um período longo de exposição à penicilina seja necessário, por causa da velocidade de multiplicação do microrganismo incomumente lenta. A eficácia da penicilina contra a sífilis permanece não diminuída depois de 60 anos de uso, e não há evidências de resistência do *T. pallidum* à penicilina. Outros antibióticos efetivos na sífilis incluem as tetraciclinas e as cefalosporinas. Os aminoglicosídeos e a espectinomicina inibem o *T. pallidum* somente em doses muito altas, e as sulfonamidas e as quinolonas são inativas. A azitromicina tem mostrado uma promessa significativa como um agente oral efetivo contra *T. pallidum*; entretanto, cepas contendo mutações 23S rRNA que conferem resistência aos macrolídeos estão disseminadas; tais cepas representam > 80% de isolados recentes em Seattle e São Francisco, e têm sido identificadas atualmente em múltiplos sítios norte-americanos e europeus. Mutações de resistência a macrolídeos têm sido identificadas em quase todas as amostras relatadas de algumas regiões da China. Em contraste, um estudo baseado em Madagascar documentou a equivalência de penicilina benzatina e azitromicina para o tratamento da sífilis precoce, embora uma amostra de uma falha clínica da azitromicina naquele estudo mostrasse a presença de uma mutação de resistência 23S rRNA. Uma pesquisa mais recente da África do Sul mostrou uma frequência muito baixa (1%) de mutações de resistência 23S rRNA conhecidas. Em resumo, a prevalência de cepas resistentes varia amplamente por localização geográfica, e o tratamento rotineiro da sífilis com azitromicina não é recomendado. Em todos os casos, deve ser assegurado o acompanhamento cuidadoso de qualquer paciente tratado para sífilis com azitromicina.

QUADRO 206.2 **RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DE SÍFILIS**[a]

Fase da sífilis	Pacientes sem alergia à penicilina	Pacientes com alergia confirmada à penicilina[b]
Primária, secundária ou latente precoce	*LCS normal ou não examinado:* penicilina G benzatina (dose única de 2,4 mU IM) *LCS anormal:* tratar como neurossífilis	*LCS normal ou não examinado:* tetraciclina HCl (500 mg, VO, 4x/dia) ou doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia) por 2 semanas *LCS anormal:* tratar como neurossífilis
Latente tardia (ou latente de duração incerta), cardiovascular, ou terciária benigna	*LCS normal ou não examinado:* penicilina G benzatina (2,4 mU, IM, semanalmente, por 3 semanas) *LCS anormal:* tratar como neurossífilis	*LCS normal e paciente não infectado por HIV:* tetraciclina HCl (500 mg, VO, 4x/dia) ou doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia) por 4 semanas *LCS normal e paciente infectado por HIV:* dessensibilização e tratamento com penicilina se a adesão não puder ser assegurada *LCS anormal:* tratar como neurossífilis
Neurossífilis (assintomática ou sintomática)	Penicilina G cristalina aquosa (18-24 mU/dia, IV, administrada como 3-4 mU, a cada 4 h ou em infusão contínua) durante 10-14 dias *ou* Penicilina G procaína aquosa (2,4 mU/dia, IM) mais probenecida oral (500 mg,	Dessensibilização e tratamento com penicilina[c]

	4x/dia), ambas por 10-14 dias	
Sífilis na gravidez	De acordo com a fase	Dessensibilização e tratamento com penicilina

[a]Ver **Quadro 206.1** e texto para indicações de exame do LCS. [b]Por causa da presença documentada de resistência a macrolídeos em muitas cepas de *T. pallidum* na América do Norte, Europa e China, azitromicina ou outros macrolídeos devem ser usados com cautela somente quando o tratamento com penicilina ou doxiciclina não for factível. A azitromicina não deve ser usada em homens que têm relações sexuais com homens, nem em mulheres grávidas. [c]Dados limitados sugerem que a ceftriaxona (2 g/dia, IM ou IV, por 10-14 dias) pode ser usada; contudo é possível a reatividade cruzada entre penicilina e ceftriaxona.

Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; mU, milhão de unidades; IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, via oral; HCl, ácido clorídrico; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Fonte: Adaptado de 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines do Centers for Disease Control and Prevention.

Pacientes com sífilis precoce e seus contatos A penicilina G benzatina é o agente mais largamente usado para o tratamento da sífilis precoce; recomenda-se uma dose única de 2,4 milhões de unidades. O tratamento preventivo também é recomendado para indivíduos que tenham sido expostos a sífilis infecciosa dentro dos três meses anteriores. *Os esquemas recomendados para prevenção são os mesmos que os recomendados para sífilis precoce.* A penicilina G benzatina cura > 95% dos casos de sífilis precoce, embora a recaída clínica possa seguir-se ao tratamento, particularmente em pacientes com infecção concomitante por HIV. Como o risco de recaída neurológica pode ser mais alto em pacientes infectados com HIV, o exame do LCS é recomendado em indivíduos soropositivos para HIV com sífilis em qualquer fase, particularmente aqueles com um título sérico de RPR ≥ 1:32 ou uma contagem de células T CD4+ ≤ 350/µL. Terapia apropriada para neurossífilis deve ser administrada se houver alguma evidência de doença do SNC.

Sífilis latente tardia ou sífilis de duração desconhecida Se o LCS é normal ou não foi examinado, o tratamento recomendado é penicilina G benzatina (total de 7,2 milhões de unidades; **Quadro 206.2**). Se forem encontradas anormalidades no LCS, o paciente deve ser tratado para neurossífilis.

Sífilis terciária Exame do LCS deve ser realizado. Se o LCS for normal, o tratamento recomendado é penicilina G benzatina (total de 7,2 milhões de unidades; **Quadro 206.2**). Se forem encontradas anormalidades no LCS, o paciente deve ser tratado para neurossífilis. A resposta clínica ao tratamento para sífilis terciária benigna geralmente é impressionante. Contudo, as respostas à terapia para sífilis cardiovascular não são drásticas porque aneurisma da aorta e insuficiência aórtica não podem ser revertidos por antibióticos.

Sífilis em pacientes alérgicos à penicilina Para pacientes com sífilis alérgicos à penicilina, um curso de tratamento de duas (sífilis precoce) ou quatro semanas (sífilis tardia ou latente tardia) com doxiciclina ou tetraciclina é recomendado **(Quadro 206.2)**. Esses regimes parecem ser efetivos na sífilis precoce, mas não têm sido testados para sífilis tardia ou latente tardia, e a adesão pode ser problemática. Estudos limitados sugerem que a ceftriaxona (1 g/dia, administrada por via intramuscular (IM) ou intravenoso (IV), por 8-10 dias) é efetiva para a sífilis precoce. Esses regimes sem penicilina ainda não foram avaliados cuidadosamente em indivíduos infectados com HIV e devem ser usados com cautela. Se adesão e seguimento não puderem ser garantidos, as pessoas infectadas com HIV alérgicas à penicilina, com sífilis latente tardia ou sífilis tardia devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina.

Neurossífilis A penicilina G benzatina, dada em dose total de até 7,2 milhões de unidades, não produz concentrações detectáveis de penicilina G no LCS e não deve ser usada para tratamento de neurossífilis. A neurossífilis assintomática pode recidivar como doença sintomática após tratamento com penicilina benzatina, e o risco de recidiva pode ser mais alto em pacientes infectados com HIV. Tanto a neurossífilis sintomática como a assintomática deve ser tratada com penicilina aquosa **(Quadro 206.2)**. Acredita-se que a administração de penicilina G cristalina aquosa IV ou de penicilina G procaína aquosa IV mais probenecida oral, nas doses recomendadas, assegure concentrações treponemicidas de penicilina G no LCS. A resposta clínica à terapia com penicilina para sífilis meníngea é drástica, mas o tratamento da neurossífilis com dano parenquimatoso existente pode apenas deter a progressão da doença. Nenhum dado sugere que terapia adicional (p. ex., penicilina G benzatina por três semanas) seja benéfica após tratamento para neurossífilis.

O uso de outros antibióticos que não a penicilina G para o tratamento de neurossífilis não tem sido estudado, embora dados muito limitados sugiram que a ceftriaxona possa ser utilizada. Em pacientes com alergia à penicilina demonstrada por testes cutâneos, recomenda-se dessensibilização e tratamento com penicilina.

Manejo da sífilis na gravidez Toda mulher grávida deve se submeter a um teste não treponêmico em sua primeira consulta pré-natal e, se em alto risco de exposição, novamente no terceiro trimestre e no parto. Na paciente grávida não tratada com sífilis presumida, o tratamento imediato e apropriado para a fase da doença é essencial. As pacientes devem ser alertadas sobre o risco de uma reação de Jarisch-Herxheimer, que pode se associar a contrações prematuras leves, mas raramente resulta em parto prematuro.

A penicilina é o único agente recomendado para o tratamento da sífilis na gravidez. Se a paciente tiver uma alergia documentada à penicilina, dessensibilização e terapia com penicilina devem ser encetadas de acordo com as diretrizes de 2010 do CDC. Depois do tratamento, um teste não treponêmico quantitativo deve ser repetido mensalmente durante toda a gravidez para se avaliar a eficácia terapêutica. As mulheres tratadas cujos títulos de anticorpos se elevem por quatro vezes, ou cujos títulos não diminuam por quatro vezes ao longo de um período de três meses, devem ser tratadas novamente.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA SÍFILIS CONGÊNITA

Estejam infectados ou não, os recém-nascidos de mães com testes sorológicos reagentes podem eles próprios ter testes positivos por causa da transferência transplacentária de anticorpos IgG maternos. Para lactentes assintomáticos nascidos de mães tratadas adequadamente com penicilina durante o primeiro ou segundo trimestre da gestação, testes não treponêmicos quantitativos mensais podem ser realizados para monitorar a redução apropriada dos títulos de anticorpo. Títulos em elevação ou persistentes indicam infecção, e o lactente deve ser tratado. A detecção de anticorpo IgM neonatal pode ser útil, mas nenhum teste disponível comercialmente é recomendado atualmente.

Um lactente deve ser tratado ao nascer se o estado de tratamento da mãe soropositiva for desconhecido; se a mãe recebeu terapia inadequada ou não penicilínica; se a mãe recebeu tratamento com penicilina no terceiro trimestre; ou se o lactente pode ser difícil de acompanhar. O LCS deve ser examinado para que se obtenham valores de linha de base antes do tratamento. A penicilina é o único fármaco recomendado para o tratamento da sífilis em lactentes. Recomendações específicas para o tratamento de lactentes e crianças maiores estão incluídas nas diretrizes de tratamento do CDC de 2010.

REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

Uma reação drástica, embora geralmente benigna, consistindo em febre, calafrios, mialgias, cefaleia, taquicardia, frequência respiratória aumentada, contagem de neutrófilos circulantes aumentada e vasodilatação com hipotensão leve, pode seguir-se ao início do tratamento para sífilis. Acredita-se que essa reação seja uma resposta a lipoproteínas liberadas pelos microrganismos *T. pallidum* morrendo. A reação de Jarisch-Herxheimer ocorre em cerca de 50% dos pacientes com sífilis primária, 90% daqueles com sífilis secundária e em uma proporção mais baixa das pessoas com a fase tardia da doença. A defervescência tem lugar dentro de 12-24 horas. Em pacientes com sífilis secundária, o eritema e o edema das lesões cutâneas podem aumentar. Os pacientes devem ser avisados para esperar tais sintomas, os quais podem ser controlados com tratamento sintomático. Esteroides e outros anti-inflamatórios não são necessários para essa reação transitória benigna.

AVALIAÇÃO DE SEGUIMENTO DAS RESPOSTAS À TERAPIA

A eficácia do tratamento deve ser analisada por avaliação clínica e monitoramento do título quantitativo de VDRL ou RPR para um declínio de quatro vezes (p. ex., de 1:32 para 1:8). Os pacientes com sífilis primária ou secundária devem ser examinados aos 6 e 12 meses após o tratamento, e as pessoas com sífilis latente ou tardia aos 6, 12 e 24 meses. Exames clínicos e sorológicos mais frequentes (3, 6, 9, 12 e 24 meses) são recomendados para os pacientes infectados concomitantemente com HIV, independentemente da fase da sífilis.

Depois do tratamento bem-sucedido do primeiro episódio soropositivo de sífilis primária ou secundária, o título de VDRL ou RPR declina progressivamente, tornando-se negativo pelos 12 meses em 40-75% dos casos primários soropositivos e em 20-40% dos casos secundários. Pacientes com infecção por HIV ou uma história pregressa de sífilis têm menor probabilidade de se tornar não reagentes ao teste de VDRL ou RPR. As velocidades de declínio dos títulos sorológicos parecem ser mais lentas, e as falhas de tratamento definidas sorologicamente mais comuns, entre os pacientes infectados com HIV do que entre aqueles sem essa coinfecção; entretanto, a terapia antirretroviral efetiva pode reduzir essas diferenças. A repetição do tratamento deve ser considerada se as respostas sorológicas não forem adequadas ou se sinais clínicos persistirem ou recorrerem. Como é difícil diferenciar a falha do tratamento da reinfecção, o LCS deve ser examinado, com tratamento para neurossífilis se o LCS for anormal, e tratamento para sífilis latente tardia se o LCS for normal. Uma minoria de pacientes tratados para sífilis precoce pode experimentar um aumento de título de uma diluição dentro de 14 dias após o tratamento; contudo, essa elevação inicial não afeta de modo significativo o desfecho sorológico aos seis meses depois do tratamento. Os pacientes tratados para sífilis latente tardia frequentemente têm títulos iniciais de VDRL ou RPR baixos e podem não ter um declínio de quatro vezes depois da terapia com penicilina. Em tais pacientes, a repetição do tratamento não é indicada, a menos que o título se eleve ou que apareçam sinais e sintomas de sífilis. Visto que os testes treponêmicos podem permanecer positivos apesar do tratamento para sífilis soropositiva, esses testes não são úteis no acompanhamento da resposta à terapia.

A atividade da neurossífilis (sintomática ou assintomática) correlaciona-se melhor com a pleocitose no LCS, e essa mensuração fornece o indicador mais sensível de resposta ao tratamento. Exames repetidos do LCS devem ser realizados a cada seis meses até que a contagem de células seja normal. Uma contagem elevada de células no LCS cai para o normal em 3-12 meses nos pacientes não infectados com HIV tratados adequadamente. A persistência de pleocitose leve em pacientes infectados por HIV pode ser devida à presença de HIV no LCS; esse cenário pode ser difícil de distinguir da falha de tratamento. Níveis elevados de proteína no LCS caem mais lentamente, e o título de VDRL no LCS declina gradualmente ao longo de vários anos. Em pacientes tratados para neurossífilis, uma redução de quatro vezes no título sérico de RPR tem sido correlacionada positivamente com a normalização do LCS; essa correlação é mais forte em pacientes não infectados com HIV e em pacientes infectados com HIV recebendo terapia antirretroviral efetiva.

IMUNIDADE À SÍFILIS

A velocidade do desenvolvimento de resistência adquirida ao *T. pallidum* depois de infecção natural ou experimental está relacionada com o tamanho do estímulo antigênico, que depende tanto do tamanho do inóculo infectante como da duração da infecção antes do tratamento. Tanto as respostas humorais como as celulares são consideradas de grande importância na imunidade e na cicatrização de lesões precoces. A infiltração celular, predominantemente por linfócitos T e macrófagos, produz um ambiente de citocinas T_H1, consistente com a limpeza de microrganismos por macrófagos ativados. O anticorpo específico aumenta a fagocitose e é necessário para o extermínio do *T. pallidum* mediado por macrófagos. Estudos recentes demonstram variação antigênica da proteína TprK, que pode levar à persistência da infecção e susceptibilidade à reinfecção por outra cepa. Estudos comparativos de genoma têm revelado algumas variações de sequência entre cepas de *T. pallidum*, que podem ser diferenciadas por métodos de tipagem molecular. Possíveis correlações entre tipo molecular e manifestações clínicas estão sendo examinadas.

207e

Treponematoses endêmicas

Sheila A. Lukehart

As treponematoses endêmicas são doenças crônicas transmitidas por contato direto, geralmente durante a infância, e, como a sífilis, podem causar manifestações tardias graves anos após a infecção inicial. Essas doenças são causadas por espécies muito próximas do *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum,* o agente etiológico da sífilis venérea **(Cap. 206)**. Bouba, pinta e sífilis endêmica são distinguidas tradicionalmente da sífilis venérea por modo de transmissão, idade de aquisição, distribuição geográfica e aspectos clínicos; entretanto, há alguma superposição para cada um desses fatores. Geralmente, a bouba floresce em áreas tropicais úmidas de várias regiões, a sífilis endêmica é encontrada primariamente em climas áridos, e a pinta é achada em focos temperados nas Américas **(Fig. 207e.1)**. Essas infecções geralmente são limitadas a áreas rurais de nações em desenvolvimento, e são vistas em países desenvolvidos somente entre imigrantes recentes de regiões endêmicas. Nosso "conhecimento" sobre as treponematoses endêmicas baseia-se em observações feitas por profissionais da área de saúde que tenham visitado áreas endêmicas; praticamente nenhum estudo bem delineado sobre história natural, diagnóstico ou tratamento dessas infecções tem sido realizado. As infecções por treponema são comparadas e contrastadas no **Quadro 207e.1**.s por treponema são comparadas e contrastadas no **Quadro 207e.1**.

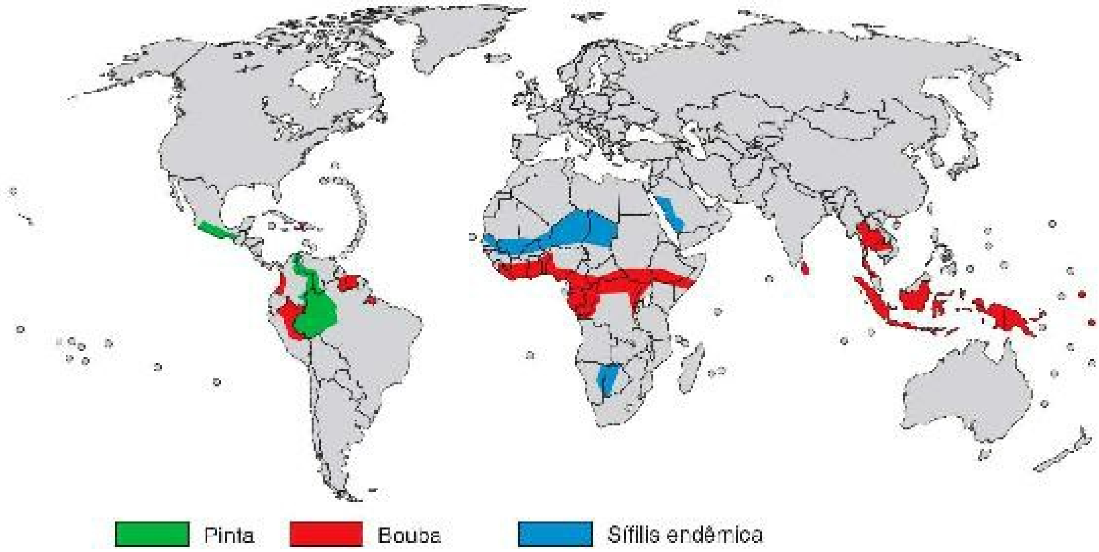

FIGURA 207e.1 Distribuição geográfica das treponematoses endêmicas. *(Cortesia*

da Organização Mundial da Saúde; atualizada a partir de www.who.int/yaws/epidemiology/Map_yaws_90s.jpg.)

EPIDEMIOLOGIA

Em uma campanha de erradicação em massa patrocinada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de 1952-1969, mais de 160 milhões de pessoas na África, Ásia e América do Sul foram examinadas para infecções por treponemas, e mais de 50 milhões de casos, contatos e infecções latentes foram tratados. Essa campanha reduziu a prevalência de bouba ativa de > 20% para < 1% em muitas áreas. Em décadas recentes, a falta de vigilância focalizada e o desvio de recursos têm resultado em um ressurgimento documentado dessas infecções em algumas regiões. A estimativa global mais recente da OMS (1995) sugeriu que há 460 mil casos novos por ano (na maioria, bouba) e uma prevalência de 2,5 milhões de pessoas infectadas; durante anos subsequentes, uma incidência aumentada foi documentada em vários países. Áreas recentes de ressurgência da morbidade por bouba incluem África Ocidental (Costa do Marfim, Gana, Togo, Benim), República Central Africana, Nigéria e a zona rural da República Democrática do Congo. A prevalência de sífilis endêmica é estimada em > 10% em algumas regiões de Gana setentrional, Mali, Níger, Burquina Fasso e Senegal. Na Ásia e nas ilhas do Pacífico, relatos sugerem surtos ativos de bouba na Indonésia, em Papua-Nova Guiné, nas Ilhas Salomão, no Timor Leste, em Vanuatu, no Laos e no Camboja. A Índia renovou ativamente seu foco sobre controle da bouba em 1996, conseguiu de zerar os casos em 2003 e declarou a erradicação em 2006. Nas Américas, acredita-se que focos de bouba persistam no Haiti e em outras ilhas do Caribe, Peru, Colômbia, Equador, Brasil, Guiana e Suriname, embora estejam faltando dados recentes. A pinta é limitada à América Central e norte da América do Sul, onde ela é raramente encontrada e apenas em vilas remotas. Evidências de doenças semelhantes à bouba e venéreas, com reatividade sorológica para treponema, em gorilas e babuínos selvagens na África, levou à especulação de que possa haver um reservatório animal para a bouba.

MICROBIOLOGIA

Os agentes etiológicos das treponematoses endêmicas estão listados no **Quadro 207e.1**. Esses microrganismos pouco estudados são morfologicamente idênticos ao *T. pallidum,* subespécie *pallidum* (o agente da sífilis venérea), e até o presente não foram identificadas diferenças antigênicas definitivas entre eles. Tem havido uma controvérsia sobre se os treponemas patogênicos são microrganismos realmente separados, pois o sequenciamento genômico indica que os treponemas da bouba e da sífilis são 99,8% idênticos. Dos quatro microrganismos, três são classificados como subespécies de *T. pallidum*; o quarto (*T. carateum*) permanece como uma espécie separada simplesmente porque não tem havido microrganismos disponíveis para estudos genéticos. Com base na análise do pequeno número de cepas atualmente disponíveis, têm sido identificadas assinaturas moleculares – avaliadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) da amplificação de genes *tpr* e enzimas de restrição – que podem diferenciar as subespécies de *T. pallidum*. Ainda não foi determinado se essas diferenças genéticas estão relacionadas com as características clínicas distintas dessas doenças. O sequenciamento completo do genoma de uma cepa não classificada (Fribourg-Blanc), isolada de um babuíno em 1966, mostra um grau muito alto de homologia com cepas disponíveis de *T. pallidum* da subespécie *pertenue*. Essa observação é consistente com um relato anterior de que a cepa Fribourg-Blanc pode causar infecção experimental em seres humanos. Análises moleculares de amostras adicionais de babuínos infectados sugerem que as amostras de primatas não humanos divergem da árvore evolucionária anterior ao clado que contém os isolados humanos, mas permanece a incerteza sobre a importância dos reservatórios de primatas não humanos para a infecção humana.

QUADRO 207e.1 **COMPARAÇÃO DOS TREPONEMAS E DOENÇAS ASSOCIADAS**

Aspecto	Sífilis venérea	Bouba	Sífilis endêmica	Pinta
Microrganismo	*T. pallidum* subesp. *pallidum*	*T. pallidum* subesp. *pertenue*	*T. pallidum* subesp. *endemicum*	*T. carateum*
Modos comuns de transmissão	Sexual, transplacentária	Pele a pele	Boca a boca ou por meio de utensílios de comer/beber compartilhados	Pele a pele
Idade comum de aquisição	Maturidade sexual ou na vida intrauterina	Início da infância	Início da infância	Fim da infância
Lesão primária	Úlcera cutânea (cancro)	Papiloma, frequentemente ulcerativo	Pápula mucosa, raramente vista	Pápula não ulcerativa com satélites, pruriginosa
Localização comum	Genital, oral, anal	Membros	Oral	Extremidades, face
Lesões secundárias	Lesões mucocutâneas; condilomas planos	Lesões mucocutâneas papuloescamosas; condilomas planos, osteoperiostite	Lesões mucocutâneas (placa mucosa, pápula fendida, condilomas planos); osteoperiostite	Pintas pigmentadas, pruriginosas
Recaídas infecciosas	~25%	Comuns	Desconhecido	Desconhecido
Complicações tardias	Gomas, envolvimento cardiovascular ou do sistema nervoso central[a]	Gomas destrutivas de pele, osso, cartilagem	Gomas destrutivas de pele, osso, cartilagem	Máculas não destrutivas, discrômicas, acrômicas

[a]Envolvimento do sistema nervoso central e infecção congênita nas treponematoses endêmicas têm sido postulados por alguns pesquisadores (ver texto).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Todas as infecções por treponemas, inclusive sífilis, são crônicas e caracterizadas por estágios mórbidos definidos, com uma lesão primária localizada, lesões secundárias disseminadas, períodos de latência e possíveis lesões tardias. Os estágios primário e secundário se superpõem mais frequentemente na bouba e na sífilis endêmica do que na sífilis venérea, e as manifestações tardias da pinta são muito leves em relação às lesões destrutivas das outras treponematoses. A preferência atual é dividir o curso clínico das treponematoses endêmicas em fases "inicial" e "tardia".

As principais distinções clínicas feitas entre a sífilis venérea e as infecções não venéreas são a falta aparente de transmissão congênita e de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) nas infecções não venéreas. Não se sabe se essas distinções são totalmente acuradas. Por causa do alto grau de parentesco genético entre os microrganismos, há pouca razão biológica para se pensar que *T. pallidum,* subespécie *endemicum,* e *T. pallidum,* subespécie *pertenue,* sejam incapazes de atravessar a barreira hematencefálica ou de invadir a placenta. Esses microrganismos são semelhantes ao *T. pallidum,* subespécie *pallidum,* quanto ao fato de se disseminarem obviamente a partir do local inicial de infecção e poderem persistir por décadas. A falta de infecção congênita reconhecida pode se dever ao fato de que as infecções na infância frequentemente estão na fase latente (carga bacteriana baixa) antes que as meninas atinjam a maturidade sexual. O envolvimento neurológico pode não ser reconhecido por causa da falta de pessoal médico treinado em regiões endêmicas, do retardo de muitos anos entre infecção e possíveis manifestações do SNC ou por uma taxa baixa de doença sintomática do SNC. Algumas evidências publicadas dão suporte à transmissão congênita, bem como ao envolvimento cardiovascular, oftalmológico e do SNC na bouba e na sífilis endêmica. Embora os estudos relatados tenham sido pequenos, tenham falhado em controlar outras causas de anormalidades do SNC e, em alguns exemplos, não tenham incluído confirmação sorológica, pode ser errôneo aceitar sem questionamento a crença repetida frequentemente de que esses microrganismos não causam tais manifestações.

Bouba Também conhecida como *piã,* ou *framboesia,* a *bouba* é caracterizada pelo desenvolvimento de uma ou várias lesões primárias ("bouba mãe") seguidas por múltiplas lesões de pele disseminadas. Todas as lesões de pele iniciais são infecciosas e podem persistir por muitos meses; as recidivas cutâneas são comuns durante os primeiros cinco anos. As manifestações tardias, afetando cerca de 10% das pessoas não tratadas, são destrutivas e podem envolver pele, ossos e articulações.

A infecção é transmitida por contato direto com lesões infecciosas, frequentemente durante brincadeiras ou quando se dorme em grupo, e pode ser aumentada por solução de continuidade da pele por picadas de insetos ou abrasões. Depois de uma média de 3-4 semanas, a primeira lesão começa como uma pápula – geralmente em uma extremidade – e depois aumenta (particularmente durante tempo úmido e quente), para se tornar papilomatosa ou semelhante a uma amora (daí o nome "framboesia") **(Fig. 207e.2*A*)**. Desenvolve-se infadenopatia regional, e a lesão geralmente cicatriza em seis meses; acredita-se que a disseminação ocorra durante as semanas iniciais de infecção. Uma erupção secundária disseminada **(Fig. 207e.2*B*)**, acompanhada por linfadenopatia generalizada, aparece concomitantemente ou depois da lesão primária; pode assumir várias formas (macular, papular, ou papilomatosa); e pode se tornar infectada secundariamente por outras bactérias. Lesões papilomatosas dolorosas nas plantas dos pés resultam em uma marcha semelhante à de um caranguejo ("bouba do caranguejo"), e periosteíte pode provocar dor óssea noturna e polidactilite. A bouba tardia se manifesta por gomas na pele e em ossos longos, hiperceratoses palmoplantares, osteíte e periosteíte, e hidrartroses. Em geral, as lesões gomosas tardias são extensas. A destruição do nariz, da mandíbula, do palato e da faringe é denominada *gangosa*, e é semelhante às lesões destrutivas vistas na hanseníase e na leishmaniose tegumentar.

Sífilis endêmica As lesões iniciais da sífilis endêmica (*bejel, siti, dichuchwa, njovera, skerljevo*) são localizadas principalmente nas superfícies cutâneas e mucosas. Relata-se que a infecção é transmitida por contato direto, beijos, pré-mastigação de alimentos ou pelo compartilhamento de utensílios para beber e comer. Sugere-se que os insetos desempenhem um papel na transmissão, mas isso não foi comprovado. A lesão inicial, geralmente uma pápula intraoral, frequentemente não é reconhecida e é seguida por placas mucosas **(Fig. 207e.2*C*)** na mucosa oral e lesões mucocutâneas semelhantes aos condilomas planos da sífilis secundária. Essa erupção pode durar meses ou até anos, e os treponemas podem ser prontamente demonstrados nas lesões iniciais. Periosteíte e linfadenopatia regional são comuns. Depois de um período variável de latência, podem aparecer manifestações tardias, inclusive gomas ósseas e cutâneas. Gomas destrutivas, osteíte e gangosa são mais comuns na sífilis endêmica que na bouba tardia.

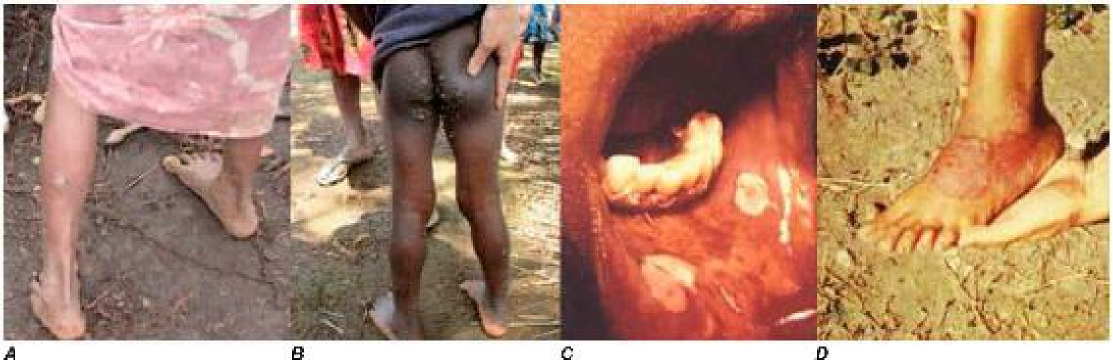

FIGURA 207e.2 Manifestações clínicas das treponematoses endêmicas. ***A.*** Lesão papilomatosa da fase inicial da bouba. ***B.*** Lesões disseminadas da bouba inicial. ***C.*** Placas mucosas da sífilis endêmica. ***D.*** Máculas pigmentadas da pinta. *(Fotografias publicadas, com permissão, de Dr. David Fegan, Brisbane, Australia [A e B]; e de PL Perine et al: Handbook of Endemic Treponematoses, Geneva, World Health Organization, 1984 [C e D].)*

Pinta A pinta (*mal del pinto, carate, azul, purupuru*) é a mais benigna das infecções por treponemas. Essa doença tem três estágios que são caracterizados por alterações marcantes na cor da pele **(Fig. 207e.2*D*)**, mas a pinta não parece causar lesões destrutivas nem envolver tecidos outros que não a pele. A pápula inicial é localizada mais frequentemente nas extremidades ou na face, e é pruriginosa. Depois de um ou mais meses de infecção, aparecem numerosas lesões secundárias disseminadas (*pintidas*). Essas lesões inicialmente são vermelhas, mas se tornam profundamente pigmentadas, finalmente assumindo um tom azul acinzentado escuro. As lesões secundárias são contagiosas e altamente pruriginosas, podendo persistir por anos. Lesões pigmentadas tardias são chamadas de *máculas discrômicas* e contêm treponemas. Com o tempo, a maioria das lesões pigmentadas mostra graus variáveis de despigmentação, tornando-se castanhas e finalmente brancas, e dando à pele um aspecto mosqueado. As lesões brancas acrômicas são características da fase tardia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das treponematoses endêmicas baseia-se em manifestações clínicas e, quando disponíveis, microscopia de campo escuro e testes sorológicos. Os mesmos testes sorológicos que são usados para a sífilis venérea **(Cap. 206)** tornam-se reagentes durante todas as infecções por treponemas. Embora vários alvos tenham sido avaliados para diagnóstico sorológico específico, até o presente não há um teste de anticorpos que possa discriminar entre as diferentes infecções. As infecções treponêmicas não venéreas devem ser consideradas na avaliação de uma sorologia reativa para sífilis em qualquer pessoa que tenha emigrado de uma área endêmica. Ensaios sensíveis de PCR podem ser usados para confirmar infecção por treponema e para identificar o agente etiológico em laboratórios de pesquisa.

TRATAMENTO TREPONEMATOSES ENDÊMICAS

A terapia recomendada pela OMS para pacientes e seus contatos é a penicilina G benzatina (1,2 milhão de unidades, intramusculares (IM), para adultos; 600.000 unidades para crianças < 10 anos de idade). Essa dose é a metade da recomendada para sífilis venérea inicial, e nenhum estudo controlado de eficácia foi conduzido. Evidências definitivas de resistência à penicilina estão faltando, embora lesões recidivantes tenham sido relatadas depois do tratamento com penicilina na Papua-Nova Guiné. Um estudo recente naquela nação demonstrou equivalência entre penicilina G benzatina IM e uma dose única oral de azitromicina (30 mg/kg, até um máximo de 2 g). Esse achado propiciou um regime muito mais fácil para uso em tratamento em massa para o programa revitalizado de erradicação da bouba da OMS. Embora mutações de resistência a macrolídeos sejam comuns em cepas circulantes de *T. pallidum* subespécie *pallidum* em muitas partes do mundo, a análise de um número limitado de amostras de bouba da Papua-Nova Guiné não gerou evidências de mutações de resistência até o presente. Dados limitados sugerem a eficácia da tetraciclina para o tratamento da bouba, mas não existem dados para outras treponematoses endêmicas. Somente com base na experiência com sífilis venérea, pensa-se que doxiciclina ou tetraciclina (em doses apropriadas para sífilis; **Cap. 206**) sejam alternativas para pacientes alérgicos à penicilina. Uma reação de Jarisch-Herxheimer **(Cap. 206)** pode ocorrer subsequentemente ao tratamento de treponematoses endêmicas. Títulos sorológicos não treponêmicos (no teste de lâmina do Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] ou no teste de reagina plasmática rápida [RPR]) geralmente declinam depois da terapia efetiva, mas os pacientes podem não se tornar soronegativos.

CONTROLE

Animada pela eliminação bem-sucedida da bouba na Índia em 2006 e pela disponibilidade de um fármaco barato em dose única oral para tratamento em 2012, a OMS renovou seus esforços para erradicar a bouba a nível global por volta de 2020. O entusiasmo é alto; vários encontros de planejamento têm sido realizados a fim de se desenvolverem planos de ação específicos por país; e recursos estão sendo buscados. Indica-se cautela: o possível reservatório animal precisará ser avaliado. Pode haver somente uma janela de tempo durante a qual os países possam usar a azitromicina com sucesso antes que comece a aparecer resistência em microrganismos da bouba. Dadas as campanhas em andamento de tratamento em massa do tracoma, com doses mais baixas de azitromicina, o desenvolvimento de resistência ao macrolídeo é provável em algum momento. Cobertura de fármaco completa e vigilância continuada cuidadosa por centros de saúde (o elo fraco nos esforços de controle anteriores) serão essenciais para o sucesso.

208

Leptospirose

Rudy A. Hartskeerl, Jiři F. P. Wagenaar

A leptospirose é uma doença zoonótica de importância global, cuja ressurgência aparente é ilustrada por surtos recentes em praticamente todos os continentes. A doença é causada por espécies patogênicas de *Leptospira* e caracteriza-se por um largo espectro de manifestações clínicas, variando de infecção assintomática a doença fulminante e fatal. Em sua forma leve, a leptospirose pode se apresentar com sintomas inespecíficos, como febre, cefaleia e mialgia. A leptospirose grave, caracterizada por icterícia, disfunção renal e diátese hemorrágica, frequentemente é designada como *síndrome de Weil*. Com ou sem icterícia, a hemorragia pulmonar grave é reconhecida de modo crescente como uma apresentação importante da doença grave.

AGENTE ETIOLÓGICO

As espécies de *Leptospira* são espiroquetas pertencentes à ordem Spirochaetales e à família Leptospiraceae. Tradicionalmente, o gênero *Leptospira* compreendia duas espécies: a *L. interrogans*, patogênica, e a *L. biflexa*, de vida livre, agora designadas como *L. interrogans lato sensu* e *L. biflexa lato sensu,* respectivamente. Vinte e duas espécies de *Leptospira* com estado patogênico (10 espécies), intermediário (5 espécies) e não patogênico (7 espécies) já foram descritas com base em análises filogenéticas e de virulência **(Fig. 208.1)**. Sequências do genoma de cinco espécies de *Leptospira* (*L. biflexa, L. interrogans, L. santarosai, L. borgpetersenii* e *L. licerasiae*) foram publicadas, e a disponibilidade de sequências genômicas de uma ampla variedade de cepas de *Leptospira* sem dúvida levará a uma melhor compreensão da patogênese da leptospirose. Entretanto, a classificação baseada em diferenças sorológicas serve melhor aos propósitos clínicos, diagnósticos e epidemiológicos. Espécies patogênicas de *Leptospira* são divididas em sorovares de acordo com sua composição antigênica. Mais de 250 sorovares compõem os 26 grupos sorológicos.

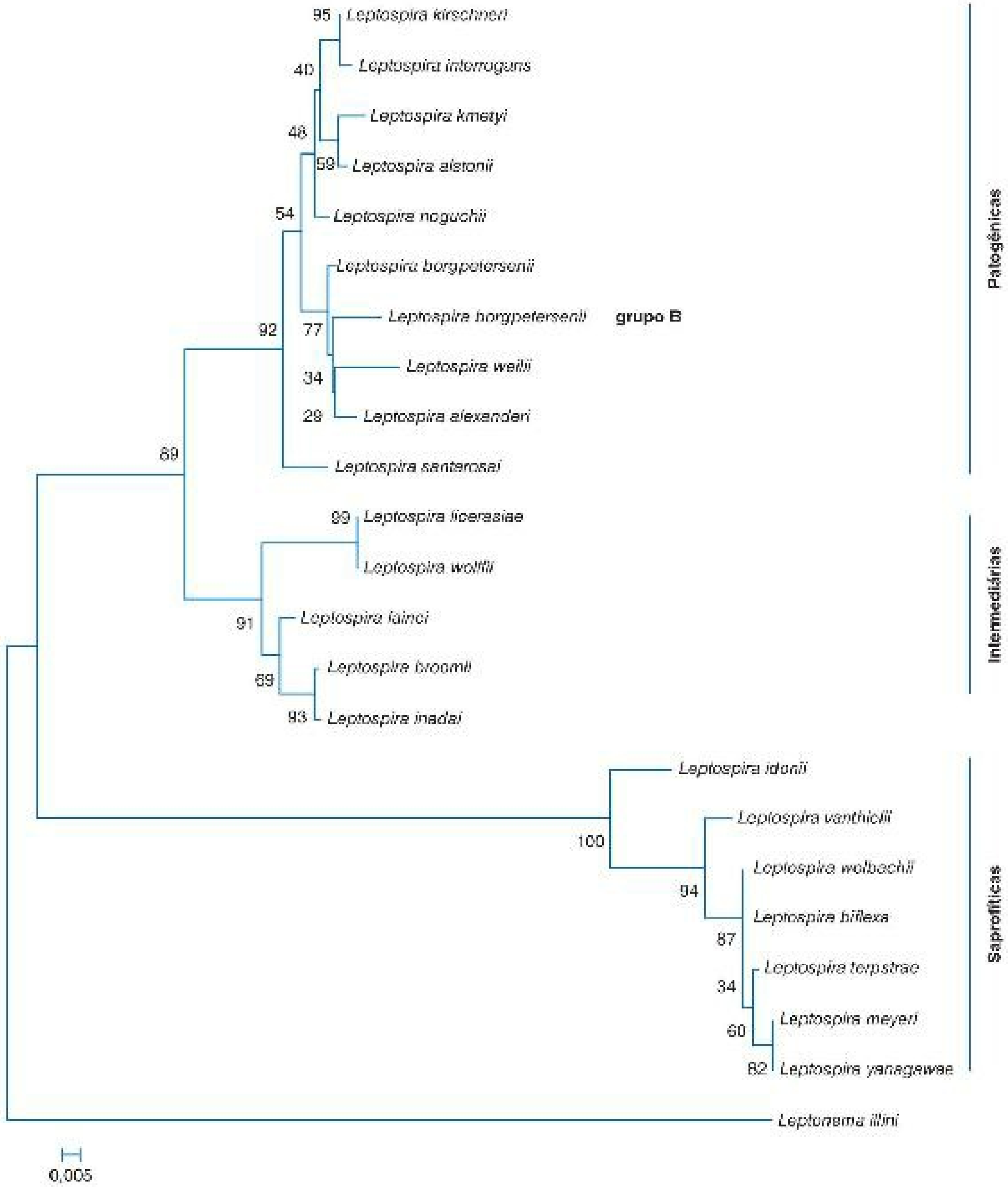
95 Leptospira kirschneri
40 Leptospira interrogans
46 Leptospira kmetyi
59 Leptospira alstonii
54 Leptospira noguchii
Leptospira borgpetersenii
92 77 Leptospira borgpetersenii grupo B
34 Leptospira weilii
29 Leptospira alexanderi
69 Leptospira santarosai
99 Leptospira licerasiae
Leptospira wolffii
91 Leptospira fainei
69 Leptospira broomii
93 Leptospira inadai
Leptospira idonii
100 Leptospira vanthielii
94 Leptospira wolbachii
87 Leptospira biflexa
34 Leptospira terpstrae
60 Leptospira meyeri
82 Leptospira yanagawae
Leptonema illini
0,005
Patogênicas
Intermediárias
Saprofíticas

FIGURA 208.1 Diferenciação de espécies de *Leptospira* patogênicas, intermediárias e não patogênicas (saprofíticas) por análise molecular filogenética usando gene *rrs* e incluindo a nova espécie potencialmente patogênica *Leptospira borgpetersenii* grupo B e a espécie saprofítica *Leptospira idonii*. A escala de barras indica a taxa de substituição de nucleotídeos por par de bases. *(Figura preparada e fornecida por Dr. A. Ahmed, KIT Biomedical Research, Amsterdam, Holanda.)*

As leptospiras são microrganismos enrodilhados, finos, altamente móveis, que têm extremidades em gancho e dois flagelos periplásmicos, com extrusões polares da membrana citoplasmática que são responsáveis pela motilidade **(Fig. 208.2)**. Esses microrganismos têm 6-20 μm de comprimento e cerca de 0,1 μm de largura; eles se coram pobremente, mas podem ser vistos ao microscópio por exame de campo escuro e, depois da coloração dos tecidos, por impregnação pela prata. As leptospiras precisam de meios de cultura e condições especiais para crescimento; pode levar semanas a meses para que culturas se tornem positivas.

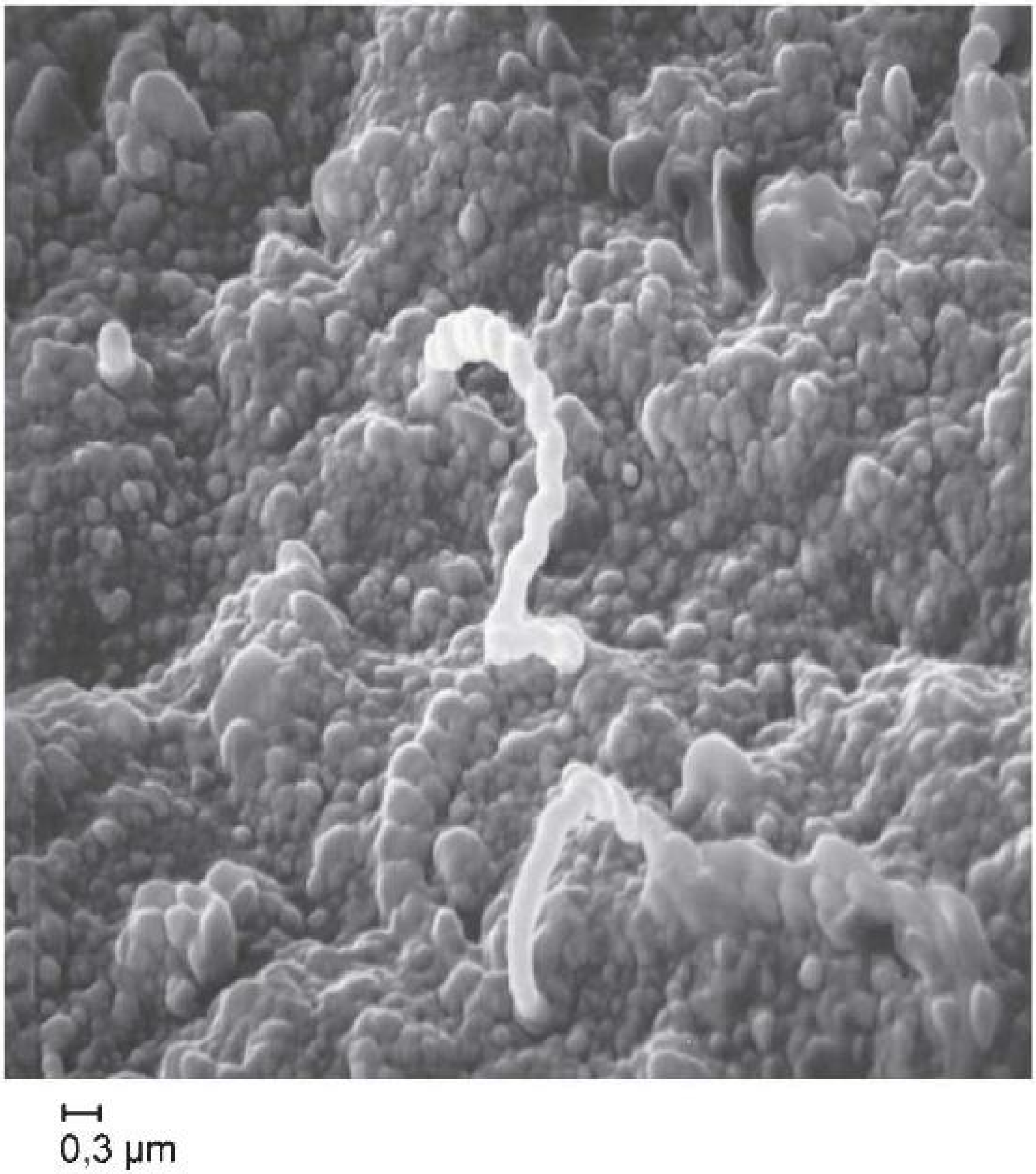

FIGURA 208.2 Imagem microscópica eletrônica da transmissão de *Leptospira interrogans* invadindo tecido conjuntival equino. *(Imagem fornecida gentilmente por Dr. JE Nally, National Animal Disease Center, U.S. Department of Agriculture, Ames, IA. Esta imagem aparece na* homepage *do European Leptospirosis Society* website *[http://eurolepto.ucd.ie/].)*

EPIDEMIOLOGIA

A leptospirose tem uma distribuição mundial, mas ocorre mais comumente nos trópicos e subtrópicos por causa do clima, e, ocasionalmente, más condições higiênicas favorecem a sobrevivência e a distribuição do patógeno. Na maioria dos países, a leptospirose é um problema subestimado. A maioria dos casos ocorre em homens, com um pico de incidência durante o verão e o outono, tanto no Hemisfério Norte como no Sul, e durante a estação chuvosa nos trópicos.

Dados confiáveis sobre morbidade e mortalidade por leptospirose têm começado a aparecer gradualmente. Informações globais atuais sobre leptospirose humana variam, mas indicam que aproximadamente 1 milhão de casos graves ocorrem por ano, com uma taxa média de letalidade de quase 10%.

Como uma zoonose, a leptospirose afeta quase todas as espécies de mamíferos e representa um ônus veterinário significativo. Roedores, especialmente ratos, constituem o reservatório mais importante, embora outros mamíferos selvagens, assim como animais domésticos e de fazenda, também possam albergar esses microrganismos. As leptospiras estabelecem uma relação de simbiose com seu hospedeiro e podem persistir no trato urogenital por anos. Alguns sorovares geralmente estão associados a animais em particular – p. ex., Icterohaemorrhagiae e Copenhageni com ratos, Grippotyphosa com arganazes, Hardjo com gado, Canicola com cães, e Pomona com porcos –, mas também podem ocorrer em outros animais.

A leptospirose se apresenta tanto como uma doença endêmica como epidêmica. A transmissão de leptospiras pode ser subsequente ao contato direto com urina, sangue ou tecidos de um animal infectado, ou, o que é mais comum, à contaminação ambiental. O dogma de que a transmissão entre seres humanos é muito rara é contestado por achados recentes sobre aglomeração domiciliar, colonização renal assintomática e excreção prolongada de leptospiras. (Os dois últimos aspectos implicam fontes de infecção humana que não são reconhecidas.) Como as leptospiras podem sobreviver em ambiente úmido durante muitos meses, a água é um veículo importante em sua transmissão. Epidemias de leptospirose não são bem compreendidas. Surtos podem resultar de exposição a águas de inundação contaminadas com urina de animais infectados, como tem sido relatado em vários países. Contudo, é verdadeiro também que surtos podem ocorrer sem inundações, e inundações acontecem frequentemente sem surtos.

A maioria das infecções por *Leptospira* não causa doença ou somente doença leve em seres humanos. Uma pequena porcentagem de infecções (cerca de 1%) leva a complicações graves, potencialmente fatais. A proporção de casos de leptospirose que são leves é desconhecida, porque os pacientes ou não procuram, ou não têm acesso à assistência médica, ou porque os sintomas inespecíficos são interpretados como uma doença semelhante à gripe. Os casos notificados seguramente representam uma subestimativa significante do número total. Certos grupos ocupacionais estão em risco especialmente alto, inclusive veterinários, trabalhadores agrícolas, trabalhadores em esgotos, empregados de abatedouros e trabalhadores da indústria de pescados. Fatores de risco incluem contato direto ou indireto com animais, inclusive exposição à água e ao solo contaminados com urina de animais. A leptospirose também tem sido reconhecida em zonas centrais deterioradas de cidades e em áreas suburbanas, onde as populações de ratos estão em expansão.

Exposição recreativa e contato com animais domésticos são fontes proeminentes de leptospirose. Atividades de recreação em água doce, como canoagem, windsurfe, natação e esqui aquático, colocam as pessoas em risco de infecção. Vários surtos foram subsequentes a eventos esportivos. Por exemplo, um surto teve lugar em 1998 entre atletas de uma competição de triátlon em Springfield, Illinois. A ingestão de um ou mais goles de água do lago durante o trecho de natação do triátlon foi um fator de risco importante para a doença. As chuvas pesadas que precederam o triátlon, com o consequente escoamento agrícola, provavelmente aumentaram o nível de contaminação da água do lago com leptospiras. Em outro surto, 42% dos participantes contraíram leptospirose durante a corrida de resistência multiesportiva Eco-Challenge-Sabah 2000, em Bornéu (Malásia). Demonstrou-se que nadar no rio Segama foi um fator de risco independente.

Além disso, a leptospirose é uma doença de viajantes. Boa parte dos pacientes adquire a infecção enquanto viaja por países tropicais, geralmente durante atividades aventurescas, como *rafting* em corredeiras, caminhadas na selva e exploração de cavernas. A transmissão por meio de acidentes em laboratórios tem sido relatada, mas é rara. Dados novos indicam que a leptospirose pode se desenvolver após imersão imprevista em água contaminada (p. ex., em um acidente de automóvel) mais frequentemente do que em geral se pensava, e pode resultar também de uma mordida de animal.

PATOGÊNESE

A transmissão ocorre através de lacerações, abrasões da pele ou das membranas mucosas, especialmente a mucosa da conjuntiva e a oral. Depois da penetração, os microrganismos proliferam, atravessam barreiras teciduais e se disseminam por via hematogênica a todos os órgãos (*fase leptospirêmica*). Durante esse período de incubação inicial, leptospiras podem ser isoladas da corrente sanguínea **(Fig. 208.3)**. Os microrganismos são capazes de sobreviver no hospedeiro não imune: eles evitam a morte mediada por complemento por ligação com o fator H, um forte inibidor do sistema complemento, em sua superfície. Além disso, as leptospiras patogênicas resistem à ingestão e à morte por neutrófilos, monócitos e macrófagos. Durante a fase imune, o aparecimento de anticorpos coincide com o desaparecimento das leptospiras do sangue. Entretanto, as bactérias persistem em vários órgãos, inclusive fígado, pulmão, rim, coração e cérebro. Achados de necropsia ilustram o envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos na doença grave. A patologia renal mostra tanto lesão tubular aguda como nefrite intersticial. As lesões tubulares agudas progridem no tempo para edema intersticial e necrose tubular aguda. Nefrite grave é observada em pacientes que sobrevivem tempo suficiente para desenvolvê-la e parece ser uma resposta secundária à lesão epitelial aguda. A desregulação relatada da expressão de vários transportadores ao longo do néfron, inclusive trocador 3 proximal de sódio-hidrogênio (NHE3), aquaporinas 1 e 2 (AQP1 e AQP2), Na^+-K^+ ATPase e o cotransportador de Na-K-2Cl, NKCC2, contribuem para a espoliação tubular de potássio, hipopotassemia e poliúria. A histopatologia do fígado mostra necrose focal, focos de inflamação e oclusão de canalículos biliares. Necrose hepatocelular disseminada não é encontrada. Petéquias e hemorragias são observadas no coração, pulmões **(Fig. 208.4)**, rins (e suprarrenais), pâncreas, fígado, trato gastrintestinal (inclusive gordura retroperitoneal, mesentério e omento), músculos, próstata, testículos e cérebro (sangramento subaracnóideo). Vários estudos mostram uma associação entre hemorragia e trombocitopenia. Embora os mecanismos subjacentes da trombocitopenia não tenham sido elucidados, parece provável que o consumo de plaquetas desempenhe um papel importante. Uma coagulopatia de consumo pode ocorrer, com marcadores elevados de ativação da coagulação (complexos trombina-antitrombina, fragmentos 1 e 2 de protrombina, dímeros-D), marcadores anticoagulantes diminuídos (antitrombina e proteína C) e atividade fibrinolítica desregulada. Coagulação intravascular disseminada (CID) franca foi documentada em pacientes da Tailândia e da Indonésia. Níveis plasmáticos elevados de E-selectina solúvel e fator de von Willebrand em pacientes com leptospirose refletem ativação de células endoteliais. Modelos experimentais mostram que leptospiras patogênicas ou proteínas de leptospiras são capazes de ativar células endoteliais *in vitro* e de romper a função de barreira das células endoteliais, promovendo a disseminação. Tem sido demonstrado que plaquetas se agregam sobre o endotélio ativado no pulmão humano, enquanto a histologia revela tumefação de células endoteliais ativadas, mas sem vasculite ou necrose evidente. Depósito de imunoglobulina e complemento tem sido demonstrado no tecido pulmonar envolvido na hemorragia pulmonar.

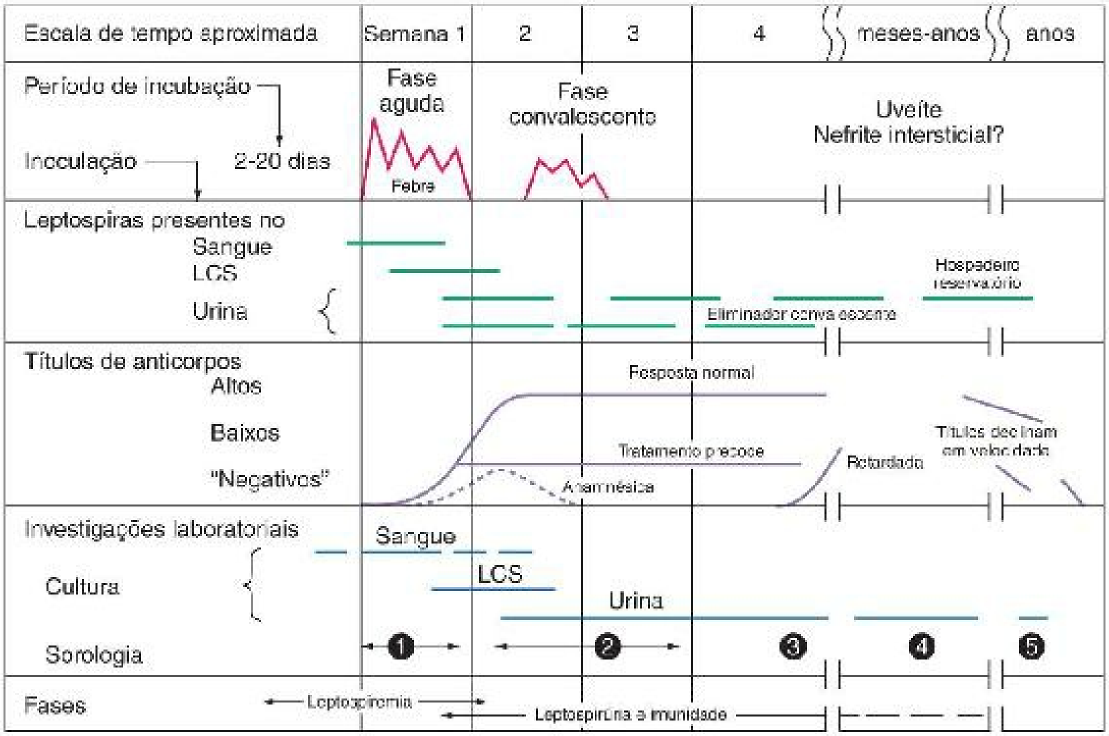
Escala de tempo aproximada
Semana 1
2
3
4
meses-anos
anos
Período de incubação
Inoculação
2-20 dias
Fase aguda
Febre
Fase convalescente
Uveíte
Nefrite intersticial?
Leptospiras presentes no
Sangue
LCS
Urina
Hospedeiro reservatório
Eliminador convalescente
Títulos de anticorpos
Altos
Baixos
"Negativos"
Resposta normal
Tratamento precoce
Anamnésica
Retardado
Títulos declinam em velocidade
Investigações laboratoriais
Cultura
Sangue
LCS
Urina
Sorologia
❶
❷
❸
❹
❺
Fases
Leptospiremia
Leptospirúria e imunidade

FIGURA 208.3 **Natureza bifásica da leptospirose e investigações relevantes em diferentes fases da doença.** *Notar que um período de incubação de até 1 mês já foi documentado.* Os espécimes 1 e 2 para sorologia são amostras de soro de fase aguda; o espécime 3 é uma amostra de soro de fase convalescente que pode facilitar a detecção de uma resposta imune retardada; e os espécimes 4 e 5 são amostras de soro de seguimento que podem fornecer informações epidemiológicas, como o grupo sorológico infectante presumido. LCS, líquido cerebrospinal. *(Reimpressa da adaptação de PN Levett: Clin Microbiol Rev 14:296, 2001 [de LH Turner: Leptospirosis. BMJ 1:231, 1969], com permissão da American Society for Microbiology e do BMJ Publishing Group.)*

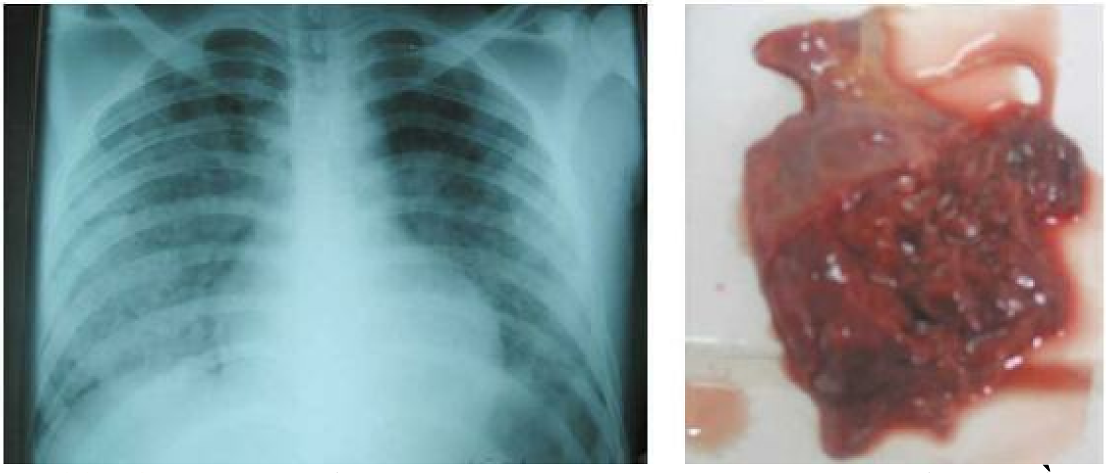

FIGURA 208.4 **Hemorragia pulmonar grave na leptospirose.** ***À esquerda:*** radiografia do tórax. ***À direita:*** aspecto macroscópico dos lobos inferiores direitos do pulmão. Este paciente, um adolescente de 15 anos de idade da cidade de Iquitos,

Amazônia peruana, morreu vários dias depois da apresentação com doença aguda, icterícia e hemoptise. A hemocultura revelou *Leptospira interrogans sorovar Copenhageni. (Adaptada, com permissão, de E Segura et al: Clin Infect Dis 40:343, 2005. © 2005 by the Infectious Diseases Society of America.)*

As espécies de *Leptospira* têm uma estrutura de parede celular típica de dupla membrana, albergando uma variedade de proteínas associadas à membrana, inclusive um número incomumente alto de lipoproteínas. A camada de peptidoglicano está localizada perto da membrana citoplasmática. O lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa tem uma estrutura incomum, com uma potência endotóxica relativamente baixa. As leptospiras patogênicas contêm uma variedade de genes codificando para proteínas envolvidas na motilidade e na adesão e invasão de células e tecidos, os quais representam fatores de virulência em potencial. Muitos destes são proteínas de membrana externa (PME) expostas à superfície. Até o presente, o único fator de virulência das leptospiras que se demonstrou satisfazer os postulados moleculares de Koch é *loa22*, que codifica uma proteína exposta à superfície com função desconhecida. Entretanto, o gene não se limita a espécies patogênicas de *Leptospira*.

A imunidade à *Leptospira* depende da produção de anticorpos circulantes a um LPS específico para sorovar. Não está claro se outros antígenos desempenham um papel significativo na imunidade humoral protetora. Além disso, a imunidade pode não estar limitada a respostas de anticorpos; o envolvimento do receptor semelhante ao *Toll* 2 (TLR2) e de vias de ativação de TLR4 no controle da infecção tem sido demonstrado, ao passo que, no gado vacinado, uma resposta imune mediada por células está correlacionada com proteção.

É provável que várias proteínas expostas à superfície medeiem interações leptospira-célula do hospedeiro, e essas proteínas podem representar componentes candidatos à vacina. Embora estudos de modelos animais tenham mostrado vários graus de eficácia de vacinas para diversas PME putativas associadas a virulência, ainda não está claro se tais proteínas provocam níveis aceitáveis de imunidade esterilizadora.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora a leptospirose seja uma doença potencialmente fatal, com sangramento e falência de múltiplos órgãos como seus marcos clínicos, acredita-se que a maioria dos casos seja relativamente leve, apresentando-se como o início súbito de uma doença febril. O período de incubação geralmente é de 1-2 semanas, mas varia de 1-30 dias. (A **Fig. 208.3** indica uma variação levemente diferente, mas um período de incubação de até um mês já foi documentado). A leptospirose é descrita classicamente como bifásica. A *fase leptospirêmica* aguda caracteriza-se por febre de 3-10 dias de duração, tempo durante o qual o microrganismo pode ser cultivado a partir do sangue. Durante a *fase imune*, a resolução dos sintomas pode coincidir com o aparecimento de anticorpos, e leptospiras podem ser cultivadas a partir da urina. A distinção entre a primeira e a segunda fase nem sempre é clara: os casos mais brandos nem sempre incluem a segunda fase, e a doença grave pode ser monofásica e fulminante. A ideia de que síndromes clínicas distintas estão associadas a grupos sorológicos específicos tem sido refutada, embora alguns sorovares tendam a causar doença mais grave que outros.

Leptospirose leve A maioria dos pacientes é assintomática ou apenas levemente doente e não busca assistência médica. Evidência sorológica de infecção pregressa inaparente é encontrada frequentemente em pessoas que foram expostas, mas não ficaram doentes. A leptospirose leve sintomática geralmente se apresenta como uma doença semelhante à gripe, de início súbito, com febre, calafrios, cefaleia, náusea, vômitos, dor abdominal, sufusão de conjuntivas (vermelhidão sem exsudato) e mialgia. A dor muscular é intensa e afeta especialmente as panturrilhas, as costas e o abdome. A cefaleia é intensa, localizada na região frontal ou retro-orbitária (semelhante à que ocorre na dengue) e, às vezes, acompanhada de fotofobia. Meningite asséptica pode estar presente e é mais comum em crianças que em adultos. Embora leptospiras possam ser cultivadas a partir do líquido cerebrospinal (LCS) na fase inicial, a maioria dos casos segue um curso benigno com relação ao sistema nervoso central; os sintomas desaparecem dentro de poucos dias, mas podem persistir por semanas.

O exame físico pode incluir qualquer dos seguintes achados, nenhum dos quais é patognomônico para leptospirose: febre, sufusão conjuntival, congestão da faringe, dolorimento muscular, linfadenopatia, exantema, meningismo, hepatomegalia e esplenomegalia. Caso ocorra, o exantema muitas vezes é transitório; pode ser macular, maculopapular, eritematoso, ou hemorrágico (com petéquias ou equimoses); e pode ser mal diagnosticado como tifo endêmico ou infecção viral. A ausculta pulmonar pode revelar estertores crepitantes, e icterícia leve pode ocorrer.

A evolução natural da leptospirose leve geralmente envolve resolução espontânea dentro de 7-10 dias, mas sintomas persistentes têm sido documentados. Na ausência de um diagnóstico clínico e terapia antimicrobiana, a taxa de mortalidade da leptospirose leve é baixa.

Leptospirose grave Embora o início da leptospirose grave possa não ser diferente do da leptospirose leve, a doença grave com frequência é rapidamente progressiva e está associada a uma taxa de letalidade variando de 1-50%. As taxas de mortalidade mais altas estão associadas a idade > 40 anos, estado mental alterado, insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, hipotensão e arritmias. A apresentação clássica, frequentemente designada como *síndrome de Weil*, abrange a tríade de hemorragia, icterícia e lesão renal aguda.

Os pacientes morrem de choque séptico com falência de múltiplos órgãos e/ou complicações hemorrágicas graves, que envolvem mais frequentemente os pulmões (hemorragia pulmonar), o trato gastrintestinal (melena, hematoquezia), o trato urogenital (hematúria) e a pele (petéquias, equimoses e sangramento em locais de punção venosa). A hemorragia pulmonar (com ou sem icterícia) é reconhecida atualmente como um problema de saúde pública disseminado, apresentando-se com tosse, dor torácica, dificuldade respiratória e hemoptise, que pode não ser aparente até que os pacientes sejam intubados.

Icterícia ocorre em 5-10% de todos os pacientes com leptospirose; ela pode ser profunda e dar uma tonalidade alaranjada à pele, mas geralmente não está associada com necrose hepática fulminante. O exame físico pode revelar um fígado aumentado e doloroso.

A lesão renal aguda é comum na doença grave, apresentando-se depois de vários dias de doença e pode ou não ser oligúrica. Anormalidades eletrolíticas típicas incluem hipopotassemia e hiponatremia. A perda de magnésio na urina está associada peculiarmente à nefropatia por leptospiras. A hipotensão está associada a necrose tubular aguda, oligúria ou anúria, requerendo reidratação e, às vezes, terapia com vasopressores. A hemodiálise pode salvar vidas, com a função renal geralmente retornando ao normal nos sobreviventes.

Outras síndromes incluem pancreatite (necrosante), colecistite, envolvimento de músculos esqueléticos, rabdomiólise (com níveis moderadamente elevados de creatina-quinase sérica) e manifestações neurológicas, inclusive meningite asséptica. O envolvimento cardíaco geralmente é retratado no eletrocardiograma como alterações inespecíficas de ST e onda T. Anormalidades de repolarização e arritmias são consideradas fatores de prognóstico ruim. Miocardite já foi descrita. Complicações hematológicas raras incluem hemólise, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica.

Sintomas de longa duração subsequentes à leptospirose grave incluem fadiga, mialgia, mal-estar geral e cefaleia, podendo persistir por anos. Uveíte autoimune associada, uma condição potencialmente crônica, é uma sequela reconhecida da leptospirose.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de leptospirose deve basear-se em história apropriada de exposição combinada com uma das manifestações proteiformes da doença. Viajantes retornando de áreas endêmicas geralmente têm uma história de atividades recreativas em água doce ou outro contato percutâneo ou de mucosas com águas superficiais contaminadas ou solo. Para não viajantes, contato recreativo com água e perigos ocupacionais que envolvem contato direto ou indireto com animais devem ser investigados (ver “Epidemiologia”, anteriormente).

Embora achados bioquímicos, hematológicos e de exame de urina sejam inespecíficos na leptospirose aguda, certos padrões podem sugerir o diagnóstico. Os resultados laboratoriais geralmente mostram sinais de uma infecção bacteriana, inclusive leucocitose, com um desvio para a esquerda e marcadores de inflamação elevados (nível de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação). Trombocitopenia (contagem de plaquetas $\leq 100 \times 10^9$/L) é comum e está associada a sangramento e insuficiência renal. Na doença grave, sinais de ativação da coagulação podem estar presentes, variando de anormalidades limítrofes a um distúrbio sério compatível com CID, como definido por critérios internacionais. Os rins estão invariavelmente envolvidos na leptospirose. Os achados relacionados variam desde alterações no sedimento urinário (leucócitos, hemácias e cilindros hialinos ou granulosos) e proteinúria discreta, na doença leve, até insuficiência renal e azotemia, na leptospirose grave. Insuficiência renal com hipopotassemia e sem oligúria (ver “Manifestações clínicas”, anteriormente) é característica da leptospirose inicial. Os níveis séricos de bilirrubina podem estar altos, ao passo que aumentos dos níveis de aminotransferases e fosfatase alcalina geralmente são moderados. Embora sintomas clínicos de pancreatite não sejam um achado comum, os níveis de amilase frequentemente estão elevados. Quando sintomas de meningite asséptica se desenvolvem, o exame do LCS mostra pleocitose, que pode variar de poucas células a > 1.000 células/μL, com um predomínio de células polimorfonucleares. A concentração de proteína no LCS pode estar elevada; os níveis de glicose no LCS são normais.

Na leptospirose grave, anormalidades radiográficas pulmonares são mais comuns do que seria esperado com base no exame físico **(Fig. 208.4)**. O achado radiográfico mais comum é um padrão alveolar bilateral esparso, que corresponde à hemorragia dispersa. Essas anormalidades afetam predominantemente os lobos inferiores. Outros achados incluem densidades com base na pleura (representando áreas de hemorragia) e atenuação difusa em vidro fosco típica da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Um diagnóstico definitivo de leptospirose baseia-se no isolamento do microrganismo do paciente, em um resultado positivo da reação em cadeia da polimerase (PCR) ou na soroconversão ou um aumento no título de anticorpos. Em casos com evidências clínicas fortes de infecção, um título de anticorpo isolado de 1:200-1:800 (dependendo se o caso ocorre em uma área de endemicidade alta ou baixa) no teste de aglutinação microscópica (MAT) é necessário. Preferivelmente, um aumento de título de quatro vezes ou mais é detectado entre espécimes de soro nas fases aguda e convalescente. Os anticorpos geralmente não atingem níveis detectáveis até a segunda semana de doença. A resposta de anticorpos pode ser afetada pelo tratamento precoce com antibióticos.

O MAT, que usa uma bateria de cepas vivas de leptospiras, e o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), que utiliza um antígeno largamente reagente, são os procedimentos sorológicos padrão. O MAT geralmente está disponível apenas em laboratórios especializados, e é usado para determinação do título de anticorpo e para tentativa de identificação do sorogrupo de leptospira envolvido – e, quando informação do retrospecto epidemiológico está disponível, do sorovar putativo. Esse ponto destaca a importância de testar antígenos representativos dos sorovares prevalentes na área geográfica em particular. Entretanto, reações cruzadas ocorrem frequentemente, e, assim, a identificação definitiva do sorovar ou grupo sorológico infectante não é possível sem isolamento do organismo causador. Como os testes sorológicos carecem de sensibilidade na fase aguda inicial da doença (até o 5º dia), eles não podem ser usados como base para decidir quando iniciar o tratamento.

Além do MAT e do ELISA, vários testes rápidos com valor diagnóstico já foram desenvolvidos, e alguns deles estão disponíveis comercialmente. Esses testes rápidos aplicam principalmente metodologia de fluxo lateral, aglutinação (látex) ou ELISA, e são razoavelmente sensíveis e específicos, embora os resultados relatados na literatura variem, provavelmente em consequência de diferenças na interpretação dos testes, riscos de (re)exposição, distribuição de sorovares e uso de painéis de soro enviesados. Esses métodos não requerem instalações para cultura ou MAT e são úteis em locais que carecem de uma infraestrutura médica forte. Metodologias de PCR, principalmente PCR em tempo real, têm se tornado largamente implantadas de forma crescente. Em comparação com a sorologia, a PCR oferece uma grande vantagem: a capacidade de confirmar o diagnóstico de leptospirose com um alto grau de precisão durante os primeiros cinco dias de doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da leptospirose é amplo, refletindo as diversas apresentações clínicas da doença. Embora a transmissão da leptospirose seja mais comum em regiões tropicais e subtropicais, a ausência de uma história de viagem não exclui o diagnóstico. Quando predominam febre, cefaleia e mialgia, *influenza* e outras infecções virais comuns e menos comuns (p. ex., dengue e Chikungunya) devem ser consideradas. Malária, febre tifoide, erliquiose, hepatite viral e infecção aguda por vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem simular as fases iniciais da leptospirose, sendo importante reconhecê-las. Doenças por riquétsias, infecções por hantavírus (febre hemorrágica com síndrome renal, ou síndrome cardiorrespiratória do hantavírus) e dengue compartilham aspectos epidemiológicos e clínicos com a leptospirose. Infecções duplas têm sido relatadas. Em vista disso, é aconselhável realizar testes sorológicos para hantavírus, riquétsias e vírus da dengue quando se suspeita de leptospirose. Quando sangramento é detectado, febre hemorrágica da dengue e outras febres hemorrágicas virais inclusive infecção por hantavírus, febre amarela, febre do Vale Rift, infecções por filovírus e febre de Lassa devem ser consideradas.

TRATAMENTO LEPTOSPIROSE

A leptospirose grave deve ser tratada com penicilina intravenosa (IV) **(Quadro 208.1)** assim que o diagnóstico seja considerado. As leptospiras são altamente sensíveis a uma ampla variedade de antibióticos, e a intervenção precoce pode prevenir o desenvolvimento de insuficiência de sistemas orgânicos importantes ou diminuir sua gravidade. Embora estudos dando suporte à terapia com antibióticos tenham produzido resultados conflitantes, os ensaios clínicos são difíceis de serem realizados em situações onde os pacientes frequentemente se apresentam à assistência médica com estágios tardios da doença. Os antibióticos têm menor probabilidade de beneficiar pacientes nos quais lesão de órgãos já tenha acontecido. Dois estudos randomizados abertos comparando penicilina com cefotaxima parenteral, ceftriaxona parenteral e doxiciclina não mostraram diferenças significativas entre os antibióticos com relação a complicações e risco de mortalidade. Assim, ceftriaxona, cefotaxima ou doxiciclina são alternativas satisfatórias à penicilina para o tratamento da leptospirose grave.

QUADRO 208.1 TRATAMENTO E QUIMIOPROFILAXIA DA LEPTOSPIROSE EM ADULTOS[a]

Indicação	Regime
Tratamento	
Leptospirose leve	Doxiciclina[b] (100 mg, VO, 2x/dia) *ou*
	Amoxicilina (500 mg, VO, 3x/dia) *ou*
	Ampicilina (500 mg, VO, 3x/dia)
Leptospirose moderada/grave	Penicilina (1,5 milhão de unidades, IV ou IM, de 6/6 h) *ou*
	Ceftriaxona (2 g/dia, IV) *ou*
	Cefotaxima (1 g, IV, de 6/6 h) *ou*
	Doxiciclina (dose de ataque de 200 mg, IV; depois 100 mg, IV, de 12/12 h)
Quimioprofilaxia[c]	
	Doxiciclina[b] (200 mg, VO, 1x/semana) *ou*
	Azitromicina (250 mg, VO, 1 ou 2x/semana)

[a]Todos os regimes são realizados por 7 dias. [b]A doxiciclina não deve ser administrada a mulheres grávidas ou crianças. [c]A eficácia da profilaxia com doxiciclina em cenários endêmicos ou epidêmicos permanece obscura. Experimentos em modelos animais e um modelo de custo-efetividade indicam que a azitromicina tem numerosas características que podem torná-la eficaz no tratamento e na profilaxia. IM, intramuscular; IV,

intravenoso; VO, via oral.

Em casos leves, o tratamento oral com doxiciclina, azitromicina, ampicilina ou amoxicilina é recomendado. Em regiões onde doenças por riquétsias também são endêmicas, doxiciclina ou azitromicina é o fármaco de escolha. Em casos raros, uma reação de Jarisch-Herxheimer se desenvolve dentro de horas após o início da terapia antimicrobiana.

Um tratamento de suporte agressivo para leptospirose é essencial e pode salvar vidas. Pacientes com disfunção renal sem oligúria precisam de reidratação agressiva com líquidos e eletrólitos para prevenir desidratação e a precipitação de insuficiência renal com oligúria. Diálise peritoneal ou hemodiálise deve ser providenciada para pacientes com insuficiência renal e oligúria. Tem sido demonstrado que o início rápido de hemodiálise reduz o risco de mortalidade e, geralmente, é necessário somente por períodos curtos. Pacientes com hemorragia pulmonar podem ter complacência pulmonar diminuída (como visto na SARA) e se beneficiar de ventilação mecânica com volumes correntes baixos para evitar pressões de ventilação altas. As evidências são contraditórias quanto ao uso de glicocorticoides e desmopressina como terapia adjunta para o envolvimento pulmonar associado à leptospirose grave.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com leptospirose se recupera. Entretanto, sintomas pós-leptospirose, principalmente aqueles de natureza semelhante à depressão, podem ocorrer e persistir por anos depois da doença aguda. As taxas de mortalidade são mais altas entre os pacientes idosos e aqueles que têm doença grave (hemorragia pulmonar, síndrome de Weil). A leptospirose durante a gravidez está associada a taxas elevadas de mortalidade fetal. O seguimento em longo prazo de pacientes com insuficiência renal e disfunção hepática tem documentado boa recuperação da função dos rins e do fígado.

PREVENÇÃO

Indivíduos que podem ser expostos às leptospiras em função de suas ocupações ou de seu envolvimento em atividades recreativas em água doce devem ser informados sobre os riscos. As medidas para controle da leptospirose incluem evitar a exposição à urina e a tecidos de animais infectados pelo uso de equipamentos protetores para olhos, pés e outros. Estratégias dirigidas para o controle de roedores devem ser consideradas.

Vacinas para animais de agricultura e de companhia geralmente estão disponíveis, e seu uso deve ser encorajado. A vacina veterinária usada em uma dada área deve conter os sorovares que se sabe estarem presentes ali. Infelizmente, alguns animais vacinados ainda excretam leptospiras em sua urina. A vacinação de seres humanos contra um sorovar específico prevalente na área tem sido realizada em alguns países da

Europa e da Ásia e tem se comprovado efetiva. Embora um experimento de larga escala da vacina em seres humanos tenha sido relatado em Cuba, nenhuma conclusão sobre eficácia e reações adversas pode ser tirada por causa de detalhes insuficientes sobre o desenho do estudo. A eficácia da quimioprofilaxia com doxiciclina (200 mg, uma vez por semana) ou azitromicina (em mulheres gestantes e crianças) está sendo contestada, mas a administração focalizada pré-exposição e pós-exposição está indicada em casos de exposição de curta duração bem definida **(Quadro 208.1)**.

209

Febre recorrente

Alan G. Barbour

A febre recorrente é causada por infecção por qualquer das várias espécies de espiroquetas *Borrelia*. Médicos na Grécia antiga distinguiam a febre recorrente de outros distúrbios febris por sua apresentação clínica característica: dois ou mais episódios de febre separados por períodos variáveis de bem-estar. No século XIX, a febre recorrente foi uma das primeiras doenças a ser associada com um micróbio específico em virtude de seu achado laboratorial característico: a presença de grande número de espiroquetas do gênero *Borrelia* no sangue.

O hospedeiro responde com inflamação sistêmica que resulta em uma enfermidade variando de uma síndrome gripal a sepse. Outras manifestações são consequências do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e coagulopatia. A variação antigênica das proteínas na superfície das espiroquetas é responsável pelo curso recorrente da infecção. Imunidade adquirida segue-se ao desenvolvimento seriado de anticorpos para cada uma das diversas variantes aparecendo durante uma infecção. O tratamento com antibióticos resulta em uma cura rápida, mas com o risco de uma reação de Jarisch-Herxheimer moderada a grave.

A febre recorrente veiculada por piolhos (LBRF, de *louse-borne relapsing fever*) causou grandes epidemias até o século XX e, atualmente, ocorre no nordeste da África. No presente, entretanto, a maioria dos casos de febre recorrente é originária de carrapatos. Casos esporádicos e pequenos surtos são distribuídos de modo focal na maioria dos continentes, sendo a África o mais afetado. Na América do Norte, a maioria dos relatos de febre recorrente tem sido do Oeste dos Estados Unidos e Canadá. Não obstante, a descoberta recente de que outra espécie no grupo da febre recorrente causa doença humana na mesma distribuição geográfica que a doença de Lyme **(Cap. 210)** confunde distinções epidemiológicas entre os dois tipos principais de infecção por *Borrelia*.

AGENTE ETIOLÓGICO

Filamentos microscópicos finos, enrolados, que nadam em uma direção e depois se enrolam antes de se dirigir para outra, foram observados primeiramente no sangue de pacientes com febre recorrente nos anos de 1880 (*www.youtube.com/watch?v=VxDPV2lBd9U*). Esses micróbios foram classificados como espiroquetas e agrupados como várias espécies no gênero *Borrelia*. Não foi senão nos anos 1960 que os microrganismos foram isolados em cultura pura. O meio de cultura revolucionário e seus derivados são ricos em seus ingredientes, variando dos simples (p. ex., aminoácidos e *N*-acetilglucosamina) aos mais complexos (p. ex., hidrolisados de soro e proteínas). A capacidade biossintética limitada das células de *Borrelia* é explicada por um conteúdo de genoma que é um quarto daquele da *Escherichia coli*.

Como outras espiroquetas, as células de *Borrelia* em forma de hélice têm duas membranas, a mais externa das quais é segura mais frouxamente que em outras bactérias de membrana dupla, como *E. coli*. Em consequência, microrganismos fixos com membranas danificadas podem assumir uma variedade de morfologias em esfregaços e preparações histológicas. Os flagelos das espiroquetas correm entre as duas membranas e não estão na superfície da célula. Embora tecnicamente Gram-negativas em suas propriedades de coloração, as células de *Borrelia*, com 10-20 μm de comprimento e um diâmetro de 0,1-0,2 μm, são estreitas demais para serem vistas por microscopia de campo claro de espécimes corados pelo Gram.

EPIDEMIOLOGIA

As várias espécies de *Borrelia* que causam febre recorrente têm distribuições geográficas restritas **(Quadro 209.1)**. A exceção é a *Borrelia recurrentis*, que também é a única espécie veiculada por piolhos. A LBRF geralmente é adquirida de um piolho do corpo (*Pediculus humanus corporis*), com seres humanos servindo como reservatório. A aquisição ocorre não pela picada em si, mas ou por esfregar as fezes do inseto para dentro do sítio da picada com os dedos em resposta à irritação, ou pela inoculação de fezes nas conjuntivas ou em uma ferida aberta. Embora a transmissão da LBRF esteja limitada atualmente à Etiópia e a países adjacentes, a doença teve uma distribuição global no passado, e esse potencial permanece. Epidemias com milhares de casos de LBRF podem ocorrer em circunstâncias de fome, desastre natural, migração de refugiados e guerra.

QUADRO 209.1 ESPÉCIES DE *BORRELIA* DA FEBRE RECORRENTE POR REGIÃO GEOGRÁFICA, VETOR E RESERVATÓRIO PRIMÁRIO

Espécie	Região	Vetor artrópode	Reservatório primário
B. crocidurae	África	*Ornithodoros erraticus*, *O. sonrai* (carrapatos moles)	Mamíferos
B. duttonii	África	*O. moubata*	Humanos
B. hermsii	América do Norte	*O. hermsi*	Mamíferos
B. hispanica	Europa, Norte da África	Complexo *O. erraticus*	Mamíferos
B. miyamotoi	Eurásia, América do	Espécies de *Ixodes* (carrapatos duros)	Mamíferos

	Norte		
B. persica	Eurásia	*O. tholozani*	Mamíferos
B. recurrentis	África, global[a]	*Pediculus humanus corporis* (piolho do corpo humano)	Humanos
B. turicatae	América do Norte	*O. turicata*	Mamíferos
B. venezuelensis	América Central e do Sul	*O. rudis*	Mamíferos

[a] Embora a transmissão esteja limitada atualmente à Etiópia e a países adjacentes, a infecção por *B. recurrentis* teve uma distribuição global no passado, e esse potencial permanece.

Todas as outras espécies conhecidas de agentes da febre recorrente são veiculadas por carrapatos – na maioria dos casos, por carrapatos moles do gênero *Ornithodoros* **(Fig. 209.1)**. A febre recorrente veiculada por carrapatos (TBRF, de *tick-borne relapsing fever*) é encontrada na maioria dos continentes, mas é ausente ou rara em ambientes tropicais, de deserto baixo, árticos ou alpinos. Para a maioria das espécies, os reservatórios de infecção são mamíferos de tamanho pequeno a médio, geralmente roedores, mas às vezes porcos e outros animais domésticos vivendo em hábitat humano ou no entorno. Entretanto, uma espécie, *Borrelia duttonii* na África Subsaariana, é mantida largamente pela transmissão de carrapatos entre seres humanos. Na América do Norte, a TBRF ocorre como casos isolados ou pequenos aglomerados de casos pela exposição transitória de pessoas a edificações infestadas ou cavernas em áreas menos populosas, onde os reservatórios de roedores têm ninhos. As duas principais espécies de *Borrelia* envolvidas na América do Norte são *Borrelia hermsii* (no Oeste montanhoso) e *Borrelia turicatae* (nas regiões Sudoeste e Centro-Sul). Normalmente, os carrapatos moles vetores se alimentam por não mais que 30 minutos, geralmente sem serem notados, enquanto a vítima está dormindo. A transmissão transovariana de uma geração de carrapatos para a próxima significa que o risco de infecção pode persistir em uma área muito depois que os mamíferos incriminados como reservatórios tenham sido erradicados.

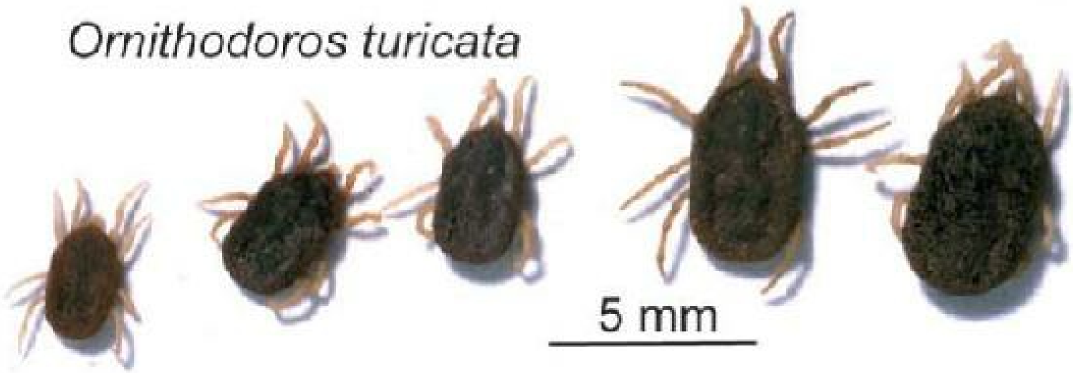

FIGURA 209.1 Carrapatos moles *Ornithodoros turicata* de diferentes idades.

Um patógeno recentemente reconhecido, *Borrelia miyamotoi*, pertence ao grupo de espécies da febre recorrente, mas é transmitido a seres humanos a partir de outros mamíferos por carrapatos duros (p. ex., *Ixodes scapularis* no leste dos Estados Unidos) que também transmitem doença de Lyme, babesiose, anaplasmose, erliquiose e encefalite por arborvírus. *B. miyamotoi* é adquirido por meio de atividades ao ar livre e contato com carrapatos em áreas de floresta ou arbustos, durante recreação, trabalho ou atividades próximas à residência. Em residentes de áreas onde *B. miyamotoi* e *Borrelia burgdorferi* coexistem, a prevalência de anticorpos à primeira é cerca de um terço daquela da última.

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

Diferentemente das espiroquetas da LBRF, as espiroquetas da TBRF entram no corpo na saliva do carrapato no início da alimentação. A partir de um inóculo de poucas células, as espiroquetas proliferam no sangue, duplicando-se, a cada 6 horas, a números de 10^6-10^7/mL ou mais. As espécies de *Borrelia* são patógenos extracelulares; sua presença dentro de células provavelmente representa um ponto terminal para as bactérias depois da fagocitose. A ligação das espiroquetas a eritrócitos leva à agregação destes, seu sequestro no baço e fígado, e hepatoesplenomegalia e anemia. Um distúrbio hemorrágico provavelmente é consequência de trombocitopenia, produção hepática deficiente de fatores da coagulação e/ou bloqueio de vasos pequenos por agregados de espiroquetas, eritrócitos e plaquetas. Algumas espécies são neurotrópicas e frequentemente entram no cérebro, onde são comparativamente abrigadas da imunidade do hospedeiro. Espiroquetas da febre recorrente podem cruzar a barreira materno-fetal e causar dano e inflamação na placenta, levando a retardo do crescimento intrauterino e infecção congênita.

Embora as espécies de *Borrelia* não tenham endotoxinas potentes ou uma toxina de lipopolissacarídeo, elas têm lipoproteínas associadas à membrana abundantes, cujo reconhecimento e ligação por receptores semelhantes ao *Toll* em células do hospedeiro pode levar a um processo pró-inflamatório semelhante ao da endotoxemia, com elevações do fator de necrose tumoral α, interleucina 6 e de concentrações da interleucina 8.

Anticorpos IgM específicos para a lipoproteína de superfície definidora de sorotipo aparecem depois de poucos dias de infecção e logo alcançam uma concentração que causa lise de bactérias no sangue, por meio de ação bactericida direta ou opsonização. A liberação de grandes quantidades de lipoproteínas e outros produtos bacterianos das bactérias morrendo provoca uma “crise”, durante a qual pode haver um aumento de temperatura, hipotensão e outros sinais de choque. Um fenômeno semelhante que ocorre em alguns pacientes logo depois do tratamento antibiótico é caracterizado por uma piora abrupta da condição, que é chamada de reação de Jarisch-Herxheimer (RJH).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A febre recorrente se apresenta com início súbito de febre. Períodos febris são pontuados por períodos afebris intervenientes de poucos dias; esse padrão ocorre pelo menos duas vezes. A temperatura do paciente é ≥ 39ºC e pode ser de até 43ºC. O primeiro episódio frequentemente termina em uma crise que dura cerca de 15-30 minutos, consistindo em calafrios, uma elevação adicional da temperatura e aumento do pulso e da pressão arterial. A fase de crise é seguida por diaforese profusa, queda da temperatura e hipotensão, que geralmente persiste por várias horas. Na LBRF, o primeiro episódio de febre é incessante por 3-6 dias; ele geralmente é seguido por um episódio único mais leve. Na TBRF, períodos febris múltiplos duram 1-3 dias cada um. Em ambas as formas, o intervalo entre as febres varia de 4-14 dias, algumas vezes com sintomas de mal-estar geral e fadiga.

Os sintomas que acompanham as febres geralmente são inespecíficos. Cefaleia, rigidez de nuca, artralgia, mialgia e náusea podem acompanhar o primeiro episódio febril e os subsequentes. Um aumento de baço e fígado causa dor abdominal. Uma tosse não produtiva é comum durante a LBRF e – em combinação com febre e mialgias – pode sugerir *influenza*. Síndrome de angústia respiratória aguda pode ocorrer durante a TBRF.

Ao exame físico, o paciente pode estar delirante ou apático. Pode haver piolhos do corpo nas vestes do paciente ou sinais de picadas de inseto. Em regiões com infecção por *B. miyamotoi*, um carrapato duro pode estar alojado na pele. Epistaxe, petéquias e equimoses são comuns durante a LBRF, mas não na TBRF. Esplenomegalia ou dor à palpação do baço é comum em ambas as formas de febre recorrente. A maioria dos pacientes com TBRF e cerca de 10% dos pacientes com LBRF têm hepatomegalia discernível.

Achados neurológicos localizados são mais comuns na TBRF que na LBRF. Na América do Norte, a infecção por *B. turicatae* tem manifestações neurológicas mais frequentes que a infecção por *B. hermsii*. Meningoencefalite pode resultar em hemiplegia residual ou afasia. Mielite e radiculopatia podem se desenvolver. Paralisia de Bell unilateral ou bilateral e surdez por envolvimento do sétimo ou oitavo nervo craniano são as formas mais comuns de neurite craniana e, geralmente, apresentam-se no segundo ou terceiro episódio febril, não no primeiro. Deficiência visual por iridociclite ou panoftalmia bilateral pode ser permanente. Na LBRF, acredita-se que manifestações neurológicas, como estado mental alterado ou rigidez de nuca, são secundárias a espiroquetemia e inflamação sistêmica em vez de invasão direta do sistema nervoso.

Miocardite parece ser comum em ambas as formas de febre recorrente e é responsável por algumas mortes. A miocardite é geralmente evidenciada por galopes à ausculta cardíaca, um intervalo QT prolongado e cardiomegalia e edema pulmonar à radiografia do tórax.

Exames gerais de laboratório não são específicos. Anemia normocítica leve a moderada é comum, mas hemólise franca e hemoglobinúria não se desenvolvem. As contagens de leucócitos geralmente estão na faixa normal ou apenas levemente elevadas, e leucopenia pode ocorrer durante a crise. As contagens de plaquetas podem cair abaixo de 50.000/μL. Evidências laboratoriais de hepatite podem ser encontradas, com concentrações séricas elevadas de bilirrubina não conjugada e aminotransferases; os tempos de protrombina e tromboplastina parcial podem estar moderadamente prolongados.

A análise do líquido cerebroespinal (LCS) está indicada em casos de suspeita de febre recorrente com sinais de meningite ou meningoencefalite. A presença de pleocitose mononuclear e níveis de proteína leve a moderadamente elevados justifica terapia antibiótica intravenosa na TBRF.

As manifestações e a evolução da infecção por *B. miyamotoi* pemanecem incompletamente caracterizadas, mas relatos até o presente indicam que o sinal relatado mais frequentemente na apresentação é febre sem sintomas respiratórios, começando 1-2 semanas depois de uma picada de carrapato, e recorrendo uma ou duas vezes em alguns casos. Meningoencefalite com espiroquetas no LCS foi documentada em um adulto imunodeficiente.

DIAGNÓSTICO

A febre recorrente deve ser considerada em um paciente com o padrão febril característico e uma história de exposição recente – isto é, dentro de 1-2 semanas antes do início da doença – a piolhos do corpo ou carrapatos moles, em áreas geográficas com transmissão documentada atual ou passada. Por causa da longevidade dos carrapatos e da transmissão transovariana do patógeno neles, um caso de febre recorrente pode ser diagnosticado muitos anos após o último caso relatado naquele local.

O essencial para o diagnóstico laboratorial continua o mesmo que tem sido por um século: detecção direta das espiroquetas por microscopia do sangue. Contagens diferenciais manuais de leucócitos com colorações por Wright ou Giemsa geralmente revelam espiroquetas em esfregaços finos de sangue se sua concentração for $\geq 10^5$/mL e vários campos de imersão forem examinados **(Fig. 209.2)**. O tempo preferível para se obter um espécime de sangue é entre o início da febre e seu pico. Concentrações mais baixas de espiroquetas podem ser reveladas por um esfregaço espesso de sangue que é ou corado diretamente com laranja de acridina e então examinado por microscopia fluorescente, ou tratado com ácido acético a 0,5% antes da coloração com Giemsa ou

Wright. Uma alternativa a um esfregaço de sangue fixado é uma montagem molhada de sangue com anticoagulante misturado com solução salina e examinado com microscopia por contraste de fase ou campo escuro para espiroquetas móveis.

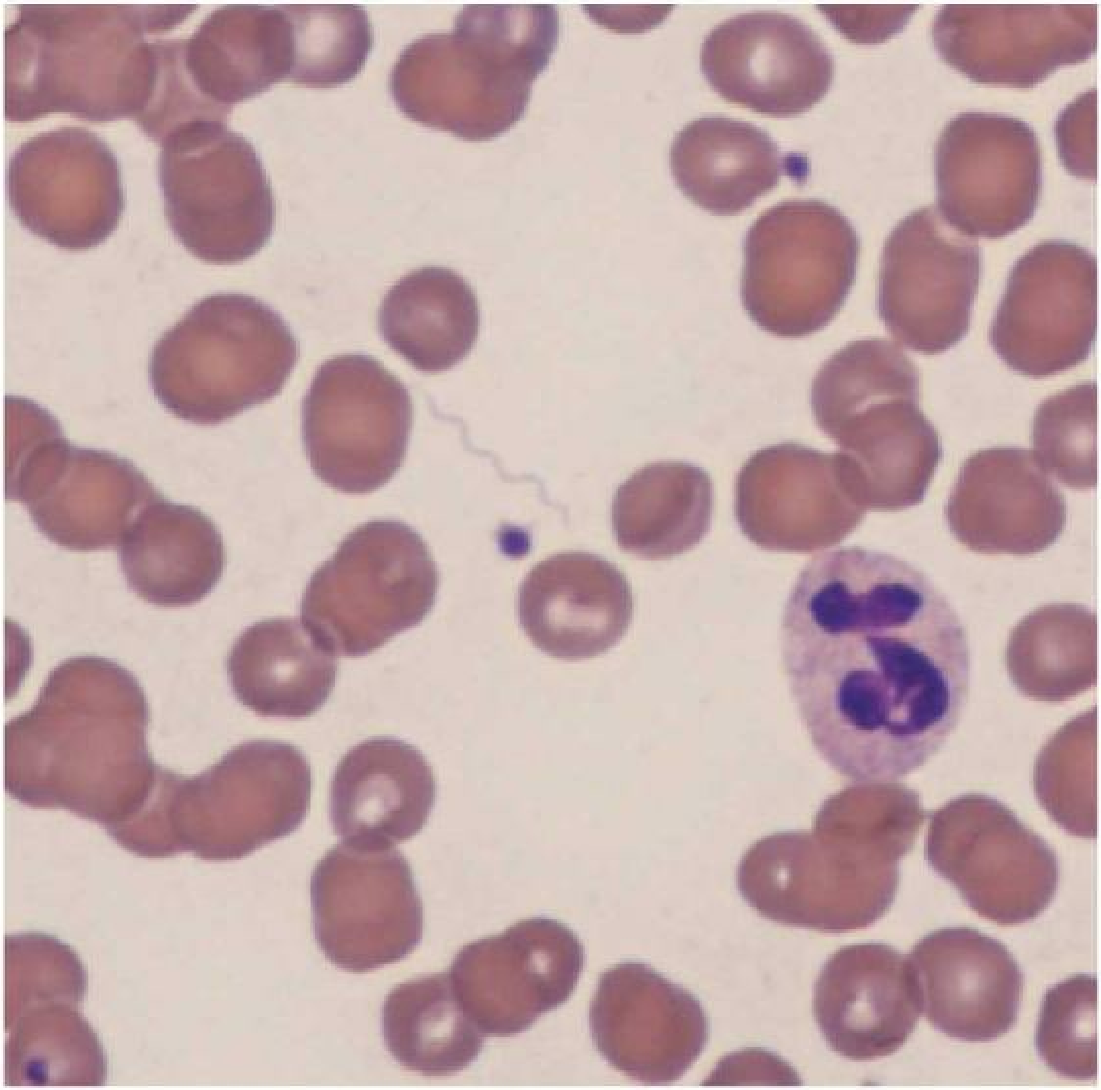

FIGURA 209.2 Fotomicrografia de espiroqueta da febre recorrente veiculada por carrapatos (*Borrelia turicatae*) em um esfregaço de sangue fino corado por Wright-Giemsa. Estão incluídos na figura um leucócito polimorfonuclear e duas plaquetas.

Reação em cadeia da polimerase (PCR) e procedimentos similares de amplificação de DNA são usados de forma crescente para exame de uma amostra de sangue. A PCR pode revelar espiroquetas entre episódios febris, pois já há variantes de escape na população quando a primeira onda de bactérias é neutralizada.

Cultura de sangue ou LCS no meio de caldo de Barbour-Stoenner-Kelly é uma opção para isolamento de espécies de *Borrelia*, exceto por *B. miyamotoi,* que não é cultivável ou o é pobremente. Contudo, poucos laboratórios oferecem esse serviço. Uma alternativa para espécies de *Borrelia* veiculadas por carrapatos, inclusive *B.*

miyamotoi, é a inoculação de sangue ou LCS em camundongos imunodeficientes e o exame do sangue do animal depois de poucos dias.

As opções para confirmação sorológica da infecção são limitadas. A maioria dos ensaios que estão disponíveis comercialmente ou em laboratórios de referência baseia-se em células inteiras de uma só espécie de *Borrelia*. Essas dosagens podem não detectar os antígenos variantes aos quais o paciente está respondendo principalmente, ou podem gerar resultados falso-positivos devido a anticorpos a antígenos de reação cruzada de bactérias correlatas, inclusive *B. burgdorferi*. Novas dosagens mais promissoras em desenvolvimento baseiam-se em antígenos recombinantes como GlpQ, um antígeno proteico de todas as espécies de *Borrelia* da febre recorrente (inclusive *B. miyamotoi*), mas não de qualquer das espécies da doença de Lyme.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dependendo da história do paciente de exposições residenciais, ocupacionais, de viagem e recreativas, o diagnóstico diferencial da febre recorrente inclui uma ou mais das seguintes infecções que têm como característica ou periodicidade no padrão febril, ou um período febril único prolongado com sintomas constitucionais: febre de carrapatos do Colorado (a qual, juntamente com a dengue, pode ter um curso febril em forma de sela), febre maculosa das Montanhas Rochosas e outras riquetsioses, erliquiose, anaplasmose, infecção por arborvírus veiculada por carrapatos, e babesiose na América do Norte, Europa, Rússia e no nordeste Asiático. Em outras partes das Américas e Ásia e na maior parte da África, malária, febre tifoide, tifo e outras riquetsioses, dengue, brucelose e leptospirose também podem ser considerados. Dependendo da área geográfica e dos tipos de exposição, malária, tifo veiculado por piolhos, febre tifoide ou doença de Lyme podem complicar a febre recorrente.

TRATAMENTO FEBRE RECORRENTE

Penicilinas e tetraciclinas têm sido os antibióticos de escolha para febre recorrente por várias décadas. A eritromicina tem sido uma segunda escolha de longa duração. Não há evidência de resistência adquirida a esses antibióticos. As espécies de *Borrelia* também são sensíveis à maioria das cefalosporinas e ao cloranfenicol, mas há menos experiência clínica com esses fármacos. As borrélias são relativamente resistentes a rifampicina, sulfonamidas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Espiroquetas não são mais detectáveis no sangue dentro de poucas horas depois da primeira dose de um antibiótico efetivo.

Uma dose única de antibiótico em geral é suficiente para o tratamento de LBRF **(Fig. 209.3)**. A taxa de recorrência após tratamento antibiótico é ≤ 5%. Para adultos, uma dose única de tetraciclina oral (500 mg), doxiciclina oral (200 mg) ou penicilina G procaína intramuscular (400.000-800.000 unidades) é efetiva. As doses correspondentes para crianças são tetraciclina oral, 12,5 mg/kg, doxiciclina oral, 5 mg/kg, e penicilina G procaína intramuscular, 200.000-400.000 unidades. Quando um paciente adulto está com estupor ou náuseas, a dose intravenosa é 250-500 mg. A tetraciclina é contraindicada em mulheres grávidas e lactantes, e em crianças < 9 anos de idade; para indivíduos nesses grupos que são alérgicos à penicilina, a eritromicina oral (500 mg para adultos e 12,5 mg/kg para crianças) é uma alternativa. A tetraciclina é marginalmente superior à penicilina G em termos de desaparecimento da febre e taxa de recaída.

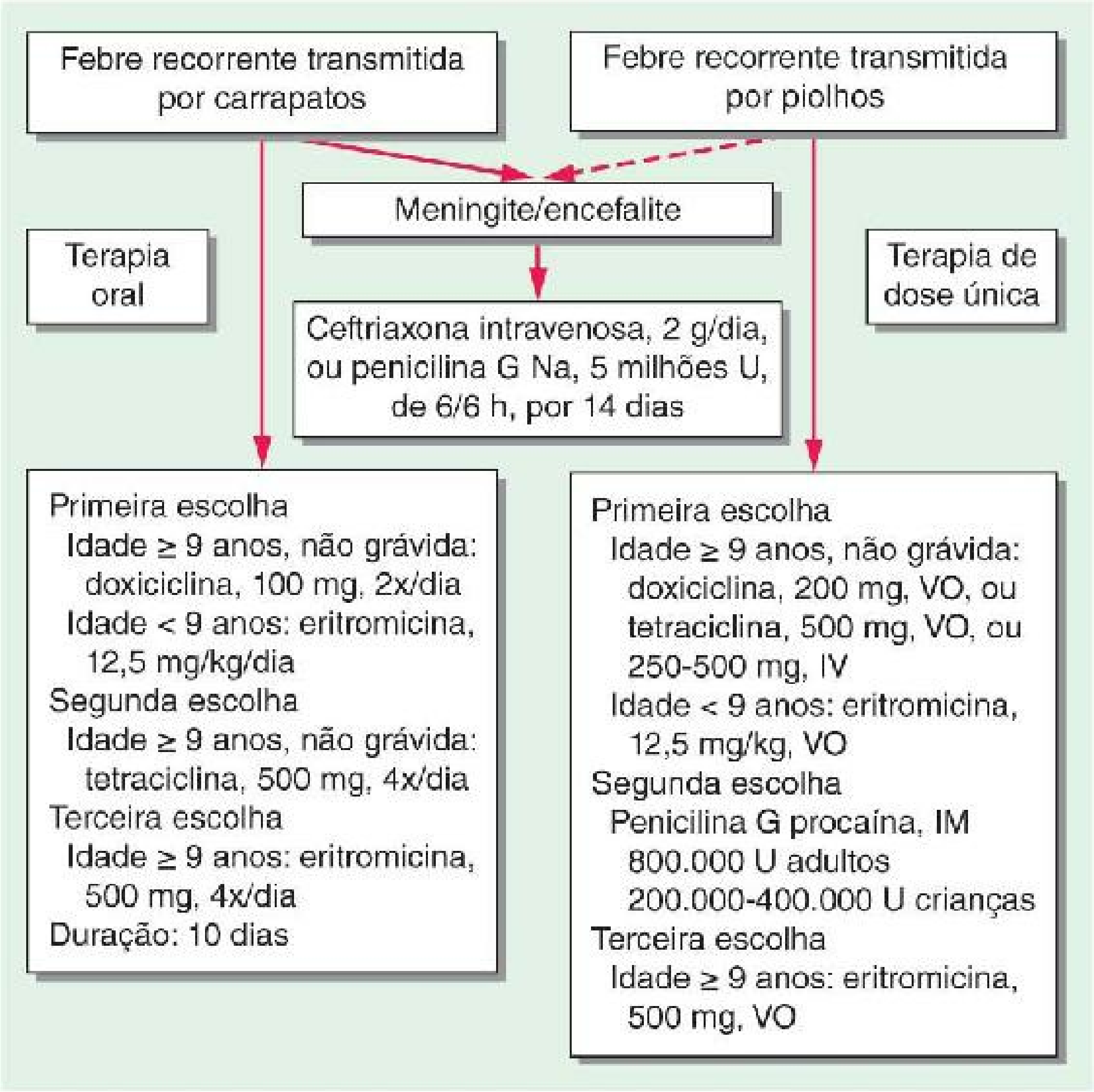
Febre recorrente transmitida por carrapatos
Febre recorrente transmitida por piolhos
Meningite/encefalite
Terapia oral
Terapia de dose única
Ceftriaxona intravenosa, 2 g/dia, ou penicilina G Na, 5 milhões U, de 6/6 h, por 14 dias
Primeira escolha
Idade ≥ 9 anos, não grávida: doxiciclina, 100 mg, 2x/dia
Idade < 9 anos: eritromicina, 12,5 mg/kg/dia
Segunda escolha
Idade ≥ 9 anos, não grávida: tetraciclina, 500 mg, 4x/dia
Terceira escolha
Idade ≥ 9 anos: eritromicina, 500 mg, 4x/dia
Duração: 10 dias
Primeira escolha
Idade ≥ 9 anos, não grávida: doxiciclina, 200 mg, VO, ou tetraciclina, 500 mg, VO, ou 250-500 mg, IV
Idade < 9 anos: eritromicina, 12,5 mg/kg, VO
Segunda escolha
Penicilina G procaína, IM
800.000 U adultos
200.000-400.000 U crianças
Terceira escolha
Idade ≥ 9 anos: eritromicina, 500 mg, VO

FIGURA 209.3 Algoritmo para tratamento da febre recorrente. Se não se sabe se o paciente tem febre recorrente transmitida por carrapatos ou por piolhos, o paciente deve ser tratado para a forma transmitida por carrapatos. A *linha tracejada* indica que a invasão do sistema nervoso central na febre recorrente transmitida por piolhos é incomum. VO, via oral; IV, intravenoso; IM, intramuscular.

Relatos não publicados acumulados sobre terapia para TBRF indicam uma taxa de recorrência de ≥ 20% após o tratamento com dose única. Essa alta taxa de recorrência plausivelmente deve-se à maior propensão de espécies transmitidas por carrapatos que de *B. recurrentis* para invadir o SNC, a partir do qual elas podem reinvadir a corrente sanguínea depois que os níveis de antibiótico declinam. Em conformidade, doses múltiplas de antibiótico são recomendadas. O tratamento preferido para adultos é um curso de 10 dias de tetraciclina (500 mg ou 12,5 mg/kg, VO, a cada 6 horas) ou doxiciclina (100 mg, duas vezes ao dia). Quando tetraciclinas estão contraindicadas, a alternativa é a eritromicina (500 mg ou 12,5 mg/kg, VO, a cada 6 horas) por 10 dias. Se for dado um antibiótico β-lactâmico, ele deve ser administrado por via intravenosa em vez de oral, especialmente se o envolvimento do SNC for confirmado ou suspeitado. Para adultos, o regime é penicilina G (5 milhões de unidades, IV, a cada 6 horas) ou ceftriaxona (2 g, IV, diariamente) por 10-14 dias.

A experiência com o tratamento de *B. miyamotoi* é limitada, mas esse microrganismo provavelmente tem as mesmas sensibilidades a antibióticos que outras espécies de *Borrelia*. Até que se saiba mais sobre a eficácia do tratamento, a terapia para a infecção por *B. miyamotoi* pode seguir as diretrizes para doença de Lyme – inclusive tratamento parenteral para envolvimento do SNC – porque pode ser difícil afastar coinfecção.

A RJH durante o tratamento da febre recorrente pode ser grave e até mesmo terminar em morte se não forem tomadas precauções para monitoramento próximo e provisão de suporte cardiovascular e de volume quando necessário. Calafrios, febre e hipotensão ocorrem dentro de 2-3 horas do início do tratamento antibiótico. A incidência da RJH é de cerca de 80% na LBRF e cerca de 50% na TBRF. Tanto penicilina como tetraciclina pode provocar a RJH.

PROGNÓSTICO

As taxas de mortalidade para LBRF e TBRF não tratadas estão nas faixas de 10-70% e 4-10%, respectivamente, e são determinadas largamente por condições coexistentes, como desnutrição e desidratação. A morte por febre recorrente não tratada é mais comum durante o primeiro episódio de febre. Com o tratamento antibiótico pronto, a taxa de mortalidade é de 2-5% para LBRF e < 2% para TBRF. Fatores associados a um prognóstico ruim incluem concomitância de malária, tifo ou febre tifoide; gravidez; estupor ou coma na admissão ao hospital; sangramento difuso; função hepática pobre; miocardite e broncopneumonia. A taxa de mortalidade por RJH na LBRF, na ausência de monitoramento adequado e medidas de reidratação, é de cerca de 5%. Alguns pacientes têm sobrevivido à crise ou à RJH somente para morrer subitamente, ou mais tarde naquele dia, ou no dia seguinte. A febre recorrente durante a gravidez frequentemente leva a aborto ou natimorto, mas malformações congênitas não têm sido relatadas. Embora seja possível que espiroquetas persistam no SNC ou em outros sítios sequestrados depois que a bacteremia tenha regredido, doença crônica ou incapacidade por uma infecção persistente não têm sido atribuídas à febre recorrente. Imunidade parcial contra reinfecção parece se desenvolver em residentes de áreas endêmicas.

PREVENÇÃO

Não há vacina para LBRF ou TBRF. A redução da exposição a piolhos e carrapatos é a estratégia-chave para a prevenção. A LBRF pode ser prevenida por melhora da higiene pessoal, redução da aglomeração, melhora do acesso a instalações para banho e uso seletivo de pesticidas. As roupas infestadas representam um fator importante na manutenção dos piolhos do corpo. O risco de TBRF pode ser reduzido pela construção de casas com assoalhos de concreto ou de tabuado selado, e sem tetos de palha ou paredes de taipa. Cabanas de troncos apresentam um risco particular na América do Norte, quando roedores se aninham no telhado ou embaixo da casa ou da varanda. Os interiores de edificações infestadas com carrapatos *Ornithodoros* podem ser tratados com pesticidas. Caso residam em um ambiente de alto risco, os indivíduos não devem dormir no chão, e as camas devem ser movidas para longe da parede. Com uma exposição à TBRF, o tratamento pós-exposição com doxiciclina (200 mg no primeiro dia, seguidos por 100 mg/dia durante quatro dias) foi eficaz na prevenção da infecção em um experimento controlado por placebo.

210

Borreliose de Lyme

Allen C. Steere

DEFINIÇÃO

A borreliose de Lyme é causada por uma espiroqueta, *Borrelia burgdorferi lato sensu,* que é transmitida por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*. A infecção geralmente começa com uma lesão cutânea expansiva característica, o eritema migratório (EM; fase 1, infecção localizada). Depois de vários dias ou semanas, a espiroqueta pode se disseminar para muitos locais diferentes (fase 2, infecção disseminada). As manifestações possíveis de infecção disseminada incluem lesões de pele anulares secundárias, meningite, neurite craniana, radiculoneurite, neurite periférica, cardite, bloqueio de nó atrioventricular ou dor musculoesquelética migratória. Meses ou anos mais tarde (geralmente depois de períodos de infecção latente), artrite intermitente ou persistente, encefalopatia ou polineuropatia crônica, ou acrodermatite podem se desenvolver (fase 3, infecção persistente). A maioria dos pacientes experimenta os sintomas iniciais da doença durante o verão, mas a infecção pode não se tornar sintomática até que progrida para a fase 2 ou 3.

A doença de Lyme foi reconhecida como uma entidade separada em 1976 por causa de um aglomerado geográfico de crianças em Lyme, Connecticut, das quais se pensou que tivessem artrite reumatoide juvenil. Tornou-se aparente que a doença de Lyme era uma enfermidade multissistêmica que afetava primariamente a pele, o sistema nervoso, o coração e as articulações. Os estudos epidemiológicos de pacientes com EM implicaram certos carrapatos *Ixodes* como vetores da doença. No início do século XX, o EM havia sido descrito na Europa e atribuído a picadas do carrapato *I. ricinus*. Em 1982, uma espiroqueta anteriormente desconhecida, agora chamada de *Borrelia burgdorferi*, foi recuperada de carrapatos *Ixodes scapularis* e depois de pacientes com doença de Lyme. A entidade atualmente é denominada doença de Lyme ou borreliose de Lyme.

AGENTE ETIOLÓGICO

A *B. burgdorferi*, o agente causal da doença de Lyme, é uma bactéria microaerófila fastidiosa. O genoma da espiroqueta é bastante pequeno (cerca de 1,5 Mb) e consiste em um cromossomo linear altamente inusitado de 950 kb, assim como 17-21 plasmídeos lineares e circulares. O aspecto mais notável do genoma da *B. burgdorferi* é que há sequências para mais de 100 lipoproteínas conhecidas ou preditas – um número maior do que em qualquer outro microrganismo. A espiroqueta tem poucas proteínas com atividade biossintética e depende de seu hospedeiro para a maioria de suas necessidades nutricionais. Ela não tem sequências para toxinas reconhecidas.

Atualmente, 13 espécies de borrélia bastante correlatas são designadas coletivamente como *Borrelia burgdorferi lato sensu* (i.e., "*B. burgdorferi* em sentido amplo"). A infecção humana borreliose de Lyme é causada primariamente por três genoespécies patogênicas: *B. burgdorferi stricto sensu* ("*B. burgdorferi* em sentido estrito", daqui em diante designada simplesmente como *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii*, e *Borrelia afzelii*. Nos Estados Unidos, a *B. burgdorferi* é a única causa da infecção; todas as três genoespécies são encontradas na Europa, e as duas últimas espécies ocorrem na Ásia.

As cepas de *B. burgdorferi* foram subdivididas de acordo com vários sistemas de tipagem: um baseado na variação sequencial da proteína C da superfície externa (OspC), um segundo baseado em diferenças na região espaçadora intergênica rRNA 16S-23S (RST ou IGS), e um terceiro chamado *tipagem de sequência por múltiplos loci*. Por esses sistemas de tipagem, é aparente que as cepas de *B. burgdorferi* diferem em patogenicidade. As cepas OspC tipo A (RST1) parecem ser particularmente virulentas e podem ter desempenhado um papel no surgimento da doença de Lyme em forma epidêmica no nordeste dos Estados Unidos, no final do século XX.

EPIDEMIOLOGIA

As 13 genoespécies conhecidas de *B. burgdorferi lato sensu* vivem na natureza em ciclos enzoóticos envolvendo 14 espécies de carrapatos que fazem parte do complexo *I. ricinus*. O *I. scapularis* **(Fig. 475.1)** é o principal vetor no leste dos Estados Unidos, do Maine à Geórgia, e nos estados do centro-oeste de Wisconsin, Minnesota e Michigan. O *I. pacificus* é o vetor nos estados ocidentais de Califórnia e Oregon. A doença é adquirida por toda a Europa (da Grã-Bretanha à Escandinávia e à Rússia Europeia), onde o *I. ricinus* é o vetor, e na Rússia Asiática, na China e no Japão, onde o vetor é o *I. persulcatus*. Esses carrapatos também podem transmitir outros agentes. Nos Estados Unidos, o *I. scapularis* também transmite *Babesia microti; Anaplasma phagocytophilum;* espécies de *Ehrlichia* Wisconsin; *Borrelia miyamotoi*; e, em raros exemplos, o vírus da encefalite de Powassan (vírus do carrapato de veado) (ver "Diagnóstico diferencial", adiante). Na Europa e Ásia, *I. ricinus* e *I. persulcatus* também transmitem vírus de encefalite veiculado por carrapatos.

Os carrapatos do complexo *I. ricinus* têm as fases de larva, ninfa e adulta. Eles requerem uma refeição de sangue em cada fase. O risco de infecção em uma dada área depende largamente da densidade desses carrapatos, bem como de seus hábitos alimentares e hospedeiros animais, que têm evoluído diferentemente em localizações diversas. Para o *I. scapularis* no nordeste dos Estados Unidos, o camundongo de patas brancas e outros roedores são os hospedeiros preferidos das larvas imaturas e das ninfas. É crucial que ambas as fases imaturas do carrapato se alimentem no mesmo hospedeiro, porque o ciclo vital da espiroqueta depende da transmissão horizontal: no início do verão, de ninfas infectadas para camundongos, e no final do verão, de camundongos infectados para larvas, que então descamam para se tornarem as ninfas infectadas que começarão o ciclo novamente no ano seguinte. É o diminuto carrapato ninfa o responsável primário pela transmissão da doença a seres humanos durante os meses iniciais do verão. Os veados de cauda branca, que não estão envolvidos no ciclo vital da espiroqueta, são o hospedeiro preferido para a fase adulta de *I. scapularis* e parecem ser cruciais para a sobrevivência do carrapato.

A doença de Lyme é agora a infecção veiculada por vetores mais comum nos Estados Unidos e Europa. Desde que a vigilância começou pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 1982, o número de casos nos Estados Unidos aumentou drasticamente. Mais de 30 mil casos novos são agora notificados a cada verão, mas o número real de casos novos provavelmente está mais perto de 300 mil anualmente. Na Europa, as frequências relatadas da doença são mais altas no meio do continente e na Escandinávia.

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

Para manter seu complexo ciclo enzoótico, a *B. burgdorferi* precisa se adaptar a dois ambientes acentuadamente diferentes: o carrapato e o hospedeiro mamífero. A espiroqueta exprime a proteína A da superfície externa (OspA) no intestino médio do carrapato, enquanto a OspC é *upregulated* quando o microrganismo viaja para a glândula salivar do carrapato. Lá, a OspC prende uma proteína da glândula salivar do carrapato (Salp15), que é necessária para a infecção do hospedeiro mamífero. O carrapato geralmente deve estar preso por pelo menos 24 horas para a transmissão da *B. burgdorferi*.

Após a injeção na pele humana, a espiroqueta *downregulates* a OspC e *upregulates* a lipoproteína VlsE. Essa proteína sofre variação antigênica extensa, que é necessária para a sobrevivência da espiroqueta. Depois de vários dias a semanas, a *B. burgdorferi* pode migrar saindo da pele, produzindo EM, e pode se disseminar por via hematogênica ou linfática para outros órgãos. Os únicos fatores conhecidos de virulência da *B. burgdorferi* são as proteínas de superfície que possibilitam à espiroqueta prender-se a proteínas de mamíferos, integrinas, glicosaminoglicanos ou glicoproteínas. Por exemplo, a disseminação por meio da pele e de outras matrizes teciduais pode ser facilitada pela ligação do plasminogênio humano e de seus ativadores à superfície da espiroqueta. Algumas cepas de *Borrelia* ligam-se a proteínas reguladoras do complemento em sua superfície (FHL-1/reconectina, ou fator H), que ajudam a proteger as espiroquetas da lise mediada por complemento. A disseminação do microrganismo no sangue é facilitada por ligação ao receptor de fibrinogênio em plaquetas ativadas ($\alpha_{IIb}\beta3$) e ao receptor de vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) em células endoteliais. Como o nome indica, as proteínas A e B ligantes de decorina da espiroqueta ligam-se à decorina, um glicosaminoglicano nas fibrilas do colágeno; essa ligação pode explicar porque o microrganismo geralmente está alinhado com fibrilas de colágeno na matriz extracelular no coração, sistema nervoso ou articulações.

Para controlar e erradicar a *B. burgdorferi*, o hospedeiro elabora respostas imunes tanto inatas como adaptativas, resultando na morte das espiroquetas mediada por macrófagos e anticorpos. Como parte da resposta imune inata, o complemento pode causar a lise da espiroqueta na pele. Células em sítios afetados liberam citocinas pró-inflamatórias potentes, inclusive interleucina 6, fator de necrose tumoral α, interleucina 1β e interferon γ. Pacientes que são homozigotos para um polimorfismo de receptor semelhante ao *Toll* (TLR) (1805GG), particularmente quando infectados com cepas de *B. burgdorferi* RST1 altamente inflamatórias, têm níveis excepcionalmente altos de citocinas pró-inflamatórias. O propósito da resposta imune adaptativa parece ser a produção de anticorpos específicos, que opsonizam o microrganismo – um passo necessário para o extermínio ideal de espiroquetas. Os estudos com conjuntos de proteínas expressando cerca de 1.200 proteínas de *B. burgdorferi* detectaram respostas de anticorpos para um total de 120 proteínas de espiroquetas (particularmente lipoproteínas de superfície externa) em uma população de pacientes com artrite de Lyme. O exame histológico de todos os tecidos afetados revela uma infiltração de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, com algum grau de dano vascular, inclusive vasculite leve ou oclusão hipervascular. Esses achados sugerem que a espiroqueta pode ter estado presente dentro ou em volta de vasos sanguíneos.

Na infecção enzoótica, as espiroquetas *B. burgdorferi* devem sobreviver a esse ataque imune somente durante os meses de verão, antes de retornar às larvas de carrapatos para recomeçar o ciclo no ano seguinte. Em contraste, a infecção de seres humanos é um evento fim de linha para a espiroqueta. Dentro de várias semanas ou meses, mecanismos imunes inatos e adaptativos – mesmo sem tratamento antibiótico – controlam a infecção amplamente disseminada, e os sintomas sistêmicos generalizados diminuem. Contudo, sem a terapia antibiótica, as espiroquetas podem sobreviver em nichos localizados por vários anos. Por exemplo, a infecção por *B. burgdorferi* nos Estados Unidos pode causar artrite persistente, ou, em casos raros, encefalopatia sutil ou polineuropatia. Assim, os mecanismos imunes parecem finalmente ter sucesso na erradicação total ou quase isso da *B. burgdorferi* de nichos selecionados, inclusive as articulações ou o sistema nervoso, e os sintomas regridem na maioria dos pacientes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecção inicial: fase 1 (infecção localizada) Por causa do tamanho pequeno das ninfas dos carrapatos ixodídeos, a maioria dos pacientes não se lembra da picada de carrapato precedente. Depois de um período de incubação de 3-32 dias, o EM geralmente começa como uma mácula ou pápula vermelha no local da picada de carrapato, que se expande lentamente até formar uma grande lesão anular **(Fig. 210.1)**. Quando a lesão aumenta de tamanho, frequentemente desenvolve uma borda exterior de um vermelho-vivo e clareamento central parcial. O centro da lesão algumas vezes se torna intensamente eritematoso e endurecido, vesicular ou necrótico. Em outros casos, a lesão em expansão permanece com um vermelho intenso, uniforme; vários anéis vermelhos são encontrados dentro de um anel externo; ou a área central se torna azul antes que a lesão desapareça. Embora o EM possa se localizar em qualquer parte, a coxa, a virilha e a axila são locais particularmente comuns. A lesão é quente, mas não é frequentemente dolorosa. Aproximadamente 20% dos pacientes não exibem essa manifestação cutânea característica.

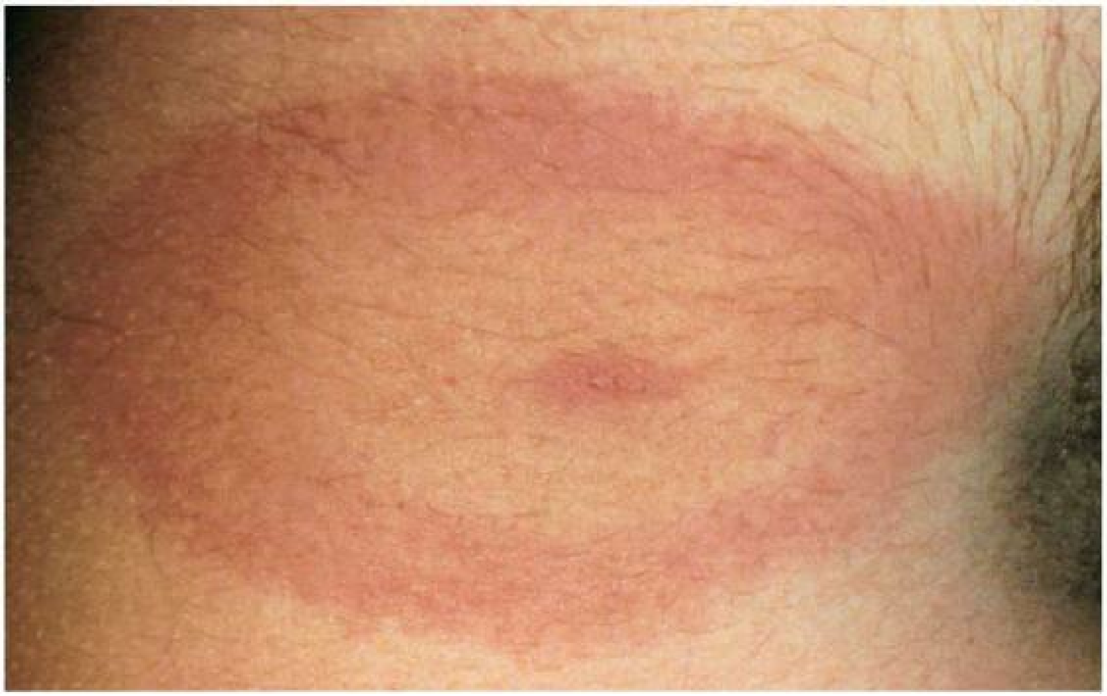

FIGURA 210.1 Uma lesão clássica de eritema migratório (9 cm de diâmetro) é mostrada perto da axila direita. A lesão tem clareamento central parcial, uma borda exterior de um vermelho-vivo e um centro em alvo. *(Cortesia de Vijay K. Sikand, MD; com autorização.)*

Infecção inicial: fase 2 (infecção disseminada) Nos casos dos Estados Unidos, a *B.*

burgdorferi frequentemente se espalha por via hematogênica para muitos locais, dentro de dias ou semanas após o início do EM. Nesses casos, os pacientes podem desenvolver lesões cutâneas anulares secundárias, semelhantes em aspecto à lesão inicial. O envolvimento da pele geralmente é acompanhado de cefaleia intensa, leve rigidez de nuca, febre, calafrios, dor musculoesquelética migratória, artralgias e profundo mal-estar geral e fadiga. Manifestações menos comuns compreendem linfadenopatia generalizada ou esplenomegalia, hepatite, dor de garganta, tosse não produtiva, conjuntivite, irite ou tumefação testicular. Exceto por fadiga e letargia, que frequentemente são constantes, os sinais e sintomas iniciais da doença de Lyme são intermitentes e cambiantes. Mesmo em pacientes não tratados, os sintomas iniciais geralmente se tornam menos intensos ou desaparecem dentro de várias semanas. Em cerca de 15% dos pacientes, a infecção se apresenta com esses sintomas sistêmicos inespecíficos.

Sintomas sugestivos de irritação meníngea podem se desenvolver cedo na doença de Lyme quando EM está presente, mas geralmente não estão associados a pleocitose no líquido cerebrospinal (LCS) ou a um déficit neurológico objetivo. Depois de várias semanas ou meses, cerca de 15% dos pacientes não tratados desenvolvem anormalidades neurológicas francas, inclusive meningite, sinais sutis de encefalite, neurite craniana (inclusive paralisia facial bilateral), radiculoneuropatia motora ou sensorial, neuropatia periférica, mononeurite multiplex, ataxia cerebelar, ou mielite – isoladamente ou em várias combinações. Em crianças, o nervo óptico pode ser afetado por causa da inflamação ou pressão intracraniana aumentada, e esses efeitos podem levar à cegueira. Nos Estados Unidos, o padrão habitual consiste em sintomas flutuantes de meningite, acompanhados de paralisia facial e radiculoneuropatia periférica. Pleocitose linfocitária (cerca de 100 células/μL) é encontrada no LCS, frequentemente acompanhada de níveis elevados de proteína e concentrações de glicose normais ou levemente baixas. Na Europa e Ásia, o primeiro sinal neurológico, caracteristicamente, é dor radicular, que é seguida pelo desenvolvimento de pleocitose no LCS (chamada de meningopolineurite, ou *síndrome de Bannwarth*); sinais meníngeos ou de encefalite frequentemente estão ausentes. Essas anormalidades neurológicas precoces geralmente regridem completamente dentro de meses, mas, em casos raros, doença neurológica crônica pode ocorrer mais tarde.

Dentro de várias semanas depois do início da enfermidade, cerca de 8% dos pacientes apresentam envolvimento cardíaco. A anormalidade mais comum é um grau flutuante de bloqueio atrioventricular (de primeiro grau, de Wenckebach, ou bloqueio cardíaco total). Alguns pacientes têm envolvimento cardíaco mais difuso, inclusive alterações eletrocardiográficas indicativas de miopericardite aguda, disfunção ventricular esquerda evidente em cintilografias com radionuclídeos ou (em casos raros) cardiomegalia ou pancardite. O envolvimento cardíaco dura apenas poucas semanas na maioria dos pacientes, mas pode recidivar nos não tratados. Miocardiopatia crônica causada por *B. burgdorferi* tem sido relatada na Europa.

Durante essa fase, dor musculoesquelética é comum. O padrão típico consiste em dor migratória em articulações, tendões, bursas, músculos ou ossos (geralmente sem edema articular), durando horas ou dias e afetando uma ou duas localizações de cada vez.

Infecção tardia: fase 3 (infecção persistente) Meses depois do início da infecção, cerca de 60% dos pacientes nos Estados Unidos que não receberam tratamento antibiótico desenvolvem artrite franca. O padrão típico compreende ataques intermitentes de artrite oligoarticular nas grandes articulações (especialmente os joelhos), durando semanas ou meses em uma dada articulação. Poucas articulações pequenas ou sítios periarticulares podem ser afetados, principalmente durante ataques iniciais. O número de pacientes que continuam a ter ataques recorrentes diminui a cada ano. Entretanto, em uma pequena porcentagem de casos, o envolvimento de grandes articulações – geralmente um ou ambos os joelhos – é persistente e pode levar à erosão de cartilagem e osso.

As contagens de leucócitos no líquido articular variam de 500-110.000/µL (média de 25.000/µL); a maioria dessas células é de leucócitos polimorfonucleares. Testes para fator reumatoide ou fatores antinucleares geralmente dão resultados negativos. O exame de amostras de biópsia sinovial revela depósitos de fibrina, hipertrofia vilosa, proliferação vascular, lesões microangiopáticas e uma infiltração intensa de linfócitos e plasmócitos.

Embora a maioria dos pacientes com doença de Lyme responda bem à antibioticoterapia, uma pequena porcentagem no nordeste dos Estados Unidos tem artrite persistente (*refratária a antibióticos*) por meses ou até por vários anos depois de receber tratamento antibiótico oral e intravenosa (IV) por dois ou três meses. Apesar de a maioria desses pacientes estar infectada inicialmente com cepas RST1 de *B. burgdorferi*, não se pensa que essa complicação resulte de infecção persistente. Resultados de cultura e de reação em cadeia da polimerase (PCR) para *B. burgdorferi* no tecido sinovial, obtidas no período pós-antibiótico, têm sido uniformemente negativos. Em vez disso, autoimunidade induzida pela infecção, antígenos de espiroqueta retidos, ou ambos, podem desempenhar um papel nesse resultado. A artrite refratária a antibióticos está associada a uma frequência mais alta de certas moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade (particularmente moléculas de HLA-DRBI*0401 ou *0101); polimorfismo 1805GG do TLR 1, que leva a níveis excepcionalmente elevados de citocinas e quimiocinas nas articulações afetadas; e baixas frequências de células T reguladoras FoxP3 no líquido sinovial, o que se correlaciona com durações mais longas da artrite pós-tratamento. A identificação recente de um novo autoantígeno humano, o fator de crescimento de células endoteliais, como um alvo de respostas celulares T e B em pacientes com doença de Lyme, forneceu a primeira evidência direta de respostas autoimunes T e B nessa doença. Entretanto, múltiplos antígenos de espiroquetas, ou outros ainda a serem identificados, podem ter um papel na artrite refratária a antibióticos.

Embora raro, o envolvimento neurológico crônico também pode se tornar aparente de meses a vários anos depois do início da infecção, algumas vezes após longos períodos de latência. A forma mais comum de envolvimento crônico do sistema nervoso central é uma encefalopatia sutil, afetando memória, humor ou sono, e a forma mais comum de neuropatia periférica é uma polineuropatia axônica, manifestada ou como parestesia distal, ou como dor radicular espinal. Os pacientes com encefalopatia frequentemente têm evidências de prejuízo da memória em testes neuropsicológicos e resultados anormais em exames do LCS. Em casos de polineuropatia, a eletromiografia geralmente mostra anormalidades extensas de segmentos proximais e distais de nervos. Encefalomielite ou leucoencefalite, uma manifestação rara da borreliose de Lyme associada principalmente à infecção por *B. garinii* na Europa, é um transtorno neurológico grave que pode incluir paraparesia espástica, disfunção vesical do neurônio motor superior, e, raramente, lesões na substância branca periventricular.

Acrodermatite crônica atrófica, a manifestação cutânea tardia da borreliose de Lyme, tem sido associada principalmente à infecção com *B. afzelii* na Europa e na Ásia. Ela tem sido observada de modo especialmente frequente em mulheres idosas. As lesões de pele, que geralmente são encontradas na superfície distal de um braço ou perna, começam de modo insidioso com descoloração avermelhado-violácea; elas se tornam escleróticas ou atróficas ao longo de um período de anos.

Os padrões básicos da borreliose de Lyme são similares em todo o mundo, mas há variações regionais, principalmente entre a enfermidade encontrada na América do Norte, que é causada exclusivamente por *B. burgdorferi*, e a encontrada na Europa, que é causada principalmente por *B. afzelii* e *B. garinii*. Com cada uma das espécies de *Borrelia*, a infecção geralmente começa com EM. Entretanto, cepas de *B. burgdorferi* no leste dos Estados Unidos com frequência se disseminam largamente; elas são particularmente artritogênicas e podem causar artrite refratária a antibióticos. Normalmente, a *B. garinii* dissemina-se de forma menos ampla, mas é especialmente neurotrópica e pode causar encefalomielite por borrélia. A *B. afzelii* frequentemente infecta apenas a pele, mas pode persistir nesse local, onde pode causar várias borrelioses dérmicas diferentes, inclusive acrodermatite crônica atrófica.

Síndrome pós-Lyme (doença de Lyme crônica) Apesar da resolução das manifestações objetivas da doença com a antibioticoterapia, cerca de 10% dos pacientes (embora as porcentagens relatadas variem largamente) continuam a ter dor subjetiva, manifestações neurocognitivas ou sintomas de fadiga. Esses sintomas geralmente melhoram e resolvem dentro de meses, mas podem durar anos. Na extremidade do espectro, os sintomas podem ser semelhantes ou indistinguíveis da síndrome da fadiga crônica **(Cap. 464e)** e da fibromialgia **(Cap. 396)**. Em comparação com os sintomas da doença de Lyme ativa, os da síndrome pós-Lyme tendem a ser mais generalizados ou incapacitantes. Eles incluem fadiga marcante, cefaleia intensa, dor musculoesquelética difusa, pontos dolorosos simétricos múltiplos em localizações características, dor e rigidez em muitas articulações, parestesias difusas, dificuldade de concentração e transtornos do sono. Os pacientes com essa condição não apresentam evidências de inflamação articular, têm resultados normais de testes neurológicos e podem exibir ansiedade e depressão. Em contraste, as manifestações tardias da doença de Lyme, inclusive artrite, encefalopatia e neuropatia, geralmente estão associadas a sintomas sistêmicos mínimos. Atualmente, nenhuma evidência indica que sintomas subjetivos persistentes, depois de esquemas recomendados de terapia antibiótica, sejam causados por infecção ativa.

DIAGNÓSTICO

A cultura de *B. burgdorferi* no meio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite o diagnóstico definitivo, mas esse método tem sido usado principalmente em trabalhos de pesquisa. Além disso, com poucas exceções, culturas positivas só têm sido obtidas no início da doença – particularmente de amostras de biópsia de lesões cutâneas de EM, com frequência menor de amostras de plasma e, ocasionalmente, de amostras de LCS. Na infecção tardia, a PCR é muito superior à cultura para a detecção de *B. burgdorferi* no líquido articular; essa é a utilidade principal do teste de PCR na doença de Lyme. Contudo, como o DNA de *B. burgdorferi* pode persistir por pelo menos semanas depois do extermínio das espiroquetas com antibióticos, a detecção do DNA de espiroquetas no líquido articular não é um teste acurado de infecção ativa de articulações na doença de Lyme, e não pode ser usado de modo confiável para determinar a eficácia da antibioticoterapia. A sensibilidade das determinações de PCR no LCS de pacientes com neuroborreliose tem sido muito mais baixa que no líquido articular. Parece haver pouco (se é que há algum) valor da PCR na detecção de DNA de *B. burgdorferi* em amostras de sangue ou urina. Além disso, esse procedimento deve ser controlado cuidadosamente para prevenir contaminação.

Por conta dos problemas associados à detecção direta de *B. burgdorferi*, a doença de Lyme geralmente é diagnosticada pelo reconhecimento de um quadro clínico característico acompanhado de confirmação sorológica. Embora os testes sorológicos possam dar resultados negativos durante as primeiras semanas de infecção, quase todos os pacientes têm uma resposta de anticorpos positiva para *B. burgdorferi* depois desse tempo. A limitação dos testes sorológicos é que eles não distinguem claramente entre infecção ativa e inativa. Os pacientes com doença de Lyme anterior – particularmente nos casos que progridem para as fases tardias – muitas vezes permanecem soropositivos durante anos, mesmo depois de tratamento antibiótico adequado. Além disso, cerca de 10% dos pacientes são soropositivos por causa de infecção assintomática. Se esses indivíduos posteriormente desenvolverem uma outra doença, o teste sorológico positivo para doença de Lyme poderá causar confusão diagnóstica. De acordo com um algoritmo publicado pelo American College of Physicians **(Quadro 210.1)**, testes sorológicos para doença de Lyme são recomendados somente para pacientes com pelo menos uma probabilidade intermediária pré-teste de doença de Lyme, como aqueles com artrite oligoarticular. Eles não devem ser usados como um procedimento de triagem em pacientes com síndromes de dor ou fadiga. Em tais pacientes, a probabilidade de um resultado sorológico falso-positivo é mais alta que de um resultado verdadeiro-positivo.

QUADRO 210.1 **ALGORITMO PARA TESTAR E PARA TRATAR DOENÇA DE LYME**

Probabilidade pré-teste	Exemplo	Recomendação
Alta	Pacientes com eritema migratório	Tratamento antibiótico empírico sem teste sorológico
Intermediária	Pacientes com artrite oligoarticular	Teste sorológico e tratamento antibiótico se o resultado do teste for positivo
Baixa	Pacientes com sintomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fadiga)	Nem teste sorológico, nem tratamento antibiótico

Fonte: Adaptado das recomendações do American College of Physicians (G Nichol et al: Ann Intern Med 128:37, 1998, com autorização).

Para análise sorológica da doença de Lyme nos Estados Unidos, o CDC recomenda uma abordagem em dois passos, na qual as amostras são testadas primeiramente por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), e os resultados dúbios ou positivos são testados, então, por *Western blotting*. Durante as primeiras semanas de infecção, tanto as respostas IgM como IgG à espiroqueta devem ser determinadas, preferivelmente em ambas as amostras de soro, aguda e convalescente. Aproximadamente 20-30% dos pacientes têm uma resposta positiva detectável em amostras de fase aguda, ao passo que aproximadamente 70-80% têm uma resposta positiva durante a convalescença (2-4 semanas mais tarde). Depois de 4-8 semanas de infecção (tempo em que a maioria dos pacientes com doença de Lyme ativa tem infecção disseminada), a sensibilidade e a especificidade da resposta IgG à espiroqueta são muito altas – na faixa de 99% −, quando determinada por dois testes de ELISA e *Western blotting*. Nesse ponto e daí em diante, um só teste (para IgG) geralmente é suficiente. Em pessoas com doença com > dois meses de duração, um resultado isolado de teste IgM positivo tem probabilidade de ser falso-positivo e, portanto, não deve ser usado para confirmar o diagnóstico.

De acordo com os critérios atuais adotados pelo CDC, uma IgM por *Western blot* é considerada positiva se duas das seguintes três faixas estiverem presentes: 23, 39 e 41 kDa. Contudo, a combinação de duas dessas faixas ainda pode representar um resultado falso-positivo. O uso equivocado ou a má interpretação de *blots* IgM tem sido um fator no diagnóstico incorreto da doença de Lyme em pacientes com outras enfermidades. Um *blo*t IgG é considerado positivo se 5 das seguintes 10 faixas estiverem presentes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 e 93 kDa. Em casos da Europa, nenhum conjunto isolado de critérios para a interpretação de *imunoblots* resulta em níveis altos de sensibilidade e especificidade em todos os países.

O teste sorológico de segunda geração mais promissor é o peptídeo IgG ELISA VlsE C6, que emprega um 26-mer da sexta região invariável da lipoproteína VlsE da *B. burgdorferi*. Os resultados conseguidos com esse teste são semelhantes àqueles obtidos com a abordagem-padrão em dois testes (ELISA sonicado para IgM e IgG e *Western blot*). A maior vantagem do ELISA peptídeo C6 é a detecção precoce de uma resposta IgG, o que torna desnecessário um teste IgM. Contudo, nem todos os pacientes com doença de Lyme tardia têm uma resposta ao peptídeo C6, e esse teste não é tão específico como o *Western blot* sonicado. Assim, no presente, uma abordagem com dois testes que inclua *Western blot* ainda é recomendada. O *blotting* também pode ser útil na avaliação da duração de doença atual ou pregressa.

Depois do tratamento antibiótico bem-sucedido, os títulos de anticorpos declinam lentamente, mas as respostas (inclusive aquelas ao peptídeo VlsE C6) podem persistir por anos. Além do mais, não somente a resposta IgG como também a resposta IgM podem persistir por anos depois da terapia. Portanto, mesmo uma resposta IgM-positivo não pode ser interpretada como confirmação de infecção recente ou reinfecção, a menos que o quadro clínico seja condizente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O EM clássico é um eritema lentamente expansivo, frequentemente com clareamento central parcial. Se a lesão se expande pouco, ela pode representar a pápula vermelha de uma picada de carrapato não infectada. Se a lesão se expande rapidamente, ela pode representar celulite (p. ex., celulite estreptocócica) ou uma reação alérgica, talvez à saliva do carrapato. Pode-se pensar que os pacientes com lesões anulares secundárias tenham eritema multiforme, mas nem o desenvolvimento de lesões mucosas bolhosas, nem o envolvimento palmoplantar, é um aspecto da infecção por *B. burgdorferi*. No leste dos Estados Unidos, uma lesão de pele semelhante ao EM, algumas vezes com sintomas sistêmicos leves, pode estar associada à picada do carrapato *Amblyomma americanum*. Entretanto, a causa dessa doença exantemática do Sul associada a carrapato ainda não foi identificada. Esse carrapato também pode transmitir *Ehrlichia chaffeensis*, um agente riquetsial **(Cap. 211)**.

Como declarado antes, o *I. scapularis* nos Estados Unidos pode transmitir não somente a *B. burgdorferi,* mas também a *B. microti*, um parasita de eritrócitos **(Cap. 249)**; o *A. phagocytophilum*, o agente da anaplamose granulocitotrópica humana **(Cap. 211)**; espécies de *Ehrlichia* Wisconsin; a *B. miyamotoi*, uma espiroqueta da febre recorrente **(Cap. 209)**; ou (raramente) o vírus da encefalite de Powassan (o vírus do carrapato de veado, que está intimamente relacionado com o vírus da encefalite europeia veiculada por carrapatos) **(Cap. 233)**. Embora babesiose e anaplasmose sejam mais frequentemente assintomáticas, a infecção por algum desses agentes pode causar sintomas sistêmicos inespecíficos, particularmente nos pacientes de pouca idade ou nos idosos, e os pacientes coinfectados podem ter sintomas mais graves ou persistentes que os infectados com um só agente. Hemogramas podem gerar pistas com relação à presença de coinfecção com *Anaplasma* ou *Babesia*. A anaplasmose pode causar leucopenia ou trombocitopenia, e a babesiose pode causar trombocitopenia ou (em casos graves) anemia hemolítica. As respostas sorológicas de IgM podem confundir o diagnóstico. Por exemplo, o *A. phagocytophilum* pode provocar uma resposta positiva de IgM para *B. burgdorferi*. A frequência de coinfecção em diferentes estudos tem sido variável. Em um estudo prospectivo, 4% dos pacientes com EM tinham evidências de coinfecção.

A paralisia facial causada por *B. burgdorferi*, que ocorre na fase disseminada inicial da infecção (frequentemente em julho, agosto ou setembro), geralmente é reconhecida por sua associação com EM. Entretanto, em casos raros, a paralisia facial sem EM pode ser a manifestação de apresentação da doença de Lyme. Em tais casos, tanto as respostas IgM como IgG à espiroqueta geralmente são positivas. Os agentes infecciosos mais comuns que causam paralisia facial são o herpes-vírus simples tipo 1 (paralisia de Bell; **Cap. 216**) e o vírus varicela-zóster (síndrome de Ramsay Hunt; **Cap. 217**).

Na infecção tardia, a artrite de Lyme oligoarticular assemelha-se mais à artrite reativa em um adulto, ou à forma pauciarticular da artrite idiopática juvenil em uma criança. Os pacientes com artrite de Lyme geralmente têm as respostas de anticorpo IgG mais fortes vistas na borreliose de Lyme, com reatividade a muitas proteínas da espiroqueta.

O problema mais comum no diagnóstico é confundir a doença de Lyme com a síndrome de fadiga crônica **(Cap. 464e)** ou com a fibromialgia **(Cap. 396)**. Essa dificuldade é composta pelo fato de que uma pequena porcentagem de pacientes realmente desenvolvem essas síndromes de dor ou fadiga crônica em associação a, ou logo depois da, doença de Lyme. Além disso, tem surgido uma contracultura que atribui síndromes dolorosas e de fadiga à doença de Lyme crônica, quando há pouca ou nenhuma evidência de infecção por *B. burgdorferi*. Em tais casos, o termo *doença de Lyme crônica*, que é igualado à infecção crônica por *B. burgdorferi*, é uma designação errônea, e o uso de tratamento antibiótico prolongado, perigoso e caro não está indicado.

TRATAMENTO BORRELIOSE DE LYME

TRATAMENTO ANTIBIÓTICO

Como delineado no algoritmo da **Figura 210.2**, as várias manifestações da doença de Lyme geralmente podem ser tratadas com sucesso com antibióticos administrados por via oral; as exceções são anormalidades neurológicas objetivas e bloqueio cardíaco atrioventricular de terceiro grau, que geralmente são tratados com antibióticos IV, e artrite que não responde à terapia. Para a doença de Lyme inicial, a doxiciclina é eficaz e pode ser administrada a homens e mulheres não gestantes. Uma vantagem desse regime é que ele também é efetivo contra *A. phagocytophilum*, que é transmitido pelo mesmo carrapato que transmite o agente da doença de Lyme. Amoxicilina, axetil cefuroxima e eritromicina ou seus congêneres são a segunda, terceira e quarta alternativas de escolha, respectivamente. Em crianças, a amoxicilina é eficaz (não mais que 2 g/dia); em casos de alergia à penicilina, axetil cefuroxima ou eritromicina podem ser usadas. Em contraste com os antibióticos cefalosporinas de segunda ou terceira geração, as cefalosporinas de primeira geração, como a cefalexina, não são eficazes. Para pacientes com infecção localizada na pele, um curso de terapia de 14 dias geralmente é suficiente; em contraste, para pacientes com infecção disseminada recomenda-se uma série de 21 dias. Aproximadamente 15% dos pacientes experimentam uma reação semelhante à de Jarisch-Herxheimer durante as primeiras 24 horas de terapia. Em estudos multicêntricos, mais de 90% dos pacientes cuja doença de Lyme foi tratada com esses regimes tiveram resultados satisfatórios. Embora alguns pacientes relatassem sintomas depois do tratamento, evidências objetivas de infecção persistente ou recaída foram raras, e a repetição do tratamento geralmente foi desnecessária.

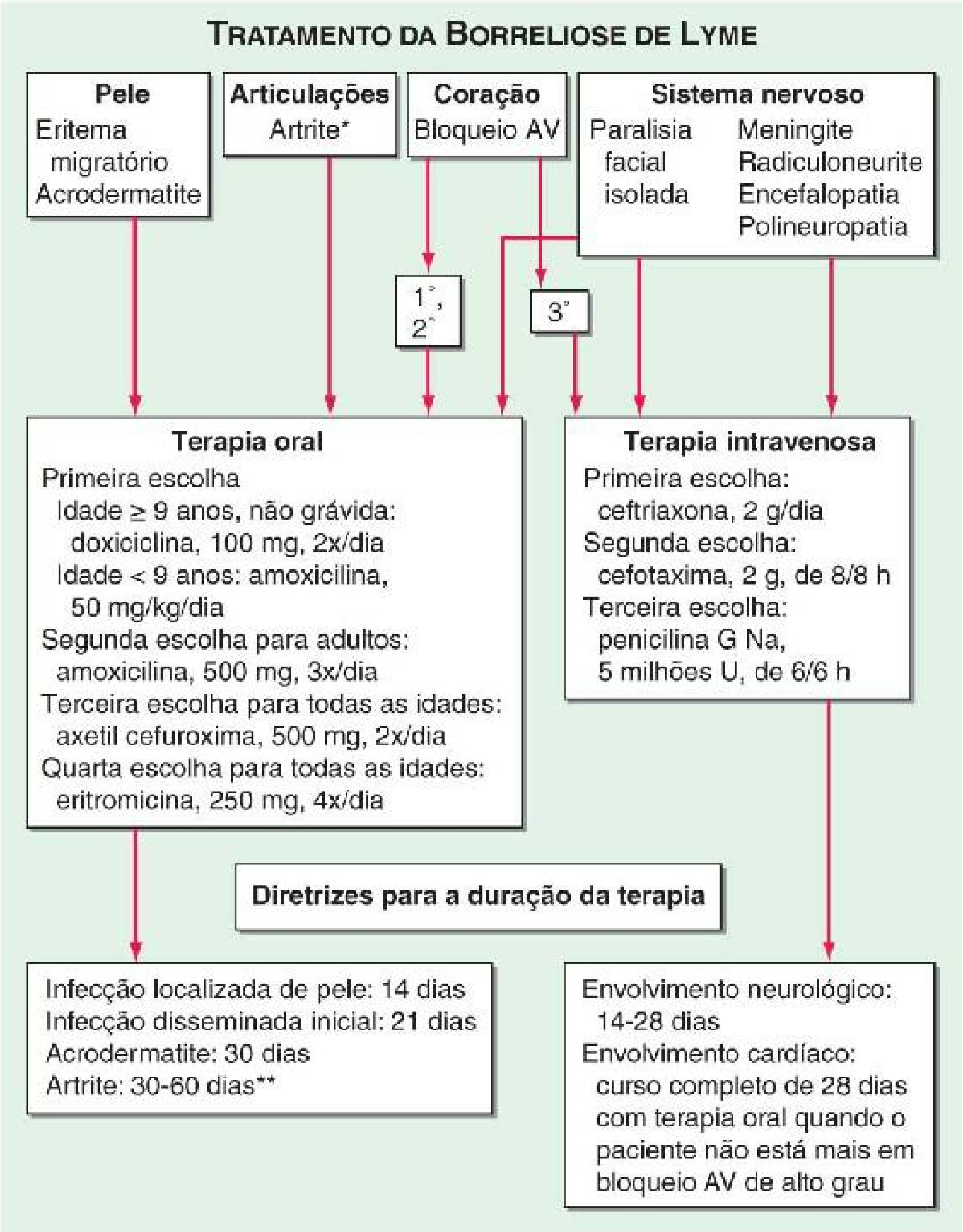
TRATAMENTO DA BORRELIOSE DE LYME
Pele
Eritema migratório
Acrodermatite
Articulações
Artrite*
Coração
Bloqueio AV
Sistema nervoso
Paralisia facial isolada
Meningite
Radiculoneurite
Encefalopatia
Polineuropatia
1°, 2°
3°
Terapia oral
Primeira escolha
Idade ≥ 9 anos, não grávida: doxiciclina, 100 mg, 2x/dia
Idade < 9 anos: amoxicilina, 50 mg/kg/dia
Segunda escolha para adultos: amoxicilina, 500 mg, 3x/dia
Terceira escolha para todas as idades: axetil cefuroxima, 500 mg, 2x/dia
Quarta escolha para todas as idades: eritromicina, 250 mg, 4x/dia
Terapia intravenosa
Primeira escolha: ceftriaxona, 2 g/dia
Segunda escolha: cefotaxima, 2 g, de 8/8 h
Terceira escolha: penicilina G Na, 5 milhões U, de 6/6 h
Diretrizes para a duração da terapia
Infecção localizada de pele: 14 dias
Infecção disseminada inicial: 21 dias
Acrodermatite: 30 dias
Artrite: 30-60 dias**
Envolvimento neurológico: 14-28 dias
Envolvimento cardíaco: curso completo de 28 dias com terapia oral quando o paciente não está mais em bloqueio AV de alto grau

FIGURA 210.2 Algoritmo para o tratamento das várias manifestações iniciais ou tardias da borreliose de Lyme. AV, atrioventricular. *Para artrite, a terapia oral deve ser tentada primeiramente; se a artrite não responder, terapia intravenosa (IV) deve ser administrada. **Para artrite de Lyme, ceftriaxona IV (2 g, 1x/dia, durante 14-28 dias) também é efetiva, e é necessária para uma pequena porcentagem de pacientes; contudo, comparado com o tratamento oral, esse regime é menos conveniente de se administrar, tem mais efeitos colaterais e é mais caro.

A administração oral de doxiciclina ou amoxicilina por 30 dias é recomendada para o tratamento inicial da artrite de Lyme em pacientes que não tenham envolvimento neurológico concomitante. Entre pacientes com artrite que não respondem a antibióticos orais, a repetição do tratamento com ceftriaxona IV por 28 dias é apropriada. Em pacientes com artrite que não respondem a antibióticos orais, o retratamento com ceftriaxona IV por 28 dias é apropriado. Em pacientes com artrite nos quais a inflamação articular persiste por meses, ou mesmo vários anos, após antibióticos tanto por via oral como IV, o tratamento com agentes anti-inflamatórios não esteroides, a terapia com fármacos antirreumáticos modificadores de doença ou sinovectomia podem ser bem-sucedidos.

Nos Estados Unidos, a terapia antibiótica parenteral geralmente é usada para anormalidades neurológicas objetivas (com a possível exceção de paralisia facial isolada). Pacientes com envolvimento neurológico são tratados mais comumente com ceftriaxona IV por 14-28 dias, mas a cefotaxima IV ou a penicilina G IV pela mesma duração também podem ser efetivas. Na Europa, resultados semelhantes têm sido conseguidos com doxiciclina oral e antibióticos IV no tratamento da neuroborreliose aguda. Em pacientes com bloqueio atrioventricular de alto grau ou um intervalo PR > 0,3 segundos, terapia IV por pelo menos parte do curso e monitoramento cardíaco são recomendados, mas a inserção de um marca-passo permanente não é necessária.

Não está claro quando e se a infecção assintomática deve ser tratada, mas os pacientes com tal infecção frequentemente recebem um curso de antibióticos orais. Visto que a transmissão materno-fetal de *B. burgdorferi* parece ocorrer raramente (se é que ocorre), a terapia-padrão para as manifestações da doença é recomendada para mulheres grávidas. Persistência de longo prazo da *B. burgdorferi* não tem sido documentada em nenhuma série grande de pacientes após o tratamento com os regimes recomendados atualmente. Embora um paciente ocasional necessite de um segundo curso de antibióticos, não há indicação para cursos de antibiótico múltiplos e repetidos no tratamento da doença de Lyme.

DOENÇA DE LYME CRÔNICA

Depois do tratamento apropriado da doença de Lyme, uma pequena porcentagem de pacientes continua a ter sintomas subjetivos, principalmente dor musculoesquelética, dificuldades neurocognitivas ou fadiga. Essa *doença de Lyme crônica*, ou *síndrome pós-Lyme*, é uma condição incapacitante semelhante à síndrome da fadiga crônica ou à fibromialgia. Em um estudo grande, um grupo de pacientes com síndrome pós-Lyme recebeu ceftriaxona IV por 30 dias, seguida por doxiciclina oral por 60 dias, enquanto outro grupo recebeu preparados orais e IV de placebo com as mesmas durações. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto ao número de pacientes relatando que seus sintomas tinham melhorado, ficado piores ou permanecido inalterados. Tais pacientes são melhor tratados para alívio dos sintomas, em vez de cursos prolongados de antibióticos.

PROFILAXIA APÓS UMA PICADA DE CARRAPATO

O risco de infecção com *B. burgdorferi* após uma picada de carrapato reconhecida é tão baixo que a profilaxia com antibióticos não é indicada rotineiramente. Entretanto, se uma ninfa de *I. scapularis* fixada, ingurgitada é encontrada, ou se é previsto que o acompanhamento será difícil, uma dose única de 200 mg de doxiciclina, que geralmente previne a doença de Lyme quando administrada dentro de 72 horas após a picada do carrapato, pode ser administrada.

PROGNÓSTICO

A resposta ao tratamento é melhor no início da doença. O tratamento mais tardio da borreliose de Lyme ainda é eficaz, mas o período de convalescença pode ser mais longo. Por fim, a maioria dos pacientes se recupera com déficit residual mínimo ou nenhum.

REINFECÇÃO

A reinfecção pode ocorrer depois do EM quando os pacientes são tratados com agentes antimicrobianos. Em tais casos, a resposta imune não é adequada para fornecer proteção contra infecção subsequente. Entretanto, pacientes que desenvolvem uma resposta imune expandida à espiroqueta ao longo de um período de meses (p. ex., aqueles com artrite de Lyme) têm imunidade protetora por um período de anos e raramente, se é que ocorre, adquirem a infecção novamente.

PREVENÇÃO

As medidas de proteção para a prevenção da doença de Lyme podem incluir a evitação de áreas infestadas por carrapatos, uso de repelentes e acaricidas, buscas por carrapatos e modificações paisagísticas dentro ou próximo de áreas residenciais. Embora uma vacina para a doença de Lyme tenha sido disponibilizada, o fabricante suspendeu sua produção. Portanto, atualmente, nenhuma vacina está disponível comercialmente para a prevenção dessa infecção.

SEÇÃO 10

DOENÇAS CAUSADAS POR RIQUÉTSIAS, MICOPLASMAS E CLAMÍDIAS

211

Riquetsioses

David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie

As riquétsias são um grupo heterogêneo de pequenos cocobacilos e bacilos curtos Gram-negativos intracelulares obrigatórios, a maioria transmitida por carrapatos, outros ácaros, pulgas ou piolhos, que servem como vetores. Exceto no caso do tifo transmitido por piolhos, os seres humanos são hospedeiros eventuais. Entre as riquétsias, a *Coxiella burnetii*, a *Rickettsia prowazekii* e a *R. typhi* têm capacidade comprovada de sobreviver por longos períodos fora do reservatório ou vetor e são extremamente infecciosas: a inalação de um único microrganismo do gênero *Coxiella* pode causar pneumonia. O alto nível de infectividade e a doença grave após a inalação tornam a *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. conorii* e a *C. burnetii* ameaças de bioterrorismo.

As infecções clínicas com riquétsias podem ser classificadas de acordo com (1) a taxonomia e características microbianas diversas dos agentes, os quais pertencem a sete gêneros (*Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia*, Candidatus *Neoehrlichia* e *Coxiella*); (2) epidemiologia; ou (3) manifestações clínicas. As manifestações clínicas de todas as apresentações agudas são semelhantes nos primeiros cinco dias: febre, cefaleia e mialgias, com ou sem náuseas, vômitos e tosse. Conforme a doença evolui, as manifestações clínicas – inclusive a ocorrência de um exantema macular, maculopapular ou vesicular, crostas, pneumonite e meningoencefalite – variam de uma doença para outra. Dados os 15 agentes etiológicos com mecanismos variados de transmissão, a distribuição geográfica e as manifestações associadas da doença, a consideração das riquetsioses como entidades únicas implica desafios complexos

(Quadro 211.1).

QUADRO 211.1 **CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES POR RIQUÉTSIAS**

Doença	Microrganismo	Transmissão	Região geográfica	Período de incubação, dias	Duração, dias	Exantema, %
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Picada de carrapato: *Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*	Estados Unidos	2-14	10-20	90
		Amblyomma cajennense, *A. aureolatum*	Américas Central e do Sul			
		Rhipicephalus sanguineus	México, Brasil, EUA			
Febre maculosa do Mediterrâneo	*R. conorii*	Picada de carrapatos: *R. sanguineus*, *Rhipicephalus pumilio*	Sul da Europa, África, Oriente Médio, Ásia Central	5-7	7-14	97
Febre da picada do carrapato africano	*R. africae*	Picada de carrapatos: *A. hebraeum*, *A. variegatum*	África subsaariana, Índias Ocidentais	4-10	4-19	50
Doença *Maculatum*	*R. parkeri*	Picada de carrapatos: *A. maculatum*	EUA, América do Sul	2-10	6-16	88
Riquetsiose variceliforme	*R. akari*	Picada de ácaros: *Liponyssoides sanguineus*	EUA, Ucrânia, Turquia, México, Croácia	10-17	3-11	100
Linfadenopatia transmitida por carrapatos	*R. slovaca*	Picada de carrapatos: *D. marginatus*, *D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5
Febre maculosa transmitida por pulgas	*R. felis*	Pulga (mecanismo indeterminado): *Ctenocephalides felis*	Mundial	8-16	8-16	80
Tifo epidêmico	*R. prowasekii*	Fezes de piolho: *Pediculus humanis corporis*, pulgas e piolhos de esquilos voadores ou recrudescência	Mundial	7-14	10-18	80

Tifo murino	*R. typhi*	Fezes de pulga: *Xenopsylla cheopis*, *C. felis*, outros	Mundial	8-16	9-18	80
Erliquiose monocitotrópica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Picada de carrapatos: *A. americanum*, *D. variabilis*	Estados Unidos	1-21	3-21	26
Erliquiose Ewingii	*E. ewingii*	Picada de carrapatos: *A. americanun*	Estados Unidos	1-21	4-21	0
Erliquiose não especificada	Agente tipo - *E. muris*	Picada de carrapatos: *Ixodes scapularis*	Estados Unidos	Desconhecido	3-14	Nenhum
Anaplasmose granulocitotrópica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Picada de carrapatos: *I. scapularis*, *I. ricinus*, *I. pacificus*, *I. persulcatus*	EUA, Europa, Ásia	4-8	3-14	Raro
Doença não especificada	*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*	Picada de carrapatos: *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *Haemaphysalis concinna*	Europa, China	≥ 8	11-75	10
Tifo rural	*Orientia tsutsugamushi*	Picada de ácaros: *Leptotrombidium deliense*, outros	Ásia, Austrália, ilhas dos Oceanos Pacífico e Índico	9-18	6-21	50
Febre Q	*Coxiella burnetii*	Inalação de aerossóis de material infectado do parto (cabras, ovelhas, vacas, gatas, outras), ingestão de leite ou laticínios infectados	Mundial, exceto Nova Zelândia, Antártica	3-30	5-57	< 1

[a]++++, grave; +++, marcada; ++, moderada; +, presente em uma pequena proporção de casos; —, não é uma característica observada.

É muito difícil estabelecer o diagnóstico etiológico das riquetsioses durante o estágio agudo da doença, e em geral o diagnóstico diferencial requer o exame de amostras pareadas de soro após a convalescença. A suspeita clínica baseia-se nos dados epidemiológicos, na história de exposição a vetores ou reservatórios animais, de viagem para áreas endêmicas, nas manifestações clínicas (às vezes incluindo exantema ou escara) e nos achados laboratoriais característicos (inclusive trombocitopenia, leucometria normal ou baixa, níveis elevados de enzimas hepáticas e hiponatremia). Tal suspeita é o suficiente para se instituir o tratamento empírico imediato. A doxiciclina é o fármaco de escolha para a maioria dessas infecções. Comprovou-se que apenas um agente, a *C. burnetii*, causa doença crônica. Outra espécie, a *R. prowasekii*, causa recrudescência (doença de Brill-Zinsser) quando a infecção latente é reativada anos após a resolução da doença aguda.

As infecções por riquétsias nas quais a febre predomina podem resolver-se sem evolução clínica adicional. Contudo, após as primeiras manifestações inespecíficas, também podem evoluir por uma ou mais de várias linhas clínicas principais: (1) desenvolvimento de um exantema macular ou maculopapular; (2) desenvolvimento de uma escara no local da picada do carrapato ou ácaro; (3) desenvolvimento de um exantema vesicular (em geral na riquetsiose variceliforme e na febre africana transmitida por carrapato); (4) desenvolvimento de pneumonite com opacidades na radiografia de tórax e/ou estertores (febre Q e casos graves de febre maculosa das Montanhas Rochosas [FMMR], febre maculosa do Mediterrâneo [FMM], tifo transmitido por carrapato, erliquiose monocitotrópica humana [EMH], anaplasmose granulocitotrópica humana [AGH], febre tsutsugamushi e tifo murino); (5) desenvolvimento de meningoencefalite (do tipo transmitido por piolhos e casos graves de FMMR, febre tsutsugamushi, EMH, tifo murino, FMM e [raramente] febre Q); e (6) hipotensão progressiva e falência de múltiplos órgãos, conforme visto na sepse ou na síndrome do choque tóxico (FMMR, FMM, tifo transmitido por carrapato, tifo murino, febre tsutsugamushi, EMH, AGH e neoerliquiose).

Os indícios epidemiológicos da transmissão de um determinado patógeno incluem (1) exposição ambiental a carrapatos, pulgas ou ácaros durante a estação de atividade da espécie vetora da doença na região geográfica apropriada (riquetsioses da febre maculosa e do tifo, febre tsutsugamushi, erliquioses, anaplasmose); (2) viagem para ou residência em uma região geográfica endêmica durante o período de incubação **(Quadro 211.1)**; (3) exposição a ruminantes, gatas e cadelas parturientes (febre Q); (4) exposição a esquilos voadores (infecção por *R. prowazekii*); e (5) história de tifo prévio transmitido por carrapato (tifo recrudescente).

Os achados clínicos laboratoriais, como trombocitopenia (em particular na febre maculosa e nas riquetsioses do grupo do tifo, erliquioses, anaplasmose e febre tsutsugamushi), leucometria normal ou baixa, elevações séricas discretas ou moderadas das aminotransferases hepáticas e hiponatremia sugerem alguns mecanismos fisiopatológicos comuns.

A aplicação desses princípios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais requer a consideração de um diagnóstico de doença causada por riquétsia e o conhecimento de cada doença.

RIQUETSIOSES TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS, ÁCAROS, PIOLHOS E PULGAS

Tais doenças, causadas por microrganismos dos gêneros *Rickettsia* e *Orientia*, da família *Rickettsiaceae*, resultam de infecção de células endoteliais e do aumento da permeabilidade vascular. As espécies patogênicas de riquétsias são muito estreitamente relacionadas, têm genomas pequenos (como resultado de evolução redutiva que eliminou muitos genes para a biossíntese de moléculas disponíveis no meio intracelular) e são tradicionalmente separadas nos grupos do tifo e da febre maculosa com base nos antígenos lipopolissacarídicos. Algumas doenças e seus agentes (p. ex., *R. africae, R. parkeri* e *R. sibirica*) são tão semelhantes que dispensam descrições separadas. De fato, as semelhanças entre FMM (*R. conorii* [todas as cepas] e *R. massiliae*), tipo de carrapato do Norte da Ásia (*R. sibirica*), febre maculosa japonesa (*R. japonica*) e febre maculosa da Ilha Flinders (*R. honei*) superam de longe as variações menores. As riquétsias que causam infecções que ameaçam a vida são, em ordem decrescente de taxa de fatalidade por casos: *R. rickettsii* (FMMR); *R. prowazekii* (tifo transmitido por piolhos); *Orientia tsutsugamushi* (tifo rural); *R. conorii* (FMM); *R. typhi* (tifo murino); e, em casos raros, outros microrganismos do grupo da febre maculosa. Alguns agentes (p. ex., *R. parkeri*, *R. africae*, *R. akari*, *R. slovaca*, *R. honei*, *R. felis*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *R. heilongjiangensis*, *R. aeschlimannii* e *R. monacensis*) nunca foram documentados como causa de doença fatal.

FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS

Epidemiologia A FMMR ocorre em 47 estados dos Estados Unidos (com a maior prevalência nos do centro-sul e sudeste), bem como no Canadá, no México e na América do Sul. A infecção é transmitida pelo *Dermacentor variabilis*, o carrapato do cachorro americano, nos dois terços mais orientais dos EUA e na Califórnia; pelo *D. andersoni*, o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas, na porção oeste dos Estados Unidos; pelo *Rhipicephalus sanguineus* no México, Arizona e, provavelmente, Brasil; e pelo *Amblyomma cajennense* e *A. aureolatum* na América Central e/ou América do Sul. Embora mantida principalmente pela transmissão transovariana de uma geração de carrapatos para a seguinte, a *R. rickettsii* pode ser adquirida por carrapatos não infectados mediante a ingestão de sangue de pequenos mamíferos riquetsiêmicos.

Os seres humanos adquirem a infecção durante a estação ativa (de maio a setembro no Hemisfério Norte), embora ocorram alguns casos no inverno. A taxa de mortalidade era de 20 a 25% na era pré-antibiótico, mas mantém-se em torno de 3 a 5%, principalmente em decorrência de atrasos no diagnóstico e no tratamento. A taxa de fatalidade de casos aumenta a cada década de vida depois dos 20 anos de idade.

Patogênese Os microrganismos *R. rickettsii* são inoculados na derme juntamente com as secreções das glândulas salivares do carrapato, 6 horas ou mais após a hematofagia. As riquétsias disseminam-se por via linfoematogênica para todo o corpo e infectam numerosos focos de células endoteliais contíguas. O período de incubação dependente da dose é de cerca de uma semana (variação de 2 a 14 dias). A trombose oclusiva e a necrose isquêmica não são a base patológica fundamental da lesão dos tecidos e órgãos. Em vez disso, o fator responsável é o aumento da permeabilidade vascular com edema, hipovolemia e isquemia resultantes. O consumo das plaquetas resulta em trombocitopenia em 32 a 52% dos pacientes, mas é raro encontrar coagulação intravascular disseminada com hipofibrinogenemia. A ativação das plaquetas, a formação de trombina e a ativação do sistema fibrinolítico parecem ser respostas fisiológicas homeostáticas à lesão endotelial.

Manifestações clínicas No início da doença, quando o paciente procura atendimento médico pela primeira vez, é difícil diferenciar a FMMR de muitas outras doenças virais autolimitadas. Febre, cefaleia, mal-estar, mialgia, náuseas, vômitos e anorexia são os sintomas mais comuns durante os primeiros três dias. À medida que a infecção e a lesão vasculares progridem, o paciente torna-se cada vez mais enfermo. Em uma grande série, apenas um terço dos pacientes tinham recebido o diagnóstico presuntivo de FMMR no início da evolução clínica e o tratamento ambulatorial apropriado. Também com muita frequência a FMMR apenas é diagnosticada nos serviços de assistência terciária quando suas manifestações graves, as quais surgem no final da primeira semana ou durante a segunda semana de doença nos pacientes que não receberam tratamento apropriado e voltam ao médico ou ao hospital para internação imediata em unidade de terapia intensiva.

A natureza progressiva da infecção evidencia-se nitidamente na pele. A erupção é detectável em apenas 14% dos pacientes no primeiro dia da doença e em apenas 49% dos casos durante os três primeiros dias. As máculas (de 1 a 5 mm) aparecem inicialmente nos pulsos e tornozelos e, em seguida, espalham-se para o restante dos membros e o tronco. Depois, o dano vascular mais grave causa hemorragia inequívoca no centro da lesão maculopapular, formando uma petéquia que não esmaece à compressão **(Fig. 211.1)**. Em alguns casos, essa sequência de eventos é postergada ou suprimida pelo tratamento eficaz. No entanto, o exantema é uma manifestação variável que surge no sexto dia ou mais tarde em 20% dos casos e não se desenvolve absolutamente em 9 a 16%. As petéquias ocorrem em 41 a 59% dos casos e aparecem do sexto dia em diante em 74% dos pacientes que apresentam exantema. O acometimento das palmas das mãos e solas dos pés, muitas vezes considerado importante para o diagnóstico, costuma ser detectado em um estágio relativamente tardio da evolução (após o quinto dia em 43% dos casos) e não ocorre em 18 a 64% dos pacientes.

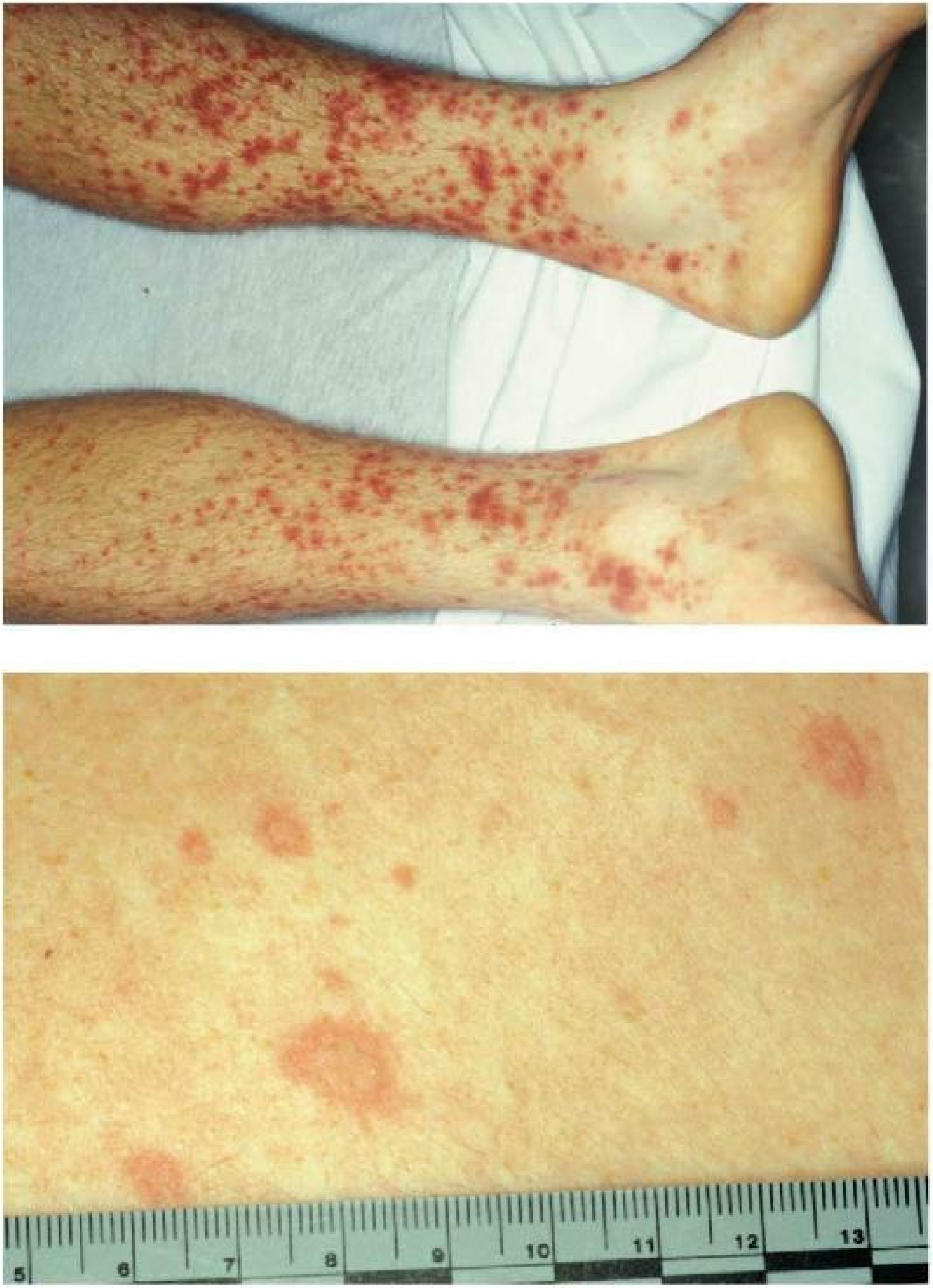

FIGURA 211.1 ***Acima:*** lesões petequiais da febre maculosa das Montanhas Rochosas na parte inferior das pernas e nas solas dos pés de um paciente jovem previamente

sadio. ***Abaixo:*** visão aproximada de lesões do mesmo paciente. *(Fotos por cortesia do Dr. Lindsey Baden; com autorização.)*

A hipovolemia acarreta azotemia pré-renal e (em 17% dos casos) hipotensão. A infecção da microcirculação pulmonar ocasiona edema pulmonar não cardiogênico; 12% dos pacientes têm doença respiratória grave e 8% precisam de ventilação mecânica. O acometimento cardíaco manifesta-se por arritmia em 7 a 16% dos casos.

Além da insuficiência respiratória, o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é outro determinante importante do prognóstico da FMMR. A encefalite, evidenciada por confusão ou letargia, ocorre em 26 a 28% dos casos. A progressão inexorável da encefalite manifesta-se por estupor ou *delirium* em 21 a 26% dos casos, ataxia em 18%, coma em 10%, e convulsões em 8%. Foram relatados vários déficits neurológicos focais. A meningoencefalite resulta em pleocitose do líquido cerebrospinal (LCS) em 34 a 38% dos pacientes; em geral, há 10 a 100 células/µL, com predomínio de mononucleares, mas, em alguns casos, há mais de 100 células/µL e predomínio de polimorfonucleares. A concentração de proteína no LCS está elevada em 30 a 35% dos pacientes, mas o nível de glicose no LCS costuma ser normal.

A insuficiência renal, em geral reversível pela hidratação, é causada por necrose tubular aguda nos casos graves com choque. A lesão hepática com aumento das concentrações séricas de aminotransferases (38% dos casos) deve-se à morte focal de hepatócitos individuais sem insuficiência hepática. A icterícia é detectada em 9% dos casos e uma elevada concentração sérica de bilirrubina em 18 a 30% deles.

O sangramento potencialmente fatal é raro. Ocorre anemia em 30% dos casos e é grave a ponto de necessitar de transfusões em 11%. Detecta-se sangue nas fezes ou nos vômitos de 10% dos pacientes, e a morte já sucedeu hemorragia gastrintestinal alta maciça.

Outras anormalidades clínicas e laboratoriais típicas incluem aumento dos níveis plasmáticos das proteínas de resposta da fase aguda (proteína C-reativa, fibrinogênio, ferritina e outras), hipoalbuminemia e hiponatremia (em 56% dos casos) decorrente da secreção apropriada de hormônio antidiurético em resposta à hipovolemia. Às vezes ocorre miosite, com elevações acentuadas dos níveis séricos de creatina-quinase e rabdomionecrose multifocal. O acometimento ocular causa conjuntivite em 30% dos casos e congestão das veias retinianas, hemorragias em chama de vela, obstrução arterial e papiledema com pressão normal do LCS em alguns casos.

Nos pacientes não tratados, a morte geralmente ocorre 8 a 15 dias após o início da doença. A FMMR fulminante é uma apresentação clínica rara e fatal nos primeiros cinco dias. Essa apresentação fulminante é observada mais frequentemente em homens negros com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) e pode estar relacionada a um efeito indefinido da hemólise na riquetsiose. Embora os pacientes que sobrevivem à FMMR em geral pareçam readquirir sua saúde prévia, alguns podem apresentar sequelas permanentes após doença grave, incluindo déficits neurológicos e necessidade de amputação de membros gangrenosos.

Diagnóstico No estágio agudo, o diagnóstico da FMMR é mais difícil do que geralmente se acredita. O fator epidemiológico mais importante é a história da exposição a um ambiente potencialmente infestado por carrapatos nos 14 dias precedentes ao início da doença, durante a estação do ano na qual os vetores tendem a estar mais ativos. Contudo, na verdade, apenas 60% dos pacientes lembram-se de ter sido picados por um carrapato durante o período de incubação.

O diagnóstico diferencial das primeiras manifestações clínicas da FMMR (febre, cefaleia e mialgia sem exantema) inclui *influenza*, enteroviroses, mononucleose infecciosa, hepatites virais, leptospirose, febre tifoide, sepse bacteriana Gram-positiva ou Gram-negativa, EMH, AGH, tifo murino, tifo do esquilo voador silvestre e riquetsiose variceliforme. A enterocolite pode ser sugerida por náuseas, vômitos e dor abdominal; a proeminência da hiperestesia abdominal tem levado alguns pacientes à laparotomia exploradora. O comprometimento do SNC pode confundir-se com a meningoencefalite bacteriana ou viral. Tosse, sinais pulmonares e opacidades nas radiografias de tórax podem levar à consideração do diagnóstico de bronquite ou pneumonia.

Na apresentação durante os primeiros três dias da doença, apenas 3% dos pacientes apresentam a tríade clássica de febre, exantema e história de exposição a carrapatos. Quando a erupção aparece, o diagnóstico da FMMR deve ser considerado. No entanto, muitas doenças incluídas no diagnóstico diferencial também podem causar exantema, como rubéola, sarampo, meningococcemia, infecção gonocócica disseminada, sífilis secundária, síndrome do choque tóxico, hipersensibilidade medicamentosa, púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome de Kawasaki e vasculite por imunocomplexos. Em contrapartida, qualquer indivíduo em área endêmica com o diagnóstico provisório de uma das doenças mencionadas anteriormente pode ter FMMR. Portanto, caso se suspeite de uma infecção viral durante a estação da FMMR em uma área endêmica, deve-se sempre lembrar que a FMMR pode simular infecção viral no início da evolução; se a doença agravar-se nos dois dias seguintes à manifestação inicial, o paciente deve voltar para uma nova avaliação.

O teste sorológico mais comum para confirmação do diagnóstico é o ensaio de imunofluorescência indireta. Um título diagnóstico ≥ 64 em geral não pode ser detectado até 7 a 10 dias após o início da doença. A sensibilidade e a especificidade do ensaio de imunofluorescência indireta imunoglobulina (Ig) G são de 89 a 100% e 99 a 100%, respectivamente. É importante compreender que os exames sorológicos para FMMR em geral são negativos no momento da apresentação clínica e que o tratamento não deve ser postergado à espera de um resultado sorológico positivo.

O único teste diagnóstico que se mostrou útil durante a doença aguda é o exame imuno-histológico para detectar *R. rickettsii* em uma amostra de biópsia de pele retirada da erupção. O exame de amostra da lesão obtida por punção de 3 mm tem sensibilidade de 70% e especificidade de 100%. A sensibilidade da reação em cadeia da polimerase (PCR) com amplificação e detecção do DNA da *R. rickettsii* no sangue periférico está melhorando. Entretanto, embora as riquétsias estejam presentes em grandes quantidades nos focos de células endoteliais infectados maciçamente, existem quantidades relativamente escassas na circulação. O cultivo desses microrganismos em culturas celulares é tecnicamente viável, mas raramente realizado devido ao risco biológico. O acentuado aumento observado recentemente na incidência relatada de FMMR correlaciona-se com o uso da sorologia por imunoensaio enzimático de reatividade cruzada do grupo das febres maculosas com um único título. Apenas alguns casos são especificamente atribuídos à *R. rickettsii*. Atualmente, muitas pessoas febris que não apresentam FMMR têm reatividade cruzada de anticorpos, possivelmente devido à exposição prévia à riquétsia altamente prevalente do grupo da febre maculosa *R. amblyommii*.

TRATAMENTO FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS

A doxiciclina é o fármaco de escolha para o tratamento de crianças e adultos com FMMR, exceto quando o paciente for gestante ou alérgico a esse antibiótico (ver adiante). Diante da gravidade da FMMR, deve-se considerar fortemente a administração empírica imediata de doxiciclina em todo paciente com um quadro clínico compatível no contexto epidemiológico apropriado. A doxiciclina é administrada por via oral (VO) (ou, na presença de coma ou vômitos, intravenosa [IV]) na posologia de 200 mg/dia fracionados em duas doses. Para as crianças em que se suspeita de FMMR, podem-se administrar até cinco ciclos de doxiciclina com risco mínimo de manchas nos dentes. Outro esquema de tratamento é a tetraciclina oral (25 a 50 mg/kg/dia) em quatro doses fracionadas. O tratamento com cloranfenicol, um fármaco menos efetivo, só é recomendado para pacientes grávidas ou indivíduos alérgicos à doxiciclina. O agente antirriquétsia deve ser administrado até que o paciente esteja afebril e apresente melhora clínica por 2 a 3 dias. Os antibióticos β-lactâmicos, a eritromicina e os aminoglicosídeos não têm lugar no tratamento da FMMR, enquanto os antibióticos contendo sulfa estão associados com mais desfechos adversos que o não tratamento. Há pouca experiência clínica com as fluoroquinolonas, claritromicina e azitromicina, as quais não são recomendadas. Os pacientes com doença mais grave são tratados em unidades de terapia intensiva, com administração criteriosa de líquidos para obter perfusão tecidual ideal sem desencadear edema pulmonar não cardiogênico. Em alguns pacientes muito graves, a hipoxemia exige intubação e ventilação mecânica; a insuficiência renal aguda com oligúria ou anúria requer hemodiálise; as convulsões exigem a administração de anticonvulsivantes; a anemia ou hemorragia graves requerem transfusões de concentrados de hemácias; e o sangramento com trombocitopenia grave necessita de transfusões de plaquetas. A heparina não é um componente útil no tratamento e não há comprovação de que os glicocorticoides modifiquem o desfecho clínico.

Prevenção A única medida profilática aplicável é a prevenção das picadas de carrapatos. O uso de roupas protetoras e repelentes para carrapatos, a inspeção do corpo uma ou duas vezes ao dia e a retirada dos carrapatos antes que eles possam inocular as riquétsias reduzem o risco de infecção. O tratamento preventivo das picadas de carrapato com doxiciclina não tem papel comprovado na profilaxia da FMMR.

FEBRE MACULOSA DO MEDITERRÂNEO (FEBRE BOTONOSA), FEBRE AFRICANA TRANSMITIDA PELA PICADA DE CARRAPATO E OUTRAS FEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS

Epidemiologia A *R. conorii* é prevalente no sul da Europa, na África e no sudoeste e centro-sul da Ásia. Os nomes regionais da doença causada por esse microrganismo incluem febre maculosa do Mediterrâneo, tifo transmitido pelo carrapato do Quênia, tifo transmitido pelo carrapato da Índia, febre maculosa de Israel e febre maculosa de Astracã. A doença caracteriza-se por febre alta, exantema e – na maioria das regiões geográficas – por uma escara de inoculação (*tâche noire*) no local da picada do carrapato. Observou-se uma forma grave da doença (taxa de mortalidade de 50%) em pacientes com diabetes, alcoolismo ou insuficiência cardíaca.

A febre africana transmitida pela picada de carrapato, causada pela *R. africae*, ocorre nas áreas rurais ao sul do Saara e nas ilhas do Caribe, sendo transmitida pelos carrapatos *Amblyomma hebraeum* e *A. variegatum*. O período médio de incubação é de 4 a 10 dias. A doença leve consiste em cefaleia, febre, escara e linfadenopatia regional. Os carrapatos do gênero *Amblyomma* costumam alimentar-se em grupos, com o consequente surgimento de múltiplas escaras. O exantema pode ser vesicular, esparso ou ausente. Em decorrência do turismo na África subsaariana, a febre da picada do carrapato africano é a riquetsiose mais frequentemente importada na Europa e América do Norte. Uma doença semelhante causada pela espécie intimamente relacionada *R. parkeri* é transmitida pelo *A. maculatum* nos Estados Unidos e pelo *A. triste* na América do Sul.

A *R. japonica* causa a febre maculosa japonesa, a qual também ocorre na Coreia. Doenças semelhantes no norte da Ásia são causadas pela *R. sibirica* e *R. heilongjiangensis*. O tifo do carrapato de Queensland é causado pela *R. australis* e transmitido pelo carrapato *Ixodes holocyclus*. A febre maculosa da Ilha Flinders, encontrada na ilha que lhe dá o nome, bem como na Tasmânia, no continente australiano e na Ásia, é causada pela *R. honei*. Na Europa, pacientes infectados pela *R. slovaca* após a picada de um carrapato do inverno do gênero *Dermacentor* manifestam uma doença afebril com escara (em geral no couro cabeludo) e linfadenopatia regional dolorosa.

Diagnóstico O diagnóstico dessas febres maculosas transmitidas por carrapatos baseia-se nas manifestações clínicas e epidemiológicas e é confirmado por sorologia, pela demonstração imuno-histoquímica de riquétsias em amostras de biópsia cutânea, pelo isolamento em cultura celular ou PCR das biópsias de pele, escara ou amostras de sangue. O diagnóstico sorológico detecta anticorpos contra antígenos compartilhados pelas riquétsias do grupo da febre maculosa, o que dificulta a identificação da espécie etiológica. Em uma região endêmica, deve-se considerar um possível diagnóstico dessas febres maculosas por riquétsias quando os pacientes se apresentam com febre, exantema e/ou lesão cutânea caracterizada por área de necrose negra ou crosta circundada por eritema.

TRATAMENTO FEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS

Os agentes terapêuticos bem-sucedidos incluem doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia VO por 1-5 dias) e cloranfenicol (500 mg quatro vezes dia VO por 7-10 dias). As mulheres grávidas podem ser tratadas com josamicina (3 g/dia VO durante cinco dias). Os dados sobre a eficácia do tratamento com claritromicina ou azitromicina de crianças com doença leve não devem ser extrapolados para adultos nem para pacientes com doença moderada ou grave.

RIQUETSIOSE VARICELIFORME

A *R. akari* infecta camundongos e seus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), que mantêm as riquétsias por transmissão transovariana.

Epidemiologia A riquetsiose variceliforme é reconhecida principalmente na cidade de Nova Iorque, mas foram relatados casos em outras localizações urbanas e rurais dos EUA e na Ucrânia, na Croácia, no México e na Turquia. A investigação de escaras suspeitas de representar antraz cutâneo associado ao bioterrorismo revelou que a ocorrência da riquetsiose variceliforme é mais frequente do que se acreditava.

Manifestações clínicas No local da picada do ácaro forma-se uma pápula, a qual desenvolve uma vesícula central e se transforma em uma escara crostosa preta e indolor medindo 1 a 2,5 cm, circundada por um halo eritematoso **(Fig. 211.2)**. A hipertrofia dos linfonodos regionais que drenam a região da escara sugere que haja disseminação linfática inicial. Após um período de incubação de 10 a 17 dias durante o qual a escara e a linfadenopatia regional geralmente passam despercebidas, o início da doença é marcado por mal-estar, calafrios, febre, cefaleia e mialgia. Surge uma erupção macular 2 a 6 dias após o início da doença e ela costuma evoluir sequencialmente para pápulas, vesículas e crostas que curam sem deixar cicatrizes **(Fig. 211.3)**; em alguns casos, a erupção permanece macular ou maculopapular. Alguns pacientes apresentam náuseas, vômitos, dor abdominal, tosse, conjuntivite ou fotofobia. Sem tratamento, a febre persiste por 6 a 10 dias.

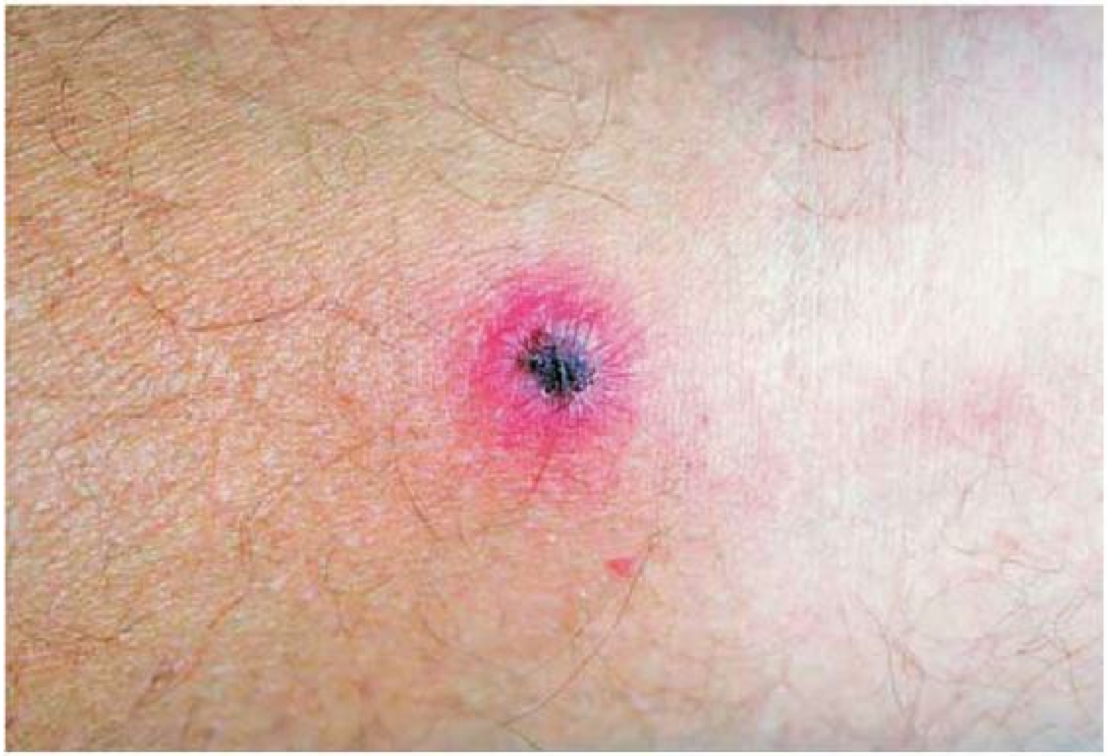

FIGURA 211.2 Escara no local da picada de ácaro em um paciente com riquetsiose variceliforme. *(Reimpressa de A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografia obtida pelo Dr. Kenneth Kaye.)*

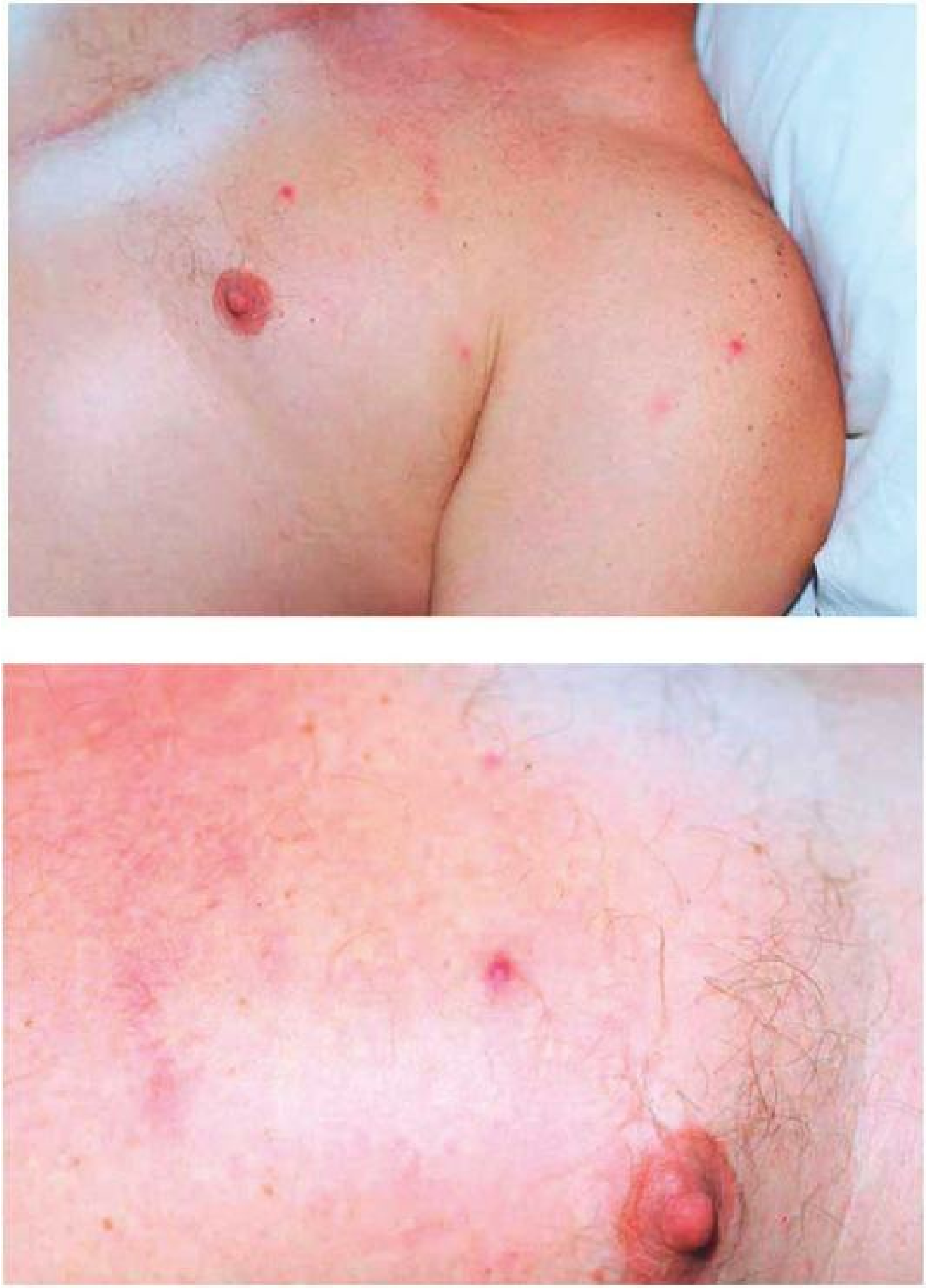

FIGURA 211.3 ***Acima:*** lesões papulovesiculosas no tronco do paciente com riquetsiose variceliforme mostrado na Fig. 211.2. ***Abaixo:*** visão aproximada de lesões do mesmo paciente. *(Reimpressa de A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografias obtidas pelo Dr. Kenneth Kaye.)*

Diagnóstico e tratamento Os dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos na fase de convalescença estabelecem o diagnóstico de uma riquetsiose do grupo das febres maculosas que raras vezes é procurado. A doxiciclina é o fármaco de escolha para o tratamento.

FEBRE MACULOSA TRANSMITIDA POR PULGAS

Uma riquetsiose emergente causada pela *R. felis* ocorre em todo o mundo. Mantida por via transovariana na pulga felina *Ctenocephalides felis* de ampla distribuição geográfica, a infecção foi descrita como moderadamente grave, com febre, exantema, cefaleia e sintomas do SNC, gastrintestinais e pulmonares.

TIFO EPIDÊMICO (TRANSMITIDO POR PIOLHOS)

Epidemiologia O piolho do corpo humano (*Pediculus humanus corporis*) vive nas roupas e está associado a condições precárias de higiene e, geralmente, a regiões frias e pobres. Os piolhos adquirem a *R. prowazekii* quando ingerem sangue de um paciente riquetsiêmico. As riquétsias se multiplicam nas células epiteliais do intestino do piolho e são liberadas em suas fezes. O piolho infectado deixa uma pessoa febril e deposita fezes infectadas no seu hospedeiro subsequente durante a hematofagia; o paciente autoinocula os microrganismos quando se coça. O piolho é morto pelas riquétsias e não transmite a *R. prowazekii* para seus descendentes.

O tifo epidêmico é comum em regiões onde há guerras e desastres naturais. Em 1997, houve um grande surto envolvendo 100.000 pessoas em campos de refugiados do Burundi. Um pequeno foco foi documentado na Rússia em 1998; casos esporádicos foram relatados na Argélia e surtos frequentes ocorreram no Peru. Os esquilos voadores do leste (*Glaucomys volans*) e seus piolhos e pulgas mantêm a *R. prowazekii* em um ciclo zoonótico.

A *doença de Brill-Zinsser* é uma doença recrudescente do tifo epidêmico que ocorre anos depois da doença aguda, provavelmente como consequência de baixa imunidade. A *R. prowazekii* permanece latente por anos; sua reativação resulta em casos esporádicos da doença em populações não sujeitas a piolhos ou em uma epidemia em populações infestadas por piolhos.

As riquétsias são agentes em potencial do bioterrorismo **(Cap. 261e)**. As infecções com a *R. prowazekii* e a *R. rickettsii* têm altas taxas de fatalidade por casos. Esses microrganismos causam doenças de difícil diagnóstico e são altamente infecciosos quando inalados por aerossol. Microrganismos resistentes à tetraciclina ou cloranfenicol foram desenvolvidos no laboratório.

Manifestações clínicas Após um período de incubação de cerca de 1 a 2 semanas, a doença tem início repentino com prostração, cefaleia grave e febre que aumenta rapidamente para 38,8 a 40°C. A tosse é marcante e ocorre em 70% dos casos. As mialgias costumam ser intensas. O exantema começa na parte superior do tronco, em geral no quinto dia, e, em seguida, generaliza-se até envolver todas as regiões do corpo, com exceção da face, das palmas das mãos e das solas dos pés. No início, a erupção é maculosa e, se a doença não for tratada, o exantema torna-se maculopapular, petequial e confluente. Ele costuma não ser detectado na pele negra; 60% dos pacientes africanos têm tifo epidêmico sem máculas. A fotofobia com congestão conjuntival intensa e dor ocular é comum. A língua pode estar seca, marrom e saburrosa. Confusão e coma são comuns. Nos casos graves, podem ocorrer necrose cutânea, gangrena dos dedos e pneumonia intersticial. Sem tratamento, a doença é fatal em 7 a 40% dos casos, e o prognóstico depende basicamente do estado do hospedeiro. Os pacientes com infecções não tratadas desenvolvem insuficiência renal e comprometimento multissistêmico, no qual as manifestações neurológicas costumam prevalecer. Em geral, 12% dos pacientes com tifo epidêmico têm anormalidades neurológicas. A infecção associada aos esquilos voadores na América do Norte é uma doença mais leve, mas ainda não está definido se essa infecção mais leve deve-se a fatores do hospedeiro (p. ex., estado de saúde mais favorável) ou à virulência atenuada do microrganismo.

Diagnóstico e tratamento Nos países tropicais, às vezes o tifo epidêmico é diagnosticado erroneamente como febre tifoide **(Cap. 190)**. Em geral não se dispõe dos recursos para estudos sorológicos do tifo transmitido por piolho. As epidemias podem ser detectadas pelo diagnóstico sorológico ou imuno-histoquímico de um único caso ou pela descoberta de *R. prowazekii* em um piolho encontrado em um paciente. A doxiciclina (200 mg/dia fracionados em duas doses) é administrada por via oral ou – se o paciente estiver em coma ou vomitando – intravenosa. Embora em condições epidêmicas uma única dose de 200 mg seja efetiva, o tratamento em geral prossegue até 2 a 3 dias depois da defervescência. As mulheres grávidas devem ser examinadas e tratadas individualmente com cloranfenicol no início da gravidez ou, se necessário, doxiciclina ao final dela.

Prevenção A prevenção do tifo epidêmico depende do controle de piolhos corporais. As roupas devem ser trocadas regularmente, com a aplicação de inseticidas a cada seis semanas para controlar a população de piolhos.

TIFO MURINO ENDÊMICO

Epidemiologia A *R. typhi* é mantida por ciclos em mamíferos hospedeiros/pulgas, tendo como nicho zoonótico clássico os ratos (*Rattus rattus* e *R. norvegicus*) e as pulgas dos ratos orientais (*Xenopsylla cheopis*). As pulgas adquirem a *R. typhi* de ratos riquetsiêmicos e abrigam as riquétsias por toda a sua vida. Ratos e seres humanos não imunes são infectados quando as fezes das pulgas repletas de riquétsias contaminam as lesões pruriginosas das picadas; com menor frequência, a própria picada da pulga transmite os microrganismos. Outra via de transmissão possível é a inalação de riquétsias aerossolizadas das fezes de pulgas. Os ratos infectados parecem ser sadios, embora sejam riquetsiêmicos por cerca de duas semanas.

O tifo murino ocorre principalmente no Texas e na Califórnia, onde não há o clássico ciclo nos ratos e pulgas, mas um ciclo proeminente em gambás e na pulga felina (*C. felis*). Em termos globais, o tifo endêmico ocorre principalmente nas regiões quentes (em geral, áreas costeiras) dos trópicos e subtropicais, onde é altamente prevalente, embora poucas vezes detectado. A incidência atinge o máximo de abril a junho no sul do Texas e durante os meses quentes do verão do início do outono em outras regiões geográficas. Os pacientes raramente lembram-se de serem expostos a pulgas, mas quase 40% dos indivíduos investigados relatam exposição a animais como gatos, gambás e ratos.

Manifestações clínicas O período de incubação do tifo murino experimental é, em média, de 11 dias (variação de 8 a 16 dias). Cefaleia, mialgia, artralgia, náuseas e mal-estar se desenvolvem 1 a 3 dias antes do início súbito dos calafrios e da febre. Quase todos os pacientes queixam-se de náuseas e vômitos no início da doença.

A duração média da doença sem tratamento é de 12 dias (variação de 9 a 18 dias). O exantema está presente em apenas 13% dos pacientes no momento do atendimento médico (em geral, cerca de quatro dias após o início da febre) e aparece em média dois dias depois em 50% dos casos restantes, nunca ocorrendo nos demais. Em geral, o exantema maculoso inicial é detectado à inspeção cuidadosa das axilas ou da face medial do braço. Subsequentemente, o exantema torna-se maculopapular e envolve, mais frequentemente, o tronco que os membros; a erupção raramente é petequial ou envolve a face, as palmas das mãos ou solas dos pés. O exantema é detectado em apenas 20% dos pacientes com pele mais pigmentada, escura.

O comprometimento pulmonar costuma ser proeminente; 35% dos pacientes apresentam tosse improdutiva irritativa, e 23% dos indivíduos nos quais são feitas radiografias de tórax mostram condensações pulmonares decorrentes de pneumonia intersticial, edema pulmonar e derrames pleurais. Estertores bibasais são o sinal pulmonar mais comum. Outras manifestações clínicas menos comuns são dor abdominal, confusão, estupor, convulsões, ataxia, coma e icterícia. Os exames laboratoriais muitas vezes demonstram anemia e leucopenia no início da evolução, leucocitose na fase tardia, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevação discreta dos níveis séricos das aminotransferases hepáticas e azotemia pré-renal. As complicações podem incluir insuficiência respiratória, hematêmese, hemorragia cerebral e hemólise. A doença grave requer a transferência para unidades de terapia intensiva de 10% dos pacientes hospitalizados. A maior gravidade com frequência está associada à idade avançada, à doença subjacente e ao tratamento com sulfas; a taxa de fatalidade de casos é de 1%. Em um estudo envolvendo crianças com tifo murino, 50% apresentaram apenas febre noturna, sentindo-se bem o suficiente para brincar durante o dia.

Diagnóstico e tratamento Exames sorológicos nas fases aguda e de convalescença podem fornecer um diagnóstico, tendo-se desenvolvido um método imuno-histoquímico para a identificação de antígenos específicos do grupo do tifo em amostras de biópsia. Cultura e PCR são usadas apenas com pouca frequência e não estão amplamente disponíveis. Apesar disso, a maioria dos pacientes é tratada de maneira empírica com doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia VO durante 7 a 15 dias) com base na suspeita clínica. O ciprofloxacino fornece uma alternativa se a doxiciclina estiver contraindicada.

TIFO RURAL

Epidemiologia O *O. tsutsugamushi* difere muito das espécies de *Rickettsia* geneticamente e quanto à composição da parede celular (i.e., falta de lipopolissacarídeos). O *O. tsutsugamushi* é mantido por transmissão transovariana em ácaros trombiculídeos. Após a eclosão, as larvas infectadas do ácaro (micuins, o único estágio que se alimenta nos hospedeiros) inoculam os microrganismos na pele. Os ácaros infectados podem ser encontrados particularmente nas áreas com vegetação de moitas fechadas durante a estação das chuvas, quando os ácaros depositam seus ovos.

Essa doença é endêmica e está reemergindo no leste e no sul da Ásia, no norte da Austrália e nas ilhas dos oceanos Pacífico ocidental e Índico. As infecções são prevalentes nessas regiões; em algumas áreas, mais de 3% da população é infectada ou reinfectada a cada mês. A imunidade desaparece depois de 1 a 3 anos e há diversidade antigênica acentuada.

Manifestações clínicas A gravidade da doença varia de casos leves e autolimitados aos fatais. Depois de um período de incubação de 6 a 21 dias, o início caracteriza-se por febre, cefaleia, mialgia, tosse e sintomas gastrintestinais. Alguns pacientes recuperam-se espontaneamente em alguns dias. A descrição dos casos clássicos inclui uma escara no local da picada do micuim, linfadenopatia regional e exantema maculopapular – sinais raramente encontrados nos pacientes nativos. Menos de 50% dos ocidentais apresentam uma escara e menos de 40% têm exantema (do quarto ao sexto dias de manifestação da doença). Em geral, os casos graves têm encefalite e pneumonia intersticial decorrentes da lesão vascular. A taxa de letalidade dos casos clássicos não tratados é de 7%, mas provavelmente seria menor se todos os casos relativamente leves fossem diagnosticados.

Diagnóstico e tratamento Exames sorológicos (anticorpo fluorescente direto, imunoperoxidase indireta e imunoensaios enzimáticos) são a base do diagnóstico laboratorial. A amplificação por PCR de genes da *Orientia* a partir de escaras e sangue também é efetiva. Os pacientes são tratados com doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia por via oral durante 7 a 15 dias), azitromicina (500 mg por via oral durante três dias) ou cloranfenicol (500 mg 4 vezes ao dia por via oral durante 7 a 15 dias). Alguns casos de tifo rural na Tailândia são causados por cepas com elevadas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para doxiciclina ou cloranfenicol, mas são suscetíveis à azitromicina e à rifampicina.

ERLIQUIOSES E ANAPLASMOSE

As erliquioses são infecções febris agudas causadas por membros da famíla *Anaplasmataceae*, constituída de microrganismos obrigatoriamente intracelulares, os quais compreendem cinco gêneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Wolbachia*, *Candidatus Neoehrlichia* e *Neorickettsia*. As bactérias residem em reservatórios vertebrados e atacam vacúolos de células hematopoiéticas **(Fig. 211.4)**. Três espécies de *Ehrlichia* e uma de *Anaplasma* são transmitidas por carrapatos a seres humanos e causam infecção, a qual pode ser grave e prevalente. A *E. chaffeensis*, o agente da EMH e um agente tipo *E. muris* (EMLA) infecta predominantemente fagócitos mononucleares; *E. ewingii* e *A. phagocytophilum* infectam neutrófilos. A infecção por *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* é menos bem caracterizada, mas o agente foi identificado em neutrófilos sanguíneos humanos.

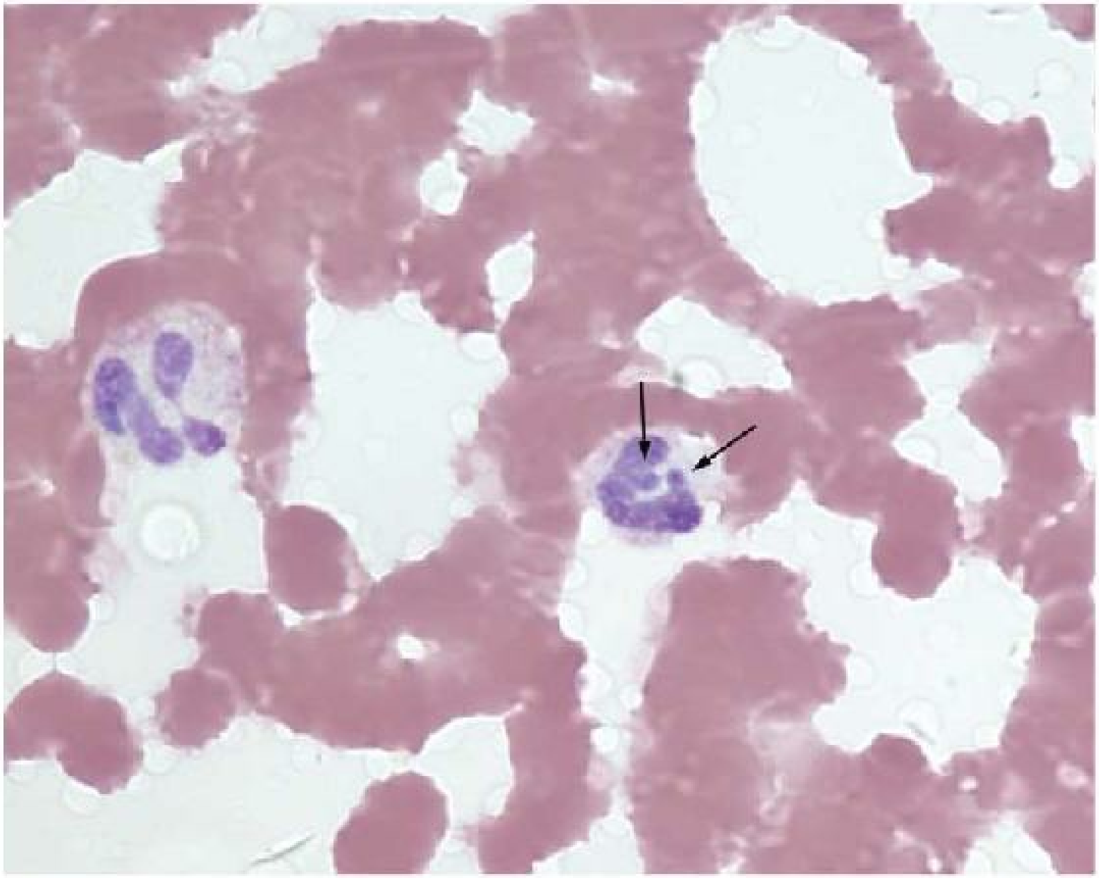

FIGURA 211.4 Esfregaço de sangue periférico de um paciente com anaplasmose granulocitotrópica humana. Um neutrófilo contém duas mórulas (vacúolos cheios de *A. phagocytophilum*). *(Foto por cortesia do Dr. J. Stephen Dumler.)*

Ehrlichia, Candidatus Neoehrlichia e *Anaplasma* são mantidas por transmissão horizontal de carrapatos-mamíferos-carrapatos, com os seres humanos sendo infectados apenas de forma inadvertida. As espécies do gênero *Wolbachia* estão associadas à filariose humana, pois elas são importantes para a viabilidade e a patogenicidade das filárias; o tratamento com antibióticos contra tais espécies é uma estratégia para o controle da filariose. As neorriquétsias parasitam trematódeos que, por sua vez, parasitam caramujos aquáticos, peixes e insetos. Foi descrita apenas uma neorriquetsiose humana: a febre *sennetsu*, uma doença semelhante à mononucleose infecciosa, identificada pela primeira vez em 1953 e provavelmente devida à ingestão de peixe cru contendo trematódeos infectados por *N. sennetsu*.

ERLIQUIOSE MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Epidemiologia Mais de 8.404 casos de infecções pela *E. chaffeensis* foram notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) até abril de 2013. Contudo, a vigilância prospectiva ativa demonstrou uma incidência de até 414 casos por 100.000 indivíduos na população de algumas regiões dos EUA. A maioria das infecções por *E.*

chaffeensis é detectada nos estados do centro-sul, do sudeste e do Atlântico médio, mas também foram reconhecidos casos na Califórnia e em Nova Iorque. Em todos os estágios, o vetor, o carrapato estrela solitária (*A. americanum*), alimenta-se nos cervos de cauda branca, seu principal reservatório. Cães e coiotes também servem como reservatórios e, com frequência, carecem de sinais clínicos. Os pacientes relatam picadas e exposições a carrapatos em áreas rurais, em particular nos meses de maio a julho. A idade mediana dos pacientes com EMH é de 52 anos; entretanto, foram descritas infecções graves e fatais em crianças. Dos pacientes com EMH, 60% são do sexo masculino.

A *E. chaffeensis* foi detectada na América do Sul, África e Ásia.

Manifestações clínicas A *E. chaffeensis* dissemina-se por via hematogênica a partir do lago de sangue dérmico criado enquanto o carrapato se alimenta. Depois de um período de incubação mediano de oito dias, a doença começa. As manifestações clínicas clássicas são inespecíficas e incluem febre (96% dos casos), cefaleia (72%), mialgia (68%) e mal-estar (77%). Observam-se com menor frequência náuseas, vômitos e diarreia (25 a 57%), tosse (28%), exantema (26% no total, 6% à apresentação) e confusão (20%). A EMH pode ser grave: 49% dos pacientes com infecção comprovada são hospitalizados e cerca de 2% morrem. As manifestações graves incluem síndrome semelhante à do choque tóxico ou séptico, síndrome da angústia respiratória aguda, insuficiência cardíaca, hepatite, meningoencefalite, hemorragia e – nos pacientes imunocomprometidos – infecção maciça por erlíquias. Os achados laboratoriais são valiosos para o diagnóstico diferencial de EMH; 61% dos pacientes têm leucopenia (inicialmente linfopenia, depois neutropenia), 73% têm trombocitopenia, e 84% apresentam elevações dos níveis séricos das aminotransferases hepáticas. Apesar das contagens hematológicas baixas, a medula óssea é hipercelular e pode haver granulomas não caseosos. Não ocorre vasculite na EMH.

Diagnóstico A EMH pode ser fatal. A terapia antibiótica empírica precoce com base no diagnóstico clínico diminui os desfechos adversos. Esse diagnóstico é sugerido por febre após exposição conhecida a carrapatos nas últimas três semanas, trombocitopenia e/ou leucopenia e elevação dos níveis séricos das aminotransferases. As mórulas são demonstradas em menos de 10% dos esfregaços do sangue periférico. A EMH pode ser confirmada durante a infecção ativa por amplificação por PCR de ácidos nucleicos da *E. chaffeensis* no sangue obtido antes do início da terapia com doxiciclina. O diagnóstico sorológico retrospectivo depende de um quadro clínico compatível e da quadruplicação dos títulos de anticorpos anti *E. chaffeensis* para 1:64 ou mais em amostras de soro pareadas e coletadas a intervalos de cerca de três semanas. São necessários testes diagnósticos específicos separados para a EMH e a AGH.

ERLIQUIOSE EWINGII E INFECÇÕES TIPO *EHRLICHIA MURIS*

A *Ehrlichia ewingii*, originalmente um patógeno de neutrófilos que causa febre e claudicação em cães, assemelha-se à *E. chaffeensis* em seu carrapato vetor (*A. americanum*) e seus reservatórios vertebrados (cervo de cauda branca e cães). Um agente tipo *E. muris* (EMLA) foi descoberto e identificado como causa de infecções humanas em Wisconsin e Minnesota. A doença causada pela *E. ewingii* e a EMLA são semelhantes à EMH, porém um pouco menos grave. Muitos casos ocorrem em pacientes imunocomprometidos. Não se dispõe de teste diagnóstico sorológico específico para a erliquiose *ewingii* ou a EMLA.

INFECÇÃO POR *CANDIDATUS NEOEHRLICHIA MIKURENSIS*

O *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, uma bactéria que se situa filogeneticamente entre a *Ehrlichia* e a *Anaplasma*, foi originalmente identificada em carrapatos *Ixodes ricinus* da Holanda e em camundongos e carrapatos *Ixodes ovatus* do Japão. Por meio de análise sequencial e amplificação de genes de 16S rRNA de ampla gama, esse microrganismo foi identificado como causa de doença febril grave e, algumas vezes, prolongada em pacientes imunocomprometidos da Europa com picadas ou exposição a carrapatos ou em pacientes chineses com doença febril leve após serem picados por carrapatos *Ixodes persulcatus* e *Haemaphysalis concinna*. A apresentação clínica é semelhante àquela de EMH e AGH. Métodos diagnósticos específicos têm sido desenvolvidos, mas não estão largamente disponíveis.

TRATAMENTO ERLIQUIOSES

A doxiciclina é efetiva para a EMH, bem como para as erliquioses *ewingii* e EMLA; o uso desse fármaco na infecção por *Candidatus N. mikurensis* está associado com resolução da doença. O tratamento com doxiciclina (100 mg VO ou IV duas vezes ao dia) ou tetraciclina (250 a 500 mg VO a cada 6 h) reduz as taxas de hospitalização e encurta a duração da febre. A *E. chaffeensis* não é sensível ao cloranfenicol *in vitro* e o uso desse antibiótico é controverso. Embora alguns relatos tenham documentado a persistência da *E. chaffeensis* em pacientes humanos, essa ocorrência é rara; a maioria das infecções é curada por ciclos breves de tratamento com doxiciclina (mantido por 3 a 5 dias depois da remissão da febre). Embora pouco estudada, a rifampicina pode ser útil quando a doxiciclina está contraindicada.

PREVENÇÃO

A infecção por EMH, erliquiose *ewingii* e EMLA e a infecção por *Candidatus N. mikurensis* pode ser prevenida pela evitação de carrapatos em áreas endêmicas. O uso de roupas protetoras e repelentes para carrapatos, o exame cuidadoso do corpo em busca desses insetos depois das exposições e a remoção imediata de carrapatos aderidos provavelmente diminuem o risco da infecção.

ANAPLASMOSE GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

Epidemiologia Até abril de 2013, 10.181 casos de AGH tinham sido notificados aos CDC, a maioria no meio-oeste setentrional e no nordeste dos EUA; a distribuição geográfica é semelhante à da doença de Lyme porque ambas compartilham o carrapato vetor *I. scapularis*. Os camundongos de patas brancas, os esquilos e o cervo de cauda branca nos EUA, e o cervo vermelho na Europa são os reservatórios naturais do *A. phagocytophilum*. A incidência da AGH atinge o auge de maio a julho, mas pode ocorrer durante todo o ano devido à exposição humana aos carrapatos do gênero *Ixodes*. A AGH acomete principalmente homens (59%) e pessoas mais velhas (idade mediana de 51 anos).

Manifestações clínicas Devido aos altos índices de prevalência sorológica nas regiões endêmicas, é provável que a maioria dos indivíduos desenvolva infecção subclínica. O período de incubação da AGH é de 4 a 8 dias, após o qual a doença começa com febre (75-100% dos casos), mialgia (77%), cefaleia (82%) e mal-estar (97%). Uma minoria dos pacientes apresenta náuseas, vômitos ou diarreia (22 a 39%), tosse (27%) ou confusão (17%). O exantema (6%) é quase invariavelmente concomitante ao eritema migratório atribuível à doença de Lyme. A maioria dos pacientes desenvolve trombocitopenia (75%) e/ou leucopenia (55%), com aumento dos níveis séricos das aminotransferases hepáticas (83%).

As complicações graves são mais comuns em idosos e incluem síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome semelhante ao choque tóxico e infecções oportunistas potencialmente fatais. A meningoencefalite á raramente documentada na AGH, mas plexopatia braquial, envolvimento de nervos cranianos e polineuropatia desmielinizante foram relatados. Na AGH, 7% dos pacientes sintomáticos necessitam de internação em unidades de terapia intensiva, e a taxa de letalidade de casos é de 0,6%. Vasculite e granulomas não fazem parte da AGH. Embora ocorram coinfecções com *Borrelia burgdorferi* e *Babesia microti*, transmitidas pelo(s) mesmo(s) carrapato(s) vetor(es), há pouca evidência de comorbidade ou persistência. A AGH é raramente adquirida por transfusões.

Diagnóstico A AGH deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças semelhantes à *influenza* durante as estações de maior atividade dos carrapatos *Ixodes* (maio a dezembro no Hemisfério Norte), em especial no caso de picadas ou exposição a esses insetos. A detecção simultânea de trombocitopenia, leucopenia e/ou elevação das concentrações séricas de alanina ou aspartato aminotransferases aumenta ainda mais a probabilidade de AGH. Muitos pacientes com essa doença desenvolvem anticorpos para a doença de Lyme na ausência de achados clínicos compatíveis com esse diagnóstico. Portanto, a AGH deve ser considerada no diagnóstico diferencial das apresentações graves e atípicas da doença de Lyme. O exame cuidadoso de uma lâmina do sangue periférico para detectar mórulas nos neutrófilos pode diagnosticar 20 a 75% dos casos. Para os pacientes com doença em atividade, a PCR no sangue antes do início do tratamento com doxiciclina é sensível e específica. O diagnóstico sorológico é retrospectivo, exigindo a quadruplicação do título de anticorpos contra *A. phagocytophilum* (para 160 ou mais) em amostras pareadas de soro obtidas a intervalos de um mês. Como a soroprevalência apresenta-se elevada em algumas regiões, não se deve utilizar um único título de fase aguda para o diagnóstico.

TRATAMENTO ANAPLASMOSE GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

Não foram conduzidos estudos prospectivos sobre a terapia para AGH. Porém, a doxiciclina (100 mg VO duas vezes ao dia) é efetiva. O tratamento com rifampicina está associado à melhora clínica em gestantes com AGH e crianças. A febre da maioria dos pacientes tratados diminui em 24 a 48 horas.

Prevenção A prevenção da AGH depende do afastamento dos carrapatos. A transmissão pode ser documentada em até 4 horas após uma picada de carrapato.

FEBRE Q

O agente da febre Q é *Coxiella burnetii*, um pequeno procarioto intracelular que só recentemente foi cultivado em meio acelular. A *C. burnetii,* um cocobacilo pleomórfico com parede celular Gram-negativa, sobrevive em ambientes inóspitos, escapa da destruição intracelular pelos macrófagos ao inibir a etapa final de maturação do fagossomo (fusão da catepsina) e adaptou-se ao fagolisossomo ácido por meio da produção de superóxido dismutase. A infecção por *C. burnetii* induz uma variedade de respostas imunomoduladoras, desde imunossupressão na febre Q crônica até a produção de autoanticorpos, em particular autoanticorpos dirigidos contra o músculo liso e o músculo cardíaco.

A febre Q abrange duas síndromes clínicas amplas: a infecção aguda e a crônica. É mais provável que a resposta imune do hospedeiro (e não a cepa específica) determine se o paciente desenvolverá febre Q crônica. A *C. burnetii* sobrevive em monócitos de pacientes com febre Q crônica, mas não naqueles de pacientes com febre Q aguda ou de indivíduos não infectados. O comprometimento da atividade bactericida do monócito infectado pela *C. burnetii* está associado à produção excessiva de interleucina 10. A razão CD4+/CD8+ está diminuída em pacientes com endocardite por febre Q. Poucos microrganismos e uma resposta celular acentuada são vistos em pacientes com febre Q aguda, enquanto ocorrem numerosos organismos e uma resposta celular moderada na febre Q crônica. O controle imune da *C. burnetii* é dependente das células T, mas 80 a 90% dos aspirados de medula óssea obtidos dentro de vários anos após a recuperação da febre Q contêm o DNA do microrganismo. A pronta multiplicação da *C. burnetii* dentro de trofoblastos é responsável pelas altas concentrações que ela pode alcançar na placenta.

Epidemiologia A febre Q é uma zoonose. As principais fontes das infecções humanas são animais infectados, como bovinos, ovinos e caprinos. Contudo, gatos, coelhos, pombos e cães também têm constituído fontes de transmissão da *C. burnetii* a seres humanos. O reservatório silvestre é extenso e inclui carrapatos, coiotes, raposas cinzentas, doninhas, guaxinins, coelhos, cervos, camundongos, ursos, aves e gambás. Nas fêmeas, a *C. burnetii* localiza-se no útero e nas glândulas mamárias. A infecção é reativada durante a gravidez e após radioterapia em modelos de camundongos. Altas concentrações do microrganismo são encontradas na placenta. No momento do parto, as bactérias são liberadas no ar, e a infecção ocorre depois da inalação dos microrganismos suspensos no ar por um hospedeiro suscetível. As tempestades de vento podem gerar aerossóis de *C. burnetii* meses após a contaminação do solo ocorrida durante o parto. Os indivíduos distantes até 18 km da fonte podem ser infectados. Como ela é facilmente dispersa como um aerossol, a *C. burnetii* é um potencial agente para bioterrorismo **(Cap. 261e)**, com uma alta taxa de infectividade e pneumonia como principal manifestação.

A identificação da fonte de um surto de febre Q pode ser um desafio. Um surto de febre Q em um rancho de criação de cavalos no Colorado, em 2005, foi causado pela disseminação da infecção a partir de dois rebanhos de cabras adquiridos pelos proprietários. O teste por PCR confirmou a presença da *C. burnetii* no solo e entre as cabras. Das 138 pessoas que residiam dentro de uma faixa de 1,60 km de distância da fazenda e que também foram testadas, 11 (8%) apresentaram evidências de infecção por *C. burnetii*, e 8 desses 11 indivíduos não tiveram nenhum contato direto com a fazenda.

As pessoas sob risco de contrair febre Q incluem trabalhadores de abatedouros, veterinários, fazendeiros e outros indivíduos que tenham contato com animais infectados, em particular recém-nascidos infectados ou produtos da concepção. O microrganismo é eliminado no leite por semanas a meses após o parto. A ingestão de leite contaminado em algumas áreas geográficas provavelmente representa uma via importante de transmissão para seres humanos. Um surto recente de febre Q associado com a ingestão de leite cru confirma a transmissão por via oral. Em raras circunstâncias, a transmissão entre pessoas seguiu-se ao trabalho de parto e ao nascimento de uma criança de uma mulher infectada, à necropsia de um indivíduo infectado ou à transfusão sanguínea. Algumas evidências sugerem que a *C. burnetii* pode ser sexualmente transmitida entre seres humanos. Esmagar um carrapato infectado entre os dedos resulta em febre Q; a implicação é a possível ocorrência de transmissão percutânea.

As infecções causadas por *C. burnetii* ocorrem na maioria das localizações geográficas, exceto na Nova Zelândia e na Antártica. Por conseguinte, a febre Q pode estar associada a viagens. Nos EUA, o número de casos notificados de febre Q varia de 28 a 54 por ano. Mais de 70% desses casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino, e a época mais comum de aquisição é de abril a junho. A febre Q continua sendo comum na Austrália, com 30 casos por 1 milhão da população por ano. Os casos entre pessoas que trabalham em abatedouros na Austrália declinaram acentuadamente em consequência de um programa de vacinação. Surgiu um surto de febre Q nos Países Baixos em 2007, e até 2010 foram notificados mais de 4.000 casos. A pneumonia foi uma manifestação comum desse surto. O surto ocorreu por uma combinação de alta densidade de caprinos em áreas próximas a grandes populações urbanas e fatores ambientais. As fazendas onde a disseminação não ocorreu tinham elevada densidade de vegetação e menor concentração de água no solo.

As principais manifestações da febre Q aguda diferem geograficamente (p. ex., pneumonia na Nova Escócia e hepatite granulomatosa em Marselha). Tais diferenças podem refletir a via de infecção (i.e., ingestão de leite contaminado para a hepatite e inalação de aerossóis contaminados para a pneumonia) ou diferenças de cepas. No surto dos Países Baixos, as sequelas da infecção em gestantes foram raras; esse não foi o caso em gestantes de outros locais.

As pessoas jovens parecem estar protegidas contra a doença causada por *C. burnetii*. Em um grande surto na Suíça, ocorreu infecção sintomática com frequência cinco vezes maior em pessoas com mais de 15 anos de idade do que naquelas com menos idade. Em muitos surtos, os homens são mais acometidos que as mulheres; a explicação proposta é a de que os hormônios femininos conferem proteção parcial.

Manifestações clínicas • ***FEBRE Q AGUDA*** Os sintomas da febre Q aguda são inespecíficos; é comum a ocorrência de febre, fadiga extrema, fotofobia e cefaleia intensa, a qual é frequentemente retro-orbitária. Os outros sintomas incluem calafrios, sudorese, náuseas, vômitos e diarreia, ocorrendo, cada um deles, em 5 a 20% dos casos. Cerca de 50% dos pacientes com pneumonia associada à febre Q apresentam tosse. São incomuns as manifestações neurológicas da febre Q aguda, mas, em um surto ocorrido no Reino Unido, 23% dos 102 pacientes tiveram sinais e sintomas neurológicos como manifestações principais. Um exantema inespecífico pode ser evidente em 4 a 18% dos pacientes. A leucometria costuma ser normal. Ocorre trombocitopenia em cerca de 25% dos pacientes e a trombocitose reativa (com contagens de plaquetas que ultrapassam 10^6/μL) é frequente durante a fase de recuperação. As radiografias de tórax podem demonstrar opacidades semelhantes àquelas observadas na pneumonia causada por outros patógenos, porém a presença de múltiplas opacidades arredondadas em pacientes de áreas endêmicas sugere um diagnóstico de pneumonia da febre Q.

Ocasionalmente, a febre Q complica a gestação. Em uma série, ela resultou em parto prematuro em 35% dos casos e em aborto ou morte neonatal em 43%. A morte neonatal (prévia ou atual) e o menor peso ao nascer do lactente são três vezes mais prováveis entre mulheres soropositivas para *C. burnetii*.

Depois de um período de incubação habitual de 3 a 30 dias, 1.070 pacientes com febre Q aguda no sul da França apresentaram hepatite (40%), pneumonia e hepatite (20%), pneumonia (17%), febre isolada (14%), comprometimento do SNC (2%) e pericardite ou miocardite (1%). As manifestações menos comuns consistem em colecistite acalculosa, pancreatite, linfadenopatia, ruptura espontânea do baço, anemia hipoplásica transitória, necrose da medula óssea, anemia hemolítica, hemofagocitose histiocítica, neurite óptica e eritema nodoso.

SÍNDROME DA FADIGA PÓS-FEBRE Q Pode ocorrer fadiga prolongada após a febre Q, a qual pode ser acompanhada por um conjunto de sintomas, incluindo cefaleia, sudorese, artralgia, mialgias, visão embaçada, fasciculações musculares e linfonodos aumentados e dolorosos. Nos indivíduos acometidos, foi constatada a persistência em longo prazo de um complexo não biodegradado e não infeccioso de componentes celulares de *Coxiella*, com seus antígenos e lipopolissacarídeo específico. Os pacientes que desenvolvem essa síndrome apresentam maior frequência de HLA-DRB1*11 e do genótipo 2/2 do microssatélite do intron 1 do interferon γ.

FEBRE Q CRÔNICA A febre Q crônica quase sempre causa endocardite e costuma ocorrer nos pacientes que já tinham cardiopatia valvar, imunossupressão ou insuficiência renal crônica. Geralmente não ocorre febre ou ela é baixa. Vegetações valvares foram detectadas em apenas 12% dos pacientes pela ecocardiografia transtorácica, mas o índice de detecção dessas lesões é maior (21-50%) com a ecocardiografia transesofágica. As vegetações da endocardite da febre Q crônica são diferentes daquelas da endocardite bacteriana, manifestando-se como nódulos recobertos de endotélio sobre as valvas. Para firmar o diagnóstico no momento oportuno, o médico deve ter alto índice de suspeita. Os pacientes com febre Q crônica frequentemente ficam doentes durante mais de um ano antes do estabelecimento do diagnóstico. A doença deve ser considerada em todos os pacientes com endocardite e culturas negativas. Além disso, todos os indivíduos com cardiopatia valvar e erupção purpúrica inexplicada, insuficiência renal, acidente vascular encefálico e/ou insuficiência cardíaca progressiva devem fazer exames para detectar infecção por *C. burnetii*. Os pacientes com febre Q crônica têm hepatomegalia e/ou esplenomegalia que, combinadas com fator reumatoide positivo, aumento da velocidade de hemossedimentação, níveis altos da proteína C-reativa e/ou elevação das concentrações das γ-globulinas (até 60 a 70 g/L), sugerem o diagnóstico. Outras manifestações da febre Q crônica são infecções de próteses vasculares, aneurismas e ossos, bem como infecção crônica de ferida no esterno. As manifestações incomuns incluem trombocitopenia crônica, crioglobulinemia mista e livedo reticular.

Diagnóstico O isolamento de *C. burnetii* da suspensão de concentrado de leucócitos do sangue ou de amostras teciduais pela técnica de cultura em frasco é fácil, porém requer um laboratório de nível de biossegurança 3. A PCR detecta o DNA da *C. burnetii* em amostras de tecido, incluindo amostras em parafina. A sorologia constitui o recurso diagnóstico mais comumente usado. A imunofluorescência indireta é sensível e específica e constitui o método de escolha. O fator reumatoide deve ser adsorvido da amostra antes da realização do teste. Com a infecção crônica, o título do antígeno de fase I costuma ser muito maior do que do antígeno de fase II (i.e., *C. burnetii* com lipopolissacarídeo truncado em associação com deleções de genes durante as passagens laboratoriais) e o diagnóstico não deve se basear apenas na sorologia. Em vez disso, todo o cenário clínico deve ser considerado. Um título IgG antifase I ≥ 6.400 seria considerado um critério maior para o diagnóstico de febre Q crônica, enquanto um título ≥ 800 mas ≤ 6.400 seria um critério menor. Na febre Q aguda, é possível demonstrar uma elevação de quatro vezes no título entre amostras séricas das fases aguda e convalescente.

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose combinada com tomografia computadorizada (FDG-PET-TC) pode ser útil por detectar não apenas a infecção valvar, mas também infecção vascular em outros locais e osteomielite.

TRATAMENTO FEBRE Q

ANTIBIÓTICOS

O tratamento da febre Q aguda com doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia, durante 14 dias) costuma ser bem-sucedido. As quinolonas também são efetivas. Quando a febre Q é diagnosticada durante a gravidez, recomenda-se o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) durante toda a gestação. Um estudo realizado não demonstrou nenhuma morte fetal intrauterina, e houve redução substancial das complicações obstétricas em um grupo de pacientes com febre Q tratadas com SMX-TMP.

O tratamento da febre Q crônica é difícil e requer acompanhamento cuidadoso. O acréscimo de hidroxicloroquina (para alcalinizar o fagolisossomo) torna a doxiciclina bactericida contra a *C. burnetii*, e atualmente tal combinação é o esquema preferido. O tratamento com doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia) e hidroxicloroquina (200 mg três vezes ao dia; concentração plasmática mantida em 0,8 a 12 μg/mL) por 18 meses é superior ao esquema com doxiciclina e ofloxacino. Entre 21 pacientes que foram tratados com doxiciclina e hidroxicloroquina, um morreu de complicação cirúrgica, dois ainda estavam sendo tratados no final do estudo, um ainda estava sendo avaliado e 17 foram curados. A duração média do tratamento foi de 31 meses. No grupo de 14 pacientes tratados com ofloxacino e doxiciclina, um morreu, um ainda estava sendo tratado, sete sofreram recidiva e cinco estavam curados no final do estudo. O manejo ideal da endocardite por febre Q compreende a determinação da CIM de doxiciclina para o isolado do paciente e a mensuração dos níveis séricos de doxiciclina. Uma proporção ≥ 1 entre o nível sérico e a CIM de doxiciclina está associada a um declínio rápido dos anticorpos da fase I com o esquema de doxiciclina e hidroxicloroquina. Os pacientes tratados com esse esquema precisam ser aconselhados acerca dos riscos de fotossensibilidade e toxicidade retiniana. O esquema com doxiciclina e hidroxicloroquina teve êxito em um paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e endocardite da febre Q. Por vezes, a reação de Jarisch-Herxheimer complica o tratamento da febre Q crônica. O tratamento de aneurismas aórticos infectados por *C. burnetii* é o mesmo da endocardite da febre Q. Costuma ser necessária a intervenção cirúrgica.

Caso não se possa usar o esquema com doxiciclina e hidroxicloroquina, a alternativa escolhida deve incluir pelo menos dois antibióticos ativos contra a *C. burnetii*. A rifampicina (300 mg uma vez dia) combinada com doxiciclina (100 mg duas vezes dia) ou ciprofloxacino (750 mg duas vezes ao dia) foi usada com sucesso. O manejo dos pacientes com endocardite por febre Q é complexo e deve, preferivelmente, ser realizado por profissionais experientes no manejo da doença. O monitoramento dos títulos de anticorpos a cada três meses é parte essencial do manejo desses pacientes. Assim, o laboratório deve ser contatado e solicitado a guardar todas as amostras de soro de tais pacientes, de forma que a amostra atual possa ser comparada com a anterior. Não há consenso sobre o título de anticorpo em que a terapia pode ser interrompida. Porém, é razoável suspender o tratamento se os níveis de anticorpo IgG diminuírem quatro vezes em um ano, se o anticorpo IgM de fase II tiver desaparecido e se o paciente estiver clinicamente estável.

Os pacientes com febre Q aguda e lesões de valvas cardíacas nativas (p. ex., valva aórtica bicúspide), próteses valvares ou material intravascular de prótese devem efetuar uma monitoração sorológica a cada quatro meses, durante dois anos. Se o título de IgG da fase 1 for > 1:800, uma investigação adicional é necessária. Algumas autoridades recomendam que os pacientes com valvulopatia e febre Q aguda sejam tratados com doxiciclina e hidroxicloroquina para evitar a febre Q crônica. Para mulheres que exibem um perfil sorológico de febre Q crônica após o parto, a hidroxicloroquina e a doxiciclina devem ser administradas durante um ano.

AGENTES BIOLÓGICOS MODIFICADORES

O interferon γ teve sucesso no tratamento de um menino de 3 anos de idade com febre prolongada, dor abdominal e trombocitopenia em decorrência de infecção por *C. burnetii* que não foi erradicada com a antibioticoterapia convencional. Muitos pacientes com hepatite granulomatosa devida à febre Q têm uma doença febril prolongada que não responde a antibióticos. Para esses indivíduos, o tratamento com prednisona (0,5 mg/kg) resultou em defervescência em 2 a 15 dias. Após a defervescência, a dose de glicocorticoide é diminuída no decorrer do mês seguinte.

PREVENÇÃO

Uma vacina de célula total (Q-Vax) liberada na Austrália é eficaz na prevenção da febre Q em trabalhadores de abatedouros. Antes da administração da vacina, um teste cutâneo intradérmico com a vacina diluída e um teste sorológico são feitos, pesquisando-se uma história de possível febre Q. A vacina só é administrada a pacientes sem antecedentes de febre Q e resultados negativos nos testes sorológico e cutâneo.

Boas práticas de tratamento animal são importantes para a prevenção da contaminação disseminada do ambiente pela *C. burnetii*. Tais práticas incluem o isolamento por até 14 dias de animais que abortam, a elevação dos cochos para evitar a contaminação do alimento por excretas, a destruição dos materiais abortados (por meio de incineração ou sepultamento das membranas fetais e animais natimortos) e o uso de máscaras e luvas ao manipular materiais abortados. A vacinação de ovinos e caprinos e um programa de seleção foram efetivos no surto dos Países Baixos. Apenas animais prenhes soronegativos devem ser usados em pesquisas e só animais soronegativos devem ser mantidos em zoológicos.

Durante um surto de febre Q e por quatro semanas após a sua cessação, nenhuma doação de sangue deve ser aceita de indivíduos que residem na área afetada.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a contribuição do Dr. Didier Raoult, MD, para este capítulo em edições anteriores.

212

Infecções por micoplasmas

R. Doug Hardy

Os micoplasmas são procariotas da classe *Mollicutes*. Seu tamanho (150 a 350 nm) os aproxima mais dos vírus do que das bactérias. Entretanto, ao contrário dos vírus, os micoplasmas crescem em meios de cultura acelulares; com efeito, são os menores organismos capazes de replicação independente.

Os genomas completos de muitas espécies de *Mycoplasma* foram sequenciados, e foi constatado que estão entre os menores de todos os genomas procarióticos. A informação obtida com o sequenciamento desses genomas ajudou a definir o conjunto mínimo de genes necessários para a vida celular. A ausência de genes relacionados à síntese de aminoácidos, ao metabolismo dos ácidos graxos e ao colesterol determina a dependência parasitária ou saprofítica dos micoplasmas de um hospedeiro para obter nutrientes exógenos e, portanto, exige o uso de meios complexos e específicos para a cultura desses microrganismos. Os micoplasmas carecem de parede celular e estão delimitados apenas por uma membrana celular. A ausência de parede celular explica a inatividade dos antibióticos β-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) contra infecções causadas por esses microrganismos.

Pelo menos 13 espécies de *Mycoplasma,* duas espécies de *Acholeplasma* e duas espécies de *Ureaplasma* foram isoladas em humanos. Acredita-se que a maioria dessas espécies seja residente normal das mucosas oral e urogenital. Apenas quatro espécies – *M. pneumoniae, M. hominis, U.urealyticum* e *U. parvum* – foram conclusivamente apontadas como patogênicas em seres humanos imunocompetentes. O *M. pneumoniae* infecta principalmente o trato respiratório, enquanto o *M. hominis*, o *U. urealyticum* e o *U. parvum*, estão associados a uma variedade de distúrbios do trato geniturinário e infecções neonatais. Alguns dados indicam que o *M. genitalium* pode constituir uma causa de doença nos seres humanos. Outros micoplasmas podem causar doença em indivíduos imunocomprometidos.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

PATOGÊNESE

Em geral, acredita-se que o *M. pneumoniae* atua como patógeno extracelular. Embora se tenha demonstrado que o microrganismo existe dentro das células humanas, nas quais ele se replica; não se sabe se esses eventos intracelulares contribuem para a patogênese da doença. O *M. pneumoniae* fixa-se às células epiteliais respiratórias ciliadas por meio de uma complexa organela terminal em uma das extremidades do microrganismo. A citoadesão é mediada por adesinas interativas e por proteínas acessórias agrupadas nessa organela. Após a sua fixação extracelular, o *M. pneumoniae* provoca lesão do tecido respiratório do hospedeiro. Acredita-se que o mecanismo de lesão seja mediado pela produção de peróxido de hidrogênio e de uma citotoxina causadora de vacuolização e ribosilação do difosfato de adenosina (ADP) do *M. pneumoniae*, a qual foi recentemente identificada e exibe muitas semelhanças com a toxina pertússis. Devido à ausência de uma parede celular, os micoplasmas também carecem de estimuladores derivados da parede celular do sistema imune inato, como lipopolissacarídeo, ácido lipoteicoico e fragmentos de mureína (peptidoglicano). Todavia, as lipoproteínas existentes na membrana celular dos micoplasmas parecem ter propriedades inflamatórias, atuando, provavelmente, por meio de receptores semelhantes ao *Toll* (TLR, principalmente TLR2) nos macrófagos e em outras células. Amostras de biópsia pulmonar de pacientes com infecção do trato respiratório por *M. pneumoniae* revelam um processo inflamatório que acomete a traqueia, os bronquíolos e o tecido peribrônquico, com infiltrado monocítico que coincide com um exsudato luminal de leucócitos polimorfonucleares.

Evidências experimentais indicam que a imunidade inata proporciona a maior parte da defesa do hospedeiro contra a infecção por micoplasmas nos pulmões, enquanto a imunidade celular pode, na realidade, desempenhar um papel imunopatogênico, exacerbando a doença pulmonar por micoplasma. A imunidade humoral parece proporcionar uma proteção contra a disseminação da infecção pelo *M. pneumoniae*; os pacientes com imunodeficiências humorais não apresentam doença pulmonar mais grave do que pacientes imunocompetentes nos estágios iniciais da infecção; todavia, com mais frequência, desenvolvem infecção disseminada, resultando em várias síndromes, como artrite, meningite e osteomielite. A imunidade que ocorre após infecções graves pelo *M. pneumoniae* é mais protetora e mais duradoura que a que ocorre após infecções leves. Raramente, foram relatados segundos ataques genuínos de pneumonia por *M. pneumoniae*.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo *M. pneumoniae* tem distribuição mundial. É provável que a incidência da doença respiratória superior causada pelo *M. pneumoniae* seja até 20 vezes a da pneumonia causada por esse microrganismo. A infecção é transmitida de uma pessoa para outra por gotículas respiratórias expectoradas durante a tosse e resulta em doença clinicamente aparente em 80% dos casos. O período de incubação para o *M.*

pneumoniae é de 2 a 4 semanas; por conseguinte, o tempo da infecção em uma população específica pode estender-se por várias semanas. As taxas de ataque intrafamiliar atingem 84% entre crianças e 41% nos adultos. Com frequência, ocorrem surtos de doença por *M. pneumoniae* em ambientes institucionais, como bases militares, internatos e acampamentos de verão. As infecções tendem a ser endêmicas, com epidemias esporádicas a cada 4 a 7 anos. Não existe nenhum padrão sazonal.

Mais relevante é o fato de que o *M. pneumoniae* constitui uma importante causa de doença respiratória adquirida na comunidade tanto em crianças quanto em adultos e, com frequência, é incluída, juntamente com *Chlamydia pneumoniae* e espécies de *Legionella*, entre as causas bacterianas mais importantes de pneumonia “atípica” adquirida na comunidade. Para a pneumonia adquirida na comunidade em adultos, o *M. pneumoniae* é o microrganismo “atípico” detectado com mais frequência. A análise de 13 estudos de pneumonia adquirida na comunidade publicados desde 1995 (incluindo 6.207 adultos ambulatoriais e hospitalizados) mostrou uma prevalência global do *M. pneumoniae* de 22,7%; em comparação, a prevalência da *C. pneumoniae* foi de 11,7%, e a das espécies de *Legionella*, 4,6%. A pneumonia por *M. pneumoniae* é também designada como pneumonia pelo agente de Eaton (o microrganismo foi isolado pela primeira vez no início da década de 1940 por Monroe Eaton), pneumonia atípica primária e pneumonia “andante”.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecções do trato respiratório superior e pneumonia As infecções agudas pelo *M. pneumoniae* manifestam-se, em geral, na forma de faringite, traqueobronquite, doença reativa das vias respiratórias/sibilância ou síndrome respiratória superior inespecífica. Poucas evidências sustentam o pressuposto comumente defendido de que esse microrganismo constitui uma importante causa de otite média, com ou sem miringite bolhosa. Ocorre pneumonia em 3 a 13% dos indivíduos infectados, e o seu início costuma ser gradual, estendendo-se por vários dias, apesar de poder ser mais abrupto. Embora a pneumonia por *Mycoplasma* possa começar com uma faringite, o sintoma inicial mais comum é a tosse. Em geral, a tosse é não produtiva, porém alguns pacientes expectoram escarro. Na maioria dos pacientes, observa-se a presença de cefaleia, mal-estar, calafrios e febre.

Ao exame físico, são detectados sibilos ou estertores em cerca de 80% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae*. Entretanto, em muitos pacientes, a pneumonia pode ser diagnosticada apenas pela radiografia de tórax. O padrão radiográfico mais comum consiste em pneumonia peribrônquica, com espessamento da trama vascular brônquica, raias de infiltração intersticial e áreas de atelectasia subsegmentar. A consolidação segmentar ou lobar não é rara. Enquanto os derrames pleurais clinicamente evidentes são infrequentes, as incidências em decúbito lateral revelam que até 20% dos pacientes apresentam derrames pleurais.

De modo global, a apresentação clínica de pneumonia em determinado paciente não é útil para diferenciar a pneumonia causada pelo *M. pneumoniae* de outros tipos de pneumonia adquirida na comunidade. A possibilidade de infecção pelo *M. pneumoniae* exige uma consideração particular quando a pneumonia adquirida na comunidade não responde ao tratamento com penicilina ou cefalosporina – antibióticos que são ineficazes contra os micoplasmas. Em geral, ocorre resolução dos sintomas dentro de 2 a 3 semanas após o início da doença. Embora a pneumonia pelo *M. pneumoniae* costume ser autolimitada, a terapia antimicrobiana apropriada reduz significativamente a duração da doença clínica. A infecção resulta poucas vezes em doença crítica e apenas raramente em morte. Em alguns pacientes, a resolução da pneumonia aguda pode ser seguida de sibilância recorrente ou doença reativa das vias respiratórias de longo prazo. A importância da infecção crônica, em particular no que concerne à asma, constitui uma área de pesquisa ativa.

Manifestações extrapulmonares Diversas manifestações extrapulmonares podem surgir durante a infecção por *M. pneumoniae*. As mais significativas são de natureza neurológica, dermatológica, cardíaca, reumatológica e hematológica. As manifestações extrapulmonares podem ser resultado de infecção disseminada, especialmente em pacientes com imunodeficiências humorais (p. ex., artrite séptica); fenômenos autoimunes pós-infecciosos (p. ex., síndrome de Guillain-Barré); ou possivelmente pela toxina ribosilante do ADP. De modo global, essas manifestações são incomuns, tendo em vista a frequência da infecção pelo *M. pneumoniae*. Notavelmente, muitos pacientes com doença extrapulmonar causada pelo *M. pneumoniae* não apresentam doença respiratória.

As erupções cutâneas descritas na infecção causada pelo *M. pneumoniae* consistem em exantemas eritematosos (maculares ou maculopapulares), vesiculosos, bolhosos, petequiais e urticariformes. Em alguns relatos, 17% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae* tiveram exantema. O eritema multiforme maior (síndrome de Stevens-Johnson) constitui a erupção cutânea clinicamente mais significativa associada à infecção pelo *M. pneumoniae*; ele parece ocorrer mais comumente com o *M. pneumoniae* do que com outros agentes infecciosos.

Foi relatado um amplo espectro de manifestações neurológicas na infecção pelo *M. pneumoniae*. As mais comuns consistem em meningoencefalite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e meningite asséptica. O *M. pneumoniae* foi implicado como provável agente etiológico em 5 a 7% dos casos de encefalite. Outras manifestações neurológicas podem incluir neuropatia craniana, psicose aguda, ataxia cerebelar, encefalomielite desmielinizante aguda, eventos tromboembólicos vasculares cerebrais e mielite transversa.

As manifestações hematológicas da infecção por *M. pneumoniae* incluem anemia hemolítica, anemia aplásica, crioaglutininas, coagulação intravascular disseminada e hipercoagulopatia. Quando ocorre anemia, geralmente se desenvolve na segunda ou terceira semana de doença.

Além disso, a hepatite, a glomerulonefrite, a pancreatite, a miocardite, a pericardite, a rabdomiólise e a artrite (séptica e reativa) têm sido atribuídas de maneira convincente à infecção pelo *M. pneumoniae*. A ocorrência de artrite séptica foi mais comumente descrita em pacientes com hipogamaglobulinemia.

DIAGNÓSTICO

Os achados clínicos, os exames laboratoriais não microbiológicos e a radiografia de tórax não são úteis para diferenciar a pneumonia pelo *M. pneumoniae* de outros tipos de pneumonia adquirida na comunidade. Além disso, como o *M. pneumoniae* carece de parede celular, não sendo visível na coloração pelo método de Gram. Apesar de seu interesse histórico, a determinação dos títulos de crioaglutininas não é mais recomendada para o diagnóstico da infecção pelo *M. pneumoniae*, visto que os achados são inespecíficos e, na atualidade, dispõe-se de ensaios específicos para o *M. pneumoniae*.

A infecção aguda pelo *M. pneumoniae* pode ser diagnosticada pela detecção do microrganismo por reação em cadeia da polimerase (PCR) em secreções do trato respiratório ou pelo isolamento do microrganismo em cultura **(Quadro 212.1)**. As amostras orofaríngeas, nasofaríngeas e pulmonares são todas aceitáveis para o diagnóstico de pneumonia pelo *M. pneumoniae*. Outros líquidos corporais, como líquido cerebrospinal, são aceitáveis para a infecção extrapulmonar. Não se recomenda a cultura do *M. pneumoniae* (que exige meios especiais) para o diagnóstico de rotina, visto que o crescimento do microrganismo pode levar várias semanas e é frequentemente difícil proceder seu isolamento de amostras clínicas. Por outro lado, a PCR permite o rápido estabelecimento de um diagnóstico específico numa fase mais precoce da evolução da doença clínica.

QUADRO 212.1 EXAMES DIAGNÓSTICOS PARA A INFECÇÃO RESPIRATÓRIA POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*[a]

Exame	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Cultura de amostra respiratória	≤ 60	100
PCR respiratória	65-90	90-100
Exames sorológicos[b]	55-100	55-100

[a] Uma combinação de PCR e sorologia é sugerida para diagnóstico de rotina. Se houver suspeita de resistência aos macrolídeos, a cultura do *M. pneumoniae* pode ser útil, proporcionando um isolado para teste de sensibilidade. [b] São recomendadas amostras de soro das fases aguda e

convalescente

Abreviação: PCR, reação em cadeia da polimerase.

O diagnóstico também pode ser estabelecido por testes sorológicos para anticorpos imunoglogulina (Ig) M e IgG contra o *M. pneumoniae* em amostras pareadas de soro (de fase aguda e de fase convalescente); o enzimaimunoensaio constitui o método sorológico recomendado. Uma amostra isolada de fase aguda não é adequada para o diagnóstico, visto que os anticorpos dirigidos contra o *M. pneumoniae* podem desenvolver-se apenas depois de duas semanas da doença; por esse motivo, é importante obter amostras pareadas. Além disso, os anticorpos IgM contra o *M. pneumoniae* podem persistir por até um ano após a infecção aguda. Por conseguinte, a sua presença pode indicar uma infecção recente, mais do que uma infecção aguda.

A combinação de PCR das secreções do trato respiratório com testes sorológicos constitui a abordagem mais rápida e mais sensível para o diagnóstico da infecção pelo *M. pneumoniae*.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Embora, na maioria dos casos não tratados, os sintomas regridam dentro de 2 a 3 semanas sem morbidade associada significativa, a pneumonia por *M. pneumoniae* pode ser uma doença grave, respondendo ao tratamento antimicrobiano apropriado **(Quadro 212.2)**. Estudos clínicos duplos-cegos, controlados por placebo e randomizados demonstraram que o tratamento com agentes antimicrobianos diminui de forma significativa a duração de febre, tosse, mal-estar, hospitalização e anormalidades radiológicas na pneumonia causada por *M. pneumoniae*. As opções de tratamento para a infecção aguda pelo *M. pneumoniae* incluem macrolídeos (p. ex., azitromicina oral, 500 mg no dia 1, em seguida, 250 mg/dia nos dias 2 a 5), tetraciclinas (p. ex., doxiciclina oral, 100 mg duas vezes ao dia, durante 10 a 14 dias) e fluoroquinolonas respiratórias. Porém, o ciprofloxacino e o ofloxacino *não* são recomendados devido a sua elevada concentração inibitória mínima contra isolados de *M. pneumoniae* e ao seu mau desempenho em estudos experimentais. Um ciclo de 10 a 14 dias de tratamento com quinolona parece ser adequado.

QUADRO 212.2 AGENTES ANTIMICROBIANOS DE ESCOLHA PARA INFECÇÕES POR *MYCOPLASMA*[a]

Microrganismo	Fármacos
M. pneumoniae	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino (*não* ciprofloxacino ou ofloxacino)
U. urealyticum, *U. parvum*	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina
M. hominis	Doxiciclina, clindamicina
M. genitalium	Azitromicina

[a] Foi relatada a ocorrência de resistência dos micoplasmas a antimicrobianos, conforme descrito no texto.

No Japão e na China foram relatados altíssimos níveis de resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos. Na Europa e, em menor grau, nos EUA, o *M. pneumoniae* resistente a macrolídeos está emergindo. Em surtos de doenças respiratórias investigados devido a *M. pneumoniae* nos Estados Unidos, a resistência aos macrolídeos foi relatada em de 8 a 27% dos isolados. Estudos clínicos demonstraram que, quando tratados com macrolídeos, os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade por *M. pneumoniae* resistente aos macrolídeos apresentavam duração significativamente maior dos sintomas em relação aos pacientes infectados com microrganismos sensíveis aos macrolídeos; assim, a resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos parece ter significância clínica. Se a resistência a macrolídeos for proeminente em determinada região geográfica ou suspeita, deve-se considerar um antibiótico não macrolídeo para tratamento; além disso, a cultura do *M. pneumoniae* pode ser útil nesses casos, fornecendo um isolado para teste de sensibilidade.

As observações clínicas e os dados experimentais sugerem que a adição de glicocorticoides ao esquema de antibióticos pode ser de grande valia para o tratamento da pneumonia por *M. pneumoniae* grave ou refratária. Entretanto, a experiência clínica relevante é limitada. Embora a antibioticoterapia apropriada reduza de modo significativo a duração da doença respiratória, ela não parece diminuir a duração de detecção do *M. pneumoniae* na cultura ou PCR; por esse motivo, não se sugere a realização de um teste para cura ou erradicação.

O papel dos agentes antimicrobianos, dos glicocorticoides e da imunoglobulina intravenosa (IV) permanece desconhecido no tratamento da doença neurológica causada pelo *M. pneumoniae*.

MICOPLASMAS UROGENITAIS (VER TAMBÉM CAP. 163)

EPIDEMIOLOGIA

M. hominis, *M. genitalium*, *U. urealyticum* e *U. parvum* podem causar doença do trato urogenital. A importância do isolamento desses microrganismos em uma variedade de outras síndromes não é conhecida e, em alguns casos, está sendo pesquisada. Não há provas convincentes de que o *M. fermentans* possa causar doença em humanos.

Embora os micoplasmas urogenitais possam ser transmitidos ao feto durante a sua passagem pelo canal do parto colonizado, o contato sexual constitui o principal modo de transmissão, e o risco de colonização aumenta acentuadamente com um número crescente de parceiros sexuais. Em mulheres assintomáticas, esses micoplasmas podem ser encontrados em todo o trato urogenital inferior. A vagina apresenta um maior número de microrganismos, seguida da área periuretral e do colo do útero mais densamente colonizados. Os ureaplasmas são isolados com menos frequência da urina do que do colo do útero, enquanto o *M. hominis* é encontrado com aproximadamente a mesma frequência nesses dois locais. Os ureaplasmas são isolados da vagina de 40 a 80% das mulheres assintomáticas sexualmente ativas, e o *M. hominis*, de 21 a 70%. Os dois microrganismos são encontrados concomitantemente em 31 a 60% das mulheres. Nos homens, a colonização por cada microrganismo é menos prevalente. Os micoplasmas foram isolados da urina, do sêmen e da parte distal da uretra de homens assintomáticos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uretrite, pielonefrite e cálculos urinários Em muitos episódios de uretrite não gonocócica *Chlamydia*-negativa, os ureaplasmas podem constituir os agentes etiológicos. Esses microrganismos também podem causar sintomas miccionais crônicos em mulheres. A presença comum de ureaplasmas na uretra de homens assintomáticos sugere que apenas determinadas sorovariantes são patogênicas, ou que devem existir fatores predisponentes, como ausência de imunidade, nos indivíduos que desenvolvem infecção sintomática. Alternativamente, a doença pode desenvolver-se apenas com exposição inicial a ureaplasmas. Os ureaplasmas foram implicados na epididimite. O *M. genitalium* também parece causar uretrite. O *M. genitalium* e os ureaplasmas não desempenham nenhum papel conhecido na prostatite. O *M. hominis* não parece ter um papel etiológico primário na uretrite, epididimite ou prostatite.

As evidências sugerem que o *M. hominis* é responsável por até 5% dos casos de pielonefrite aguda. Os ureaplasmas não foram associados a essa doença.

Os ureaplasmas desempenham um papel limitado na produção de cálculos urinários. A frequência com que os ureaplasmas alcançam os rins, os fatores predisponentes que permitem que alcancem o rim e a frequência relativa de cálculos urinários induzidos por esses microrganismos (em comparação com outros microrganismos) não são conhecidos.

Doença inflamatória pélvica O *M. hominis* pode causar doença inflamatória pélvica. Na maioria dos episódios, o *M. hominis* ocorre como parte de uma infecção polimicrobiana, porém o microrganismo pode desempenhar um papel independente em um número limitado de casos. Alguns dados também sustentam uma associação do *M. genitalium* com a doença inflamatória pélvica. Não se acredita que os ureaplasmas constituam uma causa de doença inflamatória pélvica.

Infecção pós-parto e pós-aborto Os estudos realizados implicam o *M. hominis* como patógeno primário em cerca de 5 a 10% das mulheres que apresentam febre puerperal ou pós-aborto, e os ureaplasmas foram implicados em menor grau. Em geral, essas infecções são autolimitadas; entretanto, quando os sintomas persistem, deve-se instituir um tratamento antimicrobiano específico. Os ureaplasmas também parecem desempenhar um papel em algumas infecções de ferida pós-cesárea.

Infecções não urogenitais Em raras situações, o *M. hominis* causa infecções não urogenitais, como abscesso cerebral, infecção de ferida, mediastinite pós-esternotomia, endocardite e meningite neonatal. Essas infecções são mais comuns entre pacientes imunocomprometidos e com hipogamaglobulinemia. Os ureaplasmas e o *M. hominis* podem causar artrite séptica em pacientes imunodeficientes. Os ureaplasmas provavelmente causam pneumonite neonatal; seu papel significativo no desenvolvimento de displasia broncopulmonar, a doença pulmonar crônica de prematuros, foi documentado em vários estudos. Ainda não foi esclarecido se os ureaplasmas e o *M. hominis* causam infertilidade, abortamento espontâneo, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer ou corioamnionite.

DIAGNÓSTICO

Tanto a cultura quanto a PCR são métodos apropriados para o isolamento dos micoplasmas urogenitais. Entretanto, a cultura desses microrganismos exige técnicas especiais e meios que em geral só estão disponíveis em centros médicos de maior porte e em laboratórios de referência. Os testes sorológicos não são recomendados para o diagnóstico clínico das infecções urogenitais por micoplasmas.

TRATAMENTO INFECÇÕES UROGENITAIS POR *MYCOPLASMA*

Como a colonização por micoplasmas urogenitais é comum, parece que, na atualidade, o seu isolamento do trato urogenital na ausência de doença geralmente não justifica qualquer tratamento. Macrolídeos e doxiciclina são considerados os agentes antimicrobianos de escolha para as infecções por *Ureaplasma* **(Quadro 212.2)**. A resistência do *Ureaplasma* aos macrolídeos, à doxiciclina, às quinolonas e ao cloranfenicol foi relatada. O *M. hominis* é resistente aos macrolídeos. A doxiciclina costuma ser o fármaco de escolha para as infecções por *M. hominis*, embora a resistência tenha sido relatada. A clindamicina geralmente é ativa contra o *M. hominis*. As quinolonas mostram-se ativas *in vitro* contra o *M. hominis*. Para o *M. genitalium*, o agente de escolha parece ser a azitromicina; foram relatadas falhas do tratamento com outros macrolídeos, bem como com as quinolonas.

213

Infecções por clamídias

Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

As *Chlamydiae* são bactérias intracelulares obrigatórias que causam uma ampla variedade de doenças nos seres humanos e em animais.

AGENTES ETIOLÓGICOS

As clamídias foram originalmente classificadas em quatro espécies no gênero *Chlamydia*: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci* e *C. pecorum* (sendo esta última espécie encontrada em ruminantes). O grupo da *C. psittaci* foi separado em três espécies: *C. psittaci*, *C. felis* e *C. abortus*. Na atualidade, a cepa da pneumonite murina (MoPn) é classificada como *C. muridarum*, enquanto a cepa da conjuntivite de inclusão da cobaia (GPIC) é designada como *C. caviae*.

A *C. trachomatis* é dividida em duas biovariantes: tracoma e linfogranuloma venéreo (LGV). A biovariante tracoma provoca dois tipos importantes de doença nos seres humanos: o tracoma ocular, que é a principal causa infecciosa de cegueira possível de prevenir nas regiões em desenvolvimento; e as infecções urogenitais, as quais são transmitidas sexualmente ou no período neonatal. As 18 sorovariantes de *C. trachomatis* são divididas em três grupos: as sorovariantes do tracoma A, B, Ba e C; as sorovariantes oculogenitais D-K; e as sorovariantes do LGV, L_1-L_3. As sorovariantes podem ser distinguidas por tipagem sorológica com anticorpos monoclonais ou por tipagem gênica molecular. Entretanto, a identificação das sorovariantes não costuma ser clinicamente importante, visto que o padrão de sensibilidade a antibióticos é o mesmo para os três grupos. A única exceção aplica-se nos casos de suspeita de LGV em bases clínicas; nessa situação, a determinação da sorovariante é importante, devido à necessidade de um tratamento de maior duração para as cepas do LGV.

BIOLOGIA, CICLO DE CRESCIMENTO E PATOGÊNESE

BIOLOGIA

Durante seu crescimento intracelular, as clamídias produzem inclusões intracitoplasmáticas características, podendo ser visualizadas por anticorpo fluorescente direto (AFD) ou coloração de Giemsa do material clínico infectado, como raspados da conjuntiva ou células epiteliais cervicais ou uretrais. As clamídias são bactérias intracelulares obrigatórias, Gram-negativas e imóveis, replicando-se dentro do citoplasma das células do hospedeiro, formando as inclusões características delimitadas por membrana, as quais constituem a base de alguns testes diagnósticos. Originalmente consideradas como grandes vírus, as clamídias diferem destes últimos pela presença de RNA e DNA, bem como de uma parede celular cuja estrutura se assemelha muito à parede celular das bactérias Gram-negativas típicas. Entretanto, as clamídias carecem de peptidoglicano; sua integridade estrutural depende da ligação de proteínas da membrana externa a dissulfeto.

CICLO DE CRESCIMENTO

Entre as características que definem as clamídias está um ciclo de crescimento único que envolve a alternância entre duas formas morfológicas altamente especializadas **(Figs. 213.1 e 213.2)**: o corpo elementar (CE), o qual é a forma infecciosa e está especificamente adaptado para a sobrevivência extracelular, e o corpo reticulado (CR) metabolicamente ativo e replicativo, o qual não é infeccioso, está adaptado para um ambiente intracelular e não sobrevive bem fora da célula do hospedeiro. O ciclo de desenvolvimento bifásico começa com a fixação do CE (diâmetro de 0,25 a 0,35 µm) a sítios específicos na superfície da célula do hospedeiro. O CE penetra na célula por meio de um processo semelhante à endocitose mediada por receptor e reside em uma inclusão, onde se completa todo o ciclo de desenvolvimento. As clamídias impedem a fusão entre fagossomo e lisossomo. A membrana de inclusão é modificada pela inserção de antígenos da clamídia. Uma vez no interior da célula, o CE reorganiza-se em um CR, que é maior (0,5 a 1 µm) e contém maior quantidade de RNA. Depois de cerca de 8 horas, o CR começa a se dividir por divisão binária. O corpúsculo de inclusão intracitoplasmático, delimitado por membrana e contendo os CR, aumenta de tamanho com a multiplicação dos CR. Aproximadamente 18 a 24 horas após a infecção da célula, esses CR começam a se transformar em CE por meio de um processo de reorganização ou condensação que não está bem elucidado. Após a ruptura do corpúsculo de inclusão, os CE são liberados para iniciar outro ciclo de infecção.

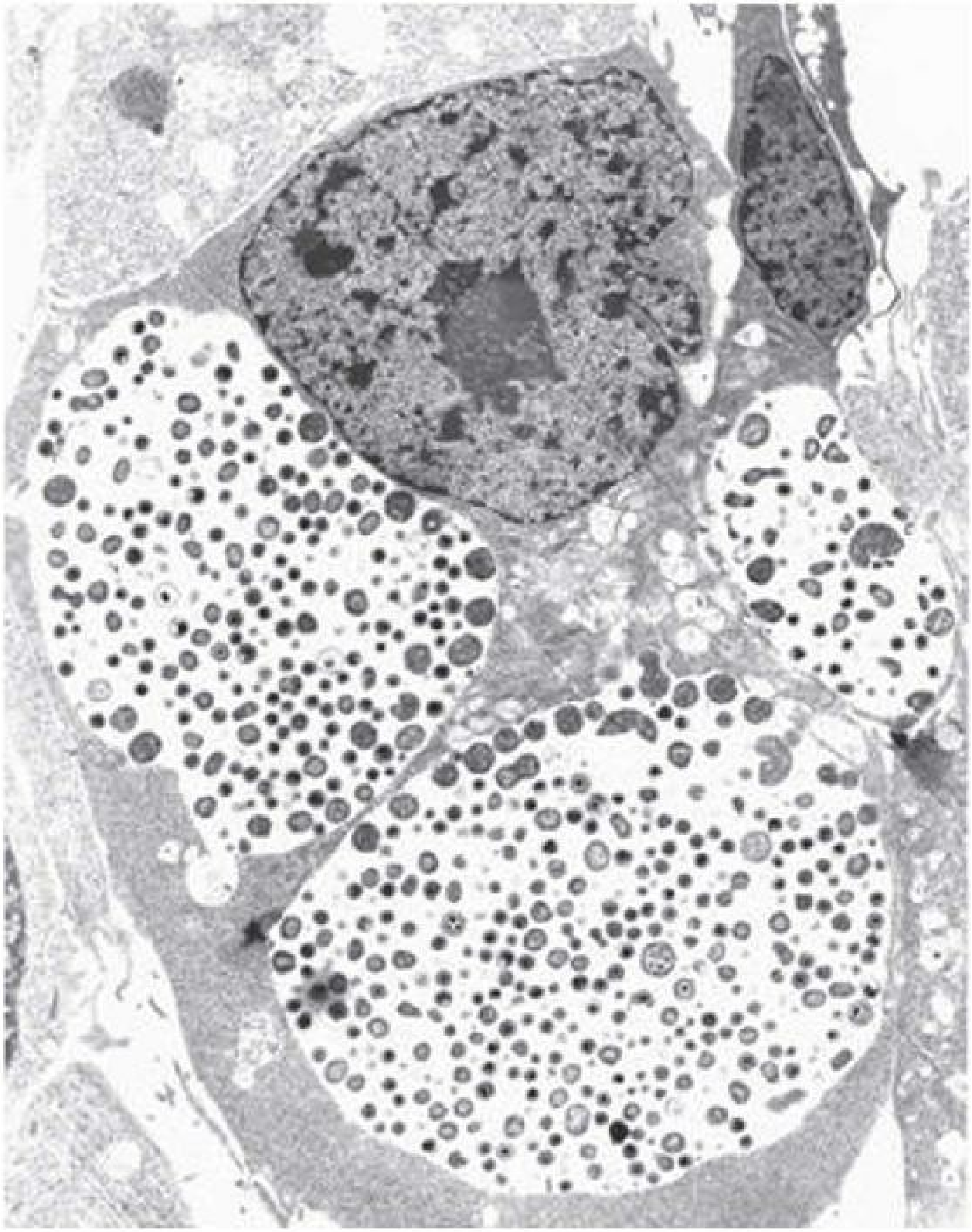

FIGURA 213.1 Inclusões intracelulares de clamídia preenchidas com corpúsculos elementares densos menores e corpúsculos reticulados maiores. *(Reimpresso, com autorização, de WE Stamm: Chlamydial infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed., AS Fauci et al. [eds]. New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1070.)*

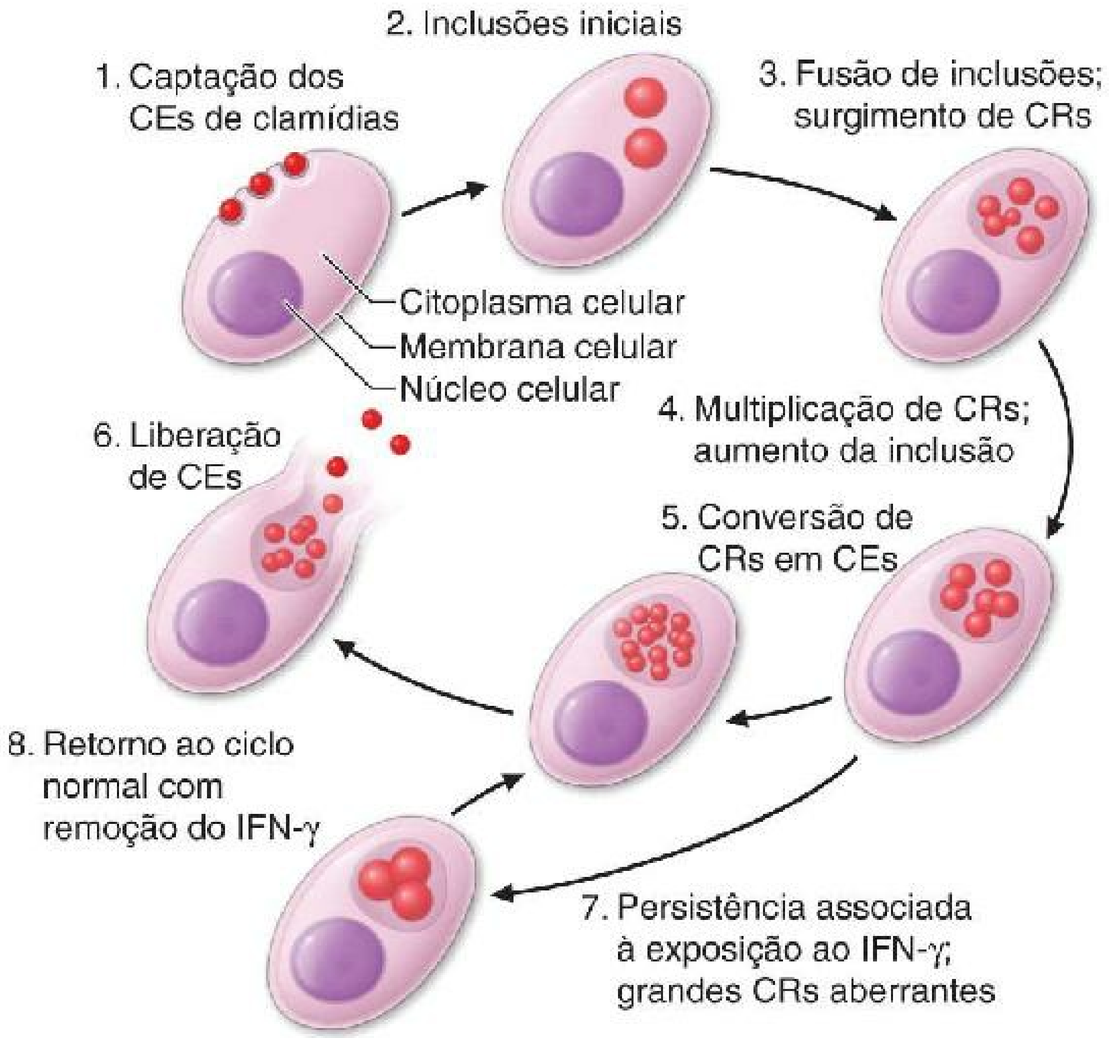
2. Inclusões iniciais
1. Captação dos CEs de clamídias
3. Fusão de inclusões; surgimento de CRs
Citoplasma celular
Membrana celular
Núcleo celular
6. Liberação de CEs
4. Multiplicação de CRs; aumento da inclusão
5. Conversão de CRs em CEs
8. Retorno ao ciclo normal com remoção do IFN-γ
7. Persistência associada à exposição ao IFN-γ; grandes CRs aberrantes

FIGURA 213.2 **Ciclo biológico das clamídias.** CE, corpúsculos elementares; CR, corpúsculos reticulados; IFN-γ, interferon γ. *(Reimpresso, com autorização, de WE Stamm: Chlamydial infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed., AS Fauci et al. [eds]. New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1071.)*

As clamídias são sensíveis a muitos antibióticos de amplo espectro e possuem diversas enzimas, porém têm uma capacidade metabólica muito restrita. Nenhuma dessas reações metabólicas resulta na produção de energia. Por conseguinte, as clamídias têm sido consideradas como parasitas de energia, utilizando o trifosfato de adenosina (ATP) produzido pela célula do hospedeiro para suas próprias funções metabólicas. Muitos aspectos da biologia molecular das clamídias não estão bem elucidados, porém, o sequenciamento de vários genomas de clamídias e a nova pesquisa em proteômica forneceram aos pesquisadores muitas ferramentas relevantes para elucidar a biologia do ciclo de desenvolvimento.

PATOGÊNESE

As infecções genitais são principalmente causadas pela *C. trachomatis* das sorovariantes D-K, estando as sorovariantes D, E e F envolvidas com mais frequência. A tipagem molecular do gene da proteína da membrana externa (*omp1*) principal, a partir do qual surgem diferenças nas sorovariantes, foi usada para demonstrar a possível ocorrência de polimorfismos em isolados de pacientes que são frequentemente expostos a múltiplas infecções, enquanto se observa uma menor variação em isolados de populações sexualmente menos ativas. Os polimorfismos na proteína de membrana externa principal podem proporcionar variação antigênica, e as diferentes formas permitem a persistência do microrganismo na comunidade, visto que a imunidade a uma delas não é protetora contra as outras.

A biovariante tracoma é essencialmente um parasita das células epiteliais escamocolunares, enquanto a biovariante LGV é mais invasiva e acomete as células linfoides. Conforme observado nas clamídias, as cepas de *C. trachomatis* são capazes de causar infecções assintomáticas crônicas e clinicamente inaparentes. Como a duração do ciclo biológico das clamídias é de cerca de 48 a 72 horas, o período de incubação das infecções sexualmente transmissíveis por clamídias é relativamente longo – em geral, 1 a 3 semanas. A *C. trachomatis* provoca morte celular como resultado de seu ciclo de replicação e pode induzir lesão celular sempre que persistir. Entretanto, são demonstrados poucos efeitos tóxicos, e a morte celular em consequência da replicação das clamídias não é suficiente para explicar as manifestações da doença, cuja maior parte se deve a mecanismos imunopatológicos ou a respostas inespecíficas do hospedeiro ao microrganismo ou seus subprodutos.

Nesses últimos anos, foi efetuado o sequenciamento dos genomas completos de várias espécies de clamídias, o campo da proteômica se estabeleceu, a imunidade inata do hospedeiro foi delineada com mais precisão e foram conduzidos estudos inovadores de interação entre clamídias e células do hospedeiro. Em consequência, foram adquiridos muitos conhecimentos sobre como as clamídias se adaptam e sofrem replicação no ambiente intracelular e provocam doença. Esses conhecimentos da patogênese incluem informações sobre a regulação da expressão dos genes, a localização das proteínas, o sistema de secreção tipo III, o papel desempenhado pelos linfócitos T CD4+ e CD8+ na resposta do hospedeiro e o trânsito dos linfócitos T.

A proteína de choque térmico das clamídias, a qual compartilha epítopos antigênicos com proteínas semelhantes de outras bactérias e com a proteína de choque térmico humana, pode sensibilizar o hospedeiro, e infecções repetidas podem causar lesão das células do hospedeiro. As infecções persistentes ou recorrentes por clamídias estão associadas à fibrose, formação de cicatrizes e complicações após infecções epiteliais simples. Um final comum dessas consequências tardias consiste em cicatrizes das membranas mucosas. As complicações genitais podem resultar em doença inflamatória pélvica (DIP) e suas consequências tardias de infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica, enquanto as infecções oculares podem levar ao tracoma causador de cegueira. A presença de altos níveis de anticorpo dirigido contra a proteína de choque térmico humano tem sido associada à infertilidade por fator tubário e gravidez ectópica. Sem tratamento adequado, as infecções por clamídias podem persistir por vários anos, embora os sintomas, quando presentes, em geral regridam.

Os mecanismos patogênicos da *C. pneumoniae* ainda não estão totalmente elucidados. O mesmo se aplica à *C. psittaci*, exceto que esse agente infecta as células com muita eficiência e provoca doença que pode refletir efeitos citopáticos diretos.

INFECÇÕES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

INFECÇÕES GENITAIS

Espectro Embora as clamídias sejam responsáveis por diversas doenças humanas, as infecções localizadas do trato genital inferior, causadas por *C. trachomatis*, e suas sequelas são as mais importantes em termos de impacto clínico e econômico. As infecções oculogenitais causadas pelas sorovariantes D-K de *C. trachomatis* são transmitidas durante o contato sexual ou da mãe para o bebê durante o parto e estão associadas a numerosas síndromes, incluindo cervicite, salpingite, síndrome uretral aguda, endometrite, gravidez ectópica, infertilidade e DIP em mulheres; uretrite, proctite e epididimite nos homens; e conjuntivite e pneumonia em lactentes. As mulheres são as que apresentam a maior carga de morbidade, devido às graves sequelas dessas infecções. As infecções não tratadas levam à DIP, e múltiplos episódios de DIP podem resultar em infertilidade por fator tubário e dor pélvica crônica. Os estudos realizados estimam que até 80 a 90% das mulheres e mais de 50% dos homens com infecções genitais por *C. trachomatis* são assintomáticos, enquanto outros pacientes exibem sintomas muito leves. Por conseguinte, um grande reservatório de indivíduos infectados continua transmitindo a infecção a seus parceiros sexuais.

Como suas próprias designações sugerem, as sorovariantes LGV (L_1, L_2 e L_3) causam LGV, uma doença sexualmente transmissível (DST) e invasiva, caracterizada por linfadenite aguda, com formação de bubão e/ou proctite hemorrágica aguda (ver “Linfogranuloma venéreo”, adiante).

Epidemiologia As infecções genitais por *C. trachomatis* são de distribuição mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorrem, anualmente, mais de 106,4 milhões de casos no mundo inteiro. Isso faz a infecção por clamídia ser a infecção sexualmente transmissível bacteriana mais prevalente no mundo. A morbidade associada é substancial e os custos econômicos são elevados.

Nos Estados Unidos, as infecções por clamídias são as mais notificadas entre todas as doenças infecciosas. Em 2012, 1,3 milhão de casos foram notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC); entretanto, os CDC estimam que ocorrem 2 a 3 milhões de novos casos por ano, havendo uma subnotificação substancial devido à falta de triagem em algumas populações. As taxas de infecção aumentam a cada ano, e as taxas mais elevadas em mulheres do que em homens refletem o foco na expansão dos programas de triagem para mulheres nesses últimos 20 anos, o uso de testes diagnósticos cada vez mais sensíveis, uma maior ênfase no relato de casos e avanços nos sistemas de informação empregados para notificação. Os CDC e outras organizações profissionais recomendam uma triagem anual de todas as mulheres sexualmente ativas com 25 anos de idade ou menos, bem como uma triagem repetida das pessoas previamente infectadas dentro de três meses. As mulheres jovens apresentam as maiores taxas de infecção; em 2012, houve 3.416,5 e 3.722,5 casos por 100.000 indivíduos na faixa etária de 15 a 19 e 20 e 24 anos, respectivamente. As taxas específicas para faixas etárias entre homens, embora sejam bem menores que as das mulheres, foram mais altas no grupo etário de 20 a 24 anos, com 1.343,3 casos por 100.000. Em 2012, as taxas aumentaram em todos os grupos raciais e étnicos, com índices mais elevados entre afro-americanos. Por exemplo, o número de infecção por clamídia entre meninas afro-americanas com idade entre 15 a 19 anos foi de 7.507,1 casos por 100.000 — quase seis vezes a taxa entre meninas brancas no mesmo grupo etário (1.301,5/100.000). A taxa entre mulheres afro-americanas com idade de 20 a 24 anos foi 4,8 vezes a taxa entre mulheres brancas no mesmo grupo etário. Disparidades raciais semelhantes nas taxas relatadas de infecções por clamídias existem entre os homens. Para meninos com idade entre 15 a 19 anos, a taxa entre afro-americanos foi 11,1 vezes a taxa entre brancos. A taxa entre nativos americanos/nativos do Alasca foi mais de quatro vezes a taxa entre brancos (648,3), e a taxa entre latinos (383,6) foi duas vezes maior do que entre brancos. Essas disparidades representam um importante reflexo da desigualdade na assistência à saúde nos Estados Unidos.

As estatísticas apresentadas anteriormente baseiam-se no relato de casos. Os estudos baseados em levantamentos de triagem estimam a prevalência da infecção cervical por *C. trachomatis* nos EUA em 5% entre universitárias assintomáticas e pacientes no pré-natal, mais de 10% em mulheres atendidas em clínicas de planejamento familiar e mais de 20% em mulheres atendidas em clínicas de DST. A prevalência das infecções genitais por *C. trachomatis* varia significativamente conforme a localização geográfica, com taxas mais altas encontradas no sudeste dos EUA. Entretanto, foram detectadas infecções assintomáticas em mais de 8 a 10% de jovens recrutas militares de todas as regiões dos EUA. A prevalência da *C. trachomatis* no colo uterino das gestantes é 5 a 10 vezes maior do que a da *Neisseria gonorrhoeae*. A prevalência da infecção genital por um desses agentes é maior em mulheres entre 18 e 24 anos de idade, solteiras e não brancas (p. ex., afro-americanas, latinas, asiáticas e nativas das Ilhas do Pacífico). Com frequência, ocorrem infecções recidivantes nesses mesmos grupos de risco, as quais são frequentemente adquiridas de parceiros sexuais não tratados. O uso de contracepção oral e a presença de ectopia cervical também aumentam o risco. A proporção de infecções assintomáticas parece ser maior para a *C. trachomatis* do que para a *N. gonorrhoeae*, e as infecções sintomáticas por *C. trachomatis* são clinicamente menos graves. Todavia, as infecções assintomáticas ou leves das tubas uterinas por *C. trachomatis* provocam lesão tubária contínua e infertilidade. Os custos das infecções causadas por *C. trachomatis* para o sistema de assistência à saúde dos EUA foram recentemente estimados em mais de 516,7 milhões de dólares anualmente.

Manifestações clínicas • ***URETRITE NÃO GONOCÓCICA E PÓS-GONOCÓCICA*** A *C. trachomatis* constitui a causa mais comum de uretrite não gonocócica (UNG) e de uretrite pós-gonocócica (UPG). A designação UPG refere-se à UNG que se desenvolve em homens dentro de 2 a 3 semanas após o tratamento da uretrite gonocócica com doses únicas de agentes, como penicilina ou cefalosporinas, as quais carecem de atividade antimicrobiana contra as clamídias. Como os esquemas atuais de tratamento para a gonorreia evoluíram e, hoje, incluem a terapia de combinação com tetraciclina, doxiciclina ou azitromicina – todas efetivas contra a infecção concomitante por clamídias –, houve um declínio tanto na incidência da UPG quanto no papel etiológico da *C. trachomatis* nessa síndrome.

Nos EUA, a maioria dos 2 milhões de casos estimados de uretrite aguda consiste em UNG, e a *C. trachomatis* está implicada em 30 a 50% desses casos. A causa da maioria dos casos restantes de UNG é incerta, porém evidências recentes sugerem que o *Ureaplasma urealyticum*, o *Mycoplasma genitalium*, o *Trichomonas vaginalis* e o herpes-vírus simples (HSV) respondem por alguns casos. A taxa de atuação da *C. trachomatis* na infecção uretral varia de 3 a 7% entre homens assintomáticos e de 15 a 20% entre homens sintomáticos atendidos em clínicas para DST. Um estudo em múltiplas localidades de homens em Baltimore, Seattle, Denver e São Francisco relatou uma prevalência global de clamídias de 7% em amostras urinárias avaliadas com teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT). À semelhança das mulheres, a infecção nos homens está relacionada com a idade, constituindo a idade jovem o fator de maior risco para a uretrite causada por clamídias. A prevalência nos homens é máxima com 20 a 24 anos de idade. Nas clínicas de DST, a uretrite costuma ser menos prevalente nos homens que fazem sexo com homens do que entre homens heterossexuais e quase sempre é muito mais comum entre homens afro-americanos do que entre brancos. Um estudo relatou prevalências de 19 e 9% entre homens heterossexuais não brancos e brancos, respectivamente.

A UNG é diagnosticada pela documentação de exsudato uretral leucocitário e pela exclusão de gonorreia por coloração de Gram ou cultura. Em geral, a uretrite causada por *C. trachomatis* é menos grave do que a gonocócica, embora, em qualquer paciente, essas duas formas de uretrite não possam ser diferenciadas de modo confiável unicamente em bases clínicas. Os sintomas consistem em secreção uretral (frequentemente esbranquiçada e mucoide, mais do que francamente purulenta), disúria e prurido uretral. O exame físico pode revelar eritema e hipersensibilidade do meato uretral, bem como um exsudato uretral, o qual frequentemente só é demonstrável por extração da uretra.

Pelo menos um terço dos homens com infecção uretral por *C. trachomatis* não apresentam sinais ou sintomas evidentes de uretrite. A disponibilidade dos NAAT para amostras da primeira micção facilitou a pesquisa mais ampla da infecção assintomática em homens. Em consequência, a uretrite assintomática por clamídias foi demonstrada em 5 a 10% dos adolescentes masculinos sexualmente ativos submetidos à triagem em ambulatórios escolares ou em centros comunitários. Em geral, esses pacientes apresentam piúria (15 ou mais leucócitos por campo microscópico de 400x no sedimento da primeira urina), teste positivo para esterase leucocitária ou número aumentado de leucócitos em um esfregaço corado pelo Gram e preparado com material obtido de *swab* urogenital introduzido 1 a 2 cm na uretra anterior. Para diferenciar entre uretrite verdadeira e sintomas funcionais em pacientes sintomáticos ou para estabelecer um provável diagnóstico de infecção por *C. trachomatis* em homens de alto risco, porém assintomáticos (p. ex., homens atendidos em clínicas de DST, parceiros sexuais de mulheres com salpingite não gonocócica ou cervicite mucopurulenta, pais de crianças com conjuntivite de inclusão), o exame de uma amostra endouretral para aumento das contagens de leucócitos é útil se não houver disponibilidade de testes diagnósticos específicos para clamídias. Como alternativa, pode-se proceder a uma investigação não invasiva de uretrite pelo exame de uma amostra da primeira micção à procura de piúria por meio de microscopia ou teste da esterase leucocitária. A urina (ou um *swab* uretral) também pode ser examinada diretamente para clamídias por meio de métodos de amplificação do DNA, conforme descrito adiante (ver “Métodos de detecção”).

EPIDIDIMITE A uretrite por *Chlamydia* pode ser acompanhada de epididimite aguda, porém essa condição é rara, ocorrendo geralmente em pacientes sexualmente ativos com menos de 35 anos de idade; em homens de mais idade, a epididimite em geral está associada à infecção por bactérias Gram-negativas e/ou procedimentos de instrumentação. Estima-se que 50 a 70% dos casos de epididimite aguda sejam causados por *C. trachomatis*. A condição habitualmente manifesta-se com dor escrotal unilateral com hipersensibilidade, edema e febre em homens jovens, ocorrendo com frequência em associação à uretrite por *Chlamydia*. A doença pode ser leve o suficiente para ser tratada em base ambulatorial com antibióticos de uso oral, ou grave a ponto de exigir hospitalização e tratamento parenteral. Em adolescentes ou adultos jovens que apresentam dor testicular unilateral aguda sem uretrite, deve-se excluir imediatamente a possibilidade de torção do testículo por meio de cintilografia com radionuclídeos, exame do fluxo sanguíneo com Doppler ou exploração cirúrgica. Deve-se excluir a possibilidade de tumor ou infecção crônica do testículo (p. ex., tuberculose) quando um paciente com dor e edema intraescrotais unilaterais não responde à antibioticoterapia apropriada.

ARTRITE REATIVA A artrite reativa consiste em conjuntivite, uretrite (ou cervicite em mulheres), artrite e lesões mucocutâneas características. Pode desenvolver-se em 1 a 2% dos casos de UNG, e acredita-se que seja o tipo mais comum de artrite inflamatória periférica em homens jovens. A *C. trachomatis* foi isolada da uretra de 16 a 44% dos pacientes com artrite reativa e de 69% dos homens com sinais de inflamação urogenital por ocasião do exame. Foram também detectados anticorpos dirigidos contra *C. trachomatis* em 46 a 67% dos pacientes com artrite reativa, e foi documentada uma imunidade celular específica contra *Chlamydia* em 72% dos casos. Além disso, a *C. trachomatis* foi isolada de amostras de biópsia sinovial em 15 de 29 pacientes em várias séries pequenas e de uma proporção menor de amostras de líquido sinovial. Foram identificados ácidos nucleicos de clamídia nas membranas sinoviais, bem como CE de clamídia no líquido articular. A patogênese da artrite reativa ainda não está bem esclarecida, mas essa afecção provavelmente representa uma resposta anormal do hospedeiro a diversos agentes infecciosos, incluindo aqueles associados à gastrenterite bacteriana (p. ex., *Salmonella, Shigella, Yersinia* ou *Campylobacter*) ou à infecção por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*. Como mais de 80% dos pacientes acometidos têm o fenótipo antígeno leucocitário humano (HLA)-B27, e tendo em vista que outras infecções das mucosas acarretam uma síndrome idêntica, acredita-se que a infecção por *Chlamydia* desencadeia uma resposta imune aberrante e hiperativa, a qual produz inflamação dos órgãos-alvo acometidos nesses indivíduos geneticamente predispostos. Essa hipótese é corroborada por evidências de respostas imunes celulares e humorais exageradas aos antígenos de *Chlamydia* na artrite reativa. O achado de CE e de DNA de *Chlamydia* no líquido articular e no tecido sinovial de pacientes com artrite reativa sugere que os microrganismos podem, na verdade, propagar-se dos órgãos genitais para os tecidos articulares desses pacientes, talvez no interior de macrófagos.

A UNG constitui a manifestação inicial da artrite reativa em 80% dos pacientes, ocorrendo dentro de 14 dias após exposição sexual. A uretrite pode ser discreta e até não ser percebida pelo paciente. De forma semelhante, a uretrite gonocócica pode preceder a artrite reativa, porém é difícil excluir uma coinfecção por um agente da

UNG. A secreção uretral pode ser purulenta ou mucopurulenta, e o paciente pode ou não se queixar de disúria. Foi descrita a ocorrência de prostatite associada, a qual costuma ser assintomática. Em geral, a artrite começa dentro de cerca de quatro semanas após o início da uretrite, mas pode ocorrer mais cedo ou, em uma pequena porcentagem de casos, pode até mesmo preceder a uretrite. Os joelhos são mais frequentemente acometidos; em seguida, as articulações mais afetadas são os tornozelos e as pequenas articulações dos pés. A sacroiliíte, tanto simétrica quanto assimétrica, é documentada em cerca de dois terços dos pacientes. Algumas vezes, ocorrem conjuntivite bilateral leve, irite, ceratite ou uveíte, porém a sua duração é de apenas alguns dias. Por fim, são observadas manifestações dermatológicas em até 50% dos pacientes. As lesões iniciais – habitualmente pápulas com um ponto central amarelo – acometem com mais frequência as plantas dos pés e palmas as mãos e, em cerca de 25% dos pacientes, acabam epitelializando e sofrendo espessamento, produzindo ceratoderma blenorrágico. A balanite circinada, que costuma ser indolor, ocorre em menos da metade dos pacientes. O episódio inicial de artrite reativa dura habitualmente 2 a 6 meses.

PROCTITE Foram descritas infecções anais ou retais primárias por *C. trachomatis* em mulheres e homossexuais masculinos que mantêm relações sexuais anais. Nessas infecções, o comprometimento retal caracteriza-se inicialmente por dor anorretal intensa, secreção mucopurulenta sanguinolenta e tenesmo. Foi constatado que sorovariantes oculogenitais D-K e sorovariantes do LGV L_1, L_2 e L_3 causam proctite. As sorovariantes do LGV são muito mais invasivas e provocam doença mais gravemente sintomática, incluindo proctocolite ulcerativa grave, podendo ser confundida, ao exame clínico, com a proctite causada pelo HSV. Histologicamente, a proctite do LGV pode assemelhar-se à doença de Crohn devido à formação de células gigantes e detecção de granulomas. Nos EUA e na Europa, os casos de proctite do LGV ocorrem quase exclusivamente em homens homossexuais, muitos dos quais são positivos para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

As sorovariantes não LGV de *C. trachomatis*, as quais são menos invasivas, causam proctite leve. Muitos indivíduos infectados são assintomáticos, e, nesses casos, a infecção apenas é diagnosticada por meio de cultura de rotina ou NAAT de *swabs* retais. O número de leucócitos fecais está habitualmente anormal nos casos tanto assintomáticos quanto sintomáticos. A sigmoidoscopia pode fornecer achados normais, ou pode revelar alterações inflamatórias discretas ou pequenas erosões ou folículos nos últimos 10 cm do reto. O exame histológico de biópsias retais geralmente revela criptas anais e folículos proeminentes, bem como infiltração neutrofílica da lâmina própria. A proctite por *Chlamydia* é mais bem diagnosticada pelo isolamento da *C. trachomatis* do reto e pela documentação de uma resposta ao tratamento apropriado. Os NAAT são mais sensíveis do que a cultura para o estabelecimento do diagnóstico e também são específicos.

CERVICITE MUCOPURULENTA Embora muitas mulheres com infecções do colo do útero por *Chlamydia* não tenham sintomas, quase 50% geralmente apresentam sinais locais de infecção ao exame. Em geral, a cervicite caracteriza-se pela presença de secreção mucopurulenta, com mais de 20 neutrófilos por campo microscópico visíveis em raias de muco cervical de uma preparação corada pelo Gram de esfregaço fino do exsudato endocervical. A ectopia hipertrófica do colo do útero também pode ser evidente como área edematosa próxima ao óstio do útero, que está congestionado e sangra facilmente com traumatismo mínimo (p. ex., quando se coleta uma amostra com *swab*). O esfregaço de Papanicolaou revela números aumentados de neutrófilos, bem como um padrão característico de células inflamatórias mononucleares, incluindo plasmócitos, linfócitos transformados e histiócitos. A biópsia cervical revela um infiltrado predominantemente de células mononucleares do estroma subepitelial. A experiência clínica e os estudos colaborativos indicam que um ponto de corte de mais de 30 neutrófilos polimorfonucleares (PMN)/campo de 1.000 vezes em um esfregaço de muco cervical corado pelo método de Gram correlaciona-se melhor com a cervicite por *Chlamydia* ou gonocócica.

O reconhecimento clínico da cervicite por *Chlamydia* depende de um elevado índice de suspeita e exame cuidadoso do colo do útero. Não existem sintomas genitais especificamente correlacionados com a infecção cervical por *Chlamydia*. O diagnóstico diferencial de secreção mucopurulenta do canal endocervical em uma mulher jovem sexualmente ativa inclui endocervicite gonocócica, salpingite, endometrite e inflamação causada por dispositivo intrauterino contraceptivo. O diagnóstico de cervicite baseia-se na presença de PMN em um *swab* cervical, conforme assinalado anteriormente; a presença de clamídias é confirmada por cultura ou por NAAT.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA A inflamação de partes da tuba uterina é frequentemente designada como salpingite ou DIP. A proporção de casos de salpingite aguda causados por *C. trachomatis* varia geograficamente e de acordo com a população estudada. Foi estimado que a *C. trachomatis* responde por até 50% dos casos de DIP nos EUA. A DIP ocorre por disseminação intraluminal ascendente de *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* a partir do trato genital inferior. A cervicite mucopurulenta é frequentemente seguida de endometrite, endossalpingite e, por fim, peritonite pélvica. Com frequência, são encontradas evidências de cervicite mucopurulenta em mulheres com salpingite demonstrada na laparoscopia. De modo semelhante, a endometrite, demonstrada por uma biópsia endometrial que revela a presença de infiltração do epitélio endometrial por plasmócitos, é documentada na maioria das mulheres com salpingite por clamídia (ou gonocócica) comprovada por laparoscopia. A endometrite causada por clamídias também pode ocorrer na ausência de evidências clínicas de salpingite. A prova histológica de endometrite tem sido correlacionada com uma síndrome que consiste em sangramento vaginal, dor abdominal baixa e hipersensibilidade uterina na ausência de hipersensibilidade dos anexos. A salpingite por clamídia produz sintomas mais leves do que a salpingite gonocócica e pode estar associada à hipersensibilidade menos acentuada dos anexos. Por conseguinte, em uma mulher sexualmente ativa com cervicite, a hipersensibilidade dos anexos ou do útero sugere DIP por clamídia.

A inflamação endometrial e tubária crônica sem tratamento pode resultar em cicatrizes tubárias, comprometimento da função e oclusão tubárias, bem como infertilidade, até mesmo entre mulheres que não relatam qualquer tratamento prévio para a DIP. A *C. trachomatis* tem sido particularmente implicada na DIP "subclínica", com base na (1) ausência de história de DIP em mulheres soropositivas para *Chlamydia* com lesão tubária e na (2) detecção de DNA ou de antígeno de *Chlamydia* em mulheres assintomáticas com infertilidade tubária. Esses dados sugerem que o melhor método para prevenção da DIP e suas sequelas consiste em vigilância e controle das infecções do trato genital inferior, juntamente com diagnóstico e tratamento dos parceiros sexuais e prevenção de reinfecções. A promoção da identificação precoce dos sintomas e da procura de assistência médica pode reduzir a frequência e a gravidade das sequelas da DIP.

PERI-HEPATITE A síndrome de Fitz-Hugh-Curtis foi originalmente descrita como uma complicação da DIP gonocócica. Entretanto, estudos realizados nessas últimas décadas sugeriram que a infecção por *Chlamydia* está mais associada à peri-hepatite do que a *N. gonorrhoeae*. Deve-se suspeitar de peri-hepatite em mulheres jovens e sexualmente ativas que desenvolvem dor no quadrante superior direito, febre ou náusea. Evidências de salpingite podem ou não ser encontradas ao exame. Com frequência, a peri-hepatite está fortemente associada a cicatrizes extensas, aderências e inflamação tubárias observadas na laparoscopia, e foram documentados títulos elevados de anticorpo contra a proteína de choque térmico de *Chlamydia* de 57-kDa. Evidências da presença de *C. trachomatis* por cultura e/ou sorologia são encontradas em 75% das mulheres com essa síndrome.

SÍNDROME URETRAL EM MULHERES Na ausência de infecção por uropatógenos, como coliformes ou *Staphylococcus*, a *C. trachomatis* constitui o patógeno mais comumente isolado em mulheres universitárias com disúria, polaciúria e piúria. Estudos de triagem podem isolar a *C. trachomatis* tanto do colo do útero quanto da uretra; em até 25% das mulheres infectadas, o microrganismo é isolado apenas da uretra. A síndrome uretral feminina consiste em disúria e polaciúria, juntamente com uretrite por *Chlamydia*, piúria e ausência de bacteriúria ou patógenos urinários. Embora possam surgir sintomas da síndrome uretral em mulheres com infecção por *Chlamydia*, a maioria das mulheres atendidas em clínicas de DST para infecção por *Chlamydia* não apresenta disúria nem polaciúria. Até mesmo em mulheres com uretrite por *Chlamydia* que provoca a síndrome uretral aguda, os sinais de uretrite, como secreção uretral, vermelhidão do meato e edema são incomuns. Entretanto, a cervicite mucopurulenta em uma mulher com disúria e polaciúria sugere fortemente a presença de uretrite por *C. trachomatis*. Outras características correlacionadas com a síndrome uretral por *Chlamydia* incluem duração da disúria de mais de 7 a 10 dias, ausência de hematúria e de hipersensibilidade suprapúbica. A coloração de uma amostra uretral anormal pelo método de Gram, mostrando mais de 10 PMNs/campo microscópico de 1.000 vezes em mulheres com disúria, porém sem bacteriúria coliforme, sustenta o diagnóstico de uretrite por *Chlamydia*. Outros diagnósticos possíveis incluem infecção gonocócica ou por tricomonas da uretra.

INFECÇÃO NA GESTAÇÃO E NO PERÍODO NEONATAL As infecções durante a gravidez podem ser transmitidas ao lactente durante o parto. Cerca de 20 a 30% dos lactentes expostos à *C. trachomatis* no canal do parto desenvolvem conjuntivite, e 10 a 15% desenvolvem subsequentemente pneumonia. Por esse motivo, todos os recém-nascidos recebem profilaxia ocular ao nascimento para evitar a oftalmia neonatal. Sem tratamento, a conjuntivite ocorre habitualmente com 5 a 19 dias de vida e, com frequência, resulta em secreção mucopurulenta profusa. Cerca de 50% dos lactentes infectados apresentam evidências clínicas de conjuntivite de inclusão. Contudo, é impossível diferenciar a conjuntivite por clamídia de outras formas de conjuntivite neonatal (p. ex., por *N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* ou HSV) em bases clínicas; por conseguinte, é necessário estabelecer um diagnóstico laboratorial. As inclusões dentro das células epiteliais com frequência são detectadas em esfregaços conjuntivais corados pelo Giemsa, porém esses esfregaços são consideravelmente menos sensíveis do que as culturas ou os NAAT para clamídias. Os esfregaços corados pelo método de Gram podem demonstrar gonococos ou alguns cocobacilos negativos pequenos na conjuntivite por *Haemophilus*, porém os esfregaços devem ser acompanhados de culturas ou NAAT para esses agentes.

A *C. trachomatis* também tem sido isolada com frequência e persistentemente da nasofaringe, do reto e da vagina de lactentes infectados – em certas ocasiões, durante mais de um ano na ausência de tratamento. Em alguns casos, a infecção por *Chlamydia* adquirida no perinatal resulta em otite média. Pode-se verificar o desenvolvimento de pneumonia em lactentes com 2 semanas a 4 meses de idade. Estima-se que *C.*

trachomatis responda por 20 a 30% dos casos de pneumonia em lactentes com menos de 6 meses de idade. Estudos epidemiológicos relacionaram a infecção pulmonar por *Chlamydia* em lactentes com aumento da incidência de doença pulmonar subaguda (bronquite, asma, sibilância) no final da infância.

LINFOGRANULOMA VENÉREO As sorovariantes L_1, L_2 e L_3 de *C. trachomatis* causam LGV, uma DST sistêmica invasiva. A incidência máxima do LGV corresponde à idade de maior atividade sexual: a segunda e a terceira décadas de vida. A incidência mundial do LGV está diminuindo, porém a doença ainda é endêmica e continua sendo uma importante causa de morbidade em partes da Ásia, da África, da América do Sul e do Caribe. O LGV é raro nos países industrializados; por mais de uma década, a incidência relatada nos EUA foi de apenas 0,1 caso por 100.000 indivíduos. Nas Bahamas, foi descrito um surto aparente de LGV associado a um aumento concomitante de infecção heterossexual pelo HIV. Relatos de surtos com a variante L_{2b} recentemente identificada na Europa, na Austrália e nos EUA indicam que o LGV está se tornando mais prevalente entre homossexuais masculinos. Em geral, esses casos apresentam-se como proctocolite hemorrágica em homens positivos para o HIV. O uso mais disseminado de NAAT para a identificação de infecções retais pode ter aumentado o reconhecimento dos casos.

O LGV surge como uma pequena pápula indolor, a qual tende a ulcerar no local de inoculação, frequentemente escapando da atenção. Essa lesão primária cicatriza em poucos dias sem deixar marcas e em geral é reconhecida como LGV apenas de modo retrospectivo. Em certas ocasiões, cepas do LGV da *C. trachomatis* foram isoladas de úlceras genitais e da uretra de homens e da endocérvice de mulheres com adenopatia inguinal; essas áreas podem constituir os locais primários da infecção em alguns casos. A proctite é mais comum entre pessoas que praticam o coito anal receptivo, e a obtenção de uma contagem elevada de leucócitos em esfregaços anorretais pode indicar LGV nesses pacientes. A formação de úlceras pode facilitar a transmissão da infecção pelo HIV e de outras doenças hematogênicas e sexualmente transmissíveis.

À medida que os NAAT para *C. trachomatis* estão sendo usados com mais frequência, números crescentes de casos de proctite do LGV estão sendo identificados em homossexuais masculinos. Esses pacientes apresentam dor anorretal e secreção retal mucopurulenta e sanguinolenta. A sigmoidoscopia revela proctite ulcerativa ou proctocolite com exsudato purulento e sangramento da mucosa. Os achados histopatológicos na mucosa retal incluem granulomas com células gigantes, abscessos de criptas e inflamação extensa. Esses achados clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos podem assemelhar-se estreitamente aos da doença de Crohn do reto.

O quadro clínico mais comum à apresentação em homens e mulheres heterossexuais é a *síndrome inguinal*, caracterizando-se por linfadenopatia inguinal dolorosa que começa dentro de 2 a 6 semanas após uma suposta exposição; em raros casos, o início dos sintomas demora alguns meses. A adenopatia inguinal é unilateral em cerca de dois terços dos casos, e o aumento palpável dos linfonodos femorais e ilíacos costuma ser evidente no mesmo lado dos linfonodos inguinais aumentados. A princípio, os linfonodos são distintos, porém a periadenite progressiva resulta na formação de uma massa emaranhada de linfonodos que se torna flutuante e supurativa. A pele que recobre essa massa torna-se fixa, inflamada e fina, e, por fim, observa-se o desenvolvimento de múltiplas fístulas de drenagem. O aumento extenso de cadeias de linfonodos inguinais acima e abaixo do ligamento inguinal ("sinal do sulco") não é específico e, apesar de não ser incomum, é documentado em apenas uma minoria de casos. Em geral, ocorre cicatrização espontânea depois de vários meses; as cicatrizes inguinais ou massas granulomatosas de vários tamanhos persistem pelo resto da vida. A linfadenopatia pélvica maciça pode levar à realização de laparotomia exploradora.

Os sintomas constitucionais são comuns durante o estágio de linfadenopatia regional e, nos casos de proctite, podem incluir febre, calafrios, cefaleia, meningismo, anorexia, mialgias e artralgias. Outras complicações sistêmicas são raras, mas incluem artrite com derrame estéril, meningite asséptica, meningoencefalite, conjuntivite, hepatite e eritema nodoso **(Fig. 25e.40)**. As complicações da infecção anorretal não tratada consistem em abscesso perirretal, fístulas anais e fístulas retovaginais, retovesicais e isquiorretais. A infecção bacteriana secundária provavelmente contribui para essas complicações. A estenose retal constitui uma complicação tardia da infecção anorretal e costuma ocorrer a uma distância de 2 a 6 cm do orifício anal – isto é, em um local que pode ser alcançado ao toque retal. Uma pequena porcentagem de casos de LGV em homens apresenta-se como lesões infiltrativas, ulcerativas ou fistulosas crônicas e progressivas do pênis, da uretra ou da bolsa escrotal. A obstrução linfática associada pode provocar elefantíase. Quando ocorre estenose uretral, o processo acomete habitualmente a parte posterior da uretra e causa incontinência ou dificuldade na micção.

Diagnóstico • ***MÉTODOS DE DETECÇÃO*** Historicamente, as clamídias eram cultivadas no saco vitelino de ovos embrionados. Os microrganismos podem crescer mais facilmente em cultura tecidual, porém a cultura celular – outrora considerada como o padrão-ouro diagnóstico – foi substituída por ensaios sem cultura **(Quadro 213.1)**. Em geral, a cultura para clamídias em amostras clínicas é efetuada, hoje, apenas em laboratórios especializados. Os primeiros ensaios sem cultura, como a coloração por AFD de amostras clínicas e o imunoensaio enzimático (EIA), foram substituídos por testes moleculares que amplificam os ácidos nucleicos em amostras clínicas. Os NAATs são atualmente recomendados pelos CDC como exames diagnósticos de escolha; quatro ou cinco ensaios NAAT aprovados pela Food and Drug Administration

(FDA) estão comercialmente disponíveis, alguns como plataformas robóticas de alto rendimento. Os ensaios diagnósticos para uso no local de cuidados (incluindo NAATs), por meio dos quais os pacientes podem ser tratados antes de sair da clínica, são de interesse cada vez maior e estão se tornando disponíveis.

QUADRO 213.1 **TESTES DIAGNÓSTICOS PARA DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E INFECÇÃO PERINATAL POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS***

Infecção	Sinais/sintomas sugestivos	Diagnóstico provável[a]	Teste confirmatório de escolha
Homens			
UNG, UPG	Secreção, disúria	Coloração de Gram > 4 neutrófilos por campo de imersão em óleo; sem gonococos	NAAT com urina ou secreção uretral para *C. trachomatis*
Epididimite	Tumefação intraescrotal unilateral, dor, sensibilidade; febre; UNG	Coloração de Gram > 4 neutrófilos por campo de imersão em óleo; sem gonococos; piúria em exame de urina	NAAT com urina ou secreção uretral para *C. trachomatis*
Mulheres			
Cervicite	Secreção cervical mucopurulenta, sangramento e edema da zona de ectopia cervical	Coloração de Gram com 20 ou mais neutrófilos por campo de imersão em óleo do muco cervical	NAAT com urina ou secreção cervical ou vaginal para *C. trachomatis*
Salpingite	Dor abdominal baixa, sensibilidade cervical ao movimento, sensibilidade dos anexos ou massas	*C. trachomatis* sempre potencialmente presente na salpingite	NAAT com urina ou secreção cervical ou vaginal para *C. trachomatis*
Uretrite	Disúria e frequência urinária sem hematúria	CMP; piúria estéril; urocultura rotineira negativa	NAAT com urina ou secreção uretral para *C. trachomatis*
Adultos de ambos os sexos			
Proctite	Dor retal, secreção, tenesmo, sangramento, história de coito anorretal receptivo	Cultura e coloração de Gram negativas para gonococos; pelo menos um neutrófilo por campo de imersão em óleo na coloração de Gram da secreção retal	NAAT ou cultura retal para *C. trachomatis*
Artrite reativa	UNG, artrite, conjuntivite, lesões cutâneas típicas	Coloração de Gram > 4 neutrófilos por campo de imersão em óleo; ausência de gonococos indicando UNG	NAAT com urina ou secreção uretral para *C. trachomatis*
LGV	Adenopatia regional, lesão primária, proctite, sintomas	Nenhum	Cultura para cepa do LGV a partir de linfonodo ou do reto, ocasionalmente da uretra ou do colo do útero; NAAT para *C. trachomatis* desses locais; título de FC do

	sistêmicos		LGV, ≥ 1:64; título da micro-IF, ≥ 1:512
Recém-nascidos			
Conjuntivite	Secreção conjuntival purulenta 6 a 18 dias após o nascimento	Cultura e coloração de Gram negativas para gonococos, *Haemophilus* spp., pneumococos e estafilococos	NAAT conjuntival para *C. trachomatis*; raspado de material conjuntival corado para AF
Pneumonia do lactente	Afebril, tosse em *staccato*, estertores difusos, hiperinsuflação bilateral, infiltrados intersticiais	Nenhum	Cultura ou NAAT de escarro, da faringe, dos olhos e do reto para clamídias; anticorpo micro-IF para *C. trachomatis* – alteração de quatro vezes nos títulos de anticorpos IgG ou IgM

[a] Diagnóstico provável de infecção por clamídia é frequentemente estabelecido nas síndromes listadas quando não são encontrados gonococos. Um teste positivo para *Neisseria gonorrhoeae* não exclui a participação de *C. trachomatis*, a qual costuma estar presente em pacientes com gonorreia.
Abreviações: AF, anticorpo fluorescente; CMP, cervicite mucopurulenta; FC, fixação do complemento; Ig, imunoglobulina; LGV, linfogranuloma venéreo; micro-IF, microimunofluorescência; NAAT, teste de amplificação do ácido nucleico; UNG, uretrite não gonocócica; UPG, uretrite pós-gonocócica.
Fonte: Reimpresso, com autorização, de WE Stamm: Chlamydial infections, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1075.

ESCOLHA DA AMOSTRA *Swabs* cervicais e uretrais têm sido tradicionalmente usados para o diagnóstico de DST em mulheres e homens, respectivamente. Entretanto, tendo em vista a sensibilidade e a especificidade acentuadamente aumentadas dos NAAT, podem-se usar amostras menos invasivas (p. ex., urina de ambos os sexos e *swabs* vaginais para mulheres). Para a triagem de mulheres assintomáticas, os CDC recomendam atualmente o uso de *swabs* vaginais coletados pela própria pessoa, os quais são ligeiramente mais sensíveis do que a urina. Entretanto, os testes de triagem na urina são frequentemente usados em programas de triagem extensos. Para mulheres sintomáticas submetidas a exame pélvico, amostras de *swabs* cervicais são convenientes, visto que apresentam contagens ligeiramente mais altas de clamídias. Para pacientes masculinos, uma amostra de urina é a amostra de escolha, mas *swabs* do meato uretral autocoletadas têm sido explorados.

TIPOS ALTERNATIVOS DE AMOSTRAS Amostras oculares de lactentes e adultos podem ser usadas para NAAT. Entretanto, como os NAAT comerciais para esse propósito ainda não foram aprovados pela FDA, os laboratórios devem realizar seus próprios exames de verificação. Amostras do reto e da faringe têm sido usadas com sucesso para a detecção de clamídias, porém, nesse caso, os laboratórios precisam verificar o desempenho dos testes.

OUTROS PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS Como os NAAT detectam os ácidos nucleicos, em lugar dos microrganismos vivos, devem ser usados com cautela como ensaio para teste de cura. O ácido nucleico residual de células que perderam a sua infectividade por antibióticos pode continuar produzindo um resultado positivo nos NAAT por um período de até três semanas após o tratamento, quando os microrganismos viáveis foram definitivamente erradicados. Por conseguinte, os médicos só devem usar o NAAT para avaliação da cura após três semanas. Na atualidade, os CDC não recomendam um teste de cura após tratamento de infecção por *C. trachomatis*. Entretanto, como os estudos de incidência demonstraram que a infecção prévia por clamídias aumenta a probabilidade de reinfecção, os CDC recomendam uma nova triagem dos indivíduos anteriormente infectados dentro de três meses após o tratamento.

SOROLOGIA Os testes sorológicos podem ser úteis no diagnóstico do LGV e da pneumonia neonatal causada por *C. trachomatis*. O teste sorológico de escolha é o teste de microimunofluorescência (MIF), no qual títulos elevados de CE purificados, misturados com material do saco vitelino de pintos embrionados, são fixados a uma lâmina de microscópio à qual são aplicadas diluições de soro. Após incubação e lavagem, são aplicados anticorpos imunoglobulina (Ig) G ou IgM conjugados com fluoresceína. A leitura é efetuada com um microscópio de epifluorescência, no qual a maior diluição de soro que produz uma fluorescência visível é designada como título. O teste de MIF não está amplamente disponível e é extremamente trabalhoso. Embora o teste de fixação do complemento (FC) também possa ser usado, ele emprega apenas lipopolissacarídeo (LPS) como antígeno e, portanto, identifica o patógeno apenas em nível de gênero. Títulos de ponto único > 1:64 sustentam um diagnóstico de LGV, sendo difícil demonstrar títulos crescentes de anticorpos – isto é, é difícil obter amostras de soro pareadas, visto que, pela sua própria natureza, a doença faz o paciente ser examinado pelo médico depois do estágio agudo. Qualquer título de anticorpo superior a > 1:16 é considerado evidência significativa de exposição a clamídias. Todavia, o teste sorológico não é recomendado para o diagnóstico de infecções genitais não complicadas do colo do útero, da uretra e do trato genital inferior ou para triagem de *C. trachomatis* em indivíduos assintomáticos.

TRATAMENTO INFECÇÕES GENITAIS POR *C. TRACHOMATIS*

Para o tratamento das infecções por *Chlamydia* não complicadas, pode-se utilizar um ciclo de sete dias de tetraciclina (500 mg quatro vezes ao dia), doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia), eritromicina (500 mg quatro vezes ao dia) ou uma fluoroquinolona (ofloxacino, 300 mg duas vezes ao dia, ou levofloxacino, 500 mg/dia). Uma dose oral única de 1 g de azitromicina é tão efetiva quanto um ciclo de sete dias de doxiciclina para o tratamento das infecções genitais não complicadas por *C. trachomatis* em adultos. A azitromicina causa menos reações adversas gastrintestinais do que macrolídeos mais antigos, como a eritromicina. O esquema de azitromicina em dose única é muito mais agradável para o tratamento de pacientes com infecção não complicada por *Chlamydia* (particularmente pacientes assintomáticos e aqueles com tendência a pouca adesão ao tratamento) e dos parceiros sexuais de pacientes infectados. Essas vantagens precisam ser examinadas em relação ao custo consideravelmente maior da azitromicina. Sempre que possível, a dose única de 1 g deve ser administrada como terapia diretamente observada. Apesar de não ter sido aprovado pela FDA para uso durante a gravidez, esse esquema parece ser seguro e efetivo para essa finalidade. Entretanto, pode-se administrar também amoxicilina (500 mg três vezes ao dia, durante sete dias) a mulheres grávidas. As fluoroquinolonas estão contraindicadas durante a gravidez. Recomenda-se um ciclo de duas semanas de tratamento para as infecções complicadas por clamídias (p. ex., DIP, epididimite) e de pelo menos três semanas de doxiciclina (100 mg por via oral, duas vezes ao dia) ou eritromicina base (500 mg por via oral, quatro vezes ao dia) para o LGV. O fracasso do tratamento com uma tetraciclina nas infecções genitais em geral indica adesão incompleta do paciente ao tratamento ou reinfecção, mais do que uma cepa resistente ao fármaco. Até o momento, não foi observada nenhuma resistência clinicamente significativa a fármacos na *C. trachomatis*.

Devem-se considerar o tratamento ou a realização de um teste para clamídia em pacientes infectados por *N. gonorrhoeae* devido à frequência de coinfecção. O tratamento sistêmico com eritromicina tem sido recomendado para a oftalmia neonatal e para a pneumonia por *C. trachomatis* em lactentes. Para o tratamento da conjuntivite de inclusão do adulto, uma dose única de 1 g de azitromicina foi tão efetiva quanto o tratamento convencional de 10 dias com doxiciclina. Os esquemas de tratamento recomendados para o LGV tanto bubônico quanto anogenital consistem em tetraciclina, doxiciclina ou eritromicina durante 21 dias.

PARCEIROS SEXUAIS

A persistência da alta prevalência de infecções por *Chlamydia* na maioria das regiões dos EUA é atribuída principalmente à impossibilidade de diagnosticar – e, portanto, de tratar – os pacientes com infecções sintomáticas ou assintomáticas e seus parceiros sexuais. A infecção uretral ou cervical por *C. trachomatis* foi bem demonstrada em uma alta proporção de parceiros sexuais de pacientes com UNG, epididimite, artrite reativa, salpingite e endocervicite. Se possível, devem-se efetuar testes laboratoriais confirmatórios para clamídias nesses indivíduos, porém deve-se oferecer um tratamento até mesmo aos indivíduos sem testes positivos ou evidências de doença clínica que recentemente foram expostos a um caso possível ou comprovado de infecção por *Chlamydia* (p. ex., UNG). Uma nova abordagem consiste na terapia administrada ao parceiro, na qual os pacientes infectados recebem tratamento e também recebem uma dose única de azitromicina para seu(s) parceiro(s) sexual(ais).

RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES

Nos recém-nascidos com conjuntivite ou nos lactentes com pneumonia, podem-se administrar etilsuccinato ou estolato de eritromicina por via oral, em uma dose de 50 mg/kg/dia, de preferência em quatro doses fracionadas, durante duas semanas. É preciso dispensar uma atenção cuidadosa à adesão do paciente ao tratamento, o que constitui um problema frequente. As recidivas da infecção ocular são comuns após tratamento tópico com pomada oftálmica de eritromicina ou tetraciclina e também podem ocorrer após tratamento com eritromicina oral. Por conseguinte, devem-se efetuar culturas de acompanhamento depois do tratamento. Os pais devem ser examinados à procura de infecção por *C. trachomatis* e, se não houver disponibilidade imediata de testes diagnósticos, devem ser tratados com doxiciclina ou azitromicina.

Prevenção Como muitas infecções por *Chlamydia* são assintomáticas, o controle efetivo e a prevenção devem envolver uma triagem periódica dos indivíduos com risco. Foram desenvolvidos critérios de triagem seletivos e de relação custo-benefício favorável. Entre as mulheres, a idade jovem (geralmente menos de 25 anos) representa um fator de risco crítico para infecções por clamídia em quase todos os estudos. Outros fatores de risco incluem cervicite mucopurulenta; parceiros sexuais masculinos múltiplos, recentes ou sintomáticos; e falta de uso de contraceptivos de barreira. Em algumas situações, a triagem baseada na idade jovem pode ser tão sensível quanto critérios que incorporam medidas clínicas e de comportamento. Outra estratégia é o teste universal de todos os pacientes em populações clínicas de alta prevalência (p. ex., clínicas de DST, instituições para detenção de jovens e ambulatórios de planejamento familiar).

Vários estudos demonstraram a eficiência de uma triagem seletiva para reduzir a prevalência de infecção por clamídia em mulheres. No noroeste do Pacífico, onde foi iniciada uma extensa triagem em ambulatórios de planejamento familiar, em 1998, e em clínicas de DST, em 1993, a prevalência declinou de 10% na década de 1980 para menos de 5% em 2000. Foram observadas tendências similares em associação a programas de triagem em outros locais. Além disso, a triagem pode efetuar uma redução na doença do trato genital superior. Em Seattle, mulheres em uma grande organização de manutenção da saúde, as quais foram submetidas à triagem de rotina para infecção por clamídia, tiveram uma incidência menor de DIP sintomática do que mulheres que receberam assistência-padrão e foram submetidas à triagem mais seletiva.

Em situações de prevalência baixa a moderada, é preciso definir a prevalência em que a triagem seletiva torna-se mais satisfatória em termos de custo-benefício do que a triagem universal. A maioria dos estudos chegou à conclusão de que a triagem universal é preferível nos contextos em que a prevalência de clamídia é de mais de 3 a 7%.

Dependendo dos critérios empregados, a triagem seletiva tende a ser mais satisfatória em termos de custo-benefício quando a prevalência cai abaixo de 3%. Quase todas as regiões dos EUA já implantaram programas de triagem, em particular em ambulatórios de planejamento familiar e de DST. Juntamente com o tratamento em dose única, a disponibilidade de NAAT altamente sensíveis e específicos, usando amostras de urina e *swabs* vaginais obtidos pela própria pessoa, torna possível desenvolver um programa de controle efetivo de *Chlamydia* em âmbito nacional, com triagem dos indivíduos de alto risco no contexto da assistência tradicional à saúde e em novos serviços da comunidade e de longo alcance. A U.S. Preventive Services Task Force fez uma recomendação de Grau A para o rastreamento da *C. trachomatis*; isso significa que planos privados e Medicare darão cobertura a esses custos, conforme o Affordable Care Act.

TRACOMA

Epidemiologia O tracoma – uma sequela da doença ocular nos países em desenvolvimento – continua sendo uma importante causa de cegueira infecciosa passível de prevenção em todo o mundo. A OMS estima que cerca de 6 milhões de indivíduos estejam cegos em consequência do tracoma, e que cerca de 1,3 milhão de pessoas nos países em desenvolvimento continua sofrendo de cegueira passível de prevenção devido ao tracoma; certamente, centenas de milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas do tracoma. Focos de tracoma persistem na Austrália, no Sul do Pacífico e na América Latina. As sorovariantes A, B, Ba e C são isoladas de pacientes com tracoma clínico em áreas de endemicidade em países em desenvolvimento na África, no Oriente Médio, na Ásia e na América do Sul.

As áreas hiperendêmicas do tracoma no mundo incluem o norte da África, a África subsaariana, o Oriente Médio, as regiões mais secas do subcontinente indiano e o sudeste da Ásia. Nas áreas hiperendêmicas, a prevalência do tracoma é essencialmente de 100% entre 2 e 3 anos de vida. A doença ativa é mais comum em crianças pequenas, as quais constituem o reservatório do tracoma. No adulto, a infecção ativa é infrequente, porém as sequelas resultam em cegueira. Nessas áreas, o tracoma constitui a principal causa de cegueira.

O tracoma é transmitido pelo contato com secreções dos olhos de pacientes infectados. A transmissão é mais comum em condições de higiene precária e, com mais frequência, ocorre entre familiares ou entre famílias com áreas compartilhadas. As moscas também podem transferir as secreções oculares mucopurulentas, transportando os microrganismos em suas patas de uma pessoa para outra. A International Trachoma Initiative, fundada pela OMS em 1998, tem como meta eliminar o tracoma como causa de cegueira globalmente até 2020.

Manifestações clínicas Tanto o tracoma endêmico quanto a conjuntivite de inclusão do adulto manifestam-se, inicialmente, como conjuntivite caracterizada por pequenos folículos linfoides na conjuntiva. Em regiões com tracoma clássico hiperendêmico associado à cegueira, a doença em geral tem início insidioso antes dos 2 anos de idade. A reinfecção é comum e provavelmente contribui para a patogênese do tracoma. Os estudos que utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou outros NAATs indicam que o DNA das clamídias com frequência pode ser detectado nas secreções oculares de pacientes com tracoma, mesmo na ausência de culturas positivas. Por conseguinte, a infecção persistente pode ser mais comum do que se pensava anteriormente.

A córnea é acometida, com infiltrados leucocitários inflamatórios e vascularização superficial (formação de pano). À medida que a inflamação prossegue, a cicatrização conjuntival acaba deformando as pálpebras, fazendo com que se virem para dentro, de modo que os cílios provocam abrasão constante do bulbo do olho (triquiase e entrópio); por fim, o epitélio da córnea sofre abrasão e pode ulcerar, com formação subsequente de cicatrizes da córnea e cegueira. A destruição das células caliciformes da conjuntiva, dos ductos e das glândulas lacrimais pode produzir uma síndrome de “olho seco”, com opacificação resultante da córnea devido ao ressecamento (xerose) ou a úlceras bacterianas secundárias da córnea.

As comunidades com tracoma associado à cegueira frequentemente sofrem epidemias sazonais de conjuntivite devido ao *H. influenzae* que contribuem para a intensidade do processo inflamatório. Nessas regiões, o processo infeccioso ativo costuma regredir de modo espontâneo nos indivíduos acometidos entre 10 e 15 anos de idade, porém as cicatrizes conjuntivais continuam a sofrer retração, causando triquiase e entrópio, com cicatrizes subsequentes da córnea em adultos. Nas áreas com doença mais leve e menos prevalente, o processo pode ser muito mais lento, com persistência da doença ativa na idade adulta; a cegueira é rara nesses casos.

A infecção ocular por cepas oculogenitais de *C. trachomatis* em adultos jovens sexualmente ativos manifesta-se com início agudo de conjuntivite folicular unilateral e linfadenopatia pré-auricular semelhante àquela observada na conjuntivite aguda causada por adenovírus ou HSV. Se não for tratada, a doença pode persistir por 6 semanas a 2 anos. Com frequência, está associada à inflamação da córnea na forma de opacificações características (“infiltrados”), erosões epiteliais puntiformes e graus leves de vascularização superficial da córnea. Muito raramente, ocorrem cicatrizes conjuntivais e distorção das pálpebras, particularmente em pacientes tratados durante muitos meses com glicocorticoides tópicos. As infecções oculares recidivantes desenvolvem-se com mais frequência em pacientes cujos parceiros sexuais não são tratados com agentes antimicrobianos.

Diagnóstico O diagnóstico clínico do tracoma clássico pode ser estabelecido na presença de dois dos seguintes sinais: (1) folículos linfoides na conjuntiva tarsal superior; (2) cicatrizes conjuntivais típicas; (3) pano vascular; ou (4) folículos límbicos ou suas sequelas, as depressões de Herbert. O diagnóstico clínico de tracoma endêmico deve ser confirmado por exames laboratoriais em crianças com graus relativamente acentuados de inflamação. Nessas populações, são encontradas inclusões intracitoplasmáticas de clamídias em 10 a 60% dos esfregaços conjuntivais corados pelo Giemsa, porém os NAATs para clamídia são mais sensíveis e são frequentemente positivos quando os esfregaços ou as culturas são negativos. A conjuntivite folicular em adultos europeus ou norte-americanos que vivem em regiões endêmicas do tracoma raramente é causada pelo tracoma.

TRATAMENTO TRACOMA

A conjuntivite de inclusão do adulto responde bem ao tratamento com os mesmos esquemas usados nas infecções genitais sem complicações – isto é, azitromicina (dose única oral de 1 g) ou doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia, durante sete dias). O tratamento simultâneo de todos os parceiros sexuais do paciente é necessário para evitar a reinfecção ocular e a doença genital por clamídia. Não há necessidade de tratamento tópico com antibióticos para pacientes tratados com antibióticos sistêmicos.

PSITACOSE

As aves da família dos psitacídeos e muitas outras espécies de aves atuam como reservatórios naturais de microrganismos do tipo *C. psittaci*, os quais são patógenos comuns em mamíferos e aves domésticas. A espécie de *C. psittaci*, que atualmente inclui apenas cepas aviárias, acomete os seres humanos apenas como zoonose. (As outras cepas anteriormente incluídas nessa espécie foram colocadas em espécies diferentes que refletem os animais que infectam: *C. abortus, C. muridarum, C. suis*, *C. felis* e *C. caviae*.) Embora todas as aves sejam suscetíveis, as aves de estimação (papagaios, periquitos, araras e caturras) e aves domésticas (perus e patos) estão mais envolvidas na transmissão da *C. psittaci* a seres humanos. A exposição é maior em pessoas que trabalham no processamento de aves domésticas e em donos de aves de estimação. As formas infecciosas dos microrganismos são eliminadas de aves tanto sintomáticas quanto aparentemente sadias e podem permanecer viáveis durante vários meses. A *C. psittaci* pode ser transmitida a seres humanos por contato direto com aves infectadas ou pela inalação de aerossóis de secreções nasais de aves e de fezes ou poeira de penas infecciosas de aves. Nunca foi demonstrada a transmissão interpessoal.

Em geral, o diagnóstico é estabelecido por sorologia. Nos seres humanos, a psitacose pode manifestar-se na forma de pneumonia atípica primária aguda (podendo ser fatal em até 10% dos casos não tratados), como pneumonia crônica grave ou como doença leve ou infecção assintomática em indivíduos expostos a aves infectadas.

EPIDEMIOLOGIA

Menos de 50 casos confirmados de psitacose são notificados anualmente nos EUA, embora seja provável que ocorram muito mais casos do que o número relatado. O controle da psitacose depende do controle das fontes aviárias de infecção. Uma pandemia de psitacose foi uma vez interrompida pela proibição do embarque ou da importação de psitacídeos. As aves podem receber profilaxia na forma de ração contendo tetraciclina. Na atualidade, as aves importadas são mantidas em quarentena para 30 dias de tratamento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas típicos consistem em febre, calafrios, dores musculares, cefaleia intensa, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e sintomas gastrintestinais. As complicações cardíacas podem incluir endocardite e miocardite. Os casos fatais eram comuns na era pré-antibiótica. Como resultado da quarentena das aves importadas e dos avanços nas medidas higiênicas veterinárias, os surtos e os casos esporádicos de psitacose são atualmente raros. Pode haver desenvolvimento de pneumonia grave exigindo tratamento em unidade de terapia intensiva. Podem ocorrer endocardite, hepatite e complicações neurológicas, e foram relatados casos fatais. O período de incubação costuma ser de 5 a 19 dias, mas pode estender-se por até 28 dias.

DIAGNÓSTICO

Anteriormente, o exame sorológico mais utilizado para o diagnóstico de infecções por clamídias era o teste de FC específico de gênero, no qual o ensaio de amostras pareadas de soro frequentemente revela elevações de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpo. O teste de FC continua sendo útil, porém o padrão-ouro atual para teste sorológico é o teste de MIF, que não está amplamente disponível (ver seção sobre “Diagnóstico de infecção genital por *C. trachomatis*”, anteriormente). Qualquer título de anticorpo acima de 1:16 é considerado como evidência significativa de exposição a clamídias, e uma elevação de quatro vezes nos títulos em amostras pareadas de soro, em combinação com uma síndrome clinicamente compatível, pode ser usada para o diagnóstico de psitacose. Alguns testes sorológicos disponíveis no comércio, baseados na medição de anticorpos anti-LPS, podem ser úteis quando o diagnóstico clínico é compatível com uma exposição a aves; entretanto, como esses testes são reativ os para todas as clamídias (i.e., todas contêm LPS), é preciso ter cautela na sua interpretação.

TRATAMENTO PSITACOSE

O antibiótico de escolha é a tetraciclina; a dose para adultos é de 250 mg quatro vezes ao dia, mantida durante pelo menos três semanas para evitar qualquer recidiva. Os pacientes gravemente doentes podem necessitar de suporte cardiovascular e respiratório. A eritromicina (500 mg quatro vezes ao dia por via oral) constitui uma alternativa.

INFECÇÕES POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

A *C. pneumoniae* constitui uma causa comum de doenças respiratórias humanas, como pneumonia e bronquite. Foi relatado que esse microrganismo responde por até 10% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade, cuja maior parte é diagnosticada por sorologia. Os estudos sorológicos estabeleceram uma ligação entre a *C. pneumoniae* e a aterosclerose; também foi relatado o isolamento do microrganismo, bem como a sua detecção por PCR no tecido cardiovascular. Esses achados sugerem uma gama de doenças e síndromes causadas por *C. pneumoniae*. O papel da *C. pneumoniae* na etiologia da aterosclerose é discutido desde 1988, quando pesquisadores finlandeses forneceram provas sorológicas de uma associação desse microrganismo com a doença arterial coronariana e o infarto agudo do miocárdio. Subsequentemente, o microrganismo foi identificado em lesões ateroscleróticas por cultura, PCR, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica de transmissão. Entretanto, resultados discrepantes dos estudos conduzidos (incluindo estudos em animais) e a falha de estudos de tratamento em larga escala levantaram dúvidas sobre o papel etiológico da *C. pneumoniae* na aterosclerose. Recentemente, estudos de coorte de casos em larga escala demonstraram alguma associação entre a *C. pneumoniae* e o câncer de pulmão, conforme avaliado por sorologia.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção primária ocorre principalmente em crianças de idade escolar, enquanto a reinfecção é observada em adultos. As taxas de soroprevalência de 40 a 70% mostram que a *C. pneumoniae* é disseminada nos países tanto industrializados quanto em desenvolvimento. Em geral, a soropositividade é inicialmente detectada em crianças de idade escolar e, em geral, as taxas aumentam em cerca de 10% por década. Cerca de 50% dos indivíduos apresentam anticorpos detectáveis aos 30 anos de idade, e a maioria tem anticorpos detectáveis na oitava década de vida. Embora as evidências sorológicas indiquem que a *C. pneumoniae* possa estar associada a até 10% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade, a maior parte dessas evidências baseia-se não em amostras pareadas de soro, mas em um único título elevado de IgG. Existem algumas dúvidas sobre a verdadeira prevalência e o papel etiológico da *C. pneumoniae* na pneumonia atípica, em particular tendo em vista os relatos de reatividade cruzada, os quais levantaram dúvidas quanto à especificidade da sorologia quando se utiliza apenas uma única amostra de soro para diagnóstico.

PATOGÊNESE

Pouco se sabe acerca da patogênese da infecção por *C. pneumoniae*. A infecção começa no trato respiratório superior e, em muitos indivíduos, persiste como distúrbio assintomático prolongado das mucosas do trato respiratório superior. Entretanto, as evidências de replicação dentro do endotélio vascular e das membranas sinoviais das articulações mostram que, em pelo menos alguns indivíduos, o microrganismo é transportado para locais distantes, talvez dentro de macrófagos. A proteína da membrana externa da *C. pneumoniae* pode induzir respostas imunes do hospedeiro, cuja reatividade cruzada com proteínas humanas resulta em uma reação autoimune.

Conforme assinalado anteriormente, os estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre evidências sorológicas de infecção por *C. pneumoniae* e a doença aterosclerótica das artérias coronárias e outras artérias. Além disso, a *C. pneumoniae* foi identificada em placas ateroscleróticas por microscopia eletrônica, hibridização do DNA e imunocitoquímica. O microrganismo foi isolado em cultura de placa ateromatosa – um resultado indicando a presença de bactérias viáveis e capazes de replicação nos vasos sanguíneos. As evidências obtidas em modelos animais sustentam a hipótese de que a infecção do trato respiratório superior por *C. pneumoniae* é seguida de isolamento do microrganismo de lesões ateromatosas na aorta e que a infecção acelera o processo de aterosclerose, particularmente em animais com hipercolesterolemia. O tratamento antimicrobiano dos animais infectados reverte o risco aumentado de aterosclerose. Nos seres humanos, dois ensaios clínicos de pequeno porte de pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio recente sugeriram que os antibióticos reduzem a probabilidade de eventos cardíacos adversos subsequentes. Entretanto, ensaios clínicos em maior escala não documentaram qualquer efeito de vários esquemas de tratamento para clamídias sobre o risco desses eventos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A *C. pneumoniae* foi descrita pela primeira vez como agente etiológico de pneumonia atípica leve em recrutas militares e em estudantes universitários. O espectro clínico da infecção por *C. pneumoniae* inclui faringite, rinossinusite, bronquite e pneumonite agudas, principalmente em adultos jovens. As manifestações clínicas da infecção primária parecem ser mais graves e prolongadas que as da reinfecção. A pneumonite da pneumonia por *C. pneumoniae* assemelha-se àquela da pneumonia por *Mycoplasma*, visto que frequentemente não há leucocitose, e os pacientes muitas vezes apresentam sintomas antecedentes proeminentes do trato respiratório superior, febre, tosse não produtiva, doença leve a moderada, achados mínimos à ausculta do tórax e pequenos infiltrados segmentares na radiografia de tórax. Nos pacientes idosos, a pneumonia causada por *C. pneumoniae* pode ser particularmente grave e exigir hospitalização e suporte respiratório.

A infecção crônica por *C. pneumoniae* foi relatada entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e também pode desempenhar um papel na história natural da asma, incluindo suas exacerbações. Os sintomas clínicos das infecções respiratórias causadas por *C. pneumoniae* são inespecíficos e não diferem daqueles produzidos por outros agentes da pneumonia atípica, como *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

A sorologia, a amplificação por PCR e a cultura podem ser usadas para estabelecer o diagnóstico de infecção por *C. pneumoniae*. A sorologia tem sido o método tradicional para o diagnóstico de infecção por *C. pneumoniae*. O teste sorológico padrão-ouro é o teste de MIF (ver seção sobre o diagnóstico da infecção genital por *C. trachomatis*, anteriormente). Qualquer título de anticorpo acima de 1:16 é considerado como evidência significativa de exposição a clamídias. De acordo com um grupo de especialistas patrocinado pelos CDC, o diagnóstico de infecção aguda por *C. pneumoniae* requer a demonstração de uma elevação de quatro vezes nos títulos em amostras pareadas de soro. Não existem recomendações oficiais para o diagnóstico das infecções crônicas, embora muitos estudos de pesquisa tenham utilizado títulos elevados de IgA como indicador. Os testes mais antigos de FC e os EIA para LPS não são recomendados, visto que não são específicos para a *C. pneumoniae*, identificando as clamídias apenas em nível de gênero. É muito difícil obter o crescimento do microrganismo em cultura tecidual, porém tem sido cultivado em células HeLa, células HEp-2 e células HL. Apesar da disponibilidade de NAAT para a *C. trachomatis* no comércio, apenas ensaios de PCR para pesquisa estão disponíveis para a *C. pneumoniae*.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *C. PNEUMONIAE*

Embora tenham sido realizados poucos ensaios clínicos controlados sobre o tratamento, a *C. pneumoniae* é inibida *in vitro* por eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacino e gemifloxacino. O tratamento recomendado consiste em 2 g/dia de tetraciclina ou eritromicina, durante 10 a 14 dias. Outros macrolídeos (p. ex., azitromicina) e algumas fluoroquinolonas (p. ex., levofloxacino e gatifloxacino) também parecem ser efetivos.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer a Walter E. Stamm, MD, pelas suas notáveis contribuições no campo de pesquisa das Chlamydia. *Dr. Stamm escreveu os capítulos sobre as* Chlamydia *nas edições anteriores do* Harrison, *e agradecemos aos editores a permissão de reproduzir as* **Figs. 213.1** e **213.2**, *bem como o* **Quadro 213.1** *de seu capítulo na 17ª edição. O Dr. Stamm faleceu em 14 de dezembro de 2009, e dedicamos-lhe este capítulo.*

SEÇÃO 11

DOENÇAS VIRAIS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

214e

Virologia médica

Fred Wang, Elliott Kieff

DEFINIÇÃO DE VÍRUS

Vírus são parasitas obrigatoriamente intracelulares. São formados por genoma DNA ou RNA circundado por proteína. Eles também podem ter uma membrana externa formada por um envelope lipoproteico. Os vírus replicam-se apenas no interior de células, uma vez que seus ácidos nucleicos não codificam muitas enzimas essenciais ao metabolismo de proteínas, carboidratos ou lipídeos, ou à geração dos fosfatos de alta energia. Caracteristicamente, os ácidos nucleicos virais codificam o RNA mensageiro (mRNA) e as proteínas necessárias à replicação, empacotamento e liberação da progênie viral das células infectadas.

Os vírus diferem dos virusoides, dos viroides e dos príons. Os *virusoides* são ácidos nucleicos que dependem de células e vírus auxiliares para acondicionar seus ácidos nucleicos em partículas semelhantes às virais. Os *viroides* são pequenas moléculas de RNA, desnudas, cíclicas, geralmente de fita dupla, que parecem restritos às plantas, e se propagam de célula para célula e replicam-se pela ação da RNA-polimerase II celular. Príons **(Cap. 453e)** são proteínas anormais que se propagam e causam doenças alterando a estrutura de uma proteína celular normal. Os príons causam doenças neurodegenerativas como as de Creutzfeldt-Jakob, de Gerstmann-Straüssler, kuru e encefalopatia espongiforme bovina humana ("doença da vaca louca").

ESTRUTURA VIRAL

Os genomas virais consistem em um DNA de fita simples ou dupla, um RNA de fita simples ou dupla, um RNA de fita simples ou segmentado de sentido inverso, ou um genoma de RNA de fita dupla segmentada. O ácido nucleico viral pode codificar apenas alguns genes ou mais de 100. Os genomas virais de RNA de sentido direto podem ser traduzidos diretamente em proteínas, enquanto os RNA de sentido inverso devem ser copiados em RNA passível de tradução. Os genomas de sentidos direto e inverso também são designados como *genomas de fitas positiva e negativa*, respectivamente. O ácido nucleico viral geralmente está associado a nucleoproteína(s) codificada pelo vírus no *core* viral. O ácido nucleico e as nucleoproteínas virais quase sempre estão confinados no *capsídeo* proteico. Em razão da baixa complexidade genética dos vírus, seus capsídeos são habitualmente compostos de multímeros de capsômeros idênticos, formados por uma ou poucas proteínas. Os capsídeos possuem simetria icosaédrica ou helicoidal. As estruturas icosaédricas aproximam-se da forma esférica e apresentam eixos de simetria dupla, tripla ou quíntupla, enquanto as estruturas helicoidais do capsídeo têm apenas um eixo de simetria dupla. O conjunto formado por ácido nucleico, nucleoproteína(s) e capsídeo proteico é denominado *nucleocapsídeo*.

Muitos vírus são compostos por um ácido nucleico nuclear e um capsídeo. Para esses vírus, a superfície externa do capsídeo medeia o contato com as membranas plasmáticas das células. Outros vírus são mais complexos e possuem um envelope externo de fosfolipídeo, colesterol, glicoproteína e glicolipídeo derivado de modificações na membrana plasmática das células infectadas. O núcleo, o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi ou a membrana plasmática que se torna parte do envelope viral geralmente terão sido modificados durante a infecção mediante a inserção de glicoproteínas codificadas pelo vírus, as quais medeiam o contato do vírus envelopado com as células não infectadas. Proteínas da matriz ou do tegumento preenchem o espaço entre o nucleocapsídeo e o envelope externo do vírus.

Os vírus envelopados geralmente são sensíveis a solventes de lipídeos ou detergentes, enquanto aqueles com nucleocapsídeo proteico exterior podem ter alguma resistência aos detergentes. A **Figura 214e.1** apresenta um diagrama de um herpes-vírus grande e complexo. As estruturas dos vírus prototípicos patogênicos em humanos são descritas no **Quadro 214e.1**. As dimensões relativas e as estruturas dos vírus patogênicos típicos em humanos são mostradas na **Figura 214e.2**.

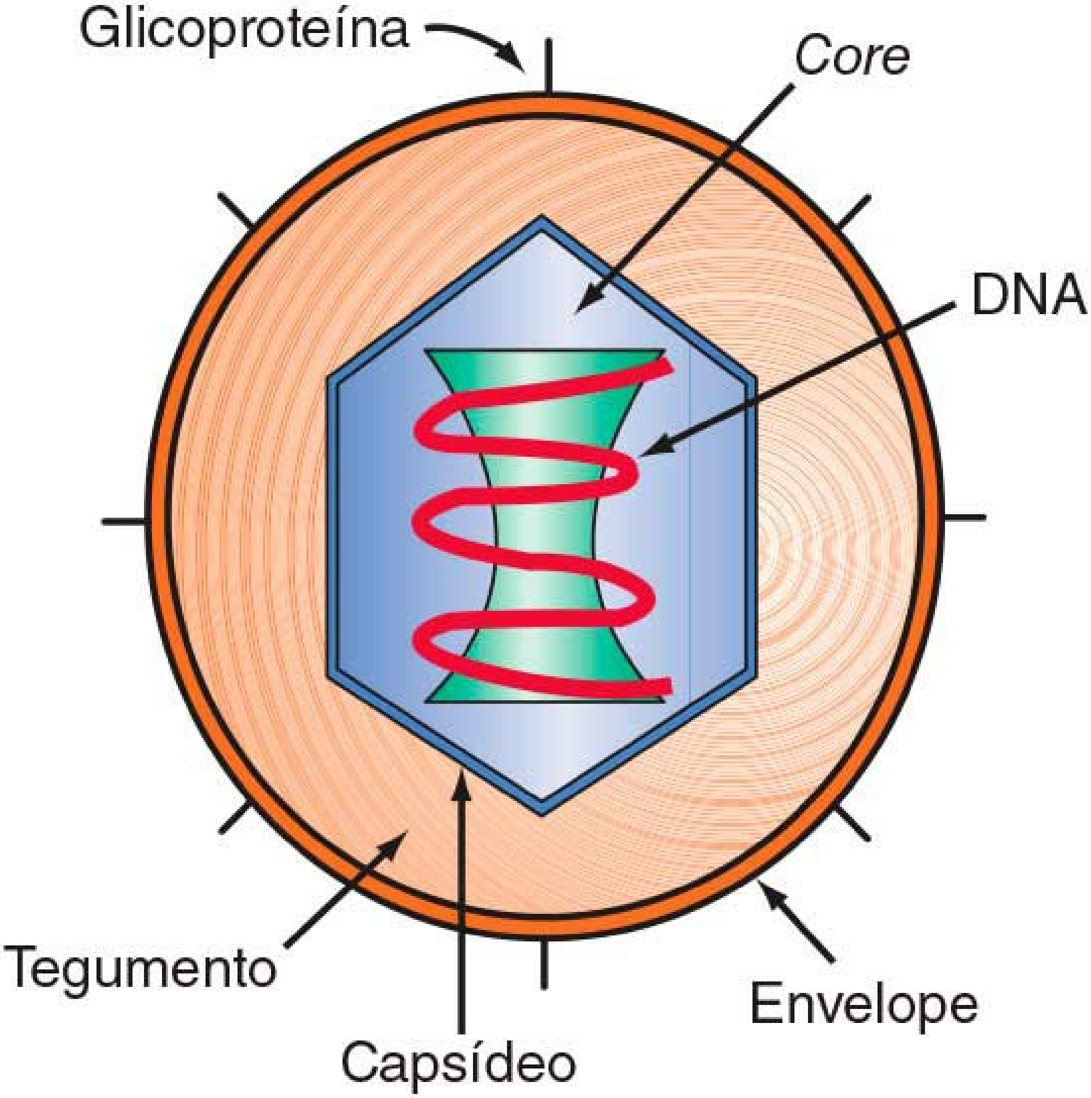

FIGURA 214e.1 Diagrama esquemático de um herpes-vírus com nucleocapsídeo icosaédrico e dotado de envoltório. As dimensões aproximadas do nucleocapsídeo e da partícula envelopada são de 110 e 180 nm, respectivamente. O capsídeo é composto por 162 capsômeros: 150 com um eixo de simetria sêxtupla; e 12 com um eixo de simetria quíntupla.

QUADRO 214e.1 FAMÍLIA DE VÍRUS PATOGÊNICOS PARA O HOMEM

Família	Vírus representativos	Tipo de RNA/DNA	Envelope lipídico
Vírus de RNA			
Picornaviridae	Poliovírus Vírus Coxsackie Vírus Echo Enterovírus Rinovírus	(+) RNA	Não

	Vírus da hepatite A		
Caliciviridae	Norovírus	(+) RNA	Não
	Vírus da hepatite E		
Togaviridae	Vírus da rubéola	(+) RNA	Sim
	Vírus da encefalite equina do leste		
	Vírus da encefalite equina do oeste		
Flaviviridae	Vírus da febre amarela	(+) RNA	Sim
	Vírus da dengue		
	Vírus da encefalite de St. Louis		
	Vírus do Oeste do Nilo		
	Vírus da hepatite C		
	Vírus da hepatite G		
Coronaviridae	Coronavírus[a]	(+) RNA	Sim
Rhabdoviridae	Vírus da raiva	(–) RNA	Sim
	Vírus da estomatite vesicular		
Filoviridae	Vírus Marburg	(–) RNA	Sim
	Vírus Ebola		
Paramyxoviridae	Vírus parainfluenza	(–) RNA	Sim
	Vírus sincicial respiratório		
	Vírus da doença de Newcastle		
	Vírus da caxumba		
	Vírus do sarampo		
Orthomyxoviridae	Vírus *influenza* A, B e C	(–) RNA, 8 segmentos	Sim
Bunyaviridae	Hantavírus	(–) RNA, 3 segmentos circulares	Sim
	Vírus da encefalite da Califórnia		
	Vírus da febre por flebótomos		
Arenaviridae	Vírus da coriomeningite linfocitária	(–) RNA, 2 segmentos circulares	Sim
	Vírus da febre de Lassa		
	Vírus da febre hemorrágica sul-americana		
Reoviridae	Rotavírus	dsRNA, 10-12 segmentos	Não
	Reovírus		
	Vírus da febre do carrapato do Colorado		
Retroviridae	Vírus linfotrópico de células T humanas tipos 1 e 2	(+) RNA, 2 segmentos idênticos	Sim
	Vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2		
Vírus de DNA			
Hepadnaviridae	Vírus da hepatite B	dsDNA com porções ss	Sim

Parvoviridae	Parvovírus B19	ssDNA	Não
Papillomaviridae	Papilomavírus humanos	dsDNA	Não
Polyomaviridae	Vírus JC		
	Vírus BK		
	Vírus polioma de célula de Merkel		
Adenoviridae	Adenovírus humanos	dsDNA	Não
Herpesviridae	Herpes-vírus simples tipos 1 e 2[b]	dsDNA	Sim
	Vírus varicela-zóster[c]		
	Vírus Epstein-Barr[d]		
	Citomegalovírus[e]		
	Herpes-vírus humano 6		
	Herpes-vírus humano 7		
	Herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi[f]		
Poxviridae	Vírus da varíola	dsDNA	Sim
	Vírus Orf		
	Vírus do molusco contagioso		

[a] Incluindo os coronavírus causadores da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM). [b] Também denominados, respectivamente, herpes-vírus humano 1 (HHV-1) e HHV-2. [c] Também denominado HHV-3. [d] Também denominado HHV-4. [e] Também denominado HHV-5. [f] Também denominado HHV-8.

Abreviações: ds, fita dupla; ss, fita simples.

TAXONOMIA DOS VÍRUS PATOGÊNICOS PARA HUMANOS

Como evidenciado no **Quadro 214e.1** e na **Figura 214e.2**, a classificação dos vírus em ordens e famílias baseia-se na composição do ácido nucleico, no tamanho e na simetria do nucleocapsídeo, bem como na presença ou ausência de envelope lipídico. Os vírus de uma mesma família possuem estruturas semelhantes e podem ser morfologicamente indistinguíveis em micrografias eletrônicas. A subclassificação em gêneros depende de semelhanças na epidemiologia, nos efeitos biológicos e na sequência do ácido nucleico.

Os vírus que infectam humanos têm, em sua maioria, um nome comum relacionado aos seus efeitos patológicos ou às circunstâncias de sua descoberta. Além disso, denominações formais das espécies — formadas pelo hospedeiro seguido pela família ou gênero do vírus e um número — foram designadas pelo International Committee on Taxonomy of Viruses. Essa terminologia dupla pode gerar confusão quando os vírus são designados e citados por uma ou outra denominação – por exemplo, vírus varicela-zóster (VZV) ou herpes-vírus humano (HHV-3).

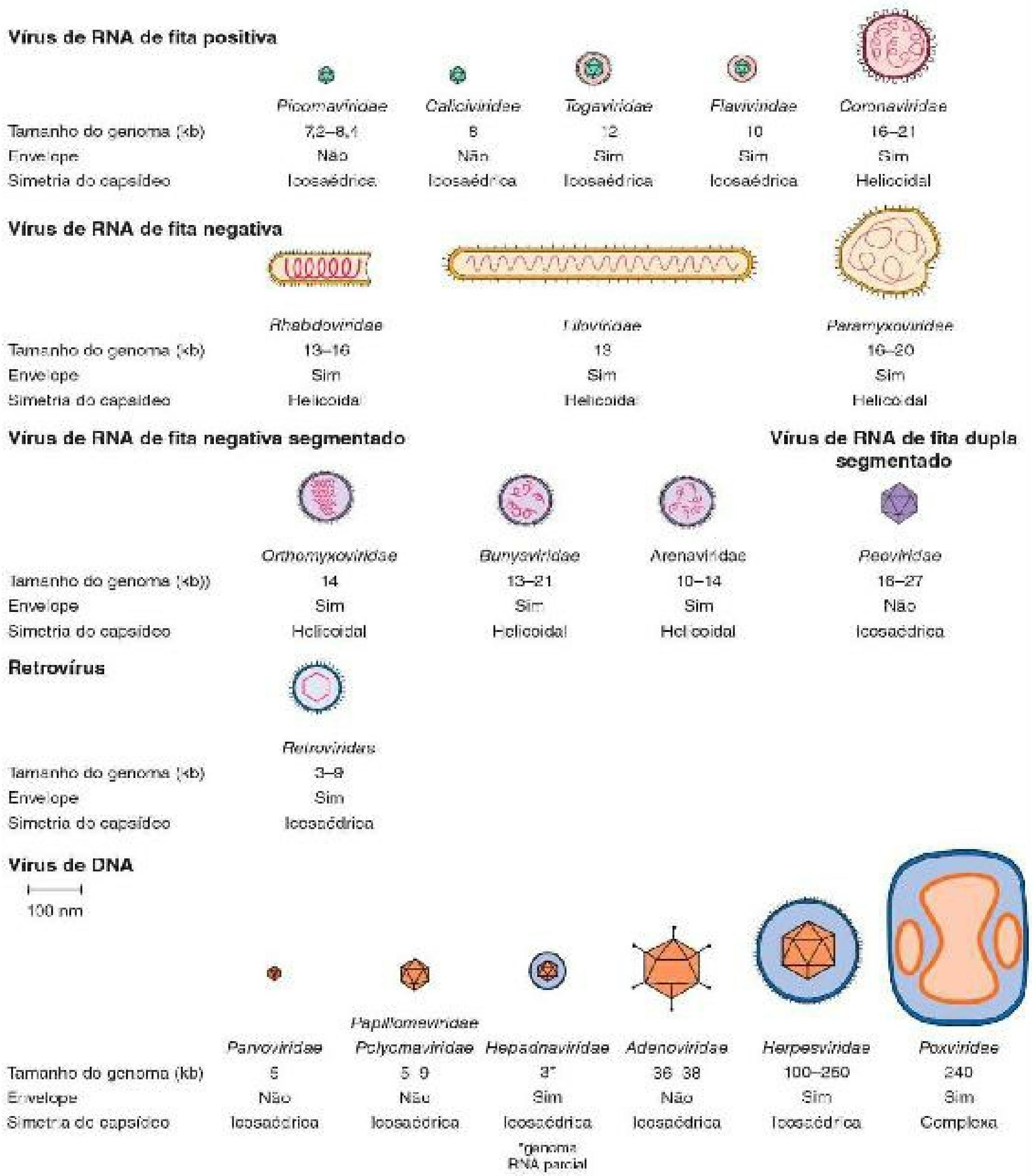
Vírus de RNA de fita positiva
Picornaviridae
Caliciviridae
Togaviridae
Flaviviridae
Coronaviridae
Tamanho do genoma (kb)
7,2–8,4
8
12
10
16–21
Envelope
Não
Não
Sim
Sim
Sim
Simetria do capsídeo
Icosaédrica
Icosaédrica
Icosaédrica
Icosaédrica
Helicoidal
Vírus de RNA de fita negativa
Rhabdoviridae
Filoviridae
Paramyxoviridae
Tamanho do genoma (kb)
13–16
13
16–20
Envelope
Sim
Sim
Sim
Simetria do capsídeo
Helicoidal
Helicoidal
Helicoidal
Vírus de RNA de fita negativa segmentado
Vírus de RNA de fita dupla segmentado
Orthomyxoviridae
Bunyaviridae
Arenaviridae
Reoviridae
Tamanho do genoma (kb))
14
13–21
10–14
16–27
Envelope
Sim
Sim
Sim
Não
Simetria do capsídeo
Helicoidal
Helicoidal
Helicoidal
Icosaédrica
Retrovírus
Retroviridae
Tamanho do genoma (kb)
3–9
Envelope
Sim
Simetria do capsídeo
Icosaédrica
Vírus de DNA
100 nm
Parvoviridae
Papillomaviridae
Polyomaviridae
Hepadnaviridae
Adenoviridae
Herpesviridae
Poxviridae
Tamanho do genoma (kb)
5
5–9
3*
36–38
100–250
240
Envelope
Não
Não
Sim
Não
Sim
Sim
Simetria do capsídeo
Icosaédrica
Icosaédrica
Icosaédrica
Icosaédrica
Icosaédrica
Complexa
*genoma RNA parcial

FIGURA 214e.2 Diagramas esquemáticos das principais famílias de vírus, incluindo as espécies que infectam seres humanos. Os vírus são agrupados pelo tipo de genoma e desenhados em escala aproximada. Os vírus prototípicos de cada família causadora de doença em humanos estão listados no **Quadro 214e.1**.

INFECÇÃO VIRAL *IN VITRO*

ESTÁGIOS DA INFECÇÃO VIRAL EM CULTURA DE CÉLULAS

Interações virais com a superfície celular e entrada na célula Para inserir sua carga de ácido nucleico no citoplasma ou no nucleoplasma celular, o vírus deve vencer as barreiras postas pelas membranas plasmática e citoplasmática celulares. A infecção frequentemente é iniciada por interações eletrostáticas fracas ou hidrofóbicas com a superfície celular. Fixações subsequentes mais específicas e fortes a uma proteína, carboidrato, glicolipídeo, proteoglicana de heparan sulfato, ou ácido siálico da membrana plasmática permite uma ligação mais estável a um "receptor" específico na superfície celular que mediará a fusão com a membrana plasmática **(ver Quadro 145e.1)**. A ligação ao receptor frequentemente é acelerada por uma interação com uma proteína da superfície viral com mais de uma proteína da superfície celular, ou correceptor. Receptores e correceptores são determinantes importantes das espécies e dos tipos de células que podem ser infectados por um vírus. Por exemplo, a glicoproteína do envelope do vírus da imunodeficiência humana (HIV) liga-se à proteína CD4 na superfície da célula T para, então, acoplar-se a um receptor de quimiocina, o qual é o correceptor definitivo do vírus e medeia sua entrada no citoplasma celular. A glicoproteína gp350 do vírus Epstein-Barr (EBV) liga-se ao receptor do complemento CD21 dos linfócitos B e, em seguida, utiliza moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) da classe II como correceptores e uma integrina para entrada definitiva na célula.

Os vírus desenvolveram uma gama ampla de estratégias para penetrar nas células. O vírus *influenza* possui uma glicoproteína hemaglutinina na membrana externa que se liga ao ácido siálico na membrana plasmática das células do trato respiratório. Esta hemaglutinina medeia a adsorção às membranas celulares, a agregação do receptor e a endocitose. À medida que o pH do endossoma cai no citoplasma celular, altera-se a conformação da hemaglutinina do vírus *influenza*, permitindo a extensão das hélices hidrofóbicas, inicialmente posicionadas na base da hemaglutinina, para que interajam e sofram fusão com a membrana do endossomo, liberando, assim, o genoma viral no interior do citoplasma celular. A proteína do canal de membrana M2 do vírus *influenza* tem papel chave na redução do pH do endossoma que permite a fusão do vírus com a membrana celular.

Vírus não envelopados (p. ex., papilomavírus humano [HPV]) e alguns vírus envelopados evoluíram para conseguir a fusão com receptores da membrana plasmática para serem internalizados nos endossomos. O pH baixo no endossomo pode, então, desencadear a fusão entre a membrana ou o capsídeo viral e a membrana endocítica, liberando o DNA viral no citoplasma para iniciar a infecção.

As interações hidrofóbicas necessárias para a fusão podem ser suscetíveis à inibição ou bloqueio químico. A glicoproteína gp120 do envelope do HIV está associada à gp41 da superfície viral. A ligação do gp120 do HIV ao CD4 e, a seguir, aos receptores específicos de quimiocina resulta em alterações na conformação que permitem à gp41 iniciar a fusão com a membrana celular. O medicamento anti-HIV enfuvirtida é um pequeno peptídeo derivado da estrutura da gp41. A enfuvirtida se liga à gp41 e evita as alterações na conformação necessárias à fusão. Por outro lado, o maraviroque evita a penetração do vírus ligando-se ao receptor CCR5 e, assim, bloqueando a ligação da gp120 ao CCR5 e evitando a fusão da gp120 com o CCR5.

Expressão gênica e replicação virais Após o desnudamento e a liberação das nucleoproteínas virais para o interior do citoplasma, o genoma viral é transportado para locais de expressão e replicação. Para que haja progênie infecciosa, os vírus devem produzir as proteínas necessárias à replicação dos seus ácidos nucleicos, assim como as proteínas estruturais necessárias para cobertura dos seus ácidos nucleicos e montagem dos ácidos nucleicos e das proteínas para formar a progênie viral. Diferentes vírus utilizam estratégias e repertórios gênicos distintos para atingir esses objetivos. Os vírus de DNA, com exceção do poxvírus, replicam o seu ácido nucleico e organizam-se nos nucleocapsídeos no núcleo celular. Os vírus de RNA, exceto o vírus *influenza*, transcrevem e replicam seu RNA e realizam a montagem no citoplasma antes do envelopamento da membrana plasmática celular. As estratégias de replicação dos vírus DNA e RNA e dos vírus RNA de fita positiva e negativa serão apresentadas e discutidas separadamente adiante. Os vírus clinicamente relevantes de cada grupo serão usados com finalidade ilustrativa.

VÍRUS DE RNA DE FITA POSITIVA Entre os vírus RNA clinicamente relevantes estão os fita positiva picornavírus, flavivírus, togavírus, calicivírus e coronavírus. O RNA genômico dos vírus de RNA de fita positiva é liberado no citoplasma sem qualquer enzima associada. Ribossomos celulares reconhecem e se associam à sequência de entrada do ribossomo interno do genoma viral e traduzem uma poliproteína codificada pelo vírus. Proteases no interior da poliproteína clivam a RNA-polimerase viral e outras proteínas virais necessárias para a replicação. O RNA antigenômico é, a seguir, transcrito a partir do modelo de RNA genômico. Então, os genomas de fita positiva e mRNAs são transcritos a partir do RNA antigenômico pela RNA-polimerase viral e são traduzidos em proteínas do capsídeo. O RNA genômico é envolto em um capsídeo no citoplasma e liberado quando a célula infectada sofre lise.

VÍRUS DE RNA DE FITA NEGATIVA Os vírus de RNA de fita negativa clinicamente importantes incluem os rabdovírus, os filovírus, os paramixovírus, os ortomixovírus e os buniavírus. Os genomas dos vírus de fita negativa são frequentemente segmentados. Os genomas dos vírus de RNA de fita negativa são liberados no citoplasma com uma RNA-polimerase associada e uma ou mais proteínas acessórias da polimerase. A RNA-polimerase viral transcreve os mRNAs, bem como toda a extensão do RNA antigenômico, que é o modelo para a replicação do RNA genômico. Os mRNA virais codificam a RNA-polimerase viral e os fatores acessórios, bem como as proteínas estruturais virais. Com exceção do vírus da *influenza*, o qual transcreve seus mRNA e RNA antigenômicos no núcleo da célula, os vírus de RNA de fita negativa replicam-se totalmente no citoplasma. Todos os vírus de RNA de fita negativa, incluindo os vírus da *influenza*, são montados no citoplasma.

VÍRUS DE RNA DE FITA DUPLA SEGMENTADO Os vírus de RNA de fita dupla são taxonomicamente agrupados na família *Reoviridae*. Os vírus clinicamente importantes desse grupo são os rotavírus e o vírus da febre do carrapato do Colorado. Os genomas dos reovírus possuem 10 a 12 segmentos de RNA. As partículas de reovírus contêm um complexo de RNA-polimerase. A replicação e a montagem desses vírus ocorrem no citoplasma.

VÍRUS DE DNA Entre os vírus DNA clinicamente importantes estão parvovírus, com um pequeno genoma DNA de fita simples e causador da artrite transitória, e o poliomavírus, incluindo os menores, como o vírus JC, que causam leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes imunocomprometidos; vírus BK; e poliomavírus da célula de Merkel. Os HPVs maiores causam condiloma, assim como carcinoma de colo uterino, pênis e boca. A seguir, os vírus DNA de maior tamanho são os adenovírus, causando principalmente doença transitória do trato respiratório e inflamação ocular. No grupo dos herpes-vírus estão oito vírus que causam uma gama de doenças inflamatórias e malignas em humanos. O EBV é uma causa importante de linfomas e de doença de Hodgkin, tanto em indivíduos imunocomprometidos quanto em imunocompetentes, e de carcinoma nasofaríngeo nas populações do sul da China e do norte da África. O citomegalovírus (CMV) é uma causa importante de infecção transplacentária e de incapacidade neurológica neonatal. Poxvírus, o maior dos vírus DNA e o maior vírus a infectar humanos (visualizado com dificuldade no microscópio de luz), causa varíola, varíola dos macacos e molusco contagioso. À parte dos poxvírus, outros genomas dos vírus de DNA entram no núcleo da célula e são transcritos pela RNA-polimerase II celular.

Após a ligação ao receptor e a fusão com a membrana plasmática ou com a membrana da vesícula endocítica, os nucleocapsídeos do herpes-vírus são liberados no citoplasma junto com proteínas tegumentares e transportados por microtúbulos a um poro nuclear. Em seguida, os capsídeos liberam o DNA no núcleo.

A transcrição dos vírus de DNA e o processamento do mRNA dependem das proteínas tanto virais quanto celulares. Para o herpes-vírus simples (HSV), uma proteína do tegumento viral entra no núcleo e ativa genes precoces imediatos, isto é, os primeiros genes expressos após a infecção. A transcrição dos genes precoces imediatos requer a proteína do tegumento viral e a presença de fatores de transcrição celulares. O HSV tem a sua replicação interrompida, isto é, torna-se latente nos neurônios, visto que os fatores de transcrição celular essenciais para a expressão dos genes precoces imediatos do vírus ficam atracados no citoplasma dos neurônios. O choque térmico ou outros estresses da célula podem causar a entrada desses fatores celulares no núcleo, ativar a expressão dos genes virais e iniciar a replicação. Essa informação explica a latência do HSV-1 nos neurônios e a ativação da infecção replicativa.

Para os adenovírus e herpes-vírus, a transcrição dos genes precoces imediatos resulta na expressão de proteínas precoces, as quais são necessárias para a replicação do DNA viral. A síntese de DNA viral é necessária para ativar a expressão dos genes tardios e a produção dos componentes estruturais do vírus. Os HPV, os poliomavírus e os parvovírus não dependem de transativadores codificados pelo genoma viral para a transcrição dos genes precoces. Na verdade, seus genes precoces possuem elementos intensificadores proximais, os quais se ligam aos fatores de transcrição celulares. Os genes precoces codificam proteínas que são necessárias para a síntese do DNA viral e a transcrição dos genes tardios. Os genes tardios dos vírus de DNA codificam proteínas estruturais, as quais são necessárias para a montagem dos vírus e a sua saída da célula infectada. A transcrição dos genes tardios depende continuamente da replicação do DNA. Por conseguinte, os inibidores da replicação do DNA também interrompem a transcrição dos genes tardios.

Cada família de vírus de DNA utiliza mecanismos peculiares para a replicação de seu DNA. Os DNA dos adenovírus e dos herpes-vírus são lineares no virion. O DNA dos adenovírus permanece linear nas células infectadas e sofrem replicação como genoma linear, utilizando um complexo de proteína iniciadora-DNA. Por outro lado, o DNA dos herpes-vírus torna-se circular na célula infectada, e os genomas são replicados em concatâmeros lineares por meio de um mecanismo de "círculo rolante". Os genomas de DNA de comprimento total são clivados e empacotados no vírus. O herpes-vírus codifica uma DNA polimerase e no mínimo seis outras proteínas virais necessárias à replicação do DNA. O aciclovir e o ganciclovir evitam a síntese do DNA viral quando são fosforilados e incorporados ao DNA pela polimerase viral. O herpes-vírus também codifica enzimas que aumentam as reservas de trifosfato de desoxinucleotídeo. Os DNA do HPV e do poliomavírus são circulares tanto no vírus quanto nas células infectadas. Esses genomas são reproduzidos por enzimas de replicação do DNA celular e se mantêm circulares por meio de replicação e empacotamento. As proteínas precoces do HPV e do poliomavírus são necessárias para a replicação do DNA nas fases latente e de replicação viral. As proteínas virais precoces estimulam as células a permanecer no ciclo celular, facilitando a replicação do DNA viral.

Os parvovírus possuem genomas de DNA de fita simples negativa e são os menores vírus de DNA. Seus genomas têm a metade do tamanho dos genomas do HPV e são compostos por apenas dois genes. A replicação dos parvovírus autônomos, como o B19, depende da replicação do DNA celular e requer a proteína Rep codificada pelo vírus. Outros parvovírus, como o vírus associado ao adenovírus (AAV), não são autônomos, e sua replicação exige vírus auxiliares da família dos adenovírus ou dos herpes-vírus. O AAV está sendo utilizado como vetor potencialmente seguro da terapia gênica humana, visto que a sua proteína de replicação causa integração em um único local do cromossomo. O pequeno tamanho do genoma limita a gama de proteínas que podem ser expressas a partir de vetores de AAV.

Como afirmado anteriormente, os poxvírus são os maiores vírus de DNA. São únicos entre os vírus de DNA, uma vez que suas replicação e montagem ocorrem no citoplasma. Para realizar a replicação no citoplasma, os poxvírus codificam fatores de transcrição, um ortólogo de RNA-polimerase II, enzimas para o *capping* do RNA, enzimas para a poliadenilação do DNA e enzimas para a síntese do DNA viral. O DNA dos poxvírus também possui uma estrutura peculiar. O DNA linear de fita dupla está ligado de modo covalente às extremidades, formando um genoma circular de fita dupla covalentemente fechado. A replicação dos genomas circulares é iniciada por cortes em repetições terminais invertidas do DNA linear. Durante a replicação do DNA, o genoma é clivado dentro da repetição terminal invertida, e as repetições invertidas autopreparam a síntese de fitas complementares pela DNA polimerase codificada pelo vírus. A exemplo dos herpes-vírus, os poxvírus codificam diversas enzimas que aumentam os níveis de precursores de trifosfato de desoxinucleotídeo e, assim, facilitam a síntese do DNA viral.

VÍRUS QUE UTILIZAM AMBOS OS GENOMAS DE RNA E DNA EM SEU CICLO DE VIDA Os retrovírus, inclusive o HIV, são vírus RNA que utilizam um DNA intermediário para replicar seu genoma. Por outro lado, o vírus da hepatite B (HBV) é um vírus DNA que utiliza um RNA intermediário para replicar seu genoma. Por conseguinte, eles não são vírus puros de RNA ou de DNA. Os retrovírus são vírus de RNA contendo dois genomas idênticos de fita de sentido direto e as enzimas de transcriptase reversa e integrase associadas. Os retrovírus diferem de todos os outros vírus pelo fato de que eles próprios se transcrevem de modo reverso, em cópias de DNA de fita dupla parcialmente duplicadas e, em seguida, integram-se rotineiramente ao genoma do hospedeiro como parte de suas estratégias de persistência e replicação. Os inibidores da transcriptase (p. ex., zidovudina) ou da integrase (p. ex., raltegravir) têm sido muito usados nos esquemas antivirais para infecção por HIV. A integração de remanescentes e, até mesmo, de cópias completas de DNA retroviral simples ao genoma humano levanta a possibilidade de retrovírus humanos simples capazes de replicação. Contudo, a replicação endógena de retrovírus em humanos não foi documentada nem associada a qualquer doença. Há também DNA retrovirais integrados e capazes de replicação em muitas espécies de animais, como os porcos. Esses retrovírus de suínos constituem uma preocupação potencial no xenotransplante, visto que a replicação retroviral poderia causar doença nos seres humanos.

A RNA-polimerase II e os fatores de transcrição celulares regulam a transcrição a partir do genoma de DNA do provírus integrado. Alguns retrovírus também codificam reguladores da transcrição e do processamento do RNA, como o Tax e o Rex no vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipos 1 e 2. O HIV-1 e o HIV-2 possuem genes Tat e Rev ortólogos, bem como as proteínas acessórias adicionais, Vpr, Vpu e Vif, as quais são importantes para a infecção eficiente e a evasão imune. As transcrições provirais completas são produzidas a partir de um promotor na repetição terminal viral e servem tanto como RNA genômicos, que são empacotados nos nucleocapsídeos, quanto como mRNAs diferentemente combinados, que codificam a proteína viral Gag, a proteína polimerase/integrase e a glicoproteína do envoltório. A proteína Gag inclui uma protease que sofre clivagem em vários componentes, incluindo uma proteína de matriz viral, que reveste o RNA viral. A RNA-polimerase/integrase viral, a proteína da matriz e o tRNA celular constituem componentes essenciais do nucleocapsídeo viral. Os inibidores da protease foram desenvolvidos como agentes efetivos contra infecções causadas por HIV (p. ex., saquinavir) ou pelo vírus da hepatite C (HCV) (p. ex., telaprevir).

A replicação do HBV é singular em vários aspectos. O genoma do HBV é um genoma DNA de fita dupla parcial que é reparado nas células infectadas em DNA circular totalmente de fita dupla pela polimerase do vírion. Os mRNA virais são transcritos pela RNA-polimerase II celular a partir do epissomo viral circular fechado e são traduzidos para produzir as proteínas do HBV, incluindo proteína do *core*, antígeno de superfície e polimerase. Além disso, ocorre empacotamento de um mRNA de genoma de comprimento total em partículas do *core* viral no citoplasma das células infectadas, como intermediário para a replicação do DNA viral. Esse RNA está associado à polimerase viral, a qual também possui atividade de transcriptase reversa, convertendo o genoma de RNA de comprimento total encapsidado em DNA de fita parcialmente dupla. Assim, os análogos de nucleotídeo capazes de inibir a transcriptase reversa (p. ex., tenofovir) são comumente usados para tratar infecção por HBV. Acredita-se que o HBV amadureça por brotamento por meio da membrana plasmática celular modificada pela inserção de uma proteína antigênica de superfície viral.

Montagem e saída dos vírus Na maioria dos vírus, a síntese de ácido nucleico e das proteínas estruturais é acompanhada da montagem dos complexos de proteínas e ácido nucleico. A montagem e saída dos vírus infecciosos maduros marcam o final da *fase de eclipse* da infecção, durante a qual os vírus infecciosos não podem ser isolados da célula infectada. Os ácidos nucleicos dos vírus de RNA e dos poxvírus são montados em nucleocapsídeos no citoplasma. Em todos os vírus de DNA, exceto nos poxvírus, a montagem do DNA viral ocorre em nucleocapsídeos no núcleo. Em geral, as proteínas do capsídeo dos vírus com nucleocapsídeos icosaédricos são capazes de automontagem em estruturas de capsídeos densamente acondicionadas e altamente ordenadas. Os herpes-vírus necessitam de uma proteína assemblina, a qual serve de base para a montagem dos capsídeos. Em seguida, o ácido nucleico viral enrola-se no capsídeo montado. Nos herpes-vírus, uma unidade completa do genoma do DNA viral é acondicionada no capsídeo, e uma nuclease associada ao capsídeo cliva o DNA viral em ambas as extremidades. No caso dos vírus com nucleocapsídeos helicoidais, o componente proteico parece ser montado ao redor do ácido nucleico, o que contribui para a organização do capsídeo.

Os vírus precisam sair da célula infectada sem se ligar novamente a seus receptores sobre a superfície externa da membrana plasmática. Os vírus podem adquirir envelopes a partir das membranas citoplasmáticas ou por brotamento através da membrana plasmática da célula. Glicoproteínas de membrana viral são sintetizadas em excesso para saturar os receptores celulares e facilitar a separação do vírus da célula infectada. Alguns vírus codificam proteínas de membrana com atividade enzimática para a destruição dos receptores. Por exemplo, o vírus da *influenza* codifica uma glicoproteína com atividade de neuraminidase. A neuraminidase destrói o ácido siálico sobre a membrana plasmática da célula infectada de forma que os vírus recentemente liberados não se fixem à célula que está morrendo. O oseltamivir e o zanamivir são inibidores da neuraminidase usados para tratamento ou profilaxia da infecção pelo vírus *influenza*. Os nucleocapsídeos do herpes-vírus adquirem um envoltório inicial por meio de montagem no núcleo e, em seguida, brotamento através da membrana nuclear para dentro do espaço do retículo endoplasmático. Em seguida, o herpes-vírus tem seu envoltório removido e é liberado pela célula por exocitose ou por reenvelopamento na membrana plasmática. Os vírus sem envelope dependem da morte e da dissolução da célula infectada para a sua liberação.

FIDELIDADE DA REPLICAÇÃO VIRAL

Uma progênie de centenas ou milhares de partículas virais pode ser produzida a partir de uma única célula infectada pelo vírus. Muitas partículas são montadas parcialmente e jamais amadurecem até virions. Muitos virions de aparência madura são imperfeitos, possuindo apenas genomas incompletos ou não funcionais. Apesar da ineficiência da montagem, uma célula infectada por vírus libera de 10 a 1.000 progênies infecciosas. Algumas dessas progênies contêm genomas que diferem daquele do vírus original que infectou a célula. Genomas virais “defeituosos” e menores são encontrados durante a replicação de muitos vírus de DNA e RNA. Virions com genomas defectivos podem ser produzidos em grande número pelo empacotamento de ácidos nucleicos sintetizados de modo incompleto. O empacotamento dos adenovírus é notoriamente ineficiente, e a proporção elevada entre partículas e vírus infecciosos pode limitar a quantidade de adenovírus recombinantes que pode ser administrada na terapia gênica, visto que a imunogenicidade das partículas defeituosas pode contribuir para os efeitos adversos.

A ocorrência de alterações nos genomas virais pode levar a vírus mutantes clinicamente importantes. Em geral, a replicação do ácido nucleico viral é mais sujeita a erros do que a replicação do ácido nucleico celular. As RNA-polimerases e as transcriptases reversas são significativamente mais propensas a erros do que as DNA polimerases. Mutações também podem ser introduzidas no genoma do HIV pela APOBEC3G, uma proteína celular que é empacotada no virion. A APOBEC3G desamina a citidina no RNA do virion em uridina. Quando a transcriptase reversa utiliza subsequentemente o RNA do virion alterado como modelo na célula infectada, uma mutação de guanosina para adenosina é introduzida no DNA pró-viral. As mutações que resultam em crescimento ou condicionamento virais menos eficientes também podem ser prejudiciais ao vírus. O Vif codificado pelo HIV bloqueia a atividade da APOBEC3G no virion, inibindo os efeitos debilitantes da hipermutação sobre a integridade genética. Entretanto, as mutações que resultam na evasão da resposta imune do hospedeiro ou em resistência aos agentes antivirais são preferencialmente selecionadas em pacientes, com consequente perpetuação da infecção. Os genomas virais também podem ser alterados por rearranjos ou redistribuição entre dois vírus relacionados em uma única célula infectada. Embora essa ocorrência seja incomum na maioria das circunstâncias de uma infecção natural, as alterações do genoma podem ser substanciais e alterar sobremaneira a virulência ou a epidemiologia. A redistribuição do gene da hemaglutinina da *influenza* A de aves ou mamíferos em um vírus da *influenza* humana pode resultar na emergência de novas cepas epidêmicas ou pandêmicas de *influenza* A.

GENES VIRAIS DESNECESSÁRIOS À REPLICAÇÃO VIRAL

Os vírus com frequência possuem genes que codificam proteínas não diretamente envolvidas na replicação ou no empacotamento do ácido nucleico viral, na montagem do virion ou na regulação da transcrição dos genes virais envolvidos naqueles processos. A maioria dessas proteínas pertence a cinco classes: (1) proteínas que, direta ou indiretamente, alteram o crescimento celular; (2) proteínas que inibem a síntese celular de RNA ou proteínas, de modo que o mRNA viral seja transcrito ou traduzido de maneira eficiente; (3) proteínas que promovem a sobrevida celular ou inibem a apoptose, de modo que progênie do vírus possa amadurecer e escapar da célula infectada; (4) proteínas que inibem a resposta de interferon do hospedeiro; e (5) proteínas que regulam negativamente as respostas imunes ou inflamatórias do hospedeiro, para que a infecção viral possa prosseguir em uma pessoa infectada por um tempo compatível com a sobrevida do vírus e sua eficiente transmissão a outro hospedeiro. Vírus mais complexos da família dos poxvírus ou herpes-vírus codificam diversas proteínas que servem a tais funções. Algumas dessas proteínas virais exibem motivos semelhantes aos das proteínas celulares, enquanto outras são bastante originais. A virologia tem se voltado a essas estratégias mais sofisticadas criadas pelo vírus para permitir o estabelecimento de infecções de longo prazo em seres humanos e outros animais. Com frequência, essas estratégias proporcionam *insights* originais sobre o controle do crescimento celular, sobrevida celular, síntese das macromoléculas, processamento proteolítico, supressão imune ou inflamatória, resistência imune, mimetismo das citocinas ou bloqueio das citocinas.

Os *microRNAs* (miRNAs) são pequenos RNA não codificadores capazes de regular a expressão do gene no nível pós-transcricional alvejando — e geralmente silenciando — mRNAs. Os miRNAs foram descobertos primeiro em plantas e em vírus de plantas, nos quais alteram a expressão das defensinas celulares. Os herpes-vírus são particularmente ricos em miRNA; por exemplo, foram identificados pelo menos 23 miRNA no EBV e 11 no citomegalovírus (CMV). Foram também descritos miRNA em adenovírus e poliomavírus. Dados crescentes indicam que os vírus de animais codificam miRNA para alterar o crescimento e a sobrevida das células do hospedeiro e as respostas imunes tanto inatas quanto adquiridas.

VARIEDADE DOS HOSPEDEIROS

O conceito de variedade dos hospedeiros foi originalmente concebido com base nos tipos celulares nos quais um vírus se replica em cultura tecidual. Para a maioria, a variedade de hospedeiros é limitada pelas proteínas específicas da superfície celular necessárias à adsorção ou penetração do vírus – isto é, os tipos celulares que expressam receptores ou correceptores para um determinado vírus. Outro fator comum de limitação para a variedade dos hospedeiros é o grau de atividade transcricional dos promotores virais em diferentes tipos celulares. A maioria dos vírus de DNA depende não só da RNA-polimerase II da célula e dos componentes basais do complexo de transcrição celular, como também dos componentes ativados e fatores acessórios da transcrição, os quais diferem entre os tecidos diferenciados, entre as células em diferentes fases do ciclo celular e entre as células em repouso ou em ciclo ativo.

A importância dos fatores relacionados com a variedade dos hospedeiros é ilustrada pelos efeitos de determinantes específicos do hospedeiro, que limitam a replicação do vírus *influenza* com hemaglutininas aviárias ou suínas em seres humanos. Essas proteínas virais adaptaram-se para ligar-se aos ácidos siálicos aviários ou suínos, e a disseminação do vírus da *influenza* aviária ou suína em populações humanas é limitada por sua capacidade de infectar as células humanas.

EFEITOS CITOPÁTICOS VIRAIS E INIBIDORES DA APOPTOSE

A replicação de quase todos os vírus possui efeitos adversos sobre a célula infectada, inibindo a síntese celular de DNA, RNA ou proteínas por meio de uma competição eficiente pelos substratos e processos enzimáticos essenciais. Esses efeitos inibitórios gerais permitem aos vírus limitar de modo inespecífico os componentes da resistência inata do hospedeiro, como a produção de interferon (IFN). Os vírus podem inibir especificamente a síntese de proteínas do hospedeiro por meio do ataque de um componente do complexo de iniciação da tradução – muitas vezes, um componente não essencial à tradução eficiente dos RNA virais. Por exemplo, a protease 2A do poliovírus cliva um componente celular do complexo que normalmente facilita a tradução do mRNA celular pela interação com sua estrutura cap. O RNA do poliovírus é traduzido de maneira eficiente sem uma capa, já que possui uma sequência interna de entrada ribossômica. O vírus da *influenza* inibe o processamento do mRNA removendo as estruturas cap dos RNA celulares nascentes e utilizando-as como precursores na síntese do mRNA viral. O HSV tem uma proteína de tegumento do virion que inibe a tradução do mRNA celular.

A apoptose é a consequência esperada da inibição, induzida pelo vírus, da síntese das macromoléculas celulares e da replicação do ácido nucleico viral. Embora a indução da apoptose possa ser importante para a liberação de alguns vírus (particularmente vírus sem envoltório), muitos vírus adquiriram genes ou partes de genes que os tornam capazes de impedir a morte da célula infectada. Esse adiamento aumenta a produção por meio da replicação viral. Os adenovírus e os herpes-vírus codificam análogos da proteína celular Bc12, os quais bloqueiam a intensificação mitocondrial dos estímulos pró-apoptóticos. Os poxvírus e alguns herpes-vírus também codificam inibidores da caspase. Muitos vírus, incluindo os HPV e os adenovírus, codificam proteínas que inibem a p53 ou seus efeitos pró-apoptóticos distais.

INFECÇÃO VIRAL *IN VIVO*

TRANSMISSÃO

O capsídeo e o envoltório de um vírus protegem o genoma e possibilitam a transmissão eficiente do vírus de uma célula a outra, bem como a novos hospedeiros prospectivos. As infecções virais mais comuns disseminam-se por contato direto, pela ingestão de água ou alimentos contaminados, ou por inalação de partículas aerossolizadas. Em todas essas situações, a infecção começa em uma superfície epitelial ou mucosa e propaga-se ao longo da mucosa e para os tecidos mais profundos. A infecção pode disseminar-se para células capazes de entrar nos vasos sanguíneos e linfáticos ou circuitos neurais. HBV, HCV, HTLV e HIV dependem da transmissão por inoculação parenteral. Alguns vírus são transmitidos apenas entre seres humanos. A dependência da transmissão inter-humana para que haja infecção pelo vírus da varíola e pelo poliovírus possibilita eliminar esses vírus da circulação humana pela vacinação em massa. Os herpes-vírus também sobrevivem por meio de sua transmissão entre seres humanos, porém sua eliminação é muito mais difícil, visto que eles estabelecem uma infecção latente persistente em seres humanos e sofrem reativação contínua, infectando gerações novas e virgens.

Os animais também são importantes reservatórios e vetores para a transmissão de vírus que causam doença humana. Os insetos vetores podem mediar a transferência parenteral dos vírus que alcançam títulos elevados em hospedeiros animais ou humanos. Os arbovírus são transmitidos por via parenteral de espécies de mamíferos para os seres humanos por meio de mosquitos vetores. O herpes B, a varíola símia, a raiva e as febres hemorrágicas virais são outros exemplos de infecções zoonóticas causadas por contato direto com animais, tecidos animais ou artrópodes vetores.

INFECÇÃO PRIMÁRIA

As infecções virais iniciais geralmente duram vários dias ou semanas. Durante esse período, a concentração do vírus nos locais de infecção aumenta e, em seguida, diminui, habitualmente para níveis indetectáveis. A elevação e a queda da replicação viral em determinado local dependem das respostas imunes inatas locais e do acesso dos anticorpos sistêmicos e dos efetores imunes celulares ao vírus. As infecções primárias por enterovírus, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, rotavírus, vírus da *influenza*, AAV, adenovírus, HSV e VZV são eliminadas de quase todos os locais dentro de 3 a 4 semanas. Alguns vírus são especialmente competentes em alterar ou escapar das respostas imunes inatas e adquiridas. A infecção primária por AAV, EBV ou CMV pode durar vários meses. As infecções primárias pelo HBV, HCV, vírus da hepatite D (HDV), HIV, HPV e vírus do molusco contagioso (MCV) prolongam-se além de várias semanas. Para alguns desses vírus (p. ex., HPV, HBV, HCV, HDV e MCV), as manifestações da infecção primária são quase indistinguíveis da fase persistente.

Em geral, as manifestações da doença surgem em consequência da replicação viral, de lesão ou morte das células infectadas e das respostas inflamatórias e imunes inatas. A gravidade da doença não necessariamente se correlaciona com o nível de replicação viral isoladamente. Por exemplo, as manifestações clínicas da infecção primária intensa por poliovírus, enterovírus, vírus da raiva, vírus do sarampo, vírus da caxumba ou HSV nas superfícies mucosas podem ser inaparentes ou relativamente discretas, enquanto a replicação limitada nas células neurais podem ter consequências dramáticas. De modo semelhante, as infecções pelo vírus da rubéola ou pelo CMV *in utero* ou as infecções neonatais pelo HSV podem ter efeitos muito mais devastadores do que as infecções nos adultos.

As infecções primárias são eliminadas por respostas imunes inatas inespecíficas e adaptativas específicas. Depois disso, um hospedeiro imunocompetente normalmente torna-se imune às manifestações de doença por reinfecção pelo mesmo vírus. Com frequência, a imunidade não impede a colonização transitória das superfícies por ocasião de reexposição, nem a colonização persistente ou, até mesmo, a infecção mais profunda limitada.

INFECÇÕES PERSISTENTES E LATENTES

Relativamente poucos vírus causam infecções persistentes ou latentes. O HBV, o HCV, o vírus da raiva, o vírus do sarampo, o HIV, o HTLV, o HPV, os HHV e o MCV são exceções notáveis. Os mecanismos da infecção persistente variam. A RNA-polimerase do HCV e a transcriptase reversa do HIV estão propensas a erros e produzem genomas variantes. A variação do genoma pode ser suficiente para permitir evasão das respostas imunes do hospedeiro, possibilitando, assim, a infecção persistente. O HIV também é um imunossupressor direto, causando depleção dos linfócitos T CD4+ e comprometendo a resposta imune das células T citotóxicas CD8+. Além disso, o HIV codifica a proteína Nef, que inframodula a expressão do MHC da classe I, tornando as células infectadas pelo HIV parcialmente resistentes à lise imune pelas células CD8+.

Os vírus de DNA apresentam baixas taxas de mutação. Sua persistência nas populações humanas depende de sua capacidade de estabelecer infecção latente em algumas células, sofrer reativação a partir do estado de latência para, então, replicar-se nas superfícies epiteliais. Define-se *latência* como o estado de infecção em que o vírus não está se replicando, não há expressão dos genes virais associados à infecção lítica, e não há produção de vírus infecciosos. O genoma viral completo está presente e pode ser replicado pela DNA polimerase celular, juntamente com a replicação do genoma da célula. Os HPV estabelecem infecção latente nas células epiteliais basais. A célula basal infectada de modo latente replica-se, juntamente com o epissomo do HPV, utilizando a DNA polimerase celular. Algumas das células da progênie fornecem novas células basais infectadas de modo latente, enquanto outras sofrem diferenciação escamosa. As células infectadas que se diferenciam em células escamosas tornam-se permissivas à infecção viral lítica. Os herpes-vírus estabelecem infecção latente nas células neurais que não se replicam (HSV e VZV) ou em células de linhagens hematopoiéticas que se replicam (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 e herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi [KSHV, também conhecido como HHV-8]). Em seu estágio latente, os genomas do HPV e dos herpes-vírus estão, em grande parte, inacessíveis à resposta imune normal. As infecções reativadas por HPV e por herpes-vírus escapam das respostas imunes imediatas e efetivas em hospedeiros altamente imunes por meio da inibição das respostas imunes inatas e inflamatórias do hospedeiro. Além disso, o HPV, o HSV e o VZV estão, de certo modo, protegidos, uma vez que se replicam nas camadas média e superior do epitélio escamoso – ou seja, locais que não são rotineiramente visitados por células que medeiam ou amplificam as respostas imunes e inflamatórias. O HSV e o CMV também são conhecidos por sua capacidade de codificar proteínas que infrarregulam a expressão do MHC da classe I e a apresentação de peptídeos antigênicos, de modo que as células infectadas são capazes de escapar ao reconhecimento e aos efeitos citotóxicos dos linfócitos T CD8+.

Assim como outros poxvírus, o MCV não é capaz de estabelecer infecção latente. Esse vírus provoca infecção persistente em lesões hipertróficas da pele, as quais permanecem por meses ou anos. O MCV codifica um homólogo da quimiocina, que provavelmente bloqueia as respostas inflamatórias, um análogo do MHC da classe I, que bloqueia o ataque de linfócitos T citotóxicos, e inibidores da morte celular, que prolongam a viabilidade da célula infectada.

INFECÇÕES VIRAIS PERSISTENTES E CÂNCER

Estima-se que as infecções virais persistentes sejam a origem de até 20% das neoplasias malignas humanas. O câncer constitui um efeito acidental e altamente raro ou de longo prazo da infecção por vírus humanos oncogênicos. Na maioria dos “vírus oncogênicos”, a infecção constitui uma etapa precoce fundamental e, em última análise, determinante na carcinogênese. A infecção latente pelo HPV pode bloquear a morte celular e causar a proliferação de células do colo uterino. Uma célula infectada por vírus com genoma do HPV integrado que sobre-expressa E6 e E7 sofre alterações genéticas celulares subsequentes, as quais intensificam o crescimento celular maligno autônomo.

Acredita-se que a maioria dos casos de carcinoma hepatocelular seja causada por respostas inflamatórias, imunes e regenerativas crônicas à infecção pelo HBV ou HCV. Dados epidemiológicos relacionam fortemente as infecções por HBV e HCV com o carcinoma hepatocelular. Essas infecções desencadeiam ciclos repetidos de lesão hepática induzida pelo vírus, seguida de reparo e regeneração do tecido. Ao longo de décadas, a infecção viral crônica, a regeneração tecidual repetitiva e as alterações cromossômicas adquiridas podem resultar na formação de nódulos proliferativos. Mutações cromossômicas adicionais podem levar à degeneração das células de um nódulo proliferativo em carcinoma hepatocelular. Em casos raros, o DNA do HBV integra-se ao DNA celular, promovendo a sobre-expressão de um gene celular que também pode contribuir para a oncogênese.

Na maioria dos casos, o carcinoma do colo uterino é causado por infecção persistente pelo HPV dos tipos 16 ou 18 de “alto risco”. Ao contrário das infecções por

HBV e HCV, os quais estimulam o crescimento celular em consequência da morte da célula induzida pelo vírus, as proteínas E6 e E7 do HPV dos tipos 16 ou 18 destroem a p53 e a pRB, respectivamente. A eliminação dessas proteínas celulares, fundamentais na sua função supressora tumoral, aumenta o crescimento e a sobrevida dessas células e a instabilidade do genoma. Entretanto, a exemplo das infecções por HBV e HCV, a infecção pelo HPV por si só não é suficiente para determinar a carcinogênese. O carcinoma do colo uterino está inevitavelmente associado à infecção persistente por HPV e à integração do genoma do HPV no DNA cromossômico. As integrações que resultam na sobre-expressão das proteínas E6 e E7 do HPV dos tipos 16 ou 18 causam alterações mais profundas no crescimento e na sobrevida celulares e permitem a ocorrência de alterações cromossômicas subsequentes que resultam em carcinoma de colo uterino.

O EBV é o vírus oncogênico menos comum na medida em que a infecção de células B normais resulta em latência com expressão de proteínas virais que podem causar crescimento infindável de linfócitos B. Em quase todos os seres humanos, as reações imunes fortes por células T CD4+ e CD8+ às proteínas nucleares antigênicas da infecção latente por EBV impedem a linfoproliferação descontrolada de células B. Contudo, em seres humanos gravemente imunocomprometidos por medicamentos usados em transplante, infecção por HIV ou deficiência imune genética, é possível o surgimento de câncer de células B induzido por EBV.

A infecção por EBV também participa do desenvolvimento em longo prazo de neoplasias malignas de linfócitos B e de células epiteliais. A infecção persistente por EBV com expressão de uma proteína de membrana integral associada à latência do EBV (LMP1) em células epiteliais infectadas de modo latente parece ser uma etapa inicial fundamental na evolução do carcinoma anaplásico da nasofaringe, uma neoplasia maligna comum em populações do sul da China e norte da África. Instabilidade genômica e anormalidades cromossômicas também contribuem para o desenvolvimento do carcinoma nasofaríngeo associado ao EBV. O EBV é uma causa importante de linfoma de Hodgkin. A expressão de níveis altos de LMP1 ou LMP2 nas células de Reed-Sternberg também é um achado característico em até 50% dos casos de linfoma Hodgkin. A atividade do fator nuclear κB (NFκB), induzida pela LMP1, pode prolongar a sobrevivência de células B defeituosas que normalmente seriam eliminadas por apoptose, permitindo, assim, outras alterações genéticas que dão origem às células malignas de Reed-Sternberg.

As proteínas HTLV-1 Tax e Rex são essenciais para dar início à leucemia/linfoma de células T do adulto que ocorre muito tempo após a infecção primária por HTLV-1. A ativação do NFκB induzida por Tax talvez contribua para a produção de citocina, sobrevida das células infectadas e, em última instância, crescimento das células malignas.

Dados moleculares confirmam a presença do DNA do KSHV em todos os tumores de Kaposi, como os associados à infecção pelo HIV, aos transplantes e à transmissão familiar. A infecção pelo KSHV também está implicada na etiologia dos linfomas dos derrames pleurais e na doença de Castleman multicêntrica, mais comuns entre pessoas infectadas pelo HIV. O KSHV também possui uma ciclina codificada por vírus, um fator regulador da IFN e um antígeno nuclear associado à latência, os quais estão implicados no aumento da proliferação e na sobrevida celulares.

Entre as evidências que sustentam um papel etiológico para a infecção viral em todas essas neoplasias malignas estão (1) dados epidemiológicos, (2) presença do DNA viral em todas as células tumorais, (3) capacidade viral de transformar células humanas em cultura, (4) resultados de ensaios em culturas celulares *in vitro*, os quais revelam efeitos transformadores de genes virais específicos sobre o crescimento ou a sobrevida celular, (5) dados patológicos que indicam a expressão de genes virais transformadores em células pré-malignas ou malignas *in vivo*, (6) demonstração, em modelos animais, de que esses genes virais podem causar crescimento de células malignas, e (7) capacidade de vacinas virais específicas de reduzir a incidência de neoplasias malignas associada a vírus.

As doenças malignas associadas a vírus representam uma oportunidade para expandir nosso conhecimento sobre os mecanismos biológicos importantes para o desenvolvimento do câncer. Oferecem também uma oportunidade única para o desenvolvimento de diagnósticos, vacinas e tratamentos passíveis de prevenir ou de tratar especificamente cânceres associados a infecções virais. A imunização disseminada contra a hepatite B resultou em diminuição da prevalência de hepatite associada ao HBV e provavelmente irá prevenir a maioria dos cânceres hepáticos relacionados com o HBV. A vacina contra o HPV pode reduzir as taxas de colonização por cepas de HPV de alto risco e, assim, diminuir o risco de câncer do colo uterino. O uso bem-sucedido de populações de células T específicas para o EBV expandidas *in vitro* para tratar ou prevenir a doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao EBV demonstra o potencial da imunoprevenção ou da imunoterapia contra os cânceres associados a vírus.

RESISTÊNCIA ÀS INFECÇÕES VIRAIS

A resistência às infecções virais é inicialmente conferida por fatores que não são específicos dos vírus. A proteção física é fornecida pelas camadas córneas da pele e pelas secreções mucosas que continuamente lavam a superfície das mucosas. Uma vez infectada a primeira célula, as IFN são induzidas e conferem resistência à replicação viral. A infecção viral também pode desencadear a liberação de outras citocinas pelas células infectadas. Essas citocinas podem ser quimiotáticas para células inflamatórias e imunes. Os epítopos das proteínas virais, expressos na superfície celular no contexto das proteínas do MHC das classes I e II podem estimular a expansão das populações de células T com receptores capazes de reconhecer os peptídeos codificados pelo vírus apresentados na superfície celular por proteínas do MHC classe I. As citocinas e os antígenos liberados após a morte celular induzida pelo vírus atraem ainda mais as células inflamatórias, as células dendríticas, os granulócitos, as células destruidoras naturais (*natural killer*, NK) e linfócitos B aos locais da infecção e aos linfonodos de drenagem. As IFN e as células NK são particularmente importantes para conter a infecção viral nos primeiros dias. Os granulócitos e os macrófagos também são importantes na fagocitose e degradação dos vírus, em particular após a resposta inicial dos anticorpos.

Em torno de 7 a 10 dias de infecção, surgem as respostas específicas contra o vírus de anticorpos, resposta específica contra o vírus de linfócitos T auxiliares CD4+ restritos ao antígeno leucocitário humano (HLA) da classe II e de linfócitos T citotóxicos CD8+ restritos ao HLA da classe I também específicos contra o vírus. Essas respostas, cuja intensidade normalmente aumenta durante as segunda e terceira semanas de infecção, são importantes para uma rápida recuperação. Além disso, entre a segunda e a terceira semanas, o tipo de anticorpos normalmente passa de imunoglobulina (Ig) M para IgG; em seguida, é possível detectar anticorpos IgG ou IgA nas superfícies das mucosas infectadas. Os anticorpos podem neutralizar diretamente o vírus, ligando-se à sua superfície e impedindo a sua fixação ou penetração na célula. O complemento é capaz de intensificar significativamente a neutralização do vírus mediada pelos anticorpos. Os anticorpos e o complemento também podem produzir a lise das células infectadas pelo vírus que expressem proteínas de membrana virais na superfície celular. As células infectadas por um vírus envelopado em replicação geralmente expressam as glicoproteínas do envoltório viral na membrana plasmática celular. Os anticorpos específicos podem ligar-se às glicoproteínas, fixar o complemento e induzir a lise da célula infectada.

As respostas dos anticorpos e dos linfócitos T CD4+/CD8+ à infecção viral podem persistir em níveis elevados por vários meses após a infecção primária, mas geralmente diminuem com o tempo. A persistência de níveis baixos de linfócitos B produtores de anticorpos e de linfócitos CD4+ ou CD8+ T como células de memória proporciona uma resposta rápida a uma segunda infecção ou uma barreira inicial à reinfecção pelo mesmo vírus. A reativação da imunidade das células T pode demorar mais que as respostas humorais secundárias, em particular caso muitos anos tenham passado entre a primoinfecção e a reexposição. Entretanto, infecções persistentes ou reativações frequentes de infecção latente podem resultar em níveis altos mantidos de resposta de células T. EBV e CMV caracteristicamente induzem níveis altos de resposta por células T CD4+ e CD8+ mantidos por décadas após a infecção primária.

Alguns vírus possuem genes que alteram as defesas inatas e adquiridas do hospedeiro. Os adenovírus codificam pequenos RNA, os quais inibem a inativação da síntese proteica da célula infectada induzida por IFN e mediada pela proteína-quinase R (PKR). A E1A do adenovírus também pode inibir diretamente as alterações mediadas pela IFN na transcrição dos genes celulares. Além disso, as proteínas E3 do adenovírus impedem a citólise induzida pelo fator de necrose tumoral (TNF) e bloqueiam a síntese de antígeno leucocitário humano (HLA) da classe I pela célula infectada. ICP47 do HSV e US11 do CMV também bloqueiam a apresentação de antígeno da classe I. O EBV codifica um homólogo da interleucina (IL) 10 que inibe as respostas de células NK e T. O vírus da vaccínia codifica um receptor solúvel da IFN-α e as proteínas ligantes de IFN-γ, IL-1, IL-18 e TNF, as quais inibem as respostas imunes inata e adaptativa do hospedeiro. O vírus da vaccínia também codifica um inibidor da caspase que inibe a capacidade das células T citotóxicas CD8+ de destruir as células infectadas pelo vírus. Alguns poxvírus e herpes-vírus codificam proteínas de ligação das quimiocinas, inibindo as respostas inflamatórias celulares. A adoção dessas estratégias pelos vírus ressalta a importância dos correspondentes fatores de resistência do hospedeiro na contenção da infecção viral e a importância da redundância na resistência do hospedeiro.

As respostas inflamatórias e imunes do hospedeiro à infecção viral não são produzidas sem um preço. Essas respostas contribuem para os sintomas, os sinais e as outras manifestações fisiopatológicas da infecção viral. A inflamação nos locais de infecção viral pode subverter uma resposta imune efetiva e induzir morte e disfunção teciduais. Além disso, as respostas imunes contra a infecção viral podem, teoricamente, resultar em ataque imune contra epítopos de reação cruzada nas células normais, com consequente autoimunidade.

INTERFERONS

Todas as células humanas podem sintetizar IFN-α ou IFN-β em resposta à infecção viral. Essas respostas das IFN geralmente são induzidas pela presença de RNA viral de fita dupla, o qual pode ser produzido por vírus de RNA e de DNA, e detectados por proteínas de ligação ao RNA de fita dupla (p. ex., PKR e RIG-I) no citoplasma da célula. A IFN-γ não está estreitamente relacionada à IFN-α ou IFN-β e é produzida principalmente pelas células NK e por linfócitos T imunes que respondem à IL-12. A IFN-α e IFN-β ligam-se ao receptor de IFN-α, enquanto a IFN-γ liga-se a um receptor diferente, porém relacionado. Ambos os receptores emitem seus sinais por meio de JAK quinases associadas ao receptor e outras proteínas citoplasmáticas, incluindo as proteínas “STAT”, que são tirosina-fosforiladas pelas JAK quinases, transferidas para o núcleo onde ativam promotores para genes celulares específicos. Três tipos de efeitos antivirais são induzidos pela IFN no nível da transcrição. O primeiro efeito é atribuível à indução de 2’-5’ oligo(A) sintetases, que necessitam de RNA de fita dupla para sua ativação. A sintetase ativada polimeriza a oligo(A) e, assim, ativa a RNAse L, a qual, por sua vez, degrada o RNA de fita simples. O segundo efeito resulta da indução da PKR, uma serina e treonina quinase que também é ativada pelo RNA de fita dupla. A PKR fosforila e regula negativamente o fator iniciador da tradução, eIF2α, interrompendo a síntese de proteína na célula infectada. Um terceiro efeito é iniciado por meio da indução das proteínas Mx, uma família de guanosina trifosfatase (GTPases) que é particularmente importante na inibição da replicação do vírus da *influenza* e do vírus da estomatite vesiculosa. Tais efeitos das IFN são, em sua maior parte, dirigidos contra a célula infectada, causando disfunção viral e celular e limitando, portanto, a replicação viral.

VIROLOGIA DIAGNÓSTICA

Emprega-se uma grande variedade de métodos para diagnosticar as infecções virais. A sorologia e o isolamento dos vírus em cultura de tecidos continuam sendo padrões importantes. As amostras de soro das fases aguda e convalescente com títulos crescentes de anticorpos contra antígenos virais específicos e a mudança dos anticorpos IgM para IgG são geralmente aceitas como diagnósticas de infecção viral aguda. O diagnóstico sorológico baseia-se em elevação acima de quatro vezes na concentração de anticorpos IgG quando as amostras de soro das fases aguda e convalescente são comparadas.

Os ensaios de imunofluorescência, hemadsorção e hemaglutinação para detectar anticorpos antivirais são trabalhosos e foram substituídos por ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISA), os quais em geral utilizam as proteínas virais específicas que mais frequentemente são alvos da resposta dos anticorpos. As proteínas são purificadas a partir de células infectadas pelo vírus ou produzidas pela tecnologia do DNA recombinante, e são fixadas a uma fase sólida, onde podem ser incubadas com soro, lavadas para eliminar os anticorpos inespecíficos e deixadas para reagir com um reagente ligado à enzima para detectar os anticorpos IgG ou IgM humanos aderidos especificamente ao antígeno viral. Em seguida, pode-se quantificar a quantidade de anticorpos pela intensidade de cor da reação mediada pela enzima ligada. Os ensaios ELISA podem ser sensíveis e automatizados. Os *Western blots* são capazes de confirmar simultaneamente a presença de anticorpos contra múltiplas proteínas virais específicas. As proteínas são separadas por seu tamanho e transferidas para uma membrana inerte, na qual são incubadas com anticorpos séricos. Os *Western* *blots* possuem controle de especificidade interno, visto que o nível de reatividade contra as proteínas virais pode ser comparado com o das proteínas celulares na mesma amostra. Os *Western blots* exigem avaliação individual e são inerentemente difíceis de quantificar ou de automatizar.

O isolamento do vírus em cultura de tecidos depende da infecção e replicação em células suscetíveis. O crescimento do vírus em culturas de células pode ser frequentemente identificado por efeitos sobre a morfologia celular à microscopia óptica. Por exemplo, o HSV produz um efeito citopático típico nas células renais de coelho dentro de três dias. Outros efeitos citopáticos virais podem não ser tão evidentes para o diagnóstico. A identificação geralmente requer confirmação por marcação com anticorpos monoclonais específicos contra o vírus. A eficiência e a rapidez da identificação do vírus podem ser aprimoradas pela combinação de cultura em curto prazo com detecção imunológica. Em ensaios com "frascos selados" de células de cultura tecidual que crescem sobre uma lamínula, a infecção viral pode ser detectada pela marcação com um anticorpo monoclonal dirigido contra uma proteína viral específica expressa precocemente na replicação viral. Assim, as células infectadas por vírus podem ser detectadas em questão de horas ou dias após a inoculação, enquanto vários ciclos de infecção seriam necessários para produzir efeitos citopáticos visíveis.

O isolamento do vírus em cultura tecidual também depende da coleta de amostras de locais apropriados e de seu transporte rápido, em meio adequado, para o laboratório de virologia **(Cap. 150e)**. O transporte rápido preserva a viabilidade viral e limita o crescimento bacteriano e fúngico excessivo. Os vírus dotados de envelope são geralmente muito mais sensíveis ao congelamento e descongelamento que os vírus sem envoltório. O local mais apropriado para cultura depende da patogênese do vírus em questão. Os aspirados nasofaríngeos, traqueais ou endobrônquicos são os mais apropriados para a identificação dos vírus respiratórios. Em geral, as culturas de escarro são menos apropriadas, visto que a contaminação bacteriana e a viscosidade ameaçam a viabilidade das células nas culturas de tecido. Os aspirados do líquido das vesículas são úteis para o isolamento de HSV e VZV. Os aspirados nasofaríngeos e as amostras de fezes podem ser úteis quando o paciente apresenta febre e exantema, havendo suspeita de infecção por enterovírus. Os adenovírus podem ser cultivados a partir da urina de pacientes com cistite hemorrágica. O CMV pode ser isolado, com frequência, a partir de culturas de urina ou da camada leuco-plaquetária. O material de biópsia pode ser cultivado de modo eficaz quando os vírus infectam órgãos importantes, como na encefalite por HSV ou na pneumonia por adenovírus.

O isolamento de um vírus não necessariamente estabelece a etiologia da doença. Muitos vírus colonizam, de modo persistente ou intermitente, as superfícies das mucosas humanas. A saliva pode ser positiva para os herpes-vírus, e amostras normais de urina podem ser positivas para o CMV. O isolamento a partir de amostras de sangue, líquido cerebrospinal (LCS) ou tecido costuma ser mais diagnóstico de infecções virais significativas.

Outro método que visa a aumentar a velocidade do diagnóstico viral é a pesquisa direta de antígeno ou de efeitos citopáticos. As células infectadas do paciente pelo vírus podem ser detectadas por coloração com anticorpos monoclonais específicos contra o vírus. Por exemplo, células epiteliais obtidas por aspiração nasofaríngea podem ser coradas com uma variedade de anticorpos monoclonais específicos para identificar o vírus respiratório infectante específico. Ensaios com antígenos e sorológicos podem ser multiplexados para detectar múltiplos componentes simultaneamente por meio da união de reagentes a microsferas (*beads*) codificadas por cores para cada componente, com detecção por citometria de fluxo.

As técnicas de amplificação do ácido nucleico trazem rapidez, sensibilidade e especificidade à virologia diagnóstica. A capacidade de amplificar diretamente quantidades diminutas de ácidos nucleicos virais nas amostras significa que a detecção não depende mais de vírus viáveis e de sua replicação. Por exemplo, a amplificação e a detecção de ácidos nucleicos do HSV no LCS de pacientes com encefalite herpética é uma técnica de detecção mais sensível que a cultura do vírus a partir do LCS. Contudo, a extrema sensibilidade desses testes pode ser um problema, uma vez que a infecção subclínica ou a contaminação podem suscitar resultados falso-positivos. A detecção de ácidos nucleicos virais não necessariamente indica doença induzida pelo vírus.

A quantificação do RNA ou DNA viral no sangue periférico é um método importante de determinar se um paciente tem risco aumentado de doença induzida por vírus e de avaliar as respostas clínicas à quimioterapia antiviral. As tecnologias de ácido nucleico para a quantificação do RNA são rotineiramente usadas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) para avaliar as respostas aos agentes antivirais e para detectar a resistência viral ou a não adesão do paciente à terapia. As medidas da carga viral também são úteis na avaliação do tratamento de pacientes com infecções por HBV e HCV. O teste do ácido nucleico ou a coloração direta com anticorpos monoclonais anti-CMV para quantificar as células infectadas pelo vírus no sangue periférico (antigenemia de CMV) são úteis para identificar os pacientes imunossuprimidos que podem correr risco de doença induzida por CMV.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS INFECÇÕES VIRAIS

Múltiplas etapas do ciclo vital dos vírus podem ser alvos efetivos para fármacos antivirais **(Caps. 215e e 216)**. Os inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa impedem a síntese do provírus do HIV, enquanto os inibidores da protease bloqueiam a maturação da poliproteína de HIV e HCV após a infecção da célula. A enfuvirtida é um pequeno peptídeo, derivado da gp41 do HIV, que atua antes da infecção celular, impedindo uma mudança de conformação necessária para a fusão inicial do vírus com a membrana celular. O raltegravir é um inibidor da integrase, aprovado para uso com outros fármacos anti-HIV. A amantadina e a rimantadina inibem a proteína M2 do vírus da *influenza*, impedindo a liberação do RNA viral na fase inicial da infecção, enquanto o zanamivir e o oseltamivir inibem a neuraminidase da *influenza*, a qual é necessária para a liberação eficiente dos virions maduros das células infectadas.

Os genomas virais podem desenvolver resistência aos fármacos por meio de mutação e seleção, recombinação com um vírus resistente a fármacos ou (no caso do vírus da *influenza* de outros genomas virais de RNA segmentado) por meio de rearranjo. A emergência de cepas resistentes a fármacos pode limitar a eficácia da terapia antiviral. A exemplo da terapia antibacteriana, o uso excessivo e inapropriado da terapia antiviral pode fazer emergir cepas resistentes a fármacos. A genotipagem do HIV é um método rápido para a identificação de vírus resistentes a fármacos. A resistência aos inibidores da transcriptase reversa ou da protease tem sido associada a mutações específicas nos genes da transcriptase reversa ou da protease. A identificação dessas mutações por amplificação pela reação em cadeia da polimerase e determinação da sequência do ácido nucleico pode ser clinicamente útil para determinar quais os agentes antivirais que ainda podem ser efetivos. Os herpes-vírus também podem desenvolver resistência aos fármacos, porém esse é um problema clínico menos comum.

IMUNIZAÇÃO PARA A PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES VIRAIS

As vacinas virais encontram-se entre as conquistas mais notáveis da ciência médica. O flagelo da varíola foi erradicado, exceto pela ameaça de arma de guerra biológica ou bioterrorismo **(Cap. 261e)**. A erradicação do poliovírus pode acontecer em breve. O sarampo pode ser contido ou eliminado. A mortalidade excessiva decorrente de epidemias do vírus da *influenza* pode ser prevenida, e a ameaça de uma pandemia de *influenza* pode ser reduzida pelo uso de vacinas com vírus mortos ou atenuados atualmente disponíveis. No mundo desenvolvido, caxumba, rubéola e varicela são controladas por vacinação infantil. A reimunização de adultos pode ser usada para controlar o herpes-zóster. Novas vacinas para rotavírus podem ter um grande impacto sobre esta que é a principal causa de gastrenterite e uma causa importante de morte infantil em todo o mundo. A vacinação anti-HBV disseminada reduziu acentuadamente a frequência da hepatite aguda e crônica, e espera-se que venha a reduzir drasticamente a incidência do carcinoma hepatocelular. A vacina contra o HPV foi a primeira vacina especificamente aprovada para prevenção do câncer induzido por vírus. O uso de proteínas purificadas, de vacinas de vírus vivos obtidos por engenharia genética e de estratégias baseadas no DNA recombinante possibilitará a imunização contra infecções graves por outros vírus. O desenvolvimento de vacinas efetivas contra o HIV e o HCV é complicado pela elevada taxa de mutação da RNA polimerase e transcriptase reversa dos vírus, pela divergência populacional e individual dos genomas do HIV ou do HCV e repetida exposição de alto nível em algumas populações. A preocupação quanto ao emprego do vírus da varíola e de outros vírus como armas requer a manutenção da imunidade contra agentes que não são encontrados naturalmente.

VÍRUS COMO NOVOS INSTRUMENTOS OU AGENTES TERAPÊUTICOS

Os vírus estão sendo utilizados experimentalmente para a criação de agentes bioterapêuticos ou de novas vacinas. Genes estranhos podem ser inseridos em ácidos nucleicos virais, e os vírus vetores recombinantes podem ser usados para infectar o paciente ou as células do paciente *ex vivo*. A integração de retrovírus no genoma celular foi utilizada para a reposição funcional do gene anormal em células T de pacientes com imunodeficiência combinada severa, restaurando, desse modo, a função imune. Adenovírus, AAV e retrovírus recombinantes estão sendo explorados para uso em doenças causadas por defeitos monogênicos, como a fibrose cística e a hemofilia. O AAV portando um gene da lipoproteína lipase está sendo usado na Europa para tratar uma doença rara do metabolismo lipídico, nesta que é a primeira terapia genética aprovada para uso clínico. Os poxvírus, os adenovírus e os vírus da *influenza* recombinantes também estão sendo usados experimentalmente como vetores de vacinas. Os vetores virais estão sendo testados experimentalmente para a expressão de citocinas capazes de aumentar a imunidade contra células tumorais, ou para a expressão de proteínas que possam aumentar a sensibilidade das células tumorais à quimioterapia. O HSV de replicação deficiente em células em repouso está sendo usado para destruir seletivamente as células do glioblastoma em proliferação após injeções em tumores do sistema nervoso central. Para aumentar a segurança, nos ensaios clínicos frequentemente são utilizados vírus que não se replicam. Os eventos adversos potenciais associados à transferência gênica mediada por vírus incluem a indução de respostas inflamatórias e imunes antivirais. Casos de neoplasias malignas humanas induzidas por retrovírus levaram a preocupações sobre a segurança dos vetores na terapia gênica retroviral.

215e

Quimioterapia antiviral, excluindo os agentes antirretrovirais

Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

O campo da terapia antiviral – tanto o número de fármacos antivirais quanto nossa compreensão do seu uso ideal – permaneceu, historicamente, defasado em relação ao tratamento com antibacterianos; entretanto, nesses últimos anos, houve um progresso significativo com o desenvolvimento de novos fármacos para diversas infecções virais. O desenvolvimento de fármacos antivirais apresenta vários desafios. Os vírus se replicam dentro da célula e com frequência usam enzimas, macromoléculas e organelas das células do hospedeiro para a síntese de partículas virais. Portanto, os compostos antivirais eficazes precisam discernir entre as funções do hospedeiro e as do vírus com alto grau de especificidade; os agentes que não tenham essa seletividade provavelmente seriam tóxicos demais para uso clínico.

Também houve progressos significativos no desenvolvimento de ensaios laboratoriais para ajudar os médicos no uso adequado dos fármacos antivirais. Os ensaios fenotípicos e genotípicos para a resistência a fármacos antivirais estão cada vez mais disponíveis, e as correlações dos resultados laboratoriais com os resultados clínicos estão sendo mais bem definidas. De particular interesse foi o desenvolvimento de métodos altamente sensíveis e específicos que medem a concentração do vírus no sangue (*carga viral*) e permitem uma avaliação direta do efeito antiviral de determinado esquema farmacológico naquele local do hospedeiro. A medição da carga viral tem sido útil no reconhecimento do risco de progressão da doença em pacientes com determinadas infecções virais e na identificação de pacientes para os quais a quimioterapia antiviral pode ser mais benéfica. Como qualquer exame laboratorial *in vitro*, os resultados são altamente dependentes das técnicas laboratoriais empregadas e provavelmente variam de acordo com elas.

As informações acerca da farmacodinâmica dos agentes antivirais e, em particular, da relação entre efeitos da concentração e eficácia, têm-se desenvolvido lentamente, mas também estão em expansão. Todavia, os ensaios que medem as concentrações dos agentes antivirais, em especial de suas porções ativas dentro das células, ainda são basicamente procedimentos de pesquisa e não estão disponíveis em ampla escala para os clínicos. Assim, há poucas diretrizes para ajustar as doses dos antivirais de modo a maximizar a atividade antiviral e minimizar a toxicidade. Em consequência, o uso clínico de antivirais requer vigilância especial em relação aos efeitos adversos imprevisíveis.

Como ocorre com outras infecções, a evolução das infecções virais é profundamente afetada pela interação entre o patógeno e o sistema complexo de defesas do hospedeiro. A presença ou a ausência de imunidade preexistente, a capacidade de apresentar respostas imunes humorais e/ou celulares, bem como a estimulação da resposta inata, são determinantes importantes do resultado das infecções virais. O estado das defesas do hospedeiro precisa ser considerado quando antivirais são utilizados ou avaliados.

Como em qualquer tratamento, o uso ideal de compostos antivirais requer um diagnóstico específico e adequado. Em algumas infecções virais, como pelo herpes-zóster, as manifestações clínicas são tão características que o diagnóstico apenas pode ser feito em bases clínicas. Em outras infecções virais, como a *influenza* A, as informações epidemiológicas (p. ex., a documentação de um surto na comunidade) podem ser utilizadas para se fazer um diagnóstico com alto grau de precisão. Entretanto, para as demais infecções virais, incluindo a encefalite herpética, as outras infecções por citomegalovírus (CMV), além da retinite e as infecções por enterovírus, o diagnóstico baseado apenas em achados clínicos não pode ser estabelecido com certeza. Para essas infecções, as técnicas de diagnóstico viral rápido são de grande importância. Houve um progresso considerável nos últimos anos quanto ao desenvolvimento desses testes, hoje disponíveis em ampla escala para diversas infecções virais.

Apesar dessas complexidades, a eficácia de inúmeros compostos antivirais foi estabelecida com clareza em estudos rigorosamente conduzidos e controlados. Como resumido no **Quadro 215e.1**, neste capítulo vamos rever os fármacos antivirais já aprovados, ou que provavelmente o serão em futuro próximo, para uso contra infecções virais causadas por outros vírus que não o vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Os medicamentos antirretrovirais serão revisados no Capítulo 226.**

FÁRMACOS ANTIVIRAIS ATIVOS CONTRA INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS (VER TAMBÉM CAPS. 223 E 224)

ZANAMIVIR, OSELTAMIVIR, PERAMIVIR E LANINAMIVIR

O zanamivir e o oseltamivir são inibidores da enzima neuraminidase do vírus *influenza*, o qual é essencial para a liberação do vírus a partir de células infectadas e sua disseminação subsequente pelo trato respiratório do hospedeiro infectado. A enzima cliva os resíduos terminais do ácido siálico, destruindo, assim, os receptores celulares aos quais a hemaglutinina viral se ligaria. O zanamivir e o oseltamivir são análogos do estado de transição do ácido siálico altamente ativo e inibidores específicos das neuraminidases dos vírus *influenza* A e B. A atividade antineuraminidase dos dois medicamentos é semelhante, embora o zanamivir tenha atividade *in vitro* um tanto maior contra o vírus *influenza* B. O zanamivir também pode ser ativo contra determinadas cepas do vírus *influenza* A que são resistentes ao oseltamivir. Ambos, zanamivir e oseltamivir, atuam por inibição competitiva e reversível pelo sítio ativo das neuraminidases dos vírus *influenza* A e B e têm relativamente pouco efeito sobre as enzimas celulares dos mamíferos.

O fosfato de oseltamivir é um profármaco éster etil, convertido em carboxilato de oseltamivir por esterases hepáticas. O oseltamivir administrado por via oral (VO) tem biodisponibilidade > 60% e meia-vida plasmática de 7 a 9 horas. O medicamento é excretado principalmente pelos rins, sem ser metabolizado. O zanamivir tem baixa biodisponibilidade oral e é administrado por essa via mediante um inalador portátil. Desse modo, cerca de 15% da dose é depositada no trato respiratório inferior, e são detectados baixos níveis plasmáticos do fármaco. Os efeitos tóxicos mais frequentemente encontrados com a administração oral de oseltamivir são náuseas, desconforto gastrintestinal e (menos comumente) vômitos. O desconforto gastrintestinal costuma ser transitório e é menos provável se o fármaco for administrado com alimentos. Foram relatados eventos neuropsiquiátricos (*delirium*, automutilação) em crianças que tinham tomado oseltamivir, principalmente no Japão. O zanamivir é inalado por via oral e geralmente é bem tolerado, mas podem ocorrer exacerbações de asma. Uma apresentação intravenosa (IV) do zanamivir está sendo desenvolvida e encontra-se disponível na GlaxoSmithKline como parte de ensaios clínicos.

O zanamivir inalado e o oseltamivir administrado por via oral têm sido eficazes no tratamento de *influenza* A ou B não complicada de ocorrência natural em adultos saúdaveis em outros aspectos. Em ensaios controlados com placebo, a doença foi abreviada em 1,0 a 1,5 dia com o tratamento com ambos os fármacos quando administrados nos dois primeiros dias desde a instalação dos sintomas. Análises combinadas dos ensaios clínicos com oseltamivir sugerem que o tratamento pode reduzir a probabilidade de hospitalizações e de determinadas complicações respiratórias associadas à *influenza*, e estudos observacionais sugerem que o oseltamivir pode reduzir a taxa de mortalidade associada a surtos de *influenza* A **(Cap. 224)**. O zanamivir inalado uma vez ao dia ou o oseltamivir oral também administrado uma vez ao dia podem proporcionar profilaxia eficaz contra a doença associada à *influenza* A e à *influenza* B documentadas em laboratório.

É possível ocorrer resistência aos inibidores da neuraminidase por meio de alterações da enzima neuraminidase viral, alterações na hemaglutinina que a tornam mais resistente às ações da neuraminidase ou ambos os mecanismos. Os vírus isolados resistentes ao oseltamivir − mais comumente por meio da mutação H275Y, que determina uma mudança de histidina para tirosina naquele resíduo da neuraminidase − permanecem sensíveis ao zanamivir. Certas mutações conferem resistência tanto ao oseltamivir quanto ao zanamivir (p. ex., 1223R, que leva a uma mudança de leucina para arginina). Como os mecanismos de ação dos inibidores da neuraminidase diferem daqueles dos adamantanos (ver adiante), o zanamivir e o oseltamivir são ativos contra cepas do vírus *influenza* A resistentes à amantadina e à rimantadina.

O uso apropriado de agentes antivirais contra vírus da *influenza* depende do conhecimento dos padrões de resistência dos vírus circulantes. Quando esse capítulo foi escrito, os vírus *influenza* circulantes (2013-2014) eram sensíveis ao zanamivir e ao oseltamivir, com poucas exceções para o oseltamivir. As informações atualizadas sobre os padrões de resistência aos agentes antivirais estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em *www.cdc.gov/flu*.

O zanamivir e o oseltamivir foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da *influenza* em adultos e crianças (com zanamivir para aquelas ≥ 7 anos de idade e com oseltamivir para aquelas ≥ 1 ano) que estejam sintomáticos há dois dias ou menos. O oseltamivir foi aprovado para profilaxia de *influenza* em indivíduos de ≥ 1 ano de idade, e o zanamivir, naqueles com ≥ 5 anos **(Quadro 215e.1)**. As diretrizes para o uso do oseltamivir em crianças com < 1 ano de idade podem ser acessadas por meio do *website* dos CDC, conforme assinalado no rodapé do **Quadro 215e.1**.

QUADRO 215e.1 QUIMIOTERAPIA E QUIMIOPROFILAXIA ANTIVIRAL

Infecção	Medicamento	Via de administração	Dosagem	Comentário
Influenza A e B: tratamento	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg 2 vezes/dia × 5 dias Crianças 1 a 12 anos: 30- 75 mg 2 vezes/dia, dependendo do peso,[a] × 5 dias	Quando instituídos dentro de dois dias após o início na doença não complicada, o zanamivir e o oseltamivir reduzem a duração dos sintomas em 1,0 a 1,5 e 1,3 dia, respectivamente. Sua eficiência na prevenção ou no tratamento das complicações não está bem definida, embora algumas análises tenham sugerido que o oseltamivir possa reduzir a frequência de complicações do trato respiratório e de hospitalizações. Os efeitos colaterais do oseltamivir de náusea e vômitos podem ter sua frequência reduzida pela administração do fármaco com alimentos. O zanamivir pode desencadear broncoespasmo em pacientes com asma. A amantadina e
	Zanamivir	Inalado por via oral	Adultos e crianças ≥ 7 anos: 10 mg 2 vezes/dia × 5 dias	
Influenza A: tratamento	Amantadina[b]	Oral	Adultos: 100 mg 4 ou 2 vezes/dia × 5-7 dias Crianças 1-9	

			anos: 5 mg/kg/dia (máximo de 150 mg/dia) × 5-7 dias	a rimantadina não são recomendadas para uso rotineiro, a não ser que sejam conhecidas as suscetibilidades a antivirais, considerando a resistência disseminada dos vírus A/H3N2 desde 2005 e 2006 e na pandemia do vírus A/H1N1 em 2009 e 2010. Sua eficácia no tratamento da doença não complicada causada por vírus sensíveis tem sido semelhante àquela dos inibidores da neuraminidase.
	Rimantadina[b]	Oral	100 mg, 4 ou 2x/dia × 5-7 dias em adultos	
Influenza A e B: profilaxia	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg/dia Criança ≥ 1 ano: 30-75 mg/dia, dependendo do peso[a]	A profilaxia deve continuar por toda a duração da exposição e pode ser administrada simultaneamente com a vacina inativada. A menos que a sensibilidade dos isolados seja conhecida, nem a amantadina nem a rimantadina são recomendadas atualmente para profilaxia ou tratamento.
	Zanamivir	Inalado por via oral	Adultos e crianças ≥ 5 anos: 10 mg/dia	
Influenza A: profilaxia	Amantadina[b] ou rimantadina[b]	Oral	Adultos: 200 mg/dia Crianças 1-9 anos: 5 mg/kg/dia (máximo de 150 mg/dia)	
Infecção por VSR	Ribavirina	Aerossol de partículas pequenas	Administrada 12-18 h/dia de um reservatório contendo 20 mg/mL × 3-6 dias	Deve-se considerar o uso da ribavirina para tratamento de lactentes e crianças pequenas hospitalizados com pneumonia e bronquiolite por VSR, de acordo com a American Academy of Pediatrics.
Doença por CMV	Ganciclovir	IV	5 mg/kg 2x/dia × 14-21 dias; em seguida, 5 mg/kg ao dia como dose de manutenção	O ganciclovir, o valganciclovir, o foscarnet e o cidofovir foram aprovados para tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids. São também utilizados para colite, pneumonia ou síndrome de “consumpção” associada ao CMV, bem como para prevenção da doença por CMV em receptores de transplante.
	Valganciclovir	Oral	900 mg 2x/dia × 21 dias; em seguida, 900 mg/dia como dose de manutenção	O valganciclovir suplantou, em grande parte, o ganciclovir oral e é frequentemente utilizado em lugar do ganciclovir IV.
	Foscarnet	IV	60 mg/kg a cada 8 h × 14-21 dias; em seguida, 90-120	O foscarnet não induz mielossupressão e é ativo contra os herpes-vírus resistentes ao aciclovir e ao ganciclovir.

			mg/kg/dia como dose de manutenção	
	Cidofovir	IV	5 mg/kg 1x/semana × 2 semanas; em seguida, em semanas alternadas, com probenecida e hidratação	
	Fomivirsen	Intravítreo	330 mg nos dias 1 e 15, seguidos de 330 mg 1x ao mês como dose de manutenção	O fomivirsen reduziu a velocidade de progressão da retinite por CMV em pacientes nos quais outros esquemas falharam ou não foram bem tolerados. A principal forma de toxicidade é a inflamação ocular.
Varicela: hospedeiro imunocompetente	Aciclovir	Oral	20 mg/kg (máximo de 800 mg) 4 ou 5x/dia × 5 dias	O tratamento confere benefício clínico modesto quando administrado até 24 h após o início do exantema.
	Valaciclovir	Oral	Crianças 2-18 anos: 20 mg/kg 3x/dia (sem exceder 1 g 3x/dia) × 5 dias	
Varicela: hospedeiro imunocomprometido	Aciclovir	IV	10 mg/kg a cada 8 h × 7 dias	Pode-se considerar a mudança para o valaciclovir oral assim que a febre diminuir, se não houver sinal de envolvimento visceral.
Encefalite por herpes simples	Aciclovir	IV	10 mg/kg a cada 8 h × 14-21 dias	Os resultados são ótimos quando o tratamento é iniciado cedo. Algumas autoridades recomendam o tratamento por 21 dias para prevenir recidivas.
Herpes simples neonatal	Aciclovir	IV	20 mg/kg a cada 8 h × 14-21 dias	A morbidade grave é comum, apesar do tratamento. A administração oral prolongada de aciclovir após terapia IV inicial foi sugerida em razão das sequelas de longo prazo associadas a recidivas cutâneas de infecção pelo HSV.
Herpes simples genital, infecção primária: tratamento	Aciclovir	IV	5 mg/kg a cada 8 h × 5-10 dias	A via IV é preferida para infecções graves o suficiente para exigir hospitalização ou com complicações neurológicas.
		Oral	400 mg 3x/dia ou 200 mg 5x/dia × 7-10 dias	A via oral é preferida para pacientes cujo quadro não requeira hospitalização. É preciso manter hidratação adequada.
		Tópica	Pomada a 5%;	O uso tópico – suplementado em

			4-6 aplicações diárias × 7-10 dias	grande parte pelo tratamento oral – pode evitar a necessidade de administração sistêmica em mulheres grávidas. Sintomas sistêmicos e áreas não tratadas não são afetadas.
	Valaciclovir	Oral	1 g 2x/dia × 7-10 dias	O valaciclovir parece ser tão eficaz quanto o aciclovir, mas pode ser administrado com menor frequência.
	Fanciclovir	Oral	250 mg 3x/dia × 7-10 dias[c]	O fanciclovir parece ter eficácia semelhante à do aciclovir.
Herpes simples genital, recorrente: tratamento	Aciclovir	Oral	400 mg 3x/dia × 5 dias ou 800 mg 3x/dia × 2 dias	O efeito clínico é modesto e acentuado se o tratamento for iniciado cedo. O tratamento não afeta as taxas de recidiva.
	Fanciclovir	Oral	125 mg 2x/dia × 5 dias, 1.000 mg 2x/dia × 1 dia, ou 500 mg 1x, seguidos por 250 mg VO 2x/dia × 3 doses	
	Valaciclovir	Oral	500 mg 2 vezes/dia × 3 dias ou 1 g uma vez ao dia × 5 dias	
Herpes simples genital, recorrente: supressão	Aciclovir	Oral	400 mg 2x ao dia	A terapia supressora é recomendada apenas para pacientes com pelo menos 6 a 10 recorrências por ano. Ocasionalmente ocorre “escape”, com eliminação assintomática do vírus. A necessidade de terapia supressora deve ser reavaliada após 1 ano. A supressão com valaciclovir reduz a transmissão do HSV genital entre casais com vírus discordantes.
	Valaciclovir	Oral	500-1.000 mg/dia ou 250-500 mg 2x/dia	
	Fanciclovir	Oral	250 mg 2x ao dia	
Herpes simples cutâneo-mucoso em hospedeiro imunocomprometido: tratamento	Aciclovir	IV	5 mg/kg a cada 8 h × 7-14 dias	A escolha da via IV ou oral depende da gravidade da infecção e da possibilidade de o paciente tomar a medicação oral. O tratamento oral ou IV suplantou a terapia tópica, exceto no caso de lesões pequenas facilmente acessíveis. O foscarnet é usado para vírus resistentes ao aciclovir.
		Oral	400 mg 5x/dia × 10-14 dias	
		Tópica	Pomada a 5%; 4-6 aplicações diárias × 7 dias ou até cicatrizar	
	Valaciclovir	Oral	1 g 3x/dia × 7-10 dias[c]	
	Fanciclovir	Oral	500 mg 2x/dia × 7-10 dias[d]	
Herpes simples cutâneo-mucoso em hospedeiro imunocomprometido:	Aciclovir	Oral	400 mg 2-5x/dia ou 800 mg 2x/dia	O tratamento é administrado durante períodos em que se espera imunossupressão intensa – p. ex., durante quimioterapia antitumoral ou
		IV	5 mg/kg a cada	

prevenção de recorrência durante imunossupressão intensa			12 h	após transplante – e em geral é mantido por 2 a 3 meses.
	Valaciclovir	Oral	500 mg a 1 g 2 ou 3x/dia	
	Fanciclovir	Oral	500 mg 2x/dia[c]	
Herpes simples orolabial, recorrente[e]	Penciclovir	Tópica	Creme a 1% aplicado a cada 2 h enquanto desperto × 4 dias	O tratamento reduziu o tempo até a cicatrização e a duração dos sintomas em 0,5 a 1 dia (contra placebo).
	Valaciclovir	Oral	2 g a cada 12 h × 1 dia	O tratamento iniciado ao primeiro sintoma reduz em 1 dia a duração da doença.
	Fanciclovir	Oral	1.500 mg dose única ou 750 mg 2x/dia × 1 dia	O tratamento iniciado na primeira hora desde o pródromo reduz o tempo de cicatrização em 1,8 a 2,2 dias.
	Docosanol[f]	Tópica	Creme a 10% 5x/dia até cicatrizar	A aplicação aos primeiros sintomas diminui o tempo de cicatrização em 1 dia.
Ceratite por herpes simples	Trifluridina	Tópica	1 gota de solução oftálmica a 1% a cada 2 h enquanto desperto (máximo de 9 gotas diariamente)	Deve-se consultar um oftalmologista a respeito do tratamento.
	Vidarabina	Tópica	Passar cerca de 1,25 cm de pomada oftálmica a 3% 5x/dia	
Herpes-zóster: hospedeiro imunocompetente	Valaciclovir	Oral	1 g 3x/dia × 7 dias	O valaciclovir pode ser mais efetivo do que o aciclovir para alívio da dor; de resto, tem efeito semelhante sobre as lesões cutâneas e deve ser administrado nas primeiras 72 h desde o início do exantema.
	Fanciclovir	Oral	500 mg a cada 8 h × 7 dias	A duração da neuralgia pós-herpética é menor do que com placebo. O fanciclovir mostrou eficácia global semelhante à do aciclovir em um ensaio clínico comparativo. Deve ser administrado ≤ 72 h após o início do exantema.
	Aciclovir	Oral	800 mg 5x/dia × 7-10 dias	O aciclovir induz resolução mais rápida das lesões cutâneas em comparação ao placebo e proporciona algum alívio dos sintomas agudos se for administrado nas primeiras 72 h após o início do

				exantema. Combinado com doses decrescentes de prednisona, o aciclovir melhora o prognóstico em termos de qualidade de vida.
Herpes-zóster: hospedeiro imunocomprometido	Aciclovir	IV	10 mg/kg a cada 8 h × 7 dias	A eficácia no zóster localizado é maior quando o tratamento é instituído cedo. Pode-se usar foscarnet nas infecções por VZV resistentes ao aciclovir.
		Oral	800 mg 5x/dia × 7 dias	
	Valaciclovir	Oral	1 g 3x/dia × 7 dias[c]	
	Fanciclovir	Oral	500 mg 3x/dia × 10 dias[c]	
Herpes-zóster oftálmico	Aciclovir	Oral	600-800 mg 5x/dia × 10 dias	O tratamento diminui as complicações oculares, inclusive ceratite ocular e uveíte.
	Valaciclovir	Oral	1 g 3x/dia × 7 dias	
	Fanciclovir	Oral	500 mg 3x/dia × 7 dias	
Condiloma acuminado	IFN-α2b	Intralesional	1 milhão de unidades por verruga (máximo de 5) 3x/semana × 3 semanas	O tratamento intralesional costuma resultar em regressão das verrugas, porém as lesões frequentemente recorrem. A administração parenteral pode ser útil se as lesões forem numerosas.
	IFN-αn3	Intralesional	250.000 unidades por verruga (máximo de 10) 2x/semana até 8 semanas	
Hepatite B crônica	IFN-α2b	SC	5 milhões de unidades diariamente ou 10 milhões de unidades 3x/semana × 16-24 semanas	O HBeAg e o DNA são eliminados em 33 a 37% dos casos. Também se observa melhora histopatológica.
	IFN-α2a peguilado	SC	180 µg/semana × 48 semanas	Os níveis de ALT normalizam-se em 39% dos pacientes e ocorre melhora histológica em 38%.
	Lamivudina	Oral	100 mg/dia × 12-18 meses; 150 mg 2x/dia como parte do tratamento da infecção pelo HIV	A monoterapia com lamivudina é bem tolerada e efetiva na redução dos níveis de DNA do HBV, normalização dos níveis de ALT e melhora histopatológica. Entretanto, ocorre resistência em 24% dos receptores quando a lamivudina é usada em monoterapia por 1 ano.
	Adefovir dipivoxila	Oral	10 mg/dia × 48 meses	Comprovou-se normalização dos níveis de ALT em 48 a 72% dos receptores e melhora da

				histopatologia hepática em 53 a 64%. O adefovir é efetivo na hepatite B resistente à lamivudina. A função renal deve ser monitorada.
	Entecavir	Oral	0,5 mg/dia × 48 semanas (1 mg/dia se o HBV for resistente à lamivudina)	Observa-se normalização da ALT em 68-78% dos receptores e ausência de HBeAg em 21%. O entecavir é ativo contra o HBV resistente à lamivudina.
	Telbivudina	Oral	600 mg/dia × 52 semanas	Observa-se redução de > 5 log^{10} cópias/mL do DNA do HBV com normalização da ALT em 74 a 77% dos pacientes e melhora da histopatologia em 65 a 67%. Há desenvolvimento de resistência em 9 a 22% dos pacientes depois de 2 anos de terapia. Podem ocorrer níveis elevados de CPK e miopatia.
	Tenofovir	Oral	300 mg/dia × 48 semanas	Os níveis de ALT normalizam-se em 68 a 76% dos pacientes, e ocorre melhora da histopatologia hepática em 72 a 74%. A resistência é incomum com até 2 anos de terapia.
Hepatite C crônica	IFN-α2a ou IFN-α2b	SC	3 milhões de unidades 3x/semana × 12-24 meses	Observam-se RVS em 20 a 30% dos pacientes. Ocorrem também normalização dos níveis de ALT e melhora da histopatologia hepática.
	IFN-α2b/ ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	3 milhões de unidades 3x/semana (IFN)/1.000 - 1.200 mg/dia (ribavirina) × 6-12 meses	O tratamento combinado resulta em RVS em até 40 a 50% dos receptores.
	IFN-α2b peguilado	SC	1,5 µg/kg/semana × 48 semanas	A depuração mais lenta dos IFN peguilados do que a das IFN padrão permite a administração 1x/semana. As formulações peguiladas parecem ser superiores às das IFN padrões em termos de tolerabilidade e eficácia, tanto como monoterapia quanto em combinação com ribavirina e suplantaram, em grande parte, as IFN padrões no tratamento da hepatite C. Foram observadas RVS em 42 a 51% dos pacientes infectados com genótipo 1 do HCV e em 76 a 82% daqueles infectados com o genótipo 2 ou 3.
	IFN-α2a peguilado	SC	180 µg/semana × 48 semanas	
	IFN-α2b peguilado/ ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	1,5 µg/kg/semana (IFN)/800-1.400 mg/dia (ribavirina) × 24-48 semanas	
	IFN-α2a peguilado/ ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	180 µg/semana (IFN)/800-1.200 mg/dia (ribavirina) × 24-48 semanas	
	IFN-alfacona	SC	9-15 µg 3x/semana × 6-12 meses	Doses de 9 e 15 µg são equivalentes a doses de IFN-α2a e IFN-α2b de 3 e 5 milhões de unidades,

				respectivamente.
	Sofosbuvir[g]	Oral	HCV genótipos 1, 4, 5, e 6: 400 mg/dia com ribavirina diária com base no peso (1.000 mg [< 75 kg] a 1.200 mg [> 75 kg]) e IFN peguilado semanal por 12 semanas. Genótipos 2 e 3: 400 mg/dia com ribavirina diária com base no peso, respectivamente, por 12 e 24 semanas.	O sofosbuvir geralmente é bem tolerado, e os efeitos colaterais mais comuns têm sido atribuídos à administração concomitante de UFN e ribavirina. O sofosbuvir é recomendado em combinação tripla com IFN peguilado e ribavirina como primeira linha de tratamento para os genótipos 1, 4, 5 e 6, com RVS em 89 a 97% dos pacientes virgens de tratamento, e em combinação dupla com ribavirina para os genótipos 2 e 3.
	Simeprevir[g]	Oral	Esquema alternativo para os genótipos 1 e 4: 150 mg/dia durante 12 semanas mais ribavirina diária e IFN peguilado semanal, respectivamente, durante 24 semanas e 24-48 semanas.	O simeprevir superou os inibidores da protease de primeira geração boceprevir e telaprevir. Seu metabolismo pelo citocromo CYP3A pode resultar em interações com outros medicamentos. Fotossensibilidade e hiperbilirrubinemia reversível são efeitos tóxicos associados. Devem ser realizados testes para a variante resistente Q80K, considerando que essa variante está presente em 33% das infecções causadas pelo genótipo 1a do HCV. As combinações triplas de IFN peguilado e ribavirina resultam em RVS em 80% das infecções pelo genótipo 1 sem Q80K.
Hepatite D crônica	IFN-α2a ou IFN-α2b	SC	9 milhões de unidades 3x/semana × 12 meses	A eficácia global, o esquema e a duração ideais do tratamento não estão plenamente estabelecidos. Observaram-se RVS em 25-30% dos pacientes com IFN-α e em 17 a 43% com IFN-α peguilado.
	IFN-α2b peguilado	SC	1,5 μg/kg/semana × 48 semanas	
	IFN-α2a peguilado	SC	180 μg/semana × 48 semanas	

[a]Para recomendações detalhadas sobre o peso e para crianças de < 1 ano de idade, ver *www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm*. [b]A amantadina e a rimantadina não são recomendadas para uso rotineiro, considerando a resistência disseminada dos vírus A/H3N2 e A/H1N1 atualmente circulantes pandêmicos. Seu uso pode ser considerado se as sensibilidades forem restabelecidas. [c]Não aprovado(a) para essa indicação pela Food and Drug Administration (FDA). [d]Aprovado pela FDA para o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV. [e]Foi relatado que a suspensão de aciclovir (15 mg/Kg VO até 200 mg no máximo por dose), administrada durante sete dias, é efetiva no tratamento da gengivoestomatite primária em crianças.[f]Ingrediente ativo: álcool benzílico. Disponível sem prescrição. [g]Para recomendações de tratamento para pacientes com resposta parcial ou nula aos esquemas com IFN ou para pacientes que não possam receber IFN, consulte *www.hcvguidelines.org*.

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; CMV, citomegalovírus; CPK, creatina fosfoquinase; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HSV, herpes-vírus simples; IFN, interferon; IV, intravenosa; RVS, resposta viral sustentada; SC, subcutâneo; TGR, terapia guiada pela resposta; VO, via oral; VSR, vírus sincicial respiratório; VZV, vírus varicela-zóster.

O peramivir é um inibidor da neuraminidase em fase de investigação que pode ser administrado por via intravenosa a pacientes para os quais essa intervenção seja considerada necessária. Esse medicamento foi aprovado para uso no Japão, na China e na Coreia do Sul, mas não nos EUA, onde está disponível em ensaios clínicos conduzidos pela BioCryst Pharmaceuticals. Em geral, os vírus resistentes ao oseltamivir apresentam baixa sensibilidade ao peramivir.

O octanoato de laninamivir é uma neuraminidase em fase de investigação que foi aprovado no Japão. Trata-se de um profármaco do laninamivir, administrado por inalação oral com meia-vida prolongada de cerca de três dias. Em ensaio de porte reduzido, o medicamento foi estudado como terapia de dose única para *influenza*; seus efeitos foram semelhantes aos obtidos com múltiplas doses de zanamivir ou de oseltamivir.

AMANTADINA E RIMANTADINA

A amantadina e o composto estreitamente relacionado rimantadina são aminas primárias simétricas com atividade viral limitada contra o vírus *influenza* A. A amantadina e a rimantadina têm uma longa história de eficácia para profilaxia e tratamento de infecção por *influenza* A em humanos. Foram observadas altas frequências de resistência a esses fármacos entre os vírus *influenza* A/H3N2, na epidemia sazonal de 2005 a 2006, que continuaram a ser observadas em 2013 a 2014. Na pandemia do vírus A/H1N1 que circulou em 2009 a 2010 também se observou resistência à amantadina e rimantadina, e os vírus *influenza* A/H1N1 na epidemia sazonal de 2013 a 2014 eram, em grande parte, resistentes. Portanto, esses agentes não são mais recomendados, a menos que se determine que o isolado de *influenza* A em particular é sensível, caso em que seu uso pode ser considerado. A amantadina e a rimantadina agem por meio de inibição da função do canal iônico da proteína da matriz M2 do vírus *influenza* A, função esta essencial para o desnudamento (*uncoating*) do vírus. A substituição de um único aminoácido em pontos críticos da proteína M2 pode resultar em um vírus resistente à amantadina e à rimantadina.

Em estudos de grande escala feitos com adultos jovens e em estudos de menor porte com crianças e idosos foi demonstrado que a amantadina e a rimantadina são eficazes na profilaxia da *influenza* A. Nesses estudos, foram encontradas taxas de eficácia de 55 a 80% na prevenção de doenças do tipo *influenza* e taxas ainda mais altas relatadas quando foram calculadas as taxas de ataque específicas do vírus. A amantadina e a rimantadina também se mostraram eficazes no tratamento da infecção por vírus *influenza* A em estudos envolvendo predominantemente adultos jovens e, em menor grau, crianças. A administração desses compostos nas primeiras 24 a 72 horas desde o início da doença resultou em redução de cerca de 50% da duração dos sinais e sintomas em comparação com o grupo que recebeu placebo. O efeito nos sinais e sintomas da doença é superior ao dos analgésicos-antipiréticos comumente utilizados. Existem apenas relatos sem comprovação sobre a eficácia da amantadina ou da rimantadina na prevenção ou no tratamento das complicações da *influenza* (p. ex., pneumonia).

A amantadina e a rimantadina estão disponíveis somente em apresentações orais e costumam ser administradas a adultos uma ou duas vezes ao dia, na dose de 100 a 200 mg/dia. Apesar de suas semelhanças estruturais, a farmacocinética de cada uma é diferente. A amantadina não é metabolizada e é excretada quase totalmente pelos rins, com meia-vida de 12 a 17 horas e concentrações plasmáticas máximas de 0,4 μg/mL. Por outro lado, a rimantadina é extensivamente metabolizada a derivados hidroxilados e tem meia-vida de 30 horas. Apenas 30 a 40% da dose administrada por via oral são recuperados na urina. Os níveis plasmáticos máximos de rimantadina correspondem a aproximadamente 50% daqueles da amantadina, porém a rimantadina se concentra mais nas secreções respiratórias do que a amantadina. Para a profilaxia, os compostos devem ser administrados diariamente durante o período de risco (i.e., a duração da exposição). Para o tratamento, em geral administram-se amantadina ou rimantadina por 5 a 7 dias.

Embora esses compostos geralmente sejam bem tolerados, 5 a 10% das pessoas que recebem amantadina experimentam efeitos colaterais leves no sistema nervoso central, os quais consistem principalmente em tonturas, ansiedade, insônia e dificuldade de concentração. Tais efeitos são rapidamente reversíveis com a suspensão do fármaco. Na dose de 200 mg/dia, a rimantadina é mais bem tolerada que a amantadina; em um estudo de grande porte realizado em adultos jovens, os efeitos adversos não foram mais frequentes entre os que receberam rimantadina na comparação com placebo. Também há relatos de convulsões e agravamento da insuficiência cardíaca congestiva em pacientes tratados com amantadina, embora não se tenha estabelecido uma relação causal. A dose de amantadina deve ser reduzida para 100 mg/dia em pacientes com insuficiência renal — isto é, depuração de creatinina (Cr_{Cl}) < 50 mL/min — e em idosos. Deve-se utilizar uma dose de 100 mg/dia de rimantadina para pacientes com Cr_{Cl} < 10 mL/min e para idosos.

RIBAVIRINA

Trata-se de um análogo nucleosídeo sintético que inibe uma grande variedade de vírus DNA e RNA. O mecanismo de ação da ribavirina não está totalmente definido e pode ser diferente de acordo com os diversos grupos de vírus. O 5´-monofosfato de ribavirina bloqueia a conversão do 5´-monofosfato de inosina em 5´-monofosfato de xantosina e interfere na síntese de nucleotídeos da guanina, assim como na de RNA e DNA. O 5´-monofosfato de ribavirina também inibe a cobertura do RNA mensageiro específico do vírus em determinados sistemas virais.

A ribavirina administrada em aerossol de partículas pequenas a crianças de pouca idade hospitalizadas com infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) mostrou-se clinicamente benéfica e melhorou a oxigenação em alguns estudos (7 de 11). Embora a ribavirina tenha sido aprovada para tratamento de lactentes hospitalizados com infecção por VSR, a American Academy of Pediatrics recomendou que, nesse contexto, seu uso seja considerado em base individual e não como rotina. A ribavirina aerossolizada também foi administrada a crianças de mais idade e a adultos (incluindo pacientes imunossuprimidos) com infecções graves pelo VSR e vírus parainfluenza, bem como a crianças de mais idade e adultos com *influenza* A e B, porém o benefício desse tratamento, se houver algum, é incerto. Nas infecções pelo VSR em pacientes imunossuprimidos, a ribavirina foi administrada em combinação com imunoglobulinas anti-VSR.

A ribavirina administrada por via oral não se mostrou efetiva no tratamento de infecções pelo vírus *influenza* A. A ribavirina IV ou oral reduziu a taxa de mortalidade entre pacientes com febre Lassa; sua eficácia foi particularmente maior nesse contexto quando administrada nos primeiros seis dias da doença. Houve relato de benefício clínico com o uso de ribavirina IV para tratamento da febre hemorrágica com síndrome renal causada pelo vírus Hantaan e como tratamento para a febre hemorrágica da Argentina. A ribavirina oral também tem sido recomendada para o tratamento e a profilaxia da febre hemorrágica do Congo-Crimeia. Nos EUA, pacientes com a síndrome pulmonar causada pelos hantavírus não foram inequivocamente beneficiados com uso de ribavirina IV.

A administração oral de ribavirina reduz os níveis séricos de aminotransferases em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV); como ela não parece reduzir os níveis plasmáticos de RNA do HCV, o mecanismo de ação desse efeito é desconhecido. O medicamento produz um efeito benéfico adicional quando administrado por via oral em doses de 800 a 1.200 mg/dia em combinação com interferon (IFN) α2b ou α2a (ver adiante), e a combinação tripla de ribavirina, IFN e sofosbuvir ou simeprevir foi aprovada para tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV (ver adiante). Dados recentes sugerem que a ribavirina oral pode ser benéfica na resolução de infecção crônica pelo vírus da hepatite E associada a transplante de órgão. Altas doses de ribavirina (800-1.000 mg/dia) por via oral foram associadas a efeitos tóxicos reversíveis sobre a hematopoiese. Esse efeito não foi observado com a ribavirina aerossolizada porque, aparentemente, pouco medicamento é absorvido sistemicamente. Em geral, a administração de ribavirina em aerossol é bem tolerada, mas às vezes é associada a broncospasmo, exantema ou irritação conjuntival. O medicamento deve ser administrado sob supervisão atenta – em particular no contexto de ventilação mecânica, no qual é possível haver precipitação do fármaco. Os profissionais de saúde expostos ao fármaco apresentaram toxicidade mínima, incluindo irritação dos olhos e do trato respiratório. Como a ribavirina é mutagênica, teratogênica e embriotóxica, seu uso geralmente é contraindicado durante a gravidez. Sua administração em aerossol representa um risco para as profissionais de saúde grávidas. Como a depuração da ribavirina é principalmente renal, há necessidade de redução da dose na presença de disfunção renal significativa.

AGENTES EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O DAS181 é um agente antiviral em fase de investigação com atividade contra os vírus *influenza* A e B e parainfluenza. Trata-se de uma sialidase ligada a um domínio ancorado no epitélio respiratório. Esse agente promove a clivagem de resíduos terminais do ácido siálico nas células do trato respiratório humano, reduzindo a ligação dos vírus respiratórios previamente mencionados. O DAS181 é administrado por inalação oral e está sendo avaliado no tratamento de infecções causadas pelo vírus parainfluenza tipo 3 em receptores de transplante de pulmão e de células-tronco.

AGENTES ANTIVIRAIS ATIVOS CONTRA INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS

ACICLOVIR E VALACICLOVIR

O aciclovir é um inibidor altamente potente e seletivo da replicação de determinados herpes-vírus, incluindo o herpes-vírus simples (HSV) tipos 1 e 2, vírus varicela-zóster (VZV) e vírus Epstein-Barr (EBV). O aciclovir é relativamente inefetivo no tratamento das infecções humanas pelo citomegalovírus (CMV); entretanto, alguns estudos indicaram efetividade na prevenção da doença associada ao CMV em pacientes imunossuprimidos. O valaciclovir, o éster l-valil do aciclovir, é convertido quase totalmente em aciclovir por hidrólise intestinal e hepática após administração oral. O valaciclovir oferece vantagens farmacocinéticas sobre o aciclovir administrado por via oral: biodisponibilidade significativamente maior, resultando em níveis sanguíneos mais elevados, e possibilidade de administração menos frequente que o aciclovir (duas ou três doses em vez de cinco ao dia).

O alto grau de seletividade do aciclovir está relacionado com seu mecanismo de ação, o qual requer que o composto seja primeiramente fosforilado em monofosfato de aciclovir. Essa fosforilação ocorre com eficiência nas células infectadas pelo herpes-vírus por meio de uma timidina-quinase codificada pelo vírus. Em células de mamíferos não infectados, ocorre pouca fosforilação do aciclovir, e o fármaco então se concentra nas células infectadas pelo herpes-vírus. A seguir, o monofosfato de aciclovir é convertido pelas quinases da célula hospedeira em um trifosfato, um potente inibidor da DNA-polimerase induzida pelo vírus, mas com relativamente pouco efeito sobre a DNA-polimerase das células do hospedeiro. O trifosfato de aciclovir também pode ser incorporado ao DNA viral, com terminação precoce da cadeia.

O aciclovir está disponível nas apresentações intravenosa, oral e tópica, enquanto o valaciclovir está disponível em formulação oral. O aciclovir IV é efetivo no tratamento de infecções cutaneomucosas pelo HSV em hospedeiros imunocomprometidos, reduzindo o tempo até a cura, a duração da dor e a disseminação do vírus. Quando administrado profilaticamente durante períodos de imunossupressão intensa (p. ex., relacionada com quimioterapia para leucemia ou para transplante) e antes do desenvolvimento de lesões, o aciclovir intravenoso reduz a frequência da doença associada ao HSV. Após a interrupção da profilaxia, as lesões pelo HSV recidivam. O aciclovir intravenoso também é eficaz no tratamento da encefalite pelo HSV.

Como o VZV em geral é menos sensível ao aciclovir que o HSV, são necessárias doses mais altas para tratar as infecções por VZV. Em pacientes imunocomprometidos com herpes-zóster, o aciclovir intravenoso reduz a frequência da disseminação cutânea e as complicações viscerais e – em um estudo comparativo – foi mais eficaz que a vidarabina. O aciclovir, administrado em doses orais de 800 mg cinco vezes ao dia, produziu um efeito benéfico modesto nas lesões localizadas do herpes-zóster em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes. A combinação de aciclovir com um esquema de doses decrescentes de prednisona pareceu ser mais eficaz que o aciclovir sozinho em termos dos resultados na qualidade de vida de pacientes imunocompetentes com mais de 50 anos de idade e herpes-zóster. Um estudo comparativo feito com o aciclovir (800 mg VO cinco vezes ao dia) e o valaciclovir (1 g VO três vezes ao dia) em pacientes imunocompetentes com herpes-zóster indicou que o último pode ser mais eficaz, no sentido de evocar a resolução da dor associada ao herpes-zóster. O aciclovir administrado por via oral (600 mg cinco vezes ao dia) reduziu as complicações do herpes-zóster oftálmico em um estudo controlado com placebo.

Na varicela, obtém-se um benefício clínico global modesto quando se inicia a terapia oral com aciclovir nas primeiras 24 horas do início do exantema em crianças sadias nos demais aspectos (20 mg/kg, até o máximo de 800 mg, quatro vezes ao dia). Também foi relatado que o aciclovir IV mostrou-se eficaz no tratamento de crianças imunocomprometidas com varicela.

O uso mais difundido do aciclovir é no tratamento das infecções genitais por HSV. O aciclovir IV ou oral ou o valaciclovir oral reduziram a duração dos sintomas e a disseminação do vírus e aceleraram a remissão da doença quando empregados no tratamento de infecções genitais primárias pelo HSV. O aciclovir e o valaciclovir orais também apresentaram um efeito modesto no tratamento de infecções genitais recorrentes pelo HSV. Entretanto, a falha terapêutica na doença primária ou na doença recorrente, no sentido de reduzir a frequência de recorrências subsequentes, indicou que o aciclovir é ineficaz na eliminação da infecção latente. A administração oral crônica documentada de aciclovir por até seis anos, ou de valaciclovir por até um ano, reduziu consideravelmente a frequência de recorrências durante o tratamento; todavia, uma vez suspenso o medicamento, as lesões recidivam. Em um estudo, a terapia supressora com valaciclovir (500 mg uma vez ao dia durante oito meses) reduziu em 50% a transmissão das infecções genitais pelo HSV-2 entre casais discordantes. Observou-se um efeito modesto sobre o herpes labial (i.e., redução de um dia na duração da doença) quando o valaciclovir foi administrado à detecção do primeiro sintoma de uma lesão na dose de 2 g a cada 12 horas durante um dia. Em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), a administração crônica ou intermitente de aciclovir tem sido associada ao desenvolvimento de cepas de HSV e VZV resistentes à ação do fármaco e à falha terapêutica. O mecanismo mais comum de resistência é a deficiência da timidina-quinase induzida pelo vírus. Os pacientes com infecções pelo HSV e pelo VZV resistentes ao aciclovir frequentemente respondem ao foscarnet.

Com a disponibilidade de apresentações orais e intravenosas, há poucas indicações para o uso do aciclovir tópico, embora o tratamento com essa formulação tenha se mostrado modestamente benéfico nas infecções genitais primárias pelo HSV e nas infecções cutâneo-mucosas pelo HSV em hospedeiros imunocomprometidos.

Em geral, o aciclovir é muito bem tolerado e costuma ser isento de toxicidade. A forma de toxicidade mais frequente é a disfunção renal causada pela cristalização do fármaco, sobretudo após a administração por via intravenosa rápida ou com hidratação inadequada. Houve relatos ocasionais de alterações do sistema nervoso central, incluindo letargia e tremores, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Contudo, ainda não foi esclarecido se essas alterações estão relacionadas com o aciclovir, a administração concomitante de outra terapia ou com a infecção subjacente. O aciclovir é excretado principalmente sob a forma não metabolizada pelos rins, tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular. Cerca de 15% da dose de aciclovir são metabolizados em 9-([carboximetoxi]metil)guanina ou em outros metabólitos menores. Indica-se redução da dose em pacientes com $Cr_{Cl} < 50$ mL/min. A meia-vida do aciclovir é de aproximadamente 3 horas em adultos normais, e a concentração plasmática máxima após infusão durante 1 hora de uma dose de 5 mg/kg é de 9,8 μg/mL. Em torno de 22% de uma dose de aciclovir administrada por via oral são absorvidos, e concentrações plasmáticas máximas de 0,3 a 0,9 μg/mL são alcançadas após administração de uma dose de 200 mg. O aciclovir penetra relativamente bem no líquido cerebrospinal (LCS), com concentrações alcançando quase 50% dos níveis plasmáticos.

Em doses altas, o aciclovir causa quebra cromossômica, porém sua administração a gestantes não esteve associada a anormalidades fetais. No entanto, os riscos e benefícios em potencial do aciclovir devem ser analisados com cuidado antes de usá-lo durante a gravidez.

O valaciclovir tem biodisponibilidade 3 a 5 vezes maior do que a do aciclovir. A curva concentração/tempo do valaciclovir, administrado na dose de 1 g VO três vezes ao dia, é similar à do aciclovir na dose de 5 mg/kg IV a cada 8 horas. Os perfis de segurança do valaciclovir e do aciclovir são semelhantes, embora haja relatos de púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica em pacientes imunocomprometidos que receberam altas doses (8 g/dia) de valaciclovir. O valaciclovir foi aprovado para tratamento do herpes-zóster e para episódios iniciais e recorrentes de infecção genital pelo HSV e de herpes labial em adultos imunocompetentes, assim como para tratamento supressor do herpes genital. Embora não tenha sido estudado extensamente em outros contextos clínicos envolvendo infecções pelo HSV ou pelo VZV, muitos especialistas usam o valaciclovir, em vez do aciclovir oral, nas situações clínicas em que apenas o último foi aprovado, em virtude da farmacocinética superior e do esquema posológico mais conveniente do valaciclovir.

CIDOFOVIR

O cidofovir é um análogo de nucleotídeo fosfonado da citosina. O seu principal uso é nas infecções por CMV, mas também é ativo contra uma ampla gama de herpes-vírus, incluindo HSV, herpes-vírus humano (HHV) tipos 6A e 6B, HHV-8 e alguns outros vírus de DNA como os poliomavírus, papilomavírus, adenovírus e poxvírus, incluindo a varíola e vacínia. O cidofovir não necessita de fosforilação inicial pelas quinases induzidas pelo vírus; o medicamento é fosforilado por enzimas celulares do hospedeiro em difosfato de cidofovir, um inibidor competitivo das DNA-polimerases virais e, em menor grau, das DNA-polimerases da célula hospedeira. A incorporação do difosfato de cidofovir desacelera ou encerra o alongamento da cadeia de DNA nascente. O cidofovir é ativo contra os isolados de HSV resistentes ao aciclovir em razão de alteração ou ausência da timidina-quinase, e contra os isolados de CMV resistentes ao ganciclovir em consequência de mutações da fosfotransferase UL97. Os isolados de CMV que são resistentes ao ganciclovir com base em mutações de UL97 em geral também são resistentes ao cidofovir. Geralmente, o cidofovir é ativo contra o CMV resistente ao foscarnet, embora também tenha sido descrito resistência cruzada a esse medicamento.

O cidofovir tem baixa disponibilidade oral e é administrado por via intravenosa. Ele é excretado principalmente pelos rins e sua meia-vida plasmática é de 2,6 horas. A meia-vida intracelular > 48 horas do difosfato de cidofovir é a base para o esquema recomendado de 5 mg/kg duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e, então, 5 mg/kg uma vez a cada duas semanas. O principal efeito tóxico do cidofovir é a lesão tubular renal proximal, que se manifesta por níveis séricos elevados de creatinina e proteinúria. O risco de nefrotoxicidade pode ser reduzido com hidratação vigorosa com soro fisiológico e administração oral concomitante de probenecida. Podem ocorrer neutropenia, exantemas e intolerância gastrintestinal.

O cidofovir IV foi aprovado para tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids intolerantes ao ganciclovir ou ao foscarnet, ou quando esses fármacos tenham sido malsucedidos. Em um ensaio controlado, uma dose de manutenção de 5 mg/kg uma vez por semana administrada a pacientes com Aids reduziu a progressão da retinite por CMV em comparação com aquela associada à dose de 3 mg/kg. O cidofovir intravítreo tem sido utilizado no tratamento da retinite por CMV, mas associado a toxicidade significativa. Há relatos de casos em que o cidofovir IV foi eficaz no tratamento de infecções cutâneo-mucosas pelo HSV resistentes ao aciclovir. Do mesmo modo, a administração tópica de cidofovir mostrou-se benéfica contra infecções cutâneo-mucosas pelo HSV em pacientes infectados pelo HIV. O uso empírico do cidofovir IV foi descrito em infecções adenovirais disseminadas em pacientes imunossuprimidos, bem como em infecções geniturinárias pelo vírus BK em receptores de transplante renal; entretanto, a sua eficácia, se houver, não está confirmada nessas circunstâncias.

O CMX-001 (brincidofovir) é um éster profármaco do cidofovir que pode ser administrado por via oral e talvez seja menos nefrotóxico do que o cidofovir por via IV. Está sendo avaliado para prevenção de infecção por CMV em receptores de transplante de células tronco e para tratamento de nefropatia por vírus BK e de infecções por adenovírus.

FOMIVIRSEN

Trata-se do primeiro oligonucleotídeo de sentido inverso aprovado pela FDA para tratamento de seres humanos. Esse oligonucleotídeo fosforotioato, de 21 nucleotídeos de extensão, inibe a replicação do CMV mediante interação com o RNA mensageiro do CMV. O fomivirsen é complementar aos transcritos do mensageiro da principal região imediata 2 precoce (IE2) do CMV, que codifica proteínas que regulam a expressão gênica viral. Além desse mecanismo de ação de sentido inverso, o fomivirsen pode exercer atividade contra o CMV pela inibição da adsorção viral a células, assim como pela inibição direta da replicação viral. Em razão do seu mecanismo de ação diferente, o fomivirsen é ativo contra isolados de CMV resistentes aos nucleosídeos ou aos análogos de nucleotídeos, como o ganciclovir, o foscarnet ou o cidofovir.

O fomivirsen foi aprovado para uso intravítreo no tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids que não responderem a outros tratamentos ou não os tolerem. Injeções de 330 mg a cada duas semanas, perfazendo duas doses, seguidas por doses de manutenção mensais de 330 mg, levaram a reduções significativas na taxa de progressão da retinite pelo CMV. A maior toxicidade é a inflamação ocular, incluindo vitrite e irite que, em geral, respondem a glicocorticoides tópicos.

GANCICLOVIR E VALGANCICLOVIR

Análogo do aciclovir, o ganciclovir é ativo contra o HSV e o VZV e muito mais ativo que o aciclovir contra o CMV. O trifosfato de ganciclovir inibe a DNA-polimerase do CMV e pode ser incorporado ao DNA do CMV, interrompendo, por fim, o alongamento do DNA viral. Nas células infectadas por HSV e VZV, o ganciclovir é fosforilado por timidina-quinases codificadas pelo vírus; nas células infectadas por CMV, o fármaco é fosforilado por uma quinase viral codificada pelo gene UL97. O trifosfato de ganciclovir está presente nas células infectadas pelo CMV em concentrações 10 vezes maiores do que nas células não infectadas. O ganciclovir está aprovado para tratamento da retinite por CMV em pacientes imunossuprimidos e para prevenção da doença por CMV em receptores de transplantes. É amplamente utilizado no tratamento de outras síndromes associadas ao CMV como pneumonia, infecções esofagogastrintestinais, hepatites e doença “consumptiva”.

O ganciclovir está disponível para administração por via intravenosa ou oral. Como sua biodisponibilidade oral é baixa (5-9%), é preciso administrar doses relativamente altas (1 g três vezes ao dia) por essa via. O ganciclovir oral foi em grande parte superado pelo valganciclovir, que é o éster l-valil do ganciclovir. O valganciclovir é bem absorvido por VO, com biodisponibilidade de 60%, e é rapidamente hidrolisado em ganciclovir no intestino e no fígado. A área sob a curva para uma dose de 900 mg de valganciclovir é equivalente à de 5 mg/kg de ganciclovir IV, porém as concentrações séricas máximas do valganciclovir são cerca de 40% menores. A meia-vida sérica é de 3,5 horas após administração por via intravenosa de ganciclovir e de 4,0 horas após administração oral do valganciclovir. O ganciclovir é excretado principalmente pelos rins na sua forma não metabolizada, e sua dose deve ser reduzida nos casos de insuficiência renal. A terapia com ganciclovir na dose IV inicial mais empregada − isto é, 5 mg/kg a cada 12 horas durante 14 a 21 dias − pode ser modificada para o valganciclovir (900 mg VO duas vezes ao dia) quando o paciente tolera a terapia oral. A dose de manutenção é de 5 mg/kg IV ao dia ou cinco vezes por semana para o ganciclovir, e de 900 mg por via oral, uma vez ao dia, para o valganciclovir. É necessário ajustar a dose em pacientes com disfunção renal. O ganciclovir intraocular, administrado por injeção intravítrea ou implante intraocular, também tem sido usado no tratamento da retinite por CMV.

O ganciclovir é eficaz como profilaxia contra a doença associada ao CMV em receptores de transplantes de órgãos e de medula óssea. Em um estudo em grande escala, o ganciclovir oral administrado profilaticamente a pacientes com Aids e célula T CD4+ < 100/µL protegeu contra o aparecimento de retinite por CMV. Entretanto, os benefícios em longo prazo dessa profilaxia em pacientes com Aids ainda não foram estabelecidos, e a maioria dos especialistas não recomenda o ganciclovir oral com essa finalidade. Conforme mencionado, o valganciclovir superou o ganciclovir oral nas situações em que se considera realizar profilaxia ou tratamento por via oral.

A administração do ganciclovir tem sido associada à supressão profunda da medula óssea, em particular neutropenia, a qual limita significativamente seu uso em muitos pacientes. A toxicidade para a medula óssea é potencializada no contexto de disfunção renal e quando outros supressores da medula óssea, como a zidovudina ou micofenolato de mofetila, são usados concomitantemente.

Observou-se resistência em isolados de CMV obtidos após tratamento com ganciclovir, especialmente os obtidos em pacientes com Aids ou sendo submetidos a tratamento prolongado com esse medicamento após transplante de órgão. Essa resistência pode se desenvolver em razão de uma mutação no gene UL97 ou na DNA-polimerase viral. Os isolados resistentes ao ganciclovir em geral são sensíveis ao foscarnet (ver adiante) ou podem ser sensíveis ao cidofovir, dependendo do mecanismo de resistência (ver anteriormente).

FANCICLOVIR E PENCICLOVIR

O fanciclovir é o 6-desoxiéster diacetil do análogo da guanosina, o penciclovir. Esse agente é bem absorvido por VO, tem biodisponibilidade de 77%, e é rapidamente convertido em penciclovir por desacetilação e oxidação no intestino e no fígado. O espectro de atividade do penciclovir e seu mecanismo de ação são semelhantes aos do aciclovir. Portanto, o penciclovir em geral é inativo contra os vírus resistentes ao aciclovir. No entanto, alguns vírus resistentes ao aciclovir com alteração da timidina-quinase ou especificidade da polimerase do DNA pelo substrato podem ser sensíveis ao penciclovir. Esse fármaco é inicialmente fosforilado por uma timidina-quinase codificada pelo vírus e subsequentemente por quinases celulares em trifosfato de penciclovir, as quais inibem o HSV-1, o HSV-2, o VZV e o EBV, bem como o vírus da hepatite B (HBV). A meia-vida sérica do penciclovir é de 2 horas, mas a meia-vida intracelular do trifosfato de penciclovir é de 7 a 20 horas – significativamente maior do que a do trifosfato de aciclovir. Essa diferença é a base para o esquema de doses menos frequentes (duas ao dia) do fanciclovir. O penciclovir é eliminado principalmente na urina, por filtração glomerular e secreção tubular. Em caso de disfunção renal, deve-se ajustar o intervalo geralmente recomendado entre as doses.

Ensaios clínicos envolvendo adultos imunocompetentes com herpes-zóster demonstraram que o fanciclovir foi superior ao placebo na resolução das lesões cutâneas e na disseminação do vírus, além de abreviar a duração da neuralgia pós-herpética; além disso, administrado na dose de 500 mg a cada 8 horas, foi pelo menos tão efetivo quanto o aciclovir na dose oral de 800 mg cinco vezes ao dia. O fanciclovir também foi eficaz no tratamento do herpes-zóster em pacientes imunossuprimidos. Ensaios clínicos demonstraram sua eficácia na supressão de infecções genitais por HSV por até um ano e no tratamento de episódios iniciais ou recorrentes de herpes genital. O fanciclovir é eficaz no tratamento de infecções cutaneomucosas pelo HSV em pacientes infectados pelo HIV. A aplicação de um creme de penciclovir a 1% reduz a duração dos sinais e sintomas do herpes labial em pacientes imunocompetentes (em 0,5 a 1 dia) e foi aprovada para esse propósito pela FDA. O fanciclovir geralmente é bem tolerado, com cefaleias ocasionais, náuseas e diarreia relatadas com frequências semelhantes entre os que receberam placebo. A administração de altas doses de fanciclovir por dois anos esteve associada a aumento da incidência de adenocarcinomas mamários em fêmeas de ratos, mas a importância clínica desse efeito é desconhecida.

FOSCARNET

O foscarnet (ácido fosfonofórmico) é um composto que contém pirofosfato e um inibidor potente dos herpes-vírus, incluindo o CMV. Também inibe as DNA-polimerases no local de ligação do pirofosfato em concentrações com relativamente pouco efeito sobre as polimerases celulares. O foscarnet não necessita de fosforilação para produzir sua atividade antiviral, sendo, portanto, ativo contra os isolados de HSV e VZV resistentes ao aciclovir em razão de deficiências na timidina-quinase, assim como contra a maioria das cepas de CMV resistentes ao ganciclovir. Ele também inibe a transcriptase reversa do HIV e é ativo contra o HIV *in vivo*.

O foscarnet é pouco solúvel e precisa ser administrado por via intravenosa por meio de bomba de infusão, em solução diluída, durante 1-2 horas. Sua meia-vida plasmática é de 3 a 5 horas e aumenta com o declínio da função renal, já que é eliminado principalmente pelos rins. Estima-se que 10 a 28% da dose fiquem depositados nos ossos, onde podem persistir por meses. A dose inicial mais comum de foscarnet – 60 mg/kg a cada 8 horas durante 14 a 21 dias – é seguida por dose de manutenção de 90 a 120 mg/kg uma vez ao dia.

O foscarnet foi aprovado para tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids e de infecções cutâneo-mucosas pelo HSV resistentes ao aciclovir. Em um ensaio clínico comparativo, esse medicamento pareceu ser tão eficaz quanto o ganciclovir contra a retinite por CMV, mas esteve associado a sobrevida maior, possivelmente em razão de sua atividade anti-HIV. O foscarnet intraocular é usado no tratamento da retinite por CMV. Ademais, o fármaco também tem sido empregado no tratamento de infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir, bem como nas infecções por CMV resistentes ao ganciclovir, embora haja relatos de resistência ao foscarnet em isolados do CMV obtidos durante o tratamento. Também foi usado para tratar infecções pelo HHV-6 em pacientes imunossuprimidos.

O principal efeito tóxico associado ao foscarnet é disfunção renal. A função renal deve ser monitorada de perto, em particular na fase inicial do tratamento. Como o foscarnet se liga a íons metálicos divalentes, podem ocorrer hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotassemia e hipo ou hiperfosfatemia. A hidratação com soro fisiológico e a infusão lenta parecem proteger o paciente contra a nefrotoxicidade e contra os distúrbios eletrolíticos. Embora já se tenham documentado distúrbios hematológicos (mais comumente anemia), o foscarnet não costuma induzir mielossupressão, podendo ser administrado concomitantemente com medicamentos mielossupressores.

TRIFLURIDINA

A trifluridina é um nucleosídeo de pirimidina ativo contra HSV-1, HSV-2 e CMV. O monofosfato de trifluridina inibe de modo irreversível a timidilato sintetase, enquanto o trifosfato de trifluridina inibe a DNA-polimerase viral e, em menor grau, a DNA-polimerase da célula. Considerando sua toxicidade sistêmica, o uso de trifluridina é limitado à terapia tópica. A trifluridina está aprovada para tratamento da ceratite por HSV, para a qual estudos demonstraram ser mais eficaz que a idoxuridina tópica, mas com eficácia semelhante à da vidarabina tópica. O fármaco foi benéfico para alguns pacientes com ceratite por HSV que não responderam à idoxuridina ou à vidarabina. A aplicação tópica de trifluridina em infecções cutâneo-mucosas por HSV resistentes ao aciclovir também foi benéfica em alguns casos.

VIDARABINA

Trata-se de um análogo de nucleosídeos purina com atividade contra HSV-1, o HSV-2, VZV e EBV. Embora seus mecanismos exatos de ação molecular não tenham sido completamente esclarecidos, a vidarabina inibe a síntese do DNA viral por meio de seu metabólito 5´-trifosforilado. A vidarabina IV mostrou-se eficaz no tratamento da encefalite por herpes simples, de infecções cutâneo-mucosas pelo HSV, do herpes-zóster em pacientes imunocomprometidos e em infecções neonatais por HSV. Seu uso foi superado pelo aciclovir IV, que é mais efetivo e mais fácil de administrar. A produção da apresentação para uso IV foi interrompida pelo fabricante, mas a vidarabina permanece disponível na forma de pomada oftálmica eficaz no tratamento da ceratite por HSV.

AGENTES DE INTERESSE EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O maribavir é um benzimidazol que inibe o CMV e o EBV. Esse medicamento inibe a quinase UL97 do CMV e não requer fosforilação intracelular para sua atividade antiviral. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio do síntese do DNA viral e a liberação dos vírions. O maribavir é administrado por via oral e foi associado a distúrbios do paladar e diarreia. Nos ensaios de fase 3, não se mostrou eficaz para prevenção de infecção por CMV em receptores de células-tronco hematopoiéticas e de transplante de fígado em adultos. Contudo, quando usado em doses um pouco mais altas, talvez seja eficaz para o tratamento de infecção por CMV refratária ou resistente em receptores de transplante.

O letermovir é um fármaco em fase de investigação com atividade contra CMV. Trata-se de uma di-hidroquinozolina que atua por inibição do complexo enzimático terminase viral. Esse mecanismo de ação difere daquele de ganciclovir, foscarnet e cidofovir, no qual há inibição da DNA polimerase viral; assim, o letermovir é ativo contra CMV com isolados resistentes a esses medicamentos. É administrado por via oral e os relatos indicam que seja bem tolerado. O letermovir está sendo avaliado para profilaxia contra CMV em receptores de células-tronco hematopoiéticas.

A inibição do complexo heterotrimérico com atividade helicase-primase dos HIV-1 e HIV-2 representa um novo mecanismo de ação do amenamevir e do pritelivir. Esses medicamentos estão sendo avaliados para prevenção e tratamento de infecção genital por HSV. A eficácia do amenamevir, administrado em dose única de 1.200 mg para herpes genital recorrente, foi comparável à do valaciclovir administrado durante três dias. O pritelivir tem meia-vida longa (até 80 h) e foi estudado em ensaio placebo-controlado avaliando supressão de infecções genitais por HSV. Comparado com placebo, o pritelivir — uma dose de ataque seguida por dose única diária de 75 mg durante quatro semanas, ou de uma dose semanal de 400 mg durante quatro semanas — reduziu a transmissão do HSV e os dias de lesão genital. Estão sendo planejados mais ensaios clínicos sobre os inibidores de helicase-primase do HSV.

AGENTES ANTIVIRAIS ATIVOS CONTRA OS VÍRUS DA HEPATITE

LAMIVUDINA

A lamivudina é um análogo do nucleosídeo pirimidina usado principalmente na terapia combinada contra a infecção pelo HIV **(Cap. 226)**. Sua atividade contra o HBV é atribuível à inibição da DNA-polimerase viral. O fármaco foi aprovado para tratamento de infecção crônica pelo HBV. Em doses de 100 mg/dia administradas durante um ano a pacientes positivos para o antígeno e da hepatite B (HBeAg), a lamivudina é bem tolerada e resulta em supressão dos níveis de DNA do HBV, normalização dos níveis séricos de aminotransferases em 40 a 75% dos pacientes e redução da inflamação e da fibrose hepáticas em 50 a 60%. Ocorre perda do HBeAg em 30% dos pacientes. A lamivudina também parece ser útil na prevenção ou na supressão da infecção pelo HBV associada ao transplante de fígado. Há desenvolvimento de resistência à lamivudina em 24% dos pacientes tratados por um ano, e essa resistência está associada a alterações YMDD da DNA-polimerase do HBV. Em razão da frequência de desenvolvimento de resistência, a lamivudina foi, em grande parte, superada por fármacos menos vulneráveis à resistência para o tratamento da infecção pelo HBV.

ADEFOVIR DIPIVOXILA

O adefovir dipivoxila é o profármaco do adefovir oral, um análogo nucleotídeo acíclico do monofosfato de adenosina que é ativo contra HBV, HIV, HSV, CMV e poxvírus. É fosforilado por quinases celulares em trifosfato ativo, um inibidor competitivo da DNA-polimerase do HBV, e resulta em interrupção da cadeia após incorporação ao DNA viral nascente. O adefovir é administrado por via oral e eliminado principalmente pelos rins, com meia-vida plasmática de 5 a 7,5 horas. Em estudos clínicos, o tratamento com adefovir na dose de 10 mg/dia durante 48 semanas normalizou os níveis de alanina aminotransferase (ALT) em 48 a 72% dos pacientes e melhorou a histologia hepática em 53 a 64%; também resultou em diminuição de 3,5 a 3,9 $\log_{10}$ no número de cópias de DNA do HBV por mililitro de plasma. O adefovir foi eficaz em pacientes que não haviam sido tratados previamente, bem como naqueles infectados por HBV resistente à lamivudina. A resistência ao adefovir parece desenvolver-se com menor rapidez do que no caso da lamivudina, mas foram relatadas taxas de 15 a 18% de resistência ao adefovir após 192 semanas de tratamento, podendo alcançar 30% depois de cinco anos. Em geral, o fármaco é bem tolerado. A nefrotoxicidade significativa atribuível ao adefovir é incomum na dose empregada no tratamento das infecções pelo HBV (10 mg/dia), mas foi um efeito adverso limitante do tratamento com as doses maiores usadas contra as infecções pelo HIV (30 a 120 mg/dia). De qualquer modo, deve-se monitorar a função renal nos pacientes em uso de adefovir, mesmo na dose mais baixa. O adefovir foi aprovado apenas para o tratamento da infecção crônica por HBV.

FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA

O fumarato de tenofovir desoproxila é um profármaco do tenofovir, um análogo nucleotídeo do monofosfato de adenosina com atividade contra retrovírus e hepadnavírus. Em pacientes tanto imunocompetentes quanto imunocomprometidos (incluindo aqueles coinfectados por HIV e HBV), o tenofovir, quando administrado na dose de 300 mg/dia durante 48 semanas, reduziu a replicação do HBV em 4,6 a 6 $\log_{10}$, normalizou os níveis de ALT em 68 a 76% dos pacientes e melhorou a histopatologia hepática em 72 a 74% dos pacientes. A resistência desenvolve-se raramente em caso de tratamento ≥ 2 anos, e o tenofovir é efetivo contra o HBV resistente à lamivudina. O perfil de segurança do tenofovir assemelha-se ao do adefovir, porém não foi observada nefrotoxicidade na dose usada para tratamento do HBV. O tenofovir foi aprovado para tratamento de HIV e das infecções crônicas pelo HBV. **Para uma discussão mais detalhada do tenofovir, ver o Capítulo 226.**

ENTECAVIR

O entecavir é um análogo ciclopentil da 2'-desoxiguanosina, que inibe o HBV por meio de uma interação do trifosfato de entecavir com várias funções de DNA-polimerase do HBV. Na dose de 0,5 mg/dia, administrada durante 48 semanas, o entecavir reduziu as cópias de DNA do HBV em 5,0 a 6,9 $\log_{10}$, normalizou os níveis séricos de aminotransferase em 68 a 78% dos pacientes e melhorou a histopatologia em 70-72% dos pacientes. O entecavir inibe os vírus resistentes à lamivudina que apresentem mutações M550I ou M550V/L526M, porém apenas em concentrações séricas 20 ou 30 vezes mais altas do que aquelas obtidas com a dose de 0,5 mg/dia. Por conseguinte, são recomendadas doses mais altas de entecavir (1 mg/dia) para tratar pacientes infectados por HBV resistente à lamivudina. O desenvolvimento de resistência ao entecavir é incomum em pacientes virgens de tratamento, porém ocorre em taxas inaceitavelmente altas (43% depois de quatro anos) em pacientes previamente infectados por vírus resistentes à lamivudina. As cepas resistentes ao entecavir parecem ser sensíveis ao adefovir e ao tenofovir.

O entecavir tem alta biodisponibilidade, mas deve ser tomado com o estômago vazio porque o alimento interfere em sua absorção. O fármaco é eliminado primariamente na forma inalterada pelos rins, devendo-se ajustar sua dose nos pacientes com valores de $Cr_{Cl} < 50$ mL/min. Em geral, o entecavir é bem tolerado, com perfil de segurança semelhante ao da lamivudina. À semelhança de outros tratamentos anti-HBV, pode ocorrer exacerbação da hepatite quando se interrompe a terapia com entecavir. O entecavir foi aprovado para tratamento da hepatite B crônica, incluindo infecção por vírus resistentes à lamivudina, em adultos. O entecavir tem alguma atividade contra o HIV-1 (concentração efetiva mediana de 0,026 a > 10 μM), porém não deve ser utilizado como monoterapia em pacientes HIV-positivos, considerando o potencial de desenvolvimento de resistência do HIV em razão da mutação M184V.

TELBIVUDINA

A telbivudina é um enantiômero β-L da timidina e um inibidor seletivo e potente do HBV. Sua forma ativa é o trifosfato de telbivudina, o qual inibe a DNA-polimerase do HBV e provoca o término da cadeia, mas tem pouca ou nenhuma atividade contra a DNA-polimerase humana. A administração de telbivudina em uma dose oral de 600 mg/dia por 52 semanas a pacientes com hepatite B crônica resultou na redução > 5,2-6,4 $\log_{10}$ cópias/mL do DNA do HBV, juntamente com normalização dos níveis de ALT em 74 a 77% dos pacientes e melhora da histopatologia em 65 a 67%. O HBV resistente à telbivudina geralmente apresenta resistência cruzada com vírus resistentes à lamivudina, porém geralmente é suscetível ao adefovir. Depois de dois anos de terapia, foi observado o desenvolvimento de resistência à telbivudina em vírus isolados de 22% dos pacientes HBeAg-positivos e naqueles dos 9% HBeAg-negativos.

A telbivudina administrada por via oral é rapidamente absorvida; como é eliminada primariamente pelos rins, sua dose deve ser reduzida em pacientes com valor de Cr_{Cl} < 50 mL/min. Em geral, o fármaco é bem tolerado, mas foram observados aumentos nos níveis séricos das creatina-quinases, bem como a ocorrência de fadiga e mialgias. Como ocorre com outros fármacos anti-HBV, a hepatite pode ser exacerbada em pacientes que interrompem o tratamento com telbivudina. A telbivudina foi aprovada para tratamento de adultos com hepatite B crônica que apresentem sinais de replicação viral e elevação persistente dos níveis séricos de aminotransferases séricas ou doença histopatologicamente ativa; todavia, não tem sido amplamente utilizada, considerando a frequência de desenvolvimento de resistência, assinalada anteriormente.

INTERFERONS

Os IFNs são citocinas que apresentam um grande espectro de atividades antivirais, assim como propriedades imunomoduladoras e antiproliferativas. Os IFNs não estão disponíveis para administração oral, devendo ser administrados por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Os primeiros estudos com IFN leucocitário humano demonstraram efeito na profilaxia de infecções experimentalmente induzidas por rinovírus em seres humanos e no tratamento de infecções por VZV em pacientes imunossuprimidos. A tecnologia de DNA recombinante tornou disponível os IFN α, β e γ altamente purificados, os quais têm sido avaliados em diversas infecções virais. Os resultados desses estudos confirmaram a eficácia da administração intranasal do IFN para profilaxia nas infecções por rinovírus, embora seu uso tenha sido associado à irritação da mucosa nasal. Estudos também demonstraram um efeito benéfico do IFN com administração intralesional ou sistêmica sobre as verrugas genitais. O efeito da administração sistêmica consiste principalmente em redução no tamanho das verrugas, e essa forma de terapia pode ser útil nos indivíduos com verrugas numerosas que não possam ser facilmente tratadas por injeções intralesionais individuais. Contudo, as lesões frequentemente recidivam após a interrupção do tratamento com IFN intralesional ou sistêmico.

Os interferons foram submetidos a extensos estudos para tratamento da infecção crônica pelo HBV. A administração do IFN-α2b padrão (5 milhões de unidades ao dia ou 10 milhões de unidades três vezes por semana durante 16 a 24 semanas) a pacientes com infecção estável crônica pelo HBV resultou no desaparecimento de marcadores da replicação do HBV, como o HBeAg e o DNA do HBV, em 33 a 37% dos casos; 8% dos pacientes também se tornaram negativos para o antígeno de superfície da hepatite B. Na maioria dos pacientes nos quais os marcadores do DNA do HBV e o HBeAg desapareceram, as aminotransferases plasmáticas retornaram aos níveis normais e observou-se melhora em curto e longo prazos na histopatologia hepática. Os fatores preditivos de resposta favorável ao tratamento com IFN padrão incluem baixos níveis de DNA do HBV pré-tratamento, altos níveis séricos de ALT pré-tratamento, curta duração da infecção crônica pelo HBV e inflamação ativa na histopatologia hepática. Os pacientes imunossuprimidos apresentam resposta fraca, inclusive aqueles com infecção pelo HIV.

Nos IFNs peguilados, os IFNs-α estão ligados ao polietileno glicol. Essa ligação resulta em absorção mais lenta, diminuição da depuração e concentrações séricas mais duradouras, permitindo, dessa forma, um esquema posológico mais conveniente, de uma dose semanal; em muitos casos, o IFN peguilado suplantou a IFN padrão. Depois de 48 semanas de tratamento com 180 μg de IFN-α2a peguilado, houve redução do DNA do HBV em 4,1 a 4,5 $\log_{10}$ cópias/mL, com normalização dos níveis séricos de ALT em 39% dos pacientes e melhora da histologia em 38%. As taxas de resposta foram ligeiramente mais altas quando a lamivudina foi administrada com o IFN-α2a peguilado. Os efeitos adversos do IFN são comuns e consistem em febre, calafrios, mialgia, fadiga, neurotoxicidade (manifesta principalmente na forma de sonolência, depressão, ansiedade e confusão) e leucopenia. Além disso, é possível haver desenvolvimento de autoanticorpos (p. ex., anticorpos antitireóideos). O IFN-α2b e ao IFN-α2a peguilado foram aprovados para o tratamento de pacientes com hepatite B crônica. Foram publicados dados que sustentam a eficácia terapêutica do interferon-α2b peguilado na infecção pelo HBV; o fármaco não foi aprovado para essa indicação nos Estados Unidos, mas foi aprovado para o tratamento da infecção crônica pelo HBV em outros países.

Diversas preparações de IFN, incluindo IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-alfacon-1 e IFN-αml (linfoblastoide), foram estudadas no tratamento das infecções crônicas pelo HCV. Diversos esquemas de monoterapia foram estudados, dos quais o mais comum para o IFN padrão é IFN-α2b ou IFN-α2a na dose de 3 milhões de unidades três vezes por semana durante 12 a 18 meses. O acréscimo de ribavirina oral ao IFN-α2b – como terapia inicial ou após falha do tratamento apenas com interferon – resulta em taxas significativamente mais altas de respostas persistentes nos dados virológicos e/ou na ALT sérica (40-50%) do que as obtidas com monoterapia. Estudos comparativos indicam que a terapia com IFN peguilado pode ser mais eficaz que com IFN padrão contra a infecção crônica pelo HCV. A combinação de IFN peguilado subcutâneo e ribavirina oral resulta em resposta viral sustentada (RVS) em 42 a 51% dos pacientes com infecção pelo genótipo 1 do HCV e em 76 a 82% dos pacientes com infecção pelos genótipos 2 ou 3. A ribavirina parece ter um pequeno efeito antiviral na infecção pelo HCV, mas também pode ser que atue mediante um efeito imunomodulador e combinação com a IFN. Os melhores resultados com a ribavirina parecem estar associados a doses baseadas no peso. Os fatores prognósticos para resposta favorável são idade < 40 anos, curta duração da infecção, baixos níveis de RNA do HCV, menor grau de histopatologia hepática e infecção por outros genótipos do HCV que não o 1. O IFN-alfacon, um interferon-α sintético "consensual" parece produzir taxas de resposta semelhantes àquelas do uso isolado dos IFN-α2a ou -α2b. Em 2014, a aprovação de um inibidor da polimerase, sofosbuvir, e de um inibidor da protease de segunda geração, simeprevir, levou à revisão das recomendações de tratamento para hepatite C com a combinação tripla de IFN peguilado, ribavirina e um desses dois medicamentos aprovados, dependendo do genótipo viral (ver adiante e no **Quadro 215e.1**).

O IFN-α e o IFN-α peguilado são ativos contra a hepatite D, mas há necessidade de doses elevadas (9 milhões de unidades três vezes por semana durante 48 semanas). O IFN-α produziu RVS em 25 a 30% dos pacientes, enquanto o IFN-α peguilado teve efeito variável, induzindo RVS em 17 a 43% dos pacientes. Contudo, foram observadas melhoras bioquímicas e histológicas em longo prazo, mesmo na ausência de inibição sustentada na replicação viral.

INIBIDORES DA POLIMERASE

SOFOSBUVIR

O sofosbuvir é o profármaco de um nucleosídeo uridina inibidor da RNA-polimerase da região NS5B do HCV. Seu metabolismo ao nucleosídeo ativo trifosfato de uridina resulta em término de cadeia. O sofosbuvir é ativo contra todos os genótipos (1-6) do HCV e tem concentração média efetiva (EC_{50}) entre 0,7 e 2,6 μM contra o NS5B. A resistência ao sofosbuvir é conferida por uma substituição de S282T em NS5B, mas raramente observou-se resistência clinicamente expressa em pacientes tratados com sofosbuvir.

O sofosbuvir é administrado por via oral sem ser afetado pelos alimentos. Após administração oral, as concentrações plasmáticas do sofosbuvir e do seu metabólito ativo chegam ao máximo em 0,5 a 2 horas e 2 a 4 horas, respectivamente. Cerca de 61 a 65% do sofosbuvir circulam ligados a proteínas plasmáticas, mas uma quantidade muito pequena do metabólito ativo encontra-se ligada. Tanto o sofosbuvir quanto seu metabólito ativo são depurados pelos rins com valores $t_{1/2}$ de 0,4 horas e 27 horas, respectivamente. O sofosbuvir é relativamente isento de interações medicamentosas clinicamente relevantes, embora os indutores da glicoproteína-P possam reduzir suas concentrações.

Em geral, o sofosbuvir é bem tolerado e não foi associado a efeitos tóxicos significativos. Os efeitos colaterais mais comuns naqueles tratados com sofosbuvir foram atribuídos à administração concomitante de IFN e ribavirina em ensaios clínicos de combinações (ver adiante).

O sofosbuvir foi avaliado em diversos ensaios clínicos controlados e abertos (não cegos). No final de 2013, os resultados desses ensaios levaram à sua recomendação — em tríplice combinação com IFN peguilado e ribavirina — como primeira linha de tratamento das hepatites crônicas causadas pelos genótipos 1, 4, 5 e 6 do HCV, nas quais a RVS entre os pacientes virgens de tratamento variaram entre 89 e 97%. Para os genótipos 2 e 3 do HCV, recomendam-se os esquemas sem IFN compostos por sofosbuvir e ribavirina, com RVS entre pacientes virgens de tratamento de 93% para o genótipo 2 e de 61% para o genótipo 3.

INIBIDORES DE PROTEASE

BOCEPREVIR, TELAPREVIR

Essa classe de fármacos foi especificamente planejada para inibir a protease do HCV 3/4A (NS3/4A). Esses agentes assemelham-se ao polipeptídeo do HCV e, quando processados pela protease viral, formam uma ligação covalente com resíduos catalíticos da serina NS3, bloqueiam atividade ulterior e evitam a clivagem proteolítica da poliproteína do HCV nas proteínas NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Boceprevir e telaprevir são compostos lineares tipo cetoamida ativos contra o genótipo 1 (1b > 1a) do HCV e muito menos ativos contra os genótipos 2 e 3. Esses inibidores de protease de primeira geração foram aprovados para associação terapêutica (com IFN e ribavirina) em casos de infecção pelo genótipo 1. Atualmente, nem boceprevir nem telaprevir são recomendados para tratamento de hepatite C. Esses medicamentos foram superados por sofosbuvir e simeprevir, a segunda geração de inibidores da protease, com melhores propriedades farmacodinâmicas, menos interações medicamentosas e menos toxicidade global (ver adiante).

SIMEPREVIR

O simeprevir faz parte da segunda geração de inibidor da protease NS3/4A com atividade antiviral contra o genótipo 1 (1b > 1a); o EC_{50} é de 9,4 nM na replicação do genótipo 1b do HCV. O polimorfismo NS3 Q80K, presente em aproximadamente um terço dos pacientes portadores do genótipo 1b do HCV, aumenta em 11 vezes a EC_{50} e resulta em resistência clinicamente evidente ao simeprevir. Assim, quando estiver sendo considerado o tratamento com simeprevir, deve-se realizar teste para Q80K. Ocorre resistência cruzada entre o simeprevir e os inibidores da protease da primeira geração, boceprevir e telaprevir.

O simeprevir é administrado por via oral em cápsulas de 150 mg, e sua biodisponibilidade aumenta quando é tomado com alimentos. A concentração sérica chega ao máximo 4 a 6 horas após a administração oral. Sua meia-vida de eliminação é de 10 a 13 horas em indivíduos saudáveis e de 41 horas nos pacientes com hepatite C. O simeprevir circula quase totalmente ligado a proteínas plasmáticas e é eliminado por excreção biliar. Como não há excreção renal, não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal. O simeprevir é metabolizado pela CYP3A hepática e, portanto, não deve ser usado em pacientes com descompensação hepática.

Em razão do seu metabolismo por enzimas do citocromo P450 3A (CYP3A), o simeprevir interage com medicamentos que induzam ou inibam a atividade da CYP3A, e tais interações podem aumentar ou reduzir, concomitantemente, as concentrações plasmáticas do simeprevir. A administração de simeprevir também pode aumentar a concentração plasmática de medicamentos que sejam substrato para os polipeptídeos hepáticos 1B1 ou 1B3, transportadores de ânion orgânico, ou para transportadores da glicoproteína-P.

Entre os efeitos tóxicos do simeprevir observados nos ensaios clínicos estão fotossensibilidade (geralmente leve a moderada) em 28% dos receptores, e hiperbilirrubinemia (conjugada e não conjugada) transitória, em geral leve a moderada. A maior parte dos demais efeitos adversos observados nos ensaio clínicos com simeprevir foi atribuída à administração concomitante de IFN e ribavirina.

O simeprevir foi recomendado como parte de tratamento alternativo — em combinação com IFN peguilado e ribavirina — para pacientes com infecção crônica pelos genótipos 1 e 4 do HCV. O tratamento diário com simeprevir, diário com ribavirina e semanal com IFN peguilado, durante 12 semanas, seguidas por outras 12 semanas de IFN peguilado e ribavirina, resultou em RVS de 80% naqueles sem a variante Q80K. Em geral, a terapia tríplice com base em simeprevir parece ter probabilidade 10% menor de produzir uma RVS em comparação com a terapia com base no sofosbuvir, e maior probabilidade de efeitos adversos. Contudo, para pacientes que não tenham respondido ou que tenham tido resposta parcial ao IFN peguilado, o esquema sem IFN, composto por simeprevir, sofosbuvir e ribavirina, mostrou-se promissor.

AGENTES DE INTERESSE EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

A próxima geração de agentes antivirais inibidores diretos contra o HCV está em franco desenvolvimento. Entre esses agentes estão os da segunda geração de inibidores da polimerase NS3/4, NS5B, e inibidores da NS5A (uma fosfoproteína associada à membrana que faz parte do complexo de replicação do RNA do HCV). Com esses agentes em fase de investigação, pretende-se evoluir no sentido de esquemas que não utilizem IFN, terapias com menor duração, maior tolerabilidade e menor resistência. Para informações atualizadas, os leitores devem acessar *http://www.hcvguidelines.org*.

SEÇÃO 12

INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DE DNA

216

Infecções pelo herpes-vírus simples

Lawrence Corey

DEFINIÇÃO

Os herpes-vírus simples (HSV-1, HSV-2; *Herpesvirus hominis*) produzem inúmeras infecções que afetam as superfícies cutaneomucosas, o sistema nervoso central (SNC) e – às vezes – os órgãos viscerais. O reconhecimento e o tratamento imediatos reduzem as taxas de morbidade e de mortalidade associadas às infecções herpéticas.

AGENTE ETIOLÓGICO

O genoma do HSV é uma molécula de DNA linear de fita dupla (peso molecular, cerca de 100×10^6), que codifica > 90 unidades de transcrição com 84 proteínas identificadas. As estruturas genômicas dos dois subtipos de HSV são semelhantes. A homologia global das sequências genômicas entre o HSV-1 e o HSV-2 é de cerca de 50%, enquanto a homologia do proteoma é > 80%. As sequências homólogas distribuem-se por todo o mapa genômico, e a maioria dos polipeptídeos especificados por um tipo viral está antigenicamente relacionada aos polipeptídeos do outro tipo viral. Entretanto, existem muitas regiões tipo-específicas peculiares às proteínas do HSV-1 e do HSV-2, e várias delas parecem ser importantes para a imunidade do hospedeiro. Essas regiões tipo-específicas foram usadas para criar ensaios sorológicos que distinguem entre os dois subtipos virais. A análise ou o sequenciamento do DNA viral com endonucleases de restrição podem ser utilizados para distinguir os dois subtipos e para diferenciar as cepas de cada subtipo. A variabilidade das sequências de nucleotídeos de cepas clínicas de HSV-1 e HSV-2 é tal que os isolados HSV de dois indivíduos são distinguíveis por padrões de enzimas de restrição ou sequências genômicas. Além do mais, a relação epidemiológica entre as fontes, como a que existe entre parceiros sexuais, pares mãe-lactente ou indivíduos envolvidos em um surto de fonte comum, pode ser inferida a partir desses padrões.

O genoma viral é empacotado em uma cápsula proteica icosaédrica regular (capsídeo), composta por 162 capsômeros **(ver Fig. 214e.1)**. A cobertura externa do vírus consiste em uma membrana contendo lipídeo (invólucro) adquirida conforme o capsídeo contendo DNA brota da membrana nuclear interna da célula do hospedeiro. Entre o capsídeo e a dupla camada lipídica do invólucro encontra-se o tegumento. A replicação viral apresenta uma fase nuclear e uma fase citoplasmática. A fixação inicial à membrana celular envolve interações das glicoproteínas virais C e B com vários receptores de superfície semelhantes ao heparan sulfato. Subsequentemente, a glicoproteína D viral liga-se a correceptores celulares que pertencem à família de proteínas do receptor do fator de necrose tumoral, à superfamília das imunoglobulinas (família da nectina) ou a ambas. A ubiquidade desses receptores contribui para a ampla diversidade de hospedeiros dos herpes-vírus. A replicação do HSV é altamente regulada. Após fusão e entrada, o nucleocapsídeo penetra no citoplasma e diversas proteínas virais são liberadas do virion. Algumas dessas proteínas virais interrompem a síntese de proteínas do hospedeiro (ao aumentar a degradação do RNA celular), enquanto outras "ativam" a transcrição dos genes precoces da replicação do HSV. Esses produtos gênicos precoces, denominados *genes* α, são necessários para a síntese do grupo polipeptídeo subsequente, os polipeptídeos β, muitos dos quais consistem em proteínas reguladoras e enzimas necessárias para a replicação do DNA. A maioria dos agentes antivirais atuais interfere nas proteínas β, como a DNA polimerase viral. A terceira classe (γ) de genes do HSV exige replicação do DNA viral para a sua expressão e constitui a maioria das proteínas estruturais especificadas pelo vírus.

Após a replicação do genoma viral e a síntese das proteínas estruturais, os nucleocapsídeos são organizados no núcleo da célula. Ocorre a formação do envoltório à medida que os nucleocapsídeos brotam da membrana nuclear interna para o espaço perinuclear. Em algumas células, a replicação viral no interior do núcleo dá origem a dois tipos de corpúsculos de inclusão: os corpúsculos Feulgen-positivos basofílicos tipo A, contendo DNA viral, e os corpúsculos de inclusão eosinofílicos, sendo desprovidos de ácido nucleico viral ou proteína e representam uma "cicatriz" da infecção viral. Em seguida, os virions envelopados são transportados por meio do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi para a superfície celular.

Os genomas virais são mantidos por algumas células neuronais em um estado reprimido, denominado *latência*. A latência, que está associada à transcrição de apenas um número limitado de RNA codificados por vírus, é responsável pela presença de DNA e RNA virais no tecido neural durante os períodos em que o vírus infeccioso não pode ser isolado. A manutenção e o crescimento de células neurais de gânglios com infecção latente em cultura tecidual resultam na produção de virions infecciosos (*explante*) e na infecção permissiva subsequente de células suscetíveis (*cocultura*). A ativação do genoma viral pode, então, ocorrer, resultando em *reativação* — o padrão normal regulado de expressão e replicação dos genes virais e liberação do HSV. A liberação de virions do neurônio obedece a um processo complexo de transporte anterógrado ao longo dos axônios neuronais. Em animais experimentais, a luz ultravioleta, a imunossupressão sistêmica e local e o traumatismo da pele ou dos gânglios estão associados à reativação.

Três transcritos associados à latência (LAT) de RNA não codificador foram encontrados nos núcleos dos neurônios com infecção latente. Deleções mutantes na região LAT implicam redução da eficiência nas suas futuras reativações. A substituição de LAT do HSV-2 por LAT do HSV-1 induz um padrão de reativação do HSV-1. Esses dados indicam que os LAT aparentemente mantêm — mais do que determinam — a latência. Os LAT do HSV-1 promovem a sobrevida dos neurônios agudamente infectados, talvez por meio de inibição das vias apoptóticas. A abundância na transcrição de LAT e o número baixo de cópias de genoma mantêm correlação com posicionamento subnuclear dos genomas do HSV ao redor do centrômero. De fato, a cromatização do DNA do HSV parece ter papel vital no silenciamento da expressão dos genes da replicação lítica. O micro-RNA derivado de LAT, altamente expresso durante a latência, parece silenciar a expressão do fator de neurovirulência essencial, a proteína da célula infectada 34.5 (ICP34.5), e ligar-se em uma configuração antissentido ao RNA-mensageiro da proteína imediata-precoce ICP0 para impedir a expressão, a qual é vital para a reativação do HSV. Embora já se saiba que determinados transcritos são necessários à reativação da latência, os mecanismos moleculares da latência do HSV não estão totalmente esclarecidos, e as estratégias para interromper ou manter a latência em neurônios estão em fase de desenvolvimento.

Embora a latência seja o estado predominante do vírus na proporção por neurônio, a alta frequência de reativação oral e genital para o HSV-1 e o HSV-2 sugere que os vírus raramente estão quiescentes em todo o bioma dos tecidos ganglionares. Dados recentes indicam que o antígeno do HSV-2 é frequentemente liberado: a maioria dos indivíduos infectados com HSV-2 apresenta crises subclínicas de reativação que duram 2 a 4 horas, e o sistema imunológico da mucosa do hospedeiro pode conter reativação viral na mucosa antes que haja reativação clinicamente evidente. Em apoio a essa observação clínica, trabalhos recentes utilizando microdissecção e reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real de neurônios específicos de gânglios do trigêmeo de cadáveres revelaram que muito mais neurônios abrigam HSV do que o predito por estudos com hibridização *in situ* para LAT. O número de cópias virais é altamente variável entre os neurônios, com níveis extremamente altos em alguns, e o número de cópias de DNA de HSV é semelhante em neurônios LAT-positivos e LAT-negativos; esses achados confirmam a incerteza acerca do papel exercido pelos LAT na prevenção de reativação.

PATOGÊNESE

A exposição das superfícies mucosas ou da pele esfoliada ao HSV permite a entrada do vírus nas células da epiderme e da derme e o início de sua replicação. As infecções por HSV geralmente são adquiridas de maneira subclínica. Quer clínica ou subclínica, a aquisição do HSV se associa à replicação viral suficiente para permitir a infecção das terminações nervosas sensitivas ou autônomas. Após penetrar nas células neuronais, o vírus – ou, mais provavelmente, o nucleocapsídeo –, é transportado pelo axônio até os corpos das células nervosas nos gânglios. Em humanos, o intervalo de trânsito até os gânglios após a inoculação dos vírus não foi determinado. Durante a fase inicial da infecção, ocorre replicação viral nos gânglios e no tecido nervoso contíguo. Em seguida, o vírus propaga-se para outras superfícies mucocutâneas por migração centrífuga dos virions infecciosos, via nervos sensoriais periféricos. Essa forma de disseminação ajuda a explicar a grande superfície da área afetada, a elevada frequência de novas lesões distantes do grupo inicial de vesículas, típica em pacientes com infecção genital ou orolabial primária por HSV, e a capacidade de recuperar o vírus a partir do tecido neural distante dos neurônios que inervam o local de inoculação. Além disso, pode ocorrer disseminação contígua do vírus localmente inoculado, permitindo a extensão adicional da doença na mucosa. Estudos recentes demonstraram viremia por HSV – um outro mecanismo para a disseminação da infecção por todo o corpo – em cerca de 30 a 40% das pessoas com infecção primária por HSV-2. Foi demonstrada a ocorrência de infecção latente por ambos os subtipos de vírus em gânglios tanto sensitivos quanto autônomos. No caso da infecção pelo HSV-1, os gânglios trigeminais costumam ser mais infectados, embora também ocorra extensão para os gânglios cervicais inferior e superior. Na infecção genital, os gânglios das raízes dos nervos sacrais (S2-S5) são mais comumente afetados.

Após a resolução da doença primária, o HSV infeccioso não pode ser mais cultivado a partir dos gânglios; entretanto, a infecção latente, definida pela presença de DNA viral, persiste em 2 a 11% das células ganglionares na região anatômica da infecção inicial. O mecanismo de reativação a partir da latência não é conhecido. Cada vez mais, os estudos indicam que as respostas das células T do hospedeiro no nível ganglionar e mucoso periférico influenciam a frequência e a gravidade da reativação do HSV. Foram isoladas células T específicas para o HSV de gânglios das raízes dos nervos periféricos. Muitas dessas células T CD8+ residentes encontram-se justapostas aos neurônios com HSV-1 latente nos gânglios trigeminais e podem bloquear a reativação tanto com liberação de interferon (IFN) γ quanto com degradação pela granzima B da proteína imediata-precoce ICP4. Além disso, parece haver uma carga viral latente nos gânglios que mantém correlação direta com o número de neurônios infectados e com a taxa de reativação, mas inversa com o número de células CD8+ presentes. Não se sabe se os estímulos de reativação suprimem transitoriamente essas células imunes, suprarregulam de forma independente a transcrição de genes líticos, ou ambos. Ademais, a contenção na mucosa do hospedeiro tem sido demonstrada. Uma vez que o vírus alcance a junção derme-epiderme, há três evoluções possíveis: contenção rápida da infecção pelo hospedeiro próximo do sítio de reativação; disseminação do vírus para o interior da epiderme, com microulceração associada a baixo título de disseminação subclínica; e contenção subsequente rápida (em horas) do vírus com replicação amplamente disseminada e necrose de células epiteliais e subsequente recorrência clínica (esta última definida pela presença de vesículas e úlceras cutâneas). Histologicamente, as lesões herpéticas consistem em uma vesícula de paredes finas ou ulceração na região basal, células multinucleadas que podem conter inclusões intranucleares, necrose e infecção inflamatória aguda. Uma vez restrita a replicação viral, ocorre reepitelialização, quase sempre sem deixar cicatriz.

A análise do DNA de HSV isolados sequencialmente, ou de HSV isolados de múltiplos gânglios infectados de um determinado indivíduo, revelou, na maioria dos casos, padrões similares, senão idênticos, de endonucleases de restrição ou de sequenciamento do DNA. À medida que são desenvolvidas tecnologias genômicas mais sensíveis, crescem os relatos de evidências de múltiplas cepas do mesmo subtipo. Por exemplo, a infecção de determinados neurônios por múltiplas cepas de vírus sensíveis e resistentes aos medicamentos em pacientes gravemente imunossuprimidos indica que os gânglios podem sofrer novos implantes durante a infecção crônica. Como a exposição à liberação pela mucosa é relativamente comum ao longo da vida de um indivíduo, os dados atuais sugerem que a infecção exógena por diferentes cepas do mesmo subtipo, ainda que possível, é incomum.

IMUNIDADE

As respostas do hospedeiro influenciam a aquisição da doença por HSV, a gravidade da infecção, a resistência ao desenvolvimento da latência, a manutenção da latência e a frequência das recidivas. Tanto as reações mediadas por anticorpos quanto as mediadas por células são clinicamente importantes. Os pacientes imunocomprometidos por defeitos da imunidade celular apresentam infecções por HSV mais graves e mais extensas do que os pacientes com déficits da imunidade humoral, como agamaglobulinemia. A ablação experimental dos linfócitos indica que as células T têm participação importante na prevenção da doença disseminada letal, embora os anticorpos possam ajudar a reduzir os títulos virais no tecido neural. Algumas manifestações clínicas do HSV também podem estar relacionadas à resposta imune do hospedeiro (p. ex., opacidades do estroma associadas à ceratite herpética recorrente). Mostrou-se que as glicoproteínas virais de superfície são alvos de anticorpos que medeiam a neutralização e a citólise imunologicamente mediada (citotoxicidade celular dependente de anticorpos). Em infecções experimentais, anticorpos monoclonais específicos contra cada uma das glicoproteínas virais conhecidas conferiram proteção contra a doença neurológica subsequente ou a latência ganglionar. Em seres humanos, contudo, as vacinas subunitárias à base dessas glicoproteínas mostraram-se amplamente inefetivas na redução da aquisição da infecção. Múltiplas populações de células, incluindo células NK (*natural killer*), macrófagos e uma variedade de linfócitos T, participam das defesas do hospedeiro contra a infecção por HCV, assim como as linfocinas produzidas pelos linfócitos T. Em animais, a transferência de linfócitos pré-ativados conferiu proteção contra agressões subsequentes por HSV. Em geral, a proteção máxima exige a ativação de múltiplas subpopulações de células T, incluindo células T citotóxicas e células T responsáveis pela hipersensibilidade tardia. Essas últimas podem conferir proteção mediante liberação de linfocinas estimulada por antígenos (p. ex., IFN), as quais, por sua vez, exercem efeito antiviral direto e, ao mesmo tempo, ativam e intensificam a ação de outras células efetoras específicas e inespecíficas. O virion do HSV contém uma variedade de genes envolvidos na inibição das respostas do hospedeiro, os quais incluem o gene número 12 (*US-12*), que se liga à proteína celular ativadora do transportador TAP-1 e reduz a capacidade dessa proteína de ligar peptídeos do HSV aos antígenos leucocitários humanos (HLA) da classe I e, dessa forma, reduz o reconhecimento das proteínas virais pelas células T citotóxicas do hospedeiro. Esse efeito pode ser sobrepujado pela adição de IFN-γ, mas essa reversão requer 24 a 48 horas; logo, o vírus tem tempo para se replicar e invadir outras células do hospedeiro. A entrada de HSV-1 e HSV-2 infecciosos inibe várias vias de sinalização das células T CD4+ e CD8+, levando ao comprometimento de sua função de destruição e influenciando o espectro de sua secreção de citocinas.

Há evidências crescentes a sugerir que as respostas das células T CD8+ HSV-específicas são cruciais para a eliminação do vírus das lesões. Os pacientes imunossuprimidos acometidos de lesões por HSV frequentes e duradouras possuem menos células T CD8+ funcionais dirigidas contra o HSV. Demonstrou-se que células T CD8+ específicas para HSV persistem na pele da região genital, na junção entre derme e epiderme contígua às terminações nervosas. Mesmo na fase de quiescência clínica, essas células T CD8+ produzem proteínas antivirais e citotóxicas indicativas de vigilância imunológica. Essas células T CD8+ de memória residentes parecem ser a “primeira resposta” capaz de controlar a reativação viral no sítio de liberação do vírus para o interior da derme. Essa rápida interação "liga e desliga" entre vírus e hospedeiro ajuda a explicar a variabilidade encontrada na intensidade das manifestações clínicas entre os episódios nos diferentes indivíduos. Diferenças de 30 a 60 minutos na reação do hospedeiro podem resultar em níveis 100 a 1.000 vezes maiores de vírus e determinar se um episódio de doença será subclínico ou clínico.

Há uma associação forte entre magnitude da resposta dos linfócitos T CD8+ e eliminação do vírus das lesões genitais. A localização, a eficiência e a longevidade dos linfócitos T (e, talvez, de outras células efetoras imunes) podem ser importantes na expressão da doença e na probabilidade de transmissão com o passar do tempo.

EPIDEOMIOLOGIA

Estudos soroepidemiológicos documentaram a ocorrência de infecções por HSV no mundo inteiro. Nos últimos 15 anos foi demonstrado que a prevalência de HSV-2 é ainda maior no mundo em desenvolvimento do que no desenvolvido. Na África subsaariana, a soroprevalência de HSV-2 entre gestantes se aproxima de 60% e as taxas de aquisição anuais entre adolescentes beira 20%. A incidência global foi estimada em cerca de 23,6 milhões de infecções por ano. Assim como no mundo desenvolvido, as taxas de contração do HSV-2 no ato sexual e de prevalência sorológica são mais altas entre as mulheres. Em sua maioria, a infecção por HSV-2 é precedida pela do HSV-1; atualmente, a frequência de HSV-1 genital no mundo em desenvolvimento é baixa.

A infecção por HSV-1 é adquirida mais cedo e com maior frequência do que a por HSV-2. Mais de 90% dos adultos possuem anticorpos contra o HSV-1 na quinta década de vida. Nas populações de baixo nível socioeconômico, a maioria das pessoas contrai o HSV-1 antes da terceira década de vida. Os anticorpos contra o HSV-2 não são rotineiramente detectados até a puberdade. As taxas de prevalência de anticorpos correlacionam-se com atividade sexual pregressa e variam de forma acentuada entre diferentes grupos populacionais. Há algumas evidências de que a prevalência de HSV-2 diminuiu levemente durante a última década nos Estados Unidos. Os levantamentos sorológicos indicam que cerca de 15 a 20% da população norte-americana apresentam anticorpos contra o HSV-2. Na maioria dos ambulatórios de obstetrícia e planejamento familiar, 25% das mulheres apresentam anticorpos contra o HSV-2, embora apenas 10% dos indivíduos soropositivos para HSV-2 tenham história de lesões genitais. Até 50% dos adultos heterossexuais atendidos em ambulatórios de doenças sexualmente transmissíveis possuem anticorpos contra o HSV-2.

Muitos trabalhos continuam a mostrar que a infecção tanto incidente quanto — mais importante — prevalente pelo HSV-2 aumenta a taxa de aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1. Mais especificamente, a infecção por HSV-2 está associada a aumento de 2 a 4 vezes na aquisição de HIV-1. Essa associação foi amplamente demonstrada em homens e mulheres heterossexuais nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Do ponto de vista epidemiológico, regiões do mundo com alta prevalência de HSV-2 e populações específicas nessas regiões apresentam maior incidência de base populacional de HIV-1. Em um desses trabalhos foi indicado que aproximadamente 25% das infecções por HIV na cidade, com alta prevalência, de Kisumu, no Quênia, puderam ser diretamente atribuídas ao HSV-2.

Ademais, o HSV-2 facilita a disseminação do HIV a populações de baixo risco nas análises por coito, e a prevalência de HSV-2 parece aumentar em 7 a 9 vezes o risco de infecção por HIV. Há modelos matemáticos que sugerem que em torno de 33 a 50% das infecções por HIV-1 podem ser atribuídas ao HSV-2 na população de homossexuais masculinos e na África subsaariana. Além disso, o HSV-2 é mais frequentemente reativado e transmitido por pessoas coinfectadas por HIV-1 em comparação com as não coinfectadas. Assim, a maior parte das áreas do planeta com alta prevalência de HIV-1 também tem alta prevalência de HSV-2. Uma ampla variedade de levantamentos sorológicos indicou uma soroprevalência semelhante ou ainda mais alta do HSV-2 na maioria das regiões da América Central, América do Sul e África. Na África, a soroprevalência de HSV-2 variou de 40 a 70% em populações obstétricas e outras populações com experiência sexual. As taxas de prevalência de anticorpos são, em média, cerca de 5 a 10% mais altas nas mulheres.

Diversos trabalhos sugerem que em muitos dos casos de infecção genital “assintomática” por HSV-2 o que ocorre, na verdade, é que a infecção simplesmente não é identificada ou fica restrita a regiões anatômicas do trato genital não facilmente visualizadas. Os indivíduos soropositivos assintomáticos disseminam vírus sobre as superfícies mucosas quase tão frequentemente quanto aqueles com doença sintomática. O grande reservatório de portadores não identificados do HSV-2 e a frequente reativação assintomática do vírus a partir do trato genital têm favorecido a disseminação contínua do herpes genital por todo o mundo. A infecção por HSV-2 é um fator de risco independente para a aquisição e transmissão da infecção pelo HIV-1. Entre as pessoas coinfectadas, os virions de HIV-1 podem ser excretados a partir das lesões herpéticas da região genital. Essa excreção pode facilitar a transmissão do HIV por contato sexual. A reativação do HSV-2 está associada a uma resposta inflamatória persistente localizada, a qual consiste em altas concentrações de células T CD4+ enriquecidas por CCR5, bem como em células dendríticas inflamatórias na submucosa da pele genital. Essas células podem sustentar a infecção pelo HIV e sua replicação e, portanto, provavelmente são responsáveis pelo aumento de 2 a 3 vezes na aquisição do HIV entre indivíduos com herpes genital. Lamentavelmente, a terapia antiviral não reduz essa inflamação pós-reativação subclínica, provavelmente em razão da incapacidade dos agentes antivirais atuais de impedir a liberação de pequenas quantidades de antígeno do HSV na mucosa genital.

As infecções por HSV ocorrem durante todo o ano. A transmissão pode resultar do contato com pessoas que têm lesões ulcerativas ativas ou com pessoas que não têm manifestações clínicas da infecção, mas que estejam excretando o HSV a partir das superfícies mucosas. A reativação do HSV na pele e nas superfícies mucosas da genitália é comum. A frequência da coleta de amostras influencia a frequência de detecção. Trabalhos recentes indicam que a maioria dos episódios de HSV-1 e HSV-2 duram < 4 a 6 horas; assim, a replicação do vírus e a eliminação pelo hospedeiro são rápidas. Mesmo com uma única amostra diária é possível detectar o DNA do HSV com PCR em 20 a 30% dos dias. Os números correspondentes para HSV-1 nas secreções orais são semelhantes. As taxas de excreção são mais altas durante os anos iniciais após a aquisição, com a excreção viral ocorrendo em até 30 a 50% dos dias nesse período. Os pacientes imunossuprimidos excretam HSV das áreas de mucosa com frequência ainda mais alta (20 a 80% dos dias). Essas altas taxas de reativação cutaneomucosa sugerem que a exposição ao HSV por contato sexual ou outro contato íntimo (beijo, compartilhamento de óculos ou de talheres) é comum e ajuda a explicar a disseminação contínua e a alta soroprevalência da infecção por HSV em todo o mundo. As taxas de reativação variam amplamente entre os indivíduos. Entre os pacientes HIV-positivos, a baixa contagem de células T CD4+ e a alta carga viral de HIV-1 estão associadas a maiores taxas de reativação do HSV. A quimioterapia antiviral diária para infecção pelo HSV-2 pode reduzir as taxas de excreção, mas não elimina a excreção propriamente dita, quando medida por PCR ou por cultura.

ESPECTRO CLÍNICO

O HSV já foi isolado de quase todos os locais viscerais e cutaneomucosos. As manifestações clínicas e a evolução da infecção por HSV dependem do local anatômico afetado, da idade e do estado imunológico do hospedeiro, bem como do tipo antigênico do vírus. As infecções primárias por HSV (i.e., as primeiras infecções por HSV-1 ou HSV-2, nas quais o hospedeiro carece de anticorpos anti-HSV no soro da fase aguda) acompanham-se frequentemente de sinais e sintomas sistêmicos. Em comparação com os episódios recorrentes, as infecções primárias, que afetam as mucosas e os locais extramucosos caracterizam-se por maior duração dos sintomas e isolamento do vírus das lesões. O período de incubação varia de 1 a 26 dias (mediana de 6 a 8 dias). Ambos os subtipos virais podem causar infecções genitais e orofaciais, e as infecções provocadas pelos dois subtipos não se distinguem clinicamente. Todavia, a frequência de reativação da infecção é influenciada pelo local anatômico e pelo tipo de vírus. A infecção genital por HSV-2 tem probabilidade duas vezes maior de reativação, em comparação com a infecção genital por HSV-1, e sofre recidivas com frequência 8 a 10 vezes maior. Por outro lado, a infecção orolabial pelo HSV-1 recidiva mais frequentemente do que a infecção orolabial pelo HSV-2. As taxas de excreção assintomática seguem o mesmo padrão.

Infecções orofaciais A gengivostomatite e a faringite são as manifestações clínicas mais comuns do primeiro episódio de infecção por HSV-1, enquanto o herpes labial recorrente é a manifestação clínica mais comum da reativação da infecção por HSV-1. A gengivostomatite e a faringite por HSV geralmente resultam de infecção primária e são mais comuns em crianças e em adultos jovens. Os sinais e sintomas clínicos, os quais consistem em febre, mal-estar, mialgia, incapacidade de alimentar-se, irritabilidade e adenopatia cervical, podem ter duração de 3 a 14 dias. As lesões podem afetar os palatos duro e mole, a gengiva, a língua, os lábios e a área facial. Em geral, a infecção da faringe por HSV-1 ou HSV-2 resulta em lesões exsudativas ou ulcerativas da faringe posterior e/ou dos pilares amigdalianos. Em um terço dos casos, podem ocorrer lesões da língua, da mucosa oral ou da gengiva em uma fase tardia da evolução da doença. É comum haver febre com 2 a 7 dias de duração e adenopatia cervical. Pode ser difícil distinguir clinicamente a faringite por HSV da faringite bacteriana, das infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e de ulcerações faríngeas de etiologia não infecciosa (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson). Nenhuma evidência substancial sugere que a reativação da infecção orolabial por HSV esteja associada à faringite sintomática recorrente.

A reativação do HSV a partir dos gânglios trigêmeos pode estar associada à excreção assintomática do vírus na saliva, ao desenvolvimento de ulcerações da mucosa intraoral ou às ulcerações herpéticas no vermelhão labial ou na pele facial externa. Cerca de 50 a 70% dos pacientes soropositivos submetidos à descompressão da raiz do trigêmeo e 10 a 15% dos indivíduos submetidos à extração dentária desenvolvem infecção orolabial por HSV em uma média de três dias após esses procedimentos. A diferenciação clínica entre ulcerações mucosas intraorais decorrentes de HSV e ulcerações aftosas, traumáticas ou induzidas por fármacos é difícil.

Nos pacientes imunossuprimidos, a infecção por HSV pode estender-se para a mucosa e as camadas cutâneas profundas. Em consequência, podem ocorrer friabilidade, necrose, sangramento, dor intensa e incapacidade de ingerir alimentos ou bebidas. As lesões da mucosite por HSV são clinicamente semelhantes às lesões da mucosa causadas por agentes citotóxicos, traumatismo ou por infecções fúngicas ou bacterianas. As infecções ulcerativas persistentes por HSV estão entre as mais comuns nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). As infecções por HSV e *Candida* muitas vezes ocorrem de modo concomitante. A terapia antiviral sistêmica acelera a velocidade de resolução e alivia a dor das infecções da mucosa por

HSV em pacientes imunossuprimidos. A frequência de reativação do HSV durante as fases iniciais do transplante ou da quimioterapia de indução é alta (50 a 90%) e usam-se antivirais sistêmicos profiláticos, como o aciclovir intravenoso (IV) ou o penciclovir, ou outros congêneres orais desses fármacos, para reduzir as taxas de reativação. Os pacientes com eczema atópico também podem desenvolver infecções orofaciais graves por HSV (*eczema herpético*), podendo rapidamente afetar áreas extensas da pele e, em certas ocasiões, disseminar-se para órgãos viscerais. Foi obtida resolução imediata de eczema herpético extenso com a administração de aciclovir IV. O eritema multiforme também pode estar associado à infecção por HSV **(ver Figs. 70.9 e 25e.25)**; algumas evidências sugerem que a infecção por HSV seja o evento desencadeante em cerca de 75% dos casos de eritema multiforme cutâneo. Demonstrou-se a presença de antígeno do HSV em imunocomplexos circulantes e em biópsias de lesões cutâneas desses casos. Os pacientes com eritema polimorfo grave associado ao HSV são candidatos à terapia antiviral oral supressora crônica.

O HSV-1 e o vírus varicela-zóster (VZV) foram implicados na etiologia da paralisia de Bell (paralisia flácida do ramo mandibular do nervo facial). Alguns dos ensaios clínicos documentaram resolução mais rápida da paralisia facial com início imediato da terapia antiviral, com ou sem glicocorticoides. Entretanto, outros ensaios demonstraram pouco benefício. Por conseguinte, não há consenso sobre o valor relativo dos agentes antivirais isoladamente, dos glicocorticoides como monoterapia ou das duas modalidades combinadas para tratamento da paralisia de Bell.

Infecções genitais O primeiro episódio de herpes genital primário caracteriza-se por febre, cefaleia, mal-estar e mialgias. Os sintomas locais predominantes incluem dor, prurido, disúria, secreções vaginal e uretral e linfadenopatia inguinal dolorosa. As lesões bilaterais bem espaçadas da genitália externa são características **(Fig. 216.1)**. As lesões podem estar presentes em vários estágios, como vesículas, pústulas ou úlceras eritematosas dolorosas. O colo uterino e a uretra são afetados em > 80% das mulheres nas primoinfecções. Os primeiros episódios de herpes genital em pacientes que tenham tido infecção por HSV-1 estão associados a sintomas sistêmicos em poucos casos e com resolução mais rápida que a observada no herpes genital primário. Foi constatada a ocorrência de DNAemia subclínica em cerca de 30% dos casos de herpes genital primário verdadeiro. A evolução clínica do primeiro episódio agudo de herpes genital é semelhante nas infecções por HSV-1 e por HSV-2. Todavia, as taxas de recidiva da doença genital diferem de acordo com o subtipo viral: as taxas de recorrência em 12 meses entre pacientes com primoinfecção pelo HSV-2 e pelo HSV-1 são de aproximadamente 90 e 55%, respectivamente (número mediano de recorrências: 4 e < 1, respectivamente). As taxas de recorrência das infecções genitais causadas por HSV-2 variam bastante entre os indivíduos e com o decorrer do tempo no mesmo indivíduo. O HSV foi isolado da uretra e da urina de homens e mulheres sem lesões genitais externas. Secreção mucoide clara e disúria são características da uretrite sintomática por HSV. O HSV foi isolado da uretra de 5% das mulheres com síndrome de disúria-polaciúria. Às vezes a doença do trato genital causada por HSV manifesta-se por endometrite e salpingite em mulheres, e por prostatite nos homens. Cerca de 15% dos casos de aquisição do HSV-2 estão associados a síndromes clínicas não lesionais, como meningite asséptica, cervicite ou uretrite. Uma abordagem mais completa do diagnóstico diferencial do herpes genital é apresentada no **Capítulo 163**.

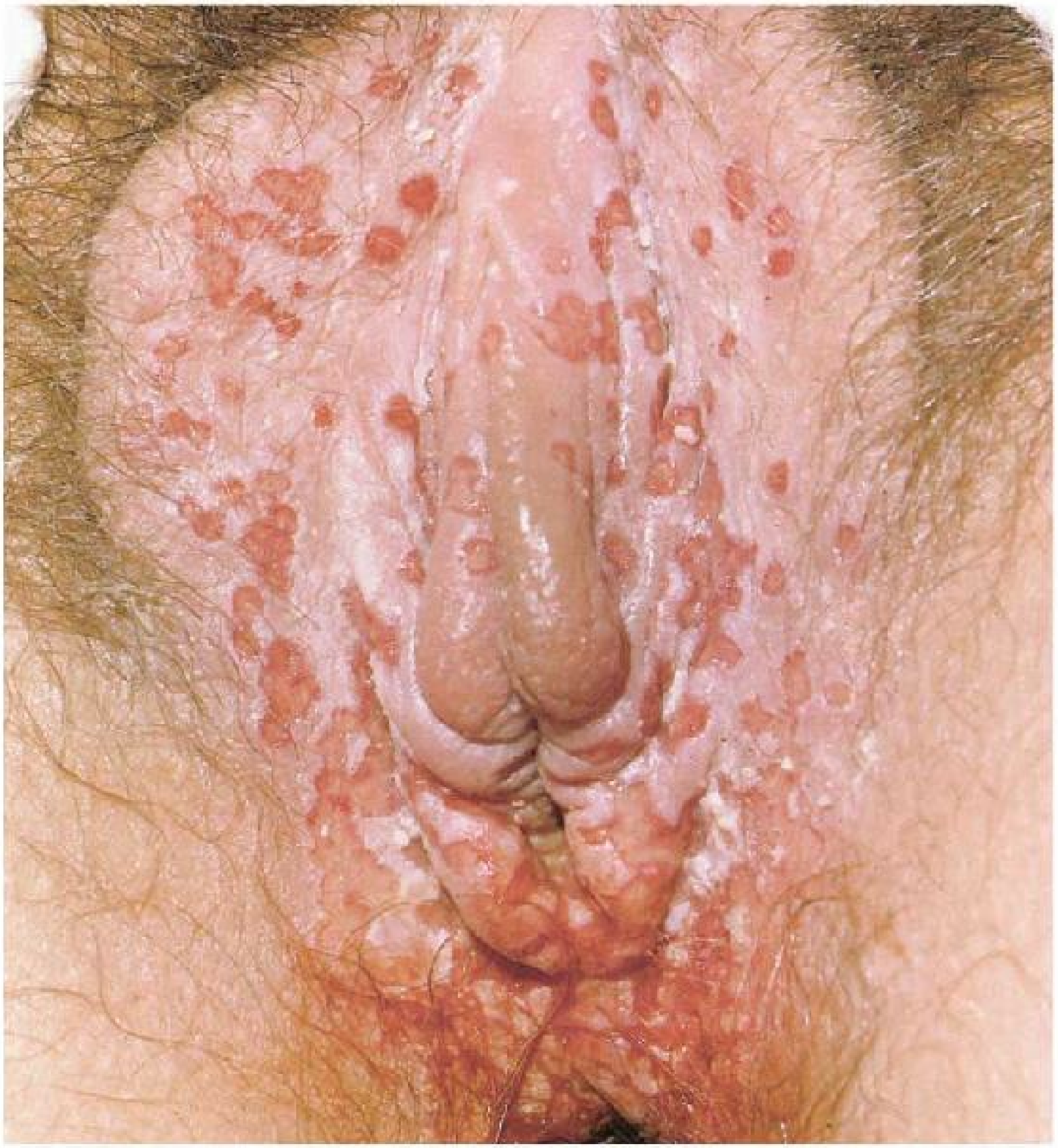

FIGURA 216.1 **Herpes genital: infecção vulvar primária,** com múltiplas úlceras superficiais, extremamente dolorosas, em saca-bocado, confluentes, sobre a vulva e o períneo edematosos. A micção é frequentemente muito dolorosa. É comum haver linfadenopatia inguinal associada. *(Reproduzida, com autorização, de K Wolff et al: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York,*

McGraw-Hill, 2005.)

O HSV-1 e o HSV-2 podem causar infecções retais e perianais sintomáticas ou assintomáticas. Em geral, a proctite por HSV está associada ao coito anal. Entretanto, a excreção perianal subclínica do HSV é detectada em homens e mulheres que declaram não praticar coito anal. Esse fenômeno é provocado pelo estabelecimento da latência no dermátomo sacro em decorrência de infecção anterior do trato genital, com reativação subsequente nas células epiteliais da região perianal. Essas reativações são muitas vezes subclínicas. Os sinais e sintomas da proctite por HSV incluem dor e secreção anorretais, tenesmo e constipação. A sigmoidoscopia revela lesões ulcerativas nos 10 cm distais da mucosa retal. As biópsias retais revelam ulceração da mucosa, necrose, infiltração polimorfonuclear e linfocítica da lâmina própria, e (em casos esporádicos) células multinucleadas com inclusões intranucleares. Observam-se também lesões herpéticas perianais em pacientes imunossuprimidos que estejam recebendo terapia citotóxica. Lesões herpéticas perianais extensas e/ou proctite por HSV são comuns entre pacientes com infecção pelo HIV.

Panarício herpético O panarício herpético – a infecção do dedo por HSV – pode ocorrer como complicação do herpes oral ou genital primário, em consequência da inoculação do vírus através de uma solução de continuidade na superfície epidérmica ou por introdução direta do vírus na mão em razão de exposição ocupacional ou de outro tipo. Os sinais e sintomas clínicos incluem instalação abrupta de edema, eritema e hipersensibilidade localizada no dedo infectado. Observam-se lesões vesiculosas ou pustulosas na extremidade do dedo, as quais não se distinguem das lesões de infecção bacteriana piogênica. É comum a ocorrência de febre, linfadenite e linfadenopatias epitroclear e axilar. A infecção pode recidivar. É essencial o estabelecimento imediato do diagnóstico (para evitar a transmissão e/ou tratamento cirúrgico desnecessário e potencialmente exacerbador). Em geral, recomenda-se farmacoterapia antiviral (ver adiante).

Herpes do gladiador O HSV pode infectar praticamente qualquer área da pele. As infecções cutaneomucosas por HSV no tórax, nas orelhas, na face e nas mãos já foram descritas entre praticantes de luta romana. A transmissão dessas infecções é facilitada pelo traumatismo da pele que ocorre durante as lutas. Vários surtos recentes ilustraram a importância de diagnóstico e tratamento imediatos para conter a disseminação da infecção.

Infecções oculares A infecção do olho por HSV é a causa mais comum de cegueira corneana nos EUA. A ceratite por HSV manifesta-se por início agudo de dor, borramento visual, quemose, conjuntivite e lesões dendríticas típicas da córnea. O uso de glicocorticoides tópicos pode agravar os sintomas e resultar em comprometimento das estruturas profundas do olho. Desbridamento, tratamento com antivirais tópicos e/ou terapia com IFN aceleram a cura. Todavia, as recidivas são comuns e as estruturas mais profundas do olho podem sofrer lesão imunopatológica. A ceratite estromática causada por HSV parece estar relacionada à destruição dependente das células T do tecido profundo da córnea. Propôs-se que um epítopo do HSV-1, que é autorreativo com antígenos da córnea como alvos de células T, seria um fator nessa infecção. A coriorretinite, que geralmente é uma manifestação da infecção disseminada por HSV, pode ocorrer em recém-nascidos ou em pacientes com infecção por HIV. O HSV e o VZV podem causar retinite necrosante aguda como manifestação rara, porém grave.

Infecções dos sistemas nervosos central e periférico O HSV responde por 10 a 20% do total de casos de encefalite viral esporádica nos EUA. A incidência estimada é de cerca de 2,3 casos por 1 milhão de pessoas por ano. Os casos estão distribuídos por todo o ano e a distribuição etária parece ser bifásica, com incidência máxima nas faixas entre 5 e 30 e > 50 anos de idade. O HSV-1 causa > 95% dos casos de encefalite herpética.

A patogênese da encefalite causada por HSV varia. Nas crianças e adultos jovens, a infecção primária por HSV pode resultar em encefalite; presumivelmente, o vírus adquirido de modo exógeno penetra no SNC por propagação neurotrópica a partir da periferia, por meio do bulbo olfatório. Todavia, a maioria dos adultos com encefalite por HSV apresenta evidências clínicas ou sorológicas de infecção cutaneomucosa por HSV-1 antes do início dos sintomas do SNC. Em aproximadamente 25% dos casos examinados, as cepas de HSV-1 provenientes da orofaringe e do tecido cerebral diferem no mesmo paciente; portanto, alguns casos podem resultar de reinfecção com outra cepa de HSV-1, que atinge o SNC. Foram propostas duas teorias para explicar o desenvolvimento do HSV em replicação ativa em áreas localizadas do SNC de indivíduos cujos vírus isolados nos gânglios e no SNC são semelhantes. A reativação de infecção latente por HSV-1 no trigêmeo ou em raízes nervosas autonômicas pode estar associada à extensão do vírus ao SNC através dos nervos que suprem a fossa craniana média. Demonstrou-se a presença do DNA do HSV por hibridização de DNA no tecido cerebral obtido em necropsia – até mesmo de adultos sadios. Assim, a reativação de uma infecção latente e prolongada do SNC pode ser outro mecanismo de ocorrência da encefalite por HSV.

Estudos recentes identificaram polimorfismos genéticos em dois genes distintos entre famílias com alta frequência de encefalite por HSV. As células mononucleares do sangue periférico desses pacientes (predominantemente crianças) parecem secretar níveis reduzidos de IFN em resposta ao HSV. Essas observações sugerem que alguns casos de encefalite esporádica por HSV podem estar relacionados a determinantes genéticos do hospedeiro.

A marca clínica da encefalite herpética é o início agudo de febre e sinais e sintomas neurológicos focais, sobretudo do lobo temporal **(Fig. 216.2)**. A diferenciação clínica entre encefalite por HSV e outras encefalites virais, infecções focais ou processos não infecciosos é difícil. No exame do líquido cerebrospinal (LCS) é comum encontrar aumento das proteínas, leucocitose (com predomínio de linfócitos) e elevação das contagens de eritrócitos em consequência da necrose hemorrágica. Embora a biópsia cerebral tenha sido o padrão-ouro para definir a encefalite por HSV, ela foi, em grande parte, substituída pelo exame de PCR de alta sensibilidade e especificidade para detecção do DNA do HSV no LCS para o diagnóstico de infecção do SNC. Embora os títulos dos anticorpos anti-HSV no LCS e no soro estejam aumentados na maioria dos casos de encefalite por HSV, a elevação raramente é observada antes de 10 dias de doença e, portanto, apesar do seu valor retrospectivo, esses títulos geralmente não são úteis para o estabelecimento de um diagnóstico clínico precoce. Em casos raros, a demonstração de antígeno do HSV, de DNA do HSV ou de replicação do vírus no tecido cerebral obtido por biópsia é altamente sensível; o exame desse tecido também é uma oportunidade de identificar outras causas potencialmente tratáveis de encefalite. A quimioterapia antiviral com aciclovir reduz a taxa de mortalidade da encefalite por HSV. A maioria das autoridades no assunto recomenda a administração de aciclovir IV a pacientes com suspeita de encefalite por HSV até que o diagnóstico seja confirmado ou que se faça um diagnóstico alternativo. Todos os casos confirmados devem ser tratados com aciclovir IV (30 mg/kg/dia, fracionado em três doses, durante 14 a 21 dias). Após o término do tratamento, foi relatada recidiva clínica da encefalite exigindo mais tratamento. Por esse motivo, algumas autoridades preferem tratar inicialmente por 21 dias, e muitos mantêm a terapia até a eliminação do DNA do HSV do LCS. Mesmo com tratamento, as sequelas neurológicas são comuns, particularmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade.

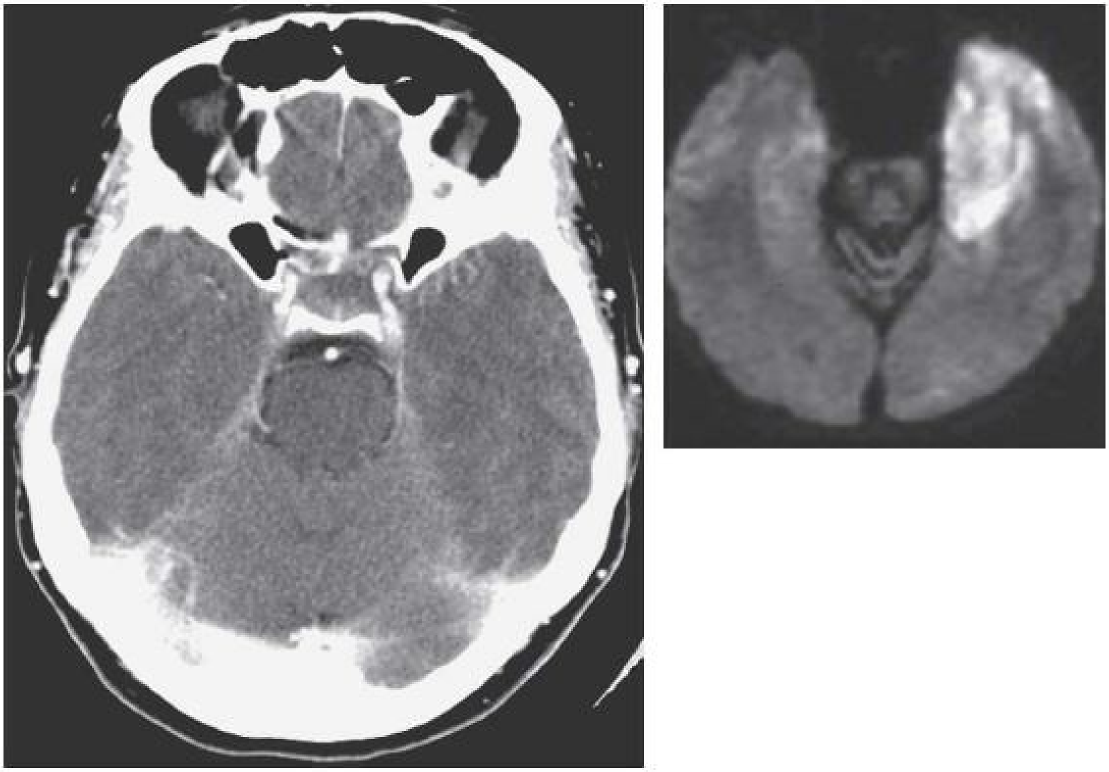

FIGURA 216.2 **Imagens de tomografia computadorizada e de ressonância magnética** ponderada em difusão do cérebro de paciente com encefalite do lobo temporal esquerdo por herpes-vírus simples.

Detectou-se DNA do HSV no LCS de 3 a 15% dos pacientes que se apresentam no hospital com meningite asséptica. A meningite por HSV, a qual costuma ser observada em associação com infecção genital primária por HSV, é uma doença autolimitada aguda que se manifesta por cefaleia, febre e fotofobia leve, durando 2 a 7 dias. É típica a pleocitose linfocítica no LCS. Sequelas neurológicas da meningite por HSV são raras. O HSV é a causa mais comumente identificada da meningite linfocítica recorrente (*meningite de Mollaret*). A demonstração de anticorpos anti-HSV no LCS ou a persistência do DNA viral no LCS estabelece o diagnóstico. Nos indivíduos com recorrências frequentes de meningite por HSV, a terapia antiviral diária reduziu a ocorrência desses episódios.

Houve relatos de disfunção do sistema nervoso autônomo, sobretudo da região sacra, associada a infecções por HSV e VZV. Podem ocorrer dormência, parestesia das áreas glúteas ou perineais, retenção urinária, constipação, pleocitose do LCS e impotência (nos homens). Os sintomas parecem se resolver lentamente no decorrer de dias ou semanas. Às vezes, a hipoestesia e/ou a fraqueza dos membros inferiores persistem por muitos meses. A hipoestesia transitória da área cutânea inervada pelo trigêmeo e a disfunção do sistema vestibular (determinada por eletronistagmografia) são os sinais predominantes da doença. Não se sabe ainda se a quimioterapia antiviral pode abortar esses sinais ou reduzir sua frequência e gravidade. Raramente, a infecção por HSV é acompanhada por mielite transversa, manifestada em forma de paralisia simétrica rapidamente progressiva dos membros inferiores ou de síndrome de Guillain-Barré. De modo semelhante, o comprometimento do sistema nervoso periférico (paralisia de Bell) ou a polineurite craniana podem estar relacionados com a reativação da infecção por HSV-1.

Infecções viscerais Em geral, a infecção de órgãos viscerais por HSV resulta de viremia, sendo comum o comprometimento de múltiplos órgãos. Todavia, em certas ocasiões, as manifestações clínicas da infecção por HSV afetam apenas o esôfago, o pulmão ou o fígado. A esofagite causada por HSV pode resultar da extensão direta da infecção orofaríngea por esse vírus para o esôfago, ou pode ocorrer originalmente por reativação e disseminação do HSV para a mucosa esofágica via nervo vago. Os sintomas predominantes da esofagite causada por HSV são odinofagia, disfagia, dor subesternal e perda de peso. Surgem múltiplas ulcerações ovais sobre base eritematosa, com ou sem pseudomembrana branca. O esôfago distal é mais afetado. Na doença extensa, a friabilidade difusa pode propagar-se para todo o esôfago. Nem o exame endoscópico nem o baritado são capazes de distinguir de maneira confiável a esofagite herpética da esofagite por *Candida* ou de ulcerações esofágicas em consequência de lesão térmica, irradiação ou substâncias corrosivas. As secreções obtidas por endoscopia para exame citológico e cultura ou detecção de DNA por PCR são o material mais útil para confirmação do diagnóstico. Em geral, a quimioterapia antiviral sistêmica reduz a intensidade e a duração dos sintomas e propicia a cicatrização das ulcerações esofágicas.

A pneumonite por HSV é incomum, exceto em pacientes gravemente imunossuprimidos, podendo resultar de extensão da traqueobronquite herpética para o parênquima pulmonar. Em geral, verifica-se o desenvolvimento de pneumonite necrosante focal. A disseminação hematogênica do vírus a partir de doença cutaneomucosa oral ou genital também pode ocorrer, produzindo pneumonite intersticial bilateral. É comum o achado de patógenos bacterianos, fúngicos e parasitários na pneumonite por HSV. A letalidade da pneumonia por HSV não tratada em pacientes imunossuprimidos é elevada (> 80%). O HSV também foi isolado do trato respiratório inferior de indivíduos com síndrome da angústia respiratória aguda e intubação prolongada. A maioria das autoridades acredita que a presença do HSV em aspirados da traqueia nesses contextos ocorre em razão da reativação do vírus na região traqueal e de traqueíte localizada em indivíduos com intubação prolongada. Esses pacientes devem ser avaliados quanto à extensão da infecção pelo HSV no parênquima pulmonar. Não foram conduzidos ensaios clínicos controlados para avaliar o papel dos agentes antivirais usados contra o HSV na morbidade e mortalidade associadas à síndrome da angústia respiratória aguda. A participação da infecção do trato respiratório inferior por HSV nas taxas globais de morbidade e mortalidade associadas a essas condições é incerta. O HSV é uma causa incomum de hepatite em pacientes imunocompetentes. A infecção do fígado por HSV está associada à febre, à elevação abrupta da bilirrubina e das aminotransferases séricas e à leucopenia (< 4.000 leucócitos/µL). Além disso, é possível haver coagulação intravascular disseminada.

Outras complicações relatadas associadas à infecção por HSV incluem artrite monoarticular, necrose suprarrenal, trombocitopenia idiopática e glomerulonefrite. A infecção disseminada por HSV em pacientes imunocompetentes é rara. Em pacientes imunocomprometidos ou queimados e em indivíduos desnutridos, o HSV às vezes se dissemina para outros órgãos viscerais, como glândulas suprarrenais, pâncreas, intestinos delgado e grosso e medula óssea. Raramente, a infecção primária por HSV durante a gravidez é disseminada, podendo provocar a morte da mãe e do feto. Esse evento incomum geralmente está associado à aquisição da infecção primária no terceiro trimestre. A infecção disseminada por HSV é mais bem detectada pela presença de DNA do HSV no plasma ou no sangue.

Infecções neonatais por HSV De todas as populações infectadas por HSV, os recém-nascidos (lactentes < 6 semanas) apresentam a maior frequência de infecção visceral e/ou do SNC. Sem tratamento, a letalidade global do herpes neonatal é de 65%; < 10% dos neonatos com infecção do SNC têm desenvolvimento normal. Embora as lesões cutâneas sejam as manifestações mais reconhecidas da doença, muitos neonatos não desenvolvem lesões ou o fazem apenas em uma fase avançada da evolução da doença. A infecção neonatal costuma ser adquirida no período perinatal por contato com secreções genitais infectadas no parto. Descreveram-se lactentes com infecção congênita. Das infecções neonatais por HSV, 30 a 50% são causadas por HSV-1, e 50 a 70%, por HSV-2. O risco de infecção neonatal por HSV é 10 vezes maior no recém-nascido de gestante que tenha contraído o vírus recentemente em comparação com os demais lactentes. As infecções neonatais por HSV-1 também podem ser adquiridas por contato pós-natal com membros da família que apresentem infecção orolabial por HSV-1 sintomática ou assintomática, ou por transmissão hospitalar. Todos os neonatos sob suspeita de herpes devem ser tratados com aciclovir IV e mantidos com terapia antiviral por via oral nos primeiros 6 a 12 meses de vida. A quimioterapia antiviral com altas doses de aciclovir IV (60 mg/kg/dia) reduziu a letalidade do herpes neonatal para cerca de 15%. Contudo, as taxas de morbidade, sobretudo entre lactentes com infecção do SNC por HSV-2, permanecem muito altas.

HSV na gravidez Nos EUA, 22% das gestantes e 55% das gestantes negras não hispânicas são soropositivas para o HSV-2. Entretanto, o risco de transmissão do HSV da mãe para o filho no período perinatal é maior quando a infecção é adquirida próximo ao momento do trabalho de parto – isto é, em mulheres anteriormente HSV-soronegativas. As manifestações clínicas do herpes genital recorrente – incluindo frequência de infecção subclínica *versus* clínica, duração das lesões, dor e sintomas constitucionais – são semelhantes em mulheres grávidas e não grávidas. A frequência de recidivas aumenta no decorrer da gestação. Entretanto, quando as mulheres são soropositivas para o HSV-2 no início da gravidez, não se observa nenhum efeito sobre os desfechos neonatais (inclusive peso ao nascer e idade gestacional). As infecções em seu primeiro episódio durante a gestação têm consequências mais graves para a mãe e o lactente. Por vezes, ocorre disseminação visceral materna durante o terceiro trimestre, assim como parto prematuro ou retardo do crescimento intrauterino. A aquisição da doença primária durante a gestação, seja por HSV-1 ou HSV-2, está associada a risco de transmissão transplacentária do vírus para o recém-nascido e pode resultar em aborto espontâneo, embora esse desfecho seja relativamente incomum. Para os casos de infecção genital por HSV recentemente adquirida, a maioria das autoridades recomenda tratamento com aciclovir (400 mg três vezes ao dia) ou com valaciclovir (500-1.000 mg duas vezes ao dia) por 7 a 10 dias. Todavia, o impacto dessa intervenção sobre a transmissão não é conhecido. A alta taxa de prevalência de HSV-2 durante a gravidez e a baixa incidência de doença neonatal (1 caso por 6.000 a 20.000 nascimentos vivos) indicam que poucos lactentes correm risco de adquirir o HSV. Por conseguinte, não se justifica a realização de cesárea em todas as mulheres com doença genital recorrente. Como a transmissão intraparto da infecção responde pela maioria dos casos, o parto por via abdominal deve ser considerado apenas naquelas gestantes que estejam excretando o HSV durante o trabalho de parto. Vários estudos não mostraram qualquer correlação entre recidiva da excreção do vírus antes do parto e a sua excreção a termo. Por conseguinte, monitoração virológica e amniocentese semanais não são recomendadas.

A frequência de transmissão da mãe para o lactente é acentuadamente maior entre mulheres que adquirem o HSV próximo ao termo (30 a 50%) do que naquelas cuja infecção pelo HSV-2 é reativada por ocasião do parto (menos de 1%). Embora os anticorpos maternos contra o HSV-2 sejam protetores, os anticorpos anti-HSV-1 oferecem pouca ou nenhuma proteção contra a infecção neonatal pelo HSV-2. A infecção genital primária por HSV-1 implica risco particularmente alto de transmissão durante a gravidez e responde por uma proporção crescente de casos de HSV neonatais. Além disso, durante a reativação, o HSV-1 parece ser mais transmissível ao recém-nascido do que o HSV-2. O vírus foi isolado de secreções do colo uterino por ocasião do parto em apenas 2% das mulheres soropositivas para o HSV-2, e apenas 1% dos lactentes assim expostos desenvolve infecção, presumivelmente em razão dos efeitos protetores dos anticorpos maternos transferidos e, talvez, de títulos virais mais baixos durante a reativação. Apesar da baixa frequência de transmissão do HSV nesse contexto, 30 a 50% dos lactentes com HSV neonatal nascem de mães com herpes genital estabelecido.

O isolamento do HSV por *swab* cervicovaginal no parto representa o fator de maior risco para transmissão intraparto do HSV (risco relativo = 346); entretanto, foram descritos casos de transmissão intraparto positivos na PCR e negativos na cultura. Aquisição recente do HSV (razão de chances [*odds ratio,* OR] = 49), isolamento do HSV-1 *versus* HSV-2 (OR = 35), detecção do HSV no colo uterino *versus* na vulva (OR = 15), uso de eletrodos no couro cabeludo fetal (OR = 3,5) e idade jovem conferem risco adicional de transmissão, enquanto o parto por via abdominal é protetor (OR = 0,14). O exame físico contribui pouco para predizer ausência de excreção do vírus, e a PCR é bem superior à cultura em termos de sensibilidade e velocidade. Por conseguinte, há indicação para detecção por PCR no início do trabalho de parto para ajudar na tomada de decisão clínica nas mulheres com anticorpos anti-HSV-2. Como a cesárea parece constituir um meio efetivo de reduzir a transmissão materno-fetal, as pacientes com herpes genital recorrente devem ser incentivadas a procurar o hospital antes da época do parto para exame cuidadoso da genitália externa e do colo uterino, bem como para coleta de amostra por *swab* para isolamento do vírus. As mulheres que não apresentem qualquer evidência de lesões devem ter parto por via vaginal. Lesões ativas no colo uterino ou na genitália externa indicam parto por via abdominal.

Caso tenha ocorrido o primeiro episódio de exposição (p. ex., se a sorologia para HSV demonstrar que a mãe é soronegativa, ou se a mãe for soropositiva para o HSV-1, e o vírus isolado por ocasião do parto for o HSV-2), muitas autoridades iniciam terapia antiviral com aciclovir IV no lactente. Como medida mínima, amostras para culturas virais e PCR de faringe, nasofaringe, olhos e reto desses lactentes devem ser obtidas imediatamente e a intervalos de 5 a 10 dias. Letargia, lesões cutâneas ou febre devem ser prontamente investigadas. Todos os lactentes com HSV isolado nas primeiras 24 horas após o parto devem ser tratados com aciclovir IV nas doses recomendadas.

DIAGNÓSTICO

Há critérios clínicos e laboratoriais úteis para o diagnóstico da infecção por HSV. O diagnóstico clínico será preciso na presença de múltiplas lesões vesiculosas características sobre base eritematosa. Todavia, as ulcerações herpéticas podem assemelhar-se a ulcerações cutâneas de outras etiologias. Além disso, as infecções das mucosas por HSV, como uretrite ou faringite, podem ocorrer sem que haja lesões cutâneas. Por conseguinte, recomendam-se exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento. Embora a coloração do raspado da base das lesões pelos métodos de Wright, Giemsa (preparação de Tzanck) ou Papanicolaou seja um procedimento bem descrito para detectar células gigantes ou inclusões intranucleares de infecção por herpes-vírus, poucos clínicos estão habilitados nessa técnica. Além disso, a sensibilidade da coloração é baixa (< 30% para *swabs* de mucosa) e esses métodos citológicos não diferenciam entre as infecções por HSV e VZV.

A melhor maneira de confirmar laboratorialmente a infecção por HSV é a detecção do vírus, de antígenos virais ou de DNA viral no raspado das lesões. A detecção do DNA do HSV por PCR constitui a técnica de laboratório mais sensível para o diagnóstico das infecções de mucosa ou viscerais pelo HSV e deve ser utilizada quando disponível. O HSV produz efeito citopático detectável em uma variedade de sistemas de cultura celular, e esse efeito pode ser identificado 48 a 96 horas após a inoculação. Culturas amplificadas por centrifugação e subsequentemente submetidas à marcação do antígeno do HSV reduziram para < 24 horas o tempo necessário à identificação do HSV. A sensibilidade de todos os métodos de detecção depende do estágio das lesões (com maior sensibilidade para as lesões vesiculosas do que para as ulcerativas), de o paciente apresentar um episódio primário ou recorrente da doença (com maior sensibilidade no primeiro episódio do que nos episódios recorrentes), e de a amostra ser de um paciente imunossuprimido ou imunocompetente (com mais antígeno ou DNA nos pacientes imunossuprimidos). A confirmação laboratorial permite determinar o subtipo do vírus; a informação sobre o subtipo pode ser útil do ponto de vista epidemiológico e ajudar a prever a frequência de reativação após o primeiro episódio de infecção orolabial ou genital por HSV.

Os ensaios sorológicos que utilizam preparações de antígenos de vírus íntegros, como fixação do complemento, neutralização, imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva, radioimunoensaio e enzimaimunoensaio, são úteis na diferenciação entre indivíduos não infectados (soronegativos) e aqueles com infecção pregressa por HSV-1 ou HSV-2, mas podem não distinguir entre os dois subtipos virais de maneira confiável. Criaram-se ensaios sorológicos para identificar anticorpos dirigidos contra proteínas de superfície tipo-específicas (epítopos) dos dois subtipos virais, capazes de distinguir de modo confiável a resposta humoral humana contra o HSV-1 e o HSV-2. Os ensaios mais utilizados são aqueles que determinam os anticorpos contra a glicoproteína G do HSV-1 (gG1) e HSV-2 (gG2). Além disso, pode-se utilizar um ensaio *Western blot* para detectar várias proteínas do HSV tipo-específicas.

O pareamento dos soros das fases aguda e convalescente podem ser úteis na demonstração de soroconversão durante a infecção primária por HSV-1 ou HSV-2. Entretanto, poucos testes disponíveis descrevem os títulos, e aumentos nos valores de índice não indicam o primeiro episódio em todos os pacientes. Os ensaios sorológicos baseados em proteínas tipo-específicas devem ser utilizados para identificar portadores assintomáticos de HSV-1 ou HSV-2. Não há método de imunoglobulina (Ig) M confiável para definir infecção aguda por HSV.

Vários estudos mostraram que os indivíduos com infecção por HSV-2 não identificada previamente podem ser instruídos e capacitados a identificar reativações sintomáticas. É preciso informar aos indivíduos soropositivos para HSV-2 sobre a alta frequência de reativação subclínica em mucosas que não são visíveis (p. ex., colo uterino, uretra, pele perianal) ou em ulcerações microscópicas que podem não ser clinicamente sintomáticas. A transmissão da infecção está bem estabelecida durante esses episódios. Os indivíduos soropositivos para HSV-2 devem ser orientados sobre a alta probabilidade de excreção subclínica e sobre o papel que os preservativos (masculinos ou femininos) podem desempenhar na redução da transmissão. Já se demonstrou que o tratamento antiviral com valaciclovir (500 mg uma vez ao dia) reduz a transmissão do HSV-2 entre parceiros sexuais.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS SIMPLES

Muitas formas de infecções cutaneomucosa e visceral por HSV respondem à farmacoterapia antiviral. Para as infecções cutaneomucosas, o aciclovir e seus congêneres, fanciclovir e valaciclovir, têm sido a base da terapia. Dispõe-se de vários antivirais para uso tópico nas infecções oculares por HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica e cidofovir. Nos casos de encefalite herpética e herpes neonatal, o aciclovir IV é o tratamento de escolha.

Todos os antivirais licenciados para uso contra o HSV inibem a DNA-polimerase viral. Uma classe de fármacos, exemplificada pelo aciclovir, é produzida com substratos da enzima timidina quinase (TK) do HSV. Aciclovir, ganciclovir, fanciclovir e valaciclovir são seletivamente fosforilados, tornando-se monofosfatados nas células infectadas pelo vírus. As enzimas celulares convertem o monofosfato do fármaco no trifosfato, o qual pode ser incorporado na cadeia de DNA viral. O aciclovir é o agente mais frequentemente utilizado no tratamento das infecções por HSV e está disponível em apresentações IV, oral e tópica. O valaciclovir, o éster valil do aciclovir, tem maior biodisponibilidade que o aciclovir e, por essa razão, pode ser administrado com menor frequência. O fanciclovir, a apresentação oral do penciclovir, é clinicamente eficaz no tratamento de uma variedade de infecções por HSV-1 e HSV-2. O ganciclovir é ativo contra o HSV-1 e o HSV-2; porém, é mais tóxico que o aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir, e em geral não é recomendado no tratamento das infecções por HSV. Alguns relatos de casos sugerem que o ganciclovir pode ser também menos eficaz que o aciclovir no tratamento das infecções por HSV. Os três compostos recomendados – aciclovir, valaciclovir e fanciclovir – têm eficácia comprovada para redução da duração dos sintomas e das lesões nas infecções cutaneomucosas por HSV em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes **(Quadro 216.1)**. As apresentações IV e oral previnem a reativação do HSV em pacientes imunocomprometidos soropositivos durante a quimioterapia de indução ou no período imediatamente após transplante de medula óssea ou de órgão sólido. A terapia supressora crônica diária reduz a frequência de reativação entre pacientes com herpes genital ou orolabial frequente. Somente o valaciclovir foi submetido a ensaios clínicos que demonstraram redução da infecção por HSV-2 entre parceiros sexuais. O aciclovir IV (30 mg/kg/dia, administrados em forma de infusão de 10 mg/kg durante 1 h, a intervalos de 8 h) mostrou-se eficaz na redução da letalidade e da gravidade da encefalite por HSV. A instituição precoce do tratamento representa um fator crítico para o resultado. O principal efeito colateral associado à administração por via intravenosa de aciclovir é a insuficiência renal transitória, geralmente por cristalização do composto no parênquima renal. Essa reação adversa pode ser evitada se o fármaco for administrado lentamente durante 1 hora, e se o paciente estiver bem hidratado. Como os níveis de aciclovir no LCS correspondem, em média, a apenas 30 a 50% dos níveis plasmáticos, a dose de aciclovir utilizada para o tratamento da infecção do SNC (30 mg/kg/dia) deve ser o dobro daquela utilizada no tratamento da doença cutaneomucosa ou visceral (15 mg/kg/dia). Doses ainda mais altas de aciclovir IV são usadas para a infecção por HSV neonatal (60 mg/kg/dia, fracionados em três doses).

Ciclos mais curtos de terapia estão sendo cada vez mais usados para o tratamento da infecção mucocutânea recorrente pelo HSV-1 ou HSV-2 em pacientes imunocompetentes. Ciclos de um dia de fanciclovir e valaciclovir são clinicamente efetivos, mais convenientes e, em geral, de menor custo do que os ciclos mais longos de terapia **(Quadro 216.1)**. Esses esquemas de ciclos curtos devem ser reservados para hospedeiros imunocompetentes.

QUADRO 216.1 **QUIMIOTERAPIA ANTIVIRAL PARA INFECÇÃO POR HERPES-VÍRUS SIMPLES (HSV)**

I. Infecções mucocutâneas por HSV
  A. *Infecções em pacientes imunossuprimidos*
    1. *Episódios sintomáticos agudos iniciais ou recorrentes:* aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h) ou aciclovir oral (400 mg, 4x/dia), fanciclovir (500 mg, 2 ou 3x/dia), ou valaciclovir (500 mg, 2x/dia) são efetivos. A duração do tratamento pode variar de 7 a 14 dias.
    2. *Supressão da doença (genital ou orolabial) por reativação:* aciclovir IV (5 mg/kg a cada 8 h) ou valaciclovir oral (500 mg, 2x/dia) ou aciclovir (400 a 800 mg, 3 a 5x/dia) previnem recorrências nos 30 dias que se seguem ao transplante. A supressão do HSV por prazo mais longo é frequentemente usada em indivíduos com imunossupressão contínua. Nos que receberam transplante de medula óssea e renal, o valaciclovir oral (2 g/dia) também é efetivo na redução de infecção por citomegalovírus. O valaciclovir oral na dose de 4 g/dia foi associado à púrpura trombocitopênica trombótica após uso prolongado em pessoas HIV-positivas. Nos infectados pelo HIV, o aciclovir oral (400 a 800 mg, 2x/dia), o valaciclovir (500 mg, 2x/dia) ou o fanciclovir (500 mg, 2x/dia) são efetivos na redução das reativações clínicas e subclínicas de HSV-1 e HSV-2.
  B. *Infecção em pacientes imunocompetentes*
    1. *Herpes genital*
      a. *Episódios iniciais:* aciclovir oral (200 mg, 5x/dia ou 400 mg, 3x/dia), valaciclovir (1 g, 2x/dia) ou fanciclovir

(250 mg, 2x/dia) por 7 a 14 dias são efetivos. Aciclovir IV (5 mg/kg a cada 8 h, durante cinco dias) é administrado em caso de doença grave ou para complicações neurológicas como meningite asséptica.

    b. *Herpes genital recorrente sintomático:* esquemas com ciclos curtos (1 a 3 dias) são preferidos pelo baixo custo, probabilidade de adesão ao tratamento e conveniência. O aciclovir oral (800 mg, 3x/dia durante dois dias), o valaciclovir (500 mg, 2x/dia durante três dias) ou o fanciclovir (750 mg ou 1.000 mg, 2x/dia durante um dia, uma dose única de 1.500 mg, ou 500 mg como dose de ataque seguidos de 250 mg cada 12 h, durante três dias) efetivamente encurtam a duração das lesões. Outras opções são aciclovir oral (200 mg, 5x/dia), valaciclovir (500 mg, 2x/dia) e fanciclovir (125 mg, 2x/dia durante cinco dias).
    c. *Supressão de herpes genital recorrente:* administra-se aciclovir oral (400 a 800 mg, 2x/dia) ou valaciclovir (500 mg/dia). Pacientes com mais de nove episódios por ano devem tomar valaciclovir (1 g/dia ou 500 mg, 2x/dia) ou fanciclovir (250 ou 500 mg, 2x/dia).
  2. *Infecções orolabiais por HSV*
    a. *Primeiro episódio:* administra-se aciclovir por via oral (200 mg 5 x/dia ou 400 mg 3x/dia); pode-se usar suspensão oral de aciclovir (600 mg/m^2 4x/dia). Fanciclovir oral (250 mg, 2x/dia) ou valaciclovir (1 g, 2x/dia) têm sido usados clinicamente. A duração do tratamento é de 5 a 10 dias.
    b. *Episódios recorrentes:* quando administrada na instalação dos pródromos, uma dose única ou um dia de tratamento reduz efetivamente a dor e acelera a cura. Os esquemas são fanciclovir oral (uma dose única de 1.500 mg ou 750 mg, 2x/dia durante um dia) ou valaciclovir (uma dose única de 2 g ou 2 g, 2x/dia durante um dia). O tratamento tópico autoiniciado com creme de penciclovir aplicado 6x/dia acelera efetivamente a cicatrização do HSV orolabial. Foi também demonstrado que o creme de aciclovir tópico acelera a cura.
    c. *Supressão da reativação orolabial do HSV:* quando iniciado antes e mantido por toda a duração da exposição solar (geralmente por 5 a 10 dias), o aciclovir oral (400 mg, 2x/dia) previne a reativação da infecção orolabial por HSV recorrente associada à intensa exposição solar.
  3. *Profilaxia cirúrgica da infecção oral ou genital por HSV:* vários procedimentos cirúrgicos, como abrasão cutânea por *laser*, descompressão da raiz do trigêmeo e cirurgia dos discos lombares, foram associados à reativação de HSV. O aciclovir IV (3 a 5 mg/kg a cada 8 h) ou oral (800 mg, 2x/dia), o valaciclovir (500 mg, 2x/dia) ou o fanciclovir (250 mg, 2x/dia) reduzem efetivamente a reativação. O tratamento deve ser iniciado 48 h antes da cirurgia e mantido por 3 a 7 dias.
  4. *Panarício herpético:* aciclovir oral (200 mg) administrado 5 vezes ao dia (alternativa: 400 mg 3x/dia) por 7 a 10 dias.
  5. *Proctite por HSV:* aciclovir oral (400 mg, 5x/dia) é útil para encurtar a evolução da infecção. Em pacientes imunossuprimidos ou em pacientes com infecção grave, o aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h) pode ser útil.
  6. *Infecções herpéticas oculares:* na ceratite aguda, a aplicação tópica de trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir ou interferon é benéfica. O desbridamento pode ser necessário. Os corticosteroides tópicos podem agravar a doença.

II. Infecções do sistema nervoso central por HSV
  A. *Encefalite por HSV:* o aciclovir IV (10 mg/kg a cada 8 h; 30 mg/kg/dia) é administrado por 10 dias ou até que não haja detecção do DNA no LCS.
  B. *Meningite asséptica por HSV:* não há estudos sobre quimioterapia antiviral sistêmica. Se houver indicação de tratamento, deve-se usar aciclovir IV (15 a 30 mg/kg/dia).
  C. *Radiculopatia autonômica:* não há trabalhos disponíveis. A maior parte das autoridades recomenda uma tentativa com aciclovir IV.

III. Infecções neonatais por HSV: aciclovir oral (60 mg/kg/dia, fracionados em três doses). A duração recomendada para o tratamento IV é de 21 dias. Há indicação de monitoramento para recidivas. Deve-se manter supressão com suspensão oral de aciclovir durante 3 a 4 meses.

IV. Infecções viscerais por HSV
  A. *Esofagite por HSV:* administra-se aciclovir IV (15 mg/kg/dia). Em alguns pacientes com formas mais leves de imunossupressão, o tratamento oral com valaciclovir ou fanciclovir é eficaz.
  B. *Pneumonite por HSV:* não há ensaios controlados. Aciclovir IV (15 mg/kg/dia) deve ser considerado.

V. Infecções por HSV disseminadas: não há ensaios controlados. Deve-se tentar o aciclovir IV (5 mg/kg a cada 8h). Pode ser necessário ajuste para insuficiência renal. Não há evidência definitiva de que o tratamento reduz o risco de morte.

VI. Eritema multiforme associado ao HSV: observações isoladas sugerem que o aciclovir oral (400 mg, 2 ou 3x/dia) ou o valaciclovir (500 mg, 2x/dia) suprimem o eritema multiforme.

VII. Infecções causadas por HSV resistente ao aciclovir: foscarnet IV (40 mg/kg, IV, a cada 8 h) deve ser administrado até a cura das lesões. Não estão definidas a duração ideal do tratamento e a utilidade de sua manutenção para suprimir as lesões. Alguns pacientes podem beneficiar-se com a aplicação cutânea de trifluortimidina ou de gel de cidofovir a 5%.

SUPRESSÃO DO HERPES MUCOCUTÂNEO

O reconhecimento da alta frequência de reativação subclínica é uma justificativa bem aceita para o uso do tratamento antiviral diário com a finalidade de suprimir as reativações do HSV, especialmente em indivíduos com episódios clínicos frequentes (p. ex., aqueles com infecção por HSV genital recém-adquirida). As pessoas imunossuprimidas, incluindo aquelas com infecção pelo HIV, também se beneficiam da terapia antiviral diária. Estudos recentes demonstraram a eficácia do aciclovir e do valaciclovir diários na redução da frequência das reativações de HSV entre pessoas HIV-positivas. Os esquemas usados incluem o aciclovir (400 a 800 mg duas vezes ao dia), o fanciclovir (500 mg duas vezes ao dia), o valaciclovir (500 mg duas vezes ao dia); o valaciclovir na dose de 4 g/dia associou-se à púrpura trombocitopênica trombótica em um estudo de pacientes infectados pelo HIV. Além disso, o tratamento diário do HSV-2 reduz os títulos de RNA do HIV no plasma (redução de 0,5 log) e na mucosa genital (redução de 0,33 log).

REDUÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HSV AOS PARCEIROS SEXUAIS

Mostrou-se que uma dose diária de valaciclovir (500 mg) reduz a transmissão do HSV-2 entre parceiros sexuais. As taxas de transmissão são mais altas de homens para mulheres e entre indivíduos com reativação frequente do HSV-2. Pode-se recorrer à triagem sorológica para identificar os casais de risco. O valaciclovir diário parece ser mais eficaz que o fanciclovir diário na redução da excreção subclínica viral.

RESISTÊNCIA AO ACICLOVIR

Identificaram-se cepas do HSV resistentes ao aciclovir. A maioria dessas cepas tem, na fosforilação do aciclovir, uma alteração da especificidade para o substrato. Assim, é comum observar resistência cruzada com o fanciclovir e com o valaciclovir. Às vezes, um vírus cuja TK tem alteração da especificidade é sensível ao fanciclovir, mas não ao aciclovir. Em alguns pacientes infectados por vírus com TK deficiente, a administração de aciclovir em doses mais altas foi associada à resolução das lesões. Em outros, há evolução da doença a despeito do tratamento com altas doses. Quase sempre a resistência ao aciclovir clinicamente significativa é observada em pacientes imunocomprometidos, e os isolados de HSV-2 são mais frequentemente resistentes do que as cepas de HSV-1. Um estudo dos Centers for Disease Control and Prevention indicou que cerca de 5% dos isolados de H5V-2 HIV-positivos apresentam algum grau de resistência *in vitro* ao aciclovir. Dos isolados de HSV-2 de pacientes imunocompetentes que frequentavam ambulatórios de doenças sexualmente transmissíveis, < 0,5% apresentou sensibilidade *in vitro* reduzida ao aciclovir. A ausência de mudança significativa na frequência de detecção de tais isolados nos últimos 20 anos provavelmente reflete a transmissão reduzida dos mutantes com TK deficiente. O isolamento do HSV de lesões persistentes, apesar da administração de doses adequadas e de níveis sanguíneos suficientes de aciclovir, sugere resistência ao aciclovir. A terapia com o antiviral foscarnet é útil nos casos resistentes ao aciclovir (**Cap. 215e**). Em razão de sua toxicidade e de seu custo, esse fármaco geralmente é reservado a pacientes com infecções cutaneomucosas extensas. O cidofovir é um análogo de nucleotídeo que existe sob a forma de fosfonato ou monofosfato. A maioria das cepas com TK deficiente é sensível ao cidofovir. A pomada de cidofovir acelera a cicatrização das lesões refratárias ao aciclovir. Não há nenhum estudo bem controlado sobre o cidofovir sistêmico. As variantes do HSV verdadeiramente negativas para TK parecem ter capacidade reduzida de propagar-se em decorrência de uma alteração da neurovirulência – uma característica importante na presença relativamente infrequente dessas cepas em populações imunocompetentes, mesmo com o uso crescente de antivirais.

EFICÁCIA DO ACICLOVIR NO MUNDO EM DESENVOLVIMENTO

Os trabalhos iniciais com medicamentos do tipo aciclovir foram realizados apenas no mundo desenvolvido. Trabalhos recentes demonstraram que, embora os medicamentos tipo aciclovir sejam efetivos no mundo em desenvolvimento, seus benefícios clínicos e virológicos parecem menores em comparação com as populações europeia e norte-americana. O mecanismo desse fenômeno é desconhecido. A terapia com aciclovir não reduz a taxa de aquisição de HIV; entretanto, a carga viral de HIV entre homossexuais masculinos nos Estados Unidos foi reduzida em 1,3 $\log_{10}$ contra 0,9 $\log_{10}$ entre os homossexuais masculinos peruanos e 0,5 $\log_{10}$ entre mulheres africanas.

PROFILAXIA

Os esforços para controlar as doenças causadas pelo HSV em populações por meio da quimioterapia antiviral supressora e/ou programas educativos terão sucesso limitado. As formas de contracepção de barreira (especialmente preservativos) diminuem a probabilidade de transmissão da infecção por HSV, sobretudo durante períodos de excreção viral assintomática. Na presença de lesões, a infecção por HSV é transmissível pelo contato cutâneo, apesar do uso de preservativo. Todavia, os dados disponíveis sugerem que o uso constante de preservativo é uma maneira efetiva de reduzir o risco de transmissão genital do HSV-2. A terapia antiviral diária crônica com valaciclovir também é parcialmente efetiva na redução da aquisição do HSV-2, em especial entre mulheres suscetíveis. Não há estudos de eficácia comparando o valaciclovir com a do uso de preservativos. A maioria das autoridades sugere os dois métodos. A necessidade de uma vacina para prevenir a aquisição de infecção por HSV é grande, especialmente à luz do papel que o HSV-2 tem em intensificar a aquisição e a transmissão do HIV-1.

Uma quantidade substancial de casos de infecção neonatal por HSV poderia ser prevenida pela redução da aquisição de HSV por mulheres no terceiro trimestre da gestação. A infecção neonatal por HSV pode resultar da aquisição da infecção materna próxima ao termo ou da reativação da infecção no momento do parto em uma mãe já infectada. Por essa razão, as estratégias para reduzir o HSV neonatal são complexas. Algumas autoridades recomendam que o tratamento antiviral com aciclovir ou valaciclovir seja administrado às mulheres infectadas por HSV-2 no final da gestação como um meio de reduzir a reativação do HSV-2 no termo. Não há dados para apoiar a eficácia desta abordagem. Além do mais, a alta razão tratamento/prevenção faz dessa abordagem uma política de saúde pública dúbia, ainda que possa reduzir a frequência de partos cesarianos associados ao HSV.

217

Infecção pelo vírus varicela-zóster

Richard J. Whitley

DEFINIÇÃO

O vírus varicela-zóster (VZV) causa duas entidades clínicas distintas: a varicela (catapora) e o herpes-zóster (cobreiro). A varicela, uma infecção onipresente e extremamente contagiosa, é geralmente uma doença benigna da infância, caracterizada por erupção exantemática vesiculosa. Com a reativação do VZV latente (que é mais comum após a sexta década de vida), o herpes-zóster apresenta-se como uma erupção vesiculosa de um dermátomo, em geral associada à dor intensa.

ETIOLOGIA

No início do século XX, foram demonstradas semelhanças nas características histopatológicas das lesões cutâneas produzidas pela varicela e pelo herpes-zóster. Os vírus isolados de pacientes com catapora e herpes-zóster produziram alterações semelhantes em cultura de tecido – especificamente, o aparecimento de inclusões intranucleares eosinofílicas e células gigantes multinucleadas. Esses resultados sugeriram que os vírus eram biologicamente semelhantes. As análises do DNA viral por endonucleases de restrição em um paciente com varicela que subsequentemente manifestou herpes-zóster mostrou a identidade molecular dos dois vírus responsáveis por essas apresentações clínicas diferentes.

O VZV é um membro da família *Herpesviridae*, que compartilha certas características estruturais com outros membros, como envelope de lipídeo circundando um nucleocapsídeo com simetria icosaédrica, diâmetro total de cerca de 180 a 200 nm e DNA de fita dupla localizada centralmente, com comprimento de cerca de 125.000 pb.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Infecção primária A transmissão prontamente ocorre por via respiratória; a replicação localizada subsequente do vírus em local indefinido (supostamente a nasofaringe) resulta em semeadura do sistema reticuloendotelial e, por fim, aparecimento de viremia. A viremia em pacientes com varicela reflete-se na natureza difusa e disseminada das lesões cutâneas, e pode ser verificada em casos selecionados pelo isolamento do VZV do sangue ou rotineiramente por detecção do DNA viral no sangue ou nas lesões pela reação em cadeia da polimerase (PCR). As vesículas afetam o cório e a derme, com alterações degenerativas caracterizadas por vacuolização, presença de células gigantes multinucleadas e inclusões intranucleares eosinofílicas. A infecção pode afetar vasos sanguíneos localizados na pele, resultando em necrose e hemorragia epidérmica. Com a evolução da doença, o líquido vesiculoso torna-se turvo devido ao recrutamento de leucócitos polimorfonucleares e à presença de células degeneradas e fibrina. Por fim, as vesículas sofrem ruptura e liberam o líquido (que inclui o vírus infeccioso) ou são gradualmente reabsorvidas.

Infecção recorrente O mecanismo de reativação do VZV que resulta em herpes-zóster permanece desconhecido. Presume-se que o vírus infecte os gânglios das raízes dorsais durante a varicela, onde permanece latente até que seja reativado. O exame histopatológico de gânglios das raízes dorsais representativos durante o herpes-zóster ativo revela hemorragia, edema e infiltração linfocitária.

A replicação ativa do VZV em outros órgãos, como pulmão ou cérebro, pode ocorrer durante a varicela ou o herpes-zóster, porém é incomum no hospedeiro imunocompetente. O comprometimento pulmonar caracteriza-se por pneumonite intersticial, formação de células gigantes multinucleadas, inclusões intranucleares e hemorragia pulmonar. A infecção do sistema nervoso central (SNC) está associada a evidências histopatológicas de formação de bainha perivascular semelhante àquela observada no sarampo e em outras encefalites virais. A necrose hemorrágica focal do cérebro, que é típica da encefalite pelo herpes-vírus simples (HSV), é incomum na infecção causada por VZV.

EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Varicela Os seres humanos são o único reservatório conhecido do VZV. A varicela é altamente contagiosa, com taxa de ataque de pelo menos 90% entre indivíduos suscetíveis (soronegativos). Indivíduos de ambos os sexos e de todas as raças são igualmente infectados. O vírus é endêmico na população geral; porém, torna-se epidêmico entre indivíduos suscetíveis durante picos sazonais – isto é, no fim do inverno e início da primavera na zona temperada. Grande parte de nosso conhecimento sobre a história natural da doença e incidência antecede a aprovação da vacina contra varicela, em 1995. Historicamente, as crianças entre 5 a 9 anos de idade são mais comumente acometidas e representam 50% do total de casos. A maioria dos outros casos atinge crianças de 1 a 4 e de 10 a 14 anos de idade. Cerca de 10% da população dos Estados Unidos acima de 15 anos de idade é suscetível à infecção. A vacinação anti-VZV durante o segundo ano de vida modificou drasticamente a epidemiologia da infecção, produzindo uma redução significativa na incidência anual da varicela.

O período de incubação da varicela varia de 10 a 21 dias, mas geralmente é de 14 a 17 dias. As taxas de ataque secundário em irmãos suscetíveis em um domicílio variam de 70 a 90%. Os pacientes tornam-se infecciosos aproximadamente 48 horas antes do aparecimento da erupção vesiculosa, durante o período de formação das vesículas (cuja duração é, em geral, de 4 a 5 dias) e até a formação de crostas em todas as vesículas.

Clinicamente, a varicela apresenta-se com exantema, febre baixa e mal-estar, embora alguns pacientes apresentem pródromo de 1 a 2 dias antes do início do exantema. No paciente imunocompetente, a varicela costuma ser uma doença benigna associada a cansaço e febre de 37,4 a 39°C de 3 a 5 dias de duração. As lesões cutâneas – a marca da infecção – incluem maculopápulas, vesículas e crostas em diferentes estágios de evolução **(Fig. 217.1)**. Essas lesões, que evoluem de maculopápulas para vesículas em questão de horas a dias, aparecem no tronco e na face e propagam-se rapidamente para outras áreas do corpo. Em sua maioria, são pequenas e apresentam base eritematosa com diâmetro de 5 a 10 mm. Surgem em grupos sucessivos ao longo de um período de 2 a 4 dias. As lesões também podem ser encontradas na mucosa da faringe e/ou da vagina. Sua gravidade varia de indivíduo para indivíduo. Alguns indivíduos apresentam poucas lesões, enquanto outros exibem até 2.000 lesões. As crianças menores tendem a apresentar menos vesículas do que os indivíduos de mais idade. Os casos secundários e terciários em uma família estão associados a um número relativamente grande de vesículas. Os pacientes imunocomprometidos – crianças e adultos, sobretudo aqueles com leucemia – apresentam lesões (muitas vezes com base hemorrágica) mais numerosas, as quais levam mais tempo para cicatrizar do que as dos pacientes imunocompetentes. Os indivíduos imunocomprometidos apresentam maior risco de complicações viscerais, que são observadas em 30 a 50% dos casos e são fatais em 15% na ausência de terapia antiviral.

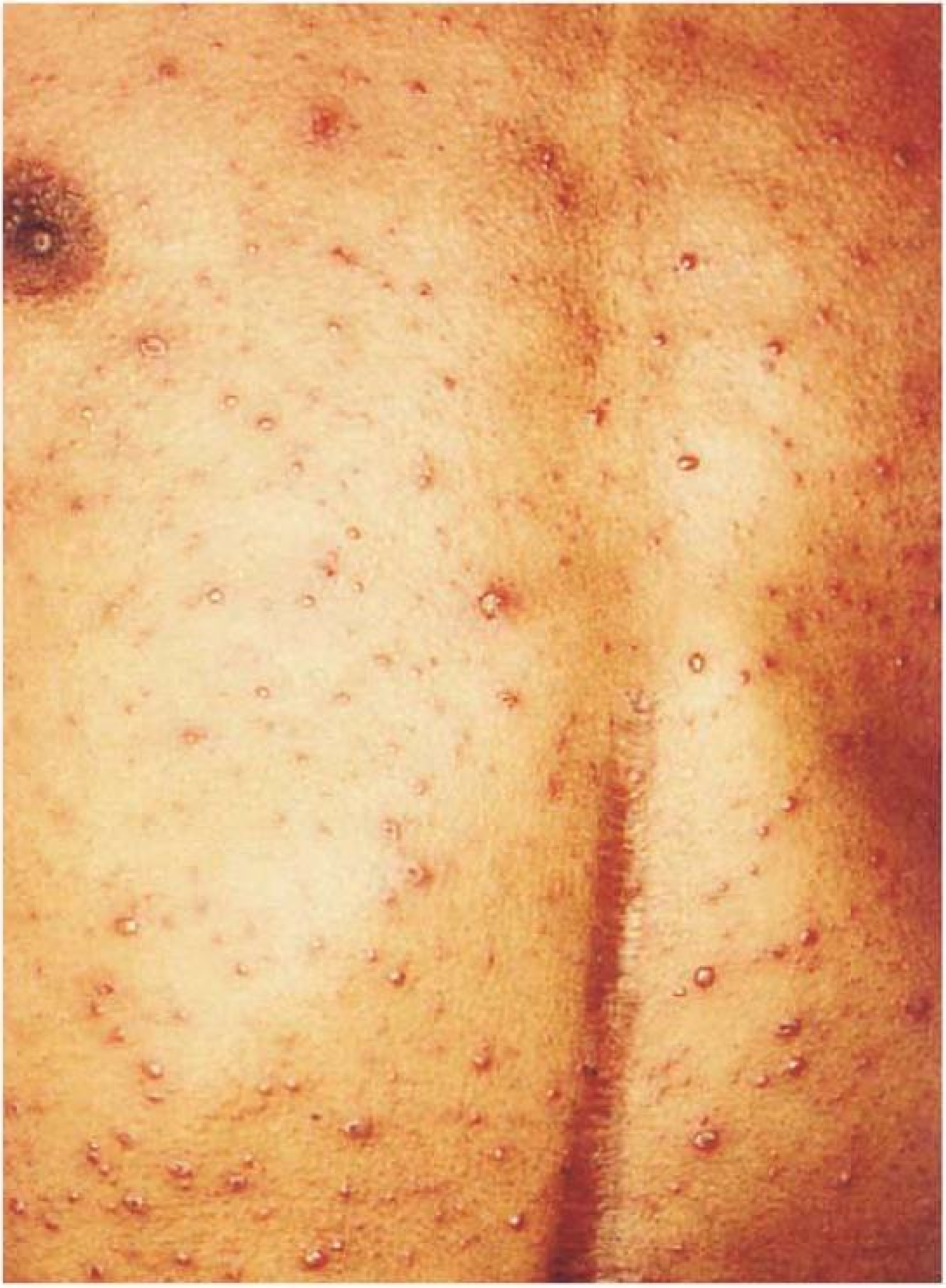

FIGURA 217.1 **Lesões de varicela em vários estágios de evolução:** vesículas sobre base eritematosa, vesículas umbilicadas e crostas.

A complicação infecciosa mais comum da varicela é a infecção bacteriana secundária da pele, que costuma ser provocada por *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*, incluindo cepas resistentes à meticilina. A infecção da pele resulta da escoriação das lesões por coçadura. A coloração de Gram das lesões cutâneas ajuda a esclarecer a etiologia de lesões incomumentes eritematosas e pustulosas.

O local extracutâneo mais comum de comprometimento em crianças é o SNC. A síndrome de ataxia cerebelar aguda e a inflamação meníngea geralmente aparecem cerca de 21 dias após o início do exantema e raramente desenvolvem-se na fase pré-eruptiva. O líquido cerebrospinal (LCS) contém linfócitos e níveis elevados de proteína. O comprometimento do SNC é uma complicação benigna da infecção por VZV em crianças e geralmente não exige hospitalização. Podem ocorrer também meningite asséptica, encefalite, mielite transversa e síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de Reye foi relatada em crianças tratadas concomitantemente com ácido acetilsalicílico. A encefalite é relatada em 0,1 a 0,2% das crianças com varicela. Além dos cuidados de suporte, nenhum tratamento específico (p. ex., administração de aciclovir) demonstrou ser eficaz para pacientes com comprometimento do SNC.

A *pneumonia da varicela*, a complicação mais grave após a varicela, ocorre mais comumente em adultos (até 20% dos casos) do que em crianças, sendo particularmente grave em gestantes. A pneumonia causada por VZV surge em geral 3 a 5 dias no curso da doença e está associada a taquipneia, tosse, dispneia e febre. Cianose, dor torácica pleurítica e hemoptise são frequentemente observadas. As evidências radiográficas da doença consistem em infiltrados nodulares e pneumonite intersticial. A resolução da pneumonite acompanha a melhora do exantema; todavia, os pacientes podem apresentar febre persistente e comprometimento da função pulmonar durante semanas.

Outras complicações da varicela são miocardite, lesões da córnea, nefrite, artrite, diáteses hemorrágicas, glomerulonefrite aguda e hepatite. Com exceção da síndrome de Reye, o comprometimento hepático costuma ser assintomático e comum na varicela; em geral, caracteriza-se por níveis elevados das enzimas hepáticas, em particular da aspartato aminotransferase e da alanina aminotransferase.

A *varicela perinatal* está associada a taxa de mortalidade que chega a 30% quando a doença materna surge até cinco dias antes ou 48 horas após o parto. A doença nesses casos é muito grave porque o neonato não recebe anticorpos transplacentários e tem o sistema imunológico imaturo. A *varicela congênita*, com manifestações clínicas de hipoplasia dos membros, lesões cutâneas cicatriciais e microcefalia ao nascimento, é extremamente rara.

Herpes-zóster O herpes-zóster (“cobreiro”) é uma doença esporádica que resulta da reativação do VZV latente a partir dos gânglios das raízes dorsais. Na maioria dos pacientes com herpes-zóster, não se obtém história de exposição recente a outros indivíduos com infecção por VZV. O herpes-zóster ocorre em todas as idades, porém sua incidência é maior (5 a 10 casos por 1.000 pessoas) em indivíduos a partir da sexta década de vida. Os dados disponíveis sugerem que 1,2 milhão de casos ocorram anualmente nos EUA. O herpes-zóster recorrente é raríssimo, exceto em hospedeiros imunocomprometidos, especialmente aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).

O herpes-zóster caracteriza-se por erupção vesiculosa unilateral em dermátomo, muitas vezes associada a dor intensa. Os dermátomos de T3 a L3 são os mais afetados. Se houver comprometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, ocorre *herpes-zóster oftálmico*. Os fatores responsáveis pela reativação do vírus são desconhecidos. Em crianças, a reativação costuma ser benigna, mas pode ser debilitante em adultos devido à dor. O início da doença é anunciado por dor no dermátomo, a qual pode preceder as lesões em 48 a 72 horas; uma erupção maculopapular eritematosa evolui rapidamente para lesões vesiculosas **(Fig. 217.2)**. No hospedeiro normal, essas lesões podem permanecer em pequeno número e continuam a se formar por apenas 3 a 5 dias. Em geral, a duração total da doença é de 7 a 10 dias; entretanto, pode durar até 2 a 4 semanas antes de haver normalização da pele. Os pacientes com herpes-zóster podem transmitir a infecção a indivíduos soronegativos, com subsequente varicela. Em alguns poucos pacientes ocorre dor de localização característica a um dermátomo com evidência sorológica de herpes-zóster sem que haja lesões cutâneas, uma entidade conhecida como *zoster sine herpetica*. Quando estão envolvidos ramos do nervo trigêmeo, as lesões podem aparecer em face, boca, olho ou língua. O herpes-zóster oftálmico geralmente é uma afecção debilitante que pode resultar em cegueira na ausência de terapia antiviral. Na *síndrome de Ramsay Hunt*, a dor e as vesículas aparecem no canal auditivo externo, e os pacientes perdem o sentido do paladar nos dois terços anteriores da língua, enquanto apresentam paralisia facial ipsolateral. Ocorre comprometimento do gânglio geniculado do ramo sensorial do nervo facial.

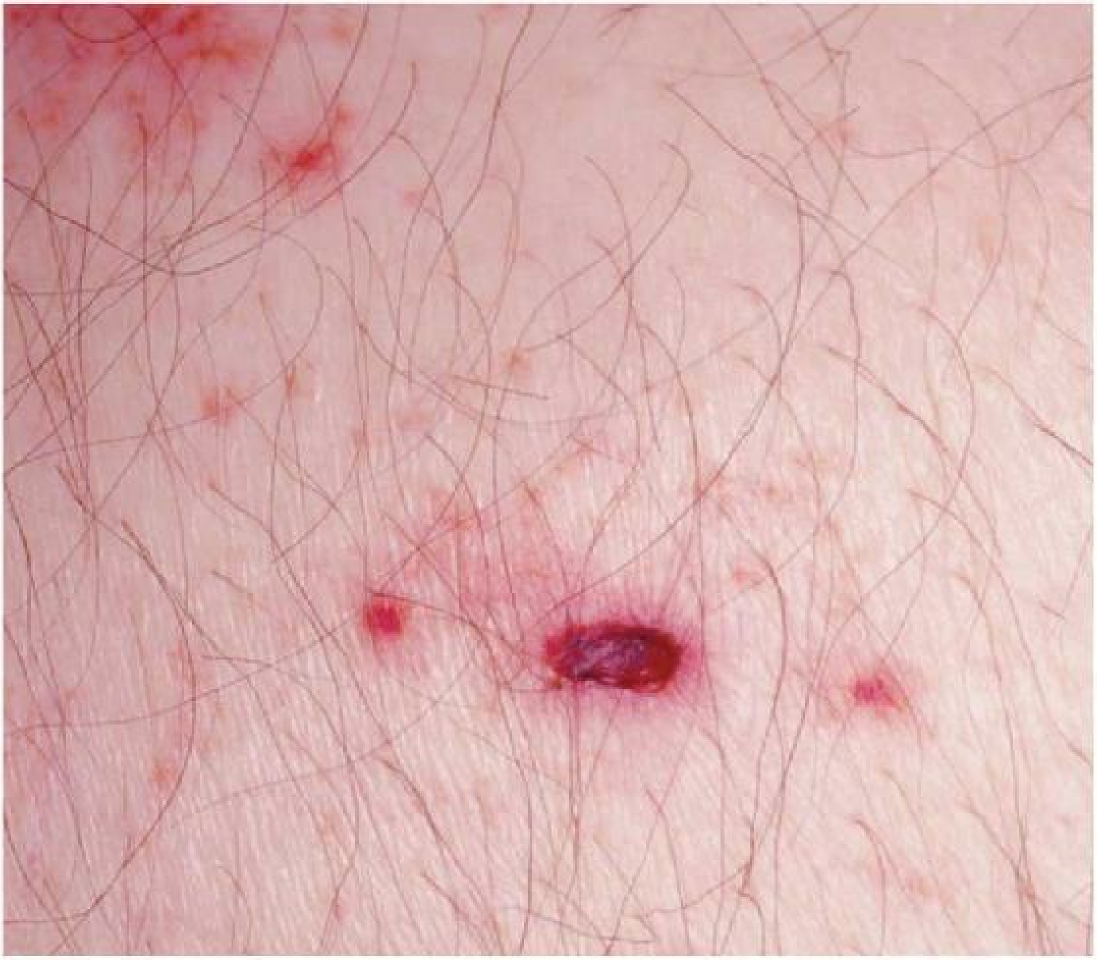

FIGURA 217.2 **Lesões de herpes disseminado em destaque.** Observe as lesões em diferentes estágios de evolução, como pústulas e crostas. *(Cortesia de Lindsey Baden, com autorização.)*

Tanto no hospedeiro normal quanto no imunocomprometido, a complicação mais debilitante do herpes-zóster é a dor associada à neurite aguda e à neuralgia pós-herpética. Essa neuralgia é incomum em indivíduos jovens; todavia, pelo menos 50% dos pacientes com zóster e mais de 50 anos de idade queixam-se de algum grau de dor no dermátomo afetado meses após a resolução da doença cutânea. As alterações de sensibilidade no dermátomo, que resultam em hipoestesia ou hiperestesia, são comuns.

O comprometimento do SNC pode suceder o herpes-zóster localizado. Muitos pacientes sem sinais de irritação meníngea apresentam pleocitose do LCS e níveis moderadamente elevados de proteína do LCS. A meningoencefalite sintomática caracteriza-se por cefaleia, febre, fotofobia, meningite e vômitos. Uma manifestação rara do comprometimento do SNC é a angeíte granulomatosa com hemiplegia contralateral, a qual pode ser diagnosticada por arteriografia cerebral. As outras manifestações neurológicas são mielite transversa, com ou sem paralisia motora.

A exemplo da varicela, o herpes-zóster é mais grave no hospedeiro imunocomprometido do que em indivíduos imunocompetentes. As lesões continuam a se formar por mais de uma semana, e as crostas formam-se completamente apenas após três semanas de evolução da doença na maioria dos casos. Os pacientes com doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin correm maior risco de herpes-zóster progressivo. Ocorre disseminação cutânea **(Fig. 217.3)** em cerca de 40% desses pacientes. Entre aqueles com disseminação cutânea, o risco de pneumonite, meningoencefalite, hepatite e outras complicações graves aumenta em 5 a 10%. Contudo, até mesmo em pacientes imunocomprometidos, o herpes-zóster disseminado raramente é fatal.

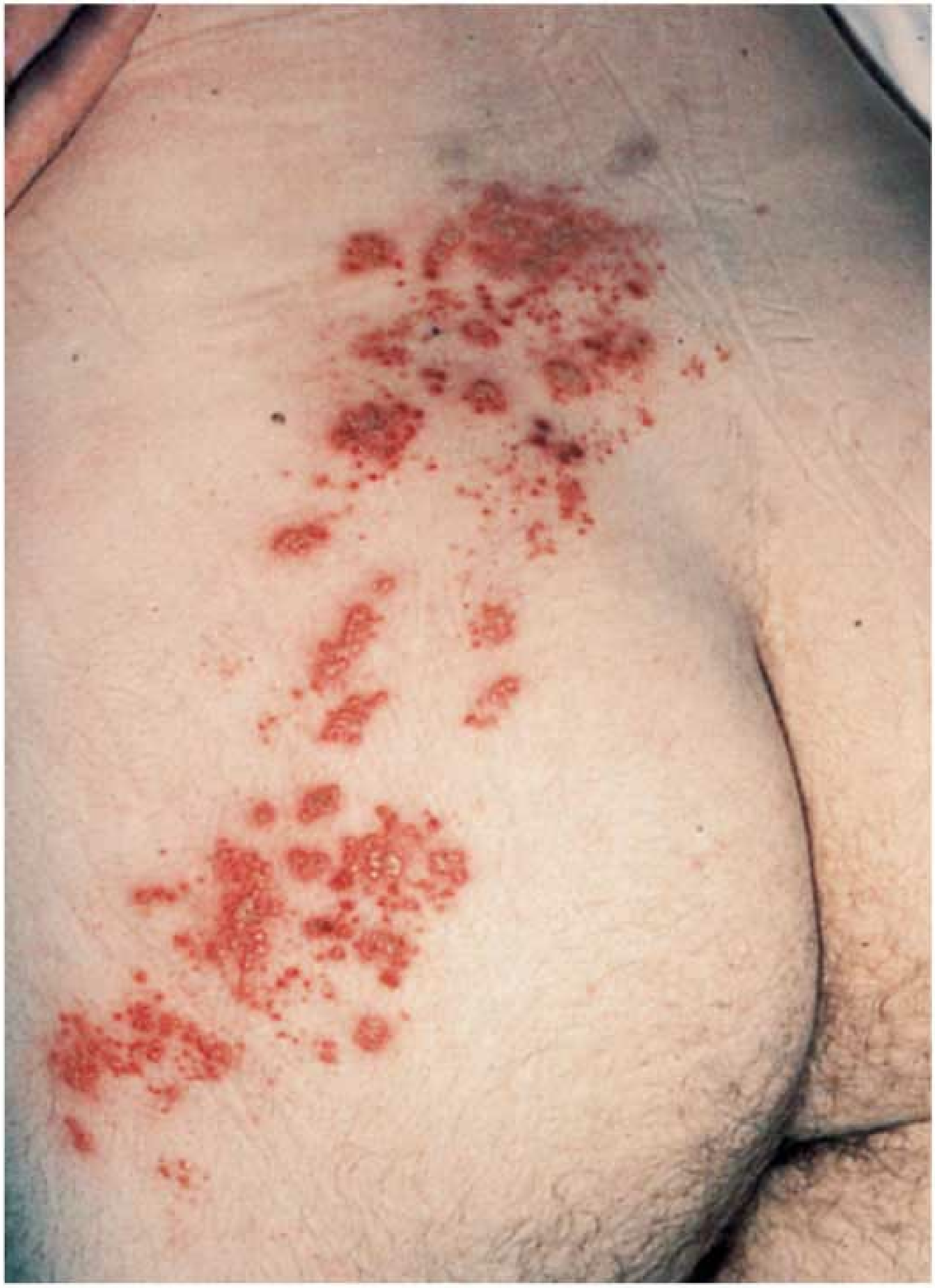

FIGURA 217.3 **Herpes-zóster em paciente infectado pelo HIV** formado por vesículas e pústulas hemorrágicas sobre base eritematosa, as quais se distribuem em grupos sobre um dermátomo.

Os indivíduos que recebem transplantes de células-tronco hematopoiéticas apresentam risco particularmente elevado de infecção por VZV. De todos os casos de infecção por VZV pós-transplante, 30% ocorrem em um ano (50% desses em nove meses) após o procedimento; 45% dos pacientes acometidos apresentam disseminação cutânea ou visceral. Nessa situação, a taxa de letalidade é de 10%. A neuralgia pós-herpética, a formação de cicatrizes e a infecção bacteriana secundária são especialmente comuns nas infecções por VZV que ocorrem nos primeiros nove meses após transplante. Entre os pacientes infectados, a concomitância de doença do enxerto *versus* hospedeiro aumenta a chance de disseminação e/ou morte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

(Ver também Cap. 25e.) O diagnóstico da varicela não é difícil. A erupção cutânea característica e a obtenção de história de exposição recente levam ao estabelecimento imediato do diagnóstico. Outras infecções virais que podem ser confundidas com a varicela são infecção disseminada por HSV em pacientes com dermatite atópica e lesões vesiculopapulosas disseminadas às vezes associadas à infecção por vírus Coxsackie, infecção por vírus Echo, ou sarampo atípico. Todavia, essas erupções são mais comumente morbiliformes, com um componente hemorrágico, do que vesiculosas ou vesiculopustulosas. A riquetsiose variceliforme **(Cap. 211)** pode ser confundida com a varicela; entretanto, a diferenciação é facilitada pela detecção da “lesão denunciadora” no local de picada do ácaro e pela ocorrência de cefaleia mais proeminente. Os testes sorológicos também são úteis para distinguir entre riquetsiose variceliforme e varicela e podem confirmar a suscetibilidade em adultos que estão em dúvida sobre sua história prévia de varicela. A preocupação com a varíola aumentou recentemente devido à ameaça de bioterrorismo **(Cap. 261e)**. As lesões da varíola são maiores que as de varicela e, em um dado momento, estão todas no mesmo estágio de evolução.

As lesões vesiculosas unilaterais em um padrão de distribuição em dermátomo devem sugerir rapidamente o diagnóstico de herpes-zóster, embora se tenha relatado a ocorrência de herpes-zóster na ausência de erupção. As infecções tanto por HSV quanto por vírus Coxsackie podem causar lesões vesiculosas acompanhando os dermátomos. A virologia diagnóstica e a coloração fluorescente de raspados da pele com anticorpos monoclonais ajudarão a estabelecer o diagnóstico correto. No estágio prodrômico do herpes-zóster, o diagnóstico pode ser extremamente difícil e apenas pode ser estabelecido após o aparecimento das lesões ou por avaliação sorológica retrospectiva.

ACHADOS LABORATORIAIS

A confirmação inequívoca do diagnóstico só é possível por meio do isolamento do VZV em cultura de tecido, empregando linhagens celulares suscetíveis, por demonstração de soroconversão ou de elevação de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos entre amostras de soro das fases aguda e convalescente, ou por detecção do

DNA do VZV com PCR. Pode-se obter uma impressão rápida por esfregaço de Tzanck, com raspagem da base das lesões na tentativa de detectar células gigantes multinucleadas; entretanto, a sensibilidade desse método é baixa (cerca de 60%). A tecnologia da PCR para detecção do DNA viral no líquido vesiculoso está disponível em um número limitado de laboratórios de diagnóstico. A coloração por imunofluorescência direta das células obtidas da base cutânea ou a detecção de antígenos virais por outros ensaios (como o ensaio da imunoperoxidase) também são úteis, embora esses testes não estejam disponíveis comercialmente. As provas sorológicas mais utilizadas para avaliar a resposta do hospedeiro incluem detecção de anticorpos contra antígenos da membrana do VZV por imunofluorescência, teste do anticorpo fluorescente contra o antígeno de membrana (FAMA), imunoemaglutinação por adesão e ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA). Os testes FAMA e ELISA parecem ser os mais sensíveis.

TRATAMENTO INFECÇÃO PELO VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

O tratamento clínico da varicela no hospedeiro imunologicamente normal tem por objetivo evitar complicações. Obviamente, a boa higiene inclui banhos diários. A infecção bacteriana secundária da pele pode ser evitada mediante cuidados meticulosos, em particular com o corte rente das unhas. O prurido pode ser aliviado com curativos tópicos ou com a administração de antipruriginosos. Para alívio do prurido, banhos com água morna e compressas úmidas são melhores do que as loções ressecantes. A administração de ácido acetilsalicílico a crianças com varicela deve ser evitada em razão da associação do emprego de derivados do ácido acetilsalicílico com a síndrome de Reye. Aciclovir (800 mg via oral [VO] cinco vezes ao dia), valaciclovir (1 g três vezes ao dia) ou fanciclovir (250 mg três vezes ao dia, durante 5 a 7 dias) são recomendados para adolescentes e adultos com varicela há menos de 24 horas. (O valaciclovir está aprovado para uso em crianças e adolescentes. O fanciclovir é recomendado, porém não está licenciado, para a varicela.) De modo semelhante, a terapia com aciclovir pode ser benéfica em crianças com menos de 12 anos se instituída no início da doença (< 24 h) na dose de 20 mg/kg a cada 6 horas. As vantagens (i.e., a farmacocinética) dos agentes de segunda geração, o valaciclovir e o fanciclovir, são descritas no **Capítulo 215e**.

No tratamento do herpes-zóster, o emprego de compressas de acetato de alumínio pode, ao mesmo tempo, promover alívio e limpeza da lesão. Os pacientes com herpes-zóster podem beneficiar-se com o tratamento antiviral oral, como evidenciado pela resolução acelerada das lesões e da dor associada ao herpes-zóster com o uso de aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir. O aciclovir é administrado na dose de 800 mg, cinco vezes ao dia, durante 7 a 10 dias. Contudo, o valaciclovir e o fanciclovir são superiores em termos de farmacocinética e farmacodinâmica e devem ser usados preferencialmente. O fanciclovir, o profármaco do penciclovir, é pelo menos tão eficaz quanto o aciclovir, ou talvez mais; a dose é de 500 mg VO três vezes ao dia durante sete dias. O valaciclovir, o profármaco do aciclovir, acelera a cicatrização e a resolução da dor associada ao herpes-zóster mais rapidamente do que o aciclovir. A dose é de 1 g VO três vezes dia durante 5 a 7 dias. Comparado com o aciclovir, tanto o fanciclovir quanto o valaciclovir oferecem a vantagem de administrações menos frequentes. Todos os três medicamentos agora estão livres de patente.

Nos hospedeiros gravemente imunocomprometidos (pacientes transplantados ou com doenças malignas linfoproliferativas), a varicela e o herpes-zóster (incluindo a doença disseminada) devem ser tratados, pelo menos no início, com aciclovir intravenoso (IV), o qual reduz a ocorrência de complicações viscerais, mas não exerce qualquer efeito sobre a cicatrização das lesões cutâneas ou sobre o alívio da dor. A dose é de 10 a 12,5 mg/kg a cada 8 horas durante sete dias. Para hospedeiros imunocomprometidos de baixo risco, o tratamento oral com valaciclovir ou fanciclovir parece benéfico. Quando clinicamente possível, é conveniente reduzir o tratamento imunossupressor concomitantemente com a administração de aciclovir IV.

Os pacientes com pneumonia da varicela frequentemente necessitam de assistência ventilatória. Os pacientes com herpes-zóster oftálmico devem ser imediatamente encaminhados a um oftalmologista. O tratamento desse distúrbio consiste na administração de analgésicos para alívio da dor intensa e uso de atropina. O aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir aceleram a cicatrização. As decisões quanto ao uso de glicocorticoides devem ser tomadas pelo oftalmologista.

O tratamento da neurite aguda e/ou da neuralgia pós-herpética pode ser particularmente difícil. Além do uso criterioso de analgésicos, incluindo desde fármacos não narcóticos até derivados de narcóticos, relatou-se que fármacos como gabapentina, pregabalina, cloridrato de amitriptilina, adesivos de lidocaína e cloridrato de flufenazina são benéficos ao alívio da dor. Em um estudo, a terapia com glicocorticoides instituída no início da evolução do herpes-zóster localizado acelerou significativamente a melhora da qualidade de vida, como retorno à atividade habitual e suspensão das medicações analgésicas. A dose oral de prednisona foi de 60 mg/dia nos dias 1 a 7, 30 mg/dia nos dias 8 a 14, e 15 mg/dia nos dias 15 a 21. Esse esquema apenas é apropriado para indivíduos idosos relativamente sadios que apresentem dor moderada ou grave à apresentação. Os pacientes com osteoporose, diabetes melito, glicosúria ou hipertensão arterial podem não ser candidatos apropriados. Os glicocorticoides não devem ser usados sem terapia antiviral concomitante.

PROFILAXIA

Usam-se três métodos para a prevenção das infecções por VZV. Primeiro, recomenda-se uma vacina antivaricela de vírus vivo atenuado (Oka) a todas as crianças com mais de 1 ano (até a idade de 12 anos) que não tenham apresentado varicela e aos adultos soronegativos para VZV. São recomendadas duas doses para todas as crianças: a primeira aos 12 a 15 meses de idade, e a segunda com cerca de 4 a 6 anos. Os indivíduos soronegativos para VZV com mais de 13 anos de idade devem receber duas doses da vacina com intervalo de, pelo menos, um mês. A vacina é segura e eficaz. Os casos intercorrentes são leves e podem resultar na propagação do vírus vacinal aos contatos suscetíveis. A vacinação universal das crianças está diminuindo a incidência de varicela em comunidades sentinelas. Ademais, a inativação do vírus vacinal reduz significativamente a ocorrência de herpes-zóster após transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Nos indivíduos com mais de 50 anos de idade, a vacina com 18 vezes o conteúdo viral da vacina Oka diminuiu a incidência de zóster em 51%, a gravidade da doença em 61% e a incidência de neuralgia pós-herpética em 66%. O Advisory Committee on Immunization Practices recomendou, portanto, que às pessoas nessa faixa etária fosse oferecida a vacina com a finalidade de reduzir a frequência de zóster e a gravidade da neuralgia pós-herpética.

Uma segunda abordagem é administrar a imunoglobulina antivaricela-zóster (VZIG) aos indivíduos suscetíveis que tenham alto risco de complicações da varicela e sofreram exposição significativa. Esse produto deve ser fornecido em até 96 horas (de preferência, 72 h) após a exposição. O **Quadro 217.1** cita as indicações para administração da VZIG.

QUADRO 217.1 RECOMENDAÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA ANTIVARICELA-ZÓSTER (VZIG)

Critérios de exposição

1. Exposição a um indivíduo com varicela ou zóster
   a. Domicílio: residência no mesmo domicílio
   b. Companheiro de brincadeiras: estiveram face a face em ambiente fechado
   c. Hospital
      Varicela: mesma enfermaria com 2 a 4 leitos, ou em leitos adjacentes em uma grande enfermaria, contato face a face com um membro da equipe infectado ou paciente infectado, visitado por indivíduo que se supõe contagioso
      Zóster: contato íntimo (p. ex., tocar ou abraçar) com uma pessoa que se supõe contagiosa
   d. Recém-nascido: início da varicela na mãe ≤ cinco dias antes do parto ou ≤ 48 horas após o parto; a VZIG não está indicada se a mãe tiver zóster
2. O paciente deve receber VZIG tão logo possível, mas não > 96 horas após a exposição

Os candidatos (desde que tenham tido exposição importante) incluem:

1. Crianças imunocomprometidas suscetíveis, sem história de varicela ou de imunização para varicela
2. Gestantes suscetíveis
3. Recém-nascidos cujas mães tiveram varicela que se iniciou até cinco dias antes ou 48 horas após o parto
4. Lactentes prematuros hospitalizados (≥ 28 semanas de gestação) cujas mães não tenham história confiável de varicela ou evidência sorológica de proteção contra varicela

5. Lactentes prematuros hospitalizados (< 28 semanas de gestação ou ≤ 1.000 g de peso ao nascer) independentemente da história materna de varicela ou do estado sorológico da mãe para o vírus varicela-zóster

Por fim, pode-se instituir terapia antiviral como profilaxia para indivíduos sob alto risco que não sejam elegíveis à vacina ou que estejam além de 96 horas do contato direto. Embora os estudos iniciais tenham usado aciclovir, espera-se benefício semelhante com valaciclovir ou fanciclovir. O tratamento é iniciado sete dias após exposição intensa. Nesse momento, o hospedeiro está no meio do período de incubação. Esse método reduz de forma significativa a intensidade da doença, caso não a previna totalmente.

218

Infecções pelo vírus Epstein-Barr, incluindo a mononucleose infecciosa

Jeffrey I. Cohen

DEFINIÇÃO

O vírus Epstein-Barr (EBV) é a causa da mononucleose infecciosa (MI) com anticorpos heterófilos positivos, caracterizada por febre, faringite, linfadenopatia e linfocitose atípica. O EBV também está associado a diversos tumores humanos, como carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin e (em pacientes com imunodeficiências) linfoma das células B. O vírus é um membro da família *Herpesviridae*. Os dois tipos de EBV que prevalecem amplamente na natureza são indistinguíveis pelos testes sorológicos convencionais.

EPIDEOMIOLOGIA

A infecção pelo EBV tem distribuição mundial. Essas infecções são mais comuns na infância, com um segundo pico durante o final da adolescência. Na idade adulta, mais de 90% dos indivíduos já foram infectados e apresentam anticorpos contra o vírus. Em geral, a MI é uma doença de adultos jovens. Em grupos socioeconômicos desfavorecidos e em áreas do mundo com padrões deficientes de higiene (p. ex., regiões em desenvolvimento), o EBV tende a infectar crianças pequenas, sendo rara a ocorrência de MI. Nas áreas com melhores padrões de higiene, com frequência a infecção por EBV só aparece na idade adulta e a MI é mais prevalente.

O EBV se propaga por contato com secreções orais. O vírus é frequentemente transmitido de adultos assintomáticos para lactentes e entre adultos jovens pela transferência de saliva durante o beijo. A transmissão por contato menos íntimo é rara. O EBV já foi transmitido por transfusão sanguínea e transplante de medula óssea. Mais de 90% dos indivíduos soropositivos assintomáticos excretam o vírus nas secreções orofaríngeas. A excreção viral é maior nos pacientes imunocomprometidos e nos que têm MI.

PATOGÊNESE

O EBV é transmitido pelas secreções salivares. O vírus infecta o epitélio da orofaringe e das glândulas salivares, disseminando-se a partir dessas células. Embora as células B possam se tornar infectadas após o seu contato com células epiteliais, estudos sugerem a possibilidade de infecção direta dos linfócitos nas criptas amigdalianas. Em seguida, o vírus propaga-se através da corrente sanguínea. A proliferação e expansão das células B infectadas por EBV, juntamente com as células T reativas, durante a MI resultam em aumento do tecido linfoide. A ativação policlonal das células B leva à produção de anticorpos contra proteínas de células do hospedeiro e do vírus. Durante a fase aguda da MI, o EBV infecta cerca de 1 em cada 100 células B no sangue periférico; após a recuperação, ocorre infecção em aproximadamente 1 a 50 em cada milhão de células B. Durante a MI, há inversão da razão de células T CD4+/CD8+. O percentual de células T CD4+ diminui, enquanto ocorrem expansões clonais acentuadas das células T CD8+; até 40% das células T CD8+ são dirigidos contra antígenos do EBV durante a infecção aguda. As células B de memória, e não as células epiteliais, constituem o reservatório do EBV no organismo. Quando os pacientes são tratados com aciclovir, a excreção do EBV pela orofaringe cessa, mas o vírus persiste nas células B.

O receptor do EBV (CD21) na superfície das células B também atua como receptor do componente C3d do complemento. A infecção por EBV das células epiteliais resulta em replicação viral e produção de virions. Quando as células B são infectadas *in vitro* por EBV, sofrem transformação e podem proliferar indefinidamente. Durante a infecção latente das células B, apenas os antígenos nucleares do EBV (EBNA), as proteínas latentes da membrana (LMP) e pequenos RNA do EBV são expressos *in vitro*. As células B transformadas por EBV secretam imunoglobulina (Ig); somente uma pequena parcela das células produz vírus.

A imunidade celular é mais importante do que a humoral no controle da infecção causada por EBV. Na fase inicial da infecção, as células T supressoras, células NK (*natural killer*) e células T citotóxicas inespecíficas são importantes no controle da proliferação das células B infectadas por EBV. Os níveis de marcadores da ativação das células T e de interferon-γ sérico mostram-se elevados. Em uma fase subsequente da infecção, ocorre a produção de células T citotóxicas restritas ao antígeno leucocitário humano que reconhecem os EBNA e as LMP e destroem as células infectadas pelo EBV.

Se a imunidade das células T for comprometida, as células B infectadas por EBV poderão começar a proliferar. Quando o EBV está associado ao linfoma em indivíduos imunocompetentes, a proliferação induzida pelo vírus é apenas uma etapa de um processo com múltiplas etapas de transformação neoplásica. Em muitos tumores que contêm EBV, a LMP-1 simula os membros da família de receptores do fator de necrose tumoral (p. ex., CD40), transmitindo sinais de promoção do crescimento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sinais e sintomas A maior parte das infecções por EBV em lactentes e em crianças pequenas é assintomática ou apresenta-se sob a forma de faringite leve, com ou sem amigdalite. Diferentemente, cerca de 75% das infecções em adolescentes apresentam-se como MI. A MI no idoso manifesta-se com frequência por sintomas inespecíficos, como febre prolongada, fadiga, mialgias e mal-estar. Por outro lado, faringite, linfadenopatia, esplenomegalia e linfócitos atípicos são relativamente raros em pacientes idosos.

O período de incubação da MI em adultos jovens é de cerca de 4 a 6 semanas. O quadro prodrômico de fadiga, mal-estar e mialgia pode estender-se por 1 a 2 semanas antes do início de febre, faringite e linfadenopatia. Em geral, a febre é baixa e costuma ocorrer nas primeiras duas semanas da doença; entretanto, pode persistir por mais de um mês. O **Quadro 218.1** traz uma lista dos sinais e sintomas comuns, juntamente com a frequência de cada um. A linfadenopatia e faringite são mais proeminentes nas primeiras duas semanas da doença, enquanto a esplenomegalia predomina durante as segunda e terceira semanas. A linfadenopatia afeta mais frequentemente os linfonodos cervicais posteriores, mas pode ser generalizada. Os linfonodos aumentados são, com frequência, hipersensíveis e simétricos, porém não se mostram fixados a planos profundos. A faringite costuma ser o sinal mais evidente, podendo ser acompanhada por aumento das amígdalas com exsudato semelhante ao da faringite estreptocócica. Em cerca de 5% dos casos, surge erupção morbiliforme ou papulosa, geralmente nos braços ou no tronco **(Fig. 218.1)**. A maioria dos pacientes tratados com ampicilina apresenta exantema macular, erupção que não prediz reações adversas futuras às penicilinas. Também foram descritos eritema nodoso e eritema polimorfo **(Cap. 72)**. A gravidade da doença mantém correção direta com os níveis de células T CD8+ e de DNA do EBV no sangue. A maioria dos pacientes apresenta sintomas durante 2 a 4 semanas, mas quase 10% têm fadiga que persiste por seis meses ou mais.

QUADRO 218.1 **SINAIS E SINTOMAS DA MONONUCLEOSE INFECCIOSA**

Manifestação clínica	Porcentagem média de pacientes (faixa)
Sintomas	
Dor de garganta	75 (50 a 87)
Mal-estar	47 (42 a 76)
Cefaleia	38 (22 a 67)
Dor abdominal, náusea ou vômitos	17 (5 a 25)
Calafrios	10 (9 a 11)
Sinais	
Linfadenopatia	95 (83 a 100)
Febre	93 (60 a 100)
Faringite ou amigdalite	82 (68 a 90)

Esplenomegalia	51 (43 a 64)
Hepatomegalia	11 (6 a 15)
Erupção cutânea	10 (0 a 25)
Edema periorbitário	13 (2 a 34)
Enantema no palato	7 (3 a 13)
Icterícia	5 (2 a 10)

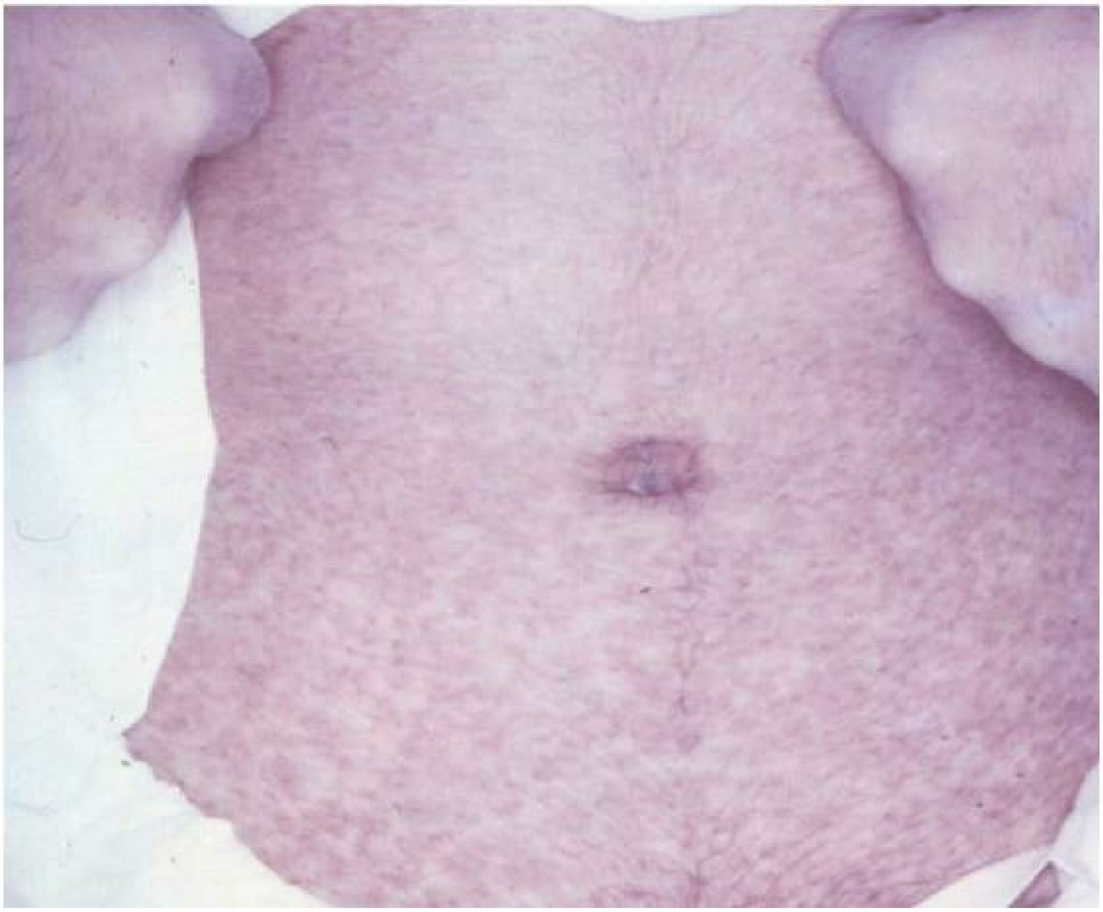

FIGURA 218.1 **Exantema em paciente com mononucleose infecciosa** causada pelo vírus Epstein-Barr. *(Cortesia de Maria Turner, MD; com autorização.)*

Achados laboratoriais A contagem dos leucócitos geralmente apresenta-se elevada, atingindo um pico de 10.000 a 20.000/µL durante a segunda ou terceira semanas da doença. Geralmente há linfocitose, com > 10% de linfócitos atípicos. Essas últimas células são linfócitos maiores com citoplasma abundante, vacúolos e indentações da membrana celular **(Fig. 218.2)**. As células CD8+ predominam entre os linfócitos atípicos. Durante o primeiro mês da doença, é comum haver neutropenia discreta e trombocitopenia. A função hepática é anormal em > 90% dos casos. Em geral, ocorre elevação moderada dos níveis séricos de aminotransferases e fosfatase alcalina. A concentração sérica de bilirrubina apresenta-se elevada em cerca de 40% dos casos.

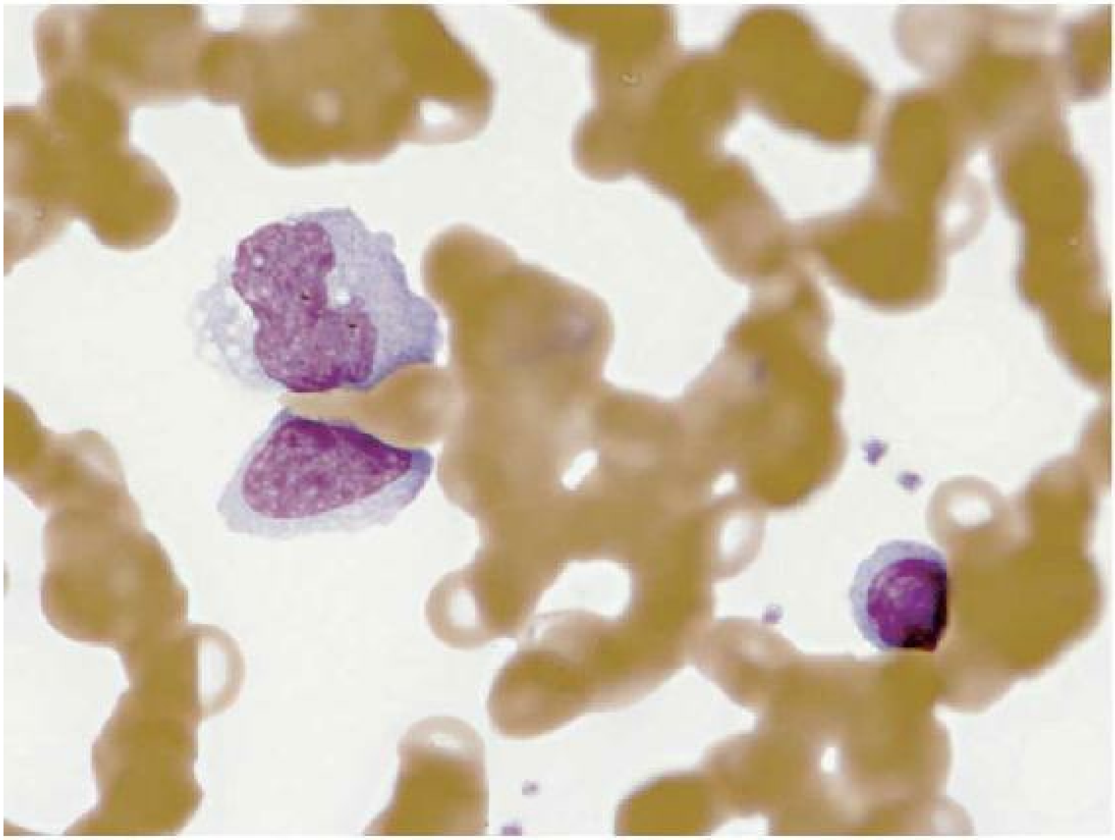

FIGURA 218.2 Linfócitos atípicos de paciente com mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr.

Complicações Na maioria dos casos, a MI é autolimitada. Os casos fatais são muito raros e decorrem mais frequentemente de complicações do sistema nervoso central (SNC), ruptura esplênica, obstrução das vias respiratórias superiores ou infecção bacteriana secundária.

Quando surgem, as complicações do SNC costumam ocorrer nas primeiras duas semanas da infecção por EBV; em alguns pacientes, sobretudo crianças, são as únicas manifestações clínicas da MI. Anticorpos heterófilos e linfócitos atípicos podem estar ausentes. A meningite e a encefalite constituem as anormalidades neurológicas mais comuns, podendo os pacientes apresentarem cefaleia, meningismo ou ataxia cerebelar. Também foram descritas hemiplegia aguda e psicose. O líquido cerebrospinal (LCS) contém principalmente linfócitos, sendo alguns atípicos. A maioria dos casos melhora sem nenhuma sequela neurológica. A infecção aguda por EBV também foi associada à paralisia dos nervos cranianos (sobretudo do VII nervo), síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa aguda e neurite periférica.

A anemia hemolítica autoimune ocorre em cerca de 2% dos casos durante as primeiras duas semanas. Na maioria dos casos, a anemia apresenta teste de Coombs positivo, com crioaglutininas dirigidas contra o antígeno eritrocitário. A maioria dos pacientes com hemólise apresenta anemia leve com um ou dois meses de duração;

todavia, alguns pacientes têm doença grave com hemoglobinúria e icterícia. As respostas inespecíficas dos anticorpos podem incluir produção de fator reumatoide, fatores antinucleares, anticorpos antimúsculo liso, anticorpos antiplaquetários e crioglobulinas. A MI está associada à aplasia eritroide, granulocitopenia grave, trombocitopenia, pancitopenia e linfo-histiocitose hemofagocitária. O baço sofre ruptura em menos de 0,5% dos casos. A ruptura esplênica é mais comum no paciente do sexo masculino e pode se manifestar como dor abdominal, dor referida no ombro ou comprometimento hemodinâmico.

A hipertrofia do tecido linfoide de amígdalas ou adenoides pode, do mesmo modo que a inflamação e edema da epiglote, faringe ou úvula, resultar em obstrução das vias respiratórias superiores. Cerca de 10% dos pacientes com mononucleose infecciosa desenvolvem faringite estreptocócica após a resolução da faringite inicial.

Outras complicações raras associadas à infecção aguda por EBV incluem hepatite (podendo ser fulminante), miocardite ou pericardite, pneumonia com derrame pleural, nefrite intersticial, ulcerações genitais e vasculite.

Outras doenças associadas ao EBV que não a MI A doença linfoproliferativa associada ao EBV foi descrita em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles com imunodeficiência combinada severa, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e receptores de transplantes de medula óssea ou de órgãos que estejam sendo tratados com agentes imunossupressores (especialmente ciclosporina). As células B infectadas por EBV proliferam e infiltram os linfonodos, bem como múltiplos órgãos, e o paciente apresenta febre e linfadenopatia ou sintomas gastrintestinais. Estudos de patologia revelam a presença de hiperplasia das células B ou linfoma poli ou monoclonal.

A doença linfoproliferativa ligada ao X é um distúrbio recessivo que afeta meninos pequenos que têm resposta normal às infecções da infância, mas apresentam distúrbios linfoproliferativos fatais após infecção pelo EBV. A proteína associada à maioria dos casos dessa síndrome (SAP) liga-se a outra que medeia interações das células B e T. A maioria dos pacientes com esta síndrome morre de MI aguda. Outros manifestam hipogamaglobulinemia, linfomas malignos das células B, anemia aplásica ou agranulocitose. Um quadro semelhante à doença linfoproliferativa ligada ao X foi associado a mutações em XIAP. As mutações em ITK, MagT1 ou CD27 estão associadas à incapacidade de controlar EBV e a linfoma. Além disso, a MI também se mostrou fatal em alguns pacientes sem anormalidade imune preexistente evidente.

A leucoplaquia pilosa oral **(Fig. 218.3)** é uma manifestação precoce da infecção pelo HIV em adultos **(Cap. 226)**. Na maioria dos pacientes, observam-se lesões corrugadas elevadas e brancas na língua (e, por vezes, na mucosa bucal) que contêm o DNA do EBV. As crianças infectadas pelo HIV podem desenvolver pneumonite intersticial linfoide; com frequência, encontra-se o DNA do EBV no tecido pulmonar desses pacientes.

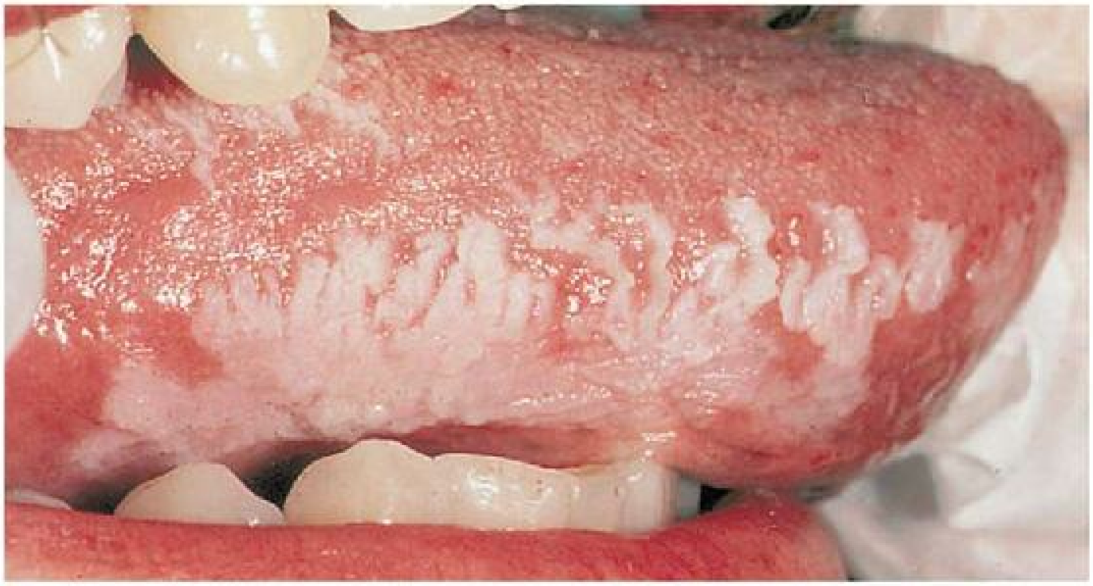

FIGURA 218.3 **A leucoplaquia pilosa oral** apresenta-se frequentemente como placas brancas na superfície lateral da língua e está associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr.

Os pacientes com a síndrome de fadiga crônica podem apresentar altos títulos de anticorpos anti-EBV, mas não diferem significativamente daqueles observados em adultos sadios soropositivos para o EBV. Embora alguns pacientes apresentem mal-estar e fadiga que persistem por várias semanas ou meses após a MI, a infecção persistente por EBV não é uma causa da síndrome de fadiga crônica. A infecção ativa crônica pelo EBV é rara e distinta da síndrome de fadiga crônica. Os pacientes acometidos apresentam doença cuja duração é superior a seis meses, com acentuada elevação dos títulos de DNA do EBV no sangue, títulos muito altos de anticorpos anti-EBV e evidências de comprometimento orgânico, como hepatosplenomegalia, linfadenopatia, pneumonite, uveíte ou doença neurológica.

O EBV está associado a diversos cânceres. Cerca de 15% dos casos de linfoma de Burkitt nos Estados Unidos e aproximadamente 90% dos casos na África estão associados ao EBV **(Cap. 134)**. Os pacientes africanos com linfoma de Burkitt apresentam níveis altos de anticorpos anti-EBV, e o tecido tumoral geralmente contém o DNA viral. A malária nos pacientes africanos pode comprometer a imunidade celular ao EBV e induzir à ativação policlonal das células B com expansão das células infectadas pelo EBV. Essas alterações podem intensificar a proliferação das células B, com elevação do DNA do EBV na corrente sanguínea, aumentando, assim, a probabilidade de translocação do *c-myc* – a característica marcante do linfoma de Burkitt. O linfoma de Burkitt contendo EBV também ocorre em pacientes com Aids.

O carcinoma anaplásico nasofaríngeo é comum no sul da China e está uniformemente associado ao EBV; os tecidos afetados contêm DNA e antígenos virais. Os pacientes com o carcinoma nasofaríngeo com frequência apresentam títulos elevados de anticorpo anti-EBV **(Cap. 106)**. Altos níveis plasmáticos de DNA de EBV antes do tratamento ou níveis detectáveis de DNA de EBV após radioterapia mantêm correlação direta com taxas muito baixas de sobrevida global e de sobrevida livre de recidivas entre pacientes com carcinoma nasofaríngeo.

Em todo o mundo, o câncer mais associado ao EBV é o carcinoma gástrico. Cerca de 9% desses tumores são EBV-positivos.

O EBV foi associado à doença de Hodgkin, especialmente do tipo com celularidade mista **(Cap. 134)**. Os pacientes com doença de Hodgkin com frequência apresentam títulos elevados de anticorpos anti-EBV. Em cerca de metade dos casos, o DNA e os antígenos virais podem ser detectados nas células de Reed-Sternberg. O risco de doença de Hodgkin positiva para o EBV é significativamente maior durante muitos anos em adultos jovens após MI soropositiva para o EBV. Cerca de 50% dos linfomas não Hodgkin em pacientes com Aids são positivos para EBV.

Verifica-se a presença do EBV em células B de lesões de pacientes com granulomatose linfomatoide. Em alguns casos, o DNA do EBV foi detectado em tumores de pacientes imunocompetentes com linfoma angiocêntrico nasal de células NK/T, linfomas das células T e linfoma do SNC. Estudos detectaram DNA viral em leiomiossarcomas de pacientes com Aids e em tumores do músculo liso de receptores de transplante de órgãos. Praticamente todos os linfomas do SNC em pacientes com Aids estão associados ao EBV. Os estudos realizados constataram que história de MI e níveis mais altos de anticorpos anti-EBV antes do início da doença são mais comuns em indivíduos com esclerose múltipla do que na população geral; serão necessárias pesquisas adicionais sobre uma possível relação causal.

DIAGNÓSTICO

Testes sorológicos **(Fig. 218.4.)** O teste heterófilo é usado para diagnóstico de MI em crianças e em adultos. No teste efetuado para a detecção desse anticorpo, o soro humano é absorvido com rim de cobaia, e o título de anticorpos heterófilos é definido como a maior diluição do soro capaz de aglutinar eritrócitos de ovinos, equinos ou bovinos. O anticorpo heterófilo não interage com as proteínas do EBV. Títulos ≥ 40 estabelecem o diagnóstico de infecção aguda por EBV em pacientes que apresentem sintomas compatíveis com mononucleose infecciosa e linfócitos atípicos. Os testes para anticorpos heterófilos são positivos em 40% dos pacientes com mononucleose infecciosa durante a primeira semana da doença e em 80 a 90% durante a terceira semana. Por conseguinte, pode ser necessário repetir o teste, sobretudo se o teste inicial for efetuado em fase inicial. Em geral, os testes permanecem positivos durante três meses após o início da doença; entretanto, os anticorpos heterófilos podem persistir por um período de até um ano. Comumente, esses anticorpos não são detectáveis em crianças com menos de 5 anos de idade, em indivíduos idosos e em pacientes que apresentem sintomas atípicos de MI. O monoteste comercializado para os anticorpos heterófilos é um pouco mais sensível do que o teste clássico para anticorpos heterófilos. O monoteste é cerca de 75% sensível e 90% específico na comparação com os testes sorológicos específicos para o EBV (ver adiante). Resultados falso-positivos são mais comuns em pessoas com doença do tecido conectivo, linfoma, hepatite viral e malária.

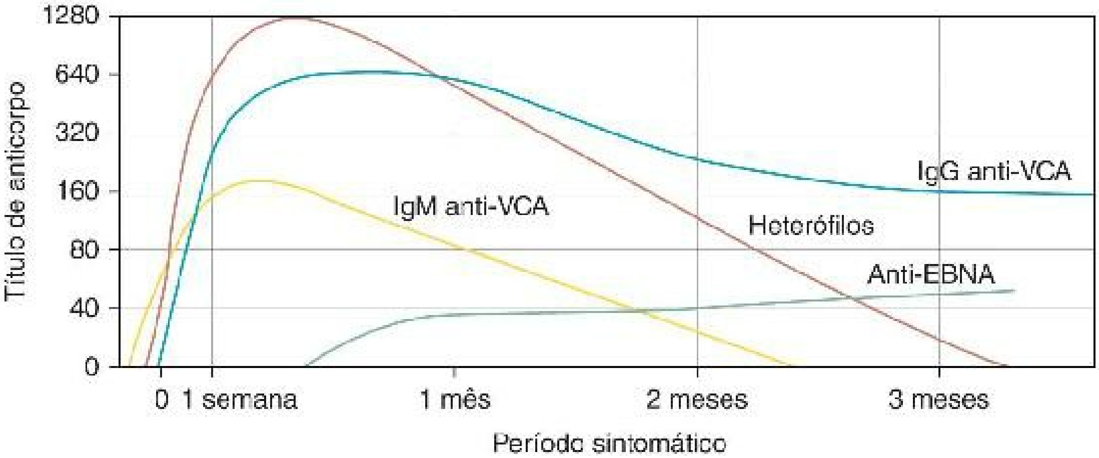

FIGURA 218.4 **Padrão para sorologia do vírus Epstein-Barr (EBV) durante infecção aguda.** EBNA, antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr; Ig, imunoglobulina; VCA, antígeno do capsídeo viral. *(De JI Cohen, in NS Young et al [eds]: Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby, 2006.)*

Utiliza-se o teste com anticorpos específicos anti-EBV em pacientes com suspeita de infecção aguda pelo EBV sem anticorpos heterófilos, bem como em pacientes com infecções atípicas. Os títulos de anticorpos IgM e IgG contra o antígeno do capsídeo viral (VCA) mostram-se elevados no soro de mais de 90% dos pacientes no início da doença. O anticorpo IgM dirigido contra o VCA é mais útil para o diagnóstico de mononucleose infecciosa aguda, visto que apenas está presente em títulos elevados nos primeiros 2 a 3 meses da doença; diferentemente, o anticorpo IgG anti-VCA geralmente é inútil ao diagnóstico de MI, porém com frequência é utilizado para avaliar exposição prévia ao EBV devido à sua persistência vitalícia. A soroconversão para positividade dos EBNA também é útil ao diagnóstico da infecção por EBV aguda. Os anticorpos anti-EBNA passam a ser detectáveis em um estágio relativamente tardio (3 a 6 semanas após o início dos sintomas) em quase todos os casos de infecção aguda pelo EBV e persistem por toda a vida do paciente. Esses anticorpos podem estar ausentes em pacientes imunodeficientes e nos que apresentem infecção pelo EBV crônica ativa.

Os títulos de outros anticorpos também podem estar elevados na MI; contudo, tais elevações são menos úteis ao diagnóstico. Os anticorpos dirigidos contra antígenos precoces (EA, de *early antigens*) podem ser detectados 3 a 4 semanas após o aparecimento dos sintomas em pacientes com mononucleose infecciosa. Cerca de 70% dos indivíduos com MI têm anticorpos contra antígenos precoces difusos (EA-D) durante a evolução da doença; a presença de anticorpos EA-D é especialmente provável em pacientes com doença relativamente grave. Tais anticorpos costumam persistir por apenas 3 a 6 meses. Os níveis de anticorpos EA-D também se encontram elevados em pacientes com carcinoma nasofaríngeo ou infecção ativa crônica por EBV. Os anticorpos contra antígenos precoces restritos (EA-R) são apenas ocasionalmente detectados em pacientes com mononucleose infecciosa; todavia, são encontrados com frequência, em títulos elevados, em pacientes com linfoma de Burkitt africano ou infecção ativa crônica por EBV. Os anticorpos IgA contra antígenos do EBV mostraram-se úteis na identificação de pacientes com carcinoma nasofaríngeo e indivíduos com alto risco da doença.

Outros exames A detecção de DNA, RNA ou proteínas do EBV tem sido valiosa para demonstrar a associação do vírus a diversas neoplasias. A reação em cadeia da polimerase é utilizada para detectar o DNA do EBV no LCS de alguns pacientes com Aids que apresentam linfomas, bem como para monitorar a quantidade de DNA do EBV no sangue de pacientes com a doença linfoproliferativa. A detecção de altos níveis de DNA do EBV no sangue, durante as primeiras semanas de MI, pode ser útil se os estudos sorológicos tiverem resultados inconclusivos. A cultura do EBV de lavados faríngeos ou do sangue é inútil no diagnóstico da infecção aguda, visto que o vírus costuma persistir na orofaringe e nas células B pelo resto da vida do indivíduo infectado.

Diagnóstico diferencial Enquanto cerca de 90% dos casos de MI são causados por EBV, 5 a 10% dos casos são causados por citomegalovírus (CMV) **(Cap. 219)**. O CMV é a causa mais comum de mononucleose com anticorpos heterófilos negativos; causas menos frequentes de MI e as diferenças para MI causada por EBV são apresentadas no **Quadro 218.2**.

QUADRO 218.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA MONONUCLEOSE INFECCIOSA

	Sinal ou sintoma				
Etiologia	**Febre**	**Adenopatia**	**Faringite**	**Linfócitos atípicos**	**Diferenças da mononucleose por EBV**
Infecção por EBV	+	+	+	+	—
Infecção por	+	±	±	+	Idade mais avançada na apresentação, febre

CMV					mais duradoura
Infecção pelo HIV	+	+	+	±	Exantema difuso, úlceras orais/genitais, meningite asséptica
Toxoplasmose	+	+	±	±	Menor grau de esplenomegalia, exposição a gatos ou a carne crua
HHV-6	+	+	+	+	Idade mais avançada na apresentação
Faringite estreptocócica	+	+	+	−	Ausência de esplenomegalia, menos fadiga
Hepatite viral	+	±	−	±	Níveis mais elevados de aminotransferases
Rubéola	+	+	±	±	Exantema maculopapular, ausência de esplenomegalia
Linfoma	+	+	+	+	Linfonodos fixos não dolorosos
Medicamentos[a]	+	+	−	±	Ocorre em qualquer idade

[a] Os mais comuns são fenitoína, carbamazepina, sulfonamidas e minociclina.

Abreviações: CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HHV, herpes-vírus humano; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

TRATAMENTO DOENÇA ASSOCIADA AO EBV

O tratamento da MI consiste em medidas de suporte, repouso e analgesia. É preciso evitar atividade física excessiva durante o primeiro mês, a fim de reduzir a possibilidade de ruptura esplênica, a qual requer esplenectomia. A terapia com glicocorticoides não está indicada para a MI não complicada e, na verdade, pode predispor à infecção bacteriana secundária. A prednisona (40 a 60 mg/dia durante 2 a 3 dias, com redução gradual subsequente da dose ao longo de 1 a 2 semanas) tem sido utilizada na prevenção da obstrução das vias respiratórias em pacientes com hipertrofia grave das amígdalas, bem como no tratamento da anemia hemolítica autoimune, linfo-histiocitose hemofagocitária e trombocitopenia grave. Os glicocorticoides também são administrados em pacientes raros com mal-estar intenso e febre, bem como para aqueles com cardiopatia ou doença do SNC graves.

O aciclovir não teve nenhum impacto clínico significativo sobre a MI em ensaios clínicos controlados. Em um estudo, a combinação de aciclovir e prednisolona não apresentou efeito significativo na duração dos sintomas de MI.

O aciclovir na dose de 400 a 800 mg, cinco vezes ao dia, foi eficaz no tratamento da leucoplaquia pilosa oral (a despeito das recidivas comuns). A síndrome linfoproliferativa por EBV pós-transplante **(Cap. 169)** geralmente não responde à terapia antiviral. Quando possível, o tratamento deve ser direcionado para a redução da imunossupressão. O anticorpo anti-CD20 (rituximabe) mostrou-se efetivo em alguns casos. As infusões de linfócitos do doador com frequência são eficazes em receptores de transplantes de células-tronco, mas é possível haver doença do enxerto *versus* hospedeiro. Estão sendo usadas infusões de células T citotóxicas específicas contra o EBV para prevenir a doença linfoproliferativa decorrente do EBV em situações de alto risco, bem como no tratamento da doença. A administração de interferon-α, a quimioterapia citotóxica e a radioterapia (particularmente para as lesões do SNC) também foram utilizadas. A infusão de linfócitos T citotóxicos autólogos específicos para o EBV mostrou-se promissora em pequenos estudos de pacientes com carcinoma de nasofaringe e doença de Hodgkin. O tratamento de vários casos de doença linfoproliferativa ligada ao X, com anticorpos anti-CD20, resultou em desfecho favorável de um caso que, de outro modo, provavelmente teria sido uma infecção aguda fatal por EBV.

PROFILAXIA

Não há necessidade de isolamento dos pacientes com MI. Uma vacina dirigida contra a glicoproteína principal do EBV reduziu a frequência da MI, mas não afetou a taxa de infecção assintomática em um ensaio de fase 2.

219

Citomegalovírus e herpes-vírus humanos tipos 6, 7 e 8

Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVÍRUS

DEFINIÇÃO

O citomegalovírus (CMV), inicialmente isolado de pacientes com a doença por inclusão citomegálica congênita, é atualmente reconhecido como um patógeno importante em todas as faixas etárias. Além de induzir defeitos congênitos graves, o CMV provoca amplo espectro de distúrbios em crianças maiores e adultos, variando desde infecção subclínica e assintomática, ou síndrome de mononucleose em indivíduos sadios, até doença disseminada em pacientes imunocomprometidos. O CMV humano é uma das espécies específicas de vírus que causam doenças similares em diversos animais. Todas são associadas à produção de células aumentadas características — vindo daí a denominação *citomegalovírus*.

O CMV, um herpes-vírus β, contém DNA de fita dupla, quatro espécies de RNA mensageiro (mRNA), capsídeo proteico e envoltório de lipoproteína. A exemplo de outros herpes-vírus, o CMV apresenta simetria icosaédrica, sofre replicação no núcleo da célula e pode provocar infecção lítica e produtiva ou infecção latente. O CMV pode ser distinguido dos outros herpes-vírus por certas propriedades biológicas, como a variedade de hospedeiros e o tipo de citopatologia. A replicação viral está associada à produção de grandes inclusões intranucleares e inclusões citoplasmáticas menores. O CMV parece sofrer replicação em vários tipos celulares *in vivo*; em cultura de tecido, desenvolve-se preferencialmente em fibroblastos. Embora haja poucas evidências de que o CMV seja oncogênico *in vivo*, o vírus raramente transforma fibroblastos, e identificaram-se fragmentos de transformação genômica.

EPIDEOMIOLOGIA

O CMV tem distribuição mundial. Em muitas regiões do mundo, a grande maioria dos adultos é soropositiva para CMV, enquanto apenas metade dos adultos nos Estados Unidos e no Canadá são soropositivos. Nas regiões em que é alta a prevalência de anticorpos anti-CMV, os adultos imunocomprometidos têm maior probabilidade de reativação da doença do que de doença primária. Quando necessário, devem-se considerar os dados gerados em regiões específicas no contexto das taxas de soropositividade locais.

Dos recém-nascidos nos EUA, cerca de 1% é infectado pelo CMV; os percentuais são maiores em muitos países menos desenvolvidos. Vida comunitária e problemas de higiene pessoal facilitam a disseminação. As infecções perinatais e no início da infância são comuns. O CMV pode estar presente no leite materno, na saliva, nas fezes e na urina. Sua transmissão ocorreu entre crianças pequenas em creches e foi rastreada de um bebê infectado até a mãe gestante e o feto em desenvolvimento. Quando uma criança infectada introduz o CMV no ambiente domiciliar, 50% dos membros suscetíveis da família apresentam soroconversão em seis meses.

O CMV não se propaga facilmente por contato casual, exigindo exposição íntima, repetida ou prolongada para transmitir-se. No final da adolescência e início da idade adulta, frequentemente se transmite por via sexual, sendo comum o estado de portador assintomático no sêmen ou nas secreções do colo uterino. Anticorpos anti-CMV estão presentes, em níveis detectáveis, em uma alta proporção dos homens e das mulheres sexualmente ativos, os quais podem albergar simultaneamente várias cepas de CMV. A transfusão de sangue total ou de certos hemocomponentes que contêm leucócitos viáveis também pode transmitir o CMV, com frequência de 0,14 a 10% por unidade transfundida. A transfusão de sangue com redução de leucócitos ou soronegativo para CMV reduz significativamente o risco de transmissão do CMV.

Uma vez infectado, o indivíduo em geral torna-se portador do CMV pelo resto da vida. A infecção costuma permanecer silente. As síndromes de reativação do CMV desenvolvem-se com frequência quando a imunidade mediada por linfócitos T é comprometida – por exemplo, após transplante de órgãos, nas neoplasias linfoides e certas imunodeficiências adquiridas (em particular, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]; **Cap. 226**), ou em pacientes em estado crítico em unidades de terapia intensiva. A maioria das infecções primárias por CMV em receptores de transplante de órgão **(Cap. 169)** é causada por transmissão via enxerto. Em receptores de transplante soropositivos para o CMV, a infecção resulta de reativação do vírus latente ou de infecção por uma nova cepa. A infecção por CMV também pode estar associada a doenças tão diversas quanto estenose da artéria coronária e gliomas malignos, porém essas associações exigem validação adicional.

PATOGÊNESE

A infecção congênita por CMV pode resultar de infecção primária ou reativada na mãe. Todavia, a doença clínica no feto ou recém-nascido está relacionada quase exclusivamente com infecção materna primária **(Quadro 219.1)**. Desconhecem-se os fatores que determinam a gravidade da infecção congênita; a capacidade reduzida de produzir anticorpos precipitantes e gerar respostas das células T contra o CMV está associada à doença relativamente grave.

QUADRO 219.1 **DOENÇA POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV) NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO**

População	Fatores de risco	Principais síndromes	Tratamento	Profilaxia
Feto	Infecção materna primária/início da gravidez	Doença de inclusão citomegálica	Ganciclovir para recém-nascidos sintomáticos	Evitar exposição; possivelmente tratamento materno com imunoglobulina anti-CMV durante a gestação,
Receptor de transplante de órgãos sólidos	Soropositividade do doador e/ou do receptor; esquema imunossupressor; tratamento de rejeição	Leucopenia febril; doença gastrintestinal; pneumonia	Ganciclovir ou valganciclovir	Profilaxia ou tratamento preventivo com ganciclovir ou valganciclovir
Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas	Doença do enxerto *versus* hospedeiro; idade avançada do receptor; receptor soropositivo; viremia	Pneumonia; doença gastrintestinal	Ganciclovir ou valganciclovir ou foscarnet, ± imunoglobulina anti-CMV	Profilaxia ou tratamento preventivo com ganciclovir ou valganciclovir
Indivíduos com Aids	< 100 células T CD4+/μL; soropositividade para CMV	Retinite; doença gastrintestinal; doença neurológica	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir	Valganciclovir oral

A infecção primária pelo CMV na segunda infância ou idade adulta está, com frequência, associada à resposta vigorosa dos linfócitos T, a qual pode contribuir para o desenvolvimento de uma síndrome de mononucleose infecciosa semelhante àquela que se segue à infecção pelo vírus Epstein-Barr (**Cap. 218**). A característica marcante dessa infecção é o aparecimento de linfócitos atípicos no sangue periférico; tais células são predominantemente linfócitos T CD8+ ativados. A ativação policlonal das células B pelo CMV contribui para o desenvolvimento de fatores reumatoides e outros autoanticorpos durante a mononucleose.

Uma vez adquirido, o CMV persiste indefinidamente nos tecidos do hospedeiro. Entre os locais de infecção persistente provavelmente estão vários tipos celulares e diversos órgãos. A transmissão por meio de transfusão de sangue ou transplante de órgãos decorre, primariamente, de infecção latente nesses tecidos. Quando as respostas das células T do hospedeiro tornam-se comprometidas por doença ou imunossupressão iatrogênica, o vírus latente pode ser reativado e provocar várias síndromes. A estimulação antigênica crônica na vigência de imunossupressão (p. ex., após transplante de órgão) parece constituir uma situação ideal à ativação do CMV e desenvolvimento de doença por esse vírus. Certos supressores particularmente potentes da imunidade das células T (p. ex., a globulina antitimócito, alentuzumabe) estão associados a uma elevada taxa de síndromes clínicas por CMV. O próprio CMV contribuiria para a hiporresponsividade adicional dos linfócitos T que muitas vezes precede a infecção secundária por outros patógenos oportunistas, como bactérias, fungos e *Pneumocystis*.

PATOLOGIA

As células citomegálicas *in vivo* (supostamente células epiteliais infectadas) são 2 a 4 vezes maiores do que as células circundantes e, com frequência, contêm uma inclusão intranuclear de 8 a 10 µm, de localização excêntrica e circundada por um halo claro, produzindo um aspecto de "olho de coruja". Às vezes, demonstram-se inclusões citoplasmáticas granulosas menores. As células citomegálicas são encontradas em uma grande variedade de órgãos, como as glândulas salivares, o pulmão, o fígado, o rim, o intestino, o pâncreas, as glândulas suprarrenais e o sistema nervoso central.

A resposta inflamatória celular à infecção consiste em plasmócitos, linfócitos e monócitos-macrófagos. Em certas ocasiões, verifica-se o desenvolvimento de reações granulomatosas, em particular no fígado. As reações imunopatológicas podem contribuir para a doença causada por CMV. Foram detectados imunocomplexos em lactentes infectados, às vezes associados a glomerulopatias relacionadas ao CMV. A glomerulopatia por imunocomplexos também foi observada em alguns pacientes infectados pelo CMV após transplante renal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecção congênita por CMV As infecções fetais variam de subclínicas a graves e disseminadas. A doença de inclusão citomegálica desenvolve-se em aproximadamente 5% dos fetos infectados, sendo quase exclusivamente observada em filhos de gestantes que desenvolveram infecções primárias durante a gravidez. As manifestações mais comuns à apresentação (60 a 80% dos casos) são petéquias, hepatosplenomegalia e icterícia. Observam-se microcefalia, com ou sem calcificações cerebrais, retardo do crescimento intrauterino e prematuridade em 30 a 50% dos casos. Hérnias inguinais e coriorretinite são menos comuns. As anormalidades laboratoriais incluem níveis elevados de alanina aminotransferase no soro, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólise e níveis elevados de proteína no líquido cerebrospinal (LCS). O prognóstico para os lactentes com infecção grave é sombrio; a taxa de mortalidade atinge 20 a 30%, e poucos sobreviventes escapam de dificuldades intelectuais ou deficiência auditiva ao longo da infância. O diagnóstico diferencial da doença de inclusão citomegálica inclui sífilis, rubéola, toxoplasmose, infecção pelo herpes-vírus simples ou por enterovírus e sepse bacteriana.

Na maioria dos casos, as infecções congênitas por CMV são clinicamente inaparentes ao nascimento. Dos lactentes com infecção assintomática, 5 a 25% apresentam anormalidades psicomotoras, auditivas, oculares ou dentárias significativas no decorrer dos vários anos seguintes.

Infecção perinatal por CMV O recém-nascido pode adquirir o CMV no parto, ao passar por canal de parto infectado, ou por contato pós-natal com leite ou outras secreções maternas infectados. Dos lactentes amamentados por mais de um mês por mães soropositivas, 40 a 60% infectam-se. A transmissão iatrogênica pode resultar de transfusão sanguínea; o uso de hemoderivados com redução de leucócitos ou soronegativos para CMV para transfusão a lactentes soronegativos com baixo peso ao nascer ou para gestantes soronegativas reduz o risco.

A grande maioria dos lactentes infectados no parto ou logo após permanece assintomática. Contudo, a pneumonite intersticial prolongada tem sido associada à infecção por CMV contraída no período perinatal, sobretudo em prematuros, sendo, às vezes, acompanhada de infecção por *Chlamydia trachomatis, Pneumocystis* ou *Ureaplasma urealyticum.* Além disso, podem ocorrer ganho ponderal insatisfatório, adenopatia, erupção cutânea, hepatite, anemia e linfocitose atípica, e a excreção do CMV persiste com frequência por meses ou anos.

Mononucleose por CMV A manifestação clínica mais comum da infecção por CMV em hospedeiros imunocompetentes depois do período neonatal consiste em uma síndrome de mononucleose negativa para anticorpos heterófilos, a qual pode surgir de forma espontânea ou após a transfusão de hemocomponentes contendo leucócitos. Embora seja observada em todas as idades, a síndrome afeta com maior frequência adultos jovens sexualmente ativos. Com períodos de incubação que variam de 20 a 60 dias, a doença geralmente dura de 2 a 6 semanas. Caracteriza-se por febre alta e prolongada, às vezes com calafrios, fadiga profunda e mal-estar. Mialgias, cefaleia e esplenomegalia são comuns; todavia, na mononucleose por CMV (diferentemente do vírus Epstein-Barr), a faringite exsudativa e a linfadenopatia cervical são raras. Alguns pacientes desenvolvem erupções rubeoliformes, muitas vezes após exposição à ampicilina ou alguns outros antibióticos. Menos comuns são pneumonia intersticial ou segmentar, miocardite, pleurite, artrite e encefalite. Em casos raros, a mononucleose causada por CMV é complicada pela síndrome de Guillain-Barré. A anormalidade laboratorial típica é a linfocitose relativa no sangue periférico, com > 10% de linfócitos atípicos. A contagem total dos leucócitos pode estar baixa, normal ou muito elevada. Apesar de a icterícia significativa ser incomum, os níveis séricos de aminotransferase e fosfatase alcalina com frequência encontram-se moderadamente elevados. Os anticorpos heterófilos estão ausentes; todavia, é comum a presença de anormalidades imunológicas transitórias, podendo incluir crioglobulinas, fatores reumatoides, crioaglutininas e fatores antinucleares. Em raros casos, anemia hemolítica, trombocitopenia e granulocitopenia complicam a recuperação.

A maioria dos pacientes recupera-se sem nenhuma sequela, embora a astenia pós-viral possa persistir por vários meses. A excreção do CMV na urina, nas secreções genitais e/ou na saliva costuma manter-se por vários meses ou anos. A infecção por CMV raramente é fatal em hospedeiros imunocompetentes; os sobreviventes podem ter episódios recorrentes de febre e mal-estar, às vezes associados à disfunção do sistema nervoso autônomo (p. ex., episódios de sudorese ou rubor).

Infecção por CMV no hospedeiro imunocomprometido (Quadro 219.1.) O CMV é o patógeno viral que mais comumente complica a evolução de transplante de órgão (**Cap. 169**). Em receptores de transplante de rim, coração, pulmão, fígado, pâncreas e compostos vascularizados (mão, face, entre outros) o CMV induz diversas síndromes, como febre com leucopenia, hepatite, colite, pneumonite, esofagite, gastrite e retinite. A doença causada por CMV é um fator de risco independente para perda do enxerto e morte. Sem profilaxia, o período de risco máximo é entre 1 e 4 meses após o transplante. A probabilidade de doença e os níveis de replicação viral geralmente são mais altos após a infecção primária do que depois de reativação. Estudos moleculares indicam que os receptores de transplantes soropositivos são suscetíveis à infecção por outra variante genotípica do CMV proveniente do doador; essa infecção com frequência resulta em doença. A reativação da infecção, apesar de comum, tem menor probabilidade de ser clinicamente importante em comparação com a infecção primária. O risco de doença clínica está relacionado a diversos fatores, como grau de imunossupressão; uso de anticorpos antilinfócitos; ausência de profilaxia anti-CMV; e coinfecção por outros patógenos. O órgão transplantado é particularmente vulnerável como alvo para a infecção por CMV; assim, há tendência de o transplante de fígado ser seguido de hepatite por CMV, enquanto o transplante de pulmão é seguido de pneumonite por CMV.

Grosso modo, a viremia de CMV ocorre em um terço dos receptores de células-tronco hematopoiéticas; o risco de doença grave pode ser reduzido por profilaxia ou terapia preemptiva com agentes antivirais. O risco é maior entre 5 e 13 semanas após o transplante, e os fatores de risco identificados incluem certos tipos de terapia imunossupressora, enxerto alogênico (em comparação com autólogo), doença aguda do enxerto *versus* hospedeiro, idade avançada, e soropositividade do receptor pré-transplante.

O CMV é um patógeno importante em pacientes com infecção avançada pelo HIV (**Cap. 226**), nos quais pode causar retinite ou doença disseminada, em particular quando as contagens das células T CD4+ no sangue periférico caem abaixo de 50 a 100/μL. Com o aprimoramento do tratamento da infecção pelo HIV subjacente, a incidência de infecções graves por CMV (p. ex., retinite) foi reduzida. Contudo, durante as primeiras poucas semanas seguintes à instituição de tratamento antirretroviral altamente ativo, podem ocorrer exacerbações agudas da retinite por CMV em decorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imune.

As síndromes produzidas pelo CMV nos hospedeiros imunocomprometidos muitas vezes começam com fadiga prolongada, febre, mal-estar, anorexia, sudorese noturna e artralgias ou mialgias. Durante esses episódios, podem-se observar anormalidades da função hepática, leucopenia, trombocitopenia e linfocitose atípica. O aparecimento de taquipneia, hipoxemia e tosse improdutiva indica comprometimento respiratório. O exame radiológico do pulmão muitas vezes mostra infiltrados intersticiais ou reticulonodulares bilaterais que surgem na periferia dos lobos inferiores e disseminam-se para as áreas central e superior; os padrões segmentares, nodulares ou alveolares localizados são menos comuns. O diagnóstico diferencial inclui infecção por *Pneumocystis*; infecções por outros patógenos virais, bacterianos ou fúngicos; hemorragia pulmonar; e lesão secundária à irradiação ou tratamento com agentes citotóxicos.

O comprometimento gastrintestinal por CMV pode ser localizado ou extenso e afeta quase exclusivamente hospedeiros imunocomprometidos. A colite é a manifestação clínica mais comum em receptores de transplante de órgão. As úlceras de esôfago, estômago, intestino delgado ou cólon podem resultar em sangramento ou perfuração. A infecção por CMV pode resultar em exacerbações de retocolite ulcerativa subjacente. A hepatite ocorre com frequência, em particular após transplante de fígado. Também foram descritas colecistite acalculosa e adrenalite.

O CMV raramente causa meningoencefalite em indivíduos saudáveis em outros aspectos. Observam-se duas formas de encefalite por CMV em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Uma delas assemelha-se à encefalite pelo HIV e apresenta-se como demência progressiva; a outra é uma ventriculoencefalite, caracterizada por déficits de nervos cranianos, nistagmo, desorientação, letargia e ventriculomegalia. Em pacientes imunocomprometidos, o CMV também pode causar polirradiculopatia progressiva subaguda que pode ser reversível quando identificada e tratada imediatamente.

A retinite por CMV é uma causa importante de cegueira em pacientes imunocomprometidos, sobretudo em pacientes com Aids avançada **(Cap. 226)**. As lesões iniciais consistem em pequenas áreas esbranquiçadas e opacas de necrose retiniana granulosa que se propagam de modo centrífugo e que mais tarde são acompanhadas de hemorragias, bainhas perivasculares e edema da retina **(Fig. 219.1)**. A retinopatia causada por CMV tem de ser distinguida da retinopatia provocada por outros distúrbios, como toxoplasmose, candidíase e infecção pelo herpes-vírus simples.

As infecções fatais por CMV estão, com frequência, associadas à viremia persistente e ao comprometimento de múltiplos sistemas orgânicos. Infiltrados pulmonares progressivos, pancitopenia, hiperamilasemia e hipotensão são características observadas muitas vezes em conjunto com infecção secundária terminal por bactérias, fungos ou protozoários. Com frequência, documenta-se necrose extensa das glândulas suprarrenais com inclusões de CMV na necropsia, bem como comprometimento pelo CMV de muitos outros órgãos.

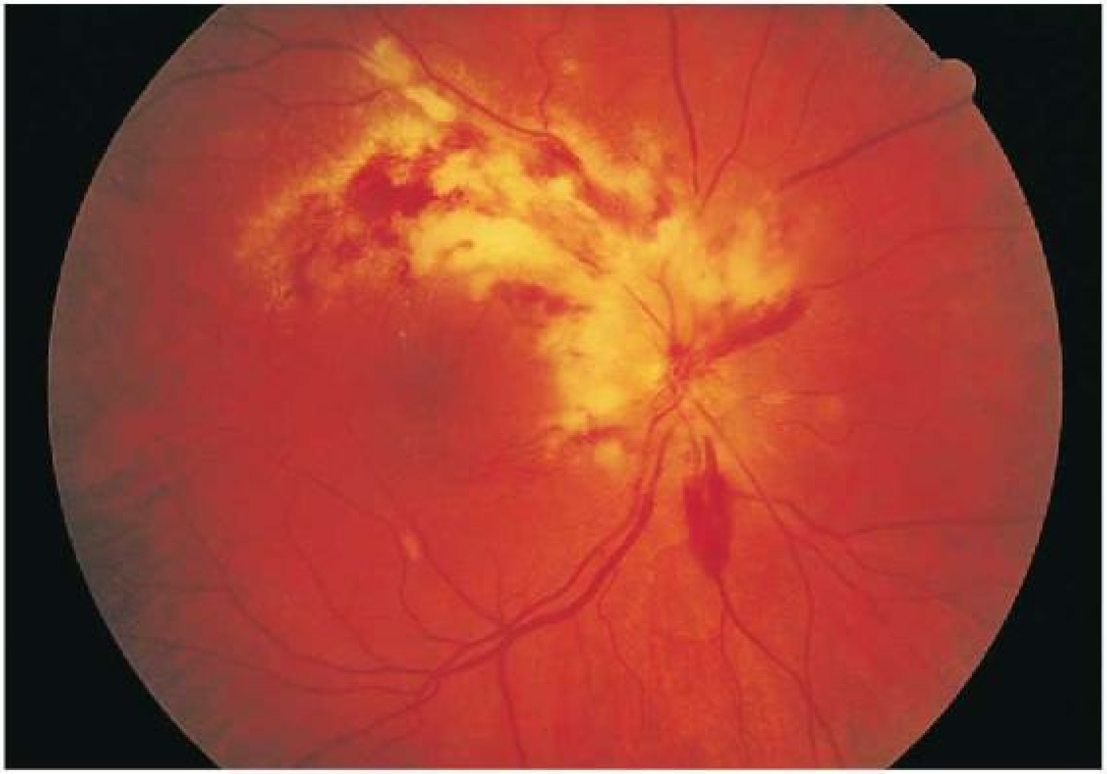

FIGURA 219.1 **A infecção por citomegalovírus (CMV) em paciente com Aids pode manifestar-se por uma zona de retinite disposta em arco, com hemorragias e tumefação do disco óptico.** A retinite por CMV frequentemente fica restrita à periferia da retina, fora do alcance da oftalmoscopia direta.

DIAGNÓSTICO

Em geral, a infecção por CMV não pode ser diagnosticada de modo seguro com base apenas nos dados clínicos. O isolamento do CMV ou a detecção do seu DNA ou de seus antígenos em amostras clínicas apropriadas são as abordagens diagnósticas preferidas. O método mais usado para detecção é o teste quantitativo de ácido nucleico (QNAT) para CMV com técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), no qual podem ser usadas amostras de sangue ou outros espécimes; alguns centros utilizam um teste de antígenos de CMV, um ensaio de imunofluorescência que detecta antígenos do CMV (pp65) em leucócitos do sangue periférico. Esses ensaios podem fornecer resultados positivos vários dias antes da cultura. Com o QNAT é possível predizer o risco de progressão da doença, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. O DNA do CMV no líquido cerebrospinal é útil para o diagnóstico de encefalite ou polirradiculopatia por CMV. Há uma variação considerável entre ensaios e laboratórios; um padrão internacional de teste recentemente introduzido deve ajudar a reduzir a variação nos resultados dos testes de PCR.

A excreção do vírus ou a viremia são rapidamente detectadas por cultura de amostras apropriadas em monocamadas de fibroblastos humanos. Se os títulos de CMV forem altos, como é comum na infecção congênita disseminada e na Aids, será possível detectar efeitos citopáticos característicos em alguns dias. Contudo, em algumas situações (p. ex., a mononucleose causada por CMV), os títulos virais são baixos, e o aparecimento dos efeitos citopáticos pode demorar várias semanas. Muitos laboratórios aceleram o diagnóstico utilizando um método rápido de cultura de tecido (ensaio em frasco selado), o qual dá resultados em 12 horas e envolve centrifugação e detecção imunocitoquímica por anticorpos monoclonais dirigidos contra um antígeno imediato-precoce do CMV. O isolamento do vírus a partir de urina ou saliva não constitui, em si, uma prova de infecção aguda, visto que a excreção nesses locais pode se manter por meses ou anos após a doença. A detecção de viremia é um indicador mais adequado de infecção aguda.

Vários ensaios sorológicos detectam anticorpos contra o CMV. Títulos aumentados de imunoglobulina (Ig) G anti-CMV podem não estar detectáveis até quatro semanas após a infecção primária. A detecção de IgM específica anti-CMV às vezes é útil no diagnóstico de infecção recente ou ativa; entretanto, os fatores reumatoides circulantes podem resultar em eventuais testes de IgM falso-positivos. A sorologia é particularmente útil quando usada para predição do risco de infecção por CMV em receptores de transplante.

PROFILAXIA

A prevenção de CMV em receptores de transplante de órgão ou de células hematopoiéticas geralmente é baseada em um de dois métodos: profilaxia universal ou terapia preemptiva. Com a profilaxia universal são utilizados agentes antivirais por um período definido, em geral 3 a 6 meses. Em um ensaio clínico, demonstrou-se que, em receptores soronegativos para CMV com doadores soropositivos, a profilaxia foi mais efetiva quando administrada durante 200 dias em comparação com 100 dias. Com a terapia preemptiva, os pacientes são monitorados semanalmente quanto à viremia por CMV, e o tratamento com agente antiviral é iniciado uma vez que seja detectada viremia. Considerando os efeitos supressivos da profilaxia universal sobre a medula óssea, nos receptores de transplante de células hematopoiéticas a terapia preemptiva é mais comumente empregada. Para pacientes com infecção avançada por HIV (contagem de células T CD4+ < 50/μL), alguns especialistas preconizam profilaxia com valganciclovir (ver adiante). Contudo, os efeitos colaterais, a ausência de benefício comprovado, a possível indução de resistência viral e o custo impediram a ampla aceitação dessa prática. A terapia preemptiva está sendo estudada em pacientes infectados por HIV.

Diversas medidas adicionais podem ser aplicadas para prevenção da transmissão de CMV em pacientes de alto risco virgens de tratamento. O uso de sangue soronegativo para CMV ou depletado de leucócitos reduz muito a taxa de transmissão associada à transfusão. Em um ensaio controlado com placebo, uma vacina usando a glicoproteína B do CMV reduziu as taxas de infecção entre 464 mulheres soronegativas para CMV; esse resultado sugere a possibilidade de que essa vacina experimental venha a reduzir as taxas de infecção congênita, porém serão necessários estudos adicionais para validar essa abordagem. Uma vacina usando a glicoproteína B do CMV com adjuvante MF59 pareceu ser efetiva na redução do risco e da duração de viremia em receptores soropositivos e soronegativos de transplante renal em risco de infecção por CMV. Relatou-se que a Ig anti-CMV foi capaz de prevenir a infecção congênita por CMV em neonatos de gestantes com infecção primária durante a gravidez. Os estudos em receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas tiveram resultados conflitantes.

O uso profilático de aciclovir ou valaciclovir pode reduzir as taxas de infecção e de doença por CMV em receptores de transplante renal, embora nenhum dos dois fármacos seja efetivo no tratamento da doença ativa por CMV.

TRATAMENTO INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

O *ganciclovir* é um derivado da guanosina com atividade consideravelmente maior contra o CMV do que o seu congênere aciclovir. Após conversão intracelular por uma fosfotransferase viral codificada pela região gênica UL97 do CMV, o trifosfato de ganciclovir atua como inibidor seletivo da DNA polimerase do CMV. Diversos ensaios clínicos indicaram taxas de resposta de 70 a 90% em pacientes com Aids que receberam ganciclovir para tratamento de retinite ou de colite causadas por CMV. Em infecções graves (p. ex., pneumonia por CMV em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas), frequentemente o ganciclovir é combinado com imunoglobulina anti-CMV. O uso profilático ou supressor de ganciclovir pode ser útil em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgão sob alto risco (p. ex., pacientes soropositivos para o CMV antes do transplante). Em muitos pacientes com Aids, com contagens das células T CD4+ persistentemente baixas acometidos de doença por CMV, ocorrem recidivas clínicas e virológicas imediatas quando se interrompe o tratamento com ganciclovir. Por conseguinte, recomendam-se para esses pacientes esquemas de manutenção prolongados. A resistência ao ganciclovir é mais comum em pacientes tratados por mais de três meses e, em geral, relaciona-se com mutações no gene UL97 do CMV (menos comumente com o gene UL54).

O *valganciclovir* é um profármaco, com biodisponibilidade por via oral, rapidamente metabolizado a ganciclovir nos tecidos intestinais e no fígado. Cerca de 60 a 70% de uma dose oral de valganciclovir são absorvidos. Uma dose oral de 900 mg resulta em níveis sanguíneos de ganciclovir semelhantes aos obtidos com dose intravenosa de ganciclovir de 5 mg/kg. O valganciclovir parece ser tão eficaz quanto o ganciclovir intravenoso (IV) nos esquemas tanto de indução (tratamento) quanto de manutenção, com a vantagem da facilidade de administração por via oral (VO). Além disso, os perfis de efeitos adversos e as taxas de resistência são semelhantes para os dois fármacos.

O tratamento da doença por CMV com ganciclovir ou valganciclovir consiste em um ciclo de indução de 14 a 21 dias (ganciclovir, 5 mg/kg IV duas vezes ao dia ou valganciclovir 900 mg VO duas vezes ao dia), algumas vezes seguido de tratamento de manutenção (p. ex., 900 mg/dia). Ocorre neutropenia no sangue periférico em 25% dos pacientes tratados, mas esse efeito pode ser atenuado com o uso do fator estimulador de colônias dos granulócitos ou fator estimulador de colônias dos granulócitos e macrófagos. A opção de usar ou não terapia de manutenção depende do nível global de imunocomprometimento e do risco de recorrência da doença. A suspensão da terapia de manutenção deve ser considerada nos pacientes com Aids que, durante a terapia antirretroviral, mostrem aumento persistente (3 a 6 meses) das contagens das células T CD4 para > 100 / µL.

Para o tratamento da retinite por CMV, o ganciclovir também pode ser administrado por meio de um comprimido de liberação lenta suturado no interior do olho. Mas, embora esse dispositivo intraocular proporcione boa proteção local, a doença ocular contralateral e a doença disseminada não regridem, e é possível haver descolamento precoce da retina. A combinação das terapias intraocular e sistêmica pode ser melhor do que o uso isolado do implante intraocular.

O *foscarnet* (fosfonofórmico sódico) inibe a DNA polimerase do CMV. Como não exige fosforilação para ativar-se, esse agente também é eficaz contra a maioria dos isolados resistentes ao ganciclovir. O foscarnet é menos bem tolerado que o ganciclovir e provoca considerável toxicidade, incluindo disfunção renal, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalcemia, úlceras genitais, disúria, náuseas e parestesia. Além disso, a administração do foscarnet exige bomba de infusão e monitoramento clínico rigoroso. Pode-se reduzir a toxicidade do foscarnet com hidratação intensa e ajustes de dose em caso de disfunção renal. Deve-se evitar seu uso quando o paciente não tolerar sobrecarga salina (p. ex., na presença de miocardiopatia). O esquema de indução aprovado é 60 mg/kg cada 8 horas durante duas semanas, embora a dose de 90 mg/kg a cada 12 horas seja igualmente efetiva sem ser mais tóxica. As infusões de manutenção devem fornecer 90 a 120 mg/kg, uma vez ao dia. Não há apresentações para uso por via oral. É possível o surgimento resistência viral ao foscarnet durante a terapia prolongada. Esse medicamento é mais usado após transplante de células hematopoiéticas do que em outras situações, a fim de evitar os efeitos mielossupressivos do ganciclovir; em geral, o foscarnet também é a primeira opção para infecções causadas por CMV resistente ao ganciclovir.

O *cidofovir* é um análogo de nucleotídeo cuja longa meia-vida intracelular permite a administração intermitente por via intravenosa. Os esquemas de indução com 5 mg/kg/semana durante duas semanas são seguidos por esquemas de manutenção de 3 a 5 mg/kg a cada duas semanas. O cidofovir pode causar nefrotoxicidade grave por meio de lesão dependente da dose das células tubulares proximais; entretanto, esse efeito adverso pode ser algo minorado pela hidratação com solução salina e probenecida. O cidofovir é usado principalmente em caso de vírus resistente ao ganciclovir.

HERPES-VÍRUS HUMANOS (HHV) TIPOS 6, 7 E 8

HHV-6 E HHV-7

As taxas de soropositividadade para HHV-6 e 7 em geral são altas em todo o planeta. O HHV-6 foi isolado pela primeira vez em 1986 a partir de leucócitos do sangue periférico de seis indivíduos com vários distúrbios linfoproliferativos. Atualmente estão identificadas duas variantes geneticamente distintas (HHV-6A e HHV-6B). O HHV-6 parece ser transmitido pela saliva e, possivelmente, por secreções genitais.

A infecção por HHV-6 ocorre com frequência durante a lactância, à medida que os anticorpos maternos vão desaparecendo. O pico de aquisição ocorre entre 9 e 21 meses; por volta dos 24 meses, as taxas de soropositividade aproximam-se dos 80%. Os irmãos mais velhos parecem ser a fonte de infecção. Infecções congênitas também podem ocorrer, e cerca de 1% dos recém-nascidos são infectados pelo HHV-6; foi descrita a ocorrência de infecção placentária pelo HHV-6. A maior parte das crianças infectadas no pós-natal desenvolve sintomas (febre, irritação e diarreia). Uma minoria desenvolve exantema súbito (*roseola infantum*; **ver Fig. 25e.5**), uma doença comum caracterizada por febre com erupção cutânea subsequente. Além disso, cerca de 10 a 20% das convulsões febris sem exantema no lactente são causados pelo HHV-6. Após a infecção inicial, o HHV-6 persiste nas células mononucleares do sangue periférico, bem como no sistema nervoso central, nas glândulas salivares e no trato genital feminino.

Nas faixas etárias mais altas, o HHV-6 está associado a síndromes de mononucleose; nos hospedeiros imunocomprometidos foram descritas encefalite, pneumonite, hepatite de células gigantes sinciciais e doença disseminada. Nos receptores de transplante, a infecção pelo HHV-6 também pode estar associada à disfunção do enxerto. Foi relatada a ocorrência de encefalite límbica aguda associada ao HHV-6 em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas, a qual se caracteriza por perda da memória, confusão, crises convulsivas, hiponatremia e resultados eletroencefalográficos e de ressonância magnética (RM) anormais. Altas cargas plasmáticas de DNA do HHV-6 em receptores de transplantes associam-se a doadores sem pareamento alélico, uso de glicocorticoides, fixação tardia dos monócitos e plaquetas no enxerto, desenvolvimento de encefalite límbica e aumento das taxas de mortalidade por qualquer causa. A exemplo de muitos outros vírus, o HHV-6 foi implicado na patogênese da esclerose múltipla, mas são necessários estudos adicionais para distinguir entre associação e etiologia.

O HHV-7 foi isolado em 1990 de linfócitos T do sangue periférico de um homem sadio de 26 anos de idade. O vírus é frequentemente adquirido durante a infância, embora em idades posteriores às do HHV-6. O HHV-7 é encontrado na saliva, presumivelmente a principal fonte de infecção; o leite materno também pode veicular o vírus. A viremia pode associar-se tanto com infecção primária quanto com reativação. As manifestações clínicas mais comuns das infecções por HHV-7 na infância são febre e convulsões. Algumas crianças apresentam-se com sinais e sintomas respiratórios ou gastrintestinais. Propôs-se uma associação entre HHV-7 e pitiríase rósea, porém as evidências são insuficientes para confirmar uma relação causal.

A concomitância das infecções por HHV-6, HHV-7 e CMV em receptores de transplantes dificulta a distinção da participação dos diversos agentes nas síndromes clínicas específicas. Os HHV-6 e 7 parecem ser sensíveis ao ganciclovir e ao foscarnet mas não há evidências definitivas de resposta clínica.

HHV-8

Detectaram-se novas sequências de DNA semelhantes às dos herpes-vírus em 1994 e 1995, em tecidos obtidos do sarcoma de Kaposi (SK) e do linfoma em cavidade corporal, em pacientes com Aids. O vírus do qual estas sequências foram obtidas é designado HHV-8 ou herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV). O HHV-8, que infecta linfócitos B, macrófagos e células tanto endoteliais quanto epiteliais, parece estar etiologicamente relacionado não apenas ao SK, mas também a um subgrupo de linfomas das células B associados às cavidades corporais, as quais surgem na Aids (linfomas primários com derrame), mas também à doença multicêntrica de Castleman, um distúrbio linfoproliferativo das células B. A associação do HHV-8 a várias outras doenças foi relatada, porém não confirmada.

A soropositividade ao HHV-8 ocorre em todo o planeta, com regiões de alta endemicidade influenciando as taxas de doença. Diferentemente das infecções por outros herpes-vírus, a infecção pelo HHV-8 é muito mais comum em algumas regiões geográficas (p. ex., África central e meridional) do que em outras (América do Norte, Ásia e Europa setentrional). Nas áreas de alta prevalência, a infecção ocorre na infância, a soropositividade está associada à ocorrência de mãe soropositiva ou (em menor extensão) presença de irmão mais velho soropositivo, e o HHV-8 pode ser transmitido pela saliva. Nas áreas de baixa prevalência, as infecções ocorrem em adultos, provavelmente por transmissão sexual. Epidemias concomitantes de HIV-1 e HHV-8 em determinadas populações (p. ex., homossexuais masculinos), no fim da década de 1970 e início dos anos de 1980, parecem ter produzido a associação frequente entre Aids e SK. A transmissão do HHV-8 também pode estar associada a transplante de órgãos, uso de drogas injetáveis e transfusões sanguíneas; entretanto, a transmissão através de transfusão sanguínea nos EUA parece ser muito rara.

A infecção primária por HHV-8 em crianças imunocompetentes pode manifestar-se na forma de febre e exantema maculopapular. Em indivíduos com imunidade preservada, a infecção assintomática crônica é a regra, e os distúrbios neoplásicos geralmente surgem apenas no contexto de imunodeficiência posterior. Pessoas imunocomprometidas com infecção primária podem apresentar-se com febre, esplenomegalia, hiperplasia linfoide, pancitopenia ou SK de início rápido. A análise quantitativa do DNA do HHV-8 sugere que as células com infecção latente predominam nas lesões de SK e que a replicação viral lítica é frequente na doença de Castleman multicêntrica.

O tratamento antirretroviral efetivo dos indivíduos infectados pelo HIV levou, nas áreas ricas em recursos, a uma redução acentuada das taxas do SK entre pessoas com infecção dupla por HHV-8 e HIV. O HHV-8 é sensível *in vitro* a ganciclovir, foscarnet e cidofovir. Um pequeno ensaio clínico transversal, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado sugeriu que o valganciclovir oral administrado uma vez ao dia reduziu a replicação do HHV-8. Entretanto, os benefícios clínicos do valganciclovir ou de outros fármacos na infecção pelo HHV-8 ainda não foram demonstrados. Demonstrou-se que o sirolimo é capaz de inibir a evolução do SK dérmico em receptores de transplante ao mesmo tempo em que se proporciona imunossupressão efetiva.

220e

Molusco contagioso, varíola do macaco e outras infecções por poxvírus

Fred Wang

A família dos poxvírus abrange um grande número de vírus de DNA relacionados, os quais infectam vários hospedeiros vertebrados. Os poxvírus responsáveis por infecções em humanos, as localizações geográficas em que essas infecções são encontradas, os reservatórios hospedeiros e as principais manifestações são listadas no **Quadro 220e.1**. As infecções por ortopoxvírus – por exemplo, o vírus da varíola maior **(Cap. 261e)** ou o vírus zoonótico da varíola do macaco – podem resultar em doença sistêmica potencialmente letal em humanos. Outras infecções por poxvírus causam principalmente doença cutânea localizada nos seres humanos.

QUADRO 220e.1 **POXVÍRUS E INFECÇÕES HUMANAS**

Gênero	Espécies	Localização geográfica	Hospedeiro reservatório	Doença humana
Orthopoxvirus	Varíola[a]	Extinta	Homem	Varíola, forma sistêmica
	Varíola do macaco	África	Roedores	Tipo varíola, forma sistêmica
	Vaccínia	Europa	Roedores	Lesões vesiculosas localizadas, algumas vezes sistêmica
	Varíola do búfalo	Subcontinente Indiano	Búfalo de água	Lesão vesiculosa localizada, doença leve
	Cantagalo e Araçatuba	América do Sul	Gado	Lesão vesiculosa localizada, doença leve
	Vaccínia	–	–	Lesão vesiculosa localizada (vacina da varíola)
Molluscipoxivirus	Molusco contagioso	Mundial	Homem	Múltiplas lesões cutâneas
Parapoxvirus	Orf	Mundial	Ovelhas, cabras	Lesões vesiculosas localizadas (dermatite pustulosa contagiosa)
	Pseudovaccínia (paravaccínia)	Mundial	Gado	Lesões vesiculosas localizadas (nódulo do ordenhador)
	Estomatite papular bovina	Mundial	Gado	Lesões vesiculosas localizadas
	Varíola do cervo	Manadas de cervos	Cervos	Lesões vesiculosas localizadas

	Varíola da foca	Colônias de focas	Focas	Lesões vesiculosas localizadas
Yatapoxvirus	Tanapox	África	Macacos	Lesões vesiculosas localizadas

[a]Ver **Capítulo 261e**.

MOLUSCO CONTAGIOSO

O vírus do molusco contagioso é um patógeno humano obrigatório que causa lesões cutâneas proliferativas distintas. Essas lesões medem de 2 a 5 mm de diâmetro e são peroladas, da cor da pele e umbilicadas, com uma depressão característica no centro **(Fig. 220e.1)**. A ausência relativa de inflamação e necrose distingue essas lesões proliferativas de outras lesões por poxvírus. As lesões podem ser encontradas – isoladamente ou em grupos – em qualquer parte do corpo, exceto nas palmas das mãos e plantas dos pés, e podem estar associadas a exantema eczematoso.

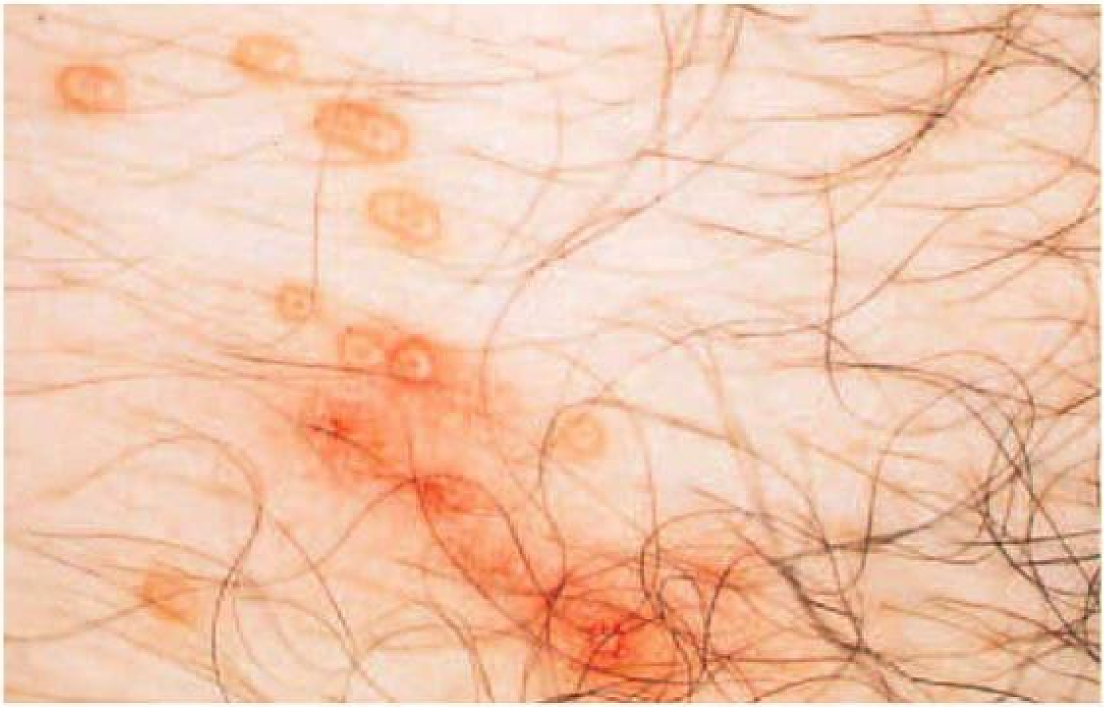

FIGURA 220e.1 **O molusco contagioso é uma infecção cutânea causada por poxvírus,** caracterizada por várias pápulas umbilicadas da cor da pele ou hipopigmentadas.

O molusco contagioso é altamente prevalente em crianças e constitui a doença humana mais comum resultante de infecção por poxvírus. As piscinas constituem um vetor comum para a transmissão. A atopia e o comprometimento da integridade da pele aumentam o risco de infecção. As lesões genitais são mais comuns em adultos, a partir das quais o vírus pode ser transmitido por contato sexual. O período de incubação varia de 2 semanas a 6 meses, com período médio de 2 a 7 semanas. Na maioria dos casos, a doença é autolimitada e regride de modo espontâneo depois de 3 a 4 meses nos hospedeiros imunocompetentes. Não há complicações sistêmicas, porém as lesões cutâneas podem persistir por 3 a 5 anos. O molusco contagioso pode estar associado à imunossupressão e é frequentemente observado entre pacientes infectados pelo HIV **(Cap. 226)**. A doença pode ser mais generalizada, grave e persistente nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) do que em outros grupos. Além disso, o molusco contagioso pode ser exacerbado na síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) associada ao início da terapia antirretroviral.

Em geral, o diagnóstico de molusco contagioso baseia-se na sua apresentação clínica e pode ser confirmado pela demonstração histológica das inclusões eosinofílicas citoplasmáticas (*corpúsculos do molusco*), as quais são típicas da replicação dos poxvírus. O vírus do molusco contagioso não pode ser propagado *in vitro*, porém a microscopia eletrônica e os estudos moleculares podem ser utilizados para sua identificação.

Não existe nenhum tratamento sistêmico específico para o molusco contagioso, porém diversas técnicas de ablação física têm sido usadas. O cidofovir possui atividade *in vitro* contra muitos poxvírus, e os relatos de casos sugerem que o cidofovir por via parenteral ou tópico pode ter alguma eficácia no tratamento do molusco contagioso recalcitrante em hospedeiros imunossuprimidos.

VARÍOLA DO MACACO

Embora o vírus da varíola do macaco tenha recebido seu nome em razão dos animais a partir dos quais foi originalmente isolado, os roedores constituem o principal reservatório do vírus. As infecções humanas pelo vírus da varíola do macaco ocorrem na África, quando os seres humanos entram em contato direto com animais infectados. A propagação da infecção pelo vírus da varíola do macaco é rara entre seres humanos. A doença humana caracteriza-se por comprometimento sistêmico e exantema vesiculoso, semelhante ao da varíola. A apresentação clínica da varíola do macaco pode ser confundida com a da infecção pelo vírus varicela-zóster mais comum **(Cap. 217)**. Em comparação com as lesões causadas por esses herpes-vírus, as lesões da varíola do macaco tendem a ser mais uniformes (i.e., encontram-se no mesmo estágio de desenvolvimento), difusas e de distribuição periférica. A linfadenopatia constitui uma característica proeminente da varíola do macaco.

O primeiro surto de infecção humana pelo vírus da varíola do macaco no Hemisfério Ocidental ocorreu em 2003, quando foram notificados mais de 70 casos no meio-oeste dos Estados Unidos. O surto foi atribuído ao contato com marmotas norte-americanas de estimação, as quais foram infectadas enquanto estavam sendo criadas junto com roedores importados de Gana. Os pacientes apresentaram, com mais frequência, febre, exantema e linfadenopatia cerca de 12 dias após a exposição. Nove pacientes foram hospitalizados, porém não houve nenhum caso de morte. A vacinação contra varíola pode conferir imunidade cruzada contra a infecção pelo vírus da varíola do macaco; estudos sobre indivíduos expostos durante o surto detectaram a ocorrência de infecção subclínica em algumas pessoas vacinadas – uma observação que sugere a possibilidade de proteção duradoura conferida pela vacina. O risco de adquirir doença humana a partir de infecções por ortopoxvírus animais pode aumentar à medida que a imunidade contra a varíola diminui na população geral e que aumenta a popularidade dos animais exóticos como bichos de estimação.

OUTRAS INFECÇÕES POR POXVÍRUS ZOONÓTICOS

A vaccínia e a varíola do búfalo são infecções zoonóticas raras, caracterizadas por lesões cutâneas semelhantes à varíola e à doença sistêmica leve. Surtos de lesões semelhantes entre fazendeiros e pessoas que trabalham com gado no Brasil deveram-se aos vírus Cantagalo e Araçatuba, os quais são praticamente idênticos ao vírus da vaccínia e podem ter se estabelecido no gado durante programas de vacinação contra varíola.

Os parapoxvírus estão amplamente espalhados entre espécies animais, porém apenas alguns causam doença humana por contato direto com animais infectados. Os parapoxvírus são antigenicamente distintos dos ortopoxvírus e não compartilham nenhuma imunidade cruzada. O vírus *Tanapox* pertence a um gênero separado e antigenicamente distinto, o qual habitualmente provoca uma lesão nodular solitária na área exposta após o contato com macacos infectados.

221

Infecções por parvovírus

Kevin E. Brown

Os parvovírus, membros da família *Parvoviridae*, são pequenos vírus (diâmetro aproximado de 22 nm) icosaédricos sem envoltório, com genoma de DNA de fita simples contendo cerca de 5.000 nucleotídeos. Esses vírus são dependentes das células do hospedeiro em divisão rápida ou de outros vírus que auxiliem sua replicação. Pelo menos quatro grupos de parvovírus infectam seres humanos: o parvovírus B19 (B19V), os dependoparvovírus (vírus associados ao adenovírus; AAV), o vírus PARV4/5 e os bocavírus humanos (HBoV). Os dependoparvovírus humanos não são patogênicos e não serão considerados neste capítulo.

PARVOVÍRUS B19

DEFINIÇÃO

O B19V é o protótipo do gênero *Erythroparvovirus*. Com base na sequência viral, os vírus B19V são subdivididos em três genótipos (1, 2 e 3), mas apenas um único tipo antigênico foi descrito. O genótipo 1 é predominante na maior parte do mundo; o genótipo 2 raramente está associado à infecção ativa; o genótipo 3 parece predominar em regiões da África Ocidental.

EPIDEOMIOLOGIA

O B19V infecta exclusivamente seres humanos, e a infecção é endêmica em quase todas as regiões do mundo. A transmissão ocorre principalmente por via respiratória e é seguida do aparecimento de erupção e artralgia. Em torno de 15 anos de idade, cerca de 50% das crianças têm imunoglobulina (Ig) G detectável contra esse vírus; essa porcentagem aumenta mais de 90% entre os idosos. Nas gestantes, a taxa de soroconversão anual estimada é de cerca de 1%. Nas famílias, os índices de infecção secundária chegam a 50%.

A detecção de títulos altos dos anticorpos para B19V no sangue é comum (ver “Patogênese”, adiante). A transmissão pode ocorrer por transfusão, mais comumente com hemocomponentes obtidos de vários doadores. Para reduzir o risco de transmissão, as misturas de plasma são triadas pela técnica de amplificação do ácido nucleico e os lotes com títulos altos são descartados. O B19V é resistente à inativação pelo calor e por solvente-detergente.

PATOGÊNESE

O B19V replica-se principalmente nos precursores eritroides. Essa especificidade é atribuída, em parte, à distribuição tecidual limitada do receptor primário do B19V, o antígeno P de grupo sanguíneo (globosídeo). A infecção provoca viremia em títulos altos, com detecção de $> 10^{12}$ partículas virais (ou UI)/mL nas amostras de sangue da fase aguda **(Fig. 221.1)**, e a citotoxicidade induzida pelo vírus interrompe a produção das hemácias. Nos indivíduos imunocompetentes, a viremia e o bloqueio da eritropoiese são transitórios e regridem à medida que se desenvolve a resposta humoral com IgM e IgG. Nos indivíduos com eritropoiese normal, ocorre apenas ligeira redução dos níveis da hemoglobina; contudo, nos pacientes com eritropoiese acelerada (principalmente por anemia hemolítica), esse bloqueio da formação dos eritrócitos pode causar uma crise transitória com anemia profunda **(Fig. 221.1)**. Do mesmo modo, se um paciente (ou o feto, depois da infecção materna) não desenvolve uma resposta humoral neutralizante e bloqueia a infecção citotóxica, a produção eritroide fica comprometida e ele desenvolve anemia crônica **(Fig. 221.1)**.

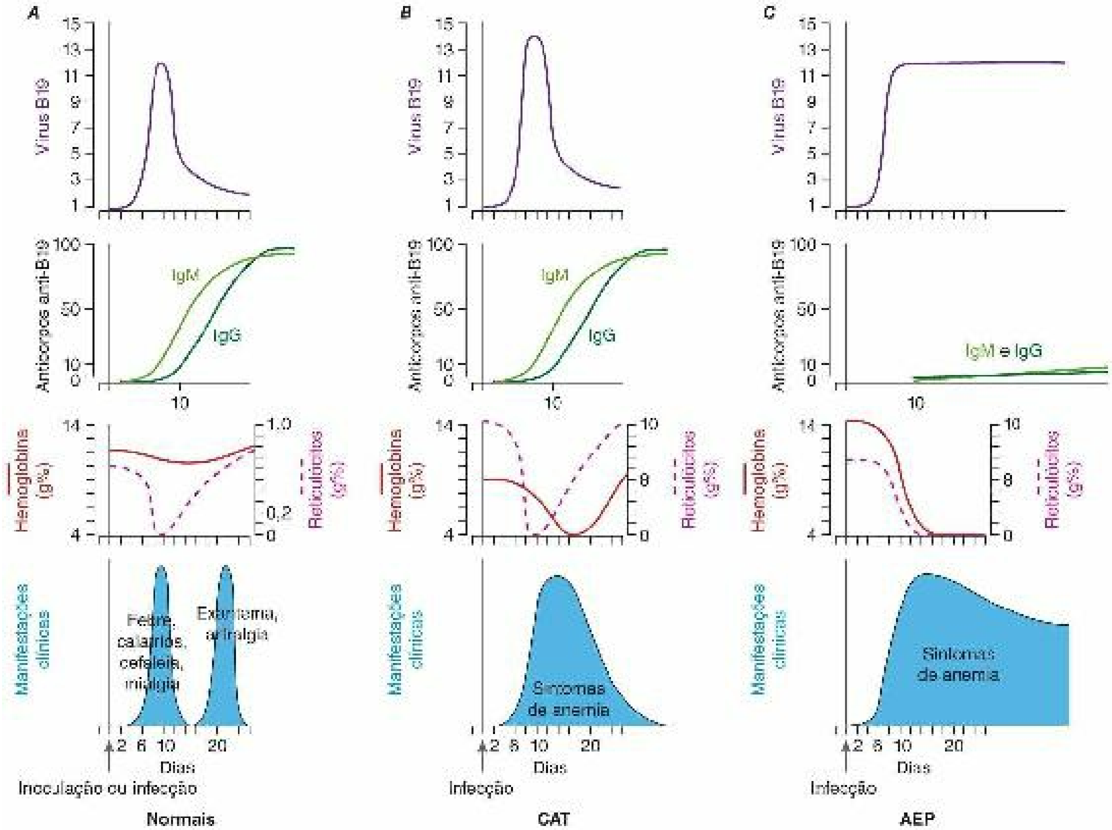

FIGURA 221.1 Ilustração esquemática da evolução temporal da infecção pelo B19V em (***A***) indivíduos normais (eritema infeccioso), (***B***) pacientes com crise aplásica transitória (CAT) e (***C***) anemia crônica/aplasia eritroide pura (AEP).

(Reproduzida, com autorização, de NS Young, KE Brown: N Engl J Med 350:586, 2004. 2004 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A fase da doença mediada por mecanismos imunes, que começa 2 a 3 semanas após a infecção à medida que o nível de IgM atinge seu pico, evidencia-se pelo exantema da quinta moléstia com artralgia e/ou artrite franca. Níveis baixos de DNA do B19V podem ser detectados pela reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue e nos tecidos por vários meses ou anos depois da infecção aguda. O receptor do B19V está presente em várias outras células e tecidos, como megacariócitos, células endoteliais, placenta, miocárdio e fígado. A infecção desses tecidos pelo B19V pode ser responsável por algumas das apresentações incomuns dessa doença. Alguns raros indivíduos que não possuem antígeno P são naturalmente resistentes à infecção pelo B19V.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Eritema infeccioso A maioria das infecções pelo B19V é assintomática ou está associada apenas à doença inespecífica e leve. A principal manifestação das infecções sintomáticas por esse vírus é o eritema infeccioso, também conhecido como *quinta moléstia* ou *doença da face esbofeteada* **(Fig. 221.2 e Fig. 25e.1A)**. A infecção começa com pródromo febril brando em cerca de 7 a 10 dias após a exposição e a erupção facial clássica surge vários dias mais tarde; depois de 2 a 3 dias, o exantema macular eritematoso pode espalhar-se para as extremidades com um padrão reticular rendilhado. Entretanto, a intensidade e a distribuição da erupção variam e é difícil diferenciar entre a erupção causada pelo B19V e outros exantemas virais. Os adultos não exibem o sinal da “face esbofeteada”, mas apresentam artralgia, com ou sem exantema macular.

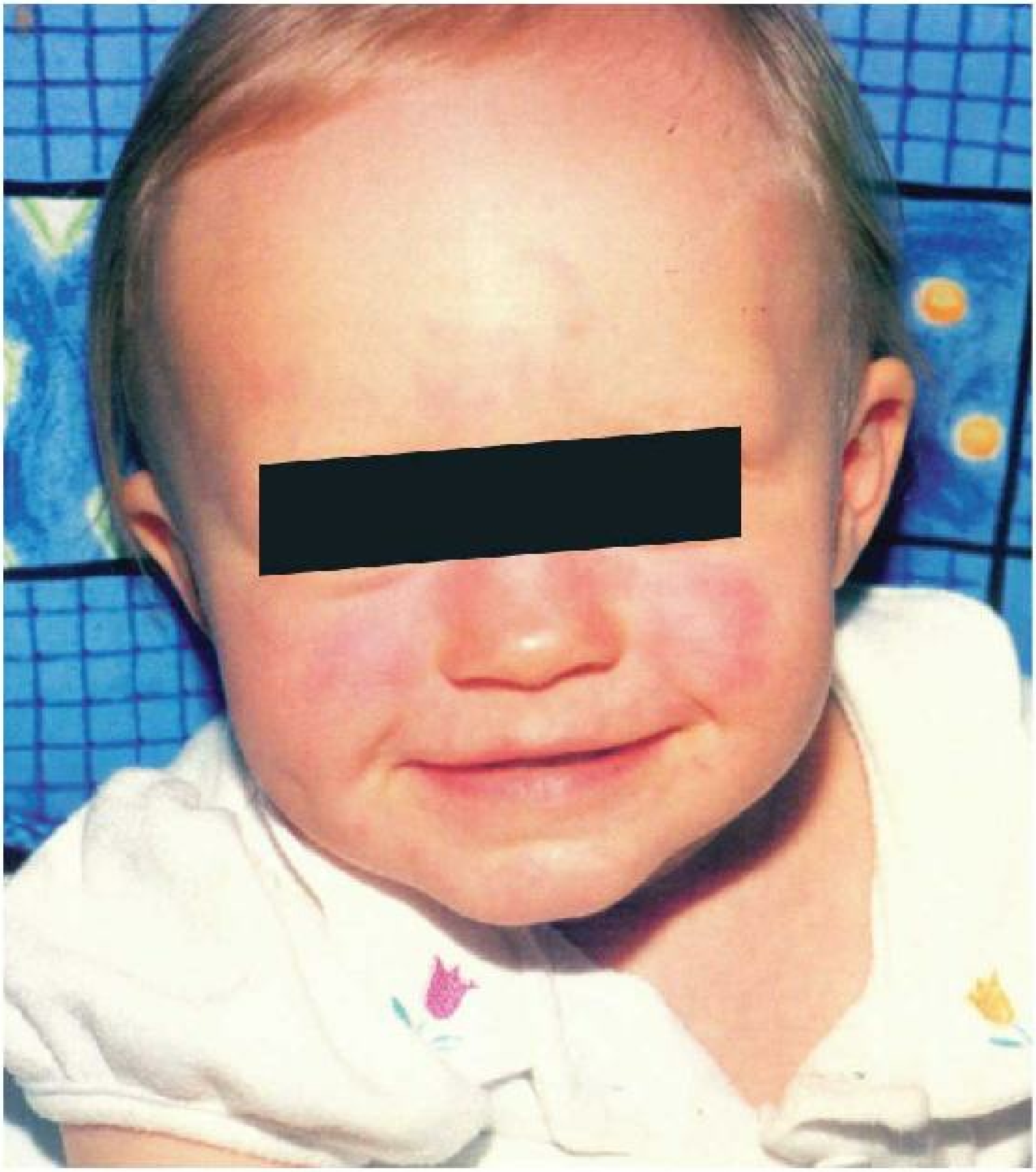

FIGURA 221.2 Criança com eritema infeccioso, ou quinta moléstia, mostrando o aspecto típico da “face esbofeteada”.

Síndrome da poliartropatia Embora não seja comum nas crianças, a artropatia acomete cerca de 50% dos adultos e é mais comum nas mulheres que nos homens. A distribuição das articulações afetadas geralmente é simétrica, com artralgia envolvendo as pequenas articulações das mãos e, às vezes, os tornozelos, joelhos e punhos. Em geral, a artralgia regride ao longo de algumas semanas, mas os sintomas recidivantes podem persistir por vários meses. A doença pode simular a artrite reumatoide, e, com frequência, pode-se detectar o fator reumatoide no soro. A infecção pelo B19V pode desencadear a doença reumatoide em alguns pacientes e tem sido associada à artrite idiopática juvenil.

Crise aplásica transitória A maioria dos pacientes infectados pelo B19V desenvolve reticulocitopenia transitória assintomática. Contudo, nos pacientes que dependem da produção rápida e contínua de hemácias, essa infecção pode causar crise aplásica transitória (CAT). Entre os pacientes afetados estão os portadores de distúrbios hemolíticos, hemoglobinopatias, enzimopatias eritrocitárias e anemias hemolíticas autoimunes. Os pacientes apresentam sintomas de anemia grave (algumas vezes potencialmente fatal) e baixa contagem de reticulócitos, e o exame da medula óssea demonstra a ausência dos precursores eritroides e pronormoblastos gigantes característicos. Como o próprio nome indica, a doença é transitória e ocorre resolução da anemia com a cessação da infecção citopática nos progenitores eritroides.

Aplasia eritrocitária pura/anemia crônica A infecção crônica por B19V foi relatada em gama ampla de pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles com imunodeficiência congênita, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) **(Cap. 226)**, distúrbios linfoproliferativos (especialmente leucemia linfocítica aguda), e transplante **(Cap. 169)**. Os pacientes apresentam anemia persistente com reticulocitopenia, níveis baixos ou indetectáveis de IgG para o B19V, títulos altos de DNA do B19V no soro e – em muitos casos – pronormoblastos gigantes dispersos na medula óssea. Em casos raros, também são afetadas as linhagens hematológicas não eritroides. Neutropenia, linfopenia e trombocitopenia (inclusive púrpura trombocitopênica idiopática) transitórias foram descritas em alguns casos. Ocasionalmente, o B19V causa uma síndrome hemofagocítica.

Estudos recentes realizados na Papua Nova Guiné e em Gana, regiões onde a malária é endêmica, sugeriram que a coinfecção por *Plasmodium* e B19V tenha participação importante no desenvolvimento de anemia grave em crianças menores. Estudos adicionais deverão determinar se a infecção pelo B19V contribui para a anemia grave em outras regiões endêmicas para malária.

Hidropsia fetal A infecção pelo B19V durante a gestação pode causar hidropsia e morte fetal. O risco de infecção fetal transplacentária é de cerca de 30%, enquanto o risco de perda fetal (principalmente no início do segundo trimestre) gira em torno de 9%. O risco de infecção congênita é inferior a 1%. Embora esse vírus não pareça ser teratogênico, foram relatados casos esporádicos de lesão ocular e anormalidades do sistema nervoso central (SNC). Também foram descritos casos de anemia congênita. O B19V provavelmente causa 10 a 20% de todos os casos de hidropsia não imune.

Manifestações incomuns A infecção pelo B19V raramente causa hepatite, vasculite, miocardite, glomerulosclerose ou meningite. Também foram relatadas várias outras manifestações cardíacas, doenças do SNC e infecções autoimunes. Entretanto, o DNA do B19V pode ser detectado por PCR durante vários anos em muitos tecidos; esse achado não tem qualquer significado clínico conhecido, porém sua interpretação pode gerar confusão no que concerne à associação da doença pelo B19V.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo B19V em indivíduos imunocompetentes geralmente se baseia na detecção de anticorpos IgM anti-B19V **(Quadro 221.1)**. A IgM pode ser detectada por ocasião da erupção do eritema infeccioso e no terceiro dia da CAT dos pacientes com distúrbios hemolíticos e pode continuar detectável por cerca de três meses. A IgG contra o B19V começa a ser detectada no sétimo dia da doença e persiste por toda a vida. A detecção do DNA viral deve ser utilizada para firmar o diagnóstico da CAT inicial ou da anemia crônica. Embora os níveis do B19V caiam rapidamente com o desenvolvimento da resposta imune, o DNA pode se manter detectável por PCR durante meses ou até mesmo anos após a infecção, mesmo nos indivíduos saudáveis; por essa razão, deve-se utilizar uma técnica quantitativa de PCR. Na infecção aguda e durante o pico de viremia podem ser detectados mais de 10^{12} UI/mL de DNA do B19V no soro; contudo, os títulos caem rapidamente no prazo de dois dias. Os pacientes com crise aplásica ou anemia crônica induzida pelo B19V geralmente têm mais de 10^5 UI/mL de DNA do B19V.

QUADRO 221.1 DOENÇAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO HUMANA PELO PARVOVÍRUS B19 E TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Doença	Hospedeiros	IgM	IgG	PCR	PCR quantitativo
Quinta moléstia	Crianças saudáveis	Positivo	Positivo	Positivo	> 10^4 UI/mL
Síndrome de poliartropatia	Adultos sadios (mais frequentemente mulheres)	Positiva três meses após o início da doença	Positivo	Positivo	> 10^4 UI/mL
Crise aplásica transitória	Pacientes com aumento da eritropoiese	Negativo/positivo	Negativo/positivo	Positivo	Frequentemente > 10^{12} UI/mL, mas com queda rápida
Anemia persistente/aplasia eritrocitária pura	Pacientes imunocompetentes ou imunodeficientes	Negativo/fracamente positivo	Negativo/fracamente positivo	Positivo	Frequentemente > 10^{12} UI/mL, porém deve estar > 10^6 na ausência de tratamento
Hidropsia fetal/anemia congênita	Feto (< 20 semanas)	Negativo/positivo	Positivo	Positivo no líquido ou tecido amniótico	n/a

Abreviações: Ig, imunoglobulina; n/a, não aplicável; PCR, reação em cadeia da polimerase; UI, unidades internacionais (1 UI é igual a cerca de 1 genoma).

TRATAMENTO INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Não existem antivirais efetivos contra o B19V, e o tratamento dessa infecção em geral é apenas sintomático. A CAT provocada pela infecção por esse vírus comumente requer transfusões sanguíneas determinadas pela sintomatologia do paciente. Nos pacientes em quimioterapia, a interrupção transitória do tratamento pode gerar uma resposta imune e levar à regressão da infecção. Se essa abordagem for ineficaz ou impraticável, as imunoglobulinas à venda no comércio (imunoglobulina intravenosa [IgIV]; Gammagard, Sandoglobulin) obtidas de doadores de sangue saudáveis podem curar ou atenuar a infecção persistente por B19V nos pacientes imunossuprimidos. Em geral, a dose utilizada é de 400 mg/kg/dia durante 5 a 10 dias. Assim como ocorre com os pacientes com CAT, os pacientes imunossuprimidos com infecção persistente pelo B19V podem ser considerados contagiosos. A administração de IgIV não é eficaz no eritema infeccioso ou na poliartropatia induzida pelo B19V. A transfusão sanguínea intrauterina pode evitar a morte fetal em alguns casos de hidropsia fetal.

PROFILAXIA

Não existe vacina aprovada para a profilaxia da infecção pelo B19V, embora vacinas produzidas com base em partículas semelhantes ao vírus B19V expressas em células de insetos sejam, ao que se sabe, altamente imunogênicas. Ensaios de fase de uma vacina foram suspensos em razão de efeitos adversos.

PARV4/5

DEFINIÇÃO

A sequência do vírus PARV4 foi detectada inicialmente em um paciente com síndrome viral aguda. Sequências semelhantes, inclusive a sequência do PARV5 relacionado, foram detectadas em amostras de plasma obtido de vários pacientes. A sequência do DNA do PARV4/5 é nitidamente diferente das sequências de outros parvovírus e, hoje, esse vírus não pode ser classificado dentro do recém descrito gênero *Tetraparvovirus*.

EPIDEMIOLOGIA

O DNA do Parv4 é comumente encontrado em misturas de plasma, porém em concentrações menores do que aquelas do DNA do B19V encontradas previamente na mistura de plasma antes da classificação. Os níveis mais elevados de DNA do PARV4 e dos anticorpos IgG em tecidos (medula óssea e tecido linfoide) e soro de usuários de drogas intravenosas em comparação com amostras correspondentes de pacientes de controle sugerem que o vírus seja transmitido predominantemente por via parenteral nos EUA e na Europa. As evidências sobre transmissão não parenteral em outras regiões do mundo são insuficientes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Até o momento a infecção por PARV4/5 foi associada apenas a quadros clínicos leves (exantema e/ou elevação transitória da aminotransferase).

BOCAVÍRUS HUMANOS

DEFINIÇÃO

Os bocavírus animais estão associados a sintomas respiratórios brandos e a enterite em filhotes de animais. O HBoV1 foi originalmente identificado no trato respiratório de crianças pequenas com infecções respiratórias baixas. Recentemente, o HboV1 e os vírus relacionados, HboV2, HboV3 e HBoV4, foram todos identificados em amostras de fezes humanas.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos soroepidemiológicos com partículas semelhantes ao vírus HboV sugerem que a infecção pelo bocavírus humano é comum. No mundo inteiro, a maioria dos indivíduos é infectada antes de 5 anos de idade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O DNA do HBoV1 DNA é encontrado nas secreções respiratórias de 2 a 20% das crianças com infecção aguda das vias respiratórias, frequentemente na presença de outras patógenos; nessas circunstâncias, a participação do HBoV1 na patogênese da doença é desconhecida. A doença clínica causada pelo HBoV1 está associada a evidências de infecção primária (soroconversão de IgG ou presença de IgM), DNA do HBoV1 no soro, ou título elevado de DNA do HBoV1 DNA (> 10^4 cópias do genoma/mL) nas secreções respiratórias. Os sintomas não são diferentes daqueles de outras infecções virais respiratórias, e tosse e sibilos costumam ser relatados. Não há tratamento específico para infecção por bocavírus. O papel dos bocavírus humanos na gastrenterite infantil ainda não foi estabelecido.

222

Infecções por papilomavírus humano

Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

As pesquisas sobre infecção por papilomavírus humano (HPV) tiveram início nos anos 1980, após Harold zur Hausen ter postulado que a infecção por esse vírus estaria associada ao câncer do colo uterino. Atualmente, sabe-se que a infecção por HPV do trato genital humano é extremamente comum e causa quadros clínicos variando desde infecção assintomática até condiloma genital (*condiloma acuminado*); lesões displásicas ou câncer invasivo de ânus, pênis, vulva, vagina e colo uterino; e um subgrupo de cânceres de orofaringe. Neste capítulo estão descritos a epidemiologia do HPV em geral e como patógeno, a história natural das infecções por HPV, as estratégias para prevenção da infecção e das doenças associadas ao HPV, e as modalidades de tratamento.

PATOGÊNESE

Visão geral molecular O HPV é um vírus DNA de fita dupla, icosaédrico, não envelopado, com 8.000 pares de bases, com diâmetro de 55 nm. Assim como ocorre com outros papilomavírus, o genoma do HPV é formado por uma região de genes precoces (E), uma região de genes tardios (L) e uma região não codificadora que contém elementos de regulação. As proteínas E1, E2, E5, E6, e E7 são expressas precocemente no ciclo de crescimento e são necessárias para a replicação viral e transformação celular. As proteínas E6 e E7 causam transformação maligna alvejando as moléculas reguladoras do ciclo celular humano, respectivamente, p53 e Rb (proteína do retinoblastoma), para degradação. A tradução dos transcritos L1 e L2 e a união do transcrito E1^E4 ocorre mais tarde. O gene L1 codifica a proteína maior 54-kDa do capsídeo que compõe a maior parte do envólucro viral; a proteína menor L2 de 77-kDa compõe uma porcentagem menos da massa do capsídeo.

Foram identificados mais de 125 tipos de HPV que são designados numericamente de acordo com a sequência única do gene L1. Cerca de 40 tipos de HPV são regularmente encontrados no trato anogenital e são divididos nas categorias de alto e baixo riscos com base na associação ao câncer do colo uterino. Por exemplo, o HPV-6 e o HPV-11 causam verrugas genitais e em torno de 10% das lesões de baixo grau do colo uterino e, assim, é considerado como de baixo risco. O HPV-16 e o HPV-18 causam lesões displásicas e câncer invasivo e são considerados de alto risco.

O HPV atinge queratinócitos basais depois que microtraumas tenham exposto essas células ao vírus. O ciclo de replicação do HPV é completado enquanto os queratinócitos sofrem diferenciação. Os virions são montados no núcleo dos queratinócitos diferenciados e podem ser detectados com microscopia eletrônica. A infecção é transmitida por contato com o vírus contido nesses queratinócitos descamados (ou com vírus livre) de indivíduos infectados.

Resposta imune ao HPV A resposta imune celular tem participação importante no controle da evolução da infecção natural pelo HPV. O exame histológico das lesões em indivíduos que evoluem com regressão de verrugas genitais revela infiltração de células T e macrófagos. A regulação de células T CD4+ é particularmente importante no controle das infecções por HPV, como evidenciado pelas taxas maiores de infecção e de doença nos indivíduos imunossuprimidos, em particular aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A resposta específica de células T contra as proteínas do HPV pode ser mensurada, sendo que as mais importantes parecem ser as proteínas E2 e E6. Nas mulheres com infecção do colo uterino pelo HPV-16, uma intensa resposta de células T à proteína E2 derivada do HPV-16 está associada à ausência de progressão da doença do colo.

A infecção natural do trato genital por HPV dá origem à resposta sérica de anticorpos em apenas 60 a 70% dos indivíduos, uma vez que não há fase de viremia durante a infecção. A presença de anticorpos neutralizantes está associada a uma proteção significativa, ainda que incompleta, contra reinfecção tipo-específica. Os anticorpos séricos provavelmente alcançam o epitélio e as secreções do colo uterino por transudação e exsudação. Portanto, a proteção contra infecção está relacionada com a quantidade de anticorpos neutralizantes no local da infecção e perdura enquanto os níveis de anticorpos neutralizantes forem suficientes.

EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DOS CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV

População geral O HPV é transmitido por relação sexual, sexo oral e, possivelmente, por tocar a genitália do parceiro. Em estudos transversais e longitudinais, cerca de 40% das mulheres jovens apresentam evidências de infecção por HPV, com pico na adolescência e no início da terceira década de vida – logo após a primeira relação sexual. O número de parceiros sexuais mantém correlação com a probabilidade de infecção por HPV e com o risco subsequente de câncer associado ao HPV. É possível haver infecção por HPV em indivíduo monogâmico cujo parceiro esteja infectado. A maioria das infecções por HPV tornam-se indetectáveis após 6 a 9 meses. Entretanto, com acompanhamento prolongado e amostragens frequentes, os mesmos tipos de HPV podem novamente ser detectados semanas a meses após terem se tornado indetectáveis.

Ainda é motivo de debate se essas detecções episódicas indicam latência viral seguida por reativação ou reinfecção por um tipo idêntico de HPV.

Embora o HPV seja o agente causador de diversos cânceres, boa parte da atenção é voltada ao câncer do colo uterino — o segundo câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo, afetando mais de 500.000 mulheres e matando mais de 275.000 anualmente. Mais de 85% dos casos de câncer do colo uterino e das mortes ocorrem em mulheres que vivem em países de baixa renda, especialmente na África subsaariana, na Ásia e nas Américas do Sul e Central. As evidência colhidas em 25 anos demonstram que o HPV causa quase 100% dos cânceres do colo uterino. A infecção por HPV é o fator de risco mais importante para câncer de colo uterino; os riscos relativos variam entre 10 e 20 e ficam acima de 100, respectivamente, nos estudos prospectivos e de caso-controle. O período entre infecção por HPV e diagnóstico de câncer do colo uterino pode superar 20 anos. O câncer de colo uterino atinge o máximo entre 50 e 60 anos de idade nas mulheres que vivem em países desenvolvidos, e até uma década mais cedo entre aquelas que vivem em países com carência de recursos. As portadoras persistentes dos tipos oncogênicos de HPV correm mais risco de displasia de alto grau e câncer de colo uterino. Não está evidente por que apenas algumas infecções por HPV causam câncer. Não há biomarcadores capazes de predizer quais mulheres desenvolverão câncer de colo uterino. Em geral, a imunossupressão tem papel importante na redetecção/reativação das infecções por HPV, enquanto outros fatores, como tabagismo, alterações hormonais, infecção por *Chlamydia* e déficits nutricionais são fatores promotores da persistência viral e do câncer.

A International Agency for Research on Cancer concluiu que os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 de HPV são carcinogênicos no colo uterino. O HPV-16 é particularmente virulento e causa 50% dos cânceres de colo. Em todo o mundo, o HPV-16 e o HPV-18 causam 70% dos carcinomas espinocelulares do colo e 85% dos adenocarcinomas do colo. Outros tipos oncogênicos além do HPV-16 e do HPV-17 causam os demais 30% dos cânceres de colo uterino. O HPV-16 e o HPV-18 também causam quase 90% dos cânceres anais em todo o mundo. Embora a infecção por HPV oncogênico seja necessária para o desenvolvimento do câncer de colo, apenas cerca de 3 a 5% das mulheres infectadas desenvolverão esse câncer, mesmo na ausência de rastreamento citológico.

Além dos cânceres de colo uterino e ânus, o HPV foi associado aos cânceres de vulva e vagina em 50 a 70% dos casos; do pênis, causado por HPV em 50% dos casos; e carcinoma espinocelular de orofaringe (CECOF). Nas duas últimas décadas, vem ocorrendo uma epidemia de CECOF relacionada à infecção por HPV oncogênico (principalmente HPV-16). As taxas anuais de CECOF entre homens nos Estados Unidos aumentou de 0,27 casos/100.000 habitantes em 1973 para 0,57 casos/100.000 em 2004; as taxas nas mulheres se mantiveram relativamente estáveis em cerca de 0,17 casos/100.000 por ano. O aumento na incidência de CECOF foi maior entre homens brancos na faixa entre 40 e 50 anos de idade. Em 2013, quase 14.000 novos casos foram diagnosticados nos Estados Unidos. As taxas anuais de CECOF na base da língua e na tonsila aumentaram de forma impressionante – ou seja, em 1,3 e 0,6%, respectivamente. Há menos dados disponíveis sobre CECOF nos países em desenvolvimento.

Efeitos do HIV nas doenças associadas ao HPV A infecção por HIV acelera a evolução natural das infecções por HPV. Os indivíduos infectados por HIV têm maior probabilidade de desenvolver verrugas genitais e ter lesões mais recalcitrantes ao tratamento. A infecção por HIV tem sido consistentemente associada às lesões pré-cancerígenas do colo uterino, incluindo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de baixo grau e NIC 3, a precursora imediata do câncer do colo. As mulheres com HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) apresentam taxas significativamente maiores de câncer de colo uterino e de alguns subgrupos de tumores de vulva, vagina e orofaringe em comparação com mulheres da população geral. Os estudos indicam relação direta entre contagens baixas de linfócitos T CD4+ e risco de câncer de colo. Alguns estudos demonstram menor probabilidade de infecção por HPV e de lesões pré-cancerígenas do colo nas mulheres infectadas por HIV tratadas com terapia antirretroviral (TARV). A incidência de câncer de colo uterino entre mulheres infectadas por HIV não se alterou significativamente desde a introdução da TARV, possivelmente em razão de infecção preexistente por HPV oncogênico.

Há expectativa de que a carga de cânceres relacionados ao HPV aumente nos pacientes com infecção pelo HIV, dado o prolongamento da expectativa de vida proporcionado pela TARV. Para as mulheres que vivem em países em desenvolvimento nos quais não há ampla disponibilidade de exame preventivo para câncer de colo uterino, essa situação pode ter consequências significativas. Assim, a definição das interações entre infecção por HIV e câncer de colo com cofatores como dieta, outras doenças sexualmente transmissíveis, e exposições ambientais é um foco de pesquisas com implicações potencialmente gigantescas para as mulheres que vivem em países de renda baixa e média.

De forma semelhante ao que ocorre com o câncer de colo uterino, a incidência de câncer anal é fortemente influenciada pela infecção por HIV. Os homens que fazem sexo com homens (HSM) infectados por HIV e as mulheres infectadas por HIV apresentam taxas muito mais altas de câncer anal do que as populações não infectadas por HIV. Especificamente, foram encontradas incidências que chegaram a 130 casos/100.000 entre HSM soropositivos para HIV contra apenas 5 casos/100.000 entre HSM soronegativos. O advento da TARV não produziu impacto na incidência de câncer anal e de neoplasia intraepitelial anal de alto grau ma população de infectados por HIV.

É possível obter mais informações sobre rastreamento, prevenção e tratamento na população de infectados por HIV na página do Department of Health and Human Services (*aidsinfo.nih.gov/guidelines*).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO HPV

O HPV infecta vulva, vagina, colo uterino, uretra, pênis e saco escrotal. Em ambos os sexos ocorre infecção perianal, anal e orofaríngea. As **Figuras 222.1, 222.2 e 222.3** mostram verrugas vulvares e penianas. As verrugas genitais são causadas principalmente pelo HPV-6 ou pelo HPV-11; sua superfície pode ser lisa ou rugosa. As verrugas genitais penianas geralmente têm 2 a 5 mm de diâmetro e ocorrem em grupos. Um segundo tipo de lesão peniana, as placas ceratóticas, encontram-se ligeiramente elevadas acima do epitélio normal e apresentam superfície rugosa frequentemente pigmentada. As verrugas vulvares são pápulas brancacentas de consistência mole, sésseis ou na forma de múltiplas projeções finas. Essas lesões na maioria dos casos localizam-se no introito e sobre os lábios genitais. Nas áreas não mucosas, as lesões têm aspecto semelhante àquelas encontradas nos homens: secas e ceratóticas. As lesões vulvares podem aparecer como pápulas lisas algumas vezes pigmentadas que podem coalescer. As lesões vaginais aparecem como múltiplas áreas de papilas alongadas. A biópsia das lesões de vulva ou de vagina pode revelar sinais de malignidade nem sempre identificados ao exame clínico.

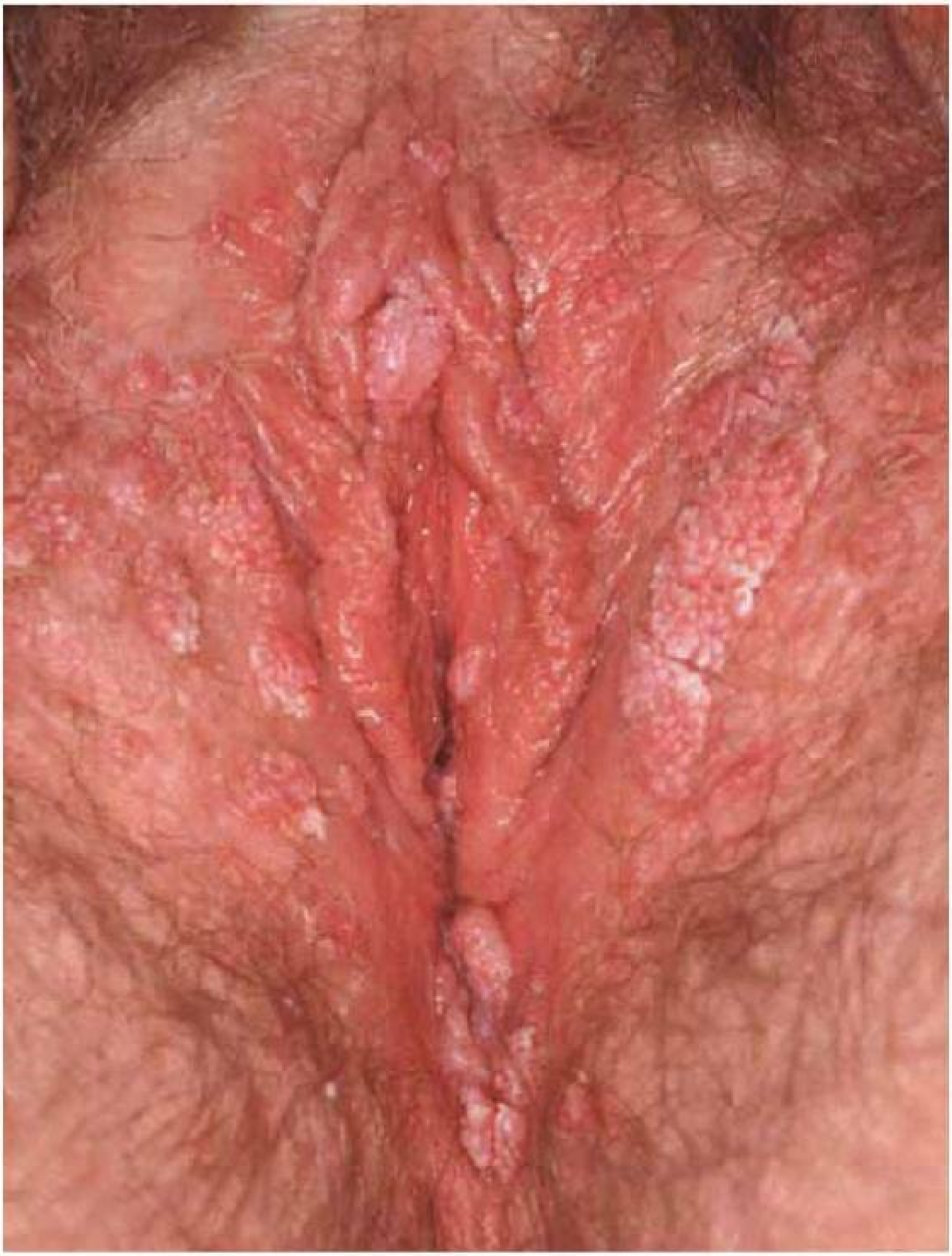

FIGURA 222.1 Verrugas vulvares. *(Baixado de http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/HPV/hpv-slides-2013.pdf.)*

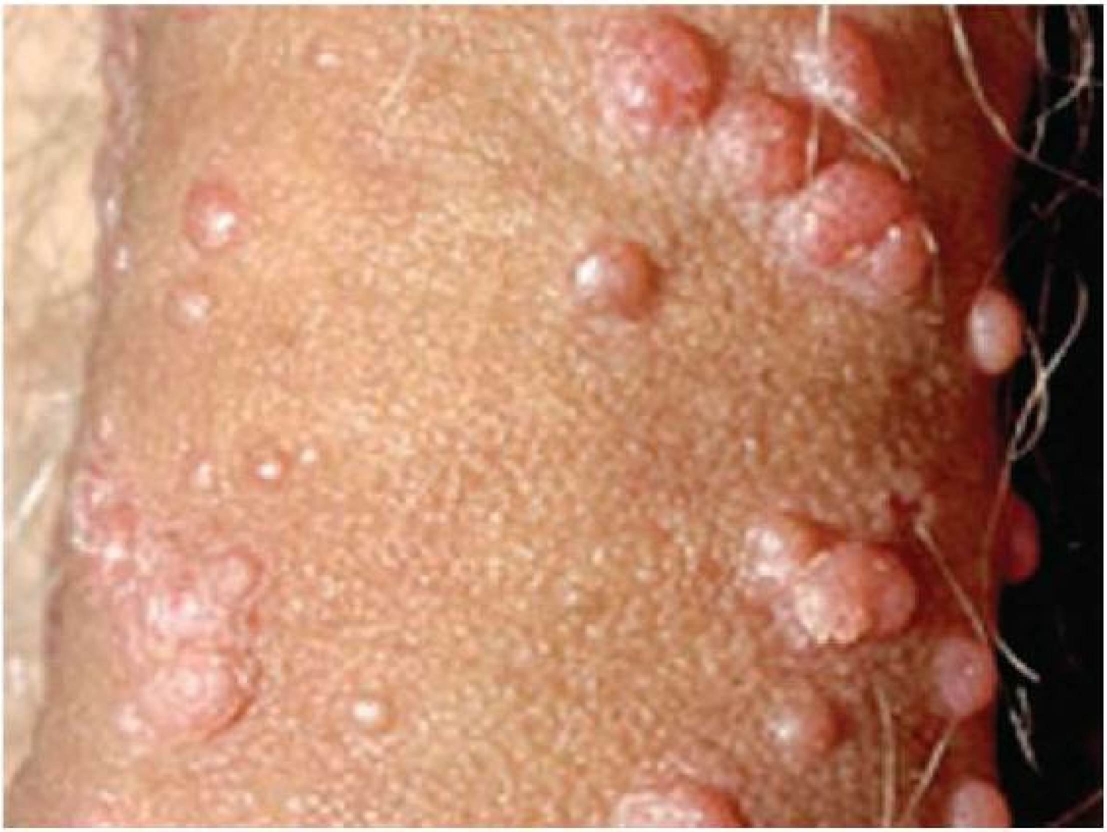

FIGURA 222.2 **Condiloma acuminado no corpo do pênis.**

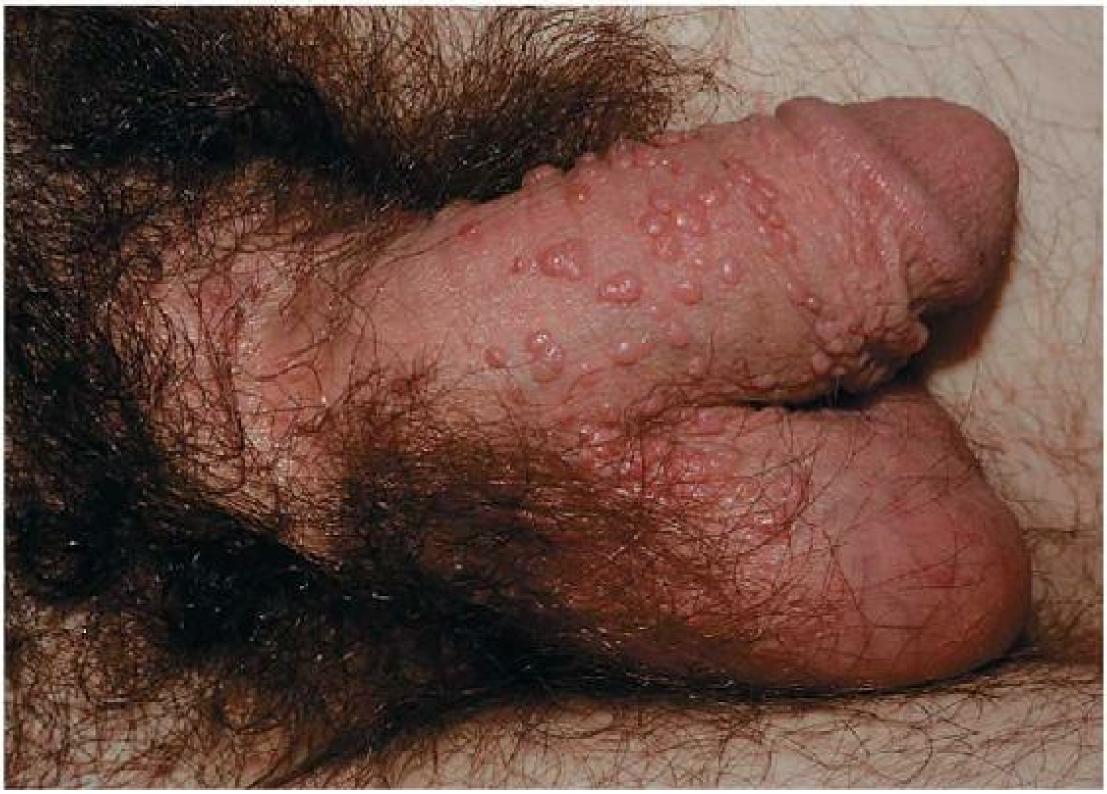

FIGURA 222.3 **Verrugas penianas.** *(Reproduzida de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.)*

As infecções subclínicas do colo uterino por HPV são comuns e o colo pode parecer normal ao exame. As lesões do colo com frequência aparecem como proliferações papilares próximas da zona de transição. Alças vasculares irregulares estão presentes abaixo da superfície epitelial. Os pacientes que desenvolvem câncer de colo uterino a partir de infecção por HPV podem se apresentar com diversos sintomas. Os carcinomas em fase inicial parecem lesões erosivas que sangram com facilidade. Os carcinomas mais avançados apresentam-se como lesões ulceradas ou como uma massa exofítica no colo. Alguns carcinomas do colo uterino localizam-se dentro do canal do colo e podem ser difíceis de visualizar. Também foram descritos sangramento, sintomas de lesão de massa nos estágios tardios e doença metastática, que pode se manifestar como obstrução intestinal ou vesical em razão de extensão direta do tumor.

Os pacientes com câncer espinocelular do ânus têm apresentações mais variadas. As apresentações mais comuns são sangramento e dor ou sensação de massa no ânus. Dos pacientes diagnosticados com câncer anal, 20% apresentam-se sem sintomas específicos no diagnóstico; a lesão é encontrada fortuitamente.

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV: VACINAS ANTI-HPV

As vacinas efetivas para prevenção de infecção por HPV e das doenças com ele associadas representam um grande avanço alcançado na última década. Na produção de vacinas utilizam-se partículas semelhantes a vírus (VLP), nesse caso, a proteína L1 principal do capsídeo do HPV. A proteína L1 se autorreproduz em VLP quando expressa em células eucarióticas (ou seja, leveduras na vacina Merck ou células de insetos na vacina GlaxoSmithKline; ver adiante). Essas VLPs contêm os mesmos epítopos que o vírion HPV. Contudo, elas não contêm material genético e não transmitem infecção. A imunogenicidade das vacinas de HPV dependem do produção de anticorpos neutralizantes adaptáveis aos epítopos apresentados nos capsídeos virais.

Diversos ensaios de grande porte demonstraram o alto grau de segurança e eficácia das vacinas de HPV. As evidências até o momento demonstram alto grau de eficácia sustentada contra a doença causada por aqueles tipos de HPV representados nas vacinas (HPV-6, -11, -16, e -18 na vacina Merck e HPV-16 e -18 na vacina GlaxoSmithKline). Contudo, não foi demonstrado efeito terapêutico contra a infecção ativa ou contra a doença para nenhuma das vacinas.

Vacina bivalente (Cervarix) Uma vacina bivalente de VLP L1 (HPV-16 e -18), comercializada sob a denominação Cervarix (GlaxoSmithKline), é administrada por injeção intramuscular (IM) nos meses 0, 1, e 6. Essa vacina foi testada em 18.644 mulheres entre 15 e 25 anos de idade, residentes nos Estados Unidos, na América do Sul, na Europa e na Ásia. Entre os desfechos primários do estudo estava a eficácia da vacina contra infecções persistentes por HPV-16 e 18. Os pesquisadores também avaliaram a eficácia da vacina contra NIC grau 2 ou superior causada por HPV-16 e-18 em mulheres sem qualquer evidência de infecção com esses tipos virais na linha de base; nessas mulheres, a eficácia da vacina foi de 94,5% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 87,7 a 98,4) contra NIC ≥ 2 relacionada com HPV-16 ou HPV-18, 91,7% (95% IC, 66,6 a 99,1) contra NIC ≥ 3, e 100% (95% IC, –8,6 a 100) contra adenocarcinoma *in situ*.

Os eventos adversos foram avaliados em ensaios de fase 3 em um subgrupo de 3.077 mulheres que receberam a vacina bivalente e 3.080 mulheres (controle) que receberam a vacina de hepatite A. Eventos adversos no local da injeção (dor, hiperemia e inchaço) e eventos adversos sistêmicos (fadiga, cefaleia e mialgia) foram mais frequentes no grupo da vacina de HPV em comparação ao grupo-controle. Eventos adversos graves (principalmente reações no local da injeção), doença crônica antes inexistente, ou quadros clínicos significativos ocorrerem em 3,5% das receptoras da vacina de HPV e em 3,5% das mulheres que receberam a vacina-controle.

A vacina bivalente está aprovada para uso nos EUA para prevenção de câncer do colo uterino, NIC ≥ 2, adenocarcinoma *in situ*, e NIC 1 causados por HPV-16 e-18. Essa vacina está aprovada para administração em meninas e mulheres com idade entre 9 e 25 anos.

Vacina quadrivalente (Gardasil) Uma vacina quadrivalente com VLP L1 (HPV-6, -11, -16, e -18), comercializada com o nome Gardasil (Merck), é administrada por via IM nos meses 0, 2 e 6. A análise combinada dos dados obtidos em quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, incluindo mais de 20.000 participantes, demonstrou que a eficácia da vacina contra verrugas externas genitais foi de 98,9% (95% IC, 93,7 a 100). Sua eficácia foi de 95,2% (95% IC, 87,2 a 98,7) para proteção contra NIC, 100% (95% IC, 92,9 a 100) contra NIC 2/3 relacionados com HPV-16 ou HPV-18 ou adenocarcinoma *in situ*, e de 100% (95% IC, 55,5 a 100,0) contra neoplasia intraepitelial vulvar graus 2 e 3 (NIV 2/3) relacionada com HPV-16 ou HPV-18 e neoplasia intraepitelial vaginal graus 2 e 3 (NIVa 2/3).

Os dados de segurança sobre a vacina quadrivalente de HPV foram obtidos em sete ensaios clínicos que incluíram quase 12.000 meninas e mulheres entre 9 e 26 anos de idade que receberam a vacina e cerca de 10.000 que receberam placebo. Uma proporção maior das jovens relatou eventos adversos no local da injeção nos grupos que receberam vacina em comparação com os grupos placebo que receberam injeção de alumínio ou de soro fisiológico. Os eventos adversos sistêmicos foram relatados em proporções similares nas receptoras de vacina e de placebo e foram descritos como leves a moderados pela maioria das participantes. Os tipos de eventos adversos graves relatados foram semelhantes nos dois grupos. No curso dos ensaios, 10 das participantes que receberam vacina quadrivalente e sete que receberam placebo morreram; nenhuma dessas mortes foi considerada relacionada com a vacina.

Durante os ensaios da vacina quadrivalente, os dados de vigilância para o desenvolvimento de novos quadros clínicos foram coletados por até quatro anos após a vacinação. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na incidência de qualquer quadro clínico comparando-se as receptoras de vacina com as de placebo; esse resultado indica um perfil de segurança muito bom. Em uma revisão de segurança recente realizada pela Food and Drug Administration e pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) foram avaliados eventos relacionados à Gardasil notificados ao Vaccine Adverse Events Reporting System (sistema para relato de eventos adversos relacionados com vacinas). Os eventos adversos mostraram-se consistentes com aqueles encontrados nos estudos prévios sobre segurança da vacina. É digno de nota que as taxas de síncope e de trombose venosa foram mais altas do que as documentadas para outras vacinas.

A vacina quadrivalente está aprovada para (1) vacinação de meninas e mulheres entre 9 e 26 anos de idade para prevenção de verrugas genitais e câncer do colo uterino causados por HPV-6, -11, -16, e -18; (2) vacinação da mesma população para prevenção de lesões pré-cancerígenas ou displásicas, incluindo adenocarcinoma *in situ* de colo uterino, NIC 2/3, NIV 2/3 e NIC 1; (3) vacinação de meninos e homens com idade entre 9 e 26 anos para prevenção de verrugas genitais causadas por HPV-6 e -11; e (4) vacinação de indivíduos entre 9 e 26 anos de idade para prevenção de câncer anal e lesões pré-cancerígenas associadas causadas por HPV-6, 11, 16, e 18.

Proteção cruzada das vacinas de HPV As mulheres vacinadas com qualquer uma das vacinas disponíveis produzem anticorpos neutralizantes contra outros tipos relacionados com HPV 16 ou 18. As análises dos dados obtidos em ensaios clínicos sugerem que ambas as vacinas podem proporcionar proteção cruzada contra tipos não incluídos na vacina. A vacina bivalente parece ser mais eficaz contra os HPV-31, 33 e 45 em comparação com a quadrivalente, mas diferenças nos desenhos dos estudos dificultam a comparação direta. Ademais, a eficácia da vacina contra infecções persistentes por HPV-31 e 45 pareceu diminuir com o tempo nos ensaios com vacina bivalente, enquanto a eficácia contra infecção persistente por HPV-16 e 18 se manteve constante.

Vacinas de segunda geração Embora os HPV-16 e 18 causem a maioria dos cânceres do colo uterino, dados globais demonstraram que os HPV-31, 33, 35, 45, 52 e 58 são os tipos mais frequentemente detectados nos cânceres invasivos do colo uterino. As vacinas de segunda geração em processo de desenvolvimento incorporam VLPs dos demais tipos oncogênicos de HPV (além dos tipos 16 e 18), incluindo os HPV-31, 33, 45, 52 e 58; os ensaios de eficácia estão em andamento. Se as vacinas para esses cinco tipos oncogênicos adicionais se mostrarem efetivas, os modelos matemáticos estimam que o nível de proteção subiria para 90% de todos os cânceres espinocelulares do colo uterino no planeta.

Recomendações para vacinação O Advisory Committee for Immunization Practice dos CDC recomenda a administração da vacina quadrivalente de HPV — com o esquema utilizado nos ensaios clínicos — a todos os meninos e as meninas com idade entre 11 e 12 anos, assim como aos meninos e homens e às meninas e mulheres com idade entre 13 e 26 anos que não tenham sido previamente vacinados, ou que não tenham completado a série vacinal. Para as mulheres, não se recomenda esfregaço de Papanicolaou (Pap) nem rastreamento para DNA do HPV antes da vacinação. Após a vacinação, recomenda-se teste de Pap para detectar doença causada por outros tipos oncogênicos de HPV.

PREVENÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV

Ocorrida a infecção por HPV, a prevenção das doenças associadas ao vírus depende de rastreamento. As mulheres residentes em países em desenvolvimento que não tenham acesso a programas de prevenção têm maior taxa de câncer do colo uterino e taxa menor de sobrevida específica para o câncer. Aproximadamente 75% das mulheres vivendo em países desenvolvidos foram rastreadas nos últimos cinco anos, contra apenas cerca de 5% daquelas vivendo em países em desenvolvimento. Obstáculos econômicos e logísticos provavelmente impendem o rastreamento rotineiro dessas populações para câncer de colo uterino.

O principal método usado para rastreamento de câncer do colo uterino é a citologia via esfregaço de Pap. As diretrizes da American Society of Colposcopy and Cervical Pathology recomendam exame preventivo para câncer do colo uterino aos 21 anos de idade, independentemente da idade de início da vida sexual. As mulheres entre 21 e 29 anos de idade com exame de Pap normal devem ter o teste repetido a cada três anos. Embora as adolescentes e mulheres jovens frequentemente tenham teste positivo para DNA do HPV, seu risco de câncer de colo uterino é muito baixo. Não se recomenda teste concomitante para DNA de HPV na realização do exame de Pap nas mulheres dessa faixa etária, uma vez que a presença de DNA do HPV não mantém correlação com a presença de neoplasia intraepitelial de alto grau. As mulheres entre 30 e 65 anos de idade devem realizar exame de Pap a cada três anos se não for realizado teste para DNA do HPV. O intervalo de rastreamento para as mulheres nessa faixa etária pode ser estendido para cinco anos se os resultados do teste concomitante forem negativos. O exame de HPV não é recomendado para os parceiros de mulheres com HPV ou para rastreamento de outros quadros além do câncer do colo uterino.

No momento, não há consenso acerca do rastreamento para câncer anal e seus precursores, incluindo lesões epiteliais anais de alto grau. A falta de consenso é explicada por não haver conhecimento suficiente sobre o tratamento ideal para as displasias anais de baixo e alto grau eventualmente encontrada no exame citológico preventivo. As diretrizes atuais para o tratamento de pacientes com HIV sugere a possibilidade de benefício com o rastreamento, mas não se demonstrou de forma consistente algum efeito sobre as taxas de morbidade e de mortalidade associadas ao câncer espinocelular anal.

TRATAMENTO LESÕES ASSOCIADAS AO HPV

VISÃO PANORÂMICA E RECOMENDAÇÕES GERAIS

Há diversas modalidades de tratamento disponíveis para as várias infecções por HPV, mas nenhuma se mostrou capaz de eliminar o HPV dos tecidos adjacentes aos tecidos destruídos e infectados. A eficácia dos tratamentos é limitada por recorrências frequentes (presumivelmente causadas por reinfecção adquirida de parceiro infectado), reativação de vírus latente ou autoinoculação a partir de células próximas infectadas. Entre os objetivos do tratamento estão prevenção da transmissão do vírus, erradicação de lesões pré-malignas e redução dos sintomas.

O tratamento costuma ser bem-sucedido na eliminação das lesões visíveis e dos tecidos macroscopicamente enfermos. Indicam-se tratamento distintos para verrugas genitais, doença vaginal e do colo uterino e doença perianal e anal.

Não há disponível uma terapia ideal para doença do trato genital relacionada com HPV que combine alta eficácia, baixa toxicidade, baixo custo e baixa taxa de recorrência. Para as verrugas genitais do pênis ou da vulva, a crioterapia (ver adiante) é a mais segura, de menor custo e mais efetiva. Podem-se consultar as diretrizes para tratamento das verrugas genitais na página dos CDC (*www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm*). As mulheres com lesões vaginais devem ser encaminhadas a um ginecologista com experiência em colposcopia e no tratamento dessas lesões. O tratamento da doença do colo uterino envolve inspeção cuidadosa, biópsia e graduação histopatológica para determinar a gravidade e a extensão da doença. As mulheres com evidência de infecção do colo uterino por HPV devem ser encaminhadas a um ginecologista familiarizado com HPV e com experiência em colposcopia. O acompanhamento ideal dessas pacientes inclui exame colposcópico anual do colo e da vagina. As diretrizes do American College of Gynecology and Obstetrics para tratamento de displasia e câncer do colo uterino estão disponíveis.

Para as lesões anais e perianais, a crioterapia e a remoção cirúrgica são mais seguras e efetivas. Anoscopia e/ou sigmoidoscopia devem ser realizadas nos pacientes com lesões perianais, e as lesões suspeitas devem ser biopsiadas para afastar malignidade.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Os **Quadros 222.1 e 222.2** listam os tratamentos administrados pelo paciente e administrados pelo médico, respectivamente.

QUADRO 222.1 **TRATAMENTOS QUE PODEM SER AUTOADMINISTRADOS RECOMENDADOS PARA VERRUGAS GENITAIS**

Variável	Podofilotoxina	Sinecatequinas	Imiquimode
Efetividade	Boa	Boa	Boa
Recorrência	Frequente	Frequente	Frequente
Efeitos adversos	Frequentes, podem ser graves	Frequentes, leves	Frequentes, leves a moderados
Disponibilidade	Boa	Regular	Regular
Custo	Baixo	Baixo	Alto

QUADRO 222.2 **TRATAMENTOS QUE DEVEM SER ADMINISTRADOS PELO MÉDICO RECOMENDADOS PARA VERRUGAS GENITAIS E OUTRAS LESÕES ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Variável	Crioterapia	Remoção cirúrgica	*Laser*	Interferon
Efetividade	Boa	Excelente	Excelente	Boa
Recorrência	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente
Efeitos adversos	Leves, bem tolerados	Leves, bem tolerados	Leves a moderados, bem tolerados	Frequentes, moderadamente graves
Disponibilidade	Boa	Boa	Regular	Regular
Custo	Baixo	Moderado	Muito alto	Muito alto

Podofilotoxina A podofilotoxina (solução ou gel a 0,05% e creme a 0,15%) induz necrose do tecido da verruga genital que é curada em poucos dias. É relativamente efetiva e pode ser autoadministrada. A podofilotoxina deve ser aplicada duas vezes ao dia em três dias consecutivos por no máximo quatro semanas. Efeitos adversos são comuns e incluem dor, inflamação, erosão, queimação e prurido. A podofilotoxina não deve ser usada para tratar lesões vaginais, anais ou do colo uterino. A segurança do uso da podofilotoxina durante a gravidez não foi estabelecida.

Sinecatequinas As sinecatequinas (pomada a 15%) são usadas para tratamento de verrugas genitais, mas não devem ser utilizadas para tratamento de lesões vaginais, anais ou do colo uterino. As sinecatequinas causam reação inflamatória quando aplicadas topicamente três vezes ao dia por até quatro meses. Em alguns estudos, as taxas de eliminação se aproximam de 60%, e as taxas de recorrência ficam entre 6 e

9%. Os efeitos adversos (hiperemia, queimação, prurido e dor no local da aplicação) geralmente são leves. Não se conhece a segurança das sinecatequinas durante a gravidez.

Imiquimode Imiquimode (creme a 5% ou 3,75%) é um agente imunomodulador tópico aplicado pelo paciente; acredita-se que ative células do sistema imune por ligação a um receptor semelhante ao *Toll* – fato que conduz a uma reação inflamatória. O creme de imiquimode a 5% é aplicado às verrugas genitais na hora de dormir três vezes por semana por até 16 semanas. As verrugas são eliminadas em cerca de 56% dos pacientes, mais frequentemente nas mulheres; as taxas de recorrência se aproximam de 13%. É comum haver efeitos colaterais locais inflamatórios. As taxas de eliminação das verrugas genitais com a preparação a 3,75% não são tão altas, mas a duração do tratamento é menor (ou seja, uma aplicação diária no máximo por oito semanas), e ocorrem menos reações adversas locais e sistêmicas. O imiquimode não deve ser usado para tratar lesões vaginais, anais ou do colo uterino. A segurança do uso do imiquimode durante a gravidez não está estabelecida.

Crioterapia A crioterapia (nitrogênio líquido) para tratamento de lesões associadas ao HPV causa morte celular. As verrugas genitais geralmente desaparecem após 2 a 3 sessões semanais, mas a recorrência é frequente. A crioterapia, que não é tóxica nem está associada a reações adversas significativas, também pode ser usada para tratamento de tecido enfermo do colo uterino. É frequente a ocorrência de dor local.

Métodos cirúrgicos As lesões exofíticas podem ser removidas cirurgicamente após injeção intradérmica de lidocaína a 1%. Esse tratamento é bem tolerado, mas pode causar cicatriz e requer hemostasia. As verrugas genitais também podem ser destruídas com eletrocautério, caso em que não há necessidade de hemostasia adicional.

Terapia com *laser* Com o tratamento com *laser* obtém-se destruição de lesões exofíticas e de outros tecidos infectados pelo HPV ao mesmo tempo em que preserva o tecido normal. A anestesia local geralmente é suficiente. A eficácia para as lesões genitais é no mínimo igual ao de outras terapias (60-90%), com baixas taxas de recorrência (5-10%). Entre as complicações estão dor local, secreção vaginal, edema periuretral e edema peniano ou vulvar. A terapia com *laser* também tem sido usada com sucesso para tratar displasia do colo e doença anal causada por HPV.

Interferon (IFN) O IFN-α recombinante é usado para tratamento intralesional das verrugas genitais, inclusive das lesões perianais. A posologia recomendada é $1{,}0 \times 10^6$ UI de IFN injetadas em cada lesão três vezes por semana durante três semanas. A terapia com IFN causa eliminação das células infectadas por efeito imunológico reforçado. Entre os eventos adversos estão cefaleia, náusea, vômitos, fadiga e mialgia.

A terapia com IFN tem alto custo e deve ser reservada aos casos graves que não respondam aos tratamentos de menor custo. O IFN não deve ser usado para tratar lesões vaginais, anais ou do colo uterino.

Outras terapias Os ácidos tricloroacético e bicloroacético são agentes cáusticos que destroem as verrugas por coagulação de proteínas. Nenhum desses agentes é recomendado para o tratamento.

RECOMENDAÇÕES

A maioria dos adultos sexualmente ativos será infectada por HPV ao longo da vida. Para todos os pacientes (vacinados ou não), determinadas intervenções nos comportamentos podem reduzir o risco de adquirir HPV. Os médicos podem orientar seus pacientes sobre medidas para reduzir o risco. O único meio de evitar adquirir infecção por HPV é abster-se de atividade sexual, incluindo toques íntimos e sexo oral. A prática de sexo seguro (redução no número de parceiros, uso de preservativo) pode reduzir a probabilidade de transmissão do HPV. A maioria das infecções por HPV é controlada pelo sistema imune e não causam sintomas nem doença. Algumas infecções causam verrugas genitais e lesões pré-cancerígenas no colo uterino. As verrugas genitais podem ser tratadas por razões estéticas e para prevenção de disseminação da infecção a outros. Mesmo após a resolução de verrugas genitais, o vírus pode persistir latente em pele ou mucosa de aspecto normal e, assim, teoricamente pode ser transmitido a parceiros não infectados. As lesões pré-cancerígenas no colo uterino devem ser tratadas para prevenção de câncer.

SEÇÃO 13

INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS RESPIRATÓRIOS DE DNA E RNA

223

Infecções respiratórias virais comuns

Raphael Dolin

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As infecções respiratórias virais agudas estão entre as doenças humanas mais comuns, representando 50% ou mais de todas as enfermidades agudas. Nos Estados Unidos, a incidência anual das doenças respiratórias agudas varia de 3,0 a 5,6 casos por habitante. Os índices mais altos ocorrem nas crianças com menos de 1 ano de vida (6,1 a 8,3 casos por ano) e permanecem elevados até 6 anos de idade, quando tem início uma redução progressiva. A incidência anual entre os adultos é de 3 a 4 casos por habitante. A morbidade causada pelas doenças respiratórias é responsável por 30 a 50% do tempo de afastamento do trabalho entre os adultos e por 60 a 80% do tempo de afastamento das escolas entre as crianças. A utilização de fármacos antibacterianos para tratar as infecções respiratórias virais é uma causa significativa de uso indevido desse grupo farmacológico.

Algumas estimativas sugeriram que 65 a 75% dos casos de doença respiratória aguda sejam causados por vírus. Mais de 200 vírus antigenicamente diferentes pertencentes a 10 gêneros foram associados à etiologia das doenças respiratórias agudas e é provável que outros patógenos sejam descritos no futuro. A maioria dessas infecções virais acomete as vias respiratórias superiores, mas também ocorre doença do trato respiratório inferior, principalmente nas faixas etárias mais baixas, nos idosos e em alguns contextos epidemiológicos.

As doenças causadas pelos vírus respiratórios são divididas tradicionalmente em várias síndromes bem definidas como “resfriado comum”, faringite, crupe (laringotraqueobronquite), traqueíte, bronquiolite, bronquite e pneumonia. Cada uma dessas categorias gerais de doença tem um perfil epidemiológico e clínico bem definido; por exemplo, o crupe ocorre exclusivamente nas crianças muito pequenas e tem evolução clínica característica. Alguns tipos de doença respiratória estão associados mais provavelmente a determinados vírus (p. ex., resfriado comum com rinovírus), enquanto outras ocupam nichos epidemiológicos específicos (p. ex., infecções por adenovírus entre recrutas militares). O **Quadro 223.1** resume as síndromes associadas mais comumente às infecções causadas pelos principais grupos de vírus respiratórios. Evidentemente, a maioria dos vírus respiratórios pode causar mais de um tipo de doença respiratória e as manifestações de vários tipos de doença podem ser encontradas no mesmo paciente. Além disso, as doenças clínicas causadas por esses vírus raramente são típicas a ponto de permitir o diagnóstico etiológico com base apenas no quadro clínico, embora o contexto epidemiológico aumente as chances de que um grupo de vírus esteja envolvido em vez dos outros. Em geral, os exames laboratoriais devem ser realizados para estabelecer um diagnóstico virológico específico.

QUADRO 223.1 **DOENÇAS ASSOCIADAS AOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS**

	Frequência das síndromes respiratórias		
Vírus	**Mais frequentes**	**Ocasionais**	**Infrequentes**
Rinovírus	Resfriado comum	Exacerbação da bronquite crônica e da asma	Pneumonia das crianças
Coronavírus[a,b]	Resfriado comum	Exacerbação da bronquite crônica e da asma	Pneumonia e bronquiolite
Vírus sincicial respiratório humano	Pneumonia e bronquiolite das crianças menores	Resfriado comum nos adultos	Pneumonia dos idosos e dos pacientes imunossuprimidos
Vírus parainfluenza	Crupe e doença do trato respiratório inferior das crianças menores	Faringite e resfriado comum	Traqueobronquite dos adultos; doença do trato respiratório inferior dos pacientes imunossuprimidos
Adenovírus	Resfriado comum e faringite nas crianças	Surtos de doença respiratória aguda nos recrutas militares[c]	Pneumonia das crianças; doenças disseminada e do trato respiratório inferior dos pacientes imunossuprimidos
Vírus *influenza* A	*Influenza* sazonal[d]	Pneumonia e mortalidade aumentada nos pacientes de alto risco	Pneumonia em indivíduos saudáveis
Vírus *influenza* B	Influenza sazonal[d]	Apenas rinite ou faringite	Pneumonia
Enterovírus	Doenças febris indiferenciadas agudas[e]	Apenas rinite ou faringite	Pneumonia
Herpes-vírus simples	Gengivoestomatite das crianças;	Traqueíte e pneumonia dos pacientes	Infecção generalizada dos pacientes imunossuprimidos

	faringoamigdalite dos adultos	imunossuprimidos	
Metapneumovírus humano	Doenças das vias respiratórias superiores e inferiores das crianças	Doença do trato respiratório superior dos adultos	Pneumonia dos idosos e dos pacientes imunossuprimidos

[a]O coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) causou epidemias de pneumonia entre novembro de 2002 e julho de 2003 (ver texto). [b]O coronavírus associado à síndrome respiratória do Oriente Médio tem causado doença respiratória grave de 2012 até o momento (2014); ver texto. [c]Sorotipos 4 e 7 mais comumente; também sorotipos 14 e 21. [d]Febre, tosse, mialgia e mal-estar. [e]Pode ou não ter um componente respiratório.

Este capítulo revisa as infecções virais causadas por seis dos principais grupos de vírus respiratórios: rinovírus, coronavírus, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, vírus parainfluenza e adenovírus. Também serão considerados os surtos inesperados recentes de doença das vias respiratórias inferiores associada aos coronavírus (síndrome respiratória aguda grave [SRAG] em 2002 a 2003 e a síndrome respiratória do Oriente Médio [SROM] em 2012 a 2013). Os vírus *influenza*, que representam uma causa importante de morbimortalidade, são revisados no **Capítulo 224**. Os herpes-vírus, que algumas vezes causam faringite e também podem causar doença das vias respiratórias inferiores nos pacientes imunossuprimidos, estão descritos no **Capítulo 216**. Os enterovírus responsáveis por casos esporádicos de doença respiratória nos meses do verão estão descritos no **Capítulo 228**.

INFECÇÕES POR RINOVÍRUS

AGENTE ETIOLÓGICO

Os rinovírus fazem parte da família *Picornaviridae* – vírus pequenos (15-30 nm), sem envoltório, que contêm genomas de RNA de fita simples. Os rinovírus humanos foram primeiramente classificados pelo sorotipo imunológico e hoje são divididos em três espécies genéticas: HRV-A, HRV-B e HRV-C. Os 102 sorotipos descritos inicialmente abrangem as espécies HRV-A e HRV-B, enquanto a HRV-C abrange mais de 60 sorotipos não reconhecidos anteriormente. Ao contrário dos outros membros dessa família (p. ex., enterovírus), os rinovírus são ácido-lábeis e são quase totalmente inativados em pH ≤ 3. As espécies de HRV-A e HRV-B crescem preferencialmente a 33 a 34°C (a temperatura das vias nasais humanas) em vez de 37°C (a temperatura do trato respiratório inferior), enquanto os vírus HRV-C replicam bem em ambas as temperaturas. Entre os 101 sorotipos inicialmente conhecidos de rinovírus, 88 utilizam a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) como receptor celular e constituem o grupo do receptor “principal”; 12 deles utilizam o receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDRL) e constituem o grupo do receptor “secundário”; apenas um utiliza o fator de aceleração e decaimento.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções por rinovírus ocorrem no mundo todo. Eles são agentes etiológicos importantes dos resfriados comuns e foram detectados em até 50% das doenças semelhantes ao resfriado comum pelas técnicas de cultura de tecidos e reação em cadeia da polimerase (PCR). Os índices globais de infecção por rinovírus são mais elevados nos lactentes e nas criancinhas e diminuem com o aumento da idade. As infecções por rinovírus ocorrem durante todo o ano, com picos sazonais no início do outono e da primavera nas regiões temperadas. Na maioria dos casos, essas infecções são introduzidas nas famílias pelas crianças pré-escolares ou escolares com menos de 6 anos de idade. Dos casos familiares iniciais da doença, 25 a 70% são seguidos de outros casos, com índices mais altos entre os irmãos mais novos da mesma família. As taxas de incidência também aumentam com o número de componentes da família.

Os rinovírus parecem disseminar-se por contato direto com as secreções infectadas, geralmente por gotículas expelidas do trato respiratório. Em alguns estudos com voluntários, a transmissão foi mais eficaz pelo contato por meio das mãos, com autoinoculação subsequente da mucosa nasal ou conjuntival. Outros estudos demonstraram a transmissão por aerossóis com partículas grandes ou pequenas. Os vírus podem ser recuperados das superfícies plásticas inoculadas 1 a 3 horas antes; essa observação sugere que as superfícies do ambiente contribuam para sua transmissão. Nos estudos com casais em que nenhum dos cônjuges tinha anticorpo sérico detectável, a transmissão foi associada ao contato prolongado ($\geq$ 122 horas) durante um intervalo de sete dias. A transmissão não era comum, a menos que (1) o vírus fosse recuperável das mãos e das mucosas nasais do doador; (2) pelo menos 1.000 $TCID_{50}$ (50% da dose infecciosa em cultura de tecidos) do vírus estivessem presentes nos lavados nasais do doador; e (3) o doador tivesse sintomas no mínimo moderados de “resfriado”. Apesar de algumas observações informais, a exposição a baixas temperaturas, a fadiga e a privação de sono não foram associadas aos índices mais elevados de doença causada por rinovírus entre os voluntários, embora alguns estudos tenham sugerido que o “estresse” psicológico possa contribuir para o aparecimento de sintomas.

Quando alcançam a idade adulta, quase todos os indivíduos possuem anticorpos neutralizantes contra vários sorotipos de rinovírus, embora a prevalência de anticorpos para determinado sorotipo seja muito variável. Vários sorotipos circulam de forma simultânea e, em geral, nenhum sorotipo ou grupo de sorotipos é mais prevalente que os demais.

PATOGÊNESE

Os rinovírus infectam as células depois da sua fixação aos receptores celulares específicos; como mencionado, a maioria dos sorotipos liga-se à ICAM-1, enquanto alguns utilizam o receptor das lipoproteínas de baixa densidade. Existem relativamente poucas informações sobre a histopatologia e a patogênese das infecções agudas causadas pelos rinovírus nos seres humanos. O exame dos espécimes de biópsia obtidos durante infecções induzidas experimentalmente ou adquiridas naturalmente indicou que a mucosa nasal era edemaciada, geralmente com hiperemia e coberta por secreção mucoide (na fase aguda da doença). Havia infiltrado leve com células inflamatórias, incluindo neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. As glândulas secretoras de muco presentes na submucosa pareciam hiperativas e os turbinados nasais congestionados, condição que pode explicar a obstrução dos orifícios adjacentes aos seios paranasais. Vários mediadores – por exemplo, bradicinina; lisilbradicinina; prostaglandinas; histamina; interleucinas 1β, 6 e 8; proteína 10 induzida por interferon-γ e fator de necrose tumoral α – foram associados ao desenvolvimento dos sinais e sintomas dos resfriados causados pelos rinovírus.

O período de incubação da doença causada pelos rinovírus é curto, geralmente de 1 a 2 dias. A disseminação do vírus coincide com o início da doença ou pode começar pouco antes do aparecimento dos primeiros sintomas. Os mecanismos da imunidade à infecção por rinovírus não estão bem definidos. Em alguns estudos, a existência de anticorpos homotípicos foi associada aos índices significativamente menores de infecção e doença subsequentes, mas os dados são conflitantes quanto à importância relativa dos anticorpos séricos e locais como fatores de proteção contra a infecção por rinovírus.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais frequentes das infecções por rinovírus são as do resfriado comum. Em geral, a doença começa com rinorreia e coriza acompanhadas por congestão nasal. A garganta fica frequentemente dolorida e, em alguns casos, dor de garganta é a queixa inicial. Sinais e sintomas sistêmicos como mal-estar e cefaleia são leves ou não ocorrem, e não é comum detectar febre em adultos, embora ela ocorra em até um terço das crianças. A doença geralmente dura 4 a 9 dias e regride de forma espontânea sem sequelas. Nas crianças, existem casos descritos de bronquite, bronquiolite e broncopneumonia; no entanto, parece que os rinovírus não são causas expressivas de doença das vias respiratórias inferiores das crianças. Esses vírus podem provocar exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica dos adultos. A maioria das infecções por rinovírus regride sem sequelas, mas alguns pacientes podem desenvolver complicações relacionadas à obstrução das tubas auditivas ou dos óstios sinusais, inclusive otite média ou rinussinusite aguda. Nos pacientes imunossuprimidos, principalmente nos receptores de transplantes de medula óssea, pneumonias graves e até mesmo fatais foram associadas às infecções por rinovírus.

DIAGNÓSTICO

Embora os rinovírus sejam a causa mais detectada dos resfriados comuns, vários outros vírus causam doenças semelhantes e o diagnóstico etiológico viral específico não pode ser estabelecido apenas com base no quadro clínico. Ao contrário, a infecção por rinovírus é diagnosticada pelo isolamento do vírus das vias nasais ou das secreções nasais em cultura de tecidos. Na prática, esse procedimento raramente é realizado em razão da natureza benigna e autolimitada da doença. Na maioria dos cenários clínicos, a detecção do RNA do rinovírus é mais sensível e fácil por PCR do que por cultura de tecido. Assim, a PCR tem geralmente se tornado o padrão para a detecção de rinovírus em amostras clínicas. Tendo em vista os diversos sorotipos dos rinovírus, o diagnóstico por meio de testes para anticorpos séricos é impraticável hoje. Do mesmo modo, os exames laboratoriais comuns como leucometria e velocidade de hemossedimentação não são úteis.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR RINOVÍRUS

Como as infecções por rinovírus geralmente são brandas e autolimitadas, não costuma ser necessário tratamento. Os anti-histamínicos de primeira geração e os agentes anti-inflamatórios não esteroides podem ser benéficos aos pacientes com sintomas especialmente acentuados, enquanto os descongestionantes sistêmicos podem ser acrescentados se a obstrução nasal causar desconforto significativo. A redução das atividades é recomendável aos pacientes com desconforto significativo ou fadiga aos esforços. Os fármacos antibacterianos devem ser utilizados apenas se houver complicações bacterianas como otite média ou rinussinusite. Não existe tratamento antiviral específico.

PREVENÇÃO

A aplicação intranasal de interferon em aerossol tem sido eficaz como profilaxia das infecções por rinovírus, mas também está associada à irritação local da mucosa nasal. Os estudos sobre profilaxia dessas infecções por meio do bloqueio da ICAM-1 ou por ligação do fármaco aos componentes do capsídeo viral (pleconaril) produziu resultados variáveis. Vacinas experimentais contra alguns sorotipos de rinovírus foram produzidas, mas sua utilidade é questionável em razão dos inúmeros sorotipos envolvidos e da incerteza quanto aos mecanismos imunes. A lavagem cuidadosa das mãos, a descontaminação ambiental e a proteção contra autoinoculação são medidas que podem ajudar a reduzir os índices de transmissão da infecção.

INFECÇÕES POR CORONAVÍRUS

AGENTE ETIOLÓGICO

Os coronavírus são vírus pleomórficos de RNA de fita simples e medem 100 a 160 nm de diâmetro. Seu nome é derivado do aspecto semelhante a uma coroa, produzido pelas projeções claviformes que guarnecem o envoltório do vírus. Os coronavírus infectam várias espécies animais e são divididos em três grupos. O coronavírus que infectam humanos (HCoVs) são de dois gêneros: *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus*. O coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus associado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) são betacoronavírus.

Em geral, os coronavírus humanos são difíceis de cultivar *in vitro* e algumas cepas proliferam apenas nas culturas com traqueia humana intacta, em vez das culturas de tecidos. O SARS-CoV e o MERS-CoV são exceções, pois sua proliferação rápida nas células renais dos macacos verdes africanos (Vero E6) facilita muito seu estudo.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções por coronavírus humano ocorrem no mundo todo. Os estudos de soroprevalência das cepas HCoV-229E e HCoV-OC43 demonstraram que os anticorpos séricos são adquiridos nos primeiros anos de vida e sua prevalência aumenta com a idade, de forma que mais de 80% dos adultos têm anticorpos detectados por um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA). Em geral, os coronavírus são responsáveis por 10 a 35% dos resfriados comuns, dependendo da estação do ano. As infecções por coronavírus parecem ser especialmente prevalentes no final do outono, no inverno e no começo da primavera – períodos em que as infecções por rinovírus são menos comuns.

Em 2002 e 2003, houve um surto extraordinário de doença associada ao coronavírus, a qual ficou conhecida como síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Aparentemente, esse surto começou no sudeste da China e, por fim, resultou em 8.096 casos diagnosticados em 28 países da Ásia, da Europa e das Américas do Norte e do Sul; cerca de 90% dos casos ocorreram na China e em Hong Kong. O reservatório natural do SARS-CoV parece ser o morcego ferradura e esse surto pode ter começado com o contato humano com animais semidomesticados infectados, como o gato-de-algália. Entretanto, na maioria dos casos, a infecção foi transmitida pelos seres humanos. As taxas de fatalidade variaram ao longo do surto, com índice global em torno de 9,5%. A doença parecia ser um pouco mais branda entre os pacientes americanos e era nitidamente menos grave nas crianças. O surto terminou em 2003, mas 17 casos foram detectados em 2004, a maioria em profissionais de laboratório, e não foram detectados casos depois disso.

Os mecanismos de transmissão da SRAG não estão totalmente compreendidos. A concentração dos casos sugere que a disseminação possa ocorrer por aerossóis pequenos ou grandes e talvez também por via fecal-oral. O surto da doença em um grande complexo de apartamentos de Hong Kong sugere que as fontes ambientais como água ou esgoto também possam ser importantes para a transmissão. Alguns pacientes (“superdisseminadores”) pareciam ser particularmente contagiosos e eram capazes de transmitir a infecção para 10 a 40 contatos, enquanto a maioria dos indivíduos infectados transmitia a infecção para 1 a 3 casos adicionais.

Desde seu início em junho de 2012, outro surto extraordinário de doença respiratória grave, a síndrome respiratória de Oriente Médio (SROM), foi ligada a um coronavírus (MERS-CoV). Até maio de 2014, foi relatado um total de 536 casos e 145 mortes (27%). Todos os casos foram associados com contato ou viagem para seis países da Península Arábica ou perto dela: Jordânia, Kuait, Omã, Qatar, Arábia Saudita e Emirados Árabes Unidos. Também foram relatados casos na França, Itália, Tunísia, Alemanha, Espanha e no Reino Unido. Foi documentada a transmissão entre pessoas, mas não a disseminação sustentada em comunidades. A fonte do MERS-CoV não foi documentada, mas suspeita-se que morcegos possam ser o reservatório animal e que os camelos sirvam como hospedeiros intermediários.

PATOGÊNESE

Os coronavírus causadores do resfriado comum (p. ex., cepas HCoV-229E e HCoV-OC43) infectam as células do epitélio ciliado da nasofaringe por meio do receptor de aminopeptidase-N (grupo 1) ou do ácido siálico (grupo 2). A replicação viral provoca a destruição das células ciliadas e a secreção de quimiocinas e interleucinas, as quais são responsáveis pelos sintomas do resfriado comum, assim como acontece nas infecções por rinovírus.

O SARS-CoV infecta as células das vias respiratórias por meio do receptor 2 da enzima conversora da angiotensina. O resultado é uma doença sistêmica na qual o vírus também aparece na corrente sanguínea, na urina e nas fezes (por até dois meses). O vírus persiste no trato respiratório por 2 a 3 semanas e seus títulos atingem níveis máximos cerca de 10 dias após o início da doença sistêmica. A patologia pulmonar consiste na formação de membranas hialinas, descamação dos pneumócitos dos espaços alveolares e infiltrado intersticial formado de linfócitos e células mononucleares. As células gigantes são encontradas frequentemente e as partículas do coronavírus foram detectadas nos pneumócitos do tipo II. Os soros dos pacientes com SRAG apresentam níveis altos de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.

Como o MERS-CoV foi tão recentemente detectado, hoje se sabe pouco sobre sua patogênese. Porém, ela pode ser semelhante a do SARS-CoV.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depois do período de incubação que geralmente se estende por 2 a 7 dias (variação de 1 a 14 dias), a SRAG costuma começar como uma doença sistêmica evidenciada pelo início da febre, que frequentemente acompanha mal-estar, cefaleia e mialgias e, em 1 a 2 dias, é seguida de tosse seca e dispneia. Cerca de 25% dos pacientes têm diarreia. As radiografias de tórax mostram vários infiltrados, inclusive áreas dispersas de condensação – mais comumente nos campos pulmonares periféricos e inferiores – ou infiltrados intersticiais, os quais podem progredir para acometimento difuso. Nos casos graves, a função respiratória pode deteriorar durante a segunda semana da doença e evoluir para a síndrome da angústia respiratória aguda com falência de múltiplos órgãos. Os fatores de risco para desenvolver doença grave incluem idade > 50 anos e comorbidades como doença cardiovascular, diabetes e hepatite. Nas gestantes, a doença pode ser particularmente grave, mas a infecção pelo SARS-CoV parece ser mais leve nas crianças que nos adultos.

A informação sobre as manifestações clínicas da MERS-CoV é limitada. A taxa de fatalidade foi alta nos casos iniciais, mas isso representa um viés de amostragem e está evidente que também há casos leves. O período médio de incubação foi estimado em 5,2 dias e um caso secundário foi estimado como tendo um período de incubação de 9 a 12 dias. Foram relatados casos que iniciaram com tosse e febre e progrediram para sofrimento respiratório agudo e insuficiência respiratória dentro de uma semana. Outros casos se manifestaram apenas com sintomas respiratórios leves do trato superior. Foi observada a insuficiência renal e o receptor DPP-4 da célula hospedeira para o MERS-CoV é expresso em altos níveis nos rins; esses achados sugerem que a infecção renal direta pelo vírus pode causar a disfunção renal. Diarreia e vômitos também são comuns na SROM e a pericardite também foi relatada.

As manifestações clínicas dos resfriados comuns causados pelos coronavírus humanos são semelhantes às da doença causada pelos rinovírus. Em estudos com voluntários, o período médio de incubação dos resfriados causados pelos coronavírus (três dias) era um pouco maior que o da doença associada aos rinovírus, mas a duração da doença era um pouco menor (em média, 6 a 7 dias). Em alguns estudos, a quantidade de secreção nasal era maior nos resfriados induzidos pelos coronavírus que na doença associada aos rinovírus. Outros coronavírus diferentes do SARS-CoV foram isolados ocasionalmente dos lactentes com pneumonia e dos recrutas militares com doença das vias respiratórias inferiores e associados ao agravamento da bronquite crônica. Recentemente, foram isolados dois coronavírus novos, o HCoV-NL63 e o HCoV-HKU1, de pacientes hospitalizados com doença respiratória aguda. O papel desses vírus como agentes etiológicos da doença respiratória humana ainda não foi determinado.

ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

Entre os achados laboratoriais da SRAG está linfopenia, que é documentada em cerca de 50% dos casos e envolve, mais comumente, as células T CD4+, embora também afete os linfócitos T CD8+ e as células NK (*natural killer*). As leucometrias totais são normais ou ligeiramente baixas e alguns pacientes podem desenvolver trombocitopenia conforme a doença avança. Existem relatos de elevações dos níveis séricos das aminotransferases, da creatina-quinase e de lactato desidrogenase.

O rápido diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV pode ser firmado pela PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) nas amostras do trato respiratório e no plasma obtido nos estágios iniciais da doença e na urina e nas fezes nas fases mais avançadas. O SARS-CoV também pode ser cultivado a partir das amostras do trato respiratório por inoculação em células de cultura de tecido Vero E6, nas quais o vírus produz um efeito citopático dentro de alguns dias. A RT-PCR parece ser mais sensível que a cultura de tecidos, mas apenas cerca de um terço dos casos são positivos para PCR na apresentação inicial. Os anticorpos séricos podem ser detectados por ELISA ou imunofluorescência e quase todos os pacientes desenvolvem anticorpos séricos detectáveis dentro de 28 dias após o início da doença.

As anormalidades laboratoriais na infecção por MERS-CoV incluem linfopenia com ou sem neutropenia, trombocitopenia e níveis elevados de lactato desidrogenase. O MERS-CoV pode ser isolado na cultura de tecido em células Vero e LLC-MK2, mas as técnicas de PCR são mais sensíveis e rápidas, sendo o padrão para o diagnóstico laboratorial. Testes sorológicos que utilizam ELISA e técnicas de imunofluorescência também foram desenvolvidos.

O diagnóstico laboratorial dos resfriados causados pelos coronavírus raramente é necessário. Os coronavírus que causam essa doença geralmente são difíceis de cultivar *in vitro*, mas podem ser detectados nas amostras clínicas por ELISA ou ensaios de imunofluorescência, ou pela RT-PCR para RNA viral. Esses procedimentos de pesquisa podem ser utilizados para detectar os coronavírus em situações clínicas incomuns.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR CORONAVÍRUS

Não há tratamento específico com eficácia estabelecida para a SRAG. Embora a ribavirina tenha sido utilizada com frequência, esse fármaco tem pouca ou nenhuma atividade contra o SARS-CoV *in vitro* e estudos não demonstraram qualquer efeito benéfico na evolução da doença. Em vista dos indícios de que a imunopatologia possa contribuir para a doença, os glicocorticoides também têm sido muito utilizados, mas seus possíveis efeitos benéficos também não foram demonstrados. As medidas de suporte para manter a função pulmonar e as funções dos outros sistemas ainda constituem o tratamento fundamental. Da mesma forma, não existe nenhuma terapia antiviral estabelecida para a SROM. O interferon-α2b e a ribavirina mostraram atividade contra o MERS-CoV *in vitro* e em modelos de macacos *Rhesus*, mas não há dados disponíveis sobre seu uso em casos de SROM em humanos. O tratamento dos resfriados comuns causados pelos coronavírus é semelhante ao que foi descrito antes para a doença induzida pelos rinovírus.

PREVENÇÃO

O reconhecimento da SRAG resultou na mobilização mundial dos recursos de saúde pública no sentido de instituir medidas de controle das infecções e conter a doença. Definições de casos foram estabelecidas, foram propostas sugestões para rotas de viagem e, em algumas localidades, foram impostas quarentenas. Na época em que este capítulo era elaborado, não havia casos notificados de SRAG desde 2004. Entretanto, ainda não está claro se o desaparecimento da doença é resultado das medidas de controle, se faz parte de um padrão epidemiológico sazonal ou desconhecido de SRAG, ou quando a SRAG poderia reaparecer. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) mantêm as recomendações para vigilância e avaliação dos casos potenciais de SRAG (*www.cdc.gov/sars/*). A transmissão frequente da doença aos profissionais de saúde torna obrigatória a adoção de rígidas práticas de controle das infecções nos serviços de saúde a fim de evitar a transmissão pelo ar, pelas gotículas respiratórias e pelo contato com qualquer caso suspeito de SRAG. Os profissionais de saúde que entram nas áreas em que possa haver pacientes com SRAG devem utilizar aventais, luvas e equipamentos de proteção ocular e respiratória (p. ex., um respirador facial com filtro N95 certificado pelo National Institute for Occupational Safety and Health).

Da mesma forma, a OMS e os CDC publicaram recomendações para a identificação, prevenção e controle das infecções pelo MERS-CoV (*www.cdc.gov/coronavirus/mers/index.html*). As precauções de isolamento contra infecções de disseminação aérea devem ser instituídas para pacientes hospitalizados com suspeita de SROM, conforme descrito anteriormente para a SRAG.

Existem vacinas desenvolvidas para vários coronavírus animais, mas não contra os coronavírus humanos. O aparecimento do SARS-CoV e do MERS-CoV estimulou o interesse por desenvolver vacinas contra este vírus.

INFECÇÕES PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus sincicial respiratório (VSR) humano faz parte da família *Paramyxoviridae* (gênero *Pneumovirus*). O VSR tem envoltório, mede cerca de 150 a 350 nm de diâmetro e seu nome originou-se do fato de que sua replicação *in vitro* provoca a fusão das células adjacentes, formando grandes sincícios multinucleados. O genoma de RNA de fita simples codifica 11 proteínas virais específicas. O RNA viral está contido em um nucleocapsídeo helicoidal circundado por um envoltório lipídico contendo duas glicoproteínas: a proteína G, por meio da qual o vírus liga-se às células; e a proteína F (fusão), que facilita a entrada do vírus na célula por fusão das membranas da célula hospedeira e do vírus. No passado, acreditava-se que o VSR tivesse apenas um tipo antigênico, mas hoje existem descritos dois subgrupos diferentes (A e B) e vários subtipos dentro de cada subgrupo. A diversidade antigênica é refletida pelas diferenças na proteína G, enquanto a proteína F é praticamente conservada. Os dois grupos antigênicos podem circular simultaneamente nos surtos, embora em geral haja um padrão alternante no qual um subgrupo predomina durante períodos de 1 a 2 anos.

EPIDEMIOLOGIA

O VSR é um patógeno respiratório importante nas crianças pequenas e a causa principal de doença das vias respiratórias inferiores dos lactentes. A infecção por esse vírus é encontrada mundialmente em epidemias anuais que incidem no final do outono, no inverno ou na primavera e duram até cinco meses. Esse vírus raramente é isolado no verão. Os índices de acometimento pela doença são mais altos entre os lactentes com idades de 1 a 6 meses, com pico na faixa de 2 a 3 meses. Os índices de infecção entre os lactentes e as crianças suscetíveis são extremamente elevados e podem chegar a 100% em locais como creches, nas quais existem grandes números de indivíduos suscetíveis. Com a idade de 2 anos, quase todas as crianças já terão sido infectadas pelo VSR. Esse vírus é responsável por 20 a 25% das internações hospitalares dos lactentes e das crianças com pneumonias e por até 75% dos casos de bronquiolite nessa faixa etária. Algumas estimativas sugeriram que mais da metade dos lactentes sob risco adquira a infecção durante uma epidemia associada ao VSR.

Nas crianças maiores e nos adultos, a reinfecção pelo VSR é frequente, mas a doença é mais leve que na infância. Uma síndrome semelhante ao resfriado comum é a doença associada mais comumente à infecção dos adultos pelo VSR. É cada vez mais reconhecido que uma doença grave do trato respiratório inferior com pneumonite pode ocorrer nos adultos idosos (geralmente institucionalizados), em pessoas com doença cardiopulmonar e nos pacientes imunossuprimidos ou tratados com imunossupressores, incluindo receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e de órgãos sólidos (TOS). O VSR também é um patógeno nosocomial importante; durante os surtos, esse vírus pode infectar pacientes pediátricos e até 25 a 50% das equipes das enfermarias pediátricas. A disseminação do VSR entre os familiares é eficiente, pois até 40% dos irmãos adquirem a infecção quando o vírus é introduzido em uma família.

O VSR é transmitido principalmente pelo contato direto com dedos ou objetos contaminados e pela autoinoculação da conjuntiva ou das narinas anteriores. O vírus também pode ser espalhado pelos aerossóis grosseiros produzidos pela tosse ou pelo espirro, mas não é propagado de maneira eficiente pelos aerossóis de partículas minúsculas. O período de incubação é de cerca de 4 a 6 dias e a disseminação do vírus pode estender-se por duas semanas ou mais nas crianças e por períodos mais curtos nos adultos. Nos indivíduos imunossuprimidos, a propagação do vírus pode persistir por semanas.

PATOGÊNESE

Pouco se sabe sobre a histopatologia das infecções brandas causadas pelo VSR. A bronquiolite ou a pneumonia grave caracteriza-se por necrose do epitélio bronquiolar e infiltrado peribronquiolar com linfócitos e células mononucleares. Também pode haver espessamento interalveolar e preenchimento dos espaços alveolares por líquidos. A correlação entre imunidade protetora e infecção pelo VSR não está totalmente definida. Como a reinfecção costuma ocorrer e em geral está associada à doença, a imunidade que se desenvolve depois de episódios isolados de infecção certamente não é completa nem duradoura. Entretanto, o efeito das reinfecções repetidas resulta no abrandamento da doença subsequente e confere alguma proteção temporária contra novas infecções. Estudos sobre a doença induzida experimentalmente em voluntários saudáveis indicaram que a presença do anticorpo neutralizante imunoglobulina (Ig) A nas vias nasais correlacionava-se mais diretamente com a proteção do que a existência de anticorpos séricos. Contudo, estudos realizados com lactentes sugeriram que o anticorpo adquirido das mães conferia alguma proteção contra a doença do trato respiratório inferior, embora a infecção possa ser grave mesmo nos lactentes com níveis moderados de anticorpos séricos provenientes da mãe. A doença relativamente grave observada nos pacientes imunossuprimidos e nos modelos animais de laboratório indica que a imunidade celular seja um mecanismo importante de defesa do hospedeiro contra o VSR. Algumas evidências sugerem que os linfócitos T citotóxicos restritos ao sistema de histocompatatibilidade principal classe I possam ser particularmente eficazes nesse sentido.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo VSR causa um espectro amplo de doenças respiratórias. Nos lactentes, 25 a 40% das infecções resultam no acometimento das vias respiratórias inferiores, inclusive pneumonia, bronquiolite e traqueobronquite. Nessa faixa etária, a doença costuma começar com rinorreia, febre baixa e sintomas sistêmicos brandos, em geral acompanhados de tosse e sibilos. A maioria dos pacientes recupera-se gradativamente ao longo de 1 a 2 semanas. Nos casos mais graves, os pacientes desenvolvem taquipneia e dispneia e, por fim, podem apresentar hipoxia, cianose e apneia. O exame físico pode detectar sibilos, roncos e estertores difusos. As radiografias do tórax mostram hiperexpansão, espessamento peribrônquico e infiltrados variáveis evidenciados por infiltração intersticial difusa ou condensação segmentar ou lobar. A doença pode ser particularmente grave nos bebês prematuros e nos pacientes com cardiopatia congênita, displasia broncopulmonar, síndrome nefrótica ou imunossupressão. Um estudo demonstrou que a taxa de mortalidade entre os lactentes com pneumonia causada pelo VSR e cardiopatia congênita foi de 37%.

Nos adultos, os sinais e sintomas mais comuns da infecção pelo VSR são os de um resfriado comum com rinorreia, dor de garganta e tosse. Em alguns casos, a doença está associada a sintomas sistêmicos moderados como mal-estar, cefaleia e febre. Alguns estudos demonstraram que o VSR também causa doença do trato respiratório inferior com febre nos adultos, inclusive pneumonia grave nos idosos – principalmente nos que residem em instituições asilares –, entre os quais o impacto da doença pode ser comparável ao da *influenza*. A pneumonia causada pelo VSR pode ser uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os pacientes submetidos aos transplantes de células-tronco e órgãos sólidos, nos quais as taxas de mortalidade relatadas variam de 20 a 80%. A infecção pelo VSR foi associada à rinossinusite, à otite média e ao agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica e à hiper-reatividade das vias respiratórias.

ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo VSR pode ser considerado com base em dados epidemiológicos sugestivos – isto é, doença grave em lactentes durante um surto de infecção pelo vírus na comunidade. Nas crianças maiores e nos adultos, a infecção não pode ser diferenciada com certeza da doença causada por outros vírus respiratórios. O diagnóstico específico é firmado pela detecção do VSR nas secreções respiratórias, incluindo escarro, raspados faríngeos ou lavados nasofaríngeos. O vírus pode ser isolado em cultura de tecidos, mas esse método foi praticamente suplantado pelas técnicas de diagnóstico viral rápido como imunofluorescência ou ELISA dos lavados, aspirados e raspados nasofaríngeos (estes últimos são menos satisfatórios). Com os espécimes obtidos das crianças, essas técnicas têm sensibilidades e especificidades de 80 a 95%, mas são um pouco menos sensíveis com os espécimes fornecidos pelos adultos. As técnicas de detecção por RT-PCR conseguem índices de sensibilidade e especificidade ainda maiores, principalmente nos adultos. O diagnóstico sorológico pode ser firmado pela comparação das amostras de soro das fases aguda e de convalescença por ELISA ou testes de neutralização ou fixação do complemento. Esses testes podem ser úteis ao diagnóstico das crianças maiores e dos adultos, mas são menos sensíveis nas crianças com idade < 4 meses.

TRATAMENTO

INFECÇÕES PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO

O tratamento das infecções do trato respiratório superior pelo VSR objetiva basicamente atenuar os sintomas e é semelhante ao recomendado para outras infecções virais das vias respiratórias superiores. Nas infecções das vias respiratórias inferiores, as medidas terapêuticas respiratórias como hidratação, aspiração das secreções e administração de oxigênio umidificado e fármacos broncodilatadores são utilizadas conforme a necessidade. Em presença de hipoxia grave, pode ser necessário intubar e administrar suporte ventilatório. Estudos realizados com lactentes infectados pelo VSR e tratados com ribavirina (um análogo nucleosídeo ativo *in vitro* contra esse vírus) em aerossol demonstraram um efeito benéfico modesto na regressão da doença respiratória, inclusive melhora das anormalidades da gasometria arterial em alguns estudos. A American Academy of Pediatrics não recomenda o uso rotineiro da ribavirina, mas afirma que o tratamento com ribavirina em aerossol “seja considerado” para lactentes em estado grave ou que se encontrem sob alto risco de complicações da infecção pelo VSR, incluindo lactentes prematuros e pacientes com displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita ou imunossupressão. A eficácia da ribavirina na pneumonia causada pelo VSR nas crianças maiores e nos adultos, inclusive em presença de imunossupressão, não foi comprovada. A administração de imunoglobulina-padrão, imunoglobulina com títulos altos de anticorpos contra o VSR (RSVIg) (a qual não está mais disponível) ou anticorpo IgG monoclonal murino-humano quimérico (palivizumabe) não produziu efeitos benéficos no tratamento da pneumonia causada por esse vírus. O tratamento simultâneo com ribavirina em aerossol e palivizumabe está sendo estudado nos pacientes imunossuprimidos com pneumonia associada ao VSR.

PREVENÇÃO

A administração mensal de RSVIg (retirada do mercado) ou palivizumabe foi aprovada como profilaxia da infecção pelo VSR em crianças com menos de 2 anos de idade que apresentem displasia broncopulmonar ou cardiopatia cianótica, ou tenham nascido prematuramente. Existe interesse significativo por desenvolver vacinas contra o VSR.

As vacinas de vírus intactos inativados foram ineficazes; em um estudo, essas vacinas, na verdade, potencializaram a doença dos lactentes. Outras abordagens incluem a imunização com as glicoproteínas superficiais F e G purificadas do VSR, ou a produção de vacinas estáveis de vírus vivo atenuado. Em situações nas quais os índices de transmissão são altos (p. ex., enfermarias pediátricas), os métodos de barreira para proteção das mãos e das conjuntivas podem ajudar a reduzir a propagação do vírus.

INFECÇÕES PELO METAPNEUMOVÍRUS HUMANO

AGENTE ETIOLÓGICO

O metapneumovírus humano (hMPV) é um patógeno respiratório viral classificado na família *Paramyxoviridae* (gênero *Metapneumovirus*). Sua morfologia e organização genômica são semelhantes às dos metapneumovírus aviários, os quais são patógenos respiratórios conhecidos nos perus. As partículas do hMPV podem ser esféricas, filamentares ou pleomórficas e medem 150 a 600 nm de diâmetro. As partículas contêm projeções superficiais de 15 nm, sendo semelhantes às dos outros paramixovírus. O genoma de RNA de fita simples codifica nove proteínas que, exceto pela inexistência de proteínas não estruturais, geralmente correspondem às proteínas do VSR. Existe apenas um tipo antigênico do hMPV, mas foram descritos dois genótipos (A e B), quatro subgrupos e duas sublinhagens.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções pelo hMPV têm distribuição mundial, são mais frequentes no inverno em climas temperados e ocorrem nos primeiros anos de vida, de forma que 50% das crianças de 2 anos e quase todas as crianças de 5 anos têm anticorpos séricos contra o vírus. As infecções por esse vírus também foram detectadas nas faixas etárias mais altas, inclusive em adultos idosos, assim como nos pacientes imunossuprimidos e imunocompetentes. Esse vírus é responsável por 1 a 5% das infecções do trato respiratório superior em crianças e por 10 a 15% das doenças do trato respiratório que necessitam de hospitalização das crianças. Além disso, o hMPV causa 2 a 4% das doenças respiratórias agudas em pacientes ambulatoriais adultos e idosos. O hMPV foi isolado em alguns casos da SRAG, mas seu papel (se existe) nessas doenças não foi estabelecido.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro das doenças clínicas associadas ao hMPV é semelhante ao da infecção pelo VSR e inclui doenças dos tratos respiratórios superior e inferior, inclusive bronquiolite, crupe e pneumonia. A infecção pelo hMPV é comum nas crianças maiores e nos adultos, e suas manifestações clínicas variam desde casos subclínicos a síndromes semelhantes ao resfriado comum; por vezes, esse vírus causa pneumonia, mais comumente nos pacientes idosos e nos portadores de doenças cardiorrespiratórias. As infecções graves pelo hMPV ocorrem nos pacientes imunossuprimidos, inclusive com neoplasia, receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas e crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

DIAGNÓSTICO

O hMPV pode ser detectado nos aspirados nasais e nas secreções respiratórias por imunofluorescência, PCR (a técnica mais sensível), ou isolado em culturas de tecidos renais dos macacos *Rhesus* (LLC-MK2). O diagnóstico sorológico pode ser firmado por ELISA, que utiliza lisados de culturas de tecidos infectados pelo hMPV como fonte de antígenos.

TRATAMENTO

INFECÇÕES PELO METAPNEUMOVÍRUS HUMANO

O tratamento das infecções por hMPV é basicamente sintomático com medidas de suporte. A ribavirina é ativa contra esse vírus *in vitro*, mas sua eficácia *in vivo* não foi determinada.

PREVENÇÃO

As vacinas contra hMPV estão em fases iniciais de desenvolvimento.

INFECÇÕES PELO VÍRUS PARAINFLUENZA

AGENTE ETIOLÓGICO

Os vírus parainfluenza pertencem à família *Paramyxoviridae* (gêneros *Respirovirus* e *Rubulavirus*). Esses vírus têm 150 a 200 nm de diâmetro, possuem envoltório e contêm genoma de RNA de fita simples. O envoltório é guarnecido por duas glicoproteínas: uma possui atividades de hemaglutinina e neuraminidase e a outra tem atividade de fusão. O genoma do RNA viral está envolvido por um nucleocapsídeo helicoidal e codifica seis proteínas estruturais e várias proteínas acessórias. Todos os tipos do vírus parainfluenza (1, 2, 3, 4A e 4B) compartilham certos antígenos com outros membros da família *Paramyxoviridae*, inclusive os vírus da caxumba e da doença de Newcastle.

EPIDEMIOLOGIA

Os vírus parainfluenza têm distribuição mundial e a infecção pelos sorotipos 4A e

4B tem sido relatada com menos frequência, provavelmente porque esses tipos são mais difíceis de isolar em culturas de tecidos que os outros três. A infecção é adquirida nos primeiros anos da infância; com a idade de 5 anos, a maioria das crianças tem anticorpos contra os sorotipos 1, 2 e 3. Os tipos 1 e 2 causam epidemias durante o outono, frequentemente seguindo um padrão em anos alternados. A infecção pelo tipo 3 é detectada em todas as estações do ano, mas têm ocorrido epidemias anuais na primavera.

A contribuição das infecções por parainfluenza para as doenças respiratórias varia de acordo com a localização geográfica e o ano. Em estudos realizados nos EUA, as infecções pelos vírus parainfluenza foram responsáveis por 4,3 a 22% das doenças respiratórias das crianças. A maior importância dos vírus parainfluenza é como uma das causas de doença respiratória de trato inferior das crianças menores, nas quais ocupam a segunda posição, atrás apenas do VSR como causa de doença do trato respiratório inferior. O vírus parainfluenza tipo 1 é a causa mais comum do crupe (laringotraqueobronquite) nas crianças, enquanto o sorotipo 2 causa doença semelhante, embora geralmente menos grave. O tipo 3 é uma causa importante de bronquiolite e pneumonia nos lactentes, enquanto as doenças associadas aos tipo 4A e 4B costumam ser brandas. Ao contrário dos tipos 1 e 2, o tipo 3 frequentemente causa doença no primeiro mês de vida, quando os anticorpos maternos adquiridos de forma passiva ainda estão presentes. Os vírus parainfluenza propagam-se pelas secreções respiratórias infectadas, principalmente pelo contato pessoal e/ou por perdigotos e contato com objetos contaminados por secreções respiratórias. O período de incubação variava de 3 a 6 dias nas infecções produzidas em laboratório, mas pode ser um pouco menor na doença que ocorre naturalmente nas crianças.

Nos adultos, essas infecções geralmente são leves e responsáveis por menos de 10% das doenças respiratórias. O advento de métodos laboratoriais contemporâneos para o diagnóstico aumentou o conhecimento do impacto das infecções por parainfluenza nos adultos. Em um estudo recente, o vírus parainfluenza foi o terceiro isolado viral mais comum em pacientes de 16 a 64 anos que necessitaram de hospitalização (0,7 isolados/1.000 pessoas). Na pandemia de *influenza* em 2009, o vírus parainfluenza tipo 3 foi a segunda causa mais comum de doença após o vírus *influenza*.

PATOGÊNESE

A imunidade aos vírus parainfluenza não está completamente definida, mas algumas evidências sugerem que a imunidade aos sorotipos 1 e 2 seja mediada por anticorpos IgA presentes localmente no trato respiratório. Os anticorpos neutralizantes séricos adquiridos passivamente também conferem alguma proteção contra as infecções pelos tipos 1, 2 e (em menor grau) 3. Os estudos com modelos animais de laboratório e pacientes imunossuprimidos sugeriram que a imunidade celular mediada pelos linfócitos T também possa ser importante nas infecções pelos vírus parainfluenza. A ausência de respostas imunes celulares está associada a um risco aumentado de doença progressiva e fatal em receptores de TCTH.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções pelos vírus parainfluenza são mais comuns nas crianças, nas quais a infecção inicial pelos sorotipos 1, 2 ou 3 está associada a uma doença febril aguda em 50 a 80% dos casos. As crianças podem ter coriza, dor de garganta, rouquidão e tosse, podendo ou não ser semelhante ao crupe. No crupe grave, a febre persiste e há agravamento da coriza e da dor de garganta. A tosse metálica ou semelhante ao latido de um cão pode progredir para estridor franco. A maioria das crianças recupera-se em 1 a 2 dias, embora por vezes possa haver obstrução progressiva das vias respiratórias e hipoxia. Se o paciente desenvolver bronquiolite ou pneumonia, pode haver tosse progressiva com sibilos, taquipneia e retrações intercostais. Nesses casos, a produção de escarro aumenta modestamente. O exame físico detecta secreção nasofaríngea e congestão da orofaringe, além de roncos, sibilos ou murmúrio vesicular rude. As radiografias do tórax podem mostrar retenção de ar e, ocasionalmente, infiltrados intersticiais.

Nas crianças maiores e nos adultos, as infecções por parainfluenza tendem a ser mais leves, evidenciando-se mais comumente por resfriado comum ou rouquidão com ou sem tosse. O acometimento do trato respiratório inferior das crianças maiores e dos adultos não é comum, mas existem casos descritos de traqueobronquite e pneumonia adquirida na comunidade nos adultos.

Os vírus parainfluenza, mais frequentemente o tipo 3, são patógenos importantes em pacientes imunossuprimidos – em particular receptores de TCTH, mas também em receptores de TOS (especialmente receptores de transplante pulmonar). Os pacientes que recebem quimioterapia antineoplásica também têm risco aumentado de infecção grave por parainfluenza. Foram relatadas doenças respiratórias graves, prolongadas e mesmo fatais em associação com o parainfluenza em crianças e em adultos com imunossupressão grave.

ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

As síndromes clínicas causadas pelos vírus parainfluenza (exceto talvez pelo crupe das crianças pequenas) não são suficientemente características para serem diagnosticadas com base apenas no quadro clínico. O diagnóstico específico é firmado pela detecção dos vírus nas secreções do trato respiratório, nos raspados faríngeos ou nos lavados nasofaríngeos. O crescimento do vírus em cultura de células é detectada por hemaglutinação ou por um efeito citopático. O diagnóstico virológico rápido pode ser firmado pela identificação dos antígenos dos vírus parainfluenza nas células esfoliadas do trato respiratório por imunofluorescência ou ELISA, embora essas técnicas pareçam ser menos sensíveis do que a cultura de tecidos. Também foram desenvolvidos ensaios de PCR altamente específicos e sensíveis, os quais se tornaram o padrão para o diagnóstico viral. O diagnóstico sorológico pode ser confirmado pelos testes de inibição da hemaglutinação, fixação de complemento ou neutralização nos espécimes das fases aguda e de convalescença. Contudo, como as respostas heterotípicas são comuns com os sorotipos do vírus parainfluenza, o sorotipo que causa a doença frequentemente não pode ser identificado com base apenas nas técnicas sorológicas.

A epiglotite aguda causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser diferenciada do crupe viral. O vírus *influenza* A também é uma causa comum de crupe durante as epidemias.

TRATAMENTO INFECÇÕES PELO VÍRUS PARAINFLUENZA

Nos casos de infecção das vias respiratórias superiores, os sintomas podem ser tratados conforme foi descrito para outras doenças virais do trato respiratório. Se ocorrerem complicações como rinussinusite, otite ou bronquite bacteriana secundária, deve-se iniciar o tratamento antibacteriano apropriado. Os casos brandos de crupe devem ser tratados com repouso e ar úmido gerado por vaporizadores. Os casos mais graves exigem internação hospitalar e observação cuidadosa para a possibilidade de ocorrer insuficiência respiratória. Em presença de insuficiência respiratória aguda, geralmente se administram oxigênio umidificado e epinefrina racêmica intermitente. Os glicocorticoides administrados por aerossol ou via sistêmica são benéficos, mas as preparações sistêmicas produzem efeitos mais pronunciados. Não há terapia antiviral específica estabelecida. A ribavirina é ativa contra os vírus parainfluenza *in vitro*, havendo relatos de casos descritos com seu uso clinicamente, em especial nos pacientes imunossuprimidos, mas a sua eficácia, se existe, não está definida. O DAS181, uma sialidase com atividade contra os vírus parainfluenza, está sendo submetida a uma avaliação em pacientes imunossuprimidos.

PREVENÇÃO

Atualmente, existem vacinas contra os vírus parainfluenza em processo de desenvolvimento.

INFECÇÕES POR ADENOVIRUS

AGENTE ETIOLÓGICO

Os adenovírus são vírus de DNA completo com diâmetros de 70 a 80 nm. Os adenovírus humanos pertencem ao gênero *Mastadenovirus*, o qual inclui 51 sorotipos. Esses vírus têm morfologia típica, consistindo em uma carapaça composta de 20 faces triangulares equilaterais e 12 vértices. A proteína de revestimento (capsídeo) consiste em subunidades héxon com determinantes antigênicos grupo-específicos e tipo-específicos e subunidades penton em cada vértice, que contêm principalmente os antígenos grupo-específicos. Uma fibra com um nó na extremidade projeta-se de cada penton; essa fibra contém antígenos tipo e grupo-específicos. Os adenovírus humanos são divididos em sete subgrupos (A a G) de acordo com a homologia dos genomas de DNA e outras propriedades. Foram propostos critérios revisados para a classificação dos adenovírus humanos; refletindo as abordagens recentes para a caracterização de novos adenovírus, os critérios revisados incluem sequenciamento de genoma e análises computacionais, além dos tradicionais critérios sorológicos. O genoma dos adenovírus consiste em DNA linear de fita dupla, que codifica polipeptídeos estruturais e não estruturais. O ciclo de replicação dos adenovírus pode resultar na infecção lítica das células, ou na iniciação de uma infecção latente (envolvendo principalmente as células linfoides). Alguns tipos de adenovírus podem causar transformação oncogênica e observou-se a formação de tumores nos roedores; contudo, apesar de estudos detalhados, os adenovírus não foram associados a tumores nos seres humanos.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções por adenovírus afetam com mais frequência os lactentes e as crianças. As adenoviroses ocorrem ao longo de todo o ano, mas são mais comuns entre o outono e a primavera. Nos Estados Unidos, os adenovírus são responsáveis por cerca de 10% das infecções respiratórias agudas das crianças, mas por menos de 2% das doenças respiratórias dos adultos civis. Cerca de 100% dos adultos têm anticorpos séricos contra vários sorotipos – fato sugestivo de que a infecção seja comum na infância. Os tipos 1, 2, 3 e 5 são isolados mais comumente das crianças. Alguns sorotipos – principalmente 4 e 7, mas também 3, 14 e 21 – estão associados a surtos de doenças respiratória aguda entre recrutas militares. Aglomerados de casos de doença particularmente grave têm sido vistos com o adenovírus 14.

As adenoviroses podem ser transmitidas por inalação do vírus suspenso em aerossol, por inoculação nos sacos conjuntivais e provavelmente também por via fecal-oral. Os pacientes em geral desenvolvem anticorpo tipo-específico depois da infecção, o que confere proteção (embora parcial) contra a reinfecção pelo mesmo sorotipo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nas crianças, os adenovírus causam várias síndromes clínicas. A mais comum é uma infecção aguda do trato respiratório superior com rinite acentuada. Em alguns casos, os pacientes também desenvolvem doença das vias respiratórias inferiores, inclusive bronquiolite e pneumonia. Os adenovírus, principalmente os tipos 3 e 7, causam febre faringoconjuntival, uma doença febril aguda, típica das crianças, que ocorre em surtos, mais comumente nos acampamentos de verão. Essa síndrome caracteriza-se por conjuntivite bilateral na qual as conjuntivas bulbar e palpebral adquirem aspecto granuloso. Frequentemente há febre baixa nos primeiros 3 a 5 dias e depois surgem rinite, dor de garganta e linfadenopatia cervical. Em geral, a doença estende-se por 1 a 2 semanas e regride espontaneamente. Os adenovírus também foram associados à faringite febril sem conjuntivite. Esses vírus foram isolados dos pacientes com pertússis, com ou sem coinfecção por *Bordetella pertussis*; o significado dos adenovírus nessa doença é desconhecido.

Nos adultos, a infecção relatada mais comumente é uma doença respiratória aguda causada pelos adenovírus dos tipos 4 e 7 entre recrutas militares. Essa doença caracteriza-se por inflamação acentuada da garganta e febre de início gradativo, a qual em geral chega a 39°C no segundo ou terceiro dia de evolução. Quase sempre há tosse e frequentemente se observam coriza e linfadenopatia regional. O exame físico pode detectar edema e congestão da faringe e crescimento das tonsilas com pouco ou nenhum exsudato. Se o paciente tiver pneumonia, a ausculta e as radiografias do tórax podem indicar áreas de infiltrados difusos.

Os adenovírus foram associados a algumas doenças não respiratórias, inclusive diarreia aguda causada pelos tipos 40 e 41 nas crianças menores e cistite hemorrágica causada pelos tipos 11 e 21. A ceratoconjuntivite epidêmica causada mais comumente pelos tipos 8, 19 e 37 foi associada às fontes comuns contaminadas, inclusive pomadas oftálmicas e toalhas. Os adenovírus também foram implicados em doenças disseminadas e pneumonias nos pacientes imunossuprimidos, incluindo receptores de TCTH ou TOS. Nos receptores de TCTH, as adenoviroses evidenciam-se por pneumonia, hepatite, nefrite, colite, encefalite e cistite hemorrágica. Nos receptores de TOS, as adenoviroses podem afetar o órgão transplantado (p. ex., hepatite nos transplantes de fígado, nefrite nos transplantes renais), mas também podem propagar-se para outros órgãos. Nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), foram isolados sorotipos de numeração alta e intermediária, geralmente em presença de contagens baixas de células T CD4+, mas seu isolamento com frequência não se correlaciona diretamente com as manifestações da doença. Os ácidos nucleicos dos adenovírus foram detectados nas células miocárdicas dos pacientes com miocardiopatias "idiopáticas" e, em alguns casos, esses vírus foram implicados como agentes etiológicos.

ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

As infecções por adenovírus devem ser consideradas no contexto epidemiológico de uma doença respiratória aguda nos recrutas militares e em algumas síndromes clínicas (como febre faringoconjuntival ou ceratoconjuntivite epidêmica), nas quais ocorrem surtos das doenças típicas. Entretanto, na maioria dos casos, as doenças causadas pela infecção por adenovírus não podem ser diferenciadas das infecções causadas por alguns outros patógenos virais respiratórios e *Mycoplasma pneumoniae*. O diagnóstico definitivo da infecção por adenovírus é firmado pela detecção do vírus em cultura de tecidos (evidenciada por alterações citopáticas) e pela identificação específica por imunofluorescência ou outras técnicas imunológicas. O diagnóstico virológico rápido pode ser estabelecido por imunofluorescência ou ELISA nos aspirados nasofaríngeos, nas secreções conjuntivais ou respiratórias, na urina ou nas fezes. Testes altamente sensíveis e específicos de PCR e de hibridização de ácido nucleico estão disponíveis e se tornaram o padrão para o diagnóstico com base em espécimes clínicos. Os adenovírus dos tipos 40 e 41, os quais foram associados à doença diarreica nas crianças, exigem células de cultura tecidual específicas para seu isolamento e esses sorotipos são detectados mais comumente pelo ensaio direto das fezes com ELISA ou por PCR. As elevações do anticorpo sérico podem ser demonstradas por testes de fixação do complemento ou neutralização, ELISA, radioimunoensaio ou (no caso dos adenovírus que aglutinam os eritrócitos) inibição da hemaglutinação.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR ADENOVIRUS

Existem apenas tratamentos sintomáticos e medidas terapêuticas de suporte para pacientes com infecções por adenovírus e não se dispõem de agentes antivirais clinicamente úteis. A ribavirina e o cidofovir são ativos *in vitro* contra determinados adenovírus. Estudos retrospectivos e relatos informais descreveram a utilização desses fármacos nas adenoviroses disseminadas, mas ainda não existem dados definitivos fornecidos por estudos controlados quanto à sua eficácia. Uma forma lipossomal oral de cidofovir (CMX001) está sendo avaliada para infecções por adenovírus em pacientes imunossuprimidos.

PREVENÇÃO

Foram desenvolvidas vacinas de vírus vivos contra os adenovírus tipos 4 e 7, as quais têm sido utilizadas com muita eficácia para controlar a doença respiratória aguda entre os recrutas militares. Essas vacinas consistem em adenovírus vivos atenuados em cápsulas de revestimento entérico. A infecção do trato gastrintestinal pelos tipos 4 e 7 não causa doença, mas estimula a produção de anticorpos locais e sistêmicos que conferem proteção contra a doença respiratória aguda subsequente causada por esses sorotipos. Essas vacinas não foram produzidas entre 1999 e 2011, mas agora estão novamente disponíveis e sendo usadas de forma efetiva em recrutas militares. Os adenovírus também estão sendo estudados como vetores virais vivos para a liberação de antígenos vacinais e terapia gênica.

224

Influenza

Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

DEFINIÇÃO

A *influenza* é uma doença respiratória aguda causada por infecção pelos vírus *influenza*. A doença afeta as vias respiratórias superiores e/ou inferiores e geralmente também causa sinais e sintomas sistêmicos como febre, cefaleia, mialgia e fraqueza. Ocorrem surtos da doença de variável extensão e gravidade quase todos os anos. Esses surtos acarretam morbidade significativa à população geral e altas taxas de mortalidade em alguns pacientes de alto risco, principalmente em consequência das complicações pulmonares.

AGENTE ETIOLÓGICO

Os vírus *influenza* fazem parte da família *Orthomyxoviridae*, na qual os vírus *influenza* A, B e C constituem três gêneros diferentes. A designação dos vírus *influenza* como tipo A, B ou C baseia-se nas características antigênicas dos antígenos proteicos da nucleoproteína (NP) e da matriz (M). Os vírus *influenza* A são subdivididos (subtipados) de acordo com os antígenos da hemaglutinina (H) e da neuraminidase (N) de superfície; as diferentes cepas são classificadas com base no local de origem, no número da cepa isolada, no ano do isolamento e no subtipo – por exemplo, *influenza* A/Califórnia/07/20059 (H1N1). O vírus *influenza* A tem 18 subtipos H e 11 subtipos N diferentes, entre os quais apenas o H1, o H2, o H3, o N1 e o N2 foram associados às epidemias da doença nos seres humanos. Os vírus da *influenza* aviária A têm sido associados a pequenos surtos e casos esporádicos em humanos (ver adiante). Os vírus *influenza* B e C também têm classificações semelhantes aos da *influenza* A, mas os antígenos H e N desses vírus não recebem designações de subtipo porque as variações intratípicas dos antígenos do vírus *influenza* B são menos acentuadas que as dos vírus *influenza* A e podem estar ausentes nos vírus *influenza* C.

Os vírus *influenza* A e B são patógenos humanos importantes e os membros mais amplamente estudados da família *Orthomyxoviridae*. Os tipos A e B são morfologicamente semelhantes. Os virions são partículas esféricas com formatos irregulares, medem 80 a 120 nm de diâmetro e possuem um envoltório lipídico de cuja superfície se projetam as glicoproteínas H e N **(Fig. 224.1)**. A hemaglutinina é a estrutura pela qual o vírus se liga aos receptores de ácido siálico das células, enquanto a neuraminidase decompõe o receptor e desempenha um papel importante na liberação do vírus pelas células infectadas depois da replicação. Os vírus *influenza* entram nas células por endocitose mediada por receptor e formam um endossomo que os contêm. A hemaglutinina viral é responsável pela fusão da membrana do endossomo com o envoltório viral e, em seguida, os nucleocapsídeos virais são liberados no citoplasma. As respostas imunes ao antígeno H são os principais determinantes da proteção contra a infecção pelo vírus *influenza*, enquanto as reações ao antígeno N limitam a propagação viral e contribuem para a redução da infecção. O envoltório lipídico do vírus *influenza* A também contém as proteínas M1 e M2, as quais estão envolvidas na estabilização do envoltório lipídico e na montagem do vírus. O vírion também contém o antígeno NP, que está associado ao genoma viral, assim como três proteínas polimerases (P) essenciais à transcrição e à síntese do RNA viral. Duas proteínas não estruturais funcionam como antagonistas do interferon e reguladores pós-transcricionais (NS1) e fator de exportação nuclear (NS2 ou NEP).

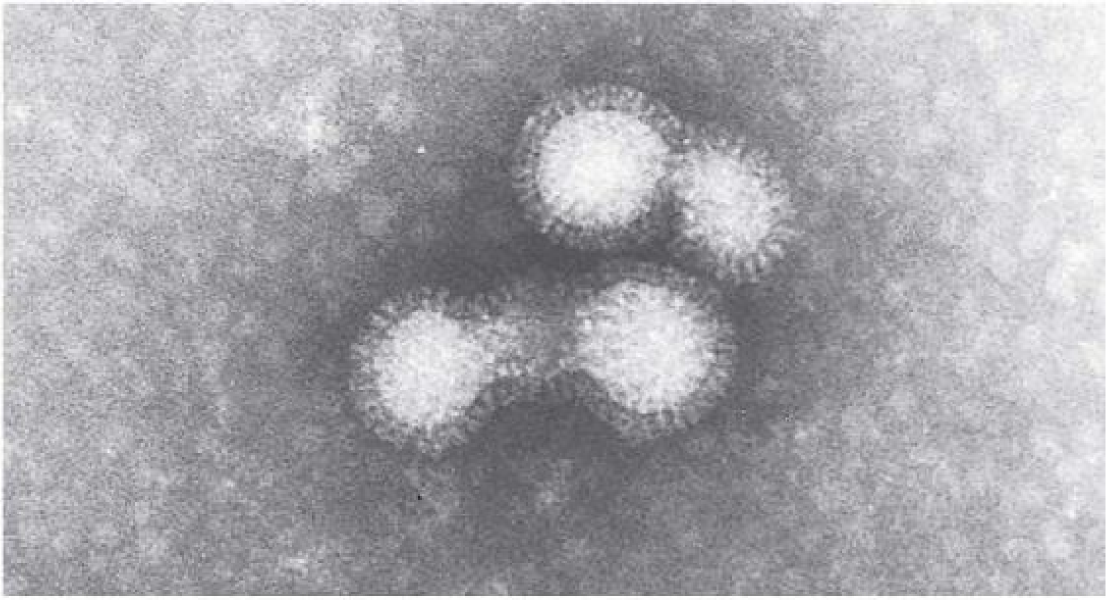

FIGURA 224.1 Microscopia eletrônica do vírus *influenza* A (ampliação de 40.000x).

Os genomas dos vírus *influenza* A e B consistem em oito segmentos de RNA de fita simples que codificam as proteínas estruturais e não estruturais. Como o genoma é segmentado, há grande possibilidade de rearranjo dos genes durante a infecção; esse rearranjo comumente ocorre durante a infecção das células por mais de um vírus *influenza* A.

EPIDEMIOLOGIA

Surtos de *influenza* são registrados quase todos os anos, embora sua extensão e gravidade sejam muito variáveis. Surtos localizados ocorrem a intervalos variáveis, em geral a cada 1 a 3 anos. Pandemias mundiais têm ocorrido a intervalos variáveis, mas são muito menos frequentes que os surtos interpandêmicos **(Quadro 224.1)**. A pandemia mais recente começou em março de 2009 e foi causada por um vírus *influenza* A/H1N1, o qual rapidamente se espalhou por todo o mundo nos meses subsequentes.

QUADRO 224.1 SURGIMENTO DOS SUBTIPOS ANTIGÊNICOS DO VÍRUS *INFLUENZA* A ASSOCIADOS À DOENÇA EPIDÊMICA OU PANDÊMICA

Anos	Subtipo	Extensão do surto
1889-1890	H2N8[a]	Pandemia grave
1900-1903	H3N8[a]	Epidemia moderada?
1918-1919	H1N1[b] (anteriormente HswN1)	Pandemia grave
1933-1935	H1N1[b] (anteriormente H0N1)	Epidemia leve
1946-1947	H1N1	Epidemia leve
1957-1958	H2N2	Pandemia grave
1968-1969	H3N2	Pandemia moderada
1977–1978[c]	H1N1	Pandemia leve
2009-2010[d]	H1N1	Pandemia

[a] Determinado com base em estudos sorológicos retrospectivos com indivíduos que viveram durante esses anos (“soroarqueologia”). [b] As hemaglutininas antes designadas como Hsw e H0 são agora classificadas como variantes do vírus H1. [c] Desde essa época até 2008-2009, os vírus dos subtipos H1N1 e H3N2 circularam em anos alternados ou simultaneamente. [d] Um novo vírus *influenza* A/H1N1 surgiu e causou essa pandemia.

Vírus *influenza* A • *VARIAÇÃO ANTIGÊNICA E SURTOS E PANDEMIA DE* INFLUENZA Os surtos mais extensivos e graves são causados pelos vírus *influenza* A, em parte devido à notável propensão de ocorrerem variações antigênicas periódicas nos antígenos H e N desses vírus. As variações antigênicas importantes, conhecidas como *desvios antigênicos*, podem estar associadas às pandemias e limitam-se aos vírus *influenza* A. As variações menos expressivas são conhecidas como *mudanças antigênicas*. A variação antigênica pode afetar apenas a hemaglutinina, ou a hemaglutinina e a neuraminidase. Um exemplo de desvio antigênico envolvendo a hemaglutinina e a neuraminidase ocorreu em 1957, quando o subtipo predominante do vírus *influenza* A foi desviado de H1N1 para H2N2; esse desvio resultou em uma pandemia grave com cerca de 70.000 mortes a mais (i.e., óbitos acima do número esperado sem a epidemia de *influenza*) apenas nos Estados Unidos. Esse excesso de mortalidade foi significativamente maior do que a ocorrida durante as estações de *influenza* interpandêmicas. Em 1968, houve um desvio antigênico envolvendo apenas a hemaglutinina (H2N2 para H3N2), mas a pandemia subsequente foi mais leve que a ocorrida em 1957. Em 1977, surgiu um vírus H1N1 que causou pandemia e afetou predominantemente indivíduos mais jovens (i.e., nascidos depois de 1957). Como se pode observar no **Quadro 224.1**, os vírus H1N1 circularam de 1918 a 1956; por essa razão, os indivíduos nascidos antes de 1957 provavelmente teriam algum grau de imunidade contra esses vírus. A pandemia de 2009 e 2010 foi causada por um vírus *influenza* A/H1N1, contra o qual havia pouca imunidade na população em geral, embora cerca de um terço dos indivíduos nascidos antes de 1950 tivesse alguma imunidade aparente às cepas H1N1 relacionadas.

Na maioria dos surtos de *influenza* A, um único subtipo circula de cada vez. Porém, desde 1977, vírus H1N1 e H3N2 têm circulado de maneira simultânea, resultando em surtos de intensidade variável. Em alguns surtos, os vírus *influenza* B também têm circulado simultaneamente com os vírus *influenza* A. Em 2009 a 2010, o vírus pandêmico A/H1N1 pareceu circular de forma quase exclusiva.

CARACTERÍSTICA DA* INFLUENZA *A PANDÊMICA E INTERPANDÊMICA As pandemias constituem a prova mais clara do impacto que o vírus *influenza* A pode causar. Entretanto, as infecções que ocorrem entre as pandemias (doença interpandêmica) também são responsáveis por morbidade e mortalidade expressivas, embora durante um período mais longo. Nos EUA, a *influenza* foi associada a no mínimo 23.000 mortes adicionais por estação nos anos de 1976 a 2007 e a um máximo de 48.600 mortes adicionais na estação de 2003 a 2004.

Os vírus *influenza* A que circulam entre as pandemias demonstram mudanças antigênicas no antígeno H. Essas mudanças antigênicas resultam de mutações pontuais no segmento RNA que codifica a hemaglutinina e ocorre com mais frequência em cinco regiões hipervariáveis. As cepas epidemiologicamente significativas – isto é, as que podem causar surtos generalizados – apresentam alterações dos aminoácidos de pelo menos dois locais antigênicos importantes da molécula de hemaglutinina. Como é improvável que ocorram simultaneamente duas mutações pontuais, acredita-se que as mudanças antigênicas resultem de mutações pontuais sequenciais durante a disseminação do vírus entre os pacientes. Mudanças antigênicas têm sido relatadas quase anualmente desde 1977 para os vírus H1N1 e desde 1968 para os vírus H3N2.

Em geral, os surtos de *influenza* A interpandêmica começam repentinamente, atingem um pico dentro de 2 a 3 semanas, estendem-se por 2 a 3 meses e desaparecem tão rapidamente quanto começaram. Por outro lado, a *influenza* pandêmica pode começar com transmissão rápida para várias regiões, apresentar índices altos de infecção e persistir além da sazonalidade habitual, com várias ondas de ataques antes ou depois do surto principal. Com os surtos interpandêmicos, o primeiro indício da atividade do vírus *influenza* é o aumento do número de crianças com doenças respiratórias febris que procuram atendimento médico. Esse aumento é seguido pela ampliação do número de casos de doença semelhante à *influenza* entre adultos e, por fim, pelo aumento do número de internações hospitalares de pacientes com pneumonia, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica. Os índices de afastamento do trabalho e da escola também se elevam nesse período. Em geral, o aumento do número de mortes causadas por pneumonia e *influenza* é uma constatação tardia ao longo de um surto. Os índices de acometimento são altamente variáveis nos diferentes surtos da *influenza* interpandêmica, mas na maioria dos casos variam de 10 a 20% da população geral.

Embora a *influenza* A pandêmica possa ocorrer durante todo o ano, a *influenza* interpandêmica incide quase exclusivamente durante os meses de inverno nas zonas temperadas dos hemisférios norte e sul. Nessas regiões, é extremamente incomum detectar esse vírus em outras épocas do ano, embora elevações dos títulos dos anticorpos séricos ou até mesmo alguns surtos tenham sido detectados raramente durante os meses com temperaturas altas. Por outro lado, as infecções pelos vírus *influenza* ocorrem ao longo de todo o ano nos trópicos. Ainda não está claro onde ou como os vírus *influenza* A persistem entre os surtos que ocorrem nas zonas temperadas. É possível que esses vírus sejam mantidos na população humana mundial por meio de transmissão interpessoal e que os focos populacionais numerosos sustentem um nível baixo de transmissão interepidêmica. De modo alternativo, as cepas humanas podem persistir em reservatórios animais. Não há evidências convincentes que sustentem qualquer das explicações. Na era moderna, o transporte rápido pode contribuir para a transmissão dos vírus entre áreas geográficas distantes.

Os fatores que determinam o início e o término dos surtos de *influenza* A não estão completamente esclarecidos. Um dos principais determinantes da extensão e da gravidade dos surtos é o nível de imunidade da população sob risco. Com o surgimento de um vírus antigenicamente diferente contra o qual a comunidade possui pouca ou nenhuma imunidade, pode haver surtos extensivos. Quando não há imunidade em nível mundial, a doença epidêmica pode espalhar-se pelo mundo e causar uma pandemia. Essas ondas pandêmicas podem persistir por vários anos até que a imunidade da população atinja um nível elevado. Nos anos seguintes à pandemia de *influenza*, desvios antigênicos entre os vírus *influenza* provocam surtos de gravidade variável nas populações com níveis altos de imunidade contra a cepa pandêmica que circulava antes. Essa situação persiste até que surja outra cepa pandêmica antigenicamente diferente. Por outro lado, alguns surtos terminam apesar da persistência de um grande número de indivíduos suscetíveis na população. Alguns pesquisadores sugeriram que determinados vírus *influenza* A possam ser intrinsecamente menos virulentos e causar doença menos grave que outras variantes, mesmo nos indivíduos imunologicamente suscetíveis. Nesse caso, outros fatores (indefinidos) além do nível de imunidade preexistente poderiam desempenhar um papel importante na epidemiologia da *influenza*.

Vírus *influenza* aviário e suíno Aves aquáticas são o maior reservatório de vírus *influenza* A, abrigando 16 subtipos de hemaglutininas (H1-H16) e 9 de neuraminidase (N1-N9). (Além disso, vírus H17N10 e H18N11 são encontrados em morcegos.) As cepas pandêmicas de *influenza* A em 1957 (A/H2N2) e em 1968 (A/H3N2) resultou da reorganização de segmentos de genes entre vírus humanos e aviários. O vírus A/H1N1 responsável pela pandemia mais grave dos tempos modernos (1918 a 1919) parece ter representado uma adaptação de um vírus aviário à infecção eficiente de seres humanos. Assim, existe a preocupação de que vírus *influenza* aviários com novos antígenos de hemaglutinina e neuraminidase têm o potencial para surgir como cepas pandêmicas.

Os vírus da *influenza* A aviária foram relatados como causa de casos esporádicos e pequenos surtos em humanos, em geral após contato direto com aves (mais comumente frangos). A transmissão sustentada entre pessoas na comunidade não foi observada. O vírus da *influenza* aviária A/H5N1 foi observado como causa de doença em humanos desde 1997, com 648 casos relatados à Organização Mundial de Saúde até janeiro de 2014. Não está claro se a alta taxa de fatalidade (59%) reflete a detecção preferencial de casos graves. As infecções A/H7N7 foram observadas em trabalhadores da indústria de frangos; a conjuntivite era o achado mais proeminente, embora uma minoria de pessoas também tivesse doença respiratória. Mais de 333 casos de infecção por A/H7N9 aviária foram relatados na China, com taxas de fatalidade de 36% entre as pessoas infectadas internadas em hospitais. A maioria dos isolados de H7N9 é sensível aos inibidores da neuraminidase, mas poucos isolados exibiam resistência de alto nível ao oseltamivir e sensibilidade diminuída ao zanamivir. As infecções pelos vírus H9N2 aviários foram relatados primariamente entre crianças em Hong Kong, consistindo em grande parte de doenças respiratórias leves. Casos leves de doenças causadas pelo vírus *influenza* H10N7 no Egito e na Austrália também foram relatados. Em 2013, os primeiros casos de infecção humana pelos vírus aviários A/H10N8 e H6N1 foram descritos.

Os vírus *influenza* A também circulam em porcos, mas raramente infectam humanos. Enquanto os humanos têm primariamente receptores α-2,6-galactose para hemaglutininas e as aves têm primariamente receptores α-2,3-galactose, os porcos têm ambos os tipos de receptores. Assim, os porcos hospedeiros sustentam de maneira simultânea infecções por vírus humanos e aviários, facilitando, assim, a reorganização de segmentos de genes entre vírus de ambas as espécies. A cepa pandêmica A/H1N1 de 2009 a 2010 era uma reorganização quádrupla entre vírus *influenza* de porcos, aves e humanos. Os subtipos do vírus *influenza* A que circulam mais comumente em porcos são H1N1, H1N2 e H3N2. Quando um vírus predominantemente suíno causa infecções em humanos, ela é designada como um vírus variante pela adição de um “v” após o subtipo. Por exemplo, o vírus *influenza* A/H3N2v foi responsável por 321 casos de infecção em humanos relatados nos Estados Unidos em 2011 e 2012 e por 18 casos em

2013. Quase todos os pacientes afetados tinham tido contato próximo com porcos. Apenas uma limitada transmissão do vírus *influenza* suíno entre pessoas foi observada. Desde 2005, 16 casos humanos causados pelo vírus A/H1N1v e cinco causados pelo vírus A/H1N2v foram detectados nos Estados Unidos.

Vírus *influenza* B e C O vírus *influenza* B causa surtos que costumam ser menos extensos e estão associados à doença menos grave do que aquela causada pelo vírus *influenza* B, embora a doença algumas vezes possa ser grave. A hemaglutinina e a neuraminidase do vírus *influenza* B sofre variações menos frequentes e menos extensas em comparação ao vírus *influenza* A; essa característica pode explicar parcialmente a menor gravidade da *influenza* B. Os surtos de *influenza* B ocorrem com mais frequência em escolas e em acampamentos militares, embora tenham sido observados surtos em instituições para idosos. Desde a década de 1980, duas "linhagens" antigenicamente distintas do vírus *influenza* B têm circulado: Victoria e Yamagata.

Ao contrário dos vírus *influenza* A e B, o tipo C parece ser uma causa relativamente menos importante de doença humana. Esse vírus foi associado a sinais e sintomas semelhantes aos do resfriado e, por vezes, a uma doença das vias respiratórias inferiores. A prevalência generalizada do anticorpo sérico contra esse vírus indica que a infecção assintomática possa ser comum.

Taxas de morbidade e mortalidade associadas à *influenza* As taxas de morbidade e mortalidade causadas pelos surtos de *influenza* ainda são significativas. A maioria dos indivíduos que morrem durante esses surtos tem doenças preexistentes que os colocam sob alto risco de desenvolver complicações da infecção por *influenza* **(Quadro 224.2)**. Em média, houve 226.000 internações hospitalares associadas à *influenza* por ano nos Estados Unidos no período de 1979 a 2001. Recentemente, a estação de *influenza* moderadamente grave de 2012 a 2013 esteve associada a 381.500 hospitalizações (42 por 100,000 pessoas). Entre os adultos e as crianças com distúrbios clínicos de alto risco, o excesso de internações hospitalares variou de 40 a 1.900 por 100.000 durante os surtos de *influenza* ocorridos entre 1973 e 2004. Os fatores mais importantes associados a um risco elevado são doenças cardíacas e pulmonares crônicas e idade avançada. As taxas de mortalidade entre os pacientes com doenças renais ou metabólicas crônicas ou algumas doenças imunossupressoras também são elevadas, embora permaneçam menores que as taxas detectadas entre os pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas. Durante a pandemia de 2009 e 2010, o risco mais alto de doença grave foi detectado entre as crianças recém-nascidas e na faixa etária até 4 anos e nas gestantes. A taxa de morbidade atribuível à *influenza* na população geral é expressiva. Estudos estimaram que os surtos interpandêmicos de *influenza* acarretem custos econômicos anuais superiores a US$ 87 bilhões nos EUA. Com as pandemias, estima-se que os custos econômicos anuais ficariam na faixa de US$ 89,7 a 209,4 bilhões com índices de infecção entre 15 e 35%.

QUADRO 224.2 **PESSOAS COM MAIOR RISCO DE COMPLICAÇÕES POR *INFLUENZA* OU DE CONSULTAS MÉDICAS RELACIONADAS À *INFLUENZA***

Todas as crianças do nascimento até < 5 anos, especialmente < 2 anos
Todas as pessoas com 50 anos ou mais
Mulheres grávidas
Adultos e crianças com problemas crônicos pulmonares (incluindo asma) ou cardiovasculares (exceto hipertensão isolada), renais, hepáticos, neurológicos, hematológicos ou metabólicos (incluindo diabetes melito).
Pessoas com imunossupressão (incluindo aquela causada por medicamentos ou infecção pelo HIV)
Crianças e adolescentes (6 meses a 18 anos) em tratamento crônico com ácido acetilsalicílico e que estão mais sujeitos a desenvolver síndrome de Reye depois da *influenza*
Moradores de asilos e outras instituições para cuidados de longo prazo
Americanos nativos/nativos do Alasca
Pessoas com obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40 kg/m^2)

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

A etapa inicial da *influenza* é a infecção do epitélio respiratório pelo vírus adquirido por meio das secreções respiratórias dos pacientes com infecção aguda. Com quase toda certeza, o vírus é transmitido pelos aerossóis gerados pela tosse e pelos espirros, embora o contato com as mãos, os outros tipos de contato pessoal e os objetos contaminados também possam ser importantes. Evidências experimentais sugerem que a infecção por aerossóis com partículas pequenas (diâmetro < 10 μm) seja mais eficiente que a que ocorre com gotículas maiores. Inicialmente, a infecção viral acomete as células do epitélio colunar ciliado, mas também pode envolver outras células do trato respiratório, inclusive células alveolares, células das glândulas mucosas e macrófagos. Nas células infectadas, os vírus se replicam dentro de 4 a 6 horas e, em seguida, são liberados para infectar células adjacentes ou próximas. Desse modo, a infecção propaga-se a partir de alguns poucos focos para envolver grandes quantidades de células respiratórias depois de várias horas. Na infecção induzida experimentalmente, o período de incubação da doença variou de 18 a 72 horas, dependendo do tamanho do inóculo viral. Exames histopatológicos demonstraram alterações degenerativas, inclusive granulação, vacuolização, edema e núcleos picnóticos nas células ciliadas infectadas. Por fim, as células sofrem necrose e descamam; em algumas áreas, o epitélio originalmente colunar é substituído por células epiteliais metaplásicas e achatadas. A gravidade da doença correlaciona-se com a quantidade de vírus disseminado nas secreções; desse modo, o próprio nível de replicação viral pode ser um fator importante à patogênese. Apesar do desenvolvimento habitual de sinais e sintomas sistêmicos como febre, cefaleia e mialgias, os vírus *influenza* foram detectados apenas raramente em estruturas extrapulmonares (inclusive na corrente sanguínea). Algumas evidências sugerem que a patogênese dos sintomas sistêmicos da *influenza* possa estar relacionada com a liberação de algumas citocinas (principalmente o fator de necrose tumoral α, o interferon-α, a interleucina 6 e a interleucina 8) nas secreções respiratórias e na corrente sanguínea.

A resposta do hospedeiro às infecções pelos vírus *influenza* depende de uma inter-relação complexa entre anticorpos séricos e locais, imunidade celular, interferon e outros mecanismos de defesa. As respostas dos anticorpos séricos, as quais podem ser detectadas na segunda semana depois da infecção primária, são avaliadas por várias técnicas: inibição da hemaglutinação (IH), fixação de complemento (FC), neutralização, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e ensaio para anticorpo antineuraminidase. Os anticorpos contra a hemaglutinina parecem ser os mediadores mais importantes da imunidade; em vários estudos, títulos de IH ≥ 40 estavam associados à proteção contra a infecção. Os anticorpos secretores produzidos no trato respiratório são predominantemente da classe imunoglobulina (Ig) A e títulos de neutralização de anticorpos secretores ≥ 4 também se associam com proteção. Várias respostas imunes celulares específicas ou inespecíficas para determinados antígenos podem ser detectadas pouco depois da infecção e dependem do estado imune pregresso do hospedeiro. Essas respostas incluem proliferação das células T, atividade citotóxica dos linfócitos T e atividade das células *natural killer*. Nos seres humanos, os linfócitos T CD8+ e CD4+ são dirigidos para regiões preservadas das proteínas internas (NP, M e P), assim como para as proteínas de superfície (H e N). Os interferons podem ser detectados nas secreções respiratórias pouco depois do início da disseminação viral e as elevações dos seus níveis coincidem com reduções da quantidade de vírus eliminados.

Os mecanismos de defesa responsáveis pela supressão da disseminação viral e pela regressão da doença ainda não foram definidos explicitamente. Em geral, a disseminação do vírus termina dentro de 2 a 5 dias depois do aparecimento dos primeiros sintomas, ocasião na qual as respostas dos anticorpos séricos e locais não costumam ser detectáveis pelas técnicas convencionais (embora as elevações dos anticorpos possam ser detectadas antes por meio de técnicas altamente sensíveis, principalmente nos indivíduos que já tinham imunidade contra o vírus). Alguns estudos sugeriram que o interferon, as respostas imunes celulares e/ou as respostas inflamatórias inespecíficas contribuam para a erradicação da doença. As respostas dos linfócitos T citotóxicos CD8+ podem ser particularmente importantes nesse sentido.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos, a *influenza* é descrita como uma doença respiratória que se caracteriza por sintomas sistêmicos como cefaleia, estado febril, calafrios, mialgia e mal-estar e sinais e sintomas do trato respiratório, principalmente tosse e dor de garganta. Em alguns casos, o início é tão repentino que os pacientes conseguem se lembrar da hora exata em que ficaram doentes. Entretanto, o espectro das apresentações clínicas é amplo e varia de uma doença respiratória afebril branda semelhante ao resfriado comum (com início súbito ou gradativo) a uma doença com prostração grave e relativamente poucos sinais e sintomas respiratórios. Na maioria dos casos que buscam atenção médica, o paciente tem febre, com temperaturas de 38° a 41°C. Uma elevação rápida da temperatura dentro das primeiras 24 horas de doença costuma ser seguida por redução gradual ao longo de 2 a 3 dias, embora a febre possa, algumas vezes, durar até uma semana. Os pacientes referem sensação febril e de frio, mas os calafrios propriamente ditos são raros. Em muitos casos, a cefaleia frontal ou generalizada é particularmente incômoda. As mialgias podem afetar qualquer parte do corpo, mas são mais comuns nas pernas e na região lombossacra. Alguns pacientes também podem ter artralgias.

Os sintomas respiratórios geralmente se tornam mais proeminentes à medida que as manifestações sistêmicas regridem. Muitos pacientes têm dor de garganta ou tosse persistente, a qual pode estender-se por uma semana ou mais e geralmente é acompanhada de desconforto subesternal. Entre os sinais e sintomas oculares estão dor ao movimentar os olhos, fotofobia e ardência ocular.

Nos idosos, a *influenza* pode ter uma apresentação relativamente sutil. Achados típicos como dor de garganta, mialgias e mesmo febre podem estar ausentes, predominando sintomas gerais como anorexia, mal-estar, fraqueza e tonturas.

Em geral, os achados do exame físico são mínimos nos casos de *influenza* sem complicações. Nas fases iniciais da doença, o paciente parece ruborizado e a pele está quente e seca, embora às vezes haja sudorese e manchas nas extremidades, principalmente nos pacientes idosos. O exame da faringe pode ser surpreendentemente irrelevante, apesar da dor de garganta intensa, mas alguns pacientes têm hiperemia das mucosas e secreção retronasal. Também pode haver linfadenopatia cervical discreta, em especial nos pacientes mais jovens. Os resultados do exame do tórax são normais em sua maior parte nos casos de *influenza* sem complicações, embora tenham sido descritos roncos, sibilos e estertores esparsos com frequências variáveis nos diferentes surtos. Dispneia franca, hiperpneia, cianose, estertores difusos e sinais de condensação indicam complicações pulmonares. Os pacientes com *influenza* aparentemente sem complicações apresentam várias alterações ventilatórias brandas e elevações dos gradientes de difusão alveolocapilar; por essa razão, o acometimento pulmonar subclínico pode ser mais comum do que se pensava.

Na *influenza* sem complicações, a doença aguda geralmente regride dentro de 2 a 5 dias e a maioria dos pacientes está praticamente recuperada ao final da primeira semana, embora a tosse possa persistir por 1 a 2 semanas ou mais. Entretanto, em uma porcentagem significativa (principalmente nos idosos) dos casos, os sintomas como fraqueza ou lassidão (astenia pós-*influenza*) podem persistir por várias semanas e acarretar problemas aos pacientes que desejam voltar imediatamente ao seu nível pleno de atividade. A explicação patogenética para essa astenia é desconhecida, mas as anormalidades da função pulmonar podem persistir por várias semanas depois da infecção por *influenza* sem complicações.

COMPLICAÇÕES

As complicações da *influenza* são mais comuns nos pacientes com mais de 65 anos e nos indivíduos portadores de alguns distúrbios crônicos, incluindo doenças cardíacas ou pulmonares, diabetes melito, hemoglobinopatias, disfunção renal e imunossupressão. Gestação no segundo ou no terceiro trimestres também predispõe às complicações da *influenza*. As crianças com menos de 5 anos de vida (principalmente os lactentes) também se encontram sob alto risco de desenvolver complicações **(Quadro 224.2)**.

Complicações pulmonares • ***PNEUMONIA*** A complicação mais significativa da *influenza* é a pneumonia: pneumonia viral "primária" por *influenza*, pneumonia bacteriana secundária ou pneumonia mista viral e bacteriana (discutidas adiante).

***Pneumonia primária pelo vírus* influenza** A pneumonia primária pelo vírus *influenza* é a complicação pneumônica menos comum, embora a mais grave. Essa complicação evidencia-se por um quadro de *influenza* aguda que não regride e, pelo contrário, progride inexoravelmente com febre persistente, dispneia e, finalmente, cianose. Em geral, a produção de escarro é escassa, mas pode ter sangue. Nas fases iniciais da doença, pode haver poucos sinais físicos detectáveis. Nos casos mais avançados, podem ser constatados estertores difusos e anormalidades em exames de imagem compatíveis com infiltrados intersticiais difusos e/ou síndrome da angústia respiratória aguda. Nesses casos, as análises da gasometria arterial demonstram hipoxia grave. As culturas do vírus nas secreções respiratórias e nas amostras de parênquima pulmonar, principalmente se as amostras forem obtidas na fase inicial da doença, revelam títulos altos do vírus. Nos casos fatais de pneumonia viral primária, o exame histopatológico demonstra reação inflamatória acentuada nos septos alveolares com edema e infiltração por linfócitos, macrófagos e alguns plasmócitos e quantidades variáveis de neutrófilos. Também foram observados trombos de fibrina nos capilares alveolares, assim como necrose e hemorragia. Membranas hialinas eosinofílicas podem ser detectadas recobrindo os alvéolos e os ductos alveolares.

A pneumonia primária pelo vírus *influenza* tem predileção por pacientes com doenças cardíacas, principalmente estenose mitral, mas também foi descrita nos adultos jovens e saudáveis sob outros aspectos, bem como nos indivíduos idosos com distúrbios pulmonares crônicos. Em algumas pandemias de *influenza* (principalmente as de 1918 e 1957), gestação era um fator de risco para pneumonia viral primária. As epidemias subsequentes de *influenza* foram associadas a índices elevados de internação hospitalar entre mulheres grávidas; tal fato também foi demonstrado na pandemia de 2009 e 2010.

Pneumonia bacteriana secundária A pneumonia bacteriana secundária começa depois da *influenza* aguda. Após um período inicial de melhora por 2 a 3 dias, a febre reaparece com sinais e sintomas clínicos de pneumonia bacteriana, inclusive tosse, expectoração purulenta e sinais físicos e radiográficos de condensação. Nesse contexto, os patógenos bacterianos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* – microrganismos que podem colonizar a nasofaringe e causar infecção em presença de alterações das defesas broncopulmonares. A pneumonia bacteriana secundária é mais comum nos grupos de alto risco com doenças cardíacas e pulmonares crônicas e nos pacientes idosos. Os pacientes com pneumonia bacteriana secundária com frequência respondem ao tratamento antibiótico apropriado, desde que seja iniciado imediatamente.

Pneumonia viral e bacteriana mista É provável que as complicações pneumônicas mais comuns durante os surtos de *influenza* tenham características mistas de pneumonia viral e bacteriana. Os pacientes podem apresentar progressão gradativa da doença aguda ou ter melhora transitória seguida de agravamento clínico, finalmente com manifestações clínicas de pneumonia bacteriana. As culturas do escarro podem isolar o vírus *influenza* A e um dos patógenos bacterianos citados anteriormente. O exame físico e as radiografias do tórax podem detectar infiltrados variegados ou áreas de condensação. Os pacientes com pneumonia viral e bacteriana mista geralmente têm acometimento menos difuso dos pulmões que os indivíduos com pneumonia viral primária, e suas infecções bacterianas podem melhorar com os antibióticos apropriados. A pneumonia viral e bacteriana mista acomete principalmente pacientes com doenças cardiovasculares e pulmonares crônicas.

OUTRAS COMPLICAÇÕES PULMONARES Outras complicações pulmonares associadas à *influenza* incluem agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica e exacerbação da bronquite crônica e asma. Nas crianças, a infecção por *influenza* pode evidenciar-se sob a forma de crupe. A rinossinusite e otite média (a última encontrada principalmente nas crianças) também podem estar associadas à *influenza*.

Complicações extrapulmonares Outras complicações ocasionais da infecção por *influenza* incluem miosite, rabdomiólise e mioglobinúria. Embora as mialgias sejam extremamente comuns na *influenza*, a miosite propriamente dita é rara. Os pacientes com miosite aguda têm hipersensibilidade extrema nos músculos afetados, mais comumente nas pernas, e podem não conseguir tolerar sequer a pressão mais leve (p. ex., o toque das roupas de cama). Nos casos mais graves, há edema e empastamento dos músculos. Os níveis séricos da creatina fosfoquinase e da aldolase estão acentuadamente elevados e alguns pacientes desenvolvem insuficiência renal secundária a mioglobinúria. A patogênese da miosite associada à *influenza* também não está clara, embora tenha sido descrita a presença do vírus nos músculos afetados.

A miocardite e a pericardite foram complicações associadas à pandemia de *influenza* durante os anos de 1918 e 1919; esses relatos foram baseados principalmente em achados histopatológicos e, desde aquela época, tais complicações têm sido descritas apenas raramente. As anormalidades eletrocardiográficas durante a *influenza* aguda são comuns nos pacientes com doenças cardíacas, mas têm sido atribuídas mais comumente às exacerbações da cardiopatia subjacente que ao acometimento direto do miocárdio pelo vírus *influenza*. Dados epidemiológicos mostraram uma associação entre surtos de *influenza* e aumento de hospitalizações por problemas cardiovasculares.

As complicações do sistema nervoso central (SNC) como encefalite e mielite transversa têm sido associadas com *influenza*. A encefalite é uma complicação rara, mas potencialmente grave, que tem sido relatada com infecções por influenza A e B. As crianças < 5 anos de idade parecem ter o maior risco. O mecanismo patogênico pelo qual a *influenza* causa doença no SNC não está claro. A síndrome de Guillain-Barré tem sido relatada após infecção por *influenza* e, menos comumente, após a vacinação contra *influenza* (ver "Profilaxia", adiante).

Também existem relatos de síndrome do choque tóxico associada à infecção por *S. aureus* ou estreptococos do grupo A depois de infecções agudas por *influenza* **(Caps. 172 e 173)**.

A síndrome de Reye é uma complicação grave em crianças e está associada ao vírus *influenza* B e – em menor grau – o vírus *influenza* A, bem como com infecções pelo vírus varicela-zóster e outros vírus. A associação epidemiológica entre a síndrome de Reye e o tratamento com ácido acetilsalicílico para a infecção viral prévia foi demonstrada e a incidência desta síndrome diminuiu acentuadamente com os alertas generalizados quanto à administração desse fármaco às crianças com infecções respiratórias virais agudas.

Além das complicações relacionadas com os sistemas específicos descritos anteriormente, os surtos de *influenza* incluem casos nos quais indivíduos idosos ou outros pacientes de alto risco desenvolvem a doença e, em seguida, apresentam deterioração gradativa da função cardiovascular, pulmonar ou renal preexistente – alterações que, em alguns casos, são irreversíveis e levam ao óbito. Essas mortes contribuem para o aumento da mortalidade geral associada aos surtos de *influenza*.

ACHADOS LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICOS

Durante a *influenza* aguda, os vírus podem ser detectados nos raspados faríngeos, nos lavados nasofaríngeos ou no escarro. A reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) é a técnica mais sensível e específica para a detecção dos vírus *influenza*. A RT-PCR pode diferenciar entre os subtipos de *influenza* e é usada para a detecção dos vírus *influenza* aviários. Os testes de diagnóstico rápido para *influenza* (RIDTs) detectam antígenos do vírus *influenza* por técnicas imunológicas ou enzimáticas. Os RIDTs geram resultados rapidamente e alguns testes podem diferenciar entre os vírus *influenza* A e B. Embora sejam relativamente específicos, os RIDTs variam quanto à sensibilidade conforme a técnica e o vírus sendo detectado.

O vírus *influenza* pode ser isolado de culturas de tecido ou embriões de galinhas, mas esses procedimentos trabalhosos não costumam mais ser usados com propósito de diagnóstico. Os métodos diagnósticos sorológicos baseiam-se na comparação dos títulos dos anticorpos dos soros obtidos durante a doença aguda e 10 a 14 dias depois do início da infecção, e sua principal utilidade é como método retrospectivo e para estudos epidemiológicos.

Os outros exames laboratoriais geralmente não ajudam a firmar o diagnóstico específico de infecção pelo vírus *influenza*. As leucometrias são variáveis, mas geralmente apresentam contagens baixas no início da doença e níveis normais ou ligeiramente elevados mais tarde. Existem relatos de leucopenia grave associada à infecção viral ou bacteriana sistêmica, enquanto a leucocitose > 15.000 células/μL aumenta a suspeita de infecção bacteriana secundária.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante um surto generalizado na comunidade, o diagnóstico clínico de *influenza* pode ser firmado com elevado grau de certeza nos pacientes que procuram o consultório médico com a doença respiratória febril típica descrita anteriormente. Quando não há um surto (i.e., casos esporádicos ou isolados), pode ser difícil diferenciar entre *influenza* e outras doenças respiratórias agudas causadas por vários vírus respiratórios ou pelo *Mycoplasma pneumoniae* tendo como base apenas o quadro clínico. A faringite estreptocócica grave ou a pneumonia bacteriana em fase inicial podem ser semelhantes à *influenza* aguda, embora as pneumonias bacterianas geralmente não tenham evolução autolimitada. A secreção brônquica com bactérias patogênicas detectadas pela coloração com Gram é um elemento diagnóstico importante das pneumonias bacterianas.

TRATAMENTO *INFLUENZA*

(Ver também Cap. 215e.) Está disponível a terapia viral específica para *influenza* **(Quadro 224.3)**: os inibidores da neuraminidase zanamivir e oseltamivir para *influenza* A e B e os agentes adamantanos amantadina e rimantadina para a *influenza* A. Os padrões epidemiológicos de resistência aos fármacos antivirais para *influenza* são elementos fundamentais na seleção do tratamento. Informações atualizadas sobre os padrões de resistência aos antivirais usados para tratar *influenza* podem ser encontradas no *site* *www.cdc.gov/flu*.

QUADRO 224.3 **AGENTES ANTIVIRAIS INDICADOS PARA O TRATAMENTO E A PROFILAXIA DA *INFLUENZA***

	Faixa etária (anos)		
Antiviral	**Crianças (≤ 12)**	**13-64**	**≥ 65**
Oseltamivir			
Tratamento: *influenzas* A e B	Idades de 1 a 12: as doses variam com o peso[a]	75 mg VO, 2x/dia	75 mg VO, 2x/dia
Profilaxia: *influenzas* A e B	Idades de 1 a 12: as doses variam com o peso[b]	75 mg VO/dia	75 mg VO/dia
Zanamivir			
Tratamento: *influenzas* A e B	Idades de 7 a 12: 10 mg 2x/dia por via inalatória	10 mg 2x/dia por via inalatória	10 mg 2x/dia por via inalatória
Profilaxia: *influenzas* A e B	Idades de 5 a 12: 10 mg/dia por via inalatória	10 mg/dia por via inalatória	10 mg/dia por via inalatória
Amantadina[c]			
Tratamento: *influenza* A	Idades de 1 a 9: 5 mg/kg em 2 doses, até 150 mg/dia	Idade ≥ 10: 100 mg VO 2x/dia	≤ 100 mg/dia
Profilaxia: *influenza* A	Idades de 1 a 9: 5 mg/kg em 2 doses, até 150 mg/dia	Idade ≥ 10: 100 mg VO 2x/dia	≤ 100 mg/dia
Rimantadina[c]			
Tratamento: *influenza* A	Não foi aprovada	100 mg VO, 2x/dia	100-200 mg/dia
Profilaxia: *influenza* A	Idades de 1 a 9: 5 mg/kg em 2 doses, até 150 mg/dia	Idade ≥ 10: 100 mg VO 2x/dia	100-200 mg/dia

[a] < 15 kg: 30 mg, 2x/dia; > 15 a 23 kg: 45 mg, 2x/dia; > 23 a 40 kg: 60 mg, 2x/dia; > 40 kg: 75 mg, 2x/dia. Para crianças < 1 ano, ver *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*. [b] < 15 kg: 30 mg/dia; > 15 a 23 kg: 45 mg/dia; > 23 a 40 kg: 60 mg/dia; > 40 kg: 75 mg/dia. Para crianças < 1 ano, ver *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*. [c] A amantadina e a rimantadina não são recomendadas (2013-2014) em razão da resistência generalizada do vírus *influenza* A. A administração desses fármacos pode ser reconsiderada se o vírus voltar a ser suscetível.

O tratamento por cinco dias com oseltamivir ou zanamivir reduz a duração dos sinais e dos sintomas da *influenza* sem complicações em 24 a 36 horas, desde que o tratamento seja iniciado nos primeiros dois dias da doença, podendo ser efetivos se iniciados até cinco dias após o início dos sintomas. O zanamivir é administrado por um dispositivo de inalação oral e pode exacerbar broncospasmo em pacientes com asma. O oseltamivir foi associado a náuseas e vômitos, cujas frequências podem ser reduzidas pela administração do fármaco com alimentos. O oseltamivir também foi associado a efeitos colaterais neuropsiquiátricos nas crianças. O peramivir – um inibidor de neuraminidase experimental que pode ser administrado por via intravenosa – está sendo avaliado em experiências clínicas, assim como uma preparação intravenosa do zanamivir.

A amantadina e a rimantadina são ativos apenas contra a *influenza* A e há resistência disseminada entre os vírus *influenza* A/H1N1 e A/H3N2 que circulam atualmente; assim, o uso desses fármacos não é recomendado a menos que os isolados de *influenza* sejam sabidamente sensíveis. O tratamento com amantadina ou rimantadina para a doença causada por cepas sensíveis do vírus *influenza* A reduz em cerca de 50% a duração da *influenza* sem complicações, desde que seja iniciado nas primeiras 48 horas da doença – um efeito semelhante ao dos inibidores da neuraminidase. Dos pacientes tratados com amantadina, 5 a 10% apresentam efeitos colaterais leves relativos ao SNC, principalmente agitação, ansiedade, insônia ou dificuldade de concentração. Esses efeitos colaterais desaparecem imediatamente com a interrupção do tratamento. A rimantadina parece ser igualmente eficaz e está associada a menos efeitos colaterais do SNC que a amantadina.

A ribavirina é um análogo nucleosídeo ativa contra os vírus *influenza* A e B *in vitro*. Sua eficácia contra a *influenza*, quando administrada como aerossol, é variável, e é inefetiva quando administrada por via oral. Desse modo, a eficácia da ribavirina no tratamento da *influenza* A ou B não está estabelecida.

A eficácia terapêutica dos agentes antivirais na *influenza* foi demonstrada principalmente nos estudos com adultos jovens portadores da doença sem complicações. A eficácia desses fármacos no tratamento ou na profilaxia das complicações da *influenza* ainda não está definida. Análises conjuntas de alguns estudos observacionais e de algumas pesquisas de eficácia sugeriram que o tratamento com oseltamivir possa reduzir a frequência das complicações relacionadas com as vias respiratórias inferiores e as internações hospitalares. O tratamento da pneumonia primária por *influenza* visa a manter a oxigenação e é administrado mais adequadamente em uma unidade de tratamento intensivo com suporte respiratório e hemodinâmico rigoroso para os casos necessários.

Os fármacos antibacterianos devem ser reservados para o tratamento das complicações bacterianas da *influenza* aguda, incluindo a pneumonia bacteriana secundária. A seleção dos antibióticos deve ser orientada pela coloração com Gram e pelos resultados da cultura dos espécimes apropriados de secreções respiratórias, como o escarro. Se a etiologia da pneumonia bacteriana não estiver evidente ao exame das secreções respiratórias, devem ser escolhidos empiricamente antibióticos eficazes contra os patógenos bacterianos mais comuns nesses casos (*S. pneumoniae*, *S. aureus* e

H. influenzae) (**Caps. 171, 172 e 182**).

Para os casos simples de pacientes com pouco risco de complicações, pode-se considerar tratamento sintomático em vez de usar um antiviral. Paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides podem ser usados para aliviar a cefaleia, a mialgia e a febre, mas os salicilatos devem ser evitados nas crianças < 18 anos, porque seu uso está associado à síndrome de Reye (ver “Complicações extrapulmonares”, anteriormente). Como a tosse costuma ser autolimitada, o tratamento com supressores da tosse em geral não é indicado; os compostos à base de codeína podem ser administrados quando a tosse é muito intensa. Os pacientes devem ser instruídos a repousar e manter a hidratação durante a fase aguda da doença e a voltar à atividade plena de forma gradativa depois da resolução da infecção, principalmente se tiver sido grave.

PROFILAXIA

A principal medida de saúde pública para a profilaxia da *influenza* é vacinação. As vacinas de vírus inativados (“mortos”) e vivos atenuados estão disponíveis e são baseadas nos vírus *influenza* A e B que circularam nas últimas estações de *influenza* e, espera-se, circulem na próxima estação. Com as vacinas inativadas, pode-se esperar proteção entre 50 e 80% contra *influenza* se o vírus vacina e os vírus circulantes no momento forem muito semelhantes. As vacinas inativadas disponíveis são altamente purificadas e estão associadas a poucos efeitos colaterais. Até 5% dos indivíduos vacinados apresentam febre baixa e sintomas sistêmicos brandos dentro de 8 a 24 horas depois da vacinação e até 33% desenvolvem eritema ou hipersensibilidade branda no local da aplicação da vacina. Embora a vacina suína de *influenza* desenvolvida em 1976 pareça ter sido associada ao aumento da frequência da síndrome de Guillain-Barré, isso não ocorreu com as vacinas contra *influenza* administradas desde 1976. Algumas exceções possíveis foram detectadas nas estações de *influenza* entre 1992 e 1993 e entre 1993 e 1994, quando o risco adicional de desenvolver essa síndrome ficou ligeiramente acima de 1 caso por 1.000.000 de pessoas vacinadas. Estudos de vacinação em larga escala com a vacina do H1N1 da pandemia de 2009 também sugeriram um possível risco aumentado da síndrome de Guillain-Barré (1 caso por 1 milhão de vacinas). Contudo, o risco geral à saúde depois da *influenza* supera o risco potencial associado à vacinação.

Também existe uma vacina de vírus *influenza* vivo atenuado, a qual é administrada por *spray* intranasal. Essa vacina é produzida pelo rearranjo entre as cepas dos vírus A e B que circulam na época e uma cepa predominante atenuada e adaptada ao frio. A vacina adaptada ao frio é bem tolerada e altamente eficaz (proteção > 90%) nas crianças pequenas; em um estudo, essa vacina conferiu proteção contra um vírus *influenza* circulante que tinha desenvolvido um desvio antigênico em comparação com a cepa da vacina. A vacina de vírus vivos atenuados foi aprovada para aplicação em indivíduos saudáveis de 2 a 49 anos de idade.

Desde 1975, as vacinas para *influenza* eram trivalentes – ou seja, continham dois subtipos de *influenza* A (H3N2 e H1N1) e um componente de *influenza* B. Porém, duas linhagens antigenicamente distintas do vírus *influenza* B circularam desde a década de 1980 e uma vacina quadrivalente, incluindo ambas as linhagens B, está atualmente disponível (2013-2014). As vacinas quadrivalentes estão disponíveis em formulações com vírus inativado ou com vírus vivo atenuado.

As vacinas com *influenza* inativada são menos imunogênicas nos idosos. Uma vacina trivalente contendo 60 μg de cada antígeno e uma vacina trivalente com dose menor e aplicada por via intradérmica contendo 9 μg de cada antígeno foram aprovadas para uso em pessoas ≥ 65 anos e em pessoas de 18 a 64 anos de idade, respectivamente.

As vacinas contra *influenza* discutidas anteriormente são produzidas em ovos e não devem ser administradas a pessoas com real hipersensibilidade a ovos. Para essa situação, foi aprovada uma vacina livre de ovos e produzida em células por meio de técnicas de DNA recombinante (Flublok™; Protein Sciences Corporation, Meriden, CT). Há uma pesquisa ativa para o desenvolvimento de vacinas com ampla atividade contra subtipos antigenicamente distintos ("vacinas universais para *influenza*").

No passado, o U.S. Public Health Service recomendava a vacinação contra *influenza* para determinados grupos sob risco elevado de desenvolver complicações da doença com base em sua idade, doenças coexistentes ou proximidade dos contatos **(Quadro 224.2)**. Embora tais indivíduos continuem a ser o foco dos programas de vacinação, as recomendações se expandiram cada vez mais e a imunização de toda a população acima de 6 meses de idade tem sido recomendada desde 2010 a 2011. (As vacinas aprovadas para *influenza* não estão disponíveis para lactentes < 6 meses de idade.) Essa ampliação da recomendação reflete o reconhecimento crescente dos fatores de risco até então desconsiderados, incluindo obesidade, complicações puerperais e influências étnicas ou raciais, além dos indícios de que a utilização generalizada da vacina seja necessária ao controle da *influenza*. As vacinas inativadas podem ser administradas sem riscos aos pacientes imunossuprimidos. A vacinação contra *influenza* não está associada às exacerbações das doenças crônicas do sistema nervoso central, inclusive esclerose múltipla. A vacina deve ser administrada no início do outono (antes que comece o surto de *influenza*) e, em seguida, deve ser repetida anualmente para manter a imunidade contra a maioria das cepas que circulam no momento.

Embora os antivirais sejam utilizados como quimioprofilaxia para *influenza*, seu uso com essa finalidade tem sido limitado em vista da preocupação quanto aos padrões atuais e futuros de resistência a estes fármacos. A quimioprofilaxia com oseltamivir ou zanamivir teve eficácia de 84 a 89% contra as *influenzas* A e B **(Quadro 224.3)**. A quimioprofilaxia com amantadina ou rimantadina não é mais recomendada em razão da resistência generalizada a esses fármacos. Nos primeiros estudos com vírus sensíveis, a eficácia da profilaxia com amantadina ou rimantadina era de 70 a 100% para a doença ativa associada à *influenza* A.

A quimioprofilaxia para indivíduos saudáveis expostos em suas comunidades geralmente não é recomendada, mas pode ser considerada para os grupos sob alto risco de desenvolver complicações e que tiveram contato direto com um paciente portador da doença aguda. Durante um surto, a quimioprofilaxia antiviral pode ser administrada junto com a vacina inativada, porque os fármacos não interferem com a resposta imune à vacina. Contudo, a administração simultânea da quimioprofilaxia e da vacina de vírus vivos atenuados pode interferir na resposta imune vacinal. Os antivirais não devem ser administrados até no mínimo duas semanas depois da aplicação da vacina de vírus vivos e a administração dessa vacina não deve ser realizada antes de no mínimo 48 horas depois da suspensão do tratamento antiviral. A quimioprofilaxia também pode ser considerada para controlar surtos hospitalares de *influenza*. Com essa finalidade, a profilaxia deve ser instituída imediatamente quando se detecta atividade da doença e deve ser utilizada diariamente enquanto durar o surto.

SEÇÃO 14

INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E OUTROS RETROVÍRUS HUMANOS

225e

Retrovírus humanos

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

Os retrovírus constituem uma família numerosa (*Retroviridae*) e infectam principalmente os vertebrados. Esses vírus têm um ciclo de replicação singular, por meio do qual sua informação genética é codificada pelo RNA em vez do DNA. Os retrovírus contêm uma DNA-polimerase dependente do RNA (transcriptase reversa) que organiza a síntese de um tipo de DNA do genoma viral depois da infecção da célula hospedeira. O termo *retrovírus* indica que a informação contida no RNA seja transcrita em DNA na célula do hospedeiro – uma sequência que derrubou o dogma fundamental da biologia molecular: que as informações são transmitidas unidirecionalmente do DNA para o RNA e deste para as proteínas. A constatação de que o RNA era a fonte da informação genética dos agentes etiológicos de alguns tumores dos animais resultou em uma mudança de paradigma biológico relativo não apenas quanto à direção da transmissão das informações genéticas, como também quanto à etiologia viral de alguns cânceres e ao conceito de oncogenes como genes normais do hospedeiro, os quais são reutilizados e alterados por um vetor viral.

A família *Retroviridae* inclui sete subfamílias **(Quadro 225e.1)**. Os membros de duas subfamílias infectam os seres humanos e causam consequências patológicas: os deltaretrovírus, dos quais o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo 1 é o mais importante para os seres humanos; e os lentivírus, dos quais o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o mais importante dessa espécie.

QUADRO 225e.1 **CLASSIFICAÇÃO DOS RETROVÍRUS: FAMÍLIA *RETROVIRIDAE***

Gênero	Exemplo	Aspecto
Alpharetrovirus	Vírus do sarcoma de Rous	Contém o oncogene *src*
Betaretrovirus	Vírus do tumor mamário dos camundongos	Exógeno ou endógeno
Gamaretrovirus	Vírus da leucemia murina de Abelson	Contém o oncogene *abl*
Deltaretrovirus	HTLV-1	Causa linfoma de células T e doença neurológica
Epsilonretrovirus	Vírus do sarcoma dérmico de Walleye	Não causa doenças conhecidas nos seres humanos
Lentivirus	HIV-1, -2	Causa Aids
Spumavirus	Vírus espumoso dos símios	Não causa doenças conhecidas nos seres humanos

Abreviações: Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas.

A grande variedade de interações dos retrovírus com seus diversos hospedeiros inclui eventos totalmente benignos (p. ex., presença silenciosa de sequências retrovirais endógenas no genoma das células da linhagem germinativa de muitas espécies de animais) e infecções rapidamente fatais (p. ex., infecção exógena por um vírus oncogênico como o vírus do sarcoma de Rous das galinhas). A possibilidade de os retrovírus adquirirem e alterarem a estrutura e a função das sequências das células do hospedeiro revolucionou nossos conhecimentos sobre carcinogênese molecular. Esses vírus podem inserir-se no genoma das células germinativas do hospedeiro e comportam-se como um elemento genético transferível ou transponível. Eles podem ativar ou inativar genes próximos ao local de integração no genoma, e podem alterar rapidamente seu próprio genoma por recombinação e mutação sob estímulo ambiental seletivo.

A maioria das doenças virais humanas é atribuída à destruição dos tecidos, seja em consequência da ação direta do vírus ou, indiretamente, pelas respostas do hospedeiro à infecção viral. Embora esses mecanismos sejam operantes nas infecções retrovirais, os retrovírus têm outros mecanismos para causar doença, inclusive a transformação maligna da célula infectada e a indução de um estado de imunodeficiência, que torna o hospedeiro suscetível às doenças oportunistas (infecções e neoplasias; **Cap. 226**).

ESTRUTURA E CICLO DE VIDA

Todos os retrovírus têm estrutura, organização genômica e mecanismos de replicação semelhantes. Os retrovírus medem de 70 a 130 nm de diâmetro e possuem um envoltório lipídico que circunda seu capsídeo icosaédrico mais denso. O núcleo contém duas cópias idênticas do genoma de RNA de hélice simples. As moléculas de RNA têm de 8 a 10 kb de comprimento e formam complexos com a transcriptase reversa e o RNA transportador (tRNA). Outras proteínas virais como a integrase também fazem parte da partícula do virion. O RNA apresenta características geralmente encontradas no RNA mensageiro (mRNA): uma região cap na extremidade 5′ da molécula, a qual é importante para a iniciação da translação do mRNA; e um sítio de poliadenilação na extremidade 3′, que influencia o *turnover* do mRNA (i.e., as mensagens com extremidades poliA mais curtas são transferidas mais rapidamente que as com pontas poliA mais longas). Contudo, o RNA dos retrovírus não é transcrito; em vez disso, ele é transladado em DNA. A forma DNA do genoma viral é conhecida como *provírus*.

O ciclo de replicação dos retrovírus tem duas fases **(Fig. 225e.1)**. Na primeira, o vírus entra no citoplasma depois de se ligar a um ou mais receptores específicos da superfície celular; o RNA viral e a transcriptase reversa sintetizam uma versão do DNA de dupla hélice a partir do molde de RNA; e o provírus entra no núcleo e incorpora-se ao genoma da célula hospedeira. Essa incorporação do provírus é irreversível. Embora alguns retrovírus animais sejam incorporados a um único local específico do genoma de todas as células infectadas, os retrovírus humanos são incorporados aleatoriamente. Essa primeira fase da replicação depende inteiramente dos produtos sintetizados a partir dos genes do vírus. A segunda fase inclui a síntese e o processamento dos genomas, dos mRNA e das proteínas virais utilizando as estruturas da célula hospedeira, em geral sob influência dos produtos genéticos do vírus. Os virions são montados e liberados da célula por germinação na membrana e, em muitos casos, proteínas da membrana da célula hospedeira são incorporadas ao envoltório do vírus. A integração do provírus ocorre durante a fase S do ciclo celular; por essa razão, as células que não estão em divisão geralmente são resistentes à infecção pelos retrovírus. Apenas os lentivírus são capazes de infectar células que não estão em divisão. Quando a célula hospedeira está infectada, a infecção é irreversível pelo resto de sua vida.

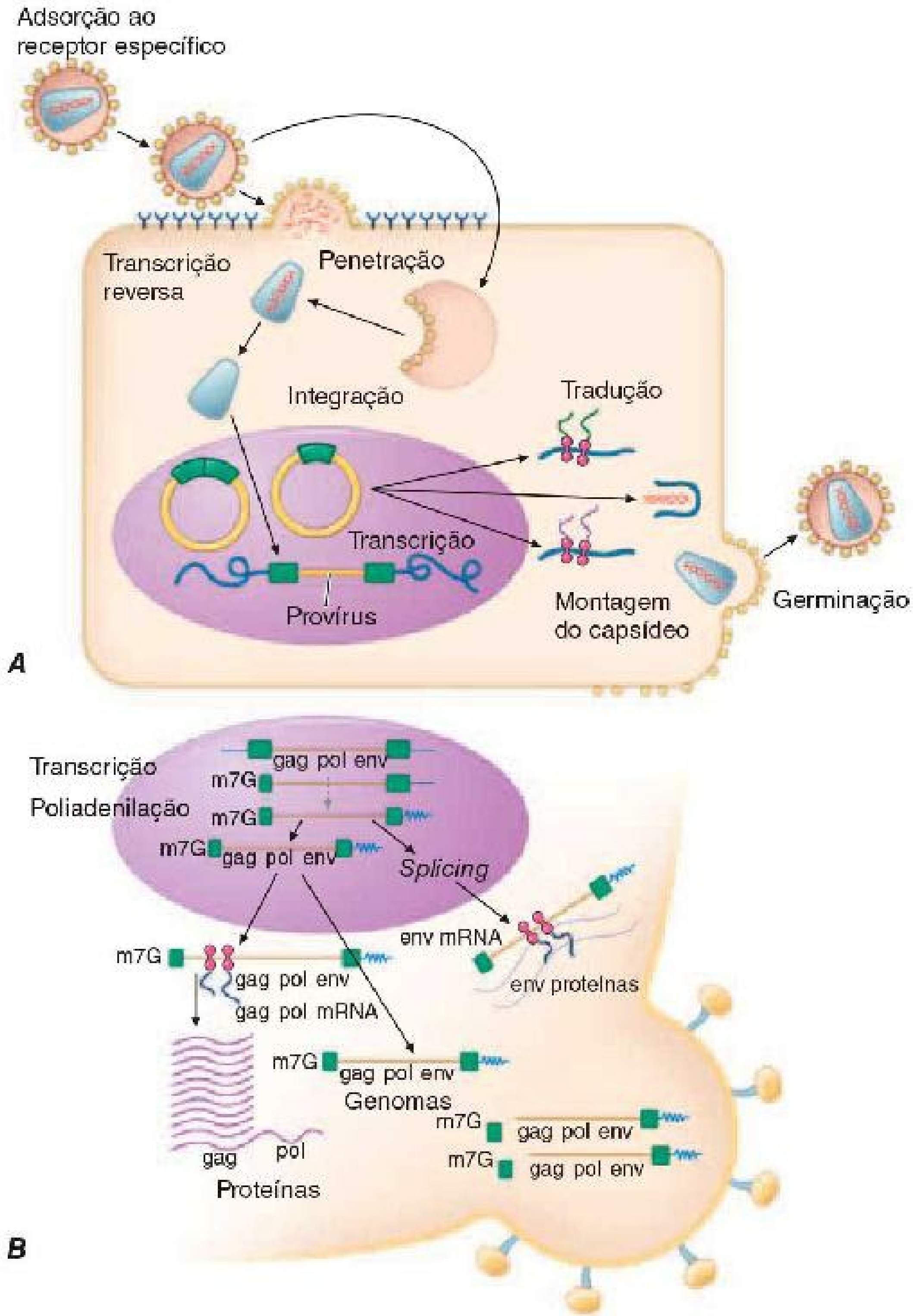
Adsorção ao
receptor específico
Transcrição
reversa
Penetração
Integração
Tradução
Transcrição
Provírus
Montagem
do capsídeo
Germinação
A
Transcrição
Poliadenilação
gag pol env
m7G
m7G
m7G
gag pol env
Splicing
env mRNA
env proteínas
m7G
gag pol env
gag pol mRNA
m7G
gag pol env
Genomas
m7G
gag pol env
m7G
gag pol env
gag
pol
Proteínas
B

FIGURA 225e.1 **Ciclo de vida dos retrovírus.** ***A.*** Resumo da replicação viral. Os retrovírus entram em uma célula-alvo depois de se ligarem a um receptor específico da superfície celular; quando o vírus é interiorizado, seu RNA é liberado do nucleocapsídeo e é transcrito em DNA proviral. O provírus é inserido dentro do genoma e, em seguida, transcrito em RNA; o RNA é traduzido; e os vírus são montados e expulsos pela membrana celular por germinação. ***B.*** Resumo da expressão dos genes

dos retrovírus. O provírus é transcrito, envelopado e poliadenilado. Em seguida, as moléculas do RNA viral têm três destinos: são exportadas para o citoplasma, onde são empacotadas sob a forma de RNA viral nas partículas virais infectantes; são cortadas para gerar a mensagem necessária à síntese da poliproteína do envoltório; ou são transladadas em proteínas Gag e Pol. A maioria das mensagens para a proteína Pol não consegue iniciar a tradução desta proteína em razão de um códon de parada antes da sua iniciação; contudo, em uma parte dessas mensagens, o códon de parada está ausente e as proteínas Pol são traduzidas. *(Modificada de JM Coffin, em BN Fields, DM Knipe (eds.): Fields Virology. New York, Raven, 1990; com autorização.)*

Os genomas dos retrovírus incluem sequências codificadoras e não codificadoras **(Fig. 225e.2)**. Em geral, as sequências não codificadoras são sinais de reconhecimento importantes para as etapas de síntese ou processamento do DNA ou do RNA e estão localizadas nas regiões terminais 5´ e 3´ do genoma. Todos os genomas retrovirais são redundantes em sua extremidade, porque contêm sequências idênticas conhecidas como *repetições terminais longas* (LTR). As extremidades do genoma de RNA dos retrovírus são ligeiramente diferentes da sequência do DNA retroviral incorporado. Neste último, as sequências de LTR estão repetidas nas terminações 5´ e 3´ do vírus. As LTR contêm sequências envolvidas na iniciação da expressão das proteínas virais, na integração do provírus e na poliadenilação dos RNA virais. O sítio de ligação promotora, o qual é fundamental para a iniciação da transcrição reversa, assim como as sequências de empacotamento viral, estão localizados fora das sequências das LTR. As regiões codificadoras incluem os genes *gag* (antígeno grupo-específico, proteína nuclear), *pol* (DNA-polimerase dependente do RNA) e *env* (envoltório). O gene *gag* codifica um polipeptídeo precursor que é clivado para formar de 3 a 5 proteínas capsídicas; uma fração das proteínas precursoras Gag também contém uma protease responsável pela clivagem das poliproteínas Gag e Pol. A poliproteína Gag-Pol origina a protease responsável pela clivagem de si própria. O gene *pol* codifica três proteínas: a transcriptase reversa, a integrase e a protease. A transcriptase reversa copia o RNA viral em provírus de DNA de hélice dupla, que é incorporado ao DNA da célula hospedeira por meio da integrase. A protease faz a clivagem da poliproteína Gag-Pol em produtos proteicos menores. O gene *env* codifica as glicoproteínas do envoltório viral: uma proteína que se liga aos receptores específicos da superfície e determina quais são os tipos celulares que podem ser infectados e uma proteína transmembrana menor, a qual ancora o complexo ao envoltório. A **Figura 225e.3** ilustra como os produtos dos genes dos retrovírus constituem sua estrutura.

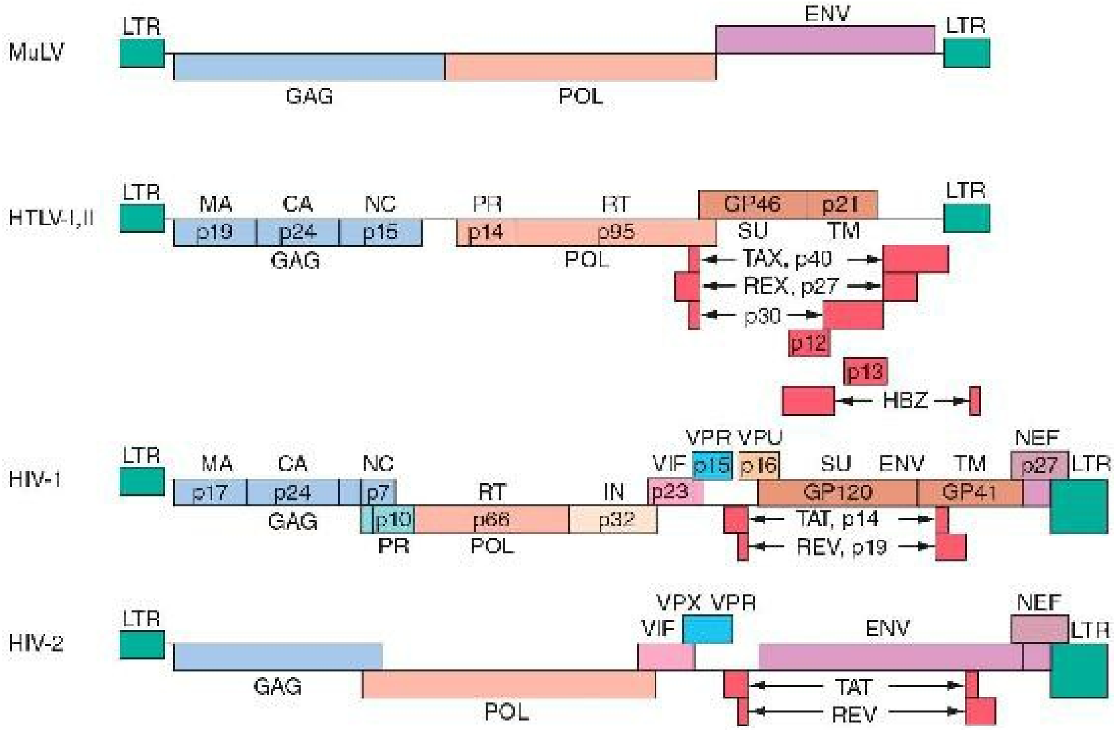
MuLV
LTR
GAG
POL
ENV
LTR
HTLV-I,II
LTR
MA
p19
CA
p24
NC
p15
GAG
PR
p14
RT
p95
POL
GP46
SU
p21
TM
LTR
TAX, p40
REX, p27
p30
p12
p13
HBZ
HIV-1
LTR
MA
p17
CA
p24
NC
p7
GAG
p10
PR
RT
p66
POL
IN
p32
VIF
p23
VPR
p15
VPU
p16
SU
GP120
ENV
TM
GP41
NEF
p27
LTR
TAT, p14
REV, p19
HIV-2
LTR
GAG
POL
VIF
VPX
VPR
ENV
NEF
LTR
TAT
REV

FIGURA 225e.2 Estrutura genômica dos retrovírus. O vírus da leucemia murina (MuLV) possui os três genes estruturais típicos: *gag*, *pol* e *env*. A região *gag* origina três proteínas: as proteínas da matriz (MA), do capsídeo (CA) e de ligação do ácido nucleico (NC). A região *pol* codifica uma protease (PR) responsável pela clivagem das poliproteínas virais e uma transcriptase reversa (RT). Além disso, o gene *pol* do vírus da imunodeficiência humana (HIV) codifica uma integrase (IN). A região *env* codifica uma proteína de superfície (SU) e uma proteína transmembrana pequena (TM). Os retrovírus humanos possuem outros produtos gênicos transladados por cada uma das três estruturas de leitura possíveis. O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1 e o HTLV-2 têm os genes *tax* e *rex*, com éxons de cada lado do gene *env*. O HIV-1 e o HIV-2 têm seis produtos gênicos acessórios: *tat*, rev, vif, nef, vpr e *vpu* (no HIV-1) ou *vpx* (no HIV-2). Os genes dessas proteínas estão localizados principalmente entre os genes *pol* e *env*. GP, glicoproteína; HBZ, fator de zíper de leucina básico do HTLV-1; LTR, repetições terminais longas.

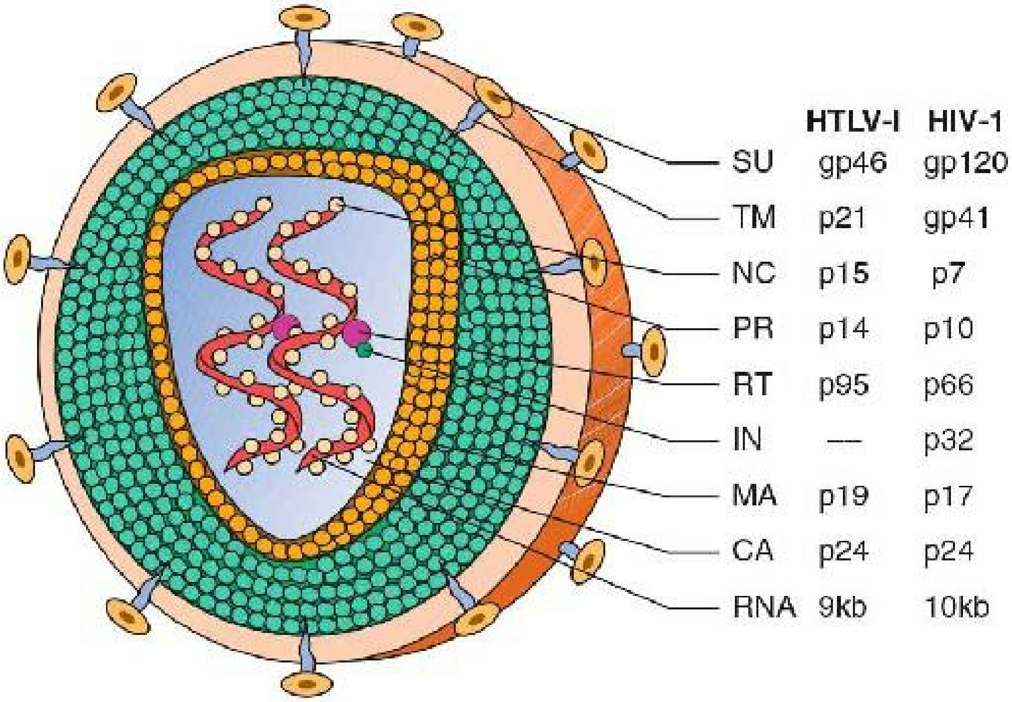

FIGURA 225e.3 **Ilustração esquemática da estrutura dos retrovírus humanos.** A glicoproteína de superfície (SU) é responsável pela ligação aos receptores das células hospedeiras. A proteína transmembrana (TM) ancora a SU ao vírus. A NC é uma proteína de ligação dos ácidos nucleicos encontrada em associação com o RNA viral. Uma protease (PR) cliva as poliproteínas codificadas pelos genes *gag*, pol e *env* para gerar seus componentes funcionais. RT é a transcriptase reversa e IN é uma integrase presente em alguns retrovírus (p. ex., vírus da imunodeficiência humana [HIV]-1), que facilita a inserção do provírus no genoma do hospedeiro. A proteína matricial (MA) é uma proteína Gag diretamente associada ao lipídeo do envoltório. A proteína capsídica (CA) constitui a estrutura interna predominante do vírus, também conhecida como cápsula nuclear.

Os HTLV têm uma região entre o gene *env* e a LTR 3´ que codifica várias proteínas e transcritos em fase de leitura superpostas (Fig. 225e.2). A Tax é uma proteína de 40 kDa que não se liga ao DNA, mas induz a expressão dos fatores de transcrição da célula hospedeira que alteram a expressão dos seus genes; essa proteína é capaz de induzir a transformação celular em determinadas condições. A Rex é uma proteína de 27 kDa que regula a expressão dos mRNA virais. Outros transcritos dessa região (p12, p13, p30) tendem a limitar a expressão dos genes virais e diminuem a imunogenicidade das células infectadas. A proteína HBZ é um produto da hélice de DNA proviral complementar e interage com muitos fatores de transcrição e proteínas de sinalização celulares. Ela estimula a proliferação de células infectadas e é o único produto viral universalmente expresso em células tumorais infectadas pelo HTLV-1. Essas proteínas são produzidas a partir de mensagens que são semelhantes, mas são cortadas de forma diferente a partir de éxons sobrepostos, mas distintos.

Os lentivírus em geral e o HIV-1 e o HIV-2 em particular contêm genomas maiores que os dos outros retrovírus patogênicos. Esses vírus têm uma região não traduzidas entre os genes *pol* e *env* que codifica partes de várias proteínas, dependendo da fase de leitura a partir da qual o mRNA é cortado. A Tat é uma proteína de 14 kDa que amplia a expressão do vírus a partir das LTR. A proteína Rev do HIV-1, semelhante à proteína Rex do HTLV, regula o entrelaçamento e/ou o transporte do RNA. A proteína Nef hiporregula o CD4, o receptor celular do HIV; altera as vias de ativação dos linfócitos T do hospedeiro; e acentua a infectividade viral. A proteína Vif é necessária à montagem apropriada do centro nucleoproteico do HIV em alguns tipos de células; sem essa proteína, o DNA do provírus não seria produzido de maneira eficiente nessas células infectadas. Além disso, a proteína Vif atua no APOBEC (polipeptídeo catalítico da enzima que edita o mRNA da apolipoproteína B, ou seja, uma citidinadesaminase que transforma a sequência viral) para degradar o proteassomo e, assim, bloquear seu efeito supressor viral. A Vpr, a Vpu (específica do HIV-1) e a Vpx (específica do HIV-2) são proteínas virais codificadas por tradução da mesma mensagem em diferentes fases de leitura. Como já salientado, os retrovírus oncogênicos dependem da proliferação celular para sua replicação; os lentivírus podem infectar células que não estão em divisão, principalmente pelos efeitos mediados pela Vpr. Essa proteína facilita o transporte do provírus para dentro do núcleo e pode induzir outras alterações celulares, por exemplo, a parada do crescimento em G_2 e a diferenciação de algumas células-alvo. A Vpx é estruturalmente semelhante à Vpr, mas suas funções não estão bem esclarecidas. A Vpu promove a degradação do CD4 no retículo endoplasmático e estimula a liberação de virions pelas células infectadas.

Os retrovírus podem ser adquiridos por infecção exógena (infecção por uma célula infectada ou um virion livre capaz de replicar-se) ou ser transmitidos na linhagem germinativa sob a forma de um vírus endógeno. Os retrovírus endógenos geralmente não têm capacidade de replicação. O genoma humano contém sequências retrovirais endógenas, mas não existem retrovírus endógenos humanos capazes de replicar-se.

Em geral, os vírus que contêm apenas os genes *gag, pol* e *env* não são patogênicos ou demoram muito tempo para causar doença; essas observações indicam a importância dos outros genes reguladores na patogênese das doenças virais. A patogênese da transformação neoplásica pelos retrovírus depende da incorporação randômica do provírus em uma parte do genoma, resultando na expressão de um gene (proto-oncogene) celular que se transforme em razão da sua expressão hiper-regulada. Por exemplo, o vírus da leucose aviária causa leucemia de células B induzindo a expressão do *myc*. Alguns retrovírus possuem genes capturados e alterados nas proximidades do seu local de integração e esses oncogenes virais podem transformar a célula hospedeira infectada. Os vírus que têm oncogenes frequentemente perderam uma parte do seu genoma necessária à replicação. Esses microrganismos necessitam de vírus auxiliares para se reproduzir e isto pode explicar por que esses retrovírus transformadores agudos são raros na natureza. Todos os retrovírus humanos identificados até hoje são exógenos e não causam transformação aguda (i.e., não possuem oncogenes transformadores).

Essas propriedades notáveis dos retrovírus suscitaram esforços experimentais no sentido de utilizá-los como vetores para inserir genes específicos em determinados tipos celulares, um processo conhecido como *terapia gênica* ou *transferência de genes*. Esse processo poderia ser utilizado para reparar uma falha genética ou introduzir uma nova propriedade que poderia ser usada com finalidades terapêuticas; por exemplo, seria possível inserir um gene (p. ex., timidina quinase) que tornasse a célula tumoral suscetível à destruição por um fármaco (p. ex., ganciclovir). Um fato preocupante quanto à utilização de vetores retrovirais nos seres humanos é que os vírus com capacidade de replicação poderiam reiniciar sua replicação, acarretando resultados imprevisíveis. Essa preocupação não é meramente teórica: a detecção de proteínas codificadas por sequências retrovirais endógenas na superfície das células malignas significa que os eventos genéticos originando o câncer foram capazes de ativar a síntese desses genes, os quais geralmente estão desativados.

VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

O HTLV-1 foi isolado em 1980 de uma linhagem do linfoma de células T de um paciente que, inicialmente, parecia ter linfoma de células T cutâneo. Mais tarde, ficou claro que esse paciente tinha um tipo diferente de linfoma (descrito originalmente no Japão), o qual passou a ser conhecido como *linfoma/leucemia de células T do adulto (LTA)*. Estudos sorológicos determinaram que o HTLV-1 era a causa de pelo menos duas doenças importantes: LTA e paraparesia espástica tropical, também conhecida como *mielopatia associada ao HTLV-1* (MAH). O HTLV-1 também pode desempenhar um papel importante na dermatite infecciosa, na artrite, na uveíte e na síndrome de Sjögren.

Dois anos depois do isolamento do HTLV-1, o HTLV-2 foi isolado de um paciente que apresentava uma forma incomum de tricoleucemia de células T. Estudos epidemiológicos do HTLV-2 não conseguiram revelar uma correlação consistente com qualquer doença. Da mesma forma, o HTLV-3 e o HTLV-4 foram identificados, mas ainda não foram associados a nenhuma doença.

BIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR

Como a biologia do HTLV-1 e do HTLV-2 é semelhante, a discussão seguinte enfatizará o primeiro vírus.

Nos seres humanos, a proteína 1 transportadora de glicose (GLUT-1) funciona como receptor do HTLV-1, provavelmente atuando junto com a neuropilina-1 (NRP1) e os proteoglicanas com sulfato de heparano. Em geral, apenas as células T são infectadas produtivamente, mas a infecção dos linfócitos B e de outros tipos de células às vezes é detectada. O resultado mais comum da infecção pelo HTLV-1 é o estado de portador latente do provírus incorporado randomicamente aos linfócitos T CD4+. Esse vírus não possui um oncogene e não é inserido em um único segmento do genoma. Na verdade, a maioria das células infectadas não expressa produtos dos genes virais. O único produto viral expresso rotineiramente pelas células tumorais transformadas pelo HTLV-1 *in vivo* é o fator de zíper de leucina básico do HTLV-1 (HBZ). O gene *tax* parece ser essencial ao processo de transformação, mas não está expresso nas células tumorais de muitos pacientes com LTA, possivelmente em razão da imunogenicidade das células que expressam esse gene. Por outro lado, as células transformadas *in vitro* transcrevem ativamente o RNA do HTLV-1 e produzem vírions infecciosos. A maioria das linhagens celulares transformadas por esse vírus resulta da infecção de linfócitos T normais *in vitro*. É difícil determinar as linhagens celulares derivadas das células originais do LTA.

Embora o gene *tax* propriamente dito não se ligue ao DNA, ele induz a expressão de grande variedade de produtos gênicos das células hospedeiras, inclusive fatores de transcrição (especialmente c-rel/NF-κB, ets-1 e 2 e componentes da família fos/jun), citocinas (p. ex., interleucina [IL] 2, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos e fator de necrose tumoral [TNF]) e proteínas e receptores da membrana (moléculas de histocompatibilidade principal [MHC] e receptor α da IL-2) e complexos de remodelação da cromatina. Os genes ativados pelo *tax* geralmente são controlados por fatores de transcrição do c-rel/NF-κB e por famílias de proteína de ligação do elemento de resposta do AMP cíclico (CREB). Ainda não está claro como essa indução da expressão dos genes da célula receptora resulta na transformação neoplásica; o gene *tax* pode interferir nas etapas de controle do ciclo celular mitótico e G_1, bloquear a apoptose, inibir a reparação do DNA e promover a proliferação dos linfócitos T independente de antígenos. A indução de uma via autócrina das citocinas foi sugerida como explicação; contudo, a IL-2 não é a citocina fundamental. Outros autores sugeriram a participação da IL-4, da IL-7 e da IL-15.

Em vista da expressão heterogênea do gene *tax* nas células do LTA, alguns pesquisadores sugeriram que ele seja importante nas fases iniciais da transformação, mas que não seja essencial à manutenção do estado transformado. A função de manutenção parece ser desempenhada pela expressão do gene *hbz*. Como ficou evidente na epidemiologia da infecção pelo HTLV-1, a transformação de uma célula infectada é rara e pode depender de um segundo, terceiro ou quarto grupo de genes heterogêneos. Não existem quaisquer anormalidades cromossômicas consistentemente descritas no LTA; entretanto, a aneuploidia é comum e foram relatados alguns casos com mutações da p53 e translocações envolvendo os genes dos receptores de células T situados no cromossomo 14. O gene *tax* pode expressar algumas enzimas de reparação do DNA, permitindo a acumulação de danos genéticos que normalmente teriam sido reparados. Contudo, a patogênese molecular da neoplasia induzida pelo HTLV-1 não está completamente esclarecida.

CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1

Epidemiologia A infecção pelo HTLV-1 é transmitida por no mínimo três mecanismos: da mãe para o filho, principalmente pelo leite materno; por relações sexuais, mais comumente dos homens para as mulheres; e pelo sangue, por transfusões ou agulhas contaminadas. O vírus costuma ser mais transmitido no período perinatal. Em comparação com o HIV, o qual pode ser transmitido em sua forma livre, o HTLV-1 é menos infeccioso e sua transmissão geralmente requer contatos intercelulares.

O HTLV-1 é endêmico no sudoeste do Japão e em Okinawa, onde mais de 1 milhão de pessoas estão infectadas. Os anticorpos contra esse vírus são detectáveis nos soros de até 35% da população de Okinawa, em 10% dos residentes da ilha japonesa de Kyushu, e em menos de 1% dos habitantes de regiões não endêmicas do Japão. Apesar dessa alta prevalência de infecção, anualmente são diagnosticados apenas cerca de 500 casos de LTA nessa região. Agrupamentos de casos dessa infecção também foram detectados em outras áreas do Oriente, inclusive Taiwan; na bacia do Caribe, inclusive nordeste da América do Sul; no noroeste da América do Sul; no centro e no sul da África; na Itália, em Israel, no Irã e na Papua Nova Guiné; no Ártico; e na região sudeste dos Estados Unidos **(Fig. 225e.4)**. Estimativas sugerem que 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 em todo o mundo.

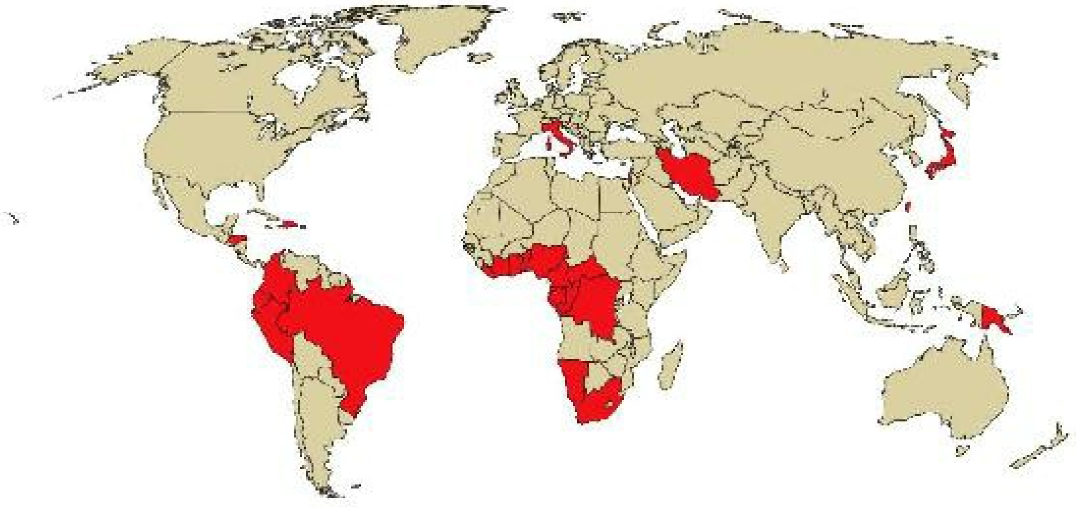

FIGURA 225e.4 Distribuição global da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1. Os países com prevalência de infecção pelo HTLV-1 entre 1 e 5% estão assinalados em vermelho. Observe que a distribuição dos pacientes infectados não é uniforme nos países endêmicos. Por exemplo, os habitantes do sudoeste do Japão e do nordeste do Brasil costumam ser mais afetados que os indivíduos que vivem em outras regiões desses países.

A mielopatia espástica ou atáxica progressiva que se desenvolve nos indivíduos com sorologia positiva para HTLV-1 (i.e., que têm anticorpos séricos para esse vírus) pode ser causada pela infecção direta do sistema nervoso pelo vírus, mas a destruição dos tratos piramidais parece envolver as células T CD4+ infectadas pelo HTLV-1; um distúrbio semelhante pode ser causado pela infecção pelo HIV ou HTLV-2. Em casos raros, pacientes com MAH são soronegativos, mas têm anticorpos detectáveis contra o HTLV-1 no líquido cerebrospinal (LCS).

O risco cumulativo de desenvolver LTA ao longo da vida é de 3% entre os pacientes infectados pelo HTLV-1, com risco três vezes maior entre os homens em comparação com as mulheres; um risco cumulativo semelhante foi calculado para a MAH (4%), mas as mulheres são mais comumente afetadas que os homens. As distribuições dessas duas doenças superpõem-se à distribuição do HTLV-1, porque mais de 95% dos pacientes afetados mostram evidência sorológica de infecção por esse vírus. O período de latência entre a infecção e o aparecimento do LTA é de 20 a 30 anos. No caso da MAH, o período médio de latência é de cerca de 3,3 anos (variação: 4 meses a 30 anos). O desenvolvimento de LTA é raro entre pacientes infectados por hemocomponentes; contudo, cerca de 20% dos pacientes com MAH adquirem o HTLV-1 por meio de sangue contaminado. O LTA é mais comum nos indivíduos infectados no período perinatal, enquanto a MAH é mais frequente nos indivíduos infectados por relações sexuais.

Doenças associadas • ***LTA*** Existem quatro tipos clínicos de neoplasias induzidas pelo HTLV-1: aguda, linfomatosa, crônica e latente. Todos esses tumores são proliferações monoclonais das células T pós-tímicas CD4+ com integrações do provírus e rearranjos dos genes para os receptores de células T desses linfócitos.

LTA AGUDO Cerca de 60% dos pacientes que desenvolvem neoplasia maligna têm LTA agudo clássico, o qual se caracteriza por um pródromo clínico curto (cerca de duas semanas entre os primeiros sintomas e o diagnóstico) e história natural agressiva (sobrevida média de seis meses). O quadro clínico é dominado por lesões cutâneas rapidamente progressivas, acometimento pulmonar, hipercalcemia e linfocitose com células contendo núcleos lobulados ou “em formato de flor” **(Fig. 134.10)**. As células malignas têm integrações provirais monoclonais e expressam CD4, CD3 e CD25 (receptores de baixa afinidade para IL-2) em sua superfície. Os níveis séricos do CD25 podem ser utilizados como marcador tumoral. A anemia e a trombocitopenia são raras. As lesões cutâneas podem ser difíceis de diferenciar da micose fungoide. As lesões osteolíticas são comuns e não contêm células tumorais, mas são compostas de células osteolíticas, geralmente sem atividade osteoblástica. Apesar do quadro leucêmico, na maioria dos casos há acometimento irregular da medula óssea.

A hipercalcemia do LTA é multifatorial; as células tumorais produzem fatores de ativação dos osteoclastos (fator de necrose tumoral α, IL-1, linfotoxina) e também podem sintetizar uma molécula semelhante ao paratormônio. Os pacientes afetados têm imunodeficiência associada, o que os torna suscetíveis às infecções oportunistas semelhantes às observadas nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) **(Cap. 226)**. A patogênese da imunodeficiência é desconhecida. Os infiltrados pulmonares detectados nos pacientes com LTA refletem a infiltração leucêmica em 50% dos casos e as infecções oportunistas por microrganismos como *Pneumocystis* e outros fungos na fração restante. Os sinais e sintomas gastrintestinais quase sempre estão relacionados com as infecções oportunistas. O *Strongyloides stercoralis* é um parasita gastrintestinal com padrão de distribuição endêmica semelhante ao HTLV-1. Pessoas infectadas pelo HTLV-1 e também infectadas por esse parasita podem desenvolver LTA com maior frequência ou mais rapidamente do que aquelas sem infecção por *Strongyloides*. As concentrações séricas de lactato desidrogenase (LDH) e da fosfatase alcalina costumam estar elevadas no LTA. Cerca de 10% dos pacientes têm acometimento das leptomeninges que acarreta fraqueza, alterações do estado mental, parestesia e/ou cefaleia. Ao contrário das outras formas de linfoma do sistema nervoso central (SNC), o LTA pode ter níveis normais de proteínas no LCS. O diagnóstico depende da demonstração de células de LTA no LCS **(Cap. 134)**.

LTA LINFOMATOSO O tipo linfomatoso do LTA ocorre em cerca de 20% dos pacientes e é semelhante à forma aguda por sua história natural e evolução clínica, exceto que as células anormais circulantes são raras e há linfadenopatia. A histologia do linfoma é variável, mas não influencia a história natural. Em geral, o diagnóstico é sugerido pelo local de nascimento do paciente (ver “Epidemiologia”, anteriormente) e pela existência de lesões cutâneas com hipercalcemia. O diagnóstico é confirmado pela detecção de anticorpos contra o HTLV-1 no soro.

LTA CRÔNICO Os pacientes com a forma crônica do LTA geralmente têm níveis normais de cálcio e lactato desidrogenase e não apresentam acometimento do SNC, dos ossos ou do trato gastrintestinal. A sobrevida média desses pacientes é de dois anos. Em alguns casos, o LTA crônico progride para a forma aguda da doença.

LTA LATENTE Menos de 5% dos pacientes têm a forma latente do LTA. Nesses casos, as células malignas mostram incorporação do provírus às células monoclonais; menos de 5% das células sanguíneas periféricas apresentam anormalidades morfológicas típicas; os pacientes não têm hipercalcemia, linfadenopatia e hepatosplenomegalia; não há acometimento do SNC, dos ossos e do trato gastrintestinal; e as lesões cutâneas e pulmonares podem estar presentes. A sobrevida média desse subgrupo pequeno de pacientes parece ser ≥ cinco anos.

MAH (PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL) Ao contrário do LTA, no qual há ligeiro predomínio no sexo masculino, a MAH afeta as mulheres com mais frequência. Essa doença é semelhante à esclerose múltipla sob alguns aspectos **(Cap. 458)**. O início é insidioso e os sinais e sintomas incluem fraqueza ou rigidez em uma ou ambas as pernas, dor lombar e incontinência urinária. As anormalidades sensoriais geralmente são leves, mas alguns pacientes podem ter neuropatia periférica. Em geral, a doença assume a forma de mielopatia torácica lentamente progressiva e ininterrupta; um terço dos pacientes fica limitado ao leito dentro de 10 anos depois do diagnóstico e 50% não conseguem andar sem ajuda nessa fase da doença. Os pacientes apresentam paraparesia ou paraplegia espástica com hiper-reflexia, clono do tornozelo e respostas plantares extensoras. A função cognitiva geralmente é preservada e as anormalidades dos nervos cranianos são raras.

A ressonância magnética (RM) demonstra lesões da substância branca e das regiões paraventriculares do cérebro e da medula espinal. O exame patológico da medula mostra degeneração simétrica das colunas laterais, inclusive dos tratos corticospinais, mas alguns casos também afetam as colunas posteriores. O parênquima e as meninges espinais contêm infiltrados inflamatórios que destroem a mielina.

O HTLV-1 geralmente não é detectado nas células do SNC, mas pode ser isolado em uma pequena população de linfócitos presentes no LCS. Em geral, a replicação do vírus é maior na MAH que no LTA e os pacientes com a primeira doença têm respostas imunes mais vigorosas ao vírus. Anticorpos contra o HTLV-1 estão presentes no soro e parecem ser produzidos no LCS dos pacientes com MAH, nos quais os títulos em geral são mais altos que no soro. A fisiopatologia da MAH pode envolver a indução da destruição autoimune das células neurais pelos linfócitos T com especificidade para os componentes virais (proteínas Tax ou Env). Uma teoria sugere que a suscetibilidade à MAH possa estar relacionada com a presença de alelos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) capazes de apresentar os antígenos virais de modo a desencadear autoimunidade. Não existem dados suficientes para confirmar a associação com o sistema HLA. Entretanto, os anticorpos séricos dos pacientes com MAH ligam-se a um antígeno específico dos neurônios (proteína ribonuclear heteronuclear A1 [hnRNP A1]) e interferem com a neurotransmissão *in vitro*.

Ainda não se sabe quais fatores determinam se a infecção pelo HTLV-1 causará doença e, nesse caso, se desencadeará uma neoplasia (LTA) ou um distúrbio autoimune (MAH). As diferenças das cepas virais, a suscetibilidade de determinados haplótipos do MHC, a via de infecção pelo HTLV-1, a carga viral e o tipo de resposta imune desencadeada pelo vírus são fatores potenciais, mas existem poucos dados definitivos.

OUTRAS DOENÇAS POTENCIALMENTE RELACIONADAS AO HTLV-1 Mesmo na ausência do quadro clínico completo de MAH, a disfunção vesical é comum em mulheres infectadas pelo HTLV-1. Nas regiões em que o HTLV-1 é endêmico, várias doenças inflamatórias e autoimunes foram atribuídas a esse vírus, incluindo uveíte, dermatite, pneumonite, artrite reumatoide e polimiosite. Contudo, as relações etiológicas entre o HTLV-1 e essas doenças não foram estabelecidas.

Profilaxia As mulheres em regiões endêmicas não devem amamentar seus filhos e os doadores de sangue devem ser triados para anticorpos contra o HTLV-1. Como na prevenção da infecção pelo HIV, a prática do sexo seguro e a evitação do compartilhamento de agulhas são importantes.

TRATAMENTO INFECÇÃO PELO HTLV-1

Para o pequeno número de pacientes que desenvolvem doenças associadas ao HTLV-1 não existem tratamentos que levem à cura. Nos pacientes com os tipos agudo e linfomatoso de LTA, a doença progride rapidamente. Em geral, a hipercalcemia é controlada com glicocorticoides e fármacos citotóxicos dirigidos contra a neoplasia. O tumor responde muito bem à poliquimioterapia utilizada contra outros tipos de linfoma; contudo, os pacientes são suscetíveis às infecções oportunistas e bacterianas incontroláveis e, na maioria dos casos, o LTA recidiva dentro de 4 a 10 meses depois da remissão. A combinação de interferon-α e zidovudina pode ampliar a sobrevida. Como a replicação viral não está diretamente associada à progressão do LTA, a zidovudina provavelmente é eficaz mais por seus efeitos citotóxicos (i.e., como um análogo da timidina que interrompe a formação das cadeias) do que por seus efeitos antivirais. O LSG15, um programa de quimioterapia com múltiplos fármacos desenvolvido no Japão, induz respostas completas em cerca de um terço dos pacientes, sendo que aproximadamente a metade deles sobrevive por mais de dois anos; porém, o tempo médio de sobrevida é de cerca de 13 meses. Um estudo piloto sugeriu que o mogamulizumabe, um anticorpo contra CCR4 (um receptor de várias quimiocinas, incluindo RANTES e TARC), melhorava as taxas de resposta quando acrescentado à quimioterapia. Um tratamento experimental com um anticorpo marcado com ítrio-90 ou conjugado com toxina dirigida contra o receptor da IL-2 parece ser promissor, mas não está amplamente disponível. Os pacientes com a forma crônica ou latente de LTA podem ser abordados por meio de uma conduta expectante: tratar quaisquer infecções, monitorar e aguardar os sinais de progressão para doença aguda.

Os pacientes com MAH podem ter alguma melhora com o tratamento corticoide para reduzir a inflamação. Os esquemas antirretrovirais não foram eficazes. Em um estudo, o danazol (200 mg três vezes ao dia) produziu melhora neurológica significativa em cinco dos seis pacientes tratados, com regressão da incontinência urinária em dois casos, redução da espasticidade em três pacientes e recuperação da capacidade de andar depois da limitação à cadeira de rodas em dois casos. Anticorpos contra a cadeia β do receptor de IL-15 foram testados com algum sucesso em um pequeno número de pacientes. A fisioterapia e a reabilitação são componentes importantes do tratamento.

CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO HTLV-2

Epidemiologia O HTLV-2 é endêmico em algumas tribos norte-americanas e na África. Em geral, esse microrganismo é considerado um vírus do Novo Mundo trazido da Ásia para as Américas há cerca de 10.000 a 40.000 anos durante a migração de populações infectadas pelo estreito de Bering. O mecanismo de transmissão do HTLV-2 provavelmente é idêntico ao do HTLV-1 (ver anteriormente). O HTLV-2 pode ser transmitido mais facilmente pelas relações sexuais do que o HTLV-1.

Estudos realizados em coortes numerosas de usuários de drogas injetáveis com ensaios sorológicos capazes de diferenciar confiavelmente o HTLV-1 do HTLV-2 indicaram que a maioria dos pacientes positivos para HTLV estava infectada pelo tipo 2. A prevalência sorológica do HTLV em uma coorte de 7.841 usuários de drogas injetáveis atendidos nos centros de tratamento de dependentes de drogas de Baltimore, Chicago, Los Angeles, Nova Jersey (Asbury Park e Trenton), cidade de Nova Iorque (Brooklyn e Harlem), Filadélfia e Santo Antônio era de 20,9%, dos quais mais de 97% dos casos eram devidos ao HTLV-2. A soroprevalência do HTLV-2 era maior no sudoeste e no meio-oeste que no nordeste do país. Por outro lado, a soroprevalência do HIV-1 era maior no nordeste que no sudoeste ou no meio-oeste. Cerca de 3% dos membros dessa coorte estavam infectados simultaneamente pelo HTLV-2 e HTLV-1. A soroprevalência do HTLV-2 aumentava linearmente com a idade. As mulheres eram significativamente mais suscetíveis à infecção pelo HTLV-2 que os homens e o vírus parecia ser transmitido com mais eficiência de homens para mulheres do que o contrário.

Doenças associadas Embora o HTLV-2 tenha sido isolado de um paciente com uma variante de células T da tricoleucemia, esse vírus não foi consistentemente associado a qualquer doença específica e, na verdade, tem sido descrito como “um vírus à procura de uma doença”. Entretanto, acumulam-se evidências de que o HTLV-2 possa desempenhar um papel importante em algumas doenças neurológicas, hematológicas e dermatológicas. Esses dados precisam ser confirmados, principalmente em vista da confusão citada antes em torno das prevalências relativas do HTLV-1 e do HTLV-2 entre usuários de drogas injetáveis.

Profilaxia Evitar o uso compartilhado de agulhas, aderir às práticas de sexo seguro, realizar a triagem do sangue (por ensaios para HTLV-1, que também detectam HTLV-2) e evitar a amamentação por mulheres infectadas são medidas importantes para a profilaxia da disseminação do HTLV-2.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O HIV-1 e o HIV-2 fazem parte da subfamília lentivírus da família *Retroviridae* e são os únicos lentivírus conhecidos capazes de infectar seres humanos. Os lentivírus agem lentamente quando comparados com os vírus que causam infecção aguda (p. ex., vírus *influenza*), mas não quando comparados com outros retrovírus. As manifestações clínicas da infecção primária aguda pelo HIV são semelhantes às das infecções agudas mais clássicas. A cronicidade característica da doença causada pelo HIV é compatível com a designação *lentivírus*. **Ver descrição detalhada do HIV no Capítulo 226.**

226

Doenças causadas por vírus da imunodeficiência humana: Aids e distúrbios relacionados

Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi reconhecida pela primeira vez nos Estados Unidos no verão de 1981, quando os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) relataram a ocorrência inexplicável de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *P. carinii*) em cinco homossexuais masculinos previamente sadios de Los Angeles e de sarcomas de Kaposi (SK) com ou sem pneumonia por *P. jiroveci* e outras infecções oportunistas em 26 homossexuais masculinos também previamente saudáveis de Nova Iorque, São Francisco e Los Angeles. Pouco depois, a doença foi diagnosticada nos usuários de drogas injetáveis (UDI) de ambos os sexos; nos hemofílicos e nos receptores de transfusões sanguíneas; nas parceiras sexuais dos homens com Aids; e nos lactentes nascidos de mães com Aids. Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi isolado de um paciente com linfadenopatia e, em 1984, ficou claramente comprovado que esse vírus era o agente etiológico da Aids. Em 1985, pesquisadores desenvolveram um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) sensível, o qual permitiu avaliar o alcance e a evolução da epidemia do HIV, primeiramente nos EUA e em outros países desenvolvidos e, por fim, nos países em desenvolvimento de todas as regiões do mundo (ver “Infecção pelo HIV e Aids no mundo”, adiante). A evolução mundial surpreendente da pandemia do HIV acompanhou-se de uma explosão de informações nos campos da virologia do HIV, da patogênese (imunológica e virológica), do tratamento da doença causada pelo vírus, do tratamento e da profilaxia das doenças oportunistas associadas à infecção pelo HIV e prevenção da infecção pelo HIV. O volume de informações relativas às doenças causadas pelo HIV é enorme e continua a aumentar e, hoje, é praticamente impossível ao médico generalista manter-se atualizado com a literatura. O objetivo deste capítulo é apresentar as informações mais recentes sobre o alcance da epidemia; a patogênese, o tratamento e a profilaxia; e as perspectivas de desenvolvimento de vacinas. Acima de tudo, o capítulo tem o propósito de fornecer uma base científica sólida e diretrizes clínicas práticas para a abordagem atualizada aos pacientes infectados pelo HIV.

DEFINIÇÃO

O sistema de classificação atual dos CDC nos EUA para a infecção por HIV e Aids classifica os indivíduos com base nas afecções clínicas associadas à infecção pelo vírus e nas contagens de linfócitos T CD4+. Um caso confirmado de HIV pode ser classificado em um de cinco estágios clínicos da infecção pelo HIV (0, 1, 2, 3 ou desconhecido). Se tiver havido um teste de HIV negativo dentro de seis meses do primeiro diagnóstico da infecção pelo HIV, o estágio é 0 e permanece 0 até seis meses depois do diagnóstico. A doença avançada pelo HIV (Aids) é classificada como estágio 3 se uma ou mais doenças oportunistas específicas forem diagnosticadas **(Quadro 226.1)**. Caso contrário, o estágio é determinado pelo resultado dos testes de CD4 e critérios imunológicos **(Quadro 226.2)**. Se nenhum desses critérios for aplicável (p. ex., por faltar informações cobre resultados do teste de CD4), o estágio é D (desconhecido).

QUADRO 226.1 DOENÇAS OPORTUNISTAS DEFINIDORAS DE ESTÁGIO 3 (AIDS) DOS CDC NA INFECÇÃO PELO HIV

Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes[a]
Candidíase dos brônquios, da traqueia ou dos pulmões
Candidíase do esôfago
Câncer cervical invasivo[b]
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar
Criptococose extrapulmonar
Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)
Doença por citomegalovírus (exceto infecção do fígado, do baço ou dos linfonodos) iniciando em idade > 1 mês
Retinite por citomegalovírus (com perda da visão)
Encefalopatia atribuída ao HIV
Herpes simples: úlceras crônicas (duração > 1 mês); ou bronquite, pneumonite ou esofagite (início em idade > 1 mês)
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt (ou denominação equivalente)
Linfoma imunoblástico (ou denominação equivalente)
Linfoma cerebral primário
Infecção disseminada ou extrapulmonar pelo complexo *Mycobacterium avium* ou por *M. kansasii*
Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em qualquer local (pulmonar,[b] disseminada ou extrapulmonar)
Infecção disseminada ou extrapulmonar por outras espécies *Mycobacterium* identificadas ou não
Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*)
Pneumonia recidivante[b]
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Septicemia recorrente por *Salmonella*

Toxoplasmose cerebral com início em idade > 1 mês
Síndrome de caquexia associada ao HIV

[a]Apenas entre crianças com idade < 6 anos. [b]Apenas entre adultos, adolescentes e crianças com idade ≥ 6 anos.
Fonte: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

QUADRO 226.2 ESTÁGIOS 1-3 DA INFECÇÃO PELO HIV COM BASE EM CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA A IDADE DE CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ OU PORCENTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ EM RELAÇÃO AOS LINFÓCITOS TOTAIS[a]

	Idade na data do teste de linfócitos T CD4+					
	< 1 ano		1-5 anos		6 anos até adulto	
Estágio[a]	**Células/µL**	**%**	**Células/µL**	**%**	**Células/µL**	**%**
1	≥ 1.500	≥ 34	≥ 1.000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1.499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

[a]O estágio baseia-se primariamente na contagem de linfócitos T CD4+; a contagem de linfócitos T CD4+ é mais importante que a porcentagem de linfócitos CD4 e a porcentagem é considerada apenas se não houver a contagem.
Fonte: MMWR 63(No RR-03), 11 de abril de 2014.

Os critérios de definição e estadiamento da Aids são complexos e abrangentes, estando bem estabelecidos para propósitos de vigilância em vez da prática clínica com os pacientes. Assim, o médico não deve preocupar-se com o fato de o paciente adequar-se ou não à definição estrita de Aids, mas considerar a doença causada pelo HIV como um espectro que inclui infecção primária com ou sem a síndrome aguda, período assintomático e doenças oportunistas avançadas (ver "Fisiopatologia e patogênese", adiante).

AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da Aids é o HIV, que pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*) e à subfamília dos lentivírus **(Cap. 225e)**. Os lentivírus não oncogênicos causam doença em outras espécies animais, como ovinos, equinos, caprinos, bovinos, felídeos e símios. Os retrovírus que comprovadamente causam doença nos seres humanos pertencem a dois grupos distintos: os vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1 e HTLV-2, os quais são retrovírus transformadores; e os vírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2, que causam efeitos citopáticos diretos ou indiretos **(Cap. 225e)**. No mundo inteiro, e certamente nos EUA, a causa mais comum da doença causada pelo HIV é o HIV-1, que engloba vários subtipos com distribuições geográficas diferentes (ver "Heterogeneidade molecular do HIV-1", adiante). O HIV-2 foi identificado pela primeira vez em 1986 nos pacientes da África ocidental e, inicialmente, estava limitado a essa região. Entretanto, no mundo inteiro foram detectados diversos casos que puderam ser rastreados até a África ocidental ou atribuídos aos contatos sexuais com pacientes dessa região. Os grupos do HIV-1 (M, N, O, P) e do HIV-2 (A a H) definidos hoje provavelmente se originaram da transferência diferenciada aos seres humanos a partir dos reservatórios dos primatas não humanos. Os vírus HIV-1 provavelmente se originaram dos chimpanzés e/ou gorilas, enquanto os HIV-2 originaram-se dos *sooty mangabeys*. A pandemia de Aids é primariamente causada por vírus HIV-1 do grupo M. Embora o grupo O do HIV-1 e os vírus do grupo HIV-2 tenham sido isolados em muitos países, inclusive nos países desenvolvidos, eles causam epidemias muito mais localizadas. A **Figura 226.1** ilustra as relações taxonômicas entre os lentivírus dos primatas.

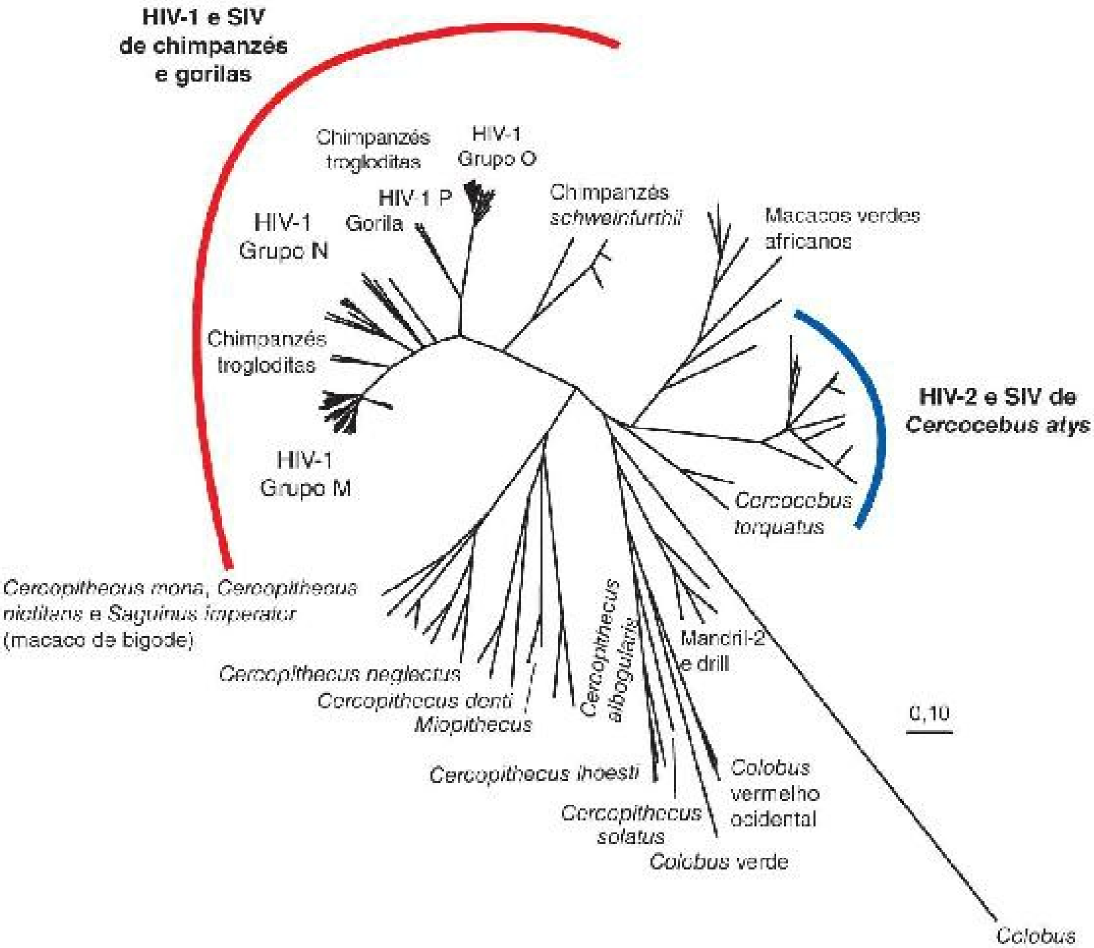
HIV-1 e SIV de chimpanzés e gorilas
Chimpanzés trogloditas
HIV-1 Grupo O
HIV-1 P
Gorila
HIV-1 Grupo N
Chimpanzés *schweinfurthii*
Macacos verdes africanos
Chimpanzés trogloditas
HIV-2 e SIV de *Cercocebus atys*
HIV-1 Grupo M
Cercocebus torquatus
Cercopithecus mona, *Cercopithecus nictitans* e *Saguinus imperator* (macaco de bigode)
Cercopithecus neglectus
Cercopithecus denti
Miopithecus
Cercopithecus albogularis
Mandril-2 e drill
0,10
Cercopithecus lhoesti
Colobus vermelho ocidental
Cercopithecus solatus
Colobus verde
Colobus

FIGURA 226.1 **Árvore filogenética baseada nos genomas completos dos vírus da imunodeficiência dos primatas.** A escala (0,10) indica uma diferença de 10% dos nucleotídeos. *(Elaborada por Brian Foley, PhD: HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; informações adicionais podem ser encontradas em www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html.)*

MORFOLOGIA DO HIV

A microscopia eletrônica mostra que o vírion do HIV é uma estrutura icosaédrica **(Fig.**

226.2) que contém numerosas espículas externas formadas pelas duas proteínas principais do envoltório, a gp120 externa e a gp41 transmembrana. O envelope do HIV existe como um heterodímero trimérico. O virion brota da superfície da célula infectada e incorpora várias proteínas do hospedeiro na sua bicamada lipídica. A estrutura do HIV-1 está ilustrada esquematicamente na **Figura 226.2*B***.

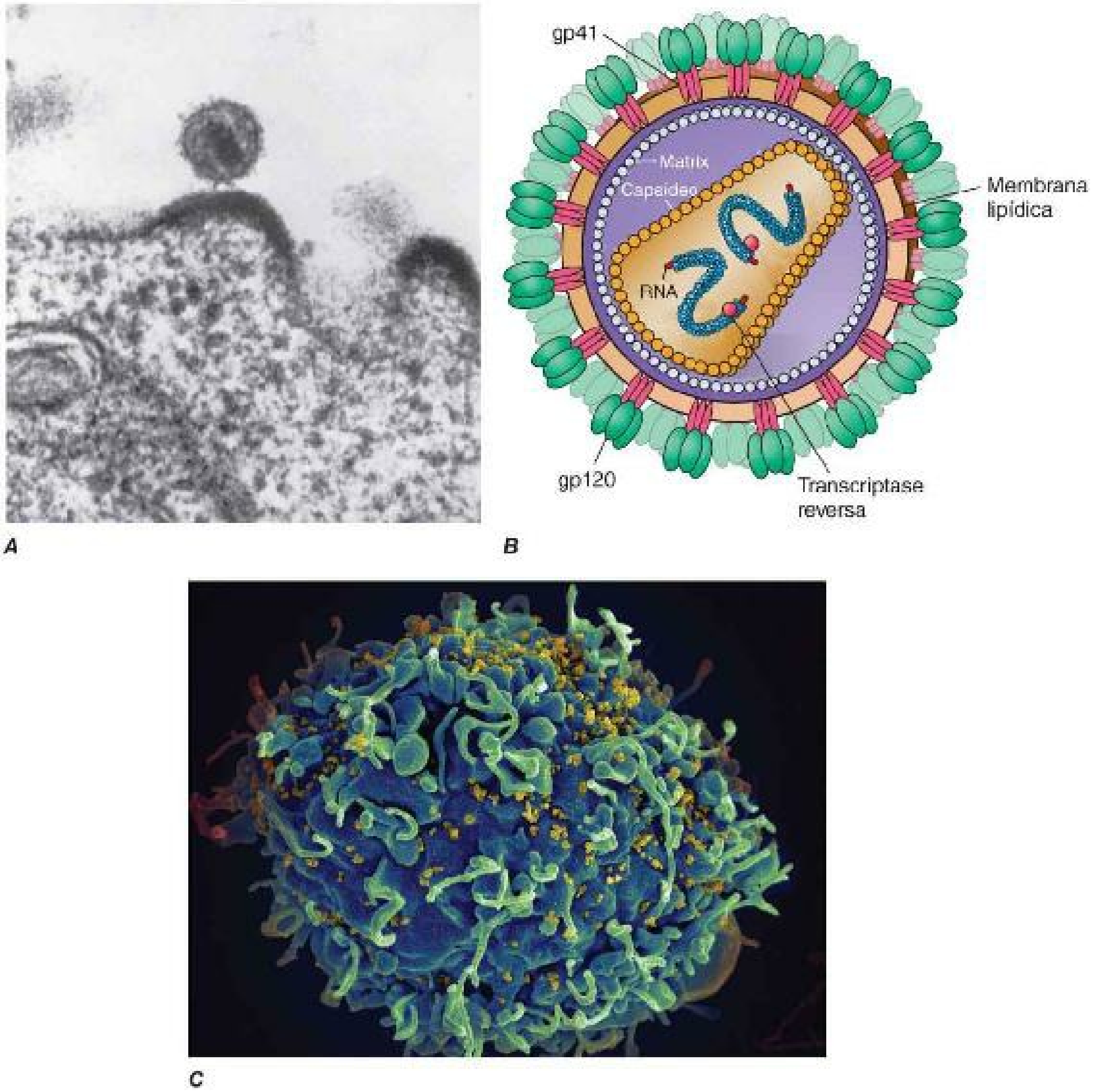

FIGURA 226.2 ***A.*** Fotografia de microscopia eletrônica do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A figura ilustra um virion típico depois da germinação na superfície de um linfócito T CD4+, além de dois outros vírions incompletos, ainda em processo de erupção pela membrana celular. ***B.*** Estrutura do HIV-1, incluindo o envoltório externo de gp120, os componentes transmembrana gp41 do envoltório, o RNA genômico, a enzima transcriptase reversa, a membrana interna p18(17) (matriz) e a proteína do *core* p24 (capsídeo). *(Direitos autorais de George V. Kelvin.) (Adaptada de RC Gallo: Sci Am 256:46, 1987.)* ***C.*** Microscopia eletrônica de varredura dos vírions do HIV-1 que infectou um linfócito T CD4+ humano. A fotografia original foi ampliada em 8.000x.

(Cortesia de Elizabeth B. Fischer, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; com autorização.)

CICLO DE REPLICAÇÃO DO HIV

O HIV é um vírus de RNA cuja característica fundamental é a transcrição reversa do seu RNA genômico em DNA pela enzima *transcriptase reversa.* O ciclo de replicação do HIV começa com a ligação de alta afinidade da proteína gp120, por meio de uma parte de sua região V1 próxima à extremidade N-terminal, ao seu receptor localizado na superfície da célula do hospedeiro, a molécula CD4 **(Fig. 226.3)**. A molécula CD4 é uma proteína de 55 kDa encontrada predominantemente em um subgrupo de linfócitos T responsáveis pela função auxiliar do sistema imune **(Cap. 372e)**. Essa molécula também está expressa na superfície dos monócitos/macrófagos e das células dendríticas/células de Langerhans. Depois da fixação à molécula CD4, a gp120 sofre uma alteração de conformação que facilita a ligação a um dos dois correceptores correspondentes. Os dois principais correceptores do HIV-1 são o CCR5 e o CXCR4. Esses dois receptores pertencem à família de receptores celulares acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana; o acoplamento do vírus a um ou aos dois receptores permite sua entrada na célula e é um determinante importante do tropismo celular do vírus. Algumas células dendríticas (CD) expressam uma diversidade de receptores de lectina do tipo C na sua superfície (um dos quais é conhecido como *DC-SIGN*), que também se ligam com alta afinidade à proteína gp120 do envoltório do HIV, permitindo que a CD facilite a disseminação do vírus para as células T CD4+. Depois da ligação da proteína do envoltório viral à molécula CD4, associada à alteração de conformação da gp120 do envoltório viral descrita antes, ocorre a fusão com a membrana celular do hospedeiro por ação da molécula gp41 recém-exposta, que penetra na membrana plasmática da célula-alvo e enrola-se sobre si própria para aproximar o virion da célula-alvo **(Fig. 226.4)**. Após a fusão é iniciada a retirada da camada proteica do capsídeo – uma etapa que facilita a transcrição reversa e leva à formação do complexo de pré-integração, composto de RNA viral, enzimas e proteínas acessórias e cercadas pelas proteínas da matriz e capsídeo **(Fig. 226.3)**. Como o complexo pré-integração atravessa o citoplasma e chega ao núcleo, a enzima viral transcriptase reversa catalisa a transcrição reversa do RNA genômico em DNA, resultando na formação de DNA proviral de fita dupla do HIV. Na etapa de pré-integração do ciclo de replicação, o genoma viral é vulnerável aos fatores celulares que podem bloquear a progressão da infecção. Em especial, a proteína citoplásmica *tripartite motif-containing* 5-α (TRIM5-α) é um fator de restrição do hospedeiro que interage com o capsídeo retroviral **(Fig. 226.3)**. Embora o exato mecanismo de ação de TRIM5-α permaneça incerto, o capsídeo do HIV-1 não é reconhecido pela forma humana de TRIM5-α. Assim, esse fator do hospedeiro não é efetivo para restringir a replicação do HIV-1 em células humanas. A família de proteínas celulares *apolipoprotein B mRNA editing enzyme (catalytic polypeptide-like 3 [APOBEC3])* também inibe a progressão da infecção viral após a entrada do vírus na célula e antes da sua entrada no núcleo **(Fig. 226.3)**. As proteínas APOBEC3, que são incorporadas dentro de vírions e liberadas no citoplasma de células recém infectadas, ligam-se ao único intermediário de DNA negativo e desaminam a citidina viral, causando a hipermutação dos genomas retrovirais. O HIV desenvolveu uma estratégia eficaz para proteger-se das APOBEC. A proteína viral Vif marca a APOBEC3 para degradação no proteassomo.

Com a ativação da célula, o DNA viral tem acesso ao poro nuclear e é exportado do citoplasma para o núcleo, onde se incorpora aos cromossomos da célula hospedeira pela ação de outra enzima codificada pelo vírus, a *integrase* **(Fig. 226.3)**. O provírus do HIV (DNA) incorpora-se ao DNA nuclear, preferencialmente no interior dos íntrons dos genes ativos e nos pontos quentes (*hotspots*) regionais. Esse provírus pode permanecer inativo sob o ponto de vista transcricional (latente) ou pode manifestar vários graus de expressão gênica, incluindo a produção ativa de vírus.

A ativação celular desempenha um importante papel no ciclo replicativo do HIV e é fundamental à patogênese da doença causada por este vírus HIV (ver "Fisiopatologia e patogênese", adiante). Depois da ligação inicial, da fusão e da interiorização dos conteúdos de ácido nucleico dos virions na célula-alvo, os intermediários de DNA de transcrição reversa incompleta são instáveis nas células em repouso e não se incorporam de maneira eficaz ao genoma da célula hospedeira, a menos que ocorra ativação celular pouco depois da infecção. Além disso, é necessário haver algum grau de ativação da célula hospedeira para iniciar a transcrição do DNA proviral incorporado em RNA genômico ou RNA mensageiro (mRNA). Esse último processo pode não estar necessariamente associado à expressão detectável dos marcadores clássicos de ativação na superfície celular. A esse respeito, a ativação da expressão do HIV a partir do estado latente depende da interação de diversos fatores celulares e virais. Depois da transcrição, o mRNA do HIV é transcrito em proteínas que sofrem modificações por glicosilação, miristolação, fosforilação e clivagem. A partícula viral é formada pela reunião das proteínas, das enzimas e do RNA genômico do HIV na membrana plasmática das células. O brotamento da progênie viral pela dupla camada lipídica da membrana da célula hospedeira é o ponto em que o núcleo viral adquire seu envelope externo e onde o fator de restrição do hospedeiro teterina pode inibir a liberação de partículas em brotamento **(Fig. 226.3)**. A teterina é uma proteína transmembrana tipo II induzida pelo interferon (IFN), a qual interfere no descolamento do virion, embora a proteína acessória do HIV Vpu contrabalance o efeito por meio de interações diretas com a teterina. Durante ou logo após o brotamento, a protease codificada pelo vírus catalisa a clivagem do precursor gag-pol para produzir o vírion completo. A progressão pelo ciclo de replicação viral é profundamente influenciada por vários produtos gênicos reguladores do vírus. De modo semelhante, cada fase do ciclo de replicação do HIV representa um alvo real ou potencial de intervenção terapêutica. Até hoje, as enzimas transcriptase reversa, protease e integrase, assim como os processos de ligação e fusão do vírus com a célula-alvo, foram utilizados clinicamente como alvos para intervenção farmacológica.

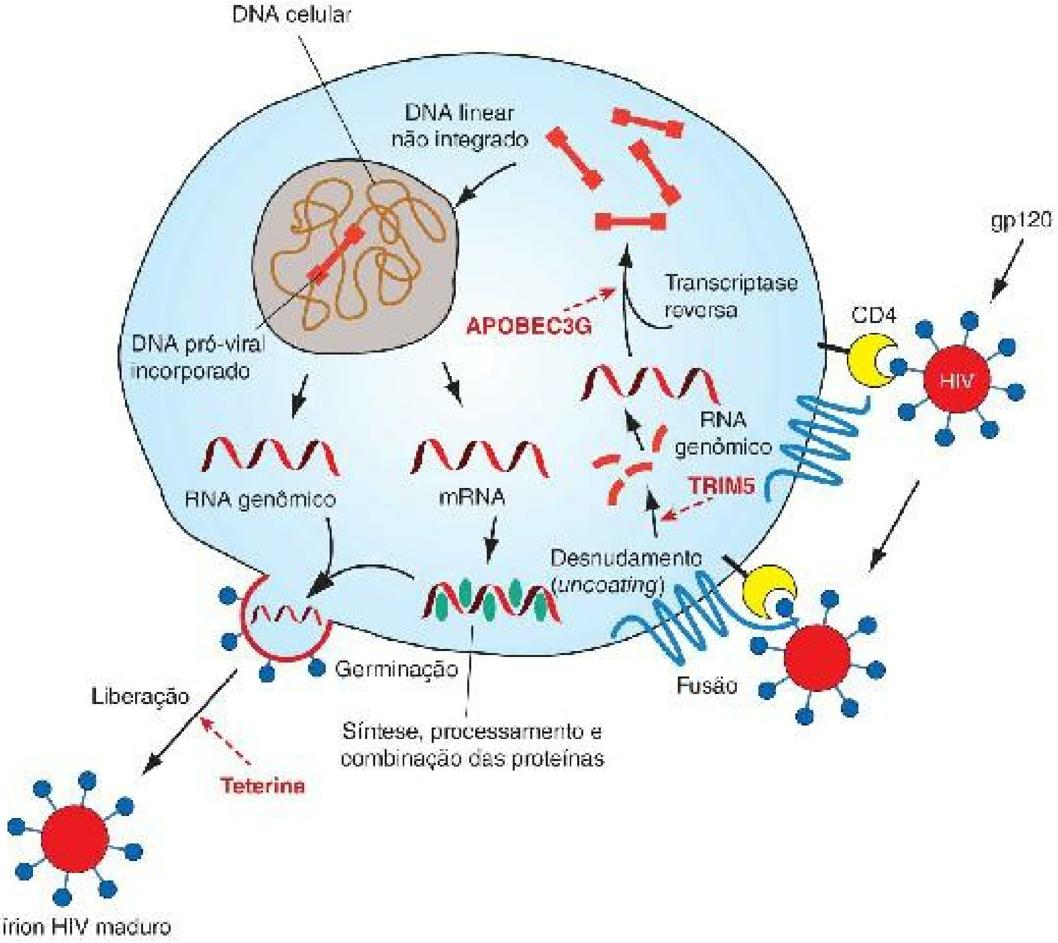
DNA celular
DNA linear
não integrado
gp120
Transcriptase
reversa
CD4
APOBEC3G
DNA pró-viral
incorporado
HIV
RNA
genômico
TRIM5
RNA genômico
mRNA
Desnudamento
(*uncoating*)
Germinação
Fusão
Liberação
Síntese, processamento e
combinação das proteínas
Teterina
Vírion HIV maduro

FIGURA 226.3 Ciclo de replicação do HIV. Ver descrição no texto. *(Adaptada de AS Fauci: Nature 384:529, 1996.)*

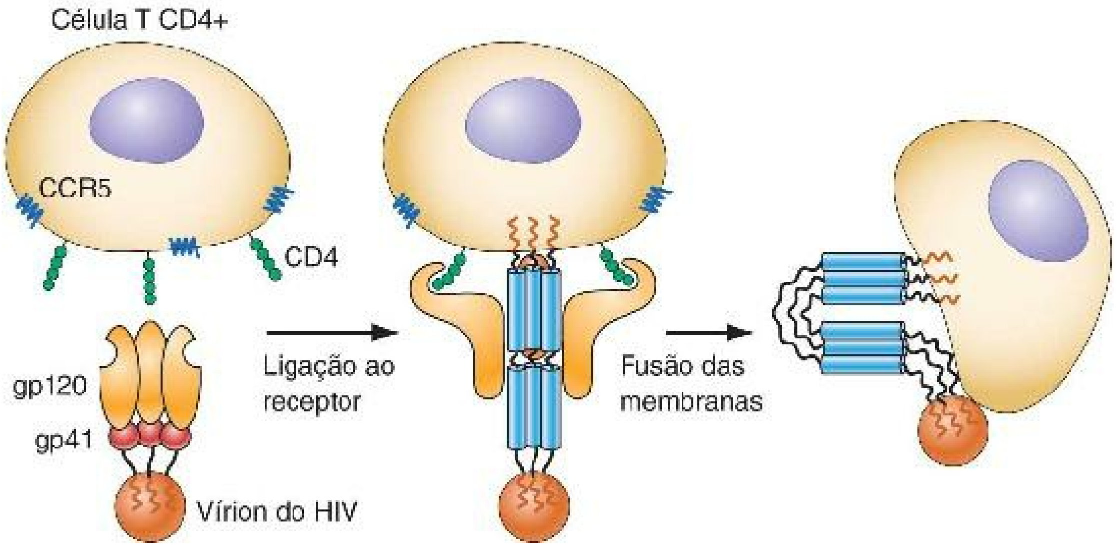

FIGURA 226.4 Ligação e fusão do HIV-1 com sua célula-alvo. O HIV-1 liga-se à sua célula-alvo por meio da molécula CD4 e isto acarreta uma alteração da conformação da molécula gp120, que lhe permite ligar-se ao correceptor CCR5 (para os vírus que usam R5). Em seguida, o vírus fixa-se firmemente à membrana celular da célula do hospedeiro por meio de uma mola enrolada formada pela molécula gp41 recém-exposta. A fusão vírus-célula ocorre à medida que o intermediário de transição da gp41 sofre alterações adicionais para formar uma estrutura semelhante a um grampo de cabelo, que coloca as duas membranas contato direto (ver detalhes no texto). *(Adaptada de D Montefiori, JP Moore: Science 283:336, 1999; com autorização.)*

GENOMA DO HIV

A **Figura 226.5** ilustra esquematicamente a constituição do genoma do HIV. Como outros retrovírus, o HIV-1 tem genes que codificam as proteínas estruturais do vírus: o gene *gag* codifica as proteínas que formam o *core* do vírion (incluindo o antígeno p24); o *pol* codifica as enzimas responsáveis pelo processamento das proteínas virais, a transcrição reversa e a integração pelas proteases; e o *env* codifica as glicoproteínas do envoltório. Todavia, o HIV-1 é mais complexo que os outros retrovírus, particularmente os que fazem parte do grupo não primata, visto que também contém no mínimo seis outros genes (*tat, rev, nef, vif, vpr* e *vpu*) que codificam proteínas envolvidas na modificação da célula do hospedeiro para promover a replicação do vírus e a regulação da expressão gênica viral. Várias dessas proteínas parecem ser importantes para a patogênese da doença causada pelo HIV e algumas de suas funções estão relacionadas na **Figura 226.5**. Ao lado desses genes, estão as repetições terminais longas (LTR), as quais contêm os elementos reguladores envolvidos na expressão dos genes **(Fig. 226.5)**. A principal diferença entre os genomas do HIV-1 e do HIV-2 reside no fato de que o HIV-2 não tem o gene *vpu* e possui um gene *vpx* ausente no HIV-1.

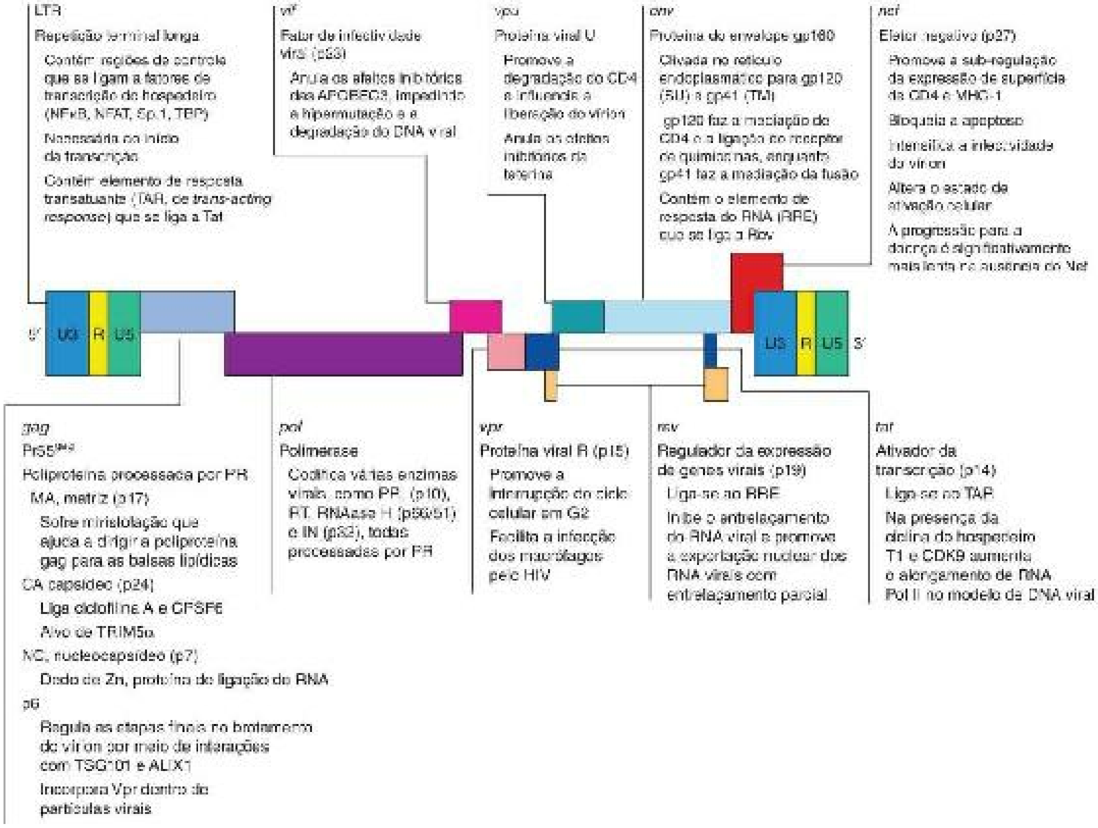
LTR
Repetição terminal longa
Contém regiões de controle que se ligam a fatores de transcrição do hospedeiro (NFκB, NFAT, Sp1, TBP)
Necessária no início da transcrição
Contém elemento de resposta transatuante (TAR, de *trans-acting response*) que se liga a Tat
vif
Fator de infectividade viral (p23)
Anula os efeitos inibitórios das APOBEC3, impedindo a hipermutação e a degradação do DNA viral
vpu
Proteína viral U
Promove a degradação do CD4 e influencia a liberação do vírion
Anula os efeitos inibitórios da teterina
env
Proteína do envelope gp160
Clivada no retículo endoplasmático para gp120 (SU) e gp41 (TM)
gp120 faz a mediação do CD4 e a ligação ao receptor de quimiocinas, enquanto gp41 faz a mediação da fusão
Contém o elemento de resposta do RNA (RRE) que se liga a Rev
nef
Efetor negativo (p27)
Promove a sub-regulação da expressão de superfície de CD4 e MHC-1
Bloqueia a apoptose
Intensifica a infectividade do vírion
Altera o estado de ativação celular
A progressão para a doença é significativamente mais lenta na ausência de Nef
5'
U3
R
U5
U3
R
U5
3'
gag
Pr55^{gag}
Poliproteína processada por PR
MA, matriz (p17)
Sofre miristoilação que ajuda a dirigir a poliproteína gag para as balsas lipídicas
CA capsídeo (p24)
Liga ciclofilina A e CPSF6
Alvo de TRIM5α
NC, nucleocapsídeo (p7)
Dedo de Zn, proteína de ligação do RNA
p6
Regula as etapas finais no brotamento do vírion por meio de interações com TSG101 e ALIX1
Incorpora Vpr dentro de partículas virais
pol
Polimerase
Codifica várias enzimas virais, como PR (p10), RT, RNAase H (p66/51) e IN (p32), todas processadas por PR
vpr
Proteína viral R (p15)
Promove a interrupção do ciclo celular em G2
Facilita a infecção dos macrófagos pelo HIV
rev
Regulador da expressão de genes virais (p19)
Liga-se ao RRE
Inibe o entrelaçamento do RNA viral e promove a exportação nuclear dos RNA virais com entrelaçamento parcial
tat
Ativador da transcrição (p14)
Liga-se ao TAR
Na presença da ciclina do hospedeiro T1 e CDK9 aumenta o alongamento de RNA Pol II no modelo de DNA viral

FIGURA 226.5 **Organização do genoma do provírus do HIV** e descrição resumida dos seus nove genes que codificam 15 proteínas. NFκB, fator nuclear κB. *(Adaptada de WC Greene, BM Peterlin: Nat Med 8:673, 2002.)*

HETEROGENEIDADE MOLECULAR DO HIV-1

As análises moleculares dos HIV isolados revelaram vários níveis de diversidade das sequências de todas as regiões do genoma viral. Por exemplo, o grau de diferença das sequências de codificação da proteína do envoltório viral varia de um percentual baixo (muita semelhança entre os isolados de um mesmo indivíduo infectado) a mais de 50% (extrema diversidade entre isolados de diferentes grupos do HIV-1: M, N, O e P). As alterações tendem a agrupar-se nas regiões hipervariáveis. O HIV pode evoluir de diversas maneiras, inclusive por substituição simples de bases, inserções e deleções, rearranjo e ganho e perda de sítios de glicosilação. A diversidade das sequências do HIV é atribuída diretamente à fidelidade reduzida da transcriptase reversa. O equilíbrio entre a pressão imunológica e as restrições das proteínas influencia o nível regional de variação das proteínas. Por exemplo, o envoltório exposto na superfície do vírus sofre pressão seletiva imune dos anticorpos e dos linfócitos T citotóxicos e é extremamente variável, com aglomerados de mutações nos domínios hipervariáveis. A transcriptase reversa desempenha funções enzimáticas importantes, mas é relativamente conservada, principalmente na região do seu sítio ativo. A variabilidade extraordinária do HIV-1 contrasta muito com a estabilidade relativa do HTLV-1 e do HTLV-2.

Os quatro grupos (M, N, O e P) do HIV-1 são o resultado de quatro transferências diferentes entre chimpanzés e humanos (ou, possivelmente, entre gorilas e humanos para os grupos O e P). O grupo M (principal), o qual é responsável pela maioria das infecções no mundo, tem se diversificado em formas recombinantes de subtipos e intersubtipos, devido a "subepidemias" em humanos após uma daquelas transferências.

Entre os lentivírus de primatas, o HIV-1 se relaciona mais intimamente com os vírus isolados de chimpanzés e gorilas **(Fig. 226.1)**. Estudos demonstraram que a subespécie *Pan troglodytes troglodytes* dos chimpanzés era o reservatório natural dos grupos M e N do HIV-1. Os raros vírus dos grupos O e P do HIV-1 está relacionado mais diretamente com os vírus encontrados nos gorilas de Camarões. O grupo M compreende nove subtipos (ou *clades*), designados pelas letras A, B, C, D, F, G, H, J e K, bem como mais de 60 formas recombinantes circulantes (FRC) conhecidas e diversas formas recombinantes exclusivas. As formas recombinantes intersubtipos são geradas pela infecção de um indivíduo com dois subtipos que se recombinam para formar um vírus com alguma vantagem seletiva. Essas FRC variam desde formas altamente prevalentes como a CRF01_AE, comum no sudeste asiático e a CRF02_AG da África central e oeste, até um grande número de FRC relativamente raras, seja por terem origem mais recente (combinação recente) ou por não terem aparecido em uma grande população. Os subtipos e as FRC originam as linhagens principais do grupo M do HIV-1. O grupo M subtipo C do HIV-1 domina a pandemia global, havendo muita especulação sobre ele ser mais transmissível que outros subtipos, mas são raros os dados sobre variações de transmissibilidade entre os subtipos. As densidades populacionais humanas, o acesso à prevenção e ao tratamento, a prevalência de úlceras genitais, as transmissões iatrogênicas e outros fatores de confusão do hospedeiro são todas possíveis razões para as diferenças de disseminação entre os subtipos.

A **Figura 226.6** mostra a distribuição mundial dos subtipos do HIV-1 por região. Sete cepas são responsáveis pela maioria das infecções por HIV globalmente: HIV-1 subtipos A, B, C, D, G e duas das FRC, CRF01_AE e CRF02_AG. O subtipo C dos vírus (do grupo M) são de longe a forma mais comum no mundo todo, provavelmente sendo responsável por cerca de 50% das infecções prevalentes no mundo todo. Na África subsaariana, onde residem cerca de dois terços de todos os indivíduos que vivem com HIV/Aids, a maioria das infecções é causada pelo subtipo C, com porcentagens menores de infecções causadas pelo subtipos A e G, pelo CRF02_AG e por outros subtipos e recombinantes. Na África do Sul, o país com o maior número de infecções prevalentes (6,3 milhões em 2013), > 97% dos isolados sequenciados de HIV-1 são do subtipo C. Na Ásia, predominam os isolados do HIV-1 da linhagem CRF01_AE e dos subtipos C e B. O CRF01_AE é responsável pela maioria das infecções no sul e sudeste da Ásia, enquanto > 95% das infecções na Índia, país com um número estimado de 2,1 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, são do subtipo C (ver “Infecção por HIV e Aids no mundo”, adiante). Os vírus do subtipo B predominam imperiosamente nos EUA, no Canadá, em alguns países da América do Sul, na Europa ocidental e na Austrália. Aparentemente, por um fenômeno totalmente casual, o subtipo B foi disseminado nos Estados Unidos e na Europa no final da década de 1970 e, dessa forma, produziu um efeito iniciador insuperável. Muitos países têm dois subtipos virais circulantes, os quais originam novas FRC. As análises das sequências do HIV-1 isolado dos indivíduos infectados indicam que o rearranjo entre vírus de diferentes *clades* tende a ocorrer em consequência da infecção de um indivíduo por vírus de mais de um subtipo, particularmente nas áreas geográficas onde ocorre superposição de subtipos e com mais frequência em subepidemias causadas por uso de drogas intravenosas (IV) em comparação com aquelas causadas por transmissão sexual.

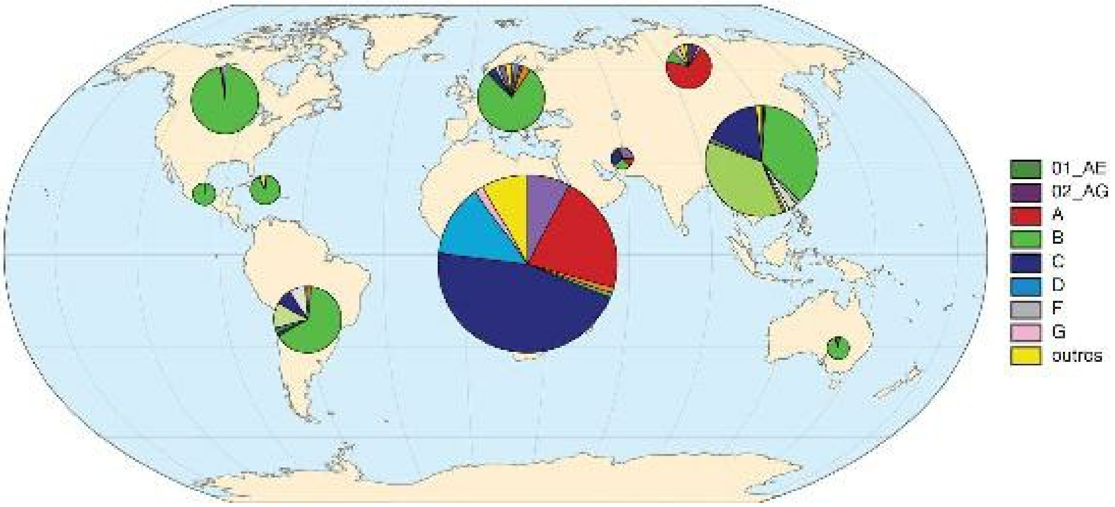

FIGURA 226.6 Distribuição geográfica global dos subtipos e das formas recombinantes do HIV-1. Distribuições derivadas da frequência relativa dos subtipos entre > 500.000 sequências genômicas de HIV no Los Alamos National Laboratory HIV Sequence Database. (Informações adicionais disponíveis em *www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp*.)

A diversidade extraordinária do HIV, evidenciada pela existência de vários subtipos, formas recombinantes circulantes e evolução viral contínua, afeta as diferenças potenciais de transmissão da doença, as taxas de progressão da doença, as respostas ao tratamento e o desenvolvimento de resistência aos agentes antirretrovirais. Essa diversidade também é um obstáculo enorme ao desenvolvimento de vacinas contra o HIV, porque uma vacina útil mundialmente precisaria induzir respostas protetoras contra várias cepas do vírus.

TRANSMISSÃO

O HIV é transmitido principalmente por relações sexuais (heterossexuais e homossexuais masculinas); pelo sangue e hemocomponentes; e pelas mães infectadas aos seus filhos nos períodos intraparto e perinatal, ou durante o aleitamento materno. Depois de mais de 30 anos de experiência e observações com relação a outras potenciais modalidades de transmissão, não há evidências de que o HIV seja transmitido por contato casual ou que o vírus possa ser propagado por insetos (p. ex., picadas de mosquito). O **Quadro 226.3** lista o risco estimado de transmissão do HIV para vários tipos de exposição.

TRANSMISSÃO SEXUAL

Basicamente, a infecção pelo HIV é uma doença sexualmente transmissível (DST) no mundo todo. Sem dúvida, principalmente nos países em desenvolvimento, o mecanismo de infecção mais comum é a transmissão heterossexual, embora em muitos países ocidentais tenha ocorrido recrudescência da transmissão homossexual masculina. Embora diversos fatores, como carga viral e coexistência de doenças genitais ulcerativas, afetem a eficiência da transmissão heterossexual do HIV, esse mecanismo geralmente é ineficiente. Uma revisão sistemática recente encontrou um baixo risco por evento de transmissão heterossexual na ausência de antirretrovirais: 0,04% para transmissão da mulher para o homem e 0,08% para a transmissão do homem para a mulher durante relação sexual vaginal na ausência de terapia antirretroviral ou uso de preservativos **(Quadro 226.3)**.

O HIV foi demonstrado no líquido seminal tanto no interior das células mononucleares infectadas quanto em materiais acelulares. O vírus parece concentrar-se no líquido seminal, em particular nas situações em que ocorre aumento do número de linfócitos e monócitos no líquido, como na presença de estados inflamatórios genitais como uretrite e epididimite, que são distúrbios diretamente associados às outras DSTs. O vírus também foi demonstrado nos esfregaços do colo uterino e na secreção vaginal. O risco de transmissão do HIV é maior durante as relações anais passivas sem proteção (RAPSP) tanto entre os homens quanto entre as mulheres, quando comparado com o risco associado ao coito vaginal receptivo. Embora os dados sejam limitados, o risco por evento de transmissão do HIV por RAPSP tem sido estimado em cerca de 1,4% **(Quadro 226.3)**. O risco de infecção por HIV associada à RAPSP provavelmente é maior que o associado às relações peniano-vaginais porque apenas a mucosa retal fina e frágil separa o sêmen depositado das células potencialmente suscetíveis localizadas dentro e sob a mucosa, e as relações anais podem causar microtraumatismos da mucosa local. As duchas anais e as práticas sexuais que traumatizam a mucosa retal também aumentam a probabilidade de infecção. É provável que o coito anal propicie pelo menos duas modalidades de infecção: (1) inoculação direta no sangue, quando há lacerações traumáticas da mucosa; e (2) infecção das células-alvo suscetíveis (p. ex., células de Langerhans) da camada mucosa, na ausência de traumatismo. O coito anal ativo também aumenta o risco de infecção por HIV, quando comparado com as relações peniano-vaginais. Embora a mucosa vaginal seja mais espessa que a mucosa retal em várias camadas e tenha menos tendência a sofrer traumatismo durante as relações sexuais, o vírus pode ser transmitido aos dois parceiros durante o coito vaginal. Conforme observado no **Quadro 226.3**, a transmissão do HIV do homem para mulher costuma ser mais eficiente do que a transmissão da mulher para o homem. As diferenças dos índices de transmissão entre homens e mulheres podem ser decorrentes, em parte, da exposição prolongada das mucosas vaginal e cervical e do endométrio (quando o sêmen entra no orifício cervical) ao líquido seminal infectado. Comparativamente, o pênis e o meato uretral ficam expostos por períodos relativamente breves à secreção vaginal infectada. Entre os vários cofatores examinados nos estudos sobre transmissão heterossexual do HIV, a coexistência de outras DSTs estava diretamente associada à transmissão do HIV. Nesse aspecto, existe estreita associação entre ulcerações genitais e transmissão, em razão da suscetibilidade à infecção e à infectividade. As infecções com microrganismos como o *Treponema pallidum* **(Cap. 206)**, *Haemophilus ducreyi* **(Cap. 182)** e herpes-vírus simples (HSV; **Cap. 216**) são causas importantes de ulcerações genitais ligadas à transmissão do HIV. Além disso, os patógenos responsáveis por DSTs inflamatórias não ulcerativas, como aquelas causadas por *Chlamydia trachomatis* **(Cap. 213)**, *Neisseria gonorrhoeae* **(Cap. 181)** e *Trichomonas vaginalis* **(Cap. 254),** também estão associados a um risco aumentado de transmissão da infecção por HIV. A vaginose bacteriana, uma infecção relacionada ao comportamento sexual, embora não seja estritamente uma DST, também pode estar ligada ao risco aumentado de transmissão da infecção pelo HIV. Diversos estudos sugeriram que o tratamento das outras DSTs e das síndromes do trato genital ajude a evitar a transmissão do HIV. Esse efeito é mais proeminente nas populações nas quais a prevalência da infecção pelo HIV é relativamente baixa. Deve-se observar que esse princípio pode não se aplicar ao tratamento de infecções pelo HSV, pois foi demonstrado que mesmo após a terapia anti-HSV resultando em cicatrização das úlceras genitais relacionadas ao HSV, não há redução na taxa de aquisição do HIV. Estudos com biópsias demonstraram que a provável explicação é que as células inflamatórias no receptor do HIV persistiam no tecido genital apesar da cicatrização das úlceras, de modo que os alvos suscetíveis ao HIV permaneciam no local.

QUADRO 226.3 **PROBABILIDADE ESTIMADA POR EVENTO DE ADQUIRIR HIV DE UMA FONTE INFECTADA, CONFORME A EXPOSIÇÃO**

Tipo de exposição	Risco por 10.000 exposições
Parenterais	

Transfusões sanguíneas	9.250
Compartilhamento de agulhas durante uso de drogas injetáveis	63
Percutânea (picada de agulha)	23
Sexual	
Sexo anal receptivo	138
Sexo anal insertivo	11
Sexo receptivo peniano-vaginal	8
Sexo insertivo peniano-vaginal	4
Sexo oral receptivo	Baixo
Sexo oral insertivo	Baixo
Outros[a]	
Mordedura	Insignificante
Cuspida	Insignificante
Dispersão de fluidos corporais (incluindo sêmen ou saliva)	Insignificante
Compartilhamento de brinquedos sexuais	Insignificante

[a] A transmissão de HIV por meio dessas vias de exposição é tecnicamente possível, mas é improvável e não está bem documentada.

Fonte: CDC, *www.cdc.gov/hiv/policies/law/risk.html*; P Patel: Aids 28:1509, 2014.

A quantidade de HIV-1 no plasma é o determinante principal do risco de transmissão do vírus. Em uma coorte de casais ugandeses em que um dos parceiros estava infectado e o outro inicialmente não, o nível sérico médio de RNA do HIV era significativamente maior entre indivíduos infectados pelo HIV cujos parceiros tiveram soroconversão, em comparação com aqueles cujos parceiros não tiveram soroconversão. Na verdade, a transmissão era rara quando o parceiro infectado apresentava nível plasmático < 1.700 cópias de RNA do HIV por mililitro, mesmo quando havia doença ulcerativa genital **(Fig. 226.7)**. O índice de transmissão do HIV por coito foi maior durante o estágio inicial da infecção pelo HIV, quando os níveis do RNA do HIV plasmáticos estavam altos e quando havia doença avançada conforme a carga viral aumentava.

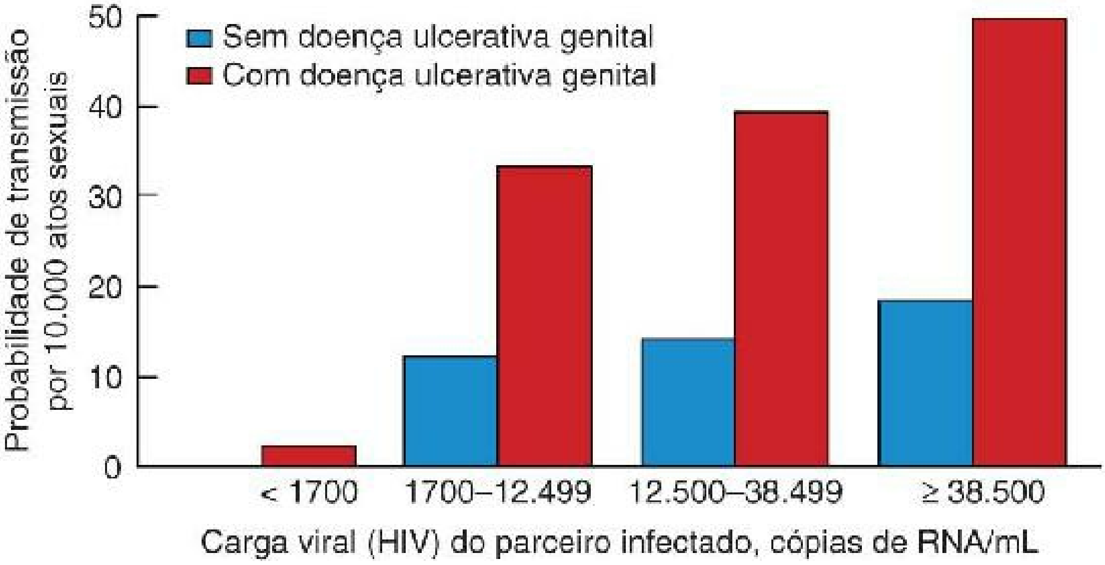

FIGURA 226.7 Probabilidade de transmissão do HIV por ato sexual entre casais heterossexuais monogâmicos HIV-discordantes de Uganda. *(De RH Gray et al: Lancet 357: 1149, 2001.)*

O tratamento antirretroviral reduz drasticamente a viremia plasmática da maioria dos indivíduos HIV-positivos (ver "Tratamento", adiante) e está associado à redução do risco de transmissão. Em um grande estudo de casais sorodiscordantes, o tratamento precoce do parceiro infectado pelo HIV com terapia antirretroviral em vez de tratamento postergado até que a contagem de linfócitos T CD4+ caísse abaixo de 250 células por μL esteve associado com uma redução de 96% na transmissão do HIV para o parceiro não infectado. Essa abordagem tem sido amplamente chamada de *tratamento como prevenção* ou TasP (de *treatment as prevention*). Vários estudos também sugeriram efeitos benéficos do tratamento antirretroviral no nível comunitário.

Alguns estudos, inclusive pesquisas randomizadas e controladas de grande porte, indicaram claramente que a *circuncisão* masculina estava associada a riscos menores de infecção dos homens heterossexuais pelo HIV. Os estudos são conflitantes sobre se a circuncisão protege contra a infecção por HIV entre homens que fazem sexo com homens, mas os dados sugerem que a circuncisão é protetora naqueles homens que fazem sexo com homens e que são apenas insertivos. O efeito benéfico da circuncisão pode ser atribuído à suscetibilidade maior dos homens incircuncisos às DSTs ulcerativas, bem como a outros fatores, como microtraumatismos do prepúcio e da glande do pênis. Além disso, o tecido altamente vascularizado do prepúcio contém quantidades maiores de células de Langerhans, assim como números aumentados de células T CD4+, macrófagos e outros alvos celulares do HIV. Por fim, o ambiente úmido sob o prepúcio pode estimular o desenvolvimento ou a persistência da microbiota microbiana que, em consequência das alterações inflamatórias, podem aumentar ainda mais as contagens de células-alvo para o HIV no prepúcio. Além disso, estudos randomizados demonstraram que a circuncisão masculina também reduz o risco de hepatite C (HCV) tipo 2, papilomavírus humano (HPV) e úlceras genitais em homens, assim como HPV, úlceras genitais, vaginose bacteriana e *Trichomonas vaginalis* em parceiras femininas de homens circuncidados. Assim, pode haver um benefício adicional de diminuição do risco de HIV para as parceiras sexuais femininas de homens circuncidados.

Em alguns estudos, o uso dos anticoncepcionais orais foi associado à incidência mais alta de infecção pelo HIV, ou seja, maior do que seria esperada por não utilizar preservativos como método anticoncepcional. Esse fenômeno pode ser atribuído às alterações induzidas pelos fármacos na mucosa do colo uterino, tornando-a mais vulnerável à penetração pelo vírus. As jovens adolescentes também podem ser mais suscetíveis à infecção durante a exposição em razão das estruturas do trato genital imaturo, no qual há maior ectopia cervical ou exposição do epitélio colunar.

O sexo oral é um mecanismo muito menos eficiente de transmissão do HIV que o coito anal ou vaginal **(Quadro 226.3)**. Diversos estudos relataram que a incidência de transmissão da infecção pelo sexo oral entre casais discordantes para o HIV era muito pequena. Porém, há relatos bem documentados de transmissão do HIV provavelmente resultante de felação ou cunilíngua. Por essa razão, a pressuposição de que o sexo oral seria totalmente seguro não se justifica.

A associação do consumo de álcool e do uso de drogas ilícitas a um comportamento sexual (homossexual ou heterossexual) de risco aumenta o risco de transmissão sexual do HIV. A metanfetamina e as outras chamadas “drogas sintéticas” (p. ex., *ecstasy*, cetamina e gama-hidroxibutirato), que às vezes são utilizadas simultaneamente com sildenafila, tadalafila ou vardenafila, foram associadas às práticas sexuais de risco e ao aumento do risco de infecção pelo HIV, particularmente entre homens que têm relações sexuais com outros homens.

TRANSMISSÃO POR USO DE DROGAS INJETÁVEIS

O HIV pode ser transmitido para usuários de drogas injetáveis (UDIs) expostos ao HIV pelo compartilhamento de equipamentos de injeção, como as agulhas, as seringas, a água em que as drogas são misturadas ou o algodão com o qual as drogas são filtradas. A transmissão parenteral do HIV durante o uso de drogas injetáveis não requer punção intravenosa; as injeções subcutâneas (pico na pele) ou intramusculares (pico no músculo) também podem transmitir o HIV, embora essas práticas às vezes sejam erroneamente consideradas de baixo risco. Entre os UDIs, o risco de infecção pelo HIV aumenta de acordo com a duração do uso de drogas injetáveis; a frequência com que as agulhas são compartilhadas; o número de parceiros com os quais os utensílios são compartilhados, em particular nos casos das bocas de fumo, onde as drogas são vendidas e um grande número de UDIs pode compartilhar um número limitado de "utensílios"; os transtornos psiquiátricos coexistentes, como o distúrbio da personalidade antissocial; o uso de cocaína injetável ou fumada sob a forma de *crack*; e o uso de drogas injetáveis em uma região geográfica com alta prevalência de infecção pelo HIV, como certas áreas urbanas dos EUA. Conforme observado no **Quadro 226.3**, o risco por evento de transmissão por uso de drogas injetáveis com uma agulha contaminada foi estimada como de aproximadamente 0,6%.

TRANSMISSÃO POR TRANSFUSÃO DE SANGUE E DERIVADOS

O HIV pode ser transmitido para indivíduos que recebem transfusões de sangue, derivados de sangue ou tecidos transplantados contaminados com o HIV. Os primeiros casos de Aids entre os receptores de transfusões e pacientes com hemofilia ou outros distúrbios da coagulação foram notificados em 1982. Nos países desenvolvidos, a grande maioria das infecções adquiridas por transfusões de sangue, hemocomponentes ou tecidos transplantados infectados ocorreu antes da primavera de 1985, quando começou a testagem obrigatória do sangue para HIV-1. Estima-se que > 90% das pessoas expostas a derivados de sangue contaminados pelo HIV tornem-se infectados **(Quadro 226.3)**. Embora a triagem de sangue para o HIV tenha se tornado mais universal mesmo nos países em desenvolvimento, infelizmente, em alguns países com poucos recursos, o HIV continua a ser transmitido pelo sangue, pelos derivados de sangue e pelos tecidos devido à triagem inadequada. As transfusões de sangue total, concentrado de hemácias, plaquetas, leucócitos e plasma são capazes de transmitir a infecção pelo HIV. Por outro lado, a gamaglobulina hiperimune, a imunoglobulina anti-hepatite B, a vacina contra a hepatite B derivada do plasma e a imunoglobulina anti-Rh_o não foram associadas à transmissão da infecção pelo HIV. Os procedimentos envolvidos no processamento desses produtos inativam ou removem o vírus.

Atualmente, nos Estados Unidos e na maioria dos países desenvolvidos, as seguintes medidas tornaram extremamente pequeno o risco de transmissão do HIV por transfusão de sangue ou derivados: triagem de doações de sangue para anticorpos contra HIV-1 e HIV-2 e determinações da presença do ácido nucleico do HIV geralmente em *minipools* de várias amostras; seleção cuidadosa de potenciais doadores de sangue com questionários de histórico de saúde para excluir pessoas com comportamento de risco; e oportunidades para a autoexclusão ou a exclusão pela triagem de pessoas HIV-negativas com testes sorológicos positivos para infecções com os mesmos fatores de risco do HIV, como as hepatites B e C e a sífilis. A possibilidade de infecção de um hemofílico por meio de concentrados de fatores da coagulação foi praticamente eliminada pela etapa de segurança acrescentada com o tratamento pelo calor para os concentrados. Hoje, nos EUA, estima-se que o risco de infecção pelo HIV por transfusão de sangue testado seja de aproximadamente 1 em 2 milhão de doações. Assim, como cerca de 16 milhões de doações são coletadas todos os anos nos Estados Unidos, apesar dos melhores esforços da ciência, não se pode eliminar completamente o risco de transmissão do HIV relacionada com transfusões. Nesse aspecto, um caso de transmissão de HIV relacionada com transfusão foi relatado nos Estados Unidos em 2010, o qual foi rastreado até uma doação de sangue em 2008; esse foi o primeiro caso desse tipo relatado desde 2002. A transmissão do HIV (HIV-2 e HIV-2) pelo sangue ou pelos hemocomponentes ainda é um risco em determinados países em desenvolvimento, principalmente na África subsaariana, onde a triagem rotineira do sangue não é realizada em todos os serviços. Em outros países, existem relatos de surtos esporádicos atribuídos aos procedimentos de triagem disponíveis rotineiramente, nos quais o sangue contaminado foi transfundido e resultou em pequenos números de pacientes infectados. Por exemplo, na década de 1990, na China, um número alarmantemente alto de indivíduos foi infectado por vender sangue em serviços nos quais os coletores utilizavam agulhas reutilizadas e contaminadas; em alguns casos, os hemocomponentes de vários doadores eram misturados, o plasma era separado e as hemácias misturadas eram reinfundidas nos doadores.

TRANSMISSÃO OCUPACIONAL DO HIV: PROFISSIONAIS DE SAÚDE, TÉCNICOS DE LABORATÓRIOS E AMBIENTE DE CUIDADOS DE SAÚDE

Existe um risco ocupacional pequeno, embora expressivo, de transmissão do HIV aos profissionais de saúde e aos técnicos de laboratório, bem como, possivelmente, a outros profissionais que trabalham com materiais contaminados pelo HIV, particularmente quando são utilizados objetos pontiagudos. Algumas estimativas sugeriram que, a cada ano, 600.000 a 800.000 profissionais de saúde sejam feridos com agulhas ou outros instrumentos médicos pontiagudos nos EUA. O número global de infecções por HIV entre profissionais de saúde atribuíveis a lesões por objetos pontiagudos foi estimado em 1.000 casos (variação, 200 a 5.000) por ano. Até 2010, tinha havido 57 casos documentados de transmissão ocupacional do HIV para profissionais de saúde nos Estados Unidos e 143 possíveis transmissões. Não houve mais nenhum caso confirmado relatado desde 1999.

As exposições que colocam os profissionais de saúde sob risco potencial de infecção pelo HIV são as lesões percutâneas (p. ex., picadas de agulha ou cortes por objetos afiados) ou o contato das mucosas ou da pele lesada (p. ex., a exposição de pele em que há fissuras, abrasões ou dermatites) ao sangue, aos tecidos ou outros líquidos corporais potencialmente infectantes. Estudos de grande porte envolvendo várias instituições sugeriram que o risco de transmissão do HIV depois da perfuração da pele por uma agulha ou objeto pontiagudo contaminado com sangue de um paciente comprovadamente HIV-positivo seja de cerca de 0,3%; o risco associado à exposição das mucosas foi estimado em 0,09% (ver “HIV e os profissionais de saúde”, adiante) caso o indivíduo lesado e/ou exposto não seja tratado nas primeiras 24 horas com agentes antirretrovirais. O risco de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) depois de uma exposição semelhante é de cerca de 6 a 30% nos indivíduos não imunizados; se o profissional suscetível for exposto ao HBV, a profilaxia pós-exposição com imunoglobulina anti-hepatite B e o início da vacinação contra a hepatite B têm eficácia > 90% como profilaxia da infecção pelo HBV. O risco de infecção pelo HCV depois de uma lesão percutânea é de cerca de 1,8% **(Cap. 360)**.

A rara transmissão do HIV depois da exposição da pele lesada foi documentada, mas o risco médio de transmissão por esse mecanismo não foi determinado com precisão; contudo, estima-se que seja menor que o risco associado à exposição das mucosas. A transmissão do HIV através da pele intacta não foi documentada. Atualmente, nos países desenvolvidos, quase todas as feridas por punção e as exposições das mucosas dos profissionais de saúde ao sangue de pacientes HIV-positivos são tratadas profilaticamente com terapia antirretroviral (TARV) combinada. Essa prática de *profilaxia pós-exposição* (PPE, de *postexposure prophylaxis*) reduziu drasticamente a ocorrência das transmissões do HIV aos profissionais de saúde por punções acidentais.

Além do sangue ou dos líquidos corporais visivelmente sanguinolentos, o sêmen e as secreções vaginais também são considerados potencialmente infecciosos, embora não tenham sido implicados na transmissão ocupacional dos pacientes aos profissionais de saúde. Os seguintes líquidos também são considerados potencialmente infecciosos: líquidos cerebrospinal, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico. O risco de transmissão depois da exposição aos líquidos e outros tecidos diferentes do sangue infectado pelo HIV também foi determinado, mas é provável que seja consideravelmente menor que o das exposições ao sangue. Fezes, secreções nasais, saliva, escarro, suor, lágrimas, urina e vômitos não são considerados potencialmente infecciosos, a menos que estejam visivelmente sanguinolentos. Existem publicados casos raros de transmissão do HIV por mordidas humanas, mas não por exposição ocupacional.

O risco aumentado de infecção pelo HIV depois das exposições percutâneas ao sangue infectado pelo HIV está associado às exposições que envolvem uma quantidade relativamente grande de sangue, como no caso de um dispositivo visivelmente contaminado pelo sangue do paciente, um procedimento envolvendo agulha oca colocada diretamente em uma veia ou artéria, ou uma lesão profunda. Os fatores possivelmente associados à transmissão cutâneo-mucosa do HIV incluem exposição a um volume inusitadamente grande de sangue e contato prolongado. Além disso, o risco aumenta com as exposições ao sangue de pacientes não tratados com doença avançada ou no estágio agudo da infecção pelo HIV, devido ao título mais elevado do vírus nessas circunstâncias. Desde o início da epidemia do HIV, houve três casos raros nos quais a transmissão da infecção de um profissional de saúde para pacientes parecia altamente provável. Apesar desse pequeno número de casos documentados, o risco de transmissão do HIV pelos profissionais de saúde (infectados ou não) aos seus pacientes é extremamente baixo nos países desenvolvidos, na verdade muito pequeno para ser quantificado com exatidão. Nesse sentido, vários estudos epidemiológicos foram realizados para acompanhar milhares de pacientes de dentistas, clínicos, cirurgiões, obstetras e ginecologistas infectados, mas não foram identificados outros casos de transmissão do HIV potencialmente relacionada aos profissionais de saúde.

As falhas do controle de infecção e a reutilização de seringas contaminadas, a não esterelização adequada dos instrumentos cirúrgicos e/ou equipamentos de hemodiálise também resultaram raramente na transmissão de HIV entre pacientes de hospitais, asilos e serviços ambulatoriais. Por fim, esses casos raríssimos de transmissão do HIV e também do HBV e do HCV aos profissionais de saúde e por estes profissionais aos seus pacientes nos serviços de saúde ressaltam a importância de adotar precauções universais ao cuidar de todos os pacientes (ver adiante e **Cap. 168**).

TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO HIV

A infecção pelo HIV pode ser transmitida da mãe infectada para o feto durante a gravidez e o parto, ou pelo aleitamento materno. Esse mecanismo de transmissão da infecção pelo HIV ainda é importante em alguns países em desenvolvimento, nos quais a razão entre homens e mulheres infectados é de cerca de 1:1. Estudos virológicos dos fetos abortados indicaram que o HIV possa ser transmitido ao feto durante o primeiro ou o segundo trimestre de gestação. Entretanto, a transmissão materna para o feto costuma ocorrer no período perinatal. Dois estudos realizados em Ruanda e na república Democrática do Congo (antigo Zaire) indicaram que de todas as transmissões de HIV entre mãe e filho, as porcentagens relativas eram de 23 a 30% antes do nascimento, 50 a 65% durante o nascimento e 12 a 20% durante a amamentação.

Na ausência de tratamento antirretroviral profilático da mãe durante a gravidez, o trabalho de parto e o nascimento, e do feto depois do parto, a probabilidade de transmissão do HIV da mãe para o feto/lactente varia de 15 a 25% nos países industrializados e de 25 a 35% nos países em desenvolvimento. Essas diferenças podem estar relacionadas com a eficiência da assistência pré-natal, bem como ao estágio da doença pelo HIV e ao estado de saúde geral da mãe durante a gravidez. Taxas mais altas de transmissão foram documentadas em associação com diversos fatores – o mais documentado deles é a presença de altos níveis maternos de viremia plasmática, com o risco aumentando de forma linear conforme o nível de viremia plasmática materna. É muito improvável que a transmissão materno-infantil do HIV ocorra se a viremia plasmática da mãe for < 1.000 cópias de RNA HIV/mL de sangue e extremamente improvável se o nível for indetectável (i.e., < 50 cópias/mL). Entretanto, pode não haver um limiar inferior abaixo do qual a transmissão nunca ocorra, uma vez que outros estudos relataram a transmissão por mulheres com níveis de RNA < 50 cópias/mL. O aumento da transmissão materno-infantil também se correlaciona com uma maior semelhança entre os antígenos leucocitários humanos (HLA) maternos e os da criança. Um longo intervalo entre a ruptura das membranas e o parto é outro fator de risco bem documentado para transmissão. Outras condições consideradas fatores de risco em potencial, mas ainda não consistentemente demonstradas, incluem a ocorrência de corioamnionite no parto; DST durante a gravidez; uso de drogas ilícitas durante a gestação; tabagismo; parto prematuro; e procedimentos obstétricos como amniocentese, amnioscopia, aplicação de eletrodos no couro cabeludo do feto e episiotomia. Em um estudo fundamental realizado nos EUA e na França na década de 1990, o tratamento das gestantes infectadas pelo HIV com zidovudina desde o início do segundo trimestre até o parto, bem como do recém-nascido durante seis semanas após o nascimento, reduziu drasticamente o índice de transmissão intraparto e perinatal da infecção pelo HIV: 22,6% no grupo sem tratamento para < 5%. Hoje, o índice de transmissão materno-infantil diminuiu a 1% ou menos nas gestantes tratadas com esquemas TARV para infecção por HIV. Quando combinado com o parto cesariano, esse tratamento tornou incomum a transmissão materno-infantil do HIV nos EUA e em outros países desenvolvidos. Nesse aspecto, as diretrizes do United States Public Health Service e da Organização Mundial da Saúde recomendam que todas as gestantes infectadas pelo HIV recebam TARV pela saúde da mãe e para evitar a transmissão perinatal, independentemente do número de cópias plasmáticas do RNA HIV ou da contagem de células T CD4+.

O aleitamento materno é um mecanismo importante de transmissão da infecção pelo HIV nos países em desenvolvimento, sobretudo naqueles em que as mães continuam a amamentar por períodos longos. Os fatores de risco da transmissão materno-infantil do HIV pelo aleitamento não estão totalmente compreendidos; os fatores que aumentam a probabilidade de transmissão incluem níveis detectáveis do HIV no leite materno, presença de mastite, contagens maternas baixas de células TCD4+ e deficiência materna de vitamina A. O risco de infecção pelo HIV com o aleitamento materno é maior nos primeiros meses de amamentação. Além disso, alguns estudos demonstraram que o aleitamento exclusivo acarretava risco menor de transmissão do HIV que a alimentação mista. Nos países desenvolvidos, a amamentação de bebês por uma mãe infectada pelo HIV está contraindicada, pois há formas alternativas de nutrição adequada (fórmulas) prontamente disponíveis. Nos países em desenvolvimento, onde a amamentação é fundamental para a saúde global do lactente, a continuação da TARV na mãe infectada durante o período de amamentação diminui muito o risco de transmissão de HIV para o lactente. Na verdade, após o início da TARV em uma gestante, muitos especialistas recomendam que a terapia seja continuada por toda a vida.

TRANSMISSÃO DO HIV POR OUTROS LÍQUIDOS CORPORAIS

Embora o HIV possa ser isolado (geralmente em títulos baixos) da saliva de pequena porcentagem dos indivíduos infectados, não há evidências convincentes de que a saliva possa transmitir a infecção pelo HIV, seja pelo beijo ou por outros tipos de exposição, inclusive exposição ocupacional dos profissionais de saúde. A saliva contém fatores antivirais endógenos, entre os quais as imunoglobulinas (Ig) HIV-específicas dos isótipos IgA, IgG e IgM são detectadas facilmente nas secreções salivares dos indivíduos infectados. Alguns estudos sugeriram que as glicoproteínas grandes, como as mucinas e a trombospondina 1, sequestrem o HIV em agregados para eliminação pelo hospedeiro. Além disso, alguns fatores salivares solúveis inibem o HIV em vários graus *in vitro*, provavelmente utilizando como alvos os receptores da célula hospedeira, mais que o próprio vírus. O inibidor de protease liberado por leucócitos (SLPI), talvez o mais bem estudado desses fatores, bloqueia a infecção pelo HIV em vários sistemas de cultura celular e está presente na saliva em níveis que se aproximam dos necessários à inibição do HIV *in vitro*. Nesse aspecto, os níveis salivares mais elevados de SLPI nos lactentes amamentados foram associados à redução do risco de transmissão do HIV pelo leite materno. Foi também sugerido que a saliva submandibular diminua a infectividade do HIV ao desbastar a gp120 da superfície dos virions; e que a ruptura e destruição das células infectadas pelo HIV por ação da saliva ocorra em razão da hipotonicidade das secreções orais. Houve casos excepcionais de suspeita de transmissão pela saliva, mas consistiram provavelmente em transmissão pelo sangue. A transmissão do HIV pode ocorrer por mordidas humanas, mas isso é raro. Embora o vírus possa ser identificado ou até mesmo isolado de praticamente qualquer líquido corporal, não há evidências de que a transmissão do HIV ocorra em consequência de exposição às lágrimas, ao suor e à urina. Entretanto, houve casos isolados de transmissão da infecção pelo HIV por líquidos corporais, os quais podiam ou não estar contaminados com sangue. A maioria desses casos ocorreu no contexto de um parente próximo prestando cuidados intensivos de enfermagem aos pacientes infectados pelo HIV sem adotar as precauções universais; isso ressalta a importância de adotar essas precauções durante a manipulação de líquidos e dejetos corporais dos indivíduos infectados pelo HIV.

EPIDEMIOLOGIA

INFECÇÃO PELO HIV E AIDS NO MUNDO

A infecção pelo HIV/Aids é uma pandemia mundial, com casos relatados em praticamente todos os países. No fim de 2013, 35 milhões de indivíduos viviam com a infecção pelo HIV, de acordo com o Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS). Estima-se que 95% das pessoas que vivem com HIV/Aids residem nos países de renda média ou baixa; cerca de 50% são mulheres e 3,2 milhões são crianças < 15 anos. A **Figura 226.8** ilustra a distribuição dos casos. O número estimado de pessoas que vivem com HIV – isto é, a prevalência global – aumentou mais de quatro vezes desde a década de 1990; isso reflete os efeitos combinados dos índices persistentemente altos de infecções recentes por HIV e o impacto prolongador da vida do tratamento antirretroviral **(Fig. 226.9)**. Em 2013, a taxa de prevalência global entre pessoas com idade entre 15 e 49 anos foi de 0,8%, com amplas variações das taxas de acordo com o país e a região, conforme ilustrado na **Figura 226.10**.

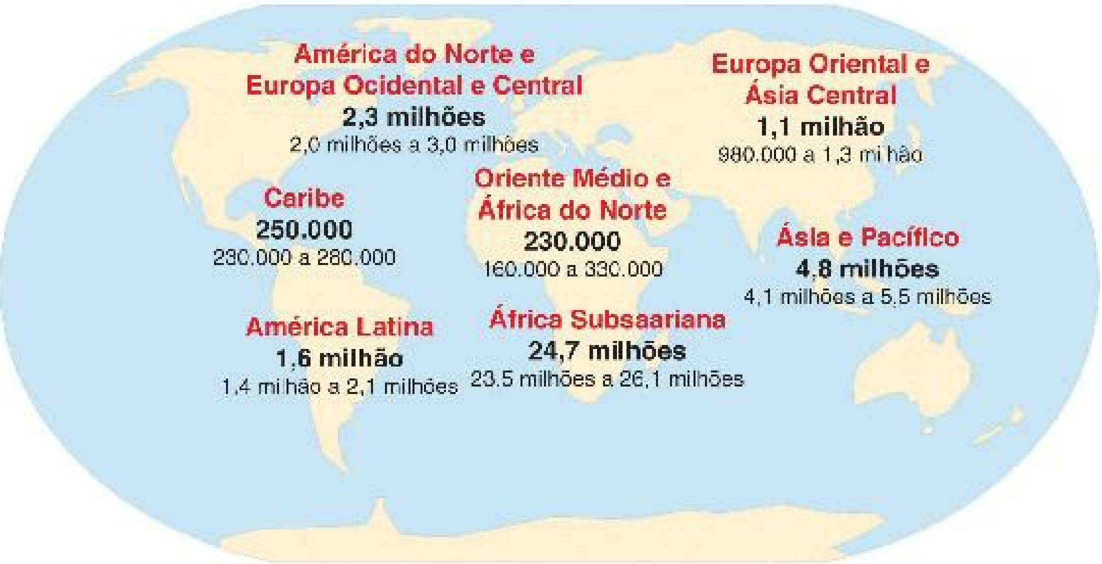
América do Norte e
Europa Ocidental e Central
2,3 milhões
2,0 milhões a 3,0 milhões
Europa Oriental e
Ásia Central
1,1 milhão
980.000 a 1,3 milhão
Caribe
250.000
230.000 a 280.000
Oriente Médio e
África do Norte
230.000
160.000 a 330.000
Ásia e Pacífico
4,8 milhões
4,1 milhões a 5,5 milhões
América Latina
1,6 milhão
1,4 milhão a 2,1 milhões
África Subsaariana
24,7 milhões
23,5 milhões a 26,1 milhões

FIGURA 226.8 **Números estimados de adultos e crianças que vivem com infecção pelo HIV até dezembro de 2013.** Total: 35,0 (33,2 milhões a 37,2 milhões). *(De United Nations Programme on HIV/AIDS [UNAIDS].)*

Em 2013, estima-se que ocorreram 2,1 milhões de novos casos de infecção por HIV no mundo, incluindo 240.000 entre crianças < 15 anos; cerca de 40% de novas infecções ocorreram entre pessoas com menos de 25 anos. Entre 2001 e 2013, o número estimado de novas infecções por HIV globalmente caiu 38% **(Fig. 226.9)**. As reduções recentes na incidência global de HIV provavelmente refletem progressos na prevenção do HIV e aumento da provisão de terapia antirretroviral para pessoas infectadas pelo HIV, o que torna muito menor a chance de transmitir o vírus para os parceiros sexuais. Em 2013, as mortes totais por Aids totalizaram 1,5 milhões (incluindo 190.000 crianças

< 15 anos), uma redução de 35% desde 2005, a qual coincide com uma rápida expansão do acesso à terapia antirretroviral **(Fig. 226.9)**. Desde o início da pandemia, estima-se que 39 milhões de pessoas morreram de alguma doença relacionada à Aids.

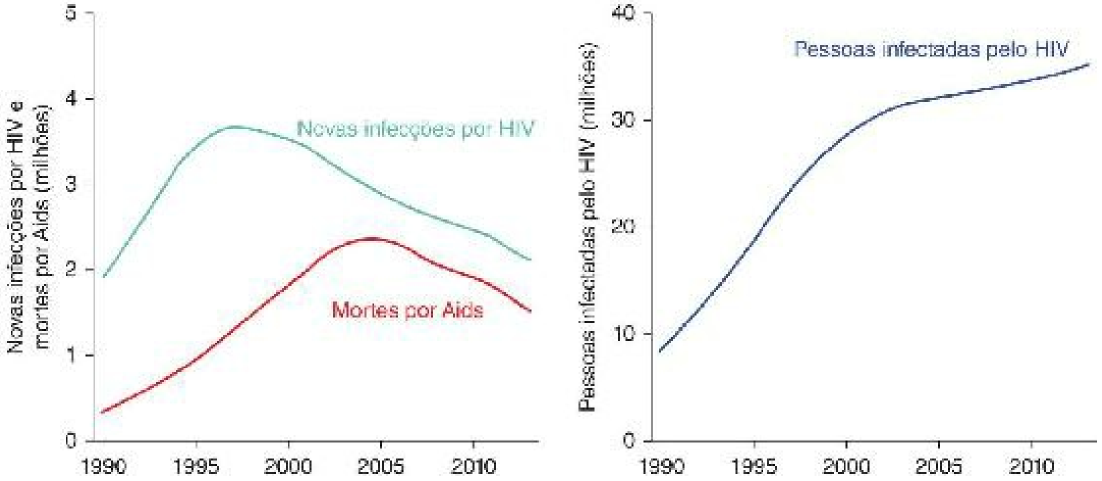

FIGURA 226.9 Estimativas globais da incidência do HIV e mortes por Aids (à *esquerda*) e prevalência do HIV (à *direita*), 1990 a 2013. (*De UNAIDS.*)

A epidemia do HIV tem ocorrido em “ondas” nas diferentes regiões do mundo, apresentando, em cada uma, características um pouco diferentes, dependendo da demografia do país e da região em questão, bem como da época em que o HIV foi introduzido na população. Embora a epidemia de Aids tenha sido reconhecida pela primeira vez nos EUA e logo depois na Europa ocidental, é muito provável que tenha começado na África subsaariana (ver anteriormente), que foi particularmente devastada pela epidemia. Mais de 70% de todos os indivíduos infectados pelo HIV (cerca de 25 milhões) e quase 90% de todas as crianças infectadas pelo HIV vivem nesta região, embora apenas 12% da população mundial vivam na África subsaariana **(Fig. 226.8)**. Nessa região, o sul da África é o mais afetado. Em nove países do sul da África, os dados de soroprevalência indicam que > 10% da população adulta entre 15 e 49 anos de idade estejam infectados pelo HIV **(Fig. 226.10)**. Além disso, entre os indivíduos de alto risco (p. ex., profissionais do sexo, pacientes atendidos nos ambulatórios de DST) que vivem em áreas urbanas da África subsaariana, a soroprevalência atualmente é > 50% em alguns locais. Dados recentes oferecem sinais promissores de declínio na incidência e prevalência do HIV em muitos países da região, embora frequentemente em níveis que permaneçam altos. A exposição heterossexual é o mecanismo principal de transmissão do HIV na África subsaariana e as mulheres e as jovens adolescentes são afetadas desproporcionalmente, representando cerca de 60% de todos os indivíduos HIV-positivos dessa região. Em 2013, estimou-se que 230.000 viviam com HIV na região do norte da África/Oriente Médio. A maioria dos casos concentrava-se entre UDI, homens homossexuais e profissionais do sexo e seus clientes.

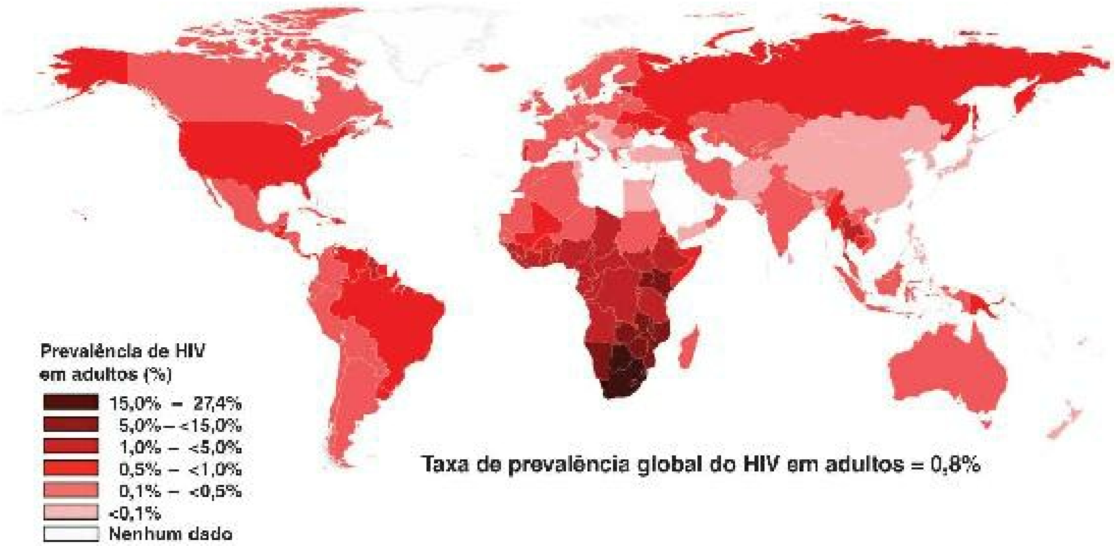
Prevalência de HIV em adultos (%)
15,0% – 27,4%
5,0% – <15,0%
1,0% – <5,0%
0,5% – <1,0%
0,1% – <0,5%
<0,1%
Nenhum dado
Taxa de prevalência global do HIV em adultos = 0,8%

FIGURA 226.10 Taxa de prevalência global de HIV em adultos, 2013. Os dados são estimativas para adultos com idade entre 15 e 49 anos. *(De UNAIDS.)*

Até o final de 2013, alguns estudos estimaram que 4,8 milhões de pessoas viviam com HIV na Ásia e no Pacífico. Nessa região do mundo, a prevalência do HIV é maior nos países do sudeste asiático, com variações amplas nas tendências dos diversos países. Entre os países da Ásia, apenas a Tailândia tem índice de soroprevalência > 1% dos adultos. Entretanto, as populações de muitos países asiáticos são tão numerosas (principalmente na Índia e na China) que mesmo os índices baixos de infecção e soroprevalência resultam em grandes parcelas da população infectada pelo HIV. Embora a epidemia asiática tenha ficado concentrada por algum tempo em populações específicas – profissionais do sexo e seus clientes, homens homossexuais e UDI –, agora ela está em expansão para os parceiros heterossexuais dos indivíduos sob maior risco.

A epidemia está em expansão do leste europeu e na Ásia central, onde cerca de 1,1 milhão de pessoas viviam com HIV no final de 2013. A Federação Russa e a Ucrânia são responsáveis pela maioria dos casos de HIV na região. Ampliado inicialmente pelo uso de drogas injetáveis e cada vez mais pela transmissão heterossexual, o número de infecções recentes nessa região cresceu drasticamente durante a última década.

Nas Américas Central e do Sul e no Caribe, cerca 1,9 milhão de pessoas vivem com HIV/Aids. Nessa região, a maioria dos pacientes infectados vive no Brasil. Entretanto, a progressão da epidemia nesse país diminuiu em razão dos esforços bem-sucedidos de tratamento e prevenção. Os homens homossexuais representam a maior parte das infecções por HIV nas Américas Central e do Sul. A região do Caribe tem a maior taxa de soroprevalência em adultos após a África. A transmissão heterossexual, geralmente ligada à prostituição, é o mecanismo principal de transmissão do HIV nessa região.

Cerca de 2,3 milhões de pessoas vivem com HIV/Aids na América do Norte e na

Europa central e ocidental. O número de infecções recentes entre os homens homossexuais aumentou durante a última década nesses países (a maioria com rendas elevadas), enquanto o índice de infecção recente entre os heterossexuais tenha estabilizado e as infecções entre mulheres e UDI tenham diminuído.

INFECÇÃO POR HIV E AIDS NOS ESTADOS UNIDOS

Cerca de 1,7 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV nos Estados Unidos desde o início da epidemia, dos quais > 630.000 morreram. De acordo com estimativas recentes, cerca de 1,1 milhão de pessoas nos Estados Unidos vivem com infecção pelo HIV, dos quais cerca de 16 a 18% não sabem que estão infectados. Conforme ilustrado na **Figura 226.11**, apenas uma fração das pessoas infectadas pelo HIV conseguem seguir as etapas na "cascata de cuidado contínuo" do HIV desde o diagnóstico, a entrada e permanência no setor de cuidados até o recebimento da terapia antirretroviral e, por fim, a obtenção de uma carga viral suprimida (ver "Tratamento", adiante).

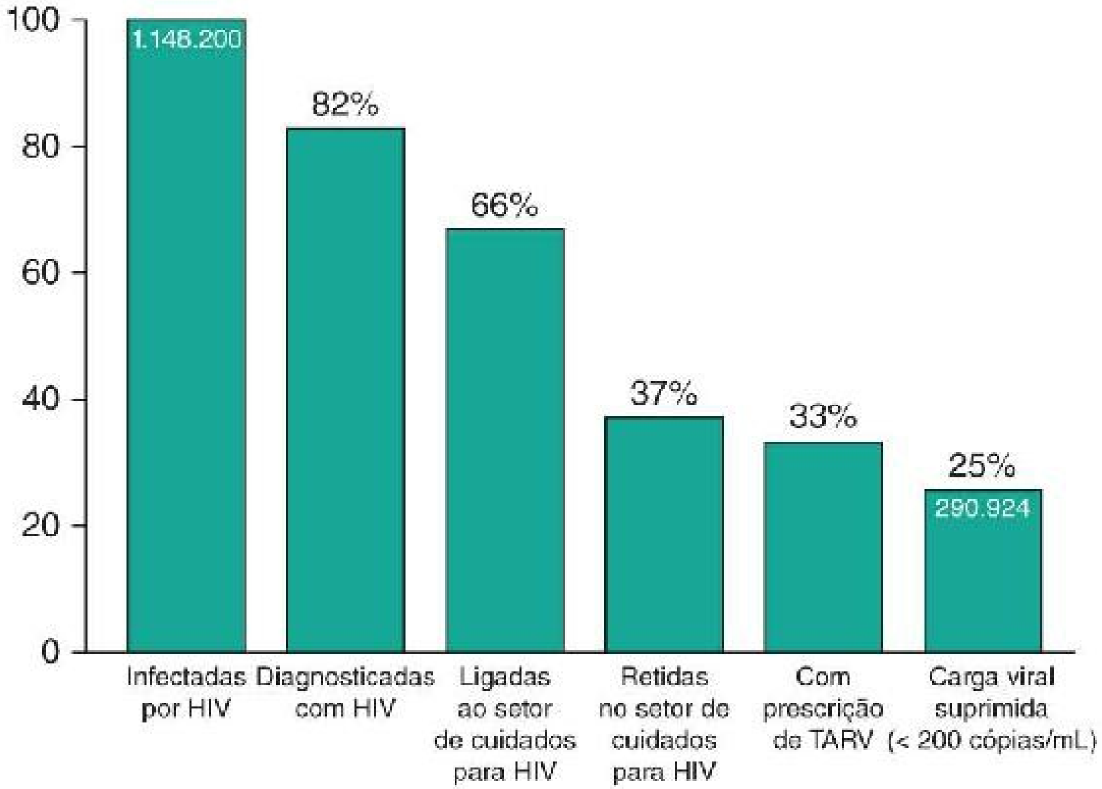

FIGURA 226.11 Porcentagem estimada de pessoas infectadas pelo HIV que participam de estágios selecionados da cascata de cuidado contínuo para HIV nos Estados Unidos. TARV, terapia antirretroviral. *(Adaptada de HI Hall et al: JAMA Intern Med 173:1337, 2013.)*

Mais de 60% daqueles que vivem com HIV/Aids são negros/afro-americanos ou hispânicos/latinos e mais da metade são homens que fazem sexo com homens. O índice estimado de soroprevalência do HIV na população de norte-americanos com 13 anos ou mais é de cerca de 0,5%. Aproximadamente 2% dos negros/afro-americanos adultos estão infectados pelo HIV nos Estados Unidos, mais do que qualquer outro grupo.

O número de infecções novas pelo HIV nos Estados Unidos, a *incidência de HIV*, atingiu um pico de cerca de 130.000 por ano no final da década de 1980, sendo seguido por declínios. Por mais de uma década, a incidência de HIV permaneceu estável em cerca de 50.000 ao ano, com a proporção de novas infecções tendo aumentado em anos recentes entre homens que fazem sexo com homens e caído entre mulheres e UDIs. Entre adultos e adolescentes recém-diagnosticados com infecção por HIV em 2011 (independentemente do estágio da infecção), em torno de 79% eram homens e cerca de 21% eram mulheres. Entre os novos diagnósticos de infecção por HIV dos homens, cerca de 79% eram atribuídos à transmissão homossexual entre homens, cerca de 12% às relações heterossexuais, cerca de 6% ao uso de drogas injetáveis e cerca de 4% aos mecanismos simultâneos de relações homossexuais entre homens e uso de drogas injetáveis. Entre os diagnósticos recentes de HIV das mulheres, aproximadamente 86% eram atribuíveis às relações heterossexuais e cerca de 14% ao uso de drogas injetáveis **(Fig. 226. 12)**. Os números estimados de novas infecções por HIV em 2011 nos Estados Unidos para as 10 subpopulações mais afetadas são mostrados na **Figura 226.13**.

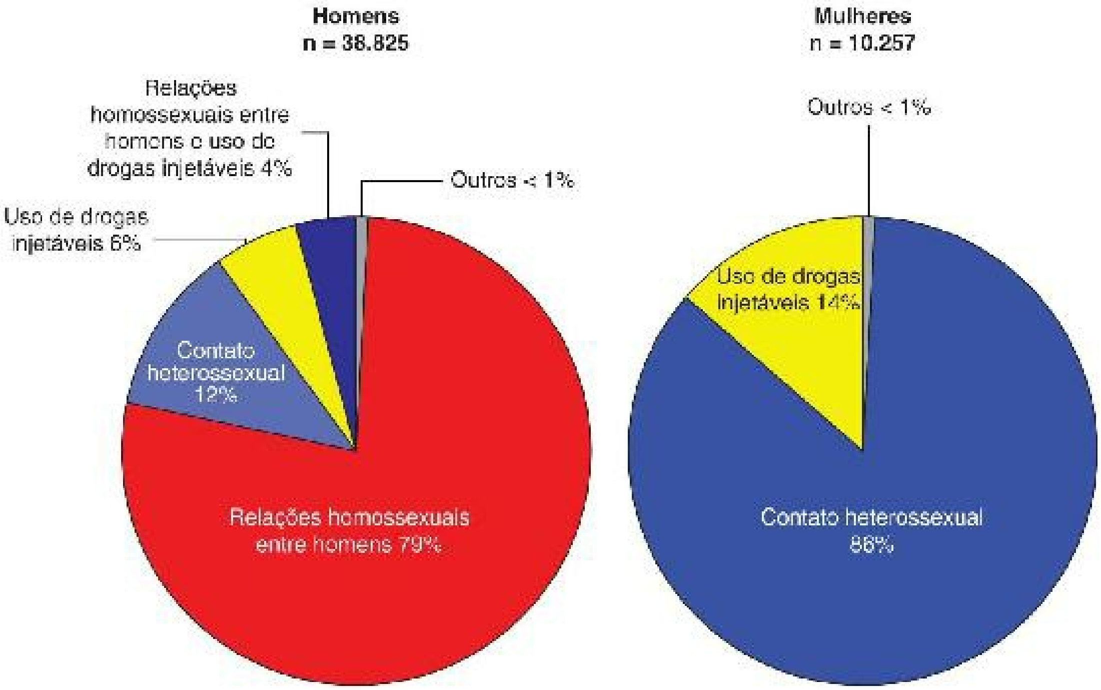

FIGURA 226.12 Categorias de transmissão dos adolescentes e dos adultos com infecção por HIV (independente do estágio) diagnosticados em 2011 nos Estados Unidos. *(Dos CDC.)*

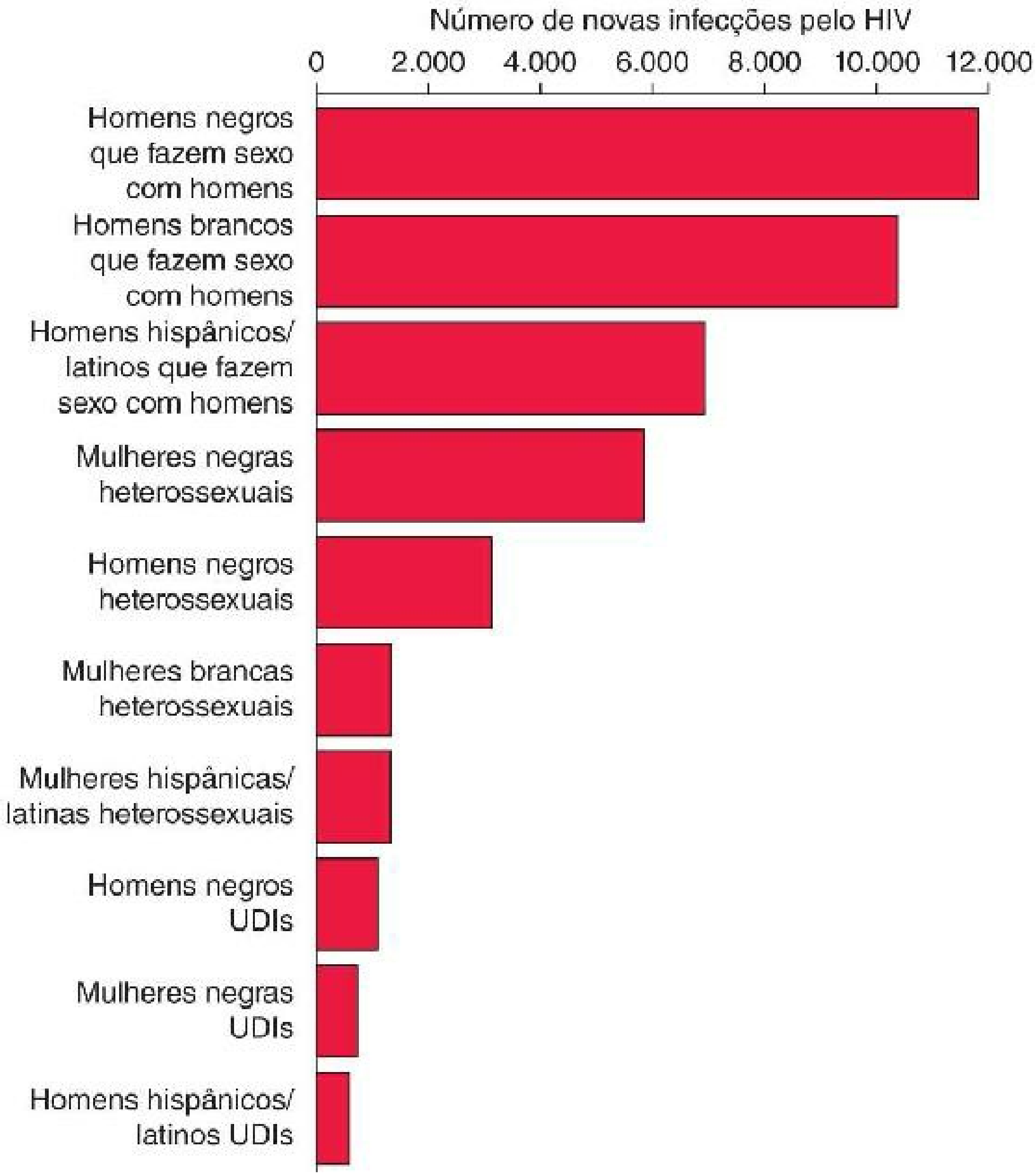

FIGURA 226.13 **Número estimado de novas infecções pelo HIV nos Estados Unidos, em 2011, para as subpopulações mais afetadas.** UDIs, usuários de drogas injetáveis. *(Dos CDC.)*

A transmissão perinatal do HIV de uma mãe infectada para seu bebê diminuiu de forma significativa nos Estados Unidos, em grande parte pela implementação de diretrizes para o aconselhamento universal e testagem voluntária para o HIV em gestantes e o uso da terapia antirretroviral em gestantes e recém-nascidos a fim de evitar a infecção (Fig. 226.14). Em 2011, menos de 200 crianças foram diagnosticadas com HIV nos Estados Unidos.

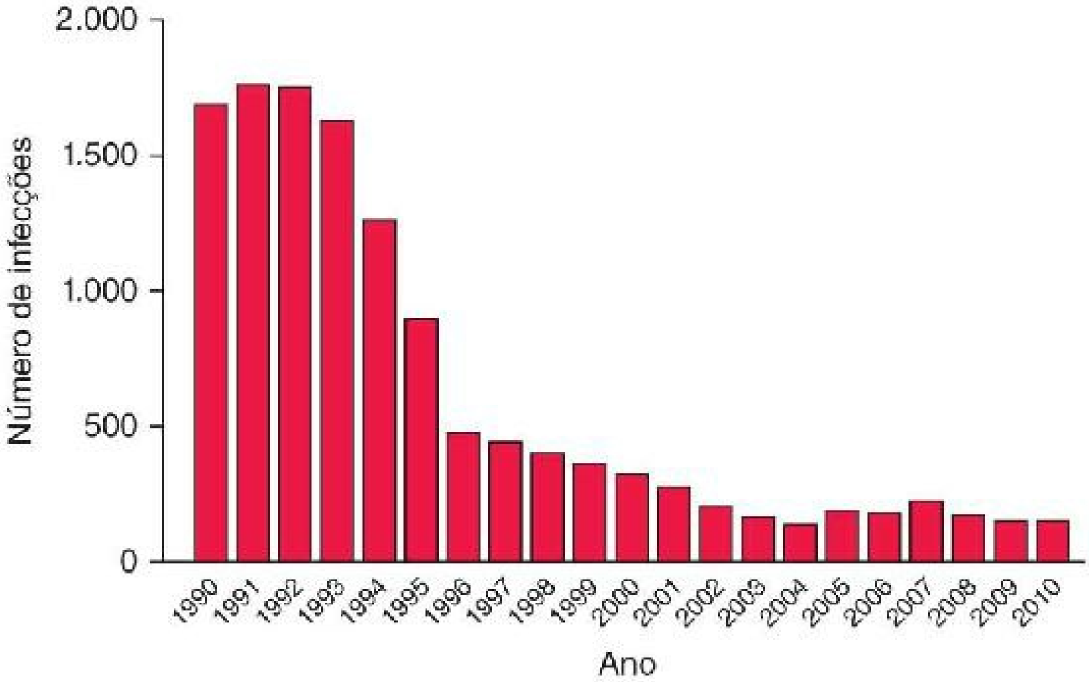

FIGURA 226.14 **Número estimado de lactentes infectados pelo HIV,** Estados Unidos, 1990 a 2010. *(Dos CDC.)*

A infecção pelo HIV e a Aids afetaram desproporcionalmente as populações minoritárias dos EUA. Entre os casos diagnosticados de infecção pelo HIV (independente do estágio da infecção) em 2011, 47% eram negros e afrodescendentes americanos, um grupo que compreende apenas 12% da população dos EUA **(Fig. 226.15*A*)**. A taxa estimada de novos diagnósticos de HIV em 2011 conforme raça/etnia por 100.000 habitantes nos Estados Unidos é mostrada na **Figura 226.15*B***.

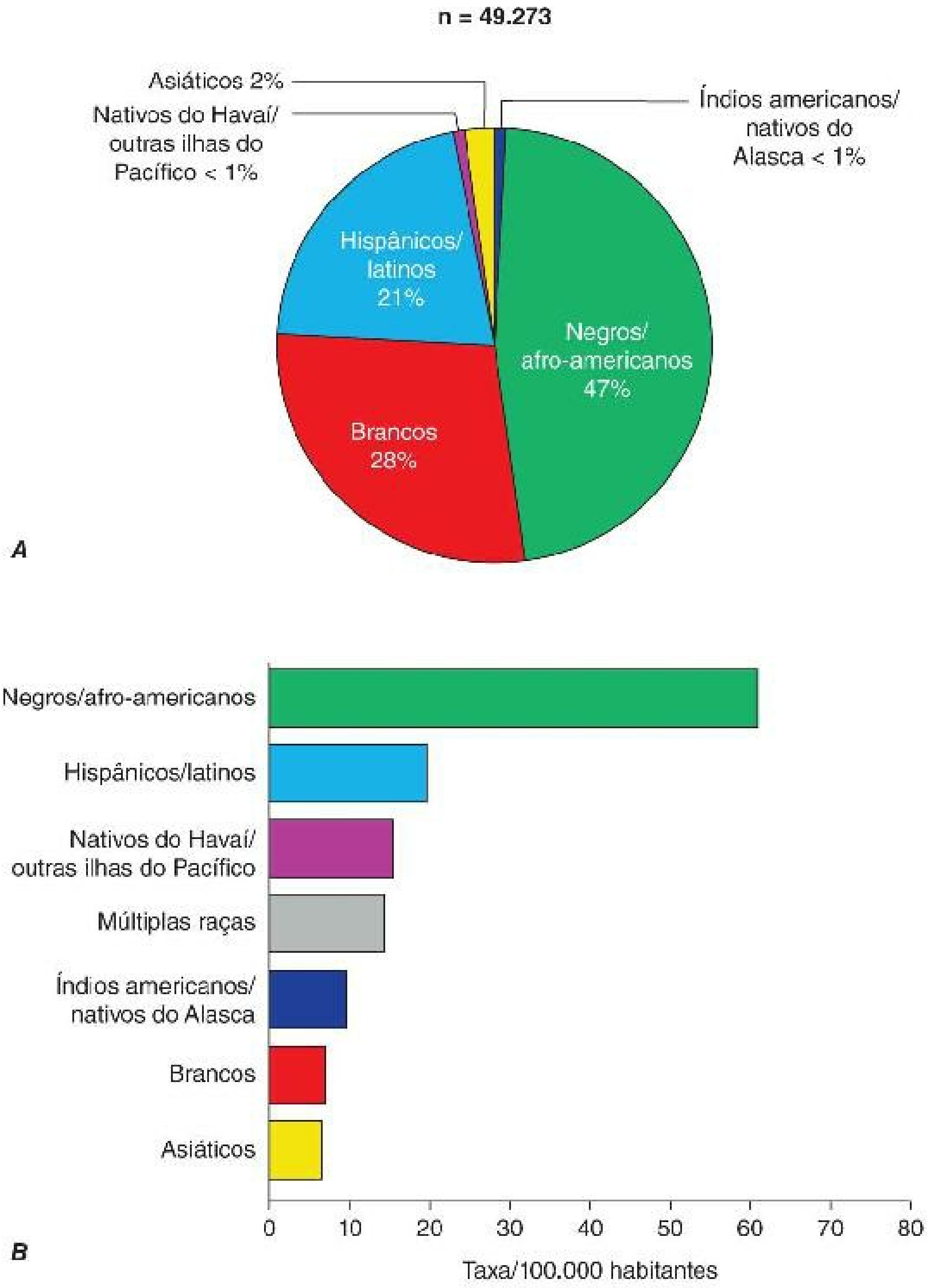

FIGURA 226.15 Raça/etnia dos indivíduos (inclusive crianças) com HIV (independentemente do estágio) diagnosticados em 2011 nos EUA. ***A.*** Proporção estimada de infecções recentes por raça/etnia. ***B.*** Índice estimado de infecções recentes por raça/etnia (por 100.000 habitantes). *(Dos CDC.)*

Nos EUA, os números de pessoas diagnosticadas com Aids e de mortes entre pessoas com Aids aumentaram continuamente durante a década de 1980; o número de casos de Aids alcançou um pico em 1993 e as mortes, em 1995 (Fig. 226.16). Desde então, os números anuais de mortes relacionadas com a Aids nos EUA diminuíram em cerca de 70%. Essa tendência deve-se a diversos fatores, como a profilaxia e o tratamento mais eficazes das infecções oportunistas; a experiência crescente dos profissionais de saúde que cuidam dos indivíduos HIV-positivos; a ampliação do acesso aos serviços de saúde; e a redução das infecções recentes em razão dos efeitos de saturação e os esforços preventivos. Entretanto, o fator mais importante certamente foi o uso mais amplo dos fármacos antirretrovirais potentes, geralmente administrados em combinações de três ou quatro agentes.

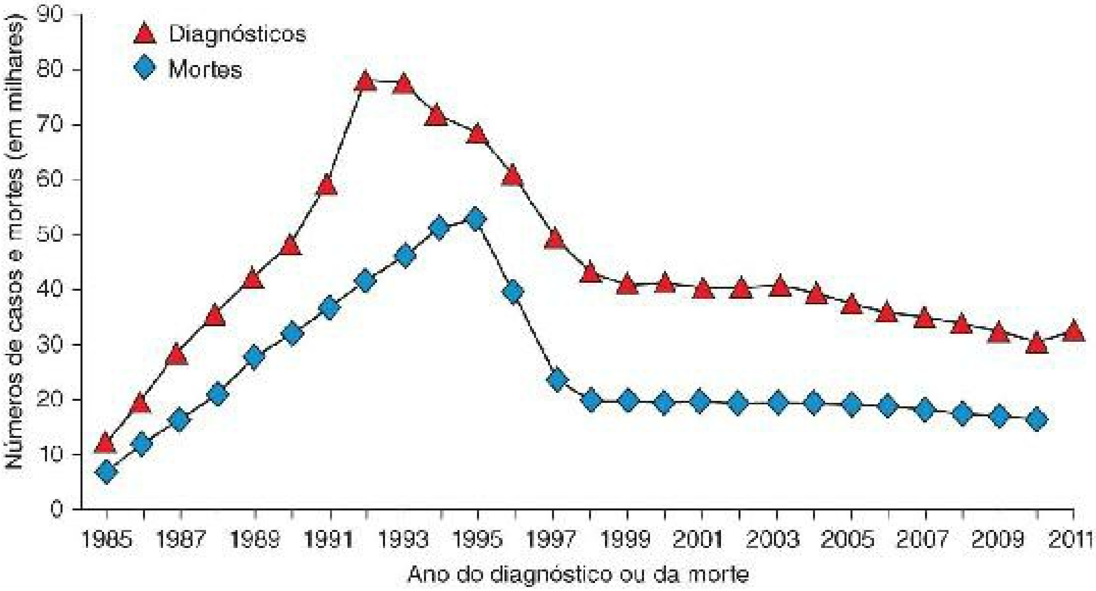

FIGURA 226.16 **Números estimados de casos e mortes por Aids,** Estados Unidos, 1985 a 2011. *(Dos CDC.)*

Embora a epidemia de HIV/Aids como um todo esteja estabilizando nos EUA, a epidemia está se espalhando rapidamente entre certas populações, estabilizando-se em algumas e diminuindo em outras. Como também ocorre com as DSTs, a infecção pelo HIV não se difunde de forma homogênea entre a população norte-americana. Entretanto, é claro que qualquer um que tenha comportamentos de alto risco está sob risco de infecção pelo HIV. Além disso, os aumentos recentes das infecções e dos casos de Aids entre homens jovens homossexuais e também a disseminação da infecção nas “bolsões” de pobreza das áreas urbanas e rurais (principalmente entre as populações minoritárias carentes do sudeste dos EUA, que têm pouco acesso aos serviços de saúde) confirmam que a epidemia de infecção por HIV ainda é um problema grave de saúde pública neste país.

FISIOPATOLOGIA E PATOGÊNESE

A marca característica da doença causada pelo HIV é a imunodeficiência profunda, que resulta basicamente das deficiências quantitativa e qualitativa progressivas da subpopulação de linfócitos T conhecidos como *células T auxiliares*, que ocorre no contexto da ativação imune policlonal. O subgrupo de células T *auxiliares* é definido fenotipicamente pela presença da molécula CD4 em sua superfície **(Cap. 372e)**, a qual serve como receptor celular primário para o HIV. Também é necessária a presença de um correceptor que se liga à molécula CD4 para que haja ligação, fusão e entrada eficientes do HIV-1 nas células-alvo **(Figs. 226.3 e 226.4)**. O HIV utiliza dois correceptores principais (CCR5 e CXCR4) para a fusão e entrada; esses correceptores também são os receptores principais de certas citocinas quimiotáxicas conhecidas como *quimiocinas* e pertencem à família de receptores acoplados à proteína G dotados de sete domínios transmembrana. Alguns dos mecanismos responsáveis pela depleção celular e/ou pela disfunção imune das células T CD4+ já foram demonstrados *in vitro*; isso inclui a infecção e a destruição diretas dessas células pelo HIV e os efeitos indiretos, como a "depuração" imune das células infectadas, a morte celular induzida pela ativação imune aberrante e a exaustão imune causada pela ativação celular anômala com resultante disfunção celular. Os pacientes com níveis de células T CD4+ abaixo de determinados limiares têm riscos elevados de desenvolver várias doenças oportunistas, particularmente as infecções e as neoplasias que constituem as doenças definidoras da Aids. Algumas manifestações da Aids, como o sarcoma de Kaposi e as anormalidades neurológicas, não podem ser totalmente explicadas pela imunodeficiência causada pela infecção pelo HIV porque essas complicações podem surgir antes do desenvolvimento de imunodeficiência grave.

A combinação dos efeitos patogênicos e imunopatogênicos virais que ocorre durante a evolução da doença causada pelo HIV, desde o momento da infecção inicial (primária) até o aparecimento da doença em estágio avançado, é complexa e variada. É importante reconhecer que os mecanismos patogênicos da doença causada pelo HIV são multifatoriais e polifásicos, diferindo nos diferentes estágios da doença. Por conseguinte, é essencial considerar a evolução clínica típica de um indivíduo infectado pelo HIV e ainda não tratado para que se possam analisar de modo mais completo esses eventos patogênicos **(Fig. 226.17)**.

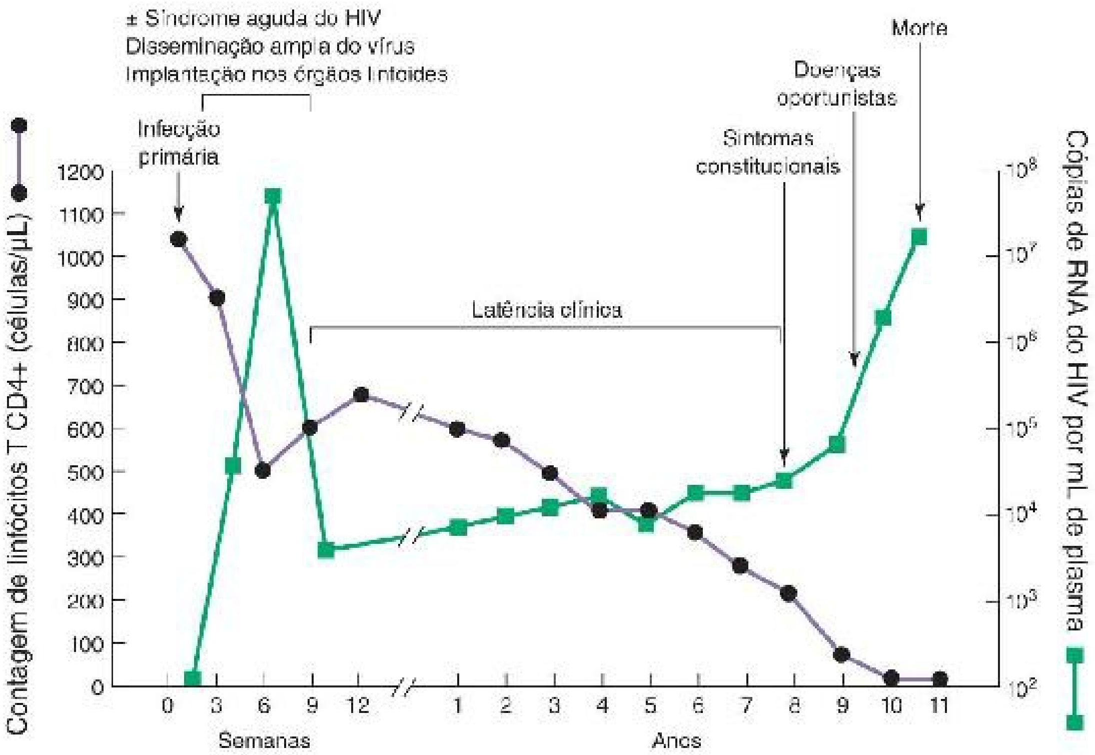

FIGURA 226.17 Evolução típica de um indivíduo infectado pelo HIV sem tratamento. Ver detalhes no texto. *(De G Pantaleo et al: N Engl J Med 328:327, 1993. Direitos autorais de 1993 da Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)*

EVENTOS INICIAIS DA INFECÇÃO PELO HIV: INFECÇÃO PRIMÁRIA E DISSEMINAÇÃO INICIAL DO VÍRUS

Com a utilização do modelo de transmissão pelas mucosas, os primeiros eventos (depois de algumas horas) que ocorrem depois da exposição da superfície mucosa ao HIV determinam se a infecção ocorrerá e também a evolução subsequente das próximas etapas da infecção. Embora a barreira mucosa seja relativamente eficaz para limitar o acesso do HIV aos alvos suscetíveis da lâmina própria, o vírus pode atravessar essa barreira por transporte dentro das células de Langerhans, um tipo epidérmico de CD, situadas logo abaixo da superfície, ou por falhas microscópicas da mucosa. As falhas significativas da barreira mucosa, como ocorrem com as doenças genitais ulcerativas, facilitam a entrada do vírus e aumentam a eficiência da infecção. Em seguida, o vírus busca alvos suscetíveis, os quais basicamente são as células T CD4+ dispersas espacialmente na mucosa. Essa dispersão espacial dos alvos constitui um obstáculo significativo ao estabelecimento da infecção. Esses obstáculos explicam a baixa eficiência da transmissão sexual do HIV (ver “Transmissão sexual”, adiante). As células T CD4+ em repouso “parcial” e as células T CD4+ ativadas funcionam como amplificadores iniciais da infecção. Os linfócitos T CD4+ em repouso são mais abundantes; contudo, as células T CD4+ ativadas produzem quantidades maiores do vírus. De forma que a infecção possa se estabelecer, a taxa reprodutiva básica (R_0) deve ser igual ou maior que 1 (i.e., cada célula infectada deveria infectar no mínimo outra célula). Quando a infecção está estabelecida, o vírus replica nas células linfoides da mucosa, submucosa e, em alguma extensão, em tecidos linforreticulares que drenam os tecidos intestinais. Por um período variável de tempo que pode ser de poucos ou muitos dias, o vírus não consegue ainda ser detectado no plasma. Esse período é chamado de fase “eclipse” da infecção. À medida que mais vírus são produzidos nos primeiros dias ou semanas, eles são dispersos, primeiramente para os linfonodos regionais e depois para outros compartimentos linfoides onde conseguem acesso fácil às concentrações altas de células T CD4+ (células-alvo), permitindo a ocorrência de uma viremia “explosiva” em níveis altos prontamente detectáveis pelos exames atualmente disponíveis **(Fig. 226.18)**. Um órgão linfoide importante – os tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) – é um dos alvos principais da infecção pelo HIV e o local onde grandes quantidades de células T CD4+ (em geral, células de memória) são infectadas e deletadas, tanto pelos efeitos virais diretos quanto pela apoptose associada à ativação. Quando a replicação viral alcança esse limiar e o vírus está amplamente disseminado, a infecção está definitivamente estabelecida e o processo é irreversível. É importante ressaltar que a infecção inicial das células suscetíveis pode variar, até certo ponto, de acordo com a via de infecção. Os vírus que penetram diretamente na corrente sanguínea por meio do sangue ou dos hemocomponentes infectados (i.e., transfusões, uso de agulhas contaminadas para aplicação de drogas injetáveis, lesões por objetos cortantes, transmissão materno-fetal durante o parto ou período perinatal, ou relação sexual durante a qual ocorre traumatismo suficiente para causar sangramento) provavelmente são removidos da circulação pelo baço e por outros órgãos linfoides, onde as infecções focais primárias começam, seguidas de disseminação mais ampla por todos os outros tecidos linfoides, conforme descrito anteriormente.

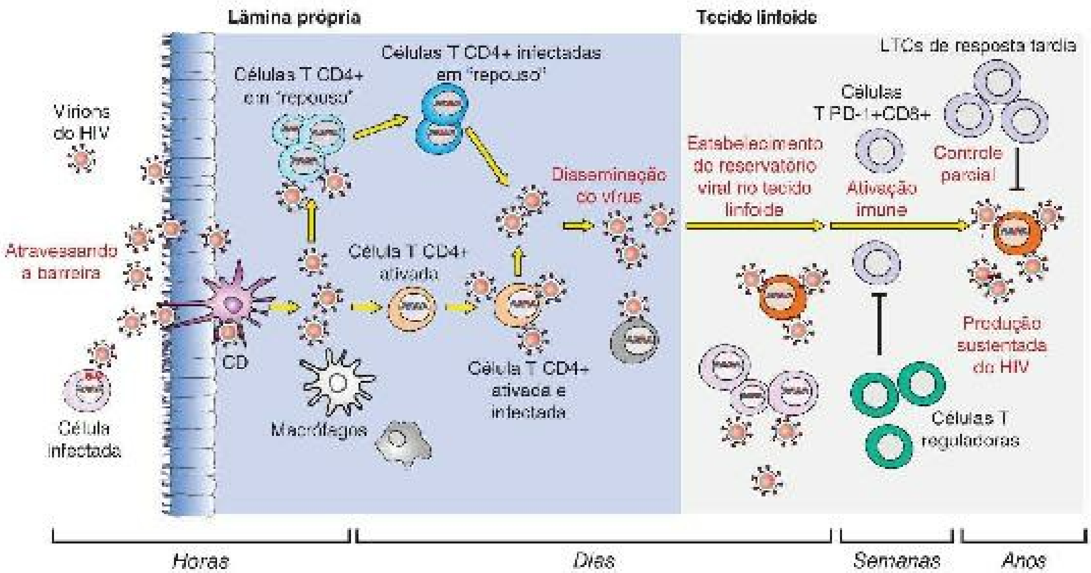
Lâmina própria
Tecido linfoide
Vírions do HIV
Atravessando a barreira
Célula infectada
CD
Células T CD4+ em "repouso"
Células T CD4+ infectadas em "repouso"
Célula T CD4+ ativada
Macrófagos
Célula T CD4+ ativada e infectada
Disseminação do vírus
Estabelecimento do reservatório viral no tecido linfoide
Células T PD-1+CD8+
Ativação imune
LTCs de resposta tardia
Controle parcial
Produção sustentada do HIV
Células T reguladoras
Horas
Dias
Semanas
Anos

FIGURA 226.18 Resumo dos eventos iniciais da infecção pelo HIV. Ver detalhes no texto. CD, célula dentrítica; LTC, linfócitos T citotóxicos. *(Adaptada de AT Haase: Nat Rev Immunol 5:783, 2005.)*

Alguns estudos demonstraram que a transmissão sexual do HIV resulta de um único evento infectante e que existe um "gargalo" genético viral para a transmissão. Nesse aspecto, algumas características da glicoproteína do envoltório viral desempenham uma função importante na transmissão, no mínimo para os subtipos A e C do HIV. Os vírus transmissores, geralmente conhecidos como "vírus iniciadores", costumam representar uma parcela pequena dos vírus circulantes que causam a viremia do parceiro transmissor; esses vírus são menos divergentes com sequências de marcação como as sequências de alça V1-V2 mais curtas e menos sítios de glicosilação N-terminais em comparação com as variantes circulantes principais. Em geral, os vírus são quase exclusivamente cepas R5 e costumam ser sensíveis à neutralização por anticorpos do parceiro transmissor. Quando a replicação ocorre no parceiro recém infectado, os vírus iniciadores divergem e acumulam sítios de glicosilação, tornando-se progressivamente mais resistentes à neutralização (Fig. 226.19).

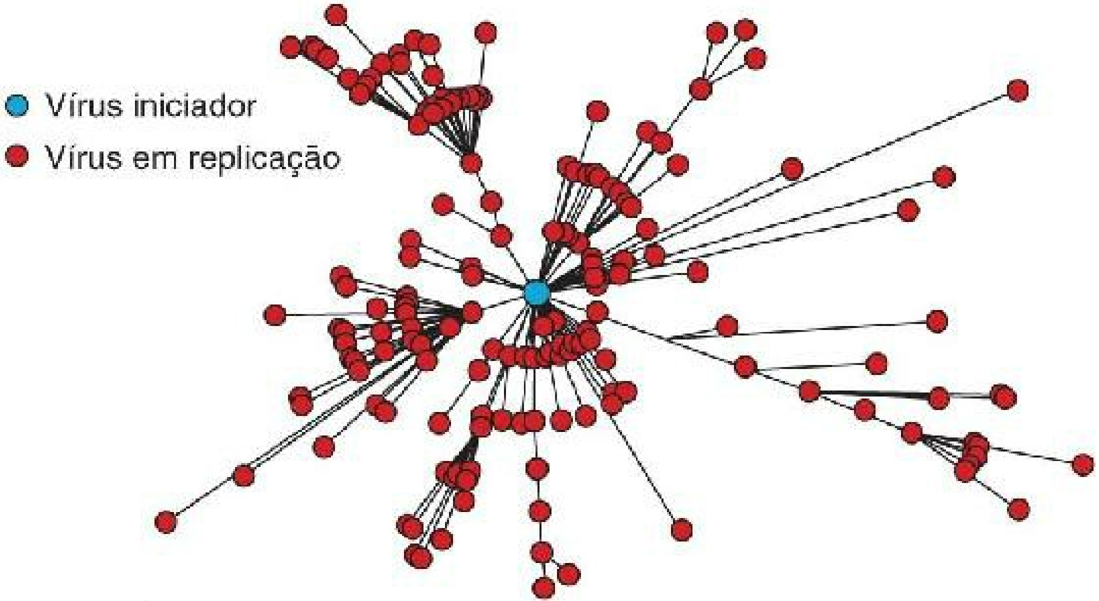

FIGURA 226.19 À medida que o HIV diverge do vírus iniciador para o vírus em replicação crônica, o vírus acumula sítios de glicosilação N-terminais. Ver detalhes no texto. *(Adaptada de CA Derdeyn et al.:* Science *303:2019, 2004; B Chohan et al: J Virol 79:6528, 2005; and BF Keele et al: Proc Natl Acad Sci USA 105:7552, 2008.)*

O surto repentino de viremia e a disseminação ampla do vírus durante a infecção primária pelo HIV podem estar associados à *síndrome aguda da infecção pelo HIV*, que ocorre em graus variados em cerca de 50% dos indivíduos como primoinfecção (ver adiante). Em geral, essa síndrome está associada aos níveis altos de viremia (estimados em milhões de cópias de RNA viral por mililitro de plasma), que persiste por várias semanas. Os sinais e os sintomas semelhantes aos da mononucleose aguda estão relacionados diretamente com a ocorrência da viremia. Quase todos os pacientes desenvolvem algum grau de viremia durante a primoinfecção e isso contribui para a disseminação do vírus para todos os tecidos linfoides, mesmo que possam continuar assintomáticos ou não se lembrar de terem sintomas. Aparentemente, o nível inicial da viremia plasmática da primoinfecção pelo HIV não determina necessariamente a taxa de progressão da doença; contudo, a estabilização do nível de viremia plasmática no estado de equilíbrio depois de cerca de um ano parece correlacionar-se com a taxa de progressão da doença dos pacientes que não são tratados. Acredita-se que os níveis extremamente altos de viremia observados em muitos pacientes com infecção aguda pelo HIV estejam associados com uma maior probabilidade de transmissão do vírus para outras pessoas por diversas rotas, incluindo transmissão sexual, compartilhamento de agulhas e seringas e transmissão vertical intraparto, perinatal ou pelo aleitamento.

ESTABELECIMENTO DA INFECÇÃO CRÔNICA E PERSISTENTE

Persistência da replicação viral A infecção pelo HIV é singular entre as infecções virais humanas. A despeito das respostas imunes celulares e humorais robustas desencadeadas depois da infecção primária (ver “Resposta imune”, adiante), uma vez estabelecida a infecção, o vírus consegue escapar da destruição completa por mecanismos imunes e, paradoxalmente, parece beneficiar-se com a ativação imune e nunca é eliminado por completo do corpo. Na verdade, ocorre infecção crônica, a qual persiste com graus variáveis de replicação viral contínua no paciente não tratado por um período médio de cerca de 10 anos, antes de manifestar doença clínica (ver “Doença avançada causada pelo HIV”, adiante). O estabelecimento da infecção crônica e persistente constitui a marca característica da doença causada pelo HIV. Ao longo do curso muitas vezes protraído de infecção crônica, a replicação viral pode invariavelmente ser detectada em pacientes não tratados por exames amplamente disponíveis que medem cópias de RNA do HIV por mililitro de plasma. Os níveis de vírus variam muito na maioria dos pacientes não tratados, variando desde vários milhares até alguns milhões de cópias de RNA do HIV por mililitro de plasma. Estudos usando técnicas moleculares altamente sensíveis demonstraram que, mesmo em determinados pacientes nos quais a viremia plasmática foi suprimida a valores menores que o limite inferior de detecção (20 a 50 cópias/mL do RNA do HIV, dependendo do fabricante) pela TARV, a replicação viral em níveis baixos continua. Em outras infecções virais humanas, com pouquíssimas exceções, quando o hospedeiro sobrevive, o vírus é totalmente eliminado do corpo e ele desenvolve imunidade contra a reinfecção. A infecção pelo HIV muito raramente leva o hospedeiro à morte durante a primoinfecção. Alguns vírus, como o HSV **(Cap. 216)**, não são eliminados por completo do corpo depois da infecção, mas entram em estado de latência; nesses casos, a latência clínica é acompanhada de latência microbiológica. Como já foi mencionado, esse não é o caso da infecção pelo HIV. A cronicidade associada à replicação viral persistente também pode ser vista em alguns casos de infecções por HBV e HCV **(Cap. 362)**; porém, nessas infecções o sistema imune não é um alvo do vírus.

Fuga do HIV do controle efetivo pelo sistema imune Inerente ao estabelecimento da cronicidade da infecção pelo HIV é a capacidade do vírus de evitar o controle adequado e a eliminação pelas partes celular e humoral do sistema imune. O vírus dispõe de vários mecanismos para conseguir essa evasão. Entre esses destaca-se, pela sua importância, o estabelecimento de um nível persistente de replicação associado à geração, por mutação e rearranjo, de uma diversidade viral. A seleção dos mutantes que escapam ao controle dos linfócitos T citotóxicos (LTC) CD8+ é fundamental à propagação e à progressão da infecção pelo HIV. A taxa elevada de replicação viral associada às mutações inevitáveis também contribui para a incapacidade dos anticorpos neutralizarem o vírus autólogo e, assim, conter a *quasispecies* viral presente em um determinado indivíduo e em dado momento. As análises detalhadas do HIV isolado sequencialmente e das respostas do hospedeiro demonstraram que a evasão viral dos epítopos das células T CD8+ e das células B ocorria pouco depois da infecção e permitia que o vírus permanecesse um passo à frente das respostas imunes eficazes. Os LTCs CD8+ específicos para o vírus aumentam muito durante a infecção primária pelo HIV e provavelmente representam as respostas de alta afinidade que seriam esperadas como muito eficientes na eliminação das células infectadas pelo vírus; porém, a restrição é geralmente incompleta, pois a replicação viral persiste em níveis relativamente altos na maioria das pessoas. Além do vírus escapar dos LTCs com as taxas altas de mutação, acredita-se que a resposta inicialmente forte se torna qualitativamente disfuncional em virtude da ativação imune maciça resultante da replicação viral persistente, algo semelhante à exaustão dos LTC CD8+ descrita no modelo murino de infecção pelo vírus da coriomeningite linfocitária (VCML). Vários estudos indicaram que a exaustão de células T CD8+ específicas do HIV durante a ativação imune prolongada está associada com a expressão de receptores inibitórios, como a molécula de morte programada (PD) 1 (da família de moléculas B7-CD28), bem como a perda de polirreatividade e capacidade proliferativa. Outro mecanismo que contribui para a evasão do HIV ao controle do sistema imune é a hiporregulação (induzida pelas proteínas virais Nef, Tat e Vpu) das moléculas HLA da classe I na superfície das células infectadas pelo vírus; isso resulta na incapacidade de os LTC CD8+ reconhecerem e destruírem a célula-alvo infectada. Embora essa hiporregulação das moléculas HLA da classe I possa favorecer a eliminação das células infectadas pelo HIV pelas células *natural killer* (NK), esse último mecanismo não parece eliminar de maneira eficaz as células infectadas pelo vírus (ver adiante).

Os alvos principais dos anticorpos neutralizantes contra o HIV são as proteínas do envoltório gp120 e gp41. O HIV utiliza no mínimo três mecanismos para evadir-se às respostas neutralizantes: hipervariabilidade da sequência primária do envoltório, glicosilação extensiva do envoltório e mascaramento conformacional dos epítopos neutralizantes. Vários estudos que acompanharam a resposta imune humoral ao HIV a partir dos pontos mais iniciais após a infecção primária indicam que o vírus sofre mutações contínuas para escapar da resposta imune emergente de forma que os anticorpos sequenciais induzidos não neutralizam o vírus autólogo. Os *anticorpos amplamente neutralizadores* capazes de neutralizar uma gama de isolados de HIV primários *in vitro* ocorrem em apenas cerca de 20% das pessoas infectadas pelo HIV e, quando eles ocorrem, costuma haver necessidade de 2 a 3 anos de infecção com replicação viral contínua para que os anticorpos sofram a maturação da afinidade. Infelizmente, quando esses anticorpos amplamente neutralizantes são formados, eles são inefetivos para conter a replicação viral no paciente. A viremia persistente também resulta em exaustão das células B de maneira semelhante à exaustão relatada para as células T CD4+, acrescentando os defeitos na resposta humoral ao HIV.

A ajuda proporcionada pelas células T CD4+ é essencial à integridade das respostas imunes contra antígenos específicos, tanto humorais quanto celulares. O HIV infecta preferencialmente as células T CD4+ ativadas (inclusive as células T CD4+ específicas para o vírus) e, desse modo, essa perda das respostas virais específicas desencadeadas pelas células T auxiliares tem consequências negativas profundas para o controle imunológico da replicação do vírus. Além disso, essa perda ocorre nos estágios iniciais da infecção e estudos realizados com animais sugeriram que 40 a 70% de todas as células T CD4+ de memória do GALT sejam eliminadas durante a infecção aguda. Outro mecanismo potencial de evasão das células infectadas pelo HIV de forma a evitar a eliminação pelos LTC CD8+ é o sequestro das células infectadas em sítios imunologicamente privilegiados, inclusive o sistema nervoso central (SNC).

Por fim, a evasão do HIV à eliminação mediada imunologicamente durante a infecção primária permite a formação de um *pool* de células com infecção latente, as quais podem não ser reconhecidas ou completamente eliminadas pelos LTC específicos para o vírus ou pela terapia antirretroviral (TARV) (ver adiante). Desse modo, apesar da resposta imune vigorosa e da hiporregulação acentuada da replicação viral depois da primoinfecção pelo HIV, o vírus consegue estabelecer a infecção crônica com graus variáveis de replicação viral persistente. Durante esse período, a maioria dos pacientes faz a transição clínica da infecção primária aguda para os intervalos variáveis de latência clínica ou doença em atividade latente (ver adiante).

O reservatório do HIV: obstáculos para a erradicação do vírus Existe um conjunto de células T CD4+ em repouso com infecção latente e que servem pelo menos como um componente do reservatório persistente do vírus em praticamente todas as pessoas infectadas pelo HIV, incluindo aquelas que recebem TARV. Essas células carregam uma forma integrada do DNA do HIV no genoma do hospedeiro e podem permanecer nesse estado até que um sinal de ativação venha a desencadear a expressão dos transcritos do HIV e, em última instância, formar vírus capazes de replicar-se. Esse tipo de latência deve ser diferenciado da latência pré-integração, na qual o HIV entra em uma célula T CD4+ em repouso e, na ausência de um sinal de ativação, a transcrição reversa do genoma viral ocorre até certo ponto, mas o DNA do provírus resultante não pode ser incorporado ao genoma do hospedeiro. Esse período de latência pré-integração pode estender-se por horas ou dias e, quando não há um sinal de ativação para a célula, o DNA proviral perde sua capacidade de iniciar uma infecção produtiva. Quando essas células são ativadas antes da deterioração do complexo de pré-integração, a transcrição reversa prossegue até o fim e o vírus continua seu ciclo de replicação (ver anteriormente e **Fig. 226.20**). O reservatório de células que se encontram em estado de latência pós-integração é estabelecido precocemente durante a evolução da primoinfecção pelo HIV. A despeito da supressão da viremia plasmática a menos de 50 cópias de RNA do HIV por mililitro com as combinações potentes TARV administradas ao longo de muitos anos, esse reservatório de células com infecção latente persiste e pode formar vírus com capacidade de replicação na ativação celular. Os estudos de modelagem baseados em projeções das curvas de declínio estimaram que, em uma situação de supressão mantida, seriam necessários alguns ou muitos anos para a eliminação completa do reservatório de células com infecção latente. Não foi documentado que isso ocorra de forma espontânea em quaisquer pacientes muito provavelmente porque o reservatório viral latente é continuamente reconstituído pelos baixos níveis de replicação viral persistente; essas reativações podem permanecer abaixo dos limites de detecção dos ensaios atuais (ver adiante) **(Fig. 226.20)**, mesmo nos pacientes que são tratados de maneira eficaz sob outros aspectos. Os reservatórios das células infectadas pelo HIV (em latência ou não) podem desenvolver-se em alguns compartimentos, inclusive tecidos linfoides, sangue periférico e SNC (provavelmente nas células da linhagem dos monócitos/macrófagos), assim como em outros locais ainda não definidos. Ao longo dos últimos anos, pesquisadores têm realizado tentativas de eliminar o HIV do reservatório viral latente utilizando fármacos que estimulam as células T CD4+ em repouso durante a TARV; contudo, essas tentativas foram infrutíferas. Desse modo, o reservatório persistente de células infectadas e/ou os níveis baixos de replicação viral persistente são os obstáculos principais de qualquer tentativa de erradicação do vírus dos indivíduos infectados e, assim, uma “cura”, apesar dos resultados clínicos favoráveis conseguidos com a TARV.

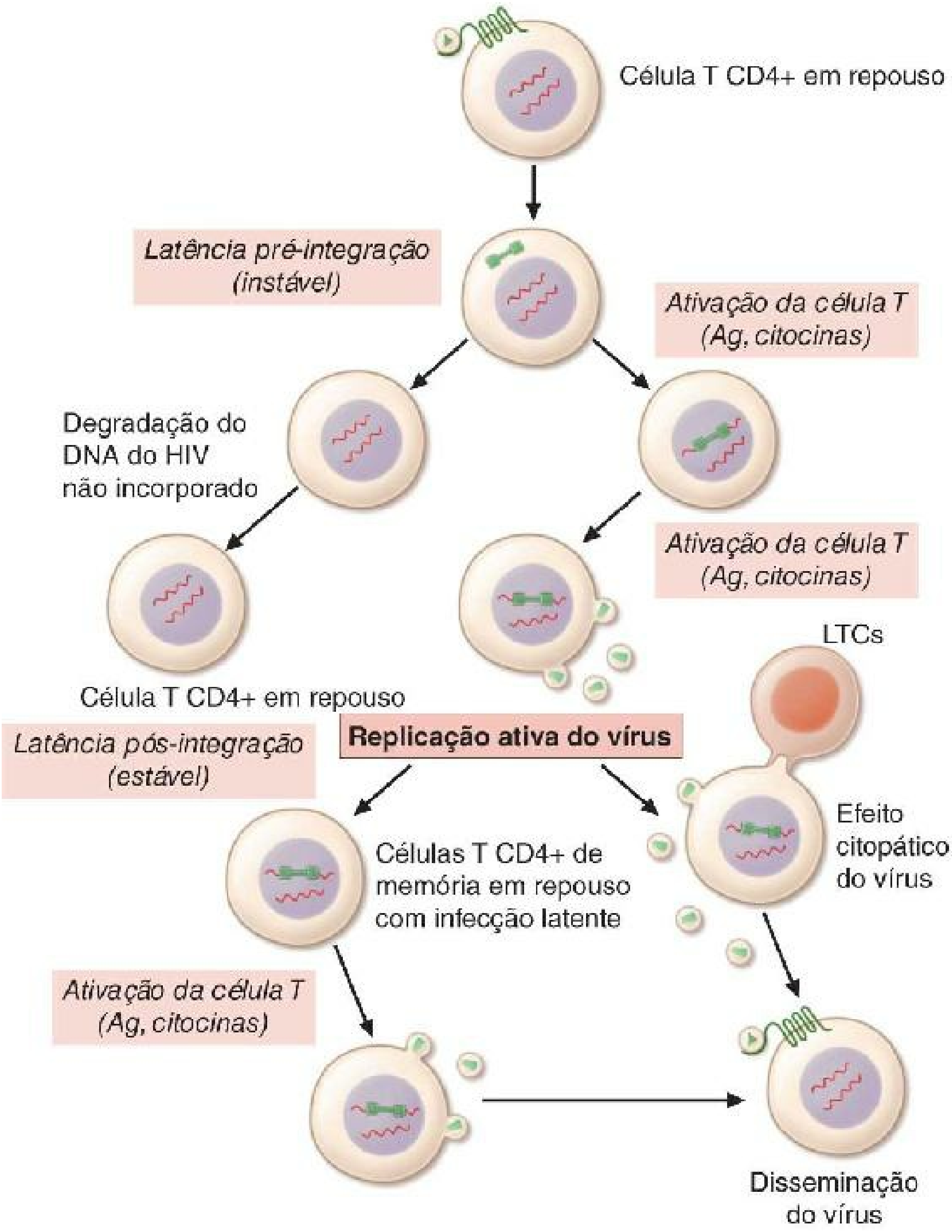
Célula T CD4+ em repouso
Latência pré-integração
(instável)
Ativação da célula T
(Ag, citocinas)
Degradação do
DNA do HIV
não incorporado
Ativação da célula T
(Ag, citocinas)
LTCs
Célula T CD4+ em repouso
Latência pós-integração
(estável)
Replicação ativa do vírus
Efeito
citopático
do vírus
Células T CD4+ de
memória em repouso
com infecção latente
Ativação da célula T
(Ag, citocinas)
Disseminação
do vírus

FIGURA 226.20 Desenvolvimento das células T CD4+ em repouso com infecção latente nos infectados pelo HIV. Ver detalhes no texto. Ag, antígeno; LTC, linfócitos T citotóxicos. *(Cortesia de TW Chun; com autorização.)*

Dinâmica viral A dinâmica da produção e da renovação virais foi quantificada utilizando modelos matemáticos no contexto da administração de inibidores da transcriptase reversa e de protease aos indivíduos infectados pelo HIV em estudos clínicos. O tratamento com esses fármacos resultou no declínio abrupto dos níveis de viremia plasmática, os quais geralmente diminuíam bem mais de 90% dentro de duas semanas. Concomitantemente, havia aumento da contagem de células T CD4+ no sangue, sugerindo que a destruição das células T CD4+ estivesse diretamente ligada aos níveis dos vírus em replicação. Todavia, um componente significativo da elevação inicial da contagem de células T CD4+ depois do início do tratamento pode ser atribuído à redistribuição das células para o sangue periférico a partir de outros compartimentos teciduais pelo corpo, em consequência da atenuação da ativação do sistema imune associada à viremia pelo tratamento antirretroviral. Com base em modelos da cinética de declínio viral e no aparecimento de mutantes resistentes durante o tratamento, descobriu-se que 93 a 99% dos vírus circulantes provinham das células T CD4+ recém-infectadas e de rápida renovação e que cerca de 1 a 7% dos vírus circulantes originavam-se das células de vida mais longa, provavelmente monócitos/macrófagos. Uma quantidade insignificante do vírus circulante originava-se do reservatório de células com infecção latente **(Fig. 226.21)**. Além disso, pesquisadores demonstraram que a meia-vida de um virion na circulação era de cerca de 30 a 60 minutos, enquanto a meia-vida das células infectadas ativamente era de um dia. Considerando os níveis relativamente estáveis de viremia plasmática e contagens de células infectadas, parece que enormes quantidades do vírus (cerca de 10^{10}-10^{11} virions) são produzidas e eliminadas da circulação a cada dia. Além disso, os dados sugerem que a duração mínima do ciclo de replicação do HIV-1 *in vivo* seja de cerca de dois dias. Outros estudos demonstraram que a redução da viremia plasmática resultante da TARV correlaciona-se diretamente com a redução da replicação viral nos linfonodos, confirmando que o tecido linfoide é o principal local de replicação do HIV e a principal fonte da viremia plasmática.

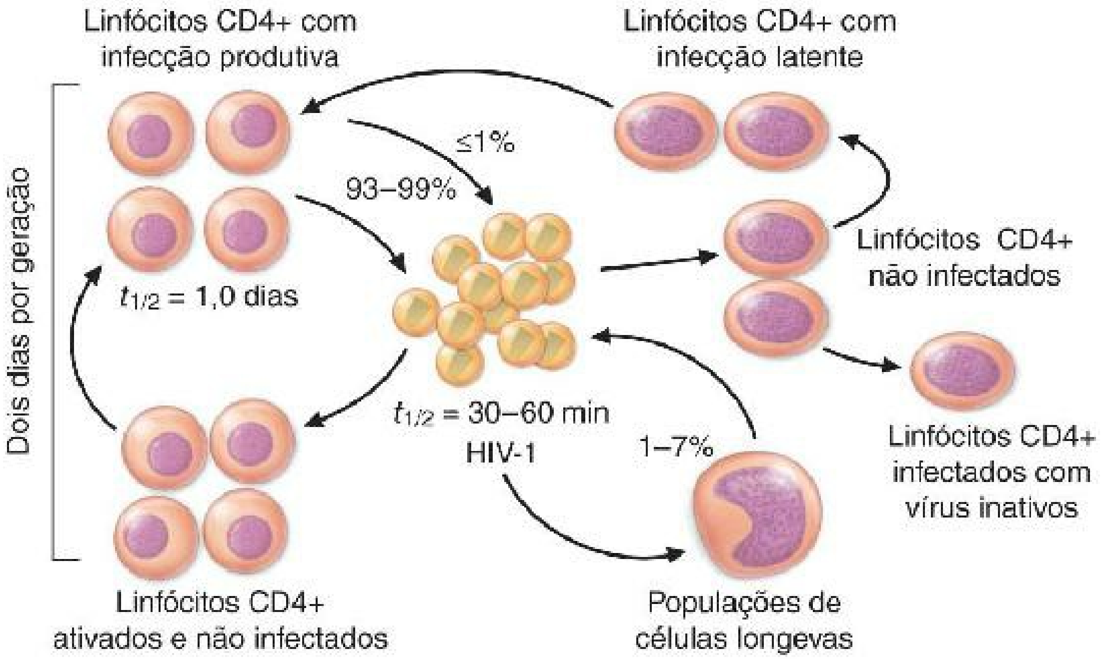
Linfócitos CD4+ com infecção produtiva
Linfócitos CD4+ com infecção latente
≤1%
93–99%
Dois dias por geração
$t_{1/2}$ = 1,0 dias
Linfócitos CD4+ não infectados
$t_{1/2}$ = 30–60 min
HIV-1
1–7%
Linfócitos CD4+ infectados com vírus inativos
Linfócitos CD4+ ativados e não infectados
Populações de células longevas

FIGURA 226.21 Dinâmica da infecção pelo HIV *in vivo*. Ver detalhes no texto. *(De*

AS Perelson et al: Science 271:1582, 1996.)

Ao final de aproximadamente um ano após o início da infecção pelo HIV, o nível de viremia em estado de equilíbrio (conhecido como *set point* viral) tem implicações prognósticas importantes com relação à progressão da doença causada pelo HIV nos pacientes não tratados. Estudos demonstraram que, como grupo, os indivíduos HIV-positivos não tratados com *set point* baixos em 6 meses a um 1 depois da infecção progridem para Aids muito mais lentamente que os pacientes com *set points* mais altos nessa ocasião **(Fig. 226.22)**.

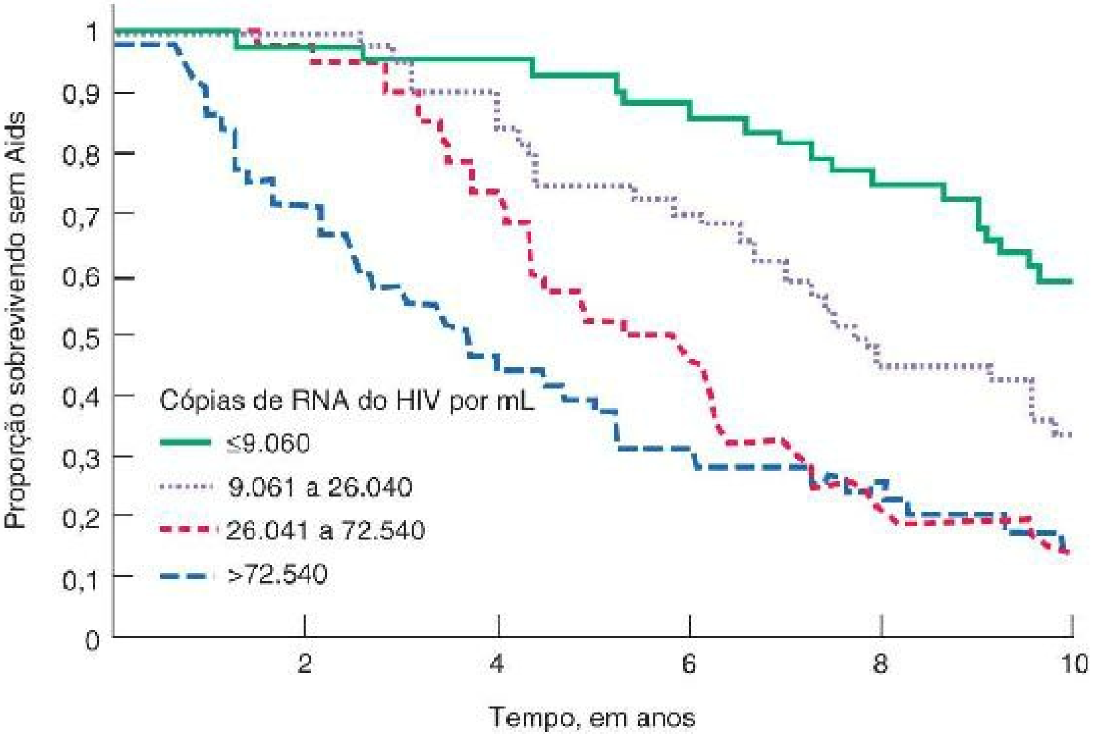

FIGURA 226.22 Relação entre níveis virais e taxas de progressão da doença. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência sem Aids estratificadas por categorias de carga viral no *baseline* (RNA do HIV-1 em cópias/mL). *(De JW Mellors et al: Science 272:1167, 1996.)*

Latência clínica *versus* latência microbiológica Com exceção dos indivíduos que não têm progressão da doença em longo prazo (ver "Sobreviventes de longo prazo e indivíduos sem progressão da doença em longo prazo", ver adiante), o nível de células T CD4+ no sangue diminui progressivamente nos indivíduos infectados pelo HIV na ausência de TARV. O declínio das células T CD4+ pode ser gradativo ou abrupto, esse último caso geralmente refletindo um pico significativo nos níveis de viremia plasmática. A maioria dos pacientes é relativamente assintomática durante esse declínio progressivo (ver adiante) e, em geral, diz-se que está em um estado de *latência clínica*. Contudo, esse termo pode gerar confusão porque não significa latência da doença, tendo em vista que a progressão (embora seja lenta em muitos casos) geralmente é inexorável durante esse período. Além disso, a latência clínica não deve ser confundida com latência microbiológica porque níveis variáveis de replicação viral sempre ocorrem durante esse período de latência clínica. Mesmo nos raros pacientes que apresentam menos de 50 cópias de RNA do HIV por mililitro na ausência de tratamento, existe quase sempre algum grau de replicação viral contínua.

DOENÇA AVANÇADA CAUSADA PELO HIV

Nos pacientes não tratados ou nos quais o tratamento não conseguiu controlar de forma adequada a replicação viral, a contagem de células T CD4+ diminui depois de um período variável abaixo de um limiar crítico (< 200/μL), geralmente em alguns anos, e o paciente torna-se altamente suscetível às doenças oportunistas **(Fig. 226.17)**. Por essa razão, a definição de casos de Aids proposta pelos CDC inclui todos os indivíduos infectados pelo HIV com mais de 5 anos de idade e com contagens de células T CD4+ abaixo desse nível **(Quadro 226.2)**. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas constitucionais ou desenvolver subitamente uma doença oportunista sem quaisquer sintomas premonitórios, embora essa última situação seja incomum. A depleção das células T CD4+ continua a progredir inexoravelmente durante essa fase. Em geral, nos pacientes não tratados, as contagens de células T CD4 diminuem a 10/μL ou até zero. Nos países onde a TARV e a profilaxia e o tratamento das infecções oportunistas estão prontamente disponíveis a esses pacientes, a sobrevivência aumenta drasticamente, mesmo entre os pacientes com doença avançada causada pelo HIV. Por outro lado, os pacientes não tratados que evoluem para essa forma mais grave de imunodeficiência geralmente sucumbem às infecções oportunistas ou às neoplasias (ver adiante).

SOBREVIVENTES DE LONGO PRAZO E INDIVÍDUOS SEM PROGRESSÃO DA DOENÇA EM LONGO PRAZO

É importante diferenciar os termos *sobrevivente de longo prazo* e *indivíduos sem progressão da doença em longo prazo*. Por definição, o último grupo é constituído por sobreviventes de longo prazo; contudo, o contrário nem sempre é verdadeiro. As previsões baseadas em um estudo realizado antes que se dispusesse da TARV eficaz estimaram que cerca de 13% dos homens homossexuais/bissexuais infectados em uma idade precoce poderiam não desenvolver manifestações clínicas da Aids por mais de 20 anos. Muitos desses indivíduos podiam ter progredido no que se refere à gravidade da imunodeficiência; contudo, eles certamente sobreviviam por um período de tempo considerável. Com o advento da TARV eficaz, a sobrevida dos indivíduos infectados pelo HIV aumentou dramaticamente. Nos primórdios da epidemia de Aids e antes da disponibilidade de tratamento, quando um paciente desenvolvia uma infecção oportunista potencialmente fatal, a sobrevida média era de 26 semanas decorridas desde a apresentação. Hoje, um indivíduo de 20 anos de idade infectado pelo HIV que viva em um país desenvolvido e seja tratado de forma adequada com TARV pode esperar viver no mínimo até 50 anos, de acordo com as projeções dos modelos matemáticos. Em razão da TARV, a sobrevivência de longo prazo torna-se cada vez mais comum. As definições dos indivíduos sem progressão da doença em longo prazo têm variado consideravelmente ao longo dos anos e, por essa razão, esses indivíduos constituem um grupo heterogêneo. Esses indivíduos foram descritos inicialmente na década de 1990. Originalmente, os pacientes eram considerados indivíduos sem doença progressiva de longo prazo quando estavam infectados pelo HIV por períodos longos (≥ 10 anos), tinham contagens de células T CD4+ normais e permaneciam estáveis ao longo dos anos, embora não fizessem TARV. Cerca de 5 a 15% dos indivíduos infectados pelo HIV são classificados na categoria geral dos pacientes sem doença progressiva. Entretanto, esse grupo era muito heterogêneo e, ao longo do tempo, uma porcentagem significativa desses indivíduos progredia e, por fim, necessitava de tratamento. A partir desse grupo mais amplo, pesquisadores identificaram um subgrupo muito menor de controladores de "elite" ou indivíduos sem doença progressiva, os quais representavam menos de 1% dos pacientes HIV-positivos. Por definição, esses controladores de elite têm níveis extremamente baixos de viremia plasmática e contagens normais de células T CD4+. É importante salientar que algumas de suas respostas imunes específicas ao HIV são robustas e nitidamente mais eficazes que as observadas nos indivíduos HIV-positivos com doença progressiva. Nesse grupo de controladores de elite, alguns haplótipos HLA da classe I estão expressos com frequências aumentadas, principalmente o HLA-B57-01 e o HLA-B27-05. Além desse subgrupo de controladores de elite, estudos demonstraram que alguns outros fatores genéticos estavam envolvidos em maior ou menor grau no controle da replicação viral e, desse modo, na taxa de progressão da doença causada pelo HIV (ver "Fatores genéticos na patogênese da infecção pelo HIV-1 e Aids", adiante).

ÓRGÃOS LINFOIDES E PATOGÊNESE DO HIV

Independentemente da porta de entrada do HIV, os tecidos linfoides são as principais estruturas anatômicas para o estabelecimento e a propagação da infecção pelo HIV. Apesar da utilização das determinações da viremia plasmática para avaliar o nível de atividade da doença, a replicação viral ocorre principalmente no tecido linfoide, e não no sangue; na verdade, o nível de viremia plasmática reflete diretamente a produção do vírus no tecido linfoide.

Alguns pacientes apresentam linfadenopatia generalizada progressiva nas fases iniciais da infecção; outros desenvolvem graus variáveis de linfadenopatia transitória.

A linfadenopatia reflete a ativação celular e a resposta imune ao vírus no tecido linfoide que, em geral, caracteriza-se por hiperplasia dos folículos ou centros germinativos. O comprometimento do tecido linfoide é o denominador comum de quase todos os pacientes com infecção pelo HIV, mesmo os que não apresentam linfadenopatia facilmente detectável.

Os exames simultâneos do tecido linfoide e do sangue periférico dos pacientes e dos macacos durante vários estágios da infecção pelo HIV e pelo vírus da imunodeficiência dos símios (SIV), respectivamente, ampliou de forma considerável o entendimento da patogênese da doença causada pelo HIV. Na maior parte dos estudos humanos originais, os linfonodos periféricos foram predominantemente usados como fonte de tecidos linfoides. Os estudos mais recentes com macacos e com seres humanos centralizaram-se no GALT, no qual ocorre o primeiro surto de replicação viral associada à depleção acentuada das células T CD4+. Nos estudos detalhados dos tecidos dos linfonodos periféricos, os quais utilizaram uma combinação de técnicas como reação em cadeia da polimerase (PCR) para o DNA e o RNA do HIV nos tecidos e no plasma, hibridização *in situ* para RNA viral e microscopia eletrônica, os pesquisadores delinearam o seguinte quadro. Durante a infecção aguda resultante da inoculação das mucosas, a replicação viral amplia-se progressivamente das células linfoides dispersas na lâmina própria para os tecidos linfoides de drenagem, resultando em altos níveis de viremia plasmática. O GALT desempenha um papel importante na amplificação da replicação viral e os vírus replicados nesses tecidos são disseminados para os órgãos linfoides periféricos. Ocorre acentuado grau de ativação celular (ver adiante), o qual se reflete na hiperplasia dos folículos ou centros germinativos. Nessa ocasião, quantidades abundantes de virions extracelulares (tanto infecciosos como defectivos) são capturadas nos processos das células dendríticas foliculares (CDF) dos centros germinativos dos linfonodos. Os vírions ligados aos componentes do complemento em suas superfícies fixam-se à superfície das CDF por interações com receptores do complemento e, provavelmente, também se ligam aos receptores Fc que se fixam aos anticorpos acoplados aos virions. A hibridização *in situ* revela a expressão do vírus em cada célula da região paracortical e, em menor extensão, do centro germinativo **(Fig. 226.23)**. A persistência dos vírus aprisionados depois da transição da infecção aguda para a infecção crônica reflete, provavelmente, uma estabilidade dinâmica na qual os vírus retidos são eliminados e substituídos por virions recém-formados, que são produzidos ininterruptamente. Os vírus capturados, seja como um vírion inteiro ou sem envoltório, servem como ativadores constantes das células T CD4+, ampliando ainda mais a replicação viral.

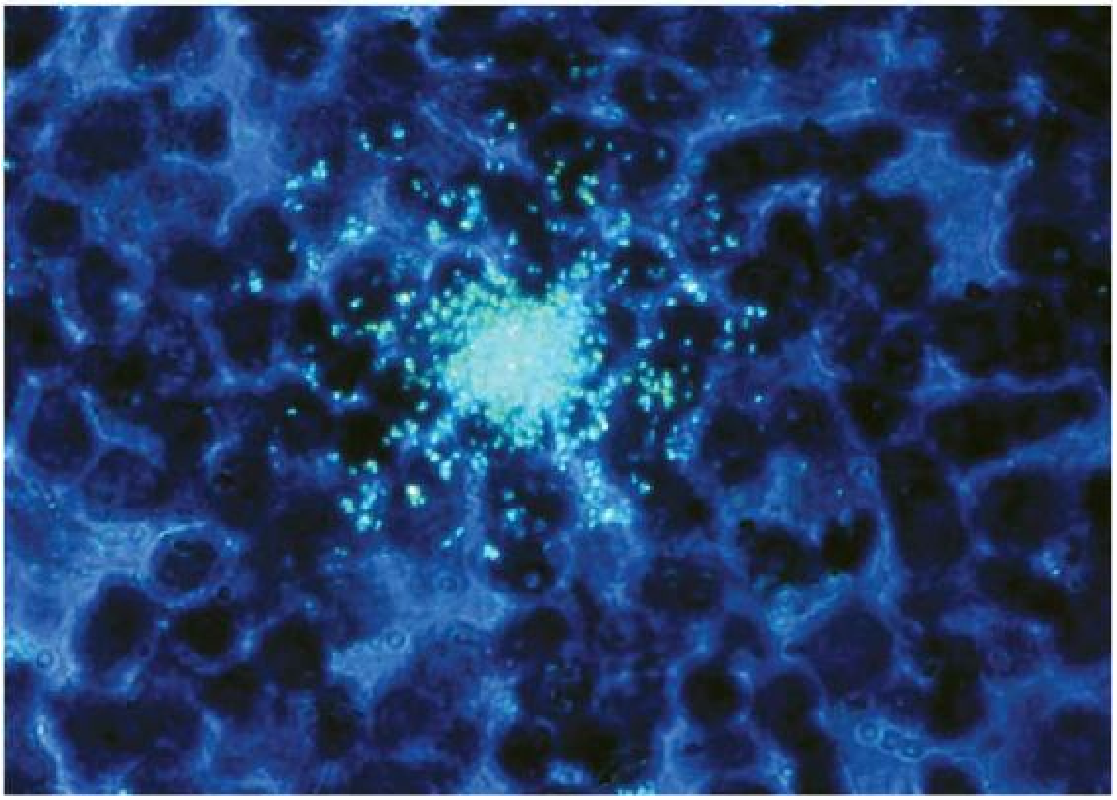

FIGURA 226.23 HIV no linfonodo de um indivíduo infectado. A imagem demonstra uma única célula infectada pelo HIV, a qual expressava o RNA viral demonstrado por hibridização *in situ* utilizando uma sonda molecular marcada radioativamente. Original 500x. *(Adaptada de G Pantaleo, AS Fauci et al: Nature 362:355, 1993.)*

Durante os estágios iniciais e crônico/assintomático da doença pelo HIV, a arquitetura dos tecidos linfoides geralmente é preservada e pode até estar hiperplásica devido a uma presença aumentada de células B e células T CD4+ especializadas, chamadas de células T CD4+ auxiliares foliculares (TF_H), em centros germinativos proeminentes. Podem ser vistos virions extracelulares por microscopia eletrônica aderidos aos processos das CDF. O aprisionamento do antígeno é uma função fisiologicamente normal das CDF, as quais apresentam antígenos às células B e, junto com a ação de células TF_H, contribuem para a formação das células B de memória. Porém, no caso do HIV, a ativação celular persistente resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL) 1β, fator de necrose tumoral (TNF) α, IFN-γ e IL-6, os quais podem induzir a replicação viral (ver adiante) e diminuir a efetividade da resposta imune contra o vírus. Além disso, as células T CD4+ TF_H recrutadas para o centro germinativo para auxiliar as células B na produção da resposta imune específica contra o HIV são altamente suscetíveis à infecção pelo vírus aprisionado na CDF ou propagado localmente. Por conseguinte, na infecção pelo HIV, uma função fisiológica normal do sistema imune, que contribui para a eliminação do vírus, bem como para a produção da resposta imune específica, também pode ter consequências deletérias.

À medida que a doença avança, a arquitetura dos tecidos linfoides começa a ser desorganizada. A microscopia confocal revela a destruição da célula reticular fibroblástica (CRF) e das redes de CDF na zona de células T e nos folículos de células B, respectivamente, com incapacidade de repor as células novas. O mecanismo de destruição não está completamente compreendido, mas acredita-se que esteja associado com depósito de colágeno causando fibrose e perda da produção de citocinas, como IL-7 e linfotoxina-α, que são fundamentais para a manutenção dos tecidos linfoides e seus linfócitos constituintes. Conforme a doença evolui para um estágio avançado, ocorre a desorganização completa da arquitetura dos tecidos linfoides, acompanhada de dissolução da rede de CRF e CDF. Nesse ponto, os linfonodos estão “exauridos”. Essa destruição do tecido linfoide agrava a imunodeficiência da doença causada pelo HIV e contribui para a incapacidade de controlar a replicação viral (geralmente levando a níveis elevados de viremia plasmática no paciente sem tratamento ou tratado de modo inadequado) e a incapacidade de elaborar respostas imunes adequadas contra os patógenos oportunistas. A **Figura 226.24** ilustra os eventos que ocorrem desde a infecção primária até a destruição final do sistema imune. Recentemente, estudos com primatas não humanos e alguns estudos com seres humanos examinaram o GALT em vários estágios da doença causada pelo HIV. No interior do GALT, o nível basal de ativação, combinado com a ativação celular mediada pelo vírus, resulta na infecção e na eliminação de cerca 50 a 90% das células T CD4+ do intestino. A extensão dessa lesão inicial do GALT, que é um componente importante do tecido linfoide do corpo, pode determinar o potencial de recuperação imune da subpopulação de células de memória.

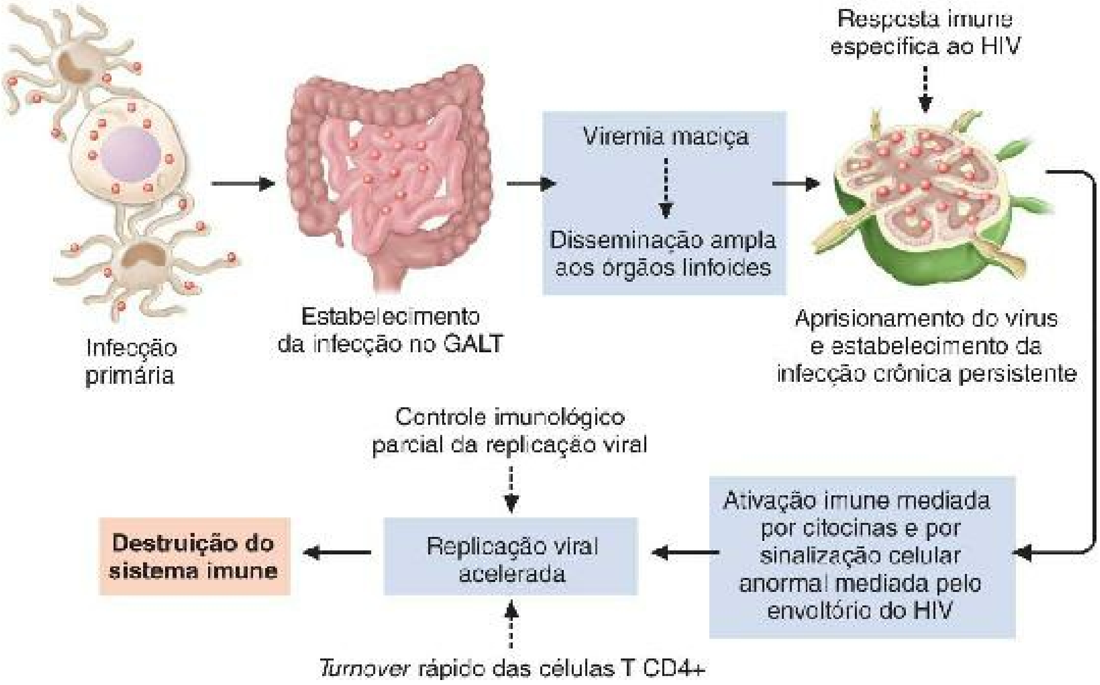
Infecção primária
Estabelecimento da infecção no GALT
Viremia maciça
Disseminação ampla aos órgãos linfoides
Resposta imune específica ao HIV
Aprisionamento do vírus e estabelecimento da infecção crônica persistente
Ativação imune mediada por citocinas e por sinalização celular anormal mediada pelo envoltório do HIV
Controle imunológico parcial da replicação viral
Replicação viral acelerada
Turnover rápido das células T CD4+
Destruição do sistema imune

FIGURA 226.24 Eventos que ocorrem desde a primoinfecção pelo HIV até o estabelecimento da infecção persistente crônica, a qual culmina na destruição do sistema imune. Ver detalhes no texto. GALT, tecido linfoide associado ao intestino.

ATIVAÇÃO IMUNE, INFLAMAÇÃO E PATOGÊNESE DO HIV

A ativação do sistema imune e os graus variáveis de inflamação são componentes fundamentais de qualquer resposta imune eficaz a um antígeno estranho. Contudo, a ativação imune e a inflamação, as quais podem ser consideradas anormais nos indivíduos infectados pelo HIV, desempenham uma função fundamental na patogênese da doença causada pelo vírus e de outros distúrbios crônicos associados. A ativação imune e a inflamação, nos indivíduos infectados pelo HIV, contribuem expressivamente para: (1) a replicação do vírus; (2) a indução da disfunção imune; (3) a incidência mais alta de distúrbios crônicos associados à ativação imune e à inflamação persistentes **(Quadro 226.4)**.

QUADRO 226.4 DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À ATIVAÇÃO IMUNE E À INFLAMAÇÃO PERSISTENTE DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS HIV

- Síndrome do envelhecimento acelerado
- Fragilidade óssea
- Cânceres
- Doença cardiovascular
- Diabetes
- Doença renal
- Doença hepática
- Disfunção neurocognitiva

INDUÇÃO DA REPLICAÇÃO DO HIV PELA ATIVAÇÃO IMUNE ANORMAL Em condições normais, o sistema imune encontra-se em um estado de homeostase, aguardando qualquer perturbação por estímulos antigênicos estranhos. Quando a resposta imune controle e elimina o antígeno, o sistema volta ao seu estado de inatividade relativa **(Cap. 372e)**. Em geral, isso não ocorre com a infecção pelo HIV porque, se o paciente não for tratado, a replicação viral sempre persiste (com raríssimas exceções) e a ativação imune é contínua. O HIV replica-se mais de maneira eficiente nas células T CD4+ ativadas e, com a infecção, a ativação crônica fornece à célula os substratos necessários à replicação viral persistente ao longo de toda a evolução da doença causada pelo vírus, principalmente quando o paciente não é tratado e, em graus variáveis, mesmo em determinados pacientes tratados com TARV, cujos níveis de viremia plasmática são suprimidos abaixo do patamar de detecção pelos ensaios padronizados. Sob o ponto de vista virológico, embora as células T CD4+

inativas possam ser infectadas pelo HIV, a transcrição reversa, a integração e a disseminação viral são muito mais eficientes nas células ativadas. Além disso, a ativação celular induz a expressão do vírus nas células com infecção latente pelo HIV. Em resumo, a ativação imune e a inflamação fornecem os requisitos necessários à replicação viral. Além dos fatores endógenos como as citocinas, diversos fatores exógenos como outros micróbios associados ao aumento da ativação celular podem aumentar a replicação do HIV e, desse modo, produzir efeitos importantes na patogênese do HIV. Estudos demonstraram que a coinfecção *in vivo* ou *in vitro* por diversos vírus, inclusive HSV tipos 1 e 2, citomegalovírus (CMV), herpes-vírus humano (HHV) tipo 6, vírus de Epstein-Barr (EBV), HBV, adenovírus e HTLV-1, aumenta a expressão do HIV. Além disso, também está demonstrado que a infestação por nematódeos está associada a um estado de ativação imune intensificada que facilita a replicação do HIV; em certos estudos, a eliminação dos vermes do hospedeiro infectado resultou na diminuição da viremia plasmática. Outros demonstraram que duas doenças de extraordinária importância para a saúde em todo o mundo, a malária e a tuberculose (TB), aumentam a carga viral do HIV nos indivíduos coinfectados. Em todo o mundo, o *Mycobacterium tuberculosis* é o agente etiológico da infecção oportunista mais comum entre os indivíduos HIV-positivos **(Cap. 202)**. Além do fato de que os indivíduos infectados pelo HIV são mais suscetíveis a desenvolver TB ativa depois da exposição, estudos demonstraram que a TB ativa pode acelerar a evolução da infecção pelo HIV. Também foi demonstrado que os níveis de viremia plasmática aumentam expressivamente nos indivíduos HIV-positivos com TB ativa que não recebem TARV em comparação com os níveis pré-TB e os níveis de viremia observados depois do tratamento eficaz da TB em atividade. A situação é semelhante com a interação entre o HIV e os parasitas da malária **(Cap. 248)**. Nos indivíduos infectados pelo HIV, a infecção aguda *pelo Plasmodium falciparum* aumenta a carga viral e esse aumento é revertido pelo tratamento eficaz da malária.

TRANSLOCAÇÃO MICROBIANA E ATIVAÇÃO IMUNE PERSISTENTE Um dos mecanismos propostos para explicar a ativação imune persistente consiste na ruptura da barreira mucosa do intestino em consequência da replicação do HIV em seu interior e a destruição dos tecidos linfoides da submucosa. Em consequência dessa destruição, há um aumento dos produtos (principalmente lipopolissacarídeos [LPS]) das bactérias que são transferidos do lúmen intestinal pela mucosa danificada para a circulação, resultando na ativação imune e na inflamação sistêmicas persistentes. Esse efeito pode persistir mesmo depois da redução da carga viral do HIV a menos de 50 cópias/mL com a TARV. A depleção das células T que produzem IL-17 no GALT, responsáveis pela defesa contra bactérias e fungos extracelulares, também parece contribuir para a patogênese do HIV.

ATIVAÇÃO IMUNE E INFLAMAÇÃO PERSISTENTES CAUSAM DISFUNÇÃO IMUNE O estado ativado causado pela infecção pelo HIV é refletido pela hiperativação das células B seguida de hipergamaglobulinemia; *turnover* acelerado dos linfócitos; ativação dos monócitos; expressão dos marcadores de ativação das células CD4+ e CD8+; ampliação da apoptose celular associada à ativação; hiperplasia dos linfonodos, principalmente nas fases iniciais da doença; aumento da secreção das citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-6; elevação dos níveis da proteína C-reativa, do fibrinogênio, dos dímeros-D, da neopterina, da β2-microglobulina, do interferon ácido-lábil, dos receptores solúveis (R) da IL-2; dos receptores do fator de necrose tumoral; do sCD27 e do sCD40L; e fenômenos autoimunes (ver “Fenômenos autoimunes”, adiante). Mesmo que não haja infecção direta das células-alvo, as proteínas do envoltório do HIV podem interagir com os receptores celulares (moléculas CD4 e receptores de quimiocinas) de forma a liberar sinais de ativação potentes; essas alterações resultam na mobilização do cálcio, na fosforilação de algumas proteínas envolvidas na transdução de sinais, na colocalização das proteínas citoplasmáticas (inclusive as que participam da circulação celular), na disfunção imune e, em alguns casos, na apoptose. Sob o ponto de vista imunológico, a exposição crônica do sistema imune a determinado antígeno por um longo período pode, por fim, resultar na incapacidade de manter uma resposta imune adequada ao antígeno em questão. Em muitas infecções virais crônicas, incluindo o HIV, a viremia persistente está associada com “exaustão funcional” de células T específicas para o vírus, diminuindo sua capacidade de proliferar e realizar suas funções efetoras. Foi demonstrado que esse fenômeno pode ser mediado, ao menos em parte, pela suprarregulação de receptores inibitórios em células T específicas do HIV, como a PD-1 compartilhada por células T CD4+ e CD8+ T, bem como proteína associada ao linfócito T citotóxico (CTLA)-4 em células T CD4+ e Tim-3, 2B4 e CD106 em células T CD8+. Além disso, a capacidade do sistema imune para responder a um amplo espectro de antígenos pode estar comprometida se as células imunocompetentes forem mantidas em um estado de ativação crônica.

Os efeitos deletérios da ativação imune crônica na progressão da doença pelo HIV estão bem estabelecidos. Assim como ocorre na maioria das situações em que há exposição antigênica persistente, o hospedeiro deve manter ativação suficiente das respostas específicas aos antígenos do HIV, mas deve também impedir a ativação excessiva e a lesão potencial dos tecidos por mecanismos imunes. Alguns estudos sugeriram que os mecanismos imunossupressores normais, os quais atuam no sentido de manter a ativação hiperimune sob controle, principalmente as células T reguladoras CD4+, FoxP3+ e CD25+ (T-regs), podem estar numericamente reduzidos ou disfuncionais no contexto da doença avançada pelo HIV.

CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS COM ATIVAÇÃO IMUNE E INFLAMAÇÃO PERSISTENTES NA DOENÇA PELO HIV À medida que aumentou a sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV, ficou evidente que algumas complicações clínicas até então desconhecidas estavam associadas à doença causada pelo vírus e que essas complicações estavam relacionadas com a ativação imune e a inflamação crônicas **(Quadro 226.4)**. Essas complicações podem ocorrer mesmo depois que os pacientes tiverem controle adequado da replicação viral (viremia plasmática abaixo dos níveis detectáveis) por vários anos. Uma complicação particularmente importante é a disfunção das células endoteliais e sua relação com a doença cardiovascular. Outros distúrbios crônicos relatados incluem fragilidade óssea, determinados tipos de câncer, disfunção imune persistente, diabetes, doenças renais e hepáticas e disfunção neurocognitiva que, em conjunto, compõem um estado de envelhecimento acelerado.

Apoptose *Apoptose* é um tipo de morte celular programada e constitui um mecanismo normal para a eliminação das células esgotadas durante a organogênese, bem como na proliferação celular que ocorre durante resposta imune normal **(Cap. 372e)**. A apoptose depende em grande parte da ativação celular, e a ativação celular anormal associada à doença causada pelo HIV correlaciona-se com um estado intensificado de apoptose. O HIV pode desencadear vias de apoptose dependentes de Fas e independentes de Fas, a primeira delas geralmente sendo chamada de morte celular induzida pela ativação através de uma via extrínseca envolvendo a suprarregulação do receptor de morte Fas e do ligante Fas. As vias independentes de Fas podem ser extrínsecas com diferentes receptores de morte ou intrínsecas devido à sub-regulação das proteínas apoptóticas, como Bcl-2. Mais recentemente, o fenômeno da *piroptose*, uma forma inflamatória de morte celular envolvendo a suprarregulação da enzima pró-inflamatória caspase 1 e a liberação da citocina pró-inflamatória IL-1 β, foi ligado a um efeito de observador (*bystander*) da replicação viral em células T CD4+. Alguns produtos dos genes virais foram associados ao aumento da suscetibilidade à apoptose, inclusive o Env, o Tat e o Vpr. Por outro lado, estudos demonstraram que o Nef tem propriedades antiapoptóticas. Vários estudos, incluindo os que examinaram o tecido linfoide, demonstraram que a taxa de apoptose está aumentada na infecção pelo HIV e que a apoptose ocorre em células “observadoras”, como os linfócitos T CD8+, as células B e os linfócitos T CD4+ não infectados. A intensidade da apoptose correlaciona-se ao estado geral de ativação do sistema imune, e não com o estágio da doença ou da carga viral. É provável que a apoptose inespecífica das células imunocompetentes – desencadeada pela ativação imune – contribua para as anormalidades imunológicas observadas na doença causada pelo HIV.

Fenômenos autoimunes Os fenômenos autoimunes comuns nos indivíduos infectados pelo HIV refletem, pelo menos em parte, a ativação crônica do sistema imune e a desregulação das células B e T. Embora esses fenômenos geralmente ocorram na ausência de doença autoimune, pesquisadores descreveram uma ampla variedade de manifestações clínicas que podem estar associadas à autoimunidade (ver "Distúrbios imunológicos e reumatológicos", adiante). Os fenômenos autoimunes incluem anticorpos contra autoantígenos expressados em linfócitos e outras células intactas ou contra proteínas liberadas de células em processo de morte. Os anticorpos antiplaquetários têm alguma relevância clínica, visto que podem contribuir para a trombocitopenia da doença causada pelo HIV (ver adiante). Existem relatos de anticorpos contra os componentes nucleares e citoplasmáticos das células, bem como anticorpos contra cardiolipina e fosfolipídeos, moléculas CD4 e CD43, C1q-A, regiões variáveis das cadeias α, β e γ do receptor das células T, Fas, colágeno desnaturado e IL-2. Além disso, foram descritos autoanticorpos dirigidos contra várias proteínas séricas como albumina, imunoglobulina e tireoglobulina. O mimetismo molecular, seja por patógenos oportunistas ou pelo próprio HIV, também é um desencadeante ou um cofator na autoimunidade. Os anticorpos contra as proteínas do envelope do HIV, especialmente a gp41, costumam ter reação cruzada com proteínas do hospedeiro; os exemplos mais conhecidos são anticorpos dirigidos contra a membrana-região externa proximal de gp41 que também reagem com fosfolipídeos e com a cardiolipina. O fenômeno de polirreatividade de anticorpos específicos do HIV pode ser benéfico para o hospedeiro (ver "Resposta imune ao HIV", adiante).

A ocorrência aumentada e/ou a exacerbação de determinadas doenças imunes foi relatada na infecção pelo HIV; essas doenças incluem psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Graves, síndrome antifosfolipídeos e cirrose biliar primária. A maioria dessas manifestações foi descrita antes do advento da TARV e tiveram sua frequência reduzida pelo seu uso disseminado. Porém, com a disponibilidade aumentada da TARV, uma síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) tornou-se cada vez mais comum em pessoas infectadas, particularmente naquelas com contagem baixa de células T CD4+. A SIRI é semelhante a um fenômeno autoimune e caracteriza-se por deterioração paradoxal do estado clínico, geralmente limitado a determinado sistema do organismo dos indivíduos que iniciaram recentemente a TARV. Essa síndrome está associada ao decréscimo da carga viral e à reconstituição pelo menos parcial da competência imune, a qual geralmente está acompanhada de aumento das contagens das células T CD4+. A imunopatogênese parece estar relacionada com a intensificação da resposta imune à presença de antígenos residuais, que geralmente são microbianos e comumente associados à infecção concomitante por *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus*. Essa síndrome é discutida com mais detalhes adiante.

CITOCINAS E OUTROS FATORES SOLÚVEIS NA PATOGÊNESE DO HIV

A homeostase do sistema imune é regulada por uma complexa rede de citocinas imunorreguladoras, as quais são pleotróficas e redundantes e atuam por mecanismos autócrinos e parácrinos. Essas citocinas são expressas continuamente, mesmo durante os períodos de inatividade aparente do sistema imune. Quando o sistema imune é perturbado por um estímulo antigênico, a expressão das citocinas aumenta em graus variáveis **(Cap. 372e)**. Acredita-se que as citocinas, componentes importantes dessa rede imunorreguladora, desempenham papéis importantes na doença pelo HIV durante as fases iniciais e crônicas da infecção. Uma potente "tempestade de citocinas" pró-inflamatórias é induzida durante a fase aguda da infecção pelo HIV, provavelmente uma resposta das células inflamatórias recrutadas por tecidos mucosos em que o vírus inicialmente se replica em níveis muito elevados. As citocinas induzidas durante essa fase inicial incluem IFN-α, IL-15 e a quimiocina CXC IP-10 (CXCL10), seguidas por IL-6, IL-12 e TNF-α e um pico tardio da citocina anti-inflamatória IL-10. Os fatores solúveis da imunidade inata também são induzidos após a infecção, incluindo neopterina e β-microglobulina. Várias dessas citocinas e fatores de expressão precoce não são sub-regulados após a fase inicial da infecção pelo HIV, como é visto nas infecções virais de autorresolução, persistindo durante a fase crônica da infecção e contribuindo para a manutenção de níveis elevados de ativação imune. As citocinas e os fatores associados com as respostas imunes inatas iniciais deveriam conter a replicação viral, mas a maioria é formada por potentes indutores da expressão/replicação do HIV devido a sua capacidade de induzir à ativação imune que leva a uma maior produção viral e a um aumento em células-alvo prontamente disponíveis para o HIV (células T CD4+ ativadas). Acredita-se que a indução de IFN-α, uma das primeiras citocinas induzidas durante a infecção primária pelo HIV, seja particularmente importante na patogênese do HIV devido à indução de um grande número de genes associados ao IFN que ativam o sistema imune e alteram a homeostase das células T CD4+. Outras citocinas que estão elevadas durante a fase crônica da infecção pelo HIV e estão ligadas à ativação imune incluem IFN-γ, a *quimiocina CC* RANTES (CCL5), proteína inflamatória dos macrófagos (MIP)-1β (CCL4) e IL-18.

Diversas citocinas e fatores solúveis específicos foram associados à patogênese do HIV em vários estágios da doença, em vários órgãos e tecidos e na regulação da replicação do HIV. Os níveis plasmáticos de IP-10 são preditivos de progressão da doença, enquanto a citocina pró-inflamatória IL-6, o CD14 solúvel (sCD14) e os marcadores da coagulação dímeros-D estão associados com risco aumentado de mortalidade por todas as causas em pessoas infectadas pelo HIV. Em especial, a IL-6, o sCD14 e os dímeros-D estão associados com risco aumentado de doença cardiovascular e outras causas de morte mesmo em pessoas que recebem TARV. Também foi demonstrado que a IL-18 é importante no desenvolvimento da síndrome de lipodistrofia associada ao HIV, enquanto níveis elevados de fator de crescimento transformador (TGF)-β estão associados com a indução de depósitos de colágeno nos linfonodos (ver anteriormente). Níveis elevados de TNF-α e IL-6 foram detectados no plasma e no líquido cerebrospinal (LCS) e também foram demonstrados aumentos das expressões de TNF-α, IL-1β, IFN-γ e IL-6 nos linfonodos dos indivíduos infectados pelo HIV. RANTES, MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4) **(Cap. 372e)** inibem a infecção e a disseminação de cepas R5 HIV-1, enquanto o *fator derivado da célula estromal* (SDF) 1 inibe a infecção e a disseminação de cepas X4. Os mecanismos por meio dos quais as quimiocinas CC RANTES, MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4) inibem a infecção pelas cepas R5 do HIV, ou SDF-1 inibe as cepas X4 do vírus, envolvem o bloqueio da ligação dos vírus aos seus correceptores: o receptor das quimiocinas CC CCR5 e CXCR4, respectivamente. Outros fatores solúveis que ainda não foram completamente caracterizados também parecem suprimir a replicação do HIV, independentemente do uso de um correceptor.

TURNOVER DE LINFÓCITOS NA INFECÇÃO PELO HIV

Os sistemas imunes dos pacientes infectados pelo HIV caracterizam-se pelo aumento expressivo do *turnover* dos linfócitos, que é imediatamente reduzida pela TARV eficaz. Estudos utilizando marcação *in vivo* ou *in vitro* dos linfócitos na fase S do ciclo celular demonstraram a existência uma correlação direta entre o grau de *turnover* dos linfócitos e os níveis plasmáticos do RNA do HIV. Esse aumento do *turnover* celular é observado nos linfócitos T CD4+, CD8+ e B e pode ser detectado no sangue periférico e nos tecidos linfoides. Modelos matemáticos baseados nesses dados sugeriram que seja possível considerar o reservatório linfoide como constituído por subpopulações dinamicamente diferentes de células, as quais são afetadas de forma diferente pela infecção pelo HIV. Uma consequência importante da infecção pelo HIV parece ser a transição das células de um reservatório mais inativo para outro com taxa mais alta de *turnover*. É provável que uma das consequências da taxa mais alta de *turnover* seja a taxa de morte celular mais acelerada. O papel do timo na homeostase das células T humanas do adulto e na patogênese do HIV é controverso. Embora alguns dados indiquem um papel importante do timo na manutenção dos números de células T e sugiram que o comprometimento da função tímica possa ser responsável pelo declínio das células T CD4+ observado no contexto da infecção pelo HIV, outros estudos concluíram que o timo desempenha um papel mínimo na patogênese do HIV. Mais recentemente, foi sugerido que o declínio mais rápido nas células T CD4+ em comparação com as CD8+ pode estar ligado a alterações em citocinas inflamatórias e homeostáticas que causariam aumento da morte celular induzida pela ativação em CD4+, mas não em CD8+ (ver **Quadro 226.5** para mecanismos adicionais de depleção).

QUADRO 226.5 **MECANISMOS PROPOSTOS DA DISFUNÇÃO E DA DEPLEÇÃO DAS CÉLULAS T CD4+**

Mecanismos diretos	Mecanismos indiretos
Perda da integridade da membrana plasmática em consequência da germinação viral	Eventos anormais na sinalização intracelular
Acumulação do DNA viral não incorporado Ativação da proteína quinase dependente de DNA durante a incorporação viral no genoma do hospedeiro	Autoimunidade
Interferência com o processamento do RNA celular	Morte de observadores inocentes em células cobertas por antígenos virais
Processos de autofusão intracelular da gp120 com CD4	Apoptose, piroptose (inflamação associada à caspase-1), autofagia
Formação de sincícios	Inibição da linfopoiese por citocinas de sobrevida reduzida e integridade do tecido linfoide Morte celular induzida pela ativação Eliminação das células infectadas pelo HIV pelas respostas imunes antivirais específicas

PAPEL DOS RECEPTORES E CORRECEPTORES VIRAIS NA PATOGÊNESE DO HIV

Como mencionado anteriormente, o HIV-1 utiliza dois correceptores principais, além da molécula CD4, para sua ligação, fusão e penetração nas células-alvo: esses correceptores são o CCR5 e o CXCR4, os quais são também receptores de certas quimiocinas endógenas. As cepas de HIV que utilizam o CCR5 como correceptor são chamadas de *vírus R5*. As cepas virais que utilizam o CXCR4 são designadas como *vírus X4*. Muitas cepas virais exibem *duplo tropismo,* visto que utilizam o CCR5 e o CXCR4; essas cepas são conhecidas como *vírus R5X4*.

Os ligantes das quimiocinas naturais para os principais correceptores do HIV bloqueiam prontamente a entrada do HIV. Por exemplo, as quimiocinas CC RANTES (CCL5) MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4), que são os ligantes naturais para o CCR5, bloqueiam a entrada dos vírus R5, enquanto o SDF-1, o ligante natural do CXCR4, bloqueia a entrada dos vírus X4. O mecanismo da inibição da entrada do vírus consiste no bloqueio estérico da ligação, o qual não depende da transdução de sinais **(Fig. 226.25)**.

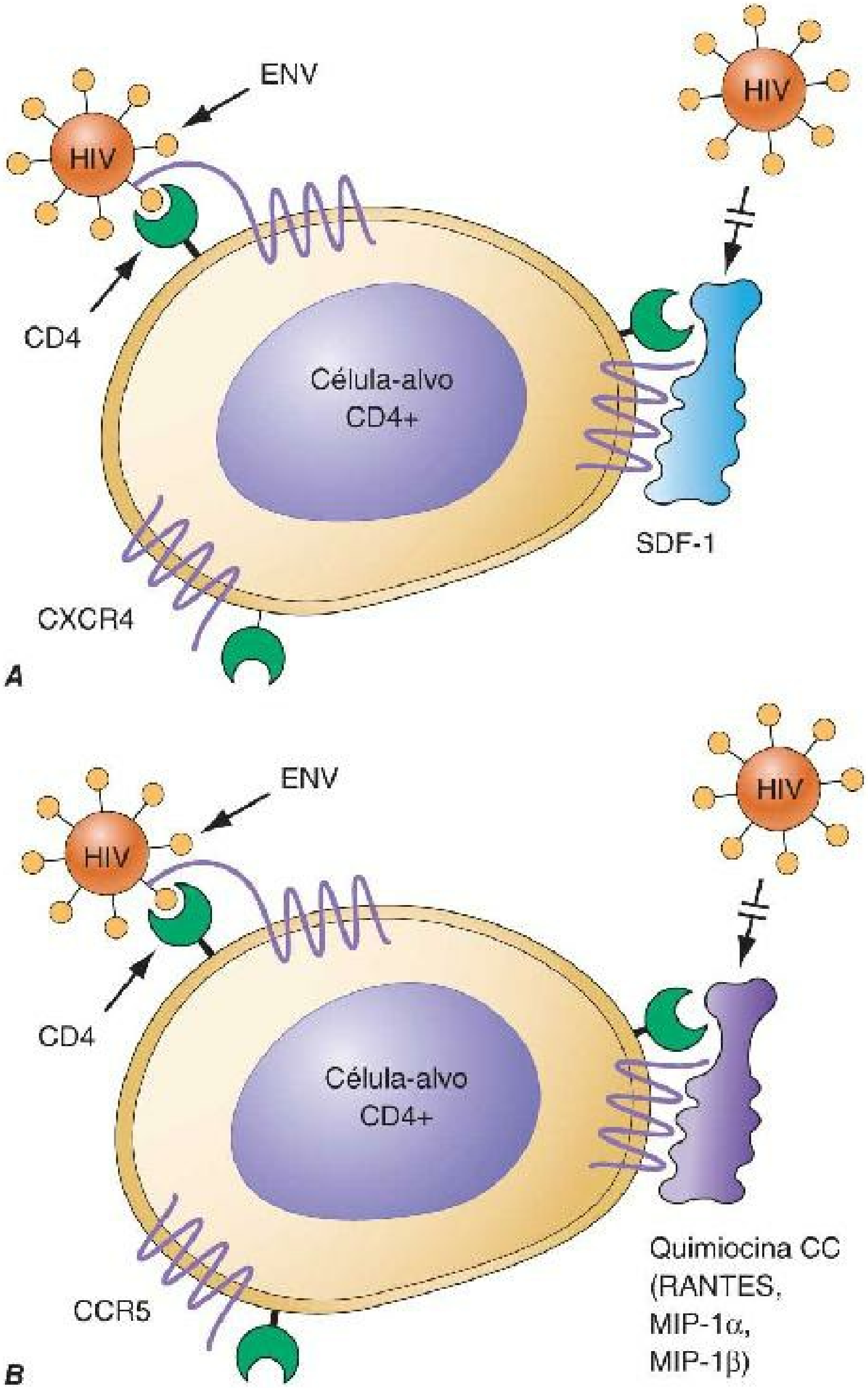
ENV
HIV
HIV
CD4
Célula-alvo CD4+
SDF-1
CXCR4
A
ENV
HIV
HIV
CD4
Célula-alvo CD4+
Quimiocina CC
(RANTES,
MIP-1α,
MIP-1β)
CCR5
B

FIGURA 226.25 Modelo proposto para explicar o papel dos correceptores CXCR4 e CCR5 na ligação e na entrada eficientes das cepas X4 (*A*) e R5 (*B*) do vírus da

imunodeficiência humana (HIV)-1, respectivamente, nas células-alvo CD4+. O bloqueio desse evento inicial do ciclo vital do vírus pode ser conseguido por inibição da ligação ao correceptor mediante o emprego do ligante natural para o receptor em questão. O ligante do CXCR4 é o fator derivado das células estromais (SDF-1); os ligantes do CCR5 são RANTES, MIP-1α e MIP-1β.

O vírus transmissor quase sempre é um vírus R5, o qual predomina nos estágios iniciais da doença causada pelo HIV. Em cerca de 40% dos indivíduos infectados pelo HIV ocorre transição para um vírus predominantemente X4, que está associado à progressão relativamente rápida da doença. Entretanto, no mínimo 60% dos indivíduos infectados têm doença progressiva, a despeito de manterem o predomínio do vírus R5. É preciso notar que os vírus da *clade* C, diferentemente dos outros subgrupos, quase nunca trocam o tropismo pelo CCR5 por um tropismo pelo CXCR4; a razão dessa diferença não está esclarecida.

A base do tropismo das diferentes glicoproteínas do envoltório pelo CCR5 ou CXCR4 está relacionada à capacidade do envoltório do HIV, incluindo a terceira região variável (alça V3) da gp120, de interagir com esses correceptores. Nesse aspecto, a ligação da gp120 à molécula CD4 induz uma alteração de configuração da gp120, a qual aumenta sua afinidade pelo CCR5 (ver anteriormente). Por fim, os vírus R5 são mais eficientes para infectar monócitos/macrófagos e células da micróglia do cérebro (ver “Neuropatogênese na doença pelo HIV”, adiante).

INTEGRINA α4β7 E A TRANSMISSÃO MUCOSA DO HIV Vários “receptores acessórios” para o HIV foram descritos nos últimos anos, embora apenas alguns poucos tenham durado. Esses receptores não são necessários para a ligação e a fusão do vírus a seu alvo na célula T CD4+ ou para a replicação viral. Porém, a integrina *α4β7* é um receptor acessório para o HIV e é provável que ela seja importante na transmissão do HIV em superfícies mucosas como o trato genital e o intestino. A integrina α4β7, que é o receptor estrutural do intestino para as células T periféricas, liga-se em sua forma ativada a um tripeptídeo específico da alça V2 da gp120, resultando na ativação rápida do antígeno 1 associado à função leucocitária (LFA-1) – integrina fundamental ao estabelecimento das sinapses virológicas – que facilita a disseminação eficiente do HIV entre as células. Estudos demonstraram que as células T CD4+ $\alpha4\beta7^{alta}$ são mais suscetíveis à infecção produtiva que as células T CD4+ $\alpha4\beta7^{baixa\text{-}neg}$ porque essa subpopulação de células é abundante em células T CD4+ metabolicamente ativas com $CCR5^{alto}$. Essas células estão presentes nas mucosas do intestino e do trato genital. É importante salientar que estudos demonstraram que os vírus transmitidos durante a exposição sexual ligam-se com muito mais eficiência à α4β7 quando comparados com os vírus que se diversificaram da cepa transmissora por mutações ocorridas ao longo do tempo, evidenciadas basicamente pela acumulação dos sítios de glicosilação (ver "Eventos iniciais da infecção pelo HIV: primoinfecção e disseminação inicial do vírus", anteriormente).

ALVOS CELULARES DO HIV

Embora os linfócitos T CD4+ e, em menor grau, as células CD4+ da linhagem dos monócitos sejam os principais alvos do HIV, praticamente qualquer célula que expresse a molécula CD4 e as moléculas correceptoras (ver anteriormente e adiante) pode ser potencialmente infectada pelo HIV. Estudos demonstraram que as CDs circulantes expressam níveis baixos de CD4 e, dependendo do seu estágio de maturação, essas células podem ser infectadas pelo HIV. As células de Langerhans da epiderme expressam a molécula CD4 e foram infectadas pelo HIV *in vivo*, embora, como foi demonstrado in vivo com as CDs, as CDF e os linfócitos B, essas células estejam mais sujeitas a ligar-se e transferir o vírus para os linfócitos T CD4+ ativados do que desenvolver, propriamente, infecções produtivas.

In vitro, foi relatado que o HIV também infecta uma ampla gama de linhagens celulares que expressam baixos níveis de CD4, não apresentam CD4 detectável ou têm apenas mRNA do CD4. Porém, como as únicas células em que se demonstrou de forma inequívoca a infecção pelo HIV e a replicação do vírus são os linfócitos T CD4+ e as células da linhagem dos monócitos/macrófagos, a relevância fisiológica da infecção *in vitro* desses outros tipos de células não está clara.

Uma descoberta potencialmente importante sob o ponto de vista clínico foi a demonstração de que as células precursoras do timo, que se supunha serem negativas para as moléculas CD3, CD4 e CD8, na verdade expressam baixos níveis de CD4 e podem ser infectadas pelo HIV *in vitro*. Além disso, as células epiteliais do timo humano transplantadas para os camundongos imunossuprimidos podem ser infectadas pelo HIV por inoculação direta do vírus no timo. Como essas células podem desempenhar um papel importante na regeneração normal dos linfócitos T CD4+, é possível que sua infecção e depleção contribuam ao menos em parte para a capacidade limitada de o reservatório de células T CD4+ recompor-se por completo em alguns indivíduos infectados, nos quais a TARV suprimiu a replicação viral a menos de 50 cópias de RNA viral por mililitro (ver adiante). Além disso, estudos demonstraram que as células CD34+ precursoras dos monócitos são infectadas *in vivo* nos pacientes com doença avançada causada pelo HIV. É provável que essas células expressem níveis baixos de CD4 e, desse modo, não é essencial envolver os mecanismos CD4-independentes para explicar a infecção.

ANORMALIDADES DE CÉLULAS MONONUCLEARES

Células T CD4+ A lesão imunopatogênica principal da infecção pelo HIV afeta as células T CD4+ e a diversidade de anormalidades dessas células dos pacientes com infecção avançada é ampla. As anormalidades são quantitativas e qualitativas e, por fim, comprometem quase todos os componentes do sistema imune, indicando sua dependência crucial à função auxiliar/indutora das células T CD4+. Na doença avançada causada pelo HIV, a maior parte das anormalidades imunes observadas pode, por fim, ser explicada pela depleção quantitativa das células T CD4+. Entretanto, a disfunção das células T pode ser demonstrada nos pacientes que estão nas fases iniciais da infecção, mesmo quando as contagens das células T CD4+ estão no limite inferior normal. O grau e o espectro de disfunções aumentam conforme a progressão da doença, refletindo a gama de heterogeneidade funcional das células T CD4+, em especial nos tecidos linfoides. Um dos primeiros locais de intensa replicação viral é o GALT, onde se encontram as células CD4+ T_H17; elas são importantes para a defesa do hospedeiro contra patógenos extracelulares na mucosa intestinal e ajudam a manter a integridade do epitélio intestinal. Na infecção pelo HIV, elas são depletadas por efeitos diretos e indiretos da replicação viral, causando a perda da homeostase e integridade do intestino, bem como um desvio para um fenótipo mais T_H1. Estudos mostraram que, mesmo após muitos anos de TARV, a normalização das células T CD4+ no GALT permanece incompleta. Nos linfonodos, o HIV perturba outro subgrupo importante da linhagem de células T CD4+ auxiliares, chamadas de células TF_H (ver “Órgãos linfoides e patogênese do HIV”, anteriormente). As células TF_H, as quais derivam diretamente de células T CD4+ virgens ou de outros precursores de T_H, migram para folículos B durante reações nos centros germinativos e ajudam as células B específicas de antígenos por meio de interações entre as células e a secreção de citocinas às quais as células B respondem, a mais importante delas sendo a IL-21. Como as células T_H17, as células TF_H são altamente suscetíveis à infecção pelo HIV. Porém, em contraste com as células T_H17 e a maioria dos outros subgrupos de células T CD4+, o número de células TF_H está aumentado nos linfonodos de pessoas infectadas pelo HIV, especialmente naqueles com viremia. Não está compreendido se esse aumento é útil para a resposta das células B, embora o desfecho provável seja que o aumento do número prejudique a qualidade da resposta humoral contra o HIV (ver “Resposta imune ao HIV”, adiante). Além disso, as anormalidades das células de memória centrais são componentes fundamentais da imunopatogênese do HIV. A perda progressiva das células T CD4+ específicas para os antígenos virais tem implicações importantes para o controle da infecção pelo HIV. A esse respeito, há uma correlação entre a manutenção das respostas proliferativas das células T CD4+ específicas para o HIV e o controle mais efetivo da infecção. Estudos demonstraram que quase todas as funções das células T estão anormais em alguma fase da infecção pelo HIV. A perda das células T CD4+

HIV-específicas multifuncionais, principalmente das que produzem IL-2, ocorre nas fases iniciais da doença, enquanto as células T CD4+ produtoras de IFN são mantidas por mais tempo e não se correlacionam com o controle da viremia do HIV. Outras anormalidades incluem a expressão reduzida dos receptores da IL-2, a produção insuficiente de IL-2, a expressão atenuada do receptor IL-7 (CD127) e a diminuição da porcentagem de células T CD4+ que expressam CD28, uma molécula coestimuladora importante para a ativação normal das células T e que também está depletada pelo envelhecimento. As células que não expressam CD28 não respondem normalmente aos sinais de ativação e podem expressar marcadores da ativação terminal, inclusive HLA-DR, CD38 e CD45RO. Como já foi mencionado ("Ativação imune e inflamação e patogênese do HIV"), uma subpopulação das células T CD4+, conhecidas como *células T reguladoras* (ou T-regs), pode estar envolvida na atenuação da ativação imune anômala que propaga a replicação do HIV. A presença dessas células T-reg correlaciona-se com cargas virais mais baixas e razões mais altas entre as células CD4+/CD8+. A perda dessas células T-reg na doença avançada pode ser deletéria ao controle da replicação viral.

É difícil explicar totalmente a imunodeficiência profunda observada nos indivíduos infectados pelo HIV com base apenas na infecção direta e na depleção quantitativa das células T CD4+. Isso é particularmente evidente nos estágios iniciais da doença causada pelo HIV, quando as contagens de células T CD4+ podem estar apenas ligeiramente reduzidas. Nesse sentido, é provável que a disfunção das células T CD4+ resulte de uma combinação de depleção celular causada pela infecção direta da célula e alguns efeitos indiretos relacionados com o vírus **(Quadro 226.5)**. Vários desses efeitos foram demonstrados *ex vivo* e/ou pela análise de células isoladas do sangue periférico. Porém, conforme explicado anteriormente, muitos dos defeitos estão relacionados às células T CD4+ especializadas que residem nos tecidos linfoides. Além disso, como os alvos principais da infecção pelo HIV são células imunocompetentes, essas respostas podem contribuir para a depleção das células imunes e a disfunção imunológica, quando eliminam tanto as células infectadas quanto as células "observadoras inocentes". As proteínas virais solúveis, em particular a gp120, podem ligar-se com alta afinidade às moléculas CD4 das células T e dos monócitos não infectados; além disso, o vírus e/ou as proteínas virais podem ligar-se às CDs ou às CDFs. Os anticorpos anti-HIV específicos podem reconhecer essas moléculas ligadas e colaborar potencialmente na eliminação das células por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA). As glicoproteínas gp120 e gp160 do envelope do HIV manifestam ligação de alta afinidade com a molécula CD4, bem como com várias receptores de quimiocinas. Os sinais intracelulares transduzidos pela gp120 por meio de CD4 e CCR5/CXCR4 foram associados com vários processos imunopatogênicos, incluindo anergia, apoptose e anormalidades do trânsito celular. Os mecanismos moleculares responsáveis por essas anormalidades consistem na desregulação da via do fosfoinositídeo do receptor das células T, na ativação da p56lck, na fosforilação da quinase de adesão focal, na ativação das vias de sinalização da MAP-quinase e ras e na hiporregulação das moléculas coestimuladoras como os ligantes CD40 e CD80.

O declínio inexorável das contagens das células T CD4+, que ocorre na maioria dos indivíduos infectados pelo HIV, pode resultar, em parte, da incapacidade de o sistema imune regenerar, depois de um longo período, o reservatório de células T CD4+ com *turnover* rápido com eficiência suficiente para compensar o desgaste celular mediado pelo HIV e pelos processos naturais do corpo. Nesse sentido, a gravidade e a duração do declínio das células T CD4+ por ocasião do início do tratamento são preditores importantes da capacidade de recuperação dessas células. Um indivíduo que mantém contagens baixíssimas de células T CD4+ por períodos consideráveis antes de iniciar a TARV quase sempre não consegue recompor por completo seu reservatório destas células. No mínimo dois mecanismos principais podem contribuir para a incapacidade de reconstituição completa do reservatório de células T CD4+ ao longo da infecção pelo HIV. O primeiro é a destruição das células linfoides precursoras, inclusive as células progenitoras do timo e da medula óssea; outro é a desestruturação gradativa do microambiente dos tecidos linfoides, que é essencial à regeneração eficiente das células imunocompetentes. Por fim, nas fases avançadas da linfopenia de células T CD4+, os níveis séricos da citocina homeostática IL-7 aumentam. Inicialmente, acreditava-se que essa elevação fosse uma resposta homeostática à linfopenia; contudo, estudos recentes sugeriram que o aumento do nível sérico da IL-7 fosse devido à utilização reduzida dessa citocina em consequência da perda das células que expressam receptores específicos (CD127), os quais atuam como reguladores fisiológicos normais da produção da IL-7.

Células T CD8+ A linfocitose relativa de células T CD8+ geralmente está associada aos níveis altos de viremia plasmática do HIV e provavelmente reflete uma resposta imune ao vírus e a desregulação homeostática causada pela ativação imune generalizada. Nos estágios avançados da infecção pelo HIV, pode haver redução significativa do número de células T CD8+, apesar dos níveis altos de viremia. LTCs CD8+ específicos para o HIV foram demonstrados em pessoas infectadas pelo HIV logo no início do curso da doença e o seu surgimento costuma coincidir com uma redução na viremia plasmática – uma observação que é um fator na proposta de que os LTCs específicos para o vírus podem controlar a doença pelo HIV por um período finito de tempo em uma determinada porcentagem das pessoas infectadas. Porém, o surgimento de mutantes que acabam fugindo dessas células T CD8+ específicas para o

HIV foi descrito na maioria das pessoas infectadas pelo HIV que não recebem TARV. Além disso, à medida que a doença progride, a capacidade funcional dessas células gradualmente diminui, pelo menos em parte, devido à natureza persistente da infecção pelo HIV que causa exaustão funcional por meio da suprarregulação de receptores inibitórios, como PD-1 em células T CD8+ específicas para o HIV (ver "Ativação imune, inflamação e patogênese do HIV", anteriormente). Com a persistência da ativação imune crônica, também há efeitos sistêmicos nas células T CD8+, de forma que, como população, elas adquirem um fenótipo anormal evidenciado pela expressão dos marcadores da ativação (p. ex., HLA-DR e CD38), perda da expressão do receptor de IL-2 (CD25) e expressão reduzida do receptor de IL-7 (CD127). Além disso, a contagem de células T CD8+ que não expressam CD28 aumenta com a doença causada pelo HIV, refletindo a expansão anômala de uma subpopulação menos diferenciada de células T CD8+. Essa distorção das subpopulações também está associada à redução da multifuncionalidade, que é uma diferença qualitativa que diferencia os pacientes progressores dos não progressores. Alguns estudos demonstraram que os indivíduos não progressores também podem ser diferenciados dos progressores pela preservação no primeiro grupo de um alto nível de capacidade proliferativa das suas células T CD8+ específicas para o HIV, além dos aumentos da expressão das perforinas; essas características estão acentuadamente reduzidas na doença avançada causada pelo HIV. Outros estudos demonstraram que o fenótipo das células T CD8+ dos pacientes HIV-positivos pode ter significado prognóstico. Os indivíduos cujas células T CD8+ desenvolveram o fenótipo HLA-DR+/CD38 – depois da seroconversão tinham contagens estáveis de células T CD4+, enquanto os pacientes cujas células T CD8+ desenvolveram o fenótipo HLA-DR+/CD38+ tinham evolução e prognóstico mais desfavoráveis. Além das anormalidades dos LTC CD8+ específicos para o HIV, estudos também demonstraram anormalidades funcionais de outros LTC limitados ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC), inclusive das células dirigidas contra *influenza* e CMV. As células T CD8+ secretam vários fatores solúveis que inibem a replicação viral, incluindo as quimiocinas CC RANTES (CDL5), MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4), além de, potencialmente, vários fatores ainda não identificados. A presença de níveis altos de viremia do HIV *in vivo* e a exposição das células T CD8+ *in vitro* ao envoltório viral, ambas associadas à ativação imune anormal, estavam relacionadas com várias anormalidades funcionais celulares. Além disso, como a integridade da função das células T CD8+ depende em parte dos sinais indutivos adequados emitidos pelas células T CD4+, a anormalidade dos LTC CD8+ provavelmente é agravada pela perda quantitativa e pela disfunção qualitativa das células T CD4+.

Células B A anormalidade predominante das células B dos indivíduos infectados pelo

HIV consiste na ativação celular anormal, a qual se evidencia por propensão aumentada para diferenciação terminal e secreção de imunoglobulinas, assim como por aumentos da expressão de marcadores de ativação e exaustão. Como resultado da ativação e diferenciação *in vivo*, as células B de pacientes com viremia pelo HIV manifestam uma capacidade reduzida para montar uma resposta proliferativa à ligação do receptor do antígeno das células B e outros estímulos de células B *in vitro*. As células B dos indivíduos infectados pelo HIV demonstram secreção espontânea aumentada de imunoglobulinas *in vitro* e esse processo reflete seu estado altamente diferenciado *in vivo*. Nos indivíduos infectados pelo HIV, também há aumento da incidência de linfomas de células B associados ao EBV, o qual provavelmente se deve aos efeitos combinados da vigilância imune anormal e do *turnover* aumentado das células T, que aumentam o risco oncogênico. As células B não transformadas não podem ser infectadas pelo HIV, embora o vírus ou seus produtos possam ativá-las diretamente. As células B dos pacientes com níveis altos de viremia ligam-se aos vírions em sua superfície por meio do receptor de complemento CD21. É provável que a ativação *in vivo* das células B pelo vírus defectivo ou apto para replicação, assim como aos produtos virais, durante o estado de viremia, seja responsável ao menos em parte por seu fenótipo ativado. As subpopulações de células B dos indivíduos infectados pelo HIV sofrem algumas alterações ao longo da doença causada pelo HIV, inclusive o desgaste das células B de memória em repouso e a substituição por várias subpopulações anormais de células B diferenciadas e de memória, que geralmente expressam quantidades reduzidas de CD21, além de expressão aumentada dos marcadores da ativação ou dos receptores inibitórios associados à exaustão funcional. As células B mais ativadas e diferenciadas também são responsáveis pela secreção aumentada das imunoglobulinas e pela suscetibilidade maior à apoptose mediada pelo Fas. Com a doença mais avançada, também surgem células B imaturas associadas à linfopenia de células T CD4+. As interações entre as células T CD4+ e B cognatas são anormais nos indivíduos com viremia por HIV, porque os linfócitos B não respondem de modo adequado à ajuda fornecida pelas células T CD4+ e estas recebem sinais coestimuladores inadequados dos linfócitos B ativados. *In vivo*, o estado de ativação anormal das células B evidencia-se por hipergamaglobulinemia e pela presença de imunocomplexos e autoanticorpos circulantes. Os indivíduos infectados pelo HIV não respondem normalmente às imunizações primárias e secundárias com antígenos proteicos e polissacarídicos. Quando a vacina contra *influenza* foi administrada, estudos demonstraram que havia uma anormalidade nas células B de memória dos indivíduos HIV-positivos, principalmente nos que apresentavam altos níveis de viremia. Também há evidências de que as respostas a antígenos do HIV e não HIV nas pessoas infectadas, especialmente naquelas que permanecem com viremia, são reforçadas em subgrupos anormais de células B que são altamente propensas à apoptose ou mostram sinais de exaustão funcional. Em conjunto, essas anormalidades das células B provavelmente são responsáveis ao menos em parte pela resposta inadequada ao HIV e pela resposta atenuada às vacinas e pelo aumento da incidência de algumas infecções bacterianas detectadas nos adultos com doença avançada causada pelo HIV; essas anormalidades também explicam o efeito importante produzido pelas infecções bacterianas nos coeficientes de morbimortalidade das crianças HIV-positivas, as quais não conseguem desenvolver respostas humorais eficazes contra patógenos bacterianos comuns. A contagem absoluta de células B circulantes pode estar reduzida na infecção pelo HIV; esse fenômeno provavelmente se deve à ampliação da apoptose induzida pela ativação e à redistribuição das células, as quais deixam a circulação e entram nos tecidos linfoides – fenômenos associados à replicação viral contínua.

Monócitos/macrófagos Os monócitos circulantes são geralmente normais em número nas pessoas infectadas pelo HIV; porém, há evidências de aumento da ativação dentro dessa linhagem. O nível aumentado de sCD14 e outros biomarcadores (ver anteriormente) relatado em pessoas infectadas pelo HIV é um marcador indireto de ativação dos monócitos *in vivo*. Estudos descreveram algumas anormalidades dos monócitos circulantes dos pacientes HIV-positivos e, entre elas, muitas podem estar relacionadas direta ou indiretamente com a ativação imune anormal causada pelo vírus. Nesse sentido, níveis altos de lipopolissacarídeos (LPS) são detectados nos soros dos indivíduos infectados pelo HIV, ao menos em parte em consequência da transferência através da mucosa do trato intestinal (ver parágrafos anteriores). O LPS é um produto bacteriano intensamente inflamatório, o qual se liga preferencialmente aos macrófagos por meio dos receptores CD14 e semelhante ao *Toll*, resultando na ativação das células. As anormalidades funcionais dos monócitos/macrófagos dos pacientes com doença causada pelo HIV incluem: secreção reduzida de IL-1 e IL-12; secreção aumentada de IL-10 e IL-18; anormalidades da apresentação dos antígenos e da indução das respostas das células T em consequência da expressão reduzida do MHC classe II; e anormalidades da função do receptor Fc, da eliminação mediada pelo receptor de C3, das respostas de explosão oxidativa e de algumas funções citotóxicas, como a CCDA, possivelmente em razão dos níveis baixos de expressão dos receptores de complemento e Fc. Os monócitos expressam a molécula CD4 e vários correceptores do HIV em sua superfície, como CCR5, CXCR4 e CCR3; por essa razão, essas células são alvos potenciais da infecção pelo HIV. O grau de citopatia causada pelo HIV nas células da linhagem dos monócitos é baixo e o vírus pode replicar-se nas células da linhagem monocítica, com relativamente poucos efeitos citopáticos. Dessa forma, as células da linhagem monocítica podem ser importantes na disseminação do HIV no corpo e podem servir como reservatórios da infecção pelo HIV, representando, assim, um obstáculo para a erradicação do HIV pelos fármacos antirretrovirais. A infecção *in vivo* de monócitos circulantes é difícil de demonstrar; porém, a infecção de macrófagos teciduais e células da linhagem dos macrófagos no cérebro (macrófagos infiltrantes ou células da micróglia residentes) e nos pulmões (macrófagos alveolares pulmonares) pode ser facilmente demonstrada. Os macrófagos teciduais são uma fonte importante de HIV durante a resposta inflamatória associada às infecções oportunistas. A infecção dos precursores dos monócitos na medula óssea pode ser, direta ou indiretamente, responsável por algumas das anormalidades hematológicas observadas nos indivíduos infectados pelo HIV. Porém, como no caso das CDs, monócitos e macrófagos expressam níveis elevados de fatores de restrição do hospedeiro que provavelmente ajudam a explicar a baixa contribuição das células mieloides para a carga viral total em pessoas infectadas pelo HIV.

Células dendríticas e células de Langerhans Acredita-se que as CDs e as células de Langerhans desempenhem um papel significativo na iniciação da infecção pelo HIV em virtude da capacidade de o vírus ligar-se aos receptores de lectina do tipo C na superfície celular, principalmente ao DC-SIGN (ver anteriormente) e à Langerina. Isso permite a apresentação eficiente do vírus às células-alvo T CD4+ que se tornam infectadas; os complexos formados por células T CD4+ infectadas e CDs proporcionam um microambiente ideal à replicação do vírus. Tem sido observada controvérsia considerável quanto à infectividade do HIV e, consequentemente, à depleção e à disfunção das próprias CDs. Porém, desde a descoberta de que as CD podem ser classificadas em mieloides (mCD) e plasmocitoides (pCD), houve um melhor entendimento da disfunção específica dessas células na doença causada pelo HIV. As pCD são componentes importantes do sistema imune inato e secretam grandes quantidades de IFN-α em resposta às infecções virais. O número de pCDs circulantes está diminuído na infecção pelo HIV através de mecanismos que permanecem incertos, havendo relatos conflitantes a respeito da frequência das pCDs em tecidos linfoides, com alguns estudos sugerindo que sua presença tecidual aumentada e a secreção de citocinas inflamatórias como o IFN-α contribuem para a hiperplasia linfoide. As mCDs ou CDs convencionais estão envolvidas no início da imunidade adaptativa em linfonodos de drenagem, apresentando antígenos para as células T e as células B, bem como secretando citocinas como IL-12, IL-15 e IL-18, as quais ativam outras células imunes. Também há indicações de que a infectividade relativamente baixa das CDs pode estar associada à expressão de fatores de restrição do hospedeiro, incluindo APOBEC3 (ver anteriormente).

Células *natural killer* A função das células NK é realizar vigilância imune contra as células infectadas por vírus, certas células tumorais e células alogênicas **(Cap. 372e)**. *In vivo*, não existem indícios convincentes de que o HIV infecte produtivamente as células NK; contudo, estudos demonstraram anormalidades funcionais das células NK ao longo de toda a evolução da doença causada pelo HIV e a gravidade dessas anormalidades aumenta à medida que a doença avança. As células NK são parte do sistema imune inato e atuam matando diretamente as células infectadas e secretando citocinas antivirais. No início da infecção pelo HIV há um aumento da ativação de células NK e a capacidade de secretar IFN-γ é mantida, embora elas manifestem redução da função citotóxica. Durante a infecção crônica pelo HIV, há prejuízo da citotoxicidade das células NK e da secreção de citocinas. Como a infecção das células-alvo pelo HIV reduz a expressão das moléculas do HLA-A e o HLA-B, mas não do HLA-C e HLA-D, isso pode explicar, em parte, a incapacidade relativa de as células NK destruírem as células-alvo infectadas pelo HIV. Porém, a disfunção das células NK, especialmente em pacientes com altos níveis de replicação viral, está associada com uma expansão de um subgrupo "anérgico" de células NK CD56–/CD16+. Esse subtipo anormal de células NK apresenta maior expressão de receptores inibitórios das células NK (iNKRs), redução expressiva da expressão dos receptores de citotoxicidade natural (NCRs) e disfunção acentuada da atividade lítica. A representação desproporcional desse subtipo anormal de células NK pode explicar, em parte, as anormalidades funcionais dessas células, as quais são observadas nos indivíduos infectados pelo HIV e provavelmente começam a ocorrer durante a infecção primária. As células NK também são fontes importantes de quimiocinas CC inibitórias do HIV. As células NK isoladas dos indivíduos infectados pelo HIV produzem constitutivamente níveis altos de MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) e RANTES (CCL5), embora o impacto dessas quimiocinas na replicação viral *in vivo* não esteja claro. Por fim, as interações entre as CDs e NK são importantes para a função imune normal. As células NK e as CDs modulam reciprocamente sua ativação e sua maturação. Essas interações estão gravemente prejudicadas nos indivíduos HIV-positivos com níveis altos de viremia plasmática.

FATORES GENÉTICOS NA PATOGÊNESE DO HIV-1 E AIDS

FENÓTIPOS DE SUSCETIBILIDADE E RESPOSTA À INFECÇÃO PELO HIV É sabido que as pessoas variam quanto a sua suscetibilidade para adquirir a infecção pelo HIV e que há ampla variação no nível do estado de equilíbrio do HIV estabelecido logo após a infecção (*setpoint* virológico) e na velocidade de progressão dos pacientes infectados pelo HIV até a Aids. Alguns exemplos marcantes incluem profissionais do sexo que permanecem sem infecção apesar da exposição repetida ao HIV; pessoas infectadas pelo HIV que controlam espontaneamente a replicação viral na ausência de

TARV (controladores de elite do HIV); pacientes que resistem à progressão da doença por pelo menos 8 a 10 anos apesar da viremia; e aqueles que progridem para a Aids dentro de três anos. Os investigadores formularam a hipótese de que diferenças genéticas podem explicar parcialmente essa variação interindividual no risco de adquirir o HIV e na velocidade de progressão da doença. Além desses fenótipos, foi formulada a hipótese de que variações genéticas podem explicar parcialmente o risco de desenvolver doenças específicas definidoras de Aids (p. ex., doenças renais e neurológicas) e comorbidades não relacionadas à Aids (p. ex., doença cardiovascular), bem como a recuperação variável nas contagens de células T CD4+ observada no tratamento com TARV.

Abordagens de genes candidatos e estudos de associação genômica ampla (GWAS, de *genome-wide association studies*) demonstraram associações entre variações de genes e os fenótipos citados anteriormente. No **Quadro 226.6** há uma lista de algumas dessas associações. Apesar da varredura funcional de genoma completo usando interferência de RNA ter identificado centenas de fatores do hospedeiro que podem estar envolvidos no ciclo vital do HIV, a associação desses genes com a suscetibilidade ao HIV e/ou progressão da doença permanece muito indefinida. Mais adiante há uma discussão de alguns poucos genes importantes com fortes associações e suas implicações para a melhora dos cuidados clínicos.

QUADRO 226.6 FATORES GENÉTICOS DO HOSPEDEIRO QUE INFLUENCIAM O RISCO DE INFECÇÃO E A TAXA DE PROGRESSÃO DA DOENÇA CAUSADA PELO HIV-1

Gene[a]	**Variação genética**	**Mecanismos**[b]	**Efeito genético no HIV/Aids**[c]
Genes do *locus* MHC			
HLA-B	B*27 e B*57	Apresentação dos antígenos específicos do HIV	Progressão mais lenta para Aids; carga viral baixa
	B*35	Restrição da apresentação dos peptídeos específicos do HIV	Progressão mais rápida para Aids; carga viral alta
	HLA-Bw4	Fornecimentos de ligantes para o KIR ativador	Progressão mais lenta para Aids
Alelos *HLA* classe I	Homozigose dos alelos HLA-classe I	Repertório reduzido para o reconhecimento de epítopos	Progressão mais rápida para Aids; risco mais alto de transmissão materno-fetal
	Alelos HLA compartilhados entre doador e receptor	Pré-adaptação das cepas do HIV	Progressão mais rápida da doença
	Alelos HLA raros	Adaptação limitada das cepas do HIV; mutantes de escape menos frequentes	Proteção contra a infecção pelo HIV
Alelos *HLA* classe II	Alelos *HLA-DRB1*	Influencia a especificidade proteica de respostas das células T CD4+ às proteínas Gag e Nef do HIV	HLA-DRB1*15:02 – carga viral mais baixa; HLA-DRB1*03:01 – carga viral mais alta

Haplótipo *HLA* estendido	A1-B8-DR3-DQ2 (AH 8.1)

Aumento da resposta pró-inflamatória; maior produção de TNF-α	Progressão mais rápida para Aids		
HLA-C	35 kb acima, rs9264942-C	Expressão aumentada de *HLA-C*	*Set point* de carga viral mais baixo
HCP5	rs2395029-G	Desequilíbrio de ligação com HLA-B*57:01	Carga viral mais baixa
MICA	SNP não codificador próximo de *MICA*, rs4418214-T	Pode afetar a apresentação de peptídeos HLA de classe I – ligação com alelos protetores *HLA-B*	Enriquecidos em controladores do HIV-1
PSORS1C3	rs3131018-A	Pode afetar a apresentação de peptídeos HLA de classe I	Enriquecido em controladores do HIV-1
ZNRD1	rs9261174-C	Possível interferência com o processamento dos transcritos do HIV; influência na expressão do ZNRD1; desequilíbrio de ligação com *HLA-A10*	Retardo da progressão à Aids
Receptores de quimiocinas			
CCR5	Depleção de 32 pb do ORF (Δ32), rs333	Proteína CCR5 truncada	Δ32/Δ32: resistência à infecção pelo HIV
			Δ32/*wild type*: retarda o início da Aids; melhora a reconstituição imune durante a TARV
	SNP/haplótipos promotores (HHA por HHG*2)	Expressão alterada do CCR5; p. ex., o alelo HHE correlaciona-se com a expressão alta do CCR5	HHE/HHE: aumento da suscetibilidade ao HIV/Aids
CCR2	SNP em ORF (64 V→I), rs1799864	Possivelmente devido à ligação com o polimorfismo do promotor do *CCR5*	64I: início tardio da Aids
CXCR6	rs2234358 G→T em 3'UTR	Trânsito de células T efetoras e ativação do correceptor HIV Minor de células T NK	Prevalência menor de rs2234358-T em não progressores a longo prazo
CX3CR1	SNPs em ORF (249 V→I; e 280 T→M, rs3732378)	O 280M reduz a expressão do receptor e a ligação da fractalcina (ligante do CX3CR1)	O 249I e o 280M estão associados à progressão mais rápida para Aids em alguns coortes de pacientes caucasoides; efeitos inconsistentes foram demonstrados em outras coortes
DARC	SNP promotora específica dos africanos (-46T→C), rs2814778	O –46C/C está associado às contagens baixas de leucócitos; afeta os níveis das quimiocinas circulantes; altera a ligação do HIV às hemácias e a transinfecção pelo HIV-1	–46C/C: risco aumentado de adquirir HIV, mas com progressão mais lenta da doença pelo HIV; traço de neutrófilos baixos associado com Duffy nulo associado com risco aumentado de HIV em africanos

Quimiocinas			
CCL3L, CCL4L	Números de cópias dos genes *CCL3L* e *CCL4L*	Altos números de duplicações de segmentos contendo os genes *CCL3L* e *CCL4L* se correlacionam a níveis elevados de CCL3L e CCL4L	Os números de cópias dos genes menores que a média populacional correlacionam-se com o aumento da suscetibilidade ao HIV/Aids e a reconstituição imune reduzida depois da TARV
CCL5	SNP promotora	Expressão gênica alterada	Suscetibilidade alterada ao HIV/Aids
CCL2	SNP promotora (–2578 T→G), rs1024611	Alelo –2578G: expressão aumentada de CCL2 e recrutamento dos monócitos	O –2578G/G correlaciona-se ao aumento do risco de desenvolver demência associada ao HIV e o início rápido da Aids
Citocinas			
IL-6	SNP promotora (–174 G→C), rs1800795	O –174G/G está associado aos níveis aumentados de IL-6 e PCR	O –174G/G está associado com risco aumentado de desenvolver SK e recuperação variável das células CD4 durante a TARV
IL-10	SNP promotora (–592 C→A), rs1800872	O –592A diminui os níveis de IL-10	O –592A está associado ao aumento da suscetibilidade ao HIV/Aids
Genes da imunidade inata			
MBL	Alelos codificadores (O)	Concentração plasmática baixa e variação estrutural da proteína MBL	Progressão lenta para Aids nos heterozigotos (A/O)
	Alelo X (SNP promotora –221)	Níveis baixos da proteína MBL	Progressão mais rápida para Aids nos homozigotos X/X
Apobec-3G	ORF SNP (186 H→R), rs8177832	Atividade anti-HIV reduzida	O 186R está associado ao início rápido da Aids nos afro-americanos
TLR7	ORF SNP (Gln11Leu), rs179008	Expressão reduzida de TLR7 levando à falta de reconhecimento de células infectadas pelo HIV	As proteínas contendo Leu estão associadas com carga viral mais alta e progressão mais rápida para Aids
PARD3B	rs11884476 (C→G), próximo do éxon 20	Interação direta com o HIV, sinalização através da família de proteínas SMAD	rs11884476-G associado com progressão mais lenta para Aids
Outros			
ApoE	Alelo E4	O E4 facilita a entrada do HIV na célula *in vitro*	O ApoE4/E4 está relacionado ao rápido início da Aids e demência
ApoL1/MYH9	Vários haplótipos de risco incluindo G1	Desconhecido	Risco aumentado para nefropatia associada ao HIV
RYR3	ORF SNP (A → G), rs2229116	Desconhecido, potencial impacto na homeostase e sinalização do cálcio	rs2229116-G associado com aterosclerose subclínica

PROX1	rs17762192-G, 36kb acima de *PROX1*	Desconhecido, presumivelmente devido a seu impacto na expressão de PROX1, a qual é um regulador negativo do IFN-γ	rs17762192-G: velocidade reduzida da progressão da doença
Interações entre genes			
KIR+HLA	KIR3DS1 + HLA-Bw4-80Ile	Alteração da função das células NK necessárias à eliminação das células infectadas pelo HIV	KIR3DS1+ com HLA-Bw4-801+: início tardio da Aids
	HLA-C1 + KIR2DL3,	A redução de KIR inibitória provavelmente resulta em aumento da ativação imune; déficit da destruição de células com infecção latente; e maior carga pró-viral	HLA-C1+/KIR2DL3+: melhor recuperação imune após a supressão da carga viral em TARV
LILRB2+HLA	LILRB2 + HLA classe I	Regulação de células dendríticas pelo envolvimento de LILRB2-HLA	Controle do HIV-1
CCL3L1 + CCR5	Número reduzido de cópias do gene *CCL3L1* + genótipos *CCR5* deletérios	Expressão baixa de CCL3L1 e alta de CCR5	Aumento da suscetibilidade à Aids e reconstituição imune reduzida durante a TARV

[a]Genes representativos e polimorfismo e [b]possíveis mecanismos estão listados. [c]Algumas associações são específicas para determinadas populações e podem apresentar efeitos coorte-específicos.

Abreviações: Apobec, enzima editora do mRNA da apolipoproteína B, tipo polipeptídeo catalítico; ApoE, apolipoproteína E; TARV, terapia antirretroviral; CCL, CC ligante; CCL3L, tipo CCL3; CCR5, receptor da quimiocina CC 5; CXCR6, receptor da quimiocina (C-X-C motif) 6; DARC, receptor para quimiocinas do antígeno Duffy; HCP5, proteína P5 do antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I; HHE, haplogrupo humano E; HLA, antígeno leucocitário humano; IFN, interferon; IL, interleucina; KIR, receptor semelhante à imunoglobulina da célula *killer*; LILRB2, receptor B2 tipo imunoglobulina de leucócitos; MBL, lectina de ligação da manose; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; MICA, sequência A relacionada ao polipeptídeo de MHC classe I; ORF, fase de leitura aberta; PARD3B, regulador de polaridade beta da família de células par-3; PCR, proteína C-reativa; PROX1, *prospero homeobox 1*; PSORS1C3, candidato 3 de suscetibilidade à psoríase 1; SNP, polimorfismo de nucleotídeo único; rs#, número de identificação em banco de dados SNP do NCBI; SK, sarcoma de Kaposi; UTR, região não traduzida; ZNRD1, *zinc ribbon domain containing 1*; +, presente, –, ausente.

Fonte: Sunil K Ahuja, MD, Weijing He, MD, e Gabriel Catano, MD. Revisões para informações adicionais: P An et al: Trends Genet 26:119, 2010; J Fellay: Antivir Ther 14:731, 2009; RA Kaslow et al: J Infect Dis 191:S68, 2005; D van Manen et al: Retrovirology 9:70, 2012; MP Martin et al: Immunol Rev 254:245, 2013; S Limou et al: Front Immunol 4:118, 2013.

ASSOCIAÇÕES COM CCR5 E TRADUÇÃO DOS ACHADOS GENÉTICOS PARA A PRÁTICA CLÍNICA Possivelmente, o exemplo mais dramático da importância dos estudos genéticos para a identificação de fatores do hospedeiro que influenciam a patogênese do HIV-Aids venha de estudos relacionados ao gene que codifica o receptor 5 da quimiocina CC (CCR5). Apesar de estudos *in vitro* terem estabelecido que CCR5 é o principal correceptor do HIV para a entrada do HIV-1 na célula do hospedeiro, foram os estudos genéticos que estabeleceram o importante papel *in vivo* desse receptor para a entrada inicial do HIV e a patogênese da Aids.

A análise genética revelou que a resistência *in vitro* a cepas de HIV R5 que utilizam CCR5 deve-se, em algumas situações, à existência de dois alelos defeituosos de *CCR5*. Esse defeito é uma deleção 32-bp na sequência de codificação (designada alelo *Δ32*). O alelo *CCR5 Δ32* codifica uma proteína truncada que não é expressa na superfície celular.

Aproximadamente, 1% das pessoas de descendência europeia é homozigota para o alelo *CCR5 Δ32*. Dependendo da região geográfica da Europa, até 20% das pessoas são heterozigotas para o alelo *CCR5 Δ32*. O alelo *CCR5 Δ32* está ausente ou é extremamente raro em outras populações. A pressão evolutiva que resultou no surgimento do alelo *CCR5 Δ32* na população europeia permanece desconhecida, sendo especulado que seja secundária a uma pandemia ancestral como a peste.

Indivíduos homozigotos para o alelo *CCR5 Δ32 (Δ32/Δ32*) não expressam CCR5 na superfície e são altamente resistentes a adquirir infecção pelo HIV. A condição de heterozigoto para o alelo *CCR5 Δ32* também está associada com risco reduzido de adquirir HIV. Consequentemente, a frequência do alelo *CCR5 Δ32* é aumentada em pessoas de origem europeia que permanecem não infectadas apesar da exposição ao vírus. Embora o genótipo *CCR5 Δ32/Δ32* esteja associado com profunda resistência a adquirir o HIV, algumas pessoas com esse genótipo foram infectadas com a cepa X4 do HIV e, em algumas situações, experimentaram uma evolução acelerada da doença. Em geral, a condição de heterozigoto para *CCR5 Δ32* está associada com uma evolução mais lenta da doença pelo HIV.

Estudos subsequentes identificaram polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no promotor (região reguladora) de CCR5 que influenciam seus níveis de expressão. Alelos com cassetes específicos de polimorfismos ligados (haplótipos) foram identificados e designados de haplogrupos humanos de A a G*2 (HHA a HHG*2). O *CCR5 Δ32* é encontrado no haplótipo HHG*2. O haplótipo *CCR5* HHE foi associado com maior expressão de CCR5 e estudos de associação genética mostraram que a condição de homozigoto para o haplótipo CCR5 HHE está associada com risco aumentado de adquirir o HIV, progressão mais rápida para Aids e redução da recuperação imune com a TARV. O haplótipo HHF*2 com *CCR2*-64I está associado com evolução mais lenta da doença pelo HIV. O haplótipo *CCR5* HHA é o haplótipo CCR5 ancestral e está associado com menor expressão de CCR5. O haplótipo HHA foi associado com evolução mais lenta da doença em populações africanas, sendo especulado como a explicação para que chimpanzés (todos com o haplótipo ancestral *CCR5* HHA) infectados pelo SIV possam resistir à progressão da doença. Os haplótipos *CCR5* também influenciam a imunidade celular e a recuperação imune com TARV.

A associação de variações no gene *CCR5* com fenótipos de HIV-Aids também é um exemplo de como descobertas feitas em laboratório (bancada) se traduzem como melhora de desfechos de saúde (beira do leito). A descoberta de que o genótipo *CCR5 Δ32/Δ32* está associado com forte resistência à infecção pelo HIV e de que brancos não infectados e com esse genótipo não parecem ter problemas de imunidade levou ao desenvolvimento de dois tipos de terapias. Em primeiro lugar, isso levou ao desenvolvimento de uma nova classe de fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), os inibidores da entrada (p. ex., maraviroque), que bloqueiam a interação de CCR5 com o envelope do HIV. Em segundo lugar, levou ao desenvolvimento de novas terapias celulares experimentais. Um paciente infectado pelo HIV com leucemia mielocítica aguda recebeu um transplante alogênico de células-tronco de uma pessoa com HLA compatível cujas células não tinham expressão de CCR5 devido ao genótipo *Δ32/Δ32*. Não houve evidências de infecção pelo HIV no paciente transplantado até o momento (seis anos). Essa observação aumentou a esperança de uma cura para o HIV e levou ao desenvolvimento de novas terapias celulares envolvendo o transplante autólogo de células T CD4+ nas quais o gene *CCR5* foi inativado *ex vivo* usando novos procedimentos de edição de genes.

DESCOBERTA DE ALELOS HLA DE CLASSE I ASSOCIADOS AO CONTROLE VIROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO HIV Há uma forte associação entre variações dentro do gene *HLA-B* com desfechos protetores (p. ex., alelos HLA-B*57 e B*27) ou prejudiciais (p. ex., alelo HLA-B*35) durante a infecção pelo HIV. A condição de portador dos alelos HLA-B*57 e/ou HLA-B*27 está associada com progressão mais lenta da doença. Os efeitos benéficos desses alelos podem estar relacionados, em parte, com suas associações consistentes com um *setpoint* virológico mais baixo, bem como uma melhor imunidade celular. O efeito protetor dos alelos HLA-B*57 e -B*27 na evolução da doença pelo HIV é reforçado pelo achado de que a prevalência desses alelos é maior entre não progressores em longo prazo e controladores de elite do HIV (ver anteriormente). Por outro lado, o alelo HLA-B*35 foi associado com progressão mais rápida para Aids e maior carga viral. A prevalência dos alelos *HLA-B* é diferente entre as populações. O HLA-B*57:01 em europeus e o HLA-B*57:03 em afro-americanos são alelos protetores. Em algumas populações (p. ex., japoneses) nas quais os alelos HLA-B*57/-B*27 estão ausentes, o HLA-B*51 está associado com um fenótipo protetor.

Ter alelos *HLA-B* protetores está associado com respostas mais amplas e fortes de células CD8+ a epítopos do HIV. Os mecanismos subjacentes aos efeitos diferenciais dos alelos *HLA-B* na evolução da doença pelo HIV podem estar relacionados com diferenças na capacidade de células apresentadoras de antígenos apresentarem epítopos imunodominantes do HIV aos linfócitos T auxiliares ou citotóxicos no contexto das moléculas codificadas no MHC. Isso pode resultar em respostas imunes diferenciais que influenciam a replicação viral. Nesse aspecto, os alelos *HLA-B* que têm impacto na evolução da doença pelo HIV diferem em seus resíduos de aminoácidos no sulco de ligação de peptídeos do HLA-B – e isso pode ser fundamental no controle virológico.

Os pesquisadores também examinaram a influência de haplótipos *HLA* estendidos (alelos ligados) na evolução da doença pelo HIV. O haplótipo ancestral (AH) *HLA* estendido 8.1 é definido pela presença dos alelos HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3. AH 8.1 é o haplótipo ancestral mais comum em brancos (presente em 10%) e está associado com múltiplas doenças autoimunes em pessoas não infectadas pelo HIV. Acredita-se que essas associações do AH 8.1 sejam causadas por uma hiper-responsividade geneticamente determinada, caracterizada por elevada produção de TNF-α e ausência de complemento C4A. Dados epidemiológicos fortes indicam que a condição de portador de AH 8.1 em pessoas infectadas pelo HIV está associada a um rápido declínio nas células T CD4+ e progressão mais rápida para Aids. As interações gene-gene que ocorrem entre alelos HLA e outros genes (p. ex., receptores semelhante à imunoglobulina da célula *killer*) também podem influenciar a taxa de progressão da doença pelo HIV.

POLIMORFISMOS IDENTIFICADOS POR GWAS E ASSOCIADOS AO CONTROLE VIROLÓGICO GWAS em larga escala foram realizados para o fenótipo da carga viral, incluindo em um grande grupo de controladores do HIV. GWAS em pessoas infectadas pelo HIV e de origem europeia identificaram quatro SNPs em genes nos *loci* do HLA classe I associados ao controle virológico. Esses SNPs estão dentro ou na vizinhança dos genes *HCP5*, *HLA-C*, *MICA* e *PSORS1C3*. Os efeitos protetores dos SNPs em *HCP5* e *MICA* podem estar relacionados com sua ligação a conhecidos alelos *HLA-B* protetores. O alelo protetor *HCP5* está em desequilíbrio de ligação com o HLA-B*57:01, e o alelo protetor *MICA* se liga aos alelos HLA-B*57:01 e B*27:05. O SNP protetor *HLA-C* está associado com maior expressão de HLA-C e acredita-se que esse efeito seja causado por alteração da ligação de um microRNA ao mRNA de *HLA-C*. A maior expressão de HLA-C foi associada com fenótipos de HIV benéficos. O mecanismo associado com o SNP em *PSORS1C3* não é conhecido. GWAS em afro-americanos identificaram um SNP que se liga ao alelo HLA-B*57:03 associado com menor *setpoint* viral e evolução mais lenta da doença. Em conjunto, esses dados de GWAS reforçam a importância de variações em *loci* do HLA classe I no controle da replicação viral.

ASSOCIAÇÕES GENÉTICAS DE CONDIÇÕES ESPECÍFICAS DE AIDS E DE CONDIÇÕES NÃO AIDS · Doença arterial carotídea Muitos desses eventos não Aids em pessoas infectadas pelo HIV lembram aqueles relacionados com senescência imune e aqueles encontrados na população idosa não infectada pelo HIV. Um SNP funcional no gene do receptor 3 de rianodina (*RYR3*) foi associado a um risco aumentado de espessura íntima-média da carótida (cIMT) comum, o qual é um substituto para aterosclerose subclínica. Estudos funcionais em RYR3 e suas isoformas demonstram um papel importante para esses receptores na modulação da função endotelial e aterogênese por meio das vias de sinalização do cálcio, fornecendo um mecanismo biologicamente plausível pelo qual o SNP em *RYR3* pode estar associado com risco aumentado de cIMT.

Doença renal A nefropatia associada ao HIV (HIVAN) é uma forma de glomerulonefrite esclerosante focal causada pela infecção direta das células epiteliais renais pelo HIV. A HIVAN é mais comum em pessoas de origem africana. Há evidências de que polimorfismos no gene *MYH9* e a vizinhança do gene *APOL1* são um forte determinante de suscetibilidade à HIVAN em afro-americanos. O efeito da condição de portador de dois alelos de risco *APOL1* explica quase 35% dos casos de HIVAN. O mecanismo pelo qual variantes *MYH9*/*APOL1* predispõem à HIVAN ainda não é conhecido.

Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV Os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) compreendem um espectro de déficits neurocognitivos causados pela infecção por HIV. As variações no gene da apolipoproteína E (ApoE) têm fortes associações com a doença de Alzheimer na população não afetada pelo HIV. Nas pessoas infectadas pelo HIV, ter o alelo *ApoE4* foi associado com vários problemas cognitivos, incluindo demência, neuropatia periférica e déficit cognitivo e da memória verbal imediata e tardia. O recrutamento e a ativação de macrófagos desempenha um papel central no desenvolvimento de muitas síndromes de HAND. As variações em citocinas que têm papel influente na ativação e recrutamento de macrófagos, principalmente *CCL2* (proteína quimiotática para macrófagos [MCP]-1) e *CCL3* (MIP-1α), podem alterar o risco de desenvolver HAND. As variações em genes mitocondriais também estão associados ao risco de Aids e HAND.

ASSOCIAÇÕES COM EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS À TARV O abacavir, um agente antirretroviral efetivo, está associado a um risco significativo de reações de hipersensibilidade (2-9% dos casos). É interessante observar que, apesar do alelo *HLA-B*57:01* estar associado a uma evolução mais lenta da doença pelo HIV, a condição de portador desse alelo está associada a um maior risco de hipersensibilidade associada ao abacavir. A triagem farmacogenética para o alelo HLA-B*57:01 é recomendada antes do início do tratamento com abacavir.

NEUROPATOGÊNESE NA DOENÇA PELO HIV

Apesar de ter havido uma redução marcada na incidência de formas graves de encefalopatia pelo HIV entre aqueles com acesso ao tratamento na era da TARV efetiva, as pessoas infectadas pelo HIV ainda podem experimentar formas mais leves de déficit neurocognitivo apesar de TARV adequada. Vários fatores podem contribuir para o declínio neurocognitivo, incluindo a falta de controle completo da replicação do HIV no cérebro, a produção de proteínas do HIV que podem ser neurotóxicas, um nadir baixo de células T CD4+, a ativação imune crônica, as comorbidades como o abuso de drogas e o potencial neurotóxico de determinados fármacos antirretrovirais. O HIV foi demonstrado no cérebro e no LCS dos indivíduos infectados com e sem anormalidades neuropsiquiátricas. Diferentemente dos tecidos linfoides, não há linfócitos residentes no cérebro. Os principais tipos celulares infectados no cérebro *in vivo* são os macrófagos perivasculares e as células da micróglia; níveis baixos de replicação viral também são vistos em astrócitos perivasculares. Os monócitos que já foram infectados no sangue podem migrar para o cérebro, onde podem residir como macrófagos, ou os macrófagos podem ser diretamente infectados dentro do cérebro. Os mecanismos exatos por meio dos quais o HIV penetra no cérebro ainda não foram elucidados; entretanto, acredita-se que estejam relacionados, pelo menos em parte, à capacidade que têm os macrófagos infectados pelo vírus e imunologicamente ativados de induzir as moléculas de adesão, como a selectina E e a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) no endotélio cerebral. Outros estudos demonstraram que a gp120 do HIV aumenta a expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) nas células gliais; esse efeito pode facilitar a entrada das células infectadas pelo HIV no SNC. Os vírus isolados do cérebro consistem predominantemente em cepas R5 em vez de X4; nesse aspecto, os indivíduos heterozigotos para *CCR5*-Δ32 parecem estar relativamente protegidos contra o desenvolvimento da encefalopatia pelo HIV. Depois que o HIV entra no cérebro devido a pressões do ambiente local, ele evolui para desenvolver sequências distintas nos genes env, tat e LTR. Essas sequências únicas foram associadas à disfunção neurocognitiva; porém, não está claro se elas são fatores causais (ver adiante).

Os indivíduos infectados pelo HIV podem apresentar lesões da substância branca, bem como perda neuronal. As lesões de substância branca são causadas por lesão axonal e por ruptura da barreira hematoencefálica, e não por desmielinização. Em virtude da ausência de evidências de infecção dos neurônios pelo HIV *in vivo* e *in vitro*, é altamente improvável que a infecção direta dessas células seja responsável pela sua perda. Na verdade, acredita-se que os efeitos mediados pelo HIV sobre os neurônios envolvam vias indiretas, nas quais proteínas virais (principalmente gp120 e Tat) deflagram a liberação de neurotoxinas endógenas pelos macrófagos e, em menor grau, pelos astrócitos. Além disso, estudos demonstraram que a Nef e a Tat do HIV-1 podem induzir a quimiotaxia dos leucócitos (inclusive monócitos) para o SNC. Os monócitos podem liberar neurotoxinas em consequência da infecção e/ou ativação imune. Alguns autores relataram que os fatores neurotóxicos derivados dos monócitos destroem os neurônios via receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Além disso, a gp120 do HIV, disseminada pelos monócitos infectados pelo vírus, poderia causar neurotoxicidade ao antagonizar a função do peptídeo intestinal vasoativo (VIP), elevar os níveis intracelulares de cálcio e diminuir os níveis do fator de crescimento neural no córtex cerebral. Diversas citocinas derivadas dos monócitos podem contribuir direta ou indiretamente para os efeitos neurotóxicos da infecção pelo HIV; isso inclui as citocinas TNF-α, IL-1, IL-6, TGF-β, IFN-γ, o fator de ativação plaquetária e a endotelina. Além disso, entre as quimiocinas CC, estudos mostraram que os níveis elevados da MCP-1 ou CCL-2 no cérebro e no LCS correlacionavam-se diretamente com a presença e o grau de encefalopatia pelo HIV. Além disso, a infecção e/ou ativação das células da linhagem dos monócitos pode aumentar a produção de eicosanoides, ácido quinolínico, óxido nítrico, aminoácidos excitatórios (inclusive L-cisteína e glutamato), ácido araquidônico, fator ativador das plaquetas, radicais livres, TNF-α e TGF-β, os quais podem contribuir para a neurotoxicidade. Os astrócitos podem desempenhar diversas funções na neuropatogênese do HIV. A gliose ou astrocitose reativa foi evidenciada nos cérebros dos indivíduos infectados pelo HIV e constatou-se que o TNF-α e a IL-6 estimulam a proliferação dos astrócitos. Além disso, a IL-6 derivada dos astrócitos pode promover a expressão do HIV nas células infectadas *in vitro*. Ademais, alguns estudos sugeriram que os astrócitos possam hiporregular as neurotoxinas produzidas pelos macrófagos. O tratamento com TARV leva à melhora das manifestações neuropsiquiátricas e a uma redução nos níveis de citocinas no LCS, sugerindo que elas sejam causadas pelo vírus ou por seus produtos. Porém, mesmo em pacientes que usam TARV por longo prazo, pode haver evidências de linfócitos persistentemente ativados no LCS. Não está claro se esses linfócitos podem contribuir para a lesão neuronal no cérebro ou são fundamentais para o controle do reservatório viral no SNC. A contribuição de fatores genéticos do hospedeiro para o desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas da infecção pelo HIV ainda não foi bem estudada. Porém, há evidências que sustentam o papel do alelo E4 para a ApoE no risco aumentado de distúrbios neurocognitivos e neuropatia periférica associados ao HIV.

Alguns autores também sugeriram que o SNC possa funcionar como sítio relativamente protegido para um reservatório de células com infecção latente, o qual poderia impedir a erradicação do vírus pela TARV (ver “Reservatórios de células infectadas pelo HIV: obstáculos à erradicação do vírus”, anteriormente).

PATOGÊNESE DO SARCOMA DE KAPOSI

Existem no mínimo quatro formas epidemiológicas diferentes do SK: (1) a forma clássica, que ocorre nos homens idosos de descendência predominantemente mediterrânea ou judaica da Europa Oriental, sem qualquer fator contribuinte reconhecido; (2) a forma da África Equatorial, que acomete todas as idades, também sem qualquer fator desencadeante reconhecido; (3) a forma associada aos transplantes de órgãos e o seu consequente estado de imunossupressão iatrogênica; e (4) a forma associada à infecção pelo HIV-1. Nas últimas duas formas, o SK é uma doença oportunista; nos indivíduos infectados pelo HIV, ao contrário das infecções oportunistas típicas, sua ocorrência não está estritamente relacionada com o nível de depressão da contagem das células T CD4+. A patogênese do SK é complexa; fundamentalmente, o SK é uma doença angioproliferativa que não constitui um sarcoma neoplásico verdadeiro, ao menos nos estágios iniciais. O SK é uma manifestação da proliferação excessiva das células fusiformes, as quais se acredita que sejam de origem vascular e tenham aspectos em comum com as células endoteliais e da musculatura lisa. Com a doença causada pelo HIV, o desenvolvimento do SK depende da interação de vários de fatores, inclusive o próprio HIV-1, o HHV-8, a ativação imunológica e a secreção das citocinas. Diversos estudos epidemiológicos e virológicos relacionaram claramente o HHV-8, também denominado *herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi* (KSHV), ao SK não apenas dos indivíduos infectados pelo HIV, mas também as outras formas de SK. O HHV-8 é um herpes-vírus γ relacionado com o HBV e com o *herpes-vírus saimiri*. O HHV-8 codifica um homólogo da IL-6 humana e, além do SK, foi implicado nas patogêneses do linfoma das cavidades corporais, do mieloma múltiplo e da gamopatia monoclonal de significado indeterminado. As sequências do HHV-8 sempre são encontradas nas lesões do SK e quase todos os pacientes com SK são soropositivos para o HHV-8. As sequências do DNA do HHV-8 podem ser detectadas nas células B de 30 a 50% dos pacientes com SK e de 7% dos pacientes com Aids sem SK clinicamente aparente.

Cerca de 1 e 2% dos doadores de sangue considerados aptos são positivos para anticorpos anti-HHV-8, embora a prevalência de soropositividade para o HHV-8 varie de 30 a 35% nos homens infectados pelo HIV. A prevalência da soropositividade para HHV-8 é de cerca de 4% nas mulheres infectadas pelo HIV. Isso reflete a incidência mais baixa do SK entre as mulheres. Alguns autores questionaram se o HHV-8 é realmente o agente transformador do SK, tendo em vista que a maioria das células das lesões tumorais desse sarcoma não é representada por células neoplásicas. Entretanto, estudos demonstraram que as células endoteliais podem ser transformadas *in vitro* pelo HHV-8. Nesse aspecto, o HHV-8 possui diversos genes, inclusive homólogos do receptor da IL-8, do Bcl-2 e da ciclina D, que potencialmente podem transformar a célula do hospedeiro. Apesar da complexidade dos eventos patogênicos associados ao desenvolvimento do SK nos indivíduos infectados pelo HIV, o HHV-8 é o agente etiológico dessa doença. O início e/ou a propagação do SK depende de um estado de ativação mediado em parte pelas citocinas. Diversos fatores como o TNF-α, a IL-1β, a IL-6, o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o fator de crescimento básico dos fibroblastos e a oncostatina M atuam por mecanismos autócrinos e parácrinos para sustentar o crescimento e a quimiotaxia das células fusiformes do SK. Nesse sentido, alguns estudos mostraram que a IL-6 derivada do KSHV estimula a proliferação de células do linfoma e inibe os efeitos citostáticos do IFN-α nas células do linfoma infectadas pelo KSHV.

RESPOSTA IMUNE AO HIV

Conforme as descrições detalhadas das seções anteriores e subsequentes, depois do episódio inicial de viremia durante a infecção primária, os indivíduos infectados pelo HIV desenvolvem respostas imunes vigorosas que, na maior parte dos casos, reduzem significativamente os níveis de viremia plasmática e provavelmente contribuem para o retardo do desenvolvimento final da doença clinicamente aparente por um período médio de 10 anos nos indivíduos não tratados. Essa resposta imune contém elementos da imunidade humoral e celular que envolvem as respostas imunes inata e adaptativa **(Quadro 226.7; Fig. 226.26)**. A resposta imune é dirigida contra vários determinantes antigênicos do vírion do HIV, bem como contra proteínas virais expressas na superfície das células infectadas. Ironicamente, as células T CD4+ com receptores específicos para o HIV são, teoricamente, as células que estão mais sujeitas à ativação e, desse modo, a funcionar como os primeiros alvos da infecção produtiva pelo HIV; por essa razão, as células T CD4+ são suscetíveis à morte ou à disfunção celular causada pela infecção. Assim, uma consequência precoce da infecção pelo HIV é a interferência com e a redução da população de células T necessárias para o desenvolvimento de uma resposta imune eficaz.

QUADRO 226.7 **ELEMENTOS DA RESPOSTA IMUNE AO HIV**

- Imunidade humoral
  - Anticorpos fixadores
  - Anticorpos neutralizantes
    - Tipo-específicos
    - Grupo-específicos
    - Amplamente neutralizantes
  - Anticorpos envolvidos na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)
    - Protetora
    - Patogênicos (destruição das células expectadoras)
  - Anticorpos facilitadores
  - Complemento
- Imunidade celular
  - Linfócitos T CD4+ auxiliares
  - Linfócitos T CD8+ citotóxicos limitados ao MHC classe I
  - Inibição (não citolítica) mediada pelas células T CD8+

CCDA

Células *natural killer*

Abreviação: MHC, complexo de histocompatibilidade principal.

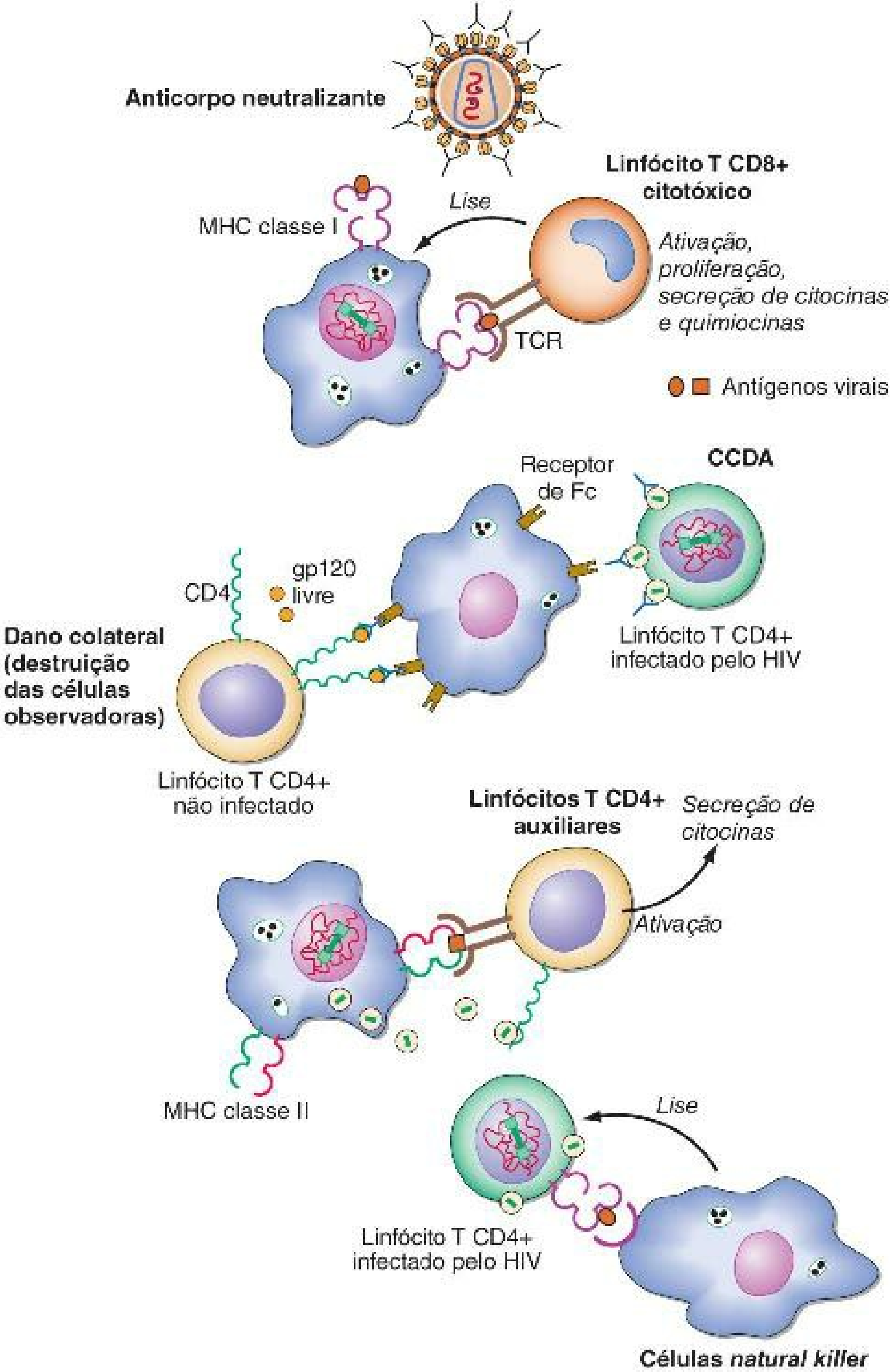
Anticorpo neutralizante
Linfócito T CD8+ citotóxico
Lise
MHC classe I
Ativação, proliferação, secreção de citocinas e quimiocinas
TCR
● ■ Antígenos virais
Receptor de Fc
CCDA
CD4
gp120 livre
Dano colateral (destruição das células observadoras)
Linfócito T CD4+ infectado pelo HIV
Linfócito T CD4+ não infectado
Linfócitos T CD4+ auxiliares
Secreção de citocinas
Ativação
MHC classe II
Lise
Linfócito T CD4+ infectado pelo HIV
Células natural killer

FIGURA 226.26 **Ilustração esquemática dos diferentes mecanismos efetores**

imunológicos que parecem atuar na infecção pelo HIV. Ver descrições detalhadas no texto. CCDA, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; TCR, receptor da célula T.

Embora muitas pesquisas tenham sido realizadas para delinear e compreender mais claramente os componentes dessa resposta imune, ainda não foram definidos os mecanismos efetores imunológicos mais importantes ao retardo da progressão da infecção e qual – se há algum – o papel desempenhado na patogênese da doença pelo HIV. Essa lacuna de conhecimento tem dificultado o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a doença causada pelo HIV.

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

Em geral, os anticorpos anti-HIV aparecem dentro de seis semanas e quase sempre dentro de 12 semanas depois da infecção primária **(Fig. 226.27)**; as raras exceções consistem nos indivíduos com anormalidades da capacidade de produzir anticorpos específicos contra o vírus HIV. A detecção desses anticorpos é a base da maioria dos testes diagnósticos de triagem para a infecção pelo HIV. O aparecimento dos anticorpos de fixação ao HIV, os quais são detectados pelos ensaios ELISA e *Western blot*, ocorre antes do desenvolvimento dos anticorpos neutralizantes; esses últimos geralmente surgem depois da redução inicial da viremia plasmática, a qual está relacionada mais diretamente com o aparecimento dos linfócitos T CD8+ específicos para o HIV. Os primeiros anticorpos detectados são os dirigidos contra a região imunodominante da gp41 do envoltório viral e, em seguida, surgem os anticorpos contra a proteína estrutural ou gag (a proteína p24) e o precursor p55 da gag. Os anticorpos contra a gag p24 são seguidos dos anticorpos dirigidos contra a glicoproteína do envoltório externo (gp120), a proteína gag p17 e os produtos do gene *pol* (p31 e p66). Além disso, também podem ser detectados anticorpos contra proteínas reguladoras de baixo peso molecular, sendo codificadas pelos genes *vpr, vpu, vif, rev, tat* e *nef* do HIV. Em casos raros, os níveis dos anticorpos anti-HIV específicos podem diminuir durante o tratamento da infecção aguda.

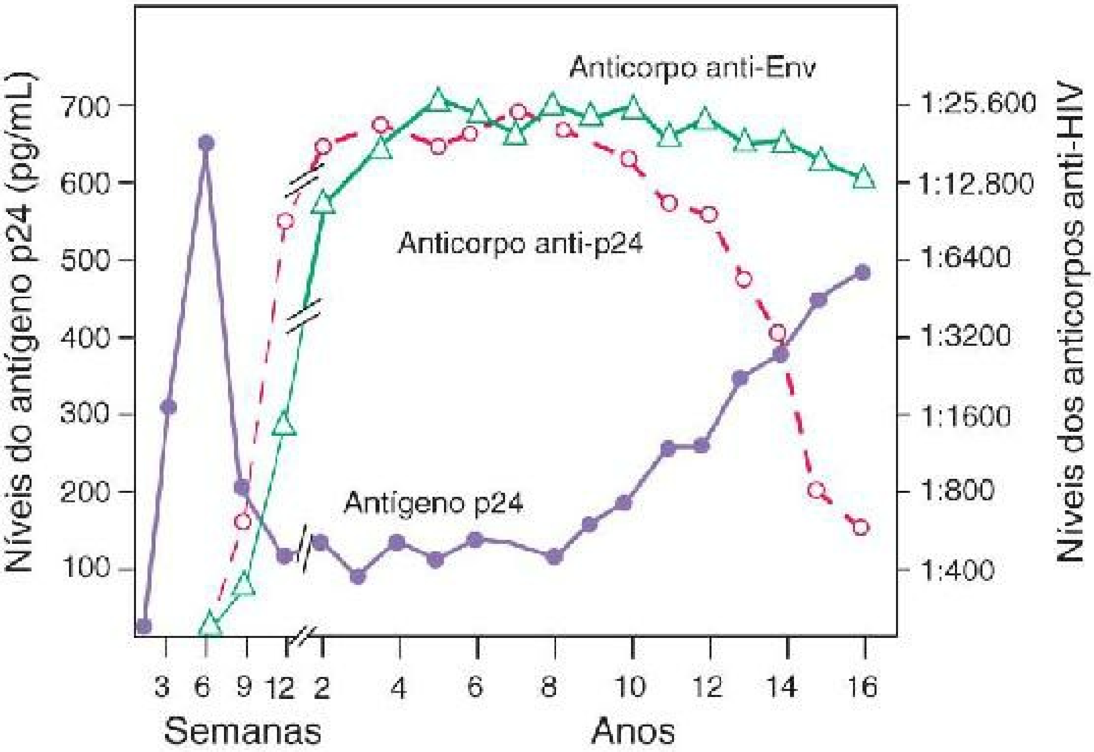

FIGURA 226.27 Relação entre antigenemia e produção dos anticorpos contra o vírus HIV. Os níveis de HIV no plasma relacionam-se com aqueles do antígeno p24. Os anticorpos contra as proteínas do HIV geralmente surgem 6 a 12 semanas depois da infecção e 3 a 6 semanas após a viremia plasmática. Nas fases tardias da evolução da doença, os níveis dos anticorpos contra a p24 declinam, geralmente em combinação com a elevação do título do antígeno p24.

Embora sejam produzidos anticorpos contra vários antígenos do HIV, o significado funcional exato desses diferentes anticorpos ainda não está definido. As únicas proteínas virais que estimulam a produção de anticorpos neutralizantes são as proteínas do envoltório gp120 e gp41. Os anticorpos dirigidos contra as proteínas do envoltório do HIV foram caracterizados como protetores e anticorpos e, possivelmente, contribuem para a patogênese da doença causada pelo HIV. Entre os anticorpos protetores estão os que atuam no sentido de neutralizar diretamente o HIV e impedir a disseminação da infecção para outras células, bem como os que participam da CCDA. Os primeiros anticorpos neutralizantes são dirigidos contra o vírus infectante autólogo e aparecem após cerca de 12 semanas da infecção. Devido à sua elevada taxa de mutação, o vírus geralmente consegue escapar desses (e de subsequentes) anticorpos neutralizantes. Um mecanismo importante de escape imune é a adição de locais de glicosilação N-ligadas, formando um escudo de glicano que interfere no reconhecimento do envelope por esses anticorpos iniciais.

Vários anticorpos neutralizantes amplos e potentes contra o envelope do HIV foram isolados de pessoas infectadas pelo HIV em estudos que tentaram compreender melhor a resposta do hospedeiro à infecção pelo HIV. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem anticorpos capazes de neutralizar cepas altamente diversas. Esses estudos revelaram pelo menos cinco locais importantes dentro do envelope do HIV que são capazes de levar à formação de anticorpos amplamente neutralizantes. Esses locais incluem anticorpos dirigidos contra o local de ligação ao CD4 (CD4bs) de gp120, aqueles epítopos de ligação dependentes de glicano na região V1/V2 de gp120, aqueles próximos da base da região V3 de gp120, aqueles que se ligam à ponte gp120/gp41 e aqueles que se ligam à região proximal da membrana de gp41 **(Fig. 226.28)**. Vários desses anticorpos contêm características exclusivas, incluindo níveis elevados de hipermutação somática, uso seletivo de genes da linhagem germinativa (em especial os anticorpos CD4bs) e regiões determinantes complementares de cadeias pesadas longas (especialmente CDRH3). Deve-se observar que, apesar desses anticorpos serem amplamente neutralizantes *in vitro*, seu significado exato *in vivo* não está claro e os pacientes de onde eles se originaram demonstram evidências de replicação viral continuada, a menos que sejam tratados com TARV.

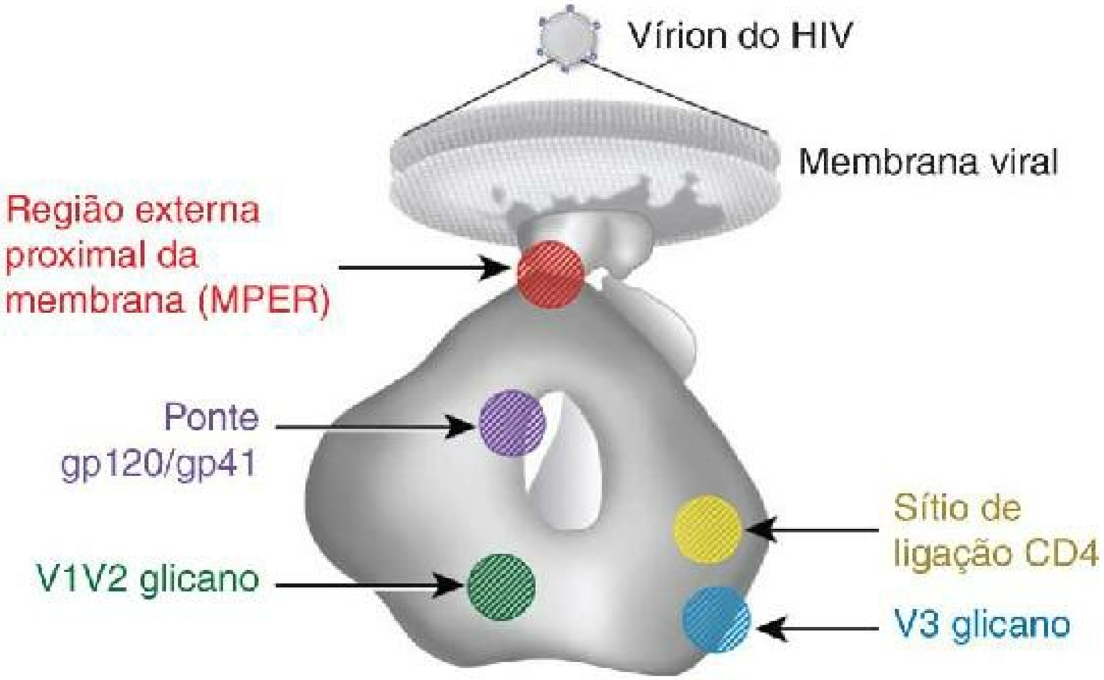

FIGURA 226.28 Alvos conhecidos dos anticorpos amplamente neutralizantes contra HIV-1. *(Adaptada de PD Kwong, JR Mascola: Immunity 37:412, 2012.)*

As outras classes importantes de anticorpos protetores são aqueles que participam na CCDA, uma forma de imunidade celular **(Cap. 372e)** em que as células NK que têm receptores Fc estão armadas com anticorpos anti-HIV específicos que se ligam às células NK através da sua porção Fc. A seguir, essas células NK armadas ligam-se e destroem as células que expressam antígenos do HIV. Os níveis dos anticorpos contra proteínas do envoltório capazes de mediar a CCDA são mais altos nos estágios iniciais da infecção pelo HIV. Estudos demonstraram que os anticorpos contra gp120 e gp41 participam da destruição das células infectadas pelo HIV por meio da CCDA. *In vitro*, a IL-2 pode ampliar a destruição celular mediada pela CCDA.

Além de desempenhar uma função na defesa do hospedeiro, os anticorpos específicos contra o HIV também foram implicados na patogênese da doença. Estudos demonstraram que os anticorpos dirigidos contra a gp41, quando presentes em títulos baixos, são capazes de facilitar a infecção *in vitro* das células por um mecanismo mediado pelo receptor de Fc conhecido como *facilitação por anticorpo*. Desse modo, as mesmas regiões da proteína do envoltório do HIV que dão origem aos anticorpos capazes de mediar a CCDA também podem estimular a produção dos anticorpos capazes de facilitar a infecção das células *in vitro*. Além disso, alguns autores sugeriram que os anticorpos anti-gp120 que participam da destruição das células infectadas pelo HIV por meio da CCDA também possam destruir as células T CD4+ não infectadas, quando ligadas à gp20 livre, fenômeno conhecido como *destruição das células observadoras*.

Um dos componentes mais primitivos do sistema imune humoral é o sistema complemento **(Cap. 372e)**. Esse elemento da imunidade inata consiste em cerca de 30 proteínas que circulam no sangue ou se associam às membranas celulares. Embora o HIV seja, por si só, capaz de ativar diretamente a cascata do complemento, a lise resultante é fraca devido à presença, no envoltório do vírus, de proteínas reguladoras da célula do hospedeiro, as quais foram incorporadas durante o processo de germinação. É possível que os vírions do HIV opsonizados pelo complemento sejam mais infecciosos, de modo semelhante ao que ocorre com a facilitação mediada por anticorpos.

RESPOSTA IMUNE CELULAR

Como a imunidade mediada por células T é importante na defesa do hospedeiro contra a maioria das infecções virais **(Cap. 372e)**, ela costuma ser considerada um componente importante da resposta imune ao HIV. A imunidade celular mediada pelos linfócitos T pode ser dividida em duas grandes categorias: imunidade mediada pelas *células T CD4+ auxiliares/indutoras* e imunidade mediada pelas *células T CD8+ citotóxicas/imunorreguladoras*.

Na maioria dos pacientes infectados pelo HIV, é possível detectar células T CD4+ específicas contra o HIV mediante o uso da citometria de fluxo para medir a produção de citocinas intracelulares em resposta aos tetrâmeros de MHC da classe II pulsados com peptídeos do HIV, ou mediante ensaios de proliferação dos linfócitos utilizando antígenos virais (p. ex., p24). Essas células provavelmente desempenham um papel fundamental na orquestração da resposta imune ao HIV, fornecendo ajuda às células B e às células T CD8+ específicas para o vírus. Além disso, essas células são capazes de destruir diretamente as células infectadas pelo HIV. As células T CD4+ específicas para o HIV podem ser os alvos preferenciais da infecção do HIV pelas células apresentadoras de antígenos infectadas pelo vírus durante a formação da resposta imune ao HIV **(Fig. 226.26)**. Entretanto, essas células provavelmente também sofrem expansões clonais em resposta aos antígenos do HIV e, desse modo, sobrevivem como uma população de células. Não existe correlação bem definida entre os níveis de linfócitos T CD4+ específicos contra o HIV e os níveis plasmáticos de RNA do HIV; entretanto, na presença de cargas virais altas, as respostas das células T CD4+ aos antígenos do HIV parecem desviar-se da proliferação e produção de IL-2 para uma resposta de produção de IFN-γ. Desse modo, embora exista uma correlação inversa entre o nível de proliferação p24-específica e os níveis de viremia plasmática do HIV, o tipo de relação causal entre estes parâmetros ainda não está definido.

Estudos demonstraram células T CD8+ específicas para o HIV e limitadas ao MHC classe I no sangue periférico dos pacientes infectados pelo HIV-1. Essas células incluíam os LTC que produzem perforinas e os linfócitos T que podem ser induzidos pelos antígenos do HIV a expressarem diversas citocinas, inclusive IFN-γ, IL-2, MIP-1β e TNF-α. Os LTC foram detectados no sangue periférico dos pacientes recém infectados pelo HIV após algumas semanas e antes do aparecimento do vírus no plasma. A pressão seletiva que essas células exercem na evolução da população dos vírus circulantes reflete sua função potencial no controle da infecção pelo HIV. Por meio de seus receptores de antígenos específicos do HIV, esses linfócitos T CD8+ ligam-se e provocam destruição lítica das células-alvo que portam moléculas autólogas do MHC classe I responsáveis por apresentar os antígenos do HIV. Dois tipos de atividade dos LTC podem ser demonstrados nas células mononucleares do sangue periférico ou dos linfonodos dos pacientes infectados pelo HIV. O primeiro tipo destrói diretamente as células-alvo apropriadas em cultura, sem estimulação prévia *in vitro* (*atividade espontânea do LTC*). O outro tipo de atividade do LTC reflete a *frequência precursora dos LTC* (LTCp); esse tipo de atividade pode ser demonstrada por estimulação das células T CD8+ *in vitro* com um mitógeno como a fitoemaglutinina ou o anticorpo anti-CD3.

Além dos LTC, as células T CD8+ capazes de serem induzidas por antígenos do HIV a expressar citocinas (p. ex., IFN-γ) também surgem quando há infecção pelo HIV-1. Ainda não se sabe se essas células constituem reservatórios efetores iguais ou diferentes das células que medeiam a citotoxicidade; ademais, as funções relativas de cada um nas defesas do hospedeiro contra o HIV ainda não estão plenamente esclarecidas. Aparentemente, essas células T CD8+ são estimuladas a realizar a expansão *in vivo* pelo antígeno do HIV. Há correlação direta entre os níveis de células T CD8+ capazes de produzir IFN-γ em resposta aos antígenos do HIV e os níveis plasmáticos do RNA do HIV-1. Desse modo, embora essas células certamente sejam estimuladas pela infecção pelo HIV-1, sua capacidade final de controlar a infecção ainda é duvidosa. Vários antígenos do HIV, inclusive Gag, Env, Pol, Tat, Rev e Nef, podem desencadear as respostas das células T CD8+. Entre os pacientes que controlam a replicação viral mesmo sem utilizarem fármacos antirretrovirais, há um subgrupo conhecido como controladores de elite (ver "Sobreviventes de longo prazo e indivíduos sem progressão da doença em longo prazo", anteriormente) cujos sangues periféricos contêm uma população de células T CD8+ que proliferam substancialmente e expressam perforinas em resposta aos antígenos do HIV. É possível que essas células desempenhem um papel importante na defesa do hospedeiro contra o vírus.

Existem descritos no mínimo três tipos de imunidade celular ao HIV: supressão da replicação viral mediada pelas células T CD8+ não citolítica; CCDA; e atividade das células NK. O termo *supressão da replicação do HIV mediada pelas células T CD8+ não citolíticas* refere-se à capacidade que as células T CD8+ dos pacientes HIV-positivos têm de inibir a replicação do vírus nas culturas de tecidos por mecanismos não citolíticos. Não há necessidade de compatibilidade do HLA entre as células T CD8+ e as células infectadas pelo HIV. Por conseguinte, esse mecanismo efetor é inespecífico e parece ser mediado por um ou mais fatores solúveis como as quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4). Essas quimiocinas CC são supressores potentes da replicação do HIV e atuam, pelo menos em parte, pelo bloqueio do correceptor (*CCR5*) das cepas R5 (tróficas para os macrófagos) do HIV-1 (ver anteriormente). Conforme foi descrito antes com relação à imunidade humoral, a *CCDA* envolve a destruição das células que expressam o HIV pelas células NK armadas com anticorpos específicos dirigidos contra antígenos virais. Por fim, estudos demonstraram que as *células NK* isoladamente eram capazes de destruir células-alvo infectadas pelo HIV nas culturas de tecidos. Esse mecanismo citotóxico primitivo de defesa do hospedeiro destina-se à vigilância inespecífica para transformação neoplásica e infecção viral por meio do reconhecimento da alteração das moléculas do MHC classe I.

DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV

A confirmação do HIV como agente etiológico da Aids e das síndromes relacionadas no início de 1984 foi seguida pelo desenvolvimento rápido dos testes de triagem sensíveis para a infecção pelo HIV. Em março de 1985, os doadores de sangue dos Estados Unidos começaram a ser rotineiramente testados para anticorpos anti-HIV. Em junho de 1996, os bancos de sangue nos EUA acrescentaram o ensaio de captura do antígeno p24 ao processo de triagem para ajudar a identificar os raros indivíduos infectados que estariam doando sangue no intervalo (até três meses) entre a infecção e o desenvolvimento de anticorpos. Em 2002, a capacidade de detecção da infecção inicial pelo HIV foi aprimorada com a aprovação do teste do ácido nucleico (NAT) como componente rotineiro da triagem dos doadores de sangue. Esses avanços diminuíram o intervalo entre a infecção e sua detecção (o período de janela imunológica) de 22 dias com o teste do anticorpo para 16 dias com o teste do antígeno p24 e, possivelmente, para 12 dias com o NAT. O desenvolvimento dos ensaios sensíveis para monitorar os níveis de viremia plasmática iniciou uma nova era na qual se tornou possível monitorar a progressão da doença causada pelo HIV com mais precisão. A utilização desses testes combinados com as determinações das contagens de linfócitos T CD4+ no sangue periférico é essencial ao tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV

Os CDC recomendaram que a triagem para infecção pelo HIV fosse realizada com prática de saúde rotineira. O diagnóstico da infecção pelo HIV depende da demonstração dos anticorpos anti-HIV e/ou da detecção direta do vírus ou de um dos seus componentes. Conforme assinalado antes, os anticorpos contra o HIV geralmente aparecem na circulação dentro de 3 a 12 semanas depois da infecção.

Os testes padronizados de triagem de sangue para a infecção pelo HIV baseiam-se na detecção de anticorpos contra o HIV. Uma plataforma comum é o teste ELISA, também chamado de *imunoensaio enzimático* (EIA). Esse ensaio em fase sólida é um exame de triagem extremamente confiável, com sensibilidade > 99,5%. A maioria dos laboratórios diagnósticos utiliza um *kit* comercial que contém antígenos do HIV-1 e do HIV-2 e, por essa razão, consegue detectar os dois tipos de anticorpos. Esses *kits* utilizam antígenos naturais e recombinantes e são continuamente atualizados, de modo a aumentar sua sensibilidade para espécies recém-descobertas, como os vírus do grupo O **(Fig. 226.1)**. Os testes EIA de quarta geração combinam a detecção de anticorpos anti-HIV com a detecção do antígeno p24 do HIV. Em geral, os testes EIA são classificados como positivos (altamente reatores), negativos (não reatores) ou indeterminados (parcialmente reatores). Apesar de extremamente sensível, o EIA não é o teste ideal em termos de especificidade. Isso é especialmente válido nos estudos com indivíduos de baixo risco, como doadores de sangue voluntários. Nessa população, apenas 10% dos indivíduos EIA-positivos têm confirmação subsequente da infecção pelo HIV. Entre os fatores associados aos resultados falso-positivos do EIA estão os anticorpos contra os antígenos da classe II (inclusive os que podem ocorrer depois de gravidez, transfusão de sangue ou transplante), autoanticorpos, doença hepática, vacinação contra a *influenza* recente e infecções virais agudas. Por essas razões, qualquer indivíduo suspeito de infecção pelo HIV com base em um resultado positivo ou inconclusivo do EIA deve, idealmente, ter o resultado confirmado por um ensaio mais específico, como o *Western blot*. É possível estimar se um indivíduo teve infecção recente pelo HIV-1 comparando os resultados de um teste de EIA padronizado que forneça resultados positivos para todos os indivíduos infectados com os resultados de um ensaio modificado para ser menos sensível ("ensaio fora de sintonia"), o qual se torna positivo para os indivíduos com infecção pelo HIV estabelecida e negativo para os indivíduos com infecção recente. Em raras ocasiões, um indivíduo infectado pelo HIV tratado precocemente durante a evolução da infecção pode negativar o resultado do EIA. Isso *não* indica a erradicação da infecção; em vez disso, significa que os níveis de exposição ao vírus ou a proteínas virais não são mais suficientes para manter uma resposta detectável de anticorpos. Quando esses indivíduos interrompem o tratamento, os vírus e os anticorpos reaparecem.

O teste confirmatório mais comumente usado é o *Western blot* **(Fig. 226.29)**. Esse exame tem a vantagem de vários antígenos do HIV de pesos moleculares diferentes e bem caracterizados desencadearem a produção de anticorpos específicos. Esses antígenos podem ser separados com base no peso molecular e os anticorpos dirigidos contra cada componente são detectáveis na forma de faixas bem demarcadas no *Western blot*. Um *Western blot* negativo é aquele em que não há qualquer faixa nos pesos moleculares que correspondem aos produtos gênicos do HIV. Em um paciente com EIA positivo ou indeterminado e *Western blot* negativo, pode-se concluir com certeza que a reatividade no EIA foi falso-positiva. Por outro lado, um *Western blot* que demonstra a presença de anticorpos contra os produtos dos três principais genes do HIV (*gag, pol* e *env*) é uma prova conclusiva de infecção pelo HIV. Os critérios estabelecidos em 1993 pela FDA americana para um *Western blot* positivo definem que o resultado é considerado positivo quando existem anticorpos contra duas das três proteínas do HIV: p24, gp41 e gp120/160. Utilizando esses critérios, cerca de 10% dos doadores de sangue considerados positivos para a infecção pelo HIV não apresentaram uma faixa de anticorpos contra o produto do gene *pol* p31. Em seguida, constatou-se que cerca de 50% desses doadores de sangue eram falso-positivos. Por conseguinte, a ausência da faixa p31 deve aumentar a suspeita de que o resultado do teste seja falso-positivo. Nesse sentido, é recomendável obter a confirmação adicional com um teste baseado no RNA e/ou *Western blot* de seguimento. Por definição, os padrões de reatividade do *Western blot* que não se enquadram nas categorias de positivo ou negativo são considerados "indeterminados". Existem duas explicações possíveis para o resultado indeterminado do *Western blot*. Nos grupos de baixo risco, a explicação mais provável é que o paciente submetido ao teste apresenta anticorpos com reatividade cruzada com uma das proteínas do HIV. Os padrões mais comuns de reatividade cruzada são os anticorpos que reagem com p24 e/ou p55. Nesse contexto, a explicação menos provável é que o indivíduo esteja infectado pelo HIV e em processo de desenvolvimento de uma resposta humoral clássica. Em qualquer uma dessas situações deve-se repetir o *Western blot* dentro um mês para definir se o padrão indeterminado representa ou não um padrão em evolução. Além disso, pode-se procurar confirmar o diagnóstico da infecção pelo HIV com base no ensaio de captura do antígeno p24 ou de um dos testes de RNA do HIV (descritos adiante). Apesar de ser um teste excelente para confirmar a infecção pelo HIV nos pacientes com EIA indeterminado ou positivo, o *Western blot* é um teste de triagem precário. Entre os indivíduos com EIA e PCR negativos para o HIV, 20 a 30% podem apresentar uma ou mais faixas no *Western blot*. Embora essas faixas geralmente sejam fracas e representem reatividade cruzada, sua presença cria uma situação na qual outras modalidades diagnósticas (como PCR do DNA, reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa [RT-PCR] ou captura do antígeno p24) devem ser utilizadas para assegurar que as faixas não indicam infecção inicial pelo HIV.

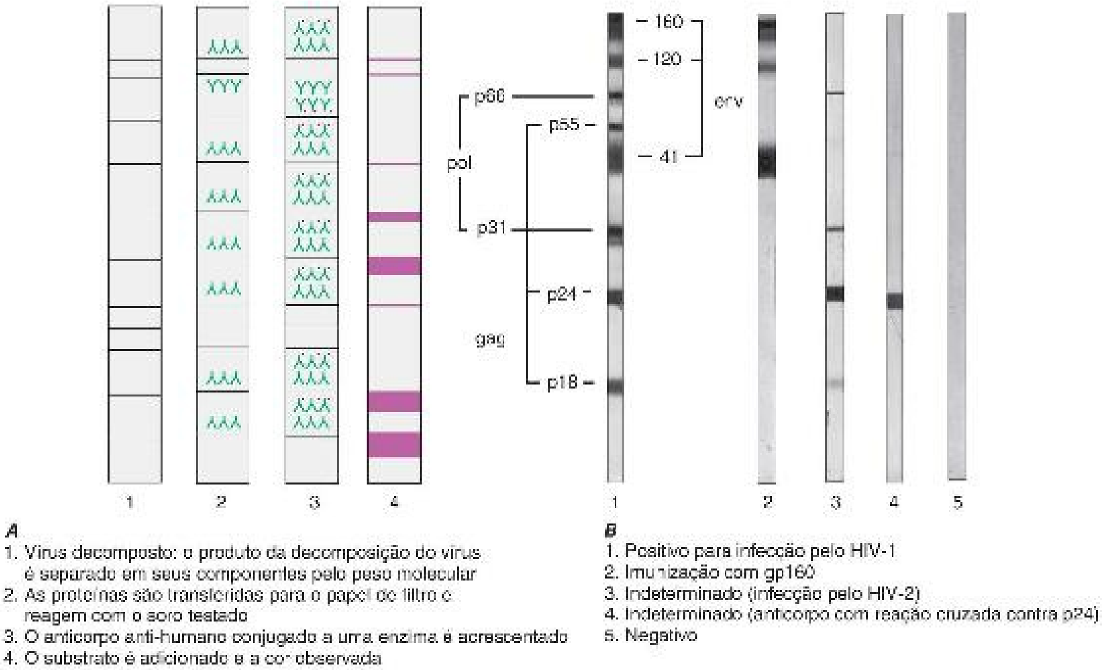

A
1. Vírus decomposto: o produto da decomposição do vírus é separado em seus componentes pelo peso molecular
2. As proteínas são transferidas para o papel de filtro e reagem com o soro testado
3. O anticorpo anti-humano conjugado a uma enzima é acrescentado
4. O substrato é adicionado e a cor observada

B
1. Positivo para infecção pelo HIV-1
2. Imunização com gp160
3. Indeterminado (infecção pelo HIV-2)
4. Indeterminado (anticorpo com reação cruzada contra p24)
5. Negativo

FIGURA 226.29 Ensaio de *Western blot* para detecção de anticorpos contra HIV. ***A.*** Representação esquemática de como o *Western blot* é realizado. ***B.*** Exemplos de padrões de reatividade do *Western blot*. Em cada exemplo, a fita do *Western blot* contém antígenos do HIV-1. O soro do paciente imunizado contra a gp160 do envoltório do HIV-1 contém apenas anticorpos para as proteínas do envoltório do HIV-1. O soro do paciente com infecção pelo HIV-2 apresenta reação cruzada aos produtos dos genes da *transcriptase reversa* e do gene *gag* do HIV-1.

A **Figura 226.30** ilustra as diretrizes para a utilização desses testes sorológicos com o objetivo de confirmar o diagnóstico da infecção pelo HIV. Para os pacientes suspeitos de infecção pelo HIV, o teste inicial apropriado é o EIA. Se o resultado for negativo, a menos que haja alguma forte razão para suspeitar de infecção inicial pelo HIV (como em um paciente exposto nos últimos três meses), exclui-se o diagnóstico e o teste deve ser repetido apenas quando houver indicação clínica. Se o EIA for indeterminado ou positivo, deve-se repetir o teste. Se os resultados forem negativos em duas ocasiões, pode-se deduzir que o resultado positivo inicial foi decorrente de erro técnico na execução do ensaio e que o paciente é negativo. Se o teste repetido for indeterminado ou positivo, deve-se realizar o *Western blot* para o HIV-1. Se o *Western blot* for positivo, o diagnóstico é infecção pelo HIV-1. Se for *Western blot* negativo, pode-se supor que o EIA era falso-positivo para o HIV-1 e a infecção pode ser descartada. Nesse ponto, também seria recomendável realizar um teste sorológico específico para o HIV-2 seguindo o mesmo tipo de algoritmo. Se o *Western blot* para o HIV-1 for indeterminado, deverá ser repetido em 4 a 6 semanas; além disso, pode-se proceder a um ensaio de captura do antígeno p24, ensaio do RNA do HIV-1 ou PCR do DNA do HIV-1 e teste sorológico específico para o HIV-2. Se os ensaios para p24 e RNA do HIV forem negativos e não houver progressão no *Western blot*, pode-se excluir o diagnóstico de HIV-1. Se o ensaio para p24 ou RNA do HIV-1 forem positivos e/ou se o *Western blot* para o HIV-1 demonstrar progressão, pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo de infecção pelo HIV-1 que, mais tarde, será confirmado se o *Western blot* repetido demonstrar um padrão positivo. Além desses testes laboratoriais padronizados para a detecção de anticorpos contra o HIV, uma série de testes realizados no próprio local de cuidados pode fornecer resultados em 1-60 minutos. Entre os mais populares desses está o teste de anticorpos contra HIV-1 OraQuick Rapid, que pode ser feito em sangue, plasma ou saliva. A sensibilidade e especificidade desse teste é de aproximadamente 99% quando realizado no sangue total. A especificidade permanece a mesma, mas a sensibilidade cai para 98% quando o teste é feito com saliva. Embora os resultados negativos desse teste sejam suficientes para excluir o diagnóstico de infecção pelo HIV, os resultados positivos devem ser considerados preliminares e precisam ser confirmados pelos testes sorológicos padronizados, como descrito antes. Dois *kits* de teste rápido estão aprovados para uso domiciliar. Eles são o OraQuick In-Home HIV test e o Home Access HIV-1 test system.[1]

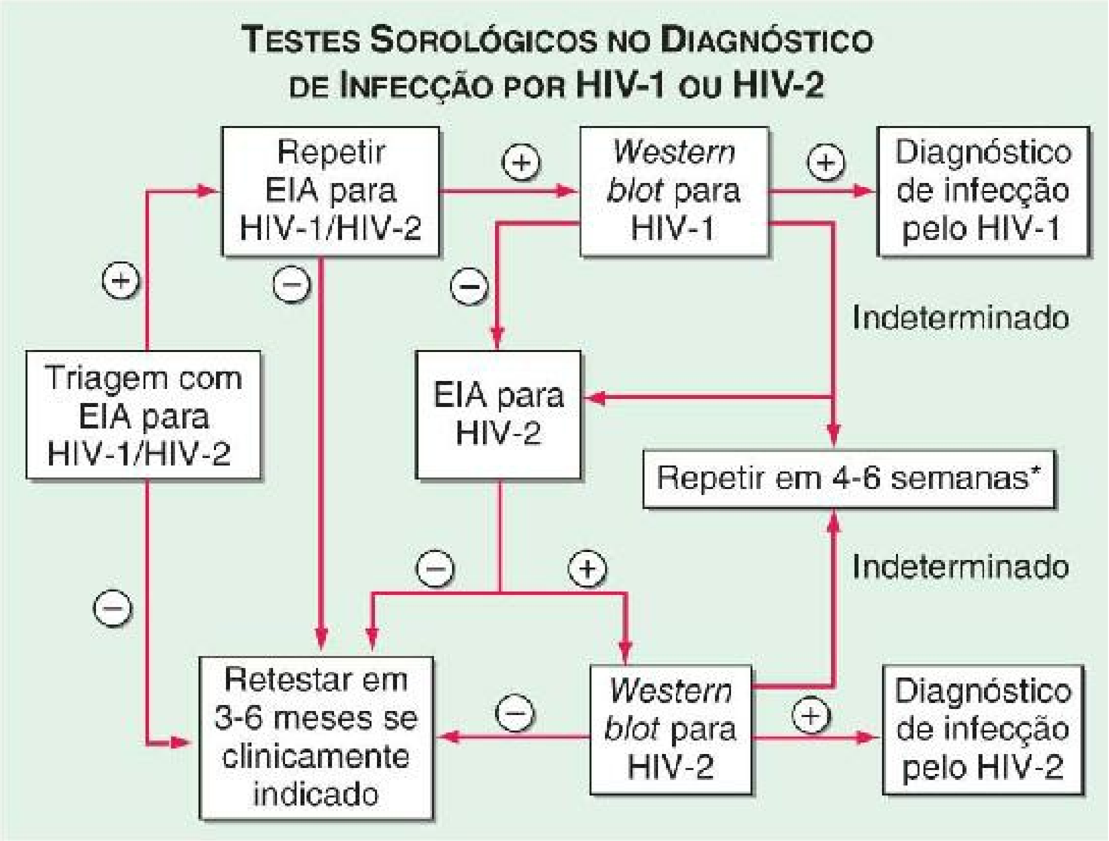
TESTES SOROLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR HIV-1 OU HIV-2
Triagem com EIA para HIV-1/HIV-2
+
Repetir EIA para HIV-1/HIV-2
−
+
Western blot para HIV-1
+
Diagnóstico de infecção pelo HIV-1
−
Indeterminado
EIA para HIV-2
Repetir em 4-6 semanas*
−
+
Indeterminado
−
Retestar em 3-6 meses se clinicamente indicado
−
Western blot para HIV-2
+
Diagnóstico de infecção pelo HIV-2

FIGURA 226.30 Algoritmo para utilizar os testes sorológicos no diagnóstico da infecção pelo HIV-1 ou HIV-2. *Um *Western blot* persistentemente indeterminado depois de 4 a 6 semanas torna improvável a infecção pelo HIV. Entretanto, esse ensaio deve ser repetido duas vezes com intervalos de três meses para excluir infecção pelo HIV. Alternativamente, pode-se realizar o teste para o antígeno p24 do HIV-1 ou para o RNA do HIV. EIA, imunoensaio enzimático.

Existem vários testes laboratoriais para detecção direta do HIV ou dos seus componentes **(Quadro 226.8)**. Esses testes podem ser muito úteis para a confirmação do diagnóstico da infecção pelo HIV quando os resultados do *Western blot* são indeterminados. Além disso, os testes que determinam os níveis de RNA do HIV podem ser usados para avaliar o prognóstico e a resposta aos tratamentos antirretrovirais. O mais simples entre os testes de detecção direta é o *ensaio de captura do antígeno p24*. Esse teste é um ensaio de EIA no qual a fase sólida consiste em anticorpos contra o antígeno p24 do HIV. O teste detecta a proteína viral p24 no sangue dos indivíduos infectados quando ela está presente na forma de antígeno livre ou em complexos com anticorpos anti-p24. Em geral, cerca de 30% dos indivíduos infectados pelo HIV e não tratados têm níveis detectáveis de antígeno p24 livre. Esse índice aumenta para cerca de 50% quando as amostras são tratadas com ácido fraco para dissolver os complexos de antígeno-anticorpo. Ao longo de toda a evolução da infecção pelo HIV, existe um equilíbrio entre o antígeno p24 e seus anticorpos específicos. Durante as primeiras semanas da infecção (antes do desenvolvimento da resposta imune), há uma elevação rápida dos níveis do antígeno p24 **(Fig. 226.27)**. Depois da formação dos anticorpos anti-p24, esses níveis declinam. Nas fases finais da infecção, quando os níveis dos vírus circulantes são altos, as concentrações do antígeno p24 também aumentam, principalmente quando são determinados pelas técnicas que incluam dissociação dos complexos de antígeno-anticorpo. O ensaio de captura do antígeno p24 é mais útil como teste de triagem para infecção pelo HIV nos pacientes sob suspeita de apresentar a síndrome aguda do HIV, tendo em vista que os níveis do antígeno p24 são altos antes do desenvolvimento dos anticorpos. O seu uso como teste exclusivo para a triagem de rotina dos doadores de sangue para a infecção pelo HIV foi substituído pelo uso do NAT ou ensaios de "quarta geração" que combinam o teste para antígenos e anticorpos. A possibilidade de determinar e monitorar os níveis de RNA do HIV no plasma dos pacientes com infecção pelo HIV tem sido extremamente útil para esclarecer a patogênese dessa infecção, para monitorar a resposta à TARV e fornecer um instrumento diagnóstico em situações nas quais a determinação dos anticorpos anti-HIV pode ser enganosa, como a infecção aguda e a infecção neonatal. Com essa finalidade, os quatro ensaios utilizados mais comuns são: PCR com transcriptase reversa (*RT-PCR;* Amplicor); ensaio para DNA de cadeia ramificada (*bDNA*; VERSANT); amplificação mediada por transcrição (*TMA*; APTIMA); e ensaio baseado na amplificação da sequência do ácido nucleico (*NASBA;* NucliSens). Esses testes são muito úteis para firmar o diagnóstico de infecção pelo HIV, definir o prognóstico inicial e monitorar os efeitos do tratamento. Além desses quatro testes disponíveis no comércio, a *PCR do DNA* também é utilizada por laboratórios de pesquisa para estabelecer o diagnóstico de infecção pelo HIV com base na amplificação do DNA proviral do HIV a partir de células mononucleares do sangue periférico. Os testes de detecção do RNA disponíveis no comércio têm sensibilidade para 40 a 8.100 cópias de RNA do HIV por mililitro de plasma. Os ensaios de RNA realizados nos laboratórios de pesquisa podem detectar uma única cópia de RNA do HIV por mililitro, enquanto os testes de PCR para DNA conseguem detectar o DNA proviral em frequência de uma cópia por 10.000 a 100.000 células. Por conseguinte, esses testes são extremamente sensíveis. Uma consequência comum do elevado grau de sensibilidade é alguma perda de especificidade e existem relatos de resultados falso-positivos com todas essas técnicas. Por essa razão, o EIA positivo e confirmado pelo *Western blot* ainda é o "padrão de referência" para o diagnóstico da infecção pelo HIV, e a interpretação dos resultados dos outros testes deve ser realizada com esse fato em mente.

QUADRO 226.8 **CARACTERÍSTICAS DOS TESTES DE DETECÇÃO DIRETA DO HIV**

Teste	Técnica	Sensibilidade[a]	Custo/teste[b]
Ensaio de captura	Determinação dos níveis de proteína do core do HIV-	Positivo em 50% dos	$ 1 a 2

do antígeno p24 dissociado de imunocomplexos	1 em um formato baseado em um EIA depois da dissociação dos complexos antígeno-anticorpo por tratamento com ácido fraco	pacientes; detecta até 15 pg/mL de proteína p24	
RNA do HIV por PCR	Visa à amplificação do RNA do HIV-1 por transcrição reversa seguida de PCR	Confiável para até 40 cópias do RNA do HIV por mL	$ 75 a 150
RNA do HIV pela bDNA	Determinação dos níveis do RNA do HIV associado a partículas em um ensaio de captura do ácido nucleico empregando amplificação de sinal	Confiável para até 50 cópias do RNA do HIV por mL	$ 75 a 150
RNA do HIV por TMA	Visa à amplificação do RNA do HIV-1 por transcrição reversa seguida de T7-RNA-polimerase	Confiável para até 100 cópias do RNA do HIV por mL	$ 225
RNA do HIV por NASBA	Amplificação isotérmica do ácido nucleico com controles internos	Confiável para até 80 cópias do RNA do HIV por mL	$ 75 a 150

[a] Os níveis de sensibilidade referem-se aos aprovados pela Food and Drug Administration americana. [b] Os preços podem ser mais baixos quando se tratam de grandes quantidades.

Abreviações: bDNA, DNA de cadeia ramificada; cDNA, DNA complementar; EIA, imunoensaio enzimático; TMA, amplificação mediada por transcrição; NASBA, amplificação baseada na sequência do ácido nucleico; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Com a técnica RT-PCR, depois do tratamento por DNAse, obtém-se uma cópia do DNA complementar (cDNA) de todas as espécies de RNA presentes no plasma. Como o HIV é um vírus de RNA, isso resulta na produção de cópias de DNA do genoma do HIV em quantidades proporcionais à quantidade de RNA viral presente no plasma. A seguir, esse cDNA é amplificado e caracterizado utilizando técnicas padronizadas de PCR, as quais utilizam pares de precursores capazes de diferenciar o cDNA genômico do cDNA mensageiro. O ensaio para bDNA envolve o uso de um sistema de captura do ácido nucleico em fase sólida e a amplificação de sinal por meio de hibridizações sucessivas do ácido nucleico para detectar pequenas quantidades do RNA do HIV. Esses dois testes podem aumentar em 10 vezes a sensibilidade para 40 a 50 cópias de RNA do HIV por mililitro com uma etapa de pré-concentração na qual o plasma é submetido à ultracentrifugação para agregar as partículas virais. No ensaio de TMA, uma cópia cDNA do RNA viral é feita utilizando *primers* que contêm uma sequência promotora para a T7-RNA-polimerase. A T7 polimerase é, então, acrescentada para produzir múltiplas cópias do amplicon de RNA a partir do modelo de DNA. Ele está qualificado para 100 cópias/mL. A técnica NASBA envolve a amplificação isotérmica de uma sequência dentro da região gag em presença de padrões internos e emprega a produção de cópias múltiplas de RNA por ação da T7-RNA-polimerase. As espécies de RNA resultantes são quantificadas por hibridização com uma sonda de DNA marcadora molecular extinta na ausência de hibridização. O limite inferior de detecção para o ensaio NucliSENS é de 80 cópias/mL.

Além de serem instrumentos úteis ao diagnóstico e à avaliação do prognóstico, a RT-PCR e a DNA-PCR também ajudam a amplificar áreas definidas do genoma do HIV para a análise das sequências e tornaram-se técnicas importantes ao estudo da diversidade de sequências, bem como da resistência microbiana aos fármacos antirretrovirais. Nos pacientes com EIA positivo ou indeterminado e *Western blot* indeterminado, bem como nos pacientes cujos testes sorológicos podem não ser confiáveis (p. ex., pacientes com hipogamaglobulinemia ou doença avançada pelo HIV), esses testes de quantificação do RNA do HIV no plasma ou detecção do DNA proviral nas células mononucleares do sangue periférico são recursos valiosos para confirmar o diagnóstico da infecção pelo HIV; contudo, esses testes devem ser utilizados com finalidades diagnósticas apenas quando os testes sorológicos convencionais não fornecem resultado definitivo.

MONITORAMENTO LABORATORIAL DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV

A epidemia de infecção pelo HIV e de Aids confrontou os médicos com novos desafios de integrar os dados laboratoriais e clínicos de forma a assegurar o tratamento ideal dos pacientes. A relação direta entre as manifestações clínicas da infecção pelo HIV e a contagem de células T CD4+ tornou esse último procedimento rotineiro para a avaliação dos indivíduos infectados. A descoberta de que o HIV é a causa da Aids resultou no desenvolvimento de testes sensíveis, os quais permitem monitorar os níveis do vírus no sangue. As determinações das contagens de células T CD4+ no sangue periférico e dos níveis do RNA viral constituem instrumentos valiosos para avaliar o prognóstico e monitorar a resposta ao tratamento.

Contagem das células T CD4+ A contagem de células T CD4+ é o exame laboratorial geralmente aceito como melhor indicador do estado imediato de competência imunológica do paciente infectado pelo HIV. Alguns estudos demonstraram que essa contagem, que pode ser efetuada diretamente ou calculada como produto da porcentagem de células T CD4+ (determinada por citometria de fluxo) e contagem total de linfócitos (determinada pela contagem diferencial de leucócitos multiplicada pela porcentagem de linfócitos), correlaciona-se muito bem com o nível de competência imune. Os pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/µL têm riscos altos de desenvolver doença por *P. jiroveci* , enquanto os indivíduos com contagens < 50/µL estão mais sujeitos às doenças causadas por CMV, micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e/ou *T. gondii* **(Fig. 226.31)**. Quando a contagem de células T CD4+ é < 200/µL, os pacientes devem iniciar o esquema profilático para infecção por *P. jiroveci* ; as contagens < 50/µL indicam a necessidade de profilaxia primária para infecção por MAC. Assim como ocorre com qualquer outro exame laboratorial, o médico pode desejar a realização de duas contagens antes de efetuar quaisquer alterações significativas no tratamento do paciente com base apenas na contagem de células T CD4+. Os pacientes infectados pelo HIV devem realizar contagens das células T CD4+ por ocasião do diagnóstico e, em seguida, a cada 3 a 6 meses. Quando se detecta uma tendência ao declínio, as determinações devem ser realizadas a intervalos menores. Para pacientes que estejam recebendo TARV por pelo menos dois anos com níveis de RNA do HIV persistentemente < 50 cópias/mL, o monitoramento da contagem de CD4 é considerada opcional por muitos autores. Existem algumas situações clínicas nas quais a contagem dessas células pode levar a erros. Os pacientes com coinfecção por HIV/HTLV-1 podem ter contagens altas de células T CD4+, as quais não refletem necessariamente seu nível de competência imune. Nos pacientes com hiperesplenismo ou que foram esplenectomizados e nos indivíduos que utilizam fármacos que suprimem a medula óssea (p. ex., IFN-α), a porcentagem de células T CD4+ pode ser um indicador mais confiável da função imune que a contagem de células T CD4+. A porcentagem de 15% de células T CD4+ corresponde à contagem de 200 células T CD4+/µL.

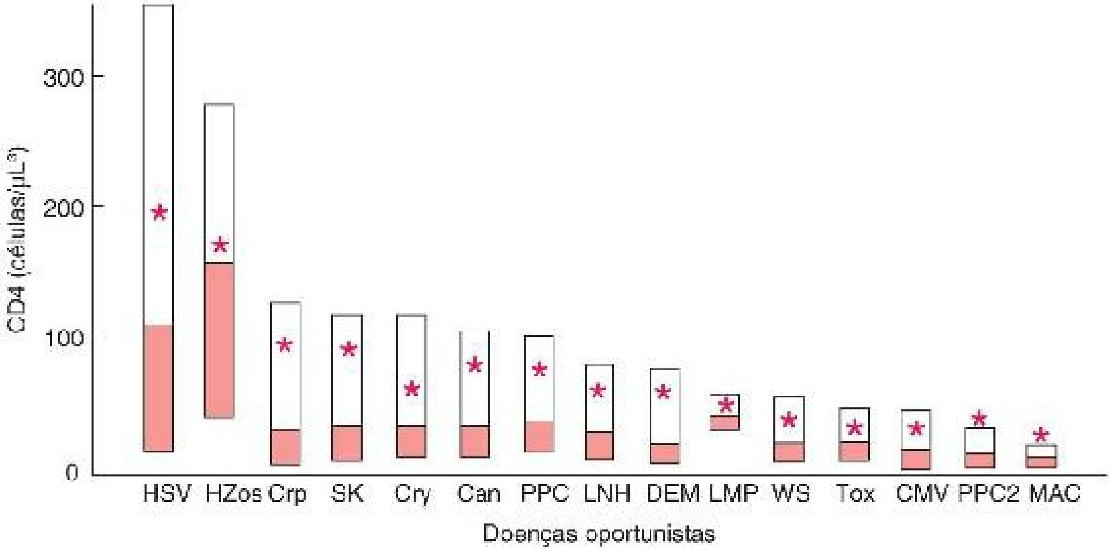

FIGURA 226.31 Relação entre as contagens das células T CD4+ e o desenvolvimento das doenças oportunistas. O gráfico de barras demonstra a contagem mediana (linha horizontal dentro da barra), o primeiro quartil (parte inferior da barra), o terceiro quartil (parte superior da barra) e a média (*) das contagens de linfócitos T CD4+ por ocasião do desenvolvimento das doenças oportunistas. Can, esofagite por *Candida*; CMV, infecção por citomegalovírus; Crp, criptosporidiose; Cry, meningite criptocócica; DEM, complexo demencial da Aids; HSV, infecção pelo herpes-vírus simples; HZos, herpes-zóster; SK, sarcoma de Kaposi; MAC, bacteremia pelo complexo *Mycobacterium avium*; LNH, linfoma não Hodgkin; PPC, pneumonia primária por *Pneumocystis jiroveci*; PPC2, pneumonia secundária por *P. jiroveci*; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; Tox, encefalite por *Toxoplasma gondii*; WS, síndrome de caquexia. *(De RD Moore, RE Chaisson: Ann InternMed 124:633, 1996.*

Determinações do RNA do HIV A determinação dos níveis séricos ou plasmáticos do RNA do HIV (facilitada pelas técnicas altamente sensíveis para a quantificação precisa de pequenas quantidades de ácidos nucleicos) tornou-se um componente essencial à monitoração dos pacientes infectados pelo HIV. Conforme está descrito na seção precedente, "Diagnóstico da infecção pelo HIV", a técnica utilizada mais usada é o ensaio para RT-PCR. Esse ensaio gera dados na forma de número de cópias de RNA do HIV por mililitro de soro ou plasma, podendo confiavelmente detectar tão pouco quanto 40 cópias de RNA do HIV por mililitro de plasma. Os ensaios em nível de pesquisa podem detectar até mesmo apenas uma cópia por mililitro. Embora seja prática corrente descrever os níveis de RNA do HIV abaixo desses pontos de corte como indetectáveis, deve-se evitar esse termo porque não é exato e deixa a impressão de que o nível viral é zero. Com a utilização das técnicas mais sensíveis baseadas em PCR e com base nos estudos dos níveis virais nos tecidos e no plasma, o RNA do HIV pode ser detectado em quase todos os pacientes infectados. A única exceção notável é o paciente submetido ao tratamento de citorredução antes do transplante de medula óssea de um doador homozigótico para CCR5Δ32.

As determinações das alterações dos níveis de RNA do HIV foram muito valiosas para delinear a relação entre os níveis do vírus e as taxas de progressão da doença **(Fig. 226.22)**, as taxas de *turnover* viral, a relação entre a ativação do sistema imune e a replicação viral e o tempo necessário ao aparecimento de resistência aos fármacos. As determinações do RNA do HIV são acentuadamente influenciadas pelo estado de ativação do sistema imune e podem flutuar expressivamente na vigência de infecções secundárias ou de imunização. Por essas razões, as decisões baseadas nos níveis de RNA do HIV nunca devem ser baseadas em uma única determinação. As determinações dos níveis plasmáticos de RNA do HIV devem ser efetuadas por ocasião do diagnóstico da infecção e, em seguida, a cada 3 a 6 meses nos pacientes não tratados. Depois de iniciar ou alterar o tratamento, os níveis plasmáticos de RNA do HIV devem ser monitorados a intervalos aproximados de quatro semanas, até que a eficácia do esquema terapêutico seja determinada pelo estabelecimento de um novo nível de RNA do HIV no estado de equilíbrio. Na maioria dos pacientes em tratamento antirretroviral eficaz, o nível plasmático de RNA do HIV diminui a menos de 50 cópias por mililitro dentro de seis meses depois de iniciar o tratamento. Durante o tratamento, os níveis de RNA viral devem ser monitorados a cada 3 a 6 meses para confirmar a eficácia persistente dos antirretrovirais.

Teste de resistência do HIV A disponibilidade de vários fármacos antirretrovirais como opções de tratamento suscitou grande interesse em torno da possibilidade de determinar a sensibilidade do(s) vírus do paciente aos diferentes agentes antirretrovirais. O teste de resistência do HIV pode ser efetuado com base em determinações genotípicas ou fenotípicas. Com os ensaios genotípicos, as análises das sequências dos genomas dos HIV obtidos dos pacientes são comparadas com as sequências de vírus com perfis de resistência conhecidos aos fármacos antirretrovirais. Com os ensaios fenotípicos, a proliferação *in vivo* dos vírus isolados do paciente é comparada com o padrão de crescimento das cepas de referência do vírus na presença ou ausência de diferentes agentes antirretrovirais. Uma modificação dessa abordagem fenotípica consiste na comparação das atividades enzimáticas dos genes da transcriptase reversa, da protease ou da integrase obtidas por clonagem molecular dos vírus isolados dos pacientes com as atividades enzimáticas dos genes obtidos das cepas do HIV de referência, na presença ou na ausência de diferentes fármacos dirigidos contra alvos codificados por esses genes. Esses testes são muito satisfatórios para definir os fármacos antirretrovirais utilizados antes e sugerir os agentes que podem ser úteis no futuro para um dado paciente. O teste de resistência é recomendado no momento do diagnóstico inicial e, se o tratamento não for iniciado nesse momento, no momento da instituição da TARV. Os testes de resistência aos fármacos também estão indicados no contexto de falência virológica devem ser realizados enquanto o paciente ainda utiliza o esquema ineficaz, tendo em vista a propensão de o reservatório de semiespécies do HIV reverterem rapidamente ao tipo natural quando não estão sob pressão seletiva da TARV. Em mãos experientes, o teste de resistência aumenta em curto prazo a capacidade de reduzir a carga viral em cerca de 0,5 log em comparação com a alteração do tratamento com base simplesmente na história dos fármacos utilizados. Além de usar o teste de resistência para ajudar a escolher novos fármacos para pacientes com falência virológica, esse teste também pode ser útil na escolha do esquema inicial de tratamento para pacientes que ainda não foram tratados. Isso é particularmente válido nas regiões geográficas com níveis altos de resistência primária. O paciente deve ter um nível de RNA do HIV-1 acima de 500 a 1.000 cópias/mL para uma acurada determinação da resistência. Os testes de resistência perdem sua consistência em níveis mais baixos de viremia plasmática.

Ensaios de tropismo do correceptor Depois da aprovação do maraviroque como o primeiro antagonista do CCR5 para o tratamento da infecção pelo HIV (ver anteriormente), tornou-se necessário ser capaz de determinar se o vírus do paciente tem ou não probabilidade de responder a esse tratamento. Os pacientes tendem a ter vírus com tropismo para o CCR5 nas fases iniciais da evolução da infecção, com tendência à substituição pelos vírus com tropismo para CXCR4 nas fases mais avançadas da doença. O fármaco antirretroviral maraviroque é eficaz apenas contra os vírus com tropismo para o CCR5. Devido ao fato de que os determinantes genotípicos do tropismo celular não estão bem definidos, um ensaio fenotípico é necessário para determinar essa propriedade do HIV. Dois ensaios comerciais, o ensaio Trofile

(Monogram Biosciences) e o Phenoscript (VIRalliance), estão disponíveis para fazer essa determinação. Esses ensaios clonam as regiões do envoltório do vírus do paciente em um vírus indicador que, em seguida, é usado para infectar células-alvo que expressam o correceptor CCR5 ou CXCR4. Esses ensaios demoram algumas semanas para serem concluídos e são dispendiosos. Outra opção de menor custo é a obtenção de um ensaio genotípico da região V3 do HIV-1 e depois empregar um algoritmo de computador para predizer o tropismo viral a partir da sequência. Apesar dessa abordagem ter menor custo que o ensaio fenotípico clássico, há poucos dados que validam seu valor preditivo.

Outros testes Vários outros testes laboratoriais foram estudados como marcadores potenciais da atividade da doença causada pelo HIV. Entre esses exames, estão a cultura quantitativa do HIV com competência replicativa obtido do plasma, de células mononucleares do sangue periférico ou de células T CD4+ em repouso; os níveis circulantes de β_2-microglobulina, receptor solúvel da IL-2, IgA, interferon endógeno ácido-lábil ou TNF-α; e a presença ou ausência dos marcadores da ativação como CD38, HLA-DR e PD-1 nas células T CD4+ ou CD8+. Marcadores sorológicos inespecíficos de inflamação e/ou coagulação (p. ex., IL-6, dímeros-D e sCD14) correlacionaram-se diretamente com a mortalidade por todas as causas (Quadro 226.9). Embora esses exames sejam úteis como marcadores da atividade da doença e ajudem a ampliar nossos conhecimentos acerca da patogênese da doença causada pelo HIV, hoje eles não desempenham um papel significativo no acompanhamento dos pacientes infectados.

QUADRO 226.9 **RELAÇÃO ENTRE PCR-AS, IL-6 E DÍMEROS-D COM MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

	Não ajustada		Ajustada	
Marcador	*Odds ratio* (razão de chance) (quarto/primeiro)	*p*	*Odds ratio* (razão de chance) (quarto/primeiro)	*p*
PCR-AS	2,0	0,05	2,8	0,03
IL-6	8,3	< 0,0001	11,8	< 0,0001
Dímeros-D	12,4	< 0,0001	26,5	< 0,0001

Abreviações: IL-6, interleucina 6; PCR-AS, proteína C-reativa de alta sensibilidade.
Fonte: De LH Kuller et al: PLoS Med 5:e203, 2008.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As consequências clínicas da infecção pelo HIV abrangem um espectro que varia da síndrome aguda associada à infecção primária até uma fase assintomática prolongada que culmina na doença avançada. É mais conveniente considerar a doença causada pelo

HIV como um processo que começa com a infecção primária e progride em várias fases. Como já foi mencionado, a replicação viral ativa e a disfunção imunológica progressiva ocorrem ao longo de todas as fases da evolução da infecção pelo HIV na maioria dos pacientes. Com exceção dos raros e verdadeiros "controladores de elite" ou "não progressores de longo prazo" (ver "Sobreviventes de longo prazo e indivíduos sem progressão da doença em longo prazo", nas seções anteriores), a doença causada pelo HIV nos pacientes não tratados avança inexoravelmente, mesmo durante o estágio de latência clínica. A partir de meados da década de 1990, a TARV produziu impacto expressivo por evitar e reverter a progressão da doença por períodos longos em uma parcela significativa dos pacientes tratados adequadamente.

INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

Algumas estimativas sugeriram que 50 a 70% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentem uma síndrome clínica aguda cerca de 3 a 6 semanas depois da infecção primária **(Fig. 226.32)**. Estudos demonstraram graus variáveis de gravidade clínica e, embora alguns tenham sugerido que a soroconversão sintomática que leva o indivíduo a buscar atendimento médico indica risco mais alto de evolução acelerada da doença, não parece haver qualquer correlação entre o nível da viremia inicial da infecção aguda e a evolução subsequente da doença causada pelo HIV. O **Quadro 226.10** relaciona os achados clínicos típicos da síndrome aguda causada pelo HIV, os quais ocorrem durante o período de viremia plasmática. Alguns autores demonstraram que vários sinais e sintomas da síndrome aguda (febre, erupção cutânea, faringite e mialgia) são menos frequentes nos indivíduos infectados pelo uso de drogas injetáveis quando comparados com os pacientes infectados por relações sexuais. A síndrome é típica de uma infecção viral aguda e foi comparada à mononucleose infecciosa aguda. Em geral, os sinais e os sintomas persistem por uma a várias semanas e regridem gradativamente à medida que a resposta imune ao HIV desenvolve-se e os níveis de viremia plasmática diminuem. Alguns autores relataram infecções oportunistas durante essa fase da infecção, refletindo a imunodeficiência resultante das contagens reduzidas de células T CD4+ e, provavelmente, também a disfunção dessas células em consequência das anormalidades celulares induzidas pelas proteínas virais e pelas citocinas endógenas **(Quadro 226.5)** associadas aos níveis extremamente altos de viremia plasmática. Algumas anormalidades imunológicas acompanham a síndrome aguda causada pelo HIV, inclusive alterações polifásicas das contagens das subpopulações de linfócitos circulantes. Inicialmente, contagem total de linfócitos e as contagens diferenciais das células T (CD4+ e CD8+) diminuem. Mais tarde, há inversão da razão entre células T CD4+/CD8+ em consequência do aumento da contagem destas últimas células. Na verdade, pode haver expansão transitória e seletiva das subpopulações de células T

CD8+, conforme determinado pelas análises dos receptores das células T (ver seções anteriores). A contagem total de células T CD8+ circulantes pode continuar elevada ou voltar ao normal; contudo, os níveis de células T CD4+ geralmente continuam reduzidos até certo ponto, embora possa ocorrer aumentos ligeiros até os níveis normais. Cerca de 70% dos indivíduos com infecção primária pelo HIV têm linfadenopatia. A maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente dessa síndrome e pode persistir apenas com ligeira redução da contagem de células T CD4+, que se estabiliza por um período variável antes de começar o declínio progressivo; em alguns indivíduos, as contagens de células T CD4+ voltam à faixa normal. Cerca de 10% dos pacientes têm deterioração clínica e imunológica fulminante depois da primoinfecção, mesmo depois do desaparecimento dos primeiros sintomas. Na maioria dos casos, a infecção primária com ou sem uma síndrome aguda é seguida de um intervalo longo de latência clínica ou níveis baixos de atividade da doença.

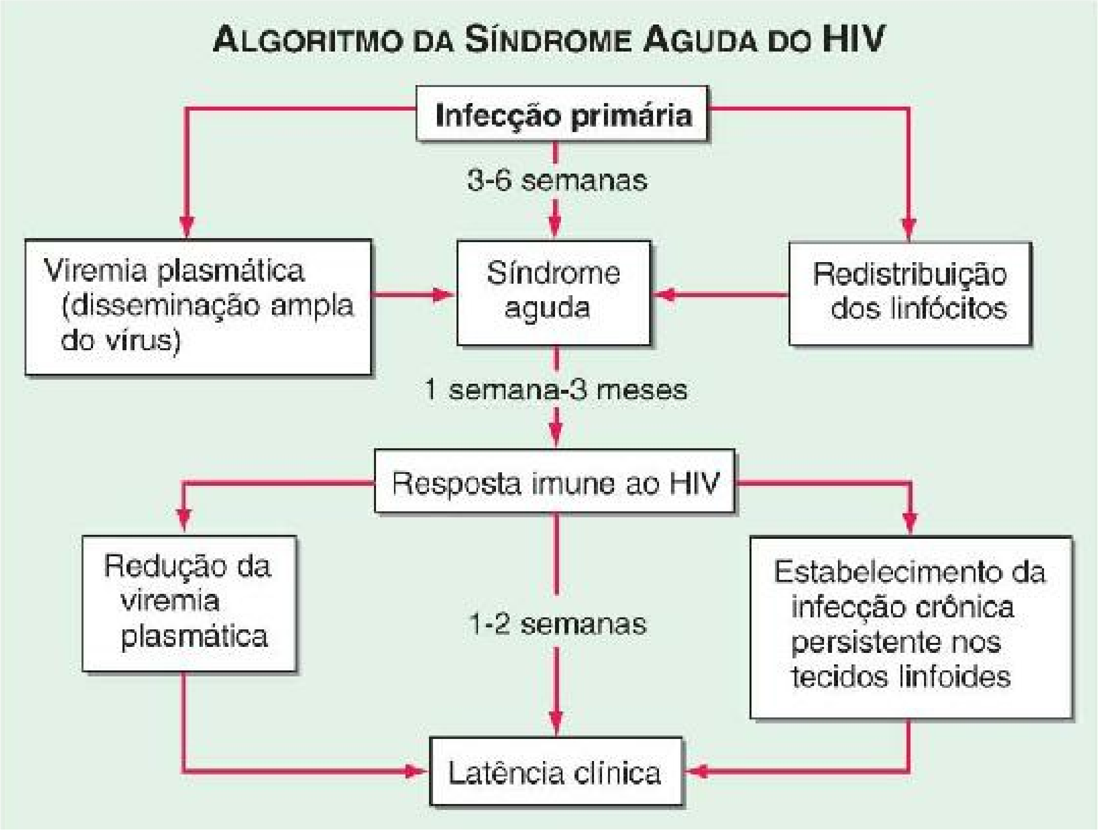
ALGORITMO DA SÍNDROME AGUDA DO HIV
Infecção primária
3-6 semanas
Viremia plasmática (disseminação ampla do vírus)
Síndrome aguda
Redistribuição dos linfócitos
1 semana-3 meses
Resposta imune ao HIV
Redução da viremia plasmática
1-2 semanas
Estabelecimento da infecção crônica persistente nos tecidos linfoides
Latência clínica

FIGURA 226.32 Síndrome aguda do HIV. Ver detalhes no texto. *(Adaptada de G Pantaleo et al: N Engl J Med 328:327, 1993. Direitos autorais de 1993 da Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)*

QUADRO 226.10	ACHADOS CLÍNICOS DA SÍNDROME AGUDA CAUSADA PELO HIV
Gerais	Neurológicas
Febre	Meningite

Faringite
Linfadenopatia
Cefaleia/dor retro-orbitária
Artralgias/mialgias
Letargia/mal estar
Anorexia/emagrecimento
Náusea/vômitos/diarreia

Encefalite
Neuropatia periférica
Mielopatia
Dermatológicas
  Exantema maculopapular eritematoso
  Ulceração mucocutânea

Fonte: De B Tindall, DA Cooper: Aids 5:1, 1991.)

ESTÁGIO ASSINTOMÁTICO – LATÊNCIA CLÍNICA

Embora o intervalo entre a infecção inicial e o início da doença clínica seja amplamente variável, o intervalo médio para os pacientes não tratados é de cerca de 10 anos. Conforme ressaltado antes, a doença causada pelo HIV com replicação viral ativa é contínua e progressiva durante esse período assintomático. A taxa de progressão da doença correlaciona-se diretamente com os níveis de RNA do HIV. Os pacientes com níveis plasmáticos altos de RNA do HIV evoluem para a doença sintomática mais rapidamente que os indivíduos com baixos níveis de RNA do HIV **(Fig. 226.22)**. Alguns indivíduos, designados como *pacientes sem progressão da doença em longo prazo*, apresentam pouco ou nenhum declínio das contagens de células T CD4+ por intervalos longos. Em geral, esses indivíduos têm níveis extremamente baixos de RNA viral; um subgrupo conhecido como *"controladores de elite"* tem níveis de RNA viral < 50 cópias por mililitro. Alguns outros pacientes permanecem totalmente assintomáticos, embora suas contagens de células T CD4+ apresentem declínio contínuo e progressivo até chegar a níveis extremamente baixos. Nesses casos, o desenvolvimento de uma doença oportunista pode ser a primeira manifestação da infecção pelo HIV. Durante o período assintomático da infecção, a taxa média de declínio das células T CD4+ é de cerca de 50/μL. Quando a contagem de células T CD4+ diminui a menos de 200/μL, o estado de imunodeficiência resultante é suficientemente grave para colocar o paciente sob risco alto de infecções oportunistas e neoplasias e, desse modo, de desenvolver doença detectável clinicamente.

DOENÇA SINTOMÁTICA

Os sinais e os sintomas da doença causada pelo HIV podem surgir a qualquer momento durante a evolução da infecção. Em termos gerais, o espectro das enfermidades observadas modifica-se à medida que a contagem das células T CD4+ declina. As complicações mais graves e potencialmente fatais da infecção causada pelo HIV ocorrem nos pacientes com contagens das células T CD4+ < 200/μL. O diagnóstico de Aids é confirmado em qualquer indivíduo com 6 anos ou mais de idade infectado pelo HIV com contagem de células T CD4+ < 200/μL (Estágio 3, **Quadro 226.2**), bem como em qualquer paciente HIV-positivo que apresente uma das doenças associadas ao HIV, as quais são consideradas indicativas de um distúrbio grave da imunidade celular **(Quadro 226.1)**. Embora os agentes etiológicos das infecções secundárias sejam microrganismos oportunistas como o *P. jiroveci, as* micobactérias atípicas, o CMV e outros microrganismos que não costumam causar doença quando não há disfunção do sistema imune, também incluem bactérias e micobactérias patogênicas comuns. Depois do uso difundido da TARV e da adoção das diretrizes para a prevenção das infecções oportunistas **(Quadro 226.11)**, as incidências das infecções secundárias diminuíram drasticamente **(Fig. 226.33)**. Em geral, o espectro clínico da doença pelo HIV tem mudado continuamente à medida que os pacientes vivem por mais tempo e são criadas abordagens mais aprimoradas para o tratamento e a profilaxia. Além das doenças clássicas que definem a Aids, os pacientes infectados pelo HIV também têm mais doenças graves não relacionadas com a Aids, inclusive cânceres não associados à Aids e doenças cardiovasculares, renais e hepáticas. As complicações não relacionadas com a Aids predominam entre as doenças diagnosticadas nos pacientes infectados pelo HIV e tratados com TARV **(Quadro 226.4)**. Embora as doenças relacionadas à Aids sejam a principal causa de morte em pacientes com infecção por HIV, elas são responsáveis por menos de 50% das mortes. Doenças malignas não definidoras de Aids, doença hepática e doença cardiovascular são responsáveis, cada uma, por 10 a 15% das mortes em pacientes infectados pelo HIV. O médico que cuida de um paciente infectado pelo HIV deve ter experiência em medicina interna geral, bem como com as doenças oportunistas relacionadas com o HIV. Em geral, deve-se ressaltar que um dos elementos fundamentais ao tratamento das complicações sintomáticas da doença causada pelo HIV, sejam primárias ou secundárias, consiste em assegurar o controle adequado da replicação viral pelo uso da TARV e, quando necessário, da administração dos esquemas profiláticos primários e secundários para as infecções oportunistas.

QUADRO 226.11 **DIRETRIZES DE 2013 DO NIH/CDC/IDSA PARA A PROFILAXIA DAS INFECÇÕES OPORTUNISTAS NOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV**

Patógeno	Indicações	Primeira opção	Alternativas
Recomendações padronizadas para profilaxia primária e secundária			
Pneumocystis jiroveci	Contagem de células CD4+ < 200/µL *ou* Candidíase orofaríngea *ou* Episódio anterior de PPC	Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX/TMP), 1 comprimido de dose dupla por dia VO *ou*	Dapsona, 50 mg 2x/dia VO, ou 100 mg/dia VO *ou* Dapsona, 50 mg/dia VO + Pirimetamina, 50 mg/semana VO + Ácido folínico, 25 mg/semana VO *ou* (Dapsona, 200 mg VO + Pirimetamina, 75 mg VO + Ácido folínico, 25 mg) por semana VO *ou*

		Pentamidina em aerossol, 300 mg via nebulizador Respirgard II 1x/mês *ou*

Atovaquona, 1.500 mg/dia VO *ou* SMX/TMP, 1 comprimido de dose dupla, 3x/semana, VO	A profilaxia pode ser suspensa quando a contagem de células T CD4+ é > 200/µL há ≥ 3 meses	SMX/TMP, 1 comprimido de dose simples por dia VO	
Mycobacterium tuberculosis			
Sensível à isoniazida	Teste cutâneo > 5 mm *ou* Ensaio de liberação de IFN-γ positivo *ou* Teste positivo prévio sem tratamento *ou* Contato direto com caso de TB pulmonar em atividade	(Isoniazida, 300 mg VO + Piridoxina, 25 mg VO) por dia x 9 meses *ou* Isoniazida, 900 mg VO, 2x/semana + Piridoxina 25 mg/dia VO x 9 meses	Rifabutina (dose ajustada conforme o esquema de TARV) ou rifampicina 600 mg/dia VO × 4 meses
Resistente a fármacos	Mesmas acima mais probabilidade alta de exposição à TB resistente a vários fármacos	Consultar as autoridades de saúde pública locais	
Complexo *Mycobacterium avium*	Contagem de células CD4+ < 50/µL	Azitromicina 1.200 mg/semana VO ou 600 mg 2x/semana VO *ou* Claritromicina, 500 mg 2x/dia VO	Rifabutina (dose ajustada conforme o esquema de TARV)
	Doença disseminada comprovada no passado	Claritromicina, 500 mg duas vezes ao dia VO, + Etambutol, 15 (mg/kg)/dia VO	Azitromicina, 500-600 mg/dia VO + Etambutol, 15 (mg/kg)/dia VO
	A profilaxia pode ser suspensa quando a contagem de células T CD4+ é > 100/µL por ≥ 6 meses		
Toxoplasma gondii	Anticorpo IgG positivo para toxoplasmose e contagem de células T CD4+ < 100/µL	SMX/TMP, 1 comprimido de dose dupla, 1x/dia, VO	SMX/TMP, 1 comprimido de dose dupla, 3x/semana VO *ou* SMX/TMP, 1 comprimido de dose simples por dia VO *ou* Dapsona, 50 mg/dia VO + Pirimetamina, 50 mg/semana VO + Ácido folínico, 25 mg por semana VO *ou* (Dapsona, 200 mg VO +

			Pirimetamina, 75 mg VO + Ácido folínico, 25 mg VO) por semana *ou* Atovaquona 1.500 mg/dia VO ± (Pirimetamina, 25 mg VO + Ácido folínico, 10 mg VO) por dia
	Encefalite prévia por toxoplasmose e contagem das células T CD4+ < 200/μL	Sulfadiazina 2.000-4.000 mg em 2-4 doses divididas diariamente VO + Pirimetamina, 25 a 50 mg/dia VO + Ácido folínico, 10 a 25 mg/dia VO	Clindamicina, 600 mg a cada 8 horas VO + Pirimetamina, 25 a 50 mg/dia VO + Ácido folínico, 10 a 25 mg/dia VO *ou*
			SMX/TMP, 1 comprimido de dose dupla 2x/dia *ou*
	A profilaxia pode ser suspensa quando a contagem de células T CD4+ é > 200/μL por ≥ 3 meses		Atovaquona 750–1.500 mg VO 2 x/dia ± (Pirimetamina, 25 mg/dia VO + Ácido folínico 10 mg/dia VO) ou Sulfadiazina 2.000-4.000 mg/dia (em 2-4 doses divididas) VO
Vírus varicela-zóster	Exposição significativa à varicela ou ao herpes-zóster de um paciente sem história de imunização ou exposição pregressa a essas doenças	Imunoglobulina para varicela-zóster, IM, nos primeiros 10 dias depois da exposição	Aciclovir, 800 mg VO, 5x/dia, durante 5-7 dias *ou* Valaciclovir, 1 g VO 3x/dia durante 5-7 dias
Cryptococcus neoformans	Doença comprovada no passado	Fluconazol, 200 mg/dia VO	Itraconazol, 200 mg/dia VO
	A profilaxia pode ser suspensa se as contagens de células T CD4+ forem > 100/μL, sem evidências de infecção fúngica		

	ativa e com níveis de RNA do HIV < 500 cópias/mL por > 3 meses		
Histoplasma capsulatum	Doença comprovada no passado ou contagem de células T CD4+ < 150/μL e risco elevado (área endêmica ou exposição ocupacional) A profilaxia pode ser suspensa após 1 ano se a contagem de células T CD4+ for > 150/μL e o paciente estiver recebendo TARV por ≥ 6 meses	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia, VO	Fluconazol, 400 mg/dia VO
Coccidioides immitis	Doença prévia comprovada *ou* sorologia positiva e contagem de células T CD4+ < 250/μL se for de região endêmica para a doença. (Para essa indicação, a profilaxia pode ser suspensa se a contagem de células T CD4+ for ≥ 250 por 6 meses.)	Fluconazol, 400 mg/dia VO	
Penicillium marneffei	Doença comprovada no passado Pacientes com contagem de células T CD4+ < 100 e que vivem ou permanecem um tempo no norte da Tailândia, sul da China ou Vietnã A profilaxia pode ser suspensa para os pacientes em TARV e contagem de células T CD4+ > 100/μL por ≥ 6 meses	Itraconazol, 200 mg/dia VO	Fluconazol, 400 mg VO, 1x/semana
Espécies de *Salmonella*	Bacteremia recorrente prévia	Ciprofloxacino, 500 mg, 2x/dia, VO, por ≥ 6 meses	
Bartonella	Infecção pregressa Pode ser suspensa se a contagem de células T CD4+ for > 200/μL por > 3 meses	Doxiciclina, 200 mg/dia VO *ou* Azitromicina, 1.200 mg/semana VO *ou* Claritromicina, 500 mg, 2x/dia, VO	
Infecção pelo citomegalovírus	Doença pregressa em órgãos-alvo Pode ser suspensa quando a contagem de células T CD4+ é > 100/μL por 6 meses e não há indícios de doença em atividade causada pelo CMV Reiniciar se houver retinite no passado e a contagem de células T CD4+ for < 100/μL	Valganciclovir, 900 mg, 2x/dia, VO	Cidofovir 5 mg/kg em semanas alteranadas IV + Probenecida *ou* Foscarnet 90-120 (mg/kg)/dia IV
Imunizações geralmente recomendadas			
Vírus da hepatite B	Todos os pacientes suscetíveis (anti-HBc e anti-HBs-negativos)	Vacina da hepatite B: 3 doses	
Vírus da hepatite A	Todos os pacientes suscetíveis (anti-HAV-negativos)	Vacina da hepatite A: 2 doses	
Vírus da *influenza*	Todos os pacientes anualmente	Vacina trivalente inativada do vírus *influenza* em 1 dose anual	Oseltamivir 75 mg VO 1 x/dia *ou* Rimantadina ou amantadina, 100

			mg VO 2x/dia (apenas para a *influenza* A)
Streptococcus pneumoniae	Todos os pacientes, preferivelmente antes que a contagem das células T CD4+ seja ≤ 200/µL	Vacina pneumocócica conjugada (13) 0,5 mL IM × 1, seguida em 8 semanas ou mais pela vacina pneumocócica polissacarídica (23) se a contagem de células T CD4+ for > 200/µL Reimunizar os pacientes inicialmente imunizados com uma contagem de células T CD4+ < 100/µL cuja contagem de células T CD4+ aumentou para > 200/µL	
Papilomavírus humano	Todos os pacientes com idades entre 13 e 26 anos	Vacina contra o HPV; 3 doses	
Recomendações para a profilaxia das recidivas frequentes ou graves			
Herpes simples	Recidivas frequentes/graves	Valaciclovir, 500 mg, 2x/dia, VO *ou* Aciclovir, 400 mg, 2x/dia, VO *ou* Fanciclovir, 500 mg, 2x/dia, VO	
Candida	Recidivas frequentes/graves	Fluconazol, 100 a 200 mg/dia VO	Posaconazol, 400 mg, 2 x/dia, VO

Abreviações: TARV, terapia antirretroviral; CMV, citomegalovírus; HPV, papilomavírus humano; IFN, interferon; IgG, imunoglobulina G; IM, via intramuscular; IV, via intravenosa; NIH/CDC/IDSA, National Institutes of Health/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America; PPC, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; TB, tuberculose; VO, via oral.

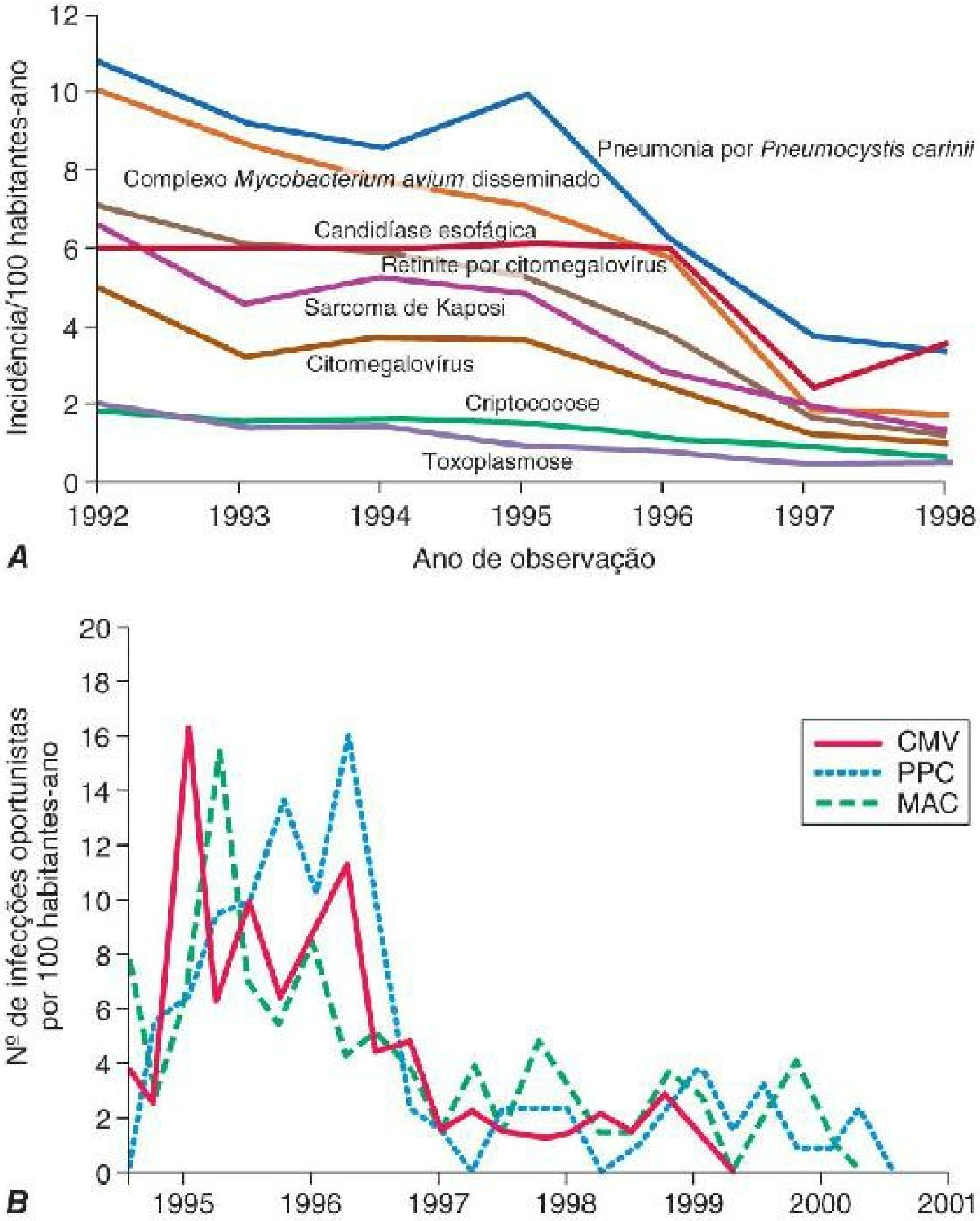

FIGURA 226.33 ***A.*** Redução das incidências das infecções oportunistas e do sarcoma de Kaposi dos pacientes infectados pelo HIV com contagens de células T CD4+ < 100/µL entre 1992 e 1998. *(Adaptada e atualizada de FJ Palella et al.: N Engl J Med 338:853, 1998, e JE Kaplan et al: Clinic Infect Dis 30(S1):S5, 2000; com autorização.)* ***B.*** Taxas de incidência trimestrais do citomegalovírus (CMV), da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC) e do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) entre 1995 e 2001. *(De FJ Palella et al: Aids 16:1617, 2002.)*

Doenças do sistema respiratório A bronquite e a rinossinusite agudas são prevalentes durante todos os estágios da infecção pelo HIV. Os casos mais graves tendem a ocorrer nos pacientes com contagens mais baixas de células T CD4+. A rinossinusite evidencia-se por febre, congestão nasal e cefaleia. O diagnóstico é estabelecido por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Os seios maxilares são os mais acometidos; entretanto, a doença também é observada frequentemente nos seios etmoidais, esfenoidais e frontais. Embora alguns pacientes possam melhorar sem tratamento antibiótico, a melhora radiográfica é mais rápida e mais pronunciada nos pacientes que recebem tratamento antimicrobiano. Alguns autores sugeriram que a incidência alta de rinossinusite resulte do aumento da frequência das infecções por microrganismos encapsulados como o *H. influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae.* Nos pacientes com contagens baixas de células T CD4+, podem ocorrer infecções dos seios paranasais por espécies Mucor (mucormicose). Em contraste com a evolução dessa infecção nas outras populações de pacientes, a mucormicose dos seios paranasais dos pacientes infectados pelo HIV pode evoluir mais lentamente. Nesse contexto, o tratamento eficaz pode exigir desbridamento local agressivo e frequente, além da anfotericina B local e sistêmica.

A doença pulmonar é uma das complicações mais frequentes da infecção pelo HIV. A manifestação mais comum da doença pulmonar é pneumonia. As 3 das 10 doenças mais comuns que definem a Aids são pneumonias bacterianas recidivantes, tuberculose e pneumonia causada pelo fungo unicelular *P. jiroveci* . Outras causas de infiltrados pulmonares são outras infecções micobacterianas, outras micoses pulmonares, pneumonite intersticial inespecífica, SK e linfoma.

A pneumonia bacteriana é observada com maior frequência nos pacientes com infecção pelo HIV, com 0,8 a 2,0 casos por 100 habitantes-ano. Os pacientes infectados pelo HIV são particularmente propensos às infecções por microrganismos encapsulados. *S. pneumoniae* **(Cap. 171)** e *H. influenzae* **(Cap. 182)** são responsáveis pela maioria dos casos de pneumonia bacteriana em pacientes com Aids. Isso pode ser atribuído à disfunção das células B e/ou às anormalidades das funções dos neutrófilos, que podem ser secundárias à doença causada pelo HIV (ver anteriormente). As pneumonias por *S. aureus* **(Cap. 172)** e *P. aeruginosa* **(Cap. 189)** também são relatadas com frequência aumentada em pacientes com infecção por HIV. A infecção por *S. pneumoniae* (pneumococo) pode ser a primeira infecção grave dos pacientes com doença causada pelo HIV. Essa infecção pode evidenciar-se por pneumonia, rinossinusite e/ou bacteremia. Os pacientes HIV-positivos sem tratamento têm aumentos de seis vezes na incidência de pneumonia pneumocócica e aumentos de 100 vezes na incidência de bacteremia pneumocócica. A doença pneumocócica pode ser diagnosticada nos pacientes com sistemas imunes relativamente preservados. Em um estudo, a contagem basal das células T CD4+ ao primeiro episódio de pneumonia pneumocócica era de cerca de 300/μL. É interessante assinalar o fato de que a resposta inflamatória à infecção pneumocócica parece proporcional à contagem de células T CD4+. Devido a esse elevado risco de doença pneumocócica, a imunização com vacina pneumocócica conjugada seguida por reforço com vacina de polissacarídeo pneumocócico 23-valente é uma das medidas profiláticas amplamente recomendadas para os pacientes HIV-positivos. Essa vacina provavelmente é mais eficaz se for administrada quando a contagem de células T CD4+ é > 200/µL e, quando aplicada nos pacientes com contagens abaixo desse patamar, a dose deve ser repetida quando a contagem estiver acima de 200 por seis meses. Embora não existam recomendações claras, também faz sentido repetir a imunização a cada cinco anos. A incidência da pneumonia bacteriana é reduzida à metade quando os pacientes param de fumar.

A incidência de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC), outrora uma marca característica da Aids, declinou drasticamente depois do desenvolvimento dos esquemas profiláticos eficazes e do uso disseminado da TARV. Entretanto, essa ainda é a causa mais comum de pneumonia dos pacientes infectados pelo HIV nos EUA e o *Pneumocystis* pode ser isolado como agente etiológico provável de 25% dos casos de pneumonia dos pacientes HIV-positivos, com incidência na faixa de 2 a 3 casos por 100 habitantes-ano. Cerca de 50% dos casos de PPC associada ao HIV ocorrem nos pacientes que não sabem que estão infectados. O risco de desenvolver PPC é maior entre os pacientes que já tiveram outros episódios no passado e nos indivíduos com contagens de células T CD4+ < 200/µL. Em geral, 79% dos pacientes com PPC têm contagens de células T CD4+ < 100/µL e 95% dos casos ocorrem nos indivíduos com contagens inferiores a 200/µL. Febre recidivante, sudorese noturna, monilíase e emagrecimento inexplicável também estão associados à incidência mais alta de PPC. Por essas razões, recomenda-se enfaticamente que todos os pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/µL (ou porcentagem de células CD4+ < 15%) façam algum tipo de profilaxia. A incidência de PPC está se aproximando de zero em pacientes com infecção conhecida pelo HIV que recebem TARV adequada e profilaxia. Nos EUA, a PPC primária ocorre com as contagens médias de células T CD4+ de 36/µL, enquanto a PPC secundária ocorre com contagens médias de 10/µL. Em geral, os pacientes como PPC têm febre e tosse, a qual costuma ser seca ou com expectoração de quantidades mínimas de escarro esbranquiçado. Esses pacientes podem queixar-se de dor torácica retroesternal típica que piora ao inspirar e é descrita como dor em ponta ou ardência. A PPC associada ao HIV pode ter evolução insidiosa evidenciada por semanas com sintomas vagos e deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer paciente HIV-positivo com febre, queixas pulmonares ou emagrecimento e contagens de células T CD4+ < 200/µL. O achado mais comum nas radiografias do tórax é um resultado normal quando a doença é considerada em uma fase inicial, ou infiltrados intersticiais bilaterais tênues. O quadro clássico de infiltrado peri-hilar denso não é comum nos pacientes com Aids. Nos pacientes com PPC que fazem profilaxia com pentamidina em aerossol, pode-se observar um quadro radiológico de doença cavitária do lobo superior, o qual se assemelha ao da tuberculose. Outras anormalidades menos comuns nas radiografias do tórax incluem infiltrados lobares e derrames pleurais. A TC de cortes finos pode evidenciar aspecto variegado em vidro fosco. Em geral, os exames laboratoriais de rotina trazem poucos subsídios adicionais ao diagnóstico diferencial da PPC. É comum detectar leucocitose leve, embora isso possa não ocorrer nos pacientes que já tinham neutropenia. A elevação do nível de lactato desidrogenase é frequente. A gasometria arterial pode indicar hipoxemia com redução da Pa_{O2} e aumento do gradiente arterioalveolar (a-A). A gasometria arterial não apenas ajuda a definir o diagnóstico de PPC como também fornece informações importantes para o estadiamento da gravidade da doença e a orientação do tratamento (ver adiante). O diagnóstico definitivo de PPC depende da demonstração do microrganismo nas amostras obtidas do escarro induzido, do lavado broncoalveolar, da biópsia transbrônquica ou da biópsia pulmonar aberta. A PCR tem sido utilizada para detectar sequências específicas do DNA do *P. jiroveci* nas amostras clínicas quando os exames histológicos não estabelecem o diagnóstico.

Além da pneumonia, foram relatados alguns outros problemas clínicos nos pacientes infectados pelo HIV em consequência da infecção por *P. jiroveci.* O comprometimento do aparelho auditivo pode ser uma infecção primária evidenciada por uma massa polipoide envolvendo o canal auditivo externo. Nos pacientes que usam profilaticamente pentamidina em aerossol para evitar PPC podem ser encontradas várias manifestações extrapulmonares da infecção por *P. jiroveci.* Isso inclui lesões oftálmicas da coroide, vasculite necrosante semelhante à doença de Burger, hipoplasia da medula óssea e obstrução intestinal. Outros órgãos afetados são linfonodos, baço, fígado, rins, pâncreas, pericárdio, coração, tireoide e suprarrenais. As infecções desses órgãos podem estar associadas às lesões císticas que, em alguns casos, parecem calcificadas à TC ou à ultrassonografia.

O tratamento padronizado da PPC ou da pneumocistose disseminada consiste em sulfametoxazol-trimetoprima (SMX/TMP). A utilização dessa combinação de antibióticos pelos pacientes infectados pelo HIV causa incidência alta (20-85%) de efeitos colaterais, principalmente erupções cutâneas e mielossupressão. Os tratamentos alternativos da PPC leve a moderada consistem em dapsona/trimetoprima, clindamicina/primaquina e atovaquona. A pentamidina IV é o tratamento preferido para a doença grave do paciente que não consegue tolerar SMX/TMP. Para os pacientes com $Pa_{O2} < 70$ mmHg ou com gradiente a-A > 35 mmHg, deve-se administrar um glicocorticoide junto com os antimicrobianos específicos. Em geral, o tratamento deve ser mantido por 21 dias e seguido da profilaxia secundária. A profilaxia da PPC está indicada para qualquer indivíduo infectado pelo HIV que tenha apresentado um episódio anterior de PPC, tenha contagem das células T CD4+ < 200/µL ou porcentagem de CD4 < 15, febre inexplicável durante mais de duas semanas ou história recente de candidíase orofaríngea. O esquema profilático preferido consiste em SMX/TMP, um comprimido de concentração dupla diariamente. Esse esquema também confere proteção contra a toxoplasmose e algumas bactérias respiratórias patogênicas. Para os pacientes que não toleram SMX/TMP, as alternativas para a profilaxia são dapsona com pirimetamina mais ácido folínico, pentamidina em aerossol administrada por nebulizador Respirgard II e atovaquona. A profilaxia primária ou secundária da PPC pode ser interrompida nos pacientes tratados com TARV que mantenham supressão eficaz do HIV (< 50 cópias por mililitro) e contagens das células T CD4+ > 200/µL durante pelo menos três meses.

O *M. tuberculosis,* o qual se acreditava que estivesse em vias de extinção nos EUA, recrudesceu com a epidemia do HIV **(Cap. 202)**. No mundo inteiro, cerca de um terço das mortes relacionadas com a Aids está associado à tuberculose (TB), que também é a causa principal da morte de 10 a 15% dos pacientes infectados pelo HIV. Nos EUA, cerca de 5% dos pacientes com Aids têm TB em atividade. Os pacientes infectados pelo HIV são 100 vezes mais suscetíveis a desenvolver TB em atividade em comparação com a população HIV-negativa. Entre os indivíduos HIV-negativos assintomáticos com teste cutâneo positivo com derivado proteico purificado (PPD), o risco de reativação da TB é de cerca de 1% ao ano. Entre os pacientes HIV-positivos assintomáticos com testes de PPD positivos, o índice de reativação da TB é de cerca de 7 a 10% ao ano. Quando não é tratada, a TB pode acelerar a evolução da infecção pelo HIV. Os níveis plasmáticos de RNA do HIV aumentam quando há TB em atividade e declinam com o tratamento bem-sucedido da TB. A TB em atividade é mais comum nos pacientes com 25 a 44 anos de idade, nos afro-americanos e latinos, nos pacientes das cidades de Nova Iorque e Miami e nos pacientes dos países em desenvolvimento. Nesses grupos demográficos, 20 a 70% dos casos novos de TB ativa são diagnosticados nos pacientes infectados pelo HIV. A epidemia de TB associada à epidemia de infecção pelo HIV provavelmente representa o maior risco à saúde da população em geral e dos profissionais de saúde que lidam com a epidemia. Ao contrário da infecção por micobactérias atípicas como o MAC, a TB ativa geralmente se desenvolve em uma fase relativamente precoce da evolução da infecção pelo HIV e pode ser um sinal clínico inicial da doença causada pelo HIV. Em um estudo, a contagem média de células T CD4+ por ocasião da apresentação clínica da TB era de 326/µL. As manifestações clínicas da TB dos pacientes infectados pelo HIV são muito variadas e, em geral, têm padrões diferentes em função da contagem de células T CD4+. Nos pacientes com contagens relativamente altas de células T CD4+, observa-se o padrão típico de reativação pulmonar, com o qual o paciente apresenta febre, tosse, dispneia aos esforços, perda de peso, sudorese noturna e radiografia de tórax demonstrando doença cavitária apical dos lobos superiores. Nos pacientes com contagens mais baixas de células T CD4+, a doença disseminada é mais comum. Nesses pacientes, as radiografias de tórax podem demonstrar infiltrados reticulonodulares difusos ou bilaterais dos lobos inferiores compatíveis com disseminação miliar, derrames pleurais e linfadenopatia hilar e/ou mediastinal. A infecção pode afetar ossos, cérebro, meninges, trato gastrintestinal (GI), linfonodos (principalmente as cadeias cervicais) e vísceras. Alguns pacientes com infecção avançada pelo HIV e TB em atividade podem não ter sintomas dessa última doença e, por essa razão, a triagem para TB deve fazer parte da avaliação inicial de qualquer paciente HIV-positivo. Cerca de 60 a 80% dos pacientes HIV-positivos com TB têm doença pulmonar e 30 a 40% têm doenças extrapulmonares. Os pacientes sob suspeita de TB pulmonar devem ser colocados em isolamento respiratório em um quarto com pressão negativa. Essa abordagem é de suma importância para limitar a disseminação hospitalar e comunitária da infecção. A cultura do microrganismo a partir de uma amostra do órgão acometido estabelece o diagnóstico definitivo. As hemoculturas são positivas em 15% dos pacientes. Essa porcentagem é mais alta nos pacientes com contagens de células T CD4+ mais baixas. Em casos de doença fulminante, não se deve confiar na acurácia de um teste cutâneo com PPD negativo para descartar o diagnóstico de TB. Além disso, os ensaios de liberação de IFN-γ podem ser difíceis de interpretar devido à elevada interferência de fundo como consequência da ativação imune associada ao HIV. A TB é uma das condições associadas à infecção pelo HIV para as quais a cura é possível com a terapia adequada. Em geral, o tratamento da TB dos pacientes infectados pelo HIV é igual ao dos pacientes HIV-negativos **(Cap. 202)**. Em vista da possibilidade de resistência a múltiplos fármacos ou de TB com resistência extensiva aos fármacos, os testes de sensibilidade devem ser realizados para orientar o tratamento. Em consequência das interações farmacocinéticas, a rifampicina deve ser substituída por doses ajustadas de rifabutina nos pacientes que usam inibidores da protease do HIV ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. A eficácia terapêutica é maior com os programas que incluem a abordagem de tratamento diretamente supervisionado. O início da TARV e/ou do tratamento para TB pode estar associado à deterioração clínica atribuída às reações da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). Essas reações são mais comuns nos pacientes que iniciam simultaneamente os dois tratamentos, podem ocorrer a partir da primeira semana depois de iniciar a TARV e são observadas mais comumente nos pacientes com doença avançada causada pelo HIV. Por essas razões, geralmente se recomenda que a introdução da TARV seja postergada quando o paciente ainda não fez tratamento antirretroviral com contagens de CD4 > 50 células/µL até 2 a 8 semanas depois de iniciar o esquema para TB. Para pacientes com contagens de CD4 mais baixas, os benefícios da TARV mais imediata superam o risco de SIRI e a TARV deve ser iniciada assim que possível nesses pacientes. A profilaxia eficaz da TB em atividade pode ser exequível quando o profissional de saúde busca incessantemente indícios de TB latente ou ativa, certificando-se de que todos os pacientes HIV-positivos façam testes com PPD ou sejam avaliados por um ensaio de liberação do IFN-γ. Os testes para anergia não são úteis nesses casos. Como esses testes baseiam-se no desenvolvimento de uma resposta imune ao *M. tuberculosis*, os pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/µL devem ser retestados quando as contagens aumentarem persistentemente acima de 200. Os pacientes que continuam sob risco de exposição à TB devem fazer testes anuais. Os indivíduos HIV-positivos com reação cutânea > 5 mm, os pacientes com resultados positivos no ensaio de liberação do IFN-γ, ou os indivíduos que vivem em contato direto com pacientes portadores de TB em atividade devem ser tratados com isoniazida e piridoxina por nove meses.

As infecções por micobactérias atípicas também são mais comuns nos pacientes infectados pelo HIV. Estudos relataram infecções por no mínimo 12 micobactérias diferentes, inclusive *M. bovis* e representantes dos quatro grupos de Runyon. A infecção mais comum por micobactérias atípicas é causada pelas espécies *M. avium* ou *M. intracellulare* – o chamado complexo *Mycobacterium avium* (MAC). As infecções por MAC são diagnosticadas principalmente nos pacientes dos EUA e são raras na África. Estudos sugeriram que a infecção pregressa por *M. tuberculosis* diminui o risco de desenvolver infecção por MAC. As infecções por MAC provavelmente são causadas por microrganismos ubíquos no ambiente, inclusive no solo e na água. Existem poucas evidências de transmissão interpessoal da infecção pelo MAC. As portas de entrada presumidas são os tratos respiratório e GI. A infecção por MAC é uma complicação tardia da infecção pelo HIV e ocorre predominantemente nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 50/µL. A contagem média das células T CD4+ por ocasião do diagnóstico é de 10/µL. A apresentação clínica mais comum consiste em doença disseminada com febre, emagrecimento e sudorese noturna. No mínimo 85% dos pacientes infectados pelo MAC apresentam micobacteremia e geralmente é possível demonstrar grandes quantidades desses microrganismos na biópsia de medula óssea. As radiografias do tórax são anormais em cerca de 25% dos pacientes e o padrão detectado mais comumente é de infiltrados bilaterais dos lobos inferiores, sugestivo de disseminação miliar. Além disso, pode haver infiltrados alveolares ou nodulares e linfadenopatia hilar e/ou mediastinal. Outras anormalidades clínicas incluem lesões endobrônquicas, dor abdominal, diarreia e linfadenopatia. Anemia e níveis altos de fosfatase alcalina hepática são comuns. O diagnóstico é estabelecido pela hemocultura ou cultura do tecido acometido. Duas amostras consecutivas de escarro positivas para MAC são altamente sugestivas de infecção pulmonar. As culturas podem levar duas semanas para positivar. O tratamento consiste em um macrolídeo (em geral, claritromicina) com etambutol. Alguns médicos preferem adicionar um terceiro fármaco (rifabutina, ciprofloxacino ou amicacina) para os pacientes com doença extensiva. Em geral, o tratamento era mantido por toda a vida; contudo, com a utilização da TARV, é possível interromper o tratamento dos pacientes com supressão persistente da replicação viral e contagens de células T CD4+ > 100/μL por 3 a 6 meses. A profilaxia primária para MAC está indicada aos pacientes com infecção pelo HIV e contagens de células T CD4+ < 50/μL **(Quadro 226.11)**. A profilaxia pode ser interrompida quando a TARV causa supressão persistente da replicação viral e eleva as contagens de células T CD4+ para > 100/μL por ≥ seis meses.

O *Rhodococcus equi* é um bacilo Gram-positivo, álcool-ácido resistente pleomórfico e não formador de esporos que pode causar infecção pulmonar e/ou disseminada nos pacientes em fase adiantada da infecção pelo HIV. Os sinais iniciais mais comuns são febre e tosse. Nas radiografias do tórax, podem ser detectadas lesões cavitárias e condensação. As hemoculturas costumam ser positivas. O tratamento depende dos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos.

Além da PPC, os pacientes com Aids podem ter outras *infecções fúngicas* pulmonares. Os pacientes com criptococose pulmonar apresentam febre, tosse, dispneia e, em alguns casos, hemoptise. Mais de 90% dos pacientes têm infiltrados intersticiais focais ou difusos nas radiografias do tórax. Além disso, podem ocorrer doença lobar, doença cavitária, derrames pleurais e linfadenopatia hilar ou mediastinal. Mais de 50% dos pacientes apresentam fungemia e 90% têm infecção concomitante do SNC. O *Coccidioides immitis* é um fungo endêmico no sudoeste dos Estados Unidos. Ele pode causar uma síndrome pulmonar por reativação em pacientes com infecção pelo HIV. A maioria dos pacientes com essa infecção apresenta contagem de células T CD4+ < 250/μL. Os pacientes apresentam febre, emagrecimento, tosse e infiltrados reticulonodulares extensivos e difusos nas radiografias do tórax. Também podem ser detectados nódulos, cavidades, derrames pleurais e linfadenopatia hilar. Embora os testes sorológicos sejam úteis nos indivíduos imunocompetentes, a sorologia é negativa em 25% dos pacientes HIV-positivos com coccidioidomicose. A aspergilose invasiva não é uma doença que define Aids e, em geral, não é diagnosticada nos pacientes com Aids quando não há neutropenia ou tratamento com glicocorticoides. Quando isso ocorre, a infecção por *Aspergillus* pode ter apresentação clínica incomum no trato respiratório dos pacientes com Aids, causando traqueobronquite pseudomembranosa. A *histoplasmose* pode causar infecção pulmonar primária. Contudo, a manifestação pulmonar mais comum da histoplasmose é de doença disseminada, provavelmente devida à reativação. Nesses casos, os sintomas respiratórios geralmente são mínimos e 10 a 30% dos pacientes têm tosse e dispneia. As radiografias do tórax apresentam anormalidades em cerca de 50% dos pacientes, os quais têm infiltrado intersticial difuso ou pequenos nódulos difusos e a urina costuma ser positiva para o antígeno do *Histoplasma*.

Foram identificados dois tipos de *pneumonia intersticial idiopática* nos pacientes com infecção pelo HIV: a pneumonite intersticial linfoide (PIL) e pneumonia intersticial inespecífica (PII). A PIL é comum nas crianças e também é diagnosticada em cerca de 1% dos pacientes adultos HIV-positivos não tratados. Essa doença caracteriza-se por infiltrados benignos nos pulmões e parece fazer parte da ativação policlonal dos linfócitos observada com as infecções pelo HIV e pelo EBV. A biópsia transbrônquica é diagnóstica em 50% dos casos e, nos demais casos, é necessário realizar biópsia pulmonar aberta para confirmar o diagnóstico. Em geral, essa condição é autolimitada e não há necessidade de tratamento específico. Os casos graves têm sido tratados com ciclos breves de glicocorticoides. Embora raramente seja um problema clínico desde que a TARV começou a ser usada, observam-se sinais de PII em até 50% dos pacientes não tratados infectados pelo HIV. Histologicamente, há infiltrados intersticiais de linfócitos e plasmócitos com distribuição perivascular ou peribrônquica. Quando são sintomáticos, os pacientes apresentam febre e tosse seca, às vezes acompanhada de desconforto torácico discreto. Em geral, as radiografias do tórax são normais ou podem demonstrar um padrão intersticial discreto. À semelhança da PIL, a PII é um processo autolimitado para o qual não se indica tratamento além do controle apropriado da infecção subjacente pelo HIV subjacente. A hipertensão arterial pulmonar relacionada com o HIV (HAP-HIV) é observada em cerca de 0,5% dos indivíduos infectados. Os pacientes podem ter diversos sintomas, inclusive dispneia, fadiga, síncope, dor torácica e sinais de insuficiência cardíaca direita. As radiografias do tórax demonstram dilatação dos vasos pulmonares e cardiomegalia direita com hipertrofia ventricular direita observada no eletrocardiograma (ECG). A TARV não parece ter benefícios óbvios e o prognóstico é muito desfavorável, com sobrevida média de dois anos.

As *doenças neoplásicas* do pulmão, como o SK e o linfoma, estão descritas adiante, na seção sobre doenças neoplásicas.

Doenças do sistema cardiovascular Doença cardíaca é um achado *post-mortem* relativamente comum nos pacientes infectados pelo HIV (25 a 75% nos estudos de necropsia). Cardiopatia coronariana é o tipo mais comum de doença cardíaca. Em um estudo de grande porte, o índice geral de infartos do miocárdio (IM) foi de 3,5/1.000 habitantes-ano, 28% dos infartos foram fatais e o IM foi responsável por 7% de todos os óbitos dessa coorte. Nos pacientes HIV-positivos, a doença cardiovascular pode estar associada aos fatores de risco clássicos, como tabagismo, pode ser uma consequência direta da infecção pelo HIV, ou uma complicação da TARV. Os pacientes infectados pelo HIV têm níveis mais altos de triglicerídeos, concentrações mais baixas de colesterol lipoproteína de alta densidade e prevalência mais alta de tabagismo que as coortes de indivíduos HIV-negativos. A demonstração de que a incidência das doenças cardiovasculares era menor nos pacientes em tratamento antirretroviral que em um grupo distribuído randomicamente para fazer uma interrupção do tratamento ressaltou uma correlação inequívoca entre a replicação do HIV e o risco de doença cardiovascular. Em outro estudo, os autores demonstraram que as contagens basais de células T CD4+ < 500/µL eram um fator de risco independente para doença cardiovascular, comparável em magnitude ao atribuído ao tabagismo. Embora a patogênese exata dessa associação ainda não esteja clara, é provável que esteja relacionada com a ativação imune e ao estado de hipercoagulabilidade associada à replicação do HIV. A exposição aos inibidores de protease do HIV e alguns inibidores da transcriptase reversa foi associada à elevação do colesterol total e/ou do risco de IM. Quaisquer aumentos do risco de morte por IM em consequência do tratamento com determinados antivirais devem ser contrapostos com os aumentos marcantes da sobrevida global oferecidos por esses fármacos.

Outro tipo de doença cardíaca associada à infecção pelo HIV é a miocardiopatia dilatada com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), também conhecida como *miocardiopatia associada ao HIV*. Em geral, essa doença como complicação tardia da infecção pelo HIV e, histologicamente, apresenta características de miocardite. Por essa razão, alguns autores recomendaram o tratamento com imunoglobulina IV (IgIV). Nesse contexto, é possível demonstrar diretamente a presença do HIV no tecido cardíaco e há controvérsias quanto à sua participação direta nessa doença. Os pacientes apresentam anormalidades típicas de ICC, inclusive edema e dispneia. Os pacientes HIV-positivos também podem desenvolver miocardiopatia como efeito colateral do tratamento com INF-α ou com análogos nucleosídeos. Esses efeitos regridem quando o tratamento é interrompido. O SK, a criptococose, a doença de Chagas e a toxoplasmose podem acometer o miocárdio e causar miocardiopatia. Em um estudo, verificou-se que a maioria dos pacientes com infecção pelo HIV e miocardite tratável apresentava miocardite associada à toxoplasmose. A maioria desses pacientes também tinha evidências de toxoplasmose do SNC. Por conseguinte, na avaliação de qualquer paciente com infecção avançada pelo HIV e miocardiopatia, deve-se incluir RM ou TC do cérebro com contraste em dose dupla.

Vários outros problemas cardiovasculares são observados nos pacientes infectados pelo HIV. Os derrames pericárdicos podem ocorrer no contexto da infecção avançada. Os fatores predisponentes incluem TB, ICC, infecção por micobactérias, criptococose, infecção pulmonar, linfoma e SK. Embora a pericardite seja muito rara, em um estudo, 5% dos pacientes com doença causada pelo HIV tinham derrames pericárdicos classificados como moderados a graves. O tamponamento cardíaco e a morte foram associados ao SK do pericárdio, provavelmente em consequência de hemorragias agudas. Alguns estudos relataram endocardite trombótica não bacteriana, a qual deve ser considerada nos pacientes com fenômenos embólicos inexplicáveis. Quando é infundida rapidamente, a pentamidina IV pode causar hipotensão em consequência do colapso cardiovascular.

Doenças da orofaringe e do sistema gastrintestinal Doenças da orofaringe e do sistema GI são achados comuns da infecção pelo HIV. Elas são mais frequentemente causadas por infecções secundárias. Além disso, podem ocorrer lesões orais e GI nos pacientes com SK e linfoma.

As lesões orais como *candidíase oral, leucoplaquia pilosa* e *úlceras aftosas* **(Fig. 226.34)** são particularmente comuns nos pacientes não tratados com infecção pelo HIV. A candidíase oral (infecção por *Candida)* e a leucoplasia pilosa oral (presumivelmente devida ao EBV) geralmente indicam declínio imunológico muito avançado; em geral, essas doenças ocorrem nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 300/μL. Em um estudo, 59% dos pacientes com candidíase oral desenvolveram Aids no ano seguinte. A candidíase oral evidencia-se por exsudato caseoso esbranquiçado, frequentemente na mucosa eritematosa da orofaringe posterior. Embora sejam mais encontradas no palato mole, as lesões iniciais geralmente localizam-se ao longo da margem gengival. O diagnóstico é estabelecido pelo exame direto de um raspado à procura de pseudo-hifas. A cultura não tem valor diagnóstico, visto que a maioria dos pacientes com infecção pelo HIV apresenta culturas de orofaringe positivas para *Candida,* mesmo que não tenha candidíase oral. A leucoplaquia pilosa oral evidencia-se por lesões esbranquiçadas semelhantes a uma folhagem, geralmente ao longo das bordas laterais da língua e, às vezes, na mucosa bucal adjacente **(Fig. 226.34)**. Apesar do seu nome, a leucoplasia pilosa oral não é considerada um distúrbio pré-maligno. As lesões estão associadas à replicação exuberante do EBV. Embora geralmente sejam mais preocupantes como sinal de imunodeficiência associada ao HIV que como um problema clínico a exigir tratamento, foram relatados casos graves que responderam à podofilina tópica ou ao tratamento sistêmico com fármacos ativos contra os herpes-vírus. As úlceras aftosas da orofaringe posterior também são observadas com frequência nos pacientes infectados pelo HIV sem tratamento **(Fig. 226.34)**. Essas lesões têm etiologia desconhecida e podem ser muito dolorosas e interferir na deglutição. Os anestésicos tópicos proporcionam alívio sintomático imediato de curta duração. O fato de a talidomida ser um tratamento eficaz para esse distúrbio sugere que a patogênese possa envolver a ação de citocinas destrutivas para os tecidos. As úlceras do palato, da língua ou da gengiva também podem ser causadas por criptococose ou histoplasmose.

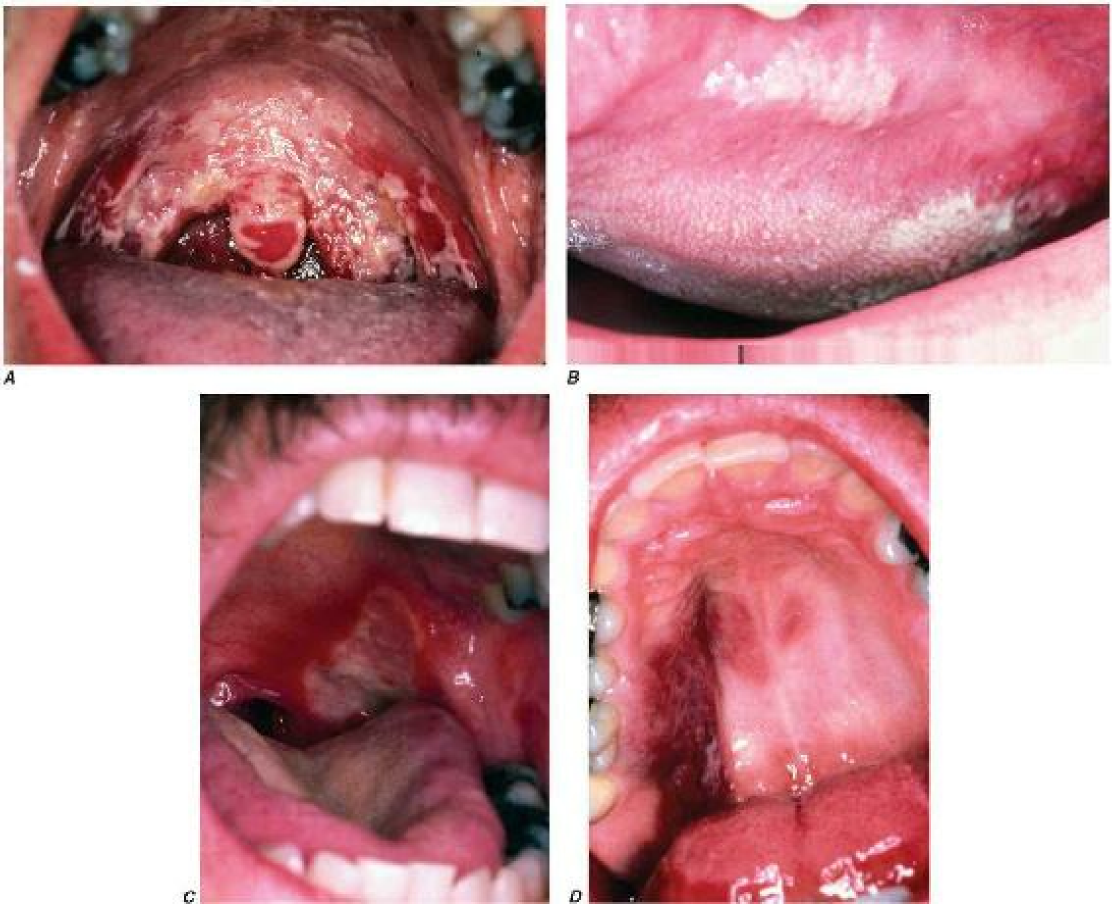

FIGURA 226.34 Várias lesões orais dos pacientes HIV-positivos. ***A.*** Candidíase. ***B.*** Leucoplasia pilosa. ***C.*** Úlcera aftosa. ***D.*** Sarcoma de Kaposi.

A esofagite **(Fig. 226.35)** pode causar odinofagia e dor retrosternal. Em geral, a endoscopia alta é necessária para estabelecer o diagnóstico exato. A esofagite pode ser causada por *Candida,* CMV ou HSV. Embora o CMV tenda a estar associado a uma única úlcera grande, a infecção pelo HSV costuma causar várias úlceras pequenas. O esôfago também pode ser afetado pelo SK e pelo linfoma. Assim como ocorre com a mucosa oral, a mucosa esofágica pode apresentar úlceras grandes e dolorosas de etiologia desconhecida, as quais podem responder à talidomida. Embora a acloridria seja um problema comum entre os pacientes infectados pelo HIV, os outros distúrbios gástricos geralmente são raros. Entre as doenças neoplásicas que acometem o estômago, destacam-se o SK e o linfoma.

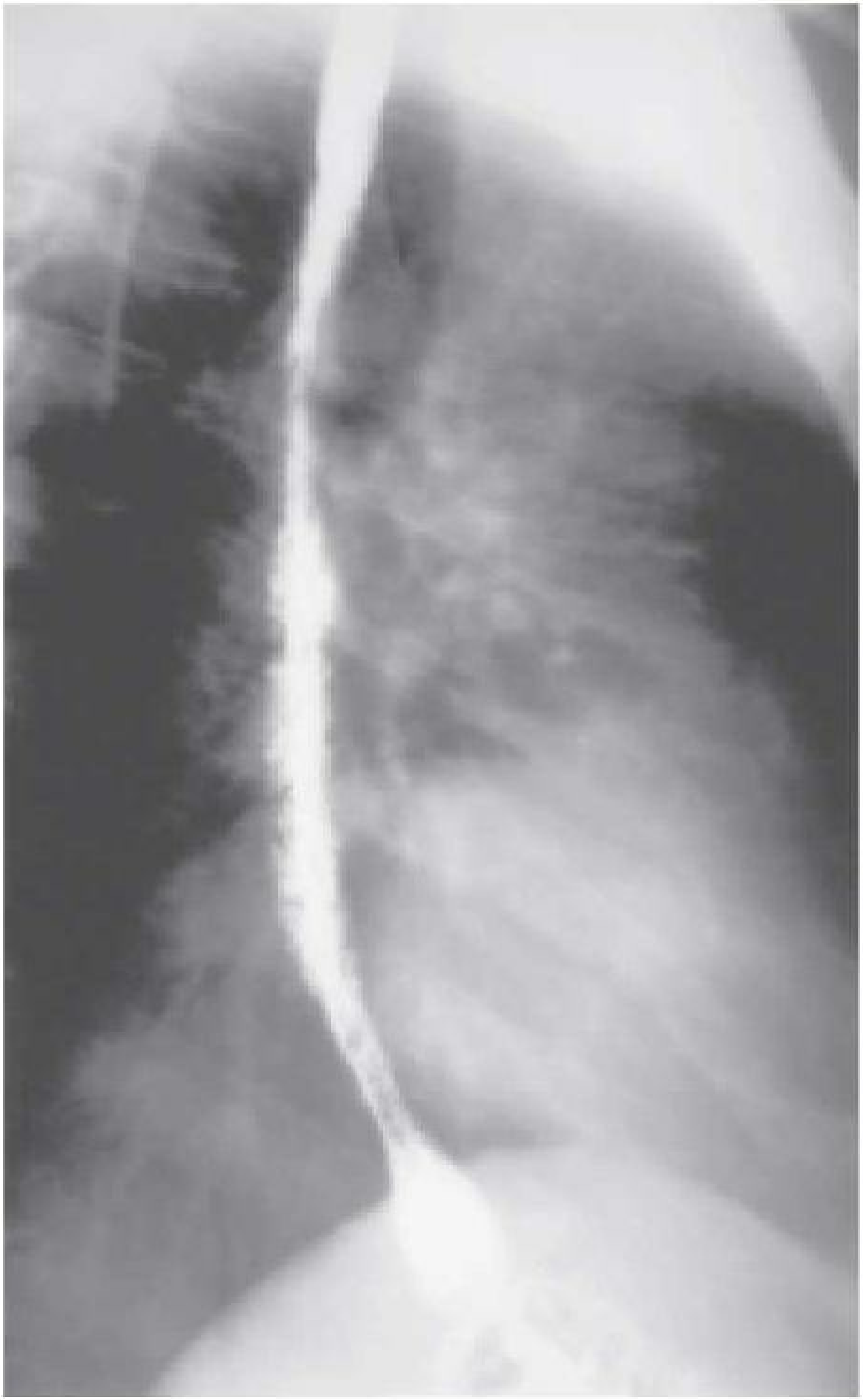

FIGURA 226.35 Esofagografia contrastada de um paciente com esofagite por

Candida. O fluxo do bário sobre a superfície da mucosa é acentuadamente irregular.

As infecções dos intestinos delgado e grosso, resultando em diarreia, dor abdominal e febre em alguns casos, estão entre os distúrbios GI mais significativos dos pacientes infectados pelo HIV. Elas incluem infecções por bactérias, protozoários e vírus.

As bactérias podem ser responsáveis por infecções secundárias do trato GI. As infecções por patógenos entéricos como *Salmonella, Shigella* e *Campylobacter* são mais comuns nos homens que fazem sexo com homens e, em geral, são mais graves e propensas a recidivar nos pacientes HIV-positivos. Os pacientes não tratados com infecção pelo HIV têm risco cerca de 20 vezes maior de desenvolver infecção por *S. typhimurium*. Esses pacientes podem apresentar vários sinais e sintomas inespecíficos, inclusive febre, anorexia, fadiga e mal-estar com várias semanas de duração. A diarreia é comum, mas pode estar ausente. O diagnóstico é estabelecido pela hemocultura e coprocultura. O uso prolongado de ciprofloxacino é o tratamento recomendado. Os pacientes infectados pelo HIV também apresentam maior incidência de infecção por *S. typhi* nas regiões onde a febre tifoide é um problema. As espécies *Shigella*, principalmente *S. flexneri*, podem causar doença intestinal grave nos indivíduos infectados pelo HIV. Até 50% desses pacientes têm bacteremia. As infecções por *Campylobacter* são mais comuns nos pacientes infectados pelo HIV. Embora o *C. jejuni* seja a cepa isolada com mais frequência, foram relatadas infecções por muitas outras cepas. Em geral, os pacientes apresentam dor abdominal em cólica, febre e diarreia sanguinolenta. A infecção também pode manifestar-se na forma de proctite. O exame das fezes revela a presença de leucócitos fecais. A infecção sistêmica pode ocorrer e até 10% dos pacientes infectados têm bacteremia. A maioria das cepas é sensível à eritromicina. A infecção por MAC pode causar dor abdominal e diarreia.

As infecções fúngicas também podem causar diarreia nos pacientes com infecção pelo HIV. A histoplasmose, a coccidioidomicose e a penicilinose foram identificadas como causas de febre e diarreia dos pacientes infectados pelo HIV. Existem casos descritos de peritonite por *C. immitis*.

Cryptosporidium, *microsporidium* e *Isospora belli* **(Cap. 254)** são os protozoários oportunistas que mais infectam o trato GI e causam diarreia em pacientes infectados pelo HIV. A infecção por *Cryptosporidium* pode manifestar-se de diversas maneiras, desde uma doença diarreica autolimitada ou intermitente nos pacientes que estão nos estágios iniciais da infecção pelo HIV, até diarreia grave e potencialmente fatal nos indivíduos com imunodeficiência grave. Nos pacientes não tratados com infecção pelo HIV e contagens de células T CD4+ < 300/µL, a incidência da criptosporidiose é de cerca de 1% por ano. Em 75% dos casos, a diarreia acompanha-se de dor abdominal espasmódica e 25% dos pacientes têm náuseas e/ou vômitos. Os criptosporídios também podem causar doença do trato biliar nos pacientes infectados pelo HIV, resultando em colecistite com ou sem colangite associada e pancreatite secundária à estenose papilar. O diagnóstico da diarreia por *Cryptosporidium* é estabelecido com base no exame das fezes ou na biópsia do intestino delgado. A diarreia não é inflamatória e o achado típico consiste na presença de oocistos, os quais se coram com corantes álcool-ácido resistentes. O tratamento consiste basicamente em medidas de suporte e foram descritas melhoras marcantes depois da introdução de TARV eficaz. O tratamento com até 2.000 mg/dia de nitazoxanida (NTZ) foi associado à melhora dos sintomas ou à redução da excreção dos microrganismos em 50% dos pacientes. A utilidade geral desse fármaco no tratamento dessa doença ainda não está estabelecida. Os pacientes podem diminuir seu risco de desenvolver criptosporidiose evitando o contato com fezes humanas e animais, evitando a ingestão de água não fervida de lagos ou rios e não ingerindo mariscos crus.

Os microsporídios são parasitas unicelulares pequenos que vivem no citoplasma dos enterócitos **(Cap. 254)**. A principal espécie que causa doença nos seres humanos é o *Enterocytozoon bieneusi*. As manifestações clínicas assemelham-se às descritas para os *Cryptosporidium* e consistem em dor abdominal, má absorção, diarreia e colangite. As dimensões minúsculas do microrganismo dificultam sua detecção; entretanto, com o uso de corantes de base cromotrópica, os microrganismos podem ser identificados nas amostras de fezes à microscopia óptica. Em geral, o diagnóstico definitivo depende do exame das amostras de fezes, do aspirado intestinal ou de um espécime de biópsia intestinal à microscopia eletrônica. Ao contrário dos criptosporídios, os microsporídios foram identificados em várias estruturas extraintestinais, inclusive olhos, cérebro, seios paranasais, músculos e fígado e também foram associados à conjuntivite e à hepatite. O método mais eficaz de lidar com os microsporídios dos pacientes HIV-positivos é recuperar seu sistema imune combatendo a infecção com o uso de TARV. Estudos demonstraram que o albendazol, 400 mg duas vezes ao dia, foi eficaz em alguns pacientes.

I. belli é uma parasita coccidiano **(Cap. 254)** mais encontrado como causa de diarreia em pacientes de regiões tropicais e subtropicais. Seus cistos aparecem nas fezes como estruturas álcool-ácido resistentes grandes, as quais podem ser diferenciadas dos criptosporídios com base no tamanho, na forma e no número de esporocistos. As síndromes clínicas da infecção por *Isospora* são idênticas às causadas pelo *Cryptosporidium*. A diferença importante é que, em geral, a infecção por *Isospora* é relativamente fácil de tratar com SMX/TMP. Embora as recidivas sejam comuns, um esquema de SMX/TMP administrado três vezes por semana parece ser adequado para evitar recidivas.

No passado, a colite causada por CMV era observada em consequência da imunodeficiência avançada em 5 a 10% dos pacientes com Aids. Com o advento da

TARV, essa condição tornou-se muito menos comum. A colite por CMV evidencia-se por diarreia, dor abdominal, emagrecimento e anorexia. Em geral, a diarreia não é sanguinolenta e o diagnóstico é estabelecido por endoscopia e biópsia. A endoscopia detecta várias úlceras da mucosa e as biópsias demonstram corpúsculos de inclusão citoplasmáticos e intranucleares típicos. O adelgaçamento da parede intestinal pode predispor à bacteremia secundária. O tratamento consiste em gangiclovir ou foscarnet por três a seis semanas. As recidivas são frequentes e o tratamento de manutenção geralmente é necessário aos pacientes HIV-positivos com infecção mal controlada. Os pacientes com doença do trato GI por CMV devem ser monitorados cuidadosamente para detectar retinite causada pelo CMV.

Além das doenças causadas pelas infecções secundárias específicas, os pacientes infectados pelo HIV também podem desenvolver uma síndrome diarreica crônica, na qual não se pode detectar outro agente etiológico além do HIV. Essa síndrome é conhecida como *enteropatia da Aids* ou do *HIV*. É muito provável que seja uma consequência direta da infecção do trato GI pelo HIV. O exame histológico do intestino delgado desses pacientes detecta atrofia discreta da mucosa e redução das figuras mitóticas, sugerindo um estado de hiporregeneração. Em geral, os pacientes têm atividade de lactase reduzida ou ausente no intestino delgado e apresentam má absorção com emagrecimento.

A avaliação inicial de um paciente HIV-positivo com diarreia deve incluir uma série de exames de fezes, inclusive cultura, pesquisa de ovos e parasitas e pesquisa para toxina do *Clostridium difficile*. Em cerca de 50% dos casos, essa investigação demonstra infecção por bactérias, micobactérias ou protozoários patogênicos. Quando os exames iniciais das fezes são negativos, a investigação complementar por endoscopia do trato GI alto e/ou baixo com biópsia estabelece o diagnóstico de infecção do intestino delgado por microsporídios ou micobactérias em cerca de 30% dos casos. Nos pacientes em que essa investigação diagnóstica não é conclusiva, pode-se estabelecer o diagnóstico presumptivo de enteropatia pelo HIV quando a diarreia persiste por mais de um mês. A **Figura 226.36** ilustra um algoritmo para a avaliação da diarreia dos pacientes HIV-positivos.

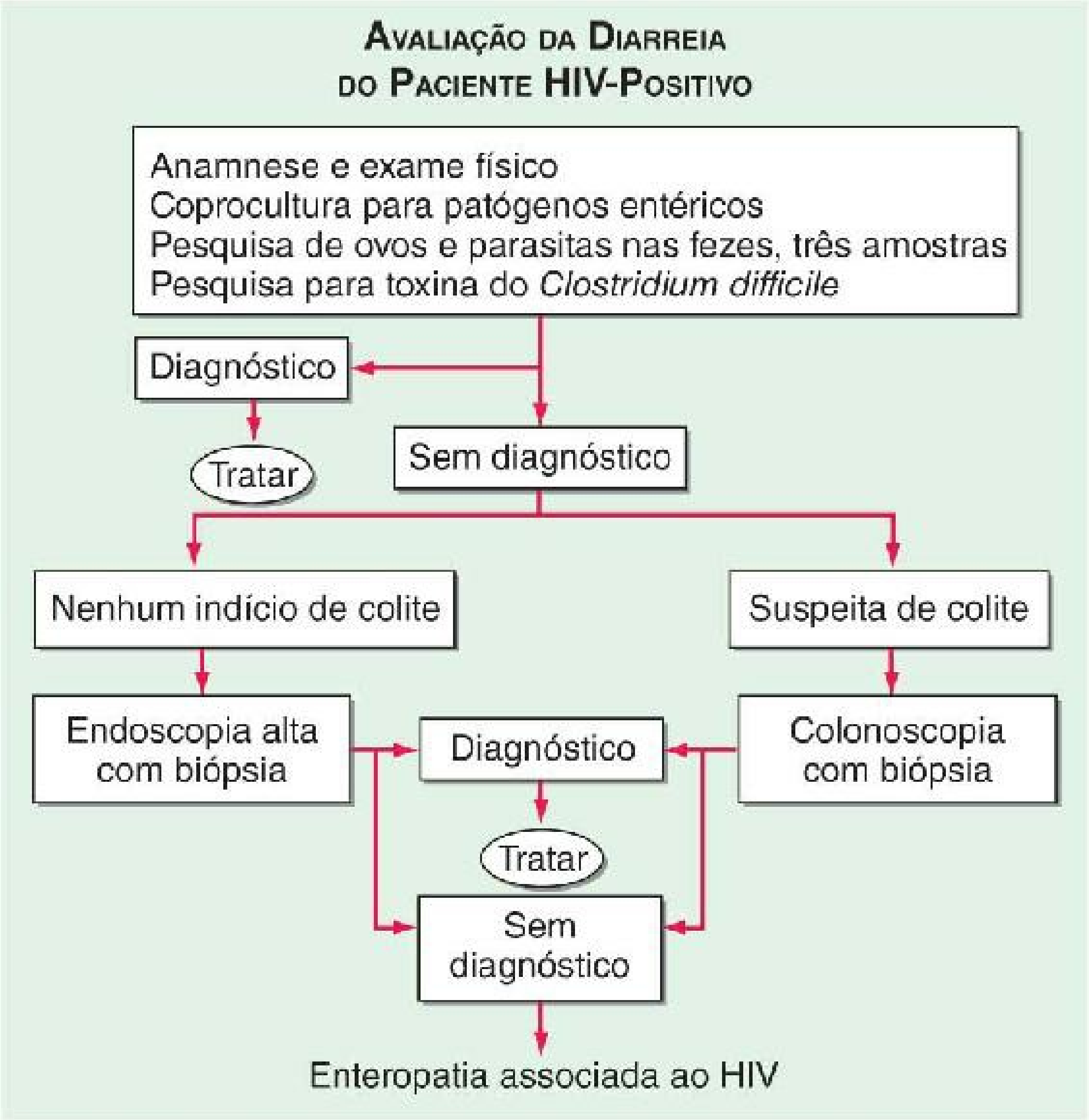
AVALIAÇÃO DA DIARREIA
DO PACIENTE HIV-POSITIVO
Anamnese e exame físico
Coprocultura para patógenos entéricos
Pesquisa de ovos e parasitas nas fezes, três amostras
Pesquisa para toxina do *Clostridium difficile*
Diagnóstico
Tratar
Sem diagnóstico
Nenhum indício de colite
Suspeita de colite
Endoscopia alta com biópsia
Diagnóstico
Colonoscopia com biópsia
Tratar
Sem diagnóstico
Enteropatia associada ao HIV

FIGURA 226.36 **Algoritmo para investigação da diarreia dos pacientes positivos para HIV.** A enteropatia do HIV é um diagnóstico de exclusão e pode ser estabelecido apenas quando os outros tipos de doença diarreica (geralmente tratáveis) são excluídos.

As lesões retais são comuns nos pacientes infectados pelo HIV, principalmente as úlceras e as erosões perirretais em consequência da reativação do HSV (Fig. 226.37). Essas lesões podem ter aspecto muito atípico, como pele desnuda e sem vesículas. Elas costumam responder bem ao tratamento com aciclovir, fanciclovir ou foscarnet. Outras lesões retais encontradas nos pacientes HIV-positivos são os condilomas acuminados, SK e neoplasia intraepitelial (ver adiante).

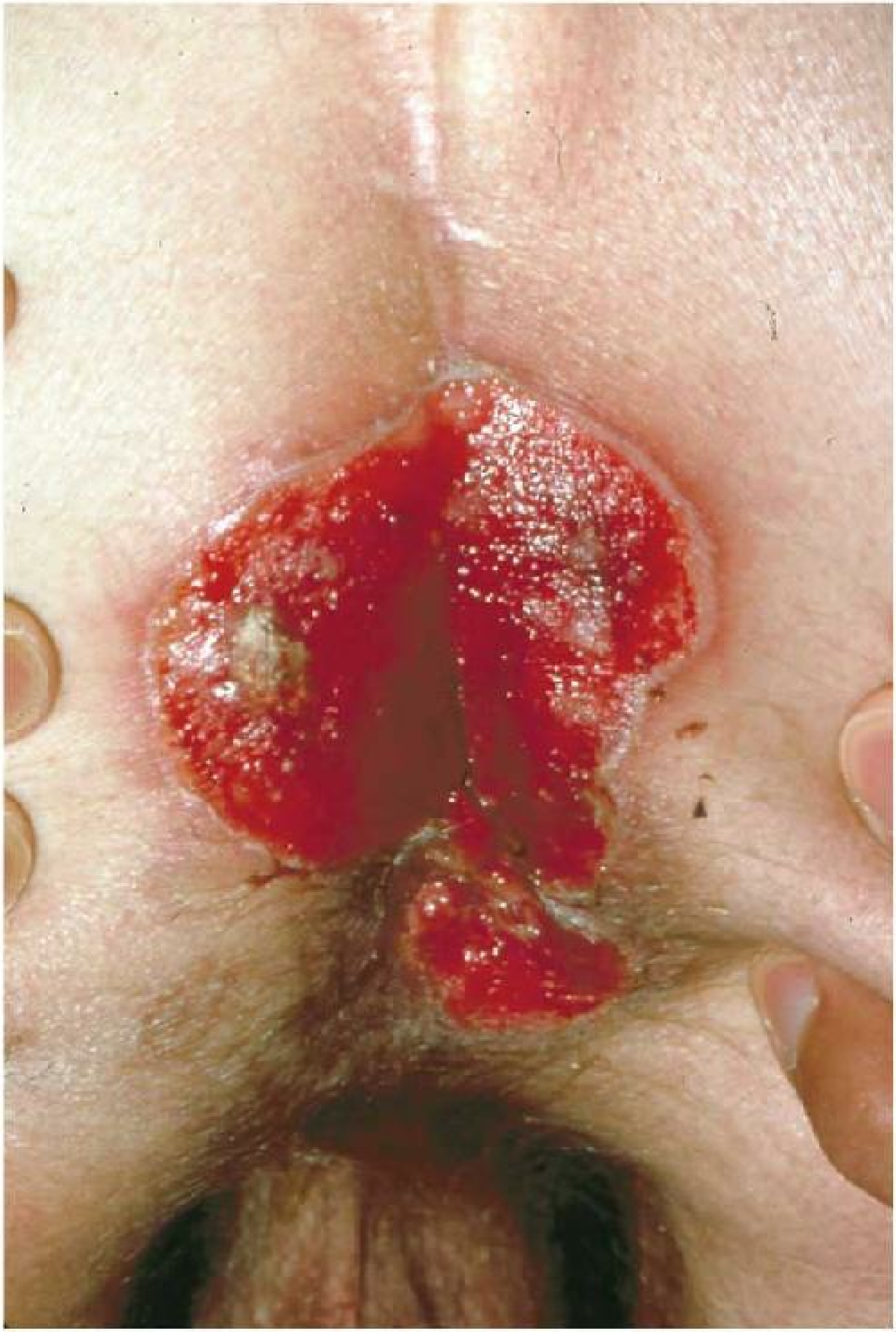

FIGURA 226.37 **Herpes simples perirretal erosivo grave** em um paciente com Aids.

Doenças hepatobiliares As doenças do sistema hepatobiliar representam um importante problema dos pacientes infectados pelo HIV. Algumas estimativas calcularam que cerca de 15% das mortes dos pacientes HIV-positivos estariam relacionadas com a doença hepática. Embora isso seja basicamente um reflexo dos problemas encontrados com a coinfecção pelos vírus da hepatite B ou C, também é uma consequência da lesão hepática que varia de esteatose hepática às reações de hipersensibilidade à reconstituição imune no contexto da TARV.

A prevalência da coinfecção pelo HIV e pelos vírus da hepatite varia conforme a região geográfica. Nos EUA, cerca de 90% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam sinais de infecção pelo HBV; 6 a 14% têm infecção crônica pelo HBV; 5 a 50% dos pacientes são coinfectados pelo HCV; e a coinfecção pelos vírus das hepatites D, E e/ou G é comum. Entre os usuários de drogas IV com infecção pelo HIV, os índices de infecção pelo HCV variam de 70 a 95%. A infecção pelo HIV tem impacto significativo na evolução da infecção pelo vírus da hepatite. Ela está associada com aumento de cerca de três vezes no desenvolvimento de antigenemia persistente com o antígeno de superfície da hepatite B. Os pacientes infectados com HBV e HIV concomitantemente tem evidência reduzida de doença hepática inflamatória. A hipótese de que isso se deva aos efeitos imunossupressores da infecção pelo HIV é reforçada pelas observações de que essa situação pode ser revertida; além disso, a hepatite pode ser mais grave depois da introdução da TARV. Nos estudos sobre o impacto do HIV na infecção pelo HBV, os autores detectaram aumentos de 4 a 10 vezes nos coeficientes de mortalidade por doença hepática entre os pacientes coinfectados por HIV e infecção ativa por HBV em comparação com os coeficientes relativos aos pacientes com apenas uma dessas infecções. Entretanto, há aumento apenas discreto da mortalidade global dos pacientes HIV-positivos que também são positivos para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O IFN-α é menos eficaz como tratamento do HBV nos pacientes com coinfecção pelo HIV. Lamivudina, entricitabina ou adenofovir/tenofovir/entecavir e telbivudina (isoladamente ou em combinações) são úteis ao tratamento da hepatite B nos pacientes HIV-positivos. É importante lembrar que todos os fármacos citados antes também são ativos contra o HIV e não devem ser administrados isoladamente aos pacientes coinfectados pelo HIV, de forma a evitar o surgimento de quasispecies do HIV resistentes a esses fármacos. Por essa razão, a necessidade de tratar a infecção pelo HBV de um paciente coinfectado pelo HIV é uma indicação para tratar sua infecção pelo HIV, independentemente da contagem de células T CD4+. A infecção pelo HCV é mais grave no paciente coinfectado pelo HIV e não parece alterar o coeficiente de mortalidade global dos indivíduos HIV-positivos quando são levadas em consideração outras variáveis, como idade, contagem basal de células T CD4+ e uso da TARV. Em casos de coinfecção por HIV e HCV, os níveis de HCV são cerca de 10 vezes mais altos do que em pacientes HIV-negativos com infecção pelo HCV. Há uma taxa de mortalidade global 50% maior com um aumento de cinco vezes no risco de morte por hepatopatia em pacientes cronicamente infectados com HCV e HIV. O uso de agentes com ação direta para o tratamento do HCV leva a taxas de cura próximas a 100% mesmo em pacientes coinfectados pelo HIV. O tratamento bem-sucedido do HCV em pacientes infectados pelo HIV diminui a mortalidade. A infecção pelo vírus da hepatite A não é mais frequente entre os pacientes HIV-positivos. Recomenda-se que todos os pacientes infectados pelo HIV e que não tenham tido infecção natural sejam imunizados com as vacinas da hepatite A e/ou hepatite B. A infecção pelo vírus da hepatite G, também chamado de vírus GB-C, é vista em cerca de 50% dos pacientes infectados pelo HIV. Por razões ainda desconhecidas, existem dados sugerindo que os pacientes HIV-positivos coinfectados por esse vírus tenham progressão mais lenta para Aids.

Várias outras infecções também podem acometer o fígado. A hepatite granulomatosa pode ser causada pelas infecções por fungos ou micobactérias, principalmente o MAC. Os tumores hepáticos podem ser causados por TB, peliose hepática ou infecção fúngica. Entre as infecções fúngicas oportunistas, o *C. immitis* e o *Histoplasma capsulatum* são os fungos mais propensos a acometer o fígado. Existem relatos de doença do trato biliar na forma de estenose papilar ou colangite esclerosante nos pacientes com criptosporidiose, infecção por CMV e SK. Quando nenhum diagnóstico pode ser firmado, usa-se o termo colangiopatia da Aids. A linfo-histiocitose hemofagocítica do fígado tem sido vista em casos de doença de Hodgkin.

Muitos dos fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV são metabolizados pelo fígado e podem causar lesão hepática. Foram relatadas reações hepáticas fatais com vários antirretrovirais, inclusive análogos nucleosídeos, análogos não nucleosídeos e inibidores de protease. Os análogos nucleosídeos funcionam por meio da inibição da síntese de DNA. Isso pode resultar em toxicidade das mitocôndrias e distúrbios do metabolismo oxidativo. Esse distúrbio pode manifestar-se na forma de esteatose hepática e, nos casos graves, acidose láctica e insuficiência hepática fulminante. É importante estar ciente dessa complicação e procurá-la nos pacientes HIV-positivos tratados com análogos nucleosídeos. A condição é reversível quando diagnosticada precocemente e quando a administração do(s) agente(s) agressor(es) é interrompida. A nevirapina foi associada à hepatite colestática fulminante e fatal em alguns casos, à necrose hepática e à insuficiência hepáticas. O indinavir pode causar elevações brandas a moderadas da bilirrubina sérica em 10 a 15% dos pacientes, com uma síndrome semelhante à de Gilbert. O atazanavir pode causar um padrão semelhante de lesão hepática. No paciente em TARV com aumentos inexplicáveis das transaminases hepáticas, deve-se considerar seriamente a possibilidade de toxicidade farmacológica.

Na maioria dos casos, a *lesão pancreática* é uma consequência dos efeitos tóxicos dos fármacos, principalmente a que é causada pela pentamidina ou pelos didesoxinucleosídeos. Em alguns estudos, embora até 50% dos pacientes tivessem evidências bioquímicas de lesão pancreática, menos de 5% apresentavam indícios clínicos de pancreatite não relacionada com os efeitos tóxicos dos fármacos.

Doenças dos rins e do trato geniturinário As doenças dos rins e do trato geniturinário podem ser consequências diretas da infecção pelo HIV, ser atribuídas a uma infecção oportunista ou neoplasia, ou estar relacionadas com os efeitos tóxicos dos fármacos. Em geral, cerca de 20% dos pacientes HIV-positivos sem tratamento têm microalbuminúria e pouco mais de 2% têm proteinúria significativa. Alguns estudos demonstraram que a presença de microalbuminúria estava associada ao aumento do coeficiente de mortalidade por todas as causas. A *nefropatia associada ao HIV* (HIVAN) foi descrita primeiramente nos UDI e pensou-se inicialmente que se tratava de uma nefropatia causada pelo UDI pelos pacientes HIV-positivos; hoje se sabe que essa nefropatia é uma complicação direta da própria infecção pelo HIV. Embora a maioria dos pacientes com essa condição tenha contagens de células T CD4+ < 200/µL, a HIVAN pode ser uma manifestação precoce da infecção pelo HIV e também foi diagnosticada nas crianças. Mais de 90% dos casos relatados eram de indivíduos afro-americanos ou latinos; a doença não apenas é mais prevalente nessas populações, como também mais grave, representando a terceira causa de insuficiência renal terminal entre afro-americanos de 20 a 64 anos de idade nos EUA. Proteinúria é a marca característica desse distúrbio. Edema e hipertensão são raros. A ultrassonografia revela rins aumentados e hiperecogênicos. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela biópsia renal. No exame histopatológico, há glomerulosclerose segmentar focal em 80% dos casos e proliferação mesangial em 10 a 15% dos casos. Antes do tratamento antirretroviral eficaz, essa doença caracterizava-se por evolução relativamente rápida para doença renal em estágio terminal. Os pacientes com nefropatia associada ao HIV devem ter sua infecção pelo HIV tratada, independentemente das suas contagens de células T CD4+. Também existem alguns relatos de casos nos quais o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e/ou a prednisona (60 mg/dia) foram eficazes. A incidência dessa doença nos pacientes em uso de TARV não está bem definida, mas a impressão é que sua frequência e sua gravidade diminuíram. Essa é a principal causa de doença renal em estágio terminal dos pacientes HIV-positivos.

Entre os fármacos comumente associados à lesão renal dos pacientes com doenças causadas pelo HIV destacam-se a pentamidina, a anfotericina, o adefovir, o cidofovir, o tenofovir e o foscarnet. A associação SMX/TMP pode competir com a creatinina pela secreção tubular e elevar seus níveis séricos. A sulfadiazina pode cristalizar nos rins e causar uma forma facilmente reversível de falência renal, enquanto o indinavir ou o atazanavir podem formar cálculos renais. A hidratação adequada é fundamental ao tratamento e à profilaxia dessas duas últimas complicações.

As *infecções do trato geniturinário* são detectadas com muita frequência nos pacientes HIV-positivos, evidenciam-se por lesões cutâneas, disúria, hematúria e/ou piúria e são tratadas da mesma maneira que nos pacientes sem infecção pelo HIV. As infecções pelo HSV estão descritas adiante ("Doenças dermatológicas"). As infecções por *T. pallidum*, agente etiológico da sífilis, podem ter um papel importante na epidemia do HIV. Nos indivíduos HIV-negativos, as úlceras genitais sifilíticas e as úlceras do cancroide são os principais fatores predisponentes à transmissão heterossexual da infecção pelo HIV. Embora a maioria dos indivíduos HIV-positivos com sífilis tenha apresentação clínica típica, vários distúrbios clínicos que antes eram considerados raros podem ser detectados quando há coinfecção. Entre eles está a *sífilis maligna*, uma lesão ulcerativa da pele em consequência da vasculite necrosante; febre inexplicável; síndrome nefrótica; e neurossífilis. A apresentação clínica mais comum da sífilis dos pacientes HIV-positivos é o *condiloma plano*, que representa um tipo de lesão da sífilis secundária. A neurossífilis pode ser assintomática ou causar meningite aguda, neurorretinite, surdez ou acidente vascular encefálico. A prevalência da neurossífilis pode chegar a 1% dos pacientes HIV-positivos e deve-se considerar a realização de uma punção lombar para investigar esta possibilidade em todos os pacientes infectados pelo HIV com sífilis secundária. Em consequência das anormalidades imunológicas associadas à infecção pelo HIV, o diagnóstico da sífilis pelos testes sorológicos tradicionais pode ser difícil. Por outro lado, um número significativo de pacientes têm resultados falso-positivos no teste de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) devido à ativação policlonal de células B. Além disso, o desenvolvimento de um VDRL positivo novo pode ser retardado em pacientes com novas infecções e o teste de anticorpo treponêmico antifluorescente (anti-FTA) pode ser negativo devido à imunodeficiência. Desse modo, o exame em campo escuro das amostras apropriadas deve ser realizado em todos os pacientes sob suspeita de sífilis, mesmo que tenham VDRL negativos. Do mesmo modo, quaisquer pacientes com VDRL positivo no soro, anormalidades neurológicas e resultados anormais no exame do LCS devem ser diagnosticados como portadores de neurossífilis e tratados de acordo, independentemente do resultado do VDRL do LCS. Em todos os casos, os pacientes tratados para sífilis devem ser cuidadosamente monitorados de forma a assegurar a eficácia do tratamento. Cerca de um terço dos pacientes HIV-positivos desenvolve a reação de Jarisch-Herxheimer quando iniciam o tratamento para sífilis.

A *candidíase vulvovaginal* é comum nas mulheres HIV-positivas. Os sinais e sintomas são prurido, desconforto, dispareunia e disúria. A infecção vulvar pode apresentar-se com erupção morbiliforme, a qual pode estender-se às coxas. Em geral, a infecção vaginal está associada à leucorreia branca e podem ser encontradas placas na parede vaginal eritematosa. O diagnóstico é estabelecido pelo exame microscópico da secreção à procura de pseudo-hifas em solução de hidróxido de potássio a 10%. A doença leve pode ser tratada com fármacos tópicos. A doença mais grave pode ser tratada com fluconazol. Outras causas da vaginite incluem *Trichomonas* e infecção bacteriana mista.

Doenças do sistema endócrino e distúrbios metabólicos Vários distúrbios endócrinos e metabólicos estão associados à infecção pelo HIV. Esses distúrbios podem ser consequências diretas da infecção viral, podem ser secundários às infecções oportunistas ou às neoplasias, ou estão relacionados com os efeitos colaterais dos fármacos. Cerca de 33 e 75% dos pacientes HIV-positivos que fazem uso de análogos da timidina ou inibidores da protease como um componente da TARV desenvolvem uma síndrome frequentemente denominada *lipodistrofia,* a qual consiste em elevações dos níveis plasmáticos dos triglicerídeos, do colesterol total e da apolipoproteína B, bem como hiperinsulinemia e hiperglicemia. Alguns estudos demonstraram que muitos pacientes apresentavam um conjunto de alterações da conformação corporal associadas à redistribuição da gordura, ou seja, obesidade do tronco com emaciação periférica **(Fig. 226.38)**. A obesidade do tronco evidencia-se por aumento da circunferência abdominal causado pelos aumentos da gordura mesentérica; uma proeminência de gordura dorsocervical (giba de búfalo) semelhante à dos pacientes com síndrome de Cushing; e crescimento das mamas. A emaciação periférica (ou lipoatrofia) é particularmente notável na face e nas nádegas, bem como pela proeminência das veias nas pernas. Essas alterações podem surgir em qualquer fase da doença, desde cerca de seis semanas até vários anos depois do início da TARV. Cerca de 20% dos pacientes com lipodistrofia associada ao HIV satisfazem os critérios para síndrome metabólica, conforme foram definidos pela International Diabetes Federation ou pelo U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. A síndrome de lipodistrofia tem sido descrita em associação aos esquemas que contêm vários fármacos e, embora tenha sido relatada inicialmente nos pacientes tratados com inibidores de protease, parece que os esquemas que poupam a protease também podem causar alterações semelhantes. Alguns autores sugeriram que as anormalidades da lipoatrofia sejam particularmente graves nos pacientes tratados com análogos da timidina como a estavudina e a zidovudina. As diretrizes do National Cholesterol Education Program (NCEP) devem ser seguidas no tratamento dessas anormalidades lipídicas **(Cap. 291e)**, devendo-se considerar a mudança de componentes da TARV evitando-se os análogos da timidina (azidotimidina e estavudina) e os inibidores da protease. Devido à preocupação com interações farmacológicas, os hipolipemiantes utilizados mais comumente nesses casos são genfibrozila e atorvastatina. Além disso, a acidose láctica está associada com a TARV. Isso ocorre costuma ocorrer com a utilização dos análogos nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa e pode ser fatal (ver adiante).

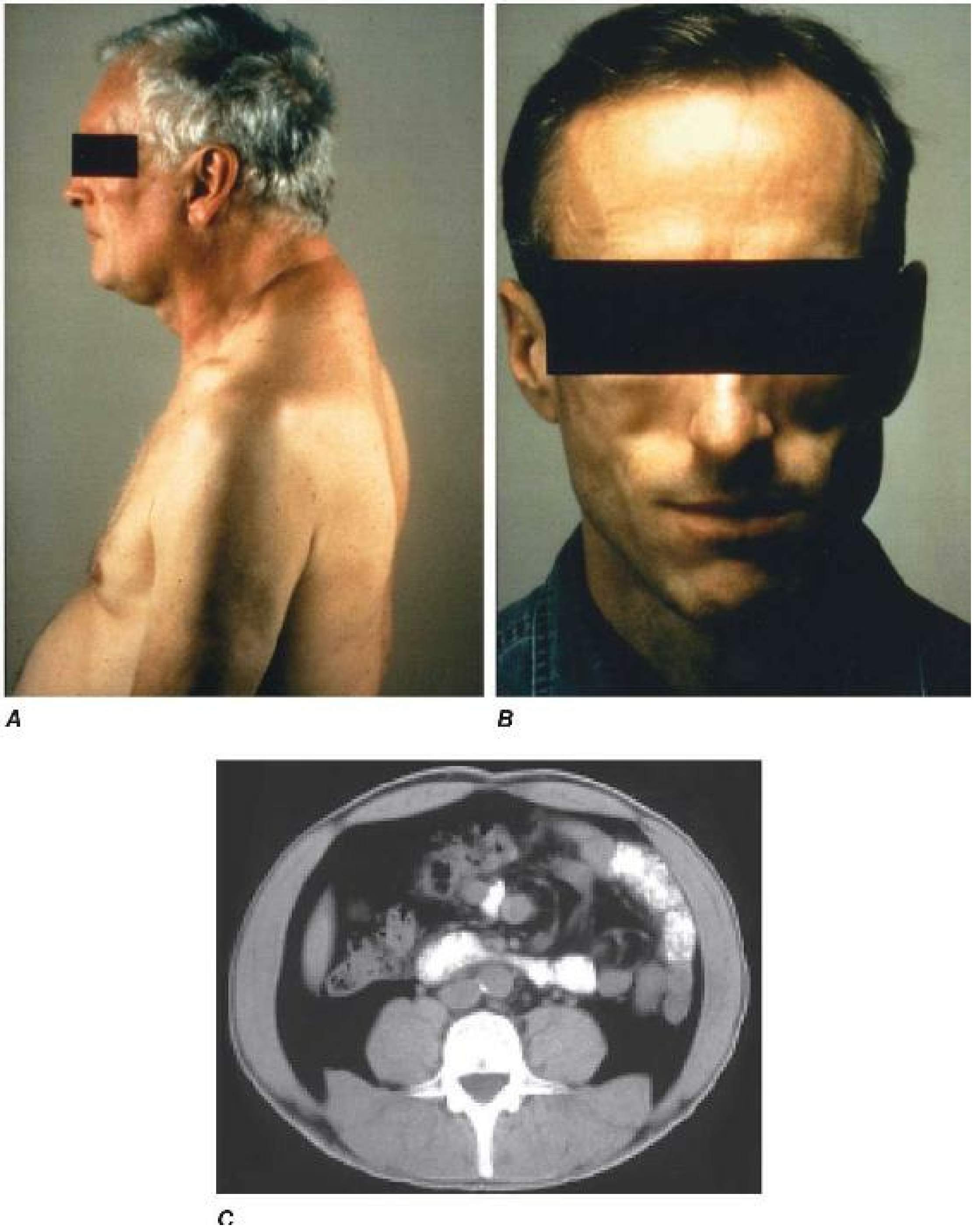

FIGURA 226.38 **Características da lipodistrofia.** ***A.*** Obesidade do tronco e giba de búfalo. ***B.*** Emaciação facial. ***C.*** Acumulação de gordura intra-abdominal demonstrada na tomografia computadorizada.

Os pacientes com doença avançada causada pelo HIV podem apresentar hiponatremia devida à síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) ou vasopressina em consequência do aumento da ingestão e da diminuição da excreção de água livre. Em geral, a SIADH está associada à doença pulmonar ou do

SNC. O nível sérico baixo de sódio também pode ser causado pela insuficiência suprarrenal; a elevação concomitante do potássio sérico deve sugerir essa possibilidade. A hiperpotassemia pode ser secundária à insuficiência suprarrenal; à nefropatia do HIV; ou aos fármacos, principalmente trimetoprima e pentamidina. A hipopotassemia pode estar associada ao tratamento com tenofovir ou anfotericina. A doença das glândulas suprarrenais pode ser causada por infecções micobacterianas, citomegalovirose, criptococose, histoplasmose ou efeitos tóxicos do cetoconazol. A síndrome de Cushing iatrogênica com supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal pode ser causada pelo uso dos glicocorticoides tópicos (por via parenteral ou inalatória) pelos pacientes tratados com ritonavir. Isso é atribuído à inibição da enzima hepática CYP3A4 pelo ritonavir, resultando no aumento da meia-vida do glicocorticoide.

A *função tireóidea* pode estar alterada em 10 a 15% dos pacientes infectados pelo HIV. Esses pacientes podem ter hipotireoidismo ou hipertireoidismo. A anormalidade predominante é o hipotireoidismo subclínico. Durante a TARV, constatou-se que até 10% dos pacientes apresentavam níveis elevados do hormônio estimulante da tireoide (TSH), sugerindo que essa possa ser uma manifestação da reconstituição imunológica. A doença de Graves por reconstituição imune pode ocorrer como complicação tardia (9 a 48 meses) da TARV. Com a doença avançada causada pelo HIV, pode ocorrer infecção da glândula tireoide por patógenos oportunistas como *P. jiroveci,* CMV, micobactérias, *Toxoplasma gondii* e *Cryptococcus neoformans*. Em geral, essas infecções estão associadas ao aumento difuso e indolor da glândula tireoide. A função tireóidea geralmente é normal. O diagnóstico é estabelecido por aspiração com agulha fina ou biópsia aberta da glândula.

Dependendo da gravidade da doença, a infecção pelo HIV está associada ao *hipogonadismo* em 20 a 50% dos homens. Embora geralmente seja uma complicação de doenças coexistentes, a disfunção testicular também pode ser um efeito colateral do tratamento com ganciclovir. Em alguns estudos, até dois terços dos pacientes relataram redução da libido e um terço queixou-se de impotência. O tratamento de reposição com androgênio deve ser considerado para os pacientes com hipogonadismo sintomático. A infecção pelo HIV não parece ter efeito significativo no ciclo menstrual, exceto quando a doença está avançada.

Doenças reumatológicas e imunológicas Distúrbios imunológicos e reumatológicos são comuns em pacientes com HIV e variam desde reações excessivas de hipersensibilidade imediata **(Cap. 376)** até um aumento na incidência de artrite reativa **(Cap. 384)** e até condições caracterizadas por uma linfocitose infiltrativa difusa. A ocorrência desses fenômenos é um paradoxo aparente no contexto da imunodeficiência e da imunossupressão profundas que caracterizam a infecção pelo HIV e reflete a natureza complexa do sistema imune e seus mecanismos reguladores.

As alergias aos fármacos são as reações alérgicas mais significativas observadas nos pacientes infectados pelo HIV e parecem tornar-se mais comuns à medida que a doença avança. Essas reações ocorrem em até 65% dos pacientes tratados com SMX/TMP para PPC. Em geral, essas reações farmacológicas caracterizam-se por erupções eritematosas e morbiliformes, as quais são pruriginosas, tendem a coalescer e frequentemente evoluem com febre. Todavia, cerca de 33% dos pacientes podem continuar a usar o fármaco que causou a alergia e, desse modo, essas reações não indicam a necessidade imediata de interromper o tratamento. A anafilaxia é extremamente rara nos pacientes HIV-positivos e os pacientes que apresentam uma reação cutânea durante um único ciclo de tratamento ainda podem ser considerados aptos ao tratamento ou à profilaxia subsequente com o mesmo fármaco. A única exceção é o análogo nucleosídeo abacavir, com o qual foram relatadas reações de hipersensibilidade fatais depois da reexposição. Essa hipersensibilidade está diretamente relacionada com o haplótipo HLA-B5701 e a ocorrência de reação de hipersensibilidade ao abacavir é uma contraindicação absoluta ao tratamento subsequente. Quanto aos outros fármacos, como a associação SMX/TMP, os esquemas de dessensibilização têm sucesso moderado. Embora os mecanismos responsáveis por essas reações alérgicas ainda não estejam definidos, constatou-se que os pacientes HIV-positivos apresentam níveis elevados de IgE, os quais aumentam à medida que a contagem de células T CD4+ declina. Os numerosos exemplos de pacientes com reações a múltiplos fármacos sugerem que o mecanismo subjacente seja o mesmo.

A infecção pelo HIV assemelha-se, sob vários aspectos, às doenças autoimunes, inclusive a ativação policlonal significativa das células B, que está associada à incidência alta de anticorpos antifosfolipídicos, como os anticorpos anticardiolipina, anticorpos do VDRL e anticoagulantes lúpicos. Além disso, os indivíduos HIV-positivos têm incidência mais alta de fatores antinucleares. Apesar dessas anormalidades sorológicas, não há evidências de que os indivíduos infectados pelo HIV tenham aumentos da incidência de duas das doenças autoimunes mais comuns: lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Na verdade, constatou-se que essas doenças podem melhorar até certo ponto com a presença concomitante da infecção pelo HIV, sugerindo que um componente intacto da resposta imune das células T CD4+ desempenhe um papel essencial na patogênese desses distúrbios. Da mesma forma, há alguns relatos de pacientes com imunodeficiência comum variável **(Cap. 374)** evidenciada por hipogamaglobulinemia, os quais tiveram normalização dos níveis de Ig depois de adquirirem a infecção pelo HIV, sugerindo um possível papel da imunidade hiperativa das células T CD4+ em algumas formas dessa síndrome. A única doença autoimune que pode ocorrer com maior frequência nos pacientes HIV-positivos é uma variante da síndrome de Sjögren primária (**Cap. 383**). Os pacientes infectados pelo HIV podem ter uma síndrome constituída por aumento das glândulas parótidas e ressecamento dos olhos e da boca associados a infiltrados linfocitários nas glândulas salivares e nos pulmões. Esses pacientes também podem ter neuropatia periférica, polimiosite, acidose tubular renal e hepatite. Ao contrário da síndrome de Sjögren, na qual os infiltrados linfocíticos são constituídos predominantemente por células T CD4+, os infiltrados dos pacientes HIV-positivos são representados principalmente por células T CD8+. Além disso, enquanto os pacientes com síndrome de Sjögren são predominantemente mulheres que apresentam autoanticorpos anti-Ro e anti-La e que geralmente têm haplótipos do MHC HLA-DR3 ou B8, os indivíduos HIV-positivos com essa síndrome comumente são homens afro-americanos que não apresentam anti-Ro ou anti-La e que, na maioria dos casos, têm o haplótipo HLA-DR5. Essa síndrome parece ser menos comum com o uso ampliado da TARV efetiva. O termo *síndrome da linfocitose infiltrativa difusa* (SLID) é usado para descrever esse distúrbio e diferenciá-lo da síndrome de Sjögren.

Cerca de um terço dos indivíduos HIV-positivos refere artralgias; além disso, 5 a 10% são diagnosticados como portadores de alguma forma de artrite reativa, como a síndrome de Reiter, a artrite psoriásica e a espondiloartropatia indiferenciada (**Cap. 384**). Essas síndromes ocorrem com frequência crescente à medida que a competência do sistema imunológico diminui. Essa associação pode estar relacionada com o aumento do número de infecções por microrganismos capazes de deflagrar artrite reativa com a imunodeficiência progressiva, ou a perda das células T reguladoras importantes. Em geral, as artrites reativas dos indivíduos HIV-positivos melhoram satisfatoriamente com o tratamento convencional; contudo, o tratamento com metotrexato foi associado ao aumento da incidência das infecções oportunistas e deve ser usado com cautela e apenas nos casos graves.

Os indivíduos infectados pelo HIV também apresentam vários distúrbios articulares sem causa evidente, os quais são referidos genericamente como *artropatia associada ao HIV* ou à *Aids*. Essa síndrome caracteriza-se por artrite oligoarticular subaguda, desenvolvendo-se durante um período de 1 a 6 semanas e persistindo por 6 semanas a 6 meses. Em geral, a artrite acomete as grandes articulações, predominantemente os joelhos e tornozelos, não é erosiva e apresenta apenas resposta inflamatória discreta. As radiografias não auxiliam no diagnóstico. Os anti-inflamatórios não esteroides têm eficácia questionável; contudo, estudos demonstraram alívio com o uso dos glicocorticoides intra-articulares. Uma segunda forma de artrite, a qual também se acredita seja secundária à infecção pelo HIV, é denominada *síndrome articular dolorosa*. Esse distúrbio que, segundo relatos, ocorre em até 10% dos pacientes com Aids evidencia-se por dor intensa e aguda na articulação afetada. A artrite acomete principalmente os joelhos, os cotovelos e os ombros; persiste por 2 a 24 horas; e pode ser grave o suficiente para exigir o uso de analgésicos narcóticos. A causa dessa artropatia ainda não foi esclarecida; entretanto, acredita-se que resulte de um efeito direto do HIV na articulação. Esse distúrbio ressalta o fato de que outros lentivírus, em particular o vírus da artrite-encefalite caprina, são capazes de causar artrite por ação direta.

Várias outras doenças imunológicas ou reumatológicas foram descritas nos indivíduos HIV-positivos, sejam primárias ou associadas às infecções oportunistas ou aos fármacos. Com a utilização dos critérios de dor musculoesquelética generalizada com duração mínima de três meses e a presença de no mínimo 11 de 18 pontos possíveis de hipersensibilidade à palpação digital, 11% de uma coorte de pacientes HIV-positivos (inclusive 55% de UDI) foram diagnosticados como portadores de *fibromialgia* **(Cap. 396)**. Embora a incidência de artrite bem caracterizada tenha sido menor nessa população que em outras populações estudadas, as quais consistiam predominantemente em homens que fazem sexo com homens, esses dados sustentam o conceito de que existam problemas musculoesqueléticos que surgem como consequência direta da infecção pelo HIV. Além disso, houve relatos de vasculite leucocitoclástica durante o tratamento com zidovudina. Também existem relatos de angeíte do SNC e polimiosite nos indivíduos infectados pelo HIV. A artrite séptica é surpreendentemente rara, não obstante a maior incidência de bacteremia estafilocócica observada nessa população. Nos casos relatados de artrite séptica, as infecções geralmente foram causadas por *Staphylococcus aureus*; infecções fúngicas sistêmicas por *C. neoformans*, *Sporothrix schenckii* ou *H. capsulatum*; ou infecção micobacteriana sistêmica por *M. tuberculosis, M. haemophilum, M. avium* ou *M. kansasii*.

Alguns estudos demonstraram que os pacientes HIV-positivos tratados com TARV têm incidência mais alta de osteonecrose ou necrose avascular do quadril e dos ombros. Em um estudo com pacientes assintomáticos, 4,4% apresentavam evidências de osteonecrose na RM. Embora não haja relação de causa e efeito precisa, essa complicação foi associada ao uso dos hipolipemiantes, dos glicocorticoides sistêmicos ou da testosterona; aos exercícios de musculação; ao consumo de álcool; e à presença de anticorpos anticardiolipina. A osteoporose foi descrita em 7% das mulheres com HIV-positivas e 41% demonstravam algum grau de osteopenia. Muitos estudos documentaram reduções na densidade mineral óssea de 2 a 6% nos primeiros dois anos após o início da TARV. Isso é particularmente aparente com os regimes que contêm tenofovir.

SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SIRI)

Depois de iniciar a TARV eficaz, pode-se observar um agravamento paradoxal das infecções oportunistas preexistentes, as quais não foram tratadas ou foram parcialmente tratadas. Também podem ocorrer exacerbações dos distúrbios autoimunes preexistentes ou desenvolvimento de outros distúrbios desse tipo depois de iniciar o tratamento com antirretrovirais **(Quadro 226.12)**. A SIRI relacionada com uma infecção ou neoplasia preexistente é chamada de *SIRI paradoxal*, enquanto a SIRI associada com uma condição previamente desconhecida é chamada de *SIRI desmascarada*. O termo *doença de reconstituição imune (DRI)* é algumas vezes usado para diferenciar as manifestações da SIRI relacionadas com doenças oportunistas das manifestações de SIRI relacionadas a doenças autoimunes. A DRI é especialmente comum nos pacientes com infecções não tratadas por micobactérias ou fungos. Dependendo do contexto clínico, a SIRI é diagnosticada em cerca de 10 a 30% dos pacientes e é mais comum nos pacientes que iniciam o tratamento com contagens de células T CD4+ < 50 células/µL e têm redução repentina dos níveis de RNA viral depois de iniciarem a TARV. Os sinais e sintomas podem surgir em qualquer ocasião entre 2 semanas a 2 anos depois de iniciar a TARV e podem incluir linfadenite localizada, febre prolongada, infiltrados pulmonares, hepatite, aumento da pressão intracraniana, uveíte, sarcoidose e doença de Graves. A evolução clínica pode ser insidiosa e os casos graves podem ser fatais. O mecanismo subjacente parece estar relacionado com um fenômeno semelhante às reações de hipersensibilidade do tipo IV e reflete a melhora imediata da função imune, a qual ocorre à medida que os níveis de RNA do HIV diminuem e os efeitos imunossupressores da infecção pelo HIV são controlados. Nos casos graves, o uso dos imunossupressores como os glicocorticoides pode ser necessário para atenuar o componente inflamatório dessas reações até que o tratamento antimicrobiano específico comece a fazer efeito.

QUADRO 226.12 **CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SIRI)**

- Piora paradoxal de uma condição clínica existente ou o aparecimento abrupto de um achado clínico novo (desmascaramento) após o início da terapia antirretroviral
- Ocorre semanas ou meses depois do início do tratamento antirretroviral
- É mais comum nos pacientes que iniciam o tratamento com contagem de células CD4+ < 50/µL e que têm reduções repentinas da carga viral
- É frequentemente vista em casos de tuberculose; particularmente quando a TARV começa logo após o início da terapia anti-TB
- Pode ser fatal

Doenças do sistema hematopoiético Os distúrbios do sistema hematopoiético, inclusive linfadenopatia, anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia, são frequentes ao longo de toda a evolução da infecção pelo HIV e podem ser o resultado direto do HIV, das manifestações das infecções ou das neoplasias secundárias, ou dos efeitos colaterais do tratamento **(Quadro 226.13)**. O exame histológico direto e a cultura do tecido dos linfonodos ou da medula óssea geralmente são diagnósticos. Estudos demonstraram que uma porcentagem expressiva dos aspirados de medula óssea dos pacientes HIV-positivos continha agregados linfoides cujo significado exato ainda é desconhecido. A introdução da TARV reverte a maioria das complicações hematológicas causadas diretamente pelo HIV.

QUADRO 226.13 **CAUSAS DA SUPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA NOS PACIENTES HIV-POSITIVOS**

Infecção pelo HIV
Infecções por micobactérias
Infecções fúngicas
Infecção por parvovírus B19
Linfoma

Fármacos
- Zidovudina
- Dapsona
- Sulfametoxazol/trimetoprima
- Pirimetamina
- 5-flucitosina
- Ganciclovir
- Interferon α
- Trimetrexato
- Foscarnet

Alguns pacientes assintomáticos nos demais aspectos podem ter *linfadenopatia generalizada persistente* como manifestação clínica inicial da infecção pelo HIV. Essa condição é definida pela presença de linfonodos aumentados (> 1 cm) em duas ou mais regiões extrainguinais por mais de três meses sem causa evidente. A linfadenopatia é causada por hiperplasia folicular acentuada no linfonodo em resposta à infecção pelo HIV. Em geral, os linfonodos são pequenos e móveis à palpação. Essa manifestação da doença causada pelo HIV pode ser observada em qualquer estágio do espectro da disfunção imunológica e não está associada ao aumento da probabilidade de evoluir para Aids. Paradoxalmente, a atenuação da linfadenopatia ou a redução das dimensões dos linfonodos sem TARV pode ser um marcador prognóstico de progressão da doença. Nos pacientes com contagens de células T CD4+ > 200/μL, o diagnóstico diferencial da linfadenopatia deve incluir SK, TB, doença de Castleman e linfoma. Nos pacientes com doença mais avançada, a linfadenopatia também pode ser causada por micobacterioses atípicas, toxoplasmose, infecção fúngica sistêmica ou angiomatose bacilar. Embora esteja indicada para os pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/μL, a biópsia de linfonodo não é recomendada nos estágios iniciais da doença, a menos que haja sinais e sintomas de comprometimento sistêmico como febre e emagrecimento, ou que os linfonodos comecem a aumentar de tamanho, tornem-se fixos ou coalesçam. A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) **(Cap. 136)**, definida pela presença no soro de IgG, IgA ou IgM monoclonal sem causa definida, foi descrita em

3% dos pacientes HIV-positivos. Nesses pacientes, o significado clínico geral desse distúrbio é desconhecido, embora tenha sido associado a outras infecções virais, linfoma não Hodgkin e doença maligna plasmocitária.

Anemia é a anormalidade hematológica mais comum nos pacientes HIV-positivos e, na ausência de uma causa específica tratável, está associada independentemente a um prognóstico desfavorável. Embora geralmente seja leve, a anemia pode ser muito grave e requerer transfusões sanguíneas crônicas. Entre as causas específicas e reversíveis de anemia no contexto da infecção pelo HIV, destacam-se os efeitos tóxicos dos fármacos, as infecções sistêmicas por fungos e micobactérias, as deficiências nutricionais e as infecções pelo parvovírus B19. A zidovudina pode bloquear a maturação eritroide além de causar efeitos nos outros elementos da medula óssea. Um aspecto típico do tratamento com zidovudina é o aumento do volume corpuscular médio (VCM). Outro fármaco usado em pacientes com infecção pelo HIV e que tem efeito seletivo nas séries eritroides é a dapsona. Esse fármaco pode causar uma anemia hemolítica grave em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, podendo criar uma anemia funcional em outros através da indução de metemoglobinemia. Em geral, os níveis de folato são normais nos indivíduos infectados pelo HIV; todavia, os níveis de vitamina B_{12} podem estar reduzidos em consequência da acloridria ou da má absorção. A anemia hemolítica autoimune verdadeira é rara, embora cerca de 20% dos pacientes HIV-positivos possam ter testes de antiglobulina direta positivos em consequência da ativação policlonal das células B. A infecção pelo parvovírus B19 também pode causar anemia. É importante considerar essa possibilidade, visto que o tratamento com IgIV produz resposta satisfatória. Os níveis de eritropoetina dos pacientes HIV-positivos com anemia geralmente estão abaixo do esperado para o grau de anemia. O tratamento com eritropoetina pode resultar em elevação dos níveis de hemoglobina. Uma exceção é representada por um subgrupo de pacientes com anemia associada à zidovudina, nos quais os níveis de eritropoetina podem estar muito elevados.

Durante a evolução da infecção pelo HIV, observa-se neutropenia em 50% dos pacientes. Na maioria dos casos, a neutropenia é branda, mas pode ser grave e colocar os pacientes em risco de desenvolver infecções bacterianas espontâneas. Isso é mais comum nos pacientes com doença avançada grave pelo HIV e nos pacientes que fazem qualquer tipo de tratamento potencialmente mielossupressor. Quando há neutropenia, podem ocorrer doenças não comumente observadas nos pacientes HIV-positivos, inclusive aspergilose ou mucormicose. O fator estimular das colônias de granulócitos (G-CSF) e o GM-CSF aumentam as contagens de neutrófilos dos pacientes HIV-positivos, independentemente da causa da neutropenia. As preocupações iniciais quanto à possibilidade de que esses fármacos também aumentassem os níveis do HIV não foram confirmadas por experiências clínicas controladas.

A trombocitopenia pode ser uma consequência precoce da infecção pelo HIV. Cerca de 3% dos pacientes com infecção pelo HIV não tratada e contagem de células T CD4+ ≥ 400/μL apresentam contagem de plaquetas < 150.000/μL. Entre os pacientes não tratados com contagem de células T CD4+ < 400/μL, a incidência aumenta para 10%. Nos pacientes tratados com antirretrovirais, a trombocitopenia está associada à hepatite C, à cirrose e à replicação viral persistentemente alta. A trombocitopenia raramente é um problema clínico grave nos pacientes infectados pelo HIV e, em geral, responde satisfatoriamente à TARV. Clinicamente, esse distúrbio assemelha-se à trombocitopenia observada nos pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática **(Cap. 140)**. Foram observados imunocomplexos contendo anticorpos anti-gp120 e anticorpos "anti-anti-gp120" na circulação e nas superfícies das plaquetas dos pacientes HIV-positivos. Alguns estudos também mostraram que esses pacientes têm um anticorpo antiplaquetário específico dirigido contra um componente de 25 kDa da superfície das plaquetas. Outros dados sugerem que a trombocitopenia dos pacientes HIV-positivos possa ser decorrente de um efeito direto do vírus nos megacariócitos. Seja qual for a causa, é evidente que a abordagem clínica mais eficaz para esse problema tem sido o uso da TARV. Nos pacientes com contagens plaquetárias < 20.000/μL é apropriada uma abordagem mais agressiva que combine a administração de IgIV ou de Ig anti-Rh a fim de obter uma resposta imediata e mais prolongada à TARV. O rituximabe foi usado com algum sucesso nos casos refratários. A esplenectomia é uma opção raramente necessária e é reservada aos pacientes refratários ao tratamento clínico. Devido ao risco de infecção grave por microrganismos encapsulados, todos os pacientes HIV-positivos que serão submetidos à esplenectomia devem ser imunizados com polissacarídeo pneumocócico. Convém assinalar que, além de aumentar a contagem das plaquetas, a remoção do baço aumenta a contagem dos linfócitos do sangue periférico, tornando a contagem de células T CD4+ um marcador não confiável da competência imune. Nesse contexto, o médico deve basear-se na porcentagem de células T CD4+ para tomar decisões diagnósticas em relação à probabilidade de infecções oportunistas. A porcentagem de células T CD4+ de 15% equivale à contagem aproximada de 200/μL. Nos pacientes infectados recentemente pelo HIV, a trombocitopenia também foi descrita como consequência da púrpura trombocitopênica trombótica clássica **(Cap. 140)**. Essa síndrome clínica consiste em febre, trombocitopenia, anemia hemolítica e disfunções neurológica e renal e é uma complicação rara da infecção recente pelo HIV. Como em outros contextos, o tratamento apropriado é o uso de salicilatos e plasmaférese. Outras causas de trombocitopenia são linfoma, micobacterioses e infecções fúngicas.

A incidência da doença tromboembólica venosa, inclusive trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, é de cerca 1% ao ano entre os pacientes HIV-positivos.

Esse índice é em torno de 10 vezes maior que o aplicável à população pareada por idade. Os fatores associados à trombose clínica incluem idade maior que 45 anos, história de infecção oportunista, contagens mais baixas de células CD4+ e uso de estrogênio. As anormalidades do sistema da coagulação, inclusive níveis baixos de atividade da proteína S, aumentos dos níveis do fator VIII, anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico, foram relatadas em mais de 50% dos pacientes HIV-positivos. O significado clínico dessa propensão aumentada à doença tromboembólica provavelmente está refletido na observação de que as elevações de dímeros-D estão diretamente relacionados com a mortalidade por todas as causas entre os pacientes HIV-positivos **(Quadro 226.9)**.

Doenças dermatológicas Os distúrbios dermatológicos ocorrem em > 90% dos pacientes infectados pelo HIV. Desde a erupção cutânea maculosa semelhante à roséola observada com a síndrome de soroconversão aguda até o SK terminal extensivo, as manifestações cutâneas da doença causada pelo HIV podem ser observadas ao longo de toda a evolução da infecção pelo HIV. Entre os distúrbios não neoplásicos mais comuns, destacam-se a dermatite seborreica, a foliculite e as infecções oportunistas. A pneumocistose extrapulmonar pode causar vasculite necrosante. Os distúrbios neoplásicos estão descritos adiante.

A *dermatite seborreica* ocorre em 3% da população geral e em até 50% dos pacientes HIV-positivos. A prevalência e a gravidade da dermatite seborreica aumentam com o declínio da contagem de células T CD4+. Nos pacientes HIV-positivos, a dermatite seborreica pode ser agravada pela infecção concomitante pelo *Pityrosporum*, um fungo leveduriforme; alguns especialistas recomendam a aplicação de antifúngicos tópicos nos casos refratários ao tratamento tópico tradicional.

A *foliculite* é um dos distúrbios dermatológicos mais prevalentes entre os pacientes HIV-positivos (cerca de 20% dos casos). Esse distúrbio é mais comum nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/µL. A erupção papular pruriginosa é uma das erupções pruriginosas mais comuns em pacientes HIV-positivos. Ela aparece como múltiplas pápulas na face, tronco e superfícies extensoras, podendo melhorar com a TARV. A *foliculite pustulosa eosinofílica* é um tipo raro de foliculite encontrado com frequência mais alta nos pacientes HIV-positivos. Esse distúrbio evidencia-se por várias pápulas perifoliculares urticariformes, as quais podem coalescer e formar lesões em placas. A biópsia da pele demonstra infiltrado eosinofílico do folículo piloso que, em determinados casos, foi associado à presença de um ácaro. Em geral, os pacientes têm níveis séricos altos de IgE e podem melhorar com o tratamento com anti-helmínticos tópicos. Prurido é uma queixa comum dos pacientes HIV-positivos e pode causar prurigo nodular. Alguns relatos também demonstraram que esses pacientes desenvolvem uma forma mais grave de *escabiose norueguesa* com lesões psoriasiformes hiperceratóticas.

Embora não sejam relatadas com frequências mais altas, a *psoríase* e a *ictiose* podem ser particularmente graves quando ocorrem nos pacientes HIV-positivos. A psoríase preexistente pode tornar-se gutata e mais refratária ao tratamento quando ocorre infecção pelo HIV.

Reativação do herpes-zóster ocorre em 10 a 20% dos pacientes HIV-positivos. Essa síndrome de reativação do vírus varicela-zóster indica um declínio modesto da função imunológica e pode ser o primeiro indício da imunodeficiência clínica. Em um estudo, o herpes-zóster desenvolveu-se em média cinco anos depois da infecção pelo HIV. Em uma coorte de pacientes HIV-positivos com zóster localizado, a taxa subsequente de progressão à Aids foi de 1% ao mês. Nesse estudo, a Aids era mais provável quando o episódio de zóster estava associado a dor intensa, lesões cutâneas extensivas ou acometimento dos dermátomos cranianos ou cervicais. As manifestações clínicas da reativação do vírus herpes-zóster dos pacientes HIV-positivos, embora indiquem disfunção imune, não são tão graves quanto as observadas em outros distúrbios caracterizados por imunodeficiência. Desse modo, embora as lesões possam acometer vários dermátomos, afetar a medula espinal e/ou estar associadas à disseminação cutânea evidente, não existem relatos de disseminação visceral. Ao contrário dos pacientes sem imunodeficiência coexistente conhecida, os pacientes HIV-positivos tendem a apresentar recidivas do zóster com taxa de recorrência de cerca de 20%. O tratamento preferido é valaciclovir, aciclovir ou fanciclovir. O foscarnet pode ser útil aos pacientes com vírus resistentes ao aciclovir.

Nos indivíduos HIV-positivos, a infecção pelo *herpes-vírus simples* está associada às lesões orolabiais, genitais e perianais recorrentes, as quais fazem parte das síndromes de reativação recidivante **(Cap. 216)**. À medida que a doença causada pelo HIV evolui e ocorre declínio da contagem de células T CD4+, essas infecções tornam-se mais comuns e graves. Em geral, as lesões têm coloração vermelho-vivo, são extremamente dolorosas e tendem a acometer a parte superior da fenda glútea **(Fig. 226.37)**. A infecção perirretal pelo HSV pode estar associada à proctite e às fissuras anais. O HSV deve ser um dos primeiros da lista do diagnóstico diferencial de qualquer paciente HIV-positivo com lesão perirretal dolorosa de difícil cicatrização. Além das úlceras mucosas recidivantes, a infecção recorrente pelo HSV na forma de *panarício herpético* pode ser um problema para os pacientes HIV-positivos, manifestando-se na forma de vesículas dolorosas ou erosões cutâneas extensivas. Nesses casos, o tratamento preferido consiste em valaciclovir, aciclovir ou fanciclovir. É interessante assinalar o fato de que mesmo a reativação subclínica do herpes simples pode estar associada aos aumentos dos níveis plasmáticos de RNA do HIV.

Erupções cutâneas difusas causadas pelo *molusco contagioso* podem ser encontradas nos pacientes com infecção avançada pelo HIV. Essas lesões umbilicadas da cor da pele podem ser tratadas com terapia local. Elas tendem a regredir com a TARV efetiva. De modo semelhante, as lesões do *condiloma acuminado* podem ser mais graves e apresentar distribuição mais ampla nos pacientes com contagens baixas de células T CD4+. O creme de imiquimode pode ser eficaz em alguns casos. As infecções por micobactérias atípicas podem apresentar-se com nódulos cutâneos eritematosos, assim como as micoses cutâneas e as infecções por *Bartonella, Acanthamoeba* e SK. As infecções cutâneas por *Aspergillus* foram observadas em local de colocação de cateter IV.

A pele dos pacientes HIV-positivos frequentemente é um órgão-alvo das reações farmacológicas **(Cap. 74)**. Embora a maioria das reações cutâneas seja branda e não seja necessariamente indicação para a interrupção do tratamento, os pacientes podem ter reações cutâneas particularmente graves, inclusive eritrodermia, *síndrome de Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica como reação aos fármacos, principalmente os seguintes: sulfas, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir e tipranavir. De modo semelhante, os pacientes HIV-positivos geralmente têm fotossensibilidade acentuada e queimam-se facilmente depois da exposição à luz solar ou como efeito colateral da radioterapia **(Cap. 75)**.

A infecção pelo HIV e seu tratamento podem ser acompanhados de alterações estéticas da pele sem grande importância clínica, mas podem ser desagradáveis para os pacientes. O amarelamento das unhas e o alisamento dos cabelos, principalmente dos pacientes afro-americanos, foram atribuídos à infecção pelo HIV. O tratamento com zidovudina está associado ao alongamento dos cílios e ao desenvolvimento de pigmentação azulada das unhas, também mais comum nos pacientes afro-americanos. O tratamento com clofazimina pode causar coloração amarelo-alaranjada da pele e da urina.

Doenças neurológicas As doenças clínicas do sistema nervoso são responsáveis por um grau significativo de morbidade em grande porcentagem dos pacientes HIV-positivos **(Quadro 226.14)**. Os problemas neurológicos observados nos indivíduos infectados pelo HIV podem ser primários ao processo patogênico da infecção viral ou secundários às infecções oportunistas ou às neoplasias. Entre as doenças oportunistas mais frequentes que acometem o SNC estão a toxoplasmose, a criptococose, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e o linfoma primário do SNC. Outros problemas menos comuns incluem infecções por micobactérias; sífilis; e infecção por CMV, HTLV-1, *Trypanosoma cruzi* ou *Acanthamoeba.* Em geral, as doenças secundárias do SNC ocorrem em cerca de um terço dos pacientes com Aids. Esses dados antecedem ao uso generalizado da TARV e essa frequência é expressivamente menor nos pacientes que fazem tratamento com antivirais. Os processos primários relacionados com a infecção do sistema nervoso pelo HIV são semelhantes aos associados aos outros lentivírus, inclusive o vírus da ovelha de Visna-Maedi.

QUADRO 226.14 DOENÇAS NEUROLÓGICAS EM PACIENTES HIV-POSITIVOS

- Infecções oportunistas
  - Toxoplasmose
  - Criptococose
  - Leucoencefalopatia multifocal progressiva
  - Infecção pelo citomegalovírus
  - Sífilis
  - *Mycobacterium tuberculosis*
  - Infecção por HTLV-1
  - Amebíase
- Neoplasias
  - Linfoma primário do SNC
  - Sarcoma de Kaposi
- Infecção pelo HIV-1
  - Meningite asséptica
  - Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND), inclusive encefalopatia do HIV/complexo demencial da Aids
  - Mielopatia
    - Mielopatia vacuolar
    - Ataxia sensorial pura
    - Parestesia/disestesia
  - Neuropatia periférica
    - Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)
    - Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)
    - Mononeurite múltipla
    - Polineuropatia simétrica distal
  - Miopatia

Abreviações: HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas; SNC, sistema nervoso central.

Os distúrbios neurológicos atribuíveis diretamente ao HIV ocorrem durante toda a evolução da infecção e podem ser de natureza inflamatória, desmielinizante ou degenerativa. O termo *distúrbios neurocognitivos associados ao HIV* (HAND) é usado para descrever um espectro de distúrbios que incluem a disfunção neurocognitiva assintomática (DNA), o distúrbio neurocognitivo leve (DNL) e a demência clinicamente grave. A forma mais grave – *demência associada ao HIV* (DAH), também conhecida como *complexo demencial da Aids* ou *encefalopatia do HIV* – é classificada como doença que define Aids. A maioria dos pacientes HIV-positivos apresenta algum problema neurológico durante a evolução da doença. Mesmo com a TARV supressora, cerca de 50% dos pacientes HIV-positivos têm disfunção neurocognitiva leve a moderada quando são avaliados por testes neuropsiquiátricos sensíveis. Conforme foi assinalado na seção sobre patogênese, a lesão do SNC pode ser resultado direto da infecção viral dos macrófagos ou das células gliais do SNC, ou pode ser secundária à liberação das neurotoxinas e das citocinas potencialmente tóxicas como IL-1β, TNF-α, IL-6 e TGF-β. Alguns autores demonstraram que os indivíduos HIV-positivos com o alelo E4 da apoE têm riscos mais altos de desenvolver encefalopatia e neuropatia periférica associadas à Aids. Quase todos os pacientes HIV-positivos têm algum grau de acometimento do sistema nervoso pelo vírus. Isso se evidencia pelo fato de que o LCS é anormal em cerca de 90% dos pacientes, mesmo durante a fase assintomática da infecção pelo HIV. As anormalidades do LCS incluem pleocitose (50 a 65% dos pacientes), detecção do RNA viral (cerca de 75%), elevação de proteínas no LCS (35%) e evidências de síntese intratecal dos anticorpos anti-HIV (90%). É importante assinalar que as evidências de infecção do SNC pelo HIV não implicam em comprometimento da função cognitiva. A função neurológica dos indivíduos HIV-positivos deve ser considerada normal, a menos que os sinais e sintomas clínicos indiquem o contrário.

A *meningite asséptica* pode ser observada em qualquer estágio da infecção pelo HIV, exceto nas fases muito avançadas. Na fase aguda da infecção primária, os pacientes podem apresentar uma síndrome de cefaleia, fotofobia e meningismo. Raramente, pode ocorrer encefalopatia aguda em virtude de encefalite. A disfunção dos nervos cranianos – principalmente do VII nervo craniano, mas também do V e/ou VIII nervos cranianos em alguns casos – pode ser evidenciada. As análises do LCS demonstram pleocitose linfocitária, níveis de proteína elevados e glicose normal. Essa síndrome, a qual não pode ser clinicamente diferenciada de outras meningites virais **(Cap. 165)**, costuma melhorar espontaneamente dentro de 2 a 4 semanas; porém, em alguns pacientes, os sinais e sintomas podem ficar crônicos. A meningite asséptica pode ocorrer em qualquer etapa da infecção pelo HIV, mas é rara depois que o paciente desenvolve Aids. Esse fato sugere que as manifestações clínicas da meningite asséptica no contexto da infecção pelo HIV seja uma doença mediada imunologicamente.

O *Cryptococcus* é o principal agente infeccioso da meningite dos pacientes com Aids **(Cap. 239)**. Embora a grande maioria desses casos se deva ao *C. neoformans*, até 12% podem ser causados por *C. gattii*. A meningite criptocócica é a doença inicial que define a Aids de cerca de 2% dos pacientes e, em geral, ocorre nos indivíduos com contagens de células T CD4+ < 100/µL. A meningite criptocócica é particularmente comum nos pacientes africanos com Aids não tratada (cerca de 5% dos casos). A maioria dos pacientes apresenta um quadro de meningoencefalite subaguda com febre, náuseas, vômitos, alteração do estado mental, cefaleia e sinais meníngeos. A incidência de convulsões e déficits neurológicos focais é baixa. O perfil do LCS pode ser normal ou mostrar apenas elevações moderadas da contagem de leucócitos ou dos níveis de proteína e reduções modestas da glicose. Em geral, a pressão de abertura do LCS está aumentada. Além da meningite, os pacientes podem desenvolver criptococomas e disfunção dos nervos cranianos. Cerca de um terço dos pacientes apresentam doença pulmonar. As manifestações incomuns da infecção criptocócica incluem lesões cutâneas semelhantes às do *molusco contagioso,* linfadenopatia, úlceras do palato e da língua, artrite, gastrenterite, miocardite e prostatite. A próstata pode funcionar como reservatório da infecção criptocócica insidiosa. O diagnóstico da meningite criptocócica é estabelecido pela identificação dos microrganismos no LCS por meio do exame com tinta nanquim ou pela detecção do antígeno criptocócico. Em geral, as hemoculturas são positivas para o fungo. Pode ser necessário efetuar uma biópsia para diagnosticar criptococoma do SNC. O tratamento consiste em anfotericina B intravenosa na dose de 0,7 mg/kg/dia ou anfotericina lipossomal (4 a 6 mg/kg/dia) com flucitosina (25 mg/kg quatro vezes ao dia) por no mínimo duas semanas, se possível continuando com a anfotericina isoladamente até que a cultura do LCS seja negativa. Reduções na função renal em associação com a anfotericina podem aumentar os níveis de flucitosina e causar subsequente supressão da medula óssea. A anfotericina deve ser seguida por fluconazol na dose de 400 mg/dia via oral (VO) por oito semanas e, a seguir, 200 mg/dia VO até que a contagem de células T CD4+ fique acima de 200 células/µL por seis meses em resposta à TARV. Punções lombares repetidas podem ser necessárias para controlar a elevação da pressão intracraniana. Os sintomas podem recidivar com a instituição da TARV como uma síndrome de reconstituição imune (ver anteriormente). Os outros fungos que podem causar meningite nos pacientes HIV-positivos são *C. immitis* e *H. capsulatum.* Também existem relatos de meningoencefalite por *Acanthamoeba* ou *Naegleria.*

A *demência associada ao HIV* consiste em um conjunto de sinais e sintomas secundários à doença do SNC. Embora geralmente seja uma complicação tardia da infecção pelo HIV que progride lentamente durante meses, também pode ser observada nos pacientes com contagem de células T CD4+ > 350/µL. Um aspecto importante desse distúrbio é o desenvolvimento de demência, definida como declínio da capacidade cognitiva a partir de um nível prévio. Essa demência pode evidenciar-se por diminuição da capacidade de concentrar-se, esquecimento acentuado, dificuldade de ler ou dificuldade crescente de realizar tarefas complexas. Inicialmente, esses sinais e sintomas podem ser indistinguíveis das manifestações clínicas da depressão circunstancial ou da fadiga. Ao contrário da demência "cortical" (p. ex., doença de Alzheimer), não é comum observar afasia, apraxia e agnosia, explicando por que alguns pesquisadores classificaram a encefalopatia do HIV como demência subcortical, a qual se caracteriza por déficits de memória de curto prazo e distúrbios da função executiva (ver adiante). Além da demência, os pacientes com encefalopatia do HIV também podem ter anormalidades motoras e comportamentais. Entre os problemas motores, observam-se marcha instável, perda do equilíbrio, tremores e dificuldade de efetuar movimentos alternados rápidos. Os pacientes com disfunção da medula espinal podem ter aumentos do tono e dos reflexos tendíneos profundos. Os estágios tardios podem ser complicados por incontinências intestinal e/ou vesical. Os distúrbios comportamentais incluem apatia e falta de iniciativa com progressão para um estado vegetativo em alguns casos. Alguns pacientes apresentam um estado de agitação ou mania leve. Em geral, essas alterações ocorrem sem mudança significativa do nível de atenção. Isso contrasta com a sonolência observada nos pacientes com demências causadas por encefalopatias tóxicas ou metabólicas.

A demência associada ao HIV é a doença inicial que define a Aids de cerca de 3%

dos pacientes infectados e, por conseguinte, apenas raramente precede aos indícios clínicos de imunodeficiência. Cerca de 25% dos pacientes com Aids não tratada acabam desenvolvendo encefalopatia clinicamente significativa. Com o declínio da função imunológica, o risco e a gravidade da demência associada ao HIV aumentam. Estudos de necropsia sugeriram que 80 a 90% dos pacientes com infecção pelo HIV apresentem evidências histológicas de comprometimento do SNC. Foram desenvolvidos diversos esquemas de classificação para o estadiamento da encefalopatia do HIV e o **Quadro 226.15** descreve um sistema de estadiamento clínico comumente utilizado.

QUADRO 226.15 **ESTADIAMENTO CLÍNICO DE DISTÚRBIOS NEUROCOGNITIVOS ASSOCIADOS AO HIV (HAND) CONFORME OS CRITÉRIOS FRASCATI**

Estágio	Estado neurocognitivo[a]	Estado funcional[b]
Assintomático	1 desvio-padrão (DP) abaixo da média em 2 domínios cognitivos	Sem prejuízo das atividades da vida diária
Distúrbio neurocognitivo leve	1 DP abaixo da média em 2 domínios cognitivos	Prejuízos nas atividades da vida diária
Demência associada ao HIV	2 DP abaixo da média em 2 domínios cognitivos	Prejuízos notáveis nas atividades da vida diária

[a] Os testes neurocognitivos devem incluir a avaliação de pelo menos 5 domínios, incluindo atenção-processamento de informações, linguagem, abstração-executiva, habilidades motoras complexas de percepção, memória (incluindo aprendizado e recordação), habilidades motoras simples ou habilidades sensoriais de percepção. Devem estar disponíveis normas apropriadas para estabelecer o número de domínios em que o desempenho está abaixo de 1 DP. [b] O estado funcional costuma ser avaliado pelo autorrelato, mas deve ser corroborado por uma fonte colateral. Não há medida definida para critérios de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV. Observe que, para o diagnóstico de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, outras causas de demência devem ser descartadas e potenciais efeitos de confusão por abuso de substâncias ou doença psiquiátrica devem ser considerados.

Fonte: Adaptado de A Antinori et al: Neurology 69:1789, 2007.

A causa exata da demência associada ao HIV ainda não foi esclarecida, embora se acredite que seja resultado de uma combinação dos efeitos diretos do vírus no SNC e da ativação imune associada. O HIV foi identificado nos cérebros dos pacientes com encefalopatia pelo HIV por *Southern blot*, hibridização *in situ*, PCR e microscopia eletrônica. Os principais tipos celulares que abrigam o vírus no SNC parecem ser as células gigantes multinucleadas, os macrófagos e as células da micróglia. Histologicamente, as principais alterações são observadas nas áreas subcorticais do cérebro e consistem em palidez e gliose, encefalite com células gigantes multinucleadas e mielopatia vacuolar. Menos comumente, ocorrem alterações espongiformes difusas ou focais na substância branca. As áreas do cérebro envolvidas na motricidade, na linguagem e no raciocínio são as mais gravemente afetadas.

Não existem critérios específicos para o diagnóstico da demência associada ao HIV e essa síndrome deve ser diferenciada de algumas outras doenças que afetam o SNC dos pacientes infectados pelo HIV **(Quadro 226.14)**. O diagnóstico de demência depende da demonstração de um declínio da função cognitiva. Isso pode ser conseguido objetivamente com a aplicação do miniexame do estado mental (MEM) aos pacientes cujos escores anteriores estão disponíveis. Por essa razão, é aconselhável que todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV façam um MEM inicial. Entretanto, pode não haver alterações dos escores do MEM nos pacientes com encefalopatia leve causada pelo HIV. Com frequência, os exames neurorradiológicos do SNC (RM ou TC) demonstram evidências de atrofia cerebral **(Fig. 226.39)**. A RM também pode revelar pequenas áreas de sinal hiperintenso nas imagens em T2. A punção lombar é um componente importante da avaliação dos pacientes HIV-positivos e anormalidades neurológicas. Em geral, esse exame é mais útil para excluir ou confirmar o diagnóstico das infecções oportunistas. Com a encefalopatia do HIV, os pacientes podem ter alterações inespecíficas como aumento da contagem das células e dos níveis de proteína do LCS. Embora o RNA do HIV possa ser detectado comumente no LCS e o vírus possa ser cultivado a partir desse material, essas alterações não são específicas da encefalopatia do HIV. Aparentemente, não há correlação entre a presença do HIV no LCS e a ocorrência da encefalopatia do HIV. Foram observados níveis elevados de proteína quimiotáxica para macrófagos (MCP-1), β_2-microglobulina, neopterina e ácido quinolínico (metabólito do triptofano implicado como causa da lesão do SNC) no LCS dos pacientes com encefalopatia do HIV. Essas anormalidades sugerem que esses fatores, assim como as citocinas inflamatórias, possam estar envolvidos na patogênese da síndrome.

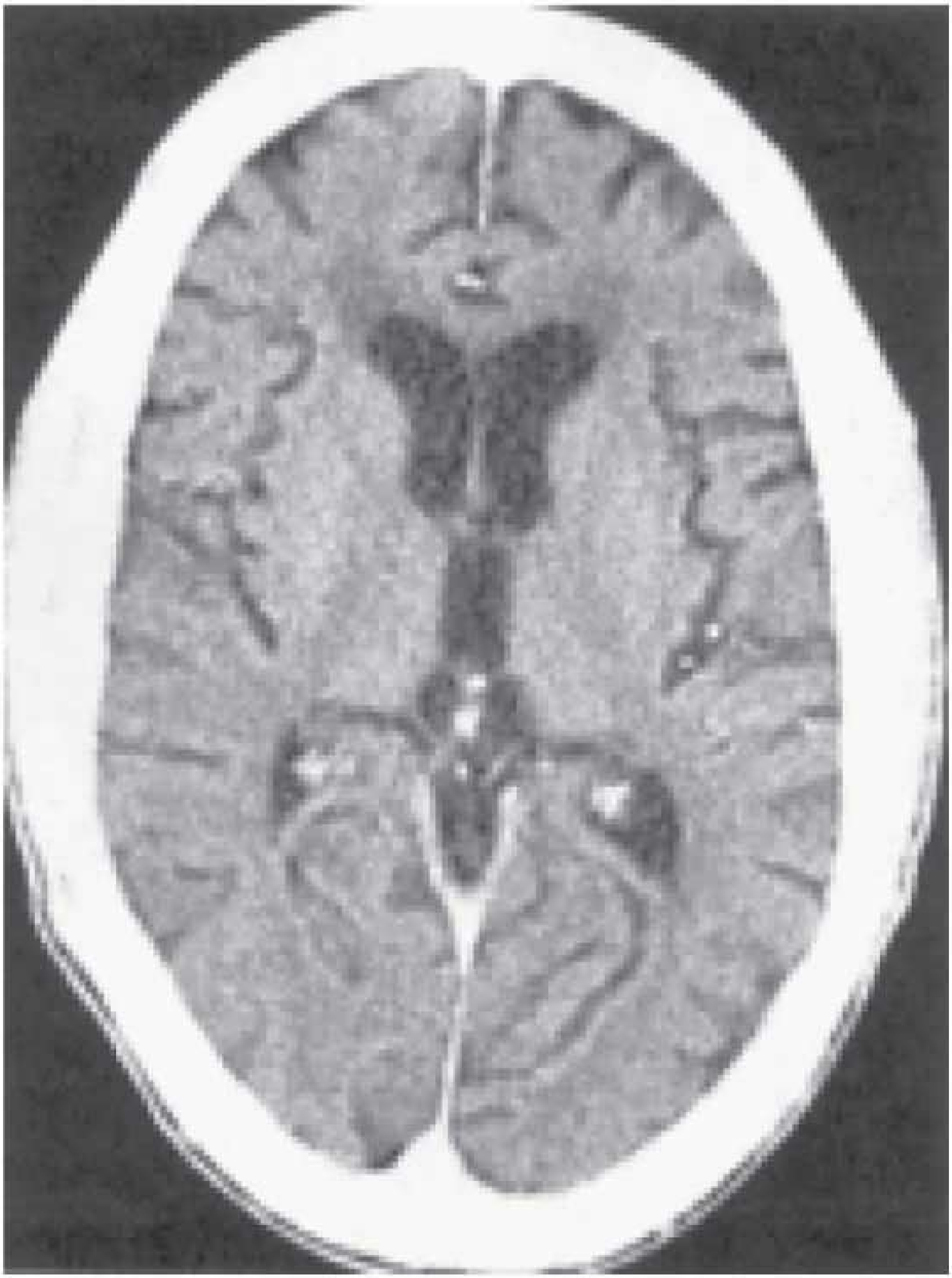

FIGURA 226.39 **Complexo demencial da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).** Imagem da tomografia computadorizada contrastada dos ventrículos laterais de um homem de 47 anos de idade com Aids, alteração do estado mental e demência. O terceiro ventrículo e os ventrículos laterais e os sulcos cerebrais estão anormalmente proeminentes. Pode ser observada discreta hipodensidade da substância branca adjacente aos cornos frontais dos ventrículos laterais.

O tratamento antirretroviral combinado produz efeitos benéficos nos pacientes com demência associada ao HIV. Alguns estudos demonstraram melhoras dos escores dos testes neuropsiquiátricos dos pacientes adultos e pediátricos tratados com antirretrovirais. A melhora rápida da função cognitiva observada com a instituição da TARV sugere que ao menos algum componente desse problema seja rapidamente reversível, sugerindo também a participação no mínimo parcial dos mediadores solúveis na patogênese. Além disso, é preciso assinalar que esses pacientes são mais sensíveis aos efeitos colaterais dos fármacos neurolépticos. O uso desses fármacos como tratamento sintomático está associado a um risco maior de efeitos colaterais extrapiramidais; por conseguinte, os pacientes com encefalopatia do HIV devem ser monitorados cuidadosamente enquanto estiverem utilizando esses fármacos. Muitos médicos percebem que a redução da prevalência dos casos graves de HAND em consequência da TARV aumentou a prevalência das formas mais leves desse distúrbio.

As *convulsões* podem ser causadas por infecções oportunistas, neoplasias ou encefalopatia do HIV **(Quadro 226.16)**. Com frequência, o limiar convulsivo é mais baixo que o normal nos pacientes com infecção avançada pelo HIV, em parte devido à coexistência frequente de anormalidades eletrolíticas. As convulsões ocorrem em 15 a 40% dos pacientes com toxoplasmose cerebral, em 15 a 35% dos pacientes com linfoma primário do SNC, em 8% dos portadores de meningite criptocócica, e em 7 a 50% dos indivíduos com encefalopatia do HIV. As convulsões também podem ocorrer nos pacientes com tuberculose do SNC, meningite asséptica e leucoencefalopatia multifocal progressiva. As convulsões podem ser o primeiro sintoma clínico da doença causada pelo HIV. Em um estudo com 100 pacientes HIV-positivos que tiveram sua primeira crise convulsiva, as lesões cerebrais expansivas eram a causa mais comum responsável por 32 dos 100 casos de convulsões de início recente. Dos 32 pacientes, 28 tinham toxoplasmose e quatro tinham linfoma. A encefalopatia do HIV foi responsável por outros 24 casos de convulsões de início recente. A meningite criptocócica foi o terceiro diagnóstico mais comum e causou 13 dos 100 casos. Em 23 pacientes não foi possível identificar qualquer causa e é provável que estes casos representem um subgrupo da encefalopatia do HIV. Desses 23 casos, 16 (70%) tiveram duas ou mais crises convulsivas, sugerindo que o tratamento anticonvulsivante está indicado para todos os pacientes HIV-positivos e convulsões, a menos que seja detectada uma causa prontamente reversível. Embora a fenitoína ainda seja o tratamento inicial preferido, as reações de hipersensibilidade a esse fármaco foram relatadas em mais de 10% dos pacientes com Aids e, por essa razão, o fenobarbital ou o ácido valproico deve ser considerado como alternativa. Em razão das diversas interações farmacológicas entre os anticonvulsivantes e os antirretrovirais, os níveis dos fármacos devem ser cuidadosamente monitorados.

QUADRO 226.16 CAUSAS DAS CONVULSÕES DOS PACIENTES HIV-POSITIVOS

Doença	Contribuição global para a primeira convulsão (%)	Porcentagem dos pacientes que tiveram convulsões (%)
Encefalopatia do HIV	24-47	7-50
Toxoplasmose cerebral	28	15-40
Meningite criptocócica	13	8
Linfoma primário do sistema nervoso central	4	15-30
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	1	20

Fonte: De DM Holtzman et al.: Am J Med 87:173, 1989.

Os pacientes HIV-positivos podem apresentar *déficits neurológicos focais* por diversas causas. As causas mais comuns são toxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e linfoma do SNC. Outras causas incluem as infecções criptocócicas (discutidas anteriormente; também **Cap. 239**), acidente vascular encefálico (AVE) e reativação da doença de Chagas.

A *toxoplasmose* já foi uma das causas mais comuns de infecção secundária do SNC dos pacientes com Aids; entretanto, sua incidência tem diminuído com o uso da TARV. Essa infecção é mais comum nos pacientes do Caribe e da França, onde a soroprevalência do *T. gondii* fica em torno de 50%. Nos EUA, esse índice fica mais próximo de 15%. Em geral, a toxoplasmose é uma complicação tardia da infecção pelo HIV e costuma acometer os pacientes com contagem de células CD4+ < 200/μL. Acredita-se que a toxoplasmose cerebral represente uma reativação de cistos teciduais latentes. Ela é 10 vezes mais comum nos pacientes com anticorpos contra o microrganismo que nos indivíduos soronegativos. Os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV devem fazer uma triagem para anticorpos IgG anti-*T. gondii* por ocasião da sua avaliação inicial. Os indivíduos soronegativos devem ser orientados quanto aos meios de reduzir o risco de infecção primária, inclusive evitar o consumo de carne mal cozida e lavar cuidadosamente as mãos depois do contato com terra ou da limpeza da caixa de areia do gato. As manifestações clínicas mais comuns da toxoplasmose cerebral dos pacientes HIV-positivos são a febre, cefaleia e déficits neurológicos focais. Os pacientes podem apresentar convulsão, hemiparesia ou afasia como manifestações desses déficits focais ou demonstrar um quadro mais influenciado pelo edema cerebral associado e caracterizado por confusão, demência e letargia, o qual pode evoluir para o coma. Em geral, esse diagnóstico é considerado com base nas anormalidades da RM como lesões múltiplas em vários locais, embora em alguns casos possa ser detectada uma única lesão. Ao exame anatomopatológico, essas lesões geralmente se evidenciam por inflamação e necrose central e, consequentemente, produzem halos de acentuação pelo contraste da RM **(Fig. 226.40)** ou, quando a RM não é exequível ou está contraindicada, na TC contrastada com dose dupla. Em geral, há evidências de edema circundante. Além da toxoplasmose, o diagnóstico diferencial das lesões expansivas (solitárias ou múltiplas) intensificadas pelo contraste no paciente HIV-positivo inclui linfoma primário do SNC e, menos comumente, tuberculose ou abscessos fúngicos ou bacterianos. O procedimento diagnóstico definitivo é biópsia cerebral. Entretanto, em vista da taxa de morbidade que pode acompanhar esse procedimento, a biópsia geralmente é reservada aos pacientes que não responderam ao tratamento empírico por 2 a 4 semanas para toxoplasmose. Quando o paciente é soronegativo para *T. gondii,* a probabilidade de que uma lesão expansiva seja causada por toxoplasmose é < 10%. Nesse contexto, pode-se optar por uma conduta mais agressiva e realizar a biópsia cerebral numa fase mais precoce. O tratamento convencional consiste em sulfadiazina e pirimetamina com ácido folínico, se necessário, por um período mínimo de 4 a 6 semanas. Os esquemas terapêuticos alternativos consistem em clindamicina com pirimetamina; atovaquona com pirimetamina; e azitromicina com pirimetamina e rifabutina. As recidivas são comuns e recomenda-se que os pacientes com história pregressa de encefalite causada por toxoplasmose façam tratamento de manutenção com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico enquanto as contagens de células T CD4+ forem < 200 células/μL. Os pacientes com contagem de células T CD4+ < 100/μL e anticorpo IgG para toxoplasmose devem fazer profilaxia primária. Felizmente, o mesmo esquema diário de um comprimido de concentração dupla de SMX/TMP, utilizado como profilaxia contra o *P. jiroveci*, proporciona proteção primária adequada contra a toxoplasmose. A profilaxia secundária ou o tratamento de manutenção da toxoplasmose pode ser interrompido quando o paciente estiver usando TARV e aumentar as contagens de células T CD4+ a mais de 200/μL por seis meses.

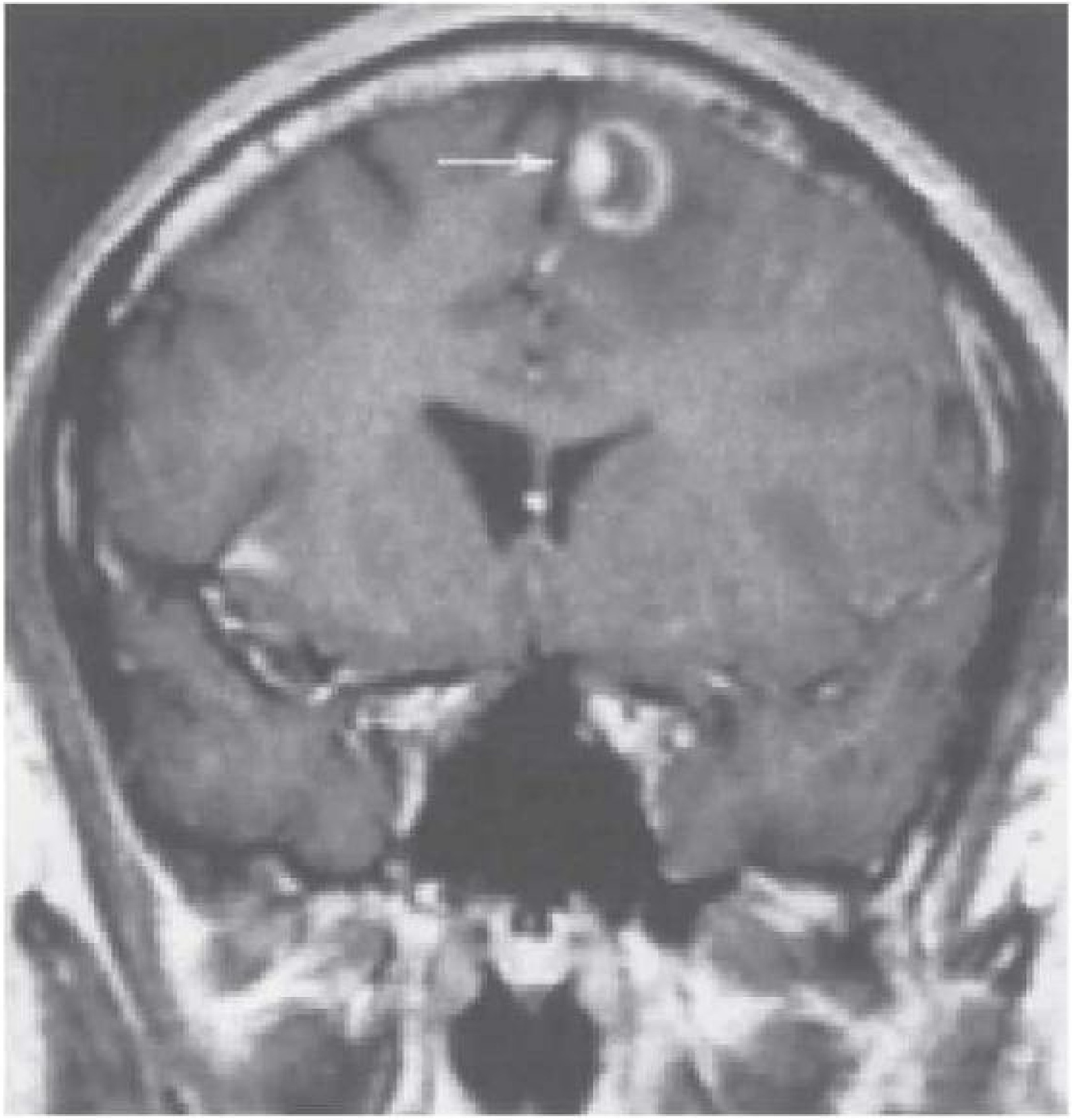

FIGURA 226.40 **Toxoplasmose do sistema nervoso central.** A imagem coronal da ressonância magnética em T1 demonstra lesão periférica acentuada pelo contraste no lobo frontal esquerdo, associada a uma área nodular excêntrica de captação (*seta*); esse chamado sinal do alvo excêntrico é típico da toxoplasmose.

O *vírus JC*, poliomavírus humano e agente etiológico da *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP), constitui um patógeno oportunista importante dos pacientes com Aids **(Cap. 164)**. Embora cerca de 80% da população adulta em geral tenham anticorpos contra o vírus JC, indicando infecção anterior, menos de 10% dos adultos sadios têm alguma evidência de replicação viral. A LMP é a única manifestação clínica conhecida da infecção pelo vírus JC. Ela é uma manifestação tardia da Aids e é vista em cerca de 1 a 4% dos pacientes com Aids. As lesões da LMP começam como pequenos focos de desmielinização da substância branca subcortical, que, por fim, coalescem. Os hemisférios cerebrais, o cerebelo e o tronco encefálico podem ser afetados. Nos casos típicos, os pacientes apresentam evolução insidiosa com déficits neurológicos multifocais com ou sem alterações do estado mental. Cerca de 20% dos pacientes têm convulsões. Pode haver ataxia, hemiparesia, déficits dos campos visuais, afasia e déficits sensoriais. Cefaleia, febre, náuseas e vômitos são raramente vistos. A sua presença deve sugerir outro diagnóstico. Em geral, a RM revela várias lesões da substância branca sem acentuação pelo contraste, as quais podem coalescer e têm predileção pelos lobos occipital e parietal. As lesões demonstram sinais hiperintensos nas imagens em T2 e sinais hipointensos nas imagens em T1. A determinação dos níveis de DNA do vírus JC no LCS tem sensibilidade diagnóstica de 76% e especificidade em torno de 100%. Antes da disponibilidade da TARV, a maioria dos pacientes com LMP morria dentro de 3 a 6 meses depois do início dos sintomas. O agravamento paradoxal da LMP tem sido observado com a instituição da TARV como uma síndrome de reconstituição imune. Não existe tratamento específico para a LMP; entretanto, os pacientes que se tratam com TARV têm sobrevida média de dois anos, embora existam relatos de pacientes que sobreviveram por mais de 15 anos com LMP tratados com TARV. Apesar de produzir impacto significativo na sobrevivência, apenas cerca de 50% dos pacientes HIV-positivos com LMP melhoram com a TARV. Estudos com outros agentes antivirais, como o cidofovir, não demonstraram qualquer benefício evidente. Os fatores que influenciam o prognóstico favorável da LMP na presença de infecção pelo HIV incluem contagem basal de células T CD4+ > 100/μL e capacidade de manter a carga viral do HIV abaixo de 500 cópias por mililitro. A carga viral inicial do HIV-1 não tem valor preditivo independente em termos de sobrevida. A LMP é uma das poucas infecções oportunistas que continuam a ocorrer com alguma frequência, apesar do uso generalizado da TARV.

A *reativação da tripanossomíase americana* pode apresentar-se como meningoencefalite aguda com sinais neurológicos focais, febre, cefaleia, vômitos e convulsões. A suspeita deve aumentar quando o paciente também tem doença cardíaca como arritmias ou insuficiência cardíaca. A presença de anticorpos para *T. cruzi* reforça o diagnóstico. Na América do Sul, a reativação da *doença de Chagas* é considerada uma doença definidora da Aids e pode ser o primeiro distúrbio a defini-la. A maioria dos casos ocorre nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 200 células/µL. Radiograficamente, as lesões evidenciam-se por uma ou mais áreas de hipodensidade, com acentuação periférica e edema. Essas lesões são encontradas predominantemente nas áreas subcorticais e isso as diferencia das lesões mais profundas da toxoplasmose. As formas amastigotas do *T. cruzi* (ou tripanossomo) podem ser identificadas nas amostras de biópsia ou do LCS. Outras anormalidades do LCS incluem níveis elevados de proteína e pleocitose linfocítica leve (< 100 células/µL). Os microrganismos também podem ser identificados no exame direto do sangue. O tratamento consiste em benznidazol (2,5 mg/kg duas vezes ao dia) ou nifurtimox* (2 mg/kg quatro vezes ao dia), durante pelo menos 60 dias, seguido do tratamento de manutenção que se estende por toda a duração da imunodeficiência com um desses fármacos na dose de 5 mg/kg três vezes por semana. Como também ocorre com a toxoplasmose cerebral, o sucesso do tratamento com antivirais pode permitir a interrupção do tratamento da doença de Chagas.

Os pacientes HIV-positivos podem ter *acidentes vasculares encefálicos (AVE)*. Ao contrário das outras causas de déficits neurológicos focais dos pacientes infectados pelo HIV, os sinais e os sintomas de um AVE começam repentinamente. Os pacientes HIV-positivos têm prevalência mais alta de muitos fatores de risco clássicos associados aos AVE, inclusive tabagismo e diabetes. A própria infecção pelo HIV parece aumentar a rigidez das artérias carótidas. O aumento relativo no risco de AVE como consequência da infecção pelo HIV é mais pronunciado em mulheres e em pessoas com idade entre 18 e 29 anos. Entre as doenças infecciosas secundárias que podem estar associadas aos AVE do paciente HIV-positivo destacam-se a vasculite devida à infecção cerebral pelo vírus varicela-zóster, a neurossífilis e a embolia séptica associada à infecção fúngica. Outros elementos do diagnóstico diferencial do AVE do paciente HIV-positivo são doença vascular cerebral aterosclerótica, púrpura trombocitopênica trombótica e uso de cocaína ou anfetamina.

O linfoma primário do SNC está discutido adiante, na seção sobre doenças neoplásicas.

A *doença da medula espinal* (ou mielopatia) é observada em cerca de 20% dos pacientes com Aids, frequentemente como parte do distúrbio neurocognitivo associado ao HIV. Na verdade, 90% dos pacientes com mielopatia associada ao HIV apresentam alguma evidência de demência, sugerindo que processos patológicos semelhantes possam ser responsáveis por esses dois distúrbios. Nos pacientes com Aids, podem ser observados três tipos principais de mielopatia. O primeiro tipo é uma mielopatia vacuolar, que já foi descrita antes. Sob o ponto de vista patológico, esse distúrbio assemelha-se à degeneração combinada subaguda da medula espinal que ocorre com a anemia perniciosa. Embora possa ser observada nos pacientes com Aids como complicação primária da infecção pelo HIV, a deficiência de vitamina B_{12} não parece ser responsável pela mielopatia que acomete a maioria dos pacientes. A mielopatia vacuolar caracteriza-se por início subagudo e comumente se evidencia por distúrbios da marcha, predominantemente ataxia e espasticidade; a doença pode evoluir e incluir disfunções vesical e intestinal. As anormalidades do exame físico consistem em evidências de aumento dos reflexos tendíneos profundos e respostas plantares extensoras. O segundo tipo de mielopatia acomete os cornos dorsais e manifesta-se como ataxia sensorial pura. O terceiro tipo também é de natureza sensorial e ocorre com parestesias e disestesias dos membros inferiores. Ao contrário dos distúrbios cognitivos observados nos pacientes com encefalopatia do HIV, essas síndromes espinais não respondem satisfatoriamente aos antirretrovirais e o tratamento inclui basicamente medidas de suporte.

Outra doença importante da medula espinal que também acomete os nervos periféricos é a *mielopatia* e *polirradiculopatia,* que está associada à infecção pelo CMV. Em geral, essa doença ocorre nas fases tardias da infecção pelo HIV e tem início fulminante com parestesias dos membros inferiores e da região sacral, dificuldade de andar, arreflexia, déficit sensorial ascendente e retenção urinária. A evolução clínica é rapidamente progressiva ao longo de semanas. O exame do LCS revela pleocitose predominantemente neutrofílica e pode-se detectar o DNA do CMV por meio da PCR do LCS. O tratamento com ganciclovir ou foscarnet pode produzir rápida melhora e a instituição imediata desse tratamento é importante para atenuar a grau da lesão neurológica permanente. O tratamento simultâneo com esses dois fármacos deve ser considerado para os pacientes que já foram tratados para doença causada pelo CMV. Outras doenças que envolvem a medula espinal em pacientes com HIV incluem a mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH) **(Cap. 225e)**, neurossífilis **(Cap. 206)**, infecção por herpes simples **(Cap. 216)** ou varicela-zóster **(Cap. 217)**, TB **(Cap. 202)** e linfoma **(Cap. 134)**.

As *neuropatias periféricas* são comuns em pacientes com HIV. Elas ocorrem em todos os estágios da doença e tomam várias formas. No início da evolução da infecção pelo HIV, pode ocorrer uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda semelhante à síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**. Em outros pacientes, observa-se uma neuropatia inflamatória progressiva ou recidivante/remitente semelhante à polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Em geral, os pacientes apresentam fraqueza progressiva, arreflexia e alterações sensoriais mínimas. O exame do LCS geralmente revela pleocitose mononuclear e a biópsia de um nervo periférico demonstra infiltrado perivascular sugestivo de etiologia autoimune. Alguns pacientes foram tratados experimentalmente com plasmaférese ou IgIV, mas o sucesso foi variável. Devido aos efeitos imunossupressores dos glicocorticoides, esses fármacos devem ser reservados aos casos graves de PDIC refratária às outras medidas. Outra neuropatia periférica autoimune vista em pacientes com Aids é a mononeurite múltipla **(Caps. 460 e 385)** causada por uma arterite necrosante dos nervos periféricos. A neuropatia periférica mais comum dos pacientes HIV-positivos é *polineuropatia sensorial distal* (PNSD), também conhecida como neuropatia sensorial dolorosa do HIV (NS-HIV), neuropatia predominantemente sensorial ou neuropatia periférica simétrica. Esse distúrbio pode ser uma consequência direta da infecção pelo HIV ou um efeito colateral do tratamento com didesoxinucleosídeo. Essa neuropatia é mais comum nos indivíduos mais altos, nos pacientes idosos e nos pacientes com contagens de células CD4 mais baixas. Dois terços dos pacientes com Aids podem ter algum indício de doença dos nervos periféricos nos exames eletrofisiológicos. Em geral, as primeiras queixas consistem em sensações de ardência dolorosa nos pés e nos membros inferiores. O exame físico demonstra déficits sensoriais com distribuição em meia nos testes de picada, temperatura e sensibilidade táctil, bem como supressão dos reflexos do tornozelo. As alterações motoras são leves e geralmente se limitam a fraqueza dos músculos intrínsecos dos pés. A resposta dessa doença aos antirretrovirais tem sido variável, talvez porque esses fármacos sejam a causa do problema em alguns casos. Quando a neuropatia é causada pelo tratamento com didesoxinucleosídeos, o paciente com neuropatia periférica dos membros inferiores pode queixar-se de uma sensação como se andasse sobre o gelo. Outros distúrbios que devem ser incluídos no diagnóstico diferencial da neuropatia periférica são diabetes melito, deficiência de vitamina B_{12} e efeitos colaterais do tratamento com metronidazol ou dapsona. Quando a polineuropatia simétrica não melhora com a interrupção do tratamento com didesoxinucleosídeos, o paciente deve ser tratado sintomaticamente; a gabapentina, a carbamazepina, os antidepressivos tricíclicos ou os analgésicos podem ser eficazes no controle das parestesias. Os pacientes que ainda não iniciaram tratamento podem melhorar com a TARV.

A *miopatia* pode complicar a evolução da infecção pelo HIV e as etiologias potenciais incluem a própria infecção, o uso de zidovudina e a síndrome consumptiva generalizada. A miopatia associada ao HIV pode ter gravidade variável, desde uma elevação assintomática dos níveis de creatina-quinase até uma síndrome subaguda caracterizada por fraqueza muscular proximal e mialgias. Elevações muito acentuadas da creatina-quinase podem ser detectadas nos pacientes assintomáticos, principalmente depois da realização de exercício físico. Contudo, o significado clínico dessa elevação como achado laboratorial isolado ainda não foi estabelecido. Vários processos inflamatórios e não inflamatórios foram detectados nos pacientes com miopatia mais grave, inclusive necrose miofibrilar com células inflamatórias, corpúsculos cilíndricos de nemalina, corpúsculos citoplasmáticos e anormalidades mitocondriais. A atrofia muscular extrema, geralmente com dor muscular, pode ocorrer depois do tratamento prolongado com zidovudina. O efeito colateral tóxico desse fármaco é dose-dependente e está relacionado com sua capacidade de interferir com a função das polimerases mitocondriais. A atrofia regride depois da interrupção do tratamento. As fibras vermelhas "esfarrapadas" são uma característica histológica da miopatia causada pela zidovudina.

Doenças oftalmológicas Os distúrbios oftalmológicos ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com infecção avançada pelo HIV. Os achados anormais mais comuns ao exame fundoscópico são os exsudatos algodonosos, os quais são manchas brancas que aparecem na superfície da retina e costumam ter margens irregulares. Essas manchas representam áreas de isquemia retiniana secundária à doença microvascular. Em alguns casos, essa anormalidade está associada a pequenas áreas de hemorragia e, por essa razão, pode ser difícil diferenciá-la da retinite causada pelo CMV. Contudo, ao contrário da retinite do CMV, os exsudatos algodonosos não estão associados à perda visual e estabilizam ou melhoram com o transcorrer do tempo.

Uma das consequências mais devastadoras da infecção pelo HIV é a retinite por CMV. Os pacientes de alto risco para retinite por CMV (contagem de células T CD4+ < 100/µL) devem fazer exames oftalmológicos a cada 3 a 6 meses. A maioria dos casos de retinite por CMV ocorre nos pacientes com contagem de células T CD4+ < 50/µL. Antes da disponibilidade da TARV, essa síndrome de reativação do CMV era observada em 25 a 30% dos pacientes com Aids. Na era da TARV isso foi reduzido para perto de 2%. Em geral, a retinite por CMV evidencia-se por perda progressiva e indolor da visão. Os pacientes também podem queixar-se de turvação visual, "moscas volantes" e cintilações. Em geral, a doença é bilateral, embora comumente afete mais um olho que outro. O diagnóstico é estabelecido em bases clínicas por um oftalmologista experiente. O aspecto típico da retina é de hemorragia e exsudato perivasculares. Quando há dúvida quanto ao diagnóstico em razão de uma apresentação atípica ou não há resposta esperada ao tratamento, a obtenção de amostras do humor vítreo ou aquoso para a realização de exames diagnósticos moleculares pode ser útil. A infecção da retina pelo CMV acarreta um processo inflamatório necrótico e a perda visual resultante é irreversível. Em consequência da atrofia retiniana nas áreas de inflamação pregressa, a retinite por CMV pode ser complicada por descolamento regmatogênico da retina. O tratamento da retinite por CMV consiste em valganciclovir oral, ganciclovir IV ou foscarnet IV, reservando-se o cidofovir como alternativa. Alguns estudos demonstraram que o tratamento simultâneo com ganciclovir e foscarnet foi ligeiramente mais eficaz que o uso isolado de um desses fármacos nos pacientes que tiveram recidiva da retinite por CMV. O ciclo de indução por três semanas é seguido do tratamento de manutenção com valganciclovir oral. Se a doença por CMV for limitada a um dos olhos, pode-se considerar o uso de injeções intravítreas de ganciclovir ou foscarnet. Em geral, as injeções intravítreas do cidofovir são evitadas porque aumentam o risco de uveíte e hipotonia. O tratamento de manutenção deve ser mantido até que a contagem de células T CD4+ permaneça acima de 100 a 150/µL por mais de seis meses. A maioria dos pacientes HIV-positivos com citomegalovirose desenvolve algum grau de uveíte quando começa o tratamento com TARV. A etiologia é desconhecida, mas alguns autores sugeriram que possa ser devida à produção de uma resposta imune exacerbada ao CMV na forma de uma SIRI (ver seções anteriores). Em alguns casos, há necessidade de usar glicocorticoides tópicos.

O HSV e o vírus varicela-zóster podem causar retinite necrosante bilateral rapidamente progressiva, conhecida como *síndrome da necrose retiniana aguda* ou *necrose retiniana externa progressiva* (NREP). Essa síndrome, em contraste com a retinite por CMV, está associada com dor, ceratite e irite. Costuma haver associação com HSV orolabial ou zóster trigeminal. O exame oftalmológico revela lesões periféricas cinza-claro disseminadas. Essa doença comumente é complicada por descolamento da retina. É importante diagnosticar e tratar esse distúrbio com aciclovir IV tão logo seja possível para atenuar a perda da visão.

Várias outras infecções secundárias podem causar problemas oculares nos pacientes HIV-positivos. O *P. jiroveci* pode causar lesão da coroide, que pode ser detectada como achado casual ao exame oftalmológico. Em geral, essas lesões são bilaterais, ocupam a metade do diâmetro do disco óptico e evidenciam-se por placas branco-amareladas ligeiramente elevadas. Em geral, as lesões são assintomáticas e podem ser confundidas com os exsudatos algodonosos. A coriorretinite causada pela toxoplasmose pode ocorrer isoladamente ou, mais comumente, associada ao acometimento do SNC. O SK pode afetar a pálpebra ou a conjuntiva, enquanto o linfoma pode invadir a retina. A sífilis pode causar uveíte, a qual frequentemente está associada à neurossífilis.

Outras infecções disseminadas e síndrome consumptiva Infecções com espécies de *Bartonella* (Gram-negativos pequenos tipo *Rickettsia)* **(Cap. 197)** são vistas com frequência aumentada nos pacientes infectados pelo HIV. Embora os CDC não a considerem uma doença que define Aids, muitos especialistas acreditam que a infecção por *Bartonella* indique um distúrbio grave da imunidade celular. Em geral, isso ocorre nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 100/µL e é uma causa significativa de febre inexplicável dos pacientes com infecção avançada pelo HIV. Entre as manifestações clínicas da infecção por *Bartonella* está a angiomatose bacilar, a doença da arranhadura de gato e a febre das trincheiras. Em geral, a *angiomatose bacilar* é causada pela infecção por *B. henselae* e está relacionada com a exposição aos gatos infestados por pulgas. Essa doença caracteriza-se por proliferação vascular com várias lesões cutâneas, as quais podem ser confundidas com as lesões do SK. Ao contrário do SK, as lesões da angiomatose bacilar em geral são dolorosas e empalidecem sob pressão e ocorrem mais comumente na vigência de sinais e sintomas sistêmicos. A infecção pode estender-se aos linfonodos, ao fígado (peliose hepática), ao baço, aos ossos, ao coração, ao SNC e aos tratos respiratório e GI. A *doença da arranhadura de gato* também é causada pela *B. henselae* e costuma começar com uma pápula no local da inoculação. Depois de algumas semanas, o paciente apresenta linfadenopatia regional e mal-estar. A infecção pela *B. quintana* é transmitida pelos piolhos e foi associada aos casos relatados de febre das trincheiras, endocardite, linfadenopatia e angiomatose bacilar. Esse microrganismo é muito difícil de cultivar e, em geral, o diagnóstico baseia-se na sua identificação nas amostras de biópsia coradas por Warthin-Starry ou corantes semelhantes. O tratamento é feito com doxiciclina ou eritromicina por pelo menos três meses.

A *histoplasmose* é uma infecção oportunista observada com mais frequência nos pacientes dos vales dos rios Mississipi e Ohio (EUA), do Porto Rico, da República Dominicana e da América do Sul. Todas essas são áreas nas quais a infecção por *H. capsulatum* é endêmica **(Cap. 236)**. Em virtude dessa distribuição geográfica limitada nos EUA, a porcentagem de casos de Aids com histoplasmose é de apenas cerca de 0,5%. Em geral, a histoplasmose é uma manifestação tardia da infecção pelo HIV; entretanto, pode ser a doença inicial que define a Aids. Em um estudo, a contagem média de células T CD4+ dos pacientes com histoplasmose e Aids era de 33/μL. Embora a doença causada pelo *H. capsulatum* possa evidenciar-se por infecção primária do pulmão, a doença disseminada, presumivelmente devida à reativação, é a apresentação mais comum nos pacientes HIV-positivos. Em geral, os pacientes referem história de 4 a 8 semanas de febre e emagrecimento. Hepatosplenomegalia e linfadenopatia ocorrem em cerca de 25% dos pacientes. A doença do SNC, meningite ou lesão expansiva, é vista em 15% dos pacientes. O envolvimento da medula óssea é comum e os pacientes têm trombocitopenia, neutropenia e anemia em 33% dos casos. Cerca de 7% dos pacientes apresentam lesões mucocutâneas evidenciadas por erupção maculopapulosa e úlceras cutâneas ou da cavidade oral. Os sintomas respiratórios geralmente são brandos e as radiografias do tórax demonstram infiltrado difuso ou vários nódulos pequenos em cerca de 50% dos casos. Pode haver envolvimento do trato GI. O diagnóstico é confirmado pela coloração de prata de tecidos, pelo isolamento do fungo em cultura de sangue, medula óssea ou tecidos ou pela detecção do seu antígeno no sangue ou na urina. Em geral, o tratamento consiste em anfotericina B lipossomal seguida da manutenção com itraconazol oral até que o nível sérico do antígeno do histoplasma seja < 2 unidades, que o paciente esteja utilizando antirretrovirais há no mínimo seis meses e que a contagem de células CD4 seja > 150 células/μL. Em casos de infecção leve, pode ser adequado iniciar a terapia apenas com itraconazol.

Depois da propagação da infecção do HIV para o sudeste asiático, a infecção disseminada pelo fungo *Penicillium marneffei* foi reconhecida como complicação da infecção pelo HIV e é considerada uma doença que define Aids nas regiões do mundo em que ocorre. A infecção por *P. marneffei* é a terceira doença definidora de Aids mais comum na Tailândia, depois da TB e da criptococose. Essa infecção é diagnosticada com mais frequência na estação chuvosa que nos meses secos. As manifestações clínicas são febre, linfadenopatia generalizada, hepatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia e lesões cutâneas papulosas com umbilicação central. O tratamento é efetuado com anfotericina B seguida de itraconazol até que a contagem de células T CD4+ esteja acima de 100 células/μL há no mínimo seis meses.

A *leishmaniose visceral* **(Cap. 251)** é diagnosticada com frequência crescente nos pacientes HIV-positivos que vivem em ou viajam para áreas endêmicas dessa infecção, a qual é causada por um protozoário e transmitida por flebótomos. A apresentação clínica inclui hepatosplenomegalia, febre e anormalidades hematológicas. Pode haver linfadenopatia e outros sintomas constitucionais. Em dois terços dos pacientes coinfectados, observa-se evolução recidivante. Os microrganismos podem ser isolados nas culturas de aspirado da medula óssea. As colorações histológicas podem ser negativas e os títulos de anticorpos têm pouca utilidade. Em geral, os pacientes HIV-positivos respondem inicialmente de modo satisfatório ao tratamento convencional com anfotericina B ou compostos antimoniais pentavalentes. Entretanto, a erradicação do microrganismo é difícil e as recidivas são comuns.

Os pacientes HIV-positivos têm risco ligeiramente maior de desenvolver manifestações clínicas da malária. Isso é particularmente válido para os pacientes de áreas não endêmicas supostamente com infecção primária e pacientes com contagem baixa de células T CD4+. Os indivíduos HIV-positivos com contagem de células T CD4+ < 300 células/μL têm resposta menos favorável ao tratamento da malária que os outros. A coinfecção por malária está associada a um aumento modesto da carga viral do HIV. O risco de malária pode ser reduzido pela profilaxia com SMX/TMP.

O *emagrecimento generalizado* é uma condição que define a Aids e consiste em emagrecimento involuntário de mais de 10% na presença de febre contínua e diarreia ou fadiga crônica há mais de 30 dias, sem qualquer outra causa além da infecção pelo HIV. Antes do uso generalizado da TARV, essa era a condição inicial que definia a Aids de cerca de 10% dos pacientes americanos e era uma indicação para iniciar a TARV. O emagrecimento generalizado é observado raramente hoje em razão do uso mais precoce dos antirretrovirais. Uma característica constante dessa síndrome consumptiva é a atrofia muscular grave com degeneração variegada das fibras musculares e evidências ocasionais de miosite. Os glicocorticoides podem proporcionar algum benefício; todavia, essa conduta deve ser cuidadosamente avaliada em relação ao risco de complicar a imunodeficiência da infecção pelo HIV. Os esteroides androgênicos, o hormônio do crescimento e a nutrição parenteral total têm sido utilizados como intervenções terapêuticas com sucesso variável.

Doenças neoplásicas As doenças neoplásicas que definem a Aids são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e carcinoma invasivo do colo uterino. Além disso, também há incidência mais alta de várias neoplasias que não definem Aids, inclusive doença de Hodgkin; mieloma múltiplo; leucemia; melanoma; e cânceres do colo uterino, cérebro, testículo, cavidade oral, pulmões, estômago, fígado, rins e ânus. Desde a introdução da TARV potente houve reduções marcantes da incidências do SK **(Fig. 226.33)** e do linfoma do SNC, de forma que as neoplasias malignas que não definem Aids hoje são responsáveis por mais morbidade e mortalidade dos pacientes HIV-positivos que as neoplasias malignas que definem a Aids. As taxas de incidência do linfoma não Hodgkin também diminuíram; contudo, esse declínio não foi tão acentuado quanto a redução das taxas de incidência do SK. Por outro lado, a TARV produziu pouco impacto nas neoplasias associadas aos papilomavírus humanos (HPV). À medida que os pacientes HIV-positivos vivem mais, aumenta a variedade de cânceres observados nessa população. Embora alguns possam refletir apenas os fatores de risco conhecidos (p. ex., tabagismo, ingestão de álcool, coinfecção por outros vírus, como o da hepatite B) que são mais prevalentes na população HIV-positiva, alguns podem ser consequência direta do HIV e são certamente mais comuns nos pacientes com contagens de células T CD4+ mais baixas.

O *sarcoma de Kaposi* é uma neoplasia multicêntrica evidenciada por vários nódulos que se formam na pele, nas mucosas e nas vísceras. A evolução clínica pode ser insidiosa, com acometimento leve da pele ou dos linfonodos, ou fulminante, com lesões cutâneas e viscerais extensivas. No período inicial da epidemia de Aids, o SK era uma manifestação clínica proeminente dos primeiros casos diagnosticados e ocorria em 79% dos pacientes diagnosticados em 1981. O SK foi detectado em apenas 25% dos casos em 1989, em 9% dos casos diagnosticados em 1992 e em < 1% dos casos detectados em 1997. O HHV-8 ou o KSHV foi diretamente implicado como cofator viral da patogênese do SK.

Clinicamente, o SK tem diversas apresentações e pode ser diagnosticado em qualquer estágio da infecção pelo HIV, mesmo quando a contagem de células T CD4+ está normal. A lesão inicial pode ser um pequeno nódulo cutâneo elevado e roxo-avermelhado **(Fig. 226.41)**, pigmentação da mucosa oral **(Fig. 226.34*D*)** ou um linfonodo aumentado. Com frequência, as lesões aparecem nas áreas expostas ao sol, sobretudo na ponta do nariz, e tendem a ocorrer em áreas de traumatismo (fenômeno de

Koebner). Em virtude da natureza vascular dos tumores e da presença de eritrócitos extravasados nas lesões, suas cores variam de avermelhada a púrpura e marrom e costumam adquirir o aspecto de uma equimose com coloração amarelada e manchada. O diâmetro das lesões varia de alguns milímetros a vários centímetros e as lesões podem ser isoladas ou confluentes. Na maioria dos casos, as lesões do SK apresentam-se como máculas elevadas; contudo, também podem ser papulosas, principalmente nos pacientes com contagens de células T CD4+ mais altas. As lesões confluentes podem causar linfedema circundante e são desfigurantes quando afetam a face e incapacitantes quando envolvem os membros inferiores ou as superfícies articulares. Além da pele, os linfonodos, o trato GI e os pulmões são outros órgãos afetados comumente pelo SK. Existem relatos de lesões em quase todos os órgãos, inclusive coração e SNC. Ao contrário das outras neoplasias malignas, nas quais o acometimento dos linfonodos significa disseminação metastática e prognóstico desfavorável, a invasão dos linfonodos pode ocorrer nos estágios muito iniciais do SK e não tem significado clínico especial. Na verdade, alguns pacientes podem ter doença limitada aos linfonodos. Em geral, esses pacientes têm função imune relativamente preservada e, por essa razão, têm prognóstico mais favorável. O acometimento pulmonar pelo SK geralmente se evidencia por dispneia. Cerca de 80% dos pacientes com SK pulmonar também têm lesões cutâneas. Nos casos típicos, as radiografias do tórax mostram infiltrados bilaterais dos lobos inferiores, os quais obscurecem os limites do mediastino e do diafragma **(Fig. 226.42)**. Cerca de 70% dos pacientes com SK pulmonar têm derrames pleurais e esse elemento geralmente facilita o diagnóstico diferencial. O envolvimento do trato GI ocorre em 50% dos pacientes com SK e, em geral, pode assumir duas formas: (1) acometimento das mucosas, que pode causar sangramentos graves; alguns desses pacientes também têm sintomas de obstrução GI quando as lesões são volumosas; e (2) envolvimento do trato biliar. As lesões do SK podem infiltrar a vesícula e as vias biliares, acarretando um quadro clínico de icterícia obstrutiva semelhante ao causado pela colangite esclerosante. Existem vários sistemas de estadiamento propostos para classificar o SK. Um dos sistemas usados comumente foi desenvolvido pelo Aids Clinical Trials Group do National Institute of Allergy and Infectious Diseases e classifica os pacientes com base na extensão do tumor, na função imune e na existência ou inexistência de doença sistêmica **(Quadro 226.17)**.

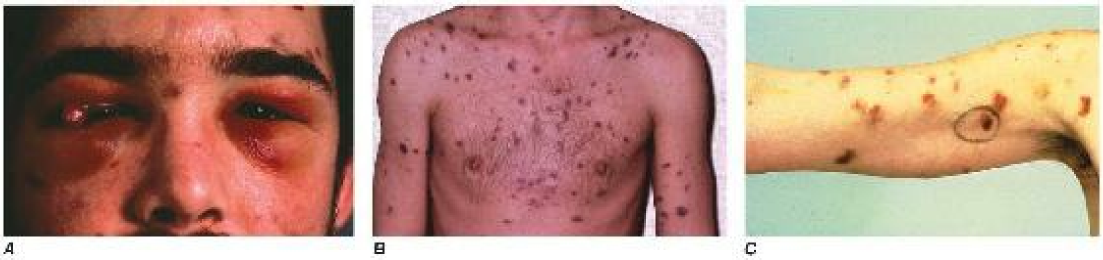

FIGURA 226.41 Sarcomas de Kaposi em três pacientes com Aids, demonstrando (*A*) edema e equimose periorbitários; (*B*) distribuição clássica das lesões do tronco; (*C*) lesões do membro superior.

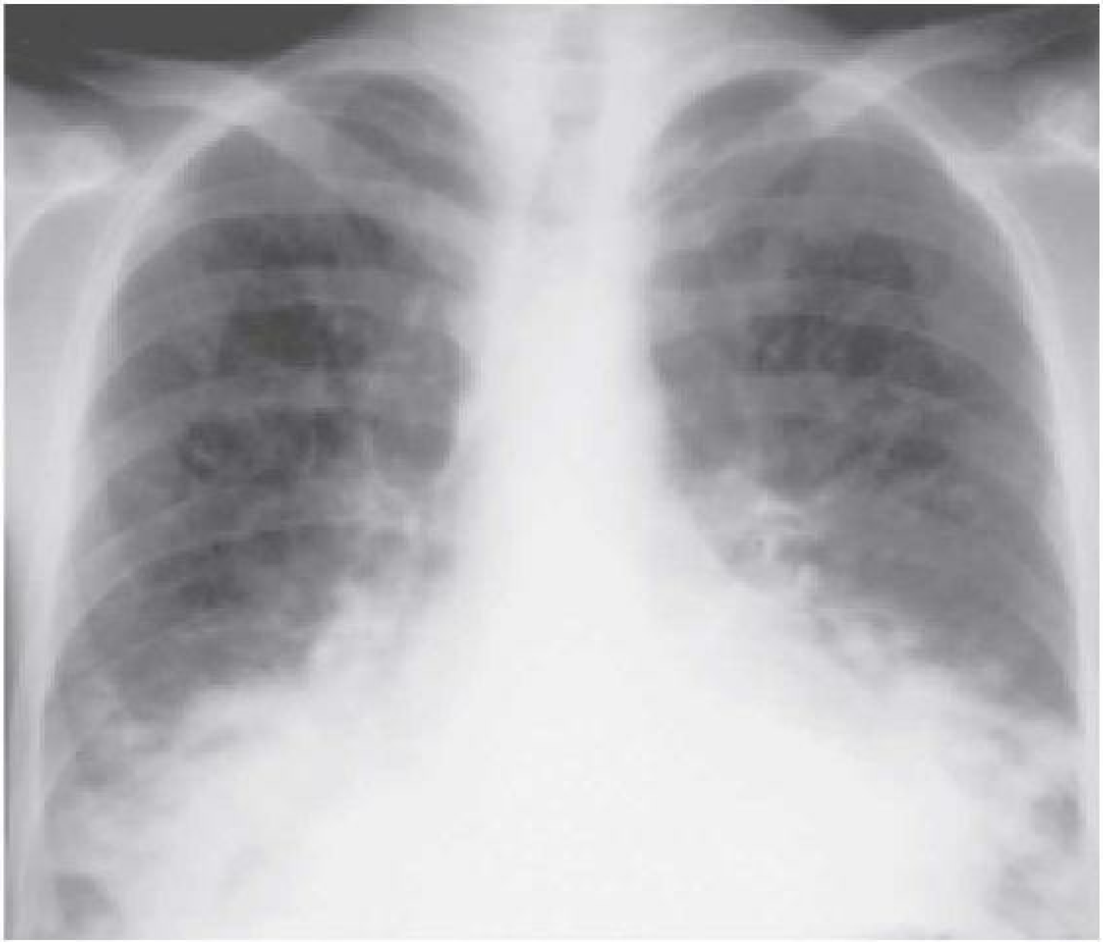

FIGURA 226.42 Radiografia do tórax de um paciente com Aids e sarcoma de Kaposi pulmonar. As anormalidades típicas incluem infiltrados bilaterais densos nos lobos inferiores obscurecendo os limites do coração e derrame pleural.

QUADRO 226.17 SISTEMA DE ESTADIAMENTO TIS PARA SARCOMA DE KAPOSI, DESENVOLVIDO PELO AIDS CLINICAL TRIAL GROUP DO NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES

Parâmetro	Menor risco (estágio 0): todos os seguintes	Maior risco (estágio 1): qualquer dos seguintes
Tumor (T)	Confinado à pele e/ou linfonodos e/ou doença oral mínima	Edema ou ulceração associados ao tumor Lesões orais extensas Lesões gastrintestinais Lesões viscerais extralinfáticas
Sistema imune (I)	Contagem de células CD4+ $\geq 200/\mu L$	Contagem de células CD4+ $< 200/\mu L$
Doença sistêmica (S)	Sem sintomas B[a]	Com sintomas B[a]

	Estado de desempenho de Karnofsky ≥ 70	Estado de desempenho de Karnofsky < 70
	Sem história de infecção oportunista, doença neurológica, linfoma ou candidíase oral	História de infecção oportunista, doença neurológica, linfoma ou candidíase oral

[a]Definidos como febre inexplicável, sudorese noturna, perda involuntária de > 10% do peso corporal ou diarreia persistente por mais de duas semanas.

O diagnóstico do SK baseia-se na biópsia de uma lesão suspeita. Ao exame histológico, observam-se proliferação de células fusiformes e endoteliais, extravasamento de eritrócitos, macrófagos carregados de hemossiderina e, nos casos iniciais, infiltrado de células inflamatórias. O diagnóstico diferencial inclui linfoma (particularmente nos casos das lesões orais), angiomatose bacilar e infecções micobacterianas cutâneas.

O tratamento do SK **(Quadro 226.18)** deve ser efetuado com o auxílio de um especialista, visto que não existem diretrizes terapêuticas definitivas. Na maioria dos casos, a TARV facilita significativamente o controle das lesões. O tratamento antirretroviral foi associado à regressão espontânea das lesões do SK. Paradoxalmente, esse tratamento também foi associado ao desenvolvimento inicial do SK como um tipo de SIRI. Para os pacientes cujos tumores persistem, quando há comprometimento de funções vitais ou nos quais não é possível controlar a replicação do HIV, há diversas opções. Em alguns casos, as lesões permanecem quase indolentes e muitos desses pacientes não precisam fazer tratamento específico. Menos de 10% dos pacientes com Aids e SK morrem em consequência dessa neoplasia maligna e os óbitos atribuídos às infecções secundárias são significativamente mais comuns. Desse modo, sempre que possível, deve-se evitar esquemas terapêuticos que suprimam ainda mais o sistema imune e aumentem a suscetibilidade às infecções oportunistas. O tratamento está indicado em duas circunstâncias principais. A primeira delas é quando uma lesão solitária ou um número limitado de lesões causa desconforto significativo ou problemas estéticos, como lesões faciais proeminentes, lesões sobre uma articulação ou lesões orofaríngeas que interfiram na deglutição ou respiração. Nessas situações, pode ser útil tratar o paciente com irradiação localizada, vimblastina intralesional, ácido 9-*cis*-retinoico tópico ou crioterapia. É importante assinalar que os pacientes HIV-positivos são particularmente sensíveis aos efeitos colaterais da radioterapia. Isso é válido principalmente para a mucosite induzida pela radiação; as doses de radiação aplicadas nas mucosas (em especial na região da cabeça e do pescoço) devem ser ajustadas de maneira proporcional. O tratamento sistêmico com IFN-α ou quimioterapia deve ser considerado para os pacientes com grandes quantidades de lesões ou os indivíduos com envolvimento visceral. Isoladamente, o determinante mais importante da resposta ao tratamento parece ser a contagem de células T CD4+. Essa relação entre o índice de resposta e a contagem basal de células T CD4+ é particularmente aplicável ao IFN-α. O índice de resposta ao IFN-α dos pacientes com contagens de células T CD4+ >

600/µL é de cerca de 80%, mas diminui a menos de 10% nos pacientes com contagens < 150/µL. Ao contrário dos outros tratamentos sistêmicos, o IFN-α confere a vantagem adicional de produzir atividade antirretroviral; por isso, essa pode ser a primeira opção apropriada ao tratamento sistêmico com um único fármaco para os pacientes com doença disseminada em estágio inicial. Alguns estudos também demonstraram que vários agentes quimioterápicos têm atividade no SK. Quatro deles (daunorrubicina lipossomal, doxorrubicina lipossomal, vimblastina e paclitaxel) foram aprovados pela FDA com essa indicação. A daunorrubicina lipossomal está aprovada como terapia de primeira linha para pacientes com SK avançado. Ela tem menos efeitos colaterais que a quimioterapia convencional. Por outro lado, a doxorrubicina lipossomal e o paclitaxel foram aprovados apenas para os pacientes que não responderam à quimioterapia convencional. Os índices de resposta variam de 23 a 88%, parecem ser comparáveis aos conseguidos antes com os esquemas de poliquimioterapia e são influenciados significativamente pela contagem de células T CD4+.

QUADRO 226.18 TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO À AIDS

- Observação e otimização do tratamento antirretroviral
- Lesões únicas ou em número limitado
  - Irradiação
  - Vimblastina intralesional
  - Crioterapia
- Doença extensa
  - Tratamento inicial
    - Interferon α (se a contagem de células CD4+ for > 150/µL)
    - Daunorrubicina lipossomal
  - Tratamento subsequente
    - Doxorrubicina lipossomal
    - Paclitaxel
- Poliquimioterapia com doses baixas de doxorrubicina, bleomicina e vimblastina (ABV)
- Radioterapia dirigida

Os *linfomas* são mais frequentes nos pacientes com imunodeficiências de células T congênitas ou adquiridas **(Cap. 374)**. A Aids não é uma exceção; no mínimo 6% dos pacientes com Aids desenvolvem linfoma em algum fase da evolução da sua doença. Isso representa uma incidência 120 vezes maior, quando comparada com a população em geral. Em contraste com o SK, o linfoma primário do SNC e a maioria das infecções oportunistas, a incidência dos linfomas sistêmicos associados à Aids não teve redução tão expressiva em consequência do uso generalizado da TARV eficaz. O linfoma ocorre em todos os grupos de risco, mas a incidência é maior entre os pacientes hemofílicos e menor entre os pacientes do Caribe ou da África que adquiriram a infecção por relações heterossexuais. O linfoma é uma manifestação tardia da infecção pelo HIV e, em geral, ocorre nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 200/μL. À medida que a doença causada pelo HIV progride, o risco de desenvolver linfoma aumenta. O índice de acometimento do linfoma aumenta exponencialmente com a ampliação da duração da infecção pelo HIV e a depressão da função imune. Dentro de três anos depois do diagnóstico da infecção pelo HIV, o risco de desenvolver linfoma é de 0,8% ao ano; oito anos depois da infecção, esse risco aumenta para 2,6% ao ano. À medida que os pacientes HIV-positivos vivem mais tempo em consequência da TARV mais eficaz e do controle e da profilaxia mais efetivos das infecções oportunistas, espera-se que a incidência dos linfomas aumente.

Os pacientes HIV-positivos desenvolvem três tipos principais de linfoma: linfoma imunoblástico do grau III ou IV, linfoma de Burkitt e linfoma primário do SNC. Cerca de 90% desses linfomas têm o fenótipo de células B e mais de a metade contém DNA do EBV. Alguns linfomas estão associados ao KSHV. Esses tumores podem ser monoclonais ou oligoclonais e, de alguma forma, provavelmente estão relacionados com a ativação policlonal intensa das células B dos pacientes com Aids.

Os *linfomas imunoblásticos* são responsáveis por cerca de 60% dos linfomas dos pacientes com Aids. A maioria consiste em linfomas difusos de células B grandes (LDCBG). Em geral, esses tumores são de grau avançado e poderiam ser classificados com linfomas histiocíticos difusos com base nos esquemas mais antigos de classificação. Esse tipo de linfoma é mais comum nos pacientes idosos e sua incidência aumenta de 0% entre indivíduos HIV-positivos com menos de 1 ano de idade para mais de 3% dos pacientes HIV-positivos com mais de 50 anos. Duas variantes do linfoma imunoblástico, as quais são diagnosticadas principalmente nos pacientes HIV-positivos, são o linfoma primário de efusão (LPE) e sua variante sólida, o linfoma plasmocítico da cavidade oral. O LPE, também conhecido como linfoma das cavidades corporais, evidencia-se por derrames pleurais, pericárdicos e/ou peritoniais linfomatosos sem massas linfáticas ou extralinfáticas significativas. As células desse tumor não expressam marcadores de superfície das células B ou T e parecem representar um estágio pré-plasmocitário da diferenciação. Embora as sequências de DNA do HHV-8 e do EBV tenham sido detectadas nos genomas das células malignas dos pacientes com linfoma das cavidades corporais, o KSHV parece ser o principal responsável pela oncogênese (ver anteriormente).

O *linfoma de grandes célualas não clivadas* (*linfoma de Burkitt*) é responsável por aproximadamente 20% dos casos de linfoma em pacientes com Aids. Ela é mais frequente em pacientes com 10 a 19 anos de idade e geralmente demonstra translocações c-*myc* características do cromossomo 8 para os cromossomos 14 ou 22.

O linfoma de Burkitt não é comum em outros estados de imunodeficiência além da infecção pelo HIV e a incidência desse tumor específico é mais de 1.000 vezes maior nos indivíduos HIV-positivos que na população em geral. Ao contrário do linfoma de Burkitt africano, no qual 97% dos casos têm o genoma do EBV, apenas 50% dos linfomas de Burkitt associados à infecção pelo HIV são positivos para esse vírus.

O *linfoma primário do SNC* representa cerca de 20% dos linfomas dos pacientes HIV-positivos. Ao contrário do linfoma de Burkitt associado ao HIV, os linfomas primários do SNC em geral são positivos para o EBV. Em um estudo, a incidência do vírus de Epstein-Barr era de 100%. Essa neoplasia maligna não tem predileção por qualquer faixa etária. A contagem média de células T CD4+ por ocasião do diagnóstico é de cerca de 50/µL. Por conseguinte, o linfoma do SNC geralmente se apresenta em um estágio mais avançado da infecção pelo HIV que o linfoma sistêmico. Esse fato explica, ao menos em parte, o prognóstico mais desfavorável desse subgrupo de pacientes.

A apresentação clínica dos linfomas dos pacientes HIV-positivos é muito variada, desde convulsões focais até lesões expansivas de crescimento rápido na mucosa oral **(Fig. 226.43)** ou febre persistente e inexplicada. No mínimo 80% dos pacientes apresentam doença extralinfática e uma porcentagem semelhante tem sintomas do tipo B, como febre, sudorese noturna ou perda de peso. Praticamente todas as estruturas do corpo podem ser afetadas. A localização extralinfática mais comum é o SNC, o qual é afetado em cerca de um terço de todos os pacientes com linfoma. Cerca de 60% desses casos são de linfomas primários do SNC. Em geral, o linfoma primário do SNC evidencia-se por déficits neurológicos focais, inclusive anormalidades dos nervos cranianos, cefaleia e/ou convulsões. A RM ou a TC costumam demonstrar um pequeno número (1 a 3) de lesões com 3 a 5 cm **(Fig. 226.44)**. As lesões geralmente têm halos de intensificação depois da administração do contraste e podem ser localizadas em qualquer estrutura. Em geral, a intensificação pelo contraste é menos acentuada que a observada com a toxoplasmose. As áreas mais afetadas pelo linfoma do SNC são as estruturas profundas da substância branca. As principais doenças incluídas no diagnóstico diferencial são toxoplasmose e doença de Chagas cerebrais. Embora 20% dos linfomas do SNC dos pacientes HIV-positivos sejam primários, a doença neurológica também pode ocorrer nos pacientes HIV-positivos com linfomas sistêmicos. Cerca de 20% dos pacientes com linfomas sistêmicos têm acometimento do SNC na forma de envolvimento das leptomeninges. Esse fato ressalta a importância da punção lombar para o estadiamento dos pacientes com linfoma sistêmico.

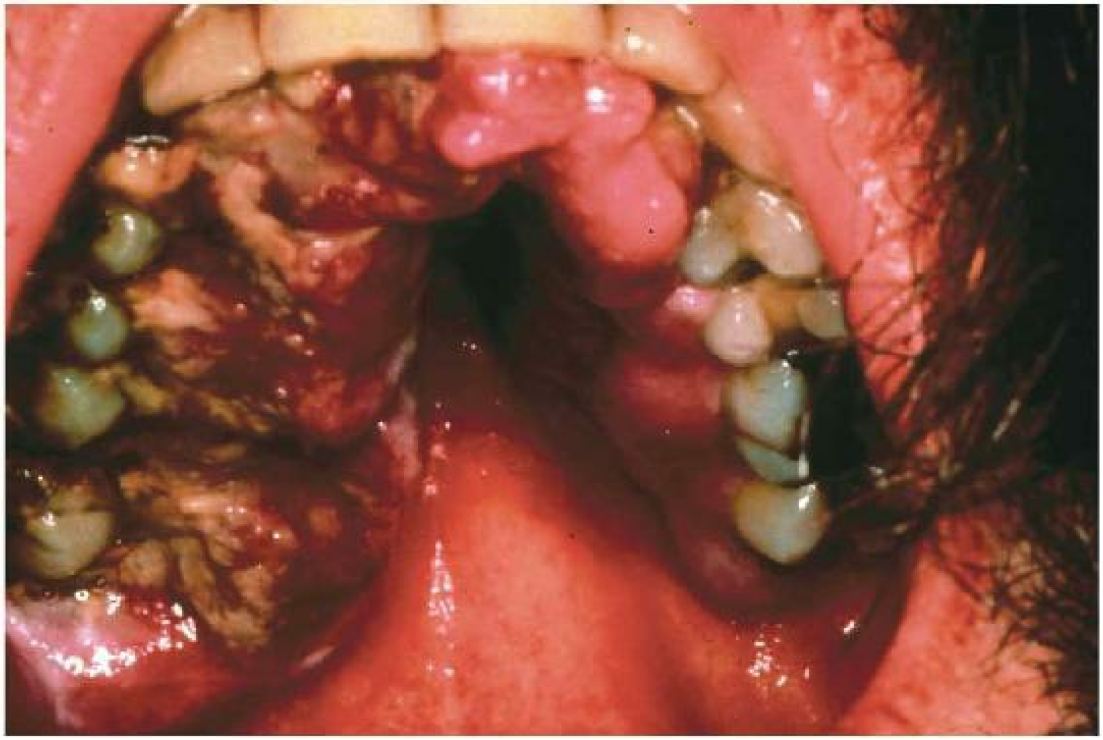

FIGURA 226.43 **Linfoma imunoblástico** do palato duro de um paciente com Aids.

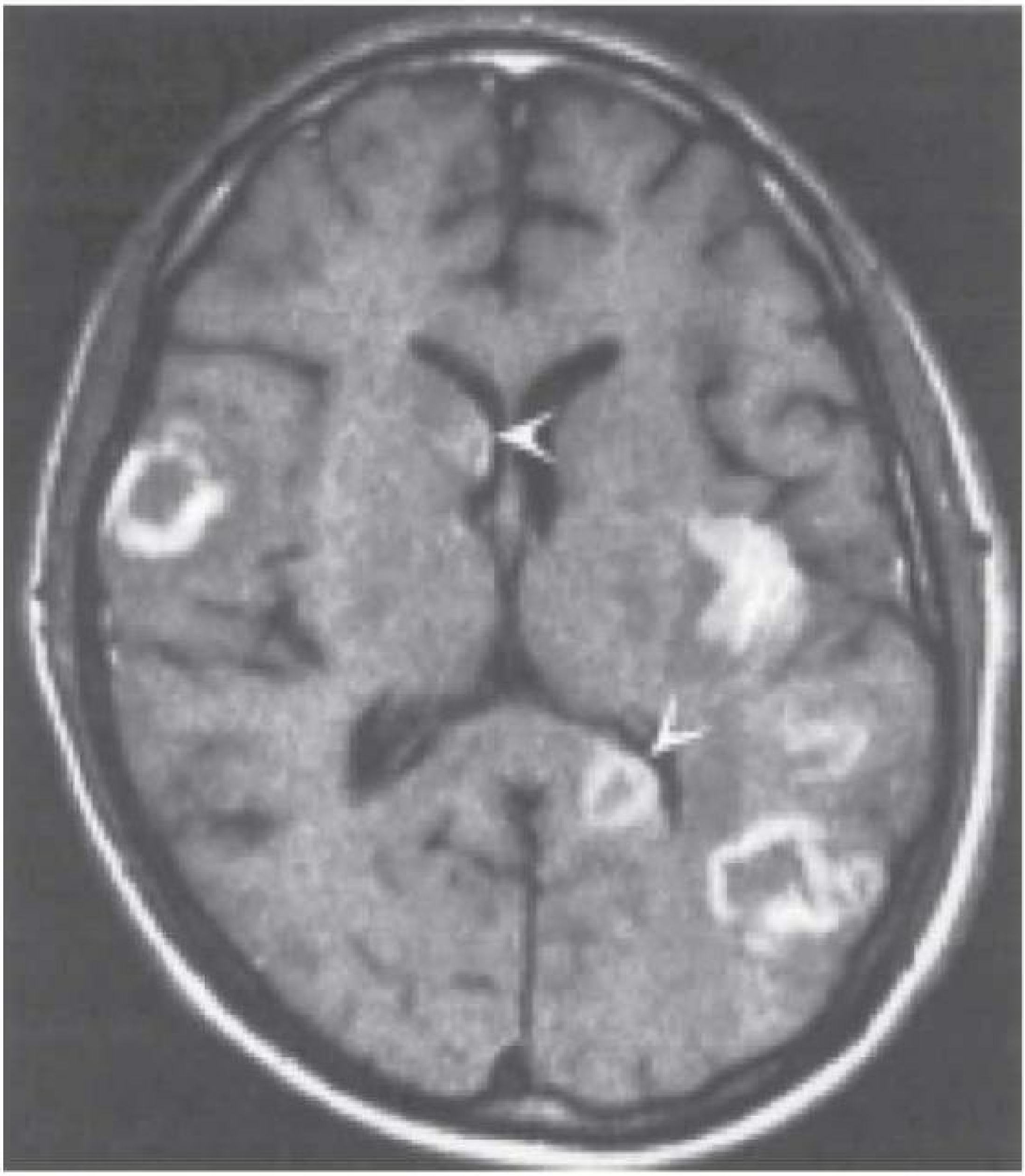

FIGURA 226.44 **Linfoma do sistema nervoso central.** Imagem de ressonância magnética contrastada em T1 de um paciente com Aids, alterações do estado mental e hemiparesia. A imagem demonstra várias lesões intensificadas pelo contraste, algumas com captação periférica. A lesão da fissura sylviana esquerda demonstra intensificação das circunvoluções e da área subcortical, enquanto as lesões do caudado e do esplênio (*pontas de setas*) apresentam intensificação nas superfícies ependimárias adjacentes.

O linfoma sistêmico é diagnosticado em estágios mais iniciais da infecção pelo HIV que o linfoma primário do SNC. Em um estudo, a contagem média de células T CD4+ era de 226/µL. Além do comprometimento dos linfonodos, o linfoma sistêmico comumente envolve o trato GI, a medula óssea, o fígado e os pulmões. O envolvimento do trato GI é observado em cerca de 25% dos pacientes. Qualquer estrutura do trato GI pode ser acometida e os pacientes podem queixar-se de disfagia ou dor abdominal. Em geral, o diagnóstico é considerado com base na TC ou na RM do abdome. A invasão da medula óssea ocorre em cerca de 20% dos pacientes e pode causar pancitopenia. O acometimento do fígado ou dos pulmões ocorre em cerca de 10% dos pacientes. A doença pulmonar pode apresentar-se como lesão expansiva, nódulos múltiplos ou infiltrado intersticial.

Na tentativa de tratar os linfomas associados à infecção pelo HIV, foram utilizadas abordagens convencionais e não convencionais. Em geral, o linfoma sistêmico é tratado pelo oncologista com poliquimioterapia. Os índices inicialmente desanimadores foram substituídos por resultados mais animadores do tratamento dos linfomas sistêmicos com a disponibilidade da TARV mais eficaz e a utilização do rituximabe para tratar os tumores CD20+. Embora haja alguma controvérsia quanto à utilização dos antirretrovirais durante a quimioterapia, não restam dúvidas de que sua utilização generalizada pelos pacientes com linfoma associado ao HIV prolongou sua sobrevida. Preocupações relacionadas a toxicidades sinérgicas sobre a medula óssea com a quimioterapia e a TARV foram mitigadas com o uso de regimes de TARV que evitam antirretrovirais tóxicos à medula óssea. Assim como ocorre na maioria dos pacientes com doença causada pelo HIV, os indivíduos com contagens de células T CD4+ mais altas tendem a evoluir mais favoravelmente. Estudos demonstraram índices de resposta de até 72% com sobrevida média de 33 meses e intervalos de até nove meses sem a doença. O tratamento do linfoma primário do SNC ainda é muito difícil. O tratamento é complicado pelo fato de que essa doença geralmente ocorre nos pacientes com doença avançada causada pelo HIV. As medidas paliativas como radioterapia proporcionam algum alívio. O prognóstico desse grupo ainda é desfavorável, com índice de sobrevida de 29% em dois anos.

A *doença de Castleman multicêntrica* é um distúrbio linfoproliferativo associado ao KSHV que se observa com maior frequência nos pacientes HIV-positivos. Embora não seja uma doença maligna propriamente dita, existem muitos aspectos em comum com os linfomas, inclusive linfadenopatia generalizada, hepatosplenomegalia e sinais e sintomas sistêmicos como febre, fadiga e emagrecimento. Cerca de 50% dos pacientes podem ter queixas pulmonares. O SK está presente em 75 a 82% dos casos. As biópsias dos linfonodos revelam predomínio de plasmócitos interfoliculares e/ou centros germinativos com vascularização e padrão de "casca de cebola" (vascular hialino). Antes da disponibilidade da TARV, os pacientes HIV-positivos com doença de Castleman multicêntrica tinham risco 15 vezes maior de desenvolver linfoma não Hodgkin em comparação com os pacientes HIV-positivos em geral. O tratamento geralmente inclui quimioterapia. Relatos informais de sucesso com o rituximabe sugerem que o tratamento mais específico possa ser bem-sucedido, embora em um estudo o tratamento com rituximabe tenha causado agravamento do SK coexistente. A sobrevida média de pacientes com doença de Castleman multicêntrica tratada antes da TARV era inicialmente relatada como 14 meses. Isso aumentou para uma sobrevida de dois anos de mais de 90% dos pacientes na era da TARV.

Os indícios de infecção pelos *papilomavírus humanos* (HPV), associada à *displasia intraepitelial do colo uterino* ou do *ânus,* são cerca de duas vezes mais comuns nos indivíduos HIV-positivos que na população em geral e essa infecção pode causar neoplasia intraepitelial e, por fim, câncer invasivo. Em uma série de estudos, os homens HIV-positivos foram examinados em busca de indícios de displasia anal e os esfregaços de Papanicolaou (Pap) foram considerados anormais em 20 a 80% dos casos. Essas alterações tendem a persistir e, em geral, não são afetadas pela TARV, sugerindo a possibilidade de transição subsequente para um distúrbio mais maligno. Embora a incidência dos resultados anormais do esfregaço de Pap do colo uterino seja de cerca de 5% das mulheres saudáveis sob outros aspectos, a incidência dos esfregaços cervicais anormais das mulheres HIV-positivas varia de 30 a 60%; desse modo, o *câncer cervical invasivo* está incluído entre as doenças que definem a Aids. Embora tenha sido visto apenas um pequeno aumento no número absoluto de cânceres cervicais e anais como consequência da infecção pelo HIV, o risco relativo dessas condições na comparação entre homens e mulheres infectados ou não pelo HIV é da ordem de 10 a 100 vezes. Tendo em vista do índice elevado de displasias e o risco relativo de câncer anal e cervical, os exames ginecológico e retal detalhados (inclusive esfregaço de Pap) estão indicados durante a avaliação inicial e seis meses depois para todos os pacientes HIV-positivos. Quando esses exames são negativos nessas duas ocasiões, o paciente deve ser acompanhado com reavaliações anuais. Quando o esfregaço de Pap inicial ou subsequente apresenta evidências de inflamação grave com alterações escamosas reativas, o próximo exame deve ser realizado dentro de três meses. Nessa ocasião, se o esfregaço de Pap mostrar indícios de lesões intraepiteliais escamosas, o exame colposcópico com biópsia (se necessária) deve ser realizado. O índice de sobrevida em dois anos das mulheres HIV-positivas com câncer cervical invasivo é de 64%, em comparação com 79% das pacientes HIV-negativas. Além das lesões retais e de colo uterino, o HPV também pode causar cânceres de cabeça e pescoço. Em um estudo de homens que fazem sexo com homens, o HPV oral foi encontrado em 25% dos casos; os genótipos HPV de alto risco eram três vezes mais comuns em homens infectados pelo HIV. Os genótipos mais comuns do HPV na população geral e os genótipos incluídos nas vacinas modernas são baseados nos tipos 6, 11, 16 e 18. Isso não se aplica à população HIV-positiva, na qual também predominam outros genótipos (inclusive tipos 58 e 53). Isso coloca em dúvida o nível de eficácia das vacinas atuais para HPV em pacientes com infecção pelo HIV. Apesar disso, recomenda-se que pacientes com infecção pelo HIV recebam a vacina contra o HPV.

LINFOCITOPENIA T CD4+ IDIOPÁTICA

Em 1992, alguns autores descreveram uma síndrome que se caracterizava por contagem absoluta de células T CD4+ < 300/µL ou < 20% de células T totais em no mínimo duas ocasiões separadas por um intervalo mínimo de seis semanas; pela negatividade para HIV-1, HIV-2, HTLV-1 ou HTLV-2; e pela ausência de qualquer imunodeficiência definida ou de tratamento associado à redução das contagens de células T CD4+. Até meados de 1993, foram descritos cerca de 100 pacientes. Depois da realização de pesquisas extensivas envolvendo vários centros, alguns autores publicaram uma série de relatos no início de 1993 que, em seu conjunto, permitiram a formulação de algumas conclusões. A linfocitopenia CD4+ idiopática (LCI) é uma síndrome muito rara, conforme determinado por estudos de doadores de sangue e de coortes de homens que fazem sexo com homens e soronegativos para HIV. Os casos foram detectados inequivocamente a partir dos primeiros meses de 1983 e tinham manifestações clínicas muito semelhantes às da LCI identificada décadas antes. A definição da LCI baseada nas contagens de células T CD4+ coincidiu com a disponibilidade imediata dos testes para linfócitos T CD4+ dos pacientes com suposta imunodeficiência. Em consequência da imunodeficiência, embora alguns pacientes com LCI desenvolvam algumas doenças oportunistas (principalmente criptococose, micobacterioses atípicas e displasia cervical) detectadas nos pacientes HIV-positivos, essa síndrome é demográfica, clínica e imunologicamente diferente da infecção pelo HIV e da Aids. Menos da metade dos casos notificados de LCI tinha fatores de risco para infecção pelo HIV e as distribuições geográfica e etária eram amplas. O fato de que uma porcentagem significativa dos pacientes tivesse fatores de risco provavelmente reflete um viés de seleção, porque os médicos que cuidam de pacientes HIV-positivos têm mais tendência a monitorar as células T CD4+. Cerca de metade dos pacientes é do sexo feminino, em comparação com cerca de um terço dos pacientes HIV-positivos nos Estados Unidos. Muitos pacientes com LCI permaneceram clinicamente estáveis e suas condições não deterioram progressivamente, como se observa comumente nos pacientes HIV-positivos com imunossupressão grave. Cerca de 15% dos pacientes com LCI têm normalização espontânea da linfocitopenia de células T CD4+. As anormalidades imunológicas da LCI são um pouco diferentes das encontradas na infecção pelo HIV. Os pacientes com LCI costumam apresentar aumentos na ativação de células T CD4+ com reduções em células CD8+ e células B. Além disso, os níveis de imunoglobulina são normais ou, mais comumente, reduzidos em pacientes com LCI em comparação com a hipergamaglobulinemia habitual de pessoas infectadas pelo HIV. Os estudos virológicos desses pacientes não encontraram evidências de infecção por HIV-1, HIV-2, HTLV-1 ou HTLV-2, ou de qualquer outro vírus com tropismo pelas células mononucleares. Além disso, não existem evidências epidemiológicas sugestivas de que houvesse um agente microbiano transmissível. Os casos de LCI estavam amplamente dispersos, sem qualquer indício de incidência mais alta em determinados locais. Os contatos íntimos e os parceiros sexuais estudados estavam em boas condições clínicas e eram sorológica, imunológica e virologicamente negativos para HIV. A LCI é uma síndrome heterogênea e é muito provável que não tenha a mesma etiologia; contudo, em alguns subgrupos de pacientes, pode haver etiologias comuns ainda indefinidas.

Os pacientes que apresentam indícios laboratoriais compatíveis com LCI devem ser avaliados em busca de doenças que possam causar a imunodeficiência. Se não for detectada qualquer causa coexistente, nenhum tratamento específico deverá ser iniciado. Contudo, quando ocorrem doenças oportunistas, elas devem ser tratadas adequadamente (ver seções anteriores). Dependendo da contagem de células T CD4+, os pacientes devem fazer profilaxia para as infecções oportunistas encontradas comumente.

TRATAMENTO AIDS E DISTÚRBIOS RELACIONADOS

PRINCÍPIOS GERAIS DO MANEJO DOS PACIENTES

As diretrizes dos CDC recomendam que o teste para infecção pelo HIV faça parte da assistência médica de rotina. Também é recomendável que o paciente seja informado sobre a intenção de realizar o teste, assim como ocorre com qualquer outro exame laboratorial de rotina, deixando ao paciente a opção de “recusar”. Essa abordagem é essencial ao objetivo de identificar o maior número possível de indivíduos infectados pelo HIV, já que cerca de 16 a 18% dos mais de 1,1 milhão de indivíduos infectados nos Estados Unidos não têm consciência da sua situação. Nas circunstâncias de um teste rotineiro, o aconselhamento pré-teste nem sempre está incluído no processo, embora isso seja desejável. Entretanto, não importa quão bem preparado para a adversidade possa estar um paciente, a revelação do diagnóstico de infecção pelo HIV é um evento devastador. Desse modo, os médicos devem ser sensíveis a esse fato e, sempre que possível, devem realizar algum grau de aconselhamento pré-teste de modo a preparar ao menos parcialmente o paciente, caso os resultados demonstrem a presença de infecção pelo HIV. Depois do diagnóstico da infecção pelo HIV, o profissional de saúde deve estar preparado para ativar imediatamente os sistemas de apoio ao paciente recém diagnosticado. Isso inclui um assistente social ou enfermeiro experiente que tenha tempo para conversar com o paciente e confirmar que ele está emocionalmente estável. A maior parte das comunidades tem centros de apoio aos infectados pelo HIV, os quais podem ser de grande ajuda nessa situação difícil.

O tratamento dos pacientes HIV-positivos exige não apenas conhecimentos abrangentes quanto às possíveis doenças que podem ocorrer e conhecimentos atualizados e experiência com a utilização da TARV, como também a capacidade de lidar com os problemas acarretados por uma doença crônica potencialmente fatal. Os conhecimentos abrangentes de medicina interna são necessários ao enfrentamento do espectro mutável de doenças associadas à infecção pelo HIV, muitas das quais são semelhantes a um estado de envelhecimento acelerado. Grandes avanços foram efetuados no tratamento dos pacientes infectados. A utilização adequada da TARV potente e outras intervenções profiláticas e terapêuticas têm importância fundamental no oferecimento ao paciente das melhores possibilidades de ter uma vida longa e saudável apesar da infecção pelo HIV. Ao contrário do que ocorria nos primeiros anos dessa epidemia, o diagnóstico dessa infecção não mais equivale a ter uma doença inevitavelmente fatal. Além das intervenções médicas, o profissional de saúde tem a responsabilidade de oferecer a todos os pacientes aconselhamento e instruções adequadas acerca de sua doença como parte de um plano de cuidados abrangente. Os pacientes devem ser instruídos quanto à transmissibilidade potencial de sua infecção e quanto ao fato de que, embora os profissionais de saúde possam referir que os níveis do vírus são “indetectáveis”, essa expressão é mais um reflexo da sensibilidade do ensaio utilizado para detectar o vírus do que uma afirmação quanto à presença ou ausência do vírus. É importante que os pacientes saibam que o vírus ainda está presente e pode ser transmitido em todos os estágios da doença causada pelo HIV. Desse modo, devem ocorrer conversas francas acerca de práticas sexuais e uso compartilhado de agulhas e outros instrumentos necessários à utilização das drogas ilícitas. O médico encarregado de tratar esses pacientes deve estar familiarizado com os últimos fármacos disponibilizados para os pacientes HIV-positivos, mas também precisa orientar seus pacientes quanto à história natural da doença e ouvir e ser sensível em relação aos seus medos e às suas preocupações. Assim como ocorre com outras doenças, as decisões terapêuticas devem ser tomadas conjuntamente com o paciente (quando possível) ou seu responsável, caso ele não tenha capacidade de tomar decisões. Nesse sentido, recomenda-se que todos os pacientes HIV-positivos e principalmente os que apresentam contagens de células T CD4+ < 200/μL designem uma pessoa confiável como seu representante legal permanente para tomar decisões médicas em seu benefício, caso seja necessário.

Depois do diagnóstico da infecção pelo HIV, vários exames e testes laboratoriais precisam ser realizados para ajudar a determinar a extensão da doença e obter parâmetros basais para comparações futuras **(Quadro 226.19)**. Além dos exames bioquímicos rotineiros, como perfil lipídico em jejum, dosagens das aminotransferases, bilirrubina total e direta, glicose em jejum, hemograma completo, esfregaço de Papanicolaou, exame simples da urina e radiografias do tórax, o paciente também deve fazer contagens de células T CD4+, duas dosagens dos níveis plasmáticos de RNA viral, teste de resistência do HIV, VDRL ou teste da reagina plasmática rápida, dosagem dos títulos de anticorpo para *Toxoplasma* e sorologias para hepatites A, B e C. Além disso, o paciente deve fazer um teste de PPD ou ensaio de liberação de IFN-γ e um MEM, cujos resultados devem ser registrados. O teste para gravidez deve ser realizado pelas mulheres para as quais se considera o uso do fármaco efavirenz, enquanto o teste para HLA-B5071 deve ser realizado por todos os pacientes aos quais se pretende prescrever abacavir. Os pacientes devem ser imunizados com polissacarídeo pneumocócico, reforços anuais de *influenza* e vacinas para HPV, hepatites A e B, caso sejam soronegativos. O estado da infecção por hepatite C deve ser determinado. Além disso, os pacientes devem ser orientados quanto às práticas sexuais e ao uso compartilhado de agulhas e deve ser oferecido aconselhamento às pessoas que o paciente saiba ou suspeite que possam estar infectadas. Depois dessas medidas iniciais, devem ser elaboradas estratégias terapêuticas de curto e longo prazos com base nas informações mais recentes disponíveis e modificadas à medida que ocorram novas descobertas. A medicina especializada em HIV altera-se rapidamente e é difícil manter-se totalmente atualizado. Felizmente, existem vários *sites* excelentes na internet, os quais são atualizados frequentemente e fornecem informações mais recentes sobre vários tópicos, inclusive relatórios de painéis consensuais sobre tratamento **(Quadro 226.20)**.

QUADRO 226.19 **AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE HIV-POSITIVO**

História e exame físico

Exames hematológicos e bioquímicos de rotina

AST, ALT, bilirrubina direta e indireta

Perfil lipídico e glicemia de jejum

Contagem dos linfócitos T CD4+

Dois níveis plasmáticos de RNA do HIV

Teste de resistência do HIV

Triagem para HLA-B5701

VDRL ou teste da RPR

Título de anticorpo contra *Toxoplasma*

Teste cutâneo com PPD ou ensaio de liberação do IFN-γ

Miniexame do estado mental

Sorologias para hepatites A, B e C

Imunização com polissacarídeo pneumocócico; *influenza* conforme indicado

Imunização contra hepatites A e B, quando soronegativos

Aconselhamento a respeito da história natural e da transmissão
Auxílio para contato com outras pessoas que possam estar infectadas

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; IFN, interferon; PPD, derivado proteico purificado; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

QUADRO 226.20 RECURSOS DISPONÍVEIS NA INTERNET SOBRE DOENÇA CAUSADA PELO HIV*

www.aidsinfo.nih.gov	AIDSinfo, um serviço do Department of Health and Human Services dos EUA, disponibiliza diretrizes com aprovação federal para o tratamento do HIV e da Aids; fornece informações sobre ensaios clínicos com financiamento público ou privado, bem como publicações e dados dos CDC
www.cdcnpin.org	Atualizações dos dados epidemiológicos e das estratégias profiláticas preconizadas pelos CDC

* N. de R.T. No Brasil, o *site* www.aids.gov.br, do Ministério da Saúde, destinado a profissionais de saúde e população em geral, contém informações sobre a doença.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A terapia antirretroviral (TARV) combinada, também conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), é a base do tratamento dos pacientes infectados pelo HIV. Depois que a TARV começou a ser utilizada generalizadamente nos EUA em 1995 a 1996, houve declínios marcantes das incidências da maioria das doenças que definem a Aids **(Fig. 226.33)**. A supressão da replicação do HIV é um requisito importante para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes HIV-positivos. A supressão adequada requer adesão estrita aos esquemas prescritos com fármacos antirretrovirais. Isso foi facilitado pelas formulações combinadas dos antirretrovirais e pelo desenvolvimento dos esquemas de uma única dose diária. Infelizmente, muitas das questões mais importantes relativas ao tratamento da doença causada pelo HIV ainda não estão solucionadas definitivamente hoje. Entre essas questões estão saber quando o tratamento deve ser iniciado, qual é o melhor esquema inicial, quando determinado esquema deve ser modificado e como deve ser alterado quando ocorre alguma mudança. Independentemente dessas incertezas, o médico e o paciente precisam concordar mutuamente com um plano baseado nos melhores dados disponíveis. Na tentativa de facilitar esse processo, o U. S. Department of Health and Human Services (DHHS) disponibiliza na internet (*www.aidsinfo.nih.gov*) uma série de diretrizes atualizadas periodicamente, incluindo "*Diretrizes para o Uso dos Antirretrovirais pelos Adolescentes e Adultos HIV-positivos*" e "*Diretrizes para a Profilaxia das Infecções Oportunistas dos Indivíduos Infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana*".* Hoje, existe uma rede abrangente de experiências clínicas envolvendo pesquisadores clínicos e defensores dos interesses dos pacientes, a qual procura desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. Os consórcios representados pela academia científica, pela indústria, por fundações independentes e pelo governo federal estão encarregados do processo de desenvolvimento de fármacos, inclusive uma gama de experiências clínicas. Consequentemente, surgem continuamente tratamentos e abordagens terapêuticos novos. Os fármacos novos geralmente se tornam disponíveis por meio dos programas de acesso facilitado antes da aprovação oficial. Em vista da complexidade desse campo, as decisões relativas à TARV devem ser tomadas em conjunto com especialistas.

Os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV como parte de um regime combinado são classificados em quatro grupos: inibidores da enzima viral transcriptase reversa (inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa; inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa); inibidores da enzima viral protease (inibidores de protease); inibidores da enzima viral integrase (inibidores de integrase); e fármacos que interferem com o acesso do vírus (inibidores de fusão; antagonsitas do CCR5) **(Quadro 226.21; Fig. 226.45)**.

Inibidores nucleosídeos ou nucleotídeos da transcriptase reversa

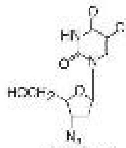
Zidovudina

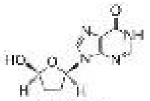
Didanosina

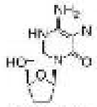
Zalcitabina

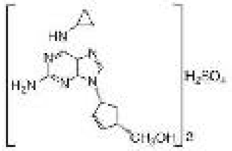
Abacavir

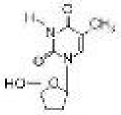
Estavudina

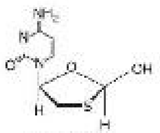
Lamivudina

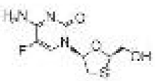
Entricitabina

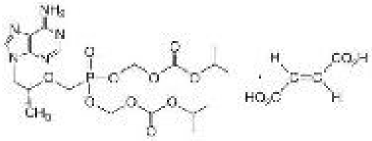
Tenofovir

Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

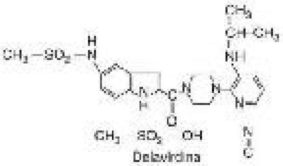
Delavirdina

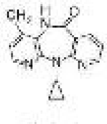
Nevirapina

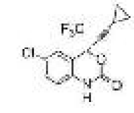
Efavirenz

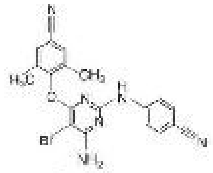
Etravirina

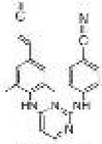
Rilpivirina

Inibidores de protease

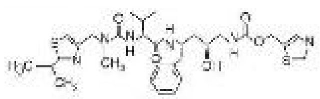
Ritonavir

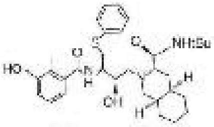
Nelfinavir (mesilato)

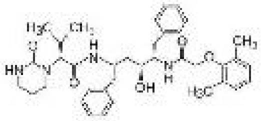
Lopinavir

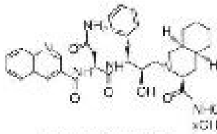
Saquinavir (mesilato)

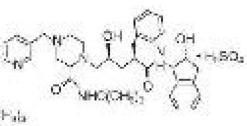
Indinavir (sulfato)

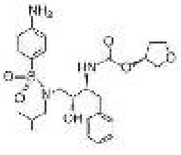
Amprenavir

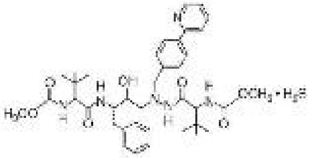
Atazanavir

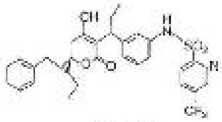
Tipranavir

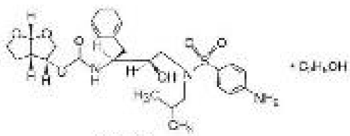
Darunavir

(continua)

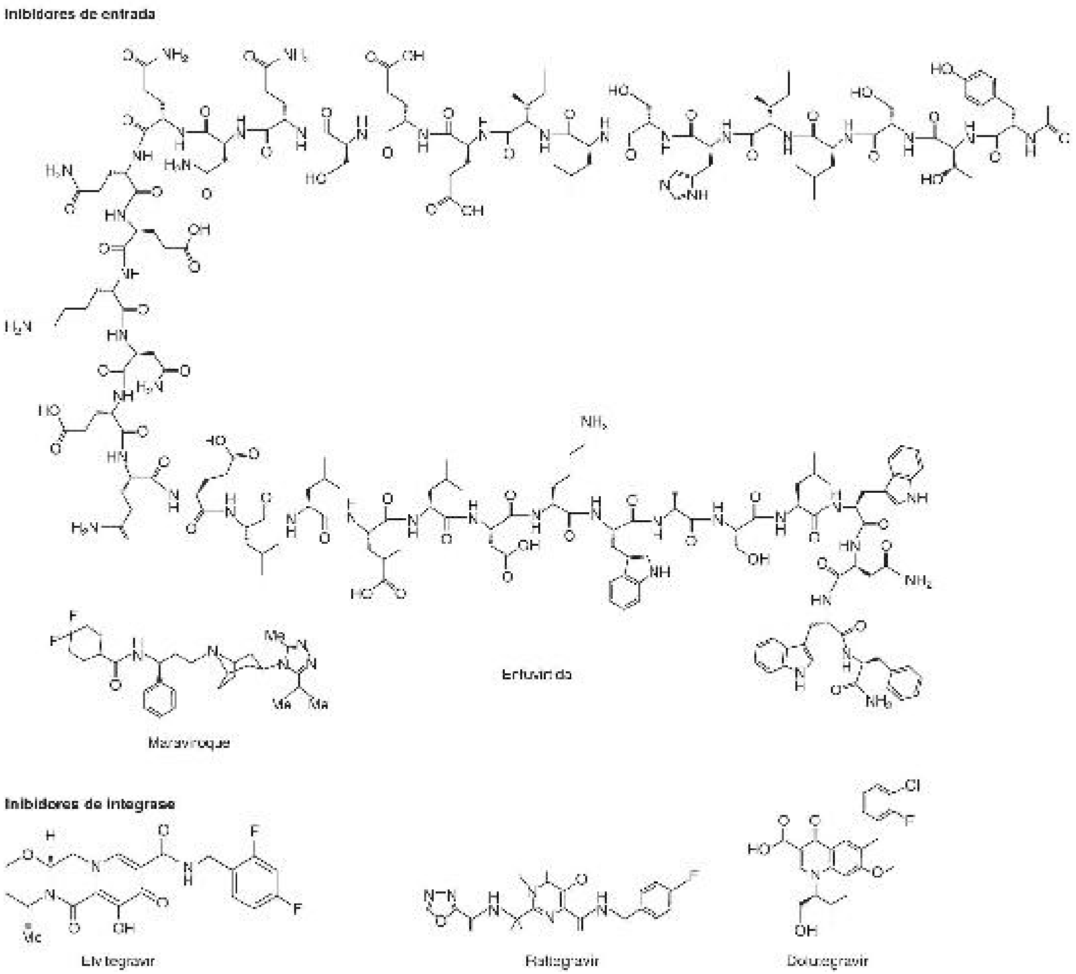

FIGURA 226.45 Estruturas moleculares dos agentes antirretrovirais.

Os inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA incluem os *análogos nucleosídeos* zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir e entricitabina; o *análogo nucleotídeo* tenofovir; e os *inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa* nevirapina, delavirdina, efavirenz e etravirina **(Quadro 226.21; Fig. 226.45)**. Eles representam a primeira classe de fármacos aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV. Estão indicados para esse propósito como parte de regimes combinados. É importante ressaltar que nenhum desses fármacos deve ser usado isoladamente para tratar a infecção, tendo em vista a facilidade relativa com que o vírus pode adquirir resistência nessas circunstâncias. Desse modo, quando a lamivudina, a entricitabina ou o tenofovir é usado para tratar a infecção pelo vírus da hepatite B de um paciente HIV-positivo, deve-se assegurar que ele também receba outros antirretrovirais. Os inibidores da transcriptase reversa bloqueiam o ciclo de replicação viral na etapa de síntese do DNA dependente do RNA, ou etapa da transcrição reversa. Embora os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa sejam muito seletivos para a transcriptase do HIV-1, os análogos nucleosídeos e nucleotídeos inibem várias polimerases do DNA, além da transcriptase reversa do

HIV-1. Por essa razão, os efeitos colaterais graves são mais numerosos com os análogos nucleosídeos e incluem danos mitocondriais que podem causar esteatose hepática e acidose láctica, bem como neuropatia periférica e pancreatite. O uso dos análogos da timidina como a zidovudina e a estavudina foi associado a uma síndrome de hiperlipidemia, intolerância à glicose/resistência à insulina e redistribuição da gordura, geralmente conhecida como *síndrome de lipodistrofia* (descrita em “Doenças do sistema endócrino e distúrbios metabólicos”, nas seções anteriores). Os inibidores da transcriptase reversa preferidos para uso conforme o consenso do DHHS sobre o uso de fármacos antirretrovirais são lamivudina, entricitabina, abacavir, tenofovir e rilpivirina.

QUADRO 226.21 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV

Fármaco	Situação	Indicação	Dose em combinação	Dados que sustentam	Toxicidade
Inibidores nucleosídeos ou nucleotídeos da transcriptase reversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, 3’-azido-3’-desoxitimidina)	Aprovada	Tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros antirretrovirais	200 mg a cada 8 horas, ou 300 mg 2x/dia	19 *versus* 1 óbito no estudo original controlado por placebo com 281 pacientes com Aids ou CRA	Anemia, granulocitopenia, miopatia, acidose láctica, hepatomegalia com esteatose, cefaleia, náusea, pigmentação das unhas, anormalidades lipídicas, lipoatrofia, hiperglicemia
		Prevenção de transmissão materno-fetal do HIV		Nas gestantes com contagem de células T CD4+ ≥ 200/µL, o AZT oral a partir da 14ª à 34ª semana de gestação, mais AZT IV durante o trabalho de parto e o nascimento, além de AZT oral para o lactente por seis semanas, reduziu a transmissão do HIV em 67,5% (de 25,5 para 8,3%), n = 363	
Lamivudina (2’,3’-didesoxi-3’-tiacitidina, 3TC)	Aprovada	Tratamento dos pacientes HIV-positivos com outros antirretrovirais	150 mg 2x/dia 300 mg 1x/dia	Em combinação com AZT, foi superior ao AZT isoladamente com referência às alterações das contagens de células T CD4+ de 495 pacientes que nunca tinham usado zidovudina e em 477 pacientes que	Exacerbação da hepatite dos pacientes coinfectados pelo HBV que interromperam o tratamento

				já tinham sido tratados com zidovudina; em geral, a contagem de células T CD4+ do grupo da zidovudina permaneceu nos níveis basais por 24 semanas, enquanto o grupo tratado com zidovudina e lamivudina teve contagens de 10 a 50 células/µL acima do nível basal; redução de 54% na progressão para Aids/morte em comparação com o grupo tratado apenas com AZT	
Entricitabina (FTC)	Aprovada	Tratamento dos pacientes HIV-positivos com outros antirretrovirais	200 mg 1x/dia	Comparável à estavudina combinada com didanosina e efavirenz em 571 pacientes que ainda não tinham sido tratados; semelhante à 3TC em combinação com AZT ou estavudina + INNTR ou IP para 440 pacientes com evolução favorável há ≥ 12 semanas com um esquema de 3TC	Hepatotoxicidade nos pacientes coinfectados pelo HBV que interrompem o tratamento; manchas na pele
Abacavir	Aprovado	Para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros antirretrovirais	300 mg 2x/dia	O esquema de abacavir + AZT + 3TC foi equivalente ao de indinavir + AZT + 3TC no que se refere à supressão da carga viral (cerca de 60% em cada grupo com < 400 cópias de RNA viral/mL no plasma) e ao aumento da contagem de células T CD4+ (cerca de 100/µL em cada grupo) com 24 semanas	Reação de hipersensibilidade nos indivíduos HLA-B5701+ (pode ser fatal); febre, erupção, náusea, vômitos, mal-estar ou fadiga e perda do apetite
Tenofovir	Aprovado	Para uso em combinação com antirretrovirais apropriados quando há indicação para tratamento	300 mg 1x/dia	Redução de cerca de 0,6 log dos níveis de RNA do HIV-1 quando acrescentado ao esquema básico de pacientes que já estavam em tratamento	Renal, osteomalácia, exacerbação da hepatite dos pacientes coinfectados pelo HBV que interrompem o tratamento
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa					

Nevirapina	Aprovada	Em combinação com outros antirretrovirais para o tratamento da infecção progressiva pelo HIV	200 mg/dia x 14 dias, depois 200 mg 2x/dia, *ou* 400 mg/dia da preparação de liberação prolongada	Aumento da contagem de células T CD4+, redução do RNA do HIV quando foi usada em combinação com nucleosídeos	Erupção cutânea, hepatotoxicidade
Efavirenz	Aprovado	Para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros antirretrovirais	600 mg à noite	A combinação de efavirenz + AZT + 3TC foi comparável à de indinavir + AZT + 3TC no que se refere à supressão da carga viral (uma porcentagem maior do grupo do efavirenz alcançou cargas virais < 50 cópias/mL, mas o índice de abandono do grupo do indinavir foi inesperadamente alto, responsabilizando-se pela maioria das “falências” terapêuticas; aumentos das contagens de células T CD4+ (cerca de 140/µL em cada grupo) depois de 24 semanas	Erupção, disforia, elevações das provas de função hepática, sonolência, sonhos anormais, depressão, anormalidades lipídicas; potencialmente teratogênico
Etravirina	Aprovada	Em combinação com outros antirretrovirais para os pacientes que já estão em tratamento, nos quais o HIV é resistente aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e outros antiretrovirais	200 mg 2x/dia	Índices mais altos de supressão do RNA do HIV a < 50 cópias/mL (56 vs. 39%); aumentos maiores da contagem de células T CD4+ (89 vs. 64 células) em comparação com placebo, quando foi usada em combinação com um esquema básico otimizado	Erupção, náusea, reações de hipersensibilidade
Rilpivirina	Aprovada	Em combinação com outros fármacos em pacientes sem tratamento prévio quando o tratamento está indicado	25 mg 1x/dia	Não inferior ao efavirenz com relação à supressão em 48 semanas em 1.368 pacientes sem tratamento prévio, exceto em pacientes com níveis de RNA do HIV pré-terapia > 100.000, quando foi inferior	Náusea, tontura, vertigem, sonolência; menos efeitos tóxicos referidos ao SNC e erupções que o efavirenz

Inibidores de protease					
Ritonavir	Aprovada	Em combinação com outros antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV quando há indicação para tratamento	600 mg 2x/dia (também é usado em doses mais baixas como reforçador farmacocinético)	Redução da incidência cumulativa de progressão clínica ou morte de 34 para 17% nos pacientes com contagens de células T CD4+ < 100/μL tratados por período médio de 6 meses	Náusea, dor abdominal, hiperglicemia, redistibuição de gordura, anormalidades lipídicas, pode alterar níveis de vários outros fármacos, parestesias, hepatite
Atazanavir	Aprovada	Para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros antirretrovirais	400 mg 1x/dia ou 300 mg 1x/dia + ritonavir 100 mg 1x/dia quando usado com efavirenz	Comparável ao efavirenz quando administrado em combinação com AZT + 3TC em um estudo com 810 pacientes sem experiência prévia de tratamento; comparável ao nelfinavir quando administrado em combinação com estavudina + 3TC em um estudo de 467 pacientes sem experiência de tratamento	Hiperbilirrubinemia, prolongamento do intervalo PR, náusea, vômitos, hiperglicemia, redistribuição da gordura, erupção, elevações das transaminases, cálculos renais
Darunavir	Aprovado	Em combinação com 100 mg de ritonavir para tratamento combinado de adultos com experiência de tratamento	600 mg + 100 mg de ritonavir 2x/dia com alimentos	Depois de 24 semanas, os pacientes com ampla exposição prévia aos antirretrovirais tratados com uma nova combinação que incluía darunavir apresentou alteração de cerca de -1,89 log nos níveis de RNA viral e aumento de 92 células nas contagens de linfócitos T CD4+, em comparação com cerca de -0,48 log e 17 células no grupo de controle	Diarreia, náuseas, cefaleia, erupção cutânea, hepatotoxicidade, hiperlipidemia, hiperglicemia
Inibidores de entrada					
Enfuvirtida	Aprovada	Em combinação com outros fármacos para pacientes com experiência prévia de tratamento e evidências de replicação do	90 mg SC 2x/dia	No tratamento dos pacientes experientes, foi superior ao placebo quando adicionada ao tratamento básico otimizado (37 vs. 16% com < 400 cópias/mL de RNA do HIV nas 24 semanas; + 71 vs. + 35 células T CD4+ nas 24	Reações no local da injeção, reações de hipersensibilidade, incidência mais alta de pneumonia bacteriana

		HIV-1 a despeito de tratamento antirretroviral em curso		semanas)	
Maraviroque	Aprovado	Em combinação com outros antirretrovirais para tratamento de adultos infectados e previamente tratados, apenas com HIV-1 com tropismo para CCR5	150 a 600 mg 2x/dia, dependendo dos outros fármacos usados (ver texto)	Depois de 24 semanas, entre 635 pacientes com vírus com tropismo para CCR5 e > 5.000 cópias/mL de RNA do HIV a despeito de pelo menos 6 meses de tratamento prévio com pelo menos um fármaco de 3 das 4 classes de antirretrovirais, 61% dos pacientes randomizados para o maraviroque alcançaram níveis de RNA do HIV < 400 cópias/mL, em comparação com 28% dos pacientes randomizados para usar placebo	Hepatotoxicidade, nasofaringite, febre, tosse, erupção, dor abdominal, tonturas, sintomas musculoesqueléticos
Inibidor da integrase					
Raltegravir	Aprovado	Em combinação com outros antirretrovirais	400 mg, duas vezes ao dia	Depois de 24 semanas, dos 436 pacientes com resistência a três classes de fármacos, 76% dos pacientes randomizados para receber raltegravir alcançaram níveis de RNA do HIV < 400 cópias/mL, em comparação com 41% dos pacientes randomizados para receber placebo	Náuseas, cefaleia, diarreia, elevação da CPK, fraqueza muscular e rabdomiólise
Elvitegravir (disponível apenas em combinação com cobicistate, tenofovir e entricitabina)	Aprovado	Combinação em dose fixa	1 comprimido/dia	Não inferior a raltegravir ou atazanavir/ritonavir em pacientes com tratamento prévio	Diarreia, náuseas, infecções do trato respiratório superior, cefaleia
Dolutegravir	Aprovado	Em combinação com outros antirretrovirais	50 mg ao dia para pacientes sem tratamento prévio 50 mg duas vezes ao dia para pacientes com tratamento prévio ou para	Não inferior a raltegravir, superior a efavirenz ou darunavir/ritonavir	Insônia, cefaleia, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade

	aqueles que recebem efavirenz ou rifampicina	

Abreviações: CPK, creatina fosfoquinase; CRA, complexo relacionado com a Aids; HBV, vírus da hepatite B; INNTR, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; IP, inibidor de protease; IV, intravenoso; SC, subcutâneo; SNC, sistema nervoso central.

A *lamivudina* (3TC; 2´,3´-didesoxi-3´-tiacitidina) foi o quinto análogo nucleosídeo aprovado nos EUA. Ela é o enantiômero negativo de um análogo didesoxi da citidina. Na prática atual, a lamivudina ou o fármaco congênere entricitabina (ver adiante) são componentes frequentes de muitos esquemas combinados utilizados hoje. Esses dois fármacos e o inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo tenofovir (ver adiante) também têm atividade contra o vírus da hepatite B. Por essa razão, exacerbações de hepatite podem ser observadas nos pacientes coinfectados que iniciam ou interrompem o tratamento com qualquer um desses três fármacos em decorrência da mescla de efeitos diretos na hepatite B, efeitos diretos no HIV e reconstituição imune (ver seções anteriores). De forma a evitar o desenvolvimento de cepas resistentes do HIV, esses fármacos nunca devem ser usados isoladamente como tratamento da hepatite B nos pacientes coinfectados pelo HIV. A lamivudina está disponível em preparação isolada ou em combinações com zidovudina e/ou abacavir **(Quadro 226.22)**. Uma das razões que explica porque há sinergia excelente entre a lamivudina e outros análogos nucleosídeos pode ser que as cepas do HIV resistentes à lamivudina (substituição M184V) parecem ser mais sensíveis aos outros nucleosídeos e, desse modo, o desenvolvimento de resistência dupla é mais difícil. Além disso, há indícios de que as cepas do HIV resistentes à 3TC possam ser menos virulentos e ter menos capacidade de gerar mutantes novos que as cepas do HIV sensíveis à 3TC. A lamivudina está entre os análogos nucleosídeos mais bem tolerados e menos tóxicos.

A *entricitabina* (FTC; 5-fluoro-1-[2R,5S]-[2-{hidroximeti}-1,3-oxatiolano-5-il] citosina) é o enantiômero negativo de um tioanálogo da citidina com flúor na posição 5. Esse fármaco foi aprovado para ser utilizado em combinação com outros antirretrovirais como tratamento da infecção pelo HIV nos adultos. Em comparação com a lamivudina, a entricitabina tem atividade semelhante e meia-vida mais longa. Esse fármaco está disponível em preparação simples ou combinada com tenofovir ou com tenofovir e efavirenz **(Quadro 226.22)**. Assim como ocorre com a lamivudina, a resistência à entricitabina está associada à mutação M184V da transcriptase reversa. Os vírus com a mutação K65R da transcriptase reversa podem ser menos sensíveis à entricitabina.

QUADRO 226.22 **ANTIRRETROVIRAIS EM PREPARAÇÕES COMBINADAS***

Nome	Combinação

Combivir	Zidovudina + lamivudina
Complera	Tenofovir + entricitabina + rilpivirina
Epzicom	Abacavir + lamivudina
Stribild	Tenofovir + entricitabina + elvitegravir + cobicistat
Triumeq	Abacavir + lamivudina + dolutegravir
Trizivir	Zidovudina + lamivudina + abacavir
Truvada	Tenofovir + entricitabina
Atripla	Tenofovir + entricitabina + efavirenz
Triomune[a]	Estavudina + lamivudina + nevirapina

[a] Não aprovada nos EUA.

* N. de R.T. Com exceção da combinação zidovudina + lamivudina, nenhuma das outras combinações aqui mencionadas está disponível no Brasil.

O *abacavir* (sulfato de [1S,cis]-4-[2-amino-6-{ciclopropilamino}-9H-purina-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol [sal] [2:1]) é um análogo carboxílico sintético do nucleosídeo guanosina. Esse fármaco está aprovado para uso em combinação com outros antirretrovirais como tratamento da infecção pelo HIV-1. As reações de hipersensibilidade que podem ocorrer no início do tratamento ou com a reexposição foram descritas em cerca de 4% dos pacientes tratados; os pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas de hipersensibilidade, inclusive febre, erupção cutânea, fadiga e distúrbios GI, devem interromper o tratamento com abacavir em definitivo. Existem casos descritos de reações de hipersensibilidade fatais depois da reintrodução do fármaco. A hipersensibilidade ao abacavir parece ser mais frequente nos pacientes HLA-B5701-positivos. Alguns autores recomendaram que os pacientes fizessem triagem para HLA-B5701 antes de iniciar o tratamento com abacavir e que esse fármaco fosse usado apenas como último recurso e sob monitoração rigorosa nos pacientes HLA-B5701-positivos. Em geral, as cepas do HIV resistentes ao abacavir também são resistentes à lamivudina, à entricitabina, à didanosina e à zalcitabina. Em ensaios randomizados, o abacavir foi inferior ao tenofovir em pacientes com níveis basais de RNA do HIV > 100.000 cópias/mL. O abacavir é formulado isoladamente ou em combinação com lamivudina, com zidovudina e lamivudina ou com lamivudina e dolutegravir.

O *disoproxil-fumarato de tenofovir* (9-[(R)-2-[[bis[[(fumarato de isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propila]adenina [1:1]) é um análogo nucleosídeo acíclico de diéster fosfonato do monofosfato de adenosina. Ele sofre hidrólise de diéster para formar o monofosfato nucleosídeo (nucleotídeo) tenofovir e é o primeiro análogo nucleotídeo aprovado para o tratamento da infecção pelo HIV. Ele está indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 e em combinação com a entricitabina para a profilaxia pré-exposição na prevenção do HIV-1 em populações de alto risco de infecção pelo HIV. As cepas isoladas do HIV com resistência aumentada geralmente expressam uma mutação K65R da transcriptase reversa e são cerca de 3 a 4 vezes menos sensíveis ao tenofovir. Esse fármaco é eliminado principalmente pelos rins e pode causar disfunção renal, inclusive uma síndrome semelhante à de Fanconi com hipofosfatemia. O tenofovir está contraindicado nos pacientes com disfunção renal. Um análogo profármaco em investigação com menos toxicidade renal, o fumarato de alafenamida tenofovir, está sendo avaliado em ensaios clínicos. Reduções na densidade mineral óssea pequenas, mas estatisticamente significativas, foram observadas em pacientes que recebem tenofovir. A administração simultânea desse fármaco com didanosina aumenta em 60% os níveis desse último, de modo que as doses desse fármaco precisam ser ajustadas e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quando utilizam essa combinação. Além disso, os aumentos das células T CD4+ podem ser menores nos pacientes tratados com essa combinação. A combinação de tenofovir com atazanavir diminui os níveis desse último fármaco e, consequentemente, é preciso acrescentar doses baixas de ritonavir (ver adiante) quando os dois primeiros fármacos são usados simultaneamente. O tenofovir está disponível em formulação isolada e combinado com entricitabina, entricitabina e efavirenz, entricitabina e rilpivirina, ou entricitabina, elvitegravir e cobicistat.

A *nevirapina*, a *delavirdina*, o *efavirenz*, a *etravirina* e a *rilpivirina* são inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV-1 e foram aprovados para uso em combinação com análogos nucleosídeos para tratamento de adultos infectados pelo HIV. Existem preparações combinadas que incluem efavirenz ou nevirapina **(Quadro 226.22)**. Esses fármacos inibem a transcriptase reversa ligando-se às regiões da enzima situadas fora do sítio ativo e causam alterações de conformação que inativam a enzima. Embora esses fármacos sejam ativos na faixa nanomolar, eles também são muito seletivos para transcriptase reversa do HIV-1, não têm qualquer atividade contra o HIV-2 e, quando utilizados isoladamente, estão associados ao rápido desenvolvimento de mutantes resistentes ao fármaco **(Quadro 226.21; Fig. 226.46)**. O efavirenz e a rilpivirina são administrados uma vez ao dia, a nevirapina e a etravirina, duas vezes por dia, e a delavirdina, três vezes ao dia. Todos esses fármacos estão associados à ocorrência de erupções maculopapulosas, em geral detectadas nas primeiras semanas de tratamento. Embora seja possível continuar o tratamento apesar da erupção, é importante assegurar-se de que não se trata de uma erupção mais grave (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson), verificando atentamente se há sinais de acometimento das mucosas, febre significativa ou lesões dolorosas com descamação. Alguns pacientes tratados com nevirapina desenvolveram hepatotoxicidade grave e fatal em alguns casos, inclusive com hepatite colestática fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática. Há indícios de que essa complicação seja mais comum nas mulheres com contagens mais altas de células T CD4+. Muitos pacientes tratados com efavirenz referem sensação de desmaio iminente, tonturas ou indisposição quando iniciam o tratamento. Alguns se queixam de sonhos vívidos. Esses sintomas tendem a desaparecer depois de várias semanas de tratamento. Com exceção dos distúrbios do sono, a administração do efavirenz ao deitar pode minimizar os efeitos colaterais. O efavirenz pode causar lesão fetal quando é administrado às gestantes durante o primeiro trimestre. As mulheres em idade fértil devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com efavirenz. O efavirenz costuma ser usado em combinação com dois análogos nucleosídeos como parte de um esquemas de tratamento inicial. A etravirina é um derivado da diarilpirimidina aprovado atualmente para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros fármacos. Ao contrário dos outros inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, que apresentam resistência cruzada, a etravirina pode ser ativa contra as cepas virais resistentes aos outros inibidores não nucleosídeos. Entre os efeitos colaterais da etravirina estão erupções, cefaleia, náusea e diarreia. A rilpivirina é efetiva em uma ampla gama de vírus resistentes aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) e apresenta resistência cruzada com a etravirina. Ela é mais bem tolerada e tem taxa mais alta de falha virológica que o efavirenz, em particular naqueles com RNA do HIV > 100.000. Ela só está disponível como parte de um regime combinado com tenofovir e entricitabina.

Os inibidores da protease do HIV-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir e darunavir) são componentes importantes do arsenal terapêutico dos antirretrovirais. Quando foram utilizados como parte de esquemas iniciais em combinação com inibidores da transcriptase reversa, constatou-se que os esses agentes eram capazes de suprimir os níveis de replicação do HIV para menos de 50 cópias por mililitro na maioria dos pacientes, no mínimo por cinco anos. Como também ocorre com os inibidores da transcriptase reversa, a resistência aos inibidores de protease pode surgir rapidamente se forem utilizados isoladamente e, assim, esses fármacos devem ser usados apenas como parte dos esquemas terapêuticos combinados. A **Figura 226.46** fornece um resumo das mutações conhecidas que conferem resistência aos inibidores de protease. Os inibidores da protease preferidos para uso conforme o consenso do DHHS sobre o uso de fármacos antirretrovirais são ritonavir (apenas como potencializador farmacocinético), atazanavir e darunavir.

Mutações no gene da transcriptase reversa associadas com resistência aos inibidores da transcriptase reversa

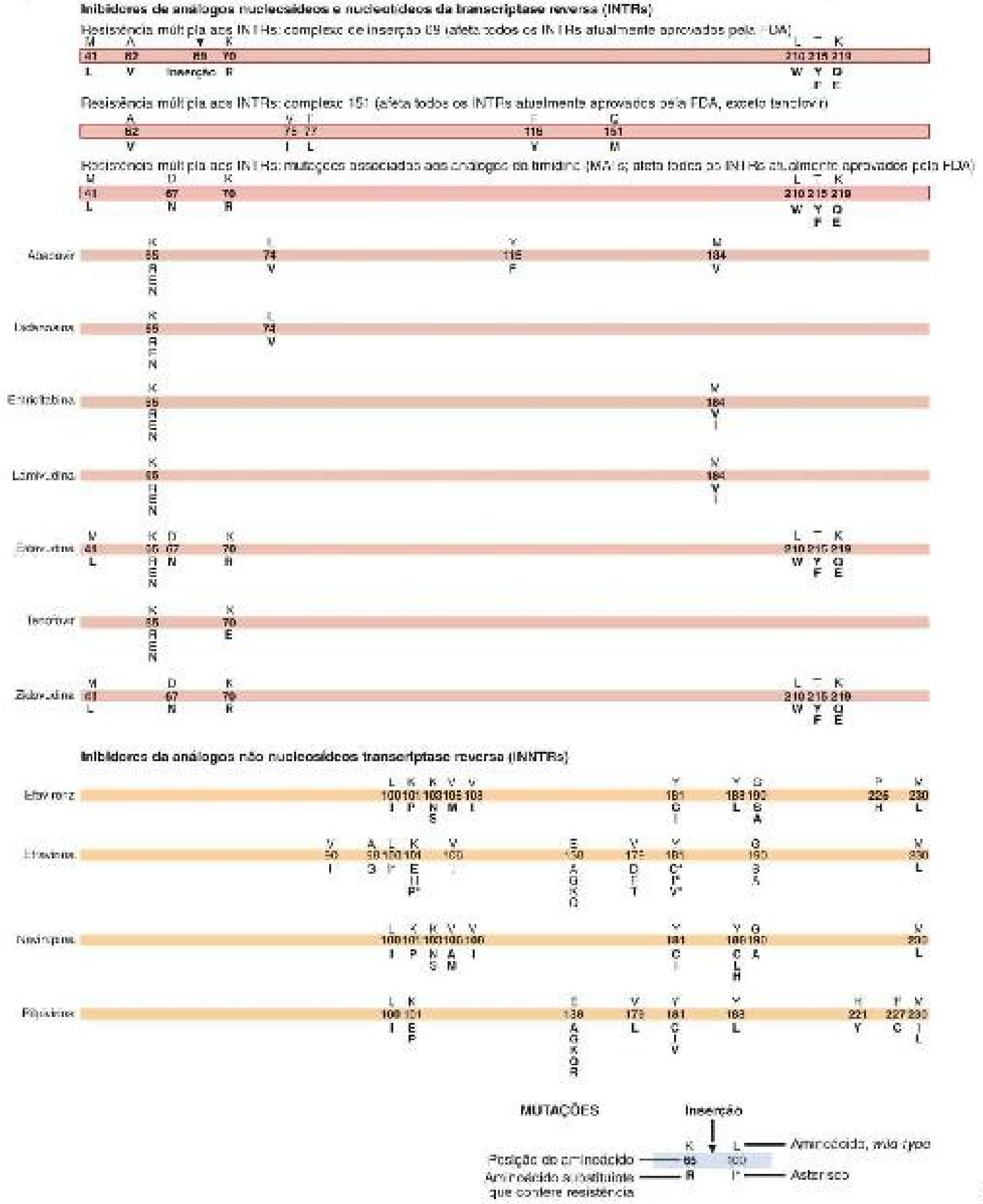
Inibidores de análogos nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa (INTRs)
Resistência múltipla aos INTRs: complexo de inserção 69 (afeta todos os INTRs atualmente aprovados pela FDA)
M 41 L
A 62 V
69 Inserção
K 70 R
L 210 W
T 215 Y F
K 219 Q E
Resistência múltipla aos INTRs: complexo 151 (afeta todos os INTRs atualmente aprovados pela FDA, exceto tenofovir)
A 62 V
V 75 I
F 77 L
F 116 Y
Q 151 M
Resistência múltipla aos INTRs: mutações associadas aos análogos da timidina (MATs; afeta todos os INTRs atualmente aprovados pela FDA)
M 41 L
D 67 N
K 70 R
L 210 W
T 215 Y F
K 219 Q E
Abacavir
K 65 R E N
L 74 V
Y 115 F
M 184 V
Didanosina
K 65 R E N
L 74 V
Entricitabina
K 65 R E N
M 184 V I
Lamivudina
K 65 R E N
M 184 V I
Estavudina
M 41 L
K 65 R E N
D 67 N
K 70 R
L 210 W
T 215 Y F
K 219 Q E
Tenofovir
K 65 R E N
K 70 E
Zidovudina
M 41 L
D 67 N
K 70 R
L 210 W
T 215 Y F
K 219 Q E
Inibidores da análogos não nucleosídeos transcriptase reversa (INNTRs)
Efavirenz
L 100 I
K 101 P
K 103 N S
V 106 M
V 108 I
Y 181 C I
Y 188 L
G 190 S A
P 225 H
M 230 L
Etravirina
V 90 I
A 98 G
L 100 I*
K 101 E H P*
V 106 I
E 138 A G K Q
V 179 D F T
Y 181 C* I* V*
G 190 S A
M 230 L
Nevirapina
L 100 I
K 101 P
K 103 N S
V 106 A M
V 108 I
Y 181 C I
Y 188 C L H
G 190 A
M 230 L
Rilpivirina
L 100 I
K 101 E P
E 138 A G K Q R
V 179 L
Y 181 C I V
Y 188 L
H 221 Y
F 227 C
M 230 I L
MUTAÇÕES
Inserção
Aminoácido, wild type
Posição do aminoácido
Aminoácido substituinte que confere resistência
Asterisco
K 65 R
L 100 I*

(continua)

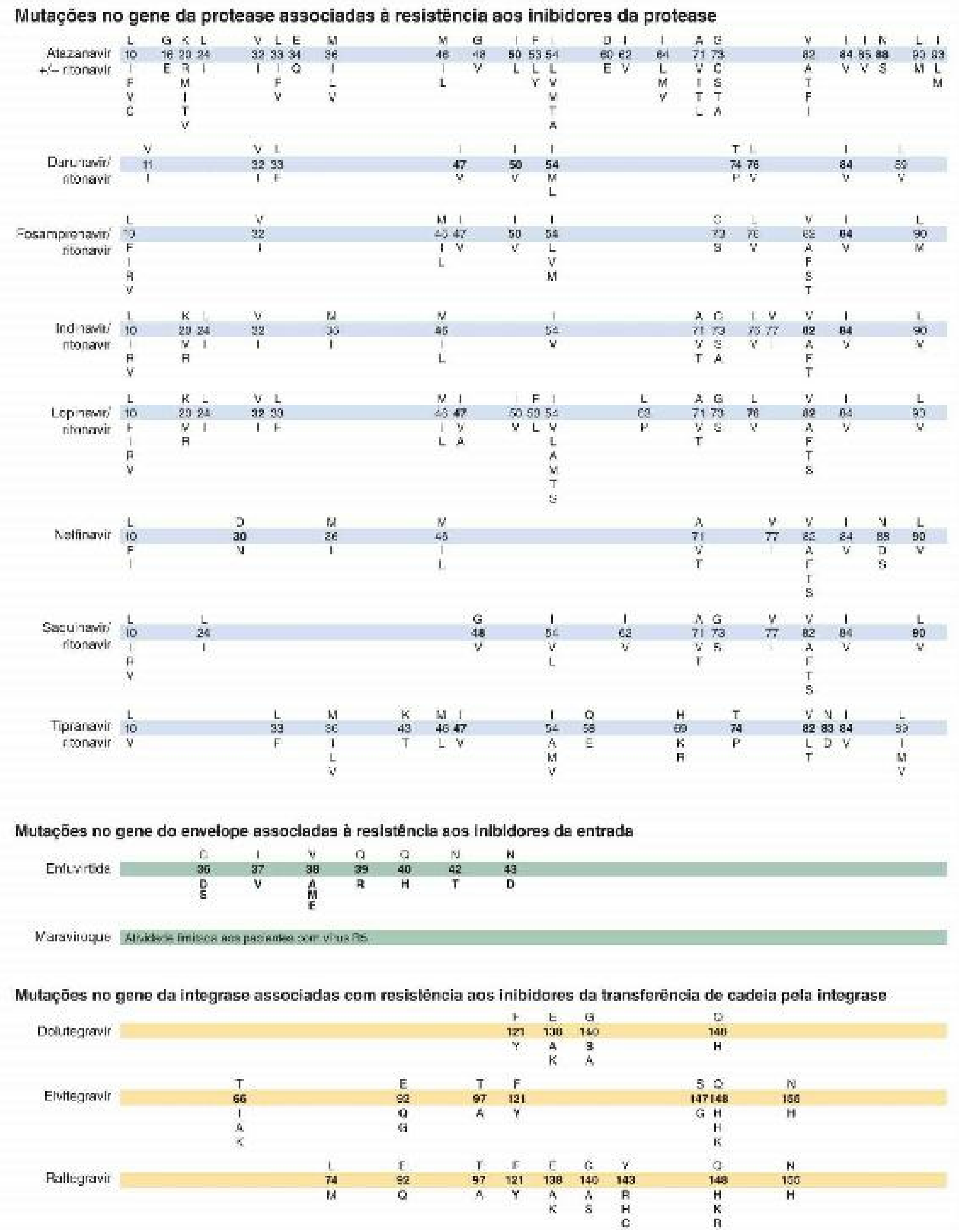
Mutações no gene da protease associadas à resistência aos inibidores da protease
Atazanavir +/− ritonavir
Darunavir/ ritonavir
Fosamprenavir/ ritonavir
Indinavir/ ritonavir
Lopinavir/ ritonavir
Nelfinavir
Saquinavir/ ritonavir
Tipranavir/ ritonavir
Mutações no gene do envelope associadas à resistência aos inibidores da entrada
Enfuvirtida
Maraviroque
Atividade limitada aos pacientes com vírus R5
Mutações no gene da integrase associadas com resistência aos inibidores da transferência de cadeia pela integrase
Dolutegravir
Elvitegravir
Raltegravir

FIGURA 226.46 Substituições de aminoácidos que conferem resistência aos fármacos antirretrovirais. Para cada molécula de aminoácido, a letra acima da barra indica o aminoácido associado ao vírus original e a letra abaixo dela indica as substituições que conferem resistência viral. O número mostra a posição da mutação na proteína. As mutações selecionadas pelos inibidores de protease nos pontos de clivagem do Gag não estão listadas. INTR representa um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; INNTR representa um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; IP, inibidor da protease. Abreviações dos aminoácidos: A, alanina; C, cisteína; D, aspartato; E, ácido glutâmico; F, fenilalanina; G, glicina; H, histidina; I, isoleucina;

K, lisina; L, leucina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptofano; Y, tirosina. *(Reproduzida com autorização da International Antiviral Society – USA. AM Wensing, V Calvez, HR Günthard et al: 2014 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2014; 22(3):642–650. Informações atualizadas e notas explicativas completas estão disponíveis no* site *www.iasusa.org.)*

O *ritonavir* foi o primeiro inibidor da protease a ter a sua eficácia clínica demonstrada. Em um estudo com 1.090 pacientes com contagem de células T CD4+ < 100/μL que foram randomizados para receber placebo ou ritonavir além de qualquer outro fármaco aprovado, os pacientes que receberam ritonavir apresentaram redução da incidência cumulativa de deterioração clínica ou morte de 34 para 17%. A mortalidade diminuiu de 10,1 para 5,8%. Em doses plenas, o ritonavir não é bem tolerado. Entre os principais efeitos colaterais, encontram-se náuseas, diarreia, dor abdominal, hiperlipidemia e parestesia perioral. O ritonavir tem grande afinidade por várias isoformas do citocromo P450 (3A4, 2D6) e seu uso pode aumentar expressivamente as concentrações plasmáticas dos fármacos metabolizados por essas vias enzimáticas. Entre os fármacos afetados dessa forma está a maioria dos inibidores de protease, os antibióticos macrolídeos, a varfarina, a ondansetrona, a rifabutina, a maioria dos bloqueadores do canal de cálcio, os glicocorticoides e alguns quimioterápicos utilizados para tratar SK e/ou linfomas. Além disso, o ritonavir pode aumentar a atividade das glicuroniltransferases e, desse modo, diminuir os níveis dos fármacos metabolizados por essa via. Em geral, é preciso ter muita cautela ao prescrever fármacos adicionais aos pacientes que usam de inibidores de protease em geral e ritonavir em particular. Conforme assinalado anteriormente, a propriedade de reforço farmacodinâmico do ritonavir, observada com doses de apenas 100 a 200 mg uma ou duas vezes por dia, é utilizada comumente no contexto da TARV para infecção pelo HIV de forma a conseguir esquemas mais convenientes. Por exemplo, quando são administrados com doses baixas de ritonavir, o saquinavir e o indinavir podem ser usados em esquemas de duas doses diárias e podem ser ingeridos com os alimentos.

O *atazanavir* é um inibidor azapeptídico da protease do HIV-1 e foi aprovado em 2003. Uma vantagem desse fármaco é que os níveis de colesterol total e triglicerídeos não aumentam tanto com o atazanavir quanto com os outros inibidores de protease. Somado ao fato de que pode ser administrado em esquemas de dose única diária, isso tornou o atazanavir um componente popular dos esquemas de tratamento inicial após a sua liberação. O atazanavir está associado a aumentos dos níveis séricos de bilirrubina, cálculos renais e prolongamento do intervalo PR no ECG. Os vírus resistentes ao atazanavir, os quais são isolados de pacientes que ainda não tinham sido tratados, frequentemente têm uma substituição I50L. Em alguns casos, essa mutação está associada ao aumento da sensibilidade aos outros inibidores de protease. A absorção do atazanavir depende do pH ácido do estômago e sua administração com um inibidor da bomba de prótons está contraindicada porque pode interferir com a absorção. O atazanavir é um inibidor do citocromo P3A e sua administração pode aumentar os níveis dos bloqueadores do canal de cálcio, dos antibióticos macrolídeos, dos inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)-redutase e da sildenafila. Os níveis do atazanavir são mais baixos nos pacientes tratados com tenofovir ou efavirenz. Nesses casos, os níveis do atazanavir devem ser reforçados com doses baixas de ritonavir. Em comparações diretas, mais pacientes suspenderam o uso de atazanavir do que darunavir ou raltegravir. As principais razões para a suspensão foram elevações de bilirrubinas e efeitos colaterais gastrintestinais.

O *darunavir* é um inibidor não peptídico da protease do HIV e foi aprovado inicialmente em 2006. Esse fármaco deve ser utilizado em combinação com 100 mg de ritonavir e outros antirretrovirais indicados para o tratamento da infecção pelo HIV. Nos estudos iniciais com pacientes que já estavam em tratamento, 46% dos sujeitos tiveram reduções dos níveis de RNA viral do HIV a menos de 50 cópias por mililitro. Outros estudos com pacientes que ainda não tinham sido tratados demonstraram eficácia superior à dos esquemas que incluem lopinavir/ritonavir, mas inferior ao dolutegravir. Cerca de 7% dos pacientes podem ter erupções cutâneas potencialmente graves, as quais podem estar relacionadas com a molécula de sulfonamida presente no fármaco. Intolerância GI e cefaleia são os outros efeitos colaterais mais frequentes.

Os *inibidores de entrada* atuam interferindo com a ligação do HIV ao seu receptor ou correceptor, ou com o processo de fusão (ver anteriormente). O primeiro fármaco dessa classe a ser liberado foi o inibidor de fusão *enfuvirtida* (ou T-20), seguida de um antagonista do CCR5 denominado *maraviroque*. Hoje, existem várias outras moléculas pequenas em estudos clínicos, as quais se ligam aos correceptores do HIV-1.

A *enfuvirtida* é um peptídeo sintético linear de 36 aminoácidos com *N* terminal acetilado e o *C* terminal é uma carboxamida. Esse fármaco é formado por moléculas de L-aminoácidos naturais e interfere com a fusão das membranas virais e celulares ligando-se à região HR1 da subunidade gp41 do envoltório do HIV-1. Essa ligação interfere com a interação interespiral necessária à aproximação do envoltório viral da membrana da célula do hospedeiro durante o processo de fusão viral. A enfuvirtida foi aprovada em 2003 para tratamento da infecção pelo HIV-1 em combinação com outros antirretrovirais e está indicado para pacientes que já estão em tratamento e ainda têm replicação viral, apesar do tratamento antirretroviral. A enfuvirtida não é ativa contra o HIV-2. As cepas do HIV resistentes a esse fármaco apresentam substituições de aminoácidos nas posições 36-45 da gp41. Em dois estudos independentes, os pacientes com viremia persistente apesar do tratamento com fármacos de todas as três classes terapêuticas disponíveis foram distribuídos randomicamente para receber um esquema individualizado (com base na história de tratamento anterior e no perfil de resistência), com ou sem enfuvirtida. A alteração do nível plasmático de RNA viral em comparação com o nível basal foi de cerca de 1 log a mais (-1,53 vs. -0,68) nos pacientes randomizados para usar enfuvirtida. Entre os inconvenientes desse fármaco está a necessidade de aplicar duas injeções diárias, a ocorrência de reações no local da aplicação em todos os pacientes e o aumento da incidência de pneumonias bacterianas entre os pacientes tratados com enfuvirtida, em comparação com o grupo de controle (4,68 vs. 0,61 episódios por 100 pacientes-ano) nos estudos da fase III.

O *maraviroque* é um antagonista do CCR5 que interfere com ligação do HIV no estágio de acoplamento ao correceptor. Esse fármaco foi aprovado em 2007 para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros antirretrovirais para pacientes que já estão em tratamento e apenas quando estão infectados por cepas resistentes que demonstram tropismo pelo CCR5 (R5) e resistência a vários fármacos. Em 2009, a licença foi ampliada para incluir pacientes que ainda não foram tratados e são portadores do vírus R5. Um ensaio para determinar o tropismo para o correceptor deve ser realizado quando se considera o uso do maraviroque, a fim de assegurar que o paciente em questão é portador de vírus R5. Nas experiências da fase III com pacientes que já tinham sido tratados e foram distribuídos randomicamente para receber o tratamento ideal acrescido de maraviroque ou placebo, 61% dos pacientes que usaram esse último fármaco alcançaram níveis de RNA viral < 400 cópias/mL, em comparação com 28% dos pacientes que usaram placebo. Existem relatos de hepatotoxicidade associada a uma reação alérgica ao maraviroque. Entre os efeitos colaterais mais comuns desse fármaco estão vertigem por hipotensão postural, tosse, febre, resfriados, erupção cutânea, dores musculares e articulares e dor no estômago. O maraviroque é um substrato do CYP3A e da Pgp e a dose recomendada varia de acordo com os outros fármacos usados. Em combinação com análogos nucleosídeos, tipranavir/ritonavir, enfuvirtida e/ou nevirapina, a dose é de 300 mg duas vezes ao dia. Em presença de inibidores do CYP3A (inclusive inibidores de protease), a dose é de 150 mg duas vezes ao dia. Em presença de indutores do CYP3A (inclusive efavirenz), a dose é de 600 mg duas vezes ao dia.

Os *inibidores da integrase* agem bloqueando a ação da enzima integrase do HIV e, assim, impedindo a integração do provírus HIV ao genoma da célula do hospedeiro. Eles estão entre os fármacos antirretrovirais mais potentes e seguros e são frequentemente parte dos regimes combinados iniciais. Os três inibidores da integrase aprovados são raltegravir, elvitegravir e dolutegravir.

O *raltegravir* é um inibidor da enzima viral integrase e foi o primeiro da sua classe a ser aprovado. Ele age interferindo com a ligação do complexo pré-integração ao

DNA do hospedeiro e, assim, é chamado de inibidor da transferência da cadeia pela integrase (ITCI). O raltegravir foi aprovado em 2007 para o tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros fármacos para pacientes que já estão em tratamento, mas a licença foi ampliada em 2009 para incluir pacientes que ainda não fazem tratamento. O raltegravir apresenta ampla atividade contra HIV-1 e HIV-2, incluindo vírus com várias mutações de resistência às outras classes farmacológicas. Como também ocorre com vários outros fármacos, a resistência ao raltegravir desenvolve-se à custa do condicionamento viral. Em dois estudos da fase III, nos quais 436 pacientes com resistência aos antirretrovirais das três classes foram randomizados para receber um esquema básico otimizado com raltegravir ou placebo, 76% dos pacientes que usaram esse fármaco alcançaram níveis de RNA viral < 400 cópias/mL, em comparação com 41% dos pacientes que utilizaram placebo. Ao contrário de muitos outros antirretrovirais, o perfil de efeitos colaterais do raltegravir é mínimo, ou seja, os efeitos colaterais causados por esse fármaco foram semelhantes aos do placebo.

O *elvitegravir* é um inibidor da integrase aprovado em 2012 como parte de um comprimido de dose fixa combinada contendo, ainda, tenofovir, entricitabina e cobicistat. O cobicistat age de maneira muito parecida com o ritonavir em dose baixa para reforçar as concentrações de elvitegravir por meio da inibição da CYP3A de forma que seja suficiente uma dose diária única da combinação. O elvitegravir demonstrou resistência cruzada com o raltegravir. Em dois ensaios controlados e randomizados, o elvitegravir foi considerado não inferior ao efavirenz em um estudo e não inferior ao atazanavir/ritonavir no outro. Os efeitos colaterais mais comuns com o elvitegravir são diarreia, náuseas, infecção do trato respiratório superior e cefaleia. O componente cobicistat do comprimido de dose fixa inibe a secreção tubular de creatinina, resultando em elevações da creatinina sérica, não sendo recomendado para pacientes com depuração estimada de creatinina < 70 mL/min.

O *dolutegravir* foi aprovado em 2013 para uso como parte de um regime combinado em pacientes com ou sem tratamento prévio. Ele vem em um comprimido de 50 mg e é administrado uma vez ao dia para pacientes sem tratamento prévio e duas vezes ao dia para pacientes previamente tratados. Os isolados de HIV que desenvolveram resistência a raltegravir ou elvitegravir ainda podem ser sensíveis ao dolutegravir. Os principais efeitos colaterais são insônia e cefaleia. Em dois ensaios controlados randomizados ele se mostrou superior a efavirenz (n = 833) ou darunavir/ritonavir (n = 484) em combinação com análogos nucleos(t)ídeos devido a taxas menores de suspensão do tratamento. Em um terceiro estudo de 822 pacientes, ele se mostrou não inferior ao raltegravir.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA

Os princípios terapêuticos da infecção pelo HIV foram estabelecidos por um grupo de especialistas patrocinados pelo U. S. Department of Health and Human Services (DHHS) como grupo operacional do National Institutes of Health (NIH) Office of Aids Research Advisory Council. Esses princípios estão resumidos no **Quadro 226.23**. Conforme está assinalado nessas diretrizes, a TARV da infecção pelo HIV não consegue erradicar ou curar a infecção. A única exceção possível é um indivíduo com infecção pelo HIV que recebeu transplante alogênico de células-tronco para tratamento de leucemia mielógena aguda. Seu regime de condicionamento incluiu quimioterapia citotóxica, irradiação corporal total e imunoglobulina antitimócitos. As células do doador eram homozigotas para a mutação CCR5Δ32 (ver anteriormente) e, assim, resistentes à infecção pelo HIV. Apesar da TARV ter sido suspensa no dia do transplante, o paciente não exibiu sinais de infecção ativa pelo HIV por mais de oito anos.

QUADRO 226.23 **PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS DA INFECÇÃO PELO HIV**

1. A replicação persistente do HIV causa danos ao sistema imune, progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e ativação imune sistêmica.
2. Os níveis plasmáticos de RNA do HIV indicam a magnitude da replicação do HIV e a velocidade de destruição das células T CD4+. As contagens de células T CD4+ indicam o nível atual de competência do sistema imune.
3. O objetivo do tratamento é alcançar supressão máxima da replicação viral; quanto maior é a supressão, menor a probabilidade de desenvolver quasispecies resistentes aos fármacos.
4. As abordagens terapêuticas mais eficazes consistem na iniciação simultânea de combinações de fármacos anti-HIV eficazes com as quais o paciente não foi tratado antes e que não tenham resistência cruzada com os antirretrovirais que o paciente já usou.
5. Os antirretrovirais usados nos esquemas combinados devem ser administrados de acordo com os esquemas e as doses ideais.
6. O número de fármacos disponíveis é limitado. Quaisquer decisões relativas ao tratamento antirretroviral têm impacto duradouro nas opções futuras disponíveis ao paciente.
7. As mulheres devem receber tratamento antirretroviral otimizado, independentemente de estarem grávidas.
8. Os mesmos princípios aplicam-se às crianças e aos adultos. O tratamento das crianças HIV-positivas requer considerações farmacológicas, virológicas e imunológicas especiais.
9. A adesão é um elemento importante de forma a assegurar o efeito máximo de determinado esquema. Quanto mais simples é o esquema, mais fácil para o paciente aderir.

Fonte: Modificado com base em *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS e Henry J. Kaiser Family Foundation.

As decisões terapêuticas devem levar em consideração o fato de que se trata de uma infecção crônica que exige terapia diária. Embora o tratamento precoce seja a regra para as doenças infecciosas, o tratamento imediato de todos os indivíduos HIV-positivos por ocasião do diagnóstico pode não ser aconselhável e as decisões terapêuticas devem levar em consideração o equilíbrio dos riscos e dos benefícios. Os pacientes que iniciam o tratamento antirretroviral devem estar dispostos a se tratarem por toda a vida e devem entender a importância de aderir ao seu esquema prescrito. A importância da adesão é ilustrada pela observação de que a interrupção do tratamento estava associada aos aumentos rápidos dos níveis de RNA viral, aos declínios rápidos das contagens de células T CD4+ e ao aumento do risco de deterioração clínica.

Embora pareça razoável supor que as complicações associadas à TARV poderiam ser atenuados pelos esquemas de tratamento intermitente desenvolvidos para reduzir a exposição aos fármacos em questão, paradoxalmente todos os esforços nesse sentido foram associados ao aumento da incidência de reações adversas graves nos pacientes distribuídos randomicamente para fazer tratamento intermitente, sugerindo que os eventos adversos graves "não associados à Aids" (inclusive ataque cardíaco e acidente vascular encefálico) possam estar relacionados com a replicação viral. Desse modo, a menos que haja contraindicação em razão de efeitos tóxicos, os pacientes que começam a fazer TARV devem manter o tratamento.

No momento, as diretrizes do DHHS recomendam que todas as pessoas infectadas pelo HIV sejam tratadas com TARV. A evidência para isso é maior para pacientes com contagens de células t CD4+ < 350/µL. Ensaios clínicos estão sendo feitos para determinar com mais cautela o benefício de se iniciar a terapia em pacientes com contagens de células T CD4+ ≥ 350/µL. Além disso, pode-se optar por administrar um ciclo de seis semanas de tratamento aos indivíduos não infectados, logo depois de uma exposição de alto risco ao HIV. A combinação de tenofovir e entricitabina também é indicada para a profilaxia pré-exposição em pessoas de alto risco para a infecção pelo HIV. Para os pacientes diagnosticados simultaneamente com infecção oportunista e infecção pelo HIV, pode-se considerar a postergação do tratamento antirretroviral por 2 a 4 semanas e, durante esse intervalo, o tratamento é focado na infecção oportunista. Esse retardo pode reduzir a gravidade de qualquer síndrome inflamatória de reconstituição imune subsequente em razão da redução da carga antigênica da infecção oportunista. Para pacientes com infecção avançada pelo HIV (CD4+ < 50 células/µL), porém, a TARV deve ser iniciada assim que possível.

Uma vez tomada a decisão de iniciar o tratamento, o profissional de saúde deve decidir quais fármacos serão utilizados como primeiro esquema. A decisão quanto à escolha dos fármacos não afetará apenas a resposta imediata ao tratamento como também terá implicações em relação às opções para futuros esquemas terapêuticos. O esquema inicial costuma ser o mais eficaz, já que o vírus ainda não desenvolveu resistência significativa. O HIV é capaz de desenvolver rapidamente resistência a qualquer agente isoladamente e a terapia deve ser administrada como combinação de múltiplos fármacos. Tendo em vista que os pacientes podem estar infectados por vírus que possuem mutações que conferem resistência aos fármacos, recomenda-se a determinação do genótipo viral antes de iniciar o tratamento para facilitar a escolha dos antirretrovirais. Os regimes combinados atualmente recomendados para a terapia inicial em qualquer paciente sem tratamento prévio estão listados no **Quadro 226.24**. Outros regimes contendo abacavir e rilpivirina podem ser apropriados para pacientes com níveis de RNa do HIV < 100.000 cópias/mL. Atualmente não está claro se as pessoas sem tratamento prévio com < 50 cópias/mL de RNA do HIV beneficiam-se com a TARV. Depois de iniciar o tratamento, deve-se esperar redução rápida de no mínimo 1 log (10 vezes) nos níveis plasmáticos de RNA viral dentro de 1 a 2 meses e, em seguida, um declínio mais lento dos níveis de RNA até menos de 50 cópias por mililitro dentro de seis meses. Durante esse mesmo intervalo, a contagem de células T CD4+ deve aumentar em 100 a 150/µL e esse aumento é especialmente rápido no primeiro mês de tratamento. Em seguida, deve-se esperar que a contagem de células T CD4+ aumente em 50 a 100 células/ano, até alcançar contagens normais. Muitos médicos acreditam que a impossibilidade de alcançar esses parâmetros seja uma indicação para modificar o tratamento. Outras indicações para alterar o tratamento incluem declínio persistente da contagem de células T CD4+, aumento persistente dos níveis de RNA viral > 200 cópias/mL, deterioração clínica ou toxicidade dos fármacos **(Quadro 226.25)**. Assim como ocorre no início do tratamento, sua alteração pode ter impacto duradouro nas opções terapêuticas futuras. Quando o tratamento é modificado em consequência de uma falência terapêutica (deterioração clínica ou agravamento dos parâmetros laboratoriais), é importante tentar utilizar um esquema com no mínimo dois fármacos que ainda não foram usados. Essa decisão pode ser orientada pelos testes de resistência (ver adiante). Quando a alteração deve ser realizada porque ocorreram efeitos tóxicos, a substituição simples de um fármaco é razoável. É importante salientar que, na tentativa de evitar um efeito tóxico, pode ser aconselhável suspender todo o tratamento por algum tempo para determinar o fármaco responsável e avaliar a progressão da doença. Em geral, os efeitos tóxicos começam a mostrar sinais de regressão em 1 a 2 semanas. Antes de modificar um esquema de tratamento porque houve falência terapêutica, é importante confirmar se o paciente aderia ao esquema prescrito. Como também ocorre no início do tratamento, quanto mais simples for o novo esquema de tratamento, mas fácil será para o paciente aderir. Os níveis plasmáticos de RNA do HIV devem ser monitorados a cada 3 a 6 meses durante o tratamento e a intervalos menores quando se pretende alterar o esquema por aumento na carga viral ou logo depois de efetuar alguma alteração no tratamento.

QUADRO 226.24 **REGIMES COMBINADOS INICIAIS PARA QUALQUER PACIENTE SEM TRATAMENTO PRÉVIO INDEPENDENTEMENTE DOS NÍVEIS DE RNA DO HIV OU DA CONTAGEM DE CD4**

I. Baseados em inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:
  Efavirenz + tenofovir + entricitabina

II. Baseados em inibidores da protease:
  Atazanavir/ritonavir + tenofovir + entricitabina
  Darunavir/ritonavir + tenofovir + entricitabina

III. Baseados em inibidores da integrase:
  Dolutegravir + tenofovir + entricitabina
  Raltegravir + tenofovir + entricitabina

Fonte: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents*, USPHS.

QUADRO 226.25 INDICAÇÕES PARA ALTERAR O TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DOS PACIENTES HIV-POSITIVOS[a]

Redução de menos de 1 log no nível plasmático de RNA do HIV ao final de quatro semanas depois do início do tratamento

Aumento significativo e reprodutível (definido por elevação de três vezes ou mais) em comparação com o nível mínimo de RNA viral que não possa ser atribuído às infecções intercorrentes, à vacinação ou à metodologia do teste

Declínio persistente das contagens de células T CD4+

Deterioração clínica

Efeitos colaterais

[a] Em termos gerais, a alteração deve consistir na introdução de no mínimo dois fármacos novos que, aparentemente, sejam eficazes em determinado paciente. A exceção à regra ocorre quando a alteração é realizada para evitar um efeito tóxico porque, nesse caso, a substituição de um único fármaco é razoável.

Fonte: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents*, USPHS.

Na tentativa de definir um esquema terapêutico ideal para iniciar o tratamento ou para um paciente que apresenta falência terapêutica, pode-se tentar determinar a sensibilidade aos antirretrovirais com base na genotipagem ou fenotipagem das quasispecies do HIV e avaliar a adequação das doses por meio das determinações dos níveis dos fármacos. A genotipagem pode ser feita por meio de sequenciamento do cDNA. Os ensaios fenotípicos em geral medem a atividade enzimática das enzimas virais em presença ou ausência de diferentes concentrações de diversos fármacos; esses ensaios também têm sido usados para determinar o tropismo para os correceptores. Em geral, esses ensaios detectam quasispecies a uma frequência ≥ 10%. O sequenciamento NextGen pode permitir a detecção de quasispecies com frequências tão baixas quanto 1%. Os testes de resistência costumam ser recomendados para selecionar o tratamento inicial nas regiões em que o risco de transmissão dos vírus resistentes é elevado (p. ex., nos EUA e na Europa) e para escolher esquemas novos para os pacientes que apresentam falência virológica apesar do tratamento. Os testes de resistência podem ser especialmente valiosos para diferenciar resistência viral aos fármacos e falta de adesão do paciente. Em razão da rapidez com que os vírus resistentes retornam ao tipo original, recomenda-se que os testes de resistência sejam realizados enquanto o paciente ainda utiliza o esquema ineficaz. A determinação dos níveis plasmáticos dos fármacos também pode ser usada para individualizar o tratamento. O quociente inibitório – definido pelo nível sanguíneo mínimo/CI_{50} do vírus do paciente – é usado por alguns especialistas para determinar a adequação das doses de determinado esquema terapêutico. Apesar dos maiores esforços, ainda restarão pacientes com níveis persistentemente altos de replicação viral, embora estejam usando o melhor tratamento disponível. Esses pacientes também são beneficiados com a manutenção do tratamento antirretroviral, embora não seja plenamente supressor.

Além dos fármacos aprovados que foram descritos antes, vários agentes experimentais estão em processo de avaliação como tratamento potencial para a infecção pelo HIV. Algumas estratégias terapêuticas estão em processo de desenvolvimento e interferem com quase todas as etapas do ciclo de replicação do vírus **(Fig. 226.3)**. Além disso, à medida que sejam ampliadas descobertas sobre o papel do sistema imune no controle da replicação viral, outras estratégias (denominadas coletivamente como “tratamentos de base imunológica”) serão desenvolvidas para complementar o tratamento antiviral. Entre os agentes antivirais em fase inicial de avaliação clínica estão outros análogos nucleosídeos e nucleotídeos, inibidores de protease, inibidores da fusão, antagonistas dos receptores e dos correceptores e inibidores de integrase, assim como novas abordagens antivirais, como ácidos nucleicos *antisense* e inibidores da maturação. Entre os tratamentos de base imunológica em processo de avaliação estão o IFN-α, o transplante de medula óssea, a transferência adotiva de linfócitos geneticamente modificados para resistir à infecção ou melhorar a imunidade específica ao HIV, imunoterapia ativa com HIV inativado ou seus componentes, IL-7 e IL-15.

HIV E OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Os profissionais de saúde, em particular os que lidam com um grande número de pacientes infectados pelo HIV, correm risco pequeno, mas real, de adquirir a infecção em consequência de suas atividades profissionais (ver “Transmissão ocupacional do HIV: profissionais de saúde, técnicos de laboratório e ambiente de trabalho com saúde”, anteriormente). O primeiro caso de transmissão do HIV de um paciente para um profissional de saúde foi notificado em 1984. A transmissão ocupacional do HIV tem sido relatada na maioria dos países; conforme citado anteriormente, o número global de infecções por HIV entre profissionais de saúde atribuíveis a perfurações/cortes foi estimado em 1.000 casos (variação, 200-5.000) por ano.

Nos EUA, 57 profissionais de saúde que tiveram concluídas as investigações dos casos até 2010 apresentaram soroconversão comprovada depois de exposições ocupacionais ao HIV. Os mecanismos de exposição que resultou na infecção foram os seguintes: 48 por via percutânea (lesão por perfuração/corte); cinco exposições mucocutâneas (mucosa e/ou pele); dois casos de exposições percutâneas e mucocutâneas; e dois casos desconhecidos. Dos 57 profissionais de saúde, 49 foram expostos ao sangue infectado pelo HIV; três ao vírus concentrado no laboratório; um ao líquido visivelmente sanguinolento; e quatro a um líquido não especificado. Os indivíduos com soroconversão documentada incluíam 19 técnicos de laboratório (dos quais 16 trabalhavam em laboratórios clínicos), 24 enfermeiras, seis médicos, dois técnicos de cirurgia, um técnico de diálise, um fisioterapeuta respiratório, um auxiliar de saúde, um técnico de embalsamento/necrotério e dois profissionais de manutenção/conservação. Além disso, foram notificados no mínimo 140 casos potenciais de aquisição ocupacional da infecção pelo HIV por profissionais de saúde dos EUA. Entre esses profissionais, o número de indivíduos que realmente adquiriram suas infecções por exposição ocupacional não está definido. Em conjunto, os dados de vários estudos de grande porte sugerem que o risco de infecção pelo HIV depois de uma exposição percutânea ao sangue contaminado pelo vírus seja de cerca de 0,3% e depois de uma exposição das mucosas o risco seja de cerca de 0,09%. Embora existam documentados episódios de transmissão do HIV depois da exposição da pele lesada, o risco médio de transmissão por esse mecanismo não foi quantificado com precisão, mas parece ser menor que o risco com as exposições das mucosas. O risco de transmissão depois da exposição aos líquidos ou aos tecidos além do sangue infectado pelo vírus também não foi quantificado, mas provavelmente é muito menor que o das exposições ao sangue. Um estudo de soroprevalência com 3.420 cirurgiões ortopédicos, dos quais 75% atuavam em uma região com prevalência relativamente alta de infecção pelo HIV e 39% relataram exposição percutânea ao sangue dos pacientes (em geral, por um acidente com agulha de sutura), não conseguiu detectar casos de infecção ocupacional potencial, sugerindo que o risco de infecção por agulha de sutura possa ser expressivamente menor que o risco por agulha usada para colher sangue (agulhas ocas).

A maioria dos casos de soroconversão em profissionais de saúde ocorre em consequência de lesões por picadas de agulhas. Quando se consideram as circunstâncias que resultaram nas lesões, fica claro que a adesão às normas padronizadas para lidar com objetos cortantes teria reduzido expressivamente esse tipo de acidente. Em um estudo, 27% das lesões por picadas de agulha resultaram do descarte inadequado da agulha (mais da metade durante a recolocação do protetor da agulha), 23% ocorreram durante as tentativas de instalar um acesso IV, 22% durante a coleta de sangue, 16% durante a aplicação de injeção intramuscular ou subcutânea e 12% durante a administração de infusão IV.

Os médicos devem considerar as exposições ocupacionais potenciais ao HIV como urgências médicas de forma a assegurar o tratamento pós-exposição oportuno e a possível administração da profilaxia antirretroviral pós-exposição (PPE). As recomendações relativas à PPE devem levar em consideração as diversas circunstâncias que determinam o risco de transmissão do HIV por exposição ocupacional. Nesse sentido, vários fatores foram associados ao risco mais alto de transmissão ocupacional da infecção pelo HIV, inclusive lesões profundas, presença de sangue visível no instrumento que causou a exposição, lesão com um dispositivo que foi colocado na veia ou na artéria de um paciente contaminado, doença terminal do paciente e falta de TARV pós-exposição do profissional de saúde. Outras considerações importantes relativas à PPE dos profissionais de saúde incluem gravidez (suspeita ou confirmada) ou amamentação; possibilidade de exposição a um vírus resistente; e efeitos tóxicos dos esquemas de PPE. Independentemente da decisão de usar a PPE, a ferida deve ser lavada imediatamente e um antisséptico deve ser aplicado. Se a decisão tomada for a de fazer PPE, as diretrizes do U. S. Public Health Service recomendam (1) uma combinação de dois análogos nucleosídeos da transcriptase reversa administrados por quatro semanas depois das exposições menos graves ou (2) uma combinação de dois análogos nucleosídeos da transcriptase reversa e um terceiro fármaco por quatro semanas para as exposições mais graves. A maioria dos médicos administra esse último esquema a todos os indivíduos que tomaram a decisão de fazer a PPE. Recomendações detalhadas estão disponíveis no *Updated U.* S. *Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis* (CDC, 2005). O relatório enfatiza a importância de aderir à PPE quando há indicação; de acompanhar os profissionais expostos para melhorar a adesão à PPE e monitorar os eventos adversos (incluindo soroconversão); e a consulta com um especialista na conduta das exposições.

Para consulta sobre o tratamento de exposições ao HIV e outros patógenos transmitidos pelo sangue, o clínico que trata do paciente exposto pode entrar em contato com o National Clinicians' Postexposure Prophylaxis Hotline. Esse serviço funciona 24 horas e é gratuito. (Informações adicionais estão disponíveis na internet, no *site* *www.nccc.ucsf.edu*.) O apoio pode ser especialmente útil nas situações difíceis, como quando há suspeita de uma cepa do HIV resistente aos fármacos ou quando o profissional de saúde é uma gestante.

Os profissionais de saúde podem reduzir o risco de infecção ocupacional pelo HIV seguindo as diretrizes dos CDC de julho de 1991, as quais consistem em adotar as precauções universais, evitar cuidar diretamente do paciente se tiver lesões ou dermatite exsudativas e desinfetar e esterilizar os dispositivos reutilizáveis usados em procedimentos invasivos. A premissa das precauções universais é que todos os espécimes devem ser manuseados como se viessem de um indivíduo infectado por um patógeno transmitido pelo sangue. Todas as amostras devem ser duplamente embaladas, as luvas devem ser usadas para colher sangue e os derramamentos devem ser desinfetados imediatamente com cloro.

Para colocar em perspectiva esse risco pequeno, mas definido, para o profissional de saúde, é importante ressaltar que cerca de 200 profissionais de saúde morrem todos os anos como resultado de infecções adquiridas ocupacionalmente por hepatite B. A tragédia aqui é que essas infecções e mortes pelo HBV poderiam ser muito reduzidas com o uso maior da vacina para o HBV. O risco de infecção pelo HBV depois de uma lesão por picada de agulha de um paciente positivo para o antígeno da hepatite é muito maior que o risco de infecção pelo HIV (ver "Transmissão", anteriormente). Existem numerosos exemplos de lesões por picada de agulha em que o paciente era positivo para o HBV e o HIV, mas o profissional de saúde foi infectado apenas pelo HBV. Por essas razões, é aconselhável, dada a alta prevalência da infecção pelo HBV entre indivíduos infectados pelo HIV, que todos os profissionais de saúde que lidam com pacientes infectados pelo HIV sejam imunizados com a vacina anti-HBV.

A TB é outra infecção comum entre os pacientes HIV-positivos e pode ser transmitida aos profissionais de saúde. Por essa razão, esses profissionais devem conhecer sua reatividade ao PPD, repetir o teste anualmente e fazer tratamento com isoniazida por seis meses se o teste cutâneo tornar-se positivo. Além disso, todos os pacientes nos quais se considera o diagnóstico de TB devem ser colocados imediatamente em isolamento respiratório enquanto aguardam os resultados dos exames diagnósticos. O surgimento de microrganismos resistentes, inclusive cepas de bacilos da TB amplamente resistentes que foram detectadas na África, tornou essa doença um problema crescente para os profissionais de saúde. Isso é particularmente válido para os profissionais de saúde que já estão infectados pelo HIV.

Uma das questões mais difíceis encontradas entre os profissionais de saúde e os pacientes é o risco de transmissão da infecção dos profissionais de saúde infectados pelo HIV para seus pacientes. Isso é discutido em “Transmissão ocupacional do HIV: profissionais de saúde, técnicos de laboratório e ambiente de trabalho com saúde”, anteriormente. Teoricamente, as mesmas precauções universais utilizadas para proteger o profissional de saúde do paciente infectado pelo HIV também protegem o paciente do profissional de saúde infectado pelo HIV.

UMA VACINA PREVENTIVA CONTRA A INFECÇÃO PELO HIV

Como é extremamente difícil modificar o comportamento humano, sobretudo o comportamento sexual, uma medida fundamental à prevenção da disseminação da infecção pelo HIV é o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz. Historicamente, as vacinas têm oferecido meios seguros, eficazes e eficientes para evitar doenças, incapacidade e morte causadas pelas doenças infecciosas. A maioria das vacinas bem-sucedidas baseia-se no pressuposto de que o organismo possa desenvolver uma resposta imune adequada ao micróbio ou ao vírus em questão durante a infecção natural e que a vacina simule a resposta natural à infecção. Mesmo com as doenças sérias como varíola, poliomielite, sarampo e *influenza*, entre outras, na grande maioria dos casos o organismo erradica o agente infeccioso e adquire proteção contra exposições futuras, a qual geralmente persiste por toda a vida. Infelizmente, isso não ocorre com a infecção causada pelo HIV, porque a resposta imune natural ao vírus não consegue eliminar o HIV do organismo e casos de superinfecção não são incomuns. Alguns dos fatores que contribuem para a natureza problemática do desenvolvimento de uma vacina profilática para o HIV são a extrema mutabilidade do vírus; o fato de que a infecção pode ser transmitida pelo vírus livre ou presente dentro das células; o fato de que o provírus do HIV incorpora-se ao genoma da célula-alvo e pode permanecer em estado de latência e inalcançável ao sistema imune; a necessidade provável de desenvolver imunidade eficaz nas mucosas; e o fato de que tem sido difícil estabelecer os correlatos exatos da imunidade protetora à infecção pelo HIV. Alguns poucos indivíduos infectados pelo HIV são “controladores de elite”, pois mantêm níveis extremamente baixos ou até indetectáveis de viremia na ausência de TARV e alguns foram expostos diversas vezes, mas não adquiriram a infecção; esses fatos sugerem a existência de elementos de defesa do hospedeiro ou uma resposta imune específica para o HIV que podem ter ação protetora. As tentativas iniciais de desenvolver uma vacina com a proteína do envelope gp120 visando induzir anticorpos neutralizantes em humanos não obtiveram sucesso, pois o antissoro produzido não conseguiu neutralizar os isolados primários de HIV cultivados e testados em células mononucleares de sangue periférico a fresco. Nesse sentido, duas experiências da fase III foram realizadas nos EUA e na Tailândia usando gp120 solúvel, mas as vacinas não conseguiram proteger voluntários humanos da infecção pelo HIV. Além disso, dois testes com vacinas distintas tentaram levar à produção de respostas de células F CD8+ para evitar a infecção e controlar a viremia pós-infecciosa, mas elas falharam em ambos os propósitos. Recentemente, uma vacina que utilizava um poxvírus vetor que expressava várias proteínas virais seguidas de um reforço com proteína do envoltório viral foi testada em uma experiência clínica com 16.000 indivíduos (RV144) da Tailândia, principalmente entre heterossexuais com prevalência baixa. Essa vacina produziu o primeiro sinal positivo (embora muito modesto) já relatado em outras experiências com vacinas anti-HIV, demonstrando proteção de 31% contra a aquisição da infecção. Esse resultado certamente não é suficiente para justificar a aplicação clínica da vacina, mas é um primeiro passo importante no sentido de desenvolver uma vacina segura e eficaz contra a infecção pelo HIV. Estudos de seguimento do RV144 indicam que as respostas de anticorpos não neutralizantes ou fracamente neutralizantes contra determinados epítopos constantes na região altamente variável V1-V2 do envelope do HIV podem estar associados com o modesto grau de proteção observado naquele ensaio clínico. Estudos adicionais estão sendo planejados para tentar melhorar os resultados do RV144 por uma variedade de abordagens, incluindo o aumento do número de reforços vacinais com proteínas do envelope viral.

Uma área da pesquisa com a vacina contra HIV que está sendo ativamente pesquisada é a indução de anticorpos amplamente neutralizantes por meio do desenvolvimento de determinados epítopos do envelope do HIV como imunógenos que são alvo de anticorpos amplamente neutralizantes de ocorrência natural durante a infecção pelo HIV. É curioso que apenas cerca de 20% das pessoas infectadas pelo HIV desenvolvam anticorpos amplamente neutralizantes em resposta à infecção natural e que só o façam após 2 a 3 anos de infecção continuada. No momento em que esses anticorpos aparecem, eles podem neutralizar uma ampla gama de isolados primários do HIV, mas parecem ser ineficazes contra o vírus autólogo na pessoa infectada. Ao exame cuidadoso, esses anticorpos amplamente neutralizantes manifestam um alto grau de mutações somáticas que foram acumuladas ao longo do tempo e são responsáveis por sua maturação da afinidade e capacidade amplamente neutralizante. O objetivo dos esforços atuais é desenvolver epítopos do envelope do HIV com conformação correta que, usados como imunógenos, dirigiriam a resposta imune de uma pessoa não infectada para a produção de anticorpos amplamente neutralizantes durante um período de tempo razoável por meio de imunizações sequenciais. Ainda não se sabe se essa abordagem é possível de ser feita.

PREVENÇÃO

A educação, o aconselhamento e a modificação do comportamento são as bases fundamentais de qualquer estratégia de prevenção contra o HIV. Um importante problema nos EUA e em outros locais é que muitas infecções são transmitidas por pessoas que não sabem que estão infectadas. Entre as aproximadamente 1,1 milhão de pessoas nos Estados Unidos infectadas pelo HIV, estima-se que em torno de 16 a 18% não conhecem sua condição em relação ao HIV e cerca de 49% de todas as novas infecções são transmitidas por aquelas pessoas que não sabem que estão infectadas. Nesse aspecto, o CDC recomenda que a testagem para o HIV seja parte do cuidado médico de rotina e que todas as pessoas com idade entre 13 e 64 anos faça o teste pelo menos uma vez. Essas pessoas devem ser informadas sobre o teste, sendo testadas sem a necessidade de consentimento informado por escrito. Cada indivíduo pode recusar-se, mas, se não o fizer, o teste deve ser realizado rotineiramente. As pessoas de comportamento de alto risco devem ser testadas com maior frequência. Além de identificar os indivíduos que podem se beneficiar com a TARV, as informações reunidas a partir dessa abordagem podem servir como base para programas de modificação do comportamento tanto para os indivíduos infectados que desconhecem o seu estado em relação ao HIV e que podem infectar outros, quanto para os indivíduos não infectados com comportamento de alto risco. A prática do "sexo seguro" é a forma mais eficaz, para os indivíduos sexualmente ativos não infectados, de evitar a infecção pelo HIV, e, para os indivíduos infectados, de evitar a disseminação da infecção. A abstinência sexual é a única maneira absolutamente eficaz de evitar a transmissão sexual da infecção pelo HIV. Todavia, isso pode não ser possível para muitas pessoas e existem numerosas práticas relativamente seguras que podem diminuir acentuadamente a probabilidade de transmitir a infecção pelo HIV. Os parceiros sexuais em relação monogâmica que desejem certificar-se da sua segurança devem realizar testes para anticorpos anti-HIV. Se ambos os parceiros forem negativos, eles devem entender que qualquer desvio da monogamia colocará ambos sob risco; deve-se estimular uma discussão aberta sobre a importância da honestidade nesse tipo de relação. Quando a sorologia para HIV de um dos parceiros é desconhecida, ou quando um deles é positivo, existem várias opções. O uso dos preservativos reduz acentuadamente a probabilidade de transmissão do HIV. Convém lembrar que os preservativos não têm eficácia de 100% como prevenção da transmissão da infecção pelo HIV e que há uma taxa de cerca de 10% de falhas quando os preservativos são utilizados como contraceptivos. A maioria das falhas dos preservativos resulta de ruptura ou do uso inadequado, como não utilizar o preservativo durante toda a duração do ato sexual. Os preservativos de látex são preferidos, pois se demonstrou que o vírus atravessa os preservativos de pele natural. Os géis à base de vaselina jamais devem ser utilizados para a lubrificação do preservativo, porque aumentam a probabilidade de ruptura. Alguns homens que mantêm relações sexuais com homens praticam felação como atividade de "risco mínimo" em comparação com o coito anal. É preciso salientar que a felação receptiva não é absolutamente sexo seguro e que, embora a incidência de transmissão por meio da felação seja consideravelmente menor que a da relação anal ou vaginal, existem casos documentados de transmissão do HIV em que a felação receptiva foi o único ato sexual praticado (ver "Transmissão"). Foi demonstrado que microbicidas tópicos compostos de gel contendo fármacos antirretrovirais são eficazes para evitar a infecção pelo HIV em mulheres que fazem coito vaginal. Porém, há muita variabilidade na eficácia relacionada com a variável adesão das participantes ao uso da intervenção. Em geral, acredita-se que os microbicidas podem ser muito eficazes; porém, a adesão é um problema importante para a sua ampla efetividade. Foi demonstrado que a profilaxia pré-exposição (PPE) com o uso de fármacos antirretrovirais orais diariamente em homens não infectados e que fazem sexo com homens e mulheres transgênero é eficaz para evitar a infecção pelo HIV. O grau de eficácia pode ser muito elevado (> 90%) se a pessoa aderir estritamente ao esquema. Porém, a adesão é um problema para a maximização da efetividade global dessa abordagem.

Foi demonstrado que homens adultos circuncidados têm uma redução de 50 a 65% na aquisição de infecção pelo HIV. Evidentemente, essa abordagem tem impacto significativo como estratégia profilática da infecção pelo HIV e hoje é recomendada, principalmente nos países em desenvolvimento, como componente da profilaxia contra a infecção. A forma mais eficaz de evitar a transmissão da infecção pelo HIV entre os UDI é interromper o uso de drogas injetáveis. Infelizmente, isso é dificílimo, a menos que o indivíduo entre para um programa de tratamento. Para os que não querem ou não podem participar de um programa de tratamento e que continuam a usar drogas injetáveis, a prática de evitar o compartilhamento de agulhas e de outros utensílios (equipamento) é a segunda melhor medida para evitar a transmissão da infecção. Entretanto, os fatores socioculturais que contribuem para o uso compartilhado desses utensílios são complexos e difíceis de superar. Além disso, as agulhas e as seringas podem ser escassas. Nessas circunstâncias, os utensílios devem ser lavados depois de cada uso com uma solução virucida como hipoclorito de sódio não diluído (água sanitária de uso doméstico). Os programas que fornecem agulhas estéreis aos dependentes em troca de agulhas utilizadas reduziram muito a transmissão do HIV sem aumentar o uso de drogas injetáveis. É importante que os UDI sejam testados para infecção pelo HIV e aconselhados a evitar a transmissão aos seus parceiros sexuais. A profilaxia pré-exposição oral também é efetiva para evitar a infecção pelo HIV em UDIs. A prevenção da transmissão através de sangue ou derivados e a prevenção da transmissão materno-infantil são discutidas em “Transmissão”, anteriormente.

---

[1] N. de R.T. Não há testes para uso domiciliar disponíveis no Brasil.

SEÇÃO 15

INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS DE RNA

227

Gastrenterite viral

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

A gastrenterite infecciosa aguda é uma doença comum e afeta pacientes de todas as faixas etárias em todo o mundo. É uma das principais causas de mortalidade entre as crianças que vivem nos países em desenvolvimento, nos quais causa cerca de 0,7 milhões de mortes por ano; nos países desenvolvidos, inclusive os Estados Unidos, essa doença é responsável por até 10 a 12% de todas as internações hospitalares de crianças. Pessoas idosas, especialmente aquelas em condições debilitadas, também estão em risco de complicações graves e morte por gastrenterite aguda. Nos adultos jovens saudáveis, a gastrenterite aguda raramente é fatal, mas acarreta custos sociais e médicos expressivos, inclusive tempo de afastamento do trabalho.

Vários vírus entéricos já foram reconhecidos como agentes etiológicos importantes de gastrenterite aguda viral **(Quadro 227.1, Fig. 227.1)**. Embora a maioria dos casos de gastrenterite viral seja causada por vírus de RNA, os vírus de DNA que estão ocasionalmente envolvidos (p. ex., adenovírus tipos 40 e 41) são incluídos neste capítulo. A doença causada por esses vírus caracteriza-se pelo início súbito de vômitos e/ou diarreia, algumas vezes acompanhada de febre, náuseas, cólicas abdominais, anorexia e mal-estar. Como se pode observar no **Quadro 227.2**, várias características ajudam a diferenciar as gastrenterites causadas por vírus e bactérias. Entretanto, a distinção baseada apenas em parâmetros clínicos e epidemiológicos é frequentemente difícil e os exames laboratoriais são necessários para confirmar o diagnóstico.

QUADRO 227.1 **CAUSAS VIRAIS DE GASTRENTERITE NOS SERES HUMANOS**

	Principal faixa etária	Gravidade

Vírus	Família	Genoma	sob risco	clínica	Testes para detecção
Rotavírus do grupo A	*Reoviridae*	RNA segmentado de fita dupla	Crianças < 5 anos	+ + +	ME, EIA (disponível no comércio), PAGE, RT-PCR
Norovírus	*Caliciviridae*	RNA de fita simples positiva	Todas as idades	+ +	ME, RT-PCR
Sapovírus	*Caliciviridae*	RNA de fita simples positiva	Crianças < 5 anos	+	ME, RT-PCR
Astrovírus	*Astroviridae*	RNA de fita simples positiva	Crianças < 5 anos	+	ME, EIA, RT-PCR
Adenovírus (principais tipos 40 e 41)	*Adenoviridae*	DNA de fita dupla	Crianças < 5 anos	+/+ +	ME, EIA (disponível no comércio), PCR

Abreviações: EIA, imunoensaio enzimático; ME, microscopia eletrônica; PAGE, eletroforese em gel de poliacrilamida; PCR, reação em cadeia da polimerase; RT-PCR, PCR com transcriptase reversa.

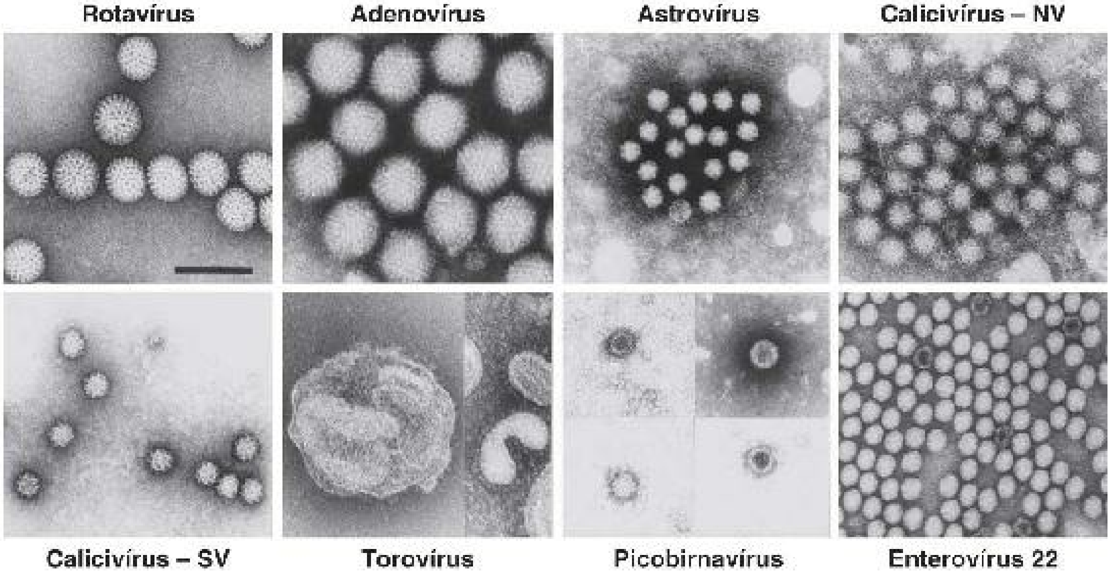

FIGURA 227.1 Vírus causadores de gastrenterite. NV, norovírus; SV, sapovírus.

QUADRO 227.2 **CARACTERÍSTICAS DAS GASTRENTERITES CAUSADAS POR PATÓGENOS VIRAIS E BACTERIANOS**

Características	Gastrenterite viral	Gastrenterite bacteriana
Cenário	Incidência semelhante nos países desenvolvidos e em desenvolvimento	Mais comum em condições precárias de higiene e saneamento
Dose infectante	Pequena (10 a 100 partículas virais) na maioria dos casos	Alta (> 10^5 bactérias) para *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*; média (10^2-10^5 bactérias) para *Campylobacter jejuni*; baixa (10-100 bactérias) para *Shigella*
Sazonalidade	Nos climas temperados, estação do inverno para a maioria dos patógenos; ocorrência ao longo de todo o ano nas regiões tropicais	Mais comum nos meses do verão ou chuvosos, principalmente nos países em desenvolvimento com alta prevalência da doença
Período de incubação	1 a 3 dias para a maioria dos agentes; pode ser mais curto para os norovírus	1 a 7 dias para agentes comuns (p. ex., *Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella)*; poucas horas para bactérias produtoras de toxinas

		pré-formadas (p. ex., *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)
Reservatório	Principalmente em humanos	Depende da espécie, humana (p. ex., *Shigella*, *Salmonella*), animal (p. ex., *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*), e da existência de reservatórios de água (p. ex., *Vibrio*)
Febre	Comum com os rotavírus e norovírus; rara com outros agentes	Comum com agentes que causam diarreia inflamatória (p. ex., *Salmonella, Shigella*)
Vômitos	Marcantes e podem ser a única queixa inicial, principalmente nas crianças	Comuns com as bactérias que liberam toxinas pré-formadas; menos marcantes na diarreia causada por outros patógenos
Diarreia	Comum, sem sangue em quase todos os casos	Proeminente e ocasionalmente sanguinolenta com agentes causadores de diarreia inflamatória
Duração	1 a 3 dias com norovírus e sapovírus; 2 a 8 dias com outros vírus	1 a 2 dias com as bactérias que liberam toxinas pré-formadas; 2 a 8 dias com a maioria dos outros patógenos bacterianos
Diagnóstico	Geralmente é um diagnóstico firmado por exclusão na prática clínica. Existem imunoensaios enzimáticos disponíveis no comércio para a detecção do rotavírus e adenovírus, mas a identificação dos outros vírus limita-se aos laboratórios de pesquisa e de saúde pública	O exame das fezes para detectar leucócitos e sangue facilita o diagnóstico diferencial. A cultura de amostras de fezes, algumas vezes em meios especiais, pode identificar vários patógenos. As técnicas moleculares são ferramentas epidemiológicas úteis, mas não são utilizadas rotineiramente na maioria dos laboratórios
Tratamento	Deve-se instituir tratamento de suporte para manter a hidratação e a nutrição adequadas. Antibióticos e agentes antimotilidade estão contraindicados	A hidratação de suporte é suficiente para a maioria dos pacientes. Antibióticos são recomendados para pacientes com disenteria causada por *Shigella* ou diarreia causada por *Vibrio cholerae* e para alguns pacientes com colite por *Clostridium difficile*

CALICIVIROSE HUMANA

Agente etiológico O vírus Norwalk é a cepa protótipo de um grupo de vírus icosaédricos redondos e pequenos (27 a 40 nm) sem envoltório, os quais apresentam superfície relativamente amorfa ao exame de microscopia eletrônica. Esses vírus são difíceis de classificar, pois não estão adaptados para crescimento em culturas de células e não existem modelos animais disponíveis. A clonagem e a caracterização moleculares demonstraram que os vírus têm genoma de RNA de fita simples positiva, com cerca de 7,5 kb de comprimento, e que eles possuem uma única proteína associada ao vírion – semelhante à dos calicivírus típicos –, com peso molecular de 60 kDa. Com base nessas características moleculares, atualmente esses vírus são classificados em dois gêneros pertencentes à família *Caliciviridae*: os *norovírus* e os *sapovírus* (antes conhecidos como vírus semelhantes ao Norwalk e Sapporo, respectivamente).

Epidemiologia As infecções causadas pelo vírus Norwalk e outros calicivírus humanos relacionados são comuns em todo o mundo, e a maioria dos adultos tem anticorpos contra esses vírus. Os anticorpos são adquiridos em uma idade precoce nos países em desenvolvimento – um padrão compatível com o presumido mecanismo de transmissão orofecal. As infecções ocorrem ao longo do ano todo, embora nos climas temperados possa ser observado um aumento nítido dos casos nos meses frios. Os norovírus podem ser os agentes infecciosos mais comuns da gastrenterite branda adquirida na comunidade e afetam todas as faixas etárias, enquanto os sapovírus causam gastrenterite principalmente nas crianças. Os norovírus também causam a diarreia do viajante e têm ocorrido surtos entre os militares deslocados para várias partes do mundo. Os poucos dados disponíveis indicam que esses vírus possam ser o segundo agente viral mais comum (depois dos rotavírus) entre as crianças pequenas e o agente etiológico mais comum entre as crianças maiores e os adultos. Nos Estados Unidos, com a diminuição da doença grave por rotavírus após a implantação de sua vacina, o norovírus se tornou a principal causa de gastrenterite em crianças pequenas. Os norovírus também são reconhecidos como a principal causa das epidemias de gastrenterite em todo o mundo. Nos EUA, mais de 90% dos surtos de gastrenterite não bacteriana são causados pelos norovírus.

Os vírus são transmitidos principalmente por via orofecal, mas também estão presentes nos vômitos. Como um inóculo com pouquíssimos vírus pode ser contagioso, a transmissão pode ocorrer por dispersão em aerossol, por contato com objetos contaminados e por contato interpessoal. A propagação e a infectividade dos vírus são maiores durante a fase aguda da doença, mas estudos de exposição de voluntários ao vírus Norwalk indicaram que o antígeno viral possa ser propagado por indivíduos assintomáticos e também por pacientes sintomáticos antes do início dos sintomas e por várias semanas depois da regressão da doença. A eliminação do vírus pode ser prolongada em indivíduos imunocomprometidos.

Patogênese Os locais e os receptores celulares exatos de fixação das partículas virais são desconhecidos. Alguns dados sugerem que os carboidratos, que são semelhantes aos antígenos histossanguíneos humanos e estão presentes no epitélio gastroduodenal dos indivíduos com fenótipo secretor, possam funcionar como ligantes para a fixação do vírus Norwalk. É necessário realizar estudos adicionais para explicar melhor as interações entre os norovírus e os carboidratos, inclusive as possíveis variações específicas para cada cepa. Depois da infecção de voluntários, as lesões reversíveis aparecem no segmento proximal do jejuno com alargamento e redução das vilosidades, encurtamento das microvilosidades, vacuolização do epitélio de revestimento, hiperplasia das criptas e infiltração da lâmina própria por neutrófilos polimorfonucleares e linfócitos. As lesões persistem no mínimo por quatro dias depois da regressão dos sintomas e estão associadas à má absorção dos carboidratos e das gorduras e à redução da atividade das enzimas da borda em escova. A atividade da adenilatociclase não é alterada. Não há alterações histopatológicas no estômago ou no intestino grosso, mas a função motora gástrica é arrefecida e essa alteração parece contribuir para as náuseas e os vômitos típicos dessa doença.

Manifestações clínicas A gastrenterite causada pelo vírus Norwalk e pelos calicivírus humanos relacionados começa repentinamente depois de um período de incubação médio de 24 horas (variação de 12 a 72 horas). Em geral, a doença estende-se por 12 a 60 horas e caracteriza-se por um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Os vômitos são mais comuns nas crianças, enquanto uma porcentagem maior dos adultos tem diarreia. Os sintomas constitucionais são comuns, incluindo cefaleia, febre, calafrios e mialgias. As fezes são caracteristicamente moles e aquosas, sem sangue, muco ou leucócitos. A leucometria costuma ser normal e, em casos raros, pode haver leucocitose com linfopenia relativa. As mortes são raras e em geral resultam da desidratação grave em pacientes suscetíveis (p. ex., indivíduos idosos com distúrbios clínicos debilitantes).

Imunidade Cerca de 50% dos indivíduos expostos ao vírus Norwalk adoecem e adquirem imunidade de curto prazo contra a cepa infectante. A imunidade a esse vírus parece correlacionar-se inversamente com o nível de anticorpos; isto é, os pacientes com níveis mais altos de anticorpos preexistentes contra o vírus Norwalk são mais suscetíveis à doença. Essa observação sugere que algumas pessoas possam estar geneticamente predispostas à doença. Os grupos sanguíneos ABO, Lewis e os fenótipos secretores podem influenciar a suscetibilidade à infecção por norovírus.

Diagnóstico A clonagem e o sequenciamento dos genomas do vírus Norwalk e de vários outros calicivírus humanos possibilitaram o desenvolvimento de ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar os vírus nas fezes e nos vômitos. Partículas semelhantes a vírus produzidas pela expressão de proteínas capsídicas em um vírus recombinante utilizado como vetor foram utilizadas para desenvolver imunoensaio enzimático (EIA) para detectar os vírus nas fezes ou uma resposta sorológica a um antígeno viral específico. Essas técnicas diagnósticas mais novas são significativamente mais sensíveis do que os métodos de detecção anteriores, inclusive a microscopia eletrônica, imunomicroscopia eletrônica e os testes EIA com base em reagentes derivados de seres humanos. Contudo, não existe, hoje, um teste simples capaz de detectar todos os calicivírus humanos, tendo em vista sua ampla diversidade genética e antigênica. Além disso, os ensaios ainda são trabalhosos e estão disponíveis principalmente em laboratórios de pesquisa, embora venham sendo cada vez mais adotados pelos laboratórios de saúde pública para a triagem rotineira de amostras fecais de pacientes acometidos em surtos de gastrenterite. Os *kits* comerciais de EIA apresentam uma sensibilidade e utilidade limitadas na prática clínica e são mais utilizados em surtos, nos quais muitas espécies são testadas e apenas amostras precisam ser positivas para identificar o norovírus como a causa.

TRATAMENTO

INFECÇÕES POR NORWALK E CALICIVIROSES HUMANAS RELACIONADAS

A doença é autolimitada e a reidratação oral geralmente é suficiente. Se houver desidratação grave, deve-se administrar líquido intravenoso (IV). Não existe tratamento antiviral específico.

Profilaxia A profilaxia das epidemias baseia-se em medidas específicas para cada situação, inclusive o controle da contaminação dos alimentos e da água, o afastamento dos pacientes que manuseiam alimentos e a redução da propagação interpessoal por meio da higiene pessoal apropriada e da desinfecção de objetos contaminados. A utilidade da imunoprofilaxia não está estabelecida, tendo em vista a inexistência de imunidade prolongada conferida pela doença natural, porém esforços estão sendo envidados para desenvolver vacinas contra norovírus. Em um estudo clínico, uma vacina experimental de uma partícula de um norovírus, semelhante a um vírus, é capaz de proteger contra partículas virais homólogas.

ROTAVÍRUS

Agente etiológico Os rotavírus fazem parte da família *Reoviridae*. O genoma viral consiste em 11 segmentos de RNA de fita dupla que se encontram envolvidos por um capsídeo icosaédrico de 75 nm de diâmetro com três camadas, mas sem envoltório. A proteína 6 viral (VP6) é a principal proteína estrutural e é utilizada como alvo dos imunoensaios à venda no comércio que determinam a especificidade de grupo dos rotavírus. Existem sete grupos principais de rotavírus (de A a G) e a doença humana é causada principalmente pelo grupo A e, muito menos comumente, pelos grupos B e C. Duas proteínas do capsídeo externo – VP7 (proteína G) e VP4 (proteína P) – determinam a especificidade do sorotipo, induzem a formação de anticorpos neutralizantes e constituem a base para a classificação binária dos rotavírus (tipos G e P). O genoma segmentado dos rotavírus possibilita a recombinação genética (i.e., permuta de segmentos do genoma entre os vírus) durante a coinfecção – uma propriedade que pode ser importante para a evolução viral e que tem sido utilizada para desenvolver vacinas recombinantes de rotavírus animais e humanos.

Epidemiologia Em todo o mundo, quase todas as crianças são infectadas por rotavírus entre os 3 e 5 anos de idade. As infecções neonatais são comuns, mas com frequência assintomáticas ou leves, provavelmente em função da proteção de anticorpos maternos ou da amamentação. Contudo, em comparação com a doença causada pelos rotavírus nos países industrializados, a doença observada nos países em desenvolvimento ocorre em uma idade mais baixa, tem menos variação sazonal e é mais causada por cepas incomuns desse vírus. Além disso, em função da dificuldade de acesso para hidratação venosa, o rotavírus é a principal causa de morte por diarreia em crianças nos países em desenvolvimento, com as maiores taxas de mortalidade na África subsaariana e sudeste asiático (Fig. 227.2).

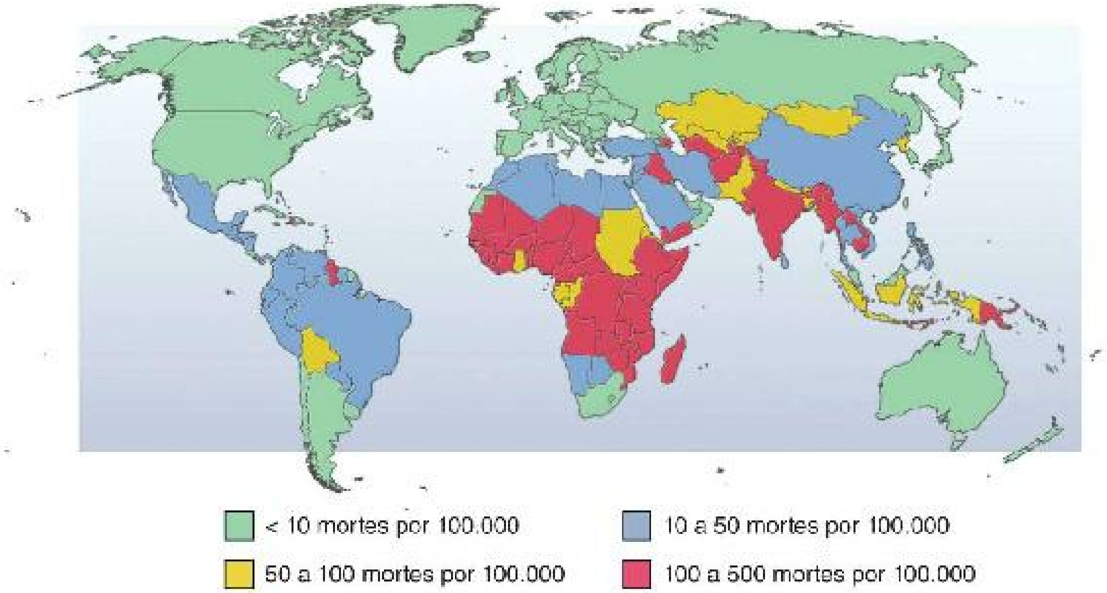
🟩 < 10 mortes por 100.000
🟦 10 a 50 mortes por 100.000
🟨 50 a 100 mortes por 100.000
🟥 100 a 500 mortes por 100.000

FIGURA 227.2 Taxa de mortalidade por rotavírus por país, por 100.000 crianças < 5 anos de idade. *(Reproduzida, com autorização, de UD Parashar et al: J Infect Dis 200:S9, 2009.)*

As infecções primárias depois de 3 meses de idade geralmente são sintomáticas e a incidência da doença atinge um pico entre as crianças de 4 a 23 meses de vida. As reinfecções são comuns, mas a gravidade da doença diminui a cada nova infecção. Portanto, infecções graves por rotavírus são menos comuns em crianças mais velhas e em adultos do que em indivíduos mais jovens. No entanto, os rotavírus podem causar doença nos pais e nos cuidadores das crianças com diarreia por rotavírus, nos pacientes imunossuprimidos, nos viajantes e nos indivíduos idosos, e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial da gastrenterite em adultos.

Nas regiões tropicais, a doença causada por rotavírus ocorre ao longo do ano todo, com picos sazonais menos pronunciados do que nos climas temperados; a doença por rotavírus é observada predominantemente durante os meses mais frios do outono e do inverno. Antes da introdução da vacina contra rotavírus nos EUA, a estação anual do rotavírus começava no sudoeste durante o outono e no início do inverno (de outubro a dezembro) e migrava pelo continente, atingindo um pico no final do inverno e durante a primavera (de março a maio) no nordeste do país. As razões para esse padrão característico não são bem definidas, mas podem estar relacionadas a diferenças específicas de taxas de nascimento, as quais podem influenciar as taxas de acúmulo de lactentes suscetíveis após cada surto sazonal de rotavírus. Após a implementação da vacinação de rotina contra o rotavírus, nos EUA, em 2006, o padrão geotemporal pré-vacina do rotavírus nos EUA foi completamente alterado e essas mudanças foram acompanhadas por um declínio substancial nas detecções de rotavírus pela rede nacional de laboratórios sentinela (Fig. 227.3). Durante os dois últimos surtos sazonais com dados disponíveis (abrangendo 2010 a 2012), o número de detecções de rotavírus diminuiu 74 a 90% se comparado ao período pré-vacina, e a proporção anual de testes positivos para rotavírus está abaixo de 10% em ambas as estações (comparado à média pré-vacina de 26%). Um padrão de aumento bienal na atividade do rotavírus surgiu durante as cinco temporadas pós-vacina (2007 a 2012), mas a atividade manteve-se substancialmente abaixo dos níveis pré-vacina em cada temporada.

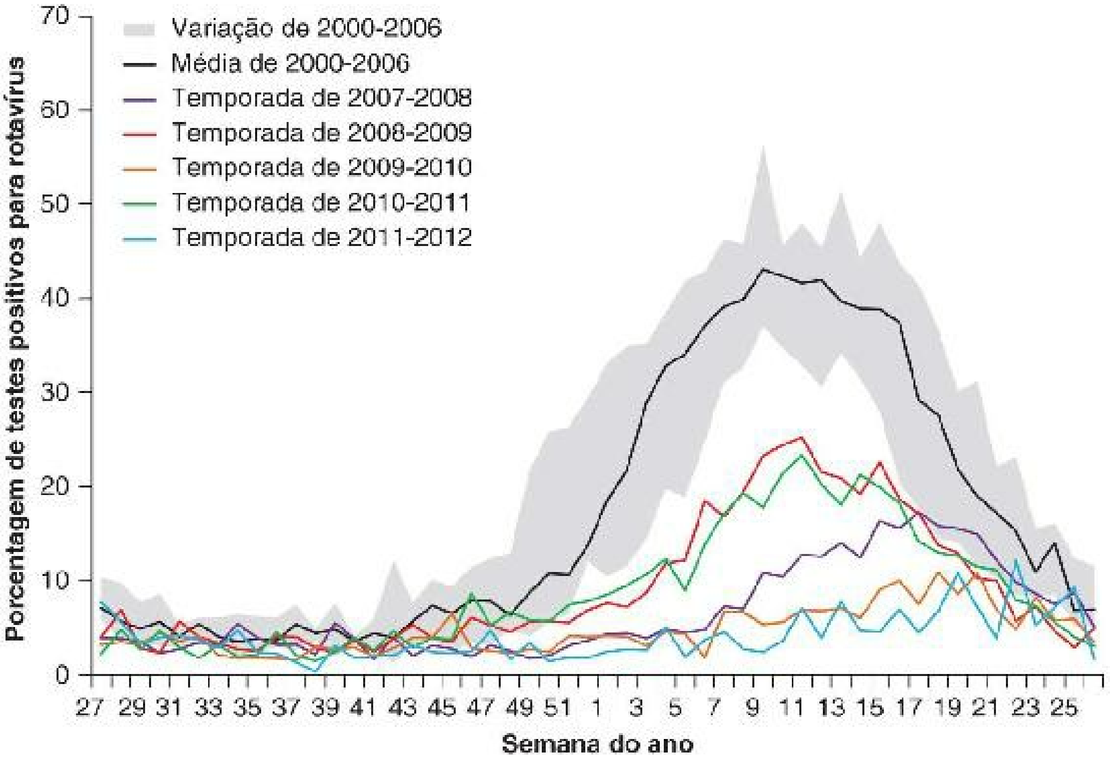

FIGURA 227.3 Porcentagem de testes para rotavírus com resultados positivos, por semana do ano, julho a junho, 2000 a 2012. A porcentagem máxima ou mínima de testes positivos para rotavírus no período de 2000 a 2006 pode ter ocorrido durante qualquer uma das seis estações principais. Dados do National Respiratory and Enteric Vírus Surveillance System. *(Adaptada dos Centers for Disease Control and Prevention, 2012.)*

Durante os episódios de diarreia associada ao rotavírus, o vírus é eliminado em grandes quantidades nas fezes (10^7 a 10^{12}/g). A eliminação viral é detectável por EIA, geralmente por uma semana, mas pode persistir por > 30 dias em indivíduos imunocomprometidos; ele pode ser detectado por períodos mais longos com testes moleculares mais sensíveis, como a PCR. O vírus é transmitido principalmente por via orofecal. A disseminação pelas secreções respiratórias, pelo contato interpessoal ou por superfícies contaminadas do ambiente também foi sugerida para explicar a aquisição rápida de anticorpos nos primeiros 3 anos de vida, independentemente das condições sanitárias.

Foram identificados em seres humanos no mínimo 10 sorotipos G diferentes de rotavírus do grupo A, mas apenas cinco tipos (de G1 a G4 e G9) são comuns. Embora cepas de rotavírus humanos com um elevado grau de homologia genética com cepas animais tenham sido identificadas, a transmissão dos animais para os seres humanos não parece ser comum.

Os rotavírus do grupo B foram associados a várias epidemias extensas de gastrenterite grave entre adultos na China a partir de 1982 e também foram identificados na Índia. Os rotavírus do grupo C foram associados a uma porcentagem pequena dos casos pediátricos de gastrenterite em vários países dispersos pelo mundo todo.

Patogênese Os rotavírus infectam e, por fim, destroem os enterócitos maduros do epitélio viloso do intestino delgado proximal. A perda do epitélio viloso absortivo, somada à proliferação das células secretórias das criptas, provoca a diarreia secretora. As enzimas da borda em escova típicas das células diferenciadas diminuem e essa alteração acarreta acúmulo de dissacarídeos não metabolizados e a diarreia osmótica subsequente. Os estudos realizados em camundongos indicaram que uma proteína não estrutural dos rotavírus (NSP4) funciona como enterotoxina e contribui para a diarreia secretora porque altera a função e a permeabilidade das células epiteliais. Além disso, os rotavírus podem provocar secreção de líquidos em razão da ativação do sistema nervoso entérico do intestino delgado. Dados recentes indicam que a antigenemia e a viremia dos rotavírus sejam comuns entre as crianças com infecção aguda, embora os níveis séricos do antígeno e do RNA sejam significativamente menores do que os das fezes.

Manifestações clínicas O espectro clínico da infecção por rotavírus varia de casos subclínicos à gastrenterite grave, resultando em desidratação potencialmente fatal. Depois do período de incubação de 1 a 3 dias, a doença começa repentinamente com vômitos, em geral antes do início da diarreia. Até um terço dos pacientes pode apresentar temperatura > 39°C. As fezes são caracteristicamente moles e aquosas e apenas raramente podem conter hemácias ou leucócitos. Os sintomas gastrintestinais geralmente regridem em 3 a 7 dias.

Existem descrições de manifestações respiratórias e neurológicas em crianças com infecção por rotavírus, mas essas associações etiológicas não foram comprovadas.

Além disso, a infecção por rotavírus foi associada a vários outros distúrbios clínicos (p. ex., síndrome da morte súbita do lactente, enterocolite necrosante, intussuscepção, doença de Kawasaki e diabetes tipo 1), mas a relação causal não foi confirmada em nenhuma dessas síndromes.

Os rotavírus não parecem ser patógenos oportunistas importantes em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nas crianças com imunodeficiência grave, esses vírus podem causar diarreia crônica com excreção viral prolongada e, em casos raros, podem disseminar-se sistemicamente. Os pacientes imunodeprimidos por transplante de medula óssea também estão em risco de doença por rotavírus grave ou mesmo fatal.

Imunidade A proteção contra a doença causada pelos rotavírus correlaciona-se com a existência de anticorpos imunoglobulina A (IgA) secretórios específicos para esses vírus no intestino e, em menor grau, no soro. Como a produção de IgA específica na superfície do intestino tem curta duração, a proteção completa contra a doença é apenas transitória. Contudo, cada infecção e reinfecção subsequente confere imunidade cada vez mais eficaz; por essa razão, a doença grave é mais comum nas crianças pequenas com a primeira ou a segunda infecção. A memória imunológica parece ser importante para a atenuação da gravidade da doença por ocasião da reinfecção.

Diagnóstico A doença causada pelos rotavírus é difícil de diferenciar clinicamente das infecções causadas por outros vírus entéricos. Como grandes quantidades do vírus são eliminadas nas fezes, o diagnóstico geralmente pode ser confirmado por vários testes EIA disponíveis no comércio, ou pelas técnicas disponíveis para a detecção do RNA viral, inclusive eletroforese em gel, hibridização com sondas ou PCR.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR ROTAVÍRUS

A gastrenterite causada por rotavírus pode provocar desidratação grave. Desse modo, o tratamento apropriado deve ser iniciado imediatamente. A terapia de reidratação oral padrão é suficiente para a maioria das crianças que consegue ingerir líquidos, mas a reposição intravenosa pode ser necessária para pacientes gravemente desidratados ou incapazes de tolerar a terapia oral em função dos vômitos frequentes. O papel terapêutico dos probióticos, do subsalicilato de bismuto, dos inibidores de encefalinase e da nitazoxanida foram avaliados em estudos clínicos, mas não são claramente definidos. Os antibióticos e os agentes antimotilidade devem ser evitados. Nas crianças imunocomprometidas com doença sintomática crônica por rotavírus, a administração oral de imunoglobulinas ou colostro pode levar à resolução dos sintomas, porém as melhores escolhas quanto aos fármacos e suas doses não foram bem estudadas e as decisões relativas ao tratamento são frequentemente empíricas.

Profilaxia Foram aplicados esforços para desenvolver vacinas contra rotavírus porque ficou evidente — em vista de taxas de incidência semelhantes nos países industrializados e nos menos desenvolvidos — que a melhora da higiene e do saneamento provavelmente não reduzia a incidência da doença. A primeira vacina para rotavírus licenciada nos Estados Unidos foi em 1998, mas foi retirada do mercado em um ano, pois foi relacionada a uma baixa incidência de intussuscepção, uma obstrução intestinal grave.

Em 2006, ensaios clínicos de grande porte realizados nos EUA, na Europa e na América Latina relataram resultados promissores quanto à eficácia e à segurança de duas novas vacinas contra rotavírus. Na atualidade, ambas as vacinas são recomendadas para imunização rotineira de todos os lactentes norte-americanos, e o seu uso levou rapidamente a um declínio das internações e visitas ao serviço de emergência de hospitais nos EUA. Os benefícios indiretos da vacinação (i.e., imunidade de rebanho) também foram documentados em vários cenários. Em abril de 2009, a Organização Mundial de Saúde recomendou o uso da vacina para rotavírus em todos os países do mundo. Até maio de 2013, um total de 42 países, incluindo os cinco países de mais baixa renda na África e na Ásia, incorporaram a vacina para rotavírus em seus programas de imunização infantil nacional. No México e no Brasil, foi documentado um declínio nas mortes por diarreia infantil após a introdução da vacina contra o rotavírus. A vigilância pós-comercialização identificou um baixo risco de intussuscepção em alguns países; no entanto, os benefícios da vacinação são superiores aos seus riscos, e não foram implementadas mudanças na política de administração da vacina.

A epidemiologia diferente da doença causada pelos rotavírus e a prevalência mais alta de coinfecção por outros patógenos entéricos, de comorbidades e de desnutrição nos países em desenvolvimento podem afetar adversamente o desempenho das vacinas contra rotavírus orais, como no caso das vacinas orais contra poliomielite, cólera e febre tifoide nessas regiões. Por esse motivo, foi recomendada especificamente uma avaliação da eficácia das vacinas contra rotavírus nas regiões pobres da África e da Ásia, e esses estudos clínicos já estão concluídos. Como fora antecipado, a eficácia das vacinas demonstrou ser moderada (50 a 65%) nessas regiões em comparação com a eficácia observada nos países industrializados. Todavia, até mesmo uma vacina contra rotavírus moderadamente eficaz tende a ter benefícios consideráveis para a saúde pública nessas áreas de alta carga de doença.

OUTROS AGENTES VIRAIS DE GASTRENTERITE

Os *adenovírus* entéricos dos sorotipos 40 e 41 pertencentes ao subgrupo F são vírus de

70 a 80 nm, com DNA de fita dupla que causam cerca de 2 a 12% de todos os episódios de diarreia em crianças pequenas. Ao contrário dos adenovírus que causam doenças respiratórias, os adenovírus entéricos são difíceis de cultivar em linhagens celulares, mas podem ser detectados com os EIA disponíveis no comércio. Os adenovírus tipos 31 e 42 a 49 foram ligados à diarreia em pacientes infectados pelo HIV e em outros indivíduos imunodeprimidos.

Os *astrovírus* são vírus de 28 a 30 nm, com uma estrutura icosaédrica característica e um RNA de fita simples positiva. Existem no mínimo sete sorotipos identificados, entre os quais o sorotipo 1 é o mais comum. Os astrovírus são patógenos que afetam predominantemente as crianças e causam cerca de 2 a 10% dos casos de gastrenterites branda ou moderada na faixa etária pediátrica. A disponibilidade de imunoensaios simples para detectar esses vírus em amostras de fezes e de métodos moleculares para confirmar e caracterizar as cepas permitirá uma avaliação mais abrangente do papel etiológico desses vírus.

Os *torovírus* medem de 100 a 140 nm, apresentam envoltório e contêm genoma de RNA de filamento positivo. São reconhecidos como agentes etiológicos da gastrenterite nos cavalos (vírus de Berne) e no gado (vírus de Breda). Seu papel como agente etiológico da diarreia dos seres humanos ainda não está estabelecido, mas estudos realizados no Canadá demonstraram correlações entre a excreção de torovírus e a gastrenterite nosocomial e a enterocolite necrosante dos recém-nascidos. Essas associações precisam ser mais bem estudadas.

Os *picobirnavírus* são pequenos vírus bissegmentados de RNA de fita dupla e causam gastrenterite em vários animais. Seu papel como causa primária de gastrenterite nos seres humanos ainda não está definido, mas vários estudos detectaram uma correlação entre os picobirnavírus e a gastrenterite dos adultos HIV-positivos.

Vários outros vírus (p. ex., enterovírus, reovírus, pestivírus e parvovírus B) foram identificados nas fezes dos pacientes com diarreia, mas seu papel etiológico na gastrenterite não foi confirmado. A diarreia também é uma manifestação da infecção por vírus recém-identificados que causam principalmente doença respiratória grave: o coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o vírus *influenza* A/H5N1 e a cepa pandêmica atual do vírus *influenza* A/H1N1.

228

Infecções por enterovírus, parechovírus e reovírus

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVÍRUS

CLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

Os enterovírus, membros da família *Picornaviridae*, são assim designados por sua capacidade de se multiplicar no trato gastrintestinal. Apesar do nome, esses vírus não são agentes etiológicos importantes da gastrenterite. Os enterovírus compreendem mais de 100 sorotipos humanos: três sorotipos do tipo poliovírus, 21 sorotipos do vírus Coxsackie A, seis sorotipos do vírus Coxsackie B, 28 sorotipos do vírus Echo, os enterovírus 68 a 71 e 34 novos enterovírus (começando com o enterovírus 73), os quais foram identificados por técnicas moleculares. Os enterovírus humanos foram reclassificados em quarto espécies designadas de A a D. Os echovírus 22 e 23 foram reclassificados como parechovírus 1 e 2 com base na baixa homologia dos nucleotídeos e nas diferenças das proteínas virais. A vigilância dos enterovírus realizada nos Estados Unidos pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em 2007 a 2008 mostrou que o sorotipo mais comum, o vírus Coxsackie B1, foi seguido, quanto à sua frequência, dos vírus Echo 18, 9 e 6; em conjunto, esses quatro vírus representam 52% de todos os vírus isolados.

Os enterovírus humanos contêm um genoma de RNA de fita simples circundado por um capsídeo icosaédrico formado por quatro proteínas virais. Esses vírus não possuem envoltório lipídico e ficam estáveis em ambientes ácidos, inclusive no estômago. Mostram-se suscetíveis a produtos de limpeza contendo cloro, porém são resistentes à inativação pelos desinfetantes convencionais (p. ex., álcool, detergentes) e podem persistir por dias à temperatura ambiente.

PATOGENÊNESE E IMUNIDADE

Grande parte do que se conhece sobre a patogênese dos enterovírus originou-se dos estudos sobre a infecção por poliovírus. Depois da ingestão, o poliovírus parece infectar as células epiteliais da mucosa do trato gastrintestinal e, em seguida, propagar-se e replicar-se nos tecidos linfoides submucosos das amígdalas e nas placas de Peyer.

Em seguida, o vírus propaga-se para os linfonodos regionais, há uma fase de viremia e os vírus replicam-se nos órgãos do sistema reticuloendotelial. Em alguns casos, ocorre um segundo episódio de viremia e o vírus replica ainda mais em vários tecidos, causando, algumas vezes, uma doença sintomática.

Ainda não está claro se o poliovírus chega ao sistema nervoso central (SNC) durante a viremia, ou se também se propaga por meio dos nervos periféricos. Como a viremia ocorre antes do início da doença neurológica nos seres humanos, presume-se que o vírus chegue ao SNC por meio da corrente sanguínea. O receptor do poliovírus é um dos componentes da superfamília das imunoglobulinas (Ig). A infecção por poliovírus ocorre apenas nos primatas, principalmente porque suas células expressam o receptor viral. Estudos que mostraram o receptor do poliovírus na região da placa terminal do músculo da junção neuromuscular sugeriram que, se o vírus entrasse no músculo durante a viremia, ele poderia ser transportado pela junção neuromuscular até o axônio e chegar aos neurônios do corno anterior. Estudos realizados com macacos e camundongos transgênicos que expressavam o receptor do poliovírus demonstraram que, depois da injeção intramuscular (IM), o poliovírus não alcançava a medula espinal se o nervo ciático estivesse cortado. Em conjunto, essas observações sugerem que o poliovírus pode propagar-se diretamente do músculo para o SNC por via neural.

Em geral, o poliovírus pode ser isolado por cultura de amostras de sangue dentro de 3 a 5 dias depois da infecção, antes do desenvolvimento dos anticorpos neutralizantes. Embora a replicação viral nos locais secundários comece a diminuir uma semana após a infecção, ela persiste no trato gastrintestinal. O poliovírus é disseminado pela orofaringe por até três semanas depois da infecção e pelo trato gastrintestinal por até 12 semanas; os pacientes com hipogamaglobulinemia podem propagar o poliovírus durante mais de 20 anos. Durante a replicação no trato gastrintestinal, o poliovírus oral atenuado pode sofrer mutações e assumir um fenótipo mais neurotóxico depois de alguns dias; entretanto, provavelmente são necessárias mutações adicionais para a neurovirulência completa. Um paciente com hipogamaglobulinemia que foi infectado há 12 anos recebendo imunoglobulina intravenosa (IV) de repente desenvolve quadriplegia, paralisia dos músculos respiratórios e morre; a análise mostrou que o vírus foi convertido a uma sequência de um tipo mais selvagem.

As imunidades humoral e secretória do trato gastrintestinal são importantes para o controle das infecções enterovirais. Os enterovírus induzem a produção de IgM específica, a qual geralmente persiste por menos de seis meses, assim como de IgG específica, que se estende por toda a vida. A proteína capsídica VP1 é o alvo predominante dos anticorpos neutralizantes, os quais em geral conferem proteção duradoura contra a doença subsequente causada pelo mesmo sorotipo, mas não impedem a infecção ou a disseminação do vírus. Os enterovírus também estimulam a imunidade celular, cujo significado permanece incerto. Os pacientes com depressão da imunidade celular não parecem desenvolver doença excepcionalmente grave quando são infectados por enterovírus. Por outro lado, as infecções graves dos pacientes com agamaglobulinemia enfatizam a importância da imunidade humoral na erradicação das infecções enterovirais. As enteroviroses disseminadas ocorrem nos receptores de transplantes de células hematopoiéticas. Os anticorpos IgA são fundamentais para a redução da replicação e da propagação dos poliovírus pelo trato gastrintestinal. O leite materno contém IgA específica para enterovírus e pode proteger os seres humanos contra a infecção.

EPIDEMIOLOGIA

Os enterovírus têm distribuição mundial. Mais de 50% das infecções por enterovírus não poliovírus e mais de 90% das infecções por poliovírus são subclínicas. Quando há sintomas, geralmente são inespecíficos e estão associados à febre; apenas um pequeno número de infecções está associado a síndromes clínicas específicas. O período de incubação da maioria das enteroviroses varia de 2 a 14 dias, mas costuma ser menor que uma semana.

A infecção por enterovírus é mais comum nas regiões com condições socioeconômicas desfavoráveis, em especial onde há aglomerações e nas áreas tropicais nas quais a higiene é precária. A infecção é mais comum nos lactentes e nas crianças pequenas, e a doença grave desenvolve-se mais frequentemente nos primeiros dias de vida e nas crianças maiores e em adultos. Nos países em desenvolvimento, nos quais as crianças são infectadas em uma idade mais baixa, a infecção por poliovírus está menos associada à paralisia; nos países com melhores condições de higiene, as crianças maiores e os adultos têm mais tendência a ser soronegativos, a adquirir a infecção e a desenvolver paralisia. Os anticorpos maternos adquiridos passivamente reduzem o risco de infecção sintomática dos recém-nascidos. As crianças pequenas são os propagadores mais comuns dos enterovírus e geralmente são os casos índices nos surtos familiares. Nas regiões de clima temperado, as infecções por enterovírus são mais comuns no verão e no outono, mas não há um padrão sazonal nas regiões tropicais.

A maioria dos enterovírus é transmitida predominantemente por via orofecal ou oral-oral. Os pacientes são mais contagiosos pouco antes e logo depois do início da doença sintomática, quando o vírus está presente nas fezes e na garganta. A ingestão de alimentos ou água contaminados com o vírus também pode levar à doença. Alguns enterovírus (como o enterovírus 70, que causa conjuntivite hemorrágica aguda) podem ser transmitidos por inoculação direta dos dedos nos olhos. A transmissão pelo ar é importante para alguns vírus que causam doença respiratória, inclusive o vírus Coxsackie A21. Os enterovírus podem ser transmitidos da mãe para o feto pela placenta, causando doença grave no recém-nascido. A transmissão dos enterovírus por transfusões sanguíneas ou picadas de insetos não foi comprovada. A disseminação nosocomial dos vírus Coxsackie e vírus Echo ocorre nas enfermarias dos hospitais.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Infecção por poliovírus A maioria das infecções por poliovírus é assintomática. Depois de um período de incubação de 3 a 6 dias, cerca de 5% dos pacientes desenvolvem doença leve (poliomielite abortada) evidenciada por febre, mal-estar, dor de garganta, anorexia, mialgias e cefaleia. Em geral, essa condição regride em três dias. Cerca de 1% dos pacientes desenvolvem meningite asséptica (poliomielite não paralítica). O exame do líquido cerebrospinal (LCS) demonstra pleocitose linfocítica, concentração normal de glicose e proteínas normais ou ligeiramente aumentadas; os leucócitos polimorfonucleares podem ser encontrados no LCS nas fases iniciais. Em alguns pacientes, principalmente nas crianças, o mal-estar e a febre ocorrem antes do início da meningite asséptica.

POLIOMIELITE PARALÍTICA A apresentação clínica menos comum é a doença paralítica. Depois de um a vários dias, os sinais e os sintomas da meningite asséptica são seguidos por graves dores nas costas, no pescoço e nos músculos e pelo desenvolvimento rápido ou gradativo de fraqueza motora. Em alguns casos, a doença parece ser bifásica, com meningite asséptica seguida primeiramente de recuperação aparente, mas depois (1 a 2 dias) pelo reaparecimento da febre e o desenvolvimento da paralisia; essa forma é mais comum nas crianças do que nos adultos. A fraqueza em geral é assimétrica, mais proximal do que distal e pode afetar as pernas (mais comumente); os braços; ou os músculos abdominais, torácicos ou bulbares. A paralisia desenvolve-se durante a fase febril da doença e não costuma progredir depois que a febre regrediu. Também pode haver retenção urinária. O exame detecta fraqueza, fasciculações, redução do tônus muscular e diminuição ou supressão dos reflexos nas áreas afetadas. Em alguns casos, a perda dos reflexos é precedida por hiper-reflexia transitória. Os pacientes comumente referem sintomas sensoriais, mas os testes sensoriais objetivos em geral estão normais. A paralisia bulbar pode causar disfagia, dificuldade de eliminar as secreções ou disfonia. Alguns pacientes podem desenvolver insuficiência respiratória secundária à aspiração, acometimento do centro respiratório do bulbo, ou paralisia do nervo frênico ou dos intercostais; o acometimento grave do bulbo pode causar colapso circulatório. A maioria dos pacientes com paralisia recupera parte da função em semanas ou meses após a infecção. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam sequelas neurológicas residuais.

A doença paralítica é mais comum nos indivíduos idosos, nas gestantes e nos pacientes que realizavam atividades extenuantes ou que sofreram traumatismo por ocasião dos sintomas referidos ao SNC. A tonsilectomia predispõe à poliomielite bulbar, e as injeções IM aumentam o risco de paralisia do(s) membro(s) afetado(s).

POLIOMIELITE ASSOCIADA À VACINA O risco de desenvolver poliomielite depois da vacinação oral foi estimado em 1 caso por 2,5 milhões de doses. O risco é cerca de 2.000 vezes maior entre os pacientes imunossuprimidos, especialmente nos indivíduos com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia. Até 1997, ocorriam anualmente, nos EUA, em média oito casos de poliomielite associada à vacina – tanto em indivíduos vacinados quanto em seus contatos. Com a alteração das recomendações, primeiramente para um esquema sequencial, com vacina de poliovírus inativado (VPI) e vacina de poliovírus oral (VPO) em 1997 e, depois, para um esquema completo com VPI em 2000, o número de casos de pólio associados à vacinação diminuiu. Entre 1997 e 1999, foram notificados seis casos desse tipo nos EUA, mas a partir de 1999 não foram notificados novos casos.

SÍNDROME PÓS-POLIO A *síndrome pós-pólio* evidencia-se por recidiva de fraqueza, fadiga, fasciculações e dor com atrofia adicional do grupo muscular afetado durante a doença paralítica inicial ocorrida de 20 a 40 anos antes. Essa síndrome é mais comum nas mulheres e com períodos longos depois da doença aguda. Em geral, o início é insidioso e às vezes a fraqueza estende-se a músculos não acometidos na doença inicial. O prognóstico em geral é bom e a progressão da fraqueza é lenta, com períodos de estabilização de 1 a 10 anos. A síndrome pós-pólio parece ser decorrente da disfunção progressiva e da perda dos neurônios motores que compensavam os neurônios perdidos durante a infecção inicial e não da persistência ou da reativação da infecção pelo poliovírus.

Outros enterovírus Algumas estimativas sugerem que, nos EUA, ocorram cerca de 5 a 10 milhões de casos de doença sintomática associada a outros enterovírus não poliovírus. Entre os recém-nascidos, os enterovírus são os agentes etiológicos mais comuns da meningite asséptica e das doenças febris inespecíficas. Algumas síndromes clínicas são causadas por sorotipos específicos **(Quadro 228.1)**.

QUADRO 228.1 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS COMUMENTE ASSOCIADAS AOS SOROTIPOS DE ENTEROVÍRUS**

	Sorotipos do vírus indicado	
Manifestação clínica	**Vírus Coxsackie**	**Vírus Echo (E) e enterovírus (Ent)**
Conjuntivite hemorrágica aguda	A24	E70
Meningite asséptica	A2, 4, 7, 9, 10; B1 a 5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent 70, 71
Encefalite	A9; B1 a 5	E3, 4, 6, 9, 11, 25, 30; Ent 71

Exantema	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3 a 5	E4 a 7, 9, 11, 16 a 19, 25, 30; Ent 71
Doença generalizada do recém-nascido	B1 a 5	E4–7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Doença mão, pé e boca	A5–7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent 71
Herpangina	A1 a 10, 16, 22; B1 a 5	E6, 9, 11, 16, 17, 25, 30; Ent 71
Miocardite, pericardite	A4, 9, 16; B1 a 5	E6, 9, 11, 22
Paralisia	A4, 7, 9; B1 a 5	E2 a 4, 6, 7, 9, 11, 18, 30; Ent 70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1 a 6	E1 a 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30
Pneumonia	A9, 16; B1 a 5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent-D68, 71

DOENÇA FEBRIL INESPECÍFICA (GRIPE DE VERÃO) A apresentação clínica mais comum das infecções por enterovírus é uma doença febril inespecífica. Depois de um período de incubação de 3 a 6 dias, os pacientes apresentam febre de início súbito, mal-estar e cefaleia. Em alguns casos, também há sinais e sintomas associados às vias respiratórias superiores e alguns pacientes apresentam náuseas e vômitos. Em geral, os sintomas estendem-se por 3 a 4 dias e a maioria dos casos regride em uma semana. Enquanto outras infecções por vírus respiratórios ocorrem com maior frequência do final do outono até o início da primavera, a doença febril por enterovírus frequentemente ocorre no verão e início do outono.

DOENÇA GENERALIZADA DO RECÉM-NASCIDO Nos lactentes, as enteroviroses mais graves desenvolvem-se na primeira semana de vida, embora a doença grave possa ocorrer até o terceiro mês de vida. Em geral, os recém-nascidos apresentam uma doença semelhante à sepse bacteriana com febre, irritabilidade e letargia. Entre as anormalidades laboratoriais estão a leucocitose com desvio à esquerda, a trombocitopenia, as elevações das provas de função hepática e a pleocitose no LCS. A doença pode ser complicada por miocardite e hipotensão, hepatite fulminante e coagulação intravascular disseminada, meningite ou meningoencefalite, ou pneumonia. Pode ser difícil diferenciar a infecção neonatal por enterovírus da sepse bacteriana, embora a história de uma doença viral recente da mãe seja um indício a favor da primeira hipótese.

MENINGITE ASSÉPTICA E ENCEFALITE Em crianças e jovens adultos, os enterovírus causam até 90% dos casos de meningite asséptica, nos quais é possível identificar o agente etiológico. Os pacientes com meningite asséptica geralmente têm febre de início súbito, calafrios, cefaleia, fotofobia e dor ao movimentar os olhos. As náuseas e os vômitos também são comuns. O exame físico evidencia meningismo sem sinais neurológicos de localização, mas também pode haver sonolência ou irritabilidade. Em alguns casos, pode ser descrita uma doença febril que regride, mas reaparece vários dias depois com sinais e sintomas de meningite. Outras manifestações sistêmicas podem fornecer indícios da etiologia enteroviral, inclusive diarreia, mialgias, erupção, pleurodinia, miocardite e herpangina. O exame do LCS sempre detecta pleocitose; a contagem de células do LCS revela um desvio do predomínio de neutrófilos para linfócitos dentro de um dia após a apresentação, e a contagem total de células não ultrapassa 1.000/μL. O nível de glicose do LCS em geral está normal (em contraste com os baixos níveis de glicose do LCS na caxumba), com concentração de proteína normal ou ligeiramente elevada. Em alguns casos, pode ser particularmente difícil excluir a meningite bacteriana parcialmente tratada. A meningite enteroviral é mais comum no verão e no outono nas regiões temperadas, enquanto a meningite viral de outra etiologia é mais frequente no inverno e na primavera. Em geral, os sinais e os sintomas regridem em uma semana, embora as anormalidades do LCS possam persistir por várias semanas. A meningite enteroviral costuma ser mais grave nos adultos do que nas crianças. As sequelas neurológicas são raras e a maioria dos pacientes tem um excelente prognóstico.

A encefalite enteroviral é muito menos comum que a meningite asséptica causada por enterovírus. Alguns casos de meningite enteroviral com inflamação grave podem ser complicados por uma forma branda de encefalite que se evidencia por letargia progressiva, desorientação e convulsões em alguns casos. Menos comumente, os pacientes podem desenvolver encefalite primária grave. Cerca de 10 a 35% dos casos de encefalite viral são atribuídos a enterovírus. Em geral, os pacientes imunocompetentes têm prognóstico favorável.

Os pacientes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia, ou com imunodeficiência combinada severa podem desenvolver meningite ou encefalite crônica; cerca de 50% desses pacientes apresentam uma síndrome semelhante à dermatomiosite com edema periférico, erupção e miosite. Esses pacientes também podem desenvolver hepatite crônica. Durante o tratamento de reposição com imunoglobulina, os pacientes podem desenvolver doença neurológica. Os vírus Echo (especialmente o tipo 11) são os patógenos mais comuns nesses casos.

A doença paralítica causada pelos enterovírus não poliovírus ocorre esporadicamente e, em geral, é menos grave que a poliomielite. A maioria dos casos é causada pelos enterovírus 70 ou 71, ou pelos vírus Coxsackie A7 ou A9. A síndrome de Guillain-Barré também está associada às enteroviroses. Enquanto os primeiros estudos sugeriam uma ligação entre o enterovírus e a síndrome de fadiga crônica, estudos mais recentes não mostraram essa associação.

PLEURODINIA (DOENÇA DE BORNHOLM) Os pacientes com pleurodinia apresentam febre de início súbito e espasmos de dor torácica pleurítica ou abdominal alta. A dor torácica é mais comum nos adultos, enquanto a dor abdominal é mais frequente nas crianças. Os paroxismos de dor intensa semelhante a facadas geralmente se estendem por 15 a 30 minutos e estão associados à sudorese e taquipneia. A febre atinge o pico 1 hora depois do início dos paroxismos e regride quando a dor desaparece. Os músculos afetados ficam doloridos à palpação e pode ser detectado atrito pleural. A contagem de leucócitos no sangue e a radiografia de tórax geralmente são normais. A maioria dos casos é causada pelo vírus Coxsackie B e ocorre durante as epidemias. Os sinais e os sintomas regridem em alguns dias e é raro ocorrer recidiva. O tratamento consiste na administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides ou na aplicação de calor aos músculos afetados.

MIOCARDITE E PERICARDITE De acordo com algumas estimativas, os enterovírus parecem causar um terço dos casos de miocardite aguda. O vírus Coxsackie B e seu RNA foram detectados no líquido pericárdico e nos tecidos miocárdicos de alguns pacientes com miocardite e pericardite agudas. A maioria dos casos de miocardite ou pericardite enteroviral ocorre nos recém-nascidos, nos adolescentes ou nos adultos jovens. Mais de dois terços dos pacientes são do sexo masculino. Em geral, os pacientes apresentam uma infecção das vias respiratórias superiores, seguida de febre, dor torácica, dispneia, arritmias e insuficiência cardíaca em alguns casos. O atrito pericárdico é documentado em metade dos casos e o eletrocardiograma apresenta elevação do segmento ST e anormalidades da onda T. Os níveis séricos das enzimas miocárdicas geralmente estão elevados. Os recém-nascidos frequentemente têm doença grave, enquanto a maioria das crianças maiores e dos adultos recupera-se por completo. Até 10% dos casos progridem para miocardiopatia dilatada crônica. A pericardite constritiva crônica também pode ser uma sequela da doença.

EXANTEMAS Os enterovírus são as principais causas dos exantemas das crianças durante os meses de verão e outono. Embora os exantemas estejam associados a vários enterovírus, alguns tipos foram relacionados com síndromes específicas. Os vírus Echo 9 e 16 estão frequentemente associados ao exantema e à febre. As erupções podem ser discretas ou confluentes, começam na face e espalham-se para o tronco e as extremidades. O vírus Echo 9 é o agente etiológico mais comum de uma erupção rubeoliforme (distinta). Ao contrário do exantema da rubéola, a erupção enteroviral ocorre no verão e não está associada à linfadenopatia. As erupções semelhantes à roséola surgem depois que a febre regride e evidenciam-se por máculas e pápulas na face e no tronco. O exantema de Boston, causado pelo vírus Echo 16, é uma erupção semelhante à roséola. Vários outros tipos de exantemas foram associados aos enterovírus, incluindo o eritema multiforme **(ver Fig. 25e.25)** e lesões vesiculares, urticárias, petéquias ou púrpuras. Os enantemas também podem ocorrer, incluindo lesões semelhantes à mancha de Koplik, observadas no sarampo **(ver Fig. 25e.2)**.

DOENÇA MÃO, PÉ E BOCA **(Fig. 228.1.)** Após um período de incubação de 4 a 6 dias, os pacientes com doença mão, pé e boca apresentam febre, anorexia e fraqueza; essas manifestações são acompanhadas pelo desenvolvimento de amigdalite e vesículas **(ver Fig. 25e.23)** na mucosa bucal e, frequentemente, na língua, além do aparecimento de lesões vesiculares no dorso das mãos, algumas vezes envolvendo as palmas. As vesículas podem formar bolhas e ulcerar rapidamente. Cerca de um terço dos pacientes também apresentam lesões no palato, na úvula, ou nos pilares tonsilares e um terço apresenta um exantema nos pés (incluindo a planta dos pés) ou nas nádegas. A doença é altamente contagiosa, com índices de infecção em torno de 100% nas crianças pequenas. Em geral, as lesões regridem no decorrer de uma semana. A maioria dos casos é provocada pelo vírus Coxsackie A16 ou pelo enterovírus 71.

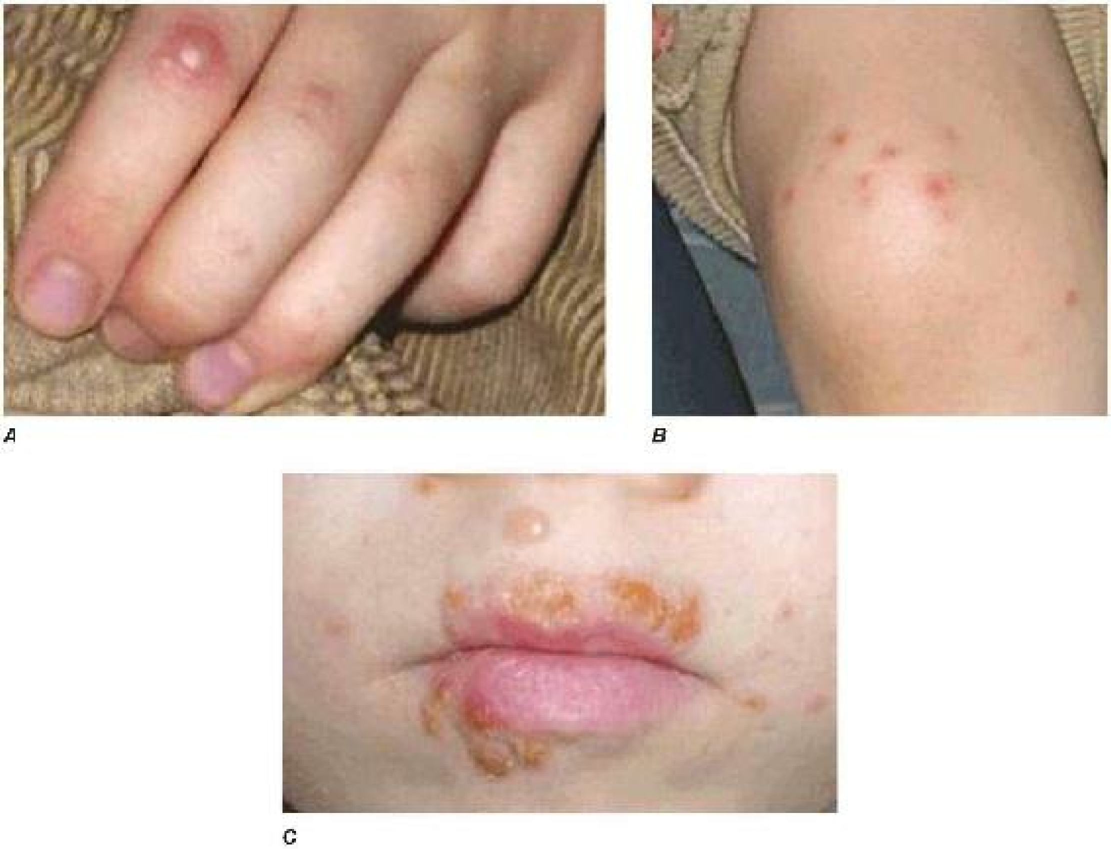

FIGURA 228.1 **Erupções vesiculares da mão (*A*), pé (*B*) e boca (*C*)** de um menino de 6 anos de idade com infecção por coxsackievírus A6. *(Imagens reimpressas por cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention/Emerging Infectious Diseases.)*

Uma infecção epidêmica de enterovírus 71 em Taiwan, em 1998, resultou em milhares de casos de doença mão, pé e boca ou herpangina (ver adiante). As complicações graves incluíam doença do SNC, miocardite e hemorragia pulmonar. Cerca de 90% dos óbitos envolveram crianças ≤ 5 anos de idade, e a morte foi associada ao edema ou à hemorragia pulmonar. A doença do SNC consistia em meningite asséptica, paralisia flácida (semelhante àquela observada na poliomielite) ou romboencefalite com mioclonia e tremor ou ataxia. A média de idade dos pacientes com complicações referidas ao SNC era de 2,5 anos e a ressonância magnética (RM) realizada nos casos de encefalite em geral mostrou lesões no tronco encefálico. O acompanhamento dessas crianças por seis meses mostrou persistência de disfagia, paralisias dos nervos cranianos, hipoventilação, fraqueza dos membros e atrofia; com três anos, foram documentadas sequelas neurológicas persistentes, com retardo do desenvolvimento e comprometimento da função cognitiva.

Outra infecção epidêmica de enterovírus 71 ocorreu na China, em 2008 a 2010, com quase 500.000 infecções e 126 mortes. As infecções foram associadas à febre, ao exantema, à encefalite do tronco cerebral com contrações mioclônicas e ao tremor dos membros; alguns casos progrediram para convulsões e coma. Os achados pulmonares incluíram edema pulmonar e hemorragia; enquanto o nível de creatina-quinase MB foi algumas vezes elevado, a necrose miocárdica, em geral, não foi encontrada.

Epidemias cíclicas ocorrem a cada 2 a 3 anos em outros países da Ásia. Entretanto, o vírus circula em taxas mais baixas nos Estados Unidos, na Europa e na África. Nos Estados Unidos, a doença mão, pé e boca está mais associada ao coxsackievírus A16. Entre novembro de 2011 e fevereiro de 2012, surtos de doença mão, pé e boca por coxsackievírus A6 ocorreram em vários estados nos EUA e 19% das pessoas afetadas foram hospitalizadas.

HERPANGINA A herpangina geralmente é causada pelo coxsackievírus A e apresenta febre de início agudo, amigdalite, odinofagia e lesões papulovesiculares branco acinzentadas em uma base eritematosa que pode ulcerar. As lesões podem persistir por algumas semanas; são evidentes no palato mole, nos pilares anteriores das amígdalas e na úvula; e concentram-se na parte posterior da boca. Ao contrário da estomatite herpética, a herpangina enteroviral não está associada à gengivite. A faringite linfonodular aguda causada pelo vírus Coxsackie A10 evidencia-se por nódulos brancos ou amarelos circundados por eritema na orofaringe posterior. As lesões não ulceram.

CONJUNTIVITE HEMORRÁGICA AGUDA Os pacientes com conjuntivite hemorrágica aguda apresentam início súbito de dor ocular grave, borramento visual, fotofobia e secreção ocular aquosa. O exame revela edema, equimoses, hemorragia subconjunctival e frequentemente apresenta ceratite puntada, além de folículos conjuntivais **(Fig. 228.2)**. Geralmente há linfadenopatia pré-auricular. As epidemias e os surtos hospitalares foram associados ao enterovírus 70 e ao vírus Coxsackie A24. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem manifestações sistêmicas com cefaleia e febre e a recuperação costuma ser completa em 10 dias. O início súbito e a curta duração da doença ajudam a diferenciar a conjuntivite hemorrágica aguda de outras infecções oculares, inclusive as que são causadas por adenovírus e *Chlamydia trachomatis*. Alguns casos de conjuntivite hemorrágica epidêmica causada pelo enterovírus 70 foram associados à paralisia.

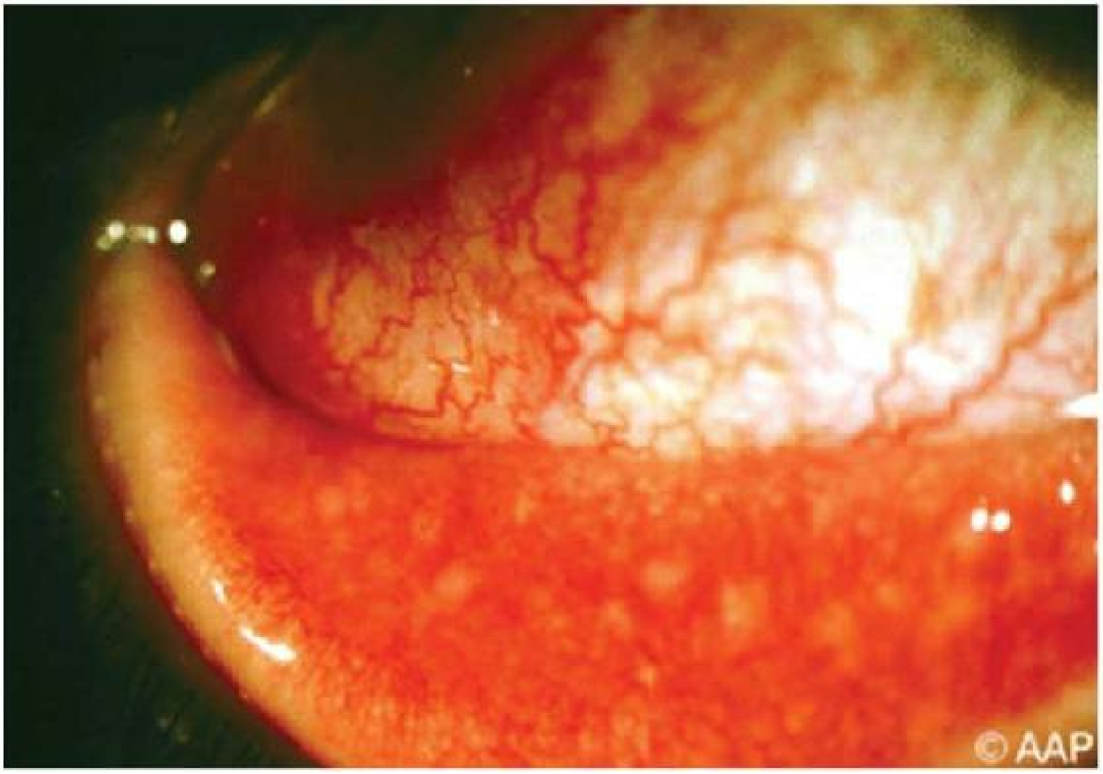

FIGURA 228.2 **Conjuntivite hemorrágica aguda por enterovírus 70.** *(Imagem reimpressa com permissão de Red Book 2012: Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Utilizada com autorização da American Academy of Pediatrics.)*

OUTRAS MANIFESTAÇÕES Os enterovírus são uma causa infrequente de pneumonia na infância e resfriado comum. No outono de 2014, a infecção por enterovírus D68 foi confirmada em mais de 500 pessoas com doença respiratória leve a grave, em 43 estados norte-americanos. Quase todos os casos relatados foram em crianças, a maioria delas com asma. O enterovírus D68 foi detectado no trato respiratório superior de alguns pacientes com doença neurológica aguda inexplicada, durante surtos de infecção por esse vírus; entretanto, o vírus não foi detectado no LCS e, até o momento, a ligação entre o vírus e a doença neurológica não foi esclarecida. O vírus Coxsackie B foi isolado à necropsia do pâncreas de algumas crianças com diabetes melito tipo 1; entretanto, a maioria das tentativas de isolar o vírus não produziu resultados. Outras doenças associadas aos enterovírus são a parotidite, a bronquite, a bronquiolite, o crupe, a linfocitose infecciosa, a polimiosite, a artrite aguda e a nefrite aguda.

DIAGNÓSTICO

O isolamento de enterovírus em cultura de células é o método diagnóstico tradicional. Embora as culturas de fezes ou das secreções nasofaríngeas ou faríngeas de pacientes com doenças associadas aos enterovírus sejam possíveis em muitos casos, o isolamento do vírus desses locais não comprova que esteja diretamente associado à doença porque essas estruturas ficam comumente colonizadas por várias semanas em pacientes com infecções subclínicas. O isolamento do vírus da garganta está mais provavelmente associado à doença do que seu isolamento das fezes, porque os enterovírus são disseminados da orofaringe por períodos mais curtos. As culturas de LCS, soro, líquido das cavidades corporais ou tecidos são menos comumente positivas, mas os resultados positivos indicam doença causada por enterovírus. Em alguns casos, o vírus é isolado apenas do sangue ou do LCS; por essa razão, é importante cultivar amostras obtidas de vários locais. As culturas têm mais chances de serem positivas nas fases iniciais da infecção. A maioria dos enterovírus humanos pode ser detectada uma semana depois da inoculação em culturas de células. As culturas podem ser negativas em razão da presença de anticorpos neutralizantes, da falta de suscetibilidade das células utilizadas, ou do manuseio inadequado da amostra. O vírus Coxsackie A pode exigir a inoculação em linhagens celulares de cultura especiais ou em camundongos lactentes.

A identificação do sorotipo do enterovírus é útil principalmente em estudos epidemiológicos e, com poucas exceções, tem pouca utilidade clínica. É importante identificar as infecções graves por enterovírus durante as epidemias e diferenciar a cepa vacinal do poliovírus de outros enterovírus presentes na garganta ou nas fezes. Amostras de fezes ou secreções faríngeas para cultura e também espécimes de soro das fases aguda e de convalescença devem ser obtidas de todos os pacientes sob suspeita de poliomielite. Se o resultado da cultura do LCS for negativo, uma cultura de fezes positiva obtida no decorrer das duas primeiras semanas depois do início dos sintomas é mais utilizada para confirmar o diagnóstico de poliomielite. Se houver suspeita de infecção por poliovírus, devem ser obtidas duas ou mais amostras de fezes e raspados faríngeos com intervalo mínimo de um dia, os quais são enviados para cultura de enterovírus o mais rápido possível. Se o poliovírus for isolado, o material deve ser enviado aos CDC para diferenciação entre as cepas vacinais ou o vírus natural.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) com transcriptase reversa foi utilizada para amplificar o ácido nucleico viral do LCS, do soro, da urina, das fezes, da conjuntiva, dos *swabs* de orofaringe e de tecidos. Um ensaio de PCR panenterovírus consegue detectar todos os enterovírus humanos. Com os controles apropriados, a PCR do LCS é altamente sensível (70 a 100%) e específica (> 80%) e fornece resultados mais rápidos do que a cultura. A PCR do LCS tem menos probabilidade de ser positiva quando os pacientes apresentam-se dentro de três dias ou mais após o início da meningite ou com infecção pelo enterovírus 71; nesses casos, deve-se considerar a realização de PCR de *swabs* da faringe ou do reto, embora seja menos específica do que a PCR do LCS.

A PCR do soro também é altamente sensível e específica do diagnóstico de doença generalizada. A PCR pode ser particularmente útil para o diagnóstico e o acompanhamento da doença enteroviral de pacientes imunossuprimidos tratados com imunoglobulinas, cujas culturas virais podem ser negativas. A detecção do antígeno é menos sensível do que a PCR.

O diagnóstico sorológico da infecção por enterovírus é dificultado pelo grande número de sorotipos e pela inexistência de um antígeno em comum. A demonstração da soroconversão pode ser útil em casos raros para confirmar os resultados da cultura, mas os testes sorológicos geralmente ficam limitados aos estudos epidemiológicos. O soro deve ser obtido e congelado logo depois do início da doença e novamente cerca de quatro semanas depois. A determinação dos títulos do anticorpo neutralizante é o método mais preciso de identificação do anticorpo, enquanto a dosagem dos títulos de fixação do complemento geralmente é menos sensível. Os títulos de IgM específica para o vírus estão elevados nas infecções agudas e crônicas.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR ENTEROVÍRUS

A maioria das infecções por enterovírus é branda e regride espontaneamente; contudo, podem ser necessárias medidas intensivas de suporte caso haja doenças cardíaca, hepática ou do SNC. A imunoglobulina IV, intratecal ou intraventricular tem sido utilizada com aparente sucesso em alguns casos para o tratamento da meningoencefalite crônica por enterovírus e da dermatomiosite dos pacientes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia. A doença pode estabilizar ou regredir durante o tratamento, mas alguns pacientes pioram inexoravelmente, apesar do tratamento. Com frequência, a imunoglobulina IV impede a ocorrência de doença grave por enterovírus nesses pacientes. A administração por via intravenosa de imunoglobulina com altos títulos de anticorpos contra o vírus infectante foi efetuada em alguns casos de infecção potencialmente fatal de recém-nascidos, os quais podem não ter anticorpos adquiridos das mães. Em uma experiência com recém-nascidos portadores de infecções por enterovírus, a imunoglobulina com títulos muito altos de anticorpo contra o vírus infectante reduziu os níveis de viremia; entretanto, esse estudo foi muito pequeno para demonstrar algum benefício clínico expressivo. O nível de anticorpos contra os enterovírus varia com a preparação de imunoglobulina. Já foi finalizado um ensaio de fase 2 com pleconaril para doença por enterovírus neonatal grave; entretanto, até o momento, os resultados não foram relatados e o medicamento não está disponível para uso terapêutico. Os glicocorticoides estão contraindicados.

As práticas rigorosas de limpeza das mãos e a utilização de aventais e luvas são importantes para limitar a transmissão hospitalar dos enterovírus durante as epidemias. As precauções entéricas estão indicadas por sete dias depois do início da infecção por enterovírus. Candidatos à vacina de enterovírus 71 estão em desenvolvimento.

PREVENÇÃO E ERRADICAÇÃO DE POLIOVÍRUS

(Ver também Cap. 148.) Após um pico de 57.879 casos de poliomielite nos Estados Unidos em 1952, a introdução de VPI em 1955 e de VPO em 1961 erradicaram finalmente a doença causada pelo tipo selvagem do poliovírus no hemisfério ocidental. Essa doença não tem sido notificada nos EUA desde 1979, quando ocorreram alguns casos entre grupos religiosos que recusaram a vacinação. No hemisfério ocidental, o último caso de paralisia atribuída ao poliovírus natural foi documentado em 1991.

Em 1988, a Organização Mundial de Saúde adotou uma resolução para erradicar a poliomielite até o ano 2000. Entre 1988 e 2001, o número de casos em todo o mundo diminuiu > 99%, com apenas 496 casos confirmados relatados em 2001. O poliovírus natural tipo 2 não é detectado mundialmente desde 1999. As Américas receberam a certificação de continentes livres da transmissão do poliovírus natural em 1994, a região do Pacífico ocidental em 2000 e a Europa em 2002. Entretanto, em 2002, ocorreram 1.922 casos de pólio, com 1.600 casos relatados na Índia. De fato, após um nadir de 496 casos em 2001, 21 países, os quais estavam livres da pólio previamente, relataram casos importados de seis países endêmicos para pólio, entre 2002 a 2005. Em 2006, a transmissão da pólio havia sido reduzida na maioria desses 21 países. Em 2012, foram relatados 293 casos de pólio (o menor números em um período de um ano); 85% da Nigéria, do Paquistão e do Afeganistão, os únicos países onde a pólio permanece endêmica **(Quadro 228.2)**. A partir de novembro 2013, ocorreram 390 casos de pólio em 2013, comparados a 293 casos em 2012. O aumento foi associado a uma elevação de casos importados, incluindo mais de 180 casos da Somália, mais de 10 casos do Quênia e da Síria e casos de Camarão e Etiópia. Também em 2013, o poliovírus do tipo selvagem foi detectado no esgoto em Israel, o que levou a uma imediata campanha massiva para vacinação com VPO. A partir de novembro de 2013, a Índia não relatou qualquer caso de pólio desde janeiro de 2011. A pólio é um motivo de preocupação para pessoas que viajam e não foram vacinadas ou estão apenas parcialmente imunizadas. A importação do poliovírus foi responsável por cerca de 50% dos casos em 2013. Evidentemente, a erradicação mundial da pólio é necessária para eliminar o risco de importação do vírus natural. Os surtos parecem ter sido facilitados por índices de cobertura da vacina abaixo do ideal, por focos isolados de crianças que não foram vacinadas, por condições precárias de saneamento e aglomeração, por condições inadequadas de armazenamento da vacina e pelo baixo nível de resposta a um dos sorotipos presentes na vacina. Embora a campanha de erradicação mundial tenha reduzido expressivamente o número de casos de pólio endêmica, surgiram dúvidas se a erradicação seria uma meta realista, tendo em vista o grande número de infecções assintomáticas e a instabilidade política dos países em desenvolvimento.

QUADRO 228.2 **CASOS DE POLIOMIELITE CONFIRMADOS POR LABORATÓRIO EM 2012**

País	Tipo de transmissão	N° de casos
Nigéria	Endêmico	130[a]
Paquistão	Endêmico	74[b]
Afeganistão	Endêmico	46[c]
Chade	Importado	17[d]
República Democrática do Congo	Tipo vacinal	17
Quênia	Tipo vacinal	3
Iêmen	Tipo vacinal	2
China	Tipo vacinal	2
Niger	Importado	1
Somália	Tipo vacinal	1
Total		**293**

[a] Desses casos, oito foram do tipo vacinal. [b] Desses casos, 16 foram do tipo vacinal. [c] Desses casos, nove foram do tipo vacinal. [d] Desses casos, 12 foram do tipo vacinal.

Fonte: Organização Mundial de Saúde.

A ocorrência de surtos de poliomielite devido ao poliovírus vacinal circulante de todos os três tipos tem aumentado, particularmente em áreas com baixas taxas de vacinação. No Egito, ocorreram 32 casos de pólio do tipo vacinal em 1983 a 1993; na República Dominicana e no Haiti, ocorreram 21 casos em 2000 a 2001; na Indonésia, foram relatados 46 casos em 2005; na Nigéria, ocorreram 385 casos em 2005 a 2012; na República Democrática do Congo, foram relatados 64 casos em 2008-2012; no Paquistão, ocorreram 16 cases em 2012 e, por fim, 30 casos ocorreram em 2013. Esses vírus derivados da VPO adquiriram um fenótipo mais neurovirulento depois da circulação despercebida (provavelmente por mais de dois anos). A epidemia no Haiti foi rapidamente suprimida pela a vacinação intensiva com VPO. Em 2005, houve um caso de pólio vacina em uma mulher norte-americana não vacinada que retornava de uma visita às Américas Central e do Sul. Nesse mesmo ano, foi constatado que um lactente imunossuprimido não vacinado de Minnesota disseminava o poliovírus vacinal; estudos mais detalhados identificaram 4 de 22 lactentes dessa mesma comunidade que disseminavam o vírus. Todos os cinco lactentes eram assintomáticos. Esses surtos enfatizam a necessidade de manter níveis elevados de cobertura da vacina e de acompanhar a circulação do vírus.

A VPI é utilizada na maioria dos países industrializados, e a VPO na maior parte dos países em desenvolvimento, inclusive aqueles nos quais a pólio ainda ocorre ou foi erradicada recentemente. Embora as injeções IM das outras vacinas (vírus vivos ou atenuados) possam ser aplicadas simultaneamente com a VPO, devem ser evitadas injeções IM desnecessárias durante o primeiro mês depois da vacinação porque elas aumentam o risco de paralisia associada à vacina. A partir de 1988, foi introduzida nos EUA uma vacina de poliovírus inativado com potência ampliada.

Depois da aplicação de várias doses da VPO apenas, o índice de soropositividade para os sorotipos específicos do poliovírus ainda pode ficar abaixo do ideal entre as crianças dos países em desenvolvimento; a aplicação de uma ou mais doses suplementares da VPI pode aumentar o índice de soropositividade para esses sorotipos. Contra determinado sorotipo, a VPO contendo apenas esse sorotipo é mais imunogênica do que a vacina trivalente devido à ausência de interferência de outros sorotipos. Com a erradicação do poliovírus tipo 2 do tipo selvagem, a VPO bivalente (tipos 1 e 3), que é superior à VPO trivalente, tornou-se a vacina de escolha para eliminar a pólio e reduziu acentuadamente as taxas de pólio na Nigéria. Como a frequência do tipo selvagem de pólio diminuiu e aumentaram os relatos de pólio associada ao vírus tipo vacinal circulante, a Organização Mundial de Saúde está investigando se a VPI pode ser produzida a partir de cepas da VPO, as quais necessitam de menos biocontenção, substituindo completamente a VPO.

A VPO e a VPI estimulam anticorpos que persistem por no mínimo cinco anos. Essas duas vacinas induzem a formação de IgG e IgA. Em comparação com os indivíduos vacinados com VPI, os receptores da VPO propagam menos vírus e desenvolvem menos comumente reinfecções pelo vírus natural depois da exposição ao poliovírus. Embora a VPI seja segura e eficaz, a VPO possui as vantagens de facilidade de administração, custo mais baixo e indução de imunidade intestinal que resulta na redução do risco de transmissão do vírus natural na comunidade. Em função do progresso em direção à erradicação global da pólio e a ocorrência contínua de casos de poliomielite associada à vacina, foi recomendado, em 2000, um esquema com VPI total para a vacinação contra o poliovírus na infância nos Estados Unidos, com a administração da vacina aos 2, 4, 6 e 18 meses e com 4 a 6 anos de idade. O risco de pólio associado ao vírus vacinal deve ser explicado antes da aplicação da VPO. O **Quadro 228.3** descreve as recomendações para a vacinação de adultos.

QUADRO 228.3 **RECOMENDAÇÕES PARA A VACINAÇÃO DE ADULTOS CONTRA A PÓLIO**

1. A maioria dos adultos americanos foi vacinada na infância e apresenta um baixo risco de exposição ao vírus do tipo selvagem nos EUA. A imunização é recomendada para os indivíduos em risco mais alto de exposição do que a população geral, incluindo:
   a. Pessoas que viajarão para regiões onde o poliovírus é ou pode ser epidêmico ou endêmico;

   b. Membros de comunidades ou grupos populacionais com doença causada pelos poliovírus naturais;
   c. Profissionais de laboratórios que manuseiam espécimes que possam conter poliovírus natural;
   d. Profissionais de saúde que trabalham em contato direto com pacientes que possam estar eliminando poliovírus natural.

2. Para os adultos que precisam ser vacinados, recomendam-se três doses da VPI. A segunda dose deve ser aplicada 1 a 2 meses após a primeira; a terceira dose deve ser administrada 6 a 12 meses após a segunda.
3. Os adultos em risco mais alto de exposição ao poliovírus natural e que já concluíram a imunização primária devem receber uma única dose da VPI. Os adultos que não completaram a imunização primária devem receber as demais doses necessárias de VPI.

Abreviação: VPI, vacina de poliovírus inativado.
Fonte: Modificado de Pickering LK, ed. Redbook 2006: Committee on Infectious Diseases, 29th ed.

Existem preocupações quanto à descontinuação da vacinação caso a propagação endêmica do poliovírus seja erradicada. Entre as razões para essas preocupações estão o fato de o poliovírus permanecer sendo eliminado de pacientes imunocomprometidos por > 10 anos, o poliovírus do tipo vacinal poder circular e causar doença e o poliovírus do tipo selvagem estar presente em laboratórios de pesquisa.

PARECHOVÍRUS

O parechovírus humano (HPeVs), assim como o enterovírus, são membros da família *Picornaviridae*. Os 16 sorotipos de HPeV comumente causam infecções na primeira infância. As infecções por HPeV-1 ocorrem durante todo o ano, enquanto infecções por outros tipos de parechovírus ocorrem mais comumente no verão e no outono. As infecções por HPeVs são semelhantes àquelas causadas por enterovírus e podem levar à doença generalizada do recém-nascido, meningite asséptica, encefalite, paralisia transitória, exantemas, doença do trato respiratório e gastrenterite. Enquanto HPeV-1 é o sorotipo mais comum e geralmente causa doença leve, as mortes de crianças nos Estados Unidos têm sido associadas com HPeV-1, HPeV-3 e HPeV-6. Os HPeVs podem ser isolados a partir dos mesmos sítios dos enterovírus, incluindo a nasofaringe, as fezes e as secreções das vias respiratórias. A PCR utilizando os *primers* de panenterovírus não detecta HPeVs e, enquanto os ensaios de PCR são realizados em laboratórios de investigação e nos CDC, muitos laboratórios comerciais não realizam o teste.

REOVÍRUS

Os reovírus são vírus RNA de fita dupla com três sorotipos. Estudos sorológicos indicaram que a maioria dos seres humanos é infectada pelos reovírus na infância. A maioria das infecções é assintomática ou pode causar sintomas leves do trato respiratório superior. O reovírus é considerado uma causa rara de gastrenterite ou meningite leves em lactentes e em crianças. A especulação sobre uma associação de reovírus do tipo 3 com hepatite neonatal idiopática e atresia biliar extra-hepática baseia-se na elevada prevalência de anticorpos antirreovírus em alguns pacientes afetados e na detecção de RNA viral por PCR em tecidos hepatobiliares em alguns estudos. Novos ortorreovírus têm sido associados à doença em seres humanos, como os vírus Melaka e Kampar à febre e doença respiratória aguda na Malásia e o vírus Nelson Bay à doença respiratória aguda em viajantes oriundos de Bali.

229

Sarampo

Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss

DEFINIÇÃO

O sarampo é uma doença viral altamente contagiosa, caracterizada por uma doença prodrômica de febre, tosse, coriza e conjuntivite, seguida do aparecimento de exantema maculopapular generalizado. Antes do uso disseminado da vacina contra o sarampo, a estimativa era de que o sarampo causava 5 a 8 milhões de mortes por ano no mundo inteiro.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Foram feitos notáveis progressos na redução da incidência global e taxa de mortalidade do sarampo por meio da vacinação contra a doença. Nas Américas, a vacinação intensiva e os esforços de vigilância – baseados, em parte, na estratégia bem-sucedida da Organização Pan-Americana da Saúde de campanhas nacionais periódicas de vacinação contra o sarampo (atividades suplementares de imunização ou ASI) –, além da ampla cobertura de vacinas rotineiras contra o sarampo, interromperam a transmissão endêmica do vírus do sarampo. Nos Estados Unidos, a ampla cobertura com duas doses de vacina contra sarampo eliminou a transmissão endêmica do vírus em 2000. Mais recentemente, progressos têm sido realizados na redução das taxas de incidência e mortalidade por sarampo na África subsaariana e na Ásia, em consequência do aumento da cobertura vacinal de rotina contra o sarampo e a previsão de uma segunda dose de vacina contra o sarampo por meio de campanhas de vacinação em massa e programas de vacinação infantil.

Em 2003, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou uma resolução solicitando dos países-membros uma redução de 50% no número de mortes atribuídas ao sarampo (em comparação com as estimativas de 1999) no final de 2005. Essa meta foi alcançada. As taxas globais de mortalidade do sarampo foram ainda mais reduzidas em 2008; naquele ano, houve uma estimativa de 164.000 mortes por sarampo (limites de incerteza: 115.000 e 222.000 mortes). Essas conquistas atestam a enorme importância da vacinação contra o sarampo para a saúde pública. Entretanto, grandes surtos recentes de sarampo na Europa e África ilustram os desafios na manutenção do controle do sarampo: nesses surtos, o sarampo foi importado para países que já eliminaram a transmissão original do vírus do sarampo.

A Iniciativa de Sarampo e Rubéola, uma parceria entre a Cruz Vermelha Americana, a Fundação das Nações Unidas, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), está desempenhando um importante papel na redução global das taxas de incidência e mortalidade por sarampo. Desde o seu início, em 2001, a Iniciativa forneceu a governos e comunidades, em mais de 80 países, apoio técnico e financeiro para a imunização de rotina, campanhas de vacinação em massa e sistemas de vigilância da doença. Por meio de seu Plano Estratégico Global para Sarampo e Rubéola de 2012 a 2020, a Iniciativa pretende reduzir em 95% as mortes por sarampo (comparado às estimativas do ano 2000) em 2015, e erradicar o sarampo de pelo menos 5 das 6 regiões da OMS em 2020. Com as metas regionais para a eliminação do sarampo definidas, é provável que sua erradicação global se torne uma meta de saúde pública no futuro próximo.

ETIOLOGIA

O vírus do sarampo é um vírus de RNA não segmentado, de fita simples e sentido negativo, esférico e pertencente ao gênero *Morbillivirus* da família dos *Paramyxoviridae*. O sarampo era originalmente uma zoonose, a qual surgiu pela transmissão de um ancestral morbilivírus, de animais para humanos, cerca de 10.000 anos atrás, quando as populações humanas atingiram um tamanho suficiente para sustentar a transmissão viral. Embora os vírus de RNA tenham uma elevada taxa de mutação, o vírus do sarampo é considerado um vírus antigenicamente monotípico, isto é, as proteínas de superfície responsáveis por induzir imunidade protetora mantiveram a sua estrutura antigênica através do tempo e do espaço. A importância dessa estabilidade para a saúde pública é o fato de que as vacinas contra sarampo desenvolvidas há várias décadas a partir de uma única cepa do vírus do sarampo permanecem protetoras no mundo inteiro. O vírus do sarampo é destruído pela luz ultravioleta e pelo calor, e os vírus atenuados na vacina contra sarampo mantêm essas características, exigindo, assim, um ambiente frio para o transporte e o armazenamento das vacinas.

EPIDEMIOLOGIA

O vírus do sarampo é um dos patógenos mais altamente contagiosos de transmissão direta. Podem ocorrer surtos em populações nas quais menos de 10% dos indivíduos são suscetíveis. As cadeias de transmissão são comuns entre contatos domiciliares, crianças em idade escolar e profissionais de saúde. Não existem infecções latentes ou persistentes pelo vírus do sarampo resultando em contagiosidade prolongada, nem animais reservatórios para o vírus. Por conseguinte, o vírus do sarampo só pode ser mantido em populações humanas por uma cadeia ininterrupta de infecções agudas, exigindo, assim, um suprimento contínuo de indivíduos suscetíveis. Os recém-nascidos tornam-se suscetíveis ao vírus do sarampo quando perdem a imunidade adquirida passivamente da mãe; quando não vacinados, esses lactentes são responsáveis pelo volume de novos indivíduos suscetíveis.

O sarampo endêmico exibe um padrão temporal típico, caracterizado por epidemias sazonais anuais superpostas a ciclos epidêmicos mais longos, de 2 a 5 anos ou mais. Nos climas temperados, os surtos anuais de sarampo ocorrem no final do inverno e início da primavera. Esses surtos anuais provavelmente são atribuíveis a redes sociais que facilitam a transmissão (p. ex., congregação de crianças na escola) e a fatores ambientais que favorecem a viabilidade e a transmissão do vírus do sarampo. Casos de sarampo continuam ocorrendo nos períodos interepidêmicos em grandes populações, porém em baixa incidência. Os ciclos mais longos que ocorrem em intervalos de vários anos resultam do acúmulo de indivíduos suscetíveis em coortes de nascimentos sucessivos e declínio subsequente do número de indivíduos suscetíveis depois de um surto.

As taxas de ataque secundárias entre contatos suscetíveis domésticos e institucionais em geral excedem 90%. A idade média em que o sarampo ocorre depende das taxas de contato com pessoas infectadas, declínio dos anticorpos maternos protetores e cobertura com vacina. Nas zonas urbanas com alta densidade populacional e baixa cobertura de vacinação, o sarampo é uma doença que acomete lactentes e crianças pequenas. A distribuição cumulativa pode atingir 50% com 1 ano de idade, e uma proporção significativa de crianças adquire o sarampo antes dos 9 meses – a idade de vacinação de rotina em muitos países, de acordo com o esquema recomendado pelo Programa Expandido de Imunizações. Com o aumento da cobertura de vacinação contra sarampo ou a diminuição da densidade populacional, a distribuição etária está se deslocando para crianças de mais idade. Nessas situações, casos de sarampo predominam em crianças de idade escolar. Os lactentes e as crianças pequenas, apesar de suscetíveis se não forem protegidos com vacinação, não são expostos ao vírus do sarampo o suficiente para causar uma carga significativa da doença nesse grupo etário. À medida que aumenta cada vez mais a cobertura de vacinação contra sarampo, a distribuição etária dos casos pode ser deslocada para a adolescência e idade adulta; essa distribuição já é observada em surtos de sarampo nos EUA e exige programas de vacinação contra sarampo dirigidos para esses grupos etários mais avançados.

Os indivíduos com sarampo são contagiantes durante vários dias antes e depois do aparecimento do exantema, quando os níveis do vírus do sarampo no sangue e nos líquidos corporais estão mais elevados e quando a tosse, a coriza e os espirros, que facilitam a disseminação do vírus, são mais intensos. A contagiosidade do sarampo antes do aparecimento da doença identificável dificulta a eficiência das medidas de quarentena. A excreção viral de crianças com a imunidade mediada por células prejudicada pode ser prolongada.

Os ambientes médicos são locais bem conhecidos de transmissão do vírus do sarampo. As crianças podem chegar a postos de saúde durante a fase prodrômica, quando o diagnóstico não é evidente, embora a criança esteja infectante e tenda a infectar contatos suscetíveis. Os profissionais de saúde podem adquirir o sarampo de crianças infectadas e transmitir o vírus a outras crianças. A transmissão hospitalar pode ser reduzida pela manutenção de um alto índice de suspeita clínica, uso de precauções de isolamento apropriadas quando há suspeita de sarampo, administração da vacina contra sarampo a crianças e profissionais de saúde suscetíveis e documentação da vacinação contra sarampo dos profissionais de saúde (i.e., prova da administração de duas doses de vacina contra sarampo ou detecção de anticorpos contra o vírus do sarampo).

Com o sucesso cada vez maior dos esforços envidados no controle do sarampo, a percepção pública do risco de sarampo como doença diminui, sendo substituída por uma preocupação acerca dos possíveis eventos adversos associados à vacina contra sarampo. Em consequência, ocorreram numerosos surtos de sarampo devido a uma atitude de oposição à vacinação com base religiosa ou filosófica ou por medos infundados de reações adversas graves (ver “Imunização ativa”, adiante).

PATOGÊNESE

O vírus do sarampo é transmitido principalmente por perdigotos respiratórios a curta distância e, menos comumente, por pequenas partículas em aerossóis que permanecem suspensas no ar por longos períodos de tempo. A transmissão pelo ar parece ser importante em alguns ambientes, como escolas, consultórios médicos, hospitais e locais públicos fechados. O vírus pode ser transmitido por contato direto com secreções infectadas, porém não sobrevive por muito tempo em objetos.

O período de incubação do sarampo é de cerca de 10 dias até o início da febre e de 14 dias até o aparecimento do exantema. Esse período pode ser mais curto nos lactentes e mais longo (até três semanas) nos adultos. A infecção inicia quando o vírus do sarampo aloja-se nas células epiteliais no trato respiratório, na orofaringe, ou na conjuntiva **(Fig. 229.1*A*)**. Durante os primeiros 2 a 4 dias após a infecção, o vírus do sarampo prolifera localmente na mucosa respiratória e dissemina-se para os linfonodos de drenagem. A seguir, o vírus entra na corrente sanguínea nos leucócitos infectados (principalmente monócitos), produzindo viremia primária, a qual dissemina a infecção pelo sistema reticuloendotelial. A replicação contínua resulta em viremia secundária, começando 5 a 7 dias após a infecção e disseminando o vírus do sarampo por todo o organismo. A replicação do vírus do sarampo nesses órgãos-alvo, em conjunto com a resposta imune do hospedeiro, é responsável pelos sinais e sintomas do sarampo que ocorrem 8 a 12 dias após a infecção e marcam o fim do período de incubação **(Fig. 229.1*B*)**.

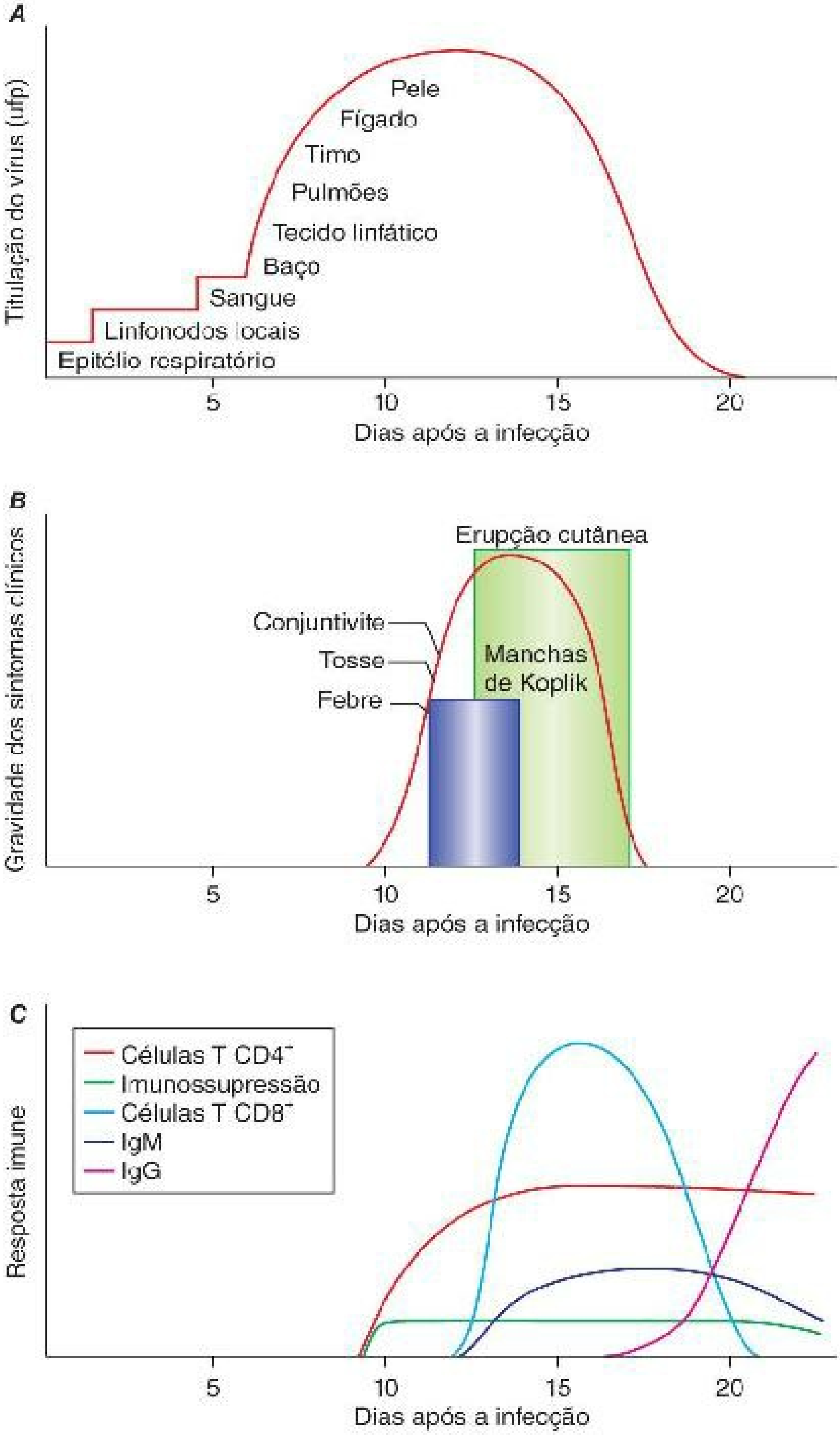
A
Titulação do vírus (ufp)
Pele
Fígado
Timo
Pulmões
Tecido linfático
Baço
Sangue
Linfonodos locais
Epitélio respiratório
5
10
15
20
Dias após a infecção
B
Gravidade dos sintomas clínicos
Erupção cutânea
Conjuntivite
Tosse
Febre
Manchas de Koplik
5
10
15
20
Dias após a infecção
C
Resposta imune
Células T CD4+
Imunossupressão
Células T CD8+
IgM
IgG
5
10
15
20
Dias após a infecção

FIGURA 229.1 Infecção pelo vírus do sarampo: patogênese, manifestações clínicas e respostas imunes. ***A.*** Disseminação do vírus do sarampo, desde a infecção inicial do trato respiratório até a disseminação do vírus para a pele. ***B.*** Aparecimento dos sinais e sintomas clínicos, incluindo manchas de Koplik e erupção cutânea. ***C.*** Respostas humoral e das células T ao vírus do sarampo. Os sinais e os sintomas do sarampo surgem concomitantes à resposta imune do hospedeiro. Ig, imunoglobulina. (*Fonte: modificada de WJ Moss, DE Griffin: Nat Rev Microbiol 4:900, 2006.)*

RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS

A resposta imune do hospedeiro ao vírus do sarampo é essencial para a eliminação viral, a recuperação clínica, bem como o estabelecimento da imunidade de longo prazo **(Fig. 229.1*C*)**. A resposta imune (inata) inespecífica inicial durante a fase prodrômica inclui a ativação de células *natural killers* e o aumento da produção de proteínas antivirais. As respostas imunes adaptativas consistem em anticorpos específicos contra o vírus do sarampo e respostas celulares. A eficácia protetora dos anticorpos contra o vírus do sarampo é ilustrada pela imunidade conferida aos lactentes pelos anticorpos maternos de transmissão passiva e proteção dos indivíduos suscetíveis expostos após a administração de imunoglobulina contra o vírus do sarampo. Os primeiros vírus específicos produzidos após a infecção pelo vírus do sarampo são do subtipo imunoglobulina (Ig) M, com mudança subsequente para isotipos predominantemente IgG1 e IgG4. A resposta da IgM está ausente após reexposição ou revacinação e serve como marcador de infecção primária.

A importância da imunidade celular ao vírus do sarampo é demonstrada pela capacidade de crianças com agamaglobulinemia (incapacidade congênita de produzir anticorpos) de recuperar-se por completo do sarampo e pelo quadro contrastante de crianças com graves defeitos na função dos linfócitos T, as quais frequentemente desenvolvem doença grave ou fatal **(Cap. 374)**. A resposta T_H1 predominante inicial (caracterizada pelo interferon γ) é essencial para a eliminação viral e a resposta T_H2 tardia (caracterizada pela interleucina 4) promove o desenvolvimento de anticorpos específicos contra o sarampo, os quais são críticos para a proteção contra a reinfecção.

Acredita-se, em geral, que a duração da imunidade protetora após a infecção pelo vírus do sarampo de tipo silvestre seja permanente. A memória imunológica contra o vírus do sarampo inclui a produção contínua de anticorpos específicos contra o sarampo e a circulação de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ contra o vírus.

Entretanto, as respostas imunes intensas induzidas pela infecção pelo vírus do sarampo estão paradoxalmente associadas a respostas deprimidas a antígenos não relacionados (vírus que não sejam vírus do sarampo), os quais persistem por várias semanas a meses após a resolução da doença aguda. Esse estado de imunossupressão aumenta a suscetibilidade do indivíduo a infecções secundárias por bactérias e vírus que causam pneumonia e diarreia, sendo responsável por uma proporção substancial de morbidade e mortalidade do sarampo. As respostas de hipersensibilidade de tipo tardio a antígenos de memória, como tuberculina, estão suprimidas, e ocorre comprometimento das respostas celulares e humorais a novos antígenos. A reativação da tuberculose e a remissão de doenças autoimunes após o sarampo foram descritas e atribuídas a esse estado de imunossupressão.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Sarampo

O médico deve considerar a possibilidade de sarampo em indivíduos que apresentam febre e exantema generalizado, em particular quando se sabe que o vírus do sarampo está circulando ou quando o paciente fornece uma história de viagem a regiões endêmicas. Devem ser tomadas precauções adequadas para prevenir a transmissão nosocomial. O diagnóstico requer confirmação laboratorial, exceto durante grandes surtos, nos quais é possível estabelecer uma ligação epidemiológica a um caso confirmado. O tratamento é, em grande parte, de suporte, e consiste na administração de vitamina A e antibióticos (ver “Tratamento”, adiante). Podem ocorrer complicações do sarampo, incluindo infecções bacterianas secundárias e encefalite, após a doença aguda, exigindo monitoração cuidadosa, particularmente nos indivíduos imunocomprometidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria das pessoas, os sinais e sintomas do sarampo são muito característicos **(Fig. 229.1*B*)**. A febre e o mal-estar, que surgem cerca de 10 dias após a exposição, são seguidos de tosse, coriza e conjuntivite. A intensidade desses sinais e sintomas aumenta no decorrer de quatro dias. As manchas de Koplik **(ver Fig. 25e.2)** se desenvolvem na mucosa bucal em torno de dois dias antes do aparecimento do exantema. O exantema característico do sarampo **(ver Fig. 25e.3)** começa duas semanas após a infecção, quando as manifestações clínicas são mais graves e sinalizam a resposta imune do hospedeiro para responder à replicação viral. Pode haver cefaleia, dor abdominal, vômitos, diarreia e mialgia.

As manchas de Koplik **(ver Fig. 25e.2)** são patognomônicas do sarampo e consistem de pontos brancos azulados de aproximadamente 1 mm de diâmetro, circundado por eritema. As lesões surgem inicialmente na mucosa bucal em oposição aos molares inferiores, porém o seu número aumenta de forma rápida, acometendo toda a mucosa bucal. Desaparecem com o início do exantema.

O exantema do sarampo começa na forma de máculas eritematosas atrás das orelhas e no pescoço e na linha de implantação dos cabelos. O exantema progride até atingir a face, o tronco e os braços **(ver Fig. 25e.3)**, com o envolvimento de pernas e pés no final do segundo dia. Áreas de exantema confluente aparecem no tronco e nos membros, e pode-se verificar a presença de petéquias. O exantema cede lentamente, seguindo a mesma sequência de aparecimento e progressão, começando em geral no terceiro ou quarto dia após o seu início. A resolução do exantema pode ser seguida por descamação, particularmente em crianças desnutridas.

Como o exantema característico do sarampo é uma consequência da resposta imune celular, pode não ocorrer em indivíduos com comprometimento da imunidade celular (p. ex., pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida [Aids]; **Cap. 226**). Esses indivíduos apresentam uma alta taxa de caso-fatalidade e, com frequência, desenvolvem pneumonite de células gigantes causada pelo vírus do sarampo. As disfunções dos linfócitos T devido a causas distintas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 (p. ex., quimioterapia do câncer) também estão associadas a maior gravidade do sarampo.

Uma síndrome de sarampo atípico grave foi observada em receptores de uma vacina contra sarampo inativada por formol (usada nos EUA entre 1963 e 1967 e, no Canadá, até 1970) que subsequentemente foram expostos ao vírus do sarampo de tipo silvestre. O exantema atípico começou nas palmas das mãos e plantas dos pés e sofreu disseminação centrípeta para a parte proximal dos membros e tronco, poupando a face. O exantema é inicialmente eritematoso e maculopapular, mas frequentemente progride para vesicular, petequial ou purpúrico **(ver Fig. 25e.22)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial do sarampo inclui outras causas de febre, exantema e conjuntivite, incluindo rubéola, doença de Kawasaki, mononucleose infecciosa, roséola, escarlatina, febre maculosa das Montanhas Rochosas, infecção por enterovírus ou adenovírus e sensibilidade medicamentosa. A rubéola é uma doença mais leve, sem tosse e com linfadenopatia característica. O exantema da roséola (exantema súbito) **(ver Fig. 25e.5)** surge após a febre ter desaparecido. A linfocitose atípica na mononucleose infecciosa contrasta com a leucopenia comumente observada em crianças com sarampo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é rapidamente estabelecido em bases clínicas por médicos familiarizados com a doença, particularmente durante surtos. As manchas de Koplik

(ver Fig. 25e.2) são especialmente úteis, pois aparecem precocemente e são patognomônicas. O diagnóstico clínico é mais difícil (1) durante a fase prodrômica; (2) quando o exantema é atenuado por anticorpos adquiridos passivamente ou vacinação prévia; (3) quando o exantema está ausente ou tardio em crianças imunocomprometidas ou com desnutrição grave, as quais apresentam comprometimento da imunidade celular; e (4) em regiões onde a incidência do sarampo é baixa e onde outros patógenos são responsáveis pela maioria das doenças que se manifestam com febre e exantema. A definição de caso do CDC para sarampo necessita de (1) um exantema maculopapular generalizado com pelo menos três dias de duração; (2) febre de pelo menos 38,3°C; e (3) tosse, coriza ou conjuntivite.

A sorologia constitui o método mais comum de diagnóstico laboratorial. A detecção de IgM específica contra o vírus do sarampo em uma única amostra de soro ou líquido oral é considerada diagnóstica de infecção aguda, assim como uma elevação de quatro vezes ou mais nos níveis de anticorpos IgG específicos contra o vírus do sarampo entre amostras de soro da fase aguda e fase convalescente. A infecção primária no hospedeiro imunocompetente resulta na produção de anticorpos, os quais são detectáveis dentro de 1 a 3 dias após o aparecimento do exantema e atingem níveis máximos em 2 a 4 semanas. Os anticorpos IgM específicos contra o vírus do sarampo podem não ser detectáveis por até 4 a 5 dias ou mais após o aparecimento do exantema e, em geral, caem para níveis indetectáveis dentro de 4 a 8 semanas após o início do exantema.

Dispõe-se de vários métodos para a determinação dos anticorpos dirigidos contra o vírus do sarampo. Os testes de neutralização são sensíveis e específicos, e os resultados estão altamente correlacionados com a imunidade protetora; entretanto, esses testes exigem a propagação do vírus do sarampo em cultura celular e, portanto, são dispendiosos e de execução difícil. Os imunoensaios enzimáticos disponíveis no comércio são usados com mais frequência. O sarampo pode ser diagnosticado pelo isolamento do vírus em cultura de células de secreções respiratórias, *swabs* de nasofaringe ou conjuntiva, sangue ou urina. A detecção direta de células gigantes em secreções respiratórias, na urina ou no tecido obtido por biópsia proporciona outro método de diagnóstico.

Para a detecção do RNA do vírus do sarampo por amplificação por meio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) do RNA extraído de amostras clínicas, são usados *primers* dirigidos para regiões altamente conservadas dos genes do vírus do sarampo. Os ensaios RT-PCR, os quais são de extrema sensibilidade e especificidade, também podem possibilitar a identificação e caracterização de genótipos do vírus do sarampo para estudos epidemiológicos moleculares e podem diferenciar as cepas de vírus de tipo silvestre do vírus de vacina.

TRATAMENTO

Não existe nenhuma terapia antiviral específica para o sarampo. O tratamento consiste em medidas de apoio gerais, como hidratação e administração de agentes antipiréticos. Como as infecções bacterianas secundárias constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade após o sarampo, o tratamento efetivo dos casos envolve antibioticoterapia imediata para pacientes com evidências clínicas de infecção bacteriana, incluindo pneumonia e otite média. O *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b constituem causas comuns de pneumonia bacteriana após o sarampo; as vacinas contra esses patógenos provavelmente reduzem a incidência de infecções bacterianas secundárias após o sarampo.

A vitamina A mostra-se efetiva para o tratamento do sarampo e pode reduzir acentuadamente as taxas de morbidade e mortalidade. A OMS recomenda a administração de doses únicas diárias de 200.000 UI de vitamina A por dois dias consecutivos em todas as crianças com sarampo com ≥ 12 meses de idade. São recomendadas doses mais baixas para crianças de menor idade: 100.000 UI por dia para crianças de 6 a 12 meses de idade, e 50.000 UI por dia para crianças com menos de 6 meses. Uma terceira dose é recomendada 2 a 4 semanas após para crianças com evidências de deficiência de vitamina A. Enquanto tal deficiência não é um problema amplamente reconhecido nos Estados Unidos, muitas crianças norte-americanas com sarampo que, de fato, têm baixos níveis séricos de vitamina A, apresentam aumento da morbidade associadas ao sarampo. O comitê de doenças infecciosas da American Academy of Pediatrics recomenda que a administração de duas doses diárias consecutivas de vitamina A seja considerada para crianças hospitalizadas com sarampo e suas complicações, bem como para crianças com sarampo que estão imunodeficientes, que apresentam evidências oftalmológicas de deficiência de vitamina A, absorção intestinal diminuída ou desnutrição moderada a grave, ou que recentemente migraram de áreas com altas taxas de mortalidade por sarampo. Dispõe-se de formulações parenterais e orais de vitamina A.

Relatos não científicos descreveram a recuperação de pacientes grávidas previamente sadias e imunocomprometidas com pneumonia do sarampo, bem como de pacientes imunocomprometidos com encefalite do sarampo, após tratamento com ribavirina aerossolizada e intravenosa (IV). Entetanto, os benefícios clínicos da ribavirina no sarampo não têm sido conclusivamente demonstrados em ensaios clínicos.

COMPLICAÇÕES

As complicações do sarampo envolvem, em sua maioria, o trato respiratório e incluem os efeitos da própria replicação do vírus do sarampo e das infecções bacterianas secundárias. Pode ocorrer laringotraqueobronquite aguda (crupe) durante o sarampo, podendo resultar em obstrução das vias respiratórias, particularmente em crianças de pouca idade. Pode-se verificar o desenvolvimento de pneumonite de células gigantes devido à replicação do vírus do sarampo no pulmão de crianças imunocomprometidas, em particular aquelas com infecção pelo HIV-1. Muitas crianças com sarampo desenvolvem diarreia, o que contribui para a desnutrição.

As complicações do sarampo resultam, em sua maior parte, das infecções bacterianas secundárias do trato respiratório, as quais são atribuíveis a um estado de imunossupressão de várias semanas a meses de duração após o sarampo agudo. A otite média e a broncopneumonia são mais comuns e podem ser causadas pelo *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b ou por estafilococos. A recidiva da febre ou a sua persistência com o exantema sugerem infecção bacteriana secundária.

As complicações raras, porém graves, do sarampo envolvem o sistema nervoso central (SNC). A encefalomielite pós-sarampo complica cerca de 1 em 1.000 casos, acometendo principalmente crianças de mais idade e adultos. A encefalomielite, que ocorre dentro de duas semanas após o aparecimento do exantema, caracteriza-se por febre, crises convulsivas e uma variedade de anormalidades neurológicas. O achado de desmielinização periventricular, a indução de resposta imune à proteína básica mielina e a ausência do vírus do sarampo no cérebro sugerem que a encefalomielite pós-sarampo constitui um distúrbio autoimune desencadeado pela infecção pelo vírus do sarampo. Outras complicações do SNC que surgem dentro de vários meses a anos após a infecção aguda incluem a encefalite de corpúsculos de inclusão do sarampo (ECIS) e a panencefalite esclerosante subaguda (PEES). Ao contrário da encefalomielite pós-sarampo, a ECIS e a PEES são causadas pela infecção persistente pelo vírus do sarampo. A ECIS é uma complicação rara, porém fatal, a qual acomete indivíduos com deficiência da imunidade celular e ocorre dentro de vários meses após a infecção. A PEES é uma doença lentamente progressiva, caracterizada por crises convulsivas e deterioração progressiva das funções cognitiva e motora, ocorrendo morte dentro de 5 a 15 anos após a infecção pelo vírus do sarampo. Com mais frequência, a PEES desenvolve-se em indivíduos infectados pelo vírus do sarampo com menos de 2 anos de idade.

PROGNÓSTICO

A maioria dos indivíduos com sarampo recupera-se e desenvolve imunidade protetora de longa duração à reinfecção. As proporções de casos-fatalidade do sarampo variam com a idade média da infecção, o estado nutricional e imunológico da população, a cobertura da vacinação contra sarampo e o acesso à assistência médica.

Entre os indivíduos previamente vacinados que se tornam infectados, a doença é menos grave, e as taxas de mortalidade são significativamente mais baixas. Nos países desenvolvidos, menos de 1 em 1.000 crianças morre de sarampo. Nas áreas endêmicas da África subsaariana, a proporção de casos-fatalidade de sarampo pode atingir 5 a 10% ou mais. O sarampo constitui uma importante causa de mortalidade infantil em campos de refugiados e em populações de migração interna, nas quais as proporções de casos-fatalidade têm alcançado 20 a 30%.

PREVENÇÃO

Imunização passiva A imunoglobulina humana administrada pouco depois da exposição pode atenuar a evolução clínica do sarampo. Nos indivíduos imunocompetentes, a administração de imunoglobulina dentro de 72 horas após a exposição costuma impedir a infecção pelo vírus do sarampo e quase sempre evita a ocorrência de sarampo clínico. Quando administrada até seis dias após a exposição, a imunoglobulina ainda impede ou modifica a doença. Recomenda-se a profilaxia com imunoglobulina para contatos domiciliares e hospitalares suscetíveis, os quais correm risco de desenvolver sarampo grave, particularmente crianças com menos de 1 ano de idade, indivíduos imunocomprometidos (incluindo pacientes infectados pelo HIV previamente imunizados com vacina de vírus vivo atenuado contra o sarampo) e mulheres grávidas. Com exceção dos prematuros, as crianças com menos de 6 meses de idade geralmente adquirem proteção parcial ou completa com anticorpos maternos adquiridos passivamente. Se o sarampo for diagnosticado em um membro da família, todas as crianças não imunizadas da família devem receber a imunoglobulina. A dose recomendada é de 0,25 mL/kg, administrada por via intramuscular. Os indivíduos imunocomprometidos devem receber 0,5 mL/kg. A dose máxima total é de 15 mL. A imunoglobulina IV contém anticorpos contra o vírus do sarampo; a dose habitual de 100 a 400 mg/kg geralmente proporciona uma profilaxia adequada para a exposição ao sarampo de até três semanas ou mais após a administração de imunoglobulina IV.

Imunização ativa A primeira vacina contra sarampo de vírus vivo atenuado foi desenvolvida pela passagem da cepa de Edmonston em fibroblastos de embriões de pinto para produzir o vírus Edmonston B, licenciada em 1963 nos EUA. A passagem adicional do vírus Edmonston B produziu a vacina Schwarz mais atenuada, que atualmente serve como padrão em grande parte do mundo. A cepa Moraten ("mais atenuada"), que foi aprovada em 1968 e usada nos EUA, está estreitamente relacionada do ponto de vista genético com a cepa Schwarz.

As vacinas contra sarampo liofilizadas são relativamente estáveis, porém, a vacina reconstituída perde rapidamente a sua potência. As vacinas com vírus atenuado do sarampo são inativadas pela luz e perdem cerca de metade de sua potência a 20°C, podendo perder quase toda sua potência a 37°C, após 1 hora de reconstituição. Por conseguinte, é preciso manter um ambiente frio antes e depois da reconstituição. Os primeiros anticorpos surgem 12 a 15 dias após a vacinação e o pico do título surge em 1 a 3 meses. As vacinas contra sarampo são frequentemente combinadas com outras vacinas de vírus vivo atenuado, como vacinas contra caxumba e rubéola (MMR) e contra caxumba, rubéola e varicela (MMR-V).

A idade recomendada para a primeira vacinação varia de 6 a 15 meses e representa um equilíbrio entre a idade ideal para soroconversão e a probabilidade de contrair o sarampo antes dessa idade. A proporção de crianças que desenvolvem níveis protetores de anticorpos após a vacinação contra sarampo aproxima-se de 85% com 9 meses de idade e 95% aos 12 meses. As doenças infantis comuns que ocorrem concomitantemente com a vacinação podem reduzir o nível de resposta imune, porém essas doenças não constituem um motivo válido para suspender a vacinação. As vacinas contra sarampo têm sido bem toleradas e imunogênicas em crianças e adultos infectados pelo HIV-1, embora os níveis de anticorpos possam diminuir. Devido à gravidade potencial da infecção pelo vírus do sarampo silvestre em crianças infectadas pelo HIV-1, recomenda-se a vacinação de rotina contra o sarampo, exceto para as que estão gravemente imunocomprometidas. A vacinação contra sarampo está contraindicada para indivíduos que apresentam outras deficiências graves da imunidade celular devido à possibilidade de doença causada por infecção pulmonar ou do SNC progressiva pelo vírus da vacina.

A duração da imunidade induzida pela vacina é de, pelo menos, várias décadas ou mais. As taxas de falha vacinal secundária 10 a 15 anos após a imunização foram estimadas em torno de 5%, mas são provavelmente inferiores quando a vacinação ocorre após os 12 meses de idade. O declínio da concentração de anticorpos não implica necessariamente uma perda completa da imunidade protetora; em geral, surge uma resposta imune secundária após reexposição ao vírus do sarampo, com rápida elevação dos títulos de anticorpos na ausência de doença clínica franca.

As doses-padrão das vacinas contra sarampo atualmente aprovadas são seguras para crianças e adultos imunocompetentes. Febre de 39,4°C ocorre em cerca de 5% das pessoas vacinadas soronegativas, e 2% das pessoas vacinadas desenvolvem um exantema transitório. Foi relatada a ocorrência de trombocitopenia transitória leve, com incidência de cerca de 1 caso por 40.000 doses de vacina MMR.

Desde a publicação de um relatório, em 1998, levantando a hipótese de que a vacina MMR pode causar uma síndrome de autismo e inflamação intestinal, grande parte da atenção pública concentrou-se nessa suposta associação. Os eventos que ocorreram após a publicação desse relato levaram a uma cobertura diminuída da vacina no Reino Unido e deram uma importante lição sobre a interpretação incorreta de evidências epidemiológicas e a comunicação de resultados científicos ao público. A publicação que gerou preocupação foi uma série de casos descrevendo 12 crianças com um distúrbio de desenvolvimento regressivo e enterocolite crônica; nove dessas crianças tinham autismo. Em oito dos 12 casos, os pais associaram o início do retardo do desenvolvimento à vacinação MMR. Essa associação temporal simples foi interpretada e representada de forma incorreta como uma possível relação causal, inicialmente pelo principal autor do estudo e, a seguir, por elementos da mídia e do público. Subsequentemente, várias revisões abrangentes e estudos epidemiológicos adicionais refutaram as evidências de uma relação causal entre a vacinação MMR e o autismo.

PROSPECTIVAS PARA ERRADICAÇÃO DO SARAMPO

Os progressos no controle global do sarampo reavivaram a discussão de sua erradicação. Diferentemente da erradicação do poliovírus, a erradicação do vírus do sarampo não enfrenta os desafios impostos pela eliminação prolongada de vírus de vacina potencialmente virulentos e de reservatórios virais ambientais. Entretanto, em comparação com a erradicação da varíola, serão necessários níveis mais altos de imunidade populacional para interromper a transmissão do vírus do sarampo, haverá necessidade de profissionais de saúde mais altamente capacitados na administração de vacinas contra o sarampo, e a contenção por meio da detecção de casos e vacinação em anel será mais difícil para o vírus do sarampo devido à sua infectividade antes do aparecimento do exantema. Novas ferramentas, como a administração de vacina contra sarampo em aerossol, facilitarão as campanhas de vacinação em massa. Apesar dos enormes progressos, o sarampo continua sendo uma importante causa de mortalidade infantil mundial que pode ser evitada com vacina e continua causando surtos em comunidades com baixas taxas de cobertura de vacinação contra sarampo nos países industrializados.

230e

Rubéola (sarampo alemão)

Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef

A rubéola foi historicamente considerada como uma variante do sarampo ou da escarlatina. Somente em 1962 foi isolado um agente viral distinto responsável pela rubéola. Depois de uma epidemia de rubéola na Austrália, no início da década de 1940, o oftalmologista Norman Gregg observou a ocorrência de cataratas congênitas em lactentes cujas mães relataram a ocorrência de rubéola no início da gestação e, pela primeira vez, foi descrita a síndrome de rubéola congênita (SRC; ver “Manifestações clínicas”, adiante).

ETIOLOGIA

O vírus da rubéola é um membro da família *Togaviridae* e o único membro do gênero *Rubivirus*. Esse vírus envelopado de RNA de fita simples mede de 50 a 70 nm de diâmetro. Sua proteína central é circundada por um envoltório de lipoproteína de uma única camada, com projeções semelhantes a espículas contendo duas glicoproteínas, E1 e E2. Existe apenas um tipo antigênico de vírus da rubéola, e os seres humanos constituem o único reservatório conhecido.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Embora a patogênese da rubéola pós-natal (adquirida) já esteja bem documentada, os dados de patologia são limitados devido à natureza benigna da doença. O vírus da rubéola é transmitido de uma pessoa para outra por meio de gotículas respiratórias. A implantação primária e a replicação do vírus na nasofaringe são seguidas de disseminação para os linfonodos. Ocorre viremia subsequente que, nas mulheres grávidas, com frequência resulta em infecção da placenta. A replicação do vírus na placenta pode levar à infecção dos órgãos fetais. A patologia da SRC no feto infectado está bem definida, com infecção de quase todos os órgãos; entretanto, a patogênese da SRC está pouco delineada. Nos tecidos, a infecção pelo vírus da rubéola tem efeitos diversos, desde ausência de lesão até destruição celular. A característica essencial da infecção fetal é a cronicidade, com persistência do vírus durante todo o desenvolvimento do feto *in utero* e durante até um ano após o nascimento.

Os indivíduos com rubéola adquirida podem eliminar o vírus desde sete dias antes do aparecimento do exantema até cerca de 5 a 7 dias depois. As infecções, tanto clínicas quanto subclínicas, são consideradas contagiosas. Os lactentes com SRC podem eliminar grandes quantidades do vírus nas secreções corporais, particularmente da garganta e da urina, até 1 ano de idade. Surgiram surtos de rubéola, incluindo alguns em contexto hospitalar, com casos índices de SRC. Por conseguinte, apenas os indivíduos imunes à rubéola podem ter contato com lactentes que apresentam SRC ou estão congenitamente infectados pelo vírus da rubéola, mas não apresentam sinais de SRC.

EPIDEMIOLOGIA

A maior epidemia recente de rubéola nos Estados Unidos ocorreu em 1964 a 1965, quando houve um número estimado de 12,5 milhões de casos, resultando em cerca de 20.000 casos de SRC. Desde a introdução do programa de vacinação de rotina contra a rubéola nos EUA, em 1969, o número de casos de rubéola notificados a cada ano tem diminuído em mais de 99%; a taxa de cobertura da vacinação contra rubéola foi de mais de 90% entre crianças de 19 a 35 meses de idade desde 1995 e de mais de 95% para crianças do jardim de infância e do primeiro grau desde 1980. Em 1989, foi estabelecida uma meta para a eliminação da rubéola e da SRC nos EUA, e, em 2004, um grupo de especialistas concordou de forma unânime que a rubéola não era mais uma doença endêmica naquele país. Os critérios empregados para documentar a ausência de transmissão endêmica incluíram baixa incidência da doença, elevada soroprevalência do anticorpo contra a rubéola em âmbito nacional, poucos e contidos surtos (i.e., pequeno número de casos) e ausência de transmissão endêmica do vírus (determinada por sequenciamento genético). Nos Estados Unidos, a interrupção da transmissão do vírus da rubéola foi sustentada até 2001; em 2012, porém, três casos de SRC foram relatados em lactentes cujas mães adquiriram rubéola em outros países. Assim, os profissionais de saúde devem permanecer vigilantes, considerando a possibilidade de infecção por rubéola em pacientes emigrantes ou que retornam de países sem programas de controle da rubéola e o consequente potencial para SRC em seus filhos.

Apesar de a rubéola e a SRC não serem mais endêmicas nos EUA, elas continuam sendo um importante problema de saúde pública em nível mundial. O número de casos de rubéola notificados no mundo inteiro foi de cerca de 900.000 em 1999; esse número declinou continuadamente para 94.030 em 2012. Todavia, o número de casos de rubéola é substancialmente subestimado, visto que casos em muitos países são identificados por meio de sistemas de vigilância para o sarampo, os quais não são específicos da rubéola. Em 2010, foi estimada uma ocorrência de 103.000 casos de SRC no mundo todo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Rubéola adquirida A rubéola adquirida comumente se apresenta com uma erupção maculopapular generalizada que costuma durar por até três dias **(Fig. 230e.1)**, embora até 50% dos casos possam ser subclínicos ou não apresentar erupção. Quando ocorre, o exantema é habitualmente leve e pode ser difícil detectá-lo em indivíduos de pele mais escura. Nas crianças, o exantema constitui habitualmente o primeiro sinal de doença. Todavia, em crianças de mais idade e adultos, um pródromo de 1 a 5 dias frequentemente precede o exantema e pode incluir febre baixa, mal-estar e sintomas respiratórios superiores. O período de incubação é de 14 dias (com variação de 12 a 23 dias).

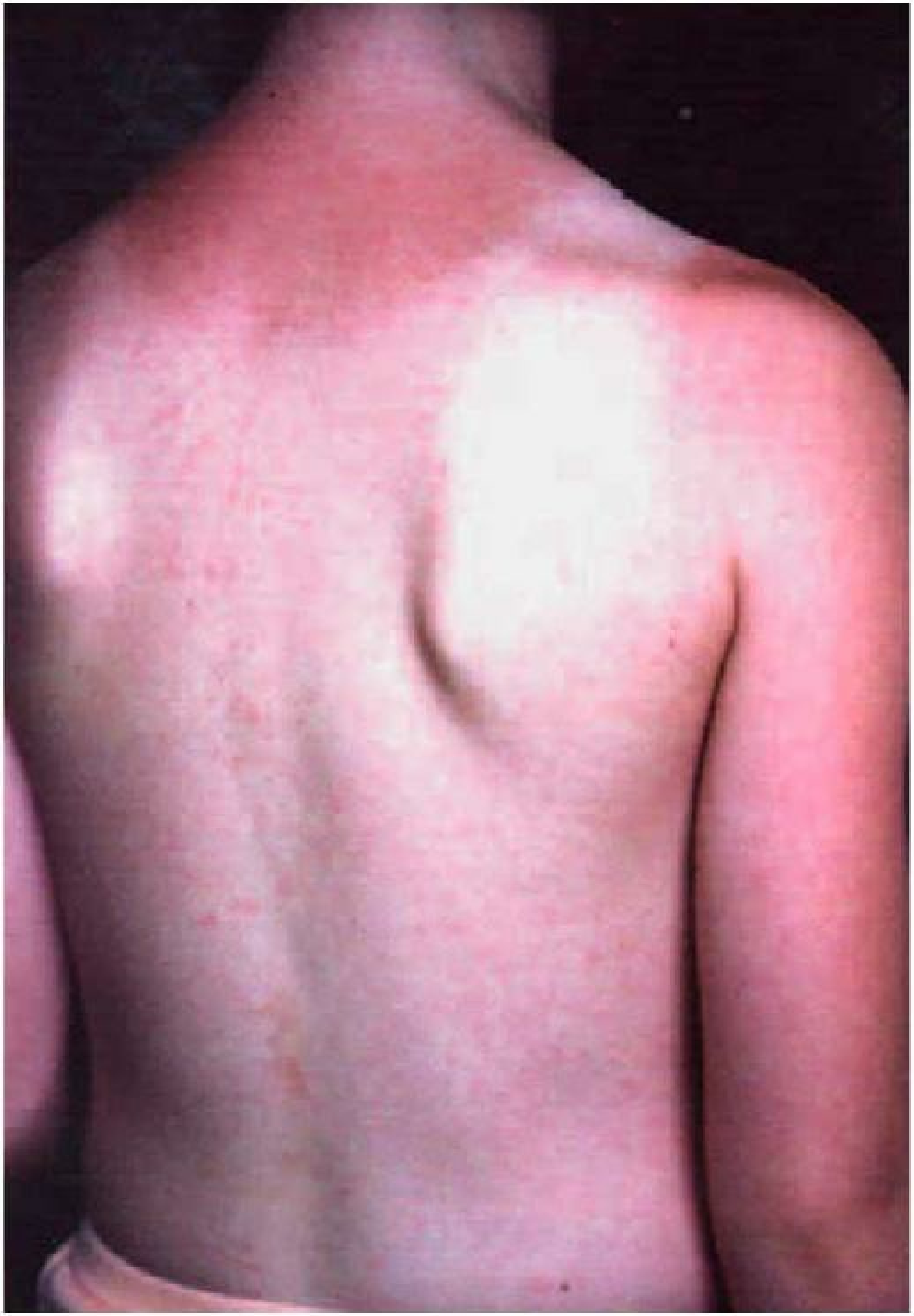

FIGURA 230e.1 Exantema maculopapular leve da rubéola em uma criança.

Durante a segunda semana após a exposição, pode-se observar o aparecimento de linfadenopatia, em particular occipital e retroauricular. Embora a rubéola adquirida costume ser considerada como uma doença benigna, a artralgia e a artrite são comuns em adultos infectados, principalmente em mulheres. A trombocitopenia e a encefalite são complicações menos comuns.

Síndrome de rubéola congênita A consequência mais grave da infecção pelo vírus da rubéola pode ser observada quando uma mulher adquire a infecção durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre. As complicações resultantes podem incluir aborto, morte fetal, parto prematuro ou nascimento vivo com defeitos congênitos. Os lactentes infectados pelo vírus da rubéola *in utero* podem apresentar numerosos defeitos físicos **(Quadro 230e.1)**, os quais comumente acometem os olhos, as orelhas e o coração. Esse conjunto de defeitos congênitos graves é conhecido como *síndrome da rubéola congênita.* Além das manifestações permanentes, são observadas inúmeras manifestações físicas transitórias, incluindo trombocitopenia com púrpura/petéquias (p. ex., eritropoiese dérmica, síndrome de lesões cutâneas purpúreas [*blueberry muffin syndrome*]). Alguns lactentes podem nascer com infecção congênita pelo vírus da rubéola, porém sem sinais ou sintomas aparentes de SRC, sendo descritos como "lactentes com infecção congênita pelo vírus da rubéola apenas".

QUADRO 230e.1 **MANIFESTAÇÕES TRANSITÓRIAS E PERMANENTES COMUNS EM LACTENTES COM SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÊNITA**

Manifestações transitórias	Manifestações permanentes
Hepatoesplenomegalia	Distúrbio auditivo/surdez
Pneumonite intersticial	Defeitos cardíacos congênitos (persistência do ducto arterioso, estenose da artéria pulmonar)
Trombocitopenia com púrpura/petéquias (p. ex., eritropoiese dérmica ou síndrome de lesões cutâneas purpúreas – *blueberry muffin syndrome*)	Defeitos oculares (cataratas, turvação da córnea, microftalmia, retinopatia pigmentar, glaucoma congênito)
Anemia hemolítica	Microcefalia
Radiotransparências ósseas	Sequelas do sistema nervoso central (deficiência intelectual e atraso motor, autismo)
Retardo do crescimento intrauterino	
Adenopatia	
Meningoencefalite	

DIAGNÓSTICO

Rubéola adquirida O diagnóstico clínico de rubéola adquirida é difícil devido ao mimetismo com muitas doenças caracterizadas por exantemas, manifestações clínicas variadas e elevada taxa de doença subclínica e leve. As doenças que podem assemelhar-se à rubéola na apresentação incluem escarlatina, roséola, toxoplasmose, quinta moléstia, sarampo e doenças com linfadenopatia suboccipital e retroauricular. Por conseguinte, a documentação laboratorial da infecção pelo vírus da rubéola é considerada a única maneira confiável de confirmar a presença de doença aguda.

A avaliação laboratorial da infecção pelo vírus da rubéola é realizada com métodos sorológicos e virológicos. Para a rubéola adquirida, o diagnóstico sorológico é mais comum e depende da demonstração de anticorpos imunoglobulina (Ig) M em uma amostra de soro da fase aguda ou de uma elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpo IgG entre as amostras de fase aguda e de fase convalescente. A técnica de captura da IgM por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima é considerada mais acurada para o diagnóstico sorológico, porém o ensaio indireto para IgM também é aceitável. Após a infecção pelo vírus da rubéola, o anticorpo IgM pode ser detectado durante um período de até seis semanas. No caso de um resultado negativo para IgM em amostras obtidas antes do quinto dia após o aparecimento do exantema, deve-se repetir o teste sorológico. Embora seja incomum, a reinfecção pelo vírus da rubéola é possível, e pode-se verificar a presença de anticorpos IgM. Para detectar uma elevação dos títulos de anticorpo IgG indicadora de doença aguda, a amostra de soro da fase aguda deve ser coletada dentro de 7 a 10 dias após o início da doença, enquanto a amostra da fase convalescente deve ser obtida cerca de 14 a 21 dias após a primeira amostra.

O teste de avidez da IgG é usado em associação com o teste para IgG. Anticorpos de baixa avidez indicam infecção recente. Os anticorpos IgG maduros (de alta avidez) têm mais tendência a indicar uma infecção que ocorreu há pelo menos dois meses. Esse teste ajuda a distinguir a primoinfecção da reinfecção. O teste de avidez pode ser particularmente útil no diagnóstico de rubéola em gestantes e na avaliação do risco de SRC.

O vírus da rubéola pode ser isolado do sangue e da nasofaringe durante o período prodrômico e por um período de até duas semanas após o início do exantema. Entretanto, como a secreção do vírus nos indivíduos com rubéola adquirida é máxima imediatamente antes ou até quatro dias depois do aparecimento do exantema, esse é o período ideal para a coleta de amostras para culturas virais. A rubéola também pode ser diagnosticada pela detecção do RNA viral em um ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR).

Síndrome de rubéola congênita Um diagnóstico clínico de SRC é razoável quando um lactente apresenta uma combinação de cataratas, comprometimento auditivo e defeitos cardíacos; esse padrão é observado em cerca de 10% dos lactentes com SRC. Os lactentes podem apresentar combinações diferentes de defeitos dependendo de quando a infecção ocorre durante a gestação. O déficit auditivo é o defeito isolado mais comum na SRC. Entretanto, como no caso da rubéola adquirida, o diagnóstico laboratorial da infecção congênita é altamente recomendado, em particular porque as características da apresentação clínica são, em sua maioria, inespecíficas e podem estar associadas a outras infecções intrauterinas. O diagnóstico precoce de SRC facilita a intervenção clínica apropriada para incapacidades específicas e possibilita a implementação de medidas de controle da infecção.

Os testes diagnósticos usados para confirmar a SRC incluem ensaios sorológicos e detecção do vírus. Em um lactente com infecção congênita, os anticorpos IgM séricos estão normalmente presentes por até seis meses, mas podem ser detectáveis durante até um ano após o nascimento. Em alguns casos, a IgM pode ser apenas detectável a partir de 1 mês de idade; por conseguinte, os lactentes que apresentam sintomas compatíveis com a SRC, mas cujo teste é negativo pouco depois do nascimento, devem ser reavaliados dentro de um mês. Um título de IgG sérica antirrubéola que persiste além do tempo esperado após a transferência passiva dos anticorpos IgG maternos (i.e., um título de anticorpos antirrubéola que não declina na velocidade esperada de uma diluição de duas vezes ao mês) constitui outro critério sorológico empregado para confirmar a SRC.

Na infecção congênita, o vírus da rubéola é isolado mais comumente de *swabs* da garganta e, com menos frequência, da urina e do líquido cerebrospinal. Os lactentes com rubéola congênita podem excretar o vírus por um período de até um ano, porém as amostras para isolamento do vírus têm mais probabilidade de serem positivas quando obtidas nos primeiros seis meses após o nascimento. O vírus da rubéola em lactentes com SRC também pode ser detectado por RT-SRC.

Diagnóstico da rubéola em mulheres grávidas Nos EUA, recomenda-se a triagem para anticorpos IgG antirrubéola como parte do pré-natal de rotina. As mulheres grávidas com teste sorológico positivo para anticorpos IgG são consideradas imunes. As mulheres grávidas suscetíveis devem ser vacinadas após o parto.

Uma mulher grávida suscetível exposta ao vírus da rubéola deve ser testada para anticorpos IgM e/ou uma elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpos IgG entre amostras de soro das fases aguda e convalescente para determinar se ela foi infectada durante a gravidez. As mulheres grávidas com evidências de infecção aguda precisam ser monitoradas clinicamente e é necessário estabelecer a idade gestacional por ocasião da infecção materna para avaliar a possibilidade de risco para o feto. Entre as mulheres infectadas pelo vírus da rubéola durante as primeiras 11 semanas de gestação, até 90% dão à luz um lactente com SRC; para a infecção materna durante as primeiras 20 semanas de gestação, a taxa de SRC é de 20%.

TRATAMENTO RUBÉOLA

Não se dispõe de nenhum tratamento específico para a infecção pelo vírus da rubéola. O tratamento sintomático das várias manifestações, como febre e artralgia, é apropriado. A imunoglobulina não impede a infecção pelo vírus da rubéola após a exposição e, portanto, não é recomendada como profilaxia de rotina após exposição. Embora a imunoglobulina possa modificar ou suprimir os sintomas, ela pode criar um senso indesejável de segurança: lactentes com rubéola congênita nasceram de mulheres que receberam imunoglobulina pouco depois da exposição. A administração de imunoglobulina só deve ser considerada se uma mulher grávida que foi exposta à rubéola não irá considerar a possibilidade de término da gravidez em quaisquer circunstâncias. Nesses casos, a administração intramuscular (IM) de 20 mL de imunoglobulina dentro de 72 horas após exposição à rubéola pode reduzir – mas não eliminar – o risco de rubéola.

PREVENÇÃO

Após o isolamento do vírus da rubéola no início da década de 1960 e a ocorrência de uma pandemia devastadora, foi desenvolvida uma vacina contra rubéola, a qual foi aprovada em 1969. Na atualidade, a maioria das vacinas contendo rubéola (VCR) usadas no mundo inteiro consiste em formulações combinadas de sarampo e rubéola (MR) ou sarampo, caxumba e rubéola (MMR). Dispõe-se de uma vacina quadrivalente contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMRV), embora não seja amplamente usada.

A carga representada pela rubéola para a saúde pública é principalmente medida por meio dos casos de SRC. A epidemia de rubéola de 1964-1965 nos EUA resultou em mais de 30.000 infecções durante a gravidez. Ocorreu SRC em cerca de 20.000 lactentes nascidos vivos, incluindo mais de 11.000 lactentes com surdez, mais de 3.500 lactentes com cegueira e quase 2.000 com deficiência intelectual. O custo da epidemia ultrapassou a cifra de 1,5 bilhão de dólares. Em 1983, o custo por criança com SRC foi estimado em 200.000 dólares.

Na maioria dos países, há poucas evidências documentadas para explicar a epidemiologia da SRC. Aglomerados de casos de SRC foram documentados nos países em desenvolvimento. Antes da introdução de um programa de vacinação, a incidência da SRC é de 0,1 a 0,2 por 1.000 nascimentos vivos durante os períodos endêmicos e de 1 a 4 por 1.000 nascimentos vivos nos períodos epidêmicos. Casos de SRC continuarão ocorrendo em locais onde o vírus da rubéola circula e onde existem mulheres suscetíveis em idade reprodutiva.

O método mais efetivo de prevenção da rubéola adquirida e da SRC consiste na vacinação com uma VCR. A administração de uma dose induz soroconversão em ≥ 95% dos indivíduos com 1 ano de idade ou mais. A imunidade é considerada de longo prazo e, provavelmente, é permanente. A vacina mais comumente usada no mundo inteiro é a cepa do vírus RA27/3. A recomendação atual para vacinação contra rubéola nos EUA consiste em uma dose de vacina MMR aos 12 a 15 meses de idade e uma segunda dose aos 4 a 6 anos. Os grupos-alvo para vacina contra rubéola incluem crianças com 1 ano de idade ou mais, adolescentes e adultos sem prova documentada de imunidade, indivíduos em situações de congregação (p. ex., universitários, militares, profissionais que trabalham em creches e assistência médica) e mulheres suscetíveis antes e depois da gravidez.

Devido ao risco teórico de transmissão do vírus vivo atenuado da vacina ao feto em desenvolvimento, as mulheres grávidas não devem receber VCR. Além disso, deve-se evitar a gravidez durante 28 dias após ter recebido a vacina. Em estudos de acompanhamento de 680 gestantes que não tinham conhecimento de sua gravidez e que receberam a vacina contra a rubéola, nenhum lactente nasceu com SRC. A administração de uma VCR durante a gravidez em geral não constitui um motivo para considerar o término da gestação.

Até 2012, 134 (69%) dos 194 países membros da Organização Mundial de Saúde recomendavam a inclusão de uma VCR no calendário de vacinação de rotina infantil (Fig. 230e.2). As metas para o controle ou a eliminação da rubéola e da SRC foram estabelecidas na região das Américas, região da Europa, região do sudeste asiático e região do Pacífico Ocidental. As outras duas regiões (Mediterrâneo Oriental e África) ainda não estabeleceram essas metas.

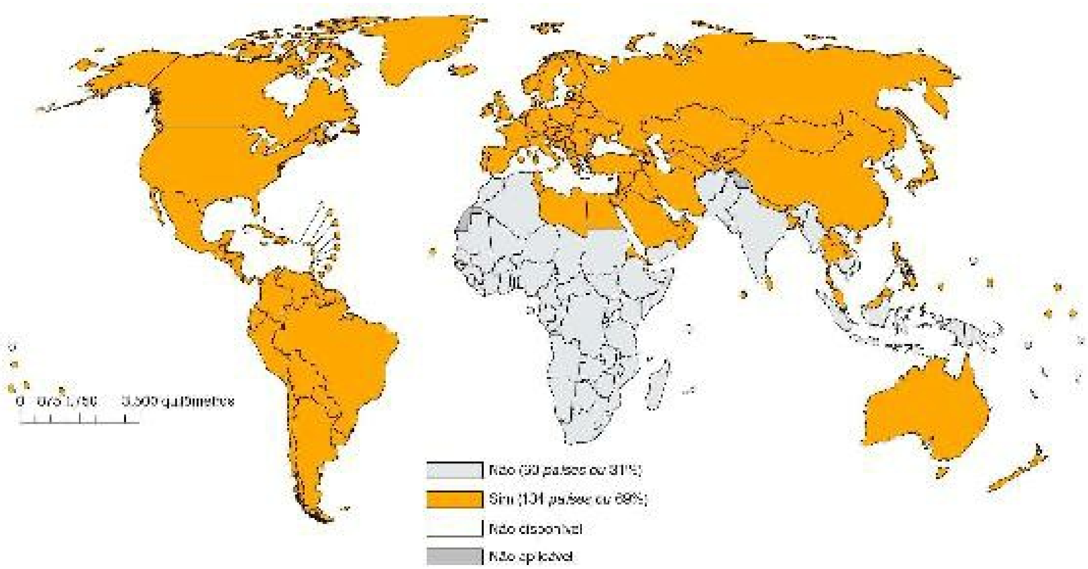

FIGURA 230e.2 Países que usavam a vacina contra a rubéola no calendário nacional de vacinação, 2012. *(Da Organização Mundial da Saúde.)*

231e

Caxumba

Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone

DEFINIÇÃO

A caxumba é uma doença caracterizada por início agudo de edema autolimitado e doloroso unilateral ou bilateral das glândulas parótidas ou de outras glândulas salivares que dura pelo menos dois dias e que não tem outra causa aparente.

AGENTE ETIOLÓGICO

A caxumba é causada por um paramixovírus com um genoma de RNA não segmentado de fita negativa com 15.384 bases que codificam pelo menos oito proteínas: núcleo- (N), fosfo- (P), V, matriz (M), fusão (F), hidrofóbica pequena (SH), hemaglutinina-neuraminidase (HN) e grande (L). As proteínas N, P e L juntas fornecem a atividade de polimerase responsável pela replicação e transcrição do genoma. O genoma viral é circundado por um envelope de dupla camada lipídica derivado de células do hospedeiro contendo as proteínas M, F, SH e HN. A proteína M está envolvida na montagem do vírus, enquanto as proteínas HN e F são responsáveis pela adesão e entrada na célula, sendo os dois principais alvos de anticorpos neutralizantes contra o vírus. As proteínas V e SH são proteínas acessórias, agindo como antagonistas da resposta antiviral do hospedeiro; a primeira interfere com a resposta do interferon e a última com a via de sinalização apoptótica mediada pelo fator de necrose tumoral α (TNF-α). Devido à hipervariabilidade do gene SH, sua sequência de nucleotídeos é usada para "genotipar" o vírus para propósitos de epidemiologia molecular. Até o momento, 12 genótipos do vírus da caxumba foram definidos pela sequência do gene SH e são designados de A-N (com a exclusão de E e M, que se fundiram com os genótipos C e K, respectivamente).

O sequenciamento de nucleotídeos de isolados clínicos mostra que os genótipos D e G do vírus circulam predominantemente no hemisfério ocidental; os genótipos F, C e I, na região Ásia-Pacífico; e os genótipos B, H, J e K, no hemisfério sul **(Fig. 231e.1)**. Embora numerosos genótipos do vírus da caxumba tenham sido identificados e alguns variem antigenicamente de outros, só existe um sorotipo e não há evidências sugerindo que determinadas cepas de vírus circulantes sejam mais virulentas ou contagiosas que outras.

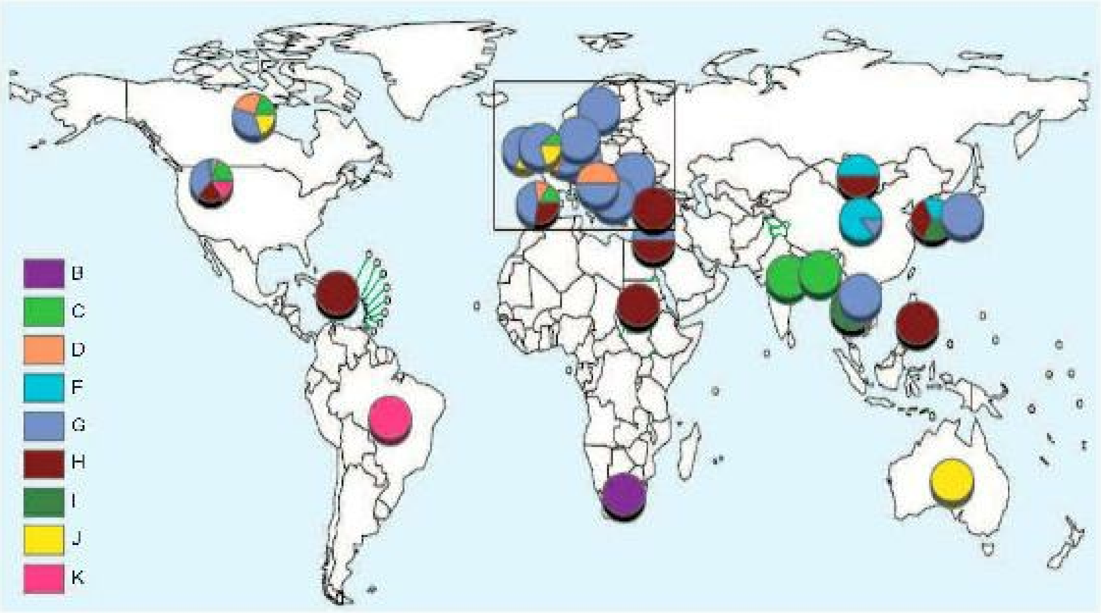

FIGURA 231e.1 Distribuição dos genótipos relatados da caxumba, 2005-2011 (dados de 20 de abril de 2012). O tamanho da fatia é proporcional ao número de anos que cada genótipo foi relatado. *(Figura cortesia da OMS, com autorização; http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/mumps/en/index.html; acessado em 11 de setembro de 2012.)*

EPIDEMIOLOGIA

A caxumba é endêmica no mundo inteiro, ocorrendo epidemias a cada 3 a 5 anos em populações não vacinadas. Essas epidemias em geral ocorrem em locais onde crianças e jovens adultos convivem, como escolas, instalações militares e outras instituições. Em países sem programas nacionais de vacinação contra a caxumba, a incidência global estimada anualmente é de 100 a 1.000 casos por 100.000 habitantes. Após a introdução da vacina contra a caxumba nos Estados Unidos, em 1967, o número de casos relatados caiu de maneira drástica. Em 2001, menos de 300 casos foram relatados, representando uma redução de 99,8% em relação aos níveis da era pré-vacinação. A incidência da caxumba permaneceu em níveis históricos baixos até 2006, quando foram relatados 6.584 casos – o maior surto desde 1987. No momento do surto de 2006, a doença estava ressurgindo no mundo todo, mesmo em populações com elevados níveis de cobertura vacinal. O número de casos relatados nos Estados Unidos nos dois anos seguintes diminuiu, mas voltaram a subir em 2009 s 2010, com surtos localizados em Nova Iorque e Nova Jersey, e novamente em 2011, com um surto localizado na Califórnia. Um estudo recente dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mostrou que a cobertura com duas doses da vacina para sarampo, caxumba e rubéola (MMR) nas principais cidades dos Estados Unidos (94,8%) permanece dentro ou muito próximo do valor necessário para conter essas infecções infantis; porém, áreas localizadas com cobertura vacinal inadequada ainda colocam algumas crianças sob risco. Surtos esporádicos e em larga escala continuam a ocorrer no mundo todo, algumas vezes em países em que a doença estava sob controle.

Embora historicamente seja uma doença de crianças não vacinadas, com a maior proporção de casos ocorrendo em crianças de 5 a 9 anos de idade na era pré-vacinação, a caxumba agora costuma ocorrer em grupos etários mais velhos – primariamente estudantes universitários, a maioria dos quais tendo sido vacinada na infância. Essa mudança na distribuição etária e a ocorrência de caxumba em populações vacinadas provavelmente são o resultado de diversas circunstâncias coincidentes, incluindo (1) situações que promovem a disseminação dos vírus respiratórios entre adultos jovens (p. ex., residência em dormitórios universitários), (2) declínio da imunidade conferida pela vacina com o passar do tempo, (3) ausência de vírus de tipo silvestre endêmico circulante para reforçar periodicamente as respostas imunes induzidas pelas vacinas, e (4) epidemias globais contínuas de caxumba (devido à falta de programas de vacinação contra a caxumba ou a baixas taxas de vacinação contra a caxumba onde esses programas já existem). O notável declínio na imunidade induzida pela vacinação contra a caxumba ao longo do tempo pode ser causado por títulos decrescentes e menor avidez dos anticorpos. A redução da imunidade contra a caxumba com o tempo é sustentada por estudos que sugerem que uma terceira dose da vacina MMR reduz de maneira significativa a taxa de ataque da caxumba; porém, esses estudos não tiveram o controle adequado para descartar a possibilidade de que as reduções observadas na incidência de caxumba não tivessem relação com a intervenção. Assim, a efetividade de uma terceira dose da vacina MMR ainda não foi demonstrada.

PATOGÊNESE

Os seres humanos constituem os únicos hospedeiros naturais do vírus da caxumba. O período de incubação da caxumba é de cerca de 19 dias (faixa de verificação de 7 a 23 dias). O vírus é transmitido por via respiratória por meio de gotículas, saliva e objetos. Em geral, o vírus da caxumba é eliminado entre uma semana antes e uma semana depois do início dos sintomas, embora essa janela pareça ser mais estreita nos indivíduos vacinados. Os indivíduos são mais contagiosos 1 a 2 dias antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Inferências de doenças respiratórias relacionadas e de estudos em animais indicam que a replicação primária provavelmente ocorre na mucosa nasal ou no epitélio da mucosa do trato respiratório superior. As células mononucleares e as células dos linfonodos regionais podem ser infectadas; essa infecção facilita o desenvolvimento de viremia e representa um risco para uma ampla variedade de reações inflamatórias agudas. Os locais clássicos de replicação do vírus da caxumba incluem as glândulas salivares, os testículos, o pâncreas, os ovários, as glândulas mamárias e o sistema nervoso central (SNC).

Pouco se sabe sobre a patologia da caxumba, visto que a doença raramente é fatal. O vírus replica-se adequadamente no epitélio glandular, porém a parotidite clássica não constitui um componente necessário da caxumba. As glândulas acometidas contêm infiltrados de células mononucleares perivasculares e intersticiais e exibem hemorragia com edema proeminente. A necrose das células acinares e do epitélio ductal é evidente nas glândulas salivares e no epitélio germinativo dos túbulos seminíferos dos testículos. O vírus provavelmente alcança o líquido cerebrospinal (LCS) pelo plexo coroide ou por intermédio de células mononucleares que transitam durante a viremia plasmática. Embora os dados relevantes sejam limitados, a encefalite da caxumba típica parece ser secundária à disseminação respiratória e provavelmente constitui um processo parainfeccioso, conforme sugerido pela ocorrência de desmielinização perivenosa, inflamação perivascular de células mononucleares e preservação relativa dos neurônios. Apesar de sua raridade, a suposta encefalite primária foi associada ao isolamento do vírus da caxumba do tecido cerebral. Foram encontradas evidências de disseminação placentária e intrauterina tanto no início quanto no final da gestação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Até 50% das infecções pelo vírus da caxumba são assintomáticas ou levam a sintomas respiratórios inespecíficos. As infecções inaparentes são mais comuns em adultos do que em crianças. O pródromo da caxumba consiste em febre baixa, mal-estar, mialgia, cefaleia e anorexia. A parotidite da caxumba – aumento unilateral ou bilateral de início agudo das glândulas parótidas ou de outras glândulas salivares de mais de dois dias de duração sem outra causa aparente – desenvolve-se em 70 a 90% das infecções sintomáticas, habitualmente dentro de 24 horas após os sintomas prodrômicos; porém, algumas vezes, até uma semana depois. Em geral, a parotidite é bilateral, embora os dois lados possam não estar acometidos sincronicamente. O comprometimento unilateral é documentado em cerca de um terço dos casos. O aumento das glândulas parótidas é acompanhado de hipersensibilidade e obliteração do espaço entre o lobo da orelha e o ângulo da mandíbula **(Figs. 231e.2 e 231e.3)**. Com frequência, o paciente relata otalgia e tem dificuldade em comer, deglutir ou falar. O orifício do ducto parotídeo está comumente eritematoso e tumefeito. As glândulas submaxilares e sublinguais estão acometidas com menos frequência do que a glândula parótida e quase nunca são acometidas isoladamente. A tumefação glandular aumenta durante alguns dias e, em seguida, regride de modo gradual, desaparecendo em uma semana. A sialadenite recorrente é uma sequela rara da parotidite da caxumba. Em cerca de 6% dos casos de caxumba, a obstrução da drenagem linfática em consequência da tumefação bilateral das glândulas salivares pode resultar em edema pré-esternal com cacifo, em geral associado à adenite submandibular e, raramente, ao edema supraglótico que comporta maior risco de vida.

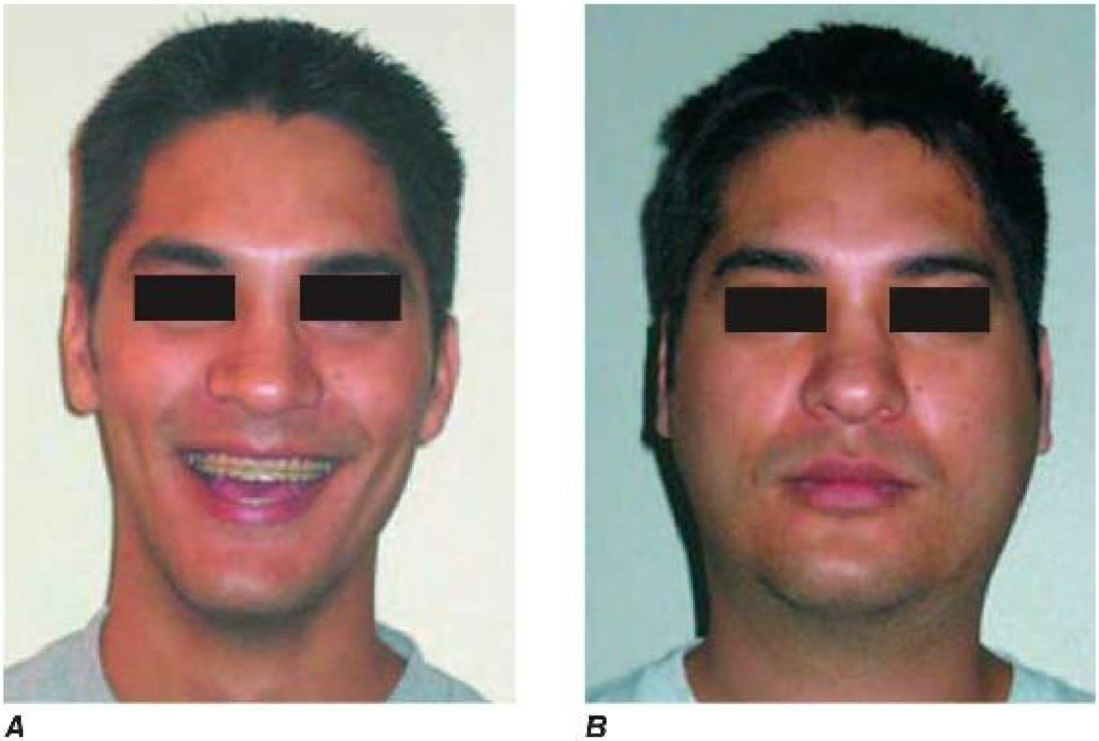

FIGURA 231e.2 Comparação de uma pessoa antes de adquirir caxumba (*A*) e no terceiro dia (*B*) de parotidite bilateral aguda. *(Cortesia do paciente C.M. De Shanley JD. The resurgence of mumps in young adults and adolescents. Cleve Clin J Med 2007; 74:42-48. Reimpressa com autorização. Copyright © 2007 Cleveland Clinic Foundation. Todos os direitos reservados.)*

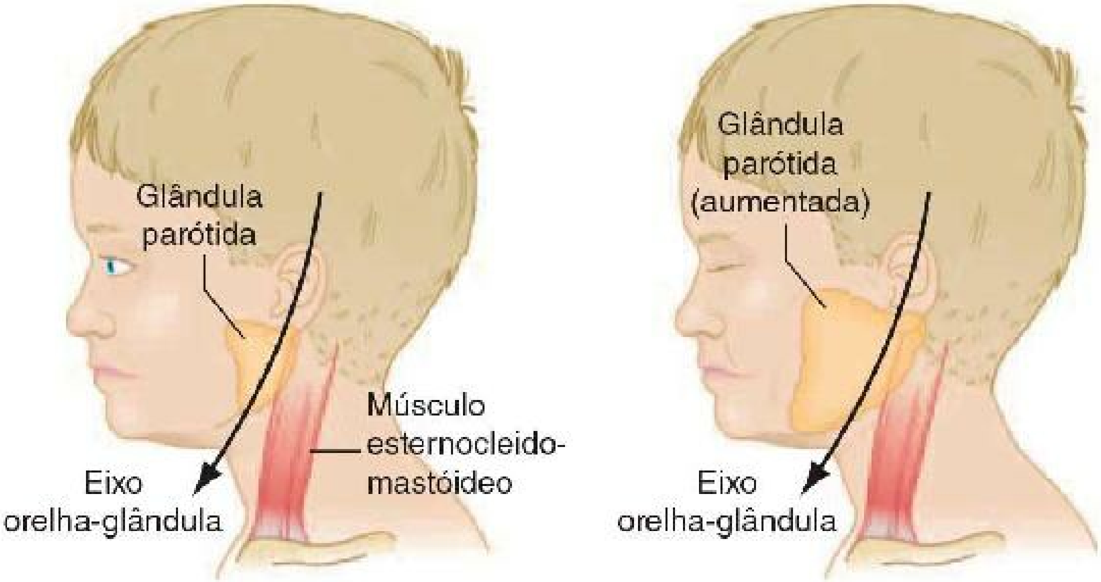
Glândula
parótida
Músculo
esternocleido-
mastóideo
Eixo
orelha-glândula
Glândula
parótida
(aumentada)
Eixo
orelha-glândula

FIGURA 231e.3 Desenho esquemático da glândula parótida infectada pelo vírus da caxumba (*à direita*) em comparação com a glândula normal (*à esquerda*). Um

linfonodo cervical aumentado é habitualmente posterior à linha imaginária. *(Reimpressa, com autorização, de Gershon A et al: Mumps, in Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p. 392.)*

A epididimorquite constitui a segunda manifestação mais comum da caxumba, ocorrendo em cerca de 15 a 30% dos casos em homens pós-puberais, com comprometimento bilateral em 10 a 30% desses casos. A orquite, acompanhada de febre, ocorre durante a primeira semana de parotidite, mas pode surgir até seis semanas após a parotidite ou na sua ausência. O testículo fica doloroso e hipersensível e pode estar aumentado até várias vezes o seu tamanho normal; essa condição em geral regride dentro de uma semana. Verifica-se o desenvolvimento de atrofia testicular em metade dos homens acometidos. A esterilidade após a caxumba é rara, enquanto se estima que a subfertilidade ocorra em 13% dos casos de orquite unilateral e em 30 a 87% dos casos de orquite bilateral. A ooforite é observada em cerca de 5% das mulheres com caxumba e pode estar associada à dor abdominal baixa e vômitos, porém apenas raramente tem sido associada à esterilidade ou à menopausa prematura. A infecção da caxumba em mulheres pós-puberais também pode manifestar-se na forma de mastite.

A pleocitose documentada do LCS indica que o vírus da caxumba invade o SNC em cerca de 50% dos casos; entretanto, a doença sintomática do SNC, em geral na forma de meningite asséptica, ocorre em menos de 10% dos casos, com predomínio masculino. Os sintomas do SNC de meningite asséptica (p. ex., rigidez de nuca, cefaleia e sonolência) aparecem cerca de cinco dias após a parotidite e também ocorrem com frequência na ausência de comprometimento das glândulas parótidas. Dentro das primeiras 24 horas, pode haver predomínio dos leucócitos polimorfonucleares no LCS (1.000 a 2.000 células/μL), porém, no segundo dia, quase todas as células consistem em linfócitos. O nível de glicose do LCS pode estar baixo, enquanto a concentração de proteína está elevada, um padrão que lembra a meningite bacteriana. A meningite por caxumba é uma manifestação autolimitada sem risco significativo de morte ou sequelas de longo prazo. Em certas ocasiões, paralisias dos nervos cranianos resultaram em sequelas permanentes, particularmente surdez. A incidência relatada de perda da audição associada à caxumba varia entre 1 em 1.000 e 1 em 100.000. Em cerca de 0,1% das infecções, o vírus da caxumba pode causar encefalite, a qual se manifesta na forma de febre alta, com alterações pronunciadas do nível de consciência, convulsões e sintomas neurológicos focais. Podem-se observar anormalidades eletroencefalográficas. Sequelas permanentes são algumas vezes identificadas nos sobreviventes, e as infecções em adultos têm, mais comumente, um prognóstico sombrio em comparação com as infecções pediátricas. A taxa de mortalidade associada à encefalite da caxumba é de cerca de 1,5%. Outros problemas do SNC ocasionalmente associados à caxumba incluem ataxia cerebelar, paralisia facial, mielite transversa, hidrocefalia, síndrome de Guillain-Barré, paralisia flácida e alterações do comportamento.

A pancreatite da caxumba, que pode se apresentar como dor abdominal, ocorre em cerca de 4% das infecções, mas seu diagnóstico é difícil, visto que um nível sérico elevado de amilase pode estar associado tanto à parotidite quanto à pancreatite. Uma associação etiológica entre o vírus da caxumba e o diabetes melito juvenil continua controversa. A miocardite e a fibroelastose endocárdica são raras e autolimitadas, mas podem representar complicações graves da infecção da caxumba; entretanto, foram relatadas anormalidades eletrocardiográficas associadas à caxumba em até 15% dos casos. Outras complicações incomuns incluem tireoidite, nefrite, artrite, doença hepática, ceratouveíte e púrpura trombocitopênica. É comum haver anormalidade da função renal, porém a nefrite grave e potencialmente fatal é rara. Ainda não foi elucidado se um número excessivo de abortos espontâneos está associado à caxumba gestacional. A caxumba durante a gravidez não parece resultar em prematuridade, baixo peso ao nascer ou malformações fetais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante um surto de caxumba, o diagnóstico é facilmente estabelecido em pacientes com parotidite e história de exposição recente. Entretanto, quando a incidência da doença é baixa, outras causas de parotidite devem ser consideradas e é necessário proceder a um exame laboratorial para a confirmação do caso. As causas infecciosas de parotidite incluem outros vírus (p. ex., vírus da imunodeficiência humana [HIV], vírus Coxsackie, vírus parainfluenza tipo 3, vírus *influenza* A, vírus Epstein-Barr, adenovírus, parvovírus B19, vírus da coriomeningite linfocítica, herpes-vírus humano 6), bactérias Gram-positivas, micobactérias atípicas e espécies de *Bartonella*. Raramente, outras bactérias Gram-negativas ou anaeróbias estão associadas à parotidite. Além disso, pode haver desenvolvimento de parotidite em casos de sarcoidose, síndrome de Sjögren, síndrome de Mikulicz, síndrome de Parinaud, uremia, diabetes melito, ingestão de goma de lavanderia, desnutrição, cirrose e alguns tratamentos farmacológicos. A parotidite unilateral pode ser causada por obstrução ductal, cistos e tumores. Na ausência de parotidite ou de aumento de outras glândulas salivares, os sintomas de outro órgão visceral e/ou comprometimento do SNC podem predominar, e torna-se necessário estabelecer um diagnóstico laboratorial. Outras entidades devem ser consideradas quando aparecem manifestações compatíveis com a caxumba em outros órgãos diferentes da glândula parótida. A torção de testículo pode produzir uma massa escrotal dolorosa, semelhante àquela observada na orquite por caxumba. Outros vírus (p. ex., enterovírus) podem causar meningite asséptica, que é clinicamente indistinguível daquela provocada pelo vírus da caxumba.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico se baseia primariamente na detecção do RNA viral por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou na sorologia. A detecção de antígenos virais (p. ex., por coloração imunofluorescente específica para o vírus da caxumba em espécimes clínicos cultivados) é comparativamente ineficiente e não costuma mais ser realizada.

Para a testagem baseada na RT-PCR, o RNA viral pode ser extraído diretamente de amostras clínicas ou de culturas celulares incubadas com amostras clínicas. Os *swabs* bucais parecem ser os melhores materiais para a detecção do vírus, em particular quando obtidos dentro de dois dias do início da doença clínica; porém, o vírus da caxumba também pode ser detectado em *swabs* de garganta e saliva e, nos casos de meningite, nos LCS. Apesar da aparente alta frequência de viremia durante a caxumba, o vírus da caxumba raramente é detectado no sangue. A capacidade de detecção do RNA viral em amostras clínicas rapidamente diminui depois da primeira semana após o início dos sintomas e em diversos estudos as taxas de detecção foram substancialmente menores em receptores de duas doses da vacina em relação a pessoas não vacinadas ou que receberam apenas uma dose. A taxa de achados falso-negativos na RT-PCR pode ser muito alta, chegando a 70% em alguns estudos.

Um diagnóstico sorológico de caxumba costuma ser feito pelo ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA). Os dados devem ser interpretados com cautela. Em pessoas vacinadas e com caxumba, a imunoglobulina (Ig) M em geral está ausente; assim, um resultado negativo para IgM em pessoa vacinada não descarta a caxumba. Além disso, independentemente do estado vacinal, a IgM pode não ser detectável no soro se for analisado muito precocemente (antes do terceiro dia do início dos sintomas) ou muito tarde (mais de seis semanas após o início dos sintomas) na evolução da doença. Também é problemática a dependência de uma elevação nos títulos de IgG entre o soro de fase aguda e de fase convalescente: os títulos séricos de IgG na fase convalescente podem ser apenas um pouco maiores que aqueles da fase aguda. Assim, no momento, a capacidade da detecção do RNA ou de antígenos virais para a confirmação de casos é muito maior do que a dos testes sorológicos. Hoje, os testes sorológicos tradicionais e de execução trabalhosa, como fixação do complemento, inibição da hemaglutinação e neutralização do vírus, são apenas raramente efetuados. A principal desvantagem em substituir esses ensaios sorológicos funcionais pelo método ELISA consiste na detecção pelo ensaio de todos os anticorpos específicos contra o vírus, incluindo aqueles que não são neutralizantes (i.e., não protetores). Dessa maneira, um indivíduo soropositivo pelo ELISA pode carecer de níveis protetores de anticorpos. Embora exista uma forte associação entre a presença de anticorpo neutralizante contra o vírus da caxumba e a proteção contra doença, não existe um título absoluto de anticorpos preditivo de proteção sorológica; nesse aspecto, a caxumba difere de outras infecções respiratórias, como o sarampo.

TRATAMENTO CAXUMBA

A caxumba é geralmente uma doença benigna de autorresolução. O tratamento da parotidite e de outras manifestações clínicas é sintomático e de suporte. A administração de analgésicos e a aplicação de compressas mornas ou frias na região da parótida podem ser úteis. A dor testicular pode ser aliviada pela aplicação local de compressas frias e suporte da bolsa escrotal. Além disso, podem ser utilizados bloqueios anestésicos. Nem a administração de glicocorticoides, nem a incisão da túnica albugínea têm valor comprovado na orquite grave. Alguns relatos sobre um pequeno número de pacientes com orquite sugerem que a administração subcutânea (SC) de interferon α2b pode ajudar a preservar o órgão e a fertilidade. Em certas ocasiões, efetua-se uma punção lombar para aliviar a cefaleia associada à meningite. Não foi demonstrado consistentemente que a imunoglobulina anticaxumba seja efetiva na prevenção da caxumba, e a sua administração não é recomendada para tratamento ou para profilaxia pós-exposição.

PREVENÇÃO

A vacinação é a única medida de controle na prática. Quase todos os países desenvolvidos usam vacinas contendo caxumba, mas em muitos países a caxumba não é uma doença de notificação compulsória e a vacinação costuma ser voluntária. Porém, quando usada, a vacinação contra a caxumba tem tido um impacto muito significativo, com reduções geralmente maiores que 90% na incidência e na morbidade. Apesar do enorme sucesso dos programas de vacinação contra a caxumba, grandes surtos continuam a ocorrer globalmente, mesmo em locais com alto nível de cobertura de duas doses da vacina. Embora os surtos historicamente envolvam crianças (em geral não vacinadas) no Ensino Fundamental ou Médio, os surtos mais recentes envolveram de maneira predominante adultos jovens, em particular em faculdades e universidades. Embora as falhas primárias e secundárias (redução da imunidade com o passar do tempo) da vacina tenham sido sugeridas como fatores para os surtos de caxumba em diversos países, em algumas nações, outros fatores podem ser importantes, como a falta de adesão ao calendário vacinal recomendado, mudanças nos calendários vacinais, resultando em perda de coortes ou alterações em fatores demográficos da população, como a imigração em grande escala.

Nos EUA, a relação custo-benefício para a vacinação contra a caxumba é de > 13 para os custos diretos (p. ex., despesas médicas) e de > 24 para custos sociais (incluindo, perda de produtividade dos pacientes e cuidadores). São utilizadas várias vacinas de vírus da caxumba no mundo; nos EUA, utiliza-se apenas a cepa Jeryl Lynn viva atenuada. De acordo com as recomendações atuais, a vacina contra a caxumba é administrada como parte da vacina combinada trivalente contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR-II®) ou vacina quadrivalente contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (ProQuad®). A vacina monovalente não é mais produzida no mercado dos Estados Unidos, mas está disponível em outros países.

Antes da administração de vacina contendo vírus da caxumba, o médico deve sempre consultar as recomendações mais recentes do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). As recomendações atuais para crianças especificam duas doses de vacina contendo vírus da caxumba: a primeira dose por ocasião do primeiro aniversário ou depois, e a segunda dose administrada a partir de 28 dias após a primeira. Nos EUA, as crianças frequentemente recebem a segunda dose entre 4 e 6 anos de idade.

Em 2009, o ACIP fez uma revisão das recomendações para evidência de imunidade à caxumba em profissionais de saúde, incluindo (1) administração documentada de duas doses de uma preparação contendo vírus da caxumba vivo, (2) evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença, ou (3) data de nascimento anterior a 1957. Para os profissionais de saúde não vacinados nascidos antes de 1957, os quais carecem de evidências laboratoriais de imunidade à caxumba ou confirmação laboratorial da caxumba, as instituições devem considerar a administração de duas doses de vacina MMR no intervalo apropriado; durante um surto de caxumba, recomenda-se a vacinação desses indivíduos.

A vacina contra caxumba contém vírus vivo atenuado. Não é recomendada para mulheres grávidas, para indivíduos que tiveram uma reação alérgica potencialmente fatal a componentes da vacina, nem para indivíduos em situações de imunossupressão primária ou secundária clinicamente significativa. (Para detalhes, ver as diretrizes do ACIP na página dos CDC [*www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm*].) Em certas ocasiões, foram relatadas reações febris e parotidite logo após a vacinação contra caxumba. As reações alérgicas após a vacinação (p. ex., exantema e prurido) são incomuns e costumam ser leves e autolimitadas. Complicações mais graves, como meningite asséptica, têm sido causalmente associadas a certas cepas da vacina, mas não à cepa Jeryl Lynn.

A imunidade contra caxumba está associada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, embora não se tenha estabelecido uma correlação específica de proteção. Ocorre soroconversão em cerca de 95% dos receptores da cepa Jeryl Lynn; entretanto, a eficácia da vacina é de cerca de 80% para uma dose e de 90% para duas doses. Dados recentes indicam um declínio das taxas de soropositividade com o passar do tempo, desde a vacinação. Estão sendo realizados estudos para avaliar a inclusão de uma terceira dose no calendário de imunização. Embora seja geralmente aceito que o vírus da caxumba é sorologicamente monotípico, foram detectadas diferenças antigênicas entre vírus isolados. Não se sabe ao certo se essas diferenças podem levar a um escape imune. O papel da resposta imune celular não está bem esclarecido, porém há evidências de que ele pode ajudar a limitar a disseminação do vírus e as complicações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Dra. Anne Gershon, autora deste capítulo em edições anteriores deste livro.

232

Raiva e outras infecções causadas por rabdovírus

Alan C. Jackson

RAIVA

A raiva é uma doença infecciosa aguda e rapidamente progressiva do sistema nervoso central (SNC) em seres humanos e animais, sendo causada pela infecção pelo vírus da raiva. A infecção normalmente é transmitida por vetores animais. A raiva tem uma forma encefalítica e uma forma paralítica, as quais evoluem para a morte.

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da raiva é um membro da família *Rhabdoviridae*. Dois gêneros dessa família, *Lyssavirus* e *Vesiculovirus,* contêm espécies que causam doença humana. O vírus da raiva é um *lyssavirus* que infecta uma gama de animais e provoca doença neurológica grave quando transmitido a seres humanos. Esse vírus de RNA de fita simples possui um genoma não segmentado de sentido negativo (antissenso), o qual consiste em 11.932 nucleotídeos e codifica cinco proteínas: o nucleocapsídeo, a fosfoproteína, uma proteína da matriz, glicoproteína e uma grande proteína polimerase. Variantes do vírus da raiva, que podem ser caracterizadas por sequências distintas de nucleotídeos, estão associadas a reservatórios animais específicos. Foram descritas cinco outras espécies de vírus não raiva do gênero *Lyssavirus,* as quais causam um quadro clínico semelhante ao da raiva. O vírus da estomatite vesicular, um vesiculovírus, provoca vesiculação e ulceração no gado, em cavalos e outros animais e causa uma doença sistêmica leve e autolimitada nos seres humanos (ver “Outros rabdovírus”, adiante).

EPIDEMIOLOGIA

A raiva é uma infecção zoonótica que acomete uma variedade de mamíferos no mundo inteiro, exceto na Antártica e em algumas ilhas. O vírus da raiva costuma ser transmitido a seres humanos pela mordedura de um animal infectado. Em todo o mundo, estima-se que a raiva canina endêmica cause 55.000 mortes humanas anuais, a maioria na Ásia e na África, com as populações rurais e crianças sendo acometidas com maior frequência. Assim, em muitos países com poucos recursos ou recursos limitados, a raiva canina continua a ser uma ameaça aos seres humanos. Entretanto, na América latina, os esforços para o controle da raiva em cães foram muito bem-sucedidos em anos recentes. A raiva canina endêmica foi eliminada nos Estados Unidos e na maioria dos outros países ricos. A raiva é endêmica em espécies selvagens, e foi identificada uma variedade de reservatórios animais em diferentes países. Dados de vigilância de 2012 identificaram 6.841 casos confirmados de raiva em animais nos EUA (incluindo Porto Rico). Apenas 8% desses casos acometeram animais domésticos, incluindo 257 casos em gatos, 84 em cães e 115 em gado. Nos reservatórios de vida selvagem na América do Norte, incluindo morcegos, guaxinins, gambás e raposas, a infecção é endêmica, com o envolvimento de um ou mais vírus variantes da raiva em cada reservatório **(Fig. 232.1)**. Ocorre propagação da raiva para outras espécies silvestres e para animais domésticos. Existem variantes do vírus da raiva do morcego em cada estado dos EUA, exceto no Havaí, que são responsáveis pela maior parte dos casos de raiva humana adquirida endemicamente naquele país. A raiva nos guaxinins é endêmica ao longo de toda a costa leste dos EUA. A raiva que acomete gambás predomina no meio oeste, com outro foco na Califórnia. A raiva em raposas ocorre no Texas, Novo México, Arizona e Alasca.

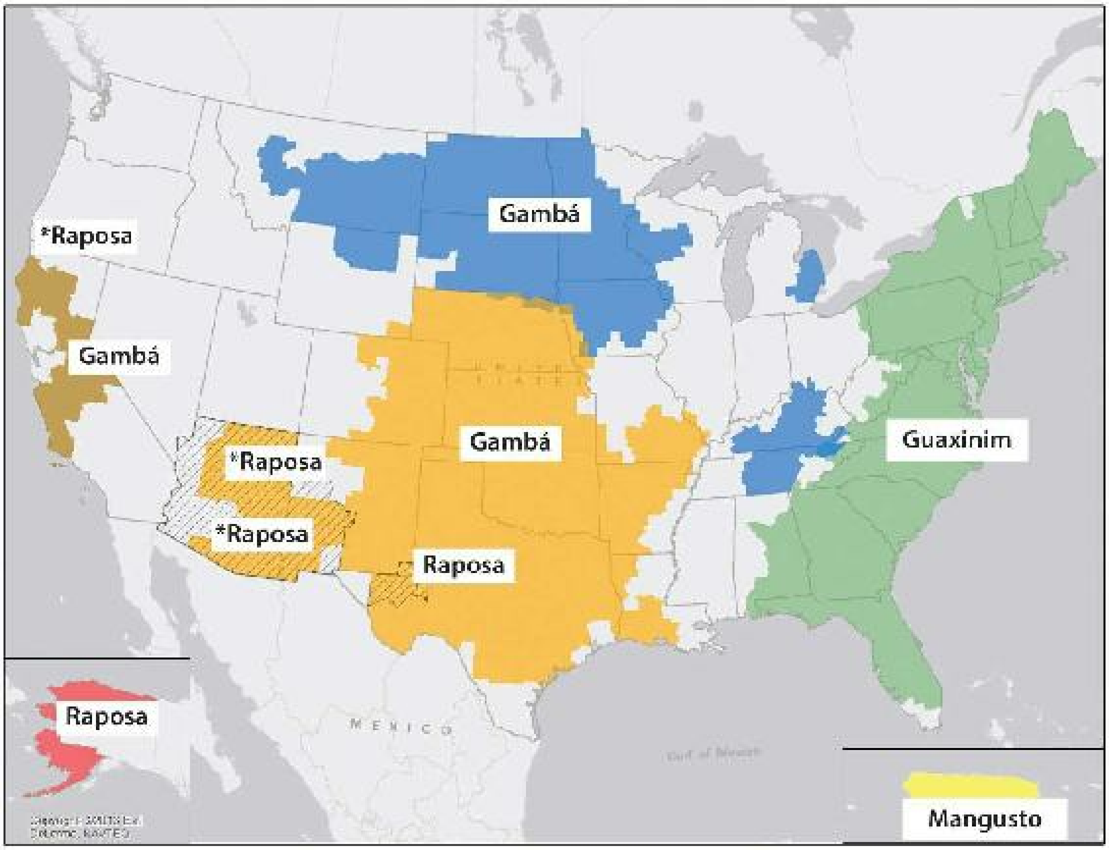

FIGURA 232.1 Distribuição das principais variantes do vírus da raiva entre reservatórios terrestres silvestres nos EUA e em Porto Rico, 2008-2012. *Possível evento de troca de hospedeiro. *(De JL Dyer et al: J Am Vet Med Assoc 243:805, 2013.)*

No Canadá e na Europa, uma epizootia de raiva em raposas foi bem controlada pelo uso de iscas contendo a vacina contra a raiva. Uma abordagem semelhante é usada no Canadá para controlar a raiva do guaxinim.

As variantes do vírus da raiva isoladas de seres humanos ou de outras espécies de mamíferos podem ser identificadas por amplificação pela reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) e sequenciamento ou por caracterização com anticorpos monoclonais. Essas técnicas mostram-se úteis em casos humanos sem história conhecida de exposição. No mundo inteiro, os casos de raiva humana são transmitidos, em sua maioria, a partir de cães em países com raiva canina endêmica e com transmissão entre cães, e casos humanos podem ser importados por viajantes que retornam dessas regiões. Na América do Norte, a doença humana está habitualmente associada à transmissão por morcegos; nesses casos, pode não haver história conhecida de mordedura de morcego ou outra exposição a esses animais. A maioria dos casos em seres humanos se deve à variante do vírus da raiva associado aos morcegos de pelo prateado ou tricolor. Trata-se de morcegos pequenos, cuja mordedura pode não ser reconhecida, e o vírus adaptou-se para a sua replicação na temperatura da pele e em tipos de células que estão presentes na pele.

A transmissão por exposição sem mordedura é relativamente incomum. Os aerossóis gerados no laboratório ou em cavernas contendo milhões de morcegos de cauda livre brasileiros raras vezes têm causado raiva humana. A transmissão resultou de um transplante de córnea, bem como de transplante de órgão sólido e canais vasculares (para um transplante de fígado) a partir de doadores desconhecidos com raiva no Texas, na Flórida e na Alemanha. A transmissão entre seres humanos é extremamente rara, embora uma preocupação teórica acerca da transmissão a profissionais de saúde tenha levado à implementação de técnicas de barreira para evitar exposições.

PATOGÊNESE

O período de incubação da raiva (definido como o intervalo entre a exposição e o início da doença clínica) é habitualmente de 20 a 90 dias; todavia, em raros casos, é curto, de alguns dias, ou estende-se por mais de um ano. Durante a maior parte do período de incubação, acredita-se que o vírus da raiva esteja presente no local de inoculação ou próximo a ele **(Fig. 232.2)**. Nos músculos, sabe-se que o vírus liga-se a receptores nicotínicos de acetilcolina nas membranas pós-sinápticas nas junções neuromusculares; entretanto, os detalhes exatos da entrada do vírus na pele e nos tecidos subcutâneos ainda não foram esclarecidos. O vírus da raiva dissemina-se de forma centrípeta ao longo dos nervos periféricos em direção ao SNC, a uma velocidade de até cerca de 250 mm/dia por meio de transporte axônico rápido para a medula espinal ou o tronco encefálico. Assim que entra no SNC, o vírus da raiva dissemina-se rapidamente para outras regiões do SNC através de transporte axônico rápido ao longo de conexões neuroanatômicas. Os neurônios são proeminentemente infectados na raiva, enquanto a infecção de astrócitos é incomum. Após o estabelecimento da infecção no SNC, ocorre disseminação centrífuga ao longo de nervos sensitivos e autônomos para outros tecidos, incluindo as glândulas salivares, o coração, as glândulas suprarrenais e a pele. O vírus da raiva replica-se nas células acinares das glândulas salivares e é secretado na saliva de animais raivosos que atuam como vetores da doença. Não há evidências bem documentadas de disseminação hematogênica do vírus da raiva.

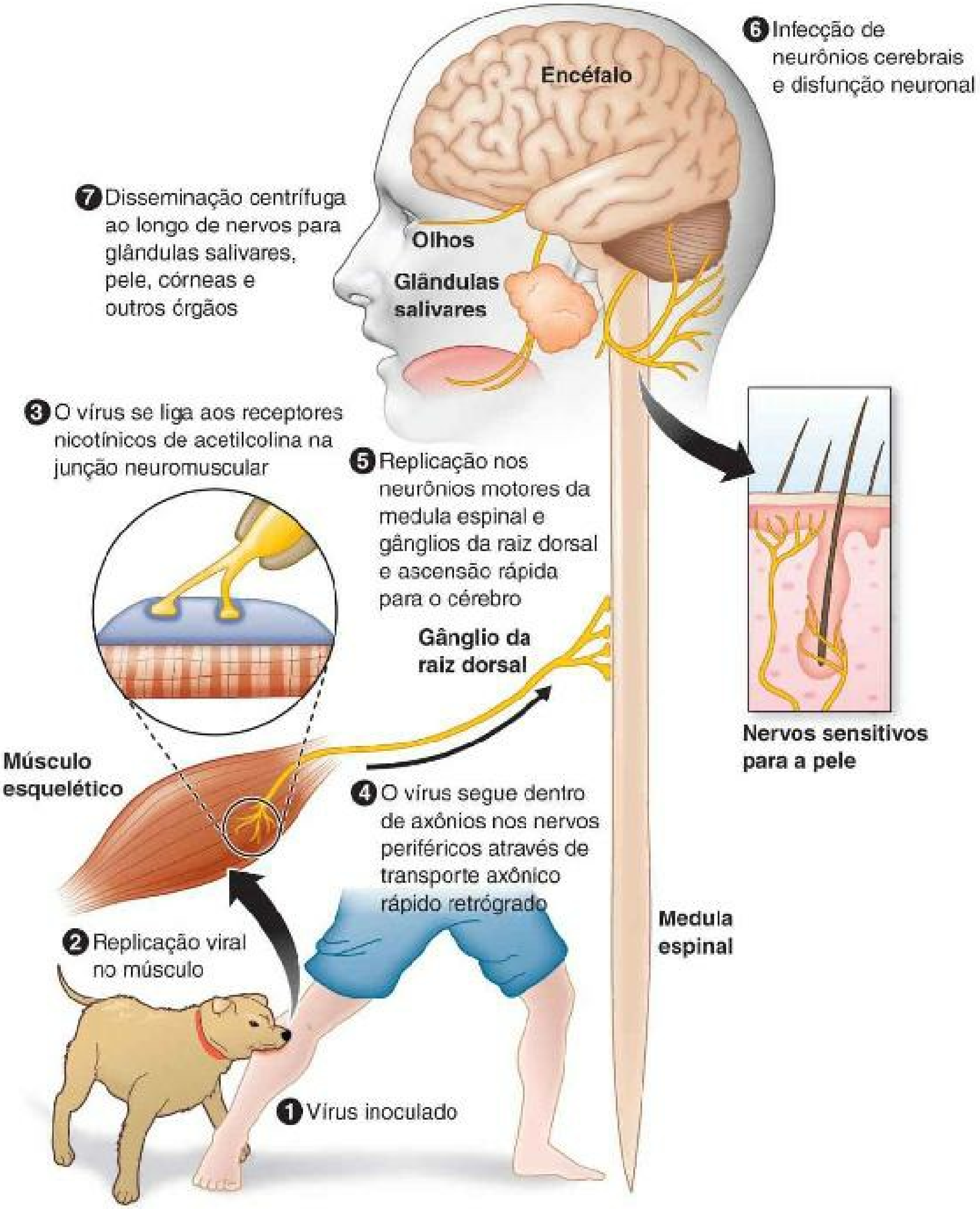
⑥ Infecção de neurônios cerebrais e disfunção neuronal
Encéfalo
⑦ Disseminação centrífuga ao longo de nervos para glândulas salivares, pele, córneas e outros órgãos
Olhos
Glândulas salivares
③ O vírus se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina na junção neuromuscular
⑤ Replicação nos neurônios motores da medula espinal e gânglios da raiz dorsal e ascensão rápida para o cérebro
Gânglio da raiz dorsal
Nervos sensitivos para a pele
Músculo esquelético
④ O vírus segue dentro de axônios nos nervos periféricos através de transporte axônico rápido retrógrado
Medula espinal
② Replicação viral no músculo
① Vírus inoculado

FIGURA 232.2 **Representação esquemática de eventos patogênicos** após

inoculação periférica do vírus da raiva por uma mordida de animal. *(Adaptada de Jackson AC: Human disease, in Rabies: scientific basis of the disease and its management, 3rd ed., AC Jackson [ed], Oxford, UK, Elsevier Academic Press, 2013, pp 269–298; com autorização.)*

Estudos patológicos mostram alterações inflamatórias discretas no SNC nos casos de raiva, com infiltração inflamatória mononuclear nas leptomeninges, nas regiões perivasculares e no parênquima, incluindo nódulos da micróglia, denominados *nódulos Babes.* Em geral, as alterações neuronais degenerativas não são proeminentes e há pouca evidência de morte neuronal; em certas ocasiões, observa-se neuronofagia. As alterações patológicas são surpreendentemente discretas tendo em vista a gravidade clínica e a evolução fatal da doença. O achado patológico mais característico na raiva são os chamados *corpúsculos de Negri* **(Fig. 232.3)**. Os corpúsculos de Negri são inclusões citoplasmáticas eosinofílicas nos neurônios cerebrais, os quais são compostos de proteínas e DNA viral. Essas inclusões ocorrem em uma minoria de neurônios infectados, são comumente observadas nas células de Purkinje do cerebelo e nos neurônios piramidais do hipocampo e, com menos frequência, ocorrem nos neurônios corticais e do tronco encefálico. Os corpúsculos de Negri não são observados em todos os casos de raiva. A ausência de alterações neuronais degenerativas proeminentes levou ao conceito de que a disfunção neuronal – mais do que a morte dos neurônios – é responsável pela doença clínica na raiva. A base das alterações comportamentais, incluindo o comportamento agressivo dos animais raivosos, não está bem elucidada.

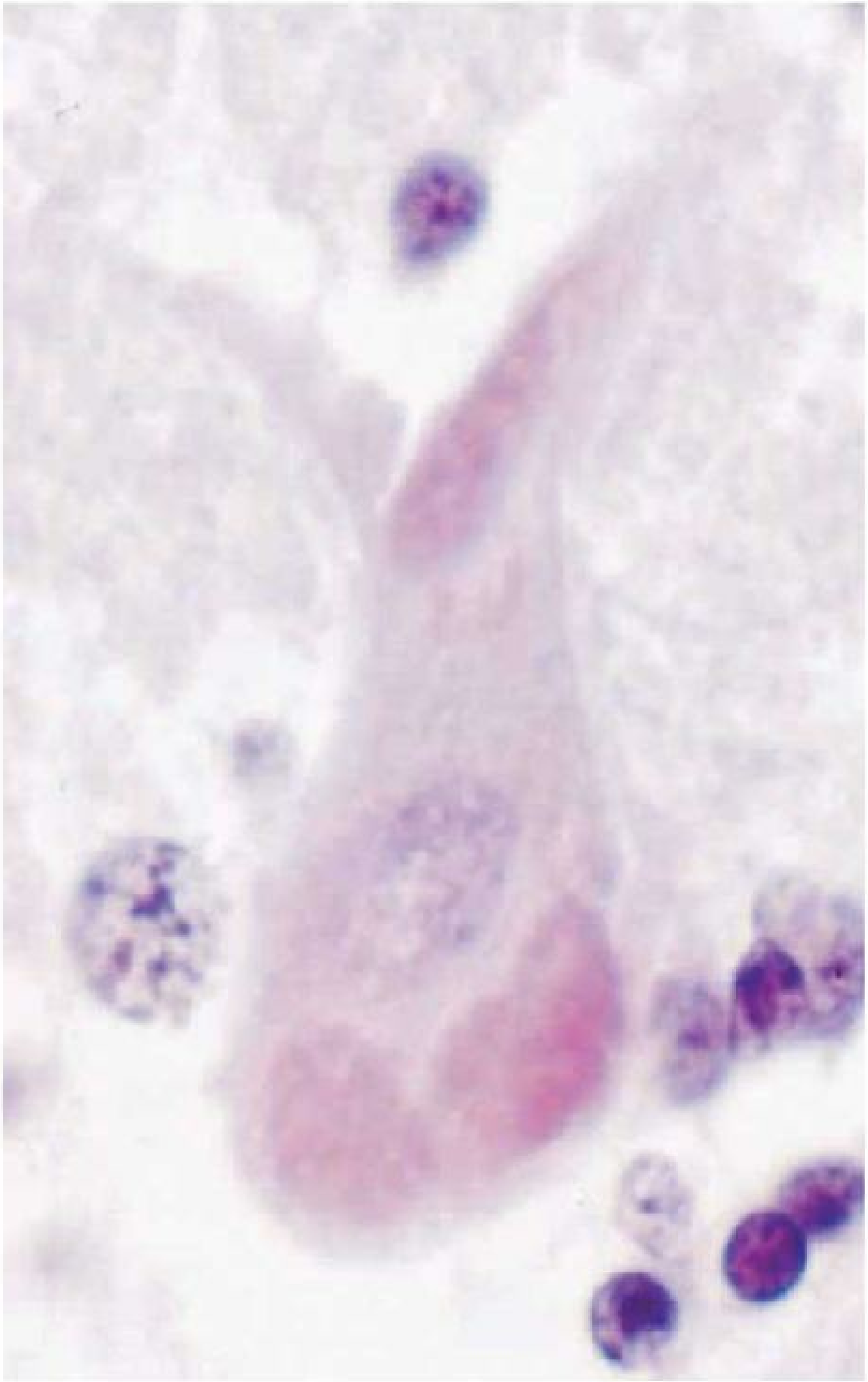

FIGURA 232.3 **Três grandes corpúsculos de Negri no citoplasma de uma célula de Purkinje cerebelar** de um menino com 8 anos de idade que morreu de raiva após ter

sido mordido por um cão raivoso no México. *(De AC Jackson, E Lopez-Corella: N Engl J Med 335:568, 1996. © Massachusetts Medical Society.)*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na raiva, a ênfase precisa ser na profilaxia pós-exposição iniciada antes do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas. Em geral, deve-se suspeitar da raiva com base na apresentação clínica. A doença manifesta-se habitualmente na forma de encefalite atípica, com relativa preservação da consciência. Pode ser difícil reconhecer a raiva num estágio avançado da evolução clínica, quando já ocorreu progressão para o coma. Em uma minoria de pacientes, ocorre paralisia flácida aguda. Existem as fases prodrômica, aguda, neurológica e comatose, que geralmente progride para a morte independente de terapia agressiva **(Quadro 232.1)**.

QUADRO 232.1 ESTÁGIOS CLÍNICOS DA RAIVA

Fase	Duração típica	Sinais e sintomas
Período de incubação	20-90 dias	Nenhum
Pródromo	2-10 dias	Febre, mal-estar, anorexia, náusea, vômitos, parestesias, dor ou prurido no local da ferida
Doença neurológica aguda		
Encefalítica (80%)	2-7 dias	Ansiedade, agitação, hiperatividade, comportamento bizarro, alucinações, disfunção autônoma, hidrofobia
Paralítica (20%)	2-10 dias	Paralisia flácida no(s) membro(s) que progride para a quadriparesia com paralisia facial
Coma, morte[a]	0-14 dias	

[a] Recuperação é rara.

Fonte: MAW Hattwick: Rabies virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1979, pp 1217–1228. Adaptado da Elsevier, com autorização.

Características prodrômicas As características clínicas mais precoces da raiva começam com manifestações prodrômicas inespecíficas, incluindo febre, mal-estar, cefaleia, náusea e vômitos. Além disso, podem ocorrer ansiedade ou agitação. Os sintomas neurológicos específicos mais precoces da raiva incluem parestesias, dor ou prurido no local de exposição, um ou mais dos quais ocorre em 50 a 80% dos pacientes e sugerem fortemente a raiva. Nesse ponto, a ferida em geral está cicatrizada, e esses sintomas provavelmente refletem infecção com alterações inflamatórias associadas na raiz dorsal local ou em gânglios sensitivos cranianos.

Raiva encefalítica São observadas duas formas neurológicas agudas de raiva nos seres humanos: a encefalítica (furiosa) em 80% dos casos e a paralítica em 20%. Algumas das manifestações da raiva encefalítica, incluindo febre, alucinações, confusão mental, combatividade e convulsões também podem ser observadas em outras encefalites virais. A disfunção autônoma é comum e pode resultar em hipersalivação, pele arrepiada, arritmias cardíacas e priapismo. Na raiva encefalítica, os episódios de hiperexcitabilidade são seguidos por períodos de total lucidez, os quais se tornam mais curtos conforme a doença progride. A encefalite da raiva distingue-se pelo acometimento precoce do tronco encefálico, que resulta nas características clássicas de *hidrofobia* (contração involuntária dolorosa do diafragma e dos músculos acessórios respiratórios, laríngeos e faríngeos em resposta à deglutição de líquidos) e de *aerofagia* (as mesmas características causadas pela estimulação de uma tragada de ar). Esses sintomas provavelmente são devidos à disfunção dos neurônios infectados do tronco encefálico, o que normalmente inibe os neurônios inspiratórios próximos ao núcleo ambíguo, resultando em reflexos de defesa exagerados que protegem o trato respiratório. A combinação de hipersalivação e disfunção faríngea também são responsáveis pelo aspecto clássico de “boca espumando” **(Fig. 232.4)**. A disfunção do tronco cerebral progride rapidamente, e o coma – seguido em dias pela morte – é a regra, a menos que a evolução se prolongue com medidas de suporte. Com essas medidas, as complicações tardias podem incluir insuficiência cardíaca e/ou respiratória, distúrbios do equilíbrio hídrico (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou diabetes insípido), edema pulmonar não cardiogênico e hemorragia gastrintestinal. As arritmias cardíacas podem ser devidas à disfunção que acomete centros vitais no tronco encefálico ou à miocardite. A falência múltipla de órgãos é comum em pacientes tratados agressivamente em unidades de terapia intensiva.

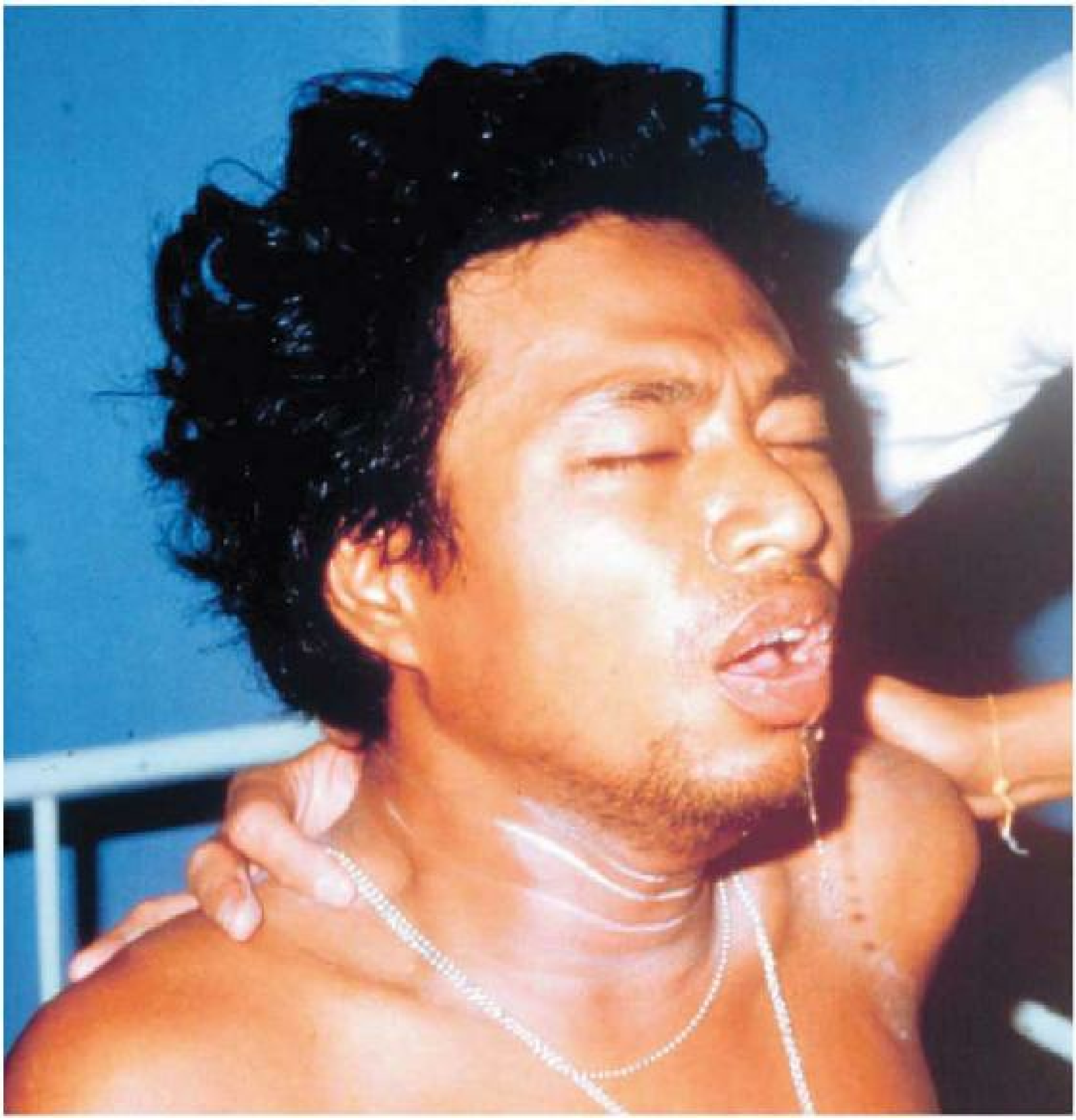

FIGURA 232.4 **Espasmo hidrofóbico dos músculos inspiratórios associado a terror** em um paciente com raiva encefalítica (furiosa) que tentou beber água. *(Copyright DA Warrell, Oxford, UK; com autorização.)*

Raiva paralítica Cerca de 20% dos pacientes apresentam raiva paralítica, na qual predomina a fraqueza muscular, enquanto as principais características da raiva encefalítica (hiperexcitabilidade, hidrofobia e aerofobia) estão ausentes. Ocorre fraqueza muscular flácida precoce e proeminente, a qual frequentemente começa no membro em que houve a mordida, disseminando-se para produzir quadriparesia e fraqueza facial. O acometimento esfincteriano é comum, enquanto o comprometimento sensorial é habitualmente leve; esses casos costumam ser diagnosticados incorretamente como síndrome de Guillain-Barré. Em geral, os pacientes com raiva paralítica sobrevivem alguns dias mais do que aqueles que apresentam raiva encefalítica, porém sobrevém a falência de múltiplos órgãos.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais de rotina na raiva fornecem, em sua maioria, resultados normais ou exibem anormalidades inespecíficas. O hemograma costuma estar normal. O exame do líquido cerebrospinal (LCS) com frequência revela pleocitose mononuclear discreta, com ligeira elevação do nível de proteína. A pleocitose grave (mais de 1.000 leucócitos/µL) é incomum e deve levar à investigação de um diagnóstico alternativo. A tomografia computadorizada (TC) do crânio está habitualmente normal na raiva. A ressonância magnética (RM) do cérebro pode revelar anormalidades do sinal no tronco encefálico ou em outras áreas da substância cinzenta, porém esses achados são variáveis e inespecíficos. O eletroencefalograma mostra apenas anormalidades inespecíficas. Naturalmente, os testes importantes nos casos em que há suspeita de raiva incluem aqueles que podem identificar um diagnóstico alternativo potencialmente tratável (ver "Diagnóstico diferencial", adiante).

DIAGNÓSTICO

Na América do Norte, o diagnóstico de raiva frequentemente não é considerado até um estágio relativamente avançado da evolução clínica, mesmo com uma apresentação clínica típica. Esse diagnóstico deve ser considerado em pacientes com encefalite atípica aguda ou com paralisia flácida aguda, incluindo aqueles em que se suspeita da síndrome de Guillain-Barré. A ausência de história de mordedura de animal é comum na América do Norte. A ausência de hidrofobia não é rara na raiva. Assim que houver suspeita de raiva, devem-se efetuar exames laboratoriais específicos para confirmar o diagnóstico. As amostras úteis para o diagnóstico incluem amostras de soro, LCS, saliva fresca, amostras de biópsia cutânea do pescoço e tecido cerebral (raramente obtido antes da morte). Como a biópsia cutânea depende da demonstração do antígeno do vírus da raiva nos nervos cutâneos na base dos folículos pilosos, as amostras são habitualmente obtidas da pele com cabelos na nuca. Esfregaços de impressão da córnea têm baixo rendimento diagnóstico e, em geral, não são efetuados. Os exames laboratoriais específicos para raiva *ante mortem* negativos nunca excluem um possível diagnóstico de raiva, e pode ser necessário repeti-los depois de um intervalo de tempo para confirmação diagnóstica.

Anticorpos específicos contra o vírus da raiva Em um paciente previamente não imunizado, a presença de anticorpos neutralizantes séricos contra o vírus da raiva é diagnóstica. Entretanto, como o vírus da raiva infecta tecidos neuronais imunologicamente privilegiados, pode não haver produção de anticorpos séricos até um estágio avançado da doença. Os anticorpos podem ser detectados dentro de poucos dias após o início dos sintomas, porém alguns pacientes morrem na ausência de anticorpos detectáveis. A presença de anticorpos específicos contra o vírus da raiva no LCS sugere encefalite da raiva, independentemente do estado de imunização. Um diagnóstico de raiva deve ser questionado em pacientes que se recuperam de raiva sem o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o vírus da raiva.

Amplificação por RT-PCR A detecção do RNA do vírus da raiva pela RT-PCR é altamente sensível e específica. Essa técnica pode detectar o vírus em amostras de saliva fresca, pele, LCS e tecidos cerebrais. Além disso, a RT-PCR com sequenciamento genético pode distinguir as variantes do vírus da raiva, possibilitando a identificação da provável fonte de uma infecção.

Teste do anticorpo fluorescente direto O teste do anticorpo fluorescente direto (AFD) com anticorpos contra o vírus da raiva conjugados a corantes fluorescentes é altamente sensível e específico e pode ser realizado rapidamente e aplicado a amostras de biópsia cutânea e tecido cerebral. Nas biópsias cutâneas, pode-se detectar o antígeno do vírus da raiva nos nervos cutâneos, na base dos folículos pilosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da raiva pode ser difícil na ausência de história de exposição a animais, e quando o indivíduo pode não lembrar de qualquer exposição a animal (p. ex., morcego). A apresentação da raiva costuma ser muito diferente daquela da encefalite viral aguda devida à maioria das outras causas, incluindo encefalite por herpes simples e encefalite por arbovírus (p. ex., do Oeste do Nilo). Podem ocorrer sintomas neurológicos precoces no local da mordida, e pode haver manifestações precoces de comprometimento do tronco encefálico com preservação da consciência. A encefalite do receptor anti-*N*-metil-D-aspartato (anti-NMDA) ocorre em pacientes jovens (principalmente do sexo feminino) e é caracterizada por alterações de comportamento, instabilidade autonômica, hipoventilação e convulsões. Pode ocorrer encefalomielite pós-infecciosa (imunologicamente mediada) após *influenza*, sarampo, caxumba e outras infecções; além disso, pode ocorrer como sequela de imunização com vacina contra a raiva derivada de tecidos neurais, a qual é usada apenas em países de recursos limitados e países pobres. A raiva pode manifestar-se na forma de sintomas neuropsiquiátricos incomuns e pode ser diagnosticada incorretamente como transtorno psiquiátrico. Pode ocorrer histeria da raiva como resposta psicológica ao medo da raiva, que frequentemente se caracteriza por um período de incubação mais curto do que a raiva, por comportamento agressivo, incapacidade de se comunicar e evolução longa com recuperação.

Conforme anteriormente assinalado, a raiva paralítica pode simular a síndrome de Guillain-Barré. Nesses casos, a disfunção da bexiga, o exame sensorial normal e a pleocitose do LCS favorecem um diagnóstico de raiva. Em contrapartida, a síndrome de

Guillain-Barré pode ocorrer como complicação da vacinação contra a raiva quando se usa um produto derivado do tecido neural (p. ex., vacina de cérebro de filhote de camundongo), podendo ser confundida com a raiva paralítica (i.e., falha da vacina).

TRATAMENTO RAIVA

Não existe nenhum tratamento estabelecido para a raiva. Houve várias falhas recentes do tratamento com combinação de agentes antivirais, cetamina e coma terapêutico (induzido) – medidas que foram usadas em um sobrevivente sadio nos quais foram detectados anticorpos contra o vírus da raiva por ocasião da apresentação. Deve-se procurar a opinião de um especialista antes de iniciar um ciclo de terapia experimental. Uma abordagem paliativa pode ser apropriada para alguns pacientes.

PROGNÓSTICO

A raiva é uma doença quase uniformemente fatal, porém quase sempre passível de prevenção com terapia pós-exposição apropriada durante o período de incubação inicial (ver adiante). Existem sete casos bem documentados de sobrevida da raiva. Todos esses pacientes, exceto um, tinham recebido vacina contra a raiva antes do início da doença. O único sobrevivente que não havia recebido vacina tinha anticorpos neutralizantes contra o vírus da raiva no soro e no LCS por ocasião da apresentação clínica. A maioria dos pacientes com raiva morre após os primeiros dias do início da doença, independentemente de cuidados agressivos em unidades de pacientes críticos.

PREVENÇÃO

Profilaxia pós-exposição Como não existe nenhum tratamento efetivo para a raiva, é extremamente importante prevenir a ocorrência da doença após exposição a um animal. A **Figura 232.5** mostra as etapas envolvidas nas tomadas de decisão sobre a profilaxia pós-exposição (PPE). Com base na história de exposição e informação epidemiológica local, o médico tem de decidir se institui a PPE. Cães, gatos ou furões saudáveis podem ser isolados e observados por 10 dias. A PPE não é necessária se o animal permanecer sadio. Se o animal desenvolver sinais de raiva durante o período de observação, ele deve ser submetido à eutanásia imediatamente; a cabeça deve ser transportada para o laboratório em refrigeração, o vírus da raiva deve ser observado nos testes de AFD, e deve-se tentar o isolamento do vírus em culturas de células ou inoculação em camundongos. Qualquer animal que não um cão, gato ou furão deve ser submetido à eutanásia imediatamente e ter a cabeça submetida a exame laboratorial. Em exposições de alto risco e áreas onde a raiva canina é endêmica, a profilaxia antirrábica deve ser iniciada sem se esperar pelos resultados laboratoriais. Caso eles sejam negativos, pode-se concluir com segurança que a saliva do animal não contém o vírus da raiva, e a imunização deve ser interrompida. Se o animal escapar após a exposição, deve ser considerado raivoso, e a PPE deve ser instituída, a menos que a informação dos órgãos de saúde pública indique de outra forma (i.e., de que não existe raiva endêmica na área). Embora controverso, o uso de PPE pode se justificar quando a pessoa (p. ex., uma criança pequena ou um adulto dormindo) estava presente no mesmo espaço que um morcego e uma mordida não reconhecida não pode ser excluída de modo confiável.

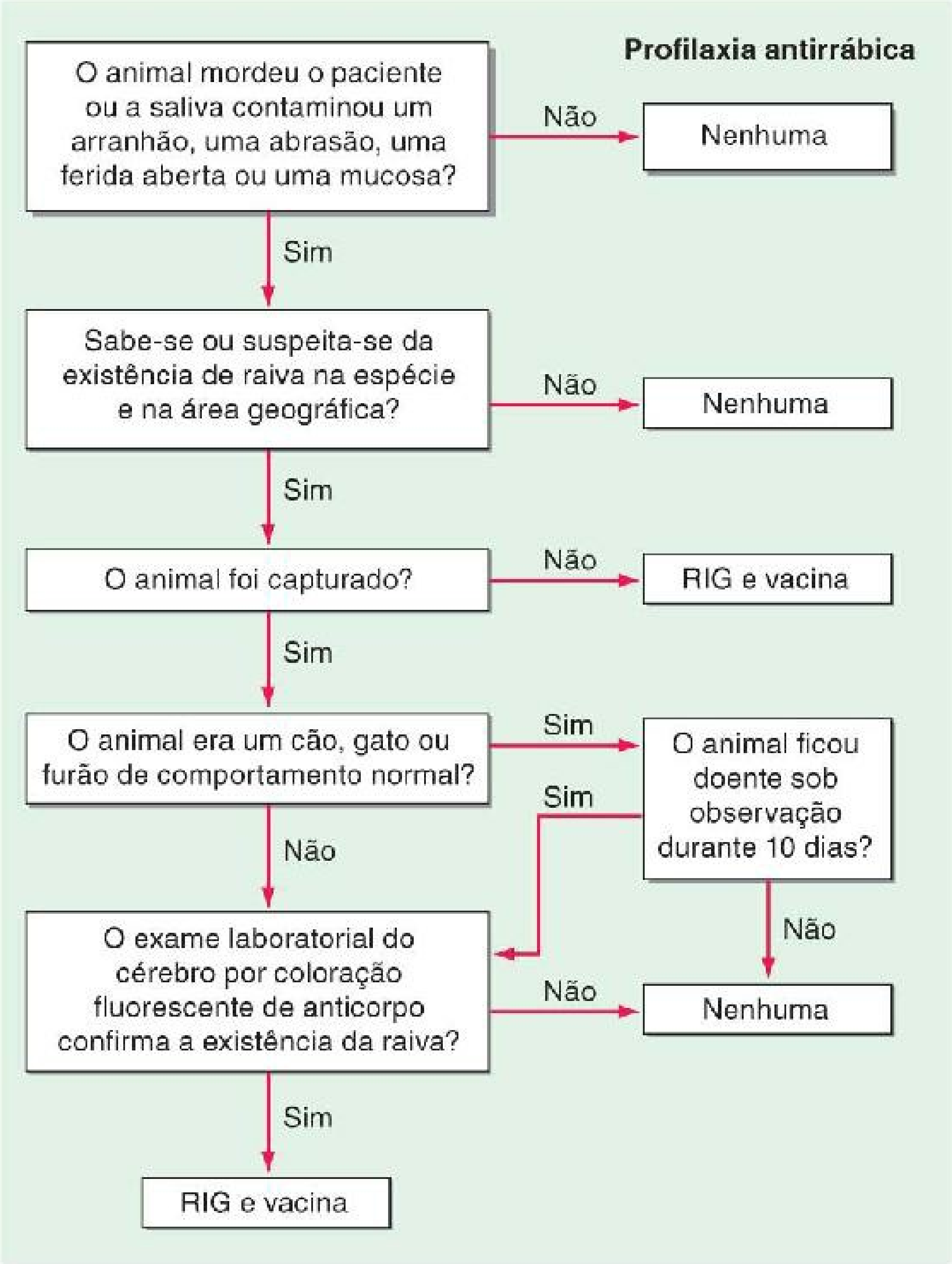
Profilaxia antirrábica
O animal mordeu o paciente ou a saliva contaminou um arranhão, uma abrasão, uma ferida aberta ou uma mucosa?
Não
Nenhuma
Sim
Sabe-se ou suspeita-se da existência de raiva na espécie e na área geográfica?
Não
Nenhuma
Sim
O animal foi capturado?
Não
RIG e vacina
Sim
O animal era um cão, gato ou furão de comportamento normal?
Sim
O animal ficou doente sob observação durante 10 dias?
Sim
Não
Não
O exame laboratorial do cérebro por coloração fluorescente de anticorpo confirma a existência da raiva?
Não
Nenhuma
Sim
RIG e vacina

FIGURA 232.5 Algoritmo para a profilaxia pós-exposição contra a raiva. RIG, imunoglobulina antirrábica, de *rabies immune globulin*. (*De L Corey, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. E Braunwald et al [eds]: New York, McGraw-Hill, 2001; adaptada com autorização.)*

A PPE inclui cuidados locais com a ferida e imunização ativa e passiva. Os cuidados locais com a ferida são indispensáveis e podem diminuir acentuadamente o risco de infecção pelo vírus da raiva. Os cuidados com a ferida não devem ser adiados, mesmo que o início da imunização seja à espera dos resultados dos 10 dias de observação. Todas as feridas causadas por mordeduras e arranhões devem ser bem lavadas com água e sabão. Os tecidos desvitalizados devem ser desbridados, a profilaxia antitetânica administrada e a antibioticoterapia iniciada sempre que indicada.

Todas as pessoas ainda não vacinadas (mas não aquelas previamente imunizadas) devem receber imunização passiva com imunoglobulina antirrábica (RIG). Caso essa imunoglobulina não esteja disponível de imediato, deve ser administrada não mais que sete dias após a primeira dose da vacina. Após o sétimo dia, anticorpos endógenos vão sendo produzidos e a imunização passiva pode, na verdade, ser contraproducente. Se for viável em termos anatômicos, a dose inteira de RIG (20 UI/kg) deve ser infiltrada no local da mordida; do contrário, qualquer RIG restante após a infiltração do local da mordida deve ser administrada por via intramuscular (IM) em um local distante. No caso de feridas múltiplas ou grandes, pode ser necessário diluir a preparação de RIG para obter um volume suficiente para infiltração adequada de todas as feridas. Se a exposição envolver uma mucosa, a dose inteira deve ser administrada por via IM. A vacina antirrábica e a RIG nunca devem ser administradas no mesmo local nem com a mesma seringa. A RIG à venda no comércio nos EUA é purificada a partir do soro de doadores humanos hiperimunes. Essas preparações de RIG humanas são mais bem toleradas do que as preparações derivadas de equinos, ainda em uso em alguns países (ver a seguir). Efeitos adversos graves com a RIG humana são raros. Podem ocorrer dor local e febre baixa.

Há duas vacinas antirrábicas inativadas purificadas para a PPE nos EUA. Elas são altamente imunogênicas e muito seguras em comparação com as primeiras vacinas. Devem ser administradas quatro doses IM de 1 mL na área deltoide. (A face anterolateral da coxa também é aceitável em crianças.) Injeções na região glútea, que nem sempre alcançam o músculo, não devem ser aplicadas e têm sido associadas a raras falhas da vacina. O ideal é administrar a primeira dose o mais cedo possível após a exposição, sem demora. As outras três doses devem ser dadas no terceiro, no sétimo e no 14º dias; não se recomenda mais a administração de uma quinta dose no 28º dia. A gravidez não é contraindicação para a imunização. Glicocorticoides e outros medicamentos imunossupressores podem interferir no desenvolvimento de imunidade ativa e não devem ser administrados durante a PPE, a menos que sejam indispensáveis. A estimativa rotineira dos títulos séricos de anticorpos neutralizantes não é necessária, mas em pessoas imunocomprometidas eles devem ser medidos 2 a 4 semanas após a imunização. Reações locais (dor, eritema, edema e prurido) e sistêmicas leves (febre, mialgias, cefaleia e náuseas) são comuns, podendo-se usar anti-inflamatórios e antipiréticos para combatê-las, mas sem interromper a imunização. Reações alérgicas sistêmicas são incomuns, porém raramente ocorre anafilaxia, a qual pode ser tratada com epinefrina a anti-histamínicos. O risco de raiva deve ser considerado com cautela antes da decisão de interromper a vacinação por causa de uma reação adversa.

A maior parte da carga da PPE da raiva é suportada por pessoas com menos recursos. Além das vacinas antirrábicas supracitadas, em muitos países que não os EUA existem outras satisfatórias, cultivadas em linhagens celulares primárias (em rim de *hamster* ou de cães) ou contínuas (células Vero). Vacinas mais baratas, derivadas de tecidos neurais, ainda são utilizadas em menor número em países em desenvolvimento; entretanto, essas vacinas estão associadas a complicações neuroparalíticas graves, incluindo a encefalomielite pós-infecciosa e a síndrome de Guillain-Barré. O uso dessas vacinas deve ser interrompido tão logo seja possível, e foram feitos progressos nesse aspecto. Em todo o mundo, > 10 milhões de indivíduos recebem a vacina antirrábica pós-exposição a cada ano.

Caso não se disponha da RIG humana, pode-se usar a RIG purificada de origem equina da mesma forma, na dose de 40 UI/kg. Antes de sua administração, deve-se testar a hipersensibilidade por teste intradérmico diluído 1:10. A incidência de reações anafiláticas e doença do soro têm sido baixas com os derivados equinos recentes da RIG.

Vacinação pré-exposição contra a raiva Deve-se considerar a profilaxia antirrábica pré-exposição para pessoas sob risco ocupacional ou recreativo de exposição à raiva, inclusive certos viajantes para áreas onde a doença é endêmica. O esquema primário consiste em três doses de vacina antirrábica nos dias 0, 7 e 21 ou 28. Testes para anticorpos séricos neutralizantes ajudam a determinar a necessidade de doses de reforço subsequentes. Quando um indivíduo previamente imunizado é exposto à raiva, devem ser administradas duas doses de reforço da vacina nos dias 0 e 3. Os cuidados com a ferida continuam fundamentais. Conforme assinalado anteriormente, a RIG não deve ser administrada a pessoas já vacinadas.

OUTRAS RABDOVIROSES

OUTROS LYSSAVÍRUS

Um número crescente de outros lyssavírus, além do vírus da raiva, foram descobertos infectando populações de morcegos na Europa, África, Ásia e Austrália. Seis desses vírus produziram um número muito pequeno de casos de uma doença humana indiferenciável da raiva: os lyssavírus de morcego europeus 1 e 2, o lyssavírus de morcego australiano, o vírus Irkut e o vírus Duvenhage. O vírus Mokola, um lyssavírus isolado do musaranho na África, mas cuja espécie animal que serviria de reservatório é desconhecida, também pode causar doença humana indistinguível da raiva.

VÍRUS DA ESTOMATITE VESICULAR

É uma doença viral de bovinos, equinos, suínos e alguns mamíferos silvestres. O vírus da estomatite vesicular é um membro do gênero *Vesiculovirus* da família *Rhabdoviridae*. Ocorrem surtos esporádicos de estomatite vesicular em cavalos e bovinos no sudoeste dos EUA. A infecção no animal está associada à vesiculação grave e ulceração de tecidos orais, mamilos e pés, podendo ser clinicamente indistinguível da febre aftosa, uma doença mais perigosa. As epidemias costumam ser sazonais, começando no final da primavera, e é provável que se devam a vetores artrópodes. Também pode ocorrer disseminação direta de um animal para outro, embora o vírus não possa penetrar através da pele íntegra. A transmissão para pessoas em geral resulta de contato direto com animais infectados (em particular bovinos) e ocasionalmente segue-se à exposição laboratorial. Na doença humana, a conjuntivite inicial é seguida por uma doença aguda semelhante à *influenza*, com febre, tremores, náuseas, vômitos, cefaleia, dor retrobulbar, mialgias, dor subesternal, mal-estar, faringite e linfadenite. Pode haver pequenas lesões vesiculares na mucosa bucal ou nos dedos. A encefalite é muito rara. Em geral, a doença dura 3 a 6 dias, com recuperação completa. As infecções subclínicas são comuns. Pode ser feito diagnóstico sorológico com base no aumento do título de anticorpos fixadores ou neutralizantes do complemento. O tratamento é sintomático.

233

Infecções virais transmitidas por artrópodes e roedores

Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters

Este capítulo resume as principais características das doenças virais transmitidas por alguns artrópodes e roedores. Numerosos vírus dessa categoria são transmitidos na natureza entre os animais sem nunca infectar os seres humanos. Outros vírus podem, incidentalmente, infectar os seres humanos, mas apenas uma parte deles induzirá à doença humana. Além disso, alguns agentes virais são regularmente introduzidos em populações humanas ou se disseminam entre os seres humanos através de alguns artrópodes (especificamente, insetos e carrapatos) ou por roedores cronicamente infectados. Esses vírus são zoonóticos e taxonomicamente diversos e, portanto, diferem fundamentalmente um do outro em termos de morfologia do virion, estratégias de replicação, organização genômica, e sequência do genoma. Enquanto a classificação de um vírus em uma taxonomia é esclarecedora em relação às estratégias de manutenção naturais, sensibilidade a agentes antivirais e aspectos particulares da patogênese, a classificação não necessariamente indica quais sinais e sintomas (se houver) clínicos o vírus provocará nos seres humanos. Os vírus zoonóticos estão evoluindo, e “novos” vírus zoonóticos são descobertos regularmente. A epizooetiologia e a epidemiologia dos vírus zoonóticos mudam constantemente como resultado de alterações ambientais que afetam os vetores, os reservatórios, os animais selvagens, o gado bovino e os seres humanos. Os vírus zoonóticos são mais numerosos nos trópicos, mas também são encontrados em climas temperados e até mesmo frios. A distribuição e a atividade sazonal de um vírus zoonótico pode variar e sua taxa de mutação é provavelmente dependente, em grande parte, de condições ecológicas (p. ex., precipitação e temperatura), as quais podem afetar a densidade de vetores e reservatórios de vírus e o desenvolvimento de infecção.

Os vírus transmitidos por artrópodes (arbovírus) infestam seus vetores geralmente após a ingestão de uma refeição de sangue de animal vertebrado não humano virêmico; alguns artrópodes também podem ser infectados por transmissão ativa da saliva. Os vetores artrópodes, então, desenvolvem infecção sistêmica crônica à medida que os vírus penetram no intestino e se disseminam por todo o corpo até as glândulas salivares; tal disseminação viral, chamada de incubação extrínseca, normalmente dura 1 a 3 semanas em mosquitos. Nesse ponto, se as glândulas salivares já estiverem infectadas, o vetor artrópode torna-se competente para continuar a cadeia de transmissão, infectando um animal vertebrado durante uma refeição de sangue subsequente. Um mecanismo alternativo para a manutenção do vírus em seu vetor artrópode é a *transmissão transovariana*. O artrópode não costuma ser prejudicado pela infecção, e o parceiro vertebrado natural geralmente tem apenas viremias transitórias, sem doença evidente.

Os vírus transmitidos por roedores são mantidos na natureza por meio da transmissão entre roedores, os quais se tornam cronicamente infectados. Geralmente observa-se um elevado grau de especificidade roedor-vírus, e a manifestação da doença no hospedeiro reservatório é rara.

ETIOLOGIA

Os vírus zoonóticos transmitidos por artrópodes e roedores pertencem a pelo menos sete famílias: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* e *Togaviridae* **(Quadro 233.1)**.

QUADRO 233.1 VÍRUS ZOONÓTICOS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODES E ROEDORES QUE INFECTAM O HOMEM

Grupo de vírus	Vírus (abreviação)	Principais reservatórios	Vetores	Síndrome[a]
Alfavírus (sorocomplexo das florestas de Barmah)	Vírus das florestas de Barmah (BFV)	Cavalos, marsupiais	Mosquitos que picam (*Culicoides marksi*), mosquitos (*Aedes camptorhynchus, A. normanensis, A. notoscriptus, A. vigilax, Culex annulirostris*)	A/E
Alfavírus (sorocomplexo da floresta de Semliki)	Vírus Chikungunya (CHIKV)	Morcegos, primatas não humanos	Mosquitos (*Aedes, Culex* spp.)	A/E[b]
	Vírus Mayaro (MAYV)	Primatas não humanos, gambás, roedores	Mosquitos (predominantemente *Haemagogus* spp.)	A/E
	Vírus O'nyong-nyong (ONNV)	Desconhecido	Mosquitos (em particular o *Anopheles gambiae*, *A. funestus*, *Mansonia* spp.)	A/E
	Vírus Una (UNAV)	Pássaros, cavalos, roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Coquillettidia*,	F/M

			Culex, *Ochlerotatus, Psorophora* spp.)	
	Vírus do rio Ross (RRV)	Macrópodos, roedores	Mosquitos (*Aedes normanensis*, *A. vigilax*, *Culex annulirostris*)	A/E
	Vírus da floresta de Semliki (SFV)	Pássaros, roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Culex* spp.)	A/E
Alfavírus (sorocomplexo da encefalite equina ocidental)	Vírus da encefalite equina ocidental (EEEV)	Pássaros de água doce do pântano	Mosquitos (*Aedes*, *Coquillettidia*, *Culex* spp.; *Culiseta melanura*, *Mansonia perturbans*, *Psorophora* spp.)	E
Alfavírus (sorocomplexo da encefalite equina venezuelana	Vírus Everglades (EVEV)	Ratos do algodão (*Sigmodon hispidus*)	Mosquitos (*Culex cedecei*)	F/M, E
	Vírus Mucambo (MUCV)	Primatas não humanos, roedores	Mosquitos (*Culex*, *Ochlerotatus* spp.)	F/M, E
	Vírus Tonato (TONV)	Oropêndolas com crista do Suriname (*Psarocolius decumanus*)	Mosquitos (*Culex portesi*)	F/M, E
	Vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV)	Cavalos, roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Culex* spp.; *Psorophora confinnis*)	F/M, E
Alfavírus (sorocomplexo da encefalite equina ocidental)	Vírus Sindbis (SINV)	Pássaros	Mosquitos (*Culex*, *Culiseta* spp.)	A/E
	Vírus da encefalite equina ocidental (WEEV)	Lagomorfos, pássaros	Mosquitos (*Culex tarsalis*)	E
Arenavírus (Velho Mundo)	Vírus Lassa (LASV)	Camundongo multimamas de Natal (*Mastomys natalensis*)	Nenhum	F/M, FHV
	Vírus Lujo (LUJV)	Desconhecido	Nenhum	FHV
	Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV)	Camundongo doméstico (*Mus musculus*)	Nenhum	E, F/M, (FHV)
Arenavírus (Novo Mundo)	Vírus Chapare (CHPV)	Desconhecido	Nenhum	FHV
	Vírus Guanarito (GTOV)	Zigodontomis de cauda curta (*Zygodontomys brevicauda*)	Nenhum	FHV
	Vírus Junín (JUNV)	Ratos de regiões áridas (*Calomys musculinus*)	Nenhum	FHV
	Vírus Machupo (MACV)	Grande rato (*Calomys callosus*)	Nenhum	FHV

	Vírus Sabiá (SABV)	Desconhecido	Nenhum	FHV
	Vírus Whitewater Arroyo (WWAV)[c]	Ratos da madeira de papo branco (*Neotoma albigula*)	Nenhum	(E)
Buniavírus (gênero indeterminado)	Vírus Bangui (BGIV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Gan Gan (GGV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes*, *Culex* spp.)	A/E
	Vírus Tataguino (TATV)	Desconhecido	Mosquitos (*Anopheles* spp.)	F/M
	Vírus Trubanamano (TRUV)	Desconhecido	Mosquitos (*Anopheles*, *Culex* spp.)	(A/E)
Coltivírus	Vírus da febre do carrapato do Colorado (CTFV)	Ratos da madeira de cauda espessa (*Neotoma cinerea*), esquilos de Colúmbia (*Spermophilus columbianus*), rato veadeiro (*Peromyscus maniculatus*), esquilos da terra de manto dourado (*Spermophilus lateralis*), esquilo mínimo (*Tamias minimus*), porco espinho da América do Norte (*Erethizon dorsata*), esquilo do pinheiro amarelo (*Tamias amoenus*)	Carrapatos ixodídeos (predominantemente *Dermacentor andersoni*)	E, F/M
	Vírus Eyach (EYAV)	Lagomorfos, roedores	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes ricinus*, *I. ventalloi*)	E, F/M
	Vírus do rio Salmon (SRV)	Desconhecido	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes* spp.)	E, F/M
Flavivírus (transmitido por mosquitos)	Vírus da dengue 1-4 (DENV 1-4)	Primatas não humanos	Mosquitos (predominantemente *Aedes aegypti*, *A. albopictus*)	F/M, FHV
	Vírus da encefalite japonesa (JEV)	Aves pernaltas (em particular garças), cavalos, porcos	Mosquitos (*Culex* spp., em particular *C. tritaeniorhynchus*)	E
	Vírus Kokobera (KOKV)	Macrópodos, cavalos	Mosquitos (*Culex* spp.)	A/E
	Vírus da encefalite de Murray Valley (MVEV)	Pássaros	Mosquitos (predominantemente *Culex annulirostris*)	E
	Vírus Rocio (ROCV)	Tico-tico (*Zonotrichia capensis*)	Mosquitos (*Aedes*, *Culex*, *Psorophora* spp.)	E
	Vírus da encefalite de Saint Louis	Pássaros columbiformes e passeriformes (tentilhões, pardais)	Mosquitos (predominantemente *Culex* spp., em	E

	(SLEV)		particular *C. nigripalpus*, *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. tarsalis*)	
	Vírus Usutu (USUV)	Passarinhos	Mosquitos (*Culex* spp., em particular *C. pipiens*)	(E)
	Vírus do Oeste do Nilo (WNV)[d]	Passarinhos (tordos e melros, corvos, tentilhões, pardais), pequenos mamíferos, cavalos	Mosquitos (*Culex* spp., em particular *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. restuans*, *C. tarsalis*)	E
	Vírus da febre amarela (YFV)	Primatas não humanos (*Alouatta*, *Ateles*, *Cebus*, *Cercopithecus*, *Colobus* spp.)	Mosquitos (*Aedes* spp., em particular *A. aegypti*)	FHV
	Vírus Zika (ZIKV)	Primatas não humanos (*Macaca*, *Pongo* spp.)	Mosquitos (*Aedes* spp.)	A/E, F/M
Flavivírus (transmitido por carrapatos)	Vírus da doença da floresta de Kyasanur (KFDV)[e]	Vandeleurias (ratos) indomalaios (*Vandeleuria oleracea*), ratos do telhado (*Rattus rattus*)	Carrapatos ixodídeos (predominantemente *Haemaphysalis spinigera*); carrapatos argasídeos (*Ornithodoros savignyi*)	FHV
	Vírus da febre hemorrágica de Omsk (OHFV)	Aves migratórias, roedores	Carrapatos ixodídeos (predominantemente *Dermacentor* spp.)	FHV
	Vírus Powassan (POWV)	Esquilos vermelhos (*Tamiasciurus hudsonicus*), rato veadeiro de pata branca (*Peromyscus leucopus*), marmota (*Marmota monax*), outros pequenos mamíferos	Carrapatos ixodídeos (em particular *Ixodes cookei*, outras espécies de ixodídeos *Dermacentor* spp.)	E
	Vírus da encefalite transmitida por carrapatos (TBEV)	Pássaros passeriformes, veados, *eulipotyphla*, cabras, tetrazes, pequenos mamíferos, roedores, carneiros	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes gibbosus*, *I. persulcatus*, *I. ricinus*; esporadicamente *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* spp.)	E, F/M, (FHV)
Hantavírus (Velho Mundo)	Vírus Amur/Soochong (ASV)	Camundongos do campo coreano (*Apodemus peninsulae*)	Nenhum	FHV
	Vírus Dobrava-Belgrade (DOBV)	Ratos do campo do Cáucaso (*Apodemus ponticus*), ratos listrados do campo (*Apodemus agrarius*), ratos	Nenhum	FHV

		de pescoço amarelo do campo (*Apodemus flavicollis*)		
	Vírus Gou (GOUV)	Ratos castanhos (*Rattus norvegicus*), ratos do telhado (*R. rattus*), ratos domésticos do oriente (*Rattus tanezumi*)	Nenhum	FHV
	Vírus Hantaan (HTNV)	Ratos listrados do campo (*A. agrarius*)	Nenhum	FHV
	Vírus Kurkino	Ratos listrados do campo (*A. agrarius*)	Nenhum	FHV
	Vírus Muju (MUJV)	Ratazanas de listras vermelhas coreano (*Myodes regulus*)	Nenhum	FHV
	Vírus Puumala (PUUV)	Ratazanas do banco (*Myodes glareolus*)	Nenhum	(P), FHV
	Vírus Saaremaa (SAAV)	Ratos listrados do campo (*A. agrarius*)	Nenhum	FHV
	Vírus Seoul (SEOV)	Ratos castanhos (*R. norvegicus*), ratos do telhado (*R. rattus*)	Nenhum	FHV
	Vírus Sochi	Ratos do campo do Cáucaso (*A. ponticus*)	Nenhum	FHV
	Vírus Tula (TULV)	Ratazanas comuns (*Microtus arvalis*), ratazanas do leste europeu (*Microtus levis*), ratazanas do campo (*Microtus agrestis*)	Nenhum	(P), FHV
Hantavírus (Novo Mundo)	Vírus Anajatuba (ANJV)	Colilargos de Fornes (*Oligoryzomys fornesi*)	Nenhum	P
	Vírus dos Andes (ANDV)	Colilargos de cauda longa (*Oligoryzomys longicaudatus*)	Nenhum	P
	Vírus Araraquara (ARAV)	Ratinho do cerrado de cauda peluda (*Necromys lasiurus*)	Nenhum	P
	Vírus Araucária (ARAUV)	Colilargos de pata negra (*Oligoryzomys nigripes*)	Nenhum	P
	Vírus Bayou (BAYV)	Ratos do arroz do pântano (*Oryzomys palustris*)	Nenhum	P
	Vírus Bermejo (BMJV)	Colilargos do Chaco (*Oligoryzomys chacoensis*)	Nenhum	P
	Vírus Black Creek Canal (BCCV)	Ratos do algodão (*S. hispidus*)	Nenhum	P
	Vírus Blue River (BRV)	Rato veadeiro de pata branca (*P. leucopus*)	Nenhum	P
	Vírus Castelo dos Sonhos (CASV)	Colilargos brasileiros (*Oligoryzomys eliurus*)	Nenhum	P
	Vírus Choclo	Colilargos amarelos (*Oligoryzomys*	Nenhum	F/M

	(CHOV)	*fulvescens*)		
	Vírus El Moro Canyon (ELMCV)	Ratos de colheita de Sumichrast (*Reithrodontomys sumichrasti*), ratos da colheita do ocidente (*Reithrodontomys megalotis*)	Nenhum	P
	Vírus Juquitiba (JUQV)	Colilargos de pata negra (*O. nigripes*)	Nenhum	P
	Vírus Laguna Negra (LANV)	Pequenos ratos (*Calomys laucha*)	Nenhum	P
	Vírus Lechiguanas (LECV)	Colilargos flavescentes (*Oligoryzomys flavescens*)	Nenhum	P
	Vírus Maciel (MCLV)	Ratos de pelo negro (*Necromys obscurus*)	Nenhum	P
	Vírus Maripa	Desconhecido	Nenhum	P
	Vírus Monongahela (MGLV)	Rato veadeiro da América do Norte (*P. maniculatus*)	Nenhum	P
	Vírus Muleshoe (MULV)	Rato do algodão (*S. hispidus*)	Nenhum	P
	Vírus New York (NYV)	Rato veadeiro de pata branca (*P. leucopus*)	Nenhum	P
	Vírus Orán (ORNV)	Colilargos de cauda longa (*O. longicaudatus*)	Nenhum	P
	Vírus Paranoá	Desconhecido	Nenhum	P
	Vírus Pergamino	Rato acodonte de Azara (*Akodon azarae*)	Nenhum	P
	Vírus Río Mamoré (RIOMV)	Rato espinhoso (*Neacomys spinosus*)	Nenhum	P
	Vírus Sin Nombre (SNV)	Rato veadeiro da América do Norte (*P. maniculatus*)	Nenhum	P
	Vírus Tunari (TUNV)	Desconhecido	Nenhum	P
Nairovírus (grupo de vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo)	Vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo (CCHFV)	Gado bovino, cães, cabras, lebres, ouriços, ratos, avestruzes, ovelhas	Predominantemente carrapatos ixodídeos (*Hyalomma* spp.)	FHV
Nairovírus (vírus do grupo Dugbe)	Vírus Dugbe (DUGV)	Marsupiais gigantes do norte (*Cricetomys gambianus*), gado Zebu (*Bos primigenius*)	Mosquitos que picam (*Culicoides* spp.), carrapatos ixodídeos (*Amblyomma, Hyalomma, Rhipicephalus* spp.)	F/M
	Vírus da doença das ovelhas de	Ovelhas	Carrapatos ixodídeos	F/M

	Nairobi[f] (NSDV)		(*Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* spp.), mosquitos (*Culex* spp.)	
Nairovírus (vírus do grupo Sakhalin)	Vírus Avalon (AVAV)	Gaivotas europeias (*Larus argentatus*)	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes uriae*)	(Polirradiculo-neurite?)
Nairovírus (vírus do grupo Thiafora)	Vírus Erve (ERVEV)	Musaranho de dentes brancos maior (*Crocidura russula*)	?	(Cefaleia em trovoada?)
Orbivírus	Vírus Kemerovo (KEMV)	Pássaros, roedores	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes persulcatus*)	E, F/M
	Vírus Lebombo (LEBV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes*, *Mansonia* spp.)	F/M
	Vírus Orungo (ORUV)	Camelos, gado bovino, cabras, primatas não humanos, ovelhas	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex* spp.)	E, F/M
	Vírus Tribeč (TRBV)[g]	Ratazanas do banco (*M. glareolus*), pássaros, ratazanas do pinheiro comum (*Microtus subterraneus*), cabras, lebres	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes persulcatus*, *I. ricinus*)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo A de Anopheles)	Vírus Tacaiuma (TCMV)	Primatas não humanos	Mosquitos (*Anopheles*, *Haemagogus* spp.)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Bunyamwera)	Vírus Batai (BATV)[h]	Pássaros, camelos, gado bovino, cabras, roedores, ovelhas	Mosquitos (*Aedes abnormalis*, *A. curtipes*, *Anopheles barbirostris*, *Culex gelidus*, outras spp.)	F/M
	Vírus Bunyamwera (BUNV)	Pássaros, vacas, cabras, cavalos, ovelhas	Mosquitos (*Aedes* spp.)	F/M
	Vírus Cache Valley (CVV)	Gado bovino, cervos, raposas, cavalos, primatas não humanos, guaxinins	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta* spp.)	F/M
	Vírus Fort Sherman (FSV)	Desconhecido	Mosquitos?	F/M
	Vírus Germiston (GERV)	Roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Guaroa (GROV)	Desconhecido	Mosquitos (*Anopheles* spp.)	F/M
	Vírus Ilesha (ILEV)	Desconhecido	Mosquitos (*Anopheles gambiae*)	F/M, (FHV)
	Vírus Ngari (NRIV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles* spp.)	F/M, FHV

	Vírus Shokwe (SHOV)	Roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* spp.)	F/M
	Vírus Xingu (XINV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Bwamba)	Vírus Bwamba (BWAV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* spp.)	F/M
	Vírus Pongola (PGAV)	Gado bovino, jumentos, cabras, ovelhas	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* spp.)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Califórnia)	Vírus da encefalite da Califórnia (CEV)	Lagomorfos, roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Psorophora* spp.)	E, F/M
	Vírus Inkoo (INKV)	Gado bovino, raposas, lebres, alces, roedores	Mosquitos (*Aedes* spp.)	E, F/M
	Vírus Jamestown Canyon (JCV)	Bisões, veados, alces	Mosquitos (*Aedes*, *Culiseta*, *Ochlerotatus* spp.)	E, F/M
	Vírus La Crosse (LACV)	Esquilos	Mosquitos (*Ochlerotatus triseriatus*)	E, F/M
	Vírus Lumbo (LUMV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes pembaensis*)	E, F/M
	Vírus da lebre americana (SSHV)	Lebres, esquilos, outros pequenos mamíferos	Mosquitos (*Aedes*, *Culiseta*, *Ochlerotatus* spp.)	E, F/M
	Vírus Tahyña (TAHV)	Gado bovino, cães, *eulipotyphla*, raposas, lebres, cavalos, porcos, roedores	Mosquitos (*Aedes*, *Culex*, *Culiseta* spp.)	E, F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo grupo C)	Vírus Apeú (APEUV)	Cuíca lanosa (*Caluromys philander*) e outros marsupiais; roedores; macaco prego (*Cebus apella*)	Mosquitos (*Aedes*, *Culex* spp.)	F/M
	Vírus Caraparú (CARV)	Roedores, macaco prego (*C. apella*)	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Itaquí (ITQV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Madrid (MADV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Marituba (MTBV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Murutucú (MURV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores, preguiça de garganta marrom (*Bradypus tridactylus*)	Mosquitos (*Coquillettidia*, *Culex* spp.)	F/M
	Vírus Nepuyo (NEPV)	Morcegos (*Artibeus* spp.), roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Oriboca	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.),	Mosquitos (*Aedes*,	F/M

	(ORIV)	marsupiais, roedores	*Culex*, *Mansonia*, *Psorophora* spp.)	
	Vírus Ossa (OSSAV)	Roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Restan (RESV)	Desconhecido	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Zungarococha (ZUNV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Guama)	Vírus Catu (CATUV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores	Mosquitos (*Culex* spp.)	F/M
	Vírus Guama (GMAV)	Macacos cebídeos (*Cebus* spp.), marsupiais, roedores, bugios (*Alouatta* spp.)	Mosquitos (*Aedes*, *Culex*, *Limatus*, *Mansonia*, *Psorophora*, *Trichoprosopon* spp.)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Nyando)	Vírus Nyando (NDV)	Desconhecido	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles* spp.), flebotomíneos (*Lutzomyia* spp.)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Simbu)	Vírus Iquitos (IQTV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Oropouche (OROV)	Saguis (*Callithrix* spp.), preguiça de garganta marrom (*B. tridactylus*)	Mosquitos que picam (*Culicoides paraensis*), mosquitos (*Coquillettidia venezuelensis*, *Culex quinquefasciatus*, *Mansonia* spp., *Ochlerotatus serratus*)	F/M
Ortobuniavírus (sorogrupo Wyeomyia)	Vírus Wyeomyia (WYOV)	Desconhecido	Mosquitos (*Wyeomyia* spp.)	F/M
Flebovírus (sorocomplexo Bhanja)	Vírus Bhanja[i] (BHAV)	Gado bovino, ouriço de quatro dedos (*Atelerix albiventris*), cabras, ovelhas, esquilos da terra listrados (*Xerus erythropus*)	Carrapatos ixodídeos (*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus* spp.)	E, F/M
	Vírus Heartland	Gado bovino, cervos, alces, cabras, ovelhas?	Carrapatos ixodídeos (*Amblyomma americanum*)	F/M
	"Vírus da síndrome de trombocitopenia e febre grave"	Gado bovino, frango, cães, cabras, roedores, ovelhas?	Carrapatos ixodídeos (*Haemaphysalis longicornis*,	F/M, FHV

	(“SFTSV”)[j]		*Rhipicephalus microplus*)	
Flebovírus (sorocomplexo Candiru)	Vírus Alenquer (ALEV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Candiru (CDUV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Escharate (ESCV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Maldonado (MLOV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Morumbi (MRBV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Serra Norte (SRNV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
Flebovírus (sorocomplexo Punta Toro)	Vírus Punta Toro (PTV)	Desconhecido	Mosquitos flebótomos (*Lutzomyia* spp.)	F/M
Flebovírus (sorocomplexo da febre dos flebótomos)	Vírus Chagres (CHGV)	Desconhecido	Mosquitos flebótomos (*Lutzomyia* spp.)	F/M
	Vírus Chios	Desconhecido	Desconhecido	E
	Vírus da febre do vale do Rift (RVFV)	Gado bovino, ovelhas	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Coquillettidia*, *Culex*, *Eretmapodites*, *Mansonia* spp.)	E, F/M, FHV
	Vírus do Chipre da febre de flebótomos (SFCV)	Desconhecido	Desconhecido	F/M
	Vírus Nápoles da febre de flebótomos virus (SFNV)	Desconhecido	Mosquitos flebótomos (*Phlebotomus papatasi*, *P. perfiliewi*, *P. perniciosus*)	F/M
	Vírus da Sicília da febre de flebótomos (SFSV)	*Eulipotyphla*, doninha anã (*Mustela nivalis*), roedores	Mosquitos flebótomos (particularmente *Phlebotomus papatasi*)	F/M
	Vírus da Turquia da febre de flebótomos (SFTV)	Desconhecido	Mosquitos flebótomos (*Phlebotomus* spp.)	F/M
	Vírus da Toscana (TOSV)	Desconhecido	Mosquitos flebótomos (*Phlebotomus*	E, F/M

			papatasi, *P. perfiliewi*)	
Flebovírus (sorocomplexo Uukuniemi)	Vírus Uukuniemi (UUKV)	Pássaros, gado bovino, roedores	Carrapatos ixodídeos (*Ixodes* spp.)	F/M
Quaranjavírus	Vírus Quaranfil (QRFV)	Pássaros	Carrapatos ixodídeos (*Argas arboreus*)	F/M
Seadornavírus	Vírus Banna (BAV)	Gado bovino, porcos	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta* spp.)	E
Togotovírus	Vírus Dhori (DHOV)[k]	Morcegos, camelos, cavalos	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex* spp.), carrapatos ixodídeos (*Dermacentor*, *Hyalomma*, *Ornithodoros* spp.)	E, F/M
	Vírus Thogoto (THOV)	Camelos, gado bovino	Carrapatos ixodídeos (*Amblyomma*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus* spp.)	E, F/M
Vesiculovírus	Vírus Chandipura (CHPV)	Ouriços	Mosquitos (*Aedes aegypti*), flebótomos (*Phlebotomus*, *Sergentomyia* spp.)	E, F/M
	Vírus Isfahan (ISFV)	Gerbis grandes (*Rhombomys opimus*)	Mosquito flebótomo (*Phlebotomus papatasi*)	F/M
	Vírus Piry (PIRYV)	Gambás de quatro olhos cinza (*Philander opossum*)	Mosquitos (*Aedes*, *Culex*, *Toxorhynchites* spp.)	F/M
	Vírus de Indiana da estomatite vesicular (VSIV)	Gado bovino, cavalos, porcos	Mosquitos flebótomos (*Lutzomyia* spp.)	F/M
	Vírus de Nova Jersey da estomatite vesicular (VSNJV)	Gado bovino, cavalos, porcos	Mosquitos que picam (*Culicoides* spp.), cloropídeos, mosquitos (*Culex*, *Mansonia* spp.), dípteros muscoides (*Musca* spp.), simulídeos	F/M

[a]As abreviações se referem às síndromes mais comuns associadas aos vírus: A/E, artrite/exantema; E, encefalite; F/M, febre/mialgia; P, pulmonar; FHV, febre hemorrágica viral. As abreviações foram colocadas entre parênteses quando os casos são extremamente raros e/ou controversos. [b]Na literatura antiga, o vírus Chikungunya frequentemente é também listado como agente de FHV. Entretanto, estudos posteriores revelaram que, na maioria dos casos, as pessoas com "febre hemorrágica Chikungunya" estavam coinfectadas com um ou mais vírus da dengue, uma observação que sugere que a FHV foi, na verdade, uma dengue grave. [c]O vírus Whitewater Arroyo é frequentemente listado como um agente causador de FHV na literatura, mas dados convincentes associando o vírus a FHV ainda não foram publicados. [d]Também inclui o vírus Kunjin. [e]Inclui a variante recentemente descrita Alkhurma/Alkhumra do vírus da doença da floresta de Kyasanur. [f]Também conhecido como vírus Ganjam. [g]Também conhecido como vírus Brezová, vírus Cvilín, vírus Kharagysh, vírus Koliba ou vírus Lipovník. [h]Também conhecido como vírus Čalovo ou vírus Chittoor. [i]Também conhecido como vírus Palma. [j]O nome final do vírus ainda não foi decidido. Alternativas utilizadas na literatura são vírus

Huaiyangshan (HYSV) e vírus da febre Henan (HNFV). [k]Também conhecido como vírus Astra e vírus Batken.

ARENAVIRIDAE

Os membros da família *Arenaviridae* que infectam humanos são todos do gênero *Arenavirus*. Os membros desse gênero são divididos em dois ramos filogenéticos principais: vírus do Velho Mundo (sorocomplexo da coriomeningite linfocítica de Lassa) e vírus do Novo Mundo (o sorocomplexo Tacaribe). Os arenavírus humanos formam virions esféricos, ovais ou envelopados com espículas pleomórficas (cerca de 50-300 nm de diâmetro) que formam um broto na membrana plasmática da célula infectada. As partículas contêm dois RNAs genômicos de fita simples (S, cerca de 3,5 kb; e L, cerca de 7,5 kb) que codificam proteínas estruturais de orientação ambisenso. A maioria dos arenavírus persiste na natureza infectando cronicamente roedores. Os vírus do Velho Mundo são mantidos por roedores murídeos que estão persistentemente virêmicos e comumente transmitem o vírus vertical e horizontalmente. Os vírus do Novo Mundo são encontrados em roedores cricetídeos; a transmissão horizontal é típica, a infecção vertical pode ocorrer e a viremia persistente pode ser observada. Surpreendentemente, cada arenavírus está predominantemente adaptado a um tipo particular de roedor. Os humanos costumam se tornar infectados por inalação ou contato direto com excretas ou secreções de roedores infectados (p. ex., aerossóis de roedores colhedeiros; urina ou fezes liofilizadas de roedores em celeiros ou casas; contato direto com roedores em armadilhas). A transmissão entre pessoas do arenavírus é rara.

BUNYAVIRIDAE

Essa família inclui quatro gêneros clinicamente significativos. *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus* e *Phlebovirus*. Os membros de todos esses gêneros formam vírions envelopados de esféricos a pleomórficos, contendo três RNAs genômicos de fita simples (S, em torno de 1-2 kb; M, 3,6-5,3 kb; e L, 6,4-12,3 kb) de polaridade negativa (hantavírus, nairovírus, ortobuniavírus) ou ambisenso (nairovírus). Os buniavírus formam partículas de cerca de 80 a 120 nm de diâmetro no complexo de Golgi das células infectadas e deixam essas células por exocitose.

Os hantavírus possuem características especiais entre os buniavírus, uma vez que não são transmitidos por artrópodes, e sim mantidos na natureza por roedores, os quais cronicamente disseminam os vírions. Os hantavírus do Velho Mundo são abrigados em roedores murídeos, e cricetídeos e hantavírus do Novo Mundo são mantidos por roedores cricetídeos. Assim como os arenavírus, os hantavírus individuais em geral são especificamente adaptados a um tipo particular de roedor. Entretanto, os hantavírus não causam viremia crônica em seus hospedeiros roedores e são transmitidos apenas horizontalmente de um roedor para outro. De modo semelhante aos arenavírus, os hantavírus infectam os humanos principalmente pela inalação ou contato direto com excreções e secreções de roedores, e a transmissão entre pessoas não é um evento comum (com notável exceção para o vírus dos Andes). Embora exista uma sobreposição, os hantavírus humanos do Velho Mundo são os agentes etiológicos da febre hemorrágica com síndrome renal, enquanto os vírus do Novo Mundo geralmente causam a síndrome pulmonar do hantavírus.

Os nairovírus são mantidos em carrapatos ixodídeos, os quais transmitem verticalmente (transovariana e transestadial) esses vírus às gerações de carrapatos e se disseminam horizontalmente por meio de hospedeiros vertebrado virêmicos. Os humanos geralmente são infectados pela picada de um carrapato ou no manuseio de vertebrados infectados.

Os ortobuniavírus são, em sua maioria, transmitidos por mosquitos e raramente por mosquitos picadores e apresentam hospedeiros vertebrados intermediários virêmicos. Muitos ortobuniavírus são também transmitidos por seus mosquitos hospedeiros. Numerosos ortobuniavírus foram associados à infecção e doença humana. Eles foram considerados membros de cerca de 19 sorogrupos baseados em reações cruzadas antigênicas, mas esse grupo está atualmente em revisão em função do acúmulo de novos dados genômicos e análises filogenéticas. Os vírus humanos são encontrados em, pelo menos, nove sorogrupos.

Os flebovírus são transmitidos verticalmente (transovariana) em seus hospedeiros artrópodes e horizontalmente por hospedeiros vertebrados virêmicos. Os flebovírus são divididos em dois grupos: os vírus do grupo dos flebótomos são transmitidos por mosquitos flebótomos, e os vírus do grupo Uukuniemi são transmitidos por carrapatos. Os flebovírus possuem, pelo menos, 10 sorocomplexos; os patógenos humanos são encontrados em, pelo menos, quatro desses sorocomplexos.

FLAVIVIRIDAE

A família *Flaviviridae* atualmente inclui quatro gêneros, um dos quais (*Flavivirus*) é um vírus humano transmitido por artrópodes. Os flavivírus, em senso estrito, apresentam genomas de RNA de fita simples e senso positivo (cerca de 11 kb), formando partículas envelopadas esféricas de 40 a 60 nm de diâmetro. Os flavivírus discutidos neste capítulo pertencem a dois grupos distintos filogenetica e antigenicamente e são transmitidos entre vertebrados por mosquitos e carrapatos ixodídeos, respectivamente. Os vetores costumam ser infectados quando se alimentam de hospedeiros virêmicos; como no caso da maioria dos outros vírus discutidos aqui, os humanos são hospedeiros acidentais, os quais geralmente são infectados por picadas de artrópodes. Os artrópodes mantêm as infecções por flavivírus horizontalmente, embora a transmissão transovariana tenha sido documentada. Em alguns casos, os flavivírus também podem ser transmitidos por aerossóis ou alimentos contaminados; em particular, o leite *in natura* pode transmitir o vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

ORTHOMYXOVIRIDAE

A família *Orthomyxoviridae* inclui dois gêneros de vírus transmitido por artrópodes clinicamente relevantes: *Quaranjavirus* e *Thogotovirus*. Os quaranjavírus são transmitidos entre pássaros por carrapatos ixodídeos, enquanto os togotovírus apresentam uma predileção por hospedeiros mamíferos e podem ser transmitidos tanto por carrapatos ixodídeos quanto por mosquitos.

REOVIRIDAE

A família *Reoviridae* contém vírus com genomas de RNAs de fita dupla lineares e multissegmentados (cerca de 16-29 kb no total). Esses vírus produzem partículas com simetria icosaédrica e têm 60 a 80 nm em diâmetro. Ao contrário dos outros virions discutidos aqui, os reovírions não são envelopados e, assim, são insensíveis à inativação com detergentes. Atualmente, são reconhecidos 15 gêneros de reovírus. Os vírus humanos transmitidos por artrópodes são encontrados entre os gêneros *Coltivirus* (subfamília *Spinareovirinae*), *Orbivirus*, e *Seadornavirus* (subfamília *Sedoreovirinae*). Os coltivírus transmitidos por artrópodes possuem 12 segmentos de genoma. Os coltivírus são transmitidos por numerosos tipos de carrapatos, de modo transestadial, mas não transovariano. A manutenção geral do ciclo de transmissão envolve, portanto, hospedeiros mamíferos virêmicos, infectados por picadas de carrapatos. Os orbivírus transmitidos por artrópodes apresentam 10 segmentos de genoma e são transmitidos por mosquitos ou carrapatos ixodídeos, enquanto os seadornavírus relevantes são transmitidos exclusivamente por mosquitos.

RHABDOVIRIDAE

A família *Rhabdoviridae* é incluída na ordem *Mononegavirales*. Os vírus de nove gêneros de rabdovírus apresentam genomas de RNA de fita simples lineares, não segmentados e de polaridade negativa (cerca de 11-15 kb) e formam partículas envelopadas pleomórficas ou em forma de balas (100-430 nm de comprimento e 45-100 nm de largura). Apenas o gênero *Vesiculovirus* inclui vírus humanos transmitidos por artrópodes, todos transmitidos por insetos (mosquitos picadores, mosquitos e flebótomos). **As propriedades gerais dos rabdovírus são discutidas em mais detalhes no Capítulo 232.**

TOGAVIRIDAE

Os membros da família *Togaviridae* apresentam genomas de RNA de fita simples, lineares e positivo (cerca de 9,7-11,8 kb) e formam vírions icosaédricos envelopados (cerca de 60-70 nm de diâmetro), os quais formam brotos na membrana plasmática da célula infectada. Os togavírus discutidos aqui são todos membros do gênero *Alphavirus* e são transmitidos entre vertebrados por mosquitos.

EPIDEMIOLOGIA

A distribuição dos vírus transmitidos por artrópodes e por roedores está restrita a regiões habitadas por esses hospedeiros reservatórios e/ou vetores. Consequentemente, a origem geográfica de um paciente ou uma história de viagem podem fornecer indicações importantes para o diagnóstico diferencial. O **Quadro 233.2** lista a distribuição geográfica aproximada da maioria das infecções transmitidas por artrópodes e roedores. Muitas dessas doenças podem ser adquiridas em ambientes rurais ou urbanos; essas doenças incluem febre amarela, dengue (previamente chamada de febre da dengue), dengue grave (previamente chamada de febre hemorrágica da dengue e síndrome de choque da dengue), doença por vírus chikungunya, febre hemorrágica com síndrome renal causada pelo vírus Seul, febre do flebótomo causada pelo mosquito flebótomo de Nápoles ou da Sicília e doença do vírus Oropouche.

QUADRO 233.2 **DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA (GEOESQUEMA DAS NAÇÕES UNIDAS) DE DOENÇAS VIR TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODES OU ROEDORES**

	Tipo de doença[a]				
Região	**Arenavírus**	**Buniavírus**	**Flavivírus**	**Ortomixovírus**	**Reovírus**
África	Febre de Lassa; infecção pelo vírus Lujo	Infecções pelos vírus Bangui, Batai, Bhanja, Bunyamwera e Bwamba; febre hemorrágica da Crimeia-Congo; infecções pelos vírus Dugbe, Germiston e Ilesha; vírus da doença das ovelhas de Nairobi; infecções pelos vírus Ngari, Nyando e Pongola; febre do vale Rift, febre de flebótomos/febre Pappataci; infecções pelo vírus Shokwe e Tataguine	Dengue/dengue grave; (infecção pelo vírus Usutu); infecção pelo vírus do Oeste do Nilo; febre amarela; infecção pelo vírus Zika	Infecções pelos vírus Dhori, Quaranfil e Thogoto	Infecções pelos vírus lebombo, Orungo e Tribeč
Ásia Central	—	Infecção pelo vírus Bhanja; febre	Encefalite viral transmitida por	Infecção pelo vírus Dhori	—

		hemorrágica da Crimeia-Congo	carrapatos		
Ásia Oriental	—	Febre hemorrágica da Crimeia-Congo; febre hemorrágica com síndrome renal; febre de flebótomos/febre Pappataci; síndrome de trombocitopenia com febre grave	Dengue/dengue grave; encefalite japonesa; doença da floresta de Kyasanur; encefalite viral transmitida por carrapato	—	Infecção pelo vírus Banna
Sul da Ásia	—	Infecções pelos vírus Batai e Bhanja; febre hemorrágica da Crimeia-Congo; febre hemorrágica com síndrome renal; infecção pelo vírus da doença de ovelhas de Nairobi; febre de flebótomos/febre Pappataci	Dengue/dengue grave; encefalite japonesa; doença da floresta de Kyasanur; infecção pelo vírus do Oeste do Nilo; infecção pelo vírus Zika	Infecção pelos vírus Dhori, Quaranfil e Thogoto	—
Sudeste asiático	—	Infecção pelo vírus Bati; febre hemorrágica com síndrome renal	Dengue/dengue grave; encefalite japonesa; infecção pelo vírus do Oeste do Nilo; infecção pelo vírus Zika	—	—
Ásia Ocidental	—	Infecções pelos vírus Batai e Bhanja; febre hemorrágica da Crimeia-Congo; febre hemorrágica com síndrome renal; febre de flebótomos/febre Pappataci	Dengue/dengue grave; doença da floresta de Kyasanur; encefalite viral transmitida por carrapato; infecção pelo vírus do Oeste do Nilo	Infecção pelos vírus Dhori e Quaranfil	—
América Latina e Caribe	“Febre hemorrágica brasileira”; infecção pelo vírus Chapare; febre hemorrágica Junín/argentina; coriomeningite/meningoencefalite linfocítica; febre hemorrágica Machupo/boliviana; “febre hemorrágica venezuelana”	Infecções pelos vírus Alenquer, Apeú, Bunyamwera, Cache Valley, Candiru, Caraparú, Catu, Chagres, Escharate, Fort Sherman, Guama e Guaroa; síndrome pulmonar por	Dengue/dengue grave; doença do vírus Rocio; febre amarela	—	—

		hantavírus; infecções pelos vírus Itaquí, Juquitiba, Madrid, Maldonado, Marituba, Mayaro, Morumbi, Murutucú, Nepuyo e Oriboca; doença do vírus Oropouche; infecções pelos vírus Ossa, Punta Toro, Restan, Serra Norte, Tacaiuma, Trinidad, Wyeomyia, Xingu e Zungarococha			
América do Norte	Coriomeningite/meningoencefalite linfocítica; (infecção pelo vírus Whitewater Arroyo)	(Infecções pelos vírus (Avalon) e Vale do Cache; (meningo)encefalite da Califórnia; síndrome pulmonar do hantavírus; infecções pelos vírus Heartland e Nepuyo	Dengue/dengue grave; doença do vírus Powassan; encefalite de St. Louis; infecção pelo vírus do Oeste do Nilo	—	Febre do carrapato do Colorado; infecção pelo vírus do rio Salmon
Europa	Coriomeningite/meningoencefalite linfocítica	Infecções pelos vírus (Avalon) e Bhanja; (meningo)encefalite da Califórnia; febre hemorrágica da Crimeia-Congo; (infecção pelo vírus Erve); febre hemorrágica com síndrome renal; infecção pelo vírus Inkoo; febre de flebótomos/febre Pappataci; infecção pelo vírus Uukuniemi	Dengue/dengue grave; encefalite viral transmitida por carrapato; febre hemorrágica de Omsk; (infecção pelo vírus Usutu); infecção pelo vírus do Oeste do Nilo	Infecções pelos vírus Dhori e Thogoto	Infecções pelos vírus Eyach, Kemerov e Tribeč
Oceania	—	Infecções pelos vírus Gan Gan e (Trubanaman)	Encefalite australiana; dengue/dengue grave; encefalite japonesa; infecção pelo vírus Kokobera; encefalite do	—	—

		Vale Murray; infecção pelo vírus do Oeste do Nilo; infecção pelo vírus Zika

[a] Aspas indicam nomes comuns utilizados na ausência de reconhecimento da 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Doenças designadas como "infecção pelo vírus". Os nomes das doenças são colocados entre parênteses quando os casos são raros ou controversos.

DIAGNÓSTICO

Em pacientes com uma suspeita de infecção viral, uma história de picada de mosquito pode ter um pequeno significado diagnóstico, mas uma história de picada de carrapato é mais útil para o diagnóstico. A exposição a roedores é algumas vezes relatada por pessoas infectadas por arenavírus ou hantavírus. O diagnóstico laboratorial é necessário em todos os casos, embora epidemias possam, por vezes, fornecer indicações suficientes clínicas e epidemiológicas para um diagnóstico etiológico presuntivo. Para a maioria dos vírus transmitidos por artrópodes e roedores, amostras de soro na fase aguda (coletadas em 3 a 4 dias do início) podem isolar o vírus. Amostras pareadas de soro são utilizadas para demonstrar uma elevação no título de anticorpos. Esforços intensivos para o desenvolvimento de testes rápidos para febres hemorrágicas virais resultaram em testes confiáveis de detecção de antígenos por ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISAs), ELISAs de captura de imunoglobulina (Ig) M e reação em cadeia da polimerase (PCR) multitestes. Esses testes podem fornecer um diagnóstico baseado em uma única amostra de soro e em poucas horas. Eles são particularmente úteis para pacientes com doença grave. Os testes de PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) podem fornecer um diagnóstico em amostras sem antígenos detectáveis e também podem fornecer informações genéticas úteis sobre o agente etiológico.

As infecções por hantavírus diferem das outras infecções virais discutidas neste capítulo porque a doença aguda grave é imunopatológica; os pacientes apresentam uma IgM sérica como base para um teste sensível e específico. No diagnóstico, os pacientes com encefalites geralmente já não são mais virêmicos ou apresentam antígenos, bem como em geral não apresentam vírions no líquido cerebrospinal (LCS). Nessa situação, o valor de métodos sorológicos para determinação da IgM e da RT-PCR é alto. O teste ELISA com captura de IgM está sendo cada vez mais utilizado para testes simultâneos no soro e LCS. O teste ELISA IgG ou a sorologia clássica é útil na avaliação de exposição prévia ao vírus, muitos dos quais circulando em áreas de infraestrutura médica mínima e, algumas vezes, causando apenas uma infecção leve ou subclínica.

SÍNDROMES

O espectro de possíveis respostas humanas à infecção por vírus transmitidos por artrópodes ou roedores é amplo e o conhecimento dos desfechos da maioria dessas infecções é limitado. As pessoas infectadas com esses vírus podem não desenvolver sinais de doença. Se a doença viral for reconhecida, ela geralmente pode ser agrupada em uma das cinco grandes categorias: artrite e exantema, encefalite, febre e mialgia, doença pulmonar ou febre hemorrágica viral (FHV) **(Quadro 233.3)**. Essas categorias frequentemente se sobrepõem. Por exemplo, as infecções pelos vírus da encefalite equina do Oeste do Nilo e da Venezuela serão discutidas neste capítulo como encefalites, porém, durante surtos epidêmicos, muitos pacientes apresentam síndromes febris mais leves. Do mesmo modo, o vírus da febre do vale do Rift é mais conhecido como uma causa de FHV, mas as frequências de crises de doença febril são muito mais elevadas e a encefalite e cegueira podem ocorrer ocasionalmente. O vírus da coriomeningite linfocítica será classificado neste capítulo como uma causa de febre e mialgia, pois essa síndrome é a manifestação mais comum da doença; mesmo quando a doença do sistema nervoso central (SNC) evolui durante a infecção pelo vírus, as manifestações neurológicas costumam ser leves e precedidas de febre e mialgia. A infecção por qualquer um dos tipos de vírus da dengue (1, 2, 3, ou 4) é considerada como uma causa de febre e mialgia, pois essa síndrome é a manifestação mais comum dessa infecção em todo o mundo. Entretanto, a dengue grave é uma FHV, com uma patogênese complicada de grande importância na prática pediátrica em algumas regiões do mundo. Infelizmente, a maioria das doenças virais conhecidas transmitidas por artrópodes ou roedores ainda não foram bem estudadas por abordagens médicas modernas; assim, os dados disponíveis podem ser incompletos ou tendenciosos. O leitor deve estar ciente de que os dados sobre a distribuição geográfica são muitas vezes distorcidos: a literatura frequentemente não é clara quanto ao fato de os dados referirem-se à distribuição de um determinado vírus ou às regiões onde foi observada a doença humana. Além disso, as designações para os vírus e as doenças virais já mudaram várias vezes ao longo de décadas. Neste capítulo, os nomes e taxonomia dos vírus e os nomes das doenças estão, em grande parte, de acordo com os últimos relatórios do International Committee on Taxonomy of Viruses e com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª versão (CID-10), da Organização Mundial de Saúde, e suas atualizações mais recentes.

QUADRO 233.3 **SÍNDROMES CLÍNICAS CAUSADAS POR VÍRUS ZOONÓTICOS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS OU ROEDORES**

Síndrome	Vírus[a]
Artrite e exantema (A/E)	*Bunyaviridae*: vírus Gan Gan e (Trubanaman) *Flaviviridae:* vírus Kokobera e Zika *Togaviridae:* vírus da floresta de Barmah, Chikungunya, Mayaro, O'nyong-nyong, do rio Ross, da

	floresta de Semliki e Sindbis
Encefalite (E)	*Arenaviridae*: vírus da coriomeningite e (Whitewater Arroyo) *Bunyaviridae*: Bhanja, encefalite da Califórnia, vírus Chios, Inkoo, Jamestown Canyon, La Crosse, Lumbo, febre do vale do Rift, da lebre americana, Tahyña e vírus Toscana *Flaviviridae*: vírus da encefalite japonesa, encefalite do vale do Murray, Powassan, Rocio, encefalite de St. Louis, encefalite transmitida por carrapato, (Usutu), e Oeste do Nilo *Orthomyxoviridae*: vírus Dhori e Thogoto *Reoviridae*: vírus Banna, febre do carrapato do Colorado, Eyach, Kemerovo, Orungo e rio Salmon *Rhabdoviridae*: vírus Chandipura *Togaviridae*: vírus da encefalite equina oriental, Everglades, Mucambo, Tonate, encefalite equina venezuelana e encefalite equina ocidental
Febre e mialgia (F/M)	*Arenaviridae*: vírus Lassa e coriomeningite linfocítica *Bunyaviridae*: vírus Alenquer, Apeú, Bangui, Batai, Bhanja, Bunyamwera, Bwamba, vale de Cache, encefalite da Califórnia, Candiru, Caraparú, Catu, Chagres, Choclo, Dugbe, Escharate, Fort Sherman, Germiston, Guama, Guaroa, Heartland, Ilesha, Inkoo, Iquitos, Itaquí, Jamestown Canyon, La Crosse, Lumbo, Madrid, Maldonado, Marituba, Morumbi, doença das ovelhas de Nairobi, Nepuyo, Ngari, Nyando, Oriboca, Oropouche, Ossa, Pongola, Punta Toro, Restan, febre do vale do Rift, febre por flebótomo de Chipre, febre por flebótomo de Nápoles, febre por flebótomo da Sicília, febre por flebótomo da Turquia, Serra Norte, “síndrome de trombocitopenia e febre grave”, Shokwe, da lebre americana, Tacaiuma, Tahyña, Tataguine, Thogoto, Toscana, Uukuniemi, Wyeomyia, Xingu e Zungarococha *Flaviviridae*: vírus dengue 1-4, encefalite transmitida por carrapato e Zika *Orthomyxoviridae*: vírus Dhori e Quaranfil *Reoviridae*: vírus da febre do carrapato do Colorado, Eyach, Kemerovo, Lebombo, Orungo, rio Salmon e Tribeč *Rhabdoviridae*: vírus Chandipura, Isfahan, Piry, estomatite vesicular de Indiana e estomatite vesicular de Nova Jersey *Togaviridae*: vírus Everglades, Mucambo, Tonate, Una e encefalite equina venezuelana
Doença pulmonar (P)	*Bunyaviridae:* vírus Anajatuba, Andes, Araucária, Bayou, Bermejo, Black Creek Canal, Blue River, Castelo dos Sonhos, El Moro Canyon, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, Nova Iorque, Orán, Paranoá, Pergamino, (Puumala), Río Mamoré, Sin Nombre, (Tula) e Tunari
Febre hemorrágica viral (FHV)	*Arenaviridae*: vírus Chapare, Guanarito, Junín, Lassa, Lujo, (coriomeningite linfocítica), Machupo e Sabiá *Bunyaviridae*: vírus Amur/Soochong, febre hemorrágica da Crimeia-Congo, Dobrava-Belgrade, Gou, Hantaan, (Ilesha), Kurkino, Muju, Ngari, Puumala, febre do vale do Rift, Saaremaa, Seoul, “síndrome de febre grave com trombocitopenia”, Sochi e Tula *Flaviviridae*: vírus dengue 1-4, doença da floresta de Kyasanur, febre hemorrágica de Omsk, (encefalite transmitida por carrapato) e febre amarela

[a] Os nomes do vírus são colocados entre parênteses quando as infecções humanas são extremamente raras ou controversas.

ARTRITE E EXANTEMA

Artrites são manifestações comuns de várias doenças virais, como a hepatite B, infecção por parvovírus B19, rubéola e, ocasionalmente, acompanha infecções por adenovírus, enterovírus, herpes-vírus e vírus da caxumba. Dois buniavírus não agrupados, o vírus Gan Gan e o vírus Trubanaman, além do flavivírus Kokobera, foram associados a casos isolados de doença poliartrítica. Os alfavírus transmitidos por artrópodes também podem ser causas comuns de artrite – geralmente doenças febris agudas acompanhadas pelo desenvolvimento de exantema maculopapular. O acometimento reumático inclui apenas artralgia, edema periarticular e (menos comumente) derrames articulares. A maioria das infecções por alfavírus é mais leve e apresenta menos manifestações articulares em crianças do que em adultos. Em climas temperados, são doenças de verão. Não existe tratamento específico ou vacina liberada. Os alfavírus que mais causam artrites são os vírus da floresta de Barmah, Chikungunya, do rio Ross e Sindbis. Uma grande epidemia (> 2 milhões de casos), embora isolada, foi causada pelo vírus O'nyong nyong em 1959 a 1961 (febre O'nyong nyong). Os vírus Mayaro, da floresta do Semliki e Una já causaram, no passado, casos isolados ou limitados e epidemias raras (de 30 a várias centenas de casos por ano). Os sinais e sintomas das infecções por esses vírus são frequentemente semelhantes àqueles observados na doença do vírus Chikungunya.

Doença do vírus Chikungunya A doença causada pelo vírus Chikungunya é endêmica em regiões rurais da África. Surtos epidêmicos intermitentes ocorrem em vilas e cidades tanto da África quanto da Ásia. Os mosquitos *Aedes aegypti* costumam ser os vetores para a doença em áreas urbanas. Em 2004, uma grande epidemia se iniciou na região do oceano Índico (em particular nas ilhas Reunião e Maurício) e foi provavelmente disseminada por viajantes; o *Aedes albopictus* foi identificado como o principal vetor do vírus Chikungunya nessa epidemia. Entre 2013 e 2014, foram relatadas milhares de infecções pelo vírus Chikungunya (com dezenas de milhares de casos suspeitos) nas ilhas do Caribe. O vírus foi exportado para Itália, França e Estados Unidos por viajantes do Caribe. O vírus Chikungunya representa uma ameaça para os Estados Unidos, uma vez que mosquitos vetores adequados estão presentes nos estados do sul. A doença é mais comum em adultos, nos quais a apresentação clínica pode ser dramática. O início abrupto da doença do vírus Chikungunya segue um período de incubação de 2 a 10 dias. Febre (muitas vezes alta) com um padrão intermitente e artralgia grave são acompanhadas por calafrios e sinais e sintomas constitucionais, como dor abdominal, anorexia, hiperemia conjuntival, cefaleia, náuseas e fotofobia. A poliartrite migratória afeta principalmente as pequenas articulações dos tornozelos, dos pé, das mãos e dos punhos, mas as grandes articulações não são necessariamente poupadas. O exantema pode aparecer no início ou até vários dias após; seu desenvolvimento em geral coincide com a defervescência, que ocorre por volta do segundo ou terceiro dia de doença. O exantema é mais intenso no tronco e nos membros, e pode descamar. Crianças pequenas desenvolvem menos sinais proeminentes e são, portanto, menos hospitalizadas. As crianças com frequência também desenvolvem um exantema mais generalizado do que o exantema maculopapular/petequial. A transmissão materno-fetal já foi relatada e, em alguns casos, levou à morte fetal. A recuperação pode levar semanas, e alguns pacientes mais idosos podem permanecer com dor articular, derrames articulares recorrentes ou rigidez articular por vários anos. Essa persistência de sinais e sintomas pode ser especialmente comum em pacientes antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 positivos. Além da artrite, às vezes são observadas petéquias, e a epistaxe não é rara, mas o vírus Chikungunya não deve ser considerado um agente de FHV. Alguns pacientes desenvolvem leucopenia. Níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e proteína C-reativa têm sido descritos, bem como a diminuição moderada das contagens de plaquetas. O tratamento para a doença do vírus Chikungunya consiste em medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e, algumas vezes, cloroquina para artrite refratária.

Infecções pelos vírus das florestas de Barmah e do rio Ross Os vírus das florestas de Barmah e do rio Ross causam doenças indistinguíveis clinicamente (daí a antiga designação da doença comum como *poliartrite epidêmica* para ambas as infecções). O vírus do rio Ross já causou epidemias na Austrália, na Papua Nova Guiné e no Pacífico Sul, desde o início do século XX, e continua a ser responsável por cerca de 4.800 casos da doença em áreas rurais e suburbanas, anualmente. Em 1979 a 1980, o vírus se disseminou pelas ilhas do Pacífico, causando mais de 500.000 infecções. O vírus do rio Ross é predominantemente transmitido pelos mosquitos *Aedes normanensis*, *Aedes vigilax* e *Culex annulirostris*. Cangurus e roedores são provavelmente os vertebrados hospedeiros. As infecções pelo vírus das florestas de Barmah têm aumentado em anos recentes. Em 2005 a 2006, quase 2.000 casos foram registrados na Austrália. O vírus das florestas de Barmah é transmitido pelos mosquitos *Aedes* e *Culex* e foi isolado de mosquitos picadores. Os hospedeiros vertebrados ainda não foram determinados, mas estudos sorológicos apontam para cavalos e marsupiais.

Das infecções humanas investigadas pelos vírus das florestas de Barmah e do rio Ross, 55 a 75% foram assintomáticas; entretanto, essas doenças virais podem ser debilitantes. O período de incubação é de 7 a 9 dias; o início é súbito e a doença apresenta uma dor articular simétrica incapacitante. Um exantema não pruriginoso, difuso, maculopapular (mais comum na infecção pelo vírus das florestas de Barmah) geralmente se desenvolve coincidentemente ou logo após, mas em alguns pacientes a dor articular pode preceder por vários dias. Os sintomas constitucionais, como febre baixa, astenia, cefaleia, mialgia e náuseas não são proeminentes ou estão ausentes na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes permanece incapacitados por períodos consideráveis (≥ 6 meses) pelo comprometimento articular, o qual interfere com a força de preensão, sono e deambulação. As articulações dos tornozelos, interfalangeanas, joelhos, metacarpofalangeanas e punhos são as mais acometidas, embora os cotovelos, ombros e artelhos também possam ser afetados. O edema periarticular e a tenossinovite são comuns e um terço dos pacientes apresenta artrite verdadeira (mais comum na doença do rio Ross). Mialgia e rigidez da nuca podem acompanhar as dores articulares. Apenas metade dos pacientes com artrite podem voltar a atividades normais em quatro semanas, e 10% ainda precisa limitar suas atividades por três meses. Alguns pacientes são sintomáticos por 1 a 3 anos, mas sem artropatia progressiva.

No diagnóstico de ambas as infecções, os valores laboratoriais clínicos são normais ou variáveis. Os exames para fator reumatoide e fatores antinucleares são negativos e a velocidade de hemossedimentação apresenta elevação aguda. O líquido sinovial pode conter 1.000 a 60.000 células mononucleares/µL, e antígenos virais geralmente podem ser detectados em macrófagos. Os anticorpos IgM são valiosos no diagnóstico dessa infecção, embora esses anticorpos às vezes persistam por anos. O isolamento do vírus do sangue após a inoculação do mosquito ou o crescimento do vírus em cultura de células é possível no início da doença. Em função do grande impacto econômico das epidemias anuais na Austrália, uma vacina com vírus do rio Ross inativado está em desenvolvimento. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, como naproxeno ou ácido acetilsalicílico, são eficazes para o tratamento.

Infecção pelo vírus Sindbis O vírus Sindbis é transmitido entre os pássaros por mosquitos infectados. Infecções com variantes do norte da Europa e sul-africanas são mais provavelmente de ambientes rurais. Após um período de incubação de menos de uma semana, a infecção pelo vírus Sindbis começa com exantema e artralgia. Os sinais clínicos constitucionais não são acentuados, e a febre é leve ou ausente. O exantema, que dura cerca de uma semana, inicia-se no tronco, dissemina-se para os membros e evolui de máculas para pápulas, as quais com frequência formam vesículas. A artrite é multiarticular, migratória e incapacitante, com a resolução da fase aguda em poucos dias; as articulações dos tornozelos, dos cotovelos, dos joelhos, das articulações das falanges, dos punhos e, em muito menor escala, as articulações proximais e axiais, estão envolvidas. A persistência da dor nas articulações e, por vezes, da artrite é um grande problema e pode continuar por meses ou mesmo anos, apesar da falta de deformidades.

Infecção pelo vírus Zika O vírus Zika é um patógeno emergente, transmitido entre primatas não humanos pelos mosquitos *Aedes*. As infecções humanas são geralmente benignas e, na maioria das vezes, são erroneamente diagnosticadas como gripe ou dengue. A infecção pelo vírus Zika é caracterizada por sinais clínicos semelhantes à gripe, incluindo febre, cefaleia e mal-estar. Um exantema maculopapular, conjuntivite, mialgia e artralgia geralmente acompanham ou seguem essas manifestações. A infecção pelo vírus Zika foi documentada pela primeira vez na África, em 1947, e foi posteriormente reconhecida no sudeste e sul asiático. Nos últimos anos, o número de infecções relatadas pelo vírus Zika na Micronésia e Polinésia tem aumentado regularmente.[1]

ENCEFALITE

Os principais vírus de encefalites são encontrados nas famílias *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Rhabdoviridae* e *Togaviridae*. Entretanto, agentes individuais de outras famílias, incluindo os vírus Dhori e thogoto (*Orthomyxoviridae*), bem como o vírus Banna (*Reoviridae*), também são conhecidos por causar casos isolados de encefalite. As encefalites por arbovírus são doenças sazonais, ocorrendo geralmente nos meses mais quentes. Sua incidência varia acentuadamente com o tempo e lugar, dependendo de fatores ecológicos. O vírus causador difere substancialmente em termos de relação de caso-infecção (p. ex., a relação entre infecção clínica/subclínica), taxa de mortalidade e de doença residual. Os humanos não são importantes amplificadores desse vírus.

Todas as encefalites virais discutidas nessa seção apresentam uma patogênese semelhante. Um artrópode infectado ingere sangue de um humano e inicia, assim, a infecção. A viremia inicial se origina a partir do sistema linfoide. A viremia leva a entradas multifocais no SNC, provavelmente por meio da infecção do neuroepitélio olfatório, com passagem pela placa cribiforme; a entrada do “cavalo de Troia” com macrófagos infectados; ou infecção dos capilares cerebrais. Durante a fase virêmica, pode haver uma doença mínima ou não reconhecível, exceto na encefalite por flavivírus transmitida por carrapatos, a qual pode se manifestar com fases visivelmente delineadas de febre e doença sistêmica.

As lesões do SNC surgem parcialmente a partir da infecção neural direta, com dano subsequente, e parcialmente do edema, da inflamação e de outros efeitos indiretos. As características patológicas usuais da encefalite por arbovírus são necrose focal dos neurônios, nódulos gliais inflamatórios e estreitamentos linfoides perivasculares. As áreas acometidas apresentam o fenômeno de “perfusão luxuriante”, com fluxo sanguíneo total normal ou aumentado e baixa extração de oxigênio. O paciente típico apresenta pródromos de sinais e sintomas constitucionais inespecíficos, incluindo febre, dor abdominal, disfagia e sinais respiratórios. Seguem-se rapidamente cefaleia, sinais meníngeos, fotofobia e vômitos. A gravidade da infecção humana varia desde a ausência de sinais/sintomas até febre, cefaleia, meningite asséptica e encefalite completa. As proporções e gravidades dessas manifestações variam de acordo com o vírus infectante. O comprometimento de estruturas mais profundas do cérebro, em casos menos graves, pode ser sinalizado por letargia, sonolência e déficit intelectual (avaliado pelo exame do estado mental). Os pacientes mais gravemente afetados estão claramente desorientados e podem se tornar comatosos. Tremores, perda de reflexos abdominais, paralisias de nervos cranianos, hemiparesia, monoparesia, dificuldade de deglutição, síndrome de cinturas pélvica e escapular e sinais do lobo frontal são comuns. As doenças do neurônio motor e espinal foram documentadas após infecções pelo vírus da encefalite japonesa e do Oeste do Nilo. Convulsões e sinais focais podem ser evidentes no início ou no decorrer da evolução da doença. Alguns pacientes apresentam início repentino de febre, convulsões e outros sinais de acometimento do SNC. A encefalite aguda pode durar de alguns dias até 2 a 3 semanas. As infecções podem ser fatais, ou a recuperação pode ser lenta, necessitando de semanas ou meses para o retorno da função recuperável máxima, ou incompleta, com persistência de déficits de longo prazo. As queixas comuns durante a recuperação incluem dificuldade de concentração, fadiga, tremores e alterações na personalidade.

O diagnóstico de encefalite por arbovírus depende de uma avaliação cuidadosa de um paciente febril com doença do SNC e da realização de exames laboratoriais para determinação da etiologia. Os clínicos devem considerar (1) tratamento empírico com aciclovir para meningoencefalite por herpes-vírus e tratamento antibiótico para meningite bacteriana, até receber os resultados dos exames; (2) excluir causas de intoxicação, metabólicas ou oncológicas, incluindo síndromes paraneoplásicas, hiperamonemia, insuficiência hepática e encefalite do receptor anti-N-metil-D-aspartato; e (3) descartar abscesso cerebral e acidente vascular encefálico. A leptospirose, neurossífilis, doença de Lyme, doença da arranhadura do gato e as mais recentemente descritas encefalites virais (p. ex., infecção do vírus Nipah) devem ser consideradas, se epidemiologicamente relevantes. O exame do LCS em geral mostra um pequeno aumento na contagem de leucócitos – de dezenas a centenas ou talvez alguns milhares. No início do processo, uma proporção significativa desses leucócitos podem ser polimorfonucleares, porém células mononucleares são predominantes mais tardiamente. As concentrações de glicose no LCS costumam ser normais. Há exceções a esse padrão de achados: na encefalite equina oriental, por exemplo, os leucócitos polimorfonucleares podem predominar nas primeiras 72 horas de doença e a hipoglicorraquia também pode ser detectada. Na coriomeningite/meningoencefalite linfocítica, a contagem de linfócitos pode ser em milhares e a concentração de glicose pode estar diminuída. A resposta imunológica humoral costuma ser detectável no início da doença ou próximo a ele. Tanto o soro (fase aguda ou convalescente) quanto o LCS devem ser examinados para pesquisa de anticorpos IgM e do vírus por meio de testes de neutralização de redução em placa e/ou RT-PCR. Os vírus geralmente não podem ser isolados do sangue ou LCS, embora o vírus da encefalite japonesa tenha sido recuperado do LCS de pacientes com doença grave. A RT-PCR do LCS pode ter resultado positivo. Os antígenos virais estão presentes no tecido cerebral, embora sua distribuição possa ser focal. O eletroencefalograma em geral mostra anormalidades difusas e não é útil diretamente.

A experiência com os exames de imagem ainda está evoluindo. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem ser normais, exceto pela evidência de condições preexistentes ou ocasional edema difuso. As imagens costumam ser inespecíficas, de modo que os pacientes não apresentam lesões patognomônicas, mas podem ser utilizadas para descartar outras causas suspeitas de doença. É importante lembrar que os exames de imagem podem produzir resultados negativos se realizados muito precocemente na evolução da doença, porém, mais tardiamente, lesões podem ser detectadas. Por exemplo, a encefalite equina oriental (anormalidades focais) e a encefalite japonesa grave (lesões hemorrágicas talâmicas bilaterais) causam lesões detectáveis nos exames de imagem.

Os pacientes comatosos podem necessitar de tratamento para pressão intracraniana aumentada, secreção inadequada de hormônio antidiurético, insuficiência respiratória ou convulsões. Não estão disponíveis terapias específicas para essas encefalites virais. As únicas medidas práticas preventivas são o manejo do vetor e a proteção pessoal contra artrópodes transmissores de vírus. Para a encefalite japonesa ou encefalite viral transmitida por artrópodes, a vacinação deve ser considerada em alguns casos (ver seções relevantes a seguir).

Buniavírus: (meningo)encefalite da Califórnia O isolamento do vírus da encefalite da Califórnia estabeleceu o sorogrupo Califórnia ortobuniavírus como causa de encefalites. Entretanto, o vírus da encefalite da Califórnia foi relacionado a apenas alguns casos de encefalite, enquanto um vírus próximo, o vírus La Crosse, foi a principal causa de encefalite nesse sorogrupo (cerca de 70 casos por ano nos Estados Unidos). A (meningo)encefalite da Califórnia causada pela infecção pelo vírus La Crosse é mais relatada no Centro-Oeste superior do Estados Unidos, mas também é encontrada em outras áreas de partes orientais e centrais do país, a maioria dos casos em Virgínia Ocidental, Tennesse, Carolina do Norte e Geórgia. O sorogrupo inclui outros 13 vírus, alguns dos quais (p. ex., vírus Inkoo, Jamestown Canyon, Lumbo, da lebre americana e Tahyña) também causam doença humana. A transmissão transovariana é um forte componente de transmissão do vírus do sorogrupo Califórnia nos mosquitos *Aedes* e *Ochlerotatus*. O mosquito vetor do vírus La Crosse é o *Ochlerotatus triseriatus*. Além da transmissão transovariana, a aquisição por meio da alimentação em esquilos e outros mamíferos, bem como por transmissão venérea, podem resultar em infecção do mosquito. O *O. triseriatus* se reproduz em locais como buracos de árvores e pneus abandonados e possuem hábitos alimentares diurnos. Os hábitos desse mosquito se correlacionam aos fatores de risco para os casos humanos: recreação em áreas florestadas, residências nas margens de florestas e presença de águas contaminadas ao redor das casas. A modificação intensiva do ambiente com base nesses achados reduziu a incidência de doença em uma área altamente endêmica do centro oeste.

A maioria dos seres humanos é infectada entre julho e setembro. O mosquito tigre asiático (*A. albopictus*) transmite de maneira eficiente o vírus La Crosse para camundongos e também pode transmitir o vírus de modo transovariano, em laboratório; esse mosquito agressivo antropofílico possui capacidade de viver em ambientes urbanos e isso possivelmente impacta na transmissão do vírus para seres humanos. A prevalência de anticorpos contra o vírus La Crosse em humanos é ≥ 20% em áreas endêmicas, indicando que a infecção é comum, mas frequentemente assintomática. A doença do SNC é principalmente reconhecida em crianças < 15 anos de idade.

A doença do vírus La Crosse varia de meningite asséptica acompanhada de confusão mental até uma encefalite grave e ocasionalmente fatal (taxa de mortalidade < 0,5%). O período de incubação é de 3 a 7 dias. Embora possa haver sintomas prodrômicos, o início da doença no SNC é súbito, com febre, cefaleia e letargia frequentemente acompanhada por náuseas e vômitos, convulsões (em 50% dos pacientes) e coma (em cerca de 33%). Convulsões focais, hemiparesia, tremor, afasia, coreia, sinais de Babinski e outras evidências de disfunção neurológica são comuns, exceto a doença residual. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam convulsões recorrentes nos meses subsequentes. Outras sequelas graves da infecção do vírus La Crosse são raras, embora uma diminuição na posição escolar em crianças tenha sido relatada e uma leve mudança de personalidade tenha sido ocasionalmente sugerida.

A contagem de leucócitos em geral é elevada em pacientes com infecção pelo vírus La Crosse, algumas vezes atingindo 20.000/μL e normalmente acompanhada de desvio à esquerda. A contagem de leucócitos no LCS pode ser de 30 a 500/μL, com predomínio de células mononucleares (embora, em alguns pacientes, 25 a 90% das células sejam polimorfonucleares). A concentração de proteínas no sangue é normal ou ligeiramente aumentada e a concentração de glicose é normal. O diagnóstico virológico específico baseado nos ensaios de captura de IgM em soro e LCS é eficiente. O único local anatômico humano do qual o vírus foi isolado é o cérebro.

O tratamento é de suporte na fase aguda de 1 a 2 semanas, durante a qual o estado de mal epiléptico, o edema cerebral e a secreção inapropriada de hormônio antidiurético são preocupações importantes. Um ensaio clínico de fase 2B com ribavirina intravenosa (IV) em crianças com infecção pelo vírus La Crosse foi interrompido durante o escalonamento do medicamento em função de seus efeitos adversos.

O vírus Jamestown Canyon foi implicado em vários casos de encefalites em adultos, em geral com uma significativa doença respiratória inicialmente. A infecção humana por esse vírus foi notificada em Nova Iorque, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontário e em outras áreas da América do Norte onde o mosquito vetor, *A. stimulans*, alimenta-se do seu principal hospedeiro, o cervo de cauda branca. O vírus Tahyña pode ser encontrado na Europa central, Rússia, China e África. O vírus é uma causa importante de doença febril, mas também pode causar faringite, síndromes pulmonares, meningite e asséptica ou meningoencefalite.

Flavivírus As encefalites mais importantes por flavivírus são a encefalite japonesa, a encefalite de St. Louis e a encefalite transmitida por carrapatos, além da infecção do vírus do Oeste do Nilo. A encefalite australiana (encefalite do vale do Murray) e a infecção pelo vírus Rocio são semelhantes à encefalite japonesa, mas foram documentadas apenas ocasionalmente na Austrália e Brasil, respectivamente. O vírus Powassan foi responsável por cerca de 50 casos de doenças graves frequentes (taxa de mortalidade de aproximadamente 10%), ocorrendo com frequência em crianças no leste do Canadá e dos Estados Unidos. O vírus Usutu foi responsável apenas por casos individuais de infecção humana, mas tais infecções podem ser mal diagnosticadas.

ENCEFALITE JAPONESA O vírus da encefalite japonesa é a encefalite viral mais importante da Ásia. A cada ano, 35.000 a 50.000 casos e mais de 15.000 mortes são reportados. É encontrado por toda a Ásia, incluindo o leste da Rússia, o Japão, a China, a Índia, o Paquistão e o sudeste asiático, e causa epidemias ocasionais nas ilhas do oeste do Pacífico. O vírus foi detectado nas ilhas do estreito de Torres e cinco casos de encefalite humana foram identificados nas proximidades da Austrália. O vírus é particularmente comum em regiões onde campos de arroz irrigados atraem as aves, hospedeiras naturais vertebradas, e proporcionam abundantes locais de reprodução para mosquitos, como *Culex tritaeniorhynchus*, que transmitem o vírus para os seres humanos. A disseminação adicional por porcos, os quais sofrem aborto, e cavalos, que desenvolvem encefalite, também pode ser significativa. A vacinação desses hospedeiros disseminadores adicionais pode reduzir a transmissão do vírus.

Os sinais clínicos da encefalite japonesa surgem após um período de incubação de 5 a 15 dias e variam desde um quadro febril inespecífico (com náuseas, vômitos, diarreia e tosse) até uma meningite e asséptica, meningoencefalite, paralisia flácida aguda e encefalite grave. Os achados comuns são sinais cerebelares, paralisias de nervos cranianos e dificuldades cognitivas e de fala. Uma apresentação parkinsoniana e convulsões são típicas em casos graves. Estão disponíveis vacinas eficazes. A vacinação está indicada para viajantes de verão para regiões rurais da Ásia, nas quais o risco de adquirir a encefalite japonesa é considerado de cerca de 1 por 5.000 a 1 por 20.000 viajantes por semana, se a duração da viagem exceder três semanas. Geralmente duas doses intramusculares da vacina são administradas com intervalo de 28 dias, com a segunda dose devendo ser administrada pelo menos uma semana antes da viagem.

ENCEFALITE DE ST. LOUIS O vírus da encefalite de St. Louis é transmitido entre mosquitos e pássaros. O vírus causa uma infecção endêmica baixa em residentes rurais do oeste e centro dos Estados Unidos, onde o mosquito *Culex tarsalis* é o vetor (ver “Encefalite equina ocidental”, a seguir). Os mosquitos mais urbanos, *Culex pipiens* e *Culex quinquefasciatus,* são responsáveis por epidemias que resultaram em centenas ou mesmo milhares de casos em cidades do leste e centro dos Estados Unidos. A maioria dos casos ocorre de junho a outubro. Os mosquitos urbanos proliferam-se em acúmulos de água parada e esgoto com elevado conteúdo orgânico e alimentam-se de seres humanos em torno de casas ao anoitecer. A eliminação dos esgotos a céu aberto e de sistemas de drenagem de lixo é cara e pode não ser possível, mas o rastreamento das casas e a implantação de medidas de proteção pessoal podem ser uma abordagem eficaz para a prevenção da infecção. O vetor rural é mais ativo ao anoitecer e ao ar livre; suas picadas podem ser evitadas pela modificação de atividades e pelo uso de repelentes.

A gravidade da doença aumenta com a idade. As infecções pelo vírus da encefalite de St. Louis que resultam em meningite asséptica ou encefalite leve são mais comuns em crianças e adultos jovens, enquanto os casos graves e fatais afetam principalmente os idosos. As taxas de infecção são semelhantes em todos os grupos etários; portanto, a maior suscetibilidade de pessoas idosas à doença é uma consequência biológica do envelhecimento. A encefalite de St. Louis tem início repentino após um período de incubação de 4 a 21 dias, por vezes na sequência de um pródromo, e começa com febre, letargia, confusão mental e cefaleia. Além disso, rigidez de nuca, hipotonia, hiper-reflexia, mioclonia e tremor são comuns. Casos graves podem incluir paralisias de nervos cranianos, hemiparesias e convulsões. Os pacientes com frequência queixam-se de disúria e podem ter antígeno viral detectado na urina e piúria. A taxa geral de mortalidade é geralmente em torno de 7%, mas pode chegar a 20% nos pacientes > 60 anos de idade. A recuperação é lenta. Labilidade emocional, dificuldades de concentração e de memória, astenia e tremores são comumente prolongados em doentes convalescentes mais velhos. O LCS de pacientes com encefalite de St. Louis geralmente contém dezenas a centenas de leucócitos, com predominância linfocítica e desvio à esquerda. A concentração de glicose no LCS é normal nesses pacientes.

ENCEFALITE VIRAL TRANSMITIDA POR CARRAPATOS Os vírus da encefalite transmitida por carrapatos são atualmente subdivididos em quatro grupos: o subtipo ocidental/europeu (previamente chamado vírus da encefalite da Europa central), o subtipo (Ural-)siberiano (previamente chamado vírus da encefalite de primavera-verão russa), o subtipo do extremo oriente, e o subtipo da encefalomielite ovina (previamente chamado de vírus da encefalomielite ovina ou, no Japão, vírus Negishi). Pequenos mamíferos e perdizes, veados e ovelhas são os amplificadores vertebrados para esses vírus, que são transmitidos por carrapatos. O risco de infecção varia por região geográfica e pode ser bem localizado dentro de uma determinada área; as infecções humanas geralmente ocorrem em atividades ao ar livre, resultando em picadas, ou pelo consumo de leite cru (não pasteurizado) de cabras infectadas por carrapatos ou, menos comumente, de outros animais infectados (vacas, ovelhas). O leite parece representar a principal via de transmissão para vírus da encefalomielite ovina nocivos, mas que causam doença só muito raramente. Os vírus do ocidental/europeu são transmitidos principalmente pelo *Ixodes ricinus* da Escandinávia até os Montes Urais. Os vírus (Ural-)siberianos são transmitidos predominantemente pelo *Ixodes persulcatus,* da Europa, pelos Montes Urais até o Oceano Pacífico; o vírus da encefalomielite ovina parece estar confinado principalmente na Grã Bretanha. Milhares de infecções por vírus da encefalite transmitida por carrapatos são registradas a cada ano, em pessoas de todas as idades. A encefalite viral transmitida por carrapatos ocorre entre os meses de abril e outubro, com um pico em junho e julho.

O vírus ocidental/europeu classicamente causa uma doença bimodal. Após um período de incubação de 7 a 14 dias, a doença começa com uma *fase de febre-mialgia* (artralgia, febre, cefaleia, mialgia, náuseas) que permanece por 2 a 4 dias e está correlacionada à viremia. Uma remissão subsequente por vários dias é seguida pela recorrência de febre e pelo início de sinais meníngeos. A *fase do SNC* (7-10 dias antes do início da melhora) varia de uma meningite asséptica leve, mais comum em pacientes jovens, até uma (meningo)encefalite com coma, convulsões, tremores e sinais motores. O acometimento espinal e medular pode ocasionar paralisia respiratória e paralisia típica das cinturas dos membros. A maioria dos pacientes com infecções pelo vírus ocidental/europeu se recupera (taxa de mortalidade de 1%) e apenas uma minoria dos pacientes apresenta déficits significativos; entretanto, a taxa de mortalidade das infecções pelo vírus (Ural-)siberiano atingem 7 a 8%.

As infecções pelo vírus do extremo oriente geralmente apresentam uma evolução mais abrupta. A síndrome encefalítica causada por esses vírus algumas vezes começa sem um período de remissão entre a fase de febremialgia e apresenta manifestações mais graves do que a síndrome do vírus ocidental/europeu. A taxa de mortalidade é alta (20-40%), e as principais sequelas – mais notavelmente, paralisa do neurônio motor inferior dos músculos proximais das extremidades, do tronco e do pescoço – são comuns, podendo se desenvolver em aproximadamente metade dos pacientes. Às vezes, surge trombocitopenia durante a doença febril inicial, a qual se assemelha ao início da fase hemorrágica de algumas outras infecções por flavivírus transmitidos por carrapato, como a doença da floresta Kyasanur. No estágio inicial da doença, o vírus pode ser isolado do sangue. Na fase do SNC, os anticorpos IgM são detectáveis no soro e/ou no LCS.

O diagnóstico de encefalite viral transmitida por carrapatos depende principalmente de sorologia e detecção de genomas virais por RT-PCR. Não há tratamento específico para a infecção. No entanto, vacinas eficazes, com alumínio adjuvante e vírus inativado em formal, são produzidas na Áustria, Alemanha e Rússia, em células de embrião de galinha (FSME-Immun® e Encepur®). Duas doses da vacina austríaca separadas por um intervalo de 1 a 3 meses parecem ser eficazes e as respostas com anticorpos são semelhantes quando a vacina é fornecida nos dias 0 e 14. Como foram relatados casos raros de síndrome de Guillain-Barré pós-vacinal, a vacinação deve ser reservada para quem tenha probabilidade de ser exposto a um ambiente rural em área endêmica durante a época de transmissão. Foi estabelecida uma neutralização cruzada entre as variantes dos vírus ocidental/europeu e do Extremo Oriente, mas não existem estudos de campo publicado de proteção cruzada entre as vacinas inativadas com formol.

Como 0,2 a 4% dos carrapatos de áreas endêmicas podem estar infectados, tem aumentado o uso de profilaxia com imunoglobulinas para a encefalite viral transmitida por carrapatos. Acredita-se que a administração imediata de preparações específicas com altos títulos deve ser realizada, embora não se disponha de dados controlados que comprovem a eficácia dessa medida. As imunoglobulinas devem ser consideradas em função do risco de recorrência da infecção mediada por anticorpos ou por deposição de complexos antígeno-anticorpo nos tecidos.

INFECÇÃO DO VÍRUS DO OESTE DO NILO O vírus do Oeste do Nilo é atualmente a principal causa da encefalite por arbovírus nos Estados Unidos. Em 2012, foram relatados 2.873 casos de doença neuroinvasiva (p. ex., meningite, encefalite, paralisia flácida aguda), com 270 mortes e 2.801 casos de infecção não neuroinvasiva. O vírus do Oeste do Nilo foi inicialmente descrito como transmitido entre aves selvagens por mosquitos *Culex* na África, na Ásia e no sul da Europa. Além disso, o vírus tem sido implicado na necrose hepática grave e fatal na África. O vírus do Oeste do Nilo foi introduzido em Nova Iorque em 1999 e, posteriormente, espalhou-se para outras áreas do nordeste dos Estados Unidos, causando mortandade entre os corvos, pássaros exóticos do zoológico e outros pássaros. Esse vírus continuou a propagar-se e agora é encontrado em quase todos os estados daquele país, bem como no Canadá, no México, na América do Sul e no Caribe. O *C. pipiens* continua a ser o principal vetor no nordeste dos Estados Unidos, mas várias outras espécies de *Culex* e *A. albopictus* também estão envolvidas. Os corvos e outros corvídeos competem como amplificadores e alvos mortais em outras áreas do país.+

O vírus do Oeste do Nilo é uma causa comum de doença febril, sem envolvimento do SNC (período de incubação de 3-14 dias), mas às vezes provoca meningite asséptica e encefalite grave, em particular nos idosos. A síndrome de febre e mialgia causada pelo vírus do Oeste do Nilo difere daquela causada por outros vírus em termos de aparecimento mais frequente – do que ocasional – de uma erupção maculopapular concentrada no tronco (especialmente em crianças) e do desenvolvimento de linfadenopatia. Dor lombar, fadiga, cefaleia, mialgia, dor retro-orbitária, disfagia, náuseas e vômitos, e artralgia (mas não artrite) são acompanhamentos comuns que podem persistir por várias semanas. Encefalite, sequelas e mortes são mais comuns entre pacientes idosos, diabéticos e hipertensos, bem como entre pacientes com lesões prévias do SNC. Além das sequelas motoras e cognitivas mais graves, os achados mais leves podem incluir tremor, anormalidades leves nas habilidades motoras e perda de funções. Com o intenso interesse clínico e a disponibilidade de métodos de diagnóstico laboratorial, foi possível definir uma série de aspectos clínicos incomuns. Tais características incluem coriorretinite, paralisia flácida com lesões histológicas que se assemelham à poliomielite e uma apresentação inicial com febre e déficits neurológicos focais, na ausência de encefalite difusa. Os pacientes imunossuprimidos podem ter evolução fulminante ou desenvolver infecção persistente do SNC. A transmissão do vírus por transplante ou por transfusão de sangue exigiu a triagem dos doadores de sangue e de órgãos por testes com ácido nucleico. Por vezes, mulheres grávidas infectam seus fetos com o vírus do Oeste do Nilo.

Rabdovírus: infecção pelo vírus Chandipura O vírus Chandipura parece ser um vírus humano emergente e cada vez mais importante na Índia, onde é transmitido entre os ouriços por mosquitos e flebotomíneos. Em humanos, a infecção começa como uma doença semelhante à gripe, com febre, cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômitos; essas manifestações são seguidas por comprometimento neurológico e encefalite relacionada à infecção ou autoimune. A infecção pelo vírus Chandipura é caracterizada por alta taxa de mortalidade em crianças. Várias centenas de casos de infecção são registradas na Índia a cada ano. Infecções por outros rabdovírus transmitidos por artrópodes (Isfahan, Piry, estomatite vesicular de Indiana, estomatite vesicular de Nova Jersey) podem simular a fase febril inicial da infecção pelo vírus Chandipura.

Togavírus • ***ENCEFALITE EQUINA ORIENTAL*** Essa doença é encontrada principalmente em regiões pantanosas ao longo da costa leste dos Estados Unidos, com alguns focos no interior, tão distante quanto Michigan. Os seres humanos infectados procuram cuidados médicos entre junho e outubro. Durante este período, o ciclo ave-mosquito *Culiseta* se espalha para outros mosquitos, como *Aedes sollicitans* ou *Aedes vexans*, os quais se alimentam mais de mamíferos. Há uma preocupação sobre o papel potencial da introdução do *A. albopictus*, uma espécie de mosquito antropofílico que foi encontrado infectado com o vírus da encefalite equina oriental e que é um vetor eficaz experimental em laboratório. Os cavalos são um alvo comum para o vírus. Entrar em contato com cavalos não vacinados pode estar associado à doença humana, mas os cavalos provavelmente não desempenham um papel significativo na disseminação do vírus.

A encefalite equina oriental é uma das arboviroses mais graves, com um início repentino após um período de incubação de cerca de 5 a 10 dias, uma rápida progressão, e uma taxa de mortalidade de 50 a 75%, com sequelas frequentes nos sobreviventes. Essa gravidade é refletida nas extensas lesões necróticas e nos infiltrados polimorfonucleares encontrados no exame pós-morte do cérebro. Uma pleocitose aguda no LCS, com predomínio de polimorfonucleares, que ocorre frequentemente nos primeiros 1 a 3 dias da doença, é outra indicação de gravidade. Além disso, a leucocitose com desvio para a esquerda é uma manifestação comum. Uma vacina inativada por formol tem sido usada para proteger técnicos de laboratório, mas em geral não está disponível nem é aplicável.

ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA Os vírus da encefalite equina venezuelana são separados em vírus epizoóticos (subtipos IA/B e IC) e os vírus enzoóticos (subtipos ID, IE e IF). Os vírus enzoóticos são estreitamente relacionados aos vírus Everglades, vírus Mucambo e vírus Tonate. Os vírus enzoóticos são encontrados principalmente em habitats úmidos das florestas tropicais e são mantidos entre mosquitos culicoides e roedores. Esses vírus causam doença em seres humanos, mas não são patogênicos para os cavalos e não são epizoóticos. Os vírus enzoóticos são causas comuns de doença febril aguda. O vírus Everglades é causa de encefalite em seres humanos na Flórida. A extrapolação a partir da taxa de variação genética sugere que o vírus Everglades pode ter sido introduzido na Flórida < 200 anos. O vírus Everglades está mais estreitamente relacionado aos vírus do subtipo ID, que parecem ter dado origem evolutiva para as variantes epizoóticas ativas na América do Sul.

Os vírus epizoóticos têm um ciclo natural desconhecido, mas periodicamente causam extensas epizootias/epidemias em equinos e seres humanos nas Américas. Essas epizootias/epidemias são o resultado de altas viremias em cavalos e mulas, que transmitem a infecção para vários tipos de mosquitos. Os mosquitos infectados, por sua vez, infectam os seres humanos e perpetuam a transmissão do vírus. Os seres humanos têm também um alto nível de viremia, mas o seu papel na transmissão de vírus não está claro. As epizootias da febre equina venezuelana ocorreram várias vezes na América do Sul em intervalos de ≤ 10 anos, da década de 1930 até 1969, quando ocorreu uma disseminação epizoótica maciça em toda a América Central e no México, atingindo o sul do Texas em 1971. O sequenciamento genético sugere que o surto se originou do subtipo IA/B do vírus residual de vacinas veterinárias “não inativadas”. O surto terminou no Texas com o uso de uma vacina viva atenuada (TC-83), desenvolvida originalmente para uso humano pelo exército norte-americano; o vírus epizoótico foi, então, utilizado para a produção imediata de vacinas inativadas veterinárias. Nenhuma outra epizootia foi identificada até 1995, quando epizootias adicionais ocorreram na Colômbia, na Venezuela e no México. Os vírus envolvidos nessas epizootias, bem como vírus IC de epizootias prévias, são parentes próximos filogenéticos do vírus conhecido ID enzoótico. Tal achado sugere que a evolução ativa e a seleção de vírus epizoóticos estão em andamento no norte da América do Sul.

Durante as epizootias, a infecção humana extensa é a regra, com doença clínica em 10 a 60% dos indivíduos infectados. A maioria das infecções resulta em uma doença febril aguda e, apenas alguns casos, resultam em doença neurológica (5-15%). Uma taxa de invasão do SNC baixa é apoiada pela ausência de encefalite entre as muitas infecções resultantes da exposição a aerossóis em laboratório ou de acidentes com vacinas. A grande febre equina venezuelana epizoótica mais recente ocorreu na Colômbia e Venezuela em 1995; dos mais de 85.000 casos clínicos, 4% (com uma maior proporção de crianças do que de adultos) apresentaram sinais/sintomas neurológicos e 300 casos terminaram em morte.

A prevenção da febre equina venezuelana epizoótica depende da vacinação de cavalos com a vacina atenuada TC-83 ou com uma vacina inativada, preparada a partir dessa variante. Os vírus enzoóticos são genética e antigenicamente diferentes dos vírus epizoóticos e a proteção contra o primeiro com vacinas preparadas a partir do último é relativamente ineficaz. Os seres humanos podem ser protegidos por imunização com vacinas semelhantes preparadas a partir dos vírus Everglades, Mucambo e do vírus da encefalite equina venezuelana, mas a utilização das vacinas é restrita para o pessoal do laboratório, em função da reatogenicidade, possível patogenicidade fetal e disponibilidade limitada.

ENCEFALITE EQUINA OCIDENTAL O ciclo primário de manutenção do vírus da encefalite equina ocidental nos EUA está entre o *C. tarsalis* e pássaros, principalmente os pardais e tentilhões. Equinos e seres humanos podem ser infectados e ambos sofrem encefalite sem disseminação do vírus na natureza. O vírus da encefalite de St. Louis é transmitido em um ciclo semelhante, nas mesmas regiões que abrigam o vírus da encefalite equina ocidental; a doença causada pelo primeiro ocorre cerca de um mês mais cedo do que a causada por este último (julho a outubro). As grandes epidemias de encefalite equina ocidental ocorreram nos Estados Unidos e no Canadá ocidental e central, durante a década de 1930 até 1950, mas, nos últimos anos, a doença tem sido incomum. De 1964 a 2010, apenas 640 casos foram relatados nos Estados Unidos. Esse declínio na incidência pode refletir, em parte, a abordagem integrada para o controle do mosquito, em projetos de irrigação e no uso crescente de pesticidas agrícolas. A diminuição da incidência de encefalite equina ocidental certamente reflete o aumento da tendência dos seres humanos a permanecerem mais dentro de casa, com janelas fechadas ao entardecer – período de pico do principal vetor.

Após um período de incubação de cerca de 5 a 10 dias, o vírus da encefalite equina ocidental provoca uma encefalite viral difusa típica, com um aumento da morbidade em os jovens, em particular das crianças < 2 anos de idade. Além disso, a taxa de mortalidade é elevada em jovens e nos muito idosos (3-7% do total). Cerca de um terço dos indivíduos que têm convulsões durante a doença aguda apresentam atividade convulsiva subsequente. Lactentes < 1 ano – em particular aqueles nos primeiros meses de vida – correm sério risco de lesão motora e intelectual. Os homens desenvolvem a encefalite clínica duas vezes mais do que as mulheres, após 5-9 anos de idade. Essa diferença na incidência pode estar relacionada à maior exposição ao ar livre de meninos ao vetor, mas também pode ser, em parte, devido a diferenças biológicas. Uma vacina inativada com formal foi utilizada para proteger os trabalhadores de laboratórios, mas geralmente não está disponível.

FEBRE E MIALGIA

A síndrome de febre e mialgia é mais associada à infecção zoonótica viral. Muitos dos numerosos vírus listados no **Quadro 233.1** provavelmente causam, pelo menos, alguns casos dessa síndrome, mas apenas alguns deles apresentam associações importantes com essa síndrome e, portanto, têm uma importância biomédica. A síndrome de febre e mialgia em geral começa com febre repentina, calafrios, mialgia intensa e mal-estar. Os pacientes também podem relatar dores articulares ou musculares, mas artrite verdadeira não é encontrada. A anorexia é característica e pode ser acompanhada por náuseas ou mesmo vômitos. A cefaleia é comum e pode ser intensa, com fotofobia e dor retrorbitária. Os achados físicos são mínimos e em geral limitam-se a hiperemia conjuntival com dor à palpação de músculos ou do epigástrio. A duração dos sinais/sintomas é muito variável (geralmente 2-5 dias), com uma evolução bifásica, em alguns casos. O espectro da doença varia de subclínica a temporariamente incapacitante. Achados menos frequentes incluem um exantema maculopapular não pruriginoso. Pode ocorrer epistaxe, mas não indica necessariamente diátese hemorrágica. Alguns poucos pacientes podem desenvolver meningite asséptica. Esse diagnóstico é difícil de fazer em áreas remotas, em função da fotofobia e mialgia dos pacientes, bem como da falta de oportunidade de realizar o exame do LCS. Apesar de faringite ou evidências radiográficas de infiltrado pulmonar serem encontrados em alguns pacientes, os agentes que causam essa síndrome não são patógenos respiratórios primários.

O diagnóstico diferencial inclui leptospirose anictérica, riquetsioses e estágios iniciais de outras síndromes discutidas neste capítulo. A síndrome de febre e mialgia é frequentemente descrita como “semelhante à *influenza*”, mas a ausência habitual de tosse e coriza torna esse fator de confusão com *influenza* improvável, exceto nos estágios iniciais. O tratamento é de suporte, mas o ácido acetilsalicílico deve ser evitado, em função do potencial para aumento de sangramento ou síndrome de Reye. A recuperação completa é o desfecho final para as pessoas com essa síndrome, embora astenia prolongada e sintomas inespecíficos tenham sido descritos em alguns pacientes, em particular após a infecção com o vírus da coriomeningite linfocítica ou vírus da dengue tipos 1 a 4.

Os esforços para a prevenção da infecção viral são mais baseados no controle do vetor, o qual, no entanto, pode ser caro ou impossível. Para o controle do mosquito, a destruição de locais de reprodução geralmente é a abordagem mais econômica e sensata em termos ambientais. Tecnologias emergentes de contenção incluem a liberação de mosquitos geneticamente modificados e à propagação de bactérias Wolbachia para limitar as taxas de multiplicação de mosquitos. Dependendo do vetor e de seus hábitos, outras abordagens possíveis incluem o uso de telas ou outras barreiras (p. ex., mosquiteiros impregnados com permetrina) para evitar que o vetor entre nas residências, a aplicação criteriosa de repelentes de artrópodes, como *N,N*,-dietiltoluamida (DEET) na pele, uso de roupas de mangas compridas e, idealmente, impregnada com permetrina, e evitar os hábitats e os horários de pico de atividade dos vetores.

Arenavírus A coriomeningite/meningoencefalite linfocítica é a única infecção humana por arenavírus, resultando predominantemente em febre e mialgia. O vírus da coriomeningite linfocítica é transmitido aos seres humanos a partir do camundongo doméstico comum (*Mus musculus*) por aerossóis de excrementos e secreções. O vírus é mantido no camundongo principalmente por transmissão vertical de fêmeas infectadas. Os camundongos verticalmente infectados permanecem virêmicos e disseminam os vírus, com altas concentrações de vírus em todos os tecidos. Colônias de *hamsters* infectados também podem servir como uma ligação para os seres humanos. Infecções entre os cientistas e os tratadores de animais também podem ocorrer, pois o vírus é amplamente utilizado nos laboratórios de imunologia como um modelo da função das células T e pode silenciosamente infectar culturas celulares e linhagens tumorais. Além disso, os pacientes podem ter uma história de residência em habitações infestadas por roedores ou de exposição a roedores. Uma prevalência de anticorpos de cerca de 5-10% foi relatada em adultos da Argentina, da Alemanha e dos Estados Unidos.

A coriomeningite/meningoencefalite linfocítica difere da síndrome geral de febre e mialgia, pois seu início é gradual. Condições ocasionalmente associadas à doença são orquite, alopecia transitória, artrite, faringite, tosse e exantema maculopapular. Estima-se que um quarto dos pacientes (ou menos) apresente uma fase febril de 3 a 6 dias. Após uma breve remissão, muitos pacientes desenvolvem novamente febre acompanhada de cefaleia intensa, náuseas e vômitos, e sinais meníngeos, os quais duram cerca de uma semana (a fase do SNC). Esses pacientes quase sempre se recuperam por completo, assim como os poucos com sinais bem definidos de encefalite. A recuperação pode ser adiada por hidrocefalia transitória. Durante a fase febril inicial, leucopenia e trombocitopenia são comuns e os vírus em geral podem ser isolados do sangue. Durante a fase do SNC, o vírus pode ser encontrado no LCS e os anticorpos estão presentes no sangue. A patogênese da coriomeningite/meningoencefalite linfocítica é semelhante à inoculação intracraniana direta do vírus em camundongos adultos. O início da resposta imune leva à meningite imunopatológica mediada por células T. Durante a fase meníngea, a contagem de células mononucleares no LCS pode variar de centenas a milhares por microlitro, e a hipoglicorraquia é encontrada em um terço dos pacientes.

Teste de ELISA com captura de IgM, imunoquímica e RT-PCR são utilizados para o diagnóstico de coriomeningite/meningoencefalite linfocítica. O teste ELISA com captura de IgM do soro e LCS geralmente produz resultados positivos; testes de RT-PCR foram desenvolvidos para sondas no LCS. Como os pacientes com infecções fulminantes transmitidas por transplante de órgãos recentes não apresentam uma resposta imune, a imuno-histoquímica ou a RT-PCR são necessárias para o diagnóstico. Deve-se suspeitar da infecção em pacientes com doença aguda febril com leucopenia acentuada e trombocitopenia. Em pacientes com meningite asséptica, qualquer um dos seguintes sugere coriomeningite/meningoencefalite linfocítica: um pródromo febril bem marcado, idade adulta, ocorrência no outono, baixos níveis de glicose LCS ou contagem de células mononucleares no LCS > 1.000/mL. Em mulheres grávidas, a infecção pode atingir o feto, com consequente hidrocefalia congênita e coriorretinite. Como a infecção materna pode ser leve, causando apenas uma doença febril curta, os anticorpos para o vírus devem ser procurados tanto na mãe quanto no recém-nascido em circunstâncias suspeitas, particularmente nas TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e vírus da imunodeficiência humana [HIV]) – com ausência de hidrocefalia neonatal.

Buniavírus Numerosos buniavírus causam febre e mialgia. Muitos desses vírus causam infecções individuais, as quais geralmente não resultam e epidemias – p. ex., o vírus do sorogrupo A de ortobuniavírus de *Anopheles* (p. ex., vírus Tacaiuma), sorogrupo Bwamba (vírus Bwamba, vírus Pongola), sorogrupo Guama (vírus Catu, vírus Guama), sorogrupo Nyando (vírus Nyando) e sorogrupo Wyeomyia (vírus Wyeomyia); o buniavírus Tataguine não classificado; o complexo Bhanja de flebovírus (vírus Bhanja e Heartland) e o complexo Candiru (vírus Alenquer, Candiru, Escharate, Maldonado, Morumbi e Serra Norte); o hantavírus Choclo; e os nairovírus Dugbe e da doença de ovelhas de Nairobi. Nos relevantes sorogrupos Bunyamwera de ortobuniavírus, o sorogrupo (vírus Bunyamwera, Batai, Cache Valley, Fort Sherman, Germiston, Guaroa, Ilesha, Ngari, Shokwe e Xingu), o vírus Ngari foi recentemente associado a uma grande epidemia na África.

SOROGRUPO C DO GRUPO ORTOBUNIAVÍRUS Os vírus Apeú, Caraparú, Itaquí, Madrid, Marituba, Murutucú, Nepuyo, Oriboca, Ossa, Restan e Zungarococha estão entre as causas mais comuns de infecção por arbovírus em seres humanos que entram em selvas da América do Sul. Esses vírus causam uma doença febril aguda e são transmitidos por mosquitos nas florestas neotropicais.

SOROGRUPO SIMBU DE ORTOBUNIAVÍRUS O vírus Oropouche é transmitido nas Américas Central e do Sul pela picada de um ácaro, o *Culicoides paraensis*, que costuma procriar com alta densidade em cascas de cacau e outros detritos vegetais encontrados nas periferias e áreas urbanas. Epidemias significativas envolvendo milhares de casos foram relatadas em várias cidades do Brasil e do Peru. Exantema e meningite asséptica foram detectados em alguns de pacientes. O vírus Iquitos, um vírus recombinado recém-descoberto e próximo do vírus Oropouche, causa uma doença que é facilmente confundida com a doença do vírus Oropouche; sua importância epidemiológica global ainda não foi determinada.

SOROGRUPO DA FEBRE DE FLEBÓTOMOS DE FLEBOVÍRUS Uma designação prévia da febre por flebótomo, “febre de três dias”, descreve adequadamente o breve período debilitante associado a essa infecção benigna. Não há exantema nem acometimento do SNC, e a recuperação completa é a regra. A febre por flebótomo é causada por pelo menos seis flebovírus distintos do sorocomplexo da febre por flebótomo de flebovírus (vírus de Chagres, vírus de Chipre da febre por flebótomo, vírus de Nápoles da febre por flebótomo, vírus da Sicília da febre por flebótomo, vírus da Turquia da febre por flebótomo e vírus da Toscana). O vírus de Nápoles da febre por flebótomo, o vírus da Sicília da febre por flebótomo e vírus da Toscana são os patógenos humanos mais importantes desse grupo. Os flebotomíneos transmitem o vírus, provavelmente entre pequenos mamíferos, e infectam os seres humanos por meio de picadas. Os mosquitos-palha fêmeas podem ser infectados via oral quando se alimentam de sangue e podem transmitir o vírus para a prole na ovoposição após uma segunda refeição de sangue. Essa importante transmissão transovariana dificulta o controle do vírus.

A febre por flebótomo é encontrada na região em volta do mar mediterrâneo, estendendo-se para leste, desde os Balcãs até regiões da China e Ásia Ocidental. O vírus de Chagres é endêmico no Panamá. Os flebotomíneos são encontrados em ambientes rurais e urbanos e são conhecidos por seus voos curtos e seu tamanho pequeno, que lhes permitem penetrar as telas mosquiteiras padrão. Epidemias foram descritas em sucessão a desastres naturais e guerras. Após a Segunda Guerra Mundial, a grande pulverização em partes da Europa para controlar a malária reduziu consideravelmente as populações de flebotomíneos e a transmissão do vírus de Nápoles da febre por flebótomo; a incidência de febre por flebótomo continua a ser baixa.

Um padrão comum de doença em áreas endêmicas consiste em altas taxas de ataque entre viajantes e militares, e pouca ou nenhuma doença na população local, protegida após a infecção na infância. A infecção pelo vírus da Toscana é comum durante o verão entre residentes rurais e pessoas em férias, em particular na Itália, na Espanha e em Portugal; vários casos foram identificados em viajantes que retornaram à Alemanha e à Escandinávia. A doença pode se manifestar como uma enfermidade febril sem complicações, mas em geral está associada à meningite asséptica e o vírus é isolado do LCS.

O vírus Punta Toro é um flebovírus que não faz parte do sorocomplexo da febre por flebótomo, mas que, assim como os outros membros desse sorocomplexo, é transmitido por flebotomíneos. O vírus Punta Toro causa uma doença semelhante a uma febre de flebótomos nas florestas tropicais da América Latina, onde os vetores habitam as copas das árvores. Não foram relatadas epidemias, mas a prevalência de anticorpos entre os habitantes de vilarejos das áreas endêmicas indica uma taxa de exposição cumulativa em vida > 50%.

Flavivírus Os flavivírus mais importantes clinicamente, que causam síndrome de febre e mialgia, são vírus da dengue 1 a 4. De fato, a dengue é provavelmente a doença viral mais importante transmitida por artrópodes em todo o mundo, com 50 a 100 milhões de infecções por ano. A transmissão ao longo do ano dos vírus da dengue 1 a 4 ocorre entre as latitudes de 25°N e 25°S, mas foram documentadas incursões sazonais do vírus nos Estados Unidos e na Europa. Todos os quatro vírus têm o *A. aegypti* como seu principal vetor. Devido ao aumento da propagação dos mosquitos nas regiões tropicais e subtropicais e de viagens internacionais de indivíduos infectados, grandes regiões do mundo se tornaram vulneráveis à introdução do vírus da dengue. Assim, a dengue e a dengue grave (ver “Febres hemorrágicas virais”, a seguir) estão se tornando cada vez mais comuns. Por exemplo, existem condições favoráveis para transmissão do vírus da dengue 1 a 4, pelo mosquito *A. aegypti*, no Havaí e no sul dos Estados Unidos. A amplitude de um vetor menor do vírus da dengue, o *A. albopictus*, agora se estende da Ásia até os Estados Unidos, no Oceano Índico, partes da Europa e no Havaí. O *A. aegypti* normalmente procria próximo de habitações humanas, utilizando água relativamente fresca a partir de fontes como jarros de água, vasos, recipientes descartados, cascas de coco e pneus velhos. O mosquito costuma habitar as residências e pica durante o dia. Surtos de casos de dengue ocorrem no sul dos Estados Unidos, em particular ao longo da fronteira mexicana, onde os recipientes de água podem ser infestados pelo *A. aegypti*. Habitações fechadas com ar-condicionado podem inibir a transmissão de muitos arbovírus, incluindo o vírus da dengue 1 a 4.

A dengue começa após um período de incubação médio de 4 a 7 dias, quando o paciente típico apresenta repentinamente febre, cefaleia frontal, dor retro-orbitária e dor lombar, acompanhado de mialgia grave. Esses sintomas deram origem à denominação coloquial de dengue como "febre quebra ossos". Muitas vezes, um exantema macular transitório aparece no primeiro dia, assim como adenopatias, vesículas no palato e conjuntivite. A doença pode permanecer por uma semana, com sinais e sintomas clínicos adicionais, geralmente incluindo anorexia, náuseas ou vômitos e uma acentuada hipersensibilidade cutânea. Próximo à defervescência, nos dias 3-5, pode surgir um exantema maculopapular, começando no tronco e se espalhando para as extremidades e da face. Epistaxe e petéquias dispersas são frequentemente observadas na dengue sem complicações, e lesões gastrintestinais preexistentes podem sangrar durante a doença aguda.

Os resultados laboratoriais de dengue incluem leucopenia, trombocitopenia e, em muitos casos, aumento da concentração sérica de aminotransferases. O diagnóstico é feito por detecção de IgM por ELISA ou sorologia pareada durante a recuperação, ou por detecção de antígeno por ELISA ou RT-PCR durante a fase aguda. O vírus é facilmente isolado do sangue na fase aguda se for feita inoculação em mosquito ou cultura de células de mosquito.

Reovírus Vários orbivírus (vírus Lebombo, Kemerovo, Orungo e Tribeč) e coltivírus (vírus da febre do carrapato do Colorado, Eyach e do rio Salmon) podem causar febre e mialgia em seres humanos. Com exceção dos vírus Lebombo e Orungo, todos os outros vírus são transmitidos por carrapatos. A doença mais importante por reovírus transmitido por artrópode é a febre do carrapato do Colorado. Nos estados Unidos, anualmente são relatadas centenas de casos de pacientes com essa doença. A infecção é adquirida entre março e novembro pela picada de um carrapato ixodídeo infectado, o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas (*Dermacentor andersoni*), nas regiões montanhosas do oeste, em altitudes de 1.200 a 3.000 m. Pequenos mamíferos servem como hospedeiros disseminadores. A apresentação mais comum é a de febre e mialgia; meningoencefalite é comum e doença hemorrágica, pericardite, miocardite, orquite e apresentações pulmonares também já foram relatadas. O exantema se desenvolve em uma minoria de pacientes. Leucopenia e trombocitopenia também são observadas. A doença geralmente dura 7 a 10 dias e com frequência é bifásica. As considerações mais importantes do diagnóstico diferencial desde o início do século XX foram a febre maculosa das Montanhas Rochosas (embora febre do carrapato do Colorado seja muito mais comum no Colorado) e a tularemia. O vírus da febre carrapato do Colorado se replica durante várias semanas em células eritropoiéticas e pode ser encontrado nos eritrócitos. Essa característica, detectada em esfregaços de eritrócitos corados por imunofluorescência, pode ser útil para o diagnóstico e é importante durante a triagem de doadores de sangue.

DOENÇA PULMONAR

A síndrome pulmonar de hantavírus (SPH) foi descrita pela primeira vez em 1993, porém, identificações retrospectivas de casos, por imuno-histoquímica (1978) e sorologia (1959), apoiam a ideia de que a SPH a uma doença recentemente descoberta, mas não uma nova doença. Os agentes causadores são hantavírus de uma linhagem filogenética diferente associada à subfamília de roedores *Sigmodontinae*. O vírus Sin Nombre, o qual infecta cronicamente camundongos veadeiros da América do Norte (*Peromyscus maniculatus*), é o agente mais importante de SPH nos Estados Unidos. Vários outros vírus relacionados (vírus Anajatuba, Andes, Araraquara, Araucária, Bayou, Bermejo, Black Creek Canal, Blue River, Castelo dos Sonhos, El Moro Canyon, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, New York, Orán, Paranoá, Pergamino, Río Mamoré e Tunari) são capazes de causar a doença nas Américas do Norte e do Sul; contudo, o vírus Andes é uma exceção, uma vez que foi associado à infecção entre seres humanos. A SPH afeta principalmente residentes rurais, em habitações que permitem a entrada de roedores, ou em trabalhadores em risco de exposição a roedores. Cada tipo de roedor apresenta seu hábitat particular; no caso do camundongo veadeiro, seu comportamento inclui viver próximo de habitações humanas.

A SPH começa com pródromos de cerca de 3-4 dias (variando de 1-11 dias), consistindo de febre, mal-estar, mialgia e – em muitos casos – distúrbios gastrintestinais, como dor abdominal, náusea e vômitos. A tontura é comum e a vertigem é ocasional. Sinais e sintomas prodrômicos graves podem levar os pacientes a procurar assistência médica, mas a maioria dos casos só é reconhecida no início da fase pulmonar. Os sinais típicos são uma ligeira diminuição da pressão arterial, taquicardia, taquipneia, hipoxemia leve, trombocitopenia e sinais radiográficos iniciais de edema pulmonar. Os achados físicos no tórax muitas vezes são surpreendentemente escassos. Os sinais conjuntivais e cutâneos de comprometimento vascular, observado na FHV (ver a seguir), são incomuns. Durante as poucas horas seguintes, a descompensação pode progredir rapidamente para hipoxemia grave e insuficiência respiratória.

O diagnóstico diferencial inclui afecções cirúrgicas abdominais e pielonefrite, bem como riquetsioses, sepse, meningococcemia, peste, tularemia, *influenza* e febre recorrente. O diagnóstico específico é definido pela pesquisa de IgM do soro da fase aguda, que produziu resultados positivos mesmo no pródromo. Testes utilizando antígenos de vírus Sin Nombre são capazes de detectar anticorpos relacionados ao hantavírus que causa SPH. Por vezes, um vírus heterotípico irá reagir apenas com IgG, no teste ELISA, mas esse resultado deve ser considerado altamente suspeito, uma vez que a soroprevalência desse vírus é muito baixa em populações normais. O teste de RT-PCR é geralmente positivo no sangue quando utilizado nos primeiros 7 a 9 dias de doença e quando utilizado para testar tecidos; esse teste é útil na identificação do vírus infectante, em regiões fora do hábitat do camundongo veadeiro e em casos atípicos.

Durante os pródromos, o diagnóstico diferencial de SPH pode ser difícil, mas, no momento da apresentação ou nas 24 horas após, várias características clínicas úteis podem se tornar aparentes. A tosse não costuma estar presente no início. O edema intersticial é mais evidente na radiografia de tórax. Mais tarde, sobrevém edema alveolar bilateral com distribuição central associado à área cardíaca normal; às vezes, o edema é unilateral no início. Em muitos casos, encontram-se derrames pleurais. Trombocitopenia, linfócitos atípicos circulantes e desvio para a esquerda (muitas vezes com leucocitose) quase sempre são evidentes; trombocitopenia é indício precoce particularmente importante. Hemoconcentração, hipoalbuminemia e proteinúria também devem ser pensados para o diagnóstico. Embora a trombocitopenia quase sempre se desenvolva e o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial seja a regra, evidências clínicas de coagulopatia ou indicação laboratorial de coagulação intravascular disseminada (CID) são encontrados apenas em poucos pacientes gravemente doentes. Os pacientes com doença grave também apresentam acidose e concentração sérica elevada de lactato. Valores levemente aumentados nas provas de função renal são comuns, mas os pacientes com SPH grave frequentemente apresentam concentrações de creatinina sérica acentuadamente elevada. Alguns hantavírus do Novo Mundo, exceto o vírus Sin Nombre (p. ex., o vírus dos Andes) são mais associados ao comprometimento renal, mas poucos casos já foram estudados.

O tratamento da SPH durante as primeiras horas após o início da apresentação é crítico. O objetivo é evitar a hipoxemia grave por meio de oxigenoterapia e, se necessário, de intubação e controle respiratório intensivo. Durante esse período, a hipotensão e o choque com aumento do hematócrito exigem reposição hídrica agressiva, mas tal intervenção deve ser realizada com grande cuidado. Devido ao baixo débito cardíaco com depressão miocárdica e ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar, o choque deve ser controlado de forma expectante com agentes pressores e pouca infusão de líquido orientada pela pressão capilar pulmonar. Os casos leves podem ser controlados por monitoração frequente e administração de oxigênio sem intubação. Muitos pacientes necessitam de intubação para tratamento da hipoxemia e do choque. A oxigenação com membrana extracorpórea deve ser instituída nos casos graves, idealmente antes do início do choque. O procedimento é indicado em pacientes com índice cardíaco de 2,3 L/min/m^2 ou relação da tensão de oxigênio arterial/fração de oxigênio no ar inspirado (PaO_2/FiO_2) < 50 e naqueles que pacientes que não respondem ao tratamento de suporte convencional. A taxa de mortalidade permanece em torno de 30 a 40%, mesmo com tratamento adequado, mas a maioria dos pacientes que sobrevive às primeiras 48 horas de hospitalização é extubado e recebe alta em poucos dias, sem resíduos aparentes de longo prazo. O medicamento antiviral ribavirina inibe o hantavírus *in vitro*, mas não apresentou um efeito acentuado nos pacientes tratados em um estudo aberto.

FEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

A FHV é um conjunto de achados baseados na instabilidade vascular e diminuição da integridade vascular. Uma agressão, direta ou indireta, da microvascularização leva ao aumento da permeabilidade e (particularmente quando a função plaquetária está diminuída) à obstrução e hemorragia local (prova do laço positiva). A pressão arterial é baixa e, nos casos graves, sobrevém choque. Rubor cutâneo e congestão conjuntival são exemplos de alterações comuns observadas no controle da circulação local. A hemorragia ocorre com menos frequência. Na maioria dos pacientes, a hemorragia significa mais um dano vascular disseminado do que uma perda de volume sanguíneo potencialmente fatal. Em algumas FHVs, alguns órgãos específicos podem ser particularmente comprometidos. Por exemplo, os rins são os principais alvos das febres hemorrágicas com síndrome renal (FHSR) e o fígado é o principal alvo na febre amarela e em doenças por filovírus. Entretanto, em todas essas doenças, um distúrbio circulatório generalizado é criticamente importante. A patogênese da FHV é pouco compreendida e varia de acordo com o vírus implicado na síndrome. Em algumas infecções virais, o dano direto ao sistema vascular, ou mesmo às células parenquimatosas dos órgãos-alvo, é um importante fator; em outras infecções virais, mediadores solúveis desempenham um papel principal no desenvolvimento da hemorragia ou redistribuição de líquidos.

A fase aguda da maioria dos casos de febre hemorrágica está associada à continuação da replicação do vírus e a viremia. As FHVs começam com febre e mialgia, geralmente de início repentino (as infecções por Arenavirus são uma exceção, uma vez que, muitas vezes, desenvolvem-se gradualmente). Em poucos dias, o paciente procura assistência médica com uma prostração excessiva, frequentemente acompanhada de dor abdominal ou torácica, anorexia, vertigem, cefaleia grave, hiperestesia, fotofobia e náusea ou vômitos e outros distúrbios gastrintestinais. O exame inicial muitas vezes revela apenas um paciente com enfermidade aguda e congestão conjuntival, sensibilidade à palpação dos músculos ou do abdome e hipotensão limítrofe ou postural, às vezes com taquicardia. Petéquias (frequentemente mais bem visualizadas nas axilas), rubor na cabeça e no tórax, edema periorbitário e proteinúria são comuns. As concentrações de AST são geralmente elevadas no início ou em um ou dois dias após. A hemoconcentração do extravasamento vascular, em geral evidente, é mais acentuada na FHSR e na dengue grave. O paciente gravemente doente progride para sinais clínicos mais graves e desenvolve choque e outros sinais típicos do vírus implicado. Choque, sangramento multifocal e acometimento do SNC (encefalopatia, coma, convulsões) são sinais de prognóstico sombrio.

Uma das principais indicações diagnósticas da FHV é viajar para áreas endêmicas com o período de incubação para uma determinada síndrome. Exceto nas infecções pelos vírus de Seul, dengue e da febre amarela, os quais apresentam vetores/hospedeiros urbanos, viajar para regiões rurais é especialmente sugestivo de um diagnóstico de FHV. Além disso, várias doenças consideradas no diagnóstico diferencial – malária por falciparum, shigellose, febre tifoide, leptospirose, febre recorrente e riquetsioses – são tratáveis e potencialmente fatais.

O reconhecimento precoce da FHV é muito importante em função da necessidade de terapia específica para o vírus e medidas de suporte. Tais medidas incluem hospitalização imediata; hidratação venosa adequada, que leve em conta o aumento da permeabilidade vascular do paciente; administração de medicamentos cardiotônicos; uso de vasopressores para manter a pressão arterial em níveis para manter a perfusão renal; tratamento das infecções bacterianas secundárias relativamente comuns (e das infecções fúngicas mais raras); administração de fatores de coagulação e de plaquetas, se necessário; e medidas de precaução usuais utilizadas no tratamento de pacientes com diáteses hemorrágicas. A CID deve ser tratada apenas se forem encontradas evidências laboratoriais nítidas de sua existência e se a monitoração laboratorial do tratamento for exequível, pois não há benefício comprovado desse tratamento. As evidências disponíveis sugerem que os pacientes com febre hemorrágica têm diminuição do débito cardíaco e responderão inadequadamente à sobrecarga hídrica como ela é muitas vezes praticada no tratamento de choque associado à sepse bacteriana. A terapia específica está disponível para várias FHVs. Barreiras rígidas de cuidados e outras precauções contra a infecção dos profissionais de saúde e dos visitantes são indicadas nos casos de FHVs, exceto quando a doença é devida ao vírus da dengue, hantavírus, vírus da febre do vale do Rift ou febre amarela.

Novos agentes causadores de FHVs ainda estão sendo descobertos. Além dos vírus listados a seguir, a mais recente adição pode ser o rabdovirus não classificado, vírus Bas-Congo, que foi associado a três casos de FHV na República Democrática do Congo. No entanto, os postulados de Koch ainda não foram cumpridos para provar a causa e o efeito.

Arenavírus Os mais importantes arenavírus que causam FHVs são os vírus Junín, Lassa e Machupo. Os vírus Chapare, Guanarito, Lujo e Sabiá são responsáveis por casos individuais ou surtos limitados e/ou infrequentes.

FEBRES HEMORRÁGICAS JUNÍN/ARGENTINA E MACHUPO/BOLIVIANA Essas doenças graves (com taxas de mortalidade fetal atingindo 15-30%) são causadas pelos vírus Junín e Machupo, respectivamente. Suas apresentações clínicas são semelhantes, mas sua epidemiologia é diferente em função da distribuição e do comportamento dos roedores reservatórios dos vírus. A febre hemorrágica Junín/argentina foi registrada apenas em áreas rurais da Argentina, enquanto a febre hemorrágica Machupo/boliviana parece estar confinada a regiões rurais da Bolívia. A infecção pelo agente causador quase sempre resulta em doença, e todas as idades e ambos os sexos podem ser afetados. A transmissão interpessoal ou hospitalar é rara, mas já ocorreu. A transmissão da febre hemorrágica Junín/argentina de um homem convalescente para sua esposa sugere a necessidade de aconselhamento dos pacientes com febre hemorrágica por arenavírus para evitar contato íntimo por várias semanas após a recuperação. Comparado ao padrão da febre Lassa (ver a seguir), a trombocitopenia — frequentemente acentuada — é a regra, a hemorragia é comum, e a disfunção do SNC (p. ex., confusão acentuada, tremores das extremidades superiores e da língua e sinais cerebelares) é muito mais comum nas doenças causadas pelos vírus Junín e Machupo. Alguns casos seguem uma evolução predominantemente neurológica, com prognóstico sombrio.

O laboratório clínico é útil no diagnóstico, uma vez que trombocitopenia, leucopenia e proteinúria são achados típicos. A febre hemorrágica Junín/Argentina é facilmente tratada com plasma na fase de convalescência, administrados nos primeiros oito dias de doença. Na ausência de terapia passiva com anticorpos, a ribavirina IV, nas doses recomendadas para febre Lassa, é eficaz em todas as FHVs da América do Sul causadas por arenavírus. Existe uma vacina segura e eficaz, de vírus atenuado, para a febre hemorrágica Junín/argentina. Após a vacinação de mais de 250.000 pessoas em alto risco, de áreas endêmicas, a incidência de FHV diminuiu acentuadamente. Em animais de laboratório, a vacina apresenta uma proteção cruzada contra a febre hemorrágica Machupo/boliviana.

FEBRE LASSA O vírus Lassa é conhecido por causar doença endêmica e epidêmica na Nigéria, em Serra Leoa, na Guiné e na Libéria, embora provavelmente esteja distribuído em mais ampla escala na África ocidental. Nos países onde o vírus Lassa é endêmico, a febre de Lassa pode ser uma causa proeminente de doença febril. Por exemplo, em um hospital de Serra Leoa, a febre de Lassa confirmada por laboratório é consistentemente responsável por 20% das internações em enfermarias clínicas. Apenas na África ocidental ocorrem provavelmente dezenas de milhares de infecções pelo vírus Lassa anualmente. O vírus Lassa pode ser transmitido por contato interpessoal próximo. Com frequência está presente na urina durante a convalescença e parece estar no líquido seminal no início da recuperação. A disseminação hospitalar ocorre, mas é incomum se forem usadas técnicas parenterais estéreis adequadas. Indivíduos de todas as idades e ambos os sexos são acometidos; a incidência da doença é mais alta na estação seca, mas a transmissão ocorre durante o ano todo.

Entre os agentes de FHV, apenas os arenavírus são normalmente associados a um início gradual da doença, o qual começa após um período de incubação de 5 a 16 dias. A hemorragia é observada em apenas cerca de 15 a 30% dos pacientes com febre Lassa; um exantema maculopapular costuma ser observado em pacientes de pele clara. Os derrames são comuns e pericardite predominante em homens pode surgir mais tarde. A mortalidade materna é mais alta do que a geral, de 15 a 30%, e aumenta especialmente no último trimestre. As taxas de morte fetal alcançam 90%. A curetagem do útero pode aumentar as taxas de sobrevida de mulheres grávidas, mas os dados sobre febre Lassa e gravidez ainda são raros. Essas características sugerem que a interrupção da gravidez deve ser considerada em mulheres infectadas pelo vírus Lassa. As contagens de leucócitos são normais ou levemente elevadas e as contagens de plaquetas são normais ou um tanto baixas. A surdez coincide com a melhora clínica em cerca de 20% dos pacientes e é permanente e bilateral em alguns pacientes. Pode ocorrer reinfecção, mas não está associada à doença grave.

Níveis elevados de viremia ou altas concentrações de AST no soro estatisticamente indicam um desfecho fatal. Assim, os pacientes com concentração de AST > 150 IU/mL devem ser tratados com ribavirina IV. Esse análogo de nucleosídeo antiviral parece ser eficaz na redução das taxas de mortalidade de casos documentados retrospectivamente, em relação ao controle. Entretanto, possíveis efeitos colaterais, como anemia reversível (que geralmente não necessita de transfusão), anemia hemolítica dependente e supressão da medula óssea, devem ser sempre lembrados. O fármaco deve ser administrado por infusão IV lenta, na dose de 32 mg/kg, a qual deve ser seguida por 16 mg/kg a cada 6 horas durante quatro dias e, então, por 8 mg/kg a cada 8 horas durante seis dias. As vacinas com vírus Lassa inativado não passaram em estudos pré-clínicos.

Buniavírus As mais importantes FHVs causadas por buniavírus são pelo vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo, hantavírus, vírus da febre do vale do Rift e “vírus da síndrome de trombocitopenia e febre grave”. Outros — p. ex., a variante Garissa do vírus Ngari e o vírus Ilesha— causam surtos esporádicos de FHV na África.

FEBRE HEMORRÁGICA DA CRIMEIA-CONGO (FHCC) Essa grave FHV apresenta distribuição geográfica ampla, surgindo potencialmente em todos os locais do carrapato transmissor. Como os carrapatos transmissores do vírus da FHV se alimentam do gado bovino doméstico e de alguns mamíferos selvagens, as vigilâncias sorológicas veterinárias são os mecanismos mais eficazes para controlar a circulação do vírus em uma determinada região. As infecções humanas são adquiridas pela picada do carrapato ou no esmagamento de carrapatos infectados. Os animais domésticos não ficam doentes, mas desenvolvem viremia. Assim, não há risco de adquirir FHCC durante tosquia ou abate de ovelhas ou contato com peles ou carcaças de animais infectados, recentemente abatidos. Epidemias hospitalares são comuns e estão normalmente relacionadas à extensa exposição a sangue contaminado ou picadas de agulha.

Embora geralmente semelhante a outras FHVs, a FHCC causa um grande dano hepático, resultando em icterícia em alguns pacientes. Os valores laboratoriais indicam CID e mostram concentrações elevadas de AST, creatina fosfoquinase e bilirrubinas. Os pacientes que não sobrevivem geralmente apresentam alterações mais graves nas concentrações desses marcadores, mesmo nos primeiros dias de doença, e desenvolvem mais leucocitose do que leucopenia. Além disso, a trombocitopenia é mais acentuada e se desenvolve mais precocemente nesses pacientes. Os benefícios da ribavirina IV para o tratamento ainda permanece em discussão, mas a experiência clínica e a comparação retrospectiva de pacientes com valores laboratoriais muito alterados sugerem que a ribavirina pode ser eficaz. Não se recomendam vacinas humanas ou veterinárias.

FEBRE HEMORRÁGICA COM SÍNDROME RENAL A FHSR é a FHV mais importante atualmente, com mais de 100.000 casos de doença grave por ano na Ásia e milhares de infecções mais leves na Europa. A doença é amplamente distribuída na Eurásia. O principal vírus envolvido é o vírus Puumala (na Europa), vírus Dobrava-Belgrado (nos Balcãs) e vírus Hantaan (na Ásia oriental). Os vírus Amur/Soochong, Gou, Kurkino, Muju, Saaremaa, Sochi e Tula também causam FHSR, mas com muito menos frequência e em regiões confinadas geograficamente, determinadas pela distribuição dos reservatórios hospedeiros. O vírus de Seul é uma exceção, uma vez que está associado aos ratos castanhos (*Rattus norvegicus*); portanto, o vírus apresenta uma ampla distribuição em função da migração desses roedores em navios. Apesar da ampla distribuição do vírus de Seul, apenas FHSRs leves a moderadas ocorrem na Ásia, e a doença humana é difícil de ser identificada na maioria das regiões do mundo. A maioria dos casos de FHSR ocorre em residências rurais ou de veraneio; a exceção é a infecção pelo vírus de Seul, a qual pode ser adquirida em ambientes urbanos ou rurais ou através de ratos de laboratório contaminados. A infecção clássica pelo vírus Hantaan na Coreia e na China rural é mais comum na primavera e no outono e está relacionada à densidade do roedor e às práticas agrícolas. A infecção humana é adquirida principalmente por aerossóis de urina de roedor, embora o vírus também esteja presente na saliva e nas fezes. Os pacientes com FHSR não são infectantes.

Os casos graves de FHSR evoluem em quatro fases distintas. A *fase febril* permanece por três ou quatro dias e é identificada pelo início repentino de febre, cefaleia, mialgia importante, sede, anorexia e, frequentemente, náuseas e vômitos. Fotofobia, dor retrorbitária e dor ao movimento ocular são comuns e a visão pode se tornar borrada com a inflamação do corpo ciliar. O eritema da face, da área em V do pescoço e do dorso é típico, assim como a hiperemia faríngea, edema periorbitário e derrame conjuntival. Petéquias muitas vezes desenvolvem-se em áreas de pressão, nas conjuntivas e axilas. Dor no dorso e sensibilidade à percussão do ângulo costovertebral refletem edema retroperitonial maciço. Há evidências laboratoriais de CID leve ou moderada. Outros achados laboratoriais de FHSR incluem proteinúria e sedimento urinário positivo. A *fase hipotensiva* permanece de algumas horas até 48 horas e começa com queda da pressão arterial e, algumas vezes, choque. A bradicardia relativa típica da fase febril é substituída por taquicardia. A ativação de cininas é acentuada. A elevação do hematócrito reflete aumento do extravasamento vascular. Ocorre leucocitose com desvio para a esquerda e trombocitopenia progride. Há linfócitos atípicos circulantes – na verdade, células T CD8+ ativadas (e, em menor extensão, CD4+). Proteinúria é acentuada e a densidade urinária cai para 1,010. A circulação renal está congestionada e comprometida devido às alterações locais e sistêmicas que resultam em necrose tubular, particularmente na junção corticomedular, e oligúria. Durante *a fase oligúrica*, permanece a tendência hemorrágica, provavelmente em grande parte devido aos defeitos hemorrágicos urêmicos. A oligúria persiste por 3 a 10 dias antes do retorno da função renal marcar o início da *fase poliúrica* (diurese e hipostenúria), com desidratação e anormalidades eletrolíticas.

Os casos leves de FHSR podem ser bem menos típicos. A apresentação pode incluir apenas febre, alterações gastrintestinais e oligúria transitória seguida por hipostenúria. Infecções pelo vírus Puumala, a principal causa de FHSR na Europa (*nefropatia epidêmica*), resulta em um quadro muito mais leve, mas com a mesma apresentação geral. As manifestações de sangramento são encontradas apenas em 10% dos pacientes, a hipotensão, mais do que o choque, é geralmente documentada e a oligúria está presente em apenas metade dos pacientes. As características predominantes podem ser febre, dor abdominal, proteinúria, oligúria leve e, às vezes, visão turva ou glaucoma seguidos por poliúria e hipostenúria na recuperação. A taxa de mortalidade é < 1%.

A FHSR deve ser suspeitada em pacientes com história de exposição rural em áreas endêmicas. O reconhecimento imediato da doença permitirá a hospitalização rápida e o controle expectante do choque e da insuficiência renal. Os parâmetros clínicos laboratoriais úteis incluem leucocitose, que pode ser leucemoide e está associada a desvio para a esquerda, trombocitopenia e proteinúria. A FHSR é rapidamente diagnosticada por testes ELISA com captura de IgM, que pode ser positiva na admissão ou 24 a 48 horas após. O isolamento do vírus é difícil, mas a RT-PCR de um coágulo sanguíneo coletado no início da evolução clínica ou de tecidos obtidos após a morte fornecerá resultados positivos. Esses testes são geralmente realizados se a identificação definitiva do vírus for necessária.

Os pilares da terapia são o tratamento do choque, o uso de vasopressores, a infusão leve de cristaloides, a administração de albumina sérica humana IV e o tratamento da insuficiência renal com diálise imediata para evitar hidratação excessiva, que pode resultar em edema pulmonar, e para controlar a hipertensão, que aumenta a possibilidade de hemorragia intracraniana. A utilização de ribavirina IV reduz a letalidade e morbidade em casos graves e o tratamento deve ser iniciado nos primeiros quatro dias de doença. A mortalidade pode ser elevada (até 15%), mas, com a terapia adequada, pode cair para < 5%. Sequelas ainda não foram estabelecidas.

FEBRE DO VALE DO RIFT A amplitude atual do vírus da febre do vale do Rift era previamente confinada à África Subsaariana, com aumento acentuado da circulação do vírus no período das chuvas. O fenômeno El Niño-Oscilação Sul, de 1997, facilitou a disseminação subsequente da febre do vale do Rift para a Península Arábica, com uma epidemia em 2000. O vírus também foi encontrado em Madagascar e introduzido no Egito, onde causou epidemias importantes em 1977 a 1979, 1993 e subsequentemente. O vírus da febre do vale do Rift é mantido na natureza por transmissão transovariana de mosquitos aquáticos *Aedes* e, provavelmente, também apresenta um disseminador vertebrado. O aumento da transmissão, em particular durante chuvas torrenciais, leva à epizootia caracterizada por níveis elevados de viremia em gado bovino, cabras ou ovelhas. Numerosos tipos de mosquitos se alimentam, então, desses animais e se tornam infectados, aumentando, assim, a possibilidade de infecções humanas. Sensores remotos via satélite podem detectar as mudanças ecológicas associadas à alta pluviosidade que indicam a probabilidade de transmissão do vírus da febre do vale do Rift. Satélites de alta resolução também podem detectar as depressões especiais em enchentes a partir das quais surgem os mosquitos. Além disso, o vírus pode ser transmitido por contato com sangue ou aerossóis provenientes de animais domésticos. O risco de transmissão é, portanto, elevado durante o parto, e tanto fetos quanto placentas precisam ser manuseados com cuidado. Os animais abatidos não são infectantes, pois a glicólise anaeróbia nos tecidos pós-morte resulta em um ambiente ácido que rapidamente inativa os buniavírus. Não foram documentadas transmissão interpessoal ou nosocomial do vírus do vale do Rift.

A febre do vale Rift tem a particularidade de causar várias síndromes clínicas diferentes. A maioria das infecções se manifesta com uma síndrome de febremialgia.

Uma pequena proporção de infecções resulta em febre hemorrágica com acometimento hepático especialmente proeminente. A insuficiência renal e a CID também são características comuns. É provável que 10% das infecções leves levem à vasculite retiniana e alguns pacientes apresentem dificuldade visual permanentemente. O exame fundoscópico revela edema, hemorragias e infarto da retina, bem como degeneração do nervo óptico. Em uma pequena proporção de pacientes (< 1 em 200), a vasculite retiniana é seguida por encefalite viral.

Não há terapia comprovada para a febre do vale do Rift. Ocorrem doença retiniana e encefalite após o término da síndrome febril aguda e o desenvolvimento do anticorpo neutralizante sérico – acontecimentos sugestivos de que apenas assistência de suporte deve ser fornecida. A doença epidêmica é prevenida de maneira eficaz pela vacinação dos rebanhos. A capacidade desse vírus para se propagar após sua introdução no Egito sugere que outras áreas, potencialmente receptivas, incluindo os Estados Unidos, devem desenvolver planos de resposta. A febre do vale do Rift, assim como a encefalite equina venezuelana, provavelmente só pode ser bem controlada com um estoque adequado de uma vacina de vírus atenuado eficaz, mas esses estoques globais são indisponíveis. Uma vacina inativada por formol confere imunidade aos seres humanos, mas as quantidades são limitadas e são necessárias três injeções; essa vacina é recomendada para funcionários de laboratório expostos e veterinários que trabalham na África subsaariana. Uma nova vacina viva atenuada, MP-12, está sendo testada em seres humanos e em breve poderá estar disponibilizada para uso geral. A vacina é segura e foi licenciada para uso em ovelhas e no gado bovino.

SÍNDROME DE TROMBOCITOPENIA E FEBRE GRAVE Essa doença recentemente descrita é transmitida por carrapatos e provocada por um flebovírus até então desconhecido e ainda não classificado. Numerosas infecções humanas foram relatadas durante os últimos anos na China e vários casos também foram detectados no Japão e na Coreia do Sul. A apresentação clínica varia de febre inespecífica leve a uma grave FHV, com alta taxa de mortalidade (> 12%).

Flavivírus Os flavivírus mais importantes que causam FHV são os vírus da dengue 1 a 4 e o vírus da febre amarela, transmitidos por mosquitos. Esses vírus são amplamente distribuídos e causam dezenas a centenas de milhares de infecções a cada ano. O vírus da doença da floresta de Kyasanur e o vírus da febre hemorrágica de Omsk estão geograficamente muito restritos, mas são flavivírus importantes, transmitidos por carrapatos, que causam FHV, às vezes com encefalite viral subsequente. O vírus da encefalite transmitida por carrapatos já causou FHV em alguns pacientes. Não há, atualmente, nenhuma terapia para essas FHVs, mas uma vacina de vírus inativados tem sido utilizada na Índia para prevenir a doença da floresta de Kyasanur.

DENGUE GRAVE Várias semanas após a convalescência da infecção pelo vírus da dengue 1, 2, 3 ou 4, a proteção transitória conferida pela infecção contra uma reinfecção por um vírus da dengue heterotípico geralmente diminui. A reinfecção heterotípica pode resultar em dengue clássica ou, menos comumente, em dengue grave. Nos últimos 20 anos, o *A. aegypti* reinvadiu progressivamente a América Latina e outras regiões, e viagens frequentes de indivíduos infectados introduziram múltiplas variantes do vírus da dengue 1 a 4, de diversas regiões geográficas. Assim, o padrão de transmissão hiperendêmica dos múltiplos sorotipos do vírus da dengue se estabeleceu nas Américas e no Caribe, levando ao aparecimento da dengue grave como um problema importante. Entre as milhares de infecções pelo vírus da dengue 1 a 4, aproximadamente 500.000 casos de dengue grave ocorrem por ano, com uma taxa de mortalidade de cerca de 2,5%. A indução da permeabilidade vascular e o choque dependem de múltiplos fatores, como presença ou ausência de aumento ou não neutralização de anticorpos, idade (a suscetibilidade para dengue grave cai consideravelmente após os 12 anos de idade), sexo (as mulheres são mais frequentemente atacadas que os homens), raça (pessoas brancas são mais afetadas que negras), estado nutricional (a desnutrição é protetora) ou sequência de infecções (p. ex., a infecção pelo vírus da dengue 1, seguida por infecção pelo vírus da dengue 2, parece ser mais perigosa do que a infecção pelo vírus da dengue 4, seguida por infecção pelo vírus da dengue 2). Além disso, existe uma considerável heterogeneidade entre cada população de vírus da dengue. Por exemplo, a variante do vírus da dengue 2 do sudeste asiático apresenta um potencial maior de causar dengue grave do que as outras variantes.

A dengue grave é identificada pela detecção de tendência à sangramento (prova do laço, petéquias) ou sangramento espontâneo na ausência de uma causa subjacente, tais como lesões gastrintestinais preexistentes. O choque pode resultar do aumento da permeabilidade vascular. Nos casos leves de dengue grave, inquietação, letargia, trombocitopenia (< 100.000/μL) e hemoconcentração são detectados em 2 a 5 dias após o início da dengue típica, geralmente no momento da defervescência. O exantema maculopapular, o qual frequentemente se desenvolve na dengue, também pode aparecer na dengue grave. Nos casos mais graves, o choque é aparente, com diminuição da pressão do pulso, cianose, hepatomegalia, derrame pleural e ascite; em alguns pacientes, grandes equimoses e hemorragia digestiva grave também podem se desenvolver. O período de choque dura apenas 1 a 2 dias.

O diagnóstico sorológico de dengue grave pode ser feito pelos métodos usuais. Entretanto, diversas infecções por flavivírus resultam em respostas imunes para vários membros do gênero e essa situação pode levar a uma ausência de especificidade do vírus nas respostas imunes de IgM e IgG. A resposta humoral secundária pode ser pesquisada com testes contra vários antígenos de flavivírus para demonstrar o amplo espectro de reatividade.

Muitos pacientes com choque respondem rapidamente monitoração rígida, à administração de oxigênio e à infusão de cristaloides ou – em casos graves – coloides. As taxas de casos fatais relatados variam muito em função da assertividade do diagnóstico e qualidade do tratamento; entretanto, a maioria dos pacientes com dengue grave responde bem à terapia de suporte e a taxa de mortalidade geral em um centro especializado, nos trópicos, é provavelmente abaixo de 1%.

O ponto principal para o controle da dengue e da dengue grave é o controle do mosquito *A. aegypti*, que também reduz o risco da circulação do vírus da febre amarela urbana e do vírus Chikungunya. Os esforços de controle têm sido prejudicados pela presença de pneus e recipientes de plástico não degradáveis por longos períodos em depósitos de lixo (criadouros perfeitos para o mosquito, quando cheios de água durante as chuvas) e pela resistência aos inseticidas. A pobreza urbana e uma incapacidade dos órgãos de saúde pública para mobilizar a população para responder à necessidade de eliminação dos criadouros do mosquito também são fatores para a falta de controle do vetor. Uma vacina quadrivalente de vírus da dengue, baseada na plataforma do vírus atenuado da febre amarela 17D, está atualmente sendo avaliada em ensaios clínicos de fase 3 na América Latina, Ásia e Austrália. Pelo menos duas outras vacinas com vírus vivo atenuado, baseadas no vírus da dengue recombinado modificado, foram avaliadas em estudos clínicos de fase 1, mas os resultados não foram promissores.

FEBRE AMARELA O vírus da febre amarela foi responsável pelas principais epidemias na África e Europa antes da descoberta de sua transmissão pelo mosquito *A. aegypti*, em 1900. A febre amarela urbana se estabeleceu no Novo Mundo como resultado da colonização com o *A. aegypti*, originalmente um mosquito africano. A seguir, diferentes tipos de mosquitos e de primatas não humanos foram descobertos como portadores do vírus da febre amarela em florestas da África e das Américas do Sul e Central. A transmissão para os seres humanos é incidental, ocorrendo pela picada de mosquitos que se alimentaram de macacos virêmicos. Após a identificação do mosquito *A. aegypti* como vetor da febre amarela, foram destinadas estratégias de contenção para um maior controle do mosquito. Hoje, a transmissão da febre amarela urbana ocorre apenas em algumas cidades africanas, mas a ameaça existe nas grandes cidades da América do Sul, onde a reinfestação pelo *A. aegypti* ocorreu e a transmissão da dengue pelo mesmo mosquito é comum. Apesar da existência de uma vacina muito segura e eficaz, vários casos de febre amarela da selva ocorrem anualmente na América do Sul, e milhares de casos urbanos e selvagens ocorrem a cada ano na África (29.000-60.000 estimados para 2013).

A febre amarela é uma febre hemorrágica típica acompanhada por necrose hepática proeminente. Um período de viremia que dura três ou quatro dias é seguido por um período de "intoxicação". Durante a última fase, em casos graves, ocorrem icterícia, hemorragias, vômitos negros, anúria e *delirium* terminal típico, talvez relacionados, em parte, ao extenso acometimento hepático. A contagem de leucócitos pode estar normal ou reduzida e frequentemente é alta nos estágios terminais. A albuminúria é em geral observada e pode ser acentuada. À medida que diminui a função renal, nos casos graves ou terminais, a concentração sanguínea de ureia nitrogenada aumenta proporcionalmente. As alterações detectadas nas provas de função hepática variam de elevações modestas dos níveis de AST em casos leves até comprometimento grave.

A febre amarela urbana pode ser evitada pelo controle do *A. aegypti*. A permanência de ciclos silvestres do mosquito requer a vacinação de todos os visitantes de regiões potencialmente transmissoras com a vacina variante 17D de vírus vivo atenuado, que não pode ser transmitido por mosquitos. Com poucas exceções, as reações à vacina são mínimas; a imunidade é proporcionada em 10 dias e dura 25 a 35 anos. Uma história de alergia a ovo determina cuidados na administração da vacina. Embora não existam efeitos nocivos documentados da vacina em fetos, mulheres grávidas devem ser imunizadas somente se estiverem definitivamente em risco de exposição ao vírus da febre amarela. Como a vacinação tem sido associada a vários casos de encefalite em crianças < 6 meses de idade, ela é contraindicada nesse grupo etário, e não é recomendada para crianças de 6 a 8 meses de idade, a menos que o risco de exposição seja muito elevado. Foram relatadas reações adversas multissistêmicas, graves e raras (ocasionalmente fatais), em particular afetando os idosos. Portanto, o risco-benefício deve ser ponderado antes da administração da vacina para indivíduos ≥ 60 anos de idade. No entanto, o número de mortes de viajantes não vacinados com a febre amarela excede o número de mortes pela vacina e, portanto, deve-se prosseguir com a política de vacinação para quem viaja para áreas endêmicas. Informações atualizadas sobre as alterações na distribuição da febre amarela e os requisitos de vacina contra a febre amarela podem ser obtidos na página eletrônica do U.S. Centers for Disease Control and Prevention (*http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/yf/default.htm*).

---

[1] N. de R.T. Documentada desde abril de 2015, mas provavelmente ocorrendo já desde meados de 2014, existe circulação do vírus Zika no Brasil. Os primeiros casos ocorreram na região Nordeste, e o vírus parece ter se propagado de forma rápida pelo restante do país, impulsionado pela presença do vetor *Aedes aegypti*. Concomitantemente ao surto, observou-se um aumento dos casos de microcefalia em recém-nascidos. Existem evidências preliminares (epidemiológicas e laboratoriais) de que possa existir uma ligação entre a infecção pelo vírus Zika e a ocorrência de microcefalia. Da mesma forma, foi observada uma possível correlação entre a infecção pelo vírus Zika e a ocorrência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) em locais com circulação simultânea do vírus da dengue, porém ainda não confirmada.

234

Infecções por vírus Ebola e vírus Marburg

Jens H. Kuhn

Vários vírus da família *Filoviridae* causam febres hemorrágicas graves e frequentemente fatais em humanos. A introdução dos filovírus em populações humanas é um evento extremamente raro que ocorre, provavelmente, por contato direto ou indireto com mamíferos hospedeiros de filovírus saudáveis ou por contato com primatas não humanos infectados, doentes ou mortos. Os filovírus são altamente infecciosos, mas não muito contagiosos. A transmissão natural entre humanos ocorre por contato direto (geralmente pela pele) ou exposição a líquidos e tecidos corporais infectados; não há evidências de transmissão por aerossóis ou gotículas respiratórias. As infecções progridem rapidamente de manifestações semelhantes a uma gripe até manifestações hemorrágicas, culminando normalmente em síndrome de disfunção múltipla dos órgãos e choque. O tratamento das infecções por filovírus é basicamente o de suporte necessário, pois não existem ainda agentes antivirais ou vacinas eficazes e específicos.

Os filovírus são classificados como Patógenos de Grupo de Risco 4 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Consequentemente, todo trabalho com material suspeito de contaminação por filovírus deve ser feito em laboratórios de contenção máxima (nível 4 de biossegurança). Pessoal experiente manuseando esses vírus deve usar vestimentas de proteção individuais adequados (ver "Prevenção", a seguir) e obedecer a rigorosos padrões de procedimentos operacionais. As autoridades próprias e os laboratórios de referência da OMS devem ser contactados imediatamente, quando a uma suspeita de filovírus.

ETIOLOGIA

A família *Filoviridae* inclui três gêneros: *Cuevavirus*, *Ebolavirus* e *Marburgvirus* **(Quadro 234.1 e Fig. 234.1)**. Os dados disponíveis sugerem que o único vírus cueva conhecido, o vírus Lloviu (LLOV), e o vírus Ebola, vírus Reston (RESTV), não são patogênicos para seres humanos. Os demais quatro vírus Ebola – vírus Bundibugio (BDBV), vírus Ebola (EBOV), vírus Sudão (SUDV) e vírus das Florestas da Tailândia (TAFV) – causam doença do vírus Ebola (EVD, de *Ebola virus disease*; Classificação Internacional de Doenças, Décima Edição [CID-10], código A98.4). Os dois vírus Marburg, vírus Marburg (MARV) e vírus Ravn (RAVV), são os agentes etiológicos da doença do vírus Marburg (MVD, de *Marburg virus disease*; CID-10 código A98.3).

QUADRO 234.1 **TAXONOMIA DOS FILOVÍRUS**

Taxonomia e nomenclatura atuais	**Taxonomia e nomenclatura anteriores**
Ordem *Mononegavirales*	Ordem *Mononegavirales*
Família *Filoviridae*	Família *Filoviridae*
Gênero *Marburgvírus*	Gênero *Marburgvírus*
Espécie *Marburg marburgvirus*	Espécie *Lake Victoria marburgvirus*
Vírus 1: vírus Marburg (MARV)	Vírus: vírus Marburg do Lago Victoria (MARV)
Vírus 2: vírus Ravn (RAVV)	Gênero *Ebolavírus*
Gênero *Ebolavirus*	Espécie *Cote d'Ivoire ebolavirus* [sic[a]]
Espécie *Taï Forest ebolavirus*	Vírus: vírus Ebola da Costa do Marfim (CIEBOV)
Vírus: vírus das Florestas da Tailândia (TAFV)	Espécie *Reston ebolavirus*
Espécie *Reston ebolavirus*	Vírus: vírus Ebola Reston (REBOV)
Vírus: vírus Reston (RESTV)	Espécie *Sudan ebolavirus*
Espécie *Sudan ebolavirus*	Vírus: vírus Ebola do Sudão (SEBOV)
Vírus: vírus do Sudão (SUDV)	Espécie *Zaire ebolavirus*
Espécie *Zaire ebolavirus*	Vírus: vírus Ebola do Zaire (ZEBOV)
Vírus: vírus Ebola (EBOV)	
Espécie *Bundibugyo ebolavirus*	
Vírus: vírus Bundibugio (BDBV)	
Gênero *Cuevavirus*	
Espécie *Lloviu cuevavirus*	
Vírus: vírus Lloviu (LLOV)	

[a] A grafia correta no país no qual esse vírus foi nomeado é *Côte d'Ivoire*. A falta de um circunflexo no "*Cote*" na designação vírus produz um nome errado do país. Esse fato é indicado por "[sic]".

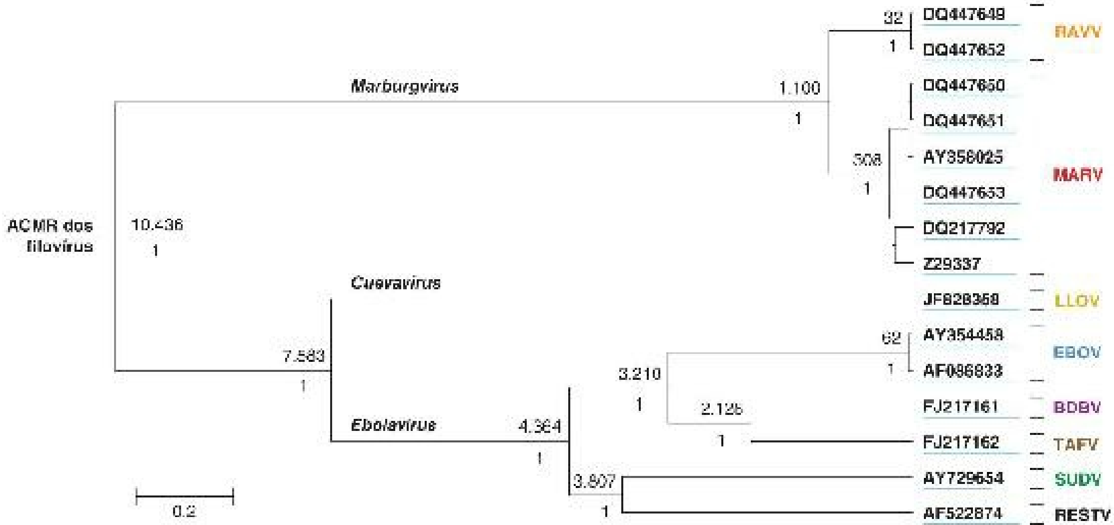
32
1
DQ447649
DQ447652
RAVV
Marburgvirus
1.100
1
DQ447650
DQ447651
508
1
AY358025
DQ447653
MARV
DQ217792
Z29337
ACMR dos filovírus
10.436
1
Cuevavirus
JF828358
LLOV
62
1
AY354458
AF086833
EBOV
7.583
1
3.210
1
2.126
1
FJ217161
BDBV
Ebolavirus
4.364
1
FJ217162
TAFV
3.807
1
AY729654
SUDV
AF522874
RESTV
0.2

FIGURA 234.1 **Filogenia/evolução dos Filovírus.** Análise Bayesiana de coalescência de variantes representativas de todos os filovírus conhecidos (representada pelos números sublinhados de acesso ao GenBank). A árvore de credibilidade de clado máximo é mostrada com o ancestral comum mais recente (ACMR) em cada nó. Os valores de probabilidade posteriores são mostrados abaixo do ACMR estimado em anos. A escala é em substituições/sítios baseada na análise realizada pela Dra. Serena Carroll, dos Centers for Disease Control and Prevention. BDBV, vírus Bundibugio; EBOV, vírus Ebola; LLOV, vírus Lloviu; MARV, vírus Marburg; RAVV, vírus Ravn;

RESTV, vírus Reston; SUDV, vírus do Sudão; TAFV, vírus das florestas da Tailândia.

Os filovírus apresentam genomas de RNA de fita simples, lineares, não segmentados e de senso negativo, com cerca de 19 kb de comprimento. Esses genomas contêm seis ou sete genes que codificam as sete proteínas estruturais seguintes: nucleoproteína, cofator da polimerase (VP35), proteína da matriz (VP40), glicoproteína (GP$_{1,2}$), cofator da transcrição (VP30), proteína secundária da matriz (VP24) e polimerase de RNA dependente de RNA (proteína L). Os *Cuevavirus* e *Ebolavirus*, mas não os *Marburgvirus*, também codificam três proteínas não estruturais de função desconhecida (sGP, ssGP e Δ-peptídeo). Os filovírions são peculiares entre as partículas virais humanas porque além de serem filamentos predominantemente pleomórficos, também assumem uma forma toroide ou de um 6 (largura, cerca de 80 nm; comprimento médio, ≥ 790 nm). Esses virions envelopados contêm ribonucleocapsídeos helicoidais e são cobertos por espículas de GP$_{1,2}$ **(Fig. 234.2)**.

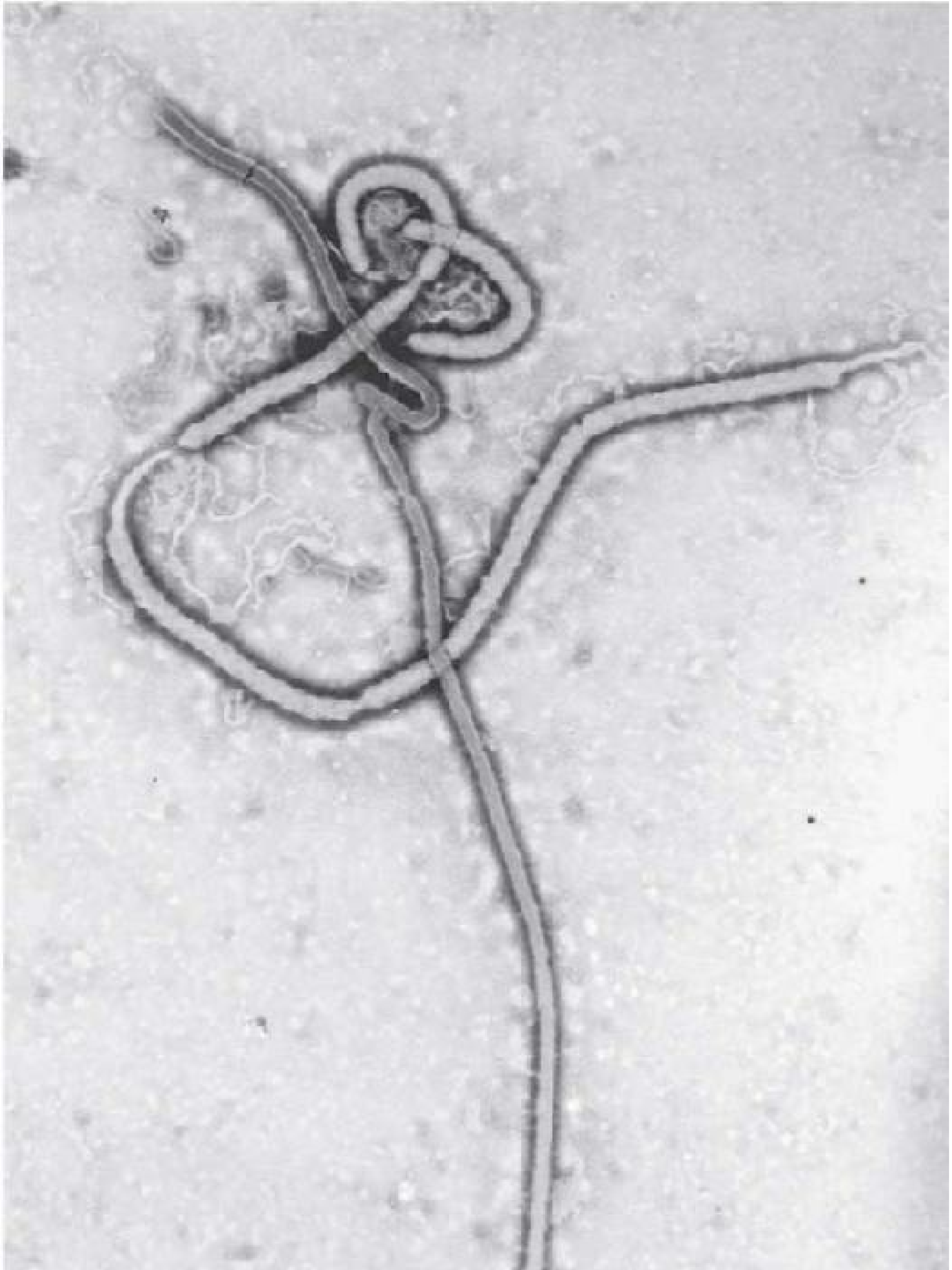

FIGURA 234.2 Partícula do vírus Ebola: a primeira transmissão eletromicrográfica de um vírion de Ebola, em uma cultura de células Vero, inoculadas com uma amostra de sangue de um paciente de um susto de doença do vírus Ebola, em 1976, no Zaire. São mostrados os filamentos típicos e únicos e a estrutura pleomórfica dos filovírions. *(PHIL ID#1833, feita por Dr. Fredrick A. Murphy, Centers for Disease Control and*

Prevention.)

EPIDEMIOLOGIA

Até o momento (i.e., até 3 de dezembro de 2014) foi registrado um total de 20.012 infecções humanas por filovírus e 8.058 casos fatais **(Fig. 234.3)**. Esses números mostram a elevada mortalidade (número de morte por número de pessoas doentes; 40,3%) e a baixa mortalidade geral (impacto na população saudável) das infecções por filovírus. Pelo menos até o momento, as infecções naturais por filovírus não representam uma ameaça global. Os filovírus patogênicos para os seres humanos parecem ser exclusivamente endêmicos da África Equatorial, embora essa distribuição possa mudar se alterações ambientais naturais ou artificiais levarem à migração dos hospedeiros dos filovírus e aumentar o contato entre os hospedeiros não humanos e os seres humanos **(Fig. 234.4)**. A maioria dos casos registrados de surtos de EVD e MVD pode ser rastreada até os casos índices iniciais que transmitiram a infecção aos outros. Essa cadeia de contatos sugere que ocorreram apenas cerca de 50 eventos naturais de contágio do hospedeiro para seres humanos, desde a descoberta dos filovírus, em 1967. A frequência dos surtos, o número de casos e a mortalidade geral dependem, provavelmente, de um agente etiológico específico, da localização geográfica e das condições socioeconômicas do país afetado e dos costumes locais. Em particular, a disponibilidade de equipamentos de proteção pessoal e equipamentos médicos reutilizáveis, como seringas e agulhas, afetaram os números totais de casos no passado, e os surtos foram contidos quando práticas funerárias locais, como o ritual de lavagem, foram impedidas ou alteradas pelo uso de luvas. A incidência de EVD e MVD aumentou nas duas últimas décadas **(Figs. 234.3 e 234.4)**, mas os pesquisadores discutem se as mudanças observadas são decorrentes do aumento da atividade dos filovírus, contato mais frequente entre os hospedeiros dos filovírus e os seres humanos, ou a melhora contínua da capacidade de vigilância.

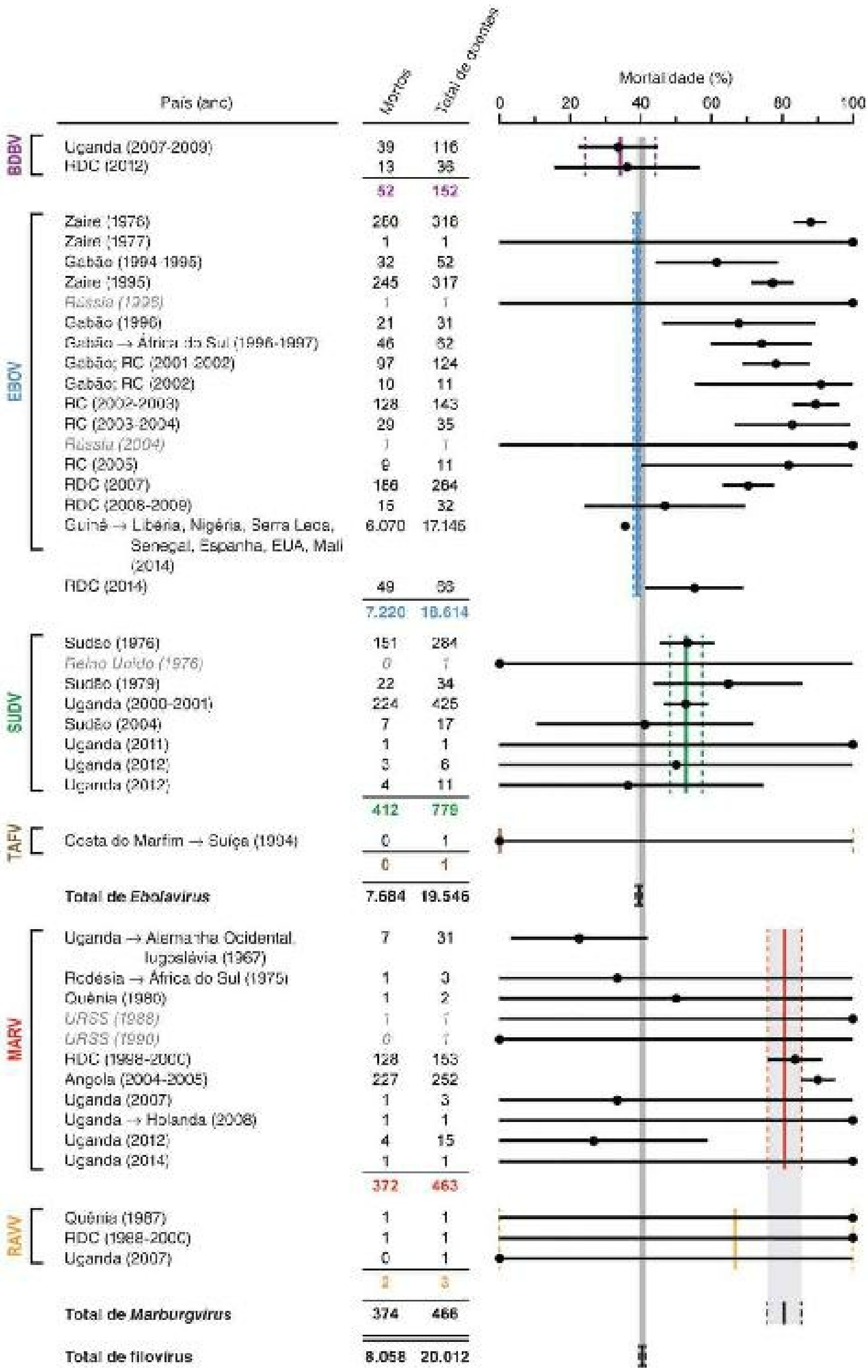

	País (ano)	Mortos	Total de doentes
BDBV	Uganda (2007-2009)	39	116
	RDC (2012)	13	36
		52	152
EBOV	Zaire (1976)	280	318
	Zaire (1977)	1	1
	Gabão (1994-1995)	32	52
	Zaire (1995)	245	317
	Rússia (1996)	*1*	*1*
	Gabão (1996)	21	31
	Gabão → África do Sul (1996-1997)	46	62
	Gabão; RC (2001-2002)	97	124
	Gabão; RC (2002)	10	11
	RC (2002-2003)	128	143
	RC (2003-2004)	29	35
	Rússia (2004)	*1*	*1*
	RC (2005)	9	11
	RDC (2007)	186	264
	RDC (2008-2009)	15	32
	Guiné → Libéria, Nigéria, Serra Leoa, Senegal, Espanha, EUA, Mali (2014)	6.070	17.145
	RDC (2014)	49	66
		7.220	18.614
SUDV	Sudão (1976)	151	284
	Reino Unido (1976)	*0*	*1*
	Sudão (1979)	22	34
	Uganda (2000-2001)	224	425
	Sudão (2004)	7	17
	Uganda (2011)	1	1
	Uganda (2012)	3	6
	Uganda (2012)	4	11
		412	779
TAFV	Costa do Marfim → Suíça (1994)	0	1
		0	1
	Total de *Ebolavirus*	7.684	19.546
MARV	Uganda → Alemanha Ocidental, Iugoslávia (1967)	7	31
	Rodésia → África do Sul (1975)	1	3
	Quênia (1980)	1	2
	URSS (1988)	*1*	*1*
	URSS (1990)	*0*	*1*
	RDC (1998-2000)	128	153
	Angola (2004-2005)	227	252
	Uganda (2007)	1	3
	Uganda → Holanda (2008)	1	1
	Uganda (2012)	4	15
	Uganda (2014)	1	1
		372	463
RAVV	Quênia (1987)	1	1
	RDC (1998-2000)	1	1
	Uganda (2007)	0	1
		2	3
	Total de *Marburgvirus*	374	466
	Total de filovírus	8.058	20.012

FIGURA 234.3 Características dos surtos de doença humana por filovírus. Dos oito filovírus conhecidos, seis já causaram doenças em seres humanos no passado. Os surtos

são listados por vírus em ordem cronológica. As infecções de laboratório são *sombreadas de cinza e em itálico*. As *setas* indicam exportação de casos internacionais. O número total de casos e o número total de casos fatais estão resumidos na coluna central (infecções por EBOV em 2014, até o dia 3 de dezembro). A taxa de mortalidade/casos fatais (*pontos pretos*), para cada surto, é representada graficamente em uma escala de 0 a 100%, ao longo dos 99% de intervalos de confiança (*linhas horizontais pretas*). A taxa geral de casos fatais para a doença causada por um determinado vírus é delineada por *linhas verticais coloridas ressaltadas*, com *linhas verticais pontilhadas coloridas* indicando os 99% de intervalos de confiança correspondentes; a taxa geral de casos fatais para infecções pelo vírus Ebola, todas as infecções pelo vírus Marburg e todas as infecções por filovírus são mostradas pelas *barras verticais cinzas*. BDBV, vírus Bundibugio; EBOV, vírus Ebola; MARV, vírus Marburg; RAVV, vírus Ravn; RC, República do Congo; RDC, República Democrática do Congo (antigo Zaire); SUDV, vírus do Sudão; TAFV, vírus das florestas da Tailândia; URSS, União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (atual Rússia).

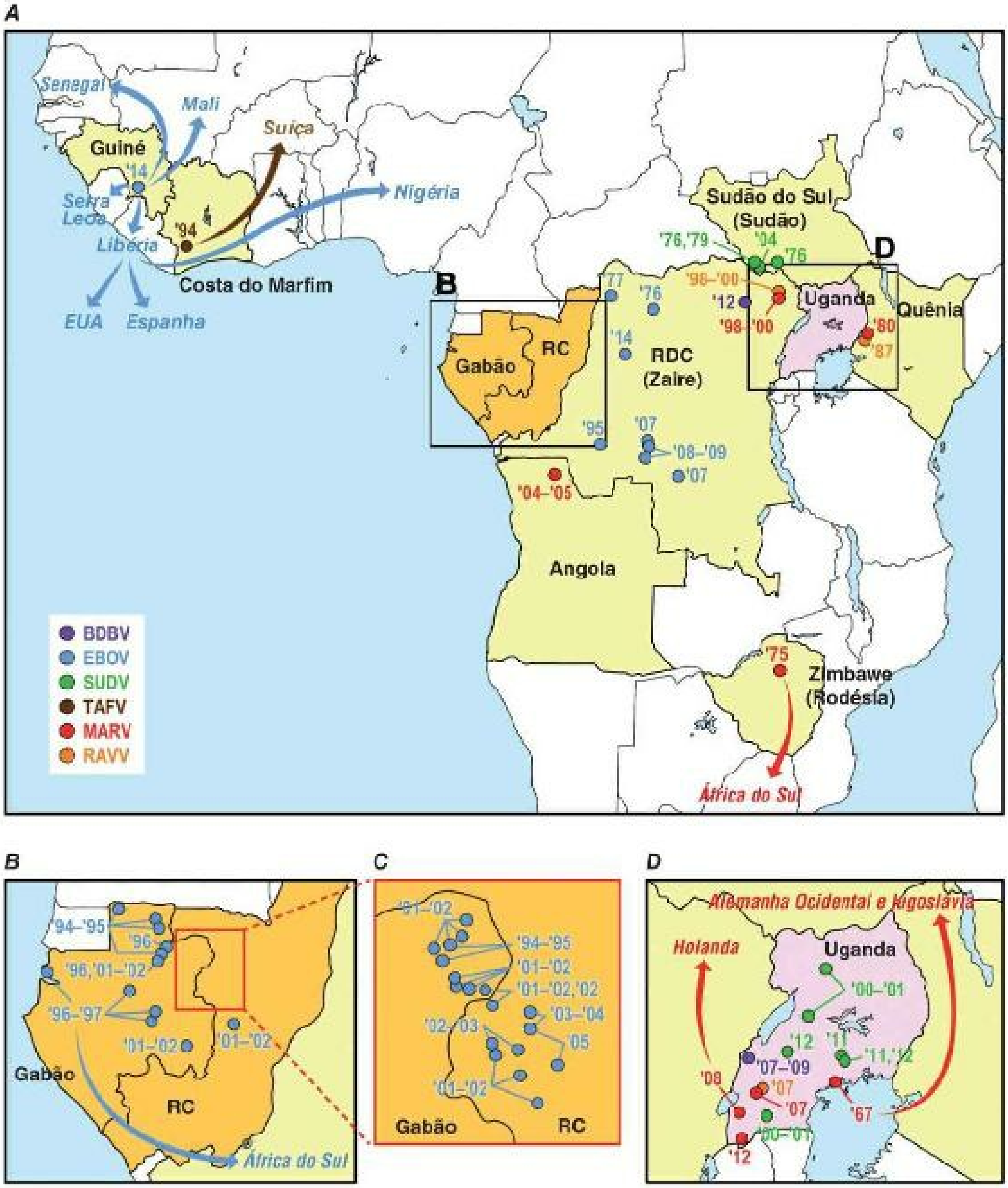
A
Senegal
Mali
Suíça
Guiné
'14
Serra Leoa
Nigéria
'94
Libéria
Costa do Marfim
EUA
Espanha
Sudão do Sul (Sudão)
'76,'79
'04
'76
D
'96–'00
B
'77
'76
'12
Uganda
Quênia
'98–'00
'80
'87
'14
Gabão
RC
RDC (Zaire)
'95
'07
'08–'09
'07
'04–'05
Angola
● BDBV
● EBOV
● SUDV
● TAFV
● MARV
● RAVV
'75
Zimbawe (Rodésia)
África do Sul
B
'94–'95
'96
'96,'01–'02
'96–'97
'01–'02
'01–'02
Gabão
RC
África do Sul
C
'01–'02
'94–'95
'01–'02
'01–'02,'02
'03–'04
'02–'03
'05
'01–'02
Gabão
RC
D
Alemanha Ocidental e Iugoslávia
Holanda
Uganda
'00–'01
'12
'11
'11,'12
'07–'09
'08
'07
'07
'67
'00–'01
'12

FIGURA 234.4 Distribuição geográfica dos surtos de doença humana por filovírus e os anos de ocorrência. As *setas* indicam exportação de casos internacionais. BDBV, vírus Bundibugio; EBOV, vírus Ebola; MARV, vírus Marburg; RAVV, vírus Ravn; RC, República do Congo; RDC, República Democrática do Congo (antigo Zaire); SUDV, vírus do Sudão; TAFV, vírus das florestas da Tailândia.

Os surtos de EVD e MVD são associados a condições meteorológicas e geográficas distintas e estão provavelmente associados a hospedeiros ou reservatórios diferentes. Os quatro vírus Ebola que causam doença em seres humanos são endêmicos de florestas tropicais úmidas. Os surtos de EVD frequentemente estão ligados a caçadores ou contato com carne de animais selvagens (i.e., carne de macacos, outros primatas não humanos, antílopes ou porcos selvagens) nas florestas. Estudos ecológicos indicam que o EBOV pode ser o agente etiológico de epizootias extensas e frequentemente fatais em populações de chimpanzés e gorilas selvagens. Entretanto, a replicação do vírus Ebola isolado de primatas não humanos selvagens só foi obtida apenas no caso de TAFV, o qual foi isolado de chimpanzés mortos na região ocidental da Costa do Marfim, em 1994. Os vírus marburg MARV e RAVV, por outro lado, parecem infectar hospedeiros que habitam regiões áridas do mundo. Surtos de MVD são quase sempre relacionados epidemiologicamente a visitas ou trabalhos em cavernas ou minas naturais ou artificiais. Um morcego pteropídeo (frugívoro), o morcego egípcio do gênero *Rousetttus,* que vive em cavernas (*Rousettus aegyptiacus*), serve como um reservatório natural e pode ser infectado de modo subclínico por MARV ou RAVV. Embora os morcegos sejam também suspeitos de serem os hospedeiros do vírus Ebola, a prova definitiva ainda está faltando. Na verdade, até agora, apenas o EBOV e o RESTV foram vagamente ligados a morcegos frugívoros e insetívoros por meio da detecção de anticorpos ou de fragmentos do genoma, enquanto os hospedeiros de BDBV, SUDV e TAFV permanecem obscuros.

PATOGÊNESE

As infecções humanas normalmente ocorrem pela exposição direta de lesões na pele ou superfícies mucosas a líquidos ou materiais corporais contaminados ou por inoculação parenteral (p. ex., por meio de perfuração com agulhas ou reutilização de agulhas em hospitais de poucos recursos). Numerosos estudos, *in vitro* e *in vivo* (em vários modelos animais de doença humana), explicaram os eventos patogênicos principais que ocorrem após a exposição ao filovírion. As espículas $GP_{1,2}$ na superfície dos filovírions determinam seu tropismo celular e tecidual, ligando-se a moléculas da superfície de células ainda não identificadas e ao receptor intracelular de Niemann-Pick C1.

Uma das características patogênicas da infecção por filovírus é a supressão acentuada do sistema imune. Os primeiros alvos dos filovírions são os macrófagos, monócitos e células dendríticas locais. Várias proteínas estruturais dos filovírions, em particular VP35, VP40 e VP24, suprimem, então, as respostas celulares inatas, inibindo, por exemplo, a via do interferon e permitindo, assim, a infecção pelo filovírus. O resultado é a produção de numerosas cópias de virions, identificado pelos títulos elevados na corrente sanguínea ($> 10^6$ unidades formadoras de placa [ufp]/mL de soro em humanos) e no sistema linfático, além da disseminação para a maioria dos tecidos. Os filovírions infectam, então, outras células fagocíticas, como outros macrófagos (alveolar, peritoneal, pleural), células de Kupffer nos fígado e microglia, além de outros alvos, como as células corticais suprarrenais, fibroblastos, hepatócitos, células endoteliais e várias células epiteliais. A infecção leva à secreção de moléculas de sinalização solúveis (que variam com o tipo celular), as quais muito provavelmente são fatores importantes na modulação da resposta imune e no desenvolvimento de síndrome de disfunção múltipla dos órgãos. Por exemplo, macrófagos infectados reagem secretando citocinas pró-inflamatórias, uma resposta que leva a um recrutamento adicional de macrófagos para o local da infecção. Por outro lado, as células dendríticas infectadas não são ativadas para secretar citocinas e a expressão dos antígenos de histocompatibilidade principal classe II é parcialmente suprimida. A imunossupressão ocorre, em parte, pela diminuição acentuada de células linfoides nos nódulos linfoides, baço e timo, na ausência de respostas celulares inflamatórias reativas. Resultados de estudos animais sugerem que essa diminuição seja uma consequência direta de considerável apoptose de linfócitos; essa explicação contribuiria também para a linfopenia grave que se desenvolve nos pacientes. A consequência desses acontecimentos é não apenas a disseminação do filovírus, mas também uma tendência dos pacientes para infecções fúngicas e bacterianas secundárias.

Outras características patogênicas das infecções por filovírus são um grave distúrbio do sistema de coagulação e o comprometimento da integridade vascular. A coagulação intravascular disseminada é a causa de um grave desequilíbrio do sistema de coagulação dos pacientes infectados por filovírus. Trombocitopenia, aumento da concentração de fatores teciduais, consumo dos fatores de coagulação, aumento da concentração dos fatores de degradação da fibrina (dímeros-D) e diminuição da concentração de proteína C, são características comuns da infecção. Consequentemente, a oclusão dos pequenos vasos pelos microtrombos disseminados leva a extensas áreas de necrose/infartos hipóxicos nos tecidos alvo (particularmente nas gônadas, nos rins, no fígado e no baço) na ausência de uma acentuada resposta inflamatória. Além disso, petéquias, equimoses, derrames viscerais extensos e outros sinais hemorrágicos são observados nos órgãos internos, nas membranas mucosas e na pele. Entretanto, uma perda de sangue grave é um evento raro. Níveis aberrantes de citocinas ou de outros fatores, como óxido nítrico e infecção direta, e a ativação das células endoteliais, são provavelmente os responsáveis pelo aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos endoteliais. Esse aumento da permeabilidade leva à redistribuição de líquidos (*terceiro espaço*). O edema intersticial e o choque miocárdico e hipovolêmico são comuns. A melhora clínica é rara e é geralmente caracterizada pela queda dos títulos virais durante o desenvolvimento de uma resposta imune específica contra o vírus.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As MVD e EVD não podem ser diferenciadas pela mera observação das manifestações clínicas. A incidência de sinais clínicos não diferencia significativamente as infecções causadas pelos diversos filovírus **(Quadro 234.2)**. O período de incubação varia de 3 a 25 dias, após o qual as pessoas infectadas desenvolvem uma síndrome bifásica, com 1 a 2 dias de relativa remissão, separando as duas fases. A primeira fase (início da doença até 5-7 dias) se assemelha à gripe e é caracterizada por febre e calafrios de início repentino, cefaleia intensa, tosse, mialgia, faringite, artralgia das grandes articulações, desenvolvimento de exantema maculopapular e outros sinais e sintomas **(Quadro 234.2)**. A segunda fase (aproximadamente 5-7 dias após o início da doença e após) compromete o trato gastrintestinal (dor abdominal com vômitos e/ou diarreia), trato respiratório (dor torácica, tosse), sistema vascular (hipotensão postural, edema) e sistema nervoso central (confusão, coma, cefaleia). Manifestações hemorrágicas, como congestão subconjuntival, epistaxe, hematêmese, hematúria e melena são típicas **(Quadro 234.2)**.

QUADRO 234.2 **DISTRIBUIÇÃO DOS SINAIS/SINTOMAS CLÍNICOS DE PACIENTES INFECTADOS POR FILOVÍRUS EM TRÊS SURTOS REPRESENTATIVOS**

	Frequência (%) entre os sobreviventes			Frequência (%) entre os casos fatais		
Sinais/sintomas	**BDBV**	**EBOV**	**MARV**	**BDBV**	**EBOV**	**MARV**
Dor abdominal	88	68	59	93	62	57
Aborto	NR	5	NR	NR	2	NR
Anorexia	83	47	77	80	43	72
Anúria	NR	0	NR	NR	7	NR
Artralgia ou mialgia	83	79	55	86	50	55
Astenia	NR	95	NR	NR	85	NR
Sangramento nos sítios de punção	NR	5	0	NR	8	7
Sangramento gengival	NR	0	23	NR	15	36
Sangramento de qualquer sítio	NR	NR	59	NR	NR	71
Fezes sanguinolentas	NR	5	NR	NR	7	NR
Dor torácica	NR	5	18	NR	10	4
Congestão conjuntival	NR	47	14	NR	42	42
Convulsões	NR	0	NR	NR	2	NR
Tosse	NR	26	9	NR	7	5
Diarreia	92	84	59	87	86	56
Dificuldade para respirar	26	NR	36	57	NR	58
Disestesia	NR	5	NR	NR	0	NR
Epistaxe	NR	0	18	NR	2	34
Febre	100	95	100	100	93	92
Cefaleias	84	74	73	93	52	79

Perda auditiva	NR	11	NR	NR	5	NR
Hematêmese	NR	0	68	NR	13	76
Hematoma	NR	0	0	NR	2	3
Hematúria	NR	16	NR	NR	7	NR
Hemoptise	NR	11	9	NR	0	4
Hepatomegalia (sem icterícia)	NR	5	NR	NR	2	NR
Soluços	17	5	18	40	17	44
Dor lombar	NR	26	5	NR	12	8
Exantema maculopapular	35	16	NR	33	14	NR
Mal-estar ou fadiga	96	NR	86	100	NR	83
Melena	NR	16	41	NR	8	58
Náusea e vômitos	92	68	77	87	73	76
Petéquias	NR	0	9	NR	8	7
Odinofagia ou disfagia	43	58	43	60	56	43
Esplenomegalia	NR	5	NR	NR	2	NR
Taquipneia	NR	0	NR	NR	31	NR
Zumbido	NR	11	NR	NR	1	NR

Abreviações: BDBV, vírus Bundibugio; EBOV, vírus Ebola; MARV, vírus Marburg; NR, não relatado.

Os resultados laboratoriais típicos são leucopenia (com contagem de células abaixo de 1.000/µL) com desvio à esquerda precedendo a leucocitose, trombocitopenia (com contagens abaixo de 50.000/µL), aumento das concentrações de enzimas hepáticas e pancreáticas (aspartato aminotransferase > alanina aminotransferase, γ-glutamiltransferase, amilase sérica), hipopotassemia, hipoproteinemia, aumento das concentrações de ureia e creatinina, proteinúria e aumento dos tempos de protrombina e de tromboplastina parcial.

Os pacientes geralmente sucumbem da doença em 4 a 14 dias após a infecção. Os pacientes que sobrevivem apresentam, algumas vezes, sequelas incapacitantes prolongadas, como artralgia, astenia, iridociclite, perda de audição, mialgia, orquite, parotidite, psicose, hepatite recorrente, mielite transversa ou uveíte. A perda temporária de cabelo e a descamação de áreas da pele, previamente afetadas por um típico exantema maculopapular, são consequências visíveis da doença. Raramente, os filovírus podem persistir no fígado, nos olhos ou nos testículos e podem causar doença recorrente meses após a convalescência.

DIAGNÓSTICO

As infecções por filovírus não podem ser diagnosticadas com base apenas na apresentação clínica. Numerosas doenças típicas da África Equatorial devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de um paciente febril. Quase todas essas doenças ocorrem em uma incidência muito maior do que as infecções por filovírus e são, portanto, as candidatas mais prováveis na deliberação do diagnóstico diferencial. As doenças infecciosas mais importantes e que mais se aproximam da EVD e MVD são a malária por falciparum e a febre tifoide; também são importantes a enterite por *Escherichia coli* entero-hemorrágica, a sepse por Gram-negativos (incluindo a *shigellose*), a septicemia meningocócica, ricketsioses, hepatite viral fulminante, leptospirose, sarampo e todas as outras febres hemorrágicas virais (em particular, a febre amarela). Outras doenças, como picadas de cobras venenosas, intoxicação pela varfarina e muitos outros distúrbios vasculares ou de plaquetas, hereditários ou transitórios, também devem ser considerados. Visitas a cavernas ou minas e contato direto com morcegos, primatas não humanos (especialmente macacos) ou carne de caça devem levantar a suspeita de infecção por filovírus, que levam à admissão ou tratamento em hospitais rurais ou contato direto com os moradores locais gravemente doentes.

Diante de uma suspeita de EVD ou MVD, com base na história epidemiológica, história de exposição e/ou manifestações clínicas, especialistas em doenças infecciosas e autoridades de saúde pública adequadas, incluindo a OMS, devem ser notificadas imediatamente. O diagnóstico laboratorial de EVD e MVD é relativamente simples, mas necessita de proteção máxima (nível 4 de biossegurança), o que geralmente não está disponível nos países endêmicos de filovírus, ou o envolvimento de pessoal local treinado no uso dos testes diagnósticos, adaptados para uso em campo. Como consequência, as amostras diagnósticas devem ser coletadas com grande precaução e com o uso de equipamento de proteção pessoal adequado e com rigorosas técnicas de barreiras de cuidados médicos. Com a adesão às medidas de precaução de biossegurança estabelecidas, as amostras devem ser enviadas em meios de transporte adequados para laboratórios de referência nacionais ou internacionais da OMS. O soro/sangue da fase aguda da doença constitui a amostra ideal para o diagnóstico, pois geralmente contém títulos elevados de filovírions e anticorpos específicos contra os filovírions.

Os métodos atuais de escolha para o diagnóstico de infecção por filovírus são a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (limite de detecção de 1.000 a 2.000 cópias do genoma do vírus por milímetro de soro) e os testes de captura de antígeno por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para a detecção de genomas dos filovírus e componentes dos filovírions, respectivamente. Testes ELISA de imunoglobulina (Ig) M e IgG diretos ou de captura de IgM são utilizados para a detecção de anticorpos contra filovírions, de pacientes nos estágios finais da doença — i.e., aqueles que foram capazes de produzir uma resposta imune detectável, incluindo os sobreviventes. Todos esses testes podem ser realizados em amostras tratadas com guanidinío isotiocianato (para reação em cadeia da polimerase) ou irradiação com cobalto 60 (para ELISA) ou submetidos a outras medidas eficazes, as quais não gerem risco de infecção por filovírus. O isolamento do vírus em culturas de células e testes em placas para quantificação ou confirmação diagnóstica é relativamente fácil, mas deve ser realizado em laboratórios de segurança máxima. Quando disponível, o exame por microscopia eletrônica de amostras ou culturas adequadamente inativadas podem confirmar o diagnóstico, pois os filovírions apresentam formas filamentosas únicas **(Fig. 234.2)**. Biópsias de pele fixadas em formol podem ser utilizadas para diagnóstico pós-morte.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR FILOVÍRUS

Qualquer tipo de tratamento de pacientes com infecção suspeita ou confirmada por filovírus deve ser administrado com precauções máximas de segurança, por especialistas experientes, com equipamento de proteção pessoal adequado (ver “Prevenção”, a seguir). O tratamento da EVD e MVD é basicamente de suporte, pois ainda não existem agentes antivirais ou vacinas específicos aceitos/aprovados e eficazes. A única exceção é a imunoglobulina hiperimune equina, que foi aprovada na Rússia – na ausência de dados de eficácia convincentes – para tratamento de emergência de infecções em laboratório. Em função da extraordinariamente elevada taxa de mortalidade dos filovírus, protocolos especiais devem ser estabelecidos por grupos de especialistas *ad hoc* para destacar o tratamento de indivíduos expostos, com um ou vários esquemas experimentais, os quais se mostraram promissores em primatas não humanos. As opiniões atuais incluem a vacinação pós-exposição com filovírus $GP_{1,2}$–expressando o vírus Indiana da estomatite vesicular recombinante; a administração de genoma específico de filovírus - ou RNAs pequenos de interferência com alvo na transcrição ou oligômeros de fosforodiamidato morfolino; a administração de anticorpos específico antifilovírus ou de uma mistura de anticorpos (o soro de convalescente ainda não se mostrou eficaz); e o uso de um análogo sintético da adenosina (BCX4430) que atue como um terminador de cadeia de RNA não obrigatório. Na ausência desses tratamentos, devem ser tomadas medidas para estabilizar o paciente, incluindo aquelas geralmente recomendadas para septicemia/sepse/choque grave, como controle da hipotensão e hipoperfusão, extravasamento vascular no sistema circulatório sistêmico e pulmonar, coagulação intravascular disseminada e hemorragia franca, insuficiência renal aguda e desequilíbrio eletrolítico (especialmente do potássio). O tratamento da dor e a administração de antipiréticos e anti-heméticos também devem ser sempre considerados.

COMPLICAÇÕES

Em função da grave imunossupressão induzida pelos filovírus, infecções secundárias podem ocorrer e devem ser tratadas adequadamente, o mais rápido possível. A gravidez e o trabalho de parto causam uma grave e frequentemente fatal complicação da infecção por filovírus em função do consumo dos fatores de coagulação, da perda fetal e/ou da abundante perda de sangue durante o nascimento.

PROGNÓSTICO

O prognóstico das infecções por filovírus são geralmente ruins, embora o desfecho também possa depender um pouco de um determinado vírus que causou a infecção **(Fig. 234.3)**. A convalescência pode levar meses, com descamação da pele, alopecia, prostração, perda de peso, orquite, amnésia, confusão mental e ansiedade como sequelas típicas. Raramente, os filovírus persistem em sobreviventes aparentemente saudáveis e são reativados por mecanismos desconhecidos posteriormente ou podem ser transmitidos sexualmente. O uso de preservativos ou a abstinência sexual por pelo menos três meses após o desaparecimento dos sinais clínicos é, portanto, recomendado para os pacientes sobreviventes.

CONTROLE E PREVENÇÃO

Atualmente, ainda não estão disponíveis vacinas contra filovírus. A prevenção da infecção por filovírus na natureza é difícil, pois a ecologia do vírus ainda não é totalmente compreendida. Como descrito anteriormente, os morcegos pteropídeos frugívoros de cavernas egípcias foram identificados como portadores sãos de MARV e RAVV. Evitar contato direto ou indireto com esses morcegos é, portanto, um conselho útil para pessoas que visitam ou habitam em áreas onde esses animais podem ser encontrados. A prevenção parece ser mais difícil no caso do vírus Ebola, pois seus reservatórios definitivos ainda não foram descobertos. Os surtos de EVD não foram associados a morcegos, mas à caça e ao consumo de primatas não humanos. O mecanismo de introdução do vírus Ebola em populações de primatas não humanos ainda não foi esclarecido. Portanto, o melhor conselho para habitantes e viajantes é evitar o contato com carne de animais selvagens, primatas não humanos e morcegos.

Técnicas de barreiras de cuidados médicos relativamente simples, uso de equipamento de proteção pessoal adequado e medidas de quarentena são geralmente suficientes para acabar ou, pelo menos, controlar os surtos de doença por filovírus. O isolamento de pessoas infectadas com o filovírus e o impedimento do contato direto interpessoal sem os equipamentos de proteção pessoais adequados são geralmente suficientes para evitar a disseminação adicional, uma vez que os patógenos não são transmitidos por gotículas ou aerossóis nas condições naturais. Equipamentos de proteção suficientes para evitar as infecções por filovírus consistem em luvas, gorros, sapatos cobertos e capacetes e/ou óculos de proteção faciais. Quando disponíveis, máscaras N-95/N-100 podem ser utilizadas para diminuir ainda mais o risco de infecção. Máscaras com pressão de ar positiva devem ser consideradas para procedimentos médicos de alto risco, como intubação ou aspiração. Os equipamentos médicos utilizados nos cuidados de um paciente infectado com filovírus, como luvas e seringas, não devem ser reutilizados, exceto quando métodos de esterilização ou desinfecção comprovadamente seguros forem adequadamente realizados. Como os filovírions são envelopados, a desinfecção com detergentes, tais como desoxicolato de sódio a 1%, éter dietílico ou compostos fenólicos, é relativamente fácil. Hipoclorito de sódio a 1:100 e 1:10 é recomendado para desinfecção de superfícies e aplicação em excreções/corpos, respectivamente. Sempre que possível, os materiais potencialmente contaminados devem ser autoclavados, irradiados ou destruídos.

SEÇÃO 16

INFECÇÕES CAUSADAS POR FUNGOS

235

Diagnóstico e tratamento das infecções causadas por fungos

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGIA E MICROBIOLOGIA

Tradicionalmente, as infecções fúngicas têm sido classificadas em categorias específicas com base na localização anatômica e na epidemiologia. As categorias anatômicas gerais mais comuns são a infecção mucocutânea e de órgãos profundos e as categorias epidemiológicas gerais mais comuns são as endêmicas e as oportunistas. Embora as *infecções mucocutâneas* possam causar morbidade grave, raras vezes elas são fatais. As *infecções de órgãos profundos* também causam doença grave em muitos casos e, ao contrário das infecções mucocutâneas, costumam ser fatais. As *micoses endêmicas* (p. ex., coccidioidomicose) são causadas por microrganismos fúngicos que não fazem parte da flora humana normal e que são adquiridos de fontes ambientais. Em contraste, as *micoses oportunistas* são causadas por microrganismos (p. ex., *Candida* e *Aspergillus*) que costumam ser componentes da flora humana normal e cuja ubiquidade na natureza facilita sua aquisição por hospedeiros imunocomprometidos **(Quadro 235.1)**. Fungos oportunistas causam infecções graves quando a resposta imunológica do hospedeiro torna-se ineficaz, permitindo que os microrganismos em transição passem de comensais inofensivos para patógenos invasivos. Com frequência, a baixa efetividade do sistema imune resulta das terapias modernas avançadas que, coincidentemente, desequilibram a flora do hospedeiro ou interferem diretamente nas respostas imunológicas. As micoses endêmicas causam doença mais grave nos pacientes imunocomprometidos do que em indivíduos imunocompetentes.

QUADRO 235.1 **MICOSES ENDÊMICAS E OPORTUNISTAS**

Micoses endêmicas[a]	Micoses oportunistas
Coccidioidomicose	Candidíase
Histoplasmose	Aspergilose
Blastomicose	Criptococose
Feoifomicose	Mucormicose (zigomicose)
Peniciliose	Scedosporiose
Esporotricose	Tricosporonose
Paracoccidioidomicose	Fusariose
	Pneumocistose

[a] As micoses endêmicas também podem ocorrer como infecções oportunistas.

Os pacientes adquirem infecção de órgãos profundos por fungos endêmicos quase exclusivamente por inalação. As infecções cutâneas resultam de disseminação hematogênica ou, com mais frequência, de contato direto com o solo − o reservatório natural da grande maioria das micoses endêmicas. Os fungos dermatofíticos podem ser adquiridos por transmissão de uma pessoa para outra, mas a maioria das infecções resulta de contato ambiental. Em contraste, os fungos oportunistas do gênero *Candida* invadem o hospedeiro a partir de locais normais de colonização, em geral as mucosas do trato gastrintestinal. Geralmente, a imunidade inata é o mecanismo de defesa primário contra fungos. Embora ocorra formação de anticorpos específicos durante muitas infecções fúngicas (e mesmo durante o comensalismo), em geral elas não costumam constituir a principal forma de defesa. Apesar disso, em certas infecções, conforme discutido adiante, as medidas dos títulos de anticorpos podem ser úteis para o diagnóstico.

Três outros termos usados com frequência nas discussões clínicas de infecções fúngicas são *levedura*, *fungo filamentoso* ou *bolor* e *fungo dimórfico*. As *leveduras* são vistas como células isoladas arredondadas ou microrganismos em brotamento. Os gêneros *Candida* e *Cryptococcus* são tradicionalmente classificados como leveduras. Os *fungos* filamentosos crescem como formas filamentosas, denominadas *hifas*, tanto à temperatura ambiente quanto nos tecidos que invadem. *Aspergillus*, *Rhizopus* (as espécies que causam mucormicose, também conhecida por zigomicose) e os fungos que comumente infectam a pele causando tinha e condições cutâneas relacionadas são classificados como fungos filamentosos. Ocorrem variações nessa classificação de leveduras e fungos filamentosos. Por exemplo, quando *Candida* infecta um tecido, podem ocorrer tanto leveduras quanto formas filamentosas (exceto com *C. glabrata*, que forma apenas leveduras nos tecidos); em contraste, o *Cryptococcus* existe apenas em forma de levedura. *Dimórfico* é o termo usado para descrever fungos que crescem como leveduras ou grandes estruturas esféricas no tecido, mas como formas filamentosas à temperatura normal no meio ambiente. Nesse grupo estão classificados os microrganismos que causam blastomicose, paracoccidioidomicose, coccidioidomicose, histoplasmose e esporotricose.

A incidência de quase todas as infecções fúngicas aumentou de modo substancial. A frequência de infecções oportunistas cresceu em consequência da imunossupressão intencional induzida nos transplantes de órgãos e células-tronco e em outras doenças, como resultado da administração de quimioterapia citotóxica para o câncer, do uso liberal de agentes antibacterianos e, mais recentemente, o uso crescente de anticorpos monoclonais.

Dentro de um contexto global, a incidência de micoses endêmicas tem aumentado em localizações geográficas onde houve crescimento substancial da população. Quando avanços no cuidado médico (p. ex., tratamento mais agressivo de câncer ou transplante de órgão) são introduzidos em uma determinada área, aumenta a incidência de micoses oportunistas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de qualquer infecção fúngica requer a identificação histopatológica do fungo que invade o tecido acompanhada por evidência de uma resposta inflamatória. A identificação de uma resposta inflamatória tem muita importância no caso da infecção por *Aspergillus,* um fungo onipresente que pode flutuar no ar para o material de biópsia. Portanto, em circunstâncias raras, mas importantes, ele é um contaminante *ex vivo* durante o processamento de uma amostra para microscopia, com consequente diagnóstico incorreto. Os corantes mais comuns para identificar fungos são o ácido periódico de Schiff e a prata metenamina de Gomori. A *Candida*, ao contrário de outros fungos, é visível em esfregaços de tecido corados pelo Gram. A coloração de hematoxilina eosina não é suficiente para identificar *Candida* em amostras de tecidos. Quando positiva, uma preparação de nanquim do líquido cerebrospinal (LCS) é diagnóstica para criptococose. A maioria dos laboratórios usa agora o calcofluorado branco com microscopia fluorescente para identificar fungos em amostras de líquidos.

Investigações extensas para o diagnóstico de infecções fúngicas de órgãos profundos levaram ao desenvolvimento de uma variedade de testes com graus diferentes de especificidade e sensibilidade. Os mais confiáveis são a detecção de anticorpos dirigidos contra *Coccidioides immitis* no soro e no LCS, do antígeno de *Histoplasma capsulatum* na urina, no soro e no LCS, e do antígeno polissacarídico criptocócico também no soro e no LCS. Esses testes possuem sensibilidade e especificidade gerais de 90%, entretanto, devido à existência de variabilidade entre os laboratórios, é aconselhável efetuar testes em múltiplas ocasiões. O teste para galactomanana tem tido amplo uso na Europa e agora foi aprovado nos Estados Unidos para o diagnóstico de aspergilose. As fontes de preocupação no que concerne à galactomanana são a incidência de resultados falso-negativos e a necessidade de testes seriados múltiplos para reduzir essa incidência. O teste do β-glicano para *Candida* também está sendo avaliado, mas, como o da galactomanana, requer validação adicional; esse teste tem um valor preditivo negativo de cerca de 90%. Esses dois testes estão sendo usados com frequência aumentada, especialmente para orientar o momento de início e a duração do tratamento. O teste para galactomanana está sendo avaliado no soro e no líquido de lavagem broncoalveolar. Numerosos ensaios de reação em cadeia da polimerase para detectar antígenos estão em estágios de desenvolvimento, como as técnicas de hibridização do ácido nucleico; atualmente, esses testes não estão amplamente disponíveis.

Dos microrganismos fúngicos, a *Candida* é, sem dúvida, o mais frequentemente isolado do sangue. Embora espécies desse gênero possam ser detectadas com qualquer sistema de hemocultura automatizado empregado atualmente em ampla escala, a técnica de lise-centrifugação aumenta a sensibilidade das hemoculturas para *Candida* e para microrganismos menos comuns (p. ex., *H. capsulatum*). A lise-centrifugação deve ser usada quando há suspeita de infecção fúngica disseminada.

Exceto nos casos de coccidioidomicose, criptococose e histoplasmose, não existem testes completamente validados e de uso abrangente para o diagnóstico sorológico de infecções fúngicas disseminadas. Os testes cutâneos para micoses endêmicas não estão mais disponíveis.

TRATAMENTO INFECÇÕES FÚNGICAS

Esta discussão pretende fornecer uma visão abrangente, porém sucinta, das estratégias gerais para o uso de agentes antifúngicos no tratamento das infecções fúngicas. Os esquemas, a posologia e as estratégias são discutidos de modo detalhado nos capítulos sobre micoses específicas que se seguem nesta seção. As doses citadas aqui são as doses-padrão para adultos com infecção invasiva.

Como os microrganismos fúngicos são células eucarióticas que contêm a maioria das mesmas organelas (com muitas das mesmas funções fisiológicas) encontradas nas células humanas, foi extremamente problemático identificar fármacos capazes de destruir ou inibir os fungos de forma seletiva sem que fossem tóxicos para as células humanas, razão pela qual se conseguiu um número muito menor de agentes antifúngicos do que de antibacterianos para uso na prática clínica.

ANFOTERICINA B

A introdução da anfotericina B (AmB), no final da década de 1950, revolucionou o tratamento das infecções fúngicas em órgãos profundos. Antes de sua disponibilidade, a meningite criptocócica e outras infecções fúngicas disseminadas eram quase sempre fatais. Durante quase uma década após sua descoberta, a AmB foi o único agente eficaz para o tratamento de infecções fúngicas potencialmente fatais. A AmB continua sendo o agente antifúngico de mais amplo espectro, porém apresenta várias desvantagens, inclusive nefrotoxicidade significativa, inexistência de uma preparação oral e efeitos colaterais desagradáveis (febre, calafrios e náuseas) durante o tratamento. Para evitar a nefrotoxicidade e os efeitos colaterais da infusão, foram desenvolvidas formulações lipídicas do fármaco, as quais praticamente substituíram o desoxicolato coloide original no uso clínico (embora a formulação antiga ainda esteja disponível). As formulações lipídicas incluem a AmB lipossomal (L-AmB; 3-5 mg/kg/dia) e o complexo lipídico AmB (ABLC; 5 mg/kg/dia). Uma terceira preparação, a AmB em dispersão coloidal (ABCD; 3-4 mg/kg/dia), raramente é usada por causa da alta incidência de efeitos colaterais associados à infusão.

As formulações lipídicas de AmB têm a desvantagem de ser consideravelmente mais caras que o desoxicolato. Ainda se está acumulando experiência sobre a eficácia comparativa, a toxicidade e as vantagens das diferentes formulações para infecções clínicas fúngicas específicas (p. ex., do sistema nervoso central [SNC]). Continua a haver controvérsias sobre a existência ou não de uma diferença clinicamente significativa nesses fármacos quanto à penetração no SNC ou à nefrotoxicidade. Apesar dessas questões e do alto custo, as formulações lipídicas são, na atualidade, muito mais usadas do que o desoxicolato de AmB nos países desenvolvidos. Por outro lado, nos países em desenvolvimento, o desoxicolato de AmB continua sendo preferido devido ao custo das formulações lipídicas.

AZÓIS

É uma classe de antifúngicos que oferece vantagens importantes sobre a AmB: os azóis causam pouca ou nenhuma nefrotoxicidade e estão disponíveis em preparações orais. Os primeiros azóis incluíam o cetoconazol e o miconazol, substituídos por agentes mais novos para o tratamento de infecções fúngicas de órgãos profundos. O mecanismo de ação dos azóis é a inibição da síntese de ergosterol na parede das células fúngicas. Ao contrário da AmB, esses fármacos são considerados fungistáticos, e não fungicidas.

Fluconazol Desde sua introdução, o fluconazol teve um papel de extrema importância no tratamento de uma grande variedade de infecções fúngicas sérias. Suas principais vantagens são a disponibilidade de formulações orais e intravenosa (IV), a meia-vida longa, a penetração satisfatória do fármaco na maioria dos líquidos corporais (inclusive o líquido ocular e o LCS) e a sua toxicidade mínima (particularmente em relação à da AmB). Suas desvantagens (em geral reversíveis) incluem a hepatotoxicidade e – em doses elevadas – alopecia, fraqueza muscular e boca seca (xerostomia) com sabor metálico. O fluconazol não é efetivo no tratamento da aspergilose, da mucormicose ou de infecções pelo *Scedosporium apiospermum.* É menos efetivo que os azóis mais recentes contra *Candida glabrata* e *Candida krusei.*

O fluconazol tornou-se o agente preferido para o tratamento da meningite causada por coccidioides, embora tenham ocorrido recidivas após a terapia com esse fármaco. Além disso, é útil tanto na terapia de consolidação quanto na de manutenção para meningite criptocócica. Mostrou-se tão eficaz quanto a AmB no tratamento da candidemia. Sua eficácia na candidemia e sua toxicidade relativamente mínima, em conjunto com a inadequação dos testes diagnósticos para a candidíase disseminada por via hematogênica em ampla escala, levaram a uma mudança no paradigma do tratamento da candidemia. O padrão de cuidados atual é tratar todos os pacientes candidêmicos com um agente antifúngico e trocar todos os acessos intravasculares, se viável, em vez de meramente retirar um único acesso intravascular suspeito e então observar o paciente. O esquema habitual de fluconazol para tratar a candidemia é de 400 mg/dia, até duas semanas após a última hemocultura positiva.

O fluconazol é considerado efetivo como profilaxia antifúngica em receptores de transplante de medula óssea e em pacientes de alto risco submetidos a transplante de fígado. Seu uso profilático em pacientes com leucemia, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) com baixas contagens de células T CD4+ e naqueles em unidades de tratamento intensivo continua polêmico. Devido a preocupações sobre a possibilidade de infecção devido a espécies de *Candida* resistentes e de infecção por espécies de *Aspergillus,* muitos clínicos iniciam a terapia com equinocandina, que é então substituída por fluconazol, uma vez que a suscetibilidade às espécies de *Candida* é conhecida e a preocupação com *Aspergillus* é diminuída.

Voriconazol O voriconazol, que está disponível em formulações tanto orais quanto IV, tem um espectro mais amplo do que o fluconazol contra espécies de *Candida* (inclusive *C. glabrata* e *C. krusei*) e é ativo contra *Aspergillus*, *Scedosporium* e *Fusarium*. Em geral, é considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento da aspergilose. Alguns relatos de casos mostraram que o voriconazol é efetivo em pacientes com coccidioidomicose, blastomicose e histoplasmose; entretanto, devido aos dados limitados disponíveis, não é recomendado para o tratamento de micoses endêmicas. Entre as desvantagens do voriconazol (em comparação com o fluconazol) estão suas interações mais numerosas com muitos dos fármacos usados em pacientes predispostos a infecções fúngicas. A hepatotoxicidade, os exantemas cutâneos (inclusive fotossensibilidade) e os distúrbios visuais são relativamente comuns. Na atualidade, recomenda-se uma vigilância para o câncer de pele nos pacientes em uso de voriconazol. O voriconazol também é consideravelmente mais caro que o fluconazol.

Além disso, é aconselhável monitorar os níveis de voriconazol em certos pacientes, porque (1) o fármaco é completamente metabolizado no fígado por CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19; e (2) há variabilidade genética na atividade da CYP2C19 humana. As doses devem ser reduzidas nos pacientes com insuficiência hepática. Não são necessários ajustes da dose nos casos de insuficiência renal, porém, como a formulação IV é preparada em ciclodextrina, não deve ser dada a pacientes com insuficiência renal grave.

Itraconazol Está disponível em formulações IV e oral (cápsulas e suspensão).[1] Níveis sanguíneos variáveis em pacientes que tomam itraconazol oral refletem uma desvantagem em comparação com outros azóis. O itraconazol é o fármaco preferido para o tratamento da histoplasmose de leve a moderada e da blastomicose, além de ser muitas vezes usado no da candidíase mucocutânea crônica. Nos Estados Unidos, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes neutropênicos febris. O itraconazol também provou ser útil no tratamento da coccidioidomicose crônica, da esporotricose e da infecção por *S. apiospermum*. As infecções fúngicas cutâneas e mucocutâneas cujo tratamento com itraconazol teve êxito incluem candidíase orofaríngea (especialmente em pacientes com Aids), pitiríase versicolor, tinha da cabeça e onicomicose. As desvantagens do itraconazol incluem sua baixa penetração no LCS, o uso de ciclodextrina tanto na suspensão oral como na preparação IV, a absorção variável do fármaco na forma de cápsulas e a necessidade de monitorar os níveis sanguíneos de pacientes que estejam tomando as cápsulas para micoses disseminadas. Casos relatados de insuficiência cardíaca congestiva grave em pacientes em uso de itraconazol têm sido motivo de preocupação. Como os outros azóis, o itraconazol pode causar toxicidade hepática.

Posaconazol Está aprovado pela FDA para a profilaxia da aspergilose e da candidíase em pacientes sob alto risco de desenvolver tais infecções devido a imunocomprometimento grave. Ele também foi aprovado para o tratamento de candidíase orofaríngea e foi avaliado para o tratamento da zigomicose, da fusariose, da aspergilose, da criptococose e de várias outras formas de infecção por *Candida*. Os estudos relevantes sobre o seu uso na zigomicose, na fusariose e na aspergilose avaliaram a terapia de resgate. Um estudo com mais de 90 pacientes cuja zigomicose foi refratária a outros tratamentos mostrou resultados animadores. Ainda não foram relatados ensaios com o fármaco no tratamento da candidemia. Relatos de casos descreveram sua eficácia na coccidioidomicose e na histoplasmose. Ensaios controlados mostraram seu valor como agente profilático em pacientes com leucemia aguda e receptores de transplante de medula óssea. Além disso, ele mostrou-se eficaz contra espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol. Os resultados de um estudo em larga escala sobre o uso do posaconazol como terapia de resgate para a aspergilose indicaram que esse fármaco constitui uma alternativa para outros agentes na terapia de resgate; entretanto, esse estudo antecedeu o uso do voriconazol e das equinocandinas.

EQUINOCANDINAS

As equinocandinas, incluindo as aprovadas pela FDA caspofungina, anidulafungina e micafungina, foram um acréscimo considerável ao armamentário antifúngico. Todos esses três agentes inibem a β-1,3-glicano sintase, que é necessária para a síntese da parede celular nos fungos e que não é um componente de células humanas. Nenhum deles está atualmente disponível em formulação oral. As equinocandinas são consideradas fungicidas para *Candida* e fungistáticas para *Aspergillus*. Seu principal uso até o momento é contra infecções por *Candida*. Elas têm duas vantagens: atividade de amplo espectro contra todas as espécies de *Candida* e toxicidade relativamente baixa. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) de todas as equinocandinas são mais altas contra *Candida parapsilosis*; não está claro se esses valores mais elevados representam menor efetividade clínica contra essa espécie. As equinocandinas estão entre os agentes antifúngicos mais seguros.

Em ensaios clínicos controlados, a *caspofungina* foi pelo menos tão eficaz quanto a AmB no tratamento da candidemia e da candidíase invasiva, bem como tão eficaz quanto o fluconazol no tratamento da esofagite por *Candida*. Além disso, foi eficaz como terapia de resgate na aspergilose. A *anidulafungina* foi aprovada pela FDA para o tratamento da candidemia em pacientes não neutropênicos e para a esofagite causada por *Candida*, infecção intra-abdominal e peritonite. Em ensaios controlados, a anidulafungina demonstrou não ser inferior e, possivelmente, ser superior ao fluconazol contra a candidemia e a candidíase invasiva. É tão eficaz quanto o fluconazol contra a esofagite causada por *Candida*. Quando a anidulafungina é usada com ciclosporina, tacrolimo ou voriconazol, não é necessário ajustar a dose de qualquer um dos fármacos da combinação. A *micafungina* foi aprovada para o tratamento da candidíase esofágica e candidemia, bem como para a profilaxia de pacientes submetidos a transplantes de células-tronco. Em um estudo clínico comparativo, a micafungina não demonstrou ser inferior à caspofungina para o tratamento da candidemia. Até o momento, os estudos conduzidos mostraram que a coadministração de micafungina e ciclosporina não requer ajustes da dose de qualquer dos fármacos. Quando a micafungina é dada com sirolimo, a área sob a curva concentração de fármaco no sangue vs. tempo aumenta em relação ao sirolimo, em geral sendo necessário reduzir a dose deste. Em ensaios abertos, foram obtidos resultados favoráveis com a micafungina no tratamento de infecções profundas por *Aspergillus* e *Candida*.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)

O uso de flucitosina diminuiu à medida que foram desenvolvidos antifúngicos mais novos. Esse agente é agora usado comumente em combinação com AmB (desoxicolato ou formulações de lipídeo) para o tratamento inicial de meningite criptocócica. Seu mecanismo de ação é singular, baseado na conversão intrafúngica para 5-fluoruracila, que é tóxico para a célula fúngica. O desenvolvimento de resistência ao composto limitou seu uso como agente único. A flucitosina quase sempre é usada em combinação com a AmB. Sua boa penetração no LCS favorece seu uso com AmB para o tratamento da meningite criptocócica. Essa combinação também foi recomendada para tratar a meningite causada por *Candida*; não foram feitos ensaios comparativos com a AmB apenas. Observa-se depressão significativa e frequente da medula óssea quando se usa flucitosina com AmB.

GRISEOFULVINA E TERBINAFINA

Em termos históricos, a griseofulvina foi útil principalmente para infecção por tinha. Este agente geralmente é dado por períodos um tanto prolongados. A terbinafina foi usada, sobretudo, para a onicomicose, mas também nas tinhas. Em estudos comparativos, a terbinafina foi tão efetiva quanto o itraconazol e mais eficaz que a griseofulvina em ambas as condições.

AGENTES ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

Uma discussão detalhada dos agentes usados no tratamento de infecções fúngicas cutâneas e da onicomicose está além do âmbito deste capítulo, de modo que recomendamos ao leitor consultar a literatura sobre dermatologia. Muitas classes de compostos têm sido usadas para tratar as infecções fúngicas comuns da pele. Entre os azóis utilizados estão o clotrimazol, o econazol, o miconazol, o oxiconazol, o sulconazol, o cetoconazol, o tioconazol, o butoconazol e o terconazol. Em geral, o tratamento tópico da candidíase vaginal tem êxito. Como se considera haver pouca diferença na eficácia das várias preparações vaginais, o agente é escolhido pelo clínico e/ou paciente com base na preferência pessoal e disponibilidade. O fluconazol oral na dose de 150 mg tem a vantagem de não exigir aplicação vaginal repetida. A nistatina é um polieno usado tanto na candidíase orofaríngea quanto na vaginal. Agentes úteis de outras classes incluem o ciclopirox, a olamina, haloprogina, terbinafina, naftifina, o tolnaftato e o ácido undecilênico.

---

[1] N. de R.T. A formulação IV de itraconazol não está disponível no Brasil.

236

Histoplasmose

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

ETIOLOGIA

O *Histoplasma capsulatum*, um fungo térmico dimórfico, é o agente etiológico da histoplasmose. Na maioria das áreas endêmicas, o *H. capsulatum* var. *capsulatum* é o agente causal. Na África, o *H. capsulatum* var. *duboisii* também é encontrado; a var. *duboisii* pode ser diferenciada da var. *capsulatum,* visto que as leveduras *duboisii* são maiores. Nas Américas Central e do Sul, a histoplasmose é comum e é causada por clados de *H. capsulatum* var. *capsulatum* que diferem geneticamente daqueles envolvidos em outro local.

Os micélios – a forma infecciosa natural do *Histoplasma* – têm um aspecto característico, com microconídios e macroconídios. Os microconídios são ovais e pequenos o suficiente (2-4 μm) para alcançar os bronquíolos terminais e os alvéolos. Logo após infectar o hospedeiro, os micélios se transformam nas leveduras encontradas dentro de macrófagos e outros fagócitos. As formas de leveduras são caracteristicamente pequenas (2-5 μm) com brotamento estreito ocasional. No laboratório, os micélios crescem melhor à temperatura ambiente, enquanto as leveduras crescem a 37°C em meios enriquecidos.

EPIDEMIOLOGIA

A histoplasmose é a micose endêmica mais prevalente na América do Norte. Embora essa doença fúngica tenha sido relatada em todo o mundo, sua endemicidade é particularmente notável em certas partes das Américas do Norte, Central e do Sul, na África e na Ásia. Na Europa, a histoplasmose é diagnosticada com frequência, em sua maioria nos imigrantes ou viajantes provenientes de áreas endêmicas ou de outros continentes. Nos Estados Unidos, as áreas endêmicas estendem-se sobre os vales dos rios Ohio e Mississippi. Tal padrão está relacionado com a natureza úmida e ácida do solo nessas áreas. O solo enriquecido com dejetos de aves e morcegos facilita o crescimento e a esporulação do *Histoplasma*. A movimentação de solo contendo o microrganismo acarreta aerossolização dos microconídios e a exposição dos seres humanos que estão nas proximidades. As atividades associadas a um alto nível de exposição incluem espeleologismo, escavações, limpeza de gaiolas de aves, demolições e reformas de prédios antigos, bem como o corte de árvores mortas. A maioria dos casos fora de áreas endêmicas representa doença importada – por exemplo, casos relatados na Europa após viagem para as Américas, África ou Ásia.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A infecção segue-se à inalação de microconídios **(Fig. 236.1)**. Assim que alcançam os espaços alveolares, os microconídios são reconhecidos rapidamente e aprisionados pelos macrófagos alveolares. Nesse ponto, os microconídios transformam-se em leveduras em brotamento **(Fig. 236.2)**, um processo que faz parte integrante da patogênese da histoplasmose e depende da disponibilidade de cálcio e ferro dentro dos fagócitos. As leveduras são capazes de crescer e se multiplicar dentro dos macrófagos em repouso. Neutrófilos e em seguida linfócitos são atraídos para o local da infecção. Antes do desenvolvimento da imunidade celular, as leveduras usam os fagossomos como um veículo para o translocamento até linfonodos locais de drenagem, de onde se disseminam por via hematogênica por todo o sistema reticuloendotelial. A imunidade celular adequada se desenvolve cerca de duas semanas depois da infecção. As células T produzem interferon γ para auxiliar os macrófagos a destruírem o microrganismo e controlar a progressão da doença. A interleucina 12 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) desempenham um papel essencial na imunidade celular em relação ao *H. capsulatum*. No hospedeiro imunocompetente, macrófagos, linfócitos e células epiteliais acabam se organizando e formam granulomas que contêm os microrganismos. Esses granulomas fibrosam e calcificam; linfonodos mediastinais calcificados e calcificações hepatoesplênicas são frequentemente encontrados em indivíduos saudáveis de áreas endêmicas. Em hospedeiros imunocompetentes, a infecção por *H. capsulatum* confere alguma imunidade contra a reinfecção. Nos pacientes com a imunidade celular comprometida, a infecção não é contida e pode disseminar-se. A histoplasmose disseminada progressiva (HDP) pode envolver múltiplos órgãos, geralmente a medula óssea, o baço e o fígado **(Fig. 236.3)**, as glândulas suprarrenais e as membranas mucocutâneas. Ao contrário da tuberculose latente, a histoplasmose latente raramente sofre reativação.

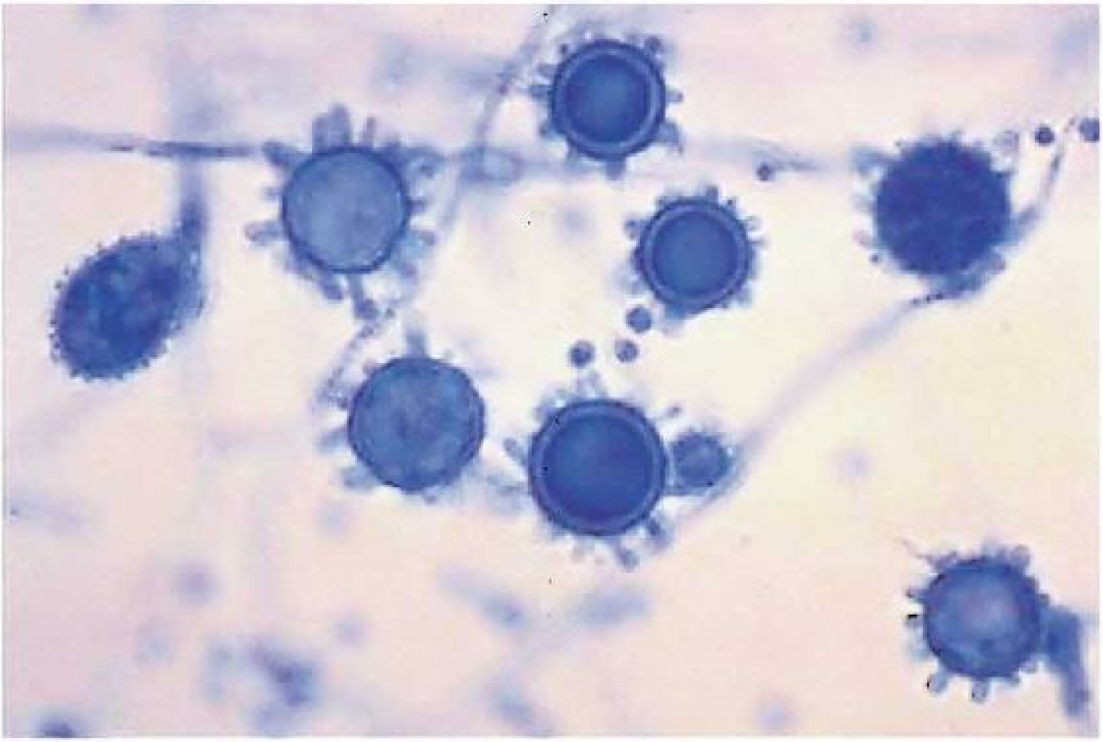

FIGURA 236.1 **Conídios esféricos espiculados de *H. capsulatum*** (coloração com azul de algodão lactofenol).

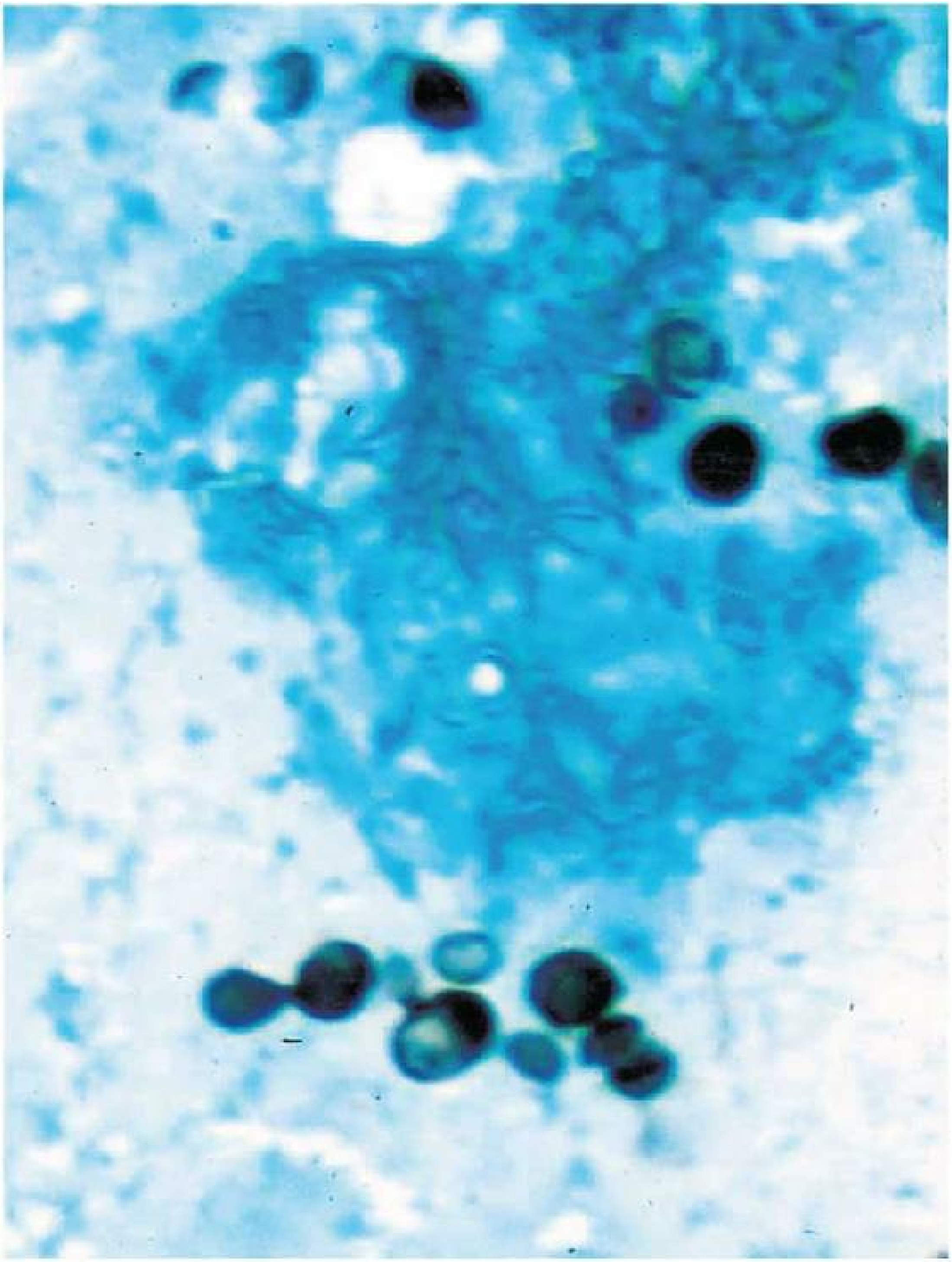

FIGURA 236.2 Leveduras em brotamento pequenas (2-5 µm) de *H. capsulatum* de líquido de lavado broncoalveolar (coloração com metenamina de prata de Grocott).

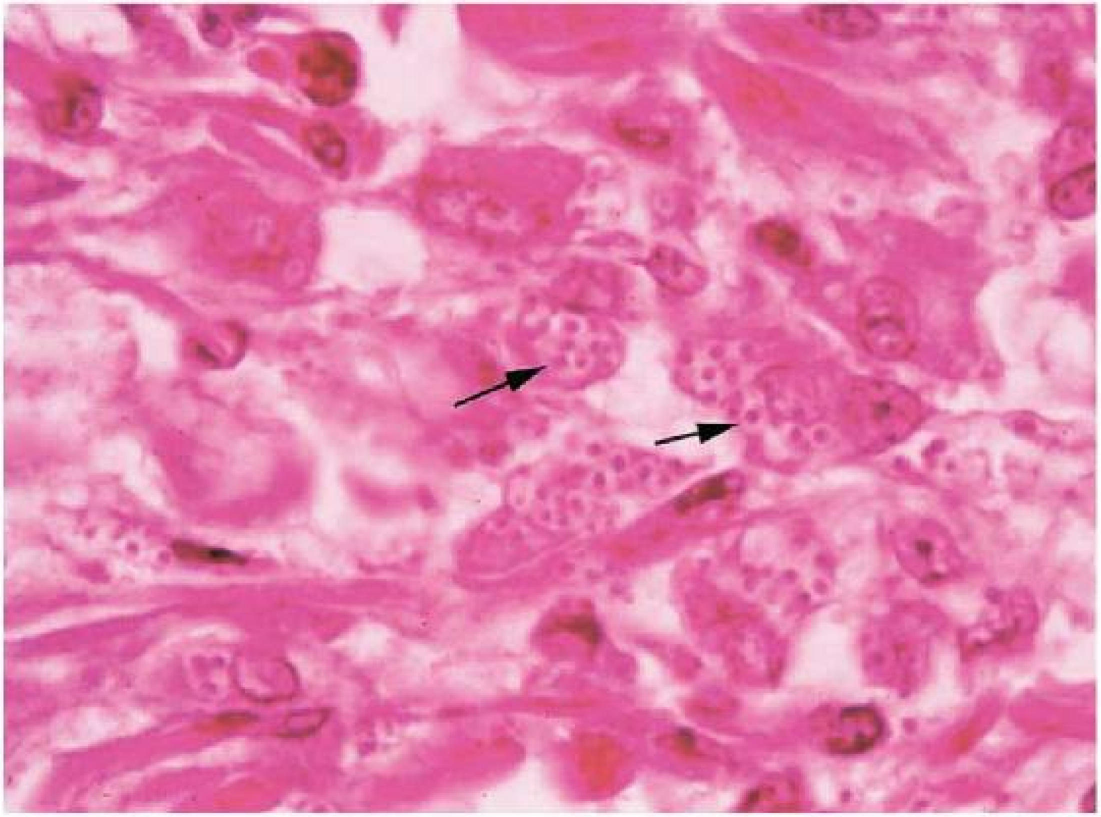

FIGURA 236.3 **Leveduras intracelulares (*setas*) de *H. capsulatum*** em uma amostra de biópsia hepática (coloração com hematoxilina e eosina).

Doença pulmonar estrutural (p. ex., enfisema) prejudica a depuração da histoplasmose pulmonar, podendo resultar em doença pulmonar crônica. Esse processo crônico se caracteriza por inflamação progressiva, necrose tecidual e fibrose simulando tuberculose cavitária.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da histoplasmose varia de infecção assintomática a doença potencialmente fatal. O grau de ataque e a extensão e a gravidade da doença dependem da intensidade da exposição, do estado imune do indivíduo exposto e da arquitetura pulmonar subjacente do hospedeiro.

Em indivíduos imunocompetentes com baixo nível de exposição, a maioria das infecções por *Histoplasma* é assintomática ou leve e autolimitada. Cerca de 50-80% dos adultos que residem em áreas endêmicas apresentam evidências no teste cutâneo e/ou radiográfico de infecção prévia sem manifestações clínicas. Quando os sintomas se desenvolvem, em geral surgem 1-4 semanas após a exposição. Uma exposição maciça resulta em doença semelhante à gripe com febre, calafrios, sudorese, cefaleia, mialgia, anorexia, tosse, dispneia e dor torácica. As radiografias torácicas mostram sinais de pneumonite com adenopatia hilar ou mediastinal. Os infiltrados pulmonares podem ser focais à exposição leve ou difusos à exposição maciça. Sintomas reumatológicos de artralgia ou artrite, geralmente associados a eritema nodoso, ocorrem em 5-10% dos pacientes com histoplasmose aguda. Também pode ocorrer pericardite. Tais manifestações representam respostas inflamatórias à infecção aguda, e não efeitos diretos. Os linfonodos hilares ou mediastinais podem sofrer necrose e coalescer, formando grandes massas mediastinais que podem causar compressão de grandes vasos, vias respiratórias proximais e do esôfago. Esses linfonodos necróticos também podem romper e criar fístulas entre estruturas mediastianais (p. ex., fístulas broncoesofágicas).

A HDP é normalmente observada em indivíduos imunocomprometidos, responsáveis por cerca de 70% dos casos. Os fatores de risco comuns incluem síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) (contagem de células T CD4+ < 200/µL), extremos etários, uso de medicamentos imunossupressores para prevenção ou tratamento de rejeição após o transplante (p. ex., prednisona, micofenolato, inibidores de calcineurina e modificadores da resposta biológica) e metotrexato, agentes anti-TNF-α ou outros modificadores da resposta biológica administrados para artrite inflamatória ou doença de Crohn.

O espectro da HDP varia de evolução aguda rapidamente fatal – com infiltrados pulmonares difusos intersticiais ou reticulonodulares causando insuficiência respiratória, choque, coagulopatia e insuficiência de múltiplos órgãos – até evolução subaguda mais sutil com distribuição focal nos órgãos. Manifestações comuns incluem febre e perda de peso. A hepatoesplenomegalia também é comum. Outros achados podem incluir meningite ou lesões cerebrais focais, ulcerações de mucosa oral, gastrintestinais e insuficiência suprarrenal. O reconhecimento imediato dessa doença devastadora é de importância primordial em pacientes com manifestações mais graves ou imunossupressão subjacente, especialmente Aids **(Cap. 226)**.

A histoplasmose cavitária crônica é vista em tabagistas com doença pulmonar estrutural (p. ex., enfisema bolhoso). Tal enfermidade crônica caracteriza-se por tosse produtiva, dispneia, febre baixa, suores noturnos e perda de peso. As radiografias de tórax em geral mostram infiltrados no lobo superior, cavitação e espessamento pleural – achados que lembram os da tuberculose. Sem tratamento, a evolução é lentamente progressiva.

A mediastinite fibrosante é uma complicação incomum e séria da histoplasmose. Por motivos desconhecidos, em certos pacientes a infecção aguda é seguida por fibrose progressiva em torno dos linfonodos hilares e mediastinais. O acometimento pode ser unilateral ou bilateral; o último implica um prognóstico mais sombrio. Manifestações importantes incluem síndrome da veia cava superior, obstrução de vasos pulmonares e obstrução das vias respiratórias. Os pacientes podem ter pneumonia recorrente, hemoptise ou insuficiência respiratória. A mediastinite fibrosante é fatal em até um terço dos casos.

Na histoplasmose cicatrizada, linfonodos mediastinais calcificados ou o parênquima pulmonar podem apresentar erosão das paredes de vias respiratórias e causar hemoptise, uma condição denominada *broncolitíase*.

Os aspectos clínicos e o manejo da histoplasmoses causada por clados geneticamente diferentes nas Américas Central e do Sul são similares àqueles da doença na América do Norte. A histoplasmose africana pela var. *duboisii* é clinicamente distinta e se caracteriza por acometimento cutâneo e ósseo frequentes.

DIAGNÓSTICO

A cultura fúngica permanece o teste diagnóstico padrão para a histoplasmose. Contudo, os resultados da cultura podem demorar até um mês e com frequência são negativos nos casos menos graves. As culturas são positivas em cerca de 75% dos casos de HDP e histoplasmose pulmonar crônica. As culturas do líquido do lavado broncoalveolar (LBA) são positivas em cerca de 50% dos casos que incluem histoplasmose pulmonar aguda causando infiltrados difusos com hipoxemia. Na HDP, a positividade da cultura é maior com líquido do LBA, aspirado de medula óssea e sangue. As culturas de escarro ou lavados brônquicos em geral são positivas na histoplasmose pulmonar crônica. No entanto, as culturas normalmente são negativas em outras formas de histoplasmose.

Colorações citopatológicas para fungos ou em materiais de biópsia que mostrem estruturas que lembram leveduras de *Histoplasma* são úteis no diagnóstico de HDP, apresentando resultados positivos em cerca de 50% dos casos. As leveduras podem ser vistas no líquido do LBA **(Fig. 236.2)** de pacientes com infiltrados pulmonares difusos, em amostras de biópsia de medula óssea e de outros órgãos acometidos (p. ex., glândulas suprarrenais). Ocasionalmente, as leveduras são vistas em esfregaços de sangue de pacientes com HDP grave. Contudo, os artefatos e outros elementos fúngicos algumas vezes apresentam coloração positiva e podem ser confundidos com leveduras por *Histoplasma*.

A detecção do antígeno de *Histoplasma* em líquidos corporais é extremamente útil no diagnóstico de HDP e histoplasmose pulmonar aguda difusa. A sensibilidade dessa técnica é > 95% em pacientes com HDP e > 80% em pacientes com histoplasmose pulmonar aguda, se tanto a urina quanto o soro forem testados. O nível de antígeno se correlaciona com a gravidade da doença na HDP e pode ser usado para acompanhar a progressão da doença à medida que os níveis previsivelmente caem com a terapia efetiva. Um aumento nos níveis de antígeno também prediz a recidiva. O antígeno pode ser detectado no líquido cerebrospinal de pacientes com meningite e no líquido do LBA daqueles com pneumonia. Ocorre reatividade cruzada com histoplasmose africana, blastomicose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose e infecção por *Penicillium marneffei*.

Os testes sorológicos, incluindo imunodifusão e fixação de complemento, são úteis para o diagnóstico de histoplasmoses em pacientes imunocomprometidos. As titulações de anticorpos séricos podem aumentar em até quatro vezes nos pacientes com histoplasmose aguda. Os testes sorológicos são especialmente úteis para o diagnóstico da histoplasmose pulmonar crônica. As limitações da sorologia, contudo, incluem insensibilidade logo no início da infecção (pelo menos um mês é requerido para a produção de anticorpos), insensibilidade em pacientes com imunossupressão e persistência de anticorpo detectável durante vários anos após a infecção. Resultados positivos de infecção prévia podem levar ao diagnóstico errôneo de histoplasmose ativa em um paciente com outro processo mórbido.

TRATAMENTO HISTOPLASMOSE

As recomendações de tratamento para a histoplasmose são resumidas no **Quadro 236.1**. O tratamento está indicado para todos os pacientes com HDP ou histoplasmose pulmonar crônica, bem como para os pacientes sintomáticos com histoplasmose pulmonar aguda que cause infiltrados difusos, em especial com hipoxemia. Na maioria dos casos de histoplasmose pulmonar aguda, o tratamento não é recomendado, visto que o grau de exposição não é maciço; a infecção é assintomática, ou os sintomas são leves, subagudos e não progressivos; e ocorre resolução da doença sem terapia.

QUADRO 236.1 RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE

Tipo de histoplasmose	Recomendações para o tratamento	Comentários
Doença pulmonar aguda, de moderada a grave, com infiltrados difusos e/ou hipoxemia	AmB lipídica (3-5 mg/kg/dia) ± glicocorticoides durante 1-2 semanas; em seguida, itraconazol (200 mg, 2x/dia) durante 12 semanas. Monitorar as funções renal e hepática.	Os pacientes com doença leve em geral se recuperam sem tratamento, mas deve-se considerar a administração de itraconazol se o paciente não melhorar após 1 mês.
Crônica/pulmonar cavitária	Itraconazol (200 mg, 1 ou 2x/dia) durante 12 meses. Monitorar função hepática.	Continuar o tratamento até que os achados radiográficos não mostrem melhora adicional. Monitorar a recidiva após o término do tratamento.
Disseminada progressiva	AmB lipídica (3-5 mg/kg/dia) durante 1-2 semanas; em seguida, itraconazol (200 mg, 2x/dia), durante pelo menos 12 meses. Monitorar as funções renal e hepática.	É preferível a AmB lipossomal, mas pode-se usar o complexo lipídico de AmB em função do custo. Pode ser necessária terapia crônica de manutenção se a imunossupressão não puder ser reduzida.
Sistema nervoso central	AmB lipossomal (5 mg/kg/dia) durante 4-6 semanas; em seguida, itraconazol (200 mg, 2 ou 3x/dia) durante pelo menos 12 meses. Monitorar as funções	Recomenda-se um esquema mais prolongado de AmB lipídica devido ao alto risco de recidiva. A administração de itraconazol deve continuar até que o líquido cerebrospinal esteja límpido ou as

renal e hepática.	anormalidades à TC tenham desaparecido.

Abreviações: AmB, anfotericina B; TC, tomografia computadorizada.

Os tratamentos preferidos para a histoplasmose são as formulações lipídicas de anfotericina B nos casos mais graves e itraconazol nos outros. A anfotericina B lipossomal foi mais eficaz que a formulação de desoxicolato para o tratamento da HDP em pacientes com Aids. A formulação de desoxicolato é uma alternativa a formulações de lipídeo para pacientes com risco baixo de nefrotoxicidade. O posaconazol, o voriconazol e o fluconazol são alternativas para os pacientes que não podem tomar itraconazol.

Nos casos graves que requerem hospitalização, uma formulação de lipídeo de AmB é seguida pelo itraconazol. Aos pacientes com meningite, uma formulação de lipídeo de AmB deve ser administrada durante 4-6 semanas antes de passar para o itraconazol. Nos pacientes imunossuprimidos, deve-se diminuir o grau de imunossupressão, se possível, embora possa ocorre síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). O tratamento antirretroviral melhora o prognóstico da HDP nos pacientes com Aids e é recomendado; entretanto, não se sabe se o tratamento antirretroviral deve ser adiado para evitar a SIRI.

Os níveis sanguíneos de itraconazol devem ser monitorados para garantir a exposição adequada ao fármaco, com concentrações-alvo do fármaco-mãe e seus metabólitos hidroxi de 1-5 μg/mL na medição da cromatografia de líquido de alto desempenho e 2-10 μg/mL na medição do ensaio microbiológico. As interações medicamentosas devem ser cuidadosamente avaliadas: o itraconazol não só é depurado por metabolismo do citocromo P450, como também inibe esse citocromo, o que causa interações com muitos outros medicamentos. Esse perfil ocasiona interações com muitos outros medicamentos.

A duração do tratamento para a histoplasmose pulmonar aguda é de 6-12 semanas, enquanto para HDP e histoplasmose pulmonar crônica é ≥ 1 ano. Os níveis de antígeno na urina e no soro devem ser monitorados durante e pelo menos um ano após a terapia da HDP. Níveis estáveis ou crescentes de antígeno sugerem falha do tratamento ou recidiva da doença.

A terapia de manutenção prolongada com itraconazol era recomendada para pacientes com Aids assim que se diagnosticava histoplasmose. No entanto, hoje a terapia de manutenção não é mais necessária para os pacientes que respondem bem à terapia antirretroviral, com contagens de células T CD4+ de pelo menos 150/μL (de preferência > 250/μL), que completem pelo menos um ano de tratamento com itraconazol e para aqueles que não apresentem evidência clínica de histoplasmose ativa nem níveis de antígeno na urina > 4 ng/mL. A terapia de manutenção também parece ser desnecessária nos pacientes que recebem tratamento imunossupressor se for possível reduzir o grau de imunossupressão por meio de uma abordagem semelhante àquela utilizada para pacientes com Aids.

A mediastinite fibrosante, que representa uma reação fibrótica crônica à histoplasmose mediastinal prévia em vez de infecção ativa, não responde à terapia antifúngica. Embora o tratamento em geral seja prescrito para pacientes com histoplasmose pulmonar aguda que não tenham se recuperado em 1 mês e para aqueles com linfadenopatia mediastinal persistente, a eficácia da terapia antifúngica é desconhecida nesses casos.

237

Coccidioidomicose

Neil M. Ampel

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A coccidioidomicose, conhecida como febre do vale (ver "Epidemiologia", a seguir), é causada por fungos dimórficos do solo do gênero *Coccidioides*. A análise genética demonstrou a existência de duas espécies, *C. immitis* e *C. posadasii*. Essas espécies são indistinguíveis em relação à doença clínica que causam, bem como a seu aspecto nos meios laboratoriais rotineiros. Portanto, os microrganismos serão designados simplesmente como *Coccidioides* no restante deste capítulo.

EPIDEMIOLOGIA

A coccidioidomicose restringe-se ao hemisfério ocidental, entre as latitudes 40° N e 40° S. Nos Estados Unidos, as áreas de alta endemicidade incluem a parte sul do Vale do São Joaquim, na Califórnia, e na região centro-sul do Arizona. No entanto, a infecção pode ser adquirida em outras áreas do sudoeste dos Estados Unidos, inclusive nos estados costeiros do sul da Califórnia, no sul de Nevada, no sudoeste de Utah, sul do Novo México e parte ocidental do Texas, incluindo Vale do Rio Grande. Fora dos Estados Unidos, a coccidioidomicose é endêmica no norte do México e em certas regiões da América Central. Na América do Sul, há focos endêmicos na Colômbia, na Venezuela, no nordeste do Brasil, no Paraguai, na Bolívia e na região centro-norte da Argentina.

O risco de infecção é maior mediante exposição direta a solo onde haja *Coccidioides*. Devido à dificuldade de isolar o *Coccidioides* do solo, as características exatas de solo potencialmente infeccioso não são conhecidas. Nos Estados Unidos, vários surtos de coccidioidomicose foram associados a escavações arqueológicas de sítios ameríndios, tanto dentro quanto fora da região endêmica reconhecida. Esses casos frequentemente envolveram solos aluviais em regiões de aridez relativa com faixas de temperatura moderadas. O *Coccidioides* foi isolado em profundidades de 2-20 cm abaixo da superfície. A identificação recente de três casos de coccidioidomicose no leste do Estado de Washington pode sugerir que a região endêmica está se expandindo.

Nas áreas endêmicas, ocorrem muitos casos de infecção por *Coccidioides* sem exposição óbvia a solo ou poeira. Fatores climáticos parecem aumentar a taxa de infecção nessas regiões. Em particular, períodos de aridez após estações chuvosas foram associados a aumentos acentuados do número de casos sintomáticos. Todavia, a incidência dentro dos Estados Unidos tem aumentado substancialmente na última década, com quase 43 casos por 100 mil residentes da região endêmica em 2011. A maior parte desse aumento ocorreu no centro-sul do Arizona, onde reside a maioria da população do estado e na parte sul do Vale de São Joaquim na Califórnia, uma região bem menos populosa. Os fatores que causaram esse aumento não foram completamente elucidados; entretanto, parece que um influxo de indivíduos de mais idade sem infecção prévia por *Coccidioides* para região esteja envolvido. Outras variáveis, como mudança de clima, construções e maior percepção e notificação dos casos, também podem constituir fatores. Os profissionais de saúde devem considerar coccidioidomicose quando avaliam pessoas com pneumonia que moram ou viajaram para áreas endêmicas.

PATOGÊNESE, PATOLOGIA E RESPOSTA IMUNE

Em meios de ágar e no solo, o *Coccidioides* existe como fungo filamentoso. Dentro dessa estrutura de micélio, os filamentos individuais (*hifas)* alongam-se e ramificam-se, alguns crescendo para cima. As células que alternam dentro das hifas sofrem degeneração, deixando elementos viáveis em forma de barril denominados *artroconídios*. Medindo cerca de 2 x 5 µm, os artroconídios podem permanecer suspensos no ar por períodos extensos. Seu pequeno tamanho também permite que escapem das defesas mecânicas iniciais das mucosas e penetrem profundamente na árvore brônquica, onde a infecção se inicia no hospedeiro não imune.

Uma vez no hospedeiro suscetível, os artroconídios aumentam de tamanho, tornam-se arredondados e desenvolvem septações internas. As estruturas resultantes, chamadas esférulas **(Fig. 237.1)**, podem alcançar 200 µm e são exclusivas das espécies de *Coccidioides*. As septações englobam elementos uninucleares chamados *endosporos*. As esférulas podem romper-se e liberar aglomerados de endósporos, que, por sua vez, podem desenvolver-se em esférulas, propagando, assim, a infecção localmente. Caso o fungo retorne ao meio artificial ou ao solo, volta ao seu estágio de micélio.

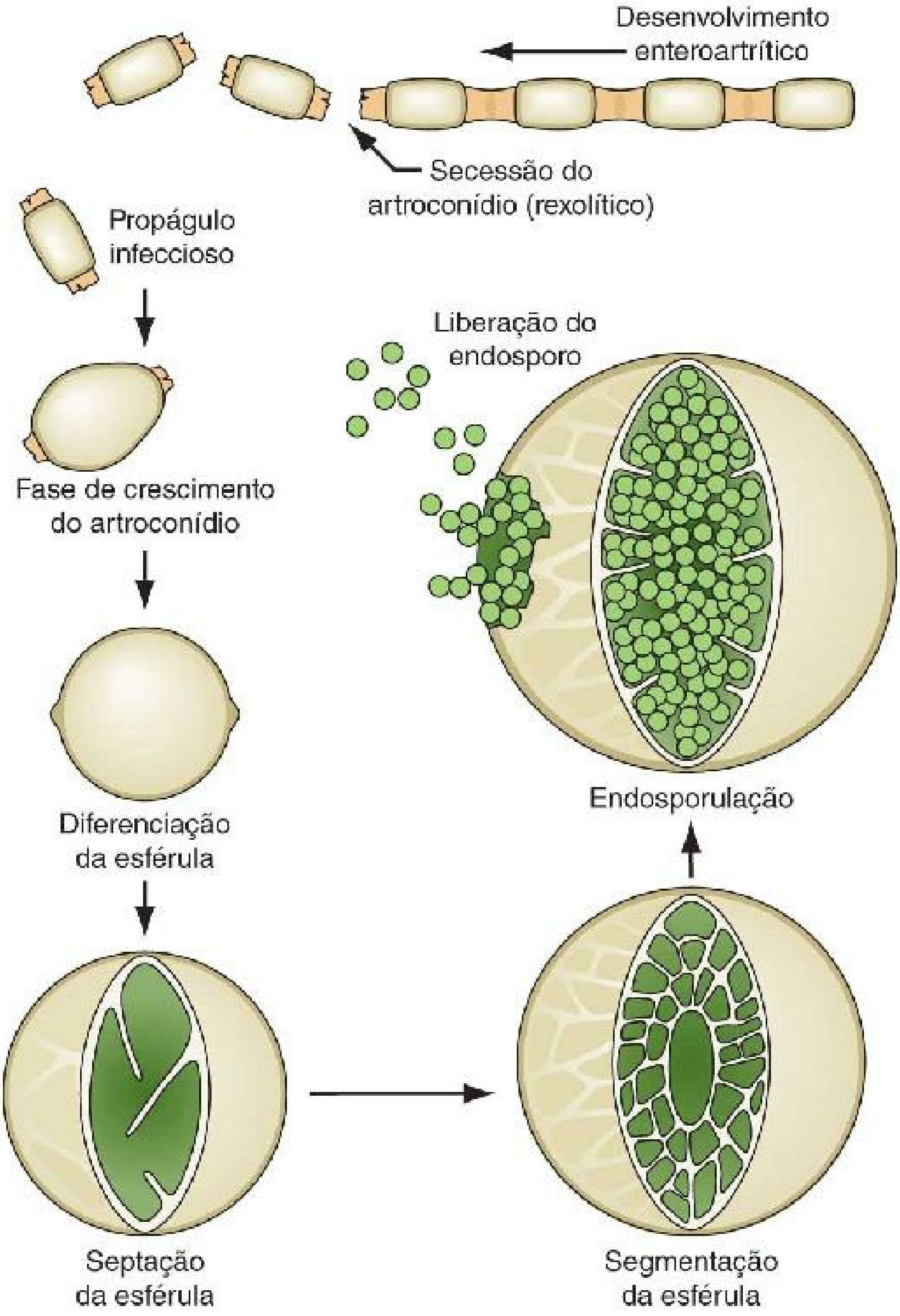
Desenvolvimento
enteroartrítico
Secessão do
artroconídio (rexolítico)
Propágulo
infeccioso
Liberação do
endosporo
Fase de crescimento
do artroconídio
Diferenciação
da esférula
Endosporulação
Septação
da esférula
Segmentação
da esférula

FIGURA 237.1 Ciclo biológico do *Coccidioides*. *(De TN Kirkland, J Fierer: Emerg Infect Dis 2:192, 1996.)*

Observações e dados clínicos de estudos feitos com animais confirmam com segurança o papel crítico de uma resposta celular imune consistente no controle da coccidioidomicose por parte do hospedeiro. Granulomas necrosantes contendo esférulas são identificados em pacientes com infecção pulmonar resolvida. Na doença disseminada, os granulomas em geral não estão bem formados ou não se desenvolveram completamente, e é frequente a ocorrência de uma resposta leucocitária polimorfonuclear. Nos pacientes assintomáticos ou cuja infecção pulmonar inicial se resolveu, a hipersensibilidade do tipo tardio aos antígenos do *Coccidioides* é documentada rotineiramente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS

Entre os indivíduos infectados, 60% são completamente assintomáticos, enquanto os 40% restantes apresentam sintomas relacionados principalmente com a infecção pulmonar, inclusive febre, tosse e dor torácica pleurítica. O risco de doença sintomática aumenta com a idade. É comum o diagnóstico errôneo da coccidioidomicose como pneumonia bacteriana adquirida na comunidade.

A coccidioidomicose pulmonar primária exibe várias manifestações cutâneas. Em alguns casos, observou-se eritema tóxico consistindo em um exantema maculopapular. Podem ocorrer eritema nodoso **(ver Fig. 25e.40)** – nos membros inferiores – ou eritema multiforme **(ver Fig. 25e.25)** – em geral exibindo uma distribuição em colar de contas; essas manifestações são observadas com frequência particular em mulheres. Artralgias e artrite podem desenvolver-se. O diagnóstico de coccidioidomicose pulmonar primária é sugerido por uma história de suores noturnos ou fadiga profunda, bem como de eosinofilia no sangue periférico e linfadenopatia hilar ou mediastinal na radiografia de tórax. Embora seja comum a dor torácica pleurítica, ocorrem derrames pleurais em menos de 10% dos casos. Esses derrames estão invariavelmente associados a um infiltrado pulmonar no mesmo lado. O conteúdo celular desses derrames é de natureza mononuclear; raramente o *Coccidioides* cresce nesses derrames.

Na maioria dos pacientes, a coccidioidomicose pulmonar primária geralmente sofre resolução sem sequelas dentro de várias semanas. Entretanto, pode surgir uma variedade de complicações pneumônicas. Nódulos pulmonares são resíduos de pneumonia primária. Geralmente únicos, localizados com frequência nos lobos superiores e com ≤ 4 cm de diâmetro, os nódulos costumam ser descobertos em uma radiografia de tórax rotineira em pacientes assintomáticos. A calcificação é incomum. Pode ser difícil distinguir radiograficamente os nódulos pulmonares causados por *Coccidioides* de neoplasias malignas pulmonares. À semelhança das neoplasias malignas, os nódulos causados por *Coccidioides* frequentemente apresentam realce na tomografia por emissão de pósitrons. Entretanto, a tomografia computadorizada (TC) de rotina frequentemente revela múltiplos nódulos na coccidioidomicose. Com frequência, é necessária a realização de biópsia para distinguir entre essas duas condições.

Ocorrem cavitações pulmonares quando o conteúdo de um nódulo extravasa para o brônquio, resultando em uma casca de parede fina. Essas cavidades podem estar associadas à tosse persistente, hemoptise e dor torácica pleurítica. Raramente, uma cavidade pode romper-se no espaço pleural, causando piopneumotórax. Em tais casos, os pacientes apresentam dispneia aguda e a radiografia de tórax revela um pulmão colapsado com nível pleural hidroaéreo. A coccidioidomicose pulmonar crônica ou persistente manifesta-se por sintomas prolongados de febre, tosse e perda de peso, estando radiograficamente associada a cicatrização pulmonar, fibrose e cavitações. Isso ocorre mais em pacientes que já apresentam doença pulmonar crônica devido a outras etiologias.

Em alguns casos, a pneumonia primária apresenta-se como um processo pulmonar reticulonodular difuso (detectado em radiografias simples de tórax) associado a dispneia e febre. A pneumonia primária difusa associada ao *Coccidioides* pode ocorrer nos contextos de exposição ambiental intensa ou de imunidade celular profundamente suprimida (p. ex., em pacientes com Aids), com crescimento fúngico irrestrito frequentemente associado a fungemia.

Ocorre disseminação clínica para fora da cavidade torácica em menos de 1% dos indivíduos infectados. A disseminação é mais provável em homens, em particular naqueles de origem afro-americana ou filipina e em pessoas com imunidade celular deprimida, inclusive pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e contagens de células T CD4+ no sangue periférico < 250/µL; aqueles sob terapia crônica com glicocorticoides; os submetidos a transplante alogênico de órgãos sólidos e os tratados com antagonistas do fator de necrose tumoral α (TNF- α). As mulheres que contraem a infecção durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação também correm risco de doença disseminada. Os locais comuns de disseminação incluem a pele, os ossos, as articulações, os tecidos moles e as meninges. A disseminação pode seguir-se à infecção pulmonar sintomática e assintomática e pode envolver apenas um ou vários focos anatômicos. Quando ocorre, a disseminação clínica em geral é evidente nos primeiros meses após a infecção pulmonar primária.

Sem tratamento, a meningite é sempre fatal. Os pacientes em geral apresentam-se com cefaleia persistente, ocasionalmente acompanhada por letargia e confusão mental. A rigidez de nuca, se presente, não é grave. O exame do líquido cerebrospinal (LCS) demonstra pleocitose linfocítica com hipoglicorraquia profunda e níveis elevados de proteína. Em alguns casos, detectam-se eosinófilos no LCS. Com ou sem a terapia apropriada, os pacientes podem desenvolver hidrocefalia, que se manifesta clinicamente por um declínio acentuado do estado mental, quase sempre com distúrbios da marcha.

DIAGNÓSTICO

Conforme mencionado anteriormente, a coccidioidomicose costuma ser diagnosticada erroneamente como pneumonia bacteriana adquirida na comunidade. As evidências que sugerem um diagnóstico de coccidioidomicose incluem eosinofilia de sangue periférico, adenopatia hilar ou mediastinal na imagem por radiografia, fadiga acentuada e falha em melhorar com a terapia por antibióticos.

A sorologia desempenha um importante papel em estabelecer um diagnóstico de coccidioidomicose. Dispõe-se de várias técnicas, inclusive os tradicionais ensaios de precipitina em tubo (PT) e fixação do complemento (FC), imunodifusão (IDPT e IDFC) e imunoensaio enzimático (EIA) para detectar anticorpos IgM e IgG. A PT e os anticorpos IgM são encontrados no soro logo após a infecção e persistem por várias semanas. Não são úteis para avaliar a progressão da doença e não são encontrados no LCS. A FC e os anticorpos IgG ocorrem posteriormente na evolução da doença e persistem por mais tempo do que a PT e os anticorpos IgM. Os títulos crescentes de FC estão associados à progressão clínica, e a presença de anticorpo de FC no LCS constitui um indicador de meningite causada por *Coccidioides.* Os anticorpos desaparecem com o passar do tempo em indivíduos cuja doença clínica sofre resolução.

Devido à sua disponibilidade comercial, o EIA para *Coccidioides* é frequentemente usado como recurso de triagem para sorologia do *Coccidioides*. Tem havido uma preocupação quanto à ocorrência de resultados falso-positivos no EIA para IgM, particularmente para indivíduos assintomáticos. Além disso, embora a sensibilidade e especificidade do EIA da IgG pareçam altas quando comparadas com a das FC e IDFC, a densidade óptica obtida no EIA não se correlaciona com o título sorológico de nenhum dos últimos testes.

O *Coccidioides* cresce em 3-7 dias a 37°C em uma variedade de meios artificiais, inclusive ágar-sangue. Portanto, sempre é útil se obterem amostras de escarro ou outros líquidos respiratórios e tecidos para cultura nos casos suspeitos de coccidioidomicose. O laboratório clínico deve ser alertado para a possibilidade desse diagnóstico, uma vez que o *Coccidioides* pode colocar um risco significativo para o laboratório se for inadvertidamente inalado. O microrganismo também pode ser identificado diretamente. Embora o tratamento de amostras com hidróxido de potássio raras vezes ajude a estabelecer o diagnóstico, o exame do escarro ou de outros líquidos respiratórios após coloração com Papanicolaou ou metenamina de prata Gomori revela esférulas em uma proporção significativa de pacientes com coccidioidomicose pulmonar. Para tecidos fixados (p. ex., aqueles obtidos de amostras de biópsia), podem ser demonstradas esférulas com inflamação circundante à coloração com hematoxilina e eosina ou metenamina de prata de Gomori.

Foi desenvolvido um teste comercialmente disponível para antigenúria e antigenemia do *Coccidioides,* que parece ser útil em pacientes imunossuprimidos com doença grave ou disseminada. Resultados falso-positivos podem ocorrer em casos de histoplasmoses ou blastomicose. Alguns laboratórios oferecem a detecção genômica pela reação em cadeia da polimerase.

TRATAMENTO COCCIDIOIDOMICOSE

Atualmente, duas classes principais de agentes antifúngicos são úteis para o tratamento da coccidioidomicose **(Quadro 237.1)**. Embora antes rotineiramente prescrita, a anfotericina B em todas as suas formulações agora é reservada apenas para os casos mais graves de disseminação e para administração intratecal ou intraventricular a pacientes com meningite causada por *Coccidioides* nos quais a terapia com triazol tenha falhado. A formulação original da anfotericina B, dispersa em desoxicolato, em geral é administrada por via intravenosa (IV) em doses de 0,7-1 mg/kg/dia ou três vezes por semana. As formulações lipídicas mais novas – complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), anfotericina B em dispersão coloidal (ABCD) e complexo lipossomal de anfotericina B (L-AmB) – estão associadas a menos toxicidade renal. As dispersões lipídicas são administradas por via IV em doses de 5 mg/kg/dia ou três vezes por semana.

QUADRO 237.1 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA COCCIDIOIDOMICOSE, SUA FREQUÊNCIA E TRATAMENTO INICIAL RECOMENDADO PARA O HOSPEDEIRO IMUNOCOMPETENTE

Apresentação clínica	Frequência (%)	Tratamento recomendado
Infecção assintomática	60	Nenhum
Pneumonia primária (focal)	40	Na maioria dos casos, nenhum[a]
Pneumonia difusa	< 1	Anfotericina B seguida por tratamento oral prolongado com triazol
Sequelas pulmonares	5	
Nódulos	–	Nenhum
Cavitação	–	Na maioria dos casos, nenhum[b]
Pneumonia crônica	–	Tratamento prolongado com triazol
Doença disseminada	≤ 1	
Pele, ossos, articulações, tecidos moles	–	Tratamento prolongado com triazol[c]
Meningite	–	Tratamento com triazol pelo resto da vida[d]

[a] O tratamento está indicado para hospedeiros com imunidade celular deprimida, bem como para aqueles com sinais e sintomas prolongados de maior gravidade, inclusive suores noturnos por > 3 semanas, perda de peso > 10%, um título de fixação do complemento > 1:16 e acometimento pulmonar extenso na radiografia de tórax. [b] O tratamento (em geral, com os triazóis orais fluconazol e itraconazol) é recomendado para os sintomas persistentes. [c] Nos casos graves, alguns clínicos usariam anfotericina B como tratamento inicial. [d] Recomenda-se anfotericina B intraventricular ou intratecal nos casos de falha do triazol. Pode ocorrer hidrocefalia, exigindo desvio do líquido cerebrospinal.

Nota: Ver o texto para doses e duração.

Os antifúngicos à base de triazol são os principais fármacos modernos utilizados para tratar a maioria dos casos de coccidioidomicose. Ensaios clínicos demonstraram a utilidade do fluconazol e do itraconazol, com evidências indicando que o itraconazol pode ser mais eficaz na doença óssea e articular. Graças à sua penetração demonstrada no LCS, o fluconazol é o azol preferido para o tratamento da meningite causada por *Coccidioides*, porém o itraconazol também é efetivo. Para ambos os fármacos, deve-se usar uma dose oral mínima para adultos de 400 mg/dia. A dose máxima de itraconazol é de 200 mg, três vezes ao dia, mas podem ser administradas doses maiores de fluconazol. Agora também estão disponíveis dois antifúngicos mais novos à base de triazol, o posaconazol e o voriconazol. Os dados sugerem que ambos os fármacos podem ser úteis contra infecções, inclusive meningite, na qual o tratamento prévio com fluconazol tenha falhado. O tratamento com altas doses de um triazol pode ser teratogênico durante o primeiro trimestre de gravidez; por conseguinte, deve-se considerar a anfotericina B para tratar a coccidioidomicose em mulheres grávidas durante esse período.

A maioria dos pacientes com coccidioidomicose pulmonar primária focal não requer tratamento. Os pacientes nos quais se deve considerar a terapia antifúngica incluem aqueles com imunodeficiências celulares subjacentes e aqueles com sintomas prolongados e sinais de doença extensa. Os critérios específicos incluem sintomas que persistem por ≥ 2 meses, suores noturnos por > 3 semanas, perda de peso > 10%, um título de anticorpo sérico > 1:16 e acometimento pulmonar extenso, evidente na radiografia de tórax.

A coccidioidomicose pulmonar difusa representa uma situação especial. Como a maioria dos pacientes com essa forma da doença exibe hipoxemia profunda e doença grave, muitos clínicos preferem começar o tratamento com anfotericina B e passar para um triazol oral assim que ocorra melhora clínica.

Os nódulos que podem seguir-se à coccidioidomicose pulmonar primária não precisam de tratamento. Conforme assinalado anteriormente, não é fácil distingui-los de neoplasias malignas pulmonares nas radiografias. Pode haver necessidade de acompanhamento clínico estrito e biópsia para distinguir entre essas duas entidades. A maioria das cavitações pulmonares não requer tratamento. Deve-se considerar o tratamento antifúngico em pacientes com tosse persistente, dor torácica pleurítica e hemoptise. Em alguns casos, as cavitações pulmonares causadas pelo *Coccidioides* adquirem infecção secundária, que em geral se manifesta por um nível hidroaéreo dentro da cavitação. É comum o envolvimento de flora bacteriana ou de espécies de *Aspergillus*, razão pela qual se deve considerar o tratamento voltado para esses microrganismos. A cirurgia raramente é necessária, exceto nos casos de hemoptise persistente ou piopneumotórax. Na coccidioidomicose pulmonar crônica, a terapia antifúngica prolongada – por pelo menos um ano – em geral é necessária, com monitoração dos sintomas, das alterações radiográficas, culturas de escarro e títulos sorológicos.

A maioria dos casos de coccidioidomicose disseminada requer terapia antifúngica prolongada. A duração do tratamento baseia-se na resolução dos sinais e sintomas da lesão em conjunto com um declínio significativo do título sérico de anticorpo à FC. Tal tratamento rotineiramente prossegue por vários anos. Ocorre recidiva em 15-30% dos indivíduos assim que o tratamento termina.

A meningite por *Coccidioides* é um desafio especial. Embora a maioria dos pacientes com essa forma da doença responda ao tratamento com triazóis orais, 80% apresentam recaída quando se interrompe o tratamento. Portanto, a terapia pelo resto da vida é recomendável. Nos casos de falha do triazol, pode-se usar anfotericina B intratecal ou intraventricular. A instalação requer habilidade considerável e só deve ser feita por um profissional de saúde experiente. Além da terapia antifúngica apropriada, é necessário o desvio de LCS nos casos de meningite complicada por hidrocefalia. Em todos os casos de meningite por *Coccidioides*, é aconselhável fazer uma consulta a um especialista.

PREVENÇÃO

Não há métodos comprovados para reduzir o risco dos residentes de uma região endêmica de adquirirem coccidioidomicose, porém evitar o contato direto com solo não cultivado ou poeira visível contendo material do solo é aconselhável. Para indivíduos com supressão da imunidade celular, o risco de desenvolver coccidioidomicose sintomática é maior do que na população em geral. A terapia antifúngica é apropriada em pacientes com sinais de coccidioidomicose ativa ou recente e que estejam a ponto de ser submetidos a transplante alogênico de órgão sólido. Vários casos de coccidioidomicose transmitida pelo doador ocorreram durante o transplante. Se possível, os doadores de uma região endêmica devem ser examinados para coccidioidomicose antes do transplante. Os dados sobre o uso de agentes antifúngicos para a profilaxia em outras situações são limitados. A administração de um fármaco antifúngico para prevenir coccidioidomicose sintomática não é recomendada para pacientes infectados por HIV-1 que vivem em uma região endêmica. A maioria dos especialistas administraria terapia antifúngica com triazóis a pacientes com história de coccidioidomicose ativa ou sorologia positiva para *Coccidioides* nos quais está sendo iniciado um tratamento com antagonistas do TNF-α.

238

Blastomicose

Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan, III

A blastomicose é uma infecção piogranulomatosa sistêmica que acomete principalmente os pulmões e surge após a inalação de conídios de *Blastomyces dermatitidis*. A blastomicose pulmonar varia de uma infecção assintomática até pneumonia aguda ou crônica. A disseminação hematogênica para pele, ossos e sistema geniturinário é comum, mas praticamente qualquer órgão pode ser infectado.

AGENTE ETIOLÓGICO

O *B. dermatitidis* é o estado assexuado do *Ajellomyces dermatitidis*. Foram identificados dois sorotipos com base na presença ou ausência do antígeno A. Grupos de genótipos distintos foram diferenciados por reação em cadeia da polimerase (PCR) de rDNA e polimorfismos do comprimento de fragmentos de restrição e marcadores microssatélites. O *B. dermatitidis* exibe dimorfismo térmico e crescimento – como fase de micélio à temperatura ambiente e como fase de levedura a 37ºC. O isolamento primário depende principalmente da fase de micélio incubada a 30ºC. A identificação definitiva em geral requer conversão para a fase de levedura a 37ºC ou, o que é mais comum, o uso de técnicas de amplificação do ácido nucleico que detectam o crescimento na fase de micélio. Sob microscopia, as células em forma de levedura têm em geral de 8-15 µm de diâmetro, paredes celulares espessas refrativas, são multinucleadas e se reproduzem por um único broto grande, de base ampla **(Fig. 238.1)**.

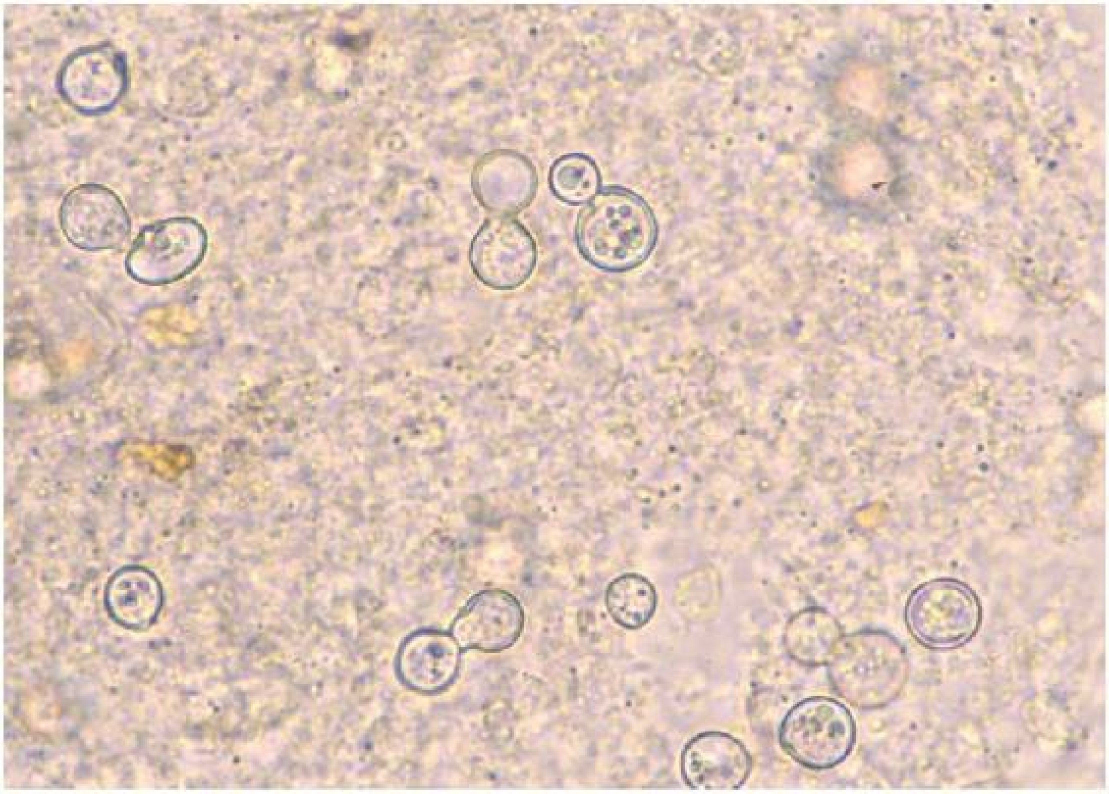

FIGURA 238.1 **Levedura de broto grande de base ampla de *Blastomyces dermatitidis* no aspirado de um abscesso na parede torácica.** Observar a presença de múltiplos núcleos, parede celular espessada e broto de base ampla.

EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos casos de blastomicose foi relatada na América do Norte. As áreas endêmicas incluem os estados do sudeste e do centro-sul fronteiriços com as bacias dos rios Mississipi e Ohio, os estados do meio-oeste e províncias canadenses fronteiriças com os Grandes Lagos, além de uma pequena área em Nova Iorque e no Canadá ao longo do rio St. Lawrence. A blastomicose aguda é normalmente encontrada apenas na América do Norte, e a apresentação clínica de blastomicose em áreas não endêmicas é a de uma doença crônica.

Fora da América do Norte, a blastomicose ocorre esporadicamente na Nigéria, no Zimbábue, na Tunísia, na Arábia Saudita, em Israel, no Líbano e na Índia. A doença tem sido relatada com mais frequência na África.

Os primeiros estudos indicaram que homens de meia-idade com ocupações ao ar livre correm maior risco. Entretanto, os surtos relatados não sugerem uma predileção de acordo com o sexo, a idade, a raça, a ocupação ou a estação. O nicho específico na natureza no qual o organismo vive permanece incerto; é provável que o *B. dermatitidis* cresça como microfocos no solo quente e úmido de áreas de florestas ricas em resíduos orgânicos. A inalação de conídios após a exposição ao solo, seja relacionada ao trabalho ou à recreação, parece ser o fator comum associado à infecção. Os surtos da doença em humanos podem ser precedidos pela ocorrência da doença em cães simultaneamente expostos. A transmissão zoonótica é rara, mas foi registrada em associação a mordidas de cães, mordidas de quatis, arranhões de gatos e necropsias de animais.

PATOGÊNESE

Os macrófagos alveolares e leucócitos polimorfonucleares são cruciais para a fagocitose e o extermínio dos conídios inalados de *B. dermatitidis*. A interação desses mediadores da resposta imune inata com fatores de hospedeiros locais, como surfactante pulmonar, desempenha um papel significativo em inibir a conversão à forma de levedura patogênica. Essa inibição previne o estabelecimento da doença sintomática e pode ser responsável pela alta frequência de infecções assintomáticas em surtos. Uma vez que tenha ocorrido a conversão para a forma de levedura de revestimento espesso, a fagocitose e o extermínio se tornam mais difíceis e se torna provável o desenvolvimento de infecção clinicamente aparente. Por fim, a resposta de linfócito T – especificamente uma resposta de T_H1 – é o fator primário na limitação da infecção e da disseminação. Além disso, a conversão para a fase de levedura resulta na expressão de proteínas específicas da fase de levedura, como a glicoproteína de 120 kDa BAD-1, que é uma adesina e a proteína específica da fase de levedura *Blastomyces* (BYS1). A BAD-1 foi caracterizada como um fator de virulência e é o principal epítopo para a imunidade humoral e celular. O papel da BYS1, putativamente identificado como um peptídeo sinal, ainda não foi identificado.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Blastomicose

A apresentação mais comum da blastomicose é como pneumonia aguda ou crônica refratária à terapia com fármacos antibacterianos. Seja aguda ou crônica, a blastomicose pode imitar muitos outros processos de doença. Por exemplo, a blastomicose pulmonar aguda pode se apresentar com sinais e sintomas indistinguíveis daqueles da pneumonia bacteriana ou da *influenza*, e a blastomicose pulmonar crônica pode imitar malignidade ou tuberculose. As lesões cutâneas em geral são diagnosticadas erroneamente como carcinoma basocelular ou escamocelular, pioderma gangrenoso ou ceratoacantoma. As lesões laríngeas costumam ser confundidas com carcinoma escamocelular. Portanto, o clínico precisa manter um alto índice de suspeita e fazer uma avaliação histológica cuidadosa de secreções ou de material de biópsia dos pacientes que vivam ou tenham visitado regiões onde a doença é endêmica. Essa diligência é especialmente importante no cuidado de indivíduos com pneumonia que não conseguem responder ao tratamento com agentes antibacterianos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pulmonar aguda é muitas vezes diagnosticada em associação com surtos de uma fonte específica. Os sintomas típicos incluem início abrupto de febre, calafrios, dor torácica pleurítica, artralgias e mialgias. No início, a tosse é improdutiva, mas costuma tornar-se purulenta à medida que a doença progride. As radiografias de tórax em geral revelam infiltrados alveolares com consolidação. Derrames pleurais e adenopatia hilar são incomuns. A maioria dos pacientes diagnosticados com blastomicose pulmonar tem pneumonia crônica indolor com sinais e sintomas de febre, perda de peso, tosse produtiva e hemoptise. Os achados radiológicos mais comuns são infiltrados alveolares com ou sem cavitação, lesões expansivas que simulam o carcinoma broncogênico e infiltrados fibronodulares. A disseminação hematogênica para pele, ossos e trato genuiturinário ocorre, em sua maioria, em associação com a doença pulmonar crônica. Embora a blastomicose não seja considerada uma infecção oportunista, a imunossupressão tem sido reconhecida como um fator de risco para o envolvimento pulmonar mais sério, incluindo insuficiência respiratória (síndrome da angústia respiratória adulta) associada à doença miliar ou infiltrados pulmonares difusos. Nos estágios terminais da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), taxas de mortalidade de ≥ 50% foram documentadas. A maioria das mortes ocorre nos primeiros dias de terapia. Receptores de transplantes de órgãos sólidos com infecções fúngicas endêmicas, incluindo histoplasmose e blastomicose, frequentemente apresentam doença pulmonar mais grave e maior disseminação. A blastomicose tem sido associada a uma taxa de mortalidade de 36% nesses pacientes.

Na África, os casos pulmonares geralmente incluem envolvimento ósseo (com frequência sobre as vértebras), com abscessos subcutâneos na parede torácica ou pernas. Todas as manifestações observadas em pacientes africanos se situam dentro do espectro da blastomicose observada na América do Norte. O aumento da prevalência de doença óssea crônica e disseminada nesses pacientes pode refletir um atraso no diagnóstico em regiões onde a doença espinal é frequentemente tratada de modo empírico como tuberculose.

A doença cutânea é a manifestação extrapulmonar mais comum da blastomicose. Ocorrem dois tipos de lesões cutâneas: verrucosas (mais comuns) e ulcerativas. A osteomielite ocorre em até 25% de infecções pelo *B. dermatitidis*. As vértebras, a pelve, o sacro, o crânio, as costelas e os ossos longos são mais frequentemente envolvidos. Os pacientes com osteomielite causada pelo *B. dermatitidis* em geral apresentam abscessos contíguos em tecidos moles ou fístulas crônicas. Em homens, a blastomicose pode acometer a próstata e o epidídimo. Ocorre doença do sistema nervoso central (SNC) em menos de 5% dos pacientes imunocompetentes com blastomicose. Uma recente revisão multicêntrica identificou 22 pacientes com doença do SNC, dos quais 12 (54%) satisfizeram pelo menos um critério para imunossupressão; embora a maioria dos casos de blastomicose do SNC esteja associada à infecção em outros locais, 22,7% dos casos revisados tinham envolvimento apenas do SNC. A doença do SNC, geralmente presente como abscesso cerebral, tem sido registrada em cerca de 40% dos casos em pacientes com Aids. As formas menos comuns de doença do SNC são abscessos cranianos ou epidurais e meningite.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de blastomicose requer o crescimento do microrganismo a partir de escarro, lavados brônquicos, pus ou material de biópsia. Os espécimes devem ser inoculados em um meio fúngico como o ágar Sabouraud, com ou sem cloranfenicol. O *B. dermatitidis* é geralmente visível em 5-10 dias, mas pode requerer incubação por até 30 dias se apenas poucos organismos estiverem presentes no espécime. Um diagnóstico presuntivo pode ser baseado na demonstração do brotamento característico de base ampla das leveduras em amostra clínica de preparações úmidas de escarro na pneumonia ou em raspagem de lesões cutâneas. Os testes sorológicos de anticorpos para *B. dermatitidis* por fixação de complemento, imunodifusão ou imunoensaio enzimático são de pouco valor para o diagnóstico devido à sensibilidade e especificidade limitadas, bem como à reatividade cruzada com outros antígenos fúngicos.

Existe no comérico um ensaio para antígeno de *Blastomyces* que detecta o antígeno na urina e no soro e é razoavelmente sensível e específico (MiraVista Diagnostics, Indianapolis, IN). A detecção do antígeno na urina parece ser mais sensível do que no soro. Esse teste de antígeno pode ser útil para monitorar os pacientes durante o tratamento ou para a detecção precoce de recidiva. Sondas de DNA quimioluminescentes (AccuProbe; GenProbe Inc., San Diego, CA) são geralmente usadas para confirmar a identificação do *B. dermatitidis* uma vez que o crescimento foi detectado na cultura. A PCR com base na sequência repetitiva está disponível (DiversiLab System; bioMérieux, Durham, NC). Técnicas de identificação molecular são atualmente usadas apenas para suplementar os métodos diagnósticos tradicionais.

TRATAMENTO BLASTOMICOSE

A Infectious Diseases Society of America publicou diretrizes para o tratamento da blastomicose. A escolha do esquema terapêutico apropriado deve se basear na forma clínica e na gravidade da doença, do estado imune do paciente e da toxicidade do agente antifúngico (Quadro 238.1). Embora tenham sido bem documentadas curas espontâneas da infecção pulmonar aguda, não há critérios para distinguir os pacientes cuja doença progredirá ou se disseminará. Portanto, todos os pacientes com blastomicose devem ser tratados.

QUADRO 238.1 TRATAMENTO DA BLASTOMICOSE[a]

Doença	Tratamento primário	Tratamento alternativo
Paciente imunocompetente/doença potencialmente fatal		
Pulmonar	Formulação lipídica de AmB, 3- 5 mg/kg/dia *ou* desoxicolato de AmB, 0,7-1,0 mg/kg/dia (dose total: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/dia (assim que a condição do paciente estiver estabilizada)
Disseminada		
SNC	Formulação lipídica de AmB, 3-5 mg/kg/dia *ou* desoxicolato de AmB, 0,7-1,0 mg/kg/dia (dose total: pelo menos 2 g)	Fluconazol, 800 mg/dia (se o paciente não tolerar o ciclo completo de AmB)
Não do SNC	Formulação lipídica de AmB, 3-5 mg/kg/dia *ou* desoxicolato de AmB, 0,7-1,0 mg/kg/dia (dose total: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/dia (assim que a condição do paciente estiver estabilizada)
Paciente imunocompetente/doença não potencialmente fatal		
Pulmonar ou disseminada (não do SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/dia *ou* formulação lipídica de AmB, 3-5 mg/kg/dia *ou* desoxicolato de AmB, 0,5-0,7 mg/kg/dia (em pacientes que não toleram o itraconazol ou cuja doença progride a despeito do tratamento)	Fluconazol, 400-800 mg/dia *ou* cetoconazol, 400-800 mg/dia
Paciente imunocomprometido[b]		
Todas as infecções	Formulação lipídica de AmB, 3-5 mg/kg/dia *ou* desoxicolato de AmB, 0,7-1,0 mg/kg/dia (dose total: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/dia (doença não do SNC, assim que haja melhora clínica)

[a] O tratamento é administrado por 6-12 meses. Para doença óssea e articular, em geral é necessário um esquema de 12 meses. [b] O tratamento suppressor com itraconazol pode ser considerado para pacientes cujo estado de imunocomprometimento persista. O fluconazol (800 mg/dia) pode ser útil para pacientes que apresentam doença do SNC ou que não podem tolerar o itraconazol.

Abreviações: AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervoso central.

O itraconazol é o agente de escolha para os pacientes imunocompetentes com doença pulmonar leve, moderada ou extrapulmonar que não do SNC. O tratamento continua por 6-12 meses. A anfotericina B (AmB) é o tratamento inicial preferido para os pacientes com imunocomprometimento grave, que tenham doença potencialmente fatal ou do SNC, ou cuja doença progride durante o tratamento com itraconazol. Embora não tenham sido estudadas com rigor, as formulações lipídicas de AmB fornecem uma alternativa para pacientes que não toleram a anfotericina B em desoxicolato. A maioria dos pacientes com doença não do SNC cuja condição clínica melhora após um esquema inicial de anfotericina B (geralmente por duas semanas) pode passar a tomar itraconazol para completar os 6-12 meses de terapia. O fluconazol, devido à sua excelente penetração no SNC, é útil no tratamento de pacientes com abscesso cerebral ou meningite após um curso inicial de AmB.

O voriconazol tem sido usado com sucesso no tratamento da blastomicose refratária, blastomicose em pacientes imunussuprimidos e – em virtude de sua boa penetração no líquido cerebrospinal – doença no SNC. O posaconazol também tem sido usado para doença pulmonar refratária. As equinocandinas têm atividade variável contra o *B. dermatitidis* e, portanto, não são uteis no tratamento da blastomicose.

PROGNÓSTICO

As taxas de cura são de 90-95% entre os pacientes imunocompetentes que seguem o tratamento com itraconazol para a doença pulmonar e extrapulmonar leve ou moderada sem acometimento do SNC. A doença óssea e articular requer 12 meses de tratamento. Os menos de 5% dos casos que recidivam após um esquema inicial de itraconazol costumam reagir bem a um segundo tratamento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Dr. Stanley W. Chapman, Professor Emeritus, University of Mississippi, por sua ajuda e suporte contínuos e por suas contribuições para este capítulo em uma edição anterior.

239

Criptococose

Arturo Casadevall

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

O *Cryptococcus,* um gênero de fungo leveduriforme, é o agente etiológico da criptococose. As duas espécies, *C. neoformans* e *C. gattii*, podem causar criptococose nos seres humanos. As duas variedades de *C. neoformans* –*grubii* e *neoformans* – correlacionam-se com os sorotipos A e D, respectivamente. O *C. gattii* não foi dividido em variedades, porém é também antigenicamente diverso, sendo constituído pelos sorotipos B e C. A maioria dos laboratórios de microbiologia clínica não distingue rotineiramente entre *C. neoformans* e *C. gattii* ou entre variedades, identificando e descrevendo todos os isolados simplesmente como *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGIA

A criptococose foi descrita pela primeira vez na década de 1890, mas continuou relativamente rara até meados do século XX, quando os avanços no diagnóstico e o maior número de indivíduos imunossuprimidos aumentaram de maneira acentuada sua prevalência relatada. Embora a evidência sorológica de *infecção* criptocócica seja comum entre indivíduos imunocompetentes, a *doença* criptocócica (criptococose) é relativamente rara na ausência de comprometimento da imunidade. Indivíduos sob alto risco de criptococose incluem pacientes com malignidades hematológicas, receptores de transplantes de órgãos sólidos que precisam de terapia imunossupressora, pessoas cujas condições clínicas precisam de tratamento com glicocorticoide e pacientes com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e contagem de linfócitos T CD4+ < 200/µL. Em contraste, a doença relacionada ao *C. gattii* não está associada a deficiências imunes específicas e muitas vezes ocorre em indivíduos imunocompetentes.

A infecção criptocócica é adquirida do ambiente. O *C. neoformans* e o *C. gattii* habitam nichos ecológicos diferentes. O primeiro costuma ser encontrado em solos contaminados por excrementos de aves e pode ser isolado com facilidade de solos úmidos de áreas sombreadas contaminados com dejetos de pombos. Já o *C. gattii* não é encontrado em fezes de aves. Em vez disso, habita uma variedade de espécies de árvores, inclusive diversos tipos de eucaliptos. São encontradas cepas de *C.*

neoformans em todo o mundo, porém as da variante *grubii* (sorotipo A) são muito mais comuns que as da variante *neoformans* (sorotipo D), tanto em isolados clínicos quanto ambientais. Pensava-se que a distribuição geográfica do *C. gattii* estivesse praticamente limitada às regiões tropicais até ocorrer um surto de criptococose causado por uma nova cepa, o sorotipo B, que começou em Vancouver em 1999. Esse surto estendeu-se para os Estados Unidos, e infecções por *C. gattii* estão sendo encontradas em vários estados no noroeste do Pacífico.

A carga global da criptococose foi recentemente estimada em cerca de 1 milhão de casos, com > 600 mil mortes anualmente. Por conseguinte, os criptococos são importantes patógenos humanos. Desde o início da pandemia do HIV no começo da década de 1980, a maioria dos casos de criptococose ocorreu em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) **(Cap. 226)**. Para entender o impacto da infecção pelo HIV sobre a epidemiologia da criptococose, vale a pena lembrar que, no início da década de 1990, houve > 1.000 casos de meningite criptocócica por ano na cidade de Nova Iorque – um número que ultrapassou em muito o de casos de meningite bacteriana. Com o advento do tratamento antirretroviral efetivo, a incidência de criptococose relacionada com a Aids caiu consideravelmente entre os indivíduos tratados, por isso a maioria dos casos de criptococose atualmente ocorre em regiões do mundo com recursos limitados. A doença continua bastante comum nas regiões onde o tratamento antirretroviral não está disponível com facilidade, como a África e a Ásia, em que até um terço dos pacientes com Aids têm criptococose. Entre as pessoas infectadas por HIV, aquelas com uma porcentagem diminuída de células B de memória que expressam IgM podem ter risco maior de criptococose.

PATOGÊNESE

A infecção criptocócica é adquirida por inalação de partículas infecciosas aerossolizadas. A natureza exata dessas partículas não é conhecida; as duas formas prováveis são pequenas células de levedura ressecadas e basidiósporos. Pouco se sabe sobre a patogênese da infecção inicial. Estudos sorológicos mostraram que a infecção criptocócica é adquirida na infância, mas não se sabe se a infecção inicial é sintomática. Tendo em vista que a infecção criptocócica é comum, enquanto a doença é rara, o consenso é o de que os mecanismos pulmonares de defesa em indivíduos com integridade imunológica são altamente efetivos no combate a esse fungo. Não está claro se a infecção inicial leva a um estado de imunidade ou se a maioria dos indivíduos durante a vida toda sofre infecções frequentes e recorrentes que se resolvem sem que ocorra doença clínica. No entanto, evidências indicam que algumas infecções criptocócicas humanas acarretam um estado de latência em que microrganismos viáveis ficam abrigados por períodos prolongados, possivelmente em granulomas. Portanto, a inalação de células e/ou esporos criptocócicos pode ser seguida de depuração ou do estabelecimento de um estado latente. As consequências da presença prolongada de células criptocócicas nos pulmões não são conhecidas, mas evidências de estudos com animais indicam que a presença prolongada dos microrganismos altera o meio imunológico do pulmão e predispõe à doença alérgica das vias respiratórias.

Em geral, a criptococose manifesta-se clinicamente como meningite criptocócica crônica. Os mecanismos pelos quais o fungo se dissemina para fora dos pulmões e entra no sistema nervoso central (SNC) continua pouco compreendido. O mecanismo pelo qual as células criptocócicas atravessam a barreira hematencefálica é objeto de estudo intensivo. Evidências atuais sugerem que a migração direta das células fúngicas se dê através do endotélio ou do transporte dos fungos dentro dos macrófagos, como invasores em um "cavalo de Troia". As espécies de *Cryptococcus* possuem fatores de virulência bem definidos, os quais incluem a cápsula polissacarídica, a capacidade de elaborar melanina e a elaboração de enzimas (p. ex., fosfolipase e urease) que facilitam a sobrevivência das células fúngicas no tecido. Entre esses fatores de virulência, a cápsula e a produção de melanina foram os mais estudados. A cápsula criptocócica é antifagocítica, e o seu polissacarídeo foi associado a numerosos efeitos deletérios sobre a função imune do hospedeiro. As infecções criptocócicas podem desencadear pouca ou nenhuma reação inflamatória tecidual. A disfunção imune vista na criptococose foi atribuída à liberação de grandes quantidades de polissacarídeo capsular nos tecidos, onde é provável que ele interfira nas respostas imunes locais **(Fig. 239.1)**. Na prática clínica, o polissacarídeo capsular é o antígeno medido como marcador diagnóstico da infecção criptocócica.

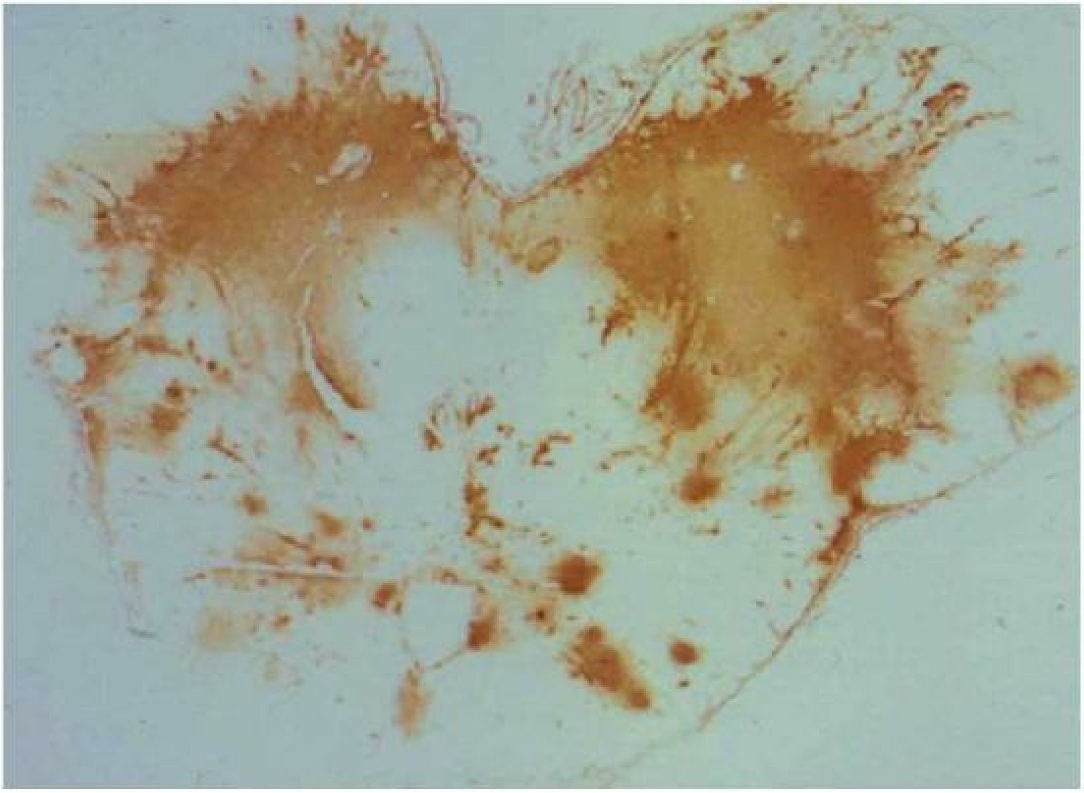

FIGURA 239.1 **Antígeno criptocócico em tecido cerebral humano, conforme revelado pela coloração imuno-histoquímica.** As áreas marrons mostram depósitos de polissacarídeo no mesencéfalo de um paciente que morreu em decorrência de meningite criptocócica. *(Reimpressa, com autorização, de SC Lee et al: Hum Pathol 27:839, 1996.)*

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Criptococose

A criptococose deve ser incluída no diagnóstico diferencial quando um paciente manifesta achados sugestivos de meningite crônica. A preocupação com a criptococose é intensificada por uma história de cefaleia e sintomas neurológicos em um paciente com algum distúrbio ou estado imunossupressor subjacente associado a uma maior incidência de criptococose, como infecção avançada pelo HIV ou transplante de órgão sólido.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da criptococose refletem o local da infecção fúngica. O espectro de doença causada por espécies de *Cryptococcus* consiste predominentemente de meningoencefalite e pneumonia, mas infecções de pele e de tecidos moles também ocorrem; de fato, a criptococose pode afetar qualquer tecido ou órgão. O acometimento do SNC em geral se manifesta por sinais e sintomas de meningite crônica, como cefaleia, febre, letargia, déficits sensoriais e de memória, paresia de nervo craniano, déficits visuais e meningismo. A meningite criptocócica difere da bacteriana pelo fato de que muitos pacientes infectados por criptococos apresentarem sintomas há várias semanas. Além disso, as características clássicas de irritação meníngea, como o meningismo, podem estar ausentes na meningite criptocócica. Casos indolentes podem se manifestar como demência subaguda. A criptococose meníngea pode acarretar perda catastrófica súbita da visão.

A criptococose pulmonar em geral se manifesta por tosse, aumento da produção de escarro e dor torácica. Os pacientes infectados pelo *C. gattii* podem apresentar massas pulmonares granulomatosas, conhecidas como *criptococomas*. Ocorre febre em uma minoria dos casos. Como a doença do SNC, a criptococose pulmonar pode ter uma evolução indolente, sendo provável que a maioria dos casos não chegue ao conhecimento dos médicos. Na verdade, muitos casos são descobertos por acaso, durante a avaliação de uma radiografia torácica anormal obtida para outros fins diagnósticos. A criptococose pulmonar pode estar associada a doenças prévias, como malignidades, diabetes e tuberculose.

Lesões cutâneas são comuns em pacientes com criptococose disseminada e podem ser altamente variáveis, incluindo pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesões semelhantes a tumores e exantemas. O espectro da criptococose nos pacientes infectados pelo HIV é tão variado e mudou tanto desde o advento da terapia antirretroviral que não há mais necessidade de se distinguir a criptococose relacionada com o HIV da que não é. Nos pacientes com Aids e nos submetidos a transplante de órgão sólido, as lesões da criptococose cutânea em geral lembram as do molusco contagioso **(Fig. 239.2; Cap. 220e)**.

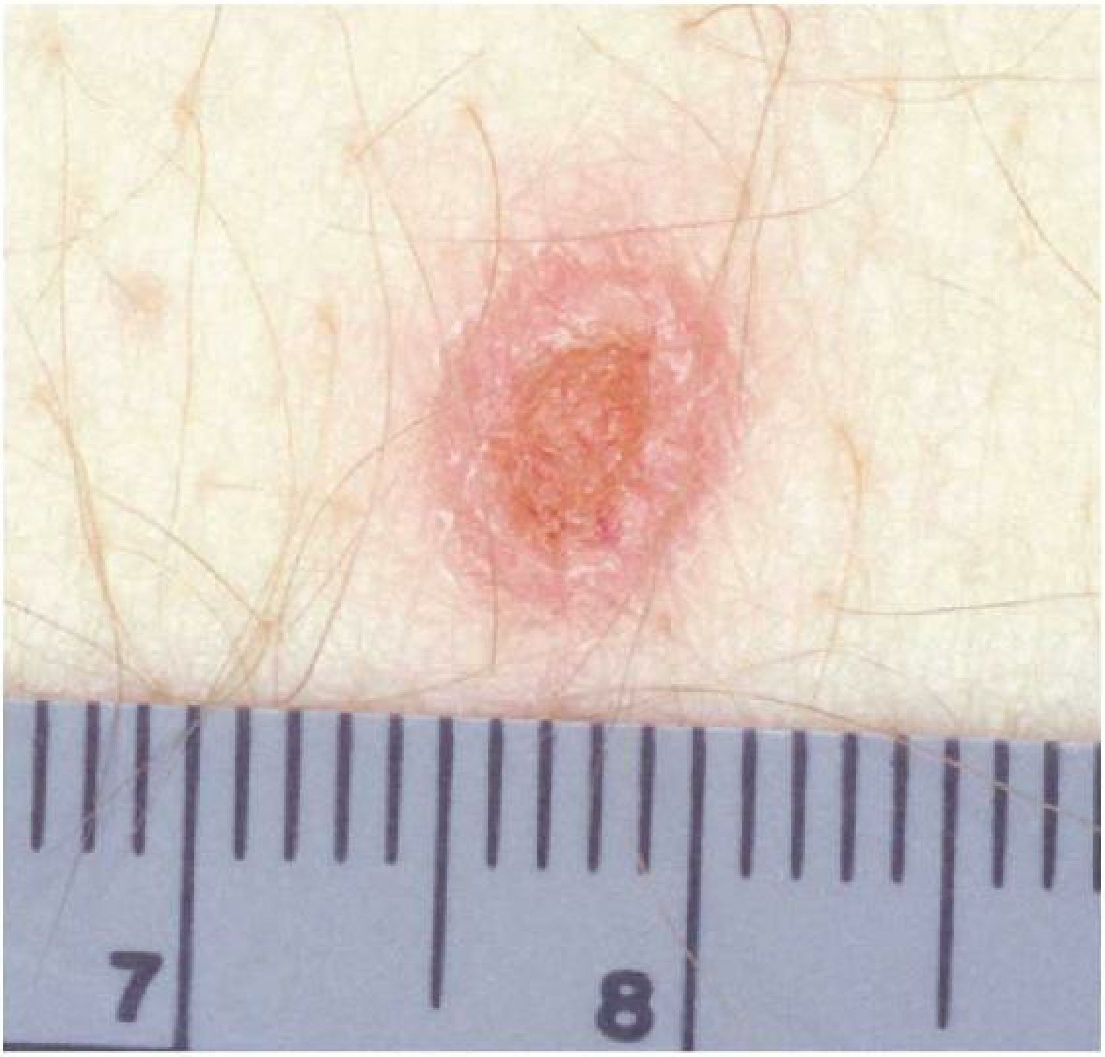

FIGURA 239.2 **Infecção fúngica disseminada.** Um receptor de transplante de fígado desenvolveu seis lesões cutâneas semelhantes à mostrada. A biópsia e o teste para antígeno sérico demonstraram a presença de *Cryptococcus*. As manifestações importantes da lesão incluem uma pápula de aparência benigna com umbilicação central semelhante ao molusco contagioso. *(Foto obtida por cortesia do Dr. Lindsey Baden; com autorização.)*

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de criptococose requer a demonstração de células leveduriformes em tecidos normalmente estéreis. A visualização da cápsula de células fúngicas no líquido cerebrospinal (LCS) misturada com nanquim é uma técnica diagnóstica útil e rápida. As células criptocócicas em nanquim têm um aspecto característico porque suas cápsulas excluem as partículas de tinta. No entanto, esse exame pode ter resultados negativos em pacientes com baixa carga de fungos. O exame deve ser feito por alguém treinado, pois, às vezes, os leucócitos e os glóbulos de gordura podem ser confundidos com células fúngicas. Culturas de LCS e sangue positivas para células criptocócicas são diagnósticas de criptococose. Na meningite criptocócica, o exame do LCS em geral revela evidência de meningite crônica com pleocitose mononuclear e aumento dos níveis de proteína. Um teste particularmente útil, por ser sensível e específico, é a detecção do antígeno criptocócico (CRAg) no LCS e no sangue. Tal exame se baseia na detecção do polissacarídeo criptocócico no material. Um teste de CRAg positivo fornece forte evidência presuntiva de criptococose; mas como na criptococose pulmonar o resultado em geral é negativo, o teste é menos útil no diagnóstico da doença pulmonar e tem apenas utilidade limitada no monitoramento da resposta ao tratamento.

Em áreas da África onde há uma alta prevalência de infecção por HIV, o rastreamento de rotina do sangue para CRAg em pacientes infectados por HIV com baixas contagens de linfócitos CD+4 T pode identificar indivíduos em alto risco de doença criptocócica que são candidatos para a terapia antifúngica. De maneira similar, o rastreamento de CRAg tem mostrado que uma significativa proporção de pacientes infectados por HIV hospitalizados com pneumonia na Tailândia abrigam a infecção criptocócica. Testes para CRAg rápidos que estão sob desenvolvimento poderiam ser de grande benefício diagnóstico em regiões com limitação de recursos.

TRATAMENTO CRIPTOCOCOSE

Tanto o local da infecção quanto o estado imune do hospedeiro precisam ser considerados ao se escolher a terapia para a criptococose. A doença tem dois padrões gerais de manifestação: (1) a criptococose pulmonar, sem evidências de disseminação extrapulmonar, e (2) a criptococose extrapulmonar (sistêmica), com ou sem meningoencefalite. A criptococose pulmonar em um hospedeiro imunocompetente às vezes se resolve sem tratamento. Contudo, diante da propensão das espécies de *Cryptococcus* de se disseminarem a partir dos pulmões, da impossibilidade de avaliar com exatidão o estado imune do hospedeiro e da disponibilidade de tratamento com baixa toxicidade sob a forma de fluconazol, a recomendação atual é tratar a criptococose pulmonar em um indivíduo imunocompetente com fluconazol (200-400 mg/dia, durante 3-6 meses). A criptococose extrapulmonar sem acometimento do SNC em um hospedeiro imunocompetente pode ser tratada com o mesmo esquema, embora, nos casos mais graves, possa ser necessária a anfotericina B (AmB; 0,5-1 mg/kg/dia, durante 4-6 semanas). Em geral, uma criptococose extrapulmonar sem envolvimento do SNC requer tratamento menos invasivo, sem esquecer que a morbidade e a mortalidade na criptococose estão associadas a acometimento meníngeo. Portanto, a decisão de categorizar a criptococose como "extrapulmonar sem acometimento do SNC" só deve ser tomada após a avaliação cuidadosa do LCS se ela não revelar sinais de infecção criptocócica. No caso de acometimento do SNC em um hospedeiro sem Aids ou comprometimento imune óbvio, a maioria dos especialistas recomenda iniciar o tratamento com AmB (0,5-1 mg/kg/dia) durante a fase de indução, seguida por tratamento prolongado com fluconazol (400 mg/dia) durante a fase de consolidação. Na meningoencefalite criptocócica sem uma condição imunossupressora concomitante, o esquema recomendado é AmB (0,5-1 mg/kg) mais flucitosina (100 mg/kg) diariamente, por 6-10 semanas. Uma alternativa pode ser tratar os pacientes com AmB (0,5-1 mg/kg) mais flucitosina (100 mg/kg) diariamente, durante duas semanas, e, então, com fluconazol (400 mg/dia) por pelo menos 10 semanas. Os pacientes com imunossupressão são tratados com o mesmo esquema inicial, exceto pelo fato de que a terapia de consolidação com fluconazol é dada por um período prolongado para evitar recidiva.

A criptococose em pacientes com infecção pelo HIV sempre requer tratamento agressivo e é considerada incurável, a menos que a função imune melhore. Consequentemente, o tratamento da criptococose no contexto da Aids tem duas fases: de indução (com o intuito de reduzir a carga fúngica e aliviar os sintomas) e a de manutenção pelo resto da vida (para evitar uma recidiva clínica sintomática). A criptococose pulmonar e a extrapulmonar sem evidência de acometimento do SNC podem ser tratadas com fluconazol (200-400 mg/dia). Nos pacientes com doença mais extensa, pode-se acrescentar flucitosina (100 mg/kg/dia) ao esquema de fluconazol por 10 semanas, com tratamento de manutenção com fluconazol pelo resto da vida daí por diante. Para os pacientes com infecção pelo HIV e evidência de acometimento do SNC, a maioria dos especialistas recomenda o tratamento de indução com AmB. Um esquema aceitável é AmB (0,7-1 mg/kg) mais flucitosina (100 mg/kg) diariamente, por duas semanas, seguindo-se com fluconazol (400 mg/dia) por pelo menos 10 semanas e, então, terapia de manutenção pelo resto da vida com fluconazol (200 mg/dia). Fluconazol (400-800 mg/dia) mais flucitosina (100 mg/kg/dia) durante 6-10 semanas, seguidos por fluconazol (200 mg/dia) como terapia de manutenção é uma alternativa. Triazóis mais novos, como o voriconazol e o posaconazol são altamente ativos contra cepas de criptococos e parecem clinicamente efetivos, porém a experiência clínica com esses agentes no tratamento da criptococose é limitada. As formulações lipídicas de AmB podem ser substituídas pela AmB em desoxicolato nos pacientes com comprometimento renal. A caspofungina e a micafungina não são eficazes contra espécies de *Cryptococcus*, não tendo um papel no tratamento da criptococose. A meningoencefalite criptocócica em geral está associada ao aumento da pressão intracraniana, que se acredita ser responsável pelo dano cerebral e aos nervos cranianos. O tratamento apropriado da criptococose do SNC requer muita atenção ao tratamento da pressão intracraniana, inclusive a redução da pressão mediante punção lombar terapêutica repetida e a colocação de *shunts*. Estudos recentes sugerem que o acréscimo de um breve curso de interferon γ à terapia antifúngica em pacientes com infecção por HIV aumenta a liberação de criptococos do LCS.

Em pacientes infectados por HIV com criptococose prévia tratada que estejam sob terapia de manutenção com fluconazol, às vezes é possível interromper o tratamento antifúngico medicamentoso se a terapia antirretroviral resultar em melhora imunológica. Contudo, certos receptores de terapia de manutenção que apresentam história de criptococose tratada com sucesso podem desenvolver uma síndrome de reconstituição problemática quando o tratamento antirretroviral induz um rebote da função imunológica.

PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

Mesmo com o tratamento antifúngico, a criptococose está associada a altos índices de morbidade e mortalidade. Para a maioria dos pacientes com criptococose, os fatores prognósticos mais importantes são a extensão e a duração dos déficits imunológicos subjacentes que os predispõem ao desenvolvimento da doença. Portanto, a criptococose em geral é curável com o tratamento antifúngico em indivíduos sem disfunção imunológica aparente, mas, nos pacientes com imunossupressão grave (p. ex., aqueles com Aids), o máximo que se pode esperar é que o tratamento antifúngico induza remissão, que, então, pode ser mantida com a terapia supressora pelo resto da vida. Antes do advento da terapia antirretroviral, o período de sobrevida global mediano dos pacientes com Aids que adquiriam criptococose era < 1 ano. A criptococose em pacientes com doença neoplásica subjacente tem um prognóstico particularmente desfavorável. Para a criptococose do SNC, marcadores prognósticos desfavoráveis são um teste positivo para leveduras no LCS pelo exame inicial com nanquim (evidência de uma carga fúngica maciça), pressão alta do LCS, níveis baixos de glicose no LCS, pleocitose baixa no LCS (< 2/μL), recuperação de leveduras de locais extraneurais, ausência de anticorpos contra o polissacarídeo capsular, um nível de antígeno criptocócico no LCS ou no soro de ≥ 1:32 e tratamento concomitante com glicocorticoide ou malignidade hematológica. Uma resposta ao tratamento não garante a cura, pois é comum haver recidiva da criptococose mesmo entre pacientes com o sistema imune relativamente íntegro. As complicações da criptococose do SNC incluem déficits de nervos cranianos, perda da visão e comprometimento cognitivo.

PREVENÇÃO

Não existe vacina para a criptococose. Nos pacientes sob alto risco (p. ex., aqueles com infecção avançada pelo HIV e contagens de linfócitos T CD4+ < 200/μL), a profilaxia primária com fluconazol (200 mg/dia) é efetiva no sentido de reduzir a prevalência da doença. Como a terapia antirretroviral aumenta a contagem de linfócitos T CD4+, ela constitui uma forma imunológica de profilaxia. Contudo, a criptococose no cenário da reconstituição imune foi relatada em pacientes com infecção por HIV e em receptores de transplantes de órgão sólido.

240

Candidíase

John E. Edwards, Jr.

O gênero *Candida* abrange mais de 150 espécies, mas apenas algumas causam doença em humanos. Com raras exceções (embora as exceções estejam aumentando em número), os patógenos humanos são *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* e *C. glabrata.* Onipresentes na natureza, eles habitam o trato gastrintestinal (inclusive a boca e a orofaringe), o trato genital feminino e a pele. Embora casos de candidíase tenham sido descritos desde a Antiguidade em pacientes debilitados, o advento de espécies de *Candida* como patógenos humanos comuns data da introdução das abordagens terapêuticas modernas, que suprimem os mecanismos normais de defesa do hospedeiro. Entre esses avanços relativamente recentes, o mais importante é o uso de agentes antibacterianos que alteram a microbiota humana normal e permitem que espécies não bacterianas comensais se tornem mais prevalentes. Com a introdução dos agentes antifúngicos, as causas de infecção por *Candida* deixaram de apresentar uma predominância quase completa da *C. albicans* para o envolvimento comum de *C. glabrata* e das outras espécies supracitadas. As espécies que não a *albicans* agora são responsáveis por cerca de 50% dos casos de candidemia e candidíase disseminada por via hematogênica. O reconhecimento dessa modificação tem importância clínica, pois a suscetibilidade das várias espécies aos agentes antifúngicos mais novos difere. Nos países desenvolvidos, onde é comum o uso de tratamentos clínicos, as espécies de *Candida* estão hoje entre os patógenos nosocomiais mais comuns.

A *Candida* é uma levedura pequena, ovoide, de parede fina, que mede de 4-6 µm de diâmetro e se reproduz por brotamento. Os microrganismos desse gênero ocorrem em três formas nos tecidos: blastósporos, pseudo-hifas e hifas. A *Candida* cresce com facilidade em meio simples, conseguindo-se detectá-la no sangue mais facilmente mediante lise por centrifugação. As espécies são identificadas por meio de testes bioquímicos (atualmente com dispositivos automatizados) ou em ágar especial (p. ex., CHROMagar).

EPIDEMIOLOGIA

Os microrganismos do gênero *Candida* são onipresentes na natureza; no mundo inteiro, esses fungos estão presentes em seres humanos como comensais, em animais, em alimentos e em objetos inanimados. Nos países desenvolvidos, onde terapêutica clínica avançada é bastante usada (ver “Tratamento”, adiante), as espécies de *Candida* estão atualmente entre os patógenos mais comuns associados ao tratamento de saúde. Nos Estados Unidos, essas espécies são o quarto isolado mais comum do sangue de pacientes hospitalizados. Nos países onde o tratamento médico avançado raramente está disponível, infecções mucocutâneas por *Candida,* como afta, são mais comuns do que infecções em órgãos profundos, que ocorrem raramente; contudo, a incidência de candidíase em órgãos profundos aumenta regularmente à medida que avanços no tratamento de saúde são introduzidos e implementados, como terapia com antibióticos de amplo espectro, tratamento de câncer mais agressivo e uso de imunossupressão para sustentar transplante de órgãos. Nas últimas décadas, como um resultado da epidemia de vírus da imundeficiência humana (HIV), a incidência de afta e esofagite por *Candida* aumentou significativamente. No conjunto, a incidência global de infecções por espécies de *Candida* aumentou regularmente nas últimas décadas.

PATOGÊNESE

Nas formas mais graves de infecção por *Candida*, os microrganismos disseminam-se por via hematogênica e formam microabscessos e pequenos macroabscessos nos órgãos principais. Embora o mecanismo exato não seja conhecido, é provável que a *Candida* entre na corrente sanguínea a partir de superfícies mucosas após crescerem até um grande número, em consequência da supressão induzida pelos fármacos antibacterianos; alternativamente, em outras circunstâncias, o microrganismo pode penetrar a partir da pele. Uma modificação do estágio de blastósporo para os de pseudo-hifa e hifa em geral é considerado parte integrante da penetração do microrganismo no tecido. Contudo, a *C. glabrata* pode causar infecção extensa mesmo que não se transforme em pseudo-hifas ou hifas. A aderência às células epiteliais e endoteliais, considerada a primeira etapa na invasão e infecção, tem sido extensamente estudada, e várias adesinas foram identificadas. A formação de biofilme também é considerada importante na patogênese. Numerosas revisões de casos de candidíase disseminada por via hematogênica identificaram os fatores ou condições predisponentes associados a doença disseminada **(Quadro 240.1)**. Mulheres que recebem agentes antibacterianos podem desenvolver candidíase vaginal.

QUADRO 240.1 FATORES RECONHECIDOS E CONDIÇÕES QUE PREDISPÕEM À CANDIDÍASE DISSEMINADA POR VIA HEMATOGÊNICA

Agentes antibacterianos
Cateter intravenoso de demora
Líquidos para superalimentação
Cateteres urinários de demora
Glicocorticoides parenterais
Cirurgia abdominal e torácica
Quimioterapia citotóxica
Agentes imunossupressores para transplante de órgãos
Respiradores
Neutropenia

Queimaduras graves	Peso baixo ao nascer (neonatos)
Baixa contagem de células T CD4+ associada ao HIV	Diabetes

A imunidade inata é o mecanismo de defesa mais importante contra a candidíase disseminada por via hematogênica, e o neutrófilo é o principal componente dessa defesa. Os macrófagos também desempenham um papel de defesa importante. STAT1, Dectin-1, CARD9 e linfócitos T_H1 e T_H17 contribuem significativamente para a defesa inata (ver “Manifestações clínicas”, adiante). Embora muitos indivíduos imunocompetentes tenham anticorpos contra *Candida*, o papel desses anticorpos na defesa contra o microrganismo não está esclarecido. É provável que múltiplos polimorfismos genéticos que predisponham à candidíase disseminada sejam identificados em futuros estudos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Candidíase mucocutânea O “sapinho” caracteriza-se por placas brancas, aderentes, indolores, discretas ou confluentes na boca, na língua ou no esôfago, ocasionalmente com fissuras nos cantos da boca. Essa forma de doença causada por *Candida* também pode ocorrer em pontos de contato com próteses dentárias. Os microrganismos são identificáveis em raspados das lesões corados pelo Gram. A ocorrência de candidíase oral em uma pessoa jovem e saudável nos demais aspectos deve incitar uma investigação de infecção subjacente pelo HIV. O mais comum é observar o problema como uma manifestação inespecífica de doença debilitante grave. A candidíase vulvovaginal é acompanhada por prurido, dor e secreção vaginal geralmente fina, mas que pode conter “coalhos” brancos nos casos graves. Um subconjunto de pacientes com vulvovaginite recorrente possui uma deficiência na expressão superficial de Dectin-1, um fator de reconhecimento principal para β-glicano na *Candida*. Essa deficiência leva ao funcionamento subfavorável do trajeto CARD9, que, por fim, aumenta a propensão para infecções vaginais recorrentes.

Outras infecções cutâneas por *Candida* incluem paroníquia, uma tumefação dolorosa da interface da unha com a pele; *onicomicose*, uma infecção ungueal fúngica raramente causada por esse gênero; *intertrigo*, uma irritação eritematosa com eritema e pústulas nas pregas cutâneas; *balanite*, uma infecção eritematosa-pustular da glande peniana; *erosão interdigital blastomicética*, uma infecção entre os dedos das mãos ou dos pés; *foliculite*, com pústulas que se desenvolvem mais frequentemente na área da barba; *candidíase perianal*, uma infecção pustular eritematosa e pruriginosa em torno do ânus; e *exantema da fralda*, uma infecção perineal eritematosa-pustular comum em lactentes. A *candidíase cutânea disseminada generalizada*, outra forma de infecção que ocorre principalmente em lactentes, caracteriza-se por erupções disseminadas sobre o tronco, no tórax e nos membros. O diagnóstico de lesões macronodulares da candidíase disseminada por via hematogênica (Fig. 240.1) indica alta probabilidade de disseminação para múltiplos órgãos e também para a pele. Embora as lesões sejam vistas predominantemente em pacientes imunocomprometidos tratados com fármacos citotóxicos, elas também podem desenvolver-se em pacientes sem neutropenia.

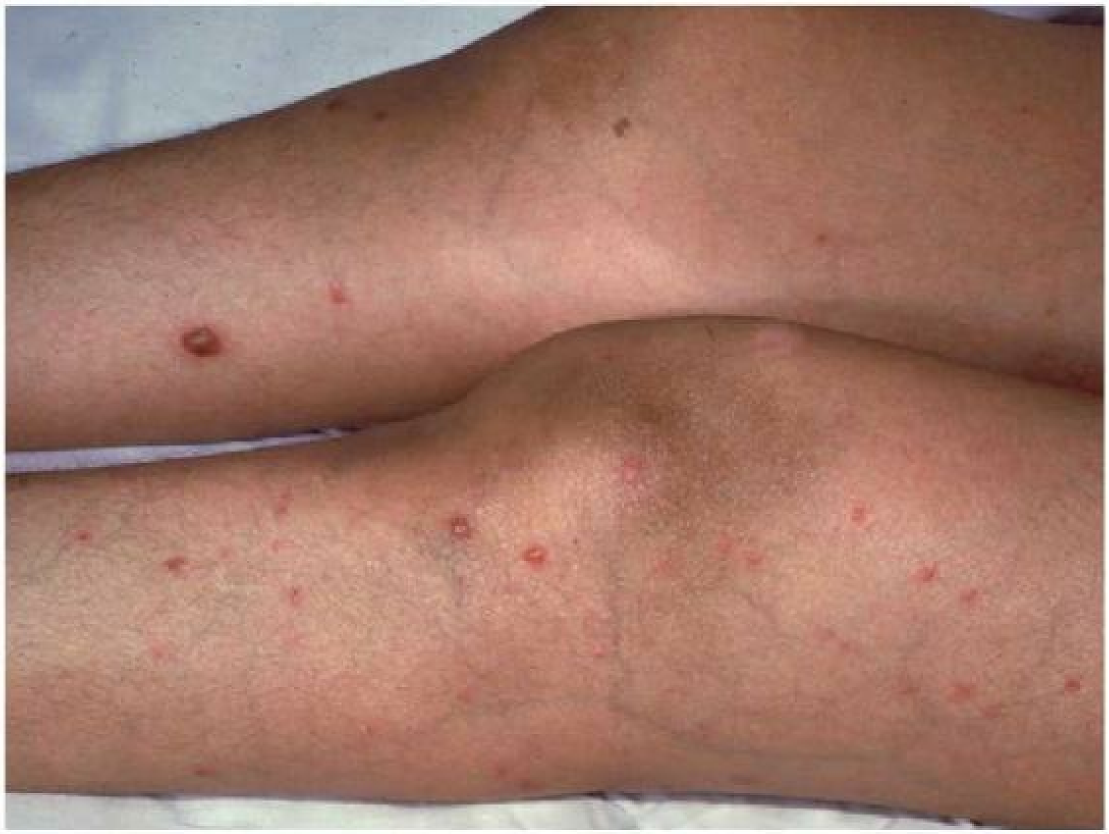

FIGURA 240.1 **Lesões cutâneas macronodulares associadas à candidíase disseminada por via hematogênica.** Os microrganismos do gênero *Candida* são normalmente visíveis (mas não sempre) ao exame histopatológico. Os fungos crescem quando uma parte da amostra de biópsia é cultivada. Portanto, para melhor identificação, devem ser feitas histopatologia e cultura. *(Cortesia do Dr. Noah Craft e Victor Newcomer collection at UCLA, arquivo do Logical Images, Inc.; com autorização.)*

A *candidíase mucocutânea crônica* é uma infecção heterogênea de cabelos, unhas, pele e mucosas que persiste apesar do tratamento intermitente. A doença em geral se inicia na infância ou nas primeiras décadas de vida, mas, em casos raros, pode ocorrer mais tarde. A condição pode ser branda e limitada a uma área específica da pele ou das unhas ou assumir uma forma desfigurante (granuloma por *Candida*), que se caracteriza por proliferações exofíticas na pele. A *candidíase mucocutânea* geralmente está associada à disfunção imunológica específica; a relatada com mais frequência é falha na proliferação de linfócitos T ou na estimulação das citocinas em resposta à estimulação por antígenos de *Candida in vitro*. Um subconjunto de pacientes afetados apresenta mutações no gene STAT1, resultando em uma insuficiência de interferon γ, interleucina 17 e interleucina 22.

Cerca de 50% dos pacientes com candidíase mucocutânea crônica têm anormalidades endócrinas associadas que, juntas, são designadas como síndrome de *p*oli*e*ndocrinopatia *a*utoimune-*c*andidíase-*d*istrofia *e*ctodérmica (APECED). Essa síndrome é decorrente de mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*) e mais prevalente entre finlandeses, judeus iraquianos, sardenhos, italianos do norte e suecos. As condições que em geral se seguem ao início da doença incluem hipoparatireoidismo, insuficiência suprarrenal, tireoidite autoimune, doença de Graves, hepatite crônica ativa, alopecia, anemia perniciosa de início juvenil, má absorção e hipogonadismo primário. Além disso, podem ocorrer displasia do esmalte dentário, vitiligo, distrofia da fosseta ungueal e calcificação das membranas timpânicas. Os pacientes com candidíase mucocutânea crônica raras vezes desenvolvem candidíase disseminada por via hematogênica, provavelmente porque a função dos neutrófilos permanece intacta.

Candidíase invasiva profunda As infecções profundamente invasivas por *Candida* podem ou não decorrer de semeadura hematogênica. A infecção esofágica profunda pode resultar da penetração dos microrganismos a partir de erosões esofágicas superficiais; de infecção articular ou de ferida profunda por disseminação contígua dos microrganismos a partir da pele; de infecção renal decorrente de disseminação, iniciada no cateter, dos microrganismos por meio do trato urinário; de infecção de órgãos intra-abdominais e do peritônio a partir da perfuração do trato gastrintestinal; e de infecção da vesícula biliar a partir da migração retrógrada de microrganismos do trato gastrintestinal para o sistema de drenagem biliar.

Entretanto, é bem mais comum a candidíase invasiva profunda resultar da semeadura hematogênica de vários órgãos como complicação da candidemia. Assim que o microrganismo tem acesso ao compartimento intravascular (proveniente do trato gastrintestinal ou, com menor frequência, da pele por meio de um cateter intravascular permanente), pode disseminar-se por via hematogênica para uma variedade de órgãos profundos. O cérebro, a coriorretina **(Fig. 240.2)**, o coração e os rins são geralmente mais infectados, e o fígado e o baço, menos (com maior frequência em pacientes neutropênicos). Na verdade, praticamente qualquer órgão pode ser acometido, inclusive glândulas endócrinas, pâncreas, valvas cardíacas (nativas ou próteses), músculo esquelético, articulações (nativas ou próteses), ossos e meninges. Os organismos de *Candida* também pode disseminar-se por via hematogênica para a pele e causar as lesões macronodulares clássicas **(Fig. 240.1)**. Com frequência, o acometimento muscular doloroso também é evidente sob a área da pele acometida. O acometimento da coriorretina e da pele é altamente significativo, pois ambos os achados estão associados a uma probabilidade muito alta de formação de abscesso em vários órgãos profundos como resultado da semeadura hematogênica generalizada. O acometimento ocular **(Fig. 240.2)** pode exigir tratamento específico (p. ex., vitrectomia parcial ou injeção intraocular de agentes antifúngicos) para evitar cegueira permanente. Um exame ocular está indicado para todos os pacientes com candidemia, tenham ou não manifestações oculares.

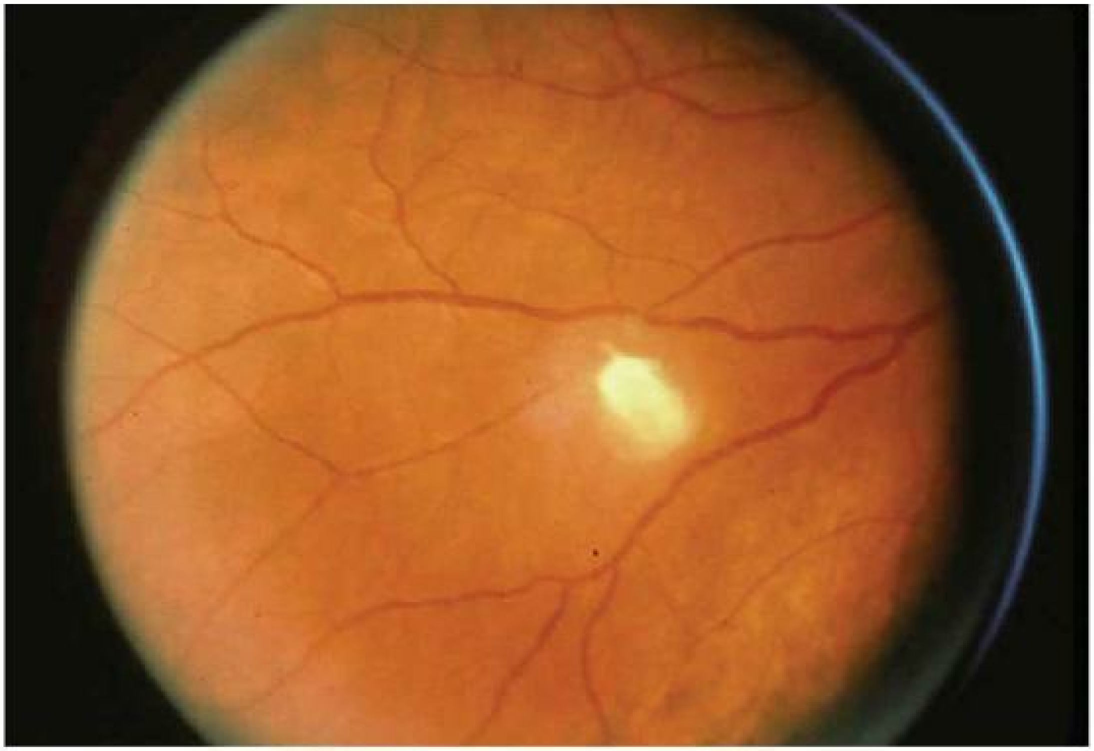

FIGURA 240.2 **Endoftalmite hematogênica por *Candida*.** A lesão esbranquiçada clássica que se projeta da coriorretina para o vítreo causa o sombreado circundante. A lesão é composta principalmente por células inflamatórias em vez de microrganismos. Lesões desse tipo podem progredir até causar inflamação extensa do vítreo e eventual perda do olho. A vitrectomia parcial, combinada com o tratamento antifúngico intravenoso e possivelmente intravítreo, pode ser útil para controlar as lesões. *(Cortesia do Dr. Gary Holland; com autorização.)*

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção por *Candida* é estabelecido por visualização de pseudo-hifas ou hifas em lâmina úmida (solução fisiológica e KOH a 10%) corada por Gram para tecido, com ácido periódico de Schiff ou metenamina de prata na presença de inflamação. A ausência de microrganismos à coloração com hematoxilina e eosina não exclui de modo confiável a infecção por *Candida*. O aspecto mais desafiador do diagnóstico é determinar quais pacientes com isolados de *Candida* têm candidíase disseminada por via hematogênica. Por exemplo, a obtenção do fungo de escarro, urina ou cateteres peritoneais pode indicar mera colonização em vez de infecção profunda, ao passo que o isolamento de *Candida* do sangue de pacientes com cateteres intravasculares permanentes pode refletir a semeadura inconsequente do sangue a partir do crescimento dos microrganismos no cateter. Apesar da pesquisa extensa a respeito de sistemas de detecção de antígenos e anticorpos, ainda não existe, atualmente, um teste diagnóstico amplamente disponível validado capaz de distinguir os pacientes com semeadura inconsequente do sangue daqueles cujas hemoculturas positivas representam disseminação hematogênica para múltiplos órgãos. Muitos estudos estão sendo conduzidos para estabelecer a utilidade do teste do β-glicano; na atualidade, sua maior utilidade reside em seu valor preditivo negativo (cerca de 90%). Entretanto, a presença de lesões cutâneas macronodulares ou oculares é altamente sugestiva de infecção disseminada de múltiplos órgãos profundos. Embora uma extensa pesquisa esteja sendo conduzida sobre outros testes para infecção, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), nenhum desses testes é completamente validado ou amplamente disponível na atualidade.

TRATAMENTO INFECÇÕES POR *CANDIDA*

INFECÇÃO MUCOCUTÂNEA POR *CANDIDA*

O tratamento da candidíase mucocutânea é resumido no **Quadro 240.2**.

QUADRO 240.2 **TRATAMENTO DAS INFECÇÕES MUCOCUTÂNEAS POR *CANDIDA***

Doença	Tratamento de escolha	Alternativas
Cutânea	Azol tópico	Nistatina tópica
Vulvovaginal	Fluconazol oral (150 mg) ou creme ou supositório à base de azol	Supositório de nistatina
Oral (“sapinho”)	Pastilhas de clotrimazol	Nistatina, fluconazol
Esofágica	Comprimidos de fluconazol (100-200 mg/dia) ou solução de itraconazol (200 mg/dia)	Caspofungina, micafungina ou anfotericina B

CANDIDEMIA E SUSPEITA DE CANDIDÍASE DISSEMINADA POR VIA HEMATOGÊNICA

Todos os pacientes com candidemia são tratados com um agente antifúngico sistêmico. É provável que certa porcentagem de pacientes, inclusive muitos daqueles com candidemia associada a um cateter intravascular permanente, tenha candidemia “benigna” em vez de semeadura de órgão profundo. Entretanto, como não há um meio confiável para distinguir a candidemia benigna da infecção em órgão profundo e como se dispõe de fármacos antifúngicos menos tóxicos que a anfotericina B, a prática-padrão passou a ser o tratamento de todos os pacientes com candidemia, com ou sem evidência clínica de acometimento de órgão profundo. Além disso, se houver a presença de um cateter intravascular permanente, é melhor retirar ou substituir o dispositivo sempre que possível.

Os fármacos usados no tratamento da candidemia e da suspeita de candidíase disseminada são listados no **Quadro 240.3**. Várias formulações lipídicas de anfotericina B, três equinocandinas e os azóis fluconazol e voriconazol são usados; nenhum agente de cada uma das classes foi considerado superior aos demais. A maioria das instituições escolhe um agente de cada classe com base na epidemiologia microbiana específica, nas estratégias que minimizam a toxicidade e em considerações de custo. A menos que a resistência aos azóis seja considerada provável, o fluconazol é o agente de escolha para o tratamento da candidemia e da suspeita de candidíase disseminada em pacientes não neutropênicos e hemodinamicamente estáveis. O tratamento inicial no contexto de resistência provável aos azóis depende, como já foi dito, da epidemiologia no hospital em questão. Por exemplo, certos hospitais têm alto índice de recuperação de *C. glabrata*, enquanto outros não. Em instituições onde espécies de *Candida* não-*albicans* são frequentemente isoladas, inicia-se o tratamento com uma equinocandina, enquanto se aguardam os resultados do teste de sensibilidade. No caso de pacientes hemodinamicamente instáveis ou neutropênicos, o tratamento inicial com agentes de amplo espectro é desejável; tais fármacos incluem polienos, equinocandinas ou azóis de última geração, como o voriconazol. Assim que a resposta clínica é avaliada e que o patógeno é identificado especificamente, o esquema terapêutico pode ser modificado. No momento, a grande maioria dos isolados de *C. albicans* é sensível ao fluconazol. Isolados de C. *glabrata* e *C. krusei* são menos sensíveis ao fluconazol e mais sensíveis aos polienos e às equinocandinas. O *C. parapsilosis* é menos sensível às equinocandinas *in vitro*; contudo, essa sensibilidade mais baixa é considerada não significativa.

QUADRO 240.3 **AGENTES PARA O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE DISSEMINADA**

Agente	Via de administração	Dose[a]	Comentário
Desoxicolato de anfotericina B	Apenas IV	0,5-1,0 mg/kg/dia	Está sendo substituído por formulações lipídicas
Formulações lipídicas de anfotericina B			Não aprovadas pela FDA como tratamento primário, porém usadas comumente por serem menos tóxicas do que o desoxicolato de anfotericina B
Lipossomal (L-AmB)	Apenas IV	3,0-5,0 mg/kg/dia	
Complexo lipídico (ABLC)	Apenas IV	3,0-5,0 mg/kg/dia	
Dispersão coloidal (ABCD)	Apenas IV	3,0-5,0 mg/kg/dia	Associada a reações frequentes à infusão

Azóis[b]			
Fluconazol	IV e oral	400 mg/dia	Mais usado
Voriconazol	IV e oral	400 mg/dia	Múltiplas interações medicamentosas
			Aprovado para candidemia em pacientes não neutropênicos
Equinocandinas			Amplo espectro contra espécies de *Candida;* aprovadas para a candidíase disseminada
Caspofungina	Apenas IV	50 mg/dia	
Anidulafungina	Apenas IV	100 mg/dia	
Micafungina	Apenas IV	100 mg/dia	

[a] Para doses de ataque e ajustes na insuficiência renal, ver Pappas PG et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 atualizado pela Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503, 2009. A duração recomendada do tratamento é de 2 semanas além da última hemocultura positiva e resolução dos sinais e sintomas de infecção.

[b] Embora o cetoconazol seja aprovado para o tratamento da candidíase disseminada, foi substituído pelos agentes mais novos listados neste quadro. O posaconazol foi aprovado para profilaxia em pacientes neutropênicos e para a candidíase orofaríngea. FDA, Food and Drug Administration; IV, intravenosa.

Existem algumas generalizações sobre o manejo das infecções específicas de *Candida*. A recuperação de *Candida* do escarro quase nunca é indicativa de candidíase pulmonar subjacente e por si só não requer tratamento antifúngico. Da mesma forma, *Candida* na urina de um paciente com um cateter vesical permanente pode representar apenas colonização em vez de infecção da bexiga ou renal; no entanto, o limiar para tratamento sistêmico é menor em pacientes gravemente enfermos dessa categoria, pois não é possível distinguir a colonização da infecção do trato urinário inferior ou superior. Se o isolado for *C. albicans*, a maioria dos clínicos usa fluconazol oral em vez de fazer um lavado da bexiga com anfotericina, mais usado no passado. A caspofungina tem sido usada com sucesso; embora sejam pouco excretadas na urina, elas podem ser uma opção, especialmente para isolados de *Candida* não-*albicans*. As doses e a duração são as mesmas usadas para a candidíase disseminada. A significância da recuperação da *Candida* de drenos abdominais de pacientes no pós-operatório também é incerta, porém mais uma vez o limiar para o tratamento é geralmente baixo, porque a maioria dos pacientes tem sido sujeita a fatores que predispõem à candidíase disseminada.

A remoção da valva infectada e a terapia antifúngica prolongada constituem o tratamento adequado para a endocardite por *Candida*. Embora não se disponha de estudos definitivos, em geral os pacientes são tratados durante semanas com um agente antifúngico sistêmico **(Quadro 240.2)** e, em seguida, recebem terapia supressora crônica por meses ou anos (e, às vezes, indefinidamente) com um azol oral (geralmente fluconazol, 400-800 mg/dia).

A endoftalmite hematogênica por *Candida* é um problema especial que requer consulta a um oftalmologista. Quando as lesões estão se expandindo ou ameaçam a mácula, um polieno intravenoso (IV) combinado com flucitosina (25 mg/kg, quatro vezes ao dia) tem sido o esquema preferido, embora estudos comparativos com outros esquemas ainda não tenham sido relatados. Todavia, à medida que novos dados sobre os azóis e as equinocandinas ficam disponíveis, estão sendo desenvolvidas novas estratégias envolvendo esses agentes. A decisão de se fazer uma vitrectomia parcial tem importância primordial. Esse procedimento diminui a infecção e pode preservar a visão, que, do contrário, pode ser perdida em decorrência da fibrose do vítreo. Todos os pacientes com candidemia devem ser examinados por um oftalmologista devido à frequência relativamente alta dessa complicação ocular. O exame oftalmológico não apenas pode detectar uma lesão ocular no início de seu desenvolvimento, como o fato de identificar uma lesão significa uma probabilidade de cerca de 90% de abscessos em órgãos profundos e pode impor o prolongamento da terapia para a candidemia além das duas semanas recomendadas após a última hemocultura positiva. Embora a base para o consenso seja um conjunto muito pequeno de dados, o tratamento recomendado para a meningite causada por *Candida* é com um polieno **(Quadro 240.3)** mais flucitosina (25 mg/kg, quatro vezes ao dia). O sucesso do tratamento de uma prótese infectada por *Candida* (p. ex., uma articulação artificial) quase sempre requer a remoção do material infectado seguida pela administração prolongada de um agente antifúngico selecionado com base na sensibilidade dos isolados e na logística da administração.

PROFILAXIA

O uso de agentes antifúngicos para evitar infecções por *Candida* tem sido polêmico, mas surgiram alguns princípios gerais. A maioria dos centros administra fluconazol profilático (400 mg/dia) a receptores de células-tronco alogênicas. Receptores de transplante de fígado de alto risco também recebem profilaxia com fluconazol na maioria dos centros. O uso da profilaxia para pacientes neutropênicos varia muito de um centro para outro; a maioria dos que optam pela profilaxia para essa população usa fluconazol (200-400 mg/dia) ou uma formulação lipídica de anfotericina B (L-Amb, 1-2 mg/kg/dia). A caspofungina (50 mg/dia) também foi recomendada. Alguns centros têm usado a suspensão de itraconazol (200 mg/dia). O posaconazol (200 mg, três vezes ao dia) também foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para profilaxia em pacientes neutropênicos e está ganhando popularidade.

A profilaxia às vezes é administrada a pacientes cirúrgicos sob risco muito alto. O uso disseminado da profilaxia para quase todos os pacientes em cirurgia geral ou unidades de tratamento intensivo não é – nem deve ser – uma prática comum por três razões: (1) a incidência de candidíase disseminada é relativamente baixa, (2) a relação entre custo e benefício é subótima e (3) a maior resistência com o uso amplo da profilaxia é uma preocupação válida.

A profilaxia para a candidíase orofaríngea ou esofágica em pacientes infectados pelo HIV não é recomendada, a menos que haja recorrências frequentes.

241

Aspergilose

David W. Denning

Aspergilose é o termo coletivo usado para descrever as entidades mórbidas causadas por qualquer uma das cerca de 50 espécies patogênicas e alergênicas do gênero *Aspergillus*. Apenas as espécies que crescem a 37°C podem causar infecção invasiva, embora algumas espécies sem essa capacidade possam causar síndromes alérgicas. O *A. fumigatus* é responsável pela maioria dos casos de aspergilose invasiva, por quase todos os casos de aspergilose crônica e pela maioria das síndromes alérgicas. O *A. flavus* é mais prevalente em alguns hospitais e causa uma proporção maior de infecções sinusais e cutâneas e ceratite do que o *A. fumigatus*. O *A. niger* pode causar infecção invasiva, porém geralmente coloniza mais o trato respiratório e causa otite externa. O *A. terreus* causa apenas doença invasiva, em geral com prognóstico mais desfavorável. O *A. nidulans* ocasionalmente causa infecção invasiva, em particular nos pacientes com doença granulomatosa crônica.

EPIDEMIOLOGIA E ECOLOGIA

O *Aspergillus* tem distribuição mundial, crescendo geralmente em matéria vegetal em decomposição (i.e., compostagem) e roupas de cama. Esse fungo filamentoso septado hialino (não pigmentado) e ramificado produz grande número de conídios (esporos) sobre hastes acima da superfície de crescimento micelial, sendo encontrado no ar de ambientes internos e externos, em superfícies e na água de reservatórios de superfície. As exposições diárias variam de poucos a muitos milhões de conídios, com os maiores números de conídios sendo encontrados no feno de celeiros e em outros ambientes muito empoeirados. O tamanho necessário do inóculo infectante é incerto, mas apenas exposições intensas (p. ex., durante o trabalho em construções, na manipulação de cascas ou feno mofado ou compostagem) são suficientes para causar doença em indivíduos imunocompetentes sadios. Síndromes alérgicas podem ser exacerbadas pela exposição contínua aos antígenos que surgem da colonização de seios paranasais ou vias respiratórias ou da infecção de unhas. A filtração de alta eficiência de partículas do ar (HEPA) em geral protege contra a infecção, de modo que, em centros cirúrgicos e ambientes hospitalares onde se encontram pacientes de alto risco, filtros desse tipo devem ser instalados e ter sua eficiência monitorada.

O período de incubação da aspergilose invasiva após exposição varia muito, estendendo-se de 2-90 dias nos casos documentados. Assim, a aquisição de uma cepa infectante na comunidade frequentemente se manifesta como infecção invasiva durante a hospitalização, embora a aquisição nosocomial também seja comum. Os surtos costumam ter relação direta com uma fonte de ar contaminada no hospital.

A incidência e a prevalência global de aspergilose foram estimadas (Quadro 241.1). Contudo, devido à capacidade diagnóstica inadequada em quase todos os países de renda baixa e média, a precisão dessas estimativas é incerta. A frequência de manifestações diferentes de aspergilose varia muito com a localização geográfica; mais notavelmente, a rinussinusite granulomatosa crônica é rara fora do Oriente Médio e da Índia, e a ceratite fúngica é particularmente comum no Nepal, em Myanmar, no Butão e na Índia (800 e 113 casos/100.000 habitantes, respectivamente). Os efeitos potenciais da aspergilose crônica pulmonar após tuberculose pulmonar só foram reconhecidos recentemente e incluem hemoptise potencialmente fatal, diagnóstico errôneo de tuberculose negativa ao esfregaço e exacerbação geral de morbidade pós-tuberculose.

QUADRO 241.1 **FREQUÊNCIA DE DOENÇA E SENSIBILIDADE DIAGNÓSTICA PARA DIFERENTES MANIFESTAÇÕES DE ASPERGILOSE**

	Tipo de doença		
Parâmetro	**Invasiva**	**Crônica**	**Alérgica**
Incidência/100.000[a]	8,6	10,4	?[b]
Prevalência/100.000[a]	–	32,8	286[c]
Carga global[d]	~200.000	~3.000.000	~10.000.000
Taxa de mortalidade sem tratamento	~100%	~50%	< 1%
Sensibilidade diagnóstica respiratória[e]			
Cultura	✓	✓	✓
Microscopia	✓	?	?
Antígeno	✓✓✓	?	✓✓✓
PCR em tempo real	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Sensibilidade diagnóstica sanguínea[e]			
Cultura	✗	✗	✗
Antígeno	✓✓	✓	✗
β-D-glicano	✓✓	✓	?
PCR em tempo real	✓✓	?	?
Anticorpo IgG	✓	✓✓✓✓	✓✓
Anticorpo IgE	✗	✓✓	✓✓✓✓

[a] Os números de incidência e prevalência são para a Europa. Obtidos de *www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/risk-assessment-impact-environmental-usage-of-triazoles-on-aspergillus-spp-resistance-to-medical-triazoles.pdf*. [b] As pessoas não nascem com doença fúngica alérgica; a frequência anual com que ela ocorre é incerta. [c] Aspergilose broncopulmonar alérgica e asma grave com sensibilização fúngica. [d] GD Brown et al: Human fungal infections: the hidden killers. Sci Transl Med 2012:4:165rv13. [e] Chave para sensibilidade: 1 verificação = limitada (conforme o texto indica, 10-30% para cultura); 2 verificações = mais alta; 3 verificações = > 80%; e 4 verificações = ~95%.

Abreviações: PCR, reação em cadeia da polimerase; Ig, imunoglobulina.

FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE

Os fatores de risco primários para aspergilose invasiva são neutropenia profunda e uso de glicocorticoides; o risco aumenta quanto maior a duração dessas condições. Doses maiores de glicocorticoides aumentam o risco tanto de adquirir aspergilose invasiva quanto de morrer por causa dessa infecção. A disfunção de neutrófilos e/ou fagócitos também é um fator de risco importante, conforme evidenciado por aspergilose na doença grabulomatosa crônica, na infecção avançada pelo HIV e na recidiva da leucemia. A incidência maior de aspergilose invasiva em unidades de tratamento intensivo sugere que, em pacientes que não estão imunocomprometidos, a suspensão temporária das respostas protetoras como resultado do uso de glicocorticoide ou um estado anti-inflamatório generalizado são fatores de risco significativos. Muitos pacientes têm alguma evidência de doença pulmonar prévia – uma história de pneumonia ou doença pulmonar obstrutiva crônica. O tratamento com infliximabe, adalimumabe, alentuzumabe, daclizumabe, rituximabe e possivelmente bevacizumabe também possui um risco aumentado de aspergilose invasiva, como a doença hepática grave e altos níveis de ferro armazenado na medula óssea.

Os pacientes com aspergilose pulmonar crônica têm um amplo espectro de doença pulmonar subjacente, incluindo tuberculose, pneumotórax prévio ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Esses pacientes são imunocompetentes, exceto por disfunções na regulação das citocinas, em geral coincidindo com a incapacidade de elaborar uma resposta imune inflamatória (T_H1-*like*) ou de controlá-la adequadamente. Os glicocorticoides aceleram a progressão da doença.

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) está associada a polimorfismos dos genes da interleucina (IL) 4Ra, IL-10 e SPA2 (e outros) e à heterozigosidade do gene regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (*CFTR*). Tais associações sugerem uma forte base genética para o desenvolvimento de uma resposta T_H2 e “alérgica” ao *A. fumigatus*.

As células T CD4+CD25+ (T_{reg}) também parecem ser essenciais na determinação do fenótipo da doença. Notavelmente, o tratamento das exacerbações da ABPA com altas doses de glicocorticoides quase nunca resulta em aspergilose invasiva.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E ABORDAGEM AO PACIENTE

(Quadro 241.2.)

QUADRO 241.2 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES DA ASPERGILOSE

	Tipo de doença			
Órgão	**Invasiva (aguda e subaguda)**	**Crônica**	**Saprofítica**	**Alérgica**
Pulmões	Angioinvasiva na	Cavitária	Aspergiloma	Broncopulmonar alérgica, asma

	neutropenia, não angioinvasiva, granulomatosa	crônica, fibrosante crônica	(único), colonização das vias respiratórias	grave com sensibilização fúngica, alveolite alérgica extrínseca
Seios da face	Invasiva aguda	Invasiva crônica, granulomatosa crônica	Massa de fungo no maxilar	Rinossinusite fúngica alérgica, rinossinusite fúngica eosinofílica
Cérebro	Abscesso, infarto hemorrágico, meningite	Granulomatosa, meningite	Nenhuma	Nenhuma
Pele	Disseminada aguda, localmente invasiva (traumatismo, queimaduras, acesso IV)	Otite externa, onicomicose	Nenhuma	Nenhuma
Coração	Endocardite (nativa ou de prótese), pericardite	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Olhos	Ceratite, endoftalmite	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma descrita

Aspergilose pulmonar invasiva A frequência de doença invasiva e o ritmo de sua progressão aumentam com níveis maiores de imunocomprometimento. A aspergilose invasiva é dividida arbitrariamente em formas aguda e subaguda, que evoluem por 1 mês ou menos e de 1 a 3 meses, respectivamente. Mais de 80% dos casos de aspergilose invasiva envolvem os pulmões. As manifestações clínicas mais comuns são ausência de sintomas, febre, tosse (às vezes produtiva), desconforto torácico indefinido, hemoptise discreta e dificuldade respiratória. Embora a febre geralmente responda aos glicocorticoides, a doença progride. A base para o diagnóstico precoce em pacientes de alto risco consiste em alto índice de suspeita, triagem do antígeno circulante (na leucemia) e em tomografia computadorizada (TC) urgente de tórax. A aspergilose invasiva é um dos erros diagnósticos mais comuns revelados na necropsia.

Rinossinusite invasiva Os seios paranasais são acometidos em 5-10% dos casos de aspergilose invasiva, especialmente nos pacientes com leucemia e receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Além de febre, as características mais comuns são desconforto nasal ou facial, obstrução e secreção nasal (às vezes sanguinolenta). O exame endoscópico do nariz revela tecido pálido, escurecido ou necrótico em qualquer localização. TC ou ressonância magnética (RM) dos seios paranasais são indispensáveis, mas não distinguem rinossinusite invasiva por *Aspergillus* de rinossinusite alérgica ou bacteriana preexistente no início da evolução da doença.

Traqueobronquite Em certas ocasiões, apenas as vias respiratórias são infectadas por *Aspergillus*. As manifestações resultantes incluem desde bronquite aguda ou crônica até traqueobronquite pseudomembranosa ou ulcerativa. Essas entidades são particularmente comuns entre receptores de transplante de pulmão. Ocorre obstrução com tampões de muco em indivíduos normais; em indivíduos com ABPA, fibrose cística e/ou bronquiectasia; e em pacientes imunocomprometidos.

Aspergilose disseminada Nos pacientes com imunocomprometimento mais grave, o *Aspergillus* se dissemina dos pulmões para vários órgãos – mais frequentemente para o cérebro, como também para pele, tireoide, ossos, rins, fígado, trato gastrintestinal, olhos (endoftalmite) e valvas cardíacas. Além das lesões cutâneas, as características mais comuns consistem em deterioração clínica gradual por 1-3 dias, com febre baixa e aspectos de sepse leve e anormalidades inespecíficas nos exames laboratoriais. Na maioria dos casos, pelo menos uma localização torna-se aparente antes da ocorrência de morte. As hemoculturas são quase sempre negativas.

Aspergilose cerebral A disseminação hematogênica para o cérebro é uma complicação devastadora da aspergilose invasiva. Podem ocorrer lesões únicas ou múltiplas. Na doença aguda, o infarto hemorrágico é o mais típico e o abscesso cerebral é comum. Manifestações raras incluem meningite, aneurisma micótico e granuloma cerebral (imitando um tumor cerebral). Ocorre também disseminação local a partir dos seios cranianos. Raramente ocorre infecção pós-operatória, que é exacerbada pelos glicocorticoides que são frequentemente administrados após neurocirurgia. A apresentação pode ser aguda ou subaguda, com alterações do humor, sinais focais, convulsões e declínio do estado mental. A RM é o exame imediato mais útil; a TC do cérebro sem contraste em geral é inespecífica e o contraste costuma estar contraindicado devido à função renal precária.

Endocardite A maioria dos casos de endocardite por *Aspergillus* é de infecção de próteses valvares em decorrência de contaminação durante cirurgia. Há relatos da doença em valvas nativas, em especial como parte de infecção disseminada e em usuários de drogas ilícitas intravenosas (IV). A endocardite com cultura negativa e grandes vegetações é a apresentação mais comum, porém a embolectomia revela o diagnóstico em alguns casos.

Aspergilose cutânea A disseminação de *Aspergillus* às vezes resulta em manifestações cutâneas, em geral uma área eritematosa ou purpúrica sem sensibilidade que progride para uma escara necrótica. A invasão direta da pele ocorre em pacientes neutropênicos no local de inserção de cateter IV e em pacientes com queimaduras; tal invasão pode seguir-se a traumatismo. As feridas podem infectar-se com *Aspergillus* (especialmente *A. flavus)* após cirurgia.

Aspergilose pulmonar crônica A principal característica da aspergilose pulmonar crônica cavitária (também chamada aspergilose semi-invasiva, aspergilose necrosante crônica ou aspergiloma complexo) **(Fig. 241.1)** consiste em uma ou mais cavidades pulmonares que se expandem em um período de meses ou anos, associadas a sintomas pulmonares e manifestações sistêmicas, como fadiga e perda de peso. (A aspergilose pulmonar que se desenvolve durante < 3 meses é mais adequadamente classificada como invasiva subaguda.) Em geral confundida inicialmente com tuberculose, quase todos os casos ocorrem em pacientes com doença pulmonar prévia (p. ex., tuberculose, infecção micobacteriana atípica, sarcoidose, doença pulmonar reumatoide, pneumotórax, bolhas) ou cirurgia pulmonar. O início é insidioso e as manifestações sistêmicas podem ser mais proeminentes que os sintomas pulmonares. As cavidades podem ter um nível líquido ou uma massa de fungos bem formada, mas infiltrados pericavitários e cavidades múltiplas – com ou sem espessamento pleural – são típicos. Uma superfície cavitária interna irregular e paredes cavitárias espessadas são indicativas de doença em atividade. Anticorpos IgG (em geral precipitantes) contra *Aspergillus* quase sempre são detectáveis no sangue, e os níveis caem lentamente com o tratamento bem-sucedido. Alguns pacientes têm infecções concomitantes – mesmo sem massa de fungos –, com micobactérias atípicas e/ou outros patógenos bacterianos. Um ou mais nódulos de *Aspergillus* que lembram carcinoma pulmonar em estágio inicial e podem sofrer cavitação foram reconhecidos. Se não for tratada, a aspergilose pulmonar crônica progride (às vezes com relativa rapidez) para fibrose unilateral ou de lobo superior. Essa entidade terminal denomina-se *aspergilose pulmonar fibrosante crônica*.

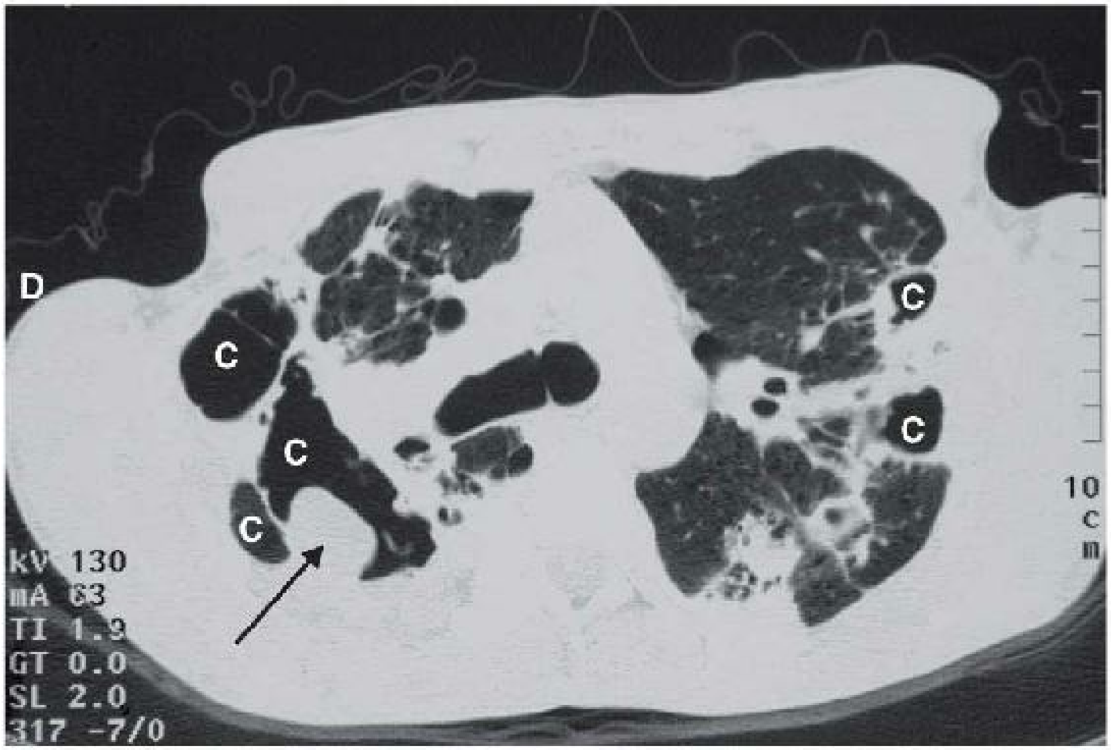

FIGURA 241.1 Tomografia computadorizada (TC) de tórax de um paciente com aspergilose pulmonar cavitária crônica bilateral de longa duração. Este paciente

tinha antecedentes de vários pneumotórax bilaterais e precisou de pleurodese bilateral em 1990. A TC, então, demonstrou múltiplas bolhas, e as culturas de escarro resultaram no crescimento de *A. fumigatus*. No início, o resultado dos testes para anticorpos séricos (precipitinas) contra *Aspergillus* foi fraco e, depois, fortemente positivo. Essa TC (2003) mostra uma mistura de cavidades de parede espessa e fina em ambos os pulmões (cada um marcado com *C*), com uma grande cavidade contendo uma provável massa de fungos (*seta preta*) fazendo protrusão na grande cavidade no lado direito do paciente (*D*). Também há considerável espessamento pleural bilateral.

Aspergiloma O aspergiloma (massa de fungos) ocorre em até 20% das cavidades pulmonares residuais com ≥ 2,5 cm de diâmetro. Os sinais e sintomas associados aos aspergilomas (únicos) são mínimos, incluindo tosse (às vezes produtiva), hemoptise, sibilos e fadiga leve. Sinais e sintomas mais significativos estão associados à aspergilose pulmonar cavitária crônica e devem ser tratados como tal. A grande maioria das massas de fungos é causada por *A. fumigatus*, mas o *A. niger* também tem sido implicado, particularmente em pacientes diabéticos; os aspergilomas causados pelo *A. niger* podem acarretar oxalose com disfunção renal. A complicação mais significativa do aspergiloma é a hemoptise potencialmente fatal, que pode ser a primeira manifestação. Algumas massas de fungos regridem de modo espontâneo, porém a cavidade pode permancer infectada.

Rinossinusite crônica por *Aspergillus* Trata-se de uma designação ampla que abrange três entidades: massa fúngica sinusal, rinossinusite invasiva crônica e rinossinusite granulomatosa crônica. A *massa fúngica sinusal* limita-se ao seio maxilar (exceto em casos raros envolvendo o seio esfenoide) e consiste em entidade saprofítica crônica em que a cavidade do seio fica preenchida com uma massa de fungos. A doença maxilar é associada a procedimento prévio na raiz superior e a rinossinusite crônica (bacteriana). Cerca de 90% das TCs mostram hiperatenuação focal relacionada com concreções; na RM, o sinal em T2 está diminuído, enquanto, na rinossinusite bacteriana, está aumentado. A remoção da massa de fungo é curativa. Nenhuma invasão tecidual é demonstrável à histologia ou à radiologia.

Em contraste, a *rinossinusite invasiva crônica* é um processo lentamente destrutivo que acomete com maior frequência os seios etmoide e esfenoide, mas pode envolver qualquer seio. Os pacientes geralmente (mas nem sempre) são, até certo ponto, imunocomprometidos (p. ex., em decorrência de diabetes ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]). As imagens dos seios paranasais mostram opacificação de um ou mais seios, destruição óssea local e invasão de estruturas locais. O diagnóstico diferencial é amplo, incluindo infecções causadas por vários outros fungos; a rinossinusite esfenoidal costuma ser causada por bactérias. À parte uma história de secreção e bloqueio nasais crônicos, perda do olfato e cefaleia persistente, as primeiras manifestações habituais estão relacionadas com acometimento local de estruturas críticas. A síndrome do ápice orbitário (cegueira e proptose) é característica. Tumefação facial, trombose do seio cavernoso, obstrução da artéria carótida, fossa hipofisária e invasão do cérebro e da base do crânio foram descritas.

A *rinossinusite granulomatosa crônica* causada por *Aspergillus* é vista mais no Oriente Médio e na Índia e costuma ser causada pelo *A. flavus*. Sua presença normalmente é tardia, com tumefação facial e proptose unilateral. À histologia, a reação granulomatosa proeminente distingue essa doença da rinossinusite invasiva crônica, em que a necrose tecidual com infiltrado misto de células de baixo grau é típica. Anticorpos IgG ao *A. flavus* são geralmente detectáveis.

Aspergilose broncopulmonar alérgica Em quase todos os casos, a ABPA representa uma reação de hipersensibilidade ao *A. fumigatus;* casos raros devem-se a outras espécies de *Aspergillus* e a outros fungos. A ABPA ocorre em cerca de 2,5% dos pacientes com asma que são encaminhados a tratamento secundário e em até 15% dos adultos com fibrose cística. Episódios de obstrução brônquica com tampões de muco que acarretam acessos de tosse, "pneumonia", consolidação e dispneia são típicos. Muitos pacientes relatam expulsão de cilindros de escarro com a tosse. É comum surgir eosinofilia antes da administração de glicocorticoides sistêmicos. Os principais exames diagnósticos incluem nível sérico elevado de IgE total (geralmente > 1.000 UI/mL), teste cutâneo positivo para extrato de *A. fumigatus* ou a detecção de anticorpos IgE e IgG. A presença de muco hiperatenuado nas vias respiratórias é altamente específica. A bronquiectasia central é característica, e alguns pacientes desenvolvem aspergilose pulmonar cavitária crônica.

Asma grave com sensibilização fúngica Muitos adultos com asma grave não preenchem os critérios para ABPA e ainda assim são alérgicos a fungos. Embora o *A. fumigatus* seja um alergênio comum, vários outros fungos (p. ex., *Cladosporium* e *Alternaria* spp.) são implicados por teste cutâneo e/ou pela pesquisa de IgE específica. As concentrações séricas de IgE total são < 1.000 UI/mL e a bronquiectasia é moderadamente comum.

Rinossinusite alérgica Como os pulmões, os seios paranasais manifestam respostas alérgicas ao *Aspergillus* e a outros fungos. Os pacientes acometidos apresentam-se com rinossinusite crônica (i.e., perene) que, em geral, não responde aos antibióticos. Muitos desses pacientes têm pólipos nasais, e todos apresentam mucosa nasal congestionada e seios paranasais cheios de material mucoide. A característica histológica da rinossinusite fúngica alérgica consiste em eosinofilia local e cristais de Charcot-Leyden). A remoção do muco e dos pólipos anormais, com a administração local e ocasionalmente sistêmica de glicocorticoides, em geral resulta na resolução. Sinais e sintomas persistentes ou recorrentes podem exigir cirurgia mais extensa (etmoidectomia) e possivelmente tratamento antifúngico local. A recidiva é comum, muitas vezes após outra infecção bacteriana ou viral.

Aspergilose superficial O *Aspergillus* pode causar ceratite e otite externa. Pode ser difícil o diagnóstico precoce de ceratite a tempo de salvar a visão do paciente. O tratamento requer desbridamento cirúrgico local e terapia antifúngica tópica intensiva. A otite externa habitualmente sofre resolução com desbridamento e aplicação de agentes antifúngicos.

DIAGNÓSTICO

São necessárias várias técnicas para se estabelecer o diagnóstico de qualquer forma de aspergilose de maneira confiável **(Quadro 241.1)**. Os pacientes com aspergilose invasiva aguda têm uma carga local relativamente maciça de fungos no órgão acometido; portanto, a cultura, o diagnóstico molecular, a detecção de antígeno e a histopatologia em geral confirmam o diagnóstico. No entanto, a velocidade da progressão deixa apenas uma janela estreita para se fazer o diagnóstico sem perder o paciente, e alguns procedimentos invasivos não são possíveis por causa de coagulopatia, comprometimento respiratório e outros fatores. Atualmente, cerca de 40% dos casos de aspergilose invasiva passam despercebidos ao exame clínico e só são diagnosticados à necropsia. O exame histológico do tecido acometido revela infarto, com invasão de vasos sanguíneos por muitas hifas de fungos, ou necrose aguda com inflamação limitada e hifas. As hifas de *Aspergillus* são hialinas, estreitas e septadas, com ramificações a 45°; não há leveduras no tecido infectado. As hifas podem ser vistas em preparações para citologia ou microscopia, que, portanto, constituem um meio rápido de se fazer um diagnóstico presumptivo.

A cultura é importante para confirmar o diagnóstico, pois vários outros fungos (mais raros) podem simular as espécies de *Aspergillus* à histologia. O ágar bacteriano é menos sensível que os meios para cultura de fungos. Assim, se não for solicitada cultura de fungos, o diagnóstico pode passar despercebido. A cultura pode dar resultados falso-positivos (p. ex., em pacientes com as vias respiratórias colonizadas por *Aspergillus*) ou negativos. Apenas 10-30% dos pacientes com aspergilose invasiva têm uma cultura positiva a qualquer momento. A detecção de antígeno e a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real são mais rápidas e mais sensíveis do que a cultura de amostras das vias respiratórias e do sangue.

O teste para o antígeno do *Aspergillus* baseia-se na detecção da liberação de galactomanana a partir das espécies de *Aspergillus* durante o crescimento. Os testes de antígenos séricos positivos em geral precedem características clínicas ou radiológicas por vários dias. A sensibilidade da detecção do antígeno diminui com a profilaxia antifúngica e o tratamento empírico.

A confirmação definitiva do diagnóstico requer (1) uma cultura positiva de uma amostra obtida diretamente de um local normalmente estéril (p. ex., um abscesso cerebral) ou (2) resultados positivos nos testes histológicos e cultura de uma amostra obtida de um órgão acometido (p. ex., seios paranasais ou pele). A maioria dos diagnósticos de aspergilose invasiva baseia-se em poucos dados, inclusive a presença do *sinal do halo* e uma TC de tórax de alta resolução, em que um aspecto localizado de vidro quebrado representando um infarto hemorrágico aparece em torno de um nódulo. Embora o sinal do halo possa ser causado por outros fungos, sem dúvida as espécies de *Aspergillus* são a causa mais comum. Os sinais do halo ficam presentes por cerca de sete dias no início da evolução da infecção em pacientes neutropênicos e são um bom sinal prognóstico, refletindo um diagnóstico inicial. Cortes espessos à TC podem produzir o falso aspecto de um sinal do halo, assim como outros fatores técnicos. Outras características radiológicas comuns da aspergilose pulmonar invasiva incluem nódulos e infarto pleural ou cavitação, com líquido pleural aparente em 10% dos pacientes.

Na aspergilose invasiva crônica, o teste de anticorpos contra *Aspergillus* é indispensável, embora relativamente impreciso. A biópsia de novos nódulos revela hifas circundadas por células de inflamação crônica e algumas vezes granulomas. As titulações de anticorpos caem com a terapia bem-sucedida. As culturas são infrequentemente positivas, mas são importantes na verificação da resistência ao azol. A PCR em tempo real do escarro é com frequência fortemente positiva. Alguns pacientes com aspergilose pulmonar crônica também apresentam títulos elevados de IgE sérica total e IgE específica contra *Aspergillus*.

A ABPA e a asma grave com sensibilização fúngica são diagnosticadas sorologicamente com níveis séricos elevados de IgE total e específica e testes cutâneos. A rinossinusite alérgica por *Aspergillus* em geral é diagnosticada histologicamente, embora anticorpos precipitantes no sangue também possam ser úteis.

TRATAMENTO ASPERGILOSE

Os fármacos antifúngicos ativos contra *Aspergillus* incluem voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina e anfotericina B (AmB). As interações dos fármacos com azóis devem ser consideradas antes da prescrição desses agentes. Além disso, as concentrações de azol no plasma variam substancialmente de um paciente para outro, e muitas autoridades recomendam a monitoração para garantir que as concentrações de fármacos sejam adequadas, porém não excessivas. Prefere-se a administração por via intravenosa inicial na aspergilose invasiva aguda e a administração oral para todas as outras doenças que requeiram terapia antifúngica. As recomendações atuais são mostradas no **Quadro 241.3**.

O voriconazol é o agente preferido para a aspergilose invasiva; caspofungina, posaconazol e AmB associada a lipídeo são agentes de segunda linha. A AmB não é ativa contra *A. terreus* ou *A. nidulans*. Uma consulta a um infectologista é aconselhável no caso de pacientes com doença invasiva, dada a complexidade do tratamento. A terapia combinada (voriconazol mais uma equinocandina) para a aspergilose invasiva aguda pode ser benéfica para pacientes não neutropênicos. A reconstituição imune pode complicar a recuperação. A duração do tratamento da aspergilose invasiva varia de cerca de três meses a vários anos, dependendo do estado imune do paciente e da resposta ao tratamento. Ocorre recidiva se a resposta for subótima e a reconstituição imune não for completa.

QUADRO 241.3 TRATAMENTO DA ASPERGILOSE[a]

Indicação	Tratamento primário	Nível de evidência[b]	Precauções	Tratamento secundário	Comentários
Invasiva[c]	Voriconazol	AI	Interações medicamentosas (particularmente com rifampicina), insuficiência renal (IV apenas)	AmB, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamento primário, o voriconazol produz 20% mais respostas do que a AmB. Considerar a terapia de combinação inicial com uma equinocandina em pacientes não neutropênicos.
Profilaxia	Posaconazol, solução de itraconazol	AI	Diarreia e vômitos com itraconazol, interação com vincristina	Micafungina, AmB aerossolizada	Alguns centros monitoram os níveis plasmáticos de itraconazol e posaconazol.
Aspergiloma solitário	Tratamento cirúrgico	BII	Doença multicavitária: prognóstico cirúrgico desfavorável; tratamento clínico preferível	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitária	É melhor ressecar as grandes cavidades únicas com aspergiloma.
Pulmonar crônica[c]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorção deficiente de cápsulas de itraconazol com inibidores da bomba de prótons ou bloquedores H_2	Posaconazol, AmB IV, micafungina IV	Pode surgir resistência durante o tratamento, particularmente se os níveis plasmáticos do fármaco forem subterapêuticos.
ABPA/SAFS	Itraconazol	AI	Algumas interações com glicocorticoides, incluindo com formulações inaladas	Voriconazol, posaconazol	O tratamento a longo prazo é útil na maioria dos casos. Não há evidências indicando se o tratamento modifica ou não a progressão para a bronquiectasia/fibrose.

[a] Para informação sobre a duração da terapia, ver o texto. [b] Os níveis de evidência são aqueles usados nas orientações de tratamento (TJ Walsh et al:

Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [IDSA]. Clin Infect Dis 46:327, 2008). [c]É apropriado o parecer de um infectologista para esses pacientes.

Nota: A dose oral é habitualmente de 200 mg, 2x/dia, para o voriconazol e o itraconazol, e de 400 mg, 2x/dia, para o posaconazol. A dose IV de voriconazol para adultos é de 6 mg/kg, 2 vezes, a intervalos de 12 h (dose de ataque), seguidos por 4 mg/kg, a cada 12 h; uma dose maior é requerida para crianças e adolescentes. A monitoração plasmática é útil para otimizar a dosagem. A caspofungina é administrada em dose de ataque única de 70 mg e, em seguida, 50 mg/dia; alguns especialistas usam 70 mg/dia para pacientes com peso > 80 kg, sendo necessárias doses menores para aqueles com disfunção hepática. A micafungina é administrada na dose de 50 mg/dia para profilaxia e pelo menos 150 mg/dia para tratamento; esse fármaco ainda não foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para essa indicação. O desoxicolato de AmB é administrado em uma dose diária de 1 mg/kg se tolerado. Dispõe-se de várias estratégias para minimizar a disfunção renal. A AmB associada a lipídeos é administrada em uma dose de 3 mg/kg (AmBisome) ou 5 mg/kg (Abelcet). Dispõe-se de diferentes esquemas para a AmB aerossolizada, porém nenhum foi aprovado pela FDA. Outras considerações que podem alterar a escolha da dose ou da via de administração incluem idade; medicações concomitantes; disfunção renal, hepática ou intestinal; e tolerabilidade ao fármaco.

Abreviações: AmB, anfotericina B; ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; SAFS, asma grave com sensibilização fúngica; IV, intravenosa.

O itraconazol é o agente oral preferido para as formas crônicas e alérgicas de aspergilose. Voriconazol ou posaconazol podem ser substitutos quando ocorrerem falha, surgimento de resistência ou eventos adversos. A dose de itraconazol de 200 mg, duas vezes ao dia, é recomendada, com monitoração das concentrações do fármaco no sangue. É provável que a aspergilose pulmonar cavitária crônica requeira tratamento pelo resto da vida, enquanto a duração do tratamento de outras formas de aspergilose crônica e alérgica requer avaliação caso a caso.

Pode ocorrer resistência a um ou mais azóis, embora isso seja incomum, em isolados de ambientes em muitas regiões, incluindo Europa Setentrional, Índia, China e América do Norte. A resistência pode ser derivada de fungicidas de azóis usados para colheitas. Além disso, a resistência que surge de múltiplos mecanismos pode se desenvolver durante o tratamento de longo prazo, e uma cultura positiva durante a terapia antifúngica é uma indicação para teste de suscetibilidade. A resistência combinada ao itraconazol e voriconazol é o tipo mais comum de resistência cruzada. Os glicocorticoides devem ser usados na aspergilose pulmonar cavitária apenas se ela for coberta por um tratamento antifúngico adequado.

O tratamento cirúrgico é importante nas várias formas de aspergilose, incluindo a massa de fungos no maxilar e os aspergilomas únicos, em que a cirurgia é curativa; na aspergilose invasiva que acomete ossos, valva cardíaca, seios paranasais e áreas proximais do pulmão; no abscesso cerebral; ceratite; e endoftalmite. Na rinossinusite fúngica alérgica, a remoção de muco e pólipos anormais, com tratamento local e ocasionalmente sistêmico com glicocorticoide em geral leva à resolução. Sinais e sintomas persistentes ou recorrentes podem exigir cirurgia mais extensa (etmoidectomia) e possivelmente tratamento antifúngico local. A cirurgia é problemática na aspergilose pulmonar crônica, em geral resultando em complicações sérias. A embolização de artéria brônquica é preferível na hemoptise problemática.

PROFILAXIA

Nas situações em que se prevê um risco moderado ou alto (p. ex., após terapia de indução para leucemia mieloide aguda), a necessidade de profilaxia antifúngica para a candidíase superficial e sistêmica e para a aspergilose invasiva em geral é aceita. É comum usar-se fluconazol nessas situações, mas esses medicamentos não têm ação contra espécies de *Aspergillus*. As cápsulas de itraconazol são ineficazes e a solução de itraconazol oferece uma eficácia apenas modesta. A solução de posaconazol é mais eficaz. Alguns dados corroboram o uso de micafungina IV. Nenhum esquema profilático é completamente bem-sucedido.

RESULTADO

A aspergilose invasiva é curável se ocorrer reconstituição imune, mas as formas alérgica e crônica não. A taxa de mortalidade da aspergilose invasiva é de cerca de 50% se a infecção for tratada, mas é de 100% se o diagnóstico passar despercebido. A infecção com uma cepa resistente ao voriconazol carrega uma taxa de mortalidade de 88%. A aspergilose cerebral, a endocardite por *Aspergillus* e a aspergilose pulmonar invasiva extensa têm prognósticos muito desfavoráveis, bem como a infecção invasiva em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) nos estágios terminais ou com recidiva de leucemia não controlada e em receptores de transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas.

A taxa de mortalidade para a aspergilose pulmonar cavitária é de cerca de 30% 6 meses após a apresentação, caindo para cerca de 15% anualmente depois disso. Após 12 meses sem tratamento antifúngico, 70% dos pacientes deterioraram e 30% estão estáveis **(Fig. 241.2)**. A terapia falha em cerca de 30% dos receptotres de terapia antifúngica e mais ainda se a resistência ao azol estiver presente.

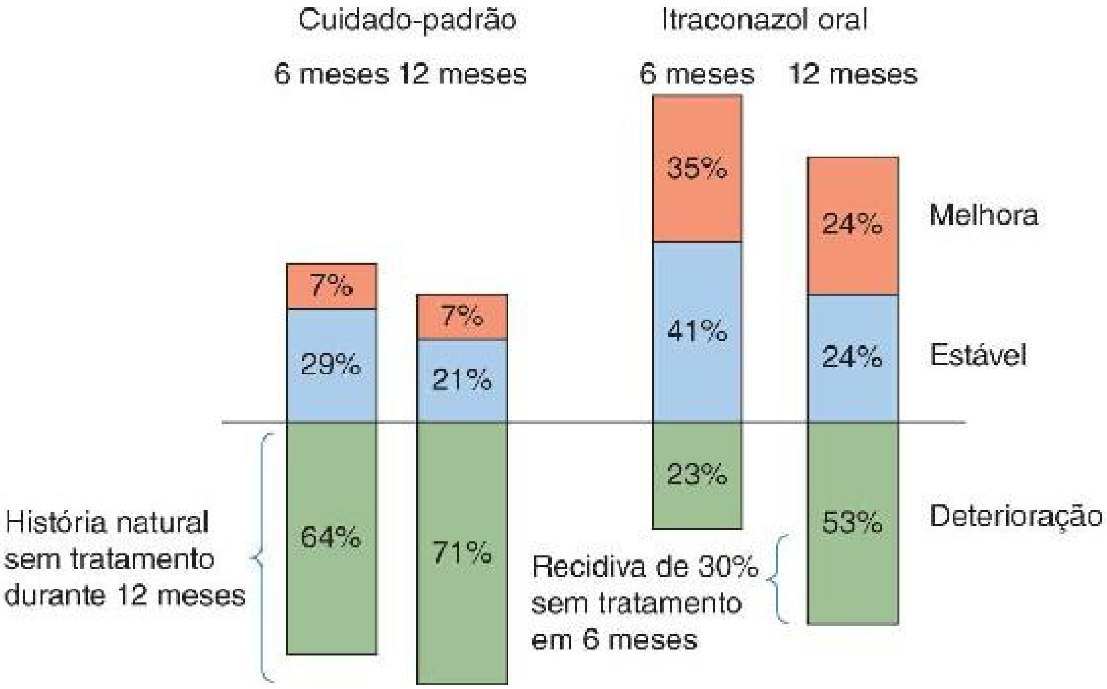

FIGURA 241.2 **Comparação do impacto do tratamento por itraconazol (400 mg/dia) e o cuidado-padrão na aspergilose pulmonar cavitária crônica em 6 e 12 meses.** *(De R Agarwal et al: Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses 56:559, 2013.)*

Ambos os pacientes com ABPA e asma grave com sensibilização fúngica (SAFS) respondem ao tratamento antifúngico; cerca de 60% respondem ao itraconazol e cerca de 80% ao voriconazol e posaconazol (se tolerado). Se a gravidade da asma diminuir, a dose de glicocorticoide inalada pode ser reduzida e os glicocorticoides orais podem ser interrompidos.

242

Mucormicose

Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

A mucormicose representa um grupo de infecções potencialmente fatais causadas por fungos da ordem Mucorales, do subfilo Mucoromycotina (anteriormente conhecido como a classe Zygomycetes). Por esse motivo, a infecção causada pelos fungos Mucorales é mais acuradamente designada como *mucormicose*, embora o termo *zigomicose* possa ser ainda utilizado em algumas fontes. A mucormicose é altamente invasiva e inexoravelmente progressiva, resultando em taxas de morbidade e de mortalidade mais altas do que muitas outras infecções. Contudo, estudos recentes têm sugerido que as taxas de mortalidade da mucormicose têm diminuído com as terapias mais recentes. É essencial ter um alto índice de suspeita para o seu diagnóstico, e a instituição precoce do tratamento – frequentemente antes da confirmação do diagnóstico – é necessária para otimizar os resultados.

ETIOLOGIA

Os fungos da ordem Mucorales pertencem a sete famílias clinicamente relevantes **(Quadro 242.1)**, todas podendo causar mucormicose. Entre os Mucorales, o *Rhizopus oryzae* (da família Mucoraceae) é, de longe, a causa mais comum de infecção no Hemisfério Ocidental. As espécies isoladas com menos frequência do Mucoraceae que causam um espectro similar de infecções incluem *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia corymbifera* (anteriormente, *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* e espécies de *Mucor* (que, apesar de seu nome, é uma causa rara de mucormicose). Foram também relatados números crescentes de mucormicose devido à infecção com espécies de *Cunninghamella* (família Cunninghamellaceae), em particular em pacientes altamente imunocomprometidos. Raros relatos de caso têm demonstrado a capacidade dos fungos nas famílias remanescentes de Mucorales de causar mucormicose, embora outros Mucorales possam ser a principal causa de doença em determinadas áreas geográficas (p. ex., *A. elegans* na Índia e *Mucor irregularis* na China).

QUADRO 242.1 **TAXONOMIA DE FUNGOS QUE CAUSAM MUCORMICOSE (SUBFILO MUCOROMYCOTINA, ORDEM MUCORALES)**

Família	Gênero (e algumas espécies)

Mucoraceae	*Rhizopus oryzae* *Rhizopus microsporus* *Rhizomucor* *Mucor* *Actinomucor*
Lichtheimiaceae	*Lichtheimia* (anteriormente *Mycocladus*, anteriormente *Absidia*)
Cunninghamellaceae	*Cunninghamella*
Thamnidiaceae	*Cokeromyces*
Mortierellaceae	*Mortierella*
Saksenaceae	*Saksenaea* *Apophysomyces*
Syncephalastraceae	*Syncephalastrum*

PATOGÊNESE

Os Mucorales são fungos ubíquos encontrados no ambiente, aos quais os seres humanos estão constantemente expostos. Esses fungos provocam infecção principalmente em pacientes portadores de diabetes ou de alterações da função fagocítica (p. ex., associados a neutropenia ou a tratamento com glicocorticoides). Os pacientes com níveis elevados de ferro livre, que mantêm o crescimento do fungo no soro e nos tecidos, também correm risco aumentado de mucormicose. Em pacientes com sobrecarga de ferro que apresentam insuficiência renal terminal, o tratamento com desferoxamina predispõe ao desenvolvimento de mucormicose disseminada rapidamente fatal; esse agente, que é um quelante do ferro para o ser humano, atua como sideróforo fúngico, liberando diretamente o ferro para Mucorales. Além disso, pacientes com cetoacidose diabética (CAD) correm alto risco de desenvolver mucormicose rinocerebral. A acidose provoca dissociação do ferro das proteínas sequestradoras no soro, resultando em aumento da sobrevida e da virulência dos fungos. Todavia, a maioria dos pacientes diabéticos que se apresentam com mucormicose não é acidótica e, mesmo com ausência de acidose, a hiperglicemia contribui diretamente para o risco de mucormicose por pelo menos três mecanismos: (1) hiperglicação das proteínas de sequestro de ferro, rompendo o sequestro de ferro normal; (2) regulação ascendente do receptor das células mamárias (GRP78) que se une ao Mucorales, permitindo a penetração tecidual (devido a um efeito direto de hiperglicemia e níveis crescentes de ferro livre, que aumentam de forma independente a expressão de GRP78); e (3) indução de defeitos mal caracterizados na função fagocítica.

EPIDEMIOLOGIA

A mucormicose ocorre em pacientes portadores de diabetes melito, submetidos a transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), com neutropenia prolongada ou neoplasia maligna. A maioria dos pacientes diabéticos não é acidótica na apresentação com mucormicose. Além disso, os pacientes muitas vezes não apresentam uma história de diabetes melito previamente reconhecida quando se apresentam com mucormicose. Nessas circunstâncias, a apresentação para mucormicose pode resultar no primeiro reconhecimento clínico de hiperglicemia, que pode ter sido desmascarada pelo uso recente de glicocorticoide. Assim, um alto índice de suspeita de mucormicose deve ser mantido, mesmo na ausência de uma história conhecida de diabetes, se houver presença de hiperglicemia. Nos pacientes submetidos a TCTH, a mucormicose desenvolve-se ao menos tanto durante os períodos não neutropênicos quanto no período de neutropenia, provavelmente devido ao tratamento da doença de enxerto *versus* hospedeiro com glicocorticoides. A mucormicose pode ocorrer como infecção cutânea ou subcutânea isolada em indivíduos imunologicamente normais após o implante traumático de solo ou vegetação (p. ex., devido a desastres naturais ou acidentes com veiculomotores) ou em cenários nosocomiais via acesso direto através de cateteres intravenosos (IV), injeções subcutâneas ou maceração da pele com um curativo umedecido.

Os pacientes que recebem profilaxia antifúngica com itraconazol ou voriconazol podem correr risco aumentado de mucormicose. Em geral, esses pacientes apresentam mucormicose disseminada, que é a forma mais letal da doença. A mucormicose de escape também tem sido descrita em pacientes que recebem profilaxia com posaconazol ou equinocandinas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A mucormicose pode ser dividida em pelo menos seis categorias clínicas com base na apresentação clínica e no envolvimento de um local anatômico em particular: rino-orbitocerebral, pulmonar, cutâneo, gastritestinal, disseminada e variada. Essas categorias de mucormicose invasiva tendem a acometer pacientes com alterações específicas nas defesas do hospedeiro. Por exemplo, pacientes com CAD geralmente desenvolvem a forma rino-orbitocerebral e muito mais raramente apresentam doença pulmonar ou disseminada. Em contrapartida, a mucormicose pulmonar ocorre mais em pacientes leucêmicos sob quimioterapia e em pacientes submetidos a TCTH.

Doença rino-orbitocerebral A mucormicose rino-orbitocerebral continua sendo a forma mais comum da doença. A maioria dos casos ocorre em paciente com diabetes, embora tais casos (provavelmente devido ao uso de glicocorticoide) estejam sendo cada vez mais descritos no contexto dos transplantes, muitas vezes juntos com o diabetes melito induzido pelo uso de glicocorticoides. Os sintomas iniciais da mucormicose rino-orbitocerebral sao inespecíficos e consistem em dor ocular ou facial e dormência facial seguida pelo início de sufusão conjuntival e visão turva. Pode não haver febre em até 50% dos casos. As contagens de leucócitos normalmente são elevadas enquanto o paciente tiver uma medula óssea funcionante. Sem tratamento, a infecção dissemina-se geralmente das células etmoidais para a órbita, resultando em comprometimento da função muscular extraocular e proptose, com quemose. O início dos sinais e sintomas no olho contralateral, com consequente proptose bilateral, quemose, perda da visão e oftalmoplegia são graves e sugerem o desenvolvimento de trombose do seio cavernoso.

Na inspeção visual, o tecido infectado pode ter aspecto normal nos estágios mais iniciais da disseminação fúngica, havendo, então, progressão para uma fase eritematosa, com ou sem edema, antes do início de aparência violácea e, por fim, desenvolvimento de uma escara necrótica negra. Algumas vezes, a infecção pode estender-se dos seios para a boca, produzindo ulcerações necróticas dolorosas do palato duro; entretanto, trata-se de um achado tardio, que sugere infecção extensa e bem estabelecida.

Doença pulmonar A mucormicose pulmonar constitui a segunda manifestação mais comum. Os sintomas consistem em dispneia, tosse e dor torácica; a febre é frequente, mas nem sempre está presente. A invasão vascular resulta em necrose, cavitação e/ou hemoptise. Na radiografia de tórax, pode-se observar a presença de consolidação lobar, massas isoladas, doença nodular, cavidades ou infartos cuneiformes. A tomografia computadorizada (TC) do tórax de alta resolução é o melhor método para estabelecer a extensão da mucormicose pulmonar e pode demonstrar evidências de infecção antes que ela seja identificada na radiografia de tórax. Em casos de neoplasia, em que pode ser difícil diferenciar a mucormicose da aspergilose, a presença de ≥ 10 nódulos pulmonares, derrame pleural ou rinossinusite concomitante torna o diagnóstico de mucormicose mais provável. É fundamental diferenciar o mais rápido possível a mucormicose da aspergilose, visto que os tratamentos dessas duas infecções diferem. Na verdade, o voriconazol – o tratamento de primeira linha para a apergilose – exacerba a mucormicose em modelos murinos e de mosca da infecção.

Doença cutânea A mucormicose cutânea pode resultar da implantação externa do fungo ou, por outro lado, de sua disseminação hematogênica. A infecção relacionada com a implantação externa tem sido descrita no cenário da exposição ao solo proveniente do trauma (p. ex., em um acidente automobilístico ou um desastre natural), lesão penetrante com material vegetal (p. ex., espinho), injeções de medicações (p. ex., insulina), inserção de cateter, contaminação de curativos cirúrgicos e uso de fita para prender tubos endotraqueais. A doença cutânea pode ser altamente invasiva, penetrando no músculo, na fáscia e alcançando até mesmo o osso. Na mucormicose, a fascite necrosante está associada a uma taxa de mortalidade que se aproxima de 80%. As lesões cutâneas necróticas na disseminação hematogênica também estão associadas a uma taxa de mortalidade extremamente alta. Entretanto, com desbridamento cirúrgico imediato e agressivo, a mucormicose cutânea isolada possui prognóstico favorável e baixa taxa de mortalidade.

Doença gastrintestinal No passado, a mucormicose gastrintestinal ocorreu primariamente em neonatos prematuros em associação com doença disseminada e enterocolite necrosante. Contudo, tem ocorrido um aumento acentuado em relatos de caso descrevendo adultos com neutropenia ou outras condições de comprometimento imune. Além disso, a doença gastrintestinal foi relatada como processo hospitalar após a administração de medicamentos misturados com aplicadores de madeira contaminados. Os sintomas mais comuns consistem em dor e distensão abdominais inespecíficas, associadas a náusea e vômitos. A hemorragia digestiva é comum, e podem ser observadas massas de fungos no estômago na endoscopia. A doença pode evoluir para a perfuração visceral, com taxas de mortalidade extremamente altas.

Formas disseminadas e diversas da doença A mucormicose disseminada por via hematogênica pode originar-se de qualquer local de infecção primária. O local mais comum de disseminação é o cérebro, porém lesões metastáticas também podem ser encontradas em qualquer outro órgão. A taxa de mortalidade associada à disseminação para o cérebro aproxima-se de 100%. Mesmo na ausência de comprometimento do sistema nervoso central (SNC), as taxas de mortalidade da mucormicose disseminada ultrapassam 90%. Formas diversas de mucormicose podem acometer qualquer região do corpo, incluindo ossos, mediastino, traqueia, rins e (em associação à diálise) peritônio.

DIAGNÓSTICO

É necessário ter um elevado índice de suspeita para o diagnóstico de mucormicose. Infelizmente, séries de necropsias mostraram que até 50% dos casos são diagnosticados apenas *post-mortem*. Como os fungos Mucorales são microrganismos isolados do ambiente, o diagnóstico definitivo requer uma cultura positiva de um local estéril (p. ex., aspirado com agulha, amostra de biópsia tecidual ou líquido pleural) ou evidências histopatológicas de mucormicose invasiva. Pode-se estabelecer um diagnóstico provável de mucormicose por meio de cultura de um local não estéril (p. ex., amostra de escarro ou lavado broncoalveolar), quando o paciente apresenta fatores de risco apropriados, bem como evidências clínicas e radiográficas de doença. Entretanto, tendo em vista a urgência da administração precoce da terapia, o paciente deve ser tratado enquanto se aguarda a confirmação do diagnóstico.

A biópsia com exame histopatológico continua sendo a modalidade mais sensível e específica para o diagnóstico definitivo (Fig. 242.1). A biópsia revela hifas largas (≥ 6-30 μm) não septadas, de paredes espessas e semelhantes a fitas, que se ramificam em ângulos retos. Outros fungos, incluindo espécies de *Aspergillus, Fusarium* e *Scedosporium*, possuem septos, são mais delgados e ramificam-se em ângulos agudos. Como o dobramento do tecido durante o processamento pode resultar em septos artificiais (podendo alterar também o ângulo de ramificação), a largura dos fungos e a sua forma em fitas constituem as características mais confiáveis que distinguem a mucormicose. Os Mucorales são visualizados mais efetivamente com ácido periódico de Schiff ou corante de metenamina de prata ou, se a carga de microrganismos for alta, com hematoxilina-eosina. Embora a histopatologia possa identificar os Mucorales, as espécies só podem ser identificadas por cultura. A reação em cadeia da polimerase (PCR) está sendo investigada como ferramenta diagnóstica para mucormicose, mas ainda não foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para esse propósito e, em geral, não está disponível.

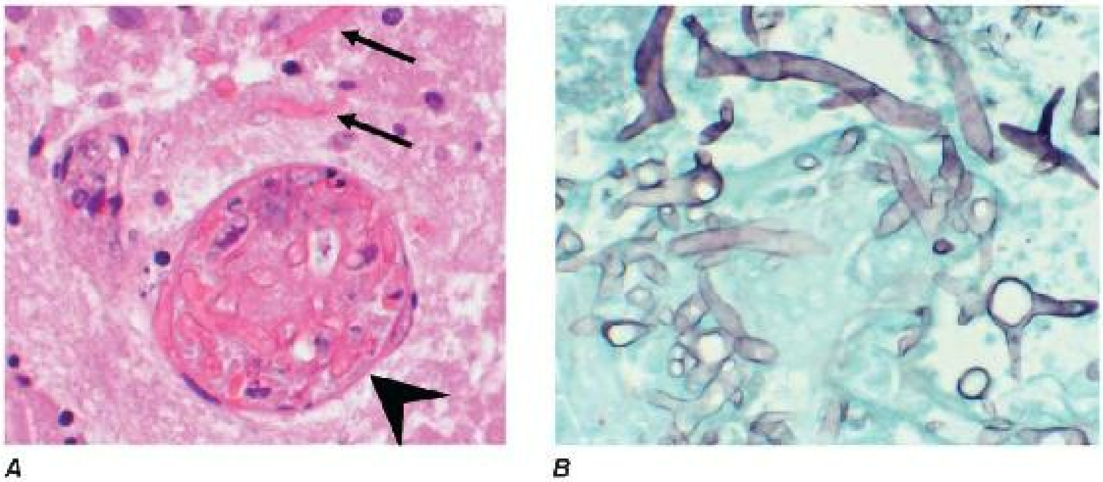

FIGURA 242.1 **Cortes histopatológicos de *Rhizopus oryzae* em cérebro infectado.** ***A.*** Hifas largas, não septadas e semelhantes a fitas no parênquima (*setas*) de um vaso sanguíneo trombosado com hifas intravasculares extensas (*ponta de seta*) (hematoxilina-eosina). ***B.*** Hifas largas, extensas e semelhantes a fitas invadindo o parênquima (metenamina de prata de Gomori).

Infelizmente, as culturas são positivas em menos da metade dos casos de mucormicose. Entretanto, os Mucorales não são microrganismos fastidiosos e tendem a crescer rapidamente (i.e., dentro de 48 horas) em meios de cultura. A provável explicação para a baixa sensibilidade da cultura é o fato de que os Mucorales formam longas estruturas filamentosas, que são destruídas pela homogeneização do tecido – o método-padrão para a preparação de culturas teciduais no laboratório de microbiologia clínica. Por conseguinte, o laboratório deve ser avisado quando houver suspeita de diagnóstico de mucormicose, e o tecido deve ser submetido a cortes e colocado no centro das placas de cultura, em lugar de ser homogeneizado. Há também uma substancial variabilidade entre isolados na temperatura de crescimento adequado, de modo que o crescimento em temperatura ambiente e a 37°C é recomendado.

As técnicas de imagem frequentemente fornecem achados sutis, que subestimam a extensão da doença. Por exemplo, o achado mais comum na TC ou na ressonância magnética (RM) de crânio ou de seios da face de um paciente com mucormicose rino-orbital é a rinossinusite, que é indistinguível da rinossinusite bacteriana. É também comum não detectar qualquer anormalidade nos ossos dos seios da face, apesar da evidência clínica de doença progressiva. A RM é mais sensível (cerca de 80%) para detectar a doença orbital e do SNC do que a TC. Os pacientes de alto risco sempre devem ser submetidos à endoscopia e/ou à exploração cirúrgica, com biópsia das áreas de infecção suspeita. Se houver suspeita de mucormicose, o tratamento empírico inicial com um agente antifúngico poliênico deve ser iniciado enquanto o diagnóstico está sendo confirmado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras infecções fúngicas, incluindo aspergilose, scedosporiose, fusariose e infecções causadas pelos fungos dematiáceos (microrganismos do solo pigmentados de castanho), podem causar síndromes clínicas idênticas à mucormicose. Em geral, o exame histopatológico permite distinguir os Mucorales desses outros organismos, e a obtenção de uma cultura positiva possibilita a identificação definitiva da espécie. Como afirmado anteriormente, é importante distinguir Mucorales desses outros fungos, à medida que os tratamentos antifúngicos de escolha diferem (i.e., polienos para os Mucorales *versus* triazóis de amplo espectro para a maioria dos fungos septados). As entomoftoromicoses causadas por *Basidiobolus* e *Conidiobolus* também podem causar síndromes clínicas idênticas. Esses fungos podem ter aparência semelhante aos Mucorales na histopatologia e só podem ser distinguidos seguramente desses últimos por meio de cultura.

Em um paciente com rinossinusite e proptose, deve-se excluir a possibilidade de celulite orbital e trombose do seio cavernoso causadas por patógenos bacterianos (geralmente *Staphylococcus aureus,* mas também espécies Gram-negativas e de estreptococos). A *Klebsiella rhinoscleromatis* constitui causa rara de síndrome de rinoscleroma facial indolente, que pode assemelhar-se à mucormicose. Por fim, a síndrome de Tolosa-Hunt provoca oftalmoplegia dolorosa, ptose, cefaleia e inflamação do seio cavernoso; podem ser necessárias biópsias e acompanhamento clínico para distinguir a síndrome de Tolosa-Hunt da mucormicose pela ausência de progressão da primeira entidade.

TRATAMENTO MUCORMICOSE

PRINCÍPIOS GERAIS

O tratamento bem-sucedido da mucormicose requer quatro etapas: (1) diagnóstico precoce; (2) reversão dos fatores de risco predisponentes subjacentes, se possível; (3) desbridamento cirúrgico e (4) tratamento antifúngico imediato. O diagnóstico inicial de mucormicose é crucial, uma vez que o início precoce do tratamento está associado a uma melhora nas taxas de sobrevida. É também crucial reverter (ou evitar) disfunções subjacentes da defesa do hospedeiro durante o tratamento (p. ex., por meio de interrupção ou redução da dose de agentes imunossupressores ou rápida restauração da euglicemia e estado ácidobásico normal). Por fim, deve-se evitar a administração de ferro a pacientes com mucormicose ativa, pois o ferro exacerba a infecção em modelos animais. A transfusão sanguínea geralmente resulta em liberação de ferro livre devido à hemólise; assim, aconselha-se uma abordagem conservadora sobre transfusões de hemácias.

A trombose de vasos sanguíneos e a consequente necrose tecidual na mucormicose podem resultar em penetração inadequada dos agentes antifúngicos no local de infecção. Por conseguinte, o desbridamento dos tecidos necróticos é essencial para erradicação da doença. Foi constatado ser a cirurgia (por regressão logística e em múltiplas séries de casos) uma variável independente para o prognóstico favorável de pacientes com mucormicose. Dados limitados obtidos de um estudo retrospectivo servem de base para o uso de secções intraoperatórias congeladas para delinear as margens do tecido infectado, com preservação dos tecidos que não apresentam evidências de infecção. Para o tratamento da mucormicose, é necessária uma equipe multidisciplinar, incluindo internista, infectologista e cirurgiões especialistas nos locais de infecção.

TRATAMENTO ANTIFÚNGICO

O tratamento antifúngico primário para a mucormicose baseia-se em um agente antifúngico poliênico **(Quadro 242.2)**, exceto, talvez, para a infecção localizada leve (p. ex., infecção cutânea suprafascial isolada) em pacientes imunocompetentes, que foi erradicada cirurgicamente. O desoxicolato de anfotericina (AmB) continua sendo o único agente antifúngico aprovado para o tratamento da mucormicose. Entretanto, as formulações lipídicas de AmB são significativamente menos nefrotóxicas, podem ser administradas em doses mais altas e podem ser mais eficazes do que o desoxicolato de AmB para essa finalidade. A anfotericina B lipossomal (LAmB) é preferida ao complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) para o tratamento de infecção do SNC com base nos dados retrospectivos de sobrevivência e penetração cerebral superior;

não há vantagem estabelecida de qualquer agente para infecções que não sejam as do SNC.

QUADRO 242.2 **OPÇÕES DE AGENTES ANTIFÚNGICOS DE PRIMEIRA LINHA PARA O TRATAMENTO DA MUCORMICOSE**[a]

Fármaco	Dose recomendada	Vantagens e estudos confirmatórios	Desvantagens
Terapia antifúngica primária			
Desoxicolato de AmB	1,0-1,5 mg/kg/dia	• > 5 décadas de experiência clínica • Baixo custo • Único fármaco aprovado para o tratamento da mucormicose	• Altamente tóxico • Pouca penetração no SNC
LAmB	5-10 mg/kg/dia	• Menos nefrotóxica do que o desoxicolato de AmB • Melhor penetração no SNC do que o desoxicolato de AmB ou ABLC • Melhores resultados do que com o desoxicolato de AmB em modelos murinos e revisão clínica retrospectiva	• Alto custo
ABLC	5 mg/kg/dia	• Menos nefrotóxico do que o desoxicolato de AmB • Dados de modelos murinos e clínicos retrospectivos sugerem um benefício da terapia de combinação com equinocandinas	• Alto custo • Possivelmente menos eficaz do que a LAmB para a infecção do SNC
Terapia de combinação primária[b]			
Caspofungina mais polieno lipídico	Dose de 70 mg IV; em seguida, 50 mg/dia, durante ≥ 2 semanas 50 mg/m² IV em crianças	• Perfil de toxicidade favorável • Sinérgico na mucormicose disseminada murina • Os dados clínicos retrospectivos sugerem resultados superiores para a mucormicose rino-orbitocerebral	• Dados clínicos muito limitados sobre a terapia de combinação
Micafungina ou anidulafungina mais polieno lipídico	100 mg/dia, durante ≥ 2 semanas Micafungina, 4 mg/kg/dia em crianças Micafungina, 10 mg/kg/dia para lactentes de baixo peso ao nascer Anidulafungina, 1,5 mg/kg/dia em crianças	• Perfil de toxicidade favorável • Sinérgica com LAmB em modelo murino de mucormicose disseminada	• Nenhum dado clínico

[a] O tratamento primário geralmente deve incluir um polieno. Os esquemas baseados em não polieno podem ser apropriados para pacientes que recusam ou são intolerantes ao tratamento com polieno ou para pacientes relativamente imunocompetentes com doença leve (p. ex., infecção cutânea suprafascial isolada) que pode ser cirurgicamente erradicada. [b] São necessários ensaios clínicos randomizados e prospectivos para confirmar o benefício sugerido (a partir de estudos em animais e pequenos estudos retrospectivos em seres humanos) da terapia de combinação para a mucormicose. Não se recomenda o escalonamento da dose de qualquer equinocandina, devido a uma perda paradoxal de benefício da terapia de combinação com doses de equinocandinas ≥ 3 mg/kg/dia.

Abreviações: ABLC, complexo lipídico de AmB; AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervoso central; LAmB, AmB lipossomal.

Fonte: Modificado de B Spellberg et al: Clin Infect Dis 48:1743, 2009; IV, intravenoso.

Não se conhece a dose ideal para o tratamento antifúngico da mucormicose. Doses iniciais de 1 mg/kg/dia para o desoxicolato de AmB e de 5 mg/kg/dia para LAmB e ABLC são geralmente administradas a adultos e crianças. O escalonamento da dose de LAmB para 7,5 ou 10 mg/kg/dia para o tratamento da mucormicose do SNC pode ser considerado, tendo em vista a penetração limitada dos polienos no cérebro. Devido à autoindução do metabolismo, que resulta em níveis de fármacos paradoxalmente mais baixos, não há vantagem em escalonar a dose de LAmB acima de 10 mg/kg/dia, e doses de 5 mg/kg/dia provavelmente são adequadas para infecções que não as do SNC. O escalonamento da dose de ABLC acima de 5 mg/kg/dia não é aconselhável devido à falta de dados relevantes e à toxicidade potencial do fármaco.

As combinações de equinocandinas-polienos lipídicos melhoraram as taxas de sobrevida entre camundongos com mucormicose disseminada (incluindo doença do SNC) e foram associadas a resultados significativamente superiores aos obtidos com monoterapia com polieno em um pequeno estudo retrospectivo envolvendo pacientes com mucormicose rino-orbitocerebral. Embora a terapia de combinação possa ser considerada com base nesses dados limitados, são necessários ensaios clínicos definitivos para estabelecer se ela oferece qualquer vantagem real em comparação com a monoterapia para a mucormicose. As equinocandinas devem ser administradas na dose-padrão, aprovada pela FDA, visto que o escalonamento da dose resultou em perda paradoxal de eficácia em modelos pré-clínicos.

Ao contrário da desferroxamina, o quelante do ferro deferasirox é fungicida para isolados clínicos de Mucorales. Em camundongos com CAD e mucormicose disseminada, a terapia de combinação com deferasirox-LAmB resultou em melhora sinérgica das taxas de sobrevida e reduziu a carga fúngica no cérebro. Infelizmente, um estudo clínico de segurança de fase 2, duplo-cego, randomizado da terapia adjuvante com deferasirox (mais LAmB) documentou excesso de mortalidade em pacientes tratados com deferasirox. É digno de nota que a população do estudo incluiu principalmente pacientes com malignidade ativa, e poucos pacientes no estudo tinham diabetes melito como seu único fator de risco. Portanto, o deferasirox é contraindicado como tratamento em pacientes com malignidade ativa, mas seu papel nos pacientes que têm diabetes melito sem malignidade (o cenário no qual sua eficácia pré-clínica foi favorável) permanece incerto.

O posaconazol é o único azol aprovado pela FDA com atividade *in vitro* contra os Mucorales. Entretanto, os dados de farmacocinética/farmacodinâmica levantam uma preocupação quanto à segurança de obter níveis *in vivo* adequados de posaconazol administrado por via oral. Além disso, o posaconazol tem eficácia inferior à AmB para o tratamento de mucormicose murina e não é superior ao placebo para tratamento de infecção murina por *R. oryzae*. Além disso, a terapia de combinação com posaconazol-polieno não é superior à monoterapia com polieno para a mucormicose murina e não existem dados comparativos disponíveis para terapia de combinação em seres humanos.

Os papéis das citocinas recombinantes e das transfusões de neutrófilos no tratamento primário da mucormicose ainda não estão estabelecidos, embora seja intuitivo que a recuperação mais precoce da contagem de neutrófilos deva melhorar as taxas de sobrevida. Dados limitados indicam que o oxigênio hiperbárico pode ser útil em centros com experiência técnica e recursos apropriados.

Em geral, a terapia antifúngica para a mucormicose deve ser continuada até atingir a resolução dos sinais e sintomas clínicos de infecção e resolução da imunossupressão subjacente. Para pacientes com mucormicose que recebem medicações imunossupressoras, a profilaxia antifúngica secundária deve ser mantida enquanto o esquema imunossupressor estiver sendo administrado.

O papel do acompanhamento radiográfico para determinar o prognóstico e a duração do tratamento está sendo estudado. A análise dos dados a partir da fase 2 do estudo DEFEAT Mucor indicou que a progressão radiográfica inicial (nas 2 primeiras semanas) não previu risco de mortalidade em longo prazo e a regressão/estabilidade radiográfica inicial não previu sobrevida em longo prazo. Portanto, deve-se tomar cuidado ao reagir aos resultados radiográficos em série, de curto prazo e deve-se dar maior ênfase na resposta clínica, particularmente nas primeiras 2-4 semanas após o início do tratamento.

243

Micoses superficiais e micoses sistêmicas menos comuns

Carol A. Kauffman

MICOSES ENDÊMICAS (FUNGOS DIMÓRFICOS)

Os fungos dimórficos existem em nichos ambientais distintos, como bolores, que produzem conídios, que são sua forma infecciosa. Nos tecidos a temperaturas > 35°C, o fungo filamentoso converte-se em forma de levedura. **Outras micoses endêmicas – histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose – são discutidas nos Capítulos 236, 237 e 238, respectivamente.**

ESPOROTRICOSE

Agente etiológico O *Sporothrix schenckii* é um fungo termicamente dimórfico, encontrado em todo o mundo no musgo, na vegetação em decomposição e no solo.

Epidemiologia e patogênese A esporotricose infecta mais as pessoas que participam de atividades ao ar livre, como paisagismo, jardinagem e plantio de árvores. Os animais infectados, especialmente gatos, podem transmitir o *S. schenckii* para os seres humanos. Um surto de esporotricose no Rio de Janeiro que começou em 1998 e envolveu > 2 mil pessoas chegou aos gatos, que eram altamente suscetíveis a essa infecção. A esporotricose é primariamente uma infecção localizada de tecidos cutâneos e subcutâneos que se segue à inoculação traumática de conídios. A esporotricose osteoarticular é incomum, ocorrendo mais frequentemente em homens de meia-idade que fazem uso abusivo de álcool, e a esporotricose pulmonar ocorre quase exclusivamente em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica que inalaram o microrganismo do meio ambiente. A disseminação ocorre raramente, quase sempre em pacientes acentuadamente imunocomprometidos, especialmente aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).

Manifestações clínicas Dias ou semanas após a inoculação, há desenvolvimento de uma pápula no local e, em seguida, geralmente úlcera, mas não muito dolorosa. Lesões semelhantes se desenvolvem sequencialmente ao longo dos canais linfáticos proximais à lesão original **(Fig. 243.1)**. Alguns pacientes desenvolvem uma lesão cutânea fixa que pode ser verrucosa ou ulcerativa e que permanece localizada sem extensão linfática. O diagnóstico diferencial de esporotricose linfocutânea inclui nocardiose, tularemia, infecção por micobactérias não tuberculosas (especialmente aquelas causadas por *Mycobacterium marinum*) e leishmaniose. A esporotricose osteoarticular pode se apresentar como sinovite crônica ou artrite séptica. A esporotricose pulmonar deve ser diferenciada da tuberculose e de outras pneumonias fúngicas. Inúmeras lesões cutâneas ulceradas, com ou sem disseminação para órgãos viscerais (incluindo o sistema nervoso central [SNC]), são típicas de esporotricose disseminada.

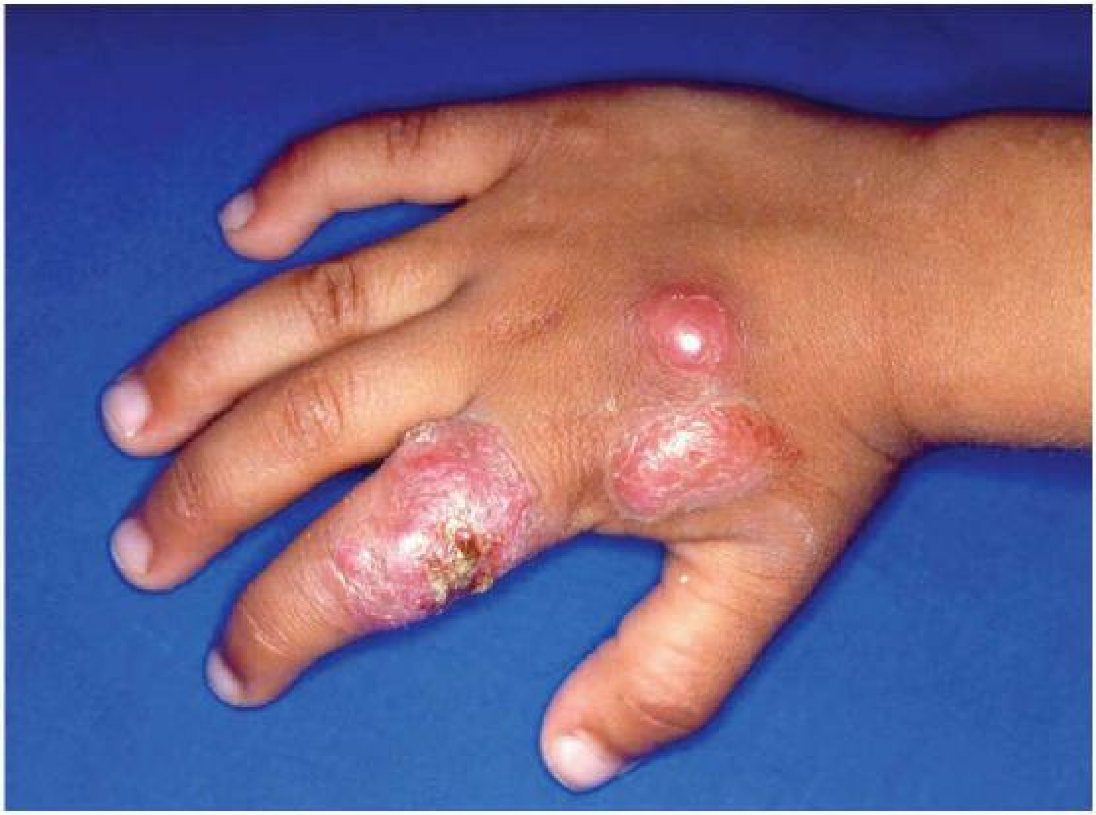

FIGURA 243.1 Várias lesões nodulares que desenvolveram após um menino ter furado seu dedo indicador com um espinho. Uma cultura produziu *S. schenckii*. *(Cortesia de Dra. Angela Restrepo.)*

Diagnóstico O *S. schenckii* em geral cresce imediatamente como fungo filamentoso quando material de lesão cutânea é incubado em temperatura ambiente. O exame histopatológico do material da biópsia apresenta uma reação mista granulomatosa e piogênica e leveduras ovais minúsculas ou em forma de charuto são algumas vezes visualizadas com colorações especiais. O teste sorológico não é útil.

Tratamento e prognóstico As diretrizes para o tratamento de várias formas de esporotricose foram publicadas pela Infectious Diseases Society of America **(Quadro 243.1)**. O itraconazol é o fármaco de escolha para a esporotricose linfocutânea.

Fluconazol é menos eficaz; voriconazol e posaconazol não foram usados para esporotricose. A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) também é eficaz para infecção linfocutânea e custa muito menos do que o itraconazol. No entanto, a SSKI é precariamente tolerada devido às reações adversas, incluindo gosto metálico, edema de glândula salivar, erupção cutânea e febre. A terbinafina parece ser eficaz, mas tem sido utilizada em poucos pacientes. O tratamento para esporotricose linfocutânea é continuado durante 2-4 semanas após todas as lesões desaparecerem, em geral durante um total de 3-6 meses. Formas pulmonares e osteoarticulares de esporotricose são tratadas com itraconazol por pelo menos um ano. Infecção pulmonar grave e esporotricose disseminada, incluindo a que envolve o SNC, são tratadas inicialmente com anfotericina B (AmB), que é seguida por itraconazol após melhora ser percebida. A terapia supressora ao longo da vida com itraconazol é necessária para pacientes com Aids. A taxa de sucesso para o tratamento da esporotricose linfocutânea é de 90-100%, mas outras formas da doença respondem mal à terapia antifúngica.

QUADRO 243.1 TRATAMENTO SUGERIDO PARA MICOSES ENDÊMICAS

Doença	Terapia de primeira linha	Alternativas/comentários
Esporotricose		
Cutânea, linfocutânea	Itraconazol, 200 mg/dia, até 2-4 semanas após as lesões desaparecerem	SSKI, doses crescentes[a] Terbinafina, 500 mg, 2x/dia
Pulmonar, osteoarticular	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia, por 12 meses	AmB lipídica[b] para doença pulmonar grave até tornar-se estável; depois, itraconazol
Disseminada, sistema nervoso central	AmB lipídica[b] por 4-6 semanas	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia; após, AmB por 12 meses Itraconazol, manutenção para pacientes com Aids: 200 mg/dia, até contagem de células T CD4+ > 200 µL por 12 meses
Paracoccidioidomicose		
Crônica (forma adulta)	Itraconazol, 100-200 mg/dia, por 6-12 meses	SMX-TMP, 800/160 mg, 2x/dia, por 12-36 meses
Aguda (forma juvenil)	AmB[c] até melhora	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia; após, AmB por 12 meses
Peniciliose		
Leve a moderada	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia, por 12 semanas	Itraconazol, manutenção para pacientes com Aids: 200 mg/dia até contagem de células T CD4+ ser > 100 µL por 6 meses
Grave	AmB[c] até melhora	Itraconazol, 200 mg, 2x/dia; após, AmB por 12 semanas Manutenção com itraconazol: como para doença leve a moderada

[a] A dosagem inicial é de 5-10 gotas, 3x/dia, na água ou no suco. A dosagem é aumentada semanalmente em 10 gotas por dose, se tolerado, até 40-50 gotas, 3x/dia. [b] A dosagem de AmB lipídica é de 3-5 mg/kg diariamente; a dosagem mais alta deve ser usada quando o sistema nervoso central está envolvido. [c] A dosagem de AmB desoxicolato é de 0,6-1,0 mg/kg diariamente.

Abreviações: AmB, anfotericina B; SSKI, solução saturada de iodeto de potássio; SMX- TMP, sulfametoxazol-trimetropima; Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Agente etiológico, epidemiologia e patogênese O *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo termicamente dimórfico que é endêmico em áreas úmidas da América Central e do Sul, especialmente no Brasil. A relação homem-mulher notável varia de 14:1 até 70:1 (no Brasil rural). A maioria dos pacientes é de homens de meia-idade ou idosos das áreas rurais. A paracoccidioidomicose desenvolve-se após a inalação de conídios aerossolizados encontrados no ambiente. Para a maioria dos pacientes, a doença raramente se desenvolve no momento da infecção inicial, mas aparece anos mais tarde, presumivelmente após reativação de uma infecção latente.

Manifestações clínicas Duas síndromes importantes estão associadas à paracoccidioidomicose: a forma aguda ou juvenil e a forma crônica ou adulta. A forma aguda é incomum, ocorrendo principalmente em pessoas < 30 anos de idade e manifesta-se como infecção disseminada do sistema reticuloendotelial. Indivíduos imunocomprometidos também manifestam esse tipo de doença rapidamente progressiva. A forma crônica da paracoccidioidomicose é responsável por aproximadamente 90% dos casos e afeta predominantemente homens mais velhos. A manifestação primária é doença pulmonar progressiva, principalmente nos lobos inferiores, com fibrose. Lesões mucocutâneas ulcerativas e nodulares nas narinas e na boca – outra manifestação comum da paracoccidioidomicose crônica – deve ser diferenciada da leishmaniose **(Cap. 251)** e do carcinoma espinocelular **(Cap. 105)**.

Diagnóstico O diagnóstico é estabelecido pelo crescimento do microrganismo em cultura. Um suposto diagnóstico pode ser feito por detecção de levedura distinta de paredes espessas, com múltiplos brotos de colo estreito anexados circunferencialmente, em material purulento ou biópsias de tecidos.

Tratamento e prognóstico O itraconazol é o tratamento de escolha para paracoccidioidomicose **(Quadro 243.1)**. O cetoconazol é também eficaz, mas mais tóxico; voriconazol e posaconazol têm sido utilizados com sucesso em alguns casos. As sulfonamidas também são eficazes e são os agentes menos dispendiosos, mas a resposta é mais lenta e a taxa de recidivas é maior. Os pacientes gravemente doentes devem ser tratados com AmB inicialmente. Os pacientes com paracoccidioidomicose têm uma excelente resposta à terapia, mas a fibrose pulmonar é frequentemente progressiva em pacientes com doença crônica.

PENICILIOSE

Agente etiológico, epidemiologia e patogênese O *Penicillium marneffei* é um fungo termicamente dimórfico que é endêmico no solo de determinadas áreas do Vietnã, da Tailândia e em vários outros países do sudeste Asiático. A epidemiologia da peniciliose está ligada aos ratos-de-bambu, que estão infectados com o fungo, mas raramente manifestam a doença. A doença ocorre mais frequentemente entre pessoas que moram em áreas rurais nas quais os ratos são encontrados, mas não há nenhuma evidência de transmissão da infecção diretamente dos ratos para os seres humanos. A infecção é rara em hospedeiros imunocompetentes, e a maioria dos casos é relatada em pessoas que têm Aids avançada. A infecção resulta da inalação de conídios do meio ambiente. O organismo converte para a fase de levedura nos pulmões e depois se espalha hematogenicamente para o sistema reticuloendotelial.

Manifestações clínicas As manifestações clínicas da peniciliose imitam aquelas da histoplasmose disseminada e incluem febre, fadiga, perda de peso e dispneia, diarreia (em alguns casos), linfadenopatia, hepatosplenomegalia e lesões cutâneas, que aparecem como pápulas que frequentemente umbilicam e assemelham-se ao molusco contagioso **(Cap. 220e)**.

Diagnóstico A peniciliose é diagnosticada pela cultura de *P. marneffei* a partir de amostras de biópsia da pele, medula óssea ou linfonodo. O organismo geralmente cresce em um período de uma semana como um fungo filamentoso que produz um pigmento vermelho característico. O exame histopatológico de tecidos e esfregaços de sangue ou material de lesões cutâneas mostra microrganismos ovais ou elípticos semelhantes a levedura com septação central e podem rapidamente estabelecer um suposto diagnóstico.

Tratamento e prognóstico Os pacientes que têm doença grave devem ser tratados inicialmente com AmB até que sua condição melhore; a terapia pode ser alterada para itraconazol **(Quadro 243.1)**. Os pacientes que têm sintomas leves podem ser tratados desde o início com itraconazol. Para os pacientes com Aids, a terapia supressiva com itraconazol é recomendada até a reconstituição imune (relacionada com a terapia bem-sucedida para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com fármacos antirretrovirais) ser evidente. A peniciliose disseminada geralmente é fatal se não for tratada. Com o tratamento, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 10%.

FEOHIFOMICOSES

Nesses organismos comuns do solo (também chamados de fungos *dematiáceos*), a melanina faz as hifas e/ou os conídios ficarem bem pigmentados (castanho/preto). O termo *feohifomicose* é usado para descrever qualquer infecção com fungo filamentoso pigmentado. Essa definição engloba duas síndromes específicas – eumicetoma e cromoblastomicose –, bem como todos os outros tipos de infecções causadas por esses organismos. É importante observar que eumicetomas podem ser causados por fungos filamentosos hialinos, bem como por fungos filamentosos castanho-negros e que apenas cerca de metade de todos os micetomas são causados por fungos. Actinomicetos causam o restante **(Cap. 199)**. A maioria dos fungos envolvidos causa infecções subcutâneas localizadas após inoculação direta, mas a infecção disseminada e infecções viscerais graves também ocorrem, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Agentes etiológicos Um grande número de fungos filamentosos pigmentados pode causar infecção humana. Todos são encontrados no solo ou sobre as plantas, e alguns causam doenças de plantas economicamente importantes. A causa mais comum de eumicetoma são as espécies de *Madurella*. As espécies *Fonsecaea* e *Cladophialophora* são responsáveis pela maioria dos casos de cromoblastomicose. A infecção disseminada e infecções viscerais focais são causadas por uma variedade de fungos dematiáceos: as espécies *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia* e *Wangiella* estão entre os fungos filamentosos mais comuns relatados por causar infecção humana. Recentemente, espécies de *Exserohilum* causaram um grande surto de infecções do SNC e osteoarticulares graves, algumas vezes fatais, após a injeção de metilprednisolona contaminada com esse fungo.

Epidemiologia e patogênese Eumicetoma e cromoblastomicose são adquiridos por inoculação através da pele. Essas duas síndromes são observadas quase inteiramente em áreas tropicais e subtropicais e ocorrem principalmente em trabalhadores rurais que são frequentemente expostos aos microrganismos. Outras infecções com fungos demáceos são adquiridas por inalação, por inoculação traumática no olho ou através da pele ou por injeção de medicamento contaminado. A melanina é um fator de virulência para todos os mofos pigmentados. Vários organismos, especificamente *Cladophialophora bantiana* e *Rhinocladiella mackenziei*, são neurotróficos e suscetíveis a causar infecção do SNC. Em um paciente imunocomprometido ou quando um fungo pigmentado é injetado diretamente em uma estrutura profunda, esses microrganismos tornam-se oportunistas, invadindo os vasos sanguíneos e mimetizando infecções oportunistas mais conhecidas, como a aspergilose.

Manifestações clínicas O eumicetoma é uma infecção subcutânea e cutânea crônica que geralmente ocorre nas extremidades inferiores e que é caracterizada por edema, desenvolvimento de tratos sinusais e aparecimento de grãos, que são, na verdade, colônias de fungos secretados do trato sinusal. À medida que a infecção progride, a fáscia adjacente e as estruturas ósseas tornam-se envolvidas. A doença é indolente e desfigurante, evoluindo lentamente ao longo dos anos. As complicações incluem fraturas de ossos infectados e superinfecção bacteriana.

A cromoblastomicose é uma infecção subcutânea indolente caracterizada por lesões indolores nodulares, verrucosas ou semelhantes a placas que ocorrem predominantemente nas extremidades inferiores e crescem lentamente durante meses a anos. Raramente, há extensão para estruturas adjacentes, como observado com eumicetoma. As consequências de longo prazo incluem superinfecção bacteriana, linfedema crônico e (raramente) desenvolvimento de carcinoma espinocelular.

Fungos filamentosos demáceos são a causa mais comum de rinossinusite fúngica alérgica e uma causa menos comum de rinossinusite fúngica invasiva. Ceratite ocorre com a inoculação traumática da córnea. Mesmo em muitos pacientes imunocomprometidos, a inoculação através da pele geralmente produz lesões nodulares semelhantes a cistos localizadas na porta de entrada. No entanto, outros pacientes imunocomprometidos desenvolvem pneumonia, abscesso cerebral ou infecção disseminada. A injeção epidural de esteroides contaminados por *Exserohilum* levou a meningite, acidente vascular encefálico (AVE) basilar, abscesso ou flegmão epidural, osteomielite vertebral e aracnoidite.

Diagnóstico O diagnóstico específico de infecção com um fungo filamentoso pigmentado é estabelecido pelo crescimento do organismo na cultura. No entanto, no eumicetoma, uma tentativa de diagnóstico clínico pode ser feita quando um paciente apresenta uma lesão caracterizada por edema, tratos sinusais e grãos. Exame histopatológico e cultura são necessários para confirmar que o agente etiológico é um fungo e não um actinomiceto. Na cromoblastomicose, o diagnóstico está na demonstração histológica de corpos escleróticos (formas fúngicas septadas, de parede espessa, marrom-escuras que se assemelham a grandes leveduras) nos tecidos; a cultura estabelece que o fungo pigmentado está causando a infecção. Para outras infecções, o crescimento do microrganismo é essencial para diferenciar a infecção com um fungo filamentoso hialino (p. ex., *Aspergillus* ou *Fusarium*) daquela causada por fungo filamentoso pigmentado. Nenhum ensaio sorológico para fungos pigmentados está disponível. Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) são cada vez mais usados no diagnóstico de infecção devido a fungos pigmentados, mas estão disponíveis apenas em laboratórios de referência fúngicos.

Tratamento e prognóstico O tratamento de eumicetoma e cromoblastomicose envolve tanto a extirpação cirúrgica da lesão como a utilização de agentes antifúngicos. A remoção cirúrgica das lesões tanto de eumicetoma como de cromoblastomicose é mais eficaz se for realizada antes de ocorrer disseminação extensa. Na cromoblastomicose, a criocirurgia e a terapia com *laser* têm sido utilizadas com sucesso variável. Os agentes antifúngicos de escolha são itraconazol, voriconazol e posaconazol. A maior experiência foi acumulada com itraconazol; há menos experiência com os azóis mais recentes, que são ativos *in vitro* e foram relatados como eficazes em alguns pacientes. A flucitosina e a terbinafina também têm sido utilizadas para tratar cromoblastomicose. Cromoblastomicose e eumicetoma são infecções crônicas indolentes difíceis de curar, mas não são potencialmente fatais.

As infecções disseminadas e focais viscerais são tratadas com o agente antifúngico apropriado; a escolha do agente baseia-se na localização e na extensão da infecção, nos testes *in vitro* e na experiência clínica com o microrganismo infectante específico. A AmB não é eficaz contra muitos desses organismos, mas tem sido usada com sucesso contra outros. A maior experiência acumulada é com o itraconazol no tratamento de infecções localizadas. O voriconazol é cada vez mais usado quando infecções são disseminadas ou envolvem o SNC, porque esse fármaco atinge concentrações adequadas dentro do SNC e porque tanto as formulações intravenosas (IV) como as orais bem absorvidas estão disponíveis. O papel do posaconazol não foi estabelecido, mas provavelmente irá se expandir. Infecções viscerais disseminadas e focais, especialmente as que envolvem o SNC, são associadas a altas taxas de mortalidade.

INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS

Dois gêneros de mofos hialinos (não pigmentados), *Fusarium* e *Scedosporium*, e um gênero semelhante a levedura, *Trichosporon*, tornaram-se patógenos proeminentes entre pacientes imunocomprometidos. Infecções causadas por espécies de *Fusarium* e *Scedosporium* sobrepõem-se com aspergilose invasiva em suas manifestações clínicas, e, quando observados em tecidos, esses organismos parecem semelhantes ao *Aspergillus*. No hospedeiro imunocompetente, esses fungos causam infecções localizadas de pele, estruturas da pele e tecidos subcutâneos, mas seu papel como causas de infecção em pacientes imunocomprometidos será enfatizado nesta seção.

FUSARIOSE

Agente etiológico, epidemiologia e patogênese Espécies de *Fusarium*, que são encontradas em todo o mundo no solo e nas plantas, têm surgido como os principais oportunistas em pacientes acentuadamente imunocomprometidos. A maioria das infecções humanas ocorre após inalação de conídios, mas a ingestão e a inoculação direta também podem levar à doença. Um surto de ceratite grave por *Fusarium* entre usuários de lentes de contato moles foi atribuído a uma determinada marca de solução para lentes de contato e a casos isolados de lentes de contatos que haviam sido contaminadas. A infecção disseminada é relatada com mais frequência em pacientes que têm uma neoplasia maligna hematológica, são neutropênicos, receberam transplante de células-tronco ou de órgão sólido ou têm uma queimadura grave.

Manifestações clínicas Em pessoas imunocompetentes, as espécies de *Fusarium* causam infecções localizadas de vários órgãos. Esses organismos comumente causam ceratite fúngica, que pode estender-se para a câmara anterior do olho, causar perda de visão e exigir transplante de córnea. A onicomicose causada por espécies de *Fusarium*, embora basicamente um aborrecimento em pacientes imunocompetentes, é uma fonte de disseminação hematogênica subsequente e deve ser agressivamente buscada e tratada em pacientes neutropênicos. Em pacientes profundamente imunocomprometidos, uma fusariose é angioinvasiva e as manifestações clínicas imitam aquelas da aspergilose. A infecção pulmonar é caracterizada por múltiplas lesões nodulares. A infecção sinusal provavelmente leva a invasão de estruturas adjacentes. Ocorre fusariose disseminada principalmente em pacientes neutropênicos com neoplasias malignas hematológicas e em receptores de transplante de células-tronco alogênicas, especialmente aqueles com doença do enxerto *versus* hospedeiro. A fusariose disseminada difere da aspergilose disseminada, pois as lesões de pele são extremamente comuns com fusariose; as lesões são nodulares ou necróticas, são geralmente dolorosas e aparecem ao longo do tempo em locais diferentes (Fig. 243.2).

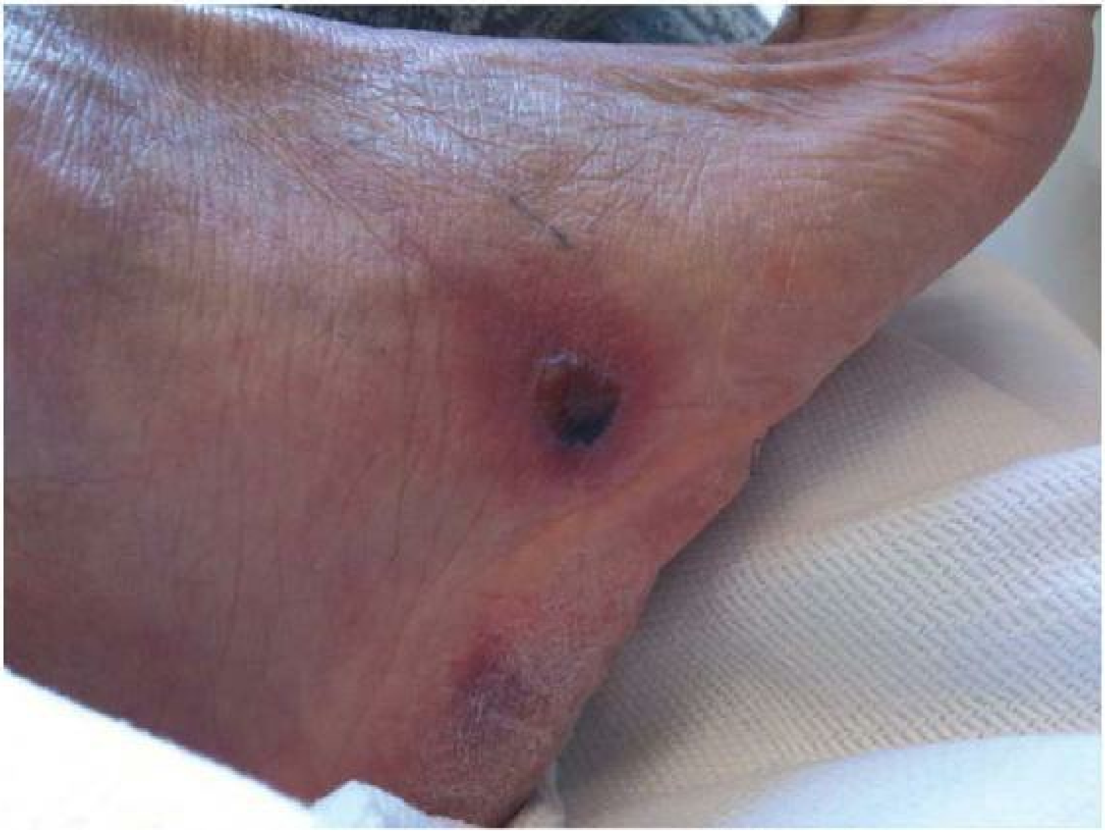

FIGURA 243.2 **Lesão necrosada dolorosa no pé** que se desenvolveu durante uma semana em uma mulher que tinha leucemia aguda e que se encontrava neutropênica há 2 meses. Espécies de *Fusarium* cresceram a partir de biópsia por punção. *(Cortesia do Dr. Nessrine Ktaich.)*

Diagnóstico A abordagem diagnóstica geralmente inclui tanto a documentação do crescimento de espécies de *Fusarium* a partir de tecido envolvido quanto a demonstração de invasão por técnicas histopatológicas que apresentam hifas septadas em tecidos. É difícil diferenciar o microrganismo de espécies de *Aspergillus* em tecidos; assim, a identificação com a cultura é obrigatória. Uma dica diagnóstica extremamente útil é o crescimento em hemoculturas, que são positivas em até 50% dos pacientes com fusariose disseminada. Não há ensaios sorológicos para *Fusarium*. Técnicas de PCR provaram ser úteis, mas estão disponíveis apenas em laboratórios de referência em micologia.

Tratamento e prognóstico As espécies de *Fusarium* são resistentes a muitos agentes antifúngicos. Uma formulação lipídica de AmB (pelo menos 5 mg/kg/dia), voriconazol (200-400 mg, duas vezes ao dia) ou posaconazol (300 mg, duas vezes ao dia) é recomendada. Muitos médicos usam tanto uma formulação lipídica de AmB quanto voriconazol ou posaconazol, porque a informação de suscetibilidade não está disponível quando a terapia deve ser iniciada. Os níveis séricos do fármaco devem ser monitorados tanto com um azólico, para assegurar que a absorção é adequada, como com voriconazol, para evitar toxicidade. As taxas de mortalidade para fusariose disseminada foram de até 85%. Com a terapia antifúngica observada anteriormente, as taxas de mortalidade caíram para aproximadamente 50%. No entanto, se a neutropenia persistir, a taxa de mortalidade aproxima-se de 100%.

SCEDOSPORIOSE

Agente etiológico O gênero *Scedosporium* inclui vários patógenos. As principais causas de infecções humanas são *Scedosporium apiospermum*, que, em seu estado sexual, é denominado *Pseudallescheria boydii* e *S. prolificans*. O complexo de *S. apiospermum* engloba várias espécies, mas será chamado aqui simplesmente de *S. apiospermum*.

Epidemiologia e patogênese *S. apiospermum* é encontrado em todo o mundo em climas temperados em planícies de maré, manguezais, lagoas, estrume e solo. Esse microrganismo é conhecido como uma causa de pneumonia, infecção disseminada e abscesso cerebral em vítimas de quase afogamento. *S. prolificans* também é encontrado no solo, mas é mais geograficamente restrito. A infecção ocorre predominantemente pela inalação de conídios, mas a inoculação direta através da pele ou no olho também pode ocorrer.

Manifestações clínicas Entre as pessoas imunocompetentes, espécies de *Scedosporium* são uma causa importante de eumicetoma. A ceratite, como resultado da inoculação da córnea, é uma infecção que ameaça a visão. Em pacientes que tenham neoplasias malignas hematológicas (especialmente leucemia aguda com neutropenia), receptores de transplantes de órgãos sólidos ou de células-tronco, e pacientes que recebem glicocorticoides, espécies de *Scedosporium* são angioinvasivas, causando pneumonia e disseminação generalizada com abscessos. A infecção pulmonar imita aquela causada por aspergilose; nódulos, cavidades e infiltrados lobares são comuns. A infecção disseminada envolve a pele, o coração, o cérebro e muitos outros órgãos. As lesões cutâneas não são tão comuns ou tão dolorosas quanto as da fusariose.

Diagnóstico O diagnóstico depende do crescimento de espécies de *Scedosporium* a partir de tecido envolvido e de demonstração de invasão por técnicas histopatológicas que mostram hifas septadas em tecidos. A evidência por cultura é essencial, porque as espécies de *Scedosporium* são difíceis de diferenciar de *Aspergillus* nos tecidos. A demonstração de invasão dos tecidos é essencial, pois esses fungos filamentosos ambientais ubíquos podem ser meros contaminantes ou colonizadores. *S. prolificans* pode crescer em hemoculturas, mas *S. apiospermum* em geral não cresce. Não há ensaios sorológicos para *Scedosporium*. As técnicas de PCR provaram ser úteis, mas estão disponíveis apenas em laboratórios de referência em micologia.

Tratamento e prognóstico As espécies de *Scedosporium* são resistentes a AmB, equinocandinas e alguns azóis. O voriconazol é o agente de escolha para *S. apiospermum*, e o posaconazol também foi utilizado para essa infecção. *S. prolificans* é resistente *in vitro* a quase todos os agentes antifúngicos disponíveis; a adição de agentes como a terbinafina a um esquema com voriconazol foi tentado, porque os dados *in vitro* sugerem sinergia possível contra algumas cepas de *S. prolificans*. As taxas de mortalidade para infecção invasiva por *S. apiospermum* são de cerca de 50%, mas aquelas para infecção invasiva por *S. prolificans* permanecem de até 85-100%.

TRICOSPORONOSE

Agente etiológico O gênero *Trichosporon* contém muitas espécies, sendo que algumas causam infecção localizada de pelos e unhas. O principal patógeno responsável pela infecção invasiva é o *Trichosporon asahii*. Espécies de *Trichosporon* crescem como colônias semelhantes a leveduras *in vitro*; *in vivo*, no entanto, também se podem observar hifas, pseudo-hifas e artroconídios.

Epidemiologia e patogênese Essas leveduras são comumente encontradas no solo, esgotos e água e, em casos raros, podem colonizar a pele humana e o trato gastrintestinal humano. A maioria das infecções ocorre após inalação de fungos ou entrada através de cateteres venosos centrais. Ocorre infecção sistêmica quase exclusivamente em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo aqueles que apresentam neoplasias malignas hematológicas, são neutropênicos, receberam transplante de órgão sólido ou estão recebendo glicocorticoides.

Manifestações clínicas A tricosporonose disseminada assemelha-se à candidíase invasiva, e a fungemia é muitas vezes a manifestação inicial da infecção. Pneumonia, lesões cutâneas e síndrome de sepse são comuns. As lesões cutâneas começam como pápulas ou nódulos cercados por eritema e evoluem para necrose central. A forma crônica da infecção imita candidíase hepatoesplênica (candidíase disseminada crônica).

Diagnóstico O diagnóstico de infecção sistêmica por *Trichosporon* é estabelecido pelo crescimento do microrganismo a partir de tecidos envolvidos ou a partir de sangue. O exame histopatológico de uma lesão cutânea que apresenta uma mistura de formas de levedura, artroconídios e hifas pode levar a um suposto diagnóstico precoce presuntiva de tricosporonose. O teste de aglutinação do látex para antígenos criptocócicos no soro pode ser positivo em pacientes com tricosporonose disseminada porque *T. asahii* e *Cryptococcus neoformans* partilham antígenos de polissacarídeos.

Tratamento e prognóstico As taxas de resposta à AmB têm sido decepcionantes, e muitos isolados de *Trichosporon* são resistentes *in vitro*. O voriconazol parece ser o agente antifúngico de escolha e é usado em uma dosagem de 200-400 mg, duas vezes por dia. As taxas de mortalidade por infecção disseminada por *Trichosporon* têm sido de até 70%, mas estão diminuindo com o uso de azóis mais recentes, como o voriconazol; no entanto, os pacientes que permanecem neutropênicos são propensos a sucumbir a essa infecção.

INFECÇÕES CUTÂNEAS SUPERFICIAIS

As infecções fúngicas da pele e de estruturas da pele são causadas por fungos filamentosos e leveduras que não invadem tecidos mais profundos, mas, sim, causam doença apenas por habitar as camadas superficiais da pele, folículos pilosos e unhas. Esses agentes são a causa mais comum de doenças fúngicas em seres humanos, mas apenas raramente causam infecções graves.

INFECÇÕES POR LEVEDURAS

Agentes etiológicos A levedura lipofílica *Malassezia* é dimórfica, pois vive na pele na fase de levedura, mas transforma-se na fase filamentosa quando causa doença. A maioria das espécies requer lipídeos exógenos para o crescimento.

Epidemiologia e patogênese As espécies de *Malassezia* fazem parte da flora humana nativa encontrada no estrato córneo de costas, tórax, couro cabeludo e face – áreas ricas em glândulas sebáceas. A doença é mais comum em áreas úmidas do mundo. Os organismos não invadem abaixo do estrato córneo e geralmente desencadeiam pouca ou nenhuma resposta inflamatória.

Manifestações clínicas As espécies de *Malassezia* causam tinha versicolor (também chamada de *pitiríase versicolor*), foliculite e dermatite seborreica. A pitiríase versicolor apresenta-se como placas redondas descamativas planas de pele hipo ou hiperpigmentada no pescoço, tórax ou parte superior dos braços. As lesões são geralmente assintomáticas, mas podem ser pruriginosas. Elas podem ser confundidas com vitiligo, mas esse não é descamativo. A foliculite ocorre nas costas e no tórax e imita a foliculite bacteriana. A dermatite seborreica manifesta-se como lesões pruriginosas eritematosas irregulares nas sobrancelhas, bigode, pregas nasolabiais e couro cabeludo. As lesões no couro cabeludo são denominadas *tampão de berço* em bebês e *caspa* nos adultos. A dermatite seborreica pode ser grave em pacientes com Aids avançada. A fungemia e a infecção disseminada raramente ocorrem com espécies de *Malassezia* – quase sempre em recém-nascidos prematuros que recebem preparações lipídicas parenterais por um cateter venoso central.

Diagnóstico As infecções por *Malassezia* são diagnosticadas clinicamente na maioria dos casos. Se raspagens forem recolhidas numa lâmina de microscópio em que foi colocada uma gota de hidróxido de potássio, observa-se uma mistura de leveduras em brotamento e hifas septadas curtas. A fim de cultivar *M. furfur* desses pacientes nos quais a infecção disseminada é suspeita, deve-se adicionar azeite de oliva estéril ao meio.

Tratamento e prognóstico Cremes e loções tópicas, como xampu de sulfeto de selênio, xampu ou creme de cetoconazol, creme de terbinafina e creme de ciclopirox, são eficazes no tratamento de infecções por *Malassezia* e em geral são administrados durante duas semanas. Os cremes esteroides tópicos leves são por vezes utilizados para tratar a dermatite seborreica. Para a doença extensa, itraconazol (200 mg/dia) ou fluconazol (200 mg/dia) pode ser usado durante 5-7 dias. Os casos raros de fungemia causada por espécies de *Malassezia* são tratados com AmB ou fluconazol, remoção imediata do cateter e descontinuação das infusões lipídicas parenterais. As infecções cutâneas por *Malassezia* são benignas e autolimitadas, embora recorrências sejam comuns. O resultado de infecção sistêmica depende das condições subjacentes do hospedeiro, mas a maioria das crianças infectadas passa bem.

INFECÇÕES POR DERMATÓFITOS

Agentes etiológicos Os fungos filamentosos que causam infecções de pele em humanos incluem os gêneros *Trichophyton, Microsporum* e *Epidermophyton*. Esses organismos, que não são componentes da flora normal da pele, podem viver dentro das estruturas queratinizadas da pele – daí o termo *dermatófito*.

Epidemiologia e patogênese Os dermatófitos ocorrem no mundo todo, e infecções com esses organismos são extremamente comuns. Alguns organismos causam doenças apenas em seres humanos e podem ser transmitidos por contato interpessoal e por fômites, como escovas de cabelo ou pisos molhados que foram contaminados por pessoas infectadas. Várias espécies causam infecções em cães e gatos e podem ser facilmente transmitidas a partir desses animais para os humanos. Finalmente, alguns dermatófitos são transmitidos a partir do contato com o solo. A forma em anel típica das lesões cutâneas é resultado do crescimento para o exterior de microrganismos em um padrão centrífugo no estrato córneo. A invasão fúngica das unhas geralmente ocorre através das placas ungueais laterais ou superficiais e, em seguida, dissemina-se através das unhas; quando as hastes capilares são invadidas, os organismos podem ser encontrados ou dentro do eixo ou circundando-o. Os sintomas são causados pela reação inflamatória induzida por antígenos fúngicos e não pela invasão dos tecidos. As infecções por dermatófitos ocorrem mais comumente em pacientes do sexo masculino do que em pacientes do sexo feminino, e demonstrou-se que a progesterona inibe o crescimento de dermatófitos.

Manifestações clínicas A infecção por dermatófitos da pele é frequentemente chamada de tinha *(ringworm)*. Esse termo é confuso na língua inglesa porque os vermes (*worm*) não estão envolvidos. *Tinea*, a palavra latina para *worm*, descreve a natureza serpenteante das lesões cutâneas e é uma designação menos confusa, usada juntamente com o nome da parte do corpo acometida – por exemplo, *tinea capitis* (tinha de cabeça), *tinea pedis* (tinha de pé), *tinea corporis* (tinha corporal), *tinea cruris* (tinha de virilha) e *tinea unguium* (tinha ungueal, embora a infecção nesse local seja mais frequentemente chamada de onicomicose).

A tinha de cabeça ocorre mais em crianças de 3-7 anos de idade. As crianças com tinha de cabeça geralmente apresentam placas escamosas bem demarcadas, nas quais as hastes capilares são quebradas logo acima da pele; pode ocorrer alopecia. A tinha corporal manifesta-se por lesões escamosas, pruriginosas, anulares bem demarcadas que sofrem clareamento central. Geralmente, uma ou várias pequenas lesões estão presentes. Em alguns casos, a tinha corporal pode envolver a maior parte do tronco ou manifestar-se como foliculite com formação de pústula. A erupção deve ser diferenciada de dermatite de contato, eczema e psoríase. A tinha de virilha é observada quase exclusivamente em homens. A erupção perineal é eritematosa e pustulosa, tem uma borda escamosa distinta, não têm lesões-satélite e em geral é pruriginosa. A erupção deve ser diferenciada de candidíase intertriginosa, eritrasma e psoríase.

A tinha de pé também é mais comum entre os homens do que entre as mulheres.

Geralmente começa nos espaços interdigitais dos dedos dos pés; descamação, maceração e prurido são acompanhados pelo desenvolvimento de uma erupção pruriginosa escamosa ao longo das superfícies lateral e plantar dos pés. Frequentemente ocorre hiperceratose das plantas dos pés. A tinha de pé tem sido implicada na celulite de extremidade inferior, pois estreptococos e estafilococos podem ganhar a entrada para os tecidos através de fissuras entre os dedos. A onicomicose afeta as unhas dos pés mais frequentemente do que as unhas das mãos e é mais comum entre pessoas que têm tinha de pé. A unha fica espessa, muda de cor e pode esfarelar; quase sempre ocorre onicólise. A onicomicose é mais comum em idosos e em pessoas com doenças vasculares, diabetes melito e traumatismo das unhas. A infecção fúngica deve ser diferenciada da psoríase, que pode mimetizar onicomicose, mas geralmente tem lesões cutâneas associadas.

Diagnóstico Muitas infecções por dermatófitos são diagnosticadas por sua aparência clínica. Se houver dúvida quanto ao diagnóstico, como é frequentemente o caso em crianças com tinha de cabeça, devem-se colher raspagens da borda da lesão com uma lâmina de bisturi e transferi-las para uma lâmina, à qual se adiciona uma gota de hidróxido de potássio, e são examinadas no microscópio para detecção de presença de hifas. As culturas são indicadas no caso de suspeita de surto ou de o paciente não responder à terapia. A cultura da unha é especialmente útil como ajuda para decisões tanto sobre o diagnóstico como sobre o tratamento.

Tratamento e prognóstico As infecções por dermatófitos geralmente respondem à terapia tópica. Loções ou *sprays* são mais fáceis de aplicar do que cremes em grandes áreas ou em locais com muitos pelos. Particularmente para tinha de virilha, a área afetada deve ser mantida tão seca quanto possível. Quando os pacientes apresentam lesões cutâneas extensas, itraconazol oral ou terbinafina podem acelerar a resolução **(Quadro 243.2)**. A terbinafina interage com menos fármacos do que o itraconazol e em geral é o agente de primeira linha. Onicomicose não responde à terapia tópica, embora esmalte de ciclopirox aplicado diariamente durante um ano seja ocasionalmente benéfico. O itraconazol e a terbinafina acumulam na lâmina ungueal e podem ser usados para tratar onicomicose **(Quadro 243.2)**. Esses agentes são mais eficazes e mais bem tolerados do que a griseofulvina e o cetoconazol. A decisão principal a ser feita em relação à terapia é se o grau de envolvimento ungueal justifica a utilização de agentes antifúngicos sistêmicos que têm efeitos adversos, podem interagir com outros fármacos e são caros. O tratamento somente por razões estéticas não é incentivado. As recidivas de tinha de virilha e tinha de pé são comuns e devem ser tratadas precocemente com cremes tópicos para evitar o desenvolvimento de doença mais extensa. As recidivas de onicomicose ocorrem após o tratamento em 25-30% dos casos.

QUADRO 243.2 TRATAMENTO ORAL SUGERIDO PARA INFECÇÕES POR TINHA EXTENSA E ONICOMICOSE

Agente antifúngico	Dosagem sugerida	Comentários
Infecção cutânea por tinha extensa		
Terbinafina	250 mg/dia, durante 1-2 semanas	Reações adversas mínimas com período curto de tratamento
Itraconazol[a]	200 mg/dia, durante 1-2 semanas	Reações adversas mínimas com período curto de tratamento exceto para interações medicamentosas
Onicomicose		
Terbinafina	250 mg/dia, durante 3 meses	Ligeiramente superior ao itracozanol; monitorar para detecção de hepatotoxicidade
Itraconazol[a]	200 mg/dia, durante 3 meses *ou* 200 mg, 2x/dia, por 1 semana, a cada mês, por 3 meses	Interações medicamentosas frequentes; monitorar para detecção de hepatotoxicidade; raramente causa hipopotassemia, hipertensão, edema; usar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

[a] Cápsulas de itraconazol requerem alimento e ácido gástrico para absorção, enquanto a solução de itraconazol é tomada com estômago vazio.

244

Infecções por *Pneumocystis*

Henry Masur, Alison Morris

DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO

O *Pneumocystis* é um patógeno oportunista que constitui uma causa importante de pneumonia em hospedeiros imunocomprometidos, particularmente naqueles com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) **(Cap. 226)** e em indivíduos transplantados, aqueles com malignidades hematológicas e naqueles que recebem tratamento imunossupressor. O organismo foi descoberto em roedores em 1906 e, inicialmente, acreditava-se que era um protozoário. Como o *Pneumocystis* não cresce em cultura, a compreensão de sua biologia tem sido limitada, mas as técnicas moleculares têm mostrado que o organismo é, na realidade, um fungo. Anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii,* a espécie que infecta os humanos foi renomeada como *Pneumocystis jirovecii.*

EPIDEMIOLOGIA

A pneumonia por *P. jirovecii* (PPC) chamou a atenção clínica quando os casos foram relatados em órfãos mal nutridos na Europa durante a Segunda Guerra Mundial. A doença foi posteriormente reconhecida em outras populações imunossuprimidas, mas era rara antes do HIV/Aids e antes do tratamento imunossupressor invasivo para transplante de órgão e distúrbios imunes. Em 1981, a PPC foi primeiro relatada em homens que faziam sexo com homens e em usuários de drogas intravenosas (IV) que não apresentavam nenhuma causa óbvia de imunossupressão. Esses casos foram subsequentemente reconhecidos como os primeiros casos do que se tornou conhecido como síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids, do inglês, *acquired immune deficiency syndrome*) **(Cap. 226)**. A incidência de PPC aumentou drasticamente à medida que a Aids se disseminou: sem quimioprofilaxia ou terapia antirretroviral (TARV), 80-90% dos pacientes com HIV/Aids na América do Norte e Europa Ocidental acabam por desenvolver um ou mais episódios de PPC. Enquanto a sua incidência decaiu com a introdução de profilaxia anti-*Pneumocystis* e TARV de combinação, a PPC continuou sendo a principal causa de morbidade associada à Aids nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, em particular nos indivíduos que não sabem que estão infectados com HIV até estarem profundamente imunossuprimidos e em pacientes infectados pelo HIV que não estão recebendo TARV ou profilaxia para PPC.

A PPC também se desenvolve em pacientes não infectados pelo HIV com imunocomprometimento secundário a neoplasias hematológicas ou malignas, transplante de células-tronco ou órgão sólido e medicamentos imunossupressores. A incidência de PPC depende do grau de imunossupressão. A PPC é cada vez mais relatada entre indivíduos que recebem inibidores do fator de necrose tumoral α e anticorpos antilinfocitários monoclonais para doenças reumatológicas ou de outro tipo. Enquanto a PPC clínica em hospedeiros imunocomprometidos não foi documentada com precisão, os estudos têm mostrado que os organismos de *Pneumocystis* podem colonizar as vias respiratórias de crianças e adultos que não estão ostensivamente imunocomprometidos. A relevância desses organismos em relação a síndromes agudas ou crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em pacientes com imunocomprometimento, está sob investigação.

Em alguns países em desenvolvimento, a incidência de PPC entre indivíduos infectados pelo HIV foi considerada como inferior àquela dos países industrializados. Essa incidência mais baixa pode ser devido à mortalidade concorrente de doenças infecciosas, como a tuberculose e a pneumonia bacteriana, que geralmente ocorrem antes que o paciente fique imunossuprimido o suficiente para desenvolver PPC. As variações geográficas na exposição ao *Pneumocystis* e o subdiagnóstico também podem explicar a aparente frequência mais baixa de PPC em alguns países.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Ciclo evolutivo e transmissão O ciclo de vida do *Pneumocystis* envolve reprodução sexuada e assexuada, e o organismo existe como uma forma trófica, um cisto e um pré-cisto em vários pontos. Estudos sorológicos e moleculares têm demonstrado que a maioria dos seres humanos é exposta ao *Pneumocystis* cedo na vida. Historicamente, imaginou-se que o *Pneumocystis* se desenvolvia a partir da reativação da infecção latente, mas infecções *de novo* provenientes de fontes ambientais e a transmissão de indivíduo para indivíduo também ocorrem. Surtos de PPC sugerem que a transmissão nosocomial pode ocorrer, e estudos com roedores mostram que animais imunocomprometidos podem servir como reservatórios para a transmissão do *P. carinii* (as espécies infecciosas nos roedores) para animais imunocompetentes e imunossuprimidos. Contudo, os organismos de *Pneumocystis* são espécies específicas e, assim, os humanos são infectados apenas por outros humanos que transmitem o *P. jirovecii*; os humanos não podem ser infectados com espécies de animais de *Pneumocystis* como *P. murina* (camundongos) ou *P. oryctolagi* (coelhos). A utilidade do isolamento respiratório na prevenção da transmissão de pacientes com PPC para outros indivíduos imunossuprimidos é assunto de debate; não existe uma clara evidência, embora pareça prudente isolar os pacientes com PPC ativa dos outros pacientes imunossuprimidos.

Papel da imunidade Defeitos na imunidade celular e/ou humoral predispõem ao desenvolvimento de PPC. As células T CD4+ são cruciais na defesa do hospedeiro contra *Pneumocystis.* Para pacientes infectados por HIV, a incidência é inversamente relacionada à contagem de células T CD4+; pelo menos 80% dos casos ocorrem em contagens < 200 células/μL, e a maioria desses casos se desenvolve em contagem < 100 células/μL. A contagem de células T CD4+ é menos específica e, portanto, menos útil para predizer o risco de PPC em pacientes imunossuprimidos não infectados por HIV.

Patologia pulmonar O *Pneumocystis* tem um tropismo exclusivo pelo pulmão e presume-se que ele seja inalado no espaço alveolar. A pneumonia clinicamente aparente ocorre apenas se um indivíduo for imunocomprometido. O *Pneumocystis* prolifera no pulmão, provocando uma resposta celular mononuclear. Os alvéolos tornam-se preenchidos com material proteináceo e o dano alveolar resulta em aumento de lesão alveolar-capilar e anormalidades de surfactante. Cortes pulmonares corados em geral mostram exsudatos alveolares esponjosos, vacuolados, compostos principalmente de organismos viáveis e não viáveis **(Fig. 244.1*A*)**. Pode ocorrer edema intersticial e fibrose, e os microrganismos podem ser vistos no espaço alveolar com prata ou outros corantes. Além disso, os microrganismos podem ser vistos quando o tecido é submetido à coloração colorimétrica ou imunofluorescente **(Fig. 244.1*B*-*D*)**.

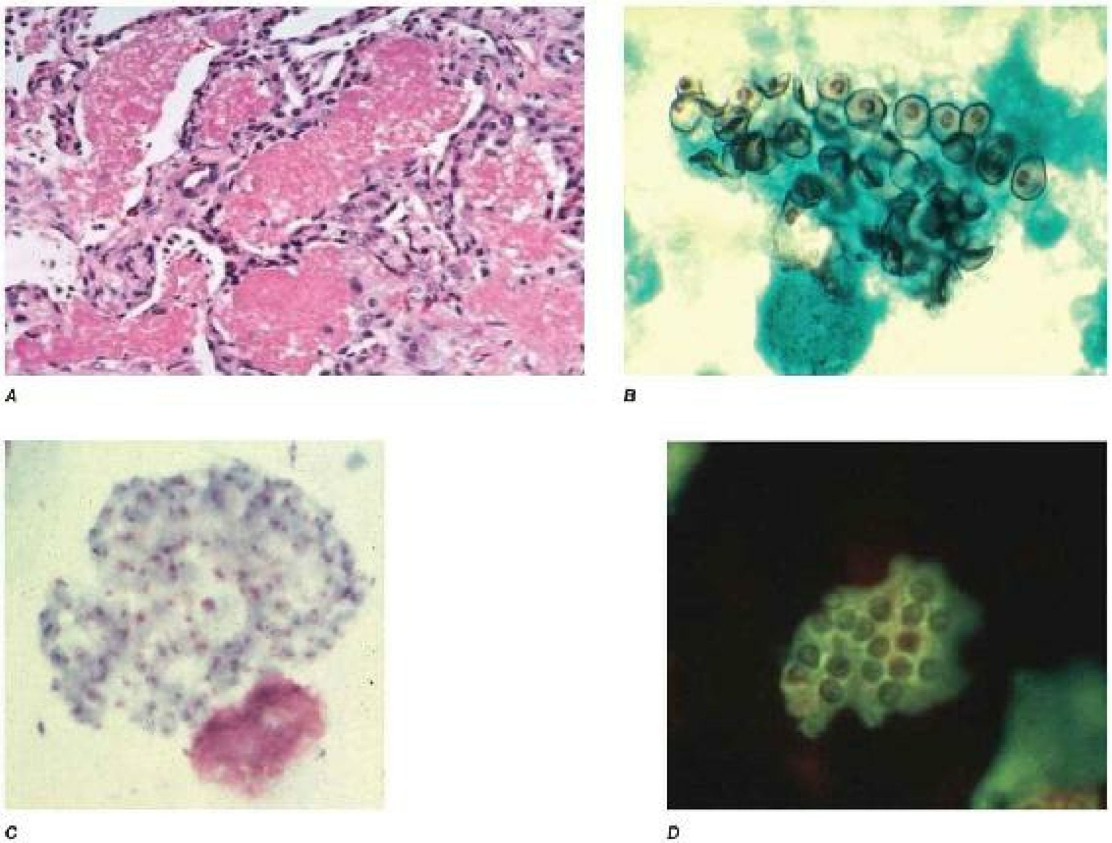

FIGURA 244.1 Microscopia direta de pneumonia por *Pneumocystis*. *A.* Biópsia pulmonar transbrônquica corada com hematoxilina-eosina mostra preenchimento alveolar eosinofílico. ***B.*** Líquido de lavado broncoalveolar (LBA) corado com prata de metenamina. ***C.*** Líquido de LBA corado com Giemsa. ***D.*** Corante imunofluorescente de líquido de LBA.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apresentação clínica A PPC apresenta-se como pneumonia aguda ou subaguda que pode inicialmente ser caracterizada por uma vaga sensação de dispneia isolada, mas que subsequentemente se manifesta como febre e tosse não produtiva, com falta de ar progressiva que, por fim, resulta em insuficiência respiratória e morte. As manifestações extrapulmonares de PPC são raras, mas podem incluir envolvimento de quase qualquer órgão, mais notavelmente linfonodos, baço e fígado.

Exame físico Os achados do exame físico na PPC são não específicos. Os pacientes têm diminuição da saturação de oxigênio – em repouso ou com esforço – que, sem tratamento, progride para hipoxemia grave. Os pacientes podem inicialmente apresentar um exame torácico normal e sem ruídos adventícios, mas, posteriormente, sem tratamento, desenvolvem estertores difusos e sinais de consolidação. A candidíase oral em um paciente com infecção por HIV indica um aumento no risco de PPC.

Achados laboratoriais Os resultados dos testes laboratoriais de rotina são não específicos na PPC. Os níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) são muitas vezes elevados devido ao dano pulmonar; contudo, um nível de LDH normal não elimina a PPC. As contagens de leucócitos periféricos podem estar elevados, mas o aumento é geralmente modesto. As funções hepática e renal geralmente são normais.

Achados radiográficos Embora a radiografia torácica inicial possa ser normal quando os pacientes apresentam sintomas leves, a clássica aparência radiográfica da PPC consiste em infiltrados intersticiais bilaterais difusos que são peri-hilares e simétricos **(Fig. 244.2*A*)** – outro achado que não é específico para PPC. Os infiltrados intersticiais podem avançar para preenchimento alveolar **(Fig. 244.2*B*)**. A tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução mostra opacidades em vidro fosco difusas em praticamente todos os pacientes com PPC **(Fig. 244.2*C*)**. Uma TC torácica normal essencialmente elimina o diagnóstico de PPC. Cistos e pneumotórax são achados radiográficos torácicos comuns **(Fig. 244.2*D*)**. Uma ampla variedade de achados radiográficos atípicos foi descrita, incluindo padrões assimétricos, infiltrados no lobo superior, adenopatia mediastinal, nódulos, cavidades e efusões.

DIAGNÓSTICO

A amostra ideal para o exame diagnóstico depende de quão doente o paciente está e quais recursos estão disponíveis. Antes da década de 1990, os diagnósticos de PPC eram, em geral, estabelecidos pela biópsia pulmonar; posteriormente, a biópsia pulmonar transbrônquica foi empregada. A coloração de hematoxilina-eosina de um tecido pulmonar demonstram um infiltrado alveolar e um infiltrado intersticial mononuclear **(Fig. 244.2*A*)**. Essa aparência é patognomônica para PPC ainda que os organismos não possam ser especificamente identificados com essa coloração. O diagnóstico é geralmente estabelecido no tecido pulmonar ou em secreções pulmonares por coloração altamente específica do cisto – por exemplo, com prata-metenamina **(Fig. 244.2*B*)**, azul de toluidina O ou Giemsa **(Fig. 244.2*C*)** – ou pela coloração com um anticorpo imunofluorescente específico **(Fig. 244.2*D*)**.

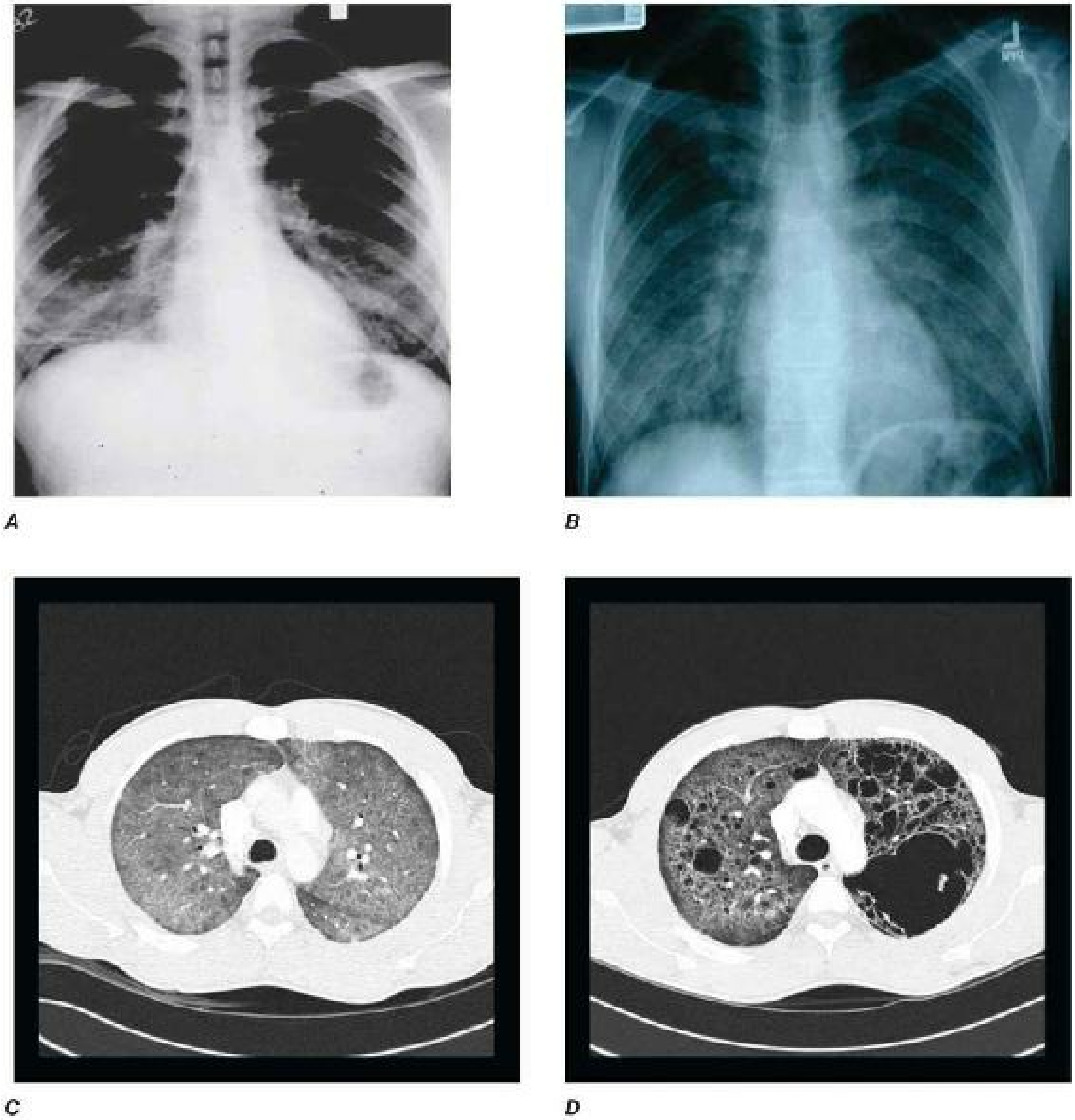

FIGURA 244.2 **Radiografias na pneumonia por *Pneumocystis*.** ***A.*** Radiografia torácica posteroanterior mostrando infiltrados intersticiais simétricos. ***B.*** Radiografia torácica posteroanterior mostrando infiltrados alveolares simétricos (cortesia de Alison Morris). ***C.*** Imagem por tomografia computadorizada (TC) demonstrando infiltrados intersticiais simétricos e opacidades em vidro fosco. ***D.*** Imagem por TC mostrando infiltrados intersticiais simétricos, opacidades em vidro fosco e pneumatocele.

A demonstração de organismos no líquido de lavado broncoalveolar é quase 100% sensível e específica para PPC em pacientes com infecção por HIV ou imunossupressão de outras etiologias. Os organismos são identificados com as colorações específicas indicadas acima para a biópsia pulmonar. Embora o escarro expectorado ou *swabs* da garganta possuam uma sensibilidade extremamente baixa, uma amostra de escarro induzida obtida e interpretada por um profissional experiente pode ser altamente sensível e específica. A sensibilidade relatada do escarro induzido para PPC é amplamente variável (55-90%), contudo, e depende das características do paciente e da experiência do centro condutor do teste.

Recentemente, vários laboratórios têm oferecido o teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) de espécimes respiratórios para *Pneumocystis*. No entanto, esses testes de PCR são tão sensíveis que é difícil distinguir os pacientes da colonização (i.e., aqueles cuja doença pulmonar aguda é devida a algum outro processo, mas que apresentam níveis baixos de DNA de *Pneumocystis* nos pulmões) daqueles com pneumonia aguda devido ao *Pneumocystis*. Tais testes de PCR em amostras apropriadas podem ser mais úteis para eliminar um diagnóstico de PPC se eles forem negativos do que para atribuir de forma definitiva a doença ao *Pneumocystis*.

Tem ocorrido um considerável interesse nos testes sorológicos, como ensaios para (1→3)-β-D-glicano, que têm níveis frequentemente elevados em pacientes com PPC. Contudo, nenhum ensaio sorológico desenvolvido até o presente momento oferece sensibilidade ou especificidade substancial.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Sem tratamento, a PPC é invariavelmente fatal. Os pacientes com infecção por HIV muitas vezes apresentam um curso indolente que se apresenta como intolerância ao exercício moderado ou pressão no peito sem febre ou tosse e uma radiografia torácica posteroanterior quase normal, com progressão com o passar de dias, semanas ou mesmo alguns meses para febre, tosse, infiltrados alveolares difusos e hipoxemia profunda. Alguns pacientes com infecção por HIV e a maioria dos pacientes com outros tipos de imunossupressão apresentam doença mais aguda que avança em alguns dias para insuficiência respiratória. Raros pacientes também desenvolvem choque distributivo. Alguns poucos pacientes incomuns se apresentam com manifestações extrapulmonares na pele ou no tecido mole, na retina, no cérebro, no fígado, no rim ou no baço que são não específicos na apresentação e podem ser diagnosticados apenas pela histologia.

Os fatores que influenciam o risco de mortalidade incluem a idade do paciente e o grau de imunossupressão, bem como a presença de doença pulmonar preexistente, um nível de albumina sérico baixo, a necessidade de ventilação mecânica e o desenvolvimento de pneumotórax. Com o avanço no cuidado de suporte crítico, o prognóstico para os pacientes com PPC que requerem intubação e suporte respiratório melhorou e agora depende, em grande parte, das comorbidades e prognóstico da doença subjacente. Visto que os pacientes geralmente não respondem à terapia por 4-8 dias, um cuidado de apoio de no mínimo 10 dias é uma razoável consideração se tal suporte for compatível com os desejos do paciente e o prognóstico das comorbidades. Os pacientes cuja condição continue a deteriorar após três ou quatro dias ou não melhorou após 7-10 dias devem ser reavaliados para determinar se existem outros processos infecciosos (que não foram percebidos na avaliação inicial ou que se desenvolveram durante o tratamento) ou se processos não infecciosos (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, êmbolos pulmonares, hipertensão pulmonar, toxicidade do fármaco ou um processo neoplásico) estão causando disfunção pulmonar.

TRATAMENTO PNEUMONIA POR *P. JIROVECII*

O tratamento de escolha para a PPC é sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), administrado por via oral ou intravenosa (IV), por 14-21 dias **(Quadro 244.1)**. O SMX-TMP, que interfere no metabolismo de folato do organismo, é pelo menos tão eficaz quanto os agentes alternativos e é mais bem tolerado. Contudo, o SMX-TMP pode causar leucopenia, hepatite, exantema e febre, bem como reações anafiláticas e anafilactoides, e os pacientes com infeção por HIV apresentam uma incidência incomumente alta de hipersensibilidade ao SMX-TMP. O monitoramento dos níveis de fármacos no soro é útil se a função renal ou as toxicidades forem uma preocupação. A manutenção de um nível de sulfametoxazol pós-dose em 2 horas de 100-150 μg/mL tem estado associada a um resultado bem-sucedido. A resistência ao SMX-TMP não pode ser mensurada pela inibição do crescimento do organismo no laboratório porque o *Pneumocystis* não pode sofrer cultura. Todavia, as mutações no gene-alvo para sulfametoxazol que conferem resistência à sulfa *in vitro* a outros organismos foram encontradas no *Pneumocystis*. A relevância clínica dessas mutações para a resposta à terapia é desconhecida. Sulfadiazina mais pirimetamina, um esquema oral usado com mais frequência para o tratamento da toxoplasmose, também é altamente efetivo. Dapsona mais pirimetamina ou dapsona mais trimetoprima também podem ser usadas.

QUADRO 244.1 TRATAMENTO DA PNEUMOCISTOSE (14-21 DIAS)

Fármaco(s)	Dose, via	Efeitos adversos
Primeira opção		
SMX-TMP	TMP (5 mg/kg) mais SMX (25 mg/kg) a cada 6-8 h, VO ou IV (2 comprimidos de concentração dupla, 3 ou 4x/dia)	Febre, exantema, citopenias, hepatite, hiperpotassemia
Agentes alternativos		
TMP ***mais*** Dapsona	5 mg/kg, a cada 6-8 h, VO 100 mg/dia, VO	Hemólise (deficiência de G6PD), metemoglobinemia, exantema, febre, distúrbios gastrintestinais
Atovaquona	750 mg, 2x/dia, VO	Exantema, febre, hepatite
Clindamicina ***mais*** Primaquina	300-450 mg, a cada 6 h, VO, ou 600 mg, a cada 6-8 h, IV 15-30 mg/dia, VO	Hemólise (deficiência de G6PD), metemoglobinemia, neutropenia, exantema
Pentamidina	3-4 mg/kg/dia, IV	Hipotensão, azotemia, arritmias cardíacas (tipo

		torsades de pointes), pancreatite, disglicemias, hipocalcemia, neutropenia, hepatite
Agente adjuvante		
Prednisona ou metilprednisolona	40 mg, 2x/dia, durante 5 dias; 40 mg/dia, durante 5 dias; 20 mg/dia, durante 11 dias; VO ou IV	Úlcera péptica, hiperglicemia, alteração de humor, hipertensão

Abreviações: G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; IV, intravenoso; VO, via oral.

A pentamidina IV ou a combinação de clindamicina mais primaquina é uma opção para pacientes que não podem tolerar SMX-TMP e para aqueles nos quais o tratamento com SMX-TMP parece não estar fazendo efeito. A pentamidina deve ser administrada via IV durante pelo menos 60 minutos para evitar hipotensão potencialmente letal. Os efeitos adversos podem ser graves e irreversíveis e incluem disfunção renal, disglicemia (hipoglicemia potencialmente fatal que pode ocorrer dias ou semanas após a infusão inicial e pode ser seguida por hiperglicemia), neutropenia e taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes*. Clindamicina mais primaquina é eficaz, mas a primaquina só pode ser administrada por via oral, que é uma desvantagem para pacientes que não ingerem ou não absorvem fármacos orais.

Um avanço importante no tratamento para PPC foi o reconhecimento de que os glicocorticoides podiam melhorar as taxas de sobrevida entre os pacientes infectados por HIV com doença moderada a grave ($PO_2 < 70$ mmHg no ar ambiente; ou gradiente de oxigênio alveolar-arterial ≥ 35 mmHg). Os glicocorticoides parecem reduzir a inflamação pulmonar que ocorre depois que o tratamento específico é iniciado e os microrganismos começam a morrer, provocando inflamação. O tratamento com glicocorticoides deve ser o padrão de cuidado para pacientes com infecção por HIV e provavelmente também é eficaz para pacientes com outras imunodeficiências. Esse tratamento deve ser iniciado para doença moderada ou grave quando o tratamento para PPC for iniciado, mesmo que o diagnóstico ainda não tenha sido confirmado. Se os pacientes infectados por HIV ou não infectados por HIV estiverem recebendo altas doses de glicocorticoides quando eles desenvolvem PPC, existem vantagens teóricas para aumentar ou diminuir a dose de esteroides, mas não há evidência convincente sobre a qual basear qualquer estratégia específica.

Nenhum estudo definitivo definiu o melhor algoritmo terapêutico para pacientes nos quais o tratamento com SMX-TMP para PPC fracassou. Se nenhum outro processo infeccioso ou não infeccioso tratável for detectado e a disfunção pulmonar for em decorrência de PPC isolada, muitos especialistas iriam mudar de SMX-TMP para pentamidina IV ou clindamicina IV mais primaquina oral. Alguns especialistas adicionariam o segundo fármaco ou combinação de fármacos ao SMX-TMP em vez de trocar os esquemas. Os glicocorticoides devem ser adicionados ao esquema se os pacientes ainda não estiverem recebendo; a dosagem e o esquema, que em geral são escolhidos empiricamente, dependem de qual esquema de glicocorticoide o paciente estava recebendo quando o tratamento para PPC começou.

Para pacientes com infecção por HIV que apresentam PPC antes do início da TARV, esta deve ser iniciado nas duas primeiras semanas de tratamento para PPC na maioria dos casos. Pode ocorrer síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), contudo, e a decisão de iniciar a TARV requer considerável experiência quanto ao momento ideal em relação à recuperação da PPC, bem como a outros fatores que são relevantes quando a TARV é iniciada em qualquer paciente.

PREVENÇÃO

O método mais eficaz para prevenir PPC é eliminar a causa da imunossupressão retirando a terapia imunossupressora ou tratando a causa subjacente, por exemplo, infecção por HIV. Os pacientes que são suscetíveis à PPC se beneficiam da quimioprofilaxia durante o período de suscetibilidade. Para pacientes infectados pelo HIV, as contagens de células T CD4+ são um marcador confiável de suscetibilidade, e contagens inferiores a 200 células/μL são uma indicação para iniciar a profilaxia **(Quadro 244.2)**. Para pacientes infectados por HIV que não estão recebendo TARV, candidíase orofaríngea ou história de PPC também é uma indicação de quimioprofilaxia, independentemente da contagem de células T CD4+. Para esses pacientes que não recebem TARV, qualquer episódio prévio de doença definidora de Aids ou pneumonia deve encorajar o uso de quimioprofilaxia. Contudo, pacientes que não respondem à TARV não devem receber quimioprofilaxia para PPC.

QUADRO 244.2 **PROFILAXIA DA PNEUMOCISTOSE**

Fármaco(s)	Dose, via	Comentários
Primeira opção		
SMX-TMP	1 comprimido (concentração dupla ou simples) ao dia, VO	A incidência de hipersensibilidade é alta. Reintroduzir em caso de hipersensibilidade não potencialmente fatal; considerar protocolo de escalonamento da dose.
Agentes alternativos		
Dapsona	50 mg, 2x/dia, ou 100 mg/dia, VO	A hemólise está associada a deficiência de G6PD.
Dapsona ***mais*** Pirimetamina ***mais*** Leucovorina (ácido folínico)	50 mg/dia, VO 50 mg/semana, VO 25 mg/semana, VO	A leucovorina melhora a citopenia devido à pirimetamina.
Dapsona	200 mg/semana,	A leucovorina melhora a citopenia devido à pirimetamina.

mais	VO	
Pirimetamina	75 mg/semana,	
mais	VO	
Leucovorina	25 mg/semana, VO	
Pentamidina	300 mg/mês via nebulizador com Respirgard II	O aerossol pode causar broncospasmo. A pentamidina provavelmente é menos efetiva do que os esquemas com SMX-TMP ou dapsona.
Atovaquona	1.500 mg/dia, VO	Requer alimentação gordurosa para a absorção ideal.

Abreviações: G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; SMX-TMP, sulfametoxazol-trimetoprima; VO, via oral.

Para pacientes sem infecção por HIV, não existe parâmetro laboratorial, incluindo a contagem de células T CD4+, que prediz suscetibilidade à PPC com precisão positiva e negativa adequada. O período de suscetibilidade é geralmente estimado com base na experiência com a doença subjacente e o esquema imunossupressor. Os pacientes que recebem um curso prolongado de glicocorticoides de alta dosagem parecem estar particularmente suscetíveis à PPC. O limiar de exposição ao glicocorticoide que autoriza a quimioprofilaxia é controverso, mas tal tratamento preventivo deve ser fortemente considerado para qualquer paciente que receba mais do que o equivalente a 20 mg de prednisona diária durante 30 dias.

O SMX-TMP é o fármaco profilático mais efetivo: poucos pacientes sofrem um surto de PPC quando estão confiavelmente recebendo um esquema quimioprofilático de SMX-TMP recomendado. Vários esquemas de SMX-TMP têm sido empregados com sucesso. Um comprimido diário de concentração dupla é o esquema no qual se tem a maior experiência, mas tanto o comprimido diário de concentração simples quanto o de concentração dupla, duas ou três vezes por semana, também foram recomendados a várias populações de pacientes.

Para os pacientes que não conseguem tolerar o SMX-TMP (em geral devido à hipersensibilidade ou à supressão da medula óssea), fármacos alternativos incluem dapsona diária, dapsona-pirimetamina semanal e aerossol de pentamidina mensal. Os pacientes que desenvolvem hipersensibilidade ao SMX-TMP podem, ocasionalmente, tolerar o fármaco se um protocolo de dose escalonada for empregado. A dapsona apresenta reação cruzada com as sulfonamidas em uma fração substancial de pacientes e, portanto, raramente é útil em pacientes com uma história de reações ao SMX-TMP potencialmente fatais. O aerossol de pentamidina é altamente efetivo, mas não é tão efetivo quanto o SMX-TMP e pode não fornecer proteção em áreas do pulmão que não são bem ventiladas. A atovaquona também é efetiva e bem tolerada; contudo, esse fármaco está disponível apenas como preparação oral, e a absorção gastrintestinal é imprevisível em pacientes com motilidade ou função gastrintestinal anormal.

SEÇÃO 17

INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

245e

Diagnóstico laboratorial das parasitoses

Sharon L. Reed, Charles E. Davis

A pedra fundamental do diagnóstico das parasitoses é uma anamnese completa. Os aspectos epidemiológicos da doença são especialmente importantes, pois, para muitos parasitas, o risco de aquisição está estreitamente relacionado com a ocupação, as atividades de recreação ou as viagens a áreas de alta endemicidade. Sem um conhecimento básico da epidemiologia e dos ciclos vitais dos principais parasitas, é difícil abordar sistematicamente o diagnóstico das parasitoses. Consequentemente, a classificação médica de importantes parasitas humanos descrita neste capítulo enfatiza a sua distribuição geográfica, as suas formas de transmissão, a localização anatômica e os estágios do seu ciclo vital nos seres humanos. O texto e os quadros destinam-se a orientar os procedimentos diagnósticos corretos para as principais parasitoses; além disso, remetem o leitor a outros capítulos que contêm informações mais abrangentes acerca de cada infecção (Caps. 247-260). Os Quadros 245e.1, 245e.2 e 245e.3 resumem a distribuição geográfica, as localizações anatômicas e os métodos empregados no diagnóstico de infecções por platelmintos, nematelmintos e protozoários, respectivamente.

QUADRO 245e.1 **INFECÇÕES POR PLATELMINTOS**

		Ciclo vital no hospedeiro		Diagnóstico		
Parasita	Distribuição geográfica	Intermediário (transmissão)	Definitivo	Estágio do parasita	Tecido ou fluido corporal	Testes sorológi
Tênias (cestódeos)						

Tênias do intestino						
Taenia saginata (tênia do boi)	Mundial	Bovinos	Humano	Ovos, segmentos	Fezes	—
Hymenolepis nana (tênia anã)	Mundial	Caruncho dos cereais	Humano, camundongos[a]	Ovos	Fezes	—
Diphyllobothrium latum (tênia dos peixes)	Mundial	Copépodes – peixes[b]	Humano, outros mamíferos	Ovos, segmentos	Fezes	—
T. solium[c] (tênia do porco)	Mundial	Suínos	Humano	Ovos, segmentos	Fezes	WB
Tênias do corpo						
Echinococcus granulosus (hidatidose)	Áreas de criação de ovinos e caça	Carneiros, camelos, homem, outros	Cães	Hidátide	Pulmão, fígado	WB, EIA
E. multilocularis (hidatidose)	Áreas subárticas	Roedores, homem	Raposas, cães e gatos	Hidátide	Fígado	—
T. solium[c] (tênia do porco)	Mundial	Suínos, homem	Humano	Cisticerco	Músculos, SNC	WB
Trematódeos						
Trematódeos intestinais						
Fasciolopsis buski	China, Índia	Caramujos – tribulo-aquático	Humano	Ovos	Fezes	—
Heterophyes heterophyes	Extremo Oriente, Índia	Caramujos – peixes	Humano	Ovos	Fezes	—
Metagonimus yokogawai	Extremo Oriente, Balcãs, Norte da África	Caramujos – peixes	Humano	Ovos	Fezes	—
Trematódeos hepáticos						
Clonorchis sinensis	China, Sudeste Asiático	Caramujos – peixes	Humano	Ovos	Fezes, bile	—
Fasciola hepatica	Regiões de criação de ovinos	Caramujos – agrião	Humano, ovinos	Ovos	Fezes, [d] bile	EIA
Trematódeos do pulmão						
Paragonimus spp.	Oriente, África, Américas	Caramujos – caranguejos/lagostins	Humano, outros mamíferos	Adultos, ovos	Pulmão, escarro, fezes	WB, EIA
Trematódeos do sangue						

Schistosoma mansoni	África, Américas Central e do Sul, Índias Ocidentais	Caramujos	Humano	Ovos, adultos	Fezes	EIA, W
S. haematobium	África	Caramujos	Humano	Ovos, adultos	Urina	WB
S. japonicum	Extremo Oriente	Caramujos	Humano	Ovos, adultos	Fezes	WB

[a]As larvas também podem amadurecer nas vilosidades intestinais do homem ou do camundongo. [b]Quando há dois hospedeiros intermediários, o primei por uma barra (/). Os hospedeiros definitivos são infectados pelo segundo hospedeiro intermediário. [c]A *T. solium* pode causar infecções intestinais ou idênticos aos da *T. saginata*; os escólex e os segmentos, no entanto, diferem nas duas espécies. [d]Os ovos raramente alcançam as fezes durante a infecç

Nota: Os testes sorológicos listados nos **Quadros 245e.1, 245e.2 e 245e.3** estão disponíveis comercialmente ou junto ao Centers for Disease Contr Atlanta, Georgia

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; EIA, imunoensaio enzimático; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética, WB, *Weste*

QUADRO 245e.2 INFECÇÕES POR NEMATELMINTOS

		Ciclo de vida no hospedeiro		**Diagnós**		
Parasita	**Distribuição geográfica**	**Intermediário (transmissão)**	**Definitivo**	**Estágio do parasita**	**Tecido ou fluido corporal**	**Test soro**
Nematelmintos intestinais						
Enterobius vermicularis (oxiúro)	Zonas temperadas e tropicais	Fecal-oral	Humano	Ovos	Pele perianal	—
Trichuris trichiura (tricocéfalo)	Zonas temperadas e tropicais	Solo, fecal-oral	Humano	Ovos	Fezes	—
Ascaris lumbricoides (lombriga)	Zonas temperadas e tropicais	Solo, fecal-oral	Humano	Ovos	Fezes	—
Ancylostoma duodenale (ancilostomídeo do Velho Mundo)	Eurásia, África e Pacífico	Do solo para a pele	Humano	Ovos/larvas	Fezes	—
Necator americanus (ancilostomídeo do Novo Mundo)	Estados Unidos, África; mundial	Do solo para a pele	Humano	Ovos/larvas	Fezes	—
Strongyloides stercoralis (estrongiloidíase)	Regiões tropicais e subtropicais úmidas	Do solo para a pele	Humano	Larvas	Fezes, escarro, líquido duodenal	EIA
Capillaria philippinensis	Sudeste Asiático, Taiwan, Egito	Peixe cru	Pássaros	Ovos, larvas, adultos	Fezes	—
Nematelmintos dos tecidos						

Trichinella spiralis (triquinelose)	Mundial	Suínos/homem	Suínos/humano	Larvas	Músculos	EIA
Wuchereria bancrofti (filariose)	Áreas costeiras tropicais e subtropicais	Mosquitos	Humano	Microfilárias	Sangue, linfonodos	EIA, RAP PCR
Brugia malayi (filariose)	Ásia, subcontinente indiano	Mosquitos	Humano	Microfilárias	Sangue	EIA, RAP PCR
Loa loa (verme ocular africano)	Áfricas Ocidental e Central	Moscas da manga (*Chrysops*)	Humano	Microfilárias	Sangue	LIPS PCR
Onchocerca volvulus (cegueira dos rios)	África, México, Américas Central e do Sul	Borrachudos	Humano	Adultos/larvas	Pele/olhos	LIPS PCR
Dracunculus medinensis (verme da Guiné)	África	Cyclops	Humano	Adultos/larvas	Pele	—
Angiostrongylus cantonensis	Sudeste Asiático, Pacífico, Caribe	Caramujos/lesmas, camarões/peixes	Ratos	Larvas	LCS (raramente encontradas)	—
Síndromes por *larva migrans*						
Ancylostoma braziliense (dermatite serpiginosa)	Zonas tropicais e temperadas	Do solo para a pele	Cães/gatos, humano	Larvas	Pele	—
Toxocara canis e *T. cati* (*larva migrans* visceral), *Baylisascaris*	Zonas tropicais e temperadas	Solo, fecal-oral	Cães/gatos, guaxinim, humano	Larvas	Vísceras, SNC, olhos	EIA

[a] O sangue deve ser coletado à meia-noite, exceto nas infecções adquiridas no sul do Pacífico. [b] LIPS (*luciferase immunoprecipitation system*) para soro polimerase) estão disponíveis no Laboratory of Parasitic Diseases no National Institutes of Health: 301-496-5398.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; EIA, imunoensaio enzimático; RAPID, ensaio imunográfico rápido (disponíve sinais/sintomas.

Além de escolher os procedimentos diagnósticos corretos, os médicos devem aconselhar seus pacientes a se certificarem de que os espécimes foram adequadamente coletados e prontamente enviados ao laboratório. Por exemplo, é improvável a confirmação laboratorial do diagnóstico da filariose bancroftiana a menos que o sangue seja coletado por volta da meia-noite, quando as microfilárias noturnas estão ativas. A equipe do laboratório e o patologista cirúrgico devem ser notificados de antemão quando há suspeita de uma parasitose. A contínua interação com a equipe do laboratório e com os patologistas cirúrgicos aumenta a probabilidade de que os parasitas presentes nos fluidos corporais e nos espécimes de biópsia sejam cuidadosamente pesquisados pelos indivíduos mais capazes.

PARASITAS INTESTINAIS

A maior parte dos helmintos e protozoários deixa o corpo com as fezes. Muitos laboratórios utilizam atualmente um *kit* de coleta de fezes com instruções para os pacientes transferirem porções da amostra diretamente para dentro do meio carregador de bactérias e fixador, o que aumenta o rendimento diagnóstico. Se o *kit* não estiver disponível, o paciente deve ser instruído a coletá-las em um recipiente limpo de papelão ou papel encerado e registrar a hora da coleta no recipiente. A refrigeração irá preservar os trofozoítos por umas poucas horas, e por vários dias os cistos de protozoários e ovos de helmintos. A contaminação com água (que pode conter protozoários de vida livre) ou com urina (que pode danificar trofozoítos) deve ser evitada. As amostras fecais devem ser coletadas antes da ingestão de bário ou de outro meio de contraste radiológico e antes do tratamento com antidiarreicos e antiácidos porque essas substâncias alteram a consistência das fezes e interferem na detecção microscópica dos parasitas. Dada a eliminação cíclica intermitente da maior parte dos parasitas nas fezes, pelo menos três amostras devem ser coletadas em dias alternados. O exame de uma única amostra pode ser até 50% menos sensível.

A análise das amostras fecais implica exames macroscópico e microscópico. É mais provável que fezes aquosas ou amolecidas contenham trofozoítos de protozoários, mas os cistos de protozoários e todos os estágios de helmintos podem ser encontrados em fezes formadas. Quando encontrados, os vermes adultos ou segmentos de tênia devem ser prontamente transportados ao laboratório ou lavados e preservados em fixador para exame posterior. A única tênia com segmentos móveis é *Taenia saginata*, a tênia do boi, que os pacientes às vezes trazem ao médico. Como os ovos da *T. saginata* são morfologicamente indistinguíveis dos ovos da *Taenia solium* (a causa da cisticercose), a motilidade constitui uma importante característica distintiva.

O exame microscópico das fezes não estará completo sem que preparações a fresco tenham sido avaliadas e aplicadas técnicas de concentração, fixação e coloração. Antes de aceitar um laudo final de negatividade para ovos e parasitas, o médico deve insistir para que o laboratório realize cada um desses procedimentos. Alguns parasitas intestinais são mais prontamente detectados em outros materiais que não as fezes. Por exemplo, o exame do conteúdo duodenal é às vezes necessário para detectar *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* e larvas de *Strongyloides*. O uso da técnica de "fita de celofane" para detectar ovos de oxiúros na pele perianal às vezes revela ovos de *T. saginata* depositados nessa região, quando os segmentos móveis se desintegram **(Quadro 245e.4)**.

Duas soluções de rotina são usadas nas preparações a fresco destinadas à identificação dos vários estágios vitais de helmintos e protozoários: soro fisiológico para trofozoítos, cistos, ovos e larvas e a solução de iodo diluído para cistos de protozoários e ovos. A solução de iodo nunca deve ser usada para pesquisar trofozoítos, porque mata os parasitas, eliminando, assim, a sua motilidade característica.

Os dois procedimentos de concentração mais comuns para a detecção de cistos e ovos presentes em pequeno número são a sedimentação em formol-éter e a flutuação em sulfato de zinco. A técnica do formol-éter é preferível porque todos os parasitas sedimentam, mas nem todos flutuam. As lâminas fixadas e coradas para trofozoítos devem ser preparadas antes dos métodos de concentração. Lâminas adicionais, coradas para cistos e ovos, podem ser preparadas do material concentrado.

Em muitas ocasiões, especialmente na diferenciação entre *Entamoeba histolytica* e outras amebas, a identificação de parasitas a partir de preparações a fresco ou concentrados deve ser considerada provisória. Esfregaços fixados e corados permitem o estudo dos detalhes celulares, necessário para a identificação definitiva. A coloração por hematoxilina férrica é excelente para um trabalho acurado, mas a coloração tricrômica, que pode ser feita em 1 hora, é uma alternativa satisfatória que também revela parasitas em amostras fixadas em álcool polivinil. A coloração álcool-ácido-resistente modificada e a microscopia com auramina fluorescente são adjuntos úteis para a detecção e identificação de vários protozoários intestinais, incluindo *Cryptosporidium* e *Cyclospora*, enquanto o teste com anticorpo fluorescente direto é comumente usado para *Cryptosporidium* e *Giardia*. Os microsporídios, que causam diarreia crônica em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), podem passar despercebidos, a não ser que seja solicitado o uso de um corante tricrômico modificado especial ou o rastreamento fluorescente com calcoflúor **(Quadro 245e.3)**.

PARASITAS DO SANGUE E DOS TECIDOS

A invasão dos tecidos por protozoários e helmintos torna mais difícil a escolha das técnicas diagnósticas. Por exemplo, os médicos devem entender que a aspiração de um abscesso amebiano de fígado raramente revela *E. histolytica*, porque os trofozoítos localizam-se principalmente nas paredes do abscesso. Devem também lembrar que o sedimento urinário oferece a melhor oportunidade para detectar *Schistosoma haematobium* no jovem imigrante etíope ou no viajante americano que retorna da África com hematúria. Os **Quadros 245e.1, 245e.2** e **245e.3**, que oferecem uma rápida orientação sobre as distribuições geográficas e localizações anatômicas dos principais parasitas dos tecidos, devem ajudar o médico a selecionar o fluido corporal ou o local de biópsia apropriados para o exame microscópico. Os Quadros 245e.5 e 245e.6 fornecem informações adicionais sobre a identificação de parasitas em espécimes obtidos de localizações anatômicas específicas. Os procedimentos laboratoriais para a detecção de parasitas em outros líquidos corporais são similares aos usados no exame de fezes. O médico deve insistir nas preparações a fresco e nas técnicas de concentração, fixação e coloração para todos os líquidos corporais. A coloração tricrômica ou de hematoxilina férrica é satisfatória para todos os helmintos tecidual presentes em líquidos corporais outros que não o sangue, mas as microfilárias e os protozoários sanguíneos são mais facilmente observados pela coloração de Giemsa ou Wright.

QUADRO 245e.3 **INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS**

		Ciclo de vida no hospedeiro		**Diagnóstico**		
Parasita	**Distribuição geográfica**	**Intermediário (transmissão)**	**Definitivo**	**Estágio do parasita**	**Tecido ou fluido corporal**	**Testes sorológi**
Protozoários intestinais						
Entamoeba histolytica (amebíase)	Mundial, especialmente nos trópicos	Fecal-oral	Humano	Trofozoíto, cistos	Fezes, fígado	EIA, detecção antígeno
Giardia lamblia (giardíase)	Mundial	Fecal-oral	Humano	Trofozoítos, cistos	Fezes	Detecçã de antíge
Isospora belli	Mundial	Fecal-oral	Humano	Oocistos	Fezes	—
Cryptosporidium	Mundial	Fecal-oral	Humano, outros animais	Oocistos	Fezes	Detecçã de antíge
Cyclospora cayetanensis	Mundial?	Fecal-oral	Humano, outros animais?	Oocistos	Fezes	—
Microsporídios: *Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon* spp. (microsporidiose)	Mundial	?	Animais, humano	Esporos	Fezes	—
Amebas de vida livre						
Naegleria	Mundial	Águas mornas	Humano	Trofozoítos, cistos	SNC, narinas	AFD
Acanthamoeba	Mundial	Solo, água	Humano	Trofozoíto, cistos	SNC, pele, córnea	AFD
Balamuthia	Américas	Solo?	Humano,	Trofozoítos,	Encéfalo	AFD

			outros animais	cistos		
Protozoários do sangue e dos tecidos						
Plasmodium spp. (malária)	Áreas subtropicais e tropicais	Mosquitos	Humano	Assexuado	Sangue	TDR
Babesia microti (babesiose)	Estados Unidos, especialmente na Nova Inglaterra	Carrapatos	Roedores, humano	Assexuado	Sangue	IFI
Trypanosoma rhodesiense (doença do sono africana)	África Oriental Subsaariana	Moscas tsé-tsé	Humano, herbívoros	Tripomastigotas	Sangue, LCS	IFI[b]
T. gambiense (doença do sono africana)	África Ocidental Subsaariana	Moscas tsé-tsé	Humano, suínos	Tripomastigotas	Sangue, LCS	Aglutinaç em cartã IFI[b]
T. cruzi (doença de Chagas)	Do México até a América do Sul	Insetos reduvídeos (triatomíneos)	Humano, cães, animais silvestres	Amastigotas, tripamastigotas	Múltiplos órgãos/sangue	IFI, EIA
Leishmania tropica, etc.	Disseminadas pelas áreas tropicais e subtropicais	Flebótomos (*Phlebotomus*)	Humano, cães, roedores	Amastigotas	Pele	IFA, EI
L. braziliensis (leishmaniose mucocutânea)	Do México até a América do Sul	Flebótomos (*Lutzomyia*)	Humano, cães, roedores	Amastigotas	Pele, mucosas	IFA[b], EI
L. donovani (calazar)	Disseminadas pelas áreas tropicais e subtropicais	Flebótomos (*Phlebotomus*)	Humano, cães, animais silvestres	Amastigotas	Sistema RE	IFA[b], EI
Toxoplasma gondii (toxoplasmose)	Mundial	Humano, outros mamíferos	Gatos	Cistos, trofozoítos	SNC, olhos, músculos, outros	EIA, IFI

[a] A álcool-ácido-resistência é mais bem demonstrada por fluorescência com auramina ou por colorações modificadas para álcool-ácido-resistência. [b] En Centers for Disease Control and Prevention. [c] A aglutinação em cartão é fornecida para países endêmicos pela Organização Mundial de Saúde. [d] Especi para *L. donovani*.

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; AFD, anticorpo fluorescente direto; EIA, imunoensaio enzimático; IFA, antic IFI, imunofluorescência indireta; PCR, reação em cadeia da polimerase; TDR, teste de detecção rápida; RE, reticuloendotelial; TC, tomografia compu

QUADRO 245e.4 PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE PARASITAS ENCONTRADOS NAS FEZES[a]

Parasitas e estágios fecais	Procedimentos diagnósticos alternativos
Tênias (cestódeos)	
Ovos e segmentos de *Taenia saginata*	Pesquisa de ovos com “fita de celofane” perianal
Ovos e segmentos de *T.*	Sorologia; biópsia cerebral para neurocisticercose

solium	
Trematódeos	
Ovos de *Clonorchis (Opisthorchis) sinensis*	Pesquisa de ovos e adultos na bile em colangites
Ovos de *Fasciola hepatica*	Pesquisa de ovos e adultos na bile em colangites
Ovos de *Paragonimus*	Sorologia; escarro; pesquisa de larvas por biópsia de pulmão ou cérebro
Ovos de *Schistosoma*	Sorologia para todos; biópsia retal (especialmente para *S. mansoni*), urina (*S. haematobium*), biópsia e ultrassonografia hepáticas
Nematelmintos	
Ovos e adultos de *Enterobius vermicularis*	Pesquisa de ovos e adultos com “fita de celofane” perianal
Ovos de *Trichuris trichiura*	Nenhum
Ovos e adultos de *Ascaris lumbricoides*	Pesquisa de larvas no escarro, na doença pulmonar
Ovos e larvas ocasionais de ancilostomídeos	Pesquisa de larvas no escarro, na doença pulmonar
Larvas de *Strongyloides*	Aspirado duodenal ou biópsia do jejuno; sorologia; pesquisa de larvas filariformes no escarro ou em biópsias de pulmão, na doença disseminada
Protozoários	
Trofozoítos e cistos de *Entamoeba histolytica*	Sorologia; pesquisa de trofozoítos por biópsia hepática
Trofozoítos e cistos de *Giardia lamblia*	Aspirado duodenal ou biópsia de jejuno
Oocistos de *Isospora belli*	Aspirado duodenal ou biópsia de jejuno[b]
Oocistos de *Cryptosporidium*	Aspirado duodenal ou biópsia de jejuno[b]
Esporos de microsporídios	Aspirado duodenal ou biópsia de jejuno

[a] Colorações e técnicas de concentração são discutidas no texto. [b] *Isospora* e *Cryptosporidium* são álcool-ácido-resistentes.

QUADRO 245e.5 IDENTIFICAÇÃO DE PARASITAS NO SANGUE E EM OUTROS LÍQUIDOS CORPORAIS

Líquido corporal, parasita	Enriquecimento/coloração	Técnica de cultivo
Sangue		
Plasmodium spp.	Esfregaço e gota espessa/Giemsa ou Wright	Não são úteis para o diagnóstico
Leishmania spp.	Camada leuco-plaquetária/Giemsa	Meio de cultura disponibilizado pelo CDC
Tripanossomas africanos[a]	Camada leuco-plaquetária, coluna aniônica/preparação a fresco e Giemsa	Inoculação em camundongo ou ratos[b]
Trypanosoma cruzi[c]	Como para as espécies africanas	Como anteriormente e xenodiagnóstico
Toxoplasma gondii	Camada leuco-plaquetária/Giemsa	Linhagens celulares de fibroblastos
Microfilárias[d]	Filtração/preparação a fresco e Giemsa	Nenhum
Urina		

Schistosoma haematobium	Centrifugação/preparação a fresco	Nenhum
Microfilárias (na quilúria)	Como para o sangue	Nenhum
Líquido cerebrospinal		
Tripanossomas africanos	Centrifugação, coluna aniônica/preparação a fresco e Giemsa	Como para o sangue
Naegleria fowleri	Centrifugação/preparação a fresco e Giemsa ou tricrômica	Ágar não nutriente recoberto de *Escherichia coli*

[a] *Trypanosoma rhodesiense* e *T. gambiense*. [b] Inocular camundongos por injeção intraperitoneal de 0,2 mL de sangue total heparinizado (0,5 mL para ratos). Após 5 dias, o sangue da cauda deve ser examinado diariamente em busca de tripanossomas, tal como descrito anteriormente. [c] Detectável no sangue por técnicas convencionais apenas durante a doença aguda. O xenodiagnóstico é bem-sucedido em cerca de 50% dos pacientes com doença de Chagas crônica. [d] Deve-se coletar sangue de dia (das 10 às 14 horas) e à noite (das 22 às 2 horas) para tornar máximas as chances de detectar *Wuchereria* (noturna, exceto para cepas do Pacífico), *Brugia* (noturna) e *Loa loa* (diurna).

Os parasitas mais detectados nos esfregaços de sangue corados pelo Giemsa são os plasmódios, as microfilárias e os tripanossomas africanos **(Quadro 245e.5)**. A maior parte dos pacientes com doença de Chagas apresenta-se na fase crônica, quando o *Trypanosoma cruzi* já não é mais detectável à microscopia dos esfregaços sanguíneos. Os preparados a fresco são às vezes mais sensíveis que os esfregaços corados para a detecção de microfilárias e tripanossomas africanos porque esses parasitas ativos produzem notável movimento dos eritrócitos no campo microscópico. A filtração do sangue por meio de um filtro de policarbonato (tamanho do poro: 3-5 μm) facilita a detecção de microfilárias. A formas amastigotas intracelulares de espécies de *Leishmania* e *T. cruzi* podem ser às vezes observadas em esfregaços corados do sangue periférico, mas os aspirados de medula óssea, fígado e baço são as melhores fontes para o exame microscópico e a cultura de *Leishmania* no calazar e de *T. cruzi* na doença de Chagas crônica. O diagnóstico de malária e a crítica distinção entre as várias espécies de *Plasmodium* são feitas pelo exame microscópico de esfregaços e gotas espessas de sangue **(Cap. 248)**. Como a infraestrutura e a experiência técnica de um laboratório podem não estar disponíveis em muitas regiões rurais com alta prevalência de malária, o teste diagnóstico rápido (TDR) é cada vez mais usado para preencher esse espaço. Trata-se de ensaios de captura imunocromatográfica com anticorpos monoclonais contra antígenos específicos para espécies (proteína 2 rica em histidina [PfHRP2] ou aldolase de *Plasmodium falciparum*) ou antígenos conservados de *Plasmodium* (lactato desidrogenase). A Organização Mundial de Saúde financiou um grande programa de testes para diferentes TDRs. Taxas reduzidas de desempenho foram relatadas em várias regiões, especialmente nas áreas onde deleções do gene *pfhrp2* foram detectadas. Infecção subpatente e identificação de espécies de *Plasmodium* também podem ser confirmadas pela reação em cadeia da polimerase (PCR), mas, para esse propósito, a PCR é primariamente uma ferramenta de pesquisa. O *P. knowlesi* , um parasita de símios, foi identificado como causa de um número crescente de infecções em Bornéu, na Malásia, e em outras áreas do sudeste da Ásia; há necessidade de PCR ou outro método molecular para diferenciar o *P. knowlesi* do *P. malariae*.

Embora a maior parte dos parasitas teciduais se core com a tradicional hematoxilina-eosina, os espécimes obtidos por biópsia cirúrgica devem também ser corados por técnicas especiais apropriadas. O patologista cirúrgico que está acostumado com a aplicação da coloração pela prata para *Pneumocystis* no escarro induzido e em biópsias transbrônquicas pode necessitar ser lembrado de que deve examinar as preparações a fresco e as preparações coradas pela hematoxilina férrica feitas a partir de espécimes pulmonares, para a pesquisa de *E. histolytica* e de ovos de helmintos. O clínico deve também aconselhar o cirurgião e o patologista sobre as técnicas ótimas de identificação de parasitas em espécimes obtidos por certos procedimentos especializados simples **(Quadro 245e.6)**. Por exemplo, a excisão de fragmentos de pele para o diagnóstico de oncocercose, a obtenção de biópsias retais para o diagnóstico de esquistossomose e a biópsia de lesões cutâneas por *punch*, para a identificação e cultura das espécies cutâneas e mucocutâneas de *Leishmania* são procedimentos simples, mas o diagnóstico pode não ser feito se os espécimes forem impropriamente obtidos ou processados.

QUADRO 245e.6 PROCEDIMENTOS SIMPLES PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Parasitas e estágio	Procedimento
Microfilárias de *Onchocerca volvulus* e *Mansonella streptocerca*	*Biópsia de pele:* elevar a pele com uma agulha e retirar cerca de 1 mg até uma profundidade de 0,5 mm, de vários locais. Pesar cada amostra, deixá-las em 0,5 mL de solução salina durante 4 h e examinar depois a solução salina em preparações a fresco ou coradas pelo Giemsa, diretamente ou após filtração. Contar as microfilárias.[a]
Adultos de *Loa loa* e adultos e microfilárias de *O. volvulus*	*Biópsias de nódulos subcutâneos:* corar pelo Giemsa os cortes histopatológicos de rotina e as lâminas obtidas por *imprint*.
Larvas de *Trichinella spiralis* (e talvez cisticercos de *Taenia* solium)	*Biópsias de músculo:* retirar cerca de 1,0 g dos músculos deltoide ou gastrocnêmio e comprimir entre duas lâminas de microscópio para exame direto.
Ovos de *Schistosoma* de todas as espécies, particularmente *S. mansoni*	*Fragmentos da mucosa retal:* retirar fragmentos de 2 mg de quatro áreas da mucosa, esticá-los sobre uma lâmina de microscopia e achatá-los sob uma segunda lâmina antes de proceder ao exame direto com aumento de 10x. As preparações podem ser fixadas em álcool ou coradas.
Tripomastigotas de *Trypanosoma gambiense* e *T. rhodesiense*	*Aspirados do cancro ou de linfonodo:*[b] aspirar o centro com uma agulha de calibre 18, colocar uma gota sobre uma lâmina e examinar em busca de formas móveis. O material cujo volume é considerado insuficiente pode ser corado pelo Giemsa.
Trofozoítos ou	*Raspados da córnea:* obter com o oftalmologista uma amostra para imediata coloração pelo

cistos de *Acanthamoeba* spp.	Giemsa e para cultura em ágar nutriente recoberto com *Escherichia coli*.
Espécies cutâneas e mucocutâneas de *Leishmania*.	*Swabs, aspirados ou biópsias por punch de lesões cutâneas:* obter uma amostra da margem da lesão para preparar *imprints* corados pelo Giemsa; corte e cultura em meios especiais fornecido pelo Centers for Disease Control and Prevention.

[a] Contagens > 100/mg estão associadas a um risco significativo de complicações. [b] O aspirado de linfonodo está contraindicado em algumas infecções e deve ser empregado de modo criterioso.

TESTES INESPECÍFICOS

A eosinofilia (> 500/µL) geralmente acompanha as infecções produzidas pela maior parte dos helmintos dos tecidos; o número absoluto de eosinófilos pode ser alto na triquinelose e nas fases migratórias das filarioses **(Quadro 245e.7)**. Os helmintos intestinais provocam eosinofilia apenas durante a migração pulmonar dos estágios larvares. A eosinofilia não é uma manifestação de infecções por protozoários. As causas parasitárias de eosinofilia no líquido cerebrospinal incluem nematódeos (p. ex., espécies de *Angiostrongylus, Gnathostoma, Toxocara* e *Baylisascaris*), bem como platelmintos (p. ex., *T. solium* e espécies de *Schistosoma*).

QUADRO 245e.7 **PARASITAS FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS À EOSINOFILIA**[a]

Parasita	Comentário
Tênias (cestódeos)	
Echinococcus granulosus	Quando um cisto hidático extravasa
Taenia solium	Durante o encistamento muscular e no líquido cerebrospinal na neurocisticercose
Trematódeos	
Paragonimus spp.	Uniformemente alta no estágio agudo
Fasciola hepatica	Pode ser alta no estágio adulto
Clonorchis (Opisthorchis) sinensis	Variável
Schistosoma mansoni	50% dos viajantes infectados
S. haematobium	25% dos viajantes infectados
S. japonicum	Até 6.000/µL na infecção aguda
Nematelmintos	
Ascaris lumbricoides	Durante a migração larvária
Espécies de ancilostomídeos	Durante a migração larvária
Strongyloides stercoralis	Intensa durante a migração e nos primeiros anos de infecção
Trichinella spiralis	Até 7.000/µL
Espécies de filárias[b]	Variável, mas pode chegar a 5.000-8.000/µL
Toxocara spp.	> 3.000/µL
Ancylostoma braziliense	Com importante erupção cutânea
Gnathostoma spinigerum	Na *larva migrans* visceral e na meningite eosinofílica

Angiostrongylus cantonensis	Na meningite eosinofílica
A. costaricensis	Durante a migração larvária nos vasos mesentéricos

[a]Praticamente todos os helmintos se associam à eosinofilia. Este quadro inclui os parasitas comuns e incomuns que frequentemente provocam eosinofilia durante a infecção. [b]*Wuchereria bancrofti*, *Brugia* spp., *Loa loa* e *Onchocerca volvulus*.

Como ocorre com a anemia hipocrômica microcítica decorrente da infestação maciça por ancilostomídeos, outras anormalidades laboratoriais inespecíficas podem sugerir uma parasitose em pacientes com a compatível exposição ambiental e/ou geográfica. Evidências bioquímicas de cirrose ou um sedimento urinário anormal em um imigrante africano certamente levarão à suspeita de esquistossomose, e a presença de anemia e trombocitopenia em um viajante ou imigrante febril está entre as principais características da malária. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também contribuem para o diagnóstico de infecção por muitos parasitas teciduais e tornaram-se inestimáveis adjuvantes no diagnóstico da neurocisticercose e da toxoplasmose cerebral.

DETECÇÃO DE ANTICORPOS E ANTÍGENOS

Há ensaios úteis para a detecção de anticorpos contra muitos parasitas teciduais importantes; a maior parte dos ensaios listados no **Quadro 245e.8** podem ser obtidos junto ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em Atlanta. Os resultados dos testes sorológicos não listados nos quadros devem ser interpretados com cautela.

O valor dos ensaios para a detecção de anticorpos é limitado por diversos fatores. Por exemplo, o preparo de gotas espessas e esfregaços continua sendo o procedimento de escolha no diagnóstico de malária em um paciente individual porque os títulos diagnósticos de anticorpos contra os plasmódios se elevam lentamente e não diferenciam as espécies – um passo crítico para a conduta junto ao paciente. Os antígenos filáricos apresentam reação cruzada com os de outros nematódeos; como ocorre nos ensaios de detecção de anticorpos para a maior parte dos parasitas, a presença de anticorpos no ensaio feito para filárias não distingue uma infecção passada de uma infecção atual. A despeito dessas limitações específicas, a distribuição geográfica restrita de muitos parasitas tropicais aumenta a utilidade diagnóstica da presença ou ausência de anticorpos nos viajantes originários dos países industrializados. Em contraste, uma grande proporção da população do mundo já foi exposta ao *Toxoplasma gondii* e a presença de anticorpos IgG para esse parasita não constitui prova de doença ativa.

Há poucos ensaios de detecção de anticorpos para o diagnóstico de infecções por parasitas intestinais. A *E. histolytica* é a principal exceção. Testes sorológicos sensíveis e específicos são de inestimável utilidade no diagnóstico da amebíase. Existem, agora, *kits* comerciais para a detecção de antígenos por enzimaimunoensaio de ou de organismos inteiros por ensaios de anticorpo fluorescente para vários protozoários (Quadro 245e.8).

QUADRO 245e.8 **EXAMES SOROLÓGICOS E MOLECULARES PARA INFECÇÕES PARASITÁRIAS**[a]

Parasita, infecção	Anticorpo	Antígeno ou DNA/RNA
Tênias		
Equinococose	WB, EIA	
Cisticercose	WB	
Trematódeos		
Paragonimíase	WB, EIA[b]	
Esquistossomose	EIA, WB	
Fasciolíase	EIA[b]	
Nematelmintos		
Estrongiloidíase	EIA	
Triquinelose	EIA	
Toxocaríase	EIA	
Filariose	EIA[c]	RAPID[c]
Protozoários		
Amebíase	EIA	EIA,[b] RAPID,[b] PCR
Giardíase		EIA,[b] RAPID,[b] AFD, PCR
Criptosporidíase		EIA,[b] AFD, RAPID,[b] PCR
Malária (todas as espécies)	IFI[d]	RAPID, PCR
Babesiose	IFI	PCR
Doença de Chagas	IFI, EIA	PCR
Leishmaniose	IFI, EIA	PCR[b]
Toxoplasmose	IFI, EIA (IgM)[e]	PCR[b]
Microsporidiose		PCR
Ciclosporíase		PCR
Acantamebíase		AFD, PCR
Naegleriose		AFD, PCR
Infecção por *Balamuthia*		AFD

[a] A menos que especificado de outra forma, todos os testes estão disponíveis nos CDC. [b] Apenas em laboratórios de pesquisa ou comerciais. [c] Disponível nos NIH (nos Estados Unidos) e comercialmente. [d] De emprego limitado no manejo da doença aguda. [e] A confirmação da infecção ocorrida nos últimos 3 meses pode requerer testes adicionais feitos por um laboratório de pesquisa.

Nota: A maior parte dos *kits* de detecção de antígenos e anticorpos parasitários está disponível no comércio. A maior parte das PCR listadas está agora disponível nos Centers for Disease Control and Prevention e em laboratórios de pesquisa e comerciais.

Abreviações: AFD, anticorpo fluorescente direto; EIA, ensaio imunoenzimático; IgM, imunoglobulina M; IFI, imunofluorescência indireta; PCR, reação em cadeia da polimerase; RAPID, ensaio imunográfico rápido; WB, *Western blot*.

TÉCNICAS MOLECULARES

A hibridização de DNA por sondas, repetida muitas vezes no genoma de um determinado parasita, e a amplificação de um fragmento específico de DNA pela PCR já se estabeleceram como técnicas úteis para o diagnóstico de várias infecções por protozoários **(Quadro 245e.8)**. Embora seja muito sensível, a PCR é ainda um adjuvante para as técnicas convencionais de detecção de parasitas e deve ser solicitada apenas quando os procedimentos microscópicos e imunodiagnósticos não podem estabelecer um provável diagnóstico. Por exemplo, apenas múltiplos esfregaços sanguíneos negativos ou a impossibilidade de identificar as espécies infectantes justifica a solicitação de PCR para o diagnóstico ou conduta apropriada na malária. Além da PCR do sangue anticoagulado, o CDC (*www.cdc.gov/dpdx/)* e vários laboratórios comerciais realizam, agora, a PCR para detecção de certos parasitas em amostras fecais em espécimes obtidos por biópsias e em líquido do lavado broncoalveolar **(Quadro 245e.8)**. Embora a PCR seja usada agora principalmente para a detecção de protozoários, é provável que o trabalho ativo de pesquisa venha a estabelecer a sua viabilidade para a detecção de vários helmintos.

246e

Fármacos usados no tratamento das parasitoses

Thomas A. Moore

As parasitoses acometem mais da metade da população mundial e – sobretudo nas nações subdesenvolvidas, onde são mais prevalentes – impõem um considerável ônus à saúde. As fronteiras de algumas doenças parasitárias, incluindo a malária, expandiram-se nas últimas décadas em decorrência de fatores como desflorestamento, deslocamentos populacionais, aquecimento global e outros eventos climáticos. Apesar dos importantes esforços envidados no desenvolvimento de vacinas e controle de vetores, a quimioterapia continua sendo o meio mais eficaz de controlar as parasitoses. Os esforços para combater a disseminação de algumas doenças têm sido dificultados pelo aparecimento e pela disseminação de resistência aos fármacos, pela introdução limitada de novos agentes antiparasitários e pela proliferação de medicações falsificadas. Entretanto, existem boas razões para ser otimista. Iniciativas globais ambiciosas com o objetivo de controlar ou eliminar ameaças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), a tuberculose e a malária demonstraram algum sucesso inicial. O reconhecimento da carga substancial imposta pelas doenças tropicais "negligenciadas" gerou parcerias multinacionais para desenvolver e distribuir agentes antiparasitários eficazes. Vacinas contra várias doenças tropicais estão sendo desenvolvidas, e ensaios clínicos para vacinas contra parasitas continuam em andamento.

Este capítulo trata exclusivamente dos agentes empregados no tratamento das infecções devidas aos parasitas. As recomendações de tratamento específicas para as doenças produzidas por parasitas em seres humanos estão relacionadas nos capítulos subsequentes. Muitos dos agentes discutidos a seguir foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), porém ainda são considerados como em fase de investigação para o tratamento de determinadas infecções. Os fármacos indicados no texto com um asterisco (*) estão disponíveis no Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Drug Service (*www.cdc.gov/ncpdcid/dsr/*). Os fármacos assinalados com uma cruz (†) só estão disponíveis nos seus respectivos fabricantes; a informação para entrar em contato com esses fabricantes pode ser obtida no CDC.

O **Quadro 246e.1** apresenta uma breve introdução a cada fármaco (incluindo alguns abordados em outros capítulos), juntamente com os seus principais efeitos tóxicos, espectro de atividade e segurança para uso durante a gravidez e a amamentação.

QUADRO 246e.1 VISÃO GERAL DOS AGENTES USADOS NO TRATAMENTO DAS PARASITOSES

Fármacos por classe	Infecção parasitária	Efeitos adversos	Principais interações medicamentosas	Classe para gravidez[a]	Am
4-aminoquinolinas					
Amodiaquina	Malária[b]	Agranulocitose, hepatotoxicidade	Sem informações	Não atribuída	Ser info
Cloroquina	Malária[b]	*Ocasionais:* prurido, náuseas, vômitos, cefaleia, despigmentação dos pelos/cabelos, dermatite esfoliativa, opacidade reversível da córnea. *Raros:* lesão irreversível da retina, alteração da cor das unhas, discrasias sanguíneas	Antiácidos e caolim: absorção reduzida de cloroquina Ampicilina: biodisponibilidade reduzida pela cloroquina Cimetidina: aumento dos níveis séricos de cloroquina Ciclosporina: aumento dos níveis séricos de cloroquina	Não atribuída[c]	Sin
8-aminoquinolinas					
Primaquina	Malária[b]	*Frequentes*: hemólise em pacientes com deficiência de G6PD *Ocasionais*: metemoglobinemia, distúrbios GI. *Raro:* sintomas do SNC	Quinacrina: toxicidade potencializada da primaquina	Contraindicada	Ser info
Tafenoquina	Malária[b]	*Frequentes*: hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, desconforto GI leve. *Ocasionais*: metemoglobinemia, cefaleias	Sem informações	Não atribuída	Ser info
Aminoalcoóis					
Halofantrina	Malária[b]	*Frequentes:* dor abdominal, diarreia. *Ocasionais:* distúrbios do ECG (prolongamento do intervalo QTc e intervalo PR relacionado com a dose), náuseas, prurido. Contraindicada em	O uso concomitante de agentes que prolongam o intervalo QTc está contraindicado	C	Ser info

		pessoas com cardiopatia ou que tenham tomado mefloquina nas últimas 3 semanas			
Lumefantrina	Malária[b]	*Ocasionais:* náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia, cefaleia, tontura	Sem interações importantes	Não atribuída	Ser info
Aminoglicosídeos					
Paromomicina	Amebíase,[b] infecção com *Dientamoeba fragilis*, giardíase, criptosporidiose, leishmaniose	*Frequentes:* distúrbios GIs (apenas com a administração oral). *Ocasionais*: nefrotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade vestibular (apenas com a administração parenteral)	Sem interações importantes	Não atribuída[c]	Ser info
Anfotericina B Anfotericina B desoxicolato Anfotericina B complexo lipídico, ABLC Anfotericina B lipossomal	Leishmaniose,[d] meningoencefalite amebiana	*Frequentes*: febre, calafrios, hipopotassemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidade. *Ocasionais*: vômitos, dispneia, hipotensão	Agentes antineoplásicos: toxicidade renal, broncospasmo, hipotensão Glicocorticoides, ACTH, digitálicos: hipopotassemia Zidovudina: aumenta mielo e nefrotoxicidade	B	Ser info
Antimoniais	Leishmaniose				
Antimônio pentavalente[e]		*Frequentes*: artralgias/mialgias, pancreatite, alterações do ECG (prolongamento do intervalo QT, achatamento ou inversão da onda T)	Sem interações importantes	Não atribuída	Sin
Antimoniato de meglumina		*Frequentes*: artralgias/mialgias, pancreatite, alterações do ECG (prolongamento do intervalo QT, achatamento ou inversão da onda T)	Antiarrítmicos e antidepressivos tricíclicos: aumento do risco de cardiotoxicidade	Não atribuída	Ser info
Artemisinina e derivados	Malária[f]	*Ocasionais:* neurotoxicidade (ataxia, convulsões),			

		náuseas, vômitos, anorexia, dermatite por contato			
Arteéter			Sem informações	Não atribuída	Sin
Arteméter			Nenhuma interação clinicamente significativa	C	Sin
Artesunato[e]			Mefloquina: níveis diminuídos e depuração acelerada pelo artesunato	C	Sin
Di-hidroartemisinina			Mefloquina: maior absorção	Não atribuída	Sin
Atovaquona	Malária,[b] babesiose	*Frequentes:* náuseas, vômitos. *Ocasionais:* dor abdominal, cefaleia	Níveis plasmáticos diminuídos pela rifampicina e tetraciclina; biodisponibilidade diminuída pela metoclopramida	C	Ser infc
Azóis Fluconazol Itraconazol Cetoconazol	Leishmaniose	*Graves:* hepatotoxicidade. *Raros:* distúrbios cutâneos proliferativos, anafilaxia	Varfarina, hipoglicemiantes orais, fenitoína, ciclosporina, teofilina, digoxina, dofetilida, quinidina, carbamazepina, rifabutina, bussulfano, docetaxel, alcaloides da vinca, pimozida, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamil, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, sinvastatina, tacrolimo, sirolimo, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanila, buspirona, metilprednisolona, trimetrexato: os azóis aumentam os níveis plasmáticos Carbamazepina, fenobarbital,	C	Sin

			fenitoína, isoniazida, rifabutina, rifampicina, antiácidos, antagonistas do receptor H_2, inibidores da bomba de prótons, nevirapina: diminuem os níveis plasmáticos dos azóis Claritromicina, eritromicina, indinavir, ritonavir: aumentam os níveis plasmáticos dos azóis		
Benzimidazóis					
Albendazol	Ascaridíase, capilaríase, clonorquíase, *larva migrans* cutânea, cisticercose,[b] equinococose,[b] enterobíase, enterocolite eosinofílica, gnatostomíase, ancilostomíase, filariose linfática, microsporidiose, estrongiloidíase, triquinelose, tricostrongilíase, tricuríase, *larva migrans* visceral	*Ocasionais*: náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, alopecia reversível, aminotransferases elevadas. *Raros:* leucopenia, exantema	Dexametasona, praziquantel: nível plasmático de sulfóxido de albendazol aumentou em ~50%	C	Sim
Mebendazol	Ascaridíase,[b]capilaríase, enterocolite eosinofílica, enterobíase,[b] ancilostomose,[b] triquinelose, tricostrongilíase, tricuríase,[b] *larva migrans* visceral	*Ocasionais:* diarreia, dor abdominal, aminotransferases elevadas. *Raros:* agranulocitose, trombocitopenia, alopecia	Cimetidina: o metabolismo do mebendazol é inibido	C	Ser info
Tiabendazol	Estrongiloidíase,[b] *larva migrans* cutânea,[b] *larva migrans* visceral[b]	*Frequentes:* anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, tontura, urina com odor de aspargos. *Ocasionais:* sonolência, vertigem, cristalúria, aminotransferases	Teofilina: níveis séricos aumentados pelo tiabendazol	C	Ser info

		elevadas, psicose. *Raros:* hepatite, convulsões, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, zumbidos			
Triclabendazol	Fasciolíase, paragonimíase	*Ocasionais:* cãibras abdominais, diarreia, cólica biliar, cefaleia transitória	Sem informações	Não atribuída	Sim
Benznidazol	Doença de Chagas	*Frequentes*: exantema, prurido, náuseas, leucopenia, parestesias	Sem interações importantes	Não atribuída	Se inf
Clindamicina	Babesiose, malária, toxoplasmose	*Ocasionais:* colite pseudomembranosa, dor abdominal, diarreia, náuseas/vômitos. *Raros:* prurido, exantemas cutâneos	Sem interações importantes	B	Sim
Furoato de diloxanida	Amebíase	*Frequente:* flatulência. *Ocasionais:* náuseas, vômitos, diarreia. *Raro:* prurido	Nenhuma relatada	Contraindicada	Se inf
Eflornitina[h] (difluorometilornitina, DFMO)	Tripanossomíase	*Frequente:* pancitopenia. *Ocasionais:* diarreia, convulsões. *Raro:* perda auditiva transitória	Sem interações importantes	Contraindicada	Se inf
Emetina e de-hidroemetina[e]	Amebíase, fasciolíase	*Grave:* cardiotoxicidade. *Frequente:* dor no local da injeção. *Ocasionais:* tontura, cefaleia, sintomas GIs	Nenhuma relatada	X	Se inf
Antagonistas do folato					
Inibidores da di-hidrofolato redutase					
Pirimetamina	Malária,[b] isosporidiose, toxoplasmose[b]	*Ocasional:* deficiência de folato. *Raros:* exantema, convulsões, reação cutânea grave (necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme,	Sulfonamidas, proguanil, zidovudina: maior risco de supressão da medula óssea quando usados concomitantemente	C	Sim

		síndrome de Stevens-Johnson)			
Proguanil e clorproguanil	Malária	*Ocasional:* urticária. *Raros:* hematúria, distúrbios GIs	Sem interações importantes	C	Sim
Trimetoprima	Ciclosporíase, isosporíase	Hiperpotassemia, desconforto GI, estomatite leve	Metotrexato: depuração reduzida Varfarina: efeito prolongado. Fenitoína: aumenta o metabolismo hepático	C	Sim
Inibidores da di-hidropteroato sintetase: sulfonamidas Sulfadiazina Sulfametoxazol Sulfadoxina	Malária,[b] toxoplasmose[b]	*Frequentes:* distúrbios GIs, reações cutâneas alérgicas, cristalúria. *Raros:* reações cutâneas graves (necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), agranulocitose, anemia aplásica, hipersensibilidade do trato respiratório, hepatite, nefrite intersticial, hipoglicemia, meningite asséptica	Diuréticos tiazídicos: maior risco de trombocitopenia em pacientes idosos Varfarina: efeito prolongado pelas sulfonamidas Metotrexato: níveis aumentados pelas sulfonamidas Fenitoína: metabolismo prejudicado pelas sulfonamidas Sulfonilureias: efeito prolongado pelas sulfonamidas	B	Sim
Inibidores da di-hidropteroato sintetase: sulfonamidas					
Dapsona	Leishmaniose, malária, toxoplasmose	*Frequentes:* exantema, anorexia. *Ocasionais:* hemólise, metemoglobinemia, neuropatia, dermatite alérgica, anorexia, náuseas, vômitos, taquicardia, cefaleia, insônia, psicose, hepatite. *Raro:* agranulocitose	Rifampicina: níveis plasmáticos diminuídos de dapsona	C	Sim
Fumagilina	Microsporidiose	*Raros:* neutropenia, trombocitopenia	Nenhuma relatada	Sem informações	Ser info
Furazolidona	Giardíase	*Frequentes:* náuseas/vômitos, urina acastanhada.	Risco de crise hipertensiva quando	C	Ser info

		Ocasionais: prurido retal, cefaleia. *Raros:* anemia hemolítica, reações semelhantes às causadas pelo dissulfiram, interações com IMAOs	administrada por > 5 dias com IMAOs		
Iodoquinol	Amebíase,[b] balantidíase, infecção pela *D. fragilis*	*Ocasionais:* cefaleia, exantema, prurido, tireotoxicose, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia. *Raros:* neurite óptica, neuropatia periférica, convulsões, encefalopatia	Sem interações importantes	C	Ser info
Ivermectina	Ascaridíase, *larva migrans* cutânea, gnatostomíase, loíase, filarioses linfáticas, oncocercose,[b] escabiose, estrongiloidíase,[b] tricuríase	*Ocasionais:* febre, prurido, cefaleia, mialgias. *Raro*: hipotensão	Sem interações importantes	C	Sin
Macrolídeos					
Azitromicina	Babesiose	*Ocasionais:* náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal. *Raros:* angioedema, icterícia colestática	Ciclosporina e digoxina: níveis aumentados pela azitromicina Nelfinavir: aumenta os níveis de azitromicina	B	Sin
Espiramicina[h]	Toxoplasmose	*Ocasional:* distúrbios GIs, erupções cutâneas transitórias. *Raros:* trombocitopenia, prolongamento do intervalo QT em lactentes, hepatite colestática	Sem interações importantes	Não atribuída[c]	Sin
Mefloquina	Malária[b]	*Frequentes:* cabeça girando, náuseas, cefaleia. *Ocasionais:* confusão, pesadelos, insônia, distúrbios visuais, anormalidades transitórias e	A administração de halofantrina por < 3 semanas após o uso de mefloquina pode ocasionar prolongamento fatal do intervalo QTc. A mefloquina pode baixar os	C	Sin

		clinicamente silenciosas no ECG, inclusive bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueio AV de 1º grau, prolongamento do intervalo QTc e ondas T anormais. *Raros:* psicose, convulsões, hipotensão	níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes. Os níveis são aumentados e a depuração é acelerada pelo artesunato		
Melarsoprol[e]	Tripanossomíase	*Frequentes*: lesão miocárdica, encefalopatia, neuropatia periférica, hipertensão. *Ocasional:* hemólise induzida por G6PD, eritema nodoso hanseniano. *Raro*: hipotensão	Sem interações importantes	Não atribuída	Ser info
Metrifonato	Esquistossomose	*Frequentes*: dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, vertigem, broncospasmo. *Raros*: sintomas colinérgicos	Sem interações importantes	B	Nã
Miltefosina	Leishmaniose,[b] meningoencefalite amébica primária	*Frequentes*: distúrbios GIs leves e transitórios (1-2 dias) nas 2 primeiras semanas de tratamento (regridem após o término do tratamento); enjoo. *Ocasionais:* elevações reversíveis da creatinina e das aminotransferases	Sem interações importantes	Não atribuída	Ser info
Niclosamida	Cestódeos intestinais[b]	*Ocasionais:* náuseas, vômitos, tontura, prurido	Sem interações importantes	B	Ser info
Nifurtimox[e]	Doença de Chagas	*Frequentes:* náuseas, vômitos, dor abdominal, insônia, parestesias, fraqueza, tremores. *Raros:* convulsões (todas reversíveis e relacionadas com a	Sem interações importantes	Não atribuída	Ser info

		dose).			
Nitazoxanida	Criptosporidiose,[b] giardíase[b]	*Ocasionais:* dor abdominal, diarreia. *Raros*: vômitos, cefaleia	Sem interações importantes	B	Se inf
Nitroimidazóis					
Metronidazol	Amebíase,[b] balantidíase, dracunculíase, giardíase, tricomoníase,[b] infecção pela *D. fragilis*	*Frequentes:* náuseas, cefaleia, anorexia, gosto metálico. *Ocasionais:* vômitos, insônia, vertigem, parestesias, efeitos semelhantes aos do dissulfiram. *Raros:* convulsões, neuropatia periférica	Varfarina: efeito acentuado pelo metronidazol Dissulfiram: reação psicótica Fenobarbital, fenitoína: aceleram a eliminação do metronidazol Lítio: níveis séricos elevados pelo metronidazol Cimetidina: meia-vida prolongada do metronidazol	B	Si
Tinidazol	Amebíase,[b] giardíase, tricomoníase	*Ocasionais:* náuseas, vômitos, gosto metálico	Ver metronidazol	C	Si
Oxamniquina	Esquistossomose	*Ocasionais:* tontura, sonolência, cefaleia, urina alaranjada, elevação das aminotransferases. *Raros:* convulsões	Sem interações importantes	C	Se inf
Paromomicina	Amebíase,[b] infecção pelo *D. fragilis*, giardíase, criptosporidiose, leishmaniose	*Frequentes:* distúrbios GIs (apenas com a administração oral). *Ocasionais:* nefrotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade vestibular (apenas com a administração parenteral)	Sem interações importantes	Oral: B Parenteral: não atribuída[c]	Se inf
Isotionato de pentamidina	Leishmaniose, tripanossomose	*Frequentes:* hipotensão, hipoglicemia, pancreatite, abscessos estéreis nos locais de injeção IM, distúrbios GIs, insuficiência renal reversível. *Ocasionais:* hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, *delirium*. *Raro:* anafilaxia	Sem interações importantes	C	Se inf

Piperazina e derivados					
Piperazina	Ascaridíase, enterobíase	*Ocasionais:* náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia. *Raros:* neurotoxicidade, convulsões	Nenhuma relatada	C	Sem info
Dietilcarbamazina[e]	Filariose linfática, loíase, eosinofilia pulmonar tropical	*Frequentes:* náuseas relacionadas com a dose, vômitos. *Raros:* febre, calafrios, artralgias, cefaleias	Nenhuma relatada	Não atribuída[c]	Sem info
Praziquantel	Clonorquíase,[b] cisticercose, difilobotriose, himenolepíase, teníase, opistorquíase, trematódeos intestinais, paragonimíase, esquistossomose[b]	*Frequentes:* dor abdominal, diarreia, tontura, cefaleia, mal-estar. *Ocasionais:* febre, náuseas. *Raros:* prurido, soluços	Sem interações importantes	B	Sim
Pamoato de pirantel	Ascaridíase, enterocolite eosinofílica, enterobíase,[b] ancilostomíase, tricostrongilíase	*Ocasional:* distúrbios GIs, cefaleia, tontura, aminotransferases elevadas	Sem interações importantes	C	Sem info
Pironaridina	Malária	Ocasionais: cefaleia, náuseas.	Nenhuma relatada até hoje	B	Sim
Quinacrina[h]	Giardíase[b]	*Frequentes:* cefaleia, náuseas, vômitos, gosto amargo. *Ocasionais:* pele, escleras e urina amarelo-alaranjadas; início após 1 semana de tratamento, durando até 4 meses após o término. *Raros:* psicose, dermatite esfoliativa, retinopatia, hemólise induzida pela G6PD, exacerbação de psoríase, efeitos semelhantes aos do dissulfiram	Primaquina: toxicidade potencializada pela quinacrina	C	Sem info
Quinina e quinidina	Malária, babesiose	*Frequentes:* cinchonismo	Inibidores da anidrase carbônica,	X	Sim

		(zumbidos, surdez para altas tonalidades, cefaleia, disforia, náuseas, vômitos, dor abdominal, distúrbios visuais, hipotensão postural), hiperinsulinemia resultando em hipoglicemia potencialmente fatal. *Ocasionais:* surdez, anemia hemolítica, arritmias, hipotensão devido à infusão IV rápida	diuréticos tiazídicos: eliminação renal reduzida de quinidina Amiodarona, cimetidina: aumento dos níveis de quinidina Nifedipina: níveis diminuídos de quinidina; a quinidina torna mais lento o metabolismo da nifedipina Fenobarbital, fenitoína, rifampicina: eliminação hepática acelerada de quinidina Verapamil: depuração hepática reduzida de quinidina Diltiazem: depuração diminuída de quinidina		
Quinolonas					
Ciprofloxacino	Ciclosporíase, isosporíase	*Ocasionais:* náuseas, diarreia, vômitos, dor e desconforto abdominal, cefaleia, inquietação, exantema. *Raros:* mialgias e artralgias, ruptura de tendão, sintomas do SNC (nervosismo, agitação, insônia, ansiedade, pesadelos, paranoia); convulsões	Probenecida: aumento dos níveis séricos de ciprofloxacino Teofilina, varfarina: aumento dos níveis séricos pelo ciprofloxacino	C	Sim
Suramina[e]	Tripanossomíase	*Frequentes:* imediatos – febre, urticária, náuseas, vômitos, hipotensão; tardios (até 24 h) – dermatite esfoliativa, estomatite, parestesias,	Sem interações importantes	Não atribuída	Sem info

		fotofobia, disfunção renal. *Ocasionais:* nefrotoxicidade, toxicidade suprarrenal, atrofia óptica, anafilaxia			
Tetraciclinas	Balantidíase, infecção pela *D. fragilis*, malária; filariose linfática (doxiciclina)	*Frequentes:* distúrbios GIs. *Ocasional:* dermatite por fotossensibilidade. *Raros:* dermatite esfoliativa, esofagite, hepatotoxicidade	Varfarina: efeito prolongado pelas tetraciclinas	D	Sin

[a]Com base nas categorias A a D, X de gestação da Food and Drug Administration (FDA). [b]Aprovado pela FDA com essa indicação. [c]O uso na gravidez recomendado por organizações internacionais fora dos Estados Unidos. [d]Apenas o AmBisome foi aprovado para essa indicação. [e]Disponível no Cente Control and Prevention (CDC). [f]Apenas arteméter (em combinação com lumefantrina) e artesunato foram aprovados pela FDA para essa indicação. [g] acredita que seja prejudicial. [h]Disponível com o fabricante.

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; AV, atrioventricular; SNC, sistema nervoso central; ECG, eletrocardiograma; G6PD, glicose 6- desidrogenase; GI, gastrintestinal; IMAO, inibidor da monoaminoxidase; IM, intramuscular'; IV, intravenosa.

Albendazol Como todos os benzimidazóis, o albendazol atua por meio de sua ligação seletiva à β-tubulina livre nos nematódeos, inibindo a polimerização da tubulina e a captação de glicose dependente de microtúbulos. A lesão irreversível ocorre nas células gastrintestinais (GIs) dos nematódeos, resultando em inanição, morte e expulsão dos vermes pelo hospedeiro. Essa ruptura fundamental do metabolismo celular também proporciona um tratamento para uma ampla variedade de doenças parasitárias.

O albendazol é pouco absorvido pelo trato GI. A administração do fármaco com uma refeição gordurosa aumenta a sua absorção em 2-6 vezes. A pouca absorção do albendazol pode ser vantajosa para o tratamento dos helmintos intestinais; entretanto, para o tratamento bem-sucedido das infecções por helmintos teciduais (p. ex., doença hidática e neurocisticercose), é necessário que uma quantidade suficiente do fármaco ativo alcance o local da infecção. O metabólito sulfóxido de albendazol é responsável pelo efeito terapêutico do fármaco fora do lúmen intestinal. O sulfóxido de albendazol atravessa a barreira hematencefálica, atingindo níveis significativamente mais altos que os obtidos no plasma. As concentrações elevadas de sulfóxido de albendazol alcançadas no líquido cerebrospinal (LCS) podem explicar a eficácia do albendazol no tratamento da neurocisticercose.

O albendazol é extensamente metabolizado no fígado; entretanto, dispõe-se de poucos dados sobre o uso do fármaco em pacientes com doença hepática. A terapia com dose única de albendazol é, em grande parte, desprovida de efeitos colaterais (frequência global ≤ 1%). Cursos mais prolongados (p. ex., os administrados no tratamento da doença equinocócica cística e alveolar) têm sido associados a anormalidades da função hepática e toxicidade da medula óssea. Por conseguinte, nos casos em que se pode prever o seu uso prolongado, o albendazol deve ser administrado em ciclos de tratamento de 28 dias, interrompidos por 14 dias de intervalo sem tratamento. A terapia prolongada com doses integrais de albendazol (800 mg/dia) deve ser administrada com cautela em pacientes que também estão fazendo uso de fármacos com efeitos conhecidos sobre o sistema do citocromo P450.

Amodiaquina A amodiaquina tem sido amplamente utilizada no tratamento da malária por > 40 anos. À semelhança da cloroquina (a outra principal 4-aminoquinolina), a amodiaquina tem, hoje, o seu uso limitado devido à disseminação da resistência. A amodiaquina interfere na produção de hemozoína por meio da formação de um complexo com o heme. É rapidamente absorvida e comporta-se como um profármaco após a administração oral; o agente antimalárico predominante consiste no metabólito plasmático principal, a monodesetilamodiaquina. A amodiaquina e seus metabólitos são todos excretados na urina, porém não há recomendações quanto ao ajuste da dose em pacientes com comprometimento da função renal. Pode-se verificar o desenvolvimento de agranulocitose e hepatotoxicidade com o uso repetido; por conseguinte, esse fármaco não deve ser utilizado para profilaxia. Apesar da resistência disseminada, a amodiaquina demonstrou ser efetiva em algumas áreas quando associada a outros agentes antimaláricos (p. ex., artersunato, sulfadoxina-pirimetamina), particularmente em crianças. Embora licenciada, a amodiaquina não está disponível nos Estados Unidos.

Anfotericina B **Ver Quadro 246e.1** **e** **Capítulo 235.**

Antimoniais* A despeito das reações adversas associadas e da necessidade de tratamento parenteral prolongado, os compostos antimoniais pentavalentes (designados como Sb^v) continuam sendo o tratamento de primeira linha para todas as formas de leishmaniose no mundo inteiro, basicamente por terem custo acessível, serem efetivos e por terem sobrevivido à prova do tempo. Os antimoniais pentavalentes são ativos apenas após biorredução na forma trivalente Sb(III), que inibe a tripanotiona redutase, uma enzima essencial envolvida no manejo do estresse oxidativo das espécies de *Leishmania*. O fato de espécies de *Leishmania* utilizarem a tripanotiona no lugar da glutationa (empregada pelas células de mamíferos) pode explicar a atividade específica dos antimoniais contra os parasitas. Os fármacos são captados pelo sistema reticuloendotelial, e sua atividade contra espécies de *Leishmania* pode ser intensificada por essa localização. O estibogliconato de sódio é o único antimonial pentavalente disponível nos Estados Unidos; o antimoniato de meglumina é utilizado principalmente nos países francófonos.

A resistência constitui um importante problema em algumas áreas. Embora se tenha identificado uma falta de resposta de baixo nível aos Sb^v na Índia, na década de 1970, aumentos tanto na dose diária recomendada (para 20 mg/kg) quanto na duração do tratamento (para 28 dias) compensaram de modo satisfatório a resistência crescente observada até cerca de 1990. Desde então, tem havido um contínuo desgaste na capacidade dos Sb^v de induzir uma cura em longo prazo em pacientes com calazar que residem no leste da Índia. A coinfecção pelo vírus da imunodeficiênvia humana (HIV) compromete a resposta ao tratamento.

O estibogliconato de sódio está disponível em solução aquosa e é administrado por via parenteral. O antimônio parece ter duas fases de eliminação. Quando o fármaco é administrado por via intravenosa (IV), a meia-vida média da primeira fase é < 2 horas; a meia-vida média da fase de eliminação terminal é de quase 36 horas. Essa fase mais lenta pode ser decorrente da conversão do antimônio pentavalente na forma trivalente, que provavelmente é responsável pelos efeitos colaterais frequentemente observados com a terapia prolongada.

Artemisinina, derivados* O artesunato, o arteméter, o arte-éter e o composto original artemisinina são sesquiterpenolactonas derivadas do absinto doce, *Artemisia annua*. Esses agentes são pelo menos 10 vezes mais potentes *in vivo* do que outros fármacos antimaláricos e não apresentam, no momento, nenhuma resistência cruzada com agentes antimaláricos conhecidos; por conseguinte, tornaram-se os agentes de primeira linha para o tratamento da malária grave por *Falciparum*. Os compostos da artemisinina são rapidamente efetivos contra as formas eritrocitárias assexuadas de espécies de *Plasmodium*, enquanto não são ativos contra as formas intra-hepáticas. A artemisinina e seus derivados são altamente lipossolúveis e atravessam rapidamente as membranas celulares tanto do hospedeiro quanto do parasita. Um dos fatores que explica a toxicidade altamente seletiva desses fármacos contra a malária reside na capacidade dos eritrócitos parasitados de concentrar a artemisinina e seus derivados 100 vezes mais do que os eritrócitos não infectados. O efeito antimalárico desses agentes resulta principalmente da di-hidroartemisinina, um composto derivado do arteméter e do artesunato. Na presença de heme ou ferro molecular, a porção endoperóxido da di-hidroartemisinina decompõe-se, gerando radicais livres e outros metabólitos que causam lesão nas proteínas do parasita. Os compostos estão disponíveis para administração oral (VO), retal e IV ou intramuscular (IM), dependendo do derivado. Nos Estados Unidos, o artesunato IV está disponível para o tratamento da malária grave que não responde à quinidina por meio da linha direta do CDC para malária. A artemisinina e seus derivados são rapidamente depurados da circulação. Suas meias-vidas curtas limitam o seu valor para profilaxia e monoterapia. Esses agentes só devem ser usados em associação com outro agente de ação mais longa (p. ex., artesunato-mefloquina, di-hidroartemisinina-piperaquina). Na atualidade, dispõe-se de uma formulação combinada de arteméter e lumefantrina para o tratamento da malária por *Falciparum* aguda não complicada adquirida em áreas onde o *Plasmodium falciparum* é resistente à cloroquina e aos antifolatos.

Atovaquona A atovaquona é uma hidroxinaftoquinona, que exerce atividade antiprotozoária de amplo espectro por meio da inibição seletiva do transporte mitocondrial de elétrons do parasita. Esse fármaco exibe uma potente atividade contra toxoplasmose e babesiose quando utilizado com pirimetamina e azitromicina, respectivamente. A atovaquona possui um novo modo de ação contra espécies de *Plasmodium*, inibindo o sistema de transporte de elétrons ao nível do complexo do citocromo bc1. O fármaco mostra-se ativo contra os estágios tanto eritrocitário quanto exoeritrocitário de espécies de *Plasmodium*. Entretanto, como a atovaquona não erradica os hipnozoítos do fígado, os pacientes com infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* devem receber profilaxia radical.

A Malarone® é uma combinação de dose fixa de atovaquona e proguanil utilizada para profilaxia da malária, bem como para o tratamento da malária por *P. falciparum* aguda não complicada. Foi constatado que a Malarone é efetiva em regiões com *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos. Ainda não foi relatado o desenvolvimento de resistência à atovaquona.

A biodisponibilidade da atovaquona varia de modo considerável. A absorção após uma dose oral única é lenta, aumenta 2-3 vezes com uma refeição gordurosa e é limitada pela dose acima de 750 mg. A meia-vida de eliminação apresenta-se aumentada em pacientes com comprometimento hepático moderado. Devido ao potencial de acúmulo do fármaco, o uso da atovaquona geralmente está contraindicado para indivíduos com taxa de depuração da creatinina < 30 mL/min. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado.

Azitromicina Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.

Azóis Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 235.

Benznidazol* Esse derivado do nitroimidazol oral é utilizado no tratamento da doença de Chagas, com taxas de cura de 80-90% nas infecções agudas. Acredita-se que o benznidazol exerça seus efeitos tripanocidas pela geração de radicais de oxigênio aos quais os parasitas são mais sensíveis do que as células dos mamíferos, por causa de uma deficiência relativa de enzimas antioxidantes. O benzimidazol também parece alterar o equilíbrio entre os mediadores proinflamatórios e anti-inflamatórios por meio da infraregulação da síntese de nitrito, interleucina (IL) 6 e IL-10 nos macrófagos. O benznidazol é altamente lipofílico e sofre rápida absorção. O fármaco é extensamente metabolizado, e apenas 5% da dose são excretados de modo inalterado na urina. O benznidazol é bem tolerado; os efeitos adversos são raros e manifestam-se geralmente na forma de desconforto GI ou exantema pruriginoso.

Cloroquina Essa 4-aminoquinolina possui atividade esquizonticida e gametocida pronunciada e rápida contra as formas eritrocitárias de *P. ovale* e *Plasmodium malariae* e contra cepas suscetíveis de *P. vivax* e *P. falciparum*. Não é ativa contra as formas intra-hepáticas (*P. vivax* e *P. ovale*). Os eritrócitos parasitados acumulam a cloroquina em concentrações significativamente maiores do que os eritrócitos normais. A cloroquina, que é uma base fraca, concentra-se nos vacúolos alimentares dos parasitas intraeritrocitários devido a um gradiente de pH relativo entre o espaço extracelular e o vacúolo alimentar ácido. Após penetrar no vacúolo alimentar ácido, a cloroquina é rapidamente convertida em uma forma protonada à qual a membrana é impermeável, sendo aprisionada. O acúmulo contínuo da cloroquina nos vacúolos alimentares ácidos do parasita resulta em níveis 600 vezes maiores nesse local do que no plasma. O acentuado acúmulo da cloroquina resulta em elevação do pH dentro do vacúolo alimentar até um nível acima daquele necessário para a atividade ideal das proteases ácidas, inibindo a heme polimerase do parasita. Em consequência, o parasita é efetivamente destruído pelos seus próprios produtos de degradação metabólica. Em comparação com as cepas sensíveis, os plasmódios resistentes à cloroquina transportam mais rapidamente o fármaco fora dos compartimentos intraparasitários e mantêm concentrações mais baixas de cloroquina nas vesículas ácidas. A hidroxicloroquina, um congênere da cloroquina, é equivalente à cloroquina na sua eficácia antimalárica, porém é preferida a esta última para o tratamento de distúrbios autoimunes, visto que produz menos toxicidade ocular quando utilizada em altas doses.

A cloroquina é bem absorvida. Entretanto, em virtude de sua extensa ligação tecidual, é necessária a administração de uma dose de ataque para produzir concentrações plasmáticas efetivas. Obtém-se um nível terapêutico no plasma 2-3 horas após a sua administração oral (a via preferida). A cloroquina também pode ser administrada por via IV; entretanto, a sua administração parenteral excessivamente rápida pode resultar em convulsões e morte por colapso cardiovascular. A meia-vida média da cloroquina é de quatro dias; todavia a taxa de excreção declina à medida que os níveis plasmáticos diminuem, permitindo a sua administração uma vez por semana para profilaxia em áreas com cepas sensíveis. Aproximadamente a metade do fármaco original é excretada na urina, mas a dose não deve ser reduzida nos indivíduos com malária aguda e insuficiência renal.

Ciprofloxacino Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.

Clindamicina Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.

Dapsona Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 205e.

De-hidroemetina A emetina é um alcaloide derivado da ipeca; a de-hidroemetina é um derivado sintético da emetina, considerado menos tóxico. Ambos os agentes mostram-se ativos contra *Entamoeba histolytica* e parecem atuar por meio do bloqueio do alongamento dos peptídeos, inibindo, assim, a síntese de proteínas. A emetina sofre rápida absorção após administração parenteral, distribui-se rapidamente por todo o corpo e é excretada lentamente na urina, em sua forma inalterada. Ambos os agentes estão contraindicados para pacientes com doença renal.

Dietilcarbamazina* A dietilcarbamazina (DEC), um derivado do agente anti-helmíntico piperazina com longa história de uso com sucesso, continua sendo o tratamento de escolha para a filariose linfática e a loíase e também tem sido utilizada no tratamento da *larva migrans* visceral. Embora a piperazina em si careça de atividade antifilárica, o anel de piperazina da DEC é essencial para a atividade do fármaco. O mecanismo de ação da DEC ainda não está totalmente definido. Os mecanismos propostos incluem imobilização, devido à inibição dos receptores musculares colinérgicos do parasita, interrupção da formação dos microtúbulos e alteração das membranas superficiais dos helmintos, resultando em aumento da destruição dos vermes pelo sistema imune do hospedeiro. A DEC intensifica as propriedades de aderência dos eosinófilos. Não foi observado desenvolvimento de resistência sob pressão do fármaco (i.e., redução progressiva da eficácia quando o fármaco é amplamente utilizado em populações humanas), embora a DEC exerça efeitos variáveis quando administrada a pacientes com filariose. Sua administração mensal proporciona uma profilaxia efetiva contra a filariose bancroftiana e loíase.

A DEC é bem absorvida após administração oral e atinge concentrações plasmáticas máximas em 1-2 horas. Não se dispõe de nenhuma forma parenteral. O fármaco é eliminado, em grande parte, por excreção renal, com < 5% encontrado nas fezes. Se for administrada mais de uma dose a um indivíduo com disfunção renal, é necessário diminuí-la de modo proporcional em relação à redução da taxa de depuração da creatinina. A alcalinização da urina impede a excreção renal da DEC e aumenta sua meia-vida. O uso do fármaco em pacientes com oncocercose pode precipitar a reação de Mazzotti, com prurido, febre e artralgias. A exemplo de outras piperazinas, a DEC mostra-se ativa contra espécies de *Ascaris*. Os pacientes coinfectados por esse nematódeo podem expelir vermes vivos após o tratamento.

Furoato de diloxanida O furoato de diloxanida, uma acetanilida substituída, é um agente de ação luminal utilizado na erradicação dos cistos de *E. histolytica*. Após ingestão, o furoato de diloxanida é hidrolisado no lúmen ou na mucosa do intestino, liberando ácido furoico e o éster diloxanida. A diloxanida atua diretamente como amebicida.

O furoato de diloxanida é administrado como medicamento único a indivíduos assintomáticos que eliminam cistos. Para pacientes com infecções amebianas ativas, a diloxanida geralmente é administrada em associação com um 5-nitroimidazol, como o metronidazol ou o tinidazol. O furoato de diloxanida é rapidamente absorvido após administração oral. Quando coadministrado com um 5-nitroimidazol, apenas a diloxanida aparece na circulação sistêmica; os níveis tornam-se máximos em 1 hora e desaparecem em 6 horas. Cerca de 90% de uma dose oral são excretados na urina em 48 horas, principalmente na forma do metabólito glicuronídeo. O furoato de diloxanida está contraindicado para gestantes, mulheres durante a lactação e crianças < 2 anos de idade.

Eflornitina* A eflornitina (difluorometilornitina ou DFMO) é um análogo fluorado do aminoácido ornitina. Embora tenha sido originalmente projetada como agente antineoplásico, a eflornitina demonstrou ser efetiva contra alguns tripanossomatídeos. Em algum momento, a produção desse fármaco efetivo cessou, a despeito da incidência crescente da tripanossomíase humana africana. Entretanto, a sua produção foi reiniciada após ter sido descoberto que se trata de um agente cosmético depilatório eficaz.

A eflornitina possui atividade específica contra todos os estágios da infecção por *Trypanosoma brucei gambiense*, entretanto é inativa contra o *Trypanosoma brucei rhodesiense*. O fármaco atua como inibidor suicida irreversível da ornitina descarboxilase, a primeira enzima envolvida na biossíntese das poliaminas, putrescina e espermidina. As poliaminas são essenciais para a síntese da tripanotiona, uma enzima necessária para a manutenção de tióis intracelulares no estado redox correto e para a remoção de metabólitos reativos de oxigênio. No entanto, as poliaminas também são essenciais para a divisão celular nos eucariotas, e a ornitina descarboxilase é semelhante nos tripanossomas e mamíferos. A atividade antiparasitária seletiva da eflornitina é explicada, em parte, pela estrutura da enzima tripanossômica, que carece de uma sequência C-terminal de 36 aminoácidos encontrada na ornitina descarboxilase dos mamíferos. Essa diferença resulta em renovação mais lenta da ornitina descarboxilase e em diminuição mais rápida das poliaminas nos tripanossomas do que no mamífero hospedeiro. A eficácia reduzida da eflornitina contra o *T. b. rhodesiense* parece ser decorrente da capacidade do parasita de substituir a enzima inibida mais rapidamente do que o *T. b. gambiense.*

A eflornitina é menos tóxica do que a terapia convencional, porém tem custo mais elevado. Pode ser administrada pelas vias IV ou VO. A dose deve ser reduzida na presença de insuficiência renal. A eflornitina atravessa rapidamente a barreira hematencefálica, e os níveis alcançados no LCS são mais elevados nos indivíduos com comprometimento mais grave do sistema nervoso central (SNC).

Fumagilina† A fumagilina é um antibiótico hidrossolúvel, derivado do fungo

Aspergillus fumigatus, e é ativa contra microsporídios. A fumagilina mostra-se efetiva quando utilizada topicamente no tratamento de infecções oculares causadas por espécies de *Encephalitozoon*. Quando administrada de modo sistêmico, a fumagilina demonstrou ser efetiva, porém causou trombocitopenia em todos os receptores na segunda semana de tratamento; esse efeito colateral foi prontamente revertido com a interrupção do fármaco. Os mecanismos pelos quais a fumagilina inibe a replicação dos microsporídios não estão bem elucidados, embora o fármaco possa inibir a metionina aminopeptidase 2 com o bloqueio irreversível do local ativo.

Furazolidona Esse derivado do nitrofurano proporciona uma alternativa efetiva para o tratamento da giardíase e também exibe atividade contra *Isospora belli*. Como é o único agente ativo contra *Giardia* disponível em forma líquida, a furazolidona é mais frequentemente utilizada no tratamento de crianças pequenas. A furazolidona sofre ativação redutiva nos trofozoítas de *Giardia lamblia* – um evento que, ao contrário da ativação redutiva do metronidazol, envolve uma desidrogenase do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADH) oxidase. O efeito parasiticida correlaciona-se com a toxicidade dos produtos reduzidos, que provocam lesão de componentes celulares importantes, incluindo o DNA. Embora se tenha acreditado que a furazolidona não fosse, em grande parte, absorvida quando administrada por via oral, a ocorrência de reações adversas sistêmicas indica que esse não é bem o caso. Mais de 65% de uma dose podem ser recuperados da urina na forma de metabólitos coloridos. O omeprazol diminui a biodisponibilidade oral da furazolidona.

A furazolidona é um inibidor da monoaminoxidase (IMAO); por isso, é preciso ter cautela na sua administração concomitante com outros fármacos (em particular, aminas simpatomiméticas de ação indireta) e no consumo de alimentos e bebidas contendo tiramina durante o tratamento. Todavia, não foi relatada a ocorrência de crises hipertensivas em pacientes em uso de furazolidona, e foi sugerido que – como a furazolidona inibe gradualmente a monoaminoxidase (MAO) no decorrer de vários dias – os riscos são pequenos se o tratamento for limitado a um curso de cinco dias. Devido à possível ocorrência de anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) e instabilidade da glutationa, o tratamento com furazolidona está contraindicado para mães durante a lactação e recém-nascidos.

Halofantrina Este 9-fenantrenometanol é uma das três classes de arilaminoalcoóis identificados pela primeira vez como agentes antimaláricos potenciais pelo World War II Malaria Chemotherapy Program. Acredita-se que sua atividade seja semelhante à da cloroquina, embora constitua uma alternativa oral para o tratamento da malária causada por *P. falciparum* resistente à cloroquina.

Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja bem elucidado, acredita-se que a halofantrina compartilhe certos mecanismos com as 4-aminoquinolinas, formando um complexo com a ferriprotoporfirina IX e interferindo na degradação da hemoglobina.

A halofantrina possui biodisponibilidade errática, e sua absorção aumenta significativamente quando é tomada com uma refeição gordurosa. A meia-vida de eliminação da halofantrina é de 1-2 dias, e o fármaco é excretado principalmente nas fezes. A halofantrina é metabolizada gerando *N*-debutil-halofantrina pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. Deve-se evitar o consumo de suco de pomelo (*grapefruit*) durante o tratamento, visto que ele aumenta tanto a biodisponibilidade da halofantrina quanto o prolongamento do intervalo QT induzido pelo fármaco por meio da inibição da CYP3A4 ao nível dos enterócitos.

Iodoquinol O iodoquinol (diiodo-hidroxiquina), uma hidroxiquinoleína, é um agente luminal efetivo para o tratamento da amebíase, da balantidíase e da infecção por *Dientamoeba fragilis*. Seu mecanismo de ação permanece desconhecido. O fármaco é pouco absorvido. Como o iodoquinol contém 64% de iodo ligado organicamente, deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença da tireoide. Em certas ocasiões, verifica-se o aparecimento de dermatite por iodo durante o tratamento com iodoquinol. Os níveis séricos de iodo ligado a proteínas podem estar aumentados durante o tratamento, podendo interferir em determinadas provas de função da tireoide. Esses efeitos podem persistir por até seis meses após a interrupção da terapia. O iodoquinol está contraindicado para pacientes com doença hepática. As reações relacionadas com a terapia prolongada em altas doses são mais graves (neurite óptica, neuropatia periférica), porém não devem ocorrer se forem seguidos os esquemas de dosagem recomendados.

Ivermectina A ivermectina (22,23-di-hidroavermectina) é um derivado da lactona macrocíclica, avermectina, produzida pelo actinomiceto do solo, *Streptomyces avermitilis*. A ivermectina mostra-se ativa em baixas doses contra uma ampla variedade de helmintos e ectoparasitas. Trata-se do fármaco de escolha para o tratamento da oncocercose, estrongiloidíase, *larva migrans* cutânea e escabiose. A ivermectina é altamente ativa contra microfilárias da filariose linfática, porém não tem atividade macrofilaricida. Quando a ivermectina é utilizada em associação com outros agentes, como DEC ou albendazol, no tratamento da filariose linfática, observa-se uma atividade sinérgica. Apesar de sua atividade contra os helmintos intestinais *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermicularis*, a ivermectina exibe apenas uma eficiência variável na tricuríase, sendo ineficaz contra ancilóstomos. O uso disseminado da ivermectina no tratamento de infecções intestinais por nematódeos em ovinos e caprinos levou ao aparecimento de resistência ao fármaco na prática veterinária, e o desenvolvimento dessa resistência pode trazer problemas para o uso clínico do fármaco em seres humanos.

Dados sugerem que a ivermectina atue por meio da abertura dos canais de cloreto dependentes de glutamato, associados à membrana neuromuscular. O influxo de íons cloreto resulta em hiperpolarização e paralisia muscular – particularmente da faringe dos nematódeos, com consequente bloqueio da ingestão oral de nutrientes. Como esses canais de cloreto são apenas encontrados nos invertebrados, a paralisia só é observada no parasita.

A ivermectina está disponível para administração em seres humanos apenas em formulação oral. O fármaco liga-se altamente às proteínas e é quase totalmente excretado nas fezes. Tanto os alimentos quanto a cerveja aumentam significativamente a biodisponibilidade da ivermectina. A ivermectina distribui-se amplamente pelo corpo, e estudos realizados em animais indicam que ela se acumula em maiores concentrações no tecido adiposo e no fígado, com pouco acúmulo no cérebro. Dispõe-se de poucos dados para orientar a terapia em hospedeiros que apresentam condições passíveis de influenciar a farmacocinética do fármaco.

Em geral, a ivermectina é administrada em dose única de 150-200 μg/kg. Na ausência de infecções parasitárias, os efeitos adversos da ivermectina em doses terapêuticas são mínimos. Os efeitos adversos observados em pacientes com infecções por filárias consistem em febre, mialgia, mal-estar, tontura e (em certas ocasiões) hipotensão postural. A gravidade desses efeitos colaterais está relacionada com a intensidade da infecção parasitária, de modo que os indivíduos com carga maciça de parasitas apresentam mais sintomas. Na oncocercose, podem ocorrer também edema da pele, prurido e irritação ocular discreta. Os efeitos adversos são geralmente autolimitados e apenas em certas ocasiões exigem tratamento sintomático com antipiréticos ou anti-histamínicos. As complicações mais graves no tratamento da oncocercose com ivermectina incluem encefalopatia em pacientes com infecção maciça por *Loa loa*.

Lumefantrina A lumefantrina (benflumetol), um derivado fluoreno arilaminoálcool sintetizado na década de 1970 pela Chinese Academy of Military Medical Sciences (Pequim), possui acentuada atividade esquizonticida sanguínea contra uma ampla variedade de plasmódios. Esse agente assemelha-se tanto estruturalmente quanto no seu modo de ação a outros arilaminoalcoóis (quinina, mefloquina e halofantrina). A lumefantrina exerce seu efeito antimalárico em virtude de sua interação com o heme, um produto de degradação do metabolismo da hemoglobina. Embora sua atividade antimalárica seja mais lenta que a dos fármacos derivados da artemisinina, a taxa de recrudescência com o esquema recomendado de lumefantrina é mais baixa. As propriedades farmacocinéticas da lumefantrina lembram as da halofantrina, com biodisponibilidade oral variável, considerável aumento da biodisponibilidade oral com ingestão concomitante de gordura e meia-vida de eliminação terminal de cerca de 4-5 dias em pacientes com malária.

O arteméter e a lumefantrina têm uma atividade sinergística e a formulação combinada de arteméter e lumefantrina é eficaz para o tratamento da malária por *Falciparum* em áreas onde o *P. falciparum* tornou-se resistente à cloroquina e aos antifolatos.

Mebendazol Esse benzimidazol é um agente antiparasitário de amplo espectro, largamente utilizado no tratamento das helmintíases intestinais. Seu mecanismo de ação assemelha-se ao do albendazol; entretanto, trata-se de um inibidor mais potente da desidrogenase málica dos parasitas, que possui efeito mais específico e seletivo do que outros benzimidazóis contra nematódeos intestinais.

O mebendazol está disponível apenas na forma oral, porém é pouco absorvido pelo trato GI; apenas 5-10% de uma dose-padrão podem ser detectados no plasma. A proporção absorvida pelo trato GI é extensamente metabolizada no fígado. Os metabólitos aparecem na urina e na bile; o comprometimento da função hepática ou biliar resulta em níveis plasmáticos mais elevados de mebendazol nos pacientes tratados. Não há necessidade de nenhuma redução da dose em pacientes com comprometimento da função renal. Como o mebendazol é pouco absorvido, a incidência de efeitos colaterais é baixa. Algumas vezes, ocorrem dor abdominal transitória e diarreia, geralmente em pacientes com cargas maciças de parasitas.

Mefloquina A mefloquina é o agente preferido para profilaxia da malária resistente à cloroquina, e podem-se utilizar altas doses para tratamento. A despeito do desenvolvimento de cepas de *P. falciparum* resistentes ao fármaco em partes da África e do sudeste asiático, a mefloquina é um fármaco efetivo na maior parte do mundo. Foi documentada uma resistência cruzada da mefloquina com a halofantrina e a quinina em áreas limitadas. A exemplo da quinina e da cloroquina, essa quinoleína mostra-se ativa apenas contra os estágios eritrocitários assexuados dos parasitas da malária. Entretanto, ao contrário da quinina, a mefloquina exibe relativamente pouca afinidade pelo DNA e, em consequência, não inibe a síntese de ácidos nucleicos e proteínas do parasita. Embora tanto a mefloquina quanto a cloroquina inibam a formação de hemozoína e a degradação do heme, a mefloquina tem uma diferença, visto que forma um complexo com o heme que pode ser tóxico para o parasita.

O cloridrato de mefloquina é pouco hidrossolúvel e intensamente irritante quando administrado por via parenteral; por isso, está disponível apenas na forma de comprimidos. A sua absorção é adversamente afetada pela ocorrência de vômitos e diarreia, porém aumenta significativamente quando o fármaco é administrado com ou após a ingestão de alimentos. Cerca de 98% da dose ligam-se às proteínas. A mefloquina é excretada principalmente na bile e nas fezes; por isso, não há necessidade de ajuste da dose em indivíduos com insuficiência renal. O fármaco e seu metabólito principal não são apreciavelmente removidos por hemodiálise. Nenhum ajuste de dose especial para quimioprofilaxia está indicado para a obtenção de concentrações plasmáticas em pacientes submetidos à diálise semelhantes àquelas alcançadas em indivíduos saudáveis. Foram detectadas diferenças farmacocinéticas entre várias populações étnicas. Todavia, na prática, essas distinções são de menor importância em comparação com o estado imune do hospedeiro e com a sensibilidade dos parasitas. Nos pacientes com comprometimento da função hepática, a eliminação da mefloquina pode ser prolongada, resultando em níveis plasmáticos mais elevados.

A mefloquina deve ser utilizada com cautela em pacientes cujas atividades exijam um estado alerta e uma coordenação motora fina. Uma revisão recente da FDA descobriu que tontura, vertigem ou zumbido podem persistir ou tornarem-se permanentes como resultado do tratamento com o fármaco; assim, exigiu-se que um alerta fosse colocado na caixa. Se houver necessidade de administrar o fármaco por um período prolongado de tempo, recomenda-se a realização de avaliações periódicas, incluindo provas de função hepática e exame oftalmológico. Em certas ocasiões, foram relatadas anormalidades do sono (insônia, sonhos anormais). Raramente, ocorrem psicose e convulsões; a mefloquina não deve ser prescrita a pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo depressão, transtorno de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia e distúrbio convulsivo. Se houver desenvolvimento de ansiedade aguda, depressão, inquietação ou confusão durante a profilaxia, esses sintomas psiquiátricos podem ser considerados prodrômicos de um evento mais grave, e deve-se interromper o fármaco.

O uso concomitante de quinina, quinidina ou fármacos que produzem bloqueio β-adrenérgico pode causar anormalidades eletrocardiográficas significativas ou parada cardíaca. A halofantrina não deve ser administrada simultaneamente com a mefloquina ou em < 3 semanas depois, pois pode ocorrer prolongamento potencialmente fatal do intervalo QTc na eletrocardiografia. Não existem dados relativos à administração de mefloquina após o uso de halofantrina. A administração de mefloquina com quinina ou cloroquina pode aumentar o risco de convulsões. A mefloquina pode baixar os níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes. É preciso ter cautela com a terapia antirretroviral concomitante, visto que foi constatado que a mefloquina exerce efeitos variáveis sobre a farmacocinética do ritonavir, que não são explicados pela atividade da CYP3A4 hepática ou pela ligação do ritonavir às proteínas. As vacinas com bactérias vivas atenuadas devem ser concluídas pelo menos três dias antes da primeira dose de mefloquina.

As mulheres em idade fértil que viajam para áreas onde a malária é endêmica devem ser alertadas para evitar a gravidez e incentivadas a praticar contracepção durante a profilaxia da malária com mefloquina e por um período de até três meses posteriormente. Todavia, no caso de gravidez não planejada, o uso da mefloquina não é considerado como indicação para a interrupção da gravidez. A análise de casos prospectivamente monitorados demonstra uma prevalência de defeitos congênitos e perda fetal comparável com taxas de base.

Melarsoprol* O melarsoprol vem sendo utilizado desde 1949 para o tratamento da tripanossomíase humana africana. Esse composto arsenical trivalente está indicado para o tratamento da tripanossomíase africana com comprometimento neurológico, bem como para o tratamento da doença em seu estágio inicial, resistente à suramina ou à pentamidina. O melarsoprol, à semelhança de outros fármacos que contêm metais pesados, interage com grupos tióis de várias proteínas diferentes; entretanto, seus efeitos antiparasitários parecem ser mais específicos. A tripanotiona redutase é uma enzima-chave envolvida no controle do estresse oxidativo de espécies de *Trypanosoma* e *Leishmania*, ajudando a manter um ambiente redutor intracelular pela redução do dissulfeto de tripanotiona a seu derivado ditiol, a di-hidrotripanotiona. O melarsoprol sequestra a di-hidrotripanotiona, privando o parasita de seu principal antioxidante sulfidrila, e inibe a tripanotiona redutase, privando o parasita do sistema enzimático essencial responsável pela manutenção da tripanotiona reduzida. Esses efeitos são sinérgicos. A seletividade da ação arsenical contra os tripanossomas deve-se, pelo menos em parte, à maior afinidade da tripanotiona reduzida pelo melarsoprol do que por outros monotióis (p. ex., cisteína), dos quais o mamífero hospedeiro depende para manutenção de altos níveis de tióis. O melarsoprol penetra no parasita através de um transportador de adenosina, e as cepas resistentes ao fármaco carecem desse sistema de transporte.

O melarsoprol é sempre administrado por via IV. Uma quantidade pequena, porém terapeuticamente significativa, do fármaco penetra no LCS. O composto é excretado rapidamente, com cerca de 80% do arsênico encontrado nas fezes.

O melarsoprol é altamente tóxico. A reação adversa mais grave consiste em encefalopatia reativa, que afeta 6% dos indivíduos tratados e que surge habitualmente em quatro dias após o início do tratamento, com taxa média de casos fatais de 50%. Para evitar essa complicação, o melarsoprol é administrado com glicocorticoides. Como o melarsoprol é intensamente irritante, é preciso ter cuidado para evitar a infiltração do fármaco.

Metrifonato O metrifonato possui atividade seletiva contra o *Schistosoma haematobium*. Esse composto organofosforado é um profármaco, que é convertido de forma não enzimática em diclorvos (2,2-diclorovinil dimetilfosfato, DDVP), uma substância química altamente ativa que inibe de modo irreversível a enzima acetilcolinesterase. A colinesterase dos esquistossomas é mais sensível ao diclorvos do que a enzima humana correspondente. O mecanismo exato de ação do metrifonato permanece incerto, porém acredita-se que o fármaco iniba os receptores de acetilcolina tegumentares, que medeiam o transporte da glicose.

O metrifonato é administrado em uma série de três doses, a intervalos de duas semanas. Após uma dose oral única, o metrifonato produz uma diminuição de 95% na atividade da colinesterase plasmática em 6 horas, com normalização bastante rápida. Entretanto, são necessários 2,5 meses para haver normalização dos níveis eritrocitários de colinesterase. Os indivíduos tratados não devem ser expostos a agentes bloqueadores neuromusculares ou a inseticidas organofosforados durante pelo menos 48 horas após o tratamento.

Metronidazol e outros nitroimidazóis **Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.**

Miltefosina No início da década de 1990, foi descoberto que a miltefosina (hexadecilfosfocolina), originalmente desenvolvida como agente antineoplásico, possui atividade antiproliferativa significativa contra espécies de *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi* e *T. brucei in vitro* e em modelos animais de laboratório. A miltefosina é o primeiro fármaco oral que demonstrou ser altamente efetivo e comparável com a anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral na Índia, onde prevalecem casos resistentes a antimoniais. A miltefosina também é eficaz nas infecções viscerais previamente não tratadas. Os índices de cura na leishmaniose cutânea são comparáveis aos obtidos com antimônio. A miltefosina também mostrou ser eficaz contra a ameba de vida livre *Naegleria fowleri*.

A atividade da miltefosina é atribuída à sua interação com vias de transdução de sinais celulares e inibição da biossíntese de fosfolipídeos e esteróis. Não foi observado clinicamente o desenvolvimento de resistência à miltefosina. O fármaco, que é rapidamente absorvido pelo trato GI, distribui-se amplamente e acumula-se em diversos tecidos. A eficácia de um curso de 28 dias de tratamento para a leishmaniose visceral indiana é equivalente àquela da terapia com anfotericina B; todavia, um curso reduzido de 21 dias parece ser igualmente eficaz.

As recomendações gerais para o uso da miltefosina são limitadas pela exclusão de grupos específicos dos estudos clínicos publicados: indivíduos < 12 ou > 65 anos de idade, pacientes com doença mais avançada, mulheres durante a lactação, pacientes infectados pelo HIV e indivíduos com insuficiências renal ou hepática significativas.

Niclosamida† A niclosamida mostra-se ativa contra uma ampla variedade de tênias adultas, mas não contra cestódeos teciduais. Trata-se também de um moluscocida, utilizado em programas de controle de caramujos. A niclosamida desacopla a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias do parasita, bloqueando, assim, a captação de glicose pela tênia intestinal, levando à morte do parasita. A niclosamida provoca rapidamente paralisia espástica dos cestódeos intestinais *in vitro*. Seu uso é limitado pelos efeitos colaterais, pela duração necessariamente longa do tratamento, pelo uso recomendado de purgativos e, sobretudo, pela disponibilidade limitada (i.e., solicitada ao fabricante para o paciente).

A niclosamida é pouco absorvida. Os comprimidos são tomados com estômago vazio pela manhã, após uma refeição líquida na véspera, e essa dose é seguida de outra em 1 hora. Para o tratamento da himenolepíase, o fármaco é administrado durante sete dias. Com frequência, prescreve-se um segundo curso. O escólex e os segmentos proximais das tênias são destruídos em contato com a niclosamida e podem ser digeridos no intestino. Entretanto, a desintegração da tênia adulta resulta em liberação de ovos viáveis, podendo causar teoricamente autoinfecção. Embora o temor quanto ao desenvolvimento de cisticercose em pacientes com infecção pela *Taenia solium* não tenha fundamento, recomenda-se, ainda, o uso de um purgativo 2 horas após a primeira dose.

Nifurtimox* Esse composto nitrofurânico é um fármaco barato e efetivo para o tratamento da doença de Chagas aguda. Os tripanossomas carecem de catalase e apresentam níveis muito baixos de peroxidase; em consequência, são muito vulneráveis a subprodutos de redução do oxigênio. Quando o nifurtimox é reduzido no tripanossoma, forma-se um radical ânion nitro, que sofre auto-oxidação, resultando na geração do ânion superóxido O_2^-, peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroperoxila (HO_2) e outras moléculas altamente reativas e citotóxicas. A despeito da quantidade abundante de catalases, peroxidases e superóxido dismutases que neutralizam esses radicais destrutivos nas células dos mamíferos, o nifurtimox possui baixo índice terapêutico. É necessário o seu uso prolongado, porém é possível que seja necessário interromper o tratamento devido à toxicidade do fármaco, que se desenvolve em 40-70% dos pacientes. O nifurtimox é bem absorvido e sofre biotransformação rápida e extensa; < 0,5% do fármaco original é excretado na urina.

Nitazoxanida A nitazoxanida é um composto 5-nitrotiazol utilizado para o tratamento da criptosporidíase e giardíase. Mostra-se também ativa contra outros protozoários intestinais. A nitazoxanida foi aprovada para uso em crianças de 1-11 anos de idade.

Acredita-se que a atividade antiprotozoária da nitazoxanida seja decorrente de sua interferência na reação de transferência de elétrons dependente da enzima piruvato-ferredoxina oxidorredutase (PFOR), que é essencial para o metabolismo energético anaeróbio. Os estudos realizados mostraram que a enzima PFOR de *G. lamblia* reduz diretamente a nitazoxanida por meio da transferência de elétrons, na ausência de ferredoxina. A sequência de proteína PFOR derivada do DNA do *Cryptosporidium parvum* parece ser semelhante à da *G. lamblia*. A interferência na reação de transferência de elétrons dependente da enzima PFOR pode não constituir a única via por meio da qual a nitazoxanida exerce sua atividade antiprotozoária.

Após administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada a um metabólito ativo, a tizoxanida (desacetil-nitazoxanida). A seguir, a tizoxanida sofre conjugação, primariamente por glicuronidação. Recomenda-se que a nitazoxanida seja tomada com alimentos; entretanto, não foram conduzidos estudos para determinar se a farmacocinética da tizoxanida e do glicuronídio de tizoxanida difere em indivíduos em jejum *versus* alimentados. A tizoxanida é excretada na urina, na bile e nas fezes, enquanto o glicuronídio de tizoxanida é excretado na urina e na bile. A farmacocinética da nitazoxanida não foi estudada em pacientes com comprometimento das funções hepática e/ou renal. A tizoxanida liga-se altamente às proteínas plasmáticas (> 99,9%). Por isso, é preciso ter cautela quando se administra esse agente concomitantemente com outros fármacos de alta ligação às proteínas plasmáticas, com índices terapêuticos estreitos, visto que pode ocorrer competição pelos locais de ligação.

Oxamniquina Esse derivado tetra-hidroquinolina é um agente alternativo efetivo para o tratamento da infecção por *Schistosoma mansoni*, embora a suscetibilidade a esse fármaco exiba variação regional. A oxamniquina possui propriedades anticolinérgicas, porém o seu principal modo de ação parece depender da ativação enzimática do fármaco dependente de ATP, gerando um intermediário que alquila moléculas essenciais, incluindo o DNA. Nos esquistossomas adultos tratados, a oxamniquina provoca alterações acentuadas do tegumento, que se assemelham àquelas produzidas pelo praziquantel, mas que surgem menos rapidamente, tornando-se evidentes em 4-8 dias após o tratamento.

A oxamniquina é administrada por via oral, em dose única, e é bem absorvida. A presença de alimento retarda a sua absorção e diminui a biodisponibilidade. Cerca de 70% de uma dose administrada são excretados na urina, na forma de mistura de metabólitos farmacologicamente inativos. Os pacientes devem ser avisados de que a urina poderá apresentar uma intensa cor laranja-avermelhada. Os efeitos colaterais são comuns e, em geral, discretos, embora se tenha relatado a ocorrência de alucinações e convulsões.

Paromomicina (aminosidina) Esse aminoglicosídeo, isolado pela primeira vez em 1956, é um agente oral efetivo para o tratamento de infecções causadas por protozoários intestinais. A paromomicina parenteral parece ser efetiva contra a leishmaniose visceral na Índia.

A paromomicina inibe a síntese de proteínas dos protozoários por meio de sua ligação ao RNA ribossômico 30S no local do aminoacil-tRNA, produzindo uma leitura incorreta de códons do RNA mensageiro (mRNA). A paromomicina é menos ativa do que os agentes-padrão contra a *G. lamblia*. Todavia, a exemplo de outros aminoglicosídeos, a paromomicina é pouco absorvida pelo lúmen intestinal, e os níveis elevados do fármaco no intestino compensam essa atividade relativamente fraca. Quando absorvida ou administrada por via sistêmica, a paromomicina pode causar ototoxicidade e nefrotoxicidade. Entretanto, a absorção sistêmica é muito limitada, e a toxicidade não deve ser objeto de preocupação em indivíduos com função renal normal. Em geral, não se dispõe de formulações tópicas.

Pentamidina, isetionato Essa diamidina constitui um agente alternativo efetivo para algumas formas de leishmaniose e tripanossomíase. Está disponível para administração parenteral e como aerossol. Embora seu mecanismo de ação ainda não tenha sido definido, sabe-se que o isetionato de pentamidina exerce uma ampla variedade de efeitos, como interação com o DNA do cinetoplasto dos tripanossomas; interferência na síntese de poliaminas mediante uma redução na atividade da ornitina descarboxilase; e inibição da RNA-polimerase, função ribossômica, bem como síntese de ácidos nucleicos e proteínas.

O isetionato de pentamidina, que é bem absorvido, liga-se altamente aos tecidos e é excretado lentamente no decorrer de várias semanas, com meia-vida de eliminação de 12 dias. Não são obtidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico em indivíduos que recebem injeções diárias; o resultado consiste em extenso acúmulo da pentamidina nos tecidos, principalmente no fígado, rim, suprarrenal e baço. A pentamidina não penetra adequadamente no SNC. As concentrações pulmonares de pentamidina apresentam-se aumentadas quando o fármaco é administrado na forma de aerossol.

Piperazina A atividade anti-helmíntica da piperazina limita-se a ascaridíase e enterobíase. A piperazina atua como agonista nos receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA) extrassinápticos, produzindo um influxo de íons cloreto na musculatura somática dos nematódeos. Embora o resultado inicial consista em hiperpolarização das fibras musculares, o efeito final consiste em paralisia flácida, levando à expulsão dos vermes vivos. Os pacientes devem ser avisados, visto que essa ocorrência pode ser perturbadora.

Praziquantel Esse derivado pirazinoisoquinoleínico heterocíclico é altamente ativo contra um amplo espectro de trematódeos e cestódeos. O praziquantel constitui a base do tratamento da esquistossomose, e trata-se de um componente crítico de programas de controle em nível comunitário.

Todos os efeitos do praziquantel podem ser atribuídos direta ou indiretamente a uma alteração nas concentrações intracelulares de cálcio. Embora o mecanismo exato de ação permaneça incerto, o principal mecanismo consiste em ruptura do tegumento do parasita, causando contraturas tetânicas, com perda da aderência aos tecidos do hospedeiro e, por fim, desintegração ou expulsão. O praziquantel induz alterações na antigenicidade do parasita por meio da exposição de antígenos ocultos. O praziquantel também provoca alterações no metabolismo da glicose dos esquistossomas, incluindo diminuição da captação de glicose, liberação de lactato, conteúdo de glicogênio e níveis de trifosfato de adenosina (ATP).

Ele exerce seus efeitos parasitários diretamente e não precisa ser metabolizado para ser efetivo. É bem absorvido, porém sofre extensa depuração hepática de primeira passagem. Os níveis do fármaco aumentam quando tomado com alimentos, particularmente carboidratos, ou com a cimetidina. Os níveis séricos de praziquantel são reduzidos por glicocorticoides, cloroquina, carbamazepina e fenitoína. Nos seres humanos, o praziquantel é totalmente metabolizado, e 80% de uma dose são recuperados na urina sob a forma de metabólitos em quatro dias. Não se sabe em que extensão o praziquantel cruza a placenta, porém os estudos retrospectivos sugerem que esse fármaco é seguro durante a gravidez.

Os pacientes com esquistossomose que apresentam cargas maciças de parasita podem desenvolver desconforto abdominal, náuseas, cefaleia, tontura e sonolência. Os sintomas começam 30 minutos após a ingestão do fármaco, podem exigir o uso de espasmolíticos para alívio e, em geral, desaparecem espontaneamente em poucas horas.

Primaquina, fosfato A primaquina, uma 8-aminoquinolina, possui amplo espectro de atividade contra todos os estágios de desenvolvimento dos plasmódios nos seres humanos e tem sido utilizada mais efetivamente na erradicação do estágio hepático desses parasitas. Apesar de sua toxicidade, a primaquina continua sendo o fármaco de escolha para a cura radical das infecções por *P. vivax*. A primaquina deve ser metabolizada pelo hospedeiro para ser efetiva. De fato, é rapidamente metabolizada, e apenas uma pequena fração da dose do fármaco original é excretada de modo inalterado. Embora a atividade parasiticida dos três metabólitos oxidativos ainda não tenha sido esclarecida, acredita-se que afeta tanto a síntese de pirimidinas quanto a cadeia de transporte de elétrons das mitocôndrias. Os metabólitos parecem ter atividade antimalárica significativamente menor do que a primaquina; todavia sua atividade hemolítica é maior que a do fármaco original.

A primaquina provoca acentuada hipotensão após administração parenteral e, por conseguinte, é administrada apenas por via oral. Sofre absorção rápida e quase completa pelo trato GI.

Os pacientes devem ser testados quanto à deficiência de G6PD antes da administração de primaquina. O fármaco pode induzir à oxidação da hemoglobina em metemoglobina, independentemente do estado da G6PD do paciente. A primaquina é bem tolerada nos demais aspectos.

Proguanil (cloroguanida) O proguanil inibe a di-hidrofolato redutase dos plasmódios e é utilizado com atovaquona no tratamento oral da malária não complicada ou com cloroquina na profilaxia contra malária em partes da África onde não há disseminação do *P. falciparum* resistente à cloroquina.

O proguanil exerce seus efeitos principalmente pelo metabólito cicloguanil, que inibe a di-hidrofolato redutase no parasita, interrompendo a síntese de desoxitimidilato e interferindo, assim, em uma via essencial envolvida na biossíntese de pirimidinas necessárias para replicação do ácido nucleico. Não se dispõe de nenhum dado clínico indicando que a suplementação de folato possa diminuir a eficácia do fármaco. As mulheres em idade fértil para as quais se prescreve atovaquona/proguanil devem continuar tomando suplementos de folato para evitar defeitos congênitos do tubo neural.

O proguanil é extensamente absorvido, independentemente da ingestão de alimentos. Ocorre ligação de 75% do fármaco às proteínas. As principais vias de eliminação consistem em biotransformação hepática e excreção renal; 40-60% de uma dose de proguanil são excretados pelos rins. Os níveis do fármaco estão aumentados, e sua eliminação está comprometida em pacientes com insuficiência hepática.

Pirantel, pamoato O pirantel é uma tetra-hidropirimidina formulada na forma de pamoato. Esse fármaco seguro, bem tolerado e de baixo custo é utilizado no tratamento de uma variedade de infecções por nematódeos intestinais, porém é ineficaz na tricuríase. O pamoato de pirantel é geralmente efetivo em dose única. O alvo do fármaco é o receptor nicotínico de acetilcolina presente na superfície do músculo somático dos nematódeos. O pirantel despolariza a junção neuromuscular dos nematódeos, resultando em paralisia irreversível e expulsão natural do verme.

O pamoato de pirantel é pouco absorvido pelo intestino, e > 85% de uma dose são eliminados de modo inalterado nas fezes. A porção absorvida é metabolizada e excretada na urina. A piperazina é um antagonista do pamoato de pirantel e não deve ser utilizada concomitantemente.

O pamoato de pirantel possui toxicidade mínima nas doses orais administradas para tratamento de infecções por helmintos intestinais. Seu uso não é recomendado para mulheres grávidas ou crianças < 12 meses de idade.

Pirimetamina Quando associada a sulfonamidas de ação curta, essa diaminopirimidina mostra-se efetiva no tratamento da malária, toxoplasmose e isosporíase. Ao contrário das células de mamíferos, os parasitas que provocam essas infecções são incapazes de utilizar as pirimidinas pré-formadas obtidas por meio de vias de recuperação e dependem totalmente da síntese de pirimidinas *de novo*, para a qual os derivados do folato são cofatores essenciais. A eficácia da pirimetamina está sendo cada vez mais limitada pelo desenvolvimento de cepas resistentes de *P. falciparum* e *P. vivax*. A ocorrência de substituições de um único aminoácido na di-hidrofolato redutase do parasita confere resistência à pirimetamina ao diminuir a afinidade de ligação da enzima pelo fármaco.

A pirimetamina é bem absorvida, e 87% do fármaco ligam-se às proteínas plasmáticas humanas. Em voluntários sadios, as concentrações de pirimetamina permanecem em níveis terapêutico por até duas semanas; os níveis do fármaco são mais baixos em pacientes com malária.

Na sua dose habitual, a pirimetamina administrada como único medicamento provoca pouca toxicidade, à exceção da ocorrência ocasional de exantema cutâneo e, mais raramente, discrasias hematológicas. Algumas vezes, verifica-se a ocorrência de supressão da medula óssea com as doses mais altas empregadas no tratamento da toxoplasmose; nessas doses, o fármaco deve ser administrado com ácido folínico.

Pironaridina Esse potente antimalárico é um derivado da benzonaftiridina, o qual foi sintetizado pela primeira vez por pesquisadores chineses em 1970. Assim como a cloroquina, a pironaridina tem como alvo a formação de hematina, inibindo a produção de β-hematina por meio da formação de complexos com ela, com consequente aumento da hemólise induzida pela hematina. No entanto, esse fármaco é mais potente do que a cloroquina: para lise completa, a pironaridina é necessária em apenas 1/100 da concentração exigida para cloroquina. Ele também inibe a degradação heme dependente de glutationa. Apesar de seu modo de ação semelhante, a pironaridina continua eficaz contra cepas resistentes à cloroquina. Quando combinada com artesunato, demonstrou-se que é eficaz para o tratamento de infecção não complicada aguda causada por *P. falciparum* ou *P. vivax* em áreas de baixa transmissão com evidência de resistência à artemisinina.

A pironaridina é imediatamente absorvida, amplamente distribuída em todo o corpo, metabolizada pelo fígado e excretada na urina e nas fezes. Seu uso é contraindicado em pacientes com comprometimento hepático ou renal grave. *In vitro*, demonstrou-se que a pironaridina é um inibidor da CYP2D6 e P-glicoproteína, e esses efeitos podem ter relevância clínica para pacientes que tomam medicamentos para cardiopatias (p. ex., metoprolol e digoxina).

Quinacrina* A quinacrina é o único fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da giardíase. Embora a produção tenha sido interrompida em 1992, a quinacrina pode ser obtida de fontes alternativas por meio do CDC Drug Service. O mecanismo antiprotozoário da quinacrina ainda não foi totalmente elucidado. O fármaco inibe a NADH oxidase – a mesma enzima que ativa a furazolidona. A taxa de captação relativa de quinacrina, que difere entre células humanas e *G. lamblia*, pode explicar a toxicidade seletiva do fármaco. A resistência correlaciona-se com uma diminuição da captação do fármaco.

A quinacrina é rapidamente absorvida pelo trato intestinal e se distribui amplamente pelos tecidos do corpo. É melhor evitar o consumo de álcool por causa de um efeito do tipo dissulfiram.

Quinina e quinidina Quando combinada com outro agente, o alcaloide da cinchona, a quinina, mostra-se efetiva no tratamento oral da malária não complicada resistente à cloroquina e da babesiose. A quinina atua rapidamente contra os estágios eritrocitários assexuados de todas as formas de parasitas de malária humana. Para a malária grave, dispõe-se apenas da quinidina (o dextroisômero da quinina) nos Estados Unidos. A quinina concentra-se nos vacúolos alimentares ácidos de espécies de *Plasmodium*. O fármaco inibe a polimerização enzimática da molécula heme tóxica altamente reativa no polímero atóxico, o pigmento hemozoína.

A quinina é rapidamente absorvida quando administrada por via oral. Em pacientes com malária, a meia-vida de eliminação da quinina aumenta de acordo com a gravidade da infecção. Entretanto, pode-se evitar sua toxicidade por meio de um aumento na concentração plasmática de glicoproteínas. Os alcaloides da cinchona sofrem extenso metabolismo, particularmente pela CYP3A4; apenas 20% da dose são excretados de modo inalterado na urina. Os metabólitos do fármaco também são excretados na urina e podem ser responsáveis por sua toxicidade em pacientes com insuficiência renal. Ocorre diminuição da excreção renal de quinina quando se administra cimetidina, e verifica-se um aumento quando a urina é ácida. A quinina atravessa rapidamente a placenta.

A quinidina é mais potente como antimalárico e também mais tóxica do que a quinina. Seu uso exige monitoração cardíaca. É necessário proceder a uma redução da dose em indivíduos com grave comprometimento renal.

Espiramicina† Esse macrolídeo é utilizado no tratamento da toxoplasmose aguda na gravidez e toxoplasmose congênita. Embora o mecanismo de ação seja semelhante ao de outros macrolídeos, a eficácia da espiramicina na toxoplasmose parece resultar de sua penetração intracelular rápida e extensa, produzindo concentrações do fármaco nos macrófagos 10-20 vezes maiores do que as concentrações séricas.

A espiramicina distribui-se rápida e amplamente pelo corpo e atinge concentrações na placenta de até cinco vezes as concentrações obtidas no soro. Esse agente é excretado principalmente na bile. Com efeito, nos seres humanos, a excreção urinária de compostos ativos representa apenas 20% da dose administrada.

As reações graves à espiramicina são raras. Entre os macrolídeos disponíveis, a espiramicina parece exibir o menor risco de interações medicamentosas. As complicações do tratamento são raras; todavia, em recém-nascidos, podem incluir arritmias ventriculares potencialmente fatais, que desaparecem com a suspensão do fármaco.

Sulfonamidas Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.

Suramina* Esse derivado da ureia constitui o fármaco de escolha para o estágio inicial da tripanossomíase africana. O fármaco é polianiônico e atua por meio da formação de complexos estáveis com proteínas, inibindo, assim, múltiplas enzimas essenciais para o metabolismo energético do parasita. A suramina parece inibir todas as enzimas glicolíticas do tripanossoma de modo mais efetivo do que as enzimas correspondentes do hospedeiro.

A suramina é administrada por via parenteral. Liga-se às proteínas plasmáticas e persiste em baixos níveis por várias semanas após a sua infusão. Seu metabolismo é insignificante. O fármaco não penetra no SNC.

Tafenoquina A tafenoquina é uma 8-aminoquinoleína com atividade profilática causal. Sua meia-vida prolongada (2-3 semanas) permite o uso de maiores intervalos entre as doses quando o fármaco é administrado para profilaxia. A tafenoquina tem sido bem tolerada nos estudos clínicos realizados. Quando tomada com alimento, sua absorção aumenta em 50%, e o efeito adverso mais comumente relatado – distúrbio GI leve – é reduzido. A exemplo da primaquina, a tafenoquina é um potente agente oxidante, que provoca hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, bem como meta-hemoglobinemia.

Tetraciclinas Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.

Tiabendazol O tiabendazol, descoberto em 1961, continua sendo o mais potente entre os numerosos derivados benzimidazóis. Entretanto, seu uso declinou significativamente devido a uma maior frequência de efeitos adversos do que a observada com outros agentes igualmente efetivos.

O tiabendazol mostra-se ativo contra a maioria dos nematódeos intestinais que infectam os seres humanos. Embora o mecanismo exato de sua atividade anti-helmíntica não tenha sido totalmente elucidado, é provável que seja semelhante àquele de outros benzimidazóis; isto é, inibição da polimerização da β-tubulina do parasita. O fármaco também inibe a enzima específica de helmintos, a fumarato redutase. Em animais, o tiabendazol possui efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos, o que pode explicar sua utilidade na dracunculíase e na triquinelose. O tiabendazol também suprime a produção de ovos e/ou larvas por alguns nematódeos e pode inibir o desenvolvimento subsequente de ovos ou larvas eliminados nas fezes. Apesar do aparecimento e da disseminação global da tricostrongilíase resistente ao tiabendazol entre ovinos, não houve relatos de resistência ao fármaco nos seres humanos.

O tiabendazol está disponível em comprimidos e suspensão oral. O fármaco sofre rápida absorção pelo trato GI, mas também pode ser absorvido através da pele. O tiabendazol deve ser tomado após as refeições. Esse agente é extensamente metabolizado no fígado antes de sua excreção final, e a maior parte da dose é excretada nas primeiras 24 horas. A dose habitual de tiabendazol é determinada pelo peso do paciente; entretanto alguns esquemas de tratamento são específicos para o parasita. Não se recomenda nenhum ajuste particular em pacientes com insuficiências renal ou hepática, e aconselha-se apenas ter cautela.

A coadministração de tiabendazol em pacientes em uso de teofilina pode resultar em aumento dos níveis de teofilina em > 50%. Por conseguinte, é necessário proceder-se a uma rigorosa monitoração dos níveis séricos de teofilina nessa situação.

Tinidazol Esse nitroimidazol mostra-se efetivo no tratamento da amebíase, giardíase e tricomoníase. À semelhança do metronidazol, o tinidazol deve sofrer ativação redutiva pelo sistema metabólico do parasita para poder atuar sobre alvos dos protozoários. O tinidazol inibe a síntese de novo DNA no parasita e provoca degradação do DNA já existente. Os derivados de radicais livres reduzidos alquilam o DNA, com consequente lesão citotóxica do parasita. Essa lesão parece ser produzida por intermediários de redução de vida curta, resultando em desestabilização de hélice e quebra do DNA. O mecanismo de ação e os efeitos colaterais do tinidazol assemelham-se àqueles do metronidazol; entretanto, os efeitos adversos parecem ser menos frequentes e menos graves com o tinidazol. Além disso, a meia-vida significativamente mais longa (> 12 horas) do tinidazol oferece uma cura potencial com uma dose única.

Triclabendazol Embora a maioria dos benzimidazóis exiba uma atividade anti-helmíntica de amplo espectro, esses fármacos apresentam atividade mínima ou nenhuma atividade contra a *F. hepatica*. Em contraste, a atividade anti-helmíntica do triclabendazol é altamente específica para espécies de *Fasciola* e *Paragonimus*, com pouca atividade contra nematódeos, cestódeos e outros trematódeos. O triclabendazol é efetivo contra todos os estágios de espécies de *Fasciola*. O metabólito sulfóxido ativo do triclabendazol liga-se à tubulina da fascíola, assumindo uma configuração não planar singular e interrompendo os processos que dependem de microtúbulos. Foi relatado o desenvolvimento de resistência ao triclabendazol em uso veterinário na Austrália e na Europa; todavia, não foi documentada nenhuma resistência nos seres humanos.

O triclabendazol é rapidamente absorvido após ingestão oral; sua administração com alimentos intensifica sua absorção e reduz a meia-vida de eliminação do metabólito ativo. Os metabólitos, tanto sulfóxido quanto sulfona, ligam-se altamente às proteínas (> 99%). Em geral, o tratamento com triclabendazol é administrado em uma ou duas doses. Não se dispõe de nenhum dado clínico relativo a um ajuste da dose na presença de insuficiências renal ou hepática; todavia, em vista do curto curso de tratamento e do metabolismo hepático extenso do triclabendazol, não há provavelmente necessidade de ajuste da dose. Não existe nenhuma informação sobre interações medicamentosas.

Sulfametoxazol-trimetoprima **Ver Quadro 246e.1 e Capítulo 170.**

SEÇÃO 18

INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

247

Amebíase e infecção por amebas de vida livre

Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

AMEBÍASE

DEFINIÇÃO

A amebíase é uma infecção pelo protozoário intestinal *Entamoeba histolytica.* Cerca de 90% das infecções são assintomáticas, e os 10% restantes produzem um espectro de síndromes clínicas que variam desde disenteria até abscessos no fígado ou em outros órgãos.

CICLO DE VIDA E TRANSMISSÃO

A *E. histolytica* é adquirida pela ingestão de cistos viáveis a partir de água, alimentos ou mãos contaminadas por fezes. A exposição aos alimentos contaminados é mais prevalente e é particularmente provável quando as pessoas que manuseiam alimentos estão transmitindo cistos ou os alimentos estão sendo produzidos em solo, fertilizantes ou água contaminada por fezes. Além de beber água contaminada, os meios menos comuns de transmissão incluem práticas de sexo oral e anal e, em raras ocasiões, a inoculação anal direta por meio de equipamentos de irrigação colônica. Os trofozoítas móveis são liberados dos cistos no intestino delgado e, na maioria dos pacientes, permanecem como comensais inofensivos no intestino grosso. Após o encistamento, os cistos infecciosos são eliminados pelas fezes e podem sobreviver por várias semanas em um ambiente úmido. Em alguns pacientes, os trofozoítas invadem a mucosa intestinal, causando colite sintomática, ou a corrente sanguínea, causando abscessos distantes no fígado, nos pulmões ou no cérebro. Os trofozoítas podem não encistar em pacientes com disenteria ativa, e os trofozoítas hematófagos móveis frequentemente estão presentes nas fezes frescas. Os trofozoítas são mortos rapidamente pela exposição ao ar ou ao ácido estomacal e, portanto, não podem transmitir a infecção.

EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 10% da população do mundo está infectada com a *Entamoeba*, a maioria com a *Entamoeba dispar* não invasiva. A amebíase resulta da infecção com *E. histolytica* e é a terceira causa mais comum de morte por doença parasitária (após a esquistossomose e a malária). A colite invasiva e os abscessos hepáticos são sete vezes mais comuns em homens do que em mulheres; essa diferença tem sido atribuída à disparidade em morte mediada pelo complemento. O amplo espectro da doença clínica causado pela *Entamoeba* é devido em parte às diferenças entre essas duas espécies infectantes. A *E. histolytica* tem isoenzimas únicas, antígenos de superfície, marcadores de DNA e propriedades de virulência que a distinguem de outras espécies geneticamente relacionadas e morfologicamente idênticas, como a *E. dispar* e a *E. moshkovskii.*

A maioria dos portadores assintomáticos, incluindo homens que fazem sexo com homens (HSH) e pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) abriga a *E. dispar* e tem infecções autolimitadas. Nesse aspecto, a *E. dispar* é diferente de outros patógenos entéricos, como *Cryptosporidium* e *Cystoisospora belli,* que podem causar doenças autolimitadas em hospedeiros imunocompetentes, mas diarreia devastadora em pacientes com Aids. Essas observações indicam que a *E. dispar* é incapaz de causar doença invasiva. A *E. histolytica*, ao contrário, pode causar esse tipo de doença, como demonstrado em relatos recentes da Coreia, China e Índia, que sugerem maiores prevalências de soroconversão amebiana, amebíase invasiva e abscessos hepáticos amebianos em pacientes HIV-positivo do que em HIV-negativo. Em outro estudo, 10% dos pacientes assintomáticos que foram colonizados com *E. histolytica* desenvolveram colite amebiana, enquanto o restante permaneceu assintomático e eliminou a infecção dentro de um ano.

O potencial da *E. moshkovskii* de causar diarreia, perda de peso e colite foi demonstrado recentemente em um modelo de rato com infecção cecal. Contudo, o potencial patogênico dessa espécie não está claro. Uma avaliação prospectiva de crianças da comunidade Mirpur de Dhaka, Bangladesh, observou que a maioria das crianças que tinha doenças diarreicas associadas à *E. moshkovskii* era infectada simultaneamente com pelo menos um outro patógeno entérico.

As áreas de maior incidência de infecção por *Entamoeba* (devido a saneamento inadequado e multidão) incluem a maioria dos países em desenvolvimento nos trópicos, particularmente México, Índia e nações da América Central e do Sul, Ásia tropical e África. Em um estudo de acompanhamento de quatro anos de crianças na pré-escola em uma área altamente endêmica de Bangladesh, 80% das crianças tinham pelo menos um episódio de infecção por *E. histolytica* e 53% tinham mais de um episódio. A imunidade adquirida naturalmente se desenvolveu, mas em geral foi de curta duração e se correlacionou com a presença de anticorpo IgA secretório nas fezes contra a principal proteína de aderência lectina galactose *N*-acetilgalactosamina (Gal/GalNAc). Os principais grupos em risco de amebíase em países desenvolvidos são viajantes em retorno, imigrantes recentes, HSH, militares e presidiários ou companheiros institucionalizados. Os dados da GeoSentinel Surveillance Network, que vêm de clínicas de medicina tropical de seis continentes, mostraram que, em viajantes de longa duração (viagens > 6 meses), a diarreia por *E. histolytica* estava entre os diagnósticos mais comuns.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Tanto trofozoítas **(Fig. 247.1)** quanto cistos **(Fig. 247.2)** são encontrados no lúmen intestinal, mas apenas os trofozoítas da *E. histolytica* invadem os tecidos. O trofozoíta tem 20-60 µm de diâmetro e contém vacúolos e um núcleo com um nucléolo central característico. Em animais, a depleção de muco intestinal, inflamação difusa e ruptura da barreira epitelial precede o contato do trofozoíta com a mucosa colônica. Os trofozoítas se ligam ao muco colônico e às células epiteliais por meio da sua lectina Gal/GalNAc. As primeiras lesões intestinais são microulcerações da mucosa do ceco, cólon sigmoide ou reto, que liberam eritrócitos, células inflamatórias e células epiteliais. A proctoscopia revela pequenas úlceras com margens aproximadas e mucosa normal intercalada **(Fig. 247.3*A*)**. A extensão submucosa das ulcerações sob a superfície mucosa de aspecto viável causa a clássica úlcera em “forma de frasco” contendo trofozoítas nas margens de tecidos mortos e viáveis. Embora os infiltrados neutrofílicos possam acompanhar as lesões iniciais em animais, a infecção intestinal humana é marcada por uma escassez de células inflamatórias, provavelmente em parte devido à morte dos neutrófilos pelos trofozoítas **(Fig. 247.3*B*)**. As úlceras tratadas saram caracteristicamente com pouca ou nenhuma cicatriz. Às vezes, contudo, ocorrem necrose e perfuração de toda a espessura.

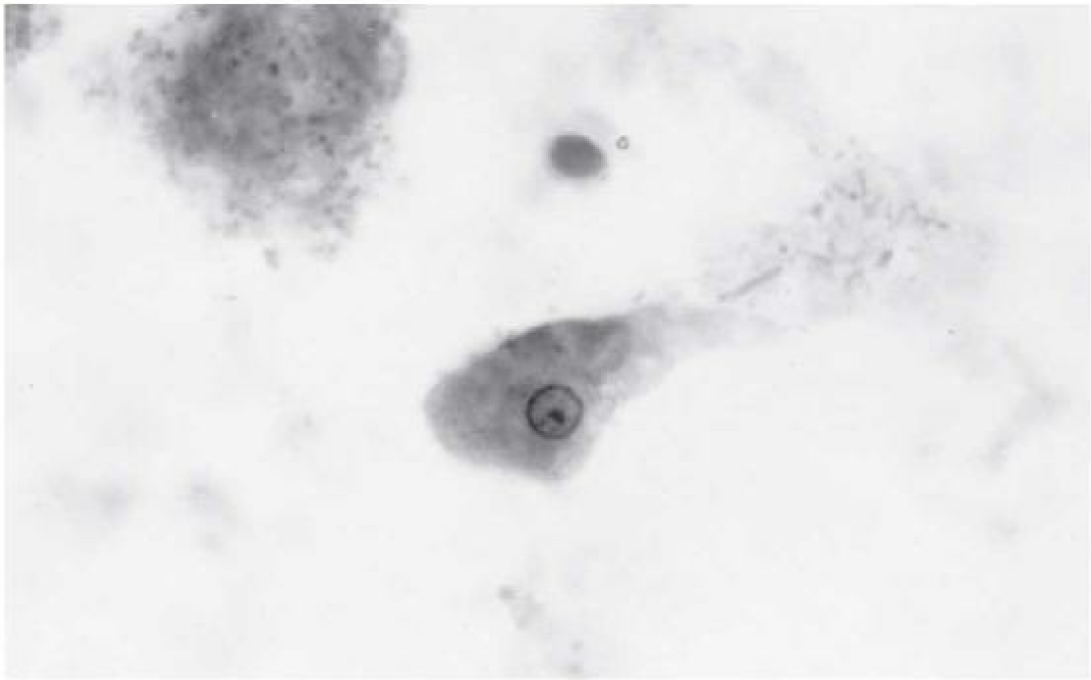

FIGURA 247.1 Trofozoíta de *E. histolytica*. Um único núcleo com um nucléolo puntiforme central é visualizado (coloração tricrômica).

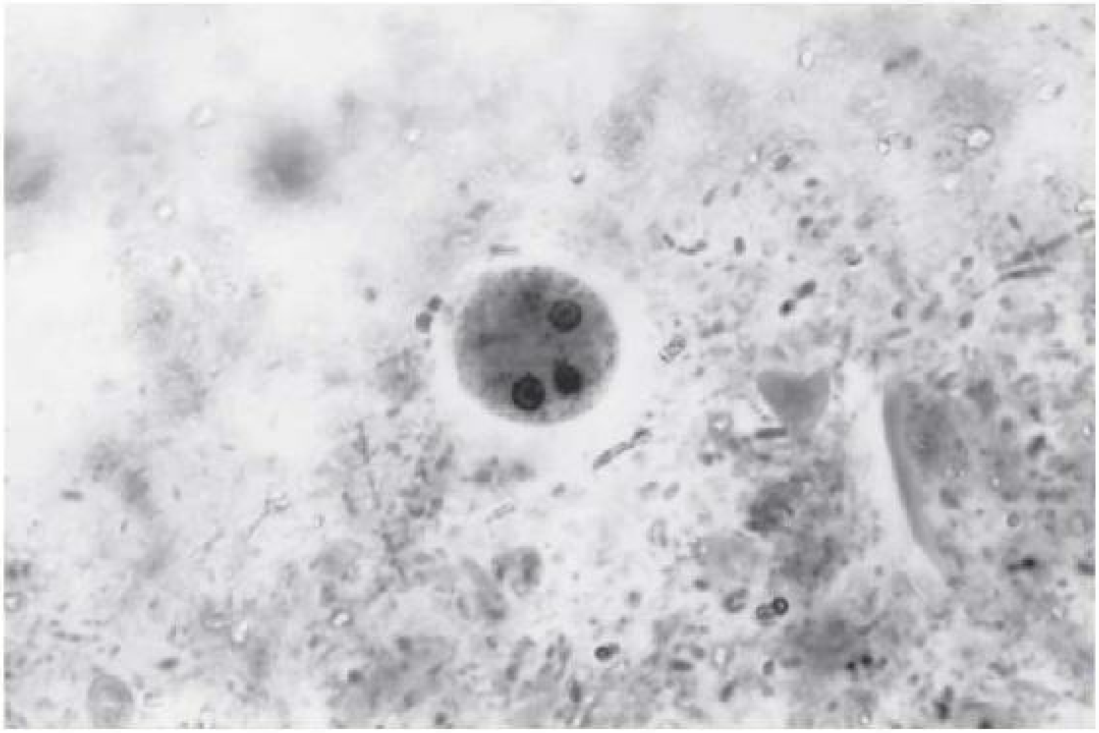

FIGURA 247.2 Cisto de *E. histolytica*. Três dos quatro núcleos estão visíveis (coloração tricrômica).

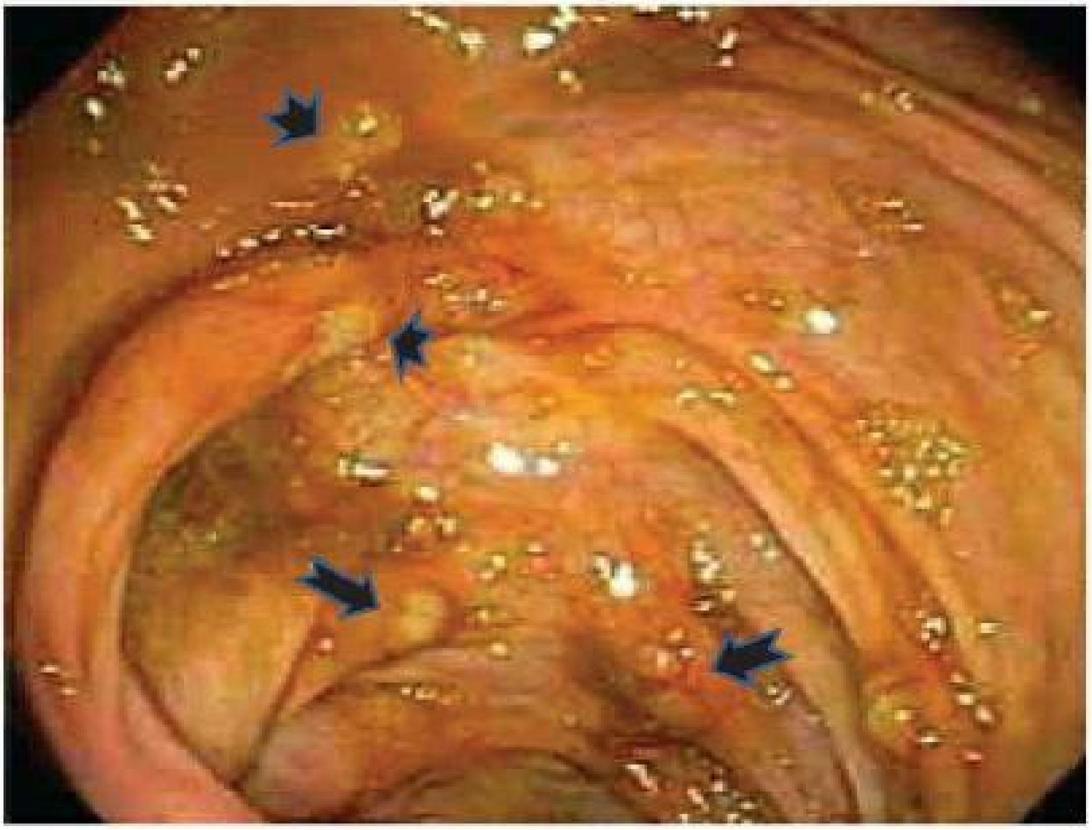

A

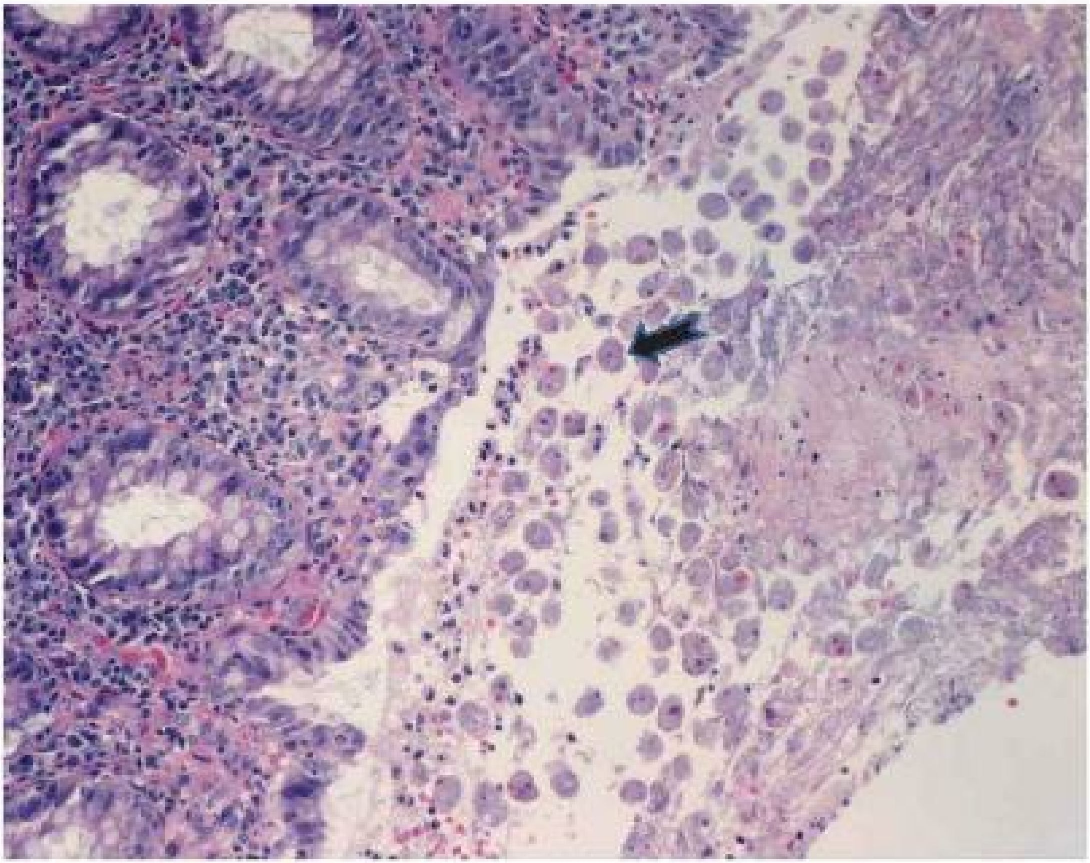

B

FIGURA 247.3 Características endoscópicas e histopatológicas da amebíase intestinal. ***A.*** Aspecto das úlceras na colonoscopia (*setas*). ***B.*** Infiltrado inflamatório e trofozoítas da *E. histolytica* (*seta*) na colite amebiana invasiva (hematoxilina e eosina). *(Cortesia do Department of Pathology and Gastroenterology, VA San Diego Medical Center.)*

Raramente, a infecção intestinal resulta na formação de uma lesão em massa ou *ameboma* no lúmen intestinal. A mucosa sobrejacente geralmente é fina e ulcerada, enquanto outras camadas da parede são espessadas, edemaciadas e hemorrágicas; essa condição resulta em formação exuberante de tecido de granulação com pouca resposta de fibrose tissular.

Inúmeros fatores de virulência têm sido ligados à capacidade da *E. histolytica* de invadir o epitélio interglandular. Um dos fatores consiste nas cisteínas proteinases extracelulares, que degradam colágeno, elastina, IgA, IgG e as anafilatoxinas C3a e C5a. Outras enzimas podem quebrar as ligações glicoproteicas entre as células da mucosa epitelial no intestino. As amebas podem destruir neutrófilos, monócitos, linfócitos e células de linhagens colônica e hepática. O efeito citolítico das amebas parece requerer contato direto com células-alvo e pode ser ligado à liberação da fosfolipase A e aos peptídeos formadores de poros. Os trofozoítas da *E. histolytica* também causam apoptose das células humanas. A fagocitose é um fator de virulência que leva a uma proliferação de parasitas defeituosos quando inibida. Esse processo é modulado potencialmente pela proteína 3 de ligação do cálcio similar à calmodulina, que se une com a actina e a miosina durante o início e a formação dos fagossomos. Outro fator de virulência é a capacidade de resistir das espécies reativas do oxigênio, espécies reativas do nitrogênio, como o óxido nítrico, ou S-nitrosotióis, como a S-nitrosoglutationa (GSNO) e S-nitrosocisteína (CySNO). Os trofozoítas da *E. histolytica* são expostos constantemente às espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio do seu próprio metabolismo e das defesas do hospedeiro durante a invasão tissular. A superexpressão da proteína de ligação regulatória do peróxido de hidrogênio parece aumentar a citotoxicidade da *E. histolytica.* Como a *E. histolytica* não tem glutationa e glutationa redutase, ela depende do sistema tioredoxina/tioredoxina redutase para prevenir, regular e reparar o dano causado pelo estresse oxidativo. O sistema antioxidativo é versátil por poder reduzir as espécies reativas do nitrogênio e usar um doador de elétrons alternativo, como a forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo. O metronidazol, o padrão atual de terapia para amebíase, parece exercer seu efeito antiparasitário por meio da inibição desse sistema antioxidante. Novos candidatos terapêuticos dirigidos a esse sistema, como a auranofina, também demonstraram eficácia *in vivo* e *in vitro* contra esse parasita.

Os abscessos hepáticos são sempre precedidos por colonização intestinal, que pode ser assintomática. Os vasos sanguíneos podem ser comprometidos precocemente pela destruição da parede e pela formação de trombo. Os trofozoítas invadem as veias para atingir o fígado por meio do sistema venoso portal. A *E. histolytica* é resistente à lise mediada pelo complemento – uma propriedade crucial à sobrevida na corrente sanguínea. Em contraste, a *E. dispar* é destruída rapidamente pelo complemento e assim restrita ao lúmen intestinal. A inoculação de amebas no sistema portal de *hamsters* resulta em um infiltrado celular agudo consistindo predominantemente de neutrófilos. Mais tarde, os neutrófilos são destruídos pelo contato com as amebas, e a liberação das toxinas dos neutrófilos pode contribuir para a necrose dos hepatócitos. O parênquima hepático é substituído por material necrótico, que é cercado por uma fina borda de tecido hepático congestionado. O conteúdo necrótico de um abscesso hepático é descrito classicamente como "pasta de anchova", embora o líquido seja de cor variável e seja composto de detritos granulados bacteriologicamente estéreis com pouca ou nenhuma célula. As amebas, quando vistas, tendem a ser encontradas próximas à cápsula do abscesso.

A imunidade do hospedeiro inata e adaptativa são fatores importantes que determinam a suscetibilidade à doença invasiva e seu desfecho clínico. Enquanto os neutrófilos parecem contribuir para o dano tissular na amebíase intestinal e hepática devido aos seus efeitos citotóxicos sobre as células epiteliais do hospedeiro, um relato recente sugere que eles podem exercer um efeito protetor em ratos suscetíveis. Neutropenia, induzida com um anticorpo para Gr-1 (i.e., neutrófilos periféricos), levou à morte em ratos C3H/HeJ e à doença grave em ratos CBA (ambos são relativamente suscetíveis à infecção por *E. histolytica*), enquanto não teve efeito em ratos C57BL/6, que são conhecidos por sua resistência intrínseca à infecção por esse parasita.

Os peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas, são uma parte importante da imunidade inata e são induzidos pela *E. histolytica* na invasão intestinal em um modelo com rato. Nesse modelo, o mRNA peptídeo antimicrobiano cecal relacionado à catelicidina (CRAMP) aumentou mais de quatro vezes em três dias e mais de 100 vezes em sete dias. Contudo, a *E. histolytica* permaneceu resistente à destruição mediada pela catelicidina, provavelmente porque o peptídeo antimicrobiano foi digerido pelas proteinases da cisteína amebiana.

A IgA tem um papel crucial na imunidade adquirida à *E. histolytica*. Um estudo com crianças em idade escolar em Bangladesh revelou que uma resposta da IgA intestinal à Gal/GalNAc reduziu o risco de nova infecção por *E. histolytica* em 64%. O anticorpo sérico IgG não é protetor; os títulos se correlacionam com a duração da doença em vez de com a gravidade da doença. De fato, as crianças de Bangladesh com uma resposta sérica de IgG tinham mais probabilidade de desenvolver nova infecção por *E. histolytica* do que aquelas sem tal resposta. Em bebês da mesma comunidade de

Bangladesh, a imunidade passiva conferida pela IgA materna específica para o parasita transmitida pela amamentação resultou em uma redução de 39% no risco de infecção e uma redução de 64% no risco de doença diarreica por *E. histolytica* no primeiro ano de vida.

Um elo entre nutrição e imunidade é demonstrado pela elevada taxa de infecções por protozoários, incluindo *E. histolytica*, em crianças desnutridas em países em desenvolvimento. A resistência à amebíase está associada a um polimorfismo no receptor para a leptina da adipocitocina. As crianças em uma coorte em Bangladesh com um alelo mutante R223 no receptor da leptina tinham quase quatro vezes mais probabilidade de serem infectadas com *E. histolytica* do que aquelas portando o alelo ancestral Q223. Esse alelo mutante está representado em excesso em muitas áreas geográficas com uma alta prevalência de amebíase, como Bangladesh e Índia.

SÍNDROMES CLÍNICAS

Amebíase intestinal O tipo mais comum de infecção amebiana é a passagem assintomática do cisto. Mesmo em áreas altamente endêmicas, a maioria dos pacientes abriga a *E. dispar*.

A colite amebiana sintomática se desenvolve 2-6 semanas após a ingestão de cistos infecciosos de *E. histolytica*. Um início gradual de dor abdominal inferior e diarreia leve é seguido por mal-estar, perda de peso e dor abdominal inferior difusa ou dor nas costas. O envolvimento cecal pode simular apendicite aguda. Os pacientes com disenteria completamente desenvolvida podem ter 10-12 evacuações ao dia. As fezes contêm pouco material fecal e consistem principalmente de sangue e muco. Em contraste com aqueles com diarreia bacteriana, menos de 40% dos pacientes com disenteria amebiana têm febre. Praticamente todos os pacientes têm fezes positivas para heme.

Uma infecção intestinal mais fulminante, com dor abdominal intensa, febre alta e diarreia profusa, é rara e ocorre predominantemente em crianças. Os pacientes podem desenvolver megacólon tóxico, no qual há grave dilatação intestinal com ar intramural. Pacientes em uso de glicocorticoides estão em risco de amebíase grave. Embora seja incomum, os pacientes desenvolvem uma forma crônica de colite amebiana, a qual pode ser confundida com doença inflamatória intestinal. A associação entre complicações graves da amebíase e a terapia com glicocorticoides enfatiza a importância de se excluir a amebíase quando a doença inflamatória intestinal for suspeitada. Um paciente ocasional pode se apresentar apenas com uma massa abdominal assintomática ou sensível causada por um ameboma, que é facilmente confundida com câncer nos estudos com bário. Um teste sorológico positivo ou biópsia pode prevenir uma cirurgia desnecessária nessa situação. A síndrome de colite pós-amebiana – isto é, diarreia persistente após cura documentada de colite amebiana – é controversa; não pode ser encontrada nenhuma evidência de infecção amebiana recorrente, e o retratamento geralmente não tem efeito.

Abscesso hepático amebiano A infecção extraintestinal por *E. histolytica* envolve mais frequentemente o fígado. Entre os viajantes que desenvolvem abscesso hepático amebiano após ter estado em uma área endêmica, 95% o fazem dentro de cinco meses. Pacientes jovens com um abscesso hepático amebiano têm mais probabilidade do que os mais velhos a se apresentarem na fase aguda com sintomas proeminentes de < 10 dias de duração. A maioria dos pacientes é febril e tem dor no quadrante superior direito, que pode ser de natureza difusa ou pleurítica e irradiar-se para o ombro. Um ponto de sensibilidade sobre o fígado e derrame pleural à direita são comuns. Icterícia é rara. Embora o local inicial da infecção seja o cólon, menos de um terço dos pacientes com abscesso amebiano tem diarreia ativa. Pacientes mais velhos de áreas endêmicas são mais propensos a terem um curso subagudo que dura seis meses, com perda de peso e hepatomegalia. Cerca de um terço dos pacientes com apresentações crônicas é febril. Assim, o diagnóstico clínico de um abscesso hepático amebiano pode ser difícil de se estabelecer porque os sintomas e sinais frequentemente são inespecíficos. Como 10-15% dos pacientes apresentam apenas febre, o abscesso hepático amebiano deve ser considerado no diagnóstico diferencial da febre de origem desconhecida (**Cap. 26**).

Complicações do abscesso hepático amebiano O envolvimento pleuropulmonar, que é relatado em 20-30% dos pacientes, é a complicação mais frequente do abscesso hepático amebiano. As manifestações incluem derrames estéreis, disseminação contígua a partir do fígado e ruptura para dentro do espaço pleural. Os derrames estéreis e a disseminação contígua geralmente se resolvem com a terapia clínica, mas a ruptura franca para dentro do espaço pleural requer drenagem. Uma fístula hepatobrônquica pode causar tosse produtiva de grandes quantidades de material necrótico que pode conter amebas. Essa complicação dramática traz um bom prognóstico. Os abscessos que se rompem para o peritônio podem se apresentar como um vazamento indolente ou como um abdome agudo e requerem tanto a drenagem por cateter percutâneo quanto a terapia clínica. A ruptura para o pericárdio, geralmente de abscessos do lobo esquerdo do fígado, tem o pior prognóstico; ela pode ocorrer durante terapia clínica e requer drenagem cirúrgica.

Outros locais extraintestinais O trato geniturinário pode ser envolvido por extensão direta da amebíase a partir do cólon ou por disseminação hematógena da infecção. Úlceras genitais dolorosas, caracterizadas por um aspecto perfurado e secreção profusa, podem se desenvolver de forma secundária à extensão a partir do intestino ou do fígado. Ambas as condições respondem bem à terapia clínica. O envolvimento cerebral tem sido relatado em menos de 0,1% dos pacientes em grandes séries clínicas. Os sintomas e prognósticos dependem do tamanho e da localização da lesão.

TESTES DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico laboratorial O exame de fezes, testes sorológicos e de imagem não invasivos do fígado são os procedimentos mais importantes no diagnóstico da amebíase. Os achados fecais sugestivos de colite amebiana incluem um teste positivo para heme, uma escassez de neutrófilos e cistos ou trofozoítas amebianos. O diagnóstico definitivo de colite amebiana é feito por meio da demonstração de trofozoítas hematófagos de *E. histolytica* **(Fig. 247.1)**. Como os trofozoítas são mortos rapidamente pela água, ressecamento ou bário, é importante examinar pelo menos três amostras de fezes frescas. O exame de uma combinação de montagens molhadas, concentrados corados por iodo e preparações tricrômicas de fezes frescas e concentrados para cistos **(Fig. 247.2)** ou trofozoítas **(Fig. 247.1)** confirma o diagnóstico em 75-95% dos casos. A cultura de amebas é mais sensível, mas esse método diagnóstico não é mais disponível rotineiramente. Se o exame de fezes for negativo, a sigmoidoscopia com biópsia da borda das úlceras pode melhorar o resultado, mas esse procedimento é perigoso durante a colite fulminante devido ao risco de perfuração. Os trofozoítas em uma amostra de biópsia de uma massa colônica confirmam o diagnóstico de ameboma, mas são raros em aspirados hepáticos porque são encontrados na cápsula do abscesso, e não no centro necrótico prontamente aspirado. O diagnóstico acurado requer experiência, uma vez que os trofozoítas podem ser confundidos com neutrófilos, e os cistos devem ser diferenciados morfologicamente daqueles da *Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli* e *Endolimax nana,* os quais não causam doença clínica e não necessitam terapia. Infelizmente, os cistos da *E. histolytica* não podem ser distinguidos microscopicamente dos cistos da *E. dispar* ou da *E. moshkovskii*. Portanto, o diagnóstico microscópico de *E. histolytica* pode ser feito apenas pela detecção dos trofozoítas de *Entamoeba* que ingeriram eritrócitos. Em termos de sensibilidade, os testes diagnósticos fecais baseados na detecção da lectina Gal/GalNAc da *E. histolytica* se comparam favoravelmente com a reação em cadeia da polimerase e com o isolamento na cultura seguido pela análise da isoenzima.

A sorologia é uma adição importante aos métodos usados para diagnóstico parasitológico de amebíase invasiva. Os enzimaimunoensaios e os ensaios de difusão em gel ágar são positivos em mais de 90% dos pacientes com colite, ameboma ou abscesso hepático. Resultados positivos em conjunto com a síndrome clínica apropriada sugerem doença ativa porque os achados sorológicos geralmente revertem para negativo dentro de 6-12 meses. Mesmo em áreas altamente endêmicas como a

África do Sul, menos de 10% dos indivíduos assintomáticos têm uma sorologia amebiana positiva. A interpretação do teste indireto de hemaglutinação é mais difícil porque os títulos permanecem positivos por até 10 anos.

Até 10% dos pacientes com abscessos hepáticos amebianos agudos podem ter achados sorológicos negativos; em casos suspeitos com um resultado negativo inicialmente, o teste deve ser repetido em uma semana. Em contraste com os portadores de *E. dispar*, a maioria dos portadores assintomáticos de *E. histolytica* desenvolve anticorpos. Assim, os testes sorológicos são úteis na avaliação do risco de amebíase invasiva em indivíduos assintomáticos, eliminadores de cistos, em áreas não endêmicas. Os testes sorológicos também devem ser realizados em pacientes com retocolite ulcerativa antes da instituição da terapia com glicocorticoides para prevenir o desenvolvimento de colite grave ou megacólon tóxico devido à amebíase não suspeitada.

Os testes hematológicos e bioquímicos de rotina geralmente não são muito úteis no diagnóstico de amebíase invasiva. Cerca de três quartos dos pacientes com abscesso hepático amebiano têm leucocitose (> 10.000 células/µL); essa condição é particularmente provável se os sintomas forem agudos ou se houver desenvolvido complicações. A amebíase invasiva não produz eosinofilia. Anemia, quando presente, geralmente é multifatorial. Mesmo com grandes abscessos hepáticos, os níveis de enzimas são normais ou minimamente elevados. O nível de fosfatase alcalina está mais frequentemente elevado e pode permanecer assim por meses. As elevações da aminotransferase sugerem doença aguda ou uma complicação.

Estudos radiográficos Os estudos radiográficos com bário são potencialmente perigosos na colite amebiana aguda. Os amebomas geralmente são identificados primeiro por um enema com bário, mas a biópsia é necessária para diferenciação do carcinoma.

As técnicas radiográficas como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são úteis para a detecção do cisto hipoecoico redondo ou oval de um abscesso hepático amebiano. Mais de 80% dos pacientes que tiveram sintomas por > 10 dias têm um único abscesso do lobo direito do fígado **(Fig. 247.4)**. Aproximadamente 50% dos pacientes que tiveram sintomas por < 10 dias têm múltiplos abscessos. Os achados associados a complicações incluem grandes abscessos (> 10 cm) na parte superior do lobo direito, que podem se romper no espaço pleural; múltiplas lesões, que devem ser diferenciadas de abscessos piogênicos; e lesões do lobo esquerdo, que podem se romper para dentro do pericárdio. Como os abscessos se resolvem lentamente e podem aumentar em tamanho em pacientes que estão respondendo clinicamente à terapia, o acompanhamento ultrassonográfico frequente pode se mostrar confuso. A resolução completa de um abscesso hepático dentro de seis meses pode ser antecipado em dois terços dos pacientes, mas 10% podem ter anormalidades persistentes por um ano.

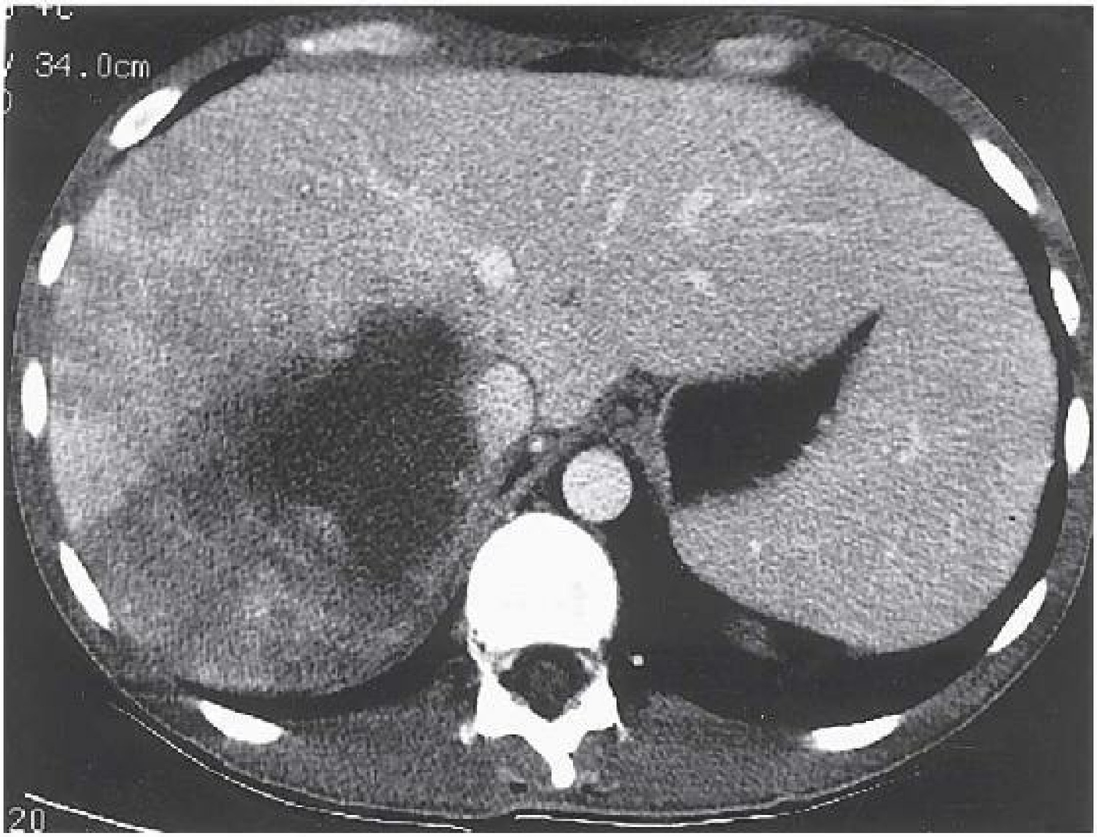

FIGURA 247.4 Tomografia computadorizada (TC) abdominal de um grande abscesso amebiano do lobo direito do fígado. *(Cortesia do Department of Radiology, UCSD Medical Center, San Diego; com autorização.)*

Diagnóstico diferencial O diagnóstico diferencial da amebíase intestinal inclui diarreias bacterianas **(Cap. 160)** causadas por *Campylobacter* **(Cap. 192)**; *Escherichia coli* enteroinvasiva **(Cap. 186)**; e espécies de *Shigella* **(Cap. 191)**, *Salmonella* **(Cap. 190)** e *Vibrio* **(Cap. 193)**. Embora o paciente típico com colite amebiana tenha febre menos proeminente do que nessas outras condições, bem como fezes positivas para heme com poucos neutrófilos, o diagnóstico correto requer culturas bacterianas, o exame microscópico das fezes e testes sorológicos amebianos. Como já foi citado, a amebíase deve ser excluída em qualquer paciente com suspeita de doença inflamatória intestinal.

Devido à variedade de sinais e sintomas de apresentação, o abscesso hepático amebiano pode ser facilmente confundido com doença pulmonar ou biliar ou com qualquer doença febril com poucos sinais de localização, como a malária **(Cap. 248)** ou a febre tifoide **(Cap. 190)**. O diagnóstico deve ser considerado nos membros de grupos de alto risco que viajaram recentemente para fora dos Estados Unidos **(Cap. 149)** e em residentes de instituições. Quando os estudos radiográficos identificam um abscesso no fígado, o diagnóstico diferencial mais importante é entre abscesso amebiano e piogênico. Os pacientes com abscesso piogênico geralmente são mais velhos e têm uma história de doença intestinal subjacente ou cirurgia recente. A sorologia amebiana é útil, mas a aspiração do abscesso, com coloração Gram e cultura do material, pode ser necessária para diferenciação das duas doenças.

TRATAMENTO AMEBÍASE

DOENÇA INTESTINAL

Os fármacos usados para tratar amebíase podem ser classificados de acordo com o seu local de ação primário **(Quadro 247.1)**. Os amebicidas *luminais* são mal absorvidos; eles atingem altas concentrações no intestino, mas a sua atividade é limitada aos cistos e trofozoítas próximos à mucosa. Apenas dois fármacos luminais estão disponíveis nos Estados Unidos: iodoquinol e paromomicina. As indicações para o uso de agentes luminais incluem a erradicação de cistos em pacientes com colite ou um abscesso hepático e tratamento de portadores assintomáticos. A maioria dos indivíduos assintomáticos que eliminam cistos são colonizados com *E. dispar*, que não necessitam terapia específica. Contudo, é prudente tratar indivíduos assintomáticos que eliminam cistos a não ser que a colonização por *E. dispar* possa ser demonstrada definitivamente por testes específicos de detecção do antígeno.

QUADRO 247.1 **TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA AMEBÍASE**

Indicação	Terapia
Portador assintomático	Agente luminal: iodoquinol (comprimidos de 650 mg), 650 mg, 3x/dia, por 20 dias; *ou* paromomicina (comprimidos de 250 mg), 500 mg, 3x/dia, por 10 dias
Colite aguda	Metronidazol (comprimidos de 250 ou 500 mg), 750 mg, VO ou IV, 3x/dia, por 5-10 dias; *ou* tinidazol, 2 g/dia, VO, por 3 dias ***mais*** Agente luminal (como acima)
Abscesso hepático amebiano	Metronidazol, 750 mg, VO ou IV, por 5-10 dias; *ou* tinidazol, 2 g/dia, VO, dose única; *ou* ornidazol,[a] 2 g, VO, dose única ***mais*** Agente luminal (como acima)

[a] Não disponível nos Estados Unidos.

Os amebicidas *tissulares* atingem altas concentrações no sangue e nos tecidos após administração oral ou parenteral. O desenvolvimento de compostos nitroimidazóis, especialmente o metronidazol, foi um avanço importante no tratamento da amebíase invasiva. Pacientes com colite amebiana devem ser tratados com metronidazol intravenoso (IV) ou oral. Os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, desconforto abdominal e uma reação do tipo dissulfiram. Outro composto imidazol de longa ação, o tinidazol, também é eficaz e disponível nos Estados Unidos. Todos os pacientes também devem receber um curso completo de terapia com um agente luminal, uma vez que o metronidazol não erradica os cistos. A resistência ao metronidazol foi selecionada no laboratório, mas não foi encontrada em isolados clínicos. Recidivas não são incomuns e provavelmente representam reinfecção ou falha em erradicar amebas do intestino devido a uma dosagem ou duração inadequada da terapia.

ABSCESSO HEPÁTICO AMEBIANO

O metronidazol é o fármaco de escolha para o abscesso hepático amebiano. Os nitroimidazóis de longa ação (tinidazol e ornidazol) têm sido eficazes como terapia em dose única nos países em desenvolvimento. Com o diagnóstico e terapia precoce, as taxas de mortalidade por abscesso hepático amebiano não complicado são < 1%. Não há evidência de que a terapia combinada com dois fármacos seja mais eficaz do que o esquema de dose única. Estudos com sul-africanos com abscessos hepáticos demonstraram que 72% dos pacientes sem sintomas intestinais tinham infecção intestinal com *E. histolytica*; assim, todos os esquemas de tratamento devem incluir um agente luminal para erradicar cistos e prevenir nova transmissão. Raramente os abscessos hepáticos amebianos recidivam.

Mais de 90% dos pacientes respondem drasticamente à terapia com metronidazol com redução da dor e da febre dentro de 72 horas. As indicações de aspiração de abscessos hepáticos são (1) a necessidade de se excluir um abscesso piogênico, particularmente em pacientes com múltiplas lesões; (2) a falta de uma resposta clínica em 3-5 dias; (3) a ameaça de uma ruptura iminente e (4) a necessidade de prevenir a ruptura de abscessos do lobo esquerdo para dentro do pericárdio. Não há evidência de que a aspiração, mesmo de grandes abscessos (de até 10 cm), acelere a cura. A drenagem percutânea pode ser bem-sucedida mesmo se o abscesso hepático já tiver rompido. A cirurgia deve ser reservada para os momentos de perfuração intestinal e ruptura para dentro do pericárdio.

PREVENÇÃO

A infecção amebiana é disseminada pela ingestão de alimentos ou água contaminada com cistos. Como um portador assintomático pode excretar até 15 milhões de cistos por dia, a prevenção da infecção requer um saneamento adequado e a erradicação do transporte de cistos. Em áreas de alto risco, a infecção pode ser minimizada evitando-se frutas e vegetais com casca e usando água engarrafada. Como os cistos são resistentes a níveis prontamente alcançáveis de cloro, a desinfecção pelo iodo (tetraglicina hidroperiodeto) é recomendada. Não há profilaxia eficaz.

INFECÇÃO POR AMEBAS DE VIDA LIVRE

EPIDEMIOLOGIA

As amebas de vida livre do gênero *Acanthamoeba* e *Naegleria* são distribuídas por todo o mundo e foram isoladas a partir de uma ampla variedade de água doce e salgada, incluindo lagos, torneiras, termas, piscinas e unidades de aquecimento e ar condicionado, e mesmo das vias respiratórias de crianças saudáveis. O encistamento pode proteger os protozoários da dessecação e privação de alimento. A persistência da *Legionella pneumophila* no suprimento de água pode ser atribuível em parte à infecção crônica por amebas de vida livre, particularmente *Naegleria.* As amebas de vida livre do gênero *Balamuthia* foram isoladas de amostras do solo, incluindo uma amostra de um vaso de flores ligado a uma infecção fatal em uma criança.

INFECÇÕES POR *NAEGLERIA*

A meningoencefalite amebiana primária causada por *Naegleria fowleri* segue a aspiração de água contaminada por trofozoítas ou cistos ou a inalação de poeira contaminada, levando à invasão do neuroepitélio olfatório. A infecção é mais comum entre crianças ou adultos jovens saudáveis em outros aspectos, que frequentemente relatam ter nadado recentemente em lagos ou piscinas aquecidas. Raramente, ocorrem alguns casos nos quais a água contaminada é usada para irrigação nasal. Após um período de incubação de 2-15 dias, desenvolvem-se cefaleia intensa, febre alta, náusea, vômitos e meningismo. Fotofobia e paralisias do terceiro, quarto e sexto nervos cranianos são comuns. A rápida progressão para convulsões e coma pode ocorrer. O prognóstico é uniformemente reservado: a maioria dos pacientes morre dentro de uma semana. Recentemente, duas crianças sobreviventes foram tratadas com miltefosina, um fármaco em investigação que está disponível por meio do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para o tratamento das infecções por *Naegleria.*

O diagnóstico da infecção por *Naegleria* deve ser considerado em qualquer paciente que tem meningite purulenta sem evidência de bactéria na coloração Gram, detecção de antígeno e cultura. Outros achados laboratoriais lembram aqueles da meningite bacteriana fulminante, com pressão intracraniana elevada, alta contagem de leucócitos (até 20.000/μL) e concentração de proteína elevada e baixos níveis de glicose no líquido cerebrospinal (LCS). O diagnóstico depende da detecção de trofozoítas móveis nas montagens molhadas de líquido espinal fresco. Anticorpos contra espécies de *Naegleria* foram detectados em adultos saudáveis; os testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de infecção aguda.

INFECÇÕES POR *ACANTHAMOEBA*

Encefalite amebiana granulomatosa A infecção por espécies de *Acanthamoeba* segue um curso mais indolente e ocorre em geral em pacientes cronicamente enfermos ou debilitados. Os fatores de risco incluem distúrbios linfoproliferativos, quimioterapia, terapia com glicocorticoides, lúpus eritematoso e Aids. A infecção geralmente atinge o sistema nervoso central por via hematógena a partir de um foco primário nos seios da face, na pele ou nos pulmões. No sistema nervoso central, o início é insidioso e a síndrome frequentemente imita uma lesão que ocupa espaço. Estado mental alterado, cefaleia e rigidez de nuca podem estar acompanhados por achados focais, como paralisias dos nervos cranianos, ataxia e hemiparesia. Úlceras cutâneas ou nódulos duros contendo amebas são detectados com frequência em pacientes com Aids com infecção disseminada por *Acanthamoeba* e podem ser um importante local diagnóstico.

O exame do LCS para trofozoítas pode ser útil para o diagnóstico, mas a punção lombar pode ser contraindicada devido ao aumento da pressão intracerebral. A TC frequentemente revela lesões corticais e subcorticais de densidade reduzida consistente com infartos embólicos. Em outros pacientes, lesões múltiplas realçadas com edema podem imitar o aspecto da TC da toxoplasmose **(Cap. 253)**. A demonstração dos trofozoítas e cistos de *Acanthamoeba* em montagens molhadas ou em amostras de biópsia estabelece o diagnóstico. A cultura em placas de ágar sem nutrientes, semeada com *Escherichia coli,* também pode ser útil. O antissoro marcado com fluoresceína está disponível a partir do CDC para a detecção de protozoários em amostras de biópsia. A encefalite amebiana granulomatosa em pacientes com Aids pode ter um curso acelerado (com sobrevida por apenas 3-40 dias) devido à má formação de granuloma nesses indivíduos. Vários agentes antimicrobianos têm sido usados para tratar infecção por *Acanthamoeba*, mas a infecção é quase uniformemente fatal. Os CDC tornou agora a miltefosina disponível devido à melhora nas taxas de sobrevida quando o fármaco é incluído em esquemas de tratamento.

Ceratite A incidência de ceratite causada por *Acanthamoeba* tem aumentado nos últimos 30 anos, em parte como resultado de melhora no diagnóstico. As infecções iniciais eram associadas a trauma ao olho e exposição à água contaminada. No momento, a maioria das infecções é ligada a lentes de contato de uso prolongado, e raros casos estão associados com ceratomileuse *in situ* a *laser* (LASIK). Os fatores de risco incluem o uso de solução salina caseira, o uso de lente de contato ao nadar e a desinfecção inadequada. Como as lentes de contato presumivelmente causam trauma microscópico, os achados corneanos iniciais podem ser inespecíficos. Os primeiros sintomas geralmente incluem lacrimejamento e sensação dolorosa de um corpo estranho. Quando a infecção é estabelecida, a progressão é rápida; o sinal clínico característico é um círculo corneano anelar, paracentral, que representa um abscesso corneano. A invasão corneana profunda e a perda de visão podem vir a seguir.

O diagnóstico diferencial inclui infecção bacteriana, micobacteriana e herpética. Os cistos poligonais irregulares de *Acanthamoeba* **(Fig. 247.5)** podem ser identificados nos raspados corneanos ou materiais de biópsia, e trofozoítas podem ser cultivados em meio especial. Os cistos são resistentes aos fármacos disponíveis, e os resultados da terapia clínica têm sido decepcionantes. Alguns relatos têm sugerido respostas parciais ao colírio de isetionato de propamidina. As infecções graves geralmente requerem ceratoplastia.

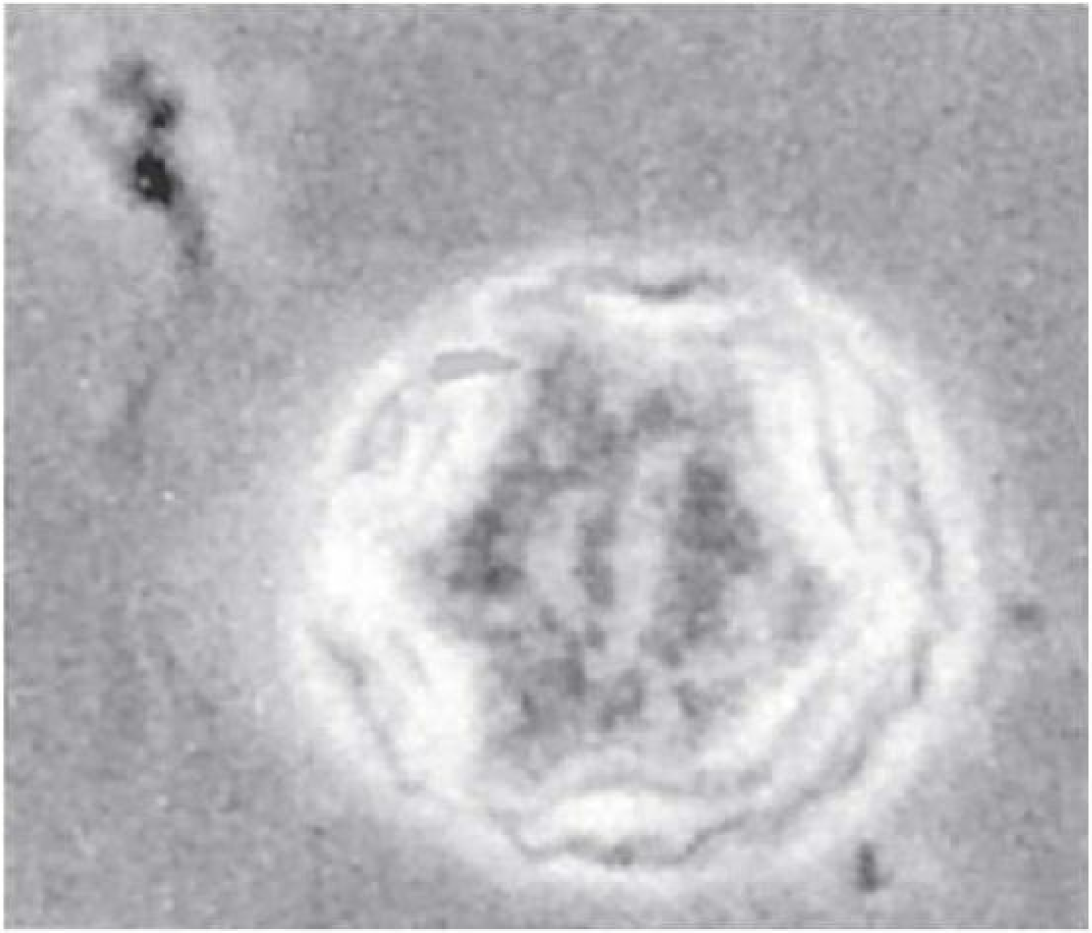

FIGURA 247.5 Cistos de parede dupla de *Acanthamoeba castellanii*, como vistos pela microscopia de contraste de fase. *(De DJ Krogstad et al, in A Balows et al [eds]: Manual of Clinical Microbiology, 5° ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991.)*

INFECÇÕES POR *BALAMUTHIA*

A *Balamuthia mandrillaris,* uma ameba de vida livre previamente chamada de ameba leptomyxid, é um importante agente etiológico da meningoencefalite amebiana em hospedeiros imunocompetentes. O curso geralmente é subagudo, com sinais neurológicos focais, febre, convulsões e cefaleia levando à morte dentro de uma semana a vários meses após o início. O exame do LCS revela pleocitose mononuclear ou neutrofílica, níveis elevados de proteína e concentrações normais a baixos de glicose. Múltiplas lesões hipodensas geralmente são detectadas com estudos por imagem **(Fig. 247.6)**. Esse quadro misto de lesões que ocupam espaço com pleocitose do LCS é sugestivo de *Balamuthia*. O anticorpo fluorescente está disponível pelos CDC para amostras de biópsia cerebrais. A variedade de fármacos usados para tratar os poucos pacientes sobreviventes (i.e., menos de cinco relatados nos Estados Unidos) inclui pentamidina, flucitosina, sulfadiazina e macrolídeos. O CDC recomenda que miltefosina seja incluída agora, assim como para as outras amebas de vida livre. O diagnóstico diferencial inclui tuberculomas **(Cap. 202)** e neurocisticercose **(Cap. 260)**.

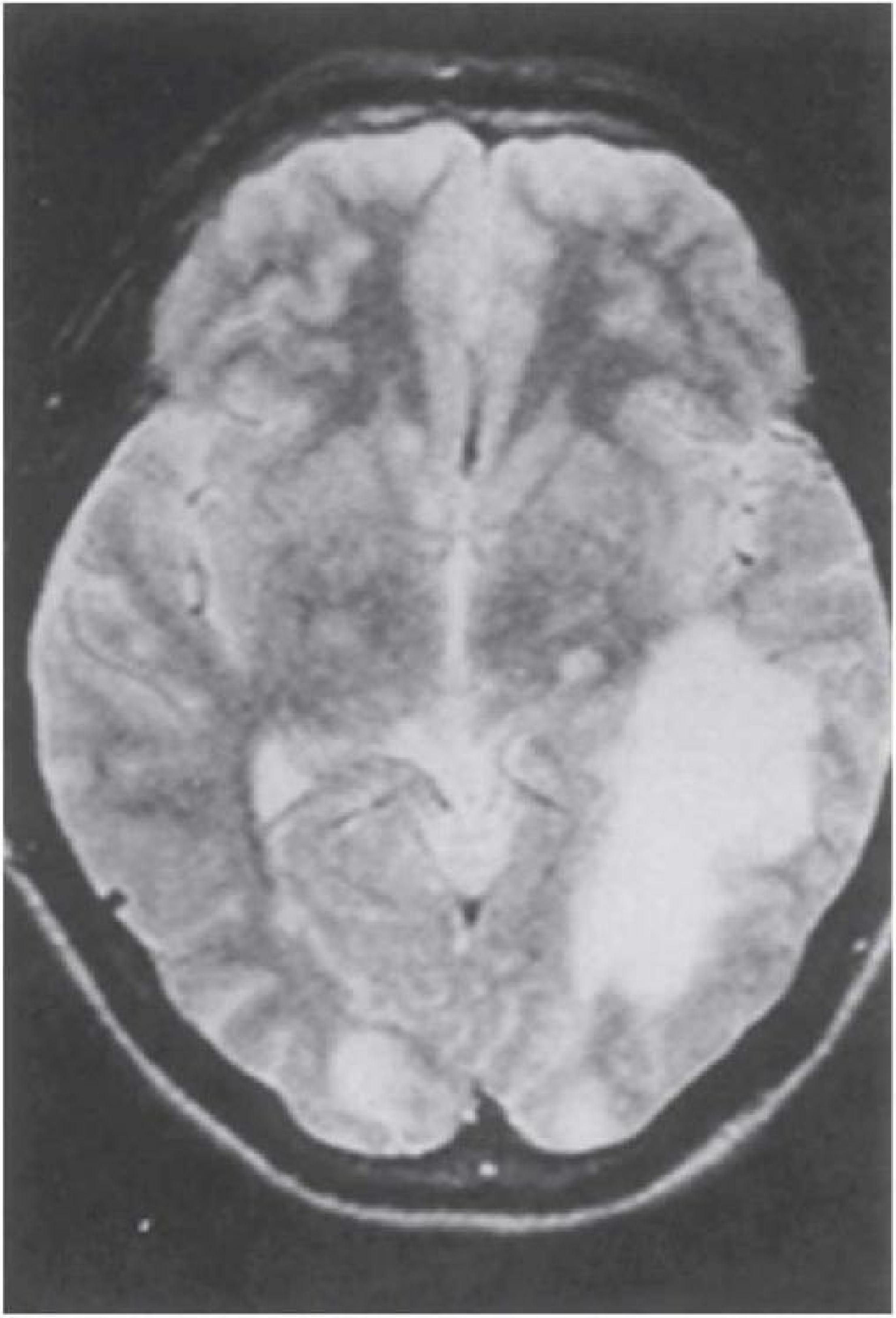

FIGURA 247.6 Ressonância magnética (RM) cerebral de meningoencefalite amebiana devido a *Balamuthia mandrillaris*. Uma grande lesão no lobo parieto-occipital e outras lesões menores são vistas. *(Cortesia do Department of Radiology, UCSD Medical Center, San Diego)*.

248

Malária

Nicholas J. White, Joel G. Breman

> *A humanidade tem apenas três grandes inimigos: a febre, a fome e a guerra. Desses, de longe, o maior e mais terrível é a febre.*
>
> —*William Osler*

A malária é uma doença causada por protozoários e transmitida pela picada de mosquitos *Anopheles*. A mais importante das doenças parasitárias dos seres humanos, ela é transmitida em 106 países, que, juntos, somam 3 bilhões de pessoas, e causa aproximadamente 2 mil mortes a cada dia; as taxas de mortalidade estão diminuindo como resultado de programas de controle altamente efetivos em vários países. A malária já foi eliminada dos Estados Unidos, do Canadá, da Europa e da Rússia; no final do século XX e início do século XXI, entretanto, sua prevalência se elevou em muitas partes dos trópicos. Aumentos na resistência do parasita a fármacos, a resistência de seus vetores a inseticidas e as viagens e migrações humanas têm contribuído para esse ressurgimento. A transmissão local ocasional após a importação da malária tem ocorrido em várias áreas do sul e leste dos Estados Unidos e na Europa, indicando um perigo contínuo para os países sem malária. Embora haja muitas iniciativas novas de controle bem-sucedidas, a malária permanece hoje, como tem sido por séculos, um fardo pesado sobre comunidades tropicais, uma ameaça para países não endêmicos e um perigo para viajantes.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Seis espécies do gênero *Plasmodium* causam quase todas as infecções maláricas em seres humanos. Estas são *P. falciparum*, *P. vivax,* duas espécies simpátricas morfologicamente idênticas de *P. ovale* (como sugerido por evidências recentes), *P. malariae,* e – no sudeste asiático – o parasita da malária de macacos *P. knowlesi* **(Quadro 248.1)**. Conquanto quase todos os óbitos sejam causados pela malária falciparum, *P. knowlesi* e, ocasionalmente, *P. vivax* também podem causar doença grave. A infecção humana começa quando um mosquito anofelino fêmea inocula *esporozoítos* de plasmódios a partir de suas glândulas salivares durante uma refeição de sangue **(Fig. 248.1)**. Essas formas microscópicas móveis do parasita da malária são carreadas rapidamente pela corrente sanguínea ao fígado, onde elas invadem células do parênquima hepático e começam um período de reprodução assexuada. Por esse processo de amplificação (conhecido como *esquizogônia* ou *merogônia intra-hepática* ou *pré-eritrocítica*), um só esporozoíto eventualmente pode produzir de 10 mil a > 30 mil merozoítos-filho. A célula hepática infectada tumefeita acaba se rompendo, descarregando *merozoítos* móveis na corrente sanguínea. Esses merozoítos então invadem os eritrócitos e se multiplicam 6-20 vezes a cada 48 horas (*P. knowlesi*, 24 horas; *P. malariae*, 72 horas). Quando os parasitas atingem densidades de aproximadamente 50/µL de sangue (cerca de 100 milhões de parasitas no sangue de um adulto), começa a fase sintomática da infecção. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, uma proporção das formas intra-hepáticas não se divide imediatamente, mas permanece inerte por um período que varia de três semanas a ≥ 1 ano antes que a reprodução comece. Essas formas latentes, ou *hipnozoítos*, são a causa das recidivas que caracterizam a infecção com essas duas espécies.

QUADRO 248.1 **CARACTERÍSTICAS DAS ESPÉCIES DE *PLASMODIUM* QUE INFECTAM SERES HUMANOS**

	Achado por espécie indicada[a]			
Característica	***P. falciparum***	***P. vivax***	***P. ovale***	***P. malariae***
Duração da fase intra-hepática (dias)	5,5	8	9	15
Número de merozoítos liberados por hepatócito infectado	30.000	10.000	15.000	15.000
Duração do ciclo eritrocítico (horas)	48	48	50	72
Preferência por célula vermelha	Células mais jovens (mas pode invadir células de todas as idades)	Reticulócitos e células de até 2 semanas de idade	Reticulócitos	Células mais velhas
Morfologia	Geralmente só formas em anel;[b] gametócitos em formato de banana	Anéis grandes e trofozoítos de formato irregular; eritrócitos aumentados; pontos de Schüffner	Eritrócitos infectados aumentados e ovais com extremidades em tufo; pontos de Schüffner	Trofozoítos em forma de faixa ou retangulares são comuns
Cor do pigmento	Preto	Amarelo-castanho	Marrom escuro	Marrom-preto
Capacidade de causar recaídas	Não	Sim	Sim	Não

[a] No sudeste asiático, o parasita *P. knowlesi* da malária de macacos também causa doença em seres humanos. Formas jovens em anel se assemelham às do *P. falciparum*, ao passo que os trofozoítos mais velhos se parecem com os de *P. malariae*. A identificação confiável requer genotipagem molecular. [b] Parasitemias de > 2% são sugestivas de infecção por *P. falciparum*.

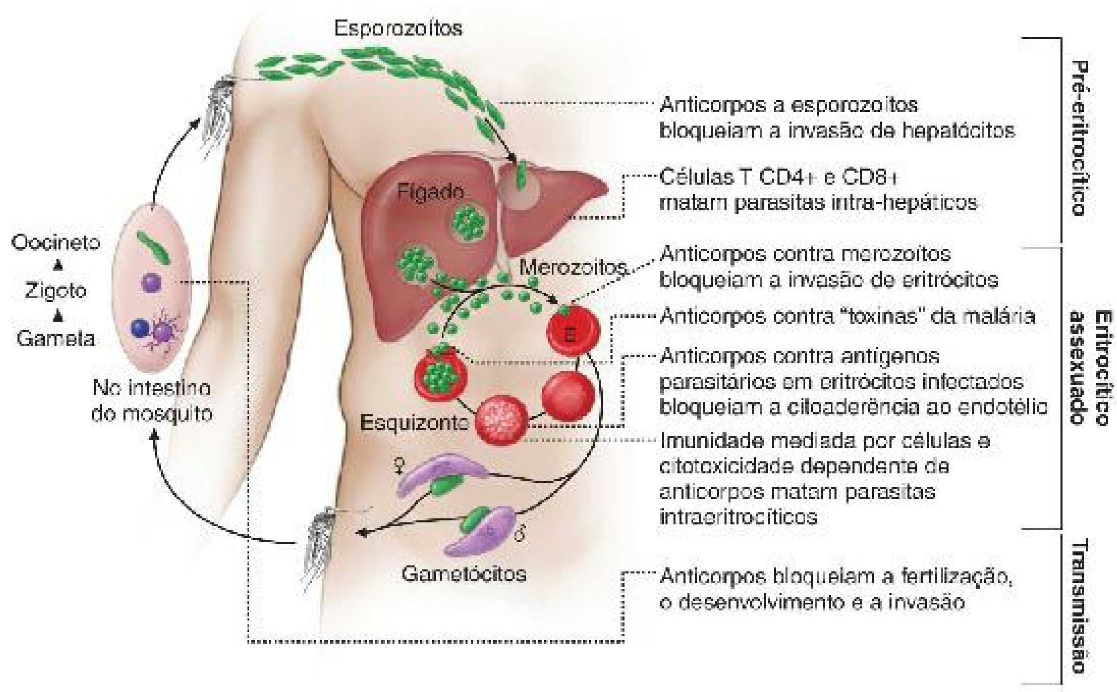
Esporozoítos
Anticorpos a esporozoítos bloqueiam a invasão de hepatócitos
Células T CD4+ e CD8+ matam parasitas intra-hepáticos
Pré-eritrocítico
Fígado
Oocineto
Zigoto
Gameta
No intestino do mosquito
Merozoítos
Anticorpos contra merozoítos bloqueiam a invasão de eritrócitos
Anticorpos contra "toxinas" da malária
E
Anticorpos contra antígenos parasitários em eritrócitos infectados bloqueiam a citoaderência ao endotélio
Eritrocítico assexuado
Esquizonte
Imunidade mediada por células e citotoxicidade dependente de anticorpos matam parasitas intraeritrocíticos
♀
♂
Gametócitos
Anticorpos bloqueiam a fertilização, o desenvolvimento e a invasão
Transmissão

FIGURA 248.1 O ciclo de transmissão da malária de mosquito para ser humano e alvos da imunidade. E, eritrócitos.

Depois da entrada na corrente sanguínea, os merozoítos invadem rapidamente eritrócitos e se tornam *trofozoítos*. A fixação é mediada por meio de um receptor específico da superfície eritrocitária. Para o *P. falciparum,* o homólogo 5 da proteína ligadora de reticulócitos (PfRh5) é indispensável para a invasão de eritrócitos. Basigina (CD147, EMMPRIN) é o receptor eritrocítico de PfRh5. No caso do *P. vivax*, esse receptor está relacionado com o antígeno Duffy de grupo sanguíneo Fy^a ou Fy^b. A maioria dos africanos ocidentais e das pessoas com origem naquela região é de indivíduos portadores do fenótipo FyFy Duffy negativo, sendo, por isso, resistentes à malária por *P. vivax*. Durante a fase inicial do desenvolvimento intraeritrocítico, as pequenas "formas em anel" das diferentes espécies do parasita parecem semelhantes à microscopia óptica. À medida que os trofozoítos aumentam, características específicas por espécie tornam-se evidentes, o pigmento fica visível, e o parasita assume um formato irregular ou ameboide. Pelo fim do ciclo de vida intraeritrocítico, o parasita já consumiu dois terços da hemoglobina do eritrócito e cresceu para ocupar a maior parte da célula. Ele agora é chamado de *esquizonte*. Múltiplas divisões nucleares tiveram lugar (*esquizogonia* ou *merogonia*). O eritrócito então se rompe e libera 6-30 merozoítos filhos, cada um potencialmente capaz de invadir um novo eritrócito e repetir o ciclo. A doença em seres humanos é causada pelos efeitos diretos do parasita assexuado – invasão e destruição do eritrócito – e pela reação do hospedeiro. Depois de liberados do fígado (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), alguns dos parasitas em fase sanguínea desenvolvem-se em formas sexuadas morfologicamente distintas, de vida mais longa (*gametócitos*), que podem transmitir a malária. Na malária *falciparum*, um atraso de vários ciclos assexuados precede essa troca para gametocitogênese.

Após serem ingeridos na refeição de sangue de um mosquito anofelino fêmea que tenha realizado uma picada, os gametócitos masculino e feminino formam um zigoto no intestino médio do inseto. Esse zigoto amadurece em um oocineto, que penetra e se encista na parede intestinal do mosquito. O oocisto resultante se expande por divisão assexuada até que se rompe para liberar uma miríade de esporozoítos móveis, os quais, então, migram na hemolinfa para a glândula salivar do mosquito, a fim de esperar a inoculação em outro ser humano na próxima alimentação.

EPIDEMIOLOGIA

A malária ocorre na maioria das regiões tropicais do mundo **(Fig. 248.2)**. O *P. falciparum* predomina na África, Nova Guiné e Hispaniola (i.e., República Dominicana e Haiti); o *P. vivax* é mais comum na América Central. A prevalência dessas duas espécies é aproximadamente igual na América do Sul, no subcontinente indiano, no leste da Ásia e na Oceania. *O P. malariae* é encontrado na maioria das áreas endêmicas, especialmente por toda a África Subsaariana, mas é muito menos comum. O *P. ovale* é relativamente incomum fora da África, e, onde ele é encontrado, compreende < 1% dos isolados. Pacientes infectados com *P. knowlesi* têm sido identificados na ilha de Bornéu e, em menor extensão, no sudeste asiático, onde os principais hospedeiros, macacos de caudas longas e de caudas de porco, são encontrados.

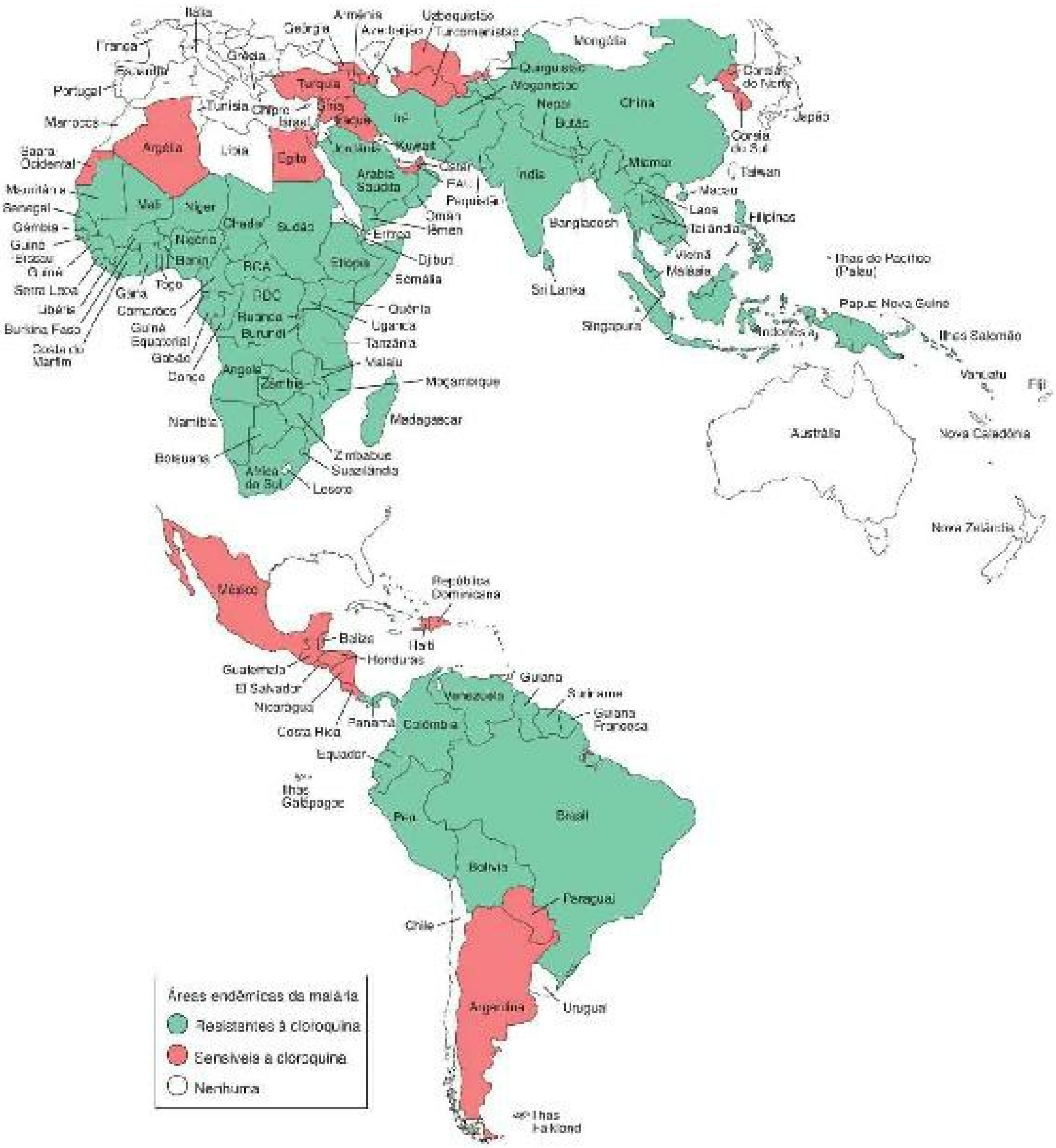
Itália
Armênia
Uzbequistão
Geórgia
Azerbaijão
Turcomenistão
Mongólia
França
Grécia
Espanha
Quirguistão
Coreia do Norte
Portugal
Turquia
Afeganistão
Tunísia
Chipre
Síria
Nepal
China
Japão
Marrocos
Israel
Iraque
Irã
Butão
Coreia do Sul
Saara Ocidental
Argélia
Líbia
Egito
Jordânia
Kuwait
Catar
Mianmar
Taiwan
EAU
Índia
Arábia Saudita
Mauritânia
Paquistão
Macau
Senegal
Mali
Níger
Omã
Laos
Gâmbia
Chade
Sudão
Iêmen
Bangladesh
Tailândia
Filipinas
Guiné
Nigéria
Eritreia
Guiné-Bissau
Benin
RCA
Djibuti
Vietnã
Guiné
Etiópia
Malásia
Ilhas do Pacífico (Palau)
Serra Leoa
Togo
Somália
Sri Lanka
Libéria
Gana
RDC
Quênia
Papua Nova Guiné
Camarões
Ruanda
Uganda
Burkina Faso
Guiné Equatorial
Burundi
Tanzânia
Singapura
Indonésia
Ilhas Salomão
Costa do Marfim
Gabão
Malaui
Congo
Angola
Zâmbia
Moçambique
Vanuatu
Fiji
Namíbia
Madagascar
Austrália
Nova Caledônia
Zimbábue
Botsuana
Suazilândia
África do Sul
Lesoto
Nova Zelândia
República Dominicana
México
Belize
Haiti
Honduras
Guatemala
Guiana
El Salvador
Suriname
Venezuela
Nicarágua
Guiana Francesa
Panamá
Colômbia
Costa Rica
Equador
Ilhas Galápagos
Peru
Brasil
Bolívia
Paraguai
Chile
Áreas endêmicas da malária
🟩 Resistentes à cloroquina
🟥 Sensíveis à cloroquina
○ Nenhuma
Argentina
Uruguai
Ilhas Falkland

FIGURA 248.2 Países endêmicos da malária nas Américas (*embaixo*) e na África, no Oriente Médio, na Ásia e no Pacífico Sul (*em cima*), 2007. RCA, República Central Africana; RDC, República Democrática do Congo; EAU, Emirados Árabes Unidos. Vários países nas Américas, no Oriente Médio e no norte da África estão perto de erradicar a malária.

A epidemiologia da malária é complexa e pode variar consideravelmente, mesmo dentro de áreas geográficas relativamente pequenas. Tradicionalmente, endemicidade tem sido definida em termos de parasitemia ou taxas de baço palpável em crianças de 2-9 anos de idade e classificada como hipoendêmica (< 10%), mesoendêmica (11-50%), hiperendêmica (51-75%) e holoendêmica (> 75%). Até recentemente, era incomum o uso desses índices para planejar programas de controle; contudo, muitos países estão conduzindo agora inquéritos nacionais para avaliar o progresso de programas. Em áreas holoendêmicas e hiperendêmicas (p. ex., certas regiões da África tropical ou litoral da Nova Guiné), onde há transmissão intensa de *P. falciparum*, as pessoas podem sofrer mais de uma picada de mosquito infeccioso por dia e são infectadas repetidamente durante suas vidas. Em tais cenários, as taxas de morbidade e mortalidade por malária são consideráveis durante o início da infância. É difícil de adquirir imunidade contra a doença nessas áreas, e o ônus para as crianças de pouca idade é alto; na vida adulta, entretanto, a maioria das infecções por malária é assintomática. À medida que as medidas de controle progridem e a urbanização se expande, as condições ambientais se tornam menos propícias à transmissão e todos os grupos etários podem perder a imunidade protetora e se tornar suscetíveis à doença. A infecção constante, frequente, durante o ano todo, é chamada de *transmissão estável*. Em áreas onde a transmissão é baixa, errática ou focal, a imunidade protetora completa não é adquirida, e a doença sintomática pode ocorrer em todas as idades. Essa situação geralmente existe em áreas hipoendêmicas, e é denominada *transmissão instável*. Mesmo em áreas de transmissão estável, frequentemente há uma incidência aumentada de malária sintomática, coincidindo com o aumento da reprodução do mosquito e da transmissão durante a estação chuvosa. A malária pode se comportar como uma doença epidêmica em algumas áreas, particularmente aquelas com malária instável, como a Índia setentrional (a região do Punjabe), o chifre da África, Ruanda, Burundi, o sul da África e Madagascar. Uma epidemia pode se desenvolver quando há mudanças em condições ambientais, econômicas ou sociais, como chuvas pesadas após seca, ou migrações (geralmente de refugiados ou operários) de uma região não malárica para uma área de transmissão elevada, juntamente com falta de investimento em programas nacionais; uma interrupção no controle da malária e nos serviços preventivos, causada por guerra ou desordem civil, pode intensificar as condições epidêmicas. Essa situação geralmente resulta em mortalidade considerável em todas as faixas etárias.

Os principais determinantes da epidemiologia da malária são o número (densidade), os hábitos de picar seres humanos e a longevidade dos mosquitos anofelinos vetores. Mais de 100 das > 400 espécies de anofelinos podem transmitir malária, mas as cerca de 40 espécies que o fazem geralmente variam consideravelmente em sua eficiência como vetores. Mais especificamente, a transmissão da malária é diretamente proporcional à densidade do vetor, ao quadrado do número de picadas em humanos por dia por mosquito, e à décima potência da probabilidade do mosquito de sobreviver por um dia. A longevidade do mosquito é particularmente importante, porque a porção do ciclo de vida do parasita que tem lugar dentro do mosquito – da ingestão do gametócito à inoculação subsequente (*esporogônia*) – dura de 8-30 dias, dependendo da temperatura ambiente; assim, para transmitir a malária, o mosquito deve sobreviver por > 7 dias. A esporogônia não se completa em temperaturas mais frias – isto é, < 16ºC para *P. vivax*, e < 21ºC para *P. falciparum*; assim, a transmissão não acontece abaixo dessas temperaturas ou em altitudes elevadas, embora surtos e transmissão de malária tenham ocorrido nas terras altas (> 1.500 metros) da África Ocidental, que eram previamente livres de vetores. Os mosquitos vetores mais efetivos são aqueles, como *Anopheles gambiae* na África, que têm vida longa, ocorrem em altas densidades em climas tropicais, reproduzem-se rapidamente e preferem picar seres humanos a outros animais. A taxa de inoculação entomológica (i.e., o número de picadas de mosquitos positivos para esporozoítos por pessoa por ano) é a medida mais comum de transmissão da malária e varia de < 1 em algumas partes da América Latina e Sudeste Asiático a > 300 em partes da África tropical.

ALTERAÇÕES ERITROCITÁRIAS NA MALÁRIA

Depois de invadir um eritrócito, o parasita da malária em crescimento consome e degrada progressivamente proteínas intracelulares, principalmente hemoglobina. O heme potencialmente tóxico é destoxificado por cristalização mediada por lipídeo a uma hemozoína biologicamente inerte (pigmento da malária). O parasita também altera a membrana do eritrócito por modificação de suas propriedades de transporte, expondo antígenos crípticos de superfície e inserindo novas proteínas derivadas do parasita. O eritrócito se torna mais irregular na forma, mais antigênico e menos deformável.

Em infecções por *P. falciparum*, protuberâncias da membrana aparecem na superfície do eritrócito 12-15 horas depois da invasão da célula. Esses “botões” expelem uma proteína adesiva da membrana eritrocítica (PfEMP1) de alto peso molecular, antigenicamente variante, específica por cepa, que medeia a fixação a receptores no endotélio venular e capilar – um evento denominado *citoaderência*. Vários receptores vasculares têm sido identificados, dos quais a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) provavelmente é a mais importante no cérebro, o sulfato de condroitina B na placenta e CD36 na maioria dos outros órgãos. Assim, os eritrócitos infectados colam-se dentro dos capilares e vênulas e, finalmente, os bloqueiam. Na mesma fase, esses eritrócitos infectados por *P. falciparum* também podem aderir a eritrócitos não infectados (e formar rosetas) e a outros eritrócitos parasitados (aglutinação). Os processos de citoaderência, formação de rosetas e aglutinação são fundamentais na patogênese da malária *falciparum*. Eles resultam no sequestro de eritrócitos contendo formas maduras do parasita em órgãos vitais (particularmente o cérebro), onde eles interferem no fluxo da microcirculação e no metabolismo. Os parasitas sequestrados continuam a se desenvolver fora do alcance do principal mecanismo de defesa do hospedeiro: processamento e filtração esplênica. Em consequência, somente as formas em anel, mais jovens, dos parasitas assexuados são vistas circulando no sangue periférico na malária *falciparum*, e o nível de parasitemia periférica subestima o número real de parasitas dentro do corpo. A malária grave também está associada à capacidade de deformação reduzida dos eritrócitos não infectados, o que compromete sua passagem através dos capilares e vênulas parcialmente obstruídos e encurta a sobrevida do eritrócito.

Nas outras malárias humanas, a sequestração não ocorre, e todas as fases do desenvolvimento do parasita são evidentes em esfregaços de sangue periférico. Enquanto *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* mostram uma predileção acentuada, ou por eritrócitos jovens (*P. vivax, P. ovale*), ou por células velhas (*P. malariae*), e produzem um nível de parasitemia que raramente é > 2%, o *P. falciparum* pode invadir eritrócitos de todas as idades e estar associado a níveis de parasitemia muito altos.

RESPOSTA DO HOSPEDEIRO

Inicialmente, o hospedeiro responde à infecção por plasmódios pela ativação de mecanismos de defesa inespecíficos. As funções esplênicas imunológicas e de depuração filtradora estão aumentadas na malária, e a remoção de eritrócitos, tanto parasitados como não infectados, está acelerada. O baço é capaz de remover parasitas em forma de anel e de fazer retornar os eritrócitos que estavam infectados à circulação, onde seu período de sobrevida é encurtado. As células parasitadas que escapam da remoção esplênica são destruídas quando o esquizonte se rompe. O material liberado induz a ativação de macrófagos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que causam febre e exercem outros efeitos patológicos. Temperaturas ≥ 40ºC danificam parasitas maduros; nas infecções não tratadas, o efeito de tais temperaturas é sincronizar ainda mais o ciclo do parasita, com a produção final dos picos febris e calafrios regulares que originalmente serviam para caracterizar as diferentes malárias. Esses padrões regulares de febre (cotidiana, diária; terçã, a cada dois dias; quartã, a cada três dias) são vistos raramente hoje em pacientes que recebem tratamento antimalárico pronto e efetivo.

As distribuições geográficas da anemia falciforme, hemoglobinas C e E, ovalocitose hereditária, talassemias e deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) assemelham-se de perto àquelas da malária *falciparum* antes da introdução das medidas de controle. Essa semelhança sugere que esses distúrbios genéticos conferem proteção contra a morte por malária *falciparum*. Por exemplo, os heterozigotos HbA/S (traço falcêmico) têm risco seis vezes menor de morrer de malária *falciparum* grave. Eritrócitos contendo hemoglobina S dificultam o crescimento do parasita em baixas tensões de oxigênio, e os eritrócitos infectados por *P. falciparum* contendo hemoglobinas S e C exibem citoaderência reduzida por causa da diminuição da apresentação em superfície da adesina PfEMP1. A multiplicação do parasita em heterozigotos HbA/E está reduzida em altas densidades do parasita. Na Melanésia, crianças com α-talassemia parecem ter malária mais frequente (tanto *vivax* como *falciparum*) nos primeiros anos de vida, e esse padrão de infecção parece protegê-las contra a doença grave. Na ovalocitose da Melanésia, os eritrócitos rígidos resistem à invasão de merozoítos, e o ambiente intraeritrocítico é hostil.

Mecanismos inespecíficos de defesa do hospedeiro detêm a expansão da infecção, e a resposta imune subsequente, específica para cepa, então a controla. Finalmente, a exposição a cepas suficientes confere proteção para parasitemia e doença em alto grau, mas não para infecção. Como um resultado desse estado de infecção sem doença (*premunição*), parasitemia assintomática é comum entre adultos e crianças mais velhas vivendo em regiões com transmissão estável e intensa (i.e., áreas holo ou hiperendêmicas), e também em partes de áreas de baixa transmissão. A imunidade é principalmente específica, tanto para a espécie como para a cepa do parasita da malária infectante. Tanto a imunidade humoral como a celular são necessárias para proteção, mas os mecanismos de cada uma são compreendidos incompletamente **(Fig. 248.1)**. Os indivíduos imunes têm um aumento policlonal dos níveis séricos de IgM, IgG e IgA, embora muitos desses anticorpos não estejam relacionados com proteção. Anticorpos a uma variedade de antígenos parasitários presumivelmente atuam em conjunto para limitar a replicação do parasita *in vivo*. No caso da malária *falciparum*, o mais importante desses antígenos é a adesina de superfície – a proteína variante PfEMP1. Tem sido mostrado que a IgG transferida passivamente de adultos imunes contribui para a proteção relativa (mas não completa) de lactentes contra a malária grave nos primeiros meses de vida. Essa imunidade complexa à doença declina quando uma pessoa reside fora de uma área endêmica por vários meses ou mais.

Vários fatores retardam o desenvolvimento de imunidade celular à malária. Entre eles, a ausência de antígenos do complexo maior de histocompatibilidade na superfície dos eritrócitos infectados, o que impede o reconhecimento direto pelas células T; a falta de resposta imune específica a antígenos da malária; e a enorme diversidade de cepas dos parasitas da malária, juntamente com a capacidade desses parasitas de expressar antígenos imunodominantes variantes na superfície do eritrócito, que mudam durante o período da infecção. Os parasitas podem persistir no sangue por meses ou anos (ou, no caso de *P. malariae*, por décadas) se o tratamento não for feito. A complexidade da resposta imune na malária, a sofisticação dos mecanismos de evasão dos parasitas, e a falta de uma boa correlação *in vitro* com a imunidade clínica têm causado lentidão no progresso em direção a uma vacina efetiva.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A malária é uma causa muito comum de febre em países tropicais. Os primeiros sintomas da malária são inespecíficos; a falta de uma sensação de bem-estar geral, cefaleia, fadiga, desconforto abdominal e dores musculares, seguidas por febre, são similares aos sintomas de uma doença viral de pouca importância. Em alguns casos, um predomínio de cefaleia, dor torácica, dor abdominal, artralgia, mialgia ou diarreia podem sugerir outro diagnóstico. Embora a cefaleia possa ser intensa na malária, a rigidez de nuca e fotofobia vistas na meningite não ocorrem. Conquanto a mialgia possa ser proeminente, ela geralmente não é tão intensa como na dengue, e os músculos não são tão doloridos como na leptospirose ou no tifo. Náusea, vômitos e hipotensão ortostática são comuns. Os paroxismos clássicos da malária, em que picos de febre, calafrios e tremores ocorrem em intervalos regulares, são relativamente incomuns e sugerem infecção por *P. vivax* ou *P. ovale*. A febre é irregular no início (na malária *falciparum* pode nunca se tornar regular); a temperatura de indivíduos não imunes e crianças frequentemente se eleva acima de 40ºC, associada a taquicardia e, às vezes, *delirium*. Embora convulsões febris na infância possam ocorrer com quaisquer das malárias, convulsões generalizadas são especificamente associadas à malária *falciparum* e podem anunciar o desenvolvimento de encefalopatia (malária cerebral). Muitas anormalidades clínicas têm sido descritas na malária aguda, mas a maioria dos pacientes com infecções não complicadas têm poucos achados físicos anormais além de febre, mal-estar geral, anemia leve e (em alguns casos) um baço palpável. A anemia é comum em crianças vivendo em áreas com transmissão estável, particularmente onde a resistência tenha comprometido a eficácia dos fármacos antimaláricos. Em indivíduos não imunes com malária aguda, o baço leva vários dias para se tornar palpável, mas a esplenomegalia é encontrada em uma alta proporção de indivíduos afora isso sadios em áreas endêmicas para malária e reflete infecções repetidas. Um aumento discreto do fígado também é comum, particularmente em crianças de pouca idade. Icterícia leve é comum em adultos; ela pode se desenvolver em pacientes com malária mesmo não complicada e geralmente regride em 1-3 semanas. A malária não está associada a um exantema, como aqueles vistos em septicemia meningocócica, tifo, febre entérica, exantemas virais e reações a fármacos. Hemorragias petequiais na pele ou em membranas mucosas – aspectos de febres hemorrágicas virais e de leptospirose – só se desenvolvem raramente na malária *falciparum* grave.

MALÁRIA *FALCIPARUM* GRAVE

Tratada apropriadamente e com prontidão, a malária *falciparum* não complicada (i.e., o paciente pode deglutir medicamentos e comida) tem uma mortalidade de $< 0,1\%$. Contudo, uma vez que ocorra disfunção de órgãos vitais, ou que a proporção total de eritrócitos infectados alcance $> 2\%$ (um nível correspondente a $> 10^{12}$ parasitas no adulto), o risco de mortalidade aumenta de forma íngreme. As principais manifestações da malária *falciparum* grave são mostradas no **Quadro 248.2**, e os aspectos indicativos de um prognóstico ruim estão listados no **Quadro 248.3**.

QUADRO 248.2 MANIFESTAÇÕES DA MALÁRIA *FALCIPARUM* GRAVE

Sinais	Manifestações
Principais	
Coma não despertável/malária cerebral	Falha em localizar ou responder apropriadamente a estímulos nocivos; coma persistente por > 30 min após convulsão generalizada
Acidemia/acidose	pH arterial < 7,25 ou nível plasmático de bicarbonato < 15 mmol/L; nível de lactato venoso >5 mmol/L; manifesta-se como respiração profunda, forçada, frequentemente rotulada como "dificuldade respiratória"
Anemia normocítica normocrômica grave	Hematócrito < 15% ou hemoglobina < 50 g/L (< 5 g/dL) com parasitemia < 10.000/μL
Insuficiência renal	Nível sérico ou plasmático de creatinina > 265 μmol/L (> 3 mg/dL); débito urinário (24 h) < 400 mL em adultos ou < 12 mL/kg em crianças; sem melhora com reidratação
Edema pulmonar/síndrome de angústia respiratória do adulto	Edema pulmonar não cardiogênico, frequentemente agravado por hiperidratação
Hipoglicemia	Nível plasmático de glicose < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Hipotensão/choque	Pressão sanguínea sistólica < 50 mmHg em crianças de 1-5 anos ou < 80 mmHg em adultos; diferença de temperatura central/pele > 10ºC; enchimento capilar > 2 s
Sangramento/coagulação intravascular disseminada	Sangramento significativo e hemorragia gengival, nasal e gastrintestinal e/ou evidência de coagulação intravascular disseminada
Convulsões	Mais de duas convulsões generalizadas em 24 h; sinais de atividade convulsiva contínua, às vezes sutil (p. ex., movimentos oculares tônico-clônicos sem movimentos de membros ou face)
Outros	
Hemoglobinúria[a]	Urina macroscopicamente preta, castanha ou vermelha; não associada aos efeitos de fármacos oxidantes e de defeitos enzimáticos dos eritrócitos (como deficiência de G6PD)
Fraqueza extrema	Prostração; incapacidade de se sentar sem auxílio[b]
Hiperparasitemia	Nível de parasitemia > 5% em pacientes não imunes (> 10% em qualquer paciente)
Icterícia	Nível sérico de bilirrubina > 50 mmol/L (> 3 mg/dL) se combinado com uma densidade parasitária de 100.000/μL ou outra evidência de disfunção de órgão vital

[a]Hemoglobinúria também pode ocorrer na malária não complicada e em pacientes com deficiência de G6PD que tomam primaquina. [b]Em crianças que normalmente são capazes de se sentar.
Abreviação: G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase.

QUADRO 248.3 ASPECTOS INDICATIVOS DE MAU PROGNÓSTICO NA MALÁRIA *FALCIPARUM* GRAVE

Clínicos
Agitação acentuada
Hiperventilação (dificuldade respiratória)
Hipotermia (< 36,5°C)

- Sangramento
- Coma profundo
- Convulsões recorrentes
- Anúria
- Choque

Laboratoriais

- Bioquímica
  - Hipoglicemia (< 2,2 mmol/L)
  - Hiperlactatemia (> 5 mmol/L)
  - Acidose (pH arterial < 7,3; HCO_3 sérico < 15 mmol/L)
  - Creatinina sérica elevada (> 265 µmol/L)
  - Bilirrubina total elevada (> 50 µmol/L)
  - Enzimas hepáticas elevadas (AST/ALT 3 vezes o limite superior do normal)
  - Enzimas musculares elevadas (CPK ↑, mioglobina ↑)
  - Urato elevado (> 600 µmol/L)
- Hematologia
  - Leucocitose (> 12.000/µL)
  - Anemia grave (Ht < 15%)
  - Coagulopatia
    - Contagem de plaquetas diminuída (< 50.000/µL)
    - Tempo de protrombina prolongado (> 3 s)
    - Tempo de tromboplastina parcial prolongado
    - Fibrinogênio diminuído (< 200 mg/dL)
- Parasitologia
  - Hiperparasitemia
    - Mortalidade aumentada em > 100.000/µL
    - Mortalidade alta em > 500.000/µL
    - > 20% dos parasitas identificados como trofozoítos e esquizontes contendo pigmento
    - > 5% dos neutrófilos com pigmento visível

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CPK, creatina fosfoquinase; Ht, hematócrito.

Malária cerebral O coma é um aspecto característico e nefasto da malária *falciparum*, e, apesar do tratamento, está associado a taxas de letalidade de aproximadamente 20% em adultos e 15% entre crianças. Qualquer diminuição do nível de consciência, *delirium* ou comportamento anormal devem ser levados a sério. O início pode ser gradual ou súbito, subsequentemente a uma convulsão.

A malária cerebral manifesta-se como uma encefalopatia difusa simétrica; sinais neurológicos focais são incomuns. Embora alguma resistência passiva à flexão da cabeça possa ser detectada, os sinais de irritação meníngea estão ausentes. Os olhos podem estar divergentes e um reflexo orbicular da boca é comum, mas outros reflexos primitivos geralmente estão ausentes. Os reflexos corneanos estão preservados, exceto no coma profundo. O tônus muscular pode estar aumentado ou diminuído. Os reflexos tendinosos são variáveis, e os reflexos plantares podem ser flexores ou extensores; os reflexos abdominais e o cremastérico estão ausentes. Pode ser vista uma postura flexora ou extensora. À oftalmoscopia de rotina, cerca de 15% dos pacientes têm hemorragias retinianas; com dilatação pupilar e oftalmoscopia indireta, esse número aumenta para 30-40%. Outras anormalidades do fundo de olho **(Fig. 248.3)** incluem manchas discretas de opacificação da retina (30-60%), papiledema (8% em crianças, raro em adultos), exsudatos alganodosos (< 5%) e descoloração de um vaso ou segmento de vaso da retina (casos ocasionais). Convulsões, geralmente generalizadas e frequentemente repetidas, ocorrem em cerca de 10% dos adultos e até 50% das crianças com malária cerebral. Atividade convulsiva mais discreta, particularmente em crianças, também é comum, e pode se manifestar como movimentos oculares tônico-clônicos repetitivos ou mesmo por excesso de salivação. Enquanto adultos raramente (i.e., em < 3% dos casos) sofrem sequelas neurológicas, cerca de 10% das crianças sobrevivendo à malária cerebral – especialmente aquelas com hipoglicemia, anemia grave, convulsões repetidas e coma profundo – têm déficits neurológicos residuais quando recuperam a consciência; hemiplegia, paralisia cerebral, cegueira cortical, surdez e cognição deficiente têm sido relatadas. A maior parte desses déficits melhora de forma acentuada ou regride completamente dentro de seis meses. Entretanto, a prevalência de alguns outros déficits aumenta com o tempo; cerca de 10% das crianças sobreviventes à malária cerebral têm um déficit de linguagem persistente. Pode haver também déficits de aprendizado, funções de planejamento e executivas, atenção, memória e função não verbal. A incidência de epilepsia é aumentada, e a expectativa de vida é diminuída nessas crianças.

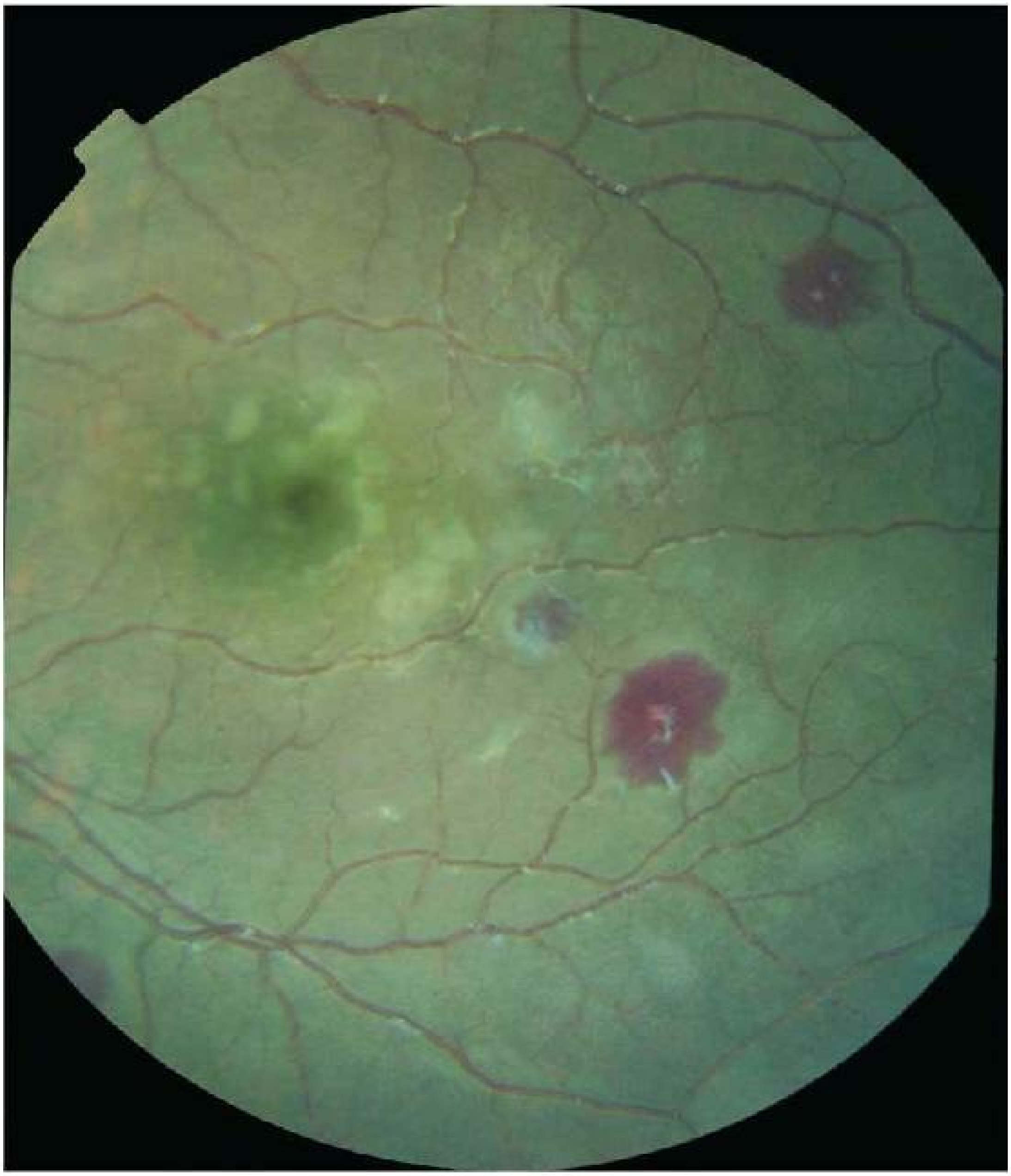

FIGURA 248.3 O olho na malária cerebral: embranquecimento perimacular e hemorragias retinianas com centro pálido. *(Cortesia de N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen e M. Molyneux; com autorização.)*

Hipoglicemia A hipoglicemia, uma complicação importante e comum da malária grave, está associada a um mau prognóstico e é particularmente problemática em crianças e mulheres grávidas. A hipoglicemia na malária é resultante de uma insuficiência da gliconeogênese hepática e de um aumento do consumo de glicose tanto pelo hospedeiro como, em grau muito menor, pelos parasitas da malária. Para complicar a situação, a quinina, que ainda é usada largamente para o tratamento da malária *falciparum*, tanto a grave como a não complicada, é um estimulante poderoso da secreção pancreática de insulina. A hipoglicemia hiperinsulinêmica é especialmente preocupante em mulheres gestantes recebendo tratamento com quinina. Na doença grave, o diagnóstico clínico de hipoglicemia é difícil: os sinais físicos habituais (sudorese, pele anserina, taquicardia) estão ausentes, e o déficit neurológico causado pela hipoglicemia não pode ser distinguido daquele causado por malária.

Acidose A acidose, uma causa importante de óbito por malária grave, resulta do acúmulo de ácidos orgânicos. A hiperlactatemia geralmente coexiste com a hipoglicemia. Em adultos, a deficiência renal coexistente frequentemente complica a acidose; em crianças, cetoacidose também pode contribuir. Outros ácidos orgânicos ainda não identificados são contribuidores importantes para a acidose. A respiração acidótica, algumas vezes chamada de dificuldade respiratória, é um sinal de mau prognóstico. Ela é seguida frequentemente por insuficiência circulatória refratária à expansão de volume ou tratamento com fármacos inotrópicos e, finalmente, por parada respiratória. As concentrações plasmáticas de bicarbonato ou lactato são os melhores previsores prognósticos bioquímicos na malária grave. A hipovolemia não é um contribuidor importante para a acidose. A acidose láctica é causada pela combinação de glicólise anaeróbia nos tecidos onde os parasitas sequestrados interferem com o fluxo na microcirculação, hipovolemia, produção de lactato pelos parasitas e uma depuração hepática e renal de lactato insuficiente. O prognóstico da acidose grave é ruim.

Edema pulmonar não cardiogênico Adultos com malária *falciparum* grave podem desenvolver edema pulmonar não cardiogênico, mesmo após vários dias de terapia antimalárica. A patogênese dessa variante da síndrome da angústia respiratória aguda é pouco conhecida. A taxa de mortalidade é > 80%. Essa condição pode ser agravada pela administração excessivamente vigorosa de líquidos intravenosos (IV). Edema pulmonar não cardiogênico também pode se desenvolver na malária *vivax* mesmo não complicada, onde a recuperação é habitual.

Comprometimento renal A lesão renal aguda é comum na malária *falciparum* grave, mas insuficiência renal aguda é rara em crianças. A patogênese da insuficiência renal é obscura, mas pode estar relacionada com sequestro e aglutinação de eritrócitos interferindo no fluxo da microcirculação e do metabolismo renal. Clínica e patologicamente, essa síndrome se manifesta como necrose tubular aguda. Necrose renal cortical nunca se desenvolve. A insuficiência renal aguda pode ocorrer simultaneamente com outras disfunções de órgãos vitais (caso em que o risco de mortalidade é alto) ou pode progredir quando outras manifestações da doença regridem. Em sobreviventes, o fluxo de urina volta em uma mediana de quatro dias, e os níveis séricos de creatinina retornam ao normal em uma média de 17 dias **(Cap. 334)**. A diálise ou a hemofiltração precoce aumenta consideravelmente a probabilidade de sobrevida de um paciente, particularmente na insuficiência renal aguda hipercatabólica.

Anormalidades hematológicas A anemia resulta de remoção acelerada de eritrócitos pelo baço, destruição obrigatória de eritrócitos na esquizogônia do parasita e eritropoiese ineficaz. Na malária grave, tanto eritrócitos infectados como não infectados mostram capacidade de deformação reduzida, o que se correlaciona com o prognóstico e desenvolvimento da anemia. A depuração esplênica de todos os eritrócitos está aumentada. Em indivíduos não imunes e em áreas de transmissão instável, a anemia pode se desenvolver rapidamente, e a transfusão frequentemente é necessária. Como uma consequência de infecções maláricas repetidas, crianças em muitas áreas da África e na ilha de Nova Guiné podem desenvolver anemia grave, resultante tanto de sobrevida encurtada de eritrócitos não infectados como de deficiência acentuada da eritropoiese. A anemia é uma consequência comum da resistência aos fármacos antimaláricos, que resulta em infecção repetida ou contínua.

Anormalidades discretas da coagulação são comuns na malária *falciparum*, e trombocitopenia leve é comum (uma contagem de plaquetas normal deve levantar questionamentos sobre o diagnóstico de malária). Dos pacientes com malária grave, < 5% têm sangramento significante com evidências de coagulação intravascular disseminada. Hematêmese por úlcera de estresse ou erosões gástricas agudas também podem ocorrer raramente.

Disfunção hepática Icterícia hemolítica leve é comum na malária. Icterícia intensa está associada a infecções por *P. falciparum*; é mais comum em adultos que em crianças; e é resultante de hemólise, lesão de hepatócitos e colestase. Quando acompanhada de disfunção de outros órgãos vitais (frequentemente insuficiência renal), a disfunção do fígado tem um mau prognóstico. A disfunção hepática contribui para hipoglicemia, acidose láctica e metabolismo de fármacos prejudicado. Pacientes ocasionais com malária *falciparum* podem desenvolver icterícia profunda (com componentes hemolíticos, hepáticos e colestáticos) sem evidência de outra disfunção orgânica vital, caso em que o prognóstico é bom.

Outras complicações HIV/Aids e desnutrição predispõem à malária mais grave em indivíduos não imunes; a anemia da malária é piorada por infestações concomitantes por helmintos intestinais, particularmente ancilostomídeos. Septicemia pode complicar a malária grave, especialmente em crianças. Diferenciar a malária grave de sepse com parasitemia incidental na infância é muito difícil. Em áreas endêmicas, a bacteremia por *Salmonella* tem sido associada especificamente a infecções por *P. falciparum*. Infecções torácicas e infecções do trato urinário induzidas por cateter são comuns em pacientes inconscientes por > três dias. Pneumonia de aspiração pode se seguir a convulsões generalizadas. As frequências de complicações da malária *falciparum* grave estão resumidas no **Quadro 248.4**.

QUADRO 248.4 **INCIDÊNCIA RELATIVA DE COMPLICAÇÕES GRAVES DA MALÁRIA *FALCIPARUM***

Complicação	Adultos não gestantes	Mulheres grávidas	Crianças
Anemia	+	++	+++
Convulsões	+	+	+++
Hipoglicemia	+	+++	+++
Icterícia	+++	+++	+
Insuficiência renal	+++	+++	–
Edema pulmonar	++	+++	+

Nota: –, rara; +, infrequente; ++, frequente; +++, muito frequente.

MALÁRIA NA GRAVIDEZ

A malária no início da gravidez causa aborto. Em áreas de alta transmissão de malária, a malária *falciparum* em mulheres primigestas e secundigestas está associada a baixo peso ao nascer (redução média de cerca de 170 gramas) e, consequentemente, taxas de mortalidade infantil aumentadas. Em geral, as mães infectadas em áreas de transmissão estável permanecem assintomáticas apesar do acúmulo intenso de eritrócitos parasitados na microcirculação da placenta. A infecção materna por HIV predispõe as mulheres grávidas a infecções maláricas mais frequentes e de densidade mais alta, predispõe seus recém-nascidos à infecção malárica congênita e exacerba a redução do peso ao nascer associada à malária.

Em áreas com transmissão instável de malária, as mulheres grávidas estão predispostas a infecções graves, e são particularmente vulneráveis a parasitemia de alto grau, com anemia, hipoglicemia e edema agudo de pulmão. Sofrimento fetal, trabalho de parto prematuro, morte fetal ou baixo peso ao nascer são resultados comuns. A morte fetal é habitual na malária grave. A malária congênita ocorre em < 5% dos recém-nascidos cujas mães estão infectadas; sua frequência e o nível de parasitemia estão relacionados diretamente com a densidade de parasitas no sangue materno e na placenta. A malária por *P. vivax* na gravidez também está associada à redução do peso ao nascer (média de 110 gramas), mas, em contraste com a situação na malária *falciparum*, esse efeito é mais pronunciado nas multigestas que nas primigestas. Cerca de 350 mil mulheres morrem durante o parto anualmente, com a maioria dos óbitos ocorrendo em países de baixa renda; a morte materna por hemorragia durante o parto está correlacionada com a anemia induzida pela malária.

MALÁRIA EM CRIANÇAS

A maior parte das 660 mil pessoas que morrem de malária *falciparum* anualmente é de crianças africanas de pouca idade. Convulsões, coma, hipoglicemia, acidose metabólica e anemia grave são relativamente comuns em crianças com malária grave, ao passo que icterícia profunda, insuficiência renal aguda oligúrica e edema agudo de pulmão são incomuns. As crianças gravemente anêmicas podem se apresentar com respiração profunda e dificultosa, o que no passado foi atribuído incorretamente à “insuficiência cardíaca congestiva anêmica”, mas, de fato, é causada por acidose metabólica, frequentemente complicada por hipovolemia. Em geral, as crianças toleram bem os fármacos antimaláricos e respondem rapidamente ao tratamento.

MALÁRIA TRANSFUSIONAL

A malária pode ser transmitida por transfusão de sangue, lesão por picada de agulha, compartilhamento de agulhas por usuários de drogas injetáveis infectados ou transplante de órgãos. O período de incubação nessas situações frequentemente é curto, porque não há a fase pré-eritrocítica de desenvolvimento. Os aspectos clínicos e o tratamento nesses casos são os mesmos que para infecções adquiridas naturalmente. A quimioterapia radical com primaquina é desnecessária para infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA MALÁRIA

ESPLENOMEGALIA TROPICAL (ESPLENOMEGALIA HIPER-REATIVA MALÁRICA)

Infecções crônicas ou repetidas por malária produzem hipergamaglobulinemia; anemia normocrômica, normocítica; e, em certas situações, esplenomegalia. Alguns residentes de áreas endêmicas de malária na África tropical e Ásia exibem uma resposta imunológica anormal a infecções repetidas, que é caracterizada por esplenomegalia massiva, hepatomegalia, elevações acentuadas de títulos séricos de IgM e anticorpo malárico, linfocitose sinusoidal hepática e (na África) linfocitose periférica de células B. Essa síndrome tem sido associada à produção de anticorpos IgM citotóxicos a linfócitos T CD8+, anticorpos a linfócitos T CD5+ e um aumento da proporção de células CD4+ para CD8+. Esses eventos podem levar à produção desinibida de IgM pelas células B e à formação de crioglobulinas (agregados de IgM e complexos imunes). Esse processo imunológico estimula a hiperplasia reticuloendotelial e a atividade de depuração e, finalmente, produz esplenomegalia. Os pacientes com esplenomegalia hiper-reativa da malária se apresentam com uma massa abdominal ou uma sensação de peso no abdome, e dores abdominais agudas ocasionais sugestivas de periesplenite. Anemia e algum grau de pancitopenia geralmente são evidentes, e, em alguns casos, parasitas da malária não podem ser encontrados em esfregaços de sangue periférico. A vulnerabilidade a infecções respiratórias e cutâneas está aumentada;

muitos pacientes morrem de sepse avassaladora. Pessoas com esplenomegalia malárica hiper-reativa devem receber quimioprofilaxia antimalárica; os resultados geralmente são bons. Em áreas não endêmicas, o tratamento antimalárico é aconselhado. Em alguns casos refratários à terapia, pode se desenvolver linfoproliferação clonal, que pode evoluir para um distúrbio linfoproliferativo maligno.

NEFROPATIA MALÁRICA QUARTÃ

Infecções crônicas ou repetidas por *P. malariae* (e possivelmente com outras espécies de malária) podem causar lesão dos glomérulos renais por complexos imunes solúveis, resultando em síndrome nefrótica. Outros fatores não identificados devem contribuir para esse processo, pois apenas uma proporção muito pequena de pacientes infectados desenvolve doença renal. O aspecto histológico é o de glomerulonefrite segmentar ou focal, com rompimento da membrana basal capilar. Depósitos densos subepiteliais são vistos à microscopia eletrônica, e a imunofluorescência revela depósitos de complemento e imunoglobulinas; em amostras de tecido renal de crianças, antígenos de *P. malariae* frequentemente são visíveis. Um padrão granular grosseiro de depósitos imunofluorescentes na membrana basal (predominantemente IgG3) com proteinúria seletiva tem um prognóstico melhor do que um padrão granular fino, predominantemente IgG2, com proteinúria não seletiva. A nefropatia quartã geralmente responde mal ao tratamento, ou com agentes antimaláricos, ou com glicocorticoides e fármacos citotóxicos.

LINFOMA DE BURKITT E INFECÇÃO POR VÍRUS EPSTEIN-BARR

É possível que a desregulação imune relacionada com a malária provoque infecção pelo vírus associado ao linfoma. O linfoma de Burkitt é fortemente associado ao vírus Epstein-Barr. A prevalência desse tumor da infância é alta em áreas de malária da África.

DIAGNÓSTICO

DEMONSTRAÇÃO DO PARASITA

O diagnóstico de malária baseia-se na demonstração de formas assexuadas do parasita em esfregaços corados de sangue periférico. Depois de um esfregaço sanguíneo negativo, devem ser feitos esfregaços repetidos se houver um alto grau de suspeição. Das colorações tipo Romanowsky, o Giemsa no pH 7,2 é o preferido; corantes de Field, Wright ou Leishman também podem ser usados. Tanto esfregaços de sangue finos **(Figs. 248.4 e 248.5; ver também Figs. 250e.3 e 250e.4)** como espessos **(Figs. 248.6, 248.7, 248.8 e 248.9)** devem ser examinados. O esfregaço de sangue fino deve ser secado ao ar rapidamente, fixado em metanol anidro e corado; os eritrócitos no fim da película devem então ser examinados com imersão em óleo (aumento × 1.000). O nível de parasitemia é expresso como o número de eritrócitos parasitados por 1.000 células vermelhas. A película de sangue espesso deve ter uma espessura não uniforme. O esfregaço deve ser secado rigorosamente e corado sem fixação. Como muitas camadas de eritrócitos se sobrepõem umas às outras e sofrem lise durante o processo de coloração, a gota espessa tem a vantagem de concentrar os parasitas (40-100 vezes em comparação com um esfregaço fino de sangue), aumentando, assim, a sensibilidade diagnóstica. Tanto parasitas como leucócitos são contados, e o número de parasitas por unidade de volume é calculado a partir da contagem total de leucócitos. Alternativamente, presume-se uma contagem total de leucócitos de 8.000/µL. Esse número é convertido para o número de eritrócitos parasitados por microlitro. Um mínimo de 200 leucócitos devem ser contados com imersão em óleo. A interpretação de esfregaços de sangue requer alguma experiência, porque os artefatos são comuns. Antes que um esfregaço espesso seja considerado negativo, 100 a 200 campos de imersão devem ser examinados. Em áreas de alta transmissão, a presença de até 10.000 parasitas/µL de sangue pode ser tolerada sem sintomas ou sinais em indivíduos parcialmente imunes. Assim, nessas áreas, a detecção de parasitas da malária é sensível, mas tem baixa especificidade para identificação da malária como a causa de uma doença. Parasitemia de baixa densidade é comum em outras condições que causam febre.

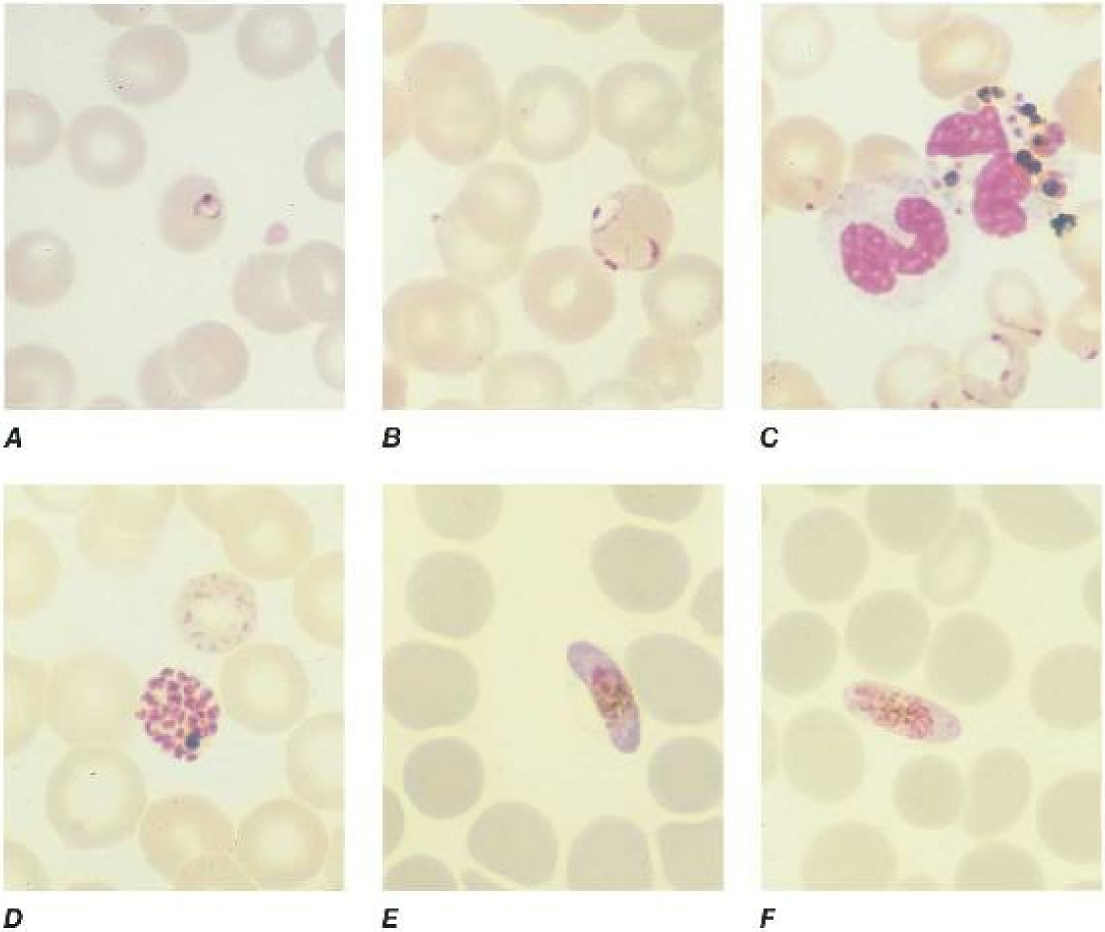

FIGURA 248.4 **Esfregaços finos de sangue com** ***Plasmodium falciparum*****.** ***A.*** Trofozoítos jovens. ***B.*** Trofozoítos maduros. ***C.*** Pigmentos nas células polimorfonucleares e em trofozoítos. ***D.*** Esquizontes maduros. ***E.*** Gametócitos femininos. ***F.*** Gametócitos masculinos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

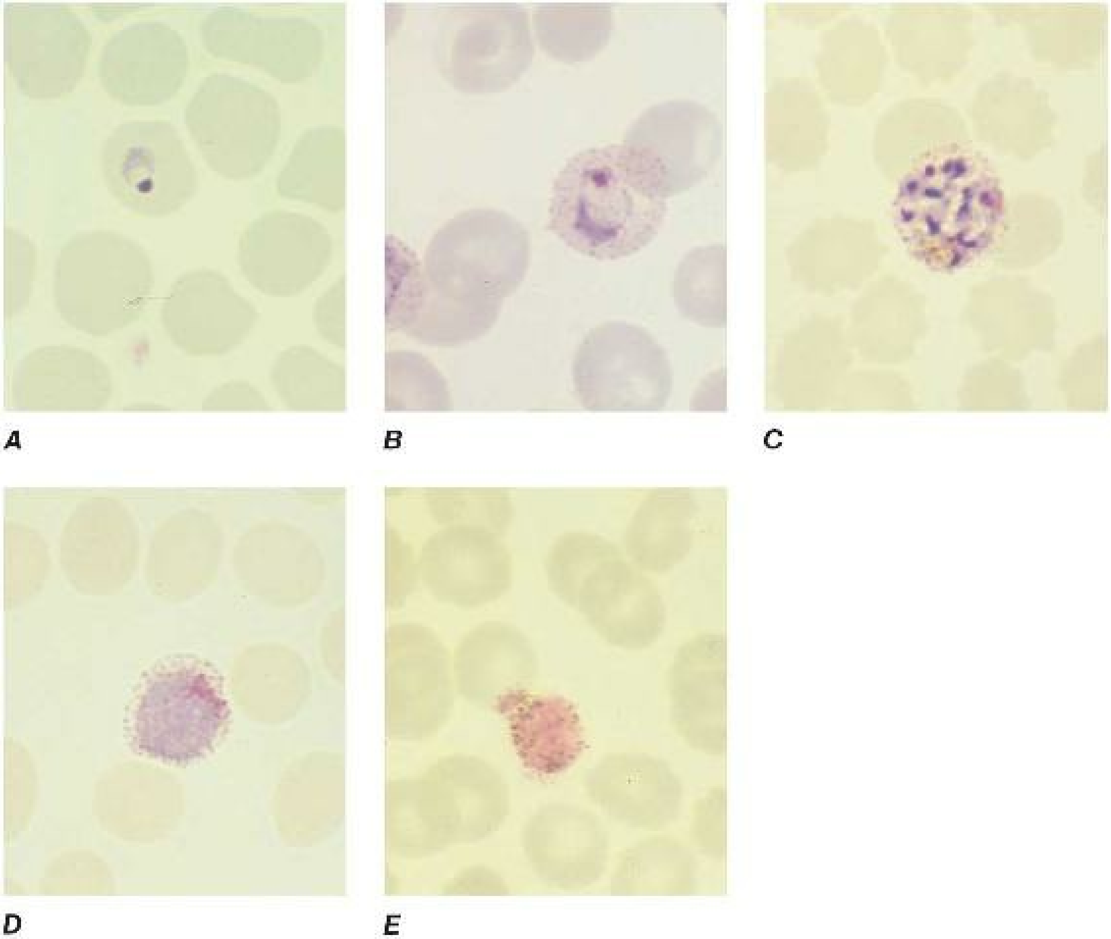

FIGURA 248.5 **Esfregaços finos de sangue com *Plasmodium vivax*.** ***A.*** Trofozoítos jovens. ***B.*** Trofozoítos maduros. ***C.*** Esquizontes maduros. ***D.*** Gametócitos femininos. ***E.*** Gametócitos masculinos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed. com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

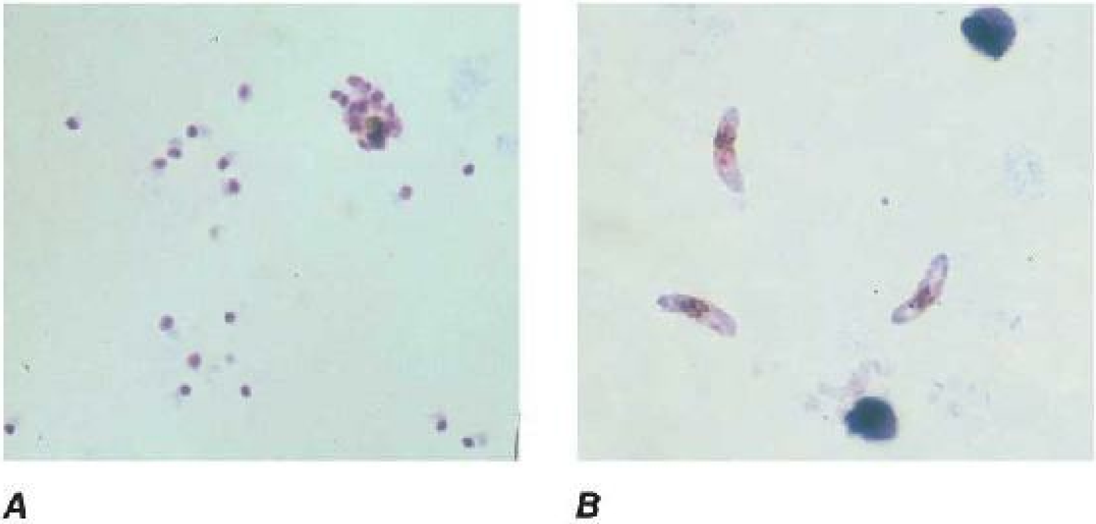

FIGURA 248.6 **Esfregaços espessos de sangue com *Plasmodium falciparum*.** ***A.*** Trofozoítos. ***B.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

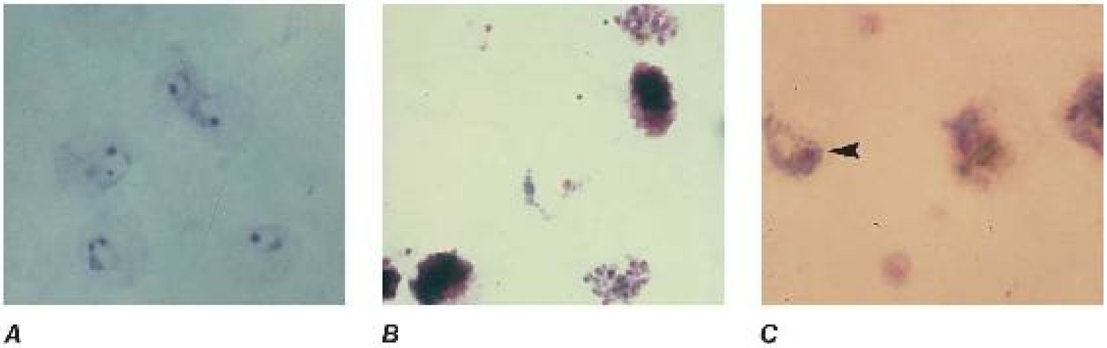

FIGURA 248.7 Esfregaços espessos de sangue com *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

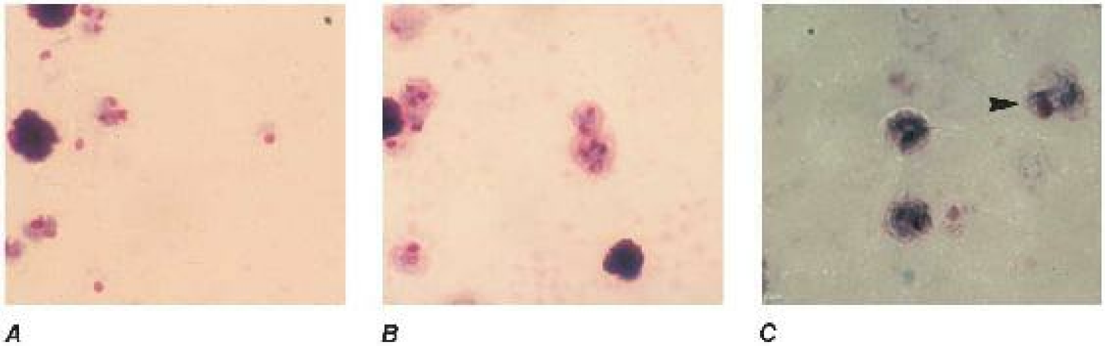

FIGURA 248.8 Esfregaços espessos de sangue com *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

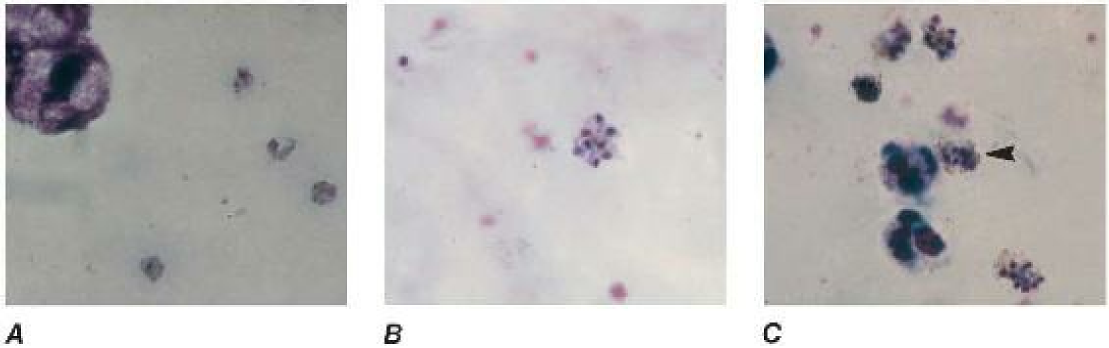

FIGURA 248.9 Esfregaços espessos de sangue de *Plasmodium malariae*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

Testes diagnósticos rápidos, simples, sensíveis e específicos, por picada ou cartão, baseados em anticorpos que detectam antígenos de proteína 2 rica em histidina, específica de *P. falciparum* (PfHRP2, de *P. falciparum–specific, histidine-rich protein 2*), lactato desidrogenase, ou aldolase em amostras de sangue por picada de dedo, estão agora sendo usados largamente em programas de controle **(Quadro 248.5)**. Alguns desses testes diagnósticos rápidos têm um segundo anticorpo, que possibilita a diferenciação da malária *falciparum* das malárias menos perigosas. Os testes baseados em PfHRP2 podem permanecer positivos por várias semanas depois da infecção aguda. Esse aspecto é uma desvantagem em áreas de alta transmissão, onde as infecções são frequentes, mas é de valor no diagnóstico de malária grave em pacientes que tenham tomado fármacos antimaláricos e resolvido a parasitemia periférica (mas nos quais o teste PfHRP2 permanece fortemente positivo). Testes diagnósticos rápidos estão substituindo a microscopia em muitas áreas por causa de sua simplicidade e rapidez. Sua desvantagem é que não quantificam a parasitemia.

QUADRO 248.5 **MÉTODOS-PADRÃO PARA O DIAGNÓSTICO DE MALÁRIA**[a]

Método	Procedimento	Vantagens	Desvantagens
Esfregaço espesso de sangue[b]	O sangue deve ser de espessura desigual, mas fino o bastante para que os ponteiros de um relógio possam ser vistos através de parte da mancha. Corar a mancha de sangue seca, não fixada, com Giemsa, Field's ou outro corante do tipo Romanowsky. Contar o número de parasitas por 200 leucócitos (ou por 500 em densidades baixas). Contar gametócitos separadamente[c]	Sensível (0,001% de parasitemia); específico para espécies; barato	Requer experiência (artefatos podem ser mal interpretados como parasitemia de baixo grau); subestima a contagem real
Esfregaço fino de sangue [d]	Corar o esfregaço fixado com Giemsa, Field's ou outro corante do tipo Romanowsky. Contar o número de hemácias contendo parasitas assexuados por 1.000 hemácias. Na malária grave, avaliar o estágio de desenvolvimento do parasita e contar neutrófilos contendo pigmento da malária.[e] Contar gametócitos separadamente[c]	Rápido; específico para espécies; na malária grave, dá informações prognósticas[e]	Insensível (< 0,05% de parasitemia); distribuição irregular de *P. vivax*, pois as células vermelhas aumentadas infectadas se concentram na margem avançada
Teste de fita ou cartão PfHRP2	Uma gota de sangue é colocada na fita ou cartão, que é, então, imerso em soluções de lavagem. A captura por anticorpo monoclonal de antígenos parasitários é lida como uma faixa colorida	Robusto e relativamente barato; rápido; sensibilidade semelhante a, ou levemente mais baixa que, esfregaços espessos (~0,001% de parasitemia)	Detecta somente *Plasmodium falciparum*; permanece positivo por semanas depois da infecção;[f] não quantifica parasitemia por *P. falciparum*
Teste de fita ou cartão LDH para *Plasmodium*	Uma gota de sangue é colocada na fita ou cartão, que é, então, imerso em soluções de lavagem. A captura por anticorpo monoclonal de antígenos parasitários é lida como duas faixas coloridas. Uma faixa é específica para gênero (todas as malárias), e a outra é específica para *P. falciparum*	Rápido; sensibilidade similar, ou levemente mais baixa, à de esfregaços espessos para *P. falciparum*	Preparação levemente mais difícil que os testes PfHRP2; pode não detectar parasitemia de baixo nível com *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* e pode não especificar esses organismos; não quantifica

		(~0,001% de parasitemia)	parasitemia por *P. falciparum*
Métodos de concentração em microtubos com coloração acridina laranja	O sangue é coletado em um tubo especializado contendo acridina laranja, anticoagulante e um flotador. Depois da centrifugação, que concentra as células parasitadas em volta do flotador, é realizada a microscopia de fluorescência	Sensibilidade igual ou superior à de esfregaços espessos (~0,001% de parasitemia); ideal para processar grande número de amostras rapidamente	Não especifica nem quantifica; requer microscopia de fluorescência

[a] A malária não pode ser diagnosticada clinicamente com acurácia, mas o tratamento deve ser iniciado considerando os dados clínicos se a confirmação laboratorial demorar. Em áreas no mundo onde a malária é endêmica e a transmissão é alta, parasitemia assintomática de baixo nível é comum em pessoas de outro modo saudáveis. Assim, a malária pode não ser a causa de uma febre, embora, nesse contexto, a presença de > 10.000 parasitas/μL (cerca de 0,2% de parasitemia) não indique que malária seja a causa. Testes de anticorpo e reação em cadeia da polimerase (PCR) não têm um papel no diagnóstico de malária, exceto pelo fato de que a PCR é usada de modo crescente para genotipagem e definição de espécie em infecções mistas e para detecção de parasitemias de baixo grau em residentes assintomáticos de áreas endêmicas. [b] Parasitas assexuados/200 leucócitos × 40 = contagem de parasitas/μL (presumindo-se uma contagem de leucócitos de 8.000/μL). Ver **Figuras 248.6, 248.7, 248.8 e 248.9**. [c] Gametocitopenia por *P. falciparum* pode persistir por dias ou semanas depois da depuração de parasitas assexuados. Gametocitemia sem parasitemia assexuada não indica infecção ativa. [d] Hemácias com parasitas (%) × hematócrito × 1.256 = contagem de parasitas/μL. Ver **Figuras 248.4 e 248.5**. [e] A presença de > 100.000 parasitas/μL (aproximadamente 2% de parasitemia) está associada a um aumento no risco de malária grave, mas alguns pacientes têm malária grave com baixa contagem. Em qualquer nível de parasitemia, o achado de > 50% de parasitas do tipo pequenos anéis (largura do citoplasma menor do que metade da largura do núcleo) leva a um prognóstico relativamente bom. A presença de pigmento visível em > 20% dos parasitas ou de pigmento fagocitado em > 5% dos leucócitos polimorfonucleares (indicando esquizogônia massiva recente) leva a um prognóstico ruim. [f] Persistência de PfHRP2 é uma desvantagem em ambientes de alta transmissão, onde muitas pessoas assintomáticas apresentam testes positivos, mas pode ser usada para diagnosticar com vantagem em ambientes de baixa transmissão quando um paciente doente recebeu tratamento prévio não conhecido (o qual, em áreas endêmicas, em geral consiste em antimaláricos). Um teste positivo para PfHRP2 indica que é malária *falciparum*, ainda que o esfregaço de sangue seja negativo.

Abreviações: LDH, lactato desidrogenase; PfHRP2, proteína 2 rica em histidina do *P. falciparum*.

A relação entre parasitemia e prognóstico é complexa; em geral, pacientes com > 10^5 parasitas/μL estão em risco aumentado de morte, mas as pessoas não imunes podem perecer com contagens muito mais baixas, e pessoas parcialmente imunes podem tolerar níveis de parasitemia muitas vezes mais altos, com apenas sintomas menores. Na malária grave, um mau prognóstico é indicado por um predomínio de parasitas *P. falciparum* mais maduros (i.e., > 20% dos parasitas com pigmento visível) no esfregaço de sangue periférico ou pela presença de pigmento malárico fagocitado em > 5% dos neutrófilos. Em infecções por *P. falciparum*, a gametocitemia atinge o pico uma semana após o pico dos parasitas assexuados. Como os gametócitos maduros de *P. falciparum* (ao contrário dos de outros plasmódios) não são afetados pela maioria dos fármacos antimaláricos, sua persistência não constitui evidência de resistência a fármacos. O pigmento malárico fagocitado é visto algumas vezes dentro de monócitos ou polimorfonucleares no sangue periférico e pode dar uma pista de infecção recente caso parasitas da malária não sejam detectáveis. Após o desaparecimento dos parasitas, esse pigmento malárico intrafagocítico frequentemente é evidente por vários dias no sangue periférico, ou por mais tempo em aspirados de medula óssea, ou esfregaços de líquido espremido depois de punção intradérmica. A coloração dos parasitas com o corante fluorescente acridina laranja permite um diagnóstico mais rápido de malária (mas não a especificação da infecção) em pacientes com parasitemia de nível baixo.

O diagnóstico molecular por amplificação do ácido nucleico parasitário pela reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível que a microscopia ou testes diagnósticos rápidos para detecção e definição de espécies de parasitas da malária. Conquanto atualmente impraticável na situação clínica habitual, a PCR é usada em centros de referência de áreas endêmicas. Em inquéritos epidemiológicos, a detecção sensível por PCR pode se comprovar muito útil na identificação de infecções assintomáticas quando programas de controle e erradicação levam à prevalência de parasitas a níveis muito baixos. O diagnóstico sorológico, ou com anticorpos fluorescentes indiretos, ou com ensaios imunoabsorventes ligados a enzima, podem se mostrar úteis como medidas da intensidade de transmissão em estudos epidemiológicos futuros. A sorologia não tem lugar no diagnóstico da doença aguda.

ACHADOS LABORATORIAIS

Anemia normocrômica normocítica é comum. A contagem de leucócitos geralmente é normal, mas pode estar elevada em infecções muito graves. Há uma leve monocitose, linfopenia e eosinopenia, com linfocitose reativa e eosinofilia nas semanas após a infecção aguda. A velocidade de hemossedimentação, a viscosidade do plasma e os níveis de proteína C-reativa e outras proteínas de fase aguda estão elevados. A contagem de plaquetas geralmente está reduzida a cerca de 10^5/μL. As infecções graves podem ser acompanhadas por tempos de protrombina e de tromboplastina parcial prolongados e por trombocitopenia mais intensa. Os níveis de antitrombina III estão reduzidos, mesmo na infecção leve. Na malária não complicada, as concentrações plasmáticas de eletrólitos, ureia e creatinina geralmente estão normais. Os achados na malária grave podem incluir acidose metabólica, com baixas concentrações plasmáticas de glicose, sódio, bicarbonato, cálcio, fosfato e albumina, juntamente com elevações de lactato, ureia, creatinina, ácido úrico, enzimas musculares e hepáticas e bilirrubina conjugada e não conjugada. A hipergamaglobulinemia é comum em sujeitos imunes e semi-imunes. O sedimento de urina geralmente apresenta resultados normais. Em adultos e crianças com malária cerebral, a pressão de abertura média do líquido cerebrospinal (LCS) na punção lombar é de cerca de 160 mm; geralmente o conteúdo do LCS é normal ou há uma leve elevação do nível de proteínas totais (< 1,0 g/L [< 100 mg/dL]) e da contagem de células (< 20/μL).

TRATAMENTO MALÁRIA

(Quadro 248.6.) Quando um paciente em uma área malárica ou proveniente de uma apresenta febre, esfregaços de sangue espessos e finos devem ser preparados e *examinados imediatamente* para confirmar o diagnóstico e identificar a espécie do parasita infectante **(Figs. 248.4 a 248.9)**. Esfregaços sanguíneos devem ser repetidos pelo menos a cada 12-24 horas, por dois dias, se os primeiros esfregaços forem negativos e se a suspeita de malária for forte. Alternativamente, um teste rápido de detecção de antígeno por cartão ou fita deve ser realizado. Pacientes com malária grave ou aqueles incapazes de tomar fármacos orais, devem receber terapia antimalárica parenteral. Se houver alguma dúvida sobre a situação de resistência do microrganismo infectante, ele deve ser considerado resistente. Testes de sensibilidade a fármacos antimaláricos podem ser realizados, mas raramente estão disponíveis, têm pouco valor preditivo em um caso individual e geram resultados com demasiada lentidão para influenciar a escolha do tratamento. Vários fármacos estão disponíveis para tratamento oral. A escolha do fármaco depende da provável sensibilidade dos parasitas infectantes. Apesar de evidências crescentes de resistência do *P. vivax* à cloroquina, (em partes da Indonésia, Oceania, Ásia Oriental e Meridional, e América Central e do Sul), a cloroquina permanece como primeira linha de tratamento para as malárias não *falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), exceto na Indonésia e Papua Nova Guiné, onde níveis altos de resistência ao *P. vivax* são prevalentes.

O tratamento da malária *falciparum* tem mudado radicalmente em anos recentes. Em todas as áreas endêmicas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda agora terapias de combinação baseadas em artemisinina (TCAs) como tratamento de primeira linha para malária *falciparum* não complicada. Essas combinações também são altamente efetivas para as outras malárias. Esses fármacos rápida e confiavelmente efetivos às vezes não estão disponíveis em países temperados, onde as recomendações de tratamento se limitam aos fármacos registrados disponíveis. Antimaláricos falsificados ou de padrão inferior são vendidos comumente em muitos países asiáticos e africanos. Assim, uma atenção cuidadosa é necessária por ocasião da compra e mais tarde, especialmente quando o paciente deixa de responder conforme o esperado. As características dos fármacos antimaláricos são mostradas no **Quadro 248.7**.

QUADRO 248.6 **ESQUEMAS PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA**[a]

Tipo de doença ou tratamento	Esquemas
Malária não complicada	
Cepas de *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, *P. falciparum*[b] com sensibilidade conhecida à cloroquina	Cloroquina (10 mg de base/kg imediatamente seguidos por 5 mg/kg em 12, 24 e 36 h, ou por 10 mg/kg em 24 h, e 5 mg/kg em 48 h) ***ou*** Amodiaquina (10-12 mg de base/kg ao dia, durante 3 dias)
Tratamento radical para infecção por *P. vivax* ou *P. ovale*	Em adição à cloroquina ou amodiaquina como detalhado acima, primaquina (0,5 mg de base/kg ao dia em regiões tropicais e 0,25 mg/kg para *P. vivax* de origem temperada) deve ser administrada por 14 dias para prevenir recidiva. Na deficiência leve de G6PD,

	0,75 mg de base/kg deve ser administrado 1x/semana, por 8 semanas. A primaquina não deve ser administrada em deficiência de G6PD grave.
Malária por *P. falciparum* sensível[c]	Artesunato[d] (4 mg/kg/dia, por 3 dias) *mais* sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1,25 mg/kg) em dose única ***ou*** Artesunato[d] (4 mg/kg/dia, por 3 dias) *mais* amodiaquina (10 mg de base/kg ao dia, por 3 dias)[e]
Malária por *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos	Arteméter-lumefantrina[d] (1,5/9 mg/kg, 2x/dia, por 3 dias, com alimento) ***ou*** Artesunato[d] (4 mg/kg/dia, por 3 dias) *mais* mefloquina (24-25 mg de base/kg – ou 8 mg/kg/dia, por 3 dias, ou 15 mg/kg no dia 2 e 10 mg/kg no dia 3)[e] ***ou*** Di-hidroartemisinina-piperaquina[d] (2,5/20 mg/kg/dia, por 3 dias)
Tratamento de segunda linha/tratamento de malária importada	Artesunato[d] (2 mg/kg/dia, por 7 dias) ou quinina (10 mg do sal/kg, 3x/dia, por 7 dias) *mais 1 dos 3 seguintes:* 1. Tetraciclina[f] (4 mg/kg, 4x/dia, por 7 dias) 2. Doxiciclina[f] (3 mg/kg/dia, por 7 dias) 3. Clindamicina (10 mg/kg, 2x/dia, por 7 dias) ***ou*** Atovaquona-proguanil (20/8 mg/kg/dia, por 3 dias, com alimento)
Malária *falciparum* grave[g]	
	Artesunato[d] (2,4 mg/kg, IV, seguidos por 2,4 mg/kg às 12 e 24 h e, então, diariamente, se necessário)[h] ***ou, se indisponível,*** Arteméter[d] (3,2 mg/kg, IM, seguidos por 1,6 mg/kg/dia) ***ou, se indisponível,*** Di-hidrocloridrato de quinina (20 mg do sal/kg,[i] infundidos durante 4 h, seguidos por 10 mg do sal/kg, infundidos durante 2-8 h, a cada 8 h[j]) ***ou, se indisponível,*** Quinidina (10 mg da base/kg,[i] infundidos durante 1-2 h, seguidos por 1,2 mg/kg/h[j] com monitoramento eletrocardiográfico)

[a] Em áreas endêmicas, exceto em mulheres grávidas e lactentes, uma dose única de primaquina (0,25 mg de base/kg) deve ser adicionada como um gametocida em todos os tratamentos de malária *falciparum* para prevenir transmissão. Essa adição é considerada segura mesmo na deficiência de G6PD. [b] Muito poucas áreas atualmente têm malária por *P. falciparum* sensível à cloroquina **(Fig. 248.2)**. [c] Em áreas onde se sabe que o fármaco parceiro do artesunato é efetivo. [d] Os derivados da artemisinina não estão prontamente disponíveis em alguns países temperados. [e] Combinações coformuladas em dose fixa estão disponíveis. A OMS agora recomenda regimes de artemisinina combinados como tratamento de primeira linha para malária *falciparum* em países de regiões tropicais e advoga o uso de combinações com dose fixa. [f] Tetraciclina e doxiciclina não devem ser administradas a gestantes ou a crianças com < 8 anos de idade. [g] Tratamento oral deve ser substituído tão logo o paciente se restabeleça e seja capaz de receber líquidos por via oral. [h] Artesunato é o fármaco de escolha quando disponível. As doses em crianças que pesam < 20 kg devem ser de 3 mg/kg. Os dados de grandes estudos no sudeste da Ásia mostraram taxas 35% menores de mortalidade do que com quinina, e muitos estudos grandes na África mostraram uma redução de 22,5% na taxa de mortalidade quando comparado com quinina. [i] Uma dose de ataque não deve ser administrada se as doses terapêuticas de quinina tiverem sido administradas nas 24 horas precedentes. [j] Infusões podem ser administradas em solução salina a 0,9% e soro glicosado a 5-10%. As taxas de infusão para quinina e quinidina devem ser cuidadosamente controladas.
Abreviação: G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; OMS, Organização Mundial da Saúde.

QUADRO 248.7 PROPRIEDADES DOS FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

Propriedades	Atividade

Fármacos	**farmacocinéticas**	**antimalárica**	**Toxicidade menor**	**Toxicidade maior**
Quinina, quinidina	Boa absorção oral e IM (quinina); depuração sistêmica e V_d reduzidos, mas ligação a proteínas plasmáticas (principalmente α-1 glicoproteína ácida) aumentada (90%) na malária; $t_{1/2}$ da quinina: 16 h na malária, 11 h em pessoas sadias; $t_{1/2}$ da quinidina: 13 h na malária, 8 h em pessoas sadias	Age principalmente na fase sanguínea dos trofozoítos; mata gametócitos de *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* (mas não de *P. falciparum*); sem ação nas fases hepáticas	*Comum:* “Cinchonismo”: zumbido, perda auditiva de tons altos, náusea, vômitos, disforia, hipotensão postural; prolongamento do intervalo QT$_c$ no ECG (quinina geralmente < 10%, mas quinidina até 25%) *Raro:* Diarreia, distúrbio visual, erupções *Observação:* Gosto muito amargo	*Comum:* Hipoglicemia *Raro:* Hipotensão, cegueira, surdez, arritmias cardíacas, trombocitopenia, hemólise, síndrome hemolítico-urêmica, vasculite, hepatite colestática, paralisia neuromuscular *Observação:* A quinidina é mais cardiotóxica
Cloroquina	Boa absorção oral; absorção IM e SC muito rápida; farmacocinética complexa; depuração sistêmica e V_d enormes (não afetados pela malária); perfil de concentração no sangue determinado por processos de distribuição na malária; $t_{1/2}$: 1-2 meses	Igual à quinina, mas age levemente mais cedo no ciclo assexuado	*Comum:* Náusea, disforia, prurido em pacientes de pele escura, hipotensão postural, leve prolongamento do QTc no ECG *Raro:* Dificuldades de acomodação, ceratopatia, erupção *Observação:* Gosto amargo, bem tolerado	*Aguda:* Choque hipotensivo (parenteral), arritmias cardíacas, reações neuropsiquiátricas *Crônica:* Retinopatia (dose cumulativa, > 100 g miopatia esquelética e cardíaca
Piperaquina	Absorção oral adequada, pode ser aumentada por gorduras; farmacocinética similar à cloroquina; $t_{1/2}$: 21-28 dias	Igual à cloroquina, mas retém atividade contra *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos	Dor epigástrica, diarreia, leve prolongamento do QT$_c$ no ECG	Nenhuma identificada
Amodiaquina	Boa absorção oral; largamente convertida ao metabólito ativo desetilamodiaquina	Igual à cloroquina	Náusea (gosto melhor que a cloroquina)	Agranulocitose; hepatite, principalmente com uso profilático; não deve ser usada com efavirenz
Primaquina	Absorção oral completa; metabólito ativo desconhecido;	Cura radical; erradica formas	Náusea, vômitos, diarreia, dor	Hemólise massiva em sujeitos com

	$t_{1/2}$: 5-7 h	hepáticas de *P. vivax* e *P. ovale*; mata todas as fases de desenvolvimento de gametócitos do *P. falciparum*	abdominal, hemólise, metemoglobinemia	deficiência grave de G6PD
Mefloquina	Absorção oral adequada; nenhum preparado parenteral; $t_{1/2}$: 14-20 dias (mais curta na malária)	Igual à quinina	Náusea, tontura, disforia, pensamento confuso, insônia, pesadelos, senso de dissociação	Reações neuropsiquiátricas, convulsões, encefalopatia
Halofantrina[a]	Alta variabilidade de absorção relacionada à ingestão de gordura; $t_{1/2}$: 1-3 dias (metabólito desbutil ativo $t_{1/2}$: 3-7 dias)	Igual à quinina	Diarreia	Distúrbios de condução cardíaca; bloqueio atrioventricular; prolongamento do intervalo QT_c no ECG; taquiarritmias ventriculares potencialmente letais
Lumefantrina	Alta variabilidade de absorção relacionada à ingestão de gordura; $t_{1/2}$: 3-4 dias	Igual à quinina	Nenhuma identificada	Nenhuma identificada
Artemisinina e derivados (arteméter, artesunato)	Boa absorção oral, absorção lenta e variável do arteméter IM; artesunato e arteméter biotransformados no metabólito ativo di-hidroartemisinina; todos os fármacos eliminados muito rapidamente; $t_{1/2} < 1$ h	Especificidade de fase mais ampla e mais rápida que outros fármacos; nenhuma ação sobre fases hepáticas; mata todos os gametócitos do *P. falciparum*, exceto os completamente maduros	Redução da contagem de reticulócitos (mas não anemia); neutropenia com doses altas; em alguns casos, anemia tardia após tratamento de malária grave com hiperparasitemia	Anafilaxia, urticária, febre
Pirimetamina	Boa absorção oral, absorção IM variável; $t_{1/2}$: 4 dias	Para fases do sangue, atua principalmente sobre formas maduras; profilático causal	Bem tolerada	Anemia megaloblástica, pancitopenia, infiltração pulmonar
Proguanil (cloroguanida)	Boa absorção oral; biotransformada no metabólito ativo cicloguanila; $t_{1/2}$: 16 h; biotransformação reduzida pelo uso de contraceptivos orais e na gravidez	Profilático causal; não usado isoladamente para tratamento	Bem tolerada; úlceras orais e alopecia rara	Anemia megaloblástica na insuficiência renal
Atovaquona	Alta variabilidade de absorção relacionada à ingestão de gordura; $t_{1/2}$: 30-70 h	Atua principalmente em trofozoítos após a entrada na corrente sanguínea	Nenhuma identificada	Nenhuma identificada

Tetraciclina, doxiciclina[b]	Excelente absorção; $t_{1/2}$: 8 h para tetraciclina, 18 h para doxiciclina	Atividade antimalárica fraca; não deve ser usada isoladamente para o tratamento	Intolerância gastrintestinal, depósito em ossos em crescimento e dentes, fotossensibilidade, monilíase, hipertensão intracraniana inicial	Insuficiência renal em pacientes com função renal debilitada (tetraciclina)

[a]Halofantrina não deve ser usada por pacientes com intervalos QTc longos ou distúrbios de condução conhecidos, nem por aqueles tomando fármacos que podem afetar a repolarização ventricular – p. ex., quinidina, quinina, mefloquina, cloroquina, neurolépticos, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos e alguns anti-histamínicos. [b]Tetraciclina e doxiciclina não devem ser dadas a gestantes ou a crianças com < 8 anos de idade.

Abreviações: ECG, eletrocardiograma; G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; V_d, volume de distribuição total aparente; IM, intramuscular.

MALÁRIA GRAVE

Em estudos grandes, o artesunato parenteral, um derivado hidrossolúvel da artemisinina, tem reduzido as taxas de mortalidade na malária *falciparum* de adultos e crianças asiáticos em 35%, e de crianças africanas em 22,5% em comparação com as taxas de mortalidade no tratamento com quinina. Portanto, o artesunato tornou-se o fármaco de escolha para todos os pacientes com malária grave em qualquer lugar. O artesunato é administrado por injeção intravenosa (IV), mas também pode ser dado por injeção IM. O arteméter e o fármaco correlato artemotil (arte-éter) são formulações oleosas dadas por injeção intramuscular (IM); eles são absorvidos de forma errática, e não conferem o mesmo benefício de sobrevida que o artesunato. Uma formulação retal de artesunato foi desenvolvida como um tratamento comunitário pré-referência, para pacientes em áreas rurais dos trópicos que não possam tomar medicações orais. Tem sido mostrado que a administração de artesunato retal pré-encaminhamento diminui o risco de mortalidade entre crianças gravemente enfermas em comunidades sem acesso a tratamento parenteral imediato. Embora os compostos de artemisinina sejam mais seguros que a quinina, e consideravelmente mais seguros que a quinidina, somente uma formulação está disponível nos Estados Unidos. O artesunato IV foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para uso de emergência contra malária grave, e pode ser obtido no Serviço de Fármacos do Centers for Disease Control and Prevention (CDC). O antiarrítmico gluconato de quinidina é tão efetivo quanto a quinina e, como está disponível mais prontamente, substituiu esta no tratamento da malária nos Estados Unidos. A administração de quinidina deve ser monitorada de perto, para que arritmias e hipotensão sejam evitadas. Se os níveis plasmáticos totais excederem 8 µg/mL, ou o intervalo QTc passar de 0,6 segundo, ou o complexo QRS se alargar em mais de 25% do que a linha de base, então a velocidade de infusão deve ser mais lenta, ou a infusão ser interrompida temporariamente. Se ocorrer arritmia ou hipotensão não responsiva ao soro fisiológico, o tratamento com esse fármaco deve ser suspenso. A quinina é mais segura que a quinidina; monitoramento cardiovascular não é necessário, exceto quando o paciente tem doença cardíaca.

A malária *falciparum* grave constitui uma emergência médica, requerendo assistência de enfermagem intensiva e manejo cuidadoso. O paciente deve ser pesado e, se comatoso, colocado em decúbito lateral. É essencial a avaliação frequente do paciente. Tratamentos adjuntos, como glicocorticoides em dose alta, ureia, heparina, dextrano, desferoxamina, anticorpo ao fator de necrose tumoral α, fenobarbital em dose alta (20 mg/kg), manitol, grandes volumes de líquido ou bolo de albumina, têm sido demonstrados ou como ineficazes, ou prejudiciais, em experimentos clínicos, e não devem ser usados. Na insuficiência renal aguda ou na acidose metabólica grave, hemofiltração ou hemodiálise deve ser iniciada o mais cedo possível.

Na malária grave, o tratamento antimalárico parenteral deve ser iniciado imediatamente. O artesunato, dado por injeção IV ou IM, é o agente de escolha; ele é simples de administrar, seguro e rapidamente efetivo. Não requer ajustes de dose na disfunção hepática ou na insuficiência renal, e deve ser usado em mulheres grávidas com malária grave. Se artesunato não estiver disponível, e arteméter, quinina ou quinidina for usado, uma dose de ataque inicial deve ser dada, de modo que concentrações terapêuticas possam ser alcançadas o mais cedo possível. Tanto a quinina como a quinidina causarão hipotensão perigosa se injetadas rapidamente; quando aplicadas IV, elas só devem ser administradas cuidadosamente, com controle da velocidade de infusão. Se essa abordagem não for possível, a quinina deve ser dada por injeções IM profundas, na face anterior da coxa. A faixa terapêutica ótima para quinina e quinidina na malária grave não é conhecida com certeza, mas concentrações plasmáticas totais de 8-15 mg/L para quinina e 3,5-8,0 mg/L para quinidina são efetivas e não causam toxicidade séria. Na malária grave, a depuração sistêmica e o volume de distribuição aparente desses alcaloides estão acentuadamente reduzidos, e a captação de proteínas do plasma está aumentada, de modo que as concentrações sanguíneas atingidas com uma dada dose são mais elevadas. Se o paciente permanecer seriamente enfermo ou em insuficiência renal aguda por > 2 dias, as doses de manutenção de quinina ou quinidina devem ser reduzidas em 30-50% para prevenir o acúmulo tóxico do fármaco. As doses iniciais nunca devem ser diminuídas. Se for seguro e factível, exsanguineotransfusão pode ser considerada para pacientes com malária grave, embora não haja concordância sobre as indicações precisas desse procedimento, nem evidência clara de que ele seja benéfico, particularmente no tratamento com artesunato. Convulsões devem ser tratadas prontamente com benzodiazepínicos IV (ou por via retal). O papel de anticonvulsivantes profiláticos em crianças é incerto. Se suporte respiratório não estiver disponível, então uma dose total de ataque do fenobarbital (20 mg/kg) para prevenir convulsões não deve ser dada, pois pode causar parada respiratória.

Quando o paciente está inconsciente, a glicemia deve ser dosada a cada 4-6 horas. Todos os pacientes devem receber uma infusão contínua de glicose, e, de preferência, as concentrações sanguíneas devem ser mantidas acima de 4 mmol/L. A hipoglicemia (< 2,2 mmol/L ou 40 mg/dL) deve ser tratada imediatamente com glicose em bolo. A contagem de parasitas e o nível de hematócrito devem ser mensurados a cada 6-12 horas. Anemia se desenvolve rapidamente; se o hematócrito cair a < 20%, então sangue total (preferivelmente fresco) ou concentrado de hemácias deve ser transfundido lentamente, com atenção cuidadosa ao estado circulatório. A função renal deve ser verificada diariamente. Crianças que se apresentam com anemia grave e respiração acidótica precisam de transfusão de sangue imediata. A avaliação acurada é vital. O manejo do balanço hídrico é difícil na malária grave, particularmente em adultos, por causa da linha divisória fina entre hiperidratação (levando a edema de pulmão) e sub-hidratação (contribuindo para a insuficiência renal). Assim que o paciente puder ingerir líquidos, o tratamento parenteral deve ser substituído pela terapia oral.

MALÁRIA NÃO COMPLICADA

Infecções por cepas sensíveis de *P. vivax* , *P. knowlesi* , *P. malariae* e *P. ovale* devem ser tratadas com cloroquina oral (dose total: 25 mg da base/kg) ou com uma TCA sabidamente eficaz. Em grande parte dos trópicos, o *P. falciparum* resistente a fármacos tem aumentado em distribuição, frequência e intensidade. É aceito atualmente que, para prevenir resistência, a malária *falciparum* deva ser tratada com combinações de fármacos, e não com um só fármaco, em áreas endêmicas; o mesmo raciocínio tem sido aplicado com sucesso no tratamento de tuberculose, HIV/Aids e cânceres. Essa estratégia de combinação baseia-se no uso simultâneo de dois ou mais fármacos, com modos de ação diferentes. Regimes de TCA são recomendados atualmente como tratamento de primeira linha para malária *falciparum* no mundo afetado por malária. Esses regimes são seguros e efetivos em adultos, crianças e depois do primeiro trimestre de gravidez (incerteza com relação à segurança impede atualmente seu uso no primeiro trimestre). O componente de artemisinina rapidamente eliminado é geralmente um derivado da artemisinina (artesunato, arteméter ou di-hidroartemisinina) dado por três dias, e o fármaco parceiro geralmente é um antimalárico eliminado mais lentamente, ao qual o *P. falciparum* seja sensível. Cinco esquemas de TCA são recomendados atualmente pela OMS. Em áreas com malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos (partes da Ásia e América do Sul, inclusive aquelas com parasitas resistentes à mefloquina; **Fig. 248.10**), arteméter-lumefantrina, artesunato-mefloquina ou di-hidroartemisinina-piperaquina devem ser usados; esses regimes propiciam taxas de cura de > 90%. Em áreas com parasitas sensíveis, as combinações supracitadas, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina ou artesunato-amodiaquina, também podem ser usadas. Pironaridina-artesunato ainda está em avaliação. Atovaquona-proguanil é altamente efetiva em todos os lugares, embora seja raramente usada em áreas endêmicas por causa de seu alto custo e da propensão para o surgimento rápido de resistência. De maior preocupação é o aparecimento de *P. falciparum* resistente à artemisinina no Camboja ocidental e Mianmar oriental. Infecções por esses parasitas são eliminadas lentamente do sangue, com tempos de eliminação que normalmente excedem três dias, e as taxas de cura com TCAs são reduzidas.

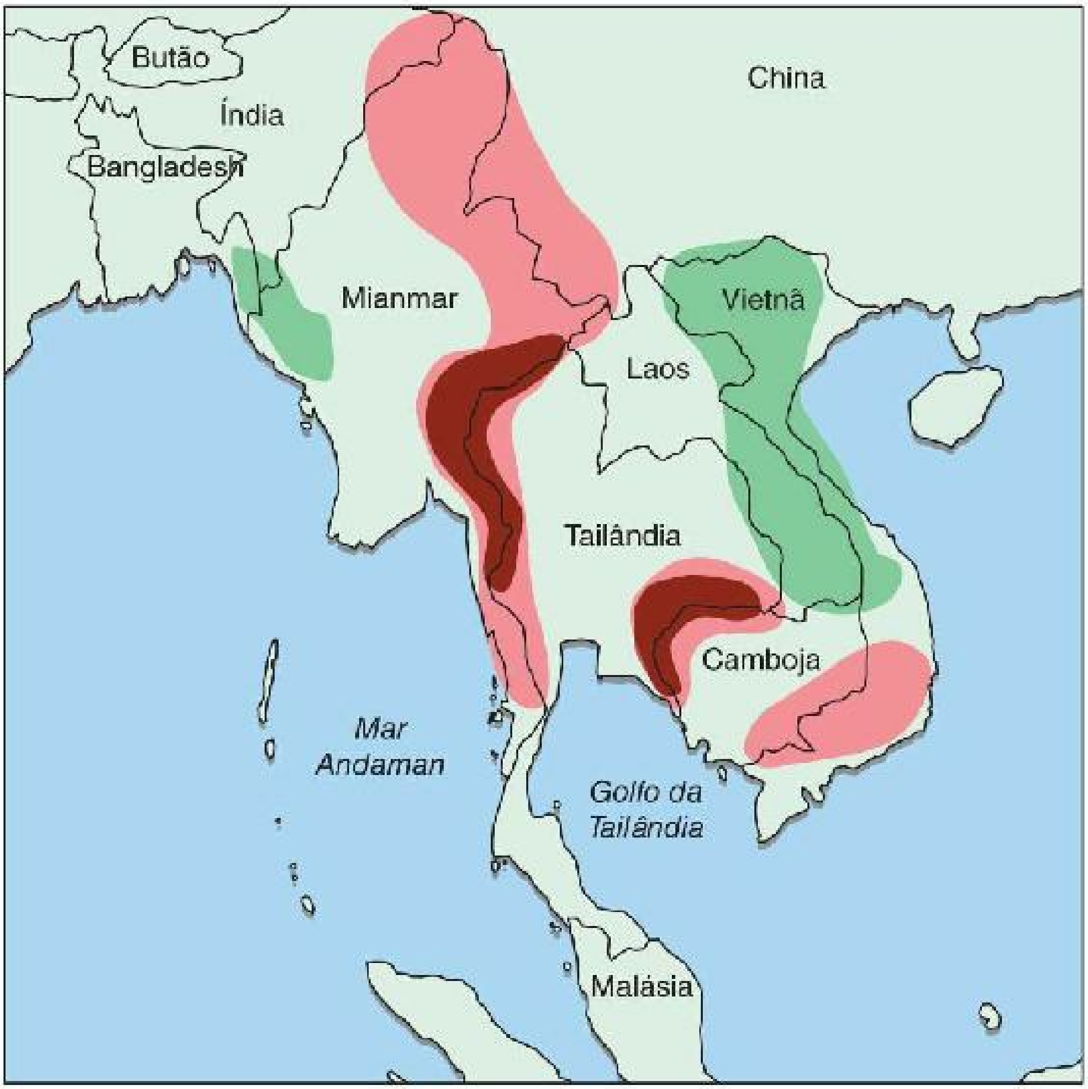

FIGURA 248.10 **Resistência à mefloquina e à artemisinina do *Plasmodium falciparum* no sudeste asiático:** resistência à mefloquina de nível alto (*vermelho-escuro*), nível baixo (*rosa*) e sensibilidade à mefloquina (taxa de falha < 20%; *verde*). Há informações insuficientes para outras áreas. Resistência à artemisinina atualmente é prevalente em áreas onde resistência à mefloquina tem sido relatada (*áreas cor-de-rosa*).

Os regimes de TCA de três dias são todos bem tolerados, embora a mefloquina esteja associada a taxas aumentadas de vômitos e tontura. Como tratamento de segunda linha para recrudescência após terapia de primeira linha, um regime TCA diferente pode ser dado; outra alternativa é um curso de sete dias com artesunato ou quinina, mais tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina. Tetraciclina e doxiciclina não podem ser dadas a mulheres grávidas ou a crianças com < 8 anos de idade. A quinina oral é extremamente amarga e, regularmente, provoca o cinchonismo, que compreende zumbido, surdez para tons altos, náusea, vômitos e disforia. A adesão é pobre com os esquemas necessários de sete dias de quinina.

Os pacientes devem ser monitorados para vômito por 1 hora depois da administração de qualquer fármaco antimalárico. Se houver vômito, a dose deve ser repetida. O tratamento sintomático, com esponjas mornas e administração de paracetamol, baixa a febre, reduzindo, assim, a propensão do paciente a vomitar esses fármacos. Reações menores do sistema nervoso central (náusea, tontura, transtornos do sono) são comuns. A incidência de reações neuropsiquiátricas adversas sérias ao tratamento com mefloquina é de cerca de 1 em 1.000 na Ásia, mas pode ser tão alta quanto 1 em 200 entre africanos e brancos. Todas as quinolinas antimaláricas (cloroquina, mefloquina e quinina) exacerbam a hipotensão ortostática associada à malária, e todas são mais bem toleradas por crianças que por adultos. Mulheres grávidas, crianças de pouca idade, pacientes incapazes de tolerar a terapia oral e indivíduos não imunes (p. ex., viajantes) com suspeita de malária devem ser avaliados cuidadosamente, e a hospitalização deve ser considerada. Se houver alguma dúvida quanto à identidade da espécie de malária infectante, deve ser administrado o tratamento para malária *falciparum*. Um esfregaço de sangue negativo torna a malária improvável, mas não a afasta completamente; esfregaços de gota espessa devem ser verificados novamente 1 e 2 dias mais tarde para excluir o diagnóstico. Os pacientes não imunes recebendo tratamento para malária devem ter contagens de parasitas realizadas diariamente até que os esfregaços espessos sejam negativos. Se o nível de parasitemia não cair abaixo de 25% do valor da internação em 48 horas, ou se a parasitemia não for resolvida em 7 dias (garantida a adesão), a resistência ao fármaco é provável e o regime deve ser trocado.

Para erradicar estágios hepáticos persistentes e prevenir a recidiva (tratamento radical), a primaquina (0,5 mg de base/kg ou, em infecções adquiridas em áreas temperadas, 0,25 mg/kg) deve ser dada diariamente por 14 dias a pacientes com infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* depois que exames de laboratório para deficiência de G6PD tenham sido negativos. Se o paciente tiver uma variante leve da deficiência de G6PD, a primaquina pode ser dada em uma dose de 0,75 mg da base/kg (máximo de 45 mg), uma vez por semana, por oito semanas. A primaquina não deve ser dada a mulheres grávidas com malária *vivax* ou *ovale*, mas elas devem receber profilaxia supressiva com cloroquina (5 mg da base/kg por semana) até o parto, depois do qual pode ser feito o tratamento.

COMPLICAÇÕES

Insuficiência renal aguda Se o nível de ureia ou creatinina se elevar apesar da reidratação, a administração de líquidos deve ser restrita para prevenir sobrecarga de volume. Como em outras formas de insuficiência renal aguda hipercatabólica, a terapia de reposição renal é mais bem realizada precocemente **(Cap. 334)**. Hemofiltração e hemodiálise são mais efetivas que a diálise peritoneal e estão associadas a risco de mortalidade mais baixo. Alguns pacientes com deficiência renal eliminam pequenos volumes de urina, suficientes para possibilitar o controle do equilíbrio hídrico; esses casos podem ser tratados de forma conservadora, se não surgirem outras indicações para diálise. A função renal geralmente melhora dentro de dias, mas a recuperação total pode levar semanas.

Edema agudo de pulmão (síndrome da angústia respiratória aguda) Os pacientes devem ser posicionados com a cabeceira do leito em elevação de 45º e receber oxigênio e diuréticos IV. As pressões de oclusão da artéria pulmonar podem ser normais, indicando aumento da permeabilidade capilar pulmonar. A ventilação com pressão positiva deve ser iniciada cedo se as medidas imediatas falharem **(Cap. 326)**.

Hipoglicemia Uma injeção lenta inicial de glicose a 50% (0,5 g/kg) deve ser seguida por uma infusão de glicose a 10% (0,10 g/kg/h). A glicemia deve ser verificada regularmente daí em diante, pois a hipoglicemia recorrente é comum, particularmente em pacientes recebendo quinina ou quinidina. Em pacientes gravemente enfermos, a hipoglicemia ocorre geralmente em combinação com acidose metabólica (láctica) e ocasiona um prognóstico ruim.

Outras complicações Os pacientes que desenvolvem sangramento espontâneo devem receber sangue fresco e vitamina K IV. As convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos IV ou retais e, se necessário, suporte respiratório. Pneumonia de aspiração deve ser suspeitada em qualquer paciente inconsciente com convulsões, particularmente com hiperventilação persistente; agentes antimicrobianos IV e oxigênio devem ser administrados, e a higiene pulmonar deve ser instituída. Hipoglicemia ou septicemia por Gram-negativos deve ser suspeitada quando a condição de qualquer paciente se deteriora subitamente sem uma razão óbvia durante o tratamento antimalárico. Em áreas endêmicas de malária, onde uma alta proporção de crianças tem parasitemia, geralmente é impossível distinguir com confiança a malária grave da sepse bacteriana. Essas crianças devem ser tratadas tanto com antimaláricos quanto com antibióticos de largo espectro desde o início. Como as infecções por *Salmonella* não tifoide são particularmente comuns, os antibióticos empíricos devem ser considerados de modo a cobrir esses microrganismos. Antibióticos devem ser considerados para pacientes gravemente enfermos de qualquer idade que não estejam respondendo ao tratamento antimalárico.

PREVENÇÃO

Em anos recentes, progresso considerável tem sido feito na prevenção, no controle e na pesquisa da malária. Tem sido demonstrado que a distribuição de telas mosquiteiras tratadas com inseticida (TTIs) reduz a mortalidade por todas as causas de crianças africanas em 20%. Novos fármacos têm sido descobertos e desenvolvidos, e um candidato à vacina (a vacina RTS,S) brevemente será considerado para registro. Fármacos altamente efetivos, TTIs de longa duração e inseticidas para pulverização de domicílios estão sendo comprados para países endêmicos por Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria; the President's Malaria Initiative (custeado pela U. S. Agency for International Development e gerenciado pelos CDC em parceria com países endêmicos); Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF); e outras organizações. A pesquisa e o controle da malária estão sendo fortemente apoiados por National Institute of Allergy and Infectious Diseases, CDC, Wellcome Trust, Bill & Melinda Gates Foundation, Multilateral Initiative on Malaria, Roll Back Malaria Partnership e pela OMS, entre outros. Conquanto uma meta louvável, a erradicação da malária não é viável em um futuro imediato, por causa da distribuição disseminada de sítios de reprodução de *Anopheles*; grande número de pessoas infectadas; uso continuado de fármacos antimaláricos ineficazes; e inadequação de recursos humanos e materiais, de infraestrutura e de programas de controle. O chamamento e o compromisso para a erradicação final da malária pela Gates Foundation em 2007 – apoiada por Margaret Chan, Diretora Geral da OMS –acrescentaram grande ímpeto a todas as iniciativas contra a malária, especialmente aquelas voltadas para a descoberta e a implantação de novas intervenções. A malária pode ser contida pelo uso criterioso de inseticidas para matar o mosquito vetor, diagnóstico rápido, tratamento dos pacientes e – onde efetivo e factível – administração de tratamento preventivo intermitente, quimioprofilaxia sazonal da malária ou quimioprofilaxia de grupos de alto risco, como mulheres grávidas, crianças de pouca idade e viajantes de regiões não endêmicas. Os pesquisadores da malária estão intensificando seus esforços para ganhar uma melhor compreensão das interações parasita-homem-mosquito e desenvolver intervenções mais efetivas de controle e prevenção. Apesar do enorme investimento em esforços para o desenvolvimento de uma vacina contra malária e da eficácia de 30-60% de uma vacina adjuvante de proteína recombinante com alvo em esporozoítos

(RTS,S) em estudos de campo, não é provável que uma vacina segura, altamente efetiva, de longa duração, esteja disponível em um futuro próximo **(Cap. 148)**. Na verdade, a proteção da RTS,S nos receptores mais jovens caiu para 16% apenas quatro anos depois da vacinação. Embora haja uma grande promessa para uma ou mais vacinas contra malária em um horizonte mais distante, as medidas de prevenção e controle continuam a se basear em estratégias antivetor e no uso de fármacos. Além disso, os ganhos recentes são ameaçados pela resistência crescente a inseticidas e pelas mudanças comportamentais (evitação de contato com TTI) dos mosquitos anofelinos vetores, e também pela disseminação de resistência do *P. falciparum* à artemisinina.

PROTEÇÃO PESSOAL CONTRA A MALÁRIA

Medidas simples para reduzir a frequência de picadas de mosquitos infectados em áreas de malária são muito importantes. Essas medidas incluem a evitação da exposição a mosquitos em seus horários de pico de alimentação (geralmente do crepúsculo à alvorada) e o uso de repelentes de insetos contendo DEET a 10-35% (ou, se DEET for inaceitável, picaridina a 7%), vestuário adequado e TTI ou outros materiais impregnados com inseticida. O uso disseminado de mosquiteiros de cama tratados com piretroides residuais reduz a incidência de malária em áreas onde os vetores picam dentro de casa à noite.

QUIMIOPROFILAXIA

(**Quadro 248.8**; *wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria*) As recomendações para profilaxia dependem do conhecimento dos padrões locais de sensibilidade a fármacos das espécies de *Plasmodium* e da probabilidade de adquirir a infecção malárica. Quando houver incerteza, fármacos efetivos contra *P. falciparum* resistente devem ser usados (atovaquona-proguanil [Malarone], doxiciclina ou mefloquina). A quimioprofilaxia nunca é inteiramente confiável, e a malária sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial de febre em pacientes que tenham viajado para áreas endêmicas, mesmo se estiverem tomando fármacos antimaláricos profiláticos.

As mulheres grávidas viajando para áreas de malária devem ser avisadas sobre os riscos potenciais. Todas as mulheres gestantes em risco em áreas endêmicas devem ser estimuladas a frequentar clínicas de pré-natal regularmente. A mefloquina é o único fármaco aconselhado para mulheres grávidas viajando para áreas com malária resistente a fármacos; esse fármaco, de um modo geral, é considerado seguro no segundo e no terceiro trimestre da gestação, e os dados sobre exposição no primeiro trimestre, embora limitados, são tranquilizadores. A cloroquina e o proguanil são julgados seguros. A segurança de outros agentes antimaláricos profiláticos na gravidez ainda não foi estabelecida. Tem sido demonstrado que a profilaxia antimalárica reduz as taxas de mortalidade em crianças entre as idades de 3 meses e 4 anos, em áreas endêmicas de malária; contudo essa não é uma opção factível logística ou economicamente em muitos países. A alternativa – fazer tratamento preventivo intermitente ou quimioprofilaxia sazonal da malária – é promissora para uso mais disseminado em lactentes, crianças de pouca idade e mulheres grávidas. As crianças nascidas de mães não imunes em áreas endêmicas (geralmente expatriados mudando-se para áreas endêmicas de malária) devem receber profilaxia desde o nascimento.

Os viajantes devem começar a tomar fármacos antimaláricos 2 dias a 2 semanas antes da partida, de modo que quaisquer reações indesejáveis possam ser detectadas, e que concentrações sanguíneas terapêuticas antimaláricas estejam presentes quando necessário **(Quadro 248.8)**. A profilaxia antimalárica deve continuar por quatro semanas depois que o viajante tenha saído da área endêmica, exceto se atovaquona-proguanil ou primaquina tenha sido tomada; esses fármacos têm atividades significantes contra a fase hepática da infecção (profilaxia causal) e podem ser interrompidos uma semana após a partida da área endêmica. Se a suspeita de malária se desenvolver enquanto o viajante estiver fora, obter um diagnóstico confiável e tratamento antimalárico localmente é uma prioridade absoluta. Autotratamento presuntivo para malária com atovaquona-proguanil (por três dias consecutivos) ou outro fármaco pode ser considerado em circunstâncias especiais; o aconselhamento médico sobre autotratamento deve ser buscado antes da partida para áreas de malária, e o mais cedo possível depois que a doença comece. Todo esforço deve ser feito para confirmar o diagnóstico por exames parasitológicos.

QUADRO 248.8 **FÁRMACOS USADOS NA PROFILAXIA DA MALÁRIA**

Fármaco	Uso	Dose de adulto	Dose pediátrica	Comentários
Atovaquona-proguanil	Profilaxia em áreas com *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina ou à mefloquina	1 comprimido de adulto via oral (VO)[a]	5-8 kg: ½ comprimido pediátrico[b] diariamente ≥ 8-10 kg: ¾ de comprimido pediátrico diariamente ≥ 10-20 kg: 1 comprimido pediátrico diariamente ≥ 20-30 kg: 2	Começar 1-2 dias antes da viagem a áreas de malária. Tomar diariamente na mesma hora a cada dia enquanto na área de malária, e por 7 dias depois de deixá-la. Atovaquona-proguanil é contraindicado em pessoas com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Na ausência de dados, não é recomendável para crianças pesando < 5 kg, mulheres grávidas ou mulheres amamentando lactentes pesando < 5 kg. Atovaquona-proguanil deve ser tomado com alimento ou uma bebida láctea.

			comprimidos pediátricos diariamente ≥ 30-40 kg: 3 comprimidos pediátricos diariamente ≥ 40 kg: 1 comprimido de adulto diariamente	
Fosfato de cloroquina	Profilaxia somente em áreas com *P. falciparum* sensível à cloroquina ou em áreas somente com *P. vivax*	300 mg da base (500 mg do sal), VO, 1x/semana	5 mg/kg da base (8,3 mg do sal/kg), VO, 1x/semana, até a dose máxima de adulto de 300 mg da base	Começar 1-2 semanas antes de viajar para a área de malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixá-la. O fosfato de cloroquina pode exacerbar psoríase.
Doxiciclina	Profilaxia em áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina ou mefloquina	100 mg/dia, VO (exceto em mulheres grávidas; ver Comentários)	≥ 8 anos de idade: 2 mg/kg, até a dose de adulto	Começar 1-2 dias antes da viagem a áreas de malária. Tomar diariamente na mesma hora a cada dia enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixá-la. A doxiciclina é contraindicada em crianças < 8 anos de idade e em mulheres grávidas.
Sulfato de hidroxicloroquina	Uma alternativa à cloroquina para profilaxia primária somente em áreas com *P. falciparum*[c] sensível à cloroquina ou áreas com somente *P. vivax*	310 mg da base (400 mg do sal), VO, 1x/semana	5 mg da base/kg (6,5 mg do sal/kg), VO, 1x/semana, até a dose máxima de adulto de 310 mg da base	Começar 1-2 semanas antes de viajar para a área de malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixá-la. A hidroxicloroquina pode exacerbar psoríase.
Mefloquina	Profilaxia em áreas com *P. falciparum*[c] resistente à cloroquina	228 mg da base (250 mg do sal), VO, 1x/semana	≤ 9 kg: 4,6 mg da base/kg (5 mg de sal/kg), VO, 1x/semana 10-19 kg: ¼ de comprimido, 1x/semana 20-30 kg: ½ comprimido, 1x/semana	Começar 1-2 semanas antes de viajar para a área de malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixá-la. A mefloquina é contraindicada para pessoas alérgicas a este fármaco ou a compostos correlatos (p. ex., quinina e quinidina) e em pessoas com depressão ativa ou recente, transtorno de ansiedade generalizado, psicose, esquizofrenia, outros transtornos psiquiátricos importantes ou convulsões. Usar com cautela em pessoas com transtornos psiquiátricos ou uma história de depressão. A mefloquina não é recomendada para pessoas com anormalidades

			31-45 kg: ¾ de comprimido, 1x/semana ≥ 46 kg: 1 comprimido, 1x/semana	da condução cardíaca.
Primaquina	Para prevenção de malária em áreas principalmente com *P. vivax*	30 mg da base (52,6 mg do sal), VO/dia	0,5 mg da base/kg (0,8 mg do sal/kg), VO/dia, até a dose de adulto; deve ser dada com alimento	Começar 1-2 dias antes da viagem a áreas de malária. Tomar diariamente na mesma hora a cada dia enquanto na área de malária e por 7 dias depois de deixá-la. A primaquina é contraindicada para pessoas com deficiência de G6PD. É também contraindicada durante a gravidez e na lactação, a menos que o lactente sendo amamentado tenha um nível normal documentado de G6PD.
Primaquina	Usada para terapia presuntiva antirrecaída (profilaxia terminal) para diminuir o risco de recaídas de *P. vivax* e de *P. ovale*	30 mg da base (52,6 mg do sal), VO/dia, por 14 dias após a partida da área de malária	0,5 mg da base/kg (0,8 mg do sal/kg), até a dose de adulto, VO/dia, por 14 dias após a partida da área de malária	Essa terapia é indicada para pessoas que tenham exposição prolongada a *P. vivax* e/ou *P. ovale*. É contraindicada para pessoas com deficiência de G6PD, assim como durante a gravidez e a lactação, a menos que o lactente sendo amamentado tenha um nível normal documentado de G6PD.

[a] Um comprimido de adulto contém 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanil. [b] Um comprimido pediátrico contém 62,5 mg de atovaquona e 25 mg de cloridrato de proguanil. [c] Muito poucas áreas atualmente têm malária sensível à cloroquina **(Fig. 248.2)**. G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase.
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention: *www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html*.

Atovaquona-proguanil (Malarone; 3,75/1,5 mg/kg ou 250/100 mg, dose diária de adulto) é um agente profilático de combinação fixa para uso uma vez por dia, sendo muito bem tolerado por adultos e crianças, com menos efeitos gastrintestinais adversos que cloroquina-proguanil e menos efeitos adversos para o sistema nervoso central que a mefloquina. É o próprio proguanil, e não o metabólito antifólico cicloguanil, que age de modo sinérgico com a atovaquona. Essa combinação é efetiva contra todos os tipos de malária, inclusive a malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos. É melhor tomar atovaquona-proguanil com alimentos ou bebida láctea para otimizar a absorção. Há dados insuficientes sobre a segurança desse regime na gravidez.

A mefloquina (250 mg do sal semanalmente, dose de adulto) tem sido utilizada amplamente para profilaxia da malária, porque ela geralmente é efetiva contra a malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos e é razoavelmente bem tolerada. Esse fármaco tem sido associado a episódios raros de psicose e convulsões, em doses profiláticas; essas reações são mais frequentes com as doses mais altas usadas para tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns com doses profiláticas de mefloquina incluem náusea leve, tontura, pensamento confuso, perturbação dos padrões de sono, sonhos vívidos e mal-estar geral. O fármaco é contraindicado para uso por viajantes com hipersensibilidade conhecida à mefloquina ou compostos correlatos (p. ex., quinina, quinidina) e por pessoas com depressão ativa ou recente, transtorno de ansiedade, psicose, esquizofrenia, outro transtorno psiquiátrico importante ou convulsões; a mefloquina não é recomendada para pessoas com anormalidades da condução cardíaca, embora a evidência de que ela é cardiotóxica seja muito fraca. A confiança está aumentando em relação à profilaxia com mefloquina durante a gravidez; em estudos na África, encontrou-se que a profilaxia com mefloquina era efetiva e segura durante a gravidez. Entretanto, em um estudo da Tailândia, o tratamento da malária com mefloquina foi associado a um risco aumentado de natimortalidade; esse efeito não foi visto subsequentemente.

A administração diária de doxiciclina (100 mg diariamente, dose de adulto) é uma alternativa eficaz à atovaquona-proguanil ou à mefloquina. A doxiciclina geralmente é bem tolerada, mas pode causar candidíase vulvovaginal, diarreia e fotossensibilidade, e não pode ser usada por crianças com < 8 anos de idade, nem por mulheres grávidas.

A cloroquina não pode mais ser confiada para prevenir infecções por *P. falciparum* na maioria das áreas, mas é usada para prevenir e tratar malária causada por outras espécies humanas de *Plasmodium* e para a malária por *P. falciparum* nos países da América Central ao oeste e norte do Canal do Panamá, países do Caribe e alguns países do Oriente Médio. Resistência do *P. vivax* à cloroquina tem sido relatada em partes do leste da Ásia, da Oceania e das Américas Central e do Sul. Esse fármaco geralmente é bem tolerado, embora alguns pacientes não possam tomá-lo por causa de mal-estar geral, cefaleia, sintomas visuais (devidos a ceratopatia reversível), intolerância gastrintestinal ou prurido. A cloroquina é considerada segura na gravidez. Com a administração crônica por > 5 anos, pode se desenvolver uma retinopatia característica relacionada com a dose, mas essa condição é rara com as doses utilizadas para profilaxia antimalárica. Reações idiossincráticas ou alérgicas também são raras. Miopatia esquelética e/ou cardíaca é um problema potencial com o uso profilático prolongado; essa miopatia é mais provável de ocorrer com as doses altas usadas no tratamento da artrite reumatoide. Reações neuropsiquiátricas e erupções cutâneas são incomuns. Quando usada continuamente, a amodiaquina, uma aminoquinolina correlata, está associada a um alto risco de agranulocitose (cerca de 1 pessoa em 2 mil) e hepatotoxicidade (cerca de 1 pessoa em 16 mil); assim, esse agente não deve ser utilizado para profilaxia.

A primaquina (dose diária de adulto: 0,5 mg da base/kg ou 30 mg tomada com alimento), um composto de 8-aminoquinolina, tem sido comprovada como segura e efetiva na prevenção da malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos e à malária *vivax* em adultos. Esse fármaco pode ser considerado para pessoas que estão viajando para áreas com ou sem *P. falciparum* resistente a fármacos, e que são intolerantes a outros fármacos recomendados. Dor abdominal e hemólise oxidativa – os principais efeitos adversos – não são comuns, contanto que o fármaco seja tomado com alimento e não seja dado a pessoas com deficiência de G6PD, nas quais pode causar hemólise séria. Os viajantes devem ser testados para deficiência de G6PD, e deve ser demonstrado que eles têm um nível na faixa normal antes de tomar a primaquina. A primaquina não deve ser dada a mulheres grávidas ou neonatos. A primaquina, dada em uma dose única de 0,25 mg/kg como um gametocida, juntamente com uma TCA, é recomendada em regimes de tratamento da malária *falciparum* em programas de eliminação da malária.

No passado, os inibidores da di-hidrofolato redutase, pirimetamina e proguanil (cloroguanida), eram administrados largamente, mas a seleção rápida de resistência, tanto de *P. falciparum* como de *P. vivax*, limitou seu uso. Enquanto as quinolinas antimaláricas, como a cloroquina (uma 4-aminoquinolina), agem sobre a fase eritrocítica do desenvolvimento do parasita, os inibidores da di-hidrofolato redutase também inibem o crescimento pré-eritrocítico no fígado (profilaxia causal) e o desenvolvimento no mosquito (atividade esporontocida). O proguanil é seguro e bem tolerado, embora ulcerações bucais ocorram em cerca de 8% das pessoas que usam esse fármaco; ele é considerado seguro para profilaxia antimalárica na gravidez. O uso profilático da combinação de pirimetamina e sulfadoxina não é recomendado por causa de uma incidência inaceitável de toxicidade grave, principalmente dermatite esfoliativa e outras erupções cutâneas, agranulocitose, hepatite e eosinofilia pulmonar (incidência: 1:7.000; reações fatais: 1:18.000). A combinação de pirimetamina com dapsona (0,2/1,5 mg/kg semanalmente; 12,5/100 mg, dose de adulto) tem sido usada em alguns países. A dapsona pode causar metemoglobinemia e reações alérgicas e (em doses mais altas) pode apresentar um risco significativo de agranulocitose. O proguanil e a combinação pirimetamina-dapsona não estão disponíveis nos Estados Unidos.

Por causa da disseminação e da intensidade crescentes da resistência a fármacos antimaláricos **(Figs. 248.2 e 248.10)**, o CDC recomenda que viajantes e seus médicos considerem seu destino, tipo de viagem e medicações atuais e riscos de saúde ao escolher a quimioprofilaxia antimalárica. Há um problema apreciado de modo crescente de fármacos antimaláricos (e outros medicamentos) falsificados e abaixo do padrão nas prateleiras de farmácias no Sudeste Asiático e África Subsaariana; portanto os viajantes devem adquirir seus fármacos preventivos de uma fonte confiável antes de ir para um país com malária. Nos Estados Unidos, consultas sobre a avaliação de falhas da profilaxia ou do tratamento da malária podem ser obtidas nos departamentos de saúde estaduais e locais e no CDC.

249

Babesiose

Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

A babesiose é uma doença infecciosa emergente veiculada por carrapatos e causada por parasitas protozoários do gênero *Babesia* que invadem e, por fim, provocam a lise de eritrócitos. A maioria dos casos deve-se à *Babesia microti* e ocorre nos Estados Unidos, particularmente no nordeste e centro-oeste superior. Geralmente, a infecção é leve em indivíduos jovens e afora isso sadios, mas pode ser grave e às vezes fatal em pessoas com > 50 anos de idade e em indivíduos imunodeprimidos. Casos esporádicos têm sido relatados na Europa e no restante do mundo.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Distribuição geográfica Mais de 100 espécies de *Babesia* são encontradas em animais selvagens e domésticos; poucas dessas causam infecção em seres humanos (Fig. 249.1). *B. microti*, um parasita de roedores pequenos, é o agente etiológico mais comum da babesiose humana e é endêmico no nordeste e centro-oeste superior dos Estados Unidos. Sete estados nessas duas regiões (Connecticut, Massachusetts, Minnesota, Nova Jersey, Nova Iorque, Rhode Island e Wisconsin) contabilizam > 95% dos casos notificados. Outros agentes etiológicos incluem *Babesia duncani* e microrganismos tipo *B. duncani*, na Costa Oeste, e microrganismos semelhantes à *Babesia divergens*, em Kentucky, Missouri e Estado de Washington.

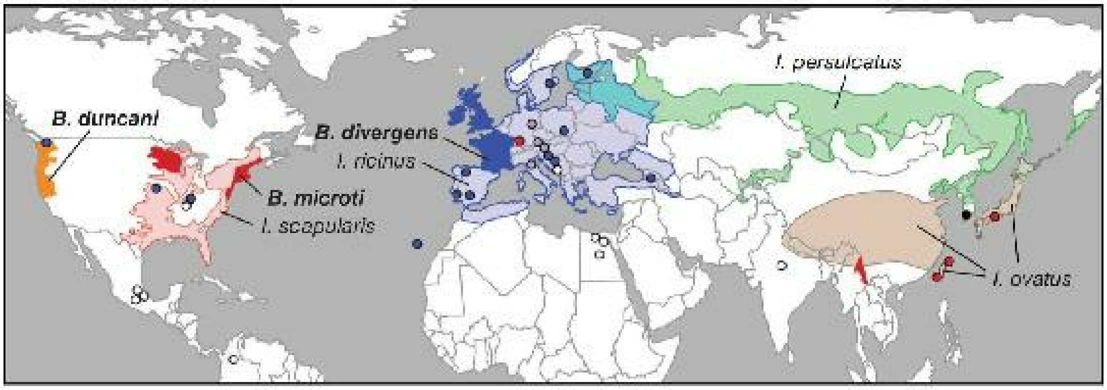

FIGURA 249.1 **Distribuição mundial da babesiose humana.** As *cores escuras* designam áreas onde a babesiose humana é endêmica ou esporádica (como definida por mais de três casos veiculados por carrapatos relatados em um país ou Estado). Casos isolados de babesiose são marcados por *círculos*. As cores designam espécies de

Babesia causadoras: *Babesia microti* e microrganismos semelhantes à *B. microti* em *vermelho*, *Babesia duncani* e microrganismos tipo *B. duncani* em *laranja*, *Babesia divergens* e microrganismos semelhantes à *B. divergens* em *azul*, *Babesia venatorum* em *roxo*, KO1 em *preto*, e microrganismos *Babesia* não especificados em *branco*. Devido a restrições de espaço, os 10 casos relatados de Montenegro são denotados por um único *círculo branco*, e aqueles da Austrália, Moçambique e África do Sul não são mostrados. As *cores claras* denotam áreas que são enzoóticas para espécies de carrapato *Ixodes* sabidamente transmissoras de uma ou várias espécies de *Babesia*, mas onde a babesiose humana ainda não foi documentada. *(Adaptada de E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397, 2012.)*

O agente causal primário da babesiose humana na Europa é a *B. divergens*, mas a *Babesia venatorum* e a *B. microti* também têm sido relatadas. Na Ásia, casos devidos a microrganismos semelhantes à *B. microti* têm sido documentados no Japão, em Taiwan e na República Popular da China. Um caso causado por *B. venatorum* também foi relatado na República Popular da China. Um caso de infecção por *B. microti* foi descrito na Austrália. Casos esporádicos devidos a espécies não caracterizadas têm sido relatados na Colômbia, no Egito, na Índia, em Moçambique e na África do Sul.

Incidência Mais de 1.100 casos foram relatados nos Estados Unidos em 2011, o ano em que a doença se tornou de notificação compulsória nacionalmente. Essa cifra representa um aumento de cinco vezes ao longo da última década. A incidência de babesiose é acentuadamente subestimada porque os sintomas são inespecíficos e porque indivíduos jovens sadios normalmente experimentam uma infecção leve ou assintomática e podem não buscar atenção médica. Menos de 50 casos de infecções por *B. divergens*, semelhantes à *B. divergens* e *B. venatorum* foram relatados. Babesiose causada por *B. duncani* e microrganismos tipo *B. duncani* também tem sido esporádica, com menos de 10 casos relatados.

Modos de transmissão Nos Estados Unidos, a *B. microti* é transmitida a seres humanos primariamente pelo estágio de ninfa do carrapato do veado (*Ixodes scapularis*), o mesmo carrapato que transmite os agentes causais da doença de Lyme **(Cap. 210)** e a anaplasmose granulocitotrópica humana **(Cap. 211)**. A transmissão geralmente ocorre de maio a outubro, com três quartos dos casos se apresentando em julho e agosto. Acredita-se que os vetores para transmissão de *B. duncani* e microrganismos semelhantes à *B. divergens* sejam *Ixodes pacificus* e *Ixodes dentatus,* respectivamente. Na Europa, *Ixodes ricinus* é o vetor para *B. divergens* e *B. venatorum*. No Japão, microrganismos semelhantes à *B. microti* têm sido encontrados em carrapatos *Ixodes ovatus*.

Ocasionalmente, a babesiose é adquirida por meio de transfusão de sangue ou de hemoderivados. A *B. microti* é o patógeno transmitido por transfusão mais comum relatado à Food and Drug Administration, e mais de 170 desses casos foram identificados. Três casos transmitidos por transfusão causados por *B. duncani* foram documentados. Casos transmitidos por transfusão ocorrem durante todo o ano, embora a maioria dos casos aconteça de junho a novembro. Mais de 80% dos casos ocorrem em áreas endêmicas. A babesiose transmitida por transfusão ocorre em áreas não endêmicas, quando hemoderivados contaminados por *Babesia* não reconhecidos são importados de áreas endêmicas: residentes infectados assintomáticos de áreas endêmicas doam sangue em áreas não endêmicas, ou residentes de áreas não endêmicas viajam para áreas endêmicas, tornam-se infectados e doam sangue depois que retornam para casa. Aproximadamente três quartos dos casos de babesiose transmitidos por transfusão relatados entre 1979 e 2009 ocorreram na última década desse período, e cerca de um quinto dos pacientes faleceu.

Sete casos de infecção congênita por *B. microti*, prováveis ou confirmados, já foram descritos. Outros casos de babesiose neonatal foram adquiridos por transfusão ou picada de carrapato.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecção assintomática por *B. microti* Pelo menos 20% dos adultos e 40% das crianças não experimentam sintomas subsequentes à infecção por *B. microti*. Infecção assintomática, tratada ou não, pode persistir por > 1 ano depois da doença aguda por babésia. Não há evidência de complicações de longo prazo depois de infecção assintomática; entretanto pessoas que estão infectadas de modo assintomático podem transmitir a infecção quando doam sangue.

Doença por *B. microti* leve a moderada Em geral, os sintomas se desenvolvem após um período de incubação de 1-4 semanas depois da mordida do carrapato, e de 1-9 semanas (mas podendo chegar até seis meses) após transfusão de hemoderivados. Os pacientes experimentam um início gradual de mal-estar geral, fadiga e fraqueza. A febre pode alcançar 40,9°C e é acompanhada por um ou mais dos seguintes: calafrios, sudorese, cefaleia, mialgia, artralgia, náusea, anorexia e tosse seca. Sintomas menos comuns incluem dor de garganta, fotofobia, dor abdominal, vômitos, perda de peso, falta de ar e depressão. Ao exame físico, febre é a característica que mais se destaca. Equimoses e petéquias têm sido relatadas. Uma erupção de eritema migratório significa doença de Lyme concomitante **(Cap. 210)**. Esplenomegalia e hepatomegalia são notadas ocasionalmente. Linfadenopatia está ausente. Icterícia, discreto eritema faringiano e retinopatia com hemorragias em estilhaço e infartos da retina ocorrem raramente. Geralmente, os sintomas duram 1-2 semanas, mas a fadiga pode persistir por vários meses.

Doença por *B. microti* grave A babesiose grave requer internação hospitalar e geralmente ocorre em pacientes com um ou mais das seguintes condições: idade > 50 anos, prematuridade neonatal, gênero masculino, asplenia, HIV/Aids, neoplasia maligna, hemoglobinopatia e terapia imunossupressora. Mais de um terço dos pacientes hospitalizados desenvolve complicações, inclusive síndrome de angústia respiratória aguda, coagulação intravascular disseminada, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, infartos esplênicos e ruptura do baço. Os pacientes que desenvolvem complicações tendem a ter anemia grave (hemoglobina ≤ 10 g/L). Fatores laboratoriais prognósticos para desfecho grave – definido por hospitalização por > 14 dias, uma permanência em unidade de cuidados intensivos de > 2 dias ou óbito – incluem um nível elevado de fosfatase alcalina (> 125 U/L) e parasitemia > 4%. A taxa de letalidade é 5-9% entre pacientes internados, mas é de aproximadamente 20% entre pacientes imunocomprometidos e pacientes com babesiose transmitida por transfusão.

Outras infecções por *Babesia* Os casos de infecção por *B. duncani* variam em gravidade desde assintomáticos a fatais. As manifestações clínicas são similares às relatadas para infecção por *B. microti*. Todos os três pacientes infectados com microrganismos semelhantes à *B. divergens* nos Estados Unidos precisaram de hospitalização; um morreu. A maioria dos casos de infecção por *B. divergens* na Europa ocorreu em pessoas sem o baço. O período de incubação é de 1-3 semanas. Os sintomas aparecem subitamente e consistem em febre (> 41ºC), calafrios com tremores, sudorese profusa, cefaleia, mialgia e dor lombar e abdominal. Hemoglobinúria e icterícia são observadas comumente, e hepatomegalia discreta pode ocorrer. Se a infecção não for tratada, os pacientes frequentemente desenvolvem edema pulmonar e insuficiência renal. Todos os quatro pacientes infectados com *B. venatorum* na Europa haviam sido esplenectomizados; sua doença variava de leve a grave, e nenhum faleceu. Na China, uma criança que desenvolveu doença por *B. venatorum* tinha um baço intacto e sobreviveu à infecção.

PATOGÊNESE

Anemia é uma manifestação chave da patogênese da babesiose. A anemia hemolítica causada por ruptura de eritrócitos infectados gera detritos celulares que podem se acumular no rim e causar insuficiência renal. A anemia também resulta da depuração de eritrócitos intactos quando eles passam através da polpa vermelha do baço e encontram macrófagos residentes. Antígenos de *Babesia* expressos na membrana do eritrócito promovem opsonização e facilitam a captação por macrófagos esplênicos. Além disso, os eritrócitos são pouco deformáveis como resultado da oxidação gerada pelo parasita e da resposta imune do hospedeiro, e são filtrados quando tentam se espremer através da rede vascular venosa. Supressão da medula óssea devido à produção de citocinas também pode contribuir para a anemia.

Uma resposta imune apropriada é necessária para o controle e a eliminação da *Babesia*. Entretanto, várias linhas de evidências sugerem que uma resposta excessiva contribui para a patogênese. Estudos usando camundongos de laboratório estabeleceram claramente que células T CD4+ são cruciais para a resistência à infecção por *B. microti* e sua resolução. Células T CD4+ constituem uma fonte importante de interferon γ (IFN-γ), e a falta dessa citocina faz os camundongos resistentes se tornarem altamente suscetíveis à *B. microti*. O IFN-γ é fundamental para a resistência do hospedeiro na infecção por *B. duncani*, mas células exterminadoras naturais representam sua fonte principal. Em roedores, a infecção por *B. duncani* é mais grave que a infecção por *B microti*, e caracteriza-se por inflamação pulmonar. O fator de necrose tumoral α é expresso em torno dos septos alveolares, ao passo que o IFN-γ é detectado em volta de vasos pulmonares. O bloqueio de qualquer das duas citocinas promove a sobrevivência de camundongos infectados com *B. duncani*.

DIAGNÓSTICO

Um diagnóstico de babesiose deve ser considerado em qualquer paciente que resida em uma área endêmica de *Babesia* ou viaje para uma dessas áreas e se apresente com uma doença febril no fim da primavera, no verão, ou no início do outono, ou dentro de seis meses depois de uma transfusão de sangue. Coinfecção com *Babesia* deve ser considerada em casos de doença de Lyme ou de anaplamose granulocitotrópica quando os sintomas forem mais graves ou prolongados que o habitual.

Testes laboratoriais de triagem podem ajudar a dar suporte ao diagnóstico de babesiose. Um hemograma completo frequentemente mostra anemia e trombocitopenia. Níveis baixos de hematócrito, hemoglobina e haptoglobina, e contagens altas de reticulócitos e níveis elevados de lactato desidrogenase são compatíveis com anemia hemolítica. Os testes de enzimas hepáticas frequentemente revelam níveis altos de fosfatase alcalina, aspartato e alanina aminotransferases, e bilirrubina. O sumário de urina pode mostrar hemoglobinúria, excesso de urobilinogênio e proteinúria. Níveis elevados de ureia no sangue e creatinina sérica indicam comprometimento renal.

Um diagnóstico específico geralmente é estabelecido por exame microscópico de esfregaços finos de sangue corados por Giemsa **(Fig. 249.2)**. Os trofozoítos de *Babesia* têm aspecto redondo, em forma de pera ou ameboide. A forma em anel é mais comum, e falta o depósito amarronzado central (hemozoína) típico dos trofozoítos de *Plasmodium falciparum* **(ver Fig. 250e.1*C*)**. Outros aspectos distintivos são a ausência de esquizontes e gametócitos e a presença ocasional de tétrades (“cruz-de-malta”). Tétrades são características de *B. microti, B. duncani* e microrganismos semelhantes à *B. divergens* em eritrócitos humanos. Como o número de eritrócitos parasitados pode ser baixo, particularmente no início dos sintomas, a identificação do parasita pode requerer múltiplos esfregaços de sangue durante vários dias. Os níveis de parasitemia podem variar de 1-20% em hospedeiros imunocompetentes, e podem chegar até 85% em pacientes imunocomprometidos. Se parasitas não podem ser identificados por microscopia e a doença ainda é suspeitada, a amplificação do gene rRNA 18S da babésia por reação em cadeia da polimerase (PCR) é recomendada. A PCR quantitativa abaixou muito o limiar para detecção do DNA de *B. microti*.

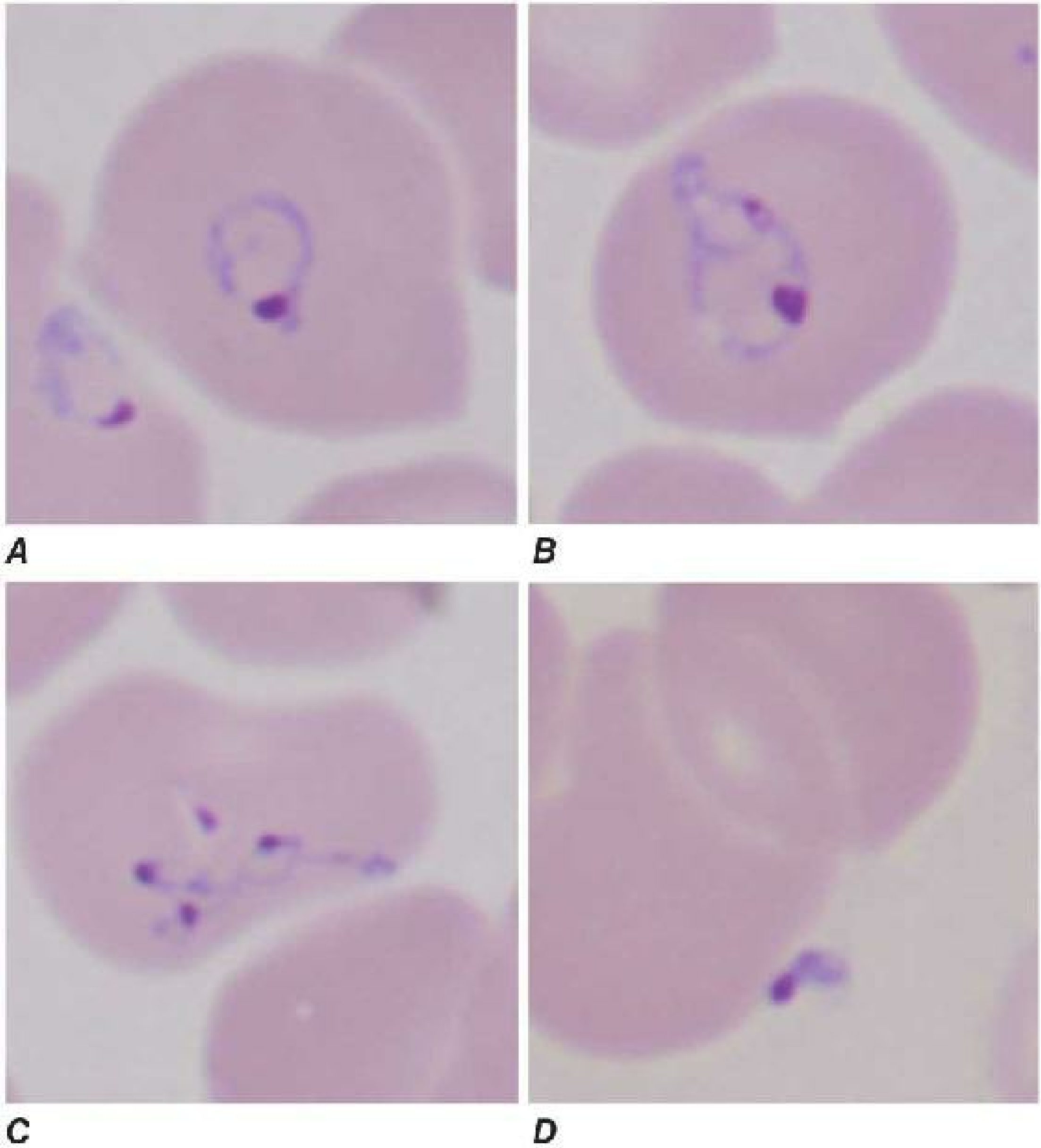

FIGURA 249.2 **Esfregaços finos de sangue corados por Giemsa mostrando parasitas *Babesia microti*.** *B. microti* são parasitas obrigatórios de eritrócitos. Os trofozoítos podem aparecer em formas em anel (***A***) ou ameboides (***B***). Os merozoítos podem ser arranjados em tétrades e são patognomônicos (***C***). Parasitas extracelulares podem ser observados, particularmente quando a parasitemia é alta (***D***). *(Adaptada de*

E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397, 2012.)

A sorologia pode sugerir ou confirmar o diagnóstico de babesiose. Um teste indireto de anticorpo imunofluorescente para *B. microti* é usado mais comumente. Títulos de IgM ≥ 1:64 e de IgG ≥ 1:1.024 significam infecção ativa ou recente. Em geral, os títulos declinam ao longo de 6-12 meses. Anticorpos a *B. microti* não têm reação cruzada com antígeno de *B. duncani* ou *B. divergens*. Na infecção por *B. divergens,* a sorologia é de uso limitado, porque os sintomas frequentemente aparecem antes que os anticorpos possam ser detectados. Os soros de pacientes infectados por microrganismos semelhantes à *B. divergens* ou por *B. venatorum* são reagentes contra o antígeno de *B. divergens*.

TRATAMENTO BABESIOSE

INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA POR *B. MICROTI*

As pessoas que têm infecção assintomática por *B. microti* muitas vezes não são diagnosticadas e tratadas. As diretrizes atuais recomendam antibioticoterapia para portadores assintomáticos somente se a parasitemia persistir por > 3 meses. Exames laboratoriais estão sendo desenvolvidos para o propósito de triagem do suprimento de sangue e resultarão na identificação de um número maior de portadores assintomáticos de *B. microti*, levantando a questão sobre se eles devem ser tratados.

DOENÇA POR *B. MICROTI* LEVE A MODERADA

Atovaquona mais azitromicina, administradas por via oral por 7-10 dias, constituem o tratamento de antibióticos em combinação recomendado para babesiose leve a moderada **(Quadro 249.1)**. Clindamicina mais quinina é uma segunda escolha. Os sintomas geralmente começam a regredir dentro de 48 horas a partir do início do tratamento, mas a resolução completa pode levar semanas a meses. Uma resposta atípica ou pobre deve despertar preocupação sobre a possibilidade de doença de Lyme **(Cap. 210)** ou anaplasmose granulocitotrópica humana **(Cap. 211)** concomitante. No primeiro ensaio prospectivo de terapia antibabésia, a combinação de atovaquona mais azitromicina foi comparada com clindamicina mais quinina em adultos. Essas duas combinações de fármacos foram igualmente efetivas na resolução dos sintomas e eliminação da parasitemia. Efeitos adversos foram relatados em 15% dos participantes do experimento que receberam atovaquona mais azitromicina, mas em 72% dos que receberam clindamicina mais quinina. As reações adversas foram tão sérias que o tratamento teve que ser interrompido em cerca de um terço dos participantes tomando clindamicina mais quinina, mas em somente 2% daqueles tomando atovaquona mais azitromicina.

DOENÇA POR *B. MICROTI* GRAVE

A clindamicina dada por via intravenosa mais quinina por via oral por 7-10 dias constituem o tratamento recomendado para babesiose grave. Quinidina intravenosa pode ser usada em vez de quinina oral, mas requer monitoramento cardíaco por causa do risco de prolongamento do QT e taquicardia ventricular polimórfica.

Terapia antimicrobiana padrão às vezes é insuficiente para resolver os sintomas e resolver a parasitemia, especialmente em pacientes com imunossupressão acentuada devido a esplenectomia, HIV/Aids, neoplasia maligna e/ou terapia imunossupressora (inclusive rituximabe para linfomas de células B). Em tais pacientes, a terapia antimicrobiana deve ser administrada por pelo menos seis semanas, inclusive duas semanas depois que parasitas não forem mais observados no esfregaço de sangue. Azitromicina em dose alta (600-1.000 mg/dia) mais atovaquona têm sido usadas com sucesso em pacientes imunocomprometidos. Resistência a atovaquona mais azitromicina tem ocorrido em poucos casos. Em pacientes que não respondem a atovaquona mais azitromicina ou que não toleram clindamicina mais quinina, regimes alternativos têm sido usados **(Quadro 249.1)**.

QUADRO 249.1 TRATAMENTO DA BABESIOSE HUMANA

Adultos	Crianças
Infecção por *B. microti* (doença leve a moderada)[a,b]	
Atovaquona (750 mg, a cada 12 h, VO) ***mais*** Azitromicina (500 mg/dia, VO, no 1º dia, e 250 mg/dia, VO, daí em diante)	Atovaquona (20 mg/kg, a cada 12 h, VO; máximo de 750 mg/dose) ***mais*** Azitromicina (10 mg/kg/dia, VO, no 1º dia [máximo de 500 mg/dose], e 5 mg/kg/dia, VO, daí em diante [máximo de 250 mg/dose])
Infecção por *B. microti* (doença grave)[c,d]	
Clindamicina (300-600 mg, a cada 6 h, IV, ou 600 mg, a cada 8 h, VO) ***mais*** Quinina (650 mg, a cada 6-8 h, VO) ***mais*** Considerar exsanguineotransfusão	Clindamicina (7-10 mg/kg, a cada 6-8 h, IV, ou 7-10 mg/kg, a cada 6-8 h, VO; máximo de 600 mg/dose) ***mais*** Quinina (8 mg/kg, a cada 8 h, VO; máximo de 650 mg/dose) ***mais*** Considerar exsanguineotransfusão
Infecção por *B. divergens*	
Exsanguineotransfusão completa imediata ***mais*** Clindamicina (600 mg, a cada 6-8 h, IV) ***mais*** Quinina (650 mg, a cada 8 h, VO)	Exsanguineotransfusão completa imediata ***mais*** Clindamicina (7-10 mg/kg, a cada 6-8 h, IV; máximo de 600 mg/dose) ***mais*** Quinina (8 mg/kg, a cada 8 h, VO; máximo de 650 mg/dose)

[a] Duração do tratamento: 7-10 dias. [b] Uma dose alta de azitromicina (600-1.000 mg) combinada com atovaquona tem sido recomendada para hospedeiros imunocomprometidos. [c] O tratamento geralmente é dado por 7-10 dias, mas sua duração pode variar. Em pacientes gravemente imunocomprometidos, a terapia deve ser mantida por pelo menos 6 semanas, inclusive 2 semanas depois que parasitas não sejam mais detectados no esfregaço de sangue. [d] Vários regimes alternativos têm sido usados em um número limitado de casos de infecção por *B. microti*, e sua eficácia é incerta. Esses regimes incluem atovaquona, azitromicina e clindamicina; atovaquona, azitromicina e doxiciclina; atovaquona, clindamicina e doxiciclina; atovaquona, doxiciclina e artemisinina; atovaquona-proguanil; azitromicina e quinina; e azitromicina, clindamicina e doxiciclina; IV,

intravenoso; VO, via oral.
Fonte: (1) ME Falagas, MS Klempner: Clin Infect Dis 22:809, 1996. (2) PJ Krause et al: N Engl J Med 343:1454, 2000. (3) PJ Krause et al: Clin Infect Dis 46:370, 2008. (4) CM Shih, CC Wang: Am J Trop Med Hyg 59:509, 1998. (5) CP Stowell et al: N Engl J Med 356:2313, 2007. (6) JM Vyas et al: Clin Infect Dis 45:1588, 2007. (7) GP Wormser et al: Clin Infect Dis 50:381, 2010.

Exsanguineotransfusão de eritrócitos, parcial ou completa, é recomendada em pacientes com parasitemia de alto grau (≥ 10%), anemia grave (hemoglobina < 10 g/dL) ou comprometimento pulmonar, hepático ou renal. A parasitemia e o hematócrito devem ser monitorados diariamente até que os sintomas regridam e o nível de parasitemia seja < 5%.

OUTRAS INFECÇÕES POR *BABESIA*

Em geral, o regime para infecções por *B. duncani* consiste em clindamicina IV (600 mg, 3-4 vezes ao dia, ou 1.200 mg, 2x/dia) mais quinina oral (600-650 mg, três vezes ao dia) por 7-10 dias. Um regime usado frequentemente para infecções semelhantes à *B. divergens* é clindamicina intravenosa (600 mg, 3-4 vezes ao dia, 900 mg, três vezes ao dia, ou 1.200 mg, duas vezes ao dia) mais quinina oral ou quinidina (650 mg, três vezes ao dia).

Na Europa, a infecção por *B. divergens* é considerada uma emergência médica. O tratamento recomendado é a exsanguineotransfusão imediata com sangue total, e terapia com clindamicina intravenosa mais quinina oral, ou quinidina intravenosa. Alguns casos têm sido curados com exsanguineotransfusão e monoterapia com clindamicina. A anemia pode persistir por > 1 mês e necessitar de transfusão adicional.

PREVENÇÃO

Nenhuma vacina está disponível para uso humano. A profilaxia antibiótica não se aplica neste caso. Os indivíduos que residem em áreas endêmicas, especialmente aqueles em risco de babesiose grave, devem usar vestuário que cubra a parte inferior do corpo, aplicar repelentes de carrapatos (como DEET) às roupas e limitar as atividades ao ar livre onde carrapatos possam ser abundantes, de maio a outubro. A pele deve ser examinada minuciosamente depois de atividades ao ar livre, e carrapatos devem ser removidos com pinças. Indivíduos com uma história de babesiose sintomática ou com sorologia positiva para *Babesia* devem ser impedidos de doar sangue indefinidamente.

250e

Atlas de esfregaços sanguíneos de malária e babesiose

Nicholas J. White, Joel G. Breman

Seis espécies de protozoários sanguíneos causam malária em humanos (**Cap. 248**): o potencialmente letal e muitas vezes resistente aos fármacos *Plasmodium falciparum;* os parasitas recidivantes *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* (com o que parece ser duas espécies simpátricas morfologicamente idênticas de *P. ovale*); o *Plasmodium malariae*, que pode persistir em baixas densidades durante anos; e, nas infecções em indivíduos que vivem em florestas tropicais ou próximos a elas no sudeste da Ásia, o *Plasmodium knowlesi*, um parasita de macacos que lembra microscopicamente o *P. falciparum* (formas jovens) e o *P. malariae* (formas antigas), mas é identificado de maneira definitiva por métodos moleculares.

Os parasitas da malária são facilmente observáveis à microscopia (com aumento de 1.000x) em esfregaços e gotas espessas coradas com corantes supravitais (p. ex., Giemsa, Field, Wright, Leishman). As características morfológicas dos parasitas estão resumidas no **Quadro 250e.1**. Na gota espessa, a lise dos eritrócitos pela água deixa corados apenas os parasitas e os leucócitos, permitindo a detecção de densidades tão baixas quanto 50 parasitas/µL. Essa sensibilidade é até 100 vezes maior que a do esfregaço comum, na qual os eritrócitos estão fixados, e os parasitas da malária são vistos no interior das hemácias. O esfregaço comum é melhor para a diferenciação entre as espécies e fornece dados prognósticos úteis na malária grave por *P. falciparum*. Vários achados se associam a um maior risco de morte: altas contagens parasitárias, parasitas mais maduros (> 20% dos parasitas contendo pigmentos maláricos visíveis) e pigmento malárico fagocitado em > 5% dos neutrófilos.

QUADRO 250e.1 **CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DOS PARASITAS DA MALÁRIA HUMANA**[a]

	Plasmodium falciparum	***Plasmodium vivax***	***Plasmodium ovale***[b]	***Plasmodium malariae***
Formas assexuadas	Em geral, observam-se apenas finas formas azuladas em anel (algumas lembrando fones de ouvido). O nível de parasitemia pode exceder 2%.	Anéis irregulares, grandes e bem espessos tornam-se altamente pleomorfos à medida que o parasita cresce. O nível da parasitemia é baixo.	Anel regular e denso aumenta para formar o trofozoíto maduro compacto e azul (retangular ou em forma de faixa). O nível da	Anéis espessos e densos transformam-se em trofozoítos maduros densos e arredondados. O nível da

			parasitemia é baixo.	parasitemia é baixo.
Esquizontes	Raros no sangue periférico; 8-32 merozoítos; pigmento entre marrom-escuro e preto.	Comuns; 12-18 merozoítos; pigmento entre alaranjado e marrom.	8-14 merozoítos; pigmento marrom ou preto.	8-10 merozoítos; pigmento marrom-escuro ou negro.
Gametócitos	Em forma de banana; masculinos: azul-claro; femininos: azul mais escuro; uns poucos grânulos de pigmento preto-azulado dispersos no citoplasma.	Arredondados ou ovais: masculinos: arredondados, azul-pálido; femininos: ovais, azul-escuro; núcleo triangular, uns poucos grânulos de pigmento alaranjado a marrom.	Grandes, arredondados, densos e azuis (como os do *P. malariae*), mas com proeminente pontilhado de James; pigmento marrom.	Grandes, ovais; masculinos: azul pálido; femininos: azul denso; grandes grânulos de pigmento preto.
Alterações do eritrócito	Eritrócitos normais em tamanho. À medida que o parasita amadurece, o citoplasma do eritrócito empalidece, as células tornam-se crenadas e umas poucas granulações surgem no citoplasma (fendas de Maurer).	Eritrócitos aumentados. As granulações de Schüffner vermelho-claras aumentam em número à medida que o parasita amadurece.	Os eritrócitos tornam-se ovais com extremidades em tufos. O pontilhado vermelho de James é proeminente.	Eritrócitos normais em tamanho e forma. Não há granulações vermelhas.

[a]Os trofozoítos iniciais do *P. knowlesi* se assemelham aos do *P. falciparum*. Os esquizontes e trofozoítos tardios e maduros do *P. knowlesi* são muito parecidos com aqueles do *P. malariae*. As diferenças são que (1) os trofozoítos do *P. knowlesi* podem ter pontos de cromatina duplos, com dois ou três parasitas por hemácia e podem causar níveis maiores de parasitemia e (2) os esquizontes maduros de *P. knowlesi* têm 16 merozoítos em vez dos 8-10 encontrados no *P. malariae*. [b]Duas espécies simpátricas morfologicamente idênticas, conforme evidências recentes.

A *Babesia microti* (**Cap. 249**) parece com uma pequena forma em anel, que lembra o *P. falciparum*. Diferentemente do *Plasmodium*, a *Babesia* não produz pigmentos nos parasitas, nem forma esquizontes ou gametócitos.

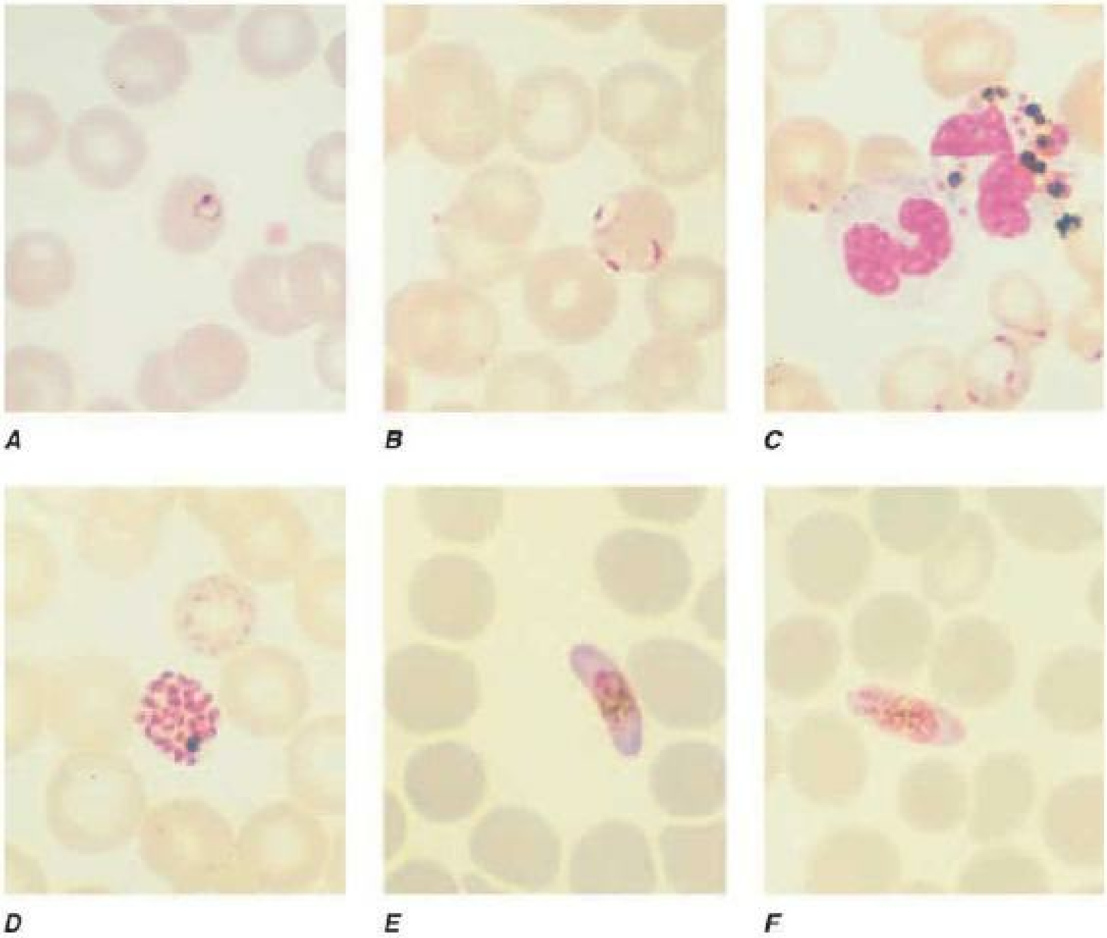

FIGURA 250e.1 Esfregaços sanguíneos com *Plasmodium falciparum*. ***A.*** Trofozoítos jovens. ***B.*** Trofozoítos maduros. ***C.*** Pigmentos nas células polimorfonucleares e em trofozoítos. ***D.*** Esquizontes maduros. ***E.*** Gametócito feminino. ***F.*** Gametócito masculino. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

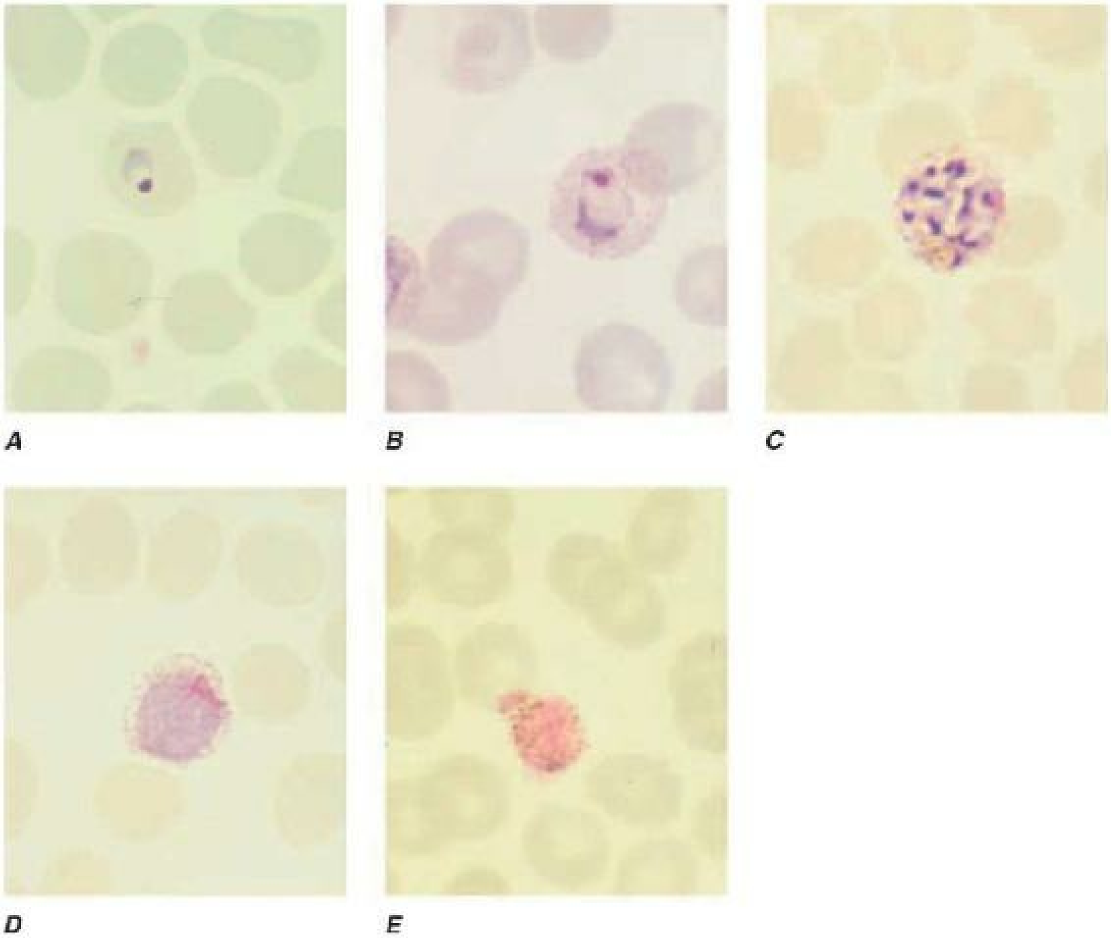

FIGURA 250e.2 Esfregaços sanguíneos com *Plasmodium vivax*. ***A.*** Trofozoítos jovens. ***B.*** Trofozoítos maduros. ***C.*** Esquizontes maduros. ***D.*** Gametócito feminino. ***E.*** Gametócito masculino. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

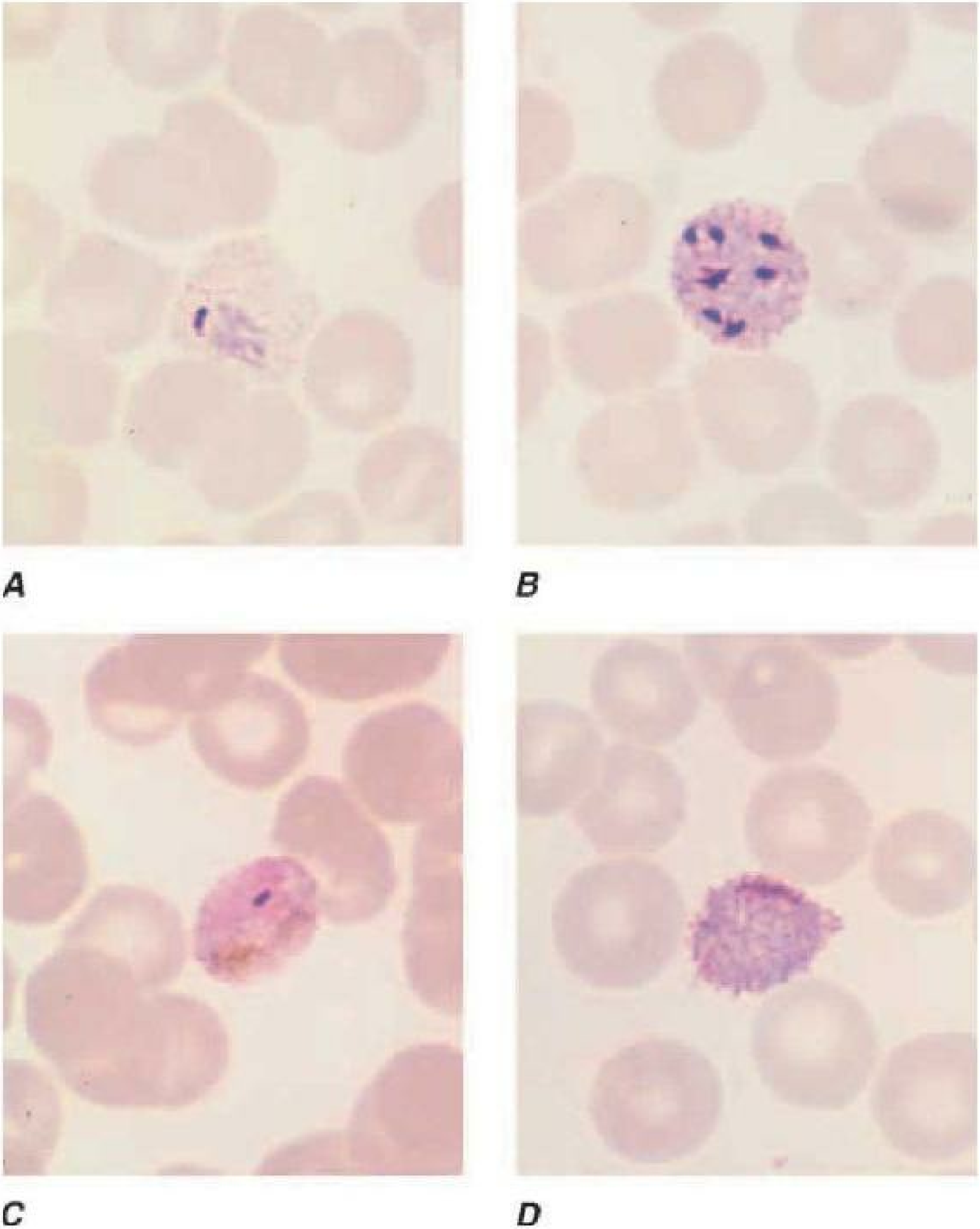

FIGURA 250e.3 Esfregaços sanguíneos com *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos maduros. ***B.*** Esquizontes maduros. ***C.*** Gametócito masculino. ***D.*** Gametócito feminino. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

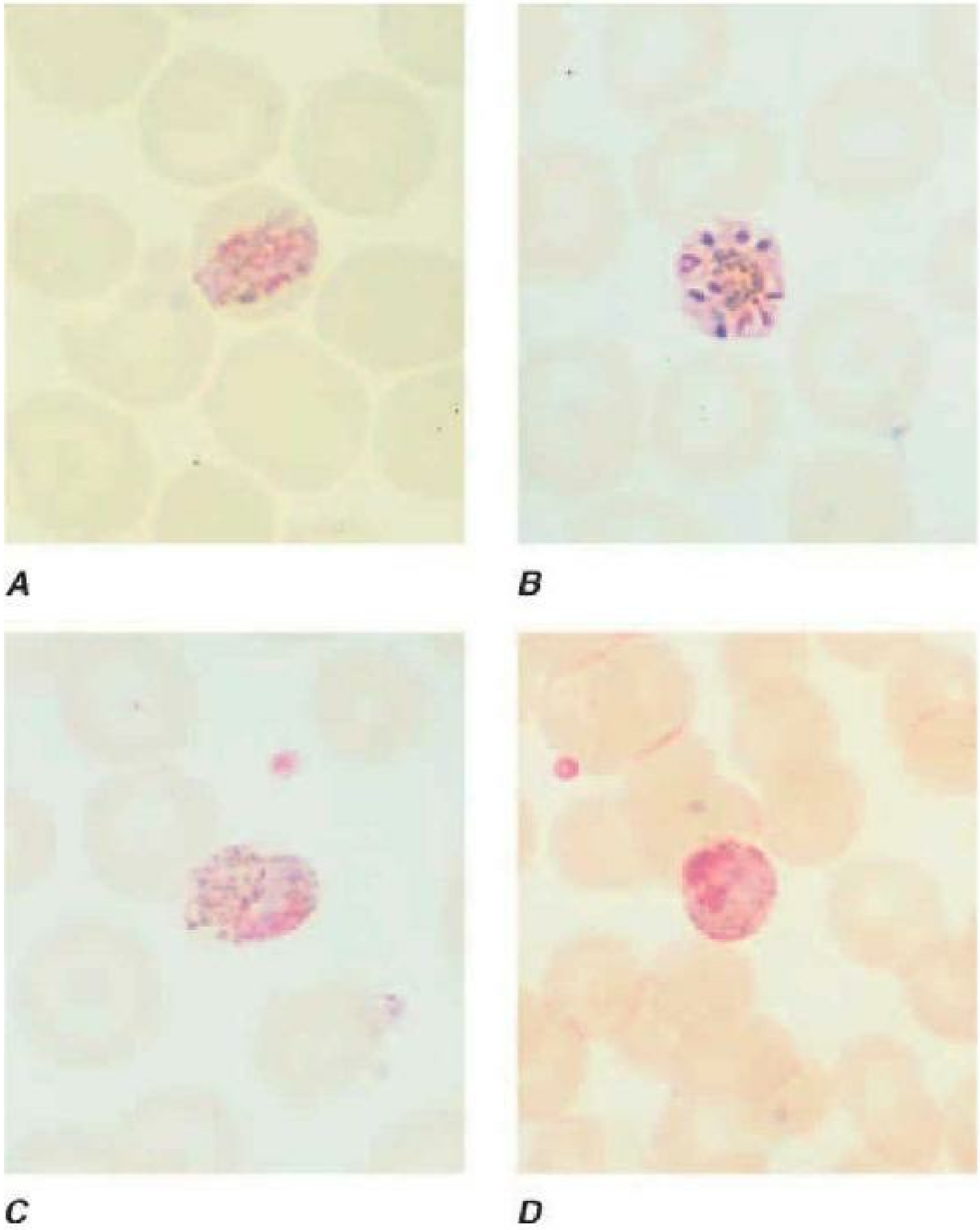

FIGURA 250e.4 Esfregaços sanguíneos com *Plasmodium malariae*. ***A.*** Trofozoítos maduros. ***B.*** Esquizontes maduros. ***C.*** Gametócito masculino. ***D.*** Gametócito feminino. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

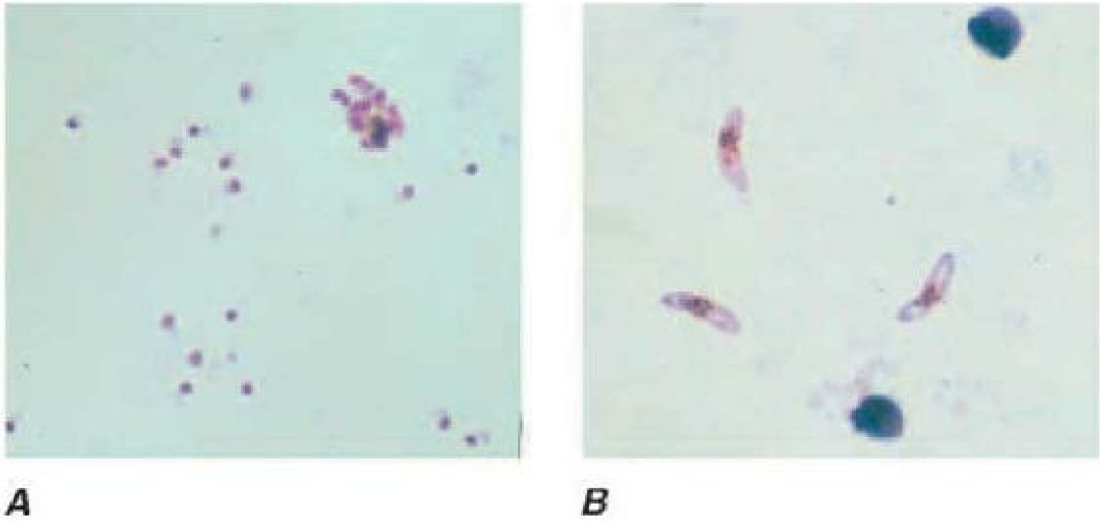

FIGURA 250e.5 Gotas espessas de *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

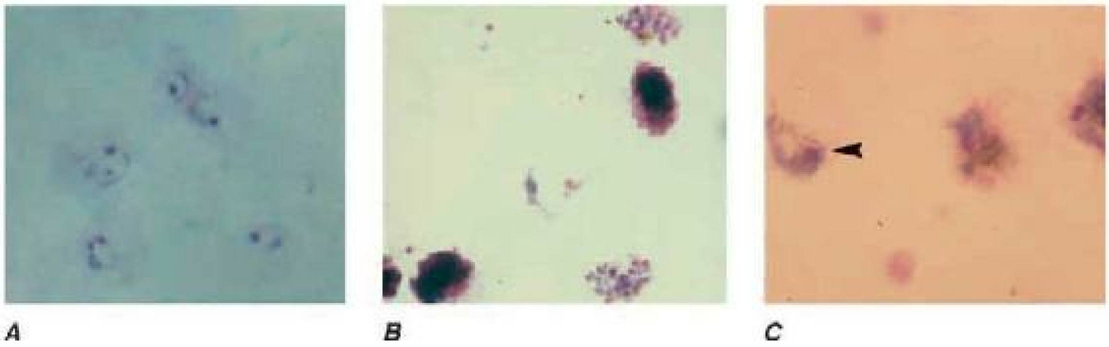

FIGURA 250e.6 Gotas espessas de *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizonte. ***C.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

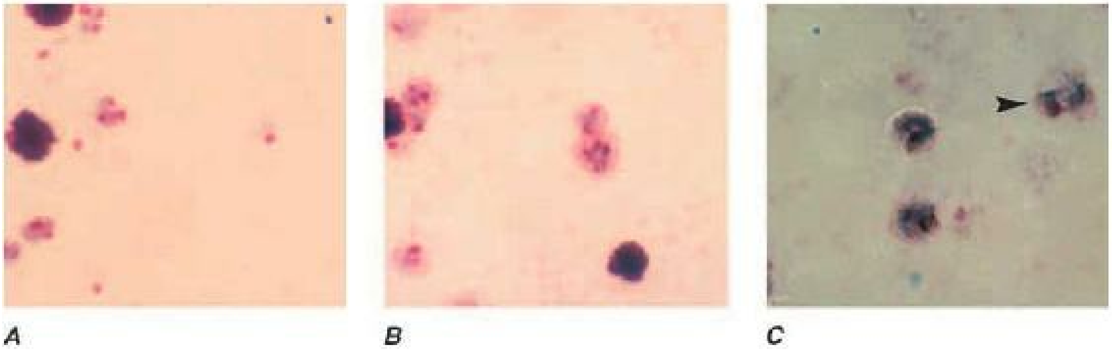

FIGURA 250e.7 Gotas espessas de *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizonte. ***C.*** Gametócitos. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

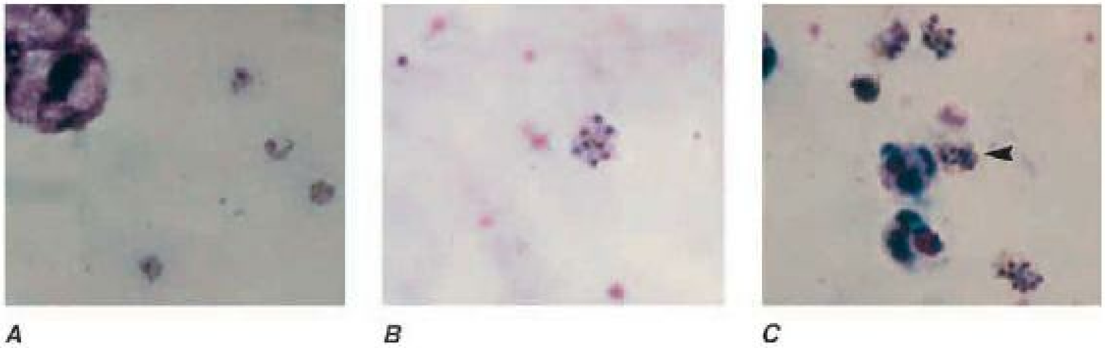

FIGURA 250e.8 Gotas espessas de *Plasmodium malariae*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizonte. ***C.*** Gametócitos. (*Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde*.)

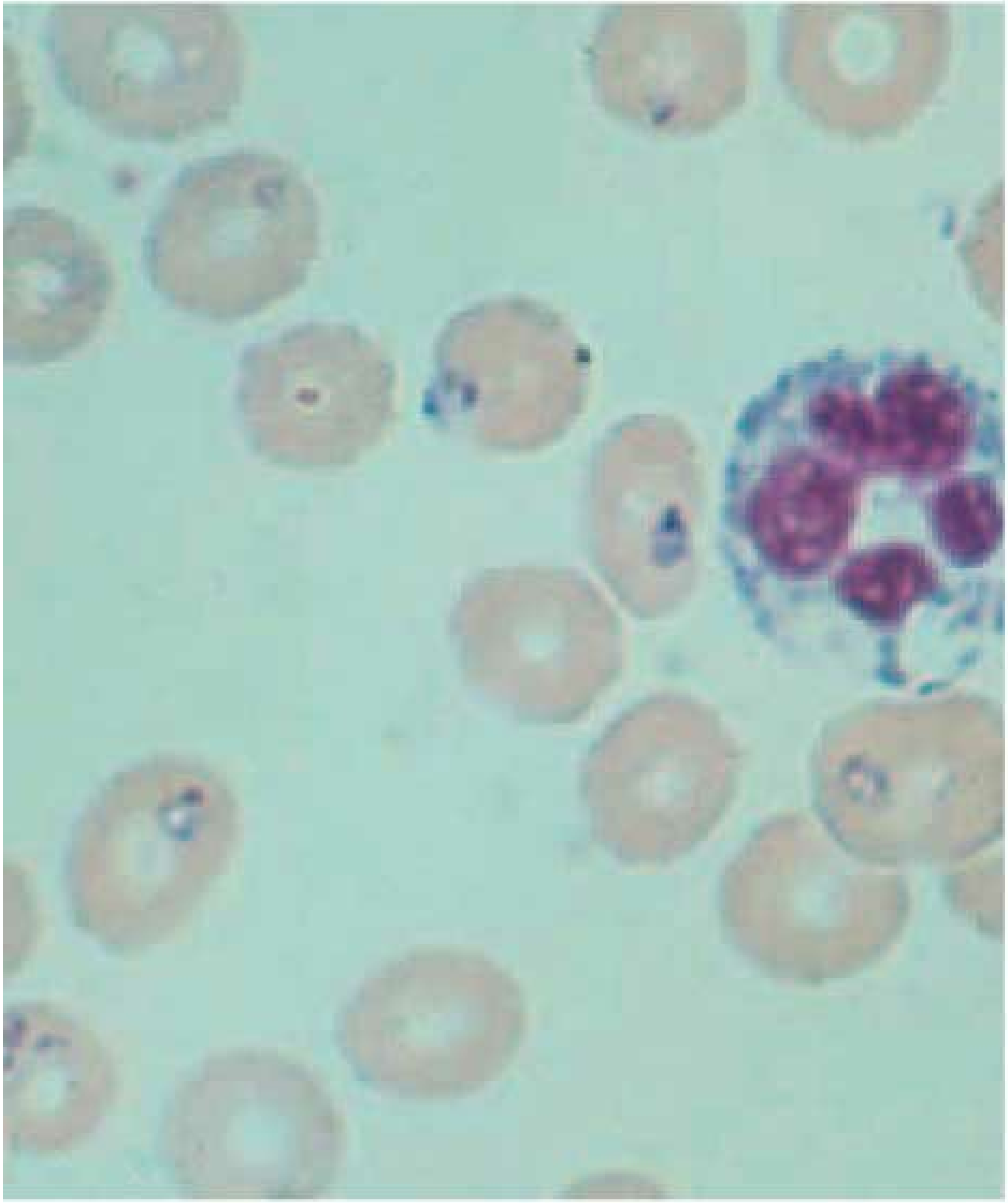

FIGURA 250e.9 Gotas finas mostrando trofozoítos de *Babesia*. *(Reproduzida de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2. ed., com autorização da Organização Mundial da Saúde.)*

251

Leishmaniose

Shyam Sundar

DEFINIÇÃO

Abrangendo um complexo grupo de distúrbios, a leishmaniose é causada por um protozoário eucariótico, unicelular e intracelular obrigatório do gênero *Leishmania* e afeta principalmente o sistema reticuloendotelial do hospedeiro. As espécies de *Leishmania* produzem síndromes clínicas amplamente variáveis, que vão de úlceras cutâneas autocuráveis à doença visceral fatal. Essas síndromes se encaixam em três grandes categorias: leishmaniose visceral (LV), leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose da mucosa (LM).

ETIOLOGIA E CICLO DE VIDA

A leishmaniose é causada por cerca de 20 espécies do gênero *Leishmania*, da ordem Kinetoplastida e da família Trypanosomatidae **(Quadro 251.1)**. Diversas espécies clinicamente importantes pertencem à subespécie *Viannia*. Os organismos são transmitidos por mosquitos flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* no “Velho Mundo” (Ásia, África e Europa) e do gênero *Lutzomyia* no “Novo Mundo” (as Américas). A transmissão pode ser antroponótica (i.e., o vetor transmite a infecção de humanos infectados para humanos saudáveis) ou zoonótica (i.e., o vetor transmite a infecção do reservatório animal para os humanos). A transmissão de homem para homem por agulhas infectadas tem sido documentada em usuários de drogas intravenosas (IV) na região mediterrânea. A transmissão intrauterina para o feto raramente ocorre.

QUADRO 251.1 **DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E EPIDEMIOLOGIA CARACTERÍSTICA DAS LEISHMANIOSES**

Organismo, região endêmica	Síndrome clínica	Espécie	Vetor	Reservatório	Transmissão	Ambiente
Complexo *Leishmania donovani*						
Sul da Ásia	LV, LDPC	*L. donovani*	*Phlebotomus argentipes*	Humanos	Antroponótica	Rural, doméstico
Sudão, Sudão do Sul, Somália, Etiópia, Quênia,	LV, LDPC	*L. donovani*	*P. orientalis*, *P. martini*	Humanos, roedores no Sudão, caninos	Antroponótica, ocasionalmente zoonótica	Maioria peridoméstico ocasionalment silvático

Uganda						
Bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia Central, China	LV, LC	*L. infantum*	*P. perniciosus*, *P. ariasi*	Cães, raposas, chacais	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Oriente Médio, Arábia Saudita, Iêmen	LV	*L. donovani*	*P. perniciosus*, *P. ariasi*	Cães, raposas, chacais	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
América Central e do Sul	LV, LC	*L. infantum*[a]	*Lutzomyia longipalpis*	Raposas, cães, gambás	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico periurbano
Azerbaijão, Armênia, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Tajiquistão, Turcomenistão, Uzbequistão	LV	*L. infantum*	*P. turanicus*	Humanos, cães, raposas	Antroponótica, zoonótica	Doméstico
L. tropica						
Índia Oriental a Turquia, partes do norte e leste da África	LC, leishmaniose recidivante	*L. tropica*	*P. sergenti*	Humanos	Antroponótica	Doméstico urbano, peridoméstico
L. major						
Ásia Ocidental e Central, África do Norte e Subsaariana	LC	*L. major*	*P. papatasi*, *P. duboscqi*	Ratos do Nilo, roedores	Zoonótica	Silvático, peridoméstico
Cazaquistão, Turcomenistão, Uzbequistão	LC	*L. major*	*P. papatasi*, *P. duboscqi*	Gerbos	Zoonótica	Rural
L. aethiopica						
Etiópia, Uganda e Quênia	LC, LCD	*L. aethiopica*	*P. longipes*, *P. pedifer*	Hírax	Zoonótica	Silvático, peridoméstico
Subespécies *Viannia*						
Peru, Equador	LC, LM	*L. (V.) peruviana*	*Lutzomyia verrucarum*, *L. peruensis*	Roedores selvagens	Zoonótica	Vales Andinos
Guiana, Suriname, Guiana Francesa, Equador, Brasil, Colômbia, Bolívia	LC, LM	*L. (V.) guyanensis*	*L. umbratilis*	Preguiças, tamanduás, gambás	Zoonótica	Floresta tropical
América	LC, LM	*L. (V.)*	*L. trapidoi*	Preguiças	Zoonótica	Floresta

Central, Equador, Colômbia		*panamensis*				tropical e área desmatadas
América Central e do Sul	LC, LM	*L. (V.) braziliensis*	*Lutzomyia* spp., *L. umbratilis*, *Psychodopygus wellcomei*	Roedores selvagens, animais peridomésticos	Zoonótica	Floresta tropical e área desmatadas
Complexo *L. mexicana*						
América Central e partes do Norte da América do Sul	LC, LM, LCD	*L. amazonensis*	*L. flaviscutellata*	Roedores selvagens	Zoonótica	Floresta tropical e área desmatadas
	LC, LM, LCD	*L. mexicana*	*L. olmeca*	Variedade de roedores selvagens e marsupiais	Zoonótica	Floresta tropical e área desmatadas
	LC, LCD	*L. pifanoi*	*L. olmeca*	Variedade de roedores selvagens e marsupiais	Zoonótica	Floresta tropical e área desmatadas

[a] A *L. infantum* é denominada *L. chagasi* no Novo Mundo.

Abreviações: LC, leishmaniose cutânea; LCD, leishmaniose cutâneo-difusa; LM, leishmaniose da mucosa; LDPC, leishmaniose dérmica pós-calazar; LV, leishmaniose visceral.

Os organismos *Leishmania* ocorrem em duas formas: extracelulares, promastigotas flagelados (comprimento de 10-20 µm) no inseto vetor, e intracelulares, amastigotas não flagelados (comprimento de 2-4 µm; **Fig. 251.1**) no hospedeiro vertebrado, incluindo humanos. Os promastigotas são introduzidos pela probóscide do inseto fêmea na pele do hospedeiro vertebrado. Os neutrófilos predominam entre as células hospedeiras que inicialmente encontram e fagocitam os promastigotas no local de entrada do parasita. Os neutrófilos infectados podem sofrer apoptose e liberar parasitas viáveis que são fagocitados por macrófagos, ou as próprias células apoptóticas podem ser fagocitadas pelos macrófagos e células dendríticas. Os parasitas se multiplicam como amastigotas no interior dos macrófagos, causando ruptura da célula com invasão subsequente de outros macrófagos. Quando se alimentam em hospedeiros infectados, os insetos captam os amastigotas, que se transformam na forma flagelada no seu intestino médio posterior e se multiplicam por divisão binária; em seguida, os promastigotas migram para o intestino médio anterior e poderão infectar um novo hospedeiro quando os insetos realizarem novo repasto sanguíneo.

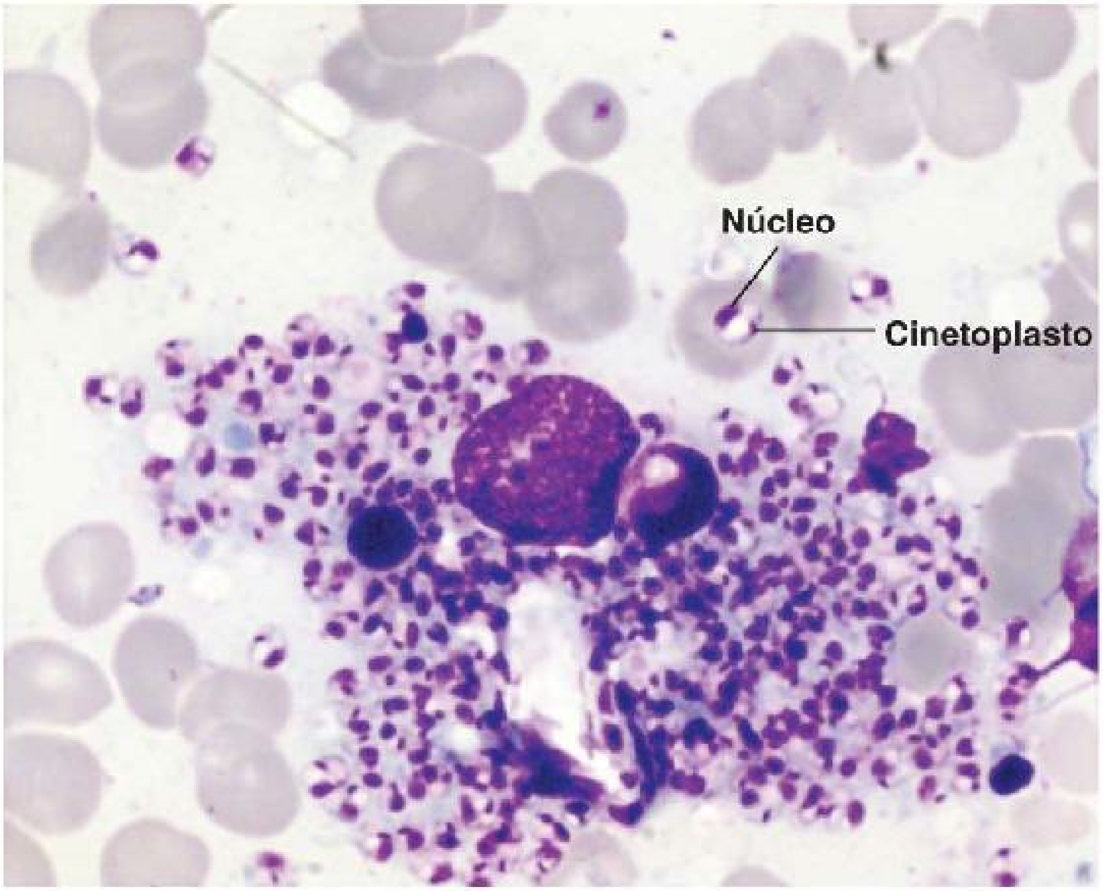

FIGURA 251.1 **Um macrófago com numerosas amastigotas intracelulares** (2-4 µm) em um esfregaço esplênico corado por Giemsa de um paciente com leishmaniose visceral. Cada amastigota contém um núcleo e um cinetoplasto característico, consistindo de múltiplas cópias de DNA mitocondrial. Alguns parasitas extracelulares também estão visíveis.

EPIDEMIOLOGIA

A leishmaniose ocorre em 98 países – a maioria em desenvolvimento – em regiões tropicais e temperadas (Fig. 251.2). Ocorre anualmente mais de 1,5 milhão de casos, dos quais 0,7-1,2 milhão é de LC (e sua variações) e 200.000-400.000, de LV. Mais de 350 milhões de pessoas estão em risco, com uma prevalência total de 12 milhões. Embora a distribuição de *Leishmania* seja limitada pela distribuição de mosquitos vetores, a leishmaniose humana está em franco desenvolvimento mundial.

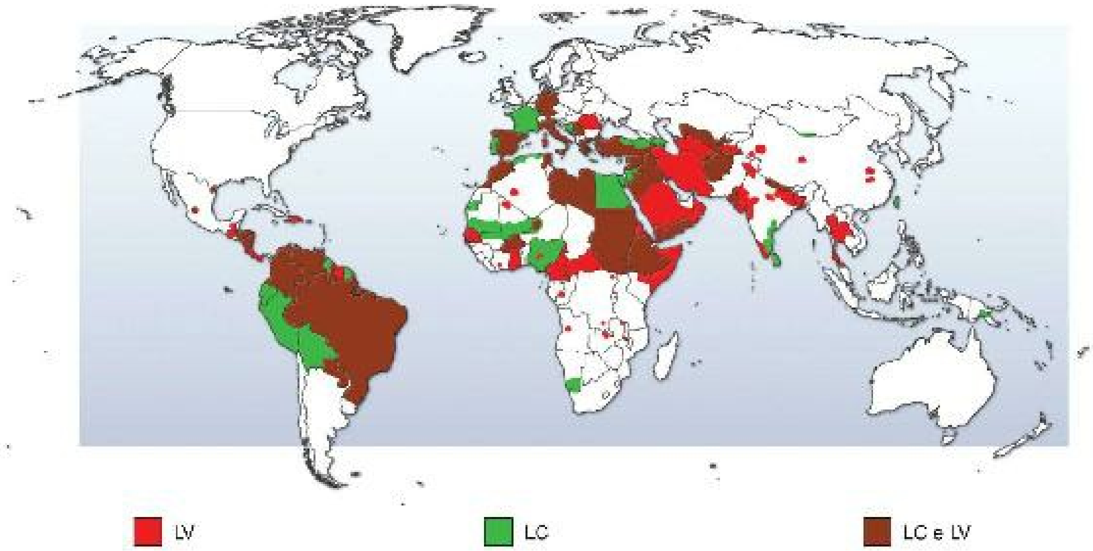

FIGURA 251.2 **Distribuição mundial da leishmaniose humana.** LC, leishmaniose cutânea; LV, leishmaniose visceral.

LEISHMANIOSE VISCERAL

A LV (também conhecida como *kala-azar,* um termo indiano que significa "febre negra") é causada pelo complexo *Leishmania donovani*, que inclui a *L. donovani* e a *Leishmania infantum* (a última designada *Leishmania chagasi* no Novo Mundo); essas espécies são responsáveis pela transmissão antroponótica e zoonótica, respectivamente. A Índia e seu vizinho Bangladesh, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil são os quatro principais focos de leishmaniose visceral e representam 90% dos casos mundiais de LV, com a Índia sendo o país mais afetado. A LV zoonótica é registrada em todos os países do Oriente Médio, Paquistão e outros países da Ásia ocidental à China. Também existem focos endêmicos em estados independentes da antiga União Soviética, principalmente Geórgia e Azerbaijão. O chifre da África, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia, Quênia, Uganda e Somália apresentam registros de LV. No Sudão e Sudão do Sul, acredita-se que a maior parte dos casos seja antroponótica, embora também ocorra transmissão zoonótica. A LV é rara na África Ocidental e Subsaariana.

A LV mediterrânea, uma doença endêmica há muito estabelecida devida à *L. infantum*, possui um amplo reservatório canino e foi observada primariamente em bebês antes do advento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Na Europa mediterrânea, 70% dos casos de LV em adultos estão associados à infecção por HIV. A combinação é fatal devido ao impacto simultâneo das duas infecções sobre o sistema imune. Os usuários de drogas IV apresentam maior risco. Outras formas de imunossupressão (p. ex., aquela associada ao transplante de órgãos) também causam predisposição à LV. Nas Américas, a doença é causada pela *L. infantum* e é endêmica desde o México até a Argentina, porém 90% dos casos do Novo Mundo são registrados no nordeste do Brasil.

Imunopatogênese A maioria dos indivíduos infectados por *L. donovani* ou *L. infantum* monta uma resposta imune de sucesso e controla a infecção, não chegando a desenvolver a doença sintomática. Em 48 horas após a injeção intradérmica de promastigotas mortos, esses indivíduos apresentam hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) aos antígenos da leishmânia no teste cutâneo da leshmanina (também chamado de teste cutâneo de Montenegro). Resultados em modelos de camundongos indicam que o desenvolvimento da resistência adquirida à infecção leishmaniótica é controlado pela produção de interleucina (IL)-12 pelas células apresentadoras de antígeno e a secreção posterior de interferon (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) α e outras citocinas pró-inflamatórias pela subpopulação de linfócitos T auxiliares 1 (T_H1). A resposta imune em pacientes com LV ativa em desenvolvimento é complexa; além da produção aumentada de várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, os pacientes com doença ativa apresentam níveis fortemente elevados de IL-10 no soro, bem como expressão aumentada do mRNA de IL-10 nas lesões teciduais. A principal função promotora de doença de IL-10 na LV pode ser condicionar os macrófagos hospedeiros a melhores condições de sobrevivência e crescimento para os parasitas. A IL-10 pode fazer os macrófagos não reponderem aos sinais de ativação e inibirem a morte das amastigotas pela diminuição da produção de TNF-α e óxido nítrico. As múltiplas funções apresentadoras de antígeno das células dendríticas e macrófagos também são suprimidas pela IL-10. Pacientes sob essa supressão não apresentam testes cutâneos positivos de leishmanina e suas células mononucleares do sangue periférico também não respondem aos antígenos leishmanióticos *in vitro*. Os órgãos do sistema reticuloendotelial são predominantemente afetados, com grande aumento do baço, do fígado e dos linfonodos em algumas regiões. As amígdalas e a submucosa intestinal também se encontram bastante infiltradas por parasitas. A lesão da medula óssea leva à pancitopenia.

Características clínicas No subcontinente indiano e no chifre da África, indivíduos de todas as idades são afetados pela LV. Nas áreas endêmicas das Américas e na bacia do Mediterrâneo, bebês e crianças imunocompetentes, assim como adultos imunodeficientes, são especialmente afetados. A apresentação mais comum da LV é um aparecimento abrupto de febre moderada a alta associada a calafrios. A febre pode continuar por várias semanas com intensidade decrescente, e o paciente poderá ficar afebril por um curto período antes de um novo episódio de febre. O baço poderá estar palpável por volta da segunda semana da doença e, dependendo de sua duração, poderá ficar bastante aumentado **(Fig. 251.3)**. A hepatomegalia (geralmente de grau moderado) aparece em seguida. A linfadenopatia é comum na maioria das regiões endêmicas do mundo exceto no subcontinente indiano, onde é rara. Os pacientes perdem peso e se sentem fracos, e a pele desenvolve gradualmente manchas escuras devidas à hiperpigmentação, mais facilmente observadas em indivíduos de pele morena. Na doença avançada, a hipoalbuminemia pode se manifestar como edema pedal e ascite. A anemia aparece precocemente e pode se tornar grave o suficiente para levar à insuficiência cardíaca congestiva. Episódios de epistaxe, hemorragias da retina e hemorragia digestiva estão associados à trombocitopenia. Infecções secundárias como sarampo, pneumonia, tuberculose, disenteria bacilar ou ameboide e gastrenterite são eventos comuns. Herpes-zóster, varíola, bolhas na pele e escabiose também podem ocorrer. Quando não tratada, a doença é fatal para a maioria dos pacientes, incluindo 100% daqueles também infectados pelo HIV.

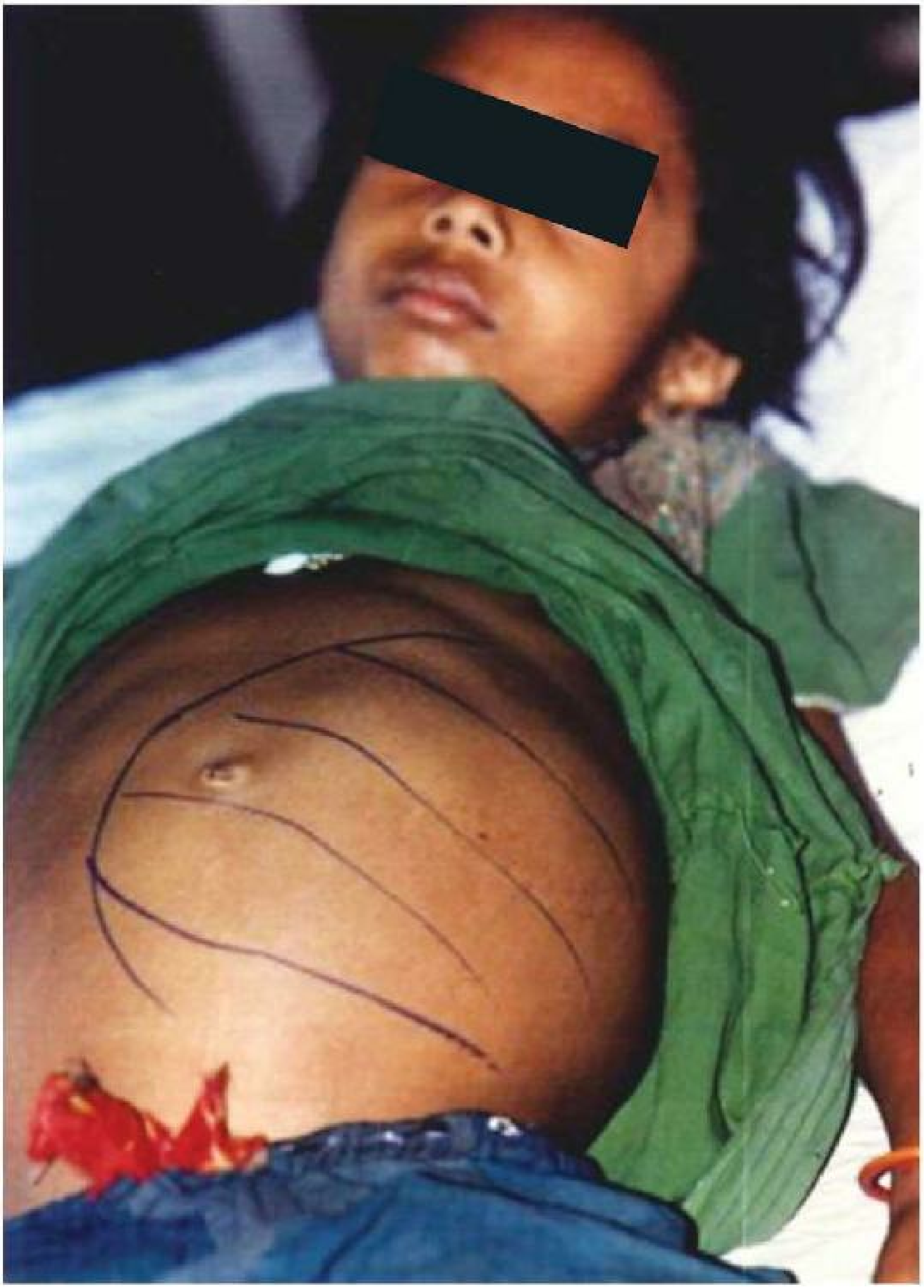

FIGURA 251.3 **Um paciente com leishmaniose visceral apresentando um baço extremamente aumentado,** visível pela superfície do abdome. A esplenomegalia é a característica mais importante da leishmaniose visceral.

A leucopenia e a anemia ocorrem precocemente e são seguidas pela trombocitopenia. Observa-se uma marcante elevação policlonal das imunoglobulinas séricas. Os níveis séricos de aminotransferases estão elevados em uma proporção significativa de pacientes, e os níveis de bilirrubina sérica se encontram ocasionalmente aumentados. A disfunção renal é rara.

Diagnóstico laboratorial A demonstração de amastigotas em esfregaços de aspirados de tecido é o padrão-ouro para o diagnóstico da LV **(Fig. 251.1)**. A sensibilidade dos esfregaços esplênicos é > 95%, enquanto os esfregaços de aspirados de medula óssea (60-85%) e de linfonodos (50%) são menos sensíveis. A cultura de aspirados de tecido aumenta a sensibilidade. A aspiração esplênica é invasiva e pode ser perigosa em mãos inexperientes. Algumas técnicas sorológicas são atualmente usadas para detectar anticorpos contra *Leishmania*. Um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e o teste com anticorpo de fluorescência indireta (IFA) são feitos em laboratórios sofisticados.

Entretanto, na prática clínica, usa-se em todo o mundo um rápido teste imunocromatográfico baseado na detecção de um antígeno recombinante (K39r) por anticorpos, antígeno que consiste em uma sequência conservada de 39 aminoácidos da região cinesina da *L. infantum*. O teste requer apenas uma gota de sangue ou soro retirado da ponta do dedo, e o resultado poderá ser lido em 15 minutos. Exceto no leste da África (onde tanto a sua sensibilidade quanto a sua especificidade são mais baixas), a sensibilidade do teste diagnóstico rápido (TDR) com K39r em indivíduos imunocompetentes é de cerca de 98%, e sua especificidade é de 90%. No Sudão, um TDR baseado em uma nova poliproteína sintética K28r, foi mais sensível (96,8%) e específico (96,2%) do que os TDRs baseados na K39r. A detecção qualitativa de ácido nucleico leishmaniótico por reação em cadeia da polimerase (PCR) e a detecção quantitativa por PCR em tempo real estão confinadas a laboratórios especializados e ainda precisarão ser usadas no diagnóstico rotineiro da VL nas áreas endêmicas. O PCR pode distinguir entre as principais espécies de *Leishmania* que infectam humanos.

Diagnóstico diferencial A LV é facilmente confundida com a malária. Outras doenças febris que se parecem com a LV incluem febre tifoide, tuberculose, brucelose, esquistossomose e histoplasmose. A esplenomegalia devida à hipertensão portal, a leucemia mieloide crônica, a síndrome de esplenomegalia tropical e (na África) a esquistossomose também podem ser confundidas com a LV. A ocorrência de febre com neutropenia ou pancitopenia em pacientes de uma região endêmica sugere um diagnóstico de LV; a hipergamaglobulinemia em pacientes com doença crônica reforça o diagnóstico. Em países não endêmicos, é essencial apurar um cuidadoso histórico sobre viagens quando qualquer paciente se apresentar com febre.

TRATAMENTO LEISHMANIOSE VISCERAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A anemia grave deverá ser corrigida por transfusão sanguínea e outras condições de comorbidade deverão ser tratadas imediatamente. O tratamento da LV é complexo, pois o melhor remédio, a dosagem e a duração variam com a região endêmica. Apesar de completar o tratamento recomendado, alguns pacientes experimentam recorrência (na maioria das vezes em seis meses), e recomenda-se um acompanhamento prolongado. Um antimonial pentavalente é o tratamento de escolha na maior parte das regiões endêmicas do mundo, porém existe uma ampla resistência ao antimônio no estado indiano de Bihar, onde é preferido o desoxicolato de anfotericina B (AmB) ou a miltefosina. As doses necessárias de AmB são menores na Índia do que nas Américas, na África ou na região do Mediterrâneo. Nos países mediterrâneos, onde o custo raramente representa um problema, a AmB lipossomal é o fármaco de escolha. Em pacientes imunocompententes, as recorrências são raras após o uso da AmB, em suas formulações lipídicas e com desoxicolato. A terapia leishmanicida vem evoluindo recentemente, conforme novos fármacos e sistemas de liberação se tornaram disponíveis e surgiu a resistência aos compostos antimoniais.

Com exceção da AmB (desoxicolato e formulações lipídicas), os fármacos leishmanicidas estão disponíveis nos Estados Unidos apenas no Centers for Disease Control and Prevention.

COMPOSTOS ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

Duas preparações antimoniais pentavalentes (Sb^v) estão disponíveis: estibogluconato de sódio (100 mg de Sb^v/mL) e antimoniato de meglumina (85 mg de Sb^v/mL). A dose diária é de 20 mg/kg por infusão IV rápida ou injeção intramuscular (IM), e a terapia continua por 28-30 dias. As taxas de cura excedem 90% na África, nas Américas e na maior parte do Velho Mundo, porém são < 50% em Bihar, Índia, como resultado da resistência. Reações adversas ao tratamento com Sb^v são comuns e incluem artralgia, mialgia e níveis séricos elevados de aminotransferases. Alterações eletrocardiográficas são comuns. A elevação côncava do segmento ST não é significativa, porém um prolongamento de QT_c para > 0,5 segundos poderá levar à arritmia ventricular e à morte súbita. A pancreatite química é comum, porém normalmente não requer a interrupção do tratamento; a pancreatite clínica grave ocorre em pacientes imunossuprimidos.

ANFOTERICINA B

A AmB é normalmente usada como fármaco de primeira linha em Bihar, Índia. Em outras partes do mundo, é usada quando o tratamento antimonial inicial falha. O desoxicolato de AmB convencional é administrado em doses de 0,75-1,0 mg/kg, em dias alternados, em um total de 15 infusões. A ocorrência de febre com calafrios é uma reação adversa quase universal às infusões de AmB. Náuseas e vômitos também são comuns, assim como tromboflebite nas veias infundidas. As toxicidades agudas podem ser minimizadas pela administração de anti-histamínicos, como a clorfeniramina e os agentes antipiréticos, como o paracetamol, antes de cada infusão. A AmB pode causar disfunção renal e hipopotassemia e, em raros casos, ativar reações de hipersensibilidade, supressão da medula óssea e miocardite, situações que podem ser fatais.

As diversas formulações lipídicas de AmB desenvolvidas para substituir a fórmula do desoxicolato são preferencialmente absorvidas pelos tecidos reticuloendoteliais. Como resta muito pouco fármaco livre disponível para causar toxicidade, uma grande quantidade pode ser liberada durante um curto período. A AmB lipossomal tem sido extensamente usada para tratar LV em todas as partes do mundo. Com uma meia-vida terminal de aproximadamente 150 horas, a AmB lipossomal pode ser detectada no fígado e no baço de animais por várias semanas após uma única dose. Esse é o único fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para o tratamento da LV; o regime é de 3 mg/kg diárias nos dias 1-5, 14 e 21 (dose total de 21 mg/kg). Entretanto, a dose total necessária para diferentes regiões do mundo varia amplamente. Na Ásia, é de 10-15 mg/kg; na África, cerca de 18 mg/kg; e, nas regiões mediterrâneas/americanas, ≥ 20 mg/kg. A dose diária é flexível (1-10 mg/kg). Em um estudo na Índia, uma única dose de 10 mg/kg curou a infecção em 96% dos pacientes. Efeitos adversos da AmB lipossomal são normalmente brandos e incluem reações à infusão, dor nas costas e nefrotoxicidade reversível ocasional.

PAROMOMICINA

A paromomicina (aminosidina) é um antibiótico aminociclitol-aminoglicosídeo com atividade leishmanicida. O seu mecanismo de ação contra a *Leishmania* ainda não foi estabelecido. A paromomicina está aprovada na Índia para o tratamento da LV em uma dose IM de 11 mg de base/kg, diariamente, por 21 dias; esse regime leva a uma taxa de cura de 95%. Entretanto, a dose ideal não foi estabelecida em outras regiões endêmicas. A paromomicina é um fármaco relativamente seguro, porém alguns pacientes desenvolvem hepatotoxicidade, ototoxicidade reversível e (em raros casos) nefrotoxicidade e tetania.

MILTEFOSINA

A miltefosina, uma alquilfosfocolina, é o primeiro composto oral aprovado para o tratamento da leishmaniose. Esse fármaco possui uma meia-vida longa (150-200 horas); o seu mecanismo de ação não está claramente entendido. Os regimes terapêuticos recomendados para pacientes no subcontinente indiano são uma dose diária de 50 mg, por 28 dias, para pacientes com peso < 25 kg, duas doses diárias de 50 mg, por 28 dias, para pacientes ≥ 25 kg, e 2,5 mg/kg, por 28 dias, para crianças de 2-11 anos de idade. Esses regimes levaram a uma taxa de cura de 94% na Índia. Entretanto, estudos recentes do subcontinente indiano indicam um declínio na taxa de cura. Em outras regiões, as doses ainda não foram estabelecidas. Devido à sua meia-vida longa, a miltefosina tende a induzir resistência na *Leishmania*. Seus efeitos adversos incluem vômito e diarreia branda a moderada em 40 e 20% dos pacientes, respectivamente; essas reações em geral desaparecem espontaneamente após alguns dias. Raros casos de dermatite alérgica grave, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade foram registrados. Como a miltefosina é cara e está associada a efeitos adversos significativos, é mais bem administrada como terapia diretamente acompanhada, para assegurar que se complete o tratamento e minimizar o risco de indução de resistência. Como a miltefosina é teratogênica em ratos, o seu uso é contraindicado na gravidez e (a menos que as medidas contraceptivas sejam estritamente tomadas por pelo menos três meses após o tratamento) em mulheres em idade fértil.

TRATAMENTO COM MÚLTIPLOS FÁRMACOS

O tratamento com múltiplos fármacos para a leishmaniose provavelmente será o preferido no futuro. Suas vantagens potenciais na LV incluem (1) melhor aceitação e menores custos associados a períodos mais curtos de tratamento e redução da hospitalização, (2) menor toxicidade devida às doses inferiores do fármaco e/ou à menor duração do tratamento e (3) uma probabilidade reduzida para o desenvolvimento de resistência a qualquer um dos fármacos. Em um estudo na Índia, uma dose de AmB lipossomal (5 mg/kg), seguida por miltefosina durante sete dias, paromomicina por 10 dias ou a administração simultânea de ambas por 10 dias (nas suas doses diárias normais) levaram a uma taxa de cura > 97% (nas três combinações). Na África, uma combinação de Sb^V e paromomicina administrada por 17 dias foi tão eficaz e segura quanto a administração de Sb^V por 30 dias.

PROGNÓSTICO PARA PACIENTES COM LV TRATADOS

A recuperação da LV é rápida. Em uma semana após o início do tratamento, a defervescência, a regressão da esplenomegalia, o ganho de peso e a recuperação de parâmetros hematológicos são evidentes. Com a eficácia do tratamento, não são observados parasitas nos aspirados teciduais na avaliação pós-tratamento. A continuação da melhora clínica por 6-12 meses é sugestiva de cura. Uma pequena porcentagem de pacientes (com o número exato dependendo do regime utilizado) apresenta recorrência, porém respondem bem ao tratamento com desoxicolato e formulações lipossomais de AmB.

LV NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

A coinfecção HIV/LV tem sido observada em 35 países. Onde ambas as infecções são endêmicas, a LV se comporta como uma infecção oportunista nos pacientes infectados por HIV-1. A infecção por HIV pode aumentar sete vezes o risco de se desenvolver LV nas áreas endêmicas. Pacientes coinfectados geralmente apresentam os sinais clássicos da LV, porém podem se apresentar com características atípicas devido à perda de imunidade e envolvimento de locais anatômicos incomuns, como infiltração da pele, mucosa oral, trato gastrintestinal, pulmões e outros órgãos. Os testes sorodiagnósticos são normalmente negativos. Os parasitas podem ser recuperados a partir de sítios raros, como o lavado broncoalveolar e um edema na pele. A AmB lipossomal é o fármaco de escolha para a coinfecção HIV/LV – tanto para o tratamento inicial quanto para as recaídas. Uma dose total de 40 mg/kg, administrada como 4 mg/kg, nos dias 1-5, 10, 17, 24, 31 e 38, é considerada ideal e está aprovada pela FDA, porém a maioria dos pacientes recorre em um ano. Os antimoniais pentavalentes e o desoxicolato de AmB também podem ser usados quando a AmB lipossomal não está disponível. A reconstituição da imunidade dos pacientes por terapia antirretroviral tem levado a um dramático declínio na incidência de coinfecção na bacia do Mediterrâneo. Em contraste, a coinfecção HIV/LV está em ascendência nos países africanos e asiáticos. A Etiópia é o mais afetado: até 30% dos pacientes com LV também estão infectados pelo HIV. Como a restauração da contagem de células T CD4+ para um nível > 200/μL reduz a frequência de recaída, a terapia antirretroviral (além da terapia leishmanicida) é um passo fundamental para o controle da coinfecção HIV/LV. A profilaxia secundária com AmB lipossomal tem retardado as recorrências, mas nenhum regime foi estabelecido como ideal.

LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR

No continente indiano e no Sudão e em outros países do leste da África, 2-50% dos pacientes desenvolvem lesões cutâneas concorrentes com ou após a cura de LV. As mais comuns são as máculas hipopigmentadas, pápulas e/ou nódulos ou infiltração difusa da pele e, algumas vezes, da mucosa oral. As doenças africanas e indianas diferem entre si em diversos aspectos; características importantes da leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC) nessas duas regiões estão listadas no **Quadro 251.2**, e a doença em um paciente indiano está mostrada na **Figura 251.4**.

QUADRO 251.2 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS DA LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR: LESTE DA ÁFRICA E SUBCONTINENTE INDIANO**

Característica	Leste da África	Subcontinente indiano
País mais afetado	Sudão e Sudão do Sul	Bangladesh
Incidência entre pacientes com LV	~ 50%	~ 2-17%
Intervalo entre LV e LDPC	Durante LV até 6 meses	6 meses a 3 anos
Faixa etária	Principalmente crianças	Qualquer idade
História de LV anterior	Sim	Não necessariamente
Erupções de LDPC na presença de LV ativa	Sim	Não
Tratamento com estibogluconato de sódio	2-3 meses	2-4 meses
Evolução natural	Cura espontânea na maioria dos pacientes	Cura espontânea na minoria dos pacientes

Abreviações: LDPC, leishmaniose dérmica pós-calazar; LV, leishmaniose visceral.

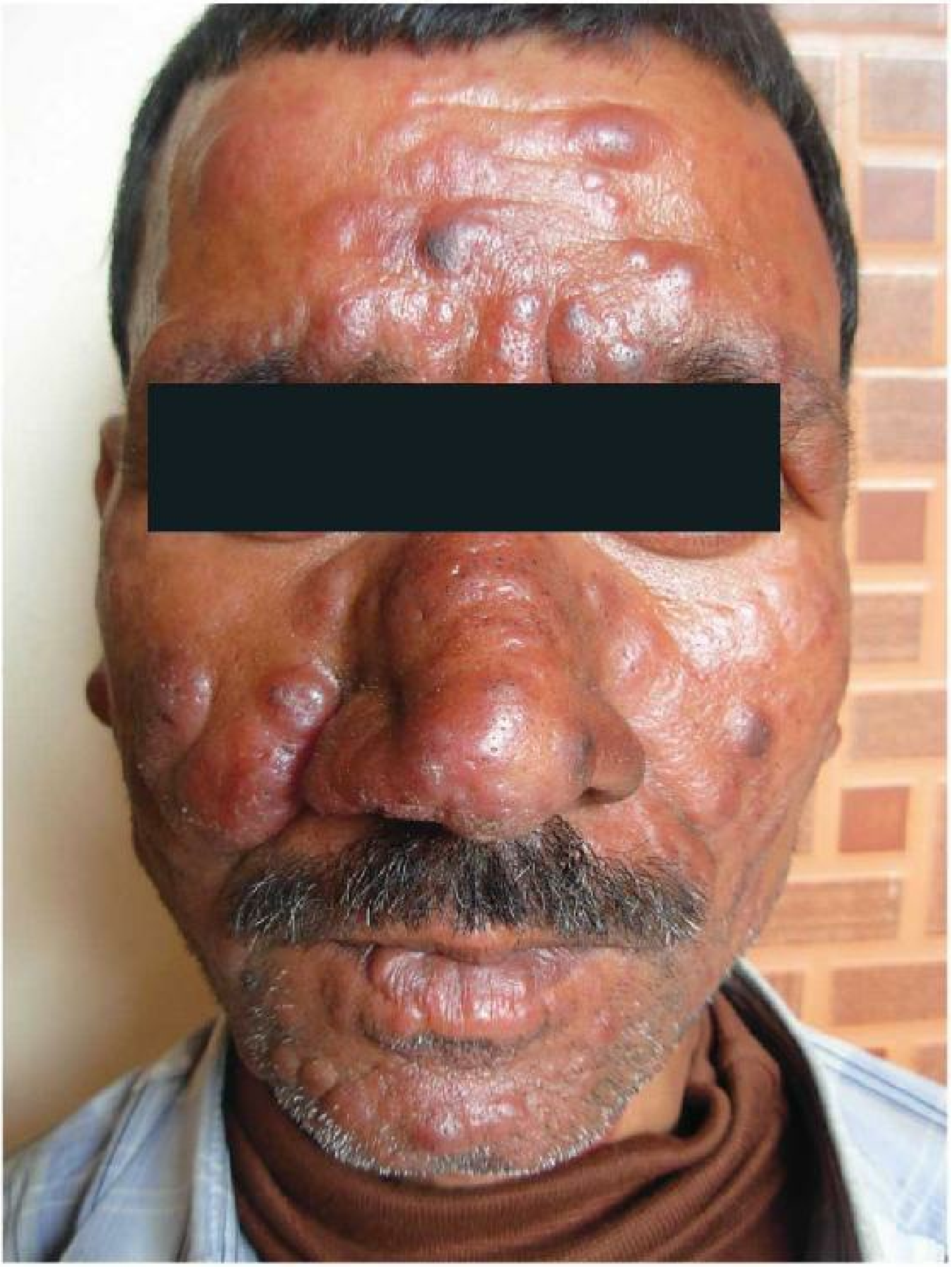

FIGURA 251.4 **Leishmaniose dérmica pós-calazar em paciente indiano.** Observar os nódulos de tamanhos variados envolvendo toda a face. A face é eritematosa, e a superfície de alguns dos nódulos maiores é descolorida.

Na LDPC, os parasitas são raros nas máculas hipopigmentadas, porém podem ser encontrados e cultivados mais facilmente a partir de lesões nodulares. Os infiltrados são mais densos em nódulos do que em máculas. Os linfócitos são as células dominantes, seguidos pelos histiócitos e plasmócitos. Em aproximadamente metade dos casos, são encontradas células epitelioides espalhadas individualmente ou formando granulomas compactos. O diagnóstico é baseado na história e nos achados clínicos, porém o K39r e outros testes sorológicos são positivos na maioria dos casos. A LDPC indiana é tratada com antimoniais pentavalentes por 60-120 dias. Esse curso prolongado frequentemente leva à intolerância. A alternativa – vários cursos de AmB distribuídos por vários meses – é cara e inaceitável para a maioria dos pacientes. A administração de miltefosina oral por 12 semanas, nas doses normais diárias, cura a maioria dos pacientes com LDPC indiana. No leste da África, a maior parte dos pacientes experimenta cura espontânea. Naqueles com lesões persistentes, a resposta a um tratamento de 60 dias antimonial pentavalente é boa.

LEISHMANIOSE CUTÂNEA

A LC pode ser amplamente dividida em formas do Velho Mundo e do Novo Mundo. A LC do Velho Mundo causada pela *Leishmania tropica* é antroponótica e está confinada às áreas urbanas ou suburbanas em toda a sua expansão. A LC zoonótica é mais comumente transmitida pela *Leishmania major*, que naturalmente parasita diversas espécies de roedores do deserto que atuam como reservatórios por amplas áreas do Oriente Médio, da África e Ásia central. É comum a ocorrência de surtos locais de doença humana. Importantes surtos afetam atualmente o Afeganistão e o Paquistão, em associação a refúgios e movimentos populacionais. A LC é cada vez mais observada em turistas e militares em missão em regiões endêmicas de países como o Afeganistão e como uma coinfecção em pacientes infectados por HIV. A *Leishmania aethiopica* é restrita às montanhas da Etiópia, do Quênia e de Uganda, onde é um parasita natural dos híraxes. A LC do Novo Mundo é principalmente zoonótica e mais frequentemente causada pela *Leishmania mexicana, Leishmania (Viannia) panamensis* e *Leishmania amazonensis*. Uma grande variedade de animais selvagens atua como reservatórios, e as infecções dessas espécies em humanos são predominantemente rurais. Como resultado de uma extensa urbanização e desmatamento, a *Leishmania (Viannia) braziliensis* se adaptou aos animais peridomésticos e urbanos, e a LC devida a esse organismo está se tornando cada vez mais uma doença urbana. Nos Estados Unidos, poucos casos de LC foram adquiridos a partir de indígenas no Texas.

Imunopatogênese Como na LV, a resposta pró-inflamatória da (T_H1) na LC pode resultar de infecção assintomática ou subclínica. Entretanto, em alguns indivíduos, a resposta imune causa lesões cutâneas ulcerativas, a maioria das quais se cura espontaneamente, deixando uma cicatriz. A cura é normalmente seguida pela aquisição de imunidade contra novas infecções pela mesma espécie de parasita.

Características clínicas Alguns dias ou semanas após a picada do inseto, desenvolve-se uma pápula que se transforma em um nódulo que irá ulcerar em algumas semanas ou meses. A base da úlcera, geralmente indolor, consiste em tecido necrótico e soro endurecido, porém algumas vezes ocorrem infecções bacterianas secundárias. As margens da úlcera são elevadas e endurecidas. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e variam em tamanho de 0,5 a > 3 cm (Fig. 251.5). A disseminação linfática e o envolvimento do linfonodo pode ser palpável e preceder o aparecimento de lesão cutânea. Lesões-satélite poderão ser observadas, especialmente nas infecções por *L. major* e *L. tropica.* As lesões costumam curar espontaneamente após 2-15 meses. As lesões devidas à *L. major* e *L. mexicana* tendem a curar rapidamente, enquanto aquelas devidas à *L. tropica* e aos parasitas de subespécies *Viannia* apresentam cura mais lenta. Na LC causada por *L. tropica,* novas lesões – geralmente pápulas e nódulos escamosos e eritematosos – se desenvolvem no centro ou na periferia de uma ferida curada, uma condição conhecida como *leishmaniose recidivante.* Lesões de *L. mexicana* e de *Leishmania (Viannia) peruviana* lembram muito aquelas observadas no Velho Mundo; entretanto lesões no pavilhão da orelha são comuns, crônicas e destrutivas nas infecções primárias. A *L. mexicana* é responsável pela úlcera dos seringueiros, a chamada lesão autocurável do México. As lesões de LC em partes expostas do corpo (p. ex., face e mãos), a formação de cicatrizes permanentes e o estigma social podem causar ansiedade e depressão e afetar a qualidade de vida de pacientes com LC.

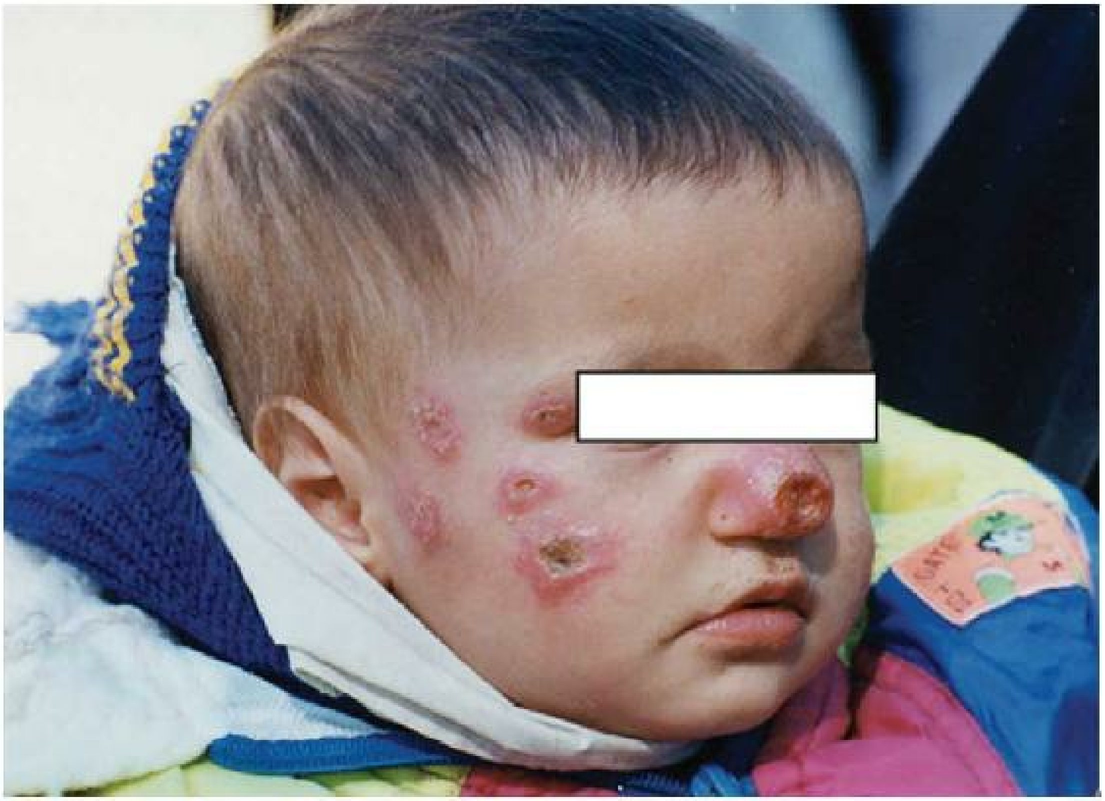

FIGURA 251.5 **Leishmaniose cutânea em criança boliviana.** Há úlceras múltiplas

resultantes de várias picadas de flebotomíneos. As bordas das úlceras estão elevadas. *(Cortesia de P. Desjeux, Retired Medical Officer, World Health Organization, Gênova, Suíça.)*

Diagnóstico diferencial Uma história típica (uma picada de inseto seguida pelos eventos que levam à ulceração) narrada por um residente ou por um viajante de uma área endêmica sugere fortemente o diagnóstico de LC. Tuberculose cutânea, infecções fúngicas, hanseníase, sarcoidose e úlceras malignas podem algumas vezes serem confundidas com a LC.

Diagnóstico laboratorial A demonstração de amastigotas no material obtido de uma lesão permanece como o diagnóstico padrão-ouro. O exame microscópico de esfregaços de pele rachada, aspirados ou biópsias da lesão é usado para a detecção dos parasitas. A cultura de esfregaço ou material de biópsia poderá evidenciar a *Leishmania*. O PCR é mais sensível do que a microscopia e do que a cultura e permite a identificação da *Leishmania* em nível de espécie. Essa informação é importante em decisões a respeito da terapia, já que as respostas ao tratamento podem variar com as espécies. O perfil de isoenzimas é usado para determinar as espécies para fins de pesquisa.

TRATAMENTO LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Embora as lesões curem espontaneamente na maioria dos casos, a sua disseminação ou persistência indica que o tratamento pode ser necessário. Uma ou poucas lesões pequenas causadas por "espécies autocuráveis" podem ser tratadas com agentes tópicos. O tratamento sistêmico é necessário para lesões na face, nas mãos ou nas articulações, lesões múltiplas, grandes úlceras, disseminação linfática, LC do Novo Mundo com potencial para o desenvolvimento de LM e LC em pacientes coinfectados com HIV.

Um antimonial pentavalente é o fármaco de primeira linha para todas as formas de LC e é usado em uma dose de 20 mg/kg, por 20 dias, assim como para LV. As exceções a essa regra são as LCs causadas por *Leishmania (Viannia) guyanensis*, para a qual o isetionato de pentamidina é o fármaco de escolha (duas injeções de 4 mg de sal/kg, separadas por um intervalo de 48 horas), e a LC causada pela *L. aethiopica*, que responde à paromomicina (16 mg/kg/dia), mas não aos antimoniais. As recaídas geralmente respondem a um segundo curso de tratamento. No Peru, o imiquimode tópico (5-7,5%) associado aos antimoniais parenterais curaram a LC mais rapidamente do que quando esses últimos foram usados isoladamente. Azóis e triazóis foram usados e obtiveram respostas mistas na LC do Velho e do Novo Mundo, porém não foram adequadamente avaliados para essa indicação em ensaios clínicos. Na infecção por *L. major*, o fluconazol oral (200 mg/dia, por seis semanas) resultou em uma taxa mais elevada de cura do que o grupo que recebeu placebo (79% vs. 34%) e também curou a infecção mais rapidamente. Efeitos adversos incluem sintomas gastrintestinais e hepatotoxicidade. O cetoconazol (600 mg/dia, por 28 dias) é 76-90% eficaz na LC causada pela *L. (V.) panamensis* e *L. mexicana* no Panamá e na Guatemala. A miltefosina tem sido usada para LC em doses de 2,5 mg/kg, por 28 dias. Esse agente é eficaz contra as infecções por *L. major*. Na Colômbia, onde a LC é causada pela *L. (V.) panamensis*, a miltefosina também foi eficaz, com uma taxa de cura de 91%. Entretanto, para as infecções por *L. (V.) braziliensis*, os resultados com miltefosina são menos consistentes. No Brasil, a miltefosina curou 71% dos pacientes com infecção por *L. (V.) guyanensis*. Outros fármacos, como dapsona, alopurinol, rifampicina, azitromicina e pentoxifilina, têm sido usados isoladamente ou associados, porém a maioria dos estudos relevantes apresentou limitações de estratégia que impediram as conclusões significativas.

Pequenas lesões (≤ 3 cm de diâmetro) podem convenientemente ser tratadas semanalmente até que se curem com uma injeção intralesional de um antimonial pentavalente em uma dose adequada para clarear a lesão (0,2-2,0 mL). Uma pomada contendo 15% de sulfato de paromomicina, puro ou com 0,5% de gentamicina ou 12% de cloreto de metilbenzônio, curou 70-82% das lesões causadas por *L. major* em 20 dias e pode ser adequada para lesões causadas por outras espécies. A terapia pelo calor, com um gerador de radiofrequência aprovado pela FDA e a crioterapia com nitrogênio líquido também têm sido usadas com sucesso.

Leishmaniose cutâneo-difusa (LCD) A LCD é uma forma rara de leishmaniose causada pela *L. amazonensis* e *L. mexicana* na América do Sul e Central e pela *L. aethiopica* na Etiópia e no Quênia. A LCD é caracterizada pela falta de uma resposta imune celular aos parasitas, efetivando, portanto, a sua multiplicação descontrolada. A resposta de DTH não se desenvolve e os linfócitos não respondem aos antígenos leishmanióticos *in vitro*. Os pacientes com LCD apresentam uma resposta imune polarizada com altos níveis de citocinas imunossupressoras, incluindo IL-10, fator de crescimento transformador (TGF)-β e IL-4 e baixas concentrações de IFN-γ. A profunda imunossupressão leva à disseminação da doença cutânea. As lesões podem estar inicialmente confinadas à face ou a um membro, porém se espalham em meses ou anos para outras áreas da pele. Podem ser simétricas ou assimetricamente distribuídas e incluem pápulas, nódulos, placas e áreas de infiltração difusa. Essas lesões não ulceram. A pele de base é geralmente eritematosa em pacientes de pele clara. As lesões estão repletas de parasitas, que são, portanto, fáceis de serem obtidos. A LCD não cura espontaneamente e é difícil de ser tratada. Para que a recaída e a resistência ao fármaco sejam impedidas, o tratamento deverá ser mantido por algum tempo após a cura das lesões, quando os parasitas não puderem mais ser isolados. No Novo Mundo, são administrados cursos de 20 dias de antimoniais pentavalentes, com um período intermediário livre do fármaco de 10 dias. A miltefosina tem sido usada por vários meses com uma boa resposta inicial. As combinações devem ser experimentadas. Na Etiópia, foi eficaz uma combinação de paromomicina (14 mg/kg/dia) e estibogluconato de sódio (10 mg/kg/dia).

LEISHMANIOSE DA MUCOSA

O subgênero *Viannia* está disseminado desde a bacia amazônica até o Paraguai e na Costa Rica e é responsável por lesões profundas e pela LM **(Quadro 251.1)**. Nas infecções por *L. (V.) braziliensis,* as lesões cutâneas podem ser simultaneamente acompanhadas pela disseminação mucosa da doença ou seguidas pela disseminação anos mais tarde. A LM é geralmente causada pela *L. (V.) braziliensis* e raramente pelas *L. amazonensis, L. (V.) guyanensis* e *L. (V.) panamensis.* Homens jovens com lesões crônicas de LC encontram-se em situação particular de risco. No total, cerca de 3% de indivíduos infectados desenvolvem LM. Nem todo o paciente com LM tem uma história anterior de LC. A LM é quase totalmente confinada às Américas. Em raros casos, a LM também poderá ser causada por espécies do Velho Mundo, como *L. major, L. infantum* (*L. chagasi*) ou *L. donovani.*

Imunopatogênese e características clínicas A resposta imune é polarizada em direção à resposta T_H1, com aumentos marcantes de IFN-γ e TNF-α e níveis variáveis de citocinas T_H2 (IL-10 e TGF-β). Pacientes apresentam uma resposta de DTH mais forte na LM do que na LC e suas células mononucleares do sangue periférico respondem fortemente aos antígenos de leishmânia. Os parasitas se espalham pelos linfáticos ou pela corrente sanguínea para os tecidos mucosos do trato respiratório superior. A inflamação intensa leva à destruição e ocorre incapacidade severa. Lesões no interior ou em torno do nariz ou da boca (espúndia; **Fig. 251.6**) são a apresentação típica da LM. Pacientes geralmente relatam uma história de LC autocurável 1-5 anos antes da LM. Em geral, a LM apresenta intumescimento e sangramento nasal, seguidos pela destruição da cartilagem nasal, perfuração do septo nasal e colapso da ponte nasal. O envolvimento subsequente da faringe e laringe leva à dificuldade na deglutição e fonação. Lábios, bochechas e palato mole também podem ser afetados. A infecção bacteriana secundária é comum, e a pneumonia por aspiração pode ser fatal. Apesar do alto grau de imunidade T_H1 e da forte resposta de DTH, a LM não se cura espontaneamente.

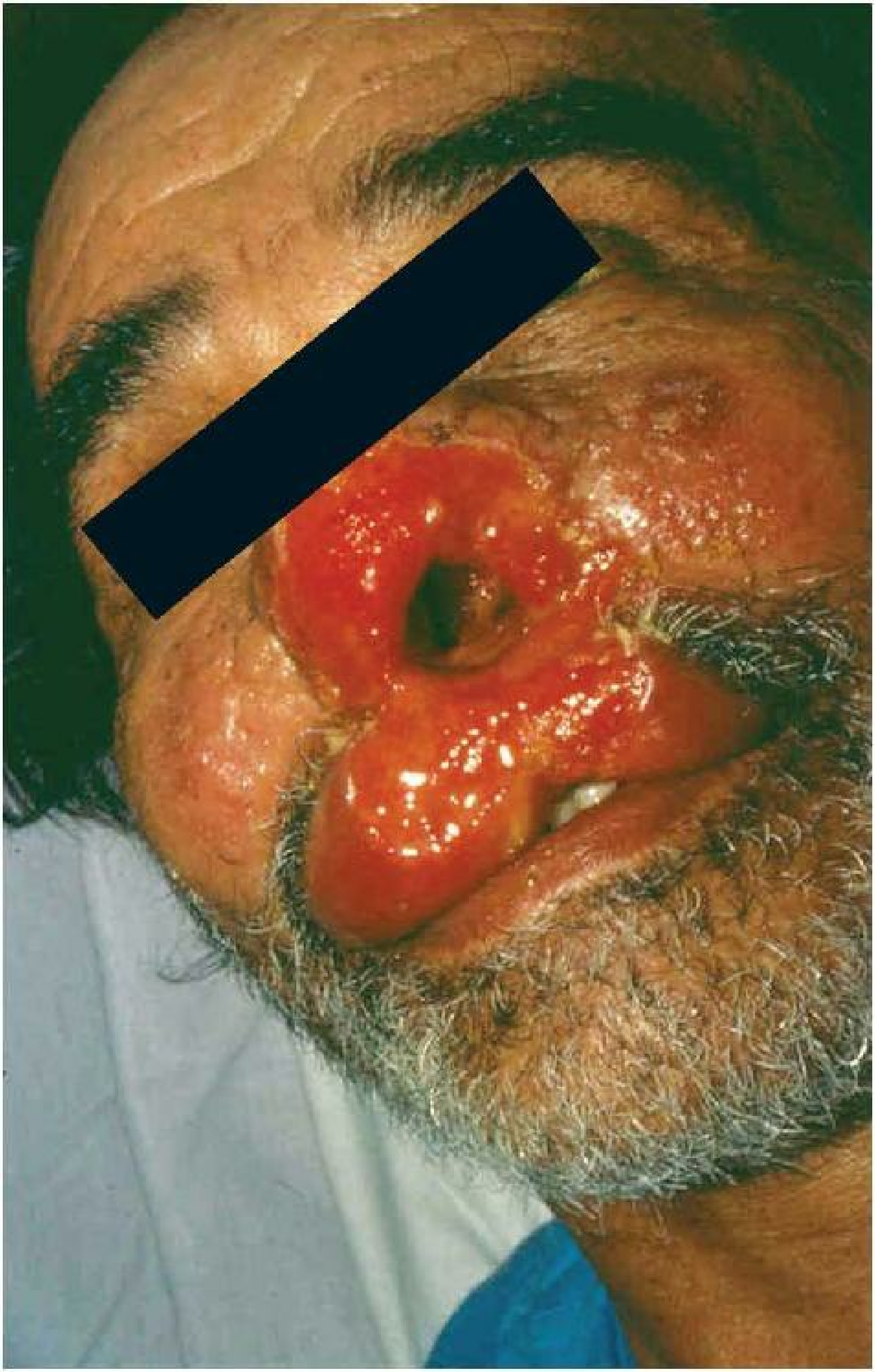

FIGURA 251.6 Leishmaniose da mucosa em um paciente brasileiro. Ocorre inflamação extensa em torno do nariz e da boca, destruição da mucosa nasal, ulceração

do lábio superior e nariz e destruição do septo nasal. *(Cortesia de R. Dietz, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil.)*

Diagnóstico laboratorial A biópsia tecidual é essencial para a identificação dos parasitas, porém a taxa de detecção é ruim, a menos que sejam usadas técnicas de PCR. A resposta de DTH fortemente positiva impede a distinção entre a infecção passada e a presente.

TRATAMENTO LEISHMANIOSE DA MUCOSA

O regime de escolha é um antimonial pentavalente administrado em uma dose de 20 mg de Sb^V/kg durante 30 dias. Pacientes com LM necessitam de longo acompanhamento com repetidos exames de orofaringe e nariz. No caso de falha da terapia ou recorrência, os pacientes podem receber outro curso de um antimonial, porém se tornam não respondedores, provavelmente devido à resistência do parasita. Nessa situação, a AmB deve ser usada. Uma dose total de desoxicolato de AmB de 25-45 mg/kg é adequada. Não existem ensaios controlados de AmB lipossomal, porém a administração de 2-3 mg/kg, durante 20 dias, é considerada apropriada. A administração de miltefosina (2,5 mg/kg, por 28 dias) curou 71% dos pacientes com LM na Bolívia. Quanto mais extensa for a doença, pior será o prognóstico; portanto um tratamento imediato e eficaz e um acompanhamento regular são essenciais.

PREVENÇÃO DA LEISHMANIOSE

Nenhuma vacina está disponível para qualquer forma de leishmaniose. A inoculação com *L. major* viva ("leishmanização") é praticada no Irã. A leishmaniose antroponótica é controlada pelo diagnóstico do caso, tratamento e controle do vetor, com mosquiteiros e cortinas impregnados de inseticida e *spray* de inseticida residual. O controle da leishmaniose zoonótica é mais difícil. O uso de coleira para cachorros impregnada de inseticida, o tratamento de cães domésticos infectados e o isolamento de cães de rua são medidas que têm sido usadas com certa eficácia para impedir a transmissão de *L. infantum.* No Brasil, uma vacina canina promoveu uma redução na incidência humana e canina de LV zoonótica. Duas vacinas, Leishmune® e Leish-Tec®, estão licenciadas no Brasil; a Leishmune oferece proteção significativa aos cães vacinados. A CaniLeish® é a primeira vacina canina licenciada desenvolvida na Europa. A profilaxia pessoal com mosquiteiros e repelentes podem reduzir o risco de infecções de LC no Novo Mundo.

252

Doença de Chagas e tripanossomíase africana

Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi Jr.

Embora o gênero *Trypanosoma* abranja várias espécies de protozoários, apenas o *T. cruzi,* o *T. brucei gambiense* e o *T. brucei rhodesiense* causam doenças em humanos. *O T. cruzi* é o agente etiológico da doença de Chagas nas Américas; o *T. b. gambiense* e o *T. b. rhodesiense* causam a tripanossomíase africana.

DOENÇA DE CHAGAS (TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA)

DEFINIÇÃO

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma zoonose causada pelo protozoário parasita *T. cruzi*. A doença de Chagas aguda é geralmente uma doença febril leve que resulta da infecção inicial pelo microrganismo. Após a resolução espontânea da doença aguda, a maioria dos indivíduos infectados permanece pelo resto da vida na fase indeterminada da doença de Chagas crônica, caracterizada por parasitemia inaparente, anticorpos IgG contra o *T. cruzi* facilmente detectáveis e ausência de sinais e sintomas associados. Em 10-30% dos pacientes com infecção crônica, surgem lesões cardíacas e gastrintestinais que podem levar à morbidade grave e até mesmo à morte.

CICLO DE VIDA E TRANSMISSÃO

O *T. cruzi* é transmitido entre os hospedeiros mamíferos por meio de insetos triatomíneos hematófagos, frequentemente chamados de reduviídeos ou barbeiros. Os insetos tornam-se infectados ao sugarem o sangue de animais ou humanos com parasitas circulantes. Os organismos ingeridos multiplicam-se no intestino dos triatomíneos, e as formas infecciosas são eliminadas com as fezes no momento dos repastos sanguíneos subsequentes. A transmissão para um segundo hospedeiro vertebrado ocorre quando fissuras na pele, nas mucosas ou nas conjuntivas são contaminadas com as fezes do inseto contendo parasitas infecciosos. O *T. cruzi* também é transmissível pela transfusão de sangue doado por indivíduos contaminados, pelo transplante de órgãos, da mãe para o feto, pela ingestão de comida ou bebida contaminada e em acidentes laboratoriais.

PATOLOGIA

A infecção inicial no local de entrada do parasita é caracterizada por alterações histológicas locais que incluem a presença de parasitas dentro de leucócitos e células do tecido subcutâneo e o desenvolvimento de edema intersticial, infiltração linfocitária e hiperplasia reativa de linfonodos adjacentes. Após a disseminação dos microrganismos pelos vasos linfáticos e pela circulação sanguínea, principalmente os músculos (incluindo o miocárdio) **(Fig. 252.1)** e as células ganglionares podem tornar-se maciçamente parasitados. Os pseudocistos típicos presentes em cortes de tecidos infectados são agregados intracelulares de parasitas em multiplicação.

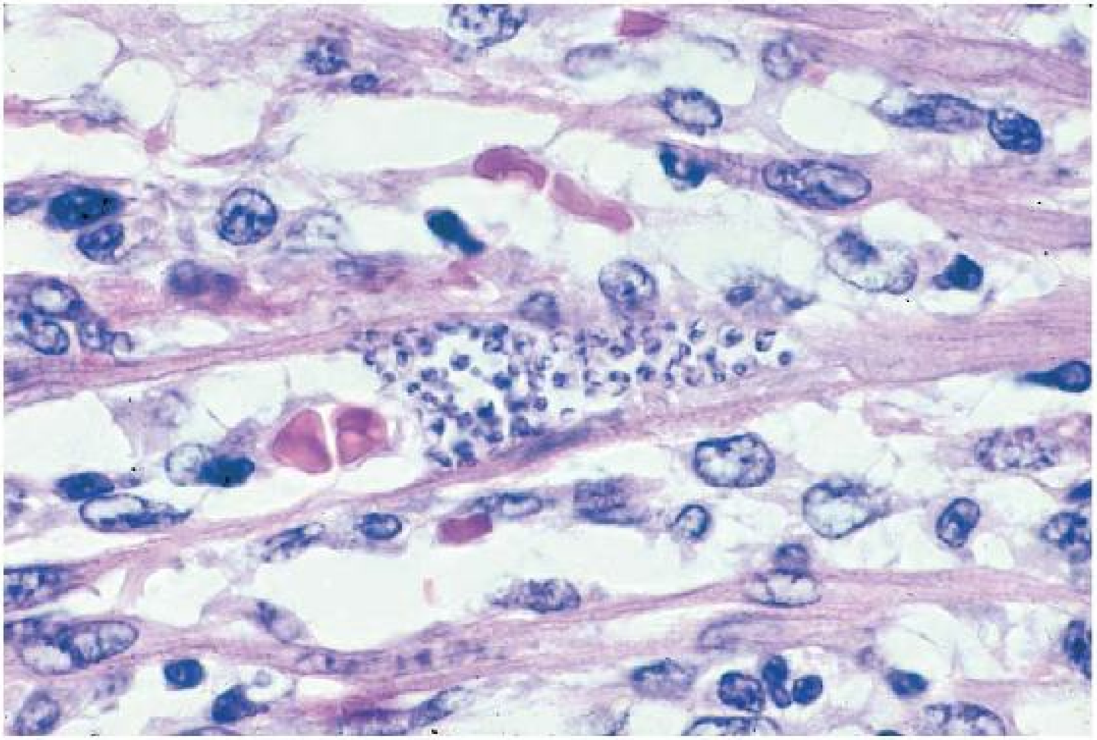

FIGURA 252.1 ***Trypanosoma cruzi*** **no músculo cardíaco de uma criança** que morreu em consequência de miocardite aguda. Um miócito infectado contendo várias dúzias de amastigotas de *T. cruzi* está no centro do campo (hematoxilina e eosina, 900x).

Nos indivíduos com infecção crônica pelo *T. cruzi* que apresentam manifestações clínicas relacionadas, o coração é o órgão mais comumente acometido. As alterações incluem adelgaçamento das paredes ventriculares, aumento biventricular, aneurismas apicais e trombos murais. A infiltração linfocítica disseminada, a fibrose intersticial difusa e a atrofia de células miocárdicas também costumam ser observadas. Embora seja difícil encontrar parasitas no tecido miocárdico pelos métodos histológicos convencionais, técnicas mais sensíveis de detecção de parasitas, como a imuno-histoquímica e a reação em cadeia da polimerase (PCR), têm demonstrado com maior frequência os antígenos de *T. cruzi* e o DNA do parasita em lesões crônicas. As anormalidades do sistema de condução muitas vezes acometem o ramo direito e o ramo anterior esquerdo do feixe de His. Na doença de Chagas crônica do trato gastrintestinal (*megadoença*), o esôfago e o cólon podem apresentar graus variáveis de dilatação. Ao exame microscópico, observam-se lesões inflamatórias focais com infiltração linfocitária, e o número de neurônios no plexo mioentérico pode estar acentuadamente reduzido. Evidências experimentais crescentes implicam a persistência de parasitas e a inflamação crônica associada – em vez de mecanismos autoimunes – como a origem da patologia em pacientes com infecção crônica pelo *T. cruzi*.

EPIDEMIOLOGIA

O *T. cruzi* é encontrado apenas nas Américas. Os mamíferos domésticos e silvestres portadores do *T. cruzi* e os triatomíneos infectados são encontrados, em distribuições irregulares, desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina. Os seres humanos são envolvidos no ciclo de transmissão quando vetores infectados passam a residir nas casas rústicas feitas de madeira, barro e pedra, que são comuns em várias partes da América Latina. Por isso, a infecção pelo *T. cruzi* em seres humanos é um problema primordial de saúde entre as populações pobres residentes em áreas rurais do México e das Américas Central e do Sul. A maioria das novas infecções pelo *T. cruzi* no meio rural ocorre em crianças, mas a incidência é desconhecida, pois a maioria dos casos permanece sem diagnóstico. Historicamente, a transmissão do *T. cruzi* associada às transfusões sanguíneas foi um problema grave de saúde pública em vários países onde a doença é endêmica. Entretanto, a transmissão por essa via tem sido amplamente eliminada com a implantação de programas eficazes de rastreamento sorológico do sangue doado. Foram descritas várias dezenas de pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e infecção crônica pelo *T. cruzi* que sofreram recrudescimento agudo da última. Esses pacientes em geral apresentavam-se com abscessos cerebrais causados pelo *T. cruzi*, uma manifestação da doença que não ocorre em pessoas imunocompetentes. Atualmente, estima-se que 8 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo *T. cruzi* e que ocorram 14 mil mortes relacionadas com a doença a cada ano. A morbidade e a mortalidade resultantes tornam a doença de Chagas a mais importante parasitose na América Latina.

Nos últimos anos, a incidência da transmissão do *T. cruzi* diminuiu acentuadamente em vários países endêmicos, graças a programas bem-sucedidos envolvendo o controle do vetor, o rastreamento do sangue doado e a educação das populações de risco. Um grande programa, que teve início em 1991, nas nações do cone sul da América do Sul (Uruguai, Paraguai, Bolívia, Brasil, Chile e Argentina), forneceu a estrutura para grande parte desse progresso. O Uruguai e o Chile foram declarados livres da transmissão pelas principais espécies de vetores domiciliares (*Triatoma infestans*) no final da década de 1990, e o Brasil, em 2006. Na Argentina, a transmissão também diminuiu bastante. Foram iniciados programas de controle semelhantes em países do norte da América do Sul e da América Central.

A doença de Chagas aguda é rara nos Estados Unidos, onde 22 casos de transmissão autóctona e sete casos de transmissão por transfusão sanguínea foram observados. Além disso, o *T. cruzi* foi transmitido para cinco receptores de órgãos a partir de três doadores infectados, dois dos quais por transplante cardíaco. A doença de Chagas aguda foi descrita em apenas um turista que retornou da América Latina para os Estados Unidos, embora tenham sido relatados três casos desse tipo na Europa, assim como um no Canadá. Em contraste, a prevalência da infecção crônica pelo *T. cruzi* nos Estados Unidos aumentou consideravelmente nos últimos anos. Existe uma estimativa de que 23 milhões de imigrantes de países onde a doença de Chagas é endêmica vivem atualmente nos Estados Unidos, dos quais cerca de 17 milhões são mexicanos. A estimativa do número total de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* que vivem nos Estados Unidos é de 300 mil. A triagem para detectar a presença de *T. cruzi* no sangue de doadores nos Estados Unidos começou em janeiro de 2007. A prevalência total de infecção por *T. cruzi* entre os doadores é de cerca de 1 em cada 13.300 e, até hoje, quase 3 mil doadores infectados foram identificados e afastados permanentemente (ver "Diagnóstico", adiante).

EVOLUÇÃO CLÍNICA

Os primeiros sinais da doença de Chagas aguda surgem uma semana após a contaminação pelos parasitas. Quando os microrganismos entram por uma fissura na pele, pode surgir uma área endurecida de eritema e edema (o *chagoma*), acompanhada de linfadenopatia local. O *sinal de Romaña* – o achado clássico na doença de Chagas aguda, que consiste em edema unilateral indolor das pálpebras e dos tecidos perioculares – pode ocorrer quando a conjuntiva é a porta de entrada. Esses sinais locais iniciais podem ser seguidos por mal-estar, febre, anorexia e edema da face, bem como dos membros inferiores. A linfadenopatia generalizada e a hepatoesplenomegalia podem ocorrer. A miocardite grave é rara; a maioria das mortes na doença de Chagas aguda advém de insuficiência cardíaca. Sinais neurológicos são incomuns, mas a meningoencefalite ocorre algumas vezes, especialmente em crianças com < 2 anos de idade. Em geral entre 4-8 semanas, sinais e sintomas agudos sofrem resolução espontânea em praticamente todos os pacientes, com o início da forma assintomática ou indeterminada da infecção crônica pelo *T. cruzi*.

A doença de Chagas crônica sintomática torna-se evidente alguns anos ou mesmo décadas após a infecção inicial. É comum o acometimento cardíaco, e os sintomas são causados por alterações do ritmo, miocardiopatia segmentar ou dilatada e tromboembolismo. O bloqueio de ramo direito é uma anormalidade eletrocardiográfica comum, mas outros tipos de bloqueio intraventricular e atrioventricular, extrassístoles ventriculares, bem como taquiarritmias e bradiarritmias, ocorrem frequentemente. A miocardiopatia resulta muitas vezes em insuficiência cardíaca biventricular com predominância de insuficiência do lado direito em estágios avançados. Pode haver embolização de trombos murais para o cérebro ou outras áreas. A morte súbita é a principal causa de morte na cardiopatia de Chagas; a insuficiência cardíaca congestiva e o choque são as causas seguintes mais comuns. Os pacientes com megaesôfago sofrem de disfagia, odinofagia, dor torácica e regurgitação. Pode ocorrer aspiração (especialmente durante o sono) em pacientes com disfunção esofágica grave, e episódios repetidos de pneumonite aspirativa são comuns. Perda de peso, caquexia e infecção pulmonar podem resultar em morte. Os pacientes com megacólon apresentam dor abdominal e constipação crônica, que predispõem à formação do fecaloma. O megacólon avançado pode causar obstrução, vólvulo, septicemia e morte.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Chagas aguda requer a detecção de parasitas. O exame microscópico de sangue fresco anticoagulado ou da camada leuco-plaquetária é a maneira mais simples de visualizar os microrganismos móveis. Os parasitas também podem ser visualizados em esfregaços finos e espessos de sangue corado por Giemsa. Tubos de micro-hematócrito contendo laranja de acridina como corante podem ser usados com o mesmo objetivo. Usados por técnicos experientes, todos esses métodos fornecem resultados positivos em uma alta proporção de pacientes com doença de Chagas aguda. Os testes sorológicos não desempenham um papel importante no diagnóstico da doença de Chagas aguda. Os ensaios de PCR em geral fornecem resultados positivos para pacientes infectados nos quais os testes parasitológicos tradicionais se mostram negativos, incluindo bebês com doença de Chagas congênita.

A doença de Chagas crônica é diagnosticada pela detecção de anticorpos IgG específicos que se ligam aos antígenos do *T. cruzi*. A demonstração do parasita não tem importância primária. Na América Latina, há cerca de 30 ensaios comercializados, vários deles baseados em antígenos recombinantes. Embora esses testes apresentem em geral boa sensibilidade e razoável especificidade, reações falso-positivas podem ocorrer – em amostras de pacientes que possuem outras doenças infecciosas e parasitárias ou distúrbios autoimunes. Além disso, o teste confirmatório representa um desafio persistente. Por esses motivos, a Organização Mundial da Saúde recomenda geralmente que as amostras sejam testadas no mínimo em dois ensaios e que sejam incluídas amostras comparativas positivas e negativas bem caracterizadas em cada prova. O ensaio de radioimunoprecipitação (RIPA) para Chagas, um método confirmatório altamente sensível e específico para a detecção de anticorpos contra o *T. cruzi*, está aprovado no Clinical Laboratory Improvement Amendment e disponível no laboratório de um dos autores (L.V.K.). Em 2006, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou um teste para a triagem de doadores de sangue e órgãos que detecta a infecção pelo *T. cruzi* (*Ortho T. cruzi ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics*, Raritan, Nova Jersey). Desde janeiro de 2007, a grande maioria dos doadores de sangue nos Estados Unidos foi avaliada e as unidades positivas passaram por testes confirmatórios com o RIPA para Chagas. Um segundo teste para a seleção do doador foi aprovado pela FDA em 2010 (*Abbott PRISM® Chagas Assay*, Laboratórios Abbott, Abbott Park, IL), assim como o foi um ensaio de *strip* enzimático (*Abbott ESA Chagas*) em 2011. O uso de ensaios de PCR para detectar o DNA de *T. cruzi* em indivíduos cronicamente infectados tem sido bastante estudado; infelizmente, a sensibilidade dessa técnica não tem se mostrado confiavelmente maior do que a da sorologia.

TRATAMENTO DOENÇA DE CHAGAS

O tratamento da doença de Chagas é ainda insatisfatório. Desde muitos anos até hoje, apenas dois fármacos – nifurtimox e benznidazol – estão disponíveis para esse objetivo. Lamentavelmente, ambos os fármacos são ineficazes e podem causar efeitos colaterais prejudiciais.

Na doença de Chagas aguda, o nifurtimox reduz acentuadamente a duração dos sintomas e a parasitemia, além de diminuir a taxa de mortalidade. Entretanto, estudos limitados mostraram que apenas cerca de 70% das infecções agudas são curadas com um ciclo completo de tratamento. Os efeitos adversos comuns do nifurtimox consistem em dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso e dor abdominal. As reações neurológicas ao fármaco podem incluir inquietação, desorientação, insônia, espasmos, parestesia, polineurite e convulsões. Esses sintomas geralmente desaparecem quando a dosagem é reduzida ou o tratamento é interrompido. A dose diária recomendada é de 8-10 mg/kg para adultos, 12,5-15 mg/kg para adolescentes e 15-20 mg/kg para crianças com 1-10 anos de idade. O fármaco deve ser administrado por via oral em quatro doses fracionadas ao dia, e o tratamento deverá continuar por 90-120 dias. Nos Estados Unidos, o nifurtimox está disponível sob solicitação ao Serviço de Fármacos do Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

A eficácia do benzonidazol é semelhante ou mesmo superior à do nifurtimox. Foi registrada uma taxa de cura > 90% entre os bebês infectados de forma congênita tratados antes de seu primeiro aniversário. Os efeitos adversos incluem exantemas, neuropatia periférica e raros casos de granulocitopenia. A dose oral recomendada é de 5 mg/kg/dia, durante 60 dias, para adultos, e 5-10 mg/kg/dia, durante 60 dias, para crianças, com a administração de duas ou três doses divididas. O benznidazol em geral é considerado o fármaco de escolha na América Latina.

O fato de os adultos, na fase sintomática crônica ou indeterminada da doença de Chagas, serem tratados com nifurtimox ou benznidazol é uma questão que tem sido discutida há anos. A questão de que as taxas de cura em indivíduos com infecção crônica estabelecida há um longo tempo sejam notavelmente inferiores àquelas de pacientes com infecção aguda ou crônica recente é parte central dessa controvérsia. Não há provas convincentes, de acordo com os ensaios controlados randomizados, de que o tratamento de adultos com nifurtimox ou benzonidazol na fase indeterminada ou sintomática crônica reduza o aparecimento ou a progressão de sintomas ou as taxas de mortalidade. Com base nos resultados de alguns estudos de pesquisa, um painel de especialistas reunidos pelo CDC em 2006 recomendou que adultos com < 50 anos de idade, portadores de infecções por *T. cruzi* indeterminadas e possivelmente crônicas, ou mesmo com doença leve a moderada, recebessem tratamento. Um amplo ensaio clínico randomizado (o ensaio multicêntrico BENEFIT), elaborado para avaliar a eficácia clínica e parasitológica do benzonidazol em 2.856 adultos (18-75 anos de idade) com cardiopatia crônica de Chagas (sem lesões avançadas), está sendo realizado no Brasil, na Argentina, na Colômbia, na Bolívia e em El Salvador, porém os resultados ainda não estavam disponíveis no momento desta publicação. Em contraste, estudos randomizados mostraram que o tratamento de crianças é útil e o consenso atual entre os especialistas latino-americanos e a equipe de especialistas do CDC é o de que todas as pessoas até 18 anos de idade com infecção pelo *T. cruzi* e todos os adultos sabidamente recém infectados sejam tratados com benznidazol ou nifurtimox.

A utilidade dos azóis antifúngicos no tratamento da doença de Chagas foi estudada em animais de laboratório e, em menor extensão, em seres humanos. Até hoje, nenhum desses fármacos demonstrou um nível de atividade anti-*T. cruzi* que justificasse seu uso em humanos. Vários fármacos mais recentes pertencentes a essa classe se mostraram promissores em estudos com animais e estão sendo atualmente avaliados em ensaios clínicos de fase 2.

Os pacientes com doença cardíaca e/ou gastrintestinal associadas à infecção pelo *T. cruzi* devem ser encaminhados a especialistas adequados para avaliação e tratamentos adicionais. Os marca-passos podem ser úteis para pacientes com arritmias graves. A utilidade do cardioversor desfibrilador implantável em indivíduos com cardiopatia de Chagas não foi estabelecida e atualmente está sendo estudada em um ensaio prospectivo randomizado. O transplante cardíaco é uma opção em pacientes com cardiopatia chagásica terminal; mais de 150 desses transplantes têm sido realizados no Brasil e nos Estados Unidos. A taxa de sobrevida entre os receptores de transplante cardíaco com a doença de Chagas parece ser mais alta que entre os pacientes que recebem transplante cardíaco por outros motivos. Esse melhor resultado pode advir do fato de que as lesões são limitadas ao coração na maioria dos pacientes com doença de Chagas crônica sintomática.

PREVENÇÃO

Como o tratamento farmacológico possui limitações e não há vacinas disponíveis, o controle da transmissão do *T. cruzi* em países endêmicos depende da redução das populações de vetores domiciliares por meio do uso de inseticidas, da melhora nas condições de habitação e da orientação das pessoas sob risco. Conforme mencionado anteriormente, essas medidas, juntamente com a triagem sorológica dos doadores de sangue, reduziram acentuadamente a transmissão do parasita em muitos países endêmicos. Os turistas devem evitar dormir em casas em mau estado de conservação nas áreas rurais dos países endêmicos. Os mosquiteiros e o uso de repelentes podem fornecer proteção adicional.

Diante das consequências possivelmente graves da infecção crônica pelo *T. cruzi*, seria prudente que todos os imigrantes de regiões endêmicas que estejam vivendo nos Estados Unidos fossem testados à procura de indícios de infecção. A identificação de indivíduos portadores do parasita permitiria o monitoramento eletrocardiográfico periódico, que é importante para detectar a insuficiência cardíaca incipiente e orientar estudos diagnósticos e tratamentos posteriores. A possibilidade de transmissão congênita é outra justificativa para a triagem. O *T. cruzi* é classificado como um agente do Grupo de Risco 2 nos Estados Unidos e como um agente do Grupo de Risco 3 em alguns países europeus. A equipe do laboratório deverá trabalhar com o parasita ou com os vetores e mamíferos infectados considerando níveis de proteção consistentes com a determinação do grupo de risco dessas áreas.

DOENÇA DO SONO (TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA)

DEFINIÇÃO

A doença do sono, ou tripanossomíase africana humana (TAH), é causada por parasitas protozoários flagelados pertencentes ao complexo *T. brucei,* que são transmitidos para os seres humanos por moscas tsé-tsé. Em pacientes não tratados, os tripanossomas causam inicialmente uma doença febril seguida, meses ou anos mais tarde, por debilitação neurológica progressiva e morte.

OS PARASITAS E SUA TRANSMISSÃO

As formas africana oriental (*rodesiana*) e africana ocidental (*gambiense*) da doença do sono são causadas, respectivamente, por duas subespécies de tripanossomos: *T. b. rhodesiense* e *T. b. gambiense*. Essas subespécies são morfologicamente indistinguíveis, mas causam doenças epidemiológica e clinicamente distintas **(Quadro 252.1)**. Os parasitas são transmitidos por moscas tsé-tsé hematófagas do gênero *Glossina*. Os insetos adquirem a infecção quando ingerem sangue de hospedeiros mamíferos infectados. Após muitos ciclos de multiplicação no intestino médio do vetor, os parasitas migram para as glândulas salivares. A transmissão ocorre quando eles são inoculados no hospedeiro mamífero durante o repasto sanguíneo subsequente. Os tripanossomas injetados multiplicam-se no sangue **(Fig. 252.2)** e em outros espaços extracelulares, conseguindo escapar da destruição imune por longos períodos, sofrendo variação antigênica, um processo decorrente de desvio gênico pelo qual a estrutura antigênica da cobertura superficial de glicoproteínas do parasita muda periodicamente.

QUADRO 252.1 **COMPARAÇÃO ENTRE A TRIPANOSSOMÍASE DA ÁFRICA OCIDENTAL E A DA ÁFRICA ORIENTAL**

Elemento de comparação	**Africana Ocidental (*gambiense*)**	**Africana Oriental (*rhodesiense*)**
Organismo	*T. b. gambiense*	*T. b. rhodesiense*
Vetores	Moscas tsé-tsé (grupo *palpalis*)	Moscas tsé-tsé (grupo *morsitans*)
Reservatório primário	Humanos	Antílopes e bovinos
Doença humana	Crônica (doença tardia do SNC)	Aguda (doença precoce do SNC)
Duração da doença	Meses a anos	< 9 meses
Linfadenopatia	Proeminente	Mínima
Parasitemia	Baixa	Alta
Epidemiologia	Populações rurais	Trabalhadores em áreas silvestres, populações rurais, turistas em parques e áreas de caça

Abreviação: SNC, sistema nervoso central.
Fonte: Reimpresso com permissão de LV Kirchhoff, em GL Mandell e col. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7. ed. Filadélfia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010.

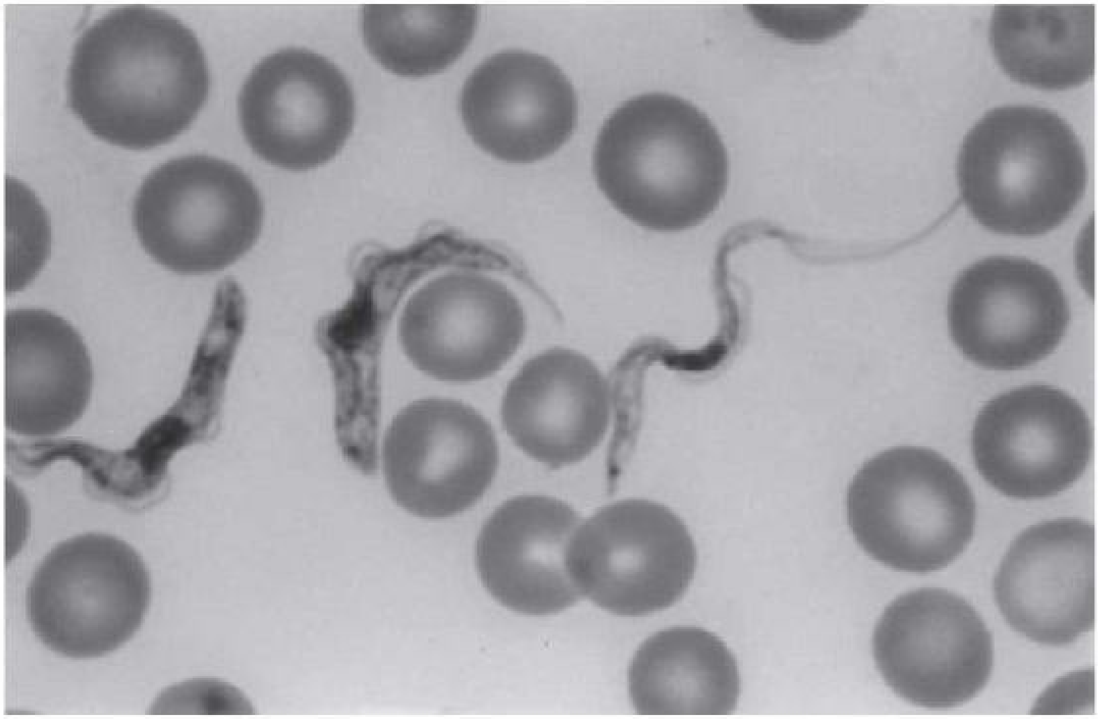

FIGURA 252.2 **Parasitas de *Trypanosoma brucei rhodesiense* em sangue de rato.** Acredita-se que o parasita mais delgado seja a forma que se multiplica nos hospedeiros mamíferos, enquanto as formas alargadas não se dividem e são capazes de infectar os insetos vetores (Giemsa, 1.200x). *(Cortesia do Dr. G. A. Cook, Madison, WI; com autorização.)*

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

Uma lesão inflamatória autolimitada (*cancro tripanossômico*) pode surgir cerca de uma semana após a picada de uma mosca tsé-tsé infectada. Em seguida, a doença febril sistêmica evolui à medida que os parasitas se disseminam nos vasos linfáticos e na corrente sanguínea. A TAH sistêmica sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é geralmente conhecida como *doença em estágio 1*. Nesse estágio, a linfadenopatia disseminada e a esplenomegalia refletem a proliferação acentuada de linfócitos e histiócitos e a invasão de células morulares, que são plasmócitos que podem estar envolvidos na produção de IgM. A endarterite, com infiltração perivascular de parasitas e linfócitos, pode desenvolver-se nos linfonodos e no baço. A miocardite é frequente em pacientes com a doença no estágio 1, especialmente nas infecções por *T. b. rhodesiense.*

As manifestações hematológicas que acompanham a TAH 1 incluem leucocitose moderada, trombocitopenia e anemia. Os níveis elevados de imunoglobulinas, que consistem principalmente em IgM policlonal, são uma característica constante, e os anticorpos heterófilos, anticorpos anti-DNA e fator reumatoide são frequentemente detectados. Os altos níveis de complexos antígeno-anticorpo podem desempenhar um papel na lesão tecidual e no aumento da permeabilidade vascular que facilita a disseminação dos parasitas.

A *doença no estágio 2* envolve a invasão do SNC. A presença de tripanossomas nas áreas perivasculares é acompanhada de intensa infiltração de células mononucleares. As anormalidades do líquido cerebrospinal (LCS) consistem em aumento da pressão e da concentração total de proteína, bem como em pleocitose. Além disso, tripanossomas são frequentemente encontrados no LCS.

EPIDEMIOLOGIA

Os tripanossomas que causam a doença do sono são encontrados apenas na África Subsaariana. Após a sua quase erradicação na metade dos anos 1960, a doença do sono ressurgiu nos anos 1990, principalmente em Uganda, no Sudão, na República da África Central, na República Democrática do Congo e em Angola. Entretanto, um subsequente aumento nas atividades de controle reduziu a incidência em muitas áreas endêmicas e, em 2009, foram relatados menos de 10 mil casos à Organização Mundial da Saúde. Embora a subnotificação seja um problema persistente, o nível de controle alcançado até hoje foi a base para a convocação de um painel de especialistas em 2009 para desenvolver uma visão para a erradicação da TAH.

Os seres humanos são o único reservatório para o *T. b. gambiense*, que ocorre em focos amplamente distribuídos nas florestas tropicais da África Central e Ocidental. A tripanossomíase *gambiense* é principalmente um problema das zonas rurais; os turistas raramente se infectam. As espécies de antílopes tolerantes aos tripanossomos que habitam as savanas e florestas na África Central e Oriental são o principal reservatório do *T. b. rhodesiense*. Bovinos também podem ser infectados pelo *T. b. rhodesiense* e outras espécies de tripanossomos, mas geralmente morrem com a infecção. Como o risco resulta do contato com as moscas tsé-tsé que se alimentam de animais silvestres, os seres humanos se infectam pelo *T. b. rhodesiense* apenas incidentalmente, em geral ao viajarem ou trabalharem em áreas onde os animais infectados e o vetor estão presentes. *Grosso modo*, um ou dois casos importados de TAH adquirida em parques na África Oriental são relatados ao CDC a cada ano.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

Em alguns pacientes, um cancro tripanossômico doloroso surge no local de inoculação do parasita. A disseminação hematogênica e linfática (doença no estágio 1) é marcada pelo início de febre. Em geral, os picos de altas temperaturas com duração de vários dias são separados por períodos sem febre. A linfadenopatia é proeminente na tripanossomíase por *T. b. gambiense*. Os gânglios são separados, móveis, com consistência elástica e indolores. Os linfonodos cervicais são frequentemente visíveis, e o aumento daqueles do trígono cervical posterior, ou *sinal de Winterbottom*, é um achado clássico. Prurido e exantemas maculopapulares são comuns. Os achados ocasionais incluem mal-estar, cefaleia, artralgias, perda de peso, edema, hepatoesplenomegalia e taquicardia. O diagnóstico diferencial do estágio 1 da TAH inclui muitas doenças febris comuns nas regiões tropicais. Infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), malária e febre tifoide são comuns em populações de risco para a TAH, devendo ser consideradas.

A invasão do SNC (doença no estágio 2) caracteriza-se pelo início insidioso de manifestações neurológicas variadas, acompanhadas de anormalidades progressivas no LCS. Surge um quadro de indiferença progressiva e sonolência diurna (daí o nome “doença do sono”), algumas vezes alternado com inquietude e insônia à noite. O olhar indiferente associa-se à perda da espontaneidade e a fala pode tornar-se hesitante e confusa. Os sinais extrapiramidais podem incluir movimentos coreiformes, tremores e fasciculações. A ataxia é frequente, e o paciente pode parecer que tem doença de Parkinson, com marcha festinante, hipertonia e tremores. Na fase final, o comprometimento neurológico progressivo leva ao coma e à morte.

A diferença mais significativa entre as formas *gambiense* e *rodesiana* de TAH é que a última segue uma evolução mais aguda. Em turistas com *T. b. rhodesiense,* os sinais sistêmicos de infecção, como febre, mal-estar e cefaleia, surgem antes do final da viagem ou logo após a volta ao lar. A taquicardia persistente, sem relação com a febre, é comum na fase inicial da tripanossomíase por *T. b. rhodesiense*, e a morte pode resultar de arritmias e insuficiência cardíaca congestiva antes do aparecimento da doença no SNC. Em geral, a tripanossomíase por *T. b. rhodesiense* não tratada causa morte em questão de semanas a meses, frequentemente sem uma distinção clara entre os estágios hemolinfático e do SNC. Já a doença causada pelo *T. b. gambiense* pode permanecer em estado latente por vários meses ou até mesmo anos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da TAH requer a detecção do parasita. Se houver um cancro, o líquido deverá ser extraído e examinado diretamente à microscopia óptica para identificação dos tripanossomos altamente móveis. O líquido também deve ser fixado e corado por Giemsa. O material obtido por aspiração dos linfonodos com agulha no início da doença deve ser examinado de maneira semelhante. O exame de preparações a fresco, bem como de esfregaços finos e espessos de amostras sanguíneas seriadas, corados por Giemsa, também é bastante útil. Se os parasitas não forem encontrados inicialmente no sangue, deverão ser feitos esforços para concentrar os microrganismos, o que pode ser feito em tubos de micro-hematócrito contendo laranja de acridina. Como alternativa, a camada leuco-plaquetária de 10-15 mL de sangue anticoagulado pode ser examinado diretamente ao microscópio. A probabilidade de encontrar parasitas no sangue é maior no estágio 1 do que no estágio 2 da doença e em pacientes infectados por *T. b. rhodesiense* do que por *T. b. gambiense*. Tripanossomos também podem ser encontrados em material aspirado da medula óssea; o aspirado pode ser inoculado em meio de cultura líquido, bem como sangue, camada leuco-plaquetária, aspirados de linfonodos e LCS. É indispensável examinar o LCS de todos os pacientes em que se suspeita de TAH. As anormalidades do LCS que podem estar associadas à doença no estágio 2 consistem no aumento da contagem de células mononucleares do LCS, da pressão de abertura e dos níveis de proteínas totais e IgM. Tripanossomos podem ser encontrados no sedimento de LCS centrifugado. Qualquer anormalidade no LCS de um paciente em que tenham sido encontrados tripanossomos em outros locais deve ser tida como patognomônica de acometimento do SNC, exigindo o tratamento específico da doença do SNC. Em pacientes com pleocitose do LCS nos quais não são encontrados parasitas, a meningite tuberculosa e as infecções do SNC associadas ao HIV, como a criptococose, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Diversos ensaios sorológicos, como o teste de cartão de aglutinação para tripanossomíase (CATT) para o *T. b. gambiense*, estão disponíveis para auxiliar o diagnóstico de TAH. A facilidade de uso os torna valiosos para estudos epidemiológicos, porém a sensibilidade e especificidade variáveis indicam que as decisões sobre o tratamento sejam baseadas na demonstração do parasita. Ensaios acurados de PCR para detectar tripanossomos africanos em humanos foram desenvolvidos, porém a falta de recursos técnicos e humanos necessários na maioria das áreas endêmicas é um obstáculo para a disseminação de seu uso.

TRATAMENTO DOENÇA DO SONO

Os fármacos tradicionalmente usados no tratamento da TAH são a suramina, a pentamidina e o arsênico orgânico melarsoprol. Nos Estados Unidos, esses fármacos estão disponíveis no CDC. O tratamento da TAH deve ser individualizado com base na subespécie do parasita, na presença ou ausência de doença do SNC, nas reações adversas e, ocasionalmente, na resistência ao fármaco. As opções de agentes terapêuticos usados na TAH estão resumidas no **Quadro 252.2**.

QUADRO 252.2 TRATAMENTO DA TRIPANOSSOMÍASE AFRICANA HUMANA[a]

	Estágio clínico	
Agente etiológico	**1 (LCS normal)**	**2 (LCS anormal)**
T. b. gambiense (África Ocidental)	Pentamidina Alternativo: suramina	Eflornitina Alternativas: NECT

		Melarsoprol[b]
T. b. rhodesiense (África Oriental)	Suramina Alternativo: pentamidina	Melarsoprol[b]

[a]Ver doses e duração do tratamento no texto. [b]Curso breve.
Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; NECT, terapia combinada nifurtimox-eflornitina.

A suramina é altamente eficaz contra o estágio 1 da TAH *rhodesiense*. Entretanto, ela pode causar efeitos adversos graves, devendo ser administrada sob supervisão rigorosa de um médico. Uma dose de teste de 100-200 mg intravenosa (IV) deve ser administrada para detectar hipersensibilidade. A dose para adultos é de 20 mg/kg nos dias 1, 5, 12, 18 e 26. O fármaco é administrado por infusão IV lenta em solução aquosa a 10% recém preparada. Aproximadamente 1 paciente em 20 mil apresenta reação imediata grave e potencialmente fatal ao medicamento, com náuseas, vômitos, choque e crises convulsivas. As reações menos graves consistem em febre, fotofobia, prurido, artralgia e erupções cutâneas. A lesão renal é o efeito adverso importante mais comum da suramina. Com frequência, surge proteinúria transitória durante o tratamento. Deve-se realizar um exame de urina antes da administração de cada dose e interromper o tratamento se houver aumento da proteinúria ou se aparecerem cilindros e hemácias no sedimento. A suramina não deve ser administrada aos pacientes com disfunção renal.

A pentamidina é o fármaco de primeira linha para o tratamento da TAH *gambiense* em estágio 1. A dose para adultos e crianças é de 4 mg/kg/dia, administrados por via intramuscular (IM) ou IV, por 7-10 dias. Reações adversas imediatas e frequentes incluem náuseas, vômito, taquicardia e hipotensão. Essas reações em geral são transitórias e não requerem a interrupção da terapia. Outras reações adversas incluem nefrotoxicidade, testes anormais de função renal, neutropenia, exantemas, hipoglicemia e abscessos estéreis. A suramina é um agente alternativo para o tratamento da doença por *T. b. gambiense* em estágio 1.

A eflornitina é altamente eficaz no tratamento de ambos os estágios da doença do sono *gambiense*. Nos estudos utilizados pela FDA para a concessão da sua aprovação, esse agente curou > 90% dos 600 pacientes com a doença no estágio 2. A posologia recomendada é 400 mg/kg/dia, IV, fracionados em quatro doses, durante duas semanas. As reações adversas incluem diarreia, anemia, trombocitopenia, convulsões e perda auditiva. A alta dose e a duração necessária do tratamento são desvantagens que dificultam o uso disseminado da eflornitina. Um ensaio randomizado comparando o regime-padrão da eflornitina (400 mg/kg/dia, infundidos durante 6 horas, por 14 dias) com a terapia combinada nifurtimox-eflornitina (NECT: nifurtimox oral, 15 mg/kg/dia, em três doses fracionadas, mais eflornitina, 200 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas, ambas por sete dias) em adultos com TAH *gambiense* em estágio 2 mostrou melhor eficácia e redução nos efeitos colaterais com o uso da terapia de combinação, tornando esse fármaco adequado para o uso de primeira linha.

O composto arsenical melarsoprol é o fármaco de escolha no tratamento da TAH *rhodesiense* com acometimento do SNC e é o agente alternativo para a doença *gambiense* no estágio 2. O "curso breve" de melarsoprol que é atualmente recomendado mostrou não ser inferior ao curso do tratamento utilizado há décadas para *T. b. rhodesiense*, que era administrado por várias semanas e era muito mais tóxico. O regime de curso breve consiste em 10 doses diárias de 2,2 mg/kg, IV, cada uma administrada com prednisolona (1 mg/kg).

O melarsoprol é altamente tóxico, devendo ser administrado com bastante cautela. Conforme mencionado, todos os pacientes que receberem melarsoprol deverão receber prednisolona para reduzir a probabilidade de encefalopatia induzida pelo fármaco. Sem a profilaxia com prednisona, a incidência relatada de encefalopatia reativa é de até 18% em algumas séries. As manifestações clínicas dessa afecção incluem febre alta, cefaleia, tremores, dificuldades da fala, convulsões e até coma e morte. O tratamento com melarsoprol deve ser interrompido ao primeiro sinal de encefalopatia, mas poderá ser reiniciado com cautela em doses menores poucos dias após a resolução dos sinais. O extravasamento do fármaco resulta em reações locais intensas. Podem ocorrer vômitos, dor abdominal, nefrotoxicidade e lesão miocárdica.

PREVENÇÃO

A TAH acarreta problemas de saúde pública e epizoóticos complexos na África. Houve um progresso considerável em algumas áreas por meio de programas de controle que se concentram na erradicação dos vetores e no tratamento farmacológico dos indivíduos infectados. As pessoas podem reduzir o risco de contaminação por tripanossomos evitando as áreas conhecidas por abrigarem insetos infectados, usando roupas protetoras e repelentes contra insetos. A quimioprofilaxia não é recomendada e não há vacinas disponíveis para prevenir a transmissão dos parasitas.

253

Infecções por *Toxoplasma*

Kami Kim, Lloyd H. Kasper

DEFINIÇÃO

A toxoplasmose é causada pela infecção pelo parasita obrigatoriamente intracelular *Toxoplasma gondii*. A infecção aguda adquirida depois do nascimento pode ser assintomática, mas acredita-se que resulte na persistência crônica de cistos nos tecidos do hospedeiro por toda a vida. Tanto na toxoplasmose aguda como na crônica, o parasita é responsável por doença clinicamente evidente, incluindo linfadenopatia, encefalite, miocardite e pneumonite. A toxoplasmose *congênita* é uma infecção de recém-nascidos que resulta da passagem transplacentária de parasitas da mãe infectada para o feto. Esses lactentes podem ser assintomáticos ao nascimento, mas a maioria manifesta, mais tarde, uma ampla variedade de sinais e sintomas, inclusive coriorretinite, estrabismo, epilepsia e retardo psicomotor. Em indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose também pode se apresentar como doença aguda (coriorretinite) associada a fontes veiculadas por alimentos ou água.

ETIOLOGIA

T. gondii é um coccídio intracelular que infecta tanto aves como mamíferos. Há duas fases distintas no ciclo vital do *T. gondii* que geram formas transmissíveis do parasita **(Fig. 253.1)**. Nas fases *assexuadas*, cistos teciduais, que contêm bradizoítos, ou oocistos esporulados, que contêm esporozoítos, são ingeridos por um hospedeiro intermediário (p. ex., ser humano, camundongo, carneiro, porco ou ave). O cisto é rapidamente digerido pelas secreções gástricas de pH ácido. Bradizoítos ou esporozoítos são liberados, penetram o epitélio do intestino delgado e se transformam em taquizoítos, que se dividem rapidamente. Os taquizoítos podem infectar e se replicar em todas as células de mamíferos, exceto nas hemácias. O parasita penetra ativamente na célula e forma um vacúolo parasitóforo. A replicação do parasita continua dentro do vacúolo. Depois que os parasitas atingem uma massa crítica, a sinalização intracelular dentro do hospedeiro e do parasita, inclusive fluxos de cálcio, resulta na saída do parasita do vacúolo. A célula do hospedeiro é destruída, e os taquizoítos liberados infectam as células adjacentes. O ciclo de replicação do taquizoíto dentro de um órgão infectado causa citopatologia. A maioria dos taquizoítos é eliminada pelas respostas imunes, humorais e mediadas por células do hospedeiro. Cistos teciduais contendo muitos bradizoítos se desenvolvem 7-10 dias depois da infecção sistêmica por taquizoítos. Esses cistos teciduais ocorrem em vários órgãos do hospedeiro, mas persistem principalmente dentro do sistema nervoso central (SNC) e nos músculos. O desenvolvimento dessa fase crônica completa a porção assexuada do ciclo vital. A infecção ativa no hospedeiro imunocomprometido deve-se mais provavelmente à liberação espontânea de parasitas encistados que sofrem rápida transformação em taquizoítos dentro do SNC e não são contidos pelo sistema imune.

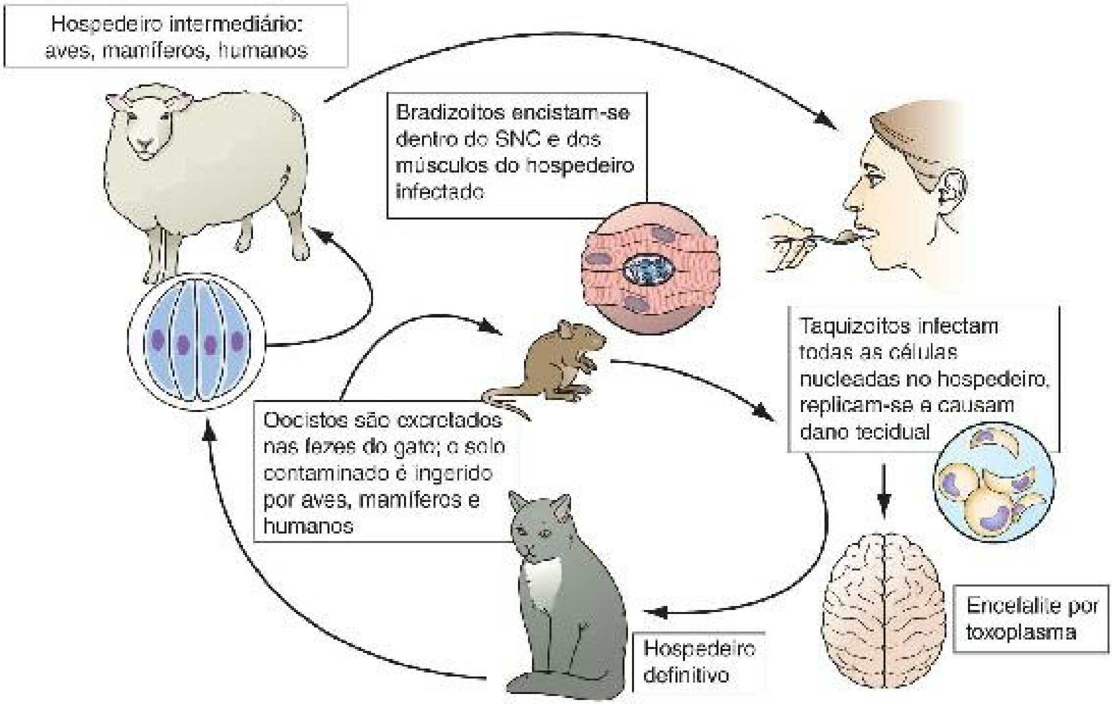
Hospedeiro intermediário: aves, mamíferos, humanos
Bradizoitos encistam-se dentro do SNC e dos músculos do hospedeiro infectado
Taquizoitos infectam todas as células nucleadas no hospedeiro, replicam-se e causam dano tecidual
Oocistos são excretados nas fezes do gato; o solo contaminado é ingerido por aves, mamíferos e humanos
Hospedeiro definitivo
Encefalite por toxoplasma

FIGURA 253.1 Ciclo vital do *Toxoplasma gondii*. O gato é o hospedeiro definitivo no qual a fase sexuada do ciclo é completada. Oocistos eliminados em fezes de gatos podem infectar uma ampla variedade de animais, inclusive aves, roedores, animais domésticos que pastam e seres humanos. Os bradizoítos encontrados nos músculos de animais que servem de alimento podem infectar humanos que ingerem carnes insuficientemente cozidas, particularmente de carneiro e porco. Embora a doença humana possa assumir várias formas, a infecção congênita e a encefalite por reativação de infecção latente nos cérebros de pessoas imunossuprimidas são as manifestações mais importantes. SNC, sistema nervoso central. *(Cortesia de Dominique Buzoni-Gatel, Institut Pasteur, Paris; com autorização.)*

A fase *sexuada* do ciclo vital tem lugar no gato (o hospedeiro definitivo). A fase sexuada do parasita é definida pela formação de oocistos dentro do hospedeiro felino. Esse ciclo enteroepitelial começa com a ingestão dos cistos teciduais de bradizoítos e culmina (depois de várias fases intermediárias) na produção de gametas. A fusão de gametas produz um zigoto, que se envolve em uma parede rígida e é eliminado nas fezes como um oocisto não esporulado. Depois de 2-3 dias de exposição ao ar na temperatura ambiente, o oocisto não infeccioso produz uma prole de oito esporozoítos. O oocisto esporulado pode ser ingerido por um hospedeiro intermediário, como uma pessoa esvaziando a caixa de dejetos de um gato ou um porco fuçando em um terreno. É no hospedeiro intermediário que o *T. gondii* completa seu ciclo vital.

Os oocistos esporulados são ambientalmente resistentes e muito infecciosos; acredita-se que eles sejam as fontes de surtos veiculados pela água, como aqueles relatados em Victoria (British Columbia, Canadá) e na América do Sul.

EPIDEMIOLOGIA

O *T. gondii* infecta uma ampla variedade de mamíferos e aves. Sua soroprevalência depende do local e da idade da população. De um modo geral, condições climáticas quentes e áridas estão associadas a uma baixa prevalência da infecção. Nos Estados Unidos e na maioria dos países europeus, a soroprevalência aumenta com a idade e a exposição. Por exemplo, nos Estados Unidos, 5-30% dos indivíduos com 10-19 anos de idade, e 10-67% daqueles com > 50 anos têm evidência sorológica de exposição. Na América Central, na França, na Turquia e no Brasil, a soroprevalência é mais alta. Devido à conscientização crescente sobre infecções veiculadas por alimentos, a soropositividade diminuiu mundialmente.

TRANSMISSÃO

Transmissão oral Acredita-se que a maioria dos casos de infecção humana por *Toxoplasma* seja adquirida pela via oral. A transmissão pode ser atribuível à ingestão de oocistos esporulados do solo, alimentos ou água contaminados. Durante a infecção felina aguda, um gato pode excretar até 100 milhões de parasitas por dia. Esses oocistos muito estáveis contendo esporozoítos são altamente infecciosos e podem permanecer viáveis por muitos anos no solo ou na água. Seres humanos infectados durante uma infecção transmitida por oocistos desenvolvem anticorpos específicos da fase ao oocisto/esporozoíto.

Crianças e adultos também podem adquirir infecção a partir de cistos teciduais contendo bradizoítos. A ingestão de um só cisto é o suficiente para a infecção humana. A subcocção ou o congelamento insuficiente da carne é uma fonte importante de infecção no mundo desenvolvido. Nos Estados Unidos, produtos de ovinos e suínos podem mostrar evidência de cistos contendo bradizoítos, mas a prevalência geral de *T. gondii* tem declinado gradualmente. A incidência na carne está muito mais baixa – talvez 1%. A ingestão direta de cistos com bradizoítos nesses vários produtos de carnes leva à infecção aguda.

Transmissão via sangue ou órgãos Além de ser transmitido por via oral, o *T. gondii* pode ser transmitido diretamente de um doador soropositivo para um receptor soronegativo em um coração, coração-pulmão, rim, fígado ou pâncreas transplantado. Parasitas viáveis podem ser cultivados de sangue com anticoagulante refrigerado, que pode ser uma fonte de infecção em indivíduos recebendo transfusões sanguíneas. A reativação de *T. gondii* tem sido relatada na medula óssea, células-tronco hematopoiéticas e receptores de transplantes de fígado, bem como em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Embora títulos de anticorpo geralmente não sejam úteis para monitorar a infecção por *T. gondii*, há relatos de que indivíduos com títulos mais altos podem estar em risco relativamente alto de infecção após transplante de células-tronco hematopoiéticas; assim, pode estar indicado o rastreamento rotineiro do sangue desses pacientes pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Por fim, pessoas que trabalham em laboratório podem ser infectadas após contato com agulhas ou vidrarias contaminadas, ou com tecido infectado.

Transmissão transplacentária Em média, cerca de um terço de todas as mulheres que adquirem infecção com *T. gondii* durante a gravidez transmitem o parasita ao feto; as restantes dão à luz bebês normais, não infectados. Dos vários fatores que influenciam o desfecho fetal, a idade gestacional ao tempo da infecção é o mais crítico (ver adiante). Poucos dados dão suporte a um papel para infecção materna recrudescente, como a fonte da doença congênita, embora casos raros de transmissão por mulheres imunocomprometidas (p. ex., aquelas infectadas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as recebendo glicocorticoides em dose alta) tenham sido relatados. Assim, as mulheres que são soropositivas antes da gravidez geralmente estão protegidas contra a infecção aguda, e não geram neonatos com infecção congênita.

As seguintes diretrizes gerais podem ser usadas para avaliar infecção congênita. Essencialmente, não há risco se a mãe se torna infectada ≥ 6 meses antes da concepção. Se a infecção é adquirida < 6 meses antes da concepção, a probabilidade de infecção transplacentária aumenta à medida que o intervalo entre infecção e concepção diminui. Mulheres com toxoplasmose aguda documentada devem ser aconselhadas a usar medidas apropriadas para prevenir gravidez por seis meses depois da infecção. Na gravidez, se a mãe é infectada durante o primeiro trimestre, a incidência de infecção transplacentária é mais baixa (cerca de 15%), mas a doença no neonato é mais grave. Se a infecção materna ocorre durante o terceiro trimestre, a incidência de infecção transplacentária é maior (65%), mas o lactente geralmente é assintomático ao nascimento. Lactentes infectados que são normais ao nascer podem ter uma incidência mais alta de dificuldades de aprendizado e sequelas neurológicas crônicas do que as crianças não infectadas. Somente uma pequena proporção (20%) de mulheres infectadas com *T. gondii* desenvolvem sinais clínicos de infecção. Frequentemente, o diagnóstico é apreciado primeiro quando testes sorológicos de rotina pós-concepção mostram evidência de anticorpo específico.

PATOGÊNESE

Após a ingestão pelo hospedeiro de cistos teciduais contendo bradizoítos ou de oocistos contendo esporozoítos, os parasitas são liberados dos cistos por um processo digestivo. Os bradizoítos são resistentes ao efeito da pepsina e invadem o trato gastrintestinal do hospedeiro. Dentro de enterócitos (ou de outras células associadas ao intestino), os parasitas sofrem transformação morfológica, dando origem a taquizoítos invasivos. Esses taquizoítos induzem uma resposta IgA secretória específica para o parasita. A partir do trato gastrintestinal, os parasitas disseminam-se para uma variedade de órgãos, particularmente tecido linfático, músculo esquelético, miocárdio, retina, placenta e SNC. Nesses locais, o parasita infecta células do hospedeiro, replica-se e invade as células adjacentes. Dessa maneira, desenvolvem-se as marcas da infecção: morte celular e necrose focal circundada por uma resposta inflamatória aguda.

No hospedeiro imunocompetente, tanto as respostas imunes humorais como as celulares controlam a infecção; a virulência e o tropismo tecidual do parasita podem ser específicos por cepa. Os taquizoítos são sequestrados por uma variedade de mecanismos imunes, inclusive indução de anticorpo parasiticida, ativação de macrófagos com intermediários radicais, produção de interferon γ (IFN-γ), e estimulação de linfócitos citotóxicos CD8+. Esses linfócitos antígeno-específicos são capazes de matar tanto parasitas extracelulares como células-alvo infectadas com parasitas. À medida que os taquizoítos são eliminados do hospedeiro com infecção aguda, cistos teciduais contendo bradizoítos começam a aparecer, geralmente dentro do SNC e da retina. Estudos indicam que o *Toxoplasma* secreta moléculas de sinalização para dentro das células infectadas do hospedeiro e que essas moléculas modulam a expressão de genes, o metabolismo e a resposta imune do hospedeiro. Embora fosse pensado inicialmente que cistos com bradizoítos não são eliminados pelo sistema imune, estudos recentes no modelo murino indicam que tanto células T CD8+ quanto, alternativamente, macrófagos ativados são capazes de matar cistos *in vivo*; entretanto, alguns cistos persistem, e a capacidade de eliminar cistos pode depender da origem genética do hospedeiro infectado.

No hospedeiro imunocomprometido ou fetal, faltam os fatores imunes necessários para controlar a disseminação da infecção por taquizoítos. Esse estado imune alterado permite a persistência de taquizoítos e dá origem à destruição focal progressiva que resulta em falência orgânica (i.e., encefalite necrosante, pneumonia e miocardite).

Acredita-se que todos os indivíduos infectados têm infecção persistente com cistos contendo bradizoítos, mas essa infecção pelo resto da vida geralmente permanece subclínica. Embora os bradizoítos estejam em uma fase metabólica lenta, os cistos podem degenerar e se romper dentro do SNC. Esse processo degenerativo, com o desenvolvimento de novos cistos contendo bradizoítos, é a fonte mais provável de infecção recrudescente em indivíduos imunocomprometidos e o estímulo mais provável para a persistência de títulos de anticorpos no hospedeiro imunocompetente. Embora o conceito seja controverso, tem sido aventada a hipótese de que a persistência de toxoplasmose seja um fator que contribui para uma variedade de condições neuropsiquiátricas, inclusive esquizofrenia e doença bipolar. Em roedores, a infecção claramente tem efeitos significantes sobre o comportamento, aumentando a atividade predatória.

PATOLOGIA

A morte celular e necrose focal devido a taquizoítos replicantes induz uma reposta inflamatória mononuclear intensa em qualquer tecido ou tipo celular infectado. Os taquizoítos raramente podem ser visualizados por coloração histopatológica rotineira dessas lesões inflamatórias. Entretanto, a coloração imunofluorescente com anticorpos antígeno-específicos parasitários pode revelar o próprio microrganismo ou evidência do antígeno. Em contraste com esse processo inflamatório causado por taquizoítos, os cistos contendo bradizoítos causam inflamação somente nas fases iniciais de desenvolvimento, e mesmo essa inflamação pode ser uma resposta à presença de antígenos de taquizoítos. Uma vez que os cistos alcançam a maturidade, o processo inflamatório não pode mais ser detectado, e os cistos permanecem imunologicamente quiescentes dentro da matriz cerebral, até que se rompam.

Linfonodos Durante a infecção aguda, a biópsia de linfonodo demonstra achados característicos, inclusive hiperplasia folicular e aglomerados irregulares de macrófagos teciduais com citoplasma eosinofílico. Granulomas raramente são evidentes nesses espécimes. Embora taquizoítos não sejam geralmente visíveis, eles podem ser pesquisados, ou por subinoculação de tecido infectado em camundongos, com doença resultante, ou por PCR. A amplificação por PCR de fragmentos de DNA de genes de *Toxoplasma* é eficaz e sensível no estabelecimento de infecção de linfonodo por taquizoítos.

Olhos No olho, infiltrados de monócitos, linfócitos e plasmócitos podem produzir lesões unifocais ou multifocais. Lesões granulomatosas e coriorretinite podem ser observadas na câmara posterior depois de retinite necrosante aguda. Outras complicações oculares incluem iridociclite, catarata e glaucoma.

Sistema nervoso central Durante o envolvimento do SNC, meningoencefalite, tanto difusa como focal, pode ser documentada, com evidência de necrose e nódulos na micróglia. A encefalite necrosante em pacientes sem Aids é caracterizada por lesões difusas pequenas e embainhamento perivascular em áreas contíguas. Na população com Aids, leucócitos polimorfonucleares podem estar presentes, em adição a monócitos, linfócitos e plasmócitos. Cistos contendo bradizoítos frequentemente são achados, contíguos à borda de tecido necrótico. Como uma consequência da terapia antirretroviral (TARV) combinada para Aids, a incidência de toxoplasmose tem diminuído no mundo desenvolvido. Sua incidência em situações de recursos pobres não é conhecida.

Pulmões e coração Entre os pacientes com Aids que morrem de toxoplasmose, 40-70% têm envolvimento dos pulmões e do coração. Pneumonite intersticial pode se desenvolver em neonatos e pacientes imunocomprometidos. Septos alveolares espessados e edematosos, infiltrados com células mononucleares e plasmócitos, são aparentes. Essa inflamação pode se estender às paredes endoteliais. Taquizoítos e cistos contendo bradizoítos têm sido observados dentro da membrana alveolar. Broncopneumonia superposta pode ser causada por outros agentes microbianos. Cistos e agregados de parasitas no tecido muscular cardíaco são evidentes em pacientes com Aids que morrem de toxoplasmose. Necrose focal rodeada por células inflamatórias está associada à necrose hialina e às células miocárdicas desintegradas. A pericardite está associada à toxoplasmose em alguns pacientes.

Trato gastrintestinal Casos raros de infecção do trato gastrintestinal humano com *T. gondii* têm se apresentado com ulcerações na mucosa. A infecção aguda em certas cepas de camundongos criados em laboratório (C57BL/6) resulta em ileíte fatal dentro de 7-9 dias. Essa doença inflamatória intestinal tem sido reconhecida em várias outras espécies de mamíferos, inclusive porcos e primatas não humanos. Embora a associação entre doença inflamatória intestinal humana e infecção aguda ou recorrente por *Toxoplasma* não tenha sido estabelecida, estudos têm demonstrado reconhecimento da infecção por células epiteliais intestinais humanas, conforme evidenciado por fosforilação de proteína-quinase ativada por mitógeno, translocação de fator nuclear κB e secreção de interleucina 8 (IL-8).

Outros sítios As alterações patológicas durante a infecção disseminada são semelhantes às descritas para linfonodos, olhos e SNC. Em pacientes com Aids, os músculos esqueléticos, o pâncreas, o estômago e os rins podem ser envolvidos, com necrose, invasão por células inflamatórias e (raramente) taquizoítos detectáveis por coloração de rotina. Grandes lesões necróticas podem causar destruição tecidual direta. Além disso, efeitos secundários da infecção aguda desses vários órgãos, inclusive pancreatite, miosite e glomerulonefrite, têm sido relatados.

RESPOSTA IMUNE DO HOSPEDEIRO

A infecção aguda por *Toxoplasma* evoca uma cascata de respostas imunes protetoras no hospedeiro imunocompetente. O *Toxoplasma* entra no hospedeiro ao nível da mucosa intestinal e causa uma resposta imune da mucosa, que inclui a produção de IgA secretória antígeno-específica. Títulos séricos de anticorpo IgA direcionados para p30 (SAG1) constituem um marcador útil para toxoplasmose congênita e aguda. A IgA do soro do leite de mães infectadas de forma aguda contém um título alto de anticorpo a *T. gondii* e pode bloquear a infecção de eritrócitos *in vitro*. Em camundongos, secreções intestinais de IgA direcionadas ao parasita são abundantes e estão associadas à indução de células T da mucosa.

Dentro do hospedeiro, o *T. gondii* rapidamente induz níveis detectáveis de anticorpos séricos, tanto IgM como IgG. Gamopatia monoclonal da classe IgG pode ocorrer em lactentes com infecção congênita. Níveis de IgM podem estar aumentados em recém-nascidos com infecção congênita. Os anticorpos IgG policlonais evocados pela infecção são parasiticidas *in vitro* na presença de complemento sérico e são a base para o teste de corante de Sabin-Feldman. Contudo, a imunidade mediada por células é a principal resposta protetora induzida pelo parasita durante a infecção do hospedeiro. Macrófagos são ativados depois da fagocitose de parasitas opsonizados por anticorpos. Essa ativação pode levar à morte do parasita, por um processo dependente ou independente de oxigênio. Se o parasita não é fagocitado e entra no macrófago por penetração ativa, ele continua a se replicar, e essa replicação pode representar o mecanismo para transporte e disseminação a órgãos distantes. O *Toxoplasma* estimula uma resposta robusta de IL-12 pelas células dendríticas humanas. O requisito para coestimulação via CD40/154 foi estabelecido. As respostas de células T CD4+ e CD8+ são antígeno-específicas e estimulam ainda mais a produção de uma variedade de linfocinas importantes que expandem o repertório de células T e células exterminadoras naturais. O *T. gondii* é um potente indutor de um fenótipo T_H1, com IL-12 e IFN-γ desempenhando um papel essencial no controle do crescimento de parasitas no hospedeiro. A regulação da resposta inflamatória está, pelo menos parcialmente, sob o controle de uma resposta T_H2 que inclui a produção de IL-4 e IL-10 em indivíduos soropositivos. Tanto indivíduos assintomáticos como aqueles com infecção ativa podem ter uma proporção CD4+ para CD8+ diminuída. Esse desvio pode estar correlacionado com uma síndrome de doença, mas não necessariamente com o desfecho da enfermidade. Clones de células T humanas, tanto de fenótipo CD4+ como CD8+, são citolíticos contra macrófagos infectados por parasitas. Esses clones de células T produzem citocinas que são “microbiostáticas”. IL-18, IL-7 e IL-15 regulam para cima a produção de IFN-γ e podem ser importantes durante infecção aguda e crônica. O efeito de IFN-γ pode ser paradoxal, também com estimulação de uma resposta reguladora para baixo do hospedeiro.

Embora se acredite que a infecção por *T. gondii* seja recrudescente em pacientes com Aids ou outros estados de imunodepressão, títulos de anticorpos não são úteis para estabelecer reativação ou para o acompanhamento da atividade da infecção. A ausência de sorologias positivas sugere um diagnóstico alternativo, embora pacientes com Aids possam ter sorologias limítrofes ou baixas. As células T de pacientes com Aids em reativação da toxoplasmose deixam de secretar tanto IFN-γ como IL-2. Essa alteração na produção de tais citocinas imunes críticas contribui para a persistência da infecção. A infecção por *Toxoplasma* frequentemente se desenvolve tardiamente no curso de Aids, quando a perda de mecanismos protetores dependentes de células T, particularmente células T CD8+, torna-se mais pronunciada.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em pessoas cujos sistemas imunes estão intactos, a toxoplasmose aguda geralmente é assintomática e autolimitada. Essa condição pode passar despercebida em 80-90% dos adultos e crianças com infecção adquirida. A natureza assintomática dessa infecção torna o diagnóstico difícil em mães infectadas durante a gravidez. Em contraste, a variedade ampla de manifestações clínicas em crianças com infecção congênita inclui complicações neurológicas graves, como hidrocefalia, microcefalia, deficiência intelectual e coriorretinite. Se a infecção pré-natal for grave, pode ocorrer falência de múltiplos órgãos e morte fetal intrauterina subsequente. Em crianças e adultos, a infecção crônica pode persistir durante toda a vida, com poucas consequências para o hospedeiro imunocompetente.

Toxoplasmose em pacientes imunocompetentes A manifestação mais comum da toxoplasmose aguda é a linfadenopatia cervical. Os gânglios podem ser solitários ou múltiplos, geralmente são indolores, discretos e variam em firmeza. Linfadenopatia também pode ser encontrada nas áreas suboccipital, supraclavicular, inguinal e mediastínica. Linfadenopatia generalizada ocorre em 20-30% dos pacientes sintomáticos. Entre 20 a 40% dos pacientes com linfadenopatia também têm cefaleia, mal-estar geral, fadiga e febre (geralmente com uma temperatura < 40ºC). Uma proporção menor de indivíduos sintomáticos tem mialgia, dor de garganta, dor abdominal, exantema maculopapular, meningoencefalite e confusão. Complicações raras associadas a infecção no hospedeiro imunologicamente normal incluem pneumonia, miocardite, encefalopatia, pericardite e polimiosite. Os sinais e sintomas associados a infecção aguda geralmente regridem dentro de várias semanas, embora a linfadenopatia possa persistir por alguns meses. Em uma epidemia, a toxoplasmose foi diagnosticada corretamente em apenas 3 dos 25 pacientes que consultaram médicos. Se a toxoplasmose for considerada no diagnóstico diferencial, a triagem laboratorial e sorológica de rotina deve preceder a biópsia de gânglio.

É observado atualmente que genótipos de *T. gondii* prevalentes na América do Sul podem ser mais virulentos que aqueles vistos na América do Norte ou na Europa. Esses genótipos podem estar associados a doença ocular aguda ou recorrente em indivíduos imunocompetentes, e também têm sido associados a pneumonite e a um quadro de sepse fulminante em indivíduos imunologicamente normais. Assim, uma história detalhada é crucial para o estabelecimento de um diagnóstico.

Os resultados de exames laboratoriais de rotina geralmente não são notáveis, exceto por linfocitose mínima, velocidade de hemossedimentação elevada e um aumento irrisório dos níveis de aminotransferases séricas. A avaliação do líquido cerebrospinal (LCS) em casos com evidência de encefalopatia ou meningoencefalite mostra uma elevação da pressão intracraniana, pleocitose mononuclear (10-50 células/mL), um leve aumento da concentração de proteína e (ocasionalmente) um aumento do nível de gamaglobulina. A amplificação por PCR da sequência-alvo de DNA do *Toxoplasma* no LCS pode ser útil. O LCS dos indivíduos com infecção crônica é normal.

Infecção de pacientes imunocomprometidos Os pacientes com Aids e aqueles recebendo terapia imunossupressora para distúrbios linfoproliferativos estão em risco maior de desenvolver toxoplasmose aguda. A toxoplasmose também tem sido relatada após tratamento com anticorpos ao fator de necrose tumoral. A infecção pode ser devida ou à reativação de infecção latente ou à aquisição de parasitas de fontes exógenas, como sangue ou órgãos transplantados. Em indivíduos com Aids, acredita-se que > 95% dos casos de encefalite por *Toxoplasma* (ET) devam-se a infecção recrudescente. Na maioria desses casos, a encefalite se desenvolve quando a contagem de células T CD4+ cai abaixo de 100/µL. Em hospedeiros imunocomprometidos, a doença pode ser rapidamente fatal se não tratada. Assim, o diagnóstico acurado e o início de terapia apropriada são necessários para prevenir infecção fulminante.

A toxoplasmose é a principal infecção oportunista do SNC em pessoas com Aids. Embora a origem geográfica possa estar relacionada com a frequência da infecção, ela não tem correlação com a gravidade da doença em hospedeiros imunocomprometidos. Indivíduos com Aids que são soropositivos para *T. gondii* estão em alto risco de encefalite. Antes do advento da TARV atual, cerca de um terço dos 15-40% de pacientes adultos de Aids nos Estados Unidos que tinham infecção latente com *T. gondii* desenvolveram ET. A ET ainda pode ser uma infecção de apresentação em indivíduos que não estão conscientes de seu estado de positividade para HIV.

Os sinais e sintomas de toxoplasmose aguda em pacientes imunocomprometidos envolvem principalmente o SNC **(Fig. 253.2)**. Mais de 50% dos pacientes com manifestações clínicas têm envolvimento intracerebral. Os achados clínicos na apresentação variam de disfunção não focal a focal. Os achados do SNC incluem encefalopatia, meningoencefalite e lesões tumorais. Os pacientes podem se apresentar com alteração do estado mental (75%), febre (10-72%), convulsões (33%), cefaleias (56%) e achados neurológicos focais (60%), inclusive déficits motores, paralisias de nervos cranianos, transtornos dos movimentos, dismetria, perda de campo visual e afasia. Os pacientes que se apresentam com evidências de disfunção cortical difusa desenvolvem sinais de doença neurológica focal à medida que a infecção progride. Essa condição alterada deve-se não apenas à encefalite necrosante causada por invasão direta do parasita, mas também a efeitos secundários, inclusive vasculite, edema e hemorragia. O início da infecção pode variar desde um processo insidioso ao longo de várias semanas, até um estado agudo de confusão, com déficits focais fulminantes, inclusive hemiparesia, hemiplegia, defeitos de campo visual, cefaleia localizada e convulsões focais.

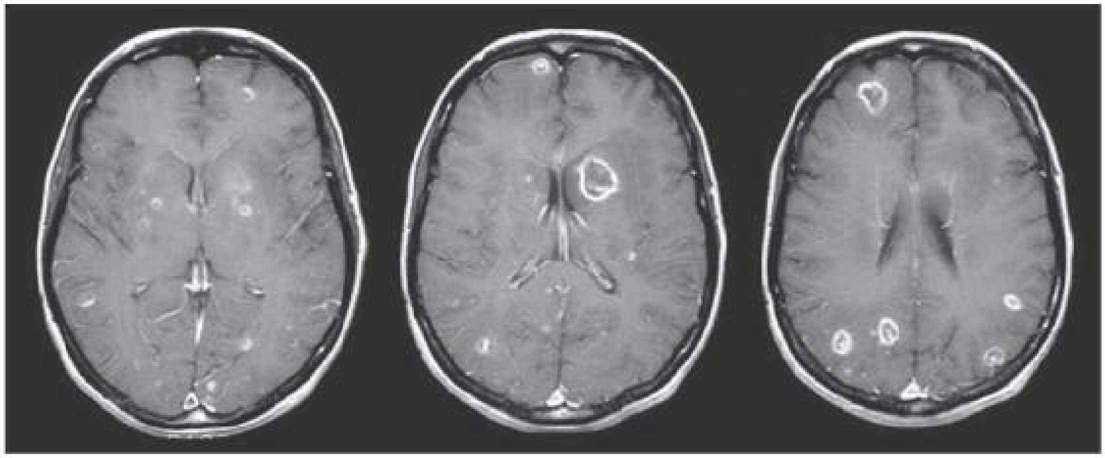

FIGURA 253.2 **Encefalite por toxoplasma em um paciente de 36 anos de idade com Aids.** As múltiplas lesões são demonstradas por imagens de ressonância magnética (RM) (ponderada em T1 com realce de gadolínio) *(Cortesia de Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH; com autorização.)*

Embora lesões possam ocorrer em qualquer parte do SNC, as áreas mais frequentemente envolvidas parecem ser o pedúnculo cerebral, os núcleos da base, a glândula hipófise e a junção corticomedular. O envolvimento do pedúnculo cerebral dá origem a uma variedade de disfunções neurológicas, inclusive paralisia de nervos cranianos, dismetria e ataxia. Com a infecção dos núcleos da base, os pacientes podem desenvolver hidrocefalia, movimentos coreiformes e coreoatetose. *Toxoplasma* geralmente causa encefalite, e o envolvimento de meninges é incomum. Os achados no LCS podem não ser notáveis, ou podem incluir um aumento modesto da contagem de células e da concentração de proteína – mas não de glicose. Não obstante, o parasita pode ser detectado por PCR no LCS de muitos pacientes com ET.

A toxoplasmose cerebral precisa ser diferenciada de outras infecções oportunistas ou tumores do SNC em pacientes com Aids. O diagnóstico diferencial compreende encefalite por herpes simples, meningite criptocócica, leucoencefalopatia multifocal progressiva e linfoma primário do SNC. O envolvimento da glândula hipófise pode dar origem a pan-hipopituitarismo e hiponatremia por secreção inapropriada de vasopressina (hormônio antidiurético). O distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND [*HIV-associated neurocognitive disorder*]) pode se apresentar como deficiência cognitiva, perda de atenção e memória alterada. A biópsia cerebral, em pacientes que tenham sido tratados para ET, mas que continuam a exibir disfunção neurológica, frequentemente deixa de identificar microrganismos.

Autópsias de pacientes infectados por *Toxoplasma* têm demonstrado o envolvimento de múltiplos órgãos, inclusive pulmões, trato gastrintestinal, pâncreas, pele, olhos, coração e fígado. A pneumonia por *Toxoplasma* pode ser confundida com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC). O envolvimento respiratório geralmente se apresenta como dispneia, febre e uma tosse não produtiva, e pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda, com hemoptise, acidose metabólica, hipotensão e (ocasionalmente) coagulação intravascular disseminada. Os estudos histopatológicos demonstram necrose e um infiltrado celular misto. A presença de microrganismos é um indicador diagnóstico útil, mas eles também podem ser encontrados em tecido sadio. A infecção do coração geralmente é assintomática, mas pode se associar ao tamponamento cardíaco ou à insuficiência biventricular. Infecções do trato gastrintestinal e do fígado têm sido documentadas.

Toxoplasmose congênita Entre 400 e 4.000 lactentes nascidos todos os anos nos Estados Unidos são afetados por toxoplasmose congênita. A infecção aguda em mães que adquirem *T. gondii* durante a gravidez geralmente é assintomática; a maioria dessas mulheres é diagnosticada por meio de triagem sorológica pré-natal. A infecção da placenta leva à infecção hematogênica do feto. Quando a gestação prossegue, a proporção de fetos infectados aumenta, mas a gravidade clínica da infecção declina. Embora as crianças infectadas possam ser assintomáticas inicialmente, a persistência de *T. gondii* pode resultar em reativação e doença clínica – mais frequentemente coriorretinite – décadas mais tarde. Fatores associados com incapacidades relativamente graves incluem retardos no diagnóstico e iniciação da terapia, hipoxia e hipoglicemia neonatal, deficiência visual profunda (ver “Infecção ocular”, adiante), hidrocefalia não corrigida e pressão intracraniana aumentada. Se tratadas apropriadamente, mais de 70% das crianças têm desenvolvimento, achados neurológicos e oftalmológicos normais nas avaliações de seguimento. O tratamento por um ano com pirimetamina, uma sulfonamida e ácido folínico é tolerado com toxicidade mínima (ver “Tratamento”, adiante).

Infecção ocular Estima-se que a infecção com *T. gondii* cause 35% de todos os casos de coriorretinite nos Estados Unidos e Europa. Acreditava-se anteriormente que a maioria dos casos de doença ocular fosse devida à infecção congênita. A toxoplasmose ocular nova em indivíduos imunocompetentes ocorre de forma mais comum do que era apreciado no passado e foi associada a surtos em Victoria (British Columbia) e na América do Sul. Uma variedade de manifestações oculares é documentada, inclusive visão turva, escotomas, fotofobia e dor ocular. Envolvimento da mácula ocorre, com perda de visão central e nistagmo secundário à má fixação. O comprometimento dos músculos extraoculares pode levar a distúrbios de convergência e a estrabismo. O exame oftalmológico deve ser realizado em recém-nascidos com suspeita de infecção congênita. Quando a inflamação regride, a visão melhora, mas exacerbações episódicas de coriorretinite, que destroem progressivamente o tecido retiniano e levam ao glaucoma, são comuns. O exame oftalmológico revela áreas brancoamareladas, semelhantes a algodão, com margens indistintas de hiperemia. Quando as lesões envelhecem, placas brancas com bordas distintas e manchas pretas dentro do pigmento retiniano tornam-se mais aparentes. As lesões geralmente estão localizadas próximo ao polo posterior da retina; elas podem ser isoladas, mas, mais comumente, são múltiplas. As lesões congênitas podem ser unilaterais ou bilaterais, e mostram evidência de degeneração coriorretiniana massiva com fibrose extensa. Circundando essas áreas de envolvimento estão retina e vasculatura normais. Em pacientes com Aids, as lesões da retina frequentemente são grandes, com necrose retiniana difusa, e incluem tanto taquizoítos livres como cistos contendo bradizoítos. A coriorretinite toxoplásmica pode ser um pródromo do desenvolvimento de encefalite.

DIAGNÓSTICO

Tecidos e líquidos corporais O diagnóstico diferencial da toxoplasmose aguda pode ser feito por cultura apropriada, testes sorológicos e PCR **(Quadro 253.1)**. Embora difícil e disponível apenas em laboratórios especializados, o isolamento de *T. gondii* do sangue ou outros líquidos corporais pode ser conseguido após subinoculação da amostra na cavidade peritoneal de camundongos. Se nenhum parasita for encontrado no líquido peritoneal do camundongo 6-10 dias após a inoculação, seu título sérico contra o *Toxoplasma* pode ser avaliado 4-6 semanas depois. O isolamento de *T. gondii* nos líquidos corporais do paciente reflete infecção aguda, ao passo que o isolamento de tecido de biópsia é somente uma indicação da presença de cistos teciduais, e não deve ser mal interpretado como evidência de toxoplasmose aguda. Parasitemia persistente em pacientes com infecção latente, assintomática, é rara. O exame histológico de gânglios linfáticos pode sugerir as alterações características descritas anteriormente. A demonstração de taquizoítos em linfonodos estabelece o diagnóstico de toxoplasmose aguda. Do mesmo modo que a subinoculação em camundongos, a demonstração histológica de cistos contendo bradizoítos confirma a infecção prévia com *T. gondii*, mas não é diagnóstica para infecção aguda.

QUADRO 253.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL LABORATORIAL DE TOXOPLASMOSE

Situação clínica	Diagnóstico alternativo	Características distintivas
Síndrome de mononucleose	Infecção pelo vírus Epstein-Barr	Sorologia
	Infecção por citomegalovírus	Sorologia/PCR ou cultura
	Infecção pelo HIV	Sorologia/carga viral
	Infecção por *Bartonella* (doença da arranhadura do gato)	Biópsia (PCR ou cultura)/sorologia
	Linfoma	Biópsia
Infecção congênita	Infecção por citomegalovírus	Cultura viral/PCR
	Infecção pelo herpes-vírus simples	Cultura viral/PCR
	Infecção pelo vírus da rubéola	Cultura viral/sorologia
	Sífilis	Sorologia
	Listeriose	Cultura bacteriana
Coriorretinite em indivíduo imunocompetente	Tuberculose	Cultura bacteriana
	Sífilis	Sorologia
	Histoplasmose	Sorologia/cultura
Coriorretinite em paciente com Aids	Infecção por citomegalovírus	Cultura viral/PCR
	Sífilis	Sorologia
	Infecção pelo herpes-vírus simples	Cultura viral/PCR
	Infecção pelo vírus varicela-zóster	Cultura viral/PCR
	Infecção fúngica	Cultura
Lesões do SNC em paciente com Aids	Linfoma ou tumor metastático	Biópsia de tecido
	Abscesso cerebral	Biópsia e cultura
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	PCR para vírus JC
	Infecção fúngica	Biópsia e cultura
	Infecção micobacteriana	Biópsia e cultura

Abreviações: Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV, vírus da imunodeficiência humana; SNC, sistema nervoso central; PCR, reação em cadeia da polimerase.
Fonte: Adaptado de JD Schwartzman: Toxoplasmosis, *in Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Hoboken, Wiley, 2001.

Sorologia Os procedimentos mencionados anteriormente têm grande valor diagnóstico, mas são limitados por dificuldades encontradas, ou no crescimento de parasitas *in vivo*, ou na identificação de taquizoítos por métodos histoquímicos. Os testes sorológicos se tornaram o método rotineiro de diagnóstico.

O diagnóstico de infecção aguda com *T. gondii* pode ser estabelecido por detecção da presença simultânea de anticorpos IgG e IgM ao *Toxoplasma* no soro. A presença de

IgA circulante favorece o diagnóstico de infecção aguda. O teste de corante de Sabin-Feldman, o teste de anticorpo fluorescente indireto e o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), todos mensuram satisfatoriamente anticorpo IgG circulante ao *Toxoplasma*. Títulos de IgG positivos (> 1:10) podem ser detectados bastante cedo, como 2-3 semanas depois da infecção. Esses títulos geralmente alcançam o pico em 6-8 semanas e declinam lentamente a um novo nível de linha de base, que persiste por toda a vida. A avidez por anticorpo aumenta com o tempo, e pode ser útil em casos difíceis durante a gravidez para estabelecer quando a infecção pode ter ocorrido. O título sérico de IgM deve ser mensurado em conjunto com o título de IgG para estabelecer melhor o tempo de infecção; o duplo sanduíche IgM-ELISA ou o ensaio imunoabsorvente de IgM (IgM-ISAGA) deve ser usado. Ambos os ensaios são específicos e sensíveis, com menos resultados falso-positivos que outros testes comerciais. O duplo sanduíche IgA-ELISA é mais sensível que o IgM-ELISA para detectar infecção congênita no feto e no recém-nascido. Embora um resultado de IgM negativo com um título de IgG positivo indique infecção distante, a IgM pode persistir por > um ano, não devendo ser considerada necessariamente um reflexo de doença aguda. Se houver suspeita de toxoplasmose aguda, um painel mais extenso de testes sorológicos pode ser realizado. Nos Estados Unidos, os testes estão disponíveis no *Toxoplasma* Serology Laboratory na Palo Alto Medical Foundation (*http://www.pamf.org/serology/clinicianguide.html*).

Diagnóstico molecular Abordagens moleculares podem detectar diretamente *T. gondii* em amostras biológicas, independentemente da resposta sorológica. Resultados obtidos com PCR têm sugerido alta sensibilidade, especificidade e utilidade clínica no diagnóstico de ET, e a tecnologia de PCR pode estar se tornando mais prontamente disponível em situações de pobreza de recursos. A PCR em tempo real é uma técnica promissora que pode fornecer resultados quantitativos. Isolados podem ser submetidos à tipagem genética e sequências polimórficas podem ser obtidas, com a consequente identificação da cepa precisa. Estudos epidemiológicos moleculares com marcadores polimórficos têm sido úteis para se correlacionar sinais e sintomas clínicos da doença com diferentes genótipos de *T. gondii*.

Adulto ou criança imunocompetente Para o paciente que se apresenta apenas com linfadenopatia, um título positivo de IgM é uma indicação de infecção aguda – e uma indicação para terapia, se clinicamente justificável (ver “Tratamento”, adiante). O título sérico de IgM deve ser determinado novamente em três semanas. Uma elevação no título de IgG sem um aumento do título de IgM sugere que há infecção, mas não aguda. Se houver aumento limítrofe em IgG ou IgM, os títulos devem ser reavaliados em 3-4 semanas.

Hospedeiro imunocomprometido Um diagnóstico clínico presuntivo de ET em pacientes com Aids baseia-se em apresentação clínica, história de exposição (como evidenciada por sorologia positiva) e avaliação radiológica. Para detecção de infecção latente com *T. gondii*, as pessoas infectadas por HIV devem ser testadas para anticorpo IgG a *Toxoplasma* logo depois que a infecção com HIV for diagnosticada. Quando esses critérios são usados, o valor preditivo é de até 80%. Mais de 97% dos pacientes com Aids e toxoplasmose têm anticorpo IgG a *T. gondii* no soro. Anticorpo IgM no soro geralmente não é detectável. Embora títulos de IgG realmente se correlacionem com infecção ativa, a evidência sorológica de infecção quase sempre precede o desenvolvimento de ET. Portanto, é importante determinar o estado de anticorpos para *Toxoplasma* de todos os pacientes infectados com HIV. Os títulos de anticorpos podem variar de negativos a 1:1.024 em pacientes com Aids e ET. Menos de 3% dos pacientes não têm anticorpos a *Toxoplasma* demonstrável ao diagnóstico de ET.

Os pacientes com ET têm anormalidades focais ou multifocais demonstráveis por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A avaliação neurorradiológica deve incluir TC do crânio com dose dupla de contraste. Por esse exame, lesões isoladas e, frequentemente, múltiplas (< 2 cm) podem ser identificadas com ampliação por contraste. A RM geralmente demonstra lesões múltiplas localizadas em ambos os hemisférios, com os núcleos da base e a junção corticomedular mais comumente envolvidos; a RM propicia uma avaliação mais sensível da eficácia da terapia do que a TC **(Fig. 253.2)**. Esses achados não são patognomônicos de infecção por *Toxoplasma*, pois 40% dos linfomas do SNC são multifocais, e 50% são amplificadores em anel. Tanto para imagens de RM como de TC, a taxa de resultados falso-negativos é de aproximadamente 10%. O achado de uma lesão isolada na imagem de RM aumenta a probabilidade de linfoma primário do SNC (no qual as lesões solitárias são quatro vezes mais prováveis que na ET) e fortalece a argumentação para a realização de uma biópsia do cérebro. Frequentemente, um teste terapêutico de medicamentos contra *Toxoplasma* é usado para avaliação diagnóstica. O tratamento de ET presuntiva com pirimetamina mais sulfadiazina ou clindamicina resulta em melhora clínica quantificável em > 50% dos pacientes, pelo terceiro dia. Leucovorina é administrada para prevenir toxicidade na medula óssea. Pelo sétimo dia, > 90% dos pacientes tratados mostram evidências de melhora. Em contraste, se os pacientes não respondem ou têm linfoma, os sinais e os sintomas clínicos pioram pelo sétimo dia. Pacientes nessa categoria precisam de biópsia de cérebro, com ou sem uma mudança na terapia. Esse procedimento pode atualmente ser realizado por um método estereotáxico guiado por TC, que reduz o potencial para complicações. A biópsia cerebral para *T. gondii* identifica microrganismos em 50-75% dos casos. Ampliação de PCR no LCS pode confirmar toxoplasmose ou sugerir diagnósticos alternativos **(Quadro 253.1)**, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (positiva para vírus JC) ou linfoma primário do SNC (positivo para vírus Epstein-Barr).

TC e RM com contraste são atualmente os exames de imagem padrão para ET. Como em outras condições, a resposta radiológica pode ser retardada em relação à resposta clínica. A resolução das lesões pode levar de três semanas a seis meses. Alguns pacientes mostram melhora clínica apesar de piora dos achados radiológicos.

Infecção congênita O tópico de preocupação quando uma mulher grávida tem evidência de infecção recente com *T. gondii* é se o feto está infectado. A análise por PCR do líquido amniótico para o gene B1 de *T. gondii* tem substituído a amostra de sangue fetal. O diagnóstico sorológico baseia-se na persistência de anticorpo IgG ou de um título positivo de IgM depois da primeira semana de vida (um período de tempo que exclui vazamento placentário). A determinação de IgG deve ser repetida a cada dois meses. Um aumento de IgM além da primeira semana de vida é indicativo de infecção aguda. Até 25% dos recém-nascidos infectados podem ser soronegativos e ter exames físicos de rotina normais. Assim, a avaliação ocular e cerebral, com exame oftalmológico, avaliação do LCS e estudos de imagem é importante para se estabelecer o diagnóstico.

Toxoplasmose ocular O título de anticorpo sérico pode não se correlacionar com a presença de lesões ativas no fundo de olho, particularmente em casos de toxoplasmose congênita. Em geral, um título positivo de IgG (mensurado em soro não diluído se necessário), em conjunto com lesões típicas, estabelece o diagnóstico. A produção de anticorpos em líquidos oculares, expressa em termos do coeficiente de Goldmann-Witmer, tem sido descrita para o diagnóstico de lesão ocular, mas nem sempre se correlaciona com os resultados de PCR. Se as lesões são atípicas e o título sérico de anticorpos está na faixa de baixa positividade, o diagnóstico é presuntivo. A dosagem de IgG policlonal antígeno-específica parasitária, bem como a PCR parasita-específica, pode facilitar o diagnóstico. Em conformidade, o diagnóstico clínico de toxoplasmose ocular pode ser confirmado por exames de laboratório em 60-90% dos casos, dependendo do tempo da punção de câmara anterior e da bateria de análises de anticorpo usada. Nos casos remanescentes, a possibilidade de um diagnóstico laboratorial falso-negativo ou de um diagnóstico clínico incorreto não pode ser esclarecida.

TRATAMENTO TOXOPLASMOSE

INFECÇÃO CONGÊNITA

Os neonatos com infecção congênita são tratados com pirimetamina oral (1 mg/kg) e sulfadiazina (100 mg/kg) com ácido folínico diariamente, por um ano. Dependendo dos sinais e sintomas, prednisona (1 mg/kg/dia) pode ser usada para infecção congênita. Alguns Estados dos Estados Unidos e alguns países fazem a triagem rotineira de mulheres grávidas (França, Áustria) e/ou recém-nascidos (Dinamarca, Massachusetts). Os regimes de manejo e tratamento variam conforme o país e o centro de tratamento. A maioria dos especialistas usa espiramicina para tratar mulheres gestantes que têm toxoplasmose aguda no início da gravidez, e usa pirimetamina/sulfadiazina/ácido folínico para tratar mulheres que fazem soroconversão depois de 18 semanas de gestação, ou em casos de infecção fetal documentada. Esse tratamento é um tanto controvertido: estudos clínicos, que incluíram poucas mulheres não tratadas, não comprovaram a eficácia de tal terapia para prevenir toxoplasmose congênita. Entretanto, os estudos sugerem realmente que o tratamento durante a gravidez diminui a gravidade da infecção. Muitas mulheres que são infectadas no primeiro trimestre optam pela interrupção da gravidez. Àquelas que não interrompem a gravidez, é oferecida terapia antibiótica pré-natal para reduzir a frequência e a gravidade da infecção por *Toxoplasma* no lactente.[1] A duração ótima do tratamento para uma criança com toxoplasmose congênita assintomática não está clara, embora a maioria dos médicos nos Estados Unidos trataria a criança por 1 ano, à luz de estudos de coorte conduzidos pelo National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study.

INFECÇÃO EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES

Adultos e crianças maiores imunologicamente competentes, que têm somente linfadenopatia, não necessitam de terapia específica, a menos que tenham sintomas intensos persistentes. Os pacientes com toxoplasmose ocular geralmente são tratados por um mês com pirimetamina mais sulfadiazina ou clindamicina e, algumas vezes, com prednisona. O tratamento deve ser supervisionado por um oftalmologista com experiência em doença por *Toxoplasma*. A doença ocular pode ser autolimitada sem tratamento, mas a terapia é considerada, em geral, para lesões que são graves ou próximas da fóvea ou do disco óptico.

INFECÇÃO EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Profilaxia primária Os pacientes com Aids devem ser tratados para toxoplasmose aguda; em pacientes imunocomprometidos, a toxoplasmose é rapidamente fatal se não tratada. Antes da introdução de TARV, o tempo mediano de sobrevida era de > 1 ano para os pacientes que podiam tolerar o tratamento para ET. Apesar de sua toxicidade, os fármacos usados para tratar ET eram necessários para sobrevivência antes da TARV. A incidência de ET declinou à medida que a sobrevida de pacientes com infecção por HIV aumentou por causa do uso de TARV.

Na África, muitos pacientes são diagnosticados com infecção por HIV somente depois de desenvolverem infecções oportunistas. Portanto, o tratamento ótimo dessas infecções oportunistas é importante para que os benefícios da TARV subsequente sejam concretizados. A incidência de ET em situações de poucos recursos não está clara, por causa de uma falta de instalações para testes sorológicos e estudos de imagem. Pacientes com Aids que são soropositivos para *T. gondii* e que têm uma contagem de linfócitos T CD4+ de < 100/µL devem receber profilaxia contra ET.

Dos agentes disponíveis atualmente, sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) parece ser uma alternativa eficaz para o tratamento de ET em cenários pobres em recursos, onde a combinação preferida de pirimetamina mais sulfadiazina não esteja disponível. A dose diária de SMX-TMP (um comprimido de concentração dupla) que é recomendada como o regime preferido para profilaxia de PPC é efetiva contra ET. Se os pacientes não podem tolerar SMX-TMP, a alternativa recomendada é dapsona-pirimetamina, a qual, de modo semelhante, é efetiva contra PPC. Atovaquona, com ou sem pirimetamina, também pode ser considerada. A monoterapia profilática com dapsona, pirimetamina, azitromicina, claritromicina ou pentamidina em aerossol provavelmente é insuficiente. Os pacientes com Aids que são soronegativos para *Toxoplasma* e que não estão recebendo profilaxia para PPC devem ser reavaliados quanto a anticorpo IgG para *Toxoplasma* se sua contagem de células T CD4+ cair para < 100/µL. Se a soroconversão acontecer, então o paciente deve receber profilaxia conforme descrito anteriormente.

Suspensão da profilaxia primária Estudos atuais indicam que a profilaxia contra ET pode ser suspensa em pacientes que tenham respondido à TARV e cuja contagem de linfócitos T CD4+ tenha sido > 200/µL por três meses. Embora os pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ de < 100/µL tenham maior risco de desenvolver ET, o risco de que essa condição se desenvolva quando a contagem aumenta para 100-200/µL ainda não foi estabelecido. Então, a profilaxia deve ser suspensa quando a contagem aumentar para > 200/µL. A suspensão da terapia reduz a carga de comprimidos; o potencial para toxicidade de fármacos, a interação medicamentosa ou a seleção de patógenos resistentes a fármacos; e o custo. A profilaxia deve ser recomeçada se a contagem de linfócitos T CD4+ diminuir novamente para < 100-200/µL.

Os indivíduos que tenham completado a terapia inicial para ET devem receber tratamento indefinidamente, a menos que a reconstituição imune, com uma contagem de células T CD4+ de > 200/µL, ocorra como uma consequência da TARV. A terapia de combinação com pirimetamina mais sulfadiazina mais ácido folínico é efetiva para esse propósito. Uma alternativa à sulfadiazina nesse esquema é a clindamicina.

Suspensão da profilaxia secundária (terapia de manutenção de longo prazo) Os pacientes recebendo profilaxia secundária para ET têm baixo risco de recidiva quando tiverem completado a terapia inicial para ET, permanecerem assintomáticos e tiverem evidência de função imune restaurada. Indivíduos com infecção por HIV devem ter uma contagem de linfócitos T CD4+ de > 200/μL por pelo menos seis meses depois da TARV. Essa recomendação é consistente com dados mais extensos que indicam a segurança de suspender a profilaxia secundária para outras infecções oportunistas durante a doença avançada por HIV. Um exame de repetição de RM do cérebro é recomendado. A profilaxia secundária deve ser reintroduzida caso a contagem de linfócitos T CD4+ diminuir para < 200/μL.

PREVENÇÃO

Todas as pessoas infectadas por HIV devem ser aconselhadas com relação a fontes de infecção por *Toxoplasma*. As chances de infecção primária com *Toxoplasma* podem ser reduzidas não se ingerindo carne malcozida e evitando-se materiais contaminados com oocistos (p. ex., a caixa de areia de um gato). Especificamente, a carne de ovinos, bovinos e suínos deve ser cozida até uma temperatura interna de 74-77ºC; em uma perspectiva mais prática, carne cozida até que não esteja mais rósea por dentro geralmente satisfaz esse requisito. As mãos devem ser lavadas rigorosamente após trabalho no jardim, e todas as frutas e hortaliças devem ser lavadas. A ingestão de moluscos crus é um fator de risco para toxoplasmose, pois o mecanismo alimentar por filtração de ostras e mexilhões concentra oocistos.

Se o paciente possuir um gato, a caixa de dejetos deve ser limpa ou trocada diariamente, preferencialmente por uma pessoa negativa para HIV e não gestante; alternativamente, os pacientes devem lavar suas mãos rigorosamente após trocar a caixa de dejetos. Se possível, as caixas de dejetos devem ser trocadas diariamente, pois os oocistos excretados recentemente não terão esporulado e não serão infecciosos. Os pacientes devem ser encorajados a manter seus gatos dentro de casa e a não adotar ou manusear gatos de rua. Os gatos devem ser alimentados somente com alimentos comerciais enlatados ou ressecados, ou comida bem cozida, e não com carnes cruas ou malcozidas. Os pacientes não precisam ser aconselhados a se separar de seus gatos ou a tê-los testados para toxoplasmose. O sangue destinado para transfusão em indivíduos imunocomprometidos soronegativos para *Toxoplasma* deve ser rastreado para anticorpos contra *T. gondii*. Embora essa triagem sorológica não seja realizada rotineiramente, as mulheres soronegativas devem ser rastreadas para evidência de infecção várias vezes durante a gravidez se forem expostas a condições ambientais que as ponham em risco de infecção com *T. gondii*. Os indivíduos HIV-positivo devem aderir rigorosamente a essas medidas preventivas.

[1] N. de T. A legislação brasileira não permite a interrupção da gravidez por motivo de infecção fetal.

254

Infecções intestinais por protozoários e tricomoníase

Peter F. Weller

INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS

GIARDÍASE

A *Giardia intestinalis* (também conhecida como *G. lamblia* ou *G. duodenalis*) é um protozoário parasita cosmopolita que habita o intestino delgado de seres humanos e outros mamíferos. A giardíase é uma das doenças parasitárias mais comuns mundialmente, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, causando doença intestinal e diarreia tanto endêmica como epidêmica.

Ciclo de vida e epidemiologia (Fig. 254.1.) A infecção é subsequente à ingestão de cistos resistentes ao ambiente e à saída do parasita do cisto no intestino delgado, liberando trofozoítos flagelados **(Fig. 254.2)**, que se multiplicam por fissão binária. A *Giardia* permanece como um patógeno do intestino delgado proximal, e não se dissemina por via hematogênica. Os trofozoítos ficam livres no lúmen ou se fixam ao epitélio da mucosa por meio de um disco ventral de sucção. Quando um trofozoíto encontra condições alteradas, ele forma um cisto morfologicamente distinto, que é a fase do parasita encontrada nas fezes. Os trofozoítos podem estar presentes, e mesmo predominar, nas fezes soltas ou aquosas, mas é o cisto resistente que sobrevive fora do corpo e é responsável pela transmissão. Os cistos não toleram aquecimento ou dessecação, mas permanecem viáveis por meses em água doce fria. O número de cistos excretados varia amplamente, mas pode se aproximar de 10^7 por grama de fezes.

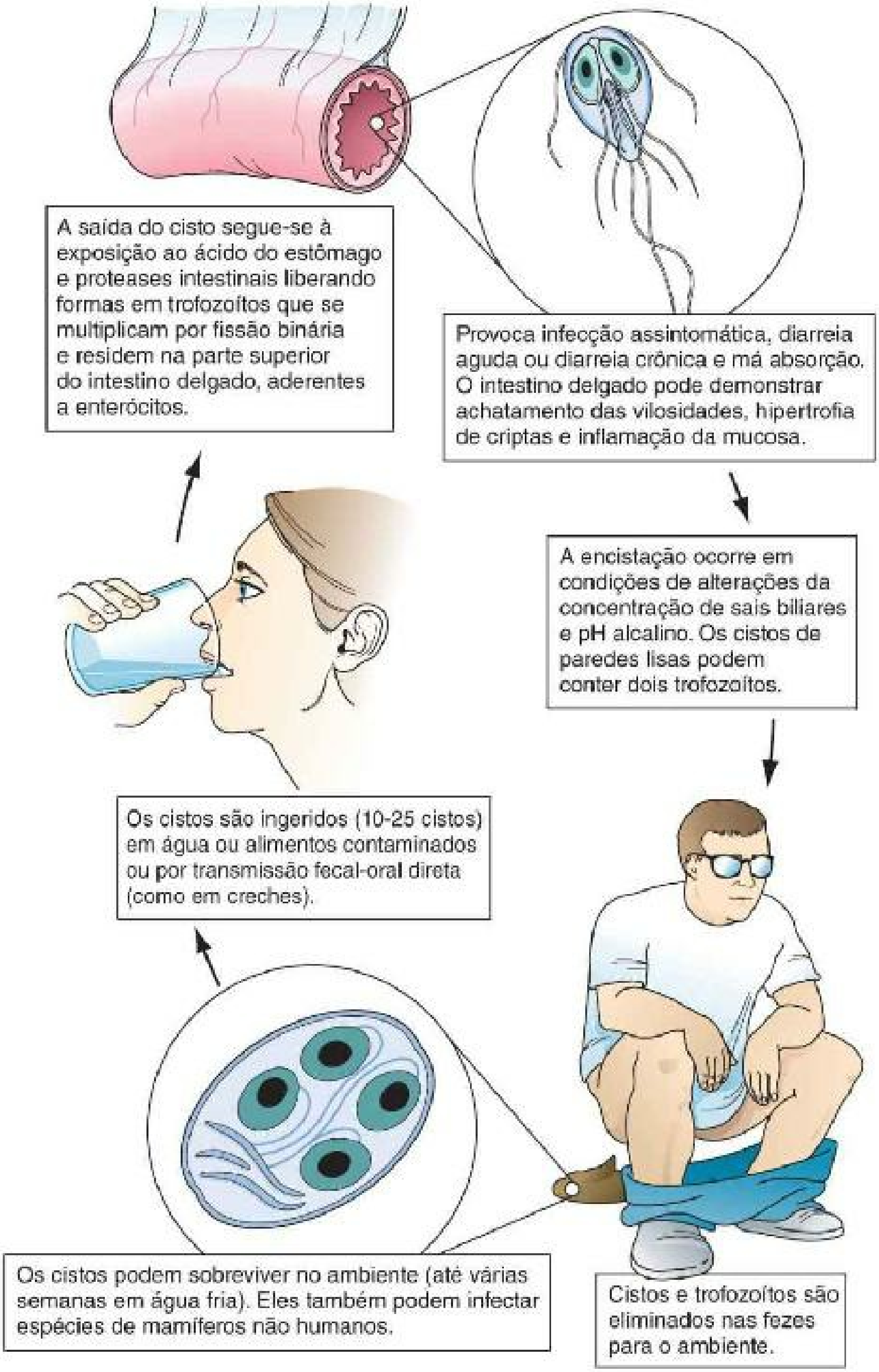

A saída do cisto segue-se à exposição ao ácido do estômago e proteases intestinais liberando formas em trofozoítos que se multiplicam por fissão binária e residem na parte superior do intestino delgado, aderentes a enterócitos.

Provoca infecção assintomática, diarreia aguda ou diarreia crônica e má absorção. O intestino delgado pode demonstrar achatamento das vilosidades, hipertrofia de criptas e inflamação da mucosa.

A encistação ocorre em condições de alterações da concentração de sais biliares e pH alcalino. Os cistos de paredes lisas podem conter dois trofozoítos.

Os cistos são ingeridos (10-25 cistos) em água ou alimentos contaminados ou por transmissão fecal-oral direta (como em creches).

Os cistos podem sobreviver no ambiente (até várias semanas em água fria). Eles também podem infectar espécies de mamíferos não humanos.

Cistos e trofozoítos são eliminados nas fezes para o ambiente.

FIGURA 254.1 Ciclo de vida da *Giardia*. *(Reproduzida, com permissão ,de RL*

Guerrant et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 987. © 2006, com autorização de Elsevier Science.)

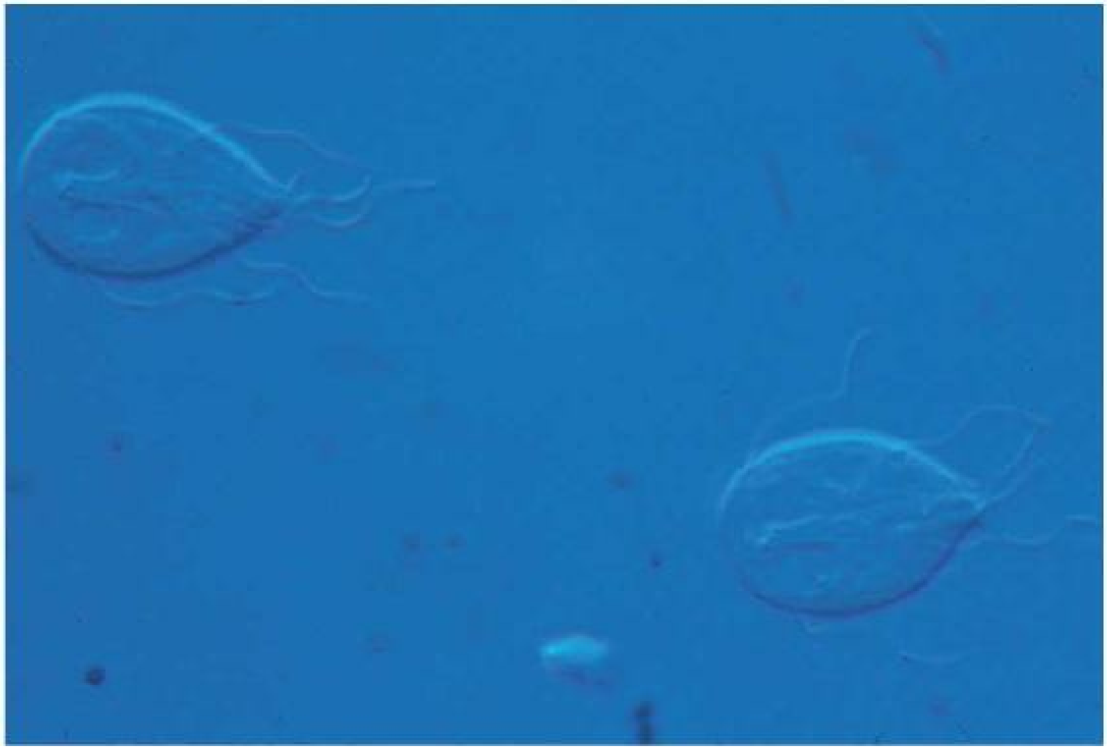

FIGURA 254.2 **Trofozoítos flagelados e binucleados de *Giardia*.**

A ingestão de apenas 10 cistos é suficiente para causar a infecção humana. Como os cistos são infecciosos quando excretados, a transmissão de pessoa a pessoa ocorre quando a higiene fecal é pobre. A giardíase é especialmente prevalente em creches; a disseminação também tem lugar em outros cenários institucionais com má higiene fecal e durante contato oral-anal. Se a comida for contaminada com cistos de *Giardia* depois da cocção ou preparo, pode ocorrer a transmissão veiculada por alimento. A transmissão veiculada pela água é responsável por infecções episódicas (p. ex., em acampados e viajantes) e por grandes epidemias em áreas metropolitanas. Águas de superfície, variando desde riachos de montanhas a grandes reservatórios municipais, podem ser contaminadas com cistos de *Giardia* provenientes de fezes. A eficácia da água como um meio de transmissão é ampliada pelo pequeno inóculo infeccioso da *Giardia*, pela sobrevida longa dos cistos em água fria e pela resistência dos cistos à morte por métodos de cloração rotineiros, que são adequados para controlar bactérias. Cistos viáveis podem ser erradicados da água por fervura ou por filtração.

Nos Estados Unidos, a *Giardia* (do mesmo modo que *Cryptosporidium*; ver adiante) é uma causa comum de epidemias de gastrenterite veiculadas por água. A *Giardia* é comum nos países em desenvolvimento, e as infecções podem ser adquiridas por viajantes.

Há vários genótipos reconhecidos, ou *assemblages*, de *G. intestinalis*. As infecções humanas devem-se às *assemblages* A e B, enquanto outras *assemblages* são mais comuns em outros animais, inclusive gatos e cães. De modo semelhante a castores de reservatórios implicados em epidemias, têm sido encontrados cães e gatos infectados com *assemblages* A e B, uma observação sugestiva de que esses animais podem ser fontes de infecção humana.

A giardíase, como a criptosporidiose, cria um ônus econômico significativo por causa dos custos envolvidos na instalação de sistemas de filtração de água necessários para prevenir epidemias de veiculação hídrica, no manejo de epidemias que envolvem grandes comunidades e na avaliação e tratamento de infecções endêmicas.

Fisiopatologia Os motivos pelos quais alguns, mas não todos, pacientes infectados desenvolvem manifestações clínicas, e os mecanismos pelos quais a *Giardia* causa alterações na função do intestino delgado, são largamente desconhecidos. Embora trofozoítos tenham capacidade de aderir ao epitélio, eles não são invasivos, mas podem provocar apoptose de enterócitos, disfunção da barreira epitelial e má absorção e secreção de células epiteliais. Intolerância à lactose consequente e, em uma minoria de adultos e crianças infectados, má absorção significativa são sinais clínicos da perda de atividades enzimáticas na borda em escova. Na maioria das infecções, a morfologia do intestino é inalterada; entretanto, em pacientes sintomáticos, cronicamente infectados, os achados histopatológicos (inclusive vilosidades achatadas) e as manifestações clínicas às vezes se assemelham às do espru tropical e da enteropatia sensível ao glúten. A patogênese da diarreia na giardíase não é conhecida.

A história natural da infecção por *Giardia* varia muito. As infecções podem ser abortivas, transitórias, recorrentes ou crônicas. Os parasitas *G. intestinalis* variam genotipicamente, e tais variações podem contribuir para os diferentes cursos da infecção. Fatores do parasita, bem como do hospedeiro, podem ser importantes para determinar o curso da infecção e da doença. Tanto respostas celulares como humorais se desenvolvem em infecções humanas, mas seus papéis precisos na patogênese da doença e/ou no controle da infecção são desconhecidos. Visto que pacientes com hipogamaglobulinemia sofrem infecções prolongadas, graves, que respondem mal ao tratamento, as respostas imunes humorais parecem ser importantes. A maior suscetibilidade dos jovens do que dos velhos, e de pessoas recentemente expostas do que de populações expostas cronicamente, sugere que uma imunidade protetora, pelo menos parcial, possa se desenvolver.

Manifestações clínicas As manifestações mórbidas da giardíase variam desde o estado de portador assintomático até diarreia fulminante e má absorção. A maioria das pessoas infectadas é assintomática, mas, em epidemias, a proporção de casos sintomáticos pode ser mais alta. Os sintomas podem se desenvolver de forma súbita ou gradual. Em pessoas com giardíase aguda, os sintomas se desenvolvem depois de um período de incubação que dura pelo menos 5-6 dias, e geralmente 1-3 semanas. Os sintomas iniciais proeminentes incluem diarreia, dor abdominal, empachamento, eructações, flatulência, náusea e vômitos. Embora a diarreia seja comum, as manifestações intestinais altas, como náusea, vômitos, empachamento e dor abdominal, podem predominar. A duração da giardíase aguda geralmente é > 1 semana, embora a diarreia frequentemente regrida. Os indivíduos com giardíase crônica podem se apresentar com ou sem antecedente de ter experimentado um episódio agudo sintomático. A diarreia não é necessariamente proeminente, mas ocorrem aumento da flatulência, fezes soltas, eructação sulfurosa e (em alguns casos) perda de peso. Os sintomas podem ser contínuos ou episódicos e podem persistir por anos. Algumas pessoas que têm sintomas relativamente leves por períodos longos só reconhecem a extensão de seu desconforto retrospectivamente. Febre, presença de sangue e/ou muco nas fezes e outros sinais e sintomas de colite são incomuns, sugerindo um diagnóstico diferente ou uma doença concomitante. Os sintomas tendem a ser intermitentes, mas recorrentes e gradualmente debilitantes, em contraste com os sintomas agudos incapacitantes associados a muitas infecções entéricas bacterianas. Por causa do caráter menos grave da doença e da propensão para infecções crônicas, os pacientes podem buscar orientação médica tardiamente no curso da enfermidade; contudo a doença pode ser grave, resultando em má absorção, perda de peso, retardo do crescimento e desidratação. Numerosas manifestações extraintestinais têm sido descritas, como urticária, uveíte anterior e artrite; não está claro se elas são causadas por giardíase ou por processos concomitantes.

A giardíase pode ser grave em pacientes com hipogamaglobulinemia e pode complicar outras doenças intestinais preexistentes, como a que ocorre na fibrose cística. Em pacientes com Aids, a *Giardia* pode causar doença entérica refratária ao tratamento.

Diagnóstico (Quadro 254.1.) A giardíase é diagnosticada pela detecção de antígenos do parasita nas fezes, por identificação de cistos nas fezes, ou de trofozoítos nas fezes ou no intestino delgado, ou por testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs). Os cistos são ovais, medem 8-12 μm × 7-10 μm e, caracteristicamente, contêm quatro núcleos. Os trofozoítos são parasitas achatados, em forma de pera, dorsalmente convexos, com dois núcleos e quatro pares de flagelos (Fig. 254.2). O diagnóstico às vezes é difícil de se estabelecer. O exame direto de fezes recentes ou adequadamente preservadas, bem como métodos de concentração, deve ser usado. Como a excreção de cistos é variável, e às vezes pode não ser detectável, exames de fezes repetidos, amostra de líquido duodenal e biópsia do intestino delgado podem ser necessários para detectar o parasita. Os testes para antígenos parasitários nas fezes são pelo menos tão sensíveis e específicos como bons exames microscópicos, e são mais fáceis de serem realizados. NAATs mais novos são altamente sensíveis, mas nem sempre estão disponíveis para uso clínico na atualidade.

QUADRO 254.1 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES INTESTINAIS POR PROTOZOÁRIOS

Parasita	Parasitológico de fezes (O + P)[a]	Coloração fecal ácido-resistente	Imunoensaios de antígenos fecais	NAATs[b] fecais	Outros
Giardia	+		+	+	
Cryptosporidium	–	+	+	+	
Isospora	–	+		+	
Cyclospora	–	+		+	
Microsporídios	–			+	Colorações fecais especiais, biópsias de tecidos

[a] O + P, ovos + parasitas. [b] Testes de amplificação de ácido nucleico.

TRATAMENTO GIARDÍASE

As taxas de cura com metronidazol (250 mg, três vezes ao dia, por cinco dias) geralmente são > 90%. O tinidazol (2 g, via oral [VO], 1x) pode ser mais efetivo que o metronidazol. O albendazol (400 mg/dia, por 5-10 dias) é tão efetivo quanto o metronidazol e está associado a menos efeitos colaterais. A nitazoxanida (500 mg, duas vezes ao dia, por três dias) é um agente alternativo para o tratamento da giardíase. A paromomicina, um aminoglicosídeo oral que não é bem absorvido, pode ser dado a pacientes grávidas sintomáticas, embora as informações sejam limitadas sobre a efetividade desse agente para erradicar a infecção.

Quase todos os pacientes respondem à terapia e se curam, embora alguns com giardíase crônica apresentem resolução retardada dos sintomas após a erradicação da *Giardia*. Para muitos desses últimos pacientes, os sintomas residuais provavelmente refletem regeneração retardada das enzimas da borda em escova intestinal. A infecção continuada deve ser documentada por exames de fezes antes que o tratamento seja repetido. Os pacientes que permanecem infectados depois de tratamentos repetidos devem ser avaliados para reinfecção por meio de membros da família, contatos íntimos pessoais e fontes ambientais, assim como para hipogamaglobulinemia. Em casos refratários a múltiplos cursos de tratamento, terapia prolongada com metronidazol (750 mg, três vezes ao dia, por 21 dias) ou tratamento com combinações variadas de múltiplos agentes têm sido bem-sucedidos.

Prevenção A giardíase pode ser prevenida pelo consumo de alimentos e água não contaminados, e por higiene pessoal durante a prestação de assistência a crianças infectadas. A fervura ou filtração de água potencialmente contaminada previne a infecção.

CRIPTOSPORIDIOSE

O parasita coccídio *Cryptosporidium* causa doença diarreica que é autolimitada em hospedeiros humanos imunocompetentes, mas pode ser grave em pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) ou com outras formas de imunodeficiência. Duas espécies de *Cryptosporidium*, *C. hominis* (especialmente nos Estados Unidos, África Subsaariana e Ásia) e *C. parvum* (na Europa), causam a maioria das infecções humanas.

Ciclo de vida e epidemiologia As espécies de *Cryptosporidium* são largamente distribuídas no mundo. A criptosporidiose é adquirida pelo consumo de oocistos (50% da dose infecciosa: cerca de 132 oocistos de *C. parvum* em indivíduos não imunes), os quais excistam para liberar esporozoítos, que, por sua vez, penetram e infectam células epiteliais intestinais. O desenvolvimento ulterior do parasita envolve tanto ciclos assexuados como sexuados, que produzem formas capazes de infectar outras células epiteliais e de gerar oocistos que são eliminados nas fezes. As espécies de *Cryptosporidium* infectam numerosos animais, e o *C. parvum* pode se disseminar de animais infectados para seres humanos. Visto que os oocistos são imediatamente infecciosos quando eliminados nas fezes, a transmissão de pessoa a pessoa tem lugar em creches e entre contatos domiciliares e prestadores de assistência médica. A transmissão hídrica (especialmente aquela de *C. hominis*) é responsável por infecções em viajantes e epidemias de fonte comum. Os oocistos são bastante resistentes e resistem à morte por cloração de rotina. Tanto a água de beber como a recreativa (p. ex., piscinas, toboáguas) tem sido crescentemente reconhecida como fonte de infecção.

Fisiopatologia Embora as células epiteliais intestinais alberguem criptosporídios em um vacúolo intracelular, o meio pelo qual a diarreia secretória é provocada permanece incerto. Nenhuma alteração patológica característica é encontrada na biópsia. A distribuição da infecção pode ser esparsa dentro do seu sítio principal, o intestino delgado. Os criptosporídios são encontrados na faringe, no estômago e no intestino grosso de alguns pacientes e, às vezes, no trato respiratório. Especialmente em pacientes com Aids, o envolvimento do trato biliar pode causar estenose de papila, colangite esclerosante ou colecistite.

Manifestações clínicas Infecções assintomáticas podem ocorrer tanto em hospedeiros imunocompetentes como imunocomprometidos. Em pessoas imunocompetentes, os sintomas se desenvolvem depois de um período de incubação de cerca de uma semana e consistem principalmente em diarreia aquosa não sanguinolenta, algumas vezes acompanhada de dor abdominal, náusea, anorexia, febre e/ou perda de peso. Nesses hospedeiros, a enfermidade geralmente regride após 1-2 semanas. Em contraste, em hospedeiros imunocomprometidos (especialmente aqueles com Aids e contagens de células T CD4+ < 100/µL), a diarreia pode ser crônica, persistente e notavelmente profusa, causando depleção de líquidos e eletrólitos clinicamente significante. Os volumes fecais podem variar de 1-25 L/dia. Perda de peso, consumpção e dor abdominal podem ser intensas. O envolvimento do trato biliar pode se manifestar como dor mesoepigástrica ou no quadrante superior direito.

Diagnóstico (Quadro 254.1.) A avaliação começa com exame das fezes para oocistos pequenos, que são menores (4-5 µm de diâmetro) do que os estágios fecais da maioria dos outros parasitas. Como o exame de fezes convencional para ovos e parasitas (parasitológico) não detecta *Cryptosporidium*, testes específicos devem ser solicitados. A detecção é aumentada pela avaliação das fezes (obtidas em vários dias) por várias técnicas, inclusive colorações ácido-resistentes modificadas e imunofluorescentes diretas e imunoensaios enzimáticos. NAATs mais novos estão sendo empregados. Os criptosporídios também podem ser identificados por microscopia óptica e eletrônica nas superfícies apicais do epitélio intestinal em espécimes de biópsia do intestino delgado e, menos frequentemente, do intestino grosso.

TRATAMENTO CRIPTOSPORIDIOSE

A nitazoxanida, aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de criptosporidiose, está disponível em forma de comprimidos para adultos (500 mg, duas vezes por dia, por 3 dias) e como um elixir para crianças. Até o presente, entretanto, esse agente não tem sido efetivo para o tratamento de pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), nos quais a melhora do estado imune devido à terapia antirretroviral pode levar à melhora da criptosporidiose. Afora isso, o tratamento inclui assistência de suporte com reposição de líquidos e eletrólitos e administração de agentes antidiarreicos. Obstrução do trato biliar pode requerer papilotomia ou inserção de tubo em T. A prevenção requer exposição mínima a oocistos infecciosos em fezes humanas ou de animais. O uso de filtros de água submicrônicos pode tornar mínima a aquisição de infecção pela água de beber.

CISTOISOSPORÍASE

O parasita coccídio *Cystoisospora belli* causa doença intestinal humana. A infecção é adquirida pelo consumo de oocistos, depois do que o parasita invade células epiteliais intestinais e passa por ciclos de desenvolvimento, tanto sexuados como assexuados. Os oocistos excretados nas fezes não são imediatamente infecciosos, mas devem sofrer maturação adicional.

Embora *C. belli* infecte muitos animais, pouco se sabe sobre a epidemiologia ou a prevalência desse parasita em seres humanos. Ele é mais comum em países tropicais e subtropicais. As infecções agudas podem começar abruptamente, com febre, dor abdominal e diarreia aquosa não sanguinolenta, e podem durar semanas ou meses. Em pacientes que têm Aids, ou são imunocomprometidos por outras razões, as infecções frequentemente não são autolimitadas, mas antes se assemelham à criptosporidiose, com diarreia aquosa profusa, crônica. Eosinofilia, que não é encontrada em outras infecções entéricas por protozoários, pode ser detectável. O diagnóstico **(Quadro 254.1)** geralmente é feito pela detecção dos oocistos grandes (cerca de 25 μm) nas fezes, por coloração ácido-resistente modificada. A excreção de oocistos pode ser de baixo nível e intermitente; se exames de fezes repetidos não forem reveladores, a amostra de conteúdo duodenal por aspiração ou a biópsia de intestino delgado (frequentemente com exame de microscopia eletrônica) pode ser necessária. NAATs são novas e promissoras ferramentas diagnósticas.

TRATAMENTO CISTOISOSPORÍASE

Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP, 800/160 mg, quatro vezes ao dia, durante 10 dias; e para pacientes infectados com HIV, continuar por três vezes ao dia, por 3 semanas) é efetivo. Para pacientes intolerantes a sulfonamidas, pode ser usada a pirimetamina (50-75 mg/dia). Recaídas podem ocorrer em pessoas com Aids e necessitam de terapia de manutenção com SMX-TMP (800/160 mg, três vezes por semana).

CICLOSPORÍASE

Cyclospora cayetanensis, uma causa de doença diarreica, é distribuída globalmente: doença devido a *C. cayetanensis* tem sido relatada nos Estados Unidos, na Ásia, na África, na América Latina e na Europa. A epidemiologia desse parasita ainda não foi completamente definida, mas a transmissão veiculada pela água e por alimentos (p. ex., temperos, ervilhas doces e amoras importadas) tem sido reconhecida. O espectro total da doença atribuível a *Cyclospora* ainda não foi delineado. Alguns pacientes infectados podem ser assintomáticos, mas muitos têm diarreia, sintomas gripais, flatulência e eructações. A doença pode ser autolimitada, pode aumentar e diminuir, ou, em muitos casos, pode envolver diarreia prolongada, anorexia e sintomas gastrintestinais altos, com fadiga mantida e perda de peso em alguns pacientes. A doença diarreica persistir por > 1 mês. A *Cyclospora* pode causar doença entérica em pacientes infectados por HIV.

O parasita é detectável em células epiteliais de amostras de biópsia de intestino delgado e provoca diarreia secretória por meios desconhecidos. A ausência de sangue e leucócitos nas fezes indica que a doença causada por *Cyclospora* não provoca destruição da mucosa do intestino delgado. O diagnóstico **(Quadro 254.1)** pode ser feito pela detecção de oocistos esféricos de 8-10 μm nas fezes, embora exames parasitológicos de fezes de rotina não sejam suficientes. Exames fecais específicos devem ser solicitados para a detecção de oocistos, os quais são variavelmente ácido-resistentes e fluorescentes quando vistos com microscopia de luz ultravioleta. NAATs mais novos estão se comprovando sensíveis. A ciclosporíase deve ser considerada no diagnóstico diferencial de diarreia prolongada, com ou sem história de viagem do paciente a outros países.

TRATAMENTO CICLOSPORÍASE

A ciclosporíase é tratada com SMX-TMP (800/160 mg, duas vezes ao dia, por 7-10 dias). Os pacientes infectados com HIV podem experimentar recaídas depois de tal tratamento e, assim, precisar de terapia de manutenção supressora de duração mais longa.

MICROSPORIDIOSE

Os microsporídios são protozoários intracelulares obrigatórios formadores de esporos, os quais infectam muitos animais e causam doença em humanos, especialmente como patógenos oportunistas na Aids. Os microsporídios são membros de um filo distinto, Microspora, que contém dúzias de gêneros e centenas de espécies. Os vários microsporídios são diferenciados pelos seus ciclos vitais de desenvolvimento, aspectos ultraestruturais e taxonomia molecular baseada no RNA ribossômico. Os ciclos de vida complexos dos organismos resultam na produção de esporos infecciosos **(Fig. 254.3)**. Atualmente, oito vgêneros de microsporídios – *Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Trachipleistophora, Anncalia, Microsporidium* e *Enterocytozoon* – são reconhecidos como causas de doença humana. Embora alguns microsporídios provavelmente sejam causas prevalentes de infecções autolimitadas ou assintomáticas em pacientes imunocompetentes, pouco se sabe sobre como a microsporidiose é adquirida.

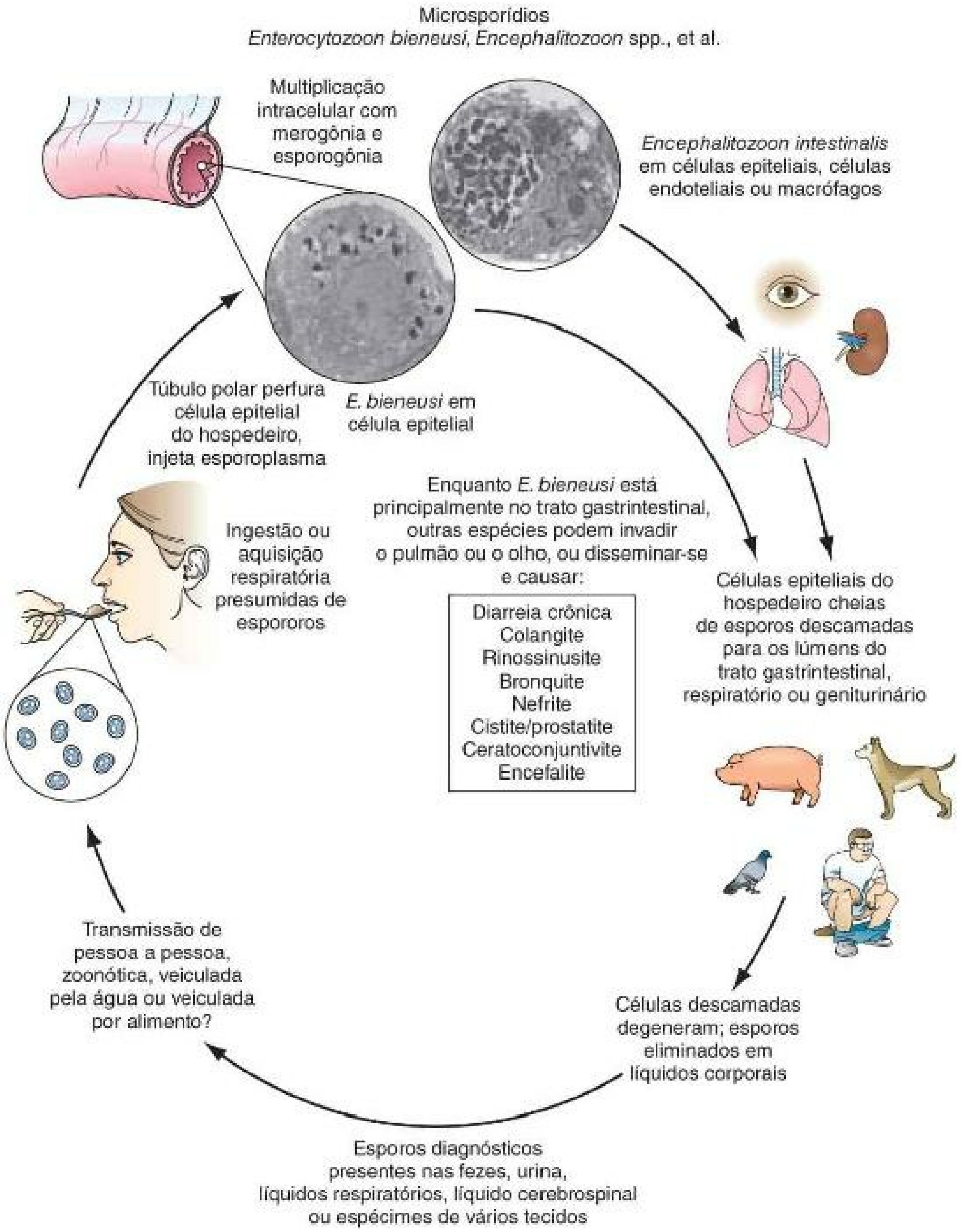
Microsporídios
Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon spp., et al.
Multiplicação intracelular com merogônia e esporogônia
Encephalitozoon intestinalis em células epiteliais, células endoteliais ou macrófagos
Túbulo polar perfura célula epitelial do hospedeiro, injeta esporoplasma
E. bieneusi em célula epitelial
Enquanto E. bieneusi está principalmente no trato gastrintestinal, outras espécies podem invadir o pulmão ou o olho, ou disseminar-se e causar:
Diarreia crônica
Colangite
Rinossinusite
Bronquite
Nefrite
Cistite/prostatite
Ceratoconjuntivite
Encefalite
Ingestão ou aquisição respiratória presumidas de espororos
Células epiteliais do hospedeiro cheias de esporos descamadas para os lúmens do trato gastrintestinal, respiratório ou geniturinário
Transmissão de pessoa a pessoa, zoonótica, veiculada pela água ou veiculada por alimento?
Células descamadas degeneram; esporos eliminados em líquidos corporais
Esporos diagnósticos presentes nas fezes, urina, líquidos respiratórios, líquido cerebrospinal ou espécimes de vários tecidos

FIGURA 254.3 Ciclo de vida dos microsporídios. *(Reproduzida, com permissão, de RL Guerrant et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1128. © 2006, com autorização de Elsevier Science.)*

A microsporidiose é mais comum em pacientes com Aids, menos comum entre pacientes com outros tipos de imunodeficiência e rara em hospedeiros imunocompetentes. Em pacientes com Aids, infecções intestinais com *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon* (anteriormente *Septata*) *intestinalis* são reconhecidas como contribuindo para diarreia crônica e emagrecimento; essas infecções têm sido encontradas em 10-40% dos pacientes com diarreia crônica. Ambos os microrganismos têm sido encontrados nos tratos biliares de pacientes com colecistite. *E. intestinalis* também pode se disseminar para causar febre, diarreia, rinossinusite, colangite e bronquiolite. Em pacientes com Aids, *Encephalolitozoon hellem* tem causado ceratoconjuntivite superficial, bem como rinossinusite, doença do trato respiratório e infecção disseminada. Miosite devido a *Pleistophora* já foi documentada. *Nosema, Vittaforma* e *Microsporidium* têm causado ceratite estromal associada a trauma em pacientes imunocompetentes.

Os microsporídios são microrganismos Gram-positivos pequenos, com esporos maduros medindo 0,5-2 μm × 1-4 μm. O diagnóstico de infecções por microsporídios em tecidos requer microscopia eletrônica, embora esporos intracelulares possam ser visualizados por microscopia óptica com hematoxilina e eosina, Giemsa, ou coloração de Gram para tecido. Para o diagnóstico de microsporidiose intestinal, coloração tricrômica modificada ou cromotropo 2R, e Uvitex 2B ou coloração fluorescente calcoflúor, revela esporos em esfregaços de fezes ou aspirados duodenais. Terapias definitivas para infecções por microsporídios ainda precisam ser estabelecidas. Para a ceratoconjuntivite superficial por *E. hellem*, a terapia tópica com suspensão de fumagilina tem mostrado promessas **(Cap. 246e)**. Para infecções entéricas com *E. bieneusi* e *E. intestinalis* em pacientes infectados com HIV, o tratamento com albendazol pode ser eficaz **(Cap. 246e)**.

OUTROS PROTOZOÁRIOS INTESTINAIS

Balantidíase *Balantidium coli* é um protozoário parasita ciliado grande, que pode produzir um espectro de doença do intestino grosso análogo à amebíase. O parasita é largamente distribuído no mundo. Como ele infecta porcos, os casos humanos são mais comuns onde há criação de suínos. Os cistos infecciosos podem ser transmitidos de pessoa a pessoa e pela água, mas muitos casos se devem à ingestão de cistos derivados de fezes de porco em associação a abate, uso de fezes suínas para fertilizante ou contaminação de suprimentos de água por fezes de porco.

Os cistos ingeridos liberam trofozoítos, que residem e se replicam no intestino grosso. Muitos pacientes permanecem assintomáticos, mas alguns têm diarreia intermitente persistente, e uns poucos desenvolvem disenteria mais fulminante. Em indivíduos sintomáticos, os achados patológicos no intestino – tanto macroscópicos como microscópicos – são semelhantes aos vistos na amebíase, com graus variáveis de invasão da mucosa, necrose focal e ulceração. A balantidíase, diferentemente da amebíase, só raramente se dissemina por via hematogênica para outros órgãos. O diagnóstico é feito pela detecção da fase de trofozoíto nas fezes ou em amostra de tecido do cólon. A tetraciclina (500 mg, quatro vezes ao dia, durante 10 dias) é um agente terapêutico efetivo.

Blastocistose *Blastocystis hominis* continua sendo um organismo de patogenicidade incerta. Alguns pacientes que eliminam *B. hominis* nas fezes são assintomáticos, ao passo que outros têm diarreia e sintomas intestinais associados. A avaliação diligente revela outras causas potenciais de diarreia, bacterianas, virais ou por protozoários, em alguns pacientes, mas não em todos que têm sintomas. Como a patogenicidade de *B. hominis* é incerta e a terapia para infecção por *Blastocystis* não é específica nem uniformemente efetiva, os pacientes com sintomas intestinais proeminentes devem ser completamente avaliados para outras causas infecciosas de diarreia. Se os sintomas diarreicos associados a *Blastocystis* forem marcantes, pode-se usar metronidazol (750 mg, três vezes ao dia, por 10 dias) ou SMX-TMP (800 mg/160 mg, duas vezes ao dia, por sete dias).

Dientamebíase A *Dientamoeba fragilis* tem uma peculiaridade em relação aos protozoários intestinais: ela tem uma fase de trofozoíto, mas não de cisto. Não se sabe como os trofozoítos sobrevivem para transmitir infecção. Quando os sintomas se desenvolvem em pacientes com infecção por *D. fragilis*, eles geralmente são leves e incluem diarreia intermitente, dor abdominal e anorexia. O diagnóstico é feito pela detecção de trofozoítos nas fezes; a labilidade dessas formas explica por que a positividade é maior quando as amostras fecais são preservadas imediatamente após a coleta. Visto que as taxas de excreção fecal variam, o exame de várias amostras obtidas em dias alternados aumenta a chance de detecção. Iodoquinol (650 mg, três vezes ao dia, por 20 dias) ou paromomicina (25-35 mg/kg/dia, em três doses, por sete dias) é apropriado para o tratamento.

TRICOMONÍASE

Várias espécies de tricômonas podem ser encontradas na boca (em associação a periodontite) e, ocasionalmente, no trato gastrintestinal. *Trichomonas vaginalis* – um dos protozários parasitas mais prevalentes nos Estados Unidos – é um patógeno do trato geniturinário e uma causa importante de vaginite sintomática **(Cap. 163)**.

Ciclo de vida e epidemiologia *T. vaginalis* é um microrganismo em forma de pera, ativamente móvel, que mede cerca de 10 × 7 µm, replica-se por fissão binária e habita o trato genital inferior das mulheres e a uretra e próstata dos homens. Nos Estados Unidos, é responsável por cerca de 3 milhões de infecções por ano nas mulheres. Conquanto o microrganismo possa sobreviver por poucas horas em ambientes úmidos e ser adquirido por contato direto, a transmissão venérea de pessoa para pessoa é responsável por praticamente todos os casos de tricomoníase. Sua prevalência é maior em pessoas com múltiplos parceiros sexuais e naquelas com outras doenças sexualmente transmissíveis **(Cap. 163)**.

Manifestações clínicas Muitos homens infectados com *T. vaginalis* são assintomáticos, embora alguns desenvolvam uretrite e uns poucos tenham epididimite ou prostatite. Em contraste, a infecção em mulheres, que tem um período de incubação de 5-28 dias, geralmente é sintomática e se manifesta por secreção vaginal malcheirosa (frequentemente amarela), eritema e prurido vulvar, disúria ou polaciúria (em 30-50% das pacientes), e dispareunia. Essas manifestações, entretanto, não distinguem claramente a tricomoníase de outros tipos de vaginite infecciosa.

Diagnóstico A detecção de tricômonas móveis por exame microscópico de montagens úmidas de lâminas de secreções vaginais ou prostáticas tem sido o meio convencional de diagnóstico. Embora essa abordagem propicie um diagnóstico imediato, sua sensibilidade para a detecção de *T. vaginalis* é de apenas cerca de 50-60% em avaliações rotineiras de secreções vaginais. A coloração de anticorpo fluorescente direto é mais sensível (70-90%) do que os exames de montagens úmidas. *T. vaginalis* pode ser recuperada da uretra tanto de homens quanto de mulheres, e é detectável no sexo masculino depois de massagem prostática. Um novo NAAT, APTIMA, é aprovado pela FDA e é altamente sensível e específico para urina e, em mulheres, para *swabs* endocervicais e vaginais.

TRATAMENTO TRICOMONÍASE

Metronidazol (ou uma dose única de 2 g, ou doses de 500 mg, duas vezes ao dia, por sete dias) ou tinidazol (uma dose única de 2 g) são efetivos. Todos os parceiros sexuais devem ser tratados concomitantemente para prevenir a reinfecção, especialmente pelos homens assintomáticos. Em homens com uretrite sintomática persistente após terapia para uretrite não gonocócica, o tratamento com metronidazol deve ser considerado para possível tricomoníase. Alternativas ao metronidazol para tratamento durante a gravidez não são prontamente disponíveis. A reinfecção frequentemente é responsável por aparentes falhas de tratamento, mas têm sido encontradas cepas de *T. vaginalis* exibindo alto nível de resistência ao metronidazol. O tratamento dessas infecções resistentes com doses orais mais altas, doses parenterais ou doses orais e vaginais concomitantes, ou com tinidazol, tem sido bem-sucedido.

SEÇÃO 19

INFECÇÕES HELMÍNTICAS

255e

Introdução às infecções helmínticas

Peter F. Weller

A palavra *helminto* é derivada do grego *helmins* (“verme parasitário”). Os vermes helmínticos são altamente prevalentes e, dependendo da espécie, podem existir como organismos livres ou como parasitas de plantas ou de hospedeiros animais. Os helmintos parasitas têm evoluído com mamíferos específicos e outras espécies de hospedeiros. Consequentemente, a maioria das infecções por helmintos é restrita a hospedeiros não humanos, e apenas raramente esses helmintos zoonóticos acidentalmente causam infecções em humanos.

Os parasitas helmínticos dos humanos pertencem a dois filos: os nematelmintos, que incluem nematódeos (lombrigas), e os platelmintos, que incluem cestódeos (tênias) e trematódeos (vermes). Os helmintos parasitas de humanos residem dentro do corpo humano e, por conseguinte, são a causa de infecções reais. Em contraste, os parasitas de outros gêneros que residem apenas nas superfícies mucocutâneas de humanos (p. ex., os parasitas que causam miíase e escabiose) são considerados representantes de infestações em vez de infecções.

Os parasitas helmínticos diferem substancialmente dos parasitas protozoários em vários aspectos. Primeiro, os protozoários são organismos unicelulares, enquanto os helmintos são vermes multicelulares que possuem sistemas de órgãos diferenciados. Segundo, os parasitas helmínticos têm ciclos de vida complexos que requerem estágios sequenciais de desenvolvimento fora do hospedeiro humano. Assim, a maioria dos helmintos não completa a sua replicação dentro do hospedeiro humano; em vez disso, eles se desenvolvem, até certo estágio, dentro do hospedeiro mamífero e, como parte do seu ciclo de vida obrigatório, precisam amadurecer mais fora daquele hospedeiro. Durante os estágios “extra-humanos” do seu ciclo de vida, os helmintos existem como organismos livres ou como parasitas dentro de outra espécie hospedeira e, daí por diante, amadurecem em novos estágios de desenvolvimento capazes de infectar humanos. Assim, com apenas duas exceções (*Strongyloides stercoralis* e *Capillaria philippinensis,* que são capazes de reinfecção interna), aumentos no número de helmintos adultos (i.e., da carga de vermes) dentro do hospedeiro humano requerem reinfecções exógenas repetidas. No caso de parasitas protozoários, uma exposição curta, mesmo única (p. ex., uma única picada de mosquito transmissor da malária), pode levar rapidamente a intensa carga parasitária e a infecções devastadoras; em contraste, para todos, exceto os dois helmintos citados anteriormente, aumentos na carga de vermes requerem exposições múltiplas e geralmente continuadas a formas infecciosas, como a ingestão de ovos de helmintos intestinais ou exposições às cercarias infecciosas transmitidas pela água de *Schistosoma mansoni.* Essa necessidade é relevante tanto para a consideração das infecções helmínticas em indivíduos quanto para os esforços globais continuados para interromper e/ou minimizar a aquisição de infecções helmínticas por humanos.

Terceiro, infecções helmínticas têm uma predileção pela estimulação de respostas imunes do hospedeiro que produzem eosinofilia dentro dos tecidos humanos e no sangue. As muitas infecções protozoárias caracteristicamente não produzem eosinofilia em humanos infectados, com apenas três exceções: dois parasitas intestinais protozoários, *Cystoisospora belli* e *Dientamoeba fragilis*, e espécies *Sarcocystis* transmitidas por tecidos. A magnitude da eosinofilia produzida por helmintos tende a se correlacionar com a extensão da invasão tissular por larvas ou helmintos adultos. Por exemplo, em várias infecções helmínticas, incluindo esquistossomíase aguda (síndrome de Katayama), paragonimíase e infecções por ancilostomíase e *Ascaris*, a eosinofilia é mais pronunciada durante as fases iniciais da infecção, quando as migrações das larvas infectantes e a progressão de estágios de desenvolvimento subsequentes através dos tecidos são maiores. Nas infecções estabelecidas, a eosinofilia local frequentemente está presente em torno dos helmintos nos tecidos, mas a eosinofilia no sangue pode ser intermitente, leve ou ausente. Nas infecções helmínticas nas quais os parasitas estão bem contidos dentro dos tecidos (p. ex., cistos equinocócicos) ou confinados dentro do lúmen do trato intestinal (p. ex., *Ascaris* adulto ou tênias), a eosinofilia geralmente está ausente.

NEMATÓDEOS

Os nematódeos são lombrigas não segmentadas. As espécies de nematódeos são notavelmente diversas e de natureza abundante. Entre os muitos milhares de espécies de nematódeos, poucos são parasitas de humanos. A maioria dos nematódeos tem vida livre, e essas espécies evoluíram de modo variável para sobreviver em diversos nichos ecológicos, incluindo a água salgada, a água doce ou o solo. O organismo bem estudado *Caenorhabditis elegans* é um nematódeo de vida livre. Os nematódeos podem ser parasitas benéficos ou deletérios para as plantas. Os nematódeos parasitas evoluíram com hospedeiros mamíferos específicos e não têm capacidade de viver seus ciclos de vida completos em outros hospedeiros. Embora seja incomum, os humanos são expostos a estágios infecciosos dos parasitas nematódeos não humanos, e as infecções zoonóticas resultantes por nematódeos podem produzir respostas inflamatórias e imunológicas à medida que as formas larvais migram e morrem no hospedeiro humano inadequado. Os exemplos incluem lesões pulmonares em moeda devido a infecções transmitidas por mosquito com o verme do cachorro *Dirofilaria immitis;* a meningoencefalite eosinofílica devido aos ovos ingeridos do ascarídeo do racum *Baylisascaris procyonis;* e a meningite eosinofílica devido à ingestão de larvas do verme do pulmão de ratos *Angiostrongylus cantonensis*.

Os parasitas nematódeos de humanos incluem vermes que residem no trato intestinal ou se situam em locais extraintestinais vasculares ou tissulares. As lombrigas são bissexuais, com formas separadas masculinas e femininas (exceto para o *S. stercoralis*, cujas fêmeas adultas são hermafroditas no trato intestinal humano). Dependendo da espécie, as fêmeas fertilizadas liberam larvas ou ovos contendo larvas. Os nematódeos têm cinco estágios de desenvolvimento: um estágio adulto e quatro estágios larvais sequenciais. Esses parasitas são cercados caracteristicamente por uma camada cuticular externa durável. Os nematódeos têm um sistema nervoso; um sistema muscular, incluindo células musculares sob a cutícula; e um trato intestinal desenvolvido, incluindo uma cavidade oral e um intestino alongado que termina em um poro anal. Os adultos podem variar em tamanho de milímetros a > 1 metro de comprimento (com *Dracunculus medinensis,* p. ex., na porção longa desse espectro).

Os seres humanos adquirem infecções com os parasitas nematódeos por várias vias, dependendo das espécies parasitárias. A ingestão de ovos transmitidos pelas fezes humanas é um importante problema de saúde global relacionado com muitos dos helmintos intestinais (p. ex., *Ascaris lumbricoides*). Em outras espécies, as larvas infectantes penetram a pele exposta ao solo contaminado por fezes (p. ex., *S. stercoralis*) ou atravessam a pele após a picada de insetos vetores infectados (p. ex., filária). Algumas infecções por nematódeos são adquiridas pelo consumo de alimentos específicos derivados de animais (p. ex., triquinelose por carne de porco crua ou malcozida ou mamíferos selvagens carnívoros). Como observado anteriormente, apenas dois nematódeos, *S. stercoralis* e *C. philippinensis*, podem reinfectar internamente os seres humanos. Assim, para todos os outros nematódeos, qualquer aumento na carga de vermes deve ser devido a reinfecções exógenas continuadas.

CESTÓDEOS

As tênias são os cestódeos parasitas de humanos. As tênias adultas são vermes achatados hermafroditas segmentados e alongados que vivem no lúmen intestinal ou, na sua forma larval, podem viver nos tecidos extraintestinais. As tênias são compostas de uma cabeça (*escólex)* e um número de segmentos conectados (*proglotes)*. O verme se conecta ao trato intestinal por meio do seu escólex, que possui sugadores, ganchos ou entalhes. O escólex é o local de formação de novas proglotes. As tênias não têm um trato intestinal funcional; em vez disso, cada segmento da tênia obtém nutrientes ativamente e passivamente por meio de sua superfície tegumentar especializada. A proglote madura possui órgãos sexuais femininos e masculinos, mas a inseminação geralmente ocorre entre proglotes adjacentes. As proglotes fertilizadas liberam ovos que são eliminados com as fezes. Quando ingeridos por um hospedeiro intermediário, um ovo libera uma oncosfera que penetra no intestino e continua o desenvolvimento em tecidos como um cisticerco. Os seres humanos adquirem a infecção por meio da ingestão de tecidos animais que contenham cisticercos, e as tênias resultantes se desenvolvem e residem no intestino delgado proximal (p. ex., *Taenia solium, T. saginata*). Alternativamente, se os humanos ingerirem ovos desses cestódeos que foram eliminados nas fezes de humanos ou de animais, as oncosferas se desenvolvem e podem causar lesões císticas que ocupam espaço nos tecidos extraintestinais; os exemplos incluem a cisticercose devido a *T. solium* e a doença hidática devido às espécies de *Echinococcus.*

TREMATÓDEOS

Os trematódeos de importância médica incluem os vermes sanguíneos, os vermes intestinais e os vermes tissulares. Os vermes adultos frequentemente são achatados e em forma de folha. Os sugadores orais e/ou ventrais ajudam os vermes adultos a manterem suas posições no local. Os vermes têm uma cavidade oral, mas não têm poro anal distal. Os nutrientes são obtidos por meio do seu tegumento e pela ingestão no trato intestinal de fundo cego. Os vermes são hermafroditas, exceto pelos vermes sanguíneos (esquistossomas), que são bissexuais. Os ovos são eliminados pelas fezes humanas (*Fasciola, Fasciolopsis, Clonorchis, Schistosoma japonicum, S. mansoni),* urina (*S. haematobium)*, ou escarro e fezes (*Paragonimus*). Os ovos expelidos liberam miracídios – geralmente na água – que infectam espécies específicas de caramujo. Dentro dos caramujos, os parasitas se multiplicam e as cercárias são liberadas. Dependendo da espécie, as cercárias podem penetrar na pele (esquistossomas) ou podem se desenvolver em metacercárias, que podem ser ingeridas com plantas (p. ex., agrião para *Fasciola*) ou com peixe (*Clonorchis*) ou caranguejo (*Paragonimus*).

CONCLUSÃO

Muitas das chamadas doenças tropicais negligenciadas são causadas por infecções helmínticas. Os impactos para a saúde de muitas infecções helmínticas são variados e baseados nas necessidades frequentes de exposições repetidas para aumentar a carga de vermes em humanos infectados. Em regiões globais nas quais as exposições aos helmintos específicos ocorrem mesmo na infância (p. ex., nematódeos intestinais derivados das fezes, filárias transmitidas por mosquitos ou infecções por esquistossoma transmitido por caramujos na água), as morbidades dos indivíduos infectados podem incluir comprometimento nutricional, do desenvolvimento, cognitivo e funcional. Programas globais continuados de tratamento em massa estão direcionados atualmente para a diminuição das prevalências locais de helmintos específicos e seus consequentes impactos na saúde de populações locais.

256

Triquinelose e outras infecções teciduais por nematódeos

Peter F. Weller

Os nematódeos são vermes cilíndricos alongados e simétricos. Os nematódeos parasitas de significância médica podem ser classificados amplamente como predominantemente intestinais ou teciduais. Este capítulo aborda os nematódeos teciduais que causam triquinelose, *larva migrans* visceral e ocular, *larva migrans* cutânea, angiostrongilíase e gnatostomíase. Todas essas infecções zoonóticas resultam de exposição incidental a nematódeos infecciosos. Os sintomas clínicos dessas infecções se devem largamente a estágios larvares invasivos que (exceto no caso da *Trichinella*) não atingem a maturidade em humanos.

TRIQUINELOSE

A triquinelose se desenvolve depois da ingestão de carne contendo cistos de *Trichinella* (p. ex., carne de porco ou outra carne de um carnívoro). Embora a maioria das infecções seja leve e assintomática, as infecções maciças podem causar enterite grave, edema periorbitário, miosite e (de modo pouco frequente) morte.

Ciclo de vida e epidemiologia Oito espécies de *Trichinella* são reconhecidas como causas de infecção em seres humanos. Duas espécies são distribuídas mundialmente: *T. spiralis*, que é encontrada em uma grande variedade de animais carnívoros e onívoros, e *T. pseudospiralis*, que é encontrada em mamíferos e aves. *T. nativa* está presente em regiões do Ártico e infecta ursos; *T. nelsoni* é encontrada na África Oriental equatorial, onde é comum entre felinos predadores e em comedores de carniça, como hienas e porcos-do-mato; e *T. britovi* é encontrada na Europa, África Ocidental e Ásia Ocidental em carnívoros, mas não em suínos domésticos. *T. murrelli* está presente em animais de caça da América do Norte.

Depois do consumo humano de carne triquinosa, as larvas encistadas são liberadas por ácido digestivo e proteases (Fig. 256.1). As larvas invadem a mucosa do intestino delgado e amadurecem em vermes adultos. Depois de cerca de uma semana, os vermes fêmeas liberam larvas recém-nascidas que migram através da circulação para músculos estriados. As larvas de todas as espécies, exceto *T. pseudospiralis, T. papuae* e *T. zimbabwensis*, então se encistam pela indução de uma transformação radical na arquitetura da célula muscular. Embora as respostas imunes do hospedeiro possam ajudar a expelir vermes adultos intestinais, elas têm poucos efeitos deletérios sobre larvas vivendo nos músculos.

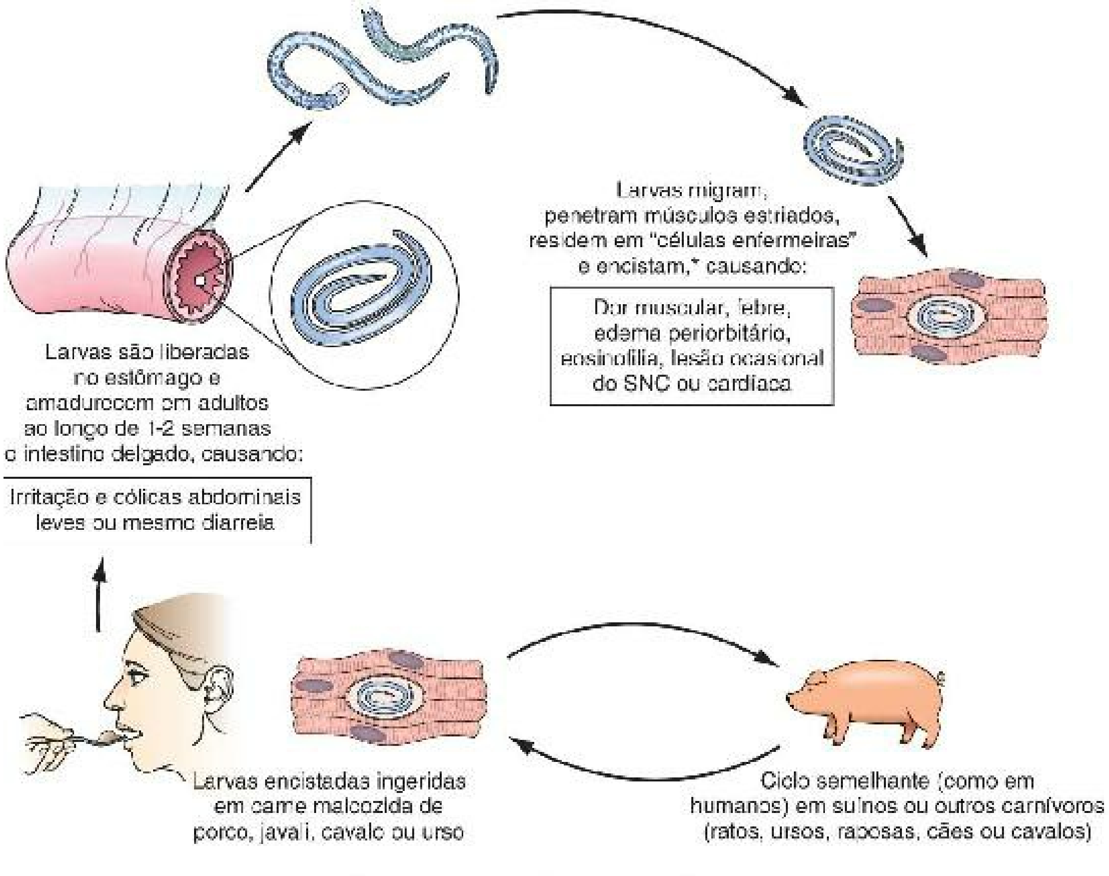
Larvas migram,
penetram músculos estriados,
residem em "células enfermeiras"
e encistam,* causando:
Dor muscular, febre,
edema periorbitário,
eosinofilia, lesão ocasional
do SNC ou cardíaca
Larvas são liberadas
no estômago e
amadurecem em adultos
ao longo de 1-2 semanas
o intestino delgado, causando:
Irritação e cólicas abdominais
leves ou mesmo diarreia
Larvas encistadas ingeridas
em carne malcozida de
porco, javali, cavalo ou urso
Ciclo semelhante (como em
humanos) em suínos ou outros carnívoros
(ratos, ursos, raposas, cães ou cavalos)

*T. papuae, T. zimbabwensis e T. pseudospiralis não encistam.

FIGURA 256.1 **Ciclo de vida da *Trichinella spiralis*** (cosmopolita); *nelsoni* (África Equatorial); *britovi* (Europa, África Ocidental, Ásia Ocidental); *nativa* (Ártico); *murrelli* (América do Norte); *papuae* (Papua Nova Guiné); *zimbabwensis* (Tanzânia); e *pseudospiralis* (cosmopolita). SNC, sistema nervoso central. *(Reproduzida de RL Guerrant et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 1218. © 2006, com autorização de Elsevier Science.)*

A triquinelose humana frequentemente é causada pela ingestão de produtos suínos infectados e, assim, pode ocorrer em quase qualquer lugar onde a carne de porcos domésticos ou selvagens seja comida. A triquinelose humana também pode ser adquirida por meio da carne de outros animais, inclusive cães (em partes da Ásia e África), cavalos (na Itália e França) e ursos e morsas (em regiões setentrionais). Embora o gado (sendo herbívoro) não seja hospedeiro natural de *Trichinella*, a carne bovina tem sido implicada em surtos, quando contaminada ou adulterada com carne de porco triquinosa. Leis que proíbem a alimentação de porcos com lixo não cozido têm reduzido bastante a transmissão de triquinelose nos Estados Unidos. Cerca de 12 casos de triquinelose são relatados anualmente nesse país, mas a maioria dos casos leves fica sem diagnóstico. Surtos recentes nos Estados Unidos e no Canadá têm sido atribuídos ao consumo de carne de caças (especialmente carne de urso) e, menos frequentemente, de carne de porco.

Patogênese e manifestações clínicas Os sintomas clínicos da triquinelose surgem das fases sucessivas de invasão entérica pelo parasita, migração larvária e encistamento em músculos **(Fig. 256.1)**. A maioria das infecções leves (aquelas com < 10 larvas por grama de músculo) é assintomática, ao passo que as infecções maciças (que podem envolver > 50 larvas por grama de músculo) são potencialmente fatais. A invasão do intestino por grande número de parasitas ocasionalmente provoca diarreia durante a primeira semana após a infecção. Dor abdominal, constipação, náusea ou vômitos também podem ser proeminentes.

Os sintomas devidos à migração larvária e invasão muscular começam a aparecer na segunda semana depois da infecção. A migração das larvas de *Trichinella* provoca uma reação acentuada de hipersensibilidade local e sistêmica, com febre e hipereosinofilia. Edema periorbitário e facial é comum, assim como hemorragias subconjuntivais, na retina e nos leitos ungueais (hemorragias em “estilhaço”). Exantema maculopapular, cefaleia, tosse, dispneia ou disfagia às vezes se desenvolvem. Miocardite com taquiarritmias ou insuficiência cardíaca – e, menos comumente, encefalite ou pneumonite – podem surgir e são responsáveis pela maioria das mortes de pacientes com triquinelose.

Com o encistamento das larvas em músculos 2-3 semanas depois da infecção, desenvolvem-se sintomas de miosite com mialgias, edema muscular e fraqueza, geralmente se superpondo a reações inflamatórias às larvas migrantes. Os grupos musculares mais comumente envolvidos compreendem os músculos extraoculares; o bíceps; e os músculos da mandíbula, do pescoço, da região lombar e do diafragma. Atingindo o pico cerca de três semanas depois da infecção, os sintomas só regridem gradualmente durante uma convalescença prolongada. Infecções incomuns com *T. pseudospiralis*, cujas larvas não se encapsulam em músculos, provocam uma enfermidade prolongada semelhante à polimiosite.

Achados laboratoriais e diagnóstico Eosinofilia sanguínea se desenvolve em > 90% dos pacientes com triquinelose prolongada e pode atingir o auge em um nível de > 50% em 2-4 semanas após a infecção. Níveis séricos de enzimas musculares, inclusive creatina fosfoquinase, estão elevados na maioria dos pacientes sintomáticos. Os pacientes devem ser interrogados minuciosamente sobre seu consumo de carne de porco ou de animais selvagens e sobre doença em outros indivíduos que comeram da mesma carne. Um diagnóstico clínico presuntivo pode ser baseado em febre, eosinofilia, edema periorbitário e mialgias depois de uma refeição suspeita. Um aumento do título de anticorpo específico ao parasita, que geralmente não ocorre até depois da terceira semana de infecção, confirma o diagnóstico. Alternativamente, um diagnóstico definitivo requer biópsia cirúrgica de pelo menos 1 grama de músculo envolvido; os resultados positivos são mais altos perto das inserções de tendões. O tecido muscular fresco deve ser comprimido entre lâminas de vidro e examinado ao microscópio **(Fig. 256.2)**, porque larvas podem passar despercebidas pelo exame apenas rotineiro de cortes histopatológicos.

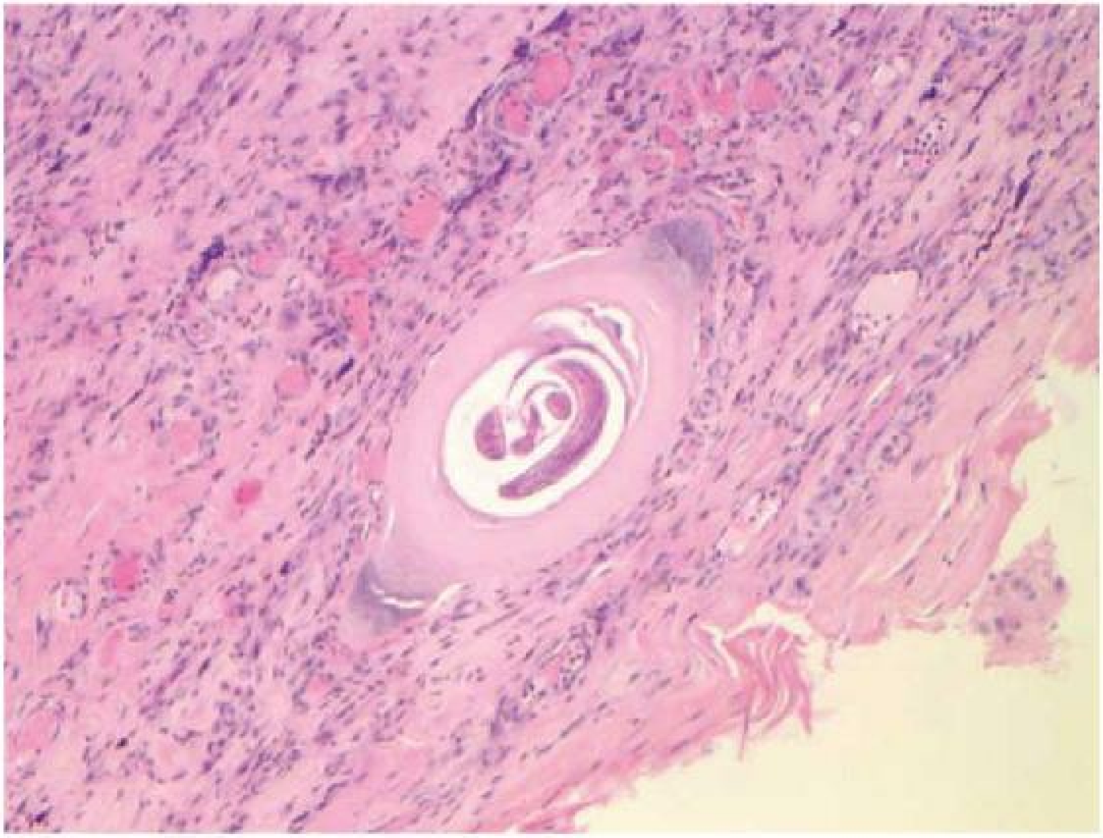

FIGURA 256.2 **Larva de *Trichinella*** encistada em uma cápsula hialinizada característica em tecido muscular estriado. *(Foto/Wadsworth Center, New York State Department of Health. Reimpressa de MMWR 53:606, 2004; domínio público.)*

TRATAMENTO TRIQUINELOSE

A maioria dos pacientes com infecções leves se recupera sem problemas com repouso ao leito, antitérmicos e analgésicos. Glicocorticoides, como a prednisona **(Quadro 256.1)**, são benéficos para miosite grave e miocardite. O mebendazol e o albendazol são ativos contra as fases entéricas do parasita, mas sua eficácia contra larvas encistadas não tem sido demonstrada conclusivamente.

QUADRO 256.1 **TERAPIA DAS INFECÇÕES TECIDUAIS POR NEMATÓDEOS**

Infecção	Gravidade	Tratamento
Triquinelose	Leve	De suporte
	Moderada	Albendazol (400 mg, 2x/dia, × 8-14 dias) ou
		Mebendazol (200-400 mg, 3x/dia, × 3 dias; então 400 mg, 3x/dia, × 8-14 dias)
	Grave	Acrescentar glicocorticoides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia, × 5 dias)
Larva migrans visceral	Leve a moderada	De suporte
	Grave	Glicocorticoides (como acima)
	Ocular	Não totalmente definido; albendazol (800 mg, 2x/dia, para adultos; 400 mg, 2x/dia, para crianças) com glicocorticoides × 5-20 dias tem sido efetivo
Larva migrans cutânea		Ivermectina (dose única, 200 µg/kg) ou Albendazol (200 mg, 2x/dia, x 3 dias)
Angiostrongilíase	Leve a moderada	De suporte
	Grave	Glicocorticoides (como acima)
Gnatostomíase		Ivermectina (200 µg/kg/dia, × 2 dias) ou
		Albendazol (400 mg, 2x/dia, × 21 dias)

Prevenção As larvas podem ser mortas pela cocção da carne de porco até que não esteja mais rósea ou pelo seu congelamento a -15ºC por três semanas. Entretanto, no Ártico, as larvas de *T. nativa* na carne de morsa ou urso são relativamente resistentes e podem permanecer viáveis a despeito do congelamento.

LARVA MIGRANS VISCERAL E OCULAR

A *larva migrans* visceral é uma síndrome causada por nematódeos que normalmente são parasitas de espécies de hospedeiros não humanos. Em seres humanos, as larvas desses nematódeos não se desenvolvem em vermes adultos, mas, em vez disso, migram por meio dos tecidos do hospedeiro e provocam inflamação eosinofílica. A forma mais comum de *larva migrans* visceral é a toxocaríase, causada por larvas do ascarídeo canino, *Toxocara canis*; a síndrome deve-se menos ao ascarídeo felino, *T. cati*, e, menos ainda, ao ascarídeo de porcos, *Ascaris suum*. Casos raros com meningoencefalite eosinofílica têm sido causados pelo ascarídeo do guaxinim, *Baylisascaris procyonis*.

Ciclo de vida e epidemiologia O nematelminto canino *T. canis* está distribuído entre cães em todo o mundo. A ingestão de ovos infecciosos por cães é seguida pela liberação de larvas de *Toxocara*, que penetram a parede intestinal e migram por via intravascular para os tecidos caninos, onde a maioria permanece em um estado de suspensão do desenvolvimento. Durante a gravidez, algumas larvas retomam a migração em cadelas, e infectam os filhotes no período pré-natal (por transmissão transplacentária) ou depois do nascimento (pela amamentação). Assim, nas cadelas lactantes e nos filhotes, as larvas retornam ao trato intestinal e se desenvolvem em vermes adultos, os quais produzem ovos que são liberados nas fezes. Os ovos devem embrionar durante várias semanas para se tornarem infecciosos. Os seres humanos adquirem toxocaríase principalmente pela ingestão de solo contaminado com fezes de filhotes caninos que contêm ovos infecciosos de *T. canis*. A *larva migrans* visceral é mais comum em crianças que habitualmente comem sujeiras.

Patogênese e manifestações clínicas A doença clínica aflige mais comumente crianças pré-escolares. Depois que seres humanos ingerem ovos de *Toxocara*, as larvas incubam e penetram a mucosa intestinal, da qual são carreadas pela circulação a uma ampla variedade de órgãos e tecidos. As larvas invadem o fígado, os pulmões, o sistema nervoso central (SNC) e outros sítios, provocando respostas granulomatosas eosinofílicas locais intensas. O grau de doença clínica depende do número de larvas e da distribuição nos tecidos, de reinfecção e das respostas imunes do hospedeiro. A maioria das infecções leves é assintomática, podendo se manifestar somente por eosinofilia no sangue. Os sintomas característicos de *larva migrans* visceral incluem febre, mal-estar geral, anorexia e perda de peso, tosse, sibilos e erupções cutâneas. Hepatoesplenomegalia é comum. Essas manifestações podem ser acompanhadas por eosinofilia periférica, que pode se aproximar de 90%. Embora seja incomum, convulsões ou transtornos comportamentais podem se desenvolver. Os raros óbitos se devem a envolvimento grave neurológico, pneumônico ou miocárdico.

A forma ocular da síndrome da *larva migrans* ocorre quando larvas de *Toxocara* invadem o olho. Uma massa granulomatosa eosinofílica, mais comumente no polo posterior da retina, desenvolve-se em volta da larva aprisionada. A lesão retiniana pode simular um retinoblastoma no aspecto, e o diagnóstico errôneo da última condição pode levar à enucleação desnecessária. O espectro do envolvimento ocular também inclui endoftalmite, uveíte e coriorretinite. Distúrbios visuais unilaterais, estrabismo e dor ocular são os sintomas de apresentação mais comuns. Em contraste com a *larva migrans* visceral, a toxocaríase ocular geralmente se desenvolve em crianças maiores ou adultos jovens, sem história de perversão do apetite; esses pacientes raramente têm eosinofilia ou manifestações viscerais.

Diagnóstico Além da eosinofilia, leucocitose e hipergamaglobulinemia podem ser evidentes. Infiltrados pulmonares transitórios são aparentes nas radiografias de tórax de cerca de metade dos pacientes com sintomas de pneumonite. O diagnóstico clínico pode ser confirmado por um enzimaimunoensaio para anticorpos para *Toxocara*. O exame parasitológico de fezes é inútil na toxocaríase, pois as larvas não se desenvolvem em vermes adultos produtores de ovos em seres humanos.

TRATAMENTO *LARVA MIGRANS* VISCERAL E OCULAR

A grande maioria das infecções por *Toxocara* é autolimitada e resolve -se sem terapia específica. Em pacientes com envolvimento miocárdico, do SNC, ou pulmonar grave, glicocorticoides podem ser empregados para reduzir as complicações inflamatórias. Não tem sido demonstrado conclusivamente que os fármacos anti-helmínticos disponíveis, inclusive mebendazol e albendazol, alterem a evolução da *larva migrans*. As medidas de controle incluem a proibição de excrementos de cães em parques públicos e *playgrounds*, vermifugação de cães e prevenção dos distúrbios do apetite em crianças. O tratamento da doença ocular não está completamente definido, mas a administração de albendazol em conjunto com glicocorticoides tem sido efetiva **(Quadro 256.1)**.

LARVA MIGRANS CUTÂNEA

A *larva migrans* cutânea ("bicho geográfico") é uma erupção cutânea serpiginosa causada pelas larvas cavadoras de túneis de ancilostomídeos de animais, geralmente o verme do cão e do gato, *Ancylostoma braziliense*. As larvas eclodem de ovos eliminados nas fezes de cães e gatos e amadurecem no solo. Os seres humanos tornam-se infectados depois do contato da pele com o solo em áreas frequentadas por cachorros e gatos, como sob pórticos de casas. A *larva migrans* cutânea é prevalente entre crianças e viajantes em regiões com climas úmidos e quentes, inclusive o sudeste dos Estados Unidos.[1]

Depois que as larvas penetram a pele, formam-se lesões eritematosas ao longo dos tratos tortuosos de sua migração através da junção derme-epiderme; as larvas avançam vários centímetros em um dia. As lesões intensamente pruriginosas podem ocorrer em qualquer parte do corpo, podendo ser numerosas se o paciente houver se deitado no chão. Vesículas e bolhas podem se formar mais tarde. As larvas dos ancilostomídeos de animais não amadurecem nos seres humanos e, sem tratamento, morrerão depois de um intervalo que varia de semanas a um par de meses, com resolução das lesões cutâneas. O diagnóstico é feito clinicamente. Biópsias de pele só raramente detectam larvas para o diagnóstico. Os sintomas podem ser aliviados por ivermectina ou albendazol **(Quadro 256.1)**.

ANGIOSTRONGILÍASE

Angiostrongylus cantonensis, o verme pulmonar do rato, é a causa mais comum de meningite eosinofílica humana **(Fig. 256.3)**.

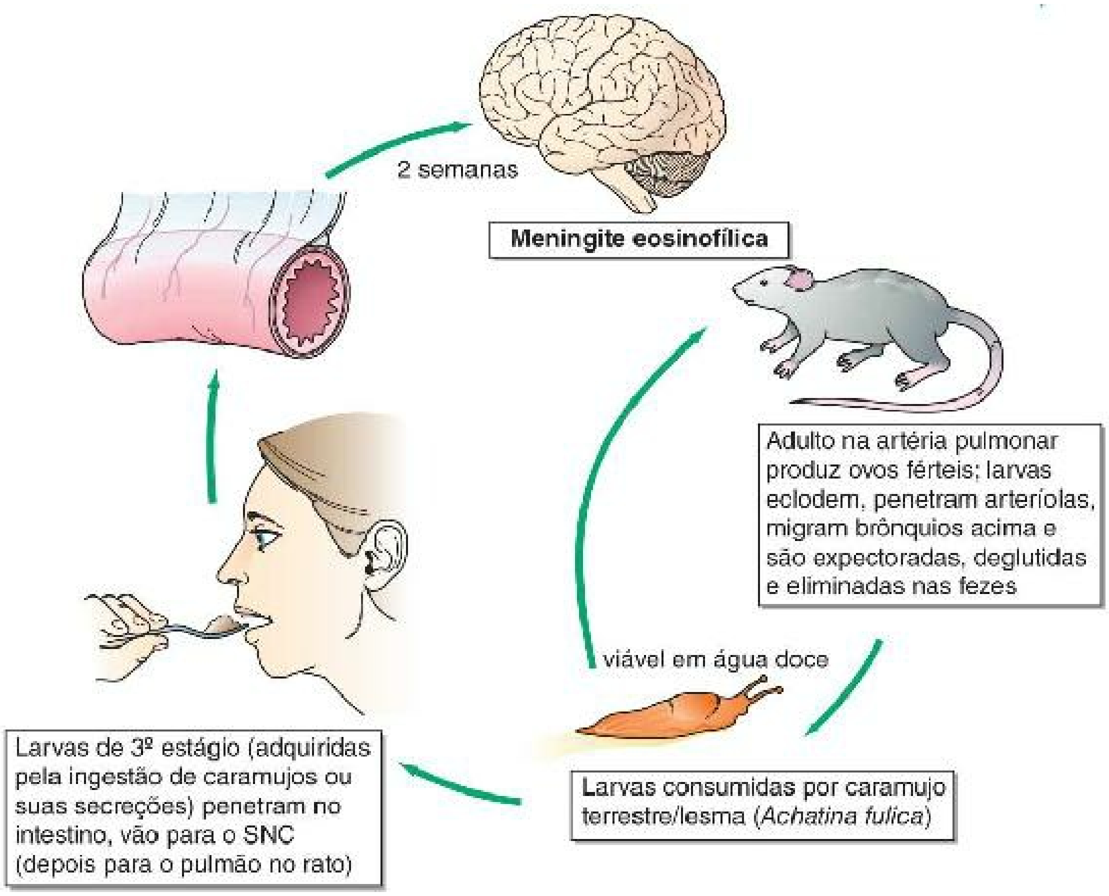
2 semanas
Meningite eosinofílica
Adulto na artéria pulmonar produz ovos férteis; larvas eclodem, penetram arteríolas, migram brônquios acima e são expectoradas, deglutidas e eliminadas nas fezes
viável em água doce
Larvas consumidas por caramujo terrestre/lesma (*Achatina fulica*)
Larvas de 3º estágio (adquiridas pela ingestão de caramujos ou suas secreções) penetram no intestino, vão para o SNC (depois para o pulmão no rato)

FIGURA 256.3 Ciclo vital de *Angiostrongylus cantonensis* (verme pulmonar do rato), encontrado no sudeste asiático, nas Ilhas do Pacífico, em Cuba, na Austrália, no Japão, na China, em Maurício e nos portos dos Estados Unidos. SNC, sistema nervoso central. *(Reimpressa de RL Guerrant et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed. p.1225. © 2006, com autorização de Elsevier Science.)*

Ciclo de vida e epidemiologia Essa infecção ocorre principalmente no sudeste asiático e na Bacia do Pacífico, mas tem se espalhado por outras áreas do mundo, inclusive as ilhas do Caribe, países na América Central e do Sul, e sul dos Estados Unidos. As larvas de *A. cantonensis* produzidas por vermes adultos no pulmão do rato migram para o trato gastrintestinal e são expelidas com as fezes. Elas se desenvolvem em larvas infectantes dentro de caramujos terrestres e lesmas. Os seres humanos adquirem a infecção ingerindo moluscos infectados crus; hortaliças contaminadas por secreção de molusco; ou caranguejos, camarões de água doce e certos peixes marinhos que tenham comido moluscos infectados. Então, as larvas migram para o cérebro.

Patogênese e manifestações clínicas Os parasitas acabam morrendo no SNC, mas não antes de iniciar consequências patológicas que, em infecções maciças, podem resultar em sequelas neurológicas permanentes ou morte. As larvas migrantes causam inflamação eosinofílica local acentuada e hemorragia, com necrose subsequente e formação de granulomas em volta dos vermes moribundos. Os sintomas clínicos se desenvolvem 2-35 dias depois da ingestão das larvas. Os pacientes geralmente se apresentam com uma cefaleia insidiosa ou abrupta excruciante, frontal, occipital ou bitemporal. Rigidez de nuca, náuseas e vômitos e parestesias também são comuns. Febre, paralisias de nervos cranianos e extraoculares, convulsões, paralisia e letargia são incomuns.

Achados laboratoriais O exame do líquido cerebrospinal (LCS) é mandatório em casos suspeitos e geralmente revela uma pressão de abertura elevada, uma contagem de leucócitos de 150-2.000/µL e uma pleocitose eosinofílica de > 20%. A concentração de proteína geralmente está aumentada, e o nível de glicose é normal. As larvas de *A. cantonensis* só são vistas no LCS raramente. Eosinofilia no sangue periférico pode ser leve. O diagnóstico geralmente baseia-se na apresentação clínica de meningite eosinofílica, juntamente com uma história epidemiológica compatível.

TRATAMENTO ANGIOSTRONGILÍASE

A quimioterapia específica não é benéfica na angiostrongilíase; agentes larvicidas podem exacerbar as lesões inflamatórias cerebrais. O manejo consiste em medidas de suporte, inclusive administração de analgésicos, sedativos e – em casos graves – glicocorticoides **(Quadro 256.1)**. Punções lombares repetidas com remoção de LCS podem aliviar os sintomas. Na maioria dos pacientes, a angiostrongilíase cerebral tem um curso autolimitado, e a recuperação é completa. A infecção pode ser prevenida pela cocção adequada de caramujos, caranguejos e pitus, e pela inspeção de hortaliças quanto à infestação por moluscos. Outras causas parasitárias ou fúngicas de meningite eosinofílica em áreas endêmicas podem incluir gnatostomíase (ver adiante), paragonimíase **(Cap. 259)**, esquistossomose **(Cap. 259)**, neurocisticercose **(Cap. 260)** e coccidioidomicose **(Cap. 237)**.

GNATOSTOMÍASE

A infecção de tecidos humanos com larvas de *Gnathostoma spinigerum* pode causar meningoencefalite eosinofílica, edemas cutâneos migratórios, ou tumorações invasivas do olho e órgãos viscerais.

Ciclo de vida e epidemiologia A gnatostomíase humana ocorre em muitos países e é notavelmente endêmica no sudeste asiático e partes da China e do Japão. Na natureza, os vermes adultos maduros parasitam o trato gastrintestinal de cães e gatos. Larvas de primeiro estágio eclodem de ovos eliminados dentro da água e são ingeridas por espécies de *Cyclops* (pulgas d’água). As larvas infecciosas de terceiro estágio se desenvolvem na carne de muitas espécies de animais (inclusive peixes, rãs, enguias, serpentes, galinhas e patos) que tenham ingerido *Cyclops* infectado ou outro hospedeiro intermediário secundário infectado. Os seres humanos adquirem a infecção comendo peixes ou aves domésticas, crus ou malcozidos. Pratos de peixe cru, como *som fak*, na Tailândia, e *sashimi*, no Japão, são responsáveis por muitos casos de gnatostomíase humana. Alguns casos na Tailândia resultam da prática local de aplicar carne de rã ou serpente como um emplastro.

Patogênese e manifestações clínicas Os sintomas clínicos se devem à migração aberrante de uma larva única para dentro de tecidos cutâneos, viscerais, neurais ou oculares. Depois da invasão, a migração larvária pode causar inflamação local, com dor, tosse ou hematúria, acompanhada de febre e eosinofilia. Edemas migratórios dolorosos, pruriginosos, podem se desenvolver na pele, particularmente nas extremidades distais ou na área periorbitária. Os edemas cutâneos geralmente duram cerca de uma semana, mas frequentemente recorrem, de forma intermitente, ao longo de muitos anos. A invasão larvária do olho pode provocar uma resposta inflamatória que ameaça a visão. A invasão do SNC resulta em meningite eosinofílica com mieloencefalite, uma complicação séria devido à migração larvária ascendente ao longo de um grande feixe nervoso. Caracteristicamente, os pacientes se apresentam com dor radicular agonizante e parestesias no tronco ou em um membro, seguidas em pouco tempo por paraplegia. O envolvimento cerebral, com hemorragias focais e destruição tecidual, frequentemente é fatal.

Diagnóstico e tratamento Os edemas migratórios cutâneos com acentuada eosinofilia periférica, apoiados por uma história geográfica e dietética apropriada, constituem uma base adequada para um diagnóstico clínico de gnatostomíase. Entretanto, os pacientes podem se apresentar com envolvimento ocular ou cerebrospinal sem edemas cutâneos precedentes. No último caso, a pleocitose eosinofílica é demonstrável (geralmente com LCS hemorrágico ou xantocrômico), mas os vermes quase nunca são recuperados de LCS. A remoção cirúrgica do parasita do tecido subcutâneo ou ocular, embora raramente factível, tanto é diagnóstica como terapêutica. Albendazol ou ivermectina pode ser útil **(Quadro 256.1)**. No presente, o envolvimento cerebrospinal é tratado com medidas de suporte e, geralmente, com um curso de glicocorticoides. A gnatostomíase pode ser prevenida pela cocção adequada de peixes e aves domésticas em áreas endêmicas.

---

[1] N. de T. No Brasil, a transmissão é mais comum em praias e gramados.

257

Infecções por nematódeos intestinais

Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

Mais de 1 bilhão de pessoas no mundo inteiro se infecta com uma ou mais espécies de nematódeos intestinais. O **Quadro 257.1** resume os aspectos biológicos e clínicos das infecções decorrentes dos principais nematódeos parasitários intestinais. Esses parasitas são mais comuns em regiões com saneamento fecal precário, particularmente em países pobres em recursos nos trópicos e subtrópicos, mas também têm sido verificados com frequência cada vez maior entre imigrantes e refugiados em países ricos. Embora as infecções por nematódeos não costumem ser fatais, elas contribuem para a desnutrição e redução da capacidade de trabalho. Um aspecto interessante é que essas infecções helmínticas podem proteger alguns indivíduos contra doenças alérgicas. Os seres humanos às vezes são infectados por parasitas nematódeos que ordinariamente infectam animais; tais infecções zoonóticas causam doenças, como a tricostrongilíase, a anisaquíase, a capilaríase e a angiostrongilíase abdominal.

Os nematódeos intestinais são vermes cilíndricos, cujo comprimento varia de 1 mm a muitos centímetros quando adultos **(Quadro 257.1)**. Seus ciclos vitais são complexos e altamente variados; algumas espécies, como *Strongyloides stercoralis* e *Enterobius vermicularis*, podem ser transmitidas diretamente de uma pessoa para outra, enquanto outras, como *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, necessitam de uma fase no solo para seu desenvolvimento. Como a maioria dos parasitas helmínticos não se autorreplica, a aquisição de uma carga intensa de vermes adultos exige a exposição repetida ao parasita em seu estágio infeccioso, quer como larva, quer como ovo. Assim, a doença clínica, ao contrário da infecção assintomática, geralmente se desenvolve apenas com a residência prolongada em uma área endêmica e está relacionada com a intensidade da infecção. Nas pessoas com nutrição marginal, as infecções intestinais por helmintos podem comprometer o crescimento e desenvolvimento. A eosinofilia e os níveis séricos elevados de IgE são aspectos de muitas infecções por helmintos e, quando não explicados, sempre devem levar a uma pesquisa imediata por helmintos intestinais. Uma imunidade protetora significativa contra os nematódeos intestinais parece não se desenvolver em seres humanos, embora os mecanismos de evasão imune do parasita e as respostas imunes dos hospedeiros a essas infecções não tenham sido elucidados em detalhes.

QUADRO 257.1 PRINCIPAIS NEMATÓDEOS INTESTINAIS PARASITAS HUMANOS

	Nematódeo parasita				
Aspecto	***Ascaris lumbricoides* (lombriga)**	***Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale***	***Strongyloides stercoralis***	***Trichuris trichiura* (tricocéfalo)**	***Enterobius vermicularis* (oxiúro)**
Prevalência global em humanos (milhões)	807	576	100	604	209
Áreas endêmicas	Mundial	Regiões quentes e úmidas	Regiões quentes e úmidas	Mundial	Mundial
Estágio infectante	Ovo	Larva filariforme	Larva filariforme	Ovo	Ovo
Via de infecção	Oral	Percutânea	Percutânea ou autoinfecção	Oral	Oral
Localização gastrintestinal dos vermes	Lúmen jejunal	Mucosa jejunal	Mucosa do intestino delgado	Ceco, mucosa do cólon	Ceco, apêndice
Tamanho do verme adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (fêmea)
Passagem pulmonar de larvas	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Período de incubação[a] (dias)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevidade	1 ano	*N. americanus*: 2-5 anos *A. duodenale*: 6-8 anos	Décadas (devido à autoinfecção)	5 anos	2 meses
Fecundidade (ovos/dia/vermes)	240.000	*N. americanus*: 4.000-10.000 *A. duodenale*: 10.000-25.000	5.000-10.000	3.000-7.000	2.000
Principais sintomas	Raramente, obstrução biliar, ou, em infestações maciças, obstrução gastrintestinal	Anemia ferropriva nas infestações maciças	Sintomas gastrintestinais; má absorção ou sepse na hiperinfecção	Sintomas gastrintestinais ou anemia em infestações maciças	Prurido perianal
Estágio diagnóstico	Ovos nas fezes	Ovos em fezes frescas, larvas em fezes antigas	Larvas nas fezes ou no aspirado duodenal; escarro na hiperinfecção	Ovos nas fezes	Ovos da pele perianal em fita adesiva

Tratamento	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol	Ivermectina Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol

[a] Tempo da infecção à produção de ovos pelo verme fêmea maduro.

ASCARIDÍASE

O *A. lumbricoides* é o maior parasita nematódeo intestinal dos seres humanos, alcançando até 40 cm de comprimento. A maioria dos indivíduos infectados apresenta cargas baixas de vermes e se mostra assintomática. A doença clínica origina-se da migração de larvas nos pulmões ou dos efeitos dos vermes adultos nos intestinos.

Ciclo de vida Os vermes adultos vivem no lúmen do intestino delgado. As fêmeas maduras de *Ascaris* são extraordinariamente férteis, cada qual produzindo até 240 mil ovos por dia, eliminados nas fezes. Os ovos de *Ascaris*, notavelmente resistentes aos estresses ambientais, tornam-se infecciosos depois de várias semanas de maturação no solo e podem permanecer infecciosos por anos. Depois que os ovos infecciosos são deglutidos, as larvas liberadas no intestino invadem a mucosa, migram por meio da circulação até os pulmões, penetram os alvéolos, ascendem pela árvore brônquica e retornam – por deglutição – ao intestino delgado, onde se desenvolvem em vermes adultos. Passam-se cerca de 2-3 meses entre a infecção inicial e a produção de ovos. Os vermes adultos vivem por 1-2 anos.

Epidemiologia O *Ascaris* encontra-se amplamente distribuído nas regiões tropicais e subtropicais, bem como em outras áreas úmidas, como o sudeste rural dos Estados Unidos. Em geral, a transmissão ocorre por meio do solo contaminado por fezes e se deve à falta de instalações sanitárias ou ao uso de esterco humano como fertilizante. Com sua propensão à transmissão fecal da mão para a boca, as crianças menores são mais afetadas. A infecção fora de áreas endêmicas, embora incomum, pode ocorrer quando ovos em hortaliças transportadas são ingeridos.

Manifestações clínicas Durante a fase pulmonar de migração das larvas, cerca de 9-12 dias depois da ingestão dos ovos, os pacientes podem desenvolver tosse seca irritativa e desconforto subesternal em queimação, agravado pela tosse ou inspiração profunda. Dispneia e escarro tinto de sangue são menos comuns. Em geral, há febre. A eosinofilia surge durante essa fase sintomática e diminui lentamente durante semanas. A radiografia de tórax pode revelar evidências de pneumonite eosinofílica (síndrome de Löffler), com infiltrados arredondados que medem alguns milímetros a vários centímetros. Esses infiltrados podem ser transitórios e intermitentes, desaparecendo depois de várias semanas. Onde ocorre a transmissão sazonal do parasita, a pneumonite sazonal com eosinofilia pode acometer hospedeiros previamente infectados e sensibilizados.

Nas infecções estabelecidas, os vermes adultos no intestino delgado geralmente não causam sintomas. Nas infecções maciças, principalmente em crianças, um grande bolo de vermes emaranhados pode provocar dor e obstrução do intestino delgado, às vezes complicada por perfuração, invaginação ou volvo. Vermes isolados podem causar doença quando migram para dentro de locais aberrantes. Um grande verme pode penetrar e ocluir a árvore biliar, provocando cólica biliar, colecistite, colangite, pancreatite ou (raramente) abscessos intra-hepáticos. A migração de um verme adulto para cima, até o esôfago, pode provocar tosse e a expulsão oral do verme. Em áreas altamente endêmicas, a ascaridíase intestinal e a biliar podem rivalizar com a apendicite aguda e com os cálculos biliares como causas de abdome agudo cirúrgico.

Achados laboratoriais A maioria dos casos de ascaridíase pode ser diagnosticada pela detecção microscópica dos ovos característicos de *Ascaris* (65 por 45 µm) nas amostras fecais. Ocasionalmente, os pacientes se apresentam depois de eliminar um verme adulto – identificável por seu tamanho grande e superfície lisa cor de creme – nas fezes ou, o que é bem menos comum, pela boca ou pelo nariz. Durante a fase migratória transpulmonar inicial, quando ocorre a pneumonite eosinofílica, as larvas podem ser encontradas no escarro ou em aspirados gástricos antes que os ovos que confirmam o diagnóstico surjam nas fezes. A eosinofilia, proeminente durante esse estágio inicial, geralmente diminui para níveis mínimos na infecção estabelecida. Os vermes adultos podem ser visualizados, às vezes de maneira acidental, em exames contrastados do trato gastrintestinal. Uma radiografia simples de abdome pode revelar massas de vermes nas alças intestinais cheias de gás, em pacientes com obstrução intestinal. Os vermes pancreatobiliares podem ser detectados por ultrassonografia e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; o último método também já foi empregado para extrair vermes do tipo *Ascaris* do trato biliar.

TRATAMENTO ASCARIDÍASE

A ascaridíase sempre deve ser tratada para evitar as complicações potencialmente graves. O albendazol (400 mg, em dose única), o mebendazol (100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias, ou 500 mg, em dose única) ou a ivermectina (150-200 µg/kg, em dose única) são eficazes. Contudo, essas medicações são contraindicadas na gravidez. Diarreia leve e dor abdominal são efeitos colaterais incomuns desses agentes. A obstrução intestinal parcial deve ser tratada com aspiração nasogástrica, hidratação intravenosa e instilação de piperazina por sonda nasogástrica, mas a obstrução completa e suas graves complicações exigem intervenção cirúrgica imediata.

ANCILOSTOMOSE

Duas espécies de ancilóstomos (*A. duodenale* e *N. americanus*) são responsáveis pelas infecções humanas. A maioria dos indivíduos infectados é assintomática. A ancilostomose desenvolve-se a partir de uma combinação de fatores – carga maciça de vermes, duração prolongada da infecção e ingestão inadequada de ferro – e resulta em anemia ferropriva, bem como, às vezes, em hipoproteinemia.

Ciclo de vida Os ancilóstomos adultos, com aproximadamente 1 cm de comprimento, utilizam os dentes bucais (*Ancylostoma*) ou as placas cortantes (*Necator*) para se fixar na mucosa do intestino delgado e sugar sangue (0-2 mL/dia por *Ancylostoma* adulto) e líquido intersticial. Os acilostomídeos adultos produzem milhares de ovos diariamente. Os ovos são depositados com as fezes no solo, onde larvas rabditiforme eclodem e se desenvolvem ao longo de um período de uma semana em larvas filariformes infecciosas. As larvas infecciosas penetram a pele e alcançam os pulmões pela corrente sanguínea. Então, as larvas invadem os alvéolos e ascendem pelas vias respiratórias antes de serem deglutidas e atingir o intestino delgado. O período de incubação desde a invasão da pele até o aparecimento de ovos nas fezes é de cerca de 6-8 semanas, mas pode ser mais longo no caso da *A. duodenale*. Larvas de *A. duodenale*, se deglutidas, podem sobreviver e se desenvolver diretamente na mucosa intestinal. Os ancilóstomos adultos podem sobreviver durante uma década mas, em geral, vivem cerca de 6-8 anos, no caso do *A. duodenale*, e 2-5 anos, no do *N. americanus*.

Epidemiologia O *A. duodenale* é prevalente no sul da Europa, no norte da África e da Ásia, sendo o *N. americanus* a espécie predominante no hemisfério ocidental e na África Equatorial. As duas espécies se sobrepõem em muitas regiões tropicais, principalmente no sudeste asiático. Na maioria das áreas, as crianças maiores apresentam incidência e intensidade mais altas de infecção por ancilóstomos. Nas áreas rurais onde os campos são fertilizados pelos dejetos humanos, trabalhadores adultos mais velhos também podem ser intensamente infectados.

Manifestações clínicas A maioria das infecções por ancilóstomos é assintomática. As larvas infecciosas podem provocar dermatite maculopapular pruriginosa (“coceira”) no local da penetração na pele, bem como trilhas serpiginosas de migração subcutânea (semelhantes às da *larva migrans* cutânea; **Cap. 256**) em hospedeiros previamente sensibilizados. As larvas que migram através dos pulmões às vezes causam pneumonite transitória discreta, mas essa condição se desenvolve com menor frequência na ancilostomose do que na ascaridíase. Na fase intestinal inicial, as pessoas infectadas podem ter dor epigástrica (frequentemente com acentuação pós-prandial), diarreia inflamatória ou outros sintomas abdominais acompanhados de eosinofilia. A principal consequência da infecção crônica por ancilóstomos é a deficiência de ferro. Os sintomas são mínimos quando a ingestão de ferro é adequada, mas os indivíduos com nutrição limítrofe apresentam sintomas de anemia ferropriva progressiva e hipoproteinemia, como fraqueza e falta de ar.

Achados laboratoriais O diagnóstico é estabelecido pelo achado nas fezes dos característicos ovos ovais de ancilóstomo, com 40 por 60 µm. Procedimentos de concentração fecal podem ser necessários para detectar infecções leves. Os ovos das duas espécies são indistinguíveis à microscopia óptica. Em uma amostra fecal que não seja recente, os ovos podem ter eclodido para liberar as larvas rabditiformes, as quais precisam ser diferenciadas daquelas do *S. stercoralis*. Anemia microcítica hipocrômica, às vezes com eosinofilia ou hipoalbuminemia, é característica da ancilostomose.

TRATAMENTO ANCILOSTOMOSE

A infecção por ancilostomídeos pode ser erradicada com vários fármacos anti-helmínticos seguros e altamente efetivos, inclusive albendazol (400 mg, em dose única) e mebendazol (500 mg, em dose única). A anemia ferropriva leve frequentemente pode ser tratada apenas com ferro oral. A ancilostomose grave com perda de proteína e má absorção exige suporte nutricional e reposição de ferro oral juntamente com a vermifugação. Há alguma preocupação de que os benzimidazóis (mebendazol e albendazol) estejam se tornando menos efetivos contra ancilostomídeos humanos.

Ancylostoma caninum* e *Ancylostoma braziliense O *A. caninum*, ancilostomídeo do cão, foi identificado como uma causa de enterite eosinofílica humana, especialmente no nordeste da Austrália. Nessa infecção zoonótica, os ancilóstomos adultos fixam-se no intestino delgado (onde podem ser visualizados à endoscopia) e provocam dor abdominal, bem como intensa eosinofilia local. O tratamento com mebendazol (100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias) ou albendazol (400 mg, em dose única) ou a remoção endoscópica é eficaz. Essas duas espécies de ancilostomídeos de animais podem causar *larva migrans* cutânea (“bicho geográfico”; **Cap. 256**).

ESTRONGILOIDÍASE

O *S. stercoralis* distingue-se por sua capacidade – peculiar entre os helmintos (exceto *Capillaria*; ver adiante) – de se replicar no hospedeiro humano. Tal capacidade permite ciclos contínuos de autoinfecção, quando as larvas infecciosas são produzidas em nível interno. Assim, a estrongiloidíase pode persistir por décadas sem exposição adicional do hospedeiro a larvas infecciosas exógenas. Nos hospedeiros imunocomprometidos, grande número de larvas invasivas de *Strongyloides* podem ocasionar disseminação difusa e morte.

Ciclo de vida Além de um ciclo parasitário de desenvolvimento, o *Strongyloides* pode sofrer um ciclo de desenvolvimento de vida livre no solo **(Fig. 257.1)**. Essa capacidade de adaptação facilita a sobrevida do parasita na ausência de hospedeiros mamíferos. As larvas rabditiformes eliminadas nas fezes podem transformar-se em larvas filariformes infecciosas, quer diretamente, quer depois de uma fase de desenvolvimento em vida livre. Os seres humanos adquirem a estrongiloidíase quando as larvas filariformes no solo contaminado por fezes penetram a pele ou as membranas mucosas. As larvas viajam, então, pela corrente sanguínea até os pulmões, onde elas penetram os espaços alveolares, ascendem pela árvore brônquica, são deglutidas e, dessa forma, atingem o intestino delgado. Ali, as larvas amadurecem em vermes adultos que penetram a mucosa do intestino delgado proximal. A diminuta fêmea adulta do parasita (comprimento de 2 mm) reproduz-se por partenogênese; não existem parasitas adultos masculinos. Os ovos eclodem localmente na mucosa intestinal, liberando larvas rabditiformes que migram para a luz intestinal e são eliminadas com as fezes no solo. De modo alternativo, as larvas rabditiformes no intestino podem desenvolver-se diretamente em larvas filariformes, que penetram a parede colônica ou a pele perianal e entram na circulação para repetir a migração que estabelece a reinfecção interna contínua. Esse ciclo de autoinfecção permite que a estrongiloidíase persista por décadas.

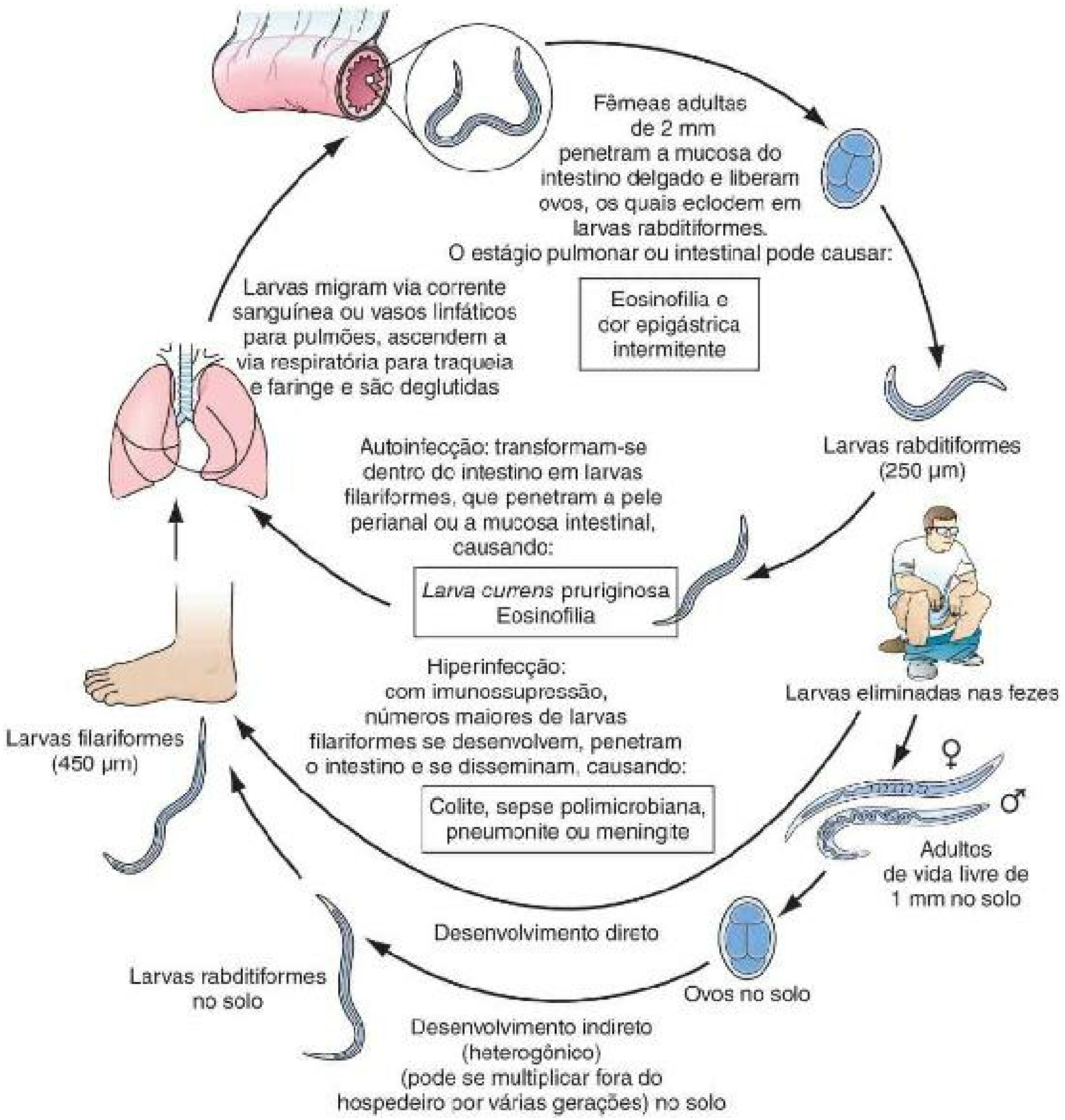
Fêmeas adultas de 2 mm penetram a mucosa do intestino delgado e liberam ovos, os quais eclodem em larvas rabditiformes.
O estágio pulmonar ou intestinal pode causar:
Eosinofilia e dor epigástrica intermitente
Larvas rabditiformes (250 μm)
Larvas eliminadas nas fezes
♀
♂
Adultos de vida livre de 1 mm no solo
Ovos no solo
Desenvolvimento direto
Desenvolvimento indireto (heterogônico) (pode se multiplicar fora do hospedeiro por várias gerações) no solo
Larvas rabditiformes no solo
Larvas filariformes (450 μm)
Larvas migram via corrente sanguínea ou vasos linfáticos para pulmões, ascendem a via respiratória para traqueia e faringe e são deglutidas
Autoinfecção: transformam-se dentro do intestino em larvas filariformes, que penetram a pele perianal ou a mucosa intestinal, causando:
Larva currens pruriginosa Eosinofilia
Hiperinfecção: com imunossupressão, números maiores de larvas filariformes se desenvolvem, penetram o intestino e se disseminam, causando:
Colite, sepse polimicrobiana, pneumonite ou meningite

FIGURA 257.1 Ciclo de vida do *Strongyloides stercoralis*. *(Adaptada de Guerrant RL et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1276. © 2006, com autorização de Elsevier Science.)*

Epidemiologia O *S. stercoralis* é esparsamente distribuído nas áreas tropicais e em outras regiões quentes e úmidas, sendo particularmente comum no sudeste asiático, na África Subsaariana e no Brasil. Nos Estados Unidos, o parasita é endêmico em partes do sudeste e encontrado em imigrantes, refugiados, viajantes e militares que viveram em áreas endêmicas.

Manifestações clínicas Na estrongiloidíase sem complicações, muitos pacientes mostram-se assintomáticos ou apresentam discretos sintomas cutâneos e/ou abdominais. Urticária recorrente, envolvendo com frequência as nádegas e os punhos, é a manifestação cutânea mais comum. As larvas migratórias podem provocar uma erupção serpiginosa patognomônica, a *larva currens* (“larva corredora”). Essa lesão eritematosa, elevada e pruriginosa, avança rapidamente – até 10 cm/hora – ao longo do trajeto da migração da larva. Os parasitas adultos penetram a mucosa duodenojejunal e podem causar dor abdominal (geralmente mesoepigástrica) semelhante à dor da úlcera péptica, exceto pelo fato de ser agravada pela ingestão de alimentos. Podem ocorrer náuseas, diarreia, hemorragia digestiva, colite crônica leve e perda ponderal. Obstrução do intestino delgado pode acompanhar uma infecção maciça precoce. Os sintomas pulmonares são raros na estrongiloidíase sem complicações. Eosinofilia é comum, com contagens flutuantes ao longo do tempo.

O ciclo contínuo de autoinfecção da estrongiloidíase é normalmente restringido por fatores desconhecidos do sistema imune do hospedeiro. A abolição da imunidade do hospedeiro, principalmente com a terapia com glicocorticoides e, de maneira muito menos comum, com outros medicamentos imunossupressores, leva à hiperinfecção, com a produção de grandes quantidades de larvas filariformes. Colite, enterite ou má absorção podem se desenvolver. Na estrongiloidíase disseminada, as larvas podem invadir não apenas os tecidos gastrintestinais e os pulmões como também o sistema nervoso central, o peritônio, o fígado e os rins. Além disso, pode ocorrer bacteremia em virtude da passagem da flora entérica por meio das barreiras mucosas rompidas. Sepse por Gram-negativos, pneumonia ou meningite podem complicar ou dominar a evolução clínica. Com frequência, não há eosinofilia nos pacientes com infecção grave. A estrongiloidíase disseminada pode ser fatal, principalmente nos pacientes com infecção insuspeita que receberam glicocorticoides. A estrongiloidíase é uma complicação frequente da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1, mas a estrongiloidíase disseminada não é comum entre os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1.

Diagnóstico Na estrongiloidíase sem complicações, a descoberta de larvas rabditiformes nas fezes é diagnóstica. As larvas rabditiformes têm cerca de 250 μm de comprimento, com uma cavidade bucal curta que as distingue das larvas de ancilóstomos. Nas infecções sem complicações, poucas larvas são eliminadas, e exames de fezes simples detectam apenas cerca de um terço dos casos. Os exames seriados e o uso do método de detecção em placa de ágar melhoram a sensibilidade do diagnóstico nas fezes. Na estrongiloidíase sem complicações (mas não na hiperinfecção), os exames de fezes podem ser repetidamente negativos. As larvas de *Strongyloides* também podem ser encontradas em amostras do conteúdo duodenojejunal, por aspiração ou biópsia. Um enzimaimunoensaio para os anticorpos séricos contra os antígenos do *Strongyloides* é um método sensível para o diagnóstico das infecções sem complicações. Tais testes sorológicos devem ser feitos nos pacientes cujos antecedentes geográficos indiquem exposição potencial, em especial os com eosinofilia e/ou candidatos ao tratamento com glicocorticoides para outras condições.

Na estrongiloidíase disseminada, devem ser procuradas larvas filariformes nas fezes, bem como em amostras obtidas de locais de migração potencial das larvas, como escarro, lavado broncoalveolar ou líquido de drenagem cirúrgica.

TRATAMENTO ESTRONGILOIDÍASE

Mesmo no estado assintomático, a estrongiloidíase deve ser tratada por causa do potencial para disseminação subsequente e hiperinfecção fatal. A ivermectina (200 µg/kg/dia, durante dois dias) é consistentemente mais eficaz que o albendazol (400 mg/dia, durante três dias). Para a estrongiloidíase disseminada, o tratamento com ivermectina deve ser estendido por pelo menos 5-7 dias ou até que os parasitas tenham sido erradicados. Em hospedeiros imunocomprometidos, o curso de ivermectina deve ser repetido duas semanas depois do tratamento inicial.

TRICURÍASE

A maioria das infecções pelo *Trichuris trichiura* é assintomática, mas as infecções maciças podem provocar sintomas gastrintestinais. Como os outros helmintos transmitidos pelo solo, o *Trichuris* distribui-se amplamente pelo mundo, nos trópicos e subtrópicos, e é mais comum em crianças de regiões do mundo pobres em recursos.

Ciclo de vida Os vermes *Trichuris* adultos residem no cólon e no ceco, com as porções anteriores enfiadas na mucosa superficial. Milhares de ovos são postos diariamente pelas fêmeas adultas, eliminados nas fezes e amadurecidos no solo. Depois da ingestão, as larvas eclodem dos ovos infecciosos no duodeno e amadurecem antes de migrar para o intestino grosso. O ciclo inteiro leva cerca de três meses, sendo que os vermes adultos podem viver por vários anos.

Manifestações clínicas As reações teciduais ao *Trichuris* são leves. A maioria dos indivíduos infectados não apresenta sintomas ou eosinofilia. As infecções maciças podem resultar em dor abdominal, anorexia e diarreia sanguinolenta ou mucoide, assemelhando-se à doença inflamatória intestinal. O prolapso retal pode resultar de infecções maciças em crianças, que, muitas vezes, sofrem de desnutrição e de outras doenças diarreicas. Quantidades moderadamente intensas de *Trichuris* também contribuem para o atraso do crescimento.

Diagnóstico e tratamento Os ovos em forma de limão, com 50 x 20 µm, característicos de *Trichuris*, são prontamente detectados no exame de fezes. Os vermes adultos, que têm 3-5 cm de comprimento, ocasionalmente podem ser observados à proctoscopia. O tratamento com mebendazol (500 mg, em dose única) ou albendazol três doses de 400 mg/dia) é seguro e moderadamente eficaz, com taxas de cura de 70-90%. A ivermectina (três doses de 200 µg/kg/dia) também é segura, porém não tão eficaz quanto os benzimidazóis.

ENTEROBÍASE (OXIÚROS)

O *E. vermicularis* é mais comum nos países temperados que nos trópicos. Nos Estados Unidos, cerca de 40 milhões de pessoas se infectam com *Enterobius*, com maior número de casos entre crianças.

Ciclo de vida e epidemiologia Os vermes *Enterobius* adultos têm cerca de 1 cm de comprimento e habitam o ceco. Vermes fêmeas grávidas fazem migração noturna para a região perianal e liberam até 2 mil ovos imaturos cada uma. Os ovos tornam-se infecciosos dentro de horas e são transmitidos pela passagem da mão à boca. A partir dos ovos ingeridos, as larvas eclodem e amadurecem, tornando-se adultas. Esse ciclo evolutivo leva aproximadamente um mês, e os vermes adultos sobrevivem por cerca de dois meses. A autoinfecção resulta da coçadura perianal e do transporte de ovos infecciosos nas mãos ou sob as unhas até a boca. Devido à facilidade da propagação interpessoal, as infecções por *Enterobius* são comuns entre membros da mesma família.

Manifestações clínicas A maioria das infecções por Enterobius é assintomática. Prurido perianal é o sintoma principal. A coceira, que frequentemente é pior à noite como um resultado da migração noturna dos vermes fêmeas, pode levar a escoriação e infecção bacteriana secundária. Alega-se que infecções maciças causam dor abdominal e perda de peso. Em raras ocasiões, os oxiúros invadem o trato genital feminino, causando vulvovaginite e granulomas pélvicos ou peritoneais. Eosinofilia é incomum.

Diagnóstico Como os ovos de *Enterobius* não são liberados nas fezes, o diagnóstico não pode ser feito pelos exames parasitológicos de fezes convencionais. Em vez disso, os ovos são detectados pela aplicação de fita adesiva transparente na região perianal pela manhã. Depois que a fita é transferida para uma lâmina, o exame microscópico revela os ovos de oxiúros, que são ovais, medem 55 por 25 µm e são achatados em um lado.

TRATAMENTO ENTEROBÍASE

Crianças e adultos infectados devem ser tratados com mebendazol (100 mg, em dose única) ou albendazol (400 mg, em dose única), repetindo o tratamento depois de duas semanas. O tratamento de todas as pessoas do domicílio também é recomendado a fim de eliminar os reservatórios assintomáticos contra a reinfecção em potencial.

TRICOSTRONGILÍASE

As espécies de *Trichostrongylus,* normalmente parasitas de animais herbívoros, às vezes infectam seres humanos, principalmente na Ásia e na África. Seres humanos adquirem a infecção pela ingestão acidental de larvas de *Trichostrongylus* em vegetais folhosos contaminados. As larvas não migram em seres humanos, mas amadurecem diretamente em vermes adultos no intestino delgado. Esses vermes ingerem muito menos sangue que os ancilóstomos; a maioria das pessoas infectadas se mostra assintomática, porém as infecções intensas podem originar anemia leve e eosinofilia. Em exames de fezes, os ovos de *Trichostrongylus* assemelham-se a ovos de ancilostomídeos, mas são maiores (85 por 115 μm). O tratamento consiste em mebendazol ou albendazol **(Cap. 246e)**.

ANISAQUÍASE

A anisaquíase é uma infecção gastrintestinal causada pela ingestão acidental da larva do nematódeo de peixe de água salgada não cozido, pertencente à família *Anisakidae*. A incidência de anisaquíase nos Estados Unidos aumentou em consequência da crescente popularidade de pratos à base de peixe cru. Muitos casos ocorrem no Japão, na Holanda e no Chile, onde o peixe cru – *sashimi*, arenque em conserva e *ceviche*, respectivamente – faz parte da culinária nacional. Os nematódeos anisaquídeos parasitam os grandes mamíferos marinhos, como baleias, golfinhos e focas. Como parte de um complexo ciclo evolutivo parasitário que envolve as cadeias alimentares marinhas, as larvas infecciosas migram até a musculatura de diversos peixes. O *Anisakis simplex* e o *Pseudoterranova decipiens* têm sido implicados na anisaquíase humana, mas uma síndrome gástrica idêntica pode ser causada pelas larvas vermelhas de parasitas estrongilídeos de aves que se alimentam de peixes.

Quando seres humanos consomem peixe cru infectado, as larvas vivas podem ser expelidas pela tosse em 48 horas. De outro modo, podem penetrar imediatamente a mucosa gástrica. Em questão de horas, estabelece-se dor abdominal alta violenta, acompanhada de náuseas e, às vezes, vômitos, simulando abdome agudo. O diagnóstico pode ser feito por visualização direta à endoscopia alta, delineação do verme por exames radiográficos com contraste ou exame histopatológico de tecido extraído. A extração das larvas escavadoras durante a endoscopia é curativa. Além disso, as larvas podem passar para o intestino delgado, onde penetram a mucosa e provocam uma vigorosa resposta granulomatosa eosinofílica. Os sintomas podem aparecer em 1-2 semanas depois da refeição infecciosa, com dor abdominal intermitente, diarreia, náuseas e febre, assemelhando-se às manifestações da doença de Crohn. O diagnóstico pode ser sugerido por exames contrastados com bário e confirmado pela ressecção cirúrgica curativa de um granuloma, no qual o verme se encontra embebido. Os ovos dos anisaquídeos não são encontrados nas fezes, pois as larvas não amadurecem nos seres humanos. Testes sorológicos têm sido desenvolvidos, mas não estão largamente disponíveis.

As larvas anisaquídeas em peixes de água salgada são mortas por cozimento a 60°C, congelamento a -20°C durante três dias ou congelamento comercial por jato, mas em geral não por salgamento, marinada ou defumação a frio. Nenhum tratamento clínico está disponível; deve-se realizar a ressecção endoscópica ou cirúrgica.

CAPILARÍASE

A capilaríase intestinal é causada pela ingestão de peixe cru infectado pela *Capillaria philippinensis*. A autoinfecção subsequente pode levar a uma grave síndrome de consumpção. A doença ocorre nas Filipinas e na Tailândia e, ocasionalmente, em outras partes da Ásia. O ciclo natural da *C. philippinensis* envolve peixes de água doce e salobra. Quando os seres humanos se alimentam com peixe cru infectado, as larvas amadurecem no intestino, transformando-se em vermes adultos, os quais produzem larvas invasivas que provocam inflamação intestinal e perda de vilosidades. A capilaríase tem um início insidioso com dor abdominal inespecífica e diarreia aquosa. Quando não tratada, a autoinfecção progressiva pode acarretar enteropatia perdedora de proteína, má absorção grave e, por fim, morte por caquexia, insuficiência cardíaca ou infecção secundária. O diagnóstico baseia-se na identificação dos típicos ovos em forma de amendoim (20 por 40 μm) ao exame de fezes. Os pacientes gravemente enfermos requerem hospitalização e terapia de suporte, além do tratamento anti-helmíntico prolongado com albendazol (200 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias; **Cap. 246e**).

ANGIOSTRONGILÍASE ABDOMINAL

A angiostrongilíase abdominal é encontrada na América Latina e África. O parasita zoonótico *Angiostrongylus costaricencis* causa ileocolite depois da ingestão de vegetação contaminada. *A. costaricencis* normalmente é parasita do rato-de-algodão e de outros roedores, com lesmas e caramujos servindo como hospedeiros intermediários. Os seres humanos tornam-se infectados pela ingestão acidental de larvas infecciosas na gosma dos moluscos depositada em frutas e hortaliças; as crianças correm maior risco. As larvas penetram a parede intestinal e migram para a artéria mesentérica, onde se desenvolvem em vermes adultos. Os ovos depositados na parede intestinal provocam intensa reação granulomatosa eosinofílica, e os vermes adultos podem causar arterite mesentérica, trombose ou infarto intestinal franco. Os sintomas podem simular os da apendicite, como dor e hipersensibilidade abdominais, febre, vômitos e massa palpável na fossa ilíaca direita. A leucocitose e eosinofilia são proeminentes. Uma tomografia computadorizada contrastada mostra o intestino inflamado, muitas vezes com obstrução concomitante, mas o diagnóstico definitivo costuma ser firmado à cirurgia, com ressecção parcial do intestino. O exame patológico revela uma parede intestinal espessada, com granulomas eosinofílicos circundando os ovos de *Angiostrongylus*. Nos casos não cirúrgicos, o diagnóstico depende exclusivamente de critérios clínicos, porque as larvas e os ovos não são detectáveis nas fezes. A terapia clínica da angiostrongilíase abdominal é de eficácia incerta. A observação cuidadosa e a ressecção cirúrgica, caso haja sintomas graves, são a base do tratamento.

258

Filariose e infecções correlatas

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

As filárias são vermes nematódeos que residem nos tecidos subcutâneos e nos vasos linfáticos. Oito espécies de filárias infectam seres humanos **(Quadro 258.1)**; dessas, quatro – *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus* e *Loa loa* – são responsáveis pelas infecções mais sérias. As filárias parasitas, que infectam estimadas 170 milhões de pessoas em todo o mundo, são transmitidas por espécies específicas de mosquitos ou outros artrópodes e têm um ciclo vital complexo, incluindo fases larvárias infectantes carreadas por insetos e vermes adultos que residem nos tecidos linfáticos ou subcutâneos de seres humanos. A prole dos adultos é representada por microfilárias, as quais, dependendo de sua espécie, têm 200-250 µm de comprimento e 5-7 µm de largura, podem ou não estar envoltas em uma bainha frouxa e ou circulam no sangue, ou migram através da pele **(Quadro 258.1)**. Para completar o ciclo evolutivo, as microfilárias são ingeridas pelo artrópode vetor e se desenvolvem ao longo de 1-2 semanas em novas larvas infectantes. Os vermes adultos vivem por muitos anos, ao passo que as microfilárias sobrevivem por 3-36 meses. O endossimbionte bacteriano *Wolbachia* tem sido encontrado no meio intracelular em todas as fases de *Brugia, Wuchereria, Mansonella* e espécies de *Onchocerca* e se tornou um alvo para quimioterapia antifilária.

QUADRO 258.1 **CARACTERÍSTICAS DAS FILÁRIAS**

Organismo	Periodicidade	Distribuição	Vetor	Localização do adulto	Localização das microfilárias	Bainha
Wuchereria bancrofti	Noturna	Áreas cosmopolitas em todo o mundo, inclusive América do Sul, África, sul da Ásia, Papua Nova Guiné, China, Indonésia	*Culex*, *Anopheles* (mosquitos)	Tecido linfático	Sangue	+
	Subperiódica	Pacífico Oriental	*Aedes* (mosquitos)	Tecido linfático	Sangue	+
Brugia malayi	Noturna	Sudeste Asiático, Indonésia, Índia	*Mansonia*, *Anopheles* (mosquitos)	Tecido linfático	Sangue	+
	Subperiódica	Indonésia, sudeste	*Coquillettidia*,	Tecido	Sangue	+

		asiático	*Mansonia* (mosquitos)	linfático		
B. timori	Noturna	Indonésia	*Anopheles* (mosquitos)	Tecido linfático	Sangue	+
Loa loa	Diurna	África Ocidental e Central	*Chrysops* (moscas de veado)	Tecido subcutâneo	Sangue	+
Onchocerca volvulus	Nenhuma	América do Sul e Central, África	*Simulium* (moscas negras)	Tecido subcutâneo	Pele, olho	–
Mansonella ozzardi	Nenhuma	América Central e do Sul	*Culicoides* (mosquito-pólvora)	Sítio indeterminado	Sangue	–
		Caribe	*Simulium* (moscas negras)			
M. perstans	Nenhuma	América do Sul e Central, África	*Culicoides* (mosquito-pólvora)	Cavidades corporais, mesentério, tecido perirrenal	Sangue	–
M. streptocerca	Nenhuma	África Ocidental e Central	*Culicoides* (mosquito-pólvora)	Tecido subcutâneo	Pele	–

Geralmente, a infecção só se estabelece com exposições prolongadas e repetidas a larvas infectantes. Como as manifestações clínicas das doenças por filárias se desenvolvem de modo relativamente lento, essas infecções devem ser consideradas como induzindo doenças crônicas com possíveis efeitos debilitantes em longo prazo. Em termos da natureza, gravidade e cronologia das manifestações clínicas, os pacientes com infecções por filárias que são nativos de áreas endêmicas e têm exposição vitalícia podem diferir significativamente daqueles que são viajantes ou que se mudaram recentemente para tais áreas. Caracteristicamente, a filariose é mais aguda e intensa em indivíduos recentemente expostos do que em nativos de áreas endêmicas.

FILARIOSE LINFÁTICA

A filariose linfática é causada por *W. bancrofti*, *B. malayi* ou *B. timori*. Os parasitas adultos semelhantes a fios residem nos vasos ou gânglios linfáticos, onde podem permanecer viáveis por mais de duas décadas.

EPIDEMIOLOGIA

W. bancrofti, a filária parasita de seres humanos mais amplamente distribuída, afeta estimados 110 milhões de pessoas e é encontrada nos trópicos e subtrópicos, inclusive Ásia e Ilhas do Pacífico, áreas da América do Sul e bacia do Caribe. Os seres humanos são o único hospedeiro definitivo do parasita. De modo geral, a forma subperiódica só é encontrada nas Ilhas do Pacífico; em outros lugares, *W. bancrofti* é periódica noturna. As formas periódicas noturnas de microfilárias são escassas no sangue periférico durante o dia e aumentam à noite, ao passo que as formas subperiódicas estão presentes no sangue periférico o tempo todo e atingem níveis máximos à tarde. Vetores naturais para *W. bancrofti* são os mosquitos *Culex fatigans*, em áreas urbanas, e mosquitos *Anopheles* ou *Aedes*, em zonas rurais.

A filariose brugiana devido à *B. malayi* ocorre principalmente no leste da Índia, Indonésia, Malásia e nas Filipinas. A *B. malayi* também tem duas formas distinguidas pela periodicidade da microfilariemia. A forma noturna, mais comum, é transmitida em áreas adjacentes a campos de arroz, enquanto a forma subperiódica é encontrada em florestas. *B. malayi* infecta naturalmente gatos, bem como seres humanos. A distribuição de *B. timori* é limitada às ilhas do sudeste da Indonésia.

PATOLOGIA

As principais alterações patológicas resultam de dano inflamatório aos linfáticos, causado por vermes adultos, e não por microfilárias. Os vermes adultos vivem em linfáticos aferentes ou seios de gânglios linfáticos e causam dilatação e espessamento das paredes dos vasos linfáticos. A infiltração de plasmócitos, eosinófilos e macrófagos dentro e em volta dos vasos infectados, juntamente com proliferação de tecido endotelial e conectivo, leva à tortuosidade dos linfáticos, com válvulas linfáticas danificadas ou incompetentes. Linfedema e alterações de estase crônica, com edema endurecido ou robusto, desenvolvem-se na pele sobrejacente. Essas consequências da infecção por filárias devem-se tanto aos efeitos diretos dos vermes como à resposta inflamatória do hospedeiro ao parasita. Acredita-se que as respostas inflamatórias causem os processos granulomatosos e proliferativos que precedem a obstrução linfática total. Acredita-se que o vaso linfático permanece patente enquanto o verme continua viável, e que a morte do verme leva ao aumento da reação granulomatosa e da fibrose. Como resultado, ocorre obstrução linfática e, apesar da formação de colaterais, a função linfática é comprometida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As apresentações mais comuns das filarioses linfáticas são a microfilariemia assintomática (ou subclínica), hidrocele **(Fig. 258.1)**, adenolinfangite (ADL) aguda e doença linfática crônica. Em áreas onde *W. bancrofti* ou *B. malayi* é endêmica, a maioria avassaladora de indivíduos infectados tem poucas manifestações clínicas francas de infecção por filária, apesar do grande número de microfilárias circulantes no sangue periférico. Embora elas possam ser clinicamente assintomáticas, praticamente todas as pessoas com microfilariemia por *W. bancrofti* ou *B. malayi* têm algum grau de doença subclínica, que inclui hematúria microscópica e/ou proteinúria, linfáticos dilatados e tortuosos (visualizados por estudos de imagem) e – em homens com infecção por *W. bancrofti* – linfangiectasia escrotal (detectável com ultrassonografia). Apesar desses achados, a maioria dos indivíduos parece permanecer clinicamente assintomática por anos; em relativamente poucos, a infecção progride para doença aguda ou crônica.

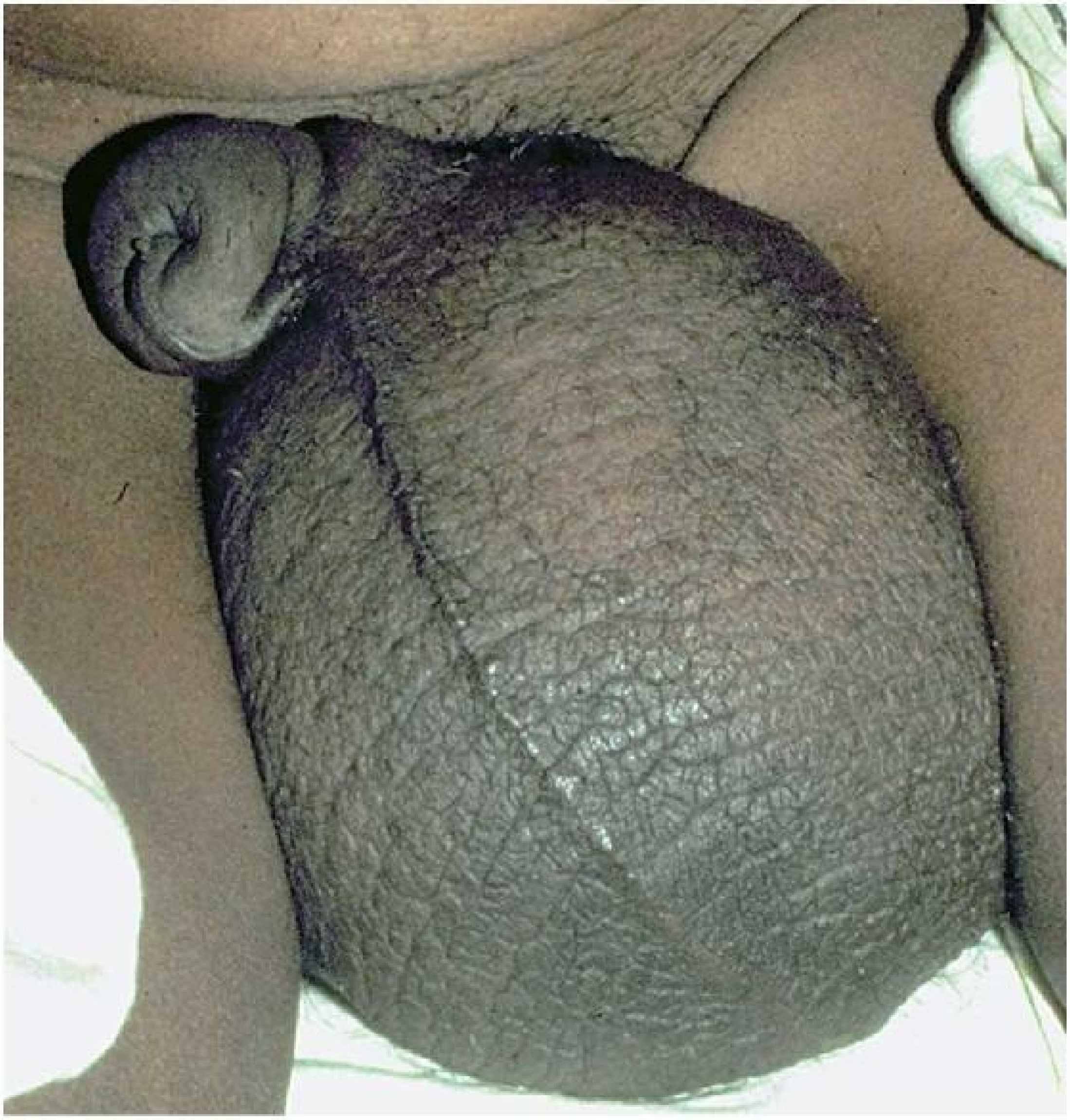

FIGURA 258.1 **Hidrocele** associada a infecção por *Wuchereria bancrofti*.

A ADL caracteriza-se por febre alta, inflamação linfática (linfangite e linfadenite) e edema local transitório. A linfangite é retrógrada, estendendo-se perifericamente a partir do gânglio linfático que drena a área onde os parasitas adultos residem. Os gânglios linfáticos regionais frequentemente estão aumentados, e o canal linfático inteiro pode se tornar endurecido e inflamado. Tromboflebite local concomitante também pode ocorrer. Na filariose brugiana, um abscesso local isolado pode se formar ao longo do trato linfático envolvido e se romper subsequentemente para a superfície. A linfadenite e a linfangite podem envolver tanto as extremidades superiores como as inferiores, tanto na filariose bancroftiana como na brugiana, mas o envolvimento dos linfáticos genitais ocorre quase que exclusivamente na infecção por *W. bancrofti* . Esse envolvimento genital pode se manifestar como funiculite, epididimite e dor e hipersensibilidade na bolsa escrotal. Em áreas endêmicas, outro tipo de doença aguda – a dermatolinfangioadenite (DLA) – é reconhecida como uma síndrome que inclui febre alta, calafrios, mialgias e cefaleia. Placas inflamatórias edematosas, claramente demarcadas da pele normal, são observadas. Vesículas, úlceras e hiperpigmentação também podem ser notadas. Frequentemente, há uma história de trauma, queimaduras, radiação, picadas de insetos, lesões puntiformes ou lesão química. Lesões de entrada, especialmente na área interdigital, são comuns. A DLA frequentemente é diagnosticada como celulite.

Se o dano linfático progredir, o linfedema transitório pode se desenvolver, causando obstrução linfática e alterações permanentes associadas à elefantíase **(Fig. 258.2)**. Edema duro segue-se ao edema depressivo, os tecidos subcutâneos se espessam e ocorre hiperceratose. Desenvolvem-se fissuras na pele, bem como alterações de hiperplasia. A infecção secundária desses tecidos pobremente vascularizados torna-se um problema. Na filariose bancroftiana, em que o envolvimento genital é comum, hidroceles podem se desenvolver **(Fig. 258.1)**; em fases avançadas, essa condição pode evoluir para linfedema e elefantíase escrotal. Além disso, se houver obstrução dos linfáticos retroperitoneais, o aumento da pressão linfática nos rins leva à ruptura dos linfáticos renais e ao desenvolvimento de quilúria, que geralmente é intermitente e mais proeminente pela manhã.

As manifestações clínicas de infecções por filárias em viajantes ou em imigrantes que entraram recentemente na área endêmica são distintas. Dado um número suficiente de picadas por vetores infectados, geralmente ao longo de um período de 3-6 meses, os pacientes recentemente expostos podem desenvolver inflamação linfática ou escrotal aguda, com ou sem urticária e angioedema localizado. A linfadenite de gânglios linfáticos epitrocleares, axilares, femorais ou inguinais frequentemente é seguida de linfangite que evolui de maneira retrógrada. Os ataques agudos são de curta duração e, habitualmente, não são acompanhados de febre. Com a exposição prolongada a mosquitos infectados, esses ataques, se não tratados, tornam-se mais graves e levam à inflamação e obstrução linfática permanente.

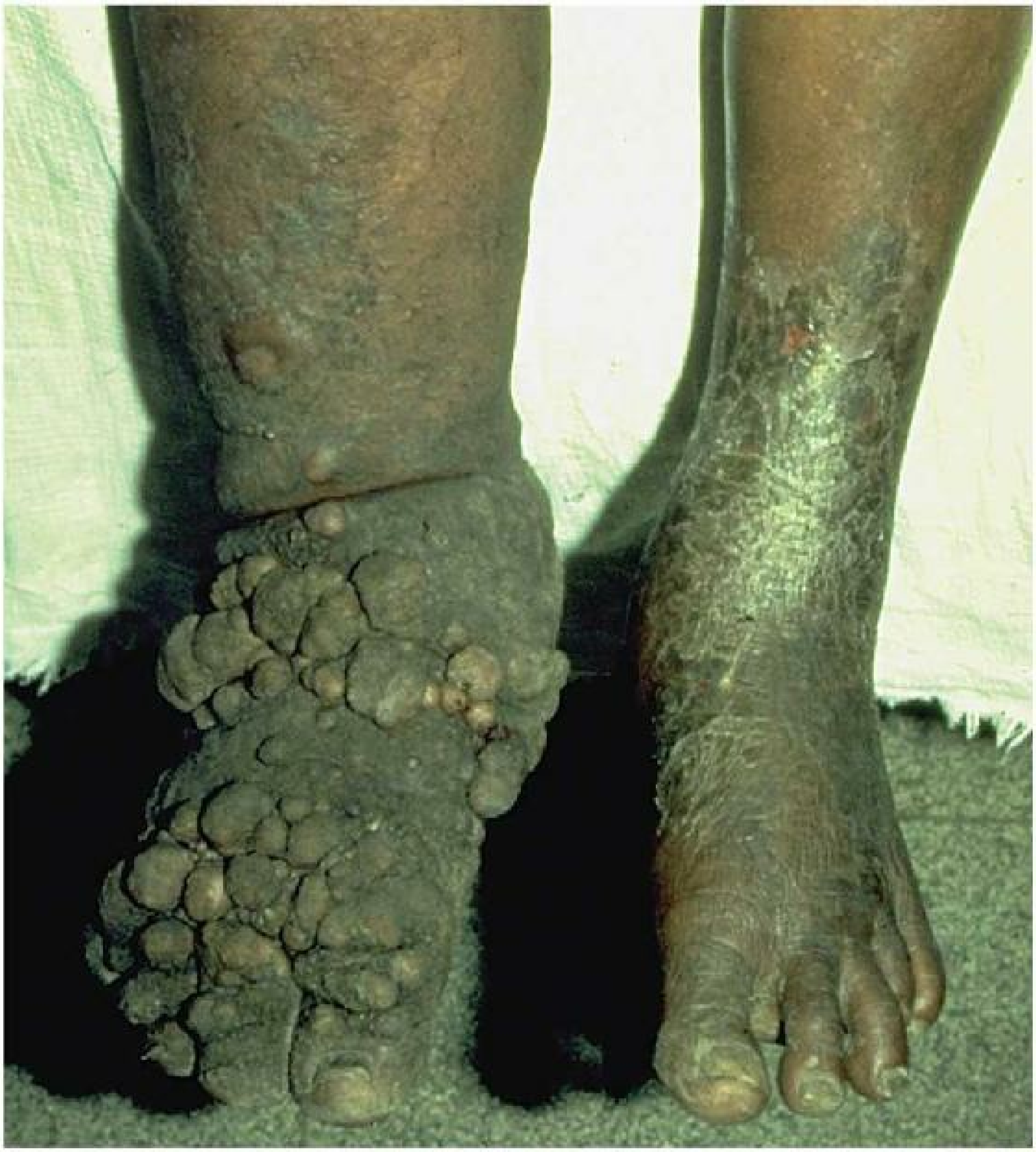

FIGURA 258.2 **Elefantíase da extremidade inferior** associada à infecção por *Wuchereria bancrofti*.

DIAGNÓSTICO

Um diagnóstico definitivo só pode ser feito pela detecção dos parasitas e, portanto, pode ser difícil. Os vermes adultos localizados em vasos ou em gânglios linfáticos são largamente inacessíveis. As microfilárias podem ser encontradas no sangue, em líquido de hidrocele ou (ocasionalmente) em outros fluidos corporais. Tais fluidos podem ser examinados com microscopia, ou diretamente, ou – para maior sensibilidade – após concentração dos parasitas pela passagem do líquido através de um filtro de policarbonato com poros cilíndricos (tamanho do poro: 3 μm), ou pela centrifugação de fluido fixado em formalina a 2% (técnica de concentração de Knott). A cronologia da coleta de sangue é crucial e deve basear-se na periodicidade das microfilárias na região endêmica envolvida. Muitos indivíduos infectados não têm microfilariemia, e o diagnóstico definitivo em tais casos pode ser difícil. Ensaios para antígenos circulantes de *W. bancrofti* permitem o diagnóstico de infecção com microfilariemia e críptica (sem microfilariemia). Dois testes estão disponíveis comercialmente: um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e um teste de cartão imunocromatográfico de formato rápido. Ambos têm sensibilidade de 93-100% e especificidade próxima de 100%. Atualmente, não há testes para antígenos circulantes na filariose brugiana.

Ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) para DNA de *W. bancrofti* e de *B. malayi* no sangue já foram desenvolvidos. Numerosos estudos indicam que a sensibilidade desse método diagnóstico é equivalente ou maior que a dos métodos parasitológicos.

Em casos de suspeita de filariose linfática, o exame da bolsa escrotal, dos gânglios linfáticos ou (em pacientes do sexo feminino) da mama, por meio de ultrassonografia de alta frequência em conjunto com técnicas de Doppler, pode resultar na identificação de vermes adultos móveis dentro de linfáticos dilatados. Os vermes podem ser visualizados nos linfáticos do cordão espermático em até 80% dos homens infectados com *W. bancrofti*. Os vermes adultos vivos têm um padrão distinto de movimentação dentro dos vasos linfáticos (denominado *sinal da dança das filárias*). Imagens de linfocintilografia dos membros com radionuclídeos demonstram confiavelmente anormalidades linfáticas disseminadas, tanto em pessoas com microfilariemia subclínica, como naquelas com manifestações clínicas de patologia linfática. Embora de utilidade potencial na delineação de alterações anatômicas associadas à infecção, é improvável que a linfocintilografia assuma a primazia na avaliação diagnóstica de indivíduos com suspeita de infecção; ela é principalmente uma ferramenta de pesquisa, embora tenha sido usada mais largamente na avaliação de linfedema de qualquer causa. Eosinofilia e concentrações séricas elevadas de IgE e anticorpos antifilária dão suporte ao diagnóstico de filariose linfática. Há, entretanto, uma reatividade cruzada extensa entre antígenos de filárias e de outros helmintos, inclusive os nematelmintos intestinais comuns. Assim, as interpretações de achados sorológicos podem ser difíceis. Além disso, os residentes de áreas endêmicas podem se tornar sensibilizados a antígenos de filárias (e, consequentemente, com sorologia positiva) por meio de exposição a mosquitos infectados, sem ter infecções evidentes por filárias.

A ADL associada à filariose linfática deve ser diferenciada de tromboflebite, infecção e trauma. A evolução retrógrada é um aspecto característico que ajuda a distinguir a linfangite por filária da linfangite bacteriana ascendente. O linfedema crônico por filariose também deve ser distinguido do linfedema de doenças malignas, tecido cicatricial pós-operatório, trauma, estados edematosos crônicos e anomalias congênitas do sistema linfático.

TRATAMENTO FILARIOSE LINFÁTICA

Com as definições mais recentes de síndromes clínicas na filariose linfática e novas ferramentas para avaliar a situação clínica (p. ex., ultrassonografia, linfocintilografia, ensaios de antígenos de filária circulantes, PCR), abordagens terapêuticas baseadas no estado da infecção podem ser consideradas.

A dietilcarbamazina (DEC) administrada por via oral (6 mg/kg/dia, por 12 dias), que tem propriedades tanto macro como microfilaricidas, permanece como fármaco de escolha para o tratamento da filariose linfática ativa (definida por microfilariemia, positividade de antígeno ou vermes adultos na ultrassonografia), embora o albendazol (400 mg, duas vezes ao dia, via oral [VO], por 21 dias) também tenha demonstrado eficácia microfilaricida. Um curso de 4-6 semanas de doxiciclina oral (visando *Wolbachia* intracelular) também tem atividade microfilaricida significante, assim como DEC/albendazol usado diariamente por sete dias. A adição de DEC a um curso de três semanas de doxiciclina é eficaz na filariose linfática.

Regimes que combinam dose única de albendazol (400 mg) com DEC (6 mg/kg) ou com ivermectina (200 μg/kg) têm todos um efeito microfilaricida sustentado e constituem a linha mestra dos programas de erradicação da filariose linfática na África (albendazol/ivermectina) e em outros lugares (albendazol/DEC) (ver “Prevenção e controle”, adiante).

Como já foi mencionado, um corpo crescente de evidências indica que, embora possam estar assintomáticas, praticamente todas as pessoas com microfilariemia por *W. bancrofti* ou *B. malayi* têm algum grau de doença subclínica (hematúria, proteinúria, anormalidades à linfocintilografia). Assim, o tratamento precoce de pessoas assintomáticas que têm microfilariemia é recomendado para prevenir dano linfático adicional. Para ADL, o tratamento de suporte (inclusive a administração de antitérmicos e analgésicos) é recomendado, bem como terapia antibiótica se infecção bacteriana secundária for provável. De modo semelhante, como a doença linfática está associada à presença de vermes adultos, o tratamento com DEC é recomendado para portadores de vermes adultos negativos para microfilárias.

Em pessoas com manifestações crônicas de filariose linfática, o tratamento com regimes que dão ênfase à higiene, prevenção de infecções bacterianas secundárias e fisioterapia tem ganhado aceitação ampla para controle da morbidade. Esses esquemas são similares àqueles recomendados para linfedema da maioria das causas que não filárias e são conhecidos por uma variedade de nomes, inclusive *fisioterapia descongestiva complexa* e *terapia complexa de linfedema*. As hidroceles **(Fig. 258.1)** podem ser tratadas cirurgicamente. Nas manifestações crônicas de filariose linfática, o tratamento farmacológico deve ser reservado para indivíduos que tenham evidência de infecção ativa; entretanto, tem sido mostrado que um curso de seis semanas de doxiciclina melhora o linfedema da filariose, independentemente de atividade da doença.

Os efeitos colaterais do tratamento com DEC incluem febre, calafrios, artralgias, cefaleia, náusea e vômitos. Tanto o desenvolvimento como a gravidade dessas reações estão diretamente relacionados com o número de microfilárias circulantes na corrente sanguínea. As reações adversas podem representar ou uma reação aguda de hipersensibilidade aos antígenos sendo liberados por parasitas mortos e moribundos ou uma reação inflamatória induzida pelos endossimbiontes *Wolbachia* liberados de seu nicho intracelular.

A ivermectina tem um perfil de efeitos colaterais semelhante ao da DEC quando usada na filariose linfática. Em pacientes infectados com *L. loa* que têm níveis altos de microfilariemia, a DEC – como ivermectina (ver "Loíase" adiante) – pode provocar complicações encefalopáticas graves. Quando usado em regimes de dose única para o tratamento de filariose linfática, o albendazol está associado a relativamente poucos efeitos colaterais.

PREVENÇÃO E CONTROLE

Para proteger-se da infecção por filária, os indivíduos devem evitar contato com mosquitos infectados pelo uso de medidas pessoais protetoras, inclusive mosquiteiros, especialmente aqueles impregnados com inseticidas, como permetrina. A intervenção comunitária é a abordagem atual à eliminação da filariose linfática como um problema de saúde pública. O dogma por trás dessa abordagem é que a distribuição maciça anual de quimioterapia antimicrofilária – albendazol com DEC (para todas as áreas exceto aquelas onde oncocercose é coendêmica; ver secção sobre tratamento da oncocercose ,adiante) ou ivermectina – suprimirá profundamente a microfilariemia. Se a supressão for mantida, então a transmissão pode ser interrompida.

Criado pela Organização Mundial da Saúde em 1997, o Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis baseia-se na administração em massa de doses únicas anuais de DEC mais albendazol, em regiões não africanas, e de albendazol mais ivermectina, na África. Informações disponíveis do final de 2013 indicaram que mais de 792 milhões de pessoas em 53 países haviam participado até então. Não só a filariose linfática foi eliminada em algumas áreas definidas, como benefícios colaterais – evitação de incapacidade e tratamento de helmintíases intestinais e outras condições (p. ex., escabiose e infestação por piolhos) – também foram observados. A estratégia do programa global está sendo refinada, e tentativas estão sendo feitas para integrar esse esforço a outras estratégias de tratamento em massa (p. ex., programas de vermifugação, controle da malária e controle do tracoma) em uma estratégia integrada de controle.

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

A eosinofilia pulmonar tropical (EPT) é uma síndrome distinta que se desenvolve em alguns indivíduos infectados com as espécies de filária que residem em linfáticos. Essa síndrome afeta homens e mulheres em uma proporção de 4:1, frequentemente durante a terceira década de vida. A maioria dos casos tem sido relatada na Índia, no Paquistão, no Sri Lanka, no Brasil, na Guiana e no sudeste assiático.

Manifestações clínicas Os aspectos principais incluem uma história de residência em regiões endêmicas para filária, tosse paroxística e sibilos (geralmente à noite e provavelmente relacionados com a periodicidade noturna das microfilárias), perda de peso, febre baixa, linfadenopatia e eosinofilia sanguínea pronunciada (> 3.000 eosinófilos/μL). As radiografias de tórax e imagens de tomografia computadorizada (TC) podem ser normais, mas geralmente mostram a trama broncovascular aumentada. Lesões miliares difusas ou opacidades mosqueadas podem estar presentes nos campos pulmonares médios e inferiores. As provas de função pulmonar demonstram anormalidades restritivas na maioria dos casos e defeitos obstrutivos na metade. Caracteristicamente, níveis séricos totais de IgE (4-40 KIU/mL) e títulos de anticorpos antifilária estão acentuadamente elevados.

Patologia Na EPT, as microfilárias e antígenos parasitários são rapidamente depurados da corrente sanguínea pelos pulmões. Os sintomas clínicos resultam de reações alérgicas e inflamatórias provocadas pelos parasitas depurados. Em alguns pacientes, o aprisionamento de microfilárias em outros órgãos reticuloendoteliais pode causar hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia. Um infiltrado intra-alveolar proeminente, rico em eosinófilos, é relatado frequentemente, e com ele vem a liberação de proteínas de grânulos eosinofílicos pró-inflamatórios citotóxicos, que podem mediar parte da patologia vista na EPT. Na ausência de tratamento bem-sucedido, fibrose intersticial pode levar a dano pulmonar progressivo.

Diagnóstico diferencial A EPT deve ser diferenciada de asma, síndrome de Löffler, aspergilose broncopulmonar alérgica, granulomatose alérgica com angeíte (síndrome de Churg-Strauss), vasculites sistêmicas (mais notavelmente, periarterite nodosa e granulomatose com poliangeíte), pneumonia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática.

TRATAMENTO EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

A DEC é usada em uma dosagem diária de 4-6 mg/kg, por 14 dias. Os sintomas geralmente regridem dentro de 3-7 dias após o início da terapia. A recaída, que ocorre em cerca de 12-25% dos casos (algumas vezes depois de um intervalo de anos), requer repetição do tratamento.

ONCOCERCOSE

EPIDEMIOLOGIA

A oncocercose ("cegueira do rio") é causada pelo nematódeo filária *O. volvulus*, que infecta estimados 37 milhões de indivíduos em 35 países por todo o mundo. A maioria dos indivíduos infectados com *O. volvulus* mora na região equatorial da África, estendendo-se da costa do Atlântico ao Mar Vermelho. Nas Américas, focos isolados foram identificados no México, na Guatemala, na Colômbia, no Equador, na Venezuela e no Brasil. A infecção também é encontrada no Iêmen.

ETIOLOGIA

A infecção em seres humanos começa com a deposição de larvas infectantes na pele pela picada de uma mosca negra infectada. As larvas se desenvolvem em adultos, que são encontrados em nódulos subcutâneos. Cerca de sete meses a três anos após a infecção, a fêmea grávida libera microfilárias que migram para fora do nódulo e através dos tecidos, concentrando-se na derme. A infecção é transmitida a outras pessoas quando uma mosca fêmea ingere microfilárias da pele do hospedeiro, e essas então se desenvolvem em larvas infectantes. As fêmeas e os machos adultos de *O. volvulus* têm cerca de 40-60 cm e cerca de 3-6 cm de comprimento respectivamente. A duração da vida de adultos pode ser de até 18 anos, com uma média de aproximadamente nove anos. Como o vetor – a mosca negra – se reproduz ao longo de rios e riachos correntes (particularmente corredeiras) e geralmente restringe seu voo a uma área dentro de vários quilômetros desses sítios de reprodução, tanto a picada como a transmissão da doença são mais intensas nessas localizações.

PATOLOGIA

A oncocercose afeta principalmente a pele, os olhos e os linfonodos. Em contraste com a patologia da filariose linfática, as lesões na oncocercose são provocadas por microfilárias, e não por parasitas adultos. Na pele, há alterações inflamatórias leves, porém crônicas, que podem resultar em perda de fibras elásticas, atrofia e fibrose. Os nódulos subcutâneos, ou oncocercomas, consistem principalmente em tecidos fibrosos circundando o verme adulto, frequentemente com um anel periférico de células inflamatórias (caracterizadas como de origem linfática) rodeadas por uma camada endotelial. No olho, neovascularização e fibrose cicatricial da córnea levam a opacidades corneanas e cegueira. A inflamação nas câmaras anterior e posterior resulta, frequentemente, em uveíte anterior, coriorretinite e atrofia óptica. Embora as opacidades puntiformes sejam oriundas de uma reação inflamatória circundando microfilárias mortas ou moribundas, a patogênese da maioria das manifestações da oncocercose ainda é obscura.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pele Prurido e exantema são as manifestações mais comuns da oncocercose. O prurido pode ser incapacitante; normalmente, o exantema é uma erupção papular **(Fig. 258.3)** generalizada, em vez de localizada a uma região particular do corpo. A infecção de longa duração resulta em enrugamento exagerado e prematuro da pele, perda de fibras elásticas e atrofia epidérmica, que pode levar a pele frouxa e hipo ou hiperpigmentação. A dermatite eczematoide localizada pode causar hiperceratose, descamação e alterações pigmentares. Em uma forma imunologicamente hiper-reativa da oncodermatite (comumente denominada *sowdah* ou *oncodermatite localizada*), a pele afetada escurece em consequência da inflamação profunda que ocorre quando as microfilárias na pele são depuradas.

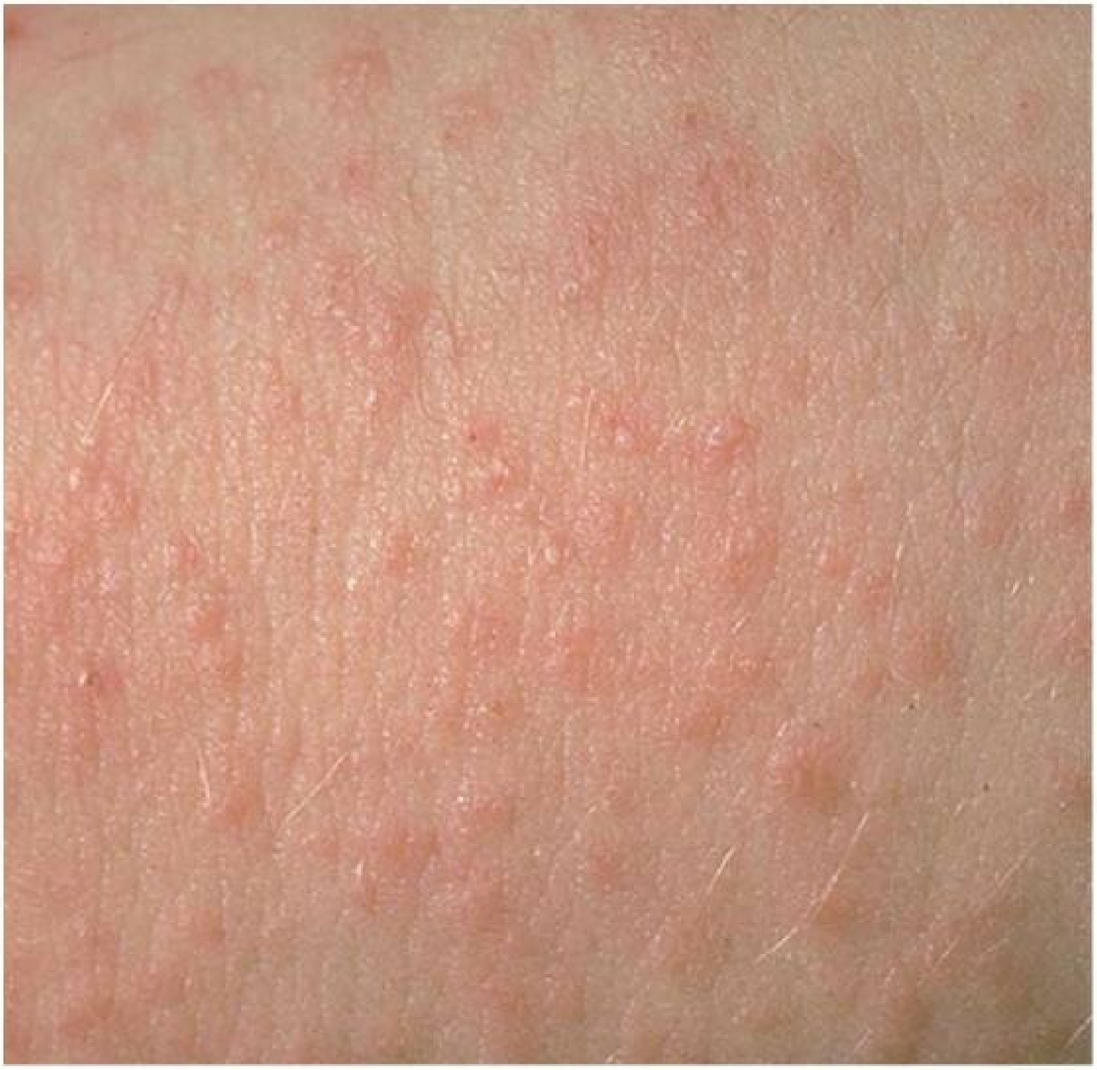

FIGURA 258.3 **Erupção papular** em consequência de oncocercose.

Oncocercomas Esses nódulos subcutâneos, que podem ser palpáveis e/ou visíveis, contêm o verme adulto. Em pacientes africanos, eles são comuns sobre o cóccix e o sacro, o trocanter do fêmur, a crista anterior lateral e outras proeminências ósseas; em pacientes da América do Sul e Central, os nódulos tendem a se desenvolver na parte superior do corpo, principalmente na cabeça, no pescoço e nos ombros. Os nódulos variam de tamanho e, caracteristicamente, são firmes e não dolorosos à palpação. Tem sido estimado que para cada nódulo palpável haja quatro mais profundos, impalpáveis.

Tecido ocular A deficiência visual é a complicação mais séria da oncocercose e geralmente afeta apenas aquelas pessoas com infecções moderadas ou intensas. Lesões podem se desenvolver em todas as partes do olho. O achado inicial mais comum é conjuntivite com fotofobia. Ceratite puntiforme – reações inflamatórias agudas circundando microfilárias moribundas e manifestadas como opacidades "em floco de neve" – é comum em pacientes mais jovens e se resolve sem complicações aparentes.

A ceratite esclerosante ocorre em 1-5% das pessoas infectadas e é a causa principal de cegueira por oncocerca na África. Uveíte anterior e iridociclite desenvolvem-se em cerca de 5% das pessoas infectadas na África. Na América Latina, complicações do trato uveal anterior (deformidade da pupila) podem causar glaucoma secundário. Lesões coriorretinianas características se desenvolvem como resultado de atrofia e hiperpigmentação do epitélio pigmentado retiniano. Constrição dos campos visuais e atrofia óptica franca podem ocorrer.

Linfonodos Linfadenopatia leve a moderada é comum, particularmente nas áreas inguinais e femorais, onde os gânglios aumentados podem pender em resposta à gravidade ("virilha pendurada"), às vezes predispondo a hérnias inguinais e femorais.

Manifestações sistêmicas Alguns indivíduos intensamente infectados desenvolvem caquexia, com perda de tecido adiposo e massa muscular. Entre os adultos que ficam cegos, há um aumento de 3-4 vezes na taxa de letalidade.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo depende da detecção de um verme adulto em um nódulo excisado ou, mais comumente, de microfilárias em um fragmento de pele. Fragmentos de pele são obtidos com um *punch* esclerocorneano, que coleta uma amostra de biópsia de pele livre de sangue estendendo-se até logo abaixo da epiderme, ou pelo levantamento da pele com a ponta de uma agulha e excisão de um pedaço pequeno (1-3 mm) com uma lâmina de bisturi estéril. O tecido de biópsia é incubado em meio de cultura de tecidos ou em soro fisiológico sobre uma lâmina de vidro ou placa de microtítulo de fundo chato. Depois de incubação por 2-4 horas (ou, ocasionalmente, durante a noite em infecções leves), as microfilárias emergentes da pele podem ser vistas por microscopia de pequeno aumento.

Eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE são comuns, mas, como ocorrem em muitas infecções parasitárias, não são diagnósticas em si. Ensaios para detectar anticorpos específicos a *Onchocerca* e PCR para detectar DNA de oncocerca em fragmentos de pele são usados em laboratórios especializados, sendo altamente sensíveis e específicos.

TRATAMENTO ONCOCERCOSE

Os objetivos principais da terapia são prevenir o desenvolvimento de lesões irreversíveis e aliviar sintomas. A excisão cirúrgica é recomendada quando nódulos estão localizados na cabeça (por causa da proximidade de vermes adultos produtores de microfilárias com o olho), mas a quimioterapia é a base do tratamento. A ivermectina, uma lactona macrocíclica semissintética ativa contra microfilárias, é o agente de primeira linha para o tratamento da oncocercose. Ela é dada por via oral em uma dose única de 150 µg/kg, ou anualmente, ou semianualmente. A administração mais frequente de ivermectina (a cada três meses) tem sido sugerida para melhorar o prurido e a doença na pele.

Depois do tratamento, a maioria dos indivíduos tem pouca ou nenhuma reação. Prurido, edema cutâneo e/ou exantema maculopapular ocorre em cerca de 1-10% dos indivíduos tratados. Em áreas da África coendêmicas para *O. volvulus* e *L. loa*, entretanto, a ivermectina é contraindicada (como o é para mulheres grávidas ou lactantes) por causa da encefalopatia grave pós-tratamento, especialmente em pacientes com microfilariemia intensa para *L. loa* (> 8.000 microfilárias/mL). Embora o tratamento com ivermectina resulte em uma queda marcante da densidade de microfilárias, seu efeito pode ser de curta duração (< 3 meses em alguns casos). Assim, ocasionalmente é necessário dar ivermectina mais frequentemente para sintomas persistentes.

Um curso de seis semanas de doxiciclina é macrofilariostático, tornando os vermes fêmeas adultos estéreis por longos períodos.

PREVENÇÃO

O controle de vetores tem sido benéfico em áreas altamente endêmicas nas quais os sítios de reprodução são vulneráveis a *sprays* de inseticidas, mas a maioria das áreas endêmicas de oncocercose não é adequada para esse tipo de controle. A administração comunitária de ivermectina a cada 6-12 meses está sendo usada para interromper a transmissão em áreas endêmicas. Essa medida, em conjunto com o controle de vetores, já ajudou a eliminar a infecção na maior parte da América Latina, e tem reduzido a prevalência da doença em muitos focos endêmicos na África. Nenhum fármaco tem se comprovado útil para a profilaxia da infecção por *O. volvulus*.

LOÍASE

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A loíase é causada por *L. loa* (o verme ocular africano), que está presente nas florestas tropicais da África Ocidental e Central. Os parasitas adultos (fêmeas, 50-70 mm de comprimento e 0,5 mm de largura; machos, 25-35 mm de comprimento e 0,25 mm de largura) residem em tecidos subcutâneos. As microfilárias circulam no sangue com uma periodicidade diurna que atinge o pico entre o meio-dia e 2 horas da tarde.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações de loíase em nativos de áreas endêmicas podem diferir daquelas entre residentes temporários ou visitantes. Entre a população indígena, a loíase frequentemente é uma infecção assintomática com microfilariemia. A infecção pode ser reconhecida somente depois da migração subconjuntival de um verme adulto **(Fig. 258.4)** ou pode se manifestar pelos episódicos *tumores de Calabar* – áreas localizadas evanescentes de angioedema e eritema que se desenvolvem nas extremidades e, menos frequentemente, em outros sítios. Nefropatia, encefalopatia e miocardiopatia podem ocorrer, mas são raras. Em pacientes que não são residentes em áreas endêmicas, predominam os sintomas alérgicos, os episódios de tumores de Calabar tendem a ser mais frequentes e debilitantes, a microfilariemia é menos comum, e a eosinofilia e os níveis aumentados de anticorpos antifilária são característicos.

PATOLOGIA

A patogênese das manifestações da loíase é mal compreendida. Acredita-se que os tumores de Calabar resultem de uma reação de hipersensibilidade a antígenos do verme adulto.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de loíase requer a detecção de microfilárias do sangue periférico ou o isolamento do verme adulto do olho **(Fig. 258.4)** ou de um espécime de biópsia de subcutâneo de um sítio de tumoração desenvolvendo-se após tratamento. Ensaios baseados em PCR para a detecção do DNA de *L. loa* no sangue estão disponíveis em laboratórios especializados e são altamente sensíveis e específicos, como são as técnicas sorológicas mais recentes baseadas em antígeno recombinante. Na prática, frequentemente o diagnóstico deve basear-se em uma história e apresentação clínica características, eosinofilia no sangue e níveis elevados de anticorpos antifilária, particularmente em viajantes a uma área endêmica, que geralmente não têm filariemia. Outros achados clínicos nos viajantes compreendem hipergamaglobulinemia, níveis elevados de IgE sérica e elevação das contagens de leucócitos e eosinófilos.

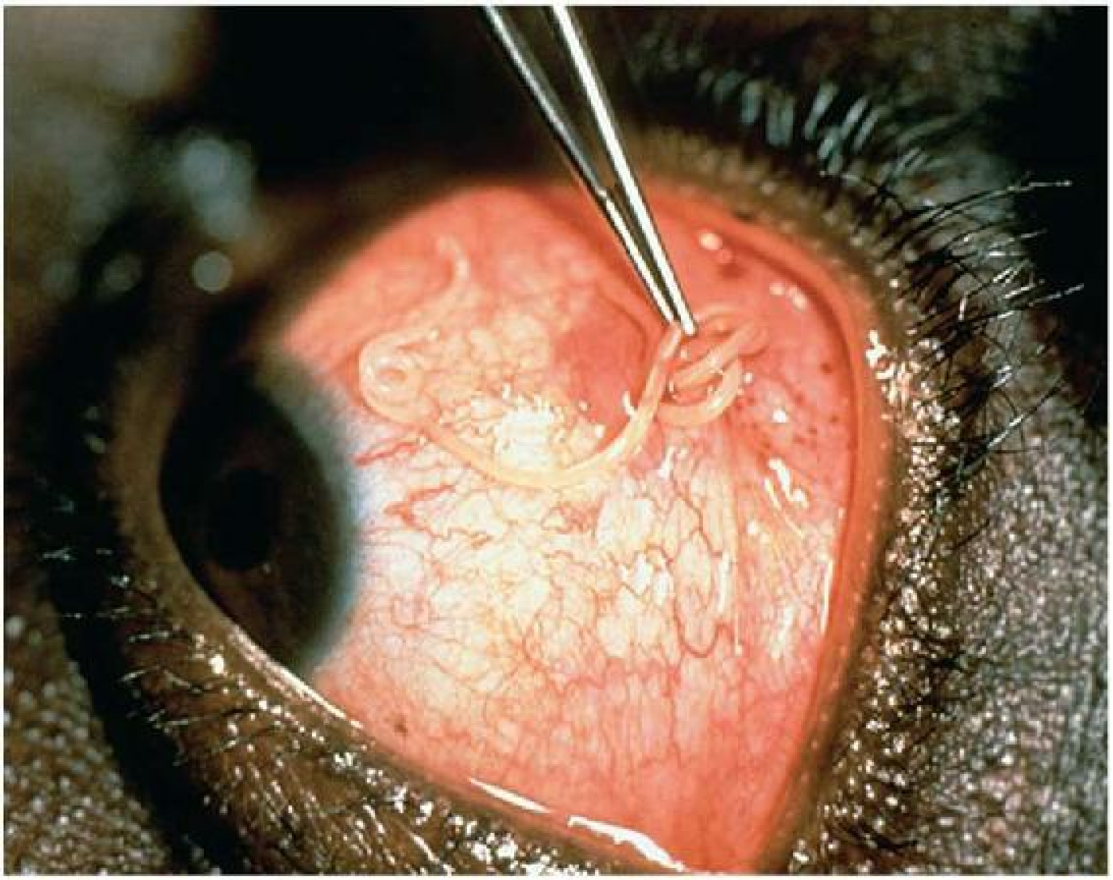

FIGURA 258.4 **Verme *Loa loa* adulto** sendo removido cirurgicamente depois de sua migração subconjuntival.

TRATAMENTO LOÍASE

A DEC (8-10 mg/kg/dia, VO, por 21 dias) é efetiva tanto contra as formas adultas como contra microfilárias de *L. loa*, mas, frequentemente, são necessários cursos múltiplos antes que a loíase se resolva completamente. Em casos com microfilariemia intensa, alergia ou outras reações inflamatórias podem aparecer durante o tratamento, inclusive envolvimento do sistema nervoso central com coma e encefalite. As infecções intensas podem ser tratadas inicialmente com aférese, para remover as microfilárias, e com glicocorticoides (40-60 mg de prednisona por dia), seguidos por doses de DEC (0,5 mg/kg por dia). Se o tratamento antifilária não tiver efeitos adversos, a dose de prednisona pode ser diminuída de forma rápida, e a dose de DEC aumentada gradualmente para 8-10 mg/kg/dia.

Albendazol ou ivermectina é efetivo na redução da carga de microfilárias, embora nenhum dos dois seja aprovado para esse propósito pela U.S. Food and Drug Administration. Além disso, a ivermectina é contraindicada em pacientes com > 8.000 microfilárias /mL porque esse fármaco tem sido associado a eventos adversos graves (inclusive encefalopatia e morte) em pacientes intensamente infectados com loíase na

África Ocidental e Central. DEC (300 mg, semanalmente) é um regime profilático efetivo para loíase.

ESTREPTOCERCÍASE

A *Mansonella streptocerca*, encontrada principalmente no cinturão de florestas tropicais da África, de Gana à República Democrática do Congo, é transmitida pela picada de mosquitos-pólvora. As principais manifestações clínicas envolvem a pele e compreendem prurido, erupções papulares e alterações da pigmentação. Muitos indivíduos infectados têm adenopatia inguinal, embora a maioria seja assintomática. O diagnóstico é feito pela detecção das microfilárias características em fragmentos de pele. A ivermectina, em uma dose única de 150 μg/kg, leva à supressão mantida de microfilárias na pele e é, provavelmente, o tratamento de escolha para estreptocercíase.

INFECÇÃO POR *MANSONELLA PERSTANS*

A *M. perstans*, distribuída através do centro da África e no nordeste da América do Sul, é transmitida por mosquitos-pólvora. Os vermes adultos residem em cavidades serosas – pericárdio, pleura e peritônio –, bem como no mesentério e nos tecidos perirrenais e retroperitoneais. As microfilárias circulam no sangue sem periodicidade. Os aspectos clínicos e patológicos da infecção são mal definidos. A maioria dos pacientes parece ser assintomática, mas as manifestações podem incluir angioedema e prurido nos braços, na face ou em outras partes do corpo (análogas aos tumores de Calabar da loíase); febre; cefaleia; artralgias; e dor no quadrante superior direito. Ocasionalmente, ocorrem pericardite e hepatite. O diagnóstico baseia-se na demonstração de microfilárias no sangue ou em derrames serosos. A filariose *perstans* frequentemente está associada a eosinofilia no sangue periférico e a elevações de anticorpo antifilária.

Com a identificação de um endossimbionte *Wolbachia* em *M. perstans*, a doxiciclina (200 mg, duas vezes ao dia) por seis semanas foi estabelecida como o primeiro tratamento efetivo para essa infecção.

INFECÇÃO POR *MANSONELLA OZZARDI*

A distribuição de *M. ozzardi* é restrita à América Central e do Sul e a certas ilhas do Caribe. Os vermes adultos raramente são recuperados de seres humanos. As microfilárias circulam no sangue sem periodicidade. Embora esse parasita frequentemente tenha sido considerado não patogênico, cefaleia, dor articular, febre, sintomas pulmonares, adenopatia, hepatomegalia, prurido e eosinofilia têm sido atribuídos à infecção por *M. ozzardi*. O diagnóstico é feito pela detecção de microfilárias no sangue periférico. A ivermectina é efetiva no tratamento dessa infecção.

DRACUNCULÍASE (INFECÇÃO PELO VERME DA GUINÉ)

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A incidência de dracunculíase, causada por *Dracunculus medinensis*, tem declinado drasticamente por causa dos esforços para erradicação global. Em 2012, somente 542 casos em todo mundo tinham sido identificados. Atualmente, a infecção é endêmica somente no Chade, na Etiópia, em Mali e no Sudão do Sul.

Os seres humanos adquirem *D. medinensis* quando ingerem água contendo larvas infectantes derivadas de *Cyclops*, um crustáceo que é o hospedeiro intermediário. As larvas penetram o estômago ou a parede intestinal, copulam e amadurecem. O macho adulto provavelmente morre; o verme fêmea se desenvolve ao longo de um ano e migra para tecidos subcutâneos, geralmente na extremidade inferior. Quando o verme fêmea fino, variando em comprimento de 30 cm a 1 m, aproxima-se da pele, forma-se uma bolha que, ao longo de dias, rompe-se e forma uma úlcera. Quando a bolha se abre, um grande número de larvas rabditiformes móveis pode ser liberado em água parada; a ingestão por *Cyclops* completa o ciclo vital.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pouca ou nenhuma manifestação de dracunculíase é evidente até logo antes da formação da bolha, quando há início de febre e sintomas alérgicos generalizados, inclusive edema periorbitário, sibilos e urticária. A saída do verme está associada a dor local e edema. Quando a bolha se rompe (geralmente em consequência da imersão em água) e o verme adulto libera líquido rico em larvas, os sintomas são aliviados. A úlcera rasa circundando o verme emergente adulto cicatriza ao longo de semanas a meses. Entretanto, tais úlceras podem se tornar infectadas secundariamente, e o resultado é celulite, inflamação local, formação de abscesso ou (de modo incomum) tétano. Ocasionalmente, o verme adulto não emerge, mas se torna encapsulado e calcificado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se nos achados que se desenvolvem com a saída do verme adulto, como descrito anteriormente.

TRATAMENTO DRACUNCULÍASE

A extração gradual do verme, puxando-se e enrolando-se poucos centímetros por dia em uma varinha, permanece a prática comum e efetiva. Os vermes podem ser excisados cirurgicamente. Nenhum fármaco é eficaz no tratamento da dracunculíase.

PREVENÇÃO

A prevenção, que continua a única medida real de controle, depende da provisão de água de beber segura.

INFECÇÕES ZOONÓTICAS POR FILÁRIAS

As dirofilárias, que afetam principalmente cães, gatos e guaxinins, ocasionalmente infectam seres humanos de forma incidental, como fazem os parasitas *Brugia* e *Onchocerca* que afetam mamíferos pequenos. Como o ser humano representa um hospedeiro anormal, os parasitas nunca se desenvolvem completamente. A infecção pulmonar por dirofilárias, causada pelo verme cardíaco canino *Dirofilaria immitis*, geralmente se apresenta em seres humanos como um nódulo pulmonar solitário. Dor torácica, hemoptise e tosse são incomuns. As infecções com *D. repens* (de cães) ou *D. tenuis* (de guaxinins) podem causar nódulos subcutâneos locais em seres humanos. A infecção zoonótica por *Brugia* pode produzir aumento de gânglio linfático isolado, ao passo que a infecção zoonótica por *Onchocerca* pode causar massas subconjuntivais. Os níveis de eosinofilia e os títulos de anticorpos antifilária geralmente não estão elevados comumente. A biópsia por excisão tanto é diagnóstica como curativa. Essas infecções em geral não respondem à quimioterapia.

259

Esquistossomose e outras infecções por trematódeos

Charles H. King, Adel A. F. Mahmoud

Os trematódeos, ou vermes planos, representam um grupo de helmintos morfológica e biologicamente heterogêneos, que pertencem ao filo Platelmintos. A infecção humana com trematódeos ocorre em muitas áreas geográficas e pode causar considerável morbidade e mortalidade. A dependência de um fármaco – praziquantel – para a maioria das infecções causadas por helmintos, inclusive trematódeos, aumenta o espectro do desenvolvimento de resistência nesses vermes; vários exemplos de eficácia reduzida de fármacos já foram relatados. O uso disseminado de oxamniquina na década de 1970 para reduzir o impacto da esquistossomose resultou no desenvolvimento de resistência significativa. Recentemente, um *locus* de traço quantitativo único no cromossomo 6 do esquistossomo foi identificado como a base genética para a resistência.

AGENTES ETIOLÓGICOS E SEUS CICLOS DE VIDA

Para propósitos clínicos, as infecções humanas significativas por trematódeos podem ser divididas de acordo com os tecidos invadidos pela fase adulta da fascíola, seja corrente sanguínea, árvore biliar, intestinos, ou pulmões **(Quadro 259.1)**. Os trematódeos compartilham alguns aspectos morfológicos, inclusive tamanho macroscópico (de um a vários centímetros); corpos dorsoventrais achatados, bilateralmente simétricos (vermes adultos); e a proeminência de duas ventosas. Exceto pelos esquistossomos, todos os trematódeos parasitas humanos são hermafroditas. Seu ciclo vital envolve um hospedeiro definitivo (mamífero/humano), no qual vermes adultos iniciam a reprodução sexuada, e um hospedeiro intermediário (caramujos), em que ocorre a multiplicação assexuada de larvas. Mais de um hospedeiro intermediário pode ser necessário para algumas espécies de trematódeos. A infecção humana é iniciada ou por penetração direta de pele intacta, ou por ingestão. Subsequentemente à maturação dentro de seres humanos, as fascíolas adultas iniciam reprodução sexuada e produção de ovos. Os ovos dos helmintos deixam o hospedeiro definitivo em excrementos ou escarro e, ao alcançar condições ambientais adequadas, eles eclodem, liberando miracídios de vida livre que buscam caramujos hospedeiros intermediários específicos. Após reprodução assexuada, cercárias são liberadas dos caramujos infectados. Em certas espécies, esses organismos infectam seres humanos; em outras, eles encontram um segundo hospedeiro intermediário para possibilitar o encistamento em metacercárias – o estágio infeccioso para seres humanos.

QUADRO 259.1 **PRINCIPAIS INFECÇÕES HUMANAS POR TREMATÓDEOS**

Trematódeo	Transmissão	Áreas endêmicas
Fascíolas do sangue		
Schistosoma mansoni	Penetração da pele por cercárias liberadas de caramujos	África, América do Sul, Oriente Médio
S. japonicum	Penetração da pele por cercárias liberadas de caramujos	China, Filipinas, Indonésia
S. intercalatum	Penetração da pele por cercárias liberadas de caramujos	África Ocidental
S. mekongi	Penetração da pele por cercárias liberadas de caramujos	Sudeste asiático
S. haematobium	Penetração da pele por cercárias liberadas de caramujos	África, Oriente Médio
Fascíolas biliares (hepáticas)		
Clonorchis sinensis	Ingestão de metacercárias em peixes de água doce	Leste asiático
Opisthorchis viverrini	Ingestão de metacercárias em peixes de água doce	Leste asiático, Tailândia
O. felineus	Ingestão de metacercárias em peixes de água doce	Leste asiático, Europa
Fasciola hepatica	Ingestão de metacercárias em plantas aquáticas ou água	Mundial
F. gigantica	Ingestão de metacercárias em plantas aquáticas ou água	Esporádica, África
Fascíolas intestinais		
Fasciolopsis buski	Ingestão de metacercárias em plantas aquáticas	Sudeste Asiático
Heterophyes heterophyes	Ingestão de metacercárias em peixes de água doce ou salobra	Leste asiático, norte da África
Fascíolas pulmonares		
Paragonimus westermani e espécies correlatas	Ingestão de metacercárias em pitus ou caranguejos	Global, exceto América do Norte e Europa

A relação hospedeiro-parasita nas infecções por trematódeos é um produto de certas características biológicas desses organismos: eles são multicelulares, sofrem várias alterações evolutivas dentro do hospedeiro e, geralmente, resultam em infecções crônicas. De um modo geral, a distribuição das infecções por vermes em populações humanas é *superdispersa*; isto é, ela segue uma relação matemática binomial negativa, em que a maioria dos indivíduos infectados alberga baixas cargas de vermes, enquanto uma pequena porcentagem é intensamente infectada. É a minoria intensamente infectada que está particularmente predisposta a sequelas de doença, e que constitui um reservatório epidemiologicamente significativo de infecção em áreas endêmicas. Evidências recentes indicam que a prevalência de morbidade em populações infectadas é maior do que se pensava previamente. A morbidade e mortalidade associadas a infecções por trematódeos refletem um processo multifatorial que resulta do desequilíbrio de um balanço delicado entre intensidade da infecção e reações do hospedeiro, que inicia e modula o desfecho imunológico e patológico. Além disso, a genética do parasita e do hospedeiro humano contribui para o resultado de infecção e doença. As infecções por trematódeos que migram através de tecidos do hospedeiro, ou neles residem, estão associadas a um grau moderado a alto de eosinofilia no sangue periférico; essa associação tem significado nas sequelas protetoras e imunopatológicas e é um indicador clínico útil de infecção.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Infecção por trematódeo

A abordagem de indivíduos com suspeita de infecção por trematódeo começa com uma questão: onde você esteve? Detalhes de história geográfica, exposição a reservas de água doce e indulgência com os hábitos alimentares locais sem garantir a segurança de alimentos e bebidas são elementos essenciais na obtenção da história da doença atual. O plano de investigação diagnóstica deve incluir um exame físico detalhado e testes apropriados para a infecção suspeita. O diagnóstico baseia-se ou na detecção da fase relevante do parasita em excreções, escarro ou (raramente) amostras de tecidos, ou em testes sorológicos sensíveis e específicos. A consulta com médicos familiarizados com essas infecções, ou com o U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), é útil na orientação quanto ao diagnóstico e à seleção da terapia.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS: EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES POR TREMATÓDEOS

Exceto entre viajantes internacionais, as infecções por trematódeos são bastante raras em países de renda alta porque boas condições sanitárias e de higiene bloqueiam a transmissão de trematódeos e porque a transmissão é ligada à distribuição das espécies de caramujo específicas que servem como hospedeiros intermediários durante o ciclo vital do parasita. Em contraste, as infecções por fascíolas parasitárias são muito comuns em áreas subdesenvolvidas da África, Ásia e América do Sul, com estimados 440 milhões de pessoas afetadas por infecção por *Schistosoma* pregressa ou presente, e outros 60 milhões de pessoas afetadas pelos outros trematódeos veiculados por alimentos. Essas infecções não são benignas; elas resultam em distúrbios inflamatórios crônicos por muitos anos, que afetam significativamente o desempenho e a qualidade de vida relacionados com a saúde. Estimativas do ônus global da doença indicam que pelo menos 5 milhões de anos de vida saudável são perdidos em cada ano nos mais de 90 países endêmicos em volta do mundo.

FASCÍOLAS DO SANGUE: ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose humana é causada por cinco espécies do gênero de trematódeos parasitas *Schistosoma*: *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum* causam esquistossomose intestinal e hepática, e *S. haematobium* causa esquistossomose urogenital. A infecção pode causar morbidade considerável nos intestinos, no fígado ou no trato urinário, e uma pequena proporção de indivíduos afetados morre. Outros esquistossomos (p. ex., espécies aviárias) podem invadir a pele humana, mas então morrem no tecido subcutâneo, produzindo apenas manifestações cutâneas autolimitadas.

ETIOLOGIA

A infecção humana é iniciada pela penetração da pele intacta por cercárias infectantes. Esses organismos, que são liberados de caramujos infectados em reservas de água doce, medem cerca de 2 mm de comprimento e possuem uma ventosa anterior e uma ventral que se fixam à pele e facilitam a penetração. Uma vez no tecido subcutâneo, as cercárias se transformam em esquistossômulos, com alterações morfológicas, da membrana e imunológicas. A membrana externa da cercária muda de uma estrutura trilaminar para heptalaminar, que se mantém através da duração da vida do organismo nos seres humanos. Acredita-se que essa transformação seja o principal mecanismo adaptativo para sobrevivência em humanos. Os esquistossômulos começam sua migração dentro de 2-4 dias através de vasos venosos ou linfáticos, atingindo os pulmões e, finalmente, o parênquima hepático. Os vermes sexualmente maduros descem para dentro do sistema venoso em localizações anatômicas específicas: veias intestinais (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum*) e vesicais e outras veias pélvicas (*S. haematobium*). Após a cópula, as fêmeas adultas grávidas viajam no sentido contrário ao fluxo sanguíneo venoso para tributárias pequenas, onde elas depositam seus ovos dentro dos vasos. Os ovos de esquistossomos **(Fig. 259.1)** têm aspectos morfológicos específicos que variam com a espécie. Ajudados por secreções enzimáticas através de miniporos nas cascas dos ovos, estes se movem através da parede venosa, atravessando tecidos do hospedeiro para alcançar o lúmen do trato intestinal ou urinário e são eliminados nas fezes ou na urina. Aproximadamente 50% dos ovos ficam retidos localmente em tecidos do hospedeiro (intestinos ou trato urinário) ou são carreados pelo fluxo sanguíneo venoso ao fígado e outros órgãos. Os ovos de *Schistosoma* que atingem reservas de água doce eclodem, liberando miracídios de vida livre que procuram o caramujo hospedeiro intermediário e sofrem vários ciclos de multiplicação assexuada. Finalmente, as cercárias infectantes são eliminadas dos caramujos para completar o ciclo de transmissão.

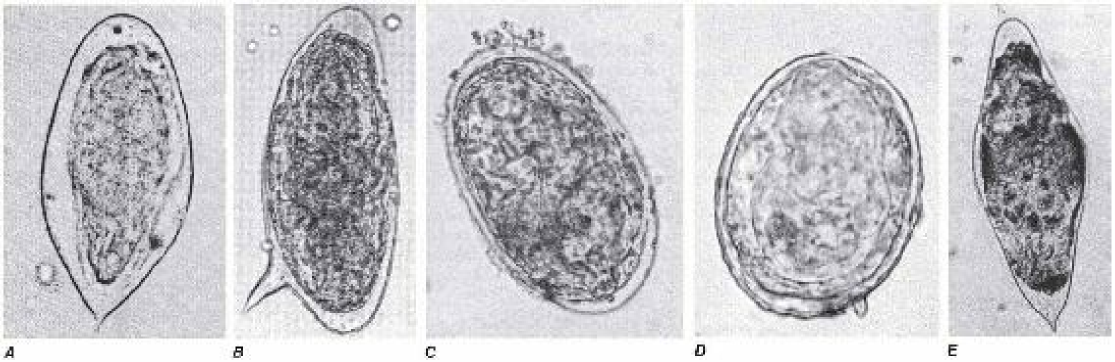

FIGURA 259.1 Morfologia dos ovos de *Schistosoma*, a fase diagnóstica do ciclo de vida do parasita. ***A.*** O ovo de *Schistosoma haematobium* (em uma amostra de urina) é grande (cerca de 140 mm de comprimento), com um espinho terminal. ***B.*** O ovo de *S. mansoni* (em uma amostra fecal) é grande (cerca de 150 mm de comprimento), com uma casca fina e um espinho lateral. ***C.*** O ovo de *S. japonicum* (fecal) é menor que o de *S. mansoni* (cerca de 90 mm de comprimento), com um espinho pequeno ou uma estrutura semelhante a gancho. ***D.*** O ovo de *S. mekongi* (fecal) é similar ao de *S. japonicum*, porém menor (cerca de 65 mm de comprimento). ***E.*** O ovo de *S. intercalatum* (fecal) é maior que o de *S. haematobium* (cerca de 190 mm de comprimento), com um espinho mais longo, de ponta aguda. *(De LR Ash, TC Orihel: Atlas of Human Parasitology, 3rd ed. Chicago, ASCP Press, 1990; com permissão.)*

Os esquistossomos adultos têm cerca de 1-2 cm de comprimento. Os machos são um pouco mais curtos que as fêmeas, com corpos achatados e bordas anteriores encurvadas formando o canal ginecóforo, no qual as fêmeas adultas maduras geralmente são seguras. As fêmeas são mais longas, esguias e arredondadas no corte transversal. A natureza precisa das trocas bioquímicas e reprodutivas entre os dois sexos é desconhecida, bem como os mecanismos regulatórios para o pareamento. Os esquistossomos maduros parasitam sítios específicos no sistema venoso do hospedeiro. Não se sabe o que guia os esquistossomos intestinais adultos a ramos das veias mesentéricas superiores ou inferiores, ou os vermes *S. haematobium* adultos ao plexo vesical. Além disso, os vermes adultos inibem a cascata da coagulação e evitam os segmentos efetores das respostas imunes do hospedeiro por mecanismos ainda indeterminados. O genoma dos esquistossomos é relativamente grande (cerca de 270 Mb) e está arranjado em sete pares de autossomos e um par de cromossomos sexuais. O sequenciamento dos genomas de *S. japonicum*, *S. mansoni* e *S. haematobium* tem provido percepção dos aspectos genômicos e proteômicos dos vermes, oferecendo uma oportunidade para se descobrir novos alvos de fármacos e para se compreender a base molecular da patogênese.

EPIDEMIOLOGIA

A distribuição global da infecção por esquistossomos em populações humanas **(Fig. 259.2)** depende de fatores tanto do parasita como do hospedeiro. As informações sobre prevalência e distribuição global são inexatas. No presente, estima-se que as cinco espécies de *Schistosoma* infectam 200-300 milhões de indivíduos (na maioria crianças e adultos jovens) na América do Sul, no Caribe, na África, no Oriente Médio e no sudeste asiático. Notavelmente, a doença relacionada com o parasita persiste depois que a infecção ativa regride, deixando um ônus de saúde substancial entre populações adultas. Assim, o número geral de seres humanos com probabilidade de ser afetado por doença relacionada com *Schistosoma* é agora cerca de 440 milhões. A população total vivendo em condições que favorecem o risco de transmissão é, em número, de cerca de 700 milhões – um fato que reflete o significado de saúde pública global da esquistossomose.

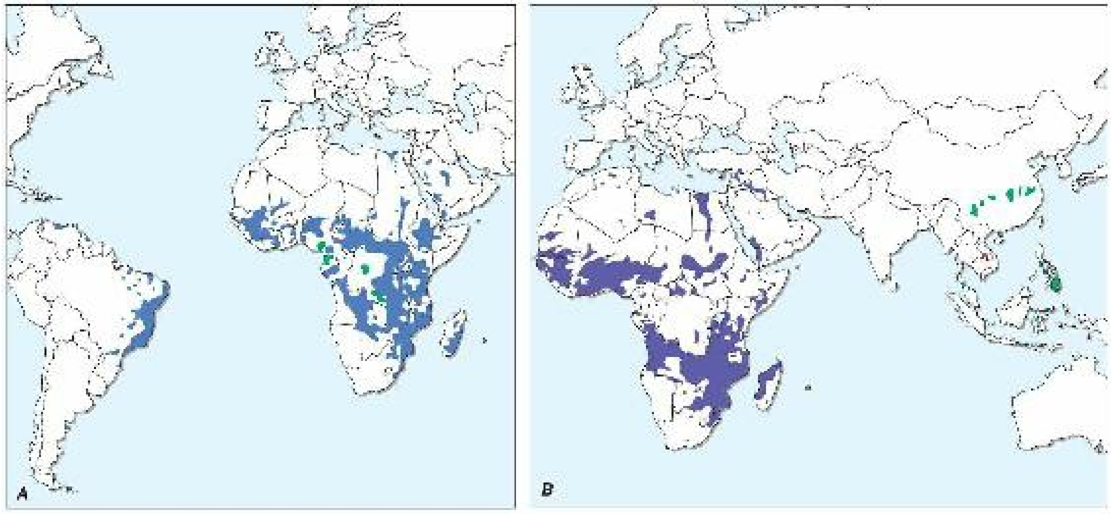

FIGURA 259.2 Distribuição global da esquistossomose. ***A.*** A infecção por *Schistosoma mansoni* (*azul*) é endêmica na África, no Oriente Médio, na América do Sul e em alguns poucos países do Caribe. A infecção por *S. intercalatum* (*verde*) é endêmica em focos esporádicos na África Ocidental e Central. ***B.*** A infecção por *S. haematobium* (*roxo*) é endêmica na África e no Oriente Médio. Os principais países endêmicos para infecção por *S. japonicum* (*verde*) são a China, as Filipinas e a

Indonésia. A infecção por *S. mekongi* (*vermelho*) é endêmica em focos esporádicos no sudeste asiático.

Em áreas endêmicas, a taxa anual de início de novas infecções ou de incidência geralmente é baixa. A prevalência, por outro lado, começa a ser apreciável pela idade de 3-4 anos e se eleva a um máximo que varia por região endêmica (até 100%) no grupo etário de 12-20 anos. A prevalência então se estabiliza ou diminui levemente em grupos etários mais velhos (> 40 anos). A intensidade da infecção (como medida por contagens fecais ou urinárias de ovos, que se correlaciona com a carga de vermes adultos na maioria das circunstâncias) acompanha o aumento da prevalência até a idade de 12-20 anos e, então, declina acentuadamente em grupos etários mais velhos. Esse declínio pode refletir aquisição de resistência ou pode ser devido a mudanças nos padrões de contato com água, pois as pessoas mais velhas têm exposição menor. A infecção com esquistossomos em populações humanas tem um padrão peculiar. A maioria dos indivíduos infectados alberga uma carga de vermes baixa, e somente uma pequena proporção sofre de infecção de alta intensidade. Esse padrão pode ser devido a diferenças na infectividade do verme ou a um espectro de suscetibilidades genéticas nas populações humanas.

A doença devido à infecção por esquistossomos é a consequência de fatores do parasita, do hospedeiro e de infecções virais associadas, além de fatores nutricionais e ambientais. A maioria das síndromes mórbidas relata a presença de uma ou mais fases do parasita em seres humanos. As manifestações da doença nas populações de áreas endêmicas correlacionam-se, em geral, com a intensidade e a duração da infecção, assim como com a idade e a suscetibilidade genética do hospedeiro. No geral, manifestações graves específicas da doença por *Schistosoma* são relativamente raras entre pessoas infectadas com qualquer dos esquistossomos intestinais. Em contraste, os sintomas de esquistossomose urogenital manifestam-se clinicamente na maioria dos indivíduos infectados com *S. haematobium*. Além disso, todas as formas de infecção por *Schistosoma* estão associadas a morbidades sistêmicas subclínicas que podem afetar significativamente o desempenho físico e cognitivo, causando, por exemplo, retardo do crescimento, subnutrição e anemia da inflamação crônica. Estimativas da morbidade total por esquistossomose crônica indicam um ônus significativamente maior do que era previamente apreciado.

A esquistossomose parece ser um cofator na disseminação e progressão de HIV/Aids em áreas onde ambas as doenças são endêmicas. Deve-se aumentar a ênfase no tratamento de infecções por esquistossomos em pessoas em risco de HIV/Aids.

PATOGÊNESE E IMUNIDADE

A invasão por cercárias está associada a dermatite oriunda de respostas inflamatórias dérmicas e subdérmicas, tanto humorais como mediadas por células. Quando os parasitas se aproximam da maturidade sexual no fígado de indivíduos infectados e começa a oviposição, pode ocorrer esquistossomose aguda ou febre de Katayama (uma enfermidade semelhante à doença do soro; ver “Manifestações clínicas” adiante). O excesso de antígeno associado resulta na formação de complexos imunes solúveis, que podem ser depositados em vários tecidos, iniciando múltiplos eventos patológicos. Na esquistossomose crônica, a maioria das manifestações da doença é causada por ovos retidos nos tecidos do hospedeiro. A resposta granulomatosa em volta desses ovos é mediada por células e regulada, tanto positiva como negativamente, por uma cascata de respostas de citocinas, celulares e humorais. A formação de granuloma começa com o recrutamento de células inflamatórias do hospedeiro em resposta a antígenos secretados pelos organismos vivos dentro dos ovos. As células recrutadas inicialmente compreendem fagócitos, células T antígeno-específicas e eosinófilos. Fibroblastos, células gigantes e linfócitos B predominam mais tarde. Com o tempo, essas lesões cumulativas atingem um tamanho muitas vezes maior que o dos ovos do parasita, induzindo, assim, organomegalia e obstrução. As respostas de imunomodulação ou regulação para baixo do hospedeiro aos ovos de *Schistosoma* desempenham um papel significativo em limitar a extensão das lesões granulomatosas – e consequentemente da doença – em animais experimentais ou seres humanos cronicamente infectados. Os mecanismos subjacentes envolvem outra cascata de citocinas reguladoras e anticorpos idiotípicos. Subsequentemente à resposta granulomatosa, estabelece-se a fibrose, resultando em sequelas mais permanentes da doença. Como a esquistossomose é também uma infecção crônica, o acúmulo de complexos antígeno-anticorpo resulta em depósitos nos glomérulos renais e pode causar nefropatia significativa.

As sequelas patológicas da esquistossomose mais bem estudadas são aquelas observadas na doença hepática. Os ovos que são carreados pelo sangue portal embolizam no fígado. Por causa de seu tamanho (cerca de 150 × 60 μm no caso de *S. mansoni*), eles se alojam em sítios pré-sinusoidais, onde se formam os granulomas. Esses granulomas contribuem para a hepatomegalia observada em indivíduos infectados **(Fig. 259.3)**. O aumento do fígado na esquistossomose também está associado a certos haplótipos de antígeno leucocitário humano (HLA) classe I e classe II e a marcadores; sua base genética parece ser multigênica. O bloqueio portal pré-sinusoidal causa várias alterações hemodinâmicas, inclusive hipertensão portal e desenvolvimento associado de colaterais portossistêmicas na junção gastresofágica e em outros sítios. As varizes esofágicas têm muita probabilidade de romper e causar episódios repetidos de hematêmese. Como as mudanças no fluxo sanguíneo portal hepático ocorrem lentamente, estabelece-se arterialização compensatória do fluxo de sangue através do fígado. Conquanto esse mecanismo compensatório possa estar associado a certos efeitos metabólicos colaterais, a manutenção da perfusão de hepatócitos permite a persistência de função hepática normal durante vários anos.

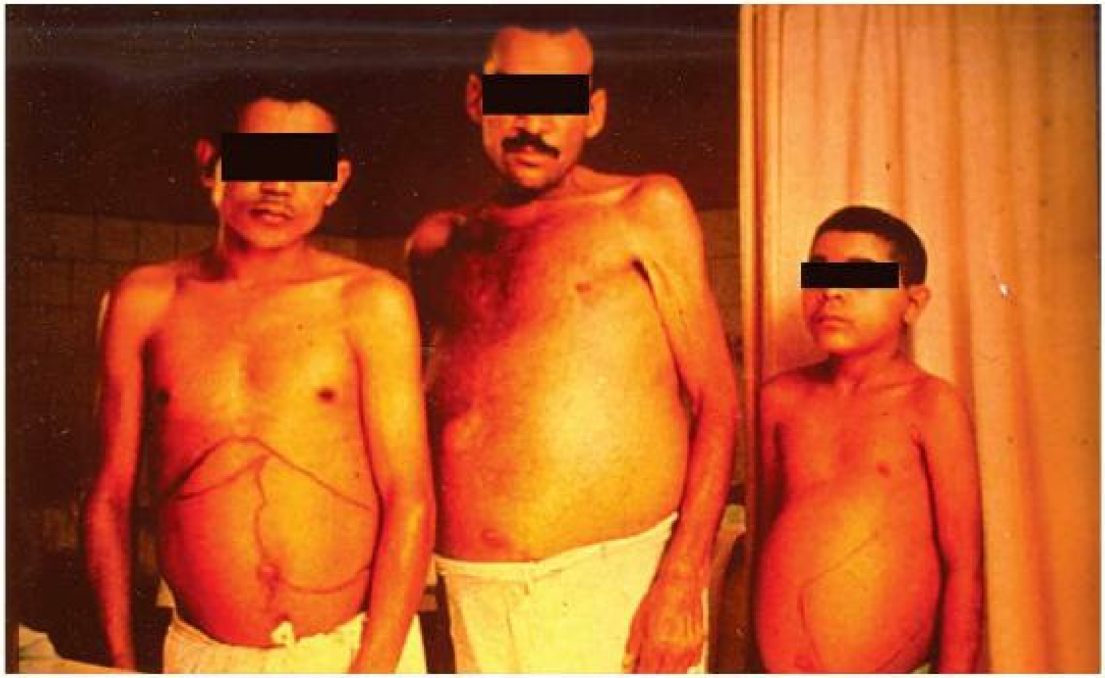

FIGURA 259.3 **Hepatoesplenomegalia crônica causada por esquistossomose mansônica.** Aumento de fígado e baço, ascite e definhamento são vistos, caracteristicamente, em pacientes com infecção crônica por *S. mansoni*.

A segunda mais significativa alteração patológica do fígado relaciona-se com a fibrose. Caracteristicamente, ela é periportal (fibrose em haste de cachimbo de barro, de Symmers), mas pode ser difusa. A fibrose, quando difusa, pode ser vista em áreas de deposição de ovos e formação de granulomas, mas também é vista em localizações distantes, como tratos portais. A esquistossomose resulta em lesões de fibrose puras no fígado; cirrose só ocorre quando outros fatores tóxicos ou agentes infecciosos (p. ex., vírus da hepatite B ou C) estão envolvidos. A deposição de tecido fibroso na matriz extracelular resulta da interação de linfócitos T com células da série dos fibroblastos; sabe-se que várias citocinas, como interleucina (IL) 2, IL-4, IL-1 e o fator de crescimento transformador β (TGF-β), estimulam a fibrogênese. O processo pode ser dependente da constituição genética do hospedeiro. Além disso, citocinas reguladoras que podem suprimir respostas de células T e fibrogênese, como IL-10, interferon γ ou IL-12, podem desempenhar um papel na modulação da resposta.

Embora a descrição acima enfoque a formação de granulomas e a fibrose do fígado, processos semelhantes ocorrem na esquistossomose urogenital. A formação de granulomas na extremidade inferior dos ureteres obstrui o fluxo urinário, com o desenvolvimento subsequente de hidroureter e hidronefrose. Lesões semelhantes na bexiga causam a protrusão de estruturas papilomatosas para dentro de sua cavidade;

estas podem ulcerar e/ou sangrar. A fase crônica da infecção está associada a fibrose cicatricial e deposição de cálcio na parede vesical. Entre as mulheres, o envolvimento do canal do parto pode causar pólipos cervicais ou da parede vaginal e friabilidade, levando a sangramento por contato, com um risco aparentemente aumentado de transmissão de HIV. Infertilidade ou subfecundidade secundária também pode resultar da esquistossomose genital feminina envolvendo o útero, as tubas uterinas, ou os ovários. Entre os homens, a infecção por *S. haematobium* pode resultar em lesões prostáticas e testiculares, com hematospermia. Lesões cutâneas superficiais do períneo podem ocorrer em ambos os sexos.

Estudos sobre imunidade à esquistossomose, ou inata ou adaptativa, têm expandido nosso conhecimento dos componentes dessas respostas e dos antígenos-alvo. A questão crítica, contudo, é se os seres humanos adquirem imunidade aos esquistossomos. Dados epidemiológicos sugerem o início da imunidade adquirida durante o curso da infecção em adultos jovens. O tratamento curativo de populações infectadas em áreas endêmicas é seguido por diferenciação no padrão de reinfecção. Alguns indivíduos (suscetíveis) adquirem reinfecção rapidamente, ao passo que outros (resistentes) são reinfectados de forma lenta. Essa diferença pode ser explicada por diferenças em transmissão, resposta imunológica ou suscetibilidade genética. O mecanismo de imunidade adquirida envolve anticorpos, complemento e várias células efetoras, particularmente eosinófilos. Além disso, a intensidade da infecção por *Schistosoma* tem sido correlacionada com uma região no cromossomo 5. Em vários estudos, uns poucos antígenos protetores de *Schistosoma* têm sido identificados como candidatos à vacina, mas nenhum foi avaliado em populações humanas até o momento da publicação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, as manifestações mórbidas de esquistossomose ocorrem em três fases, as quais variam não somente por espécie, mas também por intensidade da infecção e outros fatores do hospedeiro, como idade e genética do hospedeiro humano. Durante a fase da invasão por cercárias, pode ser observada uma forma de dermatite. Esta, assim chamada “coceira dos nadadores”, ocorre com maior frequência nas infecções por *S. mansoni* e *S. japonicum*, manifestando-se dois ou três dias depois da invasão como uma erupção maculopapular pruriginosa em áreas afetadas da pele. A condição é particularmente intensa quando seres humanos são expostos a esquistossomos de aves. Essa forma de dermatite por cercárias é vista também em torno de lagos de água doce no norte dos Estados Unidos, particularmente nos meses de primavera e verão. A dermatite por cercária é uma entidade clínica autolimitada. Durante a maturação dos vermes e no começo da oviposição (i.e., 4-8 semanas depois da invasão cutânea), a esquistossomose aguda, ou febre de Katayama – uma síndrome semelhante à doença do soro, com febre, linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia –, pode se desenvolver. Indivíduos com esquistossomose aguda têm um grau elevado de eosinofilia no sangue periférico. Anticorpos específicos ao parasita podem ser detectados antes que os ovos de *Schistosoma* sejam identificados em excreções.

A esquistossomose aguda tem se tornado uma entidade clínica importante mundialmente por causa do aumento das viagens a áreas endêmicas. Os viajantes são expostos aos parasitas enquanto nadam ou passeiam em reservas de água doce e apresentam as manifestações agudas quando retornam. A evolução da esquistossomose aguda geralmente é benigna, mas esquistossomose do sistema nervoso central (SNC) e mesmo morte são relatadas ocasionalmente em associação com exposição intensa a esquistossomos por viajantes e migrantes.

As principais manifestações clínicas da esquistossomose crônica são dependentes da espécie. As espécies intestinais (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum*) causam doença intestinal e hepatoesplênica, bem como várias manifestações associadas à hipertensão portal. Durante a fase intestinal, que pode começar poucos meses depois da infecção e durar anos, os pacientes sintomáticos caracteristicamente têm dor abdominal em cólica, diarreia sanguinolenta e anemia. Pacientes também podem relatar fadiga e incapacidade de realizar funções rotineiras diárias, e podem mostrar evidências de retardo do crescimento e anemia. Essa forma mais sutil de morbidade da esquistossomose geralmente é subapreciada. A gravidade da esquistossomose intestinal frequentemente está relacionada à intensidade da carga de vermes. A doença tem um curso crônico e pode resultar em polipose do cólon, que tem sido relatada em algumas áreas endêmicas, como Egito e Uganda.

A fase hepatoesplênica da doença manifesta-se cedo (durante o primeiro ano de infecção, particularmente em crianças), com aumento do fígado devido a lesões granulomatosas induzidas pelo parasita. Hepatomegalia é vista em cerca de 15-20% dos indivíduos infectados; ela se correlaciona grosseiramente com a intensidade da infecção, ocorre mais frequentemente em crianças e pode estar relacionada com haplótipos HLA específicos. Em fases subsequentes da infecção, o bloqueio pré-sinusoidal do fluxo de sangue leva à hipertensão portal e à esplenomegalia **(Fig. 259.3)**. Além disso, a hipertensão portal pode levar a varizes na extremidade inferior do esôfago e em outros sítios. Os pacientes com doença hepática por esquistossomose podem ter uma dor “pesada” no quadrante superior direito durante a fase de hepatomegalia, e essa dor pode se mover para o quadrante superior esquerdo quando a esplenomegalia progride. O sangramento por varizes esofágicas pode ser, entretanto, a primeira manifestação clínica dessa fase. Os pacientes podem experimentar sangramento repetido, mas parecem tolerar seu impacto, porque um fluxo de sangue hepático total permite a função normal do fígado por um período considerável. Na doença em fase tardia, alterações típicas de fibrose ocorrem juntamente com deterioração da função hepática e o início de ascite, hipoalbuminemia e defeitos da coagulação. Infecções virais intercorrentes do fígado (especialmente hepatite B e C), agressões tóxicas (ingestão excessiva de etanol ou exposição a venenos orgânicos ou aflatoxina) ou deficiências nutricionais podem acelerar ou exacerbar a deterioração da função hepática.

A extensão e a gravidade da doença intestinal e hepática na esquistossomose mansônica e japônica têm sido bem descritas. Conquanto se pensasse originalmente que o *S. japonicum* pudesse induzir manifestações mórbidas mais graves, porque os vermes adultos podem produzir 10 vezes mais ovos que *S. mansoni*, estudos de campo subsequentes não deram suporte a essa alegação. Observações clínicas de indivíduos infectados com *S. mekongi* e *S. intercalatum* têm sido menos detalhadas, em parte por causa da distribuição geográfica limitada desses organismos.

As manifestações clínicas da infecção por *S. haematobium* ocorrem relativamente cedo e envolvem uma alta porcentagem de indivíduos infectados. Até 80% das crianças infectadas com *S. haematobium* têm disúria, polaciúria e hematúria. Algumas vezes, a hematúria pode acontecer somente no fim da micção. O exame de urina revela sangue e albumina, bem como uma frequência incomumente alta de infecção bacteriana do trato urinário e metaplasia celular no sedimento urinário. Essas manifestações correlacionam-se com a intensidade da infecção, a presença de granulomas na bexiga e ulceração subsequente. Juntamente com os efeitos locais da formação de granulomas na bexiga, a obstrução da extremidade inferior dos ureteres resulta em hidroureter e hidronefrose, que podem ser vistos em 25-50% das crianças infectadas. À medida que a infecção progride, os granulomas da bexiga sofrem fibrose, o que resulta em trechos com aspecto arenoso típico visíveis à cistoscopia. Em muitas áreas endêmicas, tem sido observada uma associação entre carcinoma de células escamosas da bexiga e infecção por *S. haematobium*. Essa neoplasia maligna é detectada em um grupo etário mais jovem do que o carcinoma de células transicionais. De fato, *S. haematobium* foi classificado agora como um carcinógeno humano. A esquistossomose genital (descrita na seção anterior) é um sintoma de apresentação comum em adultos de ambos os sexos.

Doença significativa pode ocorrer em outros órgãos durante a esquistossomose crônica. Doença pulmonar e do SNC tem sido documentada; outros sítios, como a pele e os órgãos genitais, são afetados menos frequentemente. Na esquistossomose pulmonar, os ovos embólicos se alojam em arteríolas pequenas, produzindo arteriolite necrosante aguda e formação de granulomas. Durante a infecção por *S. mansoni* e *S. japonicum*, os ovos de *Schistosoma* alcançam os pulmões depois do desenvolvimento de circulação colateral portossistêmica; na infecção por *S. haematobium,* os ovos podem atingir os pulmões diretamente por meio de conexões entre a circulação vesical e a sistêmica. A deposição subsequente de tecido fibroso leva a endarterite obliterante, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Os sintomas mais comuns são tosse, febre e dispneia. O *cor pulmonale* pode ser diagnosticado radiologicamente com base na proeminência do lado direito do coração e dilatação da artéria pulmonar. Evidências francas de insuficiência cardíaca do lado direito podem ser vistas em casos tardios.

Embora menos comum que as manifestações pulmonares, a esquistossomose do SNC é importante, ocorrendo caracteristicamente em associação à infecção com *S. japonicum*. Os vermes migratórios depositam ovos no cérebro e induzem uma resposta granulomatosa. A frequência dessa manifestação entre indivíduos infectados em algumas áreas endêmicas (p. ex., as Filipinas) é calculada em 2-4%. A epilepsia jacksoniana devido à infecção por *S. japonicum* é a segunda causa mais comum de epilepsia nessas áreas. As infecções por *S. mansoni* e *S. haematobium* têm sido associadas à mielite transversa. Acredita-se que essa síndrome seja causada por ovos que viajam ao plexo venoso em volta da medula espinal. Na esquistossomose mansônica, a mielite transversa geralmente é vista na fase crônica, depois do desenvolvimento de hipertensão portal e desvios portossistêmicos, os quais permitem que os ovos viajem até as veias da medula espinal. Essa sequência de eventos proposta tem sido contestada, por causa de uns poucos relatos de mielite transversa ocorrendo cedo na evolução da infecção por *S. mansoni*. Mais informações são necessárias para confirmar essas observações. Durante a esquistossomose causada por *Schistosoma haematobium,* ovos podem viajar através da comunicação entre veias vesicais e sistêmicas, resultando em doença da medula espinal que pode ser detectada em qualquer fase da infecção. O estudo patológico de lesões na mielite transversa esquistossomótica pode revelar ovos juntamente com lesões necróticas ou granulomatosas. Os pacientes geralmente se apresentam com fraqueza na parte inferior das pernas, aguda ou rapidamente progressiva, acompanhada por disfunção esfincteriana.

DIAGNÓSTICO

Os médicos em áreas não endêmicas para esquistossomose enfrentam desafios diagnósticos consideráveis. Na apresentação clínica mais comum, um viajante retorna com sintomas e sinais de síndromes agudas de esquistossomose – ou seja, dermatite por cercárias ou febre de Katayama. Fundamental para um diagnóstico correto é um interrogatório minucioso sobre a história de viagem do paciente e sua exposição a reservas de água doce – parada ou corrente – em uma área não endêmica. O diagnóstico diferencial de febre em viajantes em regresso inclui uma gama de infecções cujas etiologias são virais (p. ex., dengue), bacterianas (p. ex., febre entérica, leptospirose), riquétsias ou protozoários (p. ex., malária). Em casos de febre de Katayama, o pronto diagnóstico é essencial e se baseia na apresentação clínica, no alto nível de eosinofilia no sangue periférico e em um ensaio sorológico positivo para anticorpos a esquistossomos. Dois testes estão disponíveis no CDC: o teste de triagem de Falcon/ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (FAST-ELISA) e o teste confirmatório EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*). Ambos são altamente sensíveis e cerca de 96% específicos. Em alguns casos, o exame de fezes ou urina para ovos pode gerar resultados positivos.

Os indivíduos com infecção estabelecida são diagnosticados por uma combinação de história geográfica, apresentação clínica característica e presença de ovos de *Schistosoma* em excreções. O diagnóstico também pode ser estabelecido com os ensaios sorológicos já mencionados ou com aqueles que detectam antígenos circulantes de *Schistosoma*. Esses exames podem ser aplicados a sangue, urina ou outros fluidos corporais (p. ex., líquido cerebrospinal). Para suspeita de infecção por esquistossomo, exame de fezes pelo esfregaço espesso de Kato ou qualquer outro método de concentração geralmente identifica a maioria dos pacientes com infecção maciça, mas não identifica indivíduos levemente infectados. Para os últimos pacientes, um exame no ponto de assistência para detectar o antígeno catódico circulante do parasita na urina pode se comprovar muito útil para estabelecer a presença de infecção ativa por *S. mansoni* e para monitorar a eliminação da infecção após o tratamento. Para o *S. haematobium*, a urina pode ser examinada por microscopia do sedimento ou por filtração de um volume conhecido por meio de filtros *Nuclepore*. A sensibilidade pode ser aumentada ainda mais pelo teste de DNA do parasita no sedimento urinário. O esfregaço espesso de Kato e a filtração em *Nuclepore* propiciam dados quantitativos sobre a intensidade da infecção, o que tem valor na avaliação do grau de dano tecidual e na monitoração do efeito da quimioterapia. A infecção por esquistossomos também pode ser diagnosticada pelo exame de espécimes de tecido, tipicamente amostras de biópsia retal; exceto em circunstâncias raras, outros procedimentos de biópsia (p. ex., biópsia de fígado) não são necessários.

O diagnóstico diferencial da hepatomegalia esquistossomótica deve incluir hepatite viral de todas as etiologias, tuberculose miliar, malária, leishmaniose visceral, abuso de etanol e causas de obstrução venosa hepática e portal. O diagnóstico diferencial de hematúria na infecção por *S. haematobium* inclui cistite bacteriana, tuberculose, cálculos urinários e neoplasia maligna.

TRATAMENTO ESQUISTOSSOMOSE

O tratamento da esquistossomose depende da fase da infecção e da apresentação clínica. Além de aplicações dermatológicas tópicas para alívio do prurido, nenhum tratamento específico está indicado para dermatite por cercária causada por esquistossomos de aves. A terapia para esquistossomose aguda, ou febre de Katayama, precisa ser ajustada apropriadamente a cada caso. Embora a quimioterapia antiesquistossomose possa ser usada, ela não tem um impacto significativo sobre vermes em maturação. Na esquistossomose aguda grave, o tratamento em uma instalação de assistência aguda é necessário, com medidas de suporte e consideração do tratamento com glicocorticoides para reduzir a inflamação. Uma vez passada a fase crítica, está indicada a quimioterapia específica para eliminação do parasita. Para todos os indivíduos com infecção estabelecida, deve ser administrado tratamento para erradicação do parasita. O fármaco de escolha é o praziquantel, o qual – dependendo da espécie infectante **(Quadro 259.2)** – é administrado via oral (VO) em um total de 40 ou 60 mg/kg, em 2 ou 3 doses em um só dia. O tratamento com praziquantel resulta em cura parasitológica em cerca de 85% dos casos e reduz as contagens de ovos em > 90%. As taxas de eficácia em crianças < 5 anos de idade têm sido relatadas como mais baixas. Essas crianças têm maior probabilidade de precisar de uma repetição do tratamento para que se efetive uma cura. Poucos efeitos colaterais têm sido encontrados, e aqueles que se desenvolvem geralmente não interferem na conclusão do tratamento. A dependência de um só agente terapêutico tem levantado a possibilidade do desenvolvimento de resistência pelos esquistossomos; até o presente, tal resistência não parece ser clinicamente significativa.[1] O efeito do tratamento antiesquistossomose sobre as manifestações da doença varia com a fase. Sabe-se que a hepatomegalia e as lesões da bexiga em fase inicial resolvem-se depois da quimioterapia; mas as manifestações tardias estabelecidas, como a fibrose, não retrocedem. Modalidades de tratamento adicionais são necessárias para indivíduos com outras manifestações, como insuficiência hepatocelular ou hematêmese recorrente. O uso dessas intervenções é guiado por princípios médicos e cirúrgicos gerais.

QUADRO 259.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA INFECÇÕES HUMANAS POR TREMATÓDEOS

Infecção	Fármaco de escolha	Dose de adulto e duração
Fascíolas do sangue		
S. mansoni, *S.intercalatum*, *S. haematobium*	Praziquantel	20 mg/kg, 2 doses em 1 dia
S. japonicum, *S. mekongi*	Praziquantel	20 mg/kg, 3 doses em 1 dia
Fascíolas biliares (hepáticas)		
Clonorchis sinensis, *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus*	Praziquantel	25 mg/kg, 3 doses em 1 dia
Fasciola hepatica, *F. gigantica*	Triclabendazol	10 mg/kg, dose única
Fascíolas intestinais		
Fasciolopsis buski, *Heterophyes heterophyes*	Praziquantel[a]	25 mg/kg, 3 doses em 1 dia

Fascíolas pulmonares		
Paragonimus westermani	Praziquantel[a]	25 mg/kg, 3 doses/dia, por 2 dias

[a] Não aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para esta indicação.

PREVENÇÃO E CONTROLE

A transmissão da esquistossomose depende do comportamento humano. Visto que a distribuição geográfica das infecções em regiões endêmicas do mundo não é claramente demarcada, é prudente para os viajantes a áreas endêmicas evitar contato com *todas* as reservas de água doce independentemente da velocidade do fluxo de água ou de alegações de segurança não substanciadas. Alguns agentes tópicos, quando aplicados à pele, podem inibir a penetração de cercárias, mas nenhum está disponível atualmente. Se ocorrer exposição, é fortemente recomendável uma consulta a um profissional de saúde. A prevenção da infecção em habitantes de áreas endêmicas é um desafio significativo. Os residentes dessas regiões usam reservas de água doce para propósitos sanitários, domésticos, recreativos e agrícolas. Várias medidas de controle têm sido usadas, inclusive aplicação de moluscicidas, provisão de água saneada e coletores de esgoto, quimioterapia e educação em saúde para efetuar mudança comportamental em termos de atividades que têm contato com a água. As recomendações atuais a países endêmicos para esquistossomose dão ênfase ao uso de múltiplas abordagens. Com o advento de um agente antiesquistossomose de largo espectro, oral, seguro e efetivo (praziquantel), a quimioterapia tem sido muito bem-sucedida em reduzir a intensidade da infecção e reverter a doença. A duração desse impacto positivo depende da dinâmica de transmissão do parasita em qualquer região endêmica específica. O objetivo final da pesquisa sobre prevenção e controle é o desenvolvimento de uma vacina. Embora haja algumas direções promissoras, essa meta provavelmente não será alcançada durante a próxima década.

FASCÍOLAS BILIARES (HEPÁTICAS)

Várias espécies de fascíolas biliares que infectam seres humanos são particularmente comuns no sudeste asiático e na Rússia. Outras espécies são transmitidas na Europa, África e Américas. Com base em sua via migratória nos humanos, essas infecções podem ser divididas nos grupos *Clonorchis* e *Fasciola* **(Quadro 259.1)**.

CLONORQUÍASE E OPISTORQUÍASE

A infecção com *Clonorchis sinensis*, a fascíola chinesa ou oriental, é endêmica entre mamíferos comedores de peixe no sudeste asiático. Os seres humanos são um hospedeiro incidental; a prevalência da infecção humana é mais alta na China, no Vietnã e na Coreia. A infecção com *Opisthorchis viverrini* e *O. felineus* é zoonótica em cães e gatos. A transmissão a humanos ocorre ocasionalmente, em particular na Tailândia (*O. viverrini*) e no sudeste asiático e leste da Europa (*O. felineus*). Os dados sobre a distribuição geográfica exata desses agentes infecciosos em populações humanas são rudimentares.

A infecção com qualquer dessas três espécies se estabelece pela ingestão de peixes de água doce que albergam metacercárias, crus ou inadequadamente cozidos. Esses organismos se excistam no duodeno, liberando larvas que viajam por meio da ampola de Vater e amadurecem em vermes adultos nos canalículos biliares. As fascíolas maduras são chatas e alongadas, medindo 1-2 cm de comprimento. Os vermes hermafroditas se reproduzem pela liberação de ovos pequenos operculados, que passam com a bile para os intestinos e são eliminados com as fezes. O ciclo vital é concluído no ambiente em caramujos de água doce específicos (o primeiro hospedeiro intermediário) juntamente com o encistamento mais tarde de cercárias oriundas de caramujos como metacercárias infectantes em peixes de água doce.

Exceto pelas sequelas tardias, as síndromes clínicas exatas causadas por clonorquíase e opistorquíase não são bem definidas. Como a maioria dos indivíduos infectados alberga uma carga de vermes baixa, muitos têm sintomas mínimos. A infecção moderada a intensa pode estar associada a dor vaga no quadrante superior direito. Em contraste, a infecção crônica ou repetida está associada a manifestações tais como colangite, colangio-hepatite e obstrução biliar. O colangiocarcinoma está relacionado epidemiologicamente com infecção por *C. sinensis*, na China, e com infecção por *O. viverrini*, no nordeste da Tailândia. Essa associação tem resultado na classificação desses agentes infecciosos como carcinógenos humanos.

FASCIOLÍASE

As infecções com *Fasciola hepatica* e *F. gigantica* são zoonoses mundiais particularmente endêmicas em países criadores de ovinos. Casos humanos têm sido relatados na América do Sul, Europa, África e Austrália. Estimativas recentes indicam uma prevalência mundial de 17 milhões de casos. Alta endemicidade tem sido relatada em certas áreas do Peru e da Bolívia. Na maioria das áreas endêmicas, a espécie predominante é *F. hepática,* mas na Ásia e África tem sido observado um grau variável de superposição com *F. gigantica.*

Os seres humanos adquirem fasciolíase por ingestão de metacercárias presas a certas plantas aquáticas, como agrião, trapa e castanhas d’água. A infecção também pode ser adquirida pelo consumo de água contaminada ou de alimentos lavados com tal água. A aquisição de infecção humana por meio do consumo de fígado cru contendo fascíolas imaturas tem sido relatada. A infecção se inicia quando as metacercárias se excistam, penetram a parede intestinal e viajam através da cavidade peritoneal para invadir a cápsula do fígado. Vermes adultos migram pelo parênquima hepático e finalmente atingem os ductos biliares, onde produzem ovos operculados grandes que são eliminados na bile através do trato gastrintestinal para o ambiente externo. O ciclo vital das fascíolas se completa em caramujos específicos (o primeiro hospedeiro intermediário), seguido pelo encistamento sobre plantas aquáticas.

As manifestações clínicas da fasciolíase relacionam-se com a fase e a intensidade da infecção. A doença aguda se desenvolve durante a migração dos parasitas (1-2 semanas depois da infecção) e compreende febre, dor no quadrante superior direito, hepatomegalia e eosinofilia. A tomografia computadorizada (TC) do fígado pode mostrar múltiplos buracos no parênquima/ou trilhas migratórias. Os sintomas e sinais geralmente regridem quando os parasitas atingem seu hábitat final. Em indivíduos com infecção crônica, obstrução de ducto biliar e cirrose biliar aparecem pouco frequentemente. Nenhuma relação com neoplasia maligna do fígado tem sido atribuída à fasciolíase.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção com qualquer das fascíolas biliares depende de um alto grau de suspeita, tomada de uma história geográfica apropriada e exame de fezes para os ovos do parasita com formato característico. Evidências adicionais podem ser obtidas documentando-se eosinofilia no sangue periférico ou com exames de imagem do fígado. Testes sorológicos são úteis, particularmente em indivíduos com infecção leve.

TRATAMENTO FASCÍOLAS BILIARES

A terapia medicamentosa (praziquantel ou triclabendazol) está resumida no **Quadro 259.2**. Os pacientes com lesões anatômicas no trato biliar ou neoplasia maligna são tratados em conformidade com as diretrizes médicas gerais.

FASCÍOLAS INTESTINAIS

Duas espécies de fascíolas intestinais causam infecção humana em áreas geográficas definidas em todo mundo **(Quadro 259.1)**. A grande *Fasciolopsis buski* (adultos medem 2 x 7 cm) é endêmica no sudeste asiático, enquanto a *Heterophyes heterophyes*, menor, é encontrada no delta do Nilo, no Egito. A infecção é iniciada pela ingestão de metacercárias aderidas a plantas aquáticas (*F. buski*) ou encistadas em peixes de água doce ou salobra (*H. heterophyes*). As fascíolas amadurecem nos intestinos de seres humanos, e os ovos são eliminados com as fezes. A maioria dos indivíduos infectados com fascíolas intestinais é assintomática. Na infecção intensa com *F. buski*, diarreia, dor abdominal e má absorção podem ser encontradas. A infecção intensa com *H. heterophyes* pode estar associada a dor abdominal e diarreia mucosa. O diagnóstico é estabelecido pela detecção dos ovos com formatos característicos em amostras de fezes. O fármaco de escolha para o tratamento é o praziquantel **(Quadro 259.2)**.

FASCÍOLAS PULMONARES

A infecção com a fascíola pulmonar *Paragonimus westermani* **(Quadro 259.1)** e espécies correlatas (p. ex., *P. africanus*) é endêmica em muitas partes do mundo, excluindo a América do Norte e a Europa. A endemicidade é particularmente notável na África Ocidental, América Central e do Sul e Ásia. Na natureza, os hospedeiros reservatórios de *P. westermani* são felinos selvagens e domésticos. Na África, *P. africanus* tem sido encontrada em outras espécies, como cães. As fascíolas pulmonares adultas, que têm 7-12 mm de comprimento, são encontradas encapsuladas nos pulmões de pessoas infectadas. Em raras circunstâncias, encontram-se as fascíolas encistadas no SNC (paragonimíase cerebral) ou na cavidade abdominal. Os seres humanos adquirem a infecção por fascíola pulmonar pela ingestão de metacercárias infectantes encistadas nos músculos e vísceras de pitus e caranguejos de água doce. Em áreas endêmicas, esses crustáceos são consumidos crus, marinados ou em conserva. Quando os organismos alcançam o duodeno, eles se encistam, penetram a parede intestinal e viajam através da cavidade peritoneal, diafragma e espaço pleural para atingir os pulmões. Fascíolas maduras são encontradas nos bronquíolos, rodeadas por lesões císticas. Os ovos de parasitas ou são expectorados com escarro, ou deglutidos e eliminados para o ambiente externo com as fezes. O ciclo vital é concluído em caramujos e crustáceos de água doce.

Quando as fascíolas em maturação se alojam nos tecidos pulmonares, elas causam hemorragia e necrose, resultando na formação de cistos. O parênquima pulmonar adjacente mostra evidências de infiltração inflamatória, predominantemente de eosinófilos. Os cistos geralmente medem 1-2 cm de diâmetro e podem conter um ou dois vermes cada. Com o início da oviposição, os cistos geralmente rompem para bronquíolos adjacentes – um evento que possibilita a saída dos ovos do hospedeiro humano. Os cistos mais velhos desenvolvem paredes espessadas, que podem sofrer calcificação. Durante a fase ativa da paragonimíase, os tecidos pulmonares circundando os cistos de parasitas podem mostrar evidências de pneumonia, bronquite, bronquiectasia e fibrose.

A paragonimíase pulmonar é particularmente sintomática em pessoas com infecção moderada a intensa. Tosse produtiva com escarro amarronzado ou hemoptise franca, associada à eosinofilia no sangue periférico, geralmente é a manifestação de apresentação. O exame do tórax pode revelar sinais de pleurisia. Nos casos crônicos, bronquite ou bronquiectasia pode predominar, mas essas condições raramente progridem para abscesso pulmonar. Os exames de imagem dos pulmões demonstram aspectos característicos, inclusive densidades esparsas, cavernas, derrame pleural e sombras anulares. A paragonimíase cerebral se apresenta ou como lesões expansivas ou como epilepsia.

DIAGNÓSTICO

A paragonimíase pulmonar é diagnosticada pela detecção de ovos de parasitas no escarro e/ou nas fezes. A sorologia é de ajuda considerável nos casos negativos para ovos e na paragonimíase cerebral. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose ativa, abscesso pulmonar bacteriano e carcinoma de pulmão.

TRATAMENTO FASCÍOLAS PULMONARES

O fármaco de escolha para o tratamento é o praziquantel **(Quadro 259.2)**. Outros tratamentos clínicos ou cirúrgicos podem ser necessários para lesões pulmonares ou cerebrais.

CONTROLE E PREVENÇÃO DE FASCÍOLAS TECIDUAIS

Para residentes de áreas não endêmicas que estão visitando uma região endêmica, a única medida preventiva eficaz é evitar a ingestão de plantas, peixes ou crustáceos locais; se sua ingestão for necessária, esses itens devem ser lavados ou cozidos rigorosamente. Instruções sobre preparo e consumo de água e alimentos devem ser incluídas na orientação dos médicos a viajantes **(Cap. 149)**. A interrupção da transmissão entre residentes de áreas endêmicas depende de evitar a ingestão de fases infectantes e de descartar fezes e escarro apropriadamente para prevenir a eclosão de ovos no ambiente. Essas duas abordagens dependem muito de desenvolvimento socioeconômico, educação em saúde e mudança comportamental significativa. Em países onde o progresso econômico tem resultado em melhoras financeiras e sociais, a transmissão tem diminuído. A terceira abordagem ao controle em comunidades endêmicas implica no uso seletivo de quimioterapia para indivíduos representando o maior risco de transmissão (i.e., aqueles com infecções intensas). A disponibilidade do praziquantel – um agente anti-helmíntico de amplo espectro, seguro e efetivo – propicia um meio para redução dos reservatórios de infecção em populações humanas. Contudo, a existência da maioria dessas infecções por helmintos, como zoonoses em várias espécies de animais, complica os esforços de controle.

---

[1] N. de T. No Brasil, há uma segunda opção de tratamento – a oxamniquina, que tem eficácia e segurança equivalentes ao praziquantel; esse último é o fármaco de primeira escolha em função do custo mais baixo.

260

Infecções por cestódeos

A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

Os cestódeos, ou tênias, são vermes segmentados. Os adultos residem no trato gastrintestinal, mas as larvas podem ser encontradas em praticamente qualquer órgão. As infecções humanas por tênias podem ser divididas em dois grupos clínicos principais. Em um grupo, os seres humanos são os hospedeiros definitivos, com as tênias adultas vivendo no trato gastrintestinal (*Taenia saginata, Diphyllobothrium, Hymenolepis* e *Dipylidium caninum*). No outro, os seres humanos são hospedeiros intermediários, com os parasitas em fase larvária presentes nos tecidos; as doenças nessa categoria compreendem equinococose, esparganose e cenurose. Os seres humanos podem ser hospedeiros definitivos ou intermediários da *Taenia solium*. Ambas as fases de *Hymenolepis nana* são encontradas simultaneamente nos intestinos humanos.

A tênia em forma de fita fixa-se à mucosa intestinal por meio de ventosas ou de ganchos situados no escólex. Atrás do escólex há um pescoço estreito, curto, a partir do qual se formam as proglótides (segmentos). À medida que cada proglótide amadurece, ela é deslocada mais para trás em relação ao pescoço pela formação de segmentos novos, menos maduros. A cadeia progressivamente alongada de proglótides ligadas, chamadas de *estróbilos*, constitui o corpo da tênia. O comprimento varia entre as espécies. Em algumas, a tênia pode consistir em mais de 1.000 proglótides, e pode ter vários metros de comprimento. As proglótides maduras são hermafroditas e produzem ovos, que são liberados subsequentemente. Como os ovos das diferentes espécies de *Taenia* são morfologicamente idênticos, diferenças na morfologia do escólex ou das proglótides fornecem a base para a identificação diagnóstica em nível de espécie.

A maioria das tênias humanas requer pelo menos um hospedeiro intermediário para o desenvolvimento larvário completo. Depois da ingestão dos ovos ou das proglótides por um hospedeiro intermediário, as oncosferas larvárias são ativadas, escapam do ovo e penetram a mucosa intestinal. A oncosfera migra para tecidos e se desenvolve em uma forma encistada conhecida como *cisticerco* (escólex único), *cenuro* (escólex múltiplos) ou uma *hidátide* (cisto com "cistos filhos", cada um contendo vários protoscólex). A ingestão de tecidos contendo um cisto pelo hospedeiro intermediário possibilita que um escólex se desenvolva em uma tênia.

TENÍASE SAGINATA E TENÍASE ASIÁTICA

A tênia da carne bovina, *T. saginata*, ocorre em todos os países onde carne crua ou malcozida é comida. Ela é mais prevalente na África Subsaariana e em países do Oriente Médio. A *T. asiatica* é proximamente relacionada com a *T. saginata* e é encontrada na Ásia, tendo porcos como hospedeiros intermediários. As manifestações clínicas e a morfologia dessas duas espécies são muito semelhantes, e, por isso, elas são discutidas em conjunto.

Etiologia e patogênese Os humanos representam o único hospedeiro definitivo para a fase adulta de *T. saginata* e *T. asiatica*. As tênias, que podem alcançar 8 metros de comprimento, com 1.000-2.000 proglótides, habitam a porção superior do jejuno. O escólex da *T. saginata* tem quatro ventosas proeminentes, ao passo que a *T. asiatica* tem um rostelo desarmado. Cada segmento grávido tem 15-30 ramos uterinos (em contraste com 8-12 para a *T. solium*). Os ovos são indistinguíveis dos da *T. solium*; eles medem 30-40 µm, contêm a oncosfera, e têm uma casca espessa marrom estriada. Os ovos depositados em vegetação podem viver por meses ou anos até que sejam ingeridos por gado ou outros herbívoros (*T. saginata*) ou porcos (*T. asiatica*). O embrião liberado após a ingestão invade a parede intestinal e é carreado ao músculo estriado ou víscera, onde se transforma em um cisticerco. Quando ingerido em carne crua ou malcozida, essa forma pode infectar seres humanos. Depois que o cisticerco é ingerido, leva aproximadamente dois meses para o verme adulto maduro se desenvolver.

Manifestações clínicas O mais comum é que os pacientes se tornem cientes da infecção ao observar a passagem de proglótides em suas fezes. As proglótides frequentemente são móveis, e os pacientes podem sentir desconforto perianal quando elas são eliminadas. Dor abdominal leve ou desconforto, náusea, alteração do apetite, fraqueza e perda de peso podem ocorrer.

Diagnóstico O diagnóstico é feito pela detecção de ovos ou proglótides nas fezes. Os ovos também podem estar presentes na região perianal; assim, se proglótides ou ovos não forem encontrados nas fezes, a região perianal deve ser examinada com o uso de um *swab* em fita de celofane (como na infecção por oxiúros; **Cap. 257**). Distinguir *T. saginata* ou *T. asiatica* de *T. solium* requer o exame de proglótides maduras. Todas as três espécies podem ser diferenciadas pelo exame do escólex. Os testes sorológicos disponíveis não são úteis para fins diagnósticos. Eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE podem ser detectados.

TRATAMENTO TENÍASE SAGINATA E TENÍASE ASIÁTICA

Uma dose única de praziquantel (10 mg/kg) é altamente efetiva.

Prevenção O método principal de prevenir a infecção é a cocção adequada da carne bovina ou das vísceras de porco; a exposição a temperaturas de pelo menos 56ºC por 5 minutos destruirá os cisticercos. A refrigeração ou o salgamento por períodos longos ou o congelamento a -10ºC por nove dias também mata os cisticercos na carne bovina. As medidas preventivas gerais incluem a inspeção da carne bovina e o descarte apropriado de fezes humanas.

TENÍASE *SOLIUM* E CISTICERCOSE

A tênia do porco, *T. solium*, pode causar duas formas distintas de infecção em seres humanos: as tênias adultas no intestino ou as formas larvárias nos tecidos (cisticercose). Os humanos são os únicos hospedeiros definitivos para a *T. solium*; os porcos são os hospedeiros intermediários usuais, embora outros animais possam albergar as formas larvárias.

A *T. solium* é encontrada mundialmente em áreas onde porcos são criados e têm acesso a fezes humanas. Entretanto, ela é mais prevalente na América Latina, África Subsaariana, China, Índia e sudeste asiático. A cisticercose ocorre em nações industrializadas em consequência da imigração de pessoas infectadas vindas de áreas endêmicas.

Etiologia e patogênese A tênia adulta geralmente reside na parte superior do jejuno. O escólex se fixa tanto por ventosas como por duas filas de ganchos pequenos. O verme adulto geralmente vive poucos anos. A tênia, geralmente com cerca de 3 metros de comprimento, pode ter até 1.000 proglótides, cada uma das quais produzindo até 50 mil ovos. As proglótides são liberadas e excretadas nas fezes, e os ovos nessas proglótides infectam tanto humanos como animais. Os ovos podem sobreviver no ambiente por vários meses. Após a ingestão de ovos pelo porco hospedeiro intermediário, as larvas são ativadas, escapam do ovo, penetram a parede intestinal e são carreadas para muitos tecidos; elas são identificadas mais frequentemente nos músculos estriados do pescoço, na língua e no tronco. Dentro de 60-90 dias, a fase larvária encistada se desenvolve. Esses cisticercos podem sobreviver por meses a anos. Pela ingestão de carne de porco malcozida contendo cisticercos, os seres humanos adquirem infecções que levam às tênias intestinais. As infecções que causam cisticercose humana seguem-se à ingestão de ovos de *T. solium*, geralmente por contato próximo com um portador de teníase. Autoinfecção pode ocorrer se um indivíduo com uma tênia produtora de ovos ingerir ovos oriundos de suas próprias fezes.

Manifestações clínicas As infecções intestinais com *T. solium* podem ser assintomáticas. A passagem intestinal de proglótides pode ser notada pelos pacientes.

Outros sintomas são incomuns.

Na cisticercose, as manifestações clínicas são variáveis. Cisticercos podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, mas são detectados mais comumente no cérebro, no líquido cerebrospinal (LCS), nos músculos esqueléticos, tecido subcutâneo ou no olho. A apresentação clínica da cisticercose depende do número e da localização dos cisticercos, assim como da extensão das respostas inflamatórias associadas, ou da fibrose cicatricial. Manifestações neurológicas são as mais comuns **(Fig. 260.1)**. As convulsões estão associadas à inflamação que circunda os cisticercos no parênquima cerebral. Essas convulsões podem ser generalizadas, focais, ou jacksonianas. Hidrocefalia resulta de obstrução do fluxo de LCS por cisticercos e pela inflamação acompanhante ou pela obstrução do fluxo de saída do LCS por aracnoidite. Sinais de aumento da pressão intracraniana, compreendendo cefaleia, náusea, vômitos, alterações da visão, tontura, ataxia ou confusão, frequentemente são evidentes. Os pacientes com hidrocefalia podem desenvolver papiledema ou exibir alteração do estado mental. Quando cisticercos se desenvolvem na base do cérebro ou no espaço subaracnoidiano, eles podem causar meningite crônica ou aracnoidite, hidrocefalia comunicante ou acidente vascular encefálico.

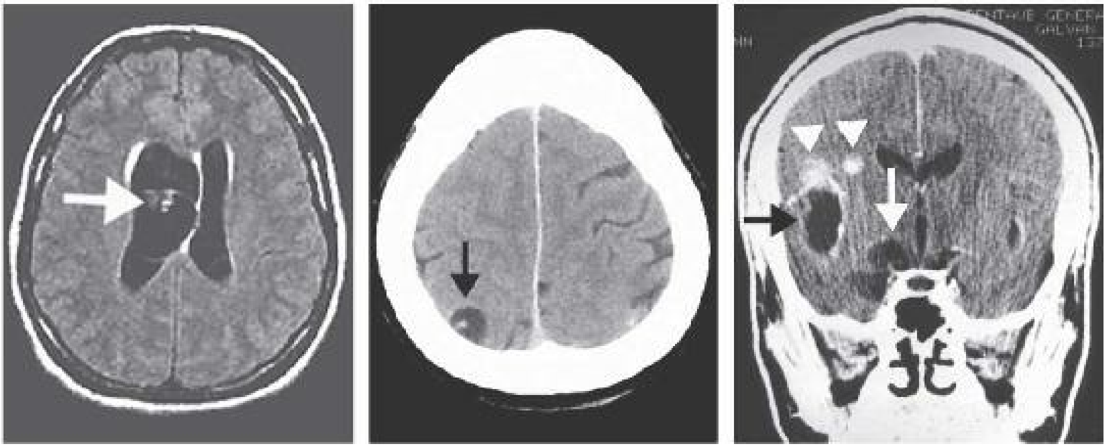

FIGURA 260.1 **A neurocisticercose é causada por *Taenia solium*.** A infecção neurológica pode ser classificada com base na localização e viabilidade dos parasitas. Quando os parasitas estão nos ventrículos, eles causam, frequentemente, hidrocefalia obstrutiva. ***À esquerda:*** imagem de ressonância magnética (RM) mostrando um cisticerco no ventrículo lateral, com hidrocefalia resultante. A *seta* aponta para o escólex dentro do parasita cístico. ***Centro:*** tomografia computadorizada (TC) mostrando um cisticerco no parênquima, com realce da parede do cisto e um escólex interno (*seta*) . ***À direita:*** múltiplos cisticercos, incluindo lesões calcificadas de infecção prévia (*pontas de setas*), cisticercos viáveis nas cisternas basilares (*seta branca*) e um grande cisticerco em degeneração na fissura de Sylvius (*seta negra*). *(Modificada, com autorização, de JC Bandres et al: Clin Infect Dis 15:799, 1992. ©*

The University of Chicago Press.)

Diagnóstico O diagnóstico de infecção intestinal por *T. solium* é feito pela detecção dos ovos ou proglótides, como descrito para *T. saginata*. Métodos mais sensíveis, inclusive captura de antígeno por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), reação em cadeia da polimerase (PCR) e sorologia para antígenos de tênia específicos por estágios, estão disponíveis atualmente somente como técnicas de pesquisa. Na cisticercose, o diagnóstico pode ser difícil. Uma conferência de consenso delineou critérios absolutos, maiores, menores e epidemiológicos para o diagnóstico **(Quadro 260.1)**. A certeza diagnóstica só é possível com a demonstração definitiva do parasita (critérios absolutos). Essa tarefa pode ser realizada por observação histológica do parasita em tecido excisado, por visualização oftalmoscópica do parasita no olho (na câmara anterior, humor vítreo ou espaços sub-retinianos) ou por estudos de neuroimagem demonstrando lesões císticas contendo um escólex característico **(Fig. 260.1)**. Com a melhora da resolução dos estudos de neuroimagem, o escólex pode agora ser identificado em muitos casos. Em outros casos, o diagnóstico clínico baseia-se em uma combinação de apresentação clínica, estudos radiológicos, testes sorológicos e história de exposição.

QUADRO 260.1 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA CISTICERCOSE HUMANA**[a]

1. Critérios absolutos
   a. Demonstração de cisticercos por exame histológico ou microscópico de material de biópsia
   b. Visualização do parasita no olho por fundoscopia
   c. Demonstração neurorradiológica de lesões císticas contendo um escólex característico
2. Critérios maiores
   a. Lesões neurorradiológicas sugestivas de neurocisticercose
   b. Demonstração de anticorpos aos cisticercos no soro por *immunoelectrotransfer blot* ligado à enzima
   c. Resolução de lesões císticas intracranianas espontaneamente ou após terapia com albendazol ou praziquantel isoladamente
3. Critérios menores
   a. Lesões compatíveis com neurocisticercose detectadas por estudos de neuroimagem
   b. Manifestações clínicas sugestivas de neurocisticercose
   c. Demonstração de anticorpos a cisticercos ou de antígeno de cisticerco no líquido cerebrospinal por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima
   d. Evidência de cisticercose fora do sistema nervoso central (p. ex., calcificações em forma de charuto em partes moles)
4. Critérios epidemiológicos
   a. Residência em uma área endêmica de cisticercose
   b. Viagem frequente a uma área endêmica de cisticercose
   c. Contato domiciliar com um indivíduo infectado com *Taenia solium*

[a] O diagnóstico é confirmado por um critério absoluto ou uma combinação de dois critérios maiores, um critério menor e um critério epidemiológico. Um diagnóstico provável é considerado ao satisfazer (1) um critério maior mais dois critérios menores; (2) um critério maior mais um critério menor e um critério epidemiológico; ou (3) três critérios menores mais um critério epidemiológico.

Fonte: Modificado de OH Del Brutto et al: Neurology 57:177, 2001.

Achados de neuroimagem sugestivos de neurocisticercose constituem o critério diagnóstico maior primário **(Fig. 260.1)**. Esses achados incluem lesões císticas com ou sem realce (p. ex., realce anelar), uma ou mais calcificações nodulares (que também podem ter realce associado) ou lesões focais com realce. Os cisticercos no parênquima cerebral geralmente têm 5-20 mm de diâmetro e são arredondados. As lesões císticas no espaço subaracnoidiano ou nas fissuras podem crescer até 6 cm de diâmetro e podem ser lobuladas. Para cisticercos dentro do espaço subaracnoidiano ou dos ventrículos, as paredes podem ser muito finas, e o fluido do cisto frequentemente tem a mesma densidade do LCS. Assim, hidrocefalia obstrutiva ou realce das meninges basilares pode ser o único achado na tomografia computadorizada (TC) na neurocisticercose extraparenquimatosa. Cisticercos nos ventrículos ou no espaço subaracnoidiano geralmente são visíveis para um neurorradiologista experiente em ressonância magnética (RM) ou em TC com injeção intraventricular de contraste. A TC é mais sensível que a RM para identificação de lesões calcificadas, ao passo que a RM é melhor para identificar lesões císticas, escólex e realce.

O segundo critério diagnóstico maior é a detecção de anticorpos específicos a cisticercos. Conquanto a maioria dos testes empregando antígeno não fracionado tenham taxas altas de resultados falso-positivos e falso-negativos, esse problema pode ser superado pelo uso de um ensaio *imunoblot* mais específico. Um ensaio *imunoblot* usando glicoproteínas purificadas com lentil lectina é > 99% específico e altamente sensível. Contudo, pacientes com lesões intracranianas únicas ou com calcificações, podem ser soronegativos. Com esse ensaio, amostras de soro propiciam sensibilidade diagnóstica maior que o LCS. Todos os antígenos diagnósticos já foram clonados, e ensaios usando antígenos recombinantes estão sendo desenvolvidos. Ensaios de detecção de antígeno usando anticorpos monoclonais para detectar antígeno parasitário no sangue ou no LCS também podem facilitar o diagnóstico e o acompanhamento do paciente. Esses ensaios só agora estão se tornando disponíveis para assistência a pacientes.

Estudos têm demonstrado que critérios clínicos podem ajudar no diagnóstico em casos selecionados. Em pacientes de áreas endêmicas que tiveram lesões de realce isoladas se apresentando com convulsões, um exame físico normal e nenhuma evidência de doença sistêmica (p. ex., sem febre, adenopatia, nem anormalidades radiográficas do tórax), a constelação de lesões arredondadas à TC com 5-20 mm de diâmetro, sem desvio da linha média, foi quase sempre causada por neurocisticercose. Por fim, a resolução espontânea ou depois de terapia com albendazol isoladamente é consistente com neurocisticercose.

Os critérios diagnósticos menores incluem achados de neuroimagem compatíveis com neurocisticercose, mas menos característicos, manifestações clínicas sugestivas de neurocisticercose (p. ex., convulsões, hidrocefalia ou estado mental alterado), evidência de cisticercose fora do sistema nervoso central (SNC) (p. ex., calcificações em partes moles com forma de charuto) ou detecção de anticorpo no LCS por ELISA. Os critérios epidemiológicos incluem exposição a um portador de tênia ou membro do domicílio infectado com *T. solium*, residência atual ou prévia em uma área endêmica e viagem frequente a uma área endêmica.

O diagnóstico é confirmado em pacientes ou com um critério absoluto, ou uma combinação de dois critérios maiores, um critério menor e um critério epidemiológico **(Quadro 260.1)**. Um diagnóstico provável é considerado ao satisfazer (1) um critério maior mais dois critérios menores; (2) um critério maior mais um critério menor e um critério epidemiológico; ou (3) três critérios menores mais um critério epidemiológico. Embora o LCS geralmente seja anormal na neurocisticercose, anormalidades do LCS não são patognomônicas. Os pacientes podem ter pleocitose do LCS com um predomínio de linfócitos, neutrófilos ou eosinófilos. O nível de proteína no LCS pode estar elevado; a concentração de glicose geralmente é normal, mas pode estar diminuída.

TRATAMENTO TENÍASE *SOLIUM* E CISTICERCOSE

A infecção intestinal por *T. solium* é tratada com uma dose única de praziquantel (10 mg/kg). Entretanto, o praziquantel pode provocar uma resposta inflamatória no SNC caso haja cisticercose oculta concomitante. A niclosamida (2 g) também é efetiva, mas não é largamente disponível.

O manejo inicial da neurocisticercose deve se concentrar no tratamento sintomático das convulsões ou da hidrocefalia. As convulsões geralmente podem ser controladas com tratamento antiepilético. Se as lesões do parênquima regredirem sem o desenvolvimento de calcificações e os pacientes permanecerem livres de convulsões, a terapia antiepilética geralmente pode ser suspensa depois de 1-2 anos. Ensaios controlados por placebo estão esclarecendo a vantagem clínica de fármacos antiparasitários para neurocisticercose parenquimatosa. Tendências para resolução mais rápida das anormalidades neurorradiológicas têm sido observadas na maioria dos estudos. Os benefícios clínicos são menos impressionantes e consistem principalmente no encurtamento do período durante o qual ocorrem convulsões recorrentes e na diminuição do número de pacientes que têm muitas convulsões recorrentes. Para o tratamento de pacientes com cisticercos no parênquima cerebral, a maioria das autoridades é a favor de medicamentos antiparasitários, incluindo albendazol (15 mg/kg/dia, por 8-28 dias) ou praziquantel (50-100 mg/kg/dia, em três doses fracionadas, por 15-30 dias). Uma combinação de albendazol e praziquantel (50 mg/kg/dia) pode ser mais efetiva em pacientes com lesões múltiplas. Um curso mais longo ou terapia de combinação frequentemente é necessário em pacientes com múltiplos cisticercos subaracnoides. Ambos os agentes podem exacerbar a resposta inflamatória em volta do parasita moribundo, agravando as convulsões, bem como a hidrocefalia. Assim, pacientes recebendo esses fármacos devem ser monitorados cuidadosamente. Glicocorticoides em dose alta devem ser usados durante o tratamento. Como os glicocorticoides induzem o metabolismo de primeira passagem do praziquantel e podem reduzir seu efeito antiparasitário, a cimetidina deve ser coadministrada para inibir o metabolismo do praziquantel.

Para pacientes com hidrocefalia, a redução de emergência da pressão intracraniana é a base da terapia. No caso de hidrocefalia obstrutiva, a abordagem preferida é a remoção do cisticerco por meio de cirurgia endoscópica. Contudo, essa intervenção nem sempre é possível. Uma abordagem alternativa é realizar inicialmente um procedimento de desvio, como derivação ventriculoperitoneal. Historicamente, as derivações geralmente têm falhado, mas taxas baixas de fracasso têm sido atingidas com a administração de medicamentos antiparasitários e glicocorticoides. Craniotomia aberta para remover cisticercos atualmente é necessária somente de modo infrequente, mas é uma alternativa para cisticercos no quarto ventrículo. Para pacientes com cistos subaracnoidianos ou cisticercos gigantes, medicamentos anti-inflamatórios, como glicocorticoides, são necessários para reduzir a aracnoidite e a vasculite acompanhante. A maioria dos especialistas recomenda cursos prolongados de fármacos antiparasitários, bem como derivações, quando houver hidrocefalia. O metotrexato deve ser usado como um agente poupador de esteroides em pacientes precisando de terapia prolongada. Em pacientes com edema cerebral difuso e pressão intracraniana elevada devido a múltiplas lesões inflamadas, os glicocorticoides são o ponto-chave da terapia, e os medicamentos antiparasitários devem ser evitados. Para lesões oculares e da medula espinal, a inflamação induzida por fármacos pode causar dano irreversível. A doença ocular deve ser tratada cirurgicamente. Dados recentes sugerem que tratamento médico ou cirúrgico pode ser usado para doença espinal.

Prevenção As medidas para a prevenção da infecção intestinal por *T. solium* consistem na aplicação à carne de porco de precauções semelhantes àquelas descritas anteriormente para a carne bovina, em relação à infecção com *T. saginata*. A prevenção da cisticercose envolve minimizar as oportunidades para a ingestão de ovos de origem fecal, por meio de boa higiene pessoal, descarte efetivo das fezes e tratamento e prevenção das infecções intestinais humanas. Quimioterapia de massa tem sido administrada a populações humanas e suínas, em esforços para erradicação da doença. Finalmente, vacinas para prevenção da cisticercose suína têm mostrado promessas em estudos e estão em desenvolvimento.

EQUINOCOCOSE

A equinococose é uma infecção causada em seres humanos pela fase larvária do complexo *Echinococcus granulosus, E. multilocularis* ou *E. vogeli*. Parasitas do complexo *E. granulosus* produzem a doença do cisto hidático, com lesões císticas uniloculares. Essas infecções são prevalentes na maioria das áreas onde rebanhos são criados junto a cães. Evidências moleculares sugerem que as cepas de *E. granulosus* podem, na verdade, pertencer a mais de uma espécie; especificamente, cepas de carneiros, gado, porcos, cavalos e camelos provavelmente representam espécies separadas. Esses parasitas são encontrados em todos os continentes, com áreas de alta prevalência na China, Ásia Central, moOriente Médio, na região do Mediterrâneo, na África Oriental e em partes da América do Sul. O *E. multilocularis*, que causa lesões alveolares multiloculares localmente invasivas, é encontrado em regiões Alpinas, Subárticas ou Árticas, inclusive Canadá, Estados Unidos e Europa Central e Setentrional; China; e Ásia Central. *E. vogeli* causa doença hidática policística e é encontrada somente na América Central e do Sul.

Como outros cestódeos, as espécies de equinococos têm hospedeiros tanto intermediários como definitivos. Os hospedeiros definitivos são canídeos que eliminam ovos nas fezes. Depois da ingestão dos ovos, os cistos se desenvolvem nos hospedeiros intermediários – carneiros, gado, cabras, camelos e cavalos, para o complexo *E. granulosus*, e camundongos e outros roedores, para *E. multilocularis*. Quando um cão (*E. granulosus*) ou raposa (*E. multilocularis*) ingere carne infectada contendo cistos, o ciclo vital se completa.

Etiologia Os vermes adultos, pequenos (5 mm de comprimento), do complexo *E. granulosus*, que vivem por 5-20 meses no jejuno de cães, têm apenas três proglótides: uma imatura, uma madura e uma grávida. O segmento grávido se rompe para liberar ovos que são morfologicamente similares aos da *Taenia* e são extremamente resistentes. Depois que os seres humanos ingerem os ovos, os embriões escapam dos mesmos, penetram a mucosa intestinal, entram na circulação portal e são carreados para vários órgãos, mais comumente o fígado e os pulmões. As larvas se desenvolvem em cistos hidáticos uniloculares cheios de líquido, as quais consistem em uma membrana externa e uma camada germinativa interna. Os cistos “filhos” se desenvolvem a partir do aspecto interno da camada germinativa, da mesma forma que estruturas císticas germinantes chamadas de *cápsulas prolígeras*. Larvas novas, denominadas *protoscólex*, desenvolvem-se em grande número dentro da cápsula prolígera. Os cistos se expandem lentamente ao longo de um período de anos.

O ciclo vital de *E. multilocularis* é semelhante, exceto que canídeos selvagens, como as raposas, servem como hospedeiros definitivos, e roedores pequenos servem como hospedeiros intermediários. A forma larvária de *E. multilocularis*, entretanto, é bastante diferente, em que ela permanece na fase proliferativa, o parasita é sempre multilocular e vesículas sem cápsula prolígera nem protoscólex progressivamente invadem o tecido do hospedeiro, por extensão periférica de projeções da camada germinativa.

Manifestações clínicas Os cistos de equinococos em crescimento lento geralmente permanecem assintomáticos, até que seu tamanho crescente ou seu efeito expansivo em um órgão envolvido provoque sintomas. O fígado e os pulmões são os sítios mais comuns desses cistos. O fígado é envolvido em cerca de dois terços das infecções por *E. granulosus* e em quase todas as infecções por *E. multilocularis*. Como um período de anos se passa antes que os cistos cresçam suficientemente para causar sintomas, eles podem ser descobertos incidentalmente em um estudo de raios X ou ultrassonografia de rotina.

Os pacientes com equinococose hepática que são sintomáticos apresentam-se mais frequentemente com dor abdominal ou com uma tumoração palpável no quadrante superior direito. A compressão de um ducto biliar ou o vazamento de fluido do cisto para dentro da árvore biliar pode simular colelitíase recorrente, e a obstrução biliar pode resultar em icterícia. A ruptura ou o vazamento episódico de um cisto hidático pode causar febre, prurido, urticária, eosinofilia ou anafilaxia. Os cistos hidáticos pulmonares podem se romper para a árvore brônquica ou para a cavidade peritoneal e produzir tosse, catarro salgado, dispneia, dor torácica ou hemoptise. A ruptura de cistos hidáticos, que pode ocorrer espontaneamente ou durante cirurgia, pode levar à disseminação multifocal de protoscólex, os quais podem formar cistos adicionais. Outras apresentações devem-se ao envolvimento de osso (invasão da cavidade medular com erosão óssea lenta produzindo fraturas patológicas), do SNC (lesões expansivas), do coração (defeitos de condução, pericardite) e da pelve (tumoração pélvica).

As formas larvárias de *E. multilocularis* apresentam-se caracteristicamente como um tumor hepático de crescimento lento, com destruição progressiva do fígado e extensão para estruturas vitais. Os pacientes relatam comumente dor no quadrante superior direito e epigástrica. Aumento do fígado e icterícia obstrutiva podem aparecer. As lesões podem infiltrar órgãos adjacentes (p. ex., diafragma, rins ou pulmões) ou podem dar metástases para o baço, os pulmões ou o cérebro.

Diagnóstico Estudos radiográficos e de imagem correlatos são importantes na detecção e avaliação dos cistos de equinococos. As radiografias simples definirão cistos pulmonares de *E. granulosus* – geralmente como massas arredondadas de densidade uniforme –, mas podem não detectar cistos em outros órgãos, a menos que haja calcificação da parede do cisto (como ocorre no fígado). RM, TC e ultrassonografia revelam cistos bem definidos com paredes espessas ou finas. Quando cistos mais velhos contêm uma camada de areia hidática, que é rica em protoscólex acumulados, esses métodos de imagem podem detectar essa camada fluida de densidade diferente. Entretanto, o achado mais patognomônico, se demonstrável, é o de cistos “filhos” dentro do cisto maior. Esse achado, como casca de ovo ou calcificação mural na TC, é indicativo de infecção por *E. granulosus* e ajuda a distinguir o cisto de carcinomas, abscessos hepáticos bacterianos ou amebianos ou hemangiomas. Em contraste, a ultrassonografia ou TC de cistos hidáticos alveolares revela tumorações sólidas indistintas com necrose central e calcificações semelhantes a placas.

Um diagnóstico específico de infecção por *E. granulosus* pode ser feito pelo exame de líquidos aspirados em busca de protoscólex ou pequenos ganchos, mas a aspiração diagnóstica geralmente não é recomendada, por causa do risco do vazamento de líquido resultar ou em disseminação da infecção ou em reações anafiláticas. Os ensaios de diagnóstico sorológico podem ser úteis, embora um teste negativo não afaste o diagnóstico de equinococose. Cistos no fígado provocam respostas de anticorpo positivas em cerca de 90% dos casos, ao passo que até 50% dos indivíduos com cistos pulmonares são soronegativos. A detecção de anticorpos a antígenos de equinococos específicos por *imunoblot* tem o grau mais alto de especificidade.

TRATAMENTO EQUINOCOCOSE

A terapia da equinococose cística baseia-se em considerações sobre o tamanho, a localização e as manifestações dos cistos, e na saúde geral do paciente. Tradicionalmente, a cirurgia tem sido o principal método definitivo de tratamento. Atualmente, o estadiamento por ultrassom é recomendado para infecções por *E. granulosus* **(Fig. 260.2)**. Lesões pequenas CL, CE1 e C3 podem responder à terapia com albendazol. Para lesões CE1 e lesões CE3 não complicadas recomenda-se atualmente o tratamento de aspiração percutânea, infusão de agentes escolicidas e reaspiração (PAIR, *percutaneous aspiration, infusion of scolicidal agents and reaspiration*) em vez de cirurgia. O PAIR é contraindicado para cistos localizados superficialmente (por causa do risco de ruptura), para cistos com múltiplas divisões septadas internas espessas (padrão em favo de mel) e para cistos comunicantes com a árvore biliar. Para profilaxia da equinococose peritoneal secundária causada por derrame inadvertido de fluido durante o PAIR, a administração de albendazol (15 mg/kg, diariamente, em duas doses fracionadas) deve ser iniciada pelo menos dois dias antes do procedimento e mantida por pelo menos quatro semanas depois. A aspiração guiada por ultrassonografia ou TC possibilita a confirmação do diagnóstico pela demonstração de protoscólex no aspirado. Após a aspiração, o material de contraste deve ser injetado para detectar comunicações ocultas com o trato biliar. Alternativamente, o líquido deve ser verificado para coloração por bile, visualmente e por fita. Se nenhuma bile for encontrada, nem comunicação visualizada, o material de contraste é reaspirado, com infusão subsequente de agentes escolicidas (geralmente, etanol a 95%; alternativamente, solução salina hipertônica). Essa abordagem, quando efetuada por um médico treinado, gera taxas de cura e recaída equivalentes àquelas subsequentes à cirurgia, com morbidade perioperatória menor e hospitalização mais curta. Em mãos experientes, algumas lesões CE2 podem ser tratadas por aspiração com um trocarte. Cistos "filhos" dentro do cisto primário podem precisar ser puncionados separadamente, e pode ser necessária a drenagem por cateter.

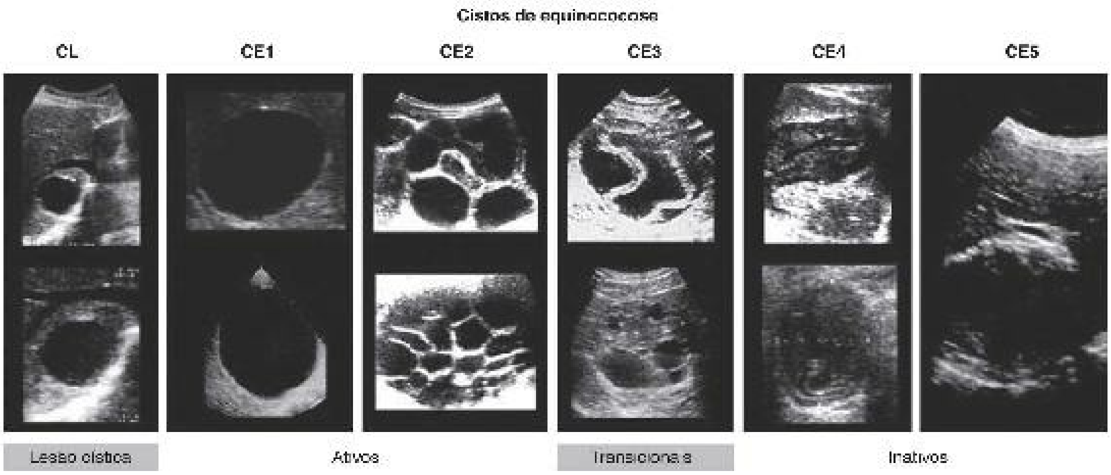

FIGURA 260.2 **O manejo da doença cística hidática causada por *Echinococcus granulosus*** deve basear-se na viabilidade do parasita, que pode ser estimada pelo aspecto radiológico. O aspecto à ultrassonografia inclui lesões classificadas como ativas, transicionais e inativas. Os cistos *ativos* compreendem os tipos CL (com uma lesão cística e sem parede do cisto visível), CE1 (com uma parede do cisto visível e ecos internos [*sinal do floco de neve*]) e CE2 (com uma parede do cisto visível e septação interna). Os *cistos transicionais* (CE3) podem ter membranas laminares destacadas ou podem estar parcialmente colabados. Os *cistos inativos* incluem os tipos CE4 (uma massa não homogênea) e CE5 (um cisto com uma parede calcificada espessa). *(Adaptada de RL Guerrant et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles Pathogens and Practice, 2nd ed., p. 1312. © 2005, com autorização de Elsevier Science.)*

A cirurgia permanece sendo o tratamento de escolha para cistos de *E. granulosus* complicados (p. ex., aqueles que se comunicam com o trato biliar), para a maioria dos cistos torácicos e intracranianos e para áreas onde PAIR não é possível. Para *E. granulosus* no fígado, a abordagem cirúrgica preferida é a pericistectomia, na qual o cisto inteiro e o tecido fibroso circundante são removidos. Os riscos representados pelo vazamento de líquido durante a cirurgia ou PAIR incluem anafilaxia e disseminação de protoscólex infecciosos. A última complicação tem sido minimizada pela atenção cuidadosa à prevenção de vazamento do cisto e pelo encharcamento das compressas com solução salina hipertônica. A infusão de agentes escolicidas não é mais recomendada por causa de problemas como hipernatremia, intoxicação ou colangite esclerosante. O albendazol, que é ativo contra *Echinococcus*, deve ser administrado conjuntamente, começando vários dias antes da ressecção hepática e continuando por várias semanas para *E. granulosus*. O praziquantel (50 mg/kg, diariamente, por duas semanas) pode apressar a morte dos protoscólex. O tratamento médico com albendazol isoladamente por 12 semanas a 6 meses resulta em cura em aproximadamente 30% dos casos e em melhora em outros 50%. Em muitos exemplos de falha do tratamento, as infecções por *E. granulosus* são depois tratadas com sucesso com PAIR ou cursos adicionais de terapia medicamentosa. A resposta ao tratamento é mais bem avaliada por estudos de imagem seriados, com atenção ao tamanho e à consistência do cisto. Alguns cistos podem não demonstrar resolução radiológica completa, mesmo que nenhum protoscólex viável esteja presente. Alguns desses cistos com resolução radiológica parcial (p. ex., CE4 ou CE5) podem ser manejados somente com observação.

A ressecção cirúrgica permanece como tratamento de escolha para infecção por *E. multilocularis*. A remoção completa do parasita continua a oferecer a melhor chance de cura. Recomenda-se terapia contínua com albendazol por pelo menos dois anos depois da cirurgia presumivelmente curativa. A tomografia por emissão de pósitrons pode ser usada para acompanhamento de atividade da doença. A maioria dos casos é diagnosticada em um estágio no qual a ressecção completa não é possível; nesses casos, o tratamento com albendazol deve ser mantido indefinidamente, com monitoramento cuidadoso. Em alguns casos, o transplante de fígado tem sido usado por causa do tamanho da ressecção hepática necessária. Contudo, a imunossupressão contínua favorece a proliferação de larvas de *E. multilocularis* e a reinfecção do transplante. Assim, é necessário o tratamento indefinido com albendazol.

Prevenção Em áreas endêmicas, a equinococose pode ser prevenida pela administração de praziquantel a cães infectados, impedindo-se o acesso de cães a animais infectados, ou pela vacinação de carneiros. A limitação do número de cães de rua ajuda na redução da prevalência de infecção entre humanos. Na Europa, a infecção por *E. multilocularis* tem sido associada a jardinagem; luvas devem ser usadas ao se trabalhar com solo.

HIMENOLEPÍASE *NANA*

A infecção com *Hymenolepis nana*, a tênia anã, é a mais comum de todas as infecções por cestódeos. *H. nana* é endêmica tanto em regiões temperadas como tropicais do mundo. A infecção é disseminada por contaminação fecal-oral e é comum entre crianças em instituições.

Etiologia e patogênese *H. nana* é o único cestódeo de humanos que não precisa de um hospedeiro intermediário. Tanto a fase larvária como a adulta do ciclo vital tem lugar no ser humano. A forma adulta – a menor tênia parasitando humanos – tem cerca de 2 cm de comprimento e habita o íleo proximal. As proglótides, que são pequenas e raramente vistas nas fezes, liberam ovos esféricos de 30-44 µm de diâmetro, cada um deles contendo uma oncosfera com seis ganchos pequenos. Os ovos são infectantes imediatamente e são incapazes de sobreviver por > 10 dias no ambiente externo. Quando o ovo é ingerido por um novo hospedeiro, a oncosfera é liberada e penetra as vilosidades intestinais, tornando-se uma larva cisticercoide. As larvas migram de volta ao lúmen intestinal, fixam-se à mucosa e amadurecem em vermes adultos ao longo de 10-12 dias. Os ovos também podem eclodir antes de serem eliminados nas fezes, causando autoinfecção interna com números crescentes de vermes intestinais. Embora a duração da vida de vermes *H. nana* adultos seja de apenas cerca de 4-10 semanas, o ciclo de autoinfecção perpetua a infecção.

Manifestações clínicas A infecção por *H. nana*, mesmo com muitos vermes intestinais, geralmente é assintomática. Quando a infecção é intensa, anorexia, dor abdominal e diarreia se desenvolvem.

Diagnóstico A infecção é diagnosticada pelo achado de ovos nas fezes.

TRATAMENTO HIMENOLEPÍASE *NANA*

Praziquantel (25 mg/kg, dose única) é o tratamento de escolha, pois ele age tanto contra os vermes adultos como contra os cisticercoides nas vilosidades intestinais. A nitazoxanida (500 mg, 2x/dia, por três dias) pode ser usada como uma alternativa.

Prevenção Boa higiene pessoal e melhora do saneamento podem erradicar a doença. Epidemias têm sido controladas por quimioterapia em massa associada à melhora da higiene.

HIMENOLEPÍASE DIMINUTA

Hymenolepis diminuta, um cestódeo de roedores, ocasionalmente infecta crianças pequenas, que ingerem as larvas em alimentos cereais não cozidos contaminados por pulgas e outros insetos nos quais as larvas se desenvolvem. A infecção geralmente é assintomática e é diagnosticada pela detecção de ovos nas fezes. O tratamento com praziquantel resulta em cura na maioria dos casos.

DIFILOBOTRÍASE

Diphyllobothrium latum e outras espécies de *Diphyllobothrium* são encontradas em lagos, rios e deltas do hemisfério norte, da África Central e da América do Sul.

Etiologia e patogênese O verme adulto – a mais longa das tênias (até 25 metros) – fixa-se na mucosa do íleo e, às vezes, do jejuno, por suas ventosas, que estão localizadas em seu escólex alongado. O verme adulto tem 3.000-4.000 proglótides, que liberam cerca de 1 milhão de ovos diariamente nas fezes. Se um ovo alcança a água, ele eclode e libera um embrião que nada livremente, o qual pode ser comido por pequenos crustáceos de água doce (das espécies *Cyclops* ou *Diaptomus*). Depois que um crustáceo infectado contendo um procercoide desenvolvido é engolido por um peixe, a larva migra para dentro da carne do peixe e cresce em um plerocercoide, ou larva espargano. Os seres humanos adquirem a infecção ingerindo peixe cru ou defumado infectado. Dentro de 3-5 semanas, a tênia amadurece em um adulto no intestino humano.

Manifestações clínicas A maioria das infecções por *D. latum* é assintomática, embora as manifestações possam incluir desconforto abdominal transitório, diarreia, vômitos, fraqueza e perda de peso. Ocasionalmente, a infecção pode causar dor abdominal aguda e obstrução intestinal; em casos raros, colangite ou colecistite pode ser produzida por proglótides em migração.

Como a tênia absorve grandes quantidades de vitamina B_{12} e interfere com a absorção desta no íleo, deficiência de vitamina B_{12} pode se desenvolver, mas esse efeito só tem sido observado na Escandinávia, onde até 2% dos pacientes infectados, especialmente os idosos, têm anemia megaloblástica semelhante à anemia perniciosa e podem exibir sequelas neurológicas de deficiência de B_{12}.

Diagnóstico O diagnóstico é feito prontamente pela detecção dos ovos característicos nas fezes. Os ovos possuem uma casca única, com um opérculo em uma extremidade e uma saliência na outra. Eosinofilia leve a moderada pode ser detectada.

TRATAMENTO DIFILOBOTRÍASE

O praziquantel (5-10 mg/kg, em dose única) é altamente efetivo. A vitamina B_{12} parenteral deve ser administrada se a deficiência for manifesta.

Prevenção A infecção pode ser prevenida aquecendo-se o peixe a 54°C por 5 minutos ou congelando-o a -18°C por 24 horas. Colocar o peixe em salmoura com uma alta concentração de sal por períodos longos mata os ovos.

DIPILIDÍASE

Dipylidium caninum, uma tênia comum de cães e gatos, pode infectar seres humanos acidentalmente. Cães, gatos e, às vezes, humanos tornam-se infectados ao ingerir pulgas que albergam os cisticercoides. As crianças têm maior probabilidade de se infectar do que os adultos. A maioria das infecções é assintomática, mas dor abdominal, diarreia, prurido anal, urticária, eosinofilia ou eliminação de segmentos nas fezes podem ocorrer. O diagnóstico é feito pela detecção de proglótides ou de ovos nas fezes. Como na infecção por *D. latum*, a terapia consiste em praziquantel. A prevenção requer tratamento anti-helmíntico e controle de pulgas para cães ou gatos de estimação.

ESPARGANOSE

Os seres humanos podem ser infectados pelo espargano, ou larva plerocercoide, de uma tênia difilobotrídia do gênero *Spirometra*. A infecção pode ser adquirida pelo consumo de água contendo *Cyclops* infectados; pela ingestão de serpentes, aves ou mamíferos infectados; ou pela aplicação de carne infectada como emplastro. O verme migra lentamente nos tecidos, e a infecção se apresenta comumente como um edema subcutâneo. Tecidos periorbitários podem ser envolvidos, e a esparganose ocular pode destruir o olho. A excisão cirúrgica é usada para tratar esparganose localizada.

CENUROSE

Essa infecção rara em seres humanos pela fase larvária (cenuro) da tênia do cão, *Taenia multiceps* ou *T. serialis*, resulta em uma lesão cística expansiva. Como na cisticercose, o envolvimento do SNC e de tecido subcutâneo é muito comum. Tanto o diagnóstico definitivo como o tratamento requer excisão cirúrgica da lesão. Os agentes quimioterápicos geralmente não são efetivos.

Parte 9: Terrorismo e medicina clínica

261e

Bioterrorismo microbiano

H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

As descrições do uso de patógenos microbianos como potenciais armas de guerra ou terrorismo datam de tempos antigos. Entre os episódios desse tipo mais citados estão os envenenamentos de suprimentos de água, no século VI a.C., com o fungo *Claviceps purpurea* (ergotina do centeio) pelos assírios; o arremesso dos cadáveres de vítimas da peste sobre os muros da cidade de Kaffa pelo exército tártaro em 1346; e as tentativas dos ingleses de disseminar a varíola na população indígena norte-americana leal à França por meio de cobertores contaminados em 1763. Os trágicos ataques ao World Trade Center e ao Pentágono em 11 de setembro de 2001, seguidos pelos ataques à mídia e aos escritórios do Congresso americano com esporos do antraz utilizando o serviço postal dos Estados Unidos (EUA), alteraram drasticamente a opinião pública norte-americana acerca da vulnerabilidade aos ataques de bioterrorismo e a seriedade e a intenção do governo federal de proteger seus cidadãos contra ataques futuros. A ciência moderna descobriu métodos de disseminar ou ampliar deliberadamente doenças por meio de diversos mecanismos que eram desconhecidos por nossos ancestrais. A combinação de pesquisa básica, boa prática médica e vigilância constante são necessárias à proteção contra esses ataques.

Embora o impacto potencial de um ataque de bioterrorismo possa ser enorme, acarretando milhares de mortes e índices elevados de morbidade, os maiores impactos esperados dessas ações de bioterrorismo seriam o medo e o terror que desencadeiam. Ao contrário da guerra biológica, na qual o principal objetivo é destruir o inimigo provocando mortes em grande número, um objetivo importante do bioterrorismo é abater o moral de uma sociedade por meio da incerteza e do medo. Embora o impacto biológico real de um único ato de bioterrorismo possa ser pequeno, o grau de perturbação criado pela compreensão de que os ataques são possíveis pode ser elevadíssimo. Isso ficou evidente com o impacto no serviço postal norte-americano e a suspensão funcional das atividades do legislativo do governo dos EUA depois dos ataques de antraz citados anteriormente. Desse modo, o elemento fundamental à defesa contra esses ataques é um sistema altamente eficaz de vigilância e uma educação em saúde pública, de modo que os ataques possam ser rapidamente reconhecidos e efetivamente contidos. Isso é complementado pela disponibilidade de medidas defensivas apropriadas sob a forma de exames diagnósticos, intervenções terapêuticas e vacinas, tanto em resposta como em antecipação aos ataques de bioterrorismo.

O Working Group for Civilian Biodefense criou uma lista de achados principais que caracterizam os elementos de agentes biológicos tornando-os particularmente efetivos como armas **(Quadro 261e.1)**. Isso inclui a facilidade de disseminação e transmissão do agente e a presença de um banco de dados adequado que permita que novatos na área apliquem rapidamente a boa ciência de outros com suas más intenções. Os agentes do bioterrorismo podem ser utilizados nas formas em que ocorrem naturalmente, ou podem ser deliberadamente modificados para produzir impacto máximo. Entre as abordagens usadas para maximizar os efeitos deletérios dos agentes biológicos estão as modificações genéticas dos microrganismo com o propósito de desenvolver sua resistência aos agentes antimicrobianos ou sua evasão do sistema imune; a produção de aerossóis com micropartículas; o tratamento químico para estabilizar e prolongar a infectividade e a alteração da capacidade de resposta do hospedeiro por meio de modificações das proteínas de superfície. Algumas dessas abordagens são incluídas na categoria de “armamentização” (do inglês, *weaponization*, termo geralmente usado para descrever o processamento de microrganismos ou toxinas de forma a produzirem efeitos devastadores quando liberados). Por exemplo, a armamentização do antraz pelos soviéticos envolveu a produção de grande número de esporos de tamanho apropriado para alcançar o trato respiratório inferior facilmente em uma forma que mantinha a aerossolização por períodos de tempo prolongados e poder ser liberada de maneira maciça, como em pequenas bombas amplamente dispersíveis.

QUADRO 261e.1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS COMO ARMAS BIOLÓGICAS

1. Taxas elevadas de morbidade e mortalidade
2. Potencial de disseminação de pessoa para pessoa
3. Agente infeccioso de baixa dose e de fácil contágio por aerossol
4. Inexistência de um exame diagnóstico rápido
5. Falta de vacinas eficazes disponíveis para toda a população
6. Potencial de gerar ansiedade
7. Disponibilidade do patógeno e facilidade de produção
8. Estabilidade ambiental
9. Banco de dados sobre pesquisa e desenvolvimento pregressos

10.Possibilidade de ser “transformado em arma”

Fonte: De L Borio et al.: JAMA 287;2391, 2002; com autorização.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classifica os riscos biológicos potenciais em três categorias: A, B e C **(Quadro 261e.2)**. Os agentes da categoria A são os patógenos que possuem prioridade máxima. Esses agentes acarretam maior risco à segurança nacional porque (1) podem ser disseminados ou transmitidos facilmente de pessoa para pessoa; (2) provocam taxas elevadas de mortalidade e têm potencial de causar impacto significativo na saúde pública; (3) podem gerar pânico público e comoção social; e (4) exigem atenção especial para as ações de prontidão em saúde pública. Os agentes da categoria B correspondem aos patógenos de segundo nível de prioridade e incluem os que têm capacidade moderada de disseminação, provocam taxas de morbidade moderadas e baixas taxas de mortalidade e exigem recursos diagnósticos especialmente desenvolvidos. Os agentes da categoria C são a terceira maior prioridade. Inclui certos patógenos emergentes contra os quais a população geral não possui imunidade, que poderiam ser modificados para facilitar a disseminação em massa no futuro, em razão de sua ampla disponibilidade, facilidade de produção ou disseminação, seu impacto potencial significado na saúde pública e seus índices potencialmente altos de morbidade e mortalidade. Entretanto, é importante salientar que essas designações são empíricas e, dependendo das circunstâncias específicas (p. ex., avaliações do risco pelos serviços de inteligência), o nível de prioridade de determinado microrganismo ou toxina poderia ser modificado. O sistema de classificação dos CDC também reflete, em grande parte, a gravidade da doença produzida por determinado agente, mais que sua acessibilidade aos terroristas em potencial.

QUADRO 261e.2 **AGENTES DAS CATEGORIAS A, B E C SEGUNDO O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DOS CDC**

Categoria A

Antraz (*Bacillus anthracis*)

Botulismo (toxina do *Clostridium botulinum*)

Peste (*Yersinia pestis*)

Varíola (*Variola major*)

Tularemia (*Francisella tularensis*)

Febre hemorrágica viral

  Arenavírus: Lassa, Novo Mundo (Machupo, Junin, Guanarito e Sabia)

  Bunyaviridae: Crimeia-Congo, Vale do Rift

  Filoviridae: Ebola, Marburg

Categoria B

Brucelose (*Brucella spp.*)
Toxina épsilon do *Clostridium perfringens*
Ameaças à segurança alimentar (p. ex., espécies *Salmonella*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Shigella*)
Mormo (*Burkholderia mallei*)
Melioidose (*Burkholderia pseudomallei*)
Psitacose (*Chlamydophila psittaci*)
Febre Q (*Coxiella burnetii*)
Toxina ricina da *Ricinus communis* (mamona)
Enterotoxina B estafilocócica
Tifo exantemático (*Rickettsia prowazekii*)
Encefalites virais (alfavírus [p. ex., encefalites equinas venezuelana, oriental e ocidental])
Ameaças à segurança da água (p. ex., *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)
Categoria C
Doenças infecciosas emergentes como Nipah, hantavírus, coronavírus da SRAG ou SROM e *influenza* pandêmica

Abreviações: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; SROM, síndrome respiratória do Oriente Médio.
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention and the National Institute of Allergy and Infections Diseases.

AGENTES DA CATEGORIA A

ANTRAZ

Ver também o Capítulo 175.

O *Bacillus Anthracis* como arma biológica O antraz pode ser o protótipo das doenças provocadas pelo bioterrorismo. Embora pouco ou nunca seja disseminado de pessoa para pessoa, a enfermidade detém os outros requisitos principais de uma doença introduzida por meio do bioterrorismo, conforme está descrito no **Quadro 261e.1**. Os cientistas dos governos norte-americano e inglês começaram a estudar o antraz como arma biológica potencial em torno do início da Segunda Guerra Mundial. As atividades com armas biológicas ofensivas, inclusive pesquisa de armas biológicas com microrganismos e toxinas, foram interrompidas nos EUA, em 1969, em consequência de dois atos executivos do presidente Richard M. Nixon. Embora o Biological and Toxin Weapons Convention Treaty de 1972 proibisse pesquisas desse tipo em todo o mundo, até o final da década de 1980, a União Soviética produzia e armazenava toneladas de esporos do antraz para serem potencialmente utilizadas como arma biológica. Hoje, existem suspeitas de que pesquisas com o antraz como agente de bioterrorismo ainda sejam realizadas por vários países e grupos extremistas. Um exemplo disso foi a disseminação dos esporos de antraz pelo culto Aum Shinrikyo em Tóquio, em 1993. Felizmente, não houve mortes associadas a esse episódio em razão da utilização inadvertida de uma cepa não patogênica de antraz pelos terroristas.

O impacto potencial dos esporos do antraz como arma biológica foi demonstrado em 1979, depois da liberação acidental desses esporos na atmosfera de uma fábrica de armas biológicas da União Soviética, localizada em Sverdlosk, na Rússia. Embora os números oficiais sejam desconhecidos, pelo menos 77 casos de antraz foram diagnosticados com certeza, entre os quais 66 foram fatais. Essas vítimas foram expostas numa área de 4 km a favor do vento ao redor da fábrica e mortes causadas por antraz também ocorreram entre os animais domésticos que viviam até 50 km de distância a favor do vento. Com base nos padrões dos ventos registrados, o intervalo entre o momento da exposição e o desenvolvimento da doença clínica variou de 2 a 43 dias. A maioria dos casos ocorreu nas primeiras duas semanas. Em geral, as mortes ocorreram dentro de 1 a 4 dias depois do início dos sintomas. É provável que a utilização generalizada da profilaxia pós-exposição com penicilina tenha limitado o número total de casos. O período longo entre a exposição e a doença de alguns pacientes reforça os dados obtidos por estudos realizados com primatas não humanos, os quais sugerem que os esporos do antraz possam permanecer inativos no trato respiratório por pelo menos 4 a 6 semanas sem desencadear qualquer resposta imune. Esse período longo de latência microbiológica posterior à exposição impõe desafios significativos ao tratamento das vítimas no período intercorrente.

Em setembro de 2001, o povo norte-americano foi exposto aos esporos do antraz como arma biológica disseminada pelo serviço postal dos EUA por um funcionário do United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID), que teve acesso a esses materiais e cometeu suicídio antes de ser indiciado por seu crime. O CDC registrou 22 casos confirmados ou suspeitos de antraz em consequência desse ataque. Isso incluiu 11 pacientes com antraz respiratório, dos quais 5 morreram, além de 11 casos de antraz cutâneo (7 confirmados), dos quais todos sobreviveram **(Fig. 261e.1)**. Os casos ocorreram nos indivíduos que abriram cartas contaminadas e também nos funcionários dos correios envolvidos no processamento da correspondência. No mínimo cinco cartas postadas em Trenton, NJ, serviram como veículo desses ataques. De acordo com relatos, uma dessas cartas continha 2 g de material, equivalente a 100 bilhões a 1 trilhão de esporos mortíferos. Com base nos estudos realizados na década de 1950 usando macacos expostos ao aerossol de antraz, foi demonstrado que cerca de 10.000 esporos seriam necessários para produzir doença letal em 50% dos animais expostos a esta dose (DL_{50}); o conteúdo de uma carta tinha o potencial teórico, em condições ideais, de causar doença em até 50 milhões de pessoas. A cepa utilizada nesse ataque foi a cepa *Ames*. Embora estudos tenham demonstrado que essa cepa tinha betalactamase indutível e expressava constitucionalmente uma cefalosporinase, o microrganismo era sensível a todos os antibióticos padronizados para tratar o *B. anthracis*.

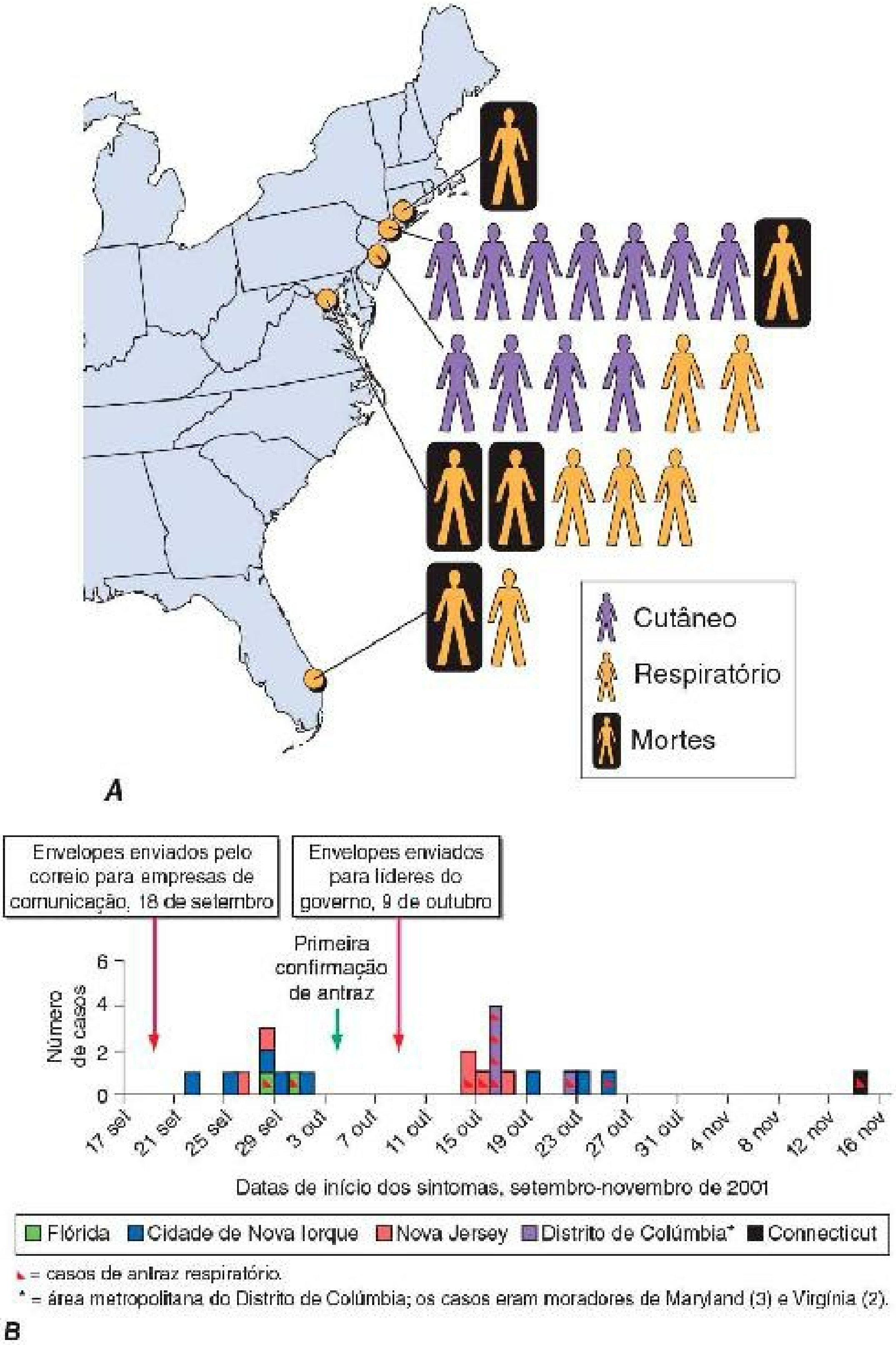

FIGURA 261e.1 Casos confirmados de antraz associados ao bioterrorismo: Estados Unidos, 2001. ***A.*** Localização geográfica, manifestações clínicas e desfechos de 11 casos confirmados de antraz respiratório e 11 casos confirmados de antraz cutâneo. ***B.*** Curva epidêmica de 22 casos de antraz. *(De DB Jernigan et al.: Emerg*

Infect Dis 8:1019, 2002; com autorização.)

Microbiologia e manifestações clínicas O antraz é causado pelo *B. anthracis*, um bastonete Gram-positivo imóvel, formador de esporos, que se encontra no solo e causa doença, de forma predominante, nos herbívoros como bovinos, caprinos e ovinos. Os esporos do antraz podem permanecer viáveis por décadas. A notável estabilidade desses esporos torna esse microrganismo uma arma biológica ideal e sua destruição pelos processos de descontaminação pode ser difícil. Em geral, as infecções humanas naturais resultam do contato com animais infectados pelo antraz ou seus produtos (p. ex., pelos de cabra) nas indústrias têxteis ou pelas peles dos animais usadas na fabricação de instrumentos de percussão. Embora a DL_{50} de 10.000 esporos seja um número geralmente aceito, alguns estudos também sugeriram que apenas 1 a 3 esporos possam ser suficientes para causar doença em algumas circunstâncias. Provavelmente, é necessário dispor de tecnologia avançada para gerar uma arma biológica contendo esporos com dimensões ideais (1-5 µm) para chegar aos espaços alveolares.

As três principais formas clínicas do antraz são gastrintestinal, cutâneo e respiratório. O *antraz gastrintestinal* costuma resultar da ingestão de carne contaminada; essa apresentação é rara e provavelmente não provém de ações de bioterrorismo. A lesão do *antraz cutâneo* em geral começa como uma pápula que se desenvolve depois da introdução dos esporos por um orifício da pele. Em seguida, essa pápula transforma-se em vesícula indolor, que depois forma uma escara necrótica cor de carvão **(Fig. 261e.2)**. O termo grego para carvão (*anthrax*) deu origem aos nomes do microrganismo e da doença. Antes da disponibilidade dos antibióticos, o antraz cutâneo era fatal em cerca de 20% dos casos. O *antraz respiratório* é a forma mais comumente responsável pelos óbitos associados aos ataques de bioterrorismo. Essa apresentação ocorre depois da inalação dos esporos, que são depositados nos espaços alveolares. Esses esporos são fagocitados pelos macrófagos e transportados até os linfonodos mediastinais e peribrônquicos, onde germinam e desencadeiam a proliferação bacteriana ativa e a elaboração dos produtos bacterianos como a toxina edematogênica e a toxina letal. A disseminação hematogênica subsequente das bactérias causa colapso cardiovascular e morte. Nos casos típicos, os sintomas iniciais são semelhantes aos pródromos de uma síndrome viral com febre, mal-estar e queixas abdominais e/ou torácicas que progridem em alguns dias até o estágio terminal. Achados característicos em radiografias de tórax incluem alargamento mediastinal e derrames pleurais **(Fig. 261e.3)**. Embora no início a doença fosse considerada fatal em todos os casos, as experiências de Sverdlovsk em 1979 e dos EUA em 2001 (ver adiante) indicam que, com a instituição imediata de antibioticoterapia, a sobrevivência seja possível. As características clínicas dos 11 casos de antraz respiratório diagnosticados em 2001, nos EUA, depois da exposição às cartas contaminadas carimbadas com datas de 18 de setembro a 9 de outubro daquele ano, refletiram o padrão clássico descrito para a doença; esses pacientes tiveram evolução rapidamente progressiva com febre, fadiga ou mal-estar, náuseas ou vômitos, tosse e dificuldade respiratória. Por ocasião da apresentação, as contagens totais de leucócitos eram em torno de 10.000 células/μL; as transaminases tendiam a estar elevadas e todos os 11 pacientes apresentaram anormalidades nos raios X do tórax e na tomografia computadorizada (TC). Os achados radiológicos incluíam infiltrados, alargamento mediastinal e derrames pleurais hemorrágicos. Nos casos em que as datas da exposição eram conhecidas, os sinais e sintomas apareceram dentro de 4 a 6 dias. As mortes ocorreram dentro de sete dias depois do diagnóstico nos cinco casos fatais (taxa de mortalidade global de 55%). O diagnóstico rápido e o início imediato da antibioticoterapia foram fundamentais para a sobrevivência.

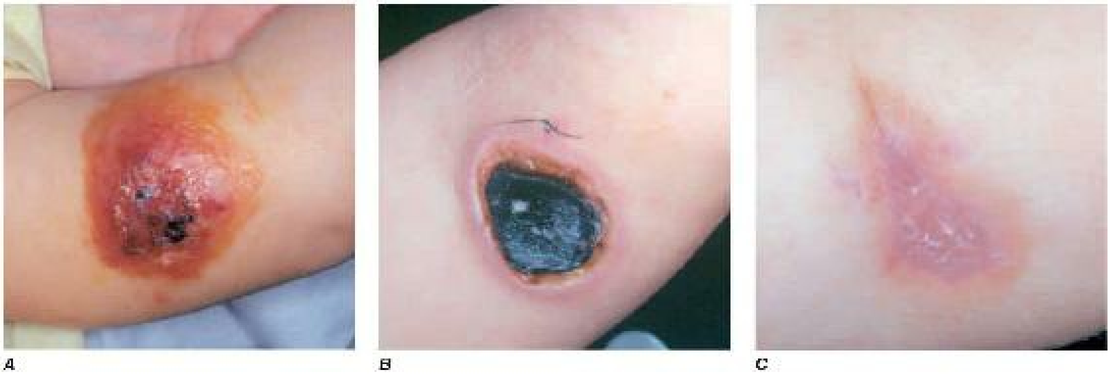

FIGURA 261e.2 Manifestações clínicas de um caso pediátrico de antraz cutâneo associado ao ataque de bioterrorismo de 2001. A lesão progride da forma vesicular no quinto dia (***A***) para uma área necrótica com a clássica escara negra no 12º dia (***B***) até uma cicatriz residual dois meses depois (***C***). *(Fotografias cedidas por Dr. Mary Wu Chang. Foto A reproduzida, com permissão, de KJ Roche et al: N Engl J Med 345:1611, 2001 e fotos B e C reproduzidas, com permissão, de A Freedman et al: JAMA 287:869, 2002.)*

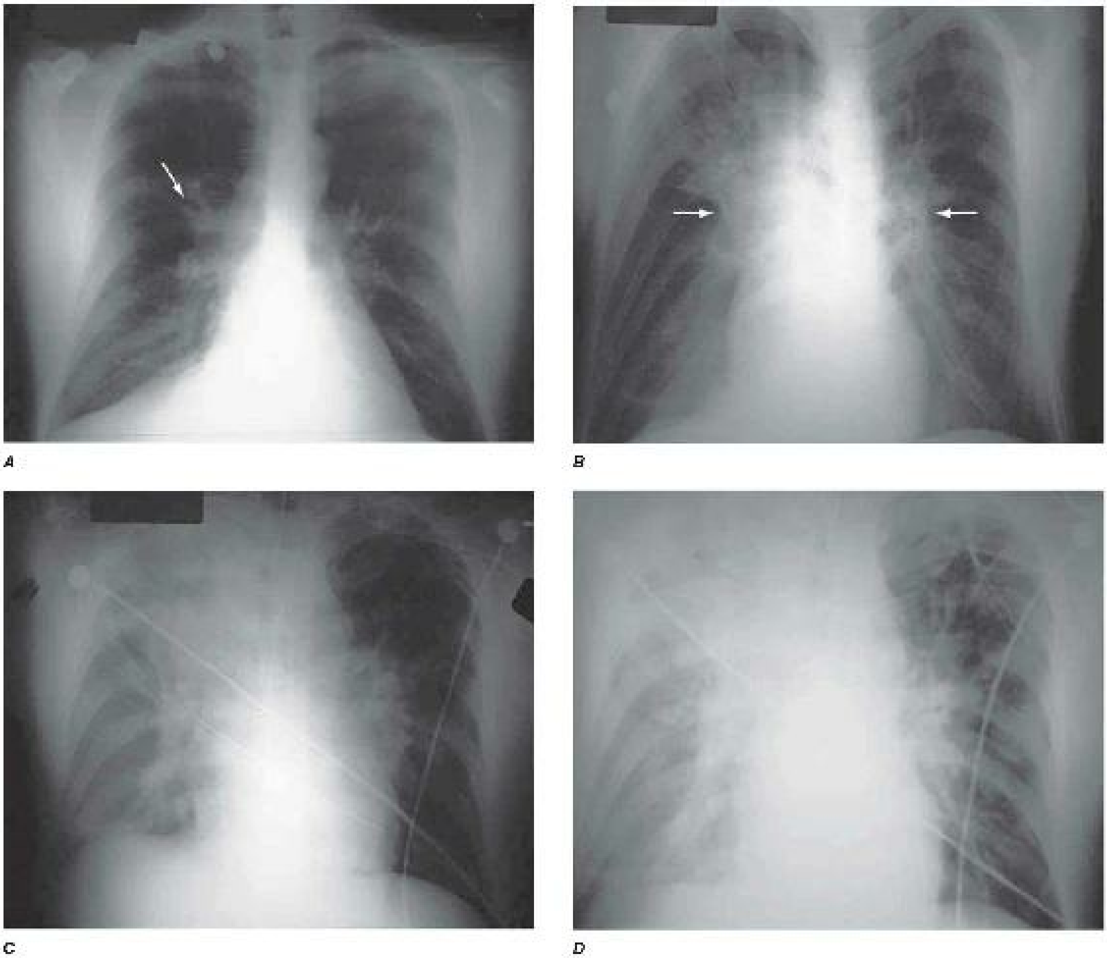

FIGURA 261e.3 Progressão das anormalidades radiográficas de um paciente com antraz respiratório. As anormalidades evoluíram da ampliação discreta do hilo e do infiltrado peri-hilar direito ao alargamento progressivo do mediastino com infiltrados peri-hilares acentuados, afunilamento peribrônquico e aerobroncogramas. *De L Borio et al.: JAMA 286;2554, 2001; com autorização.*

TRATAMENTO ANTRAZ

O antraz pode ser tratado de maneira eficaz se a doença for logo reconhecida e o tratamento apropriado com antibióticos e antitoxina for iniciado imediatamente. Embora a penicilina, o ciprofloxacino e a doxiciclina sejam os antibióticos aprovados atualmente para essa indicação, a clindamicina e a rifampicina também mostram atividade *in vitro* contra esse microrganismo e têm sido utilizadas como parte de alguns esquemas terapêuticos. Até que os resultados dos testes de sensibilidade sejam conhecidos, os casos suspeitos são tratados de maneira mais eficaz com uma combinação de antibióticos de amplo espectro **(Quadro 261e.3)**. As toxinas do *B. anthracis*, fator letal e fator de edema, compartilham componentes conhecidos como antígenos de proteção. O raxibacumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno de proteção, foi licenciado no ano de 2012 sob a regra animal (ver adiante) para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com antraz respiratório em combinação com antibióticos apropriados. Os pacientes com antraz respiratório não são contagiosos e não necessitam de procedimentos especiais de isolamento.

Vacinação e profilaxia A primeira vacina eficaz contra o antraz foi desenvolvida para animais por Louis Pasteur em 1881. Atualmente, a única vacina aprovada para uso humano é uma preparação produzida a partir do sobrenadante das culturas livres de células de uma cepa não encapsulada atenuada do *B. anthracis* (cepa de Stern), também conhecida como *vacina adsorvida para antraz* (VAA). Ensaios clínicos de segurança em humanos e de eficácia em animais estão sendo realizados para avaliar o papel do antígeno de proteção recombinante como alternativa à VAA. No contexto pós-exposição de primatas não humanos, estudos mostraram que um ciclo de duas semanas de ciprofloxacino com VAA foi mais eficaz que o uso isolado desse antibiótico para evitar o desenvolvimento da doença clínica e a morte. Embora a recomendação atual da profilaxia pós-exposição seja de 60 dias de antibióticos, seria recomendável incluir a imunização com a vacina para antraz, caso esteja disponível. Em vista da possibilidade de que o *B. anthracis* modificado expresse resistência à penicilina, o esquema empírico preferível nessa situação consiste em ciprofloxacino ou doxiciclina. Em situações em que essas abordagens não estão disponíveis ou não são adequadas, pode-se administrar a antitoxina anticorpo monoclonal raxibacumabe.

PESTE

Ver também o Capítulo 196.

A *Yersinia Pestis* como arma biológica Embora não tenha a estabilidade ambiental do antraz, a natureza altamente contagiosa e a taxa de mortalidade alta da peste fazem da *Y. pestis* um microrganismo quase ideal ao bioterrorismo, principalmente se for disperso por algum tipo de arma. Por seu papel singular na história, alguns autores afirmam que a peste era utilizada como arma biológica há séculos. O lançamento por catapulta de cadáveres infectados pela peste para dentro das fortalezas sitiadas era uma prática corrente, descrita pela primeira vez em 1346, durante o ataque à cidade da Crimeia de Kaffa pelos tártaros mongóis. Embora não seja provável que isso tenha resultado na transmissão da doença, alguns acreditam que esse episódio possa ter desempenhado um papel importante no início da pandemia de peste negra na Europa ao longo dos séculos XIV e XV. Como a peste já estava se deslocando da Ásia para a Europa nessa época, ainda não está evidente se a suposição está correta. Durante a Segunda Guerra Mundial, houve relatos de que a infame Unidade 731 do exército japonês teria, repetidamente, espalhado pulgas infectadas pela peste em algumas áreas da China, inclusive a

Manchúria. Essas ações foram associadas aos surtos subsequentes da doença nas áreas atingidas. Depois da Segunda Guerra Mundial, os EUA e a União Soviética lançaram programas de pesquisa para desenvolver aerossóis de *Y. pestis*, os quais poderiam ser utilizados como arma biológica para causar peste pneumônica primária. Como mencionado, a peste parecia ser uma arma biológica excelente porque além de causar infecção nas pessoas que inalassem o aerossol, provavelmente também ocorreria um número expressivo de casos secundários de peste pneumônica primária em razão da natureza contagiosa da doença e da transmissão de pessoa para pessoa via aerossóis. Relatos secundários de pesquisas realizadas durante essa época sugerem que os microrganismos permanecessem viáveis por até 1 hora e pudessem ser dispersos por distâncias de até 10 km. Embora o programa de armas biológicas ofensivas dos EUA tenha sido suspenso antes da produção de quantidades suficientes de microrganismos para utilização como arma, parece que os cientistas soviéticos fabricaram quantidades suficientes com o mesmo propósito. Também existem relatos de que mais de 10 institutos soviéticos e mais de 1.000 cientistas estivessem trabalhando com a peste como arma biológica. Um fato preocupante foi que, em 1995, um microbiologista de Ohio foi preso por ter obtido *Y. pestis* pelo correio (da American Type Culture Collection) utilizando um cartão de crédito e um papel timbrado falso. Em vista desse incidente, o congresso norte-americano promulgou em 1997 uma lei que exige que qualquer pessoa que pretenda enviar ou receber algum dos 42 agentes potencialmente utilizáveis como armas biológicas deve primeiro se registrar junto ao CDC.

Microbiologia e manifestações clínicas A peste é causada pela *Y. pestis*, um bacilo Gram-negativo imóvel que exibe configuração bipolar, ou semelhante a um “alfinete de segurança”, quando é corado por Wright, Giemsa ou Wayson. Esse microrganismo produziu impacto significativo no curso da história, adicionando, assim, o fator medo quando é mencionado. A mais antiga epidemia de peste conhecida ocorreu em 224 a.C., na China. A pandemia mais terrível começou na Europa no século XIV e, durante esse período, um terço a metade de toda a população europeia foi aniquilada. Durante um surto de peste na Índia, em 1994, ainda que o número de casos confirmados tenha sido relativamente pequeno, estima-se que 500.000 pessoas tenham abandonado suas casas por medo de contrair a doença. Na primeira década do século XXI, 21.725 casos de peste foram relatados à Organização Mundial de Saúde (OMS). Mais de 90% desses casos ocorreram na África e a taxa de fatalidade global foi de 7,4%.

As síndromes clínicas da peste geralmente refletem o mecanismo de infecção. A *peste bubônica* é causada pela picada de um inseto; a *peste pneumônica* primária origina-se da inalação das bactérias. A maioria dos casos de peste diagnosticados atualmente no mundo é de peste bubônica e resulta da picada de pulgas infectadas pelo microrganismo. Em parte como consequência das pandemias do passado, a peste dos roedores existe amplamente na natureza, inclusive no sudoeste dos EUA; por ano, ocorrem milhares de casos de peste em todo o mundo em razão do contato com animais ou pulgas infectados. Depois da inoculação das bactérias regurgitadas na pele durante a picada de uma pulga, os microrganismos percorrem os canais linfáticos e chegam aos linfonodos regionais, onde são fagocitados, mas não destruídos. Dentro das células, eles se multiplicam rapidamente e causam inflamação, linfadenopatia dolorosa com necrose, febre, bacteremia, septicemia e morte. Os linfonodos inflamados e aumentados característicos (ou *bubões*) deram origem ao nome dessa forma de peste. Em alguns casos, os pacientes podem desenvolver bacteremia sem linfadenopatia depois da infecção, uma doença conhecida como *peste septicêmica primária*. O paciente pode desenvolver equimoses extensivas associadas à coagulação intravascular disseminada e a gangrena dos dedos das mãos e/ou do nariz pode ocorrer nos pacientes com peste septicêmica avançada. É possível que esse aspecto observado em alguns pacientes tenha originado o termo *Peste Negra* em referência à epidemia de peste dos séculos XIV e XV. Alguns pacientes podem desenvolver pneumonia (peste pneumônica secundária) como complicação da peste bubônica ou septicêmica. Esses pacientes podem, então, transmitir o agente para outras pessoas por via respiratória, causando casos de peste pneumônica primária. A peste pneumônica primária é a apresentação clínica mais provável depois de um ataque de bioterrorismo, porque o aerossol com bactérias é espalhado em uma área ampla ou em um ambiente específico densamente povoado. Nessas condições, os pacientes poderiam desenvolver febre, tosse com hemoptise, dispneia e sintomas gastrintestinais dentro de 1 a 6 dias depois da exposição. As manifestações clínicas da pneumonia poderiam ser acompanhadas de infiltrados e condensação pulmonares nas radiografias do tórax. Quando os antibióticos não são usados, a mortalidade dessa doença fica em torno de 85% e a morte costuma ocorrer em 2 a 6 dias.

TRATAMENTO PESTE

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a estreptomicina, a tetraciclina, a doxiciclina e o levofloxacino para o tratamento da peste. O levofloxacino foi aprovado para essa indicação em 2012 por causa da regra animal (ver adiante). Vários outros antibióticos aprovados para outras infecções costumam ser usados e provavelmente são eficazes. Entre eles estão aminoglicosídeos como a gentamicina, as cefalosporinas, o sulfametoxazol-trimetoprima, o cloranfenicol e o ciprofloxacino **(Quadro 261e.3)**. Em 1995, foi isolada uma cepa de *Y. pestis* resistente a vários antibióticos em um paciente com peste bubônica em Madagascar. Embora esse microrganismo fosse resistente à estreptomicina, à ampicilina, ao cloranfenicol, às sulfonamidas e à tetraciclina, ele ainda era sensível a outros aminoglicosídeos e às cefalosporinas. Em vista do isolamento subsequente de uma cepa semelhante em 1997 e do fato de que essa resistência era mediada por plasmídeos, parece provável a possibilidade de surgir uma cepa de *Y. pestis* geneticamente modificada e resistente a vários fármacos. Ao contrário dos pacientes com antraz respiratório (ver anteriormente), os pacientes com peste pneumônica devem ser tratados em condições de isolamento respiratório rigoroso, semelhantes às usadas para a tuberculose multirresistente.

QUADRO 261e.3 SÍNDROMES CLÍNICAS, PROFILAXIA E MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA DOENÇAS CAUSADAS POR AGENTES DA CATEGORIA A

Agente	Síndrome clínica	Período de incubação	Diagnóstico	Tratamento	Profilaxia
Bacillus anthracis (antraz)	Lesão cutânea: Pápula até escara Doença inalatória: Febre, mal-estar e desconforto torácico e abdominal Derrame pleural, alargamento do mediastino nos raios X de tórax	1-12 dias 1-60 dias	Cultura, coloração por Gram, PCR, coloração de esfregaço de sangue periférico pelo Wright	Pós-exposição: Ciprofloxacino, 500 mg VO 2 x/dia durante 60 dias *ou* Doxiciclina, 100 mg VO 2 x/dia durante 60 dias *ou* Amoxicilina, 500 mg VO a cada 8 h durante 60 dias provavelmente é eficaz se a cepa for sensível à penicilina *Doença ativa:* Ciprofloxacino, 400 mg IV a cada 12 h *ou* doxiciclina, 100 mg IV a cada 12 h *mais* Clindamicina, 900 mg IV a cada 8 h e/ou rifampicina, 300 mg IV a cada 12 h; passar para VO quando o paciente estiver estabilizado, durante 60 dias no total *mais* *Antitoxina* Raxibacumabe, 40 mg/kg IV em 2,25 h; difenidramina para reduzir a reação	Vacina adsorvida para antraz Vacinas de antígeno protetor recombinante estão em fase de estudo Raxibacumabe quando terapias alternativas não estiverem disponíveis ou não forem apropriadas
Yersinia pestis (peste pneumônica)	Febre, tosse, dispneia, hemoptise Infiltrados e consolidação nos raios X de tórax	1-6 dias	Cultura, coloração por Gram, anticorpo fluorescente direto, PCR	Gentamicina, dose inicial de 2,0 mg/kg IV, depois 1,7 mg/kg a cada 8 h IV *ou* Estreptomicina, 1,0 g a cada 12 h IM ou IV As alternativas incluem doxiciclina, 100 mg 2 x/dia VO ou IV; cloranfenicol, 500 mg 4	Doxiciclina, 100 mg VO 2 x/dia *ou* Levofloxacino, 500 mg VO/dia Vacina fixada em formalina (aprovada pela FDA; não está disponível)

				x/dia VO ou IV	
Varíola major (varíola)	Febre, mal-estar, cefaleia, dor lombar, vômitos Erupção cutânea maculopapulosa, depois vesiculosa e pustulosa	7-17 dias	Cultura, PCR, microscopia eletrônica	Medidas de suporte; considerar cidofovir, tecovirimat, imunoglobulina antivacínia	Imunização com vacínia
Francisella tularensis (tularemia)	Febre, calafrios, mal-estar, mialgia, desconforto torácico, dispneia, cefaleia, erupção cutânea, faringite, conjuntivite Linfadenopatia hilar nos raios X de tórax	1-14 dias	Coloração por Gram, cultura, imuno-histoquímica, PCR	Estreptomicina, 1 g IM, 2 x/dia, *ou* Gentamicina, 5 mg/kg/dia fracionados em doses a cada 8 h IV durante 14 dias *ou* Doxiciclina, 100 mg IV 2 x/dia, *ou* Cloranfenicol, 15 mg/kg (até 1 g) IV 4 x/dia *ou* Ciprofloxacino, 400 mg IV 2 x/dia	Doxiciclina, 100 mg VO 2 x/dia durante 14 dias *ou* Ciprofloxacino, 500 mg VO 2 x/dia durante 14 dias
Febre hemorrágica viral	Febre, mialgia, erupção, encefalite, prostração	2-21 dias	RT-PCR, testes sorológicos para antígeno ou anticorpo Isolamento viral pelo CDC ou U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)	Medidas de suporte Ribavirina, 30 mg/kg, até 2 g por 1 dose, seguida de 16 mg/kg IV até 1 g a cada 6 h durante 4 dias; depois, 8 mg/kg IV até 0,5 g a cada 8 h durante 6 dias	Não há quimioprofilaxia conhecida Considerar ribavirina ou anticorpos monoclonais nas situações de alto risco
Toxina botulínica (*Clostridium botulinum*)	Boca seca, turvação visual, ptose, fraqueza, disartria, disfagia, tontura, insuficiência respiratória, paralisia progressiva, pupilas dilatadas	12 a 72 h	Bioensaio com camundongos, imunoensaio para toxina	Medidas de suporte, inclusive ventilação, Antitoxina equina HBAT fornecida pelo CDC Emergency Operations Center	Administrar antitoxina

Abreviações: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; FDA, Food and Drug Administration; HBAT, antitoxina botulínica heptavalente; IM, intramuscular; IV, intravenoso; PCR, reação em cadeia da polimerase; RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa; VO, via oral.

Vacinação e profilaxia A FDA aprovou uma vacina com microrganismos intactos fixados em formalina para a profilaxia da peste. Essa vacina não é mais fabricada, mas sua utilidade potencial como contramedida atual contra o bioterrorismo seria provavelmente limitada, na melhor das hipóteses, porque essa vacina foi ineficaz em modelos animais de peste pneumônica primária. Esforços estão sendo envidados para desenvolver uma segunda geração de vacinas capazes de proteger contra a exposição respiratória. Entre as candidatas sendo testadas estão formas recombinantes do antígeno da fração 1 capsular (F1) e o componente de virulância do aparato de secreção tipo III (V) da *Y. pestis*. É provável que a doxiciclina ou o levofloxacino proporcionem cobertura como agente quimioprofilático. Ao contrário do antraz, no qual a preocupação é a persistência de esporos não germinados no trato respiratório, a duração da profilaxia contra a peste deve ser mantida por apenas sete dias depois da exposição.

VARÍOLA

Ver também o Capítulo 220e.

O vírus da varíola como arma biológica Como a maioria da população mundial estava vacinada contra a varíola, o vírus causador dessa doença não era considerado um candidato adequado para ser utilizado como arma biológica há 30 anos. Entretanto, com a suspensão dos programas de vacinação nos EUA em 1972 e nos demais países do mundo em 1980 em razão da erradicação mundial eficaz da varíola, hoje cerca de 50% da população norte-americana é plenamente suscetível à doença. Em vista da sua natureza infecciosa e da taxa de mortalidade de 10 a 30% entre os indivíduos não imunizados, a disseminação intencional desse vírus poderia ter efeitos devastadores em nossa sociedade e difundir uma doença mortal que antes estava controlada. Algumas estimativas sugerem que a infecção inicial de 50-100 pessoas da primeira geração de casos poderia expandir-se 10-20 vezes a cada geração subsequente, caso não fossem adotadas quaisquer medidas de contenção eficaz. Embora a resposta eficaz provável dos órgãos de saúde pública torne esse cenário improvável, isso ilustra os danos potenciais e os problemas que podem ser causados por um surto de varíola.

Em 1980, a OMS recomendou que todos os programas de imunização fossem interrompidos; que as amostras representativas do vírus da varíola fossem transferidas para dois locais: um no CDC de Atlanta, Geórgia, nos EUA, e outro no Institute of Virus Preparations, na União Soviética; e que todos os outros estoques de vírus da varíola fossem destruídos. Vários anos depois, recomendou-se que as duas coleções autorizadas fossem destruídas. Contudo, essas últimas recomendações foram suspensas devido às preocupações crescentes quanto à utilização do vírus da varíola como arma biológica; por essa razão, persiste a necessidade de manter um programa ativo de pesquisas defensivas. Muitas dessas preocupações estavam baseadas em alegações feitas por representantes da antiga União Soviética de que programas extensivos haviam sido mantidos naquele país para a produção e armamentização de grandes quantidades do vírus da varíola. O desmantelamento desses programas com a dissolução da União Soviética e o enfraquecimento subsequente das medidas de segurança reativaram o temor de que estoques de *Variola major* possam ter sido transferidos para outros países ou organizações terroristas. Além disso, relatos de que haviam sido realizadas tentativas de produzir cepas recombinantes da *Variola*, as quais poderiam ser mais virulentas e contagiosas que o vírus natural, aumentaram a necessidade de manter a vigilância quanto ao ressurgimento dessa doença infecciosa frequentemente fatal.

Microbiologia e manifestações clínicas A varíola é causada por uma das duas variantes deste vírus – *V. major* e *V. minor*. O agente etiológico da doença é um vírus de DNA de fita dupla, o qual faz parte do gênero *Ortopoxivírus* e da família dos Poxvírus. Em geral, as infecções causadas pelo *V. minor* são menos graves que as atribuídas ao *V. major*, com sintomas constitucionais mais leves e taxas de mortalidade menores; por essa razão, o *V. major* é o único tipo considerado como arma biológica viável. A infecção pelo *V. major* costuma ocorrer depois do contato com um paciente infectado. Os pacientes são contagiosos entre o aparecimento da erupção maculopapulosa na pele e na orofaringe e a regressão e a formação de escaras nas lesões pustulosas. A infecção ocorre principalmente por contato direto, por meio da inalação de gotículas de saliva contendo os vírus originados do exantema orofaríngeo. O material suspenso em aerossol das roupas de uso pessoal ou de roupas de cama contaminadas também pode disseminar a infecção. Vários dias depois da exposição, parece ocorrer uma viremia primária que provoca a disseminação do vírus para os tecidos linfoides. A viremia secundária ocorre cerca de quatro dias depois e resulta na localização da infecção na derme. Cerca de 12 a 14 dias depois da exposição inicial, o paciente apresenta febre alta, mal-estar, vômitos, cefaleia, dor lombar e erupção maculopapulosa, a qual começa na face e nas extremidades e espalha-se para o tronco (centrípeta) com lesões no mesmo estágio de desenvolvimento em qualquer local determinado. Isso contrasta com a erupção da varicela (catapora), que começa no tronco e na face e espalha-se para as extremidades (centrífuga), com lesões em todos os estágios de desenvolvimento. As lesões são inicialmente maculopapulosas e transformam-se em vesículas que, por fim, formam pústulas e escaras. A mucosa oral também desenvolve lesões maculopapulosas, as quais se transformam em úlceras. As lesões desenvolvem-se em um período de 1-2 dias e evoluem com a mesma rapidez. Embora o vírus possa ser isolado a partir da descamação cutânea, o entendimento geral é de que, quando as escaras estão formadas, o paciente já não seja contagioso. A varíola está associada à taxa de mortalidade de 10 a 30% e os pacientes com a doença sistêmica grave costumam morrer durante a segunda semana de evolução. Historicamente, cerca de 5 a 10% dos casos naturais de varíola apresentavam-se sob duas formas atípicas altamente virulentas, classificadas como *hemorrágica* e *maligna*. Esses casos são difíceis de diagnosticar em razão de suas apresentações clínicas atípicas. A forma hemorrágica é sempre fatal e começa de forma relativamente súbita, com prostração profunda e picos de febre alta, cefaleia grave e dores abdominal e lombar. Essa apresentação da doença é semelhante a uma síndrome inflamatória sistêmica grave e os pacientes têm viremia intensa, mas morrem sem desenvolver a erupção característica. O eritema cutâneo acompanha-se de petéquias e hemorragias na pele e nas mucosas. A morte em geral ocorre dentro de 5 a 6 dias. A forma maligna (ou "plana") da varíola comumente é fatal e tem início semelhante ao da forma hemorrágica, embora com lesões cutâneas confluentes que se desenvolvem de forma mais lenta e nunca chegam ao estágio pustuloso.

TRATAMENTO VARÍOLA

Em vista da natureza contagiosa da varíola e da suscetibilidade extrema da sociedade moderna, os pacientes sob suspeita devem ser tratados com procedimentos de isolamento rigorosos. Embora a confirmação laboratorial de um caso suspeito por cultura, reação em cadeia da polimerase (PCR) ou microscopia eletrônica seja essencial, é igualmente importante que sejam tomadas precauções apropriadas durante a obtenção das amostras para cultura e testes laboratoriais. Todos os profissionais de saúde e os membros das equipes dos laboratórios que entram em contato com os pacientes devem ter sido imunizados recentemente com o vírus da vacínia e todas as amostras devem ser transportadas em recipientes duplamente vedados. Os pacientes devem ser tratados em quartos sob pressão negativa com precauções rigorosas de isolamento.

Não existem tratamentos específicos aprovados para a varíola e, historicamente, os tratamentos consistiam apenas em medidas de suporte. Embora vários agentes antivirais (inclusive cidofovir) aprovados para outras doenças mostrem atividade contra o *V. major*, eles nunca foram testados na doença humana. Por essa razão, é difícil prever se seriam ou não eficazes nos casos de varíola e, em hipótese afirmativa, se seriam ou não úteis aos pacientes com doença avançada. Agentes atualmente sendo estudados como possíveis compostos antivirais contra *V. major* incluem um inibidor de saída viral (tecovirimat, ST-246 ou Arestvyr) e uma forma líquida conjugada do cidofovir (brincidofovir, CMX001).

Vacinação e profilaxia Em 1796, Edward Jenner demonstrou que a infecção intencional pelo vírus da varíola bovina conseguia evitar a doença depois da exposição subsequente ao vírus da varíola humana. Hoje, a varíola é uma doença evitável pela imunização com o vírus da vacínia. O dilema atual que nossa sociedade enfrenta com relação à avaliação do risco e/ou do benefício da vacinação contra varíola é que não se conhece o grau de risco de alguém espalhar de maneira intencional e eficaz o vírus em nossa sociedade. Considerando que há riscos bem descritos em associação com a vacinação, o grau de risco/benefício para a população geral não favorece a imunização.

Porém, como primeira medida de cautela em antecipação a um possível ataque de varíola, os membros das forças armadas norte-americanas receberam imunização primária ou reforços com o vírus da vacínia antes de 1990 e após 2002. Além disso, muitos profissionais civis de saúde que fazem parte das equipes de resposta à varíola dos serviços locais e estaduais de saúde pública também foram vacinados.

Os temores iniciais acerca da imunização de uma parcela da população norte-americana com o vírus da vacínia, quando existem mais pacientes tratados com imunossupressores e outros pacientes imunossuprimidos do que em qualquer outra época, foram suplantados pelos dados gerados pelas campanhas de imunização dos militares e civis entre 2002 e 2004. Os índices de reações adversas ocorridas nas primeiras 450.000 imunizações foram semelhantes e, para alguns tipos de eventos adversos, ainda menores que os índices referentes aos dados históricos pregressos, nos quais as sequelas mais graves da vacinação ocorriam nos lactentes pequenos **(Quadro 261e.4)**. Além disso, 11 pacientes com infecção pelo HIV em estágios iniciais foram imunizados inadvertidamente e não tiveram problemas. Entretanto, uma preocupação significativa durante essa campanha de vacinação foi a descrição de uma síndrome de miopericardite, a qual não foi detectada durante as campanhas de imunização anteriores com o vírus da vacínia. Na tentativa de fornecer uma vacina mais segura que proteja contra a varíola, a ACAM 2000 (um vírus clonado e propagado em cultura de tecidos) foi desenvolvida e tornou-se a primeira vacina de segunda geração contra varíola aprovada. Essa vacina é atualmente o único produto da vacínia atualmente aprovado nos EUA e tem sido usada pelos militares norte-americanos desde 2008. Ela é parte do material de reserva do governo norte-americano. As pesquisas continuam com as formas atenuadas do vírus da vacínia, inclusive a cepa Ankara modificada (MVA). A imunoglobulina contra vacínia está disponível para tratar os pacientes que desenvolverem reações graves à imunização com o vírus.

QUADRO 261e.4 **COMPLICAÇÕES DE 438.134 APLICAÇÕES DA VACÍNIA DURANTE A CAMPANHA DE IMUNIZAÇÃO CONTRA VARÍOLA DO U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE (DOD) INICIADA EM DEZEMBRO DE 2002**

Complicação	Número de casos	Índice do DOD por milhão de vacinados (intervalo de confiança de 95%)	Índice histórico por milhão de vacinados
Leve ou transitória:			
Vacínia generalizada, leve	35	67 (52-85)	45 a 212[a]
Autoinoculação acidental	62	119 (98-142)	606[a]
Transferência de vacínia aos contatos	28	53 (40-69)	8 a 27[a]
Moderada ou grave:			

Encefalite	1	2,2 (0,6-7,2)	2,6 a 8,7[a]
Miopericardite aguda	69	131 (110-155)	100[b]
Eczema vacinal	0	0 (0-3,7)	2 a 35[a]
Vacínia progressiva	0	0 (0-3,7)	1 a 7[a]
Morte	1[c]	1,9 (0,2-5,6)	1 a 2[a]

[a]Com base em vacinação contra varíola em adolescentes e adultos a partir de 1968, tanto primeira vez como na revacinação. [b]Com base na série de casos com recrutas militares finlandeses vacinados contra varíola com a cepa finlandesa. [c]Potencialmente atribuível à vacinação; após doença tipo lúpus.

Fonte: De JD Grabenstein and W Winkenwerder: *http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp*.

TULAREMIA

Ver também o Capítulo 195.

A *Francisella tularensis* como arma biológica A tularemia tem sido estudada como agente de bioterrorismo desde a metade do século XX. Alguns pesquisadores especularam que o surto de tularemia entre os soldados alemães e soviéticos durante as batalhas na frente oriental da Segunda Guerra Mundial tenha ocorrido em consequência da disseminação intencional da doença. A Unidade 731 do exército japonês estudou a utilização da tularemia como arma biológica durante a Segunda Guerra Mundial. Grandes preparações foram realizadas para a produção em massa de *F. tularensis* pelos EUA, mas não houve armazenamento desses agentes biológicos. De acordo com alguns relatos, estoques de *F. tularensis* foram produzidos pela União Soviética em meados da década de 1950. Outros também sugeriram que o programa soviético tenha sido prolongado até a era da biologia molecular e que algumas cepas tenham sido modificadas para se tornarem resistentes aos antibióticos comuns. A *F. tularensis* é um microrganismo extremamente infeccioso e infecções humanas ocorreram depois de simplesmente examinar uma placa de Petri destampada com colônias. Em vista desses fatos, é razoável concluir que o microrganismo poderia ser utilizado como arma biológica sob a forma de aerossol ou por contaminação de alimentos ou da água potável.

Microbiologia e manifestações clínicas Embora seja semelhante sob vários aspectos à peste e ao antraz, a tularemia, também conhecida como febre do coelho ou da pulga dos cervos, não é letal nem fulminante, como ocorre com estas duas primeiras infecções bacterianas da categoria A. Contudo, a tularemia é extremamente contagiosa e pouco mais de 10 microrganismos são suficientes para causar infecção. Apesar disso, o microrganismo não é disseminado de pessoa para pessoa. A tularemia é causada pela *F. tularensis*, um cocobacilo Gram-negativo pequeno e imóvel. Embora não forme esporos, ela é uma bactéria resistente e pode sobreviver durante semanas no ambiente. Em geral, a infecção ocorre depois de picadas de insetos ou contato com os organismos presentes no ambiente. Existem relatos de infecção dos profissionais de laboratório que estudavam o microrganismo. Foram descritos grandes surtos transmitidos pela água. É mais provável que o surto ocorrido durante a Segunda Guerra Mundial entre soldados alemães e russos e entre civis russos tenha sido transmitido pela água numa área enzoótica para a *F. tularensis* e devastada pelo conflito armado.

Os humanos podem ser infectados por meio de várias fontes ambientais. A infecção é mais comum nas áreas rurais, nas quais vários mamíferos pequenos podem funcionar como reservatórios. As infecções humanas registradas no verão em geral resultam das picadas de insetos como carrapatos, pulgas ou mosquitos que picaram animais infectados. Nos meses mais frios, as infecções quase com certeza resultam do contato direto com mamíferos infectados e são mais comuns nos caçadores. Nessas condições, a infecção costuma se apresentar sob a forma de uma doença sistêmica com áreas de inflamação e necrose no local de entrada dos microrganismos. A ingestão de água contaminada pode causar a forma orofaríngea da tularemia, que se caracteriza por faringite com linfadenopatia cervical e/ou retrofaríngea **(Cap. 195)**. O mecanismo de disseminação mais provável da tularemia como arma biológica seria a dispersão em aerossol, conforme ocorreu em diversos surtos naturais nas áreas rurais, inclusive em Martha's Vineyard, nos EUA. Cerca de 1 a 14 dias depois da exposição por essa via, seria esperado encontrar inflamação das vias respiratórias com faringite, pleurite e broncopneumonia. Os sinais e sintomas típicos seriam febre de início súbito, fadiga, calafrios, cefaleia e mal-estar **(Quadro 261e.3)**. Alguns pacientes poderiam ter conjuntivite com ulceração, faringite e/ou erupções cutâneas. Também é possível detectar dissociação entre pulso e temperatura. Cerca de 50% dos pacientes podem apresentar infiltrados pulmonares nos raios X de tórax. A linfadenopatia hilar também pode estar presente e uma porcentagem pequena dos pacientes pode ter linfadenopatia sem infiltrados. As apresentações altamente variáveis tornam muito difícil o reconhecimento imediato da tularemia disseminada por aerossol. O diagnóstico provavelmente seria estabelecido por imuno-histoquímica, técnicas moleculares ou cultura dos tecidos infectados, ou por hemocultura. Quando a doença não é tratada, as taxas de mortalidade variam de 5 a 15% na forma cutânea da infecção e entre 30 e 60% na infecção por inalação. Desde o advento da antibioticoterapia, as taxas de mortalidade são < 2%.

TRATAMENTO TULAREMIA

A estreptomicina e a doxiciclina foram aprovadas para o tratamento da tularemia. Outros antibióticos provavelmente eficazes incluem a gentamicina, o cloranfenicol e o ciprofloxacino **(Quadro 261e.3)**. Em vista da possibilidade de modificação genética desse microrganismo com o desenvolvimento de cepas resistentes aos antibióticos, sempre se deve utilizar cobertura de amplo espectro, até que os resultados dos testes de sensibilidade estejam prontos. Como já foi mencionado, não são necessários procedimentos especiais de isolamento para os pacientes.

Vacinação e profilaxia Atualmente, não existem vacinas aprovadas para a profilaxia da tularemia. Embora uma cepa viva atenuada da *F. tularensis* tenha sido utilizada no passado com algum sucesso alegado, existem poucos dados para apoiar a utilização generalizada desta vacina hoje. O desenvolvimento de uma vacina contra essa bactéria é um componente importante da agenda atual de pesquisas de biodefesa. Como não há uma vacina eficaz, a quimioprofilaxia pós-exposição com doxiciclina ou ciprofloxacino parece ser uma alternativa razoável **(Quadro 261e.3)**.

FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

Ver também os Capítulos 233 e 234.

Vírus das febres hemorrágicas como armas biológicas De acordo com alguns relatos, vários vírus causadores de febres hemorrágicas foram transformados em armas biológicas pela União Soviética e pelos EUA. Estudos realizados com primatas não humanos indicaram que a infecção possa ser iniciada por quantidades mínimas de virions e que preparações de aerossóis infecciosos possam ser produzidas. Com a alegação de pretenderem ajudar as vítimas de um surto de infecção pelo vírus Ebola, os membros da seita japonesa Aum Shinrikyo viajaram para a África central em 1992 na tentativa de obter o vírus para utilização em um ataque terrorista. Desse modo, embora não haja provas de que esses agentes já tenham sido utilizados em algum ataque terrorista, há um interesse inequívoco quanto à sua aplicação potencial com essa finalidade.

Microbiologia e manifestações clínicas As febres hemorrágicas virais constituem um grupo de doenças causadas por alguns vírus semelhantes **(Quadro 261e.2)**. Todos esses vírus são envelopados e constituídos de RNA de fita simples e parecem depender de um hospedeiro como reservatório para sua sobrevivência em longo prazo. Embora os roedores ou os insetos tenham sido identificados como hospedeiros de alguns desses vírus, outros não têm hospedeiros conhecidos. Esses vírus tendem a ficar restritos geograficamente, de acordo com os padrões migratórios dos seus hospedeiros. Os grandes macacos não são reservatórios naturais do vírus Ebola, mas grandes quantidades desses animais morreram na África subsaariana, na última década, em razão da infecção por esse vírus. Os humanos podem ser infectados pelos vírus causadores das febres hemorrágicas quando entram em contato com um hospedeiro ou outros animais infectados. A transmissão de pessoa para pessoa, que ocorre predominantemente por contato direto com líquidos corporais contendo o vírus, foi documentada para os vírus Ebola, Marburg e Lassa e, raramente, para os arenavírus do Novo Mundo. Embora não haja provas de disseminação respiratória entre os humanos, estudos com modelos animais demonstraram que esses vírus são altamente contagiosos sob a forma de aerossóis. Somado às taxas de mortalidade elevadas de até 90%, esses vírus são candidatos excelentes ao bioterrorismo.

As manifestações clínicas das febres hemorrágicas virais variam de acordo com o agente específico **(Quadro 261e.3)**. De modo geral, os primeiros sinais e sintomas são febre, mialgia, prostração e coagulação intravascular disseminada com trombocitopenia e hemorragia capilar. Essas anormalidades são compatíveis com uma síndrome inflamatória sistêmica mediada por citocinas. Várias erupções maculopapulosas ou eritematosas diferentes podem ser constatadas. Leucopenia, dissociação entre temperatura e pulso, insuficiência renal e convulsões também podem fazer parte do quadro clínico.

Os surtos da maioria dessas doenças são esporádicos e imprevisíveis. Como consequência, a maioria dos estudos patogenéticos foi realizada usando animais de laboratório. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com temperatura > 38,3°C há menos três semanas que também apresente no mínimo duas das seguintes anormalidades: erupção hemorrágica ou purpúrica, epistaxe, hematêmese, hemoptise ou hematoquesia sem qualquer outra causa identificável. Nessas condições, amostras de sangue devem ser enviadas depois da notificação aos CDC ou ao USAMRIID, para testes sorológicos para antígeno e anticorpo, bem como testes de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) para os vírus das febres hemorrágicas. Todas as amostras devem ser colocadas em embalagens plásticas duplas. Como pouco se sabe acerca da transmissão de pessoa para pessoa desses vírus, as medidas de isolamento apropriadas devem incluir precauções de barreira com quartos sob pressão negativa e a utilização de máscaras N95 ou de respiradores motorizados com purificador de ar (RMPAs). O contato cutâneo desprotegido com cadáveres foi implicado na transmissão de alguns vírus de febres hemorrágicas, inclusive o Ebola, razão pela qual se recomenda que as necropsias sejam realizadas com medidas rigorosas de proteção e que o sepultamento ou a cremação seja realizado imediatamente, sem embalsamento.

TRATAMENTO FEBRES HEMORRÁGICAS VIRAIS

Não há tratamentos antivirais eficazes aprovados para esse grupo de vírus **(Quadro 261e.3)**. Embora existam relatos informais sugerindo a eficácia da ribavirina, do interferon-α e da imunoglobulina hiperimune, não há dados conclusivos suficientes. Os dados mais convincentes a favor da ribavirina referem-se às infecções por arenavírus (Lassa e Novo Mundo). Em alguns sistemas *in vitro*, estudos mostraram que a imunoglobulina específica aumenta a infectividade e, portanto, esses tratamentos potenciais devem ser utilizados com cautela.

Vacinação e profilaxia Não existem vacinas eficazes aprovadas para esses vírus. Atualmente, existem estudos em andamento para avaliar a utilidade potencial do DNA, dos vírus recombinantes e dos vírus atenuados como vacinas para várias dessas infecções. Hoje, entre as mais promissoras estão as vacinas para os vírus Argentina, Ebola, Rift Valley e Kayasanur Forest. Vários anticorpos monoclonais dirigidos contra as glicoproteínas do invólucro do Ebola demonstraram proteção contra a infecção em situações de pós-exposição em primatas não humanos e estão sendo desenvolvidos para uso em humanos.

TOXINA BOTULÍNICA (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Ver também o Capítulo 178.

A toxina botulínica como arma biológica Em um ataque bioterrorista, a toxina botulínica poderia ser dispersa em aerossol ou por contaminação dos suprimentos de alimentos. Embora a contaminação dos reservatórios de água seja possível, é provável que qualquer toxina seja rapidamente inativada pelo cloro utilizado para purificar a água potável. Do mesmo modo, a toxina pode ser inativada pelo aquecimento de todos os alimentos às temperaturas > 85°C por > 5 minutos. Sem facilitação externa, a taxa de decomposição ambiental foi estimada em 1% por minuto e, desse modo, o intervalo entre a liberação da arma e a ingestão ou a inalação precisaria ser muito curto. Alguns relatos indicaram que o grupamento de combate biológico japonês, a Unidade 731, realizou experiências com intoxicação botulínica em prisioneiros na década de 1930. Os EUA e a União Soviética reconheceram ter produzido toxina botulínica e existem alguns indícios de que a União Soviética tenha tentado produzir bactérias recombinantes contendo o gene da toxina botulínica. Nos relatórios submetidos às Nações Unidas, o Iraque admitiu ter produzido 19.000 L de toxina concentrada – toxina suficiente para matar toda a população mundial três vezes. De acordo com alguns relatos, a toxina botulínica era o foco principal do programa iraquiano de armas biológicas até 1991. Além desses exemplos de pesquisas patrocinadas pelo estado para utilizar a toxina botulínica como arma biológica, a seita Aum Shinrikyo tentou, sem sucesso, pelo menos em três ocasiões, dispersar a toxina botulínica na população civil de Tóquio.

Microbiologia e manifestações clínicas Singular por sua classificação entre os agentes da categoria A, embora não seja um microrganismo vivo, a toxina botulínica é uma das toxinas mais potentes descritas até agora e, na opinião de alguns especialistas, é a substância mais venenosa existente. Alguns estudos estimaram que 1 g de toxina botulínica seria suficiente para matar 1 milhão de pessoas, caso fosse dispersada adequadamente. A toxina botulínica é produzida pelo *C. botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva formadora de esporos **(Cap. 178)**. Seu hábitat é o solo. Existem sete formas antigenicamente diferentes de toxina botulínica, designadas pelas letras A a G. A maioria dos casos humanos naturais é atribuída aos tipos A, B e E. A antitoxina dirigida a uma dessas toxinas tem pouca ou nenhuma atividade contra os demais tipos. A toxina é uma protease de 150 kDa contendo zinco, a qual impede a fusão intracelular das vesículas de acetilcolina com a membrana do neurônio motor e, assim, evita a liberação desse neurotransmissor. Na ausência das deflagrações das fibras musculares dependentes da acetilcolina, desenvolve-se paralisia flácida. Embora o botulismo não seja transmitido de pessoa para pessoa, a facilidade de produção da toxina associada à sua morbidade alta e à sua mortalidade entre 60 e 100% fazem com que ela esteja perto de ser uma arma biológica ideal.

O botulismo pode resultar da proliferação do *C. botulinum* em uma ferida ou no intestino pela ingestão de alimentos contaminados ou pela inalação da toxina suspensa em aerossol. Esses dois últimos mecanismos de aquisição da infecção são as vias mais utilizadas pelo bioterrorismo. Depois da absorção para a corrente sanguínea, a toxina liga-se à membrana neuronal e, desse modo, entra na célula e cliva uma das proteínas necessárias à ligação intracelular da vesícula sináptica à membrana celular e, assim, impede a liberação do neurotransmissor às membranas das células musculares adjacentes. Inicialmente, os pacientes desenvolvem paralisias múltiplas dos nervos cranianos e, em seguida, paralisia flácida descendente. A extensão do comprometimento neuromuscular depende do nível de toxemia. A maioria dos pacientes apresenta diplopia, disfagia, disartria, boca seca, ptose, dilatação das pupilas, fadiga e fraqueza das extremidades. Há pouquíssimos efeitos reais no sistema nervoso central e os pacientes raramente mostram alterações significativas do estado mental. Os casos graves podem incluir colapso muscular completo, supressão do reflexo de engasgo e insuficiência respiratória. A recuperação depende da regeneração de novas sinapses entre os neurônios motores e as células musculares, um processo que pode demorar semanas ou meses. Na ausência de infecções secundárias, as quais podem ser comuns durante a longa fase de recuperação dessa doença, os pacientes permanecem afebris. O diagnóstico deve ser considerado com base na apresentação clínica e confirmado por um bioensaio com camundongos ou um imunoensaio para a toxina.

TRATAMENTO BOTULISMO

O tratamento do botulismo consiste principalmente em medidas de suporte e pode incluir intubação, ventilação mecânica e nutrição parenteral **(Quadro 261e.3)**. Quando é diagnosticado em fase precoce, a administração da antitoxina equina pode reduzir a extensão da lesão neural e atenuar a gravidade da doença. Atualmente, o CDC norte-americano fornece uma antitoxina botulínica heptavalente (HBAT) como agente experimental para o tratamento dos casos naturais de botulismo, exceto nos lactentes. A HBAT contém fragmentos dos anticorpos derivados do soro equino contra todas as sete toxinas botulínicas conhecidas (A-G). Essa preparação é formada de < 2% de imunoglobulina intacta e ≥ 90% de fragmentos Fab e $F(ab')_2$ dos anticorpos. Em geral, uma única dose da antitoxina é suficiente para neutralizar a toxina circulante. A repetição da dose pode ser necessária quando a exposição à toxina continua. Tendo em vista que esse produto é derivado do soro equino, é importante estar atento às reações de hipersensibilidade depois da sua administração, inclusive doença do soro e anafilaxia. Entretanto, quando já ocorreu lesão dos axônios dos nervos, há poucas chances de se conseguir um tratamento específico. Nesse ponto, a prioridade máxima é manter a vigilância quanto a complicações secundárias, como as infecções que ocorrem durante a longa fase de recuperação. Devido à possibilidade de agravarem o bloqueio neuromuscular, os aminoglicosídeos e a clindamicina devem ser evitados no tratamento dessas infecções.

Vacinação e profilaxia Uma preparação do toxoide botulínico tem sido utilizada como vacina para o pessoal de laboratório com risco elevado de exposição e em certas situações militares; contudo, esse toxoide não está disponível atualmente em quantidades que possam ser utilizadas pela população em geral. Hoje, o diagnóstico precoce da síndrome clínica e a administração da antitoxina equina apropriada são as medidas fundamentais à profilaxia da doença plenamente desenvolvida nos indivíduos expostos. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanos em substituição às antitoxinas equinas é uma área de pesquisa ativa.

AGENTES DAS CATEGORIAS B E C

Os agentes da categoria B incluem aqueles que podem ser disseminados facilmente ou com relativa facilidade e provocam morbidade moderada e taxas de mortalidade baixas. Uma lista dos atuais agentes da categoria B é fornecida no **Quadro 261e.2**. Como pode ser visto, isso inclui uma ampla variedade de microrganismos e produtos de microrganismos. Vários desses agentes foram utilizados em ataques de bioterrorismo, embora nunca com o impacto dos agentes da categoria A descritos antes. Entre os casos mais notórios está a contaminação dos bufês de saladas no Oregon, em 1984, por *Salmonella thyphimurium* pela seita religiosa de Rajneeshee. Nesse surto, que muitos consideram ser o primeiro ataque bioterrorista contra cidadãos norte-americanos, mais de 750 pessoas foram intoxicadas e 40 foram hospitalizadas na tentativa de influenciar uma eleição local. A natureza intencional desse surto não foi reconhecida por mais de uma década.

Os agentes da categoria C estão na terceira ordem de prioridade da agenda de biodefesa. Esses agentes incluem patógenos emergentes contra os quais existe pouca ou nenhuma imunidade entre a população geral, como o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou da síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM) ou as cepas potencialmente pandêmicas de *influenza*, as quais poderiam ser obtidas na natureza e disseminadas deliberadamente. Esses agentes caracterizam-se por serem relativamente fáceis de produzir e disseminar e por acarretarem taxas altas de morbidade e mortalidade, bem como impacto significativo na saúde pública. Atualmente, não existe uma relação vigente para os agentes da categoria C.

PREVENÇÃO E PRONTIDÃO

Como foi salientado, uma lista ampla e diversa de agentes poderia ser usada nos ataques de bioterrorismo. Em contrapartida, com o contexto militar no qual as armas biológicas são utilizadas, quando o objetivo principal é infligir baixas em massa entre militares saudáveis e preparados, os objetivos do bioterrorismo são causar danos aos civis, assim como gerar medo e perturbação entre a população. Enquanto os militares precisam apenas preparar suas tropas para lidar com o limitado número de agentes que representam ameaças reais como arma biológica, o sistema de saúde pública precisa preparar toda a população civil para lidar com inúmeros agentes e condições que poderiam ser utilizadas em um ataque de bioterrorismo. Isso inclui a antecipação dos problemas específicos das faixas etárias muito das crianças pequenas e dos idosos, das gestantes e dos pacientes imunossuprimidos. Os desafios nesse sentido são enormes e imediatos. Enquanto a prontidão militar enfatiza a utilização de vacinas para um número limitado de agentes, a prontidão civil depende basicamente do diagnóstico e do tratamento rápido de uma série de condições.

Os profissionais da área médica devem manter um grau elevado de suspeita de que as apresentações clínicas incomuns ou a concentração de casos de uma doença rara possa não ser uma ocorrência aleatória, mas sim o primeiro sinal de um evento bioterrorista. Isso é verdadeiro em particular quando essas doenças ocorrem em populações tradicionalmente saudáveis, quando surgem números inesperadamente altos de condições raras e quando doenças que costumam ser encontradas nas áreas rurais aparecem nas populações urbanas. Em vista da importância do diagnóstico rápido e do tratamento imediato de muitas dessas condições, é essencial que a equipe médica comunique imediatamente quaisquer casos suspeitos de bioterrorismo às autoridades de saúde locais e estaduais e/ou aos CDC. Melhoras feitas na rede de vigilância de saúde pública dos EUA após os ataques com antraz em 2001 facilitaram muito o rápido compartilhamento de informações entre as agências de saúde pública.

Estão sendo adotadas várias medidas para garantir a segurança biomédica da população civil dos EUA. O Public Health Service tem um contingente mais numeroso, com treinamento mais aprimorado e organização elaborada. Os CDC criaram o Strategic National Stockpile (SNS) para assegurar o rápido acesso a grandes quantidades de fármacos, antídotos, vacinas e outros suprimentos médicos que possam ser úteis na eventualidade de um ataque de terrorismo biológico ou químico. O SNS tem dois componentes básicos. O primeiro deles consiste em "pacotes de emergência", que podem ser distribuídos para qualquer lugar dos EUA dentro de 12 horas. Esses pacotes de emergência consistem num conjunto pré-acondicionado de suprimentos, fármacos e equipamentos médicos prontos para imediata utilização em campo. Considerando que uma real ameaça pode não ter sido precisamente identificada no momento da utilização dos estoques, eles fornecem tratamento para várias condições. O conteúdo desses pacotes é constantemente atualizado, de modo a assegurar que atendam às necessidades atuais, conforme as avaliações de risco à segurança nacional; eles incluem antibióticos para o tratamento do antraz, da peste e da tularemia, assim como uma provisão de vacinas para enfrentar um surto de varíola. O segundo componente do SNS inclui relações de itens fornecidos pelos vendedores e assegura o fornecimento de mais fármacos, suprimentos e/ou produtos de acordo com o tipo específico de ataque.

Hoje, o número de fármacos e vacinas aprovados e liberados pela FDA para os agentes das categorias A e B é limitado e não reflete as opções farmacêuticas modernas. Na tentativa de acelerar a liberação de outros fármacos e vacinas para essas doenças, a FDA adotou uma nova regra para a aprovação dessas medidas defensivas contra os agentes utilizados em bioterrorismo, quando experiências clínicas de eficácia adequadas e bem controladas com humanos não podem ser realizadas por motivos éticos. Essa medida em geral é conhecida como "Regra Animal". Desse modo, com as indicações nas quais as experiências de campo sobre profilaxia e tratamento das doenças que ocorrem naturalmente não são exequíveis, a FDA propõe que a aprovação seja baseada apenas nas evidências fornecidas por estudos com animais de laboratório. Para que essa regra possa ser aplicada, deve ser demonstrado que (1) os mecanismos fisiopatológicos da doença e seu tratamento estão relativamente bem esclarecidos; (2) o efeito da intervenção foi comprovado de forma independente, no mínimo em duas espécies de animais, inclusive espécies das quais se espera que reajam com uma resposta compatível com a de humanos; (3) o objetivo final do estudo com animais está relacionado com o efeito benéfico desejado para os seres humanos; e (4) os dados dos estudos com animais possibilitam a escolha de uma dose eficaz para os humanos. Conforme observado antes, o levofloxacino para tratamento da peste e o raxibacumabe para tratamento do antraz respiratório foram aprovados por esse mecanismo.

Por fim, o Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) foi instituído em 2006, no âmbito do U.S. Department of Health and Human Services, para produzir uma abordagem sistemática e integrada ao desenvolvimento e à aquisição das vacinas, dos fármacos, dos tratamentos e dos recursos diagnósticos necessários às emergências médicas de saúde pública. Conforme autorizado pelo All-Hazards Preparedness Reauthorization Act de 2013, em conjunto com o Project BioShield Act de 2006 e o Pandemic and All Hazards Act of 2006, o BARDA coordena uma série de iniciativas para facilitar as pesquisas em biodefesa na esfera do governo federal, estabelecer uma fonte estável de recursos financeiros para a aquisição de medidas defensivas contra agentes de bioterrorismo e criar uma categoria de "autorização para uso em emergência", para permitir que a FDA aprove a utilização de contramedidas ainda não autorizados em períodos de necessidades extraordinárias desatendidas, como seria o caso de um ataque de bioterrorismo.[1]

Embora a possibilidade de um ataque deliberado aos civis com agentes patogênicos possa parecer um ato de incompreensível maldade, a história demonstra que isso já foi feito e provavelmente será perpetrado outras vezes no futuro. Os profissionais de saúde têm a responsabilidade de estar cientes dessa possibilidade; devem ser capazes de reconhecer os primeiros sinais de um potencial ataque bioterrorista e alertar o sistema de saúde pública; e devem responder imediatamente no sentido de cuidar de cada paciente atendido. Entre os *sites* que dispõem de informações atualizadas sobre bioterrorismo microbiológico estão o *www.bt.cdc.gov*, o *www.niaid.nih.gov* e o *www.cidrap.umn.edu*.

---

[1] N. de R.T. No Brasil, há poucos centros de referência para orientação quanto a agentes, sendo relevantes: O Instituto de Infectologia Emílio Rigas em São Paulo, o Instituto Evandro Chagas no Pará e o Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro.

262e

Terrorismo químico

Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

A utilização das armas de guerra química (AGQ) nos conflitos bélicos modernos começou na Primeira Guerra Mundial. O gás mostarda e os agentes de ação neural foram utilizados pelo Iraque contra o exército iraniano e os civis curdos. Mais recentemente, o agente neural Sarin, GB, foi usado pelo exército sírio contra a sua população civil. Desde os ataques japoneses com sarin em 1994 e 1995 e os ataques terroristas de 11 de setembro de 2001, a concreta possibilidade de terrorismo químico ou biológico contra populações civis de qualquer parte do mundo tem atraído atenção crescente.

Os planejadores militares consideram que o gás mostarda (agente vesicante utilizado na Primeira Guerra Mundial) e os tóxicos neurais organofosforados sejam os agentes com mais probabilidade de serem utilizados nos campos de batalha. No contexto terrorista ou civil, as opções aumentam consideravelmente. Por exemplo, muitos compostos químicos utilizados como arma na Primeira Guerra Mundial, inclusive cloro, fosgênio e cianeto, são utilizados atualmente em grandes quantidades na indústria. Essas substâncias são produzidas nas indústrias químicas e armazenadas em tanques volumosos e trafegam livremente nas estradas e nas ferrovias em grandes caminhões-tanques. O extravasamento de qualquer um desses agentes por acidente ou ações provocadas poderia causar muitas lesões e mortes. Por exemplo, em três ataques em fevereiro de 2007, insurgentes no Iraque usaram o gás clorino de caminhões-tanques após explosões como uma forma crua de arma química; esses ataques mataram 12 pessoas e intoxicaram mais de 140. Inúmeros materiais perigosos (HAZMATs) que não são utilizados nos campos de batalha poderiam ser usados como armas terroristas. Alguns deles, inclusive inseticidas e amônia, poderiam causar tantos danos e lesões quanto os agentes químicos transformados em armas.

Muitas pessoas acreditam equivocadamente que os ataques químicos sempre sejam tão graves que pouco possa ser feito, a não ser enterrar os mortos. A história prova o contrário. Mesmo na Primeira Guerra Mundial, quando ainda não havia líquidos intravenosos (IV), tubos endotraqueais e antibióticos, a taxa de mortalidade entre as forças norte-americanas expostas às AGQs – principalmente o gás mostarda e tóxicos pulmonares – foi de apenas 1,9%. Esse índice é muito menor que a taxa de mortalidade de 7% associada aos ferimentos causados por armas tradicionais. Na ação terrorista do metrô de Tóquio, em 1995, com gás sarin, entre os 5.500 pacientes que buscaram atendimento médico nos hospitais (dos quais 80% não tinham sintomas no momento), apenas 12 morreram. As ações recentes não deveriam motivar uma atitude fatalista, mas um desejo realista de compreender a fisiopatologia das síndromes que esses agentes provocam, com o objetivo de tratar rapidamente todos os pacientes que buscarem atendimento na expectativa de salvar a grande maioria. Na medida em que nos preparamos para defender nossa população civil dos efeitos do terrorismo químico, também precisamos considerar o fato de que o próprio terrorismo em si pode produzir sequelas, inclusive efeitos fisiológicos ou neurológicos, os quais podem ser semelhantes às consequências das exposições não letais às AGQs. Esses efeitos são atribuídos ao medo generalizado de substâncias químicas, da descontaminação, das vestimentas de proteção ou às outras reações fóbicas. A dificuldade crescente na diferenciação entre reações de estresse e síndromes orgânicas cerebrais induzidas por agentes neurais foi apontada. O conhecimento dos efeitos comportamentais das AGQs e suas contramedidas médicas são fundamentais para que as organizações de saúde militares e civis e os órgãos de saúde mental possam lidar com potenciais incidentes envolvendo armas de destruição em massa.

Para benefício do leitor, as AGQs, seus códigos de duas letras na Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN) (que foram estabelecidas por uma convenção internacional da OTAN e não têm implicação clínica), suas características físicas exclusivas e seus efeitos iniciais estão listados no **Quadro 262e.1**. O **Quadro 262e.2** fornece diretrizes para o tratamento imediato. O foco deste capítulo são os agentes químicos vesicantes e de ação neural utilizados como AGQs, os quais foram utilizados em conflitos armados e contra civis e produziram impacto significativo na saúde pública.

QUADRO 262e.1 DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO DOS EFEITOS DO TERRORISMO QUÍMICO NA SAÚDE

Categoria do agente	Nome do agente	Características singulares	Efeitos iniciais
Neural	Sarin ciclo-hexílico (GF)[a] Sarin (GB) Soman (GD) Tabun (GA) VX VR	Miose (pupilas puntiformes) Secreções copiosas Tremores/fasciculações musculares	Miose (pupilas puntiformes) Visão embaçada/reduzida Cefaleia Náusea, vômitos, diarreia Secreções copiosas/sudorese Tremores/fasciculações musculares Dificuldade de respirar Crises epilépticas
Sufocante/sanguíneo	Arsina (SA)	Pele possivelmente de cor vermelho-cereja	Confusão

	Cloreto de cianogênio (CK) Cianeto de hidrogênio (AC)	Possível cianose Pode haver congelamento[b]	Náusea Dispneia intensa em alguns casos; semelhante à asfixia, mas de início mais abrupto Convulsões antes da morte
Asfixia/dano pulmonar	Clorino (CL) Cloreto de hidrogênio Óxidos de nitrogênio Fosgênio (CG)	O clorino é um gás amarelo-esverdeado com odor pungente O gás fosgênio tem odor semelhante ao do feno recém armazenado ou da grama recém aparada Pode haver congelamento[b]	Irritação ocular e cutânea Irritação das vias respiratórias Dispneia, tosse Dor de garganta Sensação de constrição no peito
Vesicante/formação de bolhas	Mostarda (HD)/mostarda sulfurada(H) Gás mostarda (H) Mostarda nitrogenada (HN-1, HN-2, HN-3) Lewisita (L) Oxima de fosgênio (CX)	A mostarda tem odor semelhante ao do alho ou de raiz forte queimando A lewisita tem odor penetrante semelhante ao do gerânio A oxima de fosgênio tem odor pungente ou picante	Irritação grave Eritema e bolhas na pele Lacrimejamento, conjuntivite, lesão da córnea Disfunção respiratória leve causada por lesão acentuada das vias respiratórias Pode causar a morte
Incapacitante/alteração de comportamento	3-quinonuclidinil benzilato ou Agente 15 (BZ)	A intoxicação grave em massa pode ser evidenciada por comportamentos erráticos, alucinações coletivas realistas e vívidas, remoção das roupas e confusão Hipertermia Midríase (pupilas dilatadas)	Boca e pele secas Taquicardia inicial Consciência alterada, ilusões, negação da doença, agressividade Hipertermia Ataxia (perda da coordenação motora) Alucinações Midríase (pupilas dilatadas)

[a] Letras em parênteses indicam código da Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN) para agentes designados. [b] Congelamento pode ocorrer a partir do contato da pele com arsina, cloreto de cianogênio ou fosgênio.

Fonte: State of New York, Department of Health, modificado por Chemical Casualty Care Division, U.S. Army Medical Research Institute of Chemical Defense.

VESICANTES: GÁS MOSTARDA

O gás mostarda tem representado uma ameaça militar desde que foi utilizado pela primeira vez no campo de batalha na Bélgica, durante a Primeira Guerra Mundial. Nos tempos atuais, esse agente ainda é uma ameaça nos campos de batalha, bem como uma arma potencial do terrorismo químico, em razão da simplicidade de sua fabricação e extrema eficácia. Esse gás foi responsável por 70% do 1,3 milhão de vítimas de armas químicas da Primeira Guerra Mundial. Casos ocasionais de intoxicação por gás mostarda continuam a ocorrer nos Estados Unidos entre pessoas expostas a munições da

Primeira e Segunda Guerras Mundiais.

Mecanismo O gás mostarda, tanto na forma de vapor quanto na líquida, representa uma ameaça a todas as superfícies epiteliais expostas. Seus efeitos são tardios e começam algumas horas depois da exposição. Os órgãos mais afetados são a pele (eritema e vesículas), os olhos (variando desde conjuntivite leve até lesões oculares graves) e as vias respiratórias (desde irritação leve das vias respiratórias até lesões bronquiolares graves). Depois da exposição a grandes quantidades de mostarda, as células precursoras da medula óssea são lesadas e isso causa pancitopenia e infecções secundárias. A mucosa gastrintestinal pode ser lesada e, em alguns casos, surgem sinais referidos ao sistema nervoso central (SNC), cujos mecanismos são desconhecidos. Não existem antídotos específicos e o tratamento consiste unicamente em medidas de suporte. A descontaminação imediata do líquido é a única maneira de reduzir os danos causados. A descontaminação completa em 2 minutos interrompe a lesão clínica; a descontaminação em 5 minutos reduz as lesões cutâneas em cerca de 50%. O **Quadro 262e.2** descreve as técnicas de descontaminação para mostarda e outras AGQs.

QUADRO 262e.2 DESCONTAMINAÇÃO E TRATAMENTO DO TERRORISMO QUÍMICO

Categoria do agente	Descontaminação	Primeiros socorros	Outras considerações
Neural	Remover as roupas imediatamente Lavar suavemente a pele com água e sabão Não provocar abrasões da pele Para os olhos, irrigar copiosamente com água ou soro fisiológico	Atropina antes das outras medidas Cloreto de pralidoxima (2-PAM)	O início dos sintomas depois do contato da pele com as formas líquidas pode ser demorado Pode ser necessário administrar o antídoto repetidas vezes
Sufocante/sanguíneo	Remover as roupas imediatamente se não houver congelamento[a] Lavar suavemente a pele com água e sabão Não provocar abrasões da pele Para os olhos, irrigar copiosamente com água ou soro fisiológico	Tratamento rápido com oxigênio Para o cianeto, utilizar os antídotos específicos (nitrito de sódio e depois tiossulfato de sódio)	A arsina e o cloreto de cianogênio podem causar edema pulmonar de início tardio
Sufocação/lesão	Remover as	Ar fresco, repouso forçado	Pode causar edema pulmonar de

pulmonar	roupas imediatamente se não houver congelamento[a] Lavar suavemente a pele com água e sabão Não provocar abrasões da pele Para os olhos, irrigar copiosamente com água ou soro fisiológico	Posição semiereta Se houver sinais de insuficiência respiratória, pode ser necessário administrar oxigênio com ou sem pressão positiva nas vias respiratórias Outras medidas de suporte, conforme a necessidade	início tardio, mesmo depois de um período assintomático, cuja duração varia com a gravidade da exposição
Vesicante/formação de bolhas	A descontaminação imediata é fundamental para atenuar a lesão Remover as roupas imediatamente Lavar suavemente a pele com água e sabão Não provocar abrasões da pele Para os olhos, irrigar copiosamente com água ou soro fisiológico	Descontaminar a pele imediatamente Irrigar os olhos com água ou soro fisiológico por 10 a 15 min Se houver dificuldade para respirar, administrar oxigênio Medidas de suporte	A mostarda tem período de latência assintomático Não há antídoto ou tratamento para a mostarda A lewisita provoca dor em queimação imediata com posterior desenvolvimento de bolhas O antídoto específico – antilewisita britânico – pode reduzir os efeitos sistêmicos da lewisita. A oxima de fosgênio causa dor imediata Pode haver edema pulmonar
Incapacitante/alteração de comportamento	Remover as roupas imediatamente Lavar suavemente a pele com água pura, ou água e sabão Não provocar abrasões da pele	Remover as roupas pesadas Avaliar o estado mental Utilizar contenções, caso sejam necessárias Monitorar cuidadosamente a temperatura central Medidas de suporte	Hipertermia e automutilação são os maiores riscos É difícil de detectar, porque é uma substância inodora e não irritante Pode haver arritmias graves O antídoto específico (fisostigmina) pode estar disponível

[a] Em áreas congeladas, NÃO REMOVA quaisquer roupas aderidas. Molhe a área com água morna em abundância para soltar as peças de roupa.
Fonte: State of New York, Department of Health.

A mostarda dissolve-se lentamente nos meios aquosos como o suor, mas uma vez dissolvida forma rapidamente íons de etileno sulfônio cíclico altamente reativos com as proteínas e as membranas celulares e, especialmente, com o DNA das células em divisão rápida. A capacidade de a mostarda reagir e alquilar o DNA é responsável pelos efeitos caracterizados como “radiomiméticos”, ou seja, semelhantes aos causados pela radiação. Esse agente tem várias ações biológicas, mas seu mecanismo de ação propriamente dito é quase todo desconhecido. Grande parte dos danos biológicos causados pela mostarda resulta da alquilação e da formação de ligações cruzadas no

DNA das células em divisão rápida: epitélio da córnea, ceratinócitos basais, epitélio da mucosa brônquica, epitélio da mucosa gastrintestinal e células precursoras da medula óssea. Esse dano pode causar morte celular e reações inflamatórias. Na pele, a digestão proteolítica dos filamentos de ancoragem da junção dermo-epidérmica pode ser o principal mecanismo de ação que leva à formação das bolhas. A mostarda também tem atividade colinérgica branda, que pode ser responsável pelos efeitos como sintomas gastrintestinais e neurológicos centrais iniciais. A mostarda reage com tecidos dentro de minutos desde a entrada no organismo. Sua meia-vida circulante na forma inalterada é extremamente curta.

Características clínicas Os efeitos tópicos da mostarda ocorrem na pele, nas vias respiratórias e nos olhos; os olhos são mais sensíveis, seguidas pelas vias respiratórias. A mostarda absorvida pode produzir efeitos na medula óssea, no trato gastrintestinal e no SNC. A lesão direta do trato gastrintestinal também pode ocorrer depois da ingestão do composto por meio da água ou dos alimentos contaminados.

Eritema é a forma mais branda e inicial da lesão cutânea causada pela mostarda. A lesão assemelha-se às queimaduras solares e está associada a prurido, ardência ou dor em pontadas. O eritema começa dentro de 2 horas a dois dias depois da exposição ao vapor. O tempo decorrido até seu aparecimento depende da gravidade da exposição, da temperatura e umidade ambientais e do tipo de pele. As regiões mais sensíveis são as áreas úmidas e quentes e as áreas com pele fina e delicada, inclusive o períneo, a genitália externa, as axilas, as dobras dos antebraços e o pescoço.

Nas áreas eritematosas, podem aparecer pequenas vesículas que depois coalescem para formar bolhas **(Fig. 262e.1)**. As bolhas características são volumosas, cupuliformes, flácidas, com paredes finas e transparentes e circundadas por eritema. Seu líquido (transudato) é transparente ou amarelo-palha, mas depois se torna amarelado e tende a coagular. O líquido não contém mostarda e não provoca a formação de outras bolhas. As lesões causadas pela exposição às doses altas do líquido podem desenvolver uma zona central de necrose de coagulação com formação de vesículas na periferia. Essas lesões demoram mais tempo para cicatrizar e são mais suscetíveis à infecção secundária que as lesões sem complicações, as quais são observadas depois das exposições mais leves. Algumas lesões graves podem necessitar de enxertos de pele.

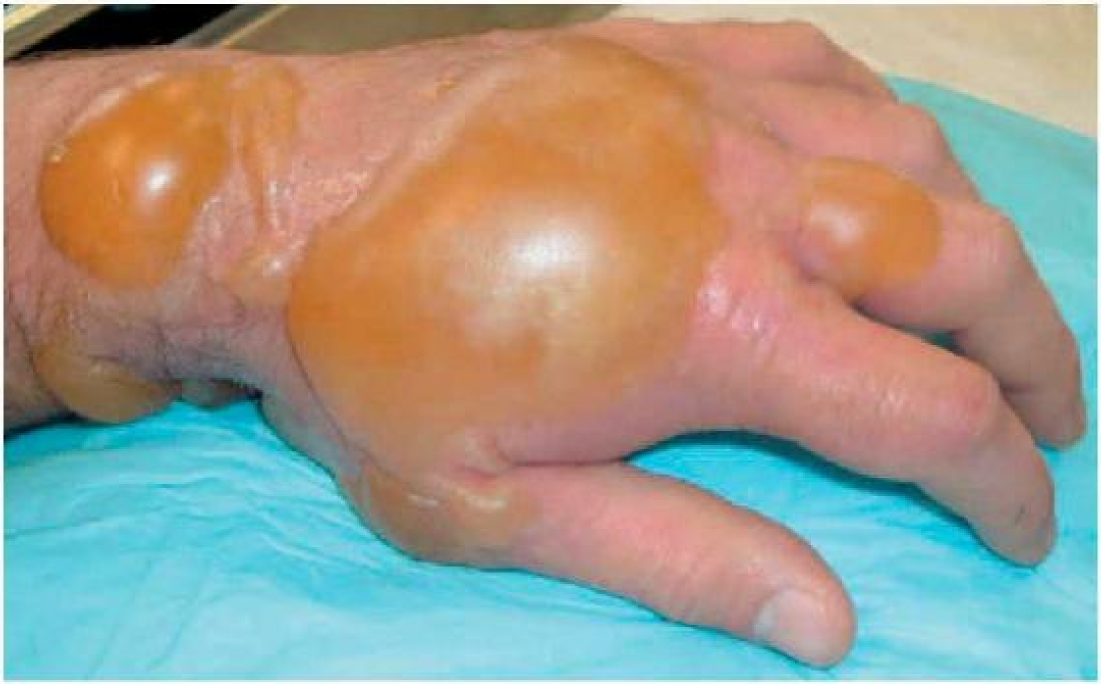

FIGURA 262e.1 Formação de bolhas volumosas causadas pela queimadura por mostarda em um paciente. Embora as bolhas da mão desse paciente envolvessem apenas 7% da superfície corporal, ele precisou ser hospitalizado em uma unidade de terapia intensiva para queimados.

A lesão predominante das vias respiratórias é necrose da mucosa com acometimento potencial da musculatura lisa subjacente. A lesão começa nas vias respiratórias superiores e desce até as vias respiratórias inferiores, dependendo da dose da exposição. Em geral, as vias respiratórias terminais e os alvéolos são afetados apenas nos estágios terminais. Na maior parte das vezes, os pacientes não têm edema pulmonar, a menos que a lesão seja muito grave e depois evolua com hemorragia.

Os efeitos mais imediatos da mostarda – e talvez os únicos causados pelas baixas concentrações – afetam o nariz, os seios paranasais e a faringe. Pode haver irritação ou ardência das narinas, epistaxe, dor nos seios da face e dor na faringe. À medida que a concentração aumenta, o paciente pode desenvolver laringite, alterações da voz e tosse seca. As lesões da traqueia e dos brônquios proximais causam tosse produtiva. O acometimento das vias respiratórias inferiores causa dispneia, tosse grave e expectoração crescente. Nos estágios terminais, pode haver necrose das vias respiratórias mais finas, com edema hemorrágico em torno dos alvéolos adjacentes. É raro ocorrer edema pulmonar hemorrágico.

A necrose da mucosa das vias respiratórias provoca a formação de “pseudomembranas”. Essas membranas podem obstruir os brônquios. Durante a Primeira Guerra Mundial, a exposição às doses altas de mostarda causava morte imediata por esse mecanismo em uma pequena porcentagem dos casos (Fig. 262e.2).

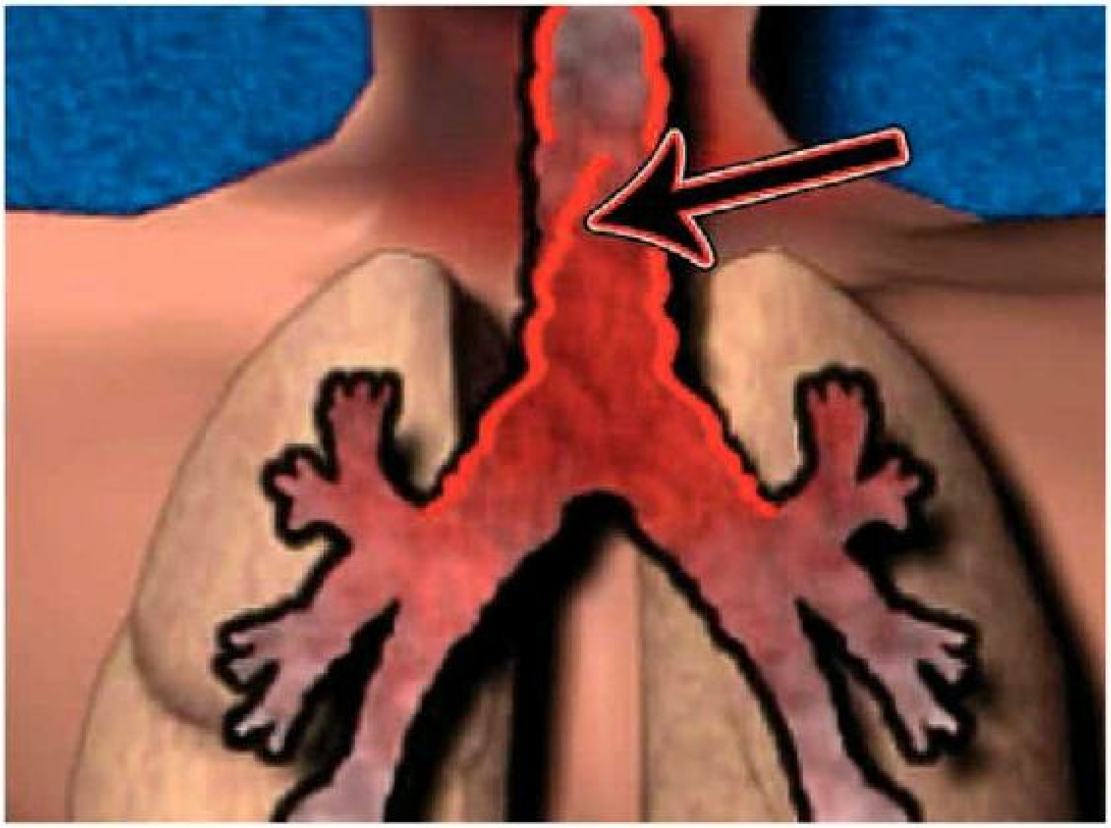

FIGURA 262e.2 **Diagrama esquemático da formação das pseudomembranas** depois da exposição inalatória ao vapor de gás mostarda em doses altas. Na Primeira Guerra Mundial, a exposição inalatória grave com frequência causava morte por obstrução das vias respiratórias proximais.

Os olhos são os órgãos mais sensíveis à lesão provocada pelo vapor de mostarda. O período de latência é mais curto para as lesões oculares do que para as cutâneas e também é dependente da concentração da exposição. Depois da exposição a uma dose baixa do vapor, a irritação evidenciada por eritema ocular pode ser a única alteração. Conforme a dose aumenta, as lesões podem incluir conjuntivite progressivamente mais grave, fotofobia, blefarospasmo, dor e lesão da córnea (**Fig. 262e.3**). Cerca de 90% das lesões oculares causadas pela mostarda cicatrizam dentro de duas semanas a dois meses sem deixar sequelas. A formação de retrações fibróticas entre a íris e o cristalino pode ocorrer com as exposições graves; essa fibrose pode limitar os movimentos pupilares e predispor as vítimas ao glaucoma. A lesão mais grave é causada pela mostarda líquida. A exposição ocular extensa pode ser seguida por lesão corneana grave com possível perfuração da córnea e perda do olho. Em alguns pacientes, foi descrita ceratite crônica latente, algumas vezes associada às úlceras de córnea, a mais precoce em oito meses e a mais tardia 20 anos depois da exposição inicial.

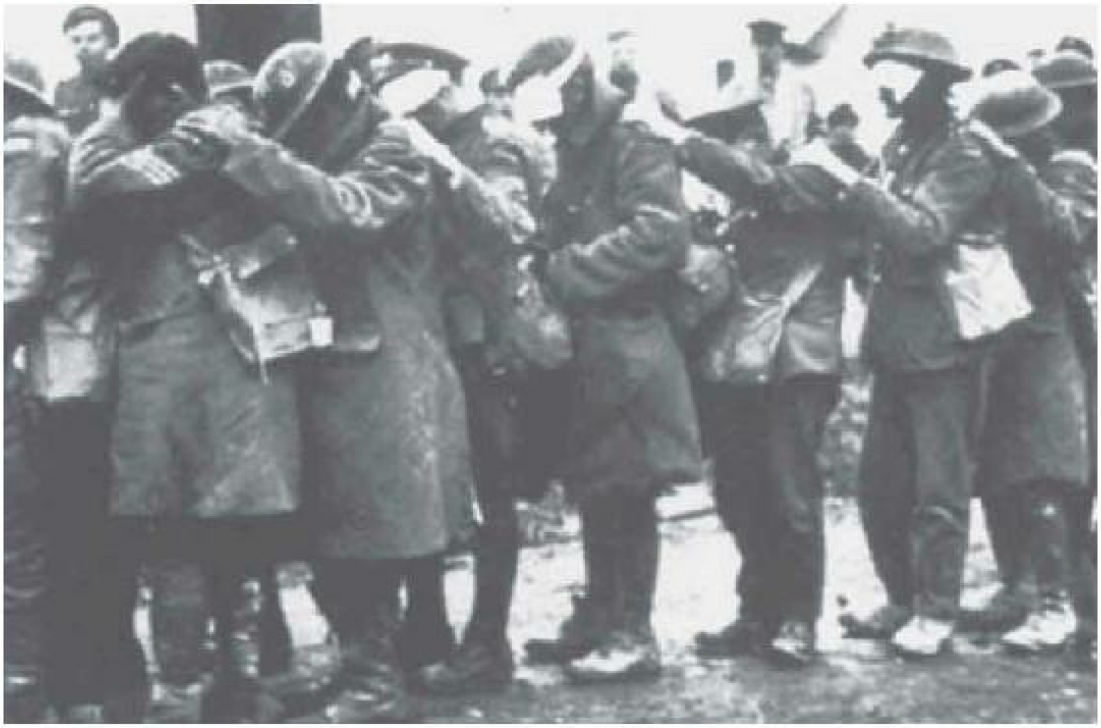

FIGURA 262e.3 **Fotografia das tropas expostas ao vapor de gás mostarda durante a Primeira Guerra Mundial.** A maioria desses soldados sobreviveu sem sequelas oculares persistentes; contudo, eles ficaram efetivamente cegos por dias ou semanas.

A mucosa do trato gastrintestinal é sensível à lesão pela mostarda, seja por absorção sistêmica ou ingestão do agente. A exposição a pequenas quantidades de mostarda causa náuseas e vômitos que duram até 24 horas. O mecanismo das náuseas e vômitos não é compreendido, mas a mostarda tem efeito do tipo colinérgico. Os efeitos da mostarda no SNC ainda não estão bem definidos. As exposições maciças podem causar convulsões nos animais. Os relatos da Primeira Guerra Mundial e da guerra Irã-Iraque descreveram pessoas expostas a doses pequenas de mostarda que se tornaram lentas, apáticas e letárgicas. Esses relatos sugerem que distúrbios psicológicos leves possam persistir por um ano ou mais.

Na maioria dos casos de envenenamento por mostarda, as mortes ocorrem por sepse e insuficiência respiratória. A obstrução mecânica secundária à formação de pseudomembranas e o laringospasmo induzido pelo agente são importantes nas primeiras 24 horas, mas apenas nos casos de exposição grave. Entre o terceiro e o quinto dias depois da exposição, pode-se esperar pneumonia secundária à invasão bacteriana da mucosa necrótica descamada. O terceiro pico de mortalidade é causado pela supressão da medula óssea induzida pela mostarda, a qual atinge intensidade máxima de 7-21 dias depois da exposição e causa morte por sepse.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO POR GÁS MOSTARDA

O paciente em estado grave causado pela intoxicação por gás mostarda necessita de medidas gerais de suporte como qualquer outro paciente grave, além das medidas específicas para um paciente queimado. O uso liberal de analgésicos sistêmicos, a manutenção do equilíbrio hidreletrolítico, a nutrição, os antibióticos apropriados e outras medidas de suporte **(Quadro 262e.2)** são necessários.

O tratamento dos pacientes expostos à mostarda pode ser simples, como os cuidados sintomáticos para o eritema semelhante a uma queimadura solar, ou complexo, como a manutenção geral para os casos graves com queimaduras, imunossupressão e acometimento de múltiplos órgãos. Antes do aparecimento de áreas descobertas de pele, principalmente depois das exposições menos graves, os cremes ou as loções tópicas de cortisona podem ser eficazes. Os resultados de alguns estudos muito básicos apontam para a utilização precoce das preparações anti-inflamatórias. As bolhas pequenas (< 1 a 2 cm) devem ser deixadas intactas. Como as bolhas volumosas eventualmente rompem, elas devem ser desbridadas com cuidado. As áreas desnudas devem ser irrigadas 3 a 4 vezes ao dia com soro fisiológico, outras soluções estéreis ou água com sabão e, em seguida, cobertas com o antibiótico tópico preferido, como sulfadiazina de prata, acetato de mafenida ou pomada antibiótica tripla com espessura de 1-2 mm. Alguns médicos recomendam a drenagem das bolhas volumosas com agulha estéril, colapsando a cobertura da bolha para formar um curativo estéril. O líquido da bolha de mostarda não contém gás mostarda, e sim apenas líquido tecidual estéril. A equipe de saúde não deve temer a possibilidade de contaminação. Se não houver um creme antibiótico disponível, pode-se utilizar vaselina estéril. A solução de Dakin modificada (hipoclorito de sódio a 0,5%) era usada para irrigação e antissepsia em campo na Primeira Guerra Mundial e para os casos iranianos na guerra Irã-Iraque (1984-1987). Os pacientes com áreas extensas de bolhas devem ser hospitalizados para receber terapia IV e irrigação em banheiras turbilhonadas.

Os analgésicos sistêmicos devem ser administrados de forma liberal, principalmente antes da manipulação do paciente. A monitoração dos líquidos e dos eletrólitos é importante para qualquer paciente, mas é preciso ressaltar que a perda de líquidos não é da mesma magnitude observada nas queimaduras térmicas. A hidratação excessiva parece ter provocado edema pulmonar em algumas vítimas iranianas enviadas aos hospitais europeus.

A irritação conjuntival causada pela exposição branda ao vapor melhora com qualquer uma das várias soluções oftálmicas disponíveis depois da irrigação cuidadosa dos olhos. A aplicação tópica de um antibiótico várias vezes ao dia diminui a incidência e a gravidade da infecção. Dados em animais de laboratório mostram resultados significativos com a aplicação precoce de pomadas oftálmicas tópicas comercialmente disponíveis contendo antibióticos/glicocorticoides. Um oftalmologista deve ser consultado. Os glicocorticoides tópicos não têm utilidade comprovada, mas sua aplicação durante as primeiras horas ou dias poderia reduzir muito a inflamação e as lesões subsequentes. A utilização desses fármacos por mais tempo deve ser decidida pelo oftalmologista.

Vaselina ou uma substância semelhante deve ser aplicada regularmente nas bordas das pálpebras para evitar que fiquem aderidas. Os analgésicos tópicos, apesar do valor limitado, podem ser úteis inicialmente se o blefarospasmo for tão grave que não permita um exame adequado.

Tosse produtiva e dispneia acompanhadas de febre e leucocitose nas primeiras 12-24 horas sugerem pneumonite química. O médico deve resistir ao impulso de utilizar antibióticos profiláticos para esse processo. Em geral, as infecções começam entre o terceiro e o quinto dias e são assinaladas por agravamento da febre, infiltrados pulmonares e aumento da produção de escarro com alterações da cor. O tratamento antibiótico apropriado deve ser postergado até a confirmação da infecção pela coloração do escarro com Gram e, mais tarde, deve ser ajustado com base nos resultados da cultura e testes de sensibilidade.

A intubação pode ser necessária se o espasmo ou o edema da laringe dificultar a respiração ou ameaçar a sobrevivência do paciente. A intubação melhora a ventilação e facilita a aspiração dos restos inflamatórios e necróticos. A utilização imediata de pressão positiva no final da expiração (PEEP) ou pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) pode ser benéfica. A formação de pseudomembrana pode exigir a realização de broncoscopia flexível para aspirar detritos necróticos.

Os broncodilatadores são eficazes quando há broncospasmo. Se for necessário alívio adicional do broncospasmo, devem ser administrados glicocorticoides. Há poucas evidências de que a utilização rotineira dos glicocorticoides seja benéfica, exceto quando se necessita de melhora adicional do broncospasmo.

A leucopenia começa em torno do terceiro dia depois da absorção sistêmica volumosa. A supressão da medula óssea atinge sua intensidade máxima entre 7 e 14 dias. Na guerra Irã-Iraque, os pacientes geralmente morriam se a leucometria fosse $\leq$ 200/ µL. A esterilização intestinal com antibióticos inabsorvíveis deve ser considerada para reduzir a possibilidade de sepse por bactérias entéricas. A reposição celular (transplante de medula óssea ou transfusões) pode ser eficaz. O fator estimulador de colônias de granulócitos conseguiu reduzir em 50% o tempo necessário para a recuperação da medula óssea dos primatas não humanos expostos ao gás mostarda. Os fármacos para náusea e vômitos podem ser necessários para atenuar os efeitos colaterais gastrintestinais. A linfopenia precede a leucopenia generalizada em um dia ou mais e pode ser um indicador clínico útil de leucopenia iminente.

Nos últimos 15-20 anos, foram realizados excelentes estudos experimentais sobre as contribuições da alquilação do DNA, da inflamação, da ativação das enzimas proteolíticas ou da peroxidação lipídica para as lesões causadas pela mostarda. Alguns exemplos incluem (1) a demonstração de reduções de até 75% da inflamação e dos danos teciduais com compostos vaniloides aplicados no teste do edema das orelhas de camundongos e (2) a demonstração de proteção de 50 a 60% com *N*-acetilcisteína na geração de radicais livres nos pulmões de cobaias expostas à mostarda. Em muitos casos, a demonstração de proteção depende da disponibilidade de quantidades suficientes de fármacos com meias-vidas adequadas. As estratégias para aumentar a biodisponibilidade incluem a combinação do polietilenoglicol com um fármaco/uma enzima antioxidante e a administração do fármaco/da enzima dentro de lipossomos.

AGENTES NEURAIS

Os organofosforados de ação neural são as AGQs mais letais. Essas substâncias atuam por inibição da acetilcolinesterase das sinapses dos tecidos, desencadeando crise colinérgica aguda. A morte é causada pela depressão respiratória e pode ocorrer dentro de segundos a minutos.

Os agentes de ação neural como o tabun e o sarin foram utilizados inicialmente nos campos de batalha pelo Iraque contra o Irã durante a primeira Guerra do Golfo Pérsico (1984-1987). As estimativas de baixas causadas por esses agentes variam de 20.000-100.000. Em 1994 e 1995, a seita japonesa Aum Shinrikyo utilizou o gás sarin em dois ataques terroristas em Matsumoto e Tóquio. Em 2004, dois soldados americanos foram expostos ao sarin quando desativavam um dispositivo explosivo improvisado no Iraque.

Os agentes "clássicos" de ação neural incluem tabun (GA), sarin (GB), soman (GD), ciclosarin (GF) e VX; o VR, semelhante ao VX, foi produzida na extinta União Soviética **(Quadro 262e.1)**. Todos os agentes de ação neural são compostos organofosforados e são líquidos nas condições habituais de temperatura e pressão. Os agentes "G" evaporam a uma taxa aproximada à da água (exceto pelo ciclosarin, que é oleoso) e, por essa razão, provavelmente terão evaporado dentro de 24 horas depois da deposição no solo. Desse modo, sua alta volatilidade faz a dispersão de qualquer volume constituir um risco grave de exposição ao vapor. No ataque ao metrô de Tóquio, no qual os terroristas utilizaram gás sarin, 100% dos pacientes sintomáticos inalaram o vapor que emanou do piso das composições do metrô. A baixa pressão de vaporização do VX, um líquido oleoso, reduz o risco de exposição ao vapor, mas ele pode ser um risco ambiental mais grave porque persiste no ambiente por mais tempo.

Mecanismo A inibição da acetilcolinesterase é responsável pelos principais efeitos potencialmente fatais da intoxicação por gases de ação neural. A eficácia da terapia com antídotos na reversão dessa inibição comprova que essa é a ação tóxica primária desses venenos. Nas sinapses colinérgicas, a acetilcolinesterase ligada à membrana pós-sináptica funciona como um comutador liga-desliga para regular a transmissão colinérgica. A inibição da acetilcolinesterase faz o neurotransmissor liberado, a acetilcolina, acumular-se em quantidades anormais. Dessa maneira, há estimulação exagerada dos órgãos-alvo, que se evidencia clinicamente por uma crise colinérgica **(Fig. 262e.4)**.

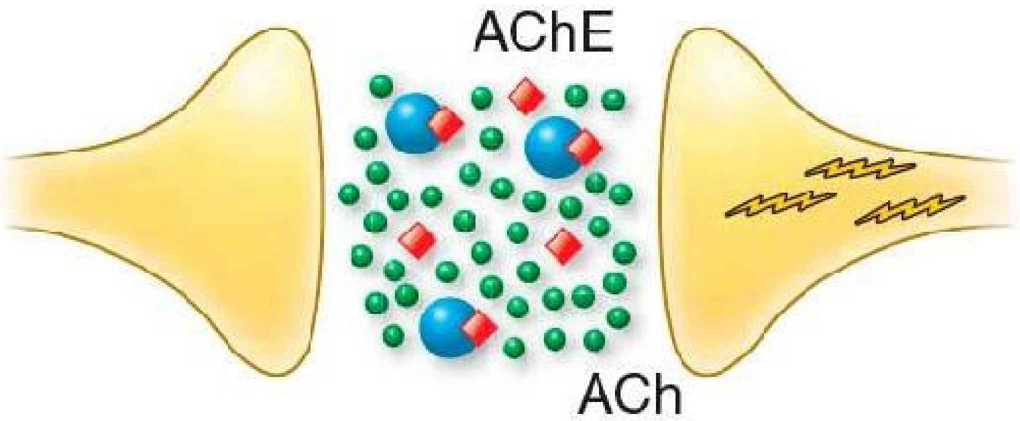

FIGURA 262e.4 Diagrama esquemático da fisiopatologia da exposição aos agentes de ação neural. O agente neural (◆) liga-se ao local ativo da acetilcolinesterase (AChE), que é mostrado flutuando livremente no espaço, mas na realidade é uma enzima acoplada à membrana pós-sináptica. Como resultado, a acetilcolina (●), que é naturalmente liberada pela membrana pré-sináptica e então é degradada, acumula-se e provoca (⚡) estimulação excessiva do órgão e crise colinérgica.

Características clínicas Os efeitos clínicos da exposição aos agentes de ação neural são idênticos aos das exposições ao vapor e ao líquido, contanto que a dose seja suficientemente grande. A rapidez e a sequência com que os sintomas ocorrem são diferentes **(Quadro 262e.2)**.

A exposição do paciente ao vapor de um agente neural, que certamente é a via mais provável de exposição nos campos de batalha e nas ações terroristas, causa sinais e sintomas colinérgicos na ordem com que a toxina entra em contato com as sinapses colinérgicas. As sinapses mais expostas nos tecidos intersticiais humanos estão nos músculos pupilares. O vapor dos agentes neurais atravessa facilmente a córnea, interage com essas sinapses e produz miose, descrita pelas vítimas do metrô de Tóquio "como se o mundo estivesse ficando preto". Em casos raros, esse vapor também pode causar dor ocular e náuseas. As glândulas exócrinas do nariz, da boca e da faringe são as próximas a serem expostas ao vapor e, nessas estruturas, a hiperatividade colinérgica aumenta as secreções e causa rinorreia, salivação excessiva e babação. A toxina então interage com as glândulas exócrinas das vias respiratórias superiores (broncorreia) e com a musculatura lisa brônquica (broncospasmo). Essa combinação de eventos pode causar hipoxia.

Uma vez inalado pela vítima, o vapor pode atravessar passivamente a membrana alveolocapilar, entrar na corrente sanguínea e, assim, inibir assintomaticamente as colinesterases circulantes, em especial a butirilcolinesterase livre e a acetilcolinesterase eritrocitária, ambas passíveis de determinação por ensaios específicos. Infelizmente, o resultado desse ensaio não pode ser facilmente interpretado sem uma avaliação basal, porque os níveis das colinesterases são muito variáveis entre os indivíduos e no mesmo paciente com o transcorrer do tempo.

Em geral, o primeiro sistema do organismo a apresentar sintomas atribuídos à exposição ao agente neural transportado pelo sangue é o trato gastrintestinal, no qual a sobrecarga colinérgica causa cólicas e dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Depois do acometimento do trato gastrintestinal, os agentes neurais afetam o coração, as glândulas exócrinas distantes, os músculos e o cérebro. Como existem sinapses colinérgicas nos componentes vagal (parassimpático) e simpático da inervação autonômica do coração, não se pode prever como a frequência cardíaca e a pressão arterial serão alteradas depois da intoxicação. A hiperatividade das glândulas exócrinas distantes caracteriza-se por secreções excessivas das glândulas salivares, nasais, respiratórias e sudoríparas – o paciente fica “todo encharcado”. Os agentes neurais transportados pelo sangue estimulam excessivamente as junções neuromusculares dos músculos esqueléticos e provocam fasciculações seguidas de abalos bem perceptíveis. Se o processo de intoxicação durar tempo suficiente, o trifosfato de adenosina (ATP) dos músculos finalmente será esgotado e o paciente terá paralisia flácida.

No cérebro, como o sistema colinérgico está amplamente distribuído, os agentes neurais transportados pelo sangue em doses suficientes causam perda rápida da consciência, convulsões e apneia central com morte subsequente dentro de alguns minutos. Se a respiração for mantida por meios artificiais, o paciente pode desenvolver estado epiléptico que não melhora com os anticonvulsivantes habituais **(Cap. 445)**. Se o estado epiléptico persistir, poderá ocorrer morte neuronal e disfunção cerebral irreversível. Mesmo com as intoxicações leves pelos agentes de ação neural, os pacientes podem recuperar-se, mas apresentar irritabilidade, distúrbios do sono e manifestações neurocomportamentais inespecíficas por várias semanas.

O intervalo decorrido entre a exposição e o desenvolvimento pleno da crise colinérgica causada após a inalação do vapor de um agente neural pode ser de minutos ou até de segundos, embora não haja um efeito cumulativo. Como os agentes neurais têm meias-vidas circulantes curtas, se as funções do paciente forem mantidas e, de preferência, se ele for tratado com antídotos, a melhora deverá ser rápida, sem deterioração subsequente.

A rapidez e a sequência de desenvolvimento dos sintomas são diferentes depois da exposição a formas líquidas dos agentes neurais. Na pele intacta, o agente pode evaporar parcialmente e espalhar-se até certo ponto pela pele, causando sudorese localizada e, por fim, fasciculações localizadas ao atingir as junções neuromusculares. Quando chega ao músculo, o agente entra na circulação e causa desconforto gastrintestinal, insuficiência respiratória, alterações da frequência cardíaca, fasciculações e tremores generalizados, perda da consciência, convulsões e apneia central. A evolução será muito mais longa do que na inalação de vapor; mesmo uma gota grande e letal pode demorar até 30 minutos para exercer um efeito e uma pequena dose subletal poderia progressivamente agir ao longo de 18 horas. A piora clínica que ocorre horas após o início do tratamento é muito mais provável na exposição ao líquido do que ao vapor. Além disso, a miose, a qual é quase inevitável na exposição ao vapor, nem sempre está presente na exposição ao líquido e pode ser a última manifestação a surgir nessa situação; tal atraso deve-se ao isolamento relativo do músculo pupilar em relação à circulação sistêmica.

A menos que a colinesterase seja reativada por terapia específica (oximas), sua ligação à enzima é essencialmente irreversível. A atividade da acetilcolinesterase eritrocitária recupera-se a uma taxa em torno de 1% ao dia. A recuperação da butirilcolinesterase plasmática é mais rápida e essa enzima é mais conveniente para avaliar a recuperação da atividade das enzimas teciduais.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO POR AGENTES NEURAIS

A intoxicação com os agentes de ação neural é tratada por descontaminação, suporte respiratório e três antídotos – um anticolinérgico, uma oxima e um anticonvulsivante **(Quadro 262e.3)**. Nos casos agudos, todos esses fármacos podem ser administrados de forma simultânea.

QUADRO 262e.3 **ANTÍDOTOS RECOMENDADOS DEPOIS DA EXPOSIÇÃO AOS AGENTES DE AÇÃO NEURAL**

	Antídotos		
Idade do paciente	**Efeitos leves/moderados**[a]	**Efeitos graves**[b]	**Outros tratamentos**
Lactente (0 a 2 anos)	Atropina (0,05 mg/kg IM ou 0,02 mg/kg IV) *e* 2-PAM Cl (15 mg/kg IM ou IV lento)	Atropina (0,1 mg/kg IM ou 0,02 mg/kg IV) *e* 2-PAM cloreto (25 mg/kg IM ou 15 mg/kg IV lento)	Suporte ventilatório depois da administração dos antídotos nos casos graves.
Criança (2 a 10	Atropina (1 mg IM ou 0,02 mg/kg IV)	Atropina (2 mg IM ou 0,02 mg/kg IV) *e* 2-	Repetir a atropina (2 mg IM, *ou* 1 mg IM para os lactentes) a intervalos de 5 a 10 min, até que as

anos)	*e* 2-PAM Cl[c] (15 mg/kg IM ou IV lento)	PAM cloreto[c] (25 mg/kg IM ou 15 mg/kg IV lento)	secreções diminuam e a respiração seja confortável ou que a resistência das vias respiratórias tenha quase normalizado.
Adolescente (> 10 anos)	Atropina (2 mg IM ou 0,02 mg/kg IV) *e* 2-PAM Cl[c] (15 mg/kg IM ou IV lento)	Atropina (4 mg IM ou 0,02 mg/kg IV) *e* 2-PAM Cl[c] (25 mg/kg IM ou 15 mg/kg IV lento)	
Adulto	Atropina (2-4 mg IM ou IV) *e* 2-PAM Cl (600 mg IM ou 15 mg/kg IV lento)	Atropina (6 mg IM) *e* 2-PAM Cl (1.800 mg IM ou 15 mg/kg IV lento)	Fentolamina para a hipertensão induzida por 2-PAM (5 mg IV para adultos; 1 mg IV para crianças)
			Diazepam para convulsões (0,2-0,5 mg IV para lactentes < 5 anos; 1 mg IV para crianças > 5 anos; 5 mg IV para adultos)
Idoso, fragilizado	Atropina (1 mg IM) *e* 2-PAM Cl (10 mg/kg IM ou 5-10 mg/kg IV lento)	Atropina (2-4 mg IM) e 2-PAM Cl (25 mg/kg IM ou 5-10 mg/kg IV lento)	

[a]Efeitos leves/moderados incluem transpiração localizada, fasciculação muscular, náuseas, vômito, fraqueza e dispneia. [b]Efeitos graves incluem inconsciência, convulsão, apneia e paralisia flácida. [c]Se a dose calculada exceder a dose IM para adulto, ajustar conforme o caso.
Abreviações: 2-PAM Cl, cloreto de 2-pralidoxima; IM, intramuscular; IV, intravenoso.
Fonte: State of New York, Department of Health.

DESCONTAMINAÇÃO

A descontaminação de um vapor não é expressamente necessária, mas no ataque ao metrô de Tóquio, o vapor do gás sarin fixado às roupas dos pacientes causou miose em 10% da equipe de emergência. A remoção das roupas poderia ter evitado esse problema. Há métodos úteis disponíveis para a descontaminação de AGQs. Para a descontaminação com água e sabão, a superfície cutânea e os cabelos são lavados em água morna ou tépida pelo menos três vezes ou o indivíduo exposto toma banho de chuveiro por 2 minutos, lavando-se com sabão e enxaguando. A remoção física rápida de um agente químico é fundamental. Não se deve esfregar a pele exposta com escova ou cerdas rígidas, pois a pele pode ser danificada e aumentar a absorção do agente. Deve-se usar detergente líquido de maneira "suave" e quantidades copiosas de água, com fricção leve a moderada sendo aplicada com esponja descartável ou pano de banho na primeira e segunda lavadas. A terceira lavada deve ser enxaguada com quantidades copiosas de água morna ou tépida. Pode-se usar xampu para lavar os cabelos. Se houver apenas água fria disponível, ela deve ser usada; a descontaminação não deve atrasar devido à busca por água morna. A descontaminação em pontos (local) com loção de descontaminação cutânea reativa (RSDL), seguida por lavagem/chuveiro com água e sabão, é o método preferido pelo Department of Defense. A RSDL está disponível para compra por civis e foi demonstrado que ela é superior para uma ampla gama de agentes neurais, bem como para o gás mostarda. A RSDL é o único produto aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para a descontaminação inicial localizada. Um problema importante é que a RSDL e o hipoclorito de sódio a 0,5% (alvejante militar diluído) não devem ser usados de maneira concomitante devido ao potencial para uma reação exotérmica. De qualquer modo, a descontaminação deve ser realizada antes de o paciente chegar ao hospital para evitar a contaminação da unidade e da sua equipe. Nos pacientes com feridas contaminadas, as roupas potencialmente contaminadas e outros objetos exteriores devem ser retirados, pois podem funcionar como depósitos do agente líquido.

SUPORTE RESPIRATÓRIO

A morte atribuída à intoxicação com os agentes de ação neural quase sempre se deve a causas respiratórias. A ventilação é dificultada pela resistência aumentada e pelas secreções excessivas. A atropina deve ser administrada antes ou ao mesmo tempo em que a ventilação é iniciada, porque facilita muito a administração de oxigênio.

TERAPIA COM ANTÍDOTOS

Atropina Na teoria, qualquer agente anticolinérgico poderia ser usado para tratar a intoxicação por agentes neurais. Porém, no mundo todo a escolha é invariavelmente a atropina devido a sua ampla estabilidade térmica e rápida efetividade quando administrada por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) e porque a administração inadvertida do fármaco geralmente causa pouca disfunção do SNC **(Quadro 262e.3)**. A atropina reverte rapidamente a hiperatividade colinérgica das sinapses muscarínicas, mas tem pouco efeito nas sinapses nicotínicas. Na prática, isso significa que a atropina pode tratar de modo rápido os efeitos respiratórios potencialmente fatais dos agentes neurais, mas provavelmente não ajudará nos efeitos neuromusculares e simpáticos. No campo, os militares recebem um autoinjetor combinado contendo 2,1 mg de atropina e oxima (cloreto de 2-pralidoxima [2-PAM Cl]) – um produto aprovado pela FDA sob o nome comercial de Duodote®. Sua designação militar é Antidote Treatment Nerve Agent Autoinjector (ATNAA) **(Fig. 262e.5)**. Apenas podem ser administradas doses completas – e não divididas – do autoinjetor. A dose inicial em campo é de 2, 4 ou 6 mg, com repetição das injeções a cada 5 a 10 minutos até que a respiração e as secreções do paciente melhorem. O exército iraniano usou inicialmente doses maiores durante a guerra Irã-Iraque, na qual as oximas eram escassas. Quando o paciente chega a uma unidade de atendimento médico na qual os fármacos possam ser administrados por via IV, essa passa a ser a via preferida de administração. Para as crianças pequenas, essa pode ser a forma inicial de administração da atropina; porém, existem autoinjetores pediátricos de 0,5 mg e 1 mg. Quando se utiliza a via IM ou IV, não há um limite superior para a dose de atropina; entretanto, a dose média total de adultos com intoxicações graves geralmente é de 20-30 mg.

Nos casos leves com miose e nenhum outro sintoma sistêmico, a atropina ou os colírios oftálmicos de homatropina podem ser suficientes como terapia. Esse tratamento resultará em torno de 24 horas de midríase. A miose intensa ou a acomodação imperfeita podem persistir por semanas ou até meses depois da regressão de todos os outros sinais e sintomas.

Oximas As oximas são nucleófilos que reativam a colinesterase, cujo local de ação foi ocupado e ligado por um agente de ação neural **(Quadro 262e.3)**. Por essa razão, o tratamento com oximas restaura a função enzimática normal. O tratamento com oxima é limitado por uma reação colateral secundária chamada “envelhecimento”, na qual uma cadeia lateral dos agentes neurais é desprendida do complexo a uma taxa predeterminada. Os complexos “envelhecidos” têm cargas negativas e as oximas não conseguem reativar complexos negativamente carregados. O efeito prático dessa limitação varia entre os diversos tipos de agentes neurais, pois cada um “envelhece” a uma velocidade específica. Por exemplo, o sarin envelhece em 3-5 horas, o tabun envelhece em um período maior (12-13 horas) e o VX envelhece muito mais devagar (> 48 horas). Todos esses intervalos são muito maiores que a expectativa de vida dos pacientes e o tempo esperado para o tratamento depois da intoxicação aguda por agentes neurais, de forma que eles podem ser irrelevantes. Por outro lado, o soman envelhece em 2 minutos; assim, dentro de alguns minutos depois da exposição, as oximas tornam-se inúteis ao tratamento da intoxicação por soman. A oxima utilizada varia em cada país; os EUA aprovaram e distribuem o 2-PAM Cl. Os *kits* MARK 1 e Duodote® **(Fig. 262e.5A)** contêm autoinjetores com 600 mg de 2-PAM Cl. As doses de ataque inicial em campo são de 600, 1.200 e 1.800 mg. Como pode haver elevação da pressão arterial depois da administração de 45 mg/kg em adultos, a utilização do cloreto de 2-PAM Cl em campo é limitada a 1.800 mg/h por via IM. Durante o intervalo no qual não se pode administrar mais oxima, recomenda-se apenas atropina. Nos hospitais, estudos mostraram que 2,5 a 25 mg de 2-PAM Cl IV por hora conseguem reativar 50% da colinesterase inibida. A recomendação atual é de 1.000 mg por gotejamento IV lento em 20-30 minutos, com ≤ 2.500 mg em um período de 1-1,5 hora. Pesquisas atuais pretendem encontrar uma oxima mais efetiva e de espectro maior que a 2-PAM Cl.

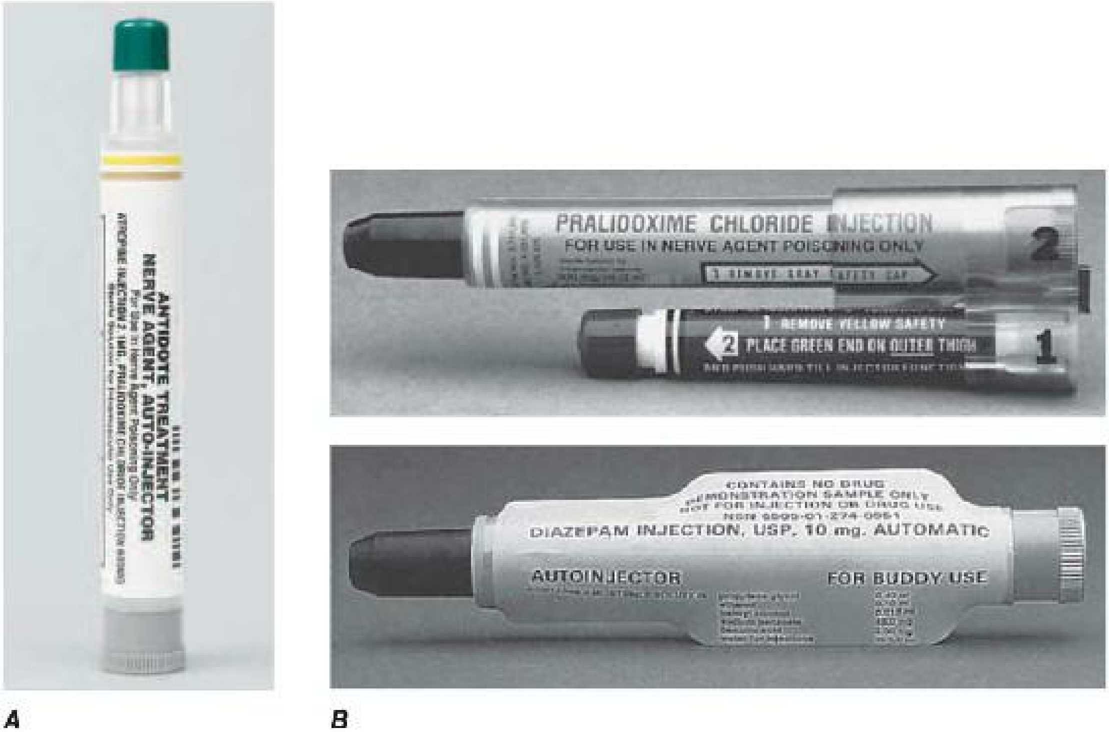
ANTIDOTE TREATMENT
NERVE AGENT, AUTO-INJECTOR
PRALIDOXIME CHLORIDE INJECTION
FOR USE IN NERVE AGENT POISONING ONLY
2
1 REMOVE YELLOW SAFETY
2 PLACE GREEN END ON OUTER THIGH
1
CONTAINS NO DRUG
DEMONSTRATION SAMPLE ONLY
NOT FOR INJECTION OR DRUG USE
DIAZEPAM INJECTION, USP, 10 mg. AUTOMATIC
AUTOINJECTOR
FOR BUDDY USE
A
B

FIGURA 262e.5 Antídotos para os agentes de ação neural. ***A.*** O Antidote Treatment Nerve Agent Autoinjector (ATNAA) substitui o *kit* MARK I. Ele é mais fácil de autoadministrar e permite a pronta distribuição dos antídotos atropina e cloreto de 2-pralidoxima (2-PAM Cl). ***B.*** O autoinjetor com diazepam é levado por todos os militares dos EUA para campos de batalha em que possa haver exposição química e também são mantidos em estoque para civis envolvidos na ação imediata contra o terrorismo.

Anticonvulsivantes As convulsões induzidas pelos agentes de ação neural não respondem aos anticonvulsivantes utilizados habitualmente para tratar o estado epiléptico, inclusive fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico e lamotrigina **(Cap. 445)**. Os únicos anticonvulsivantes que comprovadamente suprimem esse estado epiléptico são os benzodiazepínicos. O diazepam é o único benzodiazepínico aprovado para o tratamento das convulsões dos humanos, embora outros benzodiazepínicos aprovados pela FDA (notavelmente o midazolam) atuem de forma satisfatória nas convulsões induzidas por esses agentes neurais em modelos animais. Assim, o diazepam é acondicionado em injetores de 10 mg para uso IM e fornecido às forças armadas norte-americanas para essa finalidade **(Fig. 262e.5B)**. Os órgãos civis mantêm estoques desse produto para uso em campo (CANA, de *convulsive antidote for nerve agent*, ou antídoto anticonvulsivante para agente neural), o qual em geral não é utilizado na prática hospitalar. A extrapolação dos resultados dos estudos com animais indica que os adultos provavelmente necessitem de 30 a 40 mg de diazepam por via IM para interromper o estado epiléptico desencadeado pelo agente neural. No contexto hospitalar ou para as crianças pequenas que não conseguem usar o autoinjetor, pode-se administrar diazepam IV em doses semelhantes. O médico pode confundir as convulsões com os sinais neuromusculares da intoxicação pelo agente neural. No hospital, o eletrencefalograma (EEG) imediato é recomendável para diferenciar entre estado epiléptico não convulsivo, convulsões propriamente ditas e paralisia pós-ictal. Estudos realizados com animais demonstraram que o midazolam é o benzodiazepínico mais eficaz nessa situação, embora não tenha sido aprovado pela FDA para o tratamento das convulsões. No momento da preparação deste livro, foi submetida para aprovação da FDA uma nova aplicação do midazolam contra convulsões. A superioridade do midazolam IM em relação ao lorazepam IV em um grande estudo de estado epiléptico na comunidade sugere que as equipes de emergência logo irão incorporar autoinjetores na rotina clínica e esses produtos de campo serão integrados à prática clínica.

A neuropatia periférica e a chamada síndrome intermediária, que são efeitos tardios proeminentes nas intoxicações por inseticidas, não foram descritas nos sobreviventes da intoxicação por agentes neurais.

Estudos recentes avaliaram os mecanismos que levam à “imunidade” transitória e, por fim, a produtos biológicos que poderiam conferir proteção contra os agentes neurais letais, embora sem causar efeitos colaterais. Uma abordagem recente é administrar enzimas para eliminar esses agentes neurais altamente tóxicos antes que eles atinjam seus alvos pretendidos. Os estudos acumulados até o momento demonstraram que, se um scavenge estiver presente no momento da exposição ao agente neural, os níveis do tóxico diminuirão rapidamente. De acordo com alguns estudos laboratoriais, essa redução é tão rápida e profunda que não há necessidade de administrar uma série de compostos farmacologicamente ativos como antídotos.

CIANETO

O cianeto (CN^-) tornou-se um agente particularmente interessante nos cenários terroristas em razão de sua aplicabilidade nos ambientes internos. Nos últimos anos, por exemplo, os ataques com esses agentes visaram o suprimento de água da embaixada dos EUA na Itália. Em 1993, o atentado terrorista ao World Trade Center de Nova Iorque também pode ter sido planejado para dispersar cianeto.

As duas formas principais de cianeto (cianeto de hidrogênio e cloreto de cianogênio) são gases ou líquidos com temperaturas de ebulição muito próximas da temperatura ambiente. O gás de cianeto de hidrogênio é mais leve que o ar e não se concentra nos ambientes exteriores por muito tempo; isso o faz não ser uma arma militar adequada, mas eficaz nos espaços fechados como estações de trem ou estádios de esportes. O cianeto também é hidrossolúvel e pode ameaçar os suprimentos de água e alimentos por acidente ou intenção maléfica. O cianeto é bem absorvido pelo trato gastrintestinal, pela pele ou por inalação, que é a via preferida para os atos terroristas. O odor do cianeto é semelhante ao das amêndoas amargas, mas 50% das pessoas não conseguem sentir seu odor.

Singular entre todas as AGQs, o cianeto é um componente normal do ambiente e, na verdade, é necessário como cofator de muitos compostos importantes ao metabolismo, inclusive vitamina B_{12}. O cianeto está presente em muitas plantas, incluindo o tabaco; assim, os tabagistas, por exemplo, carregam cronicamente três vezes o nível habitual de cianeto. Os humanos desenvolveram um mecanismo de desintoxicação do cianeto. A intoxicação pela substância ocorre quando grandes quantidades suplantam esse mecanismo, enquanto o tratamento das intoxicações baseia-se nesse mecanismo.

Mecanismo O cianeto bloqueia diretamente a última etapa da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (citocromo a3) e provoca a interrupção da produção de energia celular. Os tecidos são intoxicados em razão direta à sua taxa metabólica e os barorreceptores carotídeos e o encéfalo (tecidos metabolicamente mais ativos do corpo) são afetados mais rápida e gravemente. Essa intoxicação é atribuída à afinidade alta do cianeto por determinados metais, principalmente Co e Fe^{+++}. O citocromo a3 contém Fe^{+++}, ao qual o CN^{-} se liga. Os tecidos intoxicados com cianeto não conseguem extrair oxigênio do sangue; mesmo que as trocas de oxigênio pulmonares e a função cardíaca estejam preservadas, as células morrem por hipoxia – um efeito histotóxico, em vez de cardiorrespiratório.

Características clínicas Cerca de 15 segundos depois da inalação do cianeto em concentrações altas, o indivíduo tem hiperpneia e, depois de 15 a 30 segundos, começam as convulsões e o estado epiléptico elétrico. A atividade respiratória é interrompida em 2 a 3 minutos e a atividade cardíaca cessa após alguns minutos. Principalmente quando há inalação, a exposição a uma concentração alta de CN^{-} pode levar à morte em apenas 8 minutos. As exposições mais leves causam sinais e sintomas depois de um intervalo mais longo; as doses muito pequenas podem não causar efeitos, em vista da capacidade que o organismo tem de desintoxicar quantidades pequenas do tóxico. O cloreto de cianogênio também causa irritação das mucosas. Quase todos os pacientes adquirem uma coloração vermelho-cereja porque seu sangue venoso continua oxigenado.

Diagnóstico diferencial Com as exposições coletivas incidentais a um agente químico, o diagnóstico diferencial principal da intoxicação por cianeto é o envenenamento com agentes de ação neural. Os pacientes intoxicados por cianeto não apresentam os sinais colinérgicos proeminentes que são vistos na intoxicação pelos agentes neurais, como miose e aumento de secreções. A coloração vermelho-cereja observada com a intoxicação por cianeto nunca ocorre com o envenenamento por agentes de ação neural. Um fato que dificulta o diagnóstico é que a cianose *não* é um sinal inicial marcante da intoxicação por cianeto.

TRATAMENTO CIANETO

O tratamento da intoxicação por cianeto pode consistir simplesmente em afastar o paciente da fonte de contaminação. Além da remoção das roupas para evitar o gás retido nas tramas dos tecidos, a descontaminação depois da exposição a um gás provavelmente não é uma medida importante.

Estudos demonstraram que a administração de oxigênio por máscara, cateter nasal ou tubo endotraqueal é benéfica aos pacientes, embora esse efeito benéfico não seja explicado pelo mecanismo de ação conhecido do CN^-.

Os antídotos para o cianeto baseiam-se no mecanismo de desintoxicação natural do corpo, ou seja, a enzima hepática rodanese. Além disso, os antídotos exploram a afinidade do cianeto por alguns íons metálicos. As recomendações de antídotos estão resumidas no **Quadro 262e.4**.

O clássico conjunto de antídotos em duas etapas para o cianeto inclui duas soluções IV: nitrito de sódio e tiossulfato de sódio. Ele também pode incluir pérolas de nitrito de amila para inalação. Os nitritos são formadores de metemoglobina; a administração de nitrito ao paciente converte parte da hemoglobina do corpo em metemoglobina por conversão do ferro ligado à heme de Fe^{++} em Fe^{+++}. O CN^- tem mais afinidade pelo Fe^{+++} da hemoglobina que pelo citocromo a3. Por essa razão, a administração do nitrito produz um “escoadouro” para a cianometemoglobina; a formação da metemoglobina remove o CN^- ligado ao citocromo a3 mitocondrial e permite a normalização da respiração celular. Estudos recentes sugeriram que os nitritos também possam atuar por um mecanismo secundário, o qual envolve o neurotransmissor óxido nitroso; isso pode explicar porque os pacientes intoxicados com cianeto melhoram rapidamente depois da administração do nitrito, que seria esperado com base na taxa conhecida de formação da metemoglobina.

QUADRO 262e.4 **ANTÍDOTOS RECOMENDADOS DEPOIS DA EXPOSIÇÃO AO CIANETO**[a]

Paciente	Leve (consciente)	Grave (inconsciente)	Outros tratamentos
Criança	Se o paciente estiver consciente e não tiver outros sinais ou sintomas, os antídotos podem não ser necessários	Nitrito de sódio:[b] 0,12 a 0,33 mL/kg, no máximo 10 mL da solução a 3%[c] por via IV lenta, no mínimo 5 min, ou mais lenta se ocorrer hipotensão ***e*** Tiossulfato de sódio: 1,65 mL/kg da solução a 25% por via IV, em	Suplementação de oxigênio por via nasal Para a hipotensão ortostática induzida pelo nitrito de sódio, infundir soro fisiológico e manter o paciente na posição supina Se o paciente ainda estiver apneico depois da administração do antídoto,

		10-20 min	considerar o uso do bicarbonato de sódio para tratar a acidose grave
Adulto	Se o paciente estiver consciente e não tiver outros sinais ou sintomas, os antídotos podem não ser necessários	Nitrito de sódio:[b] 10-20 mL da solução a 3%[c] por via IV lenta, no mínimo 5 min, ou mais lenta se ocorrer hipotensão ***e*** Tiossulfato de sódio: 50 mL da solução a 25% por via IV em 10-20 minutos Alternativa: 5 g de hidroxicobalamina em solução reconstituída IV em 15 min	Se for usado nitrito de amila,[b] o número de ampolas inaladas deve ser titulado de acordo com a necessidade, ou até que sejam iniciadas outras formas de tratamento IV

[a] Vítimas cujas roupas ou pele estão contaminadas com o líquido ou a solução de cianeto hidrogênio podem contaminar outra pessoa pelo contato direto ou pela liberação de gases. Evitar contato dérmico com vítimas contaminadas por cianeto ou com conteúdos gástricos de vítimas que possam ter ingerido material contendo cianeto. Vítimas expostas somente ao gás cianeto de hidrogênio não apresentam risco de contaminar equipes de salvamento. *Se o paciente é uma vítima de inalação de fumaça recente (pode ter altos níveis de carboxiemoglobina), administrar somente tiossulfato de sódio.* [b] Se nitrito de sódio não estiver disponível, o paciente deverá inalar nitrito de amila em ampolas esmagáveis. [c] Disponível em *kits* de antídoto para o cianeto, os quais podem ser comprados de vários fabricantes.
Abreviações: IV, intravenoso.
Fonte: State of New York, Department of Health.

A administração do nitrito pode salvar a vida do paciente em estado agudo, mas resulta na formação de um *pool* instável de cianometemoglobina, cuja eliminação requer um doador de enxofre (tiossulfato de sódio). O tiossulfato de sódio doa enxofre para a reação catalisada pela rodanese; isso converte o cianeto em tiocinanato, o qual é eliminado sem riscos pela urina. Às vítimas de incêndio – cuja capacidade de transportar oxigênio já está comprometida e nos quais a administração de nitrito pode formar quantidades tão grandes de metemoglobina que o organismo não consegue transportar oxigênio algum – pode ser administrado o tiossulfato de sódio isoladamente.

Recentemente, a hidroxicobalamina (ou vitamina B_{12a}) foi aprovada como alternativa para o antídoto do cianeto. Diferentemente do nitrito de sódio e do tiossulfato de sódio, ela deve ser reconstituída no local de aplicação. A hidroxicobalamina não tende a causar a mesma hipotensão dos nitritos, mas muitos casos nos quais produziu efeitos benéficos também precisaram usar tiossulfato de sódio. A hidroxicobalamina produz coloração alaranjada na pele, mas isso não tem significado funcional.

Todos esses antídotos precisam ser administrados por um acesso IV. Hoje, o nitrito de amilo é o único antídoto disponível para cianeto que não requer infusão IV, embora nunca tenha sido aprovado oficialmente pela FDA. As pérolas de nitrito de amila nos *kits* de antídoto para o cianeto podem ser esmagadas e inaladas pelo paciente que ainda consegue respirar. O nitrito de amila também pode ser administrado pelo respirador.

Nenhum dos antídotos do cianeto foi aprovado especificamente para uso pediátrico.

Prognóstico As vítimas da intoxicação por cianeto tendem a recuperar-se muito mais rapidamente em comparação com os pacientes expostos aos outros compostos químicos. Muitos operários de indústrias voltam ao trabalho no mesmo turno. Quando um paciente sofre exposição maciça e morre, o óbito costuma ocorrer nos primeiros minutos após a exposição.

263e

Terrorismo radioativo

Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner

A ameaça de um ataque terrorista usando dispositivos nucleares ou radioativos é inequívoca no século XXI. Tal ataque certamente teria o potencial para causar efeitos clínicos e psicológicos únicos e devastadores que necessitariam da ação imediata de membros da comunidade médica. Este capítulo descreve os cenários mais prováveis para um ataque envolvendo radiação, bem como os princípios clínicos para lidar com essas ameaças.

Os potenciais incidentes terroristas com consequências radiológicas podem ser considerados em duas principais categorias. A primeira consiste na utilização de dispositivos de dispersão radiológica. Tais dispositivos disseminam o material radioativo de forma proposital e sem detonação nuclear. Um ataque com o objetivo de dispersão radiológica poderia ocorrer por meio do uso de explosivos convencionais com radionuclídeos incorporados ("bombas sujas"), um ou mais recursos nucleares fixados ou com navios de superfície ou submarinos com energia nuclear. Outros meios poderiam incluir a detonação de armas nucleares mal funcionantes sem produção nuclear ("lixos" nucleares) e a instalação de radionuclídeos na água e nos alimentos. O segundo cenário, e também o menos provável, é a utilização efetiva das armas nucleares. Cada cenário tem suas ameaças médicas específicas, inclusive a explosão "convencional" ou lesão térmica, introdução de um campo radioativo e exposição à contaminação interna ou externa depois de uma explosão radioativa.

TIPOS DE RADIAÇÃO RADIOISOTÓPICA

Os isótopos dos átomos com números ímpares de prótons e/ou nêutrons costumam ser instáveis; esses isótopos liberam partículas ou energia para a matéria à medida que se estabilizam, processo conhecido como *radiação*. As partículas que contêm massa, incluindo partículas alfa, elétrons e/ou nêutrons, podem ser transferidas durante esse processo (radiação alfa, radiação beta e radiação de nêutron, respectivamente); de modo alternativo, essa transferência pode consistir apenas de energia na forma de raios gama. A *radiação alfa* (α) consiste em partículas pesadas carregadas positivamente contendo dois prótons e dois nêutrons. Em geral, as partículas alfa são emitidas pelos isótopos com números atômicos ≥ 82, incluindo urânio e plutônio. Em razão das suas dimensões grandes, as partículas alfa têm pouco poder de penetração. Obstáculos finos, como roupas e pele humana, geralmente podem deter essas partículas e impedir a penetração no corpo. Assim, elas representam um risco pequeno de exposição externa. Porém, se forem de alguma forma internalizadas, as partículas alfa podem causar dano significativo às células humanas em sua proximidade imediata.

A *radiação beta* (β) consiste em elétrons, que são partículas pequenas e leves carregadas negativamente (cerca de 1/2.000 da massa de um nêutron ou um próton). Os elétrons podem percorrer somente uma distância curta e finita nos tecidos, com a distância exata dependendo da sua energia. A exposição às partículas beta é comum em alguns acidentes com radiação. O iodo radioativo liberado nos acidentes em usinas nucleares é a forma mais conhecida de radiação beta. Camadas de plástico e roupas podem deter a maior parte das partículas beta e a sua penetração é de apenas alguns milímetros. Uma quantidade significativa de energia liberada por partículas beta dispersa no estrato basal da pele pode causar lesões semelhantes a uma queimadura térmica, as quais são tratadas da mesma forma.

Os *raios gama* (γ) e os *raios X* (ambos fótons) são semelhantes. Os raios gama são radiação eletromagnética sem carga emitida por um núcleo na forma de uma onda de energia. Os raios X são produtos da desaceleração mecânica abrupta dos elétrons que se chocam com um alvo pesado como o tungstênio. Embora sejam gerados por fontes diferentes, os raios gama e os raios x têm propriedades semelhantes; isto é, não têm carga nem massa, apenas energia. Eles viajam facilmente através da matéria e, assim, são algumas vezes chamados de *radiação penetrante*. Ambos são os principais tipos de radiação que causam exposição corporal total perigosa. Os raios gama e os raios x de mesma energia causarão os mesmos efeitos biológicos e esses efeitos necessitarão do mesmo tratamento.

Os *nêutrons* (η) são partículas pesadas e sem carga, geralmente emitidas durante uma detonação nuclear. Eles possuem uma gama de energia e sua capacidade de penetrar nos tecidos é variável, dependendo da energia. Eles têm menos chance de estarem presentes na maioria dos cenários de bioterrorismo radioativo em comparação com as outras formas de radiação discutidas anteriormente.

As interações da radiação com os átomos podem causar ionização e formação de radicais livres, os quais danificam os tecidos porque rompem as ligações químicas e as estruturas moleculares das células, inclusive o DNA. Prótons, elétrons e raios gama causam dano celular por meio da ionização do DNA. Dependendo da energia e de outros fatores, alguma fração do dano será causada por um golpe direto à molécula de DNA (*ionização direta*). O restante será causado pela ionização de moléculas de água criando radicais livres que, por sua vez, danificam o DNA (*ionização indireta*). A ionização do DNA que resulta de nêutrons é exclusivamente indireta. Os danos provocados pela radiação podem levar a célula à morte e as células que se recuperam podem sofrer mutações com alto risco de câncer subsequente. A sensibilidade das células aumenta à medida que a taxa de replicação é acelerada e a diferenciação celular diminui.

As unidades de radiação comumente utilizadas são o rad e o gray (Gy). O rad (*dose de radiação absorvida*) é a energia depositada na matéria viva e equivale a 100 ergs/g de tecido. A unidade tradicional de medida em rad foi substituída pela unidade gray do Sistema Internacional (SI), sendo 100 rad = 1 Gy, enquanto 1 Gy é igual a 1 joule/kg. O sievert (Sv) é a unidade SI que se refere à dose de radiação equivalente em tecidos biológicos. Enquanto 1 Sv é igual a 1 joule/kg, Sv e Gy não são unidades intercambiáveis: *Sv* refere-se ao efeito biológico da radiação, enquanto *Gy* refere-se à energia física sendo transferida.

TIPOS DE EXPOSIÇÃO

A *exposição corporal total* ocorre quando a energia radioativa é depositada por todo o corpo. Durante a exposição corporal total, as partículas alfa e beta têm pouca capacidade de penetração e não causam lesões extracutâneas significativas, a menos que a emissão resulte de uma fonte interiorizada. A exposição de corpo inteiro aos raios gama, aos raios X ou aos nêutrons que conseguem penetrar no corpo (com o grau de penetração dependendo de sua energia) pode causar danos a vários órgãos e tecidos. A lesão é proporcional à exposição desse tecido ou órgão específico à radiação.

A *contaminação externa* resulta da precipitação de partículas radioativas depositadas na superfície do corpo, nas roupas, na pele e nos cabelos. Esse é o principal componente a ser considerado nas exposições em massa resultantes de um ataque de terrorismo por radiação. Os contaminantes comuns emitem principalmente radiações alfa e beta. As partículas α não penetram além da pele e, portanto, produzem efeitos sistêmicos mínimos. Os emissores de radiação β podem causar queimaduras cutâneas e retrações fibróticas significativas. Devido à sua capacidade de penetrar nos tecidos, os emissores de radiação gama podem causar não apenas dano local, mas também exposição corporal total à radiação e às lesões. O tratamento clínico consiste primariamente na descontaminação do corpo, inclusive das feridas e das queimaduras, para evitar que a contaminação seja interiorizada. A remoção das roupas contaminadas reduz muito a contaminação e é o primeiro passo do processo de descontaminação. Em geral, os pacientes não constituem uma ameaça significativa de exposição dos profissionais de saúde à radiação e os procedimentos terapêuticos salvadores não devem ser postergados em razão do medo de haver contaminação secundária da equipe médica. Embora o risco seja relativamente baixo, qualquer dano aos profissionais de saúde dependerá diretamente da duração da exposição e será inversamente proporcional ao quadrado da distância de qualquer fonte radioativa. Aventais de fácil remoção oferecem proteção.

A *contaminação interna* ocorre quando o material radioativo é inalado, ingerido ou penetra no corpo por meio de feridas abertas ou queimaduras, ou por meio de absorção cutânea. Em princípio, todas as vítimas de contaminação externa devem ser avaliadas quanto à possibilidade de contaminação interna. Devido a suas propriedades químicas, alguns isótopos podem exercer efeitos tóxicos em órgãos-alvo específicos além de causar a lesão radiológica. O sistema respiratório é a principal porta de entrada para a contaminação interna e os pulmões são os órgãos de maior risco. As partículas suspensas em aerossol (< 5 μm de diâmetro) podem chegar aos alvéolos, enquanto as partículas maiores ficam retidas nas vias respiratórias proximais. Partículas minúsculas podem ser absorvidas pelo sistema linfático ou pela corrente sanguínea. A lavagem brônquica costuma ser uma medida terapêutica útil nesses casos. O material radioativo que entra no trato gastrintestinal é absorvido de acordo com sua estrutura química e sua solubilidade. Os radionuclídeos insolúveis podem afetar o trato gastrintestinal inferior. A pele intacta normalmente constitui uma barreira eficaz para a maioria dos radionuclídeos. A penetração da pele em geral ocorre quando feridas ou queimaduras alteram essa barreira cutânea. Por essa razão, todas as erosões cutâneas devem ser limpas e descontaminadas imediatamente.

Os materiais radioativos absorvidos circulam por todo o corpo. Fígado, rins, tecido adiposo, tireoide, ossos e medula óssea tendem a ligar e a reter o material radioativo mais que outros tecidos. O tratamento médico inclui evitar a absorção, reduzir a incorporação e acelerar a eliminação (ver adiante).

A *exposição localizada* refere-se ao contato direto entre uma fonte altamente radioativa e uma parte do corpo, causando lesão bem delimitada da pele e dos tecidos mais profundos de forma semelhante a uma queimadura térmica. Os sinais mais tardios incluem queda dos pelos, eritema, descamação úmida, ulceração, formação de bolhas, e necrose, dependendo da gravidade da exposição. A alopecia transitória ou permanente é dependente da dose e começa com doses cutâneas > 3 Gy. A lesão tecidual bem demarcada pode demorar semanas e até meses para se desenvolver e o processo de cicatrização também pode ser muito lento e estender-se por vários meses. As alterações cutâneas de longo prazo, inclusive ceratose, fibrose e telangiectasias, podem aparecer vários anos depois da exposição. O tratamento consiste em analgesia e profilaxia para infecção. No entanto, as queimaduras graves costumam exigir enxertos de pele ou mesmo amputações. Os efeitos da radiação de longo prazo caracterizam-se por perdas e morte celulares e atrofia tecidual.

EVENTOS COM DISPERSÃO RADIOLÓGICA

Em geral, os eventos com dispersão radiológica são de dois tipos e resultantes de fontes pequenas e localizadas ou dispersões amplas em grandes áreas. Os métodos que poderiam ser utilizados para formular um ataque usando a dispersão de radiação são incrivelmente diversos. Os materiais radioativos podem assumir a forma de sólido, aerossol, gás ou líquido. Esses materiais podem ser colocados na água ou nos alimentos, liberados por meio de outros veículos ou disseminados por explosão. Em geral, a principal via de exposição é o contato direto entre a pele da vítima e as partículas radioativas, embora possa ocorrer contaminação interna se o material for inalado ou ingerido. O campo de radiação também é uma fonte potencial de exposição do corpo inteiro. Os efeitos psicossociais associados a esses eventos são significativos e descrevê-los estaria fora dos objetivos deste capítulo. O **Quadro 263e.1** relaciona os materiais radioativos, incluindo informações sobre suas propriedades principais e o tratamento médico das vítimas.

Em um evento localizado, a quantidade e a disseminação dos materiais radioativos geralmente são limitadas e o acidente pode ser tratado como um derramamento de material perigoso. As roupas de proteção impedem ou reduzem a contaminação dos profissionais de emergência.

QUADRO 263e.1 **RADIONUCLÍDEOS CONTAMINANTES INTERNOS: PROPRIEDADES E TRATAMENTO**

Nome do isótopo	Símbolo	Uso comum	Tipo de radiação; $t_{1/2}$ radiológica; $t_{1/2}$ biológica (dias)	Tipo de exposição	Via de contaminação	Acumulação focal no organismo	Tratament
Manganês	Mn-56	Reatores, laboratórios de pesquisa	β, γ; 2,6 h; 5,7	Externa, interna	N/D	Fígado	N/D
Cobalto	Co-60	Equipamentos de radioterapia médica, irradiadores de alimentos comerciais	β, γ; 5,26 anos; 9,5	Externa, interna	Pulmões	Fígado	Lavagem gástrica, purgantes; penicilamina para os cas graves
Estrôncio	Sr-90	Produto da fissão do urânio	β; 28 anos; 18.000	Interna	Trato GI	Ossos (semelhante ao cálcio)	Estrôncio, cálcio, clore de amônio
Molibdênio	Mo-99	Hospitais: cintilografias	β, γ; 66,7 h; 3	Externa, interna	N/D	Rins	N/D
Tecnécio	Tc-99m	Hospitais: cintilografias	β, γ; 6,049 h; 1	Externa, interna	Administração IV	Rins, corpo inteiro	Perclorato d potássio par reduzir a exposição d tireoide

Césio	Cs-137	Equipamentos de radioterapia médica	β, γ; 30 anos; 70	Externa, interna	Pulmões, trato GI, feridas; acompanha o potássio	Excreção renal	Enzimas permutadora de íons, azu da Prússia
Gadolínio	Gd-153	Hospitais	β, γ; 242 dias; 1.000	Externa, interna	N/D	N/D	N/D
Irídio	Ir-192	Radiografia comercial	β, γ; 74 dias; 50	Externa, interna	N/D	Baço	N/D
Rádio	Ra-226	Iluminação de instrumentos, aplicações industriais, equipamentos médicos antigos, equipamentos militares da antiga União Soviética	α, β, γ; 1.602 anos; 16.400	Externa, interna	Trato GI	Osso	Lavagem co $MgSO_4$, cloreto de amônio, alginatos de cálcio
Trítio	H-3	Miras luminescentes de armas, detectores da velocidade de projéteis a *laser*, armas nucleares	β; 12,5 anos; 12	Interna	Inalação, trato GI, feridas	Corpo inteiro	Diluição co ingestão controlada d água, diuréticos
Iodo-131	^{131}I	Reatores, equipamentos de ablação da tireoide	β, γ; 8,1 dias; 138	Interna	Inalação, trato GI, feridas	Tireoide	Iodeto de potássio/sód propiltiourac metimazol
Urânio	U-235	Urânio depletado, urânio natural, bastões de combustível, material para a fabricação de armas	α (α, β, γ); 7,1 × 10^8 anos; 15	Interna	Trato GI	Rins, ossos	$NaHCO_3$, quelação co EDTA
Plutônio	Pu-239	Produzido a partir do urânio em reatores, armas nucleares	α; 2,2 × 10^4 anos; 73.000	Interna	Absorção pulmonar limitada, retenção acentuada	Pulmões, ossos, medula óssea, fígado, gônadas	Quelação co DTPA ou EDTA
Amerício	Am-241	Detectores de fumaça, armas nucleares (na forma de precipitação radioativa)	α; 458 anos; 73.000	Interna	Inalação, feridas da pele	Pulmões, fígado, ossos, medula óssea	Quelação co DTPA ou EDTA

Polônio	Po-210	Equipamento de calibração	α; 138,4 dias; 60	Interna	Inalação, feridas	Baço, rins	Lavagem, dimercaprol
Tório	Th-232	Equipamento de calibração	α; 1,41 × 10^{10} anos; 73.000	Interna	N/D	N/D	N/D
Fósforo	P-32	Laboratórios de pesquisa, instalações médicas	β; 14,3 dias; 1.155	Interna	Inalação, trato GI, feridas	Ossos, medula óssea, células em replicação rápida	Lavagem, hidróxido de alumínio, fosfato

Abreviações: DTPA, dietilenetriamina do ácido penta-acético; EDTA, ácido etilenodiaminatetracético; GI, gastrintestinal; h, horas; IV, intravenoso; N/D, não disponível.

O uso de explosivos combinados com grandes quantidades de materiais radioativos pode provocar uma dispersão ampla da radiação, o que é muito mais preocupante. Outras fontes de radiação em potencial são os reatores nucleares, o combustível nuclear consumido e os veículos de transporte. Menos provável, embora ainda possível, é a utilização de uma fonte expressiva de radiação penetrante sem explosão. Nessa situação, espera-se que a maioria das exposições seja leve e que os principais efeitos psicossociais e para a saúde sejam semelhantes aos do cenário descrito anteriormente, embora em uma escala mais ampla. Sempre que há uma explosão, as medidas convencionais de sustentação da vida devem receber prioridade máxima. Apenas depois da adoção dessas medidas deve começar a descontaminação e o tratamento específico para a exposição à radiação.

A *exposição silenciosa* representa um cenário no qual uma fonte de radiação potente (também conhecida como *dispositivo de exposição radiológica*) poderia estar oculta em um local repleto de pessoas e espalhar materiais radioativos sem ser reconhecido ou relatado. O reconhecimento do evento e da fonte de exposição pode demorar. Um indício importante nessa situação é a ocorrência de manifestações clínicas incomuns em muitas pessoas; as manifestações clínicas geralmente são inespecíficas e incluem sinais e sintomas da doença aguda por radiação (ver “Síndrome aguda por radiação”, adiante), como dor de cabeça, fadiga, mal-estar e infecções oportunistas. Distúrbios gastrintestinais como diarreia, náuseas, vômitos e anorexia também podem ocorrer. Sintomas dermatológicos (p. ex., queimaduras, úlceras, queda dos cabelos) e manifestações hematológicas (p. ex., tendência hemorrágica, trombocitopenia, púrpura, linfopenia e neutropenia) também são possíveis e estão relacionados com a dose. Estudos epidemiológicos cuidadosos podem ser necessários para identificar a fonte dessa exposição.

ARMAS NUCLEARES

O cenário mais provável em um ataque de terrorismo nuclear seria a detonação de um único dispositivo de baixa potência. O poder estimado de tal dispositivo seria algo entre 0,01 e 10 kilotons de 2,4,6-trinitrotolueno (TNT). Os efeitos esperados dessas explosões são a combinação de vários componentes: choque no solo, deslocamento de ar, radiação térmica, radiação nuclear inicial, formação de crateras e precipitação radioativa.

Uma detonação nuclear, assim como uma explosão convencional, gera uma onda de choque capaz de danificar ainda mais as estruturas e causar muitas vítimas. Além disso, a detonação pode produzir uma bola de fogo extremamente quente, capaz de incendiar materiais e causar queimaduras graves. A detonação libera um pulso intenso de radiação ionizante o qual consiste principalmente de raios gama e nêutrons. A radiação produzida no primeiro minuto é conhecida como *radiação inicial,* enquanto a radiação contínua, devido à precipitação, é descrita como *radiação residual*. Ambos os tipos de radiação podem causar doença aguda por radiação e os ventos podem levar as precipitações e contaminar grandes áreas. A $DL_{50/30}$ (i.e., dose capaz de causar taxa de mortalidade de 50% em 30 dias) é de cerca de 4 Gy para a irradiação de corpo inteiro sem suporte médico; com suporte médico, a $DL_{50/30}$ varia de 8 a 10 Gy. Entre seus principais efeitos imediatos, uma explosão maciça forma uma cratera no solo e geralmente produz um choque na terra que agrava as lesões físicas e o número de vítimas. A inalação de grandes quantidades de poeira radioativa causa pneumonite, podendo progredir para fibrose pulmonar. A utilização de máscaras para cobrir a boca e o nariz pode resultar em prevenção efetiva. O clarão intenso de luz infravermelha e luz visível pode causar cegueira transitória ou permanente. Alguns sobreviventes podem desenvolver cataratas meses ou anos mais tarde.

SÍNDROME AGUDA POR RADIAÇÃO

A síndrome aguda por radiação (SAR) refere-se à sintomatologia multissistêmica horas a semanas após a exposição à radiação. Conforme discutido anteriormente, a sensibilidade celular ao dano radioativo aumenta conforme a taxa de replicação celular aumenta e a diferenciação celular diminui. A medula óssea e as superfícies mucosas do trato gastrintestinal, as quais apresentam atividade mitótica acelerada, são significativamente mais sensíveis à radiação do que os tecidos que se reproduzem lentamente, inclusive os ossos e músculos. Depois da exposição de todo o corpo ou de sua maior parte à radiação ionizante, o paciente pode desenvolver a SAR. As manifestações clínicas dessa doença dependem da dose e do tipo de radiação, assim como da parte do corpo exposta.

Essa síndrome evidencia-se por três grupos principais de sinais e sintomas: hematopoiéticos, gastrintestinais e neurovasculares. Além disso, existe em quatro estágios: pródromo, fase latente, doença clínica e recuperação ou morte. Quanto maiores as doses de radiação, mais curtos e graves são esses estágios. O pródromo começa em poucos minutos até quatro dias depois da exposição, dura algumas horas ou dias e pode incluir náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. No final do pródromo, a SAR progride para a fase de latência. Durante essa fase, que costuma durar até duas semanas e meia, mas pode estender-se por até seis semanas, os sintomas são mínimos ou ausentes. A duração dessa fase depende da dose de radiação, da saúde prévia do paciente e das doenças ou lesões coexistentes. Depois da fase de latência, o indivíduo exposto desenvolve a doença propriamente dita, que pode resultar em recuperação ou levar à morte.

Com a exposição a doses < 1 Gy, a SAR em geral é leve. Com essas doses, os sinais e sintomas podem ser mínimos ou inexistentes, mesmo depois da exposição do corpo inteiro à radiação penetrante. O principal achado do quadro clínico é depressão transitória da medula óssea (linfopenia), a qual persiste por até 2 a 3 semanas e depois melhora.

A SAR é significativamente mais aguda e grave depois das exposições às doses muito altas de radiação (> 30 Gy). Com essa dose, o pródromo começa em alguns minutos e é seguido de uma fase de latência de 5 a 6 horas, antes que ocorra colapso cardiovascular secundário à lesão irreversível da microcirculação.

A exposição a doses intermediárias de radiação pode resultar em cursos variáveis de SAR. O tipo e a dose de radiação e a parte do corpo exposta determinam não apenas a duração dos diferentes estágios da SAR, como também o quadro clínico predominante. Com doses baixas de radiação (0,7-4 Gy), a depressão hematopoiética causada pela supressão da medula óssea predomina no quadro clínico. O paciente pode desenvolver infecções e hemorragias secundárias às contagens baixas de leucócitos e plaquetas, respectivamente. Por fim, a medula óssea recupera-se em quase todos os pacientes, desde que eles sejam mantidos com transfusões e líquidos; os antibióticos em geral também são necessários. Os pacientes com manifestações hematopoiéticas isoladas de SAR quase sempre sobrevivem com o suporte adequado. Após a exposição a 6-8 Gy, pode haver um quadro clínico significativamente mais complicado. Nessas doses, a medula óssea nem sempre se recupera e o paciente pode morrer. A síndrome gastrintestinal também pode acompanhar as manifestações hematopoiéticas e agravar ainda mais o estado do paciente. A lesão gastrintestinal por comprometimento da camada absortiva do intestino altera a absorção de líquidos, eletrólitos e nutrientes. Tal lesão pode causar vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, sepse e desequilíbrio hidreletrolítico. Em geral, esses sintomas também são acompanhados por uma síndrome hematopoiética grave, com uma chance apenas mínima de recuperação da medula óssea. Esses fatores em conjunto costumam causar morte. As exposições de corpo inteiro a > 9 a 10 Gy quase sempre são fatais. Os elementos cruciais da medula óssea simplesmente não se recuperam. Além da síndrome gastrintestinal associada com exposições a doses altas, os pacientes podem desenvolver uma síndrome neurovascular que inclui colapso vascular, convulsões e confusão; a morte ocorre em poucos dias. A síndrome neurovascular domina o quadro após a exposição corporal total a > 20 Gy. Nessa variante, o pródromo e a fase de latência duram apenas algumas horas.

TRATAMENTO SÍNDROME AGUDA POR RADIAÇÃO

O tratamento da SAR enfatiza a manutenção da homeostase para dar aos órgãos lesados uma chance de recuperação. As medidas rigorosas de suporte são dirigidas a todos os sistemas danificados. O tratamento para o sistema hematopoiético visa principalmente neutropenia e infecção, com medidas que podem incluir transfusão de sangue irradiado leucorreduzido conforme a necessidade e a administração de fatores de crescimento hematopoiéticos. O valor do transplante de medula óssea nesses casos é questionável. Nenhum dos transplantes de medula óssea realizados nas vítimas do acidente com o reator nuclear de Chernobyl foi bem-sucedido. O transplante de medula óssea poderia ser considerado para as vítimas de exposição de corpo inteiro a 6-10 Gy quando a síndrome hematopoiética predomina e é provável que a medula óssea consiga se recuperar com o tempo, embora a eficácia desse tratamento não esteja comprovada. Outro componente importante do tratamento da SAR é a nutrição parenteral parcial ou total com objetivo de preservar o sistema gastrintestinal lesado. Para as lesões térmicas causadas pela explosão, deve-se administrar tratamento convencional para pacientes traumatizados. O apoio psicológico é essencial em muitos casos. Um algoritmo de tratamento está descrito na **Figura 263e.1**.

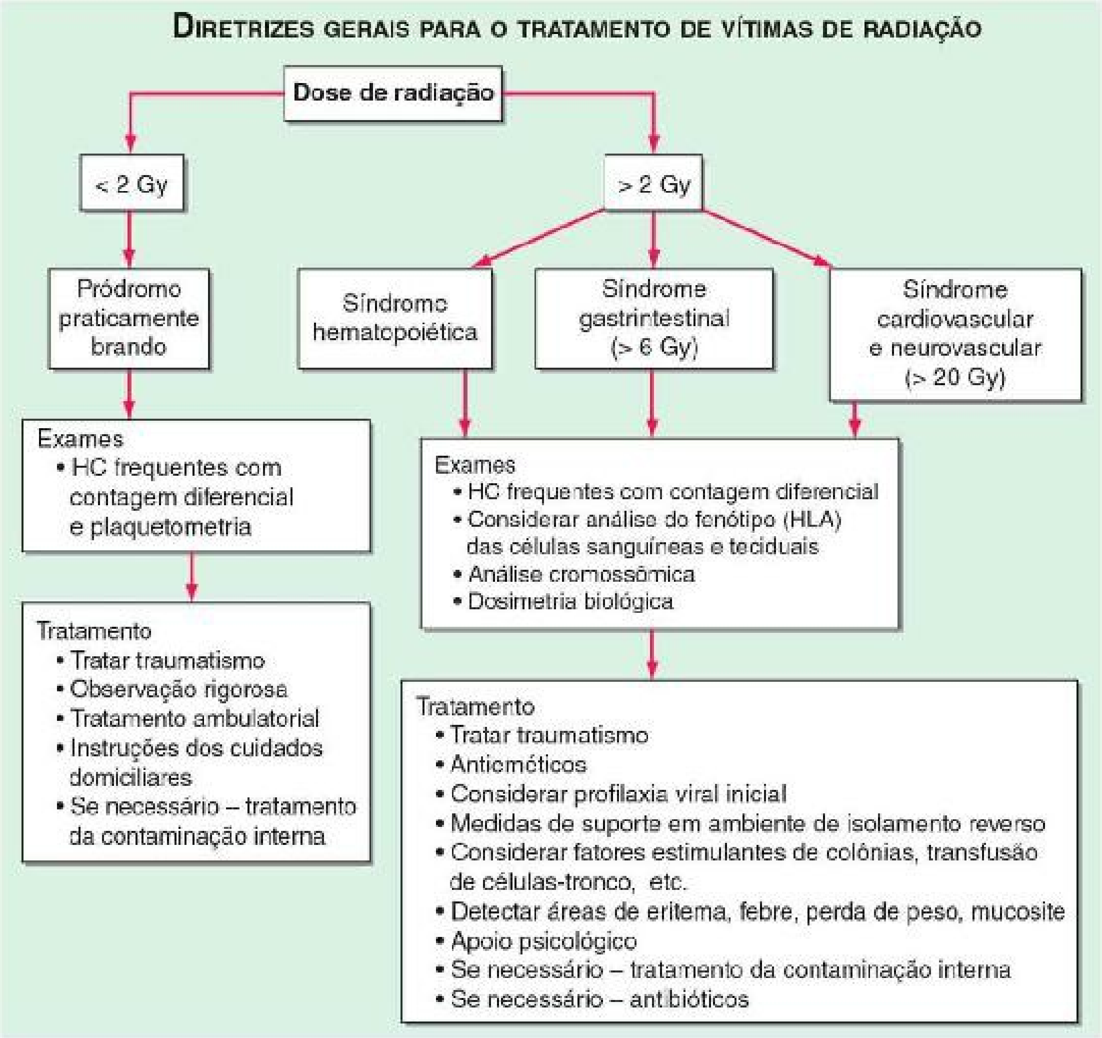
DIRETRIZES GERAIS PARA O TRATAMENTO DE VÍTIMAS DE RADIAÇÃO
Dose de radiação
< 2 Gy
> 2 Gy
Pródromo praticamente brando
Síndromo hematopoiética
Síndrome gastrintestinal (> 6 Gy)
Síndrome cardiovascular e neurovascular (> 20 Gy)
Exames
• HC frequentes com contagem diferencial e plaquetometria
Tratamento
• Tratar traumatismo
• Observação rigorosa
• Tratamento ambulatorial
• Instruções dos cuidados domiciliares
• Se necessário – tratamento da contaminação interna
Exames
• HC frequentes com contagem diferencial
• Considerar análise do fenótipo (HLA) das células sanguíneas e teciduais
• Análise cromossômica
• Dosimetria biológica
Tratamento
• Tratar traumatismo
• Antieméticos
• Considerar profilaxia viral inicial
• Medidas de suporte em ambiente de isolamento reverso
• Considerar fatores estimulantes de colônias, transfusão de células-tronco, etc.
• Detectar áreas de eritema, febre, perda de peso, mucosite
• Apoio psicológico
• Se necessário – tratamento da contaminação interna
• Se necessário – antibióticos

FIGURA 263e.1 Diretrizes gerais para o tratamento de vítimas de radiação. HC, hemograma completo.

MANEJO MÉDICO DO BIOTERRORISMO POR RADIAÇÃO

As vítimas do bioterrorismo com radiação podem sofrer lesões comuns por queimaduras ou explosões, exposição à radiação e contaminação por materiais radioativos. Algumas apresentam combinações desses tipos de lesão, as quais podem causar taxas de morbidade e mortalidade maiores do que se ocorressem isoladamente. O número de vítimas é um fator importante para determinar a resposta do sistema médico a um ato de bioterrorismo com radiação. Se apenas algumas pessoas forem atingidas, então não serão necessárias alterações e adaptações significativas do sistema médico para tratar as vítimas. Porém, se o ataque terrorista causar um grande número de vítimas (dúzias ou mais), será necessário adotar um plano organizado de ação em desastres nos níveis local e estadual para enfrentar adequadamente a crise. O *site http://www.remm.nlm.gov/remm_Preplanning.htm* contém documentos úteis, inclusive muitos conceitos de planejamento aplicáveis a todos os casos. De modo ideal, a equipe médica deve ser designada previamente e treinada para atuar em condições com as quais esteja familiarizada. Os estoques de equipamentos e fármacos específicos devem estar pré-acondicionados de maneira segura (ver *site* dos Centers for Disease Control and Prevention em *http://www.bt.cdc.gov/stockpile/*). Um dos objetivos dos terroristas é sobrecarregar os recursos médicos e minimizar o número de vítimas salvas. A abordagem terapêutica inicial consiste na *triagem primária e no transporte* dos feridos aos serviços médicos de emergência para tratamento. O propósito da triagem é classificar os pacientes em grupos baseados na gravidade das lesões com vistas a acelerar o tratamento de emergência e otimizar a utilização dos serviços e dos recursos médicos disponíveis. A triagem requer a determinação do nível de cuidados de emergência necessários. Quanto maior o número e a diversidade das vítimas, mais complexa e difícil é a triagem. Os feridos com lesões brandas e as vítimas que sofreram apenas contaminação podem ser encaminhados para remoção, registro junto às equipes de atendimento a desastres e enviados aos centros de descontaminação e tratamento. A **Figura 263e.2** ilustra um esquema de evacuação após um evento biológico causando múltiplas vítimas. O objetivo desse algoritmo é tratar todas as possíveis vítimas de exposição e as lesões menores fora do ambiente hospitalar. Essa abordagem evita que os hospitais sejam diretamente sobrecarregados e melhora o tratamento das pessoas com lesões graves. Inicialmente, o tratamento de emergência deve ser administrado para as lesões convencionais como feridas, trauma e queimaduras térmicas ou químicas. Os pacientes com essas lesões devem ser estabilizados, se isso for possível, e transportados imediatamente para um serviço médico. A remoção das roupas das vítimas e o seu envolvimento com cobertores limpos ou lençóis de náilon reduz a exposição do paciente e o risco de contaminação da equipe médica. As vítimas com lesões menos graves devem passar por uma descontaminação preliminar antes ou durante a remoção para o hospital.

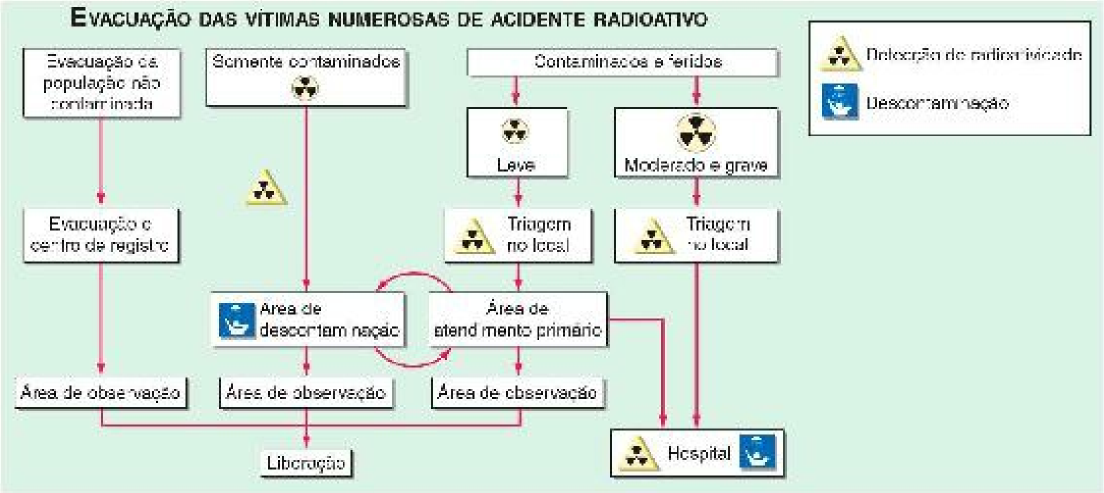
EVACUAÇÃO DAS VÍTIMAS NUMEROSAS DE ACIDENTE RADIOATIVO
Evacuação da população não contaminada
Somente contaminados
Contaminados e feridos
Leve
Moderado e grave
Evacuação e centro de registro
Triagem no local
Triagem no local
Área de descontaminação
Área de atendimento primário
Área de observação
Área de observação
Área de observação
Liberação
Hospital
Detecção de radioatividade
Descontaminação

FIGURA 263e.2 **Algoritmo para evacuação das vítimas numerosas de um acidente**

radioativo.

É importante lembrar que a contaminação da pele por radionuclídeos em geral não é uma condição aguda potencialmente fatal para o paciente ou a equipe encarregada do seu tratamento. Apenas os emissores potentes de raios gama tendem a causar lesões efetivas atribuídas à contaminação. É importante enfatizar que a exposição apenas ao campo de radiação não cria necessariamente alguma contaminação. Se não estiver contaminada, a vítima exposta não é radioativa e não emite diretamente qualquer radiação.

Com o objetivo de proteger a equipe, devem ser utilizadas roupas de proteção (aventais, luvas, máscaras e gorros). As máscaras protetoras com filtros e as capas de proteção química conferem proteção excelente contra a contaminação. As coberturas à prova d’água para calçados também são importantes. A permanência na área contaminada e a realização de procedimentos salvadores devem ocorrer de acordo com o princípio “ALARA”: *pelo menor tempo razoavelmente possível* (do inglês, *as low as reasonably achievable*). É melhor enviar muitas pessoas por períodos curtos de exposição do que utilizar poucos profissionais por períodos mais longos na mesma atividade.

A *descontaminação das vítimas* deve ser realizada em campo, antes da sua chegada aos serviços médicos, mas a descontaminação radioativa nunca deve interferir com os procedimentos médicos. A remoção das roupas externas e dos calçados costuma reduzir a contaminação do paciente em 80-90%. As roupas contaminadas devem ser removidas com cuidado e enroladas em si próprias, colocadas em sacos plásticos etiquetados e transferidas para uma área predefinida para roupas e equipamentos contaminados. Em seguida, deve-se utilizar um detector de radiação para verificar a existência de qualquer contaminação radioativa residual no corpo do paciente. Com o objetivo de evitar a interiorização dos materiais radioativos, as feridas abertas devem ser cobertas antes da descontaminação. É muito importante colocar o paciente debaixo de um chuveiro ou lavar cuidadosamente sua pele e seus cabelos e isso deve ser feito assim que possível. A pele deve ser seca e reexaminada para detectar contaminação residual até que não seja possível constatar qualquer radiação. Os agentes químicos para a remoção de contaminação são mais que suficientes para remover a contaminação radioativa.

A descontaminação das feridas deve ser a mais conservadora possível. O objetivo principal é evitar danos locais extensivos e contaminação interna por meio da pele lacerada. As bandagens devem ser removidas e as feridas irrigadas. Em seguida, as lesões são secas e avaliadas quanto à presença de radiação. Esse procedimento pode ser repetido várias vezes, até que a contaminação seja indetectável. A excisão das feridas contaminadas deve ser tentada apenas quando é cirurgicamente necessária. Os estilhaços radioativos capazes de penetrar na pele devem ser removidos.

No hospital, a equipe pode utilizar roupas hospitalares de proteção comuns, incluindo dois pares de luvas, avental, coberturas para calçados, gorro e máscara facial. A proteção ocular é recomendável. A descontaminação da equipe médica é obrigatória depois do tratamento de emergência e da descontaminação do paciente. Após o uso, todas as roupas protetoras devem ser colocadas em um recipiente designado para roupas contaminadas.

A intensidade da radiação diminui com o quadrado da distância da fonte; os princípios básicos de segurança radioativa são ampliar a distância da fonte e reduzir o tempo em que se permanece nas suas proximidades. Coberturas de chumbo podem ser utilizadas como proteção para pequenas fontes de radiação gama. Contadores Geiger podem detectar radiações gama e beta. Os dosímetros e as câmaras de bolso, os distintivos com película e os dosímetros de termoluminescência podem medir a exposição cumulativa à radiação gama. Todos esses detectores costumam ser utilizados nos serviços médicos e devem ser usados para ajudar a definir o nível de contaminação. A radiação alfa é mais difícil de detectar porque tem pouca capacidade de penetração. O detector de cintilação capaz de detectar radiação alfa não é usado com frequência nos serviços médicos.

DIRETRIZES PARA O MANEJO HOSPITALAR

A **Figura 263e.3** mostra um modelo de arranjo hospitalar para a triagem. As pessoas contaminadas externa ou internamente devem ser identificadas, descontaminadas externamente e, se necessário, tratadas imediata e especificamente para contaminação interna, conforme detalhado adiante. Em todos os outros casos, a necessidade de tratamento das lesões provocadas pela radiação não constitui emergência médica. As primeiras medidas, como a obtenção de amostras de sangue para avaliar a gravidade da exposição, determinar o tipo sanguíneo e realizar prova cruzada em antecipação a uma possível transfusão, devem ser adotadas imediatamente caso a SAR seja evidente ou haja suspeita de exposição corporal total.

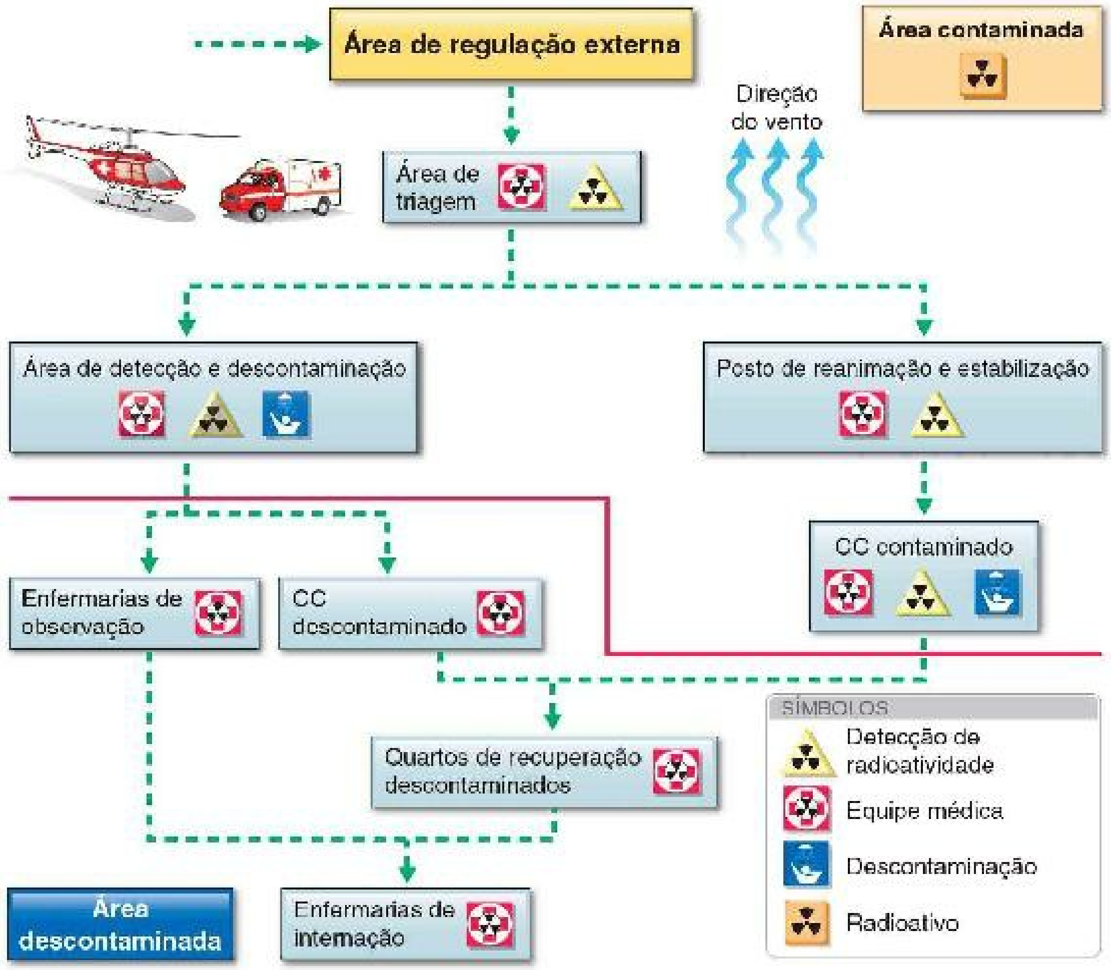
Área de regulação externa
Área contaminada
Direção do vento
Área de triagem
Área de detecção e descontaminação
Posto de reanimação e estabilização
Enfermarias de observação
CC descontaminado
CC contaminado
Quartos de recuperação descontaminados
Área descontaminada
Enfermarias de internação
SÍMBOLOS
Detecção de radioatividade
Equipe médica
Descontaminação
Radioativo

FIGURA 263e.3 Fluxograma de triagem hospitalar. CC, centro cirúrgico.

Na entrada do hospital, deve-se criar imediatamente uma área de descontaminação bem demarcada. A separação entre a área limpa e a contaminada é fundamental. A equipe médica das áreas contaminadas deve usar roupas de proteção, conforme observado anteriormente, e deve fazer rodízio em suas posições a cada 1-2 horas para garantir uma mínima exposição à radiação. Se os pacientes apresentarem lesões graves e necessitarem de cirurgia ou reanimação, eles devem ser transferidos diretamente para centros cirúrgicos ou instalações de reanimação “contaminados”, onde possam ser realizados os procedimentos salvadores. Quando esses pacientes estiverem clinicamente estabilizados, eles devem ser descontaminados. É importante obter detalhes sobre a exposição, investigar sinais prodrômicos da doença por radiação e realizar exame físico. Uma das formas mais simples de estimar clinicamente a gravidade da exposição é calcular o tempo decorrido até o início dos pródromos. Quanto mais rápido surgirem os sinais e sintomas prodrômicos, maior a exposição à radiação. Alguns exames laboratoriais devem ser realizados rotineiramente, inclusive hemograma completo e exame simples de urina. Se houver suspeita de contaminação interna, o paciente deve receber tratamento específico, conforme descrito adiante.

TRATAMENTO CONTAMINAÇÃO POR RADIONUCLÍDEOS

O **Quadro 263e.2** resume os protocolos terapêuticos comuns para a contaminação interna por radionuclídeos. O tratamento da contaminação interna por radionuclídeos (*descontaminação corporal*) deve ser iniciado, o mais rápido possível, depois da exposição suspeita ou comprovada. O limite superior aproximado de contaminação por radionuclídeos que pode ser razoavelmente ignorado sob o ponto de vista de segurança não está bem definido. Essa avaliação depende das circunstâncias do evento e dos recursos disponíveis. O Clinical Decision Guide dentro do National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) Report 161 é uma ferramenta de decisão para determinar a necessidade de tratamento para uma pessoa contaminada. A compra desses volumes por grandes centros de triagem (disponível em *http://www.ncrppublications.org/Reports/161_I*) pode ser um investimento prudente que ajudaria os profissionais de saúde em uma situação crítica a determinar quais pacientes devem ser submetidos à descontaminação corporal.

QUADRO 263e.2 FÁRMACOS COMUMENTE UTILIZADOS[a] **NO TRATAMENTO DA CONTAMINAÇÃO INTERNA POR RADIONUCLÍDEOS**

Medicamento	Administrado para os radionuclídeos	Via de administração	Dosagem	Duração	Mecanismo de ação
KI	^{131}I	VO	130 mg/dia para adultos > 40 anos com exposição da tireoide > 500 cGy, para adultos de 18-40 anos com exposição da tireoide > 10 cGy e para gestantes ou nutrizes com exposição da tireoide > 5 cGy; 65 mg/dia para crianças e adolescentes de 3-18 anos com exposição da tireoide > 5 cGy; 32,5 mg/dia para lactentes de 1 mês a 3 anos com exposição da tireoide > 5 cGy; 16 mg/dia para recém-nascidos e bebês até 1 mês com exposição da tireoide > 5 cGy	7 a 14 dias	Agente bloqueador
Zn-DTPA	Plutônio, *trans*-plutônio, ítrio, amerício, cúrio	IV	1 g em 250 mL de SF ou glicose a 5%, administrados em 1 a 2 h, ou injeção em bolo em 3 a 4 min	Até 5 dias	Agente quelante
		Inalação	1 g em diluição a 1:1 com água ou SF em 15 a 20 min		
		IM	1 g; não é recomendável em razão da dor		

Ca-DTPA	Plutônio, *trans*-plutônio, ítrio, amerício, cúrio	IV	1 g em 250 mL de SF ou glicose a 5%, administrados em 1 a 2 h, ou injeção em bolo em 3 a 4 min	Até 5 dias	Agente quelante
		Inalação	1 g em diluição a 1:1 com água ou SF em 15 a 20 min		
		IM	1 g; não é recomendável em razão da dor		
Bicarbonato	Urânio	IV	Duas ampolas de NaHCO$_3$ (44,3 mEq cada, 7,5%) em 1.000 mL de SF, 125 mL/L; ou uma ampola de NaHCO$_3$ (44,3 mEq, 7,5%) em 500 mL de SF, 500 mL/h	Em geral, IV nas primeiras 24 h; VO por mais 2 dias; a continuação do tratamento por > 3 dias é rara e pode ser realizada de acordo com a titulação da quantidade de urânio no corpo	Excreção aumentada por via renal
		VO	Dois comprimidos a cada 4 h, até pH urinário = 7 a 8, ou 4 g (8 comprimidos) 3 x/dia		
Azul da Prússia	^{137}Cs	VO	1 g 3 x/dia com 100 a 200 mL de água, até 10 g/dia	Três semanas, titulado por bioensaios com urina e fezes e contagem de corpo inteiro	Permutador de íon
Água	Trítio (^{3}H)	VO	> 3-4 L/d	Três semanas	Excreção da água
Gel de fosfato de alumínio	Estrôncio	VO	100 mL logo depois da exposição	Uma vez	Reduz a absorção intestinal
Hidróxido de alumínio	Estrôncio	VO	60 a 100 mL	Uma vez	Reduz a absorção intestinal

[a] Com exceção do KI e do azul da Prússia, essas substâncias não foram aprovadas com esse propósito pela U.S. Food and Drug Administration até a publicação desta obra.

Abreviações: IM, intramuscular; IV, intravenosa; SF, soro fisiológico; VO, via oral.

O objetivo é deixar a menor quantidade possível de radionuclídeos no organismo. O tratamento tem como metas reduzir a absorção e acelerar a eliminação e a excreção. Alguns dos agentes utilizados na descontaminação corporal não foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) para essas indicações e existem poucos dados clínicos que comprovem sua eficácia.

A depuração do trato gastrintestinal pode ser conseguida por lavagem gástrica com eméticos (como a apomorfina, 5-10 mg; ou ipeca em cápsulas de 1 ou 2 g ou 15 mL do xarope) ou pelo uso de purgativos, laxantes, permutadores de íons e antiácidos com alumínio. O azul da Prússia (1 g três vezes/dia, no mínimo por três semanas) é um permutador iônico utilizado para tratar a contaminação interna com césio-137. Os antiácidos que contêm alumínio (inclusive gel de fosfato de alumínio) podem reduzir a captação do estrôncio no intestino, desde que sejam administrados logo depois da exposição. O hidróxido de alumínio é menos eficaz.

A interação dos radionuclídeos com os tecidos pode ser impedida ou revertida pelo uso de agentes que bloqueiam a absorção, diluem, mobilizam ou liberam radionucleotídeos dos tecidos ou fazem a quelação de radionucleotídeos.

Os *agentes bloqueadores* impedem a entrada de materiais radioativos. O agente bloqueador reconhecidamente mais efetivo é o iodeto de potássio (KI), o qual bloqueia a captação do iodo radioativo (^{131}I) pela tireoide. O KI é mais eficaz quando é administrado na primeira hora depois da exposição, mas ainda é ativo até 6 horas depois da exposição. Em seguida, a eficácia declina até completar 24 horas desde a exposição; contudo, recomenda-se que o KI seja administrado até 48 horas depois da exposição. A dose do KI é baseada na idade do paciente, na exposição prevista da tireoide e no estado de gravidez e lactação. Adultos entre 18 e 40 anos devem receber 130 mg/dia durante 7-14 dias caso a exposição tenha sido $\geq$ 10 cGy de iodo radioativo. Outros agentes bloqueadores da tireoide são a propiltiouracila (100 mg três vezes/dia, durante oito dias) e o metimazol (10 mg três vezes/dia, durante dois dias; depois 5 mg três vezes/dia, durante seis dias). Esses agentes são um pouco menos efetivos que o KI.

Os *agentes diluentes* diminuem a absorção do radionuclídeo; por exemplo, a água pode ser utilizada como agente diluente no tratamento da contaminação pelo trítio (^{3}H). O volume recomendado é de 3 a 4 L/dia, por no mínimo três semanas.

Os *agentes mobilizadores* são mais eficazes quando administrados imediatamente; contudo, sua eficácia pode estender-se por até duas semanas depois da exposição. Esses agentes incluem fármacos antitireóideos, extrato de paratireoide, glicocorticoides, cloreto de amônio, diuréticos, expectorantes e inalantes. Todos devem aumentar a liberação dos radionuclídeos acumulados nos tecidos.

Os *agentes quelantes* podem ligar-se aos materiais radioativos e, em seguida, os complexos formados são excretados do corpo. Nesse sentido, o dietilenetriamina do ácido penta-acético (DTPA) em forma de Ca-DTPA ou Zn-DTPA é mais eficaz que o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA); este primeiro agente quelante foi aprovado pela FDA para tratar a contaminação interna por plutônio, amerício e cúrio, mas também tem ação quelante contra berquélio, califórnio ou qualquer material com número atômico > 92. O Ca-DTPA é mais efetivo que o Zn-DTPA durante as primeiras

24 horas após a contaminação interna e os dois fármacos são igualmente efetivos após as primeiras 24 horas. Se ambos estiverem disponíveis, o Ca-DTPA deve ser administrado como primeira dose. Se for necessário tratamento adicional, esse composto deve ser substituído pelo Zn-DTPA. A dose é de 1 g de Ca-DTPA ou Zn-DTPA dissolvido em 250 mL de soro fisiológico ou glicose a 5%, a qual é administrada diariamente por via IV em uma hora. A duração do tratamento quelante depende do grau de contaminação interna e da resposta do paciente. O DTPA também pode ser administrado por inalação nebulizada; 1 g é administrado em uma diluição 1:1 com água ou soro fisiológico em 15-20 minutos. O Zn-DTPA nebulizado é recomendado se a inalação for a única rota da contaminação interna. A via intravenosa (IV) é a preferida e deve ser utilizada se o mecanismo da contaminação interna for desconhecido, ou se provavelmente diversas vias de contaminação estiverem envolvidas. O penta-etil éster de DTPA é um pró-fármaco que tem um perfil de absorção oral favorável e cujos efeitos terapêuticos foram demonstrados em estudos de eficácia iniciais. Como ele pode ser administrado por via oral, esse profármaco pode ser mais útil em casos de vítimas em massa do que as formas IV ou nebulizada do fármaco. O tratamento da contaminação por urânio com DTPA está contraindicado em razão da lesão sinérgica dos rins.

A lavagem pulmonar pode reduzir a pneumonite induzida por radiação e está indicada apenas quando grandes quantidades do radionuclídeo entram nos pulmões e podem causar lesão grave por radiação. Esse procedimento deve ser realizado com anestesia.

ANÁLISE CLÍNICA DA RADIAÇÃO NO PACIENTE EXPOSTO

Uma das principais dificuldades do tratamento das vítimas expostas à radiação é determinar a gravidade da exposição. Logo após um evento terrorista, quando é feita a triagem das vítimas, é pouco provável que haja informações disponíveis sobre a fonte, a dose e o tempo de exposição. A avaliação clínica do paciente é a melhor abordagem e inclui anamnese, exame físico e observação quanto ao início dos pródromos da SAR. O início precoce do pródromo indica exposição de alto nível à radiação. As vítimas que chegam ao hospital referindo fraqueza profunda, náuseas, vômitos, diarreia ou convulsões provavelmente não sobrevivem, apesar das medidas de suporte. Pode-se realizar um número limitado de testes para estimar a exposição à radiação e a contaminação. A Biodosimetry Assessment Tool (BAT) facilita as decisões terapêuticas durante incidentes de exposição à radiação. Desenvolvida pelo U.S. Armed Forces Radiobiology Research Institute (AFRRI), a BAT fornece um método para estimar a exposição à radiação com base em uma única contagem de linfócitos, na taxa de depleção de linfócitos e no tempo entre a exposição e o início dos vômitos. Os algoritmos da BAT baseiam-se em grandes bancos de dados sobre exposição humana à radiação e estão disponíveis em *http://www.usuhs.mil/afrri/outreach/request.htm*. O paciente deve ser observado quanto aos sintomas clínicos e deve-se registrar a gravidade e o momento do início de náuseas, vômitos, cefaleia, anorexia, febre, hipotensão, taquicardia, fraqueza, alterações cognitivas, descamação da pele, diarreia e fezes sanguinolentas. O AFRRI Biodosimetry Worksheet (*http://www.usuhs.mil/afrri/outreach/pdf/afrriform331.pdf*) é um recurso útil para registros detalhados. Os exames iniciais devem incluir hemograma completo com contagem diferencial e plaquetometria, provas de função renal e dosagem dos eletrólitos, amilase sérica e proteína C-reativa sérica. Se houver suspeita de contaminação interna, devem ser obtidas amostras de fezes e urina. Amostras de *swab* nasal de ambas as narinas, coletadas nas primeiras 1-2 horas após a exposição, podem ser úteis para a determinação da inalação de radionuclídeos. Depois da expiração, cada *swab* é rotulado, vedado em um saco plástico e enviado para análise em laboratórios apropriados. Os pacientes expostos a 0,7 a 4 Gy desenvolvem pancitopenia dentro de 10 dias a oito semanas depois da exposição. Os linfócitos sofrem declínios mais rápidos, enquanto as contagens dos outros leucócitos e das plaquetas diminuem com menos rapidez. Os eritrócitos são os elementos sanguíneos menos vulneráveis.

As contagens absolutas de linfócitos devem ser repetidas a cada 4 a 6 horas nos primeiros 5-6 dias e são os indicadores iniciais mais valiosos porque constituem um marcador sensível dos danos causados pela radiação e correlacionam-se com a exposição e o prognóstico. Reduções de 50% na contagem absoluta de linfócitos nas primeiras 24 horas indicam danos significativos. A tipagem do antígeno leucocitário humano é necessária sempre que houver suspeita de dano irreversível à medula óssea. A análise cromossômica dos linfócitos pode detectar exposição às doses de radiação de apenas 0,03 a 0,06 Gy e, assim que for possível, devem ser obtidos 15 mL de sangue para esse propósito em um tubo de coleta heparinizado mantido sob refrigeração. As aberrações cromossômicas dos linfócitos visíveis no sangue periférico induzidas pela radiação incluem cromossomos dicêntricos e formas anulares que persistem por algumas semanas. Com a calibração de uma curva de dose-resposta, é possível avaliar a dose de radiação com base na presença dessas aberrações. A quantificação de cromossomos dicêntricos requer vários dias para ser concluída e está disponível apenas em alguns centros.

Outro método utilizado para estimar a exposição é o ensaio de micronúcleo com bloqueio de citocinese. Os micronúcleos podem ser resultantes dos fragmentos cromossômicos acêntricos, os quais se formam durante a exposição à radiação. A técnica para marcar os micronúcleos nos linfócitos do sangue periférico foi padronizada nos últimos anos. Essa pode ser uma ferramenta útil em exposições de pequena escala, mas não é factível em cenários de vítimas em massa.

ACOMPANHAMENTO

Em algumas situações, é recomendável acompanhamento em longo prazo dos pacientes expostos à radiação. Em geral, apenas os pacientes expostos a < 8 a 10 Gy por irradiação do corpo inteiro têm chances de sobreviver por períodos longos, embora estejam em risco de desenvolver cataratas, esterilidade e cânceres, bem como distúrbios pulmonares, renais e hematopoiéticos. De acordo com a idade, o sexo e o tipo e gravidade da exposição, esses pacientes precisam ser acompanhados por muitos anos. Um problema significativo de saúde pública é o risco de neoplasias secundárias nos indivíduos e nas populações expostos às doses baixas de radiação. Leucemia e cânceres de mama, cérebro, tireoide e pulmão são os mais comuns, mas a população exposta tem risco elevado de desenvolver muitos outros cânceres. É importante criar protocolos de acompanhamento apropriados baseados no tipo de exposição e na população exposta. Nos casos de contaminação interna, o acompanhamento de longo prazo deve ser concentrado no órgão em risco. É provável que seja necessário um suporte psicossocial substancial para a comunidade nos anos que se seguem a um ataque incluindo agentes radiológicos.

Parte 10: Doenças do sistema cardiovascular

SEÇÃO 1

INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

264

Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Joseph Loscalzo

A MAGNITUDE DO PROBLEMA

As doenças cardiovasculares abrangem as enfermidades graves mais prevalentes nos países industrializados e representam um problema que tem crescido rapidamente nos países em desenvolvimento **(Cap. 266e)**. As taxas de mortalidade ajustadas para idade por doenças coronarianas foram reduzidas em cerca de dois terços nas últimas quatro décadas nos Estados Unidos (EUA), o que reflete a identificação e redução de fatores de risco, assim como a melhora nos tratamentos e nas intervenções para controle de doença arterial coronariana, arritmias e insuficiência cardíaca. Apesar disso, as doenças cardiovasculares continuam sendo a causa mais comum de mortalidade, responsáveis por 35% de todos os óbitos, chegando a cerca de 1 milhão de casos letais a cada ano; cerca de 25% dessas mortes são súbitas. Além disso, as doenças cardiovasculares têm alta prevalência, tendo sido diagnosticadas em 80 milhões de adultos, ou 35% da população adulta. A prevalência crescente de obesidade **(Cap. 416)**, diabetes melito tipo 2 **(Cap. 417)** e síndrome metabólica **(Cap. 422)**, fatores de risco importantes para aterosclerose, atualmente ameaça reverter o progresso que havia sido obtido com redução da taxa de mortalidade por doença coronariana ajustada para a idade.

Durante muitos anos, a doença cardiovascular foi considerada mais comum nos homens do que nas mulheres. Na verdade, a porcentagem de todas as mortes causadas por doenças cardiovasculares é mais alta entre as mulheres (43%) do que entre os homens (37%) **(Cap. 6e)**. Além disso, embora o número absoluto de mortes secundárias à doença cardiovascular tenha diminuído entre os homens nas últimas décadas, entre as mulheres esse número tem, na verdade, aumentado. A inflamação, a obesidade, o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica parecem ter um papel mais importante no desenvolvimento da aterosclerose coronariana nas mulheres. A doença arterial coronariana (DAC) costuma estar mais associada à disfunção da microcirculação coronariana nas mulheres do que nos homens. A eletrocardiografia de esforço tem menor acurácia diagnóstica na predição de obstrução epicárdica nas mulheres.

HISTÓRIA NATURAL

As doenças cardiovasculares com frequência se manifestam agudamente, como no indivíduo previamente assintomático que sofre infarto agudo do miocárdio **(Cap. 295)**, ou no paciente previamente assintomático com miocardiopatia hipertrófica **(Cap. 287)**, ou com intervalo QT longo **(Cap. 277)**, cuja primeira manifestação clínica é síncope, ou até mesmo a morte súbita. Entretanto, o médico experiente é capaz de reconhecer o paciente com risco de evoluir com tais complicações muito antes da sua ocorrência e, em geral, tomar medidas para a sua prevenção. Por exemplo, um paciente com infarto agudo do miocárdio pode ter convivido com fatores de risco para a aterosclerose durante muitos anos. Se tais fatores de risco tivessem sido reconhecidos, sua eliminação ou redução poderia ter adiado ou prevenido o infarto. Do mesmo modo, um paciente portador de miocardiopatia hipertrófica talvez apresentasse sopro cardíaco há muitos anos, além de história familiar compatível com a doença. Esses achados poderiam levar ao exame ecocardiográfico e ao reconhecimento da condição patológica, com instituição do tratamento adequado, muito antes da ocorrência de uma manifestação aguda grave.

Já os pacientes com doença valvar ou miocardiopatia dilatada idiopática podem apresentar uma evolução longa com dispneia gradualmente progressiva e outras manifestações de insuficiência cardíaca crônica pontuadas por episódios de deterioração aguda que surgem apenas tardiamente no curso da doença. É essencial conhecer a história natural das diversas cardiopatias de forma a aplicar as medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas a cada estágio da doença, assim como para prover ao paciente e à sua família o prognóstico provável.

SINTOMAS CARDÍACOS

Os sintomas produzidos por cardiopatias, na maioria das vezes, são decorrentes de isquemia miocárdica, alteração da contração e/ou do relaxamento do miocárdio, obstrução do fluxo sanguíneo ou anormalidades na frequência ou no ritmo cardíaco. A isquemia, causada por desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio ao e pelo miocárdio, manifesta-se com maior frequência na forma de desconforto torácico **(Cap. 19)**, enquanto a redução na capacidade de bombeamento do coração geralmente causa fadiga e aumento da pressão intravascular a montante do ventrículo insuficiente. Nesse último caso, o resultado é acúmulo anormal de líquido com edema periférico **(Cap. 50)** ou congestão pulmonar e dispneia **(Cap. 47e)**. A obstrução do fluxo sanguíneo, como ocorre na estenose valvar, pode causar sintomas que se assemelham aos da insuficiência miocárdica **(Cap. 279)**. As arritmias cardíacas com frequência surgem de forma súbita e os sinais e sintomas resultantes – palpitação **(Cap. 52)**, dispneia, hipotensão e síncope **(Cap. 27)** – em geral ocorrem de forma abrupta, podendo desaparecer tão rapidamente quanto surgiram.

Embora dispneia, desconforto torácico, edema e síncope sejam manifestações fundamentais das cardiopatias, elas também podem ocorrer em outras situações. Assim, a dispneia pode ser observada em distúrbios tão diversos quanto doenças pulmonares, obesidade grave e ansiedade **(Cap. 47e)**. De forma semelhante, o desconforto torácico pode ser produzido por diversas causas não cardíacas e cardíacas além da isquemia miocárdica **(Cap. 19)**. O edema, um sinal importante nos casos com insuficiência cardíaca não tratada ou inadequadamente tratada, também pode ocorrer nos casos com doença renal primária e na cirrose hepática **(Cap. 50)**. A síncope ocorre não apenas nas arritmias cardíacas graves, mas também em diversas doenças neurológicas **(Cap. 27)**. A definição sobre tais sintomas serem ou não causados por alguma cardiopatia com frequência poderá ser dada após um exame clínico minucioso **(Cap. 267)**, complementado por exames não invasivos como eletrocardiografia em repouso e durante exercício **(Cap. 268)**, ecocardiografia, radiografia e outros exames de imagem cardíaca **(Cap. 270e)**.

As funções miocárdica ou coronariana adequadas em repouso podem ser insuficientes durante o exercício. Assim, a dispneia ou o desconforto torácico que surgem durante a atividade física são característicos dos pacientes com cardiopatia, enquanto o padrão inverso, ou seja, o desenvolvimento desses sintomas durante o repouso e sua remissão durante o esforço, raramente é observado nesses pacientes. Portanto, é importante questionar o paciente com cuidado acerca da relação de tais sintomas com o esforço.

É possível que muitos pacientes com doença cardiovascular sejam assintomáticos, tanto em repouso quanto durante esforço, mas tais pacientes podem se apresentar com algum achado anormal ao exame físico, como sopro cardíaco, elevação da pressão arterial ou alteração no eletrocardiograma (ECG) ou em exames de imagem. É importante avaliar o risco global de DAC em indivíduos assintomáticos usando uma combinação de sinais clínicos e exames subsidiários, incluindo a avaliação do colesterol total e suas frações, além de outros marcadores biológicos como a proteína C-reativa em alguns pacientes **(Cap. 291e)**. Considerando que a primeira manifestação clínica de DAC pode ser catastrófica – morte súbita cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico (AVE) em indivíduos previamente assintomáticos –, é fundamental que se identifique aqueles que estão sob risco elevado para tais eventos, de forma que se possa proceder a exames mais aprofundados e instituir medidas preventivas.

DIAGNÓSTICO

Segundo as diretrizes da New York Heart Association (NYHA), para um diagnóstico cardíaco completo os seguintes elementos devem ser sistematicamente considerados:

1. *A etiologia subjacente*. A doença é de origem congênita, hipertensiva, isquêmica ou inflamatória?
2. *As alterações anatômicas*. Quais câmaras estão envolvidas? Estão hipertrofiadas, dilatadas ou ambas? Quais valvas estão afetadas? Elas estão insuficientes e/ou estenóticas? Há comprometimento do pericárdio? Houve infarto do miocárdio?
3. *As alterações fisiológicas*. Existe arritmia? Há evidências de insuficiência cardíaca congestiva ou de isquemia miocárdica?
4. *A incapacidade funcional*. Qual o grau de atividade física necessária para desencadear sintomas? A classificação produzida pela NYHA é útil para a descrição da incapacidade funcional **(Quadro 264.1)**.

QUADRO 264.1 CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION

Classe I
Nenhuma limitação às atividades físicas
Nenhum sintoma com os esforços habituais

Classe II
Limitação leve às atividades físicas
As atividades habituais causam sintomas

Classe III
Limitação marcante para as atividades físicas
Atividades menores do que as habituais causam sintomas
Assintomático em repouso

Classe IV
Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem apresentar desconforto
Sintomas mesmo em repouso

Fonte: Modificado de The Criteria Committee of the New York Heart Association.

Um exemplo pode ser útil para ilustrar a importância do estabelecimento de um diagnóstico completo. Em um paciente que apresente desconforto torácico aos esforços, a identificação de isquemia miocárdica como etiologia terá importância clínica fundamental. Entretanto, o simples reconhecimento da isquemia não será suficiente para definir a estratégia terapêutica ou o prognóstico e será necessário que se identifiquem as alterações anatômicas subjacentes responsáveis pela isquemia miocárdica, isto é, aterosclerose coronariana ou estenose aórtica, e até que seja analisada a possível contribuição de outras alterações fisiológicas que potencialmente provocam desequilíbrio entre oferta e demanda miocárdica de oxigênio, como anemia grave, tireotoxicose ou taquicardia supraventricular. Por fim, a gravidade da disfunção deve orientar a extensão e o caráter urgente ou não da investigação diagnóstica e influenciar decisivamente na escolha da estratégia terapêutica.

A definição de um diagnóstico cardiológico correto e completo geralmente começa com a anamnese e o exame físico **(Cap. 267)**. De fato, o exame clínico permanece sendo a base para o diagnóstico de uma ampla variedade de enfermidades. O exame clínico pode ser complementado por cinco tipos de exames laboratoriais: (1) ECG **(Cap. 268)**, (2) exames não invasivos de imagem (radiografia de tórax, ecocardiografia, cintilografia, tomografia computadorizada, tomografia com emissão de pósitrons e ressonância magnética) **(Cap. 270e)**, (3) exames de sangue para avaliação de risco cardiovascular (p. ex., dosagens dos lipídeos e da proteína C-reativa **[Cap. 291e]**) ou da função cardíaca (p. ex., peptídeo natriurético cerebral [BNP] **[Cap. 279]**), (4) em alguns casos, exames invasivos especializados (p. ex., cateterismo cardíaco e arteriografia coronariana **[Cap. 272]**), e (5) testes genéticos para identificação de doenças cardíacas monogênicas (p. ex., miocardiopatia hipertrófica **[Cap. 287]**, síndrome de Marfan **[Cap. 427]** e anormalidades nos canais iônicos cardíacos que levam ao prolongamento do intervalo QT com aumento do risco de morte súbita **[Cap. 276]**). Tais exames estão se tornando mais acessíveis.

HISTÓRIA FAMILIAR

Ao se fazer a anamnese de um paciente com doença cardiovascular conhecida ou suspeita, deve-se dar atenção especial à história familiar. A agregação familiar é comum em muitas formas de cardiopatia. A transmissão mendeliana de defeitos monogênicos pode ocorrer na miocardiopatia hipertrófica **(Cap. 287)**, síndrome de Marfan **(Cap. 427)** e morte súbita associada à síndrome do QT longo **(Cap. 277)**. A doença coronariana prematura, a hipertensão essencial, o diabetes melito tipo 2 e a hiperlipidemia (os fatores de risco mais importantes para DAC) geralmente são distúrbios poligênicos. Embora nesses casos a transmissão familiar possa ser menos evidente do que nas enfermidades monogênicas, a história familiar também pode ser útil na avaliação do risco e do prognóstico. A incidência mais alta de doenças cardiovasculares em determinadas famílias pode ocorrer não apenas em função de fatores genéticos, mas relacionada com padrões alimentares ou comportamentais familiares, como ingestão excessiva de sal ou de calorias e tabagismo.

AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO FUNCIONAL

Quando se pretende determinar a gravidade do comprometimento funcional em um paciente com cardiopatia, é aconselhável verificar com que frequência e intensidade esse paciente praticava atividades físicas antes do início dos sintomas. Assim, não é suficiente estabelecer que o paciente se queixa de dispneia. A falta de ar que surge após o paciente ter subido rapidamente dois longos lances de escada denota comprometimento funcional muito menos intenso que o aparecimento dos mesmos sintomas após alguns passos em um terreno plano. Também se deve considerar o grau de atividade física habitual, seja no trabalho, seja em atividades recreativas. A ocorrência de dispneia em um maratonista com bom condicionamento físico após subir dois lances de escada é muito mais significativa que o aparecimento desse sintoma em uma pessoa previamente sedentária após subir um lance de escada. Na história clínica devem-se obter informações detalhadas sobre o esquema terapêutico do paciente. Por exemplo, a persistência ou o aparecimento de edema, dispneia e outras manifestações de insuficiência cardíaca em um paciente que esteja tomando doses adequadas de diuréticos e outras terapias para insuficiência cardíaca **(Cap. 279)** é muito mais grave que as mesmas manifestações em paciente sem tratamento. De forma semelhante, a ocorrência de angina de peito a despeito de tratamento com doses ideais de múltiplos agentes antianginosos **(Cap. 293)** é mais grave do que em paciente sem tratamento. Para tentar determinar a evolução dos sintomas e, dessa forma, a gravidade da doença subjacente, pode ser útil investigar quais tarefas específicas, se existirem, o paciente era capaz de executar há seis meses ou um ano e que no presente não consegue mais realizar.

ELETROCARDIOGRAFIA

(Ver também o Cap. 268.) Embora o ECG deva ser realizado nos pacientes com suspeita ou diagnóstico de cardiopatia, com exceção da identificação de arritmias, alterações da condução, hipertrofia ventricular e infarto agudo do miocárdio, esse exame não costuma estabelecer um diagnóstico específico. O espectro de achados eletrocardiográficos normais é amplo e o traçado pode ser significativamente afetado por diversos fatores não cardíacos, como idade, biotipo e concentração sérica de eletrólitos. Em geral, as alterações eletrocardiográficas devem ser interpretadas à luz das outras alterações cardiovasculares encontradas.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM SOPRO CARDÍACO

(Fig. 264.1.) A causa de um sopro cardíaco com frequência pode ser descrita imediatamente por meio da avaliação sistemática de suas características principais, como momento do ciclo cardíaco em que ocorre, duração, intensidade, qualidade, frequência, configuração, localização e irradiação, interpretadas à luz da anamnese, do exame físico geral e de outras características do exame cardíaco, como descrito no **Cap . 267**.

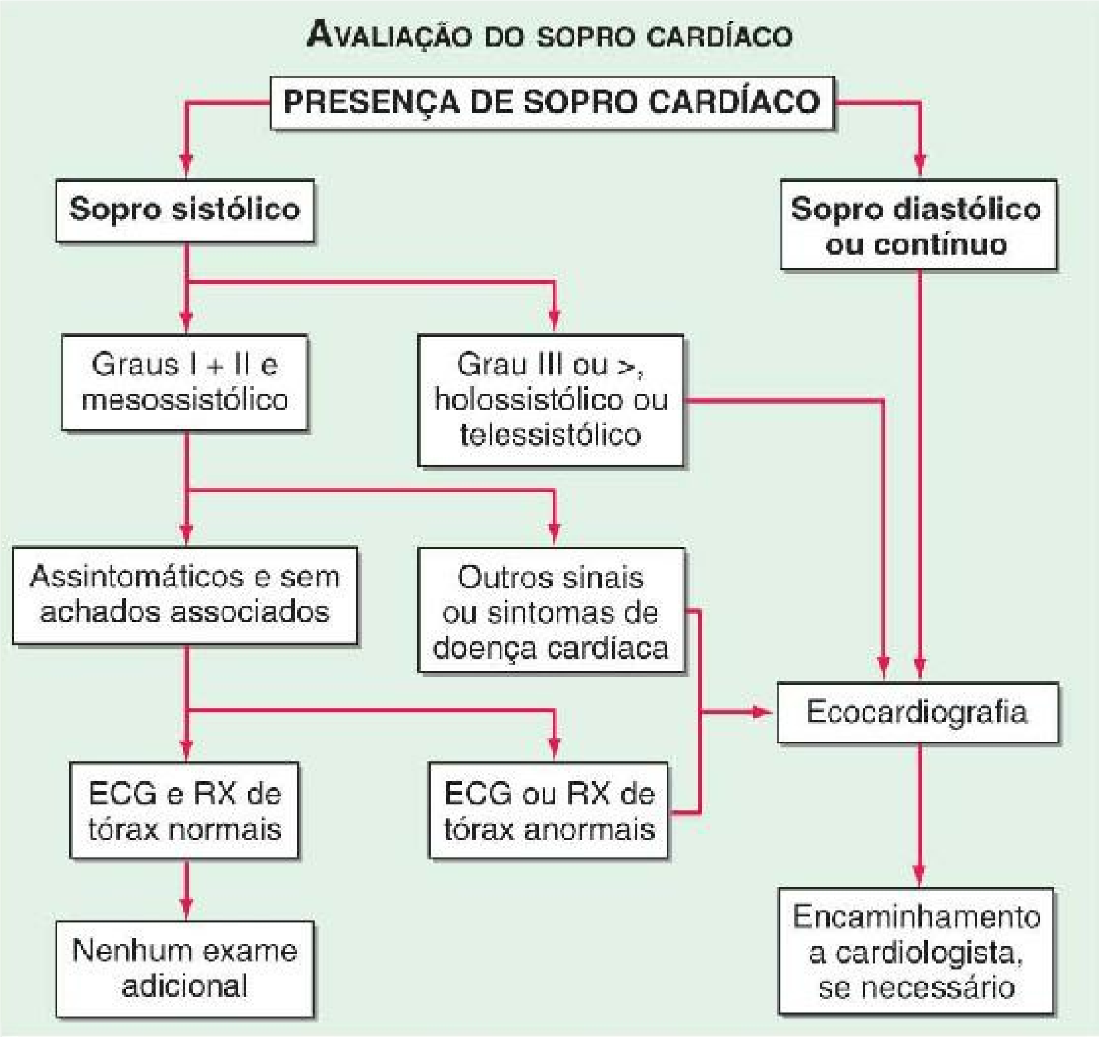
AVALIAÇÃO DO SOPRO CARDÍACO
PRESENÇA DE SOPRO CARDÍACO
Sopro sistólico
Sopro diastólico ou contínuo
Graus I + II e mesossistólico
Grau III ou >, holossistólico ou telessistólico
Assintomáticos e sem achados associados
Outros sinais ou sintomas de doença cardíaca
Ecocardiografia
ECG e RX de tórax normais
ECG ou RX de tórax anormais
Nenhum exame adicional
Encaminhamento a cardiologista, se necessário

FIGURA 264.1 Abordagem ao paciente com sopro cardíaco. ECG, eletrocardiograma; RX, raio X. *(De RA O'Rourke, in Primary Cardiology, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman [eds]. Philadelphia, Saunders, 2003.]*

A maioria dos sopros cardíacos é mesossistólica e suave (graus I a II/VI). Quando um sopro desses é auscultado em uma criança ou um jovem assintomático *sem* outras evidências de cardiopatia no exame físico, costuma ser benigno e a ecocardiografia em geral não é necessária. Por outro lado, indicam-se ecocardiograma bidimensional e Doppler **(Cap. 270e)** nos pacientes com sopro sistólico intenso (graus ≥ III/VI), especialmente aqueles holo ou telessistólicos e na maioria dos pacientes com sopro diastólico ou contínuo.

ARMADILHAS EM MEDICINA CARDIOVASCULAR

A crescente subespecialização na medicina interna e o aprimoramento de técnicas diagnósticas avançadas em cardiologia podem levar a várias consequências indesejáveis. Como exemplos, temos os seguintes:

1. O não reconhecimento por parte de médicos *não cardiologistas* de manifestações cardíacas importantes de doenças sistêmicas. Por exemplo, a presença de estenose mitral, forame oval patente e/ou arritmias atriais transitórias deve ser considerada em paciente com AVE, assim como a possibilidade de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* deve ser investigada em paciente com esclerodermia ou síndrome de Raynaud. O exame cardiovascular deve ser realizado para identificar e estimar a gravidade do comprometimento cardiovascular que acompanha os distúrbios não cardíacos.
2. O não reconhecimento pelo *cardiologista* de distúrbios sistêmicos subjacentes nos pacientes com doenças cardíacas. Por exemplo, a possibilidade de hipertireoidismo deve ser considerada nos pacientes idosos com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca inexplicada e deve-se investigar a possibilidade de doença de Lyme nos pacientes com bloqueio atrioventricular intermitente. Uma anormalidade cardiovascular pode fornecer a pista-chave para o reconhecimento de algum distúrbio sistêmico. Por exemplo, o derrame pericárdico inexplicável pode ser um indício precoce de tuberculose ou de neoplasia.
3. A dependência e o uso excessivo de exames laboratoriais, em particular de exames invasivos, para avaliação do sistema cardiovascular. O cateterismo cardíaco e a arteriografia coronariana **(Cap. 272)** fornecem informações diagnósticas precisas que podem ser cruciais para o desenvolvimento de um plano terapêutico nos pacientes com diagnóstico ou suspeita de DAC. Ainda que se tenha dado muita atenção a tais exames, é importante reconhecer que eles são *complementares* e não *substituem* o exame cuidadoso com técnicas clínicas não invasivas. Uma arteriografia coronariana não deve ser realizada sem que antes tenha sido obtida uma história meticulosa nos pacientes com dor torácica em suspeita de cardiopatia isquêmica. Embora a arteriografia coronária possa determinar se as coronárias estão obstruídas e em que extensão, os resultados do procedimento com frequência não fornecem uma resposta definitiva à questão sobre a queixa de desconforto torácico do paciente poder ser atribuída ou não à aterosclerose coronariana e sobre haver indicação ou não de revascularização.

   Apesar do seu valor, os exames invasivos impõem riscos de pequena magnitude ao paciente, envolvem desconforto, custos substanciais e sobrecarregam as instituições médicas. Portanto, devem ser realizados apenas quando se antecipa que seus resultados possam modificar o tratamento do paciente.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA

A prevenção da doença cardíaca, especialmente da DAC, é uma das tarefas mais importantes dos profissionais de saúde da atenção primária, assim como dos cardiologistas. A prevenção inicia-se com a avaliação do risco, que deve ser seguida por atenção aos hábitos de vida, com discussão sobre as metas de chegar ao peso ideal, abandonar o tabagismo, além de controlar de forma agressiva todos os níveis anormais de fatores de risco, como hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes melito **(Cap. 417)**.

Após ter-se estabelecido o diagnóstico completo nos pacientes sabidamente portadores de cardiopatia, em geral há várias opções terapêuticas disponíveis. Podemos usar vários exemplos para demonstrar alguns dos princípios da terapêutica cardiovascular:

1. Não havendo evidências de cardiopatia, o paciente deve ser informado sobre essa avaliação *sem* qualquer indicação para que retorne periodicamente com o objetivo de repetir os exames. Se não houver evidências de doença, a atenção contínua poderá levar o paciente a desenvolver uma preocupação indevida acerca da possibilidade de doença cardíaca.
2. Se não houver evidências de doença cardiovascular, mas o paciente tiver um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica **(Cap. 293)**, deve-se definir um plano para sua redução e o paciente deve ser reexaminado periodicamente para avaliar a adesão e a eficácia da redução do risco.
3. Os pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos com valvopatia anatomicamente grave devem ser avaliados periodicamente, a cada 6 a 12 meses, por meio de exames clínicos e não invasivos. Sinais precoces de deterioração da função ventricular podem significar a necessidade de tratamento cirúrgico antes do aparecimento de sintomas incapacitantes, de lesão miocárdica irreversível e que o risco cirúrgico torne-se excessivo **(Cap. 283)**.
4. Nos pacientes com DAC **(Cap. 293)**, as diretrizes clínicas disponíveis devem ser consideradas antes de se decidir sobre a forma de tratamento (clínico, intervenção coronariana percutânea ou revascularização cirúrgica). É possível que a revascularização mecânica esteja sendo empregada com frequência excessiva nos Estados Unidos (EUA) e aquém do ideal na Europa Oriental e nas nações em desenvolvimento. A simples presença de angina de peito e/ou a demonstração de obstrução crítica de artéria coronária à angiografia não deveriam produzir de forma

reflexa a decisão de tratar o paciente por meio de revascularização. Ao contrário, essas intervenções devem ser limitadas aos pacientes com DAC cuja angina não tenha respondido adequadamente ao tratamento clínico ou para aqueles casos nos quais já se tenha demonstrado que a revascularização é capaz de melhorar a história natural (p. ex., síndrome coronariana aguda ou DAC com comprometimento de múltiplos vasos e disfunção ventricular esquerda).

265e

Biologia básica do sistema cardiovascular

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

OS VASOS SANGUÍNEOS

ULTRAESTRUTURA VASCULAR

Os vasos sanguíneos participam da homeostase "momento a momento" e contribuem para a fisiopatologia das doenças de quase todos os órgãos. Assim, o conhecimento dos fundamentos da biologia vascular fornece a base para a compreensão do funcionamento normal de todos os sistemas orgânicos e de diversas doenças. Os menores vasos sanguíneos, os capilares, são formados por uma camada única de células endoteliais apostas a uma membrana basal, adjacentes a células ocasionais semelhantes ao músculo liso, as quais são conhecidas como *pericitos* **(Fig. 265e.1*A*)**. Diferentemente do que ocorre com os vasos maiores, os pericitos não recobrem todo o microvaso para formar uma bainha contínua. As artérias caracteristicamente têm estrutura trilaminar **(Fig. 265e.1*B*-*E*)**. A *íntima* é formada por uma monocamada de células endoteliais em continuidade com aquelas dos capilares. A camada média, ou *túnica média*, é formada por camadas de células musculares lisas; nas veias, essa túnica média pode conter apenas algumas fileiras de células musculares lisas **(Fig. 265e.1*B*)**. A camada externa, o u *adventícia*, é formada por matriz celular frouxa com fibroblastos ocasionais, mastócitos e terminações nervosas. As artérias maiores possuem sua própria vasculatura, a *vasa vasorum*, que nutre a parte externa da túnica média. Em muitas veias a adventícia supera em espessura a camada íntima.

O tônus das arteríolas musculares regula a pressão sanguínea e o fluxo que atravessa os diversos leitos arteriais. Essas artérias menores possuem uma túnica média relativamente espessa em relação à adventícia **(Fig. 265e.1*C*)**. As artérias musculares de tamanho médio, de forma semelhante, contêm uma túnica média proeminente **(Fig. 265e.1*D*)**; a aterosclerose costuma afetar esse tipo de artéria muscular. As artérias elásticas maiores possuem uma túnica média muito mais estruturada, formada por faixas concêntricas de células musculares lisas intercaladas com extratos de matriz extracelular rica em elastina entre camadas de células musculares lisas **(Fig. 265e.1*E*)**. As artérias maiores possuem uma lâmina elástica interna claramente demarcada que forma uma barreira entre a íntima e a média. Uma lâmina elástica externa separa a camada média arterial da adventícia circundante.

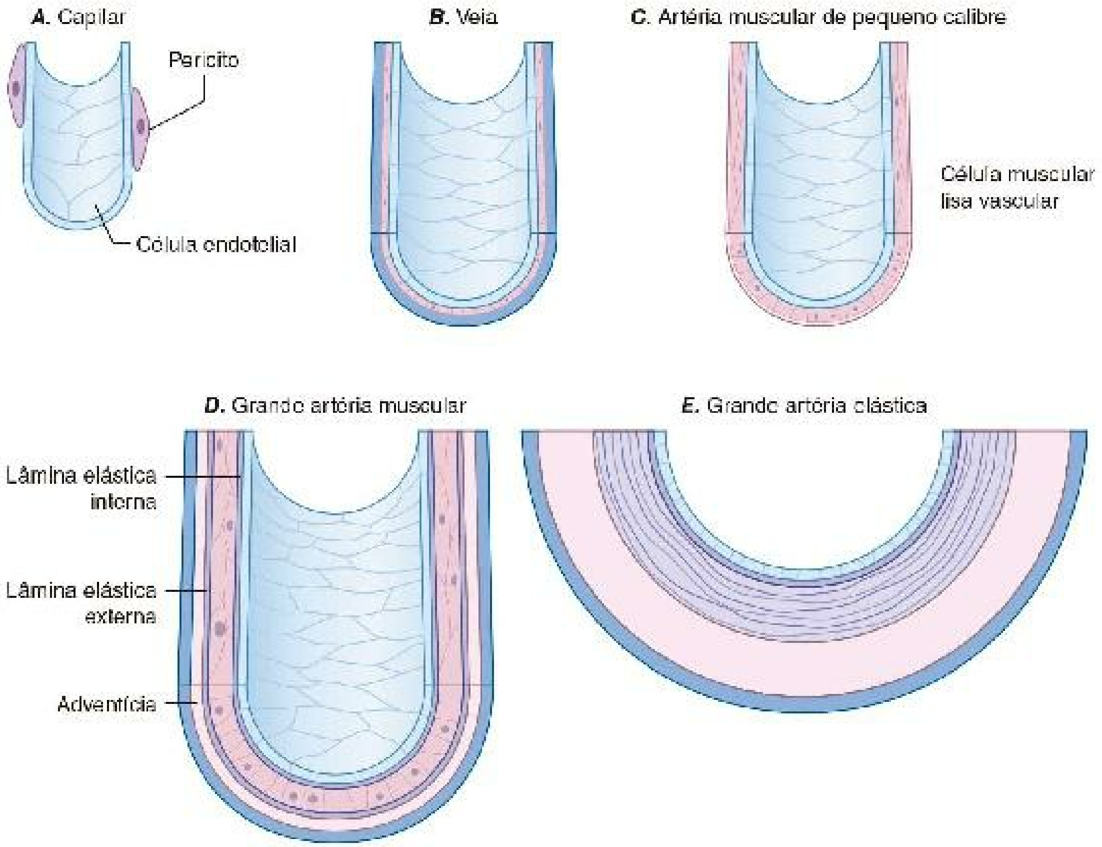
A. Capilar
Pericito
Célula endotelial
B. Veia
C. Artéria muscular de pequeno calibre
Célula muscular lisa vascular
D. Grande artéria muscular
Lâmina elástica interna
Lâmina elástica externa
Adventícia
E. Grande artéria elástica

FIGURA 265e.1 Esquema mostrando a estrutura dos diversos tipos de vasos sanguíneos. ***A.*** Os capilares são formados por um tubo endotelial em contato com uma população descontínua de pericitos. ***B.*** As veias caracteristicamente apresentam camada média mais fina e adventícia espessa. ***C.*** Uma artéria muscular de pequeno calibre apresenta uma túnica média proeminente. ***D.*** As artérias musculares maiores têm uma camada média proeminente com células musculares lisas incrustadas em uma matriz extracelular complexa. ***E.*** As grandes artérias elásticas possuem camadas cilíndricas de tecido elástico alternadas com anéis concêntricos de células musculares lisas.

ORIGEM DAS CÉLULAS VASCULARES

Nas artérias humanas, a túnica íntima com frequência contém células musculares lisas ocasionais sob a monocamada de células vasculares endoteliais. A origem embrionária das células musculares lisas é diversa nos diferentes tipos de artéria. Algumas células musculares lisas de artérias da parte superior do corpo derivam da crista neural, enquanto as artérias da parte inferior em geral recrutam células musculares lisas de estruturas mesodérmicas vizinhas durante o desenvolvimento. Derivados do órgão pró-epicárdio, estrutura da qual se origina o epicárdio cardíaco, contribuem para as células musculares lisas vasculares das artérias coronárias. Células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea podem ajudar a reparar artéria danificadas ou envelhecidas.

Além disso, células-tronco vasculares multipotentes residentes na parede dos vasos podem originar células musculares lisas que se acumulam nas artérias danificadas ou ateromatosas (Caps. 88, 89e e 90e).

BIOLOGIA DA CÉLULA VASCULAR

Célula endotelial A principal célula da íntima vascular, a célula endotelial, tem diversas funções na saúde e na doença. O endotélio faz a interface entre tecidos e compartimento sanguíneo. Ele, portanto, deve regular de forma seletiva a entrada de moléculas e de células nos tecidos. A capacidade das células endoteliais de servir como uma barreira seletivamente permeável deixa de existir em muitos distúrbios, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial e doença renal. A desregulação na permeabilidade também ocorre no edema pulmonar e em outras situações de “derrame capilar”.

O endotélio também participa na regulação local do fluxo sanguíneo e do calibre vascular. Substâncias endógenas produzidas pelas células endoteliais, como prostaciclinas, fator hiperpolarizante derivado do endotélio, óxido nítrico (NO) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), produzem estímulos vasodilatadores tônicos sob condições fisiológicas *in vivo* (Quadro 265e.1). A produção deficiente ou o catabolismo excessivo do NO prejudica essa função vasodilatadora dependente do endotélio e talvez contribua para a vasoconstrição excessiva que acompanha diversas situações patológicas. A mensuração da variação do fluxo mediado por dilatação permite avaliar a função de vasodilatação endotelial em humanos (Fig. 265e.2). Por outro lado, as células endoteliais também produzem, de forma regulada, substâncias vasoconstritoras potentes, como a endotelina. Em condições patológicas (p. ex., exposição excessiva à angiotensina II), a produção em excesso de substâncias reativas ao oxigênio, como o ânion superóxido (O_2^-), pelas células endoteliais ou pelas células musculares lisas, pode produzir estresse oxidativo local com inativação do NO.

QUADRO 265e.1 **FUNÇÕES ENDOTELIAIS NA SAÚDE E NA DOENÇA**

Propriedades homeostáticas	Propriedades disfuncionais
Equilíbrio otimizado entre vasodilatação e vasoconstrição	Dilatação prejudicada, vasoconstrição
Antitrombótica, pró-fibrinolítica	Pró-trombótica, antifibrinolítica
Anti-inflamatória	Pró-inflamatória
Antiproliferativa	Pró-proliferativa
Antioxidante	Pró-oxidante
Permeabilidade seletiva	Função de barreira prejudicada

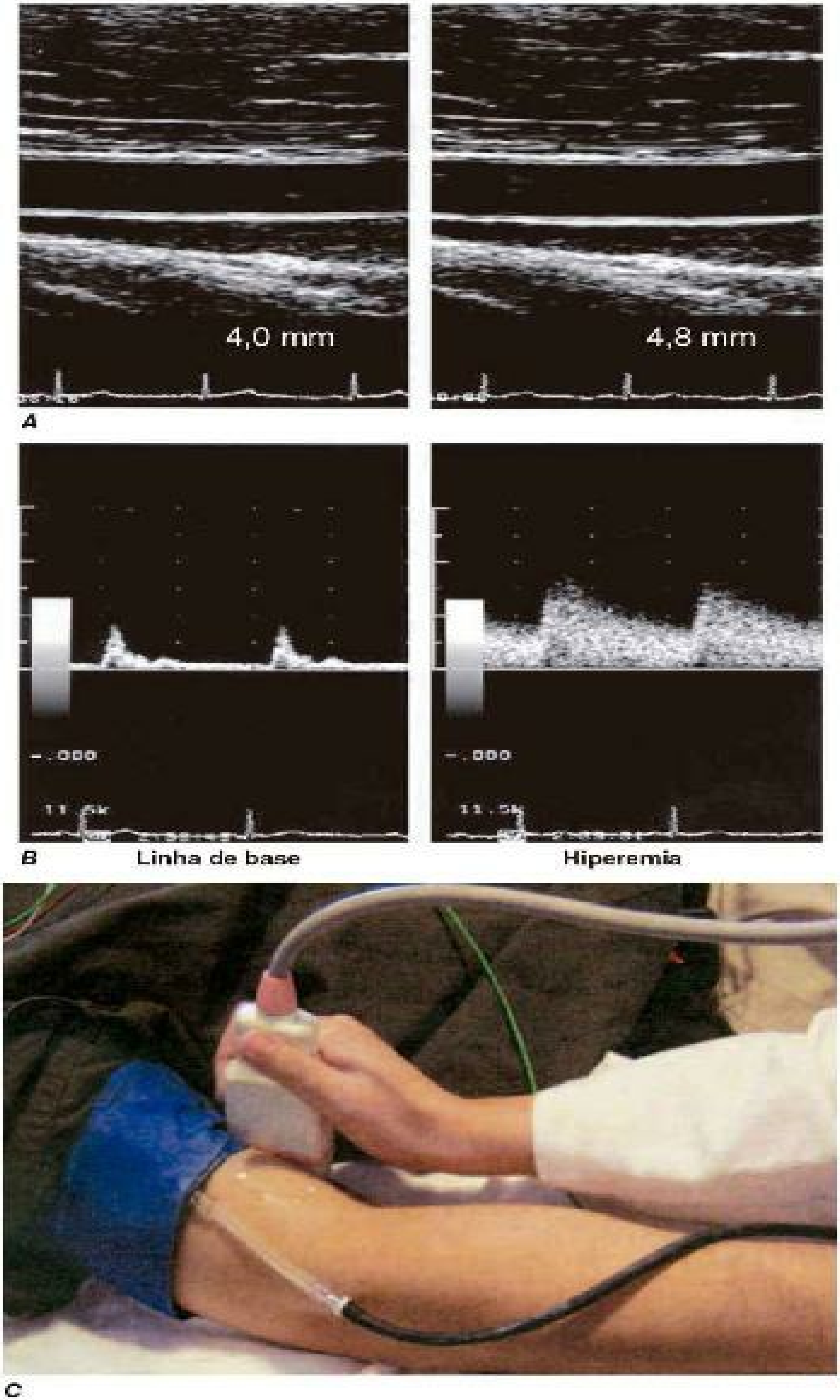
4,0 mm
4,8 mm
A
-.000
-.000
B
Linha de base
Hiperemia
C

FIGURA 265e.2 Avaliação *in vivo* da função endotelial usando um manguito de pressão para obstrução seguida de liberação. Durante o esvaziamento do manguito, uma sonda de ultrassom monitora a alteração no diâmetro (***A***) e no fluxo sanguíneo (***B***) da artéria braquial (***C***). *(Reproduzida, com autorização, de J Vita, MD.)*

A monocamada endotelial tem um papel crítico nos processos inflamatórios relacionados com as defesas normais do hospedeiro e nos estados patológicos. O endotélio normal resiste ao contato prolongado com os leucócitos sanguíneos; entretanto, quando ativadas por produtos bacterianos, como endotoxinas ou citocinas pró-inflamatórias liberadas nas infecções ou nos traumatismos, as células endoteliais passam a expressar diversas moléculas de adesão leucocitária que se ligam a vários tipos de leucócitos. As células endoteliais parecem recrutar seletivamente diferentes tipos de leucócitos para as diversas condições patológicas. As moléculas de adesão e as quimioquinas geradas durante infecções bacterianas agudas tendem a recrutar granulócitos. Nas doenças inflamatórias crônicas, como a tuberculose ou a aterosclerose, as células endoteliais expressam moléculas de adesão que favorecem o recrutamento de monócitos que caracteristicamente se acumulam nessas condições.

O endotélio também regula dinamicamente a trombose e a hemostasia. O NO, além de suas propriedades vasodilatadoras, limita a ativação e a agregação plaquetárias. Assim como o NO, a prostaciclina produzida pelas células endoteliais sob condições normais não apenas estimula a vasodilatação como também antagoniza a ativação e a agregação plaquetárias. A trombomodulina, expressa sobre a superfície das células endoteliais, liga-se à trombina em baixas concentrações e inibe a coagulação ativando a via da proteína C inativando os fatores Va e VIIIa da coagulação e, dessa forma, contrapondo-se à formação de trombos. A superfície das células endoteliais contém glicosaminoglicanos sulfatados de heparina, os quais garantem uma cobertura antitrombótica à vasculatura. As células endoteliais também participam ativamente da fibrinólise e de sua regulação. Elas expressam receptores e ativadores do plasminogênio e produzem o ativador do plasminogênio do tipo tecidual. Por meio da produção local de plasmina, a monocamada endotelial normal é capaz de promover a lise de trombos em formação.

Quando ativadas por citocinas inflamatórias, endotoxinas bacterianas ou angiotensina II, por exemplo, as células endoteliais podem produzir quantidades substanciais do principal inibidor da fibrinólise, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Assim, em condições patológicas, a célula endotelial pode promover o acúmulo local de trombo em vez de combatê-lo. Os estímulos inflamatórios também induzem a expressão do potente pró-coagulante fator tecidual, um contribuidor para a coagulação intravascular disseminada na sepse.

As células endoteliais também participam na fisiopatologia de diversas doenças imunomediadas. A lise de células endoteliais provocada pelo complemento é um exemplo de lesão tecidual mediada imunologicamente. A apresentação de complexos antigênicos de histocompatibilidade estranhos ao hospedeiro pelas células endoteliais nos aloenxertos de órgãos sólidos pode promover arteriopatia no aloenxerto. Além disso, a lesão endotelial imunomediada pode contribuir em alguns pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica e nos pacientes com síndrome hemolítico-urêmica. Portanto, além do seu envolvimento nas respostas imunes inatas, as células endoteliais participam ativamente tanto da resposta imune humoral quanto da celular.

As células endoteliais regulam o crescimento das células musculares lisas subjacentes. Os glicosaminoglicanos sulfatados de heparina elaborados pelas células endoteliais podem inibir a proliferação de células musculares lisas. Por outro lado, quando expostas a diversos estímulos nocivos, as células endoteliais são capazes de produzir fatores de crescimento e quimiotáticos, como o fator de crescimento derivado de plaquetas, que promovem a migração e a proliferação de células musculares lisas vasculares. A produção desregulada dessas moléculas estimuladoras do crescimento promove o acúmulo de músculo liso nas lesões ateroscleróticas.

Célula muscular lisa vascular A célula muscular lisa vascular, o principal tipo celular da camada média dos vasos sanguíneos, também contribui ativamente com a patobiologia vascular. A contração e o relaxamento das células musculares lisas ao nível das artérias musculares controlam a pressão arterial e, assim, o fluxo sanguíneo regional e a pós-carga experimentada pelo ventrículo esquerdo (ver adiante). O tônus vasomotor das veias, determinado pelo tônus da célula muscular lisa, regula a capacitância da árvore venosa e influencia a pré-carga experimentada por ambos os ventrículos. As células musculares lisas do vaso adulto raramente sofrem replicação na ausência de lesão arterial ou de ativação inflamatória. A proliferação e a migração das células musculares lisas arteriais associadas à modulação funcional, caracterizada por menor conteúdo de proteínas contráteis e maior produção de macromoléculas da matriz extracelular, podem contribuir para o desenvolvimento de estenoses arteriais na aterosclerose, para o remodelamento arteriolar capaz de manter e propagar a hipertensão e, ainda, para a resposta hiperplásica nas artérias lesadas por intervenção percutânea. Na circulação pulmonar, a migração e a proliferação da musculatura lisa contribuem de forma decisiva para a doença vascular pulmonar que ocorre gradualmente em resposta aos estados mantidos de alto fluxo, como aqueles que ocorrem nos *shunts* esquerdo-direitos. Essa doença vascular pulmonar representa um grande obstáculo para o tratamento de muitos pacientes com doença cardíaca congênita do adulto. Entre outros mediadores, os microRNAs foram identificados como reguladores potentes dessa transição, oferecendo novos alvos para intervenção.

As células musculares lisas secretam grande parte da matriz extracelular vascular. A produção excessiva de colágeno e de glicosaminoglicanos contribui para o remodelamento e para as alterações nas funções e na biomecânica das artérias afetadas por hipertensão ou aterosclerose. Nas grandes artérias elásticas, a síntese de elastina pelas células do músculo liso serve para manter não apenas a estrutura arterial, mas também a função hemodinâmica. A capacidade das grandes artérias elásticas, como a aorta, de acumular energia cinética durante a sístole garante a perfusão tecidual durante a diástole. A rigidez arterial associada ao envelhecimento ou a doenças, e manifesta pelo aumento da pressão de pulso, aumenta a pós-carga ventricular e está associada a piores desfechos.

Assim como as células endoteliais, as células musculares lisas não apenas respondem aos estímulos vasomotores ou inflamatórios elaborados por outros tipos celulares, como também podem servir como fonte de tais estímulos. Por exemplo, quando expostas a endotoxinas bacterianas ou a outros estímulos, as células musculares lisas produzem citocinas e outros mediadores inflamatórios. Da mesma forma que as células endoteliais, durante a ativação inflamatória, as células musculares lisas produzem mediadores pró-trombose, como o fator tecidual, a proteína antifibrinolítica PAI-1 e outras moléculas que modulam a trombose e a fibrinólise. As células musculares lisas também produzem fatores de crescimento autócrinos capazes de amplificar as respostas hiperplásicas à lesão arterial.

Função da célula muscular lisa vascular As células musculares lisas determinam o tônus vascular. Essas células se contraem quando estimuladas pela elevação na concentração intracelular do cálcio produzida pelo influxo deste íon pela membrana plasmática e por sua liberação dos depósitos intracelulares **(Fig. 265e.3)**. Nas células musculares lisas dos vasos, os canais de cálcio tipo L, dependentes de voltagem, abrem-se com a despolarização da membrana, que, por sua vez, é regulada por bombas iônicas dependentes de energia, como as de Na^+, K^+-adenosina trifosfatase (ATPase) e por canais iônicos como os de K^+ sensíveis ao Ca^{2+}. As alterações locais na concentração intracelular do cálcio, processo denominado *mobilização do cálcio (calcium sparks)*, resultam do influxo de cálcio por meio dos canais de cálcio dependentes de voltagem e são causadas pela ativação coordenada de um grupo de canais sensíveis à rianodina no retículo endoplasmático que liberam cálcio (ver adiante). A mobilização do cálcio aumenta diretamente a concentração intracelular deste íon e indiretamente por meio da ativação dos canais de cloro. Além disso, reduz a contratilidade do músculo liso ativando canais de K^+ de alta condutância sensíveis ao cálcio, hiperpolarizando a membrana celular e limitando, a partir de então, novos aumentos no cálcio intracelular dependentes de voltagem.

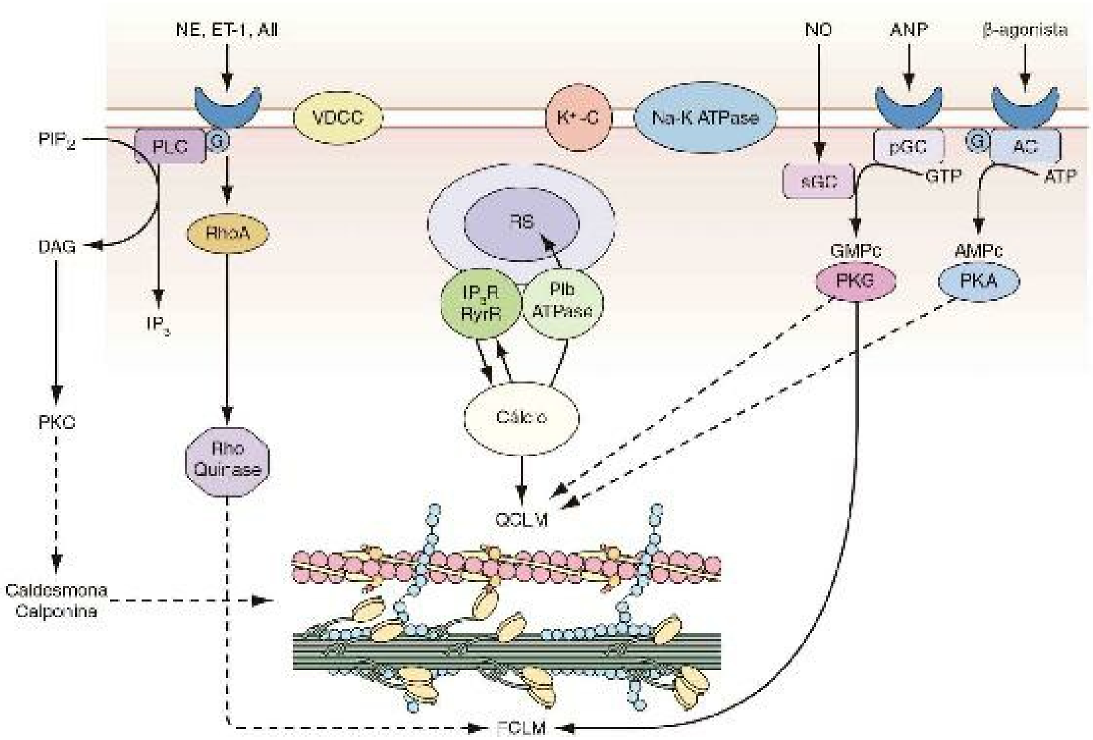

FIGURA 265e.3 Regulação da concentração de cálcio na célula muscular lisa vascular e da contração dependente da actomiosina adenosina trifosfatase (ATPase). AC, adenilato-ciclase; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; AII, angiotensina II; VDCC, canal de cálcio dependente de voltagem; DAG, diacilglicerol; eGC, guanilil ciclase específica; ET-1, endotelina-1; FCLM, fosfatase da cadeia leve de miosina; Plb ATPase, fosfolambano ATPase; G, proteína G; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; GTP, trifosfato de guanosina; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato; K^+-C, canal de potássio; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; pGC, guanilil ciclase particular; PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-difosfato; PKA, proteína-quinase A; PKC, proteína-quinase C; PKG, proteína-quinase G; PLC, fosfolipase C; ANP, peptídeo natriurético atrial; QCLM, quinase da cadeia leve de miosina; RS, retículo sarcoplasmático; sGC, guanilil ciclase solúvel. *(Modificada de B Berk, in Vascular Medicine, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006, p. 23; com autorização.)*

Agonistas bioquímicos também aumentam a concentração intracelular do cálcio, nesse caso por ativação do receptor dependente da fosfolipase C com hidrólise do fosfatidilinositol-4,5-difosfato resultando na geração de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Esses derivados lipídicos da membrana, por sua vez, ativam a proteína-quinase C e aumentam a concentração intracelular do cálcio. Além disso, o IP_3 liga-se a receptores específicos sobre a membrana do retículo endoplasmático para aumentar o efluxo de cálcio a partir dessa reserva para o citoplasma.

A contração da célula muscular lisa depende principalmente da fosforilação da cadeia leve da miosina, que, no estado estacionário, reflete o equilíbrio entre as ações da quinase e da fosfatase da cadeia leve da miosina. O cálcio ativa a quinase da cadeia leve da miosina com a formação de um complexo cálcio-calmodulina. A fosforilação da cadeia leve de miosina por essa quinase aumenta a atividade da ATPase da miosina e melhora a contração. A fosfatase da cadeia leve de miosina produz a desfosforilação dessa cadeia, reduzindo a atividade da ATPase da miosina e a força contrátil. A fosforilação da subunidade ligadora de miosina (thr695) da fosfatase da cadeia leve de miosina pela Rho quinase inibe a atividade da fosfatase e induz a sensibilização do cálcio do aparato contrátil. A Rho quinase é, ela própria, ativada pela pequena guanosina trifosfatase (GTPase) RhoA que, por sua vez, é estimulada por fatores de troca de guanosina e inibida pelas proteínas de ativação da GTPase.

Tanto o monofosfato de adenosina (AMP) cíclico quanto o monofosfato de guanosina (GMP) cíclico relaxam as células musculares lisas vasculares por meio de mecanismos complexos. β-agonistas, atuando por meio dos seus receptores acoplados à proteína G, ativam a adenilato-ciclase para converter o ATP em AMP cíclico; o NO e o peptídeo natriurético atrial, atuando, respectivamente, de forma direta e via um receptor acoplado à proteína G, ativam a guanilil ciclase para converter o trifosfato de guanosina (GTP) em GMP cíclico. Esses agentes, por sua vez, ativam, respectivamente, a proteína-quinase A e a proteína-quinase G, as quais inativam a quinase da miosina de cadeia leve e diminuem o tônus da fibra muscular lisa. Além disso, a proteína-quinase G é capaz de interagir diretamente com a subunidade ligadora de miosina da fosfatase da miosina de cadeia leve, aumentando a atividade da fosfatase e diminuindo o tônus vascular. Por fim, diversos mecanismos determinam reduções dependentes de NO e mediadas por proteína-quinase G na concentração do cálcio dentro da célula muscular lisa, incluindo inativação da RhoA dependente da fosforilação; diminuição da formação do IP_3; fosforilação do receptor do IP_3 associado ao substrato da GMP quinase, com inibição subsequente da função do receptor do IP_3; fosforilação do fosfolambano, que aumenta a atividade da ATPase do cálcio e determina o sequestro do cálcio dentro do retículo endoplasmático; e estimulação da atividade da ATPase do cálcio da membrana plasmática dependente da proteína-quinase G, talvez pela ativação da Na^+, K^+-ATPase ou pela hiperpolarização da membrana celular por meio da ativação dos canais de K^+ dependentes do cálcio.

Controle do tônus da célula muscular lisa vascular O sistema nervoso autônomo e as células endoteliais modulam as células musculares lisas com regulação estrita. Neurônios do sistema autônomo penetram a camada média dos vasos sanguíneos a partir da adventícia e produzem a modulação do tônus da célula muscular lisa em resposta aos barorreceptores e quimiorreceptores dentro do arco aórtico e dos corpos carotídeos e em resposta aos termorreceptores localizados na pele. Esses componentes regulatórios incluem arcos reflexos de ação rápida modulados por impulsos centrais que respondem a impulsos sensoriais (olfatórios, visuais, auditivos e táteis), assim como a estímulos emocionais. A regulação autônoma do tônus vascular é mediada por três tipos de inervação: *simpática*, cujos principais neurotransmissores são a epinefrina e a norepinefrina; *parassimpática*, cujo principal neurotransmissor é a acetilcolina; e *não adrenérgica/não colinérgica*, a qual inclui dois subgrupos – nitrérgico, cujo principal neurotransmissor é o NO; e peptidérgico, cujos principais neurotransmissores são a substância P, o peptídeo intestinal vasoativo, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e o ATP.

Cada um desses neurotransmissores atua por meio de receptores específicos localizados na célula muscular lisa vascular modulando o cálcio intracelular e, consequentemente, o tônus vascular. A norepinefrina ativa os receptores α e a epinefrina os receptores α e β (receptores adrenérgicos); na maioria dos vasos sanguíneos, a norepinefrina ativa os receptores α_1 pós-juncionais nas grandes artérias, e os receptores α_2 nas pequenas artérias e nas arteríolas, levando à vasoconstrição. A maioria dos vasos sanguíneos expressa receptores β_2-adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares e respondem aos β_2-agonistas com relaxamento dependente do AMP cíclico. A acetilcolina liberada dos neurônios parassimpáticos liga-se aos receptores muscarínicos (cinco subtipos, M_{1-5}) nas células musculares lisas vasculares produzindo relaxamento do vaso. Além disso, o NO estimula os neurônios pré-sinápticos a liberarem acetilcolina, a qual, por sua vez, estimula a liberação de NO pelo endotélio. Os neurônios nitrérgicos liberam NO produzido pela sintase neuronal do NO, que produz relaxamento da fibra muscular lisa por meio dos mecanismos dependentes e independentes do AMP cíclico descritos anteriormente. Todos os neurotransmissores peptidérgicos potencialmente produzem vasodilatação, atuando, diretamente ou por meio da liberação endotélio-dependente de NO, para diminuir o tônus da fibra muscular lisa vascular. **Para mais detalhes acerca da fisiologia molecular do sistema nervoso autônomo, ver o Capítulo 454.**

O endotélio modula o tônus da musculatura lisa vascular por meio da liberação direta de diversos efetores, incluindo NO, prostaciclina, sulfeto de hidrogênio e fator hiperpolarizante derivado do endotélio, todos eles produzindo relaxamento vascular, e da endotelina, que causa vasoconstrição. A liberação desses efetores endoteliais para o tônus da fibra muscular lisa vascular é estimulada por mediadores mecânicos (tensão de cisalhamento, estiramentos cíclicos, etc.) e bioquímicos (agonistas purinérgicos, agonistas muscarínicos, agonistas peptidérgicos), sendo que os mediadores bioquímicos atuam por meio de receptores endoteliais específicos para cada categoria. Além desses moduladores locais parácrinos da musculatura lisa vascular, há mediadores circulantes que afetam o tônus, incluindo norepinefrina e epinefrina, vasopressina, angiotensina II, bradicinina e peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético atrial [ANP], peptídeo natriurético cerebral [BNP], peptídeo natriurético tipo C [CNP] e peptídeo natriurético dendroaspis [DNP]), conforme discutimos anteriormente.

REGENERAÇÃO VASCULAR

O crescimento de novos vasos sanguíneos pode ocorrer em resposta a condições como hipoxemia crônica ou isquemia tecidual. Os fatores do crescimento, incluindo o fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF) e formas do fator de crescimento do fibroblasto (FGF), ativam uma cascata sinalizadora que estimula a proliferação endotelial e a formação tubular, processo definido como *angiogênese*. Moléculas guias, incluindo membros da família semaforina de peptídeos secretados, determinam o padrão dos vasos sanguíneos atraindo ou repelindo tubos endoteliais nascentes. O desenvolvimento de redes vasculares colaterais no miocárdio isquêmico, um exemplo de angiogênese, pode resultar da ativação seletiva de células progenitoras endoteliais, que talvez existam na parede do vaso sanguíneo ou migrem a partir da medula óssea. A arteriogênese verdadeira, ou desenvolvimento de novos vasos sanguíneos com todas as três camadas, não costuma ocorrer no sistema cardiovascular de mamíferos adultos. Os mecanismos moleculares e as células progenitoras capazes de replicar o desenvolvimento de vasos sanguíneos de novo estão sendo estudadas em pesquisas com evolução rápida **(Caps. 88, 89e e 90e)**.

FARMACOGENÔMICA VASCULAR

A última década testemunhou um progresso considerável nos esforços para definir as diferenças genéticas que estão por trás das variações nas respostas individuais ao tratamento vascular farmacológico. Muitos pesquisadores concentraram seus esforços sobre os receptores e as enzimas associadas à modulação neuro-humoral da função vascular, assim como sobre as enzimas hepáticas responsáveis pela metabolização dos fármacos capazes de afetar o tônus vascular. Os polimorfismos genéticos até o momento associados às diferenças observadas na resposta vascular costumam estar (mas não sempre) relacionados com diferenças na atividade ou na expressão do receptor ou da enzima em questão. Alguns desses polimorfismos parecem ter diferentes frequências de alelos em grupos étnicos específicos.

A BASE CELULAR DA CONTRAÇÃO CARDÍACA

A ULTRAESTRUTURA CARDÍACA

Cerca de 75% da massa ventricular é composta por cardiomiócitos, em geral com comprimento de 60 a 140 μm e diâmetro de 17 a 25 μm **(Fig. 265e.4*A*)**. Cada célula contém filamentos entrecruzados (miofibrilas) que correm longitudinalmente à célula e são compostos por sarcômeros, estruturas repetidas em série. O citoplasma entre as miofibrilas contém outros constituintes celulares, incluindo núcleo único, localizado centralmente, várias mitocôndrias, além do sistema membranoso intracelular, o retículo endoplasmático.

O *sarcômero*, a unidade estrutural e funcional da contração, encontra-se entre duas linhas Z, bandas escuras repetidas que são evidentes à microscopia eletrônica de transmissão. A distância entre as linhas Z varia com o grau de contração ou estiramento do músculo, no intervalo entre 1,6 e 2,2 μm. Dentro dos limites do sarcômero encontram-se alternadas as bandas claras e escuras, o que dá às fibras do miocárdio sua aparência estriada ao microscópio de luz. No centro do sarcômero há uma banda escura de comprimento constante (1,5 μm), a banda A, que é flanqueada por duas bandas mais claras, as bandas I, cujo comprimento é variável. O sarcômero do músculo cardíaco, assim como o do músculo esquelético, é formado por dois conjuntos de miofilamentos entrelaçados. Os filamentos mais grossos, compostos principalmente pela proteína miosina, atravessam a banda A; eles têm cerca de 10 nm (100 Å) de diâmetro e suas extremidades são afuniladas. Os filamentos mais finos, compostos principalmente por actina, partem das linhas Z atravessando a banda I para a banda A; eles têm aproximadamente 5 nm (50 Å) de diâmetro e 1,0 μm de comprimento. Assim, os filamentos grosso e fino se sobrepõem apenas dentro da banda A (escura), enquanto a banda I (clara) contém apenas filamentos finos. À microscopia eletrônica, observam-se pontes estendendo-se entre os filamentos grossos e finos dentro da banda A; tais pontes representam cabeças de miosina (ver adiante) ligadas a filamentos de actina.

O PROCESSO CONTRÁTIL

O modelo de filamento deslizante para explicar a contração muscular está baseado na observação fundamental de que ambos os filamentos, grossos e finos, mantêm o comprimento geral tanto durante a contração quanto durante o relaxamento. Com a ativação, os filamentos de actina são impulsionados além para o interior da banda A. No processo, a banda A mantém comprimento constante, enquanto a banda I sofre encurtamento e as linhas Z movem-se umas contra as outras.

A molécula de *miosina* é uma proteína complexa, assimétrica e fibrosa com massa molecular de cerca de 500.000 Da; ela possui uma porção em forma de bastão com cerca de 150 nm (1.500 Å) de comprimento e uma porção globular (cabeça) em sua extremidade. Essas porções globulares de miosina formam as pontes entre as moléculas de miosina e actina e são o local de atividade da ATPase. Ao formar os miofilamentos grossos, compostos por cerca de 300 moléculas de miosina empilhadas longitudinalmente, os segmentos em forma de bastão das moléculas de miosina são depositados de maneira ordenada e polarizada, deixando as porções globulares projetadas para fora de modo que possam interagir com a actina para gerar a força de encurtamento (**Fig. 265e.4*B***).

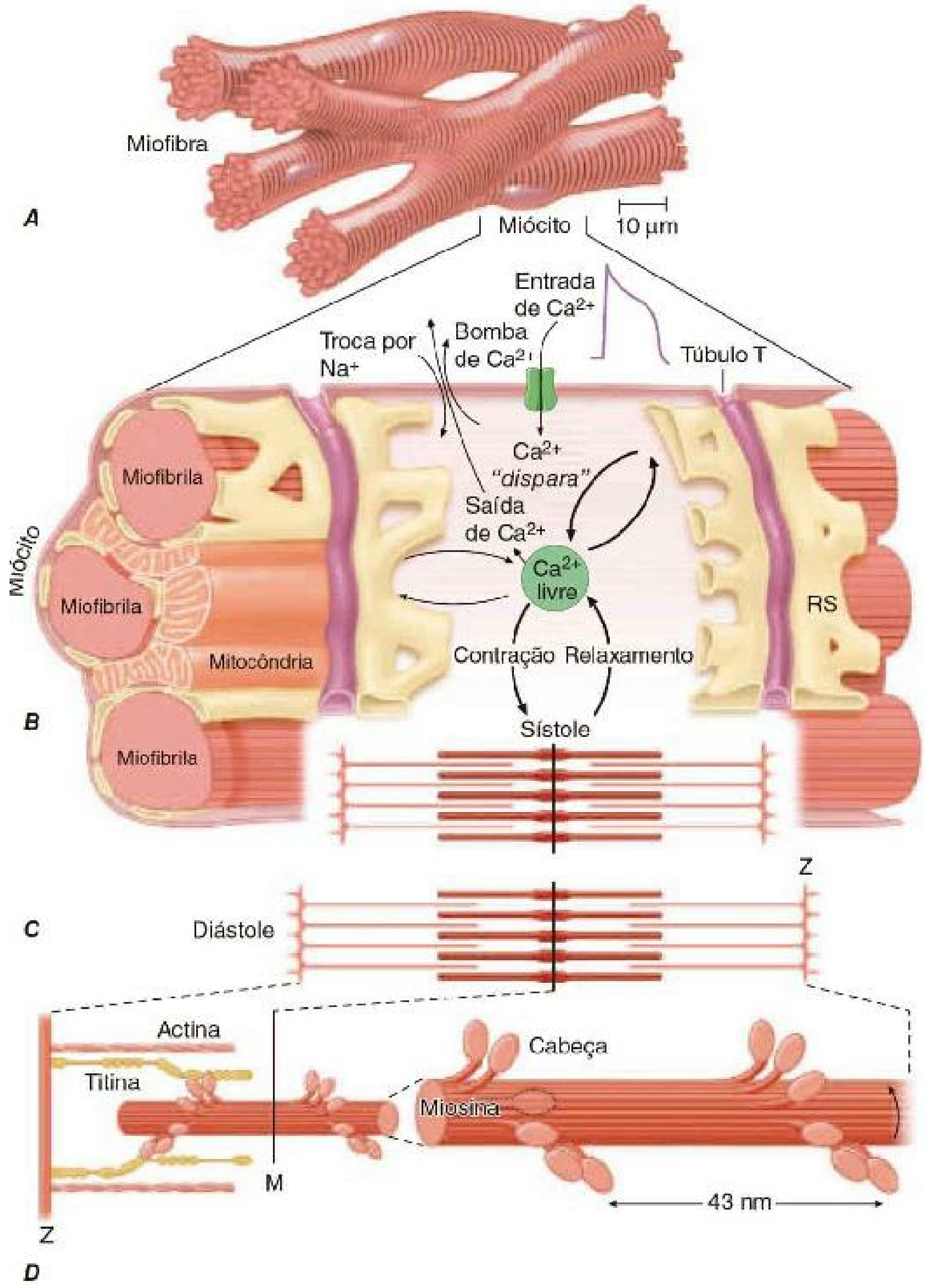
Miofibra
A
Miócito
10 μm
Entrada de Ca^{2+}
Troca por Na^+
Bomba de Ca^{2+}
Túbulo T
Miofibrila
Ca^{2+} "dispara"
Saída de Ca^{2+}
Miócito
Ca^{2+} livre
Miofibrila
RS
Mitocôndria
Contração
Relaxamento
B
Miofibrila
Sístole
Z
C
Diástole
Actina
Cabeça
Titina
Miosina
M
43 nm
Z
D

FIGURA 265e.4 ***A.*** Apresenta os miócitos ramificados que formam as miofibras cardíacas. ***B.*** Ilustra o papel essencial exercido pelas alterações nas [Ca^{2+}] no citosol miocárdico. Os íons Ca^{2+} são apresentados esquematicamente entrando pelo canal de

cálcio que se abre em resposta à onda de despolarização que passa pelo sarcolema. Esses íons Ca^{2+} “disparam” a liberação de mais cálcio a partir do retículo sarcoplasmático (RS) e, assim, iniciam um ciclo de contração-relaxamento. Finalmente, a pequena quantidade de Ca^{2+} que penetrou a célula é eliminada, principalmente por meio de trocas Na^+/Ca^{2+}, com uma participação menor da bomba de Ca^{2+} do sarcolema. A sobreposição actina-miosina variável é apresentada na sístole (***B***), quando a $[Ca^{2+}]$ é máxima, e na diástole (***C***), quando a $[Ca^{2+}]$ é mínima. ***D.*** As cabeças de miosina, ligadas aos filamentos grossos, interagem com os filamentos finos de actina. *(De LH Opie: Heart Physiology: From Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Reimpresso com autorização. Copyright LH Opie, 2004.)*

A *actina* possui uma massa molecular de cerca de 47.000 Da. O filamento fino é formado por uma hélice dupla de duas cadeias de moléculas de actina entrelaçadas uma a outra sobre uma molécula maior, a tropomiosina. Um grupo de proteínas reguladoras – troponinas C, I e T – estão dispostas a intervalos regulares sobre esse filamento **(Fig. 265e.5)**. Em contraste com a miosina, a actina não possui atividade enzimática intrínseca, mas pode se combinar de forma reversível com a miosina na presença de ATP e de Ca^{2+}. O íon cálcio ativa a miosina ATPase que, por sua vez, quebra o ATP, fonte de energia para a contração **(Fig. 265e.5)**. A atividade da miosina ATPase determina as taxas de formação e de quebra das pontes cruzadas de actomiosina e, em última análise, a velocidade da contração muscular. No músculo em relaxamento, a tropomiosina inibe essa interação. A *titina* **(Fig. 265e.4*D*)** é uma grande proteína flexível e miofibrilar que conecta a miosina à linha Z. Seu estiramento contribui para a elasticidade do coração. A distrofina é uma longa proteína do citoesqueleto que possui um domínio aminoterminal de ligação de actina e um domínio carboxi-terminal que se liga ao complexo de distroglicano em junções aderentes da membrana celular e, com isso, fixa o sarcômero à membrana celular em regiões rigidamente acopladas aos miócitos contraídos adjacentes. Mutações em componentes do complexo distrofina-glicoproteínas levam à distrofia muscular e à miocardiopatia associada.

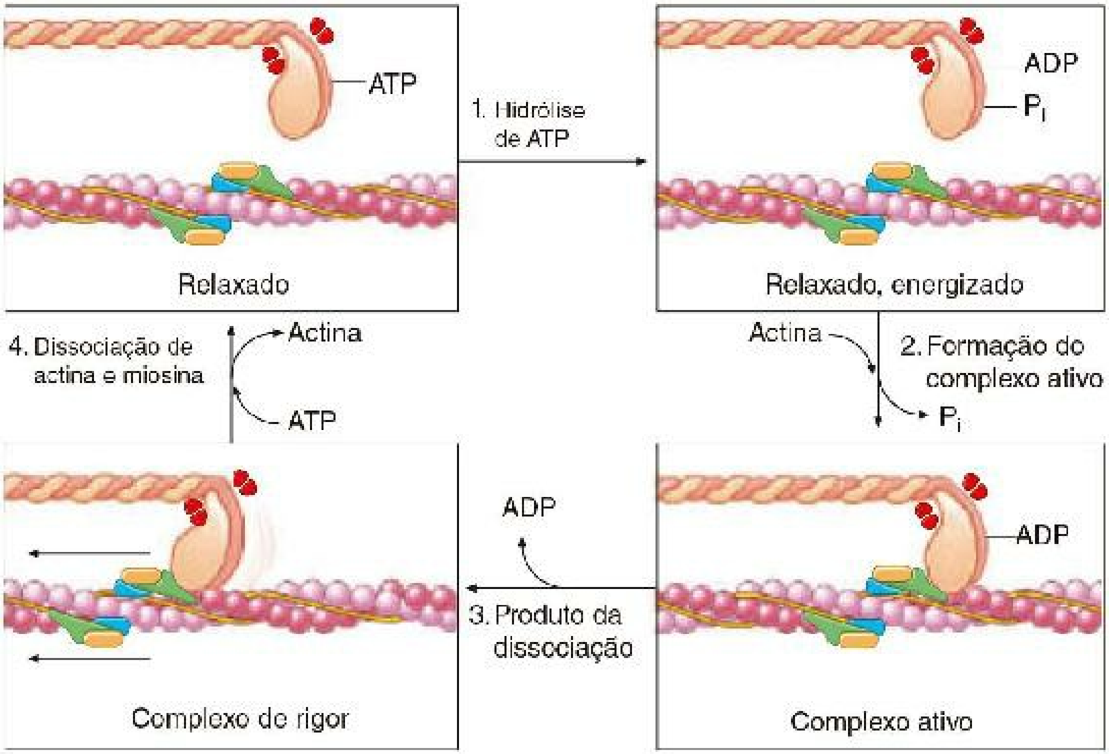
ATP
1. Hidrólise de ATP
ADP
P_i
Relaxado
Relaxado, energizado
4. Dissociação de actina e miosina
Actina
ATP
Actina
2. Formação do complexo ativo
P_i
ADP
ADP
3. Produto da dissociação
Complexo de rigor
Complexo ativo

FIGURA 265e.5 As quatro etapas na contração e relaxamento do músculo cardíaco. No músculo relaxado (*superior à esquerda*), o ATP ligado à ponte cruzada de miosina dissocia os filamentos grossos e finos. ***Etapa 1:*** a hidrólise do ATP ligado à miosina pela ATPase localizada na cabeça da miosina transfere energia química dos nucleotídeos para a ponte cruzada ativada (*superior à direita*). Quando a concentração de Ca^{2+} no citosol está baixa, como ocorre no músculo em relaxamento, a reação não prossegue uma vez que o complexo tropomiosina-troponina sobre o filamento fino não permite que os sítios ativos sobre a actina interajam com as pontes cruzadas. Assim, ainda que as pontes cruzadas estejam energizadas, elas não podem interagir com a actina. ***Etapa 2:*** quando o Ca^{2+} ligado à troponina C expõe os sítios ativos sobre os filamentos finos, a actina interage com as pontes cruzadas de miosina para formar um complexo ativo (*inferior à direita*) no qual a energia oriunda do ATP fica retida na ponte cruzada ligada à actina, cuja orientação ainda não foi alterada. ***Etapa 3:*** o músculo se contrai quando o ADP se dissocia da ponte cruzada. Essa etapa leva à formação de um complexo rígido de baixa energia (*inferior à esquerda*) no qual a energia química derivada da hidrólise do ATP é gasta para a realização de trabalho mecânico (o movimento de "rolagem" das pontes cruzadas). ***Etapa 4:*** o músculo retorna ao seu estado de repousoe o ciclo termina quando uma nova molécula de ATP se liga ao complexo rígido e dissocia a ponte cruzada do filamento fino. Esse ciclo continua até que o cálcio seja dissociado da troponina C no filamento fino, o que faz a proteína de contração retornar ao estado de repouso com a ponte cruzada energizada. Pi, fosfato, inorgânico; ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina;

ATPase, adenosina trifosfatase. *(De AM Katz: Heart failure: Cardiac function and dysfunction, in Atlas of Heart Diseases, 3rd ed, WS Colucci [ed]. Philadelphia, Current Medicine, 2002. Reproduzida, com autorização.)*

Durante a ativação do miócito cardíaco, o Ca^{2+} liga-se a um dos três componentes do heterotrímero troponina C, o que resulta em alteração na conformação da proteína reguladora tropomiosina; esta última, por sua vez, expõe os locais das pontes de interação com a actina **(Fig. 265e.5)**. A interação repetitiva entre as cabeças de miosina e os filamentos de actina é denominada *ciclo de pontes cruzadas* e resulta no deslizamento da actina sobre os filamentos de miosina, o que, por fim, causa encurtamento e/ou tensionamento muscular. A separação do ATP dissocia, então, as pontes cruzadas entre miosina e actina. Na presença de ATP **(Fig. 265e.5)**, as ligações entre os filamentos de actina e miosina serão ciclicamente criadas e desfeitas enquanto houver Ca^{2+} suficiente; essas ligações cessam quando a $[Ca^{2+}]$ cai abaixo de um ponto crítico e o complexo troponina-tropomiosina novamente passa a impedir as interações entre as pontes cruzadas de miosina e os filamentos de actina **(Fig. 265e.6)**.

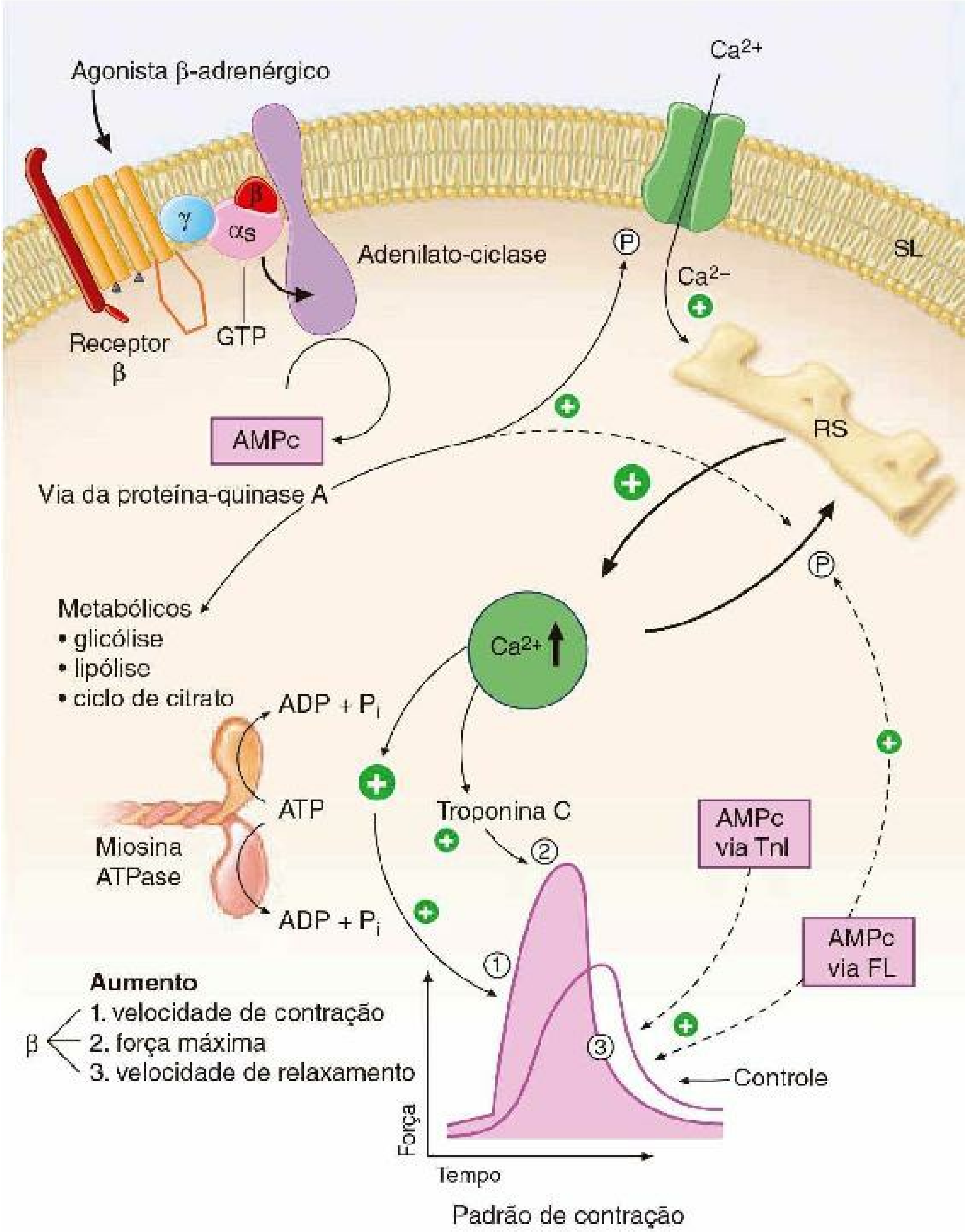
Agonista β-adrenérgico
Ca2+
Receptor β
γ
β
αs
GTP
Adenilato-ciclase
Ⓟ
Ca2–
SL
AMPc
RS
Via da proteína-quinase A
Ⓟ
Metabólicos
• glicólise
• lipólise
• ciclo de citrato
Ca2+ ↑
ADP + Pi
ATP
Miosina ATPase
ADP + Pi
Troponina C
②
AMPc via TnI
AMPc via FL
①
③
Controle
Aumento
β
1. velocidade de contração
2. força máxima
3. velocidade de relaxamento
Força
Tempo
Padrão de contração

FIGURA 265e.6 Sistemas de sinalização envolvidos nos efeitos inotrópico e lusitrópico (relaxamento acentuado) positivos da estimulação β-adrenérgica. Quando o agonista β-adrenérgico interage com o receptor β, uma série de alterações mediadas pela proteína G leva à ativação da adenilato-ciclase e à formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Esse último atua via proteína-quinase A para estimular o metabolismo *(à esquerda)* e para fosforilar a proteína do canal de Ca^{2+} *(à direita)*. O resultado é maior probabilidade de abertura do canal de Ca^{2+}, aumentando, consequentemente, o movimento de entrada de íons Ca^{2+} no sarcolema

(SL) do túbulo T. Esses íons Ca^{2+} liberam mais cálcio do retículo sarcoplasmático (RS) para aumentar o Ca^{2+} no citosol e ativar a troponina C. Os íons Ca^{2+} também aumentam a taxa de quebra de trifosfato de adenosina (ATP) a difosfofato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico (Pi). A atividade aumentada da adenosina trifosfatase (ATPase) explica o aumento na velocidade de contração, e o aumento na ativação de troponina C explica a elevação na força máxima desenvolvida. O aumento na velocidade de relaxamento resulta da capacidade do AMPc de ativar também a proteína fosfolambano, localizada sobre a membrana do RS, e que controla a taxa de recaptação de cálcio para o RS. Esse último efeito explica o maior relaxamento (efeito lusitrópico). F, fosforilação; FL, fosfolambano; TnI, troponina 1. (*Modificada de LH Opie: Heart Physiology: From Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Reimpresso com autorização. Copyright LH Opie, 2004.)*

O Ca^{2+} intracitoplasmático é o principal determinante do estado inotrópico cardíaco. A maioria dos agentes que estimulam a contratilidade do miocárdio (estímulos inotrópicos positivos), incluindo os glicosídeos digitálicos e os agonistas β-adrenérgicos, aumenta a [Ca^{2+}] nas vizinhanças dos miofilamentos, o que, por sua vez, desencadeia o ciclo de pontes cruzadas. O aumento no tráfego de impulsos nos nervos adrenérgicos cardíacos estimula a contratilidade miocárdica como consequência da liberação de norepinefrina das terminações nervosas adrenérgicas cardíacas. A norepinefrina ativa os receptores β miocárdicos e, por meio da G_s-proteína reguladora estimuladora do nucleotídeo guanina, ativa a enzima adenilato-ciclase, que, por sua vez, leva à formação de AMP cíclico, o segundo mensageiro intracelular a partir do ATP **(Fig. 265e.6)**. O AMP cíclico, contudo, ativa a proteína-quinase A (PKA), que fosforila o canal de Ca^{2+} no sarcolema do miocárdio e, assim, favorece o influxo de Ca^{2+} para o miócito. Outras funções da PKA serão discutidas adiante.

O *retículo sarcoplasmático* (RS) **(Fig. 265e.7)**, uma rede complexa de canais anastomóticos intracelulares, recobre as miofibrilas. Seus túbulos dispostos longitudinalmente envolvem as superfícies de cada sarcômero, mas não se comunicam com a parte externa da célula. Entretanto, em relação estreita com o RS, tanto estrutural quanto funcionalmente, estão os túbulos transversais, ou sistema T, formado por invaginações tubulares do sarcolema que se estendem para dentro da fibra miocárdica acompanhando as linhas Z, isto é, até a extremidade dos sarcômeros.

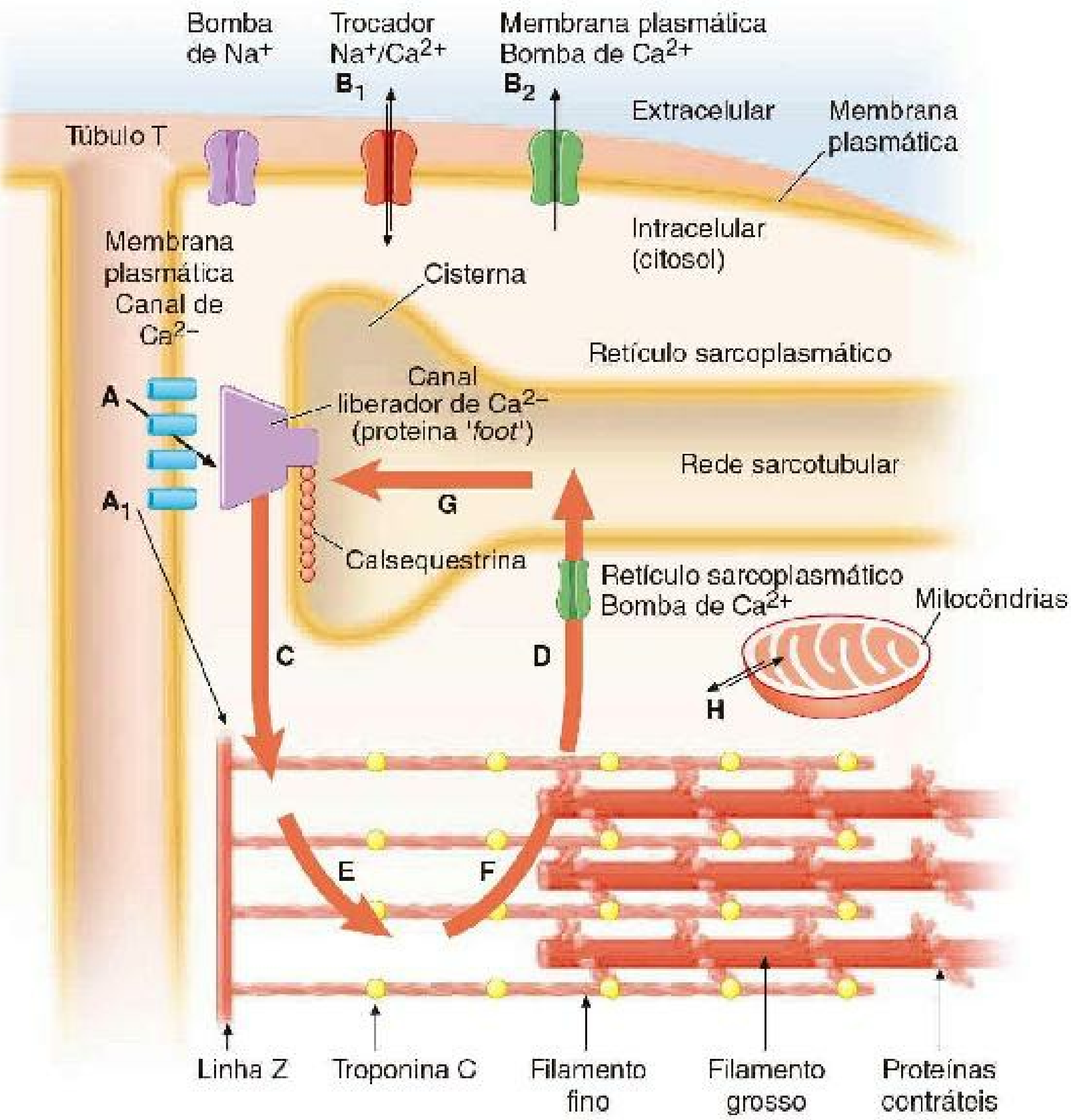
Bomba de Na^+
Trocador Na^+/Ca^{2+}
B_1
Membrana plasmática Bomba de Ca^{2+}
B_2
Extracelular
Membrana plasmática
Túbulo T
Intracelular (citosol)
Membrana plasmática Canal de Ca^{2-}
Cisterna
Retículo sarcoplasmático
A
Canal liberador de Ca^{2-} (proteína '*foot*')
Rede sarcotubular
A_1
G
Calsequestrina
Retículo sarcoplasmático Bomba de Ca^{2+}
Mitocôndrias
C
D
H
E
F
Linha Z
Troponina C
Filamento fino
Filamento grosso
Proteínas contráteis

FIGURA 265e.7 Os fluxos de Ca^{2+} e as estruturas-chave envolvidas no acoplamento excitação-contração cardíaco. As *setas* apontam a direção dos fluxos de Ca^{2+}. A *espessura* de cada seta indica o grau do fluxo de cálcio. Dois ciclos de Ca^{2+} regulam o acoplamento excitação-contração e o relaxamento. O ciclo maior é inteiramente intracelular e envolve fluxos de Ca^{2+}entrando e saindo do retículo sarcoplasmático, assim como Ca^{2+} ligando-se a e sendo liberados da troponina C. O ciclo menor é extracelular e ocorre quando esse cátion se movimenta para dentro e para fora de célula. O potencial de ação abre os canais de Ca^{2+}da membrana celular permitindo a entrada passiva de Ca^{2+} na célula a partir do líquido extracelular (*seta A*). Uma pequena parte do Ca^{2+} que entra na célula ativa as proteínas contráteis (*seta A_1*). O ciclo extracelular se completa quando o Ca^{2+} é transportado ativamente para fora da célula por meio de dois fluxos membrana-plasma mediados pelo trocador sódio-cálcio (*seta B_1*) e pela bomba de cálcio da membrana plasmática (*seta B_2*). No ciclo intracelular de Ca^{2+}, ocorre liberação passiva deste íon pelos canais nas cisternas (*seta*

C) e dá-se início à contração; a recaptação ativa de Ca^{2+} pela bomba de cálcio da rede sarcotubular (*seta D*) relaxa o coração. A difusão do Ca^{2+} dentro do retículo sarcoplasmático (*seta G*) promove o retorno desse cátion ativador à cisterna, onde é estocado em um complexo formado com a calsequestrina entre outras proteínas ligadoras de cálcio. O Ca^{2+} liberado do retículo sarcoplasmático inicia a sístole quando se liga à troponina C (*seta E*). A redução da $[Ca^{2+}]$ no citosol pelo retículo sarcoplasmático (RS) faz esse íon se desligar da troponina (*seta F*), produzindo o relaxamento do coração. O Ca^{2+} também pode se mover entre as mitocôndrias e o citoplasma (H). *(Adaptada de AM Katz: Physiology of the Heart, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005, com autorização.)*

ATIVAÇÃO CARDÍACA

No estado inativo, a célula cardíaca encontra-se polarizada eletricamente; isto é, seu interior tem carga negativa em relação ao exterior, com potencial transmembrana de –80 a –100 mV **(Cap. 273e)**. O sarcolema, que durante o estado de repouso é, em grande parte, impermeável ao Na^{+}, possui uma bomba estimuladora de Na^{+} e K^{+}, energizada pelo ATP, que retira Na^{+} da célula; essa bomba tem um papel essencial no estabelecimento do potencial de repouso. Assim, a $[K^{+}]$ intracelular é relativamente alta e a $[Na^{+}]$ é muito mais baixa; por outro lado, a $[Na^{+}]$ extracelular é alta e a $[K^{+}]$, baixa. Ao mesmo tempo, durante o estado de repouso, a $[Ca^{2+}]$ extracelular excede em muito a $[Ca^{2+}]$ livre intracelular.

O potencial de ação tem quatro fases **(ver a Fig. 273e.1*B*)**. Durante o platô do potencial de ação (fase 2), há uma corrente lenta de entrada atravessando os canais de Ca^{2+} tipo L no sarcolema **(Fig. 265e.7)**. A corrente despolarizante não se estende apenas ao longo da superfície da célula, mas também a penetra profundamente seguindo o sistema tubular T que se ramifica. A quantidade absoluta de Ca^{2+} que atravessa o sarcolema e o sistema T é relativamente pequena e parece que, por si só, seria insuficiente para desencadear uma ativação completa do aparato contrátil. No entanto, essa corrente de Ca^{2+} desencadeia a liberação de quantidades muito maiores do próprio Ca^{2+} do RS, processo denominado *liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}*. Esse processo é o principal determinante da $[Ca^{2+}]$ no citoplasma e, portanto, da contratilidade miocárdica.

O Ca^{2+} é liberado a partir do RS por meio de canais liberadores de Ca^{2+}, uma isoforma cardíaca do receptor da rianodina (RyR2), que controla a $[Ca^{2+}]$ dentro do citoplasma e, assim como nas células musculares lisas vasculares, leva às mudanças locais na $[Ca^{2+}]$ denominadas mobilização do cálcio. Diversas proteínas reguladoras, incluindo a *calstabina 2*, inibem o RyR2 e, portanto, a liberação de Ca^{2+}do RS. A PKA promove a dissociação da calstabina dos RyR2, aumentando a liberação de Ca^{2+} e, dessa forma, a contratilidade miocárdica. Níveis plasmático excessivos de catecolaminas e liberação de norepinefrina pela inervação simpática cardíaca causam hiperfosforilação da PKA, levando à depleção dos RyR2 pela calstabina 2. Com isso, há depleção das reservas de Ca^{2+} no RS com prejuízo para a contração do coração, levando à insuficiência cardíaca e desencadeando arritmias ventriculares.

O Ca^{2+} liberado a partir do RS difunde-se na direção das miofibrilas onde, conforme já descrevemos, se combina com a troponina C **(Fig. 265e.6)**. Ao reprimir esse inibidor da contração, o Ca^{2+} ativa os miofilamentos para que se encurtem. Durante a repolarização, a atividade da bomba de Ca^{2+} no RS, Ca^{2+} adenosina trifosfato de retículo sarcoplasmático ($SERCA_{2A}$), recupera Ca^{2+} contra um gradiente de concentração para que seja acumulado no RS ligado à proteína *calsequestrina.* Esse acúmulo de Ca^{2+} é um processo que requer energia (ATP) e que diminui a $[Ca^{2+}]$ citoplasmática a um nível inibitório à interação actomiosina, interação responsável pela contração, levando, assim, ao relaxamento do miocárdio. Além disso, há troca de Ca^{2+} por Na^{+} no sarcolema **(Fig. 265e.7)**, reduzindo a $[Ca^{2+}]$ no citoplasma. A PKA dependente do AMP cíclico fosforila a proteína *fosfolambano* no RS; essa proteína estimula a contração ao permitir a ativação da bomba de Ca^{2+}, o que aumenta a captação desse íon pelo RS, acelera o relaxamento e garante maiores quantidades de cálcio no RS para que seja liberado na despolarização subsequente, estimulando, então, a contração.

Desse modo, a ação combinada da membrana celular, dos túbulos transversais e do RS e a capacidade que têm de transmitir o potencial de ação e de liberar e acumular Ca^{2+} são fundamentais para a contração e o relaxamento rítmicos do músculo cardíaco. Alterações genéticas ou farmacológicas em qualquer um desses componentes, não importa qual seja a etiologia, são capazes de produzir distúrbios nessas funções.

CONTROLE DO DESEMPENHO E DO DÉBITO CARDÍACOS

O grau de encurtamento do músculo cardíaco e, portanto, o volume ejetado pelo ventrículo em um coração intacto depende de três fatores principais: (1) comprimento do músculo no início da contração, isto é, pré-carga; (2) tensão que o músculo é levado a desenvolver durante a contração, isto é, pós-carga; (3) contratilidade do músculo, isto é, a extensão e a velocidade de encurtamento para quaisquer pré-carga e pós-carga dadas. Os determinantes principais para pré-carga, pós-carga e contratilidade são apresentados no **Quadro 265e.2**.

QUADRO 265e.2 **DETERMINANTES DO VOLUME SISTÓLICO**

I. Pré-carga ventricular

A. Volume sanguíneo
B. Distribuição do volume sanguíneo
   1. Posição do corpo
   2. Pressão intratorácica
   3. Pressão intrapericárdica
   4. Tônus venoso
   5. Ação de bombeamento dos músculos esqueléticos
C. Contração atrial

II. Pós-carga ventricular
A. Resistência vascular periférica
B. Elasticidade da árvore arterial
C. Volume de sangue arterial
D. Tensão da parede ventricular
   1. Raio ventricular
   2. Espessura da parede ventricular

III. Contratilidade miocárdica[a]
A. [Ca^{2+}] intramiocárdica ↑↓
B. Atividade adrenérgica cardíaca ↑↓[b]
C. Catecolaminas circulantes ↑↓[b]
D. Frequência cardíaca ↑↓[b]
E. Agentes inotrópicos exógenos ↑
F. Isquemia miocárdica ↓
G. Morte celular miocárdica (necrose, apoptose, autofagia) ↓
H. Alterações nas proteínas sarcoméricas e citoesqueléticas ↓
   1. Genética
   2. Sobrecarga hemodinâmica
I. Fibrose miocárdica ↓
J. Superexpressão crônica de neuro-hormônios ↓
K. Remodelamento ventricular ↓
L. Hipertrofia miocárdica crônica/excessiva ↓

[a] As setas indicam os efeitos dos determinantes sobre a contratilidade [b] A contratilidade inicialmente aumenta, mas depois se reduz.

O PAPEL DO COMPRIMENTO DO MÚSCULO (PRÉ-CARGA)

A pré-carga determina o comprimento dos sarcômeros no início da contração. O comprimento que está associado a uma contração mais forte é de cerca de 2,2 µm. Esse comprimento representa a configuração ideal para a interação entre os dois conjuntos de miofilamentos. O comprimento do sarcômero também regula o grau de ativação do sistema contrátil, isto é, sua sensibilidade ao Ca^{2+}. De acordo com esse conceito, denominado *ativação dependente do comprimento*, a sensibilidade do miofilamento ao Ca^{2+} também é máxima quando o comprimento do sarcômero é o ideal. A relação entre o comprimento inicial das fibras musculares e a força contrátil desenvolvida tem importância essencial para a função do músculo cardíaco. Essa relação forma a base da lei de Starling para o coração, lei pela qual se estabelece que, dentro de determinados limites, a força da contração ventricular depende do comprimento do músculo cardíaco ao final da diástole; no coração sadio, esse comprimento está intimamente relacionado com o volume ventricular diastólico final.

DESEMPENHO CARDÍACO

A pressão ventricular ao final da diástole, ou pressão de “enchimento”, algumas vezes é utilizada como indicador substituto do volume diastólico final. Nas preparações com corações isolados ou com coração-pulmão, o volume de ejeção varia diretamente com o comprimento da fibra ao final da diástole (pré-carga) e inversamente com a resistência arterial (pós-carga); à medida que o coração fica insuficiente – isto é, à medida que cai sua contratilidade –, ele passa a ejetar um volume sistólico progressivamente menor a partir de um volume diastólico final normal ou mesmo elevado. A relação entre a pressão diastólica final ventricular e o trabalho sistólico do ventrículo (a curva de função ventricular) fornece uma definição útil do nível de contratilidade do coração no organismo saudável. O aumento na contratilidade é acompanhado por uma variação para cima e para a esquerda na curva de função ventricular (maior trabalho de ejeção em qualquer nível de pressão diastólica final ventricular, ou menor volume diastólico final em qualquer nível de trabalho de ejeção), enquanto uma variação para baixo e para a direita caracteriza a depressão da contratilidade **(Fig. 265e.8)**.

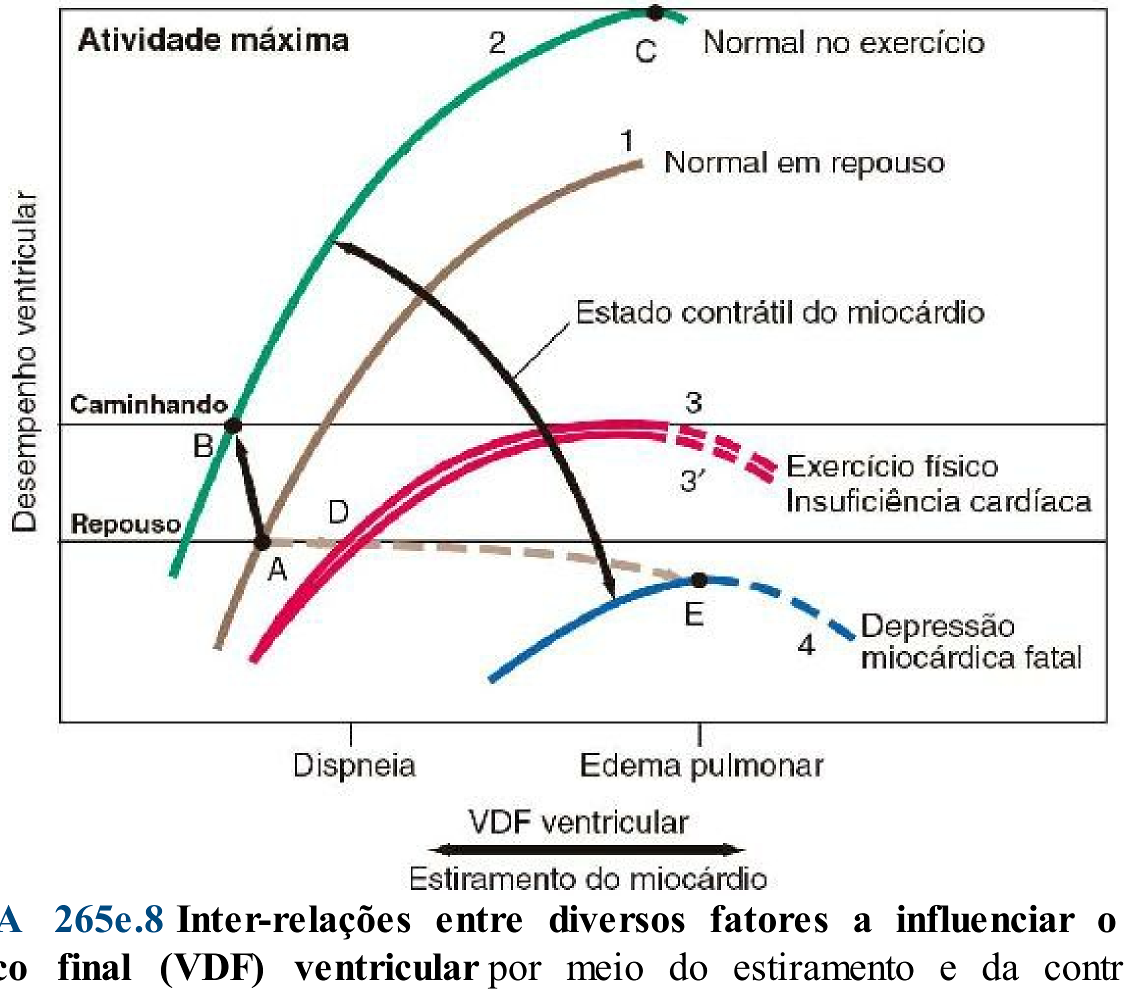

FIGURA 265e.8 Inter-relações entre diversos fatores a influenciar o volume diastólico final (VDF) ventricular por meio do estiramento e da contração do miocárdio. Os níveis de VDF ventricular associados a pressões de enchimento que resultam em dispneia e edema pulmonar são apresentados na abscissa. Os níveis de

desempenho ventricular necessários quando o indivíduo está em repouso, enquanto caminha e durante atividade física máxima estão apontados na ordenada. As *linhas tracejadas* representam o braço descendente das curvas de desempenho ventricular, as quais raramente são observadas durante a vida, mas mostram como seria esse desempenho se o volume diastólico final chegasse a níveis muito elevados. Para mais explicações, ver o texto. *(Modificada de WS Colucci and E Braunwald: Pathophysiology of Heart Failure, em Braunwald's Heart Disease, 7th ed., DP Zipes et al., [ed.]. Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 509–538.)*

PÓS-CARGA VENTRICULAR

No coração sadio, assim como no músculo cardíaco isolado, a extensão e velocidade do encurtamento das fibras musculares ventriculares com quaisquer níveis de pré-carga e de contratilidade miocárdica é inversamente proporcional à pós-carga, isto é, a carga que se opõe ao encurtamento. No coração sadio, a pós-carga pode ser definida como a tensão produzida na parede ventricular durante a ejeção. A pós-carga é determinada pela pressão aórtica, bem como pelo volume e pela espessura da cavidade ventricular. A lei de Laplace determina que a tensão da fibra miocárdica é o resultado do produto da pressão intracavitária ventricular pelo raio do ventrículo dividido pela espessura da parede. Portanto, para qualquer nível específico de pressão aórtica, a pós-carga sobre um ventrículo esquerdo dilatado excede aquela observada em um ventrículo de tamanho normal. Inversamente, para o mesmo volume diastólico final e de pressão aórtica, a pós-carga de um ventrículo hipertrofiado será menor do que a observada em uma câmara normal. A pressão aórtica, por sua vez, dependerá da resistência vascular periférica, das características físicas da árvore arterial e do volume de sangue no início da ejeção.

A pós-carga ventricular é um fator crítico na regulação do desempenho cardiovascular **(Fig. 265e.9)**. Conforme já assinalamos, as elevações tanto na pré-carga quanto na contratilidade aumentam o encurtamento da fibra miocárdica, enquanto a elevação da pós-carga o reduz. A extensão do encurtamento da fibra miocárdica e o tamanho do ventrículo esquerdo determinam o volume sistólico. Por exemplo, o aumento da pressão arterial induzido por vasoconstrição eleva a pós-carga aumentando a resistência ao encurtamento da fibra e reduzindo o volume sistólico.

Quando a contratilidade miocárdica é prejudicada e o ventrículo sofre dilatação, a pós-carga é elevada (lei de Laplace), o que diminui o débito cardíaco. O aumento da pós-carga também pode ser causado por estímulos neurais ou humorais que ocorram em resposta à queda no débito cardíaco. Esse aumento da pós-carga reduz ainda mais o débito cardíaco e aumenta o volume ventricular, iniciando, assim, um círculo vicioso, em especial nos pacientes com doença cardíaca isquêmica e suprimento de O_2 reduzido para o miocárdio. Os vasodilatadores produzem um efeito contrário; quando a pós-carga é reduzida, ocorre aumento do débito cardíaco (Cap. 279).

Sob condições normais, os diversos fatores enumerados anteriormente que atuam sobre o desempenho cardíaco interagem de forma complexa para manter o débito cardíaco em nível apropriado para as necessidades metabólicas dos tecidos (Fig. 265e.9); a interferência com um único mecanismo talvez não influencie o débito cardíaco. Por exemplo, a redução moderada no volume sanguíneo ou a perda da contribuição atrial à contração ventricular geralmente podem ser compensadas sem que haja redução no débito cardíaco em repouso. Nessas circunstâncias, outros fatores, como aumento na frequência de impulsos nervosos adrenérgicos para o coração, frequência cardíaca e tônus venoso, servirão como mecanismos compensatórios para manter o débito cardíaco nos indivíduos normais.

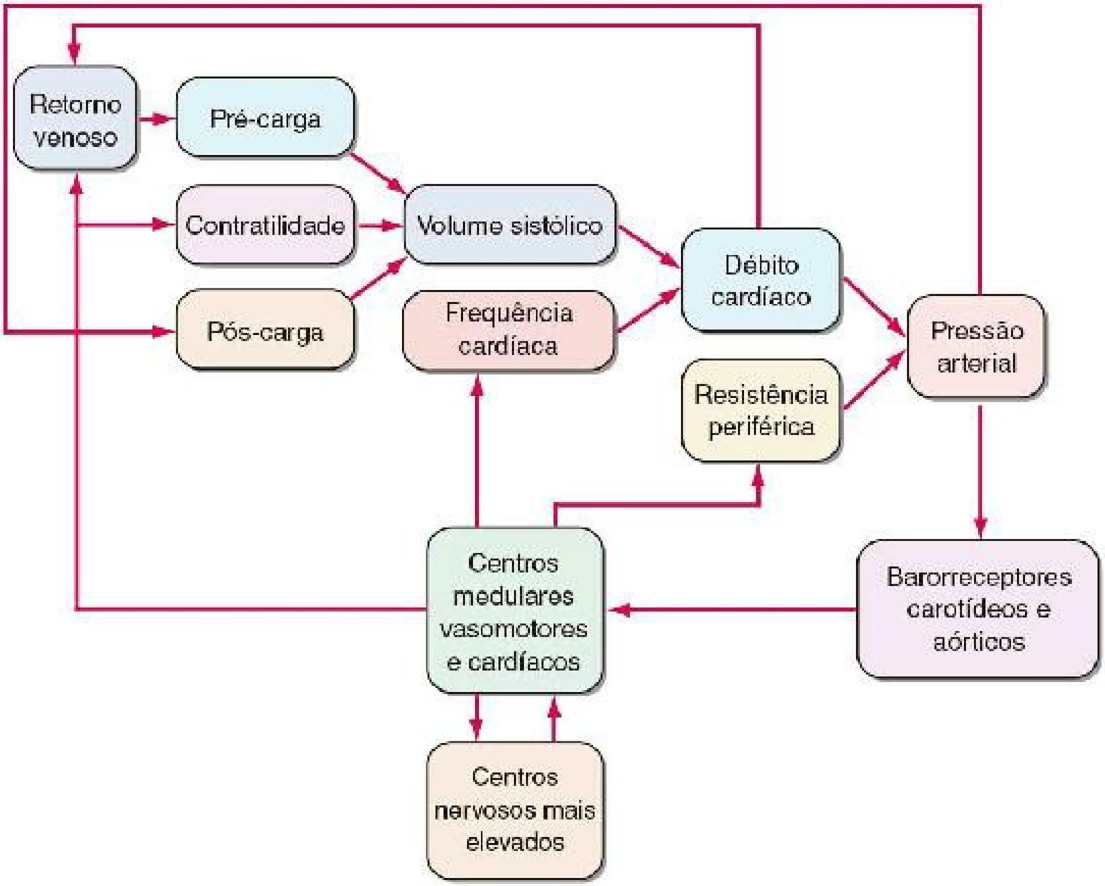
Retorno venoso
Pré-carga
Contratilidade
Volume sistólico
Pós-carga
Frequência cardíaca
Débito cardíaco
Pressão arterial
Resistência periférica
Centros medulares vasomotores e cardíacos
Barorreceptores carotídeos e aórticos
Centros nervosos mais elevados

FIGURA 265e.9 Interações de pré-carga, contratilidade e pós-carga na circulação intacta para a produção do volume sistólico. A combinação entre o volume sistólico e a frequência cardíaca determina o débito cardíaco que, combinado à resistência vascular periférica, determina a pressão de perfusão tecidual. As características do sistema arterial também contribuem para a pós-carga, cujo aumento produz redução no volume sistólico. A interação desses componentes com os barorreceptores carotídeos e aórticos provê um mecanismo de *feedback* para os centros de controle vasomotor e

cardíaco medulares mais elevados e para níveis mais elevados no sistema nervoso central, com influências moduladoras sobre frequência cardíaca, resistência vascular periférica, retorno venoso e contratilidade. *(De MR Starling: Physiology of myocardial contraction, em Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 3rd ed., WS Colucci and E Braunwald [eds.]. Philadelphia: Current Medicine, 2002, pp. 19-35.)*

EXERCÍCIO

A resposta integrada ao exercício ilustra as interações entre os três fatores determinantes para o volume sistólico, isto é, pré-carga, pós-carga e contratilidade **(Fig. 265e.8)**. Durante o exercício físico, a hiperventilação, a ação de bombeamento dos músculos e a venoconstrição produzem aumento do retorno venoso e, portanto, elevam o enchimento ventricular e a pré-carga **(Quadro 265e.2)**. Ao mesmo tempo, o aumento do tráfego de impulsos adrenérgicos para o miocárdio, o aumento da concentração das catecolaminas circulantes e a taquicardia que ocorrem durante o exercício combinam-se para aumentar a contratilidade do miocárdio **(Fig. 265e.8, curvas 1 e 2)** e, juntos, elevam o volume sistólico e o trabalho sistólico, sem que haja alteração ou redução da pressão e do volume diastólicos finais **(Fig. 265e.8, pontos A e B)**. Ocorre vasodilatação nos músculos em exercício, o que tende a limitar o aumento na pressão arterial que de outra forma ocorreria conforme o débito cardíaco aumentasse para níveis tão altos quanto cinco vezes os níveis basais durante exercício com carga máxima. Essa vasodilatação, em última análise, permite que sejam atingidos grandes valores de débito cardíaco durante o exercício com uma pressão arterial apenas moderadamente mais elevada do que no estado de repouso.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA

Diversas técnicas podem ser usadas na prática clínica para determinar se a função cardíaca está prejudicada. O débito cardíaco e o volume sistólico podem estar deprimidos quando há insuficiência cardíaca, mas não é incomum que tais variáveis estejam dentro dos limites normais nessa condição. Um índice mais sensível para avaliar a função cardíaca é a fração de ejeção, isto é, a razão entre o volume sistólico e o volume diastólico final (valor normal = 67 ± 8%), que com frequência está diminuída na insuficiência ventricular sistólica, mesmo quando o volume sistólico está normal. Como alternativa, as elevações anormais do volume diastólico final do ventrículo (valor normal = 75 ± 20 mL/m^2) ou do volume sistólico final (valor normal = 25 ± 7 mL/m^2) implicam deficiência na função sistólica do ventrículo esquerdo.

As técnicas não invasivas, em particular ecocardiograma, cintilografia com radionuclídeo e ressonância magnética (RM) cardíaca **(Cap. 270e)**, têm grande valor na avaliação clínica da função do miocárdio. Elas fornecem medidas dos volumes diastólico final e sistólico final, da fração de ejeção, além da taxa de encurtamento sistólico, e permitem avaliar o enchimento ventricular (ver adiante), assim como a contração e o relaxamento segmentares. Essas últimas medidas são mais importantes nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, uma vez que o infarto do miocárdio produz lesões regionais.

Uma limitação para as medições de débito cardíaco, fração de ejeção e volumes ventriculares para a avaliação da função cardíaca é o fato de tais variáveis serem fortemente influenciadas pelas condições de enchimento ventricular. Assim, podem-se observar baixa fração de ejeção e diminuição do débito cardíaco em pacientes com função ventricular normal, mas com redução da pré-carga, como ocorre quando há hipovolemia, ou aumento da pós-carga, nos casos com elevação aguda da pressão arterial.

A relação pressão-volume ao final da sístole ventricular esquerda é um índice particularmente útil para avaliação do desempenho ventricular, uma vez que não é influenciado por pré ou pós-cargas (Fig. 265e.10). Com qualquer nível de contratilidade miocárdica, o volume do ventrículo esquerdo ao final da sístole varia inversamente com a pressão sistólica final; à medida que a contratilidade declina, o volume sistólico final (com qualquer nível de pressão sistólica final) aumenta.

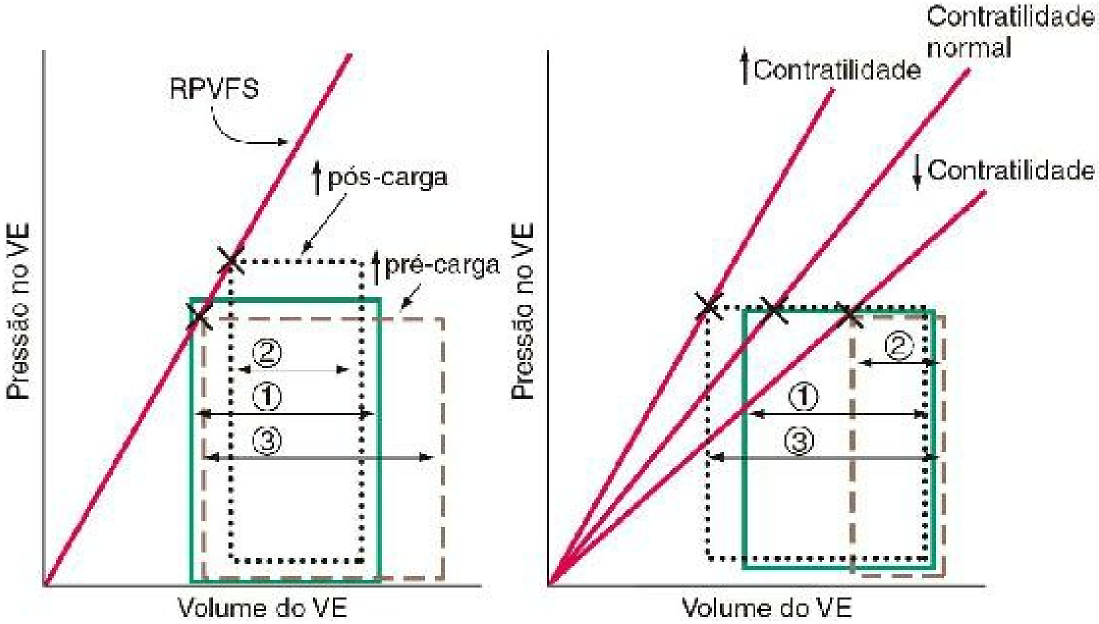

FIGURA 265e.10 As respostas do ventrículo esquerdo ao aumento da pós-carga, ao aumento da pré-carga e ao aumento e à diminuição da contratilidade são apresentadas no plano pressão-volume. *À esquerda*. Efeitos do aumento na pré-carga e na pós-carga na curva pressão-volume. Uma vez que não houve alterações na contratilidade, a relação pressão-volume ao final da sístole (RPVFS) permanece inalterada. Com o aumento na pós-carga, o volume sistólico cai (1 → 2); com o

aumento na pré-carga, o volume sistólico aumenta (1 → 3). *À direita*. Com o aumento na contratilidade miocárdica e manutenção do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) em nível constante, a RPVFS se move para a esquerda da linha de normalidade (menor volume sistólico final com qualquer pressão sistólica final) e o volume sistólico aumenta (1 → 3). Com a redução da contratilidade miocárdica, a RPVFS se move para a direita; o volume sistólico final aumenta e o volume sistólico cai (1 → 2).

FUNÇÃO DIASTÓLICA

O enchimento ventricular é influenciado pela extensão e pela velocidade do relaxamento ventricular, o qual, por sua vez, depende da taxa de recaptação de Ca^{2+} pelo RS; essa taxa pode ser aumentada com a ativação adrenérgica e reduzida pela isquemia que diminui o ATP disponível para o bombeamento do Ca^{2+} para o RS (ver anteriormente). A rigidez da parede ventricular também pode inibir o enchimento. A rigidez ventricular aumenta com a hipertrofia e com outras condições que produzem infiltração do ventrículo, como a amiloidose, ou, ainda, em razão de qualquer outra forma de restrição extrínseca (p. ex., compressão pericárdica) **(Fig. 265e.11)**.

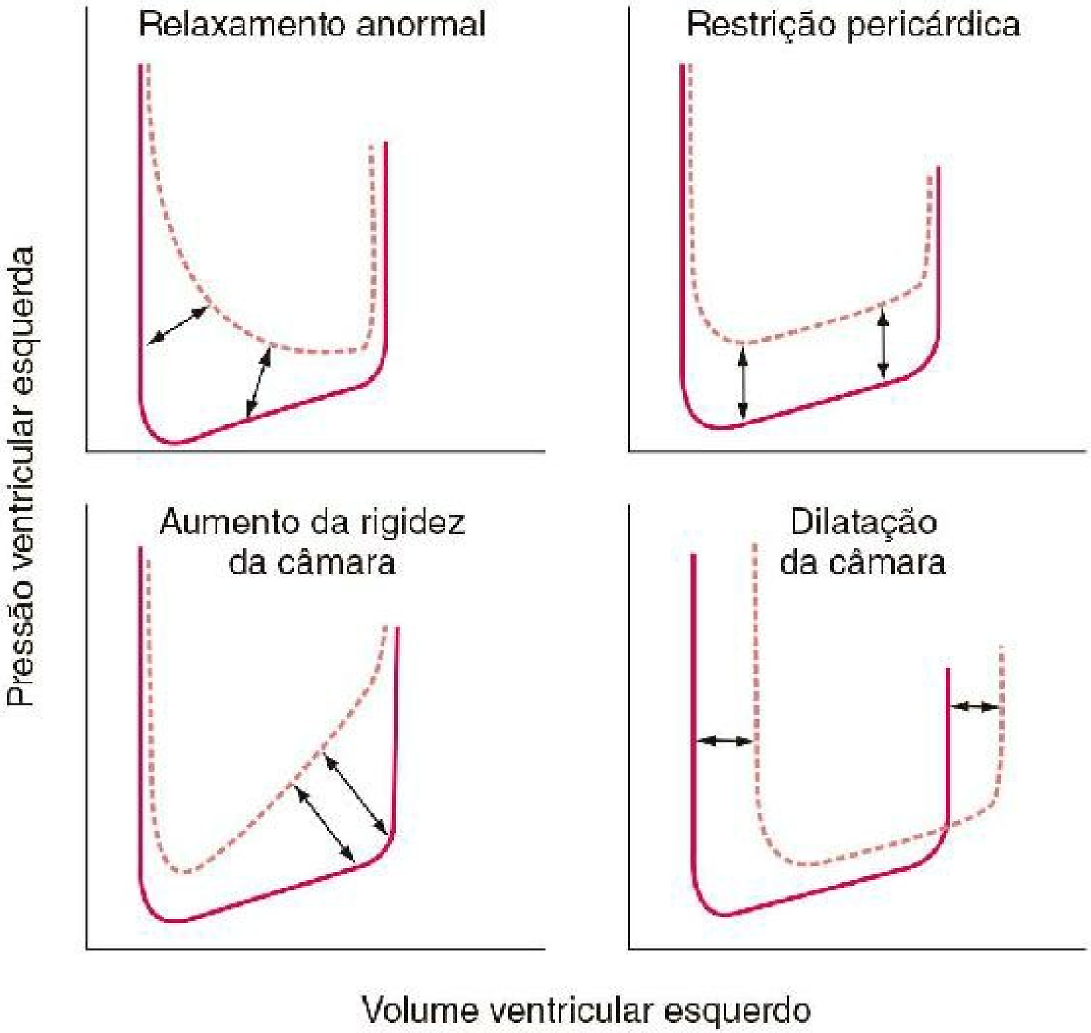

FIGURA 265e.11 Mecanismos que causam disfunção diastólica refletida na relação pressão-volume. A metade inferior da curva pressão-volume está representada. As *linhas contínuas* representam indivíduos normais; as *linhas tracejadas* representam pacientes com disfunção diastólica. *(De JD Carroll et al.: The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 74:815, 1986; com autorização.)*

O enchimento ventricular pode ser avaliado por medições contínuas da velocidade do fluxo que passa pela valva mitral por meio da ultrassonografia com Doppler. Em geral, a velocidade do fluxo de entrada é maior no início da diástole do que durante a sístole atrial; quando há prejuízo, leve a moderado, do relaxamento, a velocidade de enchimento durante o início da diástole cai, enquanto a velocidade do enchimento pré-sistólico aumenta. Com o aumento da dificuldade de enchimento, o padrão se torna "pseudonormal" e o enchimento ventricular inicial acelera, uma vez que aumenta a pressão de fluxo do átrio esquerdo na direção de um ventrículo esquerdo enrijecido.

METABOLISMO CARDÍACO

O coração requer um suprimento permanente de energia (na forma de ATP) para realizar não apenas o bombeamento mecânico, mas também para regular os movimentos iônicos e gradientes de concentração intracelulares e trans-sarcômero. Com relação à função de bombeamento, a produção de tensão, a frequência de contração e o grau de contratilidade miocárdica são os principais determinantes para as necessidades energéticas do coração, o que faz sua demanda de O_2 atingir um valor que representa cerca de 15% de todo o organismo.

A maior parte da produção de ATP depende da oxidação do substrato (glicose e ácidos graxos livres [AGL]). Os AGL miocárdicos derivam dos AGL circulantes, os quais resultam principalmente da lipólise no tecido adiposo, enquanto a glicose dos miócitos tem origem no plasma, assim como na quebra celular do glicogênio estocado (glicogenólise). Essas duas principais fontes de acetil coenzima A no músculo cardíaco variam de forma recíproca. A glicose sofre lise no citoplasma dando origem a um produto com três carbonos, o piruvato, que penetra nas mitocôndrias, onde é metabolizado a um fragmento contendo dois carbonos, a acetil CoA, que sofre oxidação. Os AGL são convertidos a acil CoA no citoplasma e a acetil CoA nas mitocôndrias. A acetil CoA entra no ciclo do ácido cítrico (de Krebs) para produzir ATP por meio da fosforilação oxidativa dentro das mitocôndrias; o ATP, então, penetra o citoplasma a partir do compartimento mitocondrial. O ADP intracelular, resultante da quebra do ATP, aumenta a produção mitocondrial de ATP.

No estado de jejum em repouso, as concentrações de AGL circulante e sua captação pelo miocárdio são elevadas, fornecendo a maior parte da acetil CoA ao coração (cerca de 70%). Após a alimentação, com a elevação da glicose sanguínea e da insulina, há aumento da oxidação de glicose e redução da oxidação dos AGL. Aumento do trabalho cardíaco, administração de agentes inotrópicos, hipoxia e isquemia leve são todos fatores que aumentam a captação de glicose pelo miocárdio, a produção de glicose por meio de glicogenólise e o metabolismo da glicose em piruvato (glicólise). Em contrapartida, a estimulação β-adrenérgica, a qual ocorre em situações de estresse, aumenta os níveis circulantes e o metabolismo dos AGL em favor da glicose. A isquemia grave inibe a enzima citoplasmática piruvato desidrogenase e, a despeito de haver quebra tanto de glicogênio quanto de glicose, a glicose é metabolizada apenas em ácido láctico (glicólise anaeróbia), que não toma parte do ciclo de Krebs. A glicólise anaeróbia produz muito menos ATP do que o metabolismo aeróbio da glicose, na qual essa molécula é metabolizada em piruvato e subsequentemente oxidada em CO_2. A elevação na concentração dos AGL circulantes, a qual pode ocorrer quando a estimulação adrenérgica se superpõe à isquemia grave, reduz a fosforilação oxidativa e também induz desperdício de ATP; o conteúdo miocárdico de ATP decai com prejuízo à contração. Além disso, os produtos da quebra das AGL podem produzir efeitos tóxicos sobre a membrana celular cardíaca, causando arritmias.

A energia do miocárdio é estocada sob a forma de creatinofosfato (CF), que se encontra em equilíbrio com o ATP, a fonte imediata de energia. Nos estados com baixa disponibilidade energética, as reservas de CF diminuem primeiro. Hipertrofia cardíaca, fibrose, taquicardia, aumento da tensão da parede como resultado de dilatação ventricular e aumento no [Ca^{2+}] dentro do citoplasma são todos fatores contribuintes para o aumento das necessidades energéticas do miocárdio. Quando associados à redução do fluxo coronariano, como ocorre nos casos de obstrução das artérias coronárias ou nas anormalidades na microcirculação coronariana, pode haver um desequilíbrio entre a produção de ATP no miocárdio e a demanda; a isquemia daí resultante pode agravar ou causar insuficiência cardíaca.

Desenvolvimento embrionário do sistema cardiovascular O coração é o primeiro órgão a se formar durante a embriogênese **(Fig. 265e.12)** e deve suprir as necessidades circulatórias simultâneas de sangue, nutrientes e oxigênio para os demais órgãos em formação, ao mesmo tempo em que se desenvolve e sofre mudanças morfogenéticas complexas. Os progenitores do coração surgem muito precocemente nos campos em forma de crescente do mesoderma esplâncnico sob a influência de diversos sinais, incluindo aqueles derivados do ectoderma neural, muito antes do fechamento do tubo neural. Os precursores cardíacos iniciais expressam genes que codificam fatores reguladores da transcrição com papéis reiterados no desenvolvimento cardíaco, como *NKX2-5* e *GATA4*. Mutações nesses genes são responsáveis por algumas formas de cardiopatias congênitas hereditárias. Os precursores cardíacos coalescem para formar um tubo cardíaco na linha média, composto por uma única camada celular de endocárdio circundada por uma camada simples de precursores do miocárdio. A região caudal de influxo ao tubo cardíaco, destinada a adotar uma posição final mais rostral, representa o átrio primordial, enquanto o segmento rostral de efluxo do tubo dá origem ao tronco arterial, o qual se divide para formar a aorta e o segmento proximal da artéria pulmonar. Entre esses dois extremos são encontradas as estruturas precursoras dos ventrículos.

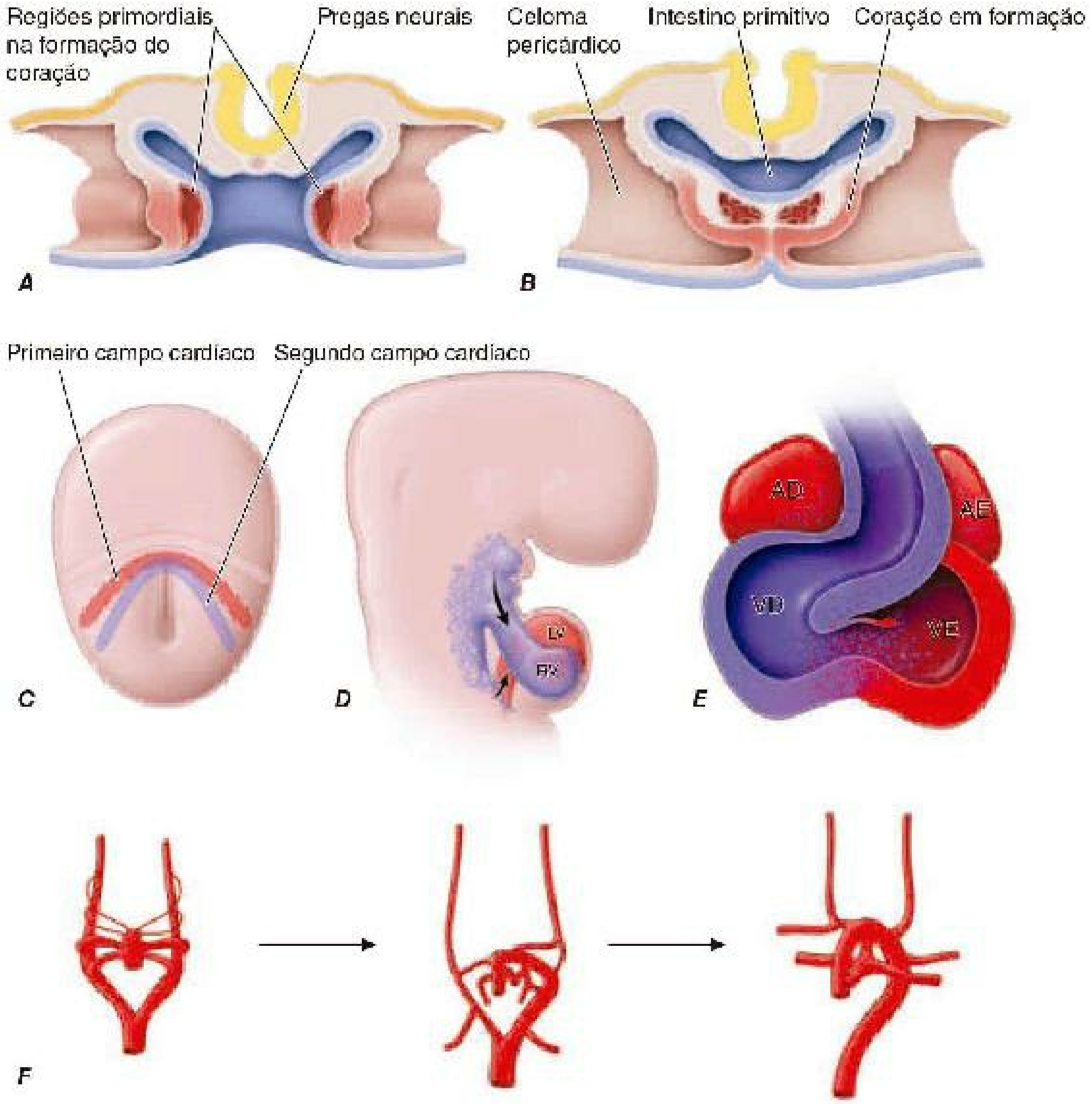
Regiões primordiais na formação do coração
Pregas neurais
Celoma pericárdico
Intestino primitivo
Coração em formação
A
B
Primeiro campo cardíaco
Segundo campo cardíaco
AD
AE
VD
VE
LV
RV
C
D
E
F

FIGURA 265e.12 ***A.*** Ilustração esquemática de corte transversal de embrião inicial, revelando as regiões bilaterais onde se formam os tubos cardíacos primordiais. ***B.*** Os tubos cardíacos bilaterais subsequentemente migram para a linha média e sofrem fusão para formar o tubo cardíaco linear. ***C.*** Na fase inicial, em crescente, no desenvolvimento embrionário do coração, as estruturas precursoras cardíacas incluem um campo primário destinado a formar o tubo linear do coração e um segundo campo destinado a acrescentar miocárdio aos polos de influxo e de efluxo do coração. ***D.*** As células do segundo campo cardíaco povoam a região da faringe antes de migrarem para o coração em processo de maturação. ***E.*** Grandes segmentos do ventrículo direito e da via de saída e algumas células dentro do átrio derivam do segundo campo cardíaco. ***F.*** As artérias do arco aórtico formam conjuntos simétricos de vasos que sofrem remodelamento sob a influência da crista neural para formar a vasculatura assimétrica madura. AE, átrio esquerdo; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

O tubo cardíaco linear sofre um processo de arqueamento em espiral (*looping*) assimétrico (a primeira evidência de assimetria direito-esquerda no desenvolvimento embrionário), o qual posiciona o segmento do tubo cardíaco destinado a se tornar o ventrículo esquerdo para a esquerda dos precursores mais rostrais do ventrículo direito e da via de saída. Esse arqueamento ocorre de forma coordenada com o isolamento das câmaras e o balonamento de diversas regiões do tubo cardíaco para a formação dos futuros átrios e ventrículos.

Estudos relativamente recentes demonstraram que segmentos significativos do ventrículo direito são formados por células adicionadas ao coração em desenvolvimento após a ocorrência do *looping* cardíaco. Essas células, derivadas do que atualmente se denomina segundo campo cardíaco, migram de progenitores localizados na faringe ventral e expressam marcadores que permitem sua identificação, incluindo o Islet-1. As origens embriologicamente distintas das células dos ventrículos direito e esquerdo talvez ajudem a explicar por que algumas formas de cardiopatias congênitas manifestas em adultos afetam essas regiões do coração em graus variáveis.

Após o *looping* e a formação das câmaras, ocorre uma sequência de formação de septos que dividem os lados direito e esquerdo do coração, separam os átrios dos ventrículos e formam a aorta e a artéria pulmonar a partir do tronco arterial. As valvas cardíacas formam-se entre os átrios e os ventrículos e entre os ventrículos e os vasos de efluxo. No início do desenvolvimento, as células miocárdicas da camada única secretam matriz extracelular rica em ácido hialurônico. Essa matriz extracelular, denominada “geleia cardíaca”, acumula-se dentro dos coxins endocárdicos precursores das valvas cardíacas. Sinalizadores liberados pelas células miocárdicas sobrejacentes, incluindo membros da família β do fator de transformação do crescimento, desencadeiam a migração, a invasão e as alterações fenotípicas nas células endocárdicas subjacentes, as quais sofrem transformação epitelial-mesenquimal e invadem a geleia cardíaca para povoar com células os coxins endocárdicos. Os componentes mesenquimais proliferam e sofrem remodelamento para formar os folhetos das valvas maduras.

Os grandes vasos formam-se como uma série de artérias a partir do arco aórtico, bilateralmente simétricas, as quais são submetidas a eventos remodeladores assimétricos até formar a vasculatura madura. A imigração de células da crista neural surgidas no tubo neural dorsal organiza esse processo. Essas células são necessárias para o remodelamento do arco aórtico e a septação do tronco arterial. Elas se desenvolvem em células musculares lisas no interior de túnica média do arco aórtico, do ducto arterioso e das artérias carótidas. Células musculares lisas no interior da aorta descendente têm origem embrionária distinta, a lâmina lateral do mesoderma, e a musculatura lisa do trato de saída proximal surge do segundo campo cardíaco. As células da crista neural são sensíveis à vitamina A e ao ácido fólico, e cardiopatias congênitas envolvendo o remodelamento anormal das artérias do arco aórtico foram associadas à deficiência materna dessas vitaminas. Cardiopatias congênitas envolvendo a via de saída podem estar associadas a outras malformações da crista neural, como fenda palatina ou anormalidades craniofaciais.

A formação das artérias coronárias requer outra população de células com origem fora dos campos embrionários cardíacos. Células do epicárdio surgem no órgão pró-epicárdico, um derivado do septo transverso que também contribui para a formação do segmento fibroso do diafragma e do fígado. As células do pró-epicárdico participam da formação das células musculares lisas das artérias coronárias e são necessárias para que haja padronização apropriada. Outros tipos celulares dentro do coração, incluindo fibroblastos e, potencialmente, algumas células miocárdicas e endocárdicas, também podem se formar a partir do pró-epicárdio.

O sistema de condução cardíaco, que funciona tanto para gerar quanto para propagar impulsos elétricos, desenvolve-se primariamente a partir de precursores cardíacos multipotenciais, os quais também dão origem ao músculo cardíaco. O sistema de condução é formado por componentes de condução lenta (proximais), como os nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV), e de condução rápida (distais), incluindo o feixe de His, os ramos direito e esquerdo e as fibras de Purkinje. O nodo AV serve primariamente para retardar o impulso elétrico entre átrios e ventrículos (condução decremental), enquanto o sistema de condução distal propaga rapidamente o impulso pelos ventrículos. Tem-se dado atenção especial às origens embrionárias dos diversos componentes da rede especializada de condução. Precursores dentro do seio venoso dão origem ao nodo SA, enquanto aqueles dentro do canal AV sofrem maturação, transformando-se nos tipos celulares heterogêneos que compõem o nó AV. Células miocárdicas se diferenciam, transformando-se nas fibras de Purkinje para formar o sistema distal de condução. Os tipos celulares de condução rápida e lenta dentro dos nodos e feixes são caracterizados por expressarem diferentes proteínas nos espaços juncionais, incluindo conexinas e canais iônicos, que determinam as propriedades elétricas dos tecidos. Malformações no desenvolvimento morfogenético e na determinação da linhagem do sistema de condução podem levar a diversos distúrbios eletrofisiológicos, incluindo bloqueio cardíaco congênito e síndromes de pré-excitação, como a de Wolff-Parkinson-White **(Cap. 276)**.

As pesquisas com células-tronco e progenitoras cardíacas sugerem que restrições progressivas na linhagem resultam na determinação gradual e escalonada do destino das células maduras no coração, com as precursoras iniciais sendo capazes de adotar fenótipos de endotélio, músculo liso ou de célula cardíaca para posterior especialização nos tipos celulares atrial, ventricular ou de condução.

REGENERAÇÃO DO TECIDO CARDÍACO

Até muito recentemente, as células do miocárdio dos mamíferos adultos eram consideradas como totalmente diferenciadas e sem potencial regenerativo. As evidências atuais corroboram a existência de potencial regenerativo limitado do coração maduro. Têm-se devotado grandes esforços na investigação da utilidade de diversas populações de células-tronco e de abordagens regenerativas para aprimorar a capacidade de reparo cardíaco após lesão. O sucesso dessas abordagens representaria a possibilidade de reconstruir ventrículos infartados ou insuficientes **(Caps. 88 e 90e)**.

266e

Epidemiologia das doenças cardiovasculares

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a principal causa de morte em todo o mundo. Antes de 1990, as doenças infecciosas e a desnutrição eram as causas mais comuns, e as DCV eram responsáveis por menos de 10% de todos os óbitos. Em 2010, as DCV foram responsáveis por aproximadamente 16 milhões de mortes no planeta (30%), incluindo quase 40% das mortes nos países desenvolvidos e cerca de 28% nos países com rendas baixa e média.

A TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O aumento global das DCV é resultado de uma transformação sem precedentes nas causas de morbidade e mortalidade ocorrida durante o século XX. Conhecida como transição epidemiológica, essa mudança foi determinada pela industrialização, pela urbanização e pelas alterações no modo de vida a elas associadas, e está ocorrendo em todo o mundo entre todas as raças, os grupos étnicos e as culturas. A transição está dividida em quatro estágios básicos: pestilência e fome, declínio das pandemias, doenças degenerativas e provocadas pelo homem, e doenças degenerativas tardias. É possível que esteja surgindo um quinto estágio em alguns países, caracterizado por inatividade e obesidade epidêmicas (Quadro 266e.1).

QUADRO 266e.1 **OS CINCO ESTÁGIOS DA TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA**

Estágio	Descrição	Mortes relacionadas com DCV (%)	Tipo predominante de DCV
Pestilência e fome	Predomínio de desnutrição e das doenças infecciosas como causas de morte; taxas elevadas de mortalidade infantil; baixa expectativa média de vida	< 10	Cardiopatia reumática, miocardiopatias causadas por infecção ou desnutrição
Declínio das pandemias	Melhoras na nutrição e na saúde pública levando à diminuição nas taxas de mortes relacionadas com desnutrição e infecção; diminuição abrupta nas taxas de mortalidade infantil	10-35	Doença valvar reumática, hipertensão arterial, DAC e AVE (predominantemente hemorrágico)

Doenças degenerativas e provocadas pelo homem	Aumento da ingestão de gordura e de calorias e diminuição da atividade física levando ao aumento da hipertensão arterial e da aterosclerose; com o aumento da expectativa de vida, a mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis excede a mortalidade por desnutrição e doenças infecciosas	35-65	DAC e AVE (isquêmico e hemorrágico)
Doenças degenerativas tardias	DCV e câncer são as principais causas de morbidade e mortalidade; tratamentos melhores e esforços preventivos ajudam a evitar mortes entre aqueles com doença e a retardar eventos primários; diminuição da mortalidade por DCV ajustada à idade; as DCV atingem indivíduos cada vez mais idosos	40-50	DAC, AVE e insuficiência cardíaca congestiva
Inatividade e obesidade	O sobrepeso e a obesidade aumentam a taxas alarmantes; aumento do número de casos com diabetes melito e hipertensão arterial; estabilização do declínio no índice de tabagismo; recomendações quanto à atividade física são seguidas por uma minoria da população	33	DAC, AVE e insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; DAC, doença arterial coronariana; DCV, doença cardiovascular.
Fonte: Adaptado de AR Omran: The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971; e SJ Olshansky, AB Ault: The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of delayed degenerative diseases. Milbank Q 64:355, 1986.

A *era de pestilência e fome* é marcada por desnutrição, doenças infecciosas e alta taxa de mortalidade infantil compensada por alta taxa de fertilidade. Tuberculose, disenteria, cólera e *influenza* costumam ser fatais, resultando em uma expectativa média de vida em torno de 30 anos de idade. As DCV são responsáveis por menos de 10% das mortes, predominando as cardiopatias reumáticas e as miocardiopatias causadas por infecção e desnutrição. Aproximadamente 10% da população mundial ainda se encontram na era da pestilência e fome.

A renda *per capita* e a expectativa de vida aumentam durante a *era de declínio das pandemias* à medida que emergem os sistemas de saúde pública, com melhoras na qualidade do fornecimento de água e na nutrição combinadas à queda da mortalidade por doenças infecciosas e por desnutrição. A mortalidade infantil também declina, mas aumentam as mortes causadas por DCV para um índice entre 10 e 35% de todos os óbitos. As formas predominantes de DCV passam a ser doença valvar reumática, hipertensão arterial, doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE). Quase 40% da população mundial atual estão nesse estágio.

A *era das doenças degenerativas e de doenças provocadas pelo homem* caracteriza-se pela mortalidade por doenças não transmissíveis – principalmente DCV – superando a mortalidade causada por desnutrição e doenças infecciosas. Aumenta a ingestão calórica, em particular aquela originada de gordura animal. Prevalecem a DAC e o AVE, e entre 35 e 65% de todas as mortes podem ser relacionadas às DCV. Em geral, a taxa de mortes por DAC excede a taxa de mortalidade por AVE em uma razão de 2:1 a 3:1. Durante essa era, a expectativa média de vida ultrapassa os 50 anos. Aproximadamente 35% da população mundial encontram-se nessa categoria.

Na *era das doenças degenerativas tardias*, as DCV e o câncer mantêm-se como as principais causas de morbidade e mortalidade, sendo que as DCV passam a ser responsáveis por 40% de todas as mortes. Entretanto, a mortalidade por DCV ajustada à idade diminui em razão da aplicação de estratégias preventivas (p. ex., programas de combate ao tabagismo e controle efetivo da pressão arterial), do tratamento dos casos agudos em hospitais e dos avanços tecnológicos, como a disponibilidade de cirurgias cardíacas. DAC, AVE e insuficiência cardíaca congestiva passam a ser as principais formas de DCV. Cerca de 15% da população mundial encontram-se nessa era ou a estão deixando para entrar no quinto estágio da transição epidemiológica.

No mundo industrializado, o nível de atividade física continua a diminuir ao mesmo tempo em que aumenta a ingestão calórica total. A epidemia de sobrepeso e obesidade resultante pode estar sinalizando o início da *era da inatividade e obesidade*. As taxas de diabetes melito tipo 2, de hipertensão arterial e das dislipidemias são crescentes, tendência particularmente evidente entre as crianças. Se a tendência ao crescimento desses fatores de risco persistir, a mortalidade das DCV ajustada à idade poderá crescer nos próximos anos.

PADRÕES NA TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Características regionais específicas modificaram aspectos da transição em diversas regiões do planeta. Os países de alta renda tiveram declínio nas taxas de morte por DCV de até 50 a 60% ao longo dos últimos 60 anos, enquanto as taxas de morte por DCV aumentaram em 15% ao longo dos últimos 20 anos naqueles com renda baixa a média. Contudo, em razão da grande quantidade de dados disponível, os Estados Unidos (EUA) servem como referência útil para comparações. A era de pestilência e fome ocorreu antes de 1900, em uma economia predominantemente agrária e com a população vivendo no campo. As doenças infecciosas eram as principais causas de morte. Nos anos 1930, o país passou pela fase de recuo das pandemias. O desenvolvimento da infraestrutura de saúde pública resultou em um impressionante declínio nas taxas de mortalidade por doenças infecciosas. As mudanças no modo de vida, determinadas pela rápida urbanização, resultaram em aumento simultâneo na taxa de mortalidade por DCV, a qual chegou a aproximadamente 390 por 100.000 habitantes. Entre 1930 e 1965, o país ingressou na era das doenças degenerativas e produzidas pelo homem. A taxa de mortalidade por doenças infecciosas caiu abaixo de 50 por 100.000 habitantes/ano, enquanto a taxa de mortalidade por DCV atingiu seus níveis máximos com o aumento da urbanização e com as mudanças no modo de vida, na dieta, na atividade física e no tabagismo. A era das doenças degenerativas tardias ocorreu entre 1965 e 2000. Novas abordagens terapêuticas, medidas preventivas e campanhas de saúde pública de promoção de modificações no estilo de vida levaram ao declínio substancial nas taxas de mortalidade ajustadas à idade e ao aumento constante na idade de ocorrência do primeiro evento de DCV.

Atualmente, os EUA parecem estar entrando naquilo que parece ser uma quinta fase. O declínio de 3% ao ano na taxa de mortalidade por DCV ajustada para idade, ocorrido ao longo dos anos 1970 e 1980, não se manteve nos anos 1990, tendo caído para 2% ao ano. Contudo, a taxa de morte por DCV caiu em 3 a 5% ao ano durante a primeira década do novo milênio. Parece haver fatores competindo para a resultante observada. De um lado, na coluna dos aspectos negativos, observamos a tendência de aumento na prevalência de diabetes melito e de obesidade, a redução na taxa de declínio do tabagismo e a estabilização na taxa de detecção e tratamento da hipertensão arterial. Do outro lado, os níveis de colesterol continuam a declinar diante do uso crescente das estatinas.

Muitos países de alta renda – que juntos respondem por 15% da população – passaram pelos quatro estágios da transição epidemiológica, *grosso modo*, com o mesmo padrão observado nos EUA. A DAC é a forma dominante de DCV nesses países, com taxas que tendem a ser 2 a 5 vezes mais altas que as de AVE. Contudo, há variações. Enquanto na América do Norte, na Austrália e nos países de alta renda das regiões centro-noroeste da Europa houve aumento significativo seguido de rápido declínio nas taxas de DCV, os países do sul e centro da Europa tiveram aumento e declínio mais graduais nas suas taxas. Especificamente, países da Europa central (i.e., Áustria, Bélgica e Alemanha) tiveram declínio mais lento em comparação com os países nórdicos (p. ex., Finlândia, Suécia, Dinamarca e Noruega). Países como Portugal, Espanha e Japão jamais atingiram taxas de mortalidade tão altas quanto as de Estados Unidos e outros países, com taxas de mortalidade iguais ou inferiores a 200 por 100.000 habitantes. Os países do oeste europeu também apresentam um gradiente norte-sul nas taxas absolutas de DCV, com taxas mais altas nos países do norte (p. ex., Finlândia, Irlanda e Escócia) e mais baixas nos países mediterrâneos (p. ex., França, Espanha e Itália). O Japão é um caso peculiar entre os países de alta renda, provavelmente em razão do tipo específico de dieta de sua população. Embora as taxas de AVE tenham aumentado assustadoramente, as taxaa de DAC não aumentaram tanto no Japão. É importante ressaltar que os hábitos dietéticos japoneses vêm sofrendo mudanças substanciais, as quais já se refletiram em aumento dos níveis séricos de colesterol.

Os padrões nos países com rendas baixa e média (PRBM; renda *per capita* inferior a 12.615 dólares americanos) dependem, em parte, de diferenças culturais, tendências seculares e respostas locais no que se refere à organização da saúde pública e à infraestrutura de tratamento. Ainda que as doenças transmissíveis continuem a ser uma importante causa de morte, as DCV se tornaram um grande problema de saúde nos PRBM. Com 85% da população mundial, os PRBM estão determinando a velocidade de mudança na carga global de DCV (Fig. 266e.1). Na maioria dos PRBM, passou-se a observar um gradiente urbano/rural para DAC, AVE e hipertensão arterial, com índices mais elevados nos centros urbanos.

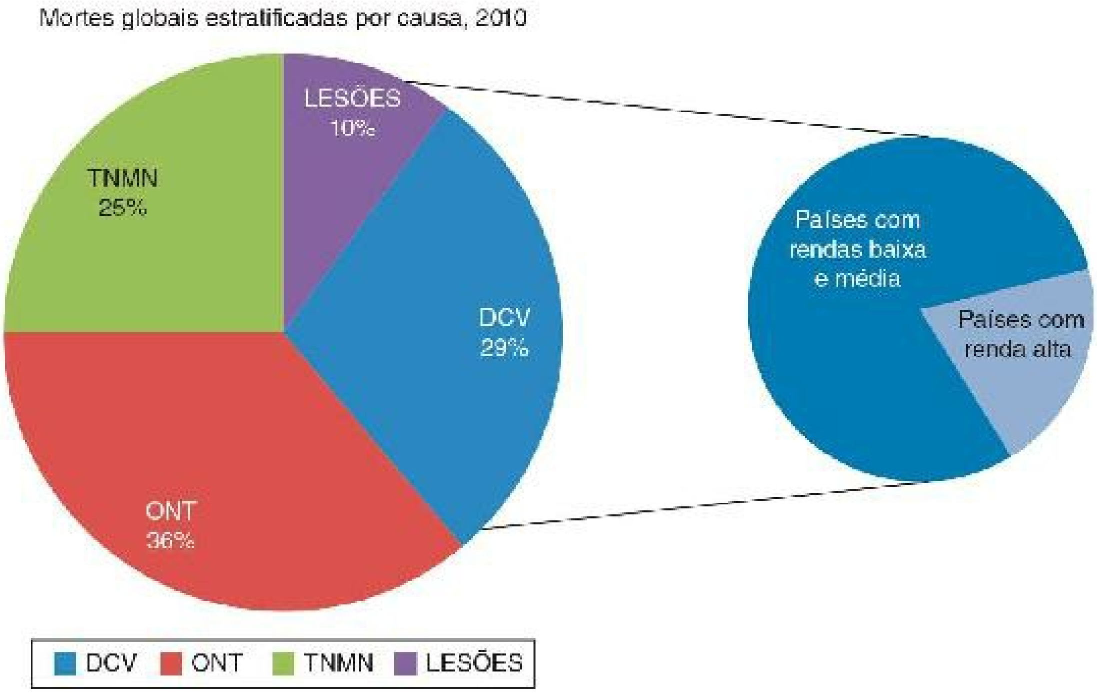

FIGURA 266e.1 Mortes globais estratificadas por causa, 2010. TNMN, doenças transmissíveis e nutricionais maternas e neonatais; DCV, doenças cardiovasculares; ONT, outras doenças não transmissíveis. *(Com base nos dados do Global Burden of Disease Study 2010: Global Burden of Disease Study 2010 Mortality Results 1970–2010. Seattle, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2012.)*

Contudo, embora as taxas de DCV estejam aumentando rapidamente, observam-se grandes diferenças entre as regiões e os países e, até mesmo, dentro de um mesmo país (Fig. 266e.2). O leste da Ásia e regiões do Pacífico parecem estar passando pelas segunda e terceira fases da transição epidemiológica. A DCV é uma das principais causas de morte na China, mas, assim como no Japão, o AVE causa mais mortes que as DAC, com uma relação de aproximadamente três para um. Por outro lado, Vietnã e Cambodja acabam de passar pela fase de pestilência e fome na transição epidemiológica. O Oriente Médio e a África Setentrional parecem estar entrando na terceira fase da transição epidemiológica, com aumento na expectativa de vida e com as taxas de mortalidade por DCV se aproximando daquelas observadas em países desenvolvidos. Em geral, a América Latina parece estar na terceira fase da transição epidemiológica, embora haja grande heterogeneidade regional, com áreas na segunda e outras na quarta fases de transição epidemiológica. Entretanto, o Leste Europeu e a Ásia central estão no auge da terceira fase, com as mais altas taxas de mortalidade por DCV (cerca de 66%) do mundo. É importante ressaltar que as mortes por DAC não estão limitadas à população de idosos nessa região e atingem de forma significativa a população em idade produtiva. A Ásia meridional – e, especificamente, a Índia, que responde pela maior proporção populacional da região – vem vivenciando um aumento alarmante nas doenças cardíacas. A transição parece estar seguindo o estilo ocidental, com predomínio das DAC entre as DCV. Ainda assim, a cardiopatia reumática continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade. Assim como na Ásia meridional, a cardiopatia reumática também é uma causa importante de morbidade e mortalidade por DCV na África subsaariana que, em grande parte, se mantém na primeira fase de transição epidemiológica.

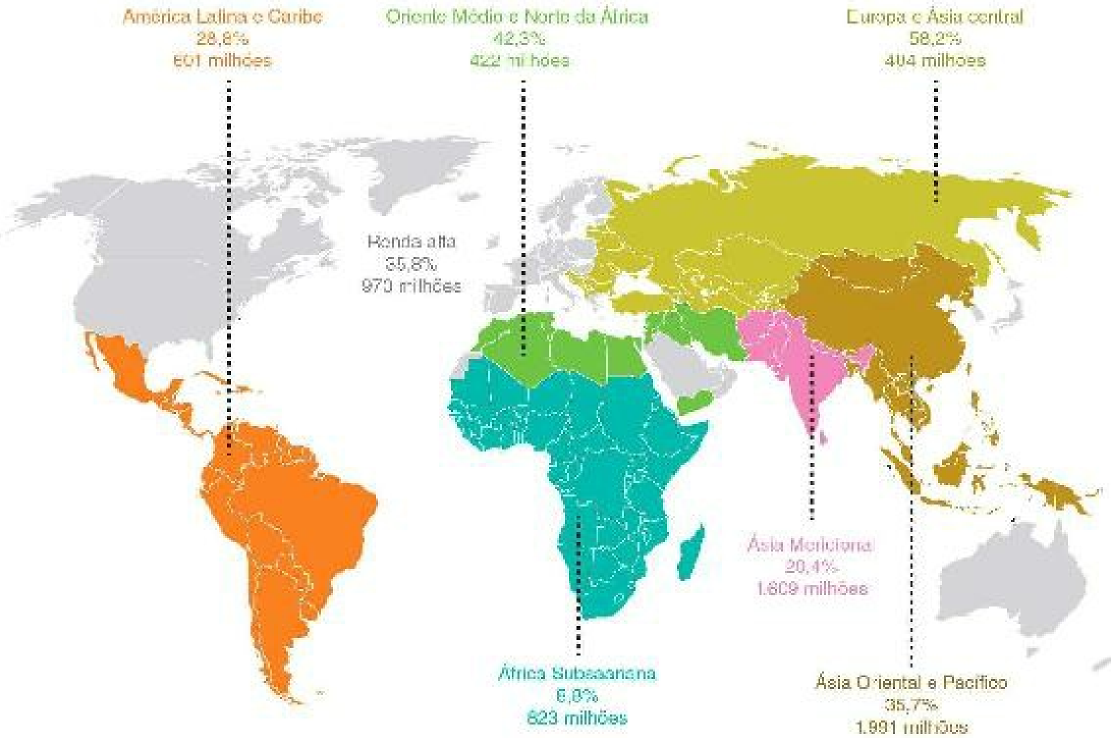
América Latina e Caribe
28,8%
601 milhões
Oriente Médio e Norte da África
42,3%
422 milhões
Europa e Ásia central
58,2%
404 milhões
Renda alta
35,8%
970 milhões
Ásia Meridional
20,4%
1.609 milhões
África Subsaariana
6,8%
823 milhões
Ásia Oriental e Pacífico
35,7%
1.991 milhões

FIGURA 266e.2 Mortes por doença cardiovascular em porcentual do total de mortes e da população total em sete regiões econômicas do planeta definidas pelo Banco Mundial. *(Com base nos dados do Global Burden of Disease Study 2010: Global Burden of Disease Study 2010 Mortality Results 1970–2010. Seattle, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2012.)*

Muitos fatores contribuem para a heterogeneidade entre os PRBM. Primeiro, as regiões encontram-se em diferentes estágios da transição epidemiológica. Segundo, há enormes diferenças nos hábitos de vida e nos fatores de risco de natureza comportamental. Terceiro, diferenças raciais e étnicas podem levar a suscetibilidades distintas para diversas formas de DCV. Ademais, deve-se observar que, para a maioria dos países nessas regiões, os dados disponíveis sobre causas específicas de morte em todo o país não são completos.

TENDÊNCIAS GLOBAIS PARA A DOENÇA CARDIOVASCULAR

As DCVs respondem por quase 30% das mortes no mundo, um número que tende a crescer. Em 2010, as DACs responderam por 13,3% das mortes no mundo e pela maior proporção global de anos de vida perdidos (AVP) e de anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI). A segunda maior causa de morte foi AVE (11,1% de todas as mortes), que também foi o terceiro maior contribuinte para os AVP e AVAI globais **(Quadro 266e.2)**. Juntos, DAC e AVE responderam por quase 25% de todas as mortes no mundo. A carga de AVE é uma preocupação crescente nos PRBM. O impacto do AVE sobre as taxas de AVAI e de mortalidade é mais de três vezes maior nos PRBM em comparação com os países de alta renda. Por volta do ano 2030, projeta-se que o número de mortes causadas por AVE aumente em mais de 30%, sendo que a maioria deste aumento deve ocorrer nos PRBM.

QUADRO 266e.2 **MORBIDADE RELACIONADA COM CARDIOPATIA: 2010-2030**

Mortes	2010	Em 2030
Mortes por DCV: número total de mortes por ano	15,6 milhões	24,2 milhões
Mortes por DCV: percentual de todas as mortes	30,0%	32,5%
Mortes por DAC: percentual de todas as mortes em homens	13,0%	14,9%
Mortes por DAC: percentual de todas as mortes em mulheres	14,0%	13,1%
Mortes por AVE: percentual de todas as mortes em homens	9,9%	10,4%
Mortes por AVE: percentual de todas as mortes em mulheres	13,0%	11,8%

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; DAC, doença arterial coronariana; DCV, doença cardiovascular.
Fonte: Adaptado de Global Burden of Disease Study 2010: *Global Burden of Disease Study 2010 Mortality Results 1970-2010*. Seattle, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2012; J Mackay, G Mensah: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, World Health Organization, 2004.

Com quase 85% da população mundial, os PRBM tendem a determinar as taxas e tendências globais da DCV. Em 2010, ocorreram 10 milhões de mortes por DCV nos PRMB, comparados a 5,6 milhões nos países de alta renda. Globalmente, há evidência de retardo significativo na idade de ocorrência e/ou de melhora na taxa de fatalidade; entre 1990 e 2010, o número de mortes causadas por DCV aumentou em 31%, mas as taxas de morte ajustadas por idade foram reduzidas em 21,2% no mesmo período.

Embora a migração dos PRBM possa contribuir para aumentar a população nos países de alta renda, a tendência é que as populações dos países ricos diminua proporcionalmente em relação à população mundial. O pequeno declínio nas taxas de morte por DCV, iniciado nos países de alta renda no terço final do século XX, deverá prosseguir, mas a velocidade da queda parece estar diminuindo. Entretanto, é esperado que esses países testemunhem um aumento na prevalência das DCV, assim como no número absoluto de mortes, à medida que a população envelheça.

Segmentos significativos da população que vive nos PRBM entraram na terceira fase da transição epidemiológica, e algumas estão entrando no quarto estágio. As mudanças demográficas têm papel importante nas predições futuras para as DCV em todo o mundo. Por exemplo, a taxa de crescimento da população no Leste Europeu e na Ásia central foi de 0,7% em 2012, enquanto na Ásia meridional foi de 1,3%.

As taxas de DCV também produzirão um impacto econômico. Mesmo assumindo que não haja qualquer aumento nos fatores de risco para DCV, a maioria dos países, em especial a Índia e a África do Sul, testemunharão a morte por DCV de um grande número de indivíduos entre 35 e 64 anos ao longo dos próximos 30 anos, assim como um aumento nos níveis de morbidade relacionada com doenças cardíacas e AVE entre as pessoas de meia-idade. Na China, estima-se que haverá 9 milhões de mortes causadas por DCV em 2030 – partindo de 2,4 milhões em 2002 –, sendo que metade ocorrerá em indivíduos entre 35 e 64 anos de idade.

FATORES DE RISCO

A variação global nas taxas de DCV está relacionada com variações temporais e regionais nos comportamentos e fatores de risco conhecidos. A análise ecológica dos principais fatores de risco com mortalidade para DCV demonstra uma correlação importante entre as taxas de mortalidade esperadas e observadas para os três principais fatores de risco – tabagismo, colesterol sérico e hipertensão arterial – e sugere que muitas das variações regionais sejam causadas por diferenças nos fatores de risco tradicionais.

Fatores de risco comportamentais • ***TABAGISMO*** No mundo, mais de 1,3 bilhão de indivíduos consomem tabaco, número que, projeta-se, aumentará para 1,6 bilhão em 2030. O consumo de tabaco atualmente causa cerca de 5 milhões de mortes por ano (9% de todas as mortes), das quais aproximadamente 1,6 milhão são relacionadas com DCV. Mantido o padrão atual de tabagismo, a carga global de doença atribuível ao tabaco alcançará 10 milhões de mortes em 2030. Embora seu consumo da tabaco historicamente tenha sido grande nos países de renda renda, o consumo migrou de forma impressionante para os PRBM nas últimas décadas. O maior consumo de tabaco atualmente ocorre no leste asiático e na região do Pacífico. Uma característica peculiar aos PRBM é o acesso fácil ao tabaco durante os estágios iniciais da transição epidemiológica em razão da disponibilidade de produtos relativamente baratos. Na Ásia meridional, a preponderância de formas de tabaco produzidas localmente, além dos cigarros manufaturados, torna mais difícil o controle do consumo. O fumo passivo é outra causa bem definida de DAC, responsável por 600.000 mortes de não fumantes em 2011. Embora a restrição legal ao fumo tenha efeitos benéficos imediatos e em longo prazo, a implementação varia muito entre os países.

DIETA O consumo total de calorias *per capita* aumenta à medida que os países se desenvolvem. No que se refere às DCV, um elemento-chave nas mudanças dietéticas é o aumento na ingestão das gorduras animais saturadas e das gorduras vegetais hidrogenadas, que contêm ácidos graxos *trans* aterogênicos, além da redução no consumo de alimentos vegetais e do aumento na ingestão de carboidratos simples. A gordura contribui com menos de 20% das calorias nas áreas rurais da China e da Índia, com menos de 30% no Japão e com bem mais de 30% nos EUA. Aparentemente, o percentual de gordura nas calorias ingeridas vem caindo nos países com renda elevada. Nos EUA, entre 1971 e 2010, o percentual de calorias derivado de gorduras saturadas caiu de 13 para 11%.

INATIVIDADE FÍSICA A mecanização que acompanha a transição econômica leva a mudanças no tipo de atividade laboral, passando de um perfil de trabalho agrícola, fisicamente exigente, para outro de base industrial e nos serviços, em grande parte sedentário. Nos EUA, cerca de 25% da população não fazem qualquer atividade física nas horas de lazer, e apenas 51,6% dos adultos afirmam realizar atividades físicas três ou mais vezes por semana. O sedentarismo é igualmente alto em outras regiões do planeta e tem aumentado nos países que passam por processo acelerado de urbanização como parte da transição econômica. Nos centros urbanos da China, por exemplo, a proporção de adultos que participam em atividades físicas de intensidade moderada a alta foi reduzido significativamente, enquanto houve aumento daqueles engajados em atividades de baixa intensidade.

Fatores de risco metabólicos O estudo das tendências nos fatores de risco metabólicos propicia uma melhor compreensão sobre a carga global da DCV. Descrevemos aqui quatro fatores de risco metabólicos – níveis de lipídeos, hipertensão arterial, obesidade e diabetes melito – utilizando dados do Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD 2010). O projeto GBD identificou e compilou dados de mortalidade e morbidade de 187 países entre 1980 e 2010.

NÍVEIS DE LIPÍDEOS No mundo, estima-se que os níveis séricos elevados de colesterol tenham algum papel em 56% dos eventos isquêmicos cardíacos e em 18% dos AVE, chegando a 4,4 milhões de mortes anualmente. Embora os níveis plasmáticos médios de colesterol na população tendam a aumentar à medida que os países se movem pelas etapas da transição epidemiológica, os níveis séricos médios de colesterol total foram reduzidos globalmente, entre 1980 e 2008, na ordem de 0,08 mmol/L por década nos homens e 0,07 mmol/L por década nas mulheres. Em 2008, o colesterol total médio padronizado por idade foi 4,64 mmol/L (179,4 mg/dL) nos homens e 4,76 mmol/L (184,2 mg/dL) nas mulheres. Houve grandes declínios em Australásia, América do Norte e Europa ocidental (0,19-0,21 mmol/L). Países na Ásia oriental e na região do Pacífico tiveram aumentos acima de 0,08 mmol/L em ambos os sexos. As alterações sociais e individuais que acompanham a urbanização têm papel evidente, uma vez que os níveis plasmáticos de colesterol tendem a ser mais elevados entre aqueles que residem em áreas urbanas. Essa mudança é, em grande parte, determinada pelo consumo maior de gorduras – principalmente contida em produtos de origem animal e óleos vegetais processados – e pela diminuição da atividade física. Nos países com renda elevada, os níveis médios de colesterol, em geral, estão caindo, mas observa-se uma grande variação nos PRBM.

HIPERTENSÃO ARTERIAL Níveis de pressão arterial elevados são um indicador precoce da transição epidemiológica. No mundo, cerca de 62% dos AVE e 49% dos casos de DAC podem ser atribuídos à pressão arterial acima da ideal (sistólica > 115 mmHg), que se acredita ser responsável por mais de 7 milhões de mortes anualmente. É digno de nota que quase metade dessa carga ocorra entre aqueles com pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg e, ainda assim, esse valor seja usado como limiar arbitrário para definir hipertensão arterial em muitas diretrizes clínicas nacionais. Entre 1980 e 2008, a prevalência padronizada por idade de hipertensão não controlada foi reduzida mesmo que o número de indivíduos com hipertensão arterial não controlada tenha aumentado. Essa tendência resulta, em grande parte, do crescimento e envelhecimento da população. A elevação na pressão arterial média também ocorre à medida que os países se industrializam e as populações migram das áreas rurais para as urbanas. Por exemplo, a prevalência de hipertensão arterial nas áreas urbanas da Índia é de 25%, mas varia entre 10 e 15% nas comunidades rurais. Uma grande preocupação nos PRBM é o alto índice de hipertensão arterial não diagnosticada e, portanto, não tratada. Esse fato pode explicar, ao menos em parte, as taxas mais elevadas de AVE nesses países quando comparadas às taxas de DAC nos primeiros estágios da transição. Os índices elevados de hipertensão arterial, em especial da hipertensão não diagnosticada, em toda a Ásia provavelmente contribuem para a alta prevalência de AVE hemorrágico nessa região. Entretanto, no plano global, a pressão sistólica média foi reduzida em ambos os sexos (0,8 mmHg por década entre os homens; 1,0 mmHg por década entre as mulheres).

OBESIDADE Ainda que esteja nitidamente associada ao aumento do risco de DAC, boa parte do risco relacionado com a obesidade pode estar sendo mediado por outros fatores de risco para DCV, incluindo hipertensão arterial, diabetes melito e dislipidemias. De acordo com os últimos dados GBD, quase 1,46 bilhão de adultos tinham sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m^2) em 2008, e cerca de 508 milhões eram obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2). A obesidade é crescente em todo o mundo, em particular nos países em desenvolvimento nos quais o incremento se mostra mais agudo do que aquele observado nos países desenvolvidos. Em muitos dos PRBM, a obesidade parece coexistir com subnutrição e desnutrição. Os adolescentes são um grupo com risco particularmente alto. Hoje, estima-se que 1 a cada 10 crianças esteja com sobrepeso, um número que vem aumentando no mundo. As mulheres também são mais afetadas, com o número de mulheres com sobrepeso excedendo o daquelas com desnutrição, segundo dados de 36 PRBM.

DIABETES MELITO Como consequência ou em acréscimo aos índices de massa corporal crescentes e aos níveis decrescentes de atividade física, as taxas mundiais de diabetes melito – especialmente do diabetes tipo 2 – estão aumentando. De acordo com os dados mais recentes do projeto GBD, os níveis médios de glicemia em jejum aumentaram globalmente entre 1980 e 2008. Estima-se que 346 milhões de pessoas em todo o mundo tenham diabetes melito. A International Diabetes Foundation prediz que esse número alcançará 522 milhões em 2030, uma taxa de crescimento anual acima daquela apresentada pela população adulta mundial. Quase 50% dos indivíduos com diabetes não são diagnosticados, e 80% vivem em PRBM. A maior prevalência regional para diabetes melito encontra-se no Oriente Médio e na África setentrional, onde se estima que 12,5% da população adulta sejam portadores. Grande parte do crescimento futuro ocorrerá nessa região, além de outros PRBM na Ásia meridional e na África subsaariana. Parece haver suscetibilidades genéticas evidentes para diabetes melito em diversos grupos raciais e étnicos. Por exemplo, estudos sobre migração sugerem que os asiáticos meridionais e os indianos teriam maior risco do que os indivíduos com origem europeia.

RESUMO

Apesar de as taxas de DCV estarem diminuindo nos países com renda elevada, elas estão aumentando em quase todas as demais regiões do planeta. As consequências dessa epidemia passível de prevenção serão substanciais em vários níveis, incluindo morbidade e mortalidade individuais, sofrimento nas famílias e custos econômicos significativos.

Preconizam-se três estratégias complementares para reduzir o impacto. Primeira, a carga total dos fatores de risco para DCV pode ser reduzida por meio de medidas de saúde pública com impacto sobre toda a população, como campanhas nacionais contra tabagismo, dietas não saudáveis e inatividade física. Segunda, a identificação de subgrupos populacionais com risco mais elevado que seriam beneficiados por intervenções específicas com baixo custo, incluindo rastreamento e tratamento da hipertensão arterial e da hipercolesterolemia. Intervenções simples e de baixo custo, como o uso da “polipílula”, um esquema composto por ácido acetilsalicílico, estatina e agente anti-hipertensivo, precisam ser mais bem exploradas. Terceira, recursos devem ser alocados para intervenções agudas, assim como para prevenção secundária. Para os países com recursos limitados, o primeiro passo para o desenvolvimento de um plano abrangente é investigar as causas específicas de mortalidade e morbidade, bem como a prevalência dos principais fatores de risco passíveis de prevenção.

Ao mesmo tempo, os países de alta renda devem continuar a financiar pesquisas para o desenvolvimento de medidas para prevenção e tratamento, tendo em vista as limitações econômicas de muitos países. O conceito de transição epidemiológica proporciona a possibilidade de aprofundar o conhecimento sobre como é possível alterar o curso da epidemia de DCV. A transferência eficiente de estratégias preventivas e terapêuticas de baixo custo poderia alterar o curso natural dessa epidemia e reduzir a carga global das DCVs passíveis de prevenção.

SEÇÃO 2

DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

267

Exame físico do sistema cardiovascular

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

A abordagem de um paciente com doença cardiovascular diagnosticada ou suspeita inicia-se com a tradição consagrada que determina a realização de anamnese e exame físico dirigidos. A abrangência de tais atividades dependerá do contexto clínico no momento da apresentação, variando desde uma consulta ambulatorial eletiva de seguimento até um encontro mais focalizado em um serviço de emergência. Ao longo das duas últimas décadas, houve um declínio gradual nas habilidades e competências relacionadas com o exame físico em todos os níveis, desde os estudantes até os especialistas, algo que se tornou uma grande preocupação para os médicos e para os educadores da área médica. Os sinais e sintomas cardíacos clássicos são reconhecidos somente por uma minoria dos internos e residentes de medicina. Contrariando a percepção popular, o desempenho clínico não melhora obrigatoriamente em função da experiência acumulada; ao contrário, o desenvolvimento de novas habilidades para examinar pode se tornar mais difícil para um clínico muito ocupado. Atualmente, devota-se menos tempo ao ensino do exame cardiovascular durante o treinamento de estudantes e residentes. Um resultado muito conhecido dessa tendência é o progressivo excesso na utilização de exames de imagem não invasivos para determinar a presença e a gravidade de doenças cardiovasculares, mesmo quando os achados ao exame físico implicam em baixa probabilidade pré-teste de haver doença significativa. As técnicas educacionais utilizadas para aprimorar as habilidades à beira do leito incluem repetição, ensino centrado no paciente e *feedback* visual de fenômenos auscultatórios usando imagem ecocardiográfica com Doppler.

A base de evidências que associa os achados obtidos na anamnese e no exame físico à presença, à gravidade e ao prognóstico de doença cardiovascular foi estabelecida de forma mais rigorosa para doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doença valvar cardíaca. Por exemplo, as observações acerca de frequência cardíaca, pressão arterial, sinais de congestão pulmonar e a presença de insuficiência mitral (IM) contribuem de forma importante para a avaliação de risco à beira do leito em pacientes com síndrome coronariana aguda. Nesse cenário, as observações feitas a partir do exame físico podem embasar decisões clínicas antes de se conhecerem os resultados das dosagens dos biomarcadores cardíacos. O prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica pode ser predito com base na pressão venosa jugular (PVJ) e na presença ou não de terceira bulha (B_3). A caracterização precisa dos sopros cardíacos fornece *insights* importantes acerca da história natural de muitas lesões valvares e cardiopatias congênitas. Por fim, o papel do exame físico na melhora da relação médico paciente não pode ser subestimado.

O EXAME FÍSICO GERAL

Qualquer exame se inicia com a avaliação geral do paciente, com registro sobre idade, postura, atitude geral e estado geral de saúde. O paciente sente dor ou se mantém calmo em repouso, está dispneico ou diaforético? O paciente evita certas posições para reduzir ou eliminar alguma dor, como pode ocorrer nos casos de pericardite aguda? Há alguma pista indicando que a dispneia tenha causa pulmonar, como “tórax em barril” com aumento do diâmetro anteroposterior, taquipneia e respiração freno-labial? As presenças de palidez cutânea, cianose e icterícia podem ser identificadas rapidamente e fornecem pistas adicionais. A identificação de um paciente emagrecido com aspecto de doente crônico sugere a presença de insuficiência cardíaca antiga ou de alguma outra doença sistêmica, como câncer. Diversas síndromes genéticas, muitas vezes com envolvimento cardiovascular, também podem ser identificadas facilmente, como trissomia do 21, síndrome de Marfan e síndrome de Holt-Oram. Peso e estatura devem ser mensurados rotineiramente e calculados o índice de massa corporal e a superfície corporal. A circunferência abdominal e a razão cintura-quadril podem ser usadas para predizer o risco cardiovascular em longo prazo. Estado mental, nível de consciência e estado de humor devem ser avaliados continuamente durante a consulta e o exame físico.

Pele Ocorre cianose central quando há *shunt* direito-esquerdo significativo ao nível do coração ou dos pulmões, permitindo a passagem de sangue desoxigenado para a circulação sistêmica. Por outro lado, a cianose periférica, ou acrocianose, em geral está relacionada à redução do fluxo sanguíneo para as extremidades em razão de constrição de pequenos vasos, como em pacientes com insuficiência cardíaca grave, choque ou doença vascular periférica; pode ser agravada pelo uso de β-bloqueadores associado à ausência de antagonismo da constrição α-mediada. A expressão cianose diferencial refere-se à cianose isolada afetando os membros inferiores, mas não os superiores, em pacientes com ducto arterioso patente (DAP) e hipertensão pulmonar secundária com *shunt* direito-esquerdo ao nível dos grandes vasos. Telangiectasias hereditárias em lábios, língua e mucosas, como parte da síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditária), assemelham-se às aranhas vasculares e podem ser fonte de *shunt* direito-esquerdo quando estão presentes nos pulmões. Observam-se telangiectasias na região malar em pacientes com estenose mitral em estágio avançado e esclerodermia. A identificação de pele excessivamente bronzeada sugere a hemocromatose como uma possível causa de insuficiência cardíaca sistólica. A icterícia, que pode ser identificada inicialmente nas escleras, tem diagnóstico diferencial extenso, mas, se acompanhada por quadro clínico compatível, pode indicar insuficiência cardíaca direita avançada e hepatomegalia congestiva ou "cirrose cardíaca" em estágio final. A presença de equimoses cutâneas é frequente entre pacientes tratados com antagonistas da vitamina K ou agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico e os derivados tienopiridínicos. Diversas dislipidemias estão associadas a xantomas subcutâneos, em particular ao longo das bainhas tendinosas ou sobre as superfícies extensoras dos membros. A hipertrigliceridemia muito intensa pode estar associada à xantomatose eruptiva e à lipemia retiniana. Os xantomas de prega palmar são específicos da hiperlipoproteinemia tipo III. O pseudoxantoma elástico, uma doença associada à aterosclerose precoce, manifesta-se por placas cutâneas com aspecto de couro curtido na região axilar e nas pregas do pescoço, além de estrias angioides à fundoscopia. Foram descritas lentiginoses extensas em diversas síndromes cardiovasculares relacionadas com retardo no desenvolvimento, como a síndrome de Carey, que inclui múltiplos mixomas atriais. Manifestações cutâneas de sarcoidose como lúpus pérnio e eritema nodoso sugerem essa doença como causa de miocardiopatia dilatada, em particular se houver bloqueio de ramo, retardo na condução intraventricular ou taquicardia ventricular.

Cabeça e pescoço A dentição e a higiene oral devem ser avaliadas em todos os pacientes, tanto como possível fonte de infecção quanto como indicador do estado geral da saúde. A acentuação do arco palatino é uma característica da síndrome de Marfan e de outras síndromes do tecido conectivo. Foi descrita úvula bífida em pacientes com síndrome de Loeys-Dietz e tonsilas cor de laranja são características da doença de Tangier. As manifestações oculares de hipertireoidismo estão bem descritas. Muitos pacientes com cardiopatia congênita apresentam hipertelorismo, implantação baixa das orelhas ou micrognatia associados. Escleras azuis são características de osteogênese imperfeita. O padrão de arco senil é inespecífico como indicador de risco para doença cardíaca coronariana. A fundoscopia é um método com frequência subutilizado para avaliação da microvasculatura, em especial nos pacientes com diagnóstico de aterosclerose, hipertensão arterial ou diabetes melito. Para visualização ideal, talvez seja necessário utilizar um agente midriático. A fundoscopia deveria ser realizada rotineiramente para avaliação dos pacientes sob suspeita de endocardite e naqueles com história de alteração da acuidade visual. A obstrução de um ramo da artéria da retina ou a identificação da placa de Hollenhorst reduzem as possibilidades do diagnóstico diferencial. A policondrite recidivante pode se manifestar com inflamação da orelha externa ou, nos seus estágios tardios, com nariz em sela, em razão da destruição da cartilagem nasal; a granulomatose com poliangeíte (de Wegener) também pode causar nariz em sela.

Tórax A presença de cicatriz de esternotomia em linha média, de toracotomia posterolateral esquerda, ou infraclavicular, local característico de implante de marca-passo/desfibrilador, não deve passar despercebida e talvez seja a primeira pista relativa a uma doença cardiovascular subjacente em pacientes que estejam incapacitados de prestar informações relevantes. A presença de padrão venoso colateral evidente sugere obstrução de subclávia ou de veia cava. Se a região de cabeça e pescoço parecer escurecida e ligeiramente cianótica e a pressão venosa estiver elevada sem pulsações evidentes, deve-se considerar a hipótese de síndrome da veia cava superior. Anormalidades na caixa torácica foram bem descritas entre pacientes portadores de doenças do tecido conectivo. Entre elas estão *pectus carinatus* (“peito de pombo”) e *pectus excavatum* (“tórax em funil”). O tórax em barril sugere doença pulmonar obstrutiva, em especial quando acompanhado por taquipneia, respiração freno-labial e com uso da musculatura acessória. A presença de cifose intensa com flexão compensatória lombar, pélvica e do joelho, característica da espondilite anquilosante, indica a necessidade de ausculta meticulosa buscando por sopro de insuficiência aórtica (IA). A síndrome da coluna reta refere-se à perda da cifose normal da coluna torácica e foi descrita em pacientes com prolapso de valva mitral (PVM) e suas variantes. Em alguns pacientes com cardiopatia congênita cianótica, a parede torácica parece ser assimétrica, com deslocamento anterior do hemitórax esquerdo. Deve-se avaliar a frequência e o padrão respiratório durante incursões espontâneas, com atenção especial à profundidade, presença de sibilos ou estridor audíveis. O exame do pulmão pode revelar ruídos adventícios indicativos de edema pulmonar, pneumonia ou pleurite.

Abdome Em alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva em estágio avançado, o íctus pode estar localizado no epigástrio. O fígado com frequência encontra-se aumentado e doloroso nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A presença de pulsações sistólicas sobre o fígado implica insuficiência tricúspide (IT) grave. A esplenomegalia pode ser sinal de endocardite infecciosa, particularmente nos casos em que os sintomas venham persistindo por semanas ou meses. A ascite é um achado inespecífico, mas pode estar presente nos casos de insuficiência cardíaca direita crônica, pericardite constritiva, cirrose hepática ou câncer intraperitoneal. O achado de PVJ aumentada implica etiologia cardiovascular. Em pacientes não obesos, a aorta normalmente é palpada entre o epigástrio e a cicatriz umbilical. A sensibilidade da palpação para a detecção de aneurisma da aorta abdominal (massa expansiva e pulsátil) reduz-se em função do aumento do tamanho corporal. Considerando que a palpação isoladamente não é suficientemente acurada para estabelecer o diagnóstico, aconselha-se triagem com ultrassonografia do abdome. A presença de sopro arterial sobre o abdome sugere doença aterosclerótica avançada, embora a localização precisa seja difícil.

Membros A temperatura e a cor dos membros, a presença de baqueteamento, aracnodactilia e de sinais ungueais pertinentes podem ser avaliados rapidamente durante o exame. O baqueteamento digital indica *shunt* central da direita para a esquerda, embora sua presença tenha sido descrita em pacientes com endocardite. Seu aspecto varia desde cianose e suavização da raiz do leito ungueal, passando pela clássica perda do ângulo normal entre a base da unha e a pele, até alterações esqueléticas ósseas e periosteais da osteoartropatia hipertrófica, encontradas, ainda que raramente, em pacientes com doença pulmonar ou hepática em estágio avançado. Os pacientes com síndrome de Holt-Oram apresentam perda da capacidade de oposição com alongamento do polegar, enquanto os pacientes portadores da síndrome de Marfan podem apresentar aracnodactilia e sinais do “punho” (sobreposição do polegar e quinto dedo ao redor do punho) ou do “polegar” (protrusão do polegar além do limite ulnar da mão quando o paciente cerra o punho sobre o polegar) positivos. As manchas de Janeway, típicas da endocardite, são lesões hemorrágicas ligeiramente elevadas e indolores sobre as solas e as palmas, enquanto os nódulos de Osler são pequenas elevações dolorosas localizadas sobre as polpas dos dedos das mãos ou dos pés. As hemorragias em estilhaço são identificadas classicamente como petéquias lineares localizadas medialmente ao leito ungueal e devem ser diferenciadas das petéquias traumáticas de ocorrência mais comum, as quais surgem mais próximas da borda distal.

O edema de membros inferiores ou pré-sacral acompanhando PVJ elevada define a existência de sobrecarga de volume, que pode fazer parte de quadro de insuficiência cardíaca crônica ou de pericardite constritiva. O edema de membros inferiores sem hipertensão venosa jugular pode ser causado por obstrução linfática ou venosa, ou, mais comumente, por insuficiência venosa, corroborada pela identificação de varicosidades, úlcera venosa (normalmente de localização medial) e coloração amarronzada da pele produzida pelo depósito de hemossiderina (eburnação). Também é possível haver edema com cacifo nos pacientes que usem de bloqueadores di-hidropiridínicos do canal de cálcio. O sinal de Homan (dor na panturrilha com a dorsiflexão ativa do pé contra resistência) não é específico nem sensível para o diagnóstico de trombose venosa profunda. Atrofia muscular e ausência de pelos ao longo do membro são sinais consistentes de insuficiência arterial grave ou de distúrbio neuromuscular primário.

EXAME CARDIOVASCULAR

Pressão venosa jugular e alterações na forma do pulso venoso jugular A PVJ é a medida isoladamente mais importante a ser feita à beira do leito para estimar a distribuição de volume no paciente. Dá-se preferência à veia jugular interna, uma vez que a externa possui valvas e não se encontra diretamente alinhada com a veia cava superior e o átrio direito. Ainda assim, a veia jugular externa tem sido usada por estudantes, residentes e médicos para determinar se a pressão venosa central (PVC) está alta ou baixa. A estimativa precisa da pressão venosa central ou atrial direita a partir da avaliação à beira do leito das ondas do pulso jugular tem-se mostrado difícil. Tradicionalmente, a pressão venosa é medida pela distância vertical encontrada entre o cume do pulso venoso jugular e a inflexão esternal (ângulo de Louis). Uma distância > 4,5 cm com 30º de elevação da cabeceira do leito é considerada anormal. Contudo, a distância real entre o ponto médio do átrio direito e o ângulo de Louis varia consideravelmente em função tanto do tamanho corporal quanto da angulação do paciente no momento em que a avaliação é feita (30º, 45º ou 60º). O uso do ângulo com o esterno como ponto de referência tem sistematicamente levado a subestimativa da PVC, e esse método deveria ser usado menos para quantificação parcial e mais para distinção entre PVC normal e elevada. O uso da clavícula como referência talvez facilite a padronização. Pulsações venosas acima desse nível com o paciente sentado são evidentemente anormais, uma vez que a distância entre a clavícula e o átrio direito tem, no mínimo, 10 cm. Sempre que houver suspeita de aumento da pressão com a avaliação na posição semissupina deve-se proceder à pesquisa com o paciente sentado com as pernas pendentes para fora do leito. É preciso observar, ainda, que as estimativas da PVC à beira do leito são feitas em centímetros de água, mas devem ser convertidas para milímetros de mercúrio a fim de permitir correlação com as normas hemodinâmicas aceitas (1,36 cm H_2O = 1,0 mmHg).

O pulso venoso jugular algumas vezes é difícil de distinguir do pulso carotídeo, em particular durante uma inspeção casual. De qualquer forma, as ondas do pulso venoso jugular apresentam diversas características e seus componentes podem ser avaliados isoladamente na maioria dos pacientes **(Fig. 267.1)**. O pulso arterial não é facilmente obstruído com a palpação; a onda de pulso venoso nos pacientes com ritmo sinusal costuma ser bifásica, enquanto o pulso carotídeo é monofásico; e o pulso venoso jugular deve-se alterar com as mudanças na postura ou com a inspiração (a não ser que a pressão venosa esteja muito elevada).

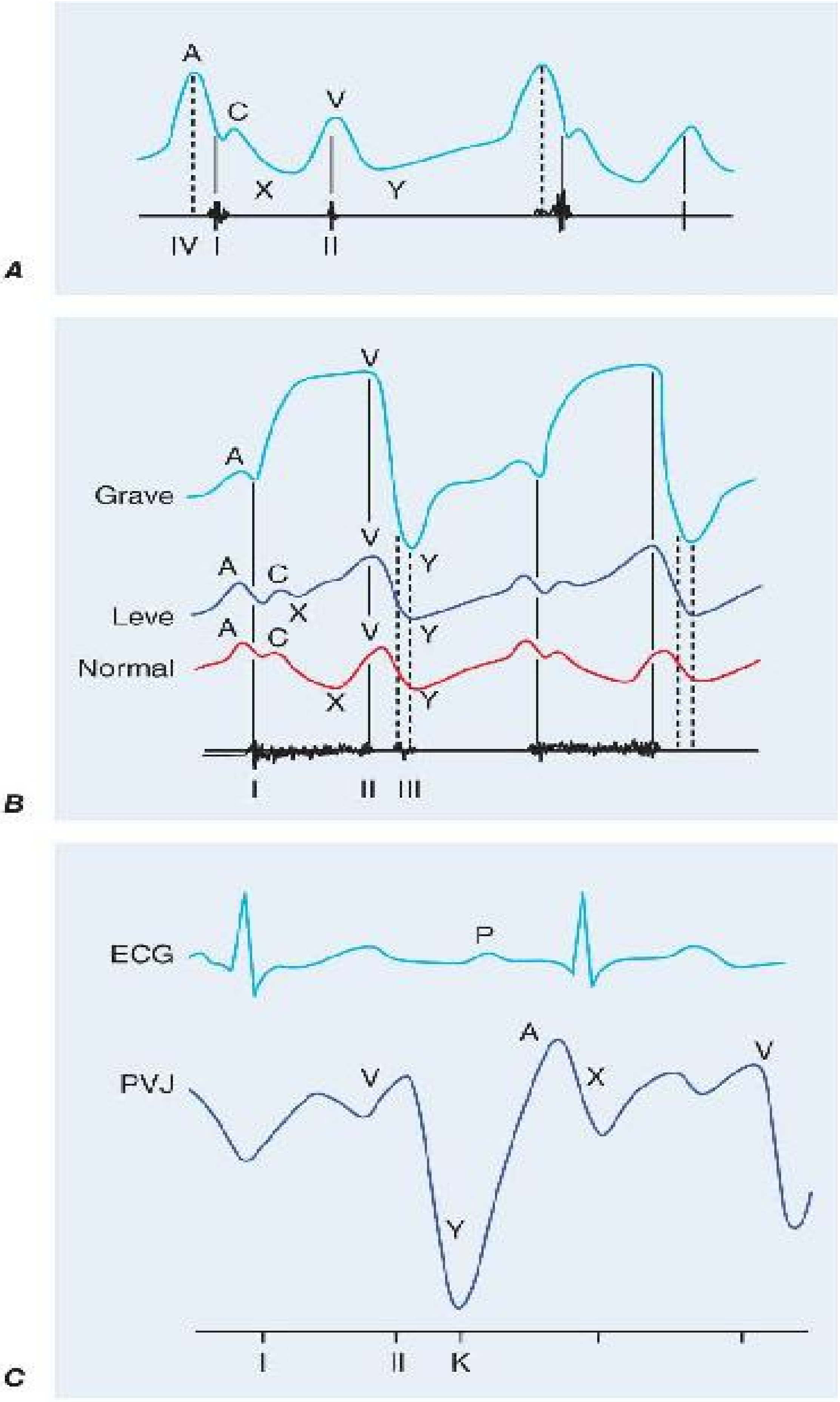
A
A
C
V
X
Y
IV
I
II
B
V
A
Grave
V
Y
A
C
X
Leve
A
C
V
Y
Normal
X
Y
I
II
III
C
ECG
P
PVJ
V
A
X
V
Y
I
II
K

FIGURA 267.1 ***A.*** Traçado do pulso venoso jugular *(acima)* acompanhado pelas bulhas cardíacas **(***abaixo***)** **.** A onda A representa a contração atrial pré-sistólica e ocorre imediatamente após a onda P do eletrocardiograma e imediatamente antes da primeira bulha (I). Nesse exemplo, a onda A está acentuada e mais ampla que o normal em razão de redução da complacência do ventrículo direito, corroborada pela B_4 (IV) do lado direito. A onda C pode refletir o pulso da carótida no pescoço e/ou aumento na pressão atrial direita no início da sístole à medida que o ventrículo direito pressiona contra a valva tricúspide fechada no átrio direito. O descenso *X* segue-se a onda A enquanto a pressão atrial continua caindo. A onda V representa o enchimento atrial durante a sístole ventricular chegando ao máximo durante a segunda bulha (II). O descenso *Y* corresponde à queda na pressão atrial direita após a abertura da valva tricúspide. ***B.*** Ondas do pulso venoso jugular na regurgitação tricúspide leve (*centro*) e grave (*acima*), comparadas com o normal, com representação fonocardiográfica das bulhas cardíaca correspondentes abaixo. Com graus crescentes de regurgitação tricúspide, as ondas de pulso tornam-se "ventricularizadas". ***C.*** Eletrocardiograma (ECG) (*acima*), ondas de pulso venoso jugular (PVJ) (*centro*) e bulhas cardíacas (*abaixo*) na pericardite constritiva. Observe o descenso *Y* proeminente e rápido correspondendo ao momento do ruído pericárdico protodiastólico (K) *(De J Abrams: Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis, 2nd ed. Boston, Butterworth Heinemann, 2001, pp 25–35.)*

A onda de pulso venoso é dividida em vários picos distintos. A onda *a* reflete a contração atrial pré-sistólica e ocorre imediatamente após a onda P no eletrocardiograma, precedendo a primeira bulha (B_1). A onda *a* é destacada nos pacientes com redução da complacência ventricular direita; a onda *a* em canhão ocorre nos casos com dissociação atrioventricular (AV) nos quais a contração atrial ocorre contra uma valva tricúspide fechada. Em pacientes portadores de taquicardia com QRS largo, a identificação de ondas *a* em canhão no pulso venoso jugular implica ritmo de origem ventricular. A onda *a* não está presente nos pacientes com fibrilação atrial. O descenso *x* define a queda da pressão no átrio direito após a inscrição da onda *a*. A onda *c* interrompe o descenso *x* e é seguida por descenso ulterior. A onda *v* representa a fase de enchimento atrial (diástole atrial) e ocorre durante a sístole ventricular. A altura da onda *v* é determinada pela complacência do átrio direito, assim como pelo volume do retorno venoso ao átrio direito, seja anterógrado a partir das veias cavas, seja retrógrado por meio de valva tricúspide insuficiente. Nos pacientes com IT, a onda *v* é acentuada e a queda subsequente (descenso *y*) é rápida. Com a progressão nos graus de IT, a onda *v* tende a se fundir com a onda *c*, e as ondas venosa jugular e atrial tendem a se "ventricularizar". O descenso *y*, que se segue ao pico da onda *v*, pode se prolongar ou ser atenuado com a obstrução do influxo ao ventrículo direito, como pode ocorrer nos pacientes com estenose tricúspide ou com tamponamento cardíaco. Normalmente, a pressão venosa deve cair pelo menos 3 mmHg com a inspiração. Define-se o sinal de Kussmaul por aumento da PVJ, ou ausência de sua queda, com a inspiração, e tal sinal está classicamente associado à pericardite constritiva, embora tenha sido relatado em pacientes com miocardiopatia restritiva, embolia pulmonar maciça, infarto do ventrículo direito e insuficiência ventricular sistólica em estágio avançado. Também é um achado isolado comum em pacientes após cirurgia cardíaca sem outras anormalidades hemodinâmicas.

Algumas vezes, é possível provocar hipertensão venosa por meio da pesquisa do reflexo abdominojugular ou pela elevação passiva da perna. Quando esses sinais são positivos, define-se a presença de estado de sobrecarga volumétrica com complacência limitada de um sistema venoso excessivamente distendido ou constrito. Pesquisa-se o reflexo abdominojugular aplicando-se pressão firme e consistente sobre o abdome superior, preferencialmente sobre o quadrante superior direito, pelo período mínimo de 10 segundos. Define-se que a resposta é positiva quando há aumento da PVJ acima de 3 cm mantido no mínimo durante 15 segundos após a liberação da pressão. Os pacientes devem ser orientados a não prender a respiração e a evitar manobra de Valsalva durante o procedimento. O reflexo abdominojugular é útil para predição de pressão arterial capilar pulmonar acima de 15 mmHg em pacientes com insuficiência cardíaca.

Não obstante com a PVJ seja possível estimar a pressão de enchimento do ventrículo direito, ela mantém correlação predizível com a pressão encunhada da artéria pulmonar. Em estudo de grande porte feito com pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada, a presença de pressão no átrio direito > 10 mmHg (predita ao exame à beira do leito) apresentou valor preditivo positivo de 88% para pressão encunhada da artéria pulmonar > 22 mmHg. Além disso, a elevação da PVJ tem significância prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e naqueles com disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo. A presença de PVJ elevada está associada a aumento do risco de hospitalização ou de morte por insuficiência cardíaca, ou ambos.

Avaliação da pressão arterial A mensuração da pressão arterial geralmente é delegada a um auxiliar, mas deve ser confirmada pelo médico. A acurácia da medida depende de posição do corpo, tamanho do braço, momento e local da aferição, aparelho usado, tamanho do aparelho, técnica e examinador. Em geral, o valor da pressão aferida por médico é mais alto do que o aferido por enfermeiro e que o medido pelo próprio paciente em casa. A aferição da pressão arterial deve ser realizada com o paciente sentado com o braço na altura do coração, utilizando um manguito de tamanho apropriado, após 5 a 10 minutos de relaxamento. Quando medida em posição supina, o braço deve ser elevado para manter-se no nível do terço médio do átrio direito. O comprimento e a largura do manguito devem ser equivalentes a, respectivamente, 80 e 40% da circunferência do braço. Uma causa comum de erro na prática cotidiana é o uso inapropriado de manguito pequeno, resultando em sobrestimativa da pressão, ou o uso de manguito muito grande, resultando em subestimativa da pressão arterial. O manguito deve ser inflado até 30 mmHg acima da pressão sistólica esperada e desinflado na velocidade de 2 a 3 mmHg/s. Definem-se as pressões sistólica e diastólica respectivamente com o primeiro e quinto sons de Korotkoff. Pode-se registrar pressão diastólica muito baixa (até 0 mmHg) em pacientes com IA crônica grave ou portadores de fístula arteriovenosa volumosa em razão da grande "fuga" diastólica. Nesses casos, deve-se registrar a pressão tanto na fase IV quanto na fase V dos sons de Korotkoff. A pressão arterial é mais bem avaliada no nível da artéria braquial, embora possa ser medida no nível das artérias radial, poplítea ou podálica. Em geral, o valor da pressão sistólica aumenta e o da diastólica diminui quando a medida é feita em artérias mais distais. A pressão arterial deve ser aferida em ambos os braços e uma eventual diferença não deve ser superior a 10 mmHg. Acima desse limiar a diferença pode estar associada à doença aterosclerótica ou inflamatória da artéria subclávia, estenose aórtica supravalvar e coarctação ou dissecção da aorta. Os valores da pressão sistólica aferidos nos membros inferiores geralmente chegam a ser 20 mmHg superiores àqueles aferidos nos braços. Observam-se diferenças acima dessas em pacientes com IA crônica grave, assim como em pacientes com doença arterial periférica calcificada e extensa em membros inferiores. O índice tornozelo-braquial (o valor mais baixo da pressão medida na artéria dorsal do pé ou na artéria tibial posterior dividido pelo maior valor obtido na medição da pressão das duas artérias braquiais) é um preditor poderoso de mortalidade cardiovascular em longo prazo.

A pressão arterial medida em ambulatório ou em ambiente hospitalar talvez não reflita de forma precisa a pressão em outras situações. A "síndrome do jaleco branco" é definida por no mínimo três aferições independentes da pressão arterial > 140/90 mmHg em ambiente médico e no mínimo três aferições < 140/90 mmHg realizadas em ambiente não médico, na ausência de qualquer evidência de lesão em órgão-alvo. Os indivíduos com síndrome do jaleco branco talvez não se beneficiem com tratamento farmacológico, ainda que possam ter maior chance de evoluírem com hipertensão arterial ao longo do tempo. Deve-se suspeitar de hipertensão arterial mascarada quando a pressão encontra-se normal ou reduzida em pacientes com doença aterosclerótica avançada, especialmente quando houver evidências de lesão em órgão-alvo ou sopros audíveis.

Define-se hipotensão ortostática pela queda na pressão sistólica > 20 mmHg ou na pressão diastólica > 10 mmHg nos 3 minutos que se seguem à mudança de posição supina para uma postura ereta. Em alguns pacientes não se observa a taquicardia compensatória, o que deve ser considerado uma resposta anormal que sugere insuficiência autonômica, como em pacientes portadores de diabetes melito ou doença de Parkinson. A hipotensão ortostática é uma causa comum de tonturas e síncope e deve ser investigada rotineiramente nos pacientes com quadro compatível. Pode se agravar com idade avançada, desidratação, determinados medicamentos, alimentos, descondicionamento físico e temperatura do ambiente.

Pulso arterial O pulso arterial carotídeo ocorre imediatamente após o pulso da aorta ascendente. O pulso aórtico é mais bem percebido no epigástrio, imediatamente acima da cicatriz umbilical. Entre os pulsos periféricos que devem ser pesquisados, rotineiramente estão subclávio, braquial, radial, ulnar, femoral, poplíteo, dorsal do pé e tibial posterior. Nos pacientes com suspeita de diagnóstico de arterite temporal ou de polimialgia reumática, as artérias temporais também devem ser examinadas. Embora um ou dois dos pulsos pediosos possam não ser palpáveis em até 10% dos indivíduos normais, o par deve ser simétrico. A integridade do sistema dos arcos palmares é avaliada com o teste de Allen, que deve ser realizado rotineiramente antes de instrumentação da artéria radial. Os pulsos devem ser examinados quanto à simetria, ao volume, ao tempo de ocorrência, ao contorno, à amplitude e à duração. Se necessário, a ausculta concomitante dos batimentos cardíacos pode ajudar a identificar a presença de retardo do pulso arterial. A palpação simultânea dos pulsos radial e femoral pode revelar atraso femoral em pacientes com hipertensão arterial e suspeita de coarctação da aorta. O pulso sistólico carotídeo jamais deve ser investigado simultaneamente ou antes de ausculta buscando por sopro. A pressão sobre a carótida deve ser suave para evitar desencadear síndrome de hipersensibilidade carotídea e síncope em indivíduos idosos suscetíveis. O pulso arterial geralmente se torna mais rápido e mais agudo em função da distância em relação ao coração, fenômeno que reflete o estado muscular das artérias mais periféricas e a soma das ondas incidentes e refletidas. Em geral, o caráter e o contorno do pulso arterial dependem de volume sistólico, velocidade de ejeção, complacência vascular e resistência vascular sistêmica. O exame do pulso pode ser enganoso em pacientes com redução do débito cardíaco e naqueles com endurecimento das artérias causado por idade, hipertensão arterial crônica ou doença arterial periférica.

O caráter do pulso é mais bem avaliado no nível da carótida (Fig. 267.2). Um pulso fraco e tardio (*pulsus parvus et tardus*) é característico da estenose aórtica (EA). Alguns pacientes com EA também podem apresentar uma ascensão sistólica lenta, com vértice entalhado ou interrompido (pulso anacrótico) acompanhado por frêmito ou vibração. Já nos casos de IA crônica grave, a curva sistólica do pulso carotídeo apresenta elevação aguda e queda rápida (pulso em martelo d’água ou de Corrigan). Alguns pacientes com IA avançada podem apresentar pulso bífido ou bisferiens, no qual observam-se dois picos sistólicos. Também se pode encontrar pulso bífido em pacientes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (MCHO) com inscrição de ondas de percussão e refletidas. O pulso bífido é facilmente identificado em pacientes submetidos à contrapulsação com balão intra-aórtico (BIA), nos quais o segundo pulso ocorre na diástole.

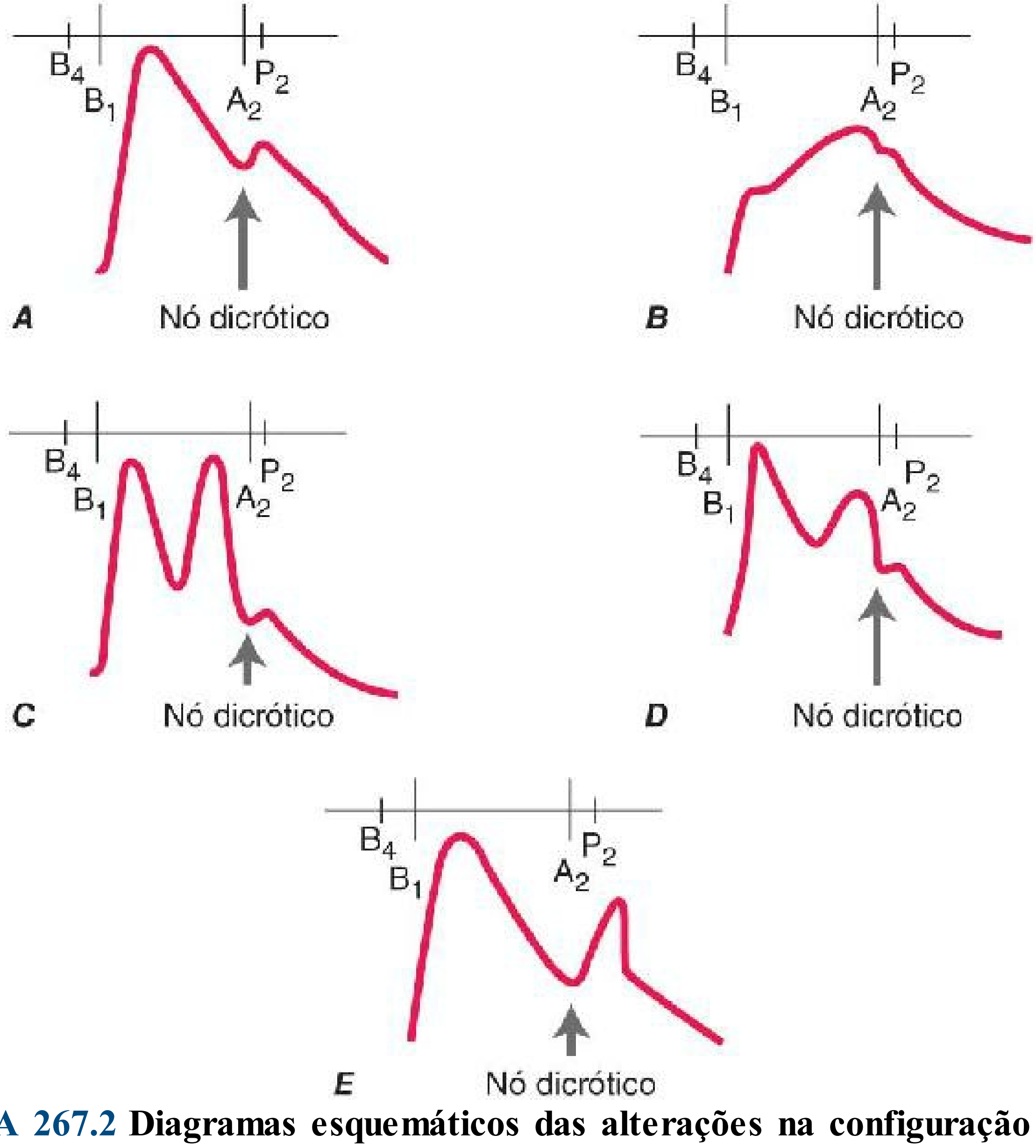

FIGURA 267.2 Diagramas esquemáticos das alterações na configuração do pulso carotídeo e seus diagnósticos diferenciais. Também estão ilustradas as bulhas cardíacas. ***A.*** Normal. B_4, quarta bulha; B_1, primeira bulha; A_2, componente aórtico da segunda bulha; P_2 componente pulmonar da segunda bulha. ***B.*** Estenose aórtica. Pulso anacrótico com ascensão inicial lenta até um pico reduzido. ***C.*** Pulso bisferiens com dois picos na sístole. Esse pulso é percebido raramente em pacientes com insuficiência aórtica grave. ***D.*** Pulso bisferiens na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. Observa-se

elevação rápida até o primeiro pico (onda de percussão) e uma ascensão mais lenta até o segundo pico (onda refletida). ***E.*** Pulso dicrótico com picos na sístole e na diástole. Essa onda de pulso pode ser encontrada em pacientes com sepse, ou durante contrapulsação com balão intra-aórtico e insuflação imediatamente após o nó dicrótico. *(De K Chatterjee, W. Parmley [eds]: Cardiology: An Illustrated Text/Reference. Philadelphia, Gower Medical Publishers, 1991.)*

O *pulso paradoxal* refere-se à queda na pressão sistólica > 10 mmHg com a inspiração e é encontrado em pacientes com tamponamento pericárdico, mas também foi descrito naqueles com embolia pulmonar maciça, choque hemorrágico, doença pulmonar obstrutiva grave e pneumotórax hipertensivo. O pulso paradoxal é medido observando-se a diferença entre o valor da pressão sistólica na qual se começam a ouvir os sons de Korotkoff (durante a expiração) e o valor da pressão sistólica na qual os sons de Korotkoff são ouvidos em todos os batimentos cardíacos, independentemente da fase respiratória. Entre esses dois valores da pressão, os sons de Korotkoff são ouvidos de forma intermitente e somente durante a expiração. O manguito deve ser desinflado lentamente para que seja possível perceber o sinal. Pode ser difícil medir o pulso paradoxal em pacientes com taquicardia, fibrilação atrial ou taquipneia. Será possível perceber o pulso paradoxal palpando-se a artéria braquial ou a artéria femoral quando a diferença nos valores da pressão for superior a 15 mmHg. A queda na pressão sistólica durante a inspiração é consequência do fenômeno conhecido como dependência interventricular.

Já o *pulso alternante* (*alternans*) é definido pela variedade na amplitude entre os batimentos. Diz-se que está presente quando apenas um som da fase I de Korotkoff é audível a cada dois batimentos, à medida que o manguito é desinflado lentamente, caracteristicamente em paciente com ritmo cardíaco regular e de forma independente do ciclo respiratório. O pulso alternante é encontrado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda grave e acredita-se que seja causado por alterações cíclicas no cálcio intracelular e na duração do potencial de ação. É interessante ressaltar que quando o pulso alternante está associado a ondas T alternantes ao eletrocardiograma (ECG), o risco de episódios de arritmia parece ser maior.

Algumas vezes, o aneurisma de aorta ascendente pode ser identificado como uma massa pulsátil na região paraesternal direita. A identificação de pulso aórtico abdominal proeminente indica a realização de exames de imagem não invasivos para melhor caracterização. Os pacientes portadores de aneurisma da aorta abdominal devem ser investigados quanto à presença de aneurisma nas artérias femorais e/ou poplíteas.

O nível da obstrução arterial causadora de claudicação intermitente com frequência pode ser determinado ao exame físico **(Fig. 267.3)**. Por exemplo, em paciente com claudicação da panturrilha, a redução na amplitude do pulso entre as artérias femoral comum e poplítea localiza a obstrução ao nível da artéria femoral superficial, embora possa coexistir obstrução ao influxo acima do nível da artéria femoral comum. A ausculta buscando por sopros nas artérias carótida, subclávia, aorta abdominal e femoral deve fazer parte da rotina. Contudo, a correlação entre presença de sopro e grau de obstrução vascular é fraca. A presença de sopro cervical é um indicador fraco do grau de estenose da artéria carótida; a inexistência de sopro não exclui a possibilidade de obstrução significativa da luz. Se um sopro se estende à diástole ou se houver frêmito, a obstrução geralmente é grave. Outra causa de sopro arterial é fístula arteriovenosa com aumento do fluxo.

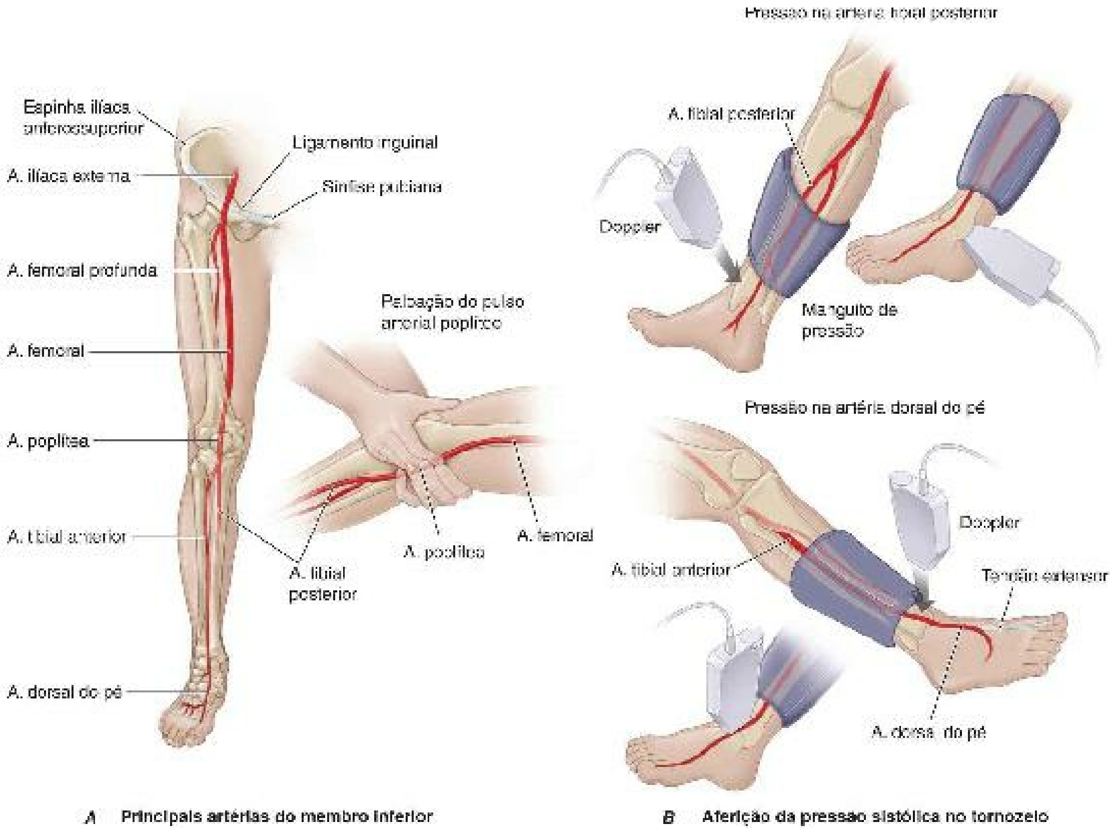
Espinha ilíaca anterossuperior
Ligamento inguinal
A. ilíaca externa
Sínfise pubiana
A. femoral profunda
A. femoral
A. poplítea
A. tibial anterior
A. dorsal do pé
Palpação do pulso arterial poplíteo
A. tibial posterior
A. poplítea
A. femoral
Pressão na artéria tibial posterior
A. tibial posterior
Doppler
Manguito de pressão
Pressão na artéria dorsal do pé
Doppler
A. tibial anterior
Tendão extensor
A. dorsal do pé

A **Principais artérias do membro inferior**

B **Aferição da pressão sistólica no tornozelo**

FIGURA 267.3 ***A.*** Anatomia das principais artérias do membro inferior. ***B.*** Aferição da pressão sistólica no tornozelo. *(De NA Khan et al: JAMA 295:536, 2006.)*

A probabilidade de doença arterial periférica em membros inferiores aumenta quando se observam sintomas característicos de claudicação intermitente, pele fria, anormalidades no exame dos pulsos ou presença de sopro vascular. A oximetria de pulso anormal (diferença > 2% entre a saturação de oxigênio nos dedos da mão e do pé) pode ser usada para detectar doença arterial periférica em membros inferiores, tendo esse exame características de desempenho comparáveis às do índice tornozelo-braquial.

Inspeção e palpação do precórdio Nos adultos magros, é possível visualizar o batimento do ventrículo esquerdo (*ictus cordis*) na linha hemiclavicular sobre o quinto espaço intercostal. Quaisquer pulsações identificadas em outras localizações além dessa devem ser consideradas anormais. A parede anterior esquerda do tórax pode elevar-se nos pacientes com ventrículo direito ou esquerdo aumentado ou hiperdinâmico. Como observado anteriormente, a presença de pulsação visível na região paraesternal direita é sugestiva de aneurisma da aorta ascendente. Em indivíduos magros e altos e naqueles com doença pulmonar obstrutiva avançada pode ser possível identificar um impulso cardíaco no epigástrio que deve ser diferenciado da borda hepática pulsátil.

A palpação do precórdio inicia-se com o paciente deitado a 30º e pode ser aprimorada posicionando-o em decúbito lateral esquerdo. O íctus normal do ventrículo esquerdo deve ter menos de 2 cm de diâmetro e se afasta rapidamente dos dedos à palpação; é mais bem avaliado ao final da expiração, com o coração mais próximo da parede anterior do tórax. Características como tamanho, amplitude e força devem ser observadas.

O aumento do ventrículo esquerdo manifesta-se pelo deslocamento do íctus para esquerda e para baixo. Um íctus sustentado é sinal de sobrecarga de pressão, como ocorre em pacientes portadores de EA ou de hipertensão arterial crônica. A palpação de impulso pré-sistólico corresponde à quarta bulha (B_4), que indica redução da complacência do ventrículo esquerdo e necessidade de contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular. Em pacientes com insuficiência cardíaca é possível palpar a terceira bulha (B_3), indicativa de enchimento inicial rápido, mesmo nos casos em que o ritmo de galope não esteja presente. Algumas vezes, será possível suspeitar de aneurisma do ventrículo esquerdo pela palpação de um impulso ectópico independente do *ictus cordis*. Raramente, a MCHO produz um ritmo de cadência tripla, identificado na ponta do coração, formado por B_4 palpável somada aos dois componentes do pulso sistólico bisferiens.

A sobrecarga de volume ou pressórica do ventrículo direito pode produzir impulsão esternal. Os sinais de IT (ondas *cv* no pulso venoso jugular) e/ou de hipertensão arterial pulmonar (P_2 hiperfonética ou palpável) corroboram o diagnóstico. O ventrículo direito pode aumentar a ponto de impedir a avaliação das características relacionadas com o ventrículo esquerdo. Algumas vezes, identifica-se uma zona de retração entre os impulsos dos ventrículos direito e esquerdo em pacientes com sobrecarga de pressão ou de volume no ventrículo direito posicionados em decúbito lateral esquerdo. A presença de frêmitos sistólicos ou diastólicos indica fluxo de sangue turbulento em alta velocidade. Sua localização ajuda a identificar a origem dos sopros cardíacos.

AUSCULTA CARDÍACA

Bulhas cardíacas Define-se sístole como o intervalo entre a primeira (B_1) e a segunda (B_2) bulhas cardíacas **(Fig. 267.4)**. Na primeira bulha (B_1) está incluído o fechamento das valvas mitral e tricúspide. É possível identificar desdobramento de primeira bulha em pacientes jovens e naqueles com bloqueio do ramo direito, nos quais o fechamento da valva tricúspide é ligeiramente retardado. A intensidade da B_1 é determinada por diversos fatores incluindo distância percorrida pelo folheto anterior da valva mitral para retornar ao plano anular, mobilidade do folheto, contratilidade do ventrículo esquerdo e intervalo PR. Classicamente, a B_1 é hiperfonética nas fases iniciais da estenose mitral (EM) reumática e em pacientes que estejam em estados hipercinéticos ou com encurtamento dos intervalos PR. A B_1 é atenuada nos estágios mais tardios da EM quando os folhetos estão rígidos e calcificados, após exposição aos bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, naqueles com prolongamento do intervalo PR e nos casos com disfunção contrátil do ventrículo. Contudo, a intensidade das bulhas cardíacas pode ser reduzida por qualquer processo que aumente a distância entre o estetoscópio e o evento cardíaco responsável pelo som, incluindo ventilação mecânica, doença pulmonar obstrutiva, obesidade, pneumotórax e derrame pericárdico.

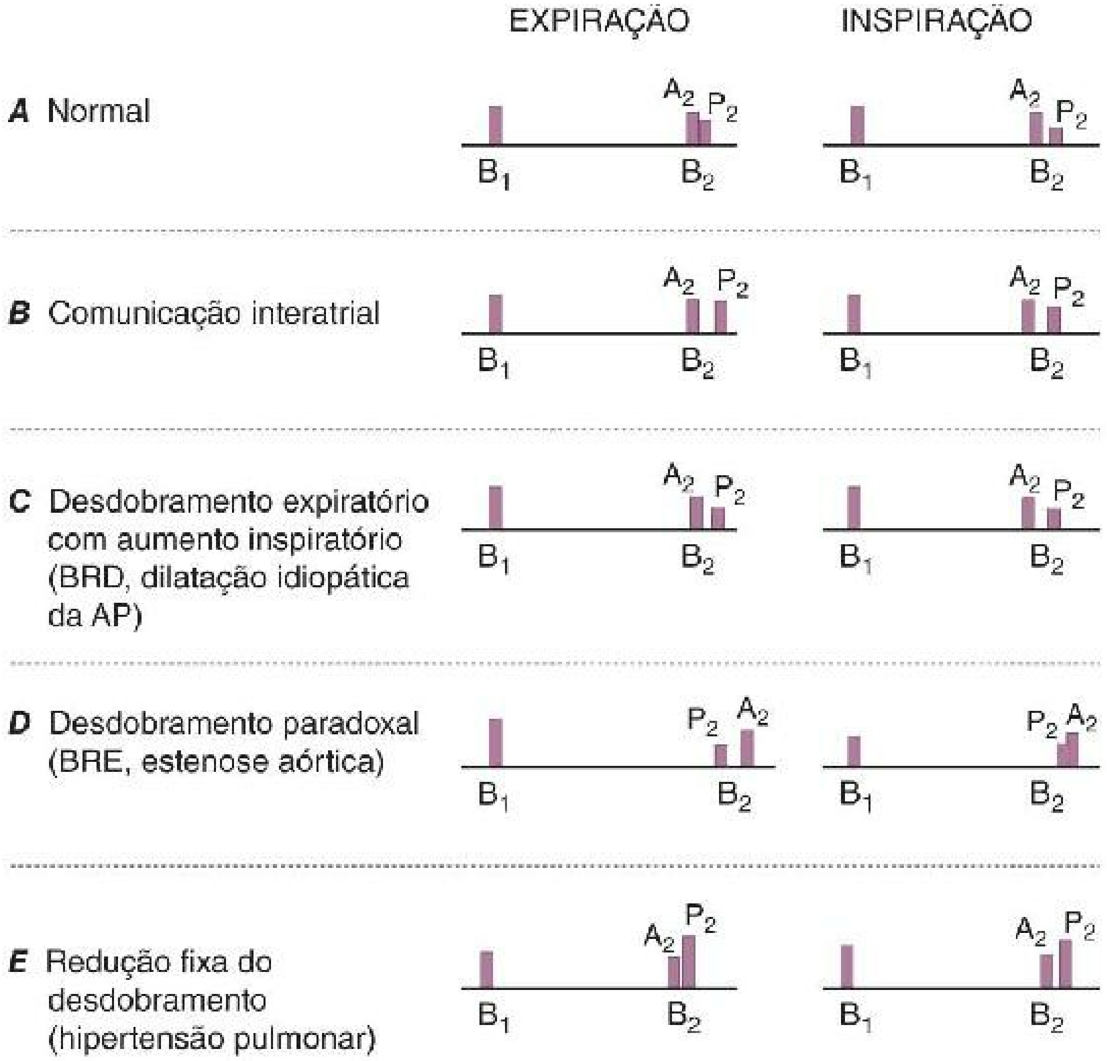
EXPIRAÇÃO
INSPIRAÇÃO
A Normal
B Comunicação interatrial
C Desdobramento expiratório com aumento inspiratório (BRD, dilatação idiopática da AP)
D Desdobramento paradoxal (BRE, estenose aórtica)
E Redução fixa do desdobramento (hipertensão pulmonar)
A_2
P_2
B_1
B_2

FIGURA 267.4 Bulhas cardíacas. ***A.*** Normal. B_1, primeira bulha; B_2, segunda bulha; A_2 componente aórtico da segunda bulha; P_2, componente pulmonar da segunda bulha. ***B.*** Comunicação interatrial com desdobramento fixo da B_2. ***C.*** Desdobramento fisiológico mas amplo da B_2 acompanhando bloqueio de ramo direito (BRD). AP, artéria pulmonar. ***D.*** Desdobramento reverso ou paradoxal de B_2 acompanhando bloqueio do ramo esquerdo (BRE). ***E.*** Estreitamento do desdobramento da B_2 acompanhando hipertensão pulmonar. *(De NO Fowler: Diagnosis of Heart Disease. New York, Springer-Verlag, 1991, p 31.)*

O fechamento das valvas aórtica e pulmonar compõe a segunda bulha cardíaca (B_2). No desdobramento normal ou fisiológico, o intervalo A_2-P_2 aumenta com a inspiração e diminui durante a expiração. O intervalo fisiológico aumenta nos casos de bloqueio do ramo direito, em razão do maior atraso no fechamento da valva pulmonar, e, nos pacientes com insuficiência mitral grave, em razão do fechamento prematuro da valva aórtica. Um desdobramento demasiadamente curto ou uma B_2 única indicam a possibilidade de hipertensão arterial pulmonar. O desdobramento fixo, no qual o intervalo A_2-P_2 é amplo e não se altera com o ciclo respiratório, ocorre em pacientes com defeito no septo atrial do tipo *ostium secundum*. A denominação desdobramento reverso ou paradoxal refere-se ao atraso patológico no fechamento da valva aórtica, como o que ocorre em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, estimulação apical do ventrículo direito, EA grave, MCHO e isquemia aguda do miocárdio. Com o desdobramento paradoxal, a separação dos componentes da B_2 é evidente ao final da expiração e o intervalo A_2-P_2 se estreita com a inspiração, exatamente o oposto do esperado em condições fisiológicas. Considera-se que a P_2 esteja hiperfonética quando sua intensidade excede a de A_2 na base, quando é possível palpá-la na região proximal da artéria pulmonar (segundo espaço intercostal esquerdo), ou quando é possível identificar ambos os componentes na borda esquerda inferior do esterno, no chamado *apex cordis*. A intensidade de A_2 e P_2 é reduzida, respectivamente, nos casos com estenose aórtica e pulmonar. Nesses casos, é possível que haja B_2 única.

Estalidos sistólicos O som ou estalido de ejeção é um ruído de alta frequência identificado no início da sístole que corresponde ao momento de ascensão do pulso carotídeo. Em geral, está associado à valva aórtica bicúspide congênita ou à doença da valva pulmonar; contudo, o estalido de ejeção algumas vezes pode ser auscultado em pacientes com dilatação isolada da raiz da aorta ou da artéria pulmonar e valvas semilunares normais. O estalido de ejeção que acompanha a valva aórtica bicúspide vai se atenuando até ficar inaudível à medida que a valva sofre calcificação e se torna mais rígida. O estalido de ejeção que acompanha a estenose pulmonar (EP) aproxima-se da primeira bulha conforme aumenta a gravidade da estenose. Além disso, o som de ejeção pulmonar é o único fenômeno acústico do lado direito do coração que diminui de intensidade com a inspiração. Os estalidos de ejeção são mais facilmente audíveis sobre a borda esquerda inferior do esterno do que na base do coração. Os estalidos meso e telessistólicos (cliques), os quais ocorrem após o início da ascensão do pulso carotídeo, estão relacionados ao prolapso da valva mitral e podem ser únicos ou múltiplos. O clique pode preceder um sopro. O complexo clique-sopro tende a se afastar da primeira bulha com manobras que aumentem a pré-carga ventricular, como solicitar ao paciente que se agache. Ao ficar de pé, o clique e o sopro se aproximam da B_1.

Estalidos diastólicos O estalido de abertura da EM é um som de alta frequência audível logo após a segunda bulha cardíaca. O intervalo entre A_2 e o estalido de abertura é inversamente proporcional ao gradiente de pressão diastólica entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. A intensidade tanto da B_1 quanto do estalido de abertura nos casos de EM tende a se reduzir com a calcificação e o enrijecimento progressivos dos folhetos anteriores da valva mitral. O ruído protodiastólico pericárdico (PK, de *pericardial knock*) também é um som de alta frequência que ocorre ligeiramente mais tarde que o estalido de abertura, correspondendo no tempo à cessação abrupta da expansão ventricular após a abertura da valva tricúspide e ao descenso *y* exagerado observado no pulso venoso jugular de pacientes com pericardite constritiva. Há outro ruído protodiastólico mais raro, de baixa frequência, audível em pacientes portadores de mixoma atrial (*tumor plop*). Esse ruído é identificado em determinadas posições e ocorre em função do prolapso diastólico do tumor pela valva mitral.

A terceira bulha (B_3) ocorre durante a fase de enchimento rápido da diástole ventricular. Esse achado pode ser normal em crianças, adolescentes e adultos jovens; entretanto, em pacientes de mais idade sua presença significa insuficiência cardíaca. A B_3 no lado esquerdo é um som de baixa frequência mais bem auscultado sobre a ponta ventricular esquerda (VE). A B_3 da câmara direita costuma ser mais bem audível sobre a borda esternal esquerda inferior e se torna mais nítida com a inspiração. A presença de B_3 de coração esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca tem valor preditivo para morbidade e mortalidade cardiovasculares. É interessante observar que a B_3 é igualmente prevalente entre pacientes com insuficiência cardíaca com e sem disfunção sistólica de VE.

A quarta bulha (B_4) ocorre durante a fase de enchimento atrial na diástole ventricular e indica expansão pré-sistólica do ventrículo esquerdo. A presença de B_4 é mais comum nos pacientes que tenham maior contribuição atrial para o enchimento ventricular, como naqueles com hipertrofia crônica do ventrículo esquerdo ou isquemia ativa do miocárdio. Não se observa B_4 nos pacientes com fibrilação atrial.

Sopros cardíacos Os sopros cardíacos resultam de vibrações audíveis que são causadas por aumento da turbulência do fluxo sanguíneo e são definidos em função do momento em que ocorrem dentro do ciclo cardíaco. Nem todos os sopros indicam doença estrutural cardíaca e a identificação precisa de um sopro sistólico como benigno ou funcional com frequência evita a necessidade de exames complementares em indivíduos saudáveis. A duração, a frequência, a configuração e a intensidade de um sopro cardíaco são determinadas pela magnitude, variabilidade e duração da diferença de pressão entre as duas câmaras cardíacas, os dois ventrículos, ou os ventrículos e suas respectivas grandes artérias. A intensidade dos sopros cardíacos é graduada em uma escala de 1 a 6; os sopros classificados nos graus de intensidade iguais ou superiores a 4 são acompanhados de frêmito palpável. Outros atributos do sopro que ajudam na sua identificação precisa são localização, irradiação e resposta às manobras realizadas à beira do leito. Embora a capacidade de identificação dos sopros pelos médicos seja apenas regular, com um exame cuidadoso e completo do paciente geralmente é possível identificar os indivíduos portadores de doença valvar cardíaca para os quais há indicação de ecocardiografia transtorácica e acompanhamento clínico e excluir aqueles que não necessitam de investigação complementar.

Quanto à distribuição no tempo, os sopros sistólicos podem ser proto, meso ou holossistólicos **(Fig. 267.5)**. A IM grave resulta em sopro protossistólico decrescente, característica relacionada com a atenuação progressiva do gradiente entre ventrículo esquerdo e átrio esquerdo durante a sístole, em razão da elevação rápida e aguda da pressão atrial esquerda nesse contexto. O sopro da IM grave associada ao prolapso ou à ruptura do folheto posterior da valva mitral irradia-se anteriormente e para a base, onde pode ser confundido com o sopro da EA. O sopro da IM causado por envolvimento do folheto anterior irradia-se posteriormente e para a região axilar. Nos pacientes com IT aguda com pressão arterial pulmonar normal é possível identificar um sopro protossistólico de intensidade crescente com a inspiração na borda inferior esquerda do esterno, com ondas *cv* visíveis de regurgitação no pulso venoso jugular.

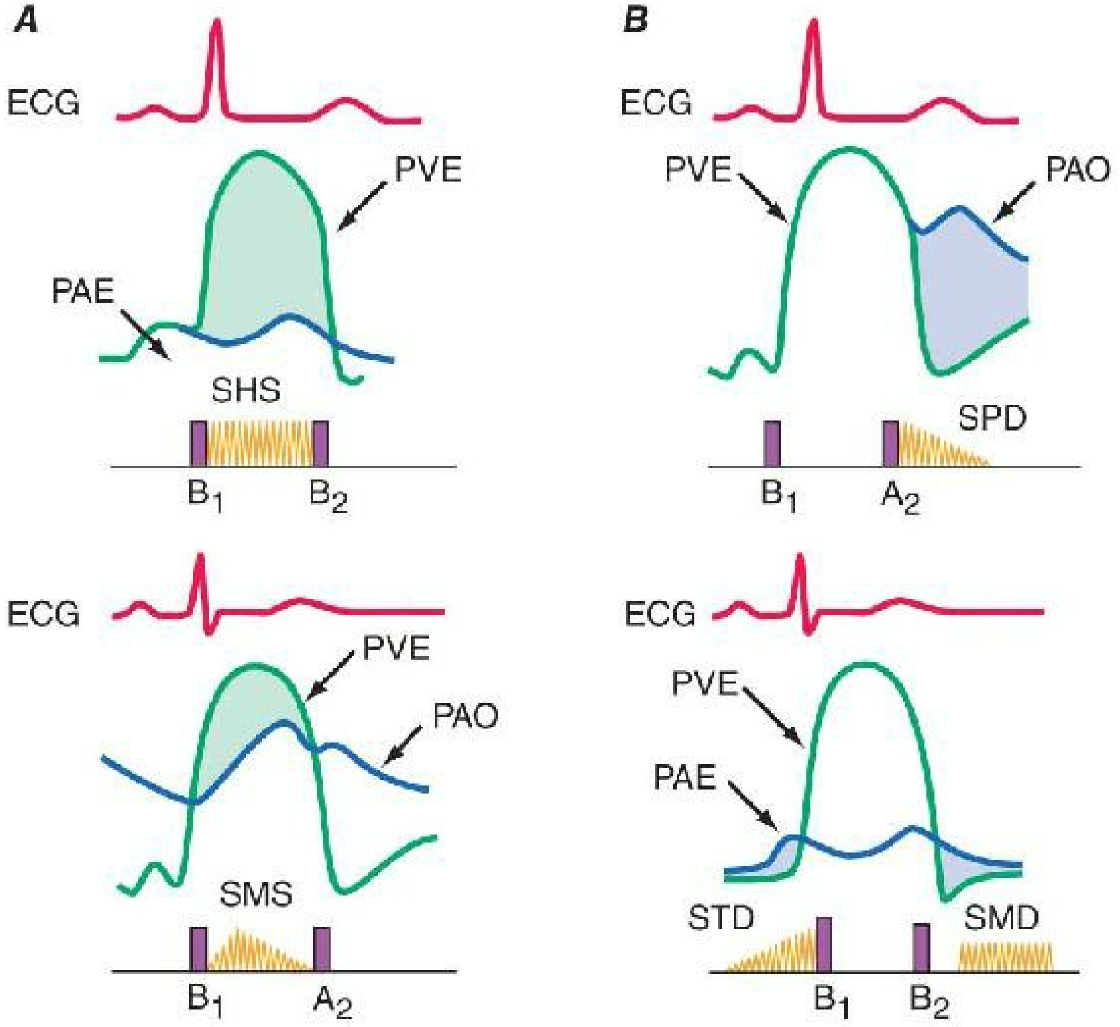

FIGURA 267.5 ***A. Acima.*** Representação gráfica da diferença na pressão sistólica (*área sombreada em verde*) entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo com registro fonocardiográfico de sopro holossistólico (SHS) indicativo de insuficiência mitral. ECG, eletrocardiograma; PVE, pressão ventricular esquerda; PAE, pressão atrial esquerda; B_1, primeira bulha; $B_{2,}$ segunda bulha. ***Abaixo.*** Representação gráfica do gradiente de pressão sistólica (*área sombreada em verde*) entre o ventrículo esquerdo e a aorta em paciente com estenose aórtica. Note o registro de sopro mesossistólico (SMS) com configuração em crescendo-decrescendo. PAO, pressão aórtica. ***B. Acima.*** Representação gráfica da diferença na pressão diastólica entre a aorta e o ventrículo esquerdo (*área sombreada em azul*) em paciente com insuficiência aórtica, resultando em sopro protodiastólico (SPD) em decrescendo iniciando-se junto com A_2. ***Abaixo.*** Representação gráfica do gradiente pressórico entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo (*áreas em azul*) em paciente com estenose mitral com sopro mesodiastólico (SMD) e sopros telediastólicos (STD).

O sopro mesossistólico inicia-se após a B_1 e termina antes da B_2; sua configuração é em crescendo-decrescendo. A EA é causa mais comum de sopro mesossistólico em paciente adulto. Com frequência, é difícil estimar a gravidade da lesão valvar com base apenas nos achados ao exame físico, especialmente em pacientes idosos e hipertensos com enrijecimento das artérias carótidas ou naqueles com baixo débito cardíaco nos quais a intensidade do sopro sistólico é enganosamente baixa. Os sinais consistentes com EA grave são pulso carotídeo *parvus et tardus*, sopro com pico mesossistólico de grau 3 ou maior intensidade, A_2 hipofonética, impulso apical de VE sustentado e presença de B_4. Algumas vezes pode ser difícil diferenciar entre esclerose aórtica e graus avançados de estenose valvar. A primeira é definida por espessamento e calcificação focais dos folhetos valvares aórticos que não sejam suficientemente intensos para causar obstrução. Tais alterações valvares estão associadas a uma velocidade de fluxo através da valva aórtica medida ao Doppler igual ou inferior a 2,5 m/s. Os pacientes com esclerose aórtica podem se apresentar com sopros mesossistólicos graus 2 ou 3 idênticos nas suas características acústicas àqueles auscultados nos pacientes com graus mais avançados de EA. Outras causas de sopro mesossistólico são estenose da valva pulmonar (com ou sem estalido de ejeção), MCHO, aumento do fluxo pulmonar em pacientes com grande comunicação interatrial e *shunt* da esquerda para a direita, e diversos estados associados à aceleração do fluxo sanguíneo na ausência de doença cardíaca estrutural, como febre, tireotoxicose, gravidez, anemia e infância/adolescência normal.

O sopro da MCHO apresenta características de obstrução ao fluxo de saída do VE e de IM, como seria esperado considerando-se a fisiopatologia da doença. O sopro sistólico da MCHO geralmente pode ser diferenciado dos sopros de outras causas com base nas respostas a manobras feitas à beira do leito, incluindo manobra de Valsalva, elevação passiva dos membros inferiores e agachar/levantar. Em geral, as manobras que reduzem a pré-carga no VE (ou aumentam a contratilidade do VE) produzem intensificação do sopro, enquanto as manobras que aumentam a pré-carga ou a pós-carga do VE reduzem a intensidade do sopro. Como consequência, o sopro sistólico da MCHO aumenta de intensidade durante a fase de esforço da manobra de Valsalva e quando o paciente se levanta rapidamente após ter estado em posição de cócoras. O sopro se atenua com a elevação passiva dos membros inferiores e quando o paciente assume a posição de cócoras. O sopro da EA é caracteristicamente mais intenso no segundo espaço intercostal direito com irradiação para as carótidas, enquanto o sopro da MCHO é mais bem auscultado entre a borda esquerda inferior do esterno e a ponta do coração. O sopro da EP é mais bem auscultado do segundo espaço intercostal esquerdo. O sopro mesossistólico associado a aumento do fluxo sanguíneo pulmonar associado a uma grande comunicação interatrial (CIA) geralmente é mais intenso no terço médio da borda esternal esquerda.

O sopro telessistólico, mais bem audível na ponta do coração, indica PVM. Como já mencionamos, o sopro pode ou não ser precedido por um estalido (clique). As diferenças na irradiação dos sopros, previamente descritas, podem ajudar a identificar o folheto especificamente envolvido pelo processo mixomatoso. O complexo clique-sopro comporta-se de forma semelhante ao sopro da MCHO durante as manobras de Valsalva e de agachar/levantar (Fig. 267.6). O sopro do PVM pode ser identificado pelo clique que o acompanha.

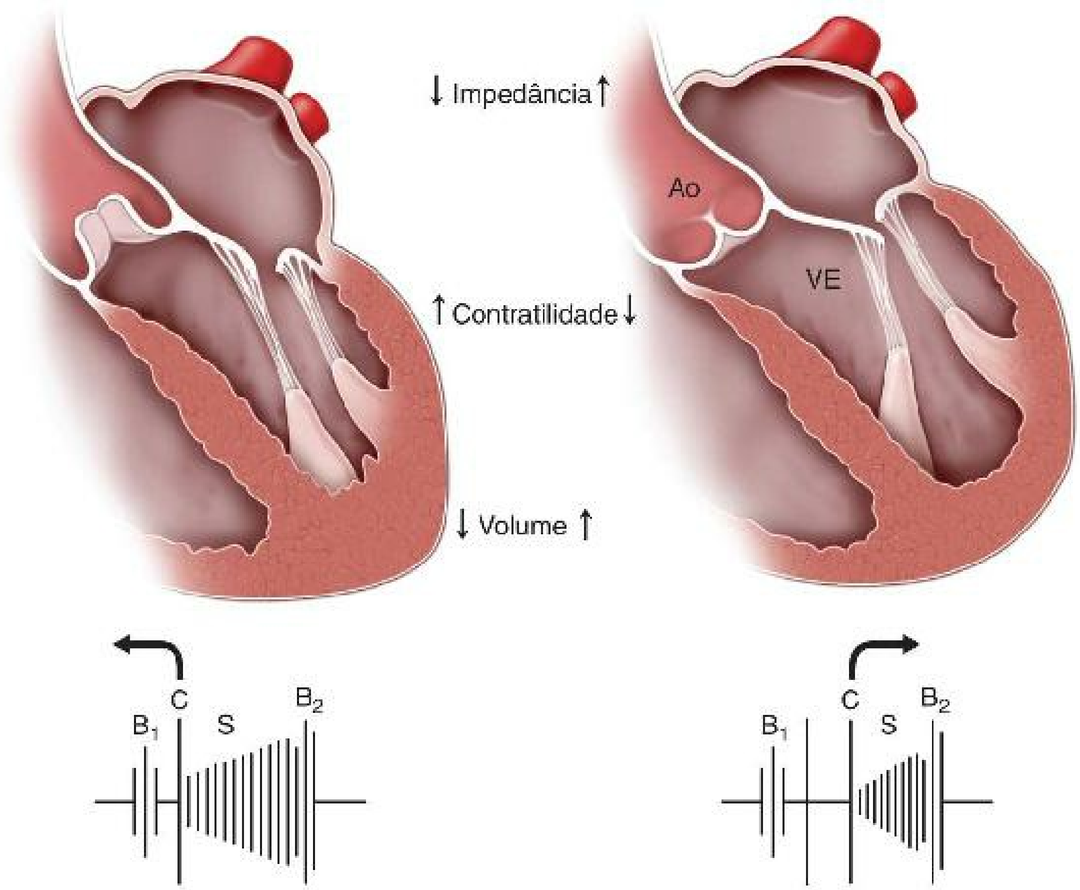

FIGURA 267.6 Comportamento do estalido (clique [C]) e do sopro (S) do prolapso da valva mitral com as alterações na carga (volume, impedância) e na contratilidade. B_1, primeira bulha cardíaca; B_2, segunda bulha cardíaca. Com o paciente de pé (lado esquerdo da figura), o volume e a impedância diminuem e o clique e o sopro aproximam-se da B_1. Com o agachamento (direita), o clique e o sopro se afastam da B_1 em razão do aumento no volume e na impedância do ventrículo esquerdo (pós-carga). Ao, aorta; VE,ventrículo esquerdo. *(Adaptada de RA O'Rourke, MH Crawford: Curr Prob Cardiol 1:9, 1976.)*

Os sopros holossistólicos têm configuração em platô e refletem um gradiente pressórico elevado e contínuo entre ventrículo esquerdo e átrio esquerdo nos casos com IM crônica, entre os ventrículos esquerdo e direito na comunicação interventricular (CIV), e entre o ventrículo direito e o átrio direito nos casos com IT. Diferentemente do que ocorre com a IM aguda, nos pacientes com IM crônica o átrio esquerdo encontra-se dilatado e sua complacência normal ou aumentada, a ponto de haver pouco ou nenhum aumento na pressão do átrio esquerdo acompanhando aumentos do volume regurgitante. O sopro da IM é mais bem auscultado sobre a ponta do coração. A intensidade do sopro aumenta com manobras que aumentem a pós-carga do VE, como solicitar ao paciente um aperto de mão com força. O sopro de uma CIV (sem hipertensão pulmonar significativa) é holossistólico e mais intenso no terço médio da borda esquerda do esterno, onde em geral palpa-se um frêmito. O sopro da IT é mais evidente na borda inferior esquerda do esterno, sua intensidade aumenta com a inspiração (sinal de Carvallo) e é acompanhado por ondas *cv* visíveis no pulso venoso jugular e, ocasionalmente, por hepatomegalia pulsátil.

Sopros diastólicos Diferentemente de alguns sopros sistólicos, os sopros diastólicos sempre indicam alguma doença estrutural cardíaca **(Fig. 267.5)**. O sopro associado à IA aguda grave é relativamente suave e de curta duração, tendo em vista a elevação rápida da pressão diastólica no VE e a diminuição progressiva do gradiente pressórico entre aorta e VE durante a diástole. Por outro lado, na IA crônica grave o sopro é classicamente em decrescendo, aspirativo e diastólico, ao longo da borda esternal esquerda, em pacientes com doença primária da valva, e, algumas vezes, ao longo da borda esternal direita em pacientes com doença primária da raiz da aorta. Com a IA crônica, a pressão de pulso é ampla e os pulsos arteriais são amplos, em martelo d'água. Esses sinais de fuga diastólica significativa estão ausentes na fase aguda da doença. O sopro da insuficiência pulmonar (IP) também é audível na borda esternal esquerda. Geralmente, é causado por hipertensão pulmonar e aumento do anel da valva pulmonar. A B_2 é única e hiperfonética podendo ser palpável. Observa-se impulsão paresternal/ventricular direita que indica sobrecarga pressórica crônica do ventrículo direito. É possível auscultar um sopro menos intenso de IP após reparo de tetralogia de Fallot ou de atresia da valva pulmonar. Nesse cenário pós-operatório, o sopro é mais suave e menos agudo, e a intensidade da regurgitação pulmonar que o acompanha pode ser significativamente subestimada.

A EM é a causa clássica do sopro meso a telediastólico, mais bem auscultado na ponta do coração com o paciente em decúbito lateral esquerdo, de baixa frequência ou em rolar, e introduzido por um estalido de abertura nos estágios iniciais da doença reumática. A acentuação pré-sistólica refere-se ao aumento da intensidade do sopro imediatamente antes da primeira bulha e que ocorre em pacientes com ritmo sinusal. Não ocorre nos pacientes com fibrilação atrial. Os sinais auscultatórios em pacientes com estenose tricúspide reumática caracteristicamente ficam obscurecidos pelos eventos do coração esquerdo, embora tenham natureza semelhante à daqueles em pacientes com EM. O termo estenose mitral ou tricúspide "funcional" refere-se à geração de sopros mesodiastólicos por aumento e aceleração do fluxo diastólico transvalvular, mesmo na ausência de obstrução valvar, em quadros de IM grave, IT grave ou CIA ampla com *shunt* da esquerda para a direita. O sopro de Austin Flint da IA crônica grave é um sopro meso ou telediastólico de baixa frequência que algumas vezes é confundido com o sopro da EM. O sopro de Austin Flint caracteristicamente tem sua intensidade reduzida com o uso de vasodilatadores, enquanto o sopro da EM pode ser acompanhado por estalido de abertura e aumentar de intensidade após a administração de vasodilatadores em razão do aumento associado no débito cardíaco. Entre as causas incomuns de sopro mesodiastólico estão mixoma atrial, bloqueio cardíaco completo e valvulite mitral reumática aguda.

Sopro contínuo A presença de sopro contínuo indica gradiente pressórico entre duas câmaras cardíacas ou vasos sanguíneos que persiste ao longo da sístole e diástole. O sopro caracteristicamente inicia na sístole, engloba a segunda bulha (B_2) e persiste ao longo de parte da diástole. Com frequência é difícil distingui-lo dos sopros sistólico e diastólico independentes em pacientes com doença valvar cardíaca mista. O exemplo clássico de sopro contínuo é aquele encontrado nos pacientes com DAP, geralmente audível no segundo ou terceiro espaços intercostais próximo à borda esternal. Outras causas de sopro contínuo incluem ruptura de aneurisma do seio de Valsalva com formação de fístula entre aorta e átrio direito ou ventrículo direito, grande fístula arteriovenosa coronariana ou dos grandes vasos, e fístula arteriovenosa cirúrgica para acesso à diálise. Há dois tipos de sopro contínuo. O murmúrio venoso cervical pode ser auscultado em crianças ou adolescentes na fossa supraclavicular. Pode ser interrompido com pressão firme aplicada com o diafragma do estetoscópio, em especial quando o indivíduo vira sua cabeça em direção ao examinador. O sopro mamário da gravidez está relacionado com o aumento do fluxo arterial nas mamas ingurgitadas. O componente diastólico do sopro pode ser obliterado pressionando-se o estetoscópio com firmeza.

Ausculta dinâmica A precisão do diagnóstico pode ser aumentada com a realização de manobras simples à beira do leito para identificar os sopros e caracterizar seu significado **(Quadro 267.1)**. Exceto pelos estalidos de ejeção pulmonar, os eventos do lado direito têm sua intensidade aumentada com a inspiração e reduzida com a expiração; os eventos do coração esquerdo se comportam de forma oposta (100% de sensibilidade, 88% de especificidade). Como assinalamos, a intensidade dos sopros associados à IM, CIV e IA aumenta em resposta às manobras que aumentam a pós-carga do VE, como a manobra de "*handgrip*" (preensão manual) e vasopressores. A intensidade desses sopros se reduz com a exposição a agentes vasodilatadores. O agachamento do paciente está associado a aumento abrupto nas pré-carga e pós-carga VE, enquanto a mudança rápida resulta em redução súbita da pré-carga. Em pacientes com PVM, o clique e o sopro se afastam da primeira bulha com a posição de cócoras em razão do retardo no início do prolapso do folheto com o aumento no volume ventricular. Entretanto, com o levantamento rápido, o clique e o sopro se aproximam da primeira bulha, uma vez que o prolapso ocorre mais precocemente na sístole com a redução no volume da câmara. O sopro da MCHO comporta-se de maneira similar, atenuando-se e encurtando-se quando o paciente se agacha (95% de sensibilidade, 85% de especificidade) e alongando-se e intensificando-se quando se levanta rapidamente (95% de sensibilidade, 84% de especificidade). Uma mudança na intensidade do sopro sistólico na primeira bulha após extrassístole ou no primeiro batimento após um ciclo longo em pacientes com fibrilação atrial sugere EA valvar, e não IM, particularmente em pacientes idosos nos quais o sopro da EA pode ser transmitido à ponta do coração (efeito Gallavardin). Entretanto, o sopro sistólico da MCHO também aumenta de intensidade no primeiro batimento após extrassístole. Esse aumento na intensidade de qualquer sopro de ejeção sistólica do VE no primeiro batimento após uma extrassístole está relacionado com a combinação dos efeitos de maior enchimento do VE (em razão do aumento no período diastólico) e potencialização da função contrátil do VE após a extrassístole. Nas duas situações, o fluxo anterógrado se acelera, causando aumento no gradiente por meio da via de saída do VE (dinâmico ou fixo) e do sopro sistólico mais intenso. Por outro lado, a intensidade do sopro de IM não se altera com o batimento prematuro, uma vez que se observam relativamente poucas alterações no gradiente pressórico entre VE e átrio esquerdo e pouco acréscimo no fluxo pela valva mitral. Algumas vezes podem ser realizados exercícios à beira do leito para aumentar o débito cardíaco e, em seguida, a intensidade dos sopros sistólico e diastólico. A maioria dos sopros do coração esquerdo tem sua intensidade e duração reduzidas durante a fase de esforço da manobra de Valsalva. Os sopros associados ao PVM e à MCHO são as duas exceções notórias. A manobra de Valsalva também pode ser usada para avaliar a integridade do coração e da vasculatura nos pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

QUADRO 267.1 **EFEITOS DE INTERVENÇÕES FISIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS SOBRE A INTENSIDADE DAS BULHAS E SOPROS CARDÍACOS**

Respiração Os sopros e sons das câmaras direitas em geral aumentam com a inspiração, exceto o estalido de ejeção pulmonar. Os sopros e ruídos das câmaras esquerdas costumam ficar mais audíveis com a expiração.

Manobra de Valsalva A maioria dos sopros diminui em duração e intensidade. Há duas exceções que são o sopro sistólico da MCHO, que em geral fica mais intenso, e o sopro da PVM, que se torna mais longo e, com frequência, mais intenso. Interrompida a manobra de Valsalva, os sopros das câmaras direitas tendem a retornar à intensidade prévia de maneira mais rápida do que aqueles das câmaras esquerdas.

Após ESV ou na FA Os sopros que se originam em valvas semilunares normais ou estenóticas aumentam no ciclo cardíaco que se segue a uma ESV ou nos ciclos prolongados durante FA. Em contrapartida, os sopros sistólicos decorrentes de insuficiência de valvas AV não se modificam, diminuem (disfunção dos músculos papilares) ou ficam mais curtos (PVM).

Mudanças de posição A maioria dos sopros diminui quando o paciente assume a posição ortostática, exceto o sopro da MCHO, que se intensifica, e o sopro do PVM, que se prolonga e, muitas vezes, aumenta de intensidade. A maioria dos sopros se intensifica com o paciente agachado, mas os da MCHO e do PVM geralmente são atenuados, podendo até desaparecer. A elevação passiva da perna costuma produzir os mesmos efeitos.

Exercício Os sopros decorrentes da passagem do fluxo sanguíneo por meio de valvas normais ou obstruídas (p. ex., EP e EM) ficam mais intensos com exercícios tanto isométricos submáximos (preensão manual) quanto isotônicos. Os sopros de IM, CIV e IA também aumentam com o exercício de preensão. Entretanto, o sopro da MCHO costuma ser reduzido com a preensão manual isométrica em nível quase máximo. A B_4 e a B_3 das câmaras esquerdas frequentemente ficam acentuadas com o exercício, em especial quando secundárias a cardiopatia isquêmica.

Abreviações: CIV, comunicação interventricular; EEP, estalido de ejeção pulmonar; EM, estenose mitral; EP, estenose pulmonar; ESV, extrassístole ventricular; ET, estenose tricúspide; FA, fibrilação atrial; IA, insuficiência aórtica; IM, insuficiência mitral; IP, insuficiência pulmonar; IT, insuficiência tricúspide; MCHO, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; PVM, prolapso de valva mitral.

Próteses valvares A primeira pista de que uma disfunção de prótese valvar pode estar contribuindo para a recorrência de sintomas é a mudança na qualidade dos ruídos cardíacos ou o surgimento de um sopro novo. As bulhas cardíacas produzidas por uma bioprótese valvar se parecem com aquelas produzidas pelas valvas nativas. A bioprótese mitral geralmente está associada a um sopro mesossistólico de grau 2 ou 3 ao longo da borda esternal esquerda (produzido pelo fluxo turbulento passando pelas estruturas da valva projetados para dentro da via de saída do VE), assim como a um sopro mesodiastólico que ocorre com o enchimento normal do VE. Esse sopro diastólico com frequência só pode ser auscultado com o paciente em decúbito lateral esquerdo e após exercício. Um sopro apical de alta frequência ou holossistólico é indicativo de IM causada por *leak* paravalvar e/ou regurgitação intra-anular pela bioprótese por degeneração de folheto, em geral com indicação para exames de imagem complementares. A deterioração do estado clínico pode ser rápida após o primeiro sinal de mau funcionamento da bioprótese mitral. Uma prótese valvar biológica na posição aórtica sempre está associada a sopro mesossistólico de grau 2 a 3 na base ou imediatamente abaixo da incisura supraesternal. O sopro diastólico da IA é considerado anormal em qualquer circunstância. A disfunção mecânica da prótese valvar pode ser sugerida inicialmente por redução na intensidade do ruído de abertura ou de fechamento. As presenças de sopro sistólico apical de alta frequência em pacientes com prótese mitral mecânica e de sopro diastólico em decrescendo em pacientes com prótese aórtica mecânica indicam regurgitação paravalvar. Os pacientes com trombose de prótese valvar podem se apresentar com sinais de choque, abafamento das bulhas cardíacas e sopros suaves.

Doenças do pericárdio A detecção de atrito pericárdico é quase 100% específica para o diagnóstico de pericardite aguda, embora a sensibilidade desse sinal não seja tão alta, uma vez que o atrito pode surgir e desaparecer no curso da doença aguda e é muito difícil de ser provocado no exame. O atrito é auscultado como um som de fricção ou arranhão em couro formado por três ou dois componentes, ainda que possa ser monofásico. Classicamente, os três componentes correspondem à sístole ventricular, ao enchimento rápido no início da diástole e ao enchimento pré-sistólico tardio após a contração atrial em pacientes com ritmo sinusal. É necessário auscultar o coração em diversas posições. É possível encontrar achados adicionais na anamnese e no eletrocardiograma de 12 derivações. O atrito caracteristicamente desaparece com o aumento no volume do derrame pericárdico. O tamponamento pericárdico pode ser diagnosticado com sensibilidade de 98% e especificidade de 83% e razão de verossimilhança positiva de 5,9 (intervalo de confiança de 95% 2,4-14) pela presença de pulso paradoxal acima de 12 mmHg em paciente com grande derrame pericárdico.

Os achados ao exame físico devem ser integrados aos sintomas previamente obtidos com uma anamnese meticulosa para um diagnóstico diferencial apropriado seguido pelos exames de imagem e laboratoriais indicados. O exame físico é um componente insubstituível do algoritmo diagnóstico e, em pacientes selecionados, pode ter valor prognóstico. Os esforços educacionais realizados para aumentar a competência dos médicos podem, por fim, resultar em economia de gastos, em particular caso as solicitações de exames de imagem sejam influenciadas pelos achados ao exame físico.

268

Eletrocardiografia

Ary L. Goldberger

O eletrocardiograma (ECG) é o registro gráfico dos potenciais elétricos gerados pelo coração. Os sinais, detectados por eletrodos metálicos fixados aos membros e à parede torácica, são, em seguida, amplificados e registrados pelo eletrocardiógrafo. As *derivações* do ECG mostram as *diferenças* instantâneas de potencial entre os eletrodos.

A utilidade clínica do ECG advém da sua disponibilidade imediata como um exame não invasivo, de baixo custo e muito versátil. Além do seu uso para detectar arritmias, atrasos da condução e isquemia miocárdica, o ECG pode revelar outros achados relacionados com alterações metabólicas potencialmente letais (p. ex., hiperpotassemia), ou com aumento de risco para morte súbita de origem cardíaca (p. ex., síndromes do intervalo QT longo).

ELETROFISIOLOGIA

(Ver também os Caps. 274 e 276.) A despolarização do coração é o evento inicial para a contração cardíaca. As correntes elétricas que se propagam pelo coração são produzidas por três componentes: as células do marca-passo cardíaco, o tecido de condução especializado e o próprio miocárdio. Entretanto, o ECG registra apenas os potenciais de despolarização (estimulação) e repolarização (recuperação) gerados pelo miocárdio atrial e ventricular.

O estímulo de despolarização para o batimento cardíaco normal origina-se no *nó sinoatrial* (SA) ou *nó sinusal* **(Fig. 268.1)**, um conjunto de células *marca-passo*. Essas células disparam espontaneamente, ou seja, elas apresentam *automaticidade*. A primeira fase da ativação elétrica cardíaca é a propagação da onda de despolarização pelos átrios direito e esquerdo, seguida da contração atrial. Depois, o impulso estimula o marca-passo e tecidos de condução especializados nas áreas do nó atrioventricular (AV) e do feixe de His. Em conjunto, essas duas regiões formam a junção AV. O feixe de His bifurca-se em dois ramos principais, direito e esquerdo, que rapidamente transmitem a onda de despolarização para o miocárdio ventricular direito e esquerdo, por meio das fibras de Purkinje. O ramo principal esquerdo divide-se em duas subdivisões, o fascículo anterior esquerdo e o fascículo posterior esquerdo. A seguir, as ondas de despolarização propagam-se pela parede ventricular, do endocárdio para o epicárdio, gerando a contração ventricular.

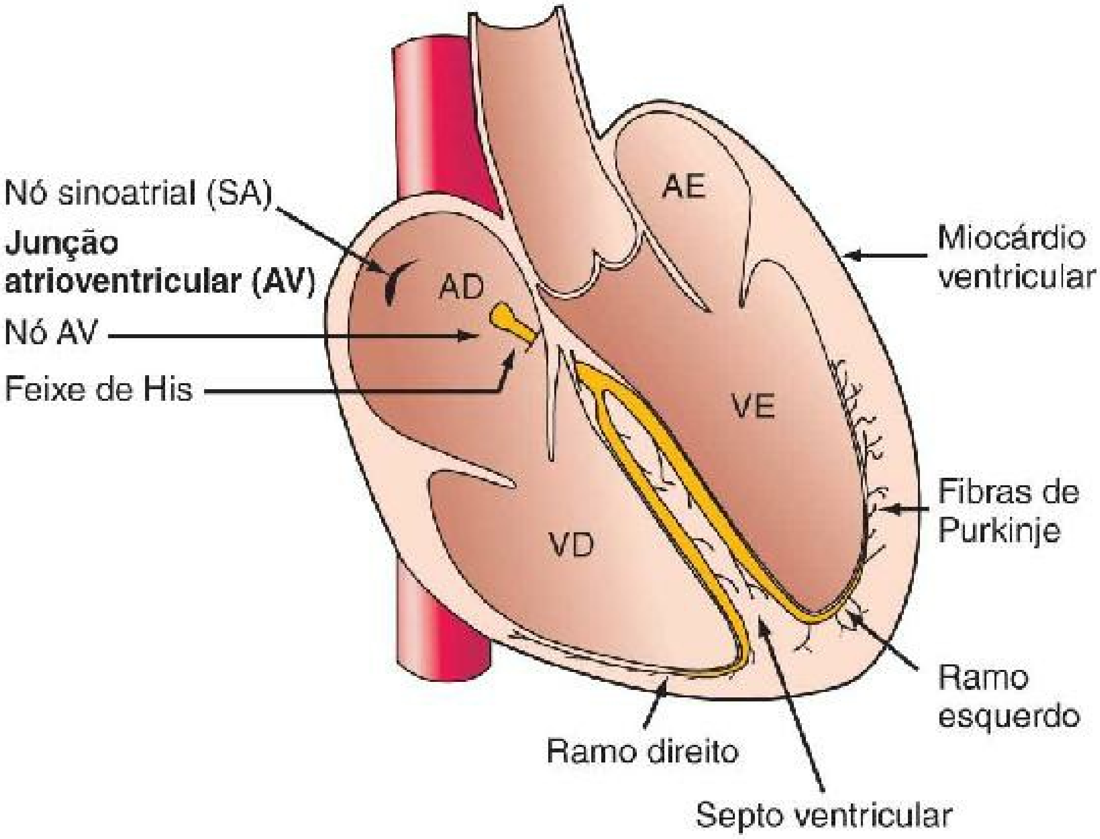
Nó sinoatrial (SA)
Junção atrioventricular (AV)
Nó AV
Feixe de His
AD
AE
VE
VD
Miocárdio ventricular
Fibras de Purkinje
Ramo esquerdo
Ramo direito
Septo ventricular

FIGURA 268.1 **Representação esquemática do sistema de condução cardíaco.** AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Como as ondas de despolarização e repolarização cardíacas têm direção e magnitude, podem ser representadas por vetores. A análise vetorial ilustra o conceito central da eletrocardiografia: o ECG registra a complexa somatória espacial e temporal dos potenciais elétricos de múltiplas fibras miocárdicas conduzidos à superfície corporal. Tal princípio é responsável pelas limitações inerentes à *sensibilidade* (a atividade de determinadas regiões cardíacas pode estar anulada ou ser tênue demais para ser registrada) e à *especificidade* (a mesma soma vetorial pode resultar de ganho ou perda seletiva de forças em direções opostas) do ECG.

ONDAS E INTERVALOS DO ECG

As ondas do ECG são denominadas em ordem alfabética, a começar pela onda P, que representa a despolarização atrial **(Fig. 268.2)**. O complexo QRS representa a despolarização ventricular, e o complexo ST-T-U (segmento ST e ondas T e U), a repolarização ventricular. O ponto J é a junção entre o final do complexo QRS e o início do segmento ST. Em geral, a repolarização atrial (ST_a e T_a) tem amplitude baixa demais para ser detectada, mas pode tornar-se aparente em certas enfermidades, como na pericardite aguda e no infarto atrial.

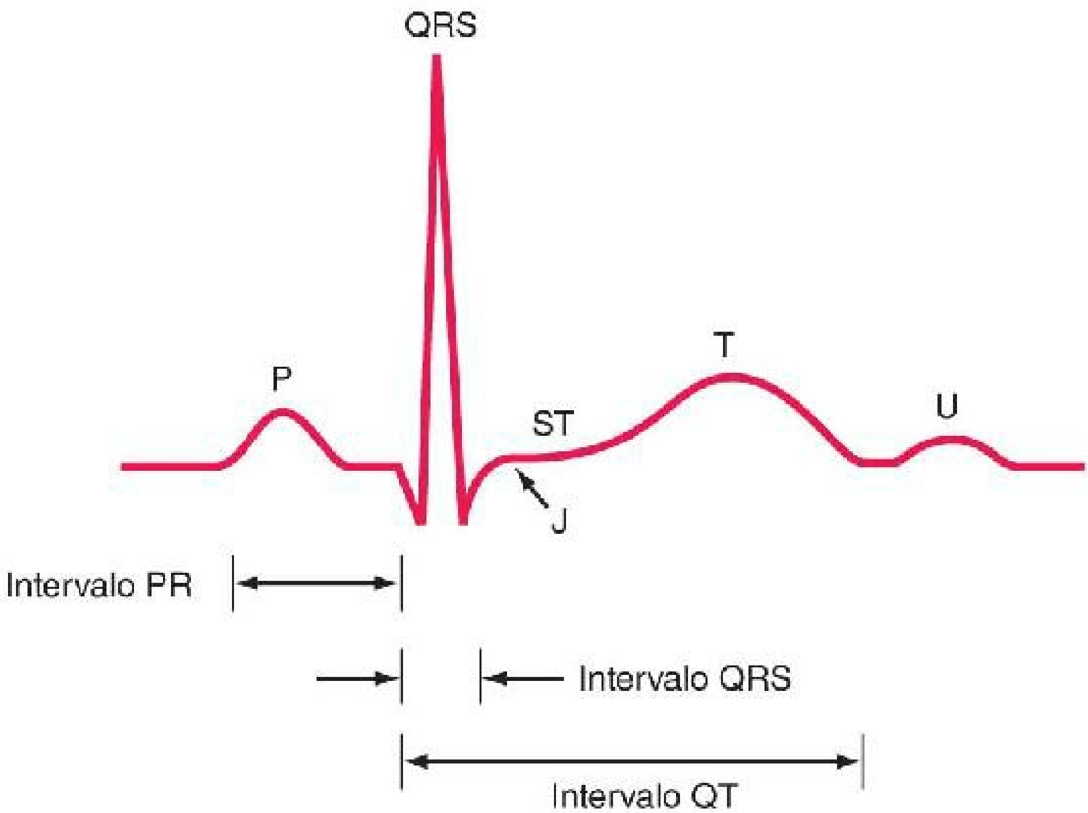

FIGURA 268.2 Ondas e intervalos básicos do eletrocardiograma. Não apresentamos o intervalo R-R, o período entre dois complexos QRS consecutivos.

As ondas QRS-T do ECG convencional correspondem, de maneira geral, às diferentes fases dos *potenciais de ação* ventriculares obtidos simultaneamente, os registros intracelulares de fibras miocárdicas únicas **(Cap. 274)**. A ascensão rápida (fase 0) do potencial de ação corresponde ao início do QRS. O platô (fase 2) corresponde ao segmento isoelétrico ST, e a repolarização ativa (fase 3) corresponde à inscrição da onda T. Os fatores que reduzem a inclinação da fase 0, dificultando o influxo de Na^+ (p. ex., hiperpotassemia e alguns medicamentos, como a flecainida), tendem a aumentar a duração do QRS. Os distúrbios que prolongam a fase 2 (uso de amiodarona e hipocalcemia) aumentam o intervalo QT. Em contraposição, o encurtamento da repolarização ventricular (fase 2), como pelo uso de digitálico ou por hipercalcemia, encurtam o segmento ST.

O ECG costuma ser registrado em papéis especiais quadriculados, no qual cada quadrículo tem 1 mm^2. Como a velocidade do papel é de 25 mm/s, as divisões horizontais menores (1 mm) correspondem a 0,04 s (40 ms), e as linhas mais espessas, a intervalos de 0,20 s (200 ms). Verticalmente, o gráfico do ECG quantifica a amplitude de uma determinada onda ou deflexão (1 mV = 10 mm na calibração padrão; os critérios de voltagem para o diagnóstico de hipertrofia, mencionados adiante, são referidos em milímetros). Existem quatro intervalos principais no ECG: RR, PR, QRS, e QT **(Fig. 268.2)**. A frequência cardíaca (batimentos por minuto) pode ser rapidamente calculada pelo intervalo entre os batimentos (R-R), dividindo-se o número de unidades de tempo maiores (0,20 s) entre as ondas R consecutivas por 300, ou o número de unidades menores (0,04 s) por 1.500. O intervalo PR mede o tempo (normalmente 120 a 200 ms) entre a despolarização atrial e a ventricular, o que inclui o atraso fisiológico imposto pela estimulação das células na área da junção AV. O intervalo QRS (normalmente menor que ou igual a 100 a 110 ms) reflete a duração da despolarização ventricular. O intervalo QT compreende os períodos de despolarização e repolarização ventriculares, variando inversamente em relação à frequência cardíaca. O intervalo QT ("corrigido"), QT_c, relacionado com a frequência pode ser calculado pela fórmula $QT/\sqrt{RR}$ e normalmente é $\leq 0{,}44$ s. (Algumas referências consideram que o limite da normalidade para o QT_c é de 0,43 s nos homens e de 0,45 s nas mulheres. Além disso, foram propostas diversas fórmulas, sem que se chegasse a consenso, para o cálculo do QT_c.)

O complexo QRS é subdividido em deflexões ou ondas específicas. Se a deflexão inicial do QRS em determinada derivação é negativa, recebe a denominação *onda Q*; a primeira deflexão positiva é denominada *onda R*. A deflexão negativa após a onda R é denominada *onda S*. Ondas positiva e negativa subsequentes são denominadas, respectivamente, R′ e S′. Utilizam-se letras minúsculas (qrs) para as ondas de amplitude relativamente pequena. Um complexo QRS totalmente negativo é denominado *onda QS*.

DERIVAÇÕES DO ECG

As 12 derivações do ECG convencional registram a diferença no potencial entre eletrodos posicionados na superfície corporal. Dividem-se em dois grupos: seis derivações dos membros (extremidades) e seis derivações torácicas (precordiais). As derivações dos membros registram potenciais transmitidos para o *plano frontal* **(Fig. 268.3*A*)**, e as derivações torácicas registram os potenciais transmitidos para o *plano horizontal* **(Fig. 268.3*B*)**.

A orientação espacial e a polaridade das seis derivações do plano frontal estão representadas no diagrama hexaxial **(Fig. 268.4)**. As seis derivações torácicas **(Fig. 268.5)** são registros unipolares obtidos por eletrodos nas seguintes posições: V_1, quarto espaço intercostal, imediatamente à direita do esterno; V_2, quarto espaço intercostal, imediatamente à esquerda do esterno; V_3, a meia distância entre V_2 e V_4; V_4, linha clavicular média, quinto espaço intercostal; V_5, linha axilar anterior, no mesmo nível de V_4; e V_6, linha axilar média no mesmo nível e V_4 e V_5. Algumas vezes utilizam-se derivações adicionais posteriores posicionadas no mesmo plano horizontal de V_4 para facilitar a detecção de infarto agudo posterolateral (V_7, linha axilar posterior; V_8, linha escapular posterior; e V_9, linha paravertebral esquerda).

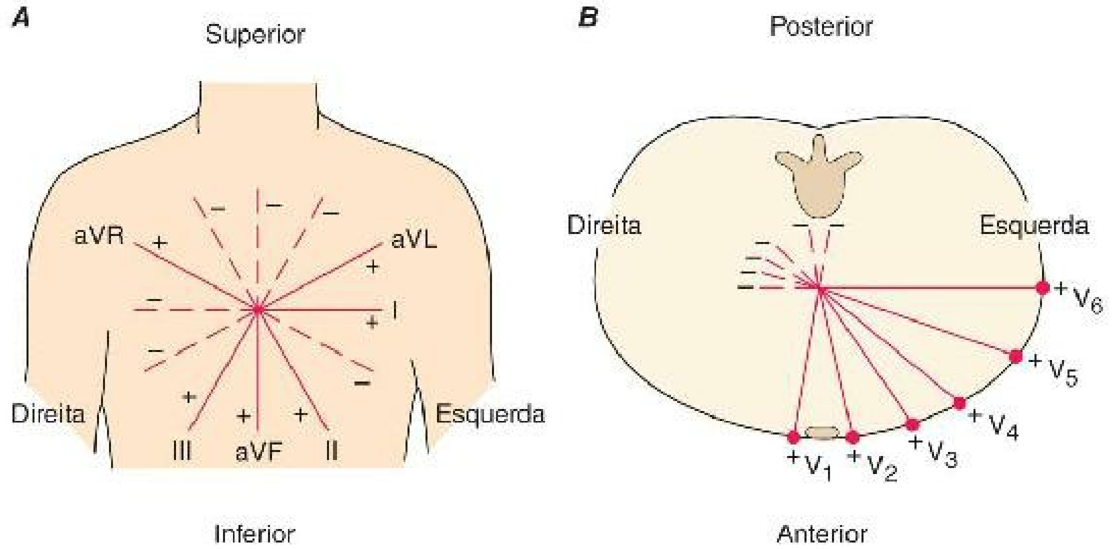
A
Superior
aVR
aVL
I
Direita
Esquerda
III
aVF
II
Inferior
B
Posterior
Direita
Esquerda
V6
V5
V4
V3
V1
V2
Anterior

FIGURA 268.3 As seis derivações no plano frontal (*A*) e as seis no plano horizontal (*B*) fornecem uma representação tridimensional da atividade elétrica cardíaca.

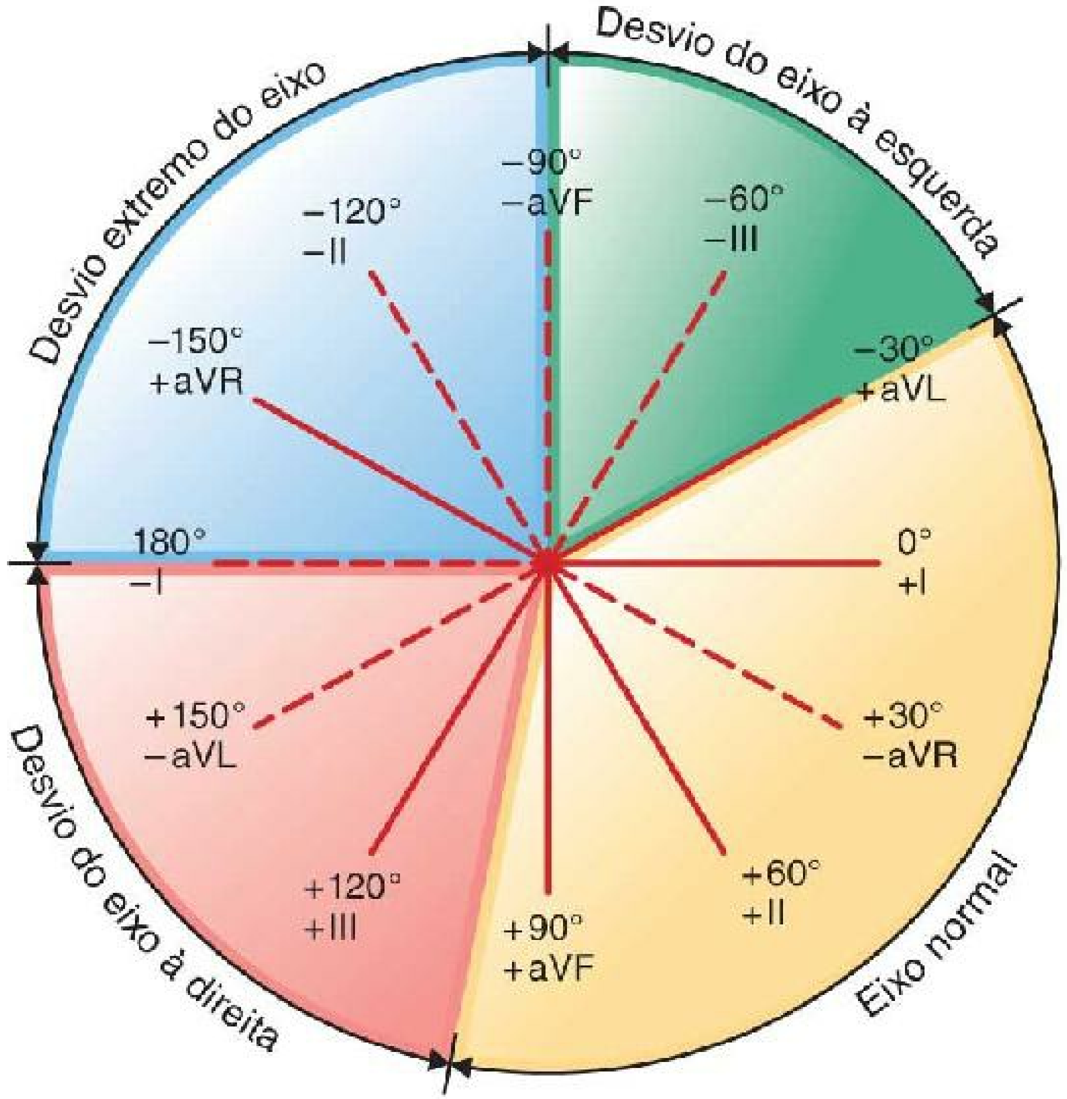
Desvio do eixo à esquerda
Desvio extremo do eixo
−90° −aVF
−120° −II
−60° −III
−150° +aVR
−30° +aVL
180° −I
0° +I
+150° −aVL
+30° −aVR
+120° +III
+90° +aVF
+60° +II
Desvio do eixo à direita
Eixo normal

FIGURA 268.4 As derivações do plano frontal (membros) estão representadas em

um diagrama hexaxial. Cada derivação do eletrocardiograma tem orientação espacial e polaridade específicas. O polo positivo de cada eixo de derivada (*linha contínua*) e o polo negativo (*linha tracejada*) são designados de acordo com sua posição angular relativa à derivação positiva da derivação I (0°). O eixo elétrico médio do complexo QRS é medido em relação a essa figura.

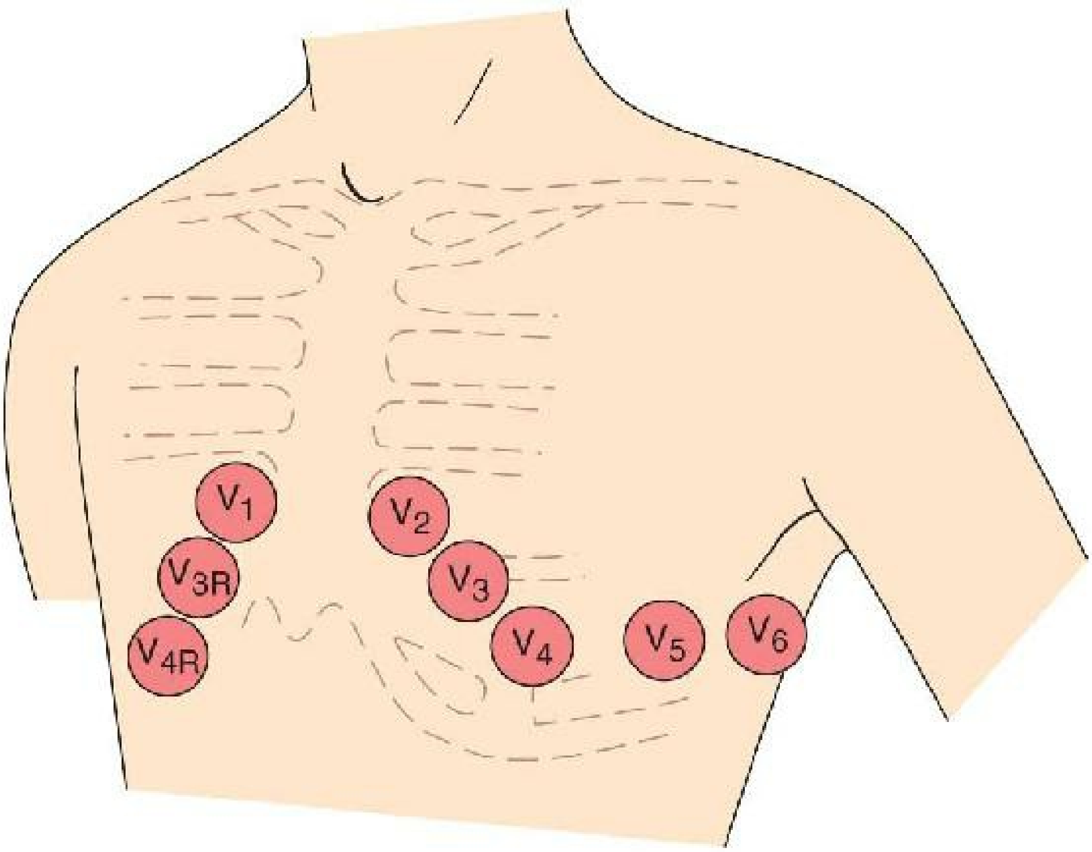

FIGURA 268.5 **As derivações do plano horizontal (torácicas ou precordiais)** são obtidas com eletrodos nas localizações apresentadas.

Juntos, os eletrodos dos planos frontal e horizontal propiciam uma representação tridimensional da atividade elétrica cardíaca. Cada derivação pode ser comparada a um ângulo diferente de uma câmera de vídeo que estivesse "olhando" para os mesmos eventos – despolarização e repolarização atriais e ventriculares – a partir de diferentes orientações espaciais. O ECG convencional de 12 derivações pode ser suplementado com derivações adicionais sob circunstâncias especiais. Por exemplo, as derivações precordiais direitas V_3R, V_4R, etc., são úteis para detectar evidências de isquemia ventricular direita aguda. Os monitores à beira do leito e a monitoração ambulatorial do ECG (Holter) em geral empregam apenas uma ou duas derivações modificadas. **A eletrocardiografia intracardíaca e o exame eletrofisiológico são discutidos nos Capítulos 274 e 276.**

As derivações do ECG são configuradas de forma que seja registrada uma deflexão positiva (para cima da linha de base) em uma dada derivação se uma onda de despolarização disseminar-se em direção ao polo positivo dessa mesma derivação e com uma deflexão negativa se a onda transmitir-se na direção do polo negativo. Se a orientação *média* do vetor de despolarização for perpendicular a determinado eixo de derivação, irá se registrar uma deflexão bifásica (igualmente positiva e negativa).

GÊNESE DO ECG NORMAL

ONDA P

O vetor de despolarização atrial normal tem orientação para baixo e para a esquerda, refletindo a transmissão da despolarização do nó sinoatrial para a direita e, a seguir, para o miocárdio atrial esquerdo. Esse vetor aponta na direção do polo positivo de derivação II (D2) e, na do polo negativo da derivação aVR, a onda P normal é positiva em D2 e negativa na derivação aVR. Por outro lado, a ativação dos átrios por um marca-passo ectópico, na parte inferior dos átrios ou na região da junção AV, pode produzir ondas P retrógradas (negativas em D2 e positivas na derivação aVR). A onda P normal na derivação V_1 pode ser bifásica com um componente positivo que reflete a despolarização do átrio direito, seguido por um pequeno (< 1 mm^2) componente negativo que reflete a despolarização do átrio esquerdo.

COMPLEXO QRS

A despolarização ventricular normal progride na forma de ondas de ativação de transmissão contínua e rápida. Esse processo complexo pode ser dividido em duas fases de sequências principais, e cada fase pode ser representada por um vetor médio **(Fig. 268.6)**. A primeira fase é a despolarização do septo interventricular da esquerda para a direita e no sentido anterior (vetor 1). A segunda resulta da despolarização simultânea dos ventrículos direito e esquerdo, sendo normalmente dominada pelo ventrículo esquerdo mais volumoso, de maneira que o vetor 2 aponta para a esquerda e para trás. Por isso, uma derivação precordial direita (V_1) registra esse processo de despolarização bifásico como uma pequena deflexão positiva (onda r septal), seguida de grande deflexão negativa (onda S). Uma derivação precordial esquerda, como V_6, registra a mesma sequência como uma pequena deflexão negativa (onda q septal), seguida de deflexão positiva relativamente ampla (onda R). As derivações intermediárias revelam aumento relativo na amplitude da onda R (progressão normal da onda R) e diminuição na amplitude da onda S, progredindo ao longo do tórax da direita para a esquerda. A derivação precordial em que as ondas R e S têm amplitudes quase iguais é denominada *zona de transição* (em geral, V_3 ou V_4) **(Fig. 268.7)**.

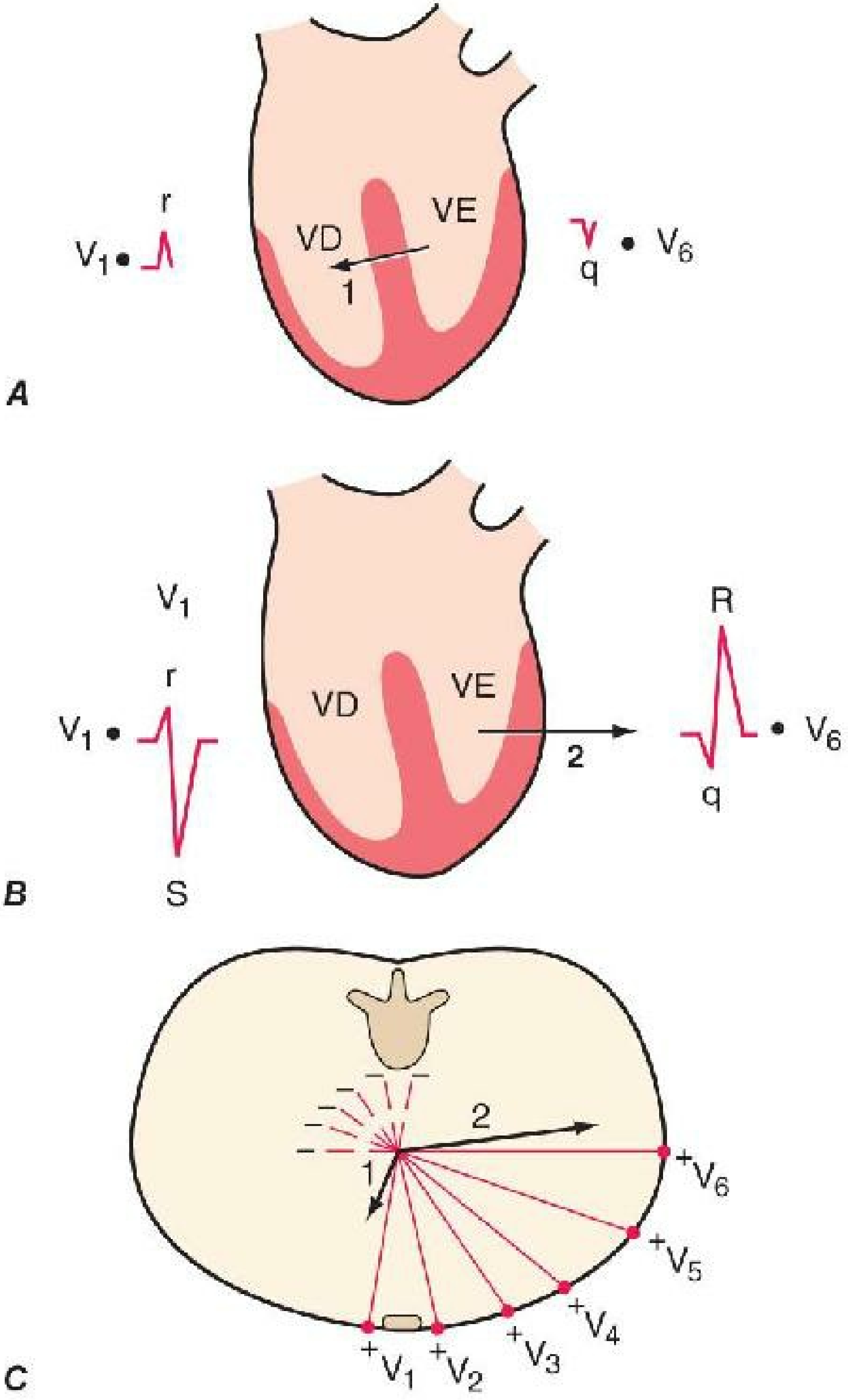

r
V1
VD
VE
1
q
V6
A
V1
r
V1
VD
VE
2
R
V6
q
B
S
2
1
+V6
+V5
+V4
+V3
+V1
+V2
C

FIGURA 268.6 A despolarização ventricular pode ser dividida em duas fases

principais, cada uma representada por um vetor. ***A.*** A primeira fase (*seta 1*) representa a despolarização do septo ventricular, iniciando-se do lado esquerdo e se espalhando para o direito. Esse processo é representado por uma pequena onda r septal na derivação V_1 e por uma pequena onda q septal na derivação V_6. ***B.*** A despolarização simultânea de ambos os ventrículos, esquerdo e direito (VE e VD), compõe a segunda fase. O vetor 2 está orientado à esquerda e para trás, refletindo a predominância elétrica do VE. ***C.*** Os vetores (*setas*) que representam essas duas fases estão apresentados tendo como referência as derivações do plano horizontal. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

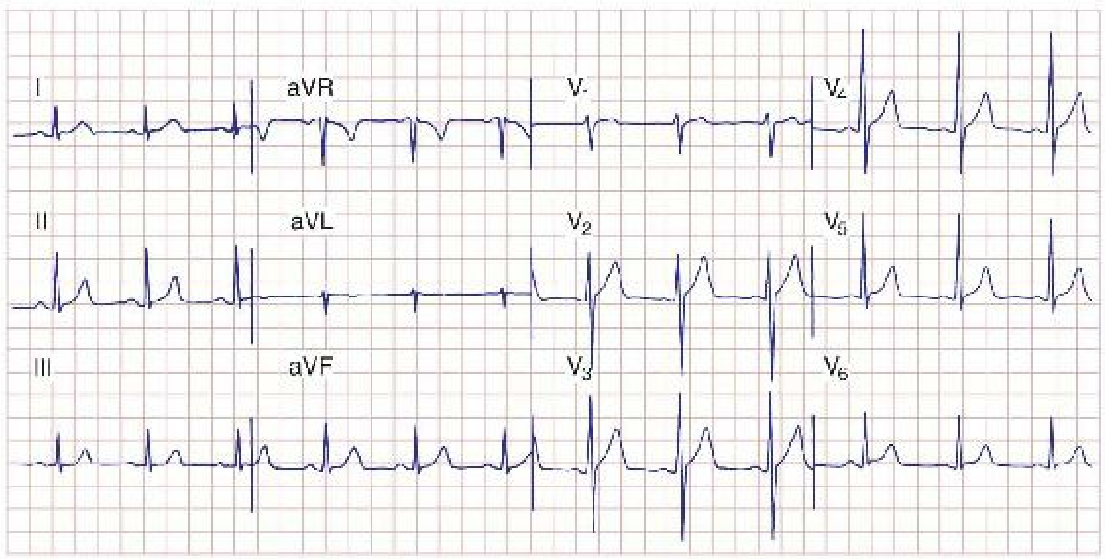

FIGURA 268.7 Eletrocardiograma normal de indivíduo saudável. Ritmo sinusal com frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto. Intervalo PR de 0,16 s; intervalo QRS (duração) de 0,08 s; intervalo QT de 0,36 s; QT_c de 0,40 s; eixo médio do QRS em cerca de +70°. As derivações precordiais mostram progressão normal da onda R com zona de transição (onda R = onda S) em V_3.

O padrão do QRS nas derivações dos membros pode variar consideravelmente de um indivíduo normal para outro, dependendo do *eixo elétrico* do QRS, o qual descreve a orientação média do vetor QRS em relação às seis derivações do plano frontal. Normalmente, o eixo do QRS varia de –30° a +100° **(Fig. 268.4)**. Quando o eixo é mais negativo que –30°, diz-se que há *desvio do eixo para a esquerda*; quando é mais positivo que +100°, diz-se que há *desvio do eixo para a direita*. O desvio do eixo para a esquerda pode ocorrer como uma variante normal, porém costuma estar mais associado à hipertrofia ventricular esquerda, ao bloqueio do fascículo anterior do ramo esquerdo (hemibloqueio ou bloqueio do fascículo anterior esquerdo) ou ao infarto do miocárdio inferior. O desvio do eixo para a direita também pode ocorrer como uma variante normal (especialmente em crianças e adultos jovens); como um achado espúrio decorrente da troca dos eletrodos dos braços esquerdo e direito; ou em distúrbios, como sobrecarga ventricular direita (aguda ou crônica), infarto da parede lateral do ventrículo esquerdo, dextrocardia, pneumotórax esquerdo ou bloqueio do fascículo posterior esquerdo.

ONDA T E ONDA U

Em geral, o vetor médio da onda T possui orientação praticamente concordante com o vetor médio do QRS (cerca de 45° no plano frontal). Como a despolarização e a repolarização são processos eletricamente opostos, essa concordância normal dos vetores QRS-T indica que a repolarização normalmente deve efetuar-se na direção inversa da despolarização (i.e., do epicárdio para o endocárdio ventricular). A onda U normal é uma deflexão pequena e arredondada (≤ 1 mm) que sucede a onda T e costuma ter a mesma polaridade dela. O aumento anormal na amplitude da onda U com frequência é causado por fármacos (p. ex., dofetilida, amiodarona, sotalol, quinidina) ou por hipopotassemia. Ondas U muito proeminentes são sugestivas de aumento da suscetibilidade a um tipo de taquicardia ventricular denominado *torsades de pointes* (**Cap. 276**). A inversão da onda U nas derivações precordiais é anormal, podendo ser considerado um sinal sutil de isquemia.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NO ECG

DILATAÇÃO E HIPERTROFIA DO CORAÇÃO

A sobrecarga atrial direita (aguda ou crônica) pode produzir aumento na amplitude da onda P (≥ 2,5 mm) **(Fig. 268.8)**, algumas vezes referida como “P-pulmonar”. A sobrecarga atrial esquerda produz uma onda P bifásica em V_1 com o componente negativo alargado ou onda P alargada (≥ 120 ms) e frequentemente entalhada em uma ou mais derivações dos membros **(Fig. 268-8)**. Esse padrão, antigamente conhecido como “P-mitral”, também pode ocorrer na vigência de atrasos da condução atrial esquerda na ausência de dilatação real do átrio esquerdo, justificando a designação mais genérica de *anormalidade atrial esquerda*.

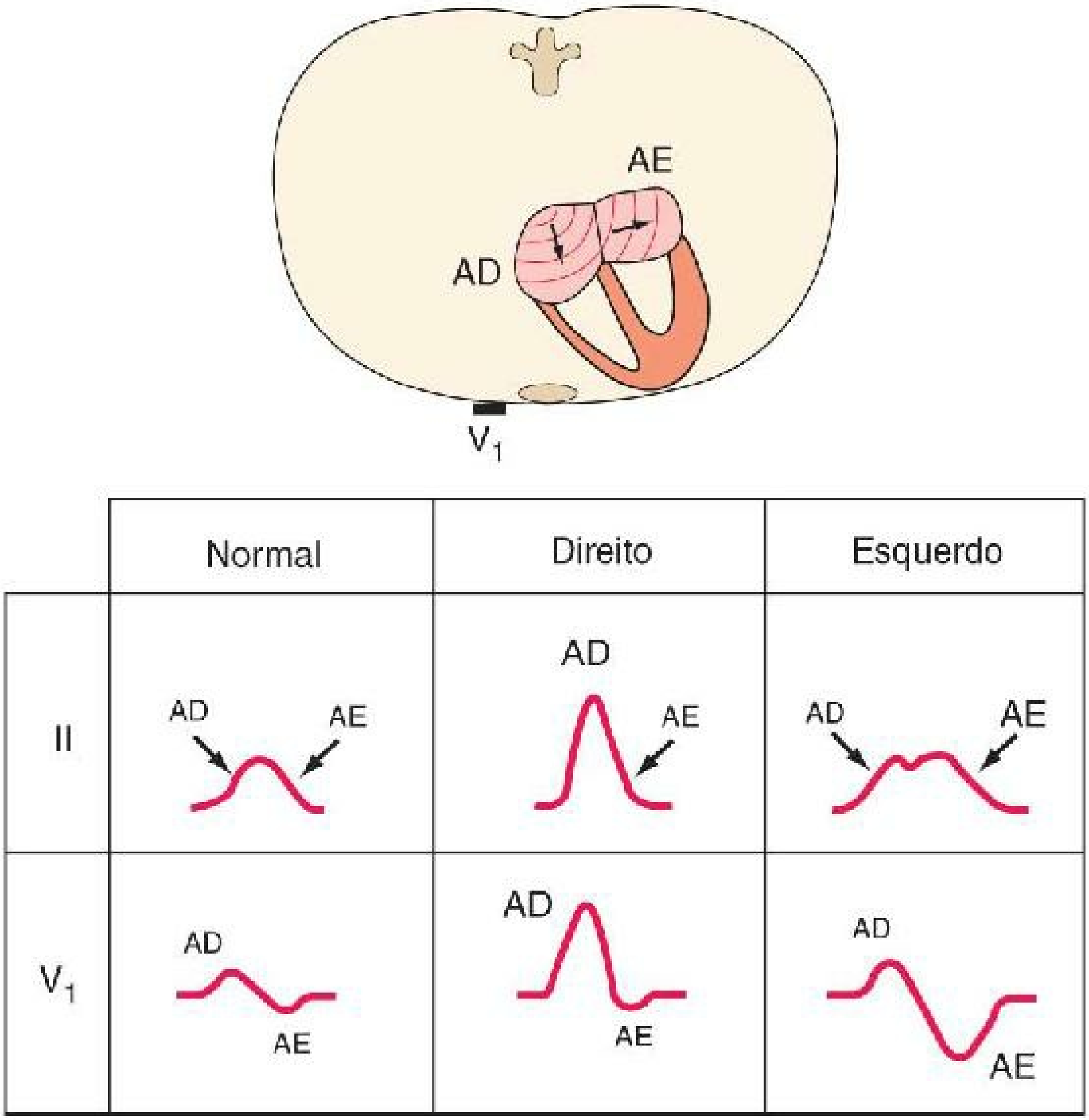

FIGURA 268.8 A sobrecarga atrial direita (AD) pode produzir ondas P apiculadas e elevadas nas derivações dos membros ou nas precordiais. A anormalidade no átrio esquerdo (AE) pode causar ondas P amplas e, com frequência, entalhadas nas derivações dos membros, bem como uma onda P bifásica em V_1 com um componente negativo proeminente que representa retardo na despolarização do AE. *(De MK Park, WG Guntheroth: How to Read Pediatric ECGs, 4th ed, St. Louis Mosby/Elsevier, 2006.)*

A hipertrofia ventricular direita decorrente de sobrecarga mantida e intensa de pressão (como na estenose grave da valva pulmonar ou em determinadas síndrome de hipertensão arterial pulmonar) caracteriza-se por uma onda R relativamente ampla em V_1 (onda R ≥ onda S), em geral com desvio do eixo para a direita **(Fig. 268.9)**; alternativamente, é possível encontrar um padrão qR em V_1 ou em V_3R. Com frequência, também se evidenciam depressão do segmento ST e inversão da onda T nas derivações precordiais direitas e médias. Esse padrão, anteriormente denominado "*strain*" ventricular direito, é atribuído a alterações da repolarização em uma musculatura aguda ou cronicamente sobrecarregada. Podem ocorrer ondas S proeminentes nas derivações precordiais laterais esquerdas. A hipertrofia ventricular direita decorrente da comunicação interatrial do tipo *ostium secundum*, associada à sobrecarga de volume do ventrículo direito, costuma ser acompanhada de um padrão de bloqueio de ramo direito total ou incompleto com desvio do eixo do QRS para a direita.

O *cor pulmonale* agudo causado por embolia pulmonar **(Cap. 300)**, por exemplo, pode estar associado a ECG normal ou a diversas anormalidades. A taquicardia sinusal é a arritmia mais comum, embora possa haver outras taquiarritmias, como fibrilação ou *flutter* atrial. O eixo do QRS pode desviar-se para a direita, às vezes em combinação com o assim chamado padrão $S_1Q_3T_3$(proeminência da onda S em D1, e onda Q em D3, com inversão da onda T na mesma derivação). A dilatação aguda do ventrículo direito também pode ser acompanhada de progressão lenta da onda R e anormalidades em ST-T de V_1 a V_4, simulando infarto anterior agudo. É possível haver alteração da condução ventricular direita.

O *cor pulmonale crônico* causado por doença pulmonar de padrão obstrutivo **(Cap. 279)** geralmente não produz o padrão ECG clássico de hipertrofia ventricular direita descrito anteriormente. Em vez de ondas R amplas em derivações precordiais direitas, a doença pulmonar crônica associa-se a ondas R pequenas em derivações precordiais direitas e médias (progressão lenta da onda R) decorrentes, em parte, do deslocamento para baixo do diafragma e do coração. Em geral, evidenciam-se complexos de baixa voltagem em consequência da hiperinsuflação dos pulmões.

Foram propostos diferentes critérios de voltagem para a *hipertrofia ventricular esquerda* **(Fig. 268.9)**, baseados na existência de ondas R amplas nas derivações precordiais esquerdas e ondas S profundas nas derivações precordiais direitas (p. ex., $SV_1 + [RV_5 \text{ ou } RV_6] > 35$ mm). Alterações da repolarização (infradesnivelamento do segmento ST com inversão da onda T, antigamente denominado padrão de "*strain*" ventricular esquerdo) também podem surgir em derivações com ondas R proeminentes. Entretanto, voltagens precordiais proeminentes podem ocorrer como variantes normais, especialmente em atletas ou indivíduos jovens. A hipertrofia ventricular esquerda pode aumentar a voltagem das derivações dos membros com ou sem aumento da voltagem precordial (p. ex., $RaVL + SV_3 > 20$ mm nas mulheres e > 28 mm nos homens). A existência de anormalidade atrial esquerda aumenta a probabilidade de hipertrofia ventricular esquerda subjacente nos casos com critérios de voltagem limítrofes. A hipertrofia ventricular esquerda frequentemente progride para bloqueio de ramo esquerdo parcial ou total. A sensibilidade dos critérios convencionais de voltagem para a hipertrofia ventricular esquerda é menor em indivíduos obesos e tabagistas. As evidências eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda constituem um indicador não invasivo de risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovasculares, incluindo morte súbita cardíaca. Entretanto, em razão dos resultados falso-positivos e falso-negativos, o ECG tem utilidade limitada para o diagnóstico dos aumentos atrial e ventricular. Informações mais definitivas são obtidas com a ecocardiografia (**Cap. 270 e**).

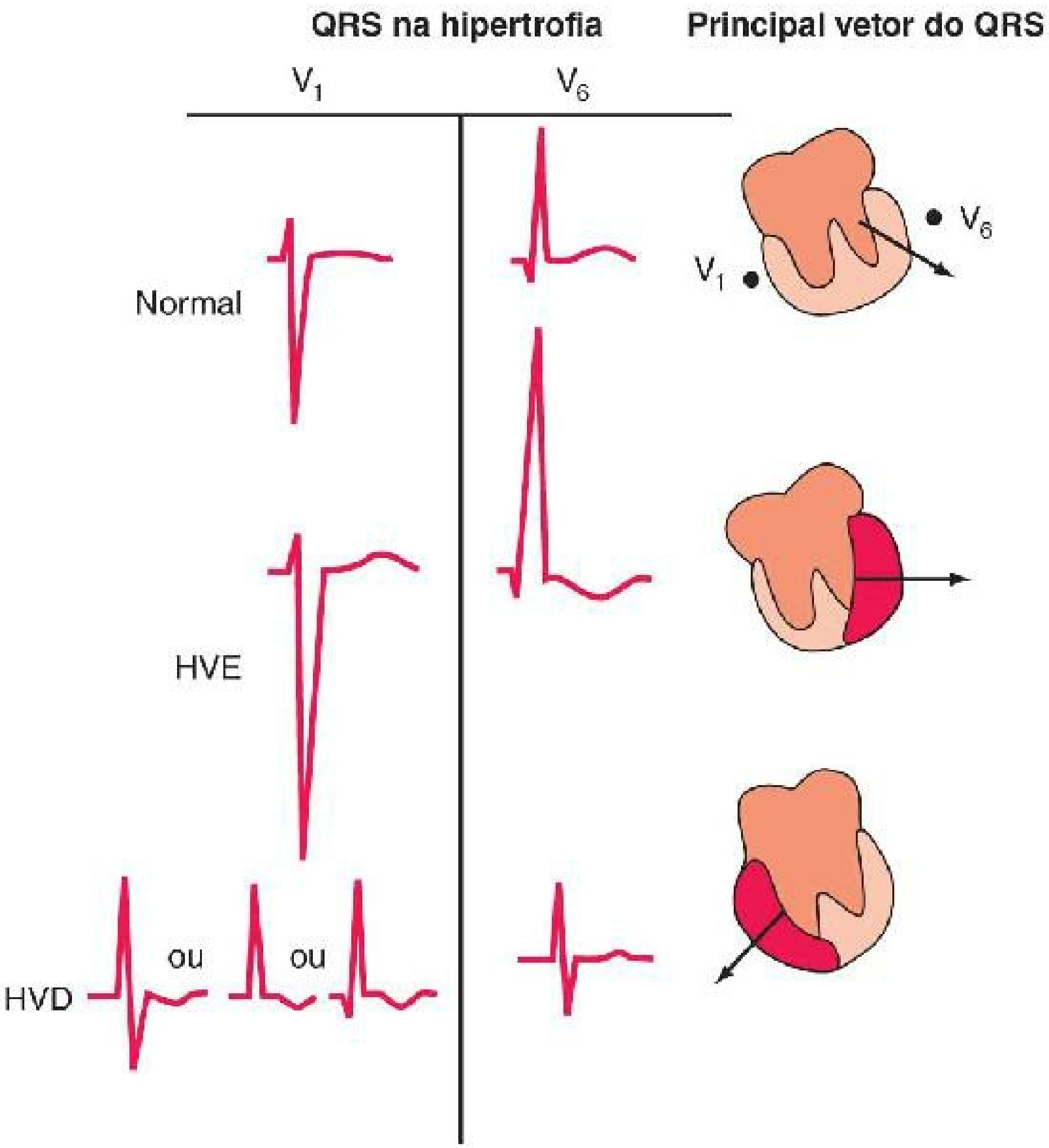

FIGURA 268.9 A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) aumenta a amplitude das forças elétricas direcionadas para a esquerda e para trás. Além disso, anormalidades da repolarização podem causar depressão do segmento ST e inversão da onda T nas derivações com onda R proeminente. A hipertrofia do ventrículo direito (HVD) pode desviar o vetor do QRS para a direita; esse efeito geralmente está associado a complexos R, RS ou qR na derivação V_1. É possível haver inversão da onda T nas derivações precordiais direitas.

BLOQUEIO DE RAMOS E PADRÕES RELACIONADOS

O comprometimento intrínseco da condução nos ramos direito ou esquerdo (atrasos da condução intraventricular) prolonga o intervalo QRS. Em caso de bloqueio total de ramo, o intervalo QRS tem duração ≥ 120 ms; em caso de bloqueio incompleto, o intervalo QRS fica entre 100 e 120 ms. O vetor do QRS geralmente aponta em direção da região do miocárdio onde a despolarização está atrasada **(Fig. 268.10)**. Assim, no bloqueio de ramo direito, o vetor terminal do QRS mostra-se orientado para a direita e para frente (em geral, rSR´ em V_1 e qRS em V_6). O bloqueio de ramo esquerdo altera a fase inicial e tardia da despolarização ventricular. O vetor QRS principal apresenta-se dirigido para a esquerda e para trás. Além disso, o padrão inicial normal da ativação septal, da esquerda para a direita, fica comprometido, e a despolarização septal passa a ocorrer da direita para a esquerda. Em consequência, o bloqueio de ramo esquerdo gera complexos (QS) alargados e predominantemente negativos na derivação V_1, e complexos (R) inteiramente positivos em V_6. Um padrão idêntico ao do bloqueio de ramo esquerdo, precedido por uma espícula aguda, é observado na maioria dos casos de estimulação artificial do ventrículo direito decorrente do atraso relativo na ativação ventricular esquerda.

Os bloqueios de ramo podem ocorrer em várias situações. Nos indivíduos sem cardiopatia estrutural, o bloqueio de ramo direito é observado com maior frequência do que o bloqueio de ramo esquerdo. O bloqueio de ramo direito também ocorre nas cardiopatias congênitas (p. ex., comunicação interatrial) e adquiridas (p. ex., valvopatia e cardiopatia isquêmica). O bloqueio de ramo esquerdo costuma indicar uma das quatro condições subjacentes associadas ao maior risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares: doença arterial coronariana (frequentemente com o comprometimento da função ventricular esquerda), cardiopatia hipertensiva, valvopatia aórtica e miocardiopatia. O bloqueio de ramo esquerdo pode ser crônico ou intermitente. O bloqueio de ramo pode estar relacionado com a frequência cardíaca; por exemplo, muitas vezes ocorre quando a frequência cardíaca excede um dado valor crítico.

Os bloqueios de ramo e as alterações da despolarização secundárias a marca-passos artificiais não apenas comprometem a despolarização ventricular (QRS) como também são acompanhados de alterações *secundárias da repolarização* (ST-T). Nos bloqueios de ramo, a onda T apresenta polaridade oposta à da última deflexão do QRS **(Fig. 268.10)**. Essa discordância dos vetores do QRS-onda T é provocada pela sequência alterada de repolarização que ocorre após a alteração da despolarização. Em contraposição, as alterações *primárias da repolarização* independem das alterações do QRS, relacionando-se a alterações de fato nas propriedades elétricas das próprias fibras miocárdicas (p. ex., na duração do potencial de membrana em repouso ou do potencial de ação), e não a alterações na sequência de repolarização. Isquemia, desequilíbrio eletrolítico e medicamentos, como os digitálicos, são causas de alterações primárias em ST-onda T. As alterações primárias e secundárias na onda T podem coexistir. Por exemplo, as inversões de onda T nas derivações precordiais direitas com bloqueio do ramos esquerdo ou nas derivações precordiais esquerdas com bloqueio do ramo direito podem ser marcadores importantes de isquemia ou outra anormalidade subjacente. Uma anormalidade específica que simula bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST nas derivações torácicas direitas é observado com o padrão Brugada **(Cap. 276)**.

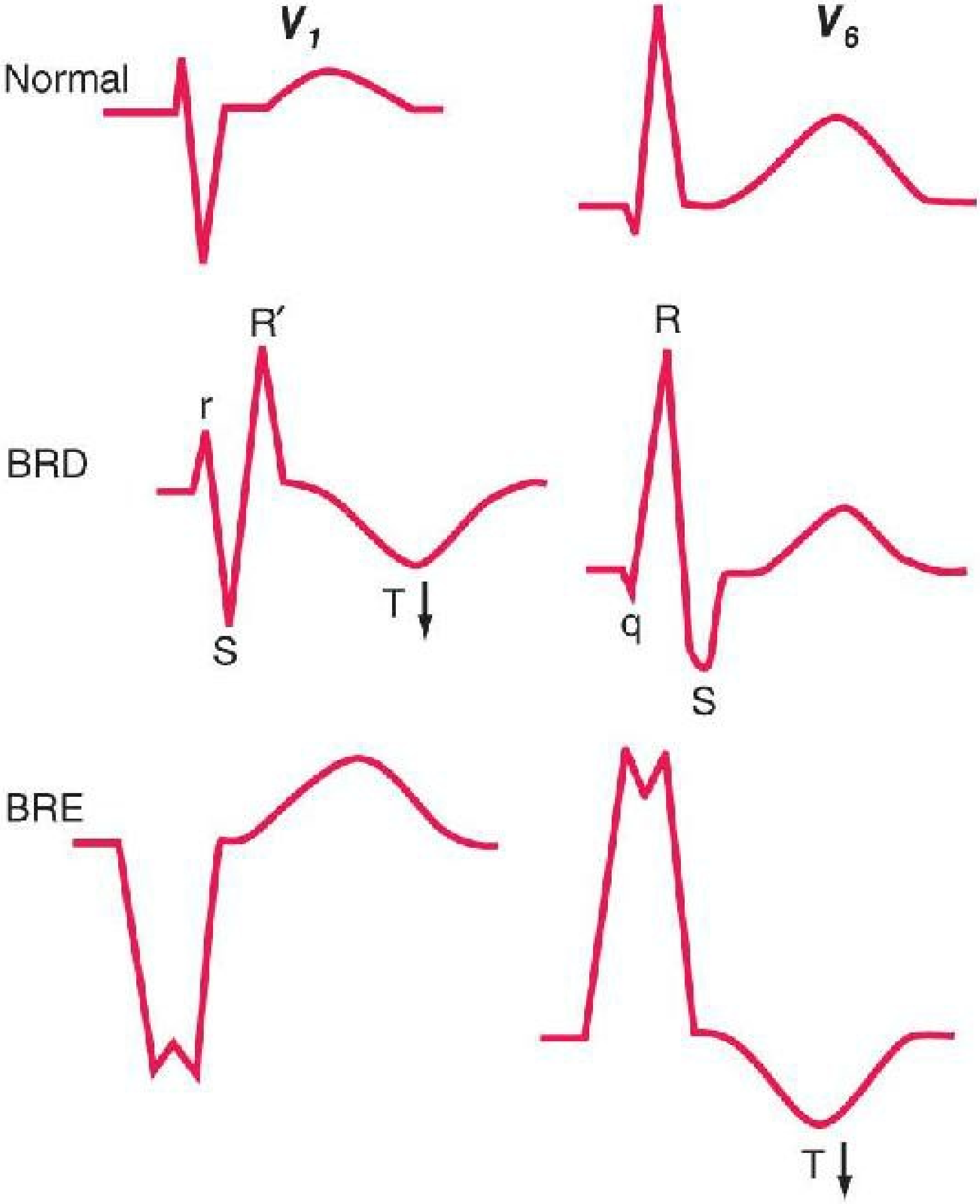

FIGURA 268.10 Comparação entre os padrões QRS-T típicos do bloqueio de ramo direito (BRD) e do bloqueio de ramo esquerdo (BRE) com o padrão normal nas

derivações V_1 e V_6. Observe as inversões secundárias das ondas T (*setas*) nas derivações com complexo rSR′ nos casos com BRD e nas derivações com onda R ampla nos casos com BRE.

Os bloqueios parciais (fasciculares ou "hemibloqueios") de ramo esquerdo (bloqueios fasciculares anteriores ou posteriores) geralmente não prolongam substancialmente a duração do QRS, porém estão associados a desvios do eixo de QRS no plano frontal (respectivamente, para a esquerda ou para a direita). O bloqueio do fascículo anterior esquerdo (eixo do QRS mais negativo do que –45°) é provavelmente a causa mais comum de desvio do eixo à esquerda em adultos. Por outro lado, o bloqueio do fascículo posterior esquerdo (eixo do QRS desviado à direita acima de +110-120°) é muito raro como achado isolado e requer a exclusão dos outros fatores causadores de desvio à direita mencionados anteriormente.

É possível a ocorrência de combinações mais complexas de bloqueios de ramo e fascicular que envolva os ramos esquerdo e direito. São exemplos de *bloqueio bifascicular* o bloqueio de ramo direito associado ao bloqueio fascicular posterior esquerdo, o bloqueio de ramo direito associado ao bloqueio fascicular anterior esquerdo e o bloqueio total do ramo esquerdo. Em indivíduos assintomáticos, o bloqueio bifascicular crônico está associado a um risco relativamente baixo de progressão para bloqueio atrioventricular de grau avançado. Em contraposição, o bloqueio bifascicular recém desenvolvido com infarto agudo do miocárdio anterior implica risco mais alto de bloqueio atrioventricular total. A alternância dos bloqueios de ramos direito e esquerdo é um sinal de *doença trifascicular*. *Entretanto, a existência de prolongamento do intervalo PR e de bloqueio bifascicular não necessariamente indica comprometimento trifascicular, pois essa combinação pode surgir em razão de doença do nó AV e bloqueio bifascicular.* Os atrasos da condução intraventricular também podem ser causados por fatores extrínsecos (tóxicos) que diminuam a condução ventricular, em particular hiperpotassemia ou fármacos (p. ex., antiarrítmicos da classe 1, antidepressivos tricíclicos e fenotiazínicos).

O prolongamento do QRS não necessariamente indica atraso da condução, podendo ser decorrente de *pré-excitação* dos ventrículos por via acessória, como nos padrões Wolff-Parkinson-White (WPW) **(Cap. 276)** e variantes relacionadas. A tríade diagnóstica para WPW é formada por alargamento do complexo QRS com intervalo PR relativamente curto e borramento da parte inicial do QRS (onda delta), sendo esse último efeito causado pela ativação aberrante do miocárdio ventricular. A presença de via anômala predispõe ao desenvolvimento de taquiarritmias supraventriculares reentrantes.

ISQUEMIA E INFARTO DO MIOCÁRDIO

(Ver também o Cap. 295) O ECG é um exame fundamental no diagnóstico das cardiopatias isquêmicas aguda e crônica. Os achados dependem de vários fatores-chave: natureza do processo (reversível [p. ex., isquemia] vs. irreversível [p. ex., infarto]), duração (agudo vs. crônico), extensão (transmural vs. subendocárdico) e localização (anterior vs. inferoposterior), bem como da existência de outras alterações subjacentes (hipertrofia ventricular e defeitos da condução).

A isquemia produz efeitos complexos dependentes do tempo nas propriedades elétricas das células miocárdicas. A isquemia aguda e grave diminui o potencial da membrana em repouso e encurta a duração do potencial de ação. Tais alterações provocam um gradiente de voltagem entre as zonas isquêmica e normal. Em consequência, há fluxo de corrente entre essas regiões. Tais correntes de lesão são representadas no ECG convencional por desvio s do segmento ST **(Fig. 268.11)**. Quando a isquemia aguda é *transmural*, geralmente o vetor ST sofre desvio na direção das camadas mais externas (epicárdicas), produzindo elevações do segmento ST e, às vezes, nos estágios iniciais de isquemia, ondas T amplas, positivas, denominadas hiperagudas, sobre a zona isquêmica. Quando a isquemia é limitada principalmente ao subendocárdio, o vetor ST sofre desvio em direção ao subendocárdio e à cavidade ventricular, de maneira que as derivações sobrepostas (precordiais anteriores) revelam infradesnivelamento do segmento ST (com elevação do segmento ST na derivação aVR). Múltiplos fatores influenciam a amplitude dos desvios isquêmicos agudos do segmento ST. A elevação ou depressão profundas do segmento ST em múltiplas derivações costumam indicar isquemia muito grave. Do ponto de vista clínico, a divisão do infarto agudo do miocárdio nos tipos com ou sem elevação do segmento ST é útil, uma vez que a terapia de reperfusão na fase aguda só é eficaz no primeiro grupo.

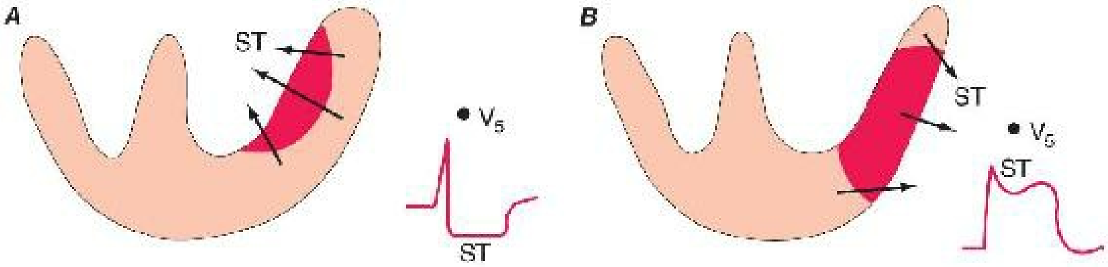

FIGURA 268.11 A isquemia aguda causa uma corrente de lesão. Quando houver predominância de isquemia subendocárdica (*A*), o vetor resultante de ST será direcionado à camada interna no ventrículo afetado e à cavidade ventricular. As derivações sobrepostas registrarão a depressão do ST. Com isquemia envolvendo as camadas ventriculares externas (*B*) (lesões transmural ou epicárdica), o vetor ST será direcionado para fora. As derivações sobrepostas registrarão a elevação do ST.

As derivações do ECG geralmente são mais úteis para a localização das regiões isquêmicas com elevação do segmento ST do que daquelas sem elevação do ST. Por exemplo, a isquemia transmural aguda de parede anterior (incluindo a apical e lateral) é indicada pela elevação do segmento ST ou pelo aumento da positividade da onda T em uma ou mais das derivações precordiais (V_1–V_6) e em D1, e aVL. A isquemia da parede inferior provoca alterações em D2, D3 e aVF. A isquemia da parede "posterior" (geralmente associada ao comprometimento de parede lateral ou inferior) pode ser reconhecida indiretamente pelos infradesnivelamentos *recíprocos* do segmento ST nas derivações V_1 a V_3 (formando uma síndrome coronariana aguda "equivalente" àquela com elevação de ST). A isquemia ventricular direita costuma produzir elevações do segmento ST nas derivações precordiais do lado direito **(Fig. 268.5)**. Quando as elevações isquêmicas do segmento ST ocorrem como o primeiro sinal de infarto agudo, elas são seguidas, dentro de um período variável de horas a dias, por inversões evolutivas da onda T e, com frequência, por ondas Q, as quais ocorrem na mesma distribuição de derivações. A isquemia transmural reversível, por exemplo, decorrente de vasospasmo coronariano (angina variante de Prinzmetal e, possivelmente, a miocardiopatia de "estresse" de Tako-tsubo), pode causar elevações transitórias do segmento ST sem o aparecimento de ondas Q, assim como nas revascularizações muito precoces em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Conforme a gravidade e a duração da isquemia, as elevações do segmento ST podem resolver-se completamente em minutos ou serem acompanhadas por inversões da onda T e persistirem por horas ou até dias. Os pacientes com dor torácica isquêmica que se apresentem com inversões profundas da onda T em múltiplas derivações precordiais (p. ex., V_1-V_4, D1 e aVL), com ou sem aumento das enzimas cardíacas, são caracteristicamente portadores de obstrução grave na artéria coronária descendente anterior esquerda **(Fig. 268.12)**. Em contraposição, os pacientes cuja linha de base do ECG já revele inversões anormais da onda T podem evoluir com normalização da onda T (*pseudonormalização*) durante episódios de isquemia transmural aguda.

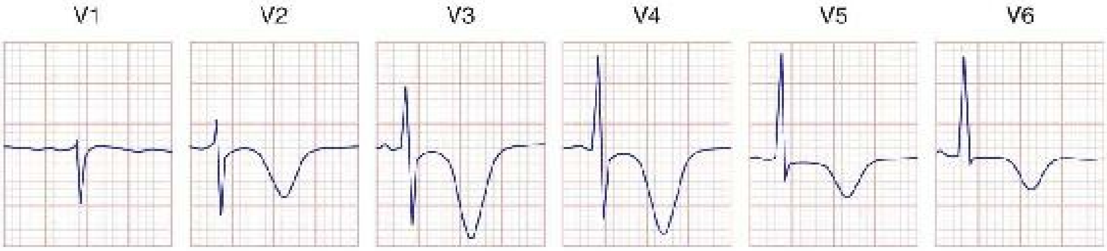

FIGURA 268.12 A isquemia grave na parede anterior (com ou sem infarto) pode causar inversões proeminentes da onda T nas derivações precordiais. Esse padrão (algumas vezes referido como ondas T de Wellens) geralmente está associado à estenose de grau elevado da artéria coronária descendente anterior esquerda.

Com o infarto, alterações da despolarização (QRS) com frequência acompanham as alterações da repolarização (ST-T). Uma necrose suficientemente ampla de tecido miocárdico produz diminuição da amplitude da onda R ou ondas Q anormais nas derivações anteriores ou inferiores **(Fig. 268.13)**. Antigamente, as ondas Q anormais eram consideradas indicadores de infarto do miocárdio transmural enquanto se acreditava que os infartos subendocárdicos não produzissem ondas Q. Contudo, estudos minuciosos de correlação entre patologia e ECG revelaram que infartos transmurais podem acontecer sem ondas Q e infartos subendocárdicos (não transmurais) às vezes são acompanhados de ondas Q. Assim, os infartos são mais apropriadamente classificados como “com onda Q” ou “sem onda Q”. As principais alterações agudas do ECG nas síndromes de cardiopatia isquêmica estão esquematicamente resumidas na **Figura 268.14**. A perda das forças de despolarização em decorrência de infarto posterior ou lateral pode causar aumentos recíprocos na amplitude da onda R nas derivações V_1 e V_2 sem ondas Q diagnósticas em qualquer uma das derivações convencionais. O infarto atrial pode ser acompanhado de desvios do segmento PR derivados da sequência de lesão atrial, alterações na morfologia da onda P ou arritmias atriais. Nas semanas ou meses após o infarto, essas alterações do ECG podem persistir ou começar a regredir. A normalização completa do ECG após infarto com onda Q é incomum, mas pode ocorrer principalmente em casos menores. Em contrapartida, as elevações do segmento ST que persistam por várias semanas ou mais após um infarto com onda Q correlacionam-se, em geral, com alterações subjacentes graves da movimentação da parede (zonas discinética ou acinética), embora não necessariamente com aneurisma ventricular franco. As alterações do ECG decorrentes de isquemia podem ocorrer espontaneamente ou serem provocadas por vários protocolos com exercício (eletrocardiografia com esforço; **Cap. 293**).

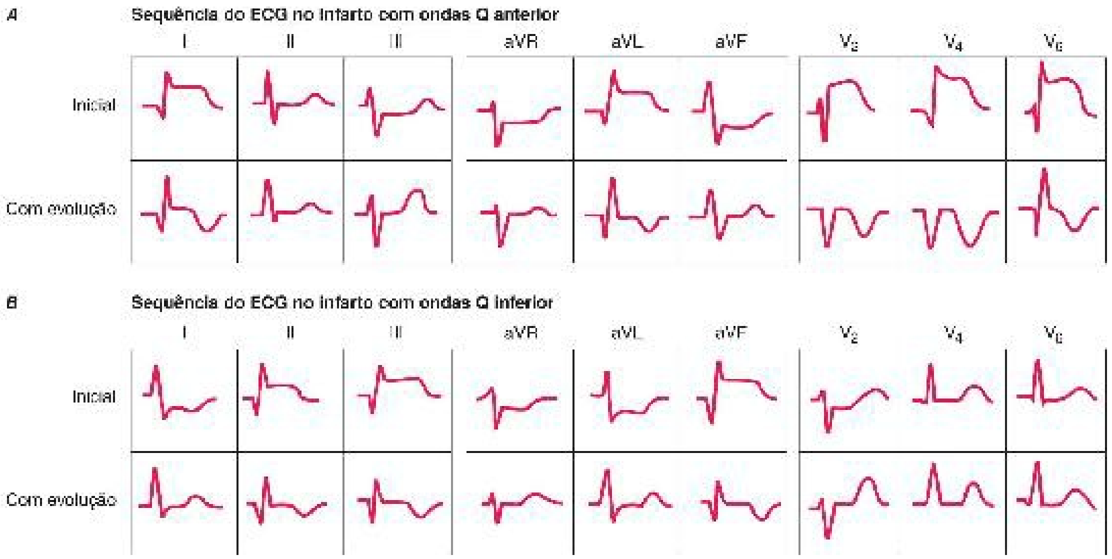
A
Sequência do ECG no infarto com ondas Q anterior
I
II
III
aVR
aVL
aVF
V2
V4
V6
Inicial
Com evolução
B
Sequência do ECG no infarto com ondas Q inferior
I
II
III
aVR
aVL
aVF
V2
V4
V6
Inicial
Com evolução

FIGURA 268.13 Alterações na sequência de despolarização e repolarização com infartos agudos com onda Q das paredes (*A*) anterior e (*B*) inferior. Nos infartos

anteriores, a elevação do ST nas derivações I, aVL e precordiais pode ser acompanhada por depressões recíprocas do ST em II, III e aVF. Inversamente, os infartos inferiores (ou posterolaterais) podem estar associados a depressões recíprocas do ST em V_1 a V_3. ECG, eletrocardiograma. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

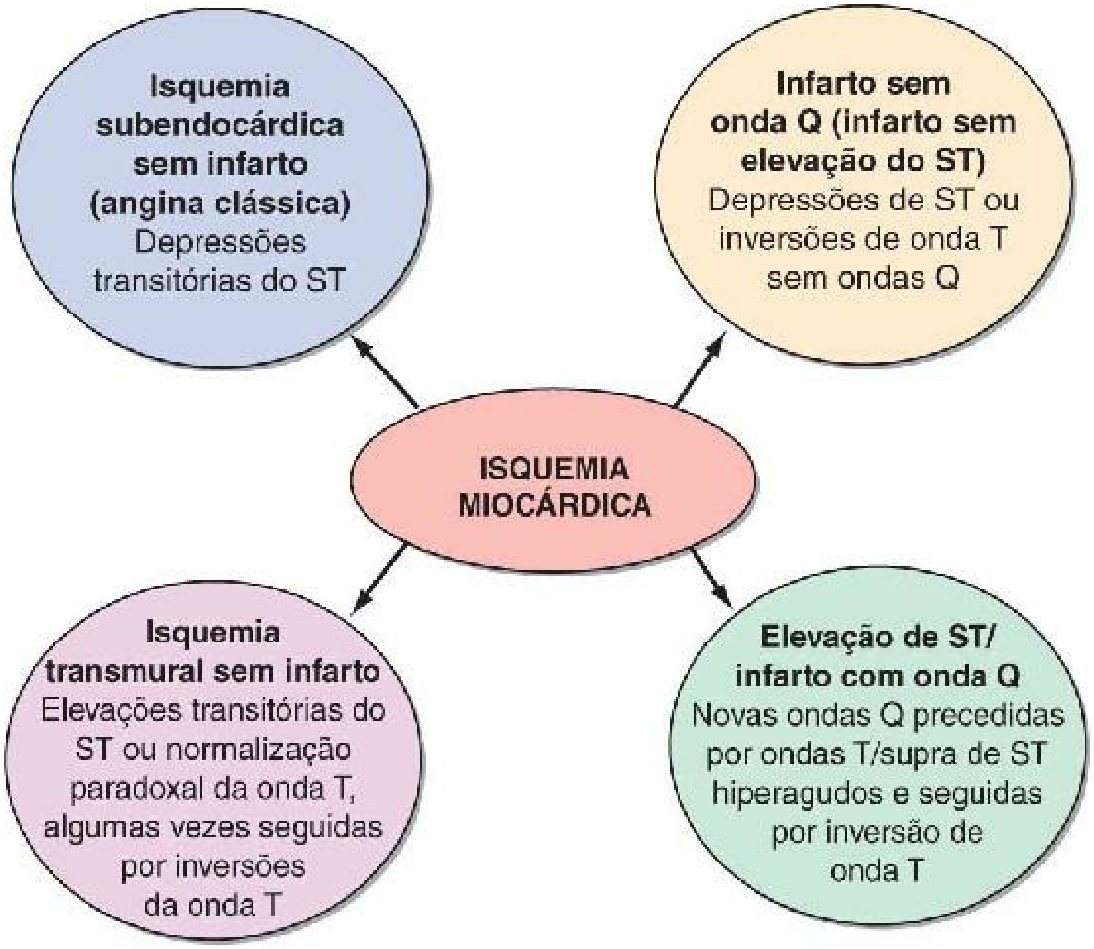
ISQUEMIA MIOCÁRDICA
Isquemia subendocárdica sem infarto (angina clássica)
Depressões transitórias do ST
Infarto sem onda Q (infarto sem elevação do ST)
Depressões de ST ou inversões de onda T sem ondas Q
Isquemia transmural sem infarto
Elevações transitórias do ST ou normalização paradoxal da onda T, algumas vezes seguidas por inversões da onda T
Elevação de ST/ infarto com onda Q
Novas ondas Q precedidas por ondas T/supra de ST hiperagudos e seguidas por inversão de onda T

FIGURA 268.14 **Variabilidade dos padrões de eletrocardiograma (ECG) na isquemia aguda do miocárdio.** O ECG também pode ser normal ou apresentar alterações inespecíficas. Além disso, tais categorias não são mutuamente excludentes. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

O ECG tem limitações importantes na sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica. Embora um único ECG normal não exclua isquemia nem mesmo infarto agudo, um ECG normal *ao longo* da evolução de um infarto agudo é muito incomum. Por isso, a dor torácica prolongada sem alterações diagnósticas no ECG deve sempre instigar a procura meticulosa por outras causas não coronarianas de dor torácica **(Cap. 19)**. Além disso, as alterações diagnósticas de isquemia aguda ou em evolução são frequentemente mascaradas pela existência de bloqueio de ramo esquerdo, por padrões de marca-passo eletrônico ventricular e por pré-excitação de Wolff-Parkinson-White. Entretanto, os clínicos continuam a exagerar no diagnóstico de isquemia ou infarto com base na identificação de supra ou infradesnivelamentos do segmento ST, inversões da onda T, ondas T amplas e positivas, ou ondas Q *não* relacionadas com cardiopatia isquêmica (padrões de pseudoinfarto). Por exemplo, elevações do segmento ST que simulam isquemia podem ocorrer nas pericardites ou miocardites agudas como uma variante normal (incluindo o padrão característico de repolarização precoce) ou em uma variedade de outros distúrbios **(Quadro 268.1)**. De modo semelhante, ondas T amplas e positivas nem sempre representam alterações isquêmicas hiperagudas, uma vez que também podem ser variantes normais ou causadas por hiperpotassemia, lesão vascular encefálica e sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo decorrente de insuficiências mitral ou aórtica, entre outras causas.

QUADRO 268.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ELEVAÇÕES DO SEGMENTO ST

- Infarto/isquemia do miocárdio
  - Isquemia transmural sem infarto (angina de Prinzmetal e, provavelmente, síndrome de Tako-tsubo, que também pode simular com exatidão o infarto agudo clássico)
  - Infarto agudo do miocárdio
  - Pós-infarto do miocárdio (padrão de aneurisma ventricular)
- Pericardite aguda
- Variação normal (incluindo padrões benignos de “repolarização precoce”)
- Hipertrofia ventricular esquerda/bloqueio de ramo esquerdo[a]
- Outras (mais raras)
  - Embolia pulmonar aguda[a]
  - Padrão Brugada (padrão tipo bloqueio de ramo direito com elevações do ST nas derivações precordiais direitas)[a]
  - Antiarrítmicos da classe 1C[a]
  - Cardioversão elétrica
  - Hipercalcemia[a]
  - Hiperpotassemia[a]
  - Hipotermia (onda J [Osborn])
  - Lesão miocárdica não isquêmica
    - Miocardite
    - Tumor invasivo do ventrículo esquerdo
    - Traumatismo nos ventrículos

[a] Geralmente localizado em V_1-V_2 ou V_3.

Fonte: Modificado de AL Goldberger et al: *Goldberger’s Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.

Elevações do segmento ST, bem como ondas T amplas e positivas, são achados comuns nas derivações V_1 e V_2 no bloqueio de ramo esquerdo ou na hipertrofia ventricular esquerda na ausência de isquemia. O diagnóstico diferencial das ondas Q inclui variantes fisiológicas ou posicionais, hipertrofia ventricular, lesões miocárdicas não coronarianas agudas ou crônicas, miocardiopatia hipertrófica e distúrbios da condução ventricular. Digoxina, hipertrofia ventricular, hipopotassemia, entre diversos outros fatores, podem provocar infradesnivelamento de segmento ST simulando isquemia subendocárdica. A inversão profunda da onda T pode ocorrer com hipertrofia ventricular, miocardiopatias, miocardite e lesão vascular encefálica (principalmente as hemorragias intracranianas), entre muitos outros distúrbios.

FATORES METABÓLICOS E EFEITOS DOS FÁRMACOS

Diversos agentes metabólicos e farmacológicos podem alterar o ECG, particularmente produzindo alterações na repolarização (ST-T-U) e, algumas vezes, prolongando o QRS. Determinadas alterações eletrolíticas ameaçadoras à vida podem ser inicialmente diagnosticadas e monitoradas pelo ECG. A *hiperpotassemia* produz uma sequência de alterações **(Fig. 268.15)** que costuma ser iniciada por modificações da onda T, tornando-as estreitas e pontiagudas (onda T em tenda). Elevações adicionais do K^+ extracelular acarretam alterações da condução AV, diminuição da amplitude da onda P e prolongamento do intervalo QRS. Por fim, a hiperpotassemia grave provoca parada cardíaca por um tipo de mecanismo sinusoidal lento (padrão de “onda sinusoidal”), seguido de assistolia. A *hipopotassemia* **(Fig. 268.16)** prolonga a repolarização ventricular, muitas vezes com ondas U proeminentes. O prolongamento do intervalo QT é igualmente observado com fármacos que aumentem a duração do potencial de ação ventricular – antiarrítmicos da classe 1A e fármacos relacionados (p. ex., quinidina, disopiramida, procainamida, antidepressivos tricíclicos e fenotiazínicos), além dos fármacos da classe III (p. ex., amiodarona **[Fig. 268.16]**, dofetilida, dronedarona, sotalol e ibutilida). O prolongamento acentuado do intervalo QT, às vezes acompanhado de onda T invertida, alargada e profunda, pode acompanhar os sangramentos intracranianos, sobretudo a hemorragia subaracnóidea (padrão de “onda T do acidente vascular encefálico [AVE]”) **(Fig. 268.16)**. A *hipotermia* sistêmica também prolonga a repolarização, geralmente com elevação convexa nítida do ponto J (onda de Osborn). A *hipocalcemia* prolonga o intervalo QT (principalmente a porção ST), enquanto a *hipercalcemia* o encurta **(Fig. 268.17)**. Os glicosídeos digitálicos também encurtam o intervalo QT, frequentemente com a característica “escavação” do complexo segmento ST – onda T (*efeito digitálico*).

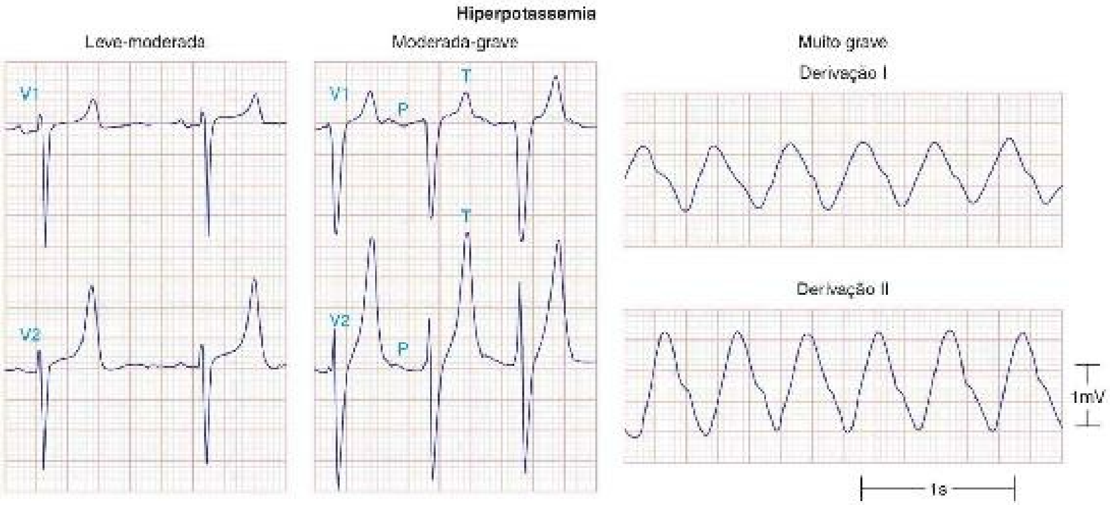
Hiperpotassemia
Leve-moderada
Moderada-grave
Muito grave
Derivação I
Derivação II
V1
V2
T
P
T
P
1mV
1s

FIGURA 268.15 Em geral, a alteração mais precoce no eletrocardiograma (ECG) na hiperpotassemia são ondas T apiculadas (em tenda). Com aumentos maiores na concentração sérica de potássio, os complexos QRS tendem a se alargar, as ondas P diminuem de amplitude e podem desaparecer e, por fim, o padrão de onda sinusoidal leva à assistolia, a não ser que seja administrada terapia emergencial. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

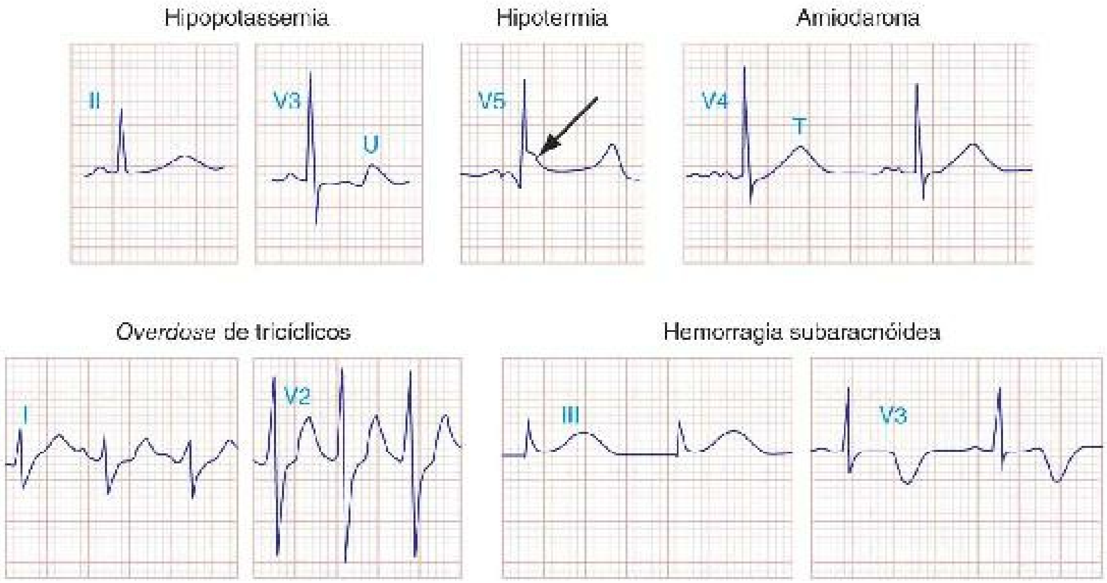
Hipopotassemia
Hipotermia
Amiodarona
II
V3
U
V5
V4
T
Overdose de tricíclicos
Hemorragia subaracnóidea
I
V2
III
V3

FIGURA 268.16 Diversos distúrbios metabólicos, efeitos farmacológicos e outros fatores podem levar ao prolongamento da repolarização ventricular com alargamento do QT ou ondas U proeminentes. O retardo da repolarização, quando proeminente e, particularmente, quando causado por hipopotassemia, patologias hereditárias dos canais iônicos ou determinados agentes farmacológicos, indica maior suscetibilidade à taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* **(Cap. 277)**. A hipotermia sistêmica intensa está associada a uma "saliência" convexa no ponto J (onda Osborn, *seta*) em razão de alteração nas características do potencial de ação ventricular. Observe o

prolongamento de QRS e QT que acompanha a taquicardia sinusal no caso de *overdose* de antidepressivo tricíclico.

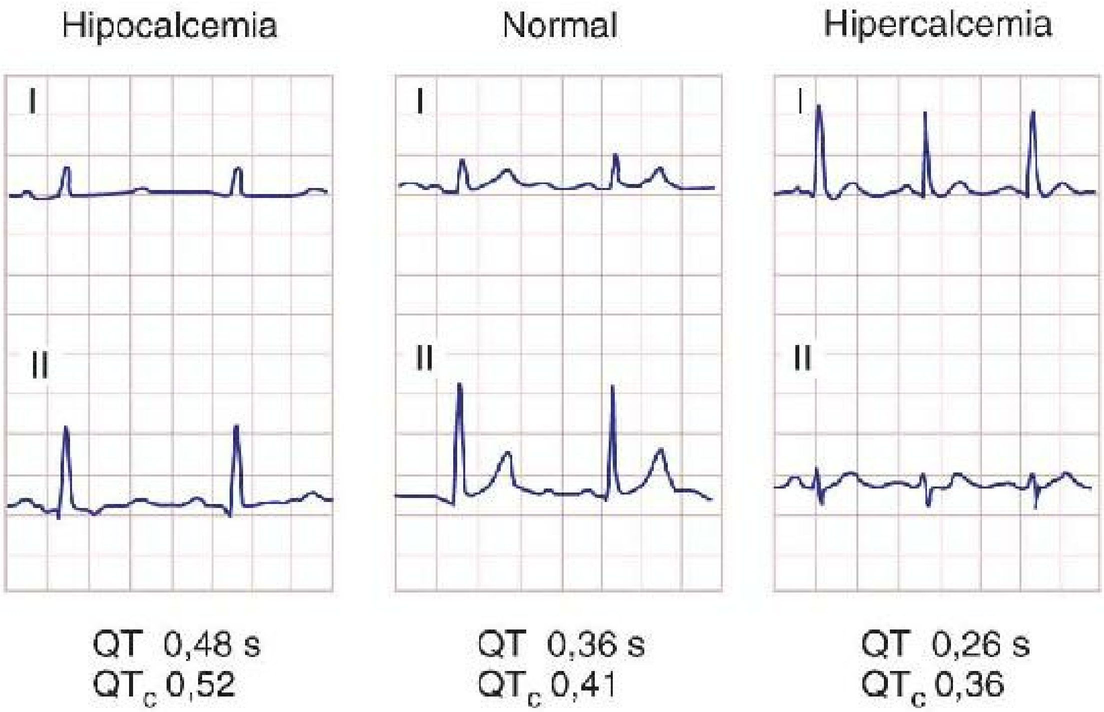

FIGURA 268.17 **O prolongamento do intervalo Q-T** (porção do segmento ST) é típico da hipocalcemia. A hipercalcemia pode causar o encurtamento do segmento ST e do intervalo QT.

Muitos outros fatores podem ser acompanhados por modificações no ECG, especialmente por alterações na repolarização ventricular. Retificação da onda T, pequena inversão da onda T e discreto infradesnivelamento do segmento ST ("alterações inespecíficas do segmento ST-onda T") podem ocorrer em uma variedade de desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos, em várias doenças infecciosas, enfermidades do sistema nervoso central, alterações endócrinas, diversos fármacos, isquemia, hipoxia e, finalmente, em qualquer tipo de doença cardiopulmonar. Embora as alterações sutis do segmento ST-onda T possam ser indicadoras de isquemia, alterações inespecíficas e transitórias da repolarização também podem ocorrer após refeições ou alterações posturais (ortostáticas), hiperventilação ou exercício em indivíduos sadios.

QRS COM BAIXA VOLTAGEM

A baixa voltagem do QRS é arbitrariamente definida como amplitude pico-base do QRS ≤ 5 mm nas seis derivações dos membros e/ou ≤ 10 mm nas derivações torácicas. Múltiplos fatores podem ser responsáveis. Entre os mais graves estão derrames pericárdico **(Fig. 268-18)** ou pleural, doença pulmonar obstrutiva crônica, miocardiopatias infiltrativas e anasarca.

ALTERNÂNCIA ELÉTRICA

A alternância elétrica – a alternância batimento a batimento em um ou mais componentes do sinal do ECG – é um tipo comum de resposta cardiovascular não linear a uma variedade de alterações hemodinâmicas e eletrofisiológicas. A alternância elétrica total (P-QRS-T), acompanhada de taquicardia sinusal, é um sinal relativamente específico de derrame pericárdico, geralmente com tamponamento cardíaco **(Fig. 268.18)**. O mecanismo relaciona-se com o movimento oscilatório periódico do coração no derrame a uma frequência que corresponde exatamente à metade da frequência cardíaca. Por outro lado, a alternância isolada da repolarização (ST-T ou onda U) é sinal de instabilidade elétrica e pode preceder as taquiarritmias ventriculares.

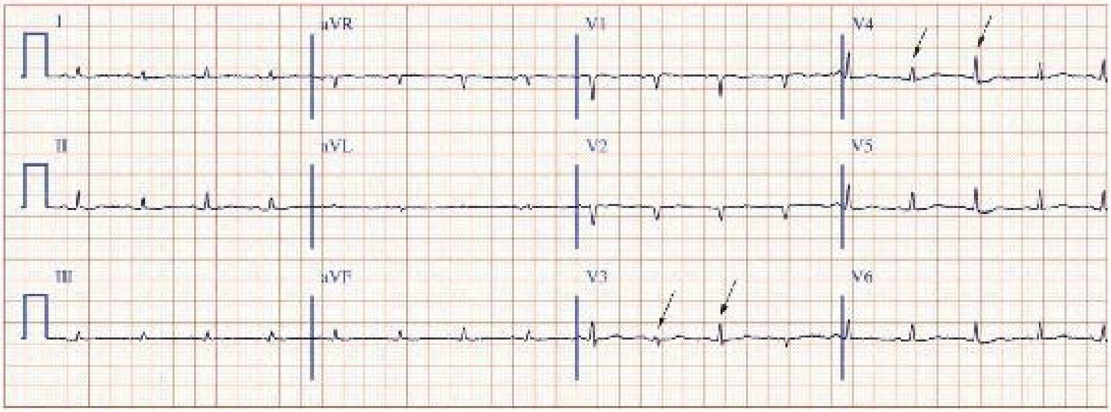

FIGURA 268.18 **Tríade clássica do derrame pericárdico com tamponamento cardíaco:** (1) taquicardia sinusal; (2) baixa voltagem de QRS; e (3) alternância elétrica (nesse caso, mais bem observada nas derivações V_3 e V_4; *setas*). Essa tríade é altamente específica para derrame pericárdico, geralmente com tamponamento cardíaco, mas com sensibilidade limitada. *(Adaptada de LA Nathanson et al: ECG Wave-Maven. http://ecg.bidmc.harvard.edu.)*

INTERPRETAÇÃO CLÍNICA DO ECG

A análise precisa do ECG requer atenção detalhada. Devem-se sempre levar em consideração a idade, o sexo e o estado clínico do paciente. Muitos dos enganos na interpretação do ECG são cometidos por omissão. Portanto, uma abordagem sistemática é essencial. Em todos os ECG, devem-se analisar cuidadosamente os 14 pontos seguintes: (1) padronização (calibração) e características técnicas (incluindo a posição dos eletrodos e artefatos); (2) ritmo; (3) frequência cardíaca; (4) intervalo PR/condução AV; (5) intervalo QRS; (6) intervalo QT/QT_c; (7) eixo elétrico médio do QRS; (8) onda P; (9) voltagem do QRS; (10) progressão da onda R nas derivações precordiais; (11) ondas Q anormais; (12) segmento ST; (13) ondas T; (14) ondas U. A comparação com qualquer traçado ECG prévio é inestimável. **O diagnóstico e tratamento das arritmias cardíacas, bem como alterações específicas da condução, são discutidos nos Capítulos 274 e 276.**

ELETROCARDIOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Os sistemas computadorizados de ECG são muito utilizados e permitem a recuperação imediata de milhares de registros de ECG. A interpretação computadorizada do ECG ainda apresenta limitações importantes. Existe grande probabilidade de interpretações incompletas ou imprecisas na vigência de arritmias ou alterações complexas. Por isso, a interpretação computadorizada (incluindo as medidas dos intervalos básicos do ECG) não deve ser aceita sem meticulosa revisão feita por um médico.

269e

Atlas de eletrocardiografia

Ary L. Goldberger

Os eletrocardiogramas (ECG) neste atlas suplementam aqueles ilustrados no **Capítulo 268**. As interpretações buscam enfatizar os achados específicos que tenham valor pedagógico.

Todas as figuras têm origem do ECG Wave-Maven, Copyright 2003, Beth Israel Deaconess Medical Center, *http://ecg.bidmc.harvard.edu*.

As abreviações usadas neste capítulo são as seguintes:

BRD, bloqueio do ramo direito
BRE. bloqueio do ramo esquerdo
FA, fibrilação atrial
HVD, hipertrofia do ventrículo direito
HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo
IM, infarto do miocárdio
MCH, miocardiopatia hipertrófica
RS, ritmo sinusal
VD, ventrículo direito

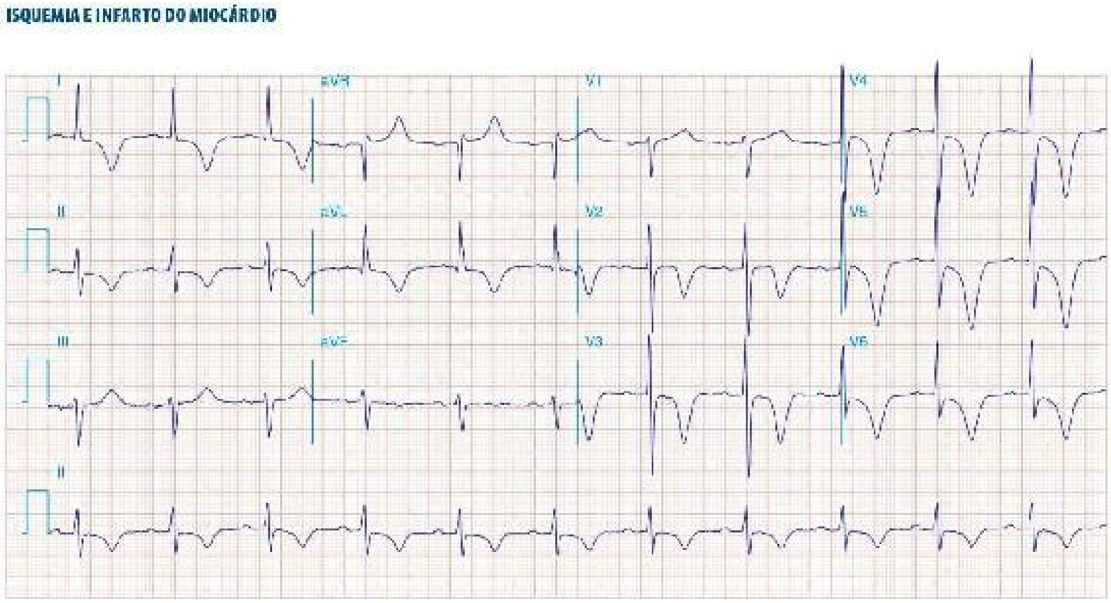

FIGURA 269e.1 **Isquemia da parede anterior** (inversões profundas da onda T e depressões do segmento ST em I, aVL, V_3-V_6) em paciente com HVE (aumento da voltagem em V_2-V_5).

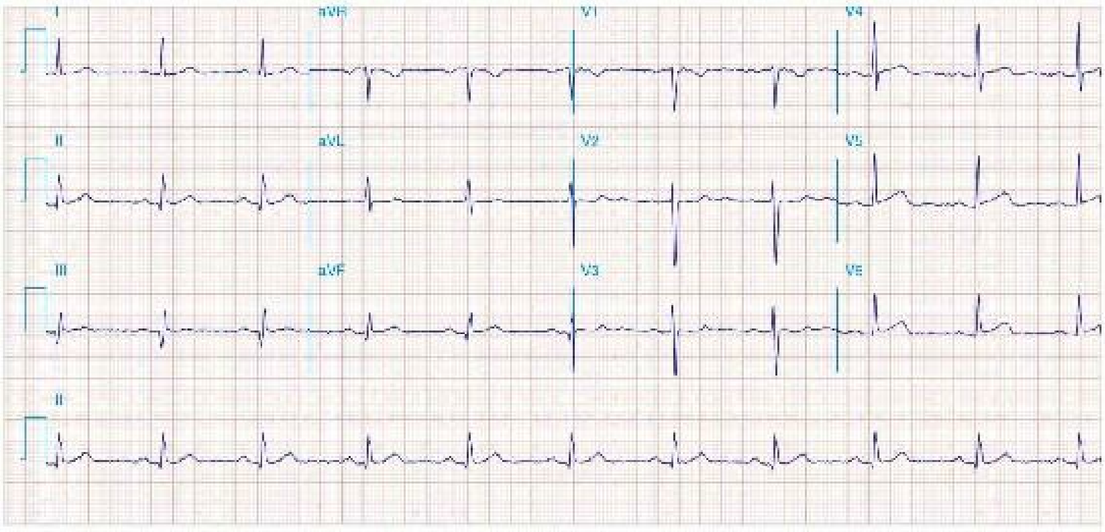
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.2 Isquemia aguda da parede anterolateral com elevações do segmento ST em V_4.-V_6. Provável IM inferior prévio com ondas Q nas derivações II, III e aVF.

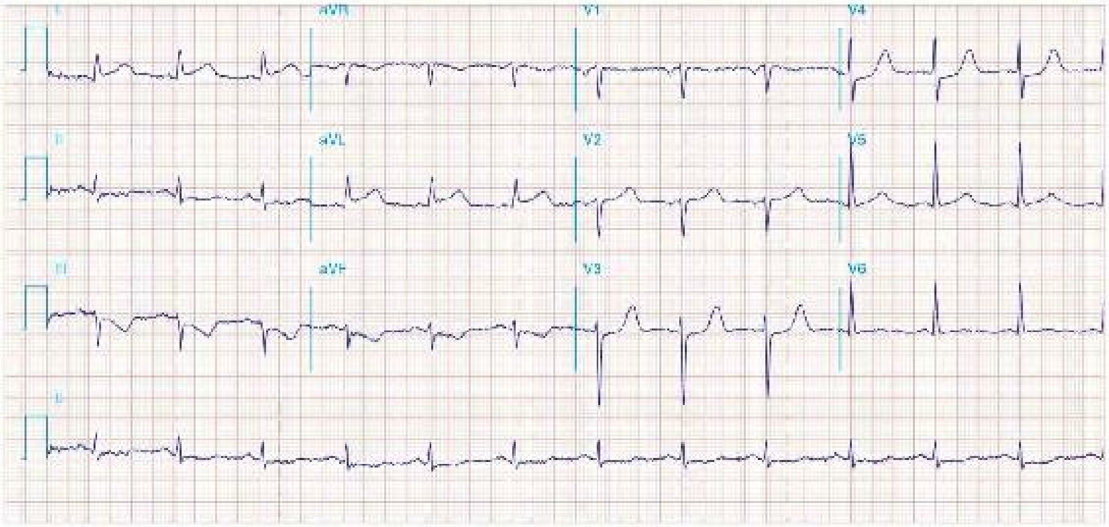
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.3 Isquemia lateral aguda com elevações do ST em I e aVL e prováveis depressões recíprocas inferiores (II, III e aVF). Depressões isquêmicas do ST também em V_3 e V_4. Anormalidade atrial esquerda.

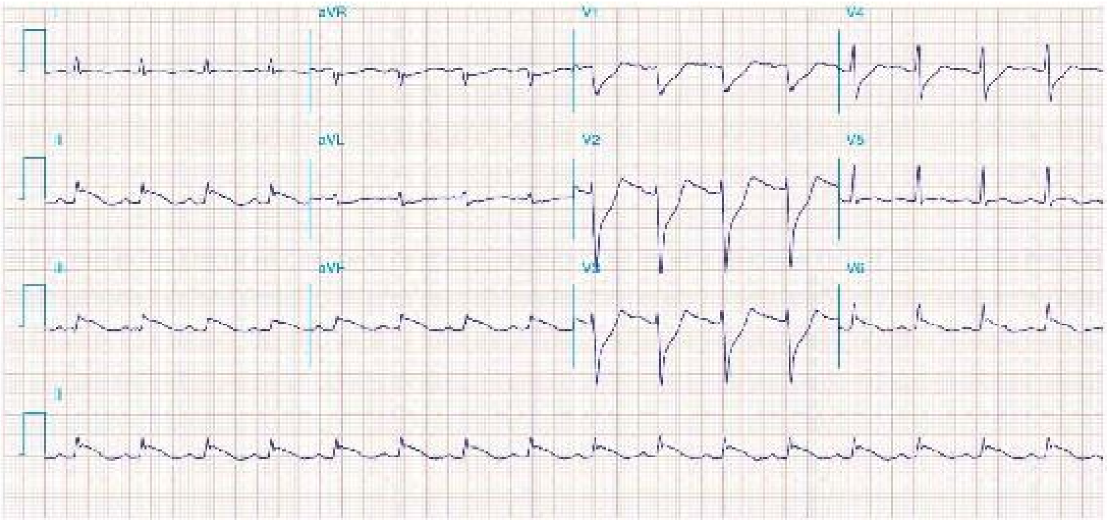
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.4 Taquicardia sinusal. Elevações marcantes do segmento ST de caráter isquêmico nas derivações periferéricas inferiores (II, III, aVF) e laterais (V_6) sugestivas de IM agudo inferolateral, e depressões proeminentes do segmento ST com ondas T positivas em V_1–V_4 sugestivas de IM agudo posterior associado.

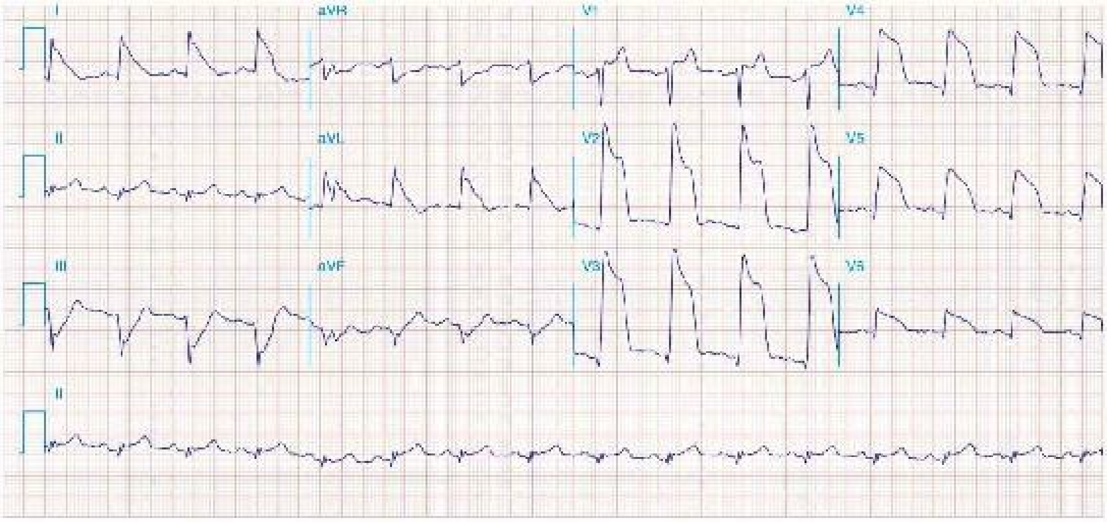
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.5 IM agudo anterior extenso com elevações marcantes do ST em I, aVL, V_1–V_6 e pequenas ondas Q patológicas em V_3–V_6. Depressões recíprocas marcantes do segmento ST em III e aVF.

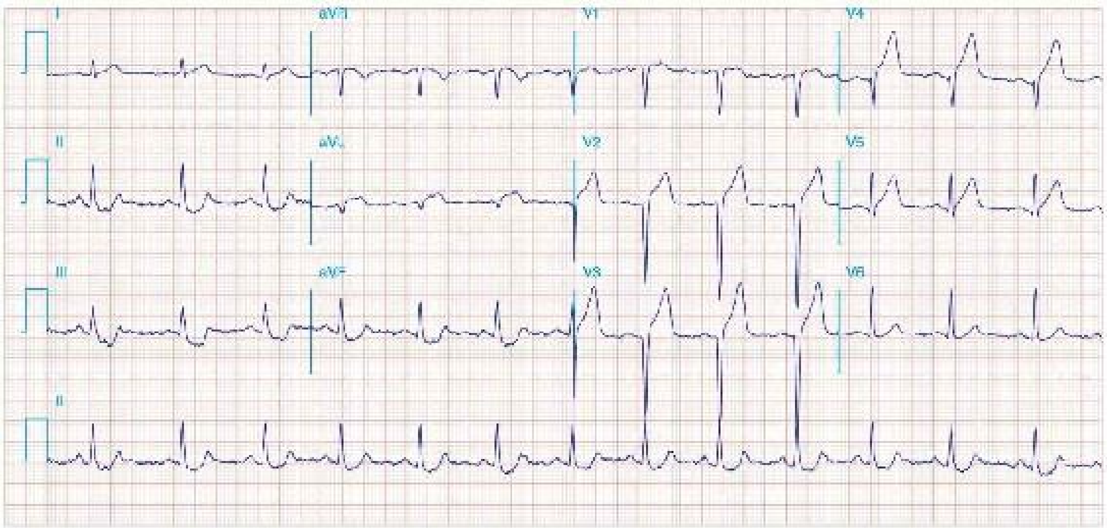
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.6 IM agudo da parede anterior com elevações do segmento ST e ondas Q em V_1–V_4 e aVL e depressões recíprocas no ST nas derivações inferiores.

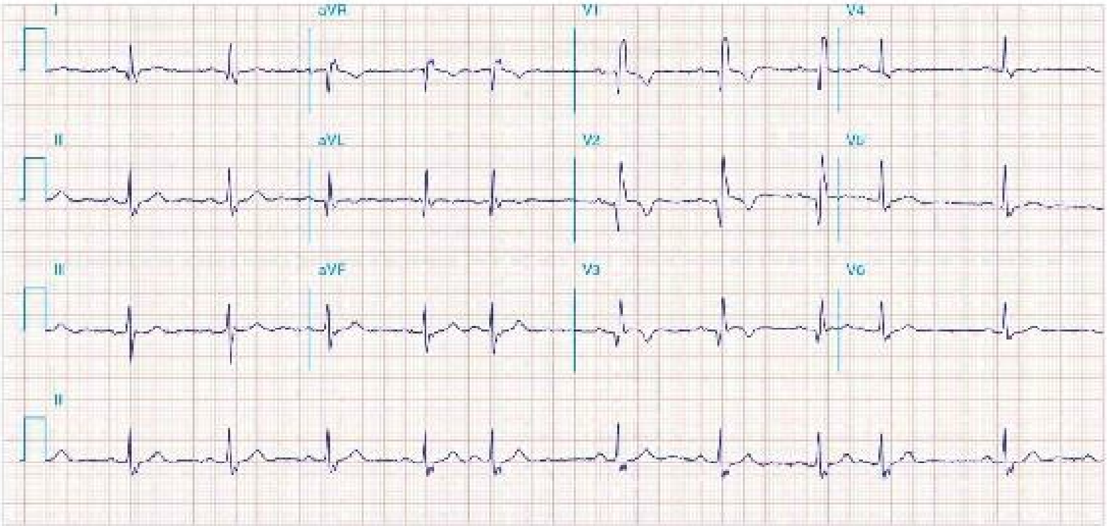
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.7 RS com complexos prematuros atriais. BRD; ondas Q patológicas e elevação do ST em V_1–V_3 indicando IM agudo anterior/septal.

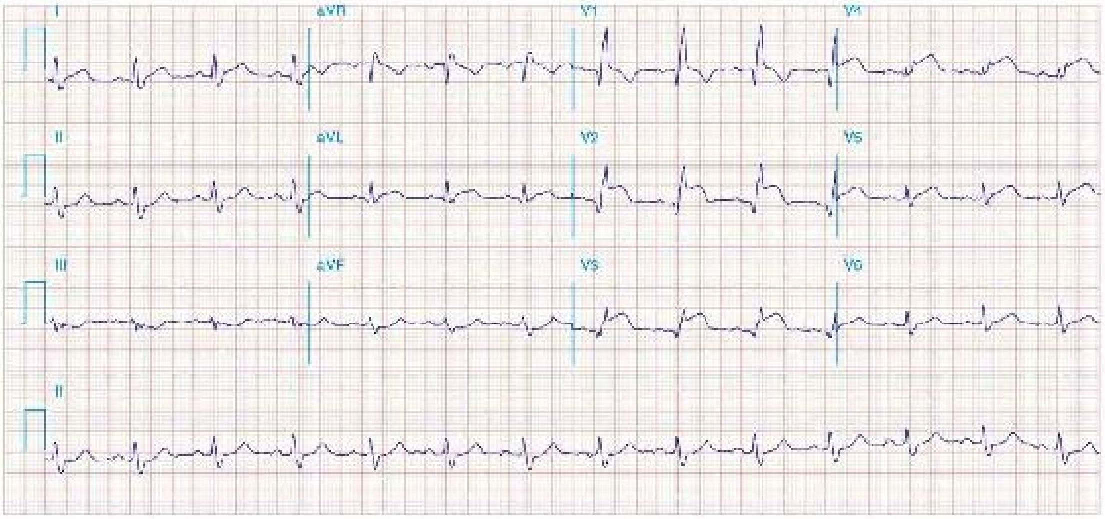
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.8 IM agudo anterosseptal (ondas Q e elevações do ST em V_1–V_4) com BRD (observe ondas R terminais em V_1).

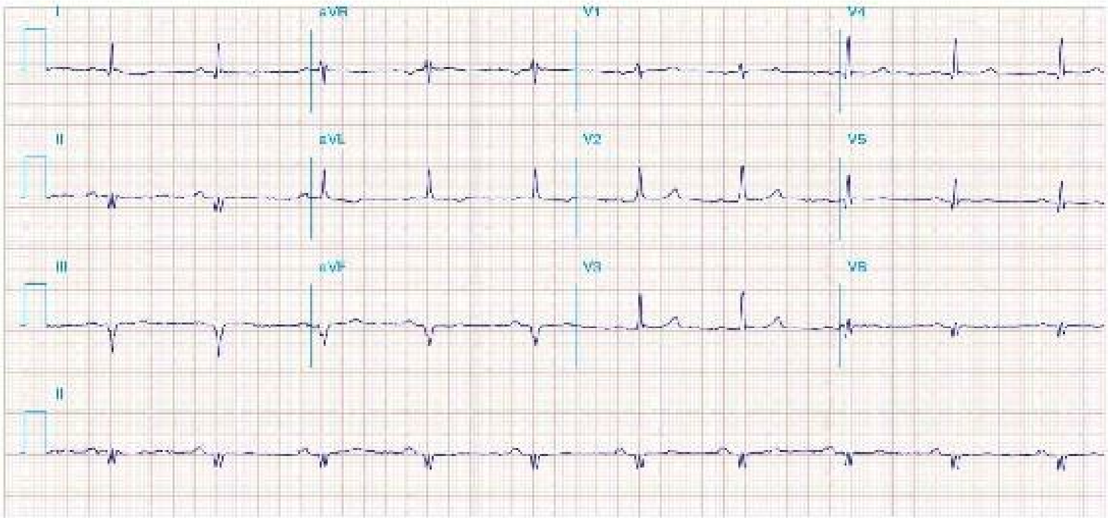
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.9 IM prévio extenso envolvendo a parede inferior-posterior-lateral (ondas Q nas derivações II, III, aVF, ondas R amplas em V_1, V_2 e ondas Q em V_5, V_6). Anormalidades na onda T nas derivações I e aVL, V_5 e V_6.

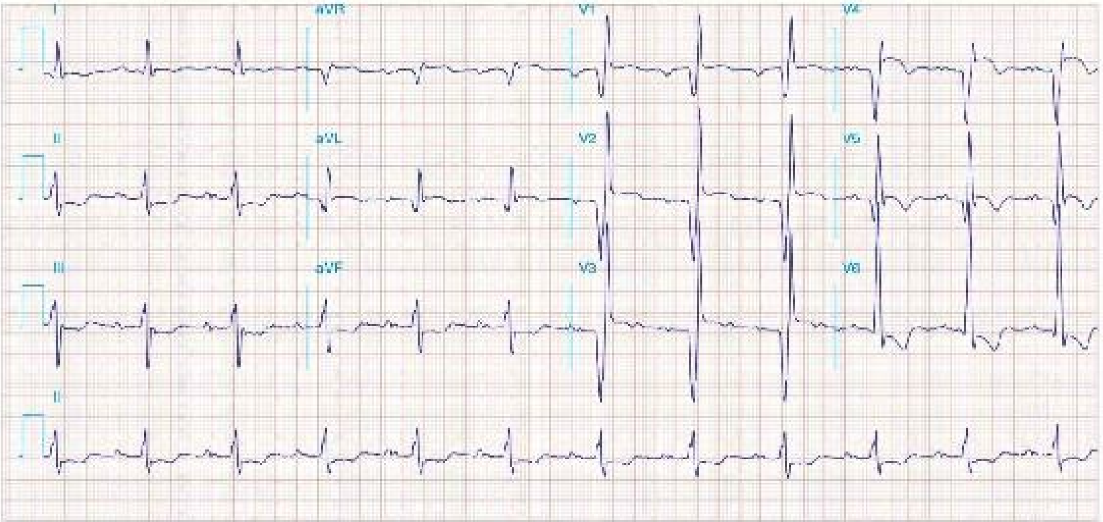
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.10 RS com prolongamento de PR ("bloqueio AV de primeiro grau"), anormalidade do átrio esquerdo, HVE e BRD. Ondas Q patológicas em V_1–V_5e aVL com elevações do ST (um achado crônico neste paciente). Achados compatíveis com IM anterolateral antigo e aneurisma de ventrículo esquerdo.

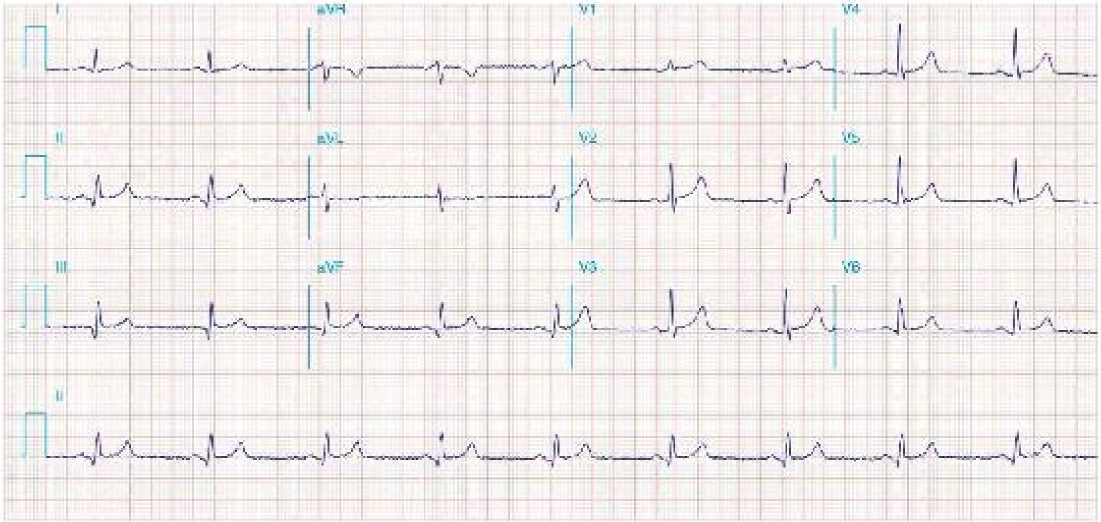
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.11 **IM inferior-posterior prévio.** Ondas Q amplas (0,04 s) nas derivações inferiores (II, III, aVF); alargamento da onda R em V_1 (“equivalente” a onda Q). A ausência de desvio do eixo para a direita e a presença de ondas T positivas em V_1–V_2 também são sinais contrários à HVD.

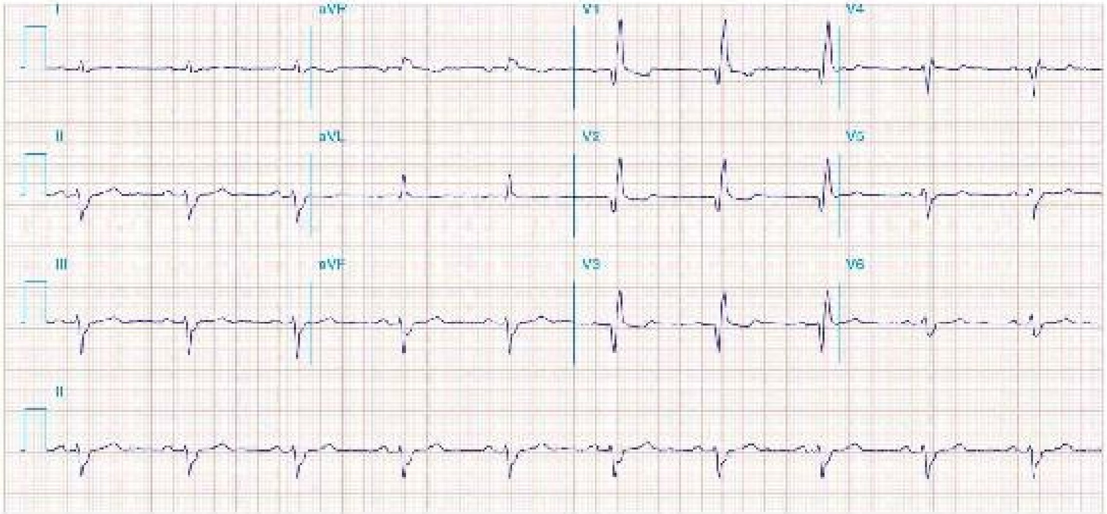
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.12 **RS com BRD (onda R terminal larga em V_1) e hemibloqueio anterior esquerdo, com ondas Q anteriores patológicas em V_1–V_3.** Paciente portador de doença coronariana grave em múltiplos vasos com ecocardiograma mostrando discinesia septal e acinesia apical.

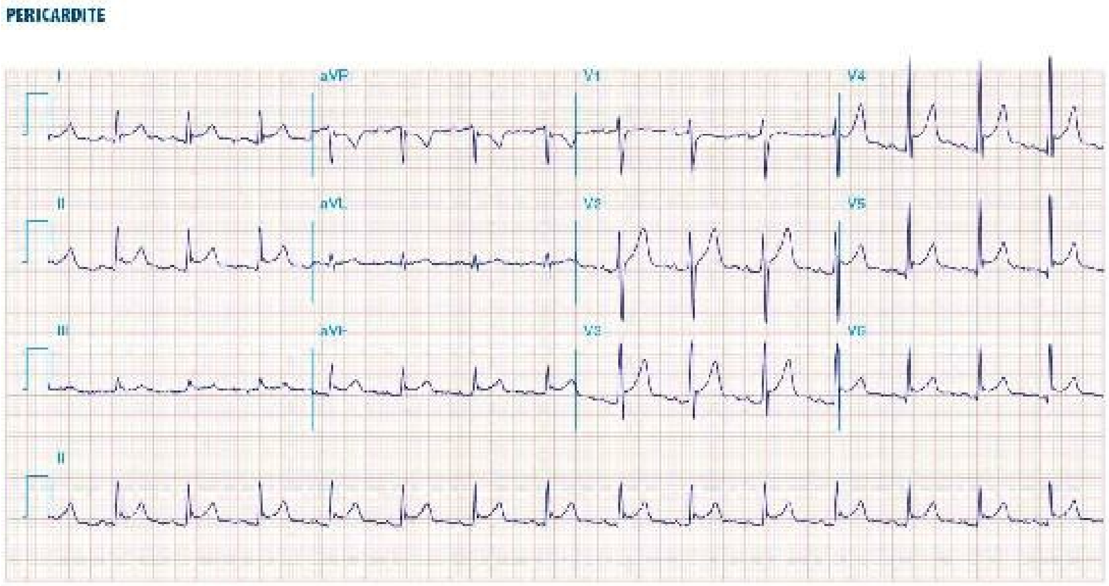
PERICARDITE
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.13 Pericardite aguda com elevação difusa de ST em I, II, III, aVF, V$_3$–V$_6$, sem inversão de onda T. Observe também elevação do segmento PR concomitante em aVR e depressão de PR nas derivações inferolaterais.

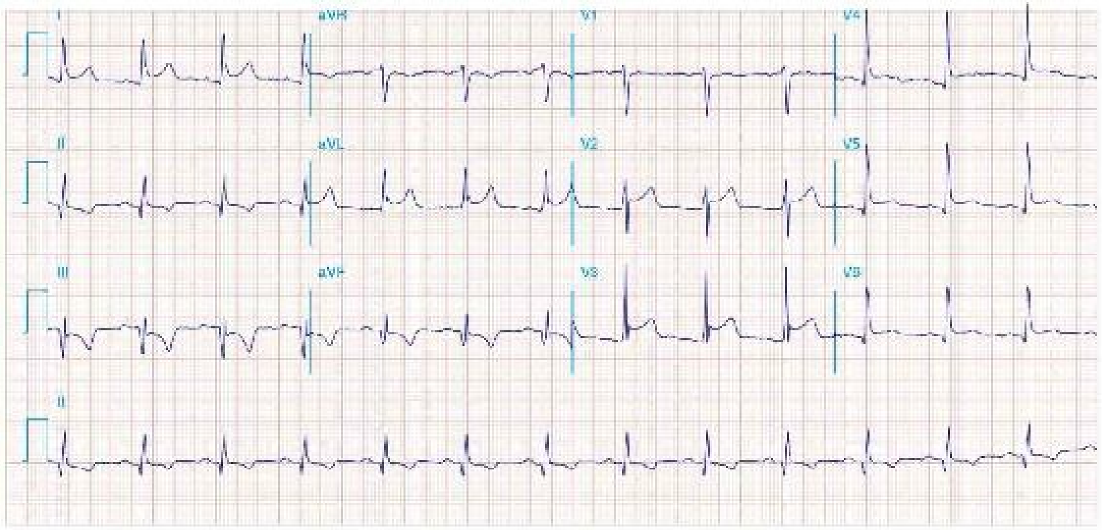
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.14 RS; elevações difusas do ST (I, II, aVL, aVF, V$_2$–V$_6$) com desvios do PR associados (elevação do PR em aVR; depressão em V$_4$–V$_6$); voltagem no limite inferior. Ondas Q e inversões de ondas T em II, III e aVF. Diagnóstico: pericardite aguda com IM inferior com onda Q.

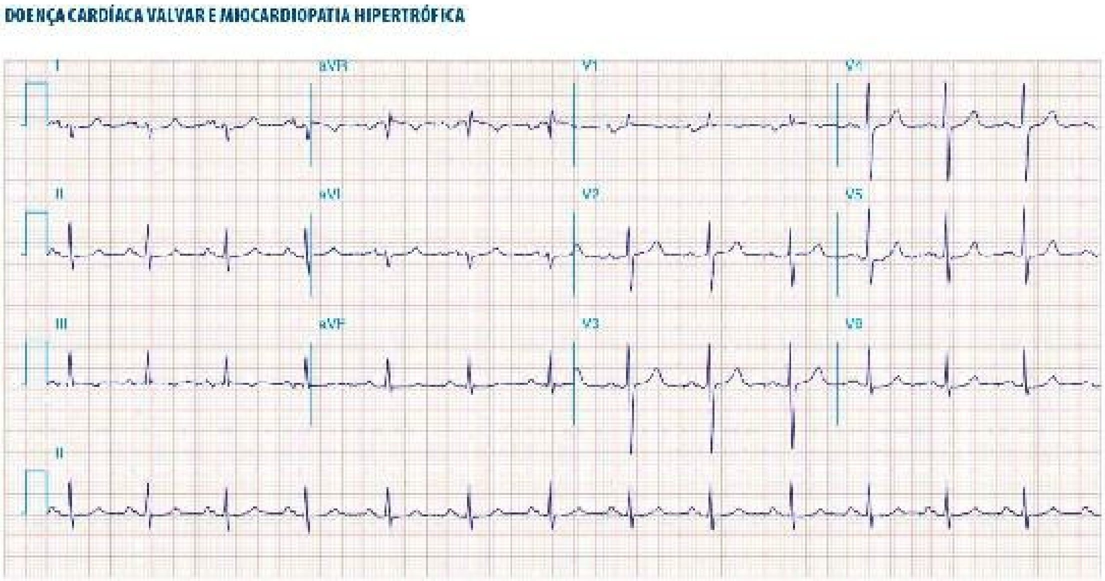
DOENÇA CARDÍACA VALVAR E MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.15 RS, aumento proeminente do átrio esquerdo (ver I, II, V_1) desvio do eixo para a direita e HVD (onda R alta e relativamente estreita em V_1) em paciente com estenose mitral.

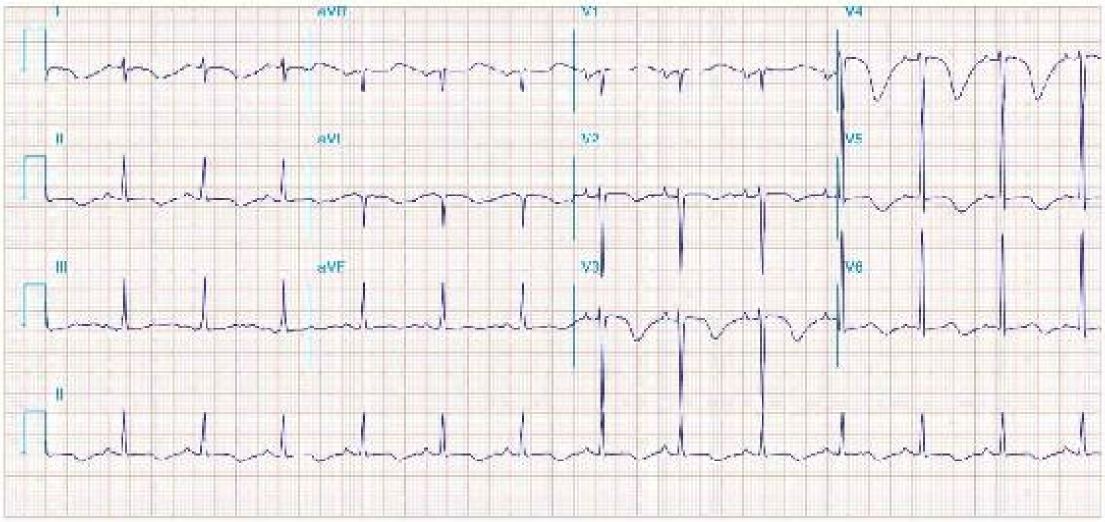
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.16 RS, anormalidade atrial esquerda, e HVE segundo critérios de voltagem com desvio limítrofe do eixo à direita em paciente com lesão mitral mista, ou seja, estenose mitral (anormalidade atrial esquerda e desvio do eixo à direita) e insuficiência mitral (HVE). Inversões proeminentes da onda T e prolongamento de QT também estão presentes.

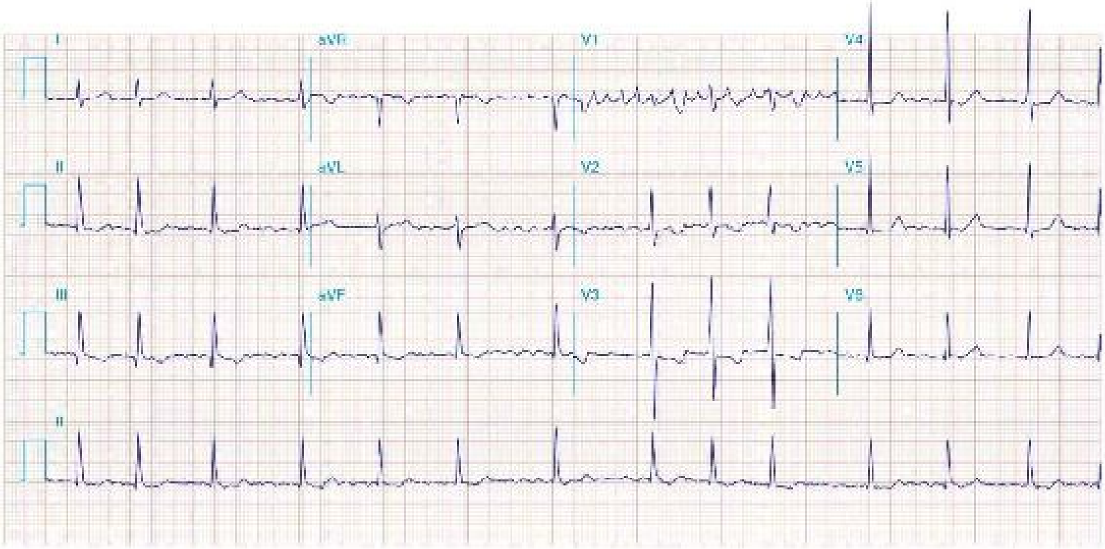
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.17 **FA grosseira, onda R alta em V_2 com eixo de QRS vertical (R positiva em aVF) indicando HVD.** A onda R alta em V_4 pode ser causada por HVE concomitante. Paciente portador de estenose mitral grave com insuficiência mitral moderada.

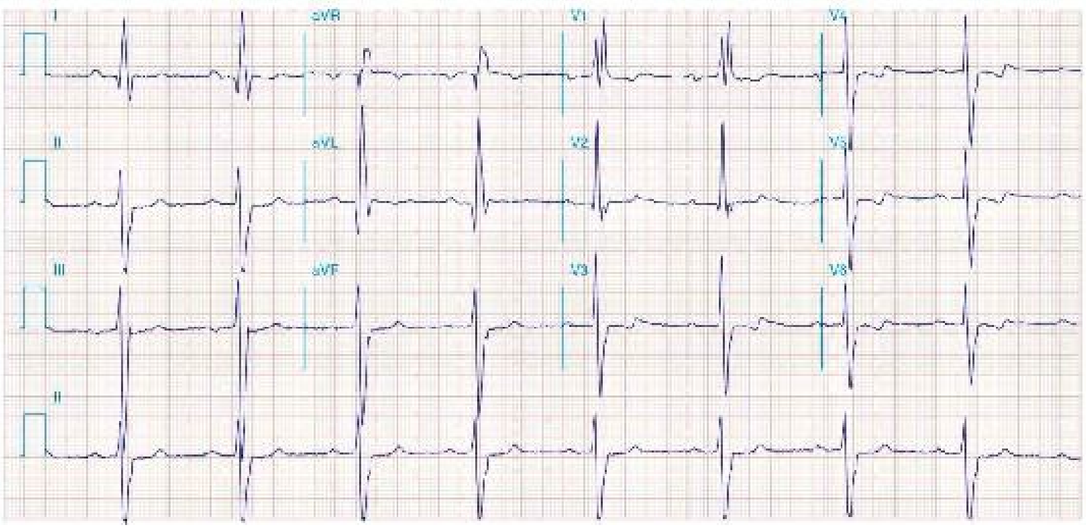
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.18 **RS; "bloqueio" AV de primeiro grau (prolongamento de PR); HVE (R alta em aVL); BRD (onda R multifásica ampla em V1) e bloqueio fascicular anterior esquerdo em paciente com MCH.** Ondas Q profundas em I e aVL consistentes com hipertrofia septal.

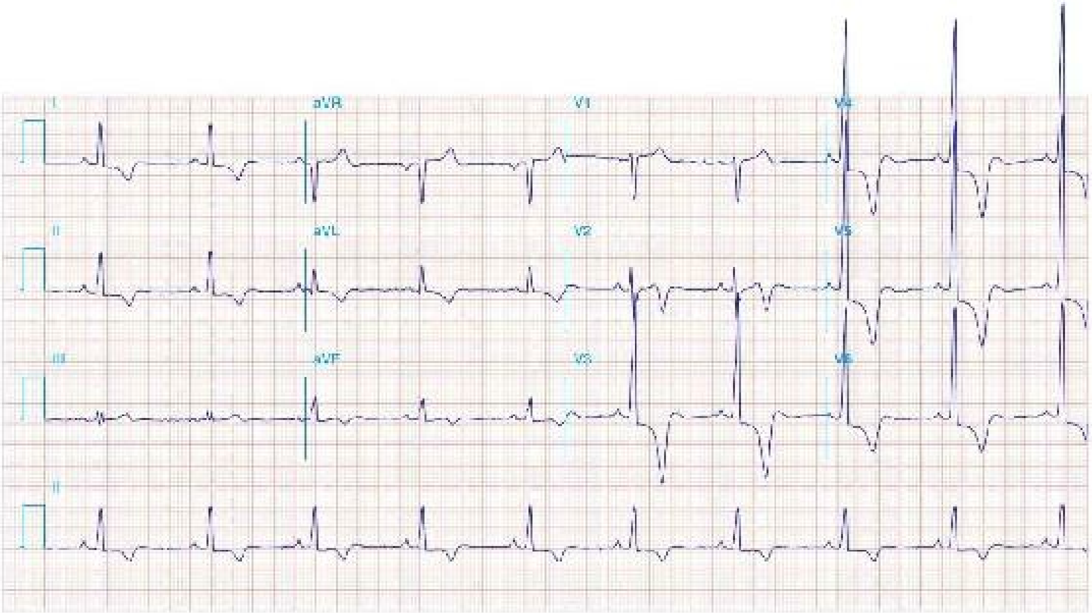
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.19 HVE com inversões profundas da onda T nas derivações dos membros e precordiais. Inversões intensas da onda T nas derivações precordiais médias sugerindo MCH apical (síndrome de Yamaguchi).

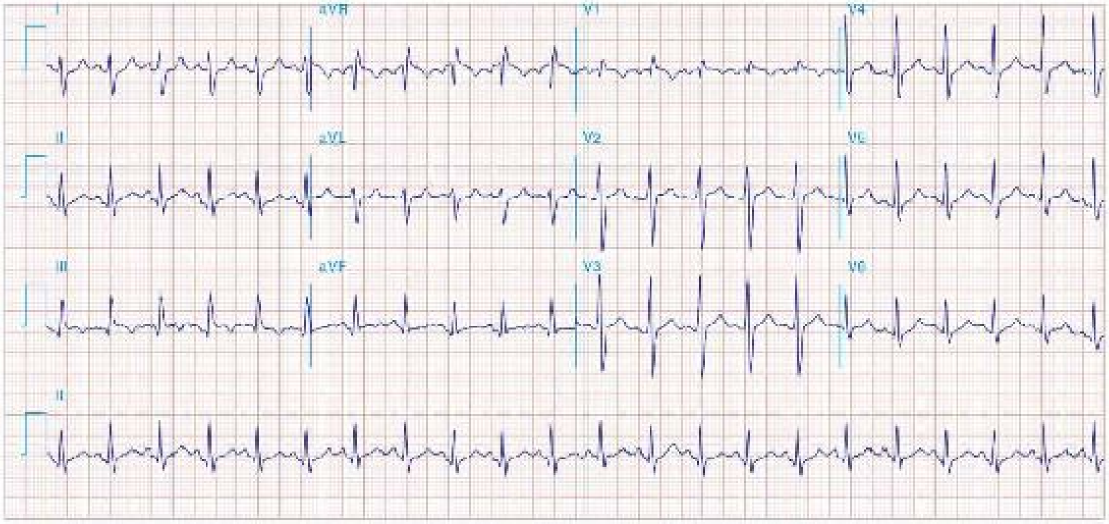
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.20 Taquicardia sinusal com padrão S1Q3T3 (inversão da onda T em III), BRD incompleto e inversões da onda T nas derivações precordiais direitas consistentes com sobrecarga aguda de VD em paciente com embolia pulmonar.

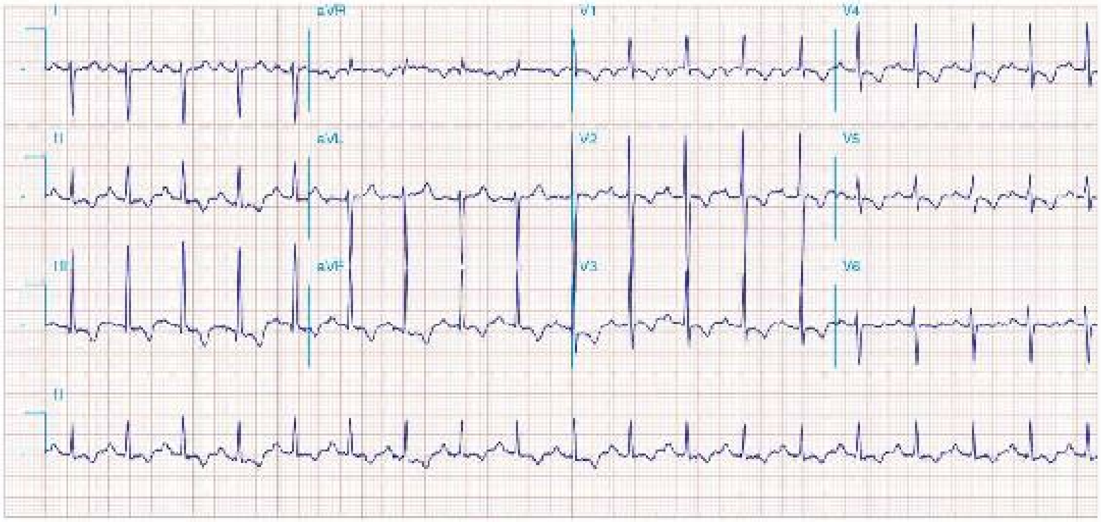
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.21 **Taquicardia sinusal, desvio do eixo à direita, HVD com onda R alta em V_1 e onda S profunda em V_6 com inversão da onda T em II, III, aVF e V_1–V_5 em paciente com defeito no septo atrial e hipertensão pulmonar grave.**

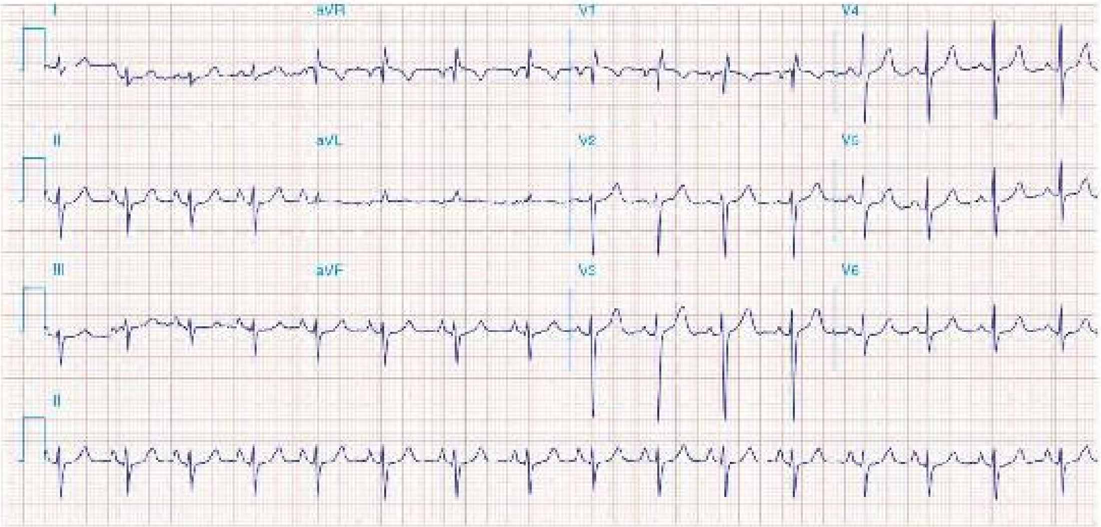
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.22 **Sinais de sobrecarga de átrio/ventrículo direitos em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica:** (1) ondas P apiculadas em II; (2) QR em V_1 com estreitamento de QRS; (3) transição precordial retardada, com ondas S terminais em V_5/V_6; (4) desvio superior do eixo com padrão S_1-S_2-S_3.

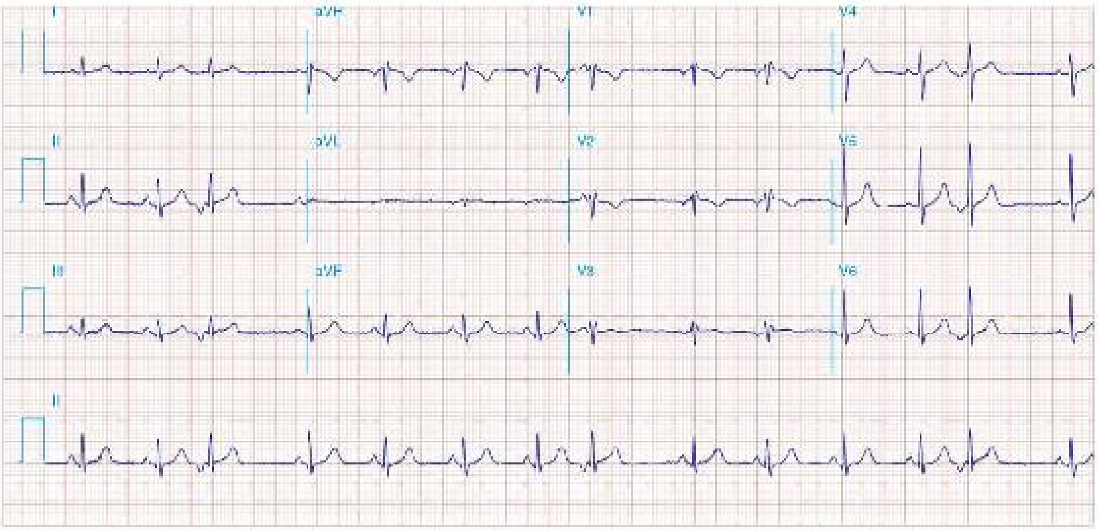
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.23 (1) Baixa voltagem; (2) BRD incompleto (rsr’ em V_1–V_3); (3) ondas P limítrofes apiculadas na derivação II com onda P de eixo vertical (provável sobrecarga atrial direita); (4) progressão lenta da onda R em V_1–V_3; (5) ondas S proeminentes em V_6; (6) extrassístoles atriais. Essa combinação é característica da doença pulmonar obstrutiva crônica grave.

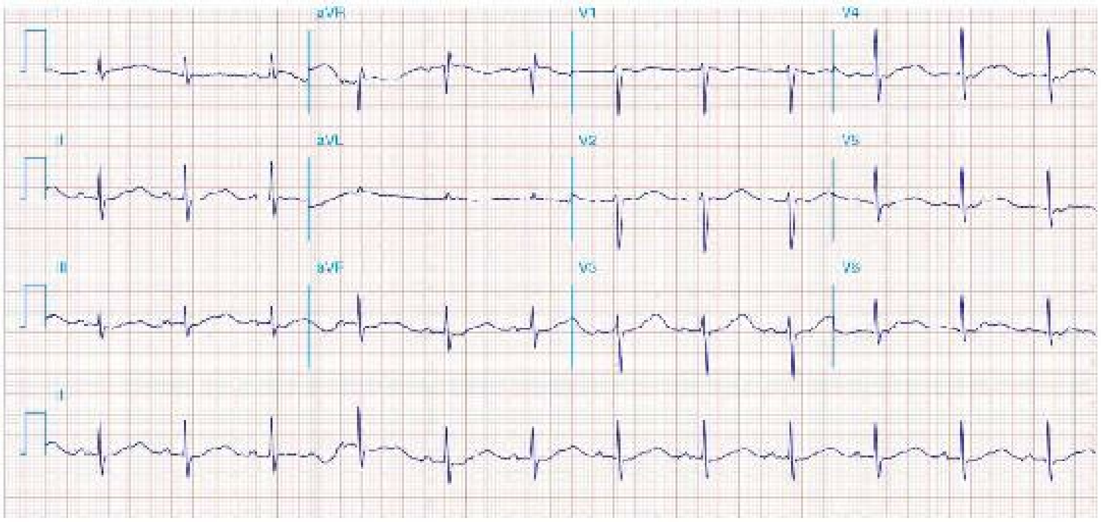
aVR
V1
V4
I
aVL
V2
V5
II
aVF
V3
V6
I

FIGURA 269e.24 Ondas U proeminentes (II, III, e V_4–V_6) com prolongamento da repolarização ventricular em paciente com hipopotassemia grave.

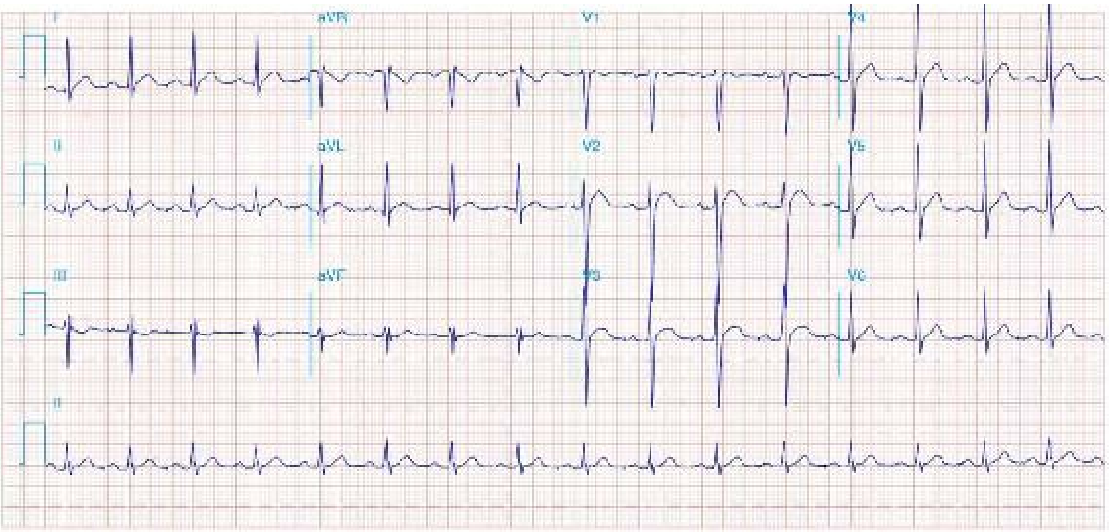

FIGURA 269e.25 Segmento ST tão encurtado a ponto de fazer parecer que a onda T surge diretamente do QRS em algumas derivações (I, V_4, aVL, e V_5) em paciente com hipercalcemia. Observe, ainda, elevação do início do segmento ST em V_2/V_3 simulando isquemia aguda.

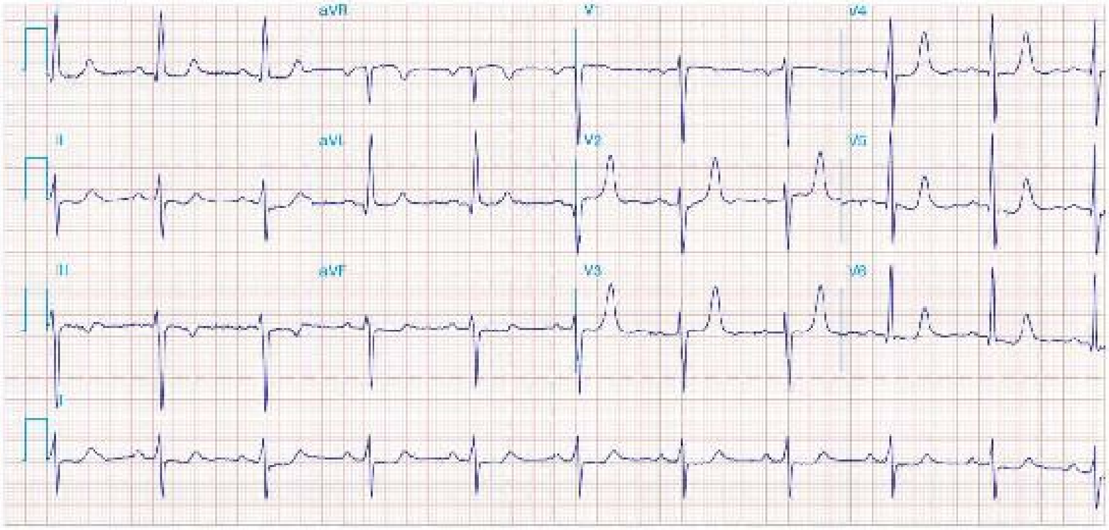

FIGURA 269e.26 RS com HVE, anormalidade atrial esquerda e onda T apiculada e alta nas derivações precordiais com depressões inferolaterais de ST (II, III, aVF e V_6) com bloqueio fascicular anterior esquerdo e prolongamento limítrofe do intervalo QT em paciente com insuficiência renal, hipertensão arterial e hiperpotassemia; o prolongamento do QT é secundário à hipocalcemia associada.

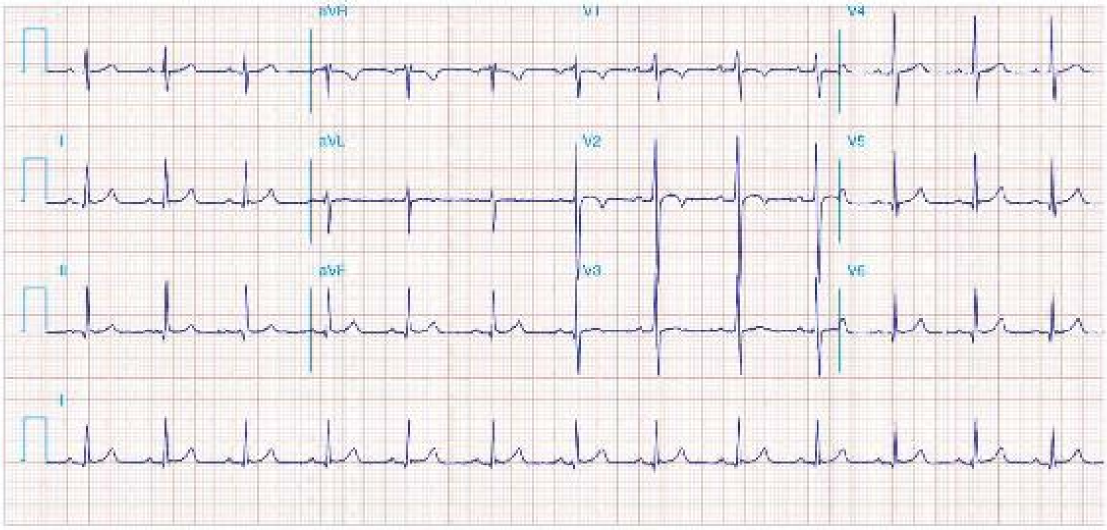
aVR
V1
V4
I
aVL
V2
V5
II
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.27 ECG normal em um menino de 11 anos. Inversão da onda T em V_1–V_2. Eixo vertical de QRS (+ 90°) e transição precordial precoce entre V_2 e V_3 são considerados achados normais em crianças.

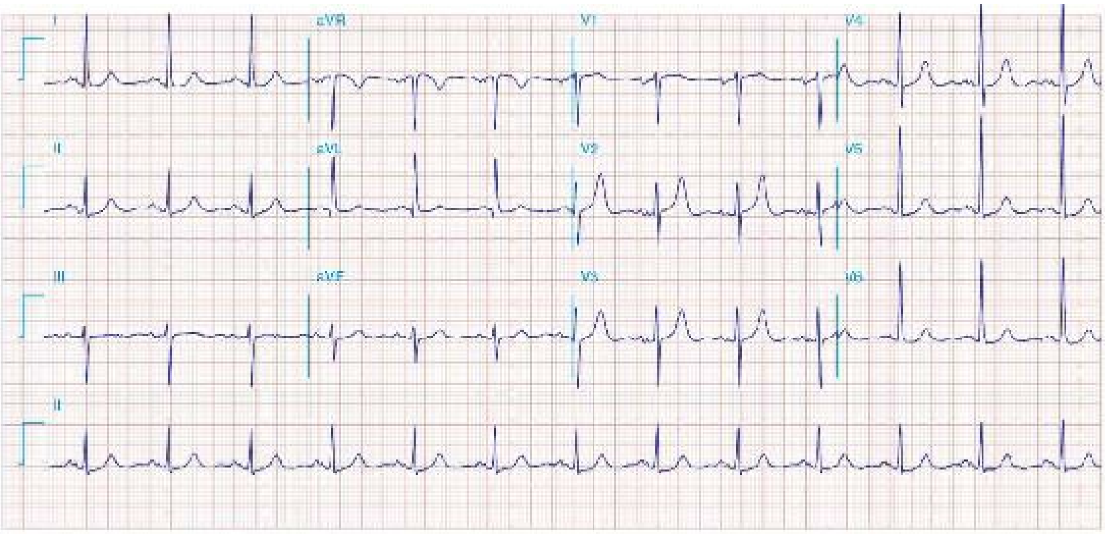
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.28 Anormalidade atrial esquerda e HVE em paciente com hipertensão arterial de longa duração.

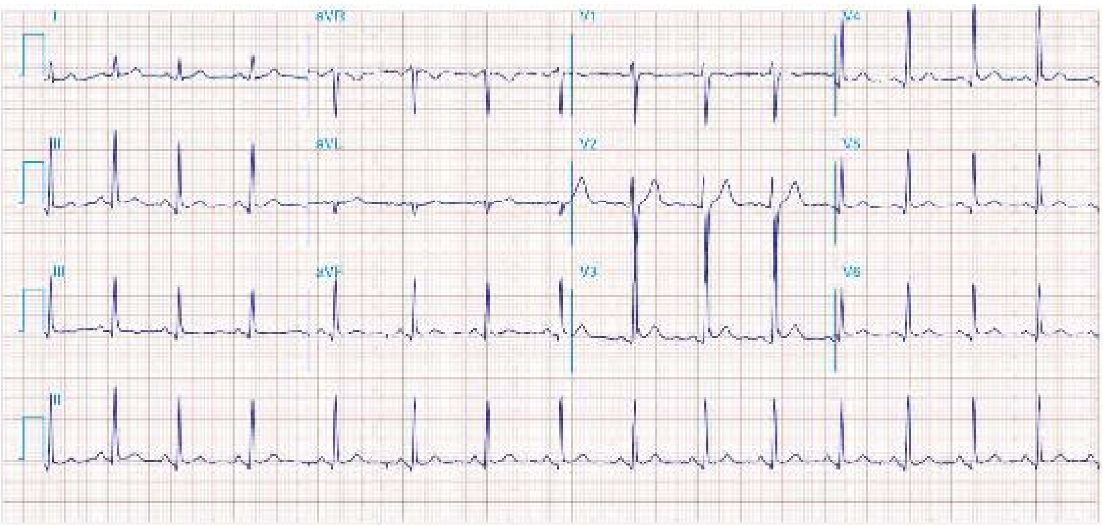
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.29 Variação normal na elevação do segmento ST em jovem saudável com 21 anos (referido comumente como *padrão de repolarização precoce*). As elevações no ST apresentam concavidade superior e são mais evidentes em V_3 and V_4 e inferiores a 1 mm nas derivações dos membros. As voltagens do QRS nas derivações precordiais estão maiores, mas dentro dos limites normais para um adulto jovem. Não há evidências de anormalidade no átrio esquerdo ou depressão do ST/inversão na onda T para o diagnóstico de HVE.

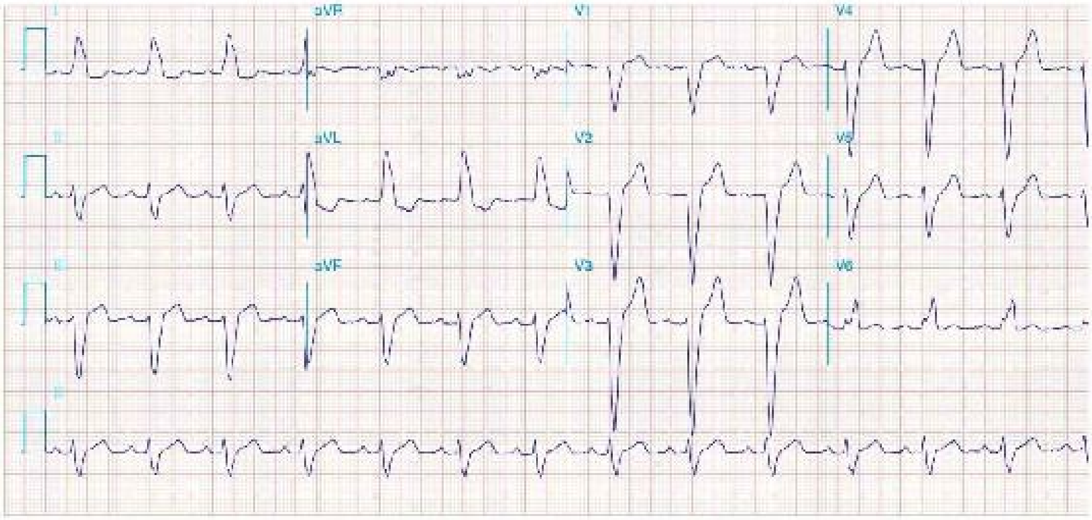
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.30 RS com "bloqueio" AV de primeiro grau (intervalo PR = 0,24 s) e bloqueio completo do ramo esquerdo.

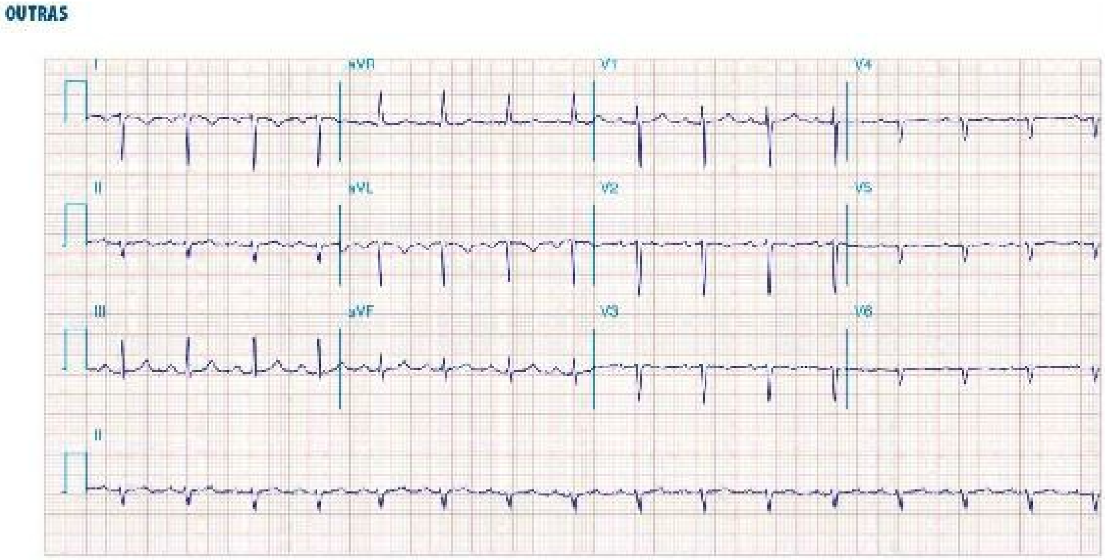
OUTRAS
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.31 **Dextrocardia com: (1) onda P invertida em I e aVL; (2) complexo QRS e onda T negativos em I; e (3) voltagem progressivamente menor ao longo do precórdio.**

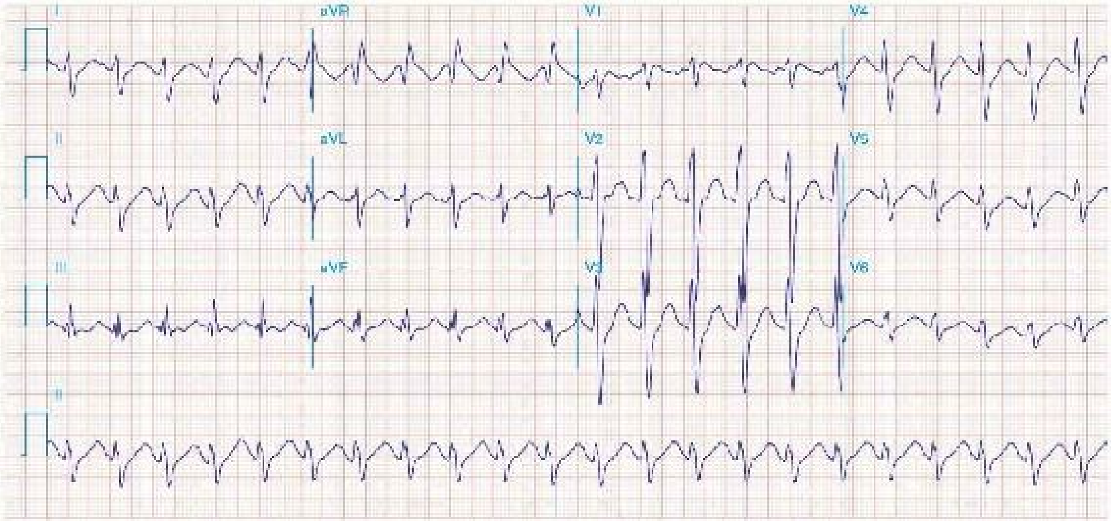
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 269e.32 **Taquicardia sinusal; retardo na condução intraventricular (RCIV) com eixo QRS desviado para a direita.** O intervalo QT está prolongado para a frequência. A tríade composta por taquicardia sinusal, complexo QRS alargado e QT longo, em contexto clínico apropriado, é sugestiva de *overdose* de antidepressivo tricíclico. Onda S terminal (rS) em I e onda R terminal (qR) em aVR também são observadas como parte dessa variação de RCIV.

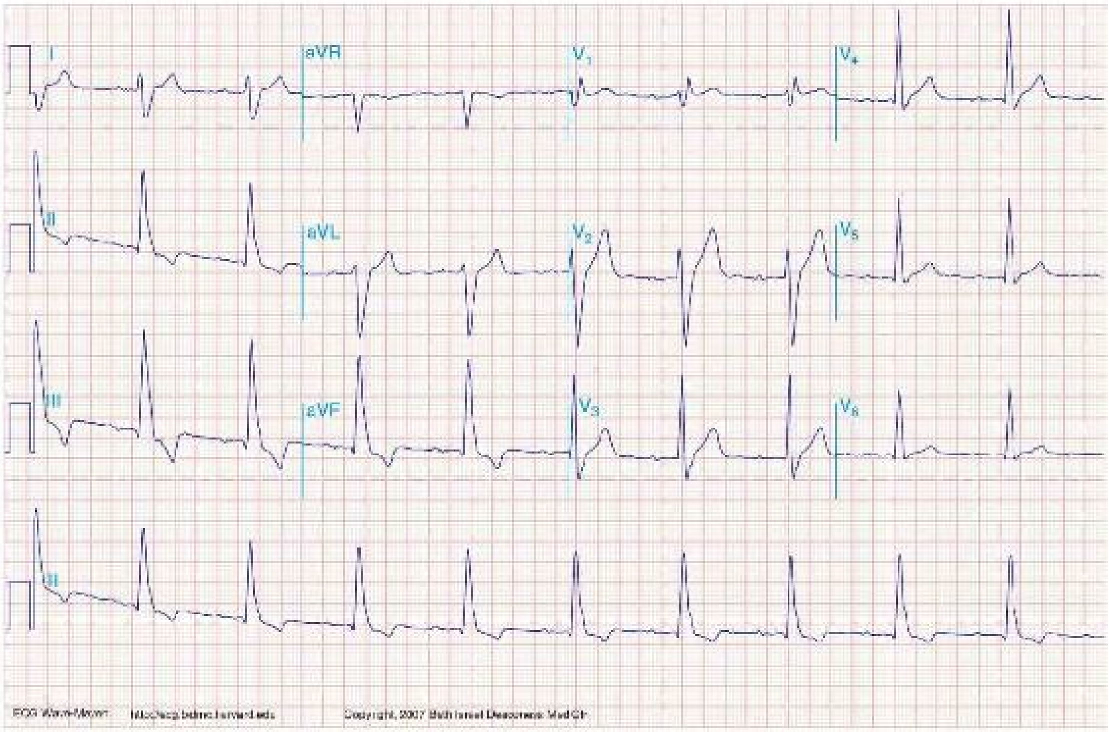
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II
ECG Wave-Maven
http://ecg.bidmc.harvard.edu
Copyright, 2007 Beth Israel Deaconess Med Ctr

FIGURA 269e.33 **Bradicardia sinusal limítrofe (59 batimentos/min), prolongamento do intervalo PR (250 ms), e BRD presentes com acentuado desvio do eixo à direita (DED), esse último consistente com bloqueio do fascículo posterior esquerdo (BFPE).** O BFPE é um diagnóstico de exclusão que requer eliminar as possibilidade de troca de derivação, variação normal, síndromes de sobrecarga de VD ou IM de parede lateral como causas do DED. Esse ECG também mostra ondas Q nas derivações inferiores não diagnósticas. Em conjunto com BRD, o BFPE indica bloqueio bifascicular. *(De LA Nathanson et al: ECG Wave-Maven. http://ecg.bidmc.harvard.edu.)*

270e

Imagem cardíaca não invasiva: ecocardiografia, cardiologia nuclear, ressonância magnética e tomografia computadorizada

Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

A capacidade de obter imagens do coração e dos vasos sanguíneos de modo não invasivo foi um dos maiores avanços na medicina cardiovascular desde o desenvolvimento do eletrocardiograma (ECG). As imagens cardíacas complementam a anamnese e o exame físico, os exames laboratoriais e os testes com esforço no diagnóstico e na condução de pacientes com a maioria das doenças do sistema cardiovascular. A imagem cardiovascular moderna é formada por ecocardiograma (ultrassonografia cardíaca), cintilografia nuclear, incluindo tomografia com emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC). Esses exames, com frequência usados em conjunto com testes de esforço, podem ser usados de forma independente ou combinada dependendo das necessidades específicas para o diagnóstico. Neste capítulo revisaremos os princípios dessas modalidades e a utilidade e os benefícios relativos de cada uma para as doenças cardiovasculares mais comuns.

PRINCÍPIOS DA MULTIMODALIDADE NA IMAGEM CARDIOVASCULAR

ECOCARDIOGRAFIA

Na ecocardiografia utilizam-se ondas sonoras de alta frequência (ultrassom) para penetrar no organismo, sofrer reflexão nas estruturas relevantes e gerar imagens. Os princípios básicos da ecocardiografia são idênticos aos de outros tipos de imagem obtidas com ultrassom, embora os aparelhos e as programas sejam melhores para a estrutura e a função cardíacas. Os primeiros aparelhos de ecocardiografia produziam ecocardiogramas em "modo M", no qual um único feixe de ultrassom era mostrado ao longo do tempo sobre uma folha de papel em movimento **(Fig. 270e.1, *à esquerda*)**. Os aparelhos modernos de ecocardiografia utilizam transdutores com estrutura em fase que contêm 512 elementos e emitem ultrassom em sequência. O ultrassom refletido é, então, captado pelos elementos receptores. Um "conversor" utiliza a informação sobre o momento e a magnitude do ultrassom refletido para gerar uma imagem **(Fig. 270e.1, *à direita*)**. Essa sequência ocorre repetidamente em “tempo real” para gerar imagens em movimento com velocidade de apresentação geralmente superior a 30 quadros por segundo, mas sem exceder 100 quadros por segundo. Os elementos da escala em cinza indicam a intensidade do ultrassom refletido; líquidos ou sangue aparecem em preto, e estruturas altamente reflexivas, como calcificação nas valvas cardíacas ou o pericárdio, aparecem em branco. Tecidos como o miocárdio aparecem mais cinzentos, e tecidos como o músculo apresentam um padrão salpicado específico. Embora o ecocardiograma em modo M tenha sido em grande parte superado pelo ecocardiograma bidimensional, ainda é usado em razão de suas altas resolução temporal e acurácia para realizar medições lineares.

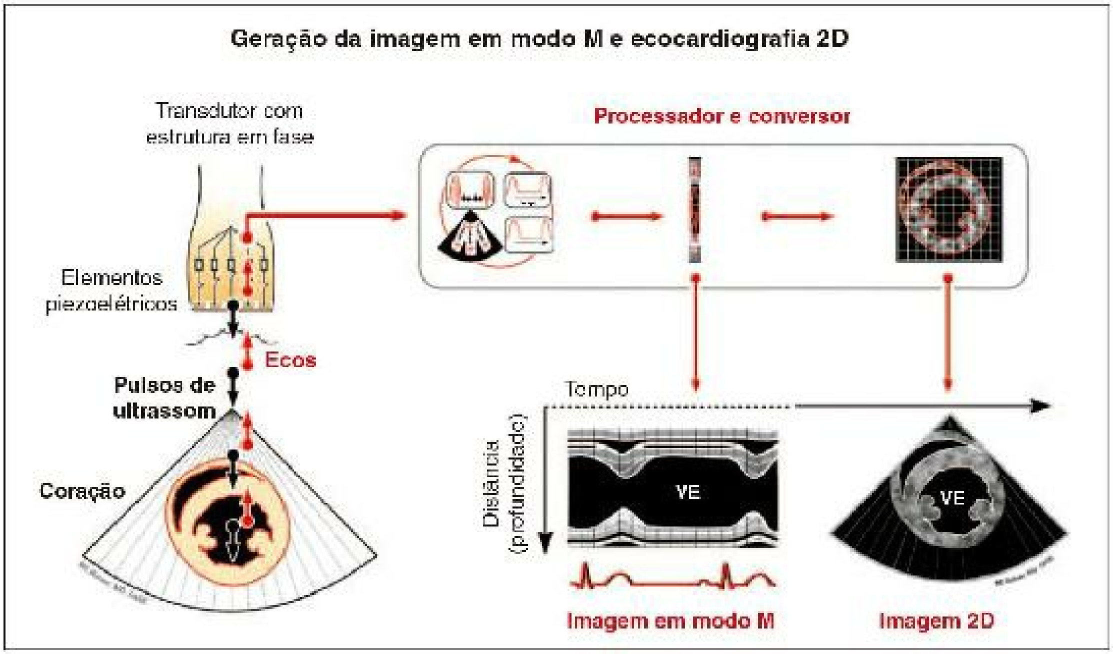
Geração da imagem em modo M e ecocardiografia 2D
Transdutor com estrutura em fase
Processador e conversor
Elementos piezoelétricos
Ecos
Pulsos de ultrassom
Coração
Tempo
Distância (profundidade)
VE
VE
Imagem em modo M
Imagem 2D

FIGURA 270e.1 Princípios para a geração de imagem no ecocardiograma bidimensional (2D). Um transdutor eletronicamente dirigível com estrutura em fase emite feixes de ultrassom por meio de elementos piezoelétricos e o ecos que retornam são usados para gerar imagens 2D (*à direita*) utilizando um conversor. Os primeiros aparelhos de ecocardiograma utilizavam um único feixe de ultrassom para gerar o ecocardiograma em “modo M” (ver no texto), não obstante os equipamentos modernos serem capazes de gerar ecocardiograma em modo M digitalmente a partir de dados 2D. VE, ventrículo esquerdo.

A resolução espacial do ultrassom depende de seu comprimento de onda: quanto menor o comprimento de onda e maior a frequência do feixe de ultrassom, maior a resolução espacial e a capacidade de discernir estruturas pequenas. Quando se aumenta a frequência do ultrassom, aumenta-se a resolução, mas ao custo de menor penetração.

Frequências mais altas podem ser usadas em crianças ou na ecocardiografia transesofágica, uma vez que nesses casos o transdutor fica muito mais próximo das estruturas sendo interrogadas, sendo essa a justificativa para o uso do ecocardiograma transesofágico para obter imagens de maior qualidade.

Os transdutores de ultrassonografia tridimensional utilizam uma matriz com disposição quadriculada e recebem um setor de dados piramidais. O ecocardiograma tridimensional vem sendo crescentemente usado para avaliação de cardiopatia congênita e das valvas, embora a qualidade de suas imagens ainda deixe a desejar em comparação com a modalidade bidimensional (Fig. 270e.2).

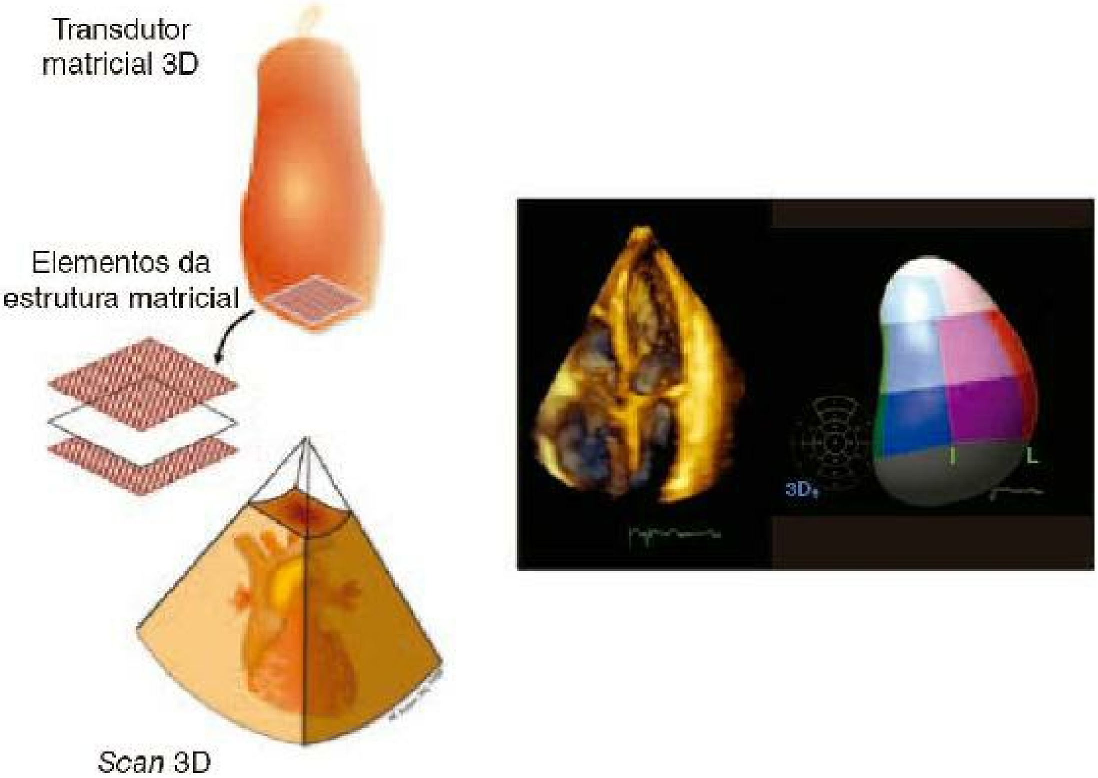

FIGURA 270e.2 Sonda tridimensional (3D) e imagem 3D.

Além da geração de imagens bidimensionais que provêm informações acerca de estrutura e função cardíacas, o ecocardiograma pode ser usado para investigação do fluxo sanguíneo no interior do coração e dos vasos sanguíneos utilizando o princípio Doppler para determinar a velocidade do fluxo de sangue. Quando o ultrassom emitido pelo transdutor é refletido por glóbulos vermelhos que estejam se movendo na direção do transdutor, ele retorna com frequência ligeiramente mais alta do que quando de sua emissão; o oposto ocorre quando o fluxo se afasta do transdutor. Essa diferença de frequência, denominada variação Doppler, mantém relação direta com a velocidade de fluxo dos glóbulos vermelhos. A velocidade de fluxo entre duas câmaras é diretamente proporcional ao gradiente de pressão entre elas. Uma forma modificada da equação de Bernoulli,

$$p = 4v^2$$

sendo p = o gradiente de pressão e v = a velocidade do fluxo sanguíneo em metros por segundo, pode ser usada para calcular esse gradiente de pressão na maioria das situações clínicas. Esse princípio pode ser usado para determinar o gradiente de pressão entre câmaras e nas valvas e tornou-se essencial para a avaliação quantitativa das cardiopatias valvares.

Há três tipos de Doppler usados nos exames ecocardiográficos padrão: Doppler espectral, formado por Doppler de ondas pulsadas e Doppler de ondas contínuas, e Doppler de fluxo colorido. Ambos os tipos de Doppler espectral mostram gráficos que representam a velocidade do fluxo sanguíneo, com o tempo no eixo horizontal e a velocidade no eixo vertical. O Doppler de ondas pulsadas é usado para medir fluxos de velocidade relativamente baixa e tem a capacidade de determinar a velocidade do fluxo sanguíneo em uma dada localização do interior do coração. O Doppler de ondas contínuas é usado para avaliar fluxo de alta velocidade, mas só é capaz de medir a velocidade mais alta em um determinada direção e não é capaz de interrogar a velocidade localizando uma profundidade específica. Essas duas técnicas só podem avaliar com precisão as velocidades que estejam cursando na direção das linhas de varredura do ultrassom, e as velocidades cujo curso esteja formando um ângulo com o vetor de direção do feixe de ultrassom serão subestimadas. O exame com fluxo colorido é uma forma de Doppler de ondas pulsadas na qual a velocidade do fluxo sanguíneo é codificada em cores de acordo com uma escala e superposta à imagem bidimensional em escala de cinza em tempo real, dando a impressão de visão do fluxo no interior do coração em tempo real. O princípio Doppler também pode ser usado para avaliar a velocidade do movimento do miocárdio, um meio sensível de avaliar a função do miocárdio (Fig. 270e.3). O exame ecocardiográfico transtorácico completo padrão consiste em uma série de cortes bidimensionais em diferentes planos de imagem a partir de diversos locais de imageamento, além de avaliações feitas com Doppler colorido e espectral.

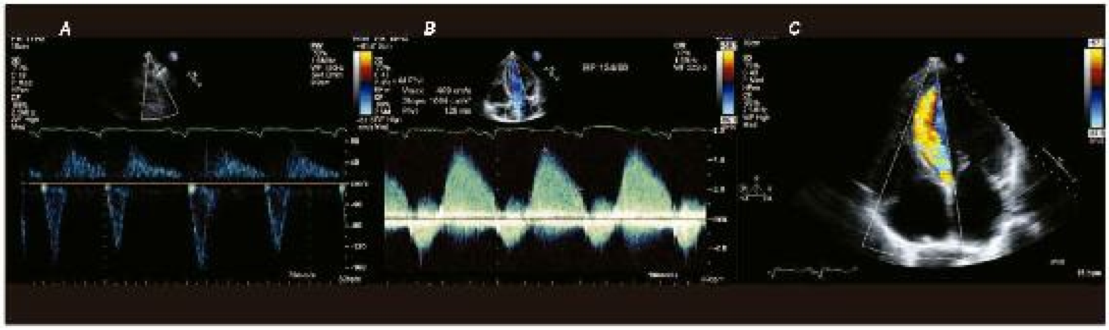

FIGURA 270e.3 Os três tipos de ultrassom com Doppler. ***A* e *B*.** Gráficos de Doppler de ondas pulsadas e de ondas contínuas com o tempo no eixo horizontal e a

velocidade do fluxo no vertical. ***C.*** Doppler colorido no qual as velocidades são codificadas por cores de acordo com a escala do lado direito da tela e superpostas à imagem bidimensional em escala de cinza.

O ecocardiograma transesofágico é uma forma de ecocardiograma em que o transdutor é instalado na ponta de um endoscópio para ser inserido no esôfago. Esse procedimento permite uma visão mais próximas e com menos obstrução das estruturas cardíacas sem necessidade de o feixe penetrar a parede torácica, a musculatura e as costelas. Como há necessidade de menor penetração, pode-se utilizar sonda de maior frequência e as imagens assim obtidas em geral têm maior qualidade e maior resolução espacial em comparação com as transtorácicas convencionais, em particular para as estruturas mais posteriores. O ecocardiograma transesofágico tornou-se o exame preferencial para avaliação de pequenas lesões no coração, como vegetações valvares, especialmente em quadros de doença em prótese valvar, e trombos intracardíacos, incluindo avaliação do apêndice atrial esquerdo, que são difíceis de visualizar com o imageamento transtorácico padrão, e para avaliação de anormalidades congênitas. O ecocardiograma transesofágico requer anestesia tópica e sistêmica, em geral sedação com preservação da consciência, e traz consigo riscos adicionais como danos ao esôfago, incluindo a rara possibilidade de perfuração, aspiração e complicações relacionadas com a anestesia. Em geral, os pacientes devem consentir com a realização do ecocardiograma transesofágico e devem ser monitorados durante e após o procedimento. O ecocardiograma transesofágico pode ser realizado em paciente intubado e é rotineiramente usado para monitoramento intraoperatório nas cirurgias cardíacas.

O ecocardiograma com estresse costuma ser usado para avaliar a função cardíaca durante exercício e pode ser usado para identificar isquemia do miocárdio ou para avaliar a função valvar em condições de esforço físico. O ecocardiograma com estresse em geral é realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, mas também pode ser feito com estresse farmacológico, na maioria dos casos usando infusão intravenosa de dobutamina (ver a seção sobre imageamento sob estresse adiante).

Embora os equipamentos ecocardiográficos sejam caracteristicamente grandes, volumosos e de alto custo, na última década foram desenvolvidos equipamentos pequenos e portáteis que já produzem imagens com boa qualidade diagnóstica em versões suficientemente pequenas para serem portadas nos plantões **(Fig. 270e.4)**. Esses dispositivos de custo relativamente baixo, que podem ser usados à beira do leito, ainda não possuem capacidade diagnóstica plena, mas representam uma excelente ferramenta de rastreamento se forem usados por operador experiente. À medida que essas unidades tornam-se menores e têm seu custo reduzido, elas passam a ser mais usadas e não exclusivamente por cardiologistas, mas também por médicos que atuam em emergências, intensivistas, anestesiologistas e internistas.

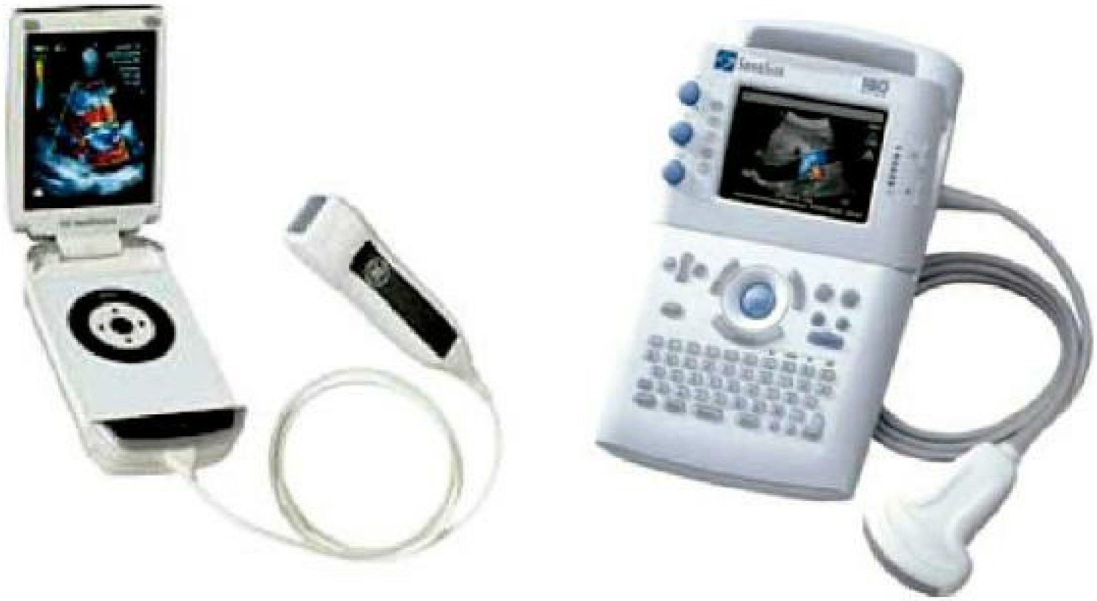

FIGURA 270e.4 **Dois exemplos de equipamento portátil de ultrassonografia.** V-Scan (General Electric, *à esquerda*) e Sonosite (*à direita*).

IMAGEM COM RADIONUCLÍDEO

As técnicas de imageamento com radionuclídeos costumam ser usadas para avaliar pacientes com doença arterial coronariana (DAC) suspeita ou diagnosticada, inclusive para o diagnóstico inicial e a estratificação de risco, assim como para avaliação da viabilidade do miocárdio. Nessas técnicas utilizam-se pequenas quantidades de radiofármacos **(Quadro 270e.1)**, os quais são injetados no sangue e ficam retidos nas células cardíacas e/ou vasculares. A radioatividade no coração e nos vasos decai emitindo raios gama. A interação entre esses raios gama e os detectores existentes em aparelhos especializados (tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos [SPECT] e PET) produz um evento cintigráfico ou emissão de luz, que pode ser capturado por equipamento de registro digital para formar uma imagem do coração e dos vasos. Assim como na TC e na RM, as imagens por radionuclídeos geram visões tomográficas (tridimensionais) do coração e dos vasos.

Radiofármacos utilizados na imagem clínica O **Quadro 270e.1** resume os radiofármacos mais usados no imageamento clínico com SPECT e PET.

Protocolos para obtenção de imagens de perfusão miocárdio sob estresse Pode-se usar estresse por exercício ou fármacos para obter imagens da perfusão do miocárdio. Em geral, dá-se preferência ao estresse com exercício por ser mais fisiológico e por proporcionar informações adicionais clinicamente relevantes (i.e., respostas clínicas e hemodinâmicas, alterações no segmento ST, duração do exercício e estado funcional).

Entretanto, o esforço submáximo reduz a sensibilidade do teste e deve ser evitado, em especial se o exame tiver sido solicitado na investigação inicial de DAC. Nos pacientes incapazes de realizar exercícios ou cujo esforço obtido no exame seja submáximo, o estresse farmacológico é uma alternativa adequada. O estresse farmacológico pode ser obtido com vasodilatadores coronarianos, como adenosina, dipiridamol ou regadenosona, ou com agonistas β_1, como a dobutamina. Nos pacientes incapazes de realizar exercícios, os estressores mais usados são os vasodilatadores para obtenção de imagem de perfusão do miocárdio. A dobutamina é um agonista β_1 potente que aumenta a demanda por oxigênio do miocárdio aumentando a contratilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial de forma semelhante ao que ocorre durante o exercício. Ela costuma ser usada como alternativa aos vasodilatadores em pacientes com doença pulmonar crônica para os quais esses fármacos podem estar contraindicados. A dobutamina também é comumente usada como alternativa farmacológica para ecocardiograma com estresse.

Protocolos para obtenção de imagens de perfusão e viabilidade do miocárdio Os protocolos de imageamento são adaptados para cada paciente com base em indagação clínica, risco do paciente, capacidade de realizar exercícios, entre outros fatores.

Para exame de imagem com SPECT, os agentes mais usados são traçadores marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc) por estarem associados à melhor qualidade de imagem e à menor dose de radiação para o paciente **(Fig. 270e.5)**. A escolha do protocolo (apenas estresse, dia único, ou dois dias) depende do paciente e da indagação clínica. Após a injeção intravenosa, a captação dos traçadores marcados com ^{99m}Tc é rápida (1–2 min). Após a captação, esses traçadores ficam retidos nas mitocôndrias no interior das células com alterações mínimas ao longo do tempo. Esse é o motivo pelo qual os traçadores com ^{99m}Tc podem ser usados em pacientes com dor torácica de etiologia desconhecida que ocorra em repouso, já que o fármaco pode ser injetado durante o episódio de dor torácica e as imagens obtidas algum tempo depois, quando o sintoma tenha cedido. Como o traçador é retido no momento da injeção, as imagens obtidas representam um instantâneo fotográfico do momento da injeção, mesmo quando as imagens são obtidas mais tarde. De fato, um exame de perfusão do miocárdio realizado com injeção em repouso em paciente com dor torácica ativa efetivamente exclui a possibilidade de isquemia miocárdica como causa da dor torácica (alto valor preditivo negativo). Embora comumente usados no passado para imagem de perfusão, os protocolos com tálio-201 hoje são pouco usados por serem associados a alta dose de radiação para o paciente.

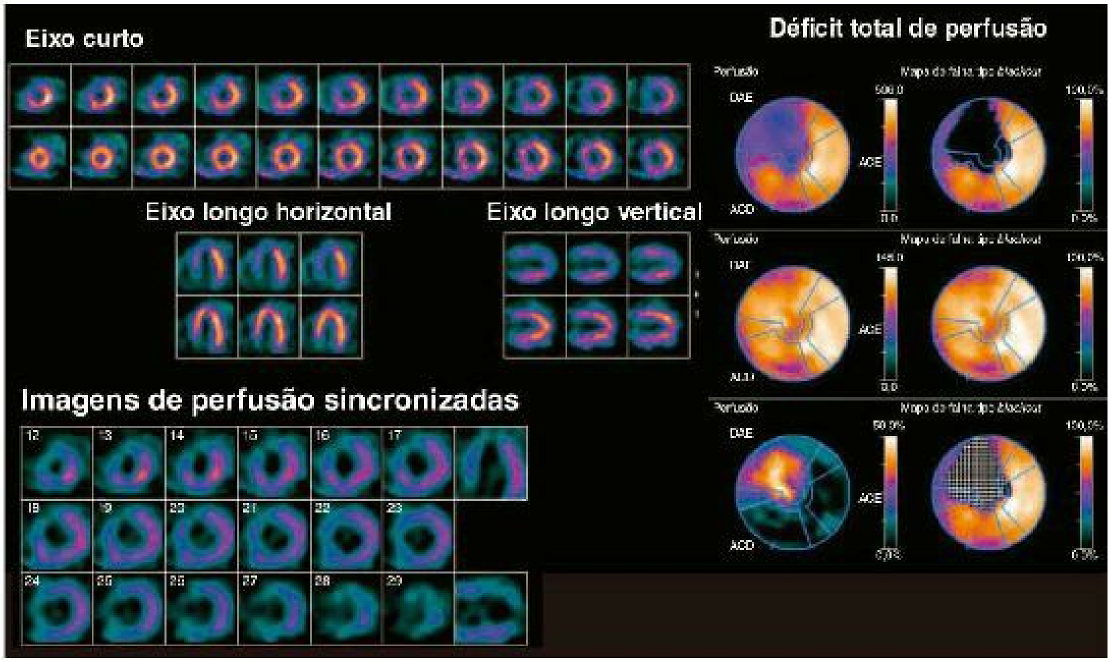
Eixo curto
Déficit total de perfusão
Perfusão
Mapa de falha tipo blackout
DAE
ACE
ACD
500,0
0,0
100,0%
0,0%
Eixo longo horizontal
Eixo longo vertical
Imagens de perfusão sincronizadas
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
50,0%

FIGURA 270e.5 **Imagens tomográficas de perfusão do miocárdio por tomografia computadorizada de emissão de fóton único com tecnécio-99m sestamibi com estresse (no alto de cada par) e em repouso** revelando uma grande falha de perfusão nas paredes anterior e anterosseptal. O *painel à direita* demonstra a extensão quantitativa da alteração da perfusão com estresse (*olho de boi no alto*), em repouso (*olho de boi no meio*), e o grau de reversibilidade da falha (*olho de boi embaixo*). O *painel inferior à esquerda* mostra a perfusão do miocárdio sincrônica com o eletrocardiograma, a partir da qual é possível determinar a presença de anormalidades regionais no movimento da parede e calcular os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ACD, artéria coronária direita; ACE, artéria circunflexa esquerda; DAE, descendente anterior esquerda (artéria).

A imagem de perfusão do miocárdio com PET é uma alternativa à SPECT com maior acurácia diagnóstica e dose menor de radiação em razão dos radiotraçadores terem menor meia-vida **(Quadro 270e.1)**. A meia-vida ultracurta de alguns radiofármacos usados com a PET na prática clínica (p. ex., rubídio-82) é a principal razão pela qual o imageamento costuma ser feito com estresse farmacológico, e não com exercício, já que permite obtenção mais rápida de imagens com esses radiofármacos de decaimento acelerado. Contudo, é possível o uso de exercício para radiotraçadores de vida relativamente mais longa (p. ex., ^{13}N-amônia). Os protocolos de imageamento com PET são caracteristicamente mais rápidos do que com SPECT, porém com custo mais elevado. Para imagem de perfusão do miocárdio, o rubídio-82 não requer ciclotron (está disponível a partir de gerador de estrôncio-82/rubídio-82) e, portanto, é o radiofármaco mais usado. A ^{13}N-amônia tem melhores características de fluxo (maior extração pelo miocárdio) e propriedades de imageamento do que o rubídio-82, mas requer ciclotron no local. Em comparação com a SPECT, a PET tem maior resolução espacial e de contraste e proporciona medições absolutas da perfusão do miocárdio (em mL/min/grama de tecido) e, assim, indica a reserva de fluxo coronariano regional e global do paciente. Esse último parâmetro aumenta a acurácia diagnóstica e melhora a estratificação do risco, especialmente em pacientes obesos, mulheres e indivíduos de alto risco (p. ex., com diabetes melito) **(Fig. 270e.6)**. Os aparelhos contemporâneos de PET e SPECT *scanners* são combinados com aparelho de TC (os assim chamados *PET-TC* e *SPECT-TC híbridos*). A TC é usada primariamente para orientar o posicionamento do paciente no campo de visão e para correção de distribuição não homogênea do radiotraçador em razão de atenuação pelos tecidos moles (a assim chamada *correção de atenuação*). Contudo, ela pode ser usada para obter dados diagnósticos incluindo escore de cálcio das coronárias e/ou angiotomografia computadorizada das coronárias (discutida adiante).

QUADRO 270e.1 **RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS NA CLÍNICA NUCLEAR CARDIOLÓGICA**

Radiofármacos	Técnica de imageamento	Meia-vida física	Aplicação
Tecnécio-99m sestamibi	SPECT	6 h	Imagem de perfusão do miocárdio
Tecnécio-99m tetrofosmin	SPECT	6 h	Imagem de perfusão do miocárdio
Tálio-201	SPECT	72 h	Imagem de perfusão do miocárdio
Iodo-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG)	SPECT	13 h	Inervação simpática cardíaca
Rubídio-82	PET	76 s	Imagem de perfusão do miocárdio
^{13}N-amônia	PET	10 min	Imagem de perfusão do miocárdio
^{18}*F-fluorodeoxiglicose*	PET	110 min	Viabilidade do miocárdio e imagem de inflamação

Abreviações: PET, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; SPECT, tomografia computadorizada de emissão de fóton único.

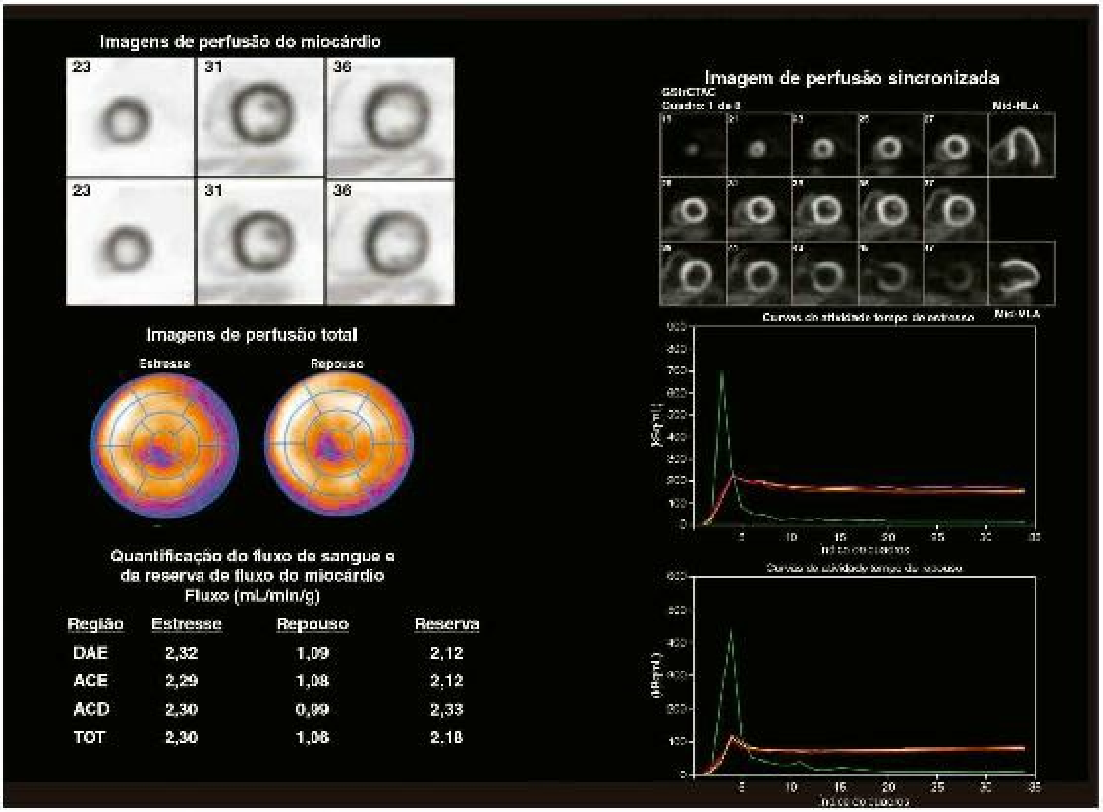
Imagens de perfusão do miocárdio
23
31
36
23
31
36
Imagens de perfusão total
Estresse
Repouso
Imagem de perfusão sincronizada
Quadro 1 de 8
Mid-HLA
Mid-VLA
5
10
15
20
25
30
35

Quantificação do fluxo de sangue e da reserva de fluxo do miocárdio
Fluxo (mL/min/g)

Região	Estresse	Repouso	Reserva
DAE	2,32	1,09	2,12
ACE	2,29	1,08	2,12
ACD	2,30	0,99	2,33
TOT	2,30	1,06	2.18

FIGURA 270e.6 Protocolo de imageamento cardíaco multidimensional com tomografia por emissão de pósitrons. O *painel superior esquerdo* mostra imagens no eixo curto durante estresse e durante repouso dos ventrículos direito e esquerdo revelando perfusão miocárdica regional normal. O *painel do meio* mostra tela quantitativa em olho de boi para avaliar a extensão e a gravidade das falhas de perfusão. O *painel inferior direito* ilustra as curvas tempo-atividade para quantificação do fluxo sanguíneo do miocárdio. O *painel superior direito* mostra as imagens de perfusão sincrônicas dom o eletrocardiograma a partir das quais é possível determinar a presença de anormalidades no movimento da parede e calcular os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ACD, artéria coronária direita; ACE, artéria circunflexa esquerda; DAE, descendente anterior esquerda (artéria); TOT, ventrículo esquerdo total.

Para avaliar a viabilidade do miocárdio em pacientes com miocardiopatia isquêmica, as imagens de perfusão do miocárdio (com SPECT ou com PET) geralmente são combinadas com imagens metabólicas (i.e., PET com fluorodeoxiglicose [FDG]). Em hospitais sem acesso a exame com PET, o imageamento com SPECT usando tálio-201 é uma alternativa excelente.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA

Na TC as imagens são adquiridas passando-se um feixe fino de raios X pelo corpo com muitos ângulos de incidência a fim de gerar imagens no plano transversal. As medições de transmissão dos raios X são coletadas por um detector e digitalizadas em *pixels* para formar uma imagem. A informação em *pixels* individuais na escala de cinza é determinada pela atenuação do feixe de raios X na sua passagem por tecidos de densidades distintas, tendo como referência o valor para a água em unidades conhecidas como Hounsfield. Nas imagens de TC resultantes, os ossos aparecem na cor branca brilhante, o ar é preto e sangue e músculos apresentam graus variáveis no espectro cinza. Contudo, em razão do pouco contraste entre as câmaras cardíacas e as estruturas vasculares, há necessidade de usar agentes iodados para contraste na maioria das indicações cardiovasculares. A TC cardíaca produz imagens tomográficas do coração e das estruturas circundantes. Com os aparelhos de TC modernos, é possível adquirir um conjunto de dados para imagem tridimensional do coração em 5-15 segundos com resolução espacial abaixo de milímetros.

Escore de cálcio com TC O escore de cálcio com TC é a aplicação mais simples da TC cardíaca e não requer administração de contraste iodado. A presença de calcificação em coronária foi associada à maior carga de aterosclerose e maior mortalidade cardiovascular. O cálcio coronariano é, então, quantificado (p. ex., escore de Agatston) e classificado como mínimo (0-10), leve (10-100), moderado (100-400) ou grave (> 400) **(Fig. 270e.7)**. O escore de cálcio na artéria coronária (CAC) é, então, normalizado por idade e sexo e reportado em percentis. Os estudos de base populacional em coortes assintomáticas relataram alto valor prognóstico cardíaco para o escore de cálcio com TC. Com técnica apropriada a dose de radiação associada ao exame de CAC é muito baixa (cerca de 1-2 mSv).

Angiotomografia computadorizada das coronárias A angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias está se tornando uma alternativa viável à angiografia das coronárias em pacientes selecionados. O imageamento das artérias coronárias por TC é difícil em razão do tamanho pequeno de sua luz e em razão dos movimentos cardíacos e respiratórios. O movimento respiratório pode ser reduzido com a suspensão da respiração e os movimentos cardíacos melhor reduzido com a diminuição da frequência cardíaca, idealmente abaixo de 60 batimentos por minuto (bpm), por meio do uso de β-bloqueador por via venosa ou oral, ou outro medicamento que reduza a frequência cardíaca. Ao realizar angioTC das coronárias, a qualidade da imagem pode ser aprimorada utilizando nitroglicerina sublingual para aumentar a luz das coronários imediatamente antes da injeção do contraste. A obtenção da imagem de todo o coração é sincronizada com a administração intravenosa oportuna de contraste iodado em volume calculado em função do peso. A aquisição da imagem é sincronizada com o ciclo cardíaco por meio de disparo controlado por ECG. Em geral, utiliza-se controle prospectivo com ECG, no qual o feixe de raios X é acionado em uma parte específica do ciclo cardíaco (p. ex., final da sístole, combinação de final da sístole e final da diástole, ou mesodiástole) a fim de reduzir a exposição à radiação obtendo dados apenas na parte do ciclo com menos movimento. A modulação da dose é outro método que deve ser usado rotineiramente para reduzir a radiação ao realizar angioTC. Nesse método, aplica-se a quantidade máxima de raios X na parte de interesse do ciclo cardíaco e reduz-se a quantidade de raios X aplicada ao longo do restante do ciclo cardíaco. As imagens produzidas são pós-processadas em uma estação de trabalho para imagens tridimensionais, o que facilita a interpretação da anatomia coronariana e a estimativa da gravidade da aterosclerose (Fig. 270e.7).

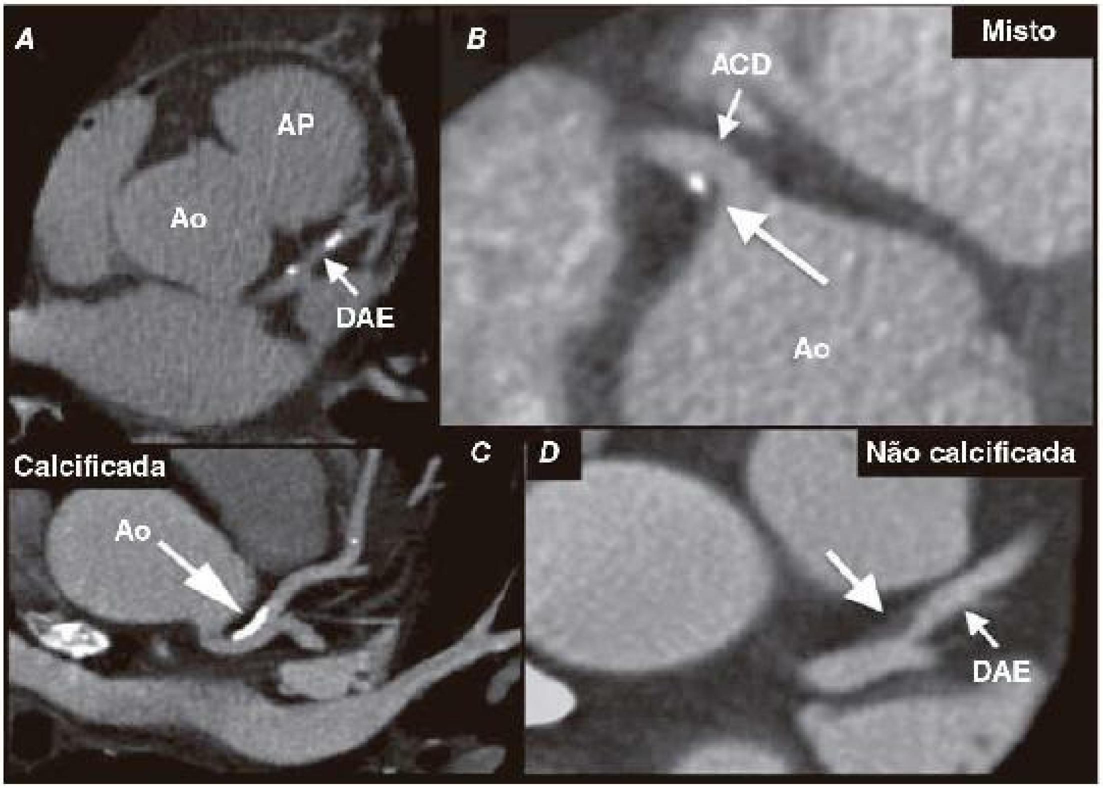

FIGURA 270e.7 Exemplos de imagens de coronárias com e sem contraste obtidos com tomografia computadorizada (TC). ***A.*** Placas calcificadas no segmento distal do tronco da coronária esquerda e na coronária descendente anterior esquerda (DAE) em exame de TC cardíaca sem contraste. Os depósitos de cálcio apresentam-se como estruturas densas brilhantes na TC, mesmo sem a acentuação do contraste. ***B, C,*** e ***D.*** Tipos diferentes de placas ateroscleróticas visualizadas nos exames de TC com contraste. É importante observar que as placas não calcificadas só se evidenciam nos exames de TC com contraste. ACD, artéria coronária direita; Ao, aorta; AP, artéria pulmonar.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

As imagens obtidas por ressonância magnética cardíaca (RMC) são baseadas no imageamento dos prótons de hidrogênio. O hidrogênio é abundante, considerando que 80% do corpo humano é formado por água. Quando colocado no interior do aparelho de RM, o campo magnético faz os prótons (*spins*) girarem ao redor do próprio eixo (em um processo denominado precessão) em frequências específicas. Os *spins* na água têm frequência diferente dos *spins* contidos em macromoléculas mais complexas como as de gordura ou as proteínas. No interior da RM, um conjunto de bobinas de gradiente modifica o campo magnético em cada uma das três direções ortogonais. Como resultado, esse processo adicional altera a frequência dos *spins* e permite que eles sejam localizados no espaço no interior da RM. Esse sistema permite que a RM deposite seletivamente energia de radiofrequência (na forma de pulsos de radiofrequência) em localizações específicas do corpo a fim de produzir imagens desses locais. Uma vez que os pulsos de radiofrequência sejam interrompidos, a energia absorvida pelo corpo será rapidamente liberada de volta. Utilizando bobinas dispostas em estrutura apropriadamente arranjada em fases, essa energia liberada pode ser lida, e informações importantes, como localização e frequência dos *spins*, podem ser digitalmente registradas em uma matriz de dados conhecida como espaço-K antes de serem reconstruídas como imagem de RM. O depósito de energia de radiofrequência no corpo do paciente pode ser organizado de várias formas complexas, conhecidas como sequências de pulso, o que permite obter diferentes tipos de informação das regiões de interesse no organismo. Na RMC, essas informações em geral são classificadas como ponderadas em T1, T2, ou T2*, cada uma delas contendo combinações distintas de informação diagnóstica acerca de estrutura cardíaca, características teciduais, fluxo sanguíneo ou outras propriedades fisiológicas do coração.

Na prática clínica da RMC, a maioria das sequências é ponderada em T1, o que caracteriza estrutura e função cardíacas, fluxo sanguíneo e perfusão do miocárdio, enquanto as sequências pesadas em T2 e T2* caracterizam, respectivamente, edema do miocárdio e infiltração de ferro no miocárdio. Em algumas sequências de pulsos é possível combinar mais de uma ponderação. A cine-RMC disparada por ECG é a modalidade que serve como padrão referencial para quantificação dos volumes e da função ventriculares. O movimento respiratório durante o imageamento por RM é suprimido solicitando-se ao paciente que suspenda a respiração repetidamente, mas também têm sido usados algoritmos mais avançados, como média ponderada de movimentos ou sincronização com o movimento diafragmático (conhecida como orientação por navegador). Uma lista das sequências de pulso comumente usadas na RMC é apresentada no **Quadro 270e.2**.

QUADRO 270e.2 **SEQUÊNCIAS DE PULSOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E SUA APLICAÇÃO**

Sequência de pulsos	Interesses principais

Morfologia cardíaca	
Imagem em quadros parados (preto ou sangue brilhante)	Estruturas cardíacas
Função cardíaca	
Imagem em movimento	Volume e função ventriculares esquerdos
Marcação do miocárdio em movimento	Deformação do ventrículo esquerdo (esforço)
Imagem do fluxo sanguíneo	
Contraste de fase com codificação da velocidade	Fluxo cardíaco e nos grandes vasos
Teste com estresse	
Imagem da perfusão do miocárdio	Fluxo sanguíneo regional no miocárdio
Imagem em movimento	Movimento segmentar da parede
Caracterização do tecido do miocárdio	
Realce tardio com gadolínio	Infarto e doença infiltrativa do miocárdio
Imagens pesadas em T2	Edema do miocárdio
Imagem do conteúdo de ferro	Infiltração de ferro no miocárdio
Angiorressonância magnética	
Aorta, artérias coronárias e periféricas	Estenose luminal e remodelamento da parede do vaso

AVALIAÇÃO DE ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACAS

Ecocardiograma, RMC e TC cardíaca são todos capazes de avaliar a estrutura e a função cardíaca, embora o ecocardiograma costume ser considerado o método principal de imageamento para essas avaliações. O imageamento com radionuclídeo também pode ser usado para avaliar a função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma é usado com maior frequência para avaliar as dimensões das quatro câmaras e a espessura da parede ventricular, as quais podem ser afetadas por doenças cardíacas e sistêmicas.

A estrutura do ventrículo esquerdo em geral é avaliada a partir da definição de seu volume e sua massa. Os volumes ventriculares esquerdos podem ser estimados facilmente com o ecocardiograma bidimensional utilizando um dos diversos métodos validados. A acurácia desses métodos é limitada pelo fato de que, como uma técnica não tomográfica, as imagens ecocardiográficas tendem a subestimar os volumes em razão da redução do plano de imagem por problemas com a perspectiva. Além disso, quase todos esses métodos requerem identificação precisa dos limites endocárdicos, o que depende da qualidade da imagem. A esse respeito, as técnicas tomográficas de alta resolução, como RMC ou TC cardíaca, são em geral consideradas mais acuradas para avaliação volumétrica. O ecocardiograma tridimensional tem várias vantagens sobre o bidimensional, já que não depende de qualquer presunção geométrica acerca do ventrículo esquerdo para quantificação dos volumes e da fração de ejeção. Entretanto, a aquisição das imagens do ecocardiograma tridimensional requer grande experiência, e essas técnicas não são muito usadas na prática.

A dilatação do ventrículo esquerdo ocorre em diversas cardiopatias. Por exemplo, a disfunção segmentar secundária ao infarto do miocárdio pode, por fim, levar à dilatação progressiva do ventrículo ou ao seu remodelamento. Embora a dilatação frequentemente se inicie na região afetada pelo infarto, também é possível ocorrer dilatação compensatória subsequente em regiões remotas do miocárdio. A presença de anormalidades segmentares no movimento da parede associada a adelgaçamento do ventrículo (refletindo cicatriz) em distribuição coronariana é sugestiva de etiologia isquêmica. A avaliação direta do miocárdio infartado é possível tanto com RMC (evidente na forma de áreas com realce tardio de gadolínio [RTG]) quanto com imageamento com radionuclídeo (avaliado como falhas na perfusão ou falhas metabólicas regionais em repouso). A RMC pode ser particularmente útil para a determinação da etiologia de dilatação e disfunção ventriculares, com RTG na distribuição das coronárias sendo quase patognomônico de infarto **(Vídeo 270e.1)**.

Observa-se mais dilatação ventricular global nos casos de miocardiopatia e da dilatação causada por doença valvar cardíaca. As miocardiopatias idiopáticas não isquêmicas em geral produzem dilatação global e disfunção ventriculares com adelgaçamento das paredes. Os pacientes com dissincronia ventricular importante causada por anormalidades na condução apresentam um padrão contrátil típico (i.e., retardo na contração da parede lateral com bloqueio de ramo esquerdo). Embora tenham sido proposto vários métodos para determinar a dissincronia ventricular como meio para identificar os pacientes que se beneficiariam com terapia de ressincronização cardíaca, ainda não está evidente se tais métodos são superiores à avaliação no ECG da duração e morfologia do QRS. Como discutiremos adiante neste capítulo, as lesões regurgitantes da valva mitral ou da valva aórtica podem causar dilatação substancial do ventrículo, e a determinação das dimensões ventriculares é parte integrante da avaliação para indicação de correção cirúrgica. Como as alterações no tamanho ventricular são usadas clinicamente para determinar que pacientes devem ser submetidos a cirurgia da valva, é essencial que a avaliação das alterações ventriculares seja acurada. Embora ecocardiogramas seriados possam fornecer esses dados, a avaliação seriada com RMC parece ser mais acurada quando for importante identificar alterações sutis havidas ao longo do tempo.

A espessura da parede e a massa do ventrículo esquerdo também são parâmetros importantes para mensurar doença cardíaca e sistêmica. O ventrículo esquerdo sofrerá hipertrofia em qualquer condição na qual ocorra aumento da pós-carga, incluindo quadros de obstrução do efluxo, como estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e membranas subaórticas; na obstrução aórtica pós-cardíaca encontrada na coarctação; ou em quadros sistêmicos caracterizados por aumento da pós-carga, como a hipertensão arterial. O padrão de hipertrofia ventricular varia dependendo da etiologia. A estenose aórtica e a hipertensão arterial costumam ser caracterizadas por hipertrofia concêntrica, na qual a parede ventricular sofre espessamento “concentricamente” e geralmente ocorre redução do tamanho da cavidade. Nos quadros com sobrecarga de volume, como insuficiência aórtica ou mitral, é possível que haja aumento mínimo na espessura da parede ventricular, mas a dilatação substancial do ventrículo causa aumento acentuado na massa ventricular.

A espessura da parede ventricular pode ser medida e a massa ventricular calculada com ecocardiograma ou com RMC. Embora com o imageamento com radionuclídeo e com a TC cardíaca também se obtenham as medidas da massa ventricular esquerda, esses exames em geral não são realizados com esse propósito. Ainda que a medição da espessura da parede com ecocardiograma seja relativamente simples e acurada, a determinação da massa ventricular com o ecocardiograma requer o uso de uma das várias fórmulas que levam em consideração a espessura da parede e as dimensões da cavidade ventricular. A avaliação da massa do ventrículo esquerdo com RMC tem a vantagem de não implicar presunções geométricas e, assim, ser mais acurada do que o ecocardiograma.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A avaliação da fração de ejeção, ou o porcentual do sangue que é ejetado a cada batimento, vem sendo o principal método de avaliação da função sistólica, e geralmente é calculada subtraindo-se o volume sistólico final do volume diastólico final e dividindo o resultado pelo volume diastólico final. Todas as modalidades cardíacas fornecem medições diretas da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Como discutido anteriormente, as técnicas tomográficas (p. ex., RMC e TC e imageamento por radionuclídeo [SPECT e PET]) costumam ser mais acuradas e reprodutíveis que o ecocardiograma, uma vez que não há necessidade de presunção geométrica. Em geral considera-se normal a FEVE igual ou superior a 55%, e aquelas entre 50 e 55% são consideradas no limite inferior da normalidade.

Novos métodos para avaliar a função sistólica, como deformação do miocárdio usando a técnica de rastreamento de pontos (*speckle-tracking*) no ecocardiograma, ou a técnica de marcação (*tagging*) do miocárdio à RMC, representam uma abordagem mais sensível para a detecção de disfunção sistólica. Outras avaliações adicionais com base nesses novos métodos incluem avaliação de *twist* e torção do miocárdio. Embora essas técnicas não sejam usadas rotineiramente, elas são úteis em determinadas situações, como doença valvar cardíaca e detecção precoce de cardiotoxicidade por quimioterapia e/ou radioterapia. Além da estimativa ou do cálculo da fração de ejeção, o volume sistólico pode ser avaliado por praticamente todos os métodos de imageamento cardíaco, em geral subtraindo o volume sistólico final do volume diastólico final, ou utilizando metodologia com Doppler (apenas no ecocardiograma), e é considerado outra medida da função sistólica com informação independente da fração de ejeção.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

O ecocardiograma continua a ser o método primário para avaliação clínica da função diastólica. Avanços recentes no imageamento de tecidos com Doppler permitem avaliar de forma acurada a velocidade do movimento da parede do miocárdio por meio da investigação da excursão do anel mitral na diástole. A velocidade de relaxamento do anel mitral, ou E′, é inversamente proporcional à constante temporal de relaxamento, tau, e demonstrou-se que tem valor prognóstico. Dividindo-se a velocidade máxima de influxo mitral padrão, E, pela velocidade de relaxamento do anel mitral, obtém-se E/E′, que mantém correlação com as pressões de enchimento ventricular. A utilidade da relação entre velocidade padrão E e onda A para avaliação da função diastólica foi questionada. O tempo de desaceleração mitral pode ser um parâmetro útil se for muito curto (< 150 ms), sugerindo fisiologia restritiva e disfunção diastólica grave. Foram propostos diversos métodos de graduação da função diastólica que levam em consideração alguns parâmetros diastólicos, incluindo velocidade de relaxamento com base em Doppler tecidual, Doppler venoso pulmonar e dimensões do átrio esquerdo **(Fig. 270e.8)**. A função diastólica piora com o envelhecimento e a maioria dos parâmetros diastólicos deve ser ajustada para a idade.

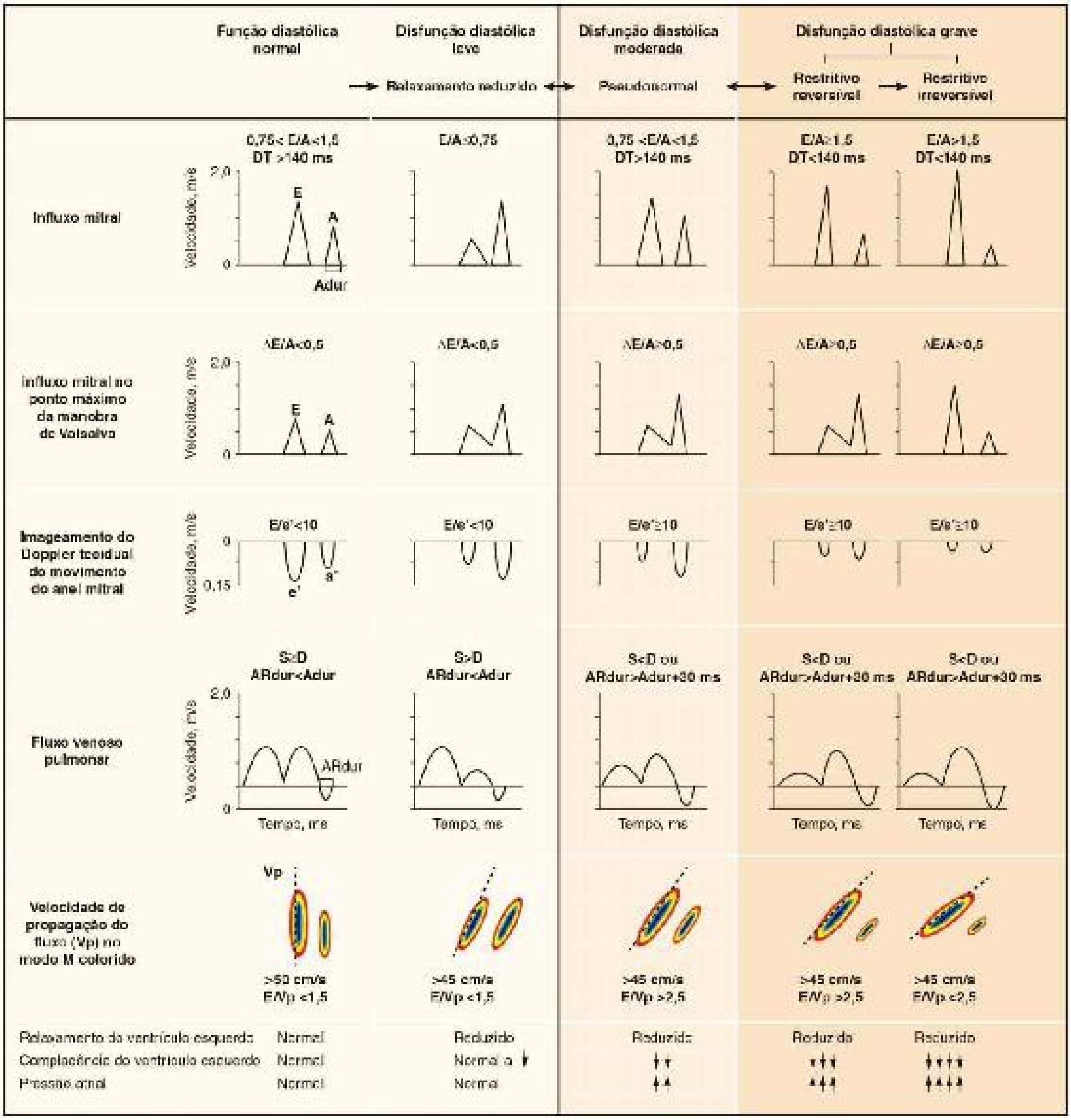
Função diastólica normal
Disfunção diastólica leve
Disfunção diastólica moderada
Disfunção diastólica grave
Relaxamento reduzido
Pseudonormal
Restritivo reversível
Restritivo irreversível
Influxo mitral
0,75< E/A<1,5
DT >140 ms
E/A≤0,75
0,75 <E/A<1,5
DT>140 ms
E/A≥1,5
DT<140 ms
E/A>1,5
DT<140 ms
Velocidade, m/s
2,0
0
E
A
Adur
Influxo mitral no ponto máximo da manobra de Valsalva
ΔE/A<0,5
ΔE/A<0,5
ΔE/A≥0,5
ΔE/A≥0,5
ΔE/A≥0,5
Imageamento do Doppler tecidual do movimento do anel mitral
E/e'<10
E/e'<10
E/e'≥10
E/e'≥10
E/e'≥10
0,15
e'
a'
Fluxo venoso pulmonar
S≥D
ARdur<Adur
S>D
ARdur<Adur
S<D ou
ARdur>Adur+30 ms
S<D ou
ARdur>Adur+30 ms
S<D ou
ARdur>Adur+30 ms
ARdur
Tempo, ms
Velocidade de propagação do fluxo (Vp) no modo M colorido
Vp
>50 cm/s
E/Vp <1,5
>45 cm/s
E/Vp <1,5
>45 cm/s
E/Vp ≥2,5
>45 cm/s
E/Vp ≥2,5
>45 cm/s
E/Vp ≥2,5
Relaxamento do ventrículo esquerdo
Complacência do ventrículo esquerdo
Pressão atrial
Normal
Normal
Normal
Reduzido
Normal a ↓
Normal
Reduzido
↓↓
↑↑
Reduzido
↓↓↓
↑↑↑
Reduzido
↓↓↓↓
↑↑↑↑

FIGURA 270e.8 Estadiamento da função diastólica com base em diversos parâmetros, incluindo influxo mitral (com e sem manobra de Valsalva), imageamento com Doppler tecidual, fluxo venoso pulmonar e propagação do fluxo. ARdur, duração da onda A reversa; Adur, duração da onda A. *(Adaptada, com autorização, de MM Redfield et al: JAMA 289:194, 2003.)*

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO

As dimensões e a função do ventrículo direito mostraram-se importantes fatores prognósticos em diversos quadros. As dimensões e a função do ventrículo direito podem ser avaliadas com ecocardiograma, RMC, TC ou imageamento com radionuclídeos. A RMC é considerada o método não invasivo mais acurado para avaliação da estrutura e da fração de ejeção do ventrículo direito **(Vídeo 270e.2)**. Embora com a imagem de primeira passagem com angiografia por radionuclídeo seja possível obter medições precisas e reproduzíveis dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo direito, essa técnica não costuma ser usada. A avaliação do ventrículo direito com ecocardiografia em geral tem sido qualitativa, o que, em parte, pode ser explicado pela geometria incomum dessa câmara. No entanto, há vários métodos quantitativos disponíveis para avaliação da função ventricular direita, incluindo variação fracional da área (VFA) (VFA = [área diastólica – área sistólica]/área diastólica), que, comprovou-se, mantém correlação com a evolução da insuficiência cardíaca e, após, do infarto do miocárdio. Outro método usado para avaliar a função ventricular direita é a excursão do anel tricúspide (excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide), embora na maior parte das vezes no ambiente de pesquisa.

As anormalidade em tamanho e função do ventrículo direito geralmente são secundárias a doenças intrínsecas do próprio ventrículo ou a doenças nas quais o ventrículo direito responda a alterações em outros locais do coração ou da vascularização pulmonar. Dentre as doenças intrínsecas do VD estão malformações congênitas, incluindo ventrículo direito hipoplásico e displasia arritmogênica do ventrículo direito, e dentre as doenças adquiridas estão infarto ventricular e doenças infiltrativas que afetem o ventrículo direito. Hipertensão pulmonar de longa duração ou obstrução do trato de saúda pulmonar causam hipertrofia do ventrículo direito e, por fim, dilatação. Embora a dilatação do ventrículo direito possa ocorrer em razão de processo crônico ou agudo, a dilatação de VD costuma ser secundária ao aumento persistente das pressões pulmonares e, assim, pode ser diferenciada dos processos agudos que causam dilatação ventricular direita. Um desses processos agudos que podem causar dilatação importante do VD é a embolia pulmonar. No quadro de obstrução aguda da artéria pulmonar principal ou de um seu ramo, há elevação aguda da resistência vascular pulmonar que faz o ventrículo direito previamente normal dilatar e tornar-se insuficiente em razão do aumento da pós-carga. Na embolia pulmonar aguda, a dilatação e disfunção ventriculares direitas são sinais de comprometimento hemodinâmico substancial e estão associadas ao aumento na probabilidade de morte. Além de dilatação ventricular direita, a embolia pulmonar aguda com frequência está associada a um padrão específico de disfunção ventricular direita regional, comumente referida como sinal de McConnell, caracterizado por preservação do movimento da parede ventricular direita nos segmentos basal e apical e discinesia na região medial da parede livre ventricular direita. Essa alteração é altamente específica da embolia pulmonar aguda e provavelmente é secundária ao aumento agudo na carga ventricular direita.

Qualquer doença que cause aumento da resistência vascular pulmonar pode levar à dilatação e disfunção do VD. A doença pulmonar obstrutiva crônica de longa duração resulta em *cor pulmonale*, situação na qual as pressões ventriculares direitas aumentam à medida que o ventrículo direito sofre hipertrofia em resposta ao aumento na resistência vascular pulmonar. A pneumonia aguda pode causar sinais semelhantes aos da embolia pulmonar aguda. Nos pacientes com dilatação ventricular direita sem doença pulmonar evidente, deve-se considerar a possibilidade de *shunt* intracardíaco. O aumento do fluxo pela vasculatura pulmonar como resultado de comunicação interatrial ou interventricular pode, ao longo do tempo, resultar em aumento da resistência pulmonar com subsequente dilatação e hipertrofia do ventrículo direito. A dilatação e a disfunção do VD também têm relevância prognóstica em caso de doença do coração esquerdo, tendo sido demonstrado que são preditoras importantes da evolução em pacientes com insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio.

Além da avaliação da estrutura do ventrículo esquerdo, a avaliação das demais câmaras cardíacas também fornece pistas importantes de doenças intracardíacas e sistêmicas. O aumento do átrio esquerdo é comum em pacientes com hipertensão arterial e também é sugestivo de aumento na pressão de enchimento ventricular; de fato, o tamanho do átrio esquerdo é conhecido como a “hemoglobina A1c” da função diastólica, já que reflete aumento em longo prazo da pressão de enchimento das câmaras esquerdas. A dilatação do átrio direito e da veia cava inferior são comuns nos quadros em que a pressão venosa central fica aumentada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE SEGURANÇA DO PACIENTE

EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO

A TC cardíaca e o imageamento com radionuclídeos expõem o paciente à radiação ionizante. Diversos trabalhos recentes revelaram preocupação com os possíveis efeitos deletérios da radiação ionizante associada ao imageamento cardíaco. A *dose efetiva* é uma medida usada para estimar os efeitos biológicos da radiação e é expressa em *millisieverts* (mSv). Contudo, medir a dose efetiva de radiação associada ao imageamento diagnóstico é complexo e impreciso e com frequência resulta em estimativas variáveis, mesmo entre especialistas. A dose efetiva em uma SPECT de perfusão do miocárdio pode variar entre cerca de 4 e 11 mSv, dependendo do protocolo e do tipo de aparelho usado. A dose efetiva para a PET de perfusão do miocárdio é menor, entre 2,5 e 4 mSv. A exposição à radiação com TC cardíaca é variável e, assim como com o imageamento com radionuclídeos, depende do protocolo e do aparelho usados. Embora historicamente as doses de radiação com TC cardíaca fossem bem altas, com a introdução das novas tecnologias descritas anteriormente (p. ex., modulação com tubo de raio X, sincronização prospectiva com ECG) houve redução significativa. Atualmente, a dose média de radiação pra angioTC das coronárias varia entre 5 e 14 mSv e, em alguns casos, pode chegar a 1 mSv. Os laboratórios de imageamento seguem o princípio ALARA (dose mínima alcançável, *as low as reasonably achievable*) ao ponderar necessidade clínica e abordagem para obtenção de imagem. Em termos comparativos, a dose média para angiografia invasiva das coronárias é aproximadamente 7 mSv, enquanto a irradiação por fontes naturais nos Estados Unidos chega a cerca de 3 mSv por ano.

O risco de mortalidade fatal por efeitos da radiação relacionada com exames de imagem é difícil de estimar com precisão, mas é provavelmente baixo e difícil de diferenciar do risco básico natural de mortalidade. O risco pequeno, mas presente, relacionado com radiação nos exames de imagem determina avaliação da relação custo/benefício em cada paciente. Nesse contexto, devemos levar em conta o risco de não obter informações diagnósticas importantes por não realizar o exame (informações capazes de influenciar a conduta em curto prazo e a evolução) em razão de preocupação teórica sobre um pequeno risco de malignidade em longo prazo. Antes de solicitar qualquer exame, em especial aqueles associados à radiação ionizante, devemos nos certificar da necessidade do estudo e de que os benefícios superam os riscos. Antes de solicitar o teste, deve-se considerar a probabilidade do resultado do exame afetar a conduta clínica. Também é importante evitar exames “rotineiros” de acompanhamento em indivíduos assintomáticos.

AGENTES DE CONTRASTE

O uso de agentes de contraste é comum em TC e RM cardíacas e no ecocardiograma. Embora seu uso melhore a informação diagnóstica em todos esses exames, o risco associado ao uso de agentes de contraste também deve ser considerado.

O risco de reação adversa com o contraste iodado usado na TC cardíaca está bem estabelecido. Não se conhece a patogênese precisa das reações ao meio de contraste iodado que se seguem à sua administração intravascular. A incidência global de reações ao contraste varia entre 0,4 e 3% com as preparações não iônicas e é mais alta com as iônicas. A maior parte das reações adversas ao contraste é leve e autolimitada. O risco de nefropatia induzida por contraste (NIC) em pacientes com função renal relativamente normal (taxa de filtração glomerular [TFG] > 60 mL/min) é baixa. Na maioria dos pacientes, a NIC é autolimitada e a função renal costuma voltar ao normal em 7 a 10 dias, sem evoluir para insuficiência renal crônica. Contudo, esse risco aumenta em pacientes com TFG < 60 mL/min, especialmente em indivíduos diabéticos com mais idade. Nesses pacientes, há necessidade de rastreamento e pré e pós-hidratação apropriados.

O uso de agentes de contraste com base em gadolínio (ACBGs) para imageamento com RMC aumenta a versatilidade dessa técnica. Embora haja diversos ACBGs comercialmente disponíveis nos EUA, seu uso em imageamento cardíaco não tem indicação formal (*off-label*). Ocorrem reações leves ao uso de ACBGs em cerca de 1% dos pacientes, mas reações graves ou anafiláticas são muito raras. Todos os ACBGs são quelados para tornar os compostos atóxicos e para permitir sua excreção renal. A exposição a componente não quelado de ACBG (Gd3+) foi associado a um quadro raro conhecido como fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), uma reação inflamatória intersticial que causa induração cutânea grave, contratura dos membros,fibrose de órgãos internos e até morte. Dentre os fatores de risco para FSN estão uso de dose elevada (> 0,1 mmol/kg) de ACBG em paciente com disfunção renal grave (TFG estimada [eTFG] < 30 mL/min por 1,73 m^2, necessidade de hemodiálise, eTFG < 15 mL/min por 1,73 m^2), uso de gadolínio como agente de contraste e ocorrência de episódio pró-inflamatório. Com o uso de dose calculada em função do peso e de rastreamento pré-teste, dados recentes sugerem que a FSN é extremamente rara. Anteriormente, observou-se incidência de 0,02% em 83.121 pacientes expostos a ACBG ao longo de 10 anos; contudo, com a diretriz atual de triagem da eTFG amplamente praticada desde 2006, a incidência de FSN publicada se aproximou do zero.

Também é possível usar agentes de contraste no ecocardiograma. Soro fisiológico agitado é rotineiramente usado para avaliar *shunts* cardíacos, porque essas “bolhas” são grandes demais para atravessar a circulação pulmonar. Após a injeção, a presença de bolhas nas câmaras cardíacas esquerdas indica *shunt*, embora sua localização possa ser difícil de determinar. Foram desenvolvidos agentes de contraste específicos para a ecocardiografia, com o objetivo de opacificar as estruturas do lado esquerdo e a avaliação da perfusão, embora estejam aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA apenas para perfusão. Esses agentes são compostos por microsferas de albumina ou de lipídeo repletas de gases inertes, normalmente perfluorocarbonos. Eles são considerados muito seguros, embora em situações extremamente raras tenham sido associados a reações alérgicas e episódios neurológicos.

CONSIDERAÇÕES SOBRE SEGURANÇA DA RMC EM PACIENTES COM MARCA-PASSO E COM DESFIBRILADOR

Dentre os riscos de realizar RMC em paciente com marca-passo estão geração de corrente elétrica a partir do instrumento metálico (especialmente se houver circuito elétrico fechado), deslocamento do dispositivo induzido pelo campo magnético, alteração no sensor do e na estimulação pelo marca-passo, e aquecimento como resultado do “efeito de antena”. Embora a presença de marca-passo permanente siga sendo uma contraindicação para RMC, os centros com grande experiência têm relatado sucesso na realização de RM nesses pacientes em ambiente clínico altamente monitorado. De forma geral, os pacientes não devem ser dependentes do marca-passo, sua configuração deve ser alterada para modo assincrônico, e a sequência de pulso precisa ser modificada para reduzir a quantidade de energia de radiofrequência. Marca-passo implantado há menos de seis semanas e presença de fios epicárdicos, abandonados ou não fixados são consideradas situações inseguras. Ao todo, as evidências com origem em relatos combinados de > 250 pacientes com modelos de marca-passo fabricados após o ano 2000 sugerem que a RMC a 1,5 T ou menos pode ser realizada sem risco significativo para o paciente com alterações menores não permanentes nas configurações e no funcionamento do marca-passo. Os dados de segurança existentes são semelhante para os desfibriladores-cardioversores automáticos implantáveis (DCAIs), mas originados em um número menor de pacientes. Em 2011 foi disponibilizado comercialmente o primeiro marca-passo permanente compatível com RMC aprovado pela FDA. Até o momento, nenhum DCAI obteve liberação da FDA para compatibilidade com RM.

APLICAÇÕES DA IMAGEM CARDÍACA CENTRADAS NO PACIENTE

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A base para a aplicação diagnóstica dos exames de imagem em pacientes com DAC conhecida ou suspeita deve ser encarada à luz da probabilidade pré-teste da doença, assim como das características específicas do exame de imagem (i.e., sensibilidade e especificidade). Em pacientes sintomáticos, a prevalência ou probabilidade pré-teste de DAC difere em razão do tipo de sintomas (angina típica, angina atípica, dor torácica não cardíaca), assim como de faixa etária, sexo e fatores de risco coronariano. Em um dado paciente, os resultados do teste inicial informam a probabilidade pós-teste de DAC. Nos pacientes submetidos a exames sequenciais (p. ex., ECG em esteira, seguido por imagem com estresse), a probabilidade pós-teste da doença após o primeiro exame torna-se a probabilidade pré-teste para o segundo exame. Independentemente da sequência, a expectativa é que o teste irá prover informação suficiente para confirmar ou excluir o diagnóstico de DAC e que tal informação permita estratificação precisa do risco a fim de orientar as decisões sobre a conduta.

O **Quadro 270e.3** resume a acurácia diagnóstica relativa das modalidades de imageamento cardíaco para DAC.

QUADRO 270e.3 **COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA DAS ABORDAGENS DE IMAGEM CARDÍACA**

Modalidade de imagem	Dados publicados	Sensibilidade	Especificidade
Ecocardiograma com exercício	15 estudos (n = 1.849 pacientes)	84%	82%
Ecocardiograma com dobutamina	28 estudos (n = 2.246 pacientes)	80%	84%

IPM SPECT	113 estudos (n = 11.212 pacientes)	88%	76%
PET de perfusão do miocárdio	9 estudos (n = 650 pacientes)	93%	81%
RMC de perfusão	37 estudos (n = 2.841 pacientes)	91%	81%
RMC movimento da parede	14 estudos (n = 754 pacientes)	83%	86%
angioTC das coronárias	18 estudos (n = 1.286 pacientes)	99%	89%

Nota: Nesses trabalhos, o diagnóstico de doença arterial coronariana foi baseado na presença de estenose > 50% ou > 70% à angiografia coronariana invasiva.
Abreviações: angioTC, angiotomografia computadorizada; IPM, imagem de perfusão do miocárdio; PET, tomografia por emissão de pósitrons; RMC, ressonância magnética cardíaca; SPECT, tomografia por emissão de fóton único.

É importante ressaltar que, em sua maioria, os trabalhos incluídos na metanálise para avaliação da acurácia diagnóstica das modalidades de imageamento cardíaco para DAC foram retrospectivos, de pequeno porte, unicêntricos e predominantemente com pacientes do sexo masculino com alta prevalência de DAC (> 50-60%). Os estudos multicêntricos para avaliar o desempenho de cada modalidade ou para comparar diferentes modalidades demonstraram resultados consistentemente mais modestos para acurácia diagnóstica, refletindo com maior fidelidade como esses testes desempenham na prática.

Ecocardiografia com estresse A principal marca de isquemia do miocárdio no ecocardiograma com estresse é a identificação de nova anormalidade segmentar no movimento da parede com redução da espessura da parede durante a sístole (**Vídeo 270 e.3**). O ecocardiograma com estresse pode ser realizado com exercício ou com estresse por dobutamina. O ecocardiograma com estresse é ideal para identificar anormalidades induzíveis no movimento da parede em segmentos que previamente apresentavam contratilidade normal. Em paciente com anormalidade no movimento da parede em repouso, a especificidade do ecocardiograma com estresse é reduzida, e o agravamento da função regional em segmento previamente anormal pode refletir piora da função contrátil em cenário de aumento do esforço da parede, e não representar uma nova evidência de isquemia induzível.

As vantagens do ecocardiograma com estresse sobre outras técnicas de imagem são boa acurácia diagnóstica relativa, ampla disponibilidade, não necessidade de radiação ionizante e custo relativamente baixo. As limitações do ecocardiograma com estresse são (1) as dificuldades técnicas associadas à aquisição das imagens no ponto de exercício máximo em razão da hiperpneia e da excursão cardíaca com o esforço; (2) o fato de haver recuperação rápida da anormalidade no movimento da parede em caso de isquemia leve (especialmente quando há doença em um único vaso, o que limita a sensibilidade); (3) a dificuldade de detectar isquemia residual em território infartado considerando que há anormalidade do movimento da parede na fase de repouso; (4) a dependência elevada do operador para aquisição dos dados ecocardiográficos e para análise das imagens; (5) o fato de imagens completas e de boa qualidade de todos os segmentos do miocárdio ocorrerem em apenas 85% dos pacientes. Técnicas recentes, como a imagem da segunda harmônica e o uso intravenoso de agentes de contraste, melhoram a qualidade da imagem, mas seus efeitos sobre a acurácia diagnóstica não estão bem documentados. O uso de contraste intravenoso também pode permitir a avaliação da perfusão do miocárdio, embora essa indicação não tenha sido aprovada e geralmente não seja reembolsada, e os dados acerca da utilidade do ecocardiograma com contraste para avaliação da perfusão sejam insuficientes.

Assim como ocorre com a imageamento nuclear para avaliação da perfusão, o ecocardiograma com estresse com frequência é usado para estratificação de risco em pacientes com DAC diagnosticada ou suspeita. Um ecocardiograma com estresse negativo está associado a prognóstico excelente, permitindo a identificação de pacientes de baixo risco. Por outro lado, o risco de eventos adversos aumenta com a extensão e a gravidade das anormalidades no movimento da parede no ecocardiograma com estresse.

Imagem com radionuclídeo com estresse A SPECT de perfusão do miocárdio é a forma mais comum de teste com estresse para obtenção de imagens na investigação de DAC. A presença de falha reversível na perfusão do miocárdio indica isquemia **(Fig. 270e.9, *à esquerda*)**, enquanto falhas fixas geralmente refletem infarto prévio do miocárdio **(Fig. 270e.9, *à direita*)**. Como discutido anteriormente, a PET é vantajosa em comparação com a SPECT, mas não está amplamente disponível e tem maior custo; portanto, é considerada uma tecnologia emergente na prática clínica.

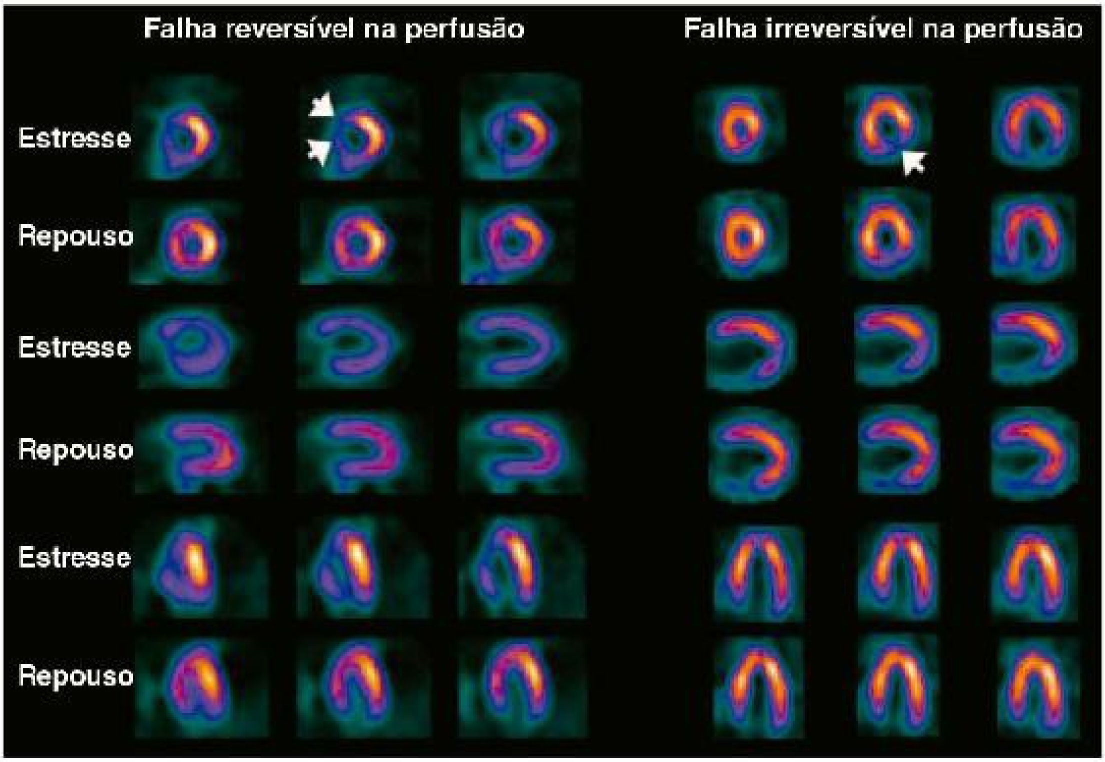

FIGURA 270e.9 Imagens selecionadas de tomografias computadorizadas por emissão de fóton único para avaliação de perfusão do miocárdio com tecnécio-99m sestamibi em dois pacientes, revelando falha reversível da perfusão envolvendo as paredes anterior e septal do ventrículo esquerdo, refletindo isquemia no território da coronária descendente anterior esquerda (*setas no painel à esquerda*), e falha irreversível na perfusão envolvendo as paredes inferior e inferolateral com cicatriz no miocárdio no território da coronária direita (*seta no painel à direita*).

O imageamento nuclear para avaliação da perfusão é outra abordagem para diagnosticar DAC obstrutiva, quantificar o grau de isquemia induzível do miocárdio, avaliar a viabilidade tecidual e orientar a conduta terapêutica (i.e., seleção de pacientes para revascularização). Uma das principais aplicações clínicas do imageamento com radionuclídeos para avaliação da perfusão é estratificação do risco. Está bem estabelecido que os pacientes com SPECT ou PET normais apresentam taxa média de eventos cardíacos maiores < 1% por ano. É importante ressaltar que os riscos de morte e de infarto do miocárdio aumentam linearmente com o grau crescente de anormalidades na perfusão, refletindo a extensão e a gravidade da DAC.

A despeito do uso disseminado e da ampla aceitação clínica do imageamento com radionuclídeo para avaliação de DAC, uma limitação reconhecida dessa abordagem é que, com frequência, revela apenas territórios coronarianos supridos pelas estenoses mais graves. Como consequência, ela é relativamente insensível para definir de forma precisa a extensão angiográfica da DAC obstrutiva, especialmente em cenário de doença em múltiplos vasos. O uso de PET para avaliar quantitativamente o fluxo sanguíneo no miocárdio e a reserva de fluxo coronariano ajuda a reduzir essa limitação. Em pacientes com a assim chamada isquemia “equilibrada”, ou DAC difusa, a medição da reserva de fluxo coronariano revela áreas em risco no miocárdio que em geral não seriam identificadas apenas com avaliações relativas da perfusão do miocárdio **(Fig. 270e.10)**. Por outro lado, uma reserva de fluxo coronariano normal está associada a valor preditivo negativo muito alto para exclusão de DAC de alto risco à angiografia. A medição da reserva de fluxo coronariano também contribui para estratificação de risco ao longo do espectro de alterações isquêmicas, incluindo os pacientes com perfusão do miocárdio visualmente normal.

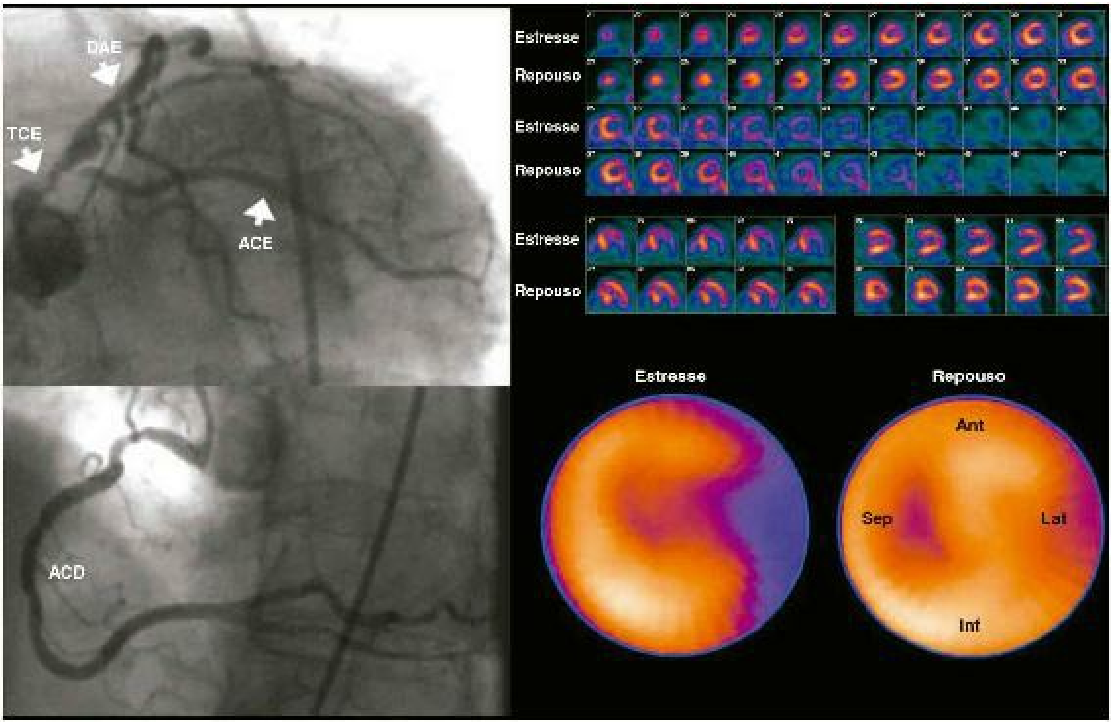

FIGURA 270e.10 Imagens angiográficas coronarianas (*painel à esquerda*) e de tomografia por emissão de pósitrons com rubídio-82 (*painel à direita*) em paciente do sexo feminino com 85 anos de idade e diabetes melito que se apresentou com dor torácica. A angiografia coronariana revela estenose significativa das artérias coronárias esquerda principal e circunflexa. Contudo, as imagens de perfusão revelam apenas falha reversível da parede lateral. A quantificação do fluxo sanguíneo durante estresse e durante repouso demonstrou redução global significativa da reserva de fluxo coronariano (estimada em 1,2, sendo normal acima de 2,0), o que reflete risco extensivo do miocárdio subestimado pelas modalidades semiquantitativas de avaliação da perfusão do miocárdio. Ant, anterior; Inf, inferior; Lat, lateral; Sep, septo; ACD, artéria coronária direita; ACE, artéria circunflexa esquerda; DAE, artéria descendente anterior esquerda; TCE, tronco da coronária esquerda.

IMAGEM DA PERFUSÃO COM MODALIDADE HÍBRIDA USANDO TC E EXAME NUCLEAR Como muitos dos aparelhos das gerações mais recentes de medicina nuclear integram TC e câmera gama na mesma plataforma de aquisição, atualmente é possível adquirir imagens e quantificar fibrose e isquemia do miocárdio, além de graduar a CAC em uma única modalidade dual (SPECT-TC ou PET-TC) **(Fig. 270e.11)**. A justificativa para essa abordagem integrada é o fato de a abordagem de imageamento da perfusão ser projetada para revelar apenas aterosclerose obstrutiva. Por outro lado, a graduação da CAC (ou angioTC das coronárias) proporciona uma medida quantitativa da extensão anatômica da aterosclerose. Dessa forma, cria-se a oportunidade de aprimorar os modelos convencionais de avaliação de risco apenas com imageamento nuclear, especialmente em pacientes sem DAC diagnosticada.

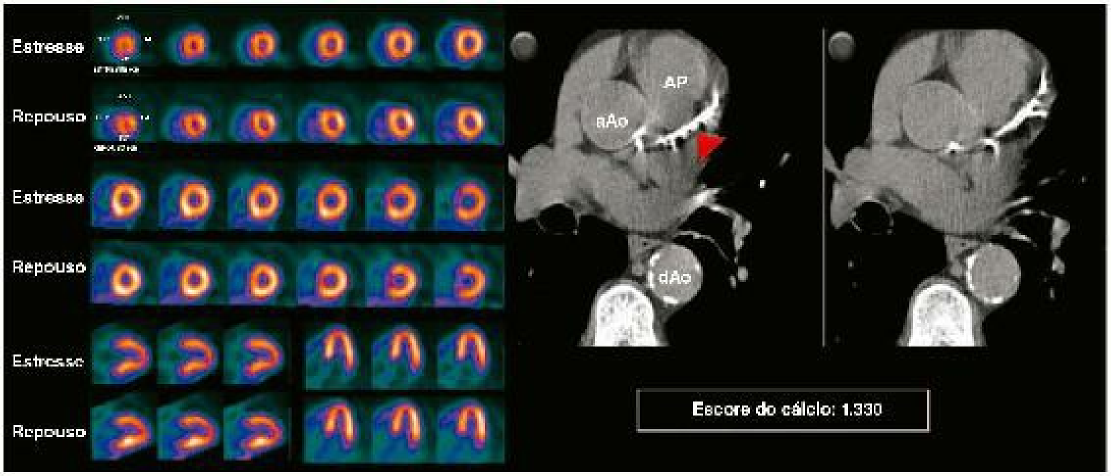

FIGURA 270e.11 Imagens de perfusão do miocárdio com estresse e em repouso, com tomografia por emissão de pósitrons (PET) com rubídio-82 (*à esquerda*) e tomografia computadorizada (TC) sem contraste e sincronizada (*à direita*), definindo a extensão e a gravidade da calcificação coronariana por meio de imageamento integrado PET-TC. As imagens revelam aterosclerose extensa (escore de cálcio Agastson = 1.330) sem doença limitante do fluxo no estudo de perfusão convencional. aAo, aorta ascendente; AP, artéria pulmonar; dAo, aorta descendente.

TC cardíaca Placas volumosas têm maior tendência à calcificação e lesões estenóticas com frequência contêm grandes quantidades de cálcio. De fato, há evidência de que os escores mais altos de CAC sejam preditivos de maior probabilidade de DAC obstrutiva, e os dados disponíveis corroboram o conceito de um fenômeno limiar determinando essa relação (i.e., escore Agatston > 400). Contudo, dado que os escores de CAC não são marcadores específicos de DAC obstrutiva, devemos ser cautelosos ao usar essa informação como base para encaminhar pacientes para angiografia das coronárias, em especial pacientes sintomáticos com teste de estresse indicando baixo risco. Por outro lado, escores de CAC < 400, especialmente em pacientes sintomáticos com probabilidade intermediária-alta de DAC, como aqueles com angina típica, podem ser menos efetivos para exclusão de DAC, principalmente em pacientes jovens sintomáticos de ambos os sexos que podem apresentar aterosclerose não calcificada primária (Fig. 270e.12).

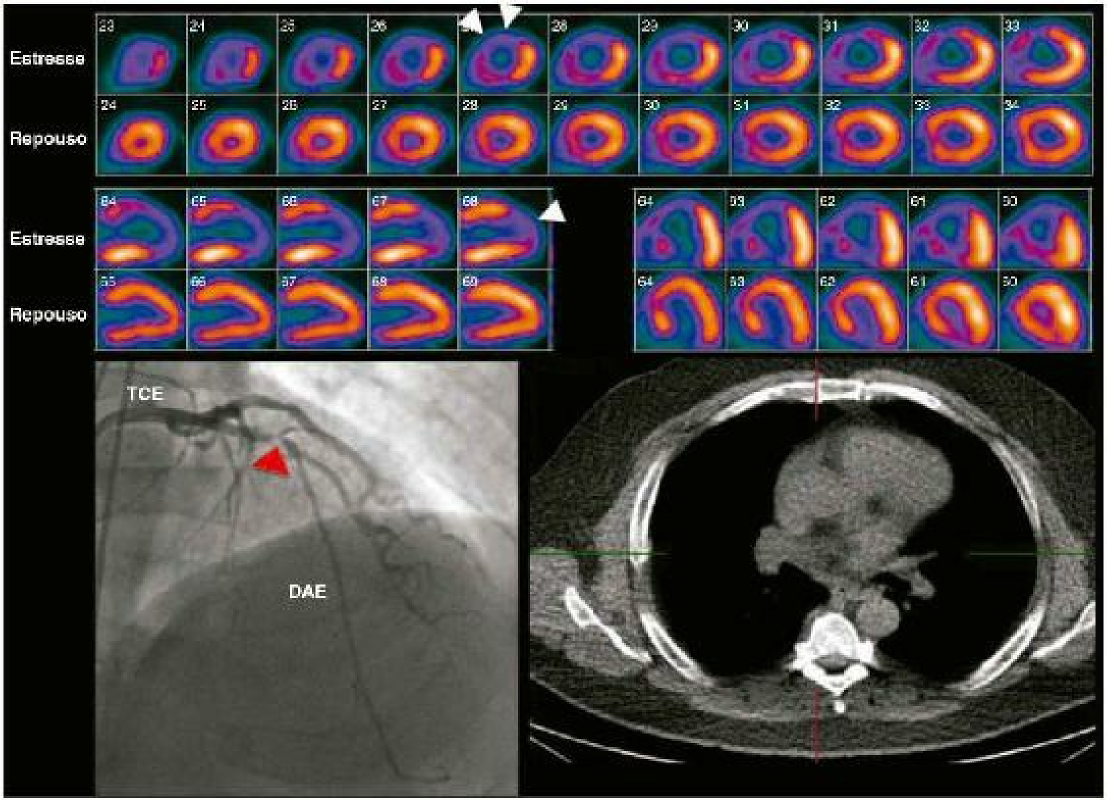

FIGURA 270e.12 Imagens de perfusão do miocárdio com estresse e em repouso, com tomografia por emissão de pósitrons com rubídio-82 e tomografia computadorizada sem contraste e sincronizada (*inferior à direita*), e imagens selecionadas de angiografia da coronária em paciente masculino de 59 anos de idade e angina atípica. Apesar da ausência de calcificação significativa das coronárias (escore de cálcio Agatston = 0), as imagens de perfusão revelam falha na perfusão densa e reversível envolvendo as paredes anterior e anterosseptal (*setas*), refletindo doença obstrutiva significativa na artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE), confirmada na angiografia. TCE, tronco da coronária esquerda.

Como discutido anteriormente, a maior resolução temporal e espacial dos aparelhos modernos de TC com multidetectores oferecem uma abordagem não invasiva única para definir a extensão e a gravidade da aterosclerose coronariana. A sensibilidade extremamente alta dessa abordagem oferece um meio muito efetivo de excluir a presença de DAC (alto valor preditivo negativo) **(Quadro 270e.3)**. Entretanto, nos cenários com escore de cálcio elevado (ou seja, > 400), a especificidade é reduzida em razão do artefato de florescência produzido pelo cálcio impedir a avaliação precisa da luz do vaso. Dado o alto valor preditivo negativo da angioTC, um exame com resultado normal efetivamente exclui DAC obstrutiva e torna desnecessária qualquer investigação complementar. Como será discutido, isso pode ser muito útil em pacientes com risco clínico baixo a intermediário que se apresentem para atendimento de emergência com dor torácica. Contudo, a capacidade limitada dessa técnica para determinar a gravidade da estenose e predizer que obstruções são limitantes do fluxo pode dificultar a interpretação de resultados anormais, especialmente em termos da indicação de revascularização das coronárias. Há dados recentes a sugerir que com a adição de avaliação da perfusão do miocárdio com estresse usando TC (semelhante à RMC com estresse) **(Fig. 270e.13, *painel superior*)** ou de estimativa do fluxo fracionado de reserva (o assim chamado FFR$_{\text{CT}}$) **(Fig. 270e.13, *painel inferior*)**, é possível definir o significado hemodinâmico da estenose anatômica. Entretanto, esses exames não fazem parte da rotina clínica e permanecem como tecnologias de vanguarda.

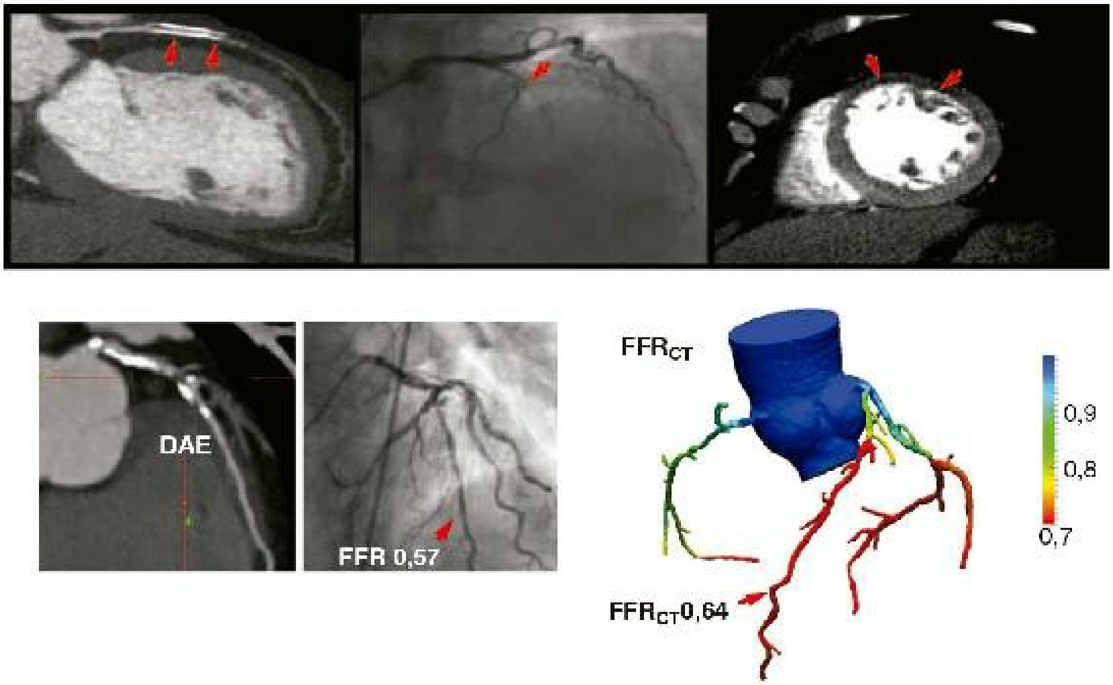

FIGURA 270e.13 Exemplos de novas abordagens para avaliação de doença arterial coronariana (DAC) com limitação do fluxo usando tomografia computadorizada (TC) cardíaca. No *painel superior*, são apresentadas imagens representativas de angioTC (*à esquerda*) das coronárias, angiografia das coronárias (*no meio*) e TC de perfusão do miocárdio com estresse (*à direita*) em paciente com DAC e *stenting* prévio da artéria descendente anterior esquerda (DAE). Na angioTC, o *stent* (*setas*) encontra-se totalmente obstruído como evidenciado pela ausência de contraste distal a ele. A angiografia das coronárias é concordante revelando obstrução total da DAE. Nas imagens de perfusão com TC, observa-se uma borda preta (*setas*) envolvendo as paredes anterior e anterolateral, indicando ausência de opacificação pelo contraste durante o estresse, consistente com isquemia do miocárdio. *(Imagens cortesia dos pesquisadores do CORE 320.)* O *painel inferior* é um exemplo de estimativa do fluxo fracionado de reserva (FFR) com angioTC das coronárias (*à esquerda*) comparada ao padrão referencial de FFR com método invasivo. O FFR reflete a diferença de pressão entre o segmento da coronária distal à estenose e à aorta. Nas artérias coronárias

normais, não há gradiente e a FFR é igual a 1. Uma FFR < 0,80 é consistente com estenose hemodinamicamente significativa. *(Imagens cortesia do Dr. James Min, Cornell University, New York.)*

Assim como ocorre com angiografia das coronárias por método invasivo, a investigação da extensão da DAC com angioTC também produz informações úteis ao prognóstico. Foi relatada uma baixa taxa de eventos cardíacos em um ano em pacientes sem DAC obstrutiva na avaliação com angioTC. Para os pacientes com DAC obstrutiva, o risco de eventos cardíacos aumenta proporcionalmente com a extensão da DAC obstrutiva definida angiograficamente.

Embora a angioTC possa ser útil na avaliação da patência dos enxertos de *bypass*, a avaliação dos *stents* é um pouco mais difícil em razão da baixa resolução espacial da TC e do diâmetro do *stent* (< 3 mm estando associado ao maior número de visualizações parciais da luz e de exames sem diagnóstico), ambos contribuindo para os resultados clínicos limitados.

Imagem por RMC As duas abordagens usadas com RMC para investigar DAC diagnosticada ou suspeita são avaliação da perfusão segmentar do miocárdio e avaliação do movimento da parede em repouso e durante estresse, sendo a última análoga ao ecocardiograma com dobutamina. Não obstante a RMC com exercício em esteira ou em bicicleta ergométrica ser praticada em um número pequeno de centros especializados, a logística para os exames de RM com estresse requer o uso de agentes de estresse farmacológico, incluindo vasodilatadores ou dobutamina. A perfusão do miocárdio é avaliada com injeção em bolo de ACBG seguida por aquisição contínua de dados à medida que o contraste passa pelas câmaras cardíacas e no miocárdio. As falhas relativas de perfusão são identificadas por regiões com baixa intensidade de sinal (pretas) no interior do miocárdio **(Vídeo 270e.4)**. Além disso, as imagens com RTG permitem a detecção de áreas brilhantes de cicatriz no miocárdio (branca), o que aumenta a utilidade dessa abordagem para o diagnóstico de DAC **(Fig. 270e.14)**.

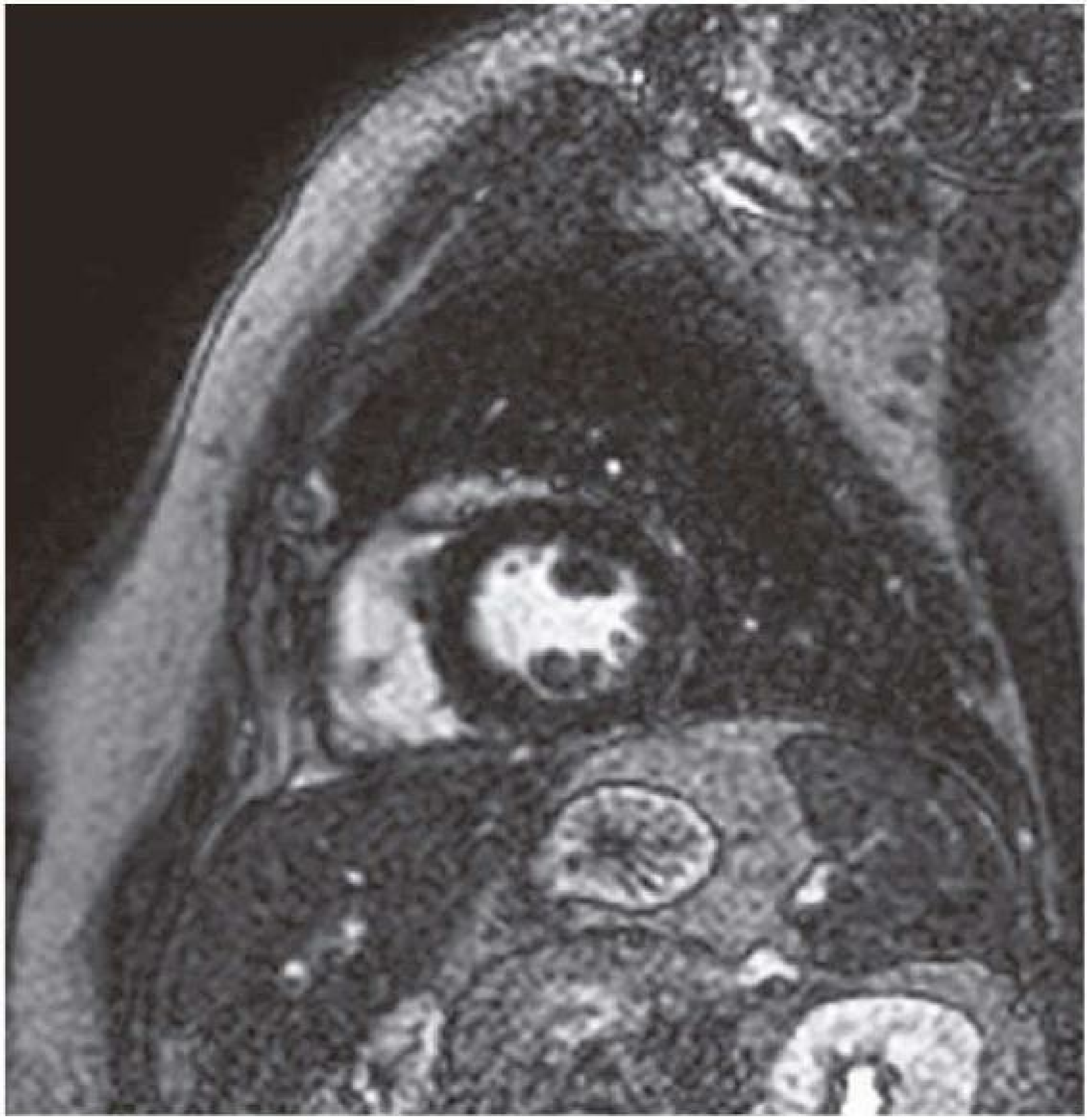

FIGURA 270e.14 A figura revela imagem com realce tardio por gadolínio no corte médio no eixo menor. Não há evidência de infarto na parede anterior, o qual seria evidenciado por áreas brancas brilhantes, indicando que a falha de perfusão durante o estresse representa primariamente isquemia do miocárdio. Esse paciente era portador de estenose significativa da artéria coronária descendente anterior esquerda.

A principal vantagem da RMC com dobutamina sobre o ecocardiograma com dobutamina é a melhor qualidade da imagem, com maior definição entre bordas endocárdicas e sangue. Consequentemente, RMC com dobutamina parece ter maior acurácia diagnóstica para detecção de DAC, especialmente em pacientes com janelas acústicas deficientes **(Quadro 270e-3)**. Uma limitação da RMC com estresse com dose elevada de dobutamina é o risco de efeitos colaterais graves, como hipotensão e arritmia ventricular grave, no ambiente inóspito do aparelho de ressonância magnética. As complicações são raras (cerca de 5%), e a maioria dos casos pode ser prevenida com monitoramento apropriado dos sinais vitais e da função regional com modo cine. A vantagem da RMC de perfusão com estresse sobre a SPECT é sua maior resolução espacial, permitindo a detecção de falhas subendocárdicas que poderiam passar despercebidas com a SPECT. O acréscimo de informação com a imagem com RTG permite diferenciar entre miocárdio hipoperfundido (potencialmente isquêmico) e infartado, além de definir a extensão da isquemia do miocárdio.

Assim como ocorre com outras modalidades de imageamento, há evidências de que as medições da isquemia derivadas dos exames de RMC com estresse tenham valor prognóstico. Em alinhamento com a literatura da ecocardiografia e da medicina nuclear, exames de RMC normais estão associados ao bom prognóstico. Por outro lado, a presença de nova anormalidade no movimento da parede, falhas segmentares na perfusão, combinação de anormalidade no movimento da parede e falhas na perfusão, e presença de RTG são todos preditores de eventos adversos.

Escolha de uma estratégia de exames em pacientes sem DAC diagnosticada Como discutido anteriormente, há muitas opções para investigação dos pacientes com suspeita de DAC que se apresentem com dor torácica. As perguntas essenciais a serem respondidas para estabelecer uma estratégia de investigação são as seguintes: (1) a dor torácica reflete DAC obstrutiva? (2) Quais são os riscos em curto e longo prazo? (3) O paciente deve ser considerado para procedimento de revascularização?

Para pacientes sintomáticos sem história prévia de DAC e ECG em repouso normal ou próximo do normal que sejam capazes de exercitar, as diretrizes conjuntas do American College of Cardiology e da American Heart Association recomendam teste ergométrico padrão (TEP) como estratégia inicial de investigação. As diretrizes sugerem que os pacientes classificados como de baixo risco no TEP (p. ex., aqueles que tenham atingido > 10 equivalentes metabólicos [METs] sem dor torácica ou alterações ECG) devam ser tratados inicialmente com farmacoterapia, e aqueles com achados de alto risco no TEP (ou seja, angina típica com infra de ST > 2 mm em múltiplas derivações, supra de ST durante exercício, queda na pressão arterial ou arritmia ventricular sustentada) sejam encaminhados para angiografia das coronárias.

A prática de testes com exercício em mulheres apresenta dificuldades não encontradas nos homens, refletindo a menor prevalência de DAC obstrutiva em mulheres e as diferenças na acurácia dos testes com esforço em homens e mulheres. Em comparação com os homens, a menor probabilidade pré-teste de doença nas mulheres significa que mais resultados serão falso-positivos. Em alguns desses pacientes, um TEP positivo pode refletir isquemia verdadeira do miocárdio causada por disfunção microvascular das coronárias (a assim chamada *doença microvascular*). Ademais, a incapacidade de muitas mulheres de manter o exercício até atingir a capacidade aeróbia máxima, a maior prevalência de prolapso da valva mitra e de doença microvascular em mulheres, além de outras possíveis razões, também contribuem para as diferenças em relação aos homens. As dificuldades para diagnosticar DAC em mulheres com teste ergométrico levaram a especulações sobre se os exames de imagem com estresse não seriam superiores ao testes ergométrico padrão. Entretanto, dados recentes obtidos com o ensaio WOMEN sugerem que em mulheres sintomáticas de baixo risco, capazes de praticar exercício, o TEP é muito efetivo com estratégia diagnóstica inicial em comparação com o imageamento com radionuclídeo com estresse. As mulheres admitidas no ensaio foram randomizadas para TEP ou imageamento de perfusão com radionuclídeo com exercício. O desfecho primário foi incidência em dois anos de eventos cardíacos adversos maiores, assim definidos como morte por DAC ou hospitalização por síndrome coronariana aguda (SCA) ou insuficiência cardíaca. Ao final de dois anos, não houve diferenças nos eventos cardíacos adversos maiores. Como esperado, o TEP teve custo 48% menor em comparação com o imageamento com radionuclídeo durante exercício.

Os pacientes com risco intermediário a alto na avaliação com TEP (p. ex. exercício de curta duração, dor torácica e/ou infra de ST sem características de alto risco) com frequência necessitarão de testes adicionais, seja imageamento com estresse, seja angioTC não invasiva das coronárias, para avaliação mais acurada do risco clínico. As estratégias de imageamento mais utilizadas nos pacientes com risco intermediário são ecocardiograma e imageamento com radionuclídeos, ambos com estresse. Nesses pacientes, o imageamento com estresse, seja com SPECT, seja com ecocardiograma, mostrou-se capaz de reclassificar de forma acurada os pacientes inicialmente classificados como de risco intermediário com o TEP para risco baixo ou alto (Fig. 270e.15). Essa estratégia em etapas de aplicar inicialmente o TEP de menor custo e reservar os exames de imagem de custo mais alto para refinar a estratificação de risco nos pacientes classificados como de risco intermediário no TEP mostrou-se mais custo-efetiva em comparação com a aplicação de imageamento com estresse ou anatômico rotineiramente como teste inicial.

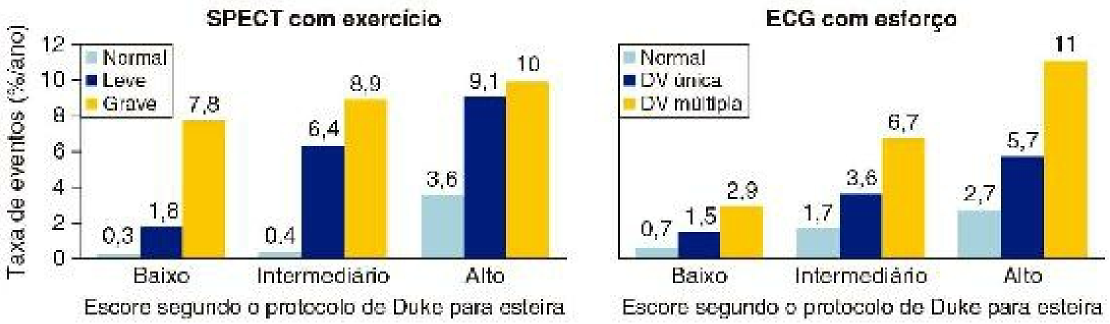

FIGURA 270e.15 Contribuição para a estratificação de risco do imageamento com estresse com base no protocolo de Duke para teste em esteira nos pacientes sob suspeita de doença arterial coronariana. O imageamento com estresse é mais útil no grupo com risco intermediário. DV, doença vascular; ECG, eletrocardiograma; SPECT,

tomografia por emissão de fóton único. *(Reproduzida, com autorização, de R Hachamovitch et al: Circulation 93:905, 1996; and TH Marwick et al: Circulation 103:2566, 2001.)*

Um exame de imagem com estresse é a estratégia inicial recomendada para pacientes incapazes de praticar exercício com carga suficiente e/ou para aqueles com ECG anormal em repouso (p. ex., sinais de hipertrogia ventricular esquerda, bloqueio do ramo esquerdo). É importante ressaltar que os trabalhos mais recentes acerca do uso apropriado de imageamento com radionuclídeos ou com ecocardiograma também consideraram que um exame de imagem pode ser a primeira etapa nos pacientes com risco intermediário a alto de DAC (p. ex., diabéticos, pacientes com disfunção renal), considerando a maior sensibilidade global para diagnóstico de DAC e a maior capacidade de estratificação do risco.

Ao ponderar as possíveis aplicações clínicas das diversas modalidades de imageamento, as evidências comparando os papéis das avaliações da isquemia e da anatomia devem ser consideradas. A partir da discussão anterior, uma angioTC normal é útil por efetivamente excluir a presença de DAC obstrutiva e a necessidade de outros exames, definir baixo risco clínico e simplificar as decisões acerca de encaminhamento para angiografia das coronárias. Contudo, em razão de sua acurácia limitada para definir a gravidade da estenose e predizer isquemia, resultados anormais da angioTC são mais problemáticos para interpretar e para usar como base para definir a necessidade de indicar angiografia invasiva das coronárias e revascularização. Nesses pacientes costuma haver necessidade de testes com estresse sucessivos para determinar a necessidade de revascularização **(Fig. 270e.16)**.

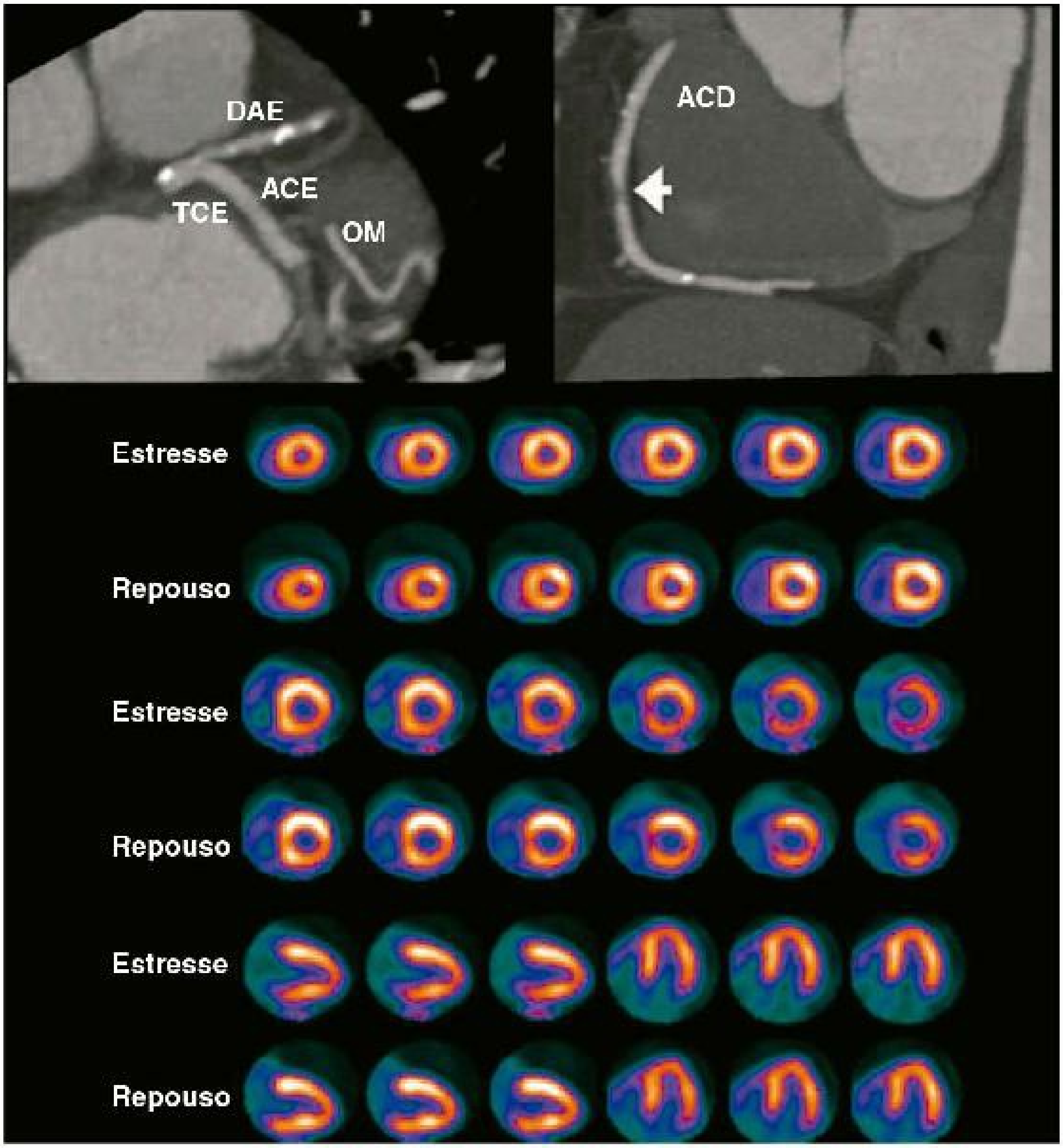

FIGURA 270e.16 Cortes selecionados de imagens de angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias (*painel superior*) e de imagens de perfusão do miocárdio em repouso e sob estresse com tomografia por emissão de pósitron com rubídio-82 (*painel inferior*) obtidas em paciente masculino de 64 anos de idade com angina atípica. As imagens da angioTC demonstram calcificações focais densas no tronco da coronária esquerta (TCE) e descendente anterior esquerda (DAE) e placa não calcificada significativa no segmento médio da artéria coronária direita (ACD; *seta*). As imagens de perfusão do miocárdio não demonstraram evidências de estenose limitadora do fluxo. ACE, artéria circunflexa esquerda; OM, ramo obtuso marginal.

A justificativa para solicitar exame de imagem sob estresse depende da definição de quais pacientes seriam beneficiados com uma estratégia de revascularização definida por estimativas não invasivas do miocárdio em risco em detrimento da definição anatômica do grau de estenose obtida com angiografia. De fato, há evidências de que apenas com a presença de isquemia moderada a grave é possível identificar pacientes com melhora na sobrevida a partir de revascularização. Os pacientes sem isquemia ou com isquemia leve são candidatos melhores para tratamento clínico ideal. Entre as vantagens dessa abordagem estão evitação de cateterismo em excesso com seus custos e riscos associados e a possibilidade de intervenção desnecessária. A acurácia diagnóstica aceitável das abordagens de imageamento com estresse, junto com suas grandes capacidades de estratificação do risco e de obtenção de informações sobre isquemia a fim de identificar os pacientes que se beneficiariam com a revascularização, sugerem um possível papel na estratégia primária de imageamento nos pacientes com risco intermediário a alto de DAC. Embora os dados atuais sugiram acurácia diagnóstica semelhante para SPECT, PET, ecocardiograma e RMC, a escolha da estratégia depende de disponibilidade e da expertise local.

Escolha da estratégia de exames em pacientes com DAC diagnosticada A utilização e a escolha das estratégias de exames em pacientes sintomáticos com DAC definida (i.e., angiografia prévia, infarto do miocárdio prévio, revascularização prévia) difere daquela nos paciente sem DAC prévia. Embora o TEP possa ajudar a distinguir entre dor torácica cardíaca e não cardíaca, o ECG com esforço tem uma série de limitações após infarto do miocárdio e revascularização (especialmente enxerto de *bypass* em coronária). Esses pacientes com frequência apresentam anormalidades ECG em repouso. Além disso, há necessidade clínica de documentar tanto a magnitude quanto a localização da isquemia para que seja possível orientar o tratamento, em especial sobre a necessidade de revascularização direcionada. Consequentemente, dá-se preferência aos exames de imagem na avaliação dos pacientes com DAC conhecida.

Há também diferenças importantes na efetividade dos exames de imagem nesses pacientes. Como discutido anteriormente, a angioTC das coronárias é limitada em pacientes com revascularização prévia. Os pacientes com enxerto de *bypass* coronariano prévio formam um grupo heterogêneo no que se refere à base anatômica da isquemia e suas implicações para as subsequentes morbidade e mortalidade. Além do desgaste do enxerto, a progressão da doença nas artérias coronárias nativas não é incomum em pacientes sintomáticos. Enquanto a angioTC permite visualização excelente dos enxertos de *bypass*, a circulação nativa tende a se tornar fortemente calcificada e geralmente não é um bom alvo para imageamento com angioTC. De forma semelhante, artefatos brilhantes de *stents* metálicos também limitam a aplicabilidade da angioTC das coronárias em pacientes com intervenção percutânea em coronária. Embora os novos materiais utilizados na fabricação dos *stents* possam modificar o papel potencial da angioTC no futuro, é provável que essa modalidade continue não sendo parte da primeira linha de exames nesses pacientes. Se houver indicação de uma estratégia de avaliação anatômica, é preferível encaminhar o paciente diretamente para a realização de angiografia invasiva.

As abordagens de imageamento com estresse são especialmente úteis e preferíveis nos pacientes sintomáticos com DAC confirmada. Assim como ocorre nos pacientes sem episódios prévios de DAC, nos indivíduos sintomáticos com DAC confirmada, exames de imageamento normais também identificam uma coorte de baixo risco. Naqueles com exames de imagem com estresse alterados, o grau de anormalidade mantém correlação direta com o risco pós-teste. Ademais, com as abordagens de imageamento com estresse é possível localizar e quantificar o grau de isquemia (especialmente com exames de imagem da perfusão) e, dessa forma, assistir no planejamento dos procedimentos de revascularização direcionada. Como nos pacientes sem DAC previamente confirmada, a escolha da estratégia de imageamento com estresse depende de disponibilidade e expertise local.

Considerações sobre a estratégia na escolha dos exames em pacientes que se apresentem para atendimento de emergência com queixa de dor torácica Embora a dor torácica aguda seja uma razão frequente para a busca de atendimento de emergência, apenas a minoria desses casos é causada por síndrome coronariana aguda (SCA). As estratégias usadas na avaliação desses pacientes incluem dosagem de novos marcadores cardíacos (p. ex., troponina sérica), teste ergométrico padrão (TEP) e imageamento cardíaco não invasivo. Em geral, aceita-se que o objetivo primário da avaliação é exclusão de SCA e de outros quadros graves, e não para detecção de DAC.

Na maioria dos centros nos EUA, a investigação de rotina para dor torácica aguda inclui a admissão em uma unidade de dor torácica para afastar SCA por meio de ECGs seriados e biomarcadores cardíacos. Em pacientes selecionados, podem-se usar exames complementares com ou sem imagens para melhor estratificação do risco. Nesses pacientes, o ecocardiograma com estresse e o imageamento com radionuclídeos com estresse estão entre as abordagens mais usadas. As forças e fraquezas relativas desses exames foram discutidas anteriormente. Ambas as abordagens mostraram-se efetivas na identificação de pacientes de baixo risco que possam ser liberados com segurança da sala de emergência. A ressonância magnética multiparamétrica cardíaca também se mostrou útil em pacientes com dor torácica aguda. Além da avaliação combinada de função segmentar e global do ventrículo esquerdo, perfusão do miocárdio e viabilidade tecidual, também é possível avaliar a presença de edema do miocárdio e caracterizar o risco do miocárdio secundário à redução do fluxo coronariano **(Vídeo 270e.5)**. Em razão de sua capacidade de testar múltiplos aspectos da fisiologia do miocárdio e da anatomia cardíaca, além de caracterizar o tecido com imagem RTG, a RMC também é útil para o diagnóstico de quadros que podem ser confundidos com SCA (p. ex., miocardite aguda, miocardiopatia de Takotsubo, pericardite) **(Fig.**

270e.17). Assim, a RMC proporciona informações únicas acerca da fisiopatologia do miocárdio dentro do espectro da SCA e é, talvez, a mais versátil de todas as técnicas de imageamento não invasivas. Infelizmente, essa modalidade não se encontra amplamente disponível, mesmo nos centros especializados, e não é considerada como estratégia de primeira linha. A principal desvantagem das estratégias de testes “funcionais” é o tempo despendido associado em geral ao prolongamento no tempo de internação e, consequentemente, ao aumento nos custos.

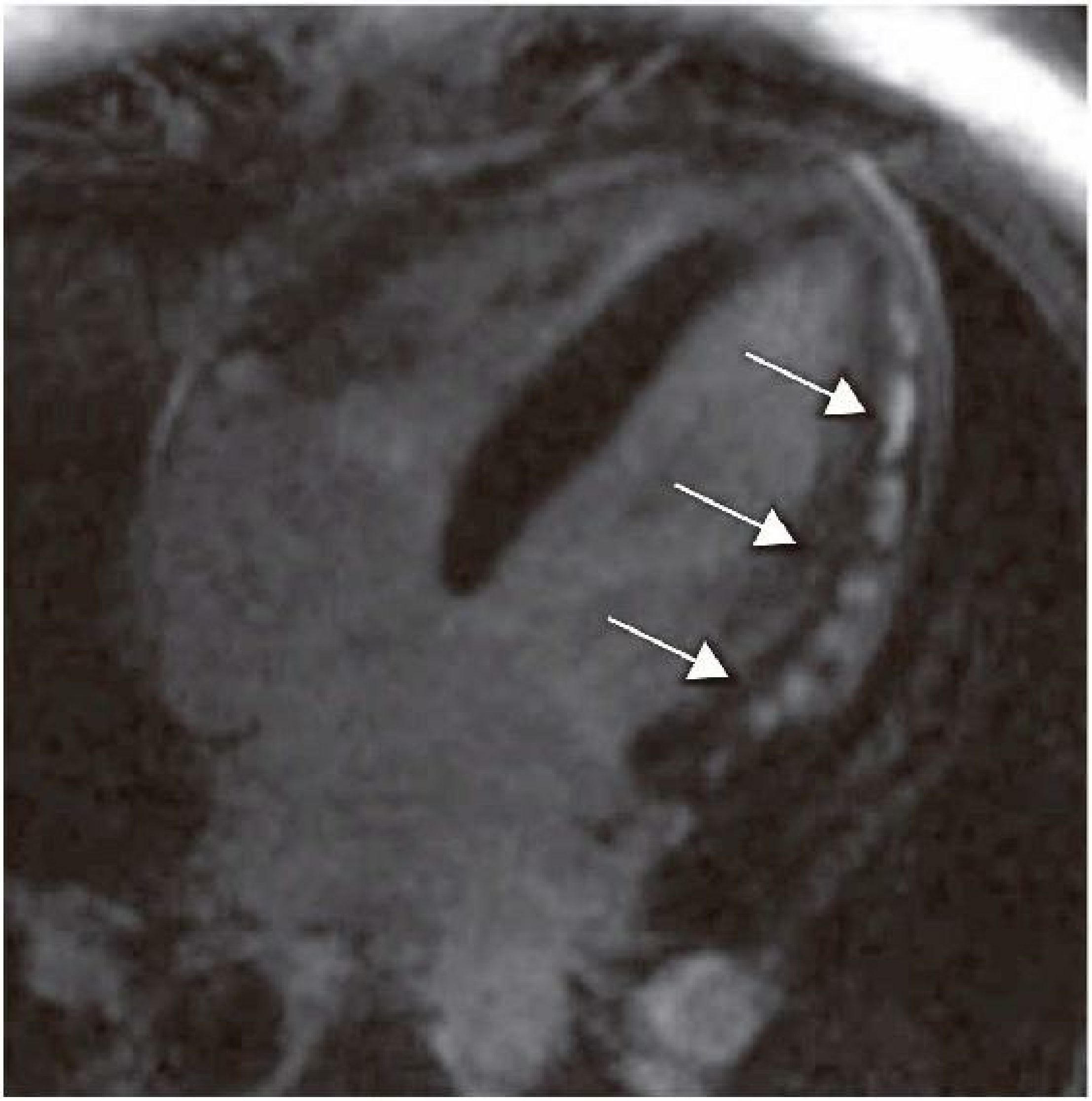

FIGURA 270e.17 Imagem com realce tardio com gadolínio (RTG) no eixo longo do corte de quatro câmaras de paciente com miocardite aguda. Observe que o RTG envolve primariamente a face epicárdica do miocárdio (*setas*), poupando o endocárdio, característica que distingue entre miocardite e infarto do miocárdio, o qual afeta o endocárdio. Observe também os múltiplos focos de RTG, nesse caso afetando a parede lateral do ventrículo esquerdo. A miocardite viral frequentemente se apresenta com esse padrão.

Como discutido anteriormente, a angioTC das coronárias é uma técnica de imageamento rápida e acurada para excluir DAC e adequada para investigação de pacientes com dor torácica aguda **(Fig. 270e.18)**. Vários ensaios unicêntricos e, recentemente, multicêntricos, demonstraram viabilidade, segurança e acurácia da angioTC das coronárias no atendimento de emergência. Foram publicados quatro ensaios randomizados e controlados avaliando a eficácia da angioTC das coronárias como exame inicial comparada à atenção comum (que normalmente inclui imagens obtidas durante estresse). Nesses ensaios os pacientes tinham risco clínico muito baixo. Em geral, não houve óbitos e houve muito poucos infartos do miocárdio sem diferenças entre os grupos. De modo semelhante, não houve diferenças quando foram avaliadas atendimentos em emergência e readmissões hospitalares após alta. Nesses estudos demonstrou-se redução no tempo de permanência com o uso de angioTC das coronárias e, em alguns, houve relato de redução nos custos. Uma observação feita em uma metanálise recente foi a de que, em comparação à rotina comum, mais pacientes designados para angioTC das coronárias foram submetidos a cateterismo cardíaco (respectivamente, 6,3 vs. 8,4%,) e revascularização (respectivamente, 2,6 vs. 4,6%). Esse aumento relativo na frequência de encaminhamento para cateterismo cardíaco e revascularização após angioTC das coronárias em comparação com imageamento com estresse também foi observado em pacientes com síndrome de dor torácica estável.

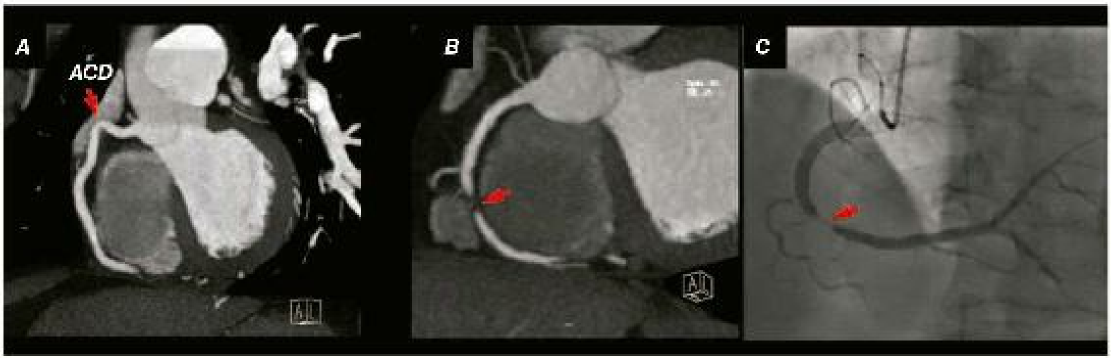

FIGURA 270e.18 Imagens representativas obtidas com angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias em dois pacientes que se apresentaram para atendimento de emergência com dor torácica e biomarcadores negativos. O paciente em ***A*** apresentou coronárias angiograficamente normais; o painel mostra uma visão representativa da artéria coronária direita (ACD). ***B*** e ***C*** mostram estenose significativa correspondente no segmento médio da ACD tanto na angioTC (***B***) quanto na angiografia invasiva (***C***). *(Imagens cortesia do Dr. Quynh Truong, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)*

Considerados em conjunto, os dados disponíveis visivelmente sugerem que nem todos os pacientes que se apresentam com dor torácica aguda necessitam de testes de imagem especializados. Os pacientes com risco clínico muito baixo e biomarcadores negativos (especialmente a dosagem de troponina com alta sensibilidade) podem ser triados com segurança. O uso de exames de imagem em pacientes com risco baixo a intermediário deve ser avaliado com cuidado, em especial dados os dilemas discutidos anteriormente.

CARDIOPATIA VALVAR

Anormalidades em qualquer das quatro estruturas valvares do coração podem causar disfunção cardíaca significativa, insuficiência cardíaca e, até mesmo, morte. Ecocardiograma, RMC e TC cardíaca podem ser usados para avaliação de cardiopatia valvar, embora o ecocardiograma em geral seja considerado o primeiro exame de imagem para investigação de cardiopatia valvar. Além disso, o ecocardiograma é o método de rastreamento com melhor relação custo/efetividade para cardiopatia valvar. Em alguns casos, a RMC pode complementar o ecocardiograma quando a janela acústica se mostrar inadequada, sendo capaz de quantificar o fluxo sanguíneo de forma mais precisa e de proporcionar avaliação complementar das estruturas vasculares adjacentes relevantes para o quadro valvar.

O ecocardiograma pode ser usado para avaliar lesões regurgitantes e estenóticas de qualquer valva cardíaca. Entre as principais indicações de ecocardiograma para avaliação de cardiopatia valvar estão sopros cardíacos identificados no exame físico, dispneia que possa representar cardiopatia valvar, síncope ou pré-síncope e exame pré-operatório em pacientes a serem submetidos à cirurgia de *bypass*. O exame ecocardiográfico padrão deve incluir avaliação qualitativa e quantitativa de todas as valvas, independentemente da indicação, e deve servir como teste de triagem para cardiopatia valvar significativa.

Princípios gerais da avaliação das valvas • ***VISUALIZAÇÃO DIRETA DAS ESTRUTURAS VALVARES*** A visualização direta das estruturas valvares com ecocardiograma bidimensional é a primeira etapa na avaliação valvar. A morfologia das valvas fornece informações úteis acerca da etiologia e da gravidade da patologia valvar. Por exemplo, com a avaliação com imagem bidimensional da valva aórtica é possível identificar o número de folhetos, determinar se a valva é bicúspide ou tricúspide e definir a gravidade da calcificação e o grau de movimentação dos folhetos. De forma semelhante, o aspecto clássico da valva mitral reumática é extremamente útil na determinação da etiologia da estenose mitral e é possível identificar imediatamente a presença de prolapso mitral sem necessidade de quantificação com Doppler.

AVALIAÇÃO DE VALVAS ESTENÓTICAS Como descrito anteriormente neste capítulo, a avaliação de valvas estenóticas em geral inclui a estimativa do gradiente de pressão pela estenose e a determinação da área da valva. Ambos os parâmetros têm valor diagnóstico e prognóstico. Por exemplo, quando o ecocardiograma com Doppler é usado para avaliar a velocidade máxima do fluxo passando pela valva estenótica, esse cálculo fornece uma medida precisa do gradiente instantâneo na valva. Esse gradiente será maior do que o médio, assim como será mais alto que o gradiente pico a pico obtido com o cateterismo cardíaco. Esse gradiente depende do grau de estenose e da função contrátil do ventrículo esquerdo. Os pacientes com disfunção ventricular esquerda significativa podem ter estenose aórtica grave sem que sejam capazes de gerar um gradiente alto pela valva, uma vez que a pressão no interior do ventrículo esquerdo será menor.

A avaliação de valvas estenóticas geralmente requerem a estimativa do gradiente de pressão pela valva e da área da valva. O gradiente de pressão é estimado pela aplicação direta do princípio de Bernoulli, e em geral a fórmula $p = 4v^2$ é suficiente para estimar o gradiente transvalvar. Há vários métodos para estimar a área valvar, incluindo o princípio da continuidade baseado no princípio da conservação da massa. Por esse método, o fluxo é estimado em duas localizações. Por exemplo, para avaliação da área da valva aórtica, medimos o fluxo na região do trato de saída do ventrículo esquerdo e a área da seção transversal dessa região, cujo produto deve ser igual ao do fluxo passando pela valva estenosada e sua área transversal. A estimativa da área da valva mitral em pacientes sob suspeita de estenose mitral também pode ser realizada de diversas formas, incluindo planimetria direta da valva, estimativa com métodos de continuidade, ou, a forma mais usada, o tempo de meia pressão, no qual a gravidade da estenose é estimada pelo tempo necessário para que a pressão – estimada a partir da velocidade do fluxo pela equação de Bernoulli – atinja metade do seu valor original durante o influxo mitral.

AVALIAÇÃO DAS LESÕES REGURGITANTES As lesões regurgitantes costumam ser avaliadas pelo visual, pela morfologia das valvas e por diversos métodos utilizando o Doppler para interrogar a gravidade da regurgitação. A etiologia da regurgitação com frequência pode ser inferida a partir da inspeção visual. Por exemplo, o prolapso dos folhetos da mitral – e, em menos extensão, dos folhetos da valva aórtica – pode ser facilmente visualizado com o ecocardiograma bidimensional. Em geral, a regurgitação valvar pode ser causada por anormalidades nos folhetos das valvas ou por anormalidades no anel e nas estruturas de suporte, e essa distinção pode ser feita visualmente com o ecocardiograma transtorácico (ver discussão adiante).

A quantificação da regurgitação valvar é mais difícil de ser feita com ecocardiograma em comparação com a quantificação das estenoses valvares. Os métodos com base no Doppler são mais adequados para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo do que o volume do fluxo. A técnica mais usada para avaliar a gravidade de uma insuficiência valvar é a estimativa do fluxo com Doppler colorido, que é qualitativa. Métodos mais quantitativos, como a área de superfície de isovelocidade proximal (PISA) (ver adiante) permitem avaliação mais acurada da regurgitação e permitem estimar a fração regurgitante e a área efetiva do orifício regurgitante, mas são menos usados. A avaliação de lesões regurgitantes com RMC também tem diversas vantagens (ver adiante).

Avaliação de estenose aórtica A estenose aórtica, uma das formas mais comuns de cardiopatia valvar, na maioria dos casos decorre de calcificação valvar gradualmente progressiva em valvas normais e congenitamente anormais. A avaliação da estenose aórtica normalmente é feita com ecocardiograma, embora tenham sido desenvolvidas técnicas para avaliação quantitativa da estenose aórtica com RMC que vêm sendo mais usadas na última década. A avaliação ecocardiográfica costuma iniciar com a inspeção visual da valva, normalmente via janela paraesternal nos cortes pelos eixos longo e curto. Isso permite a avaliação da morfologia valvar, se tricúspide,bicúspide ou alguma variante, o grau de calcificação dos folhetos e sua mobilidade.

A valva aórtica normal é formada por três folhetos ou cúspides: a coronária direita, a coronária esquerda e a não coronária. Anormalidades das cúspides formam algumas das anomalias congênitas mais comuns no coração, sendo a mais comum a valva aórtica bicúspide, com dois folhetos de abertura em vez de três (Fig. 270e.19). A valva aórtica pode ser visualizada no ecocardiograma, embora algumas vezes possa ser difícil distinguir a verdadeira valva bicúspide de variantes, incluindo a presença de vestígios da comissura (rafe). A valva aórtica bicúspide, uma das anomalias congênitas mais comuns, predispõe tanto à estenose quanto à insuficiência aórticas.

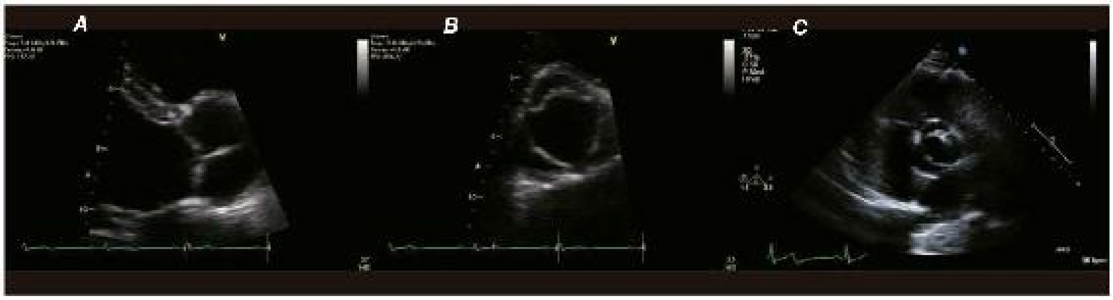

FIGURA 270e.19 Valva aórtica normal na visão paraesternal pelo eixo longo (***A***) e pelo eixo curto (***B***), e valva aórtica bicúspide com a orientação característica das cúspides nas posições 10 horas e 4 horas (***C***).

Como discutido anteriormente, o grau da estenose aórtica é avaliado por meio da estimativa do gradiente de pressão transvalvar e pela área da valva. Os pacientes com estenose aórtica pelo menos moderada apresentam velocidade máxima instantânea igual ou superior a 3,0 m/s, frequentemente acima de 4,0 m/s, correspondendo a gradientes pressóricos de 36 e 64 mmHg, respectivamente. Como os gradientes pressóricos transvalvares podem ser subestimados em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave, a estimativa da área da valva pelo princípio da continuidade é a técnica mais precisa para avaliação da gravidade da estenose. Entretanto, a avaliação de pacientes com a chamada estenose aórtica de baixo fluxo ou baixo gradiente pode ser difícil e requerer restes provocativos, como o ecocardiograma com dobutamina. Nesses casos, é importante distinguir se a valva é de fato capaz de se abrir mais ou se está se comportando como valva estenótica em razão do baixo gradiente pressórico.

Estenoses com área valvar aórtica inferior a 1,0 cm^2 em geral são consideradas graves e, com área inferior a 0,6 cm^2, são consideradas críticas. Como os pacientes com boa função ventricular esquerda frequentemente toleram estenoses aórticas graves por um período considerável, não se deve usar apenas a área valvar ou o gradiente para determinar se um paciente específico deve ser encaminhado para cirurgia valvar aórtica, decisão esta de caráter clínico.

Alguns pacientes com aparente estenose aórtica na verdade apresentam obstrução subvalvar ou, até mesmo, supravalvar. A forma clássica de estenose aórtica subvalvar é a miocardiopatia hipertrófica, mas esse quadro em geral é facilmente distinguível da estenose aórtica ao ecocardiograma, uma vez que é possível visualizar a abertura dos folhetos valvares durante a sístole. As membranas subaórticas podem se comportar de forma muito semelhante às da estenose de folhetos valvares, e as membranas, elas próprias, podem ser muito finas e difíceis de visualizar, embora as presenças de sopro e de gradiente transvalvar com folhetos valvares que pareçam se abrir normalmente sejam altamente sugestivas de membrana. A estenose aórtica supravalvar, embora extremamente rara, também pode ocorrer.

O surgimento da intervenção transcateter na valva aórtica como opção terapêutica para pacientes com estenose aórtica grave que não sejam candidatos ideais à substituição cirúrgica da valva resultou em um papel clínico muito importante para o imageamento multimodal. O imageamento tem papel essencial no planejamento anterior, na otimização do implante durante o procedimento e no acompanhamento desses pacientes. A TC tem papel importante na definição da elegibilidade do sítio de acesso proposto (angioTC de aorta e artérias ilíacas) e na definição das relações anatômicas entre valva aórtica e raiz da aorta, ventrículo esquerdo e óstios das coronárias. A TC cardíaca e o ecocardiograma transesofágico também são usados para definir o tamanho do dispositivo. O ecocardiograma transesofágico é usado durante a implantação do dispositivo para assegurar a combinação ideal prótese-paciente, para avaliar a posição da prótese e seu funcionamento após o implante, e para identificar complicações imediatas (p. ex., insuficiência aórtica, vazamento paravalvar resultante de desajuste entre paciente e prótese). O ecocardiograma é a modalidade de imagem preferencial para vigilância em longo prazo.

Avaliação da insuficiência aórtica Para a investigação da insuficiência aórtica é preciso avaliar a estrutura da valva aórtica. A insuficiência aórtica é comum nos pacientes com anormalidades congênitas da valva aórtica, sendo a mais comum a valva aórtica bicúspide. A insuficiência aórtica também ocorre em conjunto com estenose aórtica, e não é incomum que pacientes apresentem estenose e insuficiência aórticas, ambas graves. As anormalidades congênitas dos folhetos aórticos, como valva aórtica bicúspide, são causas comuns de insuficiência aórtica. A dilatação da raiz da aorta, como ocorre em pacientes com hipertensão arterial e outros distúrbios em que é possível ocorrer essa dilatação, também pode causar regurgitação aórtica, mesmo quando os folhetos valvares são intrinsecamente normais, em razão de coaptação deficiente das cúspides valvares. A dilatação da raiz da aorta é comum em pacientes com insuficiência aórtica, tanto como causa quanto como lesão coexistente, e a raiz da aorta e a aorta ascendente devem ser medidas e acompanhadas nesses pacientes **(Fig. 270e.20)**.

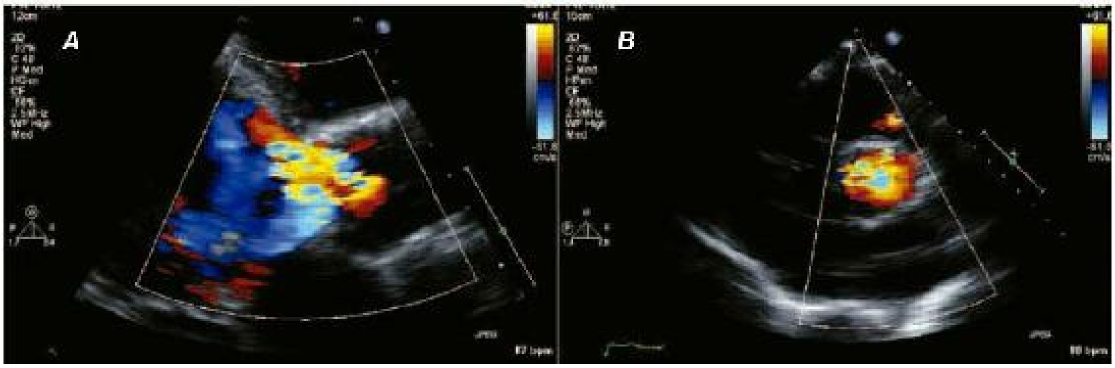

FIGURA 270e.20 Regurgitação aórtica visualizada com Doppler de fluxo colorido na janela paraesternal nos eixos longo (*A*) e curto (*B*).

Como, ao longo do tempo, a insuficiência aórtica pode resultar em dilatação do ventrículo esquerdo terminando com prejuízo da função ventricular, a atenção ao paciente com regurgitação aórtica requer avaliações seriadas das dimensões e funções ventriculares. Os pacientes cujos ventrículos dilatem além de diâmetro sistólico final de 5,5 cm, ou cuja FEVE fique abaixo do normal, têm risco significativamente mais alto de morte ou de insuficiência cardíaca, e esses parâmetros costumam ser usados para decidir sobre a necessidade de cirurgia valvar. A quantificação da regurgitação propriamente dita pode ser feita com alguns métodos. O mais usado continua sendo a avaliação visual semiquantitativa de largura e profundidade do fluxo regurgitante com Doppler colorido. O diâmetro do jato, como medida proporcional ao diâmetro do trato de saída do ventrículo esquerdo proximal à valva, representa um dos índices mais confiáveis para avaliar a gravidade, mantendo boa correlação com a avaliação angiográfica usada como referencial. De forma semelhante, a *vena contracta*, que representa o menor diâmetro do fluxo regurgitante ao nível da valva, pode ser usada para avaliar a gravidade da insuficiência aórtica. Outros métodos utilizando Doppler são avaliação do tempo de meia pressão ou velocidade de declínio do gradiente de pressão entre aorta e ventrículo esquerdo, uma medida de acuidade da regurgitação aórtica, e avaliação da reversão do fluxo aórtico na aorta descendente. O volume regurgitante pode ser calculado comparando-se o fluxo que passa pelas valvas aórtica e pulmonar, supondo que a valva pulmonar seja competente.

A RMC oferece algumas vantagens sobre o ecocardiograma na avaliação da regurgitação aórtica. A RMC pode ser mais acurada que o ecocardiograma para avaliar pequenas alterações nas dimensões ou nas funções cardíacas que podem ocorrer ao longo do tempo em pacientes com insuficiência aórtica. Ademais, as técnicas de RMC são capazes de quantificar de forma muito precisa o volume regurgitante em pacientes com insuficiência aórtica, uma notória limitação do ecocardiograma. A RMC também é capaz de obter imagens tridimensionais das dimensões da aorta e, em alguns casos, é útil para determinar a etiologia da regurgitação ou para monitorar o paciente (Fig. 270e.21 e Vídeo 270e.6).

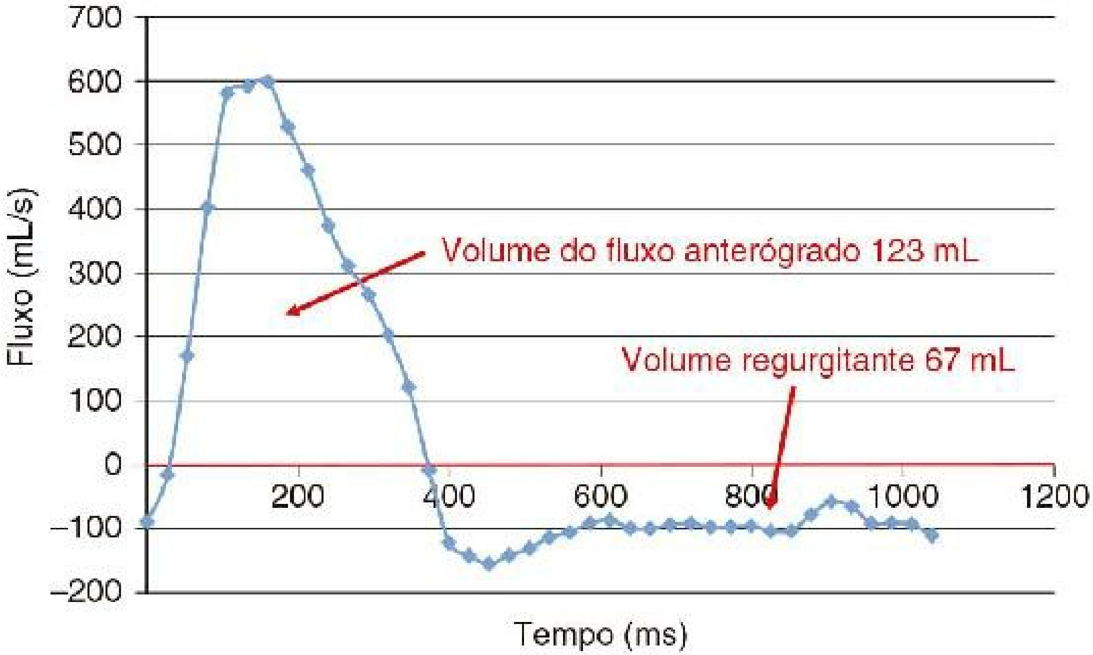

FIGURA 270e.21 A curva de fluxo resultante gerada a partir de imagem com contraste de fase revela fluxo anterógrado de 123 mL e volume regurgitante de 67 mL, produzindo uma fração regurgitante de 54% a indicar insuficiência aórtica grave.

Avaliação da insuficiência mitral A valva mitral normal mitral é formada por um folheto anterior e um posterior em uma configuração em forma de sela (Fig. 270e.22). Os folhetos encontram-se fixados aos músculos papilares via cordoalha tendínea inseridas na face ventricular dos folhetos. É possível haver regurgitação mitral em razão de anormalidades nos folhetos, na estrutura da cordoalha, no ventrículo, ou por qualquer combinação dessas (Fig. 270e.23).

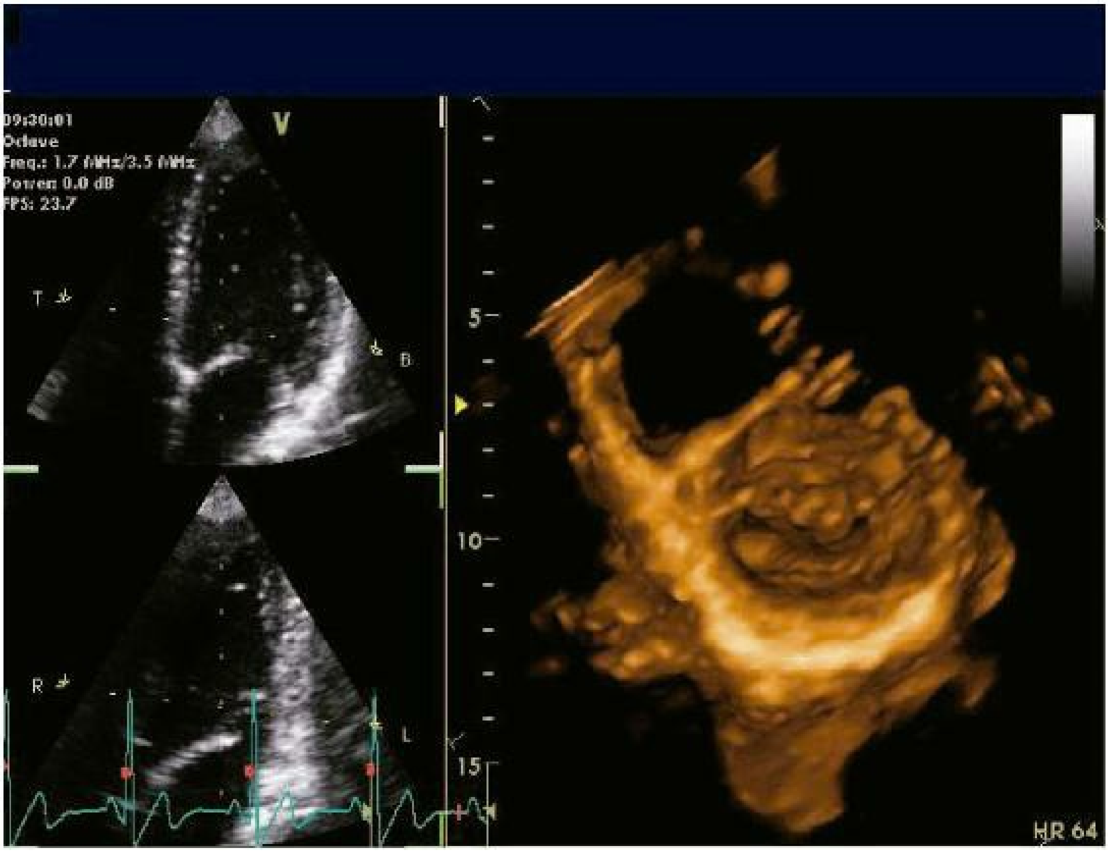

FIGURA 270e.22 Valva mitral normal em imagens bidimensionais (*à esquerda*) e tridimensionais (*à direita*).

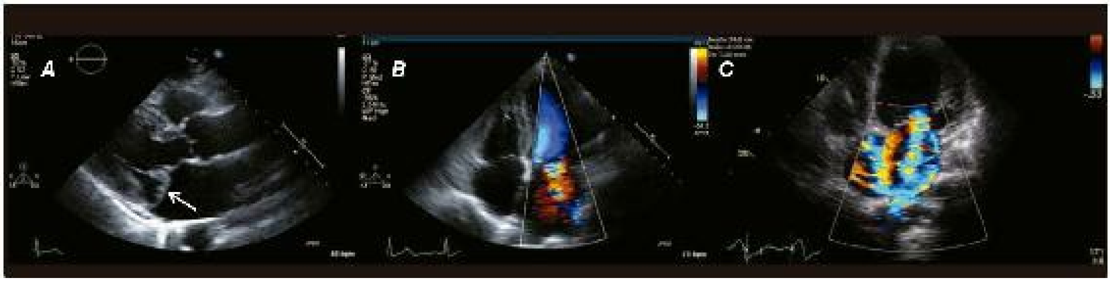

FIGURA 270e.23 ***A.*** Prolapso de valva mitral com folheto posterior sofrendo prolapso para atrás do plano do folheto anterior (*seta*). ***B.*** Fluxo ao Doppler colorido revelando regurgitação mitral em paciente com prolapso da valva mitral. ***C.*** Regurgitação mitral funcional grave em paciente com dilatação do ventrículo esquerdo.

O prolapso de valva mitral no qual um dos folhetos se move para atrás do plano do outro folheto pode ser causado por degeneração mixomatosa das valvas e redundância das cúspides, ruptura da estrutura da cordoalha secundária a doença degenerativa ou ruptura ou disfunção do músculo papilar seguindo-se a infarto do miocárdio. É possível visualizar os jatos regurgitantes utilizando análise do fluxo com Doppler colorido. A velocidade dos jatos regurgitantes é determinada pelo gradiente de pressão entre as duas câmaras. Essa velocidade tende a ser muito alta para as lesões regurgitantes do lado esquerdo, incluindo as insuficiências mitral e aórtica, o que resulta em jatos turbulentos ao Doppler colorido **(Fig. 270e.23)**. A estimativa visual ao Doppler colorido geralmente é adequada para avaliação qualitativa da gravidade da insuficiência, mas é possível que essa seja sub ou superestimada, em particular quando os jatos regurgitantes são muito excêntricos. Por esse motivo, em geral recomenda-se avaliação quantitativa, especialmente quando se estiver tomando decisões clínica sobre intervenção cirúrgica. O método PISA costuma ser usado para avaliação quantitativa da gravidade da insuficiência mitral. Esse método está baseado na estimativa de velocidade da aceleração do fluxo a uma determinada distância proximal à valva assumindo-se que o fluxo acelera em hemisférios concêntricos.

Assim como na insuficiência aórtica, a avaliação de estrutura e função ventriculares é parte integrante da investigação da insuficiência mitral. Embora alguns pacientes tenham regurgitação mitral em razão de anormalidades intrínseca da própria valva, outros se apresentam com valva relativamente normal e regurgitação secundária à dilatação e ao remodelamento do ventrículo esquerdo. A chamada insuficiência mitral funcional costuma ser secundária ao deslocamento apical dos músculos papilares em um ventrículo dilatado, resultando em tração dos folhetos da mitral em direção à ponta do coração e falha na coaptação durante a sístole com regurgitação relativamente central pela valva mitral. Em geral, esse tipo de insuficiência mitral pode ser diferenciado da doença valvar intrínseca, e o tratamento cirúrgico ou a via do procedimento pode ser diferente para as duas condições. O conhecimento da etiologia da regurgitação mitral pode ser importante para o planejamento da abordagem cirúrgica da valva mitral. Além disso, os novos procedimentos para tratamento da valva mitral podem ser diferentes dependendo da etiologia.

A dilatação ventricular é um preditor importante da evolução nos pacientes com regurgitação mitral por qualquer causa. É importante perceber que, em um paciente com insuficiência mitral significativa, uma grande parte do sangue sendo ejetado pelo ventrículo esquerdo a cada batimento é regurgitante, o que eleva artificialmente a fração de ejeção. Assim, uma fração de ejeção de 55% em paciente com insuficiência mitral grave pode, na realidade, representar uma redução substancial na função sistólica do miocárdio.

A RMC pode ser útil na avaliação da insuficiência mitral em um subgrupo de pacientes quando a avaliação ecocardiográfica se mostrar inadequada. Com a RMC é possível quantificar diretamente o volume do jato regurgitante mitral ou quantificar indiretamente esse volume, medindo-se a diferença entre volume sistólico ventricular e fluxo anterógrado aórtico.

Avaliação de estenose mitral A doença reumática mitral continua a ser a causa mais comum de estenose mitral, embora também seja possível sua ocorrência em razão de calcificação intensa dos folhetos da mitral. A estenose mitral reumática tem um aspecto peculiar caracterizado por fixação das pontas dos folhetos e flexibilidade relativa dos folhetos propriamente ditos, resultando em deformação em taco de hóquei, em particular do folheto anterior **(Fig. 270e.24)**. O estreitamento do orifício da mitral obstrui o fluxo entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo, resultando em aumento da pressão atrial esquerda, que é transmitida retrogradamente à vasculatura pulmonar e às câmaras direitas do coração. Quando há suspeita de estenose mitral, o ecocardiograma pode ser útil para determinar a etiologia (especificamente se reumática ou não), estimar área da valva e o gradiente transvalvar, interrogar o átrio esquerdo e avaliar dimensões e função do ventrículo esquerdo. A avaliação do tamanho do átrio esquerdo e da dimensão e função do ventrículo esquerdo é particularmente útil para determinar a gravidade da estenose mitral.

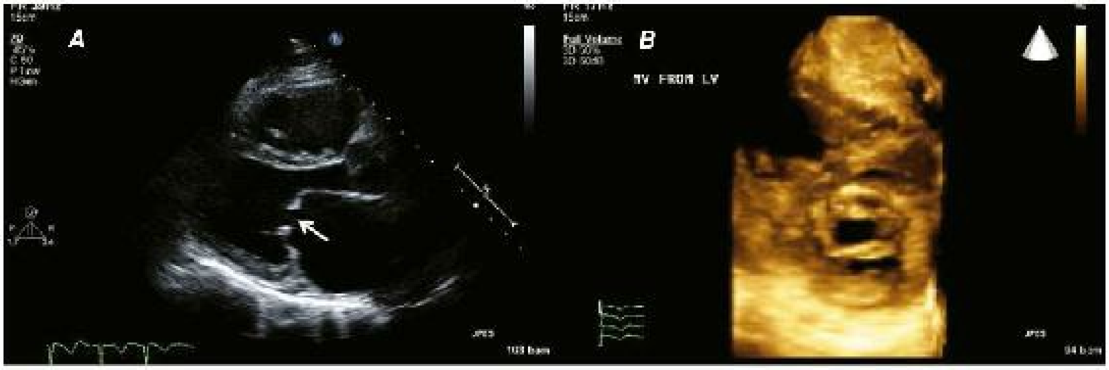

FIGURA 270e.24 ***A.*** Estenose mitral reumática mostrando folhetos flexíveis presos nas pontas (*seta*). Observe o átrio esquerdo caracteristicamente aumentado. ***B.*** Estenose mitral visualizada com ecocardiograma tridimensional.

INFARTO DO MIOCÁRDIO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Papel das imagens no infarto do miocárdio Os exames de imagem podem ser particularmente úteis no acompanhamento imediato e no seguimento em longo prazo de pacientes vítimas de infarto do miocárdio. Como discutido anteriormente neste capítulo, a RMC é a melhor técnica avaliação direta do miocárdio infartado. O RTG por RMC proporciona definição precisa de extensão e morfologia do infarto. Em um estudo multicêntrico recente, com o imageamento com RTG por RMC identificou-se precisamente a localização do infarto e detectaram-se infartos agudos e crônicos com sensibilidades, respectivamente, de 99 e 94%. Com resolução espacial em plano de 1,5-2 mm e elevada relação contraste-ruído, o RTG na RMC apresenta excelente sensibilidade para detecção de pequenas áreas de fibrose no miocárdio. Ademais, regiões de obstrução microvascular (sem refluxo) podem ser identificadas como áreas densas hipocaptantes no centro de uma região brilhante de infarto. A presença de RTG e obstrução microvascular são ambos marcadores de maior risco clínico.

Não obstante o ecocardiograma seja frequentemente usado para avaliar a função do miocárdio logo após infarto, o fenômeno do miocárdio hibernante é comum na fase inicial que se segue ao infarto, especialmente em pacientes submetidos a terapia de revascularização. Nesses pacientes, é comum haver recuperação parcial ou total da função ventricular no prazo de alguns dias, o que faz a estimativa precoce da fração de ejeção poder ser enganosa. Nos pacientes com infarto do miocárdio não complicado, os exames de imagem em geral podem ser postergados por alguns dias para que a avaliação da função cardíaca seja mais acurada, incluindo movimento segmentar da parede **(Fig. 270e.25)**.

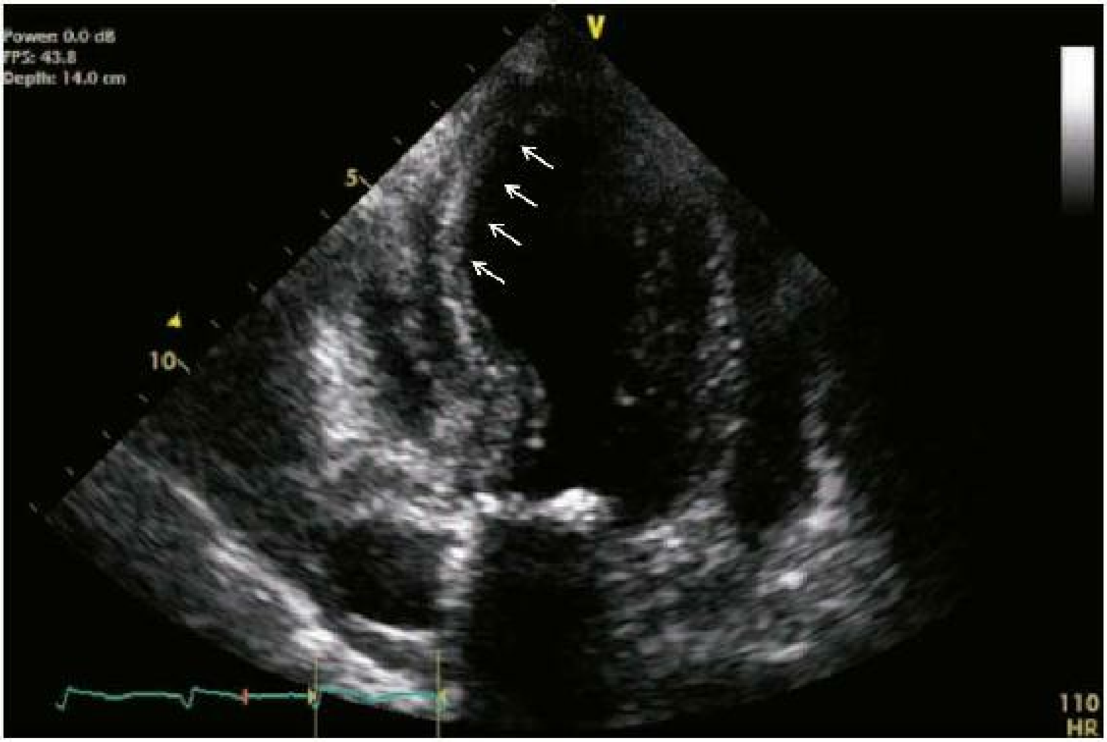

FIGURA 270e.25 Infarto agudo do miocárdio na distribuição da artéria descendente anterior esquerda no final da sístole revelando região acinética (*setas*).

O ecocardiograma é o melhor método para avaliação de pacientes sobre os quais haja suspeita de complicações mecânicas após infarto do miocárdio. Aqui incluem-se regurgitação mitral secundária à disfunção ou à ruptura da cabeça do músculo papilar, defeito no septo ventricular ou, até mesmo, ruptura cardíaca. A ausculta de um novo sopro sistólico intenso deve levantar suspeita de insuficiência mitral grave ou de defeito no septo ventricular. Enquanto a ruptura cardíaca costuma ser catastrófica, as rupturas contidas, também conhecidas como pseudoaneurismas, podem ocorrer, e o diagnóstico precoce com tratamento cirúrgico é a melhor forma de maximizar a sobrevida. A presença de trombo no espaço pericárdico pós-infarto do miocárdio deve levantar imediatamente suspeita de ruptura do miocárdio, o que representa uma emergência cirúrgica.

Após infarto do miocárdio, alguns pacientes apresentam dilatação e disfunção progressivas do ventrículo esquerdo, o denominado remodelamento cardíaco. A avaliação de função cardíaca e movimento segmentar da parede é útil no período de seguimento, em geral entre 1 e 6 meses após o infarto. A persistência de disfunção sistólica ventricular esquerda é usada como parâmetro para definir o tipo de terapia (p. ex., inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensiva costumam ser prescritos aos pacientes com disfunção sistólica após infarto do miocárdio).

Em pacientes com infarto agudo ou subagudo do miocárdio, a investigação de isquemia residual e/ou de viabilidade às vezes é importante clinicamente, em especial entre aqueles pacientes com sintomas recorrentes após infarto do miocárdio **(Fig. 270e.26)**. Todas as técnicas de imageamento cardíaco fornecem informações acerca de isquemia e viabilidade do miocárdio. Na ausência de ensaios definitivos com avaliações diretas comparando as técnicas em grandes séries de pacientes, ainda há incerteza acerca das acurácias relativas dos métodos para predição funcional e para prognosticar o benefício a ser obtido com procedimento de revascularização. Assim, deve-se utilizar cautela na interpretação da acurácia diagnóstica relativa de cada tecnologia de imageamento. De qualquer forma, os dados disponíveis sugerem que o imageamento com radionuclídeo, especialmente a PET, é altamente sensível, com valor preditivo negativo superior ao do ecocardiograma com dobutamina. Por outro lado, o ecocardiograma com dobutamina tende a estar associado a maiores especificidade e valor preditivo positivo em comparação com os métodos de imageamento com radionuclídeos. A experiência com RMC sugere que esse exame ofereça acurácia preditiva semelhante àquela encontrada com o ecocardiograma com dobutamina.

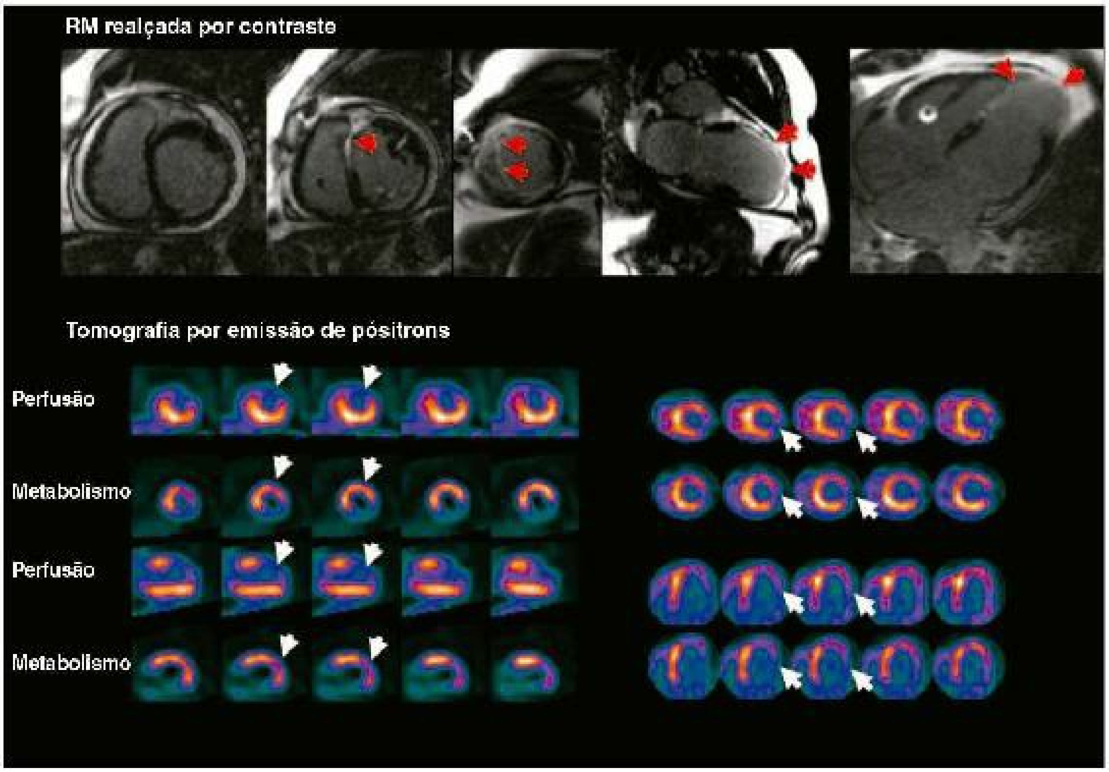
RM realçada por contraste
Tomografia por emissão de pósitrons
Perfusão
Metabolismo
Perfusão
Metabolismo

FIGURA 270e.26 Exemplos de padrões de viabilidade do miocárdio obtidos por ressonância magnética (RM) e tomografia com emissão de pósitrons (PET) em três pacientes com doença arterial coronariana. O *painel superior* revela área extensa com realce tardio de gadolínio (áreas brancas brilhantes) envolvendo as paredes anterior, septal e apical do ventrículo esquerdo (*setas*), consistentes com fibrose e inviabilidade do miocárdio. O *painel inferior esquerdo* apresenta imagens de perfusão do miocárdio com rubídio-82 e ^{18}F-fluorodeoxiglicose (FDG) revelando uma falha grande e grave de perfusão nas paredes anterior, anterolateral e apical, indicando metabolismo de glicose preservado (a assim chamada *perfusão-metabolismo discordantes*) consistente com miocárdio viável. O *painel inferior direito* mostra imagens semelhantes obtidas com PET demonstrando redução concordante na perfusão e metabolismo (a chamada *perfusão-metabolismo concordantes*) na parede lateral, consistente com miocárdio inviável.

Papel do imageamento na insuficiência cardíaca de início recente O ecocardiograma geralmente é um exame de primeira linha em pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca de início recente. Como discutido anteriormente, esse exame permite avaliação direta da função ventricular e pode auxiliar a distinguir entre pacientes com redução na fração de ejeção daqueles com fração de ejeção preservada. Ademais, ele fornece informações adicionais sobre a estrutura, incluindo interrogação de valvas, miocárdio e pericárdio.

Embora seja comum realizar angiografia das coronárias nos pacientes com redução da fração de ejeção, a determinação da etiologia da insuficiência cardíaca em um dado paciente pode ser difícil, mesmo quando há DAC obstrutiva angiograficamente confirmada. De fato, pacientes com insuficiência cardíaca e sem DAC angiograficamente confirmada podem apresentar angina típica ou anormalidades segmentares no movimento da parede nos exames de imagem não invasivos, enquanto pacientes com DAC obstrutiva confirmada angiograficamente podem não ter sintomas de angina nem história de infarto do miocárdio. Assim, a classificação apropriada para cada paciente nem sempre é evidente e muitas vezes requer informações complementares obtidas com angiografia das coronárias ou com imageamento não invasivo. O imageamento com radionuclídeo e o ecocardiograma com estresse podem ser úteis para definir a extensão e a gravidade da isquemia induzível do miocárdio, assim como sua viabilidade. A RMC multiparamétrica pode ser bastante útil no diagnóstico diferencial das etiologias da insuficiência cardíaca. Além de quantificar volumes e função ventriculares direito e esquerdo, a RMC fornece informações sobre isquemia e cicatriz miocárdicas. O padrão de RTG ajuda a diferenciar entre infarto (geralmente iniciado no subendocárdio e envolvendo o território da coronária) e outras formas infiltrativas ou inflamatórias de miocardiopatia (que em geral envolvem as camadas meso e subepicárdicas sem respeitar a distribuição da coronária) **(Fig. 270e.27)**. Além disso, com o exame é possível investigar a presença de edema no miocárdio (p. ex., miocardite) e quantificar o depósito de ferro no miocárdio, fonte potencial de intoxicação cardíaca. Na miocardiopatia infiltrativa, como a amiloidose, caracteristicamente observa-se padrão restritivo (aumento atrial bilateral e aumento da espessura da parede em ambos os ventrículos). Nos pacientes com amiloidose cardíaca a RMC com frequência revela um padrão característico de infiltração difusa do endocárdio de átrio e ventrículo esquerdos **(Fig. 270e.27)**. A miocardiopatia hipertrófica apresenta graus variáveis de aumento da espessura ventricular e em geral observa-se obstrução do fluxo de saída e intenso RTG nas regiões com hipertrofia acentuada **(Fig. 270e.28)**. Com a RMC também é possível quantificar o conteúdo de ferro nos pacientes em risco de miocardiopatia por sobrecarga de ferro **(Vídeo 270e.7)**.

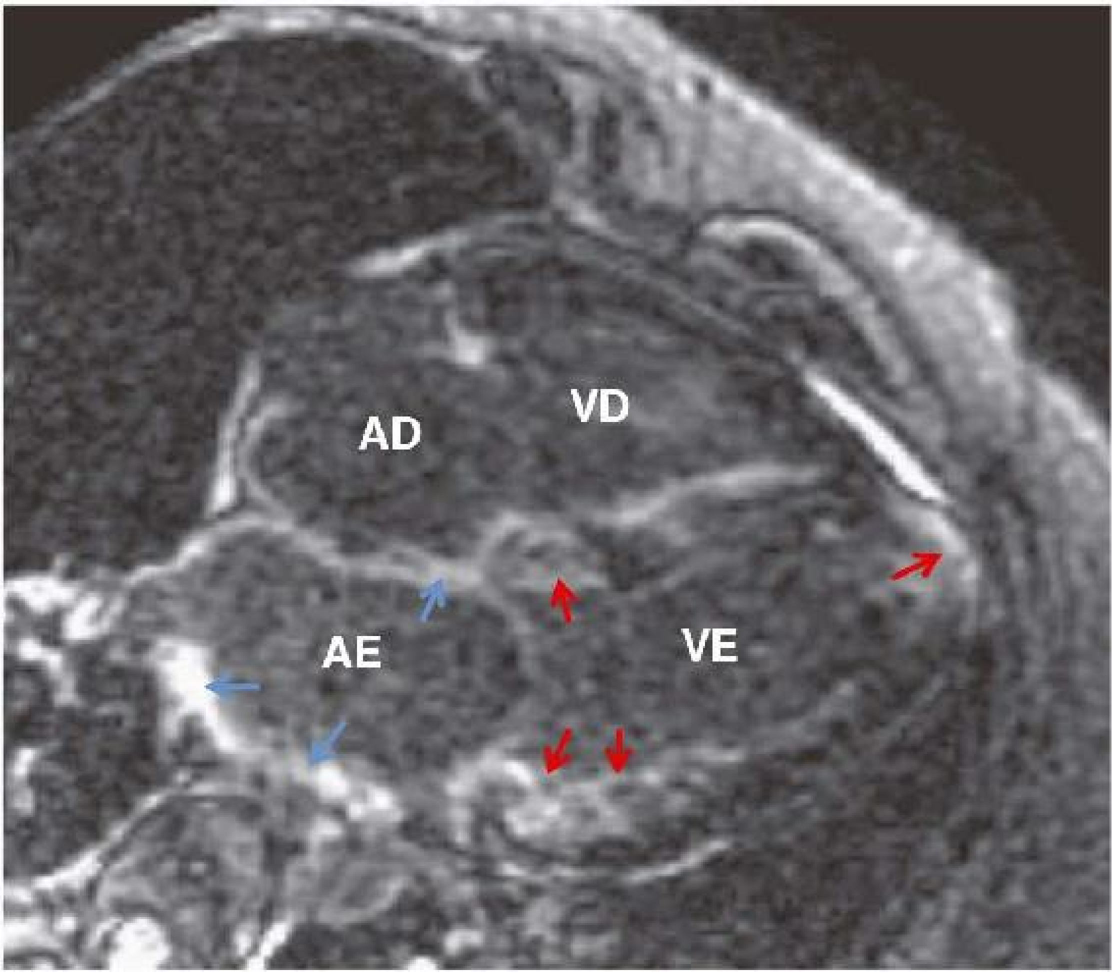

FIGURA 270e.27 Um caso de amiloidose cardíaca. Observe nessa imagem com realce tardio de gadolínio que há muitos focos de acúmulo de gadolínio no miocárdio do ventrículo esquerdo (VE) (*setas vermelhas*), assim como nas paredes do átrio esquerdo (AE) (*setas azuis*). A espessura das paredes VE está acentuadamente aumentada, e ambos os átrios estão dilatados, o que é consistente com morfologia restritiva cardíaca. O sinal de sangue acumulado foi reduzido após a injeção do contrate, o que é consistente com uma alta carga de doença amiloide em outros órgãos o que faz a concentração de gadolínio no sangue cair rapidamente. AD, átrio direito; VD, ventrículo direito.

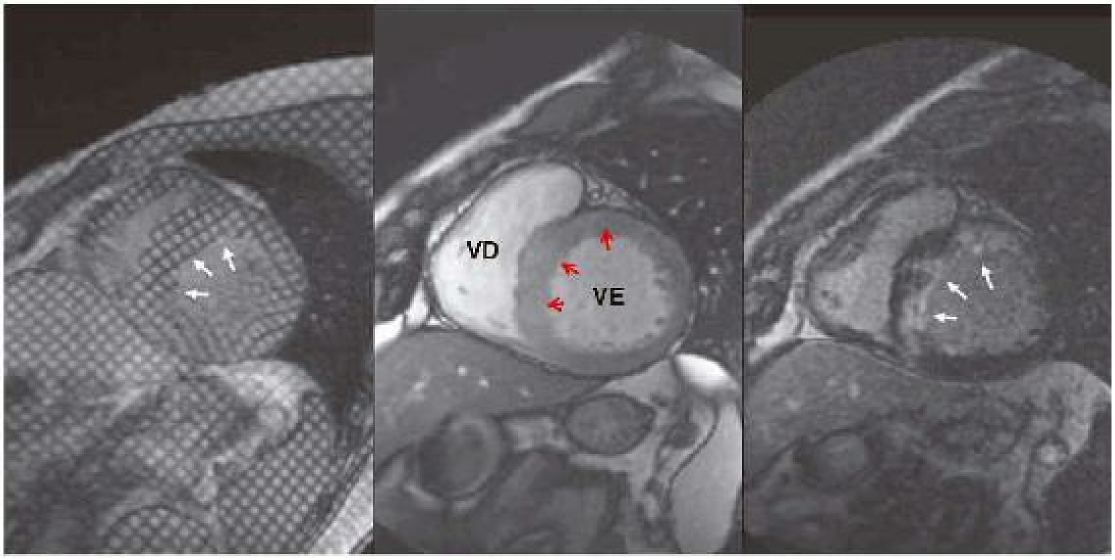

FIGURA 270e.28 Nessa figura são apresentadas três técnicas de sequência de pulsos por ressonância magnética frequentemente usadas para avaliar pacientes com miocardiopatia hipertrófica, todas dispostas no plano médio do eixo curto. O *painel central* revela que o ventrículo esquerdo (VE) apresenta espessamento acentuado da parede, especialmente no septo VE (*setas vermelhas*). Esse achado foi concordante com a presença de regiões com realce tardio de gadolínio (RTG), consistente com fibrose desses segmentos (*painel à direita, setas brancas*). O *painel à esquerda* mostra marcação do miocárdio em modo cine no mesmo plano de corte. A marcação do miocárdio é usada para avaliar a deformação intramiocárdica interrogando a distorção da trama miocárdica durante a sístole. Nesse caso, apesar do espessamento radial da parede durante a sístole parecer normal, a deformação do miocárdio avaliada pela distorção da trama foi considerado reduzida (*painel à esquerda, setas brancas*). Esse achado é consistente com desarranjo substancial das miofibrilas nos segmentos anterior e anterosseptal nesse paciente. VD, ventrículo direito.

A imagem metabólica com PET tem um papel complementar na avaliação das miocardiopatias, em especial da sarcoidose. Nos pacientes sob suspeita de sarcoidose cardíaca, a presença de captação focal e/ou difusa de glicose ajuda a identificar as áreas com sarcoidose ativa. Além disso, para pacientes recebendo terapia imunossupressora, a PET costuma ser usada para monitorar a resposta terapêutica **(Fig. 270e.29)**. Nos pacientes com miocardiopatia isquêmica, o imageamento com radionuclídeos em geral e a PET em particular são frequentemente usados para quantificar a presença e determinar a extensão da isquemia e avaliar a viabilidade do miocárdio a fim de auxiliar na decisão de indicar revascularização do miocárdio **(Fig. 270e.26)**.

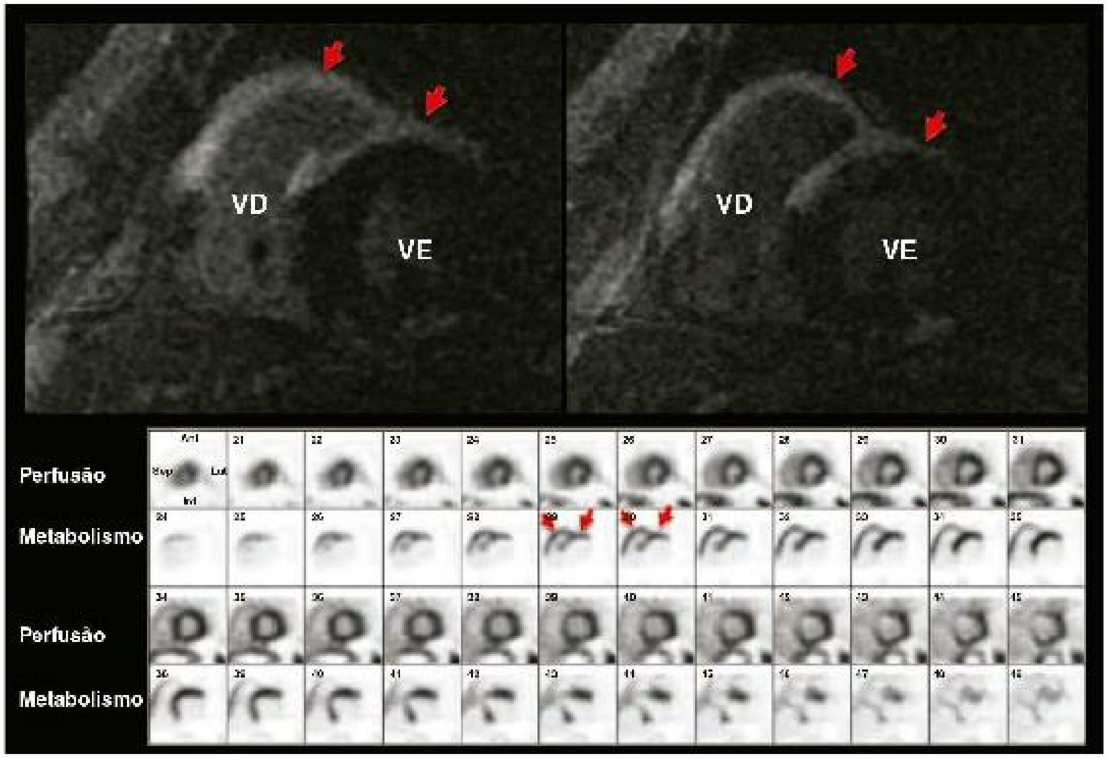

FIGURA 270e.29 Imagens representativas de ressonância magnética cardíaca (RMC; *painel superior*) e de tomografia por emissão de pósitrons (PET; *painel inferior*) de paciente masculino de 45 anos de idade que se apresentou com bloqueio cardíaco completo. As imagens de RMC revelam realce tardio de gadolínio extensivo nas paredes subepicárdicas anterior e anterosseptal do ventrículo esquerdo (VE) e também na parede livre do ventrículo direito (VD) (*setas*). As imagens obtidas com PET revelam captação extensa de fluorodeoxiglicose nas mesmas áreas, o que é consistente com inflamação ativa causada por sarcoidose.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES SENDO TRATADOS PARA CÂNCER

As terapias usadas para o tratamento de câncer podem afetar adversamente o sistema cardiovascular. À medida que aumentam a eficácia dos tratamentos e a sobrevida dos pacientes com câncer, torna-se mais comum a apresentação de casos com efeitos adversos tardios sobre a função cardiovascular da quimioterapia e/ou da radioterapia. Assim, a morbidade e a mortalidade relacionadas com complicações cardiovasculares tardias ameaçam neutralizar os ganhos iniciais obtidos na sobrevida de pacientes com câncer, principalmente em crianças e adultos jovens. A identificação e o tratamento precoces da lesão de cardiomiócitos são essenciais para a aplicação bem-sucedida de terapias preventivas, mas são difíceis, considerando que os efeitos adversos sobre a função cardíaca são relativamente tardios após a exposição ao tratamento anticâncer.

O padrão aceito para diagnóstico clínico de cardiotoxicidade é definido como redução > 5% na FEVE para um valor < 55% com sintomas de insuficiência cardíaca, ou uma queda > 10% na FEVE para um valor < 55% em pacientes assintomáticos. Assim, o imageamento não invasivo tem papel importante no diagnóstico e no monitoramento de toxicidade cardíaca em pacientes submetidos a tratamento de câncer. Durante algum tempo, a angiografia por radionuclídeo foi a técnica preferencial. Contudo, isso está mudando rapidamente e o ecocardiograma atualmente é o protagonista para essa aplicação.

Recentemente, novas abordagens foram defendidas, inclusive imageamento da deformação com ecocardiograma e imageamento de fibrose usando RMC. Essas técnicas apresentaram resultados promissores em modelos experimentais em animais e em humanos. Além disso, há também estudos de prova de conceito em modelos animais utilizando abordagens moleculares de imageamento com alvo nos mecanismos da toxicidade cardíaca (p. ex., apoptose e estresse oxidativo) que presumivelmente seriam capazes de fornecer sinais mais precoces de efeitos indesejados dessas terapias. Entretanto, todas essas técnicas ainda são consideradas experimentais.

DOENÇAS DO PERICÁRDIO

O saco fibroelástico do pericárdio, o qual envolve o coração, é formado por uma camada visceral, ou epicárdica, e uma camada parietal, havendo geralmente um pequeno volume de líquido pericárdico entre essas duas camadas. O pericárdio em geral é bastante flexível e se move facilmente com o coração durante as fases de contração e de relaxamento. As anormalidades do pericárdio afetam a função cardíaca, principalmente prejudicando o enchimento do coração. A inflamação do pericárdio pode causar acúmulo de líquido entre as duas camadas, ou *derrame pericárdico*, o que pode ser visualizado com ecocardiograma, RMC ou TC. Outras razões para acúmulo de líquido pericárdico são infecção, câncer e sangramento para o pericárdio. Essa última hipótese pode resultar de processo catastrófico como traumatismo, ruptura cardíaca, perfuração durante procedimento cardíaco, cirurgia cardíaca, ou dissecção da aorta com extensão ao pericárdio.

O ecocardiograma continua a ser o exame inicial preferencial para avaliação de doença do pericárido, especialmente derrame **(Fig. 270e.30)**. Ademais, o ecocardiograma pode ser útil na avaliação da fisiologia da pericardite constritiva, situação em que um pericárdio espessado e não complacente impede o enchimento cardíaco. Localização, grau e consequências fisiológicas de derrame pericárdico acumulado em geral podem ser facilmente determinados com o ecocardiograma. Ocorre tamponamento cardíaco quando há acúmulo de líquido pericárdico suficiente para que a pressão intracardíaca exceda as pressões de enchimento do coração, geralmente a do ventrículo direito. O equilíbrio entre pressão intrapericárdica e pressão ventricular é mais importante que a extensão do acúmulo líquido. Os quadros em que o derrame pericárdico se acumula em período longo, como seria o caso dos derrames malignos, podem levar ao acúmulo de grandes volumes sem os achados hemodinâmicos clássicos associados ao tamponamento cardíaco. Por outro lado, o acúmulo rápido de líquido pericárdico, como ocorre em razão de ruptura ou perfuração cardíaca, pode levar a tamponamento sem um derrame muito volumoso. Nos pacientes suspeitos de derrame ou tamponamento pericárdico, o ecocardiograma em geral pode ser realizado rapidamente, à beira do leito, e mesmo por cirurgiões com pouco treinamento. A distância entre pericárdio parietal e visceral pode ser medida e, quando excede 1 cm, considera-se que o derrame é significativo. Dentre os achados ecocardiográficos sugestivos de tamponamento estão colapso da parede livre do ventrículo direito durante a diástole, o qual sugere que a pressão pericárdica supera as pressões de enchimento ventriculares direitas, e evidência de variação do fluxo com a respiração ao exame com Doppler, a qual seria o equivalente Doppler do pulso paradoxal. Não obstante os benefícios do ecocardiograma nos casos suspeitos de tamponamento cardíaco, o diagnóstico segue sendo clínico, e outros sinais importantes, como pressão arterial na presença de pulso paradoxal, devem ser levados em conta ao se considerarem as opções de tratamento.

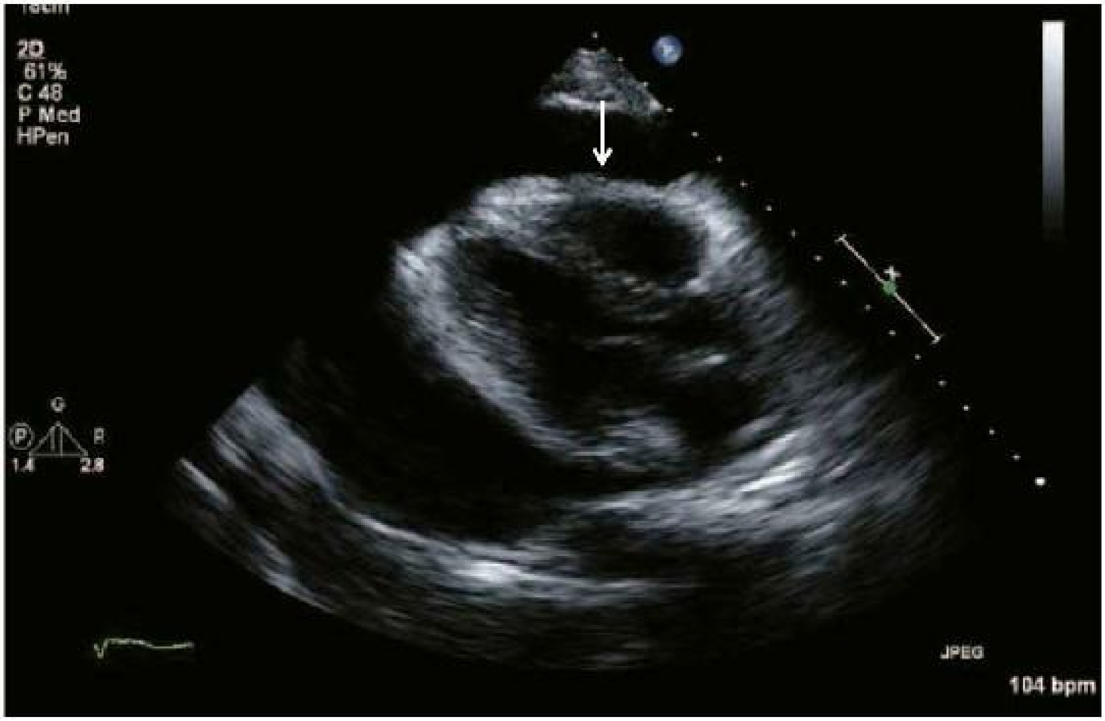

FIGURA 270e.30 **Derrame pericárdico com fisiologia de tamponamento.** O ventrículo direito (*seta*) está pequeno e sofre colapso no final da diástole em razão do aumento da pressão pericárdica.

A inflamação crônica do pericárdio pode levar a espessamento e, potencialmente, calcificação do pericárdio parietal, resultando em constrição do pericárdio com prejuízo importante do enchimento diastólico. Nesses casos, o enchimento dos ventrículos é abruptamente interrompido pela constrição do pericárdio. Nesses pacientes é importante avaliar a espessura do pericárdio, mas sem esquecer que cerca de um a cada cinco pacientes com constrição grave não apresenta espessamento significativo do pericárdio nos exames de imagem ou na cirurgia. Portanto, a ausência de espessamento do pericárdio não afasta a possibilidade de constrição pericárdia, e os sinais e sintomas do paciente, assim como as evidências fisiológicas de constrição, devem ser avaliadas de forma independente. Na pericardite constritiva observam-se alterações acentuadas no fluxo diastólico durante a respiração na avaliação com Doppler, diferentemente do que ocorre com a miocardiopatia constritiva, mas há sobreposição substancial. A TC e a RMC oferecem avaliação tomográfica de todo o coração quanto ao espessamento do pericárdio e as outras anormalidades anatômicas observadas na pericardite constritiva (aumento de átrios e veias cavas e derrame pleural e pericárdico) **(Fig. 270e.31 e Vídeo 270e.8)**. A RMC fornece informações adicionais sobre fibrose e inflamação do pericárdio por meio de imagem com RTG, assim como evidências de fisiologia constritiva (p. ex., relaxamento segmentar concordante em razão de aderência do miocárdio, movimento paradoxal do septo em repouso ou durante manobra de Valsalva).

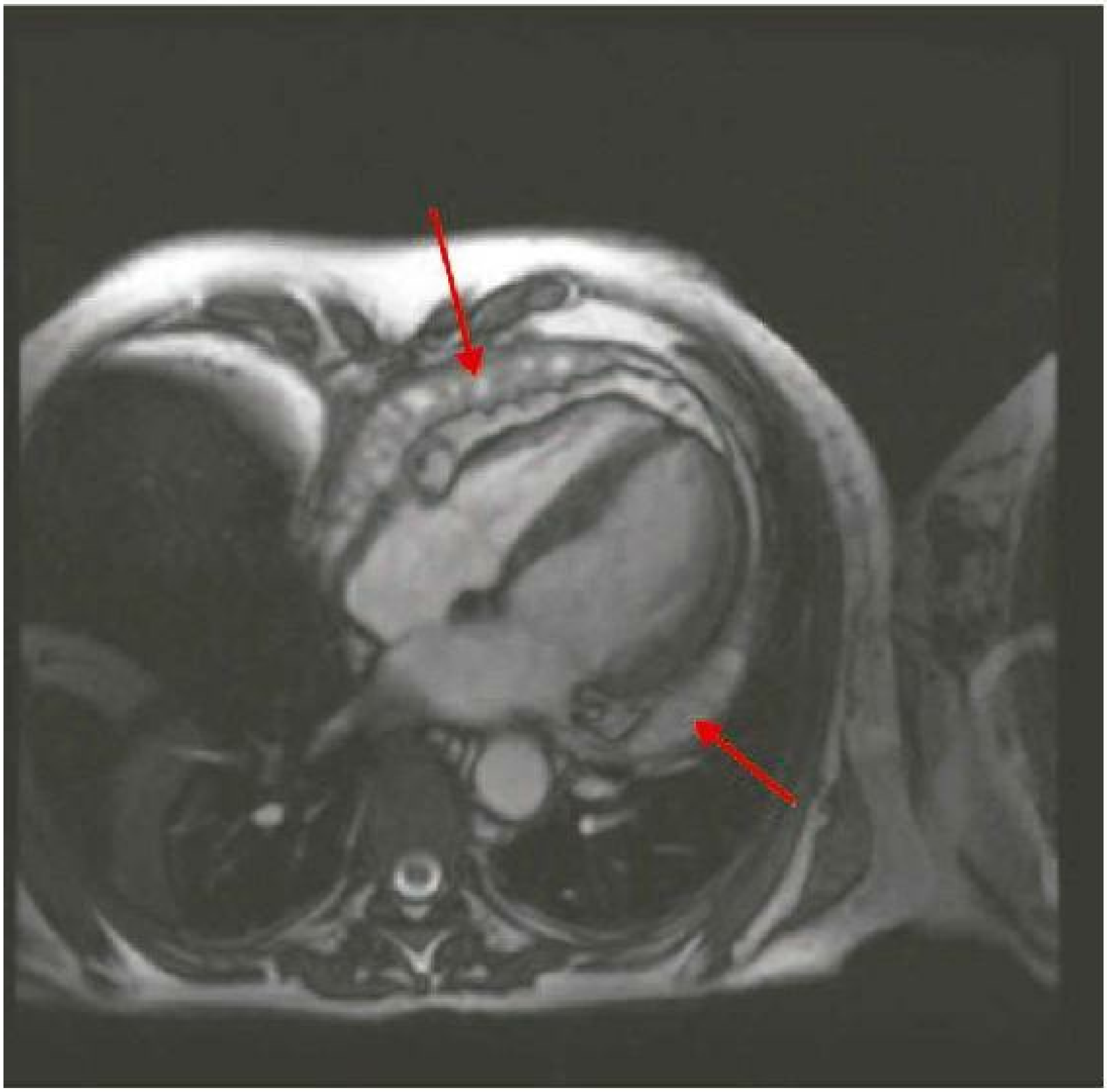

FIGURA 270e.31 Paciente do sexo feminino que evoluiu com pericardite constritiva e insuficiência cardíaca direita em consequência de radioterapia para câncer de mama. Observe as múltiplas adesões pericárdicas (*setas vermelhas*).

TROMBO E MASSA CARDÍACOS

O ecocardiograma é geralmente a modalidade que primeiro detecta a presença de massa cardíaca. No diagnóstico diferencial de uma massa intracardíaca devem ser considerados trombo, tumor e vegetação. Considerando os cortes tomográficos irrestritos e o imagem multiplanar tridimensional, a RMC e a TC complementam o ecocardiograma na caracterização física da massa cardíaca. Comparada à TC, a RMV tem as vantagens de maior contraste tecidual, imageamento em modo cine mais robusta e uso de técnicas multifacetadas na mesma sessão de imageamento para determinar as características fisiológicas da massa. Os padrões do realce tardio com gadolínio de aumento da perfusão capilar ajudam a determinar a presença e a extensão da vascularização no interior da massa, dado relevante para diferenciar entre tumor e trombo. Entre as estruturas que sabidamente podem ser confundidas com massa cardíaca estão (1) variações anatômicas, como valva de Eustáquio, rede de Chiari, crista sagital ou terminal, e banda moderadora ventricular direita, e (2) “pseudotumores”, como aneurisma do septo interatrial, aneurisma coronariano ou aórtico, hipertrofia lipomatosa do septo interatrial, hérnia de hiato ou cateter/eletrodo de marca-passo. Algumas condições coexistentes aumentam a probabilidade de trombo cardíaco **(Fig. 270e.32)**, incluindo anormalidade regional no movimento da parede causada por infarto do miocárdio ou por aneurisma ventricular, fibrilação atrial causando redução na velocidade do fluxo pelo apêndice atrial esquerdo, ou presença de cateter venoso ou de lesão endovascular recente. A RMC tem a vantagem de avaliar movimento segmentar da parede e infarto ou aneurisma de ventrículo nos planos de escaneamento correspondentes, adjacentes ao trombo cardíaco, usando, respectivamente, modo cine e imagem com RTG. Para o trombo ventricular, o imageamento com RTG é capaz de detectar trombos com maior sensibilidade do que o ecocardiograma, retratando com grande contraste as diferenças entre o trombo escuro e as estruturas adjacentes e por produzir imagens tridimensionais. Ademais, o trombo mural não fica evidente na perfusão de primeira passagem e com frequência apresenta um aspecto “entalhado” característico (borda preta circunda por centro brilhante) na imagem com RTG, o que proporciona maior especificidade diagnóstica em comparação com as informações puramente anatômicas **(Fig. 270e.33)**. Comparando a intensidade do sinal de uma massa antes e após a injeção de contraste, é possível confirmar a ausência de vascularização tecidual (i.e., trombo) considerando a ausência de acentuação do sinal após a administração do contraste. Assim como ocorre com o trombo intracardíaco, a obstrução microvascular também aparece escura, mas a obstrução microvascular é restrita ao miocárdio e é circundada por infarto, o que permite o diagnóstico diferencial com trombo intracardíaco. A imagem com RMC de trombos pequenos no apêndice atrial esquerdo é difícil em razão do fluxo lento no átrio e da irregularidade do ritmo na fibrilação atrial, mas pode ser útil nos casos em que o ecocardiograma transesofágico não seja ideal ou não seja possível.

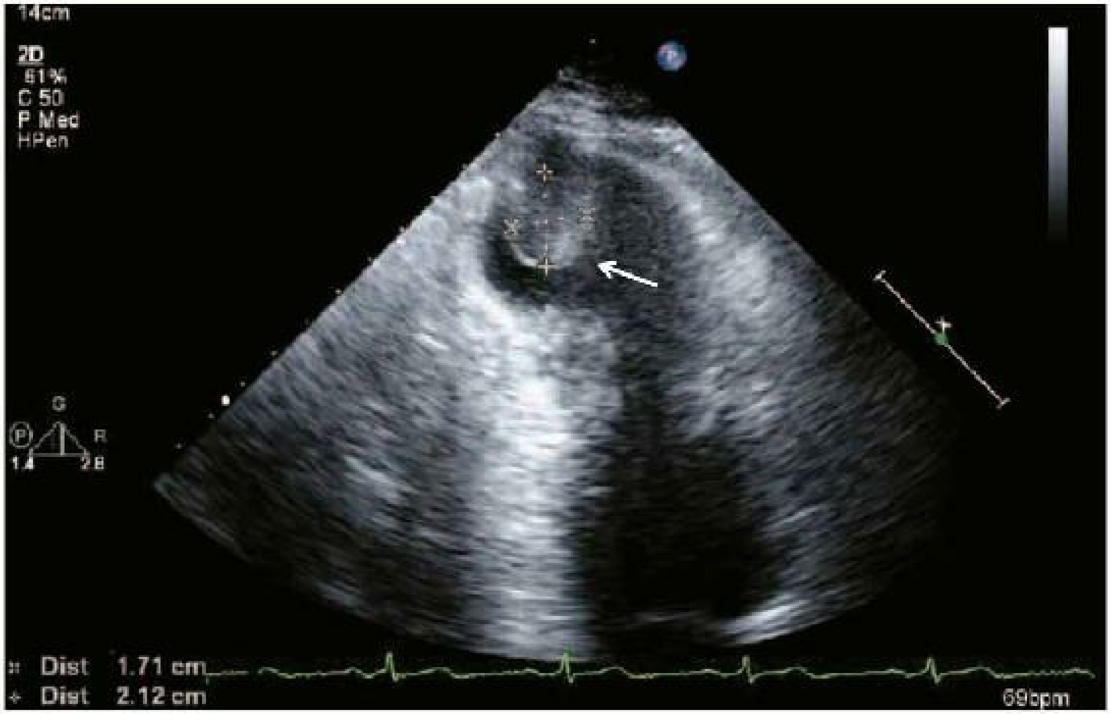
14cm
2D
61%
C 50
P Med
HPen
G
P
R
1.4
2.8
Dist 1.71 cm
Dist 2.12 cm
69bpm

FIGURA 270e.32 Trombo cardíaco (*seta*) em um aneurisma apical seguindo-se a infarto agudo do miocárdio.

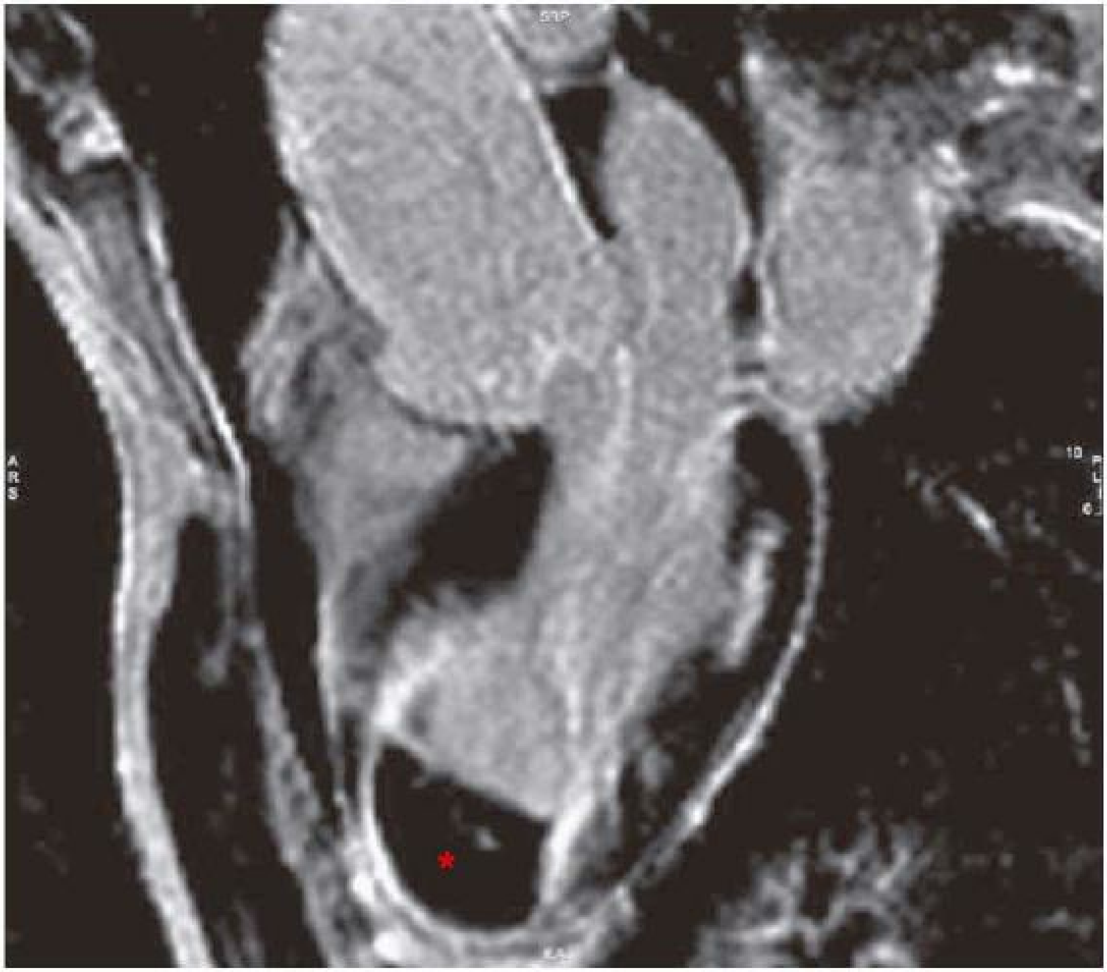

FIGURA 270e.33 Imagem de realce tardio com gadolínio de infarto anterior

massivo complicado por aneurisma ventricular esquerdo discinético e trombo intracavitário (*asterisco vermelho*).

A maioria das malignidades cardíacas é metastática, e as malignidades metastáticas são muito mais comuns do que os cânceres primários do coração; o envolvimento metastático do coração resulta de invasão direta (p. ex., pulmão ou mama), disseminação linfática (p. ex., linfomas e melanoma) ou disseminação hematogênica (p. ex., carcinoma de células renais). Os tumores benignos primários do coração são encontrados principalmente em crianças e adultos jovens e incluem mixoma atrial, rabdomioma, fibroma e fibroelastoma endocárdico **(Fig. 270e.34)**. Os mixomas atriais são encontrados na forma de massa arredondada ou multilobar em átrio esquerdo (75%), átrio direito (20%) ou ventrículos ou em mais de uma câmara (5%). Eles caracteristicamente apresentam brilho central não homogêneo à imagem em modo cine com precessão livre em estado de equilíbrio em razão de seu conteúdo gelatinoso, podendo ter fixação pedunculada à fossa oval. Tumores malignos primários do coração são extremamente raros e incluem angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma e lipossarcoma.

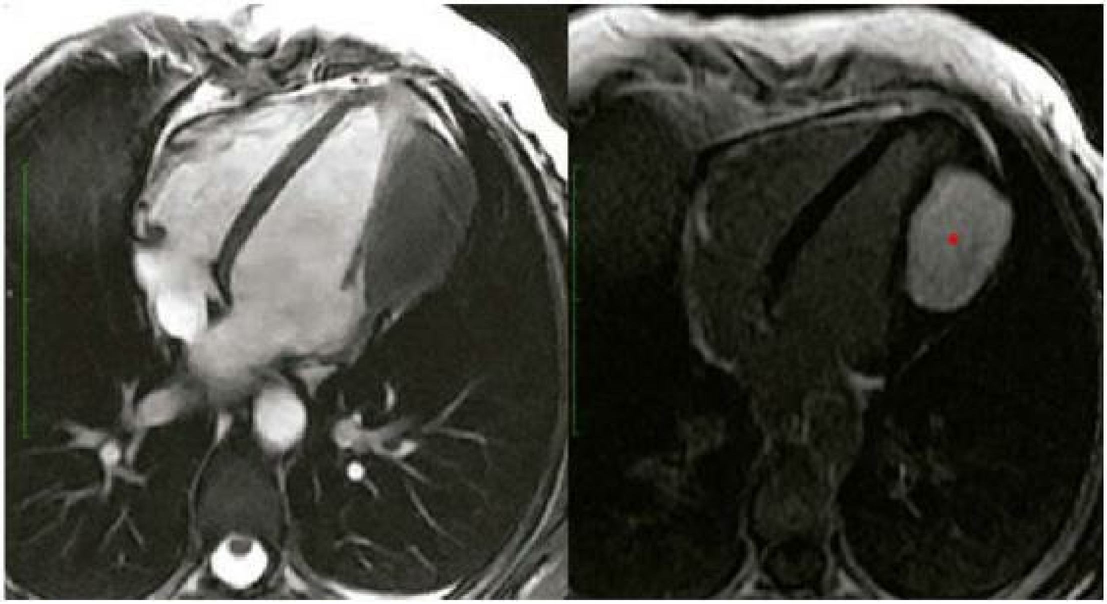

FIGURA 270e.34 Um caso de fibroma cardíaco. Um paciente se apresentou com dispneia e o ecocardiograma revelou uma massa volumosa no miocárdio. A imagem por ressonância magnética cardíaca em modo cine confirmou a presença de massa volumosa no miocárdio interessando a parede anterolateral. Logo após a injeção de gadolínio, a massa no miocárdio apresentou acúmulo intenso do contraste na imagem com realce tardio de gadolínio (*painel à direita, asterisco*). Trata-se de caso de fibroma cardíaco. O paciente também apresentava hiperplasia gengival e costelas torácicas bífidas, características da rara síndrome de Gorlin.

PAPEL DA IMAGEME NAS DOENÇAS INFECCIOSAS E INFLAMATÓRIAS

Os pacientes com endocardite frequentemente são submetidos a ecocardiograma com o propósito de identificar vegetações ou abscessos intramiocárdicos. As vegetações em geral são estruturas altamente móveis que caracteristicamente fixam-se às valvas ou se apresentam em áreas do coração com fluxo turbulento. A ausência de vegetações ao ecocardiograma não afasta a possibilidade de endocardite, porque é possível haver pequenas vegetações abaixo da resolução das técnicas de imageamento. O ecocardiograma continua sendo a melhor técnica para avaliação de vegetações em razão de sua alta resolução temporal que permite visualização dos movimentos oscilantes típicos, embora vegetações maiores possam ser visualizadas com outras técnicas **(Fig. 270e.35)**. O tamanho e a localização das vegetações não necessariamente fornecem informações específicas acerca do tipo de infecção. Os abscessos, em particular ao redor dos anéis aórtico e mitral, são mais preocupantes em pacientes com endocardite e devem ser suspeitos em pacientes com prolongamento dos intervalos cardíacos em quadro de endocardite. A visualização de vegetações e possíveis abscessos é mais benfeita com ecocardiograma transesofágico, principalmente em pacientes com prótese valvar. De fato, o ecocardiograma transesofágico é o primeiro e preferencial exame em paciente com valva mecânica mitral ou aórtica e suspeita de endocardite **(Fig. 270e.35)**. As vegetações devem ser medidas porque seu tamanho tem importância prognóstica e pode ser usado para decidir se o paciente deve ser submetido à cirurgia.

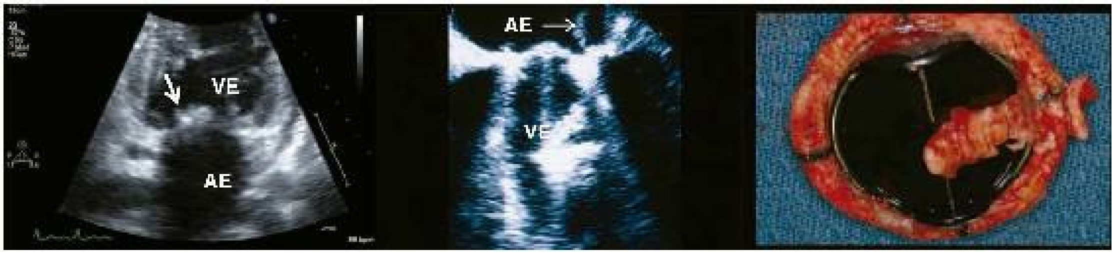

FIGURA 270e.35 Vegetação em valva mitral nativa (*painel à esquerda, seta*). Átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) estão assinalados. O *painel do meio* mostra uma vegetação sobre prótese mecânica (St. Jude) indicada por uma *seta*; *o painel à direita* mostra vegetação sobre uma prótese após excisão.

A imagem metabólica com PET está surgindo como uma técnica potencialmente útil para identificar a fonte de infecção em pacientes com prótese valvar, enxerto vascular e marca-passo/desfibrilador implantável, em especial naqueles em que o ecocardiograma e/ou as hemoculturas sejam negativos. Há literatura crescente comprovando o valor no imageamento metabólico com marcação de macrófagos com ^{18}F-FDG e PET **(Fig. 270e.36)**. De forma semelhante, a FDG PET também é útil para identificar inflamação vascular e monitorar a resposta à terapia imunossupressora **(Fig. 270e.37)**.

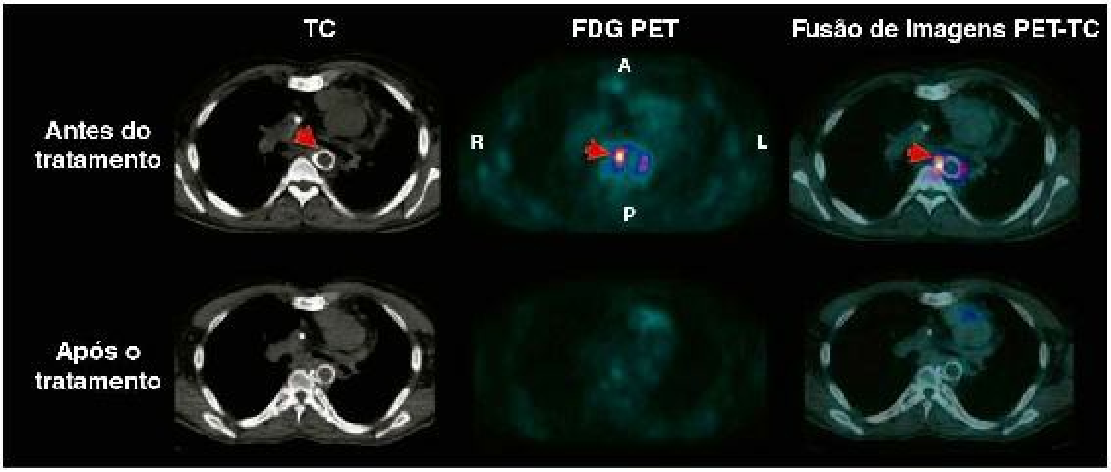

FIGURA 270e.36 **Imagens representativas de tomografia computadorizada em corte transversal (TC; *à esquerda*), tomografia com emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) (*no meio*) e fusão de imagens de TC e PET (*à direita*)** antes e após tratamento com antibióticos em paciente com febre e suspeita de infecção de *stent* instalado no segmento descendente do arco aórtico (*seta*) para tratamento de coarctação da aorta. As imagens com FDG antes do tratamento revelam captação intensa de glicose no interior do *stent*, consistente com inflamação/infecção. O *painel inferior* revela atenuação significativa do sinal do FDG após o tratamento. *(Imagens cortesia do Dr. Sharmila Dorbala, Brigham and Women's Hospital.)*

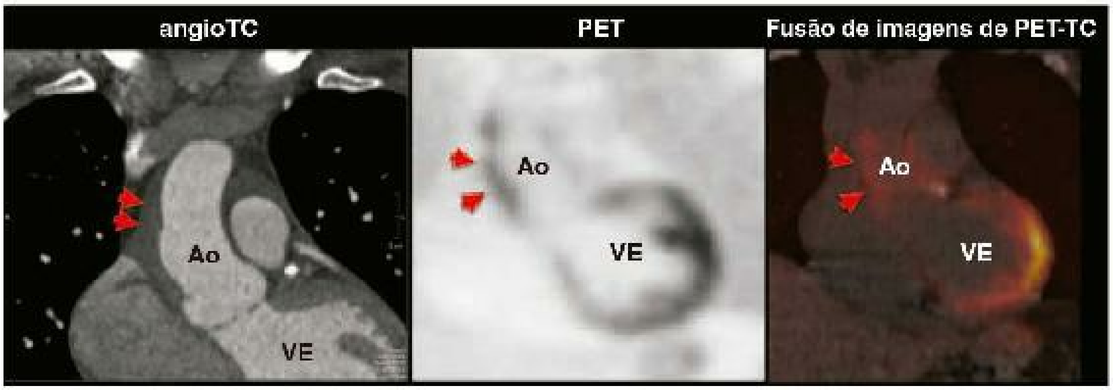

FIGURA 270e.37 **Imagens representativas de angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias (*painel à esquerda*), tomografia com emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) (*no meio*) e fusão de imagens de TC e PET (*à direita*) em paciente sob suspeita de aortite.** As imagens de angioTC revelam espessamento da aorta ascendente (Ao), correlacionado com captação focal intensa de FDG consistente com inflamação em atividade. VE, ventrículo esquerdo.

AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES CONGÊNITAS COMUNS EM ADULTOS

Embora a discussão acerca de cardiopatias congênitas complexas esteja além do escopo deste capítulo, diversas anormalidades congênitas comuns são encontradas em adultos e o imageamento cardíaco é essencial para o diagnóstico e o acompanhamento desses quadros. As anormalidade no septo interatrial provavelmente são as malformações congênitas cardíacas mais comumente encontradas em adultos. O forame oval patente (FOP) pode ser identificado em quase 25% os pacientes. Nos pacientes com FOP, um *flap* unidirecional na região da fossa oval normalmente é mantido fechado pela pressão atrial esquerda, que costuma ser mais alta do que a pressão atrial direita na maior parte do ciclo cardíaco. Entretanto, o fluxo direito-esquerdo por FOP pode ocorrer a qualquer momento em que a pressão atrial direita exceda a esquerda, inclusive com manobras ou situações em que haja aumento da pressão intratorácica. A presença de FOP aumenta a probabilidade de embolia paradoxal e, assim, a possibilidade de FOP deve ser investigada nos pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) ou embolia sistêmica de etiologia desconhecida. Como o *flap* unidirecional do FOP se mantém fechado durante a maior parte do ciclo cardíaco, o Doppler com fluxo colorido geralmente não revela a presença de FOP. Por outro lado, o exame com solução salina agitada (estudo com bolhas) é a melhor maneira de investigar a presença de FOP ou de comunicação interatrial. A solução salina agitada é injetado na circulação periférica e penetra no átrio direito. Se não houver *shunt*, apenas o coração direito será atingido, porque as bolhas de ar são muito pequenas para atravessar os pulmões. Como a FOP é um *flap* unidirecional, devem ser usadas manobras para aumentar temporariamente a pressão no átrio direito. Tanto a manobra de Valsalva quanto a manobra de fungação (*sniff maneuver*) podem ser efetivas.

Os defeitos no septo atrial ocorrem mais comumente na região da fossa oval e são referidos como tipo *ostium secundum* **(Fig. 270e.38)**. Outros tipos possíveis são defeito septal atrial tipo seio venoso e tipo *ostium primum*. O ecocardiograma com Doppler colorido costuma ser suficiente para o diagnóstico de defeito septal atrial tipo *ostium secundum*, mas normalmente há necessidade de usar solução salina agitada para o diagnóstico de outros tipos de defeito atrial.

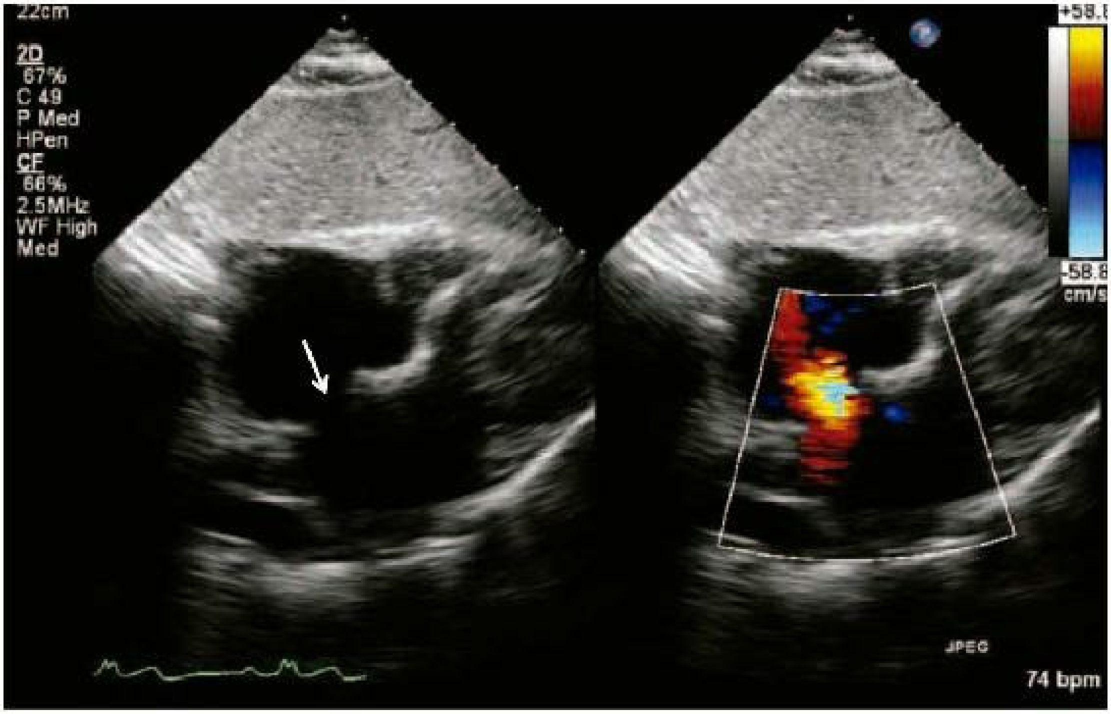

FIGURA 270e.38 Grande comunicação interatrial tipo *ostium secundum* (*seta*) identificado na visão subcostal com Doppler colorido revelando fluxo passando pelo defeito (*à direita*).

Os defeitos no septo ventricular geralmente podem ser visualizados com Doppler colorido como jatos de alta velocidade entre os ventrículos esquerdo e direito. Nos casos em que a origem do jato não esteja evidenciada, o Doppler de ondas contínuas pode estimar as velocidades. As velocidades devem ser muito elevadas para refletir o gradiente de pressão entre os ventrículos esquerdo e direito. Os defeitos podem ocorrer nas camadas muscular e membranosa do septo ventricular.

Em pacientes com defeito atrial ou ventricular, a estimativa da gravidade do *shunt* esquerdo-direito é essencial e pode ser um determinante importante para as decisões de conduta. Os *shunts* geralmente são avaliados por ecocardiograma investigando a relação entre fluxo pulmonar e aórtico, a relação Qp/Qs. Os *shunts* e a anatomia cardíaca da maioria dos casos de cardiopatia congênita também podem ser avaliados com precisão por meio de RMC **(Fig. 270e.39)**.

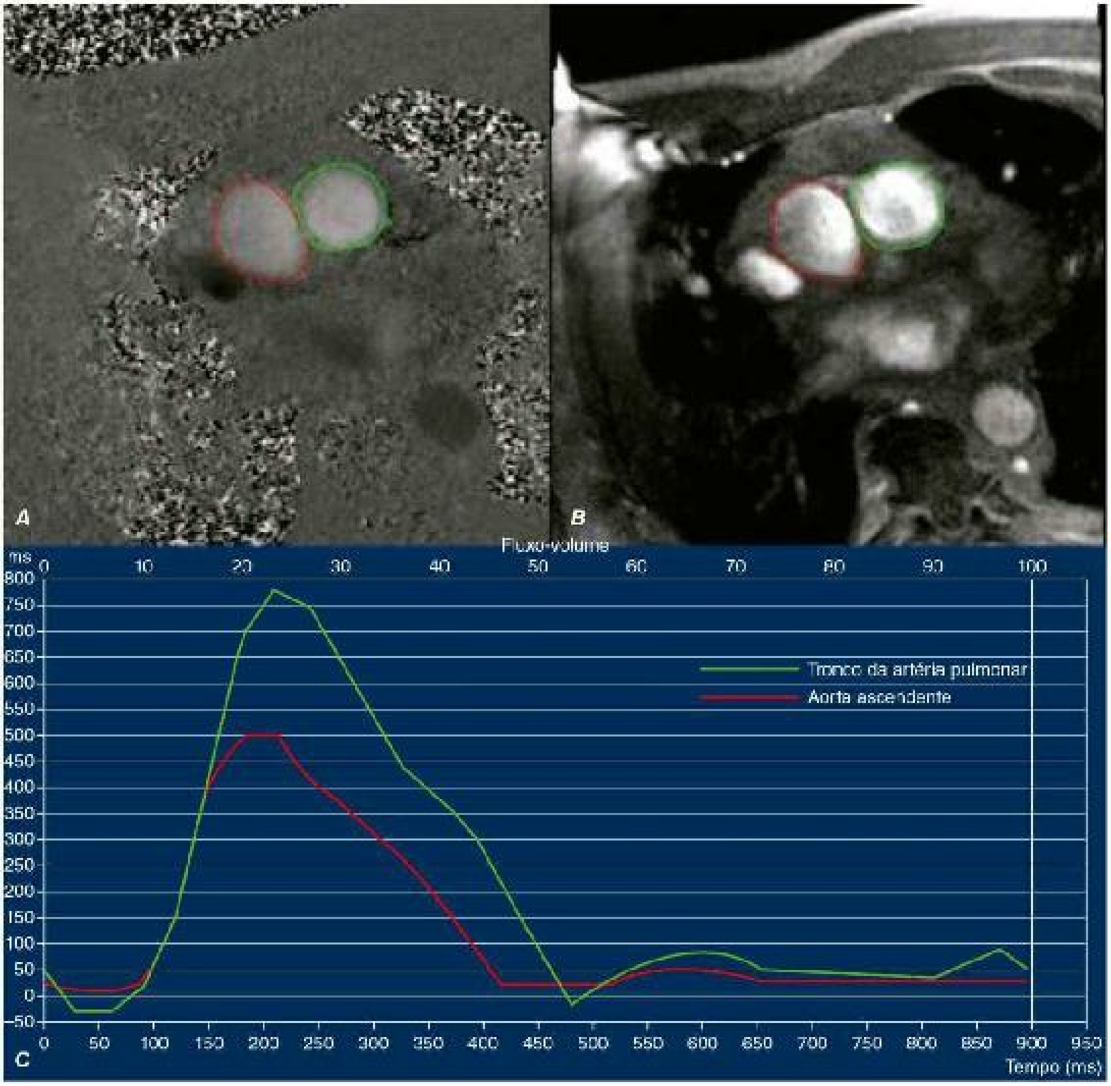
A
B
Fluxo-volume
ms
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
800
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
Tronco da artéria pulmonar
Aorta ascendente
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
850
900
950
C
Tempo (ms)

FIGURA 270e.39 ***A*** e ***B*** são imagens de contraste de fase que mostram o fluxo sanguíneo (imagens de fase em ***A***) e a anatomia (imagens estruturais em ***B***) da aorta (*vermelho*) e artéria pulmonar (*verde*) . ***C*** demonstra as curvas de fluxo da aorta (*vermelho*) e da artéria pulmonar (*verde*). Observe que o fluxo total (área sob a curva) é substancialmente maior na artéria pulmonar em comparação com a aorta, indicativo de aumento na proporção do *shunt* pulmonar-sistêmico como resultado do retorno venoso pulmonar anômalo que drena para a veia cava superior.

Vídeo 270e.1 Imagem em modo cine de precessão livre em estado de equilíbrio (SSFP) (*à esquerda*) no eixo curto em paciente que havia tido um grande infarto do miocárdio de parede anterior. Apenas um corte da pilha de dados do eixo curto é mostrado. Esse método permite quantificar dos volumes ventriculares direito e esquerdo (VD e VE) na diástole e na sístole e calcular fração de ejeção, volume diastólico e débito cardíaco (produto do volume sistólico pela frequência cardíaca) do VE. Observe que nesse caso há acinesia anterior e anterosseptal (ausência de espessamento sistólico da parede, como revelado pela imagem em modo cine à esquerda, *setas vermelhas*) concordante com infarto do miocárdio quase transmural, conforme se verifica comparando-se com a imagem com realce tardio com gadolínio (RTG) (*imagem à direita, setas brancas*).

Vídeo 270e.2 Ressonância magnética cardíaca (RMC) em modo cine com imagem no eixo longo no corte de quatro câmaras. Observe que o aspecto basal da parede livre do ventrículo direito (VD) está espessado, aneurismático e acinético (*setas vermelhas*). A função sistólica global VD está levemente reduzida e o VD está dilatado. Com RMC é possível obter imagens do VD com planos tomográficos e quantificar os volumes e a fração de ejeção VD por método volumétrico. Esse paciente se apresentou com episódios de síncope e taquicardia ventricular induzível na rotina de investigação subsequente. O diagnóstico foi displasia arritmogênica ventricular direita.

Vídeo 270e.3 Ecocardiograma com exercício revelando imagens em repouso à esquerda e após estresse à direita, obtidas no eixo longo paraesternal (*painel superior*) e apical de quatro câmaras (*painel inferior*) ao final da sístole. Após o exercício, a região septal/apical distal torna-se acinética. A = superior esquerda (SE); B = superior direita (SD); C = inferior esquerda (IE); D = inferior direita (ID).

Vídeo 270e.4 O vídeo mostra uma ressonância magnética cardíaca (RMC) com imagem da perfusão do miocárdio durante estresse com vasodilatador em três cortes paralelos no eixo curto. Um bolo de gadolínio foi injetado por via intravenosa com aquisição rápidas das imagens. O contraste realça primeiro o ventrículo direito para, a seguir, cursar pela circulação pulmonar, entrar no ventrículo esquerdo (VE) e, então, perfundir o miocárdio do VE. Com essa técnica, as falhas na perfusão do miocárdio aparecem como aros pretos subendocárdicos que refletem a ausência de contraste em razão de isquemia e/ou de fibrose. Nesse caso, a parede anterior apresenta uma falha grave de perfusão (*seta vermelha*). A Figura 270.14 mostra imagem com realce tardio de gadolínio (RTG) no corte médio no eixo menor. Não há evidência de infarto na parede anterior, o qual seria evidenciado por áreas brancas brilhantes, indicando que a falha de perfusão durante o estresse representa primariamente isquemia do miocárdio. Esse paciente era portador de estenose significativa da artéria coronária descendente anterior esquerda.

Vídeo 270e.5 Paciente do sexo feminino com 60 anos de idade se apresentou com dor torácica intermitente com três dias de duração, mas já se encontrava sem dor no momento do exame no setor de emergência. O eletrocardiograma (ECG) na admissão revelou inversão de onda T na derivação precordial anterior, mas as enzimas cardíacas estavam normais. A ressonância magnética cardíaca (RMC) em repouso revelou uma grande área anterosseptal de hipocinesia (*imagem à esquerda*, região de hipocinesia assinalada pela *seta vermelha*) compatível com a grande falha de perfusão no exame em repouso (*imagem central*, falha de perfusão assinalada pela *seta azul*). Entretanto, a imagem com realce tardio pelo gadolínio (RTG) (*imagem à direita*) não revela padrão de realce a indicar infarto da parede anterosseptal, o que sugere que a parede anterosseptal hipocontrátil e hipoperfundida não é viável. A angiografia da coronária realizada em regime de urgência demonstrou trombo agudo no segmento médio da artéria coronária descendente anterior esquerda, com indicação de *stent*. Esse caso é um exemplo de síndrome coronariana aguda da parede anterosseptal com miocárdio hibernante, mas viável. Na reavaliação realizada seis meses mais tarde, verificou-se que a parede anterosseptal recuperou a função contrátil.

Vídeo 270e.6 Paciente com regurgitação aórtica grave quantificada por ressonância magnética cardíaca (RMC). Observe o jato de fluxo escuro passando pela valva aórtica durante a sístole. Para a quantificação da gravidade da insuficiência aórtica, foi realizado corte transversal imediatamente abaixo da valva aórtica, perpendicular ao jato regurgitante aórtico, utilizando imagem de fluxo com contraste de fase. Além da fração e volume de regurgitação aórtica, a RMC também é capaz de quantificar volumetricamente as dimensões ventriculares e aórticas úteis no monitoramento dos pacientes com doença valvar aórtica.

Vídeo 270e.7 Imagens do coração (*painel à esquerda*) e do fígado *(painel à direita*) ponderadas em T2* de paciente com hemocromatose. Observe que ferro e fígado encontram-se acentuadamente escurecidos nessas imagens, indicando alta carga de ferro no músculo cardíaco e no fígado. A taxa de redução do sinal (decaimento) no miocárdio e no fígado pode ser calculada como valor T2* expresso em milissegundos. Nesse caso, o T2* foi aos 10 ms. T2* < 20 ms em pacientes com miocardipatia indica toxicidade por ferro como etiologia da miocardiopatia, com valor prognóstico para esses pacientes em risco de toxicidade cardíaca por ferro.

Vídeo 270e.8 Este vídeo mostra o coração nos eixos longo e curto. Observe o aumento dos átrios, o espessamento do pericárdio e as adesões extensivas do pericárdio. Dadas as adesões extensivas do pericárdio, há pouco movimento de cisalhamento dos ventrículos contra o pericárdio parietal.

271e

Atlas de diagnóstico por imagem não invasiva

Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

Este capítulo fornece imagens "em movimento" como são encontradas na prática clínica, assim como imagens estáticas adicionais. A imagem cardíaca não invasiva é essencial para o diagnóstico e o manejo de pacientes com doença cardiovascular suspeita ou conhecida. Este atlas suplementa o **Cap. 270e**, no qual foram descritos os princípios e as aplicações clínicas dessas técnicas tão importantes.

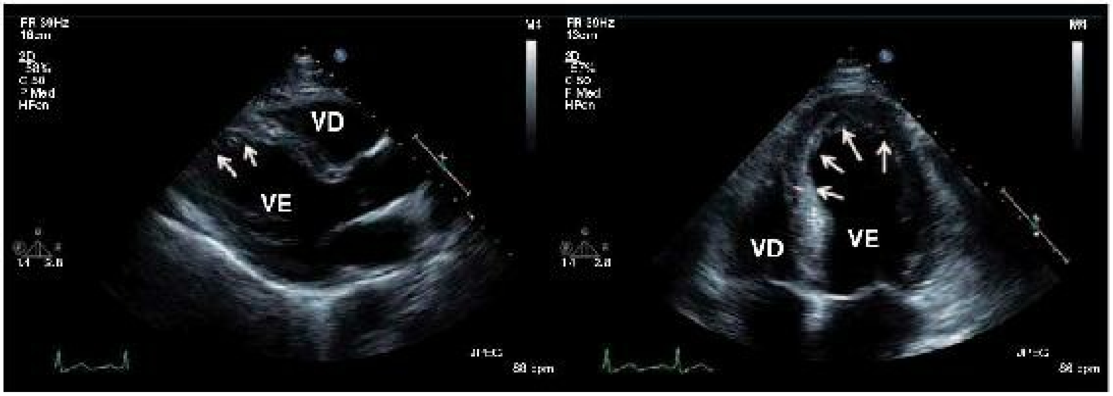

FIGURA 271e.1 Paciente masculino com 48 anos de idade e dor torácica subesternal de início recente. O ecocardiograma revela evidência de infarto agudo da parede anterior do miocárdio envolvendo o septo interventricular e o ápice secundário à obstrução da artéria coronária descendente anterior esquerda com visão a partir do eixo paraesternal longo (*à esquerda*) e corte apical de quatro câmaras (*à direita*). VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.1 e 271e.2.)**

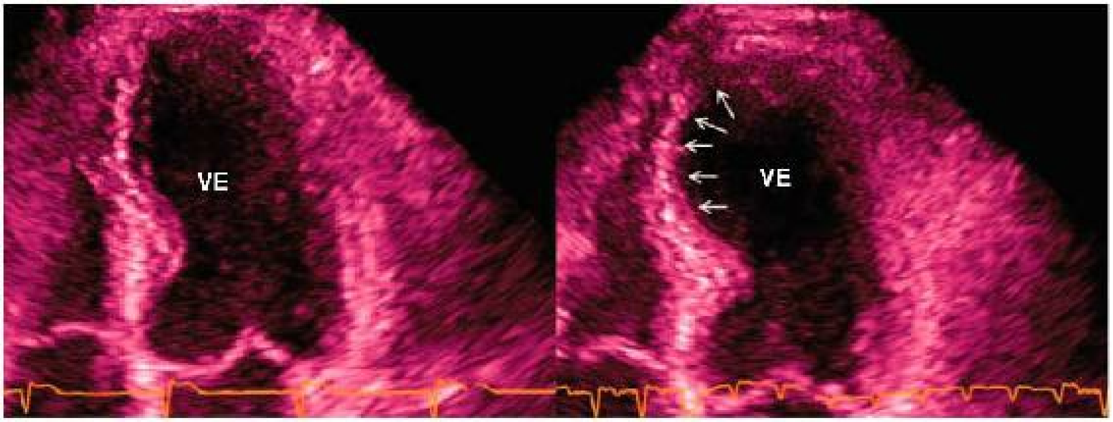

FIGURA 271e.2 Paciente masculino com 55 anos de idade com queixa de desconforto torácico e dispneia aos esforços. Ele foi submetido a teste ergométrico

com protocolo de Bruce por 12 minutos, tendo se queixado de dor torácica típica e depressão do segmento ST em V_2–V_5. Imagem ao final da sístole de ecocardiograma com estresse em corte de quatro câmaras em repouso (*à esquerda*) e após exercício (*à direita*). Após o exercício é evidente a anormalidade regional no movimento da parede na parte distal do septo até o ápice, consistente com estenose na distribuição da artéria descendente anterior esquerda (*setas*). VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.3 e 271e.4.)**

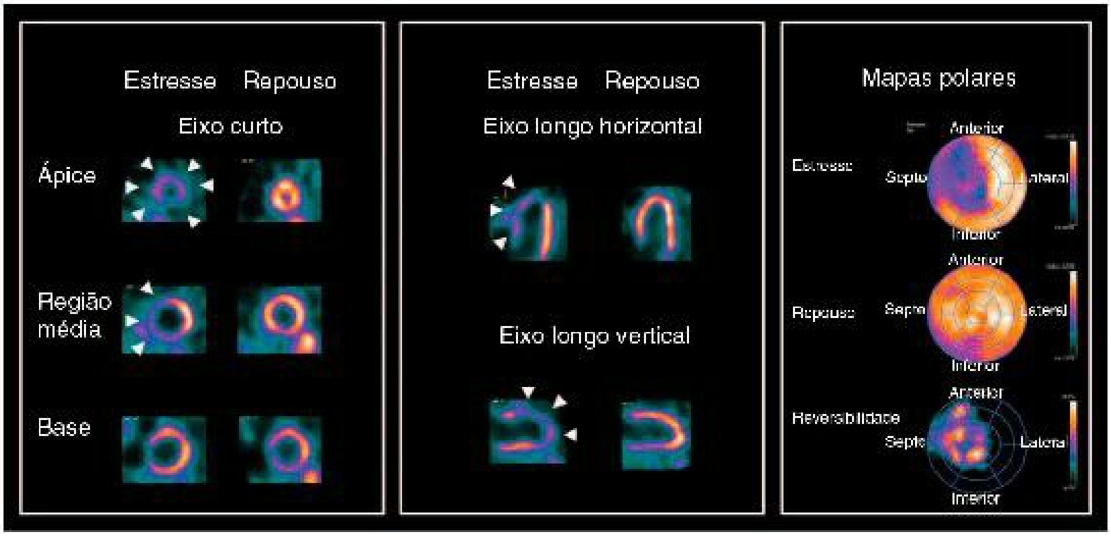
Estresse
Repouso
Eixo curto
Ápice
Região média
Base
Estresse
Repouso
Eixo longo horizontal
Eixo longo vertical
Mapas polares
Estresse
Anterior
Septo
Lateral
Inferior
Repouso
Anterior
Septo
Lateral
Inferior
Reversibilidade
Anterior
Septo
Lateral
Inferior

FIGURA 271e.3 Exame com esforço para avaliação de perfusão do miocárdio por meio de tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT) com tecnécio-99m (^{99m}Tc) sestamibi em paciente do sexo masculino e 54 anos de idade com história de doença arterial coronariana e *stent* prévio em coronária. As imagens durante estresse (*esquerda e centro*) mostram uma grande falha envolvendo ápice, todos os segmentos apicais, mesoinferior, mesoinferosseptal e mesoanterosseptal (*ponta de setas*) totalmente reversível em repouso (*à direita*), refletindo a grande área de isquemia esforço-induzida no território da coronária descendente anterior esquerda. A imagem em olho de boi no *painel à direita* retrata de forma semiquantitativa a extensão da isquemia (áreas em *amarelo-claro* e em *azul* representam a extensão e a gravidade da isquemia).

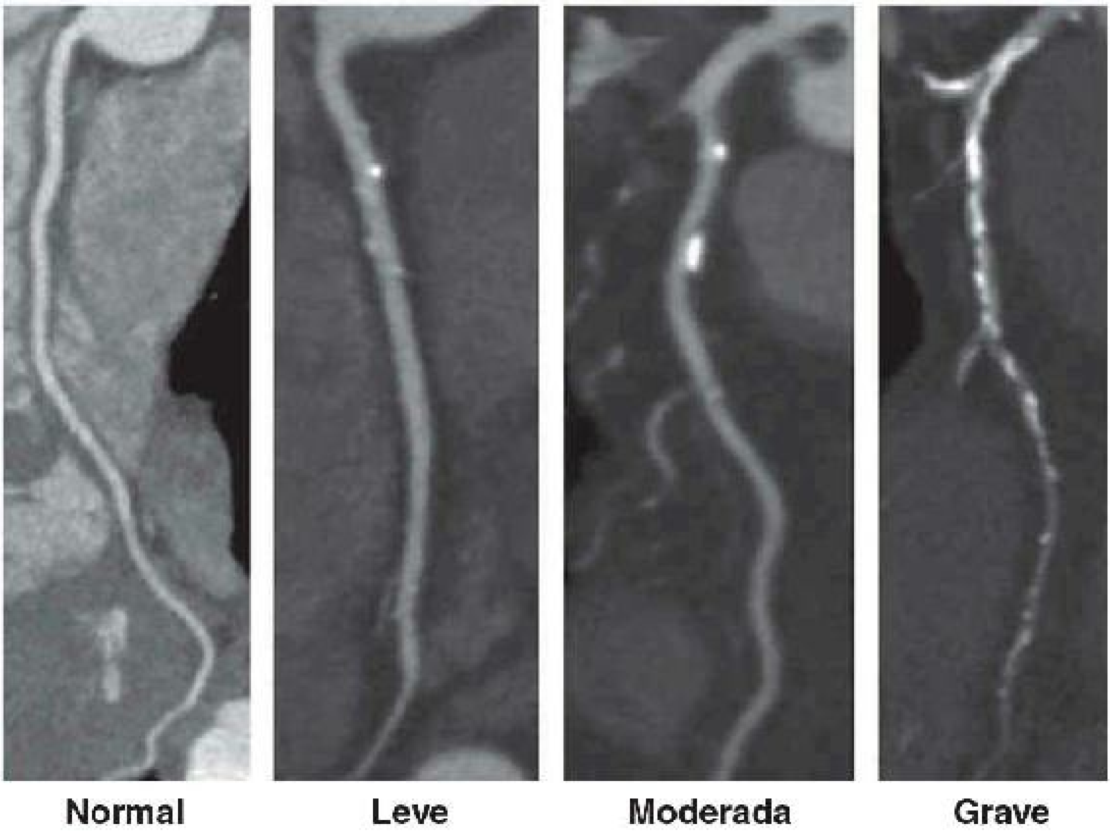

FIGURA 271e.4 Angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias. Reconstruções multiplanares curvas que revelam a gravidade da doença arterial coronariana, definida como normal (sem placa ou estenose), ou com estreitamento da luz leve (< 40%), moderado (40-69%) e grave (> 70%). De acordo com as diretrizes para relato de angioTC, há uma classificação alternativa para os graus de estenose como normal, mínimo (1-24%), leve (25-49%), moderado (50-69%), grave (70-99%) e obstrução (100%). *(De GL Raff et al: SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. J Cardiovasc Comput Tomogr 3:122, 2009; com autorização.)*

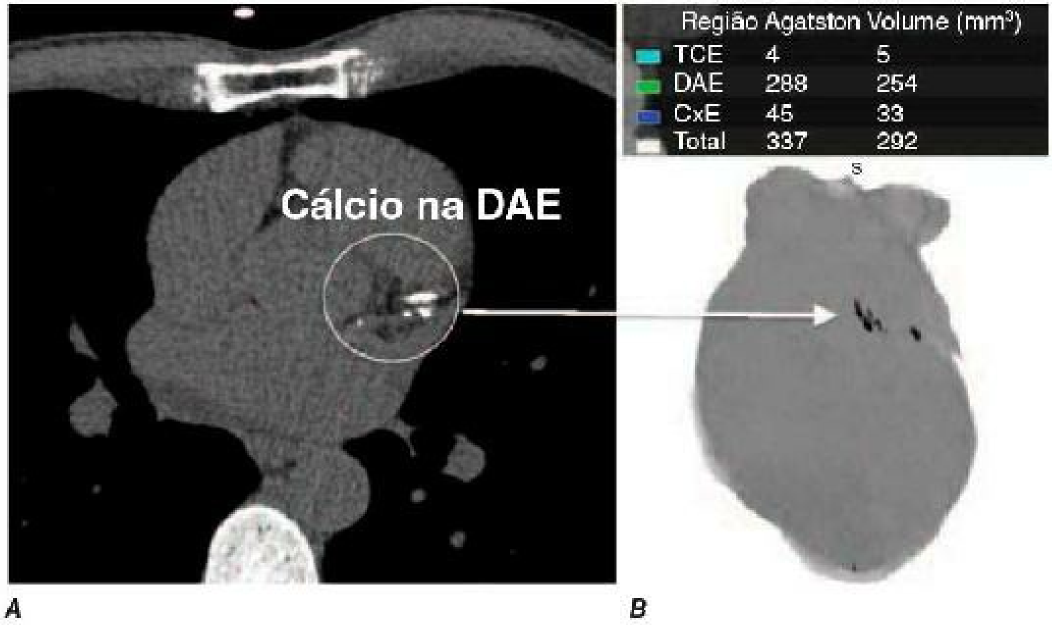

Região	Agatston	Volume (mm³)
TCE	4	5
DAE	288	254
CxE	45	33
Total	337	292

- Escore CAC 271e = 96° percentil para idade, raça e etnia[1]
- Risco duro de DAC em 10 anos é de 6% (idade observada) vs. 30% (idade arterial)[2][#]

FIGURA 271e.5 Exame do cálcio na artéria coronária (CAC) em paciente branco, do sexo masculino, 51 anos de idade, sem doença cardiovascular clinicamente manifesta ou diabetes melito tratado, encaminhado para CAC para estratificação do risco a fim de orientar terapias preventivas. ***A***. Tomografia computadorizada (TC) do coração, sincronizada, não contrastada (TC; cortes de 3 mm), no plano axial, revelando aterosclerose calcificada da artéria descendente anterior esquerda (DAE). ***B***. Imagem de reconstrução tridimensional de todo o coração, com projeção invertida de intensidade máxima, revelando a carga total do CAC com distribuição predominante na DAE (*seta*). ***Acima à direita***. Escores do CAC para cada coronária com envolvimento de placa calcificada, pontuados segundo o método Agatston e volume total. [#]Para paciente branco, do sexo masculino, idade observada de 51 anos, colesterol total de 220 mg/dL, lipoproteína de alta densidade de 45 mg/dL, não fumante, sem hipertensão arterial e pressão sistólica de 120 mmHg. A idade arterial calculada é 81 anos. CxE, artéria circunflexa esquerda; DAC, doença arterial coronariana; TCE, tronco da coronária esquerda. [1]*Dados de RL McClelland et al: Circulation 113:30-37, 2006.* [2]*Dados de RL McClelland et al: Am J Cardiol 103:59-63, 2009.*

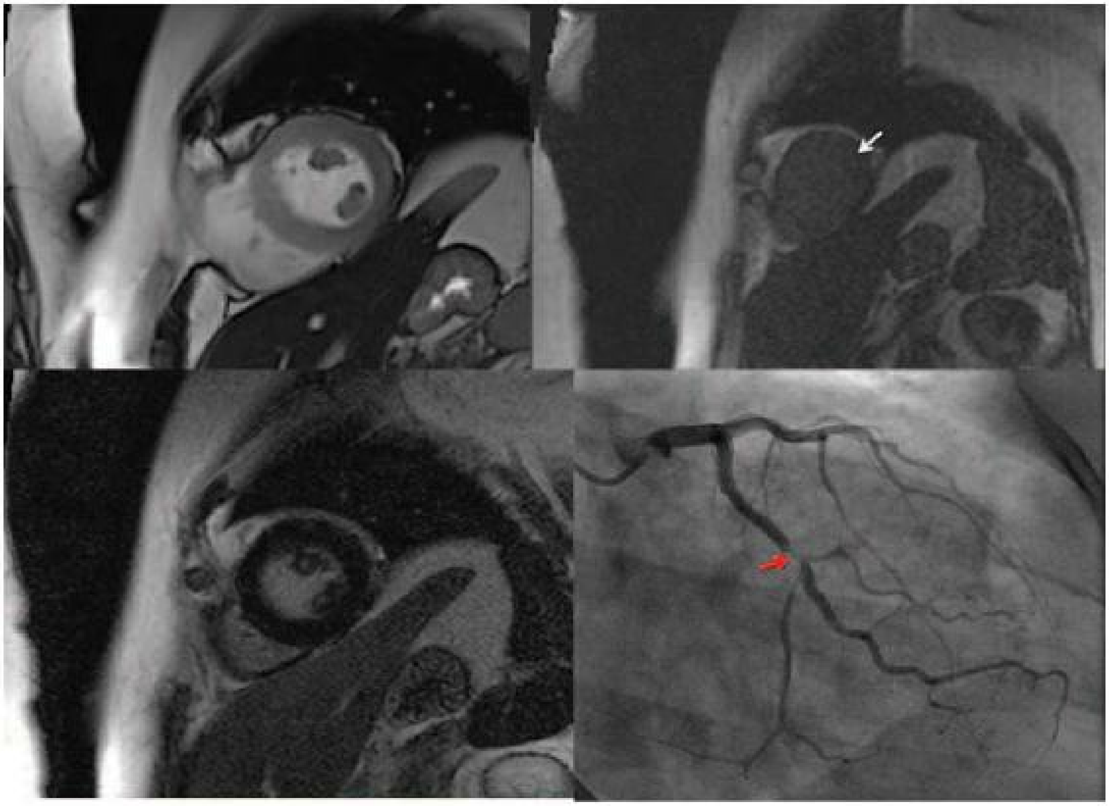

FIGURA 271e.6 Imagens de perfusão do miocárdio durante estresse obtidas por ressonância magnética cardíaca (RMC) em paciente de 60 anos de idade com dor torácica atípica. Imagem em cine no eixo curto se (*painel superior esquerdo*) mostrando ventrículo esquerdo de dimensões e função global e regional normais em repouso. Durante o estresse com vasodilatador observa-se redução acentuada da perfusão da parede lateral (*seta branca, painel superior direito*), assim como uma pequena falha na parede do septo. Essa região é confirmada como viável com a imagem correspondente com realce tardio do gadolínio (*painel inferior esquerdo*), a qual não demonstra evidências de infarto na parede lateral. Esses achados são consistentes com estenose grave da artéria coronária circunflexa esquerda. Na angiografia realizada subsequentemente, observa-se lesão com redução da luz na artéria circunflexa esquerda (*seta vermelha, painel inferior direito*). **(Ver Vídeos 271e.5 e 271e.6.)**

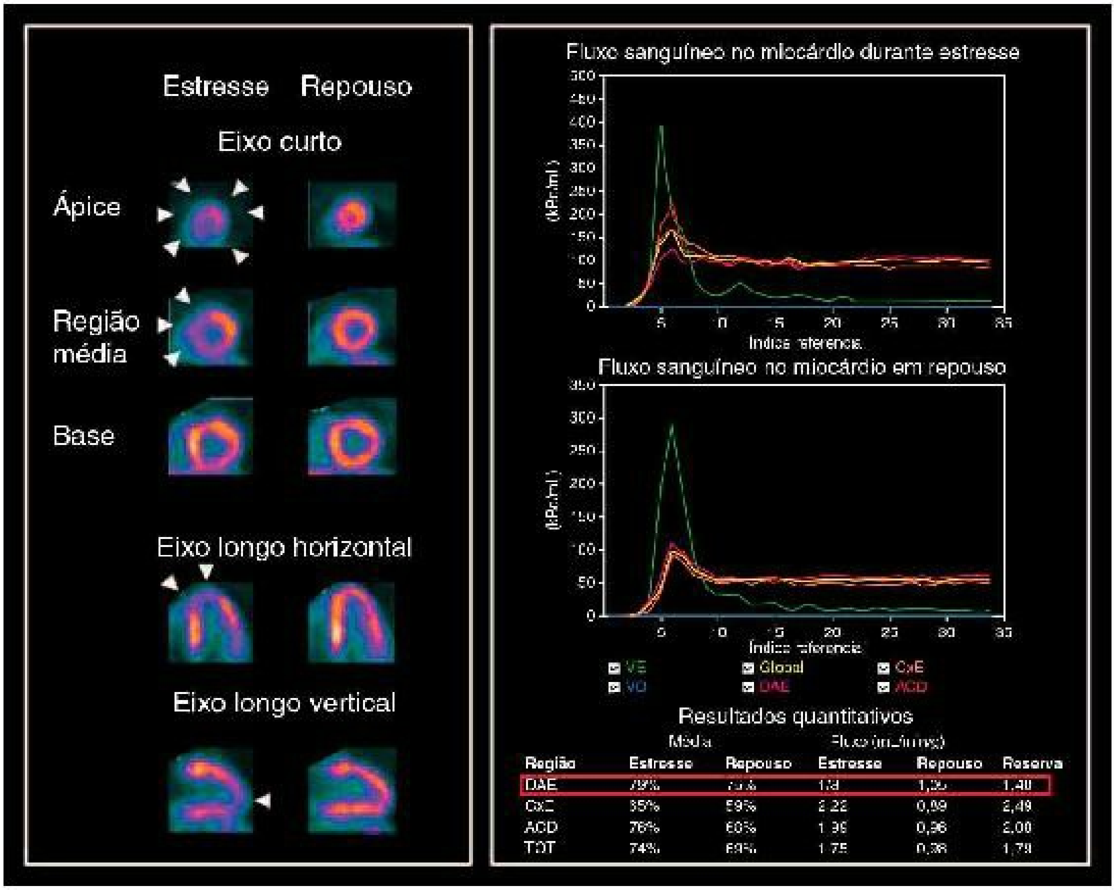
Estresse
Repouso
Eixo curto
Ápice
Região média
Base
Eixo longo horizontal
Eixo longo vertical
Fluxo sanguíneo no miocárdio durante estresse
(kPr/ml)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
5
10
15
20
25
30
35
Índice referencia
Fluxo sanguíneo no miocárdio em repouso
(kPr/ml)
0
50
100
150
200
250
300
350
5
10
15
20
25
30
35
Índice referencia
☑ VE
☑ VD
☑ Global
☑ DAE
☑ CxE
☑ ACD

Resultados quantitativos

	Média		Fluxo (mL/min/g)		
Região	Estresse	Repouso	Estresse	Repouso	Reserva
DAE	79%	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,40
CxE	85%	59%	2,22	0,89	2,49
ACD	76%	60%	1,96	0,98	2,00
TOT	74%	69%	1,75	0,98	1,79

FIGURA 271e.7 Exame de perfusão do miocárdio com estresse de adenosina utilizando tomografia por emissão de pósitrons com amônia marcada com N^{13} em uma senhora de 60 anos de idade com dor torácica atípica. As imagens obtidas sob estresse (*à esquerda*) mostram uma grande falha envolvendo o ápice, todos os segmentos apicais, mesoinferior, septo mesoinferior, e septo mesoanterior (*pontas de setas*), totalmente reversível com o repouso (*à direita*). O achado é consistente com área de tamanho médio de isquemia estresse-induzida no segmento médio da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE). O *painel à direita* ilustra as curvas tempo-atividade usadas para quantificar o fluxo sanguíneo do miocárdio (em mL/min por g de tecido) no ponto máximo de estresse (*painel superior*) e em repouso (*painel inferior*). A reserva de fluxo coronariana é, então, calculada como a razão entre os fluxos sanguíneos miocárdicos durante estresse e em repouso. A reserva de fluxo coronariana é anormal no território da DAE, é normal (ou seja, > 2,0) no das artérias circunflexa esquerda (CxE) e coronária direita (ACD). TOT, ventrículo esquerdo total.

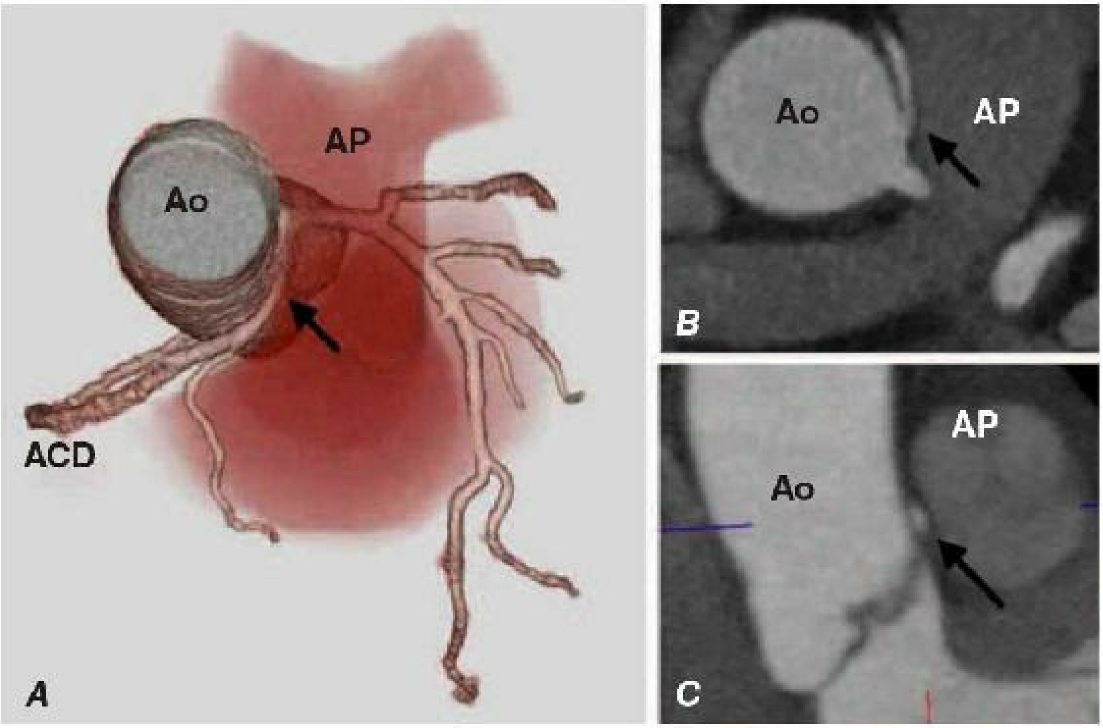

FIGURA 271e.8 **Angiotomografia computadorizada (angioTC)** obtida em uma paciente de 35 anos que se apresentou em ambulatório com história de síncope inexplicada e queixa de dor torácica intermitente, atípica, nos últimos seis meses, ocorrendo principalmente em repouso. O exame físico foi normal. Foi realizado teste ergométrico que revelou boa capacidade de exercício sem dor torácica ou alterações isquêmicas no eletrocardiograma durante o esforço. Para investigar os sintomas persistentes e sem diagnóstico, foi realizada angioTC das coronárias. ***A.*** Imagem de reconstrução tridimensional por TC revelando origem anômala da artéria coronária direita (ACD) na cúspide da coronária esquerda com emergência em ângulo agudo (*seta*) e curso intra-arterial entre a aorta (Ao) e a artéria pulmonar principal (AP). ***B,*** ***C***. AngioTC com contraste nos planos bidimensionais axial (***B***) e coronal oblíquo (***C***) revelando curso proximal intra-arterial da ACD entre a Ao e a AP principal.

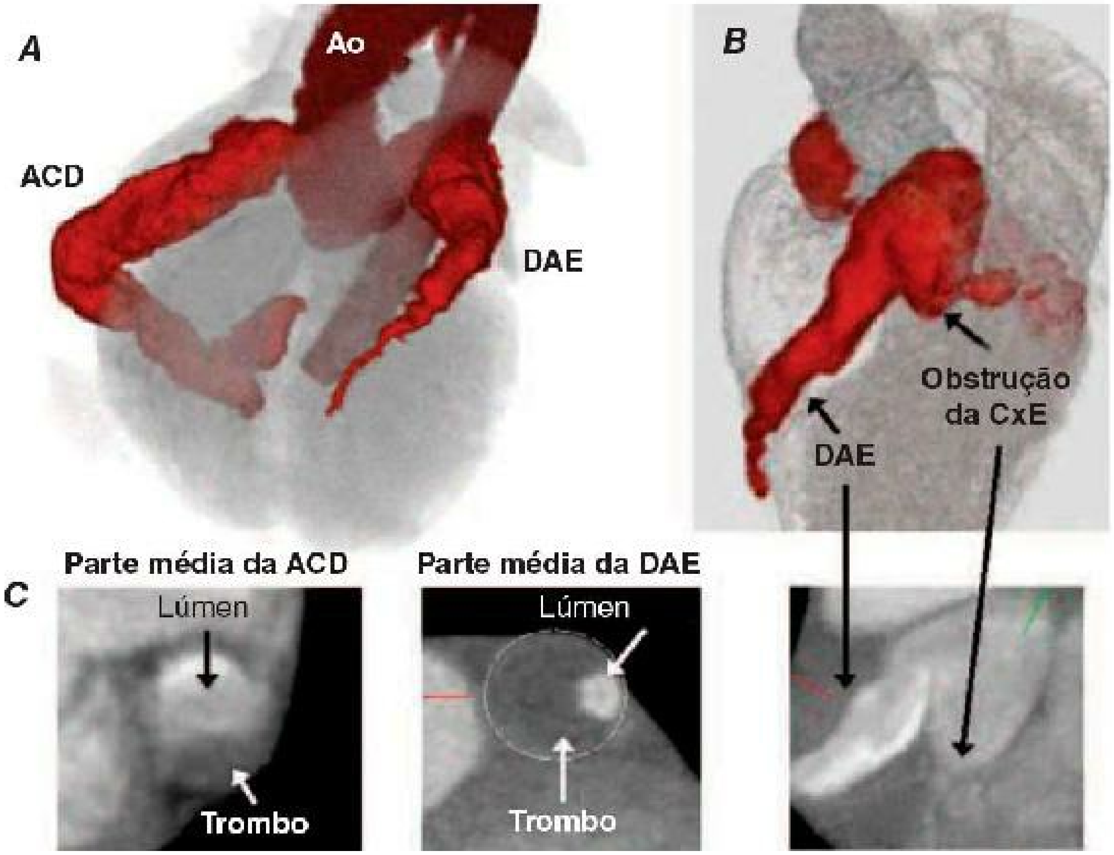
A
Ao
ACD
DAE
B
Obstrução
da CxE
DAE
C
Parte média da ACD
Lúmen
Trombo
Parte média da DAE
Lúmen
Trombo

FIGURA 271e.9 Angiotomografia computadorizada (angioTC) das coronárias obtida em um rapaz de 13 anos com história de doença de Kawasaki que se apresentou com intolerância aos exercícios e dor torácica atípica ocasional. ***A, B.*** Imagem de TC cardíaca com reconstrução tridimensional revelando aneurismas difusos em três vasos coronários, com obstrução proximal da artéria circunflexa esquerda (CxE) não dominante. ***C*** **.** AngioTC bidimensional com contraste das coronárias revelando trombos no segmento médio da ACD e da ACE não obstrutivos e localizados, respectivamente, sobrepostos e próximos dos trombos circunferenciais e em posição proximal à obstrução da CxE. ACD, artéria coronária direita; Ao, aorta; DAE, descendente anterior esquerda; TC, tomografia computadorizada.

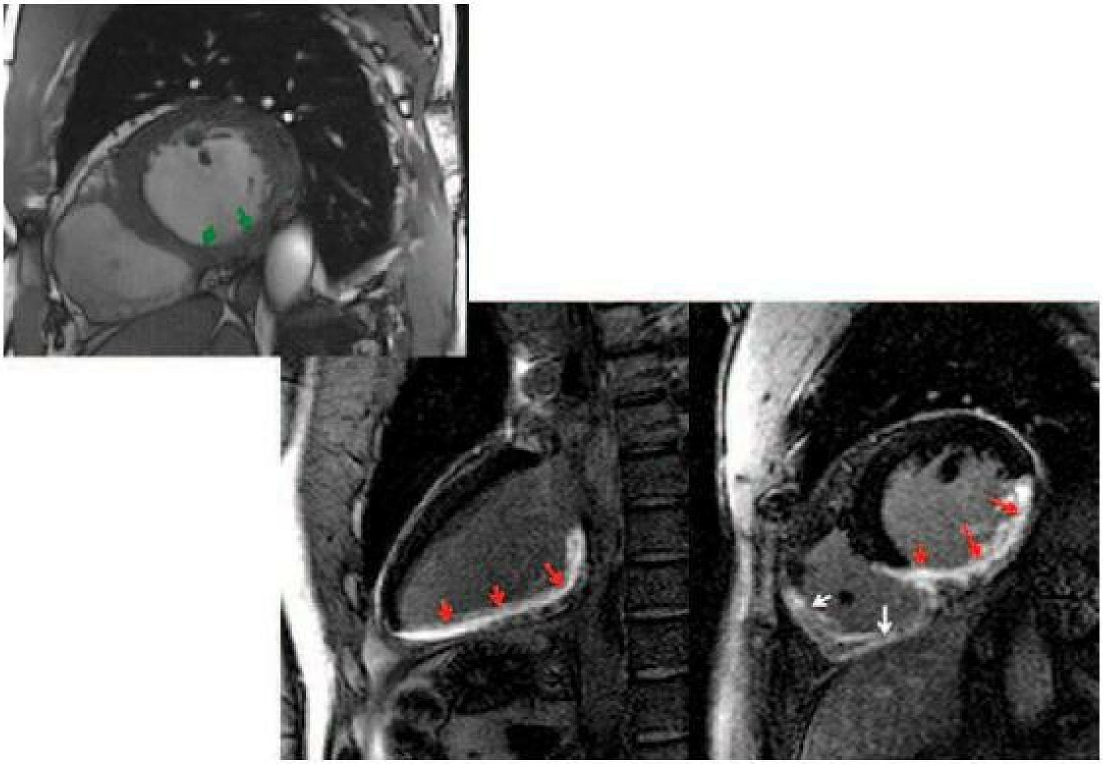

FIGURA 271e.10 Um caso de avaliação de viabilidade em paciente com infarto de parede inferior do miocárdio. A imagem em cine no *painel superior* mostra uma área de acinesia inferior (*setas verdes*). Ressonância magnética revela acentuação de contraste transmural na parede inferior (*setas vermelhas*) e no ventrículo direito (*setas brancas*), o que é consistente com infarto. A obtenção de imagens do coração 10-15 min após a injeção de gadolínio permite seu acúmulo no tecido infartado (*setas vermelhas*), o que identifica com brilho o miocárdio infartado inviável. Como nesse caso, a avaliação da viabilidades serve para orientar sobre o possível benefício de intervenção invasiva nas coronárias. Nesse caso, a parede inferior é inviável. Além do infarto de parede inferior (*setas vermelhas*), há infarto extenso do ventrículo direito (*setas brancas*). **(Ver Vídeo 271e.7.)**

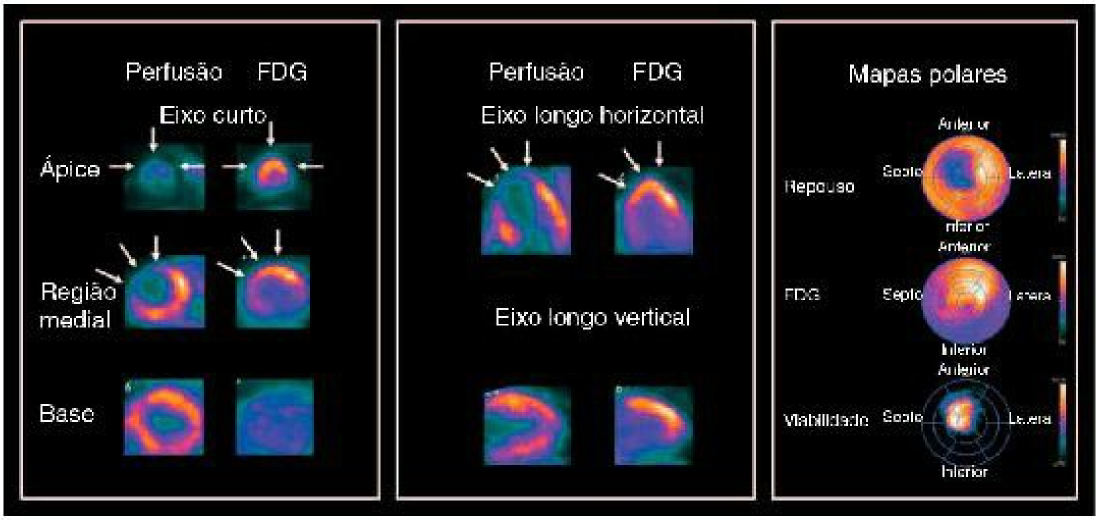
Perfusão
FDG
Eixo curto
Ápice
Região medial
Base
Perfusão
FDG
Eixo longo horizontal
Eixo longo vertical
Mapas polares
Repouso
FDG
Viabilidade
Anterior
Septo
Lateral
Inferior

FIGURA 271e.11 Exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET) para avaliação da perfusão e do metabolismo do miocárdio em repouso obtida com amônia marcada com N^{13} (perfusão) e F^{18}-fluorodesoxiglicose (FDG; metabolismo da glicose) em paciente masculino de 48 anos com infarto prévio do miocárdio. As imagens da perfusão em repouso mostram uma grande falha envolvendo o ápice, segmentos apicais e segmentos mesoanterosseptal e anterior (*setas*), nos quais se observa aumento da captação de glicose (incompatibilidade perfusão-metabolismo), refletindo miocárdio viável, mas hibernante, ao longo do território da coronária descendente anterior esquerda.

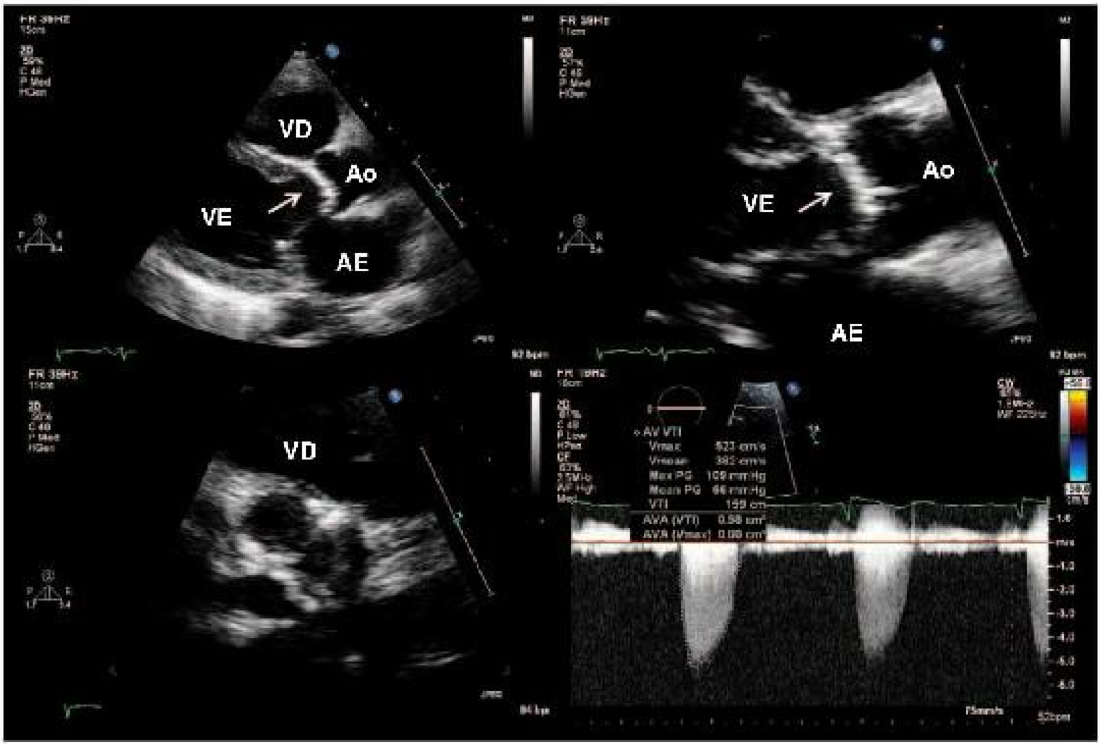

FIGURA 271e.12 Paciente com 70 anos de idade, sopro cardíaco conhecido e dispneia progressiva com episódio recente de síncope. O ecocardiograma mostra estenose aórtica grave com calcificação. Nos planos de visão do eixo paraesternal longo (*painéis superiores*) e do eixo curto (*embaixo à esquerda*), observa-se valva aórtica intensamente calcificada (*seta*). A interrogação com Doppler revela velocidade transaórtica máxima de 5,2 m/s consistente com gradiente máximo instantâneo de 109 mmHg e gradiente médio de 66 mmHg, e uma área correspondente da valva aórtica < 0,6 cm^2 (*inferior direita*). AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.8, 271e.9 e 271e.10.)**

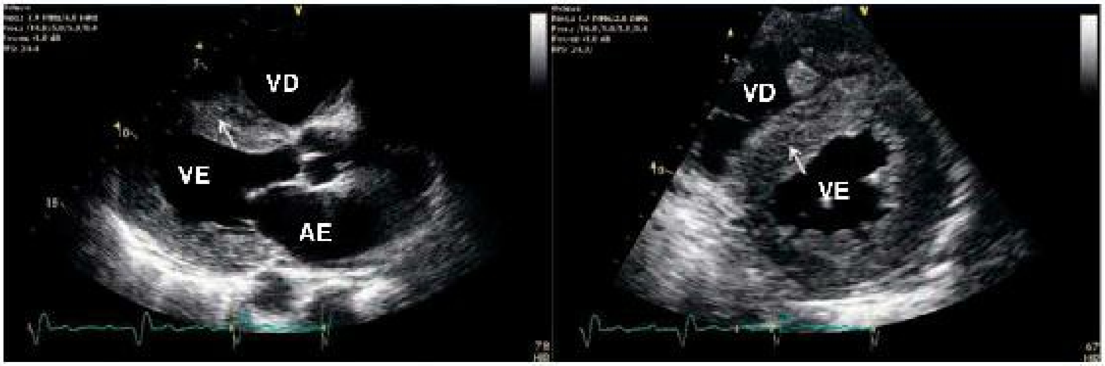

FIGURA 271e.13 Paciente de 66 anos de idade com mieloma múltiplo e dispneia progressiva. O ecocardiograma mostra sinais típicos de amiloidose cardíaca, incluindo espessamento do miocárdio com aspecto “brilhante” e aumento do átrio esquerdo. A função sistólica está levemente reduzida e a diastólica gravemente prejudicada. AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.11 e 271e.12.)**

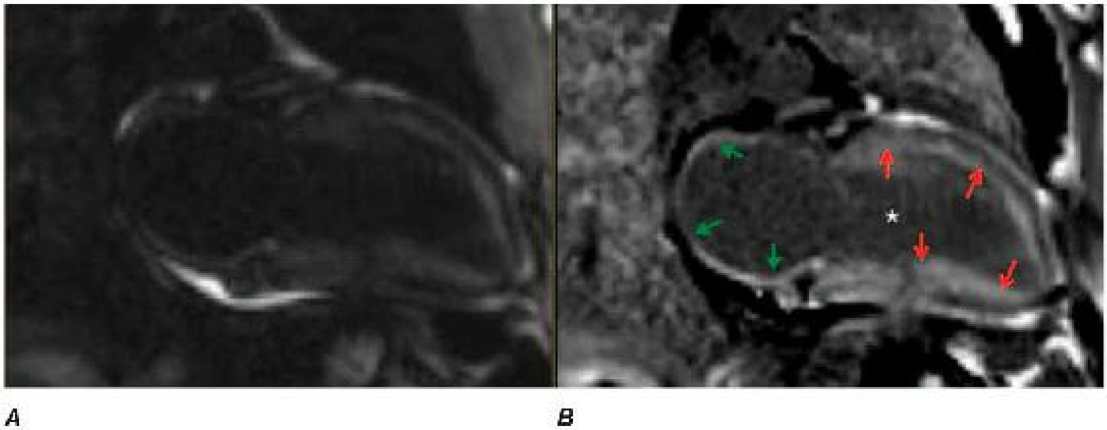

FIGURA 271e.14 Ressonâncias magnéticas acentuadas por contraste e reconstruídas em magnitude (***A***) e fase (***B***) 5-10 min após a injeção de gadolínio em paciente com amiloidose mediada por transtiretina (TTR). A reconstrução em fase (***B***) acentua a região com acúmulo anormal de gadolínio, acentuando o contraste de gadolínio no ventrículo (*setas vermelhas*) e no átrio (*setas verdes*). A amiloidose causa acúmulo de proteínas anormais no interstício, o que resulta em realce tardio do gadolínio com padrão subendocárdico difuso (*setas vermelhas*). O sinal sanguíneo é caracteristicamente escuro (*asterisco*) em razão do sequestro de gadolínio para outros órgãos.

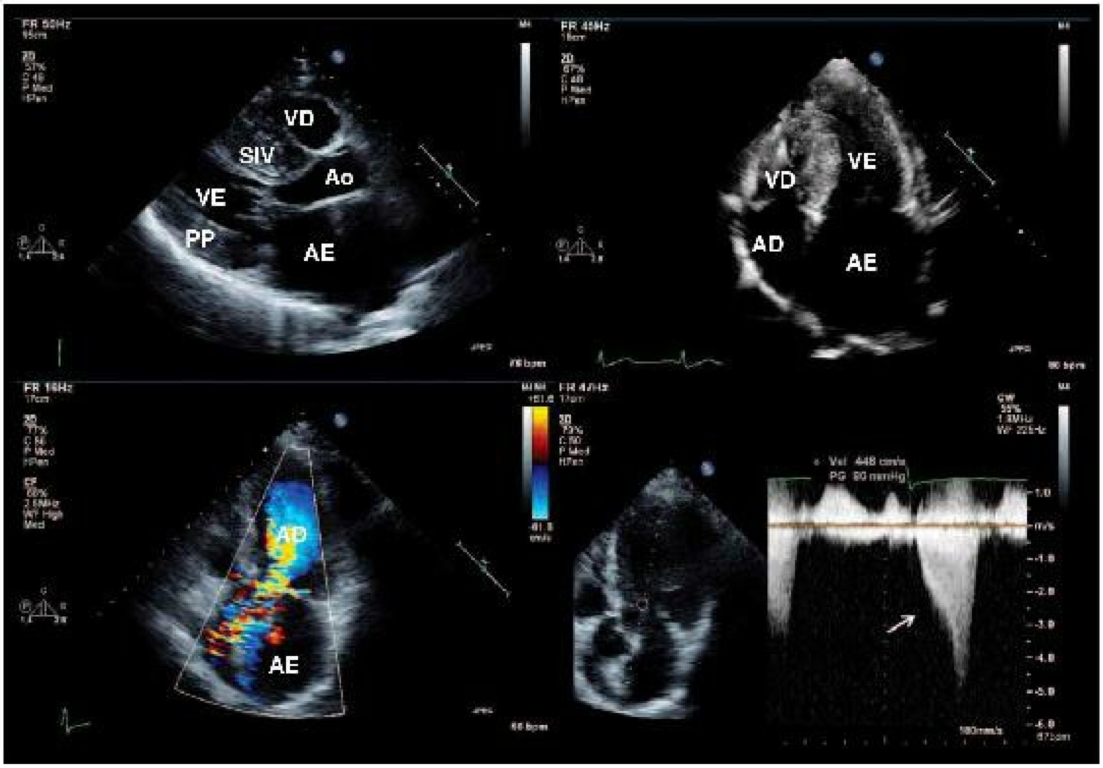

FIGURA 271e.15 Paciente do sexo feminino, 34 anos de idade, com sopro cardíaco conhecido e síncope, com história familiar de morte súbita cardíaca. O ecocardiograma revela os achados clássicos da miocardiopatia hipertrófica, incluindo espessamento acentuado da parede ventricular esquerda, em particular no septo interventricular, visível nos cortes do eixo longo (*superior esquerdo*) e apical (*superior direito*). Observe a inversão da curvatura no corte apical (*superior esquerdo*). Há aceleração importante do fluxo passando pelo trato de saída do ventrículo esquerdo (*inferior esquerdo*) com evidência de gradiente sistólico com pico tardio (*seta, inferior direito*) causado por obstrução do trato de saída. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; PP, parede posterior; SIV, septo interventricular; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.13, 271e.14 e 271e.15.)**

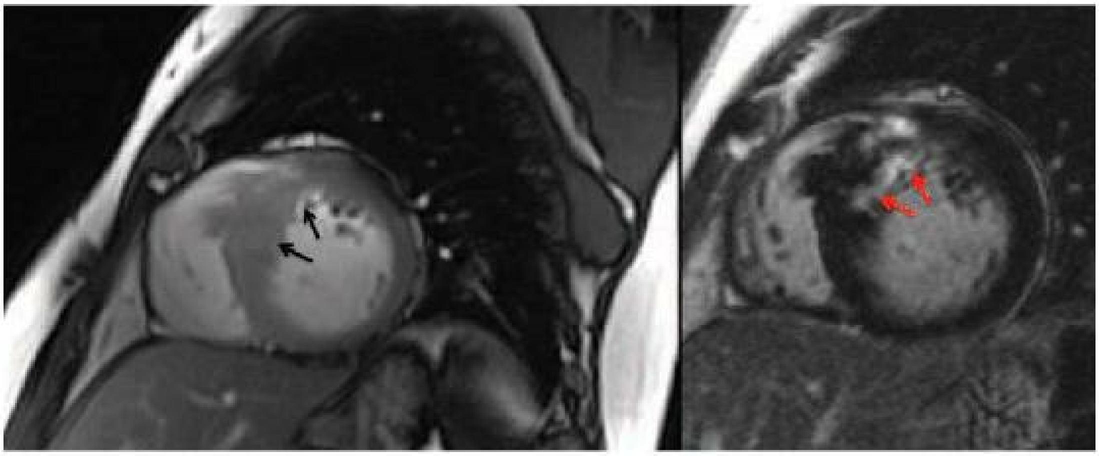

FIGURA 271e.16 Ressonância magnética com contraste em paciente com miocardiopatia hipertrófica. Observe o espessamento acentuado da parede anterosseptal (*setas pretas, painel esquerdo*) consistente com hipertrofia septal assimétrica. Após a injeção de contraste, essa região revela focos heterogêneos de realce do contraste (*painel direito, setas vermelhas*), fato consistente com fibrose do miocárdio causada pela desorganização das miofibrilas que ocorre nessa doença. Esse padrão de acentuação característico da miocardiopatia hipertrófica é encontrado nas áreas com espessura máxima de parede, normalmente, como nesse caso, a região anterosseptal. **(Ver Vídeo 271e.16.)**

Miocardiopatia sarcoide não-isquêmica (em RM e PET)

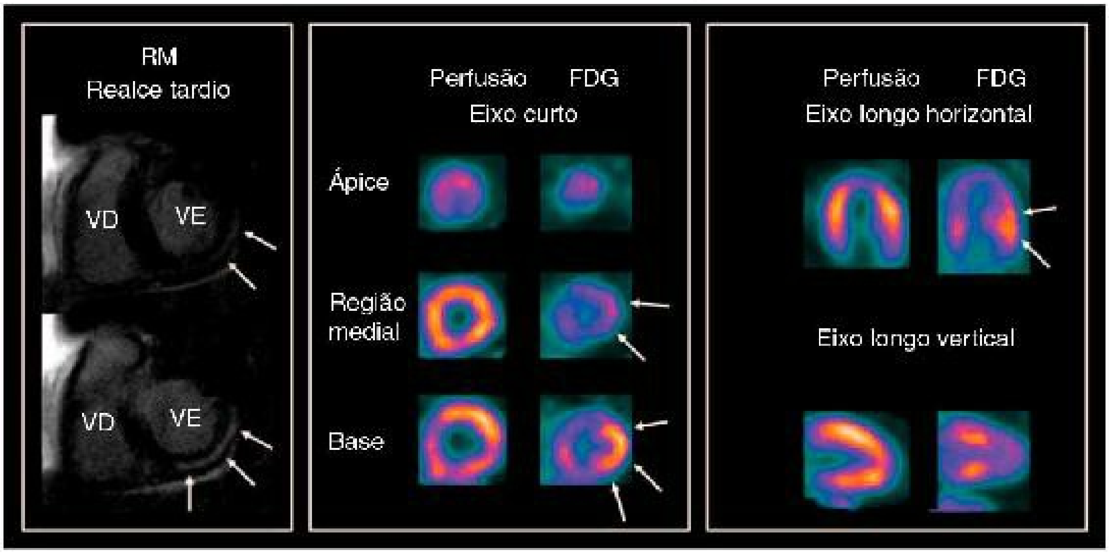

FIGURA 271e.17 Ressonância magnética (RM) com realce tardio com gadolínio (*painel esquerdo*) e estudo de perfusão do miocárdio em repouso e fluorodesoxiglicose (FDG) com tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) (*painéis do meio e à direita*) em paciente do sexo masculino e 48 anos de idade com bloqueio cardíaco total. As imagens de RM revelam uma área linear no segmento médio da parede com realce tardio de gadolínio envolvendo as paredes inferior e inferolateral (*setas*). As imagens de perfusão do miocárdio são normais. Entretanto, as imagens com FDG demonstram uma área focal com captação intensa de glicose na parede ínfero-lateral, correspondendo à área de realce tardio na RM. Esse achado é consistente com foco ativo da sarcoidose. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

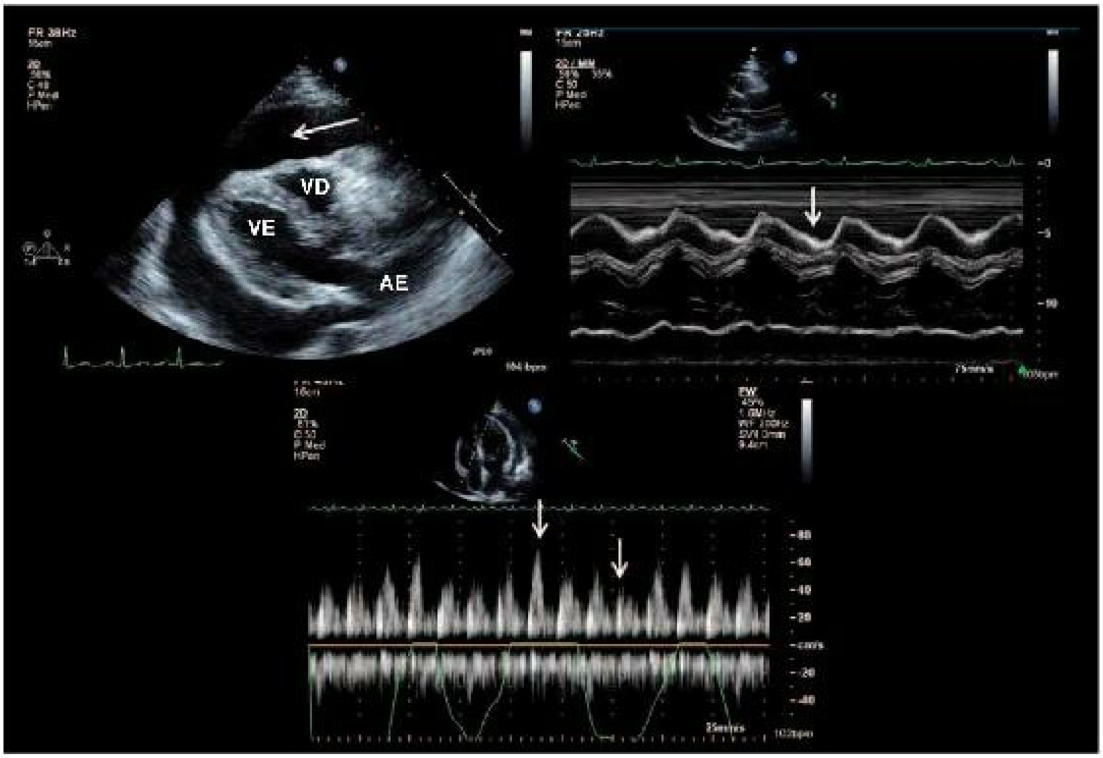

FIGURA 271e.18 Paciente de 46 anos com melanoma maligno que se apresenta com dispneia aguda. O ecocardiograma revela um grande derrame pericárdico (*seta, superior esquerdo*) com evidência de tamponamento cardíaco. O ecocardiograma em modo M (*superior direito*) revela evidências de colapso da parede livre do ventrículo direito durante a diástole (*seta*). O ecocardiograma com Doppler (*painel inferior*) mostra evidência de variação com o fluxo respiratório, consistente com pulso paradoxal. AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito. **(Ver Vídeo 271e.17.)**

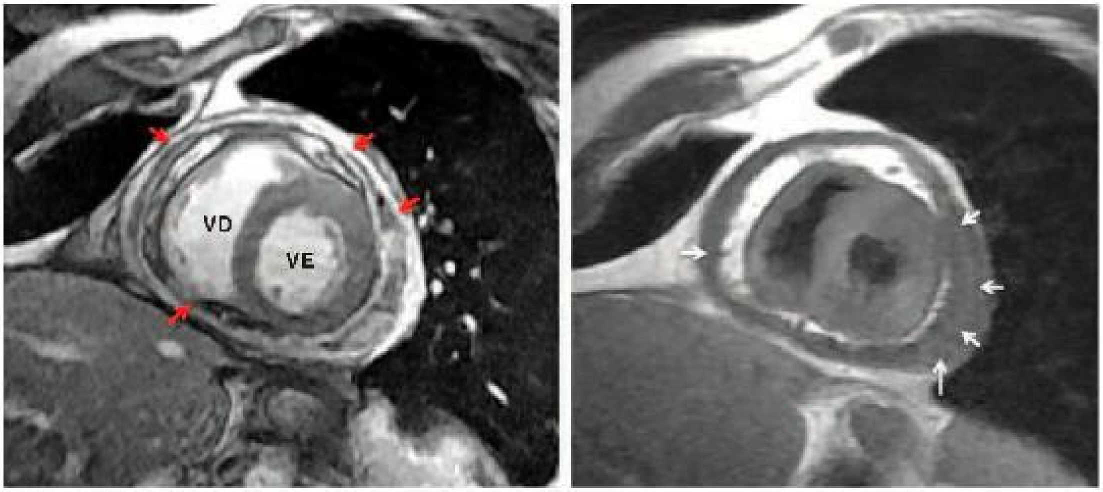

FIGURA 271e.19 Espessamento difuso do pericárdio (à *esquerda; setas vermelhas*) e derrame circunferencial (à *direita; setas brancas*) associado a derrame-pericardite constritiva. O quadro de derrame-pericardite constritiva é progressivo com vários

graus de consequências hemodinâmicas, inicialmente em razão da coleção de líquido pericárdico e, finalmente, em razão da constrição pericárdica. Em geral, a suspeita é levantada quando a pericardiocentese não normaliza as pressões intracardíacas. Nesse exemplo, o exame do líquido pericárdico revelou exsudato estéril contendo leucócitos e eritrócitos. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

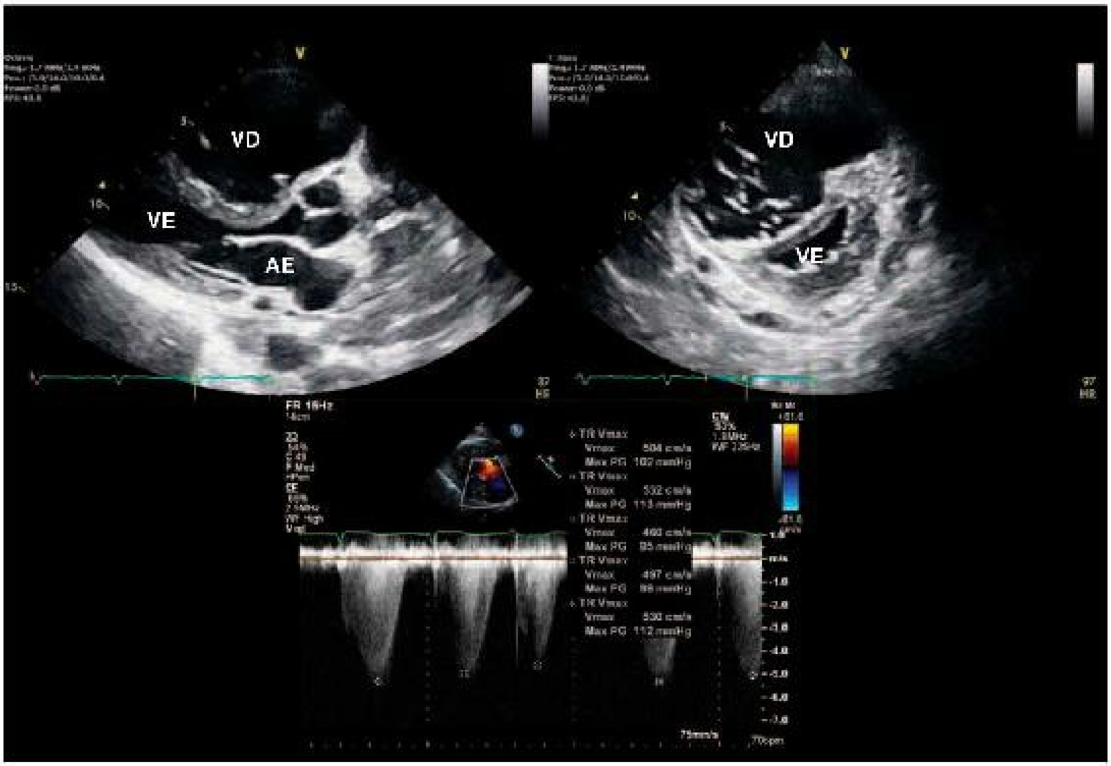

FIGURA 271e.20 Paciente do sexo feminino com 48 anos de idade e hipertensão pulmonar idiopática grave. O ecocardiograma revela evidências de sobrecarga acentuada de volume e pressão no ventrículo direito na forma de aumento do ventrículo direito (*superior à esquerda e à direita*), ventrículo esquerdo pequeno (*superior esquerdo e superior direito*) e retificação do septo interventricular (septo em forma de D) na sístole e na diástole (*superior direita*). A velocidade de regurgitação tricúspide, que reflete o gradiente de pressão entre ventrículo direito e ventrículo esquerdo, está muito elevada, em 5 m/s, consistente com gradiente de pressão entre ventrículo direito e átrio direito de 100 mmHg, o que confirma pressões sistêmicas nas câmaras direitas. AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.18 e 271e.19.)**

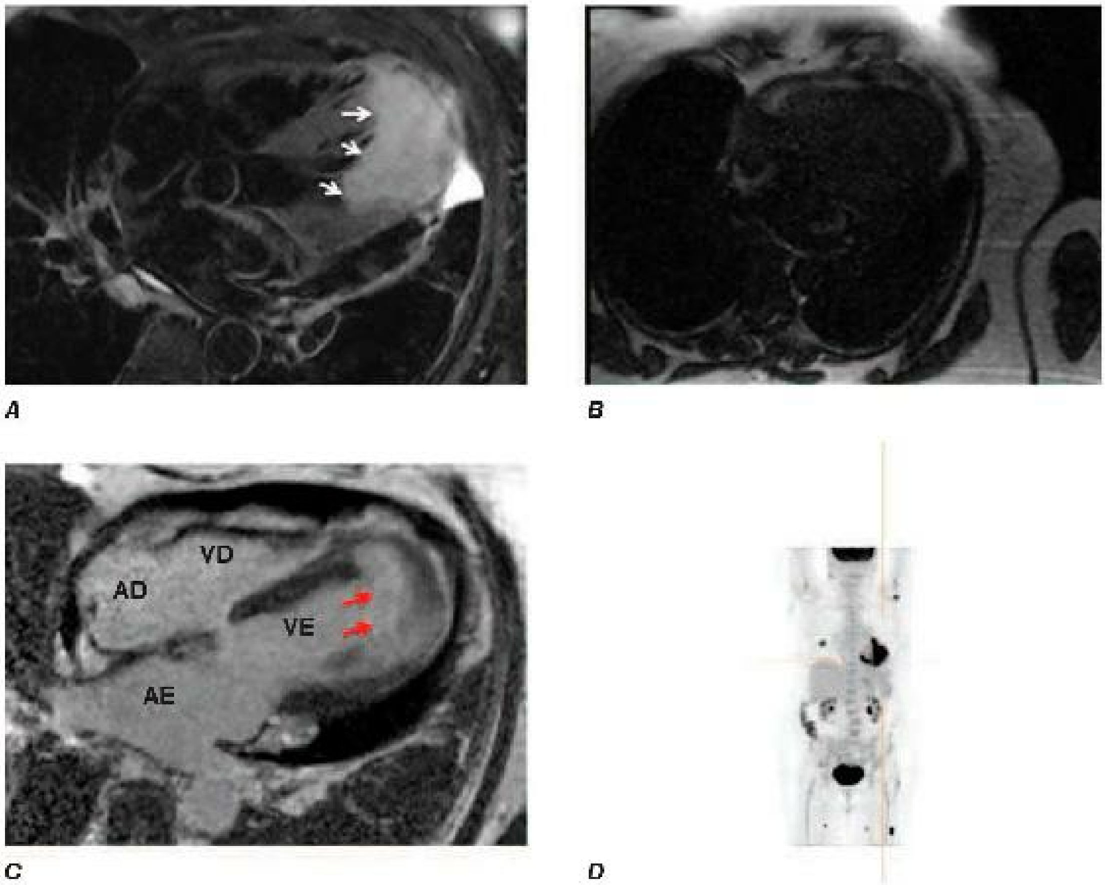

FIGURA 271e.21 Metástase cardíaca diagnosticada com ressonância magnética (RM) cardíaca em um paciente que se apresentou com dor torácica e elevação do ST nas derivações da parede inferior. O cateterismo cardíaco do lado esquerdo foi normal. A RM cardíaca demonstra edema extenso do miocárdio (***A***, *setas brancas*), com redução acentuada da primeira perfusão (***B***) e acúmulo de gadolínio no interior da massa cardíaca 10-15 min após a injeção do contraste (***C***, *setas vermelhas*). ***D.*** O exame de tomografia com emissão de pósitrons revelou aumento da captação de fluorodesoxiglicose em massa pulmonar assim como na massa cardíaca, consistente com metástase cardíaca. A biópsia da massa pulmonar revelou carcinoma adenoescamoso do pulmão. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. **(Ver Vídeos 271e.20 e 271e.21.)**

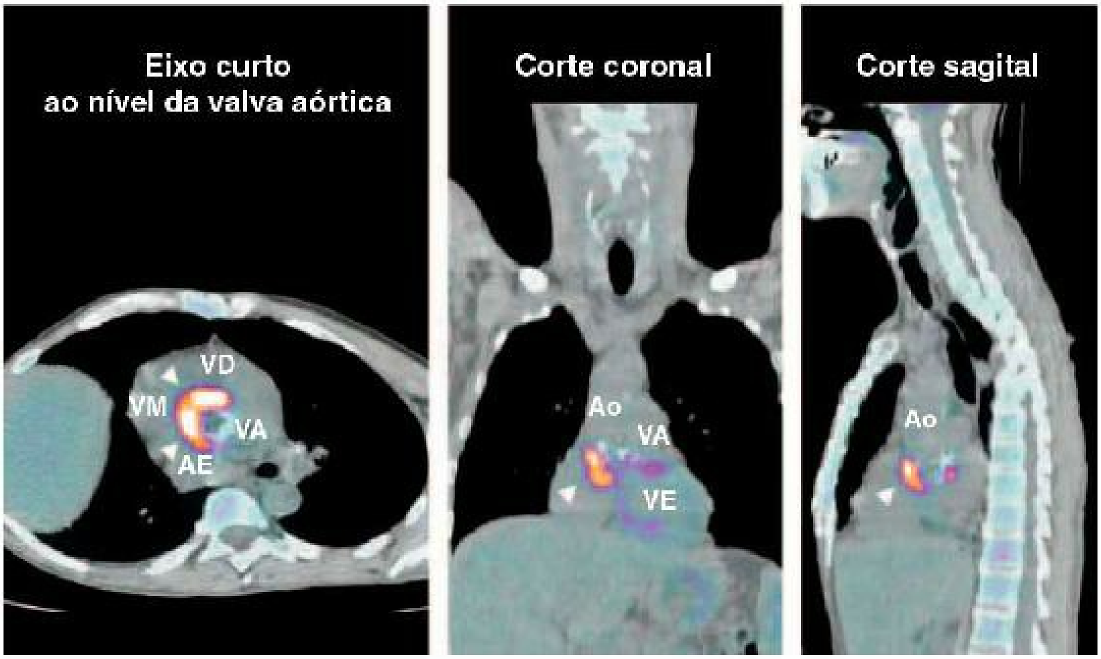
Eixo curto
ao nível da valva aórtica
VD
VM
VA
AE
Corte coronal
Ao
VA
VE
Corte sagital
Ao

FIGURA 271e.22 Tomografia com emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) com fluorodesoxiglicose (FDG) em paciente do sexo masculino com 52 anos de idade previamente submetido a substituição da valva aórtica, que se apresentou com febre e bacteremia por *Haemophilus parainfluenzae*. As imagens multiplanares de PET/TC reformatadas demonstram captação intensa de FDG ao redor da prótese valvar (*ponta de seta*), compatível com abscesso paravalvar. Durante a cirurgia, verificou-se que o paciente apresentava líquido purulento ao redor da valva que foi, então, substituída. AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; VA, valva aórtica; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; VM, valva mitral.

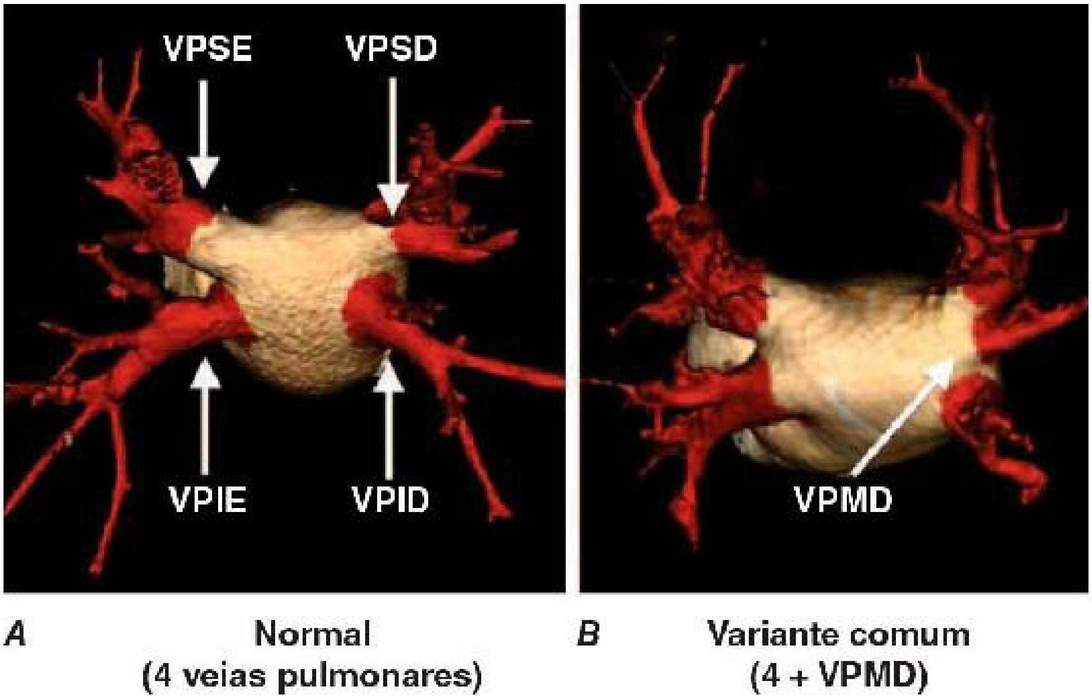
VPSE
VPSD
VPIE
VPID
VPMD
A
Normal
(4 veias pulmonares)
B
Variante comum
(4 + VPMD)

FIGURA 271e.23 Mapeamento da veia pulmonar por tomografia computadorizada (TC) cardíaca em paciente do sexo masculino de 62 anos de idade com fibrilação atrial paroxística sintomática, encaminhado para TC cardíaca com mapeamento da veia pulmonar antes de procedimento para isolamento da veia pulmonar. Reconstrução tridimensional demonstrando (***A***) anatomia normal da veia pulmonar e (***B***) variante comum com presença de óstio independente da veia pulmonar média direita (VPMD). VPID, veia pulmonar inferior direita; VPIE, veia pulmonar inferior esquerda; VPSD, veia pulmonar superior direita; VPSE, veia pulmonar superior esquerda.

272

Cateterismo cardíaco diagnóstico e angiografia coronariana

Jane A. Leopold, David P. Faxon

O cateterismo cardíaco diagnóstico e a angiografia coronariana são considerados o padrão-ouro para avaliação da anatomia e da fisiologia do coração e de sua vasculatura. Em 1929, Forssmann demonstrou a viabilidade da cateterização cardíaca em humanos ao introduzir um cateter urológico em uma veia de seu próprio braço, avançá-lo até o átrio direito e comprovar sua posição no coração por meio de radiografia. Nos anos 1940, Cournand e Richards aplicaram essa técnica a pacientes portadores de doenças cardiovasculares para avaliar a função cardíaca. Esses três médicos receberam o prêmio Nobel em 1956. Em 1958, Sones inadvertidamente realizou a primeira angiografia coronariana seletiva quando um cateter localizado no ventrículo esquerdo deslizou para trás atravessando a valva aórtica e penetrou na artéria coronária direita, onde foram injetados 40 mL de contraste. A angiografia resultante proporcionou excelente detalhamento anatômico da artéria sem que o paciente tivesse sofrido efeitos adversos. Sones prosseguiu desenvolvendo cateteres seletivos para as coronárias, os quais foram modificados por Judkins, responsável pela criação de cateteres pré-moldados, o que permitiu o uso amplo da angiografia das artérias coronárias como ferramenta diagnóstica. Nos Estados Unidos (EUA), o cateterismo cardíaco é o segundo procedimento operatório mais comum, com mais de um milhão realizados anualmente.

CATETERISMO CARDÍACO

INDICAÇÕES, RISCOS E CONDUTA PRÉ-PROCEDIMENTO PARA CATETERISMO CARDÍACO

O cateterismo cardíaco e a angiografia coronariana estão indicados para avaliar a extensão e a gravidade da doença cardíaca em pacientes sintomáticos e para determinar se há indicação para tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo **(Quadro 272.1)**. Também são usados para excluir diversas doenças em pacientes sintomáticos com achados inconclusivos nos exames não invasivos e em pacientes com síndromes de dor torácica de etiologia não esclarecida para os quais haja necessidade de um diagnóstico definitivo para o tratamento. O cateterismo cardíaco não é obrigatório antes de cirurgia cardíaca em alguns pacientes mais jovens portadores de cardiopatia congênita ou valvopatia cardíaca que tenham sido bem definidas com exames de imagem não invasivos e que não apresentem sintomas ou fatores de risco sugestivos de doença arterial coronariana concomitante.

QUADRO 272.1 **INDICAÇÕES PARA CATETERISMO CARDÍACO E ANGIOGRAFIA CORONARIANA**

Doença arterial coronariana

Assintomática ou sintomática
Risco elevado de resultados adversos com base em exames não invasivos
Morte súbita cardíaca
Taquicardia ventricular monomórfica sustentada (> 30 s)
Taquicardia ventricular polimórfica não sustentada (< 30 s)

Sintomática
Angina estável classe II, III ou IV na classificação da Canadian Cardiology Society em tratamento clínico
Síndrome coronariana aguda (angina instável e infarto do miocárdio sem elevação de ST)
Síndrome de dor torácica de etiologia não definida e achados não conclusivos nos exames não invasivos

Infarto agudo do miocárdio com elevação de ST
Reperfusão com intervenção coronariana percutânea primária
Isquemia persistente ou recorrente
Edema de pulmão e/ou redução da fração de ejeção
Choque cardiogênico ou instabilidade hemodinâmica
Estratificação do risco ou teste com estresse positivo após infarto agudo do miocárdio
Complicações mecânicas – regurgitação mitral, comunicação interventricular

Cardiopatia valvar
Suspeita de doença valvar grave em pacientes sintomáticos – dispneia, angina, insuficiência cardíaca, síncope
Endocardite infecciosa com necessidade de cirurgia cardíaca
Pacientes assintomáticos com insuficiência aórtica e aumento cardíaco ou ↓ da fração de ejeção
Antes de cirurgia cardíaca em pacientes sob suspeita de doença arterial coronariana

Insuficiência cardíaca congestiva
Instalação recente de angina ou suspeita de doença arterial coronariana sem confirmação diagnóstica
Miocardiopatia de início recente e causa não definida ou suspeita de ser doença arterial coronariana

Cardiopatia congênita
Antes da correção cirúrgica quando os sintomas ou os exames não invasivos sugerirem doença coronariana
Suspeita de anomalias congênitas nas artérias coronárias

Doenças do pericárdio
Pacientes sintomáticos sob suspeita de tamponamento cardíaco ou de pericardite constritiva

Transplante cardíaco
Avaliação pré-operatória e pós-cirúrgica

Outras doenças
Miocardiopatia hipertrófica com angina
Doenças da aorta quando o conhecimento sobre o envolvimento das artérias coronárias é necessário para definir o tratamento

Os riscos associados ao cateterismo cardíaco eletivo são relativamente baixos, tendo sido publicados índices de 0,05% para infarto do miocárdio, 0,07% para acidente vascular encefálico (AVE) e entre 0,08 e 0,14% para morte. Tais riscos aumentam substancialmente se o cateterismo for realizado em regime de urgência, durante infarto agudo do miocárdio ou em pacientes hemodinamicamente instáveis. Os riscos adicionais do procedimento incluem taqui ou bradiarritmias requerendo cardioversão elétrica ou tratamento farmacológico, insuficiência renal aguda levando à necessidade de diálise transitória ou permanente, complicações vasculares com indicação de reparo cirúrgico e sangramento significante no local de acesso. Dessas complicações, a mais comum é o sangramento no sítio de acesso, ocorrendo em 1,5 a 2,0% dos pacientes, sendo que os sangramentos maiores estão associados a resultados piores em curto e longo prazos.

Nos pacientes que compreendam e aceitem os riscos associados ao cateterismo cardíaco, não há contraindicações absolutas quando o procedimento for realizado em preparo para uma intervenção potencialmente salvadora da vida. No entanto, há contraindicações relativas; entre estas estão insuficiência cardíaca descompensada; insuficiência renal aguda; insuficiência renal crônica grave, a não ser que se esteja planejando diálise; AVE agudo; hemorragia digestiva ativa, anormalidades eletrolíticas graves e não corrigidas; antecedentes pessoais de reação anafilática/anafilactoide a meios de contraste iodados; e histórico de alergia/broncospasmo com o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com grande probabilidade de evoluir com necessidade de intervenção coronariana percutânea sem que se tenha realizado dessensibilização para AAS.

A alergia ao contraste e a lesão renal aguda induzida pelo contraste merecem especial consideração, uma vez que tais eventos adversos podem ocorrer em indivíduos saudáveis e há medidas profiláticas a serem tomadas para redução do risco. Ocorrem reações alérgicas ao contraste em < 5% dos casos e reações anafilactoides graves (clinicamente indistinguíveis da anafilaxia, porém não mediadas por imunoglobulina [Ig] E) em 0,1 a 0,2% dos pacientes. As reações leves manifestam-se com náusea, vômitos e urticária, enquanto as reações anafilactoides graves produzem choque hipotensivo, edema pulmonar e parada cardiorrespiratória. Os pacientes com antecedentes pessoais de alergia significativa a contraste devem ser pré-medicados com corticosteroides e anti-histamínicos (bloqueadores H_1 e H_2) e o procedimento deve ser realizado com agentes de contraste não iônicos e com baixa osmolaridade, cujas taxas de reação alérgicas são menores.

A lesão renal aguda induzida por contraste, assim definida por aumento na creatinina sérica > 0,5 mg/dL ou 25% acima do valor de base 48 a 72 horas após a administração do contraste, ocorre em aproximadamente 2 a 7% dos pacientes, havendo relatos de taxas entre 20 e 30% em pacientes considerados de alto risco, incluindo os portadores de diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica, anemia e os idosos. Haverá necessidade de diálise em 0,3 a 0,7% dos pacientes, sendo que esse procedimento está associado a aumento de cinco vezes na mortalidade durante a internação. Para todos os pacientes, a expansão do volume intravascular com soro fisiológico a 0,9% (1,0 a 1,5 mL/kg/h) por 3 a 12 horas antes do cateterismo e mantida por 6 a 24 horas após o procedimento reduz o risco de lesão renal aguda induzida por contraste. O pré-tratamento com *N*-acetilcisteína não reduziu de forma consistente o risco de lesão renal aguda induzida por contraste e, portanto, não é mais recomendado rotineiramente. Os pacientes diabéticos tratados com metformina devem ter o medicamento interrompido 48 horas antes do procedimento para reduzir o risco associado de acidose láctica. Outras estratégias para redução de risco são administração de bicarbonato de sódio (3 mL/kg/h) 1 hora antes e 6 horas após o procedimento; utilização de agentes de contraste iso-osmóticos ou de baixa osmolaridade; e limitação do volume administrado de contraste para < 100 mL por procedimento.

O cateterismo cardíaco é realizado com o paciente em jejum por 6 horas tendo recebido sedação intravenosa com preservação da consciência, para que se mantenha desperto, ainda que sedado, durante o procedimento. Todos os pacientes sob suspeita de serem portadores de doença arterial coronariana devem ser pré-tratados com 325 mg de ácido acetilsalicílico. Nos pacientes em que o procedimento provavelmente irá progredir para intervenção coronariana percutânea, um agente antiplaquetário adicional deve ser iniciado: clopidogrel (600 mg como dose de ataque e 75 mg por dia) ou prasugrel (60 mg como dose de ataque e 10 mg por dia), ou ticagrelor (180 mg como dose de ataque e 90 mg duas vezes ao dia). O prasugrel não deve ser usado nos indivíduos com AVE ou ataques isquêmicos transitórios prévios. A varfarina deve ser interrompida 2 a 3 dias antes do cateterismo para permitir que a razão normalizada internacional (INR) caia abaixo de 1,7 e reduzir as complicações hemorrágicas no local de acesso. O cateterismo cardíaco é um procedimento realizado sob condições estéreis e, consequentemente, não há necessidade de antibioticoterapia profilática.

TÉCNICA

O cateterismo cardíaco e a angiografia coronariana proporcionam avaliações hemodinâmicas e anatômicas detalhadas do coração e das artérias coronárias. A escolha dos procedimentos depende dos sintomas e do estado clínico do paciente, sendo que algumas orientações são dadas pelos exames não invasivos.

Acesso vascular Os procedimentos para cateterização cardíaca são realizados utilizando técnica percutânea para penetrar a artéria e a veia femoral como sítios preferenciais de acesso para cateterismo, respectivamente, das câmaras esquerdas e direitas do coração. Insere-se uma bainha flexível no vaso montada sobre fio guia, permitindo que o cateter diagnóstico seja introduzido no vaso e avançado na direção do coração sob direcionamento fluoroscópico. A artéria radial (ou a artéria braquial) também pode ser usada como acesso arterial em pacientes, particularmente naqueles com doença arterial periférica que comprometa a aorta abdominal ou os vasos ilíacos ou femorais; naqueles com tortuosidade importante da artéria ilíaca; obesidade mórbida; ou, ainda, naqueles com preferência pela deambulação precoce após o procedimento. A utilização da artéria radial como via de acesso tem ganhado popularidade, tendo em vista a menor taxa de sangramento no sítio de acesso. Recomenda-se a obtenção de teste de Allen normal confirmando a presença de suprimento duplo de sangue para a mão via artérias radial e ulnar para a utilização dessa via de acesso. As veias jugular interna e antecubital servem como sítios alternativos de acesso para as câmaras direitas quando o paciente tiver um filtro de veia cava inferior instalado ou houver necessidade de monitoramento hemodinâmico prolongado.

Cateterismo cardíaco direito Com esse procedimento, medem-se as pressões do lado direito do coração. O cateterismo cardíaco direito não é mais considerado uma etapa rotineira do cateterismo cardíaco diagnóstico, mas sua realização é razoável em pacientes com dispneia inexplicável, valvopatia cardíaca, doença pericárdica, disfunção ventricular direita ou esquerda, cardiopatia congênita e naqueles sob suspeita de *shunt* intracardíaco. No cateterismo de câmaras direitas, sob direcionamento fluoroscópico, utiliza-se um cateter balão de ponta flutuante que é avançado sequencialmente para átrio direito, ventrículo direito, artéria pulmonar e posição de encunhamento no leito capilar pulmonar (como substituto da pressão atrial esquerda); em cada câmara cardíaca a pressão é medida e são obtidas amostras de sangue para avaliação da saturação de oxigênio para rastreamento de *shunts* intracardíacos.

Cateterismo cardíaco esquerdo Com esse procedimento, medem-se as pressões nas câmaras esquerdas do coração como determinantes do desempenho do ventrículo esquerdo. Com auxílio fluoroscópico, um cateter é conduzido pela aorta ascendente até cruzar a valva aórtica e penetrar no ventrículo esquerdo, onde se procede a medição da pressão ventricular esquerda. Nos pacientes com prótese valvar de disco basculante, a passagem do cateter pela valva está contraindicada e as câmaras do coração esquerdo devem ser acessadas com técnica transeptal a partir do átrio direito utilizando um cateter agulha para puncionar o septo atrial na fossa oval. Uma vez que o cateter tenha atravessado do átrio direito para o esquerdo, ele poderá ser avançado para cruzar a valva mitral e alcançar o ventrículo esquerdo. Essa técnica também é usada para valvuloplastia mitral. Utiliza-se heparina para os procedimentos prolongados a fim de reduzir o risco de AVE causado por embolia a partir de coágulos formados em torno do cateter. Para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, podem ser usados os inibidores diretos da trombina, bivalirudina (0,75 mg/kg em bolo e 1,75 mg/kg/h durante o procedimento) ou argatrobana (350 μg/kg em bolo e 15 μg/kg/min durante o procedimento).

HEMODINÂMICA

Uma avaliação hemodinâmica abrangente envolve medição da pressão nas câmaras cardíacas direitas e esquerdas e no sistema arterial periférico, além da determinação do débito cardíaco **(Quadro 272.2)**. A forma e a amplitude dos gráficos de pressão fornecem informações importantes sob o ponto de vista diagnóstico; a **Figura 272.1** mostra um exemplo de traçado pressórico normal. Não havendo doença valvar cardíaca, os átrios e os ventrículos formam "câmaras únicas" durante a diástole, quando as valvas tricúspide e mitral estão abertas, enquanto na sístole, quando as valvas pulmonar e aórtica estão abertas, os ventrículos e seus respectivos tratos de saída são considerados "câmaras únicas". Esses conceitos formam a base por meio da qual as medições hemodinâmicas são usadas para avaliar estenoses em valvas. Quando há estenose aórtica, observa-se gradiente pressórico sistólico entre o ventrículo esquerdo e a aorta; quando há estenose mitral, identifica-se gradiente pressórico diastólico entre a pressão de encunhamento capilar pulmonar (átrio esquerdo) e o ventrículo esquerdo **(Fig. 272.2)**. As medições hemodinâmicas também diferenciam entre estenose aórtica e miocardiopatia hipertrófica obstrutiva na medida em que a hipertrofia assimétrica do septo cria um gradiente pressórico intraventricular dinâmico durante a sístole ventricular. O grau dessa obstrução é medido por meio de um cateter posicionado no ápice do ventrículo esquerdo que é tracionado enquanto se mede a pressão; uma vez que o cateter tenha passado pela obstrução septal e esteja posicionado no ápice do ventrículo esquerdo, pode-se medir o gradiente entre o ápice ventricular esquerdo e a aorta. A miocardiopatia hipertrófica obstrutiva é confirmada pelo sinal de Brockenbrough-Braunwald: após uma extrassístole ventricular, observa-se aumento no gradiente pressórico entre ventrículo esquerdo e aorta com redução simultânea na pressão de pulso aórtica. Esses achados estão ausentes na estenose aórtica.

QUADRO 272.2 **VALORES NORMAIS PARA OS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS**

Pressões (mmHg)	
Átrio direito	
Média	0-5
Onda *a*	1-7
Onda *v*	1-7
Ventrículo direito	
Sistólica máxima/diastólica final	17-32/1-7
Arterial pulmonar	
Sistólica máxima/diastólica final	17-32/1-7
Média	9-19

Pressão encunhada da artéria pulmonar	4-12
Átrio esquerdo	
Média	4-12
Onda *a*	4-15
Onda *v*	4-15
Ventrículo esquerdo	
Sistólica máxima/diastólica final	90-130/5-12
Aorta	
Sistólica máxima/diastólica final	90-130/60-85
Média	70-100
(Resistências [dina-s]/cm^5)	
Resistência vascular sistêmica	900-1.400
Resistência vascular pulmonar	40-120
Índice de consumo de oxigênio [(L-min)/m^2]	**115-140**
Diferença no oxigênio arteriovenoso (vol %)	3,5-4,8
Índice cardíaco ([L-min]/m^2)	2,8-4,2

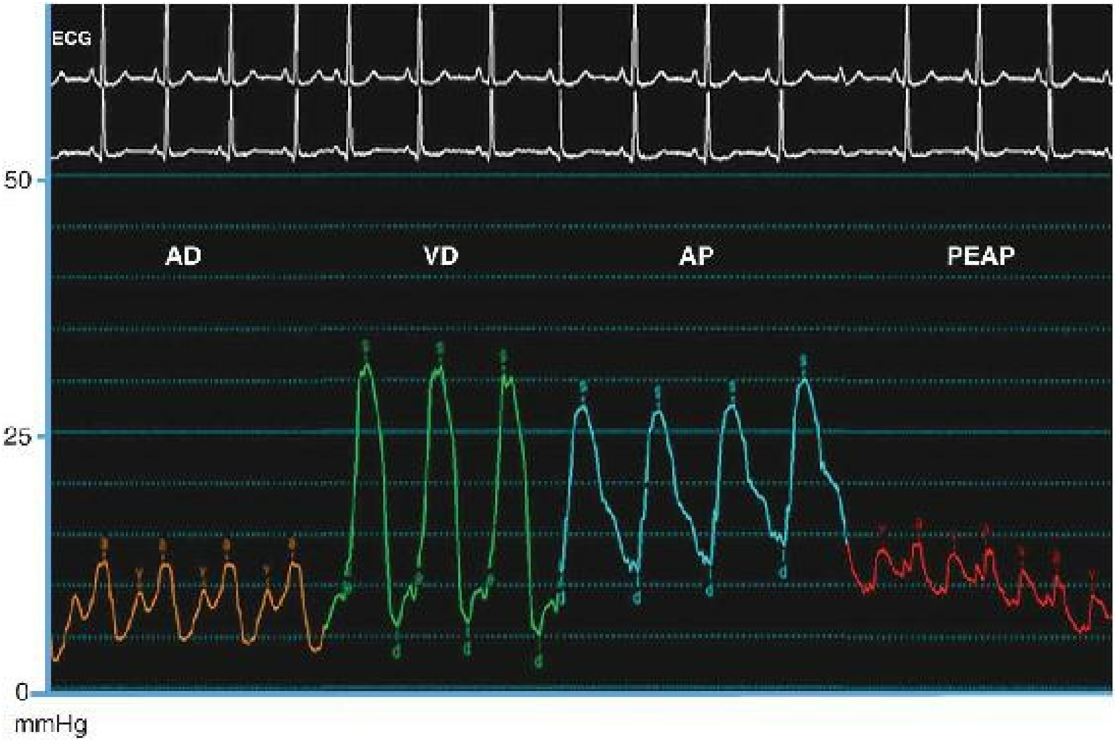

FIGURA 272.1 Registro gráfico de hemodinâmica normal obtido com cateterismo de câmaras direitas do coração. Os traçados de pressão atrial apresentam uma onda "*a*" característica que reflete a contração atrial e uma onda "*v*", a qual reflete as alterações de pressão ocorridas no átrio durante a sístole ventricular. Os traçados de pressão ventricular apresentam período de enchimento diastólico curto e elevação aguda da pressão que ocorre durante a sístole ventricular. AD, átrio direito; AP, artéria

pulmonar; d, diástole; ECG, eletrocardiograma; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar; s, sístole; VD, ventrículo direito.

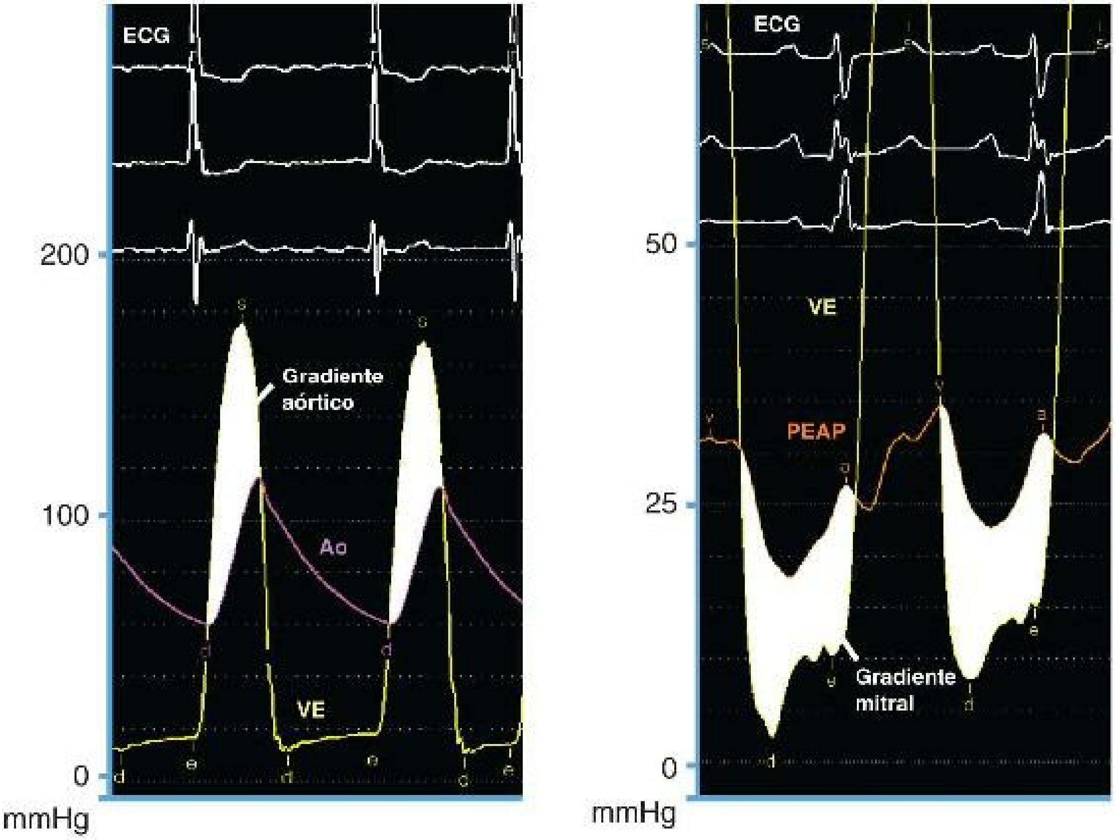

FIGURA 272.2 Estenoses aórtica e mitral graves. Registro simultâneo dos traçados de pressão ventricular esquerda (VE) e aórtica (Ao) demonstrando a presença de gradiente pressórico médio de 62 mmHg (*área sombreada*), que corresponde a uma área de valva aórtica de 0,6 cm^2 (*à esquerda*). Registro simultâneo dos traçados de pressão VE e pressão encunhada da artéria pulmonar (PEAP) revelando gradiente pressórico médio de 14 mmHg (*área sombreada*) consistente com estenose mitral crítica (área de valva mitral = 0,5 cm^2). d, diástole; f, final da diástole; s, sístole.

As lesões com insuficiência valvar aumentam o volume (e a pressão) na câmara cardíaca “receptora”. Nos casos de insuficiência mitral ou tricúspide grave, o aumento do fluxo sanguíneo para os átrios ocorre durante a sístole ventricular, levando a aumento da onda *v* (duas vezes maior que a pressão média). Uma regurgitação intensa pela valva aórtica leva à redução na pressão diastólica aórtica com aumento concomitante da pressão diastólica final no ventrículo esquerdo, resultando em equalização das pressões entre as duas câmaras no final da diástole.

As medidas hemodinâmicas também são usadas para diferenciar entre tamponamento cardíaco, pericardite constritiva e miocardiopatia restritiva **(Quadro 272.3)**. Nos casos com tamponamento cardíaco, a pressão no átrio direito encontra-se elevada, com redução ou ausência do descenso “y”, indicando dificuldade de esvaziamento diastólico do átrio direito, com equalização das pressões em todas as câmaras cardíacas durante a diástole. Na pericardite constritiva, a pressão no átrio direito encontra-se elevada, com descenso “y” proeminente, indicando enchimento rápido do ventrículo direito no início da diástole. Observa-se a presença de um entalhe seguido por platô (ou “sinal da raiz quadrada”) nas ondas ventriculares causada por uma interrupção abrupta do enchimento ventricular durante a diástole; elevação das pressões ventricular direita e arterial pulmonar; pressão divergente nos ventrículos direito e esquerdo com a inspiração (a pressão sistólica ventricular direita aumenta enquanto a pressão sistólica ventricular esquerda diminui). Esse último fenômeno hemodinâmico é o mais específico para o diagnóstico de constrição. A miocardiopatia restritiva pode ser diferenciada da pericardite constritiva em razão de aumento evidente nas pressões sistólicas arterial pulmonar e ventricular direita (geralmente > 60 mmHg), diferença nas pressões diastólicas dos ventrículos direito e esquerdo > 5 mmHg (na linha de base ou com sobrecarga aguda de volume) e variação concordante entre as pressões de enchimento diastólico nos ventrículos direito e esquerdo com a inspiração (ambas aumentam).

QUADRO 272.3 **ACHADOS HEMODINÂMICOS NOS QUADROS DE TAMPONAMENTO, PERICARDITE CONSTRITIVA E MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA**

	Tamponamento cardíaco	**Pericardite constritiva**	**Pericardite constritiva com derrame**	**Miocardiopatia restritiva**
Pressão pericárdica	↑	↑	↑	Normal
Pressão no átrio direito	↑	↑	↑ (não se reduz em 50% ou para < 10 mmHg após pericardiocentese)	↑
Curva de pressão no átrio direito	Deflexão “x” proeminente Deflexão “y” reduzida ou ausente	Deflexão “x” proeminente Deflexão “y” proeminente	Deflexão “x” proeminente Deflexão “y” menos proeminente que o esperado	Deflexão “y” proeminente
Pressão sistólica no ventrículo direito	< 50 mmHg	< 50 mmHg	< 50 mmHg	> 60 mmHg
Pressão diastólica final no ventrículo direito	Igual a pressão diastólica final ventricular esquerda com margem de 5 mmHg	> 1/3 pressão sistólica no ventrículo direito Igual a pressão diastólica final ventricular esquerda com margem de 5 mmHg	> 1/3 pressão sistólica no ventrículo direito Igual a pressão diastólica final ventricular esquerda com margem de 5 mmHg	< 1/3 pressão sistólica no ventrículo direito Menor que a pressão diastólica final ventricular esquerda em ≥ 5 mmHg
Traçado da pressão ventricular direita		Entalhe e platô ou sinal da “raiz	Entalhe e platô ou sinal da “raiz	Entalhe e platô ou sinal da “raiz

		quadrada”	quadrada”	quadrada”
Relação entre pressão sistólica ventricular direita-ventricular esquerda com a inspiração	Discordante	Discordante	Discordante	Concordante

Débito cardíaco O débito cardíaco é medido pelo método de Fick ou com a técnica de termodiluição. Normalmente, tanto o método Fick quanto a técnica de termodiluição são realizados durante o cateterismo cardíaco, embora o primeiro seja considerado mais confiável quando há regurgitação tricúspide e estados de baixo débito. O método de Fick utiliza o oxigênio como indicador e está baseado no princípio de que a quantidade de uma substância absorvida ou liberada por um órgão (consumo de oxigênio) é igual ao produto do seu fluxo sanguíneo (débito cardíaco) pela diferença na concentração dessa substância na circulação arterial e venosa (diferença no oxigênio arterial e venoso). Assim, a fórmula de Fick para o cálculo do débito cardíaco é:

Débito cardíaco (L/min) = (consumo de oxigênio [mL/min])/(diferença no oxigênio arterial e venoso [mL/L])

Estima-se que o consumo de oxigênio seja de 125 mL de oxigênio/minuto × área de superfície corporal, e a diferença entre o oxigênio arterial e venoso seja determinada calculando-se primeiro a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue (hemoglobina [g/100 mL] × 1,36 [mL oxigênio/g hemoglobina] × 10) e multiplicando-se esse produto pela saturação de oxigênio. No método de termodiluição, mede-se uma substância que possa ser injetada e que se dilua adequadamente no sangue. Atualmente, o débito cardíaco por termodiluição é medido utilizando a temperatura como indicador. A medição é feita com um cateter capaz de detectar desvios na temperatura na artéria pulmonar após a injeção de 10 mL de soro fisiológico na temperatura ambiente no átrio direito.

Resistência vascular A resistência nas circulações sistêmica e pulmonar é calculada por extrapolação a partir da lei da resistência elétrica de Ohm, sendo igual ao quociente do gradiente pressórico médio pelo fluxo médio (débito cardíaco). Portanto, a resistência vascular sistêmica é assim calculada: ([pressão aórtica média – pressão atrial média] / débito cardíaco) multiplicado por 80 para converter a resistência da unidade Wood para dina-cm^{-5}. De forma semelhante, a resistência vascular pulmonar é calculada como: ([pressão arterial pulmonar média – média da pressão encunhada da artéria pulmonar] / débito cardíaco) × 80. A resistência vascular pulmonar pode ser reduzida com a administração de oxigênio, nitroprussiato, bloqueadores do canal de cálcio, infusão de prostaciclina e inalação de óxido nítrico; esses tratamentos podem ser administrados durante o cateterismo para determinar se o aumento na resistência vascular pulmonar é fixo ou reversível.

Área valvar Os dados hemodinâmicos também podem ser usados para calcular a área das valvas por meio da fórmula de Gorlin, segundo a qual a área da valva é equivalente ao volume de fluxo que passa por ela dividido pelo gradiente de pressão entre as câmaras cardíacas separadas pela própria valva. A fórmula para o cálculo da área da valva é: área = (débito cardíaco [cm^3/min] / [período de ejeção sistólica ou período de enchimento diastólico] [frequência cardíaca]) / 44,3 C × raiz quadrada do gradiente pressórico, sendo C = 1 para a valva aórtica e 0,85 para a valva mitral. Uma área valvar < 1,0 cm^2 com gradiente médio acima de 40 mmHg indica estenose aórtica grave, enquanto uma área valvar < 1,5 cm^2 com gradiente pressórico médio > 5 a 10 mmHg é consistente com estenose mitral moderada a grave; em pacientes sintomáticos, área de valva mitral > 1,5 cm$^{2.}$, gradiente médio > 15 mmHg, pressão arterial pulmonar > 60 mmHg ou pressão encunhada da artéria pulmonar > 25 mmHg após exercício também são considerados significantes e indicam intervenção. Também tem sido usada a fórmula de Hakki modificada para estimar a área da valva aórtica. Nessa fórmula, calcula-se a área da valva dividindo-se o débito cardíaco (L/min) pela raiz quadrada do gradiente pressórico. Os cálculos da área da valva aórtica feitos com base na fórmula de Gorlin dependem do fluxo e, portanto, nos pacientes com baixo débito cardíaco é essencial determinar se uma eventual redução da área calculada de fato reflete uma estenose fixa ou se representa uma sobrestimativa em razão dos baixos débito cardíaco e volume sistólico, insuficientes para abrir completamente os folhetos valvares. Nesses casos pode ser necessária a manipulação hemodinâmica cautelosa utilizando dobutamina para aumentar o débito cardíaco e recalcular a área da valva aórtica.

***Shunts* intracardíacos** Em pacientes com cardiopatia congênita, é possível detectar, localizar e quantificar shunts intracardíacos. Deve-se suspeitar de um *shunt* quando houver dessaturação arterial não explicada de outra forma ou aumento da saturação de oxigênio no sangue venoso. O aumento no conteúdo de oxigênio indica presença de *shunt* esquerdo-direito, enquanto a redução indica *shunt* direito-esquerdo. Localiza-se um *shunt* detectando-se uma diferença nos níveis de saturação de oxigênio entre 5 e 7% entre câmaras cardíacas adjacentes. A gravidade do *shunt* é determinada pela razão entre o fluxo sanguíneo pulmonar (Q_p) e o fluxo sanguíneo sistêmico (Q_s), ou Q_p/Q_s = ([conteúdo de oxigênio arterial sistêmico – conteúdo de oxigênio venoso misto] / conteúdo de oxigênio na veia pulmonar – conteúdo de oxigênio na artéria pulmonar). Para uma comunicação interatrial, uma razão de *shunt* de 1,5 é considerada significativa e deve ser ponderada com outras variáveis clínicas para que se possa determinar a necessidade de intervenção. Nos casos com comunicação interventricular congênita, uma razão de *shunt* ≥ 2,0 com evidências de sobrecarga de volume sobre o ventrículo esquerdo representa uma forte indicação para correção cirúrgica.

VENTRICULOGRAFIA E AORTOGRAFIA

Durante o cateterismo cardíaco pode-se realizar ventriculografia para avaliação da função do ventrículo esquerdo. Insere-se um cateter *pigtail* no ventrículo esquerdo através da valva aórtica por via retrógrada e, a seguir, injetam-se 30 a 45 mL de contraste para visualização da câmara ventricular esquerda durante o ciclo cardíaco. Geralmente, a ventriculografia é realizada na projeção oblíqua direita anterior para examinar o movimento da parede e a função da valva mitral. Considera-se que o movimento da parede é normal quando há simetria em todos os segmentos; os segmentos hipocinéticos são aqueles com redução da contratilidade, os acinéticos são os que não se contraem, e os discinéticos aparecem como projeções paradoxais durante a sístole **(Fig. 272.3)**. A ventriculografia também pode revelar aneurismas, pseudoaneurismas ou divertículos em ventrículo esquerdo e pode ser usada para avaliar prolapso de valva mitral e a intensidade da regurgitação mitral. O grau de regurgitação mitral é estimado comparando-se a densidade da opacificação produzida pelo contraste no átrio esquerdo com a observada no ventrículo esquerdo. Quando o refluxo de contraste para o átrio esquerdo é mínimo, ele é classificado como regurgitação mitral 1+, enquanto a densidade de contraste no átrio esquerdo superior àquela observada no ventrículo esquerdo com refluxo de contraste para as veias pulmonares no curso de três batimentos cardíacos define regurgitação mitral 4+. A ventriculografia realizada na projeção oblíqua anterior esquerda pode ser usada para identificar defeito no septo ventricular. O cálculo dos volumes ventriculares na sístole e na diástole permite calcular o volume sistólico e o débito cardíaco.

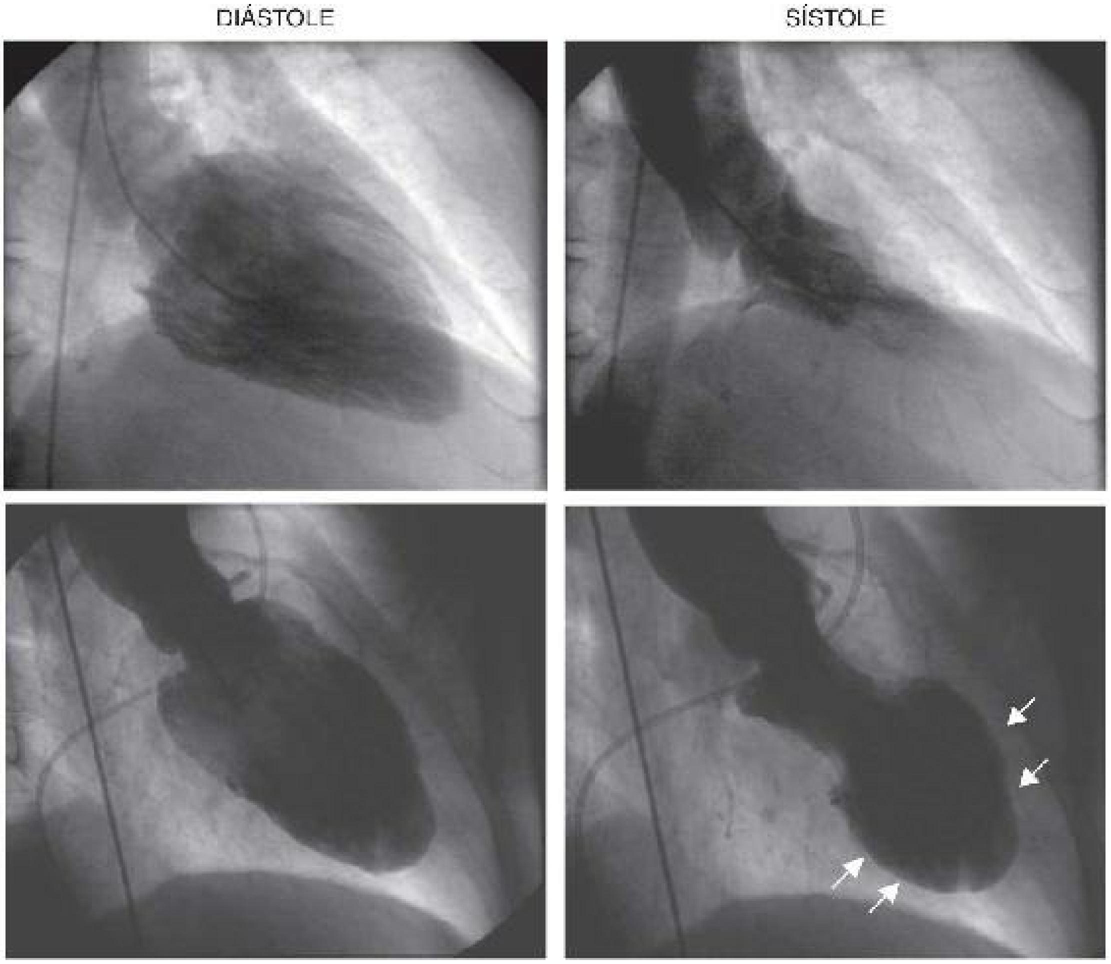

FIGURA 272.3 Ventriculografia esquerda ao final da diástole (*à esquerda*) e ao final da sístole (*à direita*) . Em pacientes com função ventricular normal, a ventriculografia revela contração simétrica de todas as paredes (*acima*). Os pacientes com doença arterial coronariana podem apresentar alterações no movimento da parede à ventriculografia, conforme se observa nesse paciente do sexo masculino com 60 anos de idade após grande infarto do miocárdio. Durante a sístole, observa-se acinesia das paredes anterior, apical e inferior (*setas brancas*) (*abaixo*).

Com a aortografia realizada durante o cateterismo cardíaco visualizam-se anormalidades na aorta ascendente, incluindo dilatação aneurismática e comprometimento dos grandes vasos, dissecção e compressão da luz verdadeira por um *flap* intimal que separa a luz falsa da verdadeira. A aortografia também pode ser usada para identificar um enxerto de safena patente que possa estar evitando a punção seletiva, identificar *shunts* envolvendo a aorta, como nos casos com ducto arterioso patente, e prover avaliação qualitativa de regurgitação aórtica usando uma escala 1+–4+ semelhante à usada para a regurgitação mitral.

ANGIOGRAFIA CORONARIANA

A angiografia seletiva das coronárias é quase sempre realizada durante o cateterismo cardíaco, sendo usada para definir a anatomia das coronárias e para determinar a extensão da doença arterial coronariana epicárdica e o grau de comprometimento de enxerto de *bypass* coronariano. Utilizam-se cateteres especialmente fabricados para se encaixar nos óstios coronarianos direito e esquerdo. A injeção manual de contraste radiopaco produz uma imagem das coronárias passível de ser registrada radiograficamente (cineangiografia). Considerando que as artérias coronárias são estruturas tridimensionais que estão em movimento acompanhando o ciclo cardíaco, as angiografias dos vasos são feitas a partir de diversas projeções ortogonais para visualizar melhor os vasos sem sobreposições ou distorções.

A anatomia normal das coronárias é muito variável, mas, em geral, há dois óstios coronarianos e três vasos coronários principais – descendente anterior esquerda, circunflexa esquerda e coronária direita, sendo que a descendente anterior esquerda e a circunflexa esquerda originam-se no tronco da coronária esquerda **(Fig. 272.4)**. Quando a artéria coronária direita dá origem à artéria do nó atrioventricular, à artéria descendente posterior direita e aos vasos laterais posteriores, define-se a circulação como de dominância direita; isso ocorre em aproximadamente 85% dos indivíduos. Quando esses ramos têm origem na artéria circunflexa esquerda, como ocorre em cerca de 5% dos indivíduos, a circulação é dita de dominância esquerda. Os demais 10% apresentam codominância com vasos surgindo de ambas as circulações coronárias, direita e esquerda. Em alguns pacientes, um ramo intermediário surge diretamente do tronco da coronária esquerda, o que é considerada uma variante normal. Ocorrem anomalias na artéria coronária em 1 a 2% dos pacientes, sendo a mais comum (0,41%) a ocorrência de óstios independentes para as artérias descendente anterior esquerda e circunflexa esquerda.

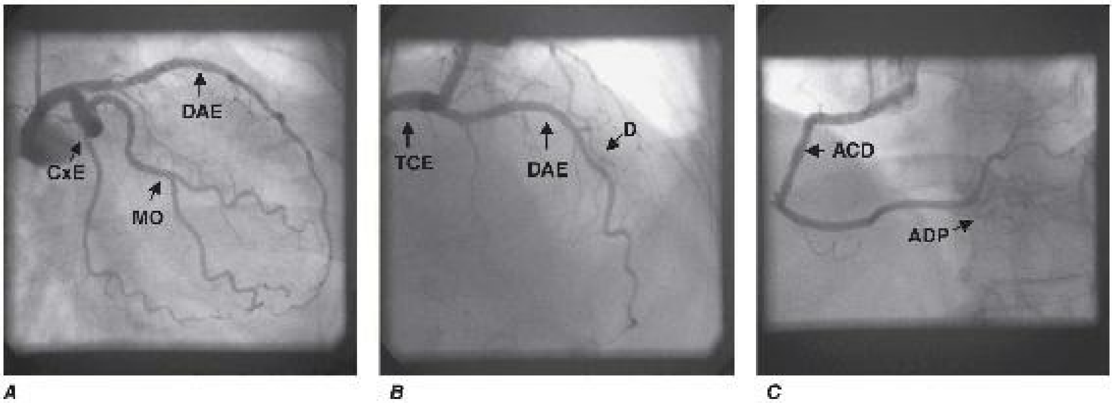

FIGURA 272.4 Anatomia normal da artéria coronária. ***A.*** Angiografia da coronária mostrando a artéria circunflexa esquerda (CxE) e seus ramos marginais obtusos (MO). A artéria descendente anterior esquerda (DAE) também está visível, mas pode estar projetada nessa incidência. ***B.*** A DAE e seus ramos diagonais (D) são mais bem

visualizados nas incidências craniais. Nessa angiografia, o tronco da coronária esquerda (TCE) também está visível. ***C.*** A artéria coronária direita (ACD) dá origem à artéria descendente posterior (ADP) e, assim, estamos diante de uma circulação de dominância direita.

Com a angiografia das coronárias é possível visualizar estenoses coronarianas sob a forma de estreitamentos da luz. O grau de estreitamento é descrito como porcentual de estenose, sendo determinado por comparação visual entre o segmento mais intensamente estreitado com um "segmento normal" distal ou proximal; consideram-se significativas as estenoses acima de 50% **(Fig. 272.5)**. A angiografia coronariana quantitativa proporciona uma avaliação mais acurada do porcentual de estenose e reduz a tendência de sobrestimar visualmente a gravidade da lesão. A ponte miocárdica, que na maioria das vezes envolve a artéria descendente anterior esquerda, pode ser confundida com uma estenose significativa; a ponte ocorre quando um segmento do vaso mergulha abaixo da superfície epicárdica e penetra no miocárdio ficando sujeito a forças compressivas durante a sístole ventricular. A chave para diferenciar entre ponte miocárdica e estenose fixa é que o segmento "estenosado" da primeira retorna ao normal durante a diástole. Durante a angiografia, antes da injeção de contraste, também é possível identificar a presença de calcificação das coronárias. Podem-se visualizar vasos colaterais cursando entre um vaso e a vasculatura distal a uma coronária gravemente estenosada ou totalmente obstruída. O grau de fluxo para trombólise no infarto do miocárdio (TIMI), uma medida que considera o tempo necessário para que o contraste opacifique totalmente a artéria coronária, é um indicador adicional da gravidade da lesão, e um TIMI grau 1 (enchimento mínimo) ou grau 2 (enchimento retardado) sugere a presença de estenose significativa da artéria coronária.

ULTRASSONOGRAFIA INTRAVASCULAR, TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA E RESERVA DE FLUXO FRACIONADO

Estenoses intermediárias (40 a 70%), achados indeterminados ou características anatômicas incongruentes com os sintomas do paciente encontrados durante a angiografia das coronárias podem justificar a necessidade de investigação complementar. Nesses casos, a ultrassonografia intravascular proporciona uma avaliação mais acurada da anatomia e do grau de aterosclerose das coronárias **(Fig. 272.5)**. A ultrassonografia intravascular (USIV) é realizada com um pequeno cateter flexível contendo um transdutor de 40 mHz em sua ponta inserido na artéria coronária montado sobre fio guia. Os dados obtidos com o exame ultrassonográfico intravascular podem ser usados para obter imagens precisas da placa aterosclerótica, determinação da área transversal da luz e mensuração do vaso; o exame também é usado durante ou após intervenção percutânea nas coronárias para avaliar a estenose e determinar se o *stent* foi posicionado adequadamente. A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica de imageamento com base em cateter que utiliza luz no espectro infravermelho próximo para gerar imagens com maior resolução espacial que a USIV; contudo, a profundidade de campo é menor. A vantagem da OCT sobre a USIV está na sua capacidade de revelar características da placa aterosclerótica (lipídeo, capa fibrosa) com maior definição e de avaliar posicionamento, aposição e patência do *stent* coronariano **(Fig. 272.6).**

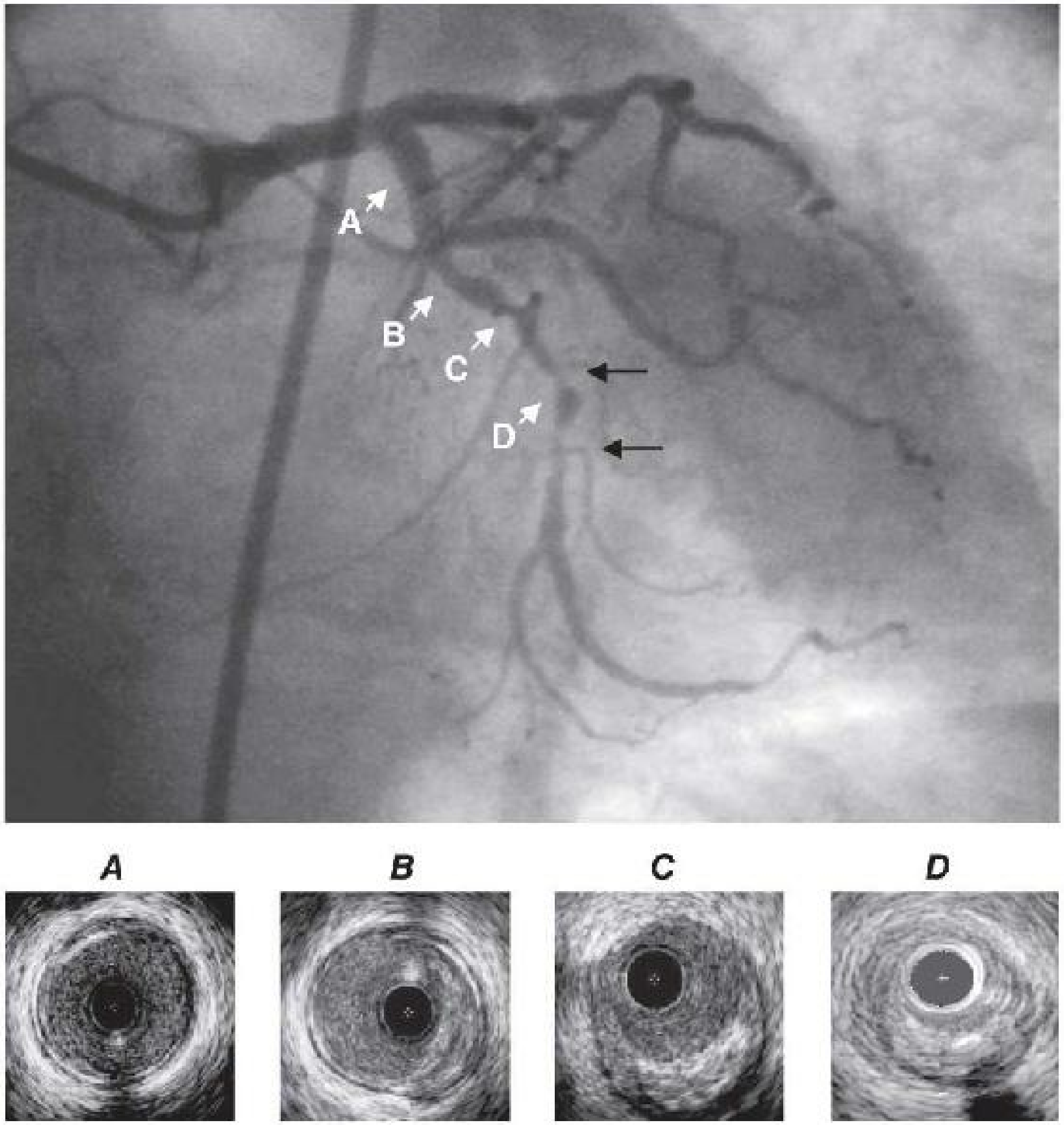

FIGURA 272.5 Estenoses coronarianas evidenciadas com cineangiografia e ultrassonografia intravascular. As estenoses significativas em artéria coronária são vistas como estreitamentos (*setas pretas*) do vaso. A ultrassonografia intravascular revela um segmento normal da artéria (***A***), áreas com placa excêntrica (***B, C***), e obliteração quase total da luz no local com estenose significativa (***D***). Observe que o cateter intravascular para ultrassonografia está presente nas imagens como um círculo

preto.

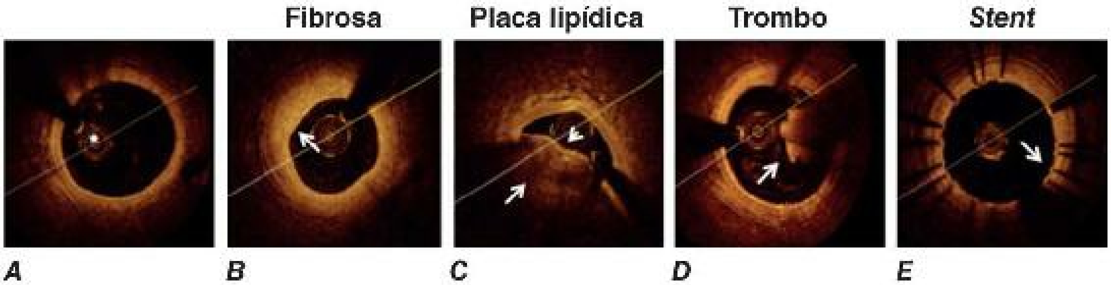

FIGURA 272.6 Tomografia de coerência óptica. ***A.*** O cateter (*) da tomografia de coerência óptica (OCT) na luz de uma artéria coronária com pequena formação neointimal. A íntima é vista em alta definição, mas, diferentemente da imagem da ultrassonografia intravascular, a camada média e a adventícia do vaso não são bem visualizadas. ***B.*** A placa fibrosa (*seta*) caracteriza-se por sinal brilhante. ***C.*** Uma placa volumosa, excêntrica e rica em lipídeos obscurece parte da luz do vaso. Como o lipídeo na placa absorve luz, a placa rica em lipídeo aparece como uma área escura com bordas irregulares (*seta*). A placa está coberta por uma capa fibrosa fina (*ponta de seta*) típica de uma placa vulnerável. ***D.*** Trombo (*seta*) aderente a uma placa rompida com protrusão para a luz do vaso. ***E.*** *Stent* coronariano corretamente aposto à parede do vaso. O suporte do *stent* aparece como linhas brilhantes que se apagam atrás dele (*seta*).

A medição da reserva de fluxo fracionada permite a avaliação funcional da estenose com maior capacidade de predição da evolução clínica em longo prazo em comparação com as técnicas de imageamento. A fração da reserva de fluxo é a razão obtida com a divisão da pressão na artéria coronária em um ponto distal à estenose pela pressão na artéria em um ponto proximal a estenose com vasodilatação máxima. A fração de reserva de fluxo é medida utilizando-se um sensor de pressão montado em um cateter e localizado na coronária, em repouso e durante fluxo máximo seguindo-se à injeção de adenosina. Uma reserva de fluxo fracionada < 0,80 indica estenose hemodinamicamente significativa com expectativa de benefício com intervenção.

CONDUTA APÓS O PROCEDIMENTO

Terminado o procedimento, as bainhas de acesso vascular são removidas. Se tiver sido utilizada abordagem femoral, a hemostasia é obtida por meio de compressão manual direta ou usando dispositivos que permitem fechar imediatamente a arteriotomia com grampo/clipe, tampão de colágeno ou sutura. Esses dispositivos reduzem o período de repouso no leito (de 6 horas para 2 a 4 horas) e aumentam a satisfação do paciente, mas não se mostraram definitivamente superiores à compressão manual no que diz respeito a complicações no local de acesso. Nos casos com acesso via artéria radial, só há necessidade de repouso no leito por 2 horas. Quando o cateterismo cardíaco é realizado como procedimento eletivo em regime ambulatorial, o paciente completa o período de repouso no leito em ambiente com monitoramento e recebe alta para casa com instruções para consumir líquidos, uma vez que os agentes de contraste promovem diurese osmótica, evitar esforços excessivos e observar o local de acesso vascular buscando por sinais de complicações. Os pacientes considerados de alto risco com comorbidades significantes, aqueles que tenham apresentado complicações durante o procedimento ou pacientes submetidos à intervenção percutânea na coronária, possivelmente necessitem permanecer internados durante a noite do procedimento. A ocorrência de hipotensão logo após o procedimento pode ser causada por reposição inadequada de líquidos ou por sangramento retroperitoneal a partir do local de acesso. Os pacientes que tenham recebido > 2 Gy de radiação durante o procedimento devem ser examinados buscando-se por eritema. Para os pacientes que tenham recebido doses maiores (> 5 Gy), recomenda-se acompanhamento clínico no prazo de um mês para avaliar se há lesões cutâneas.

SEÇÃO 3

DISTÚRBIOS DO RITMO

273e

Princípios de eletrofisiologia

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

HISTÓRIA E INTRODUÇÃO

O campo da eletrofisiologia cardíaca surgiu quando Einthoven desenvolveu a eletrocardiografia (ECG) na virada do século XX. O registro subsequente das correntes da membrana celular revelou que o ECG de superfície representa a soma dos potenciais de ação celulares nos átrios e nos ventrículos. O final da década de 1960 marcou o início da eletrofisiologia clínica contemporânea, a partir do desenvolvimento dos registros intracavitários, em particular os eletrogramas do feixe de His. A adoção da tecnologia de radiofrequência para realizar ablação de tecido cardíaco no início da década de 1990 é o marco do nascimento da eletrofisiologia cardíaca intervencionista.

Já no final do século XIX reconhecia-se o problema clínico da morte súbita causada por arritmias ventriculares, mais comumente nos casos com obstrução arterial coronariana. O problema era de difícil solução e levou ao desenvolvimento de terapias farmacológicas e não farmacológicas, incluindo desfibriladores transtorácicos, técnica de massagem cardíaca e, mais recentemente, desfibriladores implantáveis. Ao longo do tempo, as limitações das terapias farmacológicas antiarrítmicas foram repetidamente destacadas nos ensaios clínicos e, hoje, a ablação e o uso de dispositivos formam a primeira linha de tratamento para várias arritmias cardíacas.

Nas duas últimas décadas, foi descoberta a base genética de diversas arritmias transmissíveis por herança, com revelações importantes acerca dos mecanismos não apenas dessas arritmias raras, mas também de distúrbios semelhantes no ritmo cardíaco observados em formas mais comuns de cardiopatia.

FISIOLOGIA DESCRITIVA

O impulso cardíaco normal é gerado pelas células marca-passo do nó sinoatrial localizado na junção do átrio direito com a veia cava superior **(ver Fig. 268.1)**. Esse impulso é transmitido lentamente por meio do tecido nodal para os átrios anatomicamente complexos, onde passa a ser conduzido de forma mais acelerada até o nó atrioventricular (NAV) inscrevendo a onda P no ECG **(ver Fig. 268.2)**. Há um retardo perceptível na condução pelo NAV anatômica e funcionalmente heterogêneo. O tempo necessário para a ativação dos átrios e o retardo no NAV é representado pelo intervalo PR do ECG. No coração normal, o NAV é a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos. O impulso elétrico emerge do NAV e é transmitido ao sistema His-Purkinje, especificamente ao feixe comum de His, e então para os ramos direito e esquerdo e para a rede de Purkinje, facilitando a ativação do músculo ventricular. Em condições normais, os ventrículos são rapidamente ativados de uma forma bem definida determinada pelo trajeto da rede de Purkinje, e tal ativação inscreve o complexo QRS no ECG **(ver Fig. 268.2)**. A fase de recuperação da excitabilidade elétrica ocorre mais lentamente e é determinada pelo tempo de ativação e de duração dos potenciais de ação regionais. A brevidade relativa dos potenciais de ação no epicárdio ventricular faz a repolarização ocorrer primeiro na superfície epicárdica para então prosseguir para o endocárdio, fazendo a onda T, normalmente, ser inscrita com a mesma polaridade do complexo QRS. A duração da ativação e da recuperação é determinada pela duração do potencial de ação representado no ECG de superfície pelo intervalo QT **(ver Fig. 268.2)**.

Os miócitos cardíacos apresentam um potencial de ação caracteristicamente longo (200 a 400 ms) quando comparado ao dos neurônios e ao das células musculares esqueléticas (1 a 5 ms). O perfil do potencial de ação é determinado pela atividade conjugada de múltiplas correntes iônicas específicas dependentes do tempo e da voltagem **(Fig. 273e.1*A*)**. As correntes são transmitidas por proteínas transmembrana complexas que conduzem passivamente os íons de acordo com seus gradientes eletroquímicos, ou por meio de poros seletivos (canais iônicos), que transportam ativamente íons contra seus gradientes eletroquímicos (bombas, transportadores) ou realizam trocas eletrogênicas entre íons distintos (trocadores).

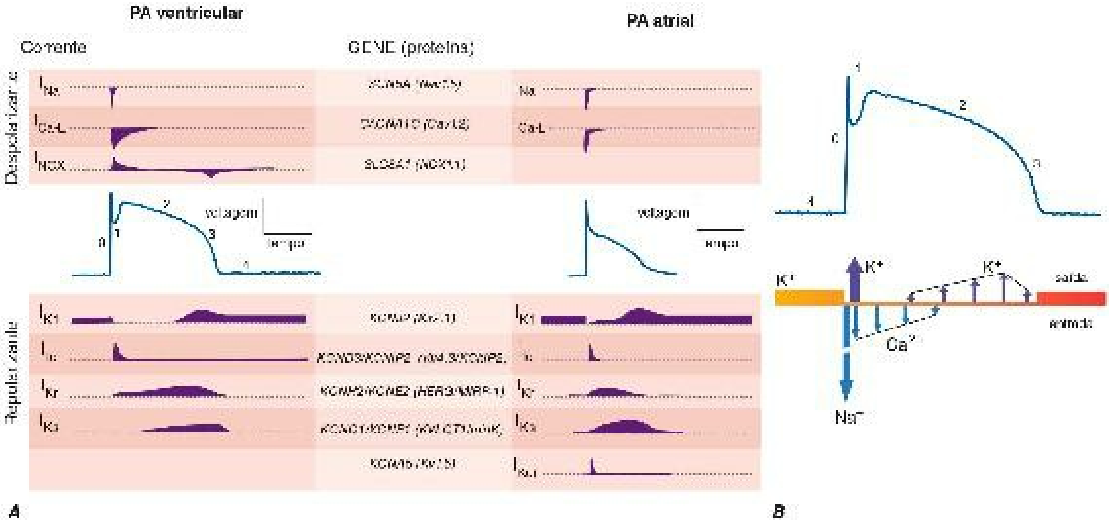
PA ventricular
PA atrial
Corrente
GENE (proteína)
Despolarizante
I_{Na}
SCN5A (Nav1.5)
Na
I_{Ca-L}
CACNA1C (Cav1.2)
Ca-L
I_{NCX}
SLC8A1 (NCX1.1)
0
1
2
3
4
voltagem
tempo
Repolarizante
I_{K1}
KCNJ2 (Kir2.1)
I_{to}
KCND3/KCNIP2 (Kv4.3/KChIP2)
I_{Kr}
KCNH2/KCNE2 (HERG/MiRP1)
I_{Ks}
KCNQ1/KCNE1 (KvLQT1/minK)
KCNA5 (Kv1.5)
I_{Kur}
A
K^+
K^+
K^+
saída
entrada
Ca^{2+}
Na^+
B

FIGURA 273e.1 ***A.*** Potenciais de ação (PA) nas células atriais e ventriculares. As fases 0 a 4 representam, respectivamente, a despolarização rápida, a repolarização precoce, o platô, a repolarização tardia e a diástole. As correntes iônicas e seus respectivos genes são apresentados acima e abaixo dos potenciais de ação. As correntes subjacentes aos potenciais de ação variam entre os miócitos atriais e ventriculares. ***B.*** O potencial de ação ventricular com um esquema representando o fluxo das correntes iônicas durante as fases do potencial de ação. A principal corrente durante a fase 4 é a do potássio (I_{K1}) que determina o potencial de repouso da membrana do miócito. A corrente de sódio gera a fase de despolarização rápida do potencial de ação (fase 0); a ativação do I_{to} com inativação da corrente de sódio inicia a repolarização precoce (fase 1). O platô (fase 2) é gerado pelo equilíbrio entre as correntes de potássio repolarizantes e as correntes de cálcio despolarizantes. A inativação da corrente de cálcio com a ativação persistente das correntes de potássio (predominantemente I_{Kr} e I_{Ks}) produzem a fase 3 de repolarização.

Os potenciais de ação no coração são diferentes nas diversas regiões. A variabilidade regional nos potenciais de ação cardíacos resulta de diferenças no número e nos tipos de proteínas expressas nos diversos tipos celulares do coração e que funcionam como canais iônicos. Além disso, há conjuntos específicos de correntes iônicas ativas nas células marca-passo e nas células musculares, e a contribuição relativa de tais correntes pode variar para um mesmo tipo celular nas diferentes regiões do coração **(Fig. 273e.1*A*)**.

Os canais iônicos são glicoproteínas complexas transmembrana organizadas em múltiplas subunidades, as quais se abrem e se fecham em resposta a diversos estímulos biológicos, incluindo alterações na voltagem da membrana, acoplamento de ligantes (diretamente ao canal ou por meio de um receptor acoplado a uma proteína G) e deformações mecânicas **(Fig. 273e.2)**. Outros mobilizadores de íons, trocadores e transportadores, têm papel importante para a excitabilidade das células cardíacas. As bombas iônicas estabelecem e mantêm os gradientes iônicos através da membrana celular e estes servem como força motriz para o fluxo de corrente pelos canais iônicos. Os transportadores ou trocadores que não mobilizam íons de forma eletronicamente neutra (p. ex., o trocador sódio-cálcio troca três Na^+ por um Ca^{2+}) são chamados *eletrogênicos* e contribuem diretamente para o perfil do potencial de ação.

A superfamília de canais iônicos mais frequente no coração é aquela sincronizada à voltagem. Há várias características estruturais comuns a todos os canais iônicos voltagem-dependentes. Primeiro, a arquitetura é modular, formada seja por quatro subunidades homólogas (p. ex., os canais de K), seja por quatro domínios internamente homólogos (p. ex., os canais de Na e de Ca). Segundo, o processo de enrolamento proteico se dá a partir de um poro central formado por aminoácidos que apresentam uma impressionante regularidade em uma determinada família de canais com seletividade semelhante (p. ex., todos os canais de sódio têm segmentos P muito semelhantes). Terceiro, a estratégia geral para sincronização da ativação (abertura e fechamento em resposta às alterações na voltagem da membrana) é altamente protegida: o quarto segmento transmembrana (S4), mantido com resíduos de carga positiva, permanece dentro do campo da membrana e se movimenta em resposta à despolarização, abrindo o canal. Quarto, a maioria dos complexos de canais iônicos inclui não apenas as proteínas formadoras de poros (subunidades α), mas também subunidades auxiliares (p. ex., subunidades β) que modificam a função do canal **(Fig. 273e.2)**.

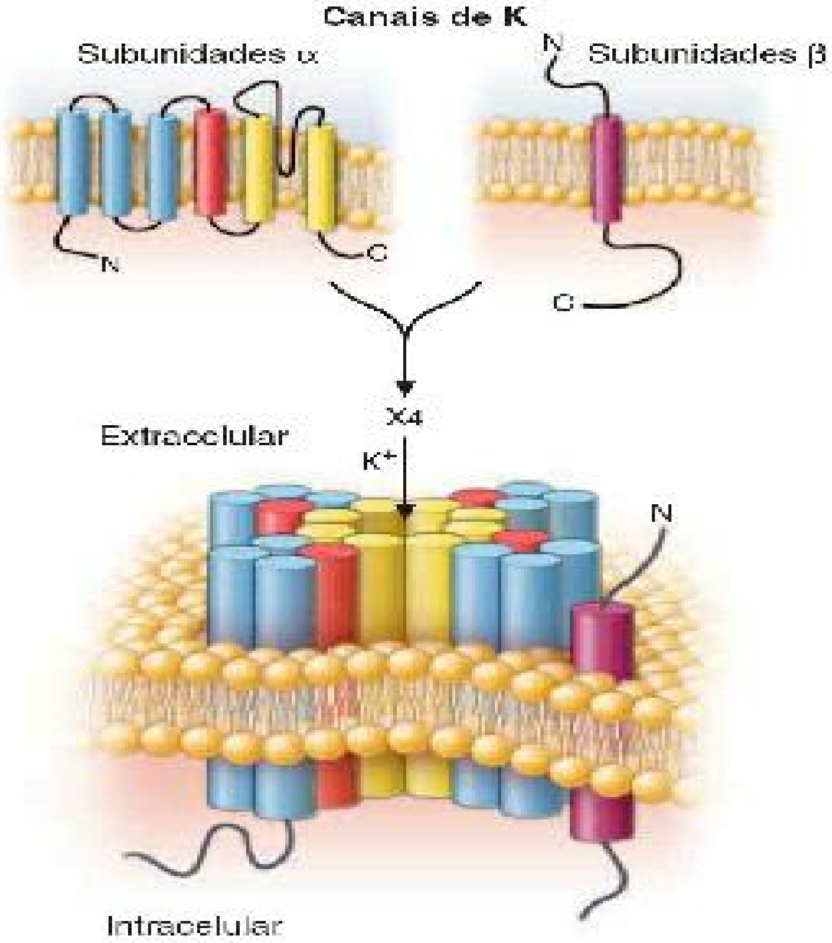
Canais de K
Subunidades α
N
C
N
Subunidades β
C
X4
Extracelular
K^+
N
Intracelular

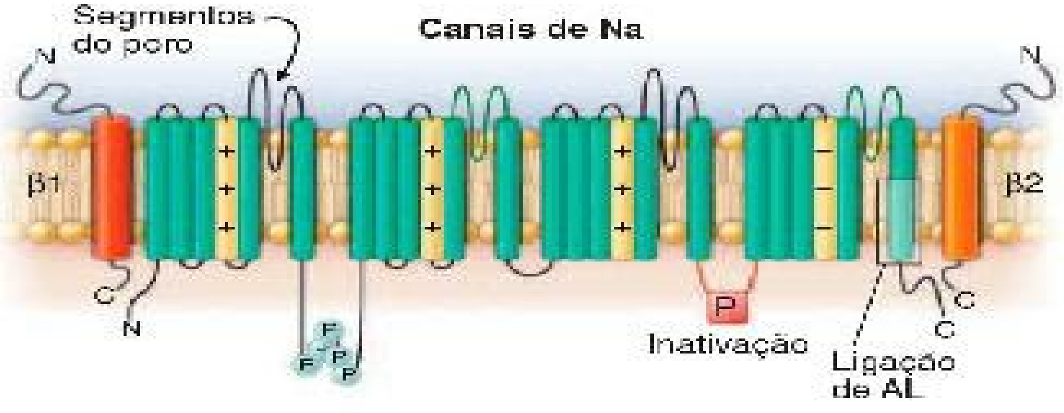
Canais de Na
Segmentos do poro
N
β1
C
N
+
+
+
P
P
P
P
Inativação
Ligação de AL
C
C
N
β2

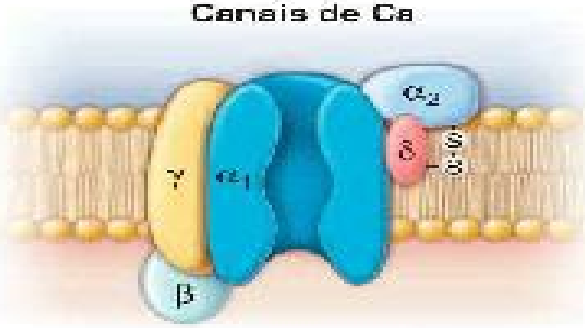
Canais de Ca

FIGURA 273e.2 Topologia e composição das subunidades dos canais iônicos dependentes da voltagem. Os canais de potássio são formados pela tetramerização das subunidades α ou formadoras de poros e uma ou mais subunidades β; para fins de maior entendimento, no esquema estão representadas apenas subunidades β únicas. Os canais de sódio e cálcio são compostos por subunidades α com quatro domínios homólogos e uma ou mais subunidades auxiliares. Em todos os tipos de canais a sequência proteica entre a quinta e a sexta transmembrana se repete em cada subunidade ou domínio e forma o poro seletivo para o íon. No caso do canal de sódio, o próprio canal é um alvo para fosforilação, o ligante entre o terceiro e quarto domínios homólogos é crítico para a inativação, e a repetição da sexta transmembrana no quarto domínio é importante para a ligação dos fármacos anestésicos locais (AL) utilizados como antiarrítmicos. O canal de Ca é um complexo proteico de multissubunidades com a subunidade α_1 contendo o poro e o principal domínio de ligação.

Os canais de Na e de Ca são os transportadores primários da corrente de despolarização, tanto nos átrios quanto nos ventrículos; a inativação de tais correntes e a ativação das correntes repolarizantes de K hiperpolarizam as células cardíacas, restabelecendo o potencial negativo de repouso da membrana **(Fig. 273e.1*B*)**. A *fase de platô* é aquela na qual há pouco fluxo de corrente e as modificações relativamente menores nas correntes de despolarização ou de repolarização produzem efeitos profundos sobre a forma e a duração do perfil de ação. Mutações nas subunidades das proteínas dos canais produzem alterações arritmogênicas nos potenciais de ação, causando síndromes do QT longo e curto, fibrilação ventricular idiopática, fibrilação atrial familiar e algumas formas de distúrbio do sistema de condução.

MECANISMOS DAS ARRITMIAS CARDÍACAS

As arritmias cardíacas são produzidas por anormalidades na geração ou na condução do impulso, ou em ambas. As bradiarritmias surgem caracteristicamente a partir de distúrbios na formação do impulso ao nível do nó sinoatrial ou por distúrbios na propagação do impulso a qualquer nível, incluindo bloqueio de saída do nó sinusal, bloqueio da condução no NAV e alteração na condução no sistema His-Purkinje. As taquiarritmias podem ser classificadas de acordo com o mecanismo, incluindo automaticidade aumentada (despolarização espontânea dos marca-passos atrial, juncional ou ventricular), arritmias com mecanismo de gatilho (desencadeadas por pós-despolarizações ocorrendo durante ou imediatamente após a repolarização cardíaca, na fase 3 ou 4 do potencial de ação), ou de reentrada (propagação circular de onda de despolarização). Diversas manobras para mapeamento e estimulação normalmente realizadas durante exames invasivos para avaliação eletrofisiológica com frequência determinam o mecanismo subjacente às taquiarritmias **(Quadro 273e.1)**.

QUADRO 273e.1 MECANISMOS DAS ARRITMIAS

Propriedade eletrofisiológica	Componentes moleculares	Mecanismo	Arritmias prototípicas
Celular			
Impulso de iniciação			
Automatismo	I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$, I_K, I_{K1}	Supressão/aceleração da fase 4	Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal
Automatismo por gatilho	Sobrecarga de cálcio, I_{TI}	PDT	Intoxicação digitálica, TV de reperfusão
	$I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{Na}	PDP	*Torsades de pointes*, congênita e adquirida
Excitação	I_{Na}	Supressão da fase 0	FV isquêmica
	$I_{K\text{-}ATP}$	Encurtamento do PA, inexcitabilidade	
	$I_{Ca\text{-}L}$	Supressão	Bloqueio AV
Repolarização	Homeostase de I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{K1}, Ca^{2+}	Prolongamento do PA, PDP, PDT	TV polimórfica (IC, HVE)
	Homeostase de $I_{Ca\text{-}L}$, canais de K, Ca^{2+}	Encurtamento do PA	Fibrilação atrial
Multicelular			
Acoplamento celular	Conexinas (Cx43), I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	Diminuição no acoplamento	FV/TV isquêmica
Estrutura tecidual	Matriz extracelular, colágeno	Intervalo de excitação e reentrada funcional	TV monomórfica, fibrilação atrial

Abreviações: AV, atrioventricular; FV, fibrilação ventricular; IC, insuficiência cardíaca; PA, potencial de ação; PDP, pós-despolarização precoce; PDT, pós-despolarização tardia; HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo; TV, taquiarritmia ventricular.

Alterações na iniciação do impulso: automaticidade A despolarização diastólica espontânea (fase 4) é responsável pela automaticidade ser a propriedade característica das células marca-passo dos nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV), do sistema His-Purkinje, do seio coronário e das veias pulmonares. A despolarização durante a fase 4 resulta de uma ação coordenada entre diversas correntes iônicas incluindo os canais de K^+, Ca^{2+}, Na^+, K^+-adenosina trifosfatase (ATPase), o trocador Na^+-Ca e a corrente marca-passo, também chamada funny (I_f); entretanto, a importância relativa de tais correntes continua sendo controversa.

A velocidade de despolarização durante a fase 4 e, portanto, as velocidades de disparo das células marca-passo, são ambas reguladas dinamicamente. Entre os fatores que modulam a fase 4, destaca-se o tônus do sistema nervoso autônomo. O efeito cronotrópico negativo da ativação do sistema nervoso parassimpático é causado pela liberação de acetilcolina que se liga aos receptores muscarínicos, liberando as subunidades βγ da proteína G que ativam a corrente de potássio (I_{KACh}) nas células nodais e atriais. O aumento resultante na condutância do K^+ se contrapõe à despolarização da membrana, diminuindo a velocidade de ascensão da fase 4 do potencial de ação. Por outro lado, a elevação do tônus simpático aumenta a concentração miocárdica de catecolaminas, as quais ativam tanto os receptores α quanto os β-adrenérgicos. O efeito da estimulação β_1-adrenérgica predomina nas células marca-passo, aumentando tanto a corrente de Ca do tipo L (I_{Ca-L}) quanto a I_f e tornando mais aguda a inclinação da fase 4. A maior atividade simpática pode aumentar de forma drástica a velocidade de disparo das células do nodo SA, produzindo taquicardia sinusal com frequência > 200 batimentos por minuto (bpm). Em contrapartida, o aumento na frequência de disparo das células de Purkinje não é tão grande e raramente chega a produzir taquiarritmias ventriculares > 120 bpm.

O automatismo normal pode ser afetado por vários outros fatores associados às cardiopatias. A hipopotassemia e a isquemia podem reduzir a atividade da Na^+, K^+-ATPase, diminuindo, assim, a corrente de repolarização e acentuando a fase 4 de despolarização diastólica. O resultado final é o aumento na velocidade de disparo espontâneo das células marca-passo. Pequenos aumentos no potássio extracelular podem fazer o potencial diastólico máximo ser mais positivo, o que também provoca aumento na velocidade de disparo das células marca-passo. Entretanto, um aumento maior na $[K^+]_o$, torna o coração inexcitável, ao despolarizar o potencial da membrana.

O automatismo normal ou aumentado dos marca-passos subsidiários latentes produz ritmos de escape nos casos em que falham os marca-passos dominantes. A supressão de uma célula marca-passo por um ritmo mais acelerado leva ao aumento da carga intracelular de Na^+ ($[Na^+]_i$) e à expulsão de Na^+ da célula pela Na^+, K^+-ATPase e produz aumento na corrente de repolarização que torna mais lenta a fase 4 de despolarização diastólica. Nas frequências mais baixas, a $[Na^+]$ é menor, assim como a atividade da Na^+, K^+-ATPase, o que resulta em despolarização diastólica progressivamente mais rápida e em aquecimento (*warm-up*) da taquicardia. A supressão por excesso de atividade (*overdrive suppression*) e o aquecimento são fenômenos característicos das taquicardias automáticas, mas que podem não ser observados. A condução automática pelo tecido com automatismo exacerbado (*bloqueio de entrada*) pode enfraquecer ou eliminar os fenômenos de supressão por excesso de atividade e aquecimento nos tecidos automáticos.

O automatismo anormal pode causar taquicardia atrial, ritmos idioventriculares acelerados e taquicardia ventricular, em particular associada à isquemia e reperfusão. Também foi sugerido que correntes anômalas nos limites do miocárdio isquêmico possam despolarizar tecidos adjacentes não isquêmicos, predispondo à taquicardia ventricular automática.

Pós-despolarizações e automatismo por gatilho O automatismo, ou atividade por mecanismo de gatilho, refere-se ao início do impulso que é dependente de pós-despolarizações (Fig. 273e.3). As pós-despolarizações são oscilações na voltagem da membrana que ocorrem durante (pós-despolarizações precoces [PDP]) ou após (pós-despolarizações tardias [PDT]) um potencial de ação.

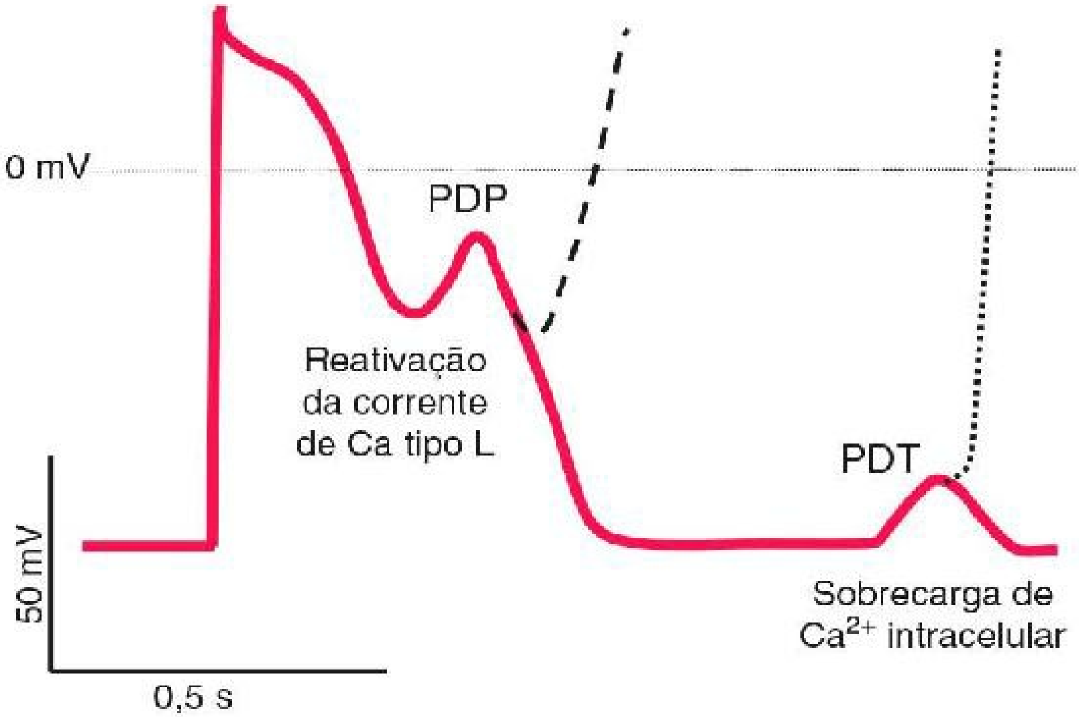

FIGURA 273e.3 Esquema dos potenciais de ação com pós-despolarizações precoce (PDP) e tardia (PDT). As pós-despolarizações são despolarizações espontâneas nos miócitos cardíacos. As PDP ocorrem antes do final do potencial de ação (fases 2 e 3), interrompendo a repolarização. As PDT ocorrem durante a fase 4 do potencial de ação após ter completado a repolarização. Os mecanismos envolvidos na PDP e da PDT são distintos (ver no texto).

A característica celular comum à indução das PDT é a presença de uma carga elevada de Ca^{2+} no citosol e no retículo sarcoplasmático. Toxicidade por glicosídeos digitálicos, catecolaminas e isquemia são todos fatores capazes de aumentar suficientemente a carga de Ca^{2+} para a produção de PDT. O acúmulo de lisofosfolipídeo no miocárdio isquêmico com as consequentes sobrecargas de Na^{+} e Ca^{2+} tem sido sugerido como um possível mecanismo para as PDT e para o disparo do automatismo. Células de regiões danificadas ou sobreviventes de um infarto do miocárdio podem liberar cálcio espontaneamente dos seus retículos sarcoplasmáticos, o que geraria "ondas" de elevação intracelular de cálcio e arritmias.

As PDP ocorrem durante o potencial de ação e interrompem a repolarização ordenada do miócito. Considerava-se, tradicionalmente, que as PDP surgiriam a partir do prolongamento do potencial de ação e a reativação das correntes de despolarização, mas evidências experimentais obtidas mais recentemente sugerem que haja uma inter-relação previamente não considerada entre a carga de cálcio intracelular e as PDP. O cálcio no citosol pode aumentar quando os potenciais de ação se prolongam. Isso, por sua vez, parece estimular a corrente de Ca tipo L, prolongando ainda mais a duração do potencial de ação e induzindo a corrente de entrada que leva às PDP. A carga intracelular de cálcio produzida pelo prolongamento do potencial de ação também pode aumentar a probabilidade de PDT. A inter-relação entre a $[Ca^{2+}]$ intracelular, PDP e PDT pode ser uma explicação para a suscetibilidade encontrada nos corações com sobrecarga de cálcio (p. ex., na isquemia ou na insuficiência cardíaca congestiva) a desenvolver arritmias, em particular quando expostos à ação de fármacos que prolongam o potencial de ação.

As arritmias desencadeadas por PDP são dependentes da frequência. Em geral, a amplitude de uma PDP aumenta nas frequências baixas quando os potenciais de ação são mais longos. De fato, uma condição fundamental para o desenvolvimento de PDP é o prolongamento do potencial de ação e do QT. Hipopotassemia, hipomagnesemia, bradicardia e, mais comumente, fármacos podem predispor a geração de PDP, invariavelmente no contexto de prolongamento do potencial de ação. Os antiarrítmicos com ações classes IA e III (ver adiante) produzem prolongamento do potencial de ação e do QT com intenções terapêuticas, mas com frequência causam arritmias. Fármacos não cardiológicos, como fenotiazinas, anti-histamínicos não sedativos e alguns antibióticos também podem prolongar o potencial de ação e predispor às arritmias desencadeadas e mediadas por PDP. A diminuição na $[K^{+}]_o$ pode, paradoxalmente, reduzir as correntes de potássio pela membrana (em particular a corrente retificadora retardada, I_{Kr}) no miócito ventricular, o que explica por que a hipopotassemia causa prolongamento do potencial de ação e PDP. De fato, as infusões de potássio nos pacientes com síndrome do QT longo congênito (SQTL) e naqueles com prolongamento do QT induzido por fármacos produzem encurtamento do intervalo QT.

A atividade com mecanismo de gatilho mediada por PDP provavelmente é a base para o início da taquicardia ventricular polimórfica característica, conhecida como *torsades de pointes*, observada nos pacientes com as formas congênita e adquirida de SQTL. Doenças cardíacas estruturais, como hipertrofia e insuficiência, também podem retardar a repolarização ventricular (o assim chamado remodelamento elétrico) e predispor às arritmias relacionadas com alterações na repolarização. As alterações na repolarização nos casos de hipertrofia e de insuficiências cardíacas com frequência são exacerbadas por terapias farmacológicas concomitantes ou por distúrbios eletrolíticos.

Alteração na condução do impulso: reentrada O mecanismo mais comum de arritmia é a reentrada que resulta de condução anormal do impulso elétrico e é definido como a circulação de uma onda de ativação ao redor de um obstáculo inexcitável. A condição para a ocorrência de reentrada é a presença de duas vias eletrofisiologicamente distintas para a propagação de um impulso ao redor de uma região inexcitável (Fig. 273e.4). A reentrada pode ocorrer ao redor de uma estrutura anatômica fixa (p. ex., cicatriz no miocárdio), com padrão estável de despolarização cardíaca que se move em sequências pelos ramos anterógrado e retrógrado do circuito. Essa forma de reentrada, denominada *reentrada anatômica* ou *reentrada de intervalo excitável* (ver adiante), é iniciada quando uma onda de despolarização encontra uma área de bloqueio unidirecional da condução no ramo retrógrado do circuito. A condução pelo ramo anterógrado ocorre com um atraso que, se tiver duração suficiente, permite a recuperação da condução no ramo retrógrado, com reentrada da onda de despolarização pelo ramo retrógrado do circuito. Para ser sustentada, a reentrada requer que a dimensão funcional do tecido despolarizado ou o comprimento de onda da taquicardia (λ = velocidade de condução × período refratário) se ajuste ao comprimento anatômico total do circuito, denominado comprimento da via. Quando o comprimento da via do circuito é maior que o λ da taquicardia, a região entre a onda de frente de ativação e a cauda refratária é referida como intervalo excitável. Anatomicamente determinada, a reentrada com intervalo de excitação pode explicar diversas taquicardias clinicamente importantes, tais como reentrada AV, *flutter* atrial, taquicardia ventricular de reentrada por ramo e taquicardia ventricular em miocárdio cicatrizado.

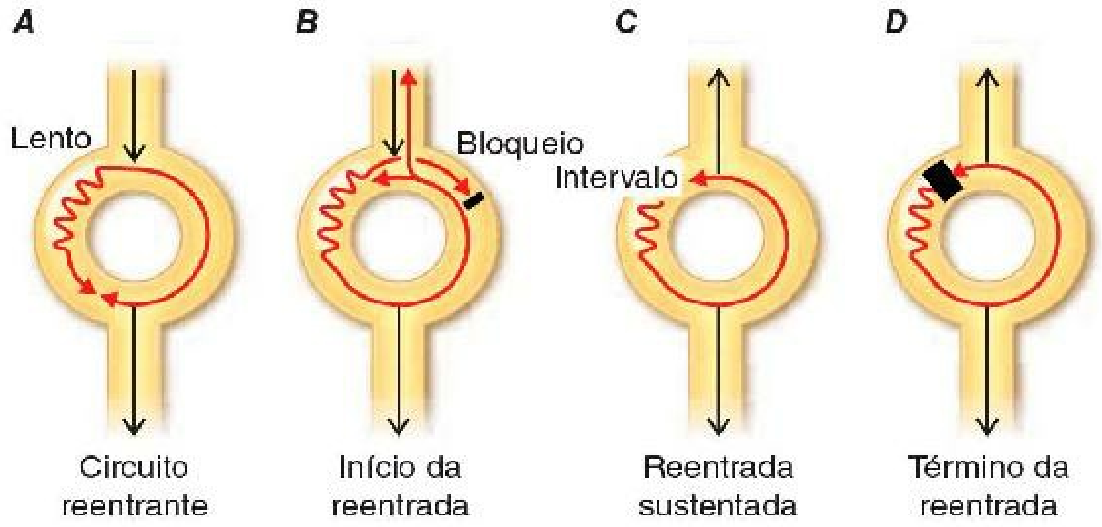

FIGURA 273e.4 Diagrama esquemático para a reentrada. ***A.*** O circuito contém dois braços, um deles com condução lenta. ***B.*** Um impulso prematuro bloqueia a via rápida e é conduzido pela via lenta, permitindo que a via rápida se recupere de forma que a onda de ativação possa reentrar na via rápida por via retrógrada. ***C.*** Durante a reentrada sustentada nesse tipo de circuito, há um intervalo (intervalo de excitação) entre a frente de ativação da onda e a parte final de recuperação. ***D.*** Um mecanismo de término da reentrada ocorre quando as características de condução e recuperação do circuito se modificam, e a frente de ativação da onda se choca com sua extremidade

final, extinguindo a taquicardia.

As arritmias por reentrada podem ocorrer no coração mesmo na ausência de intervalo de excitação e com um comprimento de onda da taquicardia com aproximadamente o mesmo tamanho da extensão da via de condução. Nesse caso, a frente de onda se propaga por tecidos parcialmente refratários sem qualquer obstáculo anatômico e sem intervalo de excitação; esse fenômeno é denominado *reentrada por círculo dominante*, uma forma de reentrada funcional (reentrada que depende das propriedades funcionais dos tecidos). Diferentemente do que ocorre na reentrada com intervalo de excitação, na reentrada por círculo dominante não há um circuito anatômico fixo e, portanto, pode não ser possível interromper a taquicardia com estimulação artificial ou destruindo uma parte do circuito. Além disso, na reentrada com círculo dominante, o circuito tende a ser menos estável do que nas arritmias reentrantes com intervalo de excitação, com grandes variações no comprimento do ciclo e inclinação para o término. Há fortes evidências sugerindo que arritmias menos organizadas, como as fibrilações atrial e ventricular, estejam associadas a uma ativação mais complexa do coração e sejam causadas por reentrada funcional.

As terapias com base em cateter e farmacológicas para as arritmias de reentrada são projetadas para romper o circuito anatômico ou alterar a relação entre o comprimento de onda e a extensão da via do circuito da arritmia, eliminando a condução patológica. Por exemplo, os antiarrítmicos que prolongam o potencial de ação (classe III) são efetivos se prolongarem suficientemente o λ de forma que não caiba mais no circuito anatômico. A ablação por cateter é frequentemente realizada com o objetivo de identificar e destruir um ramo crítico do circuito de reentrada (p. ex., ablação do istmo cavotricúspide para tratamento do *flutter* atrial direito típico). Em razão da menor definição das vias de ativação do miocárdio nos casos de reentrada funcional, a ablação desses ritmos tende a ter como alvo os gatilhos iniciadores (p. ex., potenciais da veia pulmonar na ablação por cateter em caso de fibrilação atrial) em vez do circuito anatômico.

A cardiopatia estrutural está associada a mudanças na condução e na refração que aumentam o risco de arritmias por reentrada. O miocárdio cronicamente isquêmico apresenta regulação negativa da proteína de canal juncional comunicante (conexina 43) que transporta a corrente iônica intercelular. As regiões limítrofes do miocárdio infartado ou em falência apresentam não apenas alterações funcionais das correntes iônicas, mas também remodelamento tecidual e distribuição alterada das junções comunicantes (junções *gap*). As alterações na expressão e distribuição dos canais das junções comunicantes, combinadas com as alterações teciduais macroscópicas, dão apoio à ideia de um possível papel exercido pela condução lenta nas arritmias por reentrada que complicam uma doença arterial coronariana crônica (DAC). O miocárdio atrial das pessoas idosas apresenta alterações na condução que se manifestam sob a forma de eletrogramas atriais altamente fracionados, produzindo um substrato ideal para a reentrada, fenômeno subjacente ao desenvolvimento muito comum de fibrilação atrial nos idosos.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Arritmias cardíacas

A avaliação dos pacientes com suspeita de serem portadores de arritmia cardíaca deve ser individualizada; entretanto, há dois componentes principais, a história clínica e o ECG, essenciais para direcionar os procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Os pacientes com arritmias cardíacas podem apresentar um amplo espectro de quadros clínicos, variando desde anormalidades ao ECG assintomáticas até sobreviventes de parada cardíaca. Em geral, quanto mais graves são os sintomas à apresentação, mais agressivos devem ser a investigação e o tratamento. A perda de consciência que se acredita ser de origem cardíaca demanda uma investigação exaustiva na busca pela etiologia e, com frequência, requer terapêuticas invasivas com uso de dispositivos. A presença de cardiopatia estrutural e o histórico de infarto do miocárdio determinam modificações na abordagem para o tratamento de uma síncope ou das arritmias ventriculares. Uma história familiar de arritmias ventriculares graves ou de morte súbita prematura certamente deverá determinar a investigação de uma possível arritmia hereditária.

O exame físico deve se concentrar em definir se há uma doença cardiopulmonar que possa estar associada a arritmias cardíacas específicas. A ausência de doença cardiopulmonar significativa com frequência, mas não sempre, sugere um caráter benigno para o distúrbio no ritmo. Por outro lado, palpitações, síncopes, ou quadros semelhantes à síncope em um cenário com doenças cardíaca ou pulmonar significativas, têm implicações mais ameaçadoras. Além disso, o exame físico poderá revelar a presença de uma arritmia persistente como a fibrilação atrial.

O uso judicioso de exames diagnósticos não invasivos é um elemento importante na avaliação dos pacientes com arritmias, e não há nenhum que seja mais importante do que o ECG, particularmente se for realizado durante a ocorrência dos sintomas. Sinais incomuns de distúrbios eletrofisiológicos, importantes sob o ponto de vista do diagnóstico, podem ser descobertos no ECG realizado em repouso, como ondas delta na síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), prolongamento ou encurtamento do intervalo QT, anormalidades no segmento ST nas derivações precordiais direitas na síndrome de Brugada, e as ondas épsilon da displasia arritmogênica do ventrículo direito. Variações do registro do ECG de superfície podem fornecer informações importantes acerca da base e dos desencadeadores da arritmia. No monitoramento com Holter e no registro de eventos, seja contínuo ou intermitente, o ECG de superfície é registrado por maiores períodos, aumentando a possibilidade de se observar o ritmo cardíaco durante os sintomas. O monitoramento com Holter é particularmente útil para avaliar os sintomas diários atribuídos a alguma arritmia ou para quantificar um fenômeno específico da arritmia (p. ex., carga de complexos ventriculares prematuros). Indica-se o uso de monitores ambulatoriais de evento quando os sintomas que se acredita serem causados por uma arritmia ocorrerem com menor frequência (p. ex., alguns episódios por mês) e, como normalmente são ativados pelo paciente, os monitores são ideais para que se faça a correlação entre sintomas e distúrbios do ritmo. Os monitores implantáveis de longo prazo permitem monitoramento telemétrico prolongado para diagnóstico e para avaliação da eficácia do tratamento. Esses monitores implantáveis costumam ser usados para avaliação de sintomas malignos que ocorrem com frequência muito baixa e que não possam ser provocados durante o estudo eletrofisiológico diagnóstico.

A eletrocardiografia de esforço é importante na determinação da presença de isquemia miocárdica desencadeada por aumento da demanda; recentemente, a análise da morfologia do intervalo QT durante o exercício vem sendo usada para avaliar o risco de arritmias ventriculares graves. O ECG com esforço pode ser particularmente útil em pacientes com sintomas que ocorram durante atividade física. Os exames de obtenção de imagem cardíaca têm papel importante na detecção e caracterização de anormalidades estruturais no miocárdio capazes de tornar o coração mais suscetível às arritmias. As taquiarritmias ventriculares, por exemplo, ocorrem com mais frequência em pacientes com disfunção sistólica no ventrículo e dilatação de câmara, naqueles com miocardiopatia hipertrófica e em um cenário de doenças infiltrativas como a sarcoidose. As arritmias supraventriculares podem estar associadas a doenças congênitas específicas, como é o caso da reentrada AV nos portadores de anomalia de Ebstein. A ecocardiografia é uma técnica de obtenção de imagem empregada com frequência para triagem de distúrbios estruturais e funcionais cardíacos. A aquisição de imagem por ressonância magnética (RM) tem sido mais usada para rastreamento de cicatrizes e de infiltração fibrogordurosa no miocárdio como a encontrada na miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, entre outras alterações estruturais capazes de alterar a suscetibilidade às arritmias.

O teste de inclinação (*tilt-test*) é útil para a avaliação dos pacientes com síncope quando houver suspeita de tônus vagal excessivo ou síncope vasovagal. A resposta fisiológica ao teste de inclinação não está inteiramente compreendida; entretanto, a redistribuição do volume sanguíneo e o aumento na contratilidade ventricular ocorrem regularmente. A ativação exagerada do reflexo central em resposta ao *tilt-test* produz uma reação estereotipada com aumento inicial na frequência cardíaca, seguido por queda na pressão arterial com redução na frequência cardíaca característica de hipotensão com mediação neural. Outras respostas ao *tilt-test* podem ser observadas nos pacientes com hipotensão ortostática e insuficiência autonômica. O *tilt-test* é usado com maior frequência nos pacientes com síncope recorrente, ainda que também possa ser útil naqueles com episódios isolados associados à lesão, em particular na ausência de cardiopatia estrutural. Entre os pacientes com doença cardíaca estrutural, o *tilt-test* pode estar indicado naqueles que apresentem síncope e nos quais outras causas (p. ex., assistolia, taquiarritmia ventricular) tenham sido afastadas. Sugeriu-se que o *tilt-test* poderia ser uma ferramenta útil para o diagnóstico e a terapêutica de vertigem recorrente idiopática, síndrome de fadiga crônica, ataques isquêmicos transitórios recorrentes e quedas repetidas de etiologia desconhecida nos idosos. É importante ressaltar que o *tilt-test* tem contraindicação relativa nos casos com DAC grave e estenoses coronarianas proximais, nos casos com doença vascular encefálica grave diagnosticada, naqueles com estenose mitral grave e nos pacientes com obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo (p. ex., estenose aórtica).

O estudo eletrofisiológico é fundamental para a compreensão e o tratamento de muitas arritmias cardíacas. De fato, na maioria das vezes trata-se de um estudo intervencionista que é utilizado com propósitos tanto diagnósticos quanto terapêuticos. As indicações para os estudos eletrofisiológicos podem ser classificadas em várias categorias: para definir o mecanismo de uma arritmia; para a aplicação de tratamento ablativo por meio de cateter; e para definir a etiologia de sintomas que possam ser causados por arritmia (p. ex., síncope, palpitações). Os componentes do estudo eletrofisiológico são medições basais da condução durante o repouso, sob condições de estresse (de frequência ou farmacológico) e utilizando manobras, tanto de estimulação artificial quanto com o uso de fármacos, para induzir arritmias. Foram desenvolvidas várias técnicas sofisticadas para mapeamento elétrico e direcionamento por cateter para facilitar as terapêuticas com base no uso de cateteres no laboratório de eletrofisiologia.

TRATAMENTO ARRITMIAS CARDÍACAS

TERAPIA COM MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

A interação entre fármacos antiarrítmicos e tecidos cardíacos, assim como as alterações eletrofisiológicas dela resultantes, é complexa. O conhecimento parcial acerca da ação desses fármacos produziu equívocos que tiveram como resultados efeitos adversos na evolução de pacientes e o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos. Atualmente, os fármacos antiarrítmicos estão relegados a um papel auxiliar no tratamento da maioria das arritmias cardíacas.

Há várias explicações para a complexidade da ação dos fármacos antiarrítmicos: a similaridade estrutural dos canais iônicos alvos; as diferenças regionais nos níveis de expressão dos canais e dos transportadores, que se alteram com a doença; a ação farmacológica dependente do tempo e da voltagem; o efeito desses fármacos sobre outros alvos além dos canais iônicos. Em razão das limitações de qualquer esquema que se proponha a classificar os agentes antiarrítmicos, uma forma resumida que descreva seus principais mecanismos de ação pode ser útil. Um esquema de classificação com essas características foi proposto por Vaughan-Williams em 1970, tendo sido modificado mais tarde por Singh e Harrison. Os antiarrítmicos foram classificados de acordo com sua ação em: classe I, efeito anestésico local produzido por bloqueio na corrente de Na^+; classe II, interferência com a ação das catecolaminas no receptor β-adrenérgico; classe III, retardo na repolarização produzido por inibição da corrente de K^+ ou por ativação da corrente de despolarização; classe IV, interferência com a condução do cálcio **(Quadro 273e.2)**. Os antiarrítmicos da Classe I foram subdivididos com base na cinética e na potência de ligação ao canal de Na^+; os agentes da classe Ia (quinidina, procainamida) são aqueles com potência moderada e cinética intermediária; os agentes da classe Ib (lidocaína, mexiletina) são aqueles com baixa potência e cinética rápida; os agentes da classe Ic (flecainida, propafenona) são aqueles com alta potência e a cinética mais lenta. As limitações da classificação de Vaughan-Williams incluem ações múltiplas para diversos fármacos, predomínio do antagonismo como mecanismo de ação, além do fato de que diversos agentes não podem ser classificados em nenhum dos quatro tipos de ação propostos no esquema.

QUADRO 273e.2 **AÇÕES DOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS**

	Acões da classe				
Fármaco	**I**	**II**	**III**	**IV**	**Outras ações**
Quinidina	++		++		Bloqueio α-adrenérgico
Procainamida	++		++		Bloqueio ganglionar
Flecainida	+++		+		
Propafenona	++	+			
Sotalol		++	+++		
Dofetilida			+++		

Amiodarona	++	++	+++	+	Bloqueio α-adrenérgico
Ibutilida			+++		Ativador do canal de Na^+

ABLAÇÃO POR CATETER

A ablação com cateter está baseada no princípio de que há uma região anatômica crítica para geração ou propagação do impulso necessário para a iniciação e manutenção das arritmias cardíacas. A destruição de tal região crítica resultaria na eliminação da arritmia. O uso da energia de radiofrequência (RF) na medicina clínica já data de quase um século. A primeira ablação feita com cateter utilizando uma fonte energética elétrica (corrente direta) foi realizada no início da década de 1980 por Scheinman e colaboradores. No início da década de 1990, a RF foi adaptada para uso nas ablações no coração feitas com cateter **(Fig. 273e.5)**.

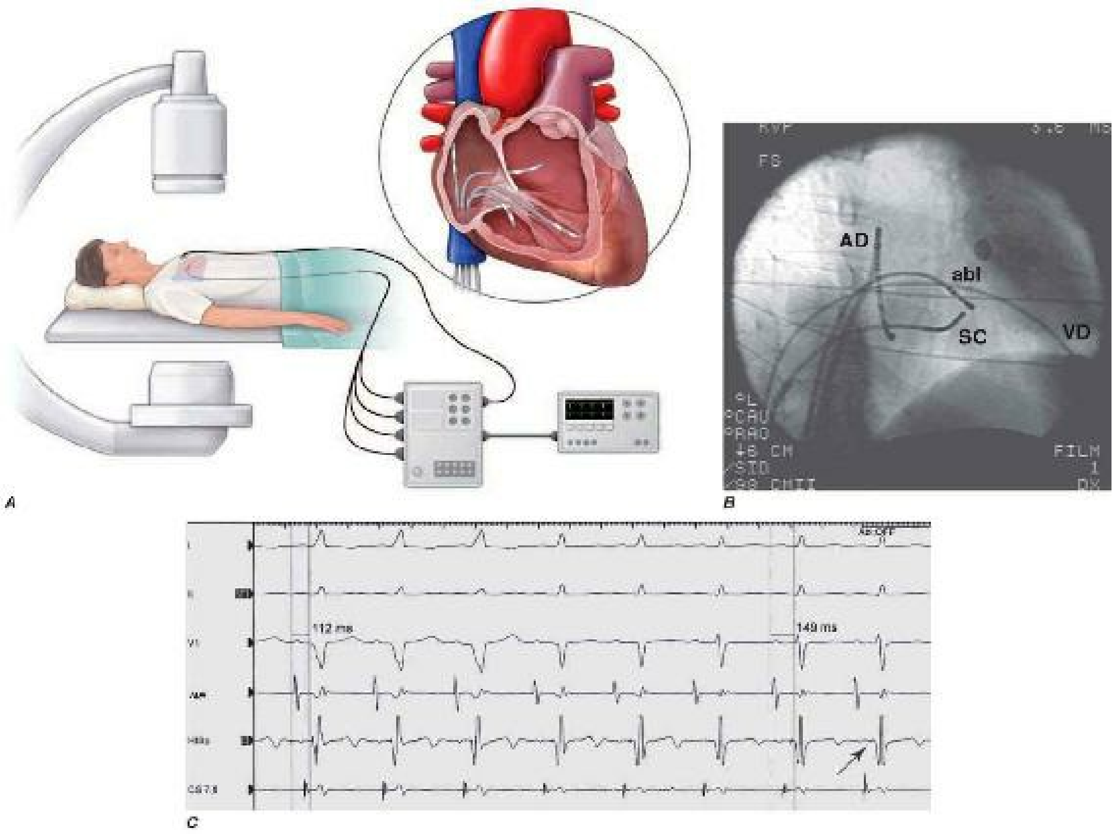

FIGURA 273e.5 Ablação por cateter nas arritmias cardíacas. ***A.*** Esquema representando o sistema de cateter e o gerador em um paciente sendo submetido à ablação com cateter por radiofrequência (ACRF); o circuito compreende o cateter no coração e uma placa de dispersão posicionada sobre a superfície do corpo (geralmente nas costas). A figura menor mostra um diagrama do coração com um cateter localizado no anel da valva atrioventricular (AV) para ablação de uma via acessória. ***B.*** Imagem fluoroscópica com visão oblíqua anterior direita mostrando a posição do cateter para ablação de via acessória do lado esquerdo. O cateter está posicionado no lado atrial do anel da valva mitral (abl) via punção transeptal. Outros cateteres estão posicionados no

seio coronariano (SC), no átrio direito (AD) e no ápice do ventrículo direito (VD) para registro da ativação elétrica. ***C.*** Registros do eletrocardiograma de superfície (I, II, V_1) e eletrogramas endocárdicos (ADA: átrio direito alto; HISp: feixe de His proximal; registros CS 7, 8 dos polos 7 e 8 de cateter decapolar posicionado no seio coronário) durante ACRF de uma via acessória do lado esquerdo em paciente com síndrome de Wolff-Parkinson-White. O QRS sofre estreitamento no quarto complexo; a *seta* aponta o eletrograma do feixe de His, que surge com a eliminação da pré-excitação ventricular sobre a via acessória.

A banda de RF (300 a 30.000 kHz) é utilizada para gerar energia com vistas a várias aplicações biomédicas, incluindo coagulação e cauterização de tecidos. A energia dessas frequências não estimula o músculo esquelético ou o coração e aquece o tecido por meio de um mecanismo resistivo, sendo que a intensidade do aquecimento e a destruição do tecido são proporcionais à energia fornecida. Outras fontes de energia menos usadas para ablação por cateter nos casos de arritmias cardíacas são micro-ondas (915 MHz ou 2.450 MHz), *laser*, ultrassom ou congelamento (crioablação). Dessas técnicas alternativas para ablação, a crioablação tem sido a mais usada clinicamente, em especial para as ablações realizadas na região do NAV. Nas temperaturas imediatamente abaixo de 32°C, interrompe-se o transporte iônico pela membrana, produzindo despolarização das células, diminuição na amplitude e na duração do potencial de ação, e retardo na condução (produzindo bloqueio local da condução) – todas as condições reversíveis caso o tecido seja reaquecido a tempo. O esfriamento do tecido pode ser usado tanto para mapeamento quanto para ablação. O criomapeamento pode ser usado para confirmar a localização do alvo para a ablação, como uma via acessória em um caso com síndrome de WPW, ou para determinar o grau de segurança de uma ablação ao redor do NAV por meio do monitoramento da condução AV durante o resfriamento. Outra vantagem da crioablação é que a ponta do cateter, uma vez resfriada abaixo do ponto de congelamento, adere ao tecido, o que aumenta a estabilidade independente do ritmo ou do estímulo cardíacos.

TERAPIA COM DISPOSITIVOS

As bradiarritmias, seja por disfunção primária no nó sinusal, seja por problemas na condução atrioventricular, são rapidamente tratadas com o implante de um marca-passo permanente. As indicações clínicas para o implante de marca-passo costumam depender da presença de bradicardia sintomática ou de ritmo de escape endógeno não confiável, que serão discutidas com maior profundidade nos **Capítulos 274 e 275**.

As taquiarritmias ventriculares, particularmente aquelas ocorrendo no contexto de cardiopatias estruturais progressivas como a miocardiopatia isquêmica ou a miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, podem sofrer recorrências a despeito de tratamento com agentes antiarrítmicos ou com ablação. Nos candidatos apropriados, a utilização de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) pode reduzir a taxa de mortalidade por morte súbita de origem cardíaca. Em um subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e dessincronia ventricular mecânica, podem ser usadas plataformas de CDI ou marca-passo multissítio para tratamento de ressincronização cardíaca, em geral com a implantação de um eletrodo estimulador no ventrículo esquerdo. Em pacientes com CC e dessincromia, esse tratamento mostrou-se capaz de reduzir as taxas de morbidade e mortalidade.

274

Bradiarritmias: distúrbios do nó sinoatrial

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

A ativação elétrica do coração normalmente tem origem no nó sinoatrial (SA), o marca-passo dominante. Outros marca-passos subsidiários, como o nó atrioventricular (AV), os sistemas especializados de condução e o próprio miocárdio, podem iniciar a ativação elétrica se o nó SA não estiver funcional ou se encontrar suprimido. Os marca-passos subsidiários determinam uma frequência mais baixa e, se não houver aumento compensatório adequado do volume sistólico, a perfusão tecidual pode se tornar deficiente.

A ativação espontânea e a contração do coração são consequências da ação desse tecido marca-passo especializado nessas localizações anatômicas. Como descrito no **Capítulo 273e**, os potenciais de ação no coração são regionalmente heterogêneos. Os potenciais de ação nas células isoladas do tecido nodal são distintos dos registrados nos miócitos atriais e ventriculares **(Fig. 274.1)**. A combinação das correntes iônicas nas células nodais resulta em um potencial de membrana em repouso menos negativo quando comparado ao dos miócitos atriais e ventriculares. A diástole elétrica nas células nodais é caracterizada por uma despolarização diastólica lenta (fase 4), a qual gera um potencial de ação quando a voltagem da membrana atinge o limiar de excitação. A fase de despolarização rápida do potencial de ação (fase 0) é mais lenta quando comparada a dos miócitos atriais e ventriculares, sendo mediada mais pela corrente de cálcio do que pela de sódio. As células com propriedades do tecido nodal SA e AV estão eletricamente conectadas ao restante do miocárdio por células com fenótipo eletrofisiológico situado entre o das células nodais e o dos miócitos atriais ou ventriculares. As células no nó AS apresentam a fase 4 da despolarização mais rápida e, portanto, formam o marca-passo dominante no coração normal.

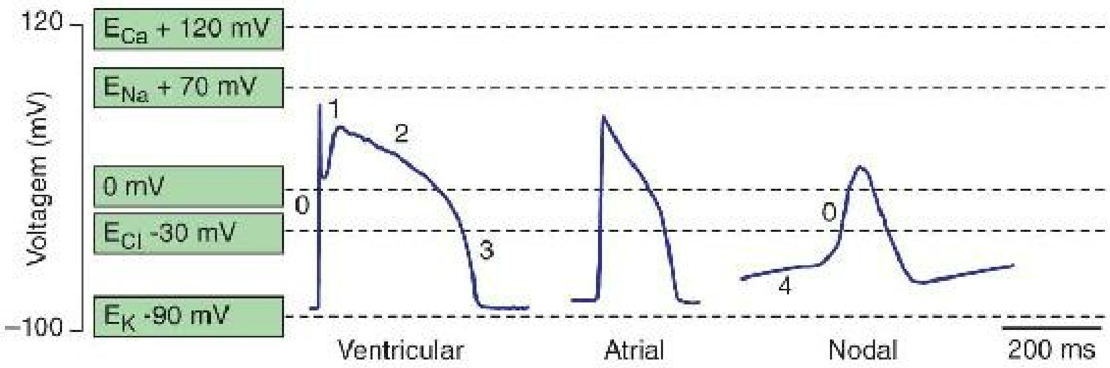

FIGURA 274.1 **Perfis dos potenciais de ação** registrados em células isoladas dos tecidos nodais sinoatriais ou atrioventriculares comparados aos das células do miocárdio atrial ou ventricular. Os potenciais de ação da célula nodal apresentam potenciais de membrana em repouso mais despolarizados, fase 0 de ativação mais lenta e fase 4 de despolarização diastólica.

A bradicardia ocorre como consequência de uma falha, seja na iniciação, seja na condução do impulso. A falha na iniciação do impulso pode ser causada por depressão da automaticidade resultante de retardo ou supressão da fase 4 de despolarização diastólica **(Fig. 274.2)**, a qual pode ser consequência de doença ou de exposição a fármacos. O sistema nervoso autônomo modula a frequência da fase 4 de despolarização diastólica e, assim, a frequência de disparo dos marca-passos primário (nó SA) e subsidiários. A impossibilidade de condução do impulso do tecido nodal para o miocárdio atrial ou ventricular pode causar bradicardia como resultado de um bloqueio da via de saída. Condições que alterem a ativação e a conectividade das células (p. ex., fibrose) do coração podem resultar em falhas na condução do impulso.

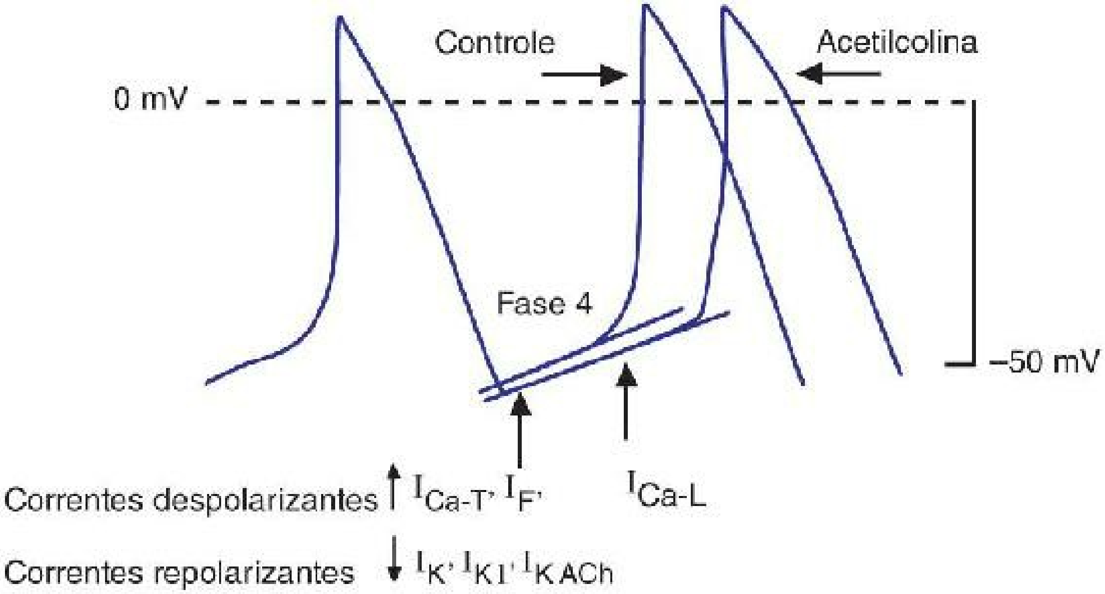
Controle
Acetilcolina
0 mV
Fase 4
−50 mV
Correntes despolarizantes ↑ $I_{Ca\text{-}T}$, I_F, $I_{Ca\text{-}L}$
Correntes repolarizantes ↓ I_K, I_{K1}, I_{KACh}

FIGURA 274.2 **Esquema que mostra os potenciais de ação nodal e as correntes que contribuem para a fase 4 da despolarização.** O aumento relativo dos canais de cálcio

despolarizantes L-($I_{\text{Ca-L}}$) e T-($I_{\text{Ca-T}}$) e das correntes marca-passo (I_f), associado à redução dos canais de potássio repolarizantes retificador de influxo (I_{K1}) e retificador tardio (I_K), causam despolarização. A ativação do canal de potássio sensível à acetilcolina (I_{KACh}) e os β-bloqueadores reduzem a velocidade da fase 4 e diminuem a frequência do marca-passo. *(Modificada de J Jalife et al.: Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Blackwell Publishing, 1999.)*

A disfunção do nó SA e o bloqueio na condução AV são as causas mais comuns da bradicardia patológica. A disfunção do nó SA pode ser difícil de distinguir da bradicardia sinusal fisiológica, particularmente nos jovens. A disfunção do nó SA aumenta em frequência entre 50 e 60 anos de idade, devendo ser considerada nos pacientes que se apresentem com fadiga, intolerância ao exercício ou síncope e bradicardia sinusal.

A instalação de marca-passo permanente é a única forma confiável de tratamento para a bradicardia sintomática na ausência de etiologias extrínsecas e reversíveis, como aumento do tônus vagal, hipoxia, hipotermia e fármacos **(Quadro 274.1)**. Aproximadamente 50% dos 150.000 marca-passos permanentes implantados nos Estados Unidos (EUA) e 20 a 30% dos 150.000 realizados na Europa tiveram como causa a doença do nó SA.

QUADRO 274.1 ETIOLOGIAS DA DISFUNÇÃO DO NÓ SINOATRIAL (SA)

Extrínsecas	Intrínsecas
Autonômicas	Síndrome do nó sinusal doente (SNSD)
Hipersensibilidade do seio carotídeo	Doença arterial coronariana (IM agudo ou crônico)
Estimulação vasovagal (cardioinibitória)	Inflamatórias
Drogas	Pericardite
Betabloqueador	Miocardite (incluindo a viral)
Bloqueador dos canais de cálcio	Cardiopatia reumática
Digoxina	Doenças vasculares do colágeno
Ivabradina	Doença de Lyme
Antiarrítmicos (classes I e III)	Amiloidose senil
Adenosina	Cardiopatias congênitas
Clonidina (outros simpaticolíticos)	TGA/cirurgias de Mustard e Fontan
Carbonato de lítio	Iatrogênicas
Cimetidina	Radioterapia
Amitriptilina	Pós-cirúrgica
Fenotiazinas	Traumatismo torácico
Narcóticos (metadona)	Familiar
Pentamidina	SNSD2, AD, OMIM #163800 (15q24-25)
Hipotireoidismo	SNSD1, AR OMIM #608567 (3p21)
Apneia do sono	SNSD3, AD, OMIM #614090 (14q11.2)
Hipoxia	Doença do nó SA com miopia, OMIM 182190
Aspiração endotraqueal (manobra vagal)	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
Hipotermia	Distrofia miotônica
Elevação na pressão intracraniana	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13,3-q24)
	Ataxia de Friedreich, OMIM #229300 (9q13, 9p23-p11)

Abreviações: AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; IM, infarto do miocárdio; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; TGA, transposição das grandes artérias.

ESTRUTURA E FISIOLOGIA DO NÓ SA

O nó SA é formado por um conglomerado de pequenas células fusiformes no sulco terminal sobre a superfície do epicárdio, na junção entre o átrio direito e a veia cava superior, onde cercam a artéria do nó SA. Sua estrutura é heterogênea, mas as células nodais centrais prototípicas apresentam menos miofibrilas específicas do que o miocárdio atrial circundante, nenhum disco intercalado visível ao microscópio de luz, retículo sarcoplasmático pouco desenvolvido e nenhum túbulo T. As células nas regiões periféricas do nó SA são de natureza transicional, tanto em estrutura quanto em função. A artéria do nó SA emerge da artéria coronária direita em 55 a 60% dos casos e da artéria circunflexa esquerda em 40 a 45% dos indivíduos. O nó SA é ricamente inervado por gânglios e nervos simpáticos e parassimpáticos.

A propagação irregular e lenta dos impulsos vindos do nó SA pode ser explicada pela eletrofisiologia das células nodais e pela própria estrutura do nó. Os potenciais de ação das células do nó SA são caracterizados por um potencial de membrana relativamente despolarizado **(Fig. 274.1)** de –40 a –60 mV, por uma fase 0 de ativação lenta e por uma fase 4 de despolarização diastólica relativamente rápida, quando comparados aos potenciais de ação registrados nas células musculares cardíacas. A ausência relativa do canal de potássio retificador de influxo (I_{K1}) é responsável pelo potencial de membrana despolarizado; a ativação lenta da fase 0 é resultado da indisponibilidade da corrente rápida de sódio (I_{Na}), sendo mediada pelos canais de cálcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$); a fase 4 de despolarização é o resultado da atividade combinada de diversas correntes iônicas. Os canais de cálcio tanto do tipo L quanto do tipo T ($I_{Ca\text{-}T}$), a corrente marca-passo (denominada corrente funny ou I_f), formada pelos canais de nucleotídeo cíclico de entrada ativados na hiperpolarização, e o trocador eletrogênico de sódio-cálcio, fornecem a corrente de despolarização, antagonizada pelas correntes de potássio retificador tardio (I_{Kr}) e sensível à acetilcolina (I_{KACh}). As correntes $I^{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_f são moduladas pela estimulação β-adrenérgica e a I_{KACh} por estimulação vagal, o que explica a grande sensibilidade da despolarização diastólica à atividade do sistema nervoso autônomo. A condução lenta dentro do nó SA é explicada pela ausência de I_{Na} e pela conexão elétrica deficiente entre as células, causada pela grande quantidade de tecido intersticial e pequena quantidade de junções comunicantes (*gap junctions*). A conexão elétrica deficiente permite que haja uma graduação das propriedades eletrofisiológicas dentro do nó, sendo as células transicionais periféricas silenciadas pela propagação eletrotônica ao miocárdio atrial.

ETIOLOGIA DA DOENÇA DO NÓ SA

A disfunção do nó SA é classificada como intrínseca e extrínseca. A distinção é importante, uma vez que a disfunção extrínseca com frequência é reversível, devendo ser corrigida antes de se considerar a possibilidade de implantar um marca-passo **(Quadro 274.1)**. As causas mais comuns da disfunção extrínseca são os fármacos e as influências do sistema nervoso autônomo suprimindo a automaticidade e/ou comprometendo a condução. Outras causas extrínsecas podem ser hipotireoidismo, apneia do sono e condições que costumam ocorrer nos pacientes em estado crítico, como hipotermia, hipoxia, aumento da pressão intracraniana (reação de Cushing) e aspiração endotraqueal com estimulação vagal.

A disfunção intrínseca do nó sinusal é degenerativa e, com frequência, caracterizada patologicamente pela substituição do tecido nodal original, ou de suas conexões com o átrio, por tecido fibroso. As doenças arteriais coronarianas (DAC), agudas ou crônicas, podem estar associadas à disfunção do nó SA, ainda que, nos quadros de infarto agudo do miocárdio (IAM; em geral, o inferior), as anormalidades sejam transitórias. Processos inflamatórios podem alterar a função do nó SA, promovendo a substituição por tecido fibroso. Pericardite, miocardite e cardiopatia reumática têm sido associadas à doença do nó SA com bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueio de saída. As cardites associadas ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), à artrite reumatoide (AR) e à doença mista do tecido conectivo (DMTC) também podem afetar a estrutura e a função do nó SA. A amiloidose senil é uma doença infiltrativa que ocorre em indivíduos aos 90 anos de idade; o depósito de proteína amiloide no miocárdio atrial pode prejudicar a função do nó SA. A doença do nó SA pode ser iatrogênica e resultar de lesão direta do nó SA durante cirurgia torácica cardíaca.

Foram descritas formas raras de transmissão hereditária da doença do nó sinusal, e diversas delas foram caracterizadas geneticamente. A disfunção do nó sinusal autossômica dominante, conjugada à taquicardia supraventricular (i.e., a variante da síndrome do nó sinusal doente [SNSD2] com taquicardia-bradicardia), foi relacionada com mutações na subunidade *HCN4* do gene da corrente marca-passo (I_f) no cromossomo 15. Foi descrita uma forma recessiva de SNSD1, ainda não caracterizada geneticamente, definida por inexcitabilidade atrial e ausência de ondas P no eletrocardiograma (ECG), sendo causada por mutações no gene *SCN5A* no cromossomo 3, o qual codifica o canal de sódio cardíaco. Variantes na cadeia pesada de miosina 6 (*MYH6*) aumentam a suscetibilidade à SNSD (SNSD3). A disfunção do nó SA associada à miopia foi descrita, mas não caracterizada geneticamente. Há várias doenças neuromusculares, como a síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplegia, degeneração pigmentar da retina e miocardiopatia) e distrofia miotônica, que têm predileção pelo sistema de condução e pelo nó SA.

A SNSD, tanto em jovens quanto em idosos, está associada a aumento do tecido fibroso no nó SA. O início da SNSD pode ser antecipado por alguma doença coexistente, como DAC, diabetes melito, hipertensão arterial além de doenças valvares e miocardiopatias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DO NÓ SA

A disfunção do nó SA pode ser completamente assintomática e se manifestar na forma de anomalias detectadas no ECG, como bradicardia sinusal; parada sinusal e bloqueio de saída; ou alternância de taquicardia supraventricular, geralmente fibrilação atrial, com bradicardia. Os sintomas associados à disfunção do nó SA, em particular à síndrome taquicardia-bradicardia, podem estar relacionados com frequências cardíacas tanto altas quanto baixas. Por exemplo, a taquicardia pode estar associada a palpitações, angina de peito e insuficiência cardíaca; e a bradicardia, à síncope por hipotensão, pré-síncope, fadiga e fraqueza. Em um cenário de SNSD, a supressão do nó SA por excesso de atividade pode resultar em pausas prolongadas e síncope ao término da taquicardia. Em muitos casos, os sintomas associados à disfunção do nó SA são consequência de uma doença cardiovascular concomitante. Uma significativa minoria de pacientes com SNSD desenvolve sinais e sintomas de insuficiência cardíaca que podem estar relacionados com frequências cardíacas altas ou baixas.

Entre 33 e 50% dos pacientes com disfunção do nó SA desenvolvem taquicardia supraventricular, geralmente fibrilação ou *flutter* atriais. A incidência da fibrilação atrial persistente em pacientes com disfunção do nó SA aumenta com a idade e com a presença de hipertensão arterial, diabetes melito, dilatação do ventrículo esquerdo, doença valvar cardíaca e marca-passo ventricular. É importante salientar que alguns pacientes sintomáticos podem experimentar melhora com o desenvolvimento de fibrilação atrial, presumivelmente em razão do aumento na sua frequência cardíaca média. Os pacientes com a variante taquicardia-bradicardia da SNSD, assim como aqueles com fibrilação atrial, estão em risco de evoluírem com tromboembolismo, e os considerados em *maior risco*, como os pacientes com idade ≥ 65 anos, histórico de acidente vascular encefálico (AVE), doença valvar cardíaca, disfunção do ventrículo esquerdo ou aumento do átrio, devem ser tratados com anticoagulantes. Até 25% dos pacientes com doença do nó sinusal apresentam um distúrbio da condução concomitante, ainda que apenas a minoria necessite de terapêutica específica para um bloqueio AV de alto grau.

Em sua história natural, a disfunção do nó SA apresenta sintomas de intensidade variável mesmo nos pacientes que apresentam síncope. Os sintomas relacionados com a disfunção do nó SA podem ser significativos, mas a mortalidade global em geral não é elevada na ausência de comorbidades significativas. As características da história natural devem ser levadas em consideração quando está sendo decidido sobre o tratamento desses pacientes.

ELETROCARDIOGRAFIA NA DOENÇA DO NÓ SA

As manifestações eletrocardiográficas da disfunção do nó SA incluem bradicardia sinusal, pausas sinusais, parada sinusal, bloqueio de saída do nó, taquicardia (na SNSD) e incompetência cronotrópica. Muitas vezes, é difícil distinguir a bradicardia sinusal patológica da fisiológica. Por definição, a bradicardia sinusal é um ritmo determinado pelo nó SA com frequência < 60 batimentos por minuto (bpm); a bradicardia sinusal é muito comum e costuma ser benigna. Frequências cardíacas em repouso abaixo de 60 bpm são muito comuns entre jovens saudáveis e nos indivíduos com bom condicionamento físico. Uma frequência sinusal < 40 bpm no estado de vigília, em indivíduos não condicionados fisicamente, costuma ser considerada anormal. A pausa e a parada sinusais são resultantes da incapacidade do nó SA de disparar, produzindo uma pausa sem ondas P visíveis no ECG (Fig. 274.3). São comuns as pausas sinusais por até 3 segundos em atletas no estado de vigília, e pausas maiores que ou iguais a essas podem ser observadas em indivíduos idosos assintomáticos. A interrupção intermitente da condução do nó SA produz o bloqueio de saída do nó. A gravidade do bloqueio de saída SA pode variar de forma semelhante à observada no bloqueio AV (Cap. 275). O prolongamento da condução a partir do nó sinusal não aparece no ECG; o bloqueio SA de segundo grau produz condução intermitente a partir do nó SA e ritmo atrial regularmente irregular.

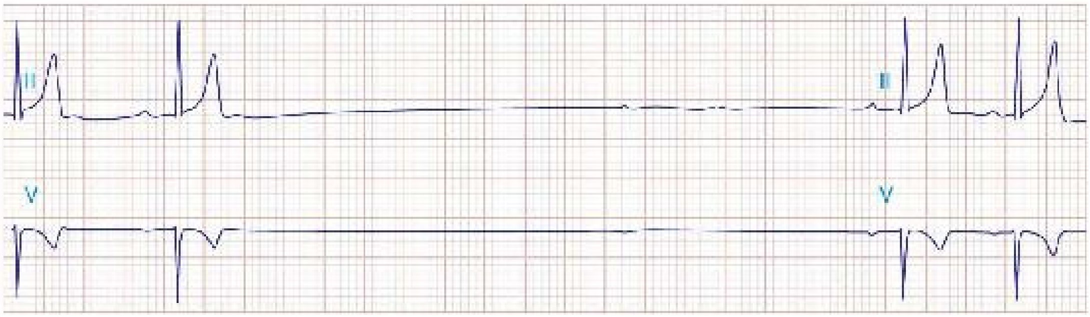

FIGURA 274.3 **Diminuição da frequência sinusal e pausas no eletrocardiograma (ECG).** ECG de um jovem sem cardiopatia registrada durante o sono. A frequência cardíaca antes da pausa é baixa, e o intervalo PR prolongado, o que é compatível com resposta fisiológica a aumento do tônus vagal. As ondas P apresentam morfologia compatível com ritmo sinusal. O registro foi feito com sistema de duas derivações por telemetria, no qual o traçado rotulado como II representa a derivação frontal II e o rotulado como V representa a derivação frontal I modificada que se assemelha à derivação V_1 no ECG convencional de 12 derivações.

O bloqueio SA de segundo grau tipo I é causado pelo prolongamento progressivo da condução pelo nó SA com falha intermitente na condução dos impulsos originados no nó sinusal para os tecidos atriais circundantes. O bloqueio SA de segundo grau aparece no ECG sob a forma de ausência intermitente das ondas P (Fig. 274.4). No bloqueio SA de segundo grau tipo II, não há alteração na condução pelo nó SA antes da pausa. O bloqueio completo ou de terceiro grau do nó SA resulta em ausência de ondas P no ECG. A síndrome de taquicardia-bradicardia manifesta-se como alternância entre bradicardia sinusal e taquiarritmia atrial. Embora taquicardia atrial, *flutter* atrial e fibrilação atrial possam ser observados, essa última representa a forma mais comum de taquicardia em tais casos. A incompetência cronotrópica é a incapacidade de aumentar a frequência cardíaca em resposta ao exercício ou a qualquer outro estresse e será definida com mais detalhes adiante.

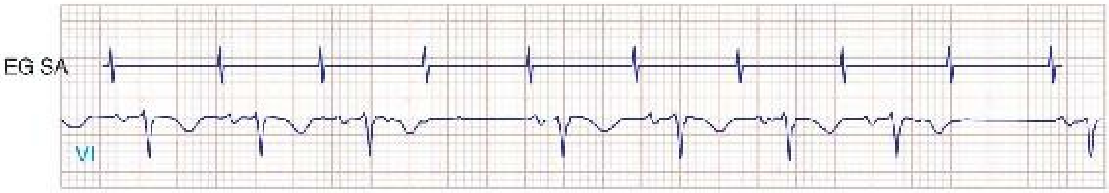

FIGURA 274.4 Bloqueio de saída SA Mobitz tipo I. Apresentamos um eletrograma do nó SA (EG SA) teórico. Observe que há batimentos agrupados produzindo um ritmo cardíaco regularmente irregular. A frequência no EG do nó SA é constante com retardo progressivo na saída do nó e ativação dos átrios, inscrevendo a onda P. Isso produz uma redução sutil nos intervalos P-P antes da pausa, e a pausa tem menos de duas vezes a duração do ciclo no último intervalo sinusal.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Na maioria das vezes, a disfunção do nó SA é estabelecida por diagnóstico clínico e/ou eletrocardiográfico. A bradicardia sinusal ou as pausas observadas no ECG em repouso raramente são suficientes para o diagnóstico, sendo necessários registros prolongados correlacionados aos sintomas apresentados. O relato de sintomas, sem registro concomitante de bradiarritmia sinusal, pode ser suficiente para excluir o diagnóstico de disfunção do nó SA.

O registro eletrocardiográfico tem papel central no diagnóstico e tratamento da disfunção do nó SA. Não obstante as limitações do ECG em repouso, registros prolongados, utilizando Holter ou monitoramento de eventos, podem permitir a correlação de eventuais sintomas com o ritmo cardíaco registrado. Muitos dos monitores usados hoje podem ser acionados automaticamente para registro de ECG quando determinados critérios programados de frequência cardíaca são atingidos. Monitores implantáveis de ECG permitem registros por longo período (12 a 18 meses) em pacientes particularmente complicados.

A impossibilidade de aumentar a frequência cardíaca com o exercício é denominada *incompetência cronotrópica*. Uma definição alternativa seria a incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a carga máxima de exercício, ou a incapacidade de atingir uma frequência cardíaca > 100 bpm durante o exercício, ou, ainda, o registro de frequência cardíaca máxima com exercício dois desvios-padrão abaixo da observada na população-controle com a mesma faixa etária. Exames com esforço podem ser úteis para distinguir a incompetência cronotrópica da bradicardia em repouso, podendo auxiliar na identificação do mecanismo responsável pela intolerância ao exercício.

O exame do sistema nervoso autônomo é útil para o diagnóstico da hipersensibilidade do seio carotídeo; pausas > 3 segundos são compatíveis com o diagnóstico, mas podem estar presentes em indivíduos idosos assintomáticos. A determinação da frequência cardíaca intrínseca (FCI) talvez auxilie a distinguir entre a disfunção do nó SA e frequências cardíacas baixas causadas por tônus vagal elevado. A FCI normal, após a administração de 0,2 mg/kg de propranolol e 0,04 mg/kg de atropina, é calculada pela fórmula 117,2 – (0,53 × idade) em batimentos por minuto; uma FCI baixa indica doença do nó SA.

Os testes eletrofisiológicos têm papel importante na avaliação dos pacientes presumivelmente portadores de disfunção do nó SA e na investigação de casos de síncope, em particular naqueles casos de cardiopatia estrutural. Nessas circunstâncias, o teste eletrofisiológico é usado para afastar as etiologias mais graves para a síncope, como as taquiarritmias ventriculares e o bloqueio AV. Há diversas formas de avaliação invasiva da função do nó SA. Entre essas estão o tempo de recuperação do nó sinusal (TRNS), definido como a pausa mais longa após a cessação da estimulação por marca-passo do átrio direito próximo ao nó SA (normal: < 1.500 ms ou, corrigido para o comprimento do ciclo sinusal, < 550 ms), e o tempo de condução sinoatrial (TCSA), definido como metade da diferença entre o comprimento do ciclo sinusal intrínseco e a pausa não compensatória após um estímulo atrial prematuro (normal < 125 ms). A combinação de TRNS anormal com TCSA anormal e FCI baixa forma um indicador sensível e específico para doença intrínseca do nó SA.

TRATAMENTO DISFUNÇÃO DO NÓ SINOATRIAL

Como a disfunção do nó SA não está associada a aumento da mortalidade, o objetivo da terapia deve ser o alívio dos sintomas. A exclusão das causas extrínsecas para a disfunção do nó as, bem como a correlação entre o ritmo cardíaco e a ocorrência de sintomas, são essenciais para o tratamento do paciente. O implante de marca-passo é a principal intervenção terapêutica nos pacientes com disfunção sintomática do nó SA. Algumas considerações farmacológicas são importantes para avaliação e tratamento dos pacientes com a doença do nó SA. Diversos fármacos modulam a função do nó SA, podendo ser causas extrínsecas da disfunção **(Quadro 274.1)**. Os β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio aumentam o TRNS nos pacientes com disfunção do nó SA, e os antiarrítmicos das classes I e III podem promover o bloqueio de saída do nó SA. Em geral, tais agentes devem ser suspensos antes que sejam tomadas decisões relativas à necessidade de implante de marca-passo permanente nos pacientes com a doença do nó SA. A terapêutica farmacológica crônica para bradicardia sinusal é limitada. Alguns agentes farmacológicos melhoram a função do nó SA; demonstrou-se, por exemplo, que os digitálicos encurtam o TRNS nos pacientes com a disfunção do nó SA. O isoproterenol, assim como a atropina, administrados por via intravenosa, podem aumentar agudamente a frequência sinusal. A teofilina tem sido usada, tanto aguda quanto cronicamente, para aumentar a frequência cardíaca, mas seu uso implica riscos nos pacientes com a síndrome de taquicardia-bradicardia, aumentando a frequência das taquiarritmias supraventriculares, e, nos pacientes com cardiopatia estrutural, aumentando o risco de arritmias ventriculares potencialmente graves. Atualmente, há apenas um estudo randomizado com avaliação terapêutica para a disfunção do nó SA. Os pacientes com frequência cardíaca em repouso monitorada por Holter < 50 e > 30 bpm que receberam marca-passos bicamerais tiveram um número significativamente menor de episódios de síncope e apresentaram melhora sintomática quando comparados aos tratados com teofilina ou sem tratamento algum.

Em determinadas circunstâncias, a bradicardia sinusal não requer tratamento específico ou necessita apenas de suporte temporário para a frequência cardíaca. A bradicardia sinusal é comum nos pacientes com IAM inferior ou posterior, podendo ser exacerbada pela ativação vagal induzida por dor ou pelo uso de fármacos, como a morfina. A isquemia da artéria do nó SA ocorre provavelmente nas síndromes coronarianas agudas, em especial quando há envolvimento da artéria coronária direita, mas, mesmo quando há infarto, o efeito sobre a função do nó SA é, na maioria das vezes, transitório.

A bradicardia sinusal é um sinal importante de hipersensibilidade do seio carotídeo e hipotensão com mediação neurológica associada à síncope vasovagal que responde ao tratamento feito com marca-passo. A hipersensibilidade carotídea com síncopes ou pré-síncopes recorrentes, associada a componente predominantemente cardioinibitório, responde bem ao implante de marca-passo. Diversos ensaios randomizados foram realizados para investigar a eficácia dos marca-passos permanentes no tratamento de pacientes com síncope vasovagal refratária a medicamentos com resultados conflitantes. Embora os ensaios iniciais tenham sugerido que os pacientes tratados com implante de marca-passo teriam tido menos recorrências e com intervalos maiores, em pelo menos um estudo de seguimento realizado esses resultados não se confirmaram.

MARCA-PASSOS PERMANENTES

Nomenclatura e complicações A principal intervenção terapêutica nos casos com disfunção no nó SA é o implante de marca-passo permanente. Desde sua introdução, nos anos 1950, os avanços tecnológicos permitiram que os dispositivos fossem miniaturizados e tivessem geradores de impulso com maior tempo de vida útil, melhores eletrodos e maior funcionalidade. Para compreender melhor o tratamento da bradicardia com o uso de marca-passo, é importante estar familiarizado com os fundamentos da técnica. Os modos de estimulação e a função do marca-passo são nomeados usando um código composto por cinco letras. A primeira letra indica a(s) câmara(s) cujo ritmo está sendo controlado (O, nenhuma; A, átrio; V, ventrículo; D, dupla; S, única); a segunda, a(s) câmara(s) na(s) qual(is) ocorre a leitura (O, nenhuma; A, átrio; V, ventrículo; D, dupla; S, única); a terceira, a resposta a um evento detectado (O, nenhum; I, inibição; T, disparo; D, inibição + disparo); a quarta, a programação ou resposta à frequência (R, responsivo à frequência); e a quinta, a existência de funções reativas a uma possível taquicardia (O, nenhuma; P, estímulo antitaquicardia; S, choque; D, controle de ritmo + choque). Quase todos os marca-passos modernos possuem múltiplos programas e têm capacidade de dar resposta a variações na frequência usando um dos diversos sensores disponíveis: de atividade ou movimento, de ventilação por minuto ou de intervalo QT. Os modos de programação mais usados nos marca-passos bicameral e unicameral são, respectivamente, o VVIR e o DDDR, ainda que haja diversas programações possíveis nos marca-passos modernos.

Embora os marca-passos sejam altamente confiáveis, eles estão sujeitos a diversas complicações relacionadas com sua implantação e seu funcionamento elétrico. Nos adultos, os marca-passos permanentes são, na maioria das vezes, implantados com acesso ao coração por meio do sistema venoso subclávia-veia cava superior. Entre as complicações agudas raras, mas possíveis, do implante transvenoso estão infecção, hematoma, pneumotórax, perfuração cardíaca, estimulação diafragmática/do nervo frênico e deslocamento dos eletrodos. Entre as limitações para a manutenção da terapia com marca-passo, destacam-se infecção, desgaste, falha nos eletrodos e anormalidades resultantes de programação inapropriada ou de interação com a função elétrica cardíaca original do paciente. A rotação do gerador de impulso em sua loja subcutânea, intencional ou inadvertidamente, fato conhecido como “síndrome de *twiddler*”, pode cobrir os eletrodos ao redor do gerador, impedindo que o dispositivo perceba variações e determine o ritmo do coração. O pequeno tamanho e a leveza dos marca-passos atuais tornam essa complicação rara.

É possível haver complicações relacionadas com a utilização crônica de marca-passo cardíaco resultantes de distúrbios na sincronia atrioventricular e/ou na sincronia mecânica do ventrículo esquerdo. Programações de marca-passo que interrompam ou não restabeleçam a sincronia atrioventricular podem produzir inúmeros sinais e sintomas que, em seu conjunto, são conhecidos como a síndrome do marca-passo; são eles pulsações cervicais, fadiga, palpitações, tosse, confusão, dispneia aos esforços, tontura, síncope, aumento na pressão venosa jugular, ondas A em canhão e sintomas indicativos de insuficiência cardíaca congestiva, como edema, estertores e terceira bulha. O marca-passo apical ventricular direito pode induzir ativação assincrônica do ventrículo esquerdo, causando comprometimento da função sistólica ventricular esquerda (VE) com insuficiência mitral e sinais mencionados de insuficiência cardíaca congestiva. A manutenção da sincronia AV pode minimizar as sequelas da síndrome do marca-passo. A escolha de modos de marca-passo que reduzam a estimulação ventricular desnecessária ou o implante de um dispositivo capaz de estimular os ventrículos direito e esquerdo (marca-passo biventricular) são medidas que podem ajudar a reduzir as consequências deletérias da dessincronia mecânica ao nível ventricular induzida por marca-passo.

Terapia com marca-passo na disfunção do nó SA O uso de marca-passo no distúrbio do nó SA está indicado para aliviar os sintomas da bradicardia. As diretrizes de consenso, publicadas em conjunto por American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (ACC/HRS), apresentam as indicações para o uso de marca-passos e as classifica em categorias com base nos níveis de evidência disponíveis. Os quadros classe I são aqueles para os quais há evidências ou consenso de que a terapia é útil e efetiva. Nos quadros classe II, as evidências são conflitantes ou há divergência de opinião acerca da eficácia do procedimento ou tratamento; nos quadros classe IIa, o peso das evidências ou das opiniões favorece o tratamento; nos quadros IIb, a eficácia está menos bem estabelecida pelas evidências ou na opinião dos especialistas. Nos quadros classe III, as evidências ou as opiniões indicam que a terapia não é eficaz ou pode ser prejudicial.

As indicações de classe I para implante de marca-passo nos casos de disfunção do nó SA são bradicardia sintomática comprovada, disfunção do nó sinusal associada à terapia farmacológica necessária por longo prazo e para a qual não há alternativas, e incompetência cronotrópica sintomática. As indicações de classe IIa incluem as já descritas nas quais a disfunção do nó sinusal seja suspeita, mas não tenha sido comprovada, e os casos de síncope de origem obscura com presença das principais anormalidades da disfunção do nó SA. Os casos com poucos sintomas e frequência cardíaca mantida < 40 bpm formam a indicação de classe IIb para implante de marca-passo. O marca-passo não está indicado para os pacientes com disfunção do nó SA que não apresentem sintomas e naqueles em que a bradicardia esteja associada ao uso de fármacos que não sejam essenciais **(Quadro 274.2)**.

QUADRO 274.2 **RESUMO DAS DIRETRIZES PARA IMPLANTE DE MARCA-PASSO NA DISFUNÇÃO DO NÓ SINOATRIAL (SA)**

Classe I

1. Disfunção do nó SA com bradicardia sintomática ou pausas sinusais
2. Disfunção sintomática do nó SA como resultado de terapia farmacológica imprescindível que deva ser mantida em longo prazo sem alternativa aceitável
3. Incompetência cronotrópica sintomática
4. Fibrilação atrial com bradicardia e pausas > 5 s

Classe IIa

1. Disfunção do nó SA com frequências cardíacas < 40 batimentos por minuto (bpm) sem que haja relação evidente e compatível entre a bradicardia e os sintomas
2. Disfunção do nó SA com frequências cardíacas < 40 bpm nos casos com terapia farmacológica imprescindível que deva ser mantida em longo prazo sem alternativa aceitável, sem que haja relação evidente e compatível entre a bradicardia e os sintomas
3. Síncope de origem desconhecida quando as principais anormalidades da disfunção do nó SA são descobertas ou provocadas nos testes eletrofisiológicos

Classe IIb

1. Pacientes levemente sintomáticos com batimentos cardíacos durante a vigília mantidos < 40 bpm

Classe III

1. Disfunção do nó SA em pacientes assintomáticos, mesmo naqueles com frequência cardíaca < 40 bpm
2. Disfunção do nó SA na qual os sintomas sugestivos de bradicardia não estejam associados à frequência cardíaca baixa
3. Disfunção do nó SA com bradicardia sintomática causada por terapia farmacológica que não seja indispensável

Fonte: Modificado de AE Epstein et al: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008 and CM Tracy et al: J Am Coll Cardiol 61:e6, 2013.

Há alguma controvérsia acerca da programação a ser empregada nos marca-passos para tratamento da doença do nó sinusal. Foram realizados diversos ensaios clínicos randomizados duplos-cegos. Nenhum demonstrou melhora na taxa de mortalidade com estimulação AV sincrônica quando comparada ao marca-passo unicameral para a doença do nó SA. Em alguns desses estudos, a incidência da fibrilação atrial e de episódios tromboembólicos foi menor com a estimulação AV sincrônica. Nos ensaios com pacientes utilizando marca-passo bicameral, com desenho tipo *cross-over*, para comparar a modalidade unicameral com a bicameral, foi comum a necessidade de utilizar a estimulação AV sincrônica em razão da ocorrência de síndrome do marca-passo. A estimulação que preserva a sincronia AV parece estar associada à redução na incidência de fibrilação atrial e à melhora na qualidade de vida. Assim, em razão da baixa e limitada incidência de distúrbio da condução AV, os pacientes com disfunção do nó SA geralmente são tratados com implante de marca-passo bicameral.

Terapia com marca-passo na hipersensibilidade do seio carotídeo e na síncope vasovagal A hipersensibilidade do seio carotídeo, quando acompanhada por componente cardioinibitório significativo, responde bem ao implante de marca-passo. Nesses casos, a estimulação só é necessária de forma intermitente, sendo o marca-passo unicameral ventricular em geral suficiente. O mecanismo da síncope vasovagal ainda não está completamente compreendido, mas parece envolver a ativação de mecanorreceptores cardíacos com a consequente ativação dos centros nervosos que medeiam a ativação vagal e a supressão do tônus nervoso simpático. Diversos ensaios clínicos randomizados foram realizados com pacientes que apresentam síncope vasovagal refratária a fármacos, e em alguns desses estudos sugeriu-se redução na frequência das síncopes recorrentes nos pacientes submetidos a marca-passo quando comparados àqueles que não foram. Contudo, em um estudo de seguimento recente de um desses ensaios, os resultados encontrados foram menos convincentes, levantando algumas dúvidas sobre a utilidade do marca-passo para os casos de síncope com mediação vagal.

275

Bradiarritmias: distúrbios do nó atrioventricular

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

Os impulsos gerados no nó sinoatrial (SA) ou em locais atriais ectópicos são conduzidos aos ventrículos pelo anatômica e eletricamente complexo nó atrioventricular (AV). Como descrito no **Capítulo 274**, as propriedades eletrofisiológicas do tecido nodal são distintas daquelas do miocárdio atrial e ventricular. As células localizadas no nó AV têm potencial de membrana de repouso relativamente mais alto em comparação com os miócitos atriais e ventriculares circundantes, apresentam despolarização espontânea na fase 4 do potencial de ação e fase 0 de despolarização (mediada pelo influxo de cálcio no tecido nodal) mais lenta do que a encontrada no tecido ventricular (mediada por influxo de sódio).

Ocorre bradicardia quando a condução pelo nó AV está comprometida, resultando em frequências cardíacas inefetivas, com possibilidade de haver sintomas como fadiga, síncope e, quando a atividade marca-passo subsidiária é insuficiente, até morte. É importante ressaltar que em cenário de distúrbios da condução AV, a ativação SA e a sístole atrial podem ocorrer com frequência normal ou, até mesmo, aumentada, enquanto a ativação ventricular fica mais lenta ou inexiste. O bloqueio transitório da condução AV é comum em jovens e provavelmente resulta de aumento no tônus vagal em até 10% dos adultos jovens. A falha na condução AV adquirida e persistente é rara entre adultos jovens saudáveis, com uma incidência estimada em cerca de 200 por milhão de habitantes por ano. Contudo, nos quadros de isquemia do miocárdio, envelhecimento e fibrose, ou em caso de doença infiltrativa do coração, o bloqueio AV persistente é muito mais comum.

Assim como ocorre com a bradicardia sintomática com origem em disfunção do nó SA, a instalação de marca-passo permanente é o único tratamento confiável para os sintomas surgidos de bloqueio na condução AV. Cerca de 50% dos 150.000 marca-passos permanentes implantados nos Estados Unidos e 70 a 80% dos implantados na Europa tiveram como indicação distúrbios na condução AV.

ESTRUTURA E FISIOLOGIA DO NÓ AV

O eixo da condução AV é estruturalmente complexo, envolvendo os átrios, os ventrículos e o nó AV. Diferente do que ocorre com o nó SA, o nó AV é uma estrutura subendocárdica originada na zona de transição, composta por agregados celulares nas regiões posterior e inferior do átrio direito. Os feixes internodais transicionais superior, médio e posterior convergem para o compacto nó AV. O nó AV compacto (com cerca de 1 × 3 × 5 mm) está situado no vértice do triângulo de Koch, definido posteriormente pelo óstio do seio coronário, anteriormente pelo anel septal da valva tricúspide e superiormente pelo tendão de Todaro. O nó AV compacto se estende como a porção penetrante do feixe AV e atravessa imediatamente o corpo fibroso central, mantendo-se em estreita proximidade com os orifícios das valvas aórtica, mitral e tricúspide; assim, essa estrutura fica sujeita a lesões nos casos de cardiopatia valvar ou no seu tratamento cirúrgico. A porção penetrante do feixe AV continua pelo anel fibroso e emerge junto ao septo ventricular adjacente ao septo membranoso, sendo, então, denominada feixe de His. O ramo direito (RD) emerge do segmento distal do feixe AV como uma banda que atravessa o ventrículo direito (banda moderadora). Por outro lado, o ramo esquerdo (RE) é uma dobra larga de tecido que corre na camada subendocárdica sobre o septo do ventrículo esquerdo. A rede de Purkinje emerge do RD e RE, ramificando-se extensivamente sobre a superfície do endocárdio dos ventrículos direito e esquerdo, respectivamente.

O suprimento de sangue para o segmento penetrante do feixe AV é feito pela artéria do nó AV e pela primeira perfurante septal da artéria coronária descendente anterior esquerda. Os ramos dos feixes também têm suprimento sanguíneo duplo, vindo das perfurantes septais da coronária descendente anterior esquerda e de ramos da coronária descendente posterior. O nó AV é intensamente inervado por nervos simpáticos e parassimpáticos pós-ganglionares. O feixe de His e o sistema distal de condução são minimamente influenciados pelo tônus autônomo.

As células que formam o complexo nodal AV são heterogêneas com variação nos perfis dos potenciais de ação. Nas regiões de transição, apresentam fenótipo elétrico situado entre o dos miócitos atriais e o das células do nó compacto **(Fig. 274.1)**. As conexões na transição atrionodal podem apresentar *condução decremental*, definida como retardo na condução com frequências de estimulação crescentemente rápidas. Foram descritas vias rápidas e lentas no nó AV, mas há controvérsias se tais vias seriam anatomicamente distintas ou se representariam heterogeneidades funcionais em diferentes regiões do complexo nodal AV. Os miócitos que formam o nó compacto são despolarizados (potencial de membrana em repouso de cerca de –60 mV) e apresentam potenciais de ação de baixa amplitude, curvas ascendentes lentas na fase 0 (< 10 V/s) e na fase 4 de despolarização diastólica; resistência de alta intensidade; e insensibilidade relativa ao [K^+] externo. O fenótipo do potencial de ação é explicado pela expressão das correntes iônicas. A células do nó AV não apresentam corrente de entrada de potássio retificadora (I_{K1}) forte e corrente rápida de sódio (I_{Na}); a corrente de cálcio tipo-L ($I_{Ca\text{-}L}$) é a responsável pela fase 0; e a fase 4 de despolarização reflete as correntes despolarizantes – corrente funny (I_f), $I_{Ca\text{-}L}$, corrente de cálcio tipo T ($I_{Ca\text{-}T}$), e corrente trocadora de sódio cálcio (I_{NCX}) – e as corrente de repolarização – retificadora tardia (I_{Kr}) e correntes de potássio ativadas por acetilcolina (I_{KACh}). A transmissão elétrica entre as células no nó AV é tênue em razão da expressão relativamente esparsa dos canais comunicantes (predominando a conexina-40) e do aumento de volume extracelular.

O feixe de His e seus ramos ficam isolados do miocárdio ventricular. A condução mais rápida do coração é observada nesses tecidos. Os potenciais de ação apresentam uma curva de ascensão da despolarização (fase 0) muito rápida, platô prolongado (fase 2) e automaticidade reduzida (fase 4 de despolarização). As junções comunicantes (*gap junctions*), compostas em grande parte pela conexina-40, são abundantes, mas os ramos apresentam poucas conexões transversais com o miocárdio ventricular.

ETIOLOGIA DOS DISTÚRBIOS NA CONDUÇÃO AV

O bloqueio na condução do átrio para o ventrículo pode ocorrer por diversas razões, em várias situações clínicas, podendo também ser classificado de diversas formas. As etiologias podem ser funcionais ou estruturais e, de certa forma, são análogas às causas extrínsecas e intrínsecas da disfunção do nó SA. O bloqueio pode ser classificado, de acordo com sua gravidade, em de primeiro grau, de segundo grau e de terceiro grau ou total, ou, ainda, de acordo com sua localização no sistema de condução. O **Quadro 275.1** apresenta um resumo das etiologias do bloqueio AV. As ditas funcionais (autonômicas, metabólicas/endócrinas e relacionadas com fármacos) tendem a ser reversíveis. A maior parte das demais etiologias produz alterações estruturais, em geral fibrose, que são permanentes em segmentos do eixo de condução AV. O tônus vagal exacerbado durante o sono ou em indivíduos bem condicionados fisicamente pode estar associado a todos os graus de bloqueio AV. Hipersensibilidade do seio carotídeo, síncope vasovagal, bem como síncope da tosse e da micção, podem estar associadas a retardo e bloqueio na condução AV. Distúrbios metabólicos e endócrinos transitórios, assim como diversos agentes farmacológicos, também podem produzir bloqueios reversíveis na condução AV.

QUADRO 275.1 **ETIOLOGIAS DO BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR**

Autonômicas	
Hipersensibilidade do seio carotídeo	Vasovagal
Metabólicas/endócrinas	
Hiperpotassemia	Hipotireoidismo
Hipermagnesemia	Insuficiência da suprarrenal
Relacionadas com medicamentos	
β-bloqueadores	Adenosina

Bloqueadores dos canais de cálcio	Antiarrítmicos (classes I e III)
Digitálicos	Lítio
Infecciosas	
Endocardite	Tuberculose
Doença de Lyme	Difteria
Doença de Chagas	Toxoplasmose
Sífilis	
Hereditárias/congênitas	
Cardiopatias congênitas LES materno Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000 Distrofia miotônica Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3) Tipo 2, OMIM #602668 (3q13,3--q24)	DM facio-escapuloumeral, OMIM #158900 (4q35) DM de Emery-Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28) Bloqueio cardíaco progressivo familiar, tipo IA OMIM #113900 (3p21) Bloqueio cardíaco progressivo familiar, tipo IB, OMIM #604559 (19q13.32) Bloqueio cardíaco progressivo familiar, tipo II, OMIM %140400
Inflamatórias	
LES	DMTC
Artrite reumatoide	Esclerodermia
Infiltrativas	
Amiloidose	Hemocromatose
Sarcoidose	
Neoplásicas/traumáticas	
Linfoma	Irradiação
Mesotelioma	Ablação com cateter
Melanoma	
Degenerativas	
Doença de Lev	Doença de Lenègre
Doença arterial coronariana	
IAM	

Abreviações: DMTC, doença mista do tecido conectivo; IAM, infarto agudo do miocárdio; LES, lúpus eritematoso sistêmico; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (banco de dados; denominações: #, descrição fenotípica, base molecular conhecida; %, descrição fenotípica).

Várias doenças infecciosas têm predileção pelo sistema de condução. A doença de Lyme atinge o coração em até 50% dos casos; 10% dos pacientes com cardite por doença de Lyme desenvolvem bloqueio AV, geralmente reversível, mas que podem necessitar de implante temporário de marca-passo. A doença de Chagas, que é comum na América Latina, e a sífilis podem produzir distúrbios mais persistentes na condução AV. Algumas doenças autoimunes e infiltrativas podem causar bloqueio na condução AV, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, doença mista do tecido conectivo (DMTC), esclerodermia, amiloidose (primária e secundária), sarcoidose e hemocromatose; raramente, uma doença maligna é capaz de prejudicar a condução AV.

A fibrose progressiva idiopática do sistema de condução é uma das causas degenerativas mais comuns de bloqueio AV. O envelhecimento está associado a alterações degenerativas no ápice de septo ventricular, no corpo fibroso central, nos anéis das valvas aórtica e mitral, alterações descritas genericamente como “esclerose da estrutura cardíaca esquerda”. O processo se inicia na quarta década de vida, podendo ser acelerado por aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes melito. Formas aceleradas de bloqueio cardíaco familiar progressivo foram identificadas em famílias com mutações no gene do canal de sódio cardíaco (*SCN5A*) e outros *loci* mapeados nos cromossomos 1 e19.

O bloqueio na condução AV foi associado a doenças neuromusculares hereditárias, como a distrofia miotônica com nucleotídeo repetido, a miopatia mitocondrial da síndrome de Kearns-Sayre **(Cap. 462e)** e a diversas das distrofias musculares monogênicas. O bloqueio AV congênito é encontrado nas malformações cardíacas congênitas complexas **(Cap. 282)**, como a transposição dos grandes vasos, comunicação interatrial (CIA) tipo *ostium primum*, comunicação interventricular (CIV), defeitos no coxim endocárdico e em alguns defeitos ventriculares isolados. Tem-se observado bloqueio AV congênito em crianças com coração estruturalmente normal, nascidas de mães com LES. Pode ocorrer bloqueio AV iatrogênico durante cirurgia das valvas aórtica e mitral, raramente nos casos submetidos à radioterapia torácica e como consequência de ablação por cateter. O bloqueio AV é uma complicação muito rara da cirurgia para reparo de CIV ou de CIA, mas pode complicar cirurgias para reparo da transposição dos grandes vasos.

A doença arterial coronariana pode produzir bloqueios AV transitórios ou persistentes. Nos quadros de espasmo coronariano e isquemia, em particular no território da coronária direita, pode haver bloqueio AV transitório. No infarto agudo do miocárdio, ocorre bloqueio AV transitório em 10 a 25% dos pacientes; o mais comum é que ocorram bloqueios de primeiro e segundo graus, mas também é possível que haja bloqueio cardíaco total (BCT). Bloqueios AV de segundo grau em diante tendem a ocorrer com maior frequência nos IAM inferiores do que nos anteriores; entretanto, os bloqueios nos infartos agudos do miocárdio (IAM) inferiores tendem a ocorrer na altura do nó AV, com ritmos de escape mais estáveis com complexo estreito. Por outro lado, o IAM anterior está associado a bloqueios no segmento distal do complexo nodal AV, no feixe de His ou em seus ramos, o que resulta em ritmos de escape instáveis com complexo alargado e com pior prognóstico e taxas de mortalidade elevadas.

ELETROCARDIOGRAFIA E ELETROFISIOLOGIA DO BLOQUEIO NA CONDUÇÃO AV

O bloqueio na condução AV geralmente é diagnosticado por meio do eletrocardiograma (ECG) que caracteriza a gravidade do distúrbio na condução e permite que sejam feitas inferências acerca da localização do bloqueio. Nas suas formas mais leves, o bloqueio AV manifesta-se como retardo na condução e, nos casos mais graves, como interrupção intermitente ou persistente. O bloqueio AV de primeiro grau (intervalo PR > 200 ms) é o retardo na condução pela junção AV **(Fig. 275.1)**. O local em que tipicamente ocorre o atraso é no nó AV, mas também pode ocorrer nos átrios, no feixe de His ou no sistema de Purkinje. A presença de complexo QRS alargado sugere retardo no sistema distal de condução, enquanto um complexo QRS estreito sugere retardo no nó AV propriamente dito ou, mais raramente, no feixe de His. No bloqueio AV de segundo grau, há falha intermitente na condução do impulso elétrico do átrio para o ventrículo. O bloqueio de segundo grau é subdividido em Mobitz tipo I (Wenckebach) ou Mobitz tipo II. A falha periódica na condução nos casos com bloqueio Mobitz tipo I é caracterizada por prolongamento progressivo do intervalo PR, encurtamento no intervalo RR e uma pausa menos de duas vezes o intervalo RR precedente no ECG. O complexo ECG após a pausa mostra intervalo PR mais curto do que o da pausa imediatamente precedente **(Fig. 275.2)**. Esse padrão ECG com frequência surge em razão da condução decremental dos impulsos elétricos no nó AV.

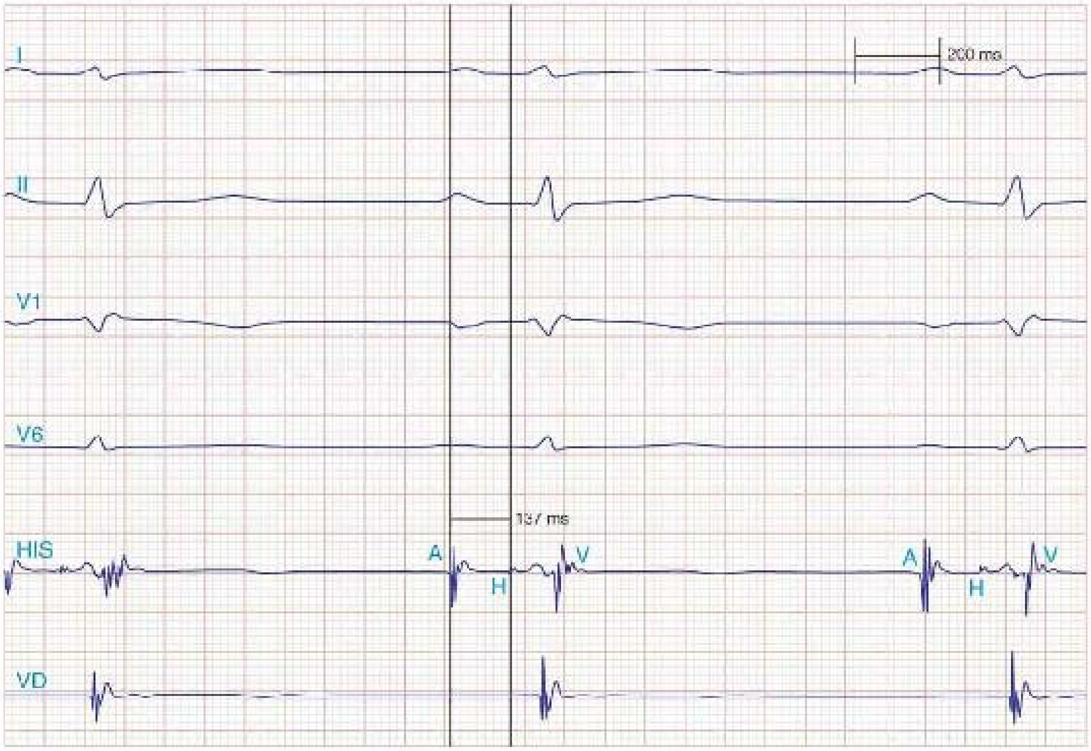

FIGURA 275.1 Bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau com retardo da condução no nó AV indicado pelo prolongamento do intervalo entre o átrio e o feixe de His (AH), nesse caso, com 137 ms. O intervalo entre o feixe de His e a ativação ventricular precoce (HV) no ECG de superfície é normal. O intervalo HV normal

sugere que a condução abaixo do nó AV para o ventrículo esteja normal. I e V_1 são derivações do ECG de superfície, e HIS é o registro do eletrograma endocavitário na posição do feixe de His. A, H e V são, respectivamente, as marcas para eletrogramas atrial, do feixe de His e ventricular direito.

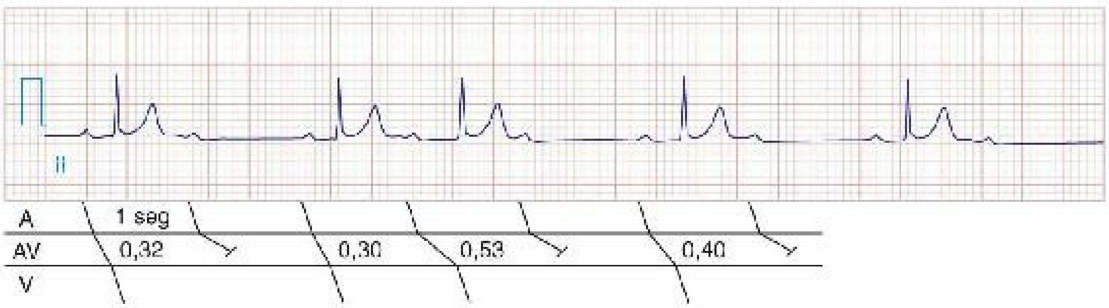

FIGURA 275.2 Bloqueio atrioventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo I. O intervalo PR é prolongado antes da pausa, como mostra o diagrama. O padrão do eletrocardiograma é resultado do retardo da condução no nó AV.

É importante distinguir entre bloqueios AV de segundo grau tipos I e II, uma vez que esse último diagnóstico tem implicações prognósticas mais graves. O bloqueio de segundo grau tipo II caracteriza-se por falhas intermitentes na condução da onda P sem alterações nos intervalos PR ou RR precedentes. Quando o bloqueio AV é 2:1, pode ser difícil fazer a distinção entre os bloqueios tipos I e II. Em comparação ao tipo I, o bloqueio AV de segundo grau tipo II ocorre no sistema de condução distal ou infra-His, costuma estar associado a retardo na condução intraventricular (p. ex., bloqueio de ramos) e tem maior probabilidade de evoluir para graus mais elevados de bloqueio AV. O bloqueio AV de segundo grau (particularmente o tipo II) pode estar associado a séries de ondas P não conduzidas, fenômeno conhecido como *bloqueio AV paroxístico* **(Fig. 275.3)**, o que implica doença significativa do sistema de condução e indicação de implante de marca-passo permanente. A falha completa na condução do estímulo elétrico do átrio para o ventrículo é denominada bloqueio AV total ou de terceiro grau. O bloqueio AV intermediário entre segundo e terceiro graus é denominado bloqueio AV de alto grau e, assim como o bloqueio completo, implica doença avançada no sistema de condução. Em ambos os casos, o bloqueio, na maioria das vezes, ocorre em posição distal ao nó AV, e a duração do complexo QRS pode ajudar a determinar o nível em que ocorre. Não havendo bloqueio de ramo preexistente, a presença de ritmo de escape com QRS alargado **(Fig. 275.4*B*)** implica bloqueio no feixe de His distal ou em seus ramos; por outro lado, um ritmo com QRS estreito implica bloqueio no nó AV ou no feixe de His proximal e com ritmo de escape originado na junção AV **(Fig. 275.4*A*)**. Os ritmos de escape com QRS estreitos são caracteristicamente mais rápidos e mais estáveis do que os ritmos de escape com QRS alargados e têm origem em segmentos mais proximais do sistema de condução AV.

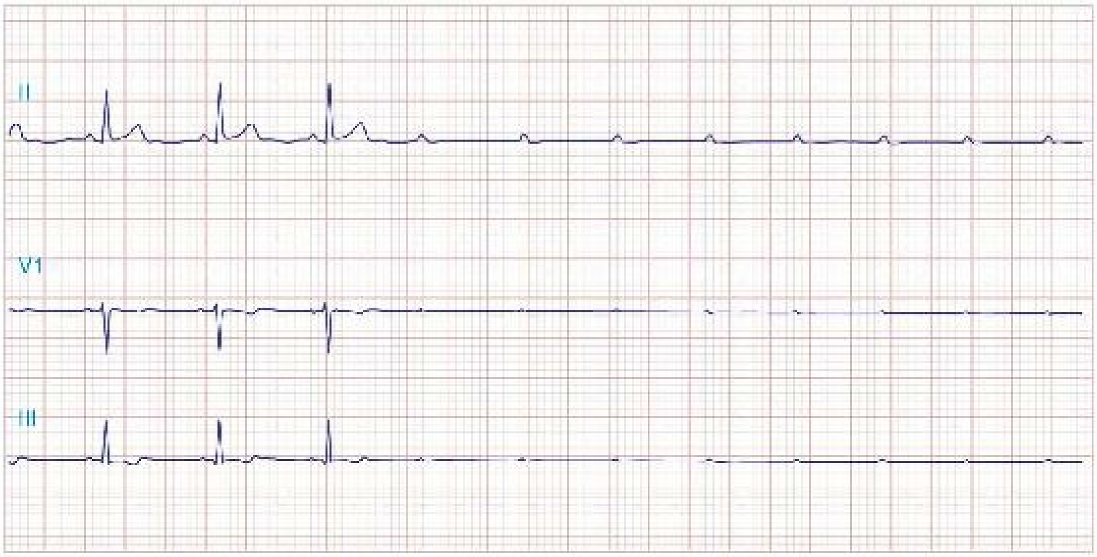

FIGURA 275.3 Bloqueio atrioventricular (AV) paroxístico. Múltiplas ondas P não conduzidas após um período de bradicardia sinusal com intervalo PR normal. Isso implica doença importante no sistema de condução, com indicação de marca-passo permanente.

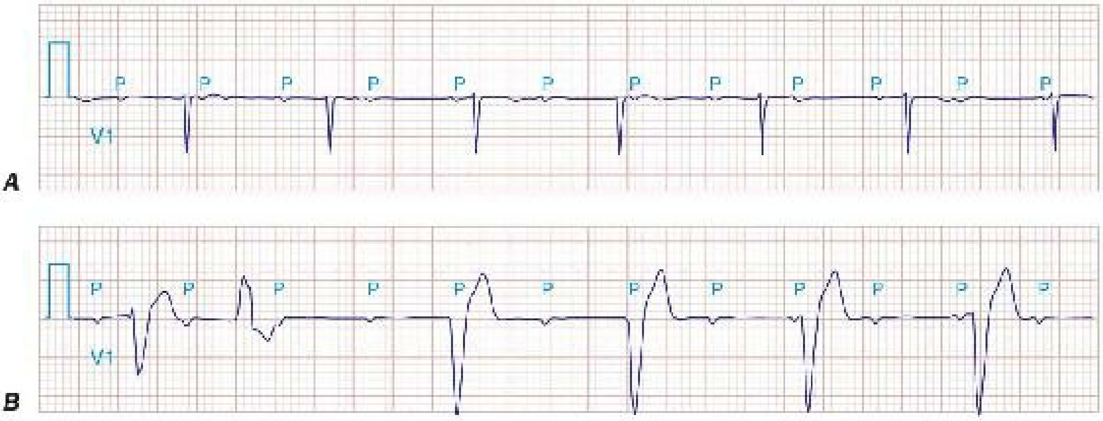

FIGURA 275.4 Bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau. ***A.*** Múltiplas ondas P não conduzidas com ritmo de escape regular e complexo QRS estreito provavelmente originado na junção AV. ***B.*** Ritmo de escape com complexo QRS alargado e um único batimento ventricular precoce. Em ambos os casos, não há relação temporal entre as ondas P e os complexos QRS.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Os exames diagnósticos para a avaliação do bloqueio AV visam determinar o nível em que ele ocorre, em particular nos pacientes assintomáticos, uma vez que o prognóstico e o tratamento dependem de sua localização no ou abaixo do nó AV. Manobras vagais, massagem no seio carotídeo, exercício e administração de fármacos, como atropina e isoproterenol, podem produzir informações importantes para o diagnóstico. Em razão das diferenças na inervação do nó AV e do sistema de condução infranodal, a estimulação vagal e a massagem no seio carotídeo produzem retardo na condução no nó AV, mas seu efeito é menor sobre o tecido infranodal, podendo, inclusive, melhorar a condução em razão da redução da frequência de ativação dos tecidos distais. Por outro lado, a atropina, o isoproterenol e os exercícios melhoram a condução no nó AV, bem como impedem a condução infranodal. Nos pacientes com bloqueio completo congênito e complexo QRS estreito, o exercício caracteristicamente provoca aumento da frequência cardíaca; já aqueles com bloqueio completo adquirido, particularmente com QRS alargado, não respondem ao exercício com aumento da frequência cardíaca.

Talvez haja necessidade de investigação diagnóstica complementar, incluindo testes eletrofisiológicos, em pacientes com síncope e suspeita de bloqueio AV de alto grau. Essa possibilidade é mais relevante se os testes não invasivos não revelarem a causa da síncope, ou se o paciente apresentar cardiopatia estrutural com taquiarritmia ventricular como a causa dos sintomas. Os testes eletrofisiológicos fornecem informações mais precisas acerca da localização do bloqueio na condução AV e permitem estudar a condução AV sob condições de estresse farmacológico ou produzido por exercício. O registro do eletrograma do feixe de His por meio de cateter posicionado na margem superior do orifício da valva tricúspide fornece informações sobre a condução em todos os níveis do eixo AV. Um eletrograma do feixe de His adequadamente registrado revela a atividade atrial local, o eletrograma de His e a ativação ventricular local; quando monitorado simultaneamente com os registros do traçado do eletrocardiograma de superfície, é possível avaliar os tempos de condução intra-atrial, no nó AV e infranodal **(Fig. 275.1)**. O período de deflexão mais rápida do eletrograma atrial no registro do feixe de His até o eletrograma de His (*intervalo AH*) representa a condução pelo nó AV e normalmente é < 130 ms. O período desde o eletrograma de His até o início mais precoce do QRS no ECG de superfície (*intervalo HV*) representa o período de condução pelo sistema His-Purkinje, que normalmente é ≤ 55 ms.

A frequência produzida por estímulo com marca-passo artificial pode revelar condução AV anormal. A ocorrência de bloqueio AV de segundo grau Mobitz 1 com ciclos curtos de estimulação atrial artificial é considerada uma resposta normal. Entretanto, considera-se anormal quando o mesmo bloqueio ocorre com ciclos atriais > 500 ms (< 120 batimentos por minuto [bpm]) na ausência de tônus vagal aumentado. Caracteristicamente, o bloqueio AV de segundo grau tipo I está associado a prolongamento do intervalo AH, o que representa retardo na condução e bloqueio no nó AV. O prolongamento AH às vezes é causado por fármacos (β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, digitálicos) ou por aumento do tônus vagal. A atropina pode ser usada para reverter o tônus vagal aumentado; contudo, se persistirem o prolongamento AH e o bloqueio AV com ciclos longos de estimulação artificial, é provável que se esteja diante de doença intrínseca do nó AV. O bloqueio de segundo grau tipo II é caracteristicamente infranodal, com frequência no sistema His-Purkinje. O bloqueio abaixo do nó com prolongamento do intervalo HV ou o eletrograma de His sem ativação ventricular (Fig. 275.5) devem ser considerados anormais, a não ser que tenham sido produzidos com estímulos de frequência acelerada ou com intervalos curtos de transmissão com estimulação extra. Muitas vezes é difícil determinar o tipo de bloqueio AV de segundo grau quando se está diante de uma condução 2:1; entretanto, o achado de um eletrograma de feixe de His após cada eletrograma atrial indica que está havendo bloqueio nos sistema de condução distal.

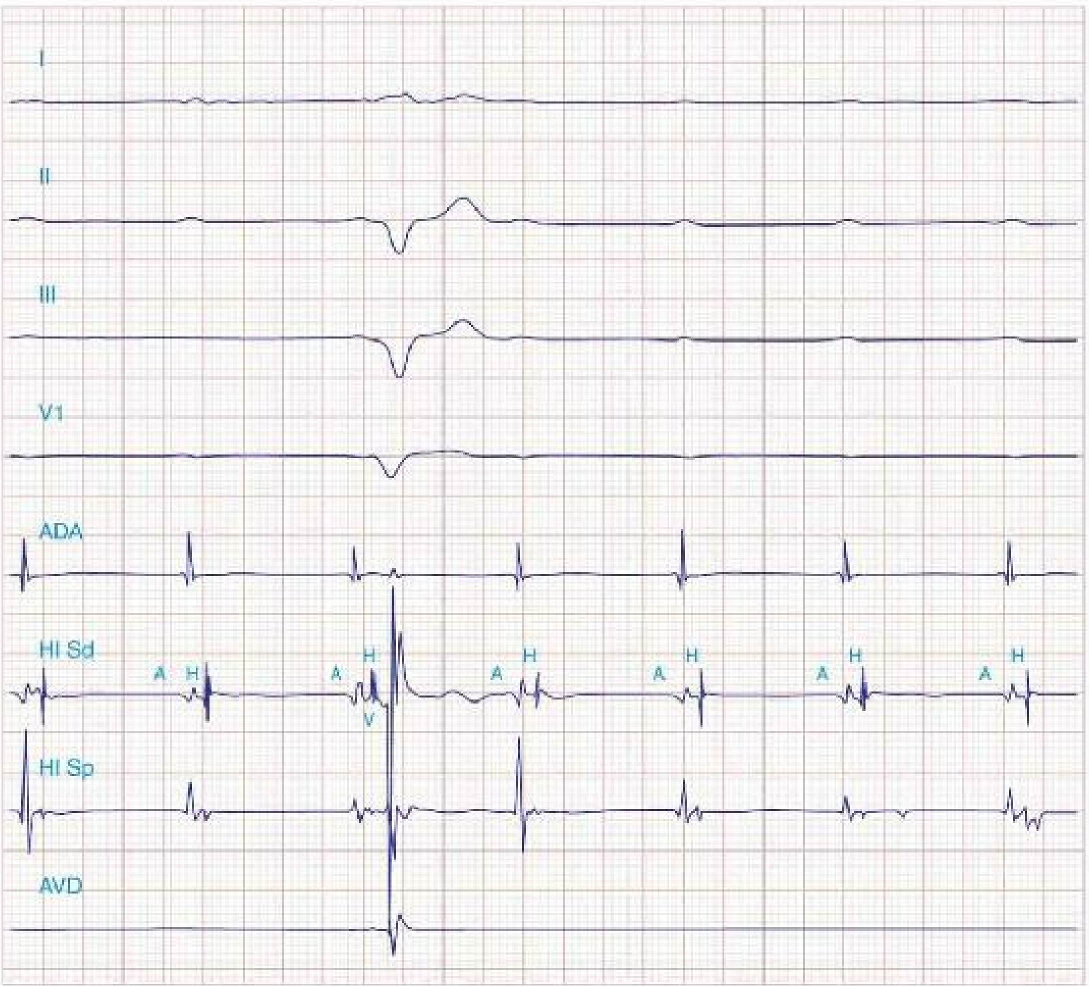

FIGURA 275.5 Bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau abaixo do feixe de His. O intervalo AH é normal e não se altera antes do bloqueio. Os eletrogramas atrial e do feixe de His apresentam registros compatíveis com bloqueio abaixo da junção AV distal. I, II, III e V_1 são derivações do eletrocardiograma de superfície. HISp, HISd e AVD representam os registros elétricos, respectivamente, dos segmentos proximal e distal do feixe de His, e do ápice do ventrículo direito. A, V e H representam os eletrogramas, respectivamente, de átrio, ventrículo e de His nos registros do feixe de His. *(Traçado cortesia do Dr. Joseph Marine; com autorização.)*

No estudo eletrofisiológico, o registro intracardíaco que revela prolongamento da condução pelo sistema His-Purkinje (i.e., prolongamento do intervalo HV) está associado a maior risco de evolução para bloqueios de grau mais avançado e geralmente indica a necessidade de implante de marca-passo. Havendo bloqueio de ramo, o intervalo HV pode explicar a condição do ramo não bloqueado e o prognóstico quanto à evolução para bloqueios de condução mais graves. O prolongamento do intervalo HV nos pacientes com bloqueio de ramo assintomático está associado a maior risco de evolução com bloqueios AV de maior grau. O risco aumenta com intervalos HV maiores, de forma que, nos pacientes com intervalo HV > 100 ms, a incidência anual de bloqueio AV total se aproxima de 10%, indicando a necessidade de marca-passo. Nos pacientes com bloqueio completo adquirido, mesmo se intermitente, o papel dos testes eletrofisiológicos é limitado, sendo o implante de marca-passo quase sempre indicado.

TRATAMENTO BLOQUEIO NA CONDUÇÃO AV

O marca-passo, temporário ou permanente, é a forma mais confiável de tratamento para os pacientes com distúrbios sintomáticos da condução AV. No entanto, é essencial que, em cada caso, sejam feitas considerações sobre possíveis causas reversíveis e a necessidade de suporte temporário para a frequência cardíaca, tendo em vista a condição hemodinâmica do paciente. A correção dos desequilíbrios eletrolíticos e de isquemia, a inibição de tônus vagal excessivo e a suspensão de fármacos com propriedades bloqueadoras do nó AV são medidas que podem aumentar a frequência cardíaca. O tratamento farmacológico adjunto com atropina ou isoproterenol poderá ser útil se o bloqueio estiver no nó AV. Considerando que a maioria dos tratamentos farmacológicos demanda algum tempo para o início dos efeitos e para se tornar efetiva, é possível que haja necessidade do uso de marca-passo temporário. A técnica mais rápida é a que utiliza marca-passo transcutâneo, cujas pás são posicionadas anteriormente sobre o ápice cardíaco (catodo) e posteriormente entre a coluna vertebral e a escápula ou acima do mamilo direito (anodo). Nas situações agudas, o marca-passo transcutâneo é muito efetivo, mas sua permanência é limitada pelo desconforto que provoca no paciente e pela dificuldade de manter em longo prazo a captura do ventrículo em razão das alterações na impedância dos eletrodos. Se o paciente necessitar de mais do que alguns minutos de suporte com marca-passo, deve-se instalar marca-passo temporário transvenoso. O marca-passo temporário pode ser instalado a partir do sistema venoso jugular ou subclávio até alcançar o ventrículo direito, permitindo, se necessário, estimulação estável por muitos dias. Não havendo resolução imediata, o bloqueio da condução em posição distal ao nó AV requer o implante de marca-passo permanente.

MARCA-PASSOS NO DISTÚRBIO DA CONDUÇÃO AV

Não há ensaios randomizados que avaliem a eficácia do uso de marca-passo nos pacientes com bloqueio AV, assim como não existem alternativas terapêuticas confiáveis para o bloqueio AV, sendo que os de alto grau são potencialmente letais. As diretrizes de consenso para uso de marca-passo nos casos de adultos com bloqueio AV adquirido fornecem uma visão geral das situações nas quais o marca-passo seria indicado **(Quadro 275.2)**. O implante de marca-passo deve ser feito em qualquer paciente com bradicardia sintomática e bloqueio AV irreversível de segundo ou terceiro graus, independentemente da causa ou do nível em que ocorra o bloqueio no sistema de condução. Esses sintomas são aqueles diretamente relacionados com a bradicardia e com redução no débito cardíaco ou com o agravamento da insuficiência cardíaca, além de angina ou intolerância a medicamento considerado essencial. O uso de marca-passo nos pacientes assintomáticos com bloqueio AV deve ser individualizado; os casos em que essa terapêutica deve ser considerada são os de pacientes com bloqueio completo adquirido, em particular aqueles com aumento do tamanho do coração; disfunção ventricular esquerda; e frequência cardíaca em vigília ≤ 40 bpm. Os pacientes assintomáticos com bloqueio AV de segundo grau dos dois tipos deverão ser considerados para implante de marca-passo, se for demonstrado que o bloqueio é intra ou infra-His, ou que está associado a complexo QRS alargado. O marca-passo pode ser indicado em pacientes assintomáticos em determinadas condições: naqueles com bloqueio AV de primeiro grau profundo e disfunção ventricular esquerda em que a redução do intervalo AV produza melhora hemodinâmica e em cenários compostos por formas mais leves de retardo na condução AV (bloqueio AV de primeiro grau, retardo na condução intraventricular) que ocorram em pacientes com doenças neuromusculares que tenham predileção pelo sistema de condução, como distrofia miotônica e outras distrofias musculares, além da síndrome de Kearns-Sayre.

QUADRO 275.2 RESUMO DAS DIRETRIZES PARA IMPLANTE DE MARCA-PASSO NO BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (AV) ADQUIRIDO

Classe I

1. Bloqueio AV de terceiro grau ou de alto grau em qualquer nível anatômico associado com:
   a. Bradicardia sintomática
   b. Terapia farmacológica imprescindível que produza bradicardia sintomática
   c. Períodos de assistolia > 3 s ou qualquer ritmo de escape < 40 batimentos/min no período de vigília, ou ritmo de escape com origem abaixo do nó AV
   d. Bloqueio AV pós-operatório para o qual não seja esperada resolução
   e. Ablação por cateter na junção AV
   f. Doenças neuromusculares, como distrofia miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia

muscular fibular, independente da presença de sintomas

2. Bloqueio AV de segundo grau com bradicardia sintomática
3. Bloqueio AV de segundo grau tipo II com complexo QRS alargado com ou sem sintomas
4. Bloqueio AV de segundo ou terceiro graus induzido por exercício na ausência de isquemia
5. Fibrilação atrial com bradicardia e pausas > 5 s

Classe IIa

1. Bloqueio AV de terceiro grau assintomático independente do nível em que ocorra o bloqueio
2. Bloqueio AV de segundo grau tipo II assintomático com um complexo QRS estreito
3. Bloqueio AV de segundo grau tipo II assintomático com o bloqueio dentro ou abaixo do feixe de His no estudo eletrofisiológico
4. Bloqueio AV de primeiro ou segundo graus com sintomas semelhantes aos da síndrome do marca-passo

Classe IIb

1. Bloqueio AV em cenário de uso de medicamento/toxicidade, quando se espera que o bloqueio volte mesmo com a suspensão do fármaco
2. Doenças neuromusculares, como distrofia miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular fibular com qualquer grau de bloqueio AV, independente da presença de sintomas

Classe III

1. Bloqueio AV de primeiro grau assintomático
2. Bloqueio AV de segundo grau tipo 1 assintomático que ocorra no nível do nó AV
3. Bloqueio AV com expectativa de resolução ou com pouca probabilidade de recorrência (doença de Lyme, toxicidade por fármacos)

Fonte: Modificado de AE Epstein et al: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

TERAPIA COM MARCA-PASSO NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

O bloqueio AV no IAM costuma ser transitório, em particular nos de localização inferior. As circunstâncias que indicam o uso de marca-passo nos IAM são bloqueio AV persistente de segundo ou terceiro graus, especialmente quando sintomático, e bloqueio AV transitório de segundo ou terceiro graus associado a bloqueio de ramo **(Quadro 275.3)**. Em geral, o marca-passo não está indicado nos quadros com bloqueio AV transitório na ausência de retardo na condução intraventricular ou na presença de bloqueios fascicular ou AV de primeiro grau que ocorram em pacientes com bloqueio de ramo preexistente. Os bloqueios fasciculares que ocorrem nos pacientes com IAM na ausência de outras formas de bloqueio AV também não necessitam de marca-passo **(Quadros 275.3** e **275.4)**.

QUADRO 275.3 RESUMO DAS DIRETRIZES PARA IMPLANTE DE MARCA-PASSO NO BLOQUEIO DE CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR (AV) NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO (IAM)

Classe I

1. Bloqueio AV de segundo grau persistente no sistema de His-Purkinje com bloqueio bilateral dos ramos ou bloqueio de terceiro grau dentro ou abaixo do feixe de His após IAM
2. Bloqueio AV transitório infranodal de grau avançado (segundo ou terceiro graus) e bloqueio de ramo associado. Se o

local do bloqueio não estiver determinado, talvez seja necessário realizar um estudo eletrofisiológico
3. Bloqueio AV, persistente e sintomático, de segundo ou terceiro graus

Classe IIb

1. Bloqueio AV persistente de segundo ou terceiro graus ao nível do nó AV

Classe III

1. Bloqueio AV transitório na ausência de distúrbios na condução intraventricular
2. Bloqueio AV transitório na presença de bloqueio fascicular anterior esquerdo isolado
3. Bloqueio fascicular anterior adquirido na ausência de bloqueio AV
4. Bloqueio AV persistente de primeiro grau na presença de bloqueio de ramo antigo ou cujo início não seja possível determinar

Fonte: Modificado de AE Epstein et al: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

QUADRO 275.4 INDICAÇÕES PARA IMPLANTE DE MARCA-PASSO NOS BLOQUEIOS CRÔNICOS BIFASCICULAR E TRIFASCICULAR

Classe I
1. Bloqueio AV intermitente de terceiro grau
2. Bloqueio AV de segundo grau tipo II
3. Bloqueio de ramo alternante

Classe IIa
1. Síncope que não se possa demonstrar seja causada por bloqueio AV quando outras causas prováveis (p. ex., taquicardia ventricular) tenham sido afastadas
2. Achado incidental de prolongamento marcado do intervalo HV (> 100 ms) no estudo eletrofisiológico realizado em pacientes assintomáticos
3. Achado incidental no estudo eletrofisiológico de bloqueio infra-His não fisiológico induzido pelo marca-passo

Classe IIb
1. Doenças neuromusculares, como distrofia miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular fibular com qualquer grau de bloqueio fascicular, independente da presença de sintomas, uma vez que pode haver evolução imprevisível para doenças da condução AV

Classe III
1. Bloqueio fascicular sem bloqueio AV e sem sintomas
2. Bloqueio fascicular com bloqueio AV de primeiro grau assintomático

Fonte: Modificado de AE Epstein et al: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

TRATAMENTO COM MARCA-PASSO NOS BLOQUEIOS BIFASCICULAR E TRIFASCICULAR

As formas distais de bloqueio AV podem requerer implante de marca-passo em alguns quadros clínicos. Os pacientes sintomáticos com bloqueio bifascicular ou trifascicular, principalmente aqueles com síncope que não possa ser atribuída a outras causas, devem ser submetidos a implante de marca-passo. Da mesma forma, os pacientes assintomáticos com bloqueio bifascicular ou trifascicular que também apresentem bloqueios intermitentes de terceiro grau e AV de segundo grau do tipo II, ou em alternância com bloqueio de ramo, também têm indicação para marca-passo. Nos pacientes com bloqueio fascicular que estejam realizando estudo eletrofisiológico, as presenças de prolongamento acentuado do intervalo HV ou de bloqueio abaixo do feixe de His nos ciclos mais longos são indicativas da necessidade de implante de marca-passo permanente. Os pacientes com bloqueio fascicular, portadores das doenças neuromusculares previamente descritas, também devem ser submetidos a implante de marca-passo **(Quadro 275.4)**.

SELEÇÃO DO MODO DE ESTIMULAÇÃO DO MARCA-PASSO

Em geral, um modo de estimulação que mantenha a sincronia AV apresenta menos complicações, como síndrome do marca-passo e taquicardia mediada por marca-passo. Esse fato é especialmente verdadeiro nos pacientes mais jovens; contudo, a importância do marca-passo bicameral nos idosos ainda não foi bem estabelecida. Diversos estudos não obtiveram êxito na tentativa de demonstrar alguma diferença na taxa de mortalidade nos pacientes idosos com bloqueio AV tratados com marca-passo unicameral (VVI), quando comparados aos tratados com modo de estimulação bicameral (DDD). Em alguns desses estudos com randomização do modo de estimulação, os riscos de fibrilação atrial crônica e acidente vascular encefálico foram menores com o marca-passo fisiológico. Nos pacientes com ritmo sinusal e bloqueio AV, o aumento muito discreto do risco associado ao implante de marca-passo bicameral parece se justificar considerando-se a possibilidade de evitar as complicações relacionadas com o marca-passo unicameral.

276

Taquiarritmias supraventriculares

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

As taquiarritmias supraventriculares têm origem ou dependem de condução pelo átrio ou nó atrioventricular (AV) para os ventrículos. Em sua maioria, produzem taquicardia com estreitamento do complexo QRS (duração do QRS < 120 ms) característica de ativação ventricular via sistema de Purkinje. O bloqueio da condução nos ramos esquerdo ou direito, ou a ativação dos ventrículos por uma via acessória produz um complexo QRS largo durante taquicardia supraventricular, deve ser diferenciada da taquicardia ventricular **(Cap. 277)**. A taquiarritmia supraventricular pode ser dividida em taquicardia sinusal fisiológica e taquicardia patológica **(Quadro 276.1)**. O prognóstico e o tratamento variam consideravelmente dependendo do mecanismo e da doença subjacente.

A taquicardia supraventricular pode ser breve, denominada *não sustentada,* ou pode ser sustentada com necessidade de intervenção, como cardioversão ou administração de medicamentos, para sua terminação. Os episódios com início e término súbitos são denominados paroxísticos. O termo *taquicardia paroxística supraventricular* (TPSV) refere-se a um grupo de taquicardias, incluindo taquicardia por reentrada nodal AV, taquicardia usando via AV acessória e taquicardia atrial.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sintomas de arritmia supraventricular variam dependendo de frequência, duração, cardiopatia associada e comorbidades e incluem palpitação, dor torácica, dispneia, redução da resistência aos esforços e, por vezes, síncope. Raramente, uma arritmia supraventricular desencadeia parada cardíaca em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou cardiopatia grave, como miocardiopatia hipertrófica.

O diagnóstico requer realização de eletrocardiograma (ECG) no momento dos sintomas. Em caso de arritmia transitória, indica-se registro ambulatorial de ECG **(Quadro 277.1)**. O teste com esforço é útil para avaliar sintomas relacionados com exercício. Às vezes há indicação de estudo eletrofisiológico invasivo para provocar a arritmia com estimulação, confirmar o mecanismo e, com frequência, proceder à ablação com cateter.

QUADRO 276.1 **TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR**

I. Taquicardia sinusal fisiológica

Característica definidora: mecanismo sinusal normal desencadeado por esforço, estresse ou doença concomitante **(Quadro 276.2)**

II. Taquicardia supraventricular patológica

A. Taquicardia com origem no átrio

Característica definidora: a taquicardia persiste a despeito de batimentos não conduzidos aos ventrículos, indicando que o nó AV não está participando do circuito da taquicardia

1. Taquicardia sinusal inapropriada

Característica definidora: taquicardia com origem em nó sinusal normal que ocorre sem fator desencadeante identificável ou como resultado de disfunção na regulação autonômica

2. Taquicardia atrial focal

***Característica definidora*: taquicardia atrial regular com onda p definida; pode ser sustentada, não sustentada, paroxística ou incessante.** Ocorrem sítios de origem ao longo de anéis valvares dos átrios esquerdo e direito, em veias pulmonares, na musculatura dos seios coronarianos e na veia cava superior

3. *Flutter* atrial – taquicardias atriais macrorreentrantes

Característica definidora: a reentrada organizada produz atividade atrial organizada, comumente encontrada na forma de ondas de *flutter* em dente de serrote com frequências em geral acima de 200 bpm

a. *Flutter* atrial comum

i. Reentrada atrial direita paralela ao anel da tricúspide e dependente da condução pelo istmo entre a veia cava inferior e o anel tricúspide

1. Sentido anti-horário (visto a partir da face ventricular)
2. Sentido horário

b. *Flutter* atrial atípico

i. Em geral causado por reentrada no átrio esquerdo ou direito associada a cicatrizes normalmente por cirurgia ou ablação por cateter para fibrilação atrial, mas podendo ser idiopática

4. Fibrilação atrial

Característica definidora: atividade elétrica acelerada e caótica com frequência ventricular variável; a arritmia sustentada mais observada em adultos mais velhos

5. Taquicardia atrial multifocal

Característica definidora: múltiplas ondas p isoladas com frequência encontradas em pacientes com doença pulmonar durante crises de agravamento da insuficiência respiratória

B. Taquicardia por reentrada no nó AV

Característica definidora: taquicardia regular paroxística com onda P visíveis ao final do complexo QRS ou de todo não visíveis; a taquicardia paroxística mais encontrada em adultos jovens saudáveis; mais comum em mulheres

C. Taquicardias associadas a vias atrioventriculares acessórias

a. Taquicardia por reentrada AV ortodrômica

Característica definidora: taquicardia paroxística sustentada semelhante à reentrada pelo nó AV; durante ritmo sinusal, evidências de pré-excitação ventricular podem estar presentes (síndrome de Wolff-Parkinson-White) ou ausentes (via acessória oculta)

b. Taquicardia com pré-excitação

Característica definidora: taquicardia com QRS amplo e morfologia do QRS semelhante à TV

1. Reentrada AV antidrômica – taquicardia paroxística regular
2. Fibrilação atrial com pré-excitação – complexo amplo irregular, ou taquicardia com complexo amplo de forma intermitente, algumas vezes com frequências perigosamente altas acima de 250/min
3. Taquicardia ou *flutter* atrial com pré-excitação

Abreviações: AV, atrioventricular; TV, taquicardia ventricular.

Taquicardia sinusal fisiológica O nó sinusal é formado por um grupo de células dispersas na face superior da crista muscular espessa, conhecida como crista terminal, onde a parede atrial lisa posterior derivada do seio venoso se encontra com a parte anterior trabeculada do átrio direito **(Fig. 276.1)**. As ondas p sinusais são caracterizadas no plano frontal por desvio do eixo inferiormente e para a esquerda, com ondas p positivas nas derivações II, III e aVF, uma onda p negativa em aVR, e uma onda p inicialmente bifásica em V1. O ritmo sinusal normal tem frequência que varia entre 60 e 100 batimentos/min (bpm). A taquicardia sinusal (> 100 bpm) normalmente ocorre em resposta à estimulação simpática e suspensão vagal, a partir das quais a frequência de despolarização espontânea do nó sinusal aumenta e o foco de ativação mais precoce no nó costuma ser desviado à esquerda e para mais próximo da face septal superior da crista terminal, produzindo, assim, ondas p mais altas nas derivações dos membros inferiores quando comparadas às do ritmo sinusal normal.

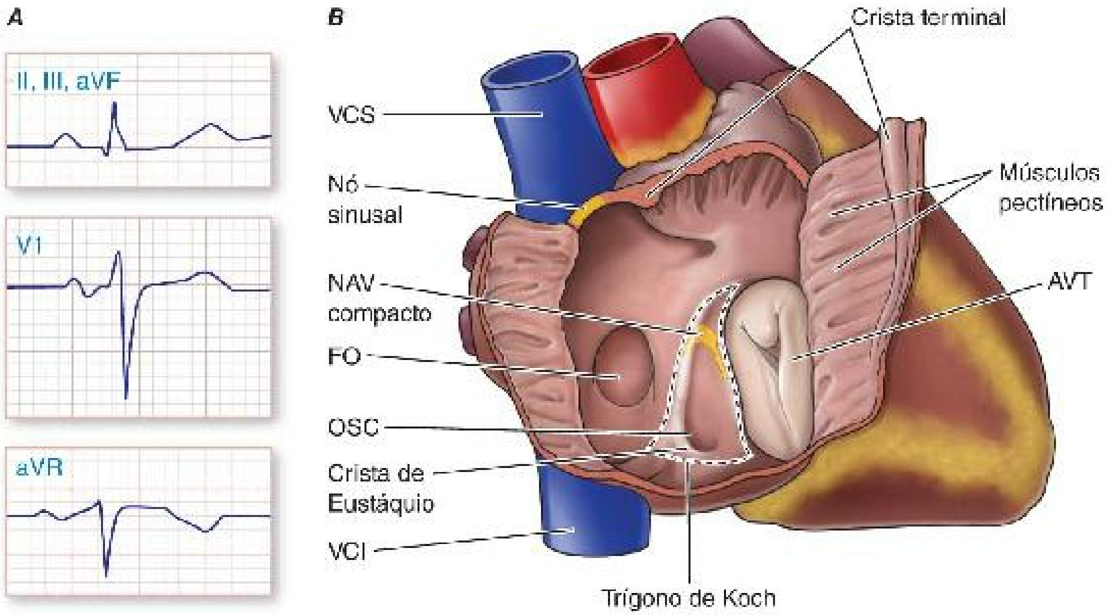

FIGURA 276.1 Anatomia atrial pertinente ao ritmo sinusal normal e à taquicardia supraventricular. ***A.*** Morfologia típica da onda P do ritmo sinusal em eletrocardiograma padrão de 12 derivações. Observam-se onda P positiva nas derivações II, III e aVF; onda P bifásica e inicialmente positiva em V_1; e onda P negativa em aVR. ***B.*** Anatomia atrial direita observada a partir da visão lateral direita com a parede lateral aberta para visualizar o septo. AVT, anel da valva tricúspide; FO, fossa oval; NAV, nó atrioventricular; OSC, óstio do seio coronariano; VCI, veia cava inferior; VCS, veia cava superior.

A taquicardia sinusal é considerada fisiológica quando ocorre como resposta apropriada a exercício, estresse ou enfermidade. A taquicardia sinusal pode ser difícil de distinguir da taquicardia atrial focal (ver adiante) que se origine de um foco próximo do nó sinusal. A presença de fator desencadeante (como esforço) e aumento e redução graduais na frequência favorecem a possibilidade de taquicardia sinusal, enquanto início e suspensão abruptos favorecem a hipótese de taquicardia atrial. A distinção pode ser difícil de fazer e, às vezes, requer monitoramento extensivo com ECG ou mesmo estudo eletrofisiológico invasivo. O tratamento da taquicardia sinusal fisiológica visa ao quadro subjacente **(Quadro 276.2)**.

QUADRO 276.2 **CAUSAS COMUNS DE TAQUICARDIA SINUSAL FISIOLÓGICA**

1. Exercício físico
2. Quadro agudo febril, infecção, dor
3. Hipovolemia, anemia
4. Hipertireoidismo
5. Insuficiência respiratória
6. Medicamentos com ação simpatomimética, vagolítica ou vasodilatadora, como albuterol, teofilina, antidepressivos tricíclicos, nifedipina, hidralazina
7. Feocromocitoma

Taquicardia sinusal não fisiológica A *taquicardia sinusal inapropriada* é um quadro incomum no qual a frequência sinusal aumenta espontaneamente em repouso ou desproporcionalmente ao esforço ou estresse fisiológico. Os indivíduos afetados em geral são do sexo feminino e têm entre 30 e 40 anos de idade. Fadiga, tontura e mesmo síncope podem acompanhar palpitações, as quais podem ser incapacitantes. São comuns sintomas adicionais, como dor torácica, cefaleia e distúrbios gastrintestinais. Deve ser feita distinção da taquicardia sinusal apropriada e da taquicardia atrial focal, como discutido anteriormente. É comum a confusão diagnóstica entre taquicardia sinusal fisiológica e transtorno de ansiedade. A terapia com frequência não é efetiva ou é mal tolerada. A titulação cuidadosa de β-bloqueadores e/ou bloqueadores do canal de cálcio pode reduzir os sintomas. A clonidina e os inibidores da recaptação de serotonina também têm sido usados. A ivabradina, que bloqueia a corrente I_f causando despolarização do nó sinusal, é um agente promissor, mas não está aprovada para uso nos Estados Unidos (EUA). A ablação do nó sinusal com cateter tem sido usada, mas em longo prazo o controle dos sintomas costuma ser insuficiente e frequentemente deixa indivíduos jovens com marca-passo permanente.

A taquicardia sinusal sintomática com hipotensão postural é denominada *síndrome de taquicardia ortostática postural* (STOP). Os sintomas em geral são similares àqueles de pacientes com taquicardia sinusal inapropriada. A STOP algumas vezes é causada por disfunção autonômica que se segue a quadro viral e pode se resolver espontaneamente em 3-12 meses. Expansão volumétrica com suplementação de sal, fludrocortisona oral, meias elásticas e a α-agonista midodrina são medidas úteis. Também foi preconizado o treinamento com exercícios para melhora dos sintomas.

Taquicardia atrial focal A taquicardia atrial (TA) focal pode ser causada por automaticidade anormal, automaticidade por gatilho ou por pequeno circuito de reentrada restrito ao átrio ou tecido atrial com extensão a veia pulmonar, seio coronariano ou veia cava. Pode ser sustentada, não sustentada, paroxística ou incessante. A TA focal responde por cerca de 10% dos casos de TPSV encaminhados para ablação por cateter. A TA não sustentada costuma ser observada nos registros de ECG de 24 horas e a prevalência aumenta com a idade. A taquicardia ocorre na ausência de cardiopatia estrutural ou pode estar associada a qualquer forma de doença cardíaca que afete o átrio. A estimulação simpática é um fator promotor e a TA pode ser sinal de enfermidade subjacente. A TA com bloqueio AV pode ocorrer em caso de intoxicação digitálica. Os sintomas são semelhantes aos de outras taquicardias supraventriculares (TSVs). A TA incessante pode causar miocardiopatia induzida por taquicardia.

A TA normalmente se apresenta como uma TSV com condução AV 1:1 ou com bloqueio AV que pode ser de condução do tipo Wenckebach ou bloqueio fixo (p. ex., 2:1 ou 3:1). Como não depende da condução pelo nó AV, a TA não termina com bloqueio AV e a frequência atrial não é afetada, o que distingue a TA da maioria das TSVs dependentes do nó AV, como reentrada pelo nó AV e reentrada AV usando via acessória (ver adiante). As presenças de fase de aquecimento acelerada depois do início ou de fase de atenuação antes do término também favorecem a hipótese de TA em detrimento de TSV dependente do nó AV. As ondas P costumam ser discretas, com um segmento isoelétrico interveniente, em contraste com o *flutter* atrial e a TA macrorreentrante (ver adiante). Quando há condução 1:1 para os ventrículos, a arritmia se parece com a taquicardia sinusal, tipicamente com intervalo P-R mais curto do que o intervalo R-P **(Fig. 276.2)**. É possível fazer distinção com a taquicardia sinusal pela morfologia da onda p, que geralmente difere das ondas p sinusais dependendo da localização do foco. A TA focal tende a se originar em áreas de anatomia atrial complexa, como crista terminal, anel valvar, septo atrial e músculo atrial estendendo-se ao longo das veias torácicas cardíacas (veia cava superior, seio coronariano e veias pulmonares) **(Fig. 276.3)**, e a localização muitas vezes pode ser estimada pela morfologia da onda P. A TA com origem no átrio direito tem morfologia de onda P positiva na derivação I e bifásica em V_1. A TA com origem no septo atrial com frequência apresenta menor duração da onda P em comparação com o ritmo sinusal. A TA com origem no átrio esquerdo geralmente apresenta onda P monofásica e positiva em V_1. A TA que se origina em localizações atriais superiores, como veia cava superior ou veias pulmonares superiores, será positiva nas derivações de membros inferiores II, III e aVF, enquanto as localizações mais inferiores, como óstio do seio coronariano, inscreverão ondas P negativas nas mesmas derivações. Contudo, quando o foco se encontra no aspecto superior da crista terminal, próximo do nó sinusal, a onda p será semelhante à da taquicardia sinusal. O início e a terminação abruptos favorecem a TA em detrimento da taquicardia sinusal. Dependendo da frequência atrial, a onda P pode ocorrer sobre a onda t ou, em caso de condução 2:1, coincidir com o QRS. Manobras que aumentem o bloqueio AV, como massagem do seio carotídeo, manobra de Valsalva, ou administração de agentes bloqueadores do nó AV, como a adenosina, são úteis para a criação de bloqueio AV que exponha a onda p (Fig. 276.4).

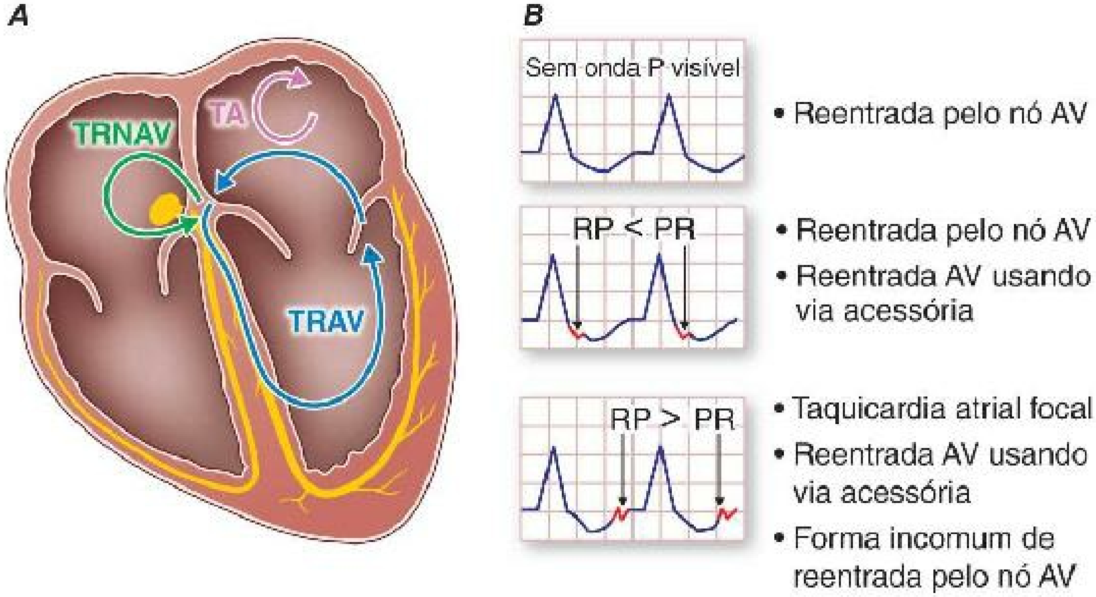
A
TRNAV
TA
TRAV
B
Sem onda P visível
• Reentrada pelo nó AV
RP < PR
• Reentrada pelo nó AV
• Reentrada AV usando via acessória
RP > PR
• Taquicardia atrial focal
• Reentrada AV usando via acessória
• Forma incomum de reentrada pelo nó AV

FIGURA 276.2 Mecanismos comuns subjacentes à taquicardia supraventricular paroxística e relações R-P características. ***A.*** Esquema mostrando corte de quatro câmaras do coração com nó atrioventricular e fibras de condução especializada (His-Purkinje) *em amarelo*. Taquicardia atrial (TA; *circuito em vermelho*) totalmente restrita ao tecido atrial. Na taquicardia por reentrada no nó atrioventricular (TRNAV; *circuito em verde*) há utilização do nó atrioventricular (AV) e perinodal. Na taquicardia por reentrada atrioventricular (TRAV; *circuitos em azul*) há utilização de tecido atrial e ventricular, via acessória, nó AV e fibras de condução especializadas (His-Purkinje) como parte do circuito de reentrada. ***B.*** Relação típica entre onda p e QRS, comumente descrita como relação R-P para P-R para os diferentes mecanismos de taquicardia.

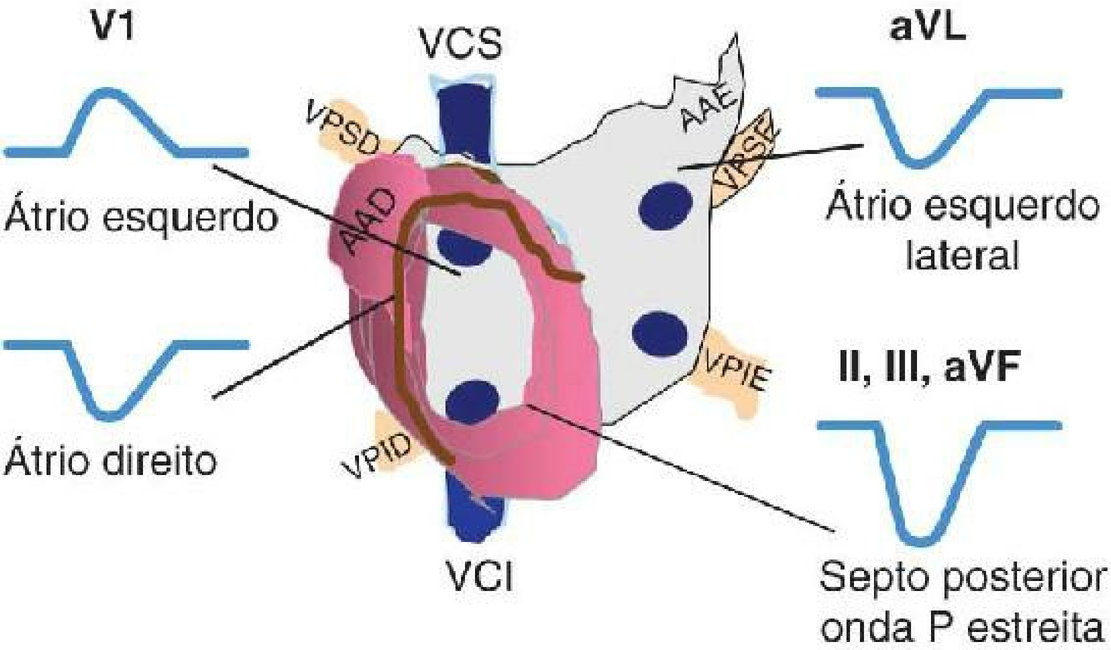
V1
Átrio esquerdo
Átrio direito
VCS
VPSD
AAD
VPID
VCI
AAE
VPSE
VPIE
aVL
Átrio esquerdo lateral
II, III, aVF
Septo posterior onda P estreita

FIGURA 276.3 Localização do foco de taquicardia atrial focal estimada pela morfologia da onda P. AAD, apêndice atrial direito; AAE, apêndice atrial esquerdo; VCI, veia cava inferior; VCS, veia cava superior; VPID, veia pulmonar inferior direita; VPIE, veia pulmonar inferior esquerda; VPSD, veia pulmonar superior direita; VPSE, veia pulmonar superior esquerda.

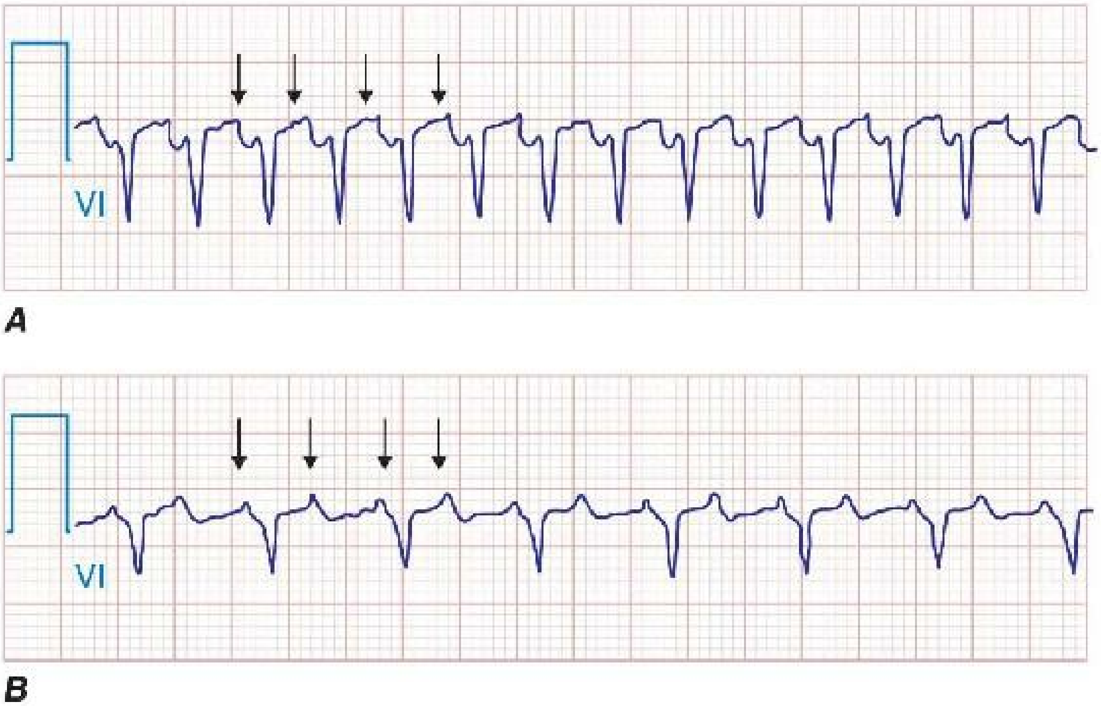

FIGURA 276.4 Taquicardia atrial (TA) com condução atrioventricular (AV) 1:1 e 2:1. As *setas* indicam ondas p. ***A.*** TA com relação AV 1:1 e R-P > P-R. ***B.*** Mesma TA com relação AV 2:1 após administração de agente bloqueador do nó AV. *(Adaptada de*

F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878–1900.)

O tratamento da TA sustentada de instalação súbita é o mesmo da TPSV (ver adiante), mas a resposta ao tratamento farmacológico é variável, provavelmente dependendo do mecanismo. Para a TA causada por reentrada, a administração de adenosina ou o uso de manobras vagais pode aumentar transitoriamente o bloqueio AV sem encerrar a taquicardia. Algumas TAs são revertidas com uma dose suficiente de adenosina, o que é consistente com mecanismo de gatilho. A cardioversão pode ser efetiva em alguns casos, mas fracassar em outros, o que sugere aumento da automaticidade como mecanismo. Os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio podem reduzir a frequência ventricular aumentando o bloqueio AV, o que talvez melhore a tolerância às arritmias. Possíveis fatores desencadeantes e enfermidades intercorrentes devem ser investigados e corrigidos. Cardiopatias subjacentes devem ser consideradas e excluídas.

Para pacientes com episódios recorrentes, os β-bloqueadores, os bloqueadores do canal de cálcio diltiazem ou verapamil, e os antiarrítmicos, como flecainida, propafenona, disopiramida, sotalol e amiodarona, podem ser efetivos, mas as possíveis toxicidades e efeitos adversos frequentemente determinam evitar o uso desses agentes **(Quadros 276.3, 276.4 e 276.5)**. A ablação por cateter com alvo no foco da TA é efetiva em mais de 80% dos pacientes e é recomendada em caso de TA recorrente sintomática quando os medicamentos não são bem-sucedidos ou não estão indicados, ou em caso de TA incessante causando miocardiopatia induzida por taquicardia.

QUADRO 276.3 **AGENTES ANTIARRÍTMICOS COMUMENTE USADOS – VARIAÇÃO DA DOSE INTRAVENOSA/INDICAÇÃO PRIMÁRIA**

Fármaco	Dose de ataque	Manutenção	Indicação principal	Classe[a]
Adenosina	6 a 18 mg (bolo rápido)	N/A	Reversão de TSV reentrante que envolva o nó AV	—
Amiodarona	15 mg/min durante 10 min, 1 mg/min por 6 h	0,5 a 1 mg/min	FA, FLA, TSV, TV/FV	III
Digoxina	0,25 mg a cada 2 h até um total de 1,0 mg	0,125-0,25 mg/dia	Controle da frequência para FA/FLA	—
Diltiazem	0,25 mg/kg ao longo de 3 a 5 min (máx. 20 mg)	5 a 15 mg/h	TSV, controle da frequência para FA/FLA	IV
Esmolol	500 µg/kg ao longo de 1 min	50 µg/kg/min	Controle da frequência para FA/FLA	II
Ibutilida	1 mg ao longo de 10 min nos pacientes acima de 60 kg	N/A	Reversão de FA/FLA	III
Lidocaína	1 a 3 mg/kg a 20 a 50 mg/min	1 a 4 mg/min	TV	IB

Metoprolol	Três doses de 5 mg administrados ao longo de 3 a 5 min	1,25 a 5 mg a cada 6 h	TSV, controle da frequência na FA; TV induzida por exercício; QT longo	II
Procainamida	15 mg/kg ao longo de 60 min	1 a 4 mg/min	Reverter/prevenir FA/TV	IA
Quinidina	6 a 10 mg/kg a 0,3 a 0,5 mg/kg/min	N/A	Reverter/prevenir FA/TV	IA
Verapamil	5 a 10 mg ao longo de 3 a 5 min	2,5 a 10 mg/h	TSV, controle da frequência na FA	IV

[a] Classificação dos antiarrítmicos: classe I, agentes que primariamente bloqueiam a corrente de entrada de sódio; classe IA, agentes que também prolongam a duração do potencial de ação; classe II, agentes simpaticolíticos; classe III, agentes que primariamente prolongam a duração do potencial de ação; classe IV, bloqueadores do canal de cálcio.
Abreviações: AV, atrioventricular; FA, fibrilação atrial; FLA, *flutter* atrial; FV, fibrilação ventricular; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular; N/A, não aplicável.

QUADRO 276.4 ANTIARRÍTMICOS COMUMENTE USADOS: DOSE CRÔNICA POR VIA ORAL/INDICAÇÕES PRINCIPAIS

Fármaco	Dosagem oral (mg), manutenção	Meia-vida (h)	Via(s) primária(s) de metabolismo/eliminação	Indicação mais comum	Classe[a]
Acebutolol	200 a 400 a cada 12 h	6-7	Renal/hepática	Controle da frequência na FA/TSV QT longo/TV VSVD	II
Amiodarona	100 a 400 ao dia	40 a 55 dias	Hepática	Prevenção de FA/TV	III[b]
Atenolol	25 a 100 ao dia	6-9	Renal	Controle da frequência na FA/TSV QT longo/TV VSVD	II
Digoxina	0,125 a 0,25 ao dia	38-48	Renal	Controle de frequência na FA	—
Diltiazem	30 a 60 a cada 6 h	3-4,5	Hepática	Controle da frequência na FA/TSV	IV
Disopiramida	100 a 300 a cada 6 a 8 h	4-10	50% renal/hepática	Prevenção de FA/TSV	Ia
Dofetilida	0,125 a 0,5 a cada 12 h	10	Renal	Prevenção de FA	III
Dronedarona	400 a cada 12 h	13-19	Hepática	Prevenção de FA	IIIb
Flecainida	50 a 200 a cada 12 h	7-22	75% hepática/renal	Prevenção de FA/TSV/TV	Ic
Metoprolol	25 a 100 a cada 6 h	3-8	Hepática	Controle da frequência na FA/TSV QT longo/TV VSVD	II
Mexiletina	150 a 300 a cada 8 a 12 h	10-14	Hepática	Prevenção de TV	Ib
Nadolol	40 a 240 ao dia	10-24	Renal	Mesma do metoprolol	II
Propafenona	150 a 300 a cada 8 h	2-8	Hepática	Prevenção de FA/TSV/TV	Ic
Quinidina	300 a 600 a cada 6 h	6-8	75% hepática/renal	Prevenção de FA/TSV/TV	Ia

Sotalol	80 a 160 a cada 12 h	12	Renal	Prevenção de FA/TV	III
Verapamil	80 a 120 a cada 6 a 8 h	4,5-12	Hepática/renal	Controle da frequência na FA/TV VSVD TV VE idiopática	IV

[a]Classificação dos antiarrítmicos: classe I, agentes que primariamente bloqueiam a entrada de sódio; classe II, agentes simpaticolíticos; classe III, agentes que primariamente prolongam a duração do potencial de ação; classe IV, bloqueadores dos canais de cálcio.

[b]A amiodarona e a dronedarona são agrupadas na classe III, mas ambas possuem propriedades das classes I, II e IV.

Abreviações: FA, fibrilação atrial; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular; VE, ventrículo esquerdo; VSVD, via de saída do ventrículo direito.

QUADRO 276.5 TOXICIDADES COMUNS E PRÓ-ARRÍTMICAS DOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Droga	Possível toxicidade pró-arrítmica	Toxicidades comuns
Amiodarona	Bradicardia sinusal, bloqueio AV, aumento do limiar de desfibrilação. Raras: QT longo e *torsades de pointes*, TV lenta incessante em caso de cardiopatia	Tremor, neuropatia periférica, fibrose ou inflamação pulmonar, hipo e hipertireoidismo, hepatite, fotossensibilidade
Adenosina	Pausas profundas transitórias, fibrilação atrial	Tosse, rubor, dor torácica, ansiedade
Digoxina	Bloqueio AV, taquicardia fascicular, ritmo juncional acelerado, taquicardia atrial com bloqueio AV	Anorexia, náuseas, vômitos, alterações visuais
Disopiramida	QT longo e *torsades de pointes*, resposta ventricular de 1:1 ao *flutter* atrial	Efeitos anticolinérgicos, retenção urinária aguda (sexo masculino), inotropismo negativo
Dofetilida	QT longo e *torsades de pointes*	Náusea
Dronedarona	Bradiarritmias e bloqueio AV, QT longo e *torsades de pointes* (raro)	Intolerância gastrintestinal, agravamento de insuficiência cardíaca
Flecainida	Resposta ventricular de 1:1 ao *flutter* atrial; aumento do risco de taquicardias ventriculares nos pacientes com cardiopatia estrutural; bradicardia sinusal	Tontura, náuseas, cefaleia, redução da contratilidade do miocárdio
Ibutilida	QT longo e *torsades de pointes*	Náusea
Lidocaína	TV lenta em alguns pacientes com cardiopatia estrutural	Tontura, confusão, *delirium*, convulsão, coma
Mexiletina	TV lenta em pacientes com cardiopatia estrutural	Ataxia, tremor, distúrbios da marcha, exantema, náuseas
Procainamida	QT longo e *torsades de pointes*, aceleração da frequência ventricular com FA ou *flutter*	Síndrome tipo lúpus eritematoso (mais comum nos acetiladores lentos), anorexia, náusea, neutropenia
Propafenona	Resposta ventricular de 1:1 ao *flutter* atrial; aumento do risco de taquicardias ventriculares nos pacientes com cardiopatia estrutural; bradicardia sinusal	Distúrbios do paladar, dispepsia, náusea, vômitos
Quinidina	QT longo e *torsades de pointes*, aceleração da frequência ventricular com FA ou *flutter*	Diarreia, náusea, vômitos, cinchonismo, trombocitopenia
Sotalol	QT longo e *torsades de pointes*	Hipotensão, broncospasmo por efeito β-bloqueador

Abreviações: AV, atrioventricular; FA, fibrilação atrial; TV, taquicardia ventricular.

Taquicardia atrioventricular por reentrada nodal A taquicardia por reentrada no nó AV (TRNAV) é a forma mais comum de TPSV, representando cerca de 60% dos casos encaminhados para ablação por cateter. Manifesta-se mais comumente entre 20 e 40 anos de idade, com frequência em mulheres. Costuma ser bem tolerada, mas as taquicardias de alta frequência, particularmente em idosos, pode causar angina, edema pulmonar, hipotensão ou síncope. Em geral, não está associada à cardiopatia estrutural.

O mecanismo é a reentrada envolvendo o nó AV e provavelmente o átrio perinodal, possibilitada pela existência de múltiplas vias de condução do átrio para o nó AV **(Fig. 276.5)**. Na sua forma mais comum, uma via de condução lenta do nó AV se estende desde o nó AV, compacto próximo ao feixe de His, em direção inferior acompanhando o anel tricúspide, em posição adjacente à abertura do seio coronariano. A onda frontal de reentrada se propaga para cima por essa via lenta até o nó AV compacto para, então, sair pela via rápida no alto do nó AV. O caminho de volta para a via lenta completando o circuito não está definido. O tempo de condução entre a região do nó AV compacto e o átrio é semelhante àquele entre o feixe de His e os ventrículos, de forma que a ativação atrial ocorre mais ou menos junto à ativação ventricular. Consequentemente, a onda p é inscrita durante, pouco antes ou pouco depois do QRS e pode ser difícil de distinguir. Com frequência a onda P é identificada ao final do complexo QRS na forma de um pseudo-r′ na derivação V_1 e na forma de pseudo-ondas S em II, III e aVF **(Fig. 276.5*A*)**. A frequência varia com o tônus simpático. As contrações atrial e ventricular simultâneas resultam em contração atrial contra uma valva tricúspide fechada o que produz ondas a em canhão visíveis no pulso venoso jugular e que os pacientes frequentemente percebem como uma sensação de agitação no pescoço. A elevação da pressão venosa também pode levar a liberação de peptídeos natriuréticos que causam diurese após a taquicardia. Com menor frequência, o circuito de reentrada pelo nó AV gira para o sentido oposto e dá origem a uma taquicardia com intervalo R-P mais longo que o P-R, semelhante ao que ocorre na TA. A onda p terá a morfologia indicada anteriormente e, diferentemente das TAs, as manobras ou medicamentos que produzem bloqueio AV revertem a arritmia.

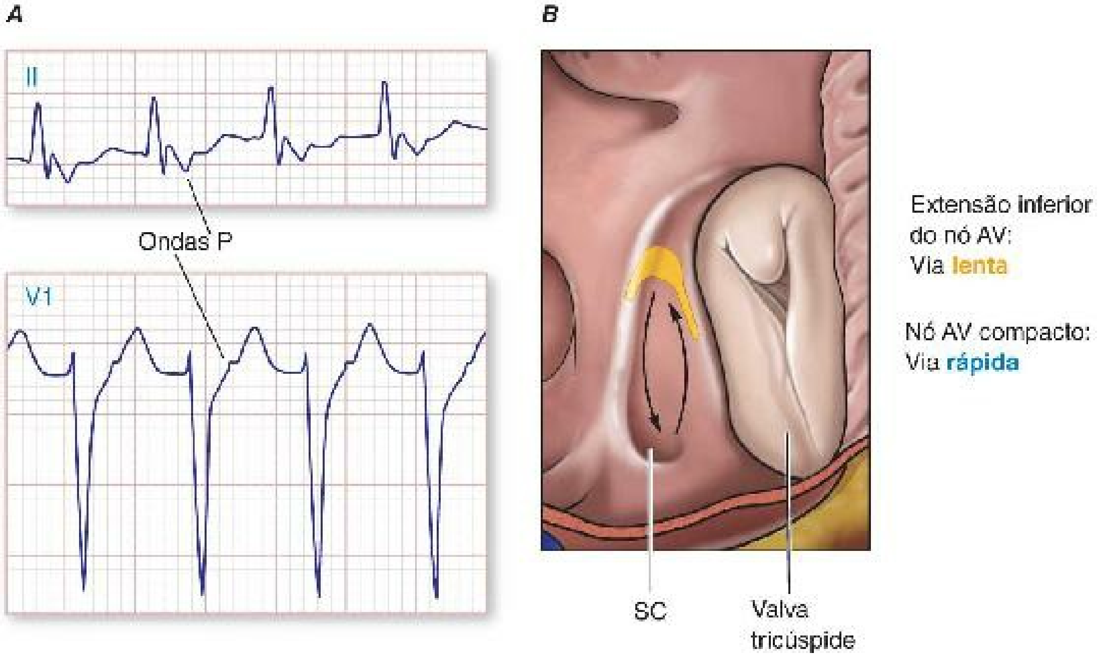

FIGURA 276.5 Reentrada pelo nó atrioventricular (AV). ***A.*** Estão representadas as derivações II e V_1. Ondas P visíveis ao final do complexo QRS, negativas em II e podendo dar a impressão de ondas S nas derivações dos membros inferiores II, III e aVF e de R' em V_1. ***B.*** Versão estilizada do circuito de reentrada pelo nó AV no interior do trígono de Koch (Fig. 276.1) envolvendo o nó AV e suas extensões ao longo do tecido atrial perinodal. SC, seio coronariano.

O tratamento agudo é o mesmo descrito para TPSV (discutido adiante). A indicação de tratamento permanente depende da gravidade dos sintomas e da frequência dos episódios. Para muitos pacientes é suficiente que sejam tranquilizados e instruídos sobre a realização da manobra de Valsalva para reverter os episódios. Tem-se indicado a administração por via oral de β-bloqueador, verapamil ou diltiazem no início de um episódio para facilitar a reversão. O tratamento crônico com esses medicamentos ou com flecainida é uma opção caso haja indicação de terapia profilática. Recomenda-se ablação por cateter da via lenta do nó AV para os pacientes com episódios recorrentes ou graves ou quando a terapia medicamentosa não é efetiva ou não é tolerada ou desejada pelo paciente. A ablação por cateter é curativa em mais de 95% dos pacientes. O principal risco é bloqueio cardíaco a requerer implante de marca-passo permanente, o que ocorre em menos de 1% dos pacientes.

Taquicardia juncional A taquicardia juncional ectópica (TJE) é causada por automaticidade no interior do nó AV. É rara em adultos e encontrada com maior frequência na forma de taquicardia incessante em crianças, muitas vezes no período perioperatório de cirurgia para cardiopatia congênita. Apresenta-se como taquicardia com QRS estreito, em geral com bloqueio ventriculoatrial, a ponto de ocorrer dissociação AV. A TJE pode ocorrer como uma manifestação de tônus adrenérgico aumentado e pode ser encontrada após a administração de isoproterenol. Também pode ocorrer por breve período após ablação de TRNAV.

O *ritmo juncional acelerado* é um ritmo automático juncional entre 50 e 100 bpm. A instalação pode ocorrer com aceleração gradual da frequência, sugerindo um foco automático, ou após contração ventricular prematura, sugerindo um foco de automaticidade por gatilho. A condução VA geralmente está presente, com morfologia e localização no tempo da onda p semelhantes à TRNAV lenta.

VIAS ACESSÓRIAS E SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Vias acessórias (VAs) ocorrem em 1 a cada 1.500-2.000 indivíduos e estão associadas a diversas arritmias, incluindo TPSV, taquicardias com complexo largo e, raramente, morte súbita. A maioria dos pacientes tem coração estruturalmente normal, mas as VAs estão associadas à anomalia de Ebstein da valva tricúspide e a algumas formas de miocardiopatia hipertrófica, incluindo mutações no gene *PRKAG2*, doença de Danon e doença de Fabry.

As VAs são conexões anormais que permitem a condução entre átrio e ventrículo por meio do anel AV **(Fig. 276.6)**. Estão presentes desde o nascimento e são causadas por partição incompleta de átrio e ventrículo nos anéis fibrosos AV. Ocorrem no anel valvar AV ou no septo, com maior frequência entre o átrio esquerdo e a parede livre do ventrículo esquerdo, seguida pelas localizações posterosseptal, parede livre direita e anterosseptal. Se a VA conduz do átrio para o ventrículo (anterógrada) com tempo de condução mais curto do que o nó AV e o feixe de His, então os ventrículos ficam pré-excitados no ritmo sinusal e o ECG irá revelar intervalo P-R curto (< 0,12s), porção inicial do QRS indistinta (onda delta) e prolongamento do QRS em razão de condução lenta por meio de ativação direta do miocárdio ventricular pela VA **(Fig. 276.6*A*)**. A morfologia do QRS e da onda delta é determinada pela localização da VA **(Fig. 276.7)** e pelo grau de fusão entre as ondas frontais de excitação com origem na condução pelo nó AV e a condução pela VA. As vias do lado direito pré-excitam o ventrículo direito, produzindo um configuração do tipo bloqueio do ramo esquerdo na derivação V_1, e com frequência observa-se pré-excitação em razão da proximidade relativamente alta entre VA e nó sinusal **(Fig. 276.7)**. As vias do lado esquerdo pré-excitam o ventrículo esquerdo e podem produzir uma configuração do tipo bloqueio do ramo direito na derivação V_1 e uma onda delta negativa em aVL, indicando despolarização inicial da parte lateral do ventrículo esquerdo, o que pode ser confundido com ondas q em caso de infarto da parede lateral **(Fig. 276.7)**. A pré-excitação por VA na superfície diafragmática do coração, normalmente na região parasseptal, produz ondas delta negativas em III e aVF, semelhantes às ondas q do infarto de parede inferior **(Fig.**

276.7). A pré-excitação pode ser intermitente e desaparecer durante exercício, uma vez que a condução pelo nó AV se acelera e assume totalmente a ativação ventricular.

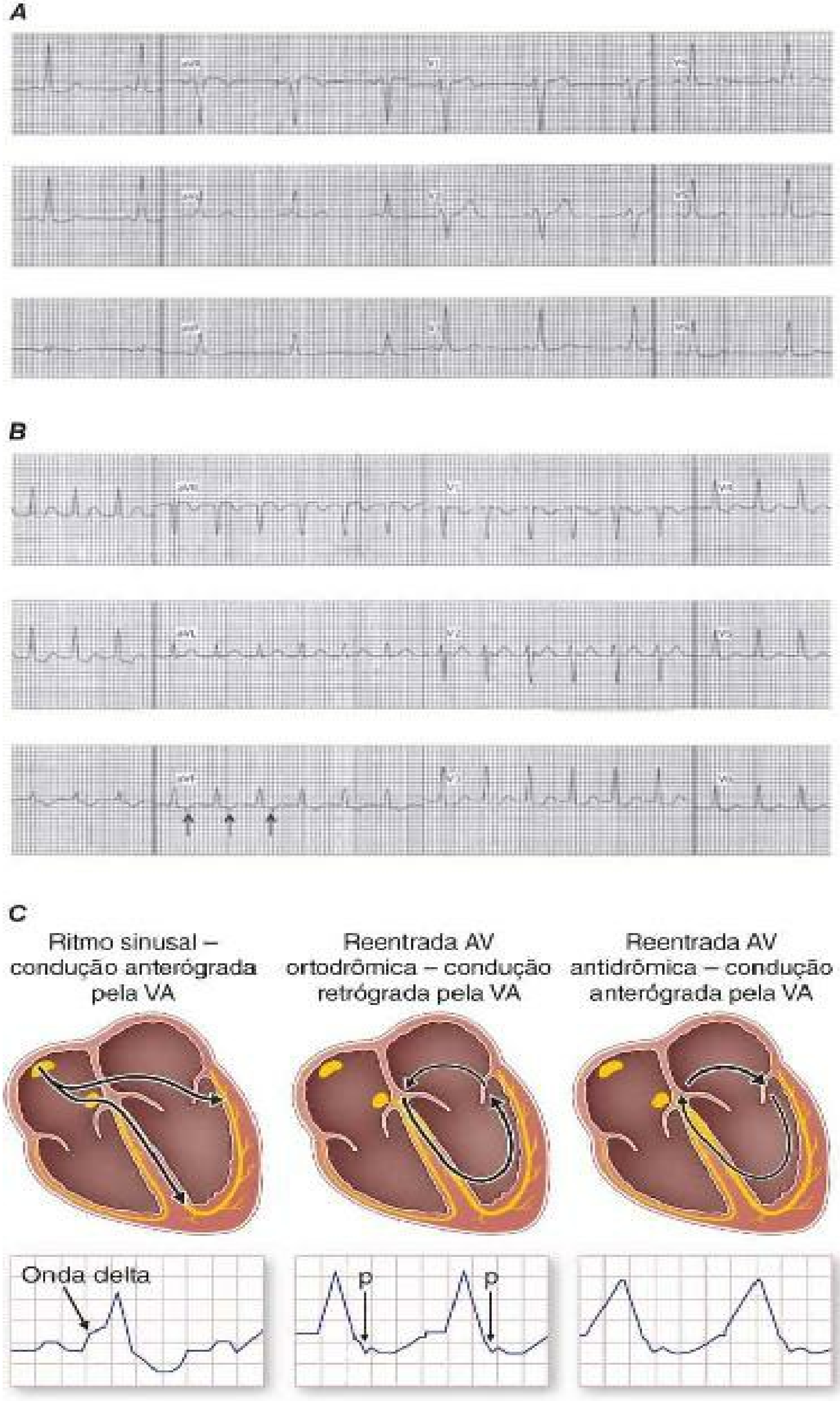
A
B
C
Ritmo sinusal – condução anterógrada pela VA
Reentrada AV ortodrômica – condução retrógrada pela VA
Reentrada AV antidrômica – condução anterógrada pela VA
Onda delta
P
P

FIGURA 276.6 Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). ***A.*** Eletrocardiograma de 12 derivações em ritmo sinusal (RS) de paciente com WPW revelando intervalo P-R curto, ondas delta e alargamento do complexo QRS. Esse paciente apresenta VA anterosseptal. ***B.*** Reentrada AV ortodrômica em paciente com síndrome de WPW utilizando VA posterosseptal. Observe as ondas P no segmento ST (*setas*) na derivação III e o aspecto normal do complexo QRS. ***C.*** Os três ritmos mais associados à síndrome de WPW: ritmo sinusal revelando condução anterógrada sobre a VA e o nó AV; TRAV utilizando condução retrógrada sobre o nó AV; e TRAV antidrômica utilizando condução retrógrada sobre o nó AV e anterógrada sobre a VA. AV, atrioventricular; TRAV, taquicardia por reentrada atrioventricular; VA, via acessória.

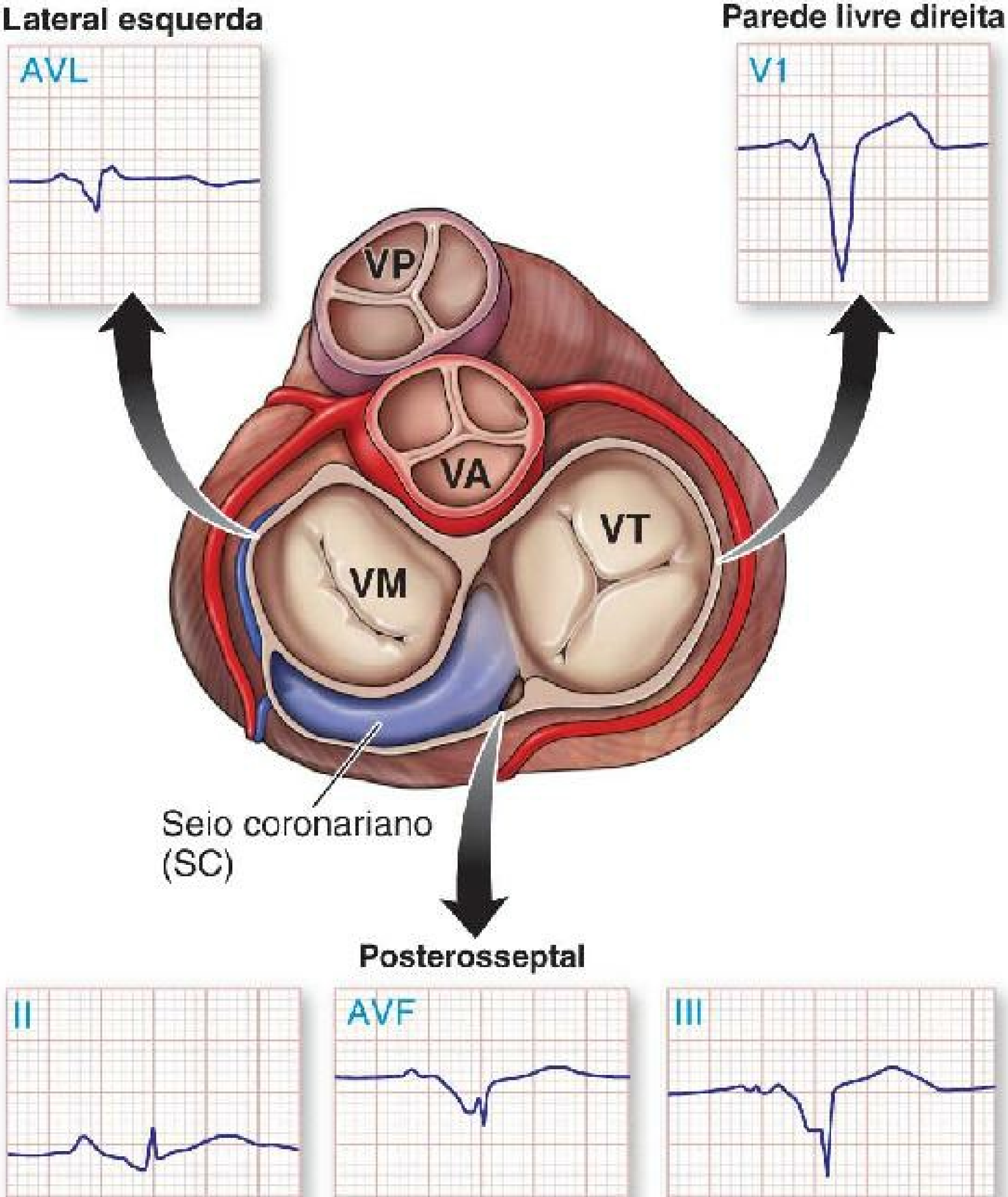
Lateral esquerda
AVL
Parede livre direita
V1
VP
VA
VT
VM
Seio coronariano
(SC)
Posterosseptal
II
AVF
III

FIGURA 276.7 Possíveis localizações das vias acessórias em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e aspecto típico de QRS das ondas delta capaz de ser confundido com cardiopatia estrutural, como infarto do miocárdio com bloqueio de ramo. VA, valva aórtica; VM, valva mitral; VP, valva pulmonar; VT, valva tricúspide.

A síndrome de WPW é definida como QRS pré-excitado durante ritmo sinusal e episódios de TPSV. Há algumas variações de VAs que não causam pré-excitação e/ou arritmias. As VAs ocultas permitem apenas condução retrógrada, de ventrículo para átrio e, assim, não há pré-excitação durante ritmo sinusal, mas é possível ocorrer TSV. As conexões fasciculoventriculares entre feixe de His e septo ventricular produzem pré-excitação, mas não causam arritmia, assim como fibras como as conexões átrio-Hisianas, provavelmente porque o circuito é muito curto para permitir reentrada. As vias atriofasciculares, também conhecidas como fibras Mahaim, provavelmente são duplicatas de nó AV e sistema His-Purkinje, conectando o átrio direito ao ramo direito e conduzindo estímulos lentamente e apenas em direção anterógrada.

Taquicardia com reentrada AV A taquicardia mais comum causada por VA é a TPSV designada *reentrada ortodrômica AV*. A onda de frente de reentrada circular se propaga a partir do átrio em direção anterógrada sobre o nó AV e o sistema His-Purkinje aos ventrículos para, a seguir, reentrar nos átrios via condução retrógrada sobre a VA **(Fig. 276.6*B*)**. O QRS é estreito ou é possível haver bloqueio típico de ramo direito ou esquerdo, mas sem pré-excitação durante a taquicardia. Como a excitação por meio da condução AV normal e pela VA é necessária, o bloqueio AV ou da VA resulta em término da taquicardia. No ritmo sinusal, a pré-excitação é encontrada se a via anômala também permitir condução anterógrada **(Fig. 276.6*A*)**. Na maioria dos casos, o intervalo R-P é mais curto que o P-R durante taquicardia podendo ser confundida com TRNAV **(Fig. 276.1)**. Diferentemente do que ocorre com a TRNAV típica, a onda P nunca é simultânea ao complexo QRS estreito porque os ventrículos devem ser ativados antes que a onda frontal de reentrada alcance a VA e seja conduzida de volta ao átrio. A morfologia da onda P é determinada pela localização da via, mas pode ser difícil de avaliar porque geralmente é inscrita durante o segmento ST. Nas VAs posterosseptais a onda p é negativa em II, III e aVF, semelhante ao que ocorre com a reentrada pelo nó AV, mas a morfologia da onda P difere daquela da reentrada pelo nó AV para vias de outras localizações **(Fig. 276.7)**.

Por vezes, uma VA conduz em velocidade extremamente baixa em direção retrógrada, o que resulta em taquicardia com intervalo R-P longo, semelhante à maioria das TAs. Essas vias geralmente estão localizadas na região septal e apresentam ondas p negativas em II, III e aVF. A condução lenta facilita a reentrada, frequentemente levando à taquicardia quase incessante, conhecida como *taquicardia juncional reciprocante paroxística* (TJRP). É possível haver miocardiopatia induzida por taquicardia. Sem um estudo eletrofisiológico invasivo pode ser difícil distinguir essa forma de taquicardia reentrante AV ortodrômica da reentrada nodal AV atípica ou TA.

Taquicardias com pré-excitação Ocorre taquicardia com pré-excitação quando os ventrículos estão ativados por condução anterógrada sobre a VA **(Fig. 276.6*C*)**. A mais comum é a taquicardia por *reentrada AV antidrômica*, na qual a ativação se propaga de átrio para ventrículo pela VA para, então, ser conduzida em direção retrógrada aos átrios via sistema His-Purkinje e nó AV (ou, raramente, uma segunda VA). O complexo QRS amplo é inteiramente produzido via excitação ventricular sobre a VA, pois não há contribuição da ativação ventricular sobre as fibras especializadas de condução mais rápida de His-Purkinje. Essa taquicardia frequentemente é indistinguível da taquicardia ventricular monomórfica. A presença de pré-excitação com ritmo sinusal sugere o diagnóstico.

A taquicardia com pré-excitação também ocorre quando uma VA permite condução anterógrada para os ventrículos durante *flutter* atrial, fibrilação atrial **(Fig. 276.8)**, ou reentrada nodal AV. Fibrilação e *flutter* atriais são potencialmente letais se a VA permitir condução repetitiva muito rápida. Cerca de 25% das VAs causando pré-excitação permitem intervalos R a R mínimos abaixo de 250 ms durante fibrilação atrial e, portanto, estão associadas a risco de indução de fibrilação ventricular e morte súbita. Os casos de fibrilação atrial com pré-excitação apresentam-se na forma de complexo amplo e ritmo muito irregular. Durante fibrilação atrial, a frequência ventricular é determinada pelas propriedades de condução da VA e do nó AV. O complexo QRS pode parecer bastante bizarro e alterar-se a cada batimento em razão da variabilidade no grau de fusão por ativação sobre nó AV e VA, ou todos os batimentos podem ser produzidos por condução pela VA **(Fig. 276.8)**. A ativação ventricular pelo sistema His-Purkinje pode despolarizar a extremidade ventricular da VA e evitar a condução atrial 1:1 da frente de onda sobre a via anômala. A desaceleração da condução nodal AV pode, portanto, facilitar a condução pela VA e acelerar perigosamente a frequência ventricular. Assim, a administração de agentes bloqueadores do nó AV, incluindo verapamil, diltiazem, β-bloqueadores por via oral ou intravenosa e de adenosina e amiodarona intravenosas é contraindicada. As taquicardias com pré-excitação devem ser tratadas com cardioversão elétrica ou procainamida ou ibutilida por via intravenosa com o objetivo de reverter ou reduzir a frequência ventricular.

Tratamento de pacientes com vias acessórias O tratamento agudo para reentrada AV ortodrômica será discutido adiante para TPSV. Os pacientes com síndrome de WPW podem apresentar taquicardia com complexos amplos em razão de reentrada AV antidrômica, AV ortodrômica com bloqueio de ramo ou taquicardia com pré-excitação, e o tratamento depende do ritmo subjacente.

A avaliação inicial do paciente deve incluir investigação de fatores agravantes, incluindo doenças intercorrentes e fatores que aumentem o tônus simpático. O exame deve se concentrar na exclusão de cardiopatia subjacente. Justifica-se solicitar ecocardiograma para excluir anomalia de Ebstein e miocardiopatia hipertrófica.

Os pacientes com pré-excitação que tenham sintomas de arritmia apresentam risco de evoluir com fibrilação atrial e morte súbita se tiverem uma VA com propriedades de alto risco. O risco de parada cardíaca está na faixa de 2 em 1.000 pacientes nos adultos, mas provavelmente é maior em crianças. Há indicação de estudo eletrofisiológico invasivo para determinar se a VA apresenta risco suficientemente alto para indicação de ablação com cateter potencialmente curativa. Para pacientes com VA oculta ou VA comprovadamente de baixo risco causando reentrada AV ortodrômica, o tratamento crônico deve ser orientado pela sintomatologia e frequência dos episódios. As manobras vagais podem interromper os episódios, assim como uma dose de β-bloqueador, verapamil ou diltiazem administrada no início do episódio. Em alguns pacientes, a terapia crônica com esses agentes ou flecainida pode reduzir a frequência dos episódios. Indica-se ablação por cateter em caso de arritmia recorrente quando os medicamentos não forem efetivos, não forem tolerados ou não forem desejados pelo paciente, ou se a VA for considerada de alto risco (Fig. 276.8). A eficácia está na ordem de 95%, dependendo da localização da VA. Complicações graves ocorrem em menos de 3% dos pacientes, mas incluem bloqueio AV, tamponamento cardíaco, tromboembolismo, lesão de artéria coronária e complicações no acesso vascular. A taxa de mortalidade é inferior a 1 em 1.000 pacientes.

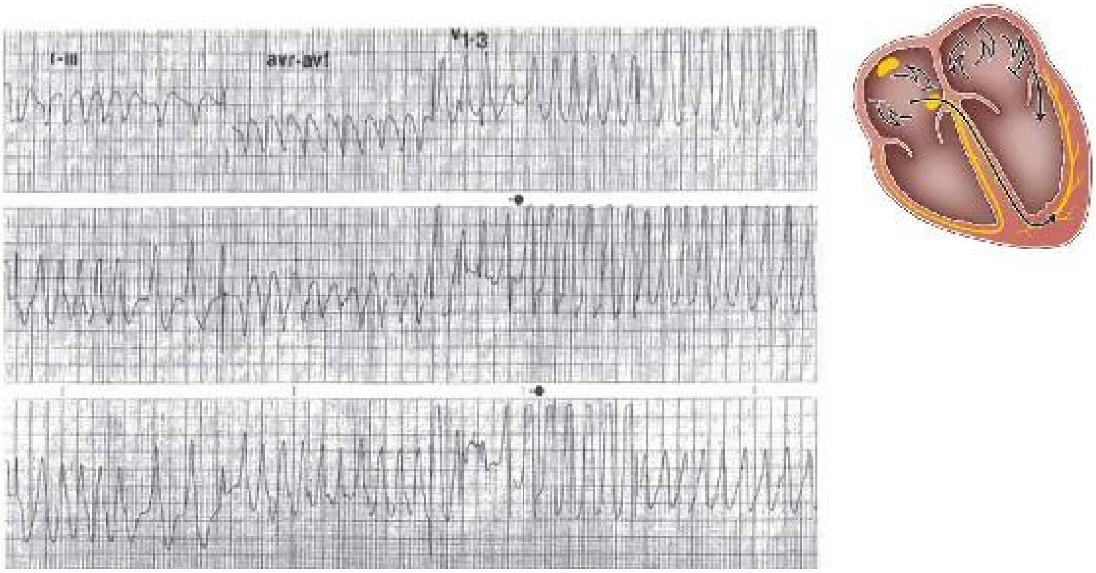

FIGURA 276.8 Fibrilação atrial (FA) com pré-excitação causada por condução em

via acessória (VA) na parede livre esquerda. O eletrocardiograma revela complexos QRS rápidos e irregulares que representam a fusão entre a condução pelo nó atrioventricular e pela VA na parede livre esquerda. Nesse caso, os intervalos R-R menores entre os complexos QRS pré-excitados com menos de 250 ms indicam risco de morte súbita com essa arritmia.

Os adultos com pré-excitação, mas sem sintomas de arritmia, têm risco de morte súbita estimado em 1 por 1.000 pacientes/ano. Indicam-se estudos eletrofisiológicos para indivíduos com profissões em que uma eventual arritmia trouxesse risco pessoal ou coletivo, como policiais, militares e pilotos, ou para indivíduos que desejem avaliação do risco. Justifica-se acompanhamento de rotina sem tratamento para os demais. Nas crianças o risco de morte súbita é maior, aproximadamente 2 em 1.000 pacientes/ano.

TRATAMENTO TAQUICARDIA PAROXÍSTICA SUPRAVENTRICULAR

A condução aguda dos casos com TPSV com QRS estreito é definida pela apresentação clínica. Há indicação para monitoramento contínuo com ECG e sempre que possível deve-se realizar um ECG de 12 derivações. Se houver hipotensão e perda de consciência ou desconforto respiratório, indica-se cardioversão por corrente direta sincrônica com o QRS, mas isso raramente é necessário, uma vez que a adenosina intravenosa atua imediatamente na maioria das situações (ver adiante). Para os indivíduos estáveis, o tratamento inicial tira vantagem do fato de a maioria das TPSVs serem dependentes da condução nodal AV (reentrada nodal AV ou reentrada AV ortodrômica) e, portanto, provavelmente responderem a manobras e medicamentos simpaticolíticos e vagotônicos **(Fig. 276.9)**. Enquanto são administrados, o ECG deve ser registrado continuamente, porque a resposta pode definir o diagnóstico. O bloqueio AV apenas com redução da frequência da taquicardia talvez exponha ondas p que indicam TA ou *flutter* atrial como o mecanismo da arritmia.

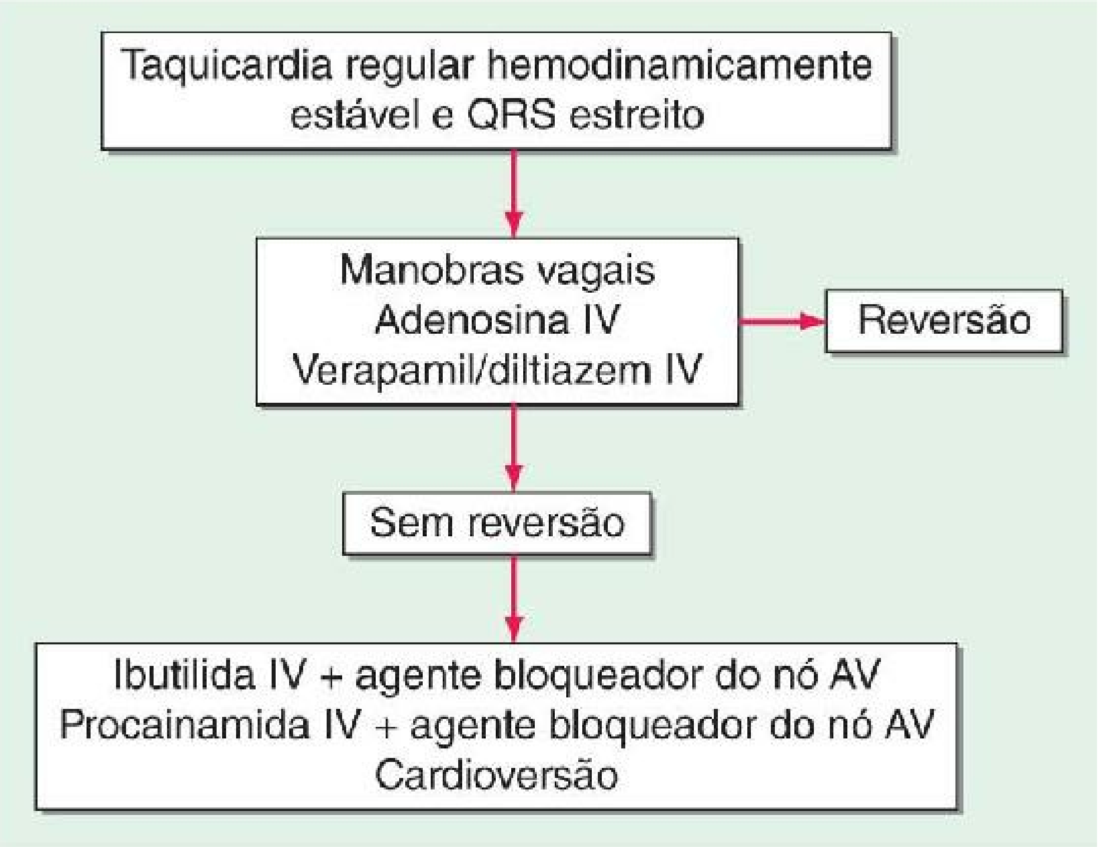
Taquicardia regular hemodinamicamente estável e QRS estreito
Manobras vagais
Adenosina IV
Verapamil/diltiazem IV
Reversão
Sem reversão
Ibutilida IV + agente bloqueador do nó AV
Procainamida IV + agente bloqueador do nó AV
Cardioversão

FIGURA 276.9 **Algoritmo de tratamento para pacientes que se apresentem hemodinamicamente estáveis com taquicardia paroxística supraventricular.** AV, atrioventricular; IV, intravenoso.

A massagem do seio carotídeo é uma opção razoável, desde que seja baixo o risco de doença vascular na carótida, assim avaliado por ausência de sopro carotídeo e de história de acidente vascular encefálico (AVE). Nos indivíduos cooperativos, deve-se tentar manobra de Valsalva e, se for efetiva, o paciente pode ser orientado sobre como realizar a manobra quando necessária. Se as manobras vagais falharem ou não puderem ser realizadas, a adenosina intravenosa termina a grande maioria das TPSV por meio do bloqueio transitório da condução pelo nó AV. A adenosina pode causar dor torácica transitória, dispneia e ansiedade. Ela está contraindicada em pacientes com transplante cardíaco em razão do potencial de hipersensibilidade. Teoricamente, pode agravar broncospasmo. A adenosina desencadeia fibrilação atrial, que em geral é breve, em até 15% dos pacientes e, consequentemente, deve ser usada com cautela nos pacientes com síndrome de WPW nos quais a FA pode produzir instabilidade hemodinâmica. A administração intravenosa de β-bloqueadores e de bloqueadores do canal de cálcio (verapamil ou diltiazem) também é efetiva, mas pode causar hipotensão antes e após o término da arritmia e possuem maior duração de ação. Esses agentes também podem ser administrados por via oral e tomados pelo paciente de acordo com a necessidade para reduzir a frequência ventricular e facilitar a reversão com manobra de Valsalva.

No diagnóstico diferencial da taquicardia com complexo amplo deve ser incluída taquicardia ventricular **(Cap. 277)**, TPSV com bloqueio aberrante de ramo e taquicardia com pré-excitação (ver anteriormente). Em geral, esses casos devem ser tratados como taquicardia ventricular até que se prove o contrário. Se a taquicardia for regular e o paciente estiver estável, justifica-se uma prova com adenosina intravenosa. A taquicardia com complexos amplos e muito irregulares deve ser tratada com cardioversão, procainamida ou ibutilida intravenosa, o que pressupõe fibrilação ou *flutter* atrial com pré-excitação (ver anteriormente). Se o diagnóstico de TPSV com aberrância for inequívoco, como pode ser o caso em pacientes com episódios anteriores, é razoável tratar a TPSV. O monitoramento ECG contínuo deve ser implementado em todos os casos e devem-se disponibilizar cardioversor e desfibrilador em caso de emergência.

FLUTTER ATRIAL COMUM E TAQUICARDIAS ATRIAIS MACRORREENTRANTES

A *taquicardia atrial macrorreentrante* é causada por um grande circuito reentrante, com frequência associado a áreas de cicatriz nos átrios. O *flutter atrial comum ou típico* é causado por um circuito que gira ao redor do anel da valva tricúspide, delimitado anteriormente pelo próprio anel e posteriormente pelo bloqueio funcional da condução na crista terminal. A onda de despolarização passa pelo istmo entre a veia cava inferior e a o anel da valva tricúspide, conhecido como istmo sub-eustaquiano ou cavotricúspide, onde é suscetível de interrupção via ablação por cateter. Assim, o *flutter* atrial comum é o *flutter atrial dependente do istmo cavotricúspide.* Esse circuito costuma girar no sentido anti-horário (visto de frente olhando para o anel tricúspide a partir da face ventricular), o que produz as ondas características negativas em dente de serrote encontradas nas derivações II, III e aVF e as ondas P positivas em V_1 **(Fig. 276.10)**. Quando o sentido é invertido, a rotação no sentido horário produz vetor de onda P oposto nessas derivações. A frequência atrial caracteristicamente fica entre 240-300 bpm, mas pode ser menor quando houver doença atrial ou uso de agentes antiarrítmicos. A condução ao ventrículo frequentemente é feita na proporção de 2:1 com bloqueio AV, produzindo uma taquicardia regular em torno de 150 bpm, com ondas p que podem ser difíceis de distinguir. Manobras que aumentem o bloqueio AV servem para expor as ondas de *flutter*, o que permite o diagnóstico.

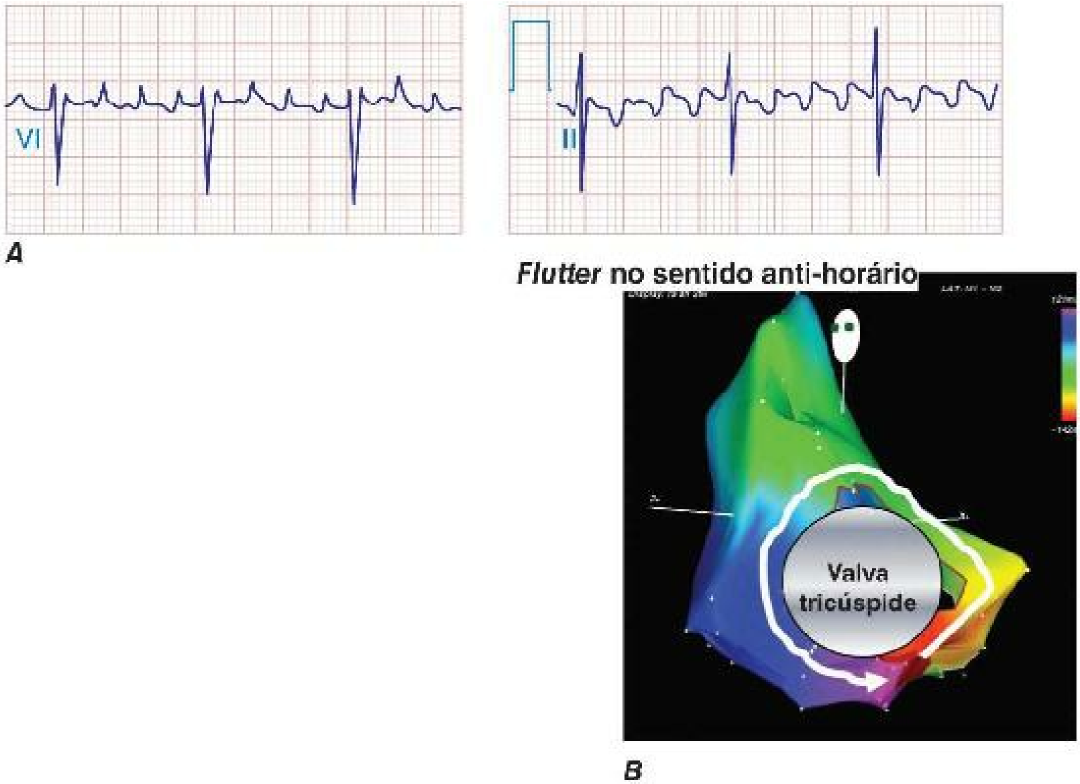

FIGURA 276.10 ***A.*** *Flutter* atrial comum, também conhecido como *flutter* do istmo cavotricúspide, apresentando ondas P positivas em V_1 e padrão em “dente de serrote” negativo na derivação II típicos de rotação no sentido anti-horário em relação ao anel da valva tricúspide. *(Adaptada de F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al [eds]: Harrison’s Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878–1900.)* ***B.*** Mapa atrial direito do *flutter* comum no sentido anti-horário. As cores indicam o tempo de ativação, progredindo de vermelho para verde, azul e púrpura. As vias de reentrada são paralelas ao anel tricúspide.

O *flutter* atrial comum acorre associado à fibrilação atrial e com cicatriz atrial por senescência ou por cirurgia cardíaca prévia. Alguns pacientes com fibrilação atrial tratada com agente antiarrítmico, particularmente flecainida, propafenona ou amiodarona, apresentam-se com *flutter* atrial, e não com fibrilação.

As TAs macrorreentrantes que não dependam de condução pelo istmo cavotricúspide são denominadas *flutter atrial atípico.* Podem ocorrer em ambos os átrios e geralmente estão associadas a áreas de cicatriz. *Flutter* atrial esquerdo e *flutter* atrial esquerdo perimitral costumam ser encontrados após ablação extensiva em átrio esquerdo para tratamento de fibrilação atrial ou após cirurgia atrial. O quadro clínico é semelhante ao do *flutter* atrial comum, mas com diferenças na morfologia das ondas P. É possível que haja dificuldade para fazer distinção da TA focal e, na maioria dos casos, a confirmação só pode ser feita com estudo eletrofisiológico.

TRATAMENTO

FLUTTER ATRIAL E TAQUICARDIAS ATRIAIS MACRORREENTRANTES

A conduta inicial em caso de *flutter* atrial é semelhante à preconizada para fibrilação atrial, discutida em detalhes adiante. Há indicação de cardioversão elétrica em caso de instabilidade hemodinâmica ou sintomas graves. Caso contrário, pode-se controlar a frequência com a administração de agentes bloqueadores do nó AV, mas geralmente com maior dificuldade em comparação com a fibrilação atrial. O risco de episódios tromboembólicos é semelhante ao associado à fibrilação atrial. Há indicação formal de anticoagulação antes de conversão de episódios com mais de 48 horas de duração e cronicamente nos pacientes com risco aumentado de AVE tromboembólico com base no sistema de pontuação CHA$_2$DS$_2$-VASc **(Quadro 276.6)**.

Para o primeiro episódio de *flutter* atrial, justifica-se a conversão a ritmo sinusal sem tratamento com medicamentos antiarrítmicos. Para episódios recorrentes, o tratamento com medicamentos antiarrítmicos como sotalol, dofetilida, disopiramida e amiodarona pode ser considerado, mas em mais de 70% dos pacientes observam-se recorrências. Para episódios recorrentes de *flutter* atrial comum, a ablação com cateter do istmo cavotricúspide elimina a arritmia em mais de 90% dos pacientes com baixo risco de complicações em grande parte relacionadas com o acesso vascular e, raramente, bloqueio cardíaco. Cerca de 50% dos pacientes que se apresentam com *flutter* atrial evoluem com fibrilação atrial nos cinco anos seguintes.

QUADRO 276.6 **AVALIAÇÃO DO RISCO COM O ESCORE CHA$_2$DS$_2$-VASc E ANTICOAGULANTES ORAIS**

Fatores de risco	Pontos	Escore CHA$_2$DS$_2$-VASc	Taxa anual estimada para AVE[a]
C – insuficiência cardíaca congestiva	1	0	0
H – hipertensão arterial	1	1	1,3%
A – idade (*age*) ≥ 75 anos	2	2	2,2%
D – diabetes melito	1	3	3,2%
S – AVE (*stroke*) ou AIT, embolia	2	4	4,0%
V – doença vascular	1	5	6,7%
A – idade 65-75 anos	1	6-9	> 9%

Sexo – feminino	1

Anticoagulantes	Mecanismo	Excreção	Considerações sobre a posologia	Risco/benefício
Varfarina	Antagonista da vitamina K	Fígado	Ajustada para INR 2-3 Dias de efeito terapêutico Múltiplas interações com medicamento/alimentos (p. ex., amiodarona)	Hemorragia importante: 1% por ano Hemorragia intracraniana: 0,1-0,6% por ano Risco de sangramento aumenta com INR > 3,5 Baixo custo
Dabigatrana[b]	Inibidor da trombina	Rins		
		CCr > 30 mL/min CCr 15-30 mL/min	150 mg, duas vezes ao dia 75 mg, duas vezes ao dia Substrato da P-glicoproteína (indutores – rifampicina, reduz a concentração) (inibidores – amiodarona, verapamil, dronedarona, quinidina), Inibidores da bomba de prótons podem reduzir a absorção	Início da ação em horas Não há antídoto em caso de sangramento
Rivaroxabana	Inibidor do fator Xa	Rins	Substrato da P-glicoproteína	Não há antídoto em caso de sangramento
		CCr ≥ 50 mL/min	20 mg/dia	
		CCr 15-50 mL/min	15 mg/dia	
Apixabana	Inibidor do fator Xa	Rins e fígado	Substrato da P-glicoproteína	Não há antídoto em caso de sangramento
		Cr > 1,5 mg/dL	2,5 mg, duas vezes ao dia	

[a]Modificado de GY Lip et al: Lancet 379: 648, 2012.] [b]Posologias recomendadas pela Food and Drug Administration; há outros esquemas utilizados fora dos EUA.

Abreviações: AIT, ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; CCr, depuração de creatinina; Cr, creatinina; INR, razão normalizada internacional.

TAQUICARDIA ATRIAL MULTIFOCAL

A taquicardia multifocal (TAM) caracteriza-se por no mínimo três morfologias distintas de onda P com frequências em geral entre 100 e 150 bpm. Diferentemente da fibrilação atrial, há intervalos isoelétricos evidentes entre as ondas P **(Fig. 276.11)**. O provável mecanismo envolvido é automaticidade disparada a partir de múltiplos focos atriais. Geralmente é encontrada em pacientes com doença pulmonar crônica e enfermidade aguda.

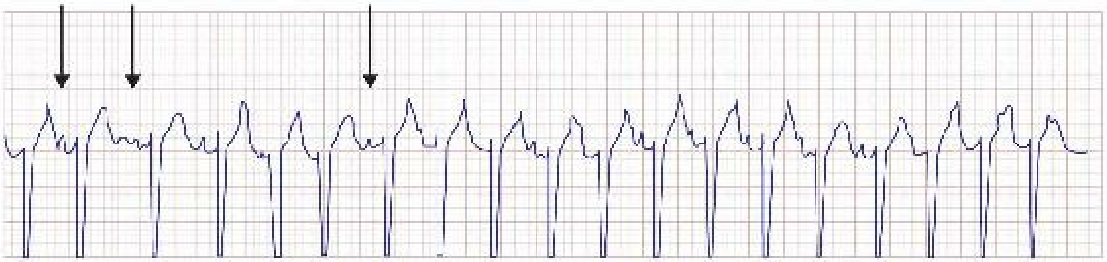

FIGURA 276.11 **Taquicardia atrial multifocal.** Tira de eletrocardiograma obtido em paciente com doença pulmonar grave durante enfermidade aguda. As *setas* apontam três morfologias distintas para a onda P.

TRATAMENTO TAQUICARDIA ATRIAL MULTIFOCAL

O tratamento da TAM é dirigido à doença subjacente e correção de qualquer anormalidade metabólica. A cardioversão elétrica não é efetiva. Os bloqueadores do canal de cálcio, verapamil e diltiazem, reduzem a frequência atrial e ventricular. Os pacientes com doença pulmonar grave frequentemente não toleram bem a terapia com β-bloqueador. A TAM pode responder ao uso de amiodarona, mas em geral evita-se a terapia em longo prazo com esse agente em razão de sua toxicidade, em particular a fibrose pulmonar.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial (FA) caracteriza-se por ativação atrial desorganizada, rápida e irregular com perda de contração atrial e frequência ventricular irregular determinada pela condução nodal AV **(Fig. 276.12)**. Nos pacientes não tratados, a frequência ventricular também tende a ser acelerada e variável, entre 120 e 160 bpm, mas em alguns pode ultrapassar 200 bpm. Os pacientes com tônus vagal elevado ou doença de condução nodal AV podem apresentar frequências mais baixas.

A FA é a arritmia sustentada mais comum e representa um grande problema de saúde pública. A prevalência aumenta com a idade, e mais de 95% dos pacientes com FA têm mais de 60 anos de idade. A prevalência aos 80 anos de idade é em torno de 10%. O risco em toda a vida de desenvolver FA para indivíduos de 40 anos de idade é de aproximadamente 25%. A FA é um pouco mais comum nos homens e em brancos na comparação com negros. Entre os fatores de risco para FA, além da idade, estão hipertensão arterial, diabetes melito, cardiopatia e apneia do sono. A FA é um marcador para doença cardíaca, gravidade da doença cardíaca e idade e, portanto, é difícil determinar a extensão em que a FA contribui para as mortalidade e morbidade associadas. A FA está associada a maior risco de evoluir para insuficiência cardíaca. A FA aumenta em cinco vezes o risco de AVE e estima-se que seja a causa de 25%

desses casos. Também aumenta o risco de demência.

Por vezes, a FA é associada a um fator desencadeante agudo, como hipertireoidismo, intoxicação alcoólica aguda ou enfermidade aguda como infarto do miocárdio ou embolia pulmonar. A FA ocorre em até 30% dos pacientes em recuperação de cirurgia cardíaca, associada à pericardite inflamatória.

O tipo clínico da FA sugere a fisiopatologia subjacente **(Fig. 276.12)**. A FA paroxística é definida por episódios que são iniciados e interrompidos de forma espontânea. Com frequência é iniciada por pequenos focos reentrantes ou disparados rapidamente nas bainhas de músculo atrial acompanhando as veias pulmonares. Na ablação por cateter em que esses focos são isolados, geralmente elimina-se a FA. A FA persistente tem maior duração, ultrapassando sete dias e, em muitos casos, permanecerá, a não ser que se proceda à cardioversão. A cardioversão pode ser seguida por períodos prolongados de ritmo sinusal. Os episódios podem ser iniciados por focos de disparo rápido, mas a persistência da arritmia provavelmente é causada por uma área isolada ou por múltiplas áreas de reentrada facilitada por anormalidades estruturais e eletrofisiológicas atriais. Em pacientes com FA persistente de longa duração (> 1 ano), ocorrem alterações estruturais significativas no átrio causando reentrada e automaticidade, o que torna difícil restaurar e manter o ritmo sinusal. Alguns pacientes evoluem ao longo de anos, passando de FA paroxística para persistente. A fibrose que ocorre com o envelhecimento e a hipertrofia do átrio em resposta a hipertensão arterial e outras cardiopatias podem ser fatores promotores importantes, embora as alterações eletrofisiológicas na condução e na refratariedade também possam ocorrer em resposta à taquicardia atrial crônica.

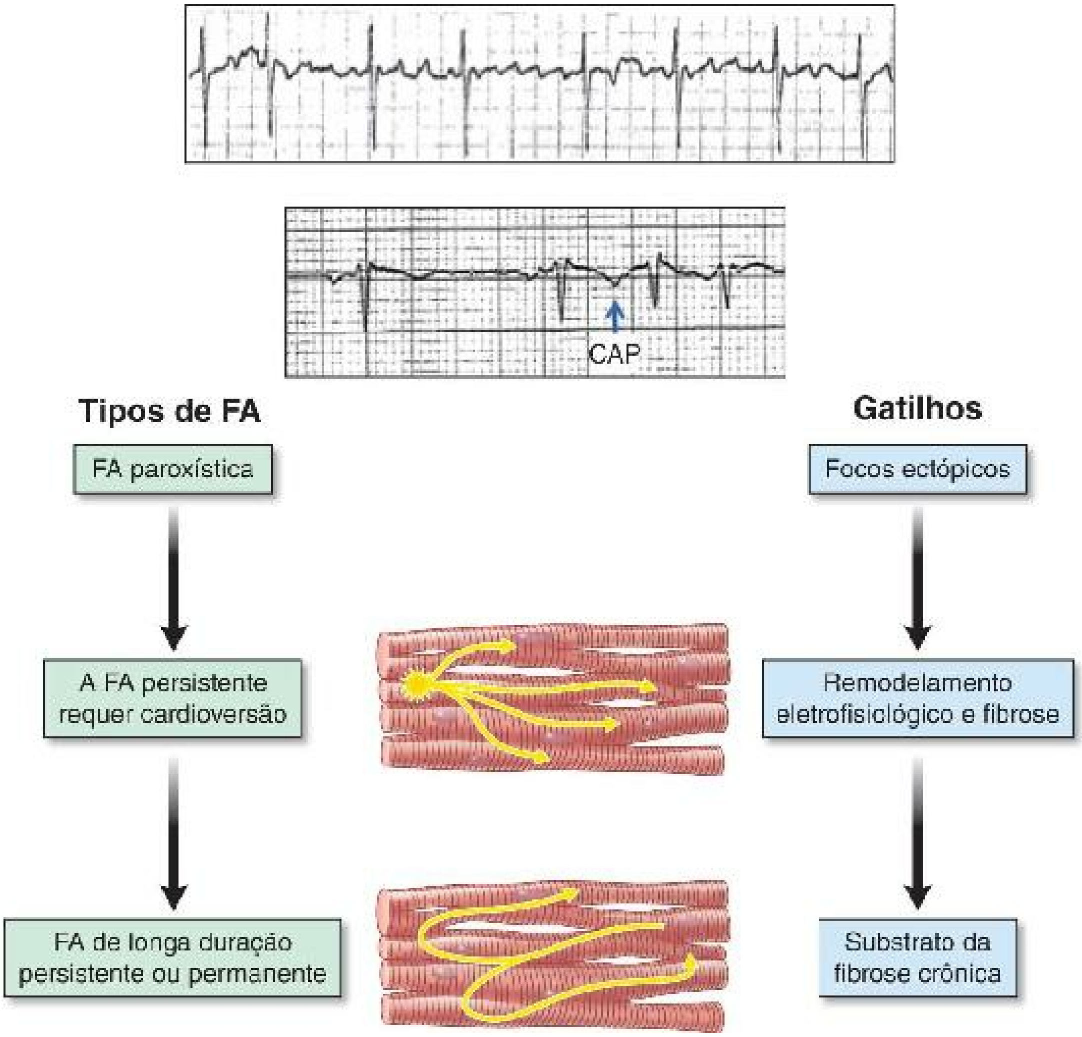
CAP
Tipos de FA
Gatilhos
FA paroxística
Focos ectópicos
A FA persistente requer cardioversão
Remodelamento eletrofisiológico e fibrose
FA de longa duração persistente ou permanente
Substrato da fibrose crônica

FIGURA 276.12 Tira de eletrocardiograma (ECG) de fibrilação atrial (FA) com ausência de morfologia distinta para a onda P e resposta ventricular irregular. O diagrama representa os tipos de fibrilação atrial. A FA paroxística é iniciada com batimentos prematuros (CAP, contração atrial prematura), como revelado na tira de ECG (*seta*) após dois batimento sinusais. Frequentemente, os focos de gatilho são uma causa importante desse tipo de arritmia. A FA persistente está associada a remodelamento estrutural e eletrofisiológico atrial, assim como a focos de gatilho em muitos pacientes. A FA de longa duração persistente está associada a maior remodelamento estrutural com fibrose atrial e remodelamento eletrofisiológico.

As consequências clínicas estão relacionadas com frequências ventriculares altas, perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular e predisposição à formação de trombos no apêndice atrial esquerdo com potencial de embolização. As apresentações clínicas variam com a frequência ventricular e com cardiopatia e comorbidade subjacentes. Muitos pacientes são assintomáticos. Frequências rápidas podem causar colapso hemodinâmico ou agravamento de insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção cardíaca, miocardiopatia hipertrófica e insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Intolerância aos exercícios e fatigabilidade fácil são comuns. Às vezes, ocorre tontura ou síncope em razão de pausas quando a FA é revertida a ritmo sinusal (**Fig. 276.13**).

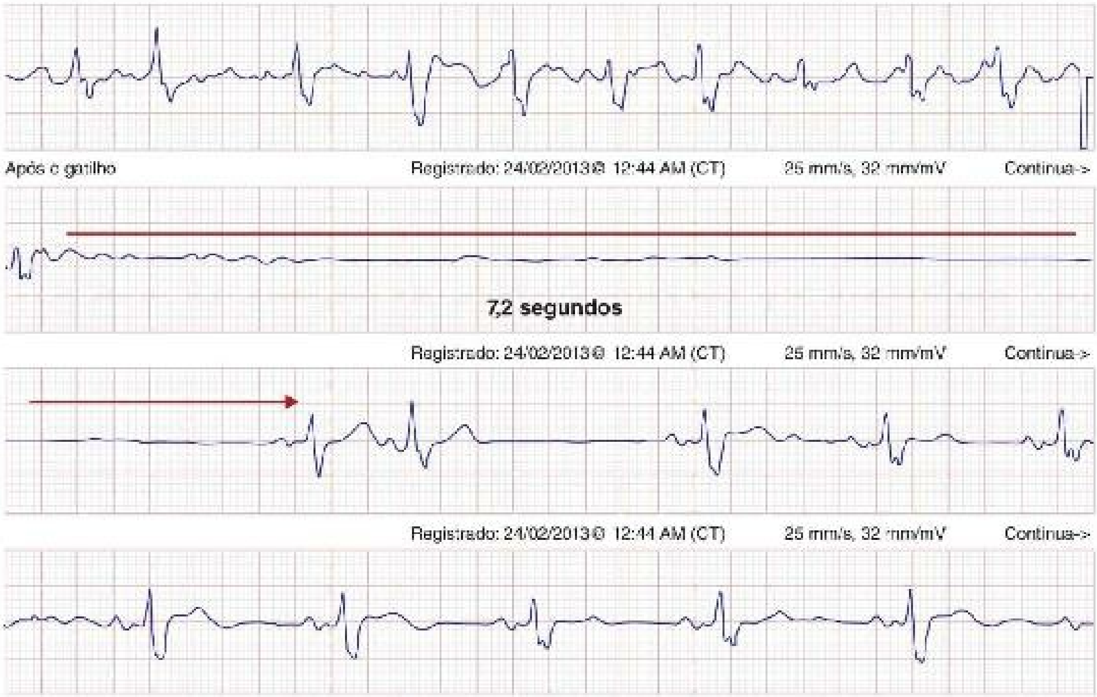
Após o gatilho
Registrado: 24/02/2013@ 12:44 AM (CT)
25 mm/s, 32 mm/mV
Continua->
7,2 segundos
Registrado: 24/02/2013@ 12:44 AM (CT)
25 mm/s, 32 mm/mV
Continua->
Registrado: 24/02/2013@ 12:44 AM (CT)
25 mm/s, 32 mm/mV
Continua->

FIGURA 276.13 Traçado contínuo de eletrocardiograma. Verifica-se fibrilação atrial no alto que termina abruptamente no segundo traçado, com parada atrial e ventricular por 7,2 s até a volta do ritmo sinusal. O paciente teve síncope.

TRATAMENTO FIBRILAÇÃO ATRIAL

O tratamento da FA é determinado principalmente por sintomas do paciente, efeito hemodinâmico da FA, duração da FA se houver fatores de risco persistentes para AVE e cardiopatia subjacente. A anticoagulação oral nos pacientes de alto risco com FA pode ser feita com antagonistas da vitamina K ou com os anticoagulantes mais recentes, como os inibidores da trombina (dabigatrana) ou com os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana), mas não com agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel), cujo efeito é substancialmente menor.

A *FA de início recente* que cause hipotensão grave, edema de pulmão ou angina deve ser tratada com cardioversão elétrica, inicialmente com choque de 200 J sincrônico com o QRS, idealmente com sedação ou anestesia. Se o choque não for bem-sucedido para suspender a FA, pode-se tentar choque de maior intensidade e posicionamento diferente dos eletrodos. Se a FA for revertida e reiniciar, pode-se considerar a administração de um agente antiarrítmico, como a ibutilida, e repetição da cardioversão. Se o paciente estiver estável, a conduta imediata envolve controle da frequência cardíaca para aliviar ou prevenir sintomas, anticoagulação quando houver indicação, e cardioversão para restaurar o ritmo sinusal em caso de FA persistente. As estratégias de anticoagulação para FA de início recente vêm sendo debatidas. Não havendo contraindicações, indica-se iniciar anticoagulação sistêmica com heparina imediatamente, enquanto se procede à investigação e outras terapias são implementadas.

CARDIOVERSÃO E ANTICOAGULAÇÃO

A cardioversão *nas primeiras 48 horas do início da FA* é uma prática comum em pacientes não anticoagulados, desde que não estejam sob risco elevado de AVE em razão de história prévia de episódios embólicos, estenose mitral reumática ou miocardiopatia hipertrófica com aumento acentuado do átrio esquerdo. Esses pacientes em geral correm risco de recorrência e deve-se considerar iniciar anticoagulação tendo com base o risco específico de AVE para cada paciente, geralmente avaliado com o escore CHA_2DS_2-VASc.

Se a duração da FA for superior a 48 horas ou não for conhecida, há maior preocupação com a possibilidade de tromboembolismo, mesmo nos pacientes com baixo risco de AVE. Há duas abordagens para reduzir o risco relacionado com a cardioversão. Uma opção é manter anticoagulação contínua por três semanas antes e no mínimo quatro semanas após a cardioversão. A segunda abordagem é iniciar a anticoagulação e realizar ecocardiograma transesofágico para determinar se há trombo presente no apêndice atrial esquerdo. Se não houver trombos, a cardioversão pode ser realizada e a anticoagulação mantida no mínimo por quatro semanas, uma vez que a recuperação da função mecânica atrial após cardioversão elétrica ou farmacológica pode ser retardada com formação e embolização de trombos dias após a cardioversão. Alguns pacientes têm indicação para anticoagulação permanente após cardioversão, dependendo do perfil de risco para AVE.

CONTROLE DA FREQUÊNCIA

O controle agudo da frequência pode ser obtido com β-bloqueadores e/ou com os bloqueadores do canal de cálcio, verapamil e diltiazem, administrados pelas vias oral ou intravenosa, conforme determinado pela urgência do quadro clínico. A digoxina pode ser acrescentada, em particular nos pacientes com insuficiência cardíaca, já que não possui efeitos inotrópicos negativos, principalmente se o uso de agentes bloqueadores do nó AV for limitado por baixa tolerância do paciente ou estiver contraindicado. Seu efeito é discreto, mas sinérgico ao de outros bloqueadores do nó AV, mas é particularmente limitado quando o tônus simpático está aumentado. Em geral, a meta do controle agudo da frequência é reduzir a frequência ventricular abaixo de 100/min, mas a meta deve ser orientada pelo quadro clínico.

CONTROLE CRÔNICO DA FREQUÊNCIA

Para os pacientes que se mantêm cronicamente com FA, a meta para o controle da frequência é reduzir e prevenir sintomas e prevenir a deterioração da função ventricular em razão de frequências muito altas. Bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio e digoxina são usados, algumas vezes em combinação. A frequência deve ser avaliada com esforço e os medicamentos ajustados de acordo. A presença de sintomas relacionados com esforço frequentemente indica controle inadequado da frequência. A meta inicial é manter uma frequência em repouso abaixo de 80 bpm com aumento para menos de 100 bpm com esforços leves, como caminhar. Se for difícil reduzir a frequência ventricular a esse ponto, é aceitável manter a frequência em repouso até 110 bpm, desde que não cause sintomas e a função ventricular se mantenha normal. Há indicação para avaliação periódica da função ventricular porque alguns pacientes desenvolvem miocardiopatia induzida por taquicardia.

Se houver dificuldade de manter controle adequado da frequência em paciente com FA, deve-se reconsiderar a possibilidade de restaurar o ritmo sinusal. Com ablação por cateter da junção AV para produzir bloqueio cardíaco e implante de marca-passo permanente, obtém-se controle da frequência sem necessidade de usar agentes nodais AV, mas com estimulação marca-passo permanente por toda a vida. O estímulo do marca-passo no ápice do ventrículo direito induz ativação ventricular dessincrônica que pode ser sintomática ou deprimir a função ventricular em alguns pacientes. Pode-se usar marca-passo biventricular para minimizar o grau de dessincronia ventricular.

PREVENÇÃO DE AVE NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Na maioria dos pacientes, há indicação de anticoagulação crônica, mas a escolha da terapia deve ser individualizada com base no perfil do paciente e nos riscos e benefícios de cada agente. A anticoagulação com antagonista da vitamina K está indicada a todos os pacientes com FA que tenham estenose mitral reumática ou valva cardíaca mecânica, grupos em que os novos anticoagulantes não foram testados. A anticoagulação com antagonista da vitamina K (varfarina) ou com os novos anticoagulantes orais é indicada para os pacientes que tenham tido FA por mais de 48 horas e serão submetidos à cardioversão, àqueles com história prévia de AVE ou aos pacientes com escore CHA_2DS_2-VASc ≥ 2, mas pode ser considerada nos pacientes com escore de risco 1. A abordagem aos pacientes com FA paroxística é a mesma descrita para os pacientes com FA persistente. Sabe-se que muitos pacientes que parecem ter episódios raros de FA frequentemente apresentam episódios assintomáticos que os colocam em risco. A ausência de FA durante monitoramento periódico não é suficiente para indicar baixo risco. O papel do monitoramento contínuo com gravadores ou marca-passos implantados não está evidente como meio de orientar a anticoagulação em pacientes com perfil de risco limítrofe. Sangramento é o principal risco da anticoagulação. Sangramento volumoso requerendo transfusão ou em área crítica (p. ex., intracraniano) ocorre em cerca de 1% dos pacientes por ano. Entre os fatores de risco para sangramento estão idade > 65-75 anos, insuficiência cardíaca, história de anemia e uso excessivo de álcool ou de anti-inflamatórios não esteroides. Os pacientes com *stent* coronariano e indicação de terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico ou com tienopiridínico têm risco particularmente alto de sangramento.

A varfarina reduz em 64% o risco anual de AVE em comparação com placebo e em 37% comparada com terapia antiplaquetária. Os novos anticoagulantes, dabigatrana, rivaroxabana e apixabana, mostraram-se igualmente efetivos em comparação com a varfarina em ensaios individuais, e a análise de dados combinados sugere superioridade em relação a varfarina por pequenas margens absolutas, variando entre 0,4 e 0,7%, para redução de mortalidade, AVE, sangramento maior e hemorragia intracraniana. A varfarina tem os inconvenientes de necessitar vários dias para que se atinja o efeito terapêutico (tempo de protrombina [TP]/razão normalizada internacional [INR] > 2), requerer monitoramento de TP/INR para ajuste da dose, e apresentar diversas interações medicamentosas e alimentares, fatores que limitam a aderência ao tratamento. Os novos agentes são mais fáceis de usar e atingem anticoagulação confiável imediatamente e sem necessidade de ajuste de dose com base em exames de sangue. Dabigatrana, rivaroxabana e apixabana são excretadas pelos rins, não podem ser usadas em caso com insuficiência renal grave e requerem ajuste da dose nos pacientes com disfunção renal moderada, o que é particularmente preocupante nos idosos, os quais já têm risco aumentado de sangramento. A excreção também pode ser influenciada por indutores e inibidores das P-glicoproteínas. A anticoagulação com varfarina pode ser revertida com a administração de plasma congelado fresco e vitamina K. Não há agentes para reversão do efeito dos novos anticoagulantes (mas em desenvolvimento), e eventuais sangramentos devem ser conduzidos com cuidados de suporte, na expectativa de que a coagulação melhore em 12 horas à medida que o anticoagulante é excretado.

Os agentes antiplaquetários ácido acetilsalicílico e clopidogrel são inferiores à varfarina para prevenção de AVE e não reduzem o risco de sangramento. A combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico é melhor que o ácido acetilsalicílico isoladamente, mas inferior à varfarina e com maior risco do que com o ácido acetilsalicílico isolado.

A anticoagulação crônica está contraindicada em alguns pacientes em razão do risco de sangramento. Como a maioria dos trombos parecem se originar no apêndice atrial esquerdo, a remoção cirúrgica do apêndice, combinada com cirurgia do "labirinto" atrial, pode ser considerada nos pacientes sendo submetidos à cirurgia, embora não se tenha comprovado de forma inequívoca que a remoção do apêndice reduza o risco de tromboembolismo. Dispositivos percutâneos que obstruam ou liguem o apêndice atrial esquerdo estão sendo estudados quanto a segurança e eficácia.

CONTROLE DO RITMO

A decisão de administrar antiarrítmicos ou realizar ablação por cateter para tentar manter o paciente em ritmo sinusal (comumente referida como "estratégia de controle do ritmo") é orientada principalmente pelos sintomas e preferências de cada paciente ponderando os riscos e benefícios das terapias. Em geral, os pacientes que se mantiveram em ritmo sinusal tiveram maior sobrevida do que aqueles que continuaram com FA. Provavelmente isso ocorre porque a FA mantida é um marcador da gravidade da doença. Em ensaios randomizados, a administração de medicamentos antiarrítmicos para manter o ritmo sinusal não aumentou a sobrevida nem melhorou os sintomas em comparação com a estratégia de controle da frequência, e no grupo tratado com medicamentos houve mais hospitalizações. A eficácia decepcionante e as toxicidades dos antiarrítmicos disponíveis além de vieses de seleção dos pacientes podem ser fatores que influenciam os resultados desses ensaios. O impacto da ablação com cateter sobre a mortalidade não é conhecido. Uma estratégia de controle do ritmo geralmente é selecionada para pacientes com FA paroxística sintomática, primeiro episódio de FA persistente sintomática, FA com dificuldade de controle de frequência, e FA que tenha resultado em perda de função ventricular ou que tenha agravado insuficiência cardíaca. Já uma estratégia de controle do ritmo costuma ser a opção em pacientes mais jovens em comparação com aqueles mais sedentários ou idosos nos quais o controle de frequência é mais facilmente obtido. Mesmo quando o ritmo sinusal é aparentemente mantido, recomenda-se anticoagulação em função da avaliação do perfil de risco com o sistema de pontuação CHA_2DS_2-VASc, considerando que é comum haver episódios assintomáticos de FA. Após o primeiro episódio de FA persistente, justifica-se uma estratégia utilizando agentes bloqueadores do nó AV, cardioversão e anticoagulação, além da abordagem de possíveis fatores agravantes, incluindo hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e apneia do sono. Se as recorrências não forem frequentes, é razoável optar por cardioversão periódica.

Farmacoterapia para manutenção do ritmo sinusal A meta da terapia farmacológica é manter o ritmo sinusal e reduzir os episódios de FA. A terapia farmacológica pode ser instituída uma vez que se tenha estabelecido o ritmo sinusal ou em antecipação à cardioversão. Os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio ajudam a controlar a frequência ventricular, melhoram os sintomas e apresentam baixo perfil de risco, mas baixa eficácia para prevenção de episódios de FA. Os riscos e os efeitos colaterais dos antiarrítmicos representam uma grande preocupação quando da seleção do tratamento. Os agentes bloqueadores do canal de sódio classe I (p. ex., flecainida, propafenona, disopiramida) são opções para indivíduos sem cardiopatia estrutural significativa, mas possuem efeito inotrópico negativo e efeitos pró-arrítmicos que determinam que sejam evitados nos pacientes com doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca. Os agentes classe III, sotalol e dofetilida, podem ser administrados a pacientes com doença arterial coronariana ou cardiopatia estrutural, mas com risco de aproximadamente 3% de induzir prolongamento excessivo de QT e *torsades de pointes*. A dofetilida deve ser iniciada apenas em ambiente hospitalar com monitoramento por ECG, e muitos médicos preferem essa abordagem também com o sotalol. A dronedarona aumenta a mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca. Todos esses agentes têm eficácia modesta em pacientes com FA paroxística, dos quais cerca de 30-50% serão beneficiados. A amiodarona é mais efetiva, mantendo o ritmo sinusal em torno de dois terços dos pacientes. Ela pode ser administrada aos pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. Mais de 20% dos pacientes apresentam efeitos tóxicos durante terapia em longo prazo.

ABLAÇÃO POR CATETER E CIRÚRGICA PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Com a ablação por cateter, evitam-se os efeitos tóxicos dos agentes antiarrítmicos, mas há os riscos do procedimento e a necessidade de realização em centro com experiência. Para pacientes sem tratamento anterior, mas com FA paroxística recorrente, a ablação por cateter tem eficácia semelhante em comparação com a terapia farmacológica com antiarrítmicos e é superior a ela nos pacientes com FA recorrente apesar do tratamento farmacológico. O procedimento requer cateterismo cardíaco, punção septal transatrial e ablação por radiofrequência ou crioablação para isolamento elétrico das regiões ao redor das veias pulmonares, eliminando o efeito de gatilho para interação com o substrato atrial esquerdo da FA. Há necessidade de ablação de áreas extensas e, em 20 a 50% dos pacientes, haverá necessidade de repetir o procedimento em razão de lacunas em áreas cicatrizadas após a ablação. O ritmo sinusal é mantido por mais de um ano após o procedimento em aproximadamente 60% dos pacientes e em 70-80% dos pacientes após múltiplos procedimentos. Alguns pacientes tornam-se mais responsivos aos medicamentos antiarrítmicos.

Há risco de 2-7% de complicações maiores, incluindo AVE (0,5-1%), tamponamento cardíaco (1%), paralisia no nervo frênico, sangramento no sítio de acesso femoral e sobrecarga de volume com insuficiência cardíaca, que podem surgir 1 a 3 dias após o procedimento. É importante ressaltar o potencial de apresentação tardia de algumas complicações. A ablação no interior de veias pulmonares pode causar estenose dessas veias e quadro de apresentação semanas a meses após o procedimento com dispneia ou hemoptise. É possível a formação de úlceras esofágicas logo após o procedimento que raramente levam a fístula entre átrio esquerdo e esôfago (incidência estimada em 0,1%) apresentando-se na forma de endocardite e AVE 10 dias a três semanas após o procedimento.

A ablação por cateter é menos efetiva para FA persistente. Costuma haver necessidade de ablação mais extensa, incluindo áreas que provavelmente permitem reentrada fora do antro venoso pulmonar, mas estratégias individuais continuam sendo tema de debate. Frequentemente ,há necessidade de mais de um procedimento de ablação para manter o ritmo sinusal.

A ablação cirúrgica em caso de FA em geral é realizada junto com cirurgia de valva cardíaca ou cirurgia em coronária e, menos comumente, como procedimento principal isolado; entretanto, para pacientes com FA persistente, procedimentos cirúrgicos ou híbridos podem ter maior eficácia. Entre os riscos estão lesão do nó sinusal a requerer implante de marca-passo. A remoção cirúrgica do apêndice atrial esquerdo pode reduzir o risco de AVE, embora trombos possam se formar no remanescente do apêndice ou se o apêndice não for completamente ligado.

AGRADECIMENTOS

Partes deste capítulo foram preservadas do trabalho do último autor, Francis Marchlinski.

277

Arritmias ventriculares

Roy M. John, William G. Stevenson

Entre as arritmias com origem no miocárdio ventricular ou no sistema His-Purkinje estão extrassístoles ventriculares, taquicardias ventriculares, sustentadas ou não, e fibrilação ventricular. A arritmia pode surgir a partir de um foco nas células do miocárdio ou de Purkinje capazes de automaticidade, ou de gatilho para automaticidade, ou, ainda, de reentrada por áreas de cicatriz ou de sistema de Purkinje enfermo. As arritmias ventriculares com frequência estão associadas à cardiopatia estrutural e são uma causa importante de morte súbita **(Cap. 327)**. Elas também ocorrem em corações estruturalmente normais e, nesses casos, costumam ser benignas. A investigação e a condução desses casos devem ser determinadas pelo risco de morte por arritmia, avaliado com base em sintomas, tipo de arritmia e cardiopatia subjacente.

DEFINIÇÕES

As arritmias ventriculares são caracterizadas por seu aspecto eletrocardiográfico e sua duração. A condução a partir do foco ventricular pelo miocárdio ventricular é mais lenta que a ativação dos ventrículos pelo sistema Purkinje. Assim, nas arritmias ventriculares, o complexo QRS é amplo, caracteristicamente > 0,12 s.

As extrassístoles ventriculares (também conhecidas como *contrações ventriculares prematuras* [CVPs]) são batimentos ventriculares isolados que ocorrem antes do batimento supraventricular esperado **(Fig. 277.1)**. As CVPs com origem no mesmo foco apresentam a mesma morfologia de QRS e são denominados unifocais **(Fig. 277.1*A*)**. As CVPs com origem em locais diferentes do miocárdio apresentam diferentes morfologias de QRS e são denominadas multifocais **(Fig. 277.1*B*)**. Dois batimentos ventriculares consecutivos são denominados *couplets ventriculares*.

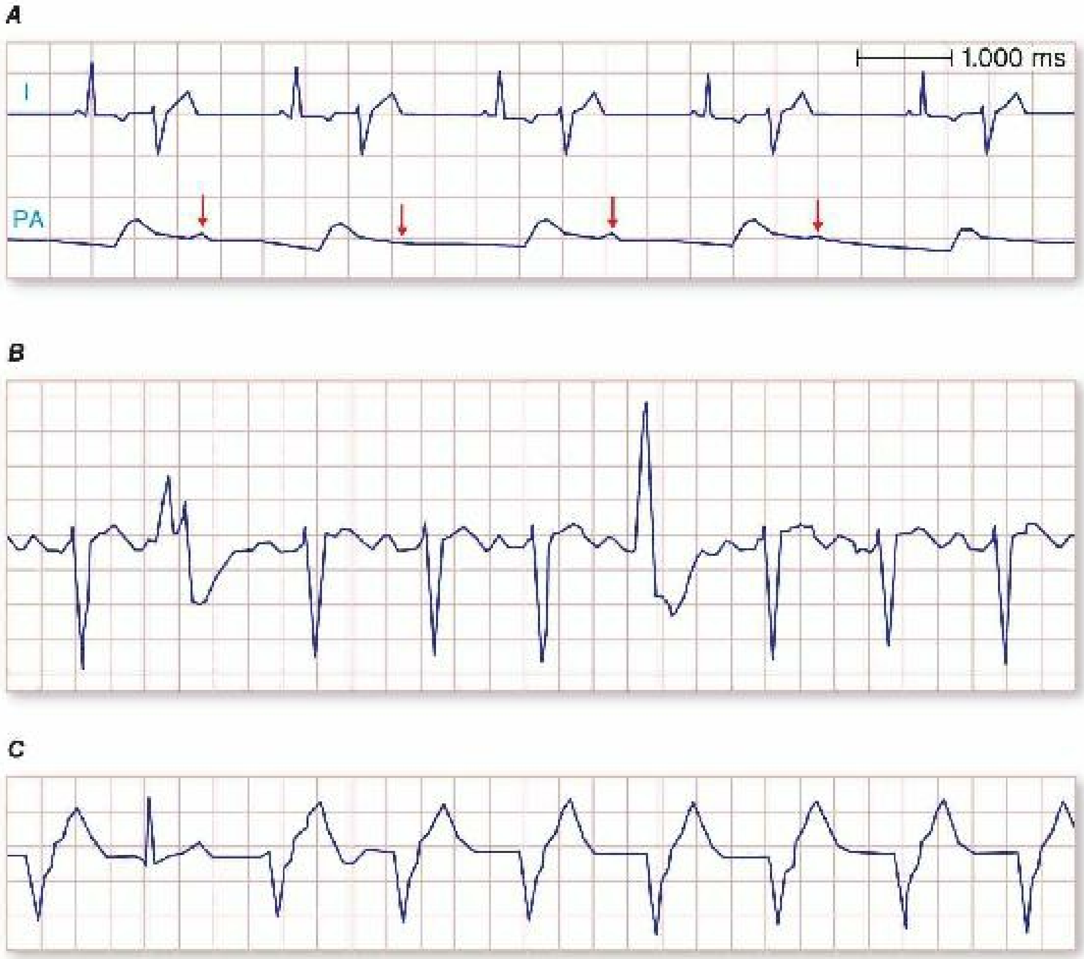

FIGURA 277.1 Exemplos de tipos de contrações ventriculares prematuras (CVPs). ***A.*** As CVPs unifocais seguem cada batimento sinusal com frequência bigeminal. A figura revela o traçado do eletrocardiograma na derivação 1 e a pressão arterial (PA). Os batimentos sinusais são seguidos por onda arterial normal. A pressão arterial que se segue aos batimentos prematuros é reduzida (*setas*) e imperceptível à palpação. O pulso nesse paciente é registrado como metade da frequência cardíaca. ***B.*** CVPs multifocais. As duas CVPs apresentam morfologias diferentes. ***C.*** Exemplo de ritmo idioventricular acelerado. O segundo QRS é um batimento normalmente conduzido. Todos os demais complexos QRS nesta tira de eletrocardiograma são ventriculares em razão do ritmo idioventricular acelerado.

Define-se *taquicardia ventricular* (TV) como três ou mais batimentos consecutivos em frequência acima de 100 batimentos/min (bpm). Três ou mais batimentos consecutivos com frequências mais baixas são designados como *ritmo idioventricular* (Fig. 277.1*C*). A TV que termina espontaneamente no prazo de 30 s é chamada *não sustentada* (Fig. 277.2), enquanto a *TV sustentada* é aquela que persiste mais de 30 s ou que termina após intervenção ativa, como administração intravenosa de medicamento, cardioversão externa ou estimulação ou choque produzido por cardioversor-desfibrilador implantado.

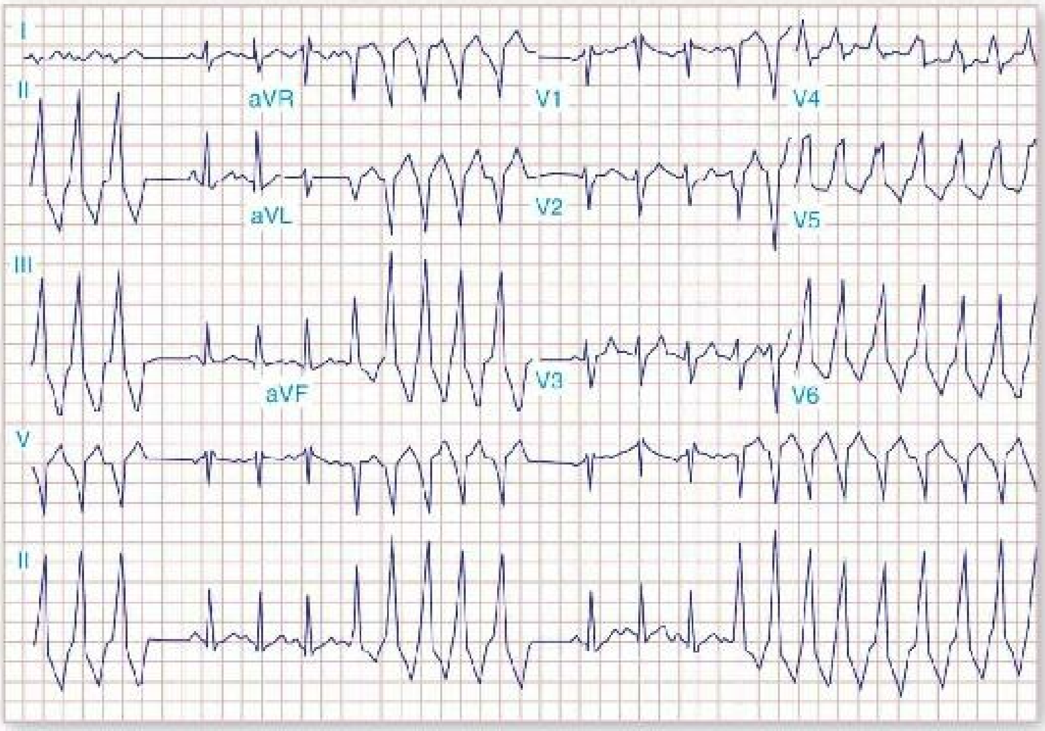

FIGURA 277.2 Taquicardia ventricular (TV) não sustentada monomórfica repetitiva com origem no trato de saída ventricular direito. A TV apresenta padrão com bloqueio de ramo esquerdo com eixo inferior e complexos QRS altos nas derivações inferiores.

A *TV monomórfica* apresenta o mesmo complexo QRS a cada batimento, o qual indica que a sequência de ativação é a mesma em todos os batimentos e que todos os batimentos têm a mesma origem **(Fig. 277.3*A*)**. O sítio inicial determina, em grande parte, a sequência de ativação ventricular. Portanto, a morfologia do QRS das CVPs e da TV monomórfica indica o sítio de origem nos ventrículos **(Fig. 277.4)**. A provável origem com frequência sugere se a arritmia é idiopática ou está associada a alguma doença estrutural. As arritmias com origem em ventrículo direito e septo resultam em ativação tardia de boa parte do ventrículo esquerdo e, consequentemente, produzem uma onda S destacada em V_1 referida como configuração semelhante a do bloqueio de ramo esquerdo. As arritmias com origem na parede livre do ventrículo esquerdo apresentam uma deflexão positiva acentuada em V_1, produzindo uma morfologia semelhante a do bloqueio de ramo direito em V_1. O eixo do QRS no plano frontal também é útil. Um eixo dirigido para baixo, indicado por ondas R dominantes em II, III e aVF, sugere ativação inicial na parte cranial do ventrículo, enquanto um eixo no plano frontal direcionado para cima (onda S dominante em II, III e AVF) sugere ativação inicial na parede inferior.

A TV monomórfica de alta frequência tem aspecto sinusoidal e também é chamada *flutter ventricular*, uma vez que não é possível distinguir entre complexo QRS e onda T **(Fig. 277.3*B*)**. As TVs *sinusoidais* de frequência relativamente baixa apresentam QRS amplo indicativo de condução ventricular mais lenta **(Fig. 277.3*C*)**. Como possíveis causas tem-se hiperpotassemia, toxicidade por efeito excessivo de medicamentos que bloqueiam o canal de sódio (p. ex., flecainida, propafenona ou antidepressivos tricíclicos) e isquemia grave do miocárdio.

A *TV polimórfica* apresenta morfologia de QRS mudando continuamente, indicando alteração na sequência de ativação ventricular. A TV polimórfica que ocorre no contexto de prolongamento do intervalo QT congênito ou adquirido costuma apresentar amplitudes de QRS que aumentam e diminuem, criando um aspecto de "torções nos pontos", conhecida pela expressão francesa *torsades de pointes* **(Fig. 277.3*D*)**.

A fibrilação ventricular (FV) apresenta ativação irregular contínua sem complexos QRS isolados **(Fig. 277.3*E*)**. Em pacientes suscetíveis, a TV monomórfica ou polimórfica pode evoluir para FV.

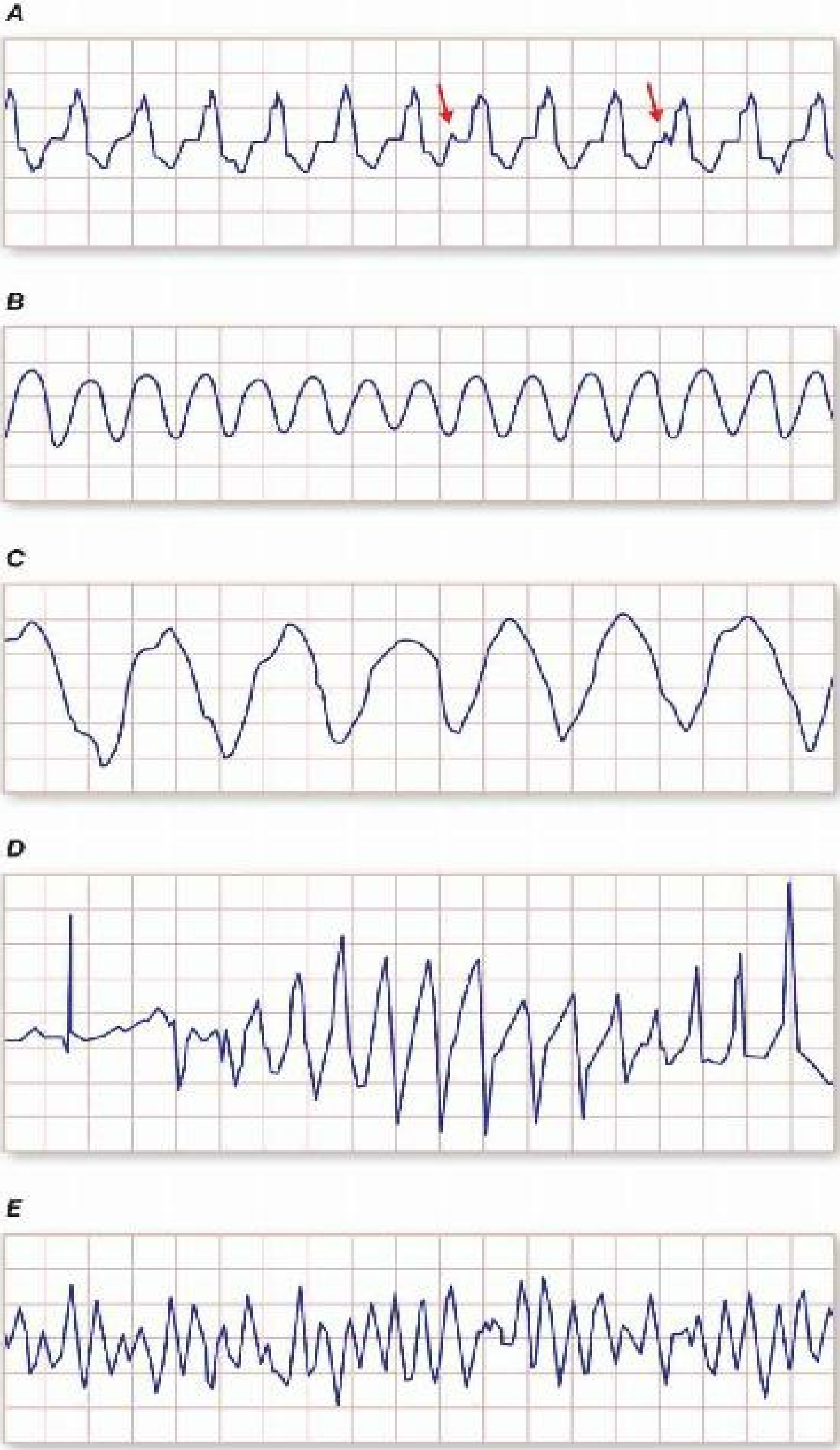
A
B
C
D
E

FIGURA 277.3 Exemplos dos tipos de taquicardia ventricular (TV). ***A.*** TV monomórfica com ondas P dissociadas (*setas menores*). ***B.*** *Flutter* ventricular. ***C.*** TV sinusoidal causada por distúrbio eletrolítico ou por efeito de drogas. ***D.*** TV polimórfica resultante de prolongamento do intervalo QT (TV tipo *torsades de pointes*) . ***E.*** Fibrilação ventricular.

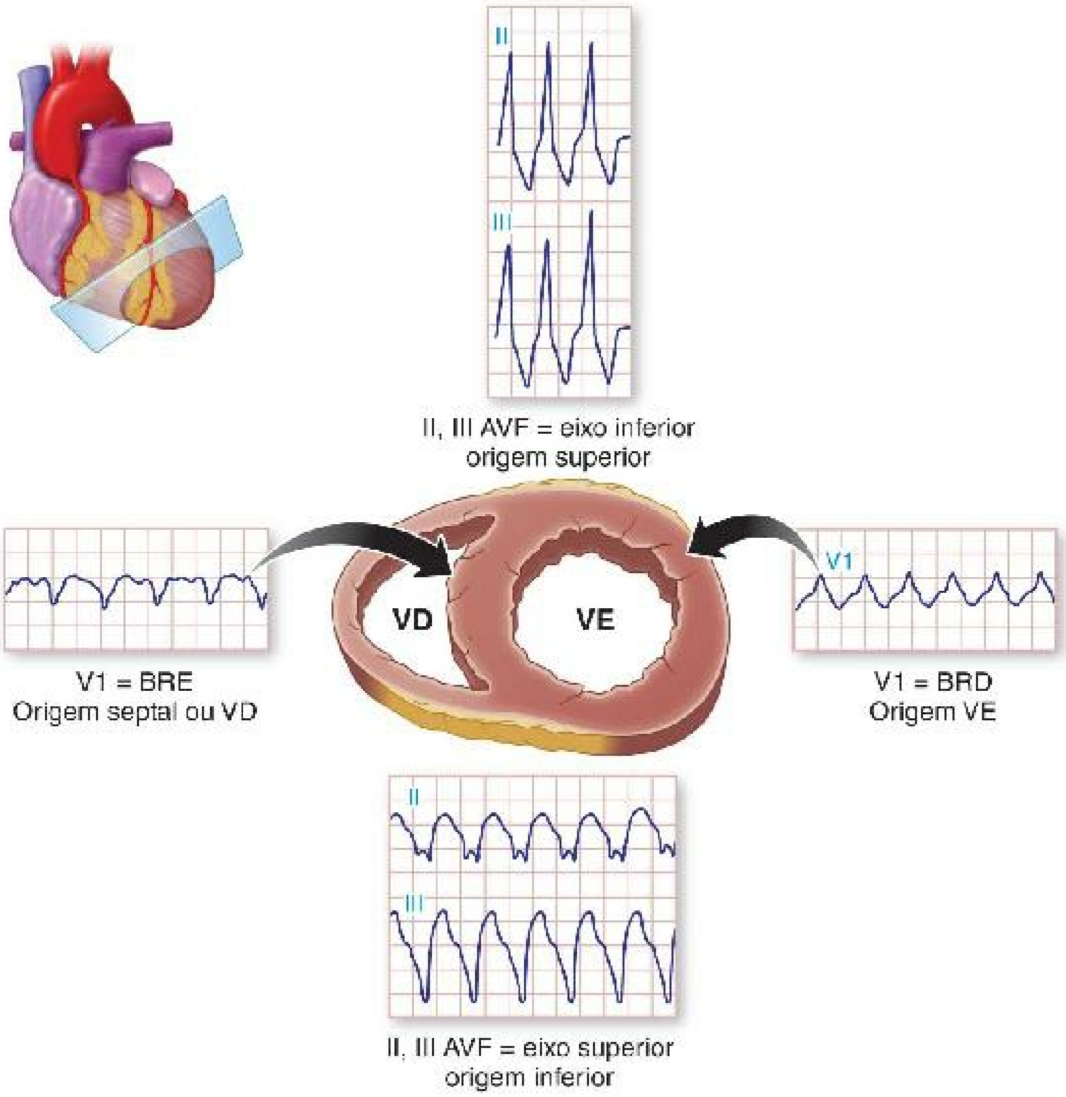
II
III
II, III AVF = eixo inferior
origem superior
VD
VE
V1
V1 = BRE
Origem septal ou VD
V1 = BRD
Origem VE
II
III
II, III AVF = eixo superior
origem inferior

FIGURA 277.4 Local de origem de taquicardia ventricular (TV) com base na morfologia do QRS. BRD, bloqueio do ramo direito; BRE, bloqueio do ramo esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Entre os sintomas comuns das arritmias ventriculares estão palpitações, tontura, intolerância aos exercícios, episódios de síncope, sensação de desmaio e morte súbita. Essas arritmias podem ser assintomáticas e encontradas inesperadamente na forma de pulso ou batimentos cardíacos irregulares ao exame, ou encontradas em eletrocardiograma (ECG) de rotina, teste ergométrico ou monitoramento cardíaco com ECG.

A síncope é um sintoma preocupante que pode ser causado por episódio de TV com hipotensão. A síncope causada por arritmia ventricular indica risco significativo de parada cardíaca com recorrência da arritmia. Embora causas benignas para a síncope, como síncope mediada por reflexo neurocardiogênico (vasovagal) e hipotensão ortostática, sejam mais comuns, é importante considerar a possibilidade de cardiopatia ou de síndrome genética como a causa de TV. Quando houver suspeita, há indicação de hospitalização e monitoramento para investigação complementar.

A TV sustentada pode se apresentar com parada cardíaca, frequentemente com degeneração da TV para FV. Por vezes, uma TV sustentada é tolerada hemodinamicamente e se apresenta como redução da capacidade de suportar exercícios ou como agravamento de insuficiência cardíaca. Muitos pacientes em risco de TV têm cardiopatia diagnosticada e podem ter cardioversor desfibrilador implantável (CDI). Nos pacientes com CDI, episódios espontâneos de TV podem desencadear episódios de sensação de desmaio, palpitações ou síncope seguidos por choque produzido pelo CDI (ver adiante).

O diagnóstico de arritmia ventricular é firmado registrando-se a arritmia em ECG ou, em alguns casos, iniciando a arritmia durante estudo eletrofisiológico **(Quadro 277.1)**. Um ECG de 12 derivações deve ser realizado assim que possível e com frequência irá indicar pistas sobre o sítio de origem e sobre a possível presença de cardiopatia subjacente (ver anteriormente). Quando a arritmia é intermitente com dias a semanas entre os sintomas, há necessidade de monitoramento ambulatorial de longo prazo com ECG para capturar o traçado no momento dos sintomas. As opções seriam monitoramento ambulatorial contínuo ou uso de monitor de eventos para registro. O teste ergométrico deve ser considerado nos pacientes com sintomas induzidos por atividade física.

QUADRO 277.1 **TESTES DIAGNÓSTICOS PARA ARRITMIAS VENTRICULARES**

I. ECG de 12 derivações
  A. Deve ser realizado para CVPs, TV não sustentada e TV monomórfica
  B. A morfologia do QRS sugere a região de origem
    V1 – S dominante = septo ou VD
    V1 – R dominante = VE
    Eixo superior = origem na parede inferior
    Eixo inferior = trato de saída ou parede anterior
II. Monitoramento ambulatorial
  A. Monitoramento contínuo por 24 a 48 h com Holter
    Útil para avaliação de sintomas diários para quantificar CVPs
  B. Registro de eventos: pode ser usado por semanas
    Útil para avaliar sintomas pouco frequentes
    Alguns requerem ativação do paciente com perda de arritmias assintomáticas
III. Testes com exercício

  - A.Úteis para avaliar arritmias e sintomas induzidos por exercício
  - B.A resposta ao exercício no intervalo QT pode ser anormal na síndrome do QT longo
- IV.Estudo eletrofisiológico invasivo
  - A.Estabelece o diagnóstico definitivo de TV em oposição à taquicardia supraventricular aberrante ou pré-excitação ventricular
  - B.Pode provocar arritmias que de outra forma são infrequentes
  - C.Permite ablação por cateter
  - D.Os riscos do procedimento são determinados por acesso vascular, realização ou não de ablação e localização da origem da arritmia

Abreviações: CVP, contrações ventriculares prematuras; ECG, eletrocardiograma; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Arritmias ventriculares comprovadas ou suspeitas

A avaliação inicial concentra-se na estabilidade hemodinâmica e na investigação de possível cardiopatia subjacente. A história familiar de morte súbita ou de miocardiopatia sugere a possibilidade de uma base genética para a arritmia e indica maior risco. O ECG pode fornecer pistas importantes. Os pacientes com arritmias idiopáticas benignas geralmente têm ECG totalmente normal durante ritmo sinusal.

Há indicação de imageamento cardíaco para avaliar a função ventricular e para procurar evidências de depressão dessa função, indicativa de miocardiopatia ou de hipertrofia ventricular, que seria indicativa de miocardiopatia hipertrófica. As imagens de ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio de gadolínio (RTG) podem detectar áreas de cicatriz no miocárdio, as quais em geral estão presentes nos pacientes em risco de TV monomórfica sustentada **(Fig. 277.5)**. Nos pacientes em risco, definido por faixa etária e outros fatores de risco, deve-se proceder à investigação para excluir doença arterial coronariana (DAC).

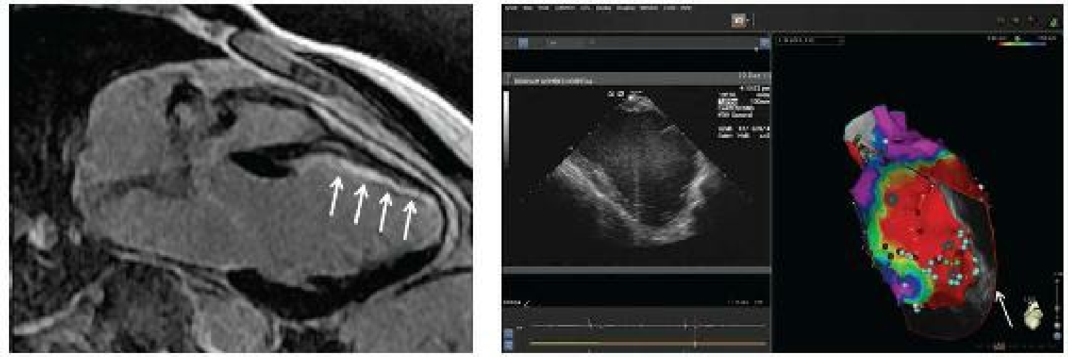

FIGURA 277.5 Exames de imagem no ventrículo esquerdo (VE) usados para auxiliar na ablação para tratamento de taquicardia ventricular (TV). No *painel à esquerda,* imagem de ressonância magnética com corte longitudinal revelando

adelgaçamento da parede anterior e realce tardio de gadolínio em cicatriz subendocárdica (*setas brancas*). O *painel do meio* mostra imagem bidimensional do VE no eixo longo correspondendo ao setor que atravessa o meio do VE (*seta, painel à direita*) obtida por sonda eco intracardíaca posicionada dentro do ventrículo direito. Mapa eletroanatômico tridimensional do VE em projeção oblíqua anterior esquerda no painel à direita. A cor púrpura indica as áreas com voltagem normal (> 1,5 mV). As cores azul, verde e amarela representam voltagens progressivamente menores com as áreas em vermelho indicando cicatriz (< 0,5 mV). Canais de miocárdio viável com condução lenta no interior da cicatriz são identificados com pontos em azul-claro. As áreas de ablação das regiões envolvidas com a TV por reentrada estão indicadas por pontos na cor marrom.

ARRITMIAS ESPECÍFICAS

CVPs e TV não sustentada As extrassístoles ventriculares **(Fig. 277.1*A*)** podem ser causadas por automaticidade ou por reentrada **(Cap. 278e)**. As CVPs podem ser um sinal de aumento do tônus simpático; isquemia do miocárdio; hipoxia; anormalidade eletrolítica, particularmente hipopotassemia; ou cardiopatia subjacente. Durante isquemia do miocárdio ou associadas a outras cardiopatias, as CVPs podem ser precursoras de TV sustentada ou da FV. Nos pacientes com cardiopatia, ectopias de maior frequência e complexidade (*couplets* e TV não sustentada) estão associadas à doença mais grave e, naqueles com insuficiência cardíaca, à maior taxa de mortalidade. Contudo, a supressão dessas arritmias com antiarrítmicos não aumenta a sobrevida. Na ausência de cardiopatia, as CVPs e a TV não sustentada geralmente têm prognóstico benigno. As CVPs que ocorrem com frequência bigeminal talvez não produzam débito cardíaco suficiente para a percepção do pulso radial, podendo gerar frequência de pulso que é a metade na frequência cardíaca **(Fig. 277.1*A*)**. CVPs muito frequentes podem deprimir a função ventricular (ver adiante).

AVALIAÇÃO E CONDUTA Quando encontrada em cenário agudo ou como um novo achado, a avaliação deve se concentrar na detecção e correção de possíveis fatores agravantes e causas, em especial isquemia do miocárdio, disfunção ventricular e anormalidades eletrolíticas, na maioria dos casos hipopotassemia. Deve-se definir se há cardiopatia subjacente.

As características eletrocardiográficas da arritmia costumam ser sugestivas da presença ou não da cardiopatia estrutural. CVPs com contornos suaves e não interrompidos e deflexões agudas de QRS sugerem foco ectópico em miocárdio relativamente normal, enquanto entalhes amplos e deflexões mal definidas de QRS sugerem doença do miocárdio subjacente. O sítio de origem mais frequente para as arritmias ventriculares idiopáticas é o trato de saída do ventrículo direito, dando origem a CVPs e TV com configuração de bloqueio de ramo esquerdo, com eixo direcionado para baixo no plano frontal, como discutiremos adiante **(Fig. 277.2)**. Contudo, a morfologia do QRS isoladamente não é um indicador confiável de doença ou do risco subsequente. A TV não sustentada é geralmente monomórfica com frequências abaixo de 200 bpm e duração caracteristicamente inferior a 8 batimentos **(Fig. 277.2)**. A TV não sustentada com frequência muito alta, polimórfica ou com um primeiro batimento que ocorre no pico da onda T ("acoplamento curto") é rara e deve determinar investigação meticulosa de doença subjacente ou de síndromes genéticas associadas à morte súbita.

Uma história familiar de morte súbita deve determinar investigação de síndrome genética associada à morte súbita, incluindo miocardiopatia, síndrome do QT longo e miocardiopatia arritmogênica ventricular direita (ver adiante). Qualquer anormalidade no ECG de 12 derivações deve determinar investigação complementar **(Fig. 277.6)**. Alterações na repolarização são encontradas em diversas síndromes geneticamente determinadas associadas à morte súbita, incluindo síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, miocardiopatia arritmogênica ventricular direita (MAVD) e miocardiopatia hipertrófica. Com frequência é necessário ecocardiograma para investigar função ventricular, anormalidades no movimento da parede e cardiopatia valvar. O exame de imagem por RMC também é útil com esses objetivos e para detecção de cicatriz ventricular como possível origem de TV sustentada **(Fig. 277.5)**. Os exames com estresse devem ser realizados nos pacientes com sintomas relacionados com esforço e naqueles considerados em risco de DAC.

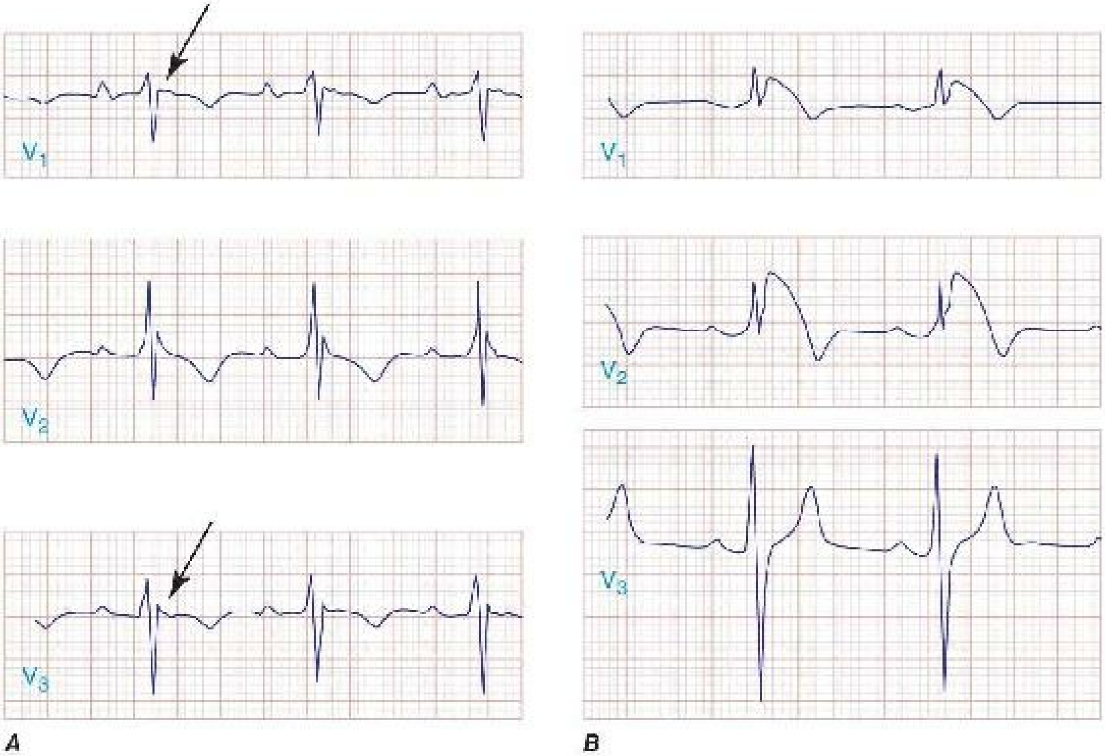

FIGURA 277.6 Derivações precordiais V_1-V_3 revelando alterações típicas de miocardiopatia arritmogênica ventricular direita (MAVD) (*A*) e síndrome de Brugada (*B*). Na MAVD, ocorre inversão da onda T e ativação ventricular retardada manifesta por ondas epsílon (*setas*). O painel B mostra elevação de ST em V_1 e V_2 típica da síndrome de Brugada. *(Figuras reproduzidas de F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878–1900.)*

CVP IDIOPÁTICA E TV NÃO SUSTENTADA Para CVP e TV não sustentada sem cardiopatia estrutural nem síndrome genética associada à morte súbita, não há indicação de terapia específica, a não ser que o paciente apresente sintomas significativos ou evidências de que as CVPs estejam deprimindo a função ventricular (ver adiante). A tranquilização do paciente reiterando que a arritmia é benigna frequentemente será suficiente para permitir lidar com os sintomas que muitas vezes irão evoluir com aumento e diminuição da frequência de ocorrência ao longo dos anos. Em alguns pacientes, a evitação de estimulantes, como a cafeína, é útil. Se os sintomas demandarem tratamento, o uso de bloqueadores β-adrenérgicos e de bloqueadores não di-hidropiridínicos do canal de cálcio (verapamil e diltiazem) pode ser útil **(Quadro 276.3)**. Se esses medicamentos não forem bem-sucedidos, pode-se considerar o uso de antiarrítmicos mais potentes ou de ablação por cateter. Os agentes antiarrítmicos − flecainida, propafenona, mexiletina e amiodarona − podem ser efetivos, mas os possíveis efeitos colaterais determinam avaliação cuidadosa. A ablação por cateter pode ser efetiva se a arritmia ocorrer com frequência suficiente ou se for facilmente induzida para que sua origem possa ser identificada para a ablação, de forma semelhante à descrita anteriormente para TV monomórfica idiopática. Os benefícios devem ser cuidadosamente ponderados contra os riscos relacionados com o procedimento (ver adiante).

CVP E TV NÃO SUSTENTADA ASSOCIADAS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS Durante e logo após infarto agudo do miocárdio (IAM), é comum a ocorrência de CVP e TV não sustentada que podem ser manifestações precoces de isquemia e arautos de FV. O tratamento com bloqueadores β-adrenérgicos e a correção de hipopotassemia e hipomagnesemia reduzem o risco de FV. A administração rotineira de antiarrítmicos como lidocaína não se mostrou capaz de reduzir a mortalidade e não está indicada para supressão de CVPs ou de TV não sustentada assintomática.

Após a recuperação de IAM, CVPs frequentes (em geral > 10 CVPs por hora), CVPs repetitivas em *couplets* e TV não sustentada são marcadores de função ventricular deprimida e de maior mortalidade, mas não se preconiza o tratamento com agentes antiarrítmicos para supressão dessas arritmias. O tratamento com o bloqueador do canal de sódio flecainida aumentou a taxa de mortalidade. O tratamento com amiodarona reduz a frequência de morte súbita, mas não melhora a taxa de mortalidade total. Portanto, a amiodarona é uma opção para tratamento das arritmias sintomáticas nessa população, quando o benefício potencial supera sua toxicidade potencial. Os bloqueadores β-adrenérgicos reduzem a frequência de morte súbita, mas têm pouco efeito sobre as arritmias espontâneas.

Para os sobreviventes de IAM, o uso de CDI reduz a mortalidade em determinados grupos de alto risco: pacientes que tenham sobrevivido > 40 dias após IAM e apresentem fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≤ 0,30 ou fração de ejeção < 0,35 com sintomas de insuficiência cardíaca (categoria funcional II ou III); e pacientes > 5 dias após IAM que apresentem redução da FEVE, TV não sustentada e TV sustentada ou FV induzíveis no teste eletrofisiológico. Os CDIs não reduzem a mortalidade quando são rotineiramente implantados logo após IAM ou em pacientes após cirurgia coronariana recente para revascularização do miocárdio.

CVP E TV NÃO SUSTENTADA ASSOCIADAS À DEPRESSÃO DE FUNÇÃO VENTRICULAR E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CVP e TV não sustentada são comuns em pacientes com depressão da função ventricular e insuficiência cardíaca e são consideradas marcadores de gravidade da doença e indicadores de maior mortalidade, mas não está comprovado que o uso de terapia com antiarrítmicos para suprimir essas arritmias aumente a sobrevida. Devem ser evitados os medicamentos antiarrítmicos cuja principal ação seja o bloqueio do canal de sódio (flecainida, propafenona, mexiletina, quinidina e disopiramida) em pacientes com cardiopatia estrutural, em razão dos riscos de pró-arritmia, do efeito inotrópico negativos e aumento da mortalidade. A terapia com os bloqueadores do canal de potássio, como dofetilida, não reduz a mortalidade. A amiodarona suprime a ectopia ventricular e reduz a frequência de morte súbita, mas não aumenta a sobrevida geral. Os CDIs representam a principal terapia para proteção contra morte súbita em pacientes de alto risco e seu uso é recomendado para pacientes com fração de ejeção < 0,35 e para aqueles com insuficiência cardíaca classes II e III segundo a New York Heart Association, nos quais a mortalidade é reduzida em 20%, de 36 para 29%, ao longo de cinco anos.

OUTRAS CARDIOPATIAS A ectopia ventricular está associada a aumento da mortalidade em pacientes com *miocardiopatia hipertrófica* **(Cap. 287)** ou com *cardiopatia congênita* **(Cap. 282)** associada à disfunção ventricular direita ou ventricular esquerda (VE). Nesses pacientes, a conduta é semelhante àquela descrita para pacientes com disfunção ventricular. A supressão farmacológica da arritmia não se mostrou capaz de reduzir a mortalidade. Os CDIs devem ser indicados aos pacientes considerados de alto risco para morte súbita cardíaca.

DISFUNÇÃO VENTRICULAR INDUZIDA POR CVP Ectopia ventricular frequente e TV não sustentada repetitiva **(Fig. 277.2)** podem deprimir a função ventricular, possivelmente por efeito semelhante ao da taquicardia crônica ou ao induzir dessincronia ventricular. Raramente ocorre depressão da função ventricular, a não ser que as CPVs representem mais de 10-20% do total de batimentos nas 24 horas. Com frequência as CVPs são idiopáticas e unifocais, e na maioria dos casos originam-se nos músculos papilares ou na região do trato de saída VE, onde podem ser alvo de ablação. A distinção entre disfunção ventricular induzida por CPV e processo de miocardiopatia causando disfunção ventricular e arritmia é difícil e, em alguns casos, só pode ser feita retrospectivamente, observando-se melhora na função ventricular com a supressão da arritmia com medicamento antiarrítmico, como a amiodarona, ou com ablação por cateter.

Ritmos idioventriculares Três ou mais batimentos ventriculares com frequência abaixo de 100 bpm recebem o nome de *ritmo idioventricular* **(Fig. 277.1*C*)**. O mecanismo provável é automaticidade. Os ritmos idioventriculares são comuns durante IAM **(Cap. 295)** e podem surgir durante bradicardia sinusal. Pode-se administrar a atropina para aumentar a frequência sinusal caso a perda de sincronia atrioventricular (AV) esteja causando comprometimento hemodinâmico. Esse ritmo também é comum em pacientes com miocardiopatia ou com apneia do sono. Também pode ser idiopático e surgir durante o sono quando a frequência sinusal é reduzida. O tratamento deve ter como alvo qualquer causa subjacente e a correção da bradicardia. Não há necessidade de tratamento específico para ritmo idioventricular assintomático.

TV monomórfica sustentada A TV monomórfica sustentada se apresenta como uma taquicardia com QRS amplo com a mesma configuração em todos os batimentos, indicando sequência idêntica de despolarização ventricular a cada batimento **(Fig. 277.3*A*)**. A TV tem origem em foco estável ou em circuito de reentrada. Em caso de cardiopatia estrutural, a origem costuma ser uma área de substituição por tecido fibroso em razão de infarto, inflamação ou cirurgia prévia, criando uma via funcional ou anatômica de reentrada **(Fig. 277.5)**. Com menor frequência, a TV está relacionada à reentrada ou automaticidade em sistema de Purkinje enfermo. Não havendo cardiopatia estrutural, a TV idiopática pode se apresentar como TV monomórfica sustentada causada por automaticidade focal ou reentrada envolvendo um segmento do sistema de Purkinje.

A apresentação clínica varia dependendo de frequência da arritmia, função cardíaca subjacente e adaptação autonômica em resposta à arritmia. Enquanto os pacientes com função cardíaca normal podem tolerar TVs aceleradas, aqueles com disfunção VE grave com frequência apresentam sintomas de hipotensão, mesmo quando a TV não é particularmente acelerada. A TV monomórfica pode se deteriorar a FV, que pode ser o ritmo cardíaco inicialmente registrado no momento da reanimação.

DIAGNÓSTICO A TV monomórfica deve ser diferenciada de outras causas de taquicardia com QRS amplo e uniforme. Entre essas causas estão taquicardia supraventricular com condução aberrante e bloqueio de ramo direito ou esquerdo, taquicardias supraventriculares conduzidas aos ventrículos por via acessória **(Cap. 276)** e estimulação cardíaca rápida em paciente com marca-passo ou desfibrilador. Em pacientes com cardiopatia conhecida, TV é o diagnóstico mais provável para uma taquicardia com QRS amplo. Estabilidade hemodinâmica durante a arritmia não exclui TV. Alguns critérios eletrocardiográficos foram avaliados. A presença de dissociação AV geralmente é um marcador confiável de TV **(Fig. 277.7)**, mas talvez seja difícil definir as ondas P. Uma onda P sucedendo cada QRS não exclui TV, uma vez que é possível ocorrer condução 1:1 do ventrículo para o átrio. Uma onda R monofásica ou complexos Rs em AVR, ou concordância de ondas R ou S monofásicas entre V_1 e V_6, também são relativamente específicos de TV **(Fig. 277.7)**. Outros critérios considerando a morfologia do QRS foram descritos, mas todos têm limitações e não são muito confiáveis em pacientes com cardiopatia grave. Nos pacientes com bloqueio de ramo, morfologias de QRS idênticas durante taquicardia e ritmo sinusal sugerem taquicardia supraventricular, e não TV, mas esse padrão não é totalmente confiável.

Para o diagnóstico definitivo talvez seja necessário realizar estudo eletrofisiológico. Raramente, ruídos e artefatos de movimento nos registros telemétricos podem simular TV; a identificação imediata evita testes e intervenções desnecessários.

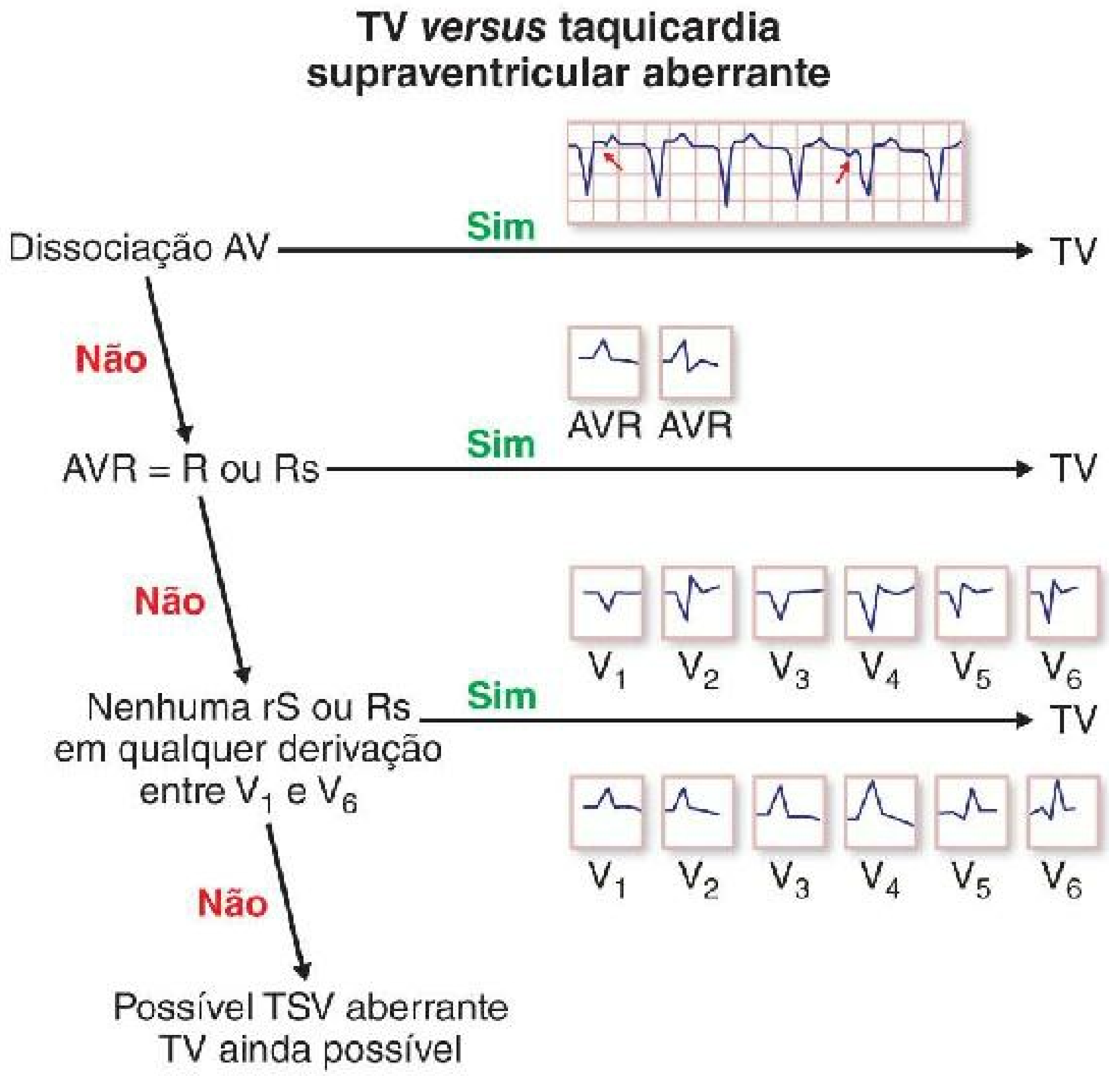
TV *versus* taquicardia supraventricular aberrante
Dissociação AV
Sim
TV
Não
AVR AVR
AVR = R ou Rs
Sim
TV
Não
V_1 V_2 V_3 V_4 V_5 V_6
Nenhuma rS ou Rs em qualquer derivação entre V_1 e V_6
Sim
TV
V_1 V_2 V_3 V_4 V_5 V_6
Não
Possível TSV aberrante
TV ainda possível

FIGURA 277.7 Algoritmo para diferenciação entre taquicardia ventricular (TV) e taquicardia supraventricular (TSV) com condução aberrante. AV, atrioventricular.

Quando a função VE está deprimida ou há evidências de doença estrutural do miocárdio, o diagnóstico mais provável é reentrada relacionada com cicatriz. A presença de cicatriz é sugerida por ondas Q patológicas no ECG, anormalidades segmentares no movimento da parede ventricular direita ou esquerda ao ecocardiograma ou imagens nucleares e realce tardio pelo gadolínio na RMC (Fig. 277.5).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO A condução inicial deve seguir os protocolos para Advanced Cardiac Life Support (ACLS). Se houver hipotensão, alteração do nível de consciência, ou edema de pulmão, deve-se proceder à cardioversão elétrica sincrônica com o QRS, idealmente após sedação se o paciente estiver consciente. Em caso de taquicardia estável, justifica-se uma prova terapêutica com adenosina, uma vez que, com essa medida, é possível identificar taquicardia supraventricular com condução aberrante **(Cap. 276)**. Se houver cardiopatia, o tratamento preferencial é amiodarona intravenosa. Após a restauração do ritmo sinusal, há indicação de hospitalização para investigação a fim de definir a cardiopatia subjacente. Há indicação de dosagem dos biomarcadores cardíacos buscando por evidências de infarto do miocárdio (IM), mas o IAM raramente é causa de TV monomórfica sustentada, e eventuais elevações na troponina ou na creatina-quinase (CK)-MB provavelmente indicam dano ao miocárdio secundário à hipotensão ou isquemia causadas pela TV. A conduta a seguir será determinada pela cardiopatia subjacente e pela frequência da TV. Se a TV recorrer com frequência ou for incessante, a administração de medicamentos antiarrítmicos ou a indicação de ablação por cateter podem ser necessários para restaurar a estabilidade. O mais comum é que a TV monomórfica sustentada ocorra como um episódio isolado, mas com risco de recorrência. O uso de CDIs geralmente é considerado em caso de TV associada a cardiopatia estrutural.

TV monomórfica sustentada em doenças específicas • ***DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA*** Os pacientes que se apresentam com TV sustentada associada à DAC normalmente têm história de um grande IM e, anos após o IAM, apresentam-se com ventrículo remodelado e função VE acentuadamente deprimida. Mesmo quando a dosagem dos biomarcadores indica IAM, deve-se suspeitar de cicatriz de um antigo IM como causa da TV. As cicatrizes de infarto representam um substrato durável para TV sustentada e até 70% dos pacientes apresentam recorrência da arritmia no prazo de dois anos. A reentrada relacionada com cicatriz não depende de isquemia aguda recorrente e, assim, não se espera que a revascularização previna a recorrência de TV, mesmo quando esteja indicada por outros motivos. Em geral, há depressão da função ventricular, a qual é um fator de risco para morte súbita. O implante de CDI é indicado para a maioria dos pacientes, desde que haja uma expectativa de sobrevida razoável com estado funcional aceitável para o ano seguinte à recuperação de episódio de TV. Comparados ao tratamento farmacológico, os CDIs reduziram a mortalidade anual de 12,3 para 8,8% e reduziram em 50% as mortes causadas por arritmia nos pacientes com TV sustentada hemodinamicamente significativa ou história de parada cardíaca. O tratamento crônico com amiodarona pode ser considerado em paciente que não sejam candidatos ou que se recusem a instalar CDI.

Após implante do CDI, os pacientes se mantêm com risco de insuficiência cardíaca, episódios isquêmicos recorrentes e TV recorrente, com mortalidade em cinco anos acima de 30%. É importante ter atenção para os tratamentos com benefícios para a sobrevida, como agentes bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas. Os pacientes com recorrências de TV sintomáticas requerem terapia com antiarrítmicos ou ablação por cateter.

MIOCARDIOPATIA DILATADA NÃO ISQUÊMICA A TV monomórfica sustentada associada à miocardiopatia não isquêmica em geral está relacionada com reentrada por cicatriz. A etiologia da cicatriz frequentemente não é explicada, mas a substituição progressiva por tecido fibrótico é a causa mais provável. Na RMC, as cicatrizes são identificadas como áreas com realce tardão pelo gadolinio e, na comparação com os pacientes com IM prévio, são localizadas com mais frequência em posição intramural ou subepicárdica. As cicatrizes que causam TV costumam estar localizadas em posição adjacente ao anel valvar e podem ocorrer em ambos os ventrículos. Qualquer processo miocardiopático pode causar cicatriz e TV, mas a sarcoidose cardíaca **(Cap. 390)** e a doença de Chagas **(Cap. 252)** estão particularmente associadas à TV monomórfica **(Quadro 277.2)**. Em geral, indica-se CDI com medicamentos ou ablação adicionais para controle de TV recorrente.

QUADRO 277.2 ARRITMIAS VENTRICULARES ASSOCIADAS A DIFERENTES FORMAS DE CARDIOPATIA

I. TV idiopática sem cardiopatia estrutural
  A. Origem no trato de saída
    1. Trato de saída VD: padrão de bloqueio de ramo esquerdo com eixo inferior (QRS alto nas derivações inferiores) e transição tardia nas derivações precordiais
    2. Trato de saída VE: R proeminente em V_1 com eixo inferior
  B. TV fascicular posterior esquerdo L
    1. Padrão de bloqueio de ramo direito com desvio do eixo para a esquerda (mais comum)
II. Miocardiopatia isquêmica
  A. TV monomórfica é comum nos casos com grande infarto do miocárdio prévio
  B. TV polimórfica e FV devem determinar investigação para isquemia
III. Miocardiopatia não isquêmica
  A. TV polimórfica e FV são mais comuns, mas cicatrizes fibróticas podem causar TV monomórfica, especialmente com sarcoidose e doença de Chagas
IV. Miocardiopatia arritmogênica ventricular direita
  A. TV monomórfica geralmente com origem no ventrículo direito (morfologia de ramo esquerdo)
  B. TV polimórfica e FV podem ocorrer independentemente ou por degeneração de TV monomórfica
V. Tetralogia de Fallot reparada
  A. TV monomórfica com origem ventricular direita (geralmente morfologia de ramo esquerdo)
VI. Miocardiopatia hipertrófica
  A. TV polimórfica ou fibrilação ventricular
  B. Menos comum, TV monomórfica associada à cicatriz do miocárdio
VII. Síndromes genéticas com arritmia
  A. Síndrome do QT longo: TV tipo *torsades de pointes*
  B. Síndrome de Brugada: FV
  C. TV polimórfica catecolaminérgica: TV polimórfica ou TV bidirecional
  D. Síndrome do QT curto: fibrilação ventricular
  E. Síndrome de repolarização precoce: TV polimórfica ou FV

Abreviações: FV, fibrilação ventricular; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

TV MONOMÓRFICA NA MAVD A MAVD **(Cap. 287)** é um distúrbio genético raro mais comumente causado por mutações nos genes que codificam as proteínas do desmossomo cardíaco. Em torno de 50% têm transmissão familiar com herança autossômica dominante. Uma forma autossômica recessiva menos comum está associada a síndromes cardiocutâneas, as quais incluem a doença de Naxos e a síndrome de Carvajal. Os pacientes caracteristicamente se apresentam entre 20 e 50 anos de idade, com palpitações, síncope ou parada cardíaca, em razão de TV monomórfica sustentada, embora também possa ocorrer TV polimórfica. A substituição por tecido fibroso ou fibrogorduroso costuma envolver o miocárdio ventricular direito e é a base para TV por reentrada que em geral apresenta configuração com bloqueio de ramo esquerdo, consistente com origem ventricular direita. O ECG durante ritmo sinusal sugere a doença em mais de 85% desses pacientes, na maioria revelando inversão de onda T em V_1-V_3 **(Fig. 277.6)**. A ativação retardada do ventrículo direito pode causar alargamento do QRS ($\geq$ 110 ms) nas derivações precordiais direitas e prolongamento da ascensão da onda S nessas mesmas derivações e, por vezes, uma deflexão ao final do QRS conhecida como *onda epsílon* **(Fig. 277.6)**. O imageamento cardíaco pode revelar aumento do ventrículo direito, áreas com movimento anormal ou áreas de cicatriz na imagem de RMC com gadolínio. A TV monomórfica na fase inicial da MAVD algumas vezes pode ser difícil de diferenciar da TV idiopática do trato de saída ventricular direito.

É possível haver envolvimento de VE, o qual às vezes precede a doença manifesta no ventrículo direito. A insuficiência cardíaca é rara exceto nos estágios finais e há expectativa de sobrevida até idades avançadas, desde que a TV seja controlada. Recomenda-se o uso de CDI. Quando a TV é induzida por exercício, é possível que responda ao uso de bloqueador β-adrenérgico e à limitação de exercícios. Sotalol, amiodarona e ablação por cateter têm sido usados para reduzir as recorrências. Os alvos para ablação frequentemente são localizados no subepicárdio do VD.

TETRALOGIA DE FALLOT A TV ocorre em 3-14% dos pacientes tardiamente após reparo da tetralogia de Fallot **(Cap. 282)** e contribui para o risco de 2% por década de morte súbita. A TV monomórfica é causada por reentrada em áreas de cicatriz produzida por cirurgia no VD **(Quadro 277.2)**. Entre os fatores de risco para TV estão idade > 5 anos no momento do reparo, ectopia ventricular de alto grau, TV induzível no estudo eletrofisiológico, hemodinâmica ventricular direita anormal e QRS com duração > 180 ms com ritmo sinusal. Em geral, há indicação de CDI em paciente que tenha episódio espontâneo de TV, mas os critérios para indicação de CDI em outros pacientes não foram estabelecidos. A ablação por cateter é usada para controlar episódios recorrentes.

TV REENTRANTE POR RAMO A reentrada pelo sistema de Purkinje ocorre em cerca de 5% dos pacientes com TV monomórfica em caso de cardiopatia estrutural. O circuito de reentrada caracteristicamente envolve uma via retrógrada pelo ramo esquerdo e uma via anterógrada pelo direito, produzindo TV com configuração de bloqueio de ramo esquerdo. A ablação por cateter do ramo direito interrompe essa TV. A reentrada por ramo em geral está associada à cardiopatia grave subjacente. Outras TVs relacionadas com cicatriz estão frequentemente presentes e costumam necessitar de terapia adicional ou de implante de CDI.

TV MONOMÓRFICA IDIOPÁTICA A TV idiopática em pacientes sem cardiopatia estrutural geralmente se apresenta com palpitações, sensação de desmaio e, às vezes, síncope, com frequência provocados por estimulação simpática durante exercício ou durante aborrecimento emocional. A morfologia do QRS durante a arritmia sugere o diagnóstico (ver adiante). O ECG durante ritmo sinusal é normal. Os métodos de imagem cardíaca revelam função ventricular normal e nenhuma evidência de cicatriz ventricular. Por vezes, um paciente com cardiopatia estrutural apresenta TV idiopática concomitante não relacionada com a doença estrutural. A morte súbita é rara.

As taquicardias do trato de saída têm origem em um foco, em geral com características consistentes com automaticidade disparada. A arritmia pode se apresentar como TV sustentada, TV não sustentada, ou CVPs frequentemente provocadas por exercício ou por aborrecimento emocional. Episódios repetidos de TVs não sustentadas, os quais podem ocorrer incessantemente, são conhecidos como TVs monomórficas repetitivas e podem causar miocardiopatia induzida por taquicardia com depressão da função ventricular que se recupera após a supressão da arritmia **(Fig. 277.2)**. A maioria tem origem no trato de saída ventricular direito, dando origem a TV com configuração de bloqueio de ramo esquerdo em V_1 e eixo direcionado inferiormente, com onda R altas em II, III e AVF **(Fig. 277.2)**. A TV idiopática pode surgir no trato de saída do VE ou em bainhas de miocárdio que se estendem ao longo da raiz da aorta. Suspeita-se de origem ventricular esquerda quando nas derivações V_1 ou V_2 observam-se ondas R proeminentes. Embora essa morfologia de QRS típica de trato de saída favoreça TV idiopática, algumas miocardiopatias, notavelmente MAVD, podem causar CVPs ou TV a partir dessa região. A investigação inicial deve ser concentrada na exclusão dessas doenças.

A *TV intrafascicular VE* se apresenta com TV sustentada e configuração de bloqueio de ramo direito. Em geral, é induzida por exercício e ocorre com mais frequência em homens. O mecanismo é reentrada nas ou próximo das ramificações do sistema de Purkinje. Essa TV pode ser revertida com a administração de verapamil por via intravenosa.

TRATAMENTO DA TV IDIOPÁTICA Há indicação de tratamento quando o paciente é sintomático ou quando arritmias incessantes ou frequentes deprimem a função ventricular. Os bloqueadores β-adrenérgicos formam a primeira linha de tratamento. Os bloqueadores não di-hidropiridínicos do canal de cálcio (diltiazem e verapamil) podem ser efetivos. Há indicação de ablação por cateter quando os sintomas são graves ou quando os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio não tenham sido efetivos ou não sejam desejados. A eficácia e o risco da ablação por cateter variam com o sítio específico de origem da TV, sendo a relação mais favorável para as arritmias com origem no trato de saída ventricular direito.

A TV fascicular VE pode ser revertida com a administração intravenosa de verapamil, embora o tratamento crônico com verapamil por via oral nem sempre seja efetivo. Recomenda-se ablação por cateter quando os bloqueadores β-adrenérgicos ou os bloqueadores do canal de cálcio não sejam efetivos ou não sejam desejados.

TV polimórfica A TV polimórfica sustentada pode ser encontrada com qualquer forma de cardiopatia estrutural **(Quadro 277.2)**. Entretanto, diferentemente do que ocorre com a TV monomórfica sustentada, a TV polimórfica nem sempre indica anormalidade estrutural ou foco de automaticidade. Como possíveis mecanismos, tem-se vias de reentrada continuamente mutantes, reentrada em onda espiral e múltiplos focos automáticos **(Cap. 278e)**. A TV polimórfica sustentada geralmente degenera em FV. A TV polimórfica é caracteristicamente encontrada em associação com IAM ou isquemia do miocárdio, hipertrofia ventricular e diversas mutações genéticas que afetam os canais iônicos do coração **(Quadro 277.3)**.

QUADRO 277.3 **CAUSAS DE TAQUICARDIA VENTRICULAR COM PROLONGAMENTO DE QT E *TORSADES DE POINTES***

1. Síndrome congênitas do QT longo (ver texto para detalhes)
   - Síndrome do QT longo tipo 1: redução na corrente de repolarização I_{Ks} causada por mutação no gene *KCNQ1*
   - Síndrome do QT longo tipo 2: redução na corrente de repolarização I_{Kr} causada por mutação no gene *KCNQ2*
   - Síndrome do QT longo tipo 3: inativação retardada da I_{Na} causada por mutações no gene *SCN5A*
   - Outras: diversos outros tipos de síndrome do QT longo foram descritas; os tipos 1, 2 e 3 respondem por 80-90% dos casos
2. Prolongamento adquirido do intervalo QT
   - Anormalidades eletrolíticas
     - Hipopotassemia
     - Hipomagnesemia
     - Hipocalcemia
   - Fármacos e drogas
     - Antiarrítmicos
       - Classe IA: quinidina, disopiramida, procainamida
       - Classe III: sotalol, amiodarona (prolongamento do QT é comum, mas taquicardia ventricular tipo *torsades* é rara), ibutilida, dofetilida, almocalanto
     - Antibióticos
       - Macrolídeos: eritromicina, claritromicina, azitromicina
       - Fluoroquinolonas: levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino
       - Sulfametoxazol-trimetoprima
       - Clindamicina

    - Pentamidina
    - Cloroquina
    - Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol
    - Antivirais: amantadina
  - Antipsicóticos
    - Haloperidol, fenotiazinas, tioridazina, trifluorperazina, sertindol, zimeldina, ziprasidona
    - Antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos

- Anti-histamínicos (antagonistas do receptor de histamina 1)
  - Terfenadina, astemizol, difenidramina, hidroxizina
- Antagonistas colinérgicos: cisaprida, organofosforados
- Citrato (transfusão sanguínea massiva)
- Cocaína
- Metadona
- Fluoxetina (em conjunto com drogas que prolonguem o QT)

Condições cardíacas
- Isquemia e infarto do miocárdio
- Miocardite
- Bradicardia acentuada
- Miocardiopatia de estresse

Distúrbios endócrinos
- Hipotireoidismo
- Hiperparatireoidismo
- Feocromocitoma
- Hiperaldosteronismo

Distúrbios intracranianos
- Hemorragia subaracnóidea
- Hematoma talâmico
- Acidente vascular encefálico
- Encefalite
- Traumatismo craniano

Distúrbios nutricionais
- Anorexia nervosa
- Inanição
- Dietas proteicas líquidas
- Gastroplastia e derivação ileojejunal
- Doença celíaca

TV POLIMÓRFICA ASSOCIADA À ISQUEMIA/INFARTO DO MIOCÁRDIO A isquemia aguda ou o IAM são causas comuns de TV polimórfica e devem ser hipóteses iniciais na condução do caso. Aproximadamente 10% dos pacientes com IAM evoluem com TV que degenera para FV, relacionada com reentrada pela periferia da região infartada. O risco é máximo na primeira hora do IAM. Após a reanimação de acordo com as diretrizes ACLS, o tratamento é o preconizado para IAM **(Cap. 295)**. Há indicação de bloqueadores β-adrenérgicos, correção das anormalidades eletrolíticas e reperfusão imediata do miocárdio. Episódios repetidos de TV polimórfica sugerem persistência da isquemia do miocárdio e determinam investigação sobre a suficiência da reperfusão do miocárdio. TV polimórfica e FV que ocorram nas primeiras 48 horas de IAM estão associadas a aumento da mortalidade hospitalar, mas os pacientes que sobrevivem até a alta hospitalar não têm risco aumentado de morte súbita por arritmia. O tratamento em longo prazo para arritmia ventricular pós-infarto é determinado pela função VE residual, havendo indicação de CDI nos casos com disfunção VE grave persistente (FEVE < 0,35).

ANORMALIDADES NA REPOLARIZAÇÃO E SÍNDROME GENÉTICAS COM ARRITMIA • QT longo adquirido O prolongamento anormal do QT está associado à TV polimórfica tipo *torsades de pointes* **(Fig. 277.8)**. A TV frequentemente apresenta uma sequência de iniciação característica formada por extrassístole ventricular que induz uma pausa seguida por batimento sinusal com intervalo QT mais longo e interrupção da onda T pela CVP, que é o primeiro batimento da TV polimórfica. Essa sequência característica é denominada "pausa dependente" **(Fig. 277.8)**. Entre as causas de prolongamento do QT estão anormalidades eletrolíticas, bradicardia e diversos medicamentos que bloqueiam a correntes de repolarização de potássio, em particular os antiarrítmicos sotalol, dofetilida e ibutilida, mas também diversos outros medicamentos usados para doenças não cardíacas, como eritromicina, pentamidina, haloperidol, fenotiazinas e metadona **(Quadro 277.3)**. A suscetibilidade individual talvez esteja relacionada com polimorfismos ou mutações genéticos que influenciem a repolarização.

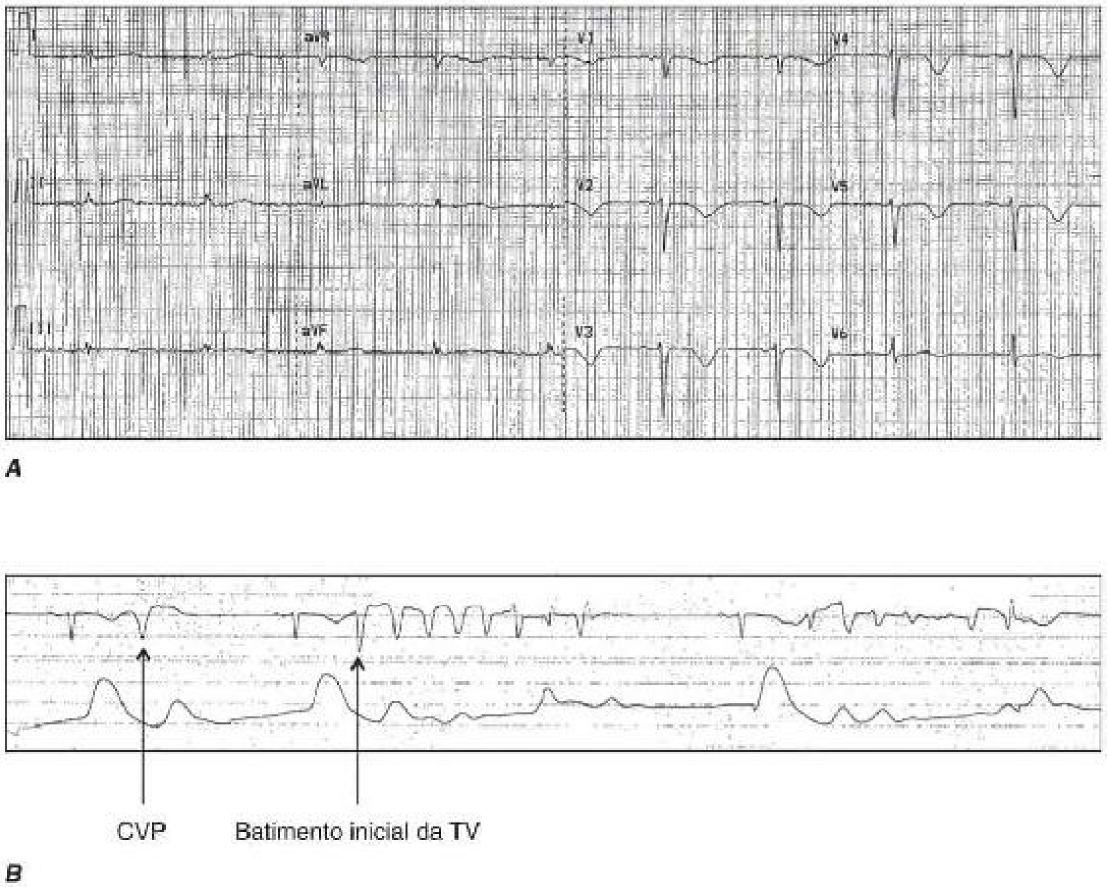

FIGURA 277.8 Eletrocardiograma (ECG) de paciente com prolongamento de QT e episódios de taquicardia ventricular (TV) tipo *torsades de pointes*. *A.* ECG de 12 derivações revelando frequência cardíaca de 54 bpm, inversão de onda T na parede

anterior e intervalo QT de 600 ms. O intervalo QT corrigido (QTc) é 585 ms. ***B.*** Traçado ECG por telemetria com onda de pulso digital revelando períodos de TV *torsades de pointes*. A sequência de iniciação da TV é característica, com uma contração ventricular prematura (CVP) induzindo pausa seguida por batimento sinusal com QT prolongado e interrupção da onda T por uma CVP que é o primeiro batimento da TV. Nesse caso, a TV foi autolimitada.

Os pacientes caracteristicamente se apresentam com quase síncope, síncope ou parada cardíaca. Os episódios sustentados degeneram para FV requerendo desfibrilação. CVPs e TV não sustentada com frequência precedem episódios de TV sustentada. A administração de 1-2 g de sulfato de magnésio por via intravenosa em geral impede a recorrência dos episódios. Se o magnésio isoladamente não for efetivo, o aumento da frequência cardíaca com infusão de isoproterenol ou estimulação marca-passo para manter o paciente com os 100-120 bpm necessários para suprimir as CVPs costuma impedir a recorrência de TV. Essas manobras ganham tempo para que se possam corrigir os distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipocalcemia) e a bradicardia, e para a suspensão de qualquer medicamento causador **(Quadro 277.3)**. As interações medicamentosas que aumentem os níveis dos agentes causadores frequentemente são fatores desencadeantes. Os pacientes que apresentem TV polimórfica induzida por prolongamento de QT devem ser considerados como suscetíveis a arritmias e evitar exposição futura aos medicamentos que prolonguem o intervalo QT.

Síndrome do QT longo congênita A síndrome do QT longo (SQTL) congênita é causada por mutações nos genes que codificam os canais iônicos no coração responsáveis pela repolarização ventricular. O QT corrigido (QTc) normalmente se prolonga além de 440 ms nos homens e de 460 ms nas mulheres. Os sintomas são causados por TV tipo *torsades de pointes* **(Fig. 277.8)**. Foram identificadas diversas formas de SQTL congênitas, mas três grupos de mutações que causam as SQTL tipo 1 (SQTL-1), tipo 2 (SQTL-2) ou tipo 3 (SQTL-3) respondem por 90% dos casos. As mutações mais encontradas, *SQTL1* e *SQTL2*, estão relacionadas com anormalidades nos canais de potássio, mas mutações afetando os canais de sódio (*SQTL3*) e de cálcio também foram descritas **(Quadro 277.3)**.

Os pacientes apresentam síncope ou parada cardíaca, geralmente na infância. Na SQTL-1, os episódios tendem a ocorrer durante esforço, em particular natação. Na SQTL-2, estímulos auditivos súbitos ou aborrecimentos emocionais predispõem aos episódios. Na SQTL-3, a morte súbita durante o sono é uma característica notável. Pacientes assintomáticos podem ser descobertos durante rastreamento familiar ou em ECG de rotina. A genotipagem ajuda no rastreamento familiar e confirma o diagnóstico.

As correlações entre genótipo risco e resposta ao tratamento começam a aparecer. Na maioria dos pacientes com SQTL-1 ou SQTL-2, doses adequadas de β-bloqueador (com os agentes não seletivos nadolol ou propranolol) são suficientes para proteção contra episódios de arritmia. Entre os marcadores de aumento do risco estão intervalo QTc acima de 0,5 s, sexo feminino e história de síncope ou de parada cardíaca. Síncope recorrente a despeito do tratamento com β-bloqueador, ou um perfil de alto risco, demandam avaliação de indicação de CDI. Todos os pacientes com SQTL devem, a todo custo, evitar o uso de medicamentos que prolonguem o QT, incluindo aqueles pacientes com genótipo positivo e intervalo QT normal.

Síndrome do QT curto A síndrome do QT curto é muito mais rara que a SQTL. O QTc é menor do que 0,36 s e geralmente menor do que 0,3 s. A anormalidade genética causa ganho de função dos canais de potássio (I_{Kr}) ou redução das correntes de entrada despolarizantes. A anomalia está associada à fibrilação atrial, TV polimórfica e morte súbita.

Síndrome de Brugada A síndrome de Brugada é rara e caracterizada por elevação > 0,2 mV no segmento ST com segmento ST arqueado e onda T negativa em mais de uma das derivações precordiais anteriores (V_1-V_3) **(Fig. 277.6)** e episódios de síncope ou de parada cardíaca causados por TV polimórfica na ausência de cardiopatia estrutural. A parada cardíaca pode ocorrer durante o sono ou ser provocada por quadro febril. Indivíduos do sexo masculino são mais afetados. Mutações envolvendo os canais de sódio do coração são identificadas em cerca de 25% dos casos. Costuma ser difícil o diagnóstico diferencial de pacientes com elevação semelhante do ST causada por hipertrofia VE, pericardite, isquemia do miocárdio ou IM, hiperpotassemia, hipotermia, bloqueio do ramo direito e MAVD. Além disso, a elevação característica do segmento ST pode aumentar e diminuir com o tempo e acentuar em caso de doença aguda e febre. Nos indivíduos afetados, a administração de bloqueador do canal de sódio, como flecainida, ajmalina ou procainamida, pode aumentar ou revelar a elevação do ST. Indica-se CDI para os indivíduos que tenham síncope sem explicação ou que tenham sido reanimados de parada cardíaca. A quinidina tem sido usada com sucesso para suprimir episódios frequentes de TV.

Síndrome da repolarização precoce Os pacientes reanimados de FV que não tenham cardiopatia estrutural ou outra anormalidade identificada apresentam maior prevalência de elevação do ponto J com entalhe no QRS terminal. Alguns pacientes relatam história familiar de morte súbita, o que sugere uma possível base genética. A elevação do ponto J também é encontrada em alguns pacientes com síndrome de Brugada e está associada a aumento do risco de arritmias. Recomenda-se CDI para aqueles que tenham tido parada cardíaca. Observa-se que a elevação do ponto J costuma ser encontrada como uma variação normal e, na ausência de sintomas específicos, sua relevância clínica não foi explicada.

TV polimórfica catecolaminérgica Trata-se de síndrome familiar rara causada por mutações no receptor cardíaco da rianodina e, mais raramente, na proteína de ligação do cálcio no sarcoplasma, a calsequestrina 2. Tais mutações resultam em relações sarcoplasmática anormais com o cálcio e arritmias ventriculares polimórficas que lembram aquelas encontradas na intoxicação por digital. A TV é polimórfica ou apresenta uma morfologia QRS alternativa característica, denominada TV bidirecional. Os pacientes geralmente se apresentam durante a infância com palpitações, síncope ou parada cardíaca desencadeadas por exercício ou emoções. Recomendam-se tratamento com bloqueador β-adrenérgico (nadolol ou propranolol) e CDI. Verapamil, flecainida ou denervação simpática cirúrgica do coração esquerdo reduzem ou previnem as recorrências de TV em alguns pacientes.

Miocardiopatia hipertrófica (MCH) A MCH é o distúrbio cardiovascular genético mais comum, ocorrendo em 1 a cada 500 indivíduos, sendo uma causa destacada de morte súbita antes dos 35 anos de idade **(Cap. 287)**. A morte súbita pode ser causada por TV polimórfica/FV. Raramente ocorre TV monomórfica sustentada relacionada com áreas de cicatriz ventricular. Entre os fatores de risco estão juventude, TV não sustentada, incapacidade de elevar a pressão arterial durante exercício, síncope recente (até seis meses), espessura da parede ventricular > 3 cm e, possivelmente, gravidade da obstrução da via de saída VE. Geralmente, indica-se CDI aos pacientes de alto risco, mas o perfil de risco específico que determina a indicação do CDI continua objeto de debate. A miectomia cirúrgica, realizada para reduzir a obstrução do trato de saída, foi associada a uma taxa de morte súbita inferior a 1% ao ano. A taxa anual relatada de TV sustentada ou morte súbita após ablação transcoronariana do septo com etanol, realizada para reduzir a obstrução do trato de saída, varia entre 1 e 5%.

Miocardiopatia dilatada de origem genética As miocardiopatias dilatadas genéticas respondem por 30-40% dos casos de miocardiopatias dilatadas não isquêmicas. Algumas estão associadas à distrofia muscular. Foram identificados os padrões de transmissão autossômico dominante, recessivo, ligado ao X e mitocondrial. As mutações em genes que codificam proteínas estruturais da lâmina nuclear (lâminas A e C) e o gene *SCN5A* estão particularmente associados a doenças do sistema de condução e a arritmias ventriculares. Os pacientes podem apresentar TV polimórfica e parada cardíaca ou desenvolver áreas de fibrose causando TV monomórfica sustentada. Recomenda-se CDI para aqueles que apresentem TV sustentada ou alto risco em razão de função ventricular significativamente reduzida (FEVE ≤ 0,35 e associada à insuficiência cardíaca) ou história familiar de morte súbita.

Fibrilação ventricular A FV caracteriza-se por ativação elétrica ventricular desordenada sem complexos QRS identificáveis **(Fig. 277.3*E*)**. A reentrada de ondas espirais e a reentrada de múltiplas ondas frontais circulantes são os possíveis mecanismos. As TVs polimórficas ou monomórficas sustentadas que degeneram para FV são causas comuns de parada cardíaca fora do ambiente hospitalar. O tratamento segue as diretrizes de ACLS, com desfibrilação para restaurar o ritmo sinusal. Se a reanimação for bem-sucedida, procede-se à investigação complementar para identificar e tratar eventuais cardiopatias subjacentes e possíveis causas da arritmia, incluindo a possibilidade de que uma TV monomórfica ou polimórfica ter iniciado a FV. Se não for identificada uma causa transitória reversível, como IAM, costuma-se indicar tratamento com CDI para reduzir o risco de morte súbita. A terapia crônica com amiodarona pode ser considerada para os indivíduos que não sejam candidatos a CDI.

TV incessante e tempestade elétrica A TV é dita incessante quando continuam a haver recorrências logo após sua conversão a ritmo sinusal de forma espontânea ou por meio terapêutico elétrico ou farmacológico. A expressão “tempestade elétrica” refere-se a três ou mais episódios independentes de TV no prazo de 24 horas, encontrada mais comumente nos pacientes com CDI. A TV incessante lenta é, algumas vezes, assintomática, mas pode causar insuficiência cardíaca ou miocardiopatia induzida por taquicardia. Mais comumente, as apresentações implicam risco de morte e requerem terapia de emergência. Medidas para reduzir o tônus simpático, incluindo bloqueador β-adrenérgico, sedação e anestesia geral, têm sido usadas com sucesso. Para supressão, a administração intravenosa de amiodarona e lidocaína pode ser efetiva. A ablação por cateter em regime de urgência pode salvar vidas.

TRATAMENTO ARRITMIAS VENTRICULARES

AGENTES ANTIARRÍTMICOS

O uso de antiarrítmicos é indicado com base na ponderação de riscos e benefícios para cada paciente. O potencial de aumentar a frequência de TV ou de causar uma nova TV, um efeito indesejado conhecido como “pró-arritmia”, é um risco potencial. Muitos desses medicamentos apresentam efeitos múltiplos, frequentemente bloqueando mais de um canal. **Posologia, metabolismo e efeitos adversos estão resumidos no Capítulo 277.**

Bloqueadores β-adrenérgicos Muitas arritmias ventriculares são sensíveis à estimulação simpática, e a estimulação β-adrenérgica também reduz os efeitos eletrofisiológicos de muitos medicamentos antiarrítmicos. A segurança dos β-bloqueadores posiciona esses medicamentos na primeira linha de tratamento para a maioria das arritmias ventriculares. Eles são particularmente úteis para as arritmias induzidas por exercício e para as arritmias idiopáticas, mas sua eficácia é menor para a maioria das arritmias associadas a cardiopatias. As bradiarritmias são sua principal toxicidade cardíaca.

Bloqueadores do canal de cálcio Os bloqueadores não di-hidropiridínicos no canal de cálcio, diltiazem e verapamil, podem ser efetivos em alguns casos de TV idiopática. O risco de pró-arritmia é baixo, mas eles possuem efeitos inotrópico negativo e vasodilatador que podem agravar hipotensão.

Agentes bloqueadores do canal de sódio Entre os medicamentos cujo principal efeito é mediado por bloqueio do canal de sódio estão mexiletina, quinidina, disopiramida, flecainida e propafenona, disponíveis para terapia crônica por via oral **(Quadro 277.3)**. Lidocaína, quinidina e procainamida estão disponíveis em apresentações para uso intravenoso. Quinidina, disopiramida e procainamida também possuem efeito bloqueador do canal de potássio com prolongamento do intervalo QT. Esses agentes têm potencial de efeitos pró-arrítmicos e, com a possível exceção da quinidina, também apresentam efeito inotrópico negativo que pode contribuir para o aumento da mortalidade observado em pacientes com IM prévio. O tratamento em longo prazo geralmente é evitado em pacientes com cardiopatia estrutural, mas há indicação de uso para reduzir arritmias sintomáticas nos pacientes com CDI.

Agentes bloqueadores do canal de potássio Sotalol e dofetilida bloqueiam os canais de potássio retificadores tardios I_{Kr}, prolongando, assim, o intervalo QT. Sotalol também possui atividade bloqueadora β-adrenérgica não seletiva. Possui efeito discreto na redução dos choques de CDI desencadeados por arritmias atriais e ventriculares. Efeito pró-arrítmico com *torsades de pointes* causado por prolongamento de QT ocorre em 3-5% dos pacientes. Ambos, sotalol e dofetilida, são excretados pelos rins e há necessidade de ajuste da dose ou de evitação do uso em caso de insuficiência renal. Esses medicamentos devem ser evitados em pacientes com outros fatores de risco para *torsades de pointes*, incluindo prolongamento de QT, hipopotassemia e bradicardia significativa.

Amiodarona e dronedarona A amiodarona, que bloqueia múltiplos canais iônicos no coração e apresenta atividade simpaticolítica, suprime diversas arritmias ventriculares. Deve ser administrada por via intravenosa em caso de arritmia com risco de morte. Na terapia crônica por via oral, os efeitos eletrofisiológicos ocorrem ao longo de vários dias. É mais efetiva que o sotalol para redução dos choques de CDI e é o medicamento preferencial para tratamento de arritmias ventriculares em pacientes que não sejam candidatos a CDI. As bradiarritmias são o principal efeito adverso. É possível haver efeito pró-arrítmico ventricular, mas a TV tipo *torsades de pointes* é rara. As toxicidades não cardíacas representam um grande problema e contribuem para a suspensão do medicamento em cerca de 33% dos pacientes em terapia de longo prazo. Pneumonite ou fibrose pulmonar ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes. A fotossensibilidade é comum, e podem ocorrer neuropatia e toxicidade ocular. Recomenda-se monitoramento sistêmico durante terapia crônica, incluindo avaliação de toxicidade tireoidiana e hepática a cada seis meses e toxicidade pulmonar e radiografia do tórax e/ou determinação da capacidade de difusão pulmonar anualmente. A dronedarona apresenta similaridades estruturais com a amiodarona, mas sem o componente de iodo. Sua eficácia para as arritmias ventriculares é baixa e ela aumenta a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.

CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Os CDIs são altamente efetivos para reversão de TV e FV também fornecem estimulação em caso de bradicardia. Os CDIs reduzem a mortalidade em pacientes em risco de morte súbita em razão de cardiopatia estrutural. Em todos os casos, os CDIs somente são recomendados se houver expectativa de vida mínima de um ano com capacidade funcional aceitável. A exceção são os casos de pacientes com cardiopatia terminal que estejam aguardando transplante cardíaco fora do hospital ou que tenham prolongamento de QRS com bloqueio de ramo esquerdo, situação em que é provável haver melhora da função ventricular com a ressincronização cardíaca por meio de CDI biventricular.

Os CDIs em geral terminam a TV monomórfica com uma sequência de estimulação rápida, com frequência acima da TV, conhecida como estimulação antitaquicardia (EAT) **(Fig. 277.9*A*)**. Se a EAT não for bem-sucedida ou não estiver programada, como costuma ser o caso para TV rápida ou FV, um choque é aplicado **(Fig. 277.9*B*)**. Os choques são dolorosos se o paciente estiver consciente. A complicação mais comum do CDI é a aplicação de terapia desnecessária (EAT ou choque) em resposta a taquicardia supraventricular rápida ou a ruído elétrico como resultado de fratura no condutor do CDI. O exame do CDI, que pode ser realizado remotamente e comunicado por internet, é essencial após choque produzido pelo aparelho a fim de determinar o diagnóstico da arritmia e excluir a possibilidade de terapia desnecessária. Ocorre infecção do dispositivo em cerca de 1% dos pacientes.

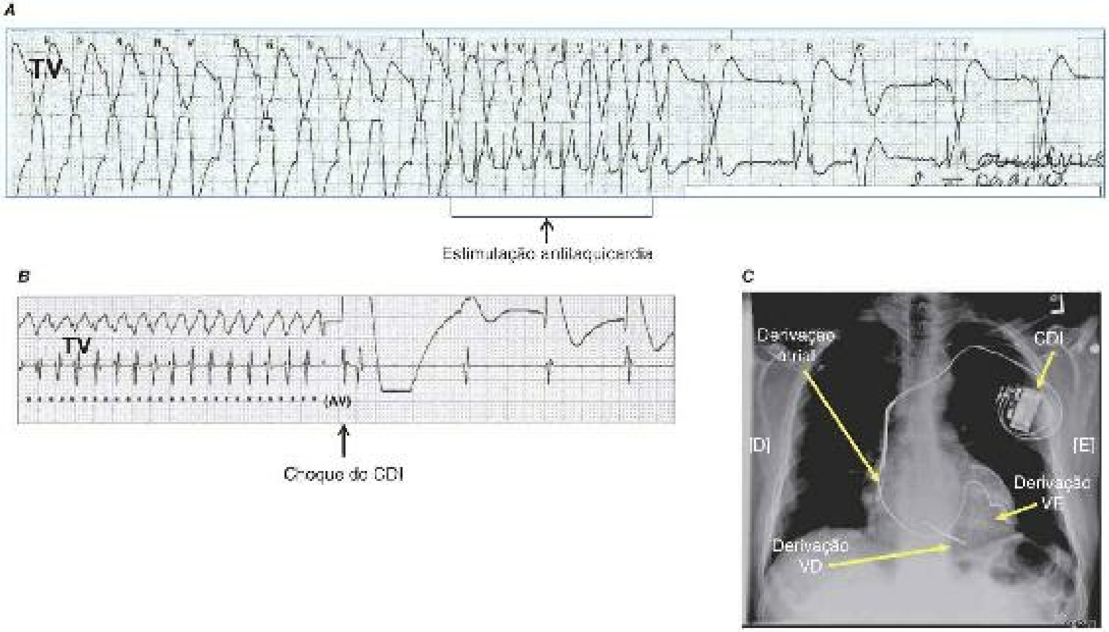

FIGURA 277.9 Cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e terapias para as arritmias ventriculares. ***A.*** Uma taquicardia ventricular (TV) monomórfica é encerrada por uma sequência de impulsos com frequência acima daquela da TV (estimulação antitaquicardia). ***B.*** Uma TV rápida é revertida com choque de alta voltagem (AV) (*seta*). A radiografia do tórax no painel. ***C.*** Os componentes do CDI com capacidade de estimulação biventricular. São apresentados gerador do CDI no tecido subcutâneo na região superior esquerda do tórax, condutores de estimulação no átrio direito e no ramo ventricular esquerdo (VE) do seio coronariano (derivação VE), e condutor de estimulação/desfibrilação no ventrículo direito (VD) (derivação VD).

Apesar da interrupção imediata da TV ou da FV pelo CDI, a ocorrência dessas arritmias é preditora de maior mortalidade e risco de insuficiência cardíaca. Portanto, a ocorrência de TV ou de FV deve determinar investigação imediata de possíveis causas, incluindo agravamento de insuficiência cardíaca, distúrbios eletrolíticos e isquemia. Choques repetidos, mesmo quando apropriados, podem induzir transtorno de estresse pós-traumático. Medicamentos antiarrítmicos, principalmente amiodarona ou ablação por cateter com frequência são necessários para supressão de arritmias recorrentes. O tratamento com medicamentos antiarrítmicos pode alterar a frequência de TV e a energia necessária para a desfibrilação, o que implica modificar a programação nos algoritmos do CDI para detecção e aplicação de tratamento.

ABLAÇÃO DE CATETER PARA TV

A ablação por cateter é realizada introduzindo um cateter eletrodo até a fonte da arritmia e produzindo uma lesão térmica com corrente de radiofrequência. O tamanho e a localização do substrato da arritmia define a facilidade e a probabilidade de efetividade do procedimento, assim como as possíveis complicações. As complicações mais comuns, as quais ocorrem em < 5% dos pacientes, estão relacionadas com o acesso vascular e incluem sangramento, hematoma femoral, fístula arteriovenosa e pseudoaneurisma.

A ablação por cateter é razoável como primeira linha de tratamento de muitos pacientes com TV idiopática sintomática. As taxas de sucesso para os casos com origem em focos no trato de saída do ventrículo direito estão entre 80 e 90%, mas são menores para TVs idiopáticas com origem em localizações menos comuns, como trato de saída VE ou raiz da aorta, ao longo do anel valvar atrioventricular e dos músculos papilares. O insucesso da ablação com frequência é causado por impossibilidade de induzir a arritmia para localização precisa ou porque a origem da TV é inacessível ou muito próxima de uma artéria coronária. As complicações são raras, mas incluem perfuração com tamponamento cardíaco, bloqueio atrioventricular causado por lesão do sistema de condução e lesão de artéria coronária em caso de focos muitos próximos do vaso.

Em pacientes com TV relacionada com cicatriz de infarto prévio ou miocardiopatia, os alvos da ablação são as regiões de fibrose. Como essas cicatrizes frequentemente contêm múltiplos circuitos de reentrada em regiões relativamente grandes, há necessidade de ablação de áreas extensas e tais áreas costumam ser identificadas como regiões de baixa voltagem nas imagens de reconstrução anatômica do ventrículo **(Fig. 277.5)**. Se os circuitos não estiverem restritos à cicatriz subendocárdica, é possível realizar mapeamento e ablação via punção subxifóidea do pericárdio, de forma semelhante à pericardiocentese. O mapeamento com ablação epicárdica com frequência é necessário pata TVs causadas por miocardiopatia não isquêmica, mas com riscos potencialmente maiores de sangramento, lesão coronariana e pericardite pós-procedimento, que em geral é transitória. Para a TV refratária ao tratamento medicamentoso em razão de IM prévio, a ablação elimina a TV em cerca de 50% dos pacientes e reduz a frequência das TVs em outros 20%. Em até 30% dos casos há necessidade de mais de um procedimento. A ablação pode salvar vidas em pacientes com TVs muito frequentes ou incessantes. A mortalidade relacionada com o procedimento está na faixa de 3%, sendo que a maior parte causada por TV incontrolável quando o procedimento é malsucedido. Na cardiopatia não isquêmica, a localização da origem da arritmia é mais variável e os resultados não menos bem definidos.

A ablação por cateter também pode salvar vidas em pacientes raros com TV polimórfica e FV iniciadas repetidamente por CVP uniforme. O batimento ectópico iniciador em geral tem origem no sistema de Purkinje ou no trato de saída do ventrículo direito e pode ser alvo de ablação.

Quando os tratamentos com medicamentos antiarrítmicos e com ablação por cateter fracassam ou não são opções, a crioablação cirúrgica, com frequência combinada com aneurismectomia, pode ser efetiva para casos de TV recorrente causada por IM prévio, e também foi usada com sucesso em alguns poucos pacientes com cardiopatia não isquêmica. Poucos centros têm experiência com essa terapia. A injeção de etanol absoluto no suprimento arterial coronariano do substrato da arritmia também foi usada para ablação em um pequeno número de pacientes que haviam tido insucesso com medicamentos e ablação por cateter.

RESUMO

Os pacientes com arritmia ventricular podem ser classificados em três grupos gerais. O primeiro é aquele em que é possível detectar uma cardiopatia estrutural associada. O risco de arritmia potencialmente letal causando morte súbita é indicado pela natureza da arritmia – sustentada (ou causando parada cardíaca) ou não sustentada, caso em que o risco de arritmia potencialmente letal é avaliado em função da gravidade da doença cardíaca, em geral pela gravidade da função ventricular. Os CDIs proporcionam a maior proteção contra morte súbita por arritmia. O segundo grupo é formado por aqueles que não apresentam cardiopatia estrutural identificável, mas sim uma síndrome genética associada a aumento do risco de morte súbita. Na maioria dos casos, a história familiar de morte súbita e as anormalidades no ECG sugerem o diagnóstico. O terceiro grupo é formado por indivíduos com arritmias idiopáticas benignas que podem necessitar de tratamento para controlar os sintomas, mas que não correm risco significativo de arritmia com ameaça à vida. A identificação apropriada desses pacientes é facilitada pela aplicação criteriosa de ECG e imageamento cardíaco. Os indivíduos de alto risco são beneficiados por atenção especializada com avaliação para indicação de CDI, ablação por cateter e terapia com medicamentos antiarrítmicos.

278e

Atlas das arritmias cardíacas

Ary L. Goldberger

Os eletrocardiogramas (ECG) neste atlas suplementam aqueles ilustrados nos **Capítulos 274 e 276**. As interpretações buscam enfatizar os achados específicos que tenham valor pedagógico.

Todas as figuras foram adaptadas de casos existentes no ECG Wave-Maven, Copyright 2003, Beth Israel Deaconess Medical Center, *http://ecg.bidmc.harvard.edu.*

As abreviações usadas neste capítulo são as seguintes:

AV, atrioventricular
BRD, bloqueio do ramo direito
BRE, bloqueio do ramo esquerdo
FA, fibrilação atrial
HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo
IM, infarto do miocárdio
RSN, ritmo sinusal normal
TV, taquicardia ventricular
VE, ventrículo esquerdo
WPW, Wolff-Parkinson-White

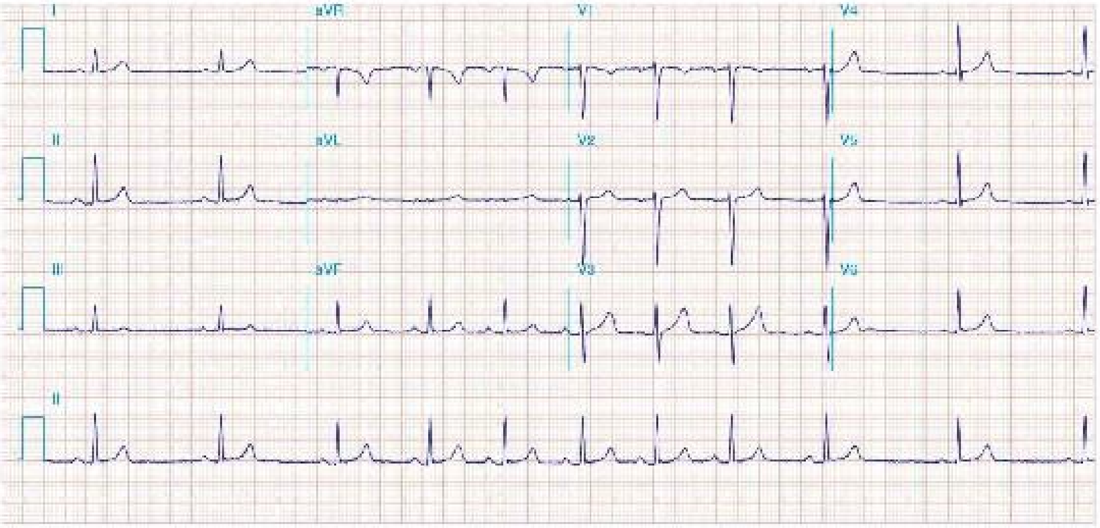

FIGURA 278e.1 Arritmia sinusal respiratória, um achado fisiológico em um adulto jovem saudável. A frequência do marca-passo sinusal é relativamente lenta no início do traçado durante a expiração, para, então, aumentar durante a inspiração e novamente

ficar mais lenta com a expiração. As alterações são explicadas pela modulação no tônus vagal durante a respiração.

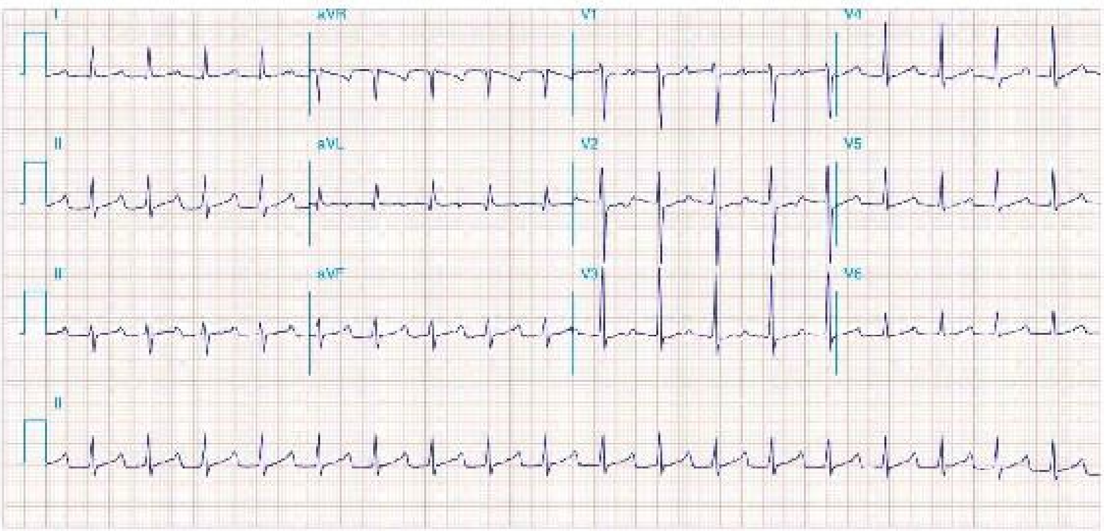

FIGURA 278e.2 **Taquicardia sinusal (110/min) com “bloqueio” AV de primeiro grau (atraso na condução) e intervalo PR = 0.28 s.** A onda P é visível após o segmento ST-T em V_1-V_3 e superposta à onda T nas demais derivações. As taquicardias atriais (não sinusais) podem produzir um padrão semelhante, mas geralmente com frequência mais elevada.

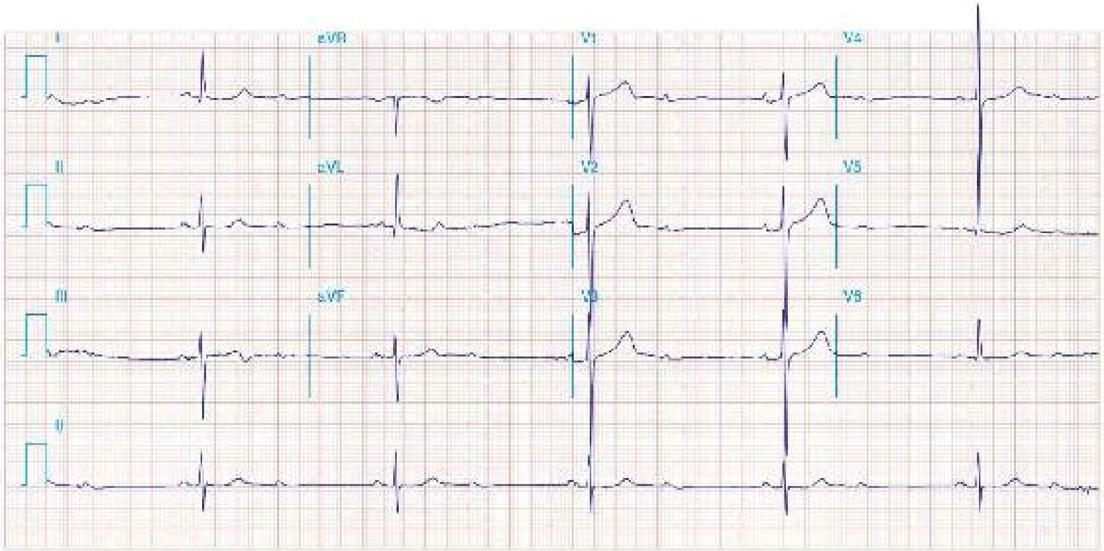

FIGURA 278e.3 **Ritmo sinusal (frequência de ondas P em torno de 60/min) com bloqueio AV 2:1 (segundo grau) causando bradicardia importante (frequência ventricular de cerca de 30/min).** HVE também presente, além de anormalidade do átrio esquerdo.

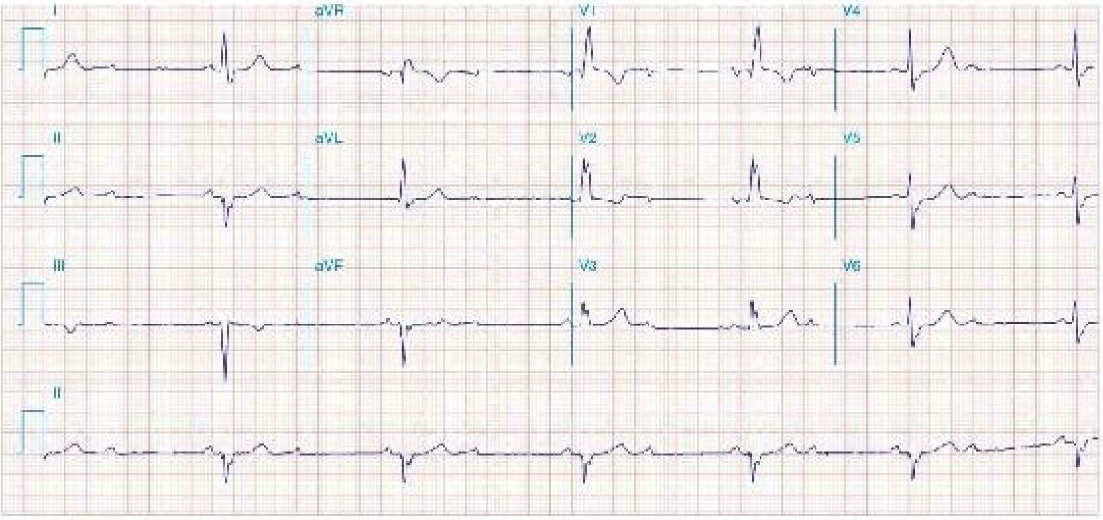
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.4 **Ritmo sinusal (frequência de ondas P em cerca de 60/min) com bloqueio AV 2:1 (segundo grau) produzindo frequência ventricular (pulso) de cerca de 30/min.** Anormalidade atrial esquerda. BRD com bloqueio de fascículo anterior esquerdo. Possível IM inferior.

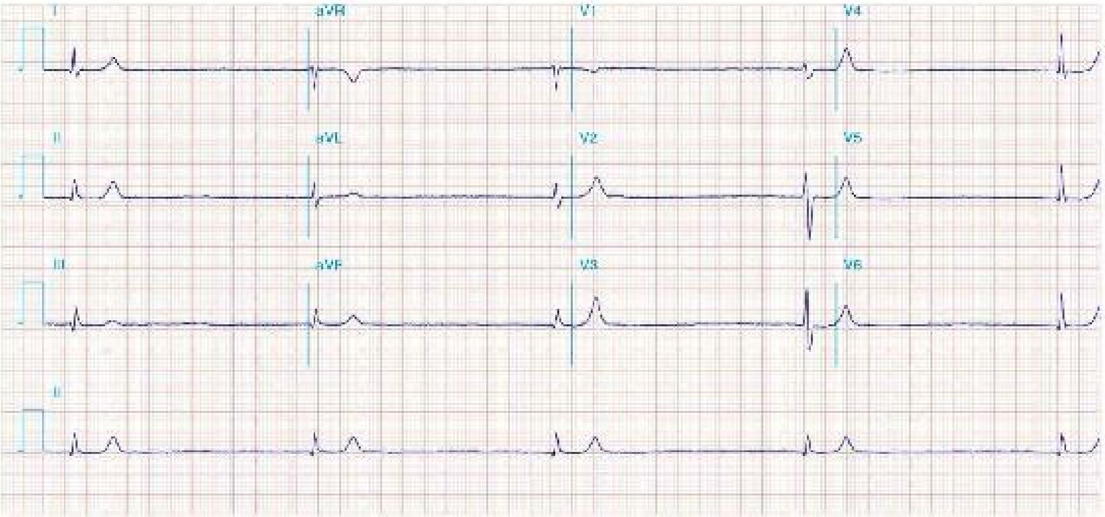
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.5 **Bradicardia juncional importante (25 bpm).** O ritmo é regular, com linha de base lisa entre complexos QRS estreitos sem ondas P evidentes. O paciente usava atenolol com possível doença do nó sinusal subjacente. O potássio sérico estava ligeiramente aumentado em 5,5 mEq/L.

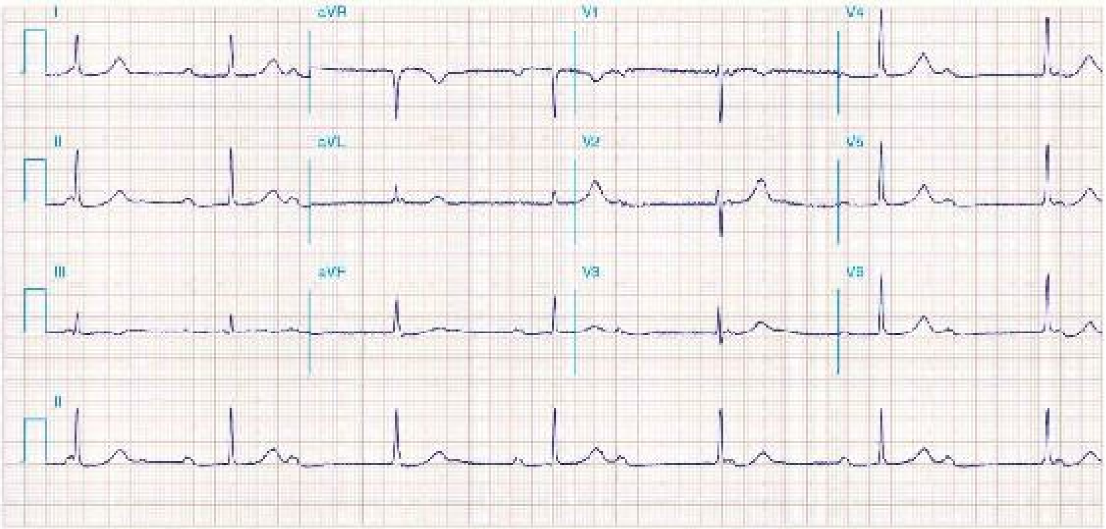
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.6 Ritmo sinusal a uma frequência de 64/min (frequência de ondas P) com bloqueio AV do 3º grau (completo) produzindo uma frequência cardíaca efetiva (pulso) de 40/min. O complexo QRS estreito indica marca-passo de escape juncional A-V. Anormalidade atrial esquerda.

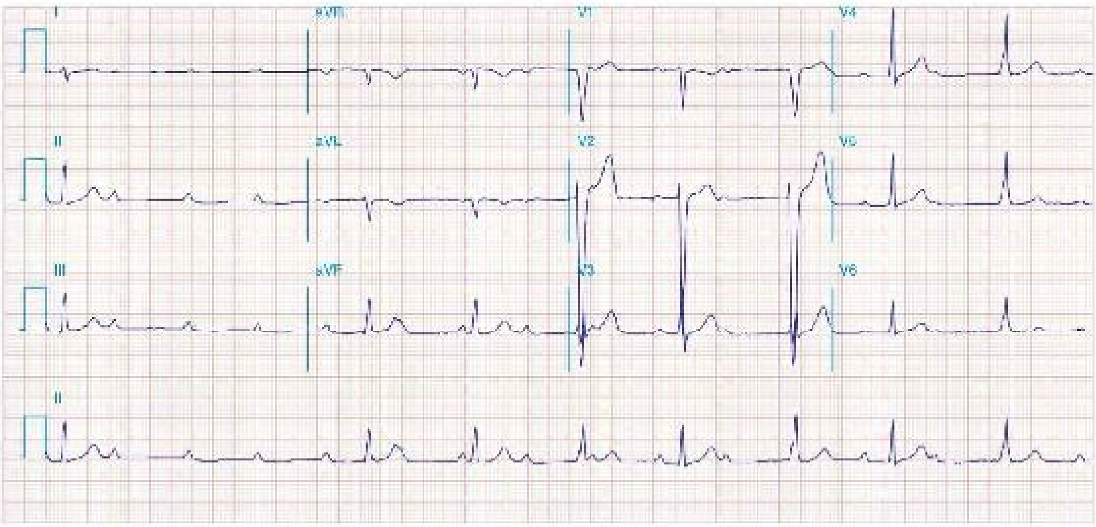
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.7 Ritmo sinusal a uma frequência de 90/min com bloqueio AV de 2º grau avançado e possível bloqueio cardíaco total transitório em paciente com cardite de Lyme.

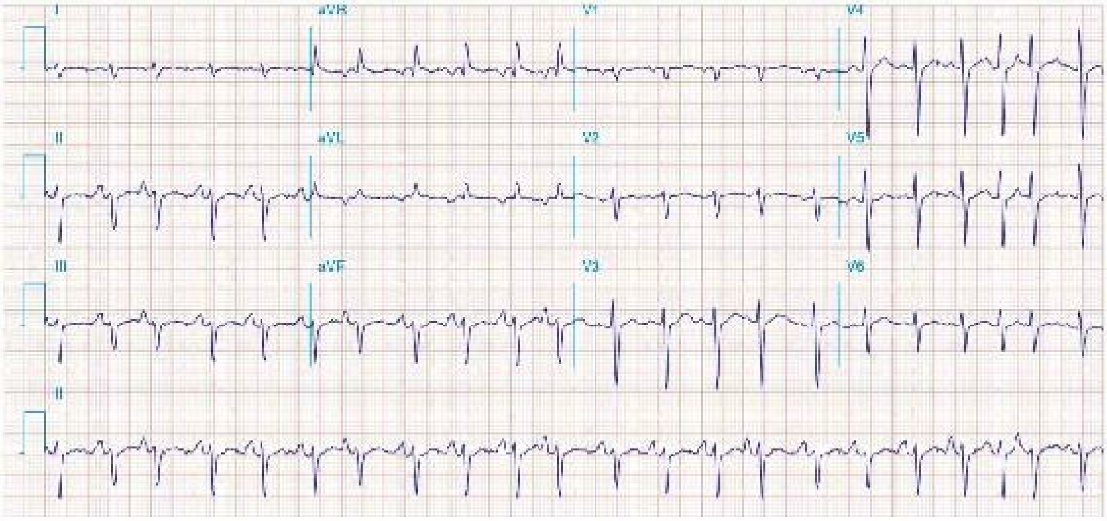

FIGURA 278e.8 Taquicardia atrial multifocal com morfologias variáveis das ondas P e dos intervalos P-P; sobrecarga atrial direita com ondas P apiculadas em II, III e aVF (com o eixo da onda P na posição vertical); eixo do QRS em situação superior; progressão lenta da onda R com transição retardada nas derivações precordiais em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica grave.

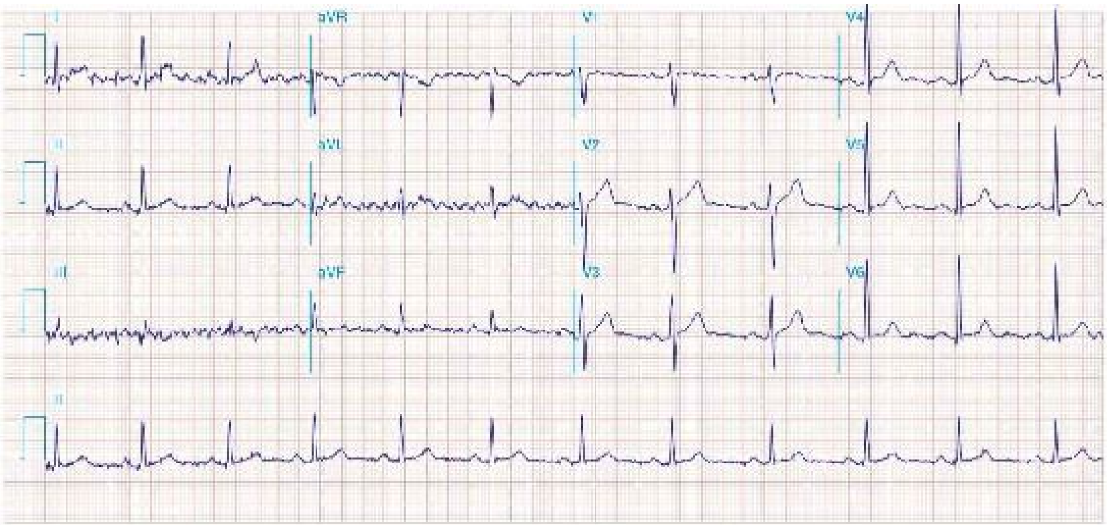

FIGURA 278e.9 RSN em um paciente com doença de Parkinson. Artefatos produzidos pelo tremor, mais bem observados nas derivações dos membros. Esse tipo de artefato de tremor pode ser confundido com *flutter*/fibrilação atriais. Observam-se critérios limítrofes de voltagem para HVE.

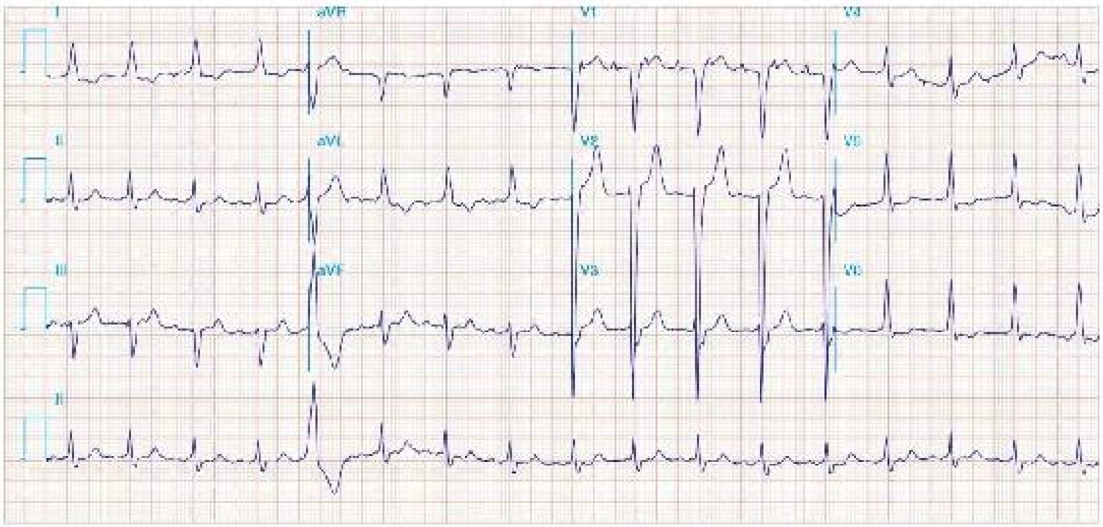
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.10 Taquicardia atrial com frequência atrial de 200/min (observe a derivação V1), bloqueio AV 2:1 (condução) e um complexo ventricular prematuro. Também presente: HVE com retardo na condução intraventricular e progressão precordial lenta da onda R (não é possível afastar IM anterior prévio).

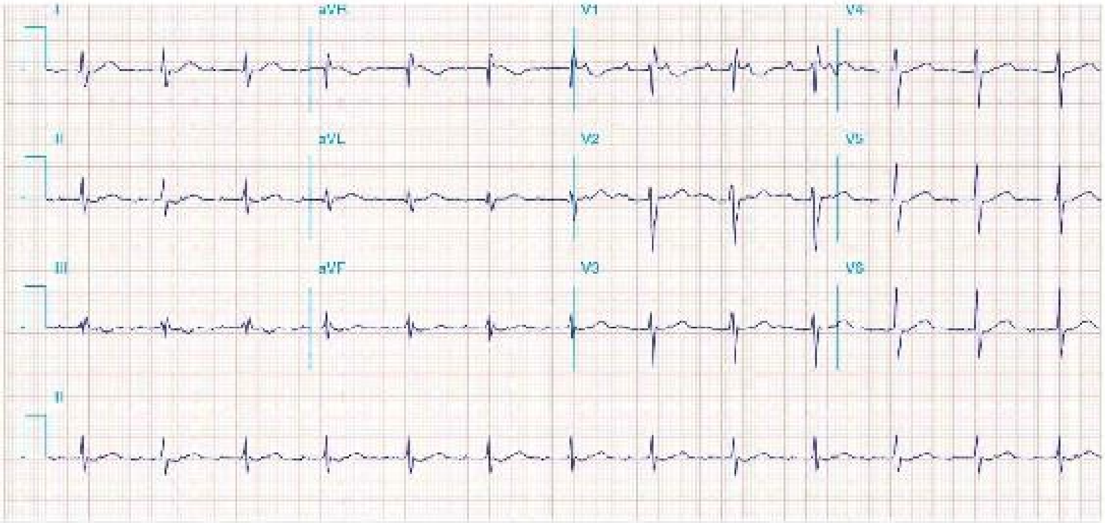
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.11 Taquicardia atrial com bloqueio 2:1. A frequência das ondas P está em cerca de 150/min, com frequência ventricular (QRS) em cerca de 75/min. As ondas P não conduzidas (“extras”) imediatamente após o complexo QRS são mais bem visualizadas em V_1. Observe também, BRD incompleto e prolongamento limítrofe do QT.

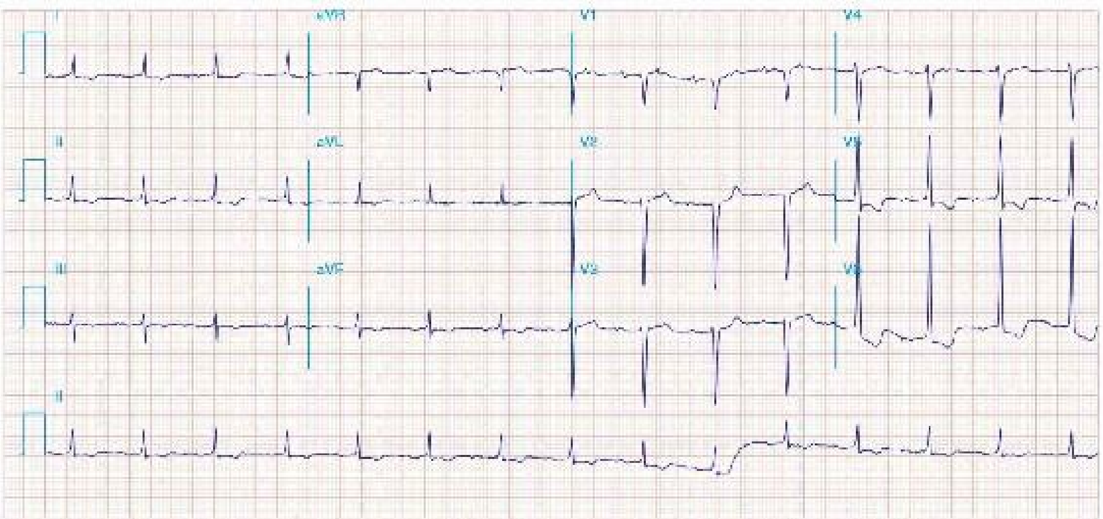
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.12 Taquicardia atrial (180/min com bloqueio AV 2:1 [ver em V1]). HVE por voltagem precordial e alterações inespecíficas em ST-T Progressão lenta da onda R (V_1-V_4) aumentando a possibilidade de IM anterior prévio.

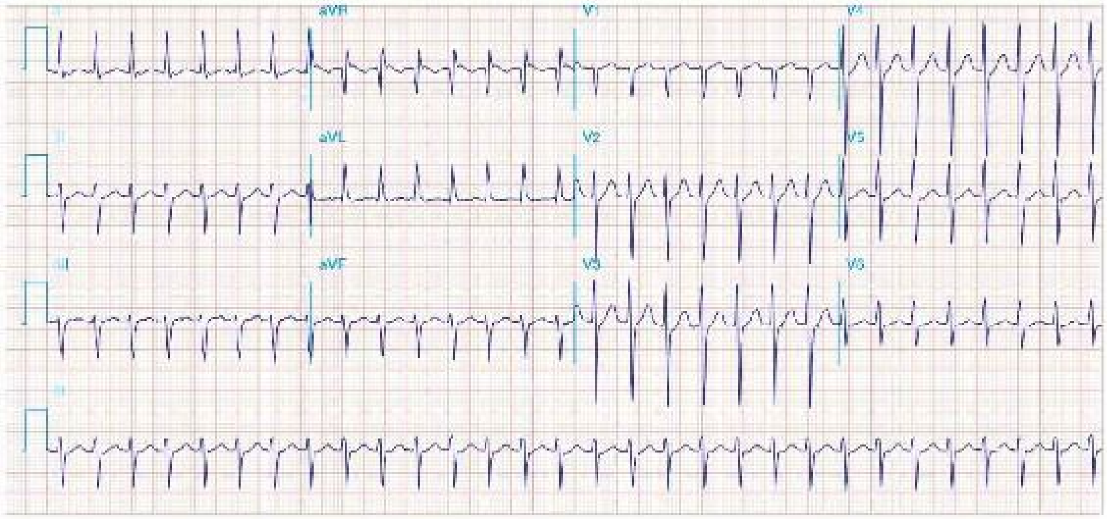
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.13 Taquicardia por reentrada no nó atrioventricular (TRNAV) com frequência de 150/min. Observe em aVR uma "pseudo" onda R em razão de ativação atrial retrógrada que em geral ocorre quase simultaneamente com os ventrículos na TRNAV. Há também presente um desvio importante do eixo para a esquerda compatível com bloqueio fascicular anterior esquerdo (hemibloqueio).

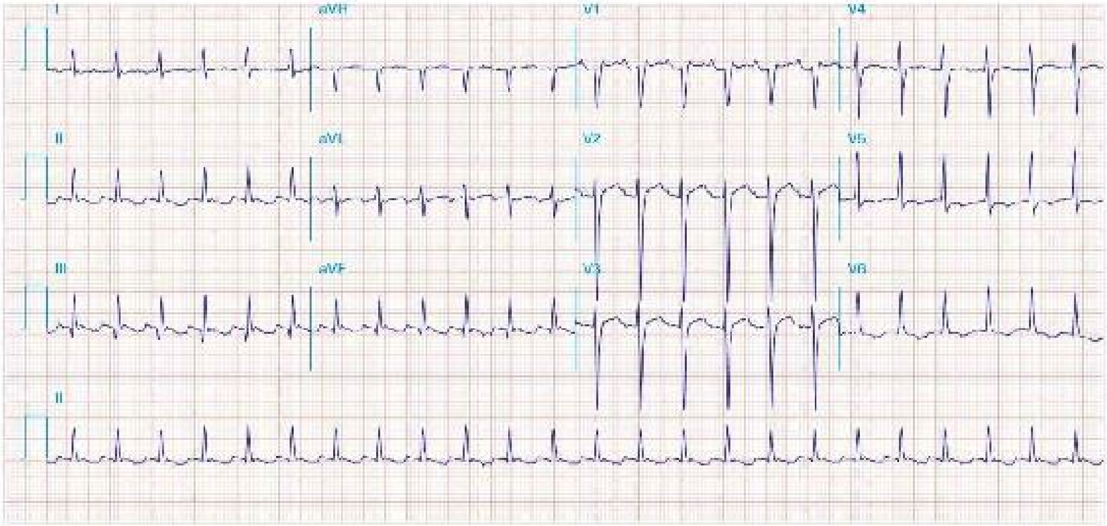
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.14 ***Flutter* atrial com condução AV 2:1.** Observe as ondas de *flutter* atrial parcialmente ocultas no início do segmento ST, visíveis, por exemplo, nas derivações II e V_1.

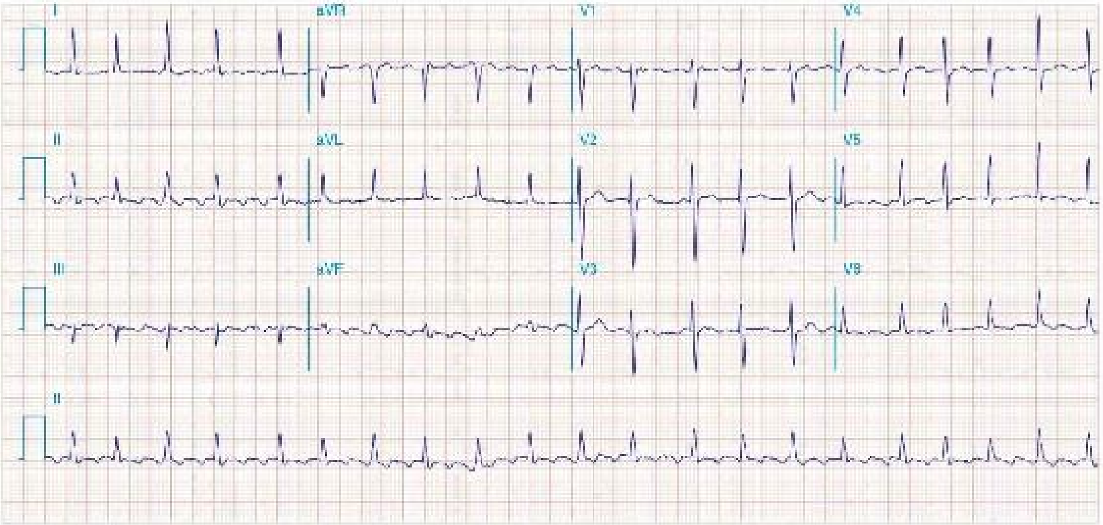
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.15 ***Flutter* atrial com frequência atrial de 300/min e condução AV variável 2:1 ou 3:1.** As ondas típicas de *flutter* são mais bem visualizadas na derivação II.

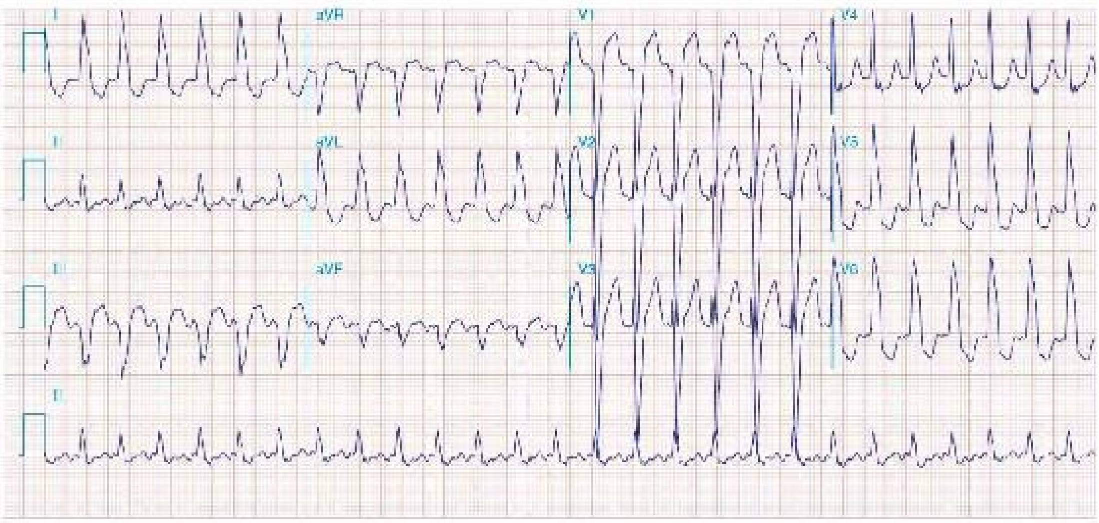
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.16 Taquicardia com complexo QRS largo. *Flutter* atrial com condução 2:1 (bloqueio) e BRE, que não deve ser confundido com TV. A atividade típica de *flutter* atrial está visivelmente presente da derivação II com frequência de cerca de 320/min, e frequência ventricular efetiva em cerca de 160/min.

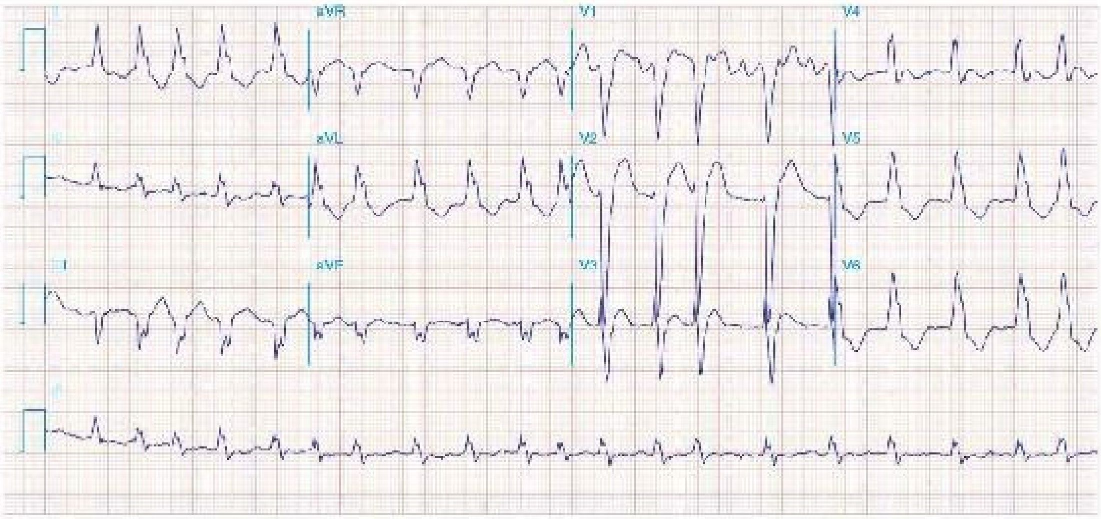
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.17 FA com BRE. O ritmo ventricular é erraticamente irregular. As ondas de fibrilação grosseira são mais bem visualizadas em V_1 com padrão característico de BRE.

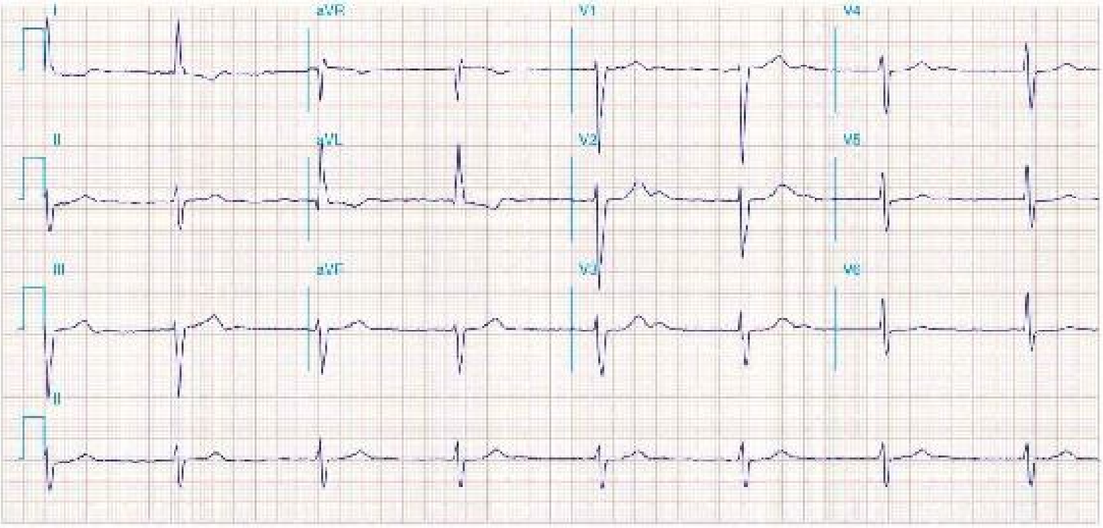
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.18 **FA com bloqueio completo e mecanismo de escape juncional causando resposta ventricular regular lenta (45/min).** Os complexos QRS mostram retardo na condução intraventricular com desvio do eixo para a esquerda e HVE. Também está presente prolongamento Q-T (U).

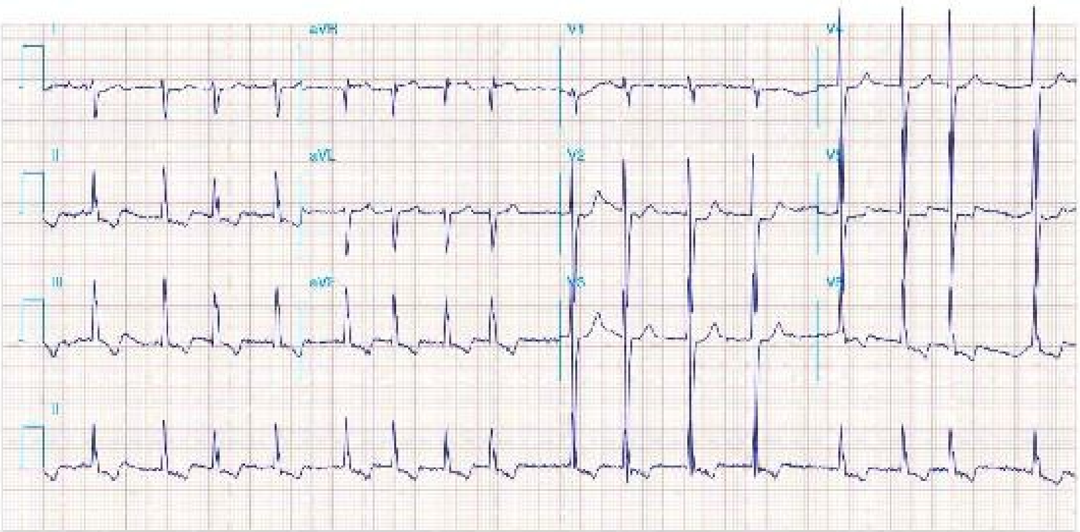
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.19 **FA com desvio do eixo à direita e HVE.** O traçado sugere hipertrofia biventricular em paciente com estenose mitral e doença valvar aórtica.

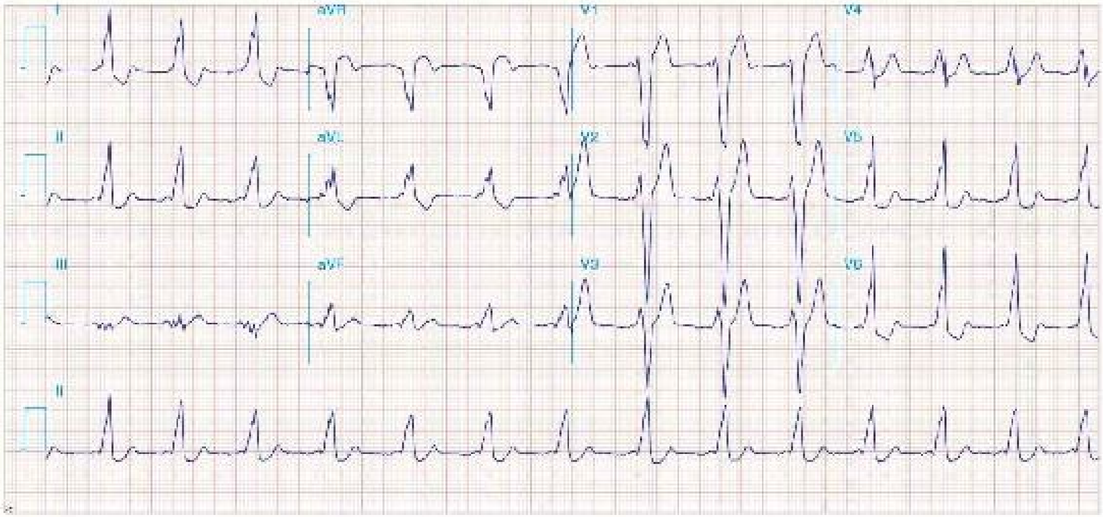
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.20 Padrão de pré-excitação ventricular de WPW, com a tríade PR curto, QRS largo e ondas delta. A polaridade das ondas delta (ligeiramente positivas nas derivações V_1 e V_2 e mais positiva em II e nas derivações laterais do tórax) é consistente com via acessória pelo lado direito.

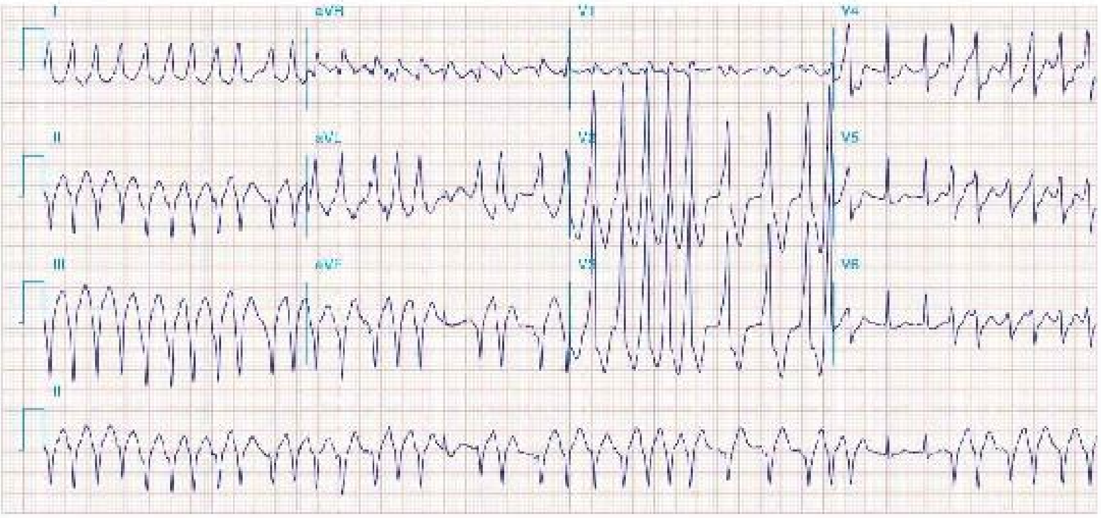
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.21 FA em paciente com síndrome de WPW, e condução anterógrada pela via acessória levando a uma taquicardia de complexo largo. O ritmo é "irregularmente irregular" e a frequência extremamente alta (cerca de 230/min). Nem todos os batimentos são pré-excitados.

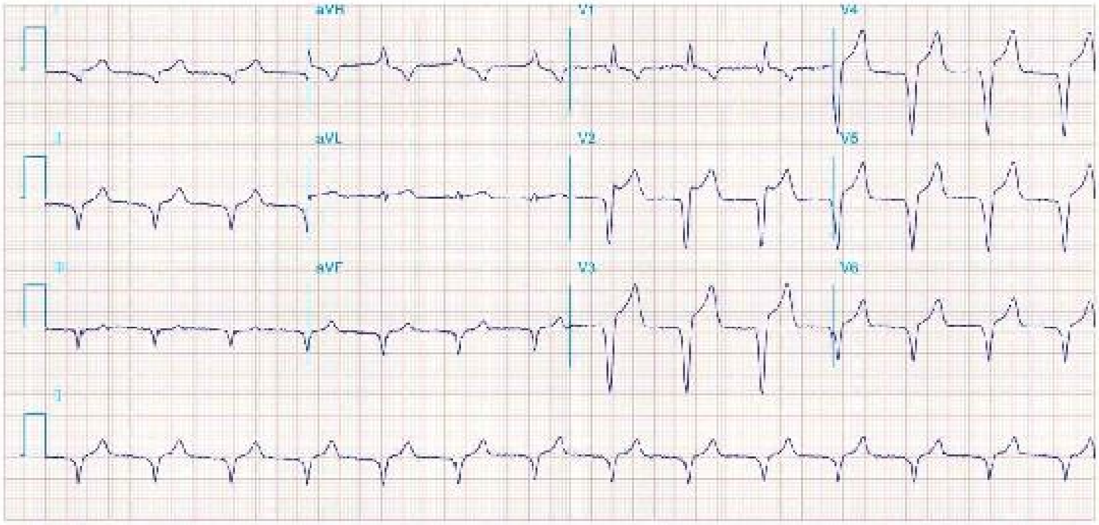
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.22 Ritmo idioventricular acelerado (RIVA) com origem no VE responsável pela morfologia do BRD. As elevações do ST nas derivações precordiais são produzidas por IM agudo subjacente.

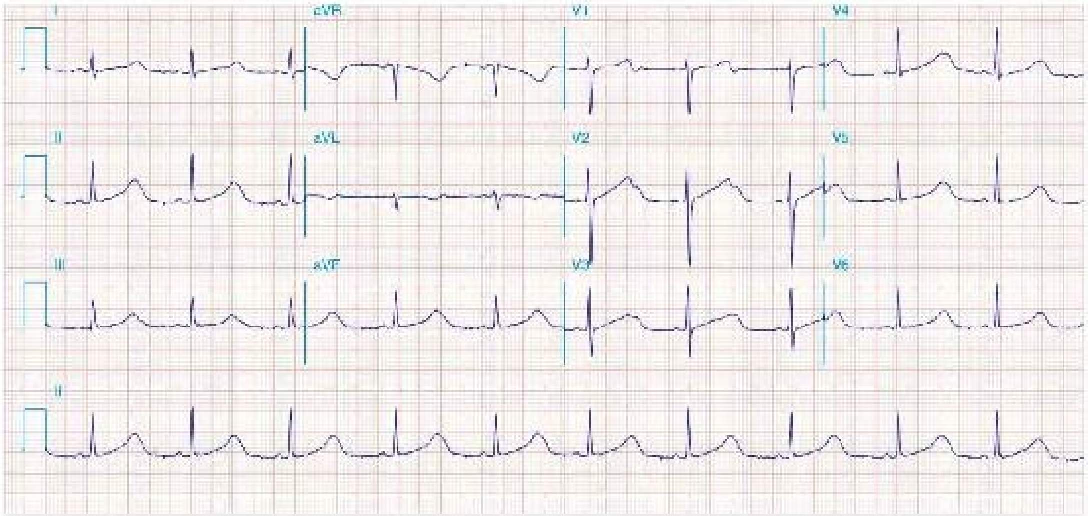
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.23 Intervalo QT prolongado (0,60 s) em paciente com síndrome do QT longo congênito.

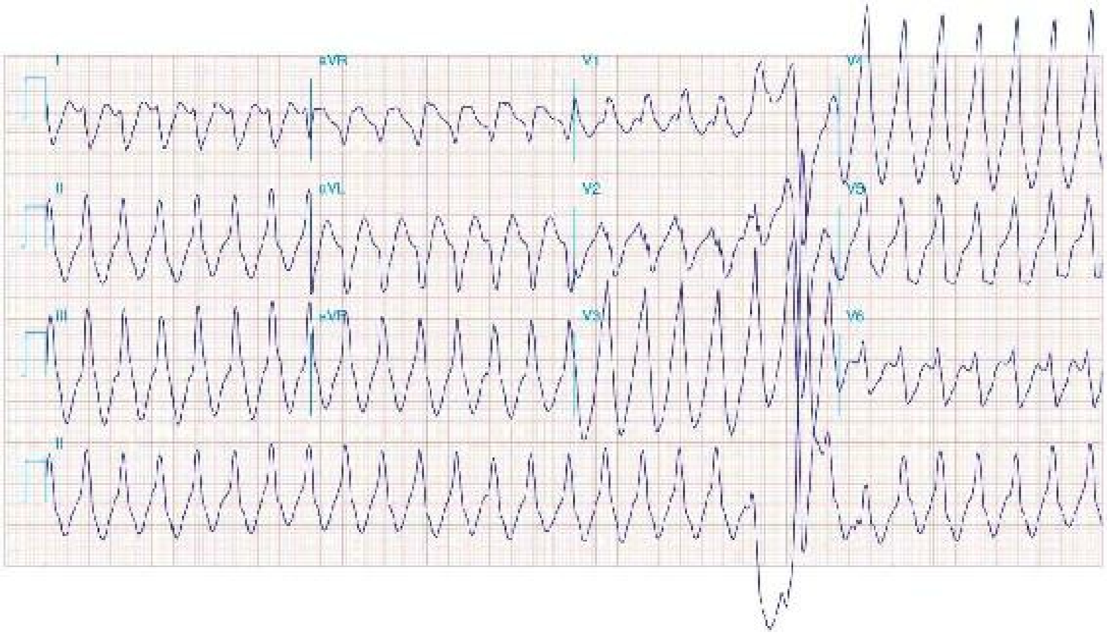
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

FIGURA 278e.24 TV monomórfica com frequência de 170/min. A morfologia do BRD em V_1 e a razão R:S < 1 em V_6 são ambas sugestivas de TV. A morfologia da TV sugere origem no lado esquerdo do coração, próximo à base (BRD com eixo com desvio inferior/direito). Artefato na linha de base presente nas derivações V_1–V_3.

SEÇÃO 4

DOENÇAS DO CORAÇÃO

279

Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Douglas L. Mann, Murali Chakinala

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

DEFINIÇÃO

Apesar de tantas tentativas de desenvolver uma definição mecanicista que englobasse a heterogeneidade e a complexidade da insuficiência cardíaca (IC), nenhum paradigma conceitual isoladamente conseguiu vencer a prova do tempo. As diretrizes atuais do American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) definem IC como uma síndrome clínica complexa que resulta da redução estrutural ou funcional do enchimento ou do volume sanguíneo ejetado ventricular que, por sua vez, causa os sintomas clínicos cardinais de dispneia e cansaço e os sinais de IC, especificamente edema e estertores. Como muitos pacientes não apresentam sinais ou sintomas de sobrecarga de volume, o termo “insuficiência cardíaca” passou a ser preferido em detrimento do antigo “insuficiência cardíaca congestiva”.

EPIDEMIOLOGIA

A IC é um grande problema mundial, afetando mais de 20 milhões de indivíduos. Sua prevalência global na população adulta dos países desenvolvidos é de 2%. Essa prevalência segue um padrão exponencial, aumentando com a idade, chegando a afetar 6 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos. Embora a incidência seja menor nas mulheres do que nos homens, pelo menos metade dos casos ocorre em pacientes do sexo feminino em razão de sua maior expectativa de vida. Na América do Norte e Europa, o risco de desenvolver IC ao longo da vida para os indivíduos com 40 anos de idade é cerca de 1 em 5. Acredita-se que a prevalência total da IC esteja aumentando, em parte porque as terapêuticas atuais para as doenças cardíacas, como infarto do miocárdio (IM), cardiopatia valvar e arritmias, têm permitido que os pacientes sobrevivam por mais tempo. Sabe-se muito pouco sobre a prevalência ou o risco de evolução para IC nas nações em desenvolvimento devido à escassez de estudos com base populacional realizados nesses países. Já se pensou que a IC ocorreria principalmente em pacientes com diminuição da fração de ejeção (FE) ventricular esquerda (VE); entretanto, estudos epidemiológicos demonstraram que aproximadamente metade dos pacientes que evoluem com IC apresentam FE normal ou preservada (FE ≥ 50%). Por consequência, os termos históricos IC “sistólica” e “diastólica” foram abandonados, e hoje os pacientes são classificados genericamente como IC com fração de ejeção reduzida (ICFER; anteriormente *insuficiência sistólica*) ou IC com fração de ejeção preservada (ICFEP; anteriormente *insuficiência diastólica*).

ETIOLOGIA

Como mostra o **Quadro 279.1**, qualquer condição que leve a alterações na estrutura ou função VE pode predispor o paciente a evoluir com IC. Ainda que a etiologia da IC nos pacientes com FE preservada seja diferente daquela encontrada nos casos com diminuição da FE, há considerável sobreposição de etiologias para essas duas condições. Nos países industrializados, a doença arterial coronariana (DAC) tornou-se a principal causa em homens e mulheres, sendo responsável por 60 a 75% dos casos de IC. A hipertensão arterial contribui para o desenvolvimento de IC em 75% dos pacientes, incluindo a maioria daqueles com DAC. DAC e hipertensão arterial interagem para aumentar o risco de IC, assim como a diabetes melito.

QUADRO 279.1 ETIOLOGIAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Fração de ejeção reduzida (< 40%)

- Doença arterial coronariana (DAC)
  - Infarto do miocárdio[a]
  - Isquemia miocárdica[a]
- Sobrecarga pressórica crônica
  - Hipertensão arterial[a]
  - Doença obstrutiva valvar[a]
- Sobrecarga volumétrica crônica
  - Doença valvar regurgitante
  - *Shunt* intracardíaco (esquerdo-direito)
  - *Shunt* extracardíaco
- Doença pulmonar crônica
  - *Cor pulmonale*
  - Alterações pulmonares vasculares
- Miocardiopatia dilatada não isquêmica
  - Doenças familiares/genéticas
  - Doenças infiltrativas[a]
- Lesão induzida por tóxicos/fármacos
  - Doença metabólica[a]
  - Viral
- Doença de Chagas
- Distúrbios da frequência e do ritmo
  - Bradiarritmias crônicas
  - Taquiarritmias crônicas

Fração de ejeção preservada (> 40 a 50%)

- Hipertrofia patológica
  - Primária (miocardiopatias hipertróficas)
- Miocardiopatia restritiva
  - Doenças infiltrativas (amiloidose, sarcoidose)

Secundária (hipertensão arterial)	Doenças do armazenamento (hemocromatose)
Envelhecimento	Fibrose
	Distúrbios endomiocárdicos
Estados de alto débito	
Doenças metabólicas[a]	Exigência de fluxo sanguíneo excessivo
Tireotoxicose	*Shunt* arteriovenoso sistêmico
Distúrbios nutricionais (beribéri)	Anemia crônica

[a]Indica condições que também podem levar à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Em 20 a 30% dos casos de IC com redução da FE, a etiologia exata não é conhecida. Quando a causa é desconhecida, os pacientes são referidos como portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica ou idiopática **(Cap. 287)**. Infecção viral prévia e exposição a toxinas (álcool ou quimioterápicos) também podem levar à miocardiopatia dilatada. Além disso, está se tornando cada vez mais evidente que muitos casos de miocardiopatia dilatada são secundários a problemas genéticos específicos, em particular aqueles no citoesqueleto. A maioria das formas de miocardiopatia dilatada familiar é herdada de forma autossômica dominante. Até o momento, foram identificadas mutações nos genes que codificam proteínas do citoesqueleto (desmina, miosina cardíaca, vinculina) e proteínas da membrana nuclear (laminina). A miocardiopatia dilatada também está associada às distrofias musculares de Duchenne, de Becker e da cintura pélvica. As condições que levam a aumento do débito cardíaco (p. ex., fístula arteriovenosa, anemia) raramente são responsáveis pelo desenvolvimento de IC em um coração normal. Entretanto, na presença de cardiopatia estrutural subjacente, tais condições podem desencadear IC franca.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A cardiopatia reumática continua sendo uma das principais causas da IC na África e na Ásia, especialmente entre os jovens. A hipertensão arterial é uma causa importante da IC nas populações africanas e nos afrodescendentes norte-americanos. A doença de Chagas ainda é uma grande causa de IC na América do Sul. Não é surpreendente que a anemia seja um fator concomitante frequente em muitos países em desenvolvimento. À medida que tais nações se desenvolvem, a epidemiologia da doença vai se tornando semelhante à observada na Europa ocidental e na América do Norte, surgindo a DAC como causa isoladamente mais comum para o desenvolvimento de IC. Ainda que a contribuição do diabetes melito não esteja bem compreendida, sabe-se que tal doença acelera o processo de aterosclerose e com frequência está associada à hipertensão arterial.

PROGNÓSTICO

A despeito dos avanços recentes na avaliação e no controle da IC, o surgimento de sintomas ainda determina prognóstico reservado. Estudos de base comunitária indicam que 30 a 40% dos pacientes morrem um ano após o diagnóstico, e 60 a 70% no prazo de cinco anos, principalmente pela piora da IC ou por morte súbita (provavelmente causada por arritmia ventricular). Conquanto seja difícil estabelecer um prognóstico individual, os pacientes com sintomas em repouso (classe IV da New York Heart Association [NYHA]) apresentam taxa de mortalidade anual de 30 a 70%, enquanto aqueles com sintomas surgidos durante atividades moderadas (classe II da NYHA) têm taxa de mortalidade anual de 5 a 10%. Assim, o estado funcional é um preditor importante da evolução do paciente **(Quadro 279.2)**.

QUADRO 279.2 **CLASSIFICAÇÃO DA NEW YORK HEART ASSOCIATION**

Capacidade funcional	Avaliação objetiva
Classe I	Pacientes com cardiopatia, mas sem limitações para atividades físicas. Atividades físicas normais não causam fadiga exagerada, palpitações, dispneia ou dor anginosa
Classe II	Pacientes com cardiopatia que resulta em pequena limitação das atividades físicas. Ficam confortáveis em repouso. A atividade física normal resulta em fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa
Classe III	Pacientes com cardiopatia que resulta em evidente limitação das atividades físicas. Ficam confortáveis em repouso. Atividades físicas mínimas causam fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa
Classe IV	Pacientes com cardiopatia que os torna incapacitados para realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo durante o repouso. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumentará

Fonte: Adaptado de New York Heart Association, Inc., *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis,* 6th ed. Boston, Little Brown, 1964, p. 114.

PATOGÊNESE

A **Figura 279.1** apresenta um modelo conceitual geral para explicar o desenvolvimento e a evolução da ICFER. Como mostrado, a IC pode ser vista como um distúrbio progressivo iniciado quando um *evento-índice* lesa o músculo cardíaco, resultando em perda da função dos miócitos cardíacos ou, alternativamente, diminuição da capacidade do miocárdio de gerar força, impedindo, assim, que o coração se contraia normalmente. Esse evento-índice pode ter instalação súbita, como no caso de IM; início gradual ou insidioso, como nos casos acompanhados por sobrecarga de pressão ou de volume; ou ser hereditário, como nos casos das diversas miocardiopatias genéticas. Independentemente da natureza do evento desencadeante, o fator comum a todos esses episódios é a ocorrência, de algum modo, de declínio na capacidade de bombeamento do coração. Na maioria dos casos, os pacientes mantêm-se assintomáticos ou minimamente sintomáticos após o declínio inicial na sua capacidade de bombear ou desenvolvem sintomas apenas algum tempo após a instalação da disfunção.

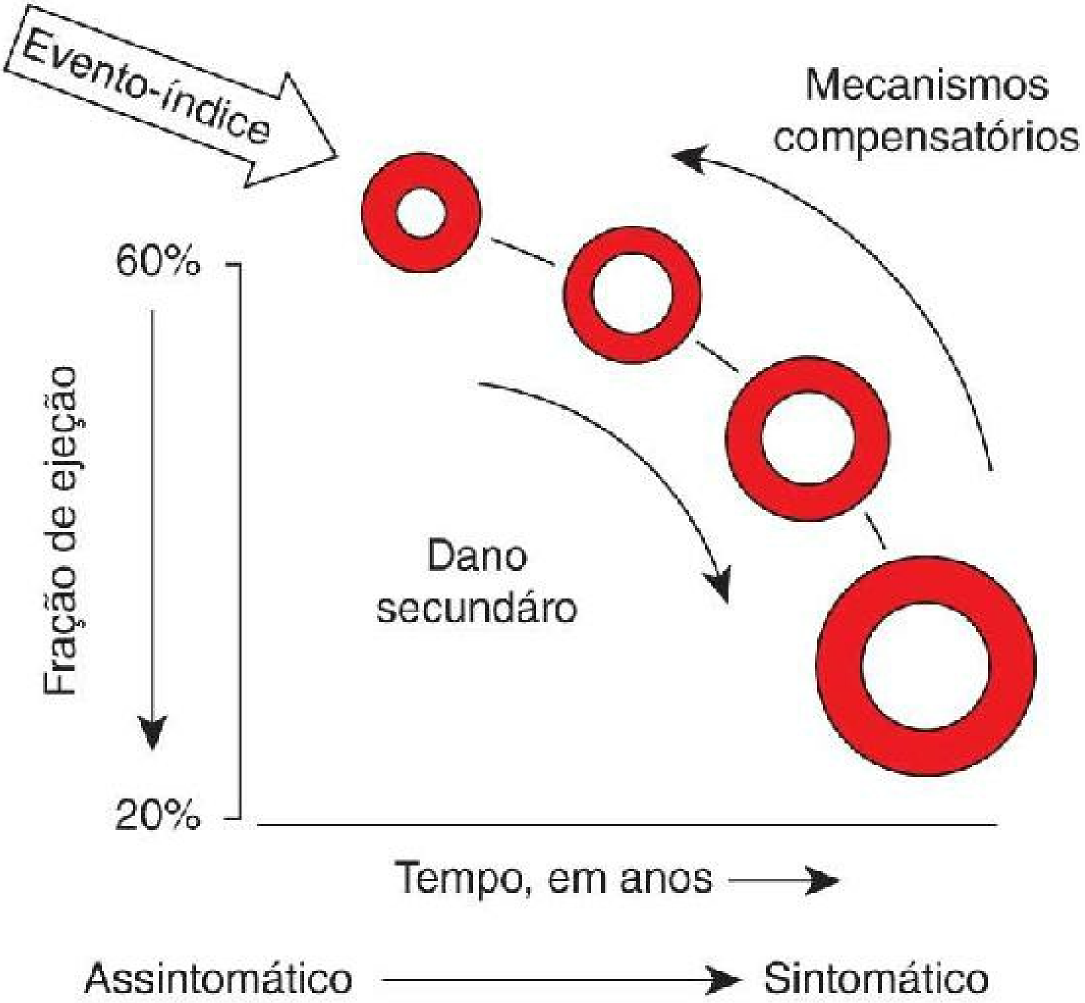

FIGURA 279.1 Patogênese da insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção. A insuficiência cardíaca se inicia quando um evento-índice produz o declínio inicial na capacidade de bombear do coração. Após esse declínio inicial, diversos mecanismos compensatórios são ativados, como o sistema nervoso adrenérgico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema das citocinas. Em curto prazo, esses sistemas são capazes de manter a capacidade da função cardiovascular dentro do limite da homeostase normal, fazendo o paciente se manter assintomático. Entretanto, com o passar do tempo, a ativação mantida de tais sistemas causa dano secundário no órgão-alvo do ventrículo, com agravamento do remodelamento ventricular e subsequente descompensação cardíaca. *(De D Mann: Circulation 100:999, 1999.)*

Mesmo não tendo sido estabelecidas as razões precisas para explicar por que é possível que pacientes com disfunção VE se mantenham assintomáticos, uma explicação razoável é o grande número de mecanismos compensatórios ativados na presença de lesão cardíaca e/ou de disfunção VE, permitindo aos pacientes manter e modular a função VE por meses ou anos. Na lista de mecanismos compensatórios descritos até o momento estão (1) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e ativação do sistema adrenérgico, responsáveis por, respectivamente, manter o débito cardíaco com aumento na retenção de sal e água **(Fig. 279.2)** e (2) aumentar a contratilidade miocárdica. Além disso, há ativação de uma família de moléculas vasodilatadoras compensatórias, incluindo os peptídeos natriuréticos atrial e cerebral (ANP e BNP), as prostaglandinas (PGE_2 e PGI_2) e o óxido nítrico (NO), os quais compensam a vasoconstrição vascular periférica excessiva. Antecedentes genéticos, sexo, idade e fatores ambientais podem influenciar esses mecanismos compensatórios capazes de modular a função VE de forma a mantê-la dentro dos limites fisiológicos/homeostáticos, preservando a capacidade funcional do paciente ou permitindo que a perda seja mínima. Assim, os pacientes podem se manter assintomáticos ou minimamente sintomáticos por anos. Entretanto, em algum momento tornam-se francamente sintomáticos, o que resulta em grande aumento nas taxas de morbidade e de mortalidade. Conforme discutiremos adiante, mesmo com os mecanismos exatos responsáveis por essa transição ainda não conhecidos, a transição para IC sintomática é acompanhada por ativação crescente dos sistemas neuro-hormonal, adrenérgico e das citocinas, levando a uma série de alterações adaptativas dentro do miocárdio, as quais são conhecidas, em seu conjunto, como *remodelamento VE*.

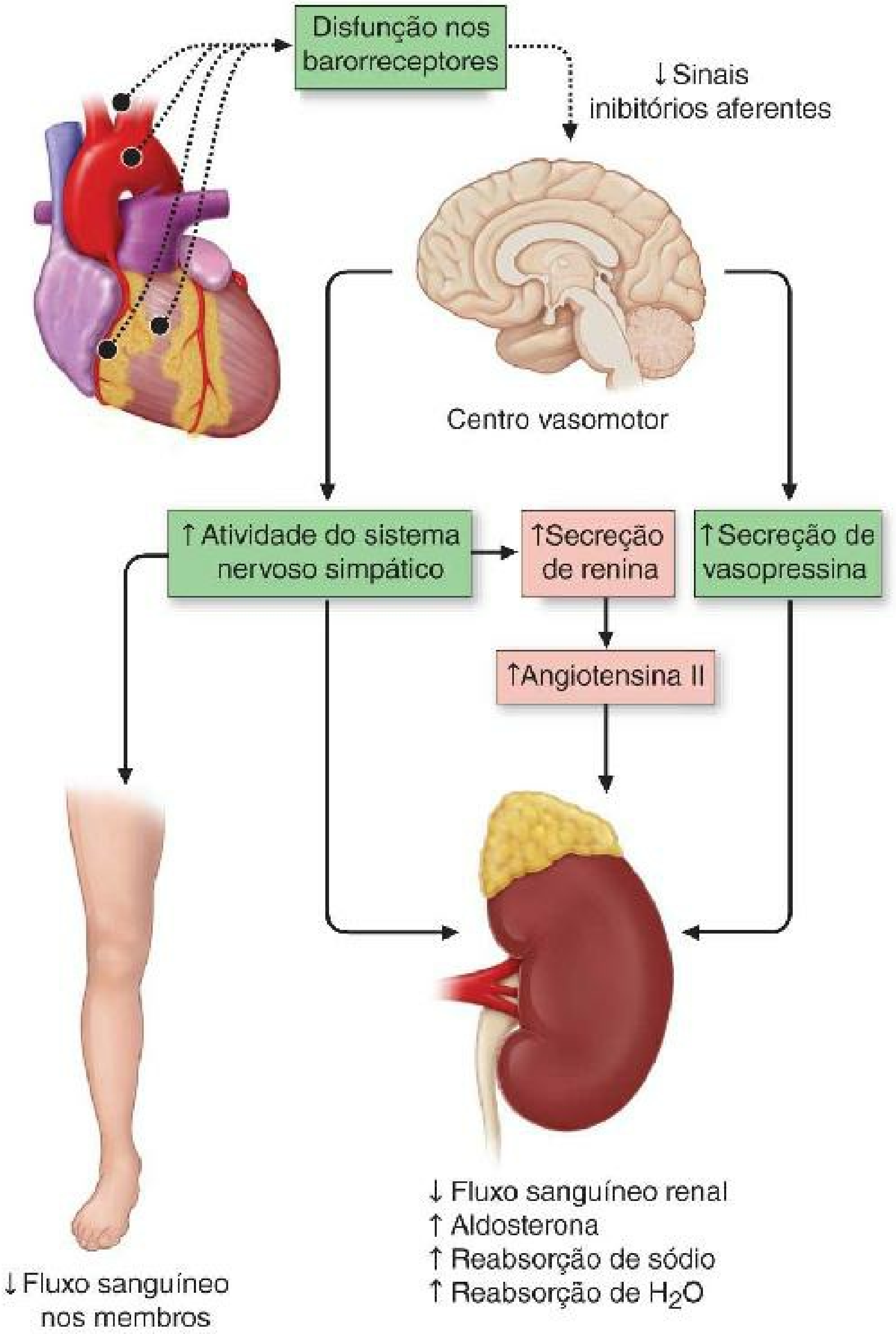
Disfunção nos barorreceptores
↓ Sinais inibitórios aferentes
Centro vasomotor
↑ Atividade do sistema nervoso simpático
↑Secreção de renina
↑Secreção de vasopressina
↑Angiotensina II
↓ Fluxo sanguíneo nos membros
↓ Fluxo sanguíneo renal
↑ Aldosterona
↑ Reabsorção de sódio
↑ Reabsorção de H_2O

FIGURA 279.2 Ativação dos sistemas neuro-hormonais na insuficiência cardíaca. A diminuição do débito cardíaco nos pacientes com IC produz uma "descarga" dos barorreceptores de alta pressão (*círculos*) localizados em VE, seio carotídeo e arco aórtico. Essa descarga dos barorreceptores periféricos leva à perda do tônus

parassimpático inibitório para o sistema nervoso central (SNC), resultando em aumento generalizado no tônus simpático eferente e em liberação não osmótica de arginina-vasopressina (AVP) pela hipófise. A AVP (ou hormônio antidiurético [ADH]) é um vasoconstritor potente que aumenta a permeabilidade dos ductos coletores renais, levando à reabsorção de água. Esses sinais aferentes ao SNC também ativam vias eferentes do sistema nervoso simpático que inervam o coração, os rins, a vasculatura periférica e os músculos esqueléticos. A estimulação simpática dos rins leva à liberação de renina, produzindo aumento nos níveis circulantes de angiotensina II e aldosterona. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona promove retenção de água e sal e leva à vasoconstrição da vasculatura periférica, hipertrofia dos miócitos, morte celular de miócitos e fibrose miocárdica. Embora os mecanismos neuro-hormonais facilitem a adaptação em curto prazo, mantendo a pressão arterial e perfusão dos órgãos vitais, acredita-se que também contribuam para as alterações observadas nos órgãos-alvo, no coração e na circulação, bem como para a retenção excessiva de água e sal nos casos avançados de IC. *(Modificada de A Nohria et al: Neurohormonal, renal and vascular adjustments, in Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 4th ed, WS Colucci [ed]. Philadelphia, Current Medicine Group 2002, p. 104.)*

Diferente do conhecimento acerca da patogênese da IC com diminuição da FE, nossa compreensão sobre os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da IC com FE preservada ainda é incipiente. Em outras palavras, embora se acreditasse que a disfunção diastólica (ver adiante) fosse o único mecanismo responsável pelo desenvolvimento da IC com FE preservada, estudos de base comunitária sugerem que outros mecanismos extracardíacos possam ser importantes, como aumento da rigidez vascular e deterioração da função renal.

MECANISMOS BÁSICOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção O remodelamento VE ocorre em resposta a uma série de eventos complexos nos níveis celular e molecular **(Quadro 279.3)**. Tais alterações consistem em: (1) hipertrofia de miócitos; (2) alterações das propriedades contráteis dos miócitos; (3) perda progressiva de miócitos em razão de necrose, apoptose e morte celular autofágica; (4) dessensibilização β-adrenérgica; (5) alterações no metabolismo energético do miocárdio; e (6) reorganização da matriz extracelular com dissolução da estrutura organizada da trama do colágeno ao redor dos miócitos e substituição subsequente por matriz do colágeno intersticial incapaz de prover apoio estrutural aos miócitos. Os estímulos biológicos para essas alterações profundas são estiramento mecânico dos miócitos, neuro-hormônios circulantes (p. ex., norepinefrina, angiotensina II), citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral

[TNF]), outros peptídeos e fatores de crescimento (p. ex., endotelina), bem como espécies reativas do oxigênio (p. ex., superóxido). Acredita-se que a sobre-expressão mantida dessas moléculas biologicamente ativas contribua para a evolução da IC em razão dos seus efeitos deletérios sobre o coração e a circulação. De fato, essa percepção embasa o raciocínio clínico que justifica o uso de agentes farmacológicos antagonistas a tais sistemas (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] e β-bloqueadores) no tratamento dos pacientes com IC **(Cap. 280)**.

QUADRO 279.3 VISÃO GERAL DO REMODELAMENTO VENTRICULAR ESQUERDO

Alterações na biologia dos miócitos

- Acoplamento excitação-contração
- Expressão gênica da cadeia pesada de miosina (fetal)
- Dessensibilização β-adrenérgica
- Hipertrofia
- Miocitólise
- Proteínas do citoesqueleto

Alteração no miocárdio

- Perda de miócitos
  - Necrose
  - Apoptose
  - Autofagia
- Alterações na matriz extracelular
  - Degradação da matriz
  - Fibrose do miocárdio

Alterações na geometria da câmara ventricular esquerda

- Dilatação do ventrículo esquerdo (VE)
- Aumento da esfericidade do VE
- Afinamento da parede do VE
- Incompetência da valva mitral

Fonte: Adaptado de D. Mann: Pathophysiology of heart failure, in *Braunwald's HeartDisease*, 8th ed, PL Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2008, p. 550.

Para compreender como as alterações que ocorrem no miócito cardíaco insuficiente contribuem para a depressão da função sistólica VE na IC, é instrutivo revisar primeiro a biologia da célula muscular cardíaca **(Cap. 265e)**. A ativação neuro-hormonal mantida e a sobrecarga mecânica resultam em alterações transcricionais e pós-transcricionais nos genes e nas proteínas que regulam o acoplamento excitação-contração e a interação das pontes cruzadas **(ver Figs. 265e.6 e 265e.7)**. Entre as alterações que regulam o processo de excitação-contração estão redução na função da Ca^{2+} adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático (SERCA2A), resultando em redução da absorção de cálcio para o retículo sarcoplasmático (RS), e hiperfosforilação do receptor de rianodina, levando à saída de cálcio do RS. Entre as alterações que ocorrem nas pontes cruzadas estão redução na expressão de α-miosina de cadeia pesada e aumento na expressão de β-miosina de cadeia pesada, com miocitólise e rompimento das ligações no citoesqueleto entre os sarcômeros e a matriz extracelular. Em conjunto, essas alterações prejudicam a capacidade de contração do miócito e, consequentemente, contribuem para a deprimir a função sistólica VE observada nos pacientes com IC.

O relaxamento do miocárdio é um processo dependente de trifosfato de adenosina (ATP), regulado pela absorção do cálcio citoplasmático para o RS pelo SERCA2A e pela liberação do cálcio pelas bombas do sarcolema **(ver Fig. 265e.7)**. Em consequência, reduções na concentração do ATP, como as observadas na isquemia, podem interferir nesses processos e causar retardo do relaxamento miocárdico. Por outro lado, se o enchimento do VE for retardado em razão da redução na complacência (p. ex., por hipertrofia ou fibrose), as pressões de enchimento VE se manterão elevadas no final da diástole **(ver Fig. 265e.11)**. O aumento na frequência cardíaca encurta desproporcionalmente o tempo de enchimento diastólico, o que pode levar à elevação das pressões de enchimento VE, em particular nos ventrículos não complacentes. A elevação das pressões de enchimento VE ao final da diástole resulta em aumento da pressão capilar pulmonar, contribuindo para a dispneia experimentada por pacientes com disfunção diastólica. Além do déficit no relaxamento do miocárdio, também podem contribuir para a insuficiência diastólica, o aumento na rigidez do miocárdio secundário à hipertrofia e o aumento no conteúdo de colágeno no miocárdio. É importante ressaltar que a disfunção diastólica pode ocorrer isoladamente ou em combinação com a disfunção sistólica nos pacientes com IC.

Remodelamento ventricular esquerdo A expressão *remodelamento ventricular* refere-se às alterações na massa, no volume, na forma e na composição do VE que ocorrem após lesão cardíaca e/ou em condições com sobrecarga hemodinâmica. O remodelamento VE pode contribuir de forma independente para a evolução da IC em razão das cargas mecânicas produzidas pelas alterações na geometria do VE remodelado. Além do aumento do volume diastólico final no VE, observa-se afinamento da parede conforme o ventrículo se dilata. O afinamento crescente da parede, somado ao aumento da pós-carga produzido pela dilatação do VE, leva a um *descompasso funcional na pós-carga* que pode diminuir ainda mais o volume sistólico. Além disso, a tensão elevada na parede ao final da diástole pode causar (1) hipoperfusão do subendocárdio com a consequente piora da função VE; (2) aumento do estresse oxidativo com ativação resultante das famílias de genes sensíveis à geração dos radicais livres (p. ex., TNF e interleucina 1β); (3) expressão sustentada dos genes ativados por estiramento (angiotensina II, endotelina e TNF) e/ou ativação por estiramento das vias de sinalização hipertrófica. A dilatação crescente do VE causa travamento dos músculos papilares e consequente insuficiência do aparelho valvar mitral e regurgitação funcional por essa valva que, por sua vez, agrava sobrecarga hemodinâmica sobre o ventrículo. Em seu conjunto, as cargas mecânicas produzidas pelo remodelamento VE contribuem para a evolução progressiva da IC. Trabalhos recentes demonstraram que o remodelamento VE pode ser revertido com tratamento medicamentoso e com dispositivos e que a essa reversão está associada à melhora da evolução clinica nos pacientes com ICFER. De fato, uma das metas do tratamento da IC é prevenir e/ou reverter o remodelamento VE.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas Os principais sintomas de IC são fadiga e dispneia. Ainda que a fadiga tradicionalmente seja atribuída ao baixo débito cardíaco da IC, é provável que anormalidades musculares esqueléticas e outras comorbidades não cardíacas (p. ex., anemia) contribuam para esse sintoma. Nos primeiros estágios da IC, a dispneia é observada apenas durante exercício; entretanto, à medida que a doença evolui, esse sintoma passa a ser provocado por atividades cada vez menores até, por fim, ocorrer inclusive durante o repouso. A dispneia da IC provavelmente é multifatorial **(Cap. 47e)**. O mecanismo mais importante é a congestão pulmonar com acúmulo de líquido no interstício ou dentro dos alvéolos, o que ativa os receptores J justacapilares, estimulando a respiração rápida e superficial característica da dispneia cardíaca. Outros fatores podem contribuir para a dispneia aos esforços, incluindo redução na complacência pulmonar, aumento da resistência nas vias respiratórias, fadiga dos músculos respiratórios ou do diafragma e anemia. A dispneia pode se tornar menos frequente com o surgimento de insuficiência ventricular direita (VD) e de insuficiência tricúspide.

ORTOPNEIA A ortopneia, definida como dispneia ocorrendo em posição deitada, em geral é uma manifestação mais tardia de IC em comparação com a dispneia aos esforços. Ela é causada pela redistribuição de volume da circulação esplâncnica e dos membros inferiores para a circulação central quando o paciente permanece deitado, com o consequente aumento da pressão capilar pulmonar. A tosse noturna é uma manifestação comum desse processo, sendo um sintoma muitas vezes negligenciado. A ortopneia costuma ser aliviada quando o paciente senta ou quando dorme recostado sobre muitos travesseiros. Ainda que seja um sintoma relativamente específico da IC, também pode ocorrer em pacientes com obesidade abdominal ou com ascite e naqueles com doença pulmonar cuja mecânica favoreça a postura ereta.

DISPNEIA PAROXÍSTICA NOTURNA (DPN) Essa expressão refere-se a episódios agudos de dispneia e tosse que costumam ocorrer à noite e despertam o paciente, em geral 1 a 3 horas após deitar. A DPN pode se manifestar na forma de tosse ou de sibilos, possivelmente em razão de aumento da pressão nas artérias brônquicas, levando à compressão das vias respiratórias junto com edema intersticial pulmonar, o que produz aumento da resistência nas vias respiratórias. Enquanto a ortopneia pode ser aliviada com o paciente sentado ereto com as pernas pendentes, nos casos de DPN, a tosse e os sibilos se mantêm mesmo com os pacientes em posição ereta. A *asma cardíaca* está relacionada com a DPN, é caracterizada por sibilos secundários ao broncospasmo e deve ser diferenciada da asma primária, bem como das causas pulmonares para os sibilos.

RESPIRAÇÃO DE CHEYNE-STOKES Também conhecida como respiração periódica ou cíclica, a respiração de Cheyne-Stokes está presente em 40% dos pacientes com IC avançada e em geral está associada a baixo débito cardíaco. A respiração de Cheyne-Stokes é causada pela redução da sensibilidade do centro respiratório à P_{CO_2} arterial. Observa-se uma fase de apneia durante a qual a P_{O_2} arterial cai e a P_{CO_2} arterial aumenta. Essas alterações nos gases arteriais estimulam o centro respiratório, resultando em hiperventilação e hipocapnia, seguidas de apneia recorrente. A respiração de Cheyne-Stokes costuma ser percebida pelo paciente ou por sua família como uma dispneia grave com suspensão transitória da respiração.

EDEMA AGUDO DE PULMÃO **Ver Cap. 326.**

Outros sintomas Os pacientes com IC também podem apresentar sintomas gastrintestinais. Anorexia, náuseas e saciedade precoce, associadas à dor abdominal e plenitude, são queixas comuns, podendo estar relacionadas com edema na parede intestinal e/ou congestão hepática. A congestão do fígado com estiramento de sua cápsula pode produzir dor no quadrante superior direito. Alguns sintomas cerebrais, como confusão, desorientação, além de distúrbios no sono e humor, podem ser observados em pacientes com IC grave, em particular nos mais idosos com arteriosclerose cerebral e perfusão cerebral deficiente. A nictúria é comum na IC, podendo contribuir para a insônia.

EXAME FÍSICO

Um exame físico meticuloso é obrigatório na avaliação dos pacientes com IC. O objetivo do exame é auxiliar a determinar a causa da IC, assim como avaliar a gravidade da síndrome. A obtenção de informações adicionais sobre o perfil hemodinâmico para a avaliação de sua resposta ao tratamento e para a determinação de prognóstico são objetivos complementares relevantes para o exame físico.

Estado geral e sinais vitais Na IC leve a moderada, o paciente não aparenta desconforto em repouso, exceto quando estiver deitado sem inclinação por alguns minutos. Nos casos mais graves de IC, o paciente deve sentar ereto, sendo possível que apresente dificuldade respiratória e, talvez, impossibilidade de terminar uma frase por estar ofegante. A pressão sistólica pode estar normal ou elevada na IC inicial, mas geralmente encontra-se reduzida nos casos avançados com disfunção VE grave. A pressão de pulso pode se mostrar reduzida, refletindo redução do volume sistólico. A taquicardia sinusal é um sinal inespecífico causado por aumento da atividade adrenérgica. A vasoconstrição periférica, que leva ao esfriamento das extremidades e cianose dos lábios e leitos ungueais, também é causada por atividade adrenérgica excessiva.

Veias jugulares (Ver também Cap. 267.) O exame das veias jugulares permite estimar o valor da pressão atrial direita. A pressão venosa jugular é mais bem avaliada com o paciente deitado, com a cabeça inclinada a 45°. A pressão venosa jugular deve ser quantificada em centímetro de água (normal ≤ 8 cm), estimando-se a altura da coluna de sangue venoso acima do ângulo do esterno e adicionando 5 cm. Nos estágios iniciais da IC, a pressão venosa pode estar normal em repouso, mas elevar acima do normal com a pressão mantida (aproximadamente 15 segundos) sobre o abdome (refluxo abdominojugular positivo). A presença de onda *v* gigante indica regurgitação tricúspide.

Exame pulmonar Ruídos respiratórios adventícios (estertores ou crepitação) resultam de transudação de líquido do espaço intravascular para os alvéolos. Nos pacientes com edema pulmonar, os estertores podem ser amplamente auscultados em ambos os campos pulmonares, às vezes acompanhados por sibilos expiratórios (asma cardíaca). Quando presentes em pacientes sem doença pulmonar concomitante, os estertores são sinais específicos de IC. É importante ressaltar que os estertores com frequência estão ausentes nos pacientes com IC crônica, mesmo nos casos com pressões de enchimento elevadas, em razão do aumento na drenagem linfática do líquido alveolar. O derrame pleural é causado por elevação da pressão capilar pleural que produz transudação para a cavidade pleural. Considerando que as veias pleurais drenam tanto para as veias sistêmicas quanto para as pulmonares, o derrame pleural ocorre mais comumente quando há insuficiência biventricular. Embora o derrame pleural costume ser bilateral na IC, quando unilateral, é mais frequente no espaço pleural direito.

Exame cardiológico Embora essencial, o exame do coração frequentemente não acrescenta informações úteis acerca da gravidade da IC. Se houver cardiomegalia, o *ictus cordis* em geral estará deslocado inferiormente para uma posição abaixo do quinto espaço intercostal e/ou lateralmente para a linha clavicular média, passando o batimento a ser palpável sobre dois espaços. A hipertrofia grave de VE leva a íctus sustentado. Em alguns pacientes, é possível ouvir e palpar uma terceira bulha (B_3) no ápice cardíaco. Os pacientes com ventrículo direito aumentado ou hipertrofiado podem apresentar um impulso sustentado e prolongado na linha paraesternal esquerda, estendendo-se durante toda a sístole. Uma B_3 (ou *galope protodiastólico*) costuma estar mais presente nos pacientes com sobrecarga volumétrica que tenham taquicardia ou taquipneia e em geral implica comprometimento hemodinâmico. A presença de uma quarta bulha (B_4) não é um indicador específico de IC, mas geralmente está presente nos pacientes com disfunção diastólica. Os sopros característicos de regurgitação mitral e tricúspide com frequência encontram-se presentes nos pacientes com IC avançada.

Abdome e membros A hepatomegalia é um sinal importante nos pacientes com IC. Quando presente, o fígado aumentado costuma ser doloroso, podendo pulsar durante a sístole nos casos em que haja regurgitação tricúspide. A ascite, um sinal tardio, ocorre como consequência de aumento da pressão nas veias hepáticas e nas veias que drenam o peritônio. A icterícia, também um achado tardio, é causada por disfunção hepática secundária à congestão do fígado e à hipoxemia hepatocelular, estando associada a aumento das bilirrubinas direta e indireta.

O edema periférico é uma das principais manifestações da IC, porém constitui um sinal inespecífico e em geral está ausente nos pacientes tratados adequadamente com diuréticos. O edema periférico costuma ser simétrico e postural, ocorrendo predominantemente nos tornozelos e na região pré-tibial nos pacientes ambulatoriais. Nos restritos ao leito, o edema pode ser observado nas regiões sacral (*edema pré-sacral*) e escrotal. O edema de longa duração pode estar associada com pele endurecida e pigmentada.

Caquexia cardíaca Nos casos de IC crônica grave, pode haver perda evidente de peso e caquexia. Ainda que o mecanismo da caquexia não tenha sido completamente compreendido, provavelmente há diversos fatores envolvidos, como elevação da taxa de metabolismo em repouso; anorexia, náusea e vômitos causados pela hepatomegalia congestiva, bem como pela plenitude abdominal; elevação da concentração das citocinas circulantes, como o TNF; e dificuldade de absorção intestinal causada pela congestão das veias intestinais. Quando presente, a caquexia implica prognóstico reservado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de IC é relativamente evidente quando o paciente apresenta os sinais e sintomas clássicos; porém, esses sinais e sintomas não são nem específicos nem sensíveis. Por isso, a chave para o diagnóstico é a manutenção de alto grau de suspeição, em particular nos pacientes com risco elevado. Quando tais pacientes apresentam sinais e sintomas de IC, devem-se solicitar exames laboratoriais complementares.

Exames laboratoriais de rotina Nos casos de início recente e naqueles com descompensação aguda de quadro crônico, devem ser realizados hemograma completo, perfil dos eletrólitos, dosagens de ureia sanguínea, da creatinina sérica e das enzimas hepáticas, bem como análise de urina. Alguns pacientes devem ser investigados para detecção de diabetes melito (glicemia em jejum ou teste de tolerância à glicose), dislipidemia (perfil lipídico em jejum) e disfunção tireoidiana (nível do hormônio estimulante da tireoide [TSH]).

Eletrocardiograma (ECG) Recomenda-se a realização de ECG de 12 derivações. Seu principal objetivo é avaliar o ritmo cardíaco, determinar a presença de hipertrofia VE ou de IM prévio (presença ou ausência de ondas Q), assim como determinar a largura do QRS para avaliar se o paciente pode ser beneficiado com a terapia de ressincronização (ver adiante). O ECG normal praticamente exclui disfunção sistólica do VE.

Radiografia do tórax A radiografia do tórax fornece informações úteis acerca das dimensões e da forma do coração, assim como sobre o estado da vasculatura pulmonar, podendo, ainda, identificar causas não cardíacas para os sintomas do paciente. Embora os pacientes com IC aguda apresentem evidências de hipertensão pulmonar, de edema intersticial e/ou de edema pulmonar, a maior parte dos pacientes com IC crônica não apresenta quaisquer desses sinais radiográficos. A ausência de tais achados nos pacientes com IC crônica reflete o aumento da capacidade dos linfáticos de remover o líquido intersticial e/ou o pulmonar.

Avaliação da função VE A imagem cardíaca não invasiva **(Cap. 270e)** é essencial para diagnóstico, avaliação e condução dos casos de IC. O exame mais útil é o ecocardiograma bidimensional (2D) com Doppler, capaz de fornecer uma avaliação semiquantitativa das dimensões e função do VE, assim como sobre a presença ou ausência de anormalidades valvares e/ou na mobilidade da parede (indicativas de IM prévio). A presença de dilatação atrial esquerda e hipertrofia VE, junto com alterações no enchimento diastólico do VE identificadas por ondas de pulso e Doppler tecidual, são úteis para avaliar os casos de IC com FE preservada. O ecocardiograma 2D com Doppler também é inestimável na investigação das dimensões do VD e das pressões pulmonares, parâmetros fundamentais à avaliação e tratamento do *cor pulmonale* (ver adiante). A imagem por ressonância magnética (RM) também fornece uma análise abrangente da anatomia e da função cardíacas, sendo atualmente considerado o padrão-ouro para a avaliação da massa e dos volumes VE. A RM também vem se tornando uma modalidade de imagem útil e precisa para a avaliação de pacientes com IC, tanto em termos de investigação da estrutura do VE quanto para determinação das causas da IC (p. ex., amiloidose, miocardiopatia isquêmica, hemocromatose).

O indicador mais utilizado da função VE é a FE (volume sistólico dividido pelo volume diastólico final). Como a FE é fácil de medir com exames não invasivos e fácil de conceituar, ela se tornou muito popular na clínica diária. Infelizmente, a FE apresenta uma série de limitações para ser considerada um indicador confiável para avaliar a contratilidade, uma vez que é influenciada por alterações na pós-carga e/ou na pré-carga. De qualquer forma, com as exceções indicadas anteriormente, quando a FE é normal (≥ 50%), a função sistólica em geral está preservada, e, quando a FE está significativamente reduzida (< 30 a 40%), a contratilidade está reduzida.

Biomarcadores Os níveis circulantes dos peptídeos natriuréticos são ferramentas adjuntas úteis e importantes no diagnóstico dos pacientes com IC. Tanto o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) como o fragmento N-terminal do percursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-pro-BNP), liberados do coração insuficiente, são marcadores relativamente sensíveis para a presença de IC com redução da FE; ainda que em menor grau, também se encontram elevados nos pacientes que têm IC com FE preservada. Nos pacientes ambulatoriais com dispneia, a dosagem de BNP e de NT-pro-BNP é útil para corroborar a decisão clínica acerca do diagnóstico de IC, especialmente em quadro de incerteza clínica. Além disso, a dosagem de BNP ou de NT-pro-BNP é útil para definir o prognóstico ou a gravidade da doença em caso de IC crônica e pode ser útil para se chegar na dose ideal da terapia medicamentosa em pacientes euvolêmicos clinicamente selecionados. No entanto, é importante ressaltar que os níveis dos peptídeos natriuréticos aumentam com a idade e com a disfunção renal, são mais elevados nas mulheres e podem estar aumentados em IC de qualquer etiologia. Os níveis podem estar falsamente baixos em pacientes obesos. Outros biomarcadores mais recentes, como ST-2 solúvel e galectina-3, podem ser usados para definir o prognóstico de pacientes com IC.

Testes com exercício Testes feitos em esteira ou bicicleta ergométrica não são rotineiramente recomendados aos pacientes com IC, mas podem ser úteis na avaliação da necessidade de transplante cardíaco em pacientes com IC avançada (**Cap. 281**). Níveis de consumo máximo de oxigênio (VO_2) < 14 mL/kg/min estão associados a um prognóstico relativamente pior. Os pacientes com VO_2 < 14 mL/kg/min têm apresentado melhor sobrevida quando submetidos a transplante do que quando tratados clinicamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A IC deve ser distinguida de (1) condições nas quais se observa congestão circulatória secundária à retenção anormal de água e sais, mas sem distúrbios na estrutura ou função cardíacas (p. ex., insuficiência renal), e (2) causas não cardíacas de edema pulmonar (p. ex., síndrome da angústia respiratória aguda). Na maioria dos pacientes que se apresentam com os sinais e sintomas clássicos de IC, o diagnóstico é relativamente claro. Entretanto, mesmo clínicos experientes podem ter dificuldade de diferenciar as dispneias de origem cardíaca das de origem pulmonar **(Cap. 47e)**. Nesse particular, os exames não invasivos de imagem cardíaca, biomarcadores, testes para a avaliação da função pulmonar e radiografia de tórax podem ser úteis. Em tal cenário, níveis muito baixos de BNP ou de NT-pro-BNP podem ser úteis para excluir uma causa cardíaca para a dispneia. O edema de tornozelo pode ser secundário à insuficiência venosa, obesidade, doença renal ou efeitos da gravidade. Quando a IC se desenvolve em pacientes com FE preservada, pode ser difícil determinar o papel relativo da IC na gênese da dispneia que esteja ocorrendo em pacientes com doença pulmonar crônica e/ou obesidade.

COR PULMONALE

DEFINIÇÃO

O *cor pulmonale*, frequentemente referido como *doença cardiopulmonar*, pode ser definido como alteração da estrutura e/ou função de VD, em quadro de doença pulmonar crônica, desencadeada pelo surgimento de hipertensão pulmonar. Embora a disfunção de VD também seja uma sequela importante da ICFEP e de ICFER, esses casos não são considerados como *cor pulmonale*.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

O *cor pulmonale* ocorre em resposta a alterações agudas ou crônicas na vasculatura e/ou no parênquima pulmonares que sejam suficientes para causar hipertensão pulmonar. É difícil determinar a verdadeira prevalência do *cor pulmonale*. Primeiro, nem todos os pacientes com doença pulmonar crônica evoluem com *cor pulmonale*, que pode ser subclínico em indivíduos compensados. Segundo, nossa capacidade de diagnosticar hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* por meio de exame físico e testes laboratoriais rotineiros é relativamente pouco sensível. No entanto, avanços no imageamento com ecocardiograma 2D/Doppler e no uso de marcadores biológicos (BNP) tornaram mais fácil a identificação dessa doença.

Uma vez que os pacientes com doenças crônicas do parênquima ou da vasculatura pulmonar desenvolvam *cor pulmonale*, o prognóstico piora. Embora a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a bronquite crônica sejam responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de *cor pulmonale* na América do Norte **(Cap. 314)**, qualquer doença que afete a vasculatura pulmonar **(Cap. 304)** ou o parênquima pulmonar pode causar *cor pulmonale* (Quadro 279.4). Distúrbios vasculares pulmonares primários são causas relativamente raras de *cor pulmonale*, mas ele é extremamente comum nesses quadros devido ao grau de hipertensão pulmonar presente.

QUADRO 279.4 **ETIOLOGIA DO *COR PULMONALE* CRÔNICO**

Doenças do parênquima pulmonar

- Doença pulmonar obstrutiva crônica
  - Enfisema
  - Bronquite crônica
- Fibrose cística
- Pneumonite intersticial idiopática
  - Fibrose pulmonar idiopática
  - Pneumonite intersticia inespecífica
- Sarcoidose
- Bronquiectasia
- Histiocitose pulmonar das células de Langerhans
- Linfangioleiomiomatose

Distúrbios de hipoxia crônica (alveolar)

- Síndrome de hipoventilação alveolar
- Síndrome de hipoventilação da obesidade
- Síndrome de hipoventilação central
- Insuficiência respiratória neuromuscular
- Distúrbios da parede torácica
  - Cifoescoliose
- Habitar em grandes altitudes

Doenças dos vasos sanguíneos pulmonares

- Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- HAP Idiopática
  - HAP hereditária
  - HAP associada
- Doença venoclusiva
- Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
- Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar

FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS BÁSICOS

Embora muitos quadros possam causar *cor pulmonale*, o mecanismo fisiopatológico comum é uma hipertensão pulmonar que seja suficiente para alterar a estrutura do VD (i.e., dilatação com ou sem hipertrofia) e a função. Normalmente, a pressão arterial pulmonar gira em torno de apenas 15 mmHg e não aumenta mesmo com aumentos importantes do débito cardíaco em razão de vasodilatação e recrutamento do leito circulatório pulmonar. Mas, em quadros de doença do parênquima pulmonar, distúrbios vasculares primários do pulmão ou hipoxia (alveolar) crônica, o leito circulatório é submetido a graus variáveis de remodelamento vascular, vasoconstrição e destruição. Consequentemente, a pressão arterial pulmonar e pós-carga de VD aumentam, estabelecendo o quadro de *cor pulmonale* (Quadro 279.4). As consequências sistêmicas do *cor pulmonale* estão relacionadas com alterações no débito cardíaco, assim como com a homeostase do sal e da água. Anatomicamente, o VD é uma câmara complacente de paredes finas, mais adequado a lidar com sobrecargas de volume do que de pressão. Assim, a manutenção de sobrecarga pressórica imposta pela hipertensão pulmonar e pelo aumento na resistência vascular pulmonar finalmente causa a descompensação do VD.

A resposta do VD à hipertensão pulmonar depende de quão aguda e intensa é a sobrecarga pressórica. O *cor pulmonale* agudo ocorre após estímulo súbito e intenso (p. ex., embolia pulmonar maciça), com dilatação e falência do VD, mas sem hipertrofia **(Cap. 300)**. Entretanto, o *cor pulmonale* crônico está associado a uma evolução mais lenta, com hipertensão pulmonar progressiva que causa hipertrofia inicial leve do VD seguida por dilatação. A descompensação aguda de *cor pulmonale* crônico previamente compensado é uma ocorrência clínica comum. Entre os desencadeantes estão agravamento de hipoxia por qualquer causa (p. ex., pneumonia), acidemia (p. ex., DPOC exarcebada), embolia pulmonar aguda, taquiarritmia atrial, hipervolemia e ventilação mecânica que levam a pressão compressiva sobre os vasos sanguíneos alveolares.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas Os sintomas do *cor pulmonale* crônico geralmente estão relacionados com a doença pulmonar subjacente. A dispneia, o sintoma mais comum, costuma resultar de maior esforço respiratório secundário às alterações na elasticidade pulmonar (doenças pulmonares fibróticas) ou à alteração nos mecanismos respiratórios (p. ex., hiperinsuflação no DPOC), ou ventilação ineficiente (p. ex., doença vascular pulmonar primária). A ortopneia e dispneia paroxística noturna raramente são sintomas de IC direita isolada e em geral indicam a presença de disfunção cardíaca esquerda concomitante. Poucas vezes esses sintomas refletem aumento do esforço respiratório em posição supina causado por comprometimento dos movimentos diafragmáticos. A dor abdominal e a ascite que ocorrem no *cor pulmonale* são semelhantes às observadas na IC direita que acompanha a IC crônica. Pode haver edema dos membros inferiores secundariamente à ativação neuro-hormonal, à elevação da pressão de enchimento VD ou ao aumento do dióxido de carbono e hipoxemia, que podem levar à vasodilatação e formação de edema.

Sinais Muitos dos sinais encontrados no *cor pulmonale* também estão presentes nos pacientes portadores de IC com diminuição na FE, incluindo taquipneia, aumento da pressão venosa jugular, hepatomegalia e edema dos membros inferiores. Os pacientes podem apresentar ondas *v* proeminentes no pulso venoso jugular como resultado de regurgitação tricúspide. Outros sinais cardiovasculares incluem íctus de VD palpável ao longo da borda esternal esquerda ou no epigástrio. O aumento na intensidade do sopro holossistólico da regurgitação tricúspide com a inspiração ("sinal de Rivero-Carvalho") eventualmente pode desaparecer com a piora da insuficiência VD. A cianose é um achado tardio no *cor pulmonale*, sendo secundária ao baixo débito cardíaco com vasoconstrição sistêmica e desuniformidade ventilação-perfusão no pulmão.

DIAGNÓSTICO

A causa mais comum de IC direita não são as doenças parenquimatosas ou vasculares dos pulmões, mas sim a IC esquerda. Por isso, é importante avaliar o paciente quanto às funções sistólica e diastólica do VE. O ECG na hipertensão pulmonar grave apresenta onda P *pulmonale*, desvio do eixo para a direita e hipertrofia do VD. A radiografia do tórax pode revelar aumento das artérias pulmonares centrais principais e dos vasos hilares. Com a espirometria e os volumes pulmonares é possível identificar disfunção com padrões obstrutivos ou restritivos indicativos de doença do parênquima pulmonar; a gasometria arterial é capaz de revelar hipoxemia e/ou hipercapnia. A tomografia computadorizada (TC) helicoidal do tórax pode ser útil para o diagnóstico de doença tromboembólica aguda; entretanto, a cintilografia de ventilação-perfusão continua a ser o exame mais adequado para o diagnóstico de *doença tromboembólica crônica* (**Cap. 300**). A TC de alta resolução do tórax é capaz de identificar a doença pulmonar intersticial.

O ecocardiograma bidimensional é útil para medir a espessura do VD e as dimensões da câmara. A localização do VD atrás do esterno e seu formato em crescente representam desafios à avaliação de sua função com a ecocardiografia, em especial quando há doença do parênquima pulmonar. Utilizam-se índices calculados para complementar as avaliações mais subjetivas da função VD (p. ex., excursão sistólica do ânulo da tricúspide no plano [TAPSE] ou o índice Tei). Nos casos com hipertensão pulmonar, o septo interventricular pode apresentar movimentos paradoxais durante a sístole. Conforme assinalado, a ecocardiografia com Doppler pode ser usado para avaliar a pressão na artéria pulmonar. A RM também pode ser útil para investigar a estrutura e a função do VD, particularmente em pacientes nos quais seja difícil obter imagens com ecocardiografia 2D em razão de doença pulmonar grave. O cateterismo do coração direito é útil para confirmar o diagnóstico de hipertensão pulmonar e excluir aumento das pressões no coração esquerdo (medidas como pressão encunhada da artéria pulmonar) como causa da insuficiência cardíaca direita. Os níveis do BNP e do fragmento N terminal do pró-BNP estão elevados nos pacientes com *cor pulmonale* secundário ao estiramento miocárdico do VD, podendo estar significativamente aumentados na embolia pulmonar aguda.

280

Insuficiência cardíaca: manejo

Mandeep R. Mehra

Fenótipos distintos com alvos diversos de tratamento exemplificam a vasta síndrome de insuficiência cardíaca. O espectro clínico inclui insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), insuficiência cardíaca com descompensação aguda (ICDA) e insuficiência cardíaca avançada. Nos casos de ICFER, com o advento de terapia dirigida ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), uso de antagonistas do receptor β, antagonistas do receptor de mineralocorticoide, terapia de ressincronização cardíaca e desfibrilador cardíaco implantável, a condução inicial evoluiu do simples controle dos sintomas para terapia modificadora do curso da doença. Entretanto, não houve evolução semelhante nas síndromes de ICFEP e de ICDA, que se mantiveram sem avanços terapêuticos capazes de alterar sua história natural. Na insuficiência cardíaca avançada, um estágio da doença normalmente encontrado em casos com ICFER, o paciente permanece bastante sintomático e refratário ou incapaz de tolerar o tratamento em dose plena com antagonistas neuro-hormonais, requerendo, com frequência, doses crescentes de diuréticos e apresentando hiponatremia persistente e insuficiência renal com episódios frequentes de descompensação cardíaca a requerer hospitalização. Esses indivíduos têm risco máximo de morte relacionada com falência súbita ou progressiva da bomba cardíaca **(Cap. 281)**. Por outro lado, a disfunção ventricular assintomática em estágio inicial é receptiva aos cuidados preventivos e sua história natural pode ser modificada com o uso de antagonistas neuro-hormonais (não mais discutido).

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

PRINCÍPIOS GERAIS

Os alvos terapêuticos na ICFEP são controle da congestão, estabilização da frequência cardíaca e da pressão arterial e tentativa de aumentar a tolerância aos exercícios. A abordagem de alvos alternativos, como regressão da hipertrofia ventricular nos casos de cardiopatia hipertensiva, e uso de agentes lusitrópicos, como os bloqueadores do canal de cálcio e os antagonistas do receptor β, foi decepcionante. A experiência demonstrou que a redução da pressão arterial melhora os sintomas de forma mais efetiva que o uso de terapia alvo com agentes específicos.

ENSAIOS CLÍNICOS EM ICFEP

O ensaio Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity (CHARM) Preserved demonstrou redução estatisticamente significativa nas hospitalizações, mas nenhuma diferença da mortalidade por qualquer causa nos pacientes com ICFEP tratados com o bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), candesartana. De forma semelhante, no ensaio Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) não foram demonstradas diferenças nos desfechos significativos desses pacientes tratados com irbesartana. A análise inicial de um subgrupo do ensaio Digitalis Investigation Group (DIG) não encontrou um papel para a digoxina no tratamento da ICFEP. No ensaio Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS) com nebivolol, um β-bloqueador vasodilatador, o subgrupo de pacientes idosos com hospitalização prévia e ICFEP não foi beneficiado em termos de mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa. Estudos mecanicistas de porte muito menor, com idosos utilizando o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) enalapril, não demonstraram qualquer efeito sobre consumo de oxigênio com exercício máximo, distância percorrida em 6 minutos, distensibilidade aórtica, massa ventricular esquerda ou expressão periférica de neuro-hormônio.

NOVOS ALVOS

Em um pequeno ensaio foi demonstrado que o inibidor da fosfodiesterase-5 *sildenafil* aumentou a pressão de enchimento e melhorou a função ventricular direita em uma coorte de pacientes com ICFEP com hipertensão venosa pulmonar. Esse achado levou a um ensaio de fase II, o Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX), em pacientes com ICFEP (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] > 50%) e classe funcional II ou III segundo a classificação da New York Heart Association (NYHA), os quais receberam 20 mg de sildenafil três vezes ao dia durante três meses, seguidos por 60 mg três vezes ao dia por outros três meses, em comparação com placebo. Não houve qualquer melhora em capacidade funcional, qualidade de vida ou outros parâmetros clínicos ou substitutos. Com base no conceito de ter como alvo terapêutico a fibrose do miocárdio em casos de ICFEP, o ensaio em larga escala denominado Aldosterone Antagonist Therapy in Adults with Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure (TOPCAT) foi finalizado. Esse ensaio não demonstrou qualquer melhora no desfecho composto primário, mas demonstrou um sinal secundário de benefício nas hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC), contrabalançado, entretanto, por aumento nos efeitos adversos, em particular hiperpotassemia. Contudo, o pessimismo recrudesceu com os resultados negativos do ensaio Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (ALDO-DHF), no qual a *espironolactona* melhorou os indicadores ecocardiográficos da função diastólica, mas sem aumentar a capacidade de exercitar ou melhorar os sintomas ou os parâmetros de qualidade de vida. Uma molécula singular que hibridiza um *BRA com um inibidor da endopeptidase,* a LCZ696*,* aumenta a produção do 3’,5’-monofosfato cíclico de guanosina, melhora o relaxamento do miocárdio e reduz a hipertrofia ventricular. Esse bloqueador duplo mostrou-se capaz de reduzir os peptídeos natriuréticos circulantes e reduzir as dimensões do átrio esquerdo em grau significativamente maior do que a valsartana isoladamente em pacientes com ICFEP.

DICAS CLÍNICAS

Assim como os esforços para controlar a hipertensão arterial são essenciais em pacientes com ICFEP, a investigação para correção de isquemia subjacente também pode ser benéfica. A identificação e o tratamento dos distúrbios da ventilação no sono devem ser ressaltados. A redução excessiva na pré-carga com vasodilatadores pode causar queda no enchimento ventricular e subsequente hipotensão e síncope. Alguns pesquisadores sugeriram que a intolerância aos exercícios na ICFEP seja uma manifestação de insuficiência cronotrópica e que tais aberrações poderiam ser corrigidas com o uso de marca-passos com sensibilidade à frequência cardiaca (FC), mas essa possibilidade ainda não foi suficientemente investigada **(Fig. 280.1)**.

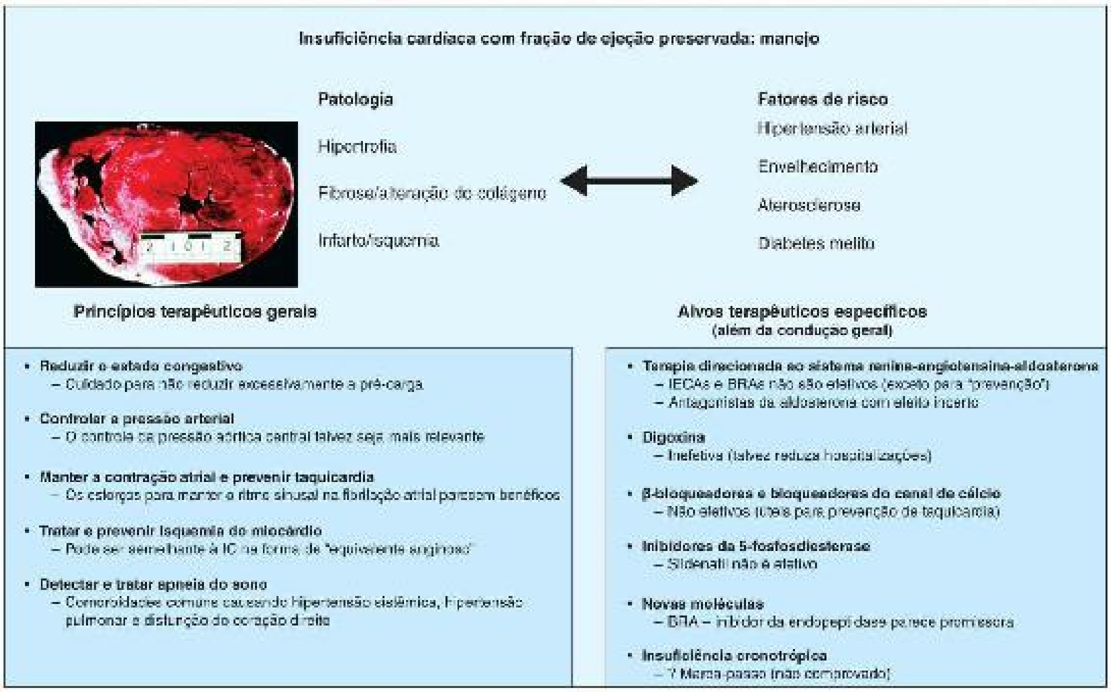

Princípios terapêuticos gerais

- **Reduzir o estado congestivo**
  - Cuidado para não reduzir excessivamente a pré-carga
- **Controlar a pressão arterial**
  - O controle da pressão aórtica central talvez seja mais relevante
- **Manter a contração atrial e prevenir taquicardia**
  - Os esforços para manter o ritmo sinusal na fibrilação atrial parecem benéficos
- **Tratar e prevenir isquemia do miocárdio**
  - Pode ser semelhante à IC na forma de "equivalente anginoso"
- **Detectar e tratar apneia do sono**
  - Comorbidades comuns causando hipertensão sistêmica, hipertensão pulmonar e disfunção do coração direito

Alvos terapêuticos específicos
(além da conduçao geral)

- **Terapia direcionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona**
  - IECAs e BRAs não são efetivos (exceto para "prevenção")
  - Antagonistas da aldosterona com efeito incerto
- **Digoxina**
  - Inefetiva (talvez reduza hospitalizações)
- **β-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio**
  - Não efetivos (úteis para prevenção de taquicardia)
- **Inibidores da 5-fosfodiesterase**
  - Sildenafil não é efetivo
- **Novas moléculas**
  - BRA – inibidor da endopeptidase parece promissora
- **Insuficiência cronotrópica**
  - ? Marca-passo (não comprovado)

FIGURA 280.1 Correlações fisiopatológicas, princípios terapêuticos gerais e resultados das terapias especificamente “dirigidas” na insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada. BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM DESCOMPENSAÇÃO AGUDA

PRINCÍPIOS GERAIS

A ICDA é uma síndrome clínica heterogênea que, na maioria dos casos, resulta em hospitalização do paciente em razão da confluência de anormalidades inter-relacionadas com redução no desempenho cardíaco, disfunção renal e alterações na complacência vascular. A admissão com diagnóstico de ICDA está associada a alta morbidade e mortalidade, com cerca de metade desses pacientes readmitidos para tratamento nos seis meses seguintes, e alta mortalidade em curto prazo (5 a 8% hospitalar) e em longo prazo (20% em 1 ano). É importante ressaltar que os resultados agregados em longo prazo continuam sendo insatisfatórios, com incidência combinada de mortes por causa cardiovascular, hospitalizações por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou morte súbita chegando a 50% nos 12 meses seguintes a hospitalização. O tratamento desses pacientes é difícil e gira em torno, principalmente, de controle do volume e redução da impedância vascular ao mesmo tempo em que se dá atenção à perfusão dos órgãos-alvo (coronárias e rins).

O primeiro princípio para tratamento desses pacientes é identificar e abordar os desencadeantes de descompensação conhecidos. Há necessidade de identificar e abordar a questão de não adesão ao tratamento e uso de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides, formulações para gripe e resfriados contendo estimulantes cardíacos e de fitoterápicos, como *licorice*, *ginseng* e *ma huang* (uma erva que contém efedrina, atualmente banida na maioria dos países). Quando o quadro clínico for sugestivo, deve-se investigar, identificar e tratar infecção e tromboembolismo pulmonar franco ou oculto. Quando possível, eventuais arritmias devem ser corrigidas com controle da frequência cardíaca ou com restauração do ritmo sinusal nos pacientes com fibrilação atrial de alta frequência mal tolerada e corrigindo isquemia atual por meio de revascularização coronariana ou por meio da remoção de agravantes, como sangramento ativo acompanhado por isquemia relacionada com demanda. Uma etapa paralela no tratamento envolve a estabilização hemodinâmica naqueles que apresentem instabilidade. Não se recomenda o uso rotineiro de cateter em artéria pulmonar, devendo ser restrito àqueles que respondam mal à diurese ou apresentem hipotensão ou sinais e sintomas sugestivos de baixo débito cardíaco em que o alvo terapêutico não seja obtido. A análise de prontuários hospitalares identificou vários parâmetros associados a piores desfechos: nível de nitrogênio ureico sanguíneo acima de 43 mg/dL (para converter a mmol/L, multiplicar por 0,357), pressão arterial sistólica abaixo de 115 mmHg, creatinina sérica acima de 2,75 mg/dL (para converter a mmol/L, multiplicar por 88,4), e elevação no nível de troponina I. A Figura 280.2 apresenta um esquema clínico para identificar metas de tratamento para as diversas apresentações fenotípicas e metas de tratamento para ICDA.

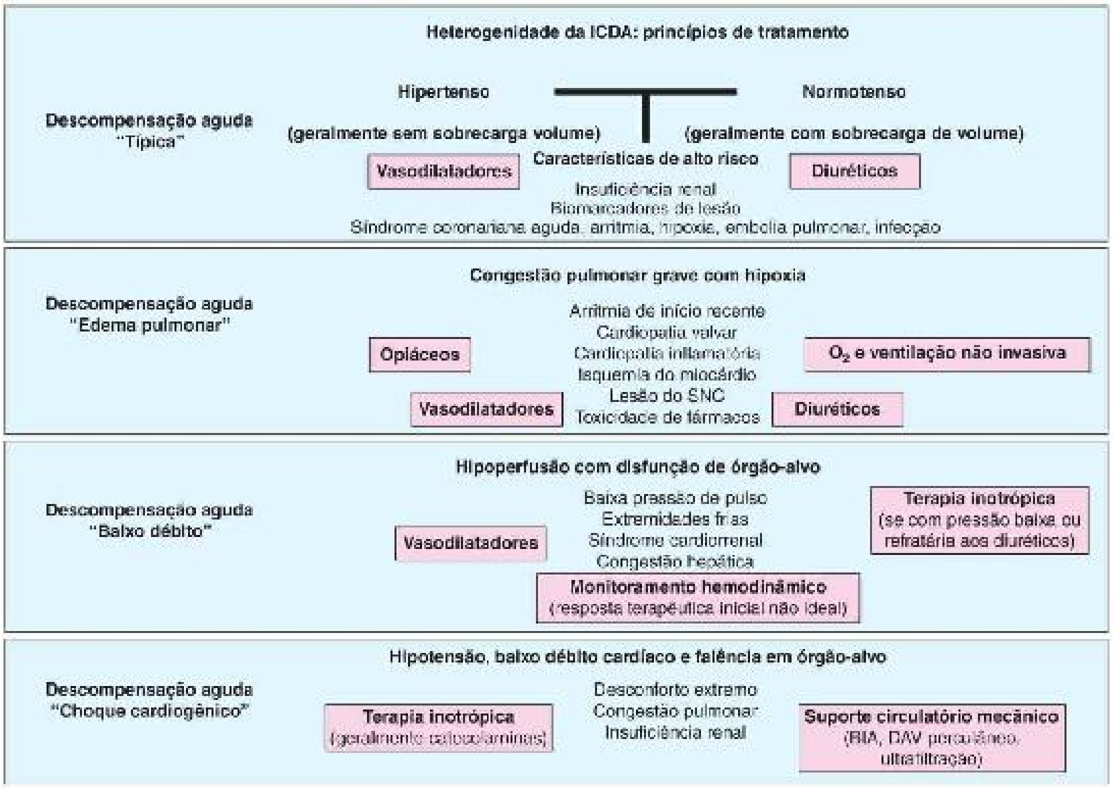
Heterogenidade da ICDA: princípios de tratamento
Descompensação aguda "Típica"
Hipertenso
(geralmente sem sobrecarga volume)
Normotenso
(geralmente com sobrecarga de volume)
Vasodilatadores
Características de alto risco
Diuréticos
Insuficiência renal
Biomarcadores de lesão
Síndrome coronariana aguda, arritmia, hipoxia, embolia pulmonar, infecção
Descompensação aguda "Edema pulmonar"
Congestão pulmonar grave com hipoxia
Opiáceos
Arritmia de início recente
Cardiopatia valvar
Cardiopatia inflamatória
Isquemia do miocárdio
Lesão do SNC
Toxicidade de fármacos
O_2 e ventilação não invasiva
Vasodilatadores
Diuréticos
Descompensação aguda "Baixo débito"
Hipoperfusão com disfunção de órgão-alvo
Vasodilatadores
Baixa pressão de pulso
Extremidades frias
Síndrome cardiorrenal
Congestão hepática
Terapia inotrópica (se com pressão baixa ou refratária aos diuréticos)
Monitoramento hemodinâmico (resposta terapêutica inicial não ideal)
Descompensação aguda "Choque cardiogênico"
Hipotensão, baixo débito cardíaco e falência em órgão-alvo
Terapia inotrópica (geralmente catecolaminas)
Desconforto extremo
Congestão pulmonar
Insuficiência renal
Suporte circulatório mecânico (BIA, DAV percutâneo, ultrafiltração)

FIGURA 280.2 **Os diferentes fenótipos da insuficiência cardíaca com descompensação aguda (ICDA), suas apresentações e terapêuticas sugeridas.** (Causas específicas de ICDA, como insuficiência cardíaca direita isolada, doença pericárdica e causas raras, como dissecção aórtica e coronariana ou ruptura de valva ou do seio de Valsalva, não estão descritas e serão abordadas em outro local desta obra.) BIA, balão intra-aórtico; DAV, dispositivo de assistência ventricular; SNC, sistema nervoso central.

CONTROLE DO VOLUME

Agentes diuréticos intravenosos Os diuréticos intravenosos rápida e efetivamente aliviam os sintomas congestivos e são essenciais quando a absorção oral estiver prejudicada. Quando forem necessárias doses altas de diuréticos ou quando seu efeito não for o ideal, talvez haja necessidade de infusão contínua para reduzir a toxicidade e manter níveis séricos estáveis do medicamento. Os ensaios clínicos randomizados comparando doses altas e baixas, ou aplicação em bolo e infusão contínua de diuréticos, não concluíram de forma definitiva sobre qual seria a melhor estratégia de uso desses medicamentos na ICDA e, assim, a escolha do regime permanece sendo um exercício de arte, e não de ciência. O acréscimo de um diurético tiazídico, como a metolazona em associação, produz um efeito sinérgico e costuma ser necessário nos pacientes tratados em longo prazo com diuréticos de alça. A alteração no peso é frequentemente usada como indicador de diurese adequada, mas esse parâmetro objetivo do estado de volume pode ser surpreendentemente difícil de interpretar, e a perda de peso durante hospitalização não necessariamente mantém correlação estreita com os resultados do tratamento. Em geral, preconiza-se manter a diurese até que se obtenha o estado de euvolemia. Os achados do exame físico, especificamente a pressão venosa jugular junto com a variação dos biomarcadores, são meios úteis para planejar a alta.

Síndrome cardiorrenal A síndrome cardiorrenal tem sido crescentemente reconhecida como uma complicação da ICDA. Diversas definições foram propostas para a síndrome cardiorrenal, mas, para simplificar, ela pode ser entendida como reflexo da interação entre as anormalidades cardíacas e a função renal, com deterioração da função de um órgão enquanto se administra tratamento para preservar o outro. Cerca de 30% dos pacientes hospitalizados com ICDA apresentam função renal anormal no início do quadro, o que está associado a hospitalizações mais longas e maior mortalidade. Contudo, ensaios mecanicistas mostraram-se incapazes de encontrar correlação entre deterioração da função renal, débito cardíaco, pressão de enchimento ventricular esquerdo e redução da perfusão renal; a maior parte dos pacientes com síndrome cardiorrenal apresenta débito cardíaco preservado. A hipótese é que, nos pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida, essa síndrome represente a inter-relação complexa de fatores neuro-hormonais, potencialmente agravados por “falência retrógrada” resultante de aumento da pressão intra-abdominal e redução no retorno do fluxo sanguíneo venoso renal. O uso contínuo de terapia com diuréticos pode estar associado a redução na taxa de filtração glomerular e piora na síndrome cardiorrenal quando a pressão de enchimento das câmaras direitas se mantiverem elevadas. Nos pacientes nos estágios finais da doença, caracterizado por estado de redução profunda no débito cardíaco, a terapia inotrópica ou o suporte circulatório mecânico se mostraram capazes de preservar ou melhorar a função renal em alguns indivíduos em curto prazo até que uma terapia definitiva, como circulação assistida ou transplante cardíaco, possa ser executada.

Ultrafiltração A ultrafiltração (UF) é uma técnica invasiva para retirada de volume capaz de suplementar a necessidade de terapia diurética. Entre os possíveis benefícios da UF estão taxas controladas de retirada de líquido, efeitos neutros sobre os eletrólitos séricos e redução da atividade neuro-hormonal. Essa técnica também é denominada aquaferese como reconhecimento do seu efeito poupador de eletrólitos. Os sistemas atuais de UF funcionam com duas linhas venosas periféricas de grande calibre. Em um estudo piloto avaliando UF contra terapia convencional, demonstrou-se melhora na remoção de líquido e subsequente redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e no número de consultas a serviços de emergência nos pacientes tratados com UF; contudo, não se observou melhora na função renal nem qualquer diferença subjetiva nos escores de dispneia ou na frequência de resultados adversos. Recentemente, no ensaio Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF), 188 pacientes com ICDA e agravamento de insuficiência renal foram randomizados para tratamento farmacológico em etapas ou UF. O desfecho primário foi alteração na creatinina sérica e alteração no peso (refletindo perda de volume) após 96 horas. Embora ambos os grupos tenham tido perda de peso semelhante (aproximadamente 5,5 kg), houve piora na creatinina no grupo tratado com UF. As mortes e as hospitalizações motivadas por insuficiência cardíaca não foram diferentes nos dois grupos, mas houve mais eventos adversos no grupo tratado com UF, principalmente em razão de insuficiência renal, complicações hemorrágicas e complicações relacionadas com cateter intravenoso. Nesse trabalho, concluiu-se contra a indicação de UF como estratégia primária nos pacientes com ICDA que respondam ao tratamento com diuréticos. Quanto à utilidade da UF nos estados não responsivos aos diuréticos, continua uma questão em aberto, e essa estratégia deve ser usada com cautela nessas situações.

TERAPIA VASCULAR

A administração intravenosa de vasodilatadores, incluindo *nitratos, nitroprussiato* e *nesiritida* (um peptídeo natriurético cerebral recombinante), foi preconizada como terapia a montante na tentativa de estabilizar os pacientes com ICDA. O último agente foi introduzido em dose fixa para terapia depois que a comparação com nitratos intravenosos sugeriu redução mais rápida e maior na pressão encunhada da artéria pulmonar. O entusiasmo com a nesiritida esvaneceu com as preocupações surgidas com os ensaios pilotos sobre evolução com insuficiência renal e aumento na taxa de mortalidade. Para abordar essas preocupações, realizou-se um ensaio em larga escala de morbidade e mortalidade, o Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF), finalizado em 2011, que incluiu randomicamente 7.141 pacientes com ICDA para receberem nesiritida ou placebo por 24 a 168 horas, além dos cuidados padrão. A nesiritida não foi associada a aumento ou redução nas taxas de morte e de reinternação e produziu benefícios clínicos insignificantes sobre a dispneia. A função renal não piorou, mas observou-se aumento na taxa de hipotensão. Embora esse ensaio tenha confirmado a segurança do medicamento, seu uso rotineiro não pode ser preconizado em razão da falta de eficácia significativa. A *relaxina-2 recombinante humana*, ou serelaxina, é um peptídeo suprarregulado na gravidez e testado em pacientes com ICDA e pressão arterial normal ou aumentada. No ensaio Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF), serelaxina ou placebo foram adicionados ao regime de tratamento padrão em 1.161 pacientes hospitalizados com ICDA, evidências de congestão e pressão sistólica > 125 mmHg. A serelaxina melhorou a dispneia, reduziu os sinais e sintomas de congestão e esteve associada a menos casos de agravamento precoce da IC. A análise dos objetivos e resultados de desfechos duros (*hard outcomes*) aos seis meses sugeriu sinais positivos em favor de redução da mortalidade. Esse agente está sendo testado em um ensaio confirmatório de maior porte.

TERAPIA INOTRÓPICA

A redução da contratilidade do miocárdio com frequência acompanha a ICDA, e os fármacos que aumentam a concentração intracelular do monofosfato cíclico de adenosina, por via direta ou indireta, como, respectivamente, as aminas simpaticomiméticas (dobutamina) e os inibidores da fosfodiesterase-3 (milrinona), atuam como agentes inotrópicos positivos. Sua atividade leva a aumento no cálcio citoplasmático. Naqueles pacientes com estado de baixo débito, a terapia inotrópica aumenta o débito cardíaco, melhora a perfusão e reduz agudamente a congestão. Embora a milrinona e a dobutamina tenham perfis hemodinâmicos semelhantes, a primeira tem ação mais lenta e é excretada pelos rins e, assim, requer ajuste da dose em caso de disfunção renal. Como a milrinona atua a jusante do receptor β_1-adrenérgico, ela pode ser vantajosa em pacientes que estejam recebendo β-bloqueador quando admitidos no hospital. Os trabalhos concordam universalmente que a terapia inotrópica de longo prazo aumenta a mortalidade. Contudo, o uso de agentes inotrópicos por curto prazo, em pacientes com ICDA, também foi associado a aumento de arritmias e de hipotensão sem benefícios nos desfechos duros. Atualmente, os agentes inotrópicos são indicados como terapia ponte (para dispositivo de suporte ventricular esquerdo ou para transplante) ou para paliação seletivamente aplicada em caso de insuficiência cardíaca terminal.

Foram introduzidos novos agentes inotrópicos que alavancaram o conceito de sensibilização do cálcio no miofilamento em vez de aumento do nível intracelular de cálcio. A *levosimendana* é um sensibilizador de cálcio com atividade inotrópica, mas também com propriedades inibidoras da fosfodiesterase-3, com ação vasodilatadora. Essas propriedades tornam seu uso incompatível com os pacientes em estado de baixo débito com quadro de hipotensão. Dois ensaios, o segundo Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy (REVIVE II) e Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE), testaram esse agente em pacientes com ICDA. No SURVIVE foram comparadas levosimendana e dobutamina, e, a despeito de redução inicial nos níveis circulantes do peptídeo natriurético tipo B no grupo da levosimendana em comparação com os pacientes no grupo da dobutamina, esse medicamento não reduziu a mortalidade por qualquer causa em 180 dias nem alterou qualquer resultado clínico secundário. No segundo ensaio, comparou-se a levosimendana contra a terapia tradicional não inotrópica e observou-se melhora modesta nos sintomas, com piora na mortalidade e nas arritmias ventriculares em curto prazo. Outro fármaco que atua como ativador seletivo da miosina, o *omecamtiv mecarbil*, prolonga o período de ejeção e aumenta a encurtamento fracional. Especificamente, não há aumento na força de contração e, portanto, esse agente não aumenta a demanda de oxigênio pelo miocárdio. Em um ensaio com 600 pacientes denominado ATOMIC-HF (A Trial of Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure), esse agente demonstrou capacidade de melhorar o escore de dispneia na coorte com maior dose, mas não em todos os grupos arrolados. Como esse agente atuaria em populações mais amplas permanece indefinido. Outros agentes inotrópicos que aumentam a sensibilidade do miocárdio ao cálcio por meio de mecanismos com redução da forforilação da cTnI ou inibição da proteína-quinase A estão em fase de desenvolvimento. (No **Quadro 280.1** estão os agentes inotrópicos, vasodilatadores e diuréticos comumente usados em pacientes com ICDA.)

QUADRO 280.1 TERAPIA INTRAVENOSA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM DESCOMPENSAÇÃO AGUDA

Classe do medicamento	Nome genérico	Posologia usual	Cuidados especiais	Comentários
Terapia inotrópica				Uso em hipotensão, hipoperfusão de órgão-alvo e estado de choque
	Dobutamina	2-20 μg/kg/min	Aumenta a demanda por oxigênio do miocárdio, arritmia	Ação curta, uma vantagem; eficácia variável na presença de β-bloqueadores (requer aumento da dose); tolerância clínica em caso de infusão prolongada; preocupação com cardite por hipersensibilidade (rara)
	Milrinona	0,375-0,75 μg/kg/min	Hipotensão, arritmia	Reduzir a dose em caso com insuficiência renal; evitar aplicação inicial em bolo; efetividade mantida mesmo na presença de β-bloqueadores
	Levosimendana	0,1 μg/kg/min, variação, 0,05-0,2 μg/kg/min	Hipotensão, arritmia	Ação prolongada; não deve ser usada em pacientes com pressão arterial baixa; efetividade semelhante à da dobutamina, mas preservada mesmo em pacientes fazendo uso de β-bloqueador
	Omecamtiv Mecarbil	N/D	*Nos ensaios	Aumenta a contratilidade sem aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio; em fase de ensaios confirmadores

Vasodilatadores				Uso em caso de congestão pulmonar para alívio rápido da dispneia, desde que com pressão arterial preservada
	Nitroglicerina	10-20 µg/min, aumentar até 200 µg/min	Cefaleia, rubor, tolerância	O mais comum dos vasodilatadores, mas frequentemente usado em subdose; efetivo com doses mais altas
	Nesiritida	Bolo de 2 µg/kg e infusão a 0,01 µg/kg/min	Hipotensão	A redução na pressão arterial pode reduzir a pressão de perfusão renal; evitar administração em bolo, já que aumenta a tendência a induzir hipotensão
	Nitroprussiato	0,3 µg/kg/min titulado para 5 µg/kg/min	Toxicidade por tiocianato na insuficiência renal (> 72 horas)	Requer instalação de acesso arterial para titulação e controle preciso da pressão arterial e prevenção de hipotensão
	Serelaxina	N/D (testado com 30 µg/kg/dia)	A pressão arterial basal deve ser > 125 mmHg	Indisponível comercialmente; em fase de ensaios confirmadores
Diuréticos				Primeira linha de tratamento em pacientes com sobrecarga de volume e congestão; pode ser aplicado em bolo ou em infusão contínua; dose inicial baixa (1 × a dose domiciliar) ou dose inicial alta (2,5 × a dose domiciliar) são igualmente efetivas, com risco maior de agravamento renal com doses mais altas
	Furosemida	20-240 mg por dia	Monitorar perda de eletrólitos	Em caso de congestão grave, uso intravenoso e considerar infusão contínua (sem confirmação em ensaios)
	Torsemida	10-100 mg/dia	Monitorar perda de eletrólitos	Alta biodisponibilidade, pode ser administrada por via oral; em observação não controlada é dita mais efetiva em estados avançados de insuficiência cardíaca caso a biodisponibilidade da furosemida esteja reduzida (em razão de congestão intestinal)
	Bumetanida	0,5-5 mg/dia	Monitorar perda de eletrólitos	Pode ser administrada por via oral; biodisponibilidade intermediária
	Diurético adjuvante para aceleração	N/D	Metolazona, clortalidona, espironolactona, acetazolamida	A acetazolamida é útil quando há alcalose; a metolazona é administrada em doses de 2,5 a 10 mg; causa desequilíbrio eletrolítico importante; a espironolactona é usada quando há hipopotassemia grave e função renal normal

N/D, não disponível.

ANTAGONISTAS NEURO-HORMONAIS

Outros ensaios testando agentes isolados tiverem resultados decepcionantes em pacientes com ICDA. O ensaio Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) para avaliação de antagonista seletivo da adenosina e o ensaio Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) avaliando um antagonista seletivo da vasopressina 2 de uso oral em pacientes com ICDA foram ambos negativos em relação a desfechos duros.

Nos pacientes que não respondam adequadamente ao tratamento clínico, talvez haja indicação de uso de dispositivos mecânicos de assistência. Esta técnica é abordada com mais detalhes no Cap. 281.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Nos últimos 50 anos testemunhamos um grande avanço no tratamento da ICFER. O tratamento da insuficiência cardíaca sintomática evoluiu do modelo com enfoque renal (diuréticos) e hemodinâmico (digoxina, agentes inotrópicos) para a era da terapia modificadora da evolução da doença com o uso de antagonistas neuro-hormonais. A respeito disso, os IECAs e os β-bloqueadores formam a base da farmacoterapia e produzem diminuição do declínio e melhora na estrutura e na função cardíacas, com consequente redução dos sintomas, melhora na qualidade de vida, redução da taxa de hospitalizações e declínio na mortalidade tanto por insuficiência da bomba quanto por arritmias **(Fig. 280.3)**.

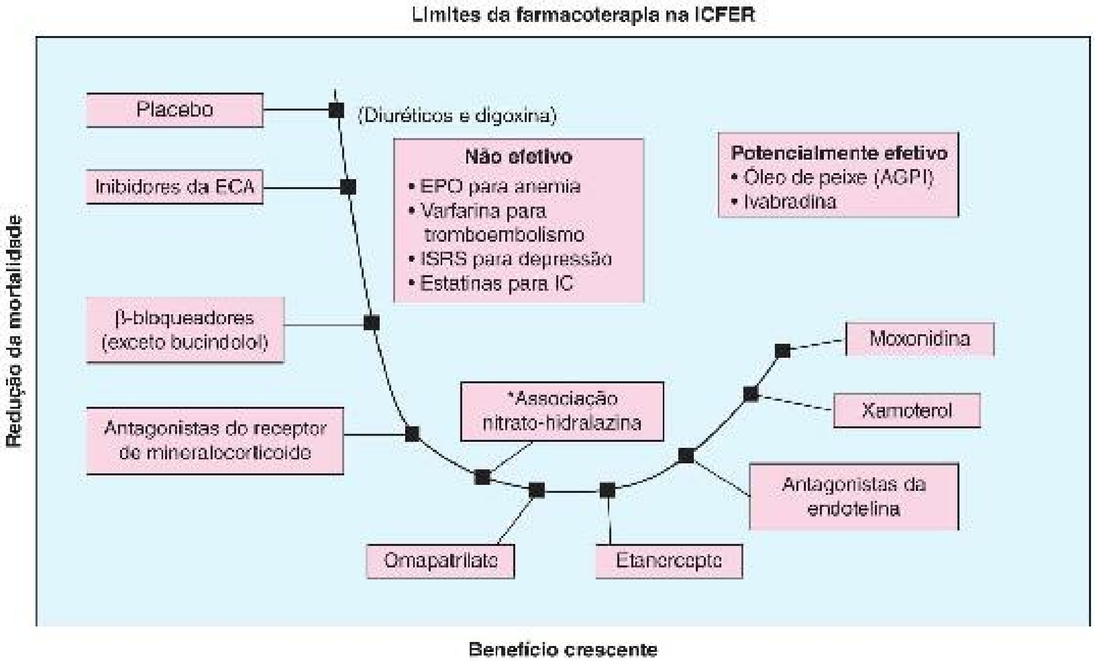
Limites da farmacoterapia na ICFER
Placebo
(Diuréticos e digoxina)
Inibidores da ECA
Não efetivo
• EPO para anemia
• Varfarina para tromboembolismo
• ISRS para depressão
• Estatinas para IC
Potencialmente efetivo
• Óleo de peixe (AGPI)
• Ivabradina
β-bloqueadores (exceto bucindolol)
Moxonidina
Xamoterol
*Associação nitrato-hidralazina
Antagonistas do receptor de mineralocorticoide
Antagonistas da endotelina
Omapatrilato
Etanercepte
Redução da mortalidade
Benefício crescente

FIGURA 280.3 Declínio progressivo na mortalidade com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou com bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), β-bloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoides e vasodilatadores balanceados (*determinadas populações, como a de afrodescendentes); o acréscimo de terapia neuro-hormonal adicional não é efetivo ou resulta em piora da evolução; o tratamento de comorbidade tem eficácia discutível. AGPI, ácidos graxos poli-insaturados; EPO, eritropoetina; IC, insuficiência cardíaca; ICFER, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ISRS, inibidores seletivos de recaptação da serotonina.

ANTAGONISMO NEURO-HORMONAL

As metanálises publicadas sugerem redução de 23% na mortalidade e de 35% nos desfechos combinados de mortalidade e hospitalizações motivadas por insuficiência cardíaca nos pacientes tratados com IECA. O tratamento com β-bloqueadores proporciona redução adicional de 35% na mortalidade além do benefício obtido apenas com os IECAs. A experiência acumulada com ambos os agentes em uma gama ampla de pacientes com ICFER demonstraram a segurança dos IECAs no tratamento de pacientes com insuficiência renal leve e a tolerabilidade aos β-bloqueadores dos pacientes com diabetes, asma e doença pulmonar obstrutiva moderadamente controlados. Os benefícios de IECAs e β-bloqueadores se estendem aos sintomas da doença avançada (classes IIb-IV da NYHA). Contudo, um número substancial de pacientes com insuficiência cardíaca avançada não consegue atingir as doses ideais dos inibidores neuro-hormonais e requerem redução cautelosa da exposição a esses medicamento para manterem-se clinicamente estáveis. Esses indivíduos com menor tolerância a IECAs e β-bloqueadores representam uma coorte de alto risco e prognóstico reservado.

Efeito da classe e sequência de administração Os IECAs produzem seus efeitos benéficos na ICFER enquanto classe; contudo, acredita-se que os efeitos benéficos dos β-bloqueadores sejam restritos a alguns agentes específicos. Os β-bloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca (xamoterol) e outros agentes, incluindo o bucindolol, não demonstraram benefícios para a sobrevida. Com base nas pesquisas realizadas, os β-bloqueadores indicados na ICFER são apenas carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol – agentes testados e aprovados como produtores de aumento na sobrevida em ensaios clínicos. Sobre o tratamento dever ser iniciado com β-bloqueador ou com IECA, a resposta veio do ensaio Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III, no qual os resultados não foram diferentes iniciando com qualquer dos agentes. Assim, pouco importa qual agente é introduzido primeiro; o que importa é titular a dose aos níveis considerados ideais para ambos IECA e β-bloqueador e de forma oportuna.

Dose e resultado Em um ensaio, concluiu-se que, com as doses mais altas toleradas de IECA, obtêm-se redução maior nas hospitalizações sem aumento concreto na sobrevida. Os β-bloqueadores demonstraram melhora dose-dependente na função cardíaca e redução na mortalidade e nas hospitalizações. A experiência clínica indica que, não havendo indicadores de hipotensão (fadiga e tonteira), a farmacoterapia pode ser titulada para cima a cada duas semanas em pacientes hemodinamicamente estáveis e euvolêmicos, de acordo com a tolerância.

ANTAGONISTAS DE MINERALOCORTICOIDES

O uso de antagonista da aldosterona foi associado à redução na mortalidade em todos os estágios da ICFER nas classes II a IV da NYHA. Os níveis aumentados da aldosterona nos pacientes com ICFER promovem retenção de sódio, disfunção endotelial e podem contribuir diretamente para a fibrose do miocárdio. O agente seletivo eplerenona (testado em pacientes classe II da NYHA e insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio) e o antagonista não seletivo espironolactona (testado em pacientes com insuficiência cardíacas classes III e IV da NYHA) reduzem a mortalidade e as hospitalizações, com redução significativa nas mortes súbitas cardíacas (MSC). Hiperpotassemia e piora da função renal são preocupações, especialmente em pacientes com doença renal crônica subjacente, e há indicação para monitoramento próximo da função renal e dos níveis séricos do potássio.

TERAPIA NO SRAA E “ESCAPE” NEURO-HORMONAL

O “escape” neuro-hormonal foi testemunhado em pacientes com ICFER pelo retorno dos níveis circulantes de angiotensina II aos valores pré-tratamento com a terapia em longo prazo com IECA. Os BRAs impedem esse fenômeno ligando-se competitivamente ao receptor AT_1. Em uma grande metanálise de 24 ensaios randomizados, demonstrou-se superioridade dos BRAs em comparação com placebo em pacientes com efeitos adversos intoleráveis dos IECAs e, ademais, demonstrou-se que os BRAs não são inferiores considerando-se mortalidade por qualquer causa ou hospitalizações em comparação com os IECAs. No ensaio Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) sugeriu-se que a adição de valsartana em pacientes já tratados com IECA e β-bloqueador estaria associada à tendência a piores resultados. De forma semelhante, a adição de valsartana ao captopril em pacientes com insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio que estivessem recebendo β-bloqueador foi associada a aumento nos eventos adversos sem qualquer benefício adicional em comparação com a monoterapia para qualquer dos grupos. Assim, a estratégia clínica inicial deve ser o uso de uma combinação de dois medicamentos (IECA e β-bloqueador; se houver intolerância ao β-bloqueador, IECA e BRA; se houver intolerância ao IECA, BRA e β-bloqueador). Nos pacientes sintomáticos (NYHA classes II–IV), um antagonista da aldosterona deve ser enfaticamente considerado, mas deve-se evitar tratamento com quatro medicamentos.

Em um ensaio recente denominado Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT), testou-se um inibidor direto da renina, o alisquireno, somado a outros medicamentos para insuficiência cardíaca, no prazo de uma semana após alta hospitalar para tratamento de ICFER descompensada. Não foram observadas diferenças significativas nos desfechos de morte cardiovascular ou hospitalizações nas avaliações aos 6 e 12 meses. O alisquireno foi associado à redução nos peptídeos natriuréticos circulantes, mas qualquer efeito modificador da doença foi sobrepujado pelos eventos adversos excessivos, incluindo hiperpotassemia, hipotensão e disfunção renal.

VASODILATAÇÃO ARTERIOVENOSA

Demonstrou-se que a combinação de hidralazina e nitratos aumenta a sobrevida de pacientes com ICFER. A hidralazina reduz a resistência vascular sistêmica e induz vasodilatação arterial alterando a cinética intracelular do cálcio; os nitratos são transformados no interior das células musculares lisas em óxido nítrico, o qual estimula a produção do monofosfato cíclico de guanosina e, consequentemente, promove vasodilatação arterial e venosa. Essa combinação aumenta a sobrevida, mas não no grau observado para IECAs e BRAs. Entretanto, nos indivíduos com ICFER incapazes de tolerar o tratamento com base no sistema renina-angiotensina-aldosterona por razões como insuficiência renal ou hiperpotassemia, essa combinação deve ser a preferida como abordagem para modificar o curso da doença. Em um ensaio conduzido em autoidentificados afrodescendentes, o African-American Heart Failure Trial (A-Heft), estudou-se uma dose fixa de dinitrato de isossorbida com hidralazina em pacientes com ICFER avançada sendo tratados com terapia de suporte padrão. O estudo demonstrou benefício na sobrevida e na recidiva de hospitalização no grupo tratado. A adesão ao regime é limitada pela posologia três vezes ao dia. O **Quadro 280.2** lista os esquemas com neuro-hormônios e vasodilatadores mais usados para ICFER.

QUADRO 280.2 FARMACOTERAPIA E DOSES ALVO PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Classe farmacológica	Fármaco	Dose média diária nos ensaios clínicos (mg)	Dose inicial (mg)	Dose alvo (mg)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina				
	Lisinopril	4,5-33	2,5-5/dia	20-35/dia
	Enalapril	17	2,5 2x/dia	10-20 2x/dia
	Captopril	123	6,25 3x/dia	50 3x/dia
	Trandolapril	N/A	0,5-1/dia	4/dia

Bloqueadores do receptor de angiotensina				
	Losartana	129	50/dia	150/dia
	Valsartana	254	40 2x/dia	160 2x/dia
	Candesartana	24	4-8/dia	32 /dia
Antagonistas da aldosterona				
	Eplerenona	42,6	25/dia	50/dia
	Espironolactona	26	12,5-25/dia	25-50/dia
β-bloqueador				
	Metoprolol, succinato CR/XL	159	12,5-25/dia	200/dia
	Carvedilol	37	3,125 2x/dia	25-50 2x/dia
	Bisoprolol	8,6	1,25/dia	10/dia
Vasodilatadores arteriovenosos				
	Hidralazina-dinitrato de isossorbida	270/136	37,5/20 3x/dia	75/40 3x/dia
	Hidralazina/dinitrato de isossorbida em dosagem fixa	143/76	37,5/20 4x/dia	75/40 4x/dia

MODIFICAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A ivabradina, um inibidor da corrente I_f no nó sinoatrial, reduz a frequência cardíaca sem produzir efeito inotrópico negativo. O ensaio Systolic Heart Failure Treatment with Ivabradine Compared with Placebo Trial (SHIFT) foi conduzido em pacientes com ICFER classes II ou III, frequência cardíaca > 70 bpm e história de hospitalização motivada por insuficiência cardíaca no ano anterior. A ivabradina reduziu as hospitalizações e o desfecho combinando morte por causa cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. A população do estudo não necessária foi representativa dos pacientes norte-americanos com ICFER, uma vez que, com poucas exceções, a maioria não havia recebido cardioversor desfibrilador interno ou terapia de ressincronização cardíaca e 40% não eram tratados com antagonista do receptor de mineralocorticoide. Embora 90% recebessem β-bloqueador, apenas 25% estavam sendo tratados com dose plena. A questão se esse agente, atualmente disponível fora dos EUA, teria sido efetivo em pacientes recebendo a terapia plena para insuficiência cardíaca recomendada pelas diretrizes permanece sem resposta. Nas diretrizes de 2012 da European Society of Cardiology para tratamento de insuficiência cardíaca, a ivabradina foi sugerida como terapia de segunda linha, antes de se considerar a digoxina, em pacientes que se mantenham sintomáticos após a administração, conforme as recomendações das diretrizes, de IECA, β-bloqueador e antagonista do receptor de mineralocorticoide, com frequência cardíaca mantendo-se > 70 bpm. Outro grupo para o qual se espera benefício é o daqueles que não tolerem os β-bloqueadores.

DIGOXINA

Os glicosídeos digitálicos têm efeito inotrópico leve, reduzem a atividade do barorreceptor do seio carotídeo e são inibidores do sistema simpático. Esses efeitos reduzem os níveis de norepinefrina, os níveis plasmáticos de renina e, possivelmente, os níveis da aldosterona. O ensaio DIG demonstrou redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo tratado, mas nenhuma redução na mortalidade nem melhora na qualidade de vida. É importante ressaltar que o tratamento com digoxina resultou em taxa de mortalidade maior nas mulheres. Além disso, o efeito da digoxina na redução das hospitalizações foi menor entre as mulheres. Observe-se que doses baixas de digoxina são suficientes para obter qualquer benefício potencial na evolução, e doses mais altas comprometem o índice de segurança terapêutica. Embora haja indicação de verificar os níveis de digoxina para reduzir a chance de toxicidade com indicação de reduzir a dose em caso de níveis mais altos, não há necessidade de ajuste para níveis baixos. Em geral, a digoxina atualmente é relegada ao tratamento de pacientes que se mantenham muito sintomáticos a despeito de bloqueio neuro-hormonal ideal com controle do volume adequado.

DIURÉTICOS POR VIA ORAL

A ativação neuro-hormonal resulta em retenção ávida de sal e água. Os diuréticos de alça costumam ser necessários em razão de sua maior potência e podem ser precisos ajustes frequentes da dose em razão de variação da absorção oral e de flutuações na função renal. É importante ressaltar que os dados de ensaios clínicos a confirmar a eficácia são limitados, e não há dados que sugiram que esses agentes aumentem a sobrevida. Assim, os diuréticos idealmente devem ser usados em esquemas de doses ajustadas para evitar exposição excessiva. De fato, os diuréticos são essenciais inicialmente para controlar o volume antes que a terapia neuro-hormonal possa ser avaliada quanto à tolerância ou tenha a dose titulada.

ANTAGONISTAS DO CANAL DE CÁLCIO

O anlodipino e o felodipino, bloqueadores do canal de cálcio de segunda geração, reduzem a pressão arterial de forma segura e efetiva em pacientes com ICFER, mas não afetam a morbidade, a mortalidade ou a qualidade de vida. Os agentes da primeira geração, verapamil e diltiazem, podem produzir efeito inotrópico negativo e desestabilizar pacientes antes assintomáticos. Seu uso deve ser desestimulado.

NOVOS ANTAGONISTAS NEURO-HORMONAIS

Não obstante a abundância de dados clínicos e obtidos em experimentos com animais a comprovar os efeitos deletérios da ativação das vias neuro-hormonais além do SRAA e sistema nervoso simpático, o alvo terapêutico sobre essas vias com bloqueio incremental foi, em grande parte, malsucedido. Como exemplo, o antagonista da endotelina, bosentana, foi associado ao agravamento da insuficiência em pacientes com ICFER apesar de ter se mostrado benéfico na insuficiência cardíaca direita causada por hipertensão arterial pulmonar. De forma semelhante, o agente simpaticolítico de ação central, moxonidina, produziu resultados negativos nos pacientes com insuficiência cardíaca esquerda. O agente combinado omapatrilate representa a hibridização de um IECA com um inibidor da endopeptidase neutral, e esse agente foi testado no ensaio Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Esse medicamento não influenciou de forma favorável os desfechos primários combinando risco de morte ou de hospitalização por insuficiência cardíaca requerendo tratamento intravenoso. O risco de angioedema foi notavelmente mais alto com omapatrilate do que com IECAs administrados isoladamente. LCZ696 e BRA com um inibidor da endopeptidase demonstraram efeito benéfico em um ensaio de grande porte comparados com BRA isoladamente.

INFLAMAÇÃO

O tratamento com alvo em citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral α (TNF-α), utilizando agentes anticitocina, como o infliximabe e o etanercepte, não foi bem-sucedido e foi associado a agravamento da insuficiência cardíaca. A imunomodulação inespecífica foi testada em um ensaio de grande porte, o Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy (ACCLAIM-HF), com 2.426 pacientes com ICFER e classe funcional II a IV segundo a NYHA. A exposição *ex vivo* de uma amostra de sangue ao controle do estresse oxidativo dá início à apoptose de leucócitos logo após a injeção intramuscular glútea da amostra tratada. A resposta fisiológica às células apoptóticas resulta em redução na produção de citocinas inflamatórias e suprarregulação de citocinas anti-inflamatórias. Essa hipótese promissora não foi comprovada, embora alguns subgrupos (aqueles sem história prévia de infarto do miocárdio e aqueles com insuficiência cardíaca leve) tenham mostrado sinais favoráveis à imunomodulação. O uso de terapia intravenosa com imunoglobulina em casos de insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica não demonstrou resultados benéficos para a evolução.

ESTATINAS

Os efeitos potentes de alteração dos lipídeos e pleiotrófico das estatinas reduzem os eventos cardiovasculares maiores e aumentam a sobrevida nas populações sem insuficiência cardíaca. Uma vez estabelecida a insuficiência cardíaca, essa terapia talvez não seja tão benéfica e pode, inclusive, ser deletéria ao causar depleção da ubiquinona na cadeira de transporte de elétrons. Dois ensaios, Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) e Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiac (GISSI-HF), testaram a rosuvastatina em doses baixas em pacientes com ICFER e não demonstraram melhoras nos desfechos clínicos agregados. Se as estatinas estiverem indicadas para tratamento de doença arterial coronariana em paciente com insuficiência cardíaca, elas devem ser empregadas; contudo, não se justifica o uso rotineiro de terapia com estatina em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica.

TERAPIA ANTICOAGULAÇÃO E ANTIPLAQUETÁRIA

A ICFER é acompanhada por um estado de hipercoagulabilidade e, portanto, por risco elevado de eventos tromboembólicos, incluindo acidente vascular encefálico (AVE), embolia pulmonar e embolia arterial periférica. Embora a anticoagulação oral em longo prazo esteja estabelecida em alguns grupos, incluindo o de pacientes com fibrilação atrial, os dados são insuficientes para corroborar o uso de varfarina em pacientes com ritmo sinusal normal sem história de eventos tromboembólicos ou evidências de trombos no ventrículo esquerdo ao ecocardiograma. No ensaio de grande porte Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF), 2.305 pacientes com ICFER foram randomicamente alocados para ácido acetilsalicílico em dose plena ou varfarina controlada pela razão normalizada internacional, com acompanhamento por seis anos. Entre os pacientes com redução da FEVE e ritmo sinusal, não houve diferenças significativas no desfecho primário comparando-se a varfarina com o ácido acetilsalicílico. A redução no risco de AVE isquêmico com a varfarina foi contrabalançado por aumento no risco de hemorragia. O ácido acetilsalicílico reduz a síntese de prostaglandina mediada por IECA, mas a relevância clínica desse achado não foi determinada. As diretrizes atuais corroboram o uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com miocardiopatia isquêmica.

ÓLEO DE PEIXE

Demonstrou-se que o tratamento com ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa ômega 3 (ω-3 AGPI) está associado à melhora clínica modesta em pacientes com ICFER. Essa observação no ensaio GISSI-HF foi estendida a dosagens do AGPI ômega 3 nos fosfolipídeos plasmáticos na linha de base e após três meses. O tratamento por três meses com ω-3 AGPI aumentou os níveis circulantes dos ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). Níveis baixos de EPA estão inversamente relacionados com a mortalidade total em pacientes com ICFER.

MICRONUTRIENTES

Um corpo de evidências crescente sugere uma associação entre a insuficiência cardíaca e a situação dos micronutrientes. Foram descritos casos de insuficiência cardíaca reversível como consequência de deficiência grave de tiamina e selênio. A deficiência de tiamina ganhou atenção na insuficiência cardíaca em razão do fato de desnutrição e uso de diuréticos serem fatores de risco primários para perda de tiamina. Pequenos ensaios randomizados exploratórios sugeriram efeito benéfico da suplementação de tiamina em pacientes com ICFER, com evidências de melhora da função cardíaca. Esse achado se restringe à insuficiência cardíaca crônica e não parece benéfico para o fenótipo ICDA. Dada a natureza preliminar da evidência, não é possível recomendar suplementação de tiamina ou teste para determinar se há deficiência de tiamina como rotina.

CONTRAPULSAÇÃO EXTERNA AUMENTADA (CPEA)

Propôs-se terapia periférica de membros inferiores usando compressão pneumática graduada em alta pressão administrada em 35 sessões com uma hora de duração (sete semanas) para reduzir sintomas de angina e estender o tempo de exercício até isquemia em pacientes com doença arterial coronariana. O estudo Prospective Evaluation of Enhanced External Counterpulsation in Congestive Heart Failure (PEECH) avaliou os benefícios da contrapulsação externa aumentada no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada. Nesse ensaio randomizado comprovou-se aumento na tolerância aos exercícios, melhora na qualidade de vida e na classificação funcional da NYHA, mas sem aumento concomitante no consumo máximo de oxigênio. O efeito placebo não pode ser excluído em razão da natureza da intervenção.

EXERCÍCIOS

O ensaio Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) investigou os efeitos em curto (três meses) e em longo prazo (12 meses) de um programa de condicionamento físico com exercícios supervisionados em pacientes com ICFER moderada. Os exercícios mostraram-se seguros, aumentaram a sensação de “bem-estar” dos pacientes e foram correlacionados com tendência à redução da mortalidade. Aos três meses foram evidentes as alterações no teste da distância máxima caminhada em 6 minutos, com melhora significativa no tempo de exercício cardiopulmonar e no consumo máximo de oxigênio, que persistiram aos 12 meses. Portanto, recomenda-se atividade física programada como tratamento adjunto em pacientes com insuficiência cardíaca.

TRATAMENTO DE COMORBIDADES ESPECÍFICAS

O **distúrbio ventilatório no sono** é comum em pacientes com IC e particularmente naqueles com ICFER. Há uma gama de apresentações clínicas exemplificadas por apneia obstrutiva no sono e apneia central no sono, com sua forma extrema, a respiração de Cheyne-Stokes. Os períodos frequentes de hipoxia com disparos de micro e macro ondas adrenérgicas repetidas podem agravar a hipertensão arterial e prejudicar as funções sistólica e diastólica. Deve se manter um alto índice de suspeição, especialmente em pacientes com hipertensão arterial de difícil controle ou com predomínio de fadiga a despeito de reversão do processo de remodelamento em resposta à terapia medicamentosa ideal. A piora da função das câmaras direitas com melhora da função ventricular esquerda observada durante o tratamento medicamentoso determina investigação imediata por distúrbio ventilatório no sono ou por complicações pulmonares, como embolia oculta ou hipertensão pulmonar. O tratamento noturno com pressão positiva nas vias respiratórias melhora a oxigenação, a FEVE e a distância caminhada em 6 minutos. Entretanto, não há dados conclusivos a corroborar essa terapia como abordagem modificadora do curso da doença e redução da mortalidade.

A anemia é comum nos pacientes com insuficiência cardíaca, reduz o estado funcional, piora a qualidade de vida e está associada a aumento na tendência a admissões hospitalares e na mortalidade. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a anemia é mais comum nos idosos, naqueles com ICFER em estágio avançado, na presença de insuficiência renal e nas mulheres afrodescendentes. Entre os mecanismos envolvidos estão deficiência de ferro, desregulação do metabolismo do ferro e hemorragia digestiva oculta. O tratamento intravenoso com ferro, usando ferro-sacarose ou carboximaltose férrica (ensaio Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure [FAIR-HF]), mostrou-se capaz de corrigir a anemia e aumentar a capacidade funcional. O uso de agentes reguladores da eritropoiese, como os análogos da eritropoetina, foi estudado com resultados decepcionantes. No ensaio Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF), foram avaliados 2.278 casos de anemia leve a moderada em pacientes com ICFER, tendo sido demonstrado que o tratamento com darbepoetina α não melhorou os resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíacas sistólica.

A depressão é comum nos pacientes com ICFER, com prevalência reportada de 1 em 5 pacientes, e está associada à piora na qualidade de vida e no estado funcional e aumento no risco de morbidade e mortalidade nessa população. Os antidepressivos podem melhorar a depressão, promover a saúde vascular e reduzir a inflamação sistêmica em pacientes com ICFER. Contudo, no maior ensaio randomizado sobre depressão na ICFER, o Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure (SADHART-CHF), foi demonstrado que a sertralina é segura, mas não proporcionou redução maior na depressão nem melhorou o estado cardiovascular de pacientes com insuficiência cardíaca e depressão em comparação com tratamento multidisciplinar.

As arritmias atriais, em especial a fibrilação atrial, são comuns e servem como prenúncio de pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Quando o controle da frequência é inadequado ou quando os sintomas persistem, justifica-se a busca por uma estratégia de controle. O controle do ritmo é obtido com farmacoterapia ou com técnicas percutâneas ou cirúrgicas, e recomenda-se o encaminhamento do paciente a profissionais ou a centros especializados nessas modalidades. O tratamento com antiarrítmicos deve ser restrito à amiodarona e dofetilida, já que ambas se mostraram seguras e efetivas, mas incapazes de alterar a história natural da doença subjacente. No ensaio Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease (ANDROMEDA) foram estudados os efeitos de um novo agente antiarrítmico, a dronedarona, tendo sido encontrado aumento da mortalidade em razão de agravamento da insuficiência cardíaca. A ablação com cateter e o isolamento da veia pulmonar parecem seguros e efetivos para essa coorte de alto risco e sua comparação com a prática estabelecida de ablação do nó atrioventricular e instalação de marca-passo biventricular foi favorável.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

As contrações sem sincronização entre as paredes do ventrículo esquerdo (intraventricular) ou entre as câmaras ventriculares (interventricular) prejudicam a função sistólica, reduzem e eficiência mecânica da contração e afetam negativamente o enchimento ventricular. A dessincronia mecânica resulta em aumento do estresse na parede e agrava a regurgitação funcional mitral. O sinal isoladamente mais importante da extensão da dessincronia é o alargamento do QRS no eletrocardiograma de superfície, em particular quando há padrão de bloqueio de ramo esquerdo. Com a introdução de um marca-passo via seio coronário até a parede lateral do ventrículo, é possível realizar a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), que permite contrações ventriculares mais sincrônicas alinhando no tempo a ativação das paredes opostas. Os trabalhos iniciais demonstraram aumento da capacidade de exercícios, redução nos sintomas e evidências de reversão no processo de remodelamento. O ensaio Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study (CARE-HF) foi o primeiro a demonstrar redução na mortalidade por qualquer causa com a instalação da TRC em pacientes com ICFER mantidos com tratamento ideal, mas com sintomas residuais moderados a graves de insuficiência cardíaca classes III ou IV na NYHA. Ensaios clínicos mais recentes demonstraram que a TRC tem propriedades de modificação da doença mesmo em pacientes minimamente sintomáticos com ICFER, incluindo os ensaios Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) e

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT), ambos usando TRC em combinação com desfibrilador implantável. Os maiores benefícios em pacientes com ICFER levemente sintomáticos foram encontrados quando a terapia foi aplicada àqueles com QRS > 149 ms e padrão de bloqueio de ramo esquerdo. As tentativas de otimizar a estratificação de risco e expandir as indicações para o uso de TRC para além do eletrocardiograma foram decepcionantes. Em particular, os parâmetros para dessincronia derivados do ecocardiograma variam muito, e a dessincronia com QRS estreito não se mostrou um bom alvo para tratamento. Há incerteza quanto aos benefícios da TRC nos pacientes com ICDA, padrão de bloqueio de ramo predominantemente direito, fibrilação atrial e evidências de cicatriz na parede lateral, que é precisamente onde fica posicionado o eletrodo para a TRC.

PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A MSC causada por arritmia ventricular é a causa de morte de aproximadamente metade nos pacientes com insuficiência cardíaca, sendo particular e proporcionalmente maior em pacientes com ICFER nos estágios iniciais da doença. Os pacientes que sobrevivem a um episódio de MSC são considerados como em risco muito alto e qualificados para instalação de cardioversor desfibrilador implantável (CDI). Embora a prevenção primária seja difícil, o grau de disfunção ventricular esquerda residual a despeito de terapia clínica ideal (≤ 35%) para permitir o remodelamento adequado e a etiologia subjacente (infarto do miocárdio ou miocardiopatia isquêmica) são os dois marcadores de risco individualmente mais importantes para estratificação de necessidade e benefício. Atualmente, os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca classes II ou III da NYHA e FEVE < 35%, independentemente da etiologia da insuficiência cardíaca, são considerados candidatos apropriados para terapia profilática com CDI. Nos pacientes com infarto do miocárdio e terapia clínica ideal com FEVE residual ≤ 30% (mesmo quando assintomáticos), considera-se justificável a instalação de CDI. Nos pacientes com doença terminal e sobrevida prevista inferior a seis meses, ou naqueles com sintomas classe IV da NYHA refratários aos medicamentos e que não sejam candidatos a transplante, os riscos dos múltiplos choques pelo CDI devem ser cuidadosamente ponderados contra os benefícios para a sobrevida. Se um paciente respeitar os critérios de QRS para TRC, em geral emprega-se a combinação de TRC e CDI **(Quadro 280.3)**.

QUADRO 280.3 **PRINCÍPIOS PARA IMPLANTE DE CDI PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE MORTE SÚBITA**

Princípio	Comentário
Descompasso entre arritmia e morte súbita	A morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca geralmente é resultado de DVE, e não de um foco específico de arritmia (exceto em pacientes com IC pós IM)
A eficácia é menor com o avanço da doença	A intervenção nos estágios iniciais da IC é mais bem-sucedida, uma vez que a morte súbita diminui como causa de morte nos estágios mais avançados de IC
Momento dos benefícios	A FEVE deve ser avaliada com o paciente recebendo terapia medicamentosa ideal ou após revascularização, antes de se empregar CDI; não há benefício com implante de CDI nos 40 dias seguintes a um IM (exceto para prevenção secundária)
Estimativa dos benefícios e prognóstico	Pacientes e médicos com frequência superestimam os benefícios dos CDIs; uma descarga de CDI não equivale a um episódio de morte súbita (algumas arritmias ventriculares são revertidas espontaneamente); descargas apropriadas de CDI estão associadas a pior prognóstico de curto prazo.

Abreviações: CDI, cardioversor desfibrilador implantável; DVE, doença ventricular esquerda; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; IC, insuficiência cardíaca; IM, infarto do miocárdio.

TERAPIA CIRÚRGICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) deve ser considerada em pacientes com miocardiopatia isquêmica e doença arterial coronariana em múltiplos vasos. A descoberta de que o miocárdio hibernante, definido como o miocárdio com função anormal, porém com preservação da função celular, poderia ser recuperado com a revascularização, levou à noção de que a CRM seria útil naqueles com miocárdio vivo. A revascularização é mais enfaticamente preconizada nos indivíduos com angina ativa e insuficiência ventricular esquerda. A indicação de revascularização naqueles com insuficiência ventricular esquerda, mas sem angina, permanece controversa. O ensaio Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) incluiu 1.212 pacientes com fração de ejeção igual ou inferior a 35% e doença arterial coronariana tratável com CRM e distribuiu-os aleatoriamente para receberem apenas tratamento clínico ou tratamento clínico mais CRM. Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere ao desfecho primário de morte por qualquer causa. Os pacientes no grupo da CRM tiveram taxas menores de morte por causas cardiovasculares e de morte por qualquer causa ou hospitalização por causas cardiovasculares. Um estudo subsidiário desse ensaio também determinou que a detecção de hibernação pré-revascularização não influenciou, de fato, a eficácia dessa abordagem, nem ajudou a definir que a população provavelmente não se beneficiaria se a hibernação não fosse detectada.

Propôs-se a **cirurgia de reconstrução ventricular (CRV)**, uma técnica caracterizada por exclusão da área de infarto para remodelamento do ventrículo esquerdo com sua reconstrução cirúrgica em pacientes com miocardiopatia isquêmica e disfunção ventricular predominantemente esquerda anterior. Contudo, em um ensaio de 1.000 pacientes com ICFER submetidos apenas à CRM ou à CRM mais CRV, a adição da CRV à CRM não produziu qualquer efeito modificador da doença. Em ambos os grupos estudados os sintomas cardíacos e a tolerância aos exercícios melhoraram em grau semelhante a partir da linha de base. A CRV resultou em menores volumes ventriculares esquerdos após quatro meses da cirurgia. Contudo, a cirurgia de correção de aneurisma de ventrículo esquerdo ainda é preconizada naqueles com insuficiência cardíaca refratária, arritmia ventricular ou tromboembolismo com origem em segmento aneurismático acinético do ventrículo. Outros procedimentos de remodelamento, como uso de malha externa fixada ao redor do coração para limitar aumento adicional de volume, não se mostraram capazes de proporcionar benefícios clínicos duros, embora se tenha notado remodelamento cardíaco favorável.

Ocorre **insuficiência mitral (IM)** em graus variáveis nos pacientes com ICFER e dilatação dos ventrículos. A dilatação do anel e a coaptação insuficiente dos folhetos em cenário de músculos papilares, estrutura da cordoalha e folhetos valvares anatomicamente normais caracterizam a IM funcional. Nos pacientes candidatos à cirurgia de revascularização do miocárdio, o reparo da valva mitral permanece controverso. A IM isquêmica (ou IM relacionada com infarto) caracteristicamente aparece associada com aprisionamento e deslocamento dos folhetos relacionados com movimento e geometria anormais da parede do ventrículo esquerdo. Não há evidências que confirmem a correção valvar cirúrgica ou percutânea em caso de IM funcional como terapia modificadora da doença, ainda que a IM possa ser corrigida.

TERAPIA CELULAR E DE BASE GENÉTICA

O cardiomiócito não é mais considerado uma célula terminal no processo de diferenciação e possui capacidade de regeneração. Essa renovação é acelerada em condições de estresse e lesão, como episódio isquêmico ou insuficiência cardíaca. As pesquisas utilizando células precursoras da medula óssea ou células cardíacas autólogas ganharam força. Alguns ensaios em pequena ou média escala avaliando essa terapia concentraram-se em pacientes após infarto do miocárdio e utilizaram células autólogas progenitoras da medula óssea ou células-tronco. Esses ensaios tiveram resultados variáveis, sendo que a maioria apresentou melhoras modestas nos parâmetros de estrutura e remodelamento cardíacos. Contudo, as células-tronco derivadas de tecido cardíaco foram mais promissoras. Foram publicados dois ensaios-piloto preliminares nos quais as células foram introduzidas por via intracoronária. Em um deles, células autólogas c-*kit*-positivas isoladas dos átrios foram obtidas do próprio paciente submetido a CRM e cultivadas para serem reinfundidas. No outro, foram usadas células derivadas da cardioesfera cultivadas a partir de amostras de biópsias de endomiocárdio. Esses ensaios de pequeno porte demonstraram melhoras na função ventricular esquerda, mas há necessidade de mais pesquisas para que se possa antecipar seu valor na terapêutica clínica. Falta saber a via apropriada de administração, a quantidade de células para obter um mínimo efeito terapêutico, a constituição dessas células (fonte única ou mista), o mecanismo por meio do qual o benefício é obtido, e a segurança em curto e longo prazos.

O alvo em aberrações moleculares utilizando transferência de genes, principalmente tendo um adenovírus como vetor, é um técnica emergente para tratamento de ICFER. Foram desenvolvidos diversos métodos de aplicação de genes, incluindo injeção direta no miocárdio, infusão em artéria coronária ou venosa e injeção no espaço pericárdico. Os alvos celulares considerados são receptores β_2-adrenérgicos e proteína do ciclo do cálcio, como as inibidoras da fosfolambam. A SERCA2a é deficiente nos pacientes com ICFER e é a principal responsável pela reincorporação do cálcio ao retículos sarcoplasmático durante a diástole. Foi finalizado um ensaio fase II randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, denominado CUPID (Efficacy and Safety Study of Genetically Targeted Enzyme Replacement Therapy for Advanced Heart Failure). Nesse estudo utilizou-se infusão em artéria coronária de um adenovírus tipo 1 associado carreando o gene SERCA2a, tendo sido demonstradas redução nos peptídeos natriuréticos, reversão do remodelamento e melhora sintomática. O fator 1 derivado do estroma melhora o reparo do miocárdio e facilita a “chegada” das células-tronco ao local de lesão tecidual. Foram estudadas estratégias utilizando injeções intramiocárdicas para aplicação desse gene nos locais de lesão.

Terapias mais avançadas para insuficiência cardíaca em estágio tardio, como dispositivos de assistência ventricular esquerda e transplante de coração, serão discutidas em detalhes no Capítulo 281.

CONTROLE DA DOENÇA E CUIDADOS DE SUPORTE

Apesar dos resultados excelentes obtidos com a terapia clínica, as taxas de admissão após hospitalização por insuficiência cardíaca continuam altas, com quase metade dos pacientes sendo reinternados nos seis meses seguintes à alta original. Recidiva de insuficiência cardíaca e quadros cardiovasculares relacionados responderam por apenas metade das reinternações nos pacientes com insuficiência cardíaca, enquanto outros quadros relacionados com comorbidades responderam pelas restantes. A chave para obter melhores resultados deve ser atenção aos cuidados de transição da hospitalização, com alta aprimorada e planejada, informações ao paciente e a seus acompanhantes, uso apropriados de consultas de enfermagem e acompanhamento planejado. O acompanhamento inicial após a alta, seja por telefone, seja no ambulatório, é essencial para assegurar a estabilidade, uma vez que a maioria das readmissões relacionadas com insuficiência cardíaca tende a ocorrer nas primeiras duas semanas após a alta. Embora rotineiramente defendida, a vigilância intensiva do peso e dos sinais vitais com uso de monitoramento a distância não reduziu as hospitalizações. A medição da impedância intratorácica foi preconizada para identificação precoce de aumento na pressão de enchimento e piora hemodinâmica a fim de que sejam tomadas medidas preventivas. Entretanto, essa medida não foi bem-sucedida e talvez produza piora nos resultados em curto prazo. Sistemas implantáveis de monitoramento da pressão tendem a fornecer sinais precoces de descompensação e, em pacientes com sintomas moderadamente avançados, tais sistemas se mostraram capazes de prover informações que permitem executar terapias para evitar hospitalização em até 39% dos casos (segundo o ensaio CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients [CHAMPION]). Uma vez instalada a insuficiência cardíaca em estágio avançado, recomendam-se revisões regulares da evolução da doença e das opções de conduta com o paciente e seus familiares, incluindo discussões sobre as preferências quanto ao final de vida, quando os pacientes estiverem confortáveis em regime ambulatorial. À medida que a doença piora, o trabalho integrado com assistente social, farmacêutico e enfermagem de base comunitária é essencial para que o paciente se sinta satisfeito com o tratamento, melhorando sua qualidade de vida e evitando hospitalizações motivadas por falência cardíaca. Igualmente importante é a atenção às vacinações sazonais contra *influenza* e as vacinações periódicas para pneumococo nesses pacientes enfermos. Quando se aproxima o final da vida, é essencial facilitar a mudança para paliação ambulatorial ou instituições especializadas, assim como são primordiais as discussões acerca da manutenção de modalidades terapêuticas avançadas e do uso de profilaxia com CDI, que podem piorar a qualidade de vida e prolongar o processo de morte.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Há diferenças substanciais nas práticas terapêuticas para insuficiência cardíaca e nos resultados em função da localização geográfica. As diretrizes internacionais produzidas por American College of Cardiology/American Heart Association, European Society of Cardiology, e National Institute for Health and Clinical Excellence (Reino Unido) diferem na sua abordagem para avaliar as evidências e priorizar a terapia. A penetrância da TRC e do CDI é maior nos EUA do que na Europa. Por outro lado, medicamentos indisponíveis nos EUA, como ivabradina e levosimendana, são considerados úteis na Europa. Embora o IECAs pareçam igualmente efetivos em todas as populações, a variação dos benefícios dos β-bloqueadores em função da região do planeta continua sendo um tema controverso. Nos ensaios sobre farmacoterapia para ICFER, os pacientes com origem no sudoeste europeu apresentam menor incidência de miocardiopatia isquêmica e aqueles da América do Norte tendem a ter mais diabetes e revascularização do miocárdio prévia. Também há variação regional no uso de medicamentos mesmo após terem sido consideradas as indicações. Nos ensaios sobre ICDA, os pacientes do Leste Europeu tendem a ser mais jovens, com maiores frações de ejeção e níveis mais baixos de peptídeos natriuréticos. Os pacientes da América do Sul tendem a ter taxas menores de comorbidades, revascularização e uso de dispositivos. Por outro lado, os pacientes da América do Norte são os que apresentam a maior carga de comorbidades, com índices mais altos de revascularização e de uso de dispositivos. Dadas as diferenças geográficas nas características basais e nos resultados clínicos, a possibilidade de generalizar os resultados terapêuticos nos pacientes norte-americanos e europeus talvez requeira confirmação.

281

Transplante cardíaco e circulação assistida prolongada

Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi

A insuficiência cardíaca avançada ou terminal é uma sequela cada vez mais frequente de muitos tipos de doenças cardíacas, uma vez que medidas paliativas progressivamente mais eficazes para os primeiros estágios das cardiopatias e para prevenção de morte súbita associada às doenças cardíacas vêm sendo mais amplamente reconhecidas e empregadas (**Cap. 279**). Quando são identificados pacientes com insuficiência cardíaca terminal ou refratária, o médico se depara com o dilema de decidir entre aconselhar e dar conforto no fim da vida ou recomendar medidas extraordinárias para prolongar a vida. Para um eventual paciente que seja relativamente jovem e sem comorbidades graves, as medidas extraordinárias podem ser consideradas uma decisão razoável. As opções terapêuticas atuais estão limitadas ao transplante cardíaco (com a possibilidade de assistência cardíaca mecânica como uma "ponte" até o transplante) ou à assistência circulatória mecânica permanente. No futuro, é possível que a modulação genética da função ventricular ou o reparo cardíaco com base em células possam ser opções a serem oferecidas a esses pacientes. Atualmente, ambas as abordagens são consideradas experimentais.

TRANSPLANTE CARDÍACO

As técnicas cirúrgicas para o transplante ortotópico do coração foram delineadas na década de 1960 e adotadas em âmbito clínico a partir de 1967. Os procedimentos não obtiveram aceitação clínica ampla até a introdução da imunossupressão "moderna" e mais eficaz no início da década de 1980. Nos anos 1990, a demanda por corações transplantáveis atingiu, e excedeu, o suprimento disponível de doadores, tendo se estabilizado em cerca de 4.000 transplantes cardíacos anuais em todo o mundo, de acordo com os dados do Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Desde então, o número de transplantes cardíacos realizados nos Estados Unidos manteve-se estável em cerca de 2.200/ano, mas a atividade reportada a essa instituição de registro em todo o mundo diminuiu um pouco. Esse aparente declínio nos números pode ser o resultado do fato da comunicação, obrigatória nos EUA, não ser compulsória em todos os lugares e de alguns países terem começado a implantar seus próprios bancos de dados.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Os corações de doadores e receptores são retirados em operações praticamente idênticas, com incisões feitas no átrio e no septo atrial na altura mesoatrial (com a parede posterior do átrio esquerdo no lugar) e nos grandes vasos imediatamente acima das valvas semilunares. O coração do doador costuma ser "removido" por outra equipe cirúrgica, transportado em uma bolsa com solução salina resfriada para ser reanastomosado no receptor em posição anatômica ortotópica ou normal. A única mudança na técnica cirúrgica desde sua descrição original foi a introdução recente da tendência de levar a anastomose atrial direita de volta para o nível das veias cavas superior e inferior a fim de manter ao máximo a geometria atrial direita e evitar arritmias atriais. Ambos os métodos de implantação deixam o receptor com um coração cirurgicamente desnervado, incapaz de responder a qualquer estímulo simpático ou parassimpático direto, mas que reage às catecolaminas circulantes. As respostas fisiológicas do coração desnervado às exigências do exercício são atípicas, mas bastante adequadas para que o paciente possa manter atividade física normal.

SISTEMA DE ALOCAÇÃO DE DOADORES

Nos EUA, a alocação de órgãos doados é realizada sob a supervisão da United Network for Organ Sharing, organização privada sob contrato com o Governo Federal. Os EUA estão divididos geograficamente em 11 regiões para alocação de corações de doadores. A alocação dos corações de doadores em uma região é decidida de acordo com um sistema de prioridades, o qual considera (1) a gravidade da doença, (2) a distância geográfica do doador e (3) o tempo do paciente na lista de espera. O limite fisiológico de aproximadamente 3 horas de tempo "isquêmico" (fora do corpo) para corações impede uma partilha nacional. O projeto do sistema de alocação é publicado anualmente, sendo permeável à colaboração de diversos grupos, incluindo famílias de doadores e profissionais ligados aos transplantes.

Atualmente, no critério que considera a gravidade da doença, é dada prioridade máxima aos pacientes que necessitem de hospitalização no centro de transplante para suporte inotrópico intravenoso com cateter em artéria pulmonar para monitoração hemodinâmica, ou para aqueles pacientes que necessitem de suporte circulatório mecânico – isto é, balão intra-aórtico, dispositivo de assistência ao ventrículo direito ou esquerdo (DAVD, DAVE), oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica. A seguir, a prioridade é dada aos pacientes que necessitem de suporte inotrópico, mas sem cateter posicionado na artéria pulmonar. Todos os demais pacientes são classificados quanto à prioridade de acordo com o tempo acumulado na fila de espera, e a adequação geralmente é feita apenas com base na compatibilidade do grupo sanguíneo ABO e nas dimensões corporais.

Embora fosse ideal haver compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) entre doador e receptor, o número relativamente pequeno de pacientes, assim como as restrições de tempo envolvidas, tornam impraticável essa verificação. Contudo, alguns pacientes “pré-sensibilizados” e que apresentem anticorpos anti-HLA são submetidos à reação cruzada prospectiva com o doador; esses indivíduos geralmente são mulheres multíparas ou pacientes que tenham recebido múltiplas transfusões.

INDICAÇÕES/CONTRAINDICAÇÕES

A insuficiência cardíaca é uma causa cada vez mais comum de morte, sobretudo entre os idosos. A maioria dos pacientes que atingem o que recentemente foi categorizado como estágio D, ou insuficiência cardíaca terminal refratária, são adequadamente tratadas com medidas de conforto apropriadas aos doentes terminais. Um subgrupo desses pacientes, os mais jovens e sem comorbidades significativas, pode ser considerado candidato ao transplante de coração. Os critérios exatos variam entre os diferentes centros, mas em geral levam em conta a idade fisiológica do paciente e a existência de comorbidades, como doenças vasculares periférica ou cerebral, obesidade, diabetes, câncer ou infecção crônica.

RESULTADOS

O sistema de registro organizado pela ISHLT vem acompanhando as taxas de sobrevida após transplante cardíaco nos EUA e em todo o mundo desde 1982. A atualização mais recente revela sobrevida de 83 e 76%, respectivamente, 1 e 3 anos após o transplante ou “meia-vida” pós-transplante de 10 anos **(Fig. 281.1)**. A qualidade de vida desses pacientes geralmente é excelente, com mais de 90% dos pacientes no registro retornando à função normal e irrestrita após o transplante.

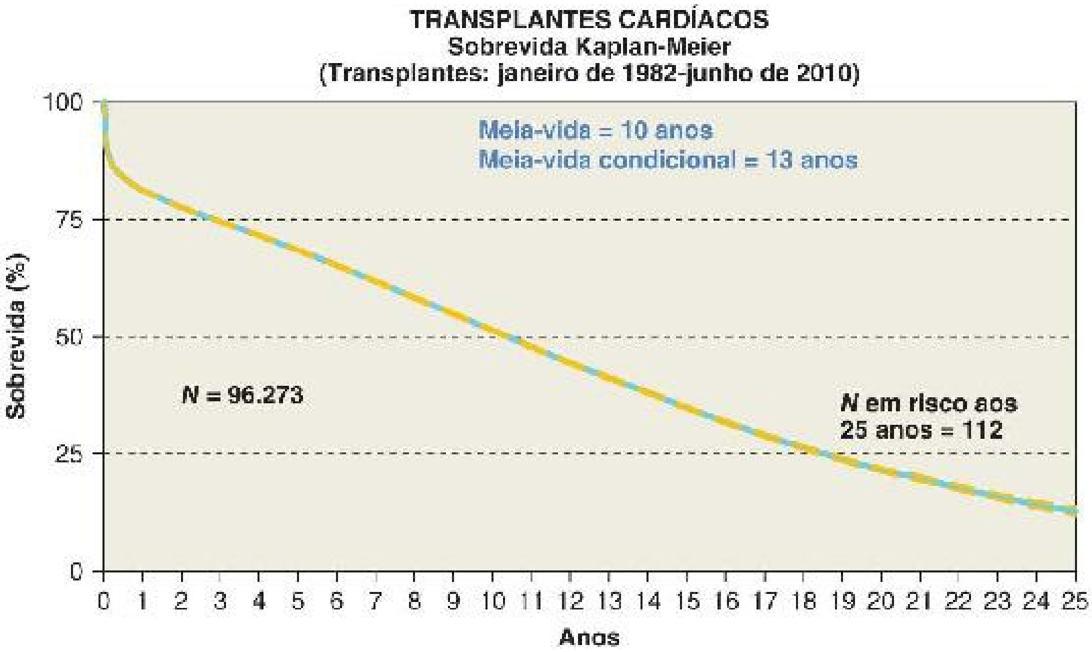

FIGURA 281.1 Taxas globais de sobrevida após transplante cardíaco desde 1982. As taxas foram calculadas usando o método de Kaplan-Meyer, que incorpora informações de todos os receptores de transplante que tenham tido seguimento. Considerando que muitos pacientes ainda estão vivos e que houve perdas no seguimento, as taxas de sobrevida são estimativas, e não valores exatos, uma vez que o momento da morte não é conhecido para todos os pacientes. Portanto, utiliza-se intervalo de confiança de 95%. *(De J Stehlik et al: J Heart Lung Transplant 31:1052, 2012.)*

IMUNOSSUPRESSÃO

Os esquemas clínicos para supressão da resposta imune a um enxerto de órgão sólido variam entre os diversos centros e estão em constante evolução, na medida em que são introduzidos agentes mais efetivos, menos tóxicos e com perfil mais favorável de efeitos colaterais. Todos os esquemas usados atualmente são inespecíficos, uma vez que produzem hiporreatividade generalizada aos antígenos estranhos, e não apenas aos antígenos do doador, e têm como consequência a indesejada suscetibilidade às infecções e ao câncer. A maioria dos programas atuais de transplante cardíaco usa um esquema com três fármacos, incluindo um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um inibidor da proliferação ou diferenciação das células T (azatioprina, micofenolato de mofetila ou sirolimo) e pelo menos um ciclo inicial breve com glicocorticoides. Muitos programas também incluem um ciclo de “indução” inicial de anticorpos policlonais ou monoclonais anticélula T no período perioperatório para diminuir a frequência ou a gravidade da rejeição inicial pós-transplante. Os mais recentemente introduzidos foram os anticorpos monoclonais (daclizumabe e basiliximabe), os quais bloqueiam o receptor de interleucina 2 e podem prevenir a rejeição do aloenxerto sem necessidade de imunossupressão global adicional.

A rejeição de aloenxerto cardíaco em geral é diagnosticada por meio de biópsia endomiocárdica, realizada como medida de vigilância ou em resposta à deterioração clínica. Na maioria dos programas, a biópsia de vigilância é realizada regularmente no primeiro ano de pós-operatório (em muitos programas, nos primeiros cinco anos). A terapia consiste em aumento da imunossupressão, cuja intensidade e duração são determinadas pela gravidade da rejeição.

QUESTÕES RELACIONADAS COM O TRATAMENTO TARDIO PÓS-TRANSPLANTE

A sobrevida dos receptores de transplante cardíaco vem aumentando e tais pacientes constituem uma população com muitos problemas relacionados com o acompanhamento em longo prazo.

Doença arterial coronariana no aloenxerto Apesar de geralmente receberem corações de doadores jovens, os receptores de aloenxertos cardíacos são propensos a desenvolver doença arterial coronariana (DAC). Em geral, trata-se de um processo difuso, concêntrico e longitudinal bem diferente da DAC aterosclerótica “comum”, mais focal e frequentemente excêntrica. É mais provável que a etiologia subjacente seja uma lesão primariamente imunológica do endotélio vascular, mas diversos fatores de risco influenciam a ocorrência e a evolução da DAC, incluindo fatores não imunológicos, como dislipidemia, diabetes melito e infecção por citomegalovírus (CMV). Há esperanças de que modalidades imunossupressoras mais recentes e aprimoradas reduzam a incidência e o impacto dessas complicações devastadoras atualmente responsáveis pela maioria das mortes tardias pós-transplante. Até o momento, os agentes imunossupressores, micofenolato de mofetila e os inibidores da atividade do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), sirolimos e everolimos, têm sido associados à redução na incidência e na extensão do espessamento da camada íntima coronariana; em relatos anedóticos, a administração de sirolimos foi associada a certo grau de reversão da DAC. O uso de estatinas também está associado a taxas de incidência menores dessa vasculopatia e tais medicamentos vêm sendo utilizados praticamente em todos os receptores de transplantes, a menos que haja alguma contraindicação. Medidas paliativas para a DAC com intervenções percutâneas provavelmente são seguras e eficazes em curto prazo, ainda que, com frequência, a doença evolua inexoravelmente. Em razão da desnervação do órgão, os pacientes raramente sentem angina de peito, mesmo nos estágios avançados da doença.

O retransplante é a única forma definitiva de tratamento para a DAC avançada no aloenxerto. Entretanto, a escassez de corações doados torna a decisão de buscar o retransplante em um determinado paciente difícil e eticamente complexa.

Câncer O aumento na incidência de câncer é uma sequela bem reconhecida de qualquer programa de imunossupressão crônica, e o transplante de órgão não é exceção. Os distúrbios linfoproliferativos estão entre as complicações pós-transplante mais frequentes e, na maioria dos casos, parecem ser ocasionados pelo vírus Epstein-Barr. Uma terapia eficaz inclui redução da imunossupressão ("faca de dois gumes" no contexto de um órgão que mantém a vida), administração de agentes antivirais e quimioterapia e radioterapia tradicionais. Mais recentemente, a terapia antilinfocitária específica (CD20) mostrou-se promissora. Os cânceres cutâneos (carcinomas basocelulares e espinocelulares) também ocorrem com maior frequência nos receptores de transplantes e podem ter evolução agressiva. O papel da redução da imunossupressão no tratamento desses cânceres está muito menos evidente.

Infecções O uso das modalidades imunossupressoras inespecíficas disponíveis para evitar a rejeição do aloenxerto naturalmente resulta em aumento da suscetibilidade a complicações infecciosas nos receptores de transplantes. Embora sua incidência tenha diminuído desde a introdução da ciclosporina, infecções com microrganismos incomuns e oportunistas continuam a ser a principal causa de morte durante o primeiro ano pós-operatório e permanecem como uma ameaça ao paciente cronicamente imunossuprimido ao longo de toda a sua vida. Para ser eficaz, a terapia depende de vigilância cuidadosa quanto aos sinais e sintomas iniciais de infecção oportunista e de uma conduta extremamente agressiva para obter um diagnóstico específico, assim como de experiência para reconhecer as apresentações clínicas mais comuns das infecções causadas por CMV, *Aspergillus* e demais agentes infecciosos oportunistas.

CIRCULAÇÃO ASSISTIDA PROLONGADA

A era moderna do suporte circulatório mecânico remonta ao ano de 1953, quando a circulação extracorpórea foi usada pela primeira vez no contexto clínico, trazendo a possibilidade de breves períodos de suporte circulatório para permitir cirurgias abertas do coração. A partir de então, uma variedade de bombas extracorpóreas foi desenvolvida para promover suporte circulatório por breves períodos. O uso de dispositivos mecânicos para manter a circulação por períodos superiores a algumas horas inicialmente evoluiu lentamente, com o implante de um coração artificial total em 1969, no Texas, por Cooley. Esse paciente sobreviveu 60 horas até que houvesse disponibilidade de um órgão doado e foi, então, submetido ao transplante. Infelizmente, o paciente veio a óbito por complicações pulmonares após o transplante. Todo o campo da substituição mecânica do coração sofreu um longo hiato de 10 anos, até a década de 1980, quando os corações artificiais foram reintroduzidos com muita publicidade; contudo, não produziram o efeito esperado no tratamento da doença cardíaca terminal.

Com início nos anos 1970, em paralelo com o desenvolvimento do coração artificial total, houve pesquisas intensivas para o desenvolvimento de dispositivos de assistência ventricular capazes de prover assistência mecânica (e não substituição) ao ventrículo insuficiente.

Embora concebidos inicialmente como alternativas para a substituição biológica do coração, os DAVE (dispositivo de assistência ao ventrículo esquerdo) foram introduzidos – e esta ainda é sua função primária – como "pontes" temporárias até o transplante cardíaco nos candidatos em que a terapia clínica começa a falhar antes que esteja disponível um coração doado. Vários dispositivos estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e têm sido amplamente utilizados (ver adiante). Aqueles implantáveis dentro do corpo são compatíveis com alta hospitalar e oferecem ao paciente a chance de viver em casa enquanto aguarda um coração doado. Embora essa "ponte" seja bem-sucedida para o paciente isoladamente, ela não resolve o problema da escassez de doadores de corações; a meta principal nesse campo continua sendo o desenvolvimento de uma alternativa razoável à substituição biológica do coração – uma terapia que seja ampla e facilmente disponível e com boa relação custo-efetividade.

INDICAÇÕES E APLICAÇÕES ATUAIS PARA OS DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR

Atualmente, há duas indicações principais para assistência ventricular. Na primeira, os pacientes com risco de morte iminente por choque cardiogênico têm indicação de suporte mecânico. Esses pacientes geralmente são tratados com dispositivos de assistência cardíaca temporária. Na segunda, os pacientes que tenham fração de ejeção ventricular esquerda $< 25\%$, ou VO_2 máximo < 14 mL/kg/min ou que sejam dependentes de agentes inotrópicos ou de balão intra-aórtico de contrapulsação, são elegíveis para suporte mecânico. Quando os pacientes são candidatos a transplante, a assistência mecânica à circulação é denominada "ponte para transplante". Por outro lado, se o paciente tiver uma contraindicação ao transplante de coração, o tratamento com dispositivo é considerado definitivo, no que se convencionou chamar "terapia de destino".

CONCEITOS BÁSICOS

Dispositivos pulsáteis vs. não pulsáteis Os *pulsáteis* são dispositivos de assistência ventricular cujo mecanismo de ação determina enchimento e esvaziamento alternados de uma câmara de volume no seu interior que reproduz o mecanismo de ação do coração natural. Os dispositivos *não pulsáteis* possuem um mecanismo de ação que implica passagem contínua de sangue, sem necessidade de pulsatilidade. Os dispositivos pulsáteis são maiores, mais volumosos e têm maior demanda de energia e maiores taxas de complicações em comparação com os não pulsáteis. Entretanto, os dispositivos pulsáteis proporcionam grau maior de suporte e podem, inclusive, ser capazes de substituir totalmente a função do coração na forma de coração artificial total. Em razão do volume desses dispositivos, muitos pacientes não têm tamanho suficiente para terem suporte com bomba pulsátil intracorporal. Não obstante, há versões paracorporais disponíveis. Esses dispositivos são versáteis e podem ser usados para substituição/assistência dos ventrículos direito, esquerdo, ou ambos.

Os dispositivos de fluxo contínuo (não pulsáteis) ainda são classificados com base no projeto e no mecanismo do propulsor. Os projetos mais antigos tendiam a ter bombas de fluxo axial, as quais operam segundo o princípio do parafuso de Arquimedes. Esses dispositivos possuem um propulsor alinhado com a direção do fluxo de sangue, e a direção de entrada do sangue é a mesma da de saída. Os dispositivos de fluxo contínuo têm sido dependentes da presença de rolamentos com sangue no interior do compartimento da bomba, o que está associado a aumento no risco de ativação do sangue e das plaquetas. Os dispositivos mais recentes têm desenho centrífugo; o fluxo de sangue faz uma volta de 90° entre o segmento de entrada da bomba e o de saída. Outra grande diferença nos dispositivos mais recentes é a ausência de rolamentos com sangue no interior (a maioria possui rotores de levitação magnética). Esse desenho permite a construção de bombas menores com menos elementos de ativação do sangue em comparação com os projetos com fluxo axial.

Dispositivos disponíveis Nos EUA, há atualmente quatro dispositivos aprovados pela FDA que são usados como pontes até o transplante em adultos. Desses quatro, um também está aprovado para uso como tratamento definitivo ou suporte mecânico de longo prazo ao coração. Há alguns outros dispositivos que estão aprovados apenas para suporte de curto prazo nos casos que evoluam com choque cardíaco pós-cirúrgico ou com choque cardiogênico secundário a infarto agudo do miocárdio ou miocardite fulminante; estes não serão considerados aqui. Até o momento, nenhum dos dispositivos para uso em longo prazo é totalmente implantável e, em razão dessa necessidade de manter conexões transcutâneas, todos partilham o problema de complicações infecciosas frequentes. Do mesmo modo, todos compartilham a tendência a complicações tromboembólicas e estão sujeitos a alguma falha mecânica comum a qualquer máquina.

O coração artificial total (TAH) (Syncardia, Tucson, AZ) é um dispositivo de assistência ventricular pneumático, biventricular, de implantação ortotópica e conexão externa ao seu console. O TAH é atualmente o único dispositivo aprovado pela FDA para ser usado em pacientes com insuficiência biventricular grave.

O DAVE Thoratec (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) é uma bomba extracorpórea que bombeia o sangue de uma cânula grande localizada no ápice ventricular esquerdo por meio de uma cânula de fluxo de saída inserida na aorta ascendente. A natureza extracorpórea dessa bomba possibilita seu uso em adultos com menor compleição, para os quais as bombas intracorpóreas seriam grandes demais. Esse dispositivo proporciona assistência não apenas ao ventrículo esquerdo, mas também ao direito, e pode ser utilizado para suporte biventricular no mesmo paciente (Dispositivo de Assistência BiVentricular).

O DAVE Heartmate II (Thoratec), de forma semelhante, usa uma cânula de drenagem no ápice do ventrículo esquerdo para drenar sangue a uma pequena câmara, onde o sangue é direcionado por um motor elétrico que faz girar um rotor para acelerar o efluxo de sangue para a aorta ascendente **(Fig. 281.2)**. Esse dispositivo atualmente é a única bomba de fluxo axial aprovada pela FDA para ser usada tanto como tratamento ponte até o transplante quanto como terapia de destino.

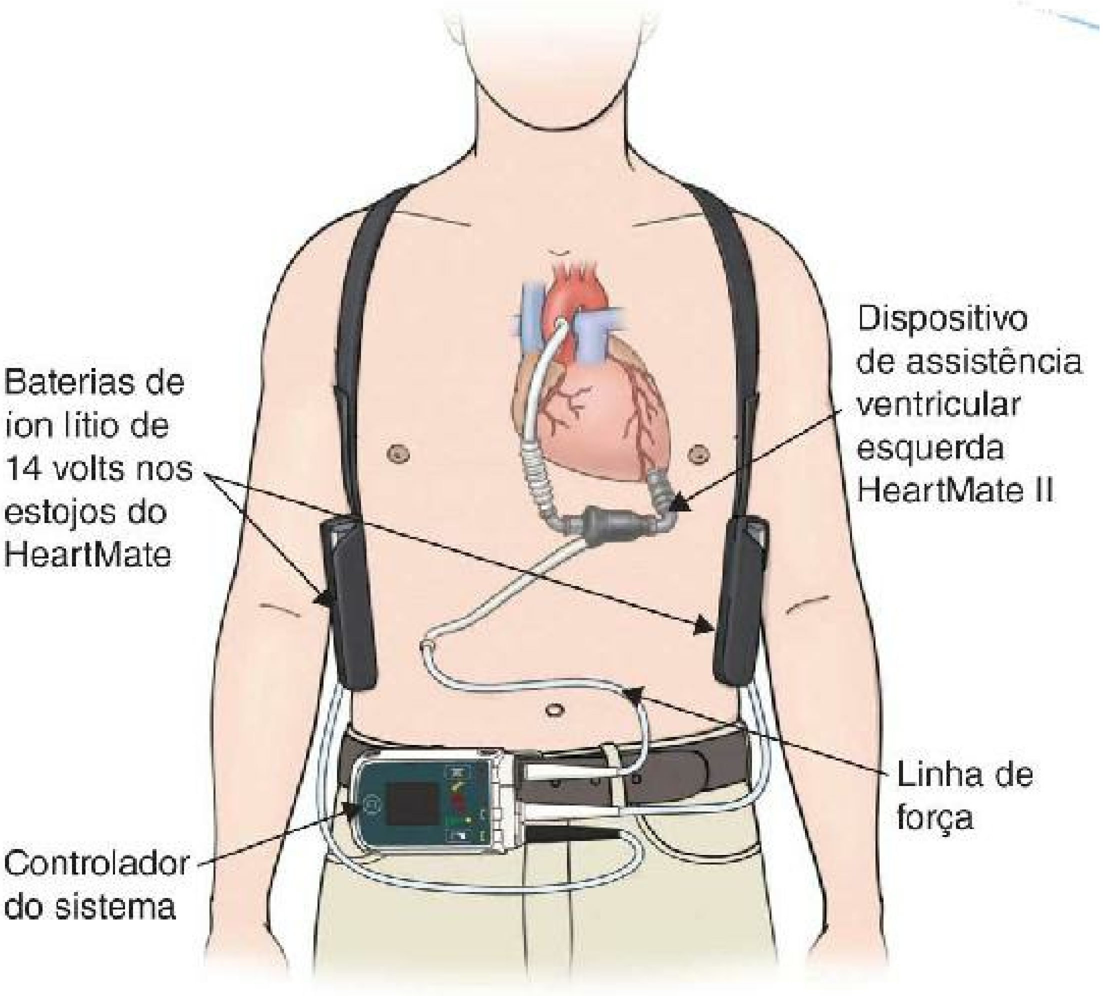
Baterias de
ion lítio de
14 volts nos
estojos do
HeartMate
Dispositivo
de assistência
ventricular
esquerda
HeartMate II
Linha de
força
Controlador
do sistema

FIGURA 281.2 Diagrama para o dispositivo de assistência ventricular esquerdo (DAVE). *(Reproduzida, com autorização, de Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)*

O HeartWare Ventricular Assist System com bomba de HVAD (HeartWare Inc., Framingham, MA) é o primeiro dispositivo de terceira geração a ser aprovado pela FDA para uso em pacientes como ponte até o transplante. Trata-se de bomba centrífuga contida inteiramente no interior do cavidade pericardial do paciente capaz de prover suporte adequado a muitos pacientes.

RESULTADOS

O uso desses dispositivos nos EUA está limitado principalmente aos pacientes com choque cardíaco pós-cirúrgico e àqueles que precisam de uma "ponte" até o transplante. Os resultados obtidos com os dispositivos disponíveis como ponte até o transplante são muito bons, já que cerca de 75% dos pacientes mais jovens conseguem ser transplantados no prazo de um ano e com taxas de sobrevida pós-transplante excelentes.

A publicação do ensaio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure) em 2001 comprovou uma taxa de sobrevida um pouco aumentada nos pacientes com doença cardíaca em estágio terminal não candidatos a transplante que foram randomizados para DAVE pulsátil (embora com alta taxa de complicações, em especial problemas neurológicos) em comparação com tratamento clínico permanente. Esse resultado renovou o interesse no uso dos dispositivos para substituição não biológica permanente da função cardíaca. Subsequentemente, esse dispositivo foi superado pelo HeartMate II de fluxo axial, que aumentou radicalmente a sobrevida dos pacientes com doença cardíaca grave terminal para os quais o tratamento clínico falhou. Os pacientes que tiveram esse dispositivo implantado apresentaram taxa de sobrevida em dois anos de 58%, contra apenas 8% no braço tratado clinicamente no ensaio REMATCH original. Trabalhos mais recentes têm demonstrado que o período médio de sobrevida de pacientes com DAVE de fluxo contínuo é de aproximadamente cinco anos.

Diversos estudos avaliaram o benefício do uso de terapia de DAVE como ponte para o transplante. Os dados mais recentes vieram de uma série de 140 pacientes submetidos a implante de HVAD HeartWare. Desses pacientes, 94% chegaram ao desfecho principal (definido como sobrevida até o transplante, recuperação da função cardíaca ou prosseguimento com o dispositivo de suporte) após 180 dias. Com o acúmulo de experiência e melhores resultados usando DAVE como ponte até o transplante, a capacidade de manter a função dos órgãos-alvo e de limitar a progressão da hipertensão pulmonar – ou até mesmo reduzir a resistência vascular pulmonar – fez da assistência mecânica uma opção mais atraente quando comparada ao suporte inotrópico contínuo. A avaliação inicial da terapêutica com dispositivo ponte até o transplante revelou menor taxa de sobrevida pós-transplante se comparada com o tratamento clínico; contudo, os estudos mais recentes demonstraram resultados semelhantes após o transplante. Esses dados possivelmente são secundários à tendência ao implante precoce do dispositivo – ou seja, antes do início de lesões irreversíveis nos órgãos-alvo.

282

Cardiopatias congênitas no adulto

Jamil A. Aboulhosn, John S. Child

Há cerca de cem anos, Sir William Osler, em seu livro-texto clássico, *The Principles and Practice of Medicine* (New York, Appleton & Co, 1892, p. 659-663), devotou apenas cinco páginas às "afecções congênitas do coração", sendo que, em sua primeira frase desse capítulo, declarou "sobre essas [doenças], o interesse clínico é limitado, uma vez que, em uma grande proporção dos casos, a anomalia é incompatível com a vida e, nos demais, nada pode ser feito para remediar o problema ou mesmo para aliviar os sintomas." Felizmente, ao longo do século que nos separa, houve considerável progresso na compreensão dos fundamentos desses distúrbios e no seu tratamento efetivo.

As malformações mais comuns têm origem cardiovascular. Tais malformações têm base multifatorial complexa em causas genéticas e ambientais. Aberrações cromossomiais e mutações de genes isolados já identificadas respondem por < 10% das malformações cardíacas. As cardiopatias congênitas (CPC) complicam cerca de 1% dos nascidos vivos na população geral – em torno de 40.000 nascimentos/ano –, mas ocorrem com maior frequência (cerca de 4 a 10%, dependendo do tipo de CPC materna) nos descendentes diretos de mulheres portadoras de CPC. Em razão da impressionante evolução no campo da cirurgia ocorrida nos últimos 60 anos, > 90% de neonatos e crianças atingidos chegam à vida adulta; nos dias atuais, mulheres com CPC com frequência são capazes de gestar crianças após terem tido suas patologias reparadas de forma competente. Dessa forma, a população de portadores de CPC vem crescendo constantemente. As mulheres com CPC têm risco aumentado de complicações peri e pós-parto, mas em geral não se considera que uma CPC materna seja contraindicação absoluta de gravidez, exceto quando a mulher apresenta determinadas características que implicam alto risco (p. ex., cianose, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias, aneurisma aórtico, entre outras). A consulta a um especialista em CPC de adultos é indicada a todas as mulheres portadoras de CPC que desejem engravidar.

Há quase um milhão e meio de adultos com CPC operada ou não vivendo hoje nos Estados Unidos (EUA); atualmente, há mais adultos do que crianças com CPC nesse país. Considerando que as curas cirúrgicas verdadeiras são raras e que os reparos – sejam eles paliativos ou corretivos – podem deixar resíduos, sequelas ou complicações, a maioria desses pacientes requer algum nível de vigilância especializada ao longo de toda a vida. As alterações anatômicas e fisiológicas do coração e da circulação, causadas por qualquer CPC específica, não são estáticas e, ao contrário, evoluem do período pré-natal até a idade adulta. Malformações que são benignas ou não detectadas na infância podem causar manifestações clínicas significativas no adulto. Infelizmente, o aumento crescente no número de adultos com CPC não foi acompanhado por aumento adequado no número de especialistas e de centros especializados e equipados para o acompanhamento dessa população tão desafiadora. É essencial manter esforços constantes para melhorar o conhecimento, os recursos e o apoio para o necessário crescimento da especialidade.

DESENVOLVIMENTO CARDÍACO

(Ver também o Cap. 265e.) A CPC geralmente resulta de desenvolvimento embrionário aberrante de uma estrutura normal ou da impossibilidade dessa estrutura de progredir além de um estágio inicial do desenvolvimento fetal ou embrionário. Essa breve seção tem como objetivo apresentar o leitor ao desenvolvimento normal para que as malformações possam ser mais bem compreendidas; não será, necessariamente, uma revisão completa. A cardiogênese é um processo de sintonia fina e controle transcricional por parte de um grupo complexo de proteínas regulatórias que ativam ou inibem seus genes-alvo, dependendo do local e do período no processo de desenvolvimento. Com cerca de três semanas de desenvolvimento embrionário, formam-se dois cordões cardíacos que se tornam canalizados; nesse momento, o tubo cardíaco primordial se desenvolve a partir de duas origens (crescente cardíaco ou primeiro campo do coração, mesoderma faríngeo ou segundo campo cardíaco); aos 21 dias, ocorre a fusão, com início da extremidade cranial, para a formação de um único tubo cardíaco. O tubo cardíaco então se alonga e desenvolve constrições isoladas com os seguintes segmentos de localização caudal para cranial: o seio venoso que recebe as veias umbilical, vitelina, e as veias cardinais comuns: átrio, ventrículo, bulbo cardíaco, tronco arterial, saco aórtico e arcos aórticos. O tubo cardíaco é fixo ao seio venoso e às extremidades arteriais.

Subsequentemente, nas semanas seguintes, o crescimento diferenciado das células faz o tubo se alongar e encurvar para formar um “S” com a porção bulboventricular movendo-se para a direita e o átrio e o seio venoso movendo-se no sentido posterior para o ventrículo. Átrio e ventrículo primitivos comunicam-se por meio do canal atrioventricular a partir do qual se desenvolve o coxim endocárdico em duas partes (ventral e dorsal). Os coxins sofrem fusão e dividem o canal atrioventricular para formar duas entradas atrioventriculares e, também, migram para ajudar na formação o septo ventricular. O átrio primitivo é dividido primeiro por uma membrana tipo septo *primum*, que cresce para baixo a partir da parede superior dos coxins; à medida que essa fusão ocorre, a porção média é reabsorvida no centro, formando o *ostium secundum*. À direita do septo *primum*, uma segunda membrana septo *secundum* cresce para baixo a partir da parede ventral-cranial na direção dos coxins – mas sem alcançá-los – e cobre a maior parte, mas não todo, do *ostium secundum*, resultando em uma aba do forame oval. O ventrículo primitivo é dividido por uma sequência harmônica de eventos. O septo interventricular cresce na direção dos coxins que formam um septo de entrada superior; entre as duas porções há um orifício denominado forame interventricular. Os ventrículos direito e esquerdo começam a se desenvolver lado a lado, e os átrios e suas respectivas valvas de entrada alinham-se sobre seus ventrículos. Por fim, as duas partes do septo se fundem com as cristas bulboventriculares que, tendo septado o tronco arterial, estenderam-se aos ventrículos. O bulbo cardíaco divide-se em uma porção subaórtica quando a crista muscular é reabsorvida, enquanto a secção subpulmonar sofre alongamento se sua crista muscular. A divisão em espiral do tronco arterial comum promove a rotação com alinhamento da artéria pulmonar e da aorta sobre suas respectivas vias de saída, com a valva aórtica movendo-se posteriormente sobre a via de saída do ventrículo esquerdo (VE), e a valva pulmonar anteriormente sobre a via de saída do ventrículo direito (VD), com uma relação de entrelaçamento entre as duas grandes artérias.

Cedo no desenvolvimento, os sistemas venosos são bilaterais e simétricos e penetram nos dois cornos dos seios venosos. Finalmente, exceto pelo seio coronário, a maior parte das porções esquerdas e o corno esquerdo do seio venoso sofrem regressão e o sistema venoso sistêmico passa a drenar no corno direito via veias cavas inferior e superior. O sistema venoso pulmonar, que inicialmente conecta-se ao sistema venoso sistêmico, desenvolve-se a partir de brotos com origem nos pulmões primordiais que se fundem na confluência venosa pulmonar. A partir de então, regride a conexão com o sistema venoso sistêmico. Simultaneamente, uma projeção da parede posterior do átrio esquerdo (a veia pulmonar comum) cresce em sentido posterior para unir-se à confluência, a qual se torna, então, parte da parede do átrio esquerdo.

O tronco arterial e o saco aórtico no início desenvolvem seis pares de arcos simétricos que se curvam posteriormente para formar as aortas dorsais pareadas. Neste capítulo não apresentaremos uma descrição detalhada da regressão seletiva de alguns desses arcos. Em resumo, esse processo resulta no desenvolvimento do terceiro arco para formar as artérias carótidas internas, do quarto arco esquerdo resultando no arco aórtico e na artéria subclávia direita, e parte do sexto arco que evolui como ducto arterioso patente. As duas aortas torácicas dorsais se fundem no abdome com persistência da aorta dorsal esquerda.

MALFORMAÇÕES CARDÍACAS ESPECÍFICAS

Os **Quadros 282.1, 282.2 e 282.3** classificam as malformações das CPC como simples, intermediárias ou complexas. As malformações simples em geral são lesões únicas com um *shunt* ou uma malformação valvar. As intermediárias são aquelas que apresentam dois ou mais defeitos simples. As complexas em geral apresentam componentes de uma malformação intermediária associados a uma anatomia cardíaca e vascular mais complexa, frequentemente com cianose e complexos de transposição. O objetivo desses quadros é indicar quando é necessário o encaminhamento do paciente para um especialista. Os pacientes com CPC complexa (incluindo a maioria das cirurgias "nomeadas" que geralmente estão relacionadas com as CPC complexas) devem sempre ser acompanhados paralelamente em centro especializado em CPC para adultos. Os pacientes com lesões intermediárias devem ser avaliados inicialmente por um cardiologista e acompanhados de forma intermitente por um especialista em CPC de adultos. Os pacientes portadores de lesões simples com frequência podem ser tratados por um internista bem preparado ou por um cardiologista generalista, embora seja aconselhável que se façam consultas ocasionais com um cardiologista especialmente formado para o acompanhamento de adultos com cardiopatia congênita.

QUADRO 282.1 **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS SIMPLES NO ADULTO**

- Doença nativa
- Doença valvar aórtica congênita não complicada
  - Doença congênita leve na valva mitral (p. ex., valva em paraquedas, fenda nos folhetos)
  - Comunicação interatrial pequena não complicada
  - Comunicação interventricular pequena não complicada
  - Estenose pulmonar leve
- Patologias reparadas
  - Ducto arterioso previamente ligado ou obstruído
  - Comunicação interatrial tipo *ostium secundum* ou seio venoso reparadas sem deixar resíduos
  - Comunicação interventricular reparada sem deixar resíduos

QUADRO 282.2 **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS DE COMPLEXIDADE INTERMEDIÁRIA**

- Comunicação interatrial tipo *ostium primum* ou seio venoso
- Drenagem venosa pulmonar anômala, total ou parcial
- Defeitos no canal atrioventricular (parcial ou total)
- Comunicação interventricular, complicada (p. ex., valvas ausentes ou anormais ou com lesões obstrutivas associadas, insuficiência aórtica)
- Coarctação da aorta
- Estenose da valva pulmonar (moderada a grave)
- Obstrução infundibular significativa da via de saída do ventrículo direito
- Insuficiência da valva pulmonar (moderada a grave)
- Ducto arterioso patente (não fechado) – moderado a amplo
- Fístula/aneurisma do seio de Valsalva
- Estenose aórtica subvalvar ou supravalvar

QUADRO 282.3 **CARDIOPATIAS CONGÊNITAS COMPLEXAS NO ADULTO**

Cardiopatias congênitas cianóticas (todas as formas)
Síndrome de Eisenmenger
Anomalia de Ebstein
Tetralogia de Fallot ou atresia pulmonar (todas as formas)
Transposição das grandes artérias
Ventrículo único; atresias tricúspide ou mitral
Dupla via de saída ventricular
Truncus arteriosus
Cirurgias de Fontan ou Rastelli

COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

A comunicação interatrial (CIA) é uma anomalia cardíaca congênita comum que pode se manifestar apenas na fase adulta e que ocorre com mais frequência nas mulheres. A CIA do tipo seio venoso ocorre no septo atrial alto, nas proximidades da entrada da veia cava superior no átrio direito e costuma estar associada à conexão anômala das veias pulmonares provenientes do pulmão direito com a junção da veia cava superior ou com o átrio direito **(Fig. 282.1)**. A CIA tipo *ostium primum* ocorre adjacente às valvas atrioventriculares, sendo que qualquer uma delas pode estar deformada ou incompetente. As CIA tipo *ostium primum* são comuns nos pacientes com síndrome de Down, frequentemente como parte de anomalias complexas do septo atrioventricular com valva atrioventricular comum e falha posterior na parte basal do septo interventricular. A CIA mais comum envolve a fossa oval, localiza-se na região intermediária do septo e é conhecida como tipo *ostium secundum*. Essa malformação não deve ser confundida com o forame oval persistente. Em geral, a obstrução anatômica do forame oval ocorre depois do seu fechamento funcional no período pós-natal imediato, mas a "persistência residual" é uma variação normal; o termo CIA pressupõe uma anormalidade efetiva do septo atrial e implica patência anatômica e funcional. A amplitude do *shunt* esquerdo-direito depende das dimensões da CIA, das propriedades diastólicas dos ventrículos, bem como da impedância relativa nas circulações pulmonar e sistêmica. O *shunt* esquerdo-direito gera sobrecarga diastólica do VD e hiperfluxo sanguíneo pulmonar. Os pacientes com CIA geralmente são assintomáticos nos primeiros anos de vida, embora possa haver sinais de retardo no desenvolvimento físico e maior suscetibilidade a infecções respiratórias; em uma idade mais avançada, muitos pacientes desenvolvem sintomas cardiorrespiratórios. Após a quarta década de vida, uma porcentagem significativa desenvolve arritmias atriais, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca direita. Os pacientes expostos à hipoxemia ambiental crônica das altitudes elevadas tendem a apresentar hipertensão pulmonar mais cedo. Em pacientes mais idosos, o *shunt* esquerdo-direito através da CIA aumenta à medida que a hipertensão arterial sistêmica progressiva e/ou a doença arterial coronariana (DAC) reduzem a complacência do VE.

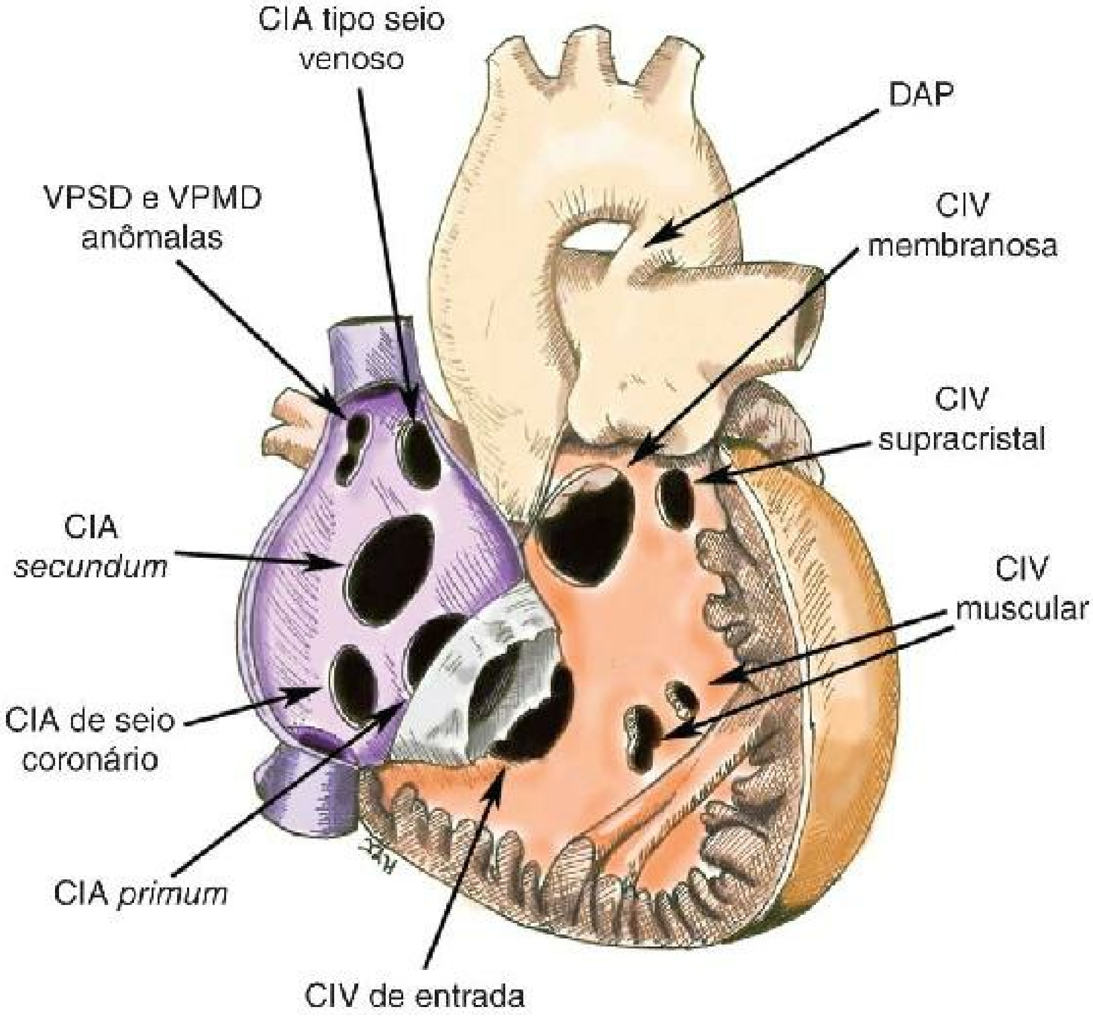

FIGURA 282.1 **Tipos e localizações das malformações cardíacas congênitas.** CIA, comunicação interatrial; CIV comunicação interventricular; DAP, ducto arterioso patente; VPMD, veia pulmonar média direita; VPSD, veia pulmonar superior direita.

Exame físico O exame físico geralmente revela impulso ventricular direito proeminente e pulsação arterial pulmonar palpável. A primeira bulha cardíaca mostra-se normal ou desdobrada com acentuação do som de fechamento da valva tricúspide. O hiperfluxo pela valva pulmonar é responsável pelo sopro mesossistólico pulmonar. A segunda bulha cardíaca apresenta desdobramento amplo e fixo com a respiração. O sopro mesodiastólico retumbante, mais audível no quarto espaço intercostal e ao longo da borda esternal esquerda, reflete hiperfluxo pela valva tricúspide. Nos pacientes com CIA tipo *ostium primum*, a presença de sopro apical holossistólico indica insuficiência mitral ou tricúspide associada ou comunicação interventricular (CIV).

Esses achados modificam-se quando a elevação da resistência vascular pulmonar diminui o *shunt* esquerdo-direito. Os sopros de ejeção pulmonar e de regurgitação tricúspide diminuem em intensidade, o componente pulmonar da segunda bulha e o ruído de ejeção sistólica são acentuados, os dois componentes da segunda bulha podem sobrepor-se e surge um sopro diastólico de insuficiência pulmonar. Cianose e baqueteamento digital acompanham o desenvolvimento do *shunt* direito-esquerdo (ver Comunicação interventricular, adiante, neste capítulo). Nos adultos com CIA e fibrilação atrial, os achados do exame físico podem ser confundidos com sinais de estenose mitral e hipertensão pulmonar, tendo em vista que o sopro tricúspide e a segunda bulha amplamente desdobrada podem ser confundidos, respectivamente, com o sopro diastólico da estenose mitral e o "estalido de abertura" da valva mitral.

Eletrocardiograma Nos pacientes com CIA tipo *ostium secundum*, o eletrocardiograma (ECG) geralmente mostra desvio do eixo para a direita e um padrão rSr´ nas derivações precordiais direitas, representando dilatação da via de saída do VD. Alguns pacientes com CIA tipo seio venoso apresentam marca-passo atrial ectópico ou bloqueio atrioventricular do primeiro grau. Nos pacientes com CIA tipo *ostium primum*, o defeito da condução no VD costuma ser acompanhado de desvio do eixo para a esquerda e orientação superior com rotação anti-horária do complexo QRS no plano frontal. Graus variáveis de dilatação ou hipertrofia de VD e átrio direito (AD) podem ocorrer em cada tipo de anomalia, dependendo de presença e grau de hipertensão pulmonar. A radiografia de tórax mostra aumento de AD e VD e da artéria pulmonar e seus ramos; a acentuação da trama vascular pulmonar do *shunt* direito-esquerdo fica reduzida quando o paciente evolui com doença vascular pulmonar.

Ecocardiograma Esse exame demonstra dilatação do AD, do VD e da artéria pulmonar, com movimentos anormais (paradoxais) do septo interventricular na presença de sobrecarga volumétrica significativa do coração direito. A CIA pode ser observada diretamente por meio de imagens bidimensionais, com fluxo colorido ou com ecocontraste. O ecocardiograma com Doppler superou o cateterismo cardíaco. A ecocardiografia transesofágica estará indicada se os resultados do exame transtorácico forem inconclusivos, o que costuma ocorrer em pacientes com comunicação do tipo seio venoso ou para direcionamento do cateter para o fechamento da comunicação **(Fig. 282.2)**. O cateterismo cardíaco deverá ser realizado se houver inconsistências nos dados clínicos, suspeita de hipertensão pulmonar significativa ou de malformações associadas, se houver possibilidade de DAC, ou para tentativa de fechamento transcateter da CIA.

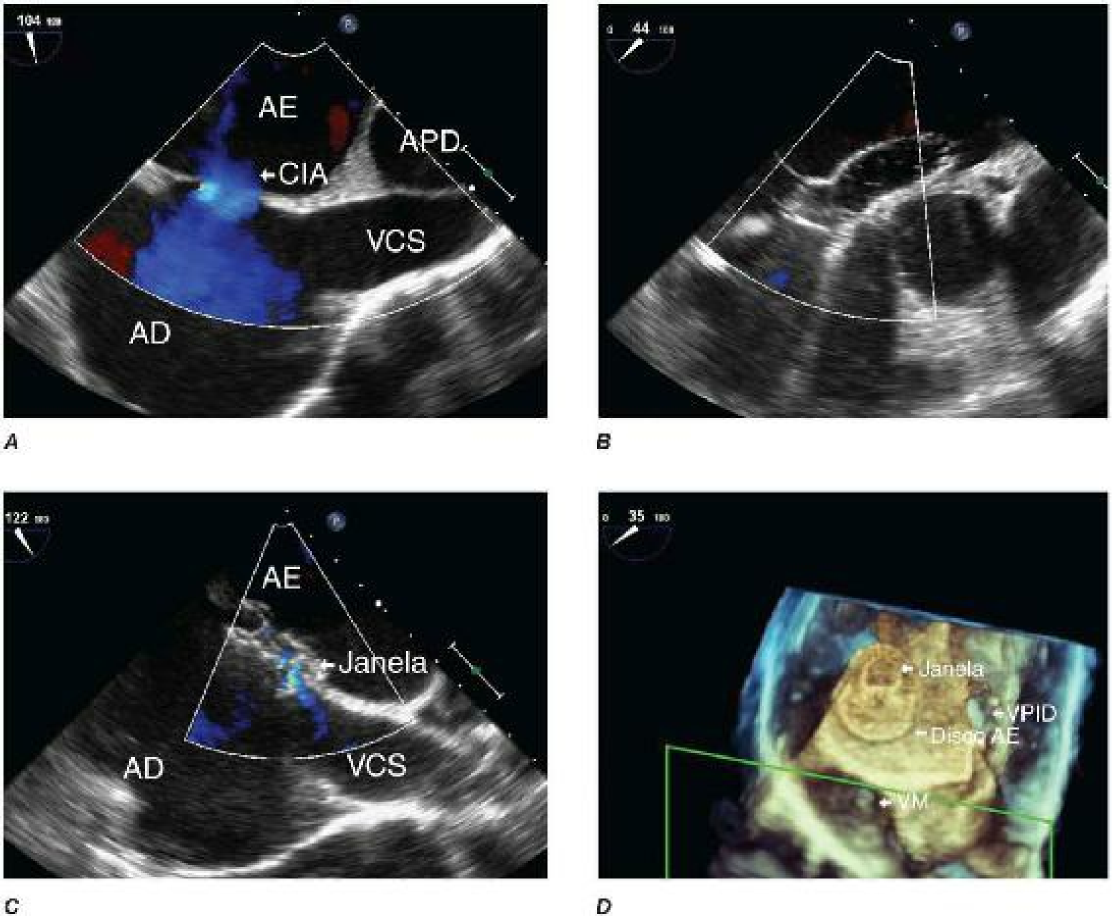

FIGURA 282.2 ***A.*** Ecocardiograma transesofágico revelando comunicação interatrial (CIA) tipo *ostium secundum* com *shunting* entre átrio esquerdo (AE) e átrio direito (AD). A artéria pulmonar direita (APD) e a veia cava superior (VCS) estão marcadas. ***B.*** Medição da CIA com balão transcateter. ***C.*** Posicionamento do dispositivo para fechamento do septo atrial com uma pequena "janela" criada manualmente dentro do dispositivo, mantida para permitir um pequeno fluxo entre AE e AD; isso é usado como meio de prevenção de hipertensão atrial esquerda após o fechamento da CIA. A hipertensão atrial esquerda pode ocorrer em pacientes de mais idade com redução da complacência ventricular esquerda. ***D.*** Imagem tridimensional frontal do dispositivo para fechamento do septo; observe a janela no disco AE. A valva mitral (VM) e a veia pulmonar inferior direita (VPID) estão marcadas.

TRATAMENTO COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

O reparo cirúrgico (geralmente com remendo de pericárdio ou de material protético) ou o fechamento usando um dispositivo introduzido por cateter percutâneo, se a CIA tiver tamanho e formato adequados, deve ser realizado em todos os pacientes com CIA tipo *ostium secundum*, não complicada, com *shunt* esquerdo-direito significativo, isto é, com razão entre os fluxos pulmonar e sistêmico ≥ 1,5:1. Desde que não haja hipertensão pulmonar grave, podem ser esperados resultados excelentes, com risco baixo mesmo nos pacientes com mais de 40 anos. Nos casos com CIA tipo *ostium primum*, a presença de uma fenda na valva mitral pode requerer reparo cirúrgico adicional ao fechamento da CIA com remendo. O fechamento geralmente não é realizado em pacientes com falhas pequenas e *shunts* esquerdo-direito triviais ou em indivíduos com doença vascular pulmonar grave sem *shunt* esquerdo-direito significativo. Contudo, o uso de vasodilatadores pulmonares com consequente redução de pressão e resistência arteriais pulmonares pode permitir o fechamento da CIA em pacientes com doença vascular pulmonar.

Os pacientes com CIA tipos seio venoso ou *ostium secundum* raramente morrem antes da quinta década de vida. Durante a quinta e sexta décadas, a incidência de sintomas progressivos aumenta significativamente, em geral causando limitações físicas graves. O tratamento clínico deve incluir erradicação imediata de infecções respiratórias, uso de agentes antiarrítmicos para fibrilação atrial ou taquicardia supraventricular, medidas habituais para controle da hipertensão arterial e tratamento de eventual doença arterial coronariana, ou insuficiência cardíaca congestiva **(Cap. 279)**, se tais complicações ocorrerem. O risco de endocardite infecciosa é baixo e não se recomenda antibioticoterapia profilática **(Cap. 155)**.

COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR

A CIV é uma das malformações cardíacas mais comuns, seja como defeito isolado ou como componente de um conjunto mais amplo de anomalias **(Fig. 282.1)**. Em geral, a CIV é única e localizada na parte membranosa ou médio-muscular do septo. O distúrbio funcional depende das dimensões da comunicação e do estado da circulação vascular pulmonar. Em geral, apenas as CIV pequenas a moderadas são detectadas inicialmente na idade adulta, pois, em sua maioria, os pacientes com grandes CIV isoladas são encaminhados para tratamento clínico ou cirúrgico já nos primeiros anos de vida.

A história natural das CIV é muito variável, desde seu fechamento espontâneo até insuficiência cardíaca congestiva com morte nos primeiros meses de vida. Nesse espectro clínico, é possível encontrar obstrução vascular pulmonar, obstrução da via de saída do VD, insuficiência aórtica ou endocardite infecciosa. O fechamento espontâneo é mais comum em pacientes que nasceram com pequenas CIV e, na maioria dos casos, ocorre no início da infância. O leito vascular pulmonar com frequência é um determinante importante para as manifestações e evolução clínicas de uma dada CIV e para a viabilidade do reparo cirúrgico. A elevação da pressão arterial pulmonar é causada por aumento do fluxo sanguíneo e/ou da resistência arterial pulmonar, sendo esta última geralmente consequência de alterações estruturais obstrutivas no leito vascular pulmonar. Nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar grave, é importante quantificar e comparar fluxos e resistências sistêmicos e pulmonares. A denominação síndrome de Eisenmenger aplica-se a pacientes com uma grande comunicação entre as circulações nos níveis aortopulmonar, ventricular ou atrial e *shunt* bidirecional ou predominantemente direito-esquerdo em razão de aumento da resistência e hipertensão pulmonar do tipo obstrutiva.

Os pacientes com CIV amplas e hipertensão pulmonar constituem o grupo de risco mais elevado para o desenvolvimento de doença vascular pulmonar. As grandes CIV devem ser corrigidas nos primeiros anos de vida, quando a doença vascular pulmonar não é grave. Nos pacientes com síndrome de Eisenmenger, os sintomas detectados na idade adulta são dispneia aos esforços, dor torácica, síncope e hemoptise. O *shunt* direito-esquerdo causa cianose, baqueteamento e eritrocitose (ver adiante). O grau de elevação da resistência vascular pulmonar antes da intervenção cirúrgica é um fator fundamental para determinar o prognóstico. Se o valor da resistência vascular pulmonar for equivalente a 33% ou menos do valor sistêmico, será surpreendente que a doença vascular pulmonar continue a progredir depois do tratamento cirúrgico; entretanto, se já houver aumento moderado a grave da resistência vascular pulmonar antes da cirurgia, o mais comum é que não se observe qualquer modificação do quadro após o procedimento ou que a evolução seja a progressão da doença vascular pulmonar. A gravidez está contraindicada nas pacientes com síndrome de Eisenmenger. A saúde da mãe correrá mais riscos se ela for portadora de lesão cardiovascular associada à doença vascular pulmonar e hipertensão pulmonar (p. ex., fisiologia de Eisenmenger ou estenose mitral) ou obstrução da via de saída do VE (p. ex., estenose aórtica), mas também há risco de morte com qualquer malformação que possa causar insuficiência cardíaca ou arritmia hemodinamicamente relevante. O feto corre mais risco quando há cianose, insuficiência cardíaca ou hipertensão pulmonar maternas.

Cerca de 5 a 10% dos lactentes que se apresentam com *shunts* esquerdo-direito moderados a graves desenvolvem obstrução da via de saída do VD. Com o tempo, à medida que a obstrução da via de saída subvalvar do VD avança, as manifestações clínicas dos pacientes cuja CIV se mantenha com tamanho razoável passam a se assemelhar às da tetralogia de Fallot cianótica. Em aproximadamente 5% dos pacientes, a regurgitação valvar aórtica resulta de insuficiência de tecido nas cúspides ou de prolapso das cúspides para dentro da comunicação interventricular; nesses casos, a insuficiência aórtica complica o quadro e domina a evolução clínica. O ecocardiograma bidimensional espectral e com Doppler em cores define o número e a localização das comunicações interventriculares e eventuais anomalias associadas, assim como a fisiologia hemodinâmica dos defeitos observados. Estudos hemodinâmicos e angiográficos por vezes serão necessários para avaliar o estado do leito vascular pulmonar e evidenciar detalhes acerca da alteração anatômica. As modalidades de imageamento com corte transversal, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), são úteis para definir a anatomia complexa e para avaliar as estruturas extracardíacas.

TRATAMENTO COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR

O fechamento não é indicado em pacientes com pressões arteriais pulmonares normais e *shunts* pequenos (razões entre os fluxos pulmonar e sistêmico < 1,5:1). O reparo cirúrgico ou o fechamento transcateter estão indicados quando há *shunt* esquerdo-direito moderado a grave com razão entre os fluxos pulmonar e sistêmico > 1,5:1, desde que não haja níveis proibitivamente altos de resistência vascular pulmonar (resistência arterial pulmonar com valor menor que dois terços da resistência arterial sistêmica).

Nos pacientes com CIV e Eisenmenger, os vasodilatadores arteriais pulmonares e o transplante de um ou dois pulmões com reparo do defeito intracardíaco ou o transplante cardíaco-pulmonar mostraram-se promissores para melhora dos sintomas **(Caps. 281 e 320e)**. A hipoxemia crônica das CPCs cianóticas resulta em eritrocitose secundária causada pelo aumento na produção de eritropoetina **(Cap. 49)**. O termo policitemia não é exato; as contagens de leucócitos e plaquetas são normais ou baixas. A eritrocitose compensada com equilíbrio de hematócrito raramente causa sintomas de hiperviscosidade com hematócritos < 65% e, às vezes, nem mesmo com hematócritos ≤ 70%. Por esse motivo, a flebotomia terapêutica raramente é necessária em casos com eritrocitose compensada. Por outro lado, os pacientes com eritrocitose descompensada não estabelecem equilíbrio e seus hematócritos têm comportamento instável, com valores crescentes e sintomas recorrentes de hiperviscosidade. A flebotomia terapêutica, uma faca de dois gumes, proporciona alívio temporário de sintomas, mas reduz o aporte de oxigênio, produz instabilidade no hematócrito e complica o problema com depleção de ferro. Os sintomas da deficiência de ferro em geral são indistinguíveis daqueles causados por hiperviscosidade; os sintomas progressivos após flebotomias recorrentes geralmente são causados por depleção de ferro com microcitose hipocrômica. Com a depleção de ferro aumenta o número de glóbulos vermelhos hipocrômicos de menor volume (microcitose) com menor capacidade de transportar oxigênio e de se deformar na microcirculação; com o aumento do seu número em relação ao volume plasmático, a viscosidade aumenta em comparação a um hematócrito equivalente formado por células maiores, saturadas de ferro e deformáveis. Dessa forma, a eritrocitose com depleção de ferro resulta em mais sintomas causados por redução do aporte de oxigênio aos tecidos.

A hemostasia é anormal nos pacientes com CPC cianótica, o que, em parte, pode ser explicado pelo aumento no volume sanguíneo e aumento dos capilares, pelas anormalidades na função plaquetária e pela sensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a agentes anti-inflamatórios não esteroides, assim como a anormalidades nos sistemas intrínseco e extrínseco da coagulação. Com frequência, os contraceptivos orais são contraindicados para mulheres com cianose em razão do maior risco de trombose vascular. Os sintomas de hiperviscosidade podem ocorrer em qualquer paciente cianótico com eritrocitose caso haja desidratação com redução do volume plasmático. Para os pacientes com hiperviscosidade que não seja causada por desidratação ou deficiência de ferro, o procedimento de flebotomia é realizado em ambulatório com remoção de 500 mL de sangue ao longo de 45 minutos e reposição isovolumétrica com solução isotônica. A flebotomia aguda sem reposição de volume é um procedimento contraindicado. A repleção de ferro nos casos com eritrocitose descompensada com depleção de ferro reduz os sintomas relacionados com a deficiência, mas deve ser feita gradualmente para evitar aumento excessivo do hematócrito e a hiperviscosidade resultante.

DUCTO ARTERIOSO PATENTE

O ducto arterioso é um vaso que se estende entre a bifurcação da artéria pulmonar e o segmento da aorta imediatamente distal à artéria subclávia esquerda **(Fig. 282.1)**. Normalmente, esse canal vascular permanece aberto no feto, mas se fecha imediatamente após o nascimento. O fluxo pelo ducto arterioso é determinado pelas relações de pressão e resistência entre as circulações pulmonar e sistêmica, bem como pela área transversa e pelo comprimento do ducto. Na maioria dos adultos com essa anomalia, as pressões pulmonares são normais, e gradiente e *shunt* entre aorta e artéria pulmonar persistem ao longo de todo o ciclo cardíaco, resultando em um frêmito típico e em um sopro contínuo de “maquinaria”, com acentuação ao final da sístole, na borda esternal superior esquerda. Os adultos que nasceram com *shunt* esquerdo-direito grave pelo ducto arterioso geralmente apresentam obstrução vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger) com hipertensão pulmonar, *shunt* direito-esquerdo e cianose. A doença vascular pulmonar grave provoca inversão do fluxo por meio do ducto arterioso; o sangue não oxigenado é desviado para a aorta descendente; os dedos dos pés (mas não os dedos das mãos) tornam-se cianóticos e apresentam baqueteamento, sinal conhecido como cianose diferencial **(Fig. 282.3)**. As principais causas de morte dos adultos com persistência do ducto arterioso são insuficiência cardíaca e endocardite infecciosa; em alguns casos, a obstrução vascular pulmonar grave pode causar dilatação aneurismática, calcificação e ruptura do ducto arterioso.

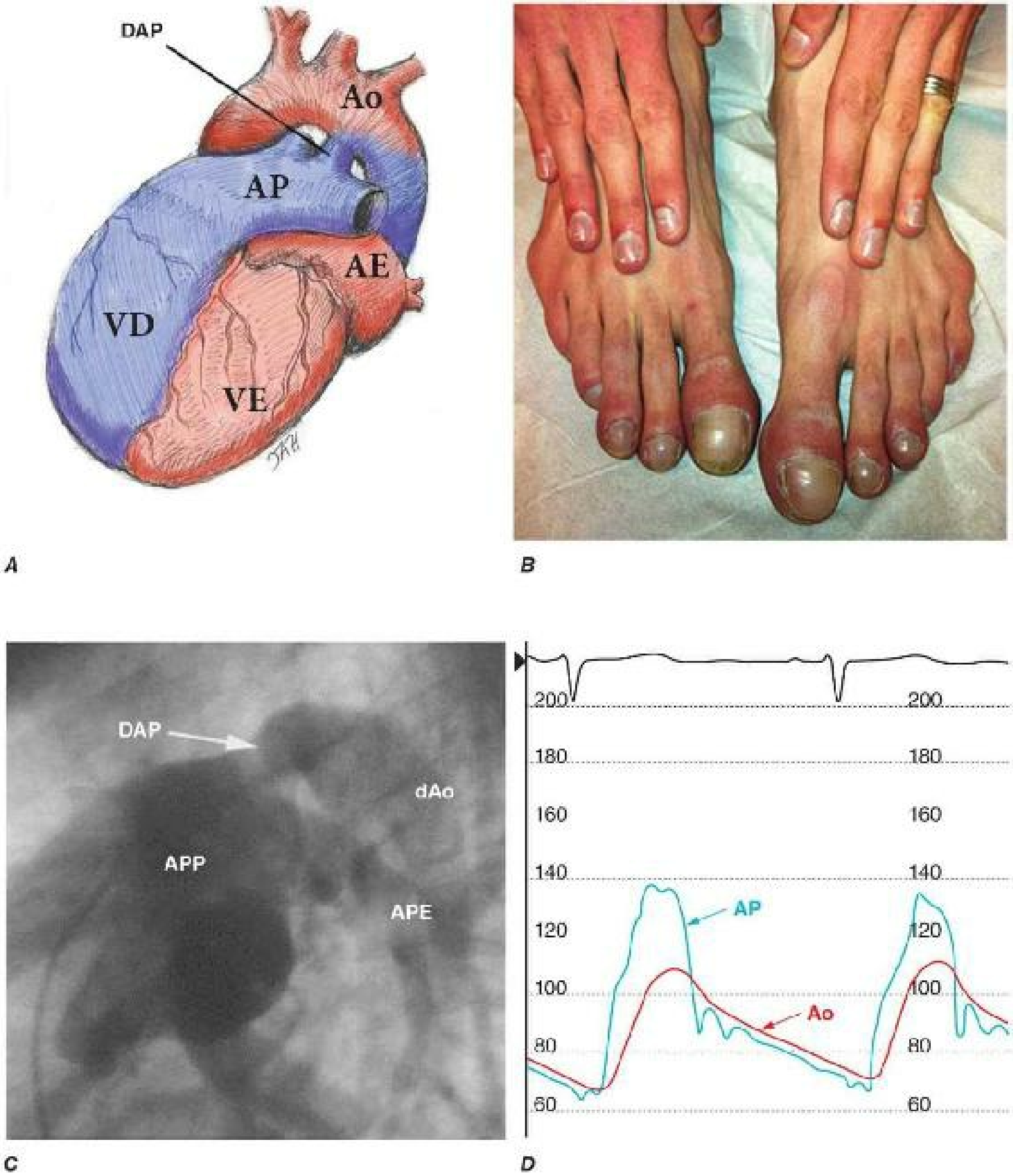

FIGURA 282.3 ***A.*** Ducto arterioso patente (DAP) em paciente com hipertensão pulmonar grave (síndrome de Eisenmenger). Em razão da resistência arterial pulmonar acima da sistêmica, o sangue desoxigenado (cianótico) com origem em ventrículo direito (VD) e artéria pulmonar (AP) é desviado passando pelo DAP para a aorta (Ao). O átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE) estão marcados. ***B.*** Baqueteamento e cianose específicos dos pododáctilos em razão de perfusão dos membros inferiores com sangue desoxigenado que passa pelo DAP. ***C.*** Angiograma de artéria pulmonar principal (APP) dilatada com *shunting* pelo DAP para a aorta descendente (dAo). A artéria pulmonar esquerda (APE) está assinalada. ***D.*** Registros diretos de pressão em Ao e AP demonstrando pressão sistólica AP acima da sistêmica.

TRATAMENTO DUCTO ARTERIOSO PATENTE

Na ausência de doença vascular pulmonar grave e *shunt* sanguíneo predominantemente esquerdo-direito, o ducto arterioso persistente deve ser ligado ou seccionado cirurgicamente. O fechamento transcateter tornou-se comum para defeitos com formato apropriado. A cirurgia deve ser postergada vários meses nos pacientes com endocardite infecciosa cujo tratamento tenha sido efetivo, uma vez que o ducto arterioso pode manter-se um pouco edematoso e friável.

SHUNTS ENTRE RAIZ DA AORTA E CORAÇÃO DIREITO

As três causas mais comuns de *shunts* entre a raiz da aorta e o coração direito são aneurisma congênito do seio aórtico de Valsalva com fístula, fístulas arteriovenosas coronarianas e origem anômala da artéria coronária esquerda no tronco pulmonar. O aneurisma do seio aórtico de Valsalva é formado por separação ou falha de fusão entre a túnica média da aorta e o anel da valva aórtica. Em geral, a ruptura ocorre na terceira ou quarta décadas de vida; na maioria dos casos, a fístula aortocardíaca situa-se entre a cúspide coronariana direita e o VD, mas, às vezes, quando a cúspide não coronariana é acometida, a fístula drena para o AD. Uma ruptura abrupta causa dor torácica, pulso célere, sopro contínuo acentuado na diástole e sobrecarga de volume no coração. O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma bidimensional com Doppler; o cateterismo cardíaco quantifica o *shunt* esquerdo-direito e a aortografia torácica demonstra a fístula. O tratamento clínico tem como objetivo controlar a insuficiência cardíaca, as arritmias ou a endocardite. Na cirurgia, o aneurisma é fechado e amputado, e a parede aórtica religada ao coração por sutura direta ou com retalho ou prótese. O fechamento com dispositivo transcateter é uma alternativa efetiva e menos invasiva à cirurgia.

A fístula arteriovenosa coronariana, uma anomalia incomum, consiste em comunicação entre a artéria coronária e outra câmara cardíaca, geralmente o seio coronariano, o AD ou o VD. Em geral, o *shunt* é pequeno e a irrigação sanguínea do miocárdio não é comprometida; se o *shunt* for grande, pode haver síndrome de “roubo” coronário com isquemia miocárdica e, possivelmente, angina ou arritmias ventriculares. As complicações possíveis são endocardite infecciosa, trombose com obstrução ou embolização distal e infarto do miocárdio, ruptura da fístula aneurismática e, em casos raros, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Os pacientes assintomáticos geralmente são encaminhados para avaliação mais detalhada porque apresentam sopro contínuo, intenso e superficial nos terços inferior ou médio do esterno. A ecocardiografia com Doppler demonstra a área de drenagem; se o ponto de origem for proximal, poderá ser detectado pela ecocardiografia bidimensional. As técnicas de angiografia (cateterismo clássico, angiotomografia ou angiorressonância magnética) permitem avaliar as dimensões e características anatômicas do trajeto fistular, que pode ser fechado por sutura ou obstrução transcateter.

A terceira anomalia que causa *shunt* entre a raiz da aorta e o coração direito é a origem anômala da artéria coronária esquerda na artéria pulmonar. Nesse quadro, o sangue oxigenado com origem na raiz da aorta flui via artéria coronária direita dilatada e colaterais para a artéria coronária esquerda e, por via retrógrada, para a circulação arterial pulmonar de pressão mais baixa, pelo tronco da coronária esquerda anômala (que emerge da artéria pulmonar). Infarto e fibrose do miocárdio costumam levar ao óbito no primeiro ano de vida, mas até 20% dos pacientes sobrevivem até a adolescência e por mais tempo sem correção cirúrgica. O diagnóstico é confirmado pelos sinais ECG de infarto miocárdico anterolateral e de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). O tratamento cirúrgico dos adultos consiste em reimplante da artéria coronária, *bypass* arterial coronariano com enxerto de artéria mamária interna ou veia safena aplicado na artéria coronária.

ESTENOSE AÓRTICA CONGÊNITA

As malformações que causam obstrução da via de saída do VE são estenose congênita da valva aórtica, estenose subaórtica isolada, ou estenose aórtica supravalvar. A valva aórtica bicúspide é mais comum no sexo masculino. A forma congênita, que no início pode ser funcionalmente normal, é uma das malformações cardíacas mais comuns, podendo passar despercebida nos primeiros anos de vida. Como as valvas bicúspides podem evoluir com estenose ou com regurgitação ou transformar-se em focos de endocardite infecciosa, nos adultos mais idosos pode ser difícil distinguir essa lesão da doença valvar aórtica adquirida degenerativa calcificada ou reumática. A dinâmica do fluxo sanguíneo associada a uma valva aórtica rígida e deformada congenitamente em geral leva ao espessamento das cúspides e à calcificação nas fases mais avançadas da vida. A obstrução hemodinamicamente significativa causa hipertrofia concêntrica da parede do VE. A aorta ascendente costuma mostrar-se dilatada, condição descrita erroneamente como “dilatação pós-estenótica” e que pode ser explicada por anormalidades histológicas na camada média aórtica, podendo evoluir com dissecção aórtica. O diagnóstico deve ser feito com ecocardiografia, a qual revelará a morfologia de valva e raiz aórticas, além de quantificar a gravidade da estenose ou da regurgitação. **As manifestações clínicas e anormalidades hemodinâmicas serão discutidas no Cap. 283.**

TRATAMENTO ESTENOSE DA VALVA AÓRTICA

Nos pacientes com redução da reserva cardíaca, o tratamento clínico inclui administração de digoxina e diuréticos e restrição da ingestão de sódio enquanto se aguarda pela cirurgia. Em caso de dilatação da raiz da aorta, há indicação para o uso de β-bloqueadores ou de inibidores da enzima conversora de angiotensina. A substituição da valva aórtica está indicada em adultos com obstrução crítica (i.e., área da valva aórtica < 0,45 cm²/m²) com sintomas secundários à disfunção VE ou isquemia miocárdica, ou que tiverem sinais hemodinâmicos de disfunção do VE. Nas crianças ou nos adolescentes assintomáticos, ou nos adultos jovens com estenose aórtica crítica sem calcificação valvar e que não apresentem essas manifestações clínicas, a valvoplastia com balão aórtico geralmente é eficaz **(Cap. 296e)**. Se a cirurgia estiver contraindicada em pacientes idosos em razão de alguma complicação clínica, como câncer ou insuficiências renal ou hepática, a valvoplastia com balão poderá produzir melhora temporária. Nos pacientes com insuficiência cardíaca grave, esse procedimento pode ser usado como ponte até a substituição da valva aórtica. A substituição da valva aórtica por via transcateter é uma alternativa possível à cirurgia.

ESTENOSE SUBAÓRTICA A estenose subaórtica distinta é formada por um diafragma membranoso ou anel fibromuscular que circunda a via de saída do VE pouco abaixo da base da valva aórtica. O impacto produzido pelo jato que passa pelo espaço subaórtico estenótico sobre a face inferior da valva aórtica com frequência determina o surgimento progressivo de fibrose e regurgitação valvar. O ecocardiograma revela a anatomia da obstrução subaórtica; o estudo feito com Doppler mostra turbulência proximal à valva aórtica e pode quantificar o gradiente de pressão, bem como a gravidade da insuficiência aórtica. O tratamento consiste na excisão completa da membrana ou do anel fibromuscular.

ESTENOSE AÓRTICA SUPRAVALVAR Trata-se de estreitamento localizado ou difuso da aorta ascendente que se inicia imediatamente acima do nível das artérias coronárias na margem superior dos seios de Valsalva. Ao contrário das outras formas de estenose aórtica, as artérias coronárias estão sujeitas às pressões sistólicas elevadas do ventrículo esquerdo, em geral são dilatadas e tortuosas e suscetíveis à aterosclerose prematura. Os óstios das coronárias podem ser obstruídos pelos folhetos da valva aórtica. Na maioria dos pacientes, a anormalidade genética associada à anomalia cardíaca está localizada na mesma região cromossômica da elastina no cromossomo 7. A estenose aórtica supravalvar é a malformação cardíaca mais associada à síndrome de Williams-Beuren, a qual costuma ser formada pelas seguintes características: fácies “élfica”, ponte nasal baixa, comportamento alegre, deficiência intelectual com preservação das habilidades de linguagem e amor pela música, estenose supravalvar aórtica e hipercalcemia transitória.

COARCTAÇÃO DA AORTA

O estreitamento, ou constrição, do lúmen da aorta pode ocorrer em qualquer região ao longo de sua extensão, porém é mais comum no segmento distal à origem da artéria subclávia esquerda, próximo à inserção do ligamento arterial. A coarctação ocorre em cerca de 7% dos pacientes com CPC, é duas vezes mais comum no sexo masculino e mais frequente nos pacientes com disgenesia gonadal (p. ex., síndrome de Turner). As manifestações clínicas dependem da localização e da gravidade da obstrução, bem como da presença de outras anomalias cardíacas associadas, mais comumente valva aórtica bicúspide. O aneurisma do círculo de Willis pode ocorrer em até 10% dos casos.

A maioria das crianças e dos adultos jovens com coarctação distinta e isolada é assintomática. Alguns pacientes podem apresentar cefaleia, epistaxe, pressão torácica e claudicação aos esforços, sendo que em geral a atenção do médico é desviada para o sistema cardiovascular quando o exame físico detecta sopro cardíaco ou hipertensão nos membros superiores com pulsos ausentes, acentuadamente reduzidos ou retardados nas artérias femorais. Vasos colaterais dilatados e pulsáteis podem ser palpados nos espaços intercostais da parede torácica anterior, nas axilas ou, posteriormente, na região interescapular. Os membros superiores e o tórax podem apresentar maior desenvolvimento quando comparados aos membros inferiores. O sopro mesossistólico localizado sobre o espaço interescapular esquerdo poderá se tornar contínuo se o lúmen aórtico estiver suficientemente estreitado para causar um jato em alta velocidade por meio da lesão ao longo de todo o ciclo cardíaco. Outros possíveis sopros sistólicos e contínuos identificados sobre a parede torácica lateral refletem hiperfluxo pelos vasos colaterais dilatados e tortuosos. O ECG geralmente revela hipertrofia do VE. As radiografias podem revelar dilatação da artéria subclávia esquerda na parte alta da borda mediastinal esquerda e dilatação da aorta ascendente. A indentação da aorta no ponto da coarctação e as dilatações pré e pós-estenóticas (sinal do “3”) ao longo da sombra paramediastinal esquerda são consideradas essencialmente patognomônicas. O entalhamento das costelas terceira a nona, um sinal radiográfico importante, pode ser explicado pela erosão causada pelos vasos colaterais dilatados. O ecocardiograma bidimensional, obtido na janela supraesternal, identifica o local da coarctação, enquanto o exame com Doppler quantifica o gradiente de pressão. A ecocardiografia transesofágica e a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada permitem a avaliação do comprimento e da gravidade da obstrução, bem como das artérias colaterais associadas. Em adultos, o cateterismo cardíaco está indicado principalmente para avaliar as artérias coronárias ou para realizar intervenções por cateter (angioplastia e *stent* da coarctação).

Os riscos principais estão relacionados com hipertensão grave no segmento proximal da aorta e incluem formação de aneurismas e hemorragias cerebrais, dissecção e ruptura da aorta, arteriosclerose coronariana prematura, insuficiência da valva aórtica e insuficiência do VE; é possível haver endarterite infecciosa no local da coarctação ou evolução com endocardite sobre valva aórtica bicúspide que, estima-se, esteja presente em 50% desses pacientes.

TRATAMENTO COARCTAÇÃO DA AORTA

O tratamento é cirúrgico ou envolve dilatação com cateter-balão por via percutânea com implante de *stent*; os detalhes da escolha do tratamento estão além do escopo desta revisão; entretanto, o uso de tratamento transcateter aumentou drasticamente e muitos casos anteriormente considerados “cirúrgicos” são agora tratados com técnicas percutâneas ou híbridas. A hipertensão sistêmica pós-operatória tardia sem sinais de coarctação residual está relacionada com a duração da hipertensão antes da intervenção cirúrgica. É importante o acompanhamento das pressões arteriais em repouso e durante exercício; muitos pacientes apresentam elevação da pressão sistólica apenas durante exercício, o que, em parte, pode ser explicado por vasculopatia difusa e por falta de complacência da região com *stent* ou cirurgicamente reconstruída. Todos os pacientes operados ou com *stent* implantado para correção da coarctação devem ser submetidos à RM ou TC de seguimento.

ESTENOSE PULMONAR COM SEPTO VENTRICULAR NORMAL

A obstrução da via de saída do VD pode ter localização supravalvar, valvar ou subvalvar, ou ocorrer de forma combinada nesses níveis. A presença de estreitamentos múltiplos das artérias pulmonares periféricas é típica da embriopatia da rubéola e pode ocorrer nas formas familiar e esporádica da estenose aórtica supravalvar. A estenose da valva pulmonar (EP) é a forma mais comum de obstrução isolada da via de saída do VD.

A gravidade da lesão obstrutiva, e não a localização do estreitamento, é considerado o determinante mais importante para a evolução clínica. Quando o débito cardíaco é normal, gradientes de pressão no pico sistólico < 30 mmHg indicam EP leve e > 50 mmHg indicam EP grave; os casos com gradientes situados no intervalo entre esses limites são considerados indicativos de estenose moderada. Os pacientes com EP leve costumam ser assintomáticos e apresentam pouca ou nenhuma progressão na gravidade da obstrução com a idade. Nos pacientes com estenose mais significativa, o quadro clínico pode piorar com o tempo. Os sintomas variam de acordo com o grau de obstrução. Fadiga, dispneia, insuficiência do VD e síncope podem limitar a atividade daqueles pacientes idosos em que a obstrução moderada a grave impeça o aumento do débito cardíaco aos esforços. Nos pacientes com obstrução grave, a pressão sistólica no VD pode ser maior do que no VE, uma vez que o septo ventricular encontra-se intacto. A ejeção do VD é prolongada nos casos de estenose moderada ou grave e o ruído de fechamento da segunda bulha é retardado e suave. A hipertrofia do VD reduz a complacência dessa câmara cardíaca, tornando necessária uma contração vigorosa do AD para aumentar o enchimento ventricular direito. Quarta bulha, ondas a proeminentes no pulso venoso jugular e, às vezes, pulsações pré-sistólicas no fígado refletem as contrações atriais vigorosas. O diagnóstico clínico é reforçado pela presença de impulso paraesternal esquerdo e de sopro sistólico rude em crescendo-decrescendo, acompanhado por frêmito, na borda esternal superior esquerda, em geral precedidos por ruído de ejeção sistólica se a obstrução for causada por uma valva pulmonar móvel não displástica. O sopro holossistólico da insuficiência tricúspide pode acompanhar a EP grave, principalmente quando há insuficiência cardíaca congestiva. Em geral, a cianose reflete a presença de *shunt* direito-esquerdo pelo forame oval persistente ou pela CIA. Nos pacientes com estenose arterial pulmonar supravalvar ou periférica, o sopro é sistólico ou contínuo e mais audível na área do estreitamento, com irradiação aos campos pulmonares periféricos.

Nos casos leves, o ECG é normal, enquanto as estenoses moderadas e graves estão associadas à hipertrofia de VD. Nos pacientes com EP leve a moderada, a radiografia de tórax mostra dimensões cardíacas e vascularização pulmonar normais. Na estenose da valva pulmonar, ocorre dilatação do tronco pulmonar e da artéria pulmonar esquerda, atribuída, em parte, à direção do jato pela estenose e, em parte, à fraqueza intrínseca dos tecidos. Nos casos com obstrução grave, a hipertrofia do VD é, em geral, evidente. A vascularização pulmonar pode estar reduzida na estenose grave, na insuficiência do VD e/ou no *shunt* direito-esquerdo no nível atrial. O ecocardiograma bidimensional demonstra a morfologia da valva pulmonar; o gradiente de pressão na via de saída é quantificado pela ecocardiografia com Doppler **(Fig. 282.4)**.

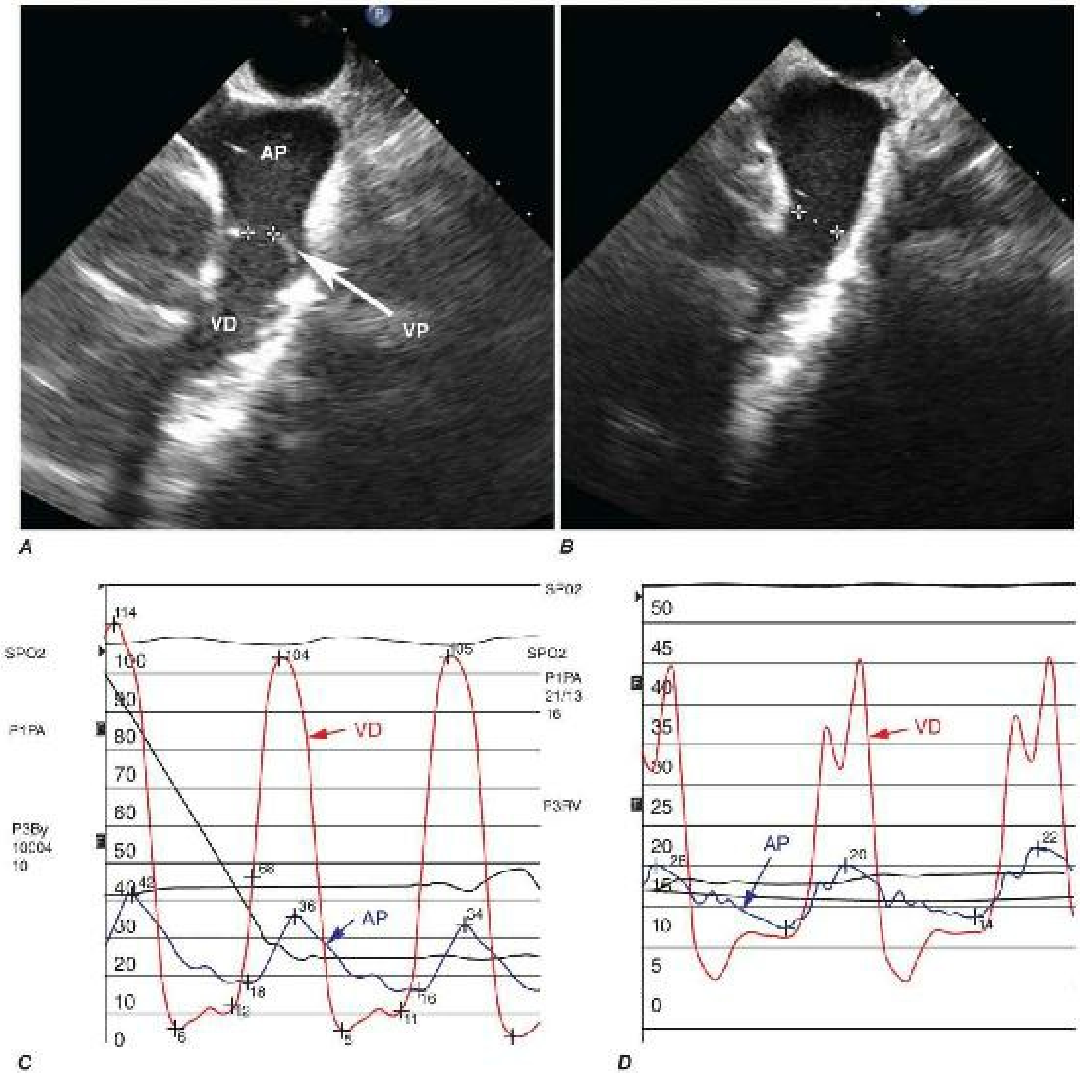

FIGURA 282.4 ***A.*** Ecocardiograma transesofágico de paciente com estenose causada por valva pulmonar (VP) móvel e convexa. A artéria pulmonar (AP) e o ventrículo direito (VD) estão assinalados. ***B.*** Com a valvoplastia com balão, o orifício da valva pulmonar foi ampliado. ***C.*** Traçados simultâneos de pressão VD e AP antes da valvoplastia com balão; o gradiente pico a pico pela valva pulmonar é cerca de 70 mmHg. ***D.*** Após a valvoplastia com balão o gradiente pico a pico foi reduzido para cerca de 25 mmHg.

TRATAMENTO ESTENOSE PULMONAR

A técnica de por cateter de valvoplastia com balão **(Cap. 272)** em geral é efetiva e a cirurgia raramente é necessária. As estenoses múltiplas das artérias pulmonares periféricas são efetivamente tratadas com angioplastia ou *stenting* transcateter.

TETRALOGIA DE FALLOT

Os quatro componentes da tetralogia de Fallot são CIV desalinhada, obstrução da via de saída do VD, aorta cavalgada sobre a CIV e hipertrofia do VD causada pela resposta do VD à pressão aórtica transmitida por meio da grande CIV.

A gravidade da obstrução da via de saída do VD determina o quadro clínico. A gravidade da hipoplasia da via de saída desse ventrículo varia de grau leve a total (atresia pulmonar). A estenose da valva pulmonar, bem como as obstruções supravalvar e periférica da artéria pulmonar, podem coexistir; em casos raros, a artéria pulmonar está ausente em um dos lados (geralmente o esquerdo). Raiz aórtica e aorta descendente localizadas à direita ocorrem em cerca de 25% dos casos.

A relação entre a resistência ao fluxo sanguíneo dos ventrículos para a aorta e para as artérias pulmonares tem papel importante na definição dos quadros clínico e hemodinâmico. Quando a obstrução na via de saída VD é grande, o fluxo sanguíneo pulmonar reduz acentuadamente e um volume significativo de sangue venoso sistêmico dessaturado é desviado da direita para a esquerda por meio da CIV. Os pacientes apresentam cianose e eritrocitose graves e os sintomas, bem como as sequelas da hipoxemia, são marcantes. Em muitos lactentes e crianças a obstrução é branda, mas progressiva.

O ECG revela hipertrofia do VD. O exame radiológico evidencia coração com dimensões normais, em forma de bota (*coeur en sabot*), com VD proeminente e concavidade na região do cone pulmonar. A trama vascular pulmonar em geral está reduzida e a raiz e o botão aórticos podem estar situados à direita. O ecocardiograma demonstra a CIV desalinhada com sobreposição da aorta, assim como o local e a gravidade da EP, que pode ser subpulmonar (fixa ou dinâmica), na própria valva pulmonar ou no tronco principal da artéria pulmonar ou nos seus ramos. A angiografia clássica com contraste é capaz de fornecer detalhes acerca da via de saída do VD, da valva e do anel valvar pulmonar, e do calibre dos ramos principais da artéria pulmonar, assim como de possíveis colaterais aortopulmonares. A arteriografia coronária identifica a anatomia e o curso dessas artérias, as quais podem ser anômalas. A RM e a TC cardíacas complementam o ecocardiograma e fornecem boa parte das informações obtidas com a angiografia, além de informações adicionais sobre a função. A RM é considerada o padrão-ouro clínico para quantificação de volume e função VD, assim como para quantificação da gravidade da insuficiência pulmonar.

TRATAMENTO TETRALOGIA DE FALLOT

Por motivos diversos, poucos pacientes adultos portadores de tetralogia de Fallot apresentam-se sem terem sido submetidos à alguma intervenção cirúrgica prévia. A reoperação nos adultos, na maior parte das vezes, é indicada para tratamento de insuficiência pulmonar ou estenose pulmonar graves. As preocupações acerca da evolução da função ventricular em longo prazo se mantêm. Arritmias ventriculares e atriais ocorrem, respectivamente, em 15 e 25% dos adultos, os quais podem necessitar de tratamento clínico, exame eletrofisiológico e ablação, instalação de desfibrilador, ou intervenção transcateter ou cirúrgica, em geral incluindo substituição da valva pulmonar. A substituição da valva pulmonar transcateter é uma técnica muito usada em pacientes que reúnem os critérios anatômicos. A raiz da aorta apresenta um defeito na camada média; ela comumente está aumentada e associada à insuficiência aórtica. O risco de endocardite persiste a despeito da correção cirúrgica.

TRANSPOSIÇÃO COMPLETA DAS GRANDES ARTÉRIAS

Essa patologia é comumente denominada *dextrotransposição das grandes artérias.* A aorta origina-se à direita e à frente do VD, e a artéria pulmonar emerge à esquerda e em posição posterior do VE, o que resulta em duas circulações separadas em paralelo; para que seja possível manter a vida, é necessário que haja alguma comunicação entre elas após o nascimento. A maioria dos pacientes apresenta comunicação interatrial, 66% apresentam ducto arterioso persistente, e 33% uma CIV associada. A transposição é mais comum no sexo masculino e representa cerca de 10% das cardiopatias cianóticas. A evolução é determinada pelo grau da hipoxemia tecidual, pela capacidade de cada ventrículo de resistir à sobrecarga de trabalho na presença da redução da oxigenação das artérias coronárias, pelo tipo de anomalias cardiovasculares associadas e pelo estado da vascularização pulmonar. Os pacientes não submetidos à paliação cirúrgica geralmente não sobrevivem até a vida adulta. Os resultados em longo prazo daqueles submetidos a cirurgia são, em grande parte, determinados pelo tipo de cirurgia realizada. Em torno da terceira década de vida cerca de 30% dos pacientes tratados com operação de “troca atrial” terão evoluído com redução da função do VD e insuficiência tricúspide progressiva, as quais podem levar à insuficiência cardíaca congestiva. A obstrução vascular pulmonar surge na idade de 1 a 2 anos nos pacientes com grande CIV ou com persistência ampla do ducto arterioso na ausência de obstrução da via de saída do VE.

TRATAMENTO TRANSPOSIÇÃO COMPLETA DAS GRANDES ARTÉRIAS

Nos recém-nascidos, a criação ou dilatação da comunicação interatrial por intervenção cirúrgica ou com cateter-balão ou cateter-lâmina são os procedimentos mais simples para garantir maior mistura intracardíaca dos sangues venosos pulmonar e sistêmico. A anastomose arterial sistêmico-pulmonar pode ser indicada para os pacientes com obstrução grave da via de saída do VE e hipofluxo sanguíneo pulmonar. O reparo intracardíaco pode ser feito com reposicionamento dos canais de retorno venoso (*switch* intra-atrial, ou seja, operação de Mustard ou Senning), de modo que o sangue venoso sistêmico seja dirigido para a valva mitral e, então, para o VE e a artéria pulmonar, enquanto o sangue venoso pulmonar é desviado pela valva tricúspide e pelo VD para a aorta. A taxa de sobrevida pós-cirúrgica em longo prazo é boa, mas ocorrem arritmias (p. ex., *flutter* atrial) ou defeitos na condução (p. ex., doença do nó sinusal) em cerca de 50% dos pacientes em até 30 anos após a cirurgia com *switch* intra-atrial. Disfunção progressiva do VD subaórtico sistêmico, insuficiência tricúspide, arritmias ventriculares ou parada cardíaca e morte súbita tardia são causas de preocupação. Em condições ideais, essa malformação deve ser corrigida na lactância com transposição de ambas as artérias coronárias para a artéria posterior e transecção, contraposição e anastomose da aorta e das artérias pulmonares (cirurgia de *switch* arterial). Para os pacientes que apresentam CIV com necessidade de criação de *bypass* para desvio de obstrução grave da via de saída do VE, a cirurgia corretiva emprega um anteparo ventricular intracardíaco e um conduto artificial extracardíaco para substituir a artéria pulmonar (cirurgia de Rastelli).

VENTRÍCULO ÚNICO

Trata-se de um grupo de lesões complexas, nas quais ambas as valvas atrioventriculares, ou uma valva atrioventricular comum, abrem-se para uma câmara ventricular única. As anomalias associadas são relações posicionais anormais entre as artérias, estenose valvar ou subvalvar pulmonar e estenose subaórtica. A sobrevida até a idade adulta depende da ocorrência de fluxo sanguíneo pulmonar relativamente normal, manutenção de resistência pulmonar normal e função ventricular adequada. As modificações da cirurgia de Fontan em geral são aplicadas a pacientes cuidadosamente selecionados e consistem na criação de uma ou mais vias de comunicação entre as veias sistêmicas e as artérias pulmonares.

ATRESIA TRICÚSPIDE

Essa malformação caracteriza-se por atresia da valva tricúspide, comunicação interatrial e, frequentemente, hipoplasia do VD e da artéria pulmonar ipsolateral. Em geral, o quadro clínico caracteriza-se por cianose grave causada pela mistura obrigatória dos sangues venosos pulmonar e sistêmico no VE. O ECG caracteristicamente mostra aumento do AD, desvio do eixo à esquerda e hipertrofia do VE.

A septostomia atrial e as operações paliativas para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar, em geral por anastomose de uma artéria ou veia sistêmicas à artéria pulmonar, podem possibilitar a sobrevida até a segunda ou terceira décadas de vida.

Em seguida, a conexão atriopulmonar de Fontan ou cavopulmonar total permitem a correção funcional nos pacientes com resistência e pressão arteriais pulmonares normais ou baixas e função VE adequada. Há diversas considerações em longo prazo relativas à circulação de Fontan, incluindo desenvolvimento de arritmias, disfunção hepática progressiva, complicações tromboembólicas e possível necessidade em longo prazo de transplante cardíaco ou de transplante cardíaco e hepático.

ANOMALIA DE EBSTEIN

Essa anomalia é caracterizada por deslocamento inferior da valva tricúspide para dentro do VD, deslocamento este causado por fixação anômala das cúspides valvares cujo tecido é displásico, o que resulta em insuficiência tricúspide. O óstio tricúspide posicionado anormalmente produz "atrialização" da parte do VD situada entre o anel atrioventricular e a origem da valva, em continuidade com a câmara do AD. Em geral, o VD é hipoplásico. Embora as manifestações clínicas sejam variáveis, alguns pacientes procuram auxílio médico porque apresentam (1) cianose progressiva causada pelo *shunt* atrial direito-esquerdo, (2) sintomas relacionados com insuficiência tricúspide e disfunção do VD, ou (3) taquiarritmias atriais paroxísticas com ou sem vias anômalas atrioventriculares (síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW]). Os achados diagnósticos ao ecocardiograma bidimensional incluem relação posicional anormal entre as valvas tricúspide e mitral com deslocamento apical do folheto septal da tricúspide. A insuficiência tricúspide é quantificada no exame com Doppler. As abordagens cirúrgicas são troca da valva tricúspide, quando as cúspides estiverem arqueadas, ou reparo da valva original.

TRANSPOSIÇÃO CONGENITAMENTE CORRIGIDA

As duas alterações anatômicas fundamentais encontradas nessa malformação são transposição da aorta ascendente e do tronco pulmonar com inversão dos ventrículos. Tal disposição faz o sangue venoso sistêmico dessaturado passar do AD para o VE e tronco pulmonar pela valva mitral, enquanto o sangue venoso pulmonar oxigenado circula do átrio esquerdo através da valva tricúspide para o VD e, em seguida, para a aorta. Dessa forma, a circulação fica funcionalmente corrigida. O quadro clínico, a evolução e o prognóstico dos pacientes com transposição congenitamente corrigida dependem da natureza e da gravidade de quaisquer anomalias intracardíacas complicadoras, bem como do desenvolvimento de disfunção do VD subaórtico sistêmico. Disfunção progressiva do VD e insuficiência tricúspide também surgem em cerca de 30% dos pacientes ao redor dos 30 anos. São comuns as anomalias tipo Ebstein da valva atrioventricular tricúspide do lado esquerdo. Podem coexistir CIV ou EP causada por obstrução da via de saída do ventrículo subpulmonar do lado direito (anatomicamente o esquerdo). O bloqueio AV total ocorre a uma taxa de 2 a 10% por década. O diagnóstico da malformação e das lesões associadas pode ser firmado com exame abrangente feito com ecocardiografia bidimensional com Doppler.

POSIÇÕES CARDÍACAS ANÔMALAS

O termo anomalias posicionais refere-se às condições nas quais o ápice cardíaco está localizado no lado direito do tórax (*dextrocardia*) ou na linha média (*mesocardia*), ou nas quais o coração encontra-se em sua posição normal à esquerda do tórax, mas as vísceras estão posicionadas anormalmente (*levocardia isolada*). O conhecimento da posição dos órgãos abdominais e do padrão ramificado dos brônquios principais é importante para a classificação dessas anomalias posicionais. Quando a dextrocardia ocorre sem *situs inversus*, o *situs* visceral é indeterminado; se houver levocardia isolada, o paciente geralmente também apresenta anomalias cardíacas múltiplas e complexas. Por outro lado, a dextrocardia em imagem espelhada costuma ser detectada nos pacientes com *situs inversus totalis*, condição encontrada com maior frequência em indivíduos com coração, nos demais aspectos, normal.

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS MODIFICADAS CIRURGICAMENTE

Em vista dos enormes avanços nas técnicas de cirurgia cardiovascular ocorridos nos últimos 70 anos, muitos pacientes sobreviveram por períodos longos a operações reparadoras ou paliativas, realizadas na lactância e segunda infância, e atingiram a idade adulta. Em geral, o cuidado desses pacientes é um desafio em razão da diversidade de alterações residuais anatômicas, hemodinâmicas e eletrofisiológicas, e das sequelas das cirurgias cardíacas.

A assistência apropriada aos sobreviventes das cirurgias para CPC exige que o médico conheça os detalhes da malformação que estava presente antes da cirurgia; preste atenção meticulosa aos detalhes do procedimento cirúrgico e reconheça os resquícios pós-operatórios (distúrbios corrigidos parcialmente ou deixados sem alterações), as sequelas (distúrbios causados pela cirurgia) e as complicações que possam ter resultado da cirurgia. Exceto pela ligadura do ducto arterioso persistente sem complicações, quase todos os outros reparos cirúrgicos deixam para trás ou causam alguma alteração no coração e na circulação que pode ser trivial ou grave. Dessa forma, mesmo que os resultados sejam considerados bons ou excelentes do ponto de vista clínico, é aconselhável manter o acompanhamento pós-operatório por períodos longos.

As cirurgias cardíacas que envolvem os átrios, como fechamento de CIA, reparo do retorno venoso pulmonar anômalo parcial ou total, ou correções com *switch* venoso para a transposição total das grandes artérias (cirurgias de Mustard ou Senning), podem ser complicados anos depois por disfunção dos nodos sinoatrial ou atrioventricular e/ou por arritmias atriais (especialmente *flutter* atrial). A cirurgia intraventricular também pode ter consequências eletrofisiológicas, como bloqueio atrioventricular total com necessidade de instalação de marca-passo para evitar morte súbita. É possível haver distúrbios valvares depois da cirurgia cardíaca inicial. Um exemplo é a estenose progressiva de uma valva aórtica bicúspide inicialmente não obstruída nos pacientes submetidos a reparo de coarctação aórtica. Essas valvas aórticas também podem ser focos de endocardite infecciosa. Depois do reparo de uma CIA tipo *ostium primum*, a valva mitral fendida pode tornar-se progressivamente insuficiente. Também é possível haver evolução com insuficiência tricúspide progressiva após a cirurgia em pacientes com tetralogia de Fallot, caso a obstrução da via de saída do VD não seja aliviada adequadamente durante a primeira intervenção. Em muitos pacientes com CPC modificadas cirurgicamente, a correção inadequada de uma lesão obstrutiva, ou de uma lesão regurgitante ou de *shunt* residual, pode causar ou acelerar o desenvolvimento dos sinais e sintomas clínicos de disfunção miocárdica. Apesar de reparo hemodinamicamente satisfatório, alguns pacientes com VD subaórtico desenvolvem descompensação do VD e sinais de "insuficiência cardíaca esquerda". Em muitos casos, principalmente naqueles que tenham estado cianóticos por muitos anos antes da cirurgia, o comprometimento preexistente do desempenho ventricular é causado pela malformação original subjacente.

Uma categoria final de problemas pós-operatórios envolve o uso de valvas, remendos ou condutos artificiais no reparo cirúrgico. Os riscos específicos são endocardite infecciosa, trombose e degeneração prematura com calcificação das próteses. Há muitos pacientes nos quais são necessários condutos extracardíacos para corrigir a função circulatória e, com frequência, para transportar sangue do AD ou do VD aos pulmões. Esses condutos podem apresentar obstrução intraluminal e, caso incluam uma valva protética, calcificação e espessamento progressivos. Muitos desses pacientes enfrentam reoperações (cateterismo cardíaco intervencionista ou novo procedimento cirúrgico) uma ou mais vezes em suas vidas. Tais cuidados devem ser prestados em centros especializados em adultos portadores de malformações cardiovasculares congênitas complexas. O efeito de gestações sobre pacientes submetidas a reparo cirúrgico depende dos resultados obtidos com o procedimento, incluindo presença e gravidade de alterações residuais, sequelas ou complicações. A contracepção é um tema importante a ser discutido com essas pacientes. A ligadura tubária deve ser considerada naquelas em que a gravidez esteja estritamente contraindicada.

Profilaxia para endocardite As duas principais causas predisponentes à endocardite são substrato cardiovascular suscetível e fonte de bacteremia. Os perfis clínico e bacteriológico da endocardite infecciosa em pacientes com CPC sofreram alterações com o advento da cirurgia intracardíaca e do uso de próteses. A profilaxia inclui uso de antibióticos e medidas higiênicas. Há necessidade de cuidados meticulosos dos dentes e da pele. Recomenda-se antibioticoterapia profilática em caso de procedimentos odontológicos bacterêmicos ou em caso de instrumentação de sítio infectado à maioria dos pacientes com CPC operada, em particular se tiver sido usado material estranho, como prótese valvar, conduto ou *shunt* cirurgicamente criado. Nos casos em que se tenham usado remendos (*patches*), na ausência de vazamento de alta pressão, ou dispositivos transcateter, em geral recomenda-se profilaxia durante seis meses até que tenha havido endotelização. Normalmente também se recomenda profilaxia aos indivíduos portadores de cardiopatia cianótica não reparada **(Cap. 155)**.

283

Doença da valva aórtica

Patrick T. O’Gara, Joseph Loscalzo

CARGA GLOBAL DA CARDIOPATIA VALVAR

As cardiopatias valvares primárias ficam bem abaixo de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), hipertensão arterial sistêmica, obesidade e diabetes melito, na classificação das principais ameaças à saúde pública. De qualquer forma, representam uma fonte significativa de morbidade e mortalidade. A febre reumática **(Cap. 381)** é a principal causa de doença valvar cardíaca nos países em desenvolvimento e com baixa renda. Estimou-se que sua prevalência varie desde 1 a cada 100.000 crianças em idade escolar, na Costa Rica, até 150 a cada 100.000, na China. As cardiopatias reumáticas respondem por 12 a 65% das internações hospitalares relacionadas com as doenças cardiovasculares e por 2 a 10% nas estatísticas obtidas nas altas hospitalares em alguns países em desenvolvimento. A prevalência e as taxas de mortalidade variam entre comunidades, mesmo dentro de um mesmo país, em função de vida em aglomeração, disponibilidade de recursos médicos e programas amplos de detecção e tratamento de faringite por estreptococos do grupo A. Nas áreas economicamente debilitadas, com clima tropical ou subtropical (particularmente no subcontinente indiano), América Central e Oriente Médio, a doença valvar reumática evolui mais rapidamente do que nas nações desenvolvidas e frequentemente causa sintomas graves em pacientes com menos de 20 anos de idade. Essa aceleração na história natural talvez seja causada por infecções repetidas, produzidas por cepas mais virulentas dos estreptococos reumatogênicos. Cerca de 15 a 20 milhões de indivíduos vivem com cardiopatia reumática em todo o mundo, com prevalência estimada em 300.000 novos casos e 233.000 óbitos por ano, sendo que a taxa de mortalidade mais alta é a do sudeste asiático (cerca de 7,6 por 100.000).

Embora tenha havido relatos recentes de surtos isolados de infecção estreptocócica na América do Norte, nos países com alta renda as valvopatias são predominantemente causadas por processos degenerativos ou inflamatórios que levam a espessamento, calcificação e disfunção valvares. A prevalência de cardiopatia valvar aumenta com idade em ambos os sexos. Os distúrbios valvares que afetam a função cardíaca esquerda acometem até 12 a 13% dos adultos com mais de 75 anos. Nos Estados Unidos EUA, houve 85.000 altas hospitalares com diagnóstico de cardiopatia valvar em 2010, a grande maioria relacionada com procedimentos cirúrgicos para doença valvar cardíaca (envolvendo principalmente as valvas aórtica e mitral).

A incidência de endocardite infecciosa **(Cap. 155)** aumentou com o envelhecimento da população, com a prevalência ampliada de enxertos vasculares e dispositivos intracardíacos, com o surgimento de microrganismos mais virulentos e multirresistentes, bem como com o crescimento epidêmico do diabetes melito. O uso mais restrito de antibioticoterapia profilática desde 2007 até o momento não foi associado a aumento nas taxas de incidência. A endocardite infecciosa tornou-se uma causa relativamente mais frequente de insuficiência valvar aguda.

A doença da valva aórtica bicúspide afeta até 0,5-1,4% da população geral, com incidência de aortopatia associada envolvendo aneurisma da raiz da aorta ou da aorta ascendente ou coarctação. Um número crescente de portadores de cardiopatia congênita sobreviventes a infância tem se apresentado posteriormente com disfunção valvar. Há expectativa de aumento da carga global da doença valvar cardíaca.

Assim como para muitas outras doenças cardíacas crônicas, as disparidades no acesso e na qualidade dos cuidados aos pacientes com doença valvar cardíaca estão bem documentadas. As diferenças nas decisões tomadas e nas evoluções observadas em função de idade, sexo, raça e localização geográfica requerem esforços educacionais em todos os níveis dos profissionais da saúde.

O papel do exame físico na avaliação dos pacientes com doença valvar cardíaca é discutido nos **Capítulos 51e e 267**; do eletrocardiograma (ECG), no **Capítulo 268**; do ecocardiograma e outras técnicas não invasivas de obtenção de imagens, no **Capítulo 270e**; e do cateterismo e angiografia cardíacos, no **Capítulo 272**.

ESTENOSE AÓRTICA

A estenose aórtica (EAo) ocorre em cerca de 25% dos pacientes com doença valvar cardíaca crônica; aproximadamente 80% dos pacientes adultos com EAo sintomática são do sexo masculino.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

(Quadro 283.1.) A EAo em adultos é causada por calcificação degenerativa das cúspides aórticas e ocorre, na maioria das vezes, como consequência de doença congênita (valva aórtica bicúspide), deterioração crônica das cúspides (tricúspide), ou inflamação reumática prévia. Em um estudo patológico realizado em peças retiradas no momento da substituição da valva aórtica para EAo, demonstrou-se que 53% delas eram bicúspides e 4% unicúspides. O processo de deterioração e calcificação da valva aórtica não é passivo, mas tem em comum diversas características da aterosclerose vascular, incluindo disfunção endotelial, acúmulo de lipídeos, ativação de células inflamatórias, liberação de citocinas e sobrerregulação de diversas vias sinalizadoras (**Fig. 283.1**). Por fim, miofibroblastos valvulares sofrem diferenciação em osteoblastos e produzem ativamente proteínas da matriz óssea que permitem o depósito de cristais de hidroxiapatita de cálcio. Os polimorfismos genéticos envolvendo receptor de vitamina D, receptor de estrogênio em mulheres após a menopausa, interleucina 10 e apolipoproteína E4 foram relacionados com o desenvolvimento de EAo calcificada, tendo sido relatada uma forte relação familiar em casos no oeste da França. Vários fatores de risco tradicionais para aterosclerose também foram associados ao desenvolvimento e à evolução da EAo calcificada, incluindo colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína a (Lp[a]), diabetes melito, tabagismo, doença renal crônica e síndrome metabólica. A presença de esclerose valvar aórtica (espessamento focal e calcificação das cúspides não suficientes para causar obstrução) está associada ao aumento de risco de morte cardiovascular e infarto do miocárdio entre indivíduos com mais de 65 anos de idade. Cerca de 30% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentam esclerose de valva aórtica, enquanto 2% evoluem com estenose franca.

QUADRO 283.1 **PRINCIPAIS CAUSAS DE DOENÇA VALVAR AÓRTICA**

Lesão valvar	Etiologias
Estenose aórtica	Congênita (bicúspide, unicúspide)
	Calcificação degenerativa
	Febre reumática
	Radiação
Insuficiência aórtica	Valvar
	Congênita (bicúspide)
	Endocardite
	Febre reumática
	Mixomatosa (prolapso)
	Traumática
	Sífilis
	Espondilite anquilosante
	Doenças da raiz
	Dissecção da aorta
	Degeneração cística da túnica média
	Síndrome de Marfan
	Valva aórtica bicúspide
	Aneurisma familiar não sindrômico
	Aortite
	Hipertensão arterial

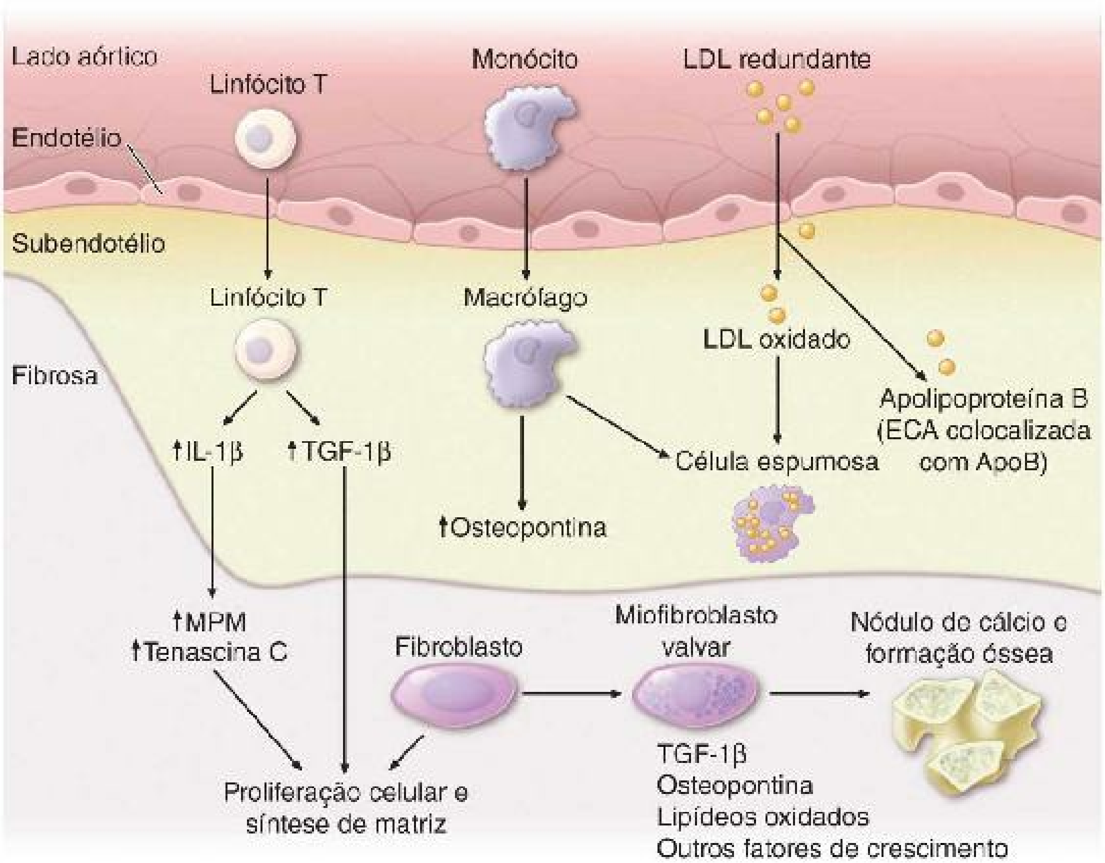
Lado aórtico
Endotélio
Subendotélio
Fibrosa
Linfócito T
Monócito
LDL redundante
Linfócito T
Macrófago
LDL oxidado
Apolipoproteína B
(ECA colocalizada
com ApoB)
↑IL-1β
↑TGF-1β
Célula espumosa
↑Osteopontina
↑MPM
↑Tenascina C
Fibroblasto
Miofibroblasto
valvar
Nódulo de cálcio e
formação óssea
Proliferação celular e
síntese de matriz
TGF-1β
Osteopontina
Lipídeos oxidados
Outros fatores de crescimento

FIGURA 283.1 **Patogênese da estenose aórtica calcificada.** Células inflamatórias atravessam a barreira endotelial e liberam citocinas que atuam sobre fibroblastos e promovem proliferação celular e remodelamento da matriz. A LDL é oxidada, sofre modificações e é englobada por macrófagos removedores (*scavengers*) que se tornam células espumosas. A enzima conversora de angiotensina é colocalizada com ApoB. Um subgrupo de miofibroblastos diferencia-se em um fenótipo de osteoblasto capaz de promover a formação óssea. ApoB, apolipoproteína B; ECA, enzima conversora de angiotensina; IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MPM, metaloproteinase matricial; TGF, fator de crescimento tumoral. *(De RV Freeman, CM Otto: Circulation 111:3316, 2005, com autorização.)*

A *doença reumática das cúspides aórticas* produz fusão das comissuras, resultando, às vezes, em uma valva de aparência bicúspide. Tal condição torna as cúspides mais suscetíveis a traumatismos, levando, finalmente, à fibrose, calcificação e estreitamento. Quando a obstrução ao esvaziamento do ventrículo esquerdo (VE) chega a causar incapacidade grave detectável clinicamente, a valva em geral já é uma massa rígida e calcificada, podendo o diagnóstico etiológico do processo subjacente ser muito difícil ou até impossível mesmo com exames muito cuidadosos. A EAo reumática está quase sempre associada ao envolvimento da valva mitral e à insuficiência aórtica. A irradiação do mediastino também pode resultar em fibrose tardia e calcificação das cúspides com EAo.

DOENÇA DA VALVA AÓRTICA BICÚSPIDE

A valva aórtica bicúspide (VAB) é a malformação congênita cardíaca mais comum e ocorre em 0,5 a 1,4% da população, com uma predominância de 2-4:1 para o sexo masculino. O padrão de herança parece ser autossômico dominante com penetrância incompleta, embora alguns autores tenham questionado um componente ligado ao X sugerido pela prevalência de VAB em pacientes com síndrome de Turner. A prevalência de VAB entre parentes de primeiro grau de um indivíduo portador é de aproximadamente 10%. Não se identificou um defeito genético específico capaz de explicar a maioria dos casos, embora tenha sido descrita uma mutação no gene *NOTCH1* em algumas famílias. Anormalidades no óxido nítrico sintetase endotelial e em NKX2.5 também foram implicadas. Degeneração da lâmina média com formação de aneurisma da aorta ascendente costuma ocorrer entre pacientes com VAB; a coarctação da aorta é encontrada com menor frequência. Os pacientes com VAB apresentam aortas maiores do que pacientes comparáveis com doença valvar aórtica tricúspide. A aortopatia desenvolve-se independentemente da gravidade hemodinâmica da lesão valvar e representa um fator de risco para formação de aneurisma e/ou dissecção. A VAB pode ser componente de uma cardiopatia congênita complexa com ou sem outras lesões cardíacas obstrutivas, como no complexo de Shone.

OUTRAS FORMAS DE OBSTRUÇÃO DA VIA DE SAÍDA VENTRICULAR ESQUERDA

Além da EAo valvar, três outras lesões podem ser responsáveis pela obstrução da via de saída do VE: *miocardiopatia hipertrófica obstrutiva* (**Cap. 287**), *estenose subaórtica fibromuscular/membranosa isolada*, e *EA supravalvar* (**Cap. 282**). É possível diferenciar as causas da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo com base no exame cardiológico e nos achados obtidos com a ecocardiografia com Doppler.

FISIOPATOLOGIA

A obstrução do fluxo de saída do VE produz um gradiente de pressão sistólica entre VE e aorta. Quando uma obstrução intensa é produzida de forma súbita experimentalmente, o VE responde com dilatação e redução do volume sistólico. Entretanto, em alguns pacientes, a obstrução pode estar presente ao nascimento e/ou aumentar gradualmente ao longo de muitos anos, sendo o desempenho sistólico do VE mantido em razão de hipertrofia concêntrica dessa câmara. Inicialmente, tal processo serve como mecanismo adaptativo por reduzir o estresse sistólico do miocárdio a níveis normais, conforme prevê a equação de Laplace ($S = Pr/h$, em que S = estresse sistólico na parede, P =

pressão, *r* = raio e *h* = espessura da parede). É possível manter um grande gradiente de pressão transvalvar aórtico por muitos anos sem redução do débito cardíaco (DC) ou dilatação do VE; porém, por fim, a hipertrofia excessiva deixa de ser adaptativa e a função sistólica do VE se deteriora em razão de descompasso com a pós-carga, com anormalidades na função diastólica e evolução para fibrose irreversível do miocárdio.

Um gradiente médio de pressão sistólica > 40 mmHg com débito cardíaco normal ou uma área efetiva do orifício aórtico cerca de < 1 cm^2 (ou aproximadamente < 0,6 cm^2/m^2 de área da superfície corporal em um adulto de tamanho normal) – isto é, menos que um terço da área normal do orifício – em geral são considerados evidências de obstrução grave da via de saída do VE. A elevação da pressão diastólica final no VE, observada em muitos pacientes com EAo grave e fração de ejeção (FE) preservada, significa redução da complacência de ventrículo hipertrófico. Ainda que o DC durante o repouso fique dentro dos limites normais na maioria dos pacientes com EAo grave, ele raramente aumenta normalmente durante o exercício. A perda na sintonia com a contração atrial vigorosa, como ocorre na fibrilação atrial (FA) ou na dissociação atrioventricular, pode causar progressão rápida dos sintomas. Mais tarde, na evolução da doença, a função contrátil sofre deterioração em razão do excesso de pós-carga, o DC e o gradiente de pressão VE-aorta declinam, e as pressões médias em átrio esquerdo (AE), artéria pulmonar (AP) e ventrículo direito (VD) aumentam. O desempenho VE pode ser ainda mais comprometido quando há doença arterial coronariana (DAC) superposta. O volume sistólico (e consequentemente o DC) também pode estar reduzido em pacientes com hipertrofia significativa e cavidade VE pequena, apesar de FE normal. A EA com baixo fluxo e baixo gradiente (com função sistólica VE reduzida ou normal) representa um desafio tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento.

A hipertrofia do VE causa aumento na demanda miocárdica por oxigênio. Além disso, mesmo na ausência de DAC obstrutiva, o fluxo coronariano é prejudicado a ponto de desencadear isquemia sob condições nas quais haja excesso de demanda. O número relativo (densidade) de capilares se reduz em função da espessura da parede, as forças compressivas aumentam e a elevação na pressão diastólica final no VE reduz a pressão propulsora nas coronárias. O subendocárdio é especialmente suscetível à isquemia causada por esse mecanismo.

SINTOMAS

A EAo raramente tem importância clínica antes que o orifício valvar se reduza, atingindo cerca de 1 cm^2. Mesmo uma EA grave pode existir por muitos anos sem produzir quaisquer sintomas em razão da capacidade de o VE hipertrófico gerar o aumento na pressão intraventricular necessário para manter o volume sistólico normal.

Uma vez que surjam sintomas, há indicação de substituição da valva.

A maioria dos pacientes com EAo pura ou predominante apresenta obstrução que aumenta gradualmente durante anos, mas que não se torna sintomática antes de 60 a 80 anos de idade. Contudo, os pacientes adultos com valva aórtica bicúspide evoluem com disfunção valvar e sintomas significativos uma ou duas décadas mais cedo. Os três sintomas principais são dispneia de esforço, angina de peito e síncope. Com frequência, há história de fadiga progressiva e insidiosa associada à redução gradual das atividades e da tolerância aos esforços. A *dispneia* resulta principalmente de elevação da pressão capilar pulmonar causada por aumento das pressões diastólicas no VE secundário a retardo no relaxamento e redução na complacência do VE. A *angina de peito* geralmente ocorre um pouco mais tarde e reflete o desequilíbrio entre o aumento da demanda miocárdica e a oferta de oxigênio. A DAC pode ou não estar presente, embora seja comum em pacientes com EAo e mais de 65 anos de idade. A *síncope aos esforços* pode ser causada por queda da pressão arterial produzida por vasodilatação nos músculos em atividade e vasoconstrição inadequada nos inativos, na presença de DC fixo, ou por queda súbita no DC causada por arritmia.

Uma vez que o DC em repouso se mantém normal até as fases mais tardias da evolução da doença, sintomas como fadiga intensa, fraqueza, cianose periférica, caquexia, entre outras manifestações clínicas típicas de baixo débito em geral não são evidentes antes que essas fases sejam alcançadas. Os sintomas de insuficiência ventricular esquerda, como ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar, também ocorrem apenas nos estágios mais avançados da doença. Hipertensão pulmonar grave levando à insuficiência do VD e hipertensão venosa sistêmica, hepatomegalia, FA e insuficiência tricúspide (IT) costumam ser achados tardios nos pacientes com EA isolada grave.

Quando coexistem EAo e estenose mitral (EM), a redução no fluxo (DC) induzida pela EM diminui o gradiente de pressão pela valva aórtica e, desse modo, mascara muitas das manifestações clínicas produzidas pela EAo. O gradiente de pressão transaórtico pode aumentar em pacientes com insuficiência aórtica (IAo) concomitante em razão do aumento na velocidade de fluxo pela valva aórtica.

ACHADOS FÍSICOS

O ritmo geralmente é regular até as fases tardias na evolução da doença; a presença de FA sugere a possibilidade de doença da valva mitral associada. A pressão arterial sistêmica em geral encontra-se dentro dos limites normais. Entretanto, nos estágios finais, quando o volume sistólico declina, a pressão sistólica pode cair, assim como a pressão do pulso. O pulso arterial carotídeo sobe lentamente até um pico tardio (*pulsus parvus et tardus*). É possível palpar um frêmito ou “tremor” anacrótico sobre as carótidas, com maior frequência à esquerda. No idoso, o enrijecimento da parede arterial pode mascarar esse importante sinal. Em muitos pacientes, a onda *a* do pulso venoso jugular é acentuada. Isso ocorre em razão da redução na distensibilidade da cavidade VD causada pelo abaulamento do septo interventricular hipertrofiado.

O íctus de VE algumas vezes se encontra deslocado lateralmente nos estágios tardios da doença. Um impulso apical duplo (com B_4 palpável) pode ser percebido, em particular com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Um frêmito sistólico pode estar presente na base do coração em direção ao lado direito do esterno quando o paciente inclina-se para frente ou na incisura supraesternal.

Ausculta Frequentemente é possível auscultar um ruído de ejeção protossistólico em crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de doença da valva aórtica bicúspide. Esse ruído costuma desaparecer quando a valva torna-se calcificada e rígida. À medida que aumenta a gravidade da EAo, a sístole do VE tende a se prolongar, de modo que o ruído de fechamento da valva aórtica deixa de preceder o do fechamento da valva pulmonar. Com isso, os dois componentes tornam-se sincrônicos, ou o ruído de fechamento da valva aórtica pode mesmo suceder o da valva pulmonar, causando o desdobramento paradoxal da B_2 **(Cap. 267)**. O ruído de fechamento da valva aórtica costuma ser mais audível nos pacientes que tenham EAo com valva flexível, e a calcificação tende a diminuir sua intensidade. Com frequência, uma B_4 é audível no ápice, refletindo a presença de hipertrofia do VE e aumento da pressão diastólica final do ventrículo; a B_3 em geral ocorre mais tarde, na evolução, quando há dilatação do VE e a função sistólica do VE está gravemente comprometida.

O sopro da EAo caracteristicamente é de ejeção, (meso)sistólico, iniciando-se logo após a B_1, aumentando de intensidade até atingir seu ápice no meio da fase de ejeção e terminando pouco antes do fechamento da valva aórtica. É grave, com timbre rude e áspero, mais bem auscultado na base do coração, em particular no segundo espaço intercostal direito. Irradia-se para cima, acompanhando o trajeto das carótidas. Às vezes irradia-se para baixo e para o ápice, onde pode ser confundido com o sopro sistólico da insuficiência mitral (efeito de Gallavardin). Em quase todos os pacientes com obstrução grave e DC preservado, o sopro é classificado no mínimo como de grau III/VI. O sopro pode ser relativamente suave e breve nos pacientes com grau leve de obstrução ou naqueles com estenose grave e insuficiência cardíaca e baixo DC, nos quais o volume sistólico e, consequentemente, o gradiente de fluxo transvalvar estão reduzidos.

EXAMES LABORATORIAIS

ECG Na maioria dos pacientes com EAo grave observam-se sinais de hipertrofia do VE. Nos casos avançados, são evidentes a depressão do segmento ST e a inversão da onda T (“sobrecarga” do VE) nas derivações D1 e aVL, bem como nas derivações precordiais esquerdas. Entretanto, não há correlação direta entre os sinais ECG e a gravidade hemodinâmica da obstrução, e a ausência de sinais de hipertrofia do VE no ECG não exclui a possibilidade de haver obstrução grave. Muitos pacientes com EA apresentam hipertensão arterial sistêmica que também contribui para o desenvolvimento de hipertrofia.

Ecocardiograma Os principais achados à ecocardiografia transtorácica (ETT) são espessamento, calcificação e redução na abertura sistólica dos folhetos da valva e hipertrofia do VE. O fechamento excêntrico das cúspides da valva aórtica é característica das valvas bicúspides congênitas. A ecocardiografia transesofágica (ETE) mostra muito bem o orifício obstruído, mas não é um exame rotineiramente necessário para a caracterização precisa da EAo. O gradiente valvar e a área da valva aórtica podem ser estimados com as medições feitas com Doppler das velocidades do fluxo transaórtico. Define-se uma EAo como grave quando a área da valva é < 1 cm^2, moderada quando a área se situa entre 1 e 1,5 cm^2, e leve com área entre 1,5 e 2 cm^2. Por outro lado, a esclerose de valva aórtica é acompanhada por fluxo com velocidade inferior a 2,5 metros/s (gradiente máximo < 25 mmHg). A dilatação e a redução do encurtamento sistólico do VE refletem o comprometimento da função dessa câmara. Tem sido crescente a experiência com o uso de critérios como deformação longitudinal e taxa de deformação para caracterizar precocemente as alterações na função sistólica do VE, bem antes que se possa identificar redução na FE. Com frequência encontram-se descrições dos índices Doppler para déficit funcional diastólico.

A ecocardiografia é útil para identificar outras anormalidades valvares coexistentes, diferenciar a EAo valvar das outras formas de obstrução do fluxo de saída do VE e para medir a raiz aórtica e o segmento proximal da aorta ascendente. Essas medições da aorta são particularmente importantes nos pacientes portadores de doença da valva aórtica bicúspide. A ecocardiografia com estresse por dobutamina é útil para investigar pacientes com EAo e disfunção sistólica grave do VE (baixo fluxo, EAo grave com redução da FE), nos quais a gravidade da EAo com frequência é difícil de ser avaliada. Os pacientes com EAo grave (i.e., área da valva < 1 cm^2) com gradiente médio relativamente baixo (< 40 mmHg) a despeito de FE normal (baixo fluxo, baixo gradiente, EAo grave com FE normal) frequentemente apresentam hipertensão arterial e devem ser envidados esforços para controlar sua pressão arterial sistêmica antes de repetir o ecocardiograma com Doppler. O uso de ecocardiograma com estresse por dobutamina neste cenário está sendo investigado. Nos casos em que permanece a incerteza quanto à gravidade da EAo em pacientes com DC reduzido, a análise quantitativa da quantidade de cálcio na valva aórtica com tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ser útil.

Radiografia do tórax É possível que a radiografia de tórax revele pouco ou nenhum aumento global da área cardíaca durante muitos anos de evolução da doença. Quando há hipertrofia sem dilatação, é possível detectar algum arredondamento do ápice cardíaco no exame em PA e um discreto deslocamento posterior na incidência em perfil. Pode-se observar dilatação da aorta ascendente proximal ao longo da borda cardíaca direita no exame frontal. A calcificação da valva aórtica talvez seja percebida em perfil, mas costuma ser evidente ao exame fluoroscópico ou por meio da ecocardiografia; a ausência de calcificação valvar na fluoroscopia em um adulto sugere *ausência* de EAo grave. Nos estágios mais tardios da doença, à medida que o VE se dilata, surgem evidências radiográficas crescentes de aumento do VE, congestão pulmonar e aumentos do AEo, da AP, bem como das câmaras direitas do coração.

Cateterismo O cateterismo dos lados esquerdo e direito do coração para avaliação invasiva de EAo raramente é realizado, mas pode ser útil quando há discrepâncias entre os achados clínicos e os obtidos com métodos não invasivos. Há preocupações com a possibilidade de que as tentativas para atravessar a valva aórtica a fim de medir as pressões no VE possam levar à embolia cerebral. O cateterismo também é útil para três diferentes categorias de pacientes: (1) *pacientes com doença multivalvar*, nos quais é necessário definir o papel de cada deformidade valvar para auxiliar no planejamento do tratamento cirúrgico; (2) *pacientes jovens e assintomáticos com EAo congênita não calcificada*, a fim de definir a gravidade da obstrução ao fluxo de saída do VE, uma vez que, nesses pacientes, podem ser indicadas cirurgia ou valvoplastia aórtica percutânea com balão (VAPB) se houver EAo grave, mesmo na ausência de sintomas; (3) *pacientes nos quais haja suspeita de que a obstrução do fluxo anterógrado do VE não se dê ao nível da valva aórtica,* mas nas regiões subvalvar ou supravalvar.

A angiografia coronária está indicada para rastreamento de DAC nos pacientes com EAo grave que estejam sendo considerados para cirurgia. Entre pacientes adultos, a incidência de DAC significativa, para a qual há indicação de enxerto de *bypass* a ser realizado junto com a substituição da valva aórtica (SVA), excede 50%.

HISTÓRIA NATURAL

A morte de pacientes com EAo grave ocorre costuma ocorrer entre 70 e 80 anos de idade. Com base em dados obtidos em necropsia de pacientes antes que o tratamento cirúrgico estivesse amplamente disponível, o período médio até a morte após o início dos diversos sintomas da doença foi assim definido: angina de peito, três anos; síncope, três anos; dispneia, dois anos; insuficiência cardíaca congestiva, 1,5 a 2 anos. Além disso, em mais de 80% dos pacientes que morreram com EAo, os sintomas estavam presentes por períodos < 4 anos. Entre os adultos que morreram com EAo valvar, a morte súbita, presumivelmente causada por arritmia, ocorreu em 10 a 20%; entretanto, a maioria das mortes súbitas ocorreu em pacientes previamente sintomáticos. A morte súbita como manifestação inicial de EAo grave é muito rara (< 1% por ano) em pacientes adultos assintomáticos. A EAo calcificada é uma doença progressiva com redução média da área valvar de 0,1 cm^2/ano e aumento anual na velocidade máxima do jato e no gradiente valvar médio de 0,3 m/s e 7 mmHg/ano, respectivamente **(Quadro 283.2)**.

TRATAMENTO ESTENOSE AÓRTICA (FIG. 283.2)

TRATAMENTO CLÍNICO

Nos pacientes com EAo grave (área da valva < 1,0 cm^2), atividades físicas extenuantes e esportes competitivos devem ser evitados mesmo no estágio assintomático da doença. Deve-se ter o cuidado de evitar desidratação e hipovolemia com o objetivo de prevenir redução significativa do DC. Os medicamentos usados para tratamento de hipertensão arterial ou de DAC, como β-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), geralmente são seguros para os pacientes assintomáticos com função sistólica VE preservada. A nitroglicerina pode ser útil para aliviar a angina de peito nos pacientes com DAC. Estudos retrospectivos demonstraram que pacientes com EAo degenerativa calcificada, medicados com inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase ("estatinas"), tiveram progressão mais lenta na calcificação das cúspides e na diminuição da área da valva aórtica, comparando com os que não receberam o fármaco. Contudo, os ensaios prospectivos randomizados com atorvastatina em altas doses ou com a combinação sinvastatina/ezetimiba não demonstraram efeito mensurável sobre os desfechos relacionados com a valva. O uso das estatinas deve continuar a ser determinado levando-se em consideração as prevenções primária e secundária de episódios de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS). Os inibidores da ECA não foram estudados prospectivamente quanto aos desfechos relacionados com a EAo. A profilaxia para endocardite está indicada apenas aos pacientes com EAo que tenham tido episódio anterior de endocardite.

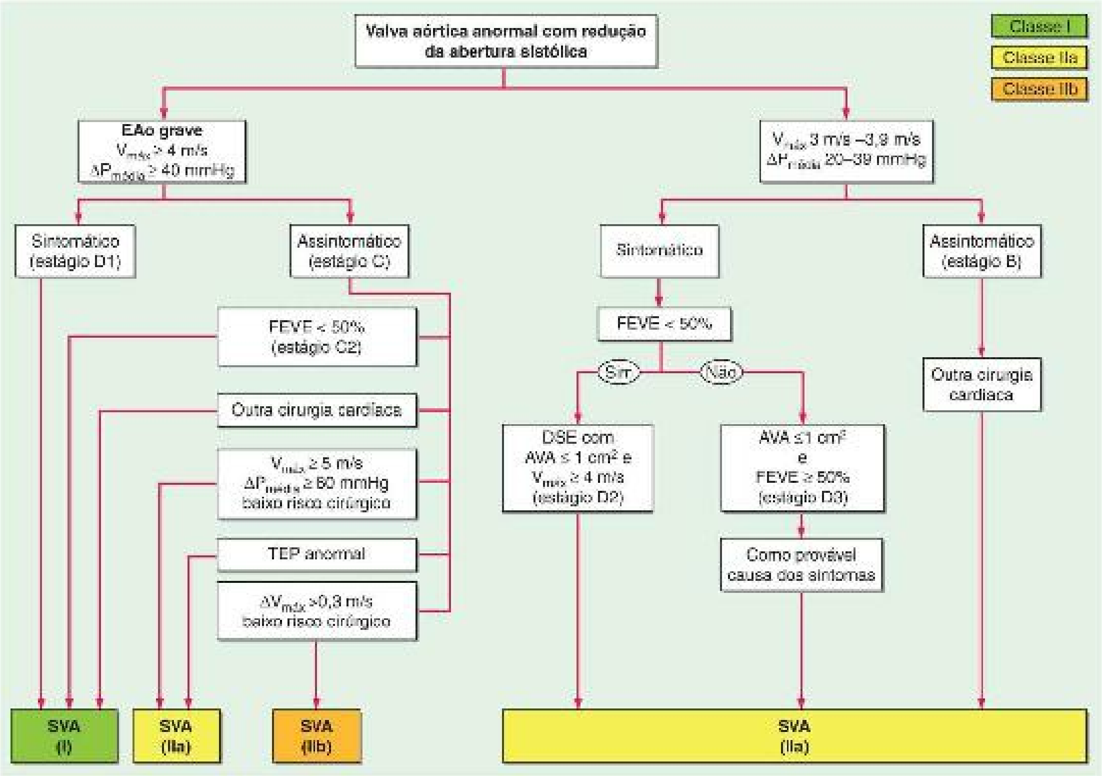
Valva aórtica anormal com redução da abertura sistólica
Classe I
Classe IIa
Classe IIb
EAo grave
$V_{máx} > 4$ m/s
$\Delta P_{média} \geq 40$ mmHg
$V_{máx}$ 3 m/s –3,9 m/s
$\Delta P_{média}$ 20–39 mmHg
Sintomático (estágio D1)
Assintomático (estágio C)
Sintomático
Assintomático (estágio B)
FEVE < 50% (estágio C2)
Outra cirurgia cardíaca
$V_{máx} \geq 5$ m/s
$\Delta P_{média} \geq 60$ mmHg
baixo risco cirúrgico
TEP anormal
$\Delta V_{máx} > 0{,}3$ m/s
baixo risco cirúrgico
FEVE < 50%
Sim
Não
DSE com AVA ≤ 1 cm² e $V_{máx} \geq 4$ m/s (estágio D2)
AVA ≤ 1 cm² e FEVE ≥ 50% (estágio D3)
Como provável causa dos sintomas
Outra cirurgia cardíaca
SVA (I)
SVA (IIa)
SVA (IIb)
SVA (IIa)

FIGURA 283.2 Estratégia para o tratamento dos pacientes com estenose aórtica. A angiografia coronariana pré-operatória deve ser realizada rotineiramente em função de idade, sintomas e fatores de risco coronarianos presentes. O cateterismo cardíaco e a angiografia também poderão ser úteis quando houver discrepância entre achados clínicos e não invasivos. Os pacientes que não reunirem os critérios para indicação de intervenção devem ser monitorados periodicamente com seguimento clínico e ecocardiográfico. As classes designadas referem-se à metodologia do American College of Cardiology/da American Heart Association para as recomendações de tratamento. As recomendações de Classe I são as que devem ser seguidas ou indicadas; as de Classe II são consideradas justificáveis para seguir; as de Classe IIb são as que podem ser consideradas. Os estágios referem-se ao grau de progressão da doença. No estágio A, há fatores de risco presentes para evolução com disfunção valvar; o estágio B refere-se à doença valvar assintomática, leve a moderada e progressiva; a doença no estágio C é grave por natureza, mas clinicamente assintomática; o estágio C1 é caracterizado por pacientes assintomáticos com doença valvar grave, mas função ventricular compensada; o estágio C2 refere-se à doença grave assintomática com descompensação ventricular; o estágio D indica doença valvar grave e sintomática. Com estenose aórtica, o estágio D1 refere-se a pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave e gradiente transvalvar alto (gradiente médio > 40 mmHg); no estágio D2 estão incluídos os pacientes sintomáticos com estenose aórtica grave, baixo fluxo, baixo gradiente e fração de ejeção ventricular esquerda baixa; e o estágio D3 é caracterizado por pacientes sintomáticos com estenose aórtica

grave, baixo fluxo, baixo gradiente e fração de ejeção ventricular esquerda preservada (estenose aórtica paradoxal com baixo fluxo e baixo gradiente). AVA; área da valva aórtica; EAo, estenose aórtica; SVA, substituição da valva aórtica com abordagem cirúrgica ou transcateter; PA, pressão arterial; DSE, ecocardiografia sob estresse com dobutamina; TEP, teste ergométrico padrão; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; $\Delta P_{\text{média}}$, gradiente médio de pressão; $V_{\text{máx}}$, velocidade máxima. *(Adaptada de RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014, com autorização.)*

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os pacientes assintomáticos com EAo calcificada e obstrução grave devem ser acompanhados cuidadosamente para detectar o início dos sintomas e, por meio de ecocardiografias seriadas, buscar evidências de deterioração da função ventricular. A cirurgia está indicada aos pacientes sintomáticos com EAo grave (área valvar < 1 cm^2 ou 0,6 cm^2/m^2 de área da superfície corporal), naqueles com disfunção sistólica ventricular (FE < 50%), assim como naqueles com doença da VAB com aneurisma da raiz da aorta ou da aorta ascendente (maior diâmetro > 5,5 cm). A cirurgia para correção de aneurisma é recomendada em caso de diâmetro menor da aorta (4,5-5,0 cm) nos pacientes com história familiar de catástrofe aórtica e naqueles com maior velocidade de crescimento do aneurisma (> 0,5 cm/ano). Os pacientes assintomáticos com EAo moderada ou grave encaminhados para cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) também devem ser submetidos à SVA. Nos pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca, o risco cirúrgico para SVA (incluindo pacientes com EAo ou IAo) é de aproximadamente 2% **(Quadro 283.2)**, mas aumenta em função de idade e necessidade de revascularização coronária concomitante com enxerto de *bypass*. As indicações para SVA em pacientes assintomáticos foram intensamente debatidas nos últimos cinco anos, na medida em que os resultados cirúrgicos em pacientes selecionados continuaram a melhorar. As indicações relativas para as quais a cirurgia pode ser considerada são resposta anormal no teste ergométrico; progressão rápida da EAo, em especial nos casos em que possa haver dificuldade para acesso rápido aos cuidados médicos; EA muito grave, assim definida por gradiente > 60 mmHg e baixo risco cirúrgico; e hipertrofia VE excessiva na ausência de hipertensão sistêmica. O teste com esforço pode ser realizado com segurança nos pacientes assintomáticos, dos quais até 33% revelarão sinais de disfunção.

QUADRO 283.2 **TAXAS DE MORTALIDADE APÓS CIRURGIA VALVAR**[a]

Operação	Número	Mortalidade cirúrgica não ajustada (%)
SVA (isolada)	14.795	2,3

SVA + BAC	9.158	4,2
SVA + SVM	876	8,8

[a]Os dados referem-se aos dois primeiros trimestres do ano de 2013, durante os quais 1.004 instituições relataram um total de 135.666 procedimentos. Os dados estão disponíveis na Society of Thoracic Surgeons em *http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2013_3rdHarvestExecutiveSummary.pdf*.
Abreviações: BAC, *bypass* em artéria coronária; SVA, substituição da valva aórtica; SVM, substituição da valva mitral.

A cirurgia deve ser realizada assim que surgirem sintomas. Nos pacientes com baixo fluxo, baixo gradiente e EAo grave com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), o risco de mortalidade perioperatória é alto (15 a 20%) e os sinais de miocardiopatia podem persistir mesmo quando a cirurgia é tecnicamente bem-sucedida. A sobrevida pós-operatória mantém correlação com a função pré-operatória do VE. De qualquer forma, em razão de o prognóstico desses pacientes ser ainda pior quando tratados apenas clinicamente, não há muita escolha além de indicar a substituição da valva, sobretudo naqueles em que seja possível identificar uma reserva contrátil à ecocardiografia com estresse por dobutamina (definida por elevação no volume sistólico ≥ 20% após a estimulação com dobutamina). Os pacientes nesse grupo de alto risco cirúrgico podem ser beneficiados com substituição da valva aórtica transcateter (TAVR, ver adiante). O tratamento dos pacientes com EAo grave com baixo fluxo e baixo gradiente e FEVE normal também é difícil. Para pacientes sintomáticos com esse tipo "paradoxal" de EAo com baixo fluxo, os resultados parecem ser melhores com o tratamento cirúrgico em comparação com o clínico, mas há necessidade de mais pesquisa para orientar a tomada de decisões terapêuticas. Nos pacientes em que coexistem EAo grave e DAC, a liberação da estenose associada à revascularização algumas vezes resulta em melhora clínica e hemodinâmica impressionante **(Quadro 283.2)**.

Como muitos pacientes com EAo calcificada são idosos, deve-se dar especial atenção às funções hepática, renal e pulmonar antes de recomendar a SVA. A idade por si só não contraindica a SVA para tratar EAo. A taxa de mortalidade perioperatória depende substancialmente dos estados clínico e hemodinâmico do paciente no pré-operatório. As decisões de tratamento para pacientes com EAo que não tenham baixo risco cirúrgico devem ser tomadas por equipe multidisciplinar em cardiologia composta por cardiologista clínico, cardiologista intervencionista, especialista em imagem cardiológica, cirurgião cardíaco e outros especialistas de acordo com a necessidade, inclusive as ligadas à geriatria. A taxa de sobrevida por 10 anos de pacientes adultos de mais idade submetidos à SVA é de aproximadamente 60%. Cerca de 30% das biopróteses valvares mostram evidências de falência funcional no prazo de 10 anos, necessitando de substituição, e uma porcentagem idêntica de pacientes com prótese mecânica manifesta complicações hemorrágicas significativas como resultado do tratamento com antagonistas da vitamina K (ver adiante). A SVA por homoenxerto geralmente é reservada aos pacientes com endocardite de valva aórtica.

O procedimento de Ross envolve substituição da valva aórtica pela valva pulmonar autóloga seguida por implante de homoenxerto na posição original da valva pulmonar. Sua utilização nos EUA foi consideravelmente reduzida em razão da complexidade técnica do procedimento e da incidência de dilatação pós-operatória tardia da raiz aórtica e colapso do autoenxerto aórtico. Há também baixa incidência de estenose do homoenxerto pulmonar.

VALVOPLASTIA AÓRTICA PERCUTÂNEA POR BALÃO

Essa técnica é preferível à cirurgia em muitas crianças e adultos jovens com EAo congênita não calcificada **(Cap. 282)**. Não costuma ser empregada como tratamento definitivo em adultos com EAo grave calcificada em razão da taxa muito elevada de reestenose (80% no prazo de um ano) e do risco de complicações durante o procedimento, mas tem sido usada com sucesso como "ponte até a cirurgia" nos pacientes com disfunção grave do VE e choque que estejam muito mal para suportar o procedimento cirúrgico. É realizada rotineiramente como parte do procedimento TAVR (ver adiante).

SUBSTITUIÇÃO DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER

A TAVR para tratamento de EAo foi realizada em mais de 50.000 pacientes adultos de alto risco ou com contraindicação de cirurgia em todo o mundo, usando um dos dois sistemas disponíveis: valva expansível por balão e valva autoexpansível, ambas incorporando prótese de pericárdio **(Fig. 283.3)**. Atualmente, mais de 250 centros norte-americanos oferecem esse procedimento. A TAVR é realizada com maior frequência por via transfemoral, embora tenham sido usados outros acessos, como transapical, artérias subclávia ou carótida e aorta ascendente. Procede-se à valvoplastia aórtica com balão sob estimulação marca-passo de VD de alta frequência como etapa inicial para criação de um orifício suficientemente amplo para a prótese. A taxa de sucesso do procedimento é superior a 90%. Entre pacientes de mais idade com EAo grave considerados inoperáveis (i.e., risco cirúrgico proibitivo), as taxas de sobrevida em 1 e 2 anos são significativamente mais altas com TAVR quando comparadas com terapia clínica (incluindo VAPB) **(Fig. 283.4)**. As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos são essencialmente iguais nos pacientes com alto risco cirúrgico tratados com TAVR ou com substituição cirúrgica da VA (SCVA) **(Fig. 283-5)**. A TAVR está associada a risco inicial de AVE e a maior incidência de IAo paravalvar pós-procedimento, um fator de risco de mortalidade nos dois anos seguintes. Observa-se bloqueio cardíaco pós-procedimento a requerer marca-passo permanente com frequência significativamente maior nos casos tratados com valva autoexpansível. As características de desempenho da valva são excelentes. Os resultados globais dessa tecnologia revolucionária têm sido muito favoráveis e permitiram a extensão da substituição da valva aórtica a grupos de pacientes anteriormente considerados de risco alto ou proibitivo para a cirurgia convencional. De qualquer forma, alguns pacientes não são candidatos a esse procedimento porque seu perfil de comorbidades, incluindo a avaliação do grau de fragilidade, torna imprópria sua realização. A equipe de cardiologia sofre um grande desgaste ao tomar decisões dessa natureza. O uso desses dispositivos para tratamento de pacientes com risco cirúrgico intermediário e para aqueles com deterioração estrutural de biopróteses aórtica e mitral ("valva-em-valva"), como alternativa à indicação de nova substituição cirúrgica da valva, está sendo ativamente estudada.

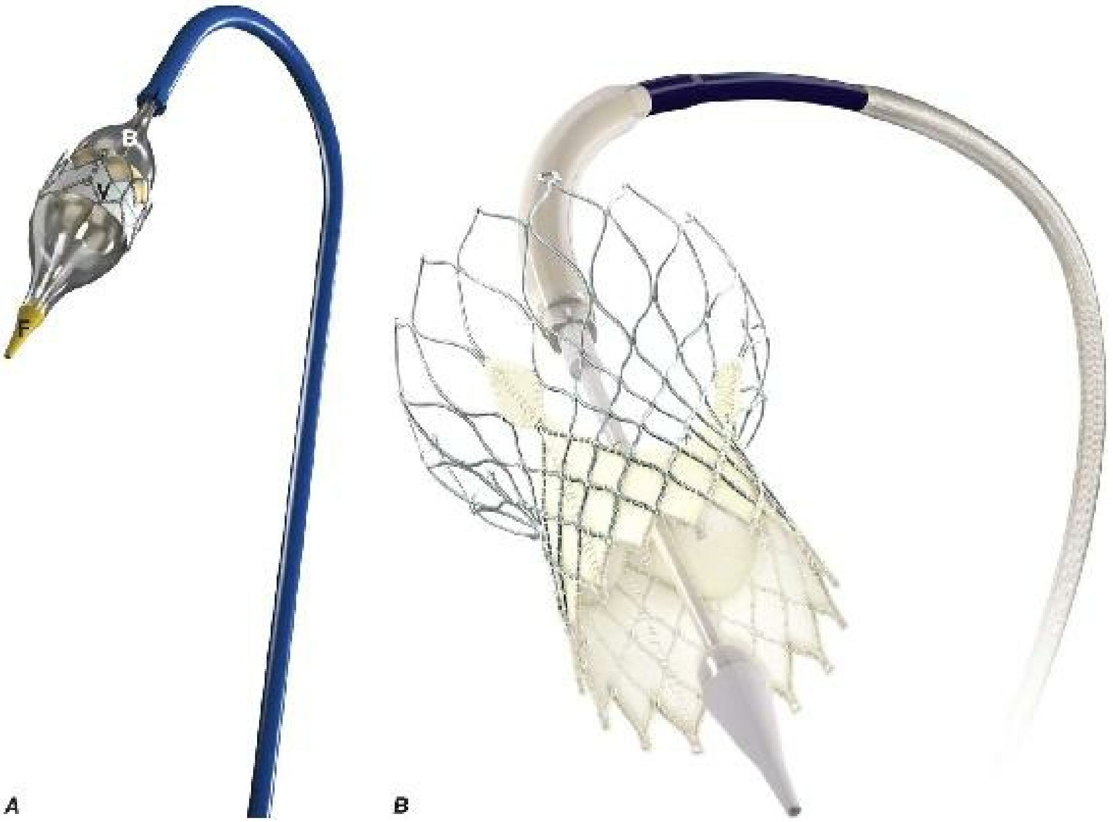

FIGURA 283.3 Balão expansível (***A***) e valva autoexpansível (***B***) para substituição da valva aórtica transcateter (TAVR). B, balão inflado; F, cone frontal; V, valva. *(Parte A, cortesia de Edwards Lifesciences, Irvine, CA; com autorização. NovaFlex+ é uma marca registrada da Edwards Lifesciences Corporation. Parte B, © Medtronic, Inc. 2015. Medtronic CoreValve Transcatheter Aortic Valve. CoreValve é uma marca registrada da Medtronic, Inc.)*

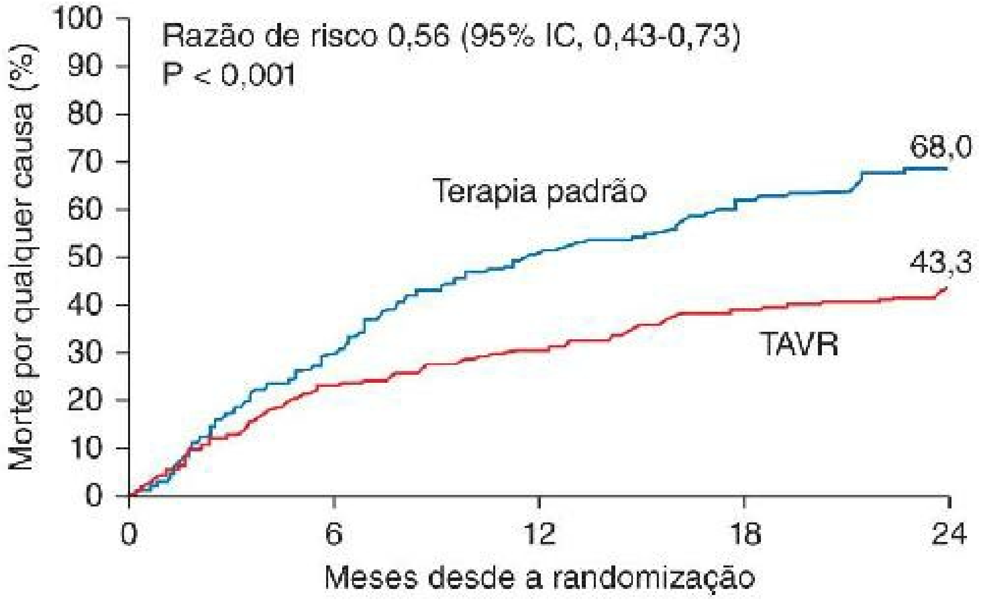

Nº em risco					
TAVR	179	138	124	110	83
Terapia padrão	179	121	85	62	42

FIGURA 283.4 Evolução em vinte e quatro meses após substituição da valva aórtica transcateter (TAVR) em pacientes inoperáveis no ensaio PARTNER I (coorte B). IC, intervalo de confiança. *(Adaptada de RR Makkar et al: N Engl J Med 366:1696, 2012; com autorização.)*

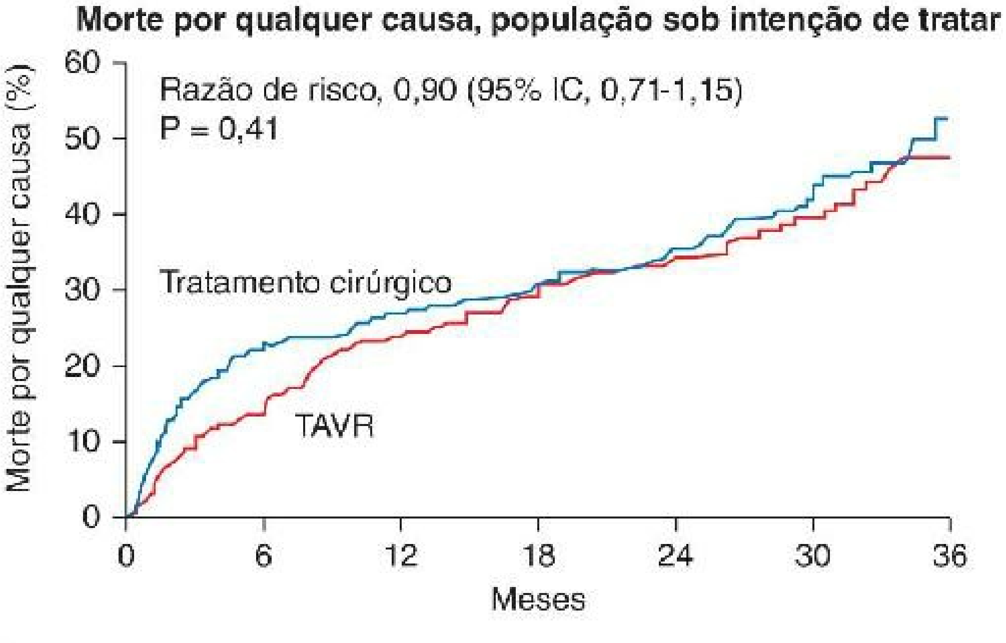

Nº em risco							
TAVR	348	298	260	234	172	70	31
Tratamento cirúrgico	351	252	236	217	165	65	32

FIGURA 283.5 Evolução em trinta e seis meses após substituição da valva aórtica

transcateter (TAVR) em pacientes de alto risco (coorte A) no ensaio PARTNER I. IC, intervalo de confiança. *(Adaptada de SK Kodali et al: New Engl J Med 366:1686, 2012.)*

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

ETIOLOGIA

(Quadro 283.1.) A IAo pode ser causada por doença primária na valva ou lesão na raiz da aorta.

Doença primária valvar A doença reumática resulta em espessamento, deformação e encurtamento das cúspides da valva aórtica, modificações que impedem a adequada abertura durante a sístole e o fechamento durante a diástole. A origem reumática é muito menos comum nos indivíduos com IAo pura que não tenham doença valvar mitral reumática associada. Os pacientes com doença da VAB congênita podem desenvolver IAo predominante e cerca de 20% deles necessitarão de cirurgia de valva aórtica entre 10 e 40 anos de idade. As fenestrações congênitas da valva aórtica às vezes produzem IAo leve. A estenose subaórtica membranosa com frequência leva a espessamento e fibrose das cúspides aórticas com IAo secundária. O prolapso de uma cúspide aórtica, resultando em IAo crônica progressiva, ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com defeito no septo ventricular **(Cap. 282)**, mas também pode ocorrer como fenômeno isolado ou como consequência de degeneração mixomatosa algumas vezes associada a envolvimento das valvas mitral e/ou tricúspide.

A IAo pode resultar de endocardite infecciosa, a qual se desenvolve sobre uma valva previamente afetada por doença reumática, sobre uma valva congenitamente deformada ou sobre uma valva normal, sendo possível que haja perfuração ou erosão de uma ou mais cúspides. As cúspides da valva aórtica podem sofrer fibrose e retração no curso de doenças, como sífilis e espondilite anquilosante, contribuindo para a IAo que, primariamente, decorre de doença associada na raiz da aorta. Embora a ruptura traumática, ou avulsão, de cúspide aórtica seja uma causa rara de IAo aguda, ela é a lesão grave mais frequente nos pacientes que sobrevivem a traumatismos cardíacos fechados. A coexistência de EAo e IAo hemodinamicamente significativas em geral exclui todas as formas mais raras de IAo porque tal combinação ocorre quase exclusivamente em pacientes com a doença de etiologia reumática ou congênita. Nos pacientes com IA decorrente de doença valvar primária, pode ocorrer dilatação secundária do anel, levando a aumento da regurgitação.

Doença primária da raiz da aorta A IAo também pode ser decorrente exclusivamente de dilatação do anel aórtico, ou seja, de doença da raiz da aorta sem envolvimento primário das cúspides valvares; a dilatação do anel aórtico e a separação das cúspides são responsáveis pela IAo **(Cap. 301)**. Degeneração da túnica média da aorta ascendente, que pode ou não estar associada a outras manifestações da síndrome de Marfan; dilatação idiopática da aorta; ectasia anuloaórtica; osteogênese imperfeita e hipertensão arterial grave podem alargar o anel aórtico e causar IAo progressiva. Por vezes, a IAo pode ser causada por dissecção retrógrada envolvendo o anel aórtico. A sífilis e espondilite anquilosante podem afetar os folhetos aórticos, bem como estar associadas à infiltração celular e cicatrização da túnica média da aorta torácica, levando à dilatação dessa artéria, formação de aneurisma e regurgitação grave. Na sífilis da aorta **(Cap. 206)**, uma doença atualmente muito rara, o envolvimento da íntima pode estreitar o orifício coronariano, levando à isquemia miocárdica.

FISIOPATOLOGIA

O volume sistólico total ejetado pelo VE (i.e., a soma do volume efetivamente ejetado para a aorta com o volume de sangue que regurgita para o VE) aumenta nos pacientes com IAo. Naqueles com IAo grave, o volume do fluxo regurgitado pode se igualar ao volume sistólico anterógrado efetivamente ejetado. Ao contrário do que ocorre na insuficiência mitral, na qual uma parte do volume sistólico do VE retorna a um AE com baixa pressão, na IAo todo o volume sistólico é ejetado em uma zona de alta pressão, a aorta. O aumento no volume diastólico final do VE (aumento da pré-carga) é a principal compensação hemodinâmica para a IAo. A dilatação e a hipertrofia excêntrica do VE permitem que essa câmara ejete maior volume sistólico sem que seja necessário aumentar o encurtamento relativo de cada fibra miocárdica. Assim, a IAo grave pode cursar com volume sistólico anterógrado efetivo e FEVE (volume sistólico total [anterógrado mais regurgitado]/volume diastólico final) normais, além de pressão e volume diastólicos finais do VE elevados. Entretanto, segundo a lei de Laplace, a dilatação do VE aumenta a tensão sistólica necessária para desenvolver qualquer nível de pressão sistólica. Então, a IAo crônica é um estado no qual tanto a pré quanto a pós-carga do VE estão aumentadas. Por fim, essas medidas adaptativas tornam-se insuficientes. À medida que a função do VE se deteriora, o volume diastólico final se eleva ainda mais e o volume sistólico anterógrado e a FE declinam. A deterioração da função do VE com frequência precede o aparecimento de sintomas. Na IAo crônica, há espessamento considerável da parede do VE e, nas necropsias, os corações desses pacientes estão entre os maiores encontrados, às vezes chegando a pesar mais de 1.000 g.

O gradiente de pressão reverso da aorta para o VE, que determina o fluxo de sangue regurgitante, cai progressivamente durante a diástole, o que explica a natureza em decrescendo do sopro diastólico. O equilíbrio entre as pressões na aorta e no VE pode ocorrer próximo do final da diástole nos pacientes com IAo crônica grave, em particular quando a frequência cardíaca for baixa. Nos pacientes com IAo aguda grave, o VE não está preparado para a carga de volume regurgitado. A complacência do VE mostra-se normal ou reduzida e as pressões diastólicas no VE aumentam rapidamente, chegando a níveis superiores a 40 mmHg. A pressão do VE pode exceder à do AE quando se aproxima o final da diástole, e tal gradiente de pressão reverso provoca fechamento prematuro da valva mitral.

Nos pacientes com IAo crônica grave, o DC anterógrado efetivo geralmente mostra-se normal ou apenas ligeiramente reduzido em repouso, mas com frequência não aumenta como deveria durante o esforço. A redução da FE é um sinal precoce de disfunção do VE. Nos estágios avançados, pode haver considerável elevação da pressão do AE, da pressão arterial pulmonar, da pressão encunhada da artéria pulmonar e da pressão do VD, além de diminuição do DC anterógrado durante o repouso.

Pode haver *isquemia miocárdica* nos pacientes com IAo porque a demanda do miocárdio por oxigênio aumenta com a dilatação e a hipertrofia do VE, bem como com a elevação da tensão sistólica levando a comprometimento do fluxo sanguíneo coronariano. Uma grande parte do fluxo sanguíneo coronariano ocorre durante a diástole quando a pressão arterial é baixa, reduzindo, assim, a pressão de perfusão das coronárias. Essa combinação de maior demanda e menor suprimento de oxigênio pode levar à isquemia miocárdica, em particular subendocárdica, mesmo na ausência de DAC epicárdica.

ANAMNESE

Aproximadamente 75% dos pacientes com IAo valvar pura ou predominante são do sexo masculino; as mulheres são maioria entre os pacientes com IAo valvar primária com doença mitral reumática associada. Uma história compatível com endocardite infecciosa pode ser relatada por pacientes com envolvimento da valva aórtica de caráter reumático ou congênito, e a infecção muitas vezes precipita ou agrava seriamente os sintomas preexistentes.

Nos pacientes com *IAo aguda grave*, assim como ocorre na endocardite infecciosa, na dissecção aórtica ou em casos de traumatismo, o VE não se dilata o suficiente para manter o volume sistólico, e, dessa maneira, a pressão diastólica do VE aumenta rapidamente com elevações marcantes nas pressões AE e em cunha da artéria pulmonar. O edema pulmonar e/ou o choque cardiogênico podem sobrevir e progredir rapidamente.

A *IAo crônica grave* pode ter um longo período de latência, mantendo-se os pacientes relativamente assintomáticos por até 10 a 15 anos. Entretanto, a percepção desconfortável dos batimentos cardíacos, em especial quando deitado, pode ser uma queixa precoce. A taquicardia sinusal durante esforço ou emoção, ou as extrassístoles podem produzir palpitações desconfortáveis, assim como latejamento na cabeça. Tais queixas podem persistir por muitos anos antes que apareça a dispneia aos esforços, em geral o primeiro sintoma de diminuição da reserva cardíaca. A dispneia é seguida por ortopneia, dispneia paroxística noturna e sudorese excessiva. A dor torácica anginosa pode ocorrer mesmo não havendo DAC nos pacientes com IAo grave, inclusive nos mais jovens. A angina pode ocorrer em repouso ou durante esforço. A angina noturna é, às vezes, um sintoma particularmente problemático, podendo ser acompanhada de sudorese marcante. Os episódios anginosos podem ser prolongados e muitas vezes não respondem satisfatoriamente à nitroglicerina sublingual. Acúmulo sistêmico de líquido, hepatomegalia congestiva e edema maleolar podem surgir tardiamente na evolução da doença.

ACHADOS FÍSICOS

Na IAo crônica grave, é possível observar vibração de todo o corpo e movimento de meneio da cabeça a cada sístole, assim como são facilmente visíveis distensão e colapso abruptos das grandes artérias. O exame deve ser direcionado à detecção dos distúrbios predisponentes à IAo, como valva bicúspide, endocardite, síndrome de Marfan e espondilite anquilosante.

Pulso arterial Pulso em “martelo d’água” com rápida ascensão e colapso abrupto, que acompanha a queda súbita da pressão arterial no final da sístole e na diástole (pulso de Corrigan), bem como pulsações capilares, alternância de rubor e palidez da pele na raiz ungueal, enquanto se aplica pressão sobre a ponta da unha (pulso de Quincke), são típicos da IAo crônica grave. Um ruído “em tiro de pistola” pode ser audível sobre as artérias femorais (sinal de Traube), e um sopro em vaivém (sinal de Duroziez) estará presente se a artéria femoral for levemente comprimida com o estetoscópio.

A pressão de pulso arterial é alargada em razão de elevação da pressão sistólica e redução da diastólica. A medição da pressão diastólica com esfigmomanômetro pode ser problemática, uma vez que os batimentos podem se manter audíveis com o manguito totalmente desinflado. Entretanto, o nível pressórico no momento em que o ruído das batidas se torna abafado (fase IV de Korotkoff) em geral corresponde aproximadamente à verdadeira pressão arterial diastólica. À medida que a doença evolui e a pressão diastólica final do VE aumenta, a pressão diastólica pode até se elevar, uma vez que a pressão diastólica aórtica não pode ser inferior à pressão diastólica final do VE. Pela mesma razão, a IAo aguda grave também pode ser acompanhada por alargamento apenas discreto da pressão de pulso. Tais pacientes invariavelmente são taquicárdicos, já que a frequência cardíaca aumenta na tentativa de preservar o DC.

Palpação Nos pacientes com IAo crônica grave, o *ictus cordis* é amplo e deslocado lateral e inferiormente. A expansão sistólica e a retração diastólica do ápice são evidentes. Um frêmito diastólico pode estar palpável ao longo da borda esternal esquerda nos indivíduos com caixa torácica delgada, e outro, sistólico e proeminente, pode ser percebido na incisura supraesternal, sendo transmitido para cima ao longo das artérias carótidas. Esse frêmito sistólico e seu sopro correspondente não necessariamente implicam a coexistência de EAo. Em alguns pacientes com IAo pura ou EAo e IAo combinadas, o pulso carotídeo é *bisferiens*, ou seja, apresenta duas ondas sistólicas separadas por uma depressão **(ver Fig. 267.2*D*)**.

Ausculta Nos pacientes com IAo grave, o ruído de fechamento da valva aórtica (A_2) costuma estar ausente. Um ruído de ejeção sistólica é audível em pacientes com doença da VAB e, por vezes, é possível identificar uma B_4. O sopro da insuficiência aórtica em geral diastólico, de alta frequência, aspirativo e decrescente, mais bem auscultado no terceiro espaço intercostal ao longo da borda esternal esquerda **(ver Fig. 267.5*B*)**. Nos pacientes com IAo leve, esse sopro é breve, mas, à medida que a gravidade aumenta, geralmente se torna mais intenso e longo, chegando a ser holodiastólico. Quando o sopro é suave, podemos auscultá-lo melhor com o diafragma do estetoscópio, mantendo o paciente sentado, inclinado para a frente e com a respiração suspensa em expiração forçada. Nos pacientes com IAo causada por doença valvar primária, o sopro diastólico costuma ser mais alto ao longo da borda esternal esquerda do que na direita. Entretanto, quando o sopro é mais bem audível ao longo da borda esternal direita, é possível que a IAo seja causada por dilatação aneurismática da raiz da aorta. Os “arrulhos” ou sopros diastólicos musicais sugerem eversão de uma cúspide aórtica vibrando no fluxo regurgitante.

Um sopro mesossistólico de ejeção está presente com frequência na IAo isolada. Geralmente é mais bem auscultado na base do coração e transmitido acompanhando as artérias carótidas. Esse sopro pode ser muito alto sem que haja obstrução aórtica significativa. Um terceiro sopro algumas vezes auscultado nos pacientes com IAo grave é o de *Austin Flint*, um sopro em ruflar meso a telediastólico, suave e de baixa frequência. Ele provavelmente é produzido pelo deslocamento diastólico do folheto anterior da valva mitral pelo fluxo de regurgitação aórtica e não está associado à obstrução hemodinamicamente significativa. Os fenômenos auscultatórios da IAo são intensificados por esforço isométrico vigoroso e sustentado (aperto de mão – *handgrip*) que aumenta a resistência vascular sistêmica.

Na IA aguda grave, a elevação da pressão diastólica final do VE pode levar a fechamento prematuro da valva mitral, atenuação da B_1, pressão de pulso não muito alargada e sopro protodiastólico suave e curto de regurgitação aórtica.

EXAMES LABORATORIAIS

ECG Nos pacientes com IA crônica grave, estão presentes os sinais ECG de hipertrofia ventricular esquerda **(Cap. 268)**. Além disso, tais pacientes frequentemente apresentam depressão do segmento ST e inversão da onda T nas derivações D_1, aVL, V_5 e V_6 (“sobrecarga de VE”). Desvio do eixo elétrico para a esquerda e/ou prolongamento do QRS denotam acometimento miocárdico difuso, em geral associado à fibrose, implicando prognóstico reservado.

Ecocardiograma Na IAo crônica há aumento de VE e a função sistólica mantém-se normal ou acima do normal até que ocorra redução da contratilidade do miocárdio, o que é assinalado por redução na FE ou aumento no volume sistólico final. Um achado característico é uma vibração de alta frequência da cúspide mitral anterior produzida durante a diástole pelo impacto do jato regurgitante. A ecocardiografia também é útil para determinar a causa da IAo por meio de detecção de dilatação do anel e da raiz aórticos e dissecção aórtica **(ver Fig. 270e.5)** ou de doença primária das cúspides. Na IAo grave, a extensão do jato central, avaliado por aquisição de imagem com Doppler e fluxo colorido, excede em 65% a do fluxo de saída do VE, o volume regurgitante é ≥ 60 mL/batimento, a fração regurgitante é ≥ 50%, e observa-se fluxo reverso diastólico no segmento proximal da aorta torácica descendente. O perfil do Doppler de ondas contínuas do jato da IAo revela período de desaceleração menor em pacientes com IAo aguda grave em razão do rápido aumento na pressão diastólica do VE. A vigilância com ecocardiografias transtorácicas forma a base do seguimento longitudinal desses pacientes com o objetivo de detectar precocemente alterações nas dimensões e/ou funções do VE. Para os pacientes em que a ecocardiografia transtorácica (ETT) seja limitada em razão de insuficiência das janelas acústicas ou em que a avaliação semiquantitativa da função VE ou da gravidade da regurgitação se mostre inadequada, pode-se indicar imageamento com ressonância magnética (RM) cardíaca. Essa modalidade permite avaliações precisas de tamanho e contorno aórticos. O ecocardiografia transesofágica (ETE) também proporciona avaliações anatômicas detalhadas de valva, raiz e segmentos da aorta.

Radiografia do tórax Na IAo crônica grave, o ápice encontra-se deslocado para baixo e para a esquerda na incidência frontal. Na incidência oblíqua anterior esquerda e no perfil, o VE se projeta posteriormente, aproximando-se da coluna vertebral. Quando a IAo é causada por doença primária da raiz aórtica, é possível observar dilatação aneurismática e, nesses casos, a artéria pode preencher todo o espaço retroesternal na incidência em perfil. Ecocardiografia, RM cardíaca e angiotomografia do tórax são mais sensíveis que radiografia do tórax para detecção de aumento da raiz da aorta ou da aorta ascendente.

Cateterismo cardíaco e arteriografia Quando necessário, o cateterismo cardíaco direito e esquerdo com aortografia contrastada é capaz de confirmar a magnitude da regurgitação e o estado da função do VE. A angiografia coronária deve ser realizada rotineiramente, antes da cirurgia, nos pacientes que tiverem indicação.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA AGUDA (FIG. 283.6)

Os pacientes com insuficiência aórtica aguda grave podem responder bem a diuréticos e vasodilatadores intravenosos (como o nitroprussiato de sódio), mas a estabilização obtida geralmente é de curta duração, devendo a cirurgia ser realizada com urgência. O balão intra-aórtico de contrapulsação é contraindicado. Aconselha-se evitar também o uso de β-bloqueadores para não diminuir ainda mais o DC nem a frequência cardíaca, o que daria mais tempo para o enchimento diastólico do VE. A cirurgia é o tratamento de escolha e em geral deve ser realizada nas 24 horas seguintes ao diagnóstico.

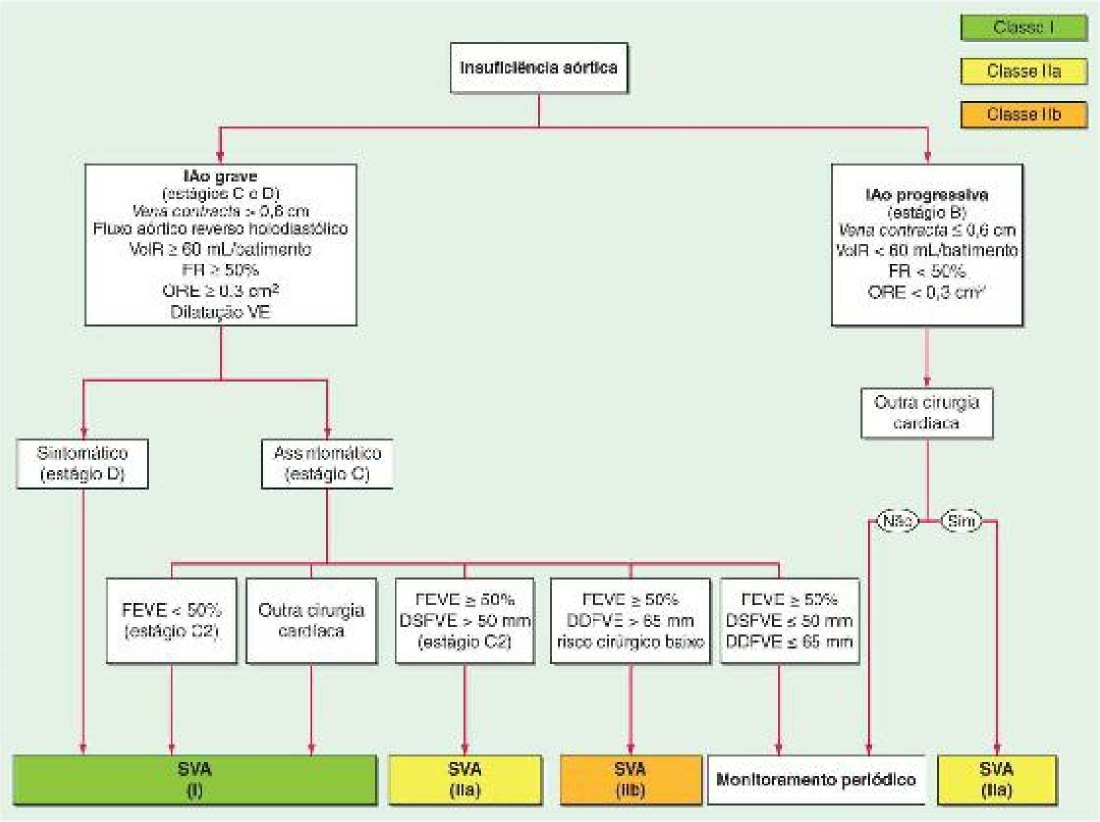
Classe I
Classe IIa
Classe IIb
Insuficiência aórtica
IAo grave
(estágios C e D)
Vena contracta > 0,6 cm
Fluxo aórtico reverso holodiastólico
VolR ≥ 60 mL/batimento
FR ≥ 50%
ORE ≥ 0,3 cm²
Dilatação VE
IAo progressiva
(estágio B)
Vena contracta ≤ 0,6 cm
VolR < 60 mL/batimento
FR < 50%
ORE < 0,3 cm²
Outra cirurgia cardíaca
Sintomático
(estágio D)
Assintomático
(estágio C)
Não
Sim
FEVE < 50%
(estágio C2)
Outra cirurgia cardíaca
FEVE ≥ 50%
DSFVE > 50 mm
(estágio C2)
FEVE ≥ 50%
DDFVE > 65 mm
risco cirúrgico baixo
FEVE ≥ 50%
DSFVE ≤ 50 mm
DDFVE ≤ 65 mm
SVA
(I)
SVA
(IIa)
SVA
(IIb)
Monitoramento periódico
SVA
(IIa)

FIGURA 283.6 Condução dos pacientes com insuficiência aórtica. Para explicações sobre as recomendações para o tratamento (Classes I, IIa e IIb) e estágios da doença (B, C1, C2, D), ver a legenda da **Figura 283.2**. A angiografia coronariana pré-operatória deve ser realizada rotineiramente em função de idade, sintomas e fatores de risco coronarianos presentes. O cateterismo cardíaco e a angiografia também poderão ser

úteis quando houver discrepância entre achados clínicos e não invasivos. Os pacientes que não reúnam os critérios para indicação de intervenção devem ser monitorados periodicamente com seguimento clínico e ecocardiográfico. DDFVE, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; DSFVE, dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; FR, fração regurgitante; IAo, insuficiência aórtica; ORE, orifício regurgitante efetivo; SVA, substituição da valva aórtica (em alguns pacientes o reparo da valva pode ser suficiente); VE, ventricular esquerdo; VolR, volume regurgitante. *(Adaptada de RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014, com autorização.)*

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA CRÔNICA

Os sintomas iniciais, como dispneia e intolerância aos esforços, respondem ao tratamento com diuréticos; os vasodilatadores (inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos ou hidralazina) também podem ser úteis. A cirurgia pode ser realizada em um cenário mais controlado. O uso de vasodilatadores com o objetivo de estender a fase compensada da IAo crônica grave e retardar o surgimento dos sintomas ou o desenvolvimento de disfunção do VE é mais controverso e está menos bem estabelecido. A pressão arterial deve ser mantida sob controle (meta < 140 mmHg) nos pacientes com IAo crônica e, nesses casos, os vasodilatadores são uma excelente primeira escolha como agentes anti-hipertensivos. Muitas vezes é difícil obter controle adequado da pressão em razão do aumento no volume sistólico que acompanha a IAo grave. As arritmias cardíacas e as infecções sistêmicas são pouco toleradas pelos pacientes com IAo grave, devendo ser tratadas de maneira rápida e intensiva. Apesar de a nitroglicerina e os nitratos de ação prolongada não serem tão eficazes no controle da dor anginosa nesses pacientes quanto naqueles com cardiopatia isquêmica, considera-se que há indicação para uma prova terapêutica. Os pacientes com aortite sifilítica devem receber um ciclo completo de tratamento com penicilina (**Cap. 206**). Os β-bloqueadores e o bloqueador do receptor da angiotensina, losartana, podem ser úteis para reduzir a velocidade de dilatação da raiz aórtica nos pacientes jovens portadores da síndrome de Marfan ou com dilatação da raiz aórtica. Os relatos iniciais acerca da eficácia da losartana em pacientes com síndrome de Marfan levou a seu uso em outras populações de pacientes, incluindo aqueles com doença da valva aórtica bicúspide e aortopatia. Anteriormente julgava-se que o uso de β-bloqueadores em pacientes com IAo valvar estaria relativamente contraindicado, tendo em vista a possibilidade de que a redução na frequência cardíaca ampliaria o período de regurgitação diastólica. Contudo, trabalhos mais recentes sugeriram que os β-bloqueadores produziriam benefícios funcionais aos pacientes com IAo crônica. Os β-bloqueadores algumas vezes melhoram a redução da pressão arterial em pacientes portadores de IAo crônica e hipertensão arterial. Os pacientes com IAo grave, em particular aqueles com aortopatia associada, devem evitar exercícios isométricos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Na decisão quanto ao melhor momento para a indicação do tratamento cirúrgico, dois pontos devem ser considerados: (1) os pacientes com IAo crônica grave geralmente não se tornam sintomáticos até *depois* do estabelecimento da disfunção miocárdica, e (2) quando retardada demasiadamente (assim definida como > 1 ano a partir do surgimento dos sintomas ou da disfunção do VE), a cirurgia frequentemente não restaura a função normal do VE. Assim, nos pacientes com IAo crônica grave, é necessário proceder a acompanhamento clínico cuidadoso, realizando avaliações não invasivas por meio de ecocardiografias com intervalos de aproximadamente 6 a 12 meses para que a cirurgia seja realizada no momento certo, isto é, *após* o estabelecimento da disfunção miocárdica, mas *antes* do aparecimento de sintomas graves. Os testes com esforço podem ser úteis para avaliar mais objetivamente a tolerância aos exercícios. A cirurgia poderá ser adiada enquanto o paciente estiver assintomático e com a função normal do VE, sem dilatação grave da câmara.

A SVA está indicada para tratamento de IAo grave nos pacientes sintomáticos independentemente da função do VE. Em geral, a cirurgia deve ser indicada aos pacientes assintomáticos com IAo grave que tenham disfunção progressiva do VE, assim definida como FEVE < 50%, diâmetro sistólico final do VE > 50 mm ou volume diastólico final do VE > 65 mm. Nos indivíduos com estatura menor, devem ser considerados limiares também menores para as dimensões mencionadas. Os pacientes com IAo grave sem indicação cirúrgica devem ser acompanhados clinicamente e com exames ecocardiográficos a cada 6 a 12 meses.

As opções cirúrgicas para o tratamento da valva aórtica e da doença da raiz aórtica aumentaram muito ao longo da última década. A SVA por prótese mecânica ou biológica adequada é geralmente necessária nos pacientes com IAo reumática e em muitos casos com outras etiologias de insuficiência. O reparo cirúrgico primário é possível nos raros casos de endocardite infecciosa em que tenha havido perfuração de uma cúspide ou nos pacientes que tenham sofrido ruptura da cúspide na inserção com a raiz da aorta em razão de traumatismo torácico. Quando a IAo advém de dilatação aneurismática da raiz ou da aorta ascendente, e não de doença primária da valva, pode ser possível diminuir ou eliminar a regurgitação por meio do estreitamento do anel ou da excisão de parte da raiz da aorta sem substituição da valva. A reconstrução eletiva da raiz da aorta com manutenção da valva geralmente envolve o reimplante da valva em um enxerto torneado com religação dos óstios coronários à lateral do enxerto e deve ser realizada em centros especializados em cirurgia cardíaca (Fig. 283.7). A ressuspensão dos folhetos da valva aórtica nativa é possível em cerca de 50% dos pacientes com IAo aguda em cenário de dissecção aórtico do tipo A. Em outras situações, entretanto, a insuficiência pode ser efetivamente eliminada apenas com a substituição da valva aórtica, do segmento aórtico dilatado ou aneurismático responsável pela regurgitação e implante de enxerto composto de valva-conduto. Esse procedimento formidável implica risco maior do que a substituição isolada da valva.

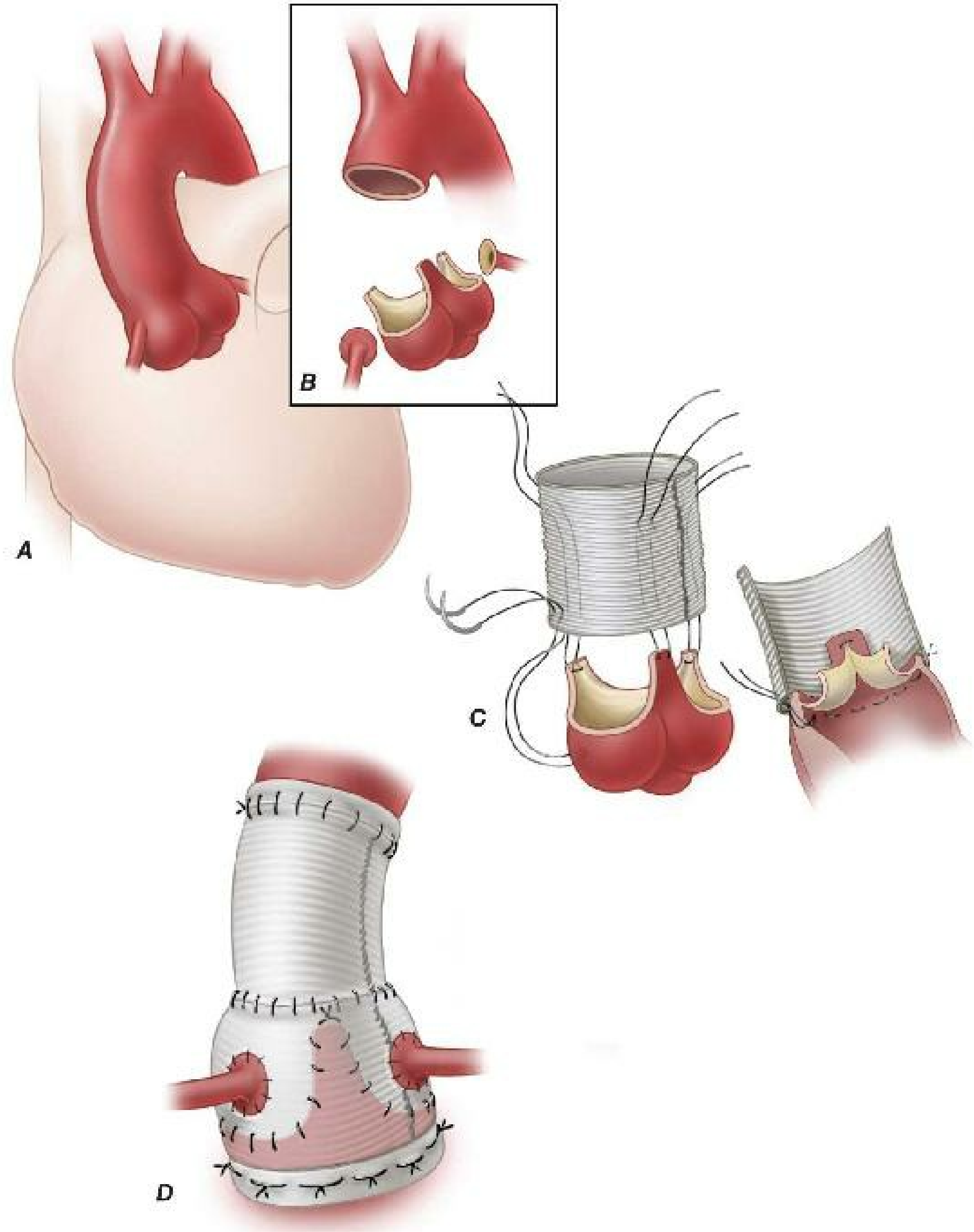

FIGURA 283.7 **Reconstrução da raiz da aorta com preservação da valva** (técnica de David). *(De P Steltzer et al [eds]: Valvular Heart Disease: A Companion to*

Braunwald's Heart Disease, 3rd ed, Fig 12-27, p. 200.)

Assim como nos pacientes com outras anormalidades valvares, tanto o risco cirúrgico quanto a mortalidade tardia são, em grande parte, dependentes do estágio da doença e da função do miocárdio quando da operação. A taxa de mortalidade total para a SVA isolada (realizada para EAo e/ou IAo) é de aproximadamente 2% **(Quadro 283.2)**. Entretanto, os pacientes com IAo, cardiomegalia considerável e disfunção do VE por longo tempo apresentam taxa de mortalidade operatória em torno de 10% e tardia de aproximadamente 5% ao ano em razão de insuficiência do VE, a despeito de a cirurgia ter sido tecnicamente satisfatória. Ainda assim, diante do prognóstico muito reservado para os pacientes com tratamento clínico, mesmo aqueles com insuficiência sistólica do VE devem ser considerados para tratamento cirúrgico.

Os pacientes com IAo aguda grave requerem tratamento cirúrgico imediato, o qual pode salvar sua vida.

284

Doença da valva mitral

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

O papel do exame físico na avaliação dos pacientes com doença valvar cardíaca também é considerado nos **Capítulos 51e e 267**; do eletrocardiograma (ECG), no **Capítulo 268**; do ecocardiograma e de outros exames de imagem não invasivos, no **Capítulo 270e**; e do cateterismo e da angiografia do coração, no **Capítulo 272**.

ESTENOSE MITRAL

ETIOLOGIA E PATOLOGIA

A febre reumática é a principal causa da estenose mitral (EM) **(Quadro 284.1)**. Outras etiologias menos comuns para a obstrução de saída do fluxo de entrada no ventrículo esquerdo são estenose valvar mitral congênita, *cor triatriatum*, calcificação do anel mitral com extensão para as cúspides, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, mixoma do átrio esquerdo e endocardite infecciosa com grandes vegetações. A EM pura ou predominante ocorre em cerca de 40% dos pacientes com cardiopatia reumática e história prévia de febre reumática **(Cap. 381)**. Em outros pacientes com doença cardíaca reumática, graus menores de EM podem ser acompanhados por insuficiência mitral (IM) e doença da valva aórtica. Com a redução na incidência da febre reumática aguda, sobretudo nos países de clima temperado e nos desenvolvidos, observou-se queda considerável na incidência de EM ao longo das últimas décadas. Porém, ela continua a ser um grande problema de saúde pública nas nações em desenvolvimento, em especial nas de climas tropical e subtropical.

Na EM reumática, a inflamação crônica causa espessamento difuso dos folhetos da valva com formação de tecido fibroso e/ou depósitos de cálcio. As comissuras se fundem, as cordas tendíneas se unem e encurtam, as cúspides valvares tornam-se rígidas, e tais mudanças levam ao estreitamento do ápice da valva afunilada ("em boca de peixe"). Embora a agressão inicial à valva mitral seja de caráter reumático, as alterações subsequentes podem ser agravadas por um processo inespecífico resultante do traumatismo à valva em razão de alteração nos padrões de fluxo. A calcificação da valva mitral estenótica imobiliza suas cúspides e estreita ainda mais o orifício. A formação de trombos e a embolia arterial podem se originar na própria valva calcificada, porém, nos pacientes com fibrilação atrial (FA), os trombos surgem com maior frequência no átrio esquerdo (AE) dilatado, em particular a partir do apêndice atrial esquerdo.

QUADRO 284.1 PRINCIPAIS CAUSAS DE DOENÇA VALVAR MITRAL

Lesão valvar	Etiologias
Estenose mitral	Febre reumática Congênitas Calcificação grave do anel mitral LES, AR

Insuficiência mitral	Aguda
	  Endocardite
	  Ruptura do músculo papilar (pós-IM)
	  Traumatismos
	  Ruptura das cordas tendíneas/instabilidade das cúspides (PVM, EI)
	Crônica
	  Mixomatosa (PVM)
	  Febre reumática
	  Endocardite (cicatrizada)
	  Calcificação do anel mitral
	  Congênita (fenda, canal AV)
	  MCHO com SAM
	  Isquêmica (remodelamento do VE)
	  Miocardiopatia dilatada
	  Irradiação

Abreviações: AR, artrite reumatoide; AV, atrioventricular; EI, endocardite infecciosa; IM, infarto do miocárdio; LES, lúpus eritematoso sistêmico; MCHO, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; PVM, prolapso de valva mitral; SAM, movimento anterior sistólico; VE, ventrículo esquerdo.

FISIOPATOLOGIA

Nos adultos sadios, o orifício da valva mitral possui uma área de 4 a 6 cm^2. Na presença de obstrução significativa, ou seja, quando o orifício tem sua área reduzida a menos de aproximadamente 2 cm^2, o sangue flui do AE para o ventrículo esquerdo (VE) apenas quando propulsionado por um gradiente de pressão atrioventricular muito elevado, o padrão hemodinâmico da EM. Quando a abertura da valva mitral se reduz a menos de 1,5 cm^2, situação referida como estenose mitral "grave", é necessário um gradiente de aproximadamente 25 mmHg no AE para manter um débito cardíaco (DC) normal. A elevação da pressão venosa pulmonar e da pressão de oclusão na artéria pulmonar (AP) reduz a complacência do pulmão, contribuindo para a dispneia de esforço. As primeiras crises de dispneia são desencadeadas por situações clínicas que aumentem o fluxo sanguíneo através do orifício da valva mitral, resultando em elevação adicional da pressão no AE (ver adiante).

Para avaliar o comprometimento hemodinâmico produzido pela obstrução, devem-se medir o gradiente de pressão transvalvar e a taxa de fluxo sanguíneo **(Cap. 272)**. Este último depende não apenas do DC, mas também da frequência cardíaca. O aumento da frequência cardíaca encurta a diástole proporcionalmente mais do que a sístole e diminui o tempo disponível para que o fluxo de sangue atravesse a valva mitral. Por isso, seja qual for o nível de DC, a taquicardia, incluindo aquela associada à FA com frequência acelerada, aumenta o gradiente de pressão transvalvar e eleva ainda mais a pressão no AE. As mesmas considerações se aplicam à fisiopatologia da estenose tricúspide.

A pressão diastólica no VE e a fração de ejeção (FE) são normais na EM isolada. Na EM com ritmo sinusal, a elevação da pressão no AE e da pressão de oclusão na AP determinam um padrão de contração atrial intensa (onda *a*) e declínio gradual da pressão após a onda *v* e a abertura da valva mitral (deflexão *y*). Na EM grave, e sempre que a resistência vascular pulmonar aumenta de maneira significativa, a pressão arterial pulmonar (PAP) mantém-se elevada em repouso e aumenta ainda mais durante o exercício, muitas vezes causando elevação secundária da pressão diastólica final e volume ventriculares direitos (VD).

Débito cardíaco Nos pacientes com EM grave (orifício da valva mitral entre 1 e 1,5 cm^2), o DC é normal ou próximo do normal durante o repouso, mas aumenta menos do que deveria durante o esforço. Nos pacientes com EM muito grave (área valvar < 1 cm^2), em particular quando a resistência vascular pulmonar está muito elevada, o DC encontra-se abaixo do normal durante o repouso e pode não aumentar ou mesmo decair durante a atividade física.

Hipertensão pulmonar As características clínicas e hemodinâmicas da EM são muito influenciadas pelo nível da PAP. A hipertensão pulmonar é causada por: (1) transmissão retrógrada passiva da pressão elevada no AE; (2) constrição arteriolar pulmonar (a assim chamada “segunda estenose”), que, presume-se, seja desencadeada por hipertensão no AE e venosa pulmonar (hipertensão pulmonar reativa); (3) edema intersticial na parede dos pequenos vasos pulmonares; e (4) alterações estruturais obstrutivas no leito vascular pulmonar, no estágio final da doença. A hipertensão pulmonar grave causa aumento do VD e insuficiência tricúspide (IT) e regurgitação pulmonar secundárias, bem como insuficiência cardíaca direita.

SINTOMAS

Nos países de clima temperado, o período latente entre a cardite reumática inicial (nos casos cada vez mais raros em que se obtém história compatível) e o aparecimento dos sintomas decorrentes de EM costuma ser de duas décadas; a maioria dos pacientes começa a manifestar incapacidade na quarta década de vida. Estudos realizados antes do desenvolvimento da técnica de valvotomia mitral revelaram que, uma vez que um paciente com EM apresentasse sintomas graves, a doença evoluiria inexoravelmente até a morte no período de 2 a 5 anos.

Nos pacientes cujo orifício mitral seja suficientemente amplo para permitir um fluxo sanguíneo normal com aumentos leves na pressão do AE, elevações acentuadas dessa pressão, acarretando dispneia e tosse, podem ser desencadeadas por esforço intenso, excitação, febre, anemia intensa, FA paroxística e outras taquicardias, relação sexual, gravidez e tireotoxicose. À medida que a EM evolui, graus menores de esforço passam a desencadear dispneia, e o paciente torna-se limitado nas suas atividades cotidianas, surgindo ortopneia e dispneia paroxística noturna. O desenvolvimento de FA persistente com frequência marca uma nova etapa na evolução do paciente, em geral associada à aceleração na velocidade de progressão dos sintomas. A *hemoptise* **(Cap. 48)** resulta da ruptura das conexões venosas brônquicas secundárias à hipertensão pulmonar. Ocorre com maior frequência nos pacientes com elevação da pressão no AE sem aumento significativo na resistência vascular pulmonar, e raramente é fatal. A *embolia pulmonar recorrente* **(Cap. 300)**, às vezes acompanhada de infarto, é uma causa relevante de morbidade e mortalidade nos estágios tardios do curso da EM. As *infecções pulmonares*, isto é, bronquite, broncopneumonia e pneumonia lobar, comumente complicam os casos não tratados de EM, em especial durante os meses de inverno.

Alterações pulmonares Além das alterações já mencionadas no leito vascular pulmonar, o espessamento fibroso das paredes dos alvéolos e capilares pulmonares é comum na EM. A capacidade vital, capacidade pulmonar total, capacidade inspiratória máxima e captação de oxigênio por unidade de ventilação ficam reduzidas **(Cap. 306e)**. A complacência pulmonar decai à medida que a pressão capilar pulmonar aumenta durante o exercício.

Trombos e êmbolos Nos pacientes com EM, *trombos* podem se formar no AE, principalmente dentro dos apêndices atriais aumentados. A embolização sistêmica, com incidência de 10 a 20%, ocorre com maior frequência nos pacientes com FA, nos pacientes > 65 anos de idade e naqueles com baixo DC. Contudo, a embolia sistêmica pode ser o quadro de apresentação da doença nos pacientes com EM leve antes assintomáticos.

ACHADOS FÍSICOS

(Ver também Caps. 51e e 267.)

Inspeção e palpação Nos pacientes com EM grave, pode haver rubor malar com fácies aflita e cianótica. Naqueles com ritmo sinusal e hipertensão pulmonar grave, ou com estenose tricúspide (ET) associada, o pulso venoso jugular revela ondas *a* proeminentes causadas pela vigorosa sístole atrial direita. A pressão arterial sistêmica em geral mostra-se normal ou ligeiramente baixa. A palpação de um impulso do VD na borda esternal esquerda significa que há aumento dessa câmara. Raramente palpa-se um frêmito diastólico no ápice cardíaco com estando o paciente em decúbito lateral esquerdo.

Ausculta A primeira bulha (B_1) é em geral hiperfonética nos estágios iniciais da doença e um pouco retardada. O componente pulmonar da segunda bulha (P_2) com frequência mostra-se acentuado com o aumento da pressão AP, e os dois componentes da segunda bulha (B_2) se apresentam desdobrados. O estalido de abertura (EA) da valva mitral é mais bem auscultado durante a expiração, sobre a ponta do coração ou em posição imediatamente medial a ele. Esse ruído geralmente sucede o som de fechamento da valva aórtica (A_2) com intervalo entre 0,05 e 0,12 segundos. O intervalo de tempo entre A_2 e EA varia inversamente à gravidade da EM. O EA é seguido por um sopro grave, o ruflar diastólico, idealmente audível na ponta com o paciente em decúbito lateral esquerdo **(ver Fig. 267.5)**; acentua-se com exercícios leves (p. ex., alguns exercícios abdominais rápidos) realizados imediatamente antes da ausculta. Nos pacientes com DC preservado, a duração do sopro geralmente está relacionada com a gravidade da estenose. Naqueles com ritmo sinusal, o sopro reaparece ou se intensifica durante a sístole atrial (acentuação pré-sistólica). Sopros sistólicos de grau leve, I ou II/VI, com frequência são audíveis no ápice ou ao longo da borda esternal esquerda em pacientes com EM pura e não necessariamente significam a presença de IM. Os pacientes com EM e insuficiência do VD podem apresentar hepatomegalia, edema maleolar, ascite e derrame pleural, em particular na cavidade pleural direita.

Lesões associadas Na hipertensão pulmonar grave, é possível auscultar um sopro holossistólico ao longo da borda esternal esquerda produzido por IT funcional. Esse sopro costuma ser acentuado durante a inspiração e diminui durante a expiração forçada (sinal de Carvallo). Quando o DC está significativamente reduzido na EM, os achados típicos da ausculta, incluindo o ruflar diastólico, talvez não sejam detectados (EM silenciosa), mas podem reaparecer quando o paciente é compensado. O sopro de *Graham Steell* da insuficiência pulmonar (IP), um sopro diastólico de alta frequência, em decrescendo, audível ao longo da borda esternal esquerda, resulta da dilatação do anel da valva pulmonar e ocorre em pacientes com doença valvar mitral e hipertensão pulmonar grave. Esse sopro pode ser indistinguível daquele mais comum produzido por insuficiência aórtica (IAo), embora aumente de intensidade com a inspiração e seja acompanhado por P_2 hiperfonética e com frequência seja palpável.

EXAMES LABORATORIAIS

ECG Na EM com ritmo sinusal, a onda P em geral sugere aumento do AE **(ver Fig. 268.8)**. Quando houver hipertensão pulmonar grave ou quando a ET complicar a EM, produzindo aumento do átrio direito (AD), a onda P poderá estar elevada e apiculada na derivação II e positiva na derivação V_1. O complexo QRS geralmente é normal. Entretanto, nos casos com hipertensão pulmonar grave, frequentemente há desvio do eixo para a direita e hipertrofia do VD.

Ecocardiograma **(Ver também Cap. 270e.)** A ecocardiografia transtorácica (ETT) com Doppler espectral e fluxo em cores fornece informações essenciais, como mensuração da velocidade de influxo mitral durante as fases inicial (onda E) e tardia (onda A em pacientes com ritmo sinusal) do enchimento diastólico, estimativas acerca dos gradientes transvalvares médio e máximo, assim como da área do orifício mitral, determinação de presença e gravidade de IM associada, extensão da calcificação e do grau de restrição das cúspides, grau de distorção do aparato subvalvar e adequação anatômica para a indicação de valvotomia mitral percutânea por cateter-balão (valvotomia mitral percutânea com balão [VMPB]; ver adiante). Além disso, a ETT permite avaliar as funções de VE e VD e as dimensões das câmaras, estimar a PAP com base na velocidade do jato de regurgitação tricúspide, além de fornecer indicações sobre presença e gravidade de quaisquer lesões valvares associadas, como estenose e/ou insuficiência aórticas. A ecocardiografia transesofágica (ETE) produz imagens de melhor qualidade, devendo ser usada quando a ETT for insuficiente para orientar as decisões de conduta. A ETE está especialmente indicada quando houver necessidade de afastar a presença de trombo no AE antes da realização de VMPB. A ETT com exercício para interrogar o gradiente diastólico mitral médio e a pressão AP pode ser muito útil para avaliar os pacientes com EM quando houver discrepância entre os achados clínicos e a hemodinâmica em repouso.

Radiografia do tórax As alterações mais precoces são retificação da borda esquerda superior da silhueta cardíaca, proeminência do tronco das APs, dilatação das veias pulmonares do lobo superior e deslocamento posterior do esôfago em razão de aumento do AE. As linhas B de Kerley são imagens finas, densas, opacas e horizontais que se destacam nos campos pulmonares médios e inferiores e resultam da distensão dos septos interlobares e dos vasos linfáticos com edema quando a pressão média do AE em repouso excede cerca de 20 mmHg.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Assim como na EM, a IM significativa pode cursar com sopro diastólico proeminente, audível na ponta e causado por aumento do fluxo anterógrado transmitral. Mas, nos pacientes com IM isolada, esse sopro ocorre um pouco mais tarde na diástole do que naqueles com EM, havendo, ainda, evidências de aumento do VE. EA e hiperfonese de P_2 estão ausentes, e a B_1 é hipofonética ou ausente. Um sopro apical holossistólico com intensidade de graus III/VI, bem como a presença de terceira bulha, sugerem IM significativa. De modo semelhante, o sopro mesodiastólico apical associado à IAo (*sopro de Austin Flint*) talvez seja confundido com o da EM, mas o diagnóstico diferencial pode ser feito, uma vez que não há intensificação pré-sistólica e ocorre atenuação com a administração de nitrito de amila ou outros vasodilatadores arteriais. A ET, que raramente ocorre na ausência de EM, pode mascarar muitos dos componentes clínicos da EM ou ser clinicamente silenciosa; quando presente, o sopro diastólico da ET aumenta com a inspiração e o descenso *Y* no pulso venoso jugular fica retardado.

A *comunicação interatrial* (CIA) **(Cap. 282)** pode ser confundida com a EM; em ambas com frequência há evidências clínicas, ECG e radiográficas de aumento do VD, além da acentuação da vasculatura pulmonar. Entretanto, a inexistência de aumento do AE e a ausência das linhas B de Kerley, além da confirmação do desdobramento fixo da $B_{2,}$ com sopro mesossistólico grau II ou III na parte média ou superior da borda esternal esquerda, são sinais que favorecem o diagnóstico de comunicação interatrial em detrimento da EM. A CIA com grande *shunt* esquerdo-direito pode causar ET em razão do aumento do fluxo diastólico.

O *mixoma do átrio esquerdo* **(Cap. 289e)** pode obstruir o esvaziamento dessa câmara, causando dispneia, sopro diastólico e alterações hemodinâmicas que lembram as da EM. Entretanto, os pacientes com mixoma do AE costumam apresentar sinais sugestivos de doença sistêmica, como perda de peso, febre, anemia, embolia sistêmica e elevação das concentrações séricas de imunoglobulina G (IgG) e interleucina 6 (IL-6). Os achados à ausculta podem variar, de forma evidente, em função da posição do corpo. O diagnóstico é confirmado com a visualização de massa ecogênica típica no AE à ETT.

CATETERISMO CARDÍACO

O cateterismo das câmaras direitas e esquerdas pode ser útil quando houver discrepância entre achados clínicos e não invasivos, incluindo aqueles obtidos com ETE e ecocardiograma com esforço, quando apropriado. O cateterismo é útil para avaliar a existência de lesões associadas, como estenose aórtica (EAo) e IAo. O cateterismo e a angiografia coronariana em geral são desnecessários para auxiliar na tomada de decisão sobre procedimento cirúrgico em pacientes com menos de 65 anos, com achados típicos de obstrução mitral grave ao exame físico e à ETT. Nos homens com mais de 40 anos, nas mulheres com mais de 45 anos e nos indivíduos mais jovens com fatores de risco para doença arterial coronariana, em especial naqueles com exames de esforço não invasivos positivos para isquemia miocárdica, é aconselhável a realização da angiografia das coronárias pré-operatória para identificar os pacientes com obstrução coronariana crítica que devem receber uma ponte durante o procedimento cirúrgico. A angiotomografia computadorizada das coronárias (angioTCC) **(Cap. 270e)** atualmente é usada para rastreamento pré-operatório da presença de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com doença valvar cardíaca e baixa probabilidade pré-teste de DAC. O cateterismo com ventriculografia esquerda pode ser útil em pacientes que tenham sido submetidos à VMPB ou à cirurgia prévia de valva mitral para EM e que tenham evoluído novamente com sintomas limitantes, principalmente se restarem dúvidas sobre a gravidade da lesão valvar após exame não invasivo.

TRATAMENTO ESTENOSE MITRAL

(Fig. 284.1.) A profilaxia com penicilina para infecção por estreptococos β-hemolítico do grupo A **(Cap. 381)** para prevenção secundária de febre reumática é importante para pacientes em risco com EM reumática. As recomendações para profilaxia de endocardite são semelhantes às de outras lesões valvares e restritas aos pacientes com alto risco de complicações por infecção, incluindo aqueles com história de endocardite. Nos pacientes sintomáticos, em geral há alguma melhora com restrição da ingestão de sal e utilização de doses baixas de diuréticos por via oral. Os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (p. ex., verapamil ou diltiazem) e os glicosídeos digitálicos são úteis para reduzir a frequência ventricular nos pacientes com FA. Recomenda-se uso por tempo indeterminado de varfarina, com meta de razão normalizada internacional (INR) de 2 a 3 para os pacientes com EM que apresentem FA ou que tenham histórico de tromboembolismo. Já o uso rotineiro de varfarina nos pacientes com ritmo sinusal e aumento do AE (dimensão máxima ≥ 5,5 cm), com ou sem ecocontraste espontâneo, é mais controverso. Os novos anticoagulantes orais não estão aprovados para uso em pacientes com doença valvar cardíaca importante.

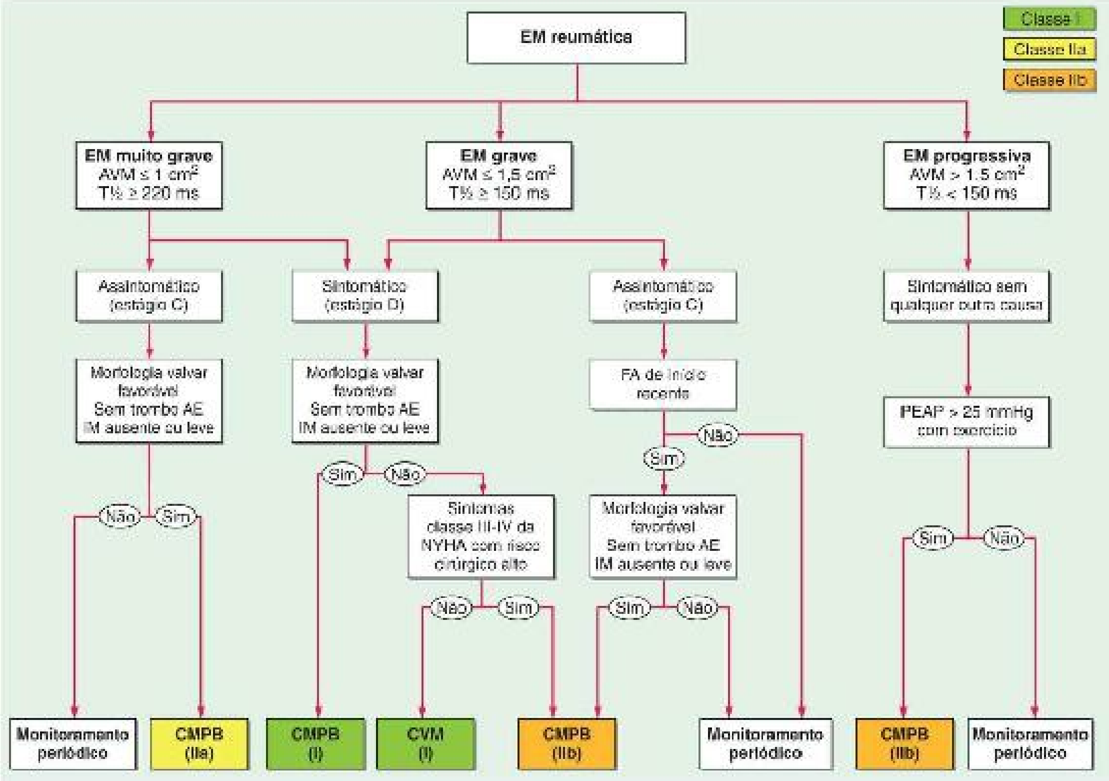
EM reumática
Classe I
Classe IIa
Classe IIb
EM muito grave
AVM ≤ 1 cm²
T½ ≥ 220 ms
EM grave
AVM ≤ 1,5 cm²
T½ ≥ 150 ms
EM progressiva
AVM > 1,5 cm²
T½ < 150 ms
Assintomático (estágio C)
Sintomático (estágio D)
Assintomático (estágio C)
Sintomático sem qualquer outra causa
Morfologia valvar favorável
Sem trombo AE
IM ausente ou leve
Morfologia valvar favorável
Sem trombo AE
IM ausente ou leve
FA de início recente
PEAP > 25 mmHg com exercício
Não
Sim
Sim
Não
Sintomas classe III-IV da NYHA com risco cirúrgico alto
Não
Sim
Morfologia valvar favorável
Sem trombo AE
IM ausente ou leve
Sim
Não
Não
Sim
Sim
Não
Monitoramento periódico
CMPB (IIa)
CMPB (I)
CVM (I)
CMPB (IIb)
Monitoramento periódico
CMPB (IIb)
Monitoramento periódico

FIGURA 284.1 Tratamento da estenose mitral reumática. Para a explanação das recomendações de tratamento (Classes I, IIa, IIb) e dos estágios das doença (C, D), consulte a legenda da Figura 283.2. A angiografia coronariana pré-operatória deve ser realizada rotineiramente em função de idade, sintomas e fatores de risco coronarianos presentes. O cateterismo cardíaco e a angiografia também poderão ser úteis quando houver discrepância entre achados clínicos e achados não invasivos. AE, atrial esquerdo; AVM, área da valva mitral; CMPB, comissurotomia mitral percutânea com balão; CVM, cirurgia da valva mitral (reparo ou substituição); EM, estenose mitral; FA, fibrilação atrial; IM, insuficiência mitral; NYHA, New York Heart Association; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar; T ½, pressão de meio tempo. *(Adaptada de RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014, com autorização.)*

Se a FA for relativamente recente em paciente cuja EM não seja grave o suficiente para indicar VMPB ou comissurotomia, haverá indicação de reversão ao ritmo sinusal por meio de fármacos ou de cardioversão elétrica. Em geral, a cardioversão deve ser tentada após um mínimo de três semanas consecutivas de tratamento anticoagulante para a obtenção de INR terapêutico. Se houver indicação para cardioversão urgente, deverá ser administrada heparina intravenosa e realizado uma ETE antes do procedimento a fim de excluir a presença de trombo no AE. A conversão ao ritmo sinusal raramente é bem-sucedida ou mantida nos pacientes com EM grave, em particular naqueles em que o AE se encontre especialmente aumentado ou nos quais a FA esteja instalada há mais de um ano.

VALVOTOMIA MITRAL

A menos que haja alguma contraindicação, a valvotomia mitral está indicada nos pacientes sintomáticos com EM isolada grave cujo orifício efetivo (área da valva) seja menor do que aproximadamente 1 cm^2/m^2 da superfície corporal ou < 1,5 cm^2 em adultos de tamanho normal. A valvotomia mitral pode ser realizada por meio de duas técnicas: VMPB e valvotomia cirúrgica. Na VMPB **(Figs. 284.2 e 284.3)**, um cateter é introduzido até o AE após punção transeptal e um balão simples é posicionado e insuflado no orifício valvar. Os pacientes ideais para essa técnica são aqueles com cúspides relativamente flexíveis e pouca ou nenhuma calcificação comissural. Além disso, as estruturas subvalvares não devem ter sofrido fibrose ou espessamento significativos, nem deve haver trombo no AE. Os resultados em curto e longo prazos desse procedimento, nos pacientes com características apropriadas, são semelhantes aos da valvotomia cirúrgica, porém com menores taxas de morbidade e de mortalidade periprocedimento. A sobrevivência sem intercorrências nos pacientes mais jovens (< 45 anos) com valvas flexíveis é excelente, com taxas que atingem 80 a 90% em 3 a 7 anos. Assim, a VMPB tornou-se o procedimento a ser escolhido nesses pacientes – quando puder ser realizada por cirurgião habilitado em um centro com grande volume de casos tratados.

A ETT ajuda a identificar os pacientes adequados à técnica percutânea, e a ETE é realizada rotineiramente no momento do procedimento para excluir a presença de trombo no AE e para avaliar o grau de IM no momento do procedimento programado. Desenvolveu-se um “eco escore” para orientar na tomada de decisão. O escore considera grau de espessamento, calcificação e mobilidade dos folhetos, além da extensão do espessamento subvalvar. Um escore baixo prediz maior probabilidade de VMPB bem-sucedida.

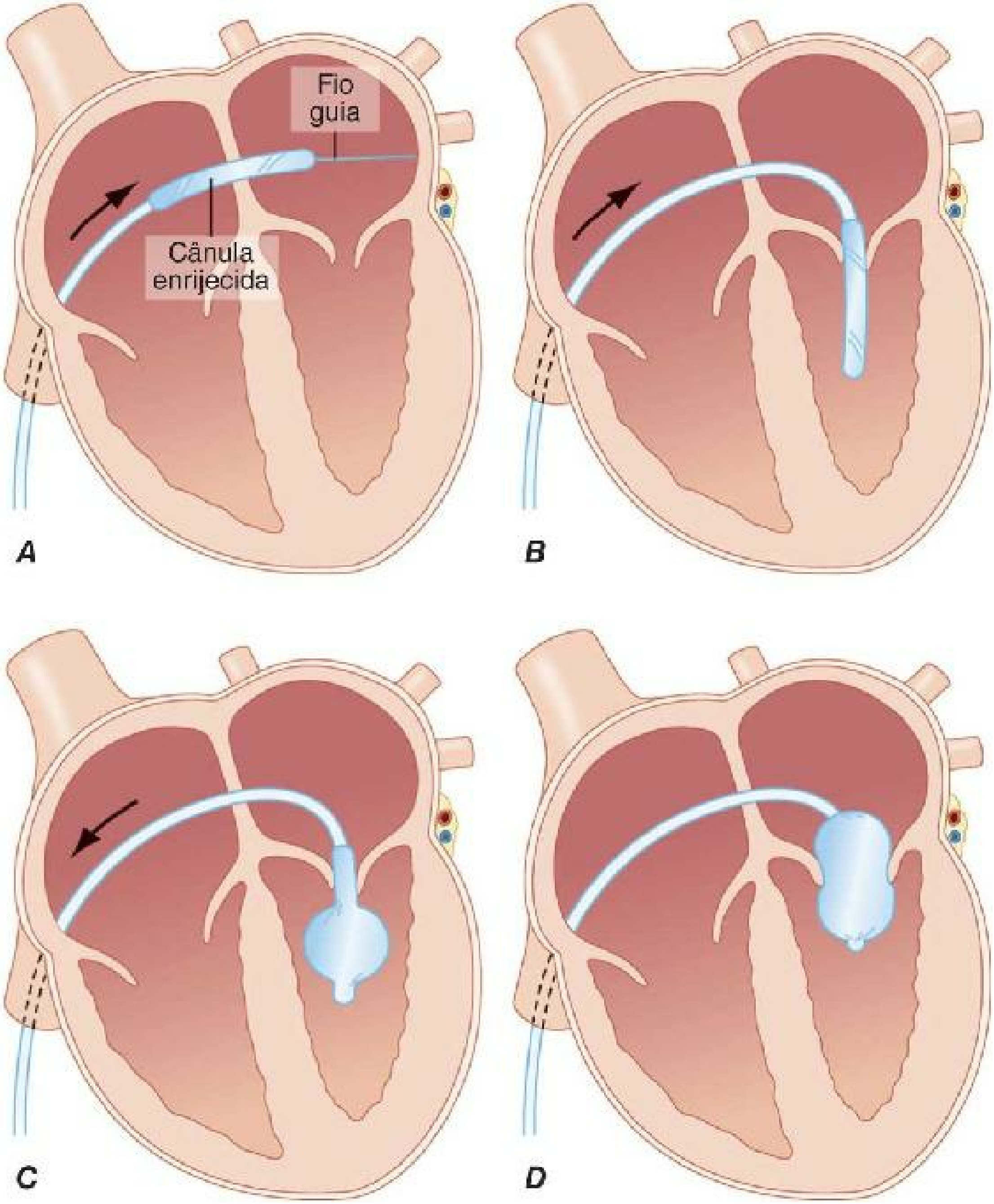
Fio guia
Cânula enrijecida
A
B
C
D

FIGURA 284.2 Técnica para valvotomia mitral percutânea com balão de Inoue. ***A.*** Após punção transeptal, o cateter-balão vazio é inserido através do septo interatrial e da valva mitral até o interior do ventrículo esquerdo. ***B-D.*** Em seguida, o balão é inflado gradualmente dentro do orifício mitral.

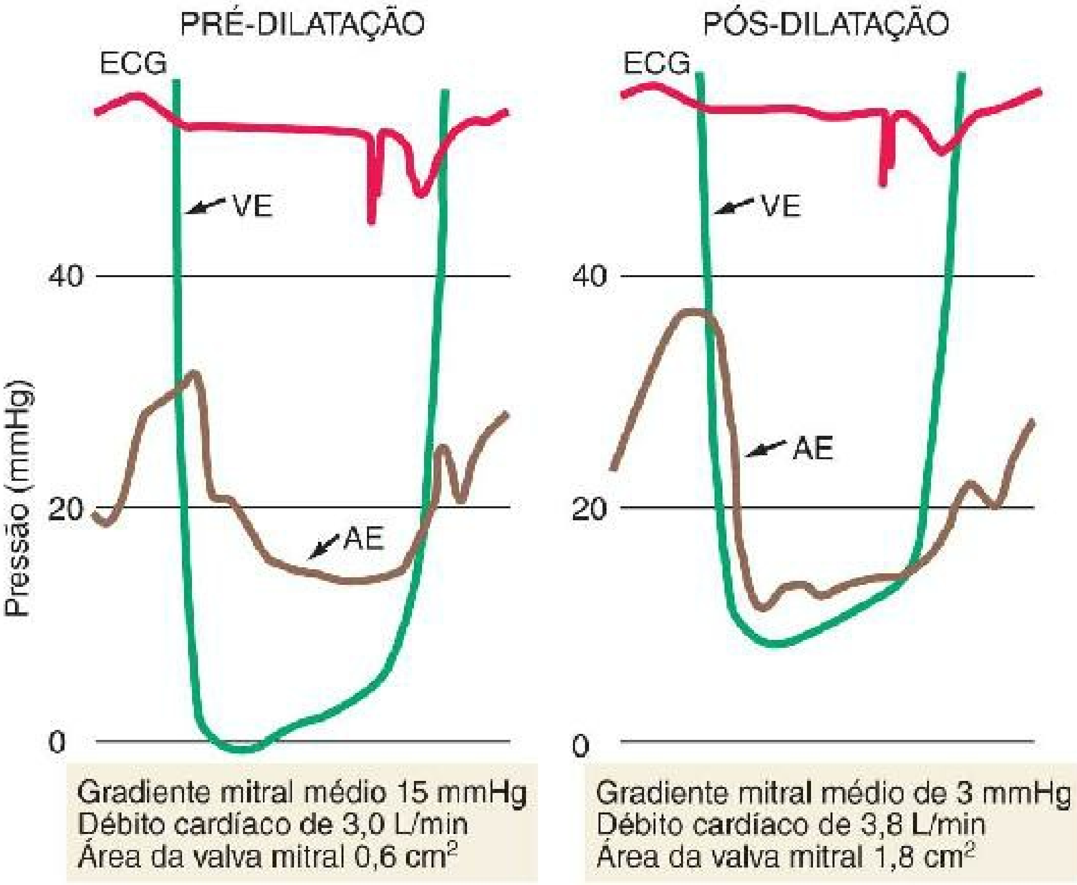

FIGURA 284.3 Pressão simultânea no átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) antes e após valvotomia mitral percutânea com balão (VMPB) em paciente com estenose mitral grave. ECG, eletrocardiograma. *(Cortesia de Raymond G. McKay, MD, com autorização.)*

Nos pacientes em que a VMPB seja impossível, não tenha sido bem-sucedida, ou nos muitos casos que evoluem com reestenose após cirurgia prévia, faz-se necessária a realização de valvotomia a “céu aberto”, usando circulação extracorpórea. Além de abrir as comissuras valvares, é importante liberar qualquer fusão subvalvar dos músculos papilares e das cordas tendíneas, bem como remover grandes depósitos de cálcio, melhorando, dessa forma, a função da valva, e remover os trombos atriais. A taxa de mortalidade perioperatória é de aproximadamente 2%.

Define-se uma valvotomia como bem-sucedida quando há redução de 50% no gradiente médio da valva mitral e duplicação da sua área. A valvotomia bem-sucedida, por balão ou cirurgia, em geral resulta em melhoras sintomática e hemodinâmica notáveis, assim como em prolongamento da sobrevida. Entretanto, não há evidências de que esse procedimento melhore o prognóstico dos pacientes com pouca ou nenhuma alteração funcional. Por isso, a valvotomia *não* é indicada para os pacientes assintomáticos e/ou com estenose mitral leve ou moderada (área da valva mitral > 1,5 cm^2), a menos que tenham história de embolia sistêmica recorrente ou hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica na AP > 50 mmHg em repouso ou > 60 mmHg com exercício). Quando há pouca melhora sintomática após valvotomia, provavelmente o procedimento foi ineficaz, induziu à IM, ou havia doenças valvares ou miocárdicas associadas. Cerca de metade dos pacientes submetidos à valvotomia mitral cirúrgica necessitará de novo procedimento no prazo de 10 anos. Nas pacientes grávidas com EM, a valvotomia deverá ser realizada se houver congestão pulmonar a despeito de tratamento medicamentoso intensivo. Nesses casos, a estratégia preferida é a VMPB, realizada com ETE sem exposição ou com exposição mínima aos raios X.

A substituição da valva mitral (SVM) é necessária nos pacientes com EM associada à IM significativa, naqueles cuja valva tenha sido gravemente deformada por manipulações com cateter ou cirúrgicas, ou nos casos em que o cirurgião avalia não ser possível melhorar significativamente a função da valva com valvotomia. Hoje, a SVM é realizada rotineiramente com preservação das cordas tendíneas para otimizar a recuperação funcional do VE. As taxas de mortalidade perioperatória para a SVM variam de acordo com idade, função do VE e presença de DAC e outras comorbidades. Na média geral estão em 5%, porém são mais baixas nos pacientes jovens, podendo dobrar naqueles com > 65 anos de idade e comorbidades **(Quadro 284.2)**. Como também é possível haver complicações de longo prazo na substituição da valva, os pacientes cuja avaliação pré-operatória indique a possibilidade de a SVM ser necessária deverão ser operados apenas se forem portadores de EM grave, ou seja, com área do orifício ≤ 1,5 cm², e estiverem classificados no grau III da New York Heart Association (NYHA), isto é, sejam sintomáticos durante as atividades cotidianas a despeito da utilização das terapias medicamentosas mais eficazes. A sobrevida geral após 10 anos de cirurgia é de cerca de 70%. O prognóstico em longo prazo é pior nos pacientes com > 65 anos de idade e naqueles com incapacidade evidente e depressão acentuada do DC antes da cirurgia. Hipertensão pulmonar e disfunção do VD são fatores de risco adicionais que contribuem para resultados insatisfatórios.

QUADRO 284.2 **TAXAS DE MORTALIDADE APÓS CIRURGIA VALVAR MITRAL**[a]

Operação	Número	Mortalidade cirúrgica não ajustada (%)
SVM (isolada)	3.154	5,2
SVM + BAC	1.184	10,0
RVM	4.215	1,0
RVM + BAC	2.330	4,8

[a] Os dados referem-se à primeira metade do ano de 2013, no qual 1.004 instituições relataram um total de 135.666 procedimentos. Os dados estão disponíveis na Society of Thoracic Surgeons em *http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2013_3rdHarvestExecutiveSummary.pdf.*

Abreviações: BAC, *bypass* arterial coronariano; SVM, substituição da valva mitral; RVM, reparo de valva mitral.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

ETIOLOGIA

A IM pode resultar de anormalidade ou processo de doença que afete um ou mais dos cinco componentes funcionais do aparato valvar mitral (cúspides, anel, cordas tendíneas, músculos papilares e miocárdio subjacente) **(Quadro 284.1)**. A IM aguda pode ocorrer em quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM), com ruptura do músculo papilar **(Cap. 295)**, como consequência de traumatismo torácico ou no curso de endocardite infecciosa. No IAM é muito mais frequente o envolvimento do músculo papilar posteromedial do que do anterolateral em razão do seu suprimento sanguíneo. É possível haver IM aguda transitória durante períodos de isquemia aguda e crises de angina de peito. A ruptura das cordas tendíneas pode causar uma “IM aguda em uma IM crônica” nos pacientes com degeneração mixomatosa do aparato valvar.

A IM crônica pode ser causada por doença reumática, prolapso de valva mitral (PVM), calcificação extensa do anel valvar, defeito congênito na valva, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e miocardiopatia dilatada **(Cap. 287)**. Também se deve fazer distinção entre IM primária (degenerativa, estrutural), na qual os folhetos e/ou a cordoalha tendínea são os principais responsáveis pelo funcionamento anormal da valva, e IM funcional (secundária), na qual os folhetos e a cordoalha tendínea têm estrutura normal, mas a regurgitação é causada por aumento do anel, deslocamento do músculo papilar, fixação dos folhetos ou uma combinação dessas causas. Os processos reumáticos produzem rigidez, deformidade e retração das cúspides, bem como fusão das comissuras, além de encurtamento, contração e fusão das cordas tendíneas. As IM associadas ao PVM e à miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (MCHO) em geral são de natureza dinâmica. Na MCHO, a IM ocorre em consequência do deslocamento do músculo papilar anterior e do movimento anterógrado, em direção a via de saída estreitado do VE, do folheto anterior da valva mitral durante a sístole. A calcificação do anel tem maior prevalência entre pacientes com doença renal avançada, sendo observada comumente em mulheres > 65 anos de idade com hipertensão arterial e diabetes. A IM pode ocorrer como anomalia congênita **(Cap. 282)**, mais comumente como um defeito dos coxins endocárdicos (defeitos do coxim atrioventricular). Uma fenda no folheto anterior da valva mitral acompanha a comunicação interatrial tipo *ostium primum*. A IM crônica com frequência é secundária à isquemia, podendo ocorrer como consequência do remodelamento ventricular, do deslocamento dos músculos papilares e da imobilização dos folhetos, ou em razão de fibrose dos músculos papilares nos pacientes recuperados de IM e com miocardiopatia isquêmica. Mecanismos semelhantes de dilatação do anel mitral e remodelamento ventricular contribuem para a IM em pacientes portadores de formas não isquêmicas de miocardiopatia dilatada, quando a dimensão do VE ao final da diástole atinge 6 cm.

Seja qual for a causa, a IM crônica grave costuma ser progressiva, uma vez que o aumento do AE eleva a tensão sobre a cúspide mitral posterior, afastando-a do orifício valvar e, dessa forma, agravando sua disfunção. De modo semelhante, a dilatação do VE aumenta a regurgitação, tornando maior o AE e o VE e gerando um círculo vicioso; daí o aforismo: "insuficiência mitral gera insuficiência mitral".

FISIOPATOLOGIA

A resistência ao esvaziamento do VE (pós-carga do VE) é menor nos pacientes com IM. Em consequência, durante a fase de ejeção há descompressão dessa câmara para dentro do AE e, com a redução do tamanho do VE durante a sístole, verifica-se rápido declínio da tensão no VE. A compensação inicial à IM é o esvaziamento completo do VE. Entretanto, o volume do VE aumenta progressivamente à medida que aumenta a intensidade da regurgitação e que se deteriora a função contrátil ventricular. Esse aumento no volume VE frequentemente é acompanhado por redução do DC anterógrado. A complacência do VE com frequência está aumentada e, assim, a pressão diastólica VE não aumenta até tardiamente no curso da doença. O volume regurgitado varia diretamente em função da pressão sistólica do VE e da dimensão do orifício insuficiente; esse tamanho é influenciado pelo grau de dilatação do ventrículo e do anel mitral. Como a fração de ejeção (FE) aumenta na IM grave com função VE normal, qualquer redução, mesmo modesta, desse parâmetro (< 60%) reflete disfunção significativa.

Durante o início da diástole, à medida que o AE distendido se esvazia, e na ausência de EM concomitante, observa-se uma deflexão *y* particularmente rápida. É possível haver um breve gradiente de pressão AE-VE protodiastólico (que frequentemente produz um som de enchimento rápido [B_3] e um sopro mesodiastólico confundido com EM) em pacientes com IM pura causada pela passagem de fluxo sanguíneo muito rápido através de um orifício mitral de tamanho normal.

O ecocardiograma com Doppler fornece estimativas semiquantitativas de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), DC, pressão sistólica na AP, volume regurgitante, fração regurgitante (FR) e área efetiva do orifício insuficiente. Esses valores também podem ser obtidos com precisão por meio da ressonância magnética cardíaca (RMC), embora essa tecnologia não esteja amplamente disponível. O cateterismo cardíaco direito e esquerdo com ventriculografia com contraste é usado mais raramente. A IM não isquêmica é classificada como grave quando o volume regurgitante é ≥ 60 mL/batimento, a FR é ≥ 50%, e a área efetiva do orifício insuficiente é ≥ 0,40 cm^2. Contudo, a IM isquêmica dita grave em geral está associada a uma área efetiva do orifício insuficiente > 0,2 cm^2. Nesse último caso, graus menores de IM estão associados a um peso prognóstico relativamente maior.

Complacência do AE Na IM aguda e grave, o volume regurgitante entra em um AE de tamanho normal com complacência normal ou reduzida. Como resultado, as pressões no AE aumentam de forma marcante em decorrência de qualquer aumento no volume do AE. A onda *v* na pressão de pulso do AE costuma ser proeminente. As pressões venosa pulmonar e AE mostram-se muito elevadas, sendo comum a ocorrência de edema pulmonar. Em razão da rápida elevação nas pressões no AE durante a sístole ventricular, o sopro da IM aguda é precoce no seu surgimento e decrescente na sua configuração, terminando bem antes da B_2 como reflexo da diminuição progressiva do gradiente de pressão AE-VE. A função sistólica do VE na IM aguda pode ser normal, hiperdinâmica ou estar reduzida, dependendo do contexto clínico.

Por outro lado, os pacientes com IM crônica grave evoluem com grande dilatação do AE e *aumento* na sua complacência e pouco ou nenhum aumento nas pressões venosa pulmonar e AE em função de qualquer aumento no volume do AE. A onda *v* do AE é relativamente menos proeminente. O sopro da IM crônica é classificado como holossistólico e com configuração em platô como reflexo do gradiente de pressão AE-VE quase constante. Esses pacientes geralmente se queixam de fadiga intensa e exaustão secundárias ao baixo DC anterógrado, enquanto os sintomas resultantes de congestão pulmonar são inicialmente menos evidentes; a FA está quase invariavelmente presente, uma vez que há dilatação significativa do AE.

SINTOMAS

Os pacientes com IM isolada crônica leve a moderada costumam ser assintomáticos. Essa forma de sobrecarga volumétrica do VE é bem tolerada. Fadiga, dispneia aos esforços e ortopneia são as queixas mais importantes nos pacientes com IM crônica grave. Palpitações são comuns, podendo significar a instalação de FA. Insuficiência cardíaca direita, com congestão hepática dolorosa, edema no tornozelo, turgência jugular, ascite e IT secundária ocorrem em pacientes com IM associada à doença vascular pulmonar e hipertensão pulmonar. Nos pacientes com IM aguda grave é frequente a ocorrência de edema agudo de pulmão.

ACHADOS FÍSICOS

Nos pacientes com IM crônica grave, a pressão arterial em geral está normal, ainda que o pulso arterial carotídeo possa apresentar uma fase de ascensão aguda de baixo volume em razão da redução no DC anterógrado. Muitas vezes, é possível palpar um frêmito sistólico no ápice cardíaco, o VE mostra-se hiperdinâmico com um forte impulso sistólico e onda de enchimento rápido (B_3) palpável, e o *ictus cordis* com frequência encontra-se deslocado lateralmente.

Em pacientes com IM aguda grave, a pressão arterial pode estar reduzida com estreitamento da pressão de pulso, a pressão venosa e o pulso jugular podem se mostrar normais ou aumentados, o *ictus cordis* não se apresenta deslocado, e os sinais de congestão pulmonar são evidentes.

Ausculta A B_1 geralmente está ausente, suave ou encoberta pelo sopro holossistólico da IM crônica grave. Nos pacientes com IM grave, a valva aórtica pode se fechar prematuramente, resultando em desdobramento amplo e fisiológico da B_2. Acredita-se que uma B_3 de baixa frequência – ocorrendo 0,12 a 0,17 s após o som de fechamento da valva aórtica, isto é, ao fim da fase de enchimento rápido do VE –, seja causada pelo súbito tensionamento dos músculos papilares, das cordas tendíneas e das cúspides valvares. A B_3 pode ser seguida por um ruflar mesodiastólico curto mesmo na ausência de EM estrutural. Uma quarta bulha muitas vezes é audível em pacientes com IM *aguda* grave que estejam em ritmo sinusal. Em geral, não se ausculta sopro pré-sistólico na IM isolada.

O achado mais característico na ausculta da IM crônica grave é um sopro sistólico com graduação mínima de III/VI. Geralmente é holossistólico **(ver Fig. 267.5*A*)**, mas, conforme já mencionamos, em pacientes com IM aguda grave, pode ocorrer em decrescendo e desaparecer na meso ou telessístole. O sopro sistólico da IM crônica costuma ser mais bem audível no ápice com irradiação para a axila. Entretanto, nos pacientes com ruptura das cordas tendíneas ou com prolapso ou instabilidade primária da cúspide mitral posterior, o jato regurgitante é excêntrico, em direção anterógrada, e se choca com a parede do AE adjacente à raiz da aorta. Nessa situação, o sopro sistólico é transmitido à base do coração e, dessa maneira, pode ser confundido com o da estenose aórtica. Nos pacientes com ruptura das cordas tendíneas, o sopro sistólico pode apresentar uma sonoridade de arrulho ou de "pio de gaivota", enquanto a instabilidade das cúspides produz um sopro de timbre mais musical. O sopro sistólico da IM crônica não causada por PVM se intensifica com exercícios isométricos (preensão manual) e se reduz durante a fase de esforço da manobra de Valsalva em razão da redução na pré-carga VE.

EXAMES LABORATORIAIS

ECG Nos pacientes com ritmo sinusal, observam-se evidências de aumento do AE, mas também poderá ocorrer aumento do AD quando a hipertensão pulmonar for significativa e afetar a função VD. A IM crônica grave frequentemente está associada à FA. Em muitos pacientes, não existe evidência de aumento de qualquer um dos ventrículos no ECG. Em outros, estão presentes sinais de hipertrofia excêntrica do VE.

Ecocardiograma A ETT está indicada para avaliar o mecanismo responsável pela IM e sua gravidade hemodinâmica. A função do VE pode ser avaliada a partir dos seus volumes diastólico e sistólico finais, bem como da FE. Podem ser feitas observações acerca de estrutura e função das cúspides, integridade das cordas tendíneas, dimensões do AE e VE, presença de calcificação no anel valvar, assim como funções sistólicas regional e global do VE. O Doppler cardiograma deve demonstrar a amplitude ou área do jato de regurgitação mitral pelo fluxo colorido dentro do AE, a duração e a intensidade do sinal Doppler de ondas contínuas, o contorno do fluxo venoso pulmonar, o pico precoce da velocidade de influxo mitral, além das medidas quantitativas de volume regurgitante, FR e área efetiva do orifício regurgitante. Ademais, é possível estimar as PAPs a partir da velocidade do jato regurgitante da tricúspide. A ETT também está indicada no acompanhamento da evolução de pacientes com IM crônica e na investigação rápida de qualquer alteração no quadro clínico. A ecocardiografia nos pacientes com PVM será descrito na próxima seção. A ETE fornece mais detalhes anatômicos do que a ETT **(ver Fig. 270e.5)**. A ETT com esforço pode ser útil para avaliar a tolerância aos exercícios, assim como as alterações dinâmicas no grau de IM, nas pressões sistólicas AP e na função biventricular, naqueles pacientes em que houver discrepância entre achados clínicos e resultados nos testes funcionais realizados em repouso.

Radiografia do tórax AE e VE são as câmaras dominantes na IM crônica. Nos estágios tardios da doença, o AE pode estar maciçamente aumentado, formando a borda direita da silhueta cardíaca. Podem estar presentes congestão venosa pulmonar, edema intersticial e linhas B de Kerley. Calcificações evidentes das cúspides mitrais costumam ocorrer em pacientes com dupla lesão mitral reumática de longa duração. Em alguns casos, é possível visualizar a calcificação do anel mitral, particularmente nas incidências em perfil. Os pacientes com IM aguda grave poderão apresentar edema pulmonar assimétrico se o jato regurgitante estiver predominantemente direcionado para o orifício de uma veia pulmonar do lobo superior.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA MITRAL

TRATAMENTO CLÍNICO (FIG. 284.4)

A conduta de pacientes com IM grave crônica depende, até certo ponto, de sua causa. Nos pacientes com FA, a varfarina deve ser administrada com INR alvo entre 2 e 3. Os novos anticoagulantes orais não estão aprovados para essa indicação. A cardioversão pode ser considerada dependendo do quadro clínico e do tamanho do AE. Ao contrário do que ocorre nos casos agudos, não há estudos de grande porte prospectivos com seguimento de longo prazo para dar sustentação ao uso de vasodilatadores no tratamento dos casos de IM isolada crônica grave com função sistólica de VE preservada, *na ausência de hipertensão arterial sistêmica*. É possível atenuar a gravidade da IM, em um cenário de miocardiopatia dilatada isquêmica ou não isquêmica, utilizando tratamento agressivo para insuficiência cardíaca de acordo com as diretrizes atuais, incluindo diuréticos, β-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), digitálicos e marca-passo biventricular (terapia de ressincronização cardíaca [TRC]). Os pacientes assintomáticos, com IM grave, ritmo sinusal e VE de tamanho e função sistólica normais, devem evitar exercícios isométricos.

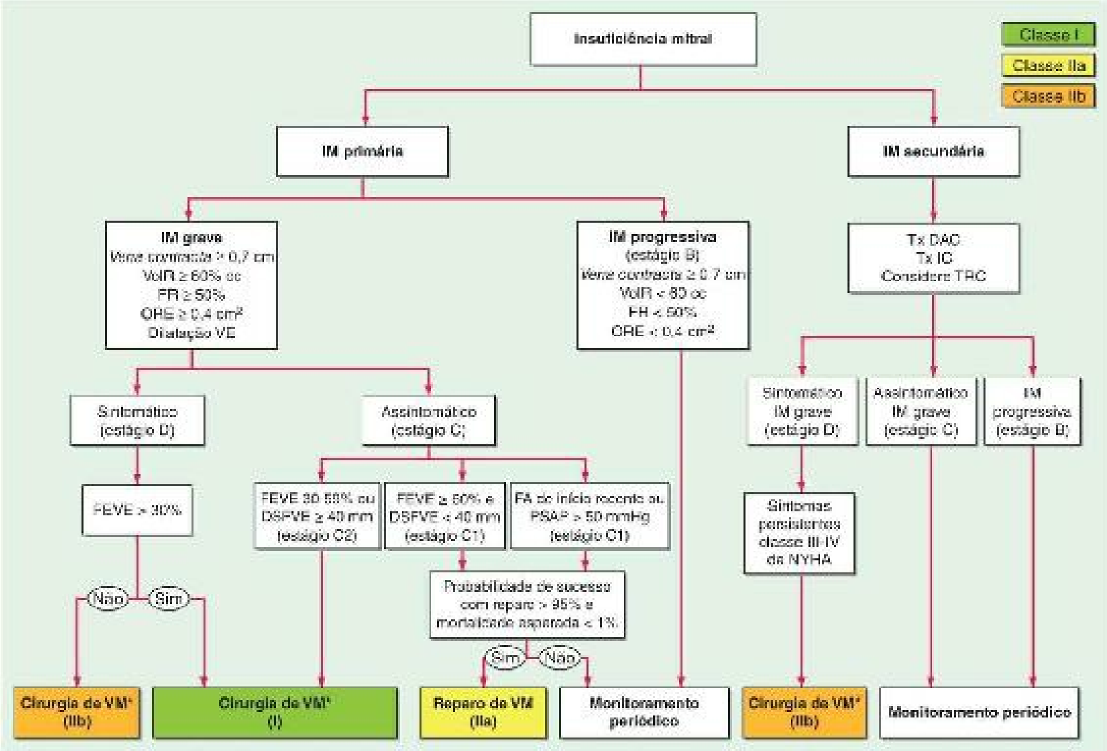
Insuficiência mitral
Classe I
Classe IIa
Classe IIb
IM primária
IM secundária
IM grave
Vena contracta ≥ 0,7 cm
VolR ≥ 60% cc
FR ≥ 50%
ORE ≥ 0,4 cm²
Dilatação VE
IM progressiva
(estágio B)
Vena contracta < 0,7 cm
VolR < 60 cc
FR < 50%
ORE < 0,4 cm²
Tx DAC
Tx IC
Considere TRC
Sintomático
(estágio D)
Assintomático
(estágio C)
Sintomático
IM grave
(estágio D)
Assintomático
IM grave
(estágio C)
IM
progressiva
(estágio B)
FEVE > 30%
FEVE 30-59% ou
DSFVE ≥ 40 mm
(estágio C2)
FEVE ≥ 60% e
DSFVE < 40 mm
(estágio C1)
FA de início recente ou
PSAP > 50 mmHg
(estágio C1)
Sintomas
persistentes
classe III-IV
da NYHA
Não
Sim
Probabilidade de sucesso
com reparo > 95% e
mortalidade esperada < 1%
Sim
Não
Cirurgia de VM*
(IIb)
Cirurgia de VM*
(I)
Reparo de VM
(IIa)
Monitoramento
periódico
Cirurgia de VM*
(IIb)
Monitoramento periódico

FIGURA 284.4 Tratamento da insuficiência mitral. Para a explanação das recomendações de tratamento (Classes I, IIa, IIb) e dos estágios das doença (C, D), consulte a legenda da Figura 283.2. A angiografia coronariana pré-operatória deve ser realizada rotineiramente em função de idade, sintomas e fatores de risco coronarianos presentes. O cateterismo cardíaco e a angiografia também poderão ser úteis quando houver discrepância entre achados clínicos e ecocardiográficos. DAC, doença arterial coronariana; DSFVE, dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo; FA, fibrilação atrial; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; FR, fração regurgitante; IC, insuficiência cardíaca; IM, insuficiência mitral; NYHA, New York Heart Association; ORE, orifício regurgitante efetivo; PSAP, pressão sistólica na artéria pulmonar; VolR, volume regurgitante; SVM, substituição da valva mitral; TRC, terapia de ressincronização cardíaca; Tx, tratamento; VE, ventricular esquerda; VM, valva mitral. *Quando possível, dá-se preferência ao reparo da valva mitral em detrimento da SVM. *(Adaptada de RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of*

Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014, com autorização.)

Os pacientes com IM aguda grave precisam ser estabilizados e preparados com urgência para cirurgia. Diuréticos, vasodilatadores intravenosos (particularmente nitroprussiato de sódio) e, até mesmo, balão intra-aórtico de contrapulsação podem ser necessários nos pacientes com ruptura do músculo papilar pós-infarto ou outras formas de IM aguda grave.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Na seleção dos pacientes com IM não isquêmica crônica grave, primária ou estrutural, a serem submetidos a tratamento cirúrgico, a natureza evolutiva geralmente lenta dessa doença deve ser ponderada contra os riscos imediatos e de longo prazo relacionados com a intervenção. Esses riscos são significativamente menores para o reparo primário da valva quando comparados aos relacionados com a sua substituição **(Quadro 287.2)**. O reparo costuma ser feito com reconstrução da valva, utilizando diversas técnicas de valvoplastia e inserção de um anel de anuloplastia. O reparo poupa o paciente das consequências adversas de longo prazo causadas pela substituição da valva, incluindo complicações tromboembólicas e hemorrágicas nos casos com próteses mecânicas e falência tardia da valva com necessidade de nova substituição nos casos em que se tenham utilizado próteses biológicas. Além disso, ao preservar a integridade dos músculos papilares, do aparato subvalvar e da cordoalha tendínea, o reparo mitral com valvoplastia preserva relativamente melhor a função do VE.

Nos casos de IM não isquêmica crônica grave, a cirurgia está indicada tão logo surjam sintomas, em especial se o reparo da valva for viável **(Fig. 284.4)**. Outras possíveis indicações para proceder ao reparo da valva mitral precoce podem ser início recente de FA e hipertensão pulmonar, definida como pressão na AP ≥ 50 mmHg em repouso ou ≥ 60 mmHg durante exercício. O tratamento cirúrgico da IM não isquêmica crônica grave está indicado aos pacientes assintomáticos com disfunção do VE progressiva, se a FEVE tiver caído para algo abaixo de 60% e/ou se a dimensão sistólica final estiver acima de 40 mm. Essas recomendações agressivas para a indicação cirúrgica estão baseadas nos excelentes resultados obtidos com o reparo da valva mitral, particularmente quando aplicado aos pacientes com doença mixomatosa, como a associada ao prolapso ou à ruptura de folhetos. De fato, atualmente, o reparo por valvoplastia primária, nas mãos de cirurgiões experientes, é realizado com risco de mortalidade perioperatória < 1% nos pacientes com menos de 75 anos, função sistólica do VE normal e sem DAC associada. Entretanto, o risco de acidente vascular encefálico também se aproxima de 1%. O reparo é viável em até 95% dos pacientes com doença mixomatosa operados por cirurgião com muita experiência em um centro de referência e excelência. A durabilidade em longo prazo é excelente; a incidência de reoperação em razão de fracasso do reparo primário gira em torno de 1% ao ano nos 10 primeiros anos após a cirurgia. Para os pacientes com FA, realiza-se com frequência a cirurgia com a técnica do labirinto (*maze*) no átrio esquerdo ou nos dois átrios, ou isolamento por radiofrequência das veias pulmonares, para reduzir o risco de recorrência pós-operatória de FA.

O tratamento cirúrgico de pacientes com IM funcional isquêmica é mais complicado e quase sempre envolve revascularização simultânea das coronárias. A técnica cirúrgica atual inclui anuloplastia com anel rígido subdimensionado ou substituição da valva com preservação da cordoalha nos pacientes com IM de grau moderado ou grave. Para IM isquêmica, o reparo da valva está associado a taxas de mortalidade perioperatória menores, mas com taxas maiores de IM recorrente ao longo do tempo. Em pacientes com IM isquêmica e déficit funcional significativo de VE (FE < 30%), o risco da cirurgia aumenta, a recuperação do desempenho ventricular é incompleta, e a sobrevida em longo prazo é menor. A indicação de cirurgia deve ser individualizada e feita apenas após tentativas agressivas de tratamento clínico de acordo com as diretrizes e TRC, quando indicada. A realização rotineira de reparo de valva em pacientes com IM significativa em cenário de miocardiopatia dilatada não isquêmica, funcional e grave, não se mostrou capaz de melhorar a sobrevida em longo prazo em comparação com o tratamento clínico ideal. Os pacientes com IM aguda grave com frequência podem ser mantidos estáveis temporariamente com tratamento clínico adequado, mas a correção cirúrgica será necessária, em caráter emergencial, nos casos com ruptura do músculo papilar e em dias a poucas semanas na maioria dos outros cenários.

Quando o tratamento cirúrgico é cogitado, o cateterismo cardíaco esquerdo e o direito e a ventriculografia esquerda *podem* ajudar a confirmar a presença de IM grave nos pacientes em que haja discrepâncias entre o quadro clínico e os achados à ETT que não possam ser resolvidas com ETE ou RMC. A arteriografia coronária identifica os pacientes que necessitam de revascularização coronariana concomitante.

REPARO TRANSCATETER DA VALVA MITRAL

Em alguns pacientes com anatomia apropriada é possível que a abordagem transcateter seja viável para tratamento de IM funcional ou orgânica. O papel apropriado das técnicas atualmente disponíveis ainda está sendo investigado. Uma das abordagens envolve a instalação de clipe passado via punção transeptal com o objetivo de apreender as bordas principais dos folhetos da mitral em sua porção média (segmento anterior ao segmento posterior ou A2-P2, **Fig. 284.5**). O comprimento e a largura do espaço existente entre essas bordas principais determina a elegibilidade para o procedimento. O dispositivo é comercializado para tratamento de pacientes com risco cirúrgico proibitivo portadores de IM degenerativa (orgânica) grave e está sendo estudado nos EUA para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, FEVE reduzida e IM funcional grave independentemente do tratamento clínico de acordo com as diretrizes. Uma segunda abordagem envolve a instalação de um dispositivo dentro do seio coronariano, o qual pode ser ajustado para ter reduzida sua circunferência e, com isso, reduzir secundariamente a circunferência do ânulo mitral e a área efetiva do orifício valvar, muito semelhante ao anel cirurgicamente implantado. Variações nas relações anatômicas entre seio coronário, ânulo mitral e artéria coronária circunflexa limitaram a aplicabilidade dessa técnica. Também tem sido objeto de investigação a possibilidade de reduzir a dimensão do septo lateral do ânulo dilatado utilizando fios ajustáveis através do VE em localização subvalvar.

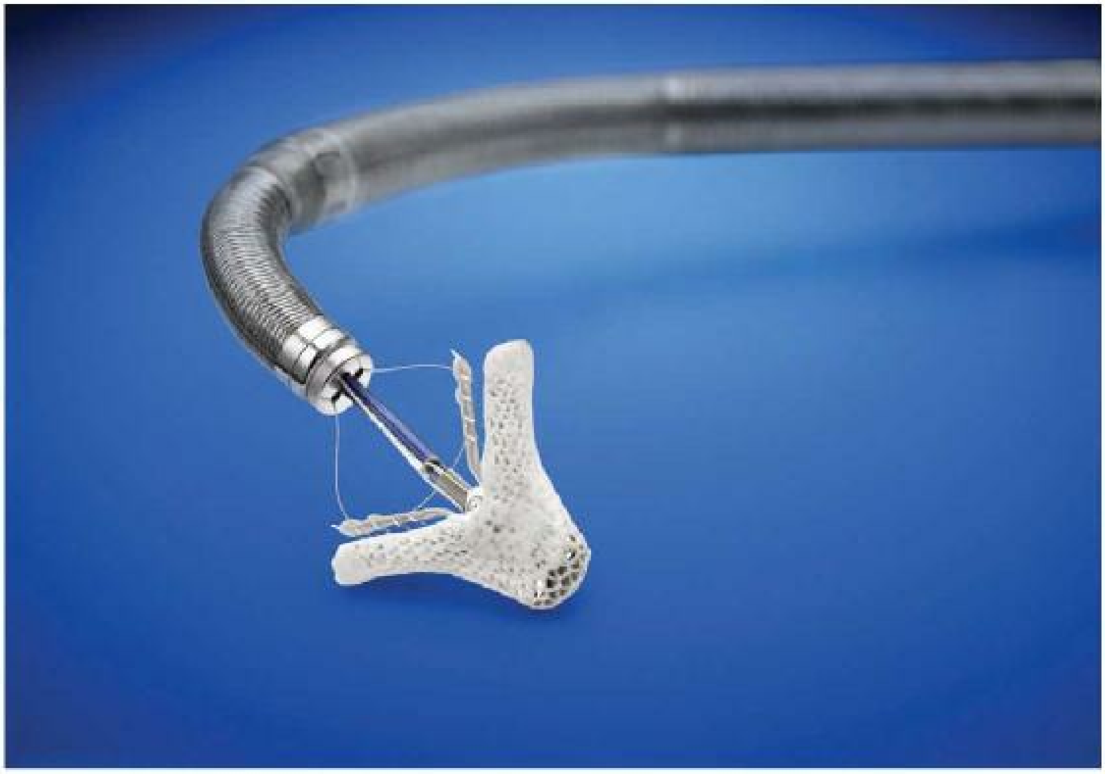

FIGURA 284.5 **Clipe usado para apreender as bordas livres dos folhetos anterior e posterior na sua porção média durante reparo transcateter** de pacientes selecionados portadores de insuficiência mitral. *(Cortesia de Abbott Vascular. © 2014 Abbott Laboratories. Todos os direitos reservados.)*

PROLAPSO DA VALVA MITRAL

O PVM – também denominado *síndrome do clique-sopro sistólicos, síndrome de Barlow, síndrome da valva flácida* e *síndrome da cúspide mitral encapelada* – é relativamente comum, mas com apresentações clínicas muito variáveis em decorrência dos diferentes mecanismos patológicos que envolvem o aparelho valvar mitral. Entre eles estão redundância das cúspides, comumente associada à degeneração mixomatosa, e aumento intenso nas concentrações de determinados glicosaminoglicanos.

Na maioria dos pacientes com PVM, a causa é desconhecida, mas em alguns parece ser um distúrbio geneticamente determinado. Tem-se dado importância à produção reduzida do colágeno tipo III e a microscopia eletrônica revelou haver fragmentação de fibrilas do colágeno.

O PVM é encontrado com frequência em pacientes com distúrbios hereditários do tecido conectivo, como síndrome de Marfan **(Cap. 427)**, osteogênese imperfeita e síndrome de Ehlers-Danlos. O PVM pode estar associado a deformidades esqueléticas torácicas semelhantes, mas não tão graves, às observadas na síndrome de Marfan, como arqueamento excessivo do palato e alterações torácicas e na coluna dorsal, incluindo a chamada síndrome do dorso reto.

Na maioria dos pacientes com PVM, a degeneração mixomatosa está restrita à valva mitral, embora a tricúspide e a aórtica também possam estar envolvidas. O folheto posterior da mitral em geral é mais afetado do que a anterior, e o anel da valva mitral frequentemente encontra-se dilatado. Em muitos pacientes, as cordas tendíneas alongadas, redundantes ou rompidas causam ou contribuem para a regurgitação.

O PVM raramente pode ocorrer como sequela de febre reumática aguda, nas cardiopatias isquêmicas e miocardiopatias, assim como em 20% dos pacientes com comunicação interatrial do tipo *ostium secundum*.

O PVM pode produzir tensão excessiva sobre os músculos papilares, o que causa disfunção e isquemia desses músculos e do miocárdio ventricular adjacente. A ruptura das cordas tendíneas, assim como a dilatação progressiva e a calcificação do anel valvar, também contribuem para a regurgitação que, em seguida, sobrecarrega ainda mais o aparelho valvar já enfermo, produzindo, assim, um círculo vicioso. As alterações no ECG (ver adiante) e as arritmias ventriculares descritas em alguns pacientes com PVM parecem advir de disfunção ventricular regional relacionada com a sobrecarga sobre os músculos papilares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O PVM é mais comum em mulheres, ocorrendo principalmente na faixa etária entre 15 e 30 anos; a evolução clínica costuma ser benigna. Também pode ser observado em pacientes de mais idade (> 50 anos), em geral do sexo masculino e, nesses casos, a IM costuma ser mais grave, exigindo tratamento cirúrgico. Em alguns pacientes, observa-se maior incidência familiar, sugerindo uma forma de transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta. O PVM varia na sua expressão clínica, abrangendo desde um simples clique e sopro sistólico com leve prolapso da cúspide posterior da valva mitral até IM grave decorrente da ruptura das cordas tendíneas e das cúspides. O grau de alteração mixomatosa dos folhetos também é muito variável. Em muitos pacientes, o distúrbio evolui por anos ou décadas. Em outros, o agravamento é rápido como resultado de ruptura da cordoalha tendínea ou endocardite.

A maioria dos pacientes mantém-se assintomática por toda a vida. Entretanto, na América do Norte, o PVM é atualmente a causa mais comum de IM pura e grave, requerendo tratamento cirúrgico. Arritmias, mais comumente extrassístoles ventriculares, taquicardias supraventricular paroxística e ventricular, bem como FA, foram relatadas, podendo causar palpitações, tontura e síncope. A morte súbita é uma complicação muito rara, ocorrendo com maior frequência nos pacientes com IM grave e diminuição da função sistólica do VE. O risco de morte súbita talvez seja maior nos pacientes com cúspides instáveis (*flail leaflet*). Muitos pacientes apresentam dor torácica de difícil avaliação; frequentemente retroesternal, prolongada, não relacionada com esforços, mas podendo, raramente, ser confundida com angina de peito. Foram relatados ataques isquêmicos transitórios secundários a êmbolos oriundos da valva mitral em razão da ruptura do endotélio. É possível haver endocardite infecciosa em pacientes com IM e/ou espessamento das cúspides.

Ausculta Um achado frequente é o clique meso ou telessistólico (não ejetivo), que ocorre 0,14 segundos ou mais após a B_1, e acredita-se que seja causado pela súbita tensão das cordas tendíneas frouxas e alongadas ou pelas cúspides em prolapso quando atingem sua excursão máxima. Os cliques sistólicos podem ser múltiplos e seguidos por um sopro mesotelessistólico agudo em crescendo-decrescendo, às vezes um “guincho” ou “grasnido”, mais bem audível no ápice. Tanto o clique quanto o sopro ocorrem mais precocemente com o paciente ereto, durante a fase de esforço da manobra de Valsalva e com qualquer intervenção que diminua o volume do VE, aumentando a propensão ao prolapso das cúspides mitrais. Ao contrário, os exercícios isométricos e a posição de cócoras, que aumentam o volume do VE, diminuem o PVM, e o complexo clique-sopro se atrasa, afastando-se da B_1, podendo até desaparecer. Alguns pacientes apresentam um clique mesossistólico sem qualquer sopro; outros, o sopro sem o clique. Outros, ainda, apresentam os dois ruídos em momentos diferentes.

EXAMES LABORATORIAIS

O ECG, na maioria dos casos, é normal, mas pode apresentar ondas T bifásicas ou invertidas nas derivações II, II e aVF, bem como, por vezes, extrassístoles ventriculares ou supraventriculares. A ETT é particularmente eficaz na identificação da posição anormal e do prolapso das cúspides da valva mitral. Um achado ecocardiográfico útil para o diagnóstico de PVM é o deslocamento sistólico (na incidência paraesternal longitudinal) de no mínimo 2 mm das cúspides mitrais para dentro do AE, em um plano acima do anel valvar. O Doppler colorido e de ondas contínuas é útil para avaliar a IM associada e permite estimativas semiquantitativas sobre a gravidade. A lesão do jato da IM causada por PVM é, na maioria dos casos, excêntrica, podendo ser difícil a avaliação da FR e da área efetiva do orifício regurgitante. A ETE será indicada quando forem necessárias informações mais precisas, sendo realizada de forma rotineira para o direcionamento intraoperatório do reparo valvar. A ventriculografia esquerda invasiva raramente é necessária, mas também é capaz de demonstrar o prolapso da cúspide posterior e, algumas vezes, de ambas as cúspides da valva mitral.

TRATAMENTO PROLAPSO DA VALVA MITRAL

A profilaxia para a endocardite infecciosa está indicada apenas para pacientes com história prévia de endocardite. Os β-bloqueadores às vezes aliviam a dor torácica e controlam as palpitações. O reparo da valva (ou, raramente, sua substituição com preservação da cordoalha) será indicado se o paciente for sintomático em razão de IM grave **(Fig. 284.4)**. O uso de agentes antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico, está indicado nos pacientes com episódios de isquemia transitória e, se não forem efetivos, anticoagulantes, como a varfarina, deverão ser considerados. A varfarina também está indicada nos casos que evoluem com FA.

285

Doença valvar tricúspide e pulmonar

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

ESTENOSE TRICÚSPIDE

A estenose tricúspide (ET), com prevalência muito menor que a estenose mitral (EM) na América do Norte e na Europa Ocidental, geralmente tem origem reumática, sendo mais comum entre as mulheres **(Quadro 285.1)**. Não ocorre como lesão isolada e costuma estar associada à EM. Ocorre ET hemodinamicamente significativa em 5 a 10% dos pacientes com EM grave; a ET reumática em geral encontra-se associada a algum grau de insuficiência tricúspide (IT). São raras as causas não reumáticas de ET.

QUADRO 285.1 **CAUSAS DE DOENÇA VALVAR TRICÚSPIDE E PULMONAR**

Lesão valvar	Etiologias
Estenose tricúspide	Reumática Congênitas
Insuficiência tricúspide	Primária (orgânica) Reumática Endocardite Mixomatosa (PVT) Carcinoide Irradiação Congênita (de Ebstein) Traumatismos Lesão do músculo papilar (pós-IM) Secundária (funcional) Dilatação de VD e do ânulo da tricúspide por múltiplas causas de aumento de VD (p. ex., HTN pulmonar de longa duração, remodelamento pós IM de VD), marca-passo apical de VD crônico
Estenose pulmonar	Congênitas Carcinoide Tumor Endocardite
Insuficiência pulmonar	Doença valvar primária Congênitas Pós-valvotomia Endocardite Carcinoide Aumento do anel Hipertensão pulmonar Dilatação idiopática

Síndrome de Marfan

Abreviações: HTN, hipertensão; IM, infarto do miocárdio; VD, ventrículo direito; PVT, prolapso de valva tricúspide.

FISIOPATOLOGIA

A existência de gradiente de pressão diastólico entre átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD) define a ET. Ele aumenta quando o fluxo sanguíneo transvalvar é elevado durante a inspiração, e diminuído durante a expiração. Um gradiente de pressão diastólico médio de 4 mmHg geralmente é suficiente para elevar a pressão média do AD a níveis que determinam congestão venosa sistêmica. A menos que a ingestão de sódio tenha sido restrita e diuréticos administrados, tal congestão venosa associa-se a hepatomegalia, ascite e edema, algumas vezes intensos. Nos pacientes com ritmo sinusal, a onda *a* do AD pode ser extremamente elevada, chegando a se aproximar do nível da pressão sistólica do VD. A fase de deflexão *y* é prolongada. O débito cardíaco (DC) em repouso em geral encontra-se deprimido e não se eleva durante o exercício. O baixo débito é responsável pelas pressões sistólicas normais ou apenas ligeiramente elevadas no átrio esquerdo (AE), na artéria pulmonar (AP) e no VD, a despeito da presença de EM. Assim, a ET pode mascarar as manifestações clínicas e hemodinâmicas de qualquer EM associada.

SINTOMAS

Como o desenvolvimento da EM costuma preceder o da ET, muitos pacientes inicialmente apresentam sintomas de congestão pulmonar e fadiga. Caracteristicamente, os pacientes com ET grave queixam-se pouco de dispneia em comparação com os graus observados de hepatomegalia, ascite e edema. Entretanto, a fadiga secundária ao baixo DC e o desconforto causado pelo edema refratário, pela ascite e pela hepatomegalia são comuns nos pacientes com ET e/ou IT em estágio avançado. Em alguns pacientes, a suspeita inicial de ET surge quando os sintomas de insuficiência do VD persistem após valvotomia mitral adequada.

ACHADOS FÍSICOS

Como a ET geralmente ocorre associada a outras doenças valvares mais evidentes, o diagnóstico pode passar despercebido, a menos que seja considerado. A ET grave está associada a marcante congestão hepática, frequentemente resultando em cirrose, icterícia, desnutrição grave, anasarca e ascite. Há hepatomegalia congestiva e, nos casos de doença tricúspide grave, esplenomegalia. As veias jugulares encontram-se túrgidas e, nos pacientes com ritmo sinusal, pode haver ondas *a* gigantes. As ondas *v* são menos evidentes e, como a obstrução tricúspide impede o esvaziamento do AD durante a diástole, a deflexão *y* torna-se mais lenta. Nos pacientes com ritmo sinusal, pode haver pulsações pré-sistólicas proeminentes no fígado aumentado.

Na ausculta, raramente é possível discernir o estalido de abertura da valva tricúspide aproximadamente 0,06 segundos após o fechamento da valva pulmonar. O sopro diastólico da ET possui muitas das características do sopro diastólico da EM, e, como a primeira quase sempre ocorre na presença da última, é possível que passe despercebido. Entretanto, o sopro tricúspide em geral é mais bem auscultado ao longo da borda inferior esquerda do esterno e sobre o apêndice xifoide, sendo mais evidente durante a pré-sístole nos pacientes com ritmo sinusal. O sopro da ET é intensificado durante a inspiração e reduzido na expiração e, particularmente, durante a fase de esforço da manobra de Valsalva, acompanhando a diminuição do fluxo sanguíneo transvalvar tricúspide.

EXAMES LABORATORIAIS

Os aspectos eletrocardiográficos (ECG) relacionados com aumento do AD **(ver Fig. 268.8)** incluem ondas P elevadas e apiculadas na derivação D_2, bem como ondas P positivas proeminentes em V_1. A *ausência* dos sinais eletrocardiográficos de hipertrofia do VD (HVD), em paciente com insuficiência cardíaca direita que se acredita seja portador de EM, sugere associação com doença valvar tricúspide. A radiografia de tórax nos pacientes com ET e EM combinadas mostra aumento particular do AD e da veia cava superior sem que haja alargamento da artéria pulmonar e com menor evidência de congestão pulmonar do que nos pacientes com EM isolada. O ecocardiograma geralmente mostra uma valva tricúspide espessada e arqueada na diástole; o gradiente transvalvar pode ser estimado com ecodoppler de ondas contínuas. A ET é caracterizada por área valvar ≤ 1 cm^2 ou meio tempo de pressão ≥ 190 ms. O AD e a veia cava inferior (VCI) estão aumentados. A ecocardiografia transtorácica (ETT) fornece informações adicionais acerca da gravidade de IT eventualmente associada, estrutura e função do ventrículo esquerdo (VE) e dimensões e função do VD, assim como da pressão na AP. O cateterismo cardíaco não é rotineiramente necessário para avaliação de ET.

TRATAMENTO ESTENOSE TRICÚSPIDE

Os pacientes com ET geralmente apresentam congestão venosa sistêmica acentuada; durante o período pré-operatório, faz-se necessário restrição de sal, repouso no leito e tratamento com diuréticos. Tal período de preparo pode reduzir a congestão do fígado e, dessa maneira, melhorar suficientemente a função hepática para diminuir os riscos da cirurgia, em particular o risco de sangramento. O alívio cirúrgico da ET deve ser realizado preferencialmente junto com valvotomia mitral cirúrgica ou substituição da valva mitral (SVM), em caso de doença valvar mitral, nos pacientes com ET moderada ou grave que tenham gradientes de pressão diastólica médios excedendo aproximadamente 4 mmHg e área do orifício tricúspide < 1,5 a 2 cm^2. A ET é quase sempre acompanhada de IT significativa. O reparo cirúrgico pode produzir melhora substancial na função da valva. Se o reparo não for possível, a valva tricúspide poderá ser substituída. Em uma metanálise publicada não se observou diferença na sobrevida geral comparando-se substituição valvar mecânica e tecidual. As valvas mecânicas na posição tricúspide têm maior tendência a complicações tromboembólicas em comparação às demais posições. A valvoplastia tricúspide por cateter-balão por via percutânea muito raramente é realizada em caso de ET isolada grave sem IT significativa.

INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE

Em pelo menos 80% dos casos, a IT é secundária à dilatação acentuada do anel tricúspide, causada por aumento do VD em razão de hipertensão arterial pulmonar **(Quadro 285.1)**. A IT funcional pode ser uma complicação de aumento do VD por qualquer causa, incluindo infarto do miocárdio (IM) inferior que envolva o VD. Ela é observada com frequência nos estágios finais da insuficiência cardíaca decorrente de cardiopatias reumática ou congênita com hipertensão pulmonar grave (pressão sistólica na artéria pulmonar > 55 mmHg), assim como nas miocardiopatias isquêmica e dilatada idiopática. Será parcialmente reversível se a hipertensão pulmonar puder ser amenizada. A IT funcional também pode ocorrer em caso de marca-passo apical VD crônico. A febre reumática pode produzir IT primária (orgânica), frequentemente associada à ET. Infarto dos músculos papilares do VD, prolapso da valva tricúspide, doença carcinoide, fibrose endomiocárdica, irradiação, endocardite infecciosa e traumatismo de folhetos podem produzir IT. Mais raramente, a IT resulta de deformação congênita da valva tricúspide, relacionada com os defeitos no canal atrioventricular e com a anomalia de Ebstein da valva tricúspide **(Cap. 282)**.

FISIOPATOLOGIA

A valva tricúspide incompetente permite que o sangue reflua do VD para o AD, sendo que o volume depende da pressão motriz (i.e., da pressão sistólica do VD) e das dimensões do orifício regurgitante. A gravidade e os sinais físicos da IT variam em função da pressão sistólica na AP (na ausência de estenose do trato de saída do VD), da dimensão do ânulo da valva tricúspide, de alterações na pré-carga do VD dependentes do ciclo da respiração e da complacência do AD. O enchimento do VD aumenta durante a inspiração. O DC anterógrado encontra-se reduzido e não aumenta com exercício. Graus significativos de IT levam a aumento do AD e elevação das pressões AD e venosa jugular com ondas *c-v* proeminentes nos traçados de pulso. A IT com gravidade crescente pode levar a “ventricularização” do traçado de onda do AD **(ver Fig. 267.1*B*)**. A IT grave também é caracterizada por dilatação de VD (sobrecarga de volume do VD) e, finalmente, disfunção sistólica, sendo que a velocidade de evolução pode ser aumentada quando há sobrecarga pressórica concomitante em razão de hipertensão AP ou de fibrose do miocárdio por lesão prévia.

SINTOMAS

Graus leves a moderados de IT em geral são bem tolerados se não houver distúrbios hemodinâmicos. Como a IT com frequência coexiste com lesões valvares esquerdas, disfunção VE e/ou hipertensão AP, os sintomas relacionados a essas lesões podem dominar o quadro clínico. Fadiga e dispneia de esforço em razão de redução do DC anterógrado são sintomas precoces de IT isolada grave. À medida que a doença evolui e a função VD declina, os pacientes podem relatar pulsações cervicais, distensão abdominal, redução do apetite e perda de massa muscular, embora com ganho progressivo de peso e edema doloroso dos membros inferiores.

ACHADOS FÍSICOS

Nos pacientes com IT grave as veias do pescoço encontram-se distendidas com ondas *c-v* proeminentes e descenso *y* rápido (se não houver ET). A IT é diagnosticada com maior frequência pelo exame das veias do pescoço do que pela ausculta cardíaca. Outros possíveis achados são hepatomegalia acentuada com pulsações sistólicas, ascite, derrame pleural e reflexo hepatojugular positivo. Um impulso do VD proeminente ao longo da região paraesternal esquerda e um sopro holossistólico aspirativo ao longo da borda esternal esquerda, que pode aumentar à inspiração (sinal de Carvallo) e diminuir durante a expiração, ou durante a fase de esforço da manobra de Valsalva, são achados característicos. O sopro da IT pode ser confundido com o da IM, a não ser que se dê atenção às suas variações durante o ciclo respiratório e se avalie a extensão do aumento do VD. Em geral encontra-se fibrilação atrial (FA) na fase crônica da doença.

EXAMES LABORATORIAIS

O ECG pode revelar alterações características da lesão responsável pela IT, como onda Q de IM inferior sugestiva de IM prévio de VD, HVD, ou um padrão bizarro de bloqueio de ramo direito com pré-excitação em pacientes com anomalia de Ebstein. Os sinais ECG de aumento do AD podem estar presentes nos pacientes com ritmo sinusal; FA é um achado frequente. A radiografia do tórax pode revelar aumento de AD e VD, dependendo da gravidade e cronicidade da IT. A ETT geralmente é definitiva ao demonstrar dilatação de AD e sobrecarga de volume no VD além de prolapso de cúspides valvares frouxas, fibróticas ou deslocadas/presas; o diagnóstico e a avaliação da IT podem ser feitos com aquisição de imagem do fluxo com Doppler colorido **(ver Fig. 270e.8)**. A IT grave é acompanhada por fluxo sistólico reverso na veia hepática. O Doppler de ondas contínuas para avaliação do perfil de velocidade do fluxo regurgitante pela tricúspide é usado para estimar a pressão arterial sistólica pulmonar. A avaliação precisa de gravidade da IT, pressões AP e dimensões e função sistólica com ETT pode ser extremamente difícil em muitos pacientes. O ecocardiograma tridimensional em tempo real e o imageamento cardíaco por ressonância magnética (RM) são modalidades alternativas de obtenção de imagens, embora não estejam amplamente disponíveis. Nos pacientes com IT grave, o DC costuma estar muito reduzido, e a pressão de pulso no AD talvez não apresente a deflexão *x* durante o início da sístole, mas sim uma onda *c-v* proeminente com rápida deflexão *y*. As pressões diastólicas finais médias em AD e VD frequentemente estão elevadas. Testes com esforço podem ser usados para avaliar a capacidade funcional de pacientes assintomáticos com IT grave. O significado prognóstico das alterações induzidas por esforço na gravidade da IT e na função VD não foi bem estudado.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE (FIG. 285.1)

Os diuréticos podem ser úteis nos pacientes com IT grave e sinais de insuficiência cardíaca direita. Os antagonistas da aldosterona são particularmente úteis porque muitos pacientes apresentam hiperaldosteronismo secundário em razão de congestão hepática importante. Os tratamentos para reduzir as pressões AP elevadas e/ou a resistência vascular pulmonar, incluindo aqueles direcionados a doença do coração esquerdo, também devem ser considerados nos pacientes com hipertensão AP e IT funcional grave. Recomenda-se cirurgia de valva tricúspide para pacientes com IT grave que estejam sendo submetidos à cirurgia de valva esquerda e, também, frequentemente, para tratamento de IT, ainda que moderada, nos pacientes com indicação de cirurgia de valva do lado esquerdo que tenham dilatação do ânulo tricúspide (> 40 mm), história de insuficiência cardíaca direita, ou hipertensão AP. Nesses cenários, a cirurgia, na maioria dos casos, é feita com reparo, e não substituição, e já se tornou rotineira nos principais centros cirúrgicos. Ainda que raramente, a cirurgia também pode ser indicada para tratamento de IT primária grave com insuficiência cardíaca direita que não responda ao tratamento clínico padrão ou em caso de declínio progressivo da função sistólica do VD. As taxas de mortalidade perioperatória relatadas para cirurgia apenas de valva tricúspide (reparo e substituição) são altas (cerca de 8-9%) e provavelmente são influenciadas por riscos encontrados durante a reoperação de pacientes já submetidos à cirurgia de valva do lado esquerdo e que apresentem redução da função VD. A presença de marca-passo ou de desfibrilador implantado também representam desafios técnicos.

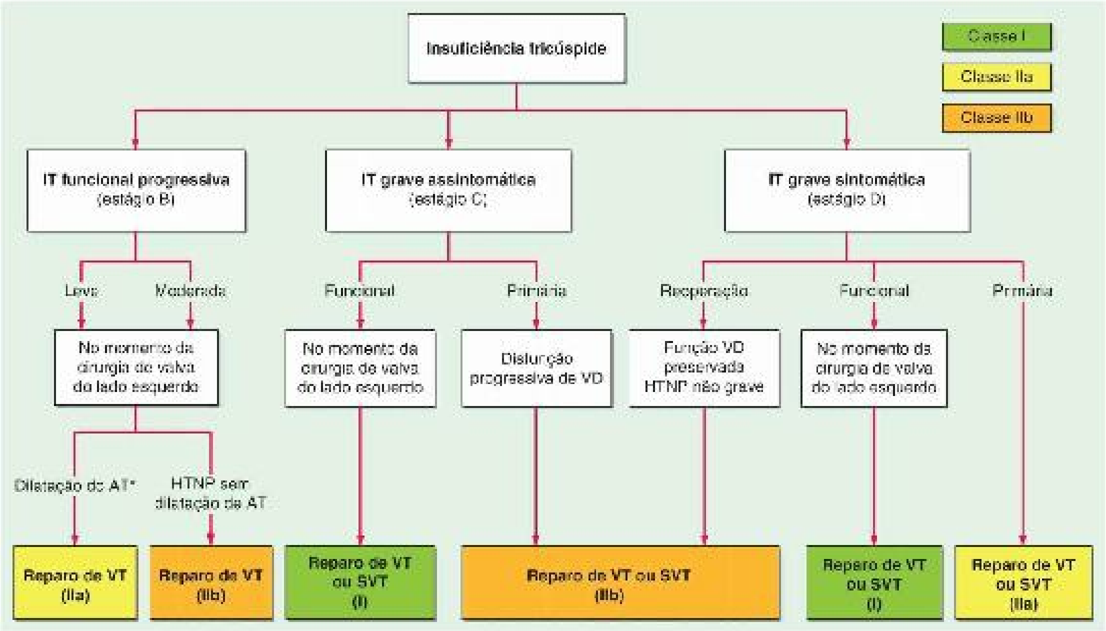
Insuficiência tricúspide
Classe I
Classe IIa
Classe IIb
IT funcional progressiva (estágio B)
IT grave assintomática (estágio C)
IT grave sintomática (estágio D)
Leve
Moderada
Funcional
Primária
Recuperação
Funcional
Primária
No momento da cirurgia de valva do lado esquerdo
No momento da cirurgia de valva do lado esquerdo
Disfunção progressiva de VD
Função VD preservada HTNP não grave
No momento da cirurgia de valva do lado esquerdo
Dilatação do AT*
HTNP sem dilatação de AT
Reparo de VT (IIa)
Reparo de VT (IIb)
Reparo de VT ou SVT (I)
Reparo de VT ou SVT (IIb)
Reparo de VT ou SVT (I)
Reparo de VT ou SVT (IIa)

FIGURA 285.1 Tratamento da insuficiência tricúspide. Ver a legenda da Figura 283.2 para explicação sobre as recomendações terapêuticas (Classes I, IIa, IIb) e estágios da doença (B, C, D). A angiografia coronariana pré-operatória deve ser realizada rotineiramente em função de idade, sintomas e fatores de risco coronarianos presentes. O cateterismo cardíaco e a angiografia também poderão ser úteis quando houver discrepância entre achados clínicos e ecocardiográficos. AT, ânulo tricúspide; ETT, ecocardiografia transtorácica; HTNP, hipertensão pulmonar; IT, insuficiência tricúspide; SVT, substituição de valva tricúspide; VD, ventrículo direito; VT, valva tricúspide.*Define-se dilatação de AT como > 40 mm à ETT (> 21 mm/m^2) ou > 70 mm na medição direta intraoperatória. *(Adaptada de RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014, com autorização.)*

ESTENOSE PULMONAR

A estenose da valva pulmonar (EP) é essencialmente um distúrbio congênito **(Quadro 285.1)**. Em caso de EP isolada, a valva é caracteristicamente convexa. Valvas pulmonares displásicas são encontradas como parte da síndrome de Noonan **(Cap. 302)**, relacionada com o cromossomo 12. Outras etiologias muito menos comuns são carcinoide e tumores ou vegetações volumosos obstrutivos. A valva pulmonar muito raramente é afetada por processo reumático.

FISIOPATOLOGIA

A EP é definida hemodinamicamente pela presença de gradiente de pressão sistólica entre VD e AP principal. Ocorre hipertrofia de VD como consequência de obstrução mantida ao efluxo do VD com prolongamento da ejeção sistólica. Comparada à capacidade do VE de compensar a sobrecarga de pressão imposta pela estenose aórtica (EAo), a disfunção do VD por desequilíbrio da pós-carga ocorre mais cedo no curso da EP e com picos pressóricos menores, porque o VD tem maior dificuldade de adaptação a esse tipo de carga hemodinâmica. Com função sistólica e DC normais, define-se que a EP é grave quando o gradiente sistólico máximo pela valva pulmonar é > 50 mmHg; a EP moderada está correlacionada com gradiente máximo entre 30 e 50 mmHg. A EP raramente evolui em pacientes com gradiente máximo inferior a 30 mmHg, mas pode se agravar naqueles com doença moderada em razão de espessamento e calcificação da valva com a idade. A onda *a* do AD se eleva em função das pressões mais altas necessárias para o enchimento do VD hipertrofiado e não complacente. Uma onda *v* de AD proeminente significa IT por dilatação de VD e ânulo. O DC é mantido até tarde no curso da doença.

SINTOMAS

Os pacientes com EP leve a moderada geralmente são assintomáticos e o que chama a atenção do médico é o sopro cardíaco que determina a solicitação do ecocardiograma. Com EP grave, o paciente pode relatar dispneia de esforço ou fadiga de instalação precoce. É possível haver dor torácica e síncope por desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio no VD nas formas muito graves de obstrução, em particular na presença de um gatilho desestabilizador como fibrilação atrial, febre, infecção ou anemia.

ACHADOS FÍSICOS

O sopro da EP leve a moderada é mesossistólico, em crescendo-decrescendo, mais bem auscultado no segundo espaço intercostal esquerdo e geralmente introduzido por um som de ejeção (clique) em adultos mais jovens com valva ainda flexível. O clique de ejeção é o único evento acústico das câmaras direitas que tem sua intensidade reduzida durante a inspiração. Esse fenômeno reflete a abertura prematura da valva pulmonar pelo aumento da pressão diastólica final no VD (onda *a* pós-atrial). O sopro sistólico aumenta de intensidade com a inspiração. Com a gravidade crescente da EP, o clique de ejeção se aproxima da primeira bulha e, por fim, torna-se inaudível. É possível que surja uma quarta bulha do coração direito. O sopro sistólica atinge o máximo mais tarde e persiste pelo componente aórtico da segunda bulha (A_2). O fechamento da valva pulmonar é retardado e o componente pulmonar da segunda bulha (P_2) fica reduzido ou desaparece. Uma onda *a* proeminente, indicativa de aumento da pressão atrial necessária ao enchimento do VD não complacente, pode ser observada no pulso venoso jugular. Pode-se perceber um impulso paraesternal ou de VD quando há sobrecarga pressórica significativa. Sinais de insuficiência cardíaca direita, como hepatomegalia, ascite e edema são incomuns, mas podem surgir bem tardiamente no curso da doença.

EXAMES LABORATORIAIS

O ECG revela desvio do eixo para a direita, HVD e aumento do AD em pacientes adultos com EP grave. Entre os achados na radiografia do tórax estão dilatação pós-estenótica do tronco da AP na projeção frontal e preenchimento do espaço aéreo retroesternal em razão de aumento do VD na incidência de perfil. Em alguns pacientes com HVD, a ponta do coração parece estar elevada e afastada do hemidiafragma O AD também pode estar aumentado. A ETT permite o diagnóstico e a caracterização definitivos na maioria dos casos, com descrição da valva e avaliação de gradiente pressórico, função VD, pressões AP (que devem ser baixas) e quaisquer lesões cardíacas associadas. A ecocardiografia transesofágica (ETE) pode ser útil em alguns pacientes para melhor definição da via de saída do VD (VSVD) e investigação de hipertrofia infundibular. Geralmente não há necessidade de cateterismo cardíaco, mas, se for realizado, devem ser obtidas as pressões imediatamente abaixo e acima da valva, com atenção para a possibilidade de existir um componente dinâmico para a formação do gradiente. A correlação entre a avaliação do gradiente máximo instantâneo feita com Doppler e a medição do gradiente pico a pico durante o cateterismo é fraca. O último mantém melhor correlação com o gradiente médio ao Doppler.

TRATAMENTO ESTENOSE PULMONAR

Os diuréticos podem ser usados para tratar os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita. Desde que a regurgitação pulmonar seja mais que moderada, recomenda-se valvotomia com balão para os pacientes sintomáticos com valva convexa e gradiente máximo > 50 mmHg (ou gradiente médio > 30 mmHg) e para os pacientes assintomáticos com gradiente máximo > 60 mmHg (ou gradiente médio > 40 mmHg). Pode-se indicar cirurgia quando a valva for displásica (como em pacientes com síndrome de Noonan e outras doenças). Uma equipe multidisciplinar de tratamento cardiológico é mais preparada para tomar decisões dessa natureza.

INSUFICIÊNCIA PULMONAR

A insuficiência pulmonar (IP) pode ocorrer em consequência de patologia valvar primária, alargamento do ânulo ou sua combinação; após tratamento cirúrgico de obstrução da VSVD em crianças com distúrbios como tetralogia de Fallot; ou após valvotomia pulmonar com cateter-balão **(Quadro 285.1)**. O carcinoide geralmente causa doença valvar pulmonar mista com IP e EP. A hipertensão AP de longa duração por qualquer causa pode resultar em dilatação do anel valvar pulmonar e IP.

FISIOPATOLOGIA

A IP grave causa aumento da câmara e hipertrofia excêntrica. Assim como na insuficiência aórtica, a IP é estado com aumento da pré-carga e da pós-carga. O gradiente de pressão reverso da AP para o VD, que determina o fluxo de sangue regurgitante, é reduzido progressivamente durante a diástole, o que explica a natureza em decrescendo do sopro diastólico. À medida que a pressão diastólica no VD aumenta, o sopro tem sua duração reduzida. O DC anterógrado é preservado nos estágios iniciais da doença, mas sem os esperados aumento com o exercício e redução progressiva com o tempo. A redução da fração de ejeção VD é um indicador precoce de comprometimento hemodinâmico. Nos estágios avançados, observa-se aumento significativo de VD e AD com elevação acentuada da pressão venosa jugular.

SINTOMAS

Os graus leves a moderados de IP, *per se,* não causam sintomas. Outros problemas, como hipertensão AP, dominam o quadro clínico. Com a evolução na gravidade da IP e na disfunção do VD, é possível que o paciente manifeste fadiga, dispneia aos esforços, distensão abdominal e edema de membros inferiores.

ACHADOS FÍSICOS

A marca da IP no exame físico é um sopro diastólico de alta frequência, em decrescendo (sopro de Graham Steell) audível ao longo da borda esquerda do esterno, que pode ser difícil de distinguir do sopro mais frequente da insuficiência aórtica. O sopro de Graham Steell aumenta com a inspiração e geralmente está associado a P_2 hiperfonética e algumas vezes palpável, e pode-se encontrar um íctus de VD, como esperado nos pacientes com hipertensão AP significativa por qualquer causa. Os sobreviventes de cirurgia corretiva na infância para tetralogia de Fallot ou para atresia pulmonar/EP podem apresentar uma comunicação entre VD-AP livremente regurgitante, já que não contém válvula. Nesses indivíduos, as pressões AP não estão elevadas e o sopro diastólico pode ser enganosamente de baixa frequência e curta duração não obstante haver graus significativos de IP e sobrecarga de volume no VD.

EXAMES LABORATORIAIS

Dependendo da etiologia e da gravidade da IP, o ECG pode revelar achados compatíveis com HVD e aumento de AD. À radiografia do tórax, VD e AD podem estar aumentados. A morfologia e a função da valva pulmonar podem ser avaliadas com ecocardiografia transtorácica com Doppler. As pressões AP podem ser estimadas a partir da velocidade do jato passando pela valva tricúspide. A ressonância magnética cardíaca proporciona mais detalhes anatômicos, particularmente em pacientes com cardiopatia congênita reparada, e avaliação mais precisa dos volumes no VD. O cateterismo cardíaco não faz parte da rotina, mas pode ser realizado como parte de procedimento transcateter planejado.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA PULMONAR

Nos pacientes com IP funcional causada por hipertensão pulmonar e dilatação do ânulo, devem-se envidar esforços para reduzir a pressão e a resistência vascular AP. Nesses esforços estão incluídos uso de fármacos/vasodilatadores e/ou estratégias cirúrgicas/intervencionistas, dependendo da causa da hipertensão AP. Há indicação de uso de diuréticos para tratar as manifestações de insuficiência cardíaca direita. A substituição cirúrgica da valva raramente é realizada em casos de doença valvar pulmonar primária grave, como carcinoide ou endocardite. A substituição transcateter da valva pulmonar foi realizada com sucesso em muitos pacientes com IP grave após reparo de tetralogia de Fallot na infância ou com estenose ou atresia de valva pulmonar. Esse procedimento foi introduzido na prática clínica antes da substituição transcateter de valva aórtica.

286

Doença valvar cardíaca múltipla e mista

Patrick T. O’Gara, Joseph Loscalzo

Muitas lesões cardíacas adquiridas ou congênitas podem resultar em estenose e/ou insuficiência de uma ou mais valvas cardíacas. Por exemplo, a cardiopatia reumática pode envolver as valvas mitral (estenose mitral [EM], insuficiência mitral [IM], ou EM e IM), aórtica (estenose aórtica [EAo], insuficiência aórtica [IAo], ou EAo e IAo), e/ou tricúspide (estenose tricúspide [ET], insuficiência tricúspide [IT], ou ET e IT), isoladamente ou de forma combinada. A associação comum entre IT funcional e doença mitral significativa foi discutida no **Capítulo 285**. A calcificação grave do anel mitral pode resultar em insuficiência (em razão da redução no encurtamento anelar durante a sístole) e estenose leve (causada por extensão da calcificação dos folhetos resultando em restrição da abertura da valva). Os pacientes com EAo grave podem desenvolver IM funcional que talvez não melhore após substituição isolada da valva aórtica (SVA). A ruptura da cordoalha foi descrita raramente em pacientes com EAo grave. A endocardite infecciosa da valva aórtica pode envolver secundariamente o aparelho mitral, seja em razão da formação de abscesso e disseminação contígua via fibrosa intervalvar, seja por “metástase” entre os folhetos aórticos para os folhetos anteriores da valva mitral. A irradiação do mediastino pode causar doença valvar aórtica, mitral e, até mesmo, tricúspide, na maioria das vezes com misto de estenose e insuficiência. A doença carcinoide do coração pode causar lesão mista da valva tricúspide, da pulmonar ou de ambas. As ergotaminas, e a associação previamente utilizada de fenfluramina e fentermina, raramente resultam em lesão mista das valvas aórtica e/ou mitral. Os pacientes com síndrome de Marfan podem se apresentar com IAo por dilatação da raiz e IM causada por prolapso de valva mitral (PVM). A degeneração mixomatosa causando prolapso de múltiplas valvas (mitral, aórtica, tricúspide) também pode ocorrer na ausência de doença do tecido conectivo identificável. As doenças da valva aórtica bicúspide ou da valva pulmonar podem resultar em lesão mista de estenose e insuficiência.

FISIOPATOLOGIA

Nos pacientes com doença multivalvar cardíaca, os distúrbios fisiopatológicos associados à doença da valva mais proximal podem mascarar a expressão plena dos sinais da lesão da valva mais distal. Por exemplo, nos pacientes com doença reumática nas valvas mitral e aórtica, a redução do débito cardíaco (DC) imposta pela doença na valva mitral reduz o grau de desarranjo hemodinâmico relacionado com a gravidade da lesão da valva aórtica (estenose, insuficiência, ou ambas) Alternativamente, o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) durante o curso de EM pode levar ao agravamento súbito de paciente cuja doença da valva aórtica não estivesse sendo considerada importante. O desenvolvimento da doença vascular pulmonar reacional, algumas vezes denominada “lesão obstrutiva secundária em série”, pode representar um desafio adicional nesses quadros. À medida que o DC cai com a progressão da doença da valva tricúspide, a gravidade de qualquer doença mitral ou aórtica associada pode ser subestimada.

Um dos exemplos mais comuns de doença multivalvar é o da IT funcional em paciente com doença valvar mitral significativa. A IT funcional ocorre como consequência da dilatação do ventrículo direito e do anel; frequentemente ocorre hipertensão arterial pulmonar. Os folhetos tricúspides são morfologicamente normais. Graus progressivos de IT causam sobrecarga de volume no ventrículo direito e dilatação contínua na câmara e no anel. A IT geralmente tem origem central; o refluxo para o átrio direito (AD) é expresso como grandes ondas *c-v* sistólicas na pressão de pulso do AD. A altura da onda *c-v* depende da complacência do AD e do volume do fluxo regurgitante. A onda AD pode se tornar “ventricularizada” nos estágios avançados da IT crônica, grave, com hipertensão da artéria pulmonar (AP). A redução do DC e a gravidade da doença valvar mitral associada podem se tornar mais difíceis de identificar. A doença valvar reumática primaria da valva tricúspide pode ocorrer com doença mitral reumática e causar alterações hemodinâmicas que refletem IT, ET, ou sua combinação. Com a ET, o descenso *y* na pressão de pulso do AD é prolongado.

Outro exemplo de doença multivalvar reumática envolve a combinação de patologia valvar mitral e aórtica, frequentemente caracterizada por EM e IAo. Na EM isolada, a pré-carga ventricular esquerda (VE) e a pressão diastólica estão reduzidas em função da gravidade da obstrução do influxo. Contudo, com a IAo concomitante, o enchimento VE fica aumentado e a pressão diastólica pode aumentar dependendo das características de complacência da câmara. Como o DC cai com graus progressivos de EM, o fluxo que passa pela valva aórtica é reduzido, o que mascara a gravidade da lesão valvar aórtica (IAo, EAo ou sua combinação). Como assinalado anteriormente, a instalação de FA nesses pacientes pode ser especialmente prejudicial.

A IM funcional pode complicar a evolução de alguns pacientes com EAo grave. Os folhetos e a cordoalha tendínea da valva mitral geralmente são normais. A incompetência está relacionada com alterações na geometria VE (remodelamento) e aprisionamento sistólico anormal dos folhetos no contexto de pressões sistólicas VE muito elevadas. O alívio no excesso da pós-carga com SVA cirúrgica ou transcateter algumas vezes, mas não sempre, resulta em redução ou eliminação da IM. A persistência de IM significativa após SVA está associada à disfunção funcional e menor sobrevida. A identificação de pacientes que seriam beneficiados com o tratamento concomitante da IM funcional no momento da SVA é muito difícil. A maioria dos cirurgiões defende o reparo de IM funcional moderada a grave ou grave no momento da SVA cirúrgica.

Em pacientes com lesão mista de EAo e IAo, a avaliação da estenose valvar pode ser influenciada pelo grau de regurgitação pela valva. Como a velocidade do fluxo passando pela valva durante a sístole está aumentada nos pacientes com IA e função sistólica VE preservada, o gradiente de pressão VE-aorta medido por Doppler e a intensidade do sopro sistólico serão maiores que o esperado, considerando o tamanho real do orifício valvar na sístole definido pela planimetria. Quando não corrigida, a fórmula de Gorlin, que se baseia do DC anterógrado (fluxo transvalvar sistólico) e no gradiente de pressão médio para calcular a área da valva, não é precisa nos pacientes com doença mista da valva aórtica. As mesmas considerações aplicam-se aos pacientes com doença mista da valva mitral. A velocidade máxima da onda E (v_0) está aumentada nos quadros de IM grave em razão do aumento no fluxo diastólico inicial e talvez não reflita com precisão a contribuição para a hipertensão atrial esquerda (AE) de qualquer EM associada. Quando a IA ou a IM é a lesão dominante em pacientes com doença valvar mista, respectivamente, aórtica ou mitral, o VE está dilatado. Quando o predomínio é da EA ou da EM, o VE tem dimensão normal ou reduzida. Algumas vezes é difícil determinar qual lesão, estenose ou insuficiência, é predominante nos pacientes com doença valvar mista, embora com uma investigação clínica e não invasiva integrada geralmente seja possível esclarecer suficientemente a fim de permitir tratar e acompanhar o paciente.

Os pacientes com EA significativa, VE não dilatado e hipertrofia concêntrica têm baixa tolerância ao desenvolvimento abrupto de insuficiência aórtica, como só ocorrer, por exemplo, em caso de endocardite infecciosa, ou após SVA cirúrgica ou transcateter complicada por vazamento paravalvar. O VE não complacente não está preparado para acomodar a sobrecarga súbita de volume e, como resultado, a pressão diastólica do VE aumenta rapidamente e ocorre insuficiência cardíaca grave. De fato, a regurgitação paravalvar é um fator de risco importante para morte em prazo curto a intermediário após SVA transcateter. Entre as condições em que o VE talvez não seja capaz de dilatar em resposta à IAo (ou à IM) crônica estão cardiopatia por irradiação e, em alguns pacientes, miocardiopatia associada a obesidade e diabetes. Ventrículos não complacentes de câmaras de dimensões reduzidas predispõem à disfunção diastólica de instalação precoce e à insuficiência cardíaca em resposta a qualquer perturbação adicional na função da valva.

SINTOMAS

Em comparação com os pacientes com doença valvar única e isolada, aqueles com doença valvar múltiplas ou mista podem evoluir com sintomas em um estágio relativamente precoce na história natural da doença. Sintomas como dispneia e fadiga aos esforços geralmente são relatados quando há elevação das pressões de enchimento, redução do DC, ou sua combinação. A presença de palpitação indica FA e identifica a doença valvar mitral como um componente importante da apresentação clínica, mesmo quando antes insuspeita. A dor torácica compatível com angina pode refletir incompatibilidade entre suprimento e demanda de oxigênio aos ventrículos esquerdo ou direito e sobrecarga de pressão/volume com ou sem doença arterial coronariana superposta. Os sintomas relacionados com insuficiência cardíaca direita (plenitude/distensão abdominal, edema) são manifestações tardias da doença em estágio avançado.

ACHADOS FÍSICOS

A doença mista em uma única valva, na maioria das vezes, manifesta-se com sopros sistólicos e diastólicos, cada um com os atributos esperados para a valva em questão. Assim, os pacientes com EAo e IAo apresentarão os sopros característicos, respectivamente, mesossistólico em crescendo-decrescendo, e diastólico em decrescendo, na base do coração, no segundo espaço intercostal e ao longo da borda esternal. Muitos pacientes com IA significativa apresentam sopro de efluxo mesossistólico, mesmo na ausência de esclerose/estenose da valva, e outros achados de EAo devem ser pesquisados. Os sopros distintos da EAo e da IAo às vezes podem ser difíceis de diferenciar do sopro contínuo associado ao ducto arterioso patente (DAP) ou do aneurisma roto de Valsalva. Nos casos de doença valvar aórtica mista, o sopro sistólico deve terminar antes e não cobrir ou se estender sobre a segunda bulha (B_2). O sopro associado ao DAP é mais bem auscultado à esquerda do segmento superior do esterno. O sopro contínuo da ruptura de aneurisma de Valsalva costuma ser identificado pela primeira vez após um episódio de dor torácica aguda. Um clique de ejeção precoce, que em geral define valva aórtica bicúspide em adultos jovens, frequentemente não está presente em pacientes com lesão aórtica mista (EAo e IAo). Como observado anteriormente, tanto a intensidade quanto a duração desses sopros individualmente podem ser influenciadas por redução do DC e por fluxo transvalvar em razão de doença valvar mitral concomitante. Nos pacientes com doença mista apenas na valva mitral (EM e IM), os achados esperados são sopro de ejeção holossistólico e ruflar mesodiastólico (com ou sem estalido de abertura) mais bem auscultados na ponta cardíaca. A presença de ritmo irregular nesses pacientes significa provável FA. Os achados com ET e IT seriam semelhantes aos da EM e IM do lado esquerdo, exceto para as alterações esperadas nos sopros com a respiração. Os sopros da estenose e da insuficiência pulmonar se comportam como os da EAo e da IAo; as alterações dinâmicas com a respiração devem ser observadas. **As características específicas desses sopros cardíacos estão revisadas no Capítulo 285.**

EXAMES LABORATORIAIS

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar evidências de hipertrofia ventricular e/ou de aumento atrial. Os sinais ECG de anormalidades cardíacas direitas em pacientes com lesões de valvas do lado esquerdo determinam investigação complementar para hipertensão AP e/ou doença valvar do lado direito. No contexto apropriado, a presença de FA em pacientes com doença da valva aórtica é uma pista para a presença de doença valvar mitral antes insuspeita. A radiografia do tórax deve ser revista buscando por evidências de aumento de câmara cardíaca, calcificação de valva e/ou anel e quaisquer outras anormalidades no aspecto da vascularização pulmonar. Na última avaliação estão incluídos aumento do tronco principal e das artérias pulmonares proximais com hipertensão AP e redistribuição/aumento venoso pulmonar ou presença das linhas B de Kerley com graus crescentes de hipertensão AE. O aumento da veia ázigos na projeção frontal indica hipertensão AD. Os achados radiográficos não esperados para lesão singular ou mista de uma única valva podem implicar outra doença valvar.

A ecocardiografia transtorácica (ETT) é a modalidade de imageamento mais usada para diagnóstico e caracterização de doença valvar cardíaca múltipla e/ou mista e pode revelar achados clinicamente insuspeitos. Algumas vezes, há indicação de ecocardiografia transesofágica (ETE) para avaliação mais acurada da anatomia da valva (especificamente da valva mitral) e quando há suspeita de endocardite infecciosa como responsável pela apresentação clínica. Entre os achados de maior interesse na ETT estão aqueles relacionados a morfologia e função valvar, presença de calcificação, dimensões das câmaras, espessura da parede ventricular pressão AP sistólica e dimensões dos grandes vasos, incluindo raiz da aorta e aorta ascendente, AP e veia cava inferior. Os testes com esforço (com ou sem ecocardiografia) podem ser úteis quando o grau de limitação funcional relatado pelo paciente não é adequadamente explicado pelos achados obtidos com ETT em repouso. Há necessidade de avaliação integrada dos achados clínicos e obtidos com a ETT a fim de determinar a lesão valvar dominante e estabelecer um plano adequado de tratamento e acompanhamento. A história natural em geral é influenciada em um grau relativamente maior pela lesão dominante.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser usada para fornecer informações anatômicas e fisiológicas adicionais quando a ecocardiografia se mostrar insuficiente, mas é um exame menos adequado à avaliação da morfologia valvar. A tomografia computadorizada (TC) cardíaca tem sido usada para avaliar estruturas intracardíacas em pacientes com endocardite infecciosa complicada. A angiotomografia das coronárias é uma alternativa não invasiva para avaliação da anatomia das coronárias antes de cirurgia.

A avaliação hemodinâmica invasiva com cateterismo cardíaco direito e esquerdo pode ser necessária para caracterizar mais completamente as contribuições específicas de cada lesão nos pacientes com doença de múltiplas valvas ou mista de uma valva. A medição da pressão da AP e o cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP) ajudam a informar a tomada de decisões clínicas em alguns subgrupos de pacientes, como o daqueles com doença valvar mitral e tricúspide avançada. É essencial dar atenção à avaliação precisa do DC. A angiografia das coronárias (se indicada) pode ser realizada como parte do procedimento. Ventriculografia com contraste e angiografia dos grandes vasos raramente são realizadas.

TRATAMENTO DOENÇA VALVAR CARDÍACA MÚLTIPLA E MISTA

O tratamento dos pacientes com doença valvar cardíaca múltipla ou mista pode ser difícil. Como observado anteriormente, é útil determinar a lesão valvar dominante e proceder de acordo com as recomendações de tratamento e acompanhamento para ela **(Caps. 283 a 285)**, com atenção aos desvios no curso esperado em razão dos problemas relacionados com outros distúrbios valvares. Por exemplo, a FA que surge no curso de doença valvar mitral moderada pode desencadear insuficiência cardíaca em pacientes com doença valvar aórtica grave concomitante.

O tratamento medicamentoso é limitado e inclui diuréticos, quando indicados para alívio de quadro congestivo, e uso de antagonista da vitamina K para anticoagulação na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo em pacientes com FA. Os novos anticoagulantes orais não estão aprovados para uso em cenário de doença valvar cardíaca significativa. O uso de medicamentos anti-hipertensivos pode ser necessário para tratamento de hipertensão sistêmica capaz de agravar as lesões valvares regurgitantes do lado esquerdo, mas deve ser iniciado e titulado cuidadosamente. O uso de vasodilatadores pulmonares para reduzir a RVP não costuma ser efetivo nesse contexto.

Há poucas evidências a informar as diretrizes práticas para intervenção cirúrgica/transcateter em pacientes com doença valvar cardíaca múltipla ou mista. Quando há uma lesão visivelmente dominante, como em paciente com EAo grave e IAo leve, as indicações para intervenção são diretas e acompanham aquelas para pacientes com EAo **(Cap. 283)**. Contudo, em outros pacientes, a situação está menos bem definida, e as decisões acerca de intervenção devem ser tomadas com base em diversas considerações, incluindo gravidade da lesão, remodelamento ventricular e pressões AP. A esse respeito, é importante ter em mente que os pacientes com doença valvar múltipla e/ou mista podem desenvolver sintomas ou sinais limitantes de disfunção fisiológica mesmo com lesões valvares moderadas.

A substituição concomitante das valvas aórtica e mitral está associada a risco de morte perioperatório significativamente mais alto em comparação com a substituição isolada de qualquer dessas valvas **(ver Quadros 283.2 e 284.2)**, e a indicação dessa cirurgia deve ser cuidadosamente avaliada. A cirurgia com substituição de duas valvas em geral é realizada para tratamento de doença valvar grave (irreparável) em ambas as localizações e para a combinação de doença grave em uma e doença moderada na outra valva, de forma a evitar o risco de reoperação em prazo intermediário a longo em razão de progressão da doença na valva não operada. Além disso, a presença de uma prótese na posição aórtica restringe significativamente a exposição cirúrgica da valva mitral nativa. A necessidade de substituição de duas valvas também pode impactar a decisão acerca do tipo de prótese usado (i.e., mecânica ou tecidual).

O reparo da valva tricúspide para IT funcional moderada a grave no momento da cirurgia em valva do lado esquerdo atualmente é rotineira, em particular se houver dilatação do anel tricúspide (> 40 mm). O acréscimo de reparo da valva tricúspide, que geralmente consiste em inserção de um anel de anuloplastia, aumenta pouco o tempo e a complexidade do procedimento e é bem tolerado. Por outro lado, a reoperação para reparo (ou substituição) em caso de IT progressiva anos após a cirurgia inicial de valva do lado esquerdo está associada a risco de morte perioperatório relativamente alto. O reparo de IM funcional moderada a grave quando da SVA por EAo em geral pode ser realizado com risco perioperatório aceitável de morte ou de complicação maior.

A presença de IM moderada a grave em pacientes com EM reumática contraindica a valvotomia mitral percutânea com balão (VMPB). De forma semelhante, a presença de IAo significativa em pacientes com EAo é fator de desqualificação para valvotomia aórtica percutânea com balão (VAPB). A presença de IA grave coexistente foi critério de exclusão no ensaio PARTNER inicial avaliando a substituição da valva aórtica transcateter (TAVR) em pacientes com risco cirúrgico alto a proibitivo com EAo calcificada grave. Foi relatado o tratamento transcateter de EAo grave (com TAVR) e IM funcional (com instalação de MitralClip). Esperam-se avanços nos tratamentos transcateter de doenças valvares múltiplas e mistas.

287

Miocardiopatia e miocardite

Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Define-se miocardiopatia como doença do músculo cardíaco. Estima-se que a miocardiopatia seja responsável por 5 a 10% dos 5 a 6 milhões de pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca nos Estados Unidos (EUA). Com esse termo, pretende-se excluir a disfunção cardíaca resultante de outras cardiopatias estruturais, como doença arterial coronariana, doença primária valvar ou hipertensão arterial grave; contudo, em geral usa-se a expressão *miocardiopatia isquêmica* para descrever a disfunção difusa atribuível à presença de doença arterial em múltiplas coronárias, e *miocardiopatia não isquêmica* para descrever as miocardiopatias por outras causas. Desde 2006, as miocardiopatias são definidas como "um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica que geralmente (mas não invariavelmente) cursam com hipertrofia ou dilatação inapropriadas do ventrículo e são causadas por diversas causas que com frequência têm origem genética."[1]

A classificação tradicional das miocardiopatias em dilatadas, restritivas e hipertróficas baseou-se inicialmente em peças de necropsia e, posteriormente, em achados ecocardiográficos. As miocardiopatias dilatadas e hipertróficas podem ser distinguidas com base na espessura da parede ventricular esquerda e nas dimensões da cavidade; entretanto, a miocardiopatia restritiva pode se apresentar com aumento variável na espessura da parede e com alteração nas dimensões da câmara, variando desde redução até aumento discreto, em particular do átrio. Atualmente, a miocardiopatia restritiva é definida com base na alteração da função diastólica, que também está presente, ainda que de forma menos evidente, nas formas hipertrófica e dilatada. A miocardiopatia restritiva pode se sobrepor às formas hipertrófica e dilatada no que se refere à apresentação, morfologia macroscópica e etiologia **(Quadro 287.1)**.

QUADRO 287.1 **APRESENTAÇÃO COM MIOCARDIOPATIA SINTOMÁTICA**

	Dilatada	Restritiva	Hipertrófica
Fração de ejeção (normal > 55%)	Geralmente < 30% quando os sintomas são intensos	25-50%	> 60%

Dimensão diastólica do ventrículo esquerdo (normal < 55 mm)	≥ 60 mm	< 60 mm (pode estar reduzida)	Frequentemente reduzida
Espessura da parede ventricular esquerda	Normal ou reduzida	Normal ou aumentada	Acentuadamente aumentada
Tamanho do átrio	Aumentado, também pode ser primariamente afetado	Aumentado; talvez maciço	Aumentado; relacionado com aumento nas pressões de enchimento
Regurgitação valvar	Relacionada com dilatação anular; a mitral surge mais cedo na descompensação; regurgitação tricúspide com disfunção ventricular direita	Relacionada com envolvimento do endocárdio; mitral é frequente e tricúspide raramente é grave	Relacionada com a interação valva-septo; regurgitação mitral
Sintoma inicial mais comum	Intolerância a esforços	Intolerância aos esforços, retenção precoce de líquido, é possível haver predominância de sintomas do lado direito	Intolerância a esforços; pode haver dor torácica
Sintomas congestivos[a]	Câmaras esquerdas antes das direitas, exceto as direitas quando proeminentes em adultos jovens	Predomínio de câmaras direitas	Congestão de câmaras esquerdas em repouso pode ocorrer tardiamente
Arritmias	Taquiarritmias ventriculares; bloqueio da condução na doença de Chagas e em algumas famílias. Fibrilação atrial	As ventriculares são raras, exceto no bloqueio da condução da sarcoidose e da amiloidose. Fibrilação atrial	Taquiarritmias ventriculares; fibrilação atrial

[a] Sintomas de congestão pulmonar dependentes de câmaras esquerdas; dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna. Sintomas de congestão venosa sistêmica do coração direito: distensão hepática e abdominal, desconforto ao fletir o tronco, edema periférico.

Informações complementares vêm tornando essa classificação baseada no fenótipo crescentemente inadequada para definir a doença ou o tratamento. Com a identificação de mais determinantes genéticos para a miocardiopatia sugeriu-se um esquema classificatório de quatro vias para a etiologia, como primária (afetando primariamente o coração) e secundária a outra doença sistêmica. As causas primárias são divididas em genéticas, mistas genéticas e adquiridas, e adquiridas; entretanto, a informação genética com frequência não está disponível no momento da apresentação inicial, a expressão fenotípica de uma dada mutação varia muito e a predisposição genética também influencia o fenótipo clínico das miocardiopatias adquiridas. Embora a classificação genética proposta ainda não sirva para direcionar muitas das estratégias clínicas atuais, sua importância provavelmente será crescente na medida em que a classificação das doenças tende a se alterar, passando dos critérios patológicos específicos de órgãos para abordagens sistêmicas mais integradas.

QUADRO GERAL DE APRESENTAÇÃO

Para todas as miocardiopatias, os sintomas iniciais com frequência estão relacionados com intolerância aos esforços com falta de ar ou fadiga, em geral causados por inadequação da reserva cardíaca. Tais sintomas inicialmente podem passar despercebidos ou serem atribuídos a outras causas, comumente pulmonares, ou limitações de esforço dependentes da idade. À medida que a retenção hídrica produz elevação da pressão de enchimento em repouso, é possível que o paciente passe a apresentar dispneia durante as atividades cotidianas, como vestir-se, podendo, ainda, manifestar-se como dispneia ou tosse quando o paciente se deita à noite. Embora seja considerado marca registrada de congestão, o edema periférico pode estar ausente a despeito de intensa retenção hídrica, particularmente em pacientes jovens nos quais a ascite e o desconforto abdominal sejam dominantes. A denominação inespecífica *insuficiência cardíaca congestiva* descreve apenas a síndrome resultante da retenção hídrica, comum aos três tipos de miocardiopatia e a outras doenças cardíacas estruturais associadas à elevação da pressão de enchimento. Todos os três tipos de miocardiopatia podem estar associados à regurgitação valvar atrioventricular, dor torácica típica ou atípica, taquiarritmias atriais ou ventriculares e episódios embólicos **(Quadro 287.1)**. A investigação inicia-se com anamnese e exame físico detalhados, buscando por pistas de doenças cardíacas, extracardíacas ou familiares **(Quadro 287.2)**.

QUADRO 287.2 **INVESTIGAÇÃO INICIAL PARA MIOCARDIOPATIA**

Avaliação clínica

Anamnese e exame físico completos para identificar distúrbios cardíacos e não cardíacos[a]
História familiar detalhada sobre insuficiência cardíaca, miocardiopatia, miopatia esquelética, distúrbios da condução, taquiarritmias e morte súbita
Antecedentes de consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas, quimioterapia ou radioterapia[a]
Avaliação da capacidade de realizar atividades rotineiras e desejadas[a]
Avaliação da distribuição de volumes, pressão arterial ortostática, índice de massa corporal[a]

Avaliação diagnóstica

Eletrocardiografia[a]
Radiografia do tórax[a]
Ecocardiografia bidimensional com Doppler[a]
Ressonância magnética buscando por evidência de inflamação e fibrose do miocárdio
Bioquímica:
    Sódio,[a] potássio,[a] cálcio,[a] magnésio[a] séricos
    Glicemia de jejum (hemoglobina glicada em pacientes com diabetes melito)
    Creatinina,[a] ureia sanguinea[a]
    Albumina,[a] proteínas totais,[a] testes de função hepática[a]
    Perfil lipídico
    TSH[a]
    Ferro sérico, saturação de transferrina
    Exame de urina
    Isoformas de creatina-quinase

  Dosagens da troponina cardíaca
Hematologia:
  Hemoglobina/hematócrito[a]
  Contagem global e diferencial de leucócitos,[a] incluindo eosinófilos
  Velocidade de hemossedimentação

Investigação inicial quando há suspeita de diagnósticos específicos

Sorologia para infecção quando houver suspeita clínica:
  Viral aguda (vírus Coxsackie, echovírus, *influenza*)
  Vírus da imunodeficiência humana
  Chagas (*Trypanosoma cruzi*), Lyme (*Borrelia burgdorferi*), toxoplasmose
Cateterismo com arteriografia das coronárias em pacientes com angina que sejam candidatos a intervenção[a]
Testes sorológicos para doença reumática em atividade
Biópsia endomiocárdica incluindo amostra para microscopia eletrônica quando houver suspeita de diagnóstico específico com implicações terapêuticas
Rastreamento para distúrbios respiratórios do sono

[a] Recomendações de nível I segundo American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the Adult.
Abreviações: TSH, hormônio estimulante da tireoide.

ETIOLOGIAS GENÉTICAS DA MIOCARDIOPATIA

A prevalência estimada para a etiologia genética da miocardiopatia continua a crescer junto com maior atenção à importância da história familiar e disponibilidade de testes genéticos. Bem reconhecida nos casos de miocardiopatia hipertrófica, a hereditariedade também está presente em pelo menos 30% dos casos de miocardiopatia dilatada sem outra etiologia evidente. A história familiar minuciosa deve investigar antecedentes não apenas de miocardiopatia e insuficiência cardíaca, mas também de membros da família que tenham tido morte súbita, com frequência incorretamente atribuída a “ataque cardíaco fulminante”, fibrilação atrial ou implante de marca-passo na meia-idade, ou que tenham tido diagnóstico de distrofia muscular.

A maioria das miocardiopatias familiares é herdada com padrão autossômico dominante, havendo, por vezes, herança autossômica recessiva e ligada ao X **(Quadro 287.3)**. As mutações *missense* com substituição de aminoácidos são as mais comuns nas miocardiopatias. A expressão de proteínas mutantes pode interferir com a função do alelo normal por meio de mecanismo de dominação negativa. Mutações introduzindo um códon de interrupção prematuro (*nonsense*) ou uma mudança na matriz de leitura (*frameshift*) podem criar uma proteína truncada ou instável cuja falta causa a miocardiopatia (haploinsuficiência). Deleções ou duplicações de um éxon ou gene inteiro são causas incomuns de miocardiopatia, exceto nas distrofinopatias.

QUADRO 287.3 ALGUNS DEFEITOS GENÉTICOS HERDADOS ASSOCIADOS À MIOCARDIOPATIA

	Produto gênico	Herança	Fenótipo cardíaco	Fenótipo cardíaco isolado	Manifestações extracardíacas
Sarcômero	*MYH7* (cadeia	AD	MCH,	Sim	Miopatia esquelética

	pesada de β miosina)		MCD, VENC		
	MYBPC3 (proteína C ligadora de miosina)	AD	MCH	Sim	
	TNNT2 (troponina T cardíaca)	AD	MCH, MCD, VENC	Sim	
	TNNI3 (troponina I cardíaca)	AD, AR	MCH, MCD, MCR	Sim	
	TTN (titina)	AD	MCD	Sim	
	TPM1 (α-tropomiosina)	AD	MCH, MCD	Sim	
	TNNC1 (troponina cardíaca C)	AD	MCD	Sim	
	ACTC (α-actina)	AD	MCH, MCD, (VENC)	Sim	
	MYL2 (cadeia leve de miosina reguladora)	AD	MCH	Sim	Miopatia esquelética
	MYL3 (cadeia leve de miosina essencial)	AD	MCH	Sim	
Disco Z e citoesqueleto	*DES* (desmina)	AD	MCD, MCR	Sim	Miopatia esquelética
	LDB3 (cypher-ZASP)	AD	MCD, VENC	Sim	Miopatia esquelética
	MYOZ2 (miosenina)	AD	MCH	Sim	
	TCAP (teletonina)	AD	MCD, MCH	Sim	
	ANKRD1 (CARP)	AD	MCH, (MCD)	Sim	
	CSRP3 (MLP)	AD	MCD (MCH)	Sim	
	ACTN2 (α-actinina-2)	AD	MCD	Sim	
	CRYAB (αB-cristallina)	AD	MCD	Sim	
Membrana nuclear	*LMNA* (lâmina A/C)	AD, AR	DCMD	Sim	Miopatia esquelética
	EMD (emerina)	Ligada ao X	DCMD	Não	Miopatia esquelética, contraturas
Acoplamento excitação-contração	*PLN* (fosfolambano)	AD	MCD	Sim	
	SCN5A (NAV 1.5)	AD	DCMD	Sim	Observe outras mutações associadas à síndrome de Brugada
	RYR2 (receptor rianodínico cardíaco)	AD	MAVD	Sim	

	CASQ2 (calsequestrina 2)	AR	MAVD	Sim	
Metabolismo celular	*PRKAG2* (subunidade-γ da AMP quinase)	AD	MCH+	Sim	
	LAMP2 (proteína de membrana associada ao lisossomo)	Ligada ao X	MCH+	Não[a]	Doença de Danon; miopatia esquelética, déficit cognitivo
	TAZ (tafazina)	Ligada ao X	MCD, VENC	Não	Síndrome de Barth; miopatia esquelética, déficit cognitivo, neutropenia
	FXN (frataxina)	AR	MCH	Não	Ataxia de Friedreich; ataxia, diabetes melito tipo 2
	TMEM43 (proteína transmembrana 43)	AD	MAVD	Sim	
	GLA (α-galactosidase-A)	Ligado ao X	MCH+	Sim	Doença de Fabry: insuficiência renal, angioceratomas e neuropatia dolorosa
Mitocôndrias	*DNA* mitocondrial	Transmissão materna	MCD, MCH	Não	MELAS, MERRF, síndrome de Kearns-Sayre, miopatia ocular
Membrana do sarcolema	*DMD* (distrofina)	Ligada ao X	MCD	Não[a]	Distrofias musculares de Duchenne e de Becker
	DMPK (proteína-quinase da distrofia miotônica)	AD	MCD	Não	Distrofia miotônica tipo 1
	SGCD (δ-sarcoglicano)	AD	MCD	Sim	
Desmossomo	*DSP* (desmoplaquina) JUP (placoglobina)	AD, AR	MAVD	Sim	Síndrome de Carvajal (AR), síndrome de Naxos (AR), "cabelos lanosos" e hiperqueratose palmar e plantar
	DSG2 (desmogleína 2) DSC2 (desmocolina 2) *PKP2* (placofilina 2)	AD	MAVD	Sim	
Outros exemplos	*RBM20* (motivo de ligação de RNA 20)	AD	MCD	Sim	
	PSEN1 (presenilina-1,2)	AD	MCD	Sim	Demência
	BAG3 (atanogene 3 associado a BCL2)	AD	MCD	Sim	

[a] Indica a possibilidade de fenótipo cardíaco isolado em mulheres com defeitos ligados ao X.

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; MCD, miocardiopatia dilatada; MCH, miocardiopatia hipertrófica; MCH+, MCH com pré-excitação; MCHc, MCH com doença da condução; MCR, miocardiopatia restritiva; DCMD, doença da condução com miocardiopatia dilatada; MAVD, miocardiopatia arritmogênica ventricular direita; MELAS, síndrome miopatia mitocondrial com encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes ao acidente vascular encefálico; MERRF, epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas; VENC, ventrículo esquerdo não compactado.

Muitos genes foram implicados com miocardiopatia em humanos (heterogeneidade de *locus*) e muitas mutações desses genes foram associadas a doenças (heterogeneidade alélica). Embora a maioria das mutações identificadas seja "específica" de determinadas famílias, algumas das mutações identificadas foram encontradas repetidamente, seja em razão de efeito fundador, seja de mutações recorrentes em um resíduo comum.

A miocardiopatia genética caracteriza-se por dependência de idade e penetrância incompleta. O fenótipo definidor da miocardiopatia raramente está presente no nascimento e, em alguns indivíduos, jamais se manifesta. Parentes que carregam a *mesma* mutação podem diferir na gravidade da miocardiopatia e nas consequências associadas quanto a distúrbios no ritmo e necessidade de transplante, o que indica a importância de outros modificadores genéticos, epigenéticos e ambientais para a expressão da doença. O gênero parece ser importante, uma vez que a penetrância e a gravidade clínica tendem a ser maiores nos homens para a maioria das miocardiopatias. A expressão clínica da doença costuma ser mais grave nos 3 a 5% dos indivíduos que portam duas ou mais mutações ligadas a miocardiopatia. Entretanto, a evolução clínica de um paciente geralmente não pode ser predita com base na mutação presente; assim, o tratamento atual é baseado no fenótipo, e não no defeito genético. Atualmente, a maior utilidade do exame genético para miocardiopatia é informar a avaliação familiar. Contudo, os testes genéticos por vezes permitem a detecção de uma doença com indicação de terapia específica, como a reposição de enzimas metabólicas na doença de Fabry e na doença de Gaucher.

GENES E VIAS NA MIOCARDIOPATIA

As mutações nos genes sarcoméricos, codificando as proteínas dos filamentos grossos e finos, são as mais bem caracterizadas. Conquanto a maioria esteja associada à miocardiopatia hipertrófica, um número crescente de mutações sarcoméricas foram implicadas com a miocardiopatia dilatada e algumas ao miocárdio não compactado. Foram identificadas poucas mutações nas proteínas do acoplamento excitação-contração, talvez por serem cruciais demais à sobrevivência para permitirem variações. As causas genéticas mais identificadas de miocardiopatia dilatada são mutações estruturais da proteína gigante titina, codificada pelo *TTN,* que mantém a estrutura do sarcômero e atua como molécula chave de sinalização.

Como as proteínas do citoesqueleto têm papel essencial para estrutura, conexão e estabilidade do miócito, diversos defeitos nessas proteínas causam miocardiopatia, em geral com fenótipo de dilatação **(Fig. 287.1)**. Por exemplo, a desmina forma filamentos intermediários que ligam as membranas nuclear e plasmática, as linhas Z e os discos intercalados entre as células musculares. Mutações na desmina prejudicam a transmissão da força e a sinalização para os músculos cardíacos e esqueléticos e podem causar miopatia cardíaca e esquelética.

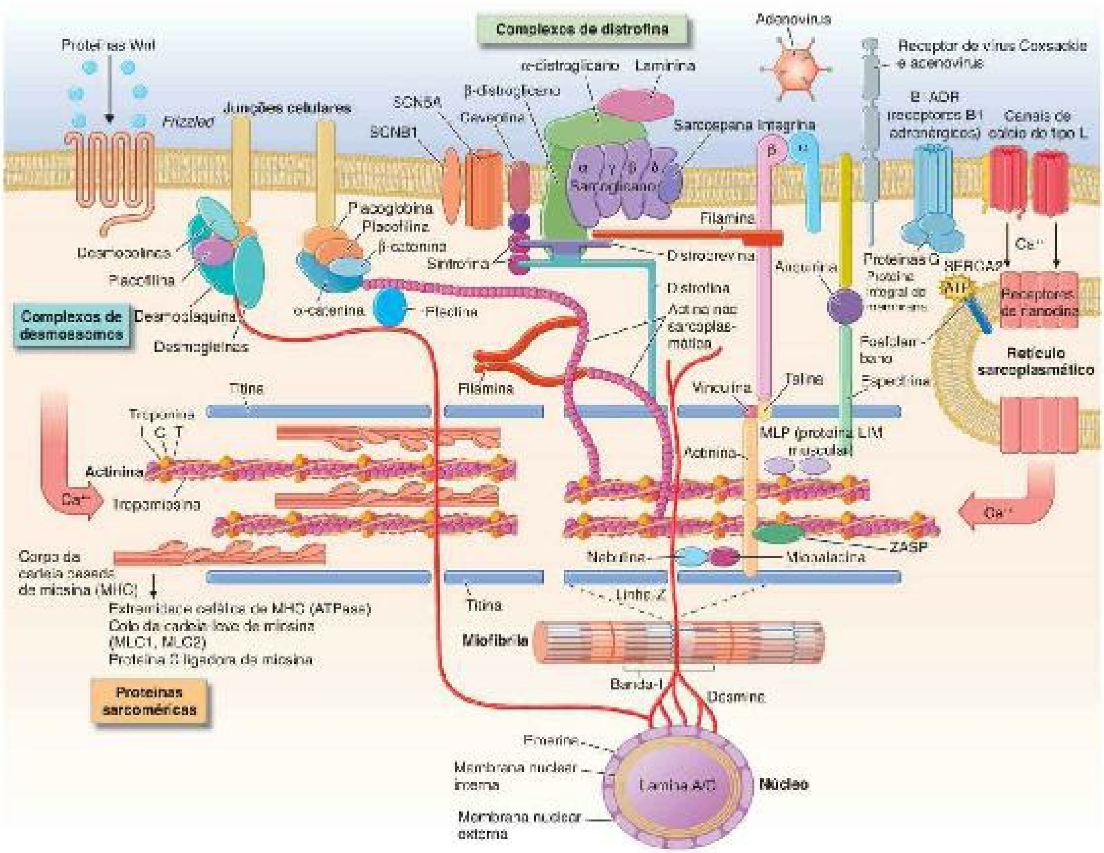
Complexos de distrofina
Proteínas Wnt
Frizzled
Junções celulares
SCN5A
SCNB1
β-distroglicano
Caveolina
α-distroglicano
Laminina
Adenovírus
Receptor de vírus Coxsackie e adenovírus
B1ADR (receptores B1 adrenérgicos)
Canais de cálcio do tipo L
α γ β δ Sarcoglicano
Sarcospana
Integrina
β
α
Placoglobina
Placofilina
β-catenina
Sintrofina
Desmocolinas
Placofilina
Complexos de desmossomos
Desmoplaquina
Desmogleínas
α-catenina
Plectina
Filamina
Distrobrevina
Distrofina
Actina não sarcoplasmática
Anquirina
Proteínas G
Proteína integral de membrana
Ca^{2+}
SERCA2
ATP
Receptores de rianodina
Fosfolambano
Espectrina
Retículo sarcoplasmático
Titina
Filamina
Vinculina
Talina
Troponina
I C T
Actinina
Ca^{2+}
Tropomiosina
MLP (proteína LIM muscular)
Actinina
Ca^{2+}
ZASP
Corpo da cadeia pesada de miosina (MHC)
Extremidade cefálica de MHC (ATPase)
Colo da cadeia leve de miosina (MLC1, MLC2)
Proteína C ligadora de miosina
Nebulina
Miopaladina
Titina
Linha Z
Miofibrila
Proteínas sarcoméricas
Banda-I
Desmina
Emerina
Membrana nuclear interna
Lamina A/C
Núcleo
Membrana nuclear externa

FIGURA 287.1 Ilustração representando o miócito e indicando diversos locais de produtos gênicos anormais associados à miocardiopatia. Os principais grupos funcionais incluem proteínas sarcoméricas (actina, miosina, tropomiosina e as proteínas reguladoras associadas), o complexo da distrofina estabilizando e conectando a membrana celular às estruturas intracelulares, os desmossomos associados às conexões célula-célula e à estabilidade, e diversas proteínas do citoesqueleto que integram e estabilizam o miócito. ATP, trifosfato de adenosina. *(Figura adaptada de Jeffrey A. Towbin, MD, University of Cincinnati, com autorização.)*

Defeitos em proteínas de membrana do sarcolema estão associados à miocardiopatia dilatada. A mais bem conhecida é a distrofina, codificada pelo gene *DMD* no cromossomo X, cuja anormalidade causa as distrofias musculares de Duchenne e de Becker. (É interessante ressaltar que alterações na distrofina podem ser adquiridas quando o vírus Coxsackie cliva essa proteína durante a miocardite viral.) Essa proteína fornece uma rede que dá suporte ao sarcolema e também conecta ao sarcômero. O defeito funcional progressivo na musculatura cardíaca e esquelética se reflete na forma de vulnerabilidade ao estresse mecânico. Na membrana, a distrofina está associada a um complexo formado por outras proteínas, como a metavinculina, e anormalidades nessas proteínas causam miocardiopatia dilatada. Os defeitos nas proteínas dos canais do sarcolema (*canalopatias*) em geral estão associados a arritmias primárias, mas as mutações no *SCN5A*, diferentes daquelas que causam as síndromes de Brugada ou do QT longo, foram implicadas com miocardiopatia dilatada com doença da condução.

Defeitos proteicos em membrana nuclear nos músculos cardíaco e esqueléticos ocorrem com padrão autossômico dominante (lâmina A/C) ou ligado ao X (emerina). Tais defeitos estão associados à alta prevalência de arritmias atriais e às doenças no sistema de condução que, em alguns membros da família, podem ocorrer sem ou antes de miocardiopatia detectável.

A presença de discos intercalados contribui para conexões intracelulares, permitindo que haja acoplamento mecânico e elétrico entre as células, além de conexão de filamentos de desmina dentro da própria célula. Mutações em proteínas do complexo desmossomal comprometem a ligação dos miócitos, que podem ficar desconectados e morrer, sendo substituídos por tecido gorduroso e fibrose. Essas regiões são altamente arritmogênicas e podem sofrer dilatação, formando aneurisma. Embora seja mais observada no ventrículo direito (displasia arritmogênica do ventrículo direito), essa doença pode afetar ambos os ventrículos e foi denominada “miocardiopatia arritmogênica”.

Em razão da conservação de vias de sinalização em diversos sistemas, é possível que sejam descobertos outros sinais extracardíacos de anormalidades genéticas, os quais inicialmente considerava-se que se manifestassem exclusivamente no coração. Por outro lado, já se sabe que distúrbios monogênicos do metabolismo que afetam o coração atingem diversos sistêmicas orgânicos. Atualmente, é mais importantes diagnosticar os defeitos enzimáticos para os quais o tratamento com reposição específica ameniza o curso da doença, como ocorre com a deficiência de α-galactosidase-A (doença de Fabry). As anormalidades do DNA mitocondrial (transmissão materna) prejudicam a produção de energia e produzem diversas manifestações clínicas, incluindo déficit cognitivo e miopatia esquelética. A expressão fenotípica é altamente variável dependendo da distribuição das mitocôndrias maternas durante o desenvolvimento embrionário. Doenças sistêmicas hereditárias, como amiloidose e hemocromatose familiar, podem afetar o coração sem mutação de genes expressos no coração.

Em qualquer paciente com doença genética suspeitada ou confirmada, os membros da família devem ser considerados e avaliados de forma longitudinal. O rastreamento deve incluir ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG). As indicações e as implicações dos testes genéticos específicos variam em função de cada mutação em particular. As questões profundas levantadas na família acerca de doenças sendo compartilhadas e transmitidas merecem uma discussão séria e delicada que, idealmente, deve ser parte do aconselhamento genético feito por pessoal treinado.

MIOCARDIOPATIA DILATADA

A miocardiopatia dilatada caracteriza-se por aumento do ventrículo esquerdo com déficit da função sistólica definido por meio da medição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo **(Figs. 287.2, 287.3, e 287.4)**. A *insuficiência sistólica* é maior que a disfunção diastólica. Embora a síndrome da miocardiopatia dilatada tenha múltiplas etiologias **(Quadro 287.4)**, parece haver vias comuns de resposta secundária e evolução da doença. Quando a lesão do miocárdio é adquirida, alguns miócitos morrem inicialmente, enquanto outros sobrevivem apenas para uma morte programada posterior (apoptose), e os miócitos restantes sofrem hipertrofia em resposta ao aumento na tensão da parede. Fatores locais e circulantes estimulam respostas secundárias nocivas que contribuem para a evolução da doença. O remodelamento dinâmico da estrutura intersticial afeta a função diastólica e o grau de dilatação ventricular. É frequente a evolução com regurgitação mitral à medida que o aparelho valvar sofre distorção e a insuficiência mitral costuma ser substancial quando o quadro de insuficiência cardíaca é grave. Muitos casos com apresentação “aguda”, na verdade, evoluíram silenciosamente por esses estágios ao longo de meses ou anos. A dilatação com déficit funcional do ventrículo direito pode resultar da lesão inicial e às vezes predomina, mas é mais comum que apareça mais tarde em função de interações mecânicas com o ventrículo esquerdo insuficiente e o aumento na pós-carga em razão da hipertensão pulmonar secundária.

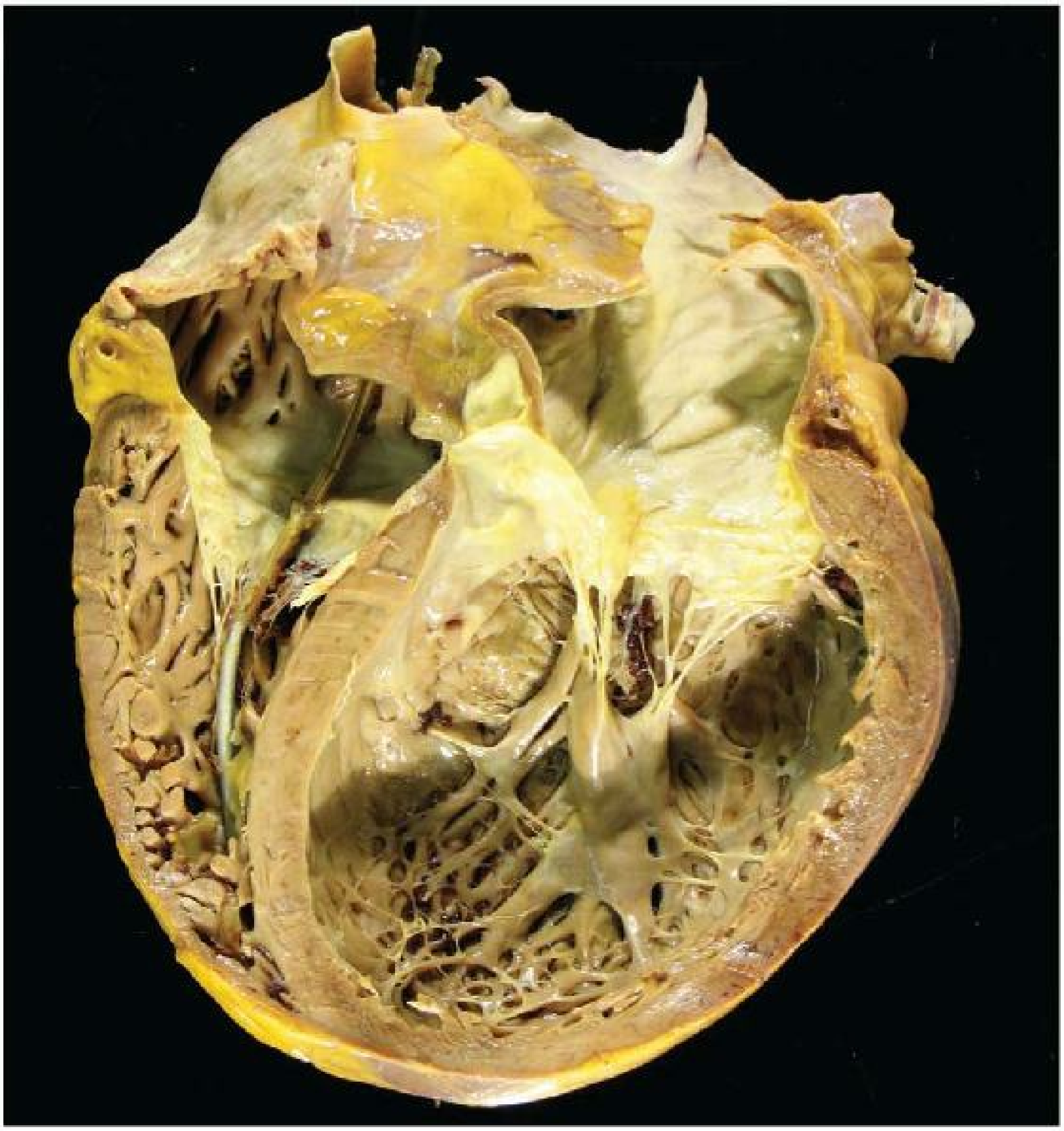

FIGURA 287.2 Miocardiopatia dilatada. Essa peça, um coração retirado por ocasião de transplante, mostra dilatação maciça do ventrículo esquerdo e dilatação moderada do ventrículo direito. Embora a parede do ventrículo esquerdo pareça delgada, há hipertrofia significativa desse coração que pesou mais de 800 g (limite superior normal = 360 g). Um cabo do desfibrilador pode ser observado atravessando a valva tricúspide e entrando no ápice do ventrículo direito. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

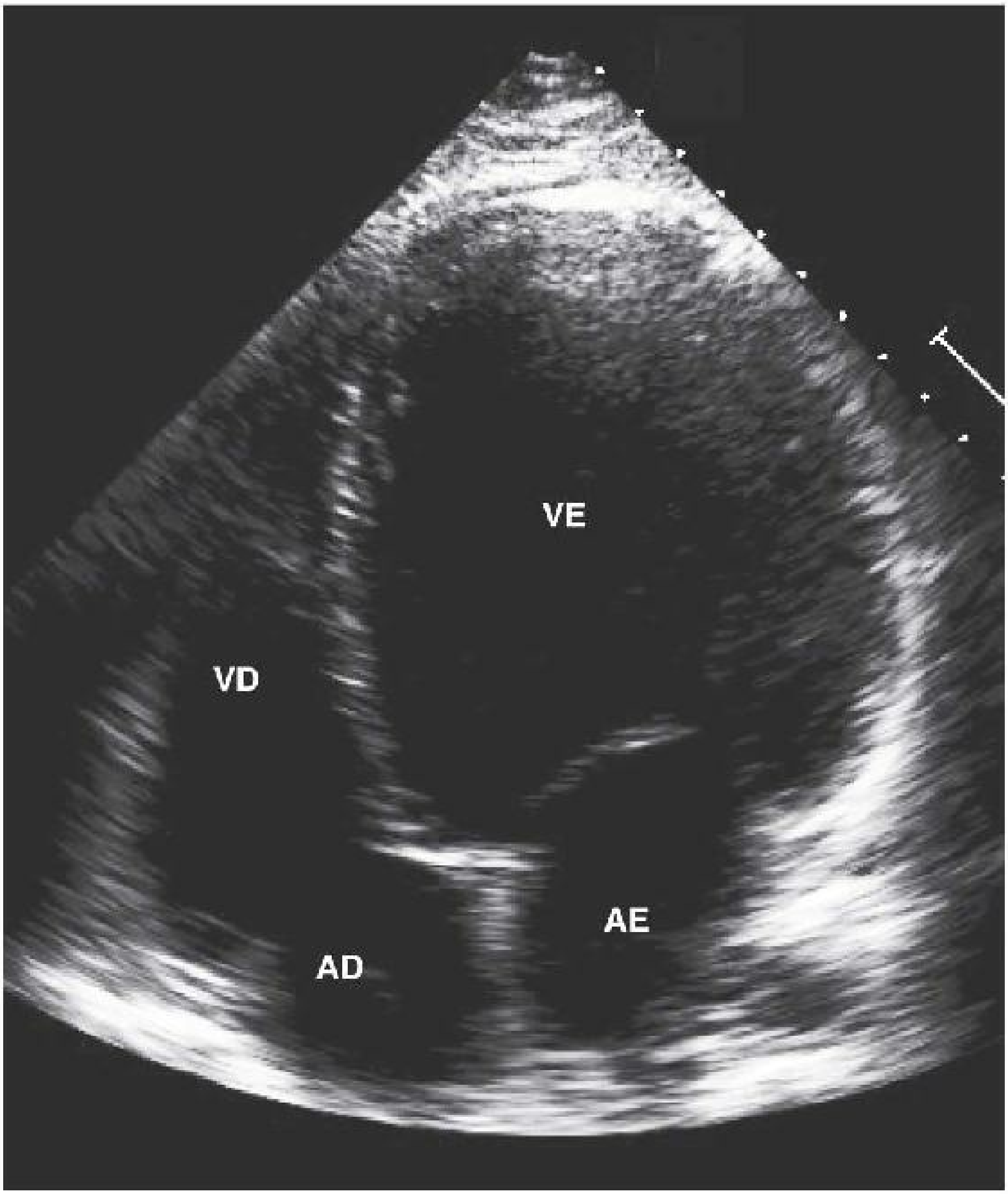

FIGURA 287.3 **Miocardiopatia dilatada.** Esse ecocardiograma de paciente jovem do sexo masculino portador de miocardiopatia revela dilatação global maciça e afinamento das paredes do ventrículo esquerdo (VE). O átrio esquerdo (AE) também está aumentado em comparação ao normal. Observe que as imagens ecocardiográfica e patológica são verticalmente opostas, uma vez que o VE, por convenção, localiza-se no alto à direita na imagem ecocardiográfica e embaixo à direita nas imagens patológicas. AD, átrio direito; VD, ventrículo direito. *(Imagem cortesia de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

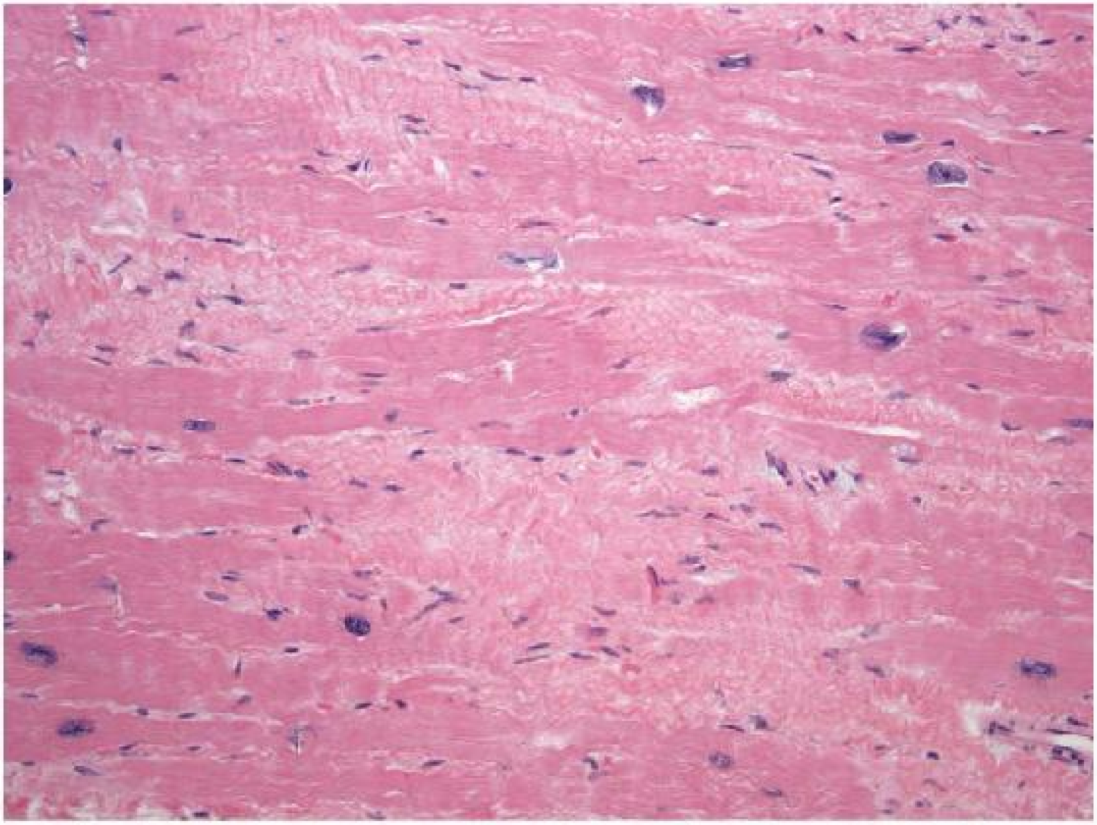

FIGURA 287.4 Miocardiopatia dilatada. Microscopia de um coração com miocardiopatia dilatada mostrando alterações inespecíficas de fibrose intersticial e hipertrofia de miócitos caracterizada por aumento no tamanho do miócito e por núcleos irregulares e aumentados. Corte corado com hematoxilina e eosina com aumento de 100×. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

QUADRO 287.4 PRINCIPAIS CAUSAS DE MIOCARDIOPATIA DILATADA (COM EXEMPLOS COMUNS)

Miocardites inflamatórias
Infecciosas
Viral (Coxsackie,[a] adenovirus,[a] HIV, hepatite C)
Parasitárias (*T. cruzi* – doença de Chagas, tripanossomíase, toxoplasmose)
Bacterianas (difteria)
Espiroquetas (*Borellia burgdorferi* – doença de Lyme)
Rickéttsia (febre Q)
Fúngica (com infecção sistêmica)
Não infecciosas
Doença inflamatória granulomatosa
Sarcoidose
Miocardite de células gigantes
Miocardite eosinofílica
Polimiosite, dermatomiosite
Doença vascular do colágeno
Miocardiopatia periparto
Rejeição de transplante
Tóxica

  - Álcool
  - Catecolaminas: anfetaminas, cocaína
  - Quimioterápicos (antraciclinas, trastuzumabe)
  - Interferon
  - Outros agentes terapêuticos (hidroxicloroquina, cloroquina)
  - Fármacos de utilização imprópria (emetina, esteroides anabolizantes)
  - Metais pesados: chumbo, mercúrio
  - Ocupacionais: hidrocarbonetos, arsenicais

Metabólicas[a]

- Deficiências nutricionais: tiamina, selênio, carnitina
- Deficiências de eletrólitos: cálcio, fosfato, magnésio
- Endocrinopatia
  - Doença tireoidiana
  - Feocromocitoma
  - Diabetes melito
- Obesidade
- Hemocromatose

Defeitos hereditários nas vias metabólicas[a]

Familiar[a] **(ver Quadro 287.3)**

- Miopatia esquelética e cardíaca
- Distrofia relacionada com distrofina (Duchenne, Becker)
- Miopatias mitocondriais (p. ex., síndrome de Kearns-Sayre)
- Displasia ventricular arritmogênica
- Hemocromatose
- Associadas a outras doenças sistêmicas
- Suscetibilidade imunomediada à miocardite

Sobreposição com miocardiopatia não dilatada

- "Miocardiopatia minimamente dilatada"
- Hemocromatose[a]
- Amiloidose[a]
- Miocardiopatia hipertrófica[a]

"Idiopática"[a]

Outras (elementos em comum com as etiologias mencionadas)

- Displasia arritmogênica ventricular direita (também pode afetar o ventrículo esquerdo)
- Não compactação de ventrículo esquerdo[a]
- Miocardiopatia periparto
- Miocardiopatia relacionada com taquicardia
- Arritmias supraventriculares com frequência não controlada
- Taquicardia ventricular não sustentada muito frequente ou carga elevada de complexos ventriculares prematuros
- O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) foi implicado como causa de miocardiopatia dilatada quando surge tardiamente após BRE idiopático e responde com ventrículo esquerdo de dimensões e funções quase normais após terapia de ressincronização cardíaca

[a] Atualmente, alguns casos podem ser associados a mutações em genes específicos para miocardiopatia familiar; outros, com fenótipos semelhantes que parecem adquiridos ou idiopáticos, talvez representem fatores genéticos ainda não identificados.

Independentemente da natureza e do grau da lesão direta à célula, para o déficit funcional resultante com frequência contribuem algumas respostas secundárias que podem ser modificáveis ou reversíveis. Quase 50% dos pacientes com miocardiopatia de início recente apresentam recuperação substancial espontânea. Mesmo com doença de longa duração, alguns pacientes apresentam melhora impressionante na fração de ejeção para valores próximos do normal durante tratamento farmacológico, particularmente notável com o uso de antagonistas β-adrenérgicos associados a agentes inibidores do sistema renina-angiotensina. Para os pacientes nos quais o bloqueio do ramo esquerdo tenha precedido em muitos anos a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, é bastante provável que a terapia de ressincronização cardíaca aumente a fração de ejeção e reduza as dimensões ventriculares. O interesse na possibilidade de recuperação de pacientes com miocardiopatia foi avivado pela "recuperação" ocasional da função ventricular após suporte circulatório mecânico prolongado. O diagnóstico e o tratamento da miocardiopatia dilatada geralmente são determinados pelo estágio da insuficiência cardíaca **(Cap. 279)**, com os aspectos específicos para as etiologias relevantes sendo discutidos adiante.

MIOCARDITE

A miocardite (inflamação do coração) pode resultar de múltiplas causas, mas é mais atribuída a agentes infecciosos capazes de produzir lesão no miocárdio por meio de invasão direta, produção de substâncias cardiotóxicas, ou inflamação crônica com ou sem infecção persistente. Não se pode tomar por certo o diagnóstico de miocardite a partir de apresentação com redução da função sistólica em cenário de infecção aguda, uma vez que qualquer infecção grave causando liberação sistêmica de citocinas pode deprimir transitoriamente a função cardíaca. Há relatos de miocardite infecciosa com quase todos os tipos de agentes infecciosos, mas a associação mais comum é com vírus e com o protozoário *Trypanosoma cruzi*.

MIOCARDITE INFECCIOSA

A patogênese da miocardite viral foi extensamente estudada em modelos murinos. Após a entrada do vírus pelas vias respiratórias ou pelo trato gastrintestinal, é possível haver infecção de órgãos que possuam receptores específicos, como ocorre com o receptor cardíaco do adenovírus Coxsackie. A invasão com replicação viral pode causar lesão e lise diretas do miocárdio. Por exemplo, a protease 2A enteroviral facilita a replicação e a infecção virais por meio da degradação da distrofina do miócito, proteína essencial para a estabilidade do miócito. A ativação de proteínas receptoras de vírus também pode ativar tirosina-quinases do hospedeiro, as quais modificam o citoesqueleto para facilitar a entrada adicional de vírus.

A primeira reação do hospedeiro à infecção é uma resposta inata inespecífica, altamente dependente de receptores semelhante ao *Toll* que reconhecem padrões antigênicos comuns. A liberação de citocina é rápida e seguida por ativação e expansão de populações específicas de células T e B. Essa resposta inicial parece ser crucial, uma vez que a imunossupressão precoce em modelos animais aumenta a replicação viral e agrava a lesão cardíaca. Contudo, o sucesso na recuperação de infecção viral depende não apenas da eficácia da reação imune para reduzir a infecção viral, mas também da infrarregulação oportuna a fim de evitar reação exagerada e lesão autoimune no hospedeiro.

A reação imune secundária é mais específica contra as proteínas virais e pode incluir infiltração de células T e produção de anticorpos contra as proteínas virais. Se não for interrompida, a reação imune adquirida pode perpetuar a lesão cardíaca secundária. A liberação de citocinas ativa as metaloproteinases da matriz que produzem rompimento de colágeno e elastina do coração, potencializando a dilatação ventricular. A estimulação de fatores pró-fibrose leva à fibrose intersticial patológica. Alguns dos anticorpos produzidos por coestimulação ou mimetismo molecular também reconhecem como alvos algumas estruturas no miócito do hospedeiro, como receptor β-adrenérgico, troponina, e Na^+/K^+ ATPase, mas não está evidente se esses anticorpos contribuem ativamente para a disfunção cardíaca em humanos ou se servem simplesmente como marcadores da lesão cardíaca.

Não se sabe quanto tempo a virose persiste no coração humano, se a persistência do genoma viral continua sendo deletéria, ou com que frequência vírus latentes podem se tornar novamente patogênicos. Genomas de viroses comuns em geral são encontrados em pacientes com diagnóstico clínico de miocardite ou de miocardiopatia dilatada, mas há pouca informação sobre com que frequência eles estão presentes em pacientes sem doença cardíaca (ver adiante). Há necessidade de mais informação para compreender alguns aspectos sobre a distribuição temporal e a contribuição relativa da própria infecção, da reação imune e da adaptação secundária na evolução da insuficiência cardíaca após miocardite viral **(Fig 287.5)**.

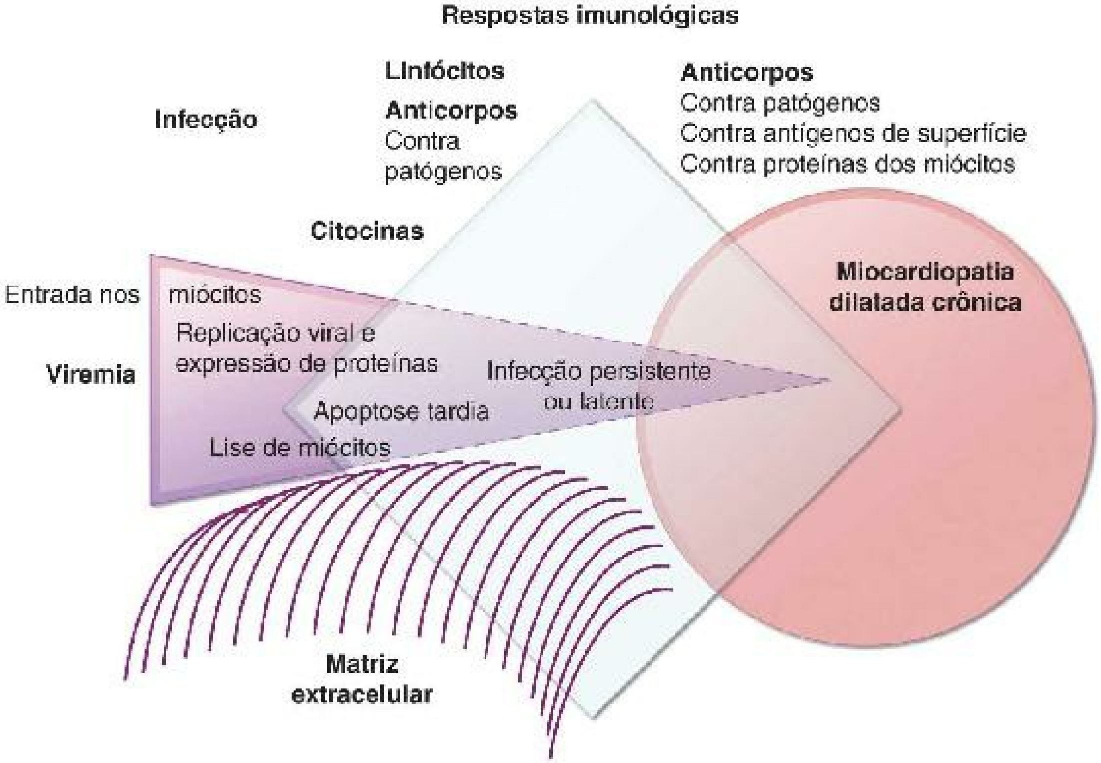
Respostas imunológicas
Infecção
Linfócitos
Anticorpos
Contra patógenos
Anticorpos
Contra patógenos
Contra antígenos de superfície
Contra proteínas dos miócitos
Citocinas
Miocardiopatia dilatada crônica
Entrada nos miócitos
Replicação viral e expressão de proteínas
Viremia
Infecção persistente ou latente
Apoptose tardia
Lise de miócitos
Matriz extracelular

FIGURA 287.5 **Diagrama esquemático demonstrando a possível evolução progressiva** desde a infecção, com reações diretas, secundárias e autoimunes, até a instalação de miocardiopatia dilatada. A maior parte das evidências corroborando essa sequência foi obtida com modelos animais. Não se sabe até que ponto infecção persistente e/ou reações imunológicas ativas contribuem para a lesão miocárdica na fase crônica.

Apresentação clínica da miocardite viral O paciente com *miocardite viral aguda* frequentemente se apresenta com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Alguns pacientes apresentam dor torácica sugestiva de pericardite ou de infarto agudo do miocárdio. Às vezes, o quadro de apresentação predominante é por taquiarritmias atriais ou ventriculares ou por embolia pulmonar ou sistêmica a partir de trombos intracardíacos. Anormalidade eletrocardiográficas ou ecocardiográficas também podem ser detectadas incidentalmente durante a investigação de outros diagnósticos. O paciente típico para suspeita de miocardite viral é um adulto jovem ou de meia-idade que evolui com dispneia e fraqueza progressivas em poucos dias a semanas após uma síndrome viral acompanhada por febre e mialgia.

Poucos pacientes apresentam miocardite fulminante, com evolução rápida, passando de uma síndrome respiratória febril grave para choque cardiogênico, podendo envolver múltiplos órgãos, causando insuficiência renal, insuficiência hepática e coagulopatia. Esses pacientes em geral são adultos jovens que recentemente tenham tido alta de unidade de atendimento de urgência com antibióticos para bronquite, ou oseltamivir para síndromes virais, para retornar em poucos dias com choque cardiogênico de evolução rápida. A triagem rápida é vital para iniciar suporte agressivo com catecolamina intravenosa em dose alta e, algumas vezes, com suporte circulatório mecânico temporário. A identificação desses pacientes com essa apresentação fulminante é potencialmente salvadora, considerando que mais da metade sobrevive, com melhora acentuada nas primeiras semanas. A fração de ejeção desses pacientes costuma ser recuperada para quase normal, embora alguns sobreviventes tenham disfunção diastólica limitadora de exercícios vigorosos.

A *miocardite viral crônica* é com frequência invocada, mas raramente provada como diagnóstico quando nenhuma outra causa de miocardiopatia pode ser identificada. Entretanto, alguns casos de miocardiopatia anteriormente sem explicação podem ser relacionadas com alteração genética ou, por fim, identificada como resultado de consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou de drogas ilícitas. É provável que haja muitas outras causas ainda não identificadas. A prevalência de infecção viral prévia ou persistente como causa de miocardiopatia dilatada crônica continua altamente controversa.

Avaliação laboratorial para miocardite A investigação inicial em caso suspeito de miocardite inclui ECG, ecocardiograma e níveis séricos de troponina e creatina-quinase. A ressonância magnética tem sido crescentemente utilizada para o diagnóstico de miocardite, corroborada pela presença de edema tecidual e realce com gadolínio **(Fig. 287.6)**, em particular na parede média (diferente dos territórios normais das artérias coronárias).

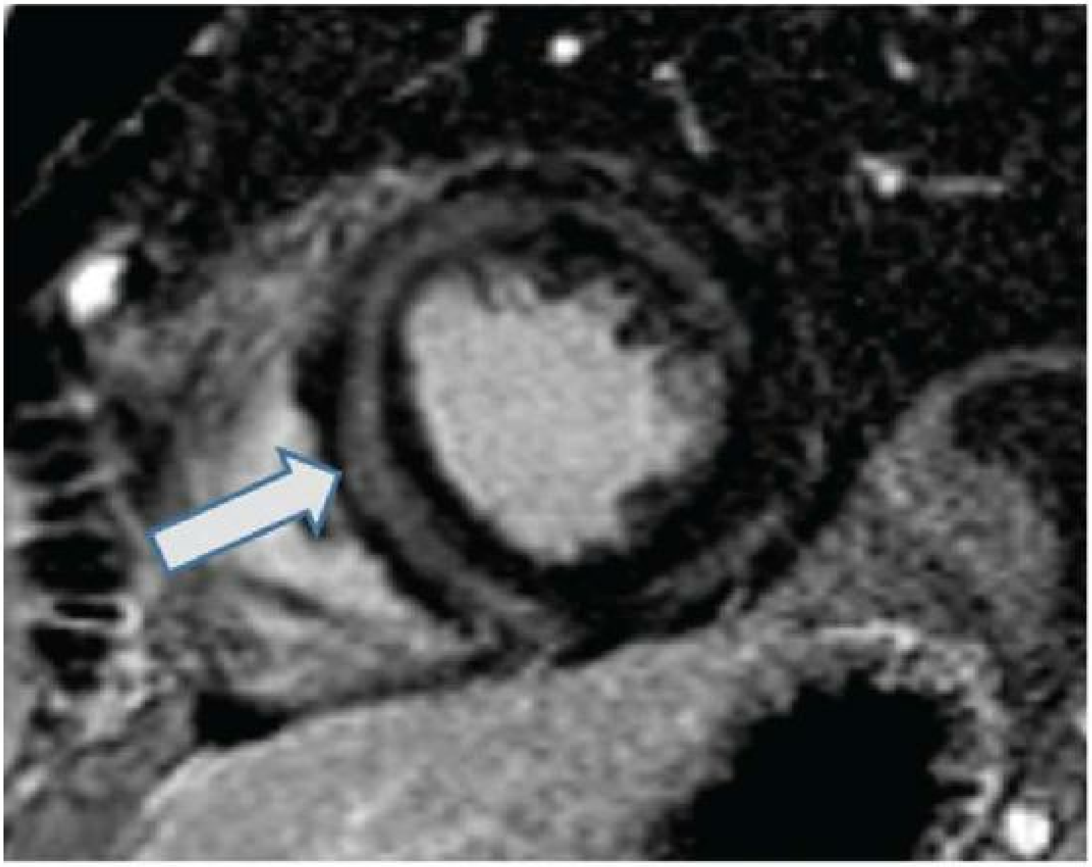

FIGURA 287.6 Ressonância magnética de miocardite mostrando a localização típica na parede média (*seta*) para realce tardio de gadolínio em razão de inflamação e cicatrização cardíacas. *(Imagem cortesia de Ron Blankstein, MD, e Marcelo Di Carli, MD, Serivço de Medicina Nuclear, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

A *biópsia endomiocárdica* não é indicada com frequência na investigação inicial de casos suspeitos de miocardite viral, a não ser que taquiarritmias ventriculares sugiram sarcoidose ou miocardite de células gigantes como possíveis etiologias. As indicações e os benefícios da biópsia endomiocárdica para investigação de miocardite ou de miocardiopatia de instalação recente continuam controversas.

Os critérios de Dallas para miocardite na biópsia endomiocárdica incluem infiltrado linfocítico com evidência de necrose de miócitos (Fig. 287.7) com resultados negativos em 80-90% dos pacientes com miocardite clínica. A negatividade segundo os critérios de Dallas pode refletir erro de amostragem ou resolução precoce do infiltrado linfocítico, mas também a baixa sensibilidade do teste quando a inflamação resulta de lesão mediada por citocinas e mediada por anticorpos. O exame histológico de rotina de biópsia endomiocárdica raramente revela etiologia infecciosa específica, como toxoplasmose ou *citomegalovírus*. O exame imuno-histoquímico da biópsia do miocárdio costuma ser usado para identificar subtipos ativos de linfócitos e também pode detectar suprarregulação de antígenos HLA e a presença de componentes do complemento atribuídos à inflamação, mas a especificidade e a relevância desses achados são incertas.

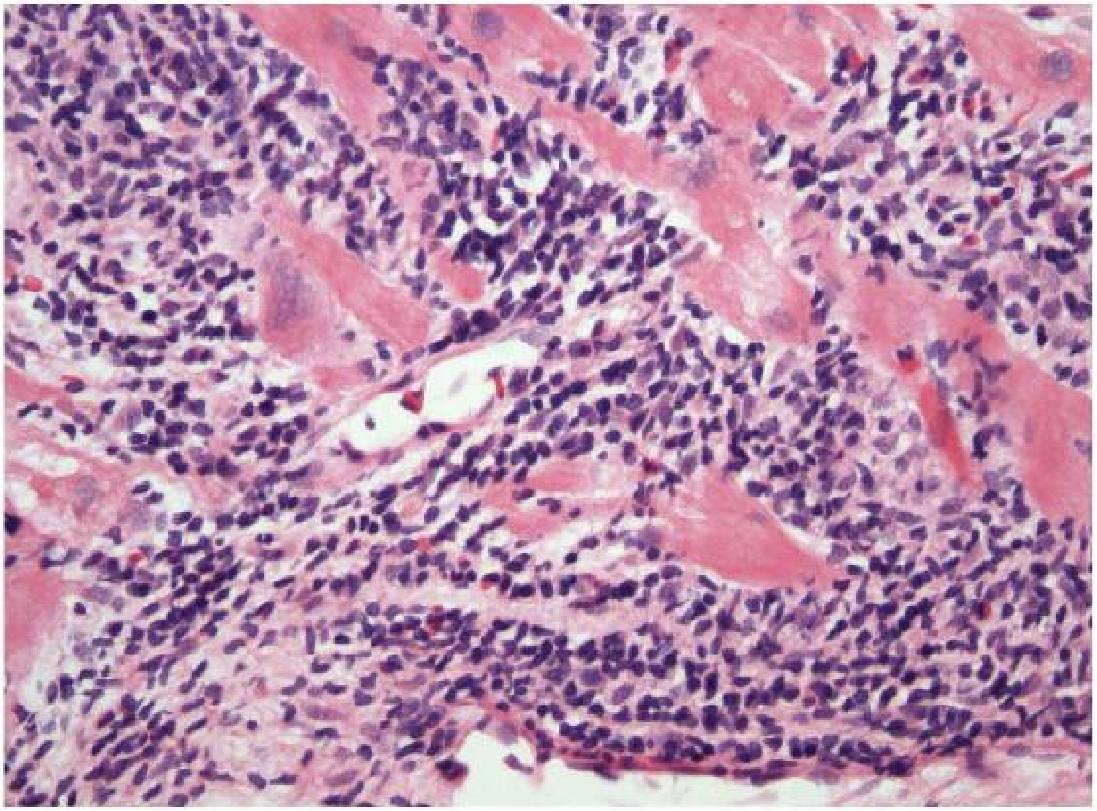

FIGURA 287.7 Miocardite aguda. Imagem de microscopia de tecido endomiocárdico revelando infiltração maciça de monócitos e eosinófilos ocasionais associada à lesão evidente de miócitos. Os núcleos dos miócitos encontram-se aumentados e reativos. Tal envolvimento extensivo do miocárdio levaria à substituição por tecido fibroso mesmo se a resposta inflamatória pudesse ser suprimida. Corte corado com hematoxilina e eosina com aumento de 200×. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

O aumento nos títulos virais circulantes entre amostras de sangue na fase aguda e na convalescença corrobora o diagnóstico de miocardite viral aguda com possibilidade de melhora espontânea. Não há um papel estabelecido para a medição de anticorpos anticoração circulantes, os quais podem ser resultado, e não causa da lesão do miocárdio, e também têm sido encontrados nos pacientes com doença arterial coronariana e miocardiopatia genética.

Os pacientes com síndrome viral ativa ou recente podem ser classificados em três níveis diagnósticos:

1. Uma possível miocardite aguda subclínica é diagnosticada quando o paciente apresenta uma síndrome viral típica, mas sem sintomas cardíacos, com uma ou mais

dos seguintes:
   - Aumento dos biomarcadores de lesão cardíaca (troponina ou creatina-quinase [CK]-MB)
   - Achados ao ECG sugestivos de lesão aguda
   - Redução da fração de ejeção ventricular esquerda ou no movimento regional da parede
   - Anormalidade na imagem cardíaca, geralmente obtida com ecocardiografia
2. Diz-se que a miocardite aguda é provável quando os critérios acima estão presentes acompanhados por sintomas cardíacos, como dispneia ou dor torácica, que podem resultar de pericardite ou miocardite. Quando os achados clínicos de pericardite (dor pleurítica, anormalidades ECG, atrito ou derrame pericárdico) são acompanhados por aumento de troponina ou de CK-MB ou por anormalidade no movimento da parede cardíaca, os termos perimiocardite ou miopericardite algumas vezes são usados.
3. O diagnóstico definitivo de miocardite é firmado quando há evidência histológica ou imuno-histológica de inflamação na biópsia endomiocárdica (ver adiante), *sem necessidade* de qualquer outro critério laboratorial ou clínico.

VÍRUS ESPECIFICAMENTE IMPLICADOS COM MIOCARDITE

Nos humanos, vírus são suspeitos, mas raramente comprovados como causadores diretos de miocardite clínica. Os primeiros implicados são aqueles da família picornavírus de vírus RNA, principalmente os enterovírus Coxsackie, *echovírus* e poliovírus. O vírus *influenza*, outro vírus RNA, tem sido implicado com miocardite em frequência variável a cada inverno e primavera em função de mudanças no epítopo. Dos vírus DNA adenovírus, vaccínia (varíola), e os herpes-vírus (varicela-zóster, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr e herpes-vírus humano 6 [HHV6]) são reconhecidos como causadores de miocardite, mas também ocorrem comumente na população saudável. A reação em cadeia da polimerase (PCR) detecta genomas virais na maioria dos pacientes com miocardiopatia dilatada, mas também nos corações normais usados para “controle”. Os identificados com mais frequência são parvovírus B19 e HHV6, que podem afetar o sistema cardiovascular, em parte por meio de infecção de células do endotélio vascular. Contudo, sua contribuição para a miocardiopatia crônica não está confirmada, uma vez que há evidências sorológicas de exposição em muitas crianças e na maioria dos adultos.

O *vírus da imunodeficiência humana* (HIV) esteve associado a incidência de 1-2% de miocardiopatia dilatada; entretanto, com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), o HIV passou a estar associado a uma incidência significativamente menor de doença cardíaca. Nos pacientes com HIV, a miocardiopatia pode resultar de envolvimento cardíaco de outras viroses associadas, como citomegalovírus e hepatite C, assim como diretamente do próprio HIV. Os agentes antivirais usados para tratar HIV crônico podem causar miocardiopatia tanto diretamente quanto em razão de hipersensibilidade ao medicamento. O quadro clínico pode estar complicado por derrame pericárdico e hipertensão pulmonar. Observa-se alta frequência de miocardite linfocítica nas necropsias e foram demonstradas partículas virais no miocárdio em alguns casos, o que é consistente com agressão direta.

A *hepatite C* tem sido repetidamente implicada com miocardiopatia, em particular na Alemanha e na Ásia. A disfunção cardíaca pode melhorar após tratamento com interferon. Como essa citocina por si só deprime a função cardíaca transitoriamente, é essencial a coordenação cuidadosa entre administração do fármaco e avaliação clínica permanente. O envolvimento cardíaco em casos com hepatite C é raro, mas pode ser encontrado em associação à vasculite sistêmica (poliarterite nodosa).

Entre os vírus especificamente implicados com miocardite estão *caxumba, vírus sincicial respiratórios, arbovírus (dengue e febre amarela*) e *arenavírus (febre Lassa)*. Entretanto, para qualquer infecção grave, a resposta inflamatória sistêmica pode causar depressão inespecífica da função cardíaca, a qual geralmente é reversível quando o paciente sobrevive.

TRATAMENTO

Atualmente não há tratamento específico recomendado em qualquer estágio da miocardite viral. Na fase de infecção aguda, evita-se terapia com medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores, uma vez que já foi demonstrado, em modelos animais, que seu uso aumenta a replicação viral e a lesão do miocárdio. A terapia com agentes antivirais específicos (como o oseltamivir) não foi estudada em relação ao envolvimento cardíaco. Há pesquisas em andamento avaliando o impacto da terapia antiviral no tratamento da persistência viral crônica identificada em biópsia endomiocárdica. Os ensaios de grande porte avaliando terapia imunossupressora em pacientes com miocardite positiva segundo os critérios de Dallas foram negativos. Há alguns resultados iniciais estimulantes em pesquisas em andamento com terapia imunossupressora em casos de miocardite imunomediada definida por critérios imuno-histológicos em biópsia ou por anticorpos antimiocárdio circulantes, na ausência de genomas virais no miocárdio. Entretanto, hoje não há recomendação de uso de terapia antiviral ou de tratamento com anti-inflamatório. Até que se tenha melhor compreensão das diferentes fases da miocardite viral e suas sequelas e dos efeitos das terapias alvo oportunas, o tratamento continuará sendo direcionado ao estágio clínico cardiovascular da doença, para miocardiopatia dilatada em geral.

Miocardite por parasitas A *doença de Chagas* é a terceira infecção parasitária mais frequente no mundo e a causa infecciosa mais comum de miocardiopatia. O protozoário *T. cruzi* geralmente é transmitido pela picada de um inseto (triatoma), o qual é endêmico em áreas rurais nas Américas do Sul e Central. A transmissão também pode ocorrer por meio de transfusão de sangue, doação de órgão, entre mãe e feto e, às vezes, por via oral. Conquanto programas de erradicação do inseto vetor tenham reduzido a prevalência de cerca de 16 milhões para menos de 10 milhões na América do Sul, têm sido identificados casos em número crescente nos países desenvolvidos do Ocidente. Atualmente, há cerca de 100.000 indivíduos afetados morando nos EUA, sendo que a maioria contraiu a doença em área endêmica.

Há diversos mecanismos patogênicos implicados. O próprio parasita é capaz de causar lise de miócitos e lesão neuronal primária e é possível haver reação imunológica específica com reconhecimento do parasita ou de antígenos relacionados levando à ativação crônica do sistema imunológico na ausência de parasitas detectáveis. Técnicas moleculares revelaram persistência de fragmentos de DNA do parasita em indivíduos infectados. Uma evidência complementar de infecção persistente é a erupção de lesões parasitárias cutâneas durante imunossupressão após transplante cardíaco. Assim como na miocardite pós-viral, os papéis relativos da persistência da infecção e da lesão autoimune secundária não foram definidos **(Fig. 287.5)**. Um fator adicional para a progressão da doença de Chagas é a disfunção autonômica e a lesão microvascular, que talvez contribuam para os problemas gastrintestinais e cardíacos.

A fase aguda da doença de Chagas com parasitemia em geral passa despercebida, mas em menos de 5% dos casos há um quadro clínico de apresentação poucas semanas após a infecção, com sintomas inespecíficos ou, algumas vezes, com miocardite aguda e meningoencefalite. Se não houver tratamento antiparasitário, o paciente evolui para a fase silenciosa com evolução lenta ao longo de 10 a 30 anos em quase metade dos casos para manifestar-se nas fases crônicas com sintomas cardíacos e gastrintestinais. As características típicas da doença de Chagas são alterações no sistema de condução, em particular disfunção no nó sinusal e no nó atrioventricular (AV), além de bloqueio do ramo direito. Também ocorrem fibrilação atrial e taquiarritmias ventriculares. É comum observar pequenos aneurismas ventriculares, principalmente no ápice ventricular. Esses ventrículos dilatados são particularmente trombogênicos, dando origem a êmbolos pulmonares e sistêmicos. Poucas vezes realiza-se o xenodiagnóstico, a detecção do parasita propriamente dito. Os testes sorológicos para anticorpos imunoglobulina (Ig) G específicos contra o tripanossoma não são suficientemente específicos ou sensíveis, havendo necessidade de dois testes sorológicos positivos independentes para firmar o diagnóstico.

O tratamento dos estágios avançados da doença concentra-se nas suas manifestações clínicas e inclui medicamento para insuficiência cardíaca, marca-passo e desfibrilador e anticoagulante. Tem-se dado atenção crescente ao uso de terapia antiparasitária, mesmo sem ocorrência de infecção ativa evidente nos casos crônicos. Os agentes antiparasitários mais efetivos são benznidazol e nifurtimox, ambos associados a reações graves, incluindo dermatite, desconforto gastrintestinal e neuropatia. A sobrevida é inferior a 30% em cinco anos após a instalação de insuficiência cardíaca franca. Pacientes sem doença extracardíaca importante ocasionalmente são submetidos a transplante seguido por tratamento para supressão de reativação da infecção por toda a vida.

A *tripanossomíase africana* é causada pela picada da mosca tsé-tsé, podendo ocorrer em viajantes expostos durante visitas ao continente africano. A forma africana ocidental é causada pelo *Trypanosoma brucei gambiense* e evolui silenciosamente ao longo de anos. A forma africana oriental, causada pelo *T. brucei rhodesiense*, pode evoluir rapidamente, por meio de infiltração perivascular, para miocardite e insuficiência cardíaca, com arritmias frequentes. O diagnóstico é feito por meio da identificação do tripanossomo em sangue, linfonodos ou outros locais afetados. A terapia antiparasitária tem eficácia limitada e é determinada pelo tipo específico e pelo estágio da infecção (hemolinfática ou neurológica).

A *toxoplasmose* é contraída pelo consumo de carne bovina ou suína mal cozida e transmitida a partir das fezes de felinos, transplante de órgão, transfusão de sangue ou por via materno-fetal. Os hospedeiros imunocomprometidos estão sob maior risco de reativação de infecção latente em cistos. Foram encontrados cistos em até 40% das autopsias em pacientes mortos com infecção por HIV. A toxoplasmose pode se apresentar sob a forma de encefalite ou coriorretinite e, no coração, pode causar miocardite, derrame pericárdico, pericardite constritiva e insuficiência cardíaca. O diagnóstico em paciente imunocompetente é feito quando há IgM positiva e a IgG se torna positiva mais tarde. Pode-se suspeitar de toxoplasmose ativa em paciente imunocomprometido com miocardite e títulos positivos de IgG para toxoplasma, em particular quando os testes de avidez indicam alta especificidade do anticorpo. Amostras fortuitas às vezes revelam cistos no miocárdio. O tratamento deve incluir pirimetamina e sulfadiazina ou clindamicina.

A *triquinelose* é causada pela larva da *Trichinella spiralis* ingerida junto com carne mal cozida. Larvas migrando para a musculatura esquelética causam mialgia, fraqueza e febre. Também podem ser encontrados edema periorbital e facial e hemorragia conjuntival e retiniana. Embora a larva possa invadir o miocárdio, é rara a ocorrência de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e, quando observada, é atribuída à resposta inflamatória eosinofílica. O diagnóstico é feito com a detecção sorológica de anticorpos específicos e corroborado pela presença de eosinofilia.

O tratamento inclui a administração de anti-helmínticos (albendazol, mebendazol) e glicocorticoides quando a inflamação for intensa.

O envolvimento cardíaco por *Echinococcus* é raro, mas é possível a formação e ruptura de cistos em miocárdio e pericárdio.

Infecções bacterianas A maior parte das infecções bacterianas pode envolver o coração por invasão direta e formação de abscesso, mas tal ocorrência é rara. O mais comum é que a resposta inflamatória sistêmica deprima a contratilidade nas infecções graves e sepse. A *difteria* afeta especificamente o coração em quase metade dos casos e o envolvimento cardíaco é a causa mais comum de morte nos pacientes com a doença. A prevalência de vacinação alterou a incidência da difteria, que passou das crianças em todo o mundo para aquelas de países sem imunização rotineira e para populações de mais idade que tenham perdido a imunidade. O bacilo libera uma toxina que bloqueia a síntese proteica, afetando particularmente o sistema de condução. A antitoxina específica deve ser administrada assim que possível, com prioridade acima da antibioticoterapia. Outras bactérias cuja infecção sistêmica pode comprometer o coração são *Brucela, Chlamydophila, Legionella, Meningococcus, Chlamydia psittaci* e *Salmonella* e, nesses casos, o tratamento específico é direcionado à infecção sistêmica.

A *infecção por Clostridium* causa lesão do miocárdio por meio da toxina liberada. É possível detectar bolhas de gás no miocárdio e, às vezes, formar abscessos em miocárdio e pericárdio. A infecção por estreptococo β-hemolítico está mais associada à febre reumática aguda, caracterizada por inflamação e fibrose de valvas cardíacas e de tecido conectivo sistêmico, mas também pode produzir miocardite com infiltrado focal ou difuso de monócitos.

A *tuberculose* pode envolver diretamente o miocárdio ou comprometer a função cardíaca por meio de pericardite tuberculosa, o que raramente ocorre quando a doença é tratada com antibióticos. Os esquemas com múltiplos fármacos antituberculose são efetivos, mas a doença tende a recidivas mesmo com tratamento apropriado.

A *doença de Whipple* é causada pelo *Tropheryma whipplei*. As manifestações mais comuns encontram-se no trato gastrintestinal, mas pode haver pericardite, arterite coronária, lesões valvares e, às vezes, insuficiência cardíaca clinicamente manifesta.

Outras infecções Há relatos de **miocardite por espiroqueta** diagnosticada a partir de biópsia do miocárdio contendo *Borrelia burgdorferi* causadora da *doença de Lyme*. A cardite de Lyme, na maioria dos casos, apresenta-se com artrite e doença do sistema de condução, a qual se resolve em 1 a 2 semanas com antibioticoterapia e raramente implica insuficiência cardíaca crônica.

A **miocardite fúngica** ocorre em razão de disseminação hematogênica ou infecção direta a partir de outros locais, como já descrito para aspergilose, actinomicose, blastomicose, candidíase, coccidioidomicose, criptococose, histoplasmose e mucormicose. Entretanto, o envolvimento cardíaco raramente domina o quadro clínico dessas infecções.

As **infecções por rickétsias**, como *febre Q*, *febre maculosa das Montanhas Rochosas* e *tifo murino* frequentemente são acompanhadas por alterações ao ECG, mas a maior parte das manifestações clínicas está relacionada com envolvimento vascular sistêmico.

MIOCARDITE NÃO INFECCIOSA

É possível haver inflamação do miocárdio sem infecção anterior evidente. O paradigma da miocardite inflamatória não infecciosa é a rejeição de transplante cardíaco, a partir do qual aprendemos que a depressão do miocárdio pode se desenvolver e reverter rapidamente, que mediadores não celulares, como anticorpos e citocinas, têm papel importante além dos linfócitos, e que antígenos miocárdicos são expostos por lesões físicas ou infecção viral prévias.

A inflamação não infecciosa mais diagnosticada é a miocardite granulomatosa, a qual inclui sarcoidose e miocardite de células gigantes. A sarcoidose, como discutido no **Capítulo 390**, é uma doença multissistêmica que costuma afetar os pulmões. Embora classicamente se apresente com maior prevalência em homens jovens afrodescendentes, a epidemiologia parece estar mudando, com identificação crescente de casos entre caucasianos vivendo em áreas não urbanas. Os pacientes com sarcoidose pulmonar têm maior risco de envolvimento cardíaco, mas a sarcoidose cardíaca também pode ocorrer sem que haja doença pulmonar clinicamente evidente. A concentração regional da doença corrobora a suspeita de que a reação granulomatosa seria desencadeada por um agente infeccioso ou por alergênico ambiental ainda não identificados.

Os locais e a densidade dos granulomas cardíacos, o tempo de evolução e o grau de envolvimento extracardíaco variam notavelmente. Os pacientes podem se apresentar com insuficiência cardíaca e taquiarritmias ventriculares de instalação rápida, bloqueio na condução, síndrome de dor torácica ou achados cardíacos menores em cenário de comprometimento ocular, exantema cutâneo infiltrativo ou quadro febril inespecífico. Também podem se apresentar de forma menos aguda após meses ou anos de sintomas cardíacos flutuantes. Quando a taquicardia ventricular ou o bloqueio na condução dominarem o quadro de apresentação de insuficiência cardíaca sem doença arterial coronariana, deve-se suspeitar de miocardite granulomatosa.

Dependendo do tempo de evolução, os ventrículos podem apresentar padrão restritivo ou dilatado. Com frequência há predominância ventricular direita tanto de dilatação quanto de arritmias, algumas vezes inicialmente atribuídas à displasia arritmogênica ventricular direita. É comum haver pequenos aneurismas ventriculares. A tomografia computadorizada do tórax costuma revelar linfadenopatia pulmonar mesmo quando não há doença nos pulmões. Com a aquisição de imagem metabólica (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons [PET]) de todo o tórax é possível identificar lesões sarcoides em atividade ávidas por glicose. Com a aquisição de imagem por ressonância magnética (RM) do coração identificam-se áreas provavelmente inflamatórias. Para excluir infecções crônicas, como tuberculose ou histoplasmose como causa da linfadenopatia, o diagnóstico em geral requer confirmação patológica. A biópsia de linfonodos mediastinais aumentados é o exame com maior positividade. A dispersão dos granulomas da sarcoidose dificultam a positividade da biópsia cardíaca (Fig. 287.8).

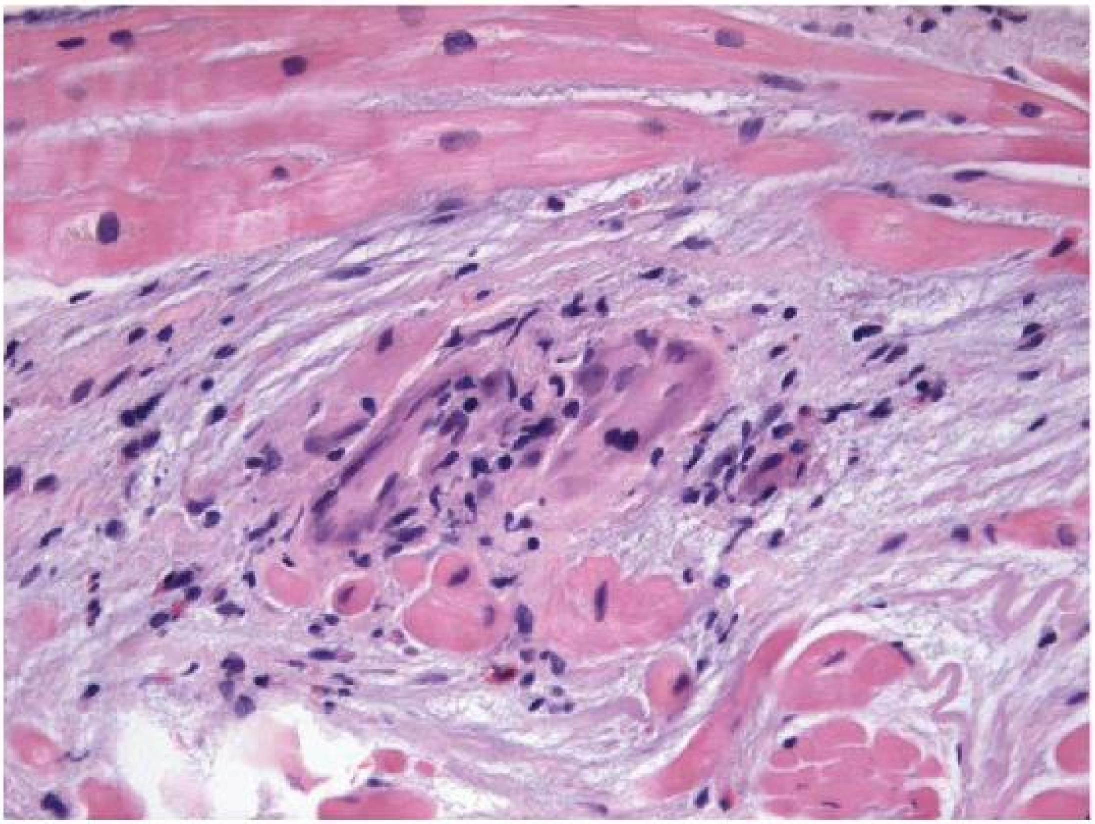

FIGURA 287.8 Sarcoidose. Imagem de microscopia de biópsia endomiocárdica mostrando granuloma não caseoso e fibrose intersticial associada, típicos da sarcoidose. Não foram encontrados microrganismos com as colorações específicas nem foram identificados corpos estranhos. Corte corado com hematoxilina e eosina com aumento de 200×. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

O tratamento da sarcoidose é feito com imunossupressão, iniciada com glicocorticoides em doses elevadas, e em geral é mais efetivo para as arritmias do que para a insuficiência cardíaca. Os pacientes com lesões sarcoides que persistam ou recidivam durante a retirada progressiva dos corticosteroides são considerados candidatos a outras terapia imunossupressoras, com frequência com agentes também usados em pacientes de transplante cardíaco. Em geral, estão indicados marca-passo e desfibriladores implantáveis para prevenção, respectivamente, de bloqueio cardíaco ou taquicardia ventricular potencialmente fatais. Considerando que a inflamação costuma evoluir com fibrose extensa que além de prejudicar a função cardíaca proporciona vias para arritmias por reentrada, o prognóstico é melhor quando a granulomatose não é extensa e a fração de ejeção não está excessivamente reduzida.

A *miocardite de células gigantes* é menos comum que a sarcoidose, mas é responsável por 10 a 20% dos casos de miocardite com biópsia positiva. A miocardite de células gigantes apresenta-se caracteristicamente com insuficiência cardíaca rapidamente progressiva e taquiarritmias. As lesões granulomatosas difusas circundadas por infiltrado inflamatório extenso dificilmente não são detectadas à biópsia do endocárdio, frequentemente com infiltrado eosinofílico extenso. As doenças associadas são timomas, tireoidite, anemia perniciosa, outras doenças autoimunes e, por vezes, infecções recentes. O tratamento com glicocorticoides é menos efetivo do que nos casos de sarcoidose e, algumas vezes, é associado a outros imunossupressores. O paciente em geral cursa com deterioração rápida requerendo transplante urgente. Embora a gravidade da apresentação e da histologia do miocárdio sejam mais fulminantes do que na sarcoidose, o achado ocasional de células gigantes após quadro de sarcoidose sugere que, em alguns casos, talvez possam representar estágios diferentes de um mesmo espectro de doença.

A *miocardite eosinofílica* pode ser uma manifestação importante da síndrome hipereosinofílica que, nos países do ocidente, costuma ser idiopática, embora nos países mediterrâneos e da África provavelmente seja consequência de infecção antecedente. Também pode ser encontrada em síndromes eosinofílicas sistêmicas como síndrome de Churg-Strauss ou câncer. A *miocardite por hipersensibilidade* frequentemente é um diagnóstico inesperado feito quando a biópsia revela infiltrado com linfócitos e monócitos e elevada proporção de eosinófilos. Na maioria dos casos, a reação é atribuída a antibióticos, em particular aqueles tomados cronicamente, mas diuréticos tiazídicos, anticonvulsivantes, indometacina e metildopa também foram implicados. Foram relatadas associações ocasionais com a vacina de varíola. Embora a contagem de eosinófilos circulantes possa estar ligeiramente aumentada no miocardite por hipersensibilidade, ela não alcança os níveis da síndrome hipereosinofílica. Glicocorticoides em altas doses e afastamento do agente desencadeante são medidas potencialmente curativas de pacientes com miocardite por hipersensibilidade.

A miocardite frequentemente está associada a doenças inflamatórias sistêmicas, como polimiosite e *dermatomiosite*, as quais afetam a musculatura esquelética e cardíaca. Embora a miocardite inflamatória não infecciosa algumas vezes seja incluída no diagnóstico diferencial de achados cardíacos em pacientes com doença do tecido conectivo, como lúpus eritematoso sistêmico, pericardite, vasculite, hipertensão pulmonar e doença arterial coronariana acelerada, é uma manifestação cardíaca mais comum das doenças do tecido conectivo.

A **miocardiopatia periparto** (MCPP) desenvolve-se durante o último trimestre de gestação ou nos primeiros seis meses após o parto, com frequência variando entre 1:2.000 e 1:15.000 nascimentos. Entre os fatores de risco estão idade materna avançada, paridade aumentada, gestação gemelar, desnutrição, uso de terapia tocolítica para parto prematuro e pré-eclâmpsia ou toxemia da gravidez. A insuficiência cardíaca após o parto costumava ser frequente na Nigéria, onde havia o costume de fazer as parturientes ingerirem sal enquanto deitadas em um leito aquecido, o que, provavelmente, prejudicava a mobilização do volume circulante em excesso após o parto. No mundo ocidental, a miocardite linfocítica foi encontrada algumas vezes nas biópsias de miocárdio. Supôs-se que essa inflamação refletiria a maior suscetibilidade à miocardite viral ou uma miocardite autoimune por reação cruzada entre anticorpos anti-útero e músculo cardíaco. Outro mecanismo proposto invoca um fragmento anormal da clivagem da prolactina, induzido por estresse oxidativo e que poderia desencadear apoptose no miocárdio; essa observação levou a pesquisas preliminares utilizando a bromocriptina como possível agente terapêutico.

Muito recentemente a MCPP foi associada a aumento da sinalização antiangiogênica, um processo agravado pela pré-eclâmpsia. Em modelos animais dessa doença, as terapias pró-angiogênicas mostraram-se curativas.

Como a maior demanda circulatória da gravidez pode agravar outras doenças cardíacas que não tenham sido previamente diagnosticadas, é essencial para o diagnóstico que não haja qualquer evidência de distúrbio cardíaco anterior. Em contrapartida, a insuficiência cardíaca com apresentação mais precoce durante a gravidez é denominada miocardiopatia associada à gravidez (MCAG). Tanto a MCPP quanto a MCAG foram encontradas em algumas famílias com outras apresentações de miocardiopatia dilatada, em alguns casos com mutações da proteína sarcomérica. Assim, a gestação talvez represente um desencadeante ambiental acelerador da expressão fenotípica de uma miocardiopatia genética.

MIOCARDIOPATIA TÓXICA

Há relatos de cardiotoxicidade com diversos agentes ambientais e farmacológicos. Frequentemente, essas associações são encontradas com níveis muito elevados de exposição ou em casos de *overdose* aguda; nelas as alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas podem refletir tanto efeito direto do agente quanto toxicidade sistêmica.

O **álcool** é a toxina mais frequentemente implicada com miocardiopatia dilatada crônica. O consumo excessivo pode contribuir em mais de 10% dos casos de insuficiência cardíaca, incluindo aqueles com agravamento de pacientes com outras etiologias primárias, como doença valvar ou infarto prévio. A toxicidade é atribuída ao álcool e a seu metabólito primário, o acetaldeído. Polimorfismos dos genes que codificam a desidrogenase do álcool e a enzima conversora de angiotensina aumentam a probabilidade de miocardiopatia alcoólica em indivíduos com consumo excessivo. Há casos raros em que deficiências vitamínicas sobrepostas e aditivos tóxicos ao álcool foram implicados. Estimou-se que o consumo de álcool necessário para produzir miocardiopatia em um coração de resto normal seria de 5 a 6 doses (cerca de 120 mL de etanol puro) diariamente durante 5 a 10 anos, mas o consumo frequente em festas pode ser suficiente. Muitos pacientes com miocardiopatia alcoólica encontram-se plenamente funcionais no seu cotidiano, sem estigmas evidentes de alcoolismo. O comprometimento cardíaco no alcoolismo grave representa a soma de danos permanentes com um componente substancial, que seria reversível com a cessação do consumo de bebidas alcoólicas. A fibrilação atrial é comum tanto no início da doença ("coração de feriado") quanto nos estágios avançados. O tratamento clínico inclui antagonistas neuro-hormonais e diuréticos, de acordo com o necessário para controle da distribuição hídrica. A retirada deve ser feita sob supervisão, com garantia de suporte para evitar agravamento da insuficiência cardíaca ou arritmias. Mesmo nos casos graves, é possível observar melhora evidente com 3 a 6 meses de abstinência. O uso de desfibrilador implantável em geral é postergado até que se complete um período adequado de abstinência, após o qual talvez deixe de ser necessário caso a fração de ejeção tenha melhorado. Com a manutenção do consumo o prognóstico é ruim.

Cocaína, *anfetaminas* e estimulantes catecolaminérgicos relacionados podem produzir miocardiopatia crônica, assim como isquemia aguda e taquiarritmias. O exame patológico revela microinfartos consistentes com isquemia de pequenos vasos, semelhante ao que é encontrado no feocromocitoma.

Os agentes **quimioterápicos** são os fármacos mais implicados com miocardiopatia tóxica. O uso judicioso desses fármacos requer ponderação dos riscos do câncer contra os riscos de cardiotoxicidade, uma vez que muitos cânceres têm evolução crônica com prognóstico melhor do que o da insuficiência cardíaca.

As *antraciclinas* causam alterações histológicas características com degeneração vacuolar e perda de miofibrilas. A geração de espécies reativas do oxigênio envolvendo compostos heme é atualmente a explicação mais aceita para lesão de miócitos e formação de fibrose. A ruptura de moléculas proteicas de titina talvez contribua para a perda de organização do sarcômero. O risco de cardiotoxicidade aumenta com doses crescentes, cardiopatia preexistente e radioterapia concomitante no tórax. Há três apresentações distintas para a miocardiopatia induzida por antraciclina. (1) Insuficiência cardíaca de instalação aguda durante a administração de dose única, que pode resolver-se clinicamente em poucas semanas. (2) A cardiotoxicidade por doxorrubicina de início precoce desenvolve-se em cerca de 3% dos pacientes durante ou logo após um curso crônico, relativamente próximo da dose total. Ela pode ter evolução rápida, mas também é possível haver melhora com boa recuperação, ainda que não total, da função ventricular. (3) A apresentação crônica difere dependendo se o tratamento foi administrado antes ou após a puberdade. Os pacientes tratados com doxorrubicina ainda na fase de crescimento podem ter prejuízo no desenvolvimento do coração, o que causa insuficiência cardíaca clinicamente evidente quando o paciente chega ao início da terceira década de vida. Já nos casos com exposição na vida adulta, os pacientes podem evoluir com instalação gradual de sintomas ou com início agudo desencadeado por uma segunda agressão reversível, como quadro de *influenza* ou fibrilação atrial. A cardiotoxicidade por doxorrubicina produz um ventrículo relativamente não dilatado, talvez em razão da fibrose concomitante. Assim, o volume sistólico pode estar intensamente reduzido, com fração de ejeção de 30 a 40%, o que seria bem tolerado em pacientes com ventrículo maior típico de outras miocardiopatias com disfunção sistólica. O tratamento inclui inibidores da enzima conversora da angiotensina e agentes β-bloqueadores usados para insuficiência cardíaca por outras causas, com supressão cautelosa de taquicardia sinusal “inapropriada” e atenção à hipotensão postural que pode ocorrer nesses pacientes. Antes considerada como de curso inexorável para agravamento, observou-se que alguns pacientes com cardiotoxicidade por doxorrubicina melhoram sob cuidados adequados e evoluem com função clinicamente próxima do normal por muitos anos.

O *trastuzumabe* é um anticorpo monoclonal que interfere com receptores de superfície da célula cruciais para o crescimento de tumores e para os processos de adaptação cardíaca. A incidência de cardiotoxicidade é mais baixa do que para as antraciclinas, mas aumenta quando se utilizam os dois fármacos. Embora considerada frequentemente reversível, a cardiotoxicidade do trastuzumabe nem sempre se resolve e alguns pacientes evoluem com insuficiência cardíaca e morte. Assim como na cardiotoxicidade por antraciclinas, o tratamento geralmente é dirigido para a insuficiência cardíaca, mas não está claro se a taxa de recuperação espontânea aumenta com o uso de antagonistas neuro-hormonais.

A cardiotoxicidade por *ciclofosfamida* e *ifosfamida* em geral ocorre agudamente e com doses muito altas. A 5-fluoruracila, a cisplatina e alguns outros agentes alquilantes podem causar espasmos coronários recorrentes que podem levar à depressão da contratilidade. A administração aguda de *interferon*-α pode causar hipotensão e arritmias. A evolução com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta durante administração crônica repetida geralmente se resolve com a suspensão do fármaco.

Há diversas pequenas moléculas *inibidoras da tirosina-quinase* sendo desenvolvidas para tratamento de tipos diferentes de câncer. Embora esses agentes tenham como "alvo" receptores ou vias tumorais específicos, a conservação biológica de vias sinalizadoras pode fazer tais inibidores produzirem efeitos "fora do alvo", incluindo coração e vasculatura. A identificação da cardiotoxicidade durante o tratamento com esses agentes é complicada porque eles ocasionalmente causam acúmulo de líquido na periferia (edema maleolar, edema periorbital, derrame pleural) em razão de fatores locais, e não de elevação na pressão venosa central. As abordagens terapêuticas incluem suspensão dos inibidores da tirosina-quinase (quando possível), assim como tratamento convencional para insuficiência cardíaca. O tratamento profilático com β-bloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina antes e durante a quimioterapia está sendo investigado.

Outros medicamentos com potencial cardiotóxico durante utilização crônica incluem hidroxicloroquina, cloroquina, emetina e antirretrovirais.

A **exposição tóxica** pode causar arritmias ou lesão no sistema respiratório agudamente durante acidentes. A exposição crônica a hidrocarbonetos, arsênico, chumbo e mercúrio está relacionada com cardiotoxicidade.

CAUSAS METABÓLICAS DE MIOCARDIOPATIA DILATADA

Os **distúrbios endócrinos** afetam diversos sistemas orgânicos, incluindo o coração. *Hipertireoidismo* e *hipotireoidismo* não costumam causar insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, mas em geral agravam insuficiência cardíaca previamente existente. Os sinais clínicos de doença tireoidiana podem estar mascarados e, portanto, os testes de função tireoidiana devem fazer parte da rotina de investigação de miocardiopatia. O hipertireoidismo sempre deve ser considerado em casos com início recente de fibrilação atrial ou taquicardia ventricular ou, ainda, nos pacientes com fibrilação atrial nos quais haja dificuldade de controlar a resposta ventricular acelerada. A causa mais comum de anormalidade tireoidiana na população de cardíacos é o tratamento das taquiarritmias com amiodarona, um medicamento com alto teor de iodo. O hipotireoidismo deve ser tratado com progressão muito lenta dos suplementos tireoidianos a fim de evitar agravar taquiarritmias e insuficiência cardíaca. Hipertireoidismo e insuficiência cardíaca formam uma combinação perigosa que merece supervisão rigorosa, frequentemente com hospitalização durante a titulação da dose de medicamentos antitireoidianos, os quais podem desencadear descompensação da insuficiência cardíaca de forma rápida e fatal.

O *feocromocitoma* é uma doença rara, mas que deve ser considerada quando um paciente apresenta insuficiência cardíaca e grande labilidade na pressão arterial e na frequência cardíaca, algumas vezes com episódios de palpitação **(Cap. 407)**. Os pacientes com feocromocitoma com frequência apresentam hipotensão postural. Além do uso de antagonistas dos receptores α-adrenérgicos, o tratamento definitivo requer extirpação cirúrgica. Os estados com renina muito elevada, como aqueles causados por estenose de artéria renal, podem levar a uma pequena depressão na fração de ejeção, com pouca ou nenhuma dilatação ventricular e sintomas altamente lábeis, como edema pulmonar instantâneo, relacionados com alterações súbitas no tônus vascular e no volume intravascular.

Há controvérsias quanto à possibilidade de *diabetes* e *obesidade* serem suficientes para causar miocardiopatia. A maioria dos casos de insuficiência cardíaca em diabéticos resulta de doença coronariana epicárdica, com aumento do risco de doença arterial coronariana em razão de hipertensão arterial e disfunção renal concomitantes. A miocardiopatia pode resultar, em parte, de resistência à insulina e de aumento nos produtos finais de glicosilação avançada, os quais prejudicam as funções sistólicas e diastólicas. Contudo, boa parte da disfunção pode ser atribuída a focos dispersos de isquemia, resultantes de afunilamento distal das coronárias e redução da perfusão microvascular mesmo sem focos proximais de estenose. O diabetes é um fator típico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção "preservada", além de hipertensão arterial, idade avançada e sexo feminino.

A possibilidade de haver miocardiopatia causada por *obesidade* é em geral bem aceita. Além do envolvimento cardíaco em razão de diabetes, hipertensão arterial e inflamação vascular características da síndrome metabólica, a obesidade por si só está associada à redução da excreção do excesso de volume, o que, com o tempo, causa aumento da tensão na parede e respostas secundárias adaptativas moduladas por neuro-hormônios. A retenção hídrica pode ser agravada por ingestão de grandes volumes e pela depuração rápida dos peptídeos natriuréticos pelo tecido adiposo. Na ausência de outras causas evidentes de miocardiopatia em paciente obeso com disfunção sistólica sem dilatação ventricular acentuada, a redução efetiva no peso com frequência está associada à grande melhora na fração de ejeção e nos critérios clínicos de avaliação da função. Há descrição de melhora da função cardíaca após cirurgia bariátrica bem-sucedida, embora todas as cirurgias de grande porte imponham aumento do risco para pacientes com insuficiência cardíaca. Má absorção e deficiência nutricionais pós-operatórias, como as de cálcio e fosfato, podem ser particularmente prejudiciais aos pacientes com miocardiopatia.

Deficiências nutricionais às vezes podem causar miocardiopatia dilatada, mas não é uma causa comumente implicada nos países desenvolvidos do ocidente. A *cardiopatia do beribéri* causada por deficiência de tiamina pode ser causada por desnutrição em populações subnutridas e nos pacientes que retiram grande parte de suas calorias de bebidas alcoólicas, tendo havido relatos de ocorrência em adolescentes nutridos apenas com alimentos altamente processados. Inicialmente, a doença é um estado de vasodilatação com insuficiência cardíaca de altíssimo débito que mais tarde pode evoluir para estado de baixo débito; a reposição de tiamina pode levar à rápida recuperação da função cardiovascular. Alterações no metabolismo da *carnitina* podem causar miocardiopatia dilatada ou restritiva, geralmente em crianças. Deficiências de oligoelementos, como o *selênio*, podem causar miocardiopatia (doença de Keshan).

O *cálcio* é essencial para o acoplamento excitação-contração. A deficiência crônica de cálcio, como a que ocorre no hipoparatireoidismo (particularmente pós-cirúrgico) ou na disfunção intestinal (síndrome diarreicas e após ressecção extensa), pode causar insuficiência cardíaca grave, a qual responde em dias ou semanas à reposição agressiva de cálcio. O *fosfato* é um componente dos compostos de alta energia necessários à transferência eficiente de energia e a diversas vias de sinalização. É possível haver hipofosfatemia em períodos de inanição ou iniciais de realimentação após jejum prolongado e, às vezes, durante hiperalimentação. O *magnésio* é um cofator nas reações dependentes de tiamina e da adenosina trifosfatase (ATPase) de sódio-potássio, mas a hipomagnesemia poucas vezes é suficientemente intensa para causar miocardiopatia clinicamente evidente.

A ***hemocromatose*** é classificada ora como doença metabólica, ora como doença de armazenamento **(Cap. 428)**. Está incluída entre as causas de miocardiopatia restritiva, mas a apresentação clínica com frequência é de miocardiopatia dilatada. A forma autossômica recessiva está ligada ao gene *HFE*. Com até 10% da população heterozigota para uma mutação, a prevalência clínica pode chegar a 1 em 500. As taxas mais baixas observadas enfatizam a penetrância limitada da doença, o que sugere a participação de outros fatores genéticos e ambientais para a expressão clínica. A hemocromatose também pode ser adquirida por sobrecarga de ferro em razão de anemia hemolítica e transfusões de sangue. O ferro em excesso deposita-se no compartimento perinuclear dos cardiomiócitos, o que resulta em ruptura da arquitetura intracelular e disfunção mitocondrial. O diagnóstico é feito com facilidade com dosagem do ferro sérico e da saturação da transferrina, com limiar > 60% nos homens e > 45 a 50% nas mulheres. A RM ajuda a quantificar as reservas de ferro no fígado e no coração, e a biópsia de tecido endomiocárdico pode ser corada para ferro **(Fig. 287.9)**, o que é particularmente importante se o paciente tiver outra causa de miocardiopatia. Se diagnosticada precocemente, a hemocromatose com frequência pode ser tratada com flebotomias repetidas para remover o ferro em excesso. Nos casos com sobrecarga maior, o tratamento para quelação de ferro com desferroxamina (deferoxamina) pode ajudar a melhorar a função cardíaca se a perda de miócitos com substituição por tecido fibrótico não for muito intensa.

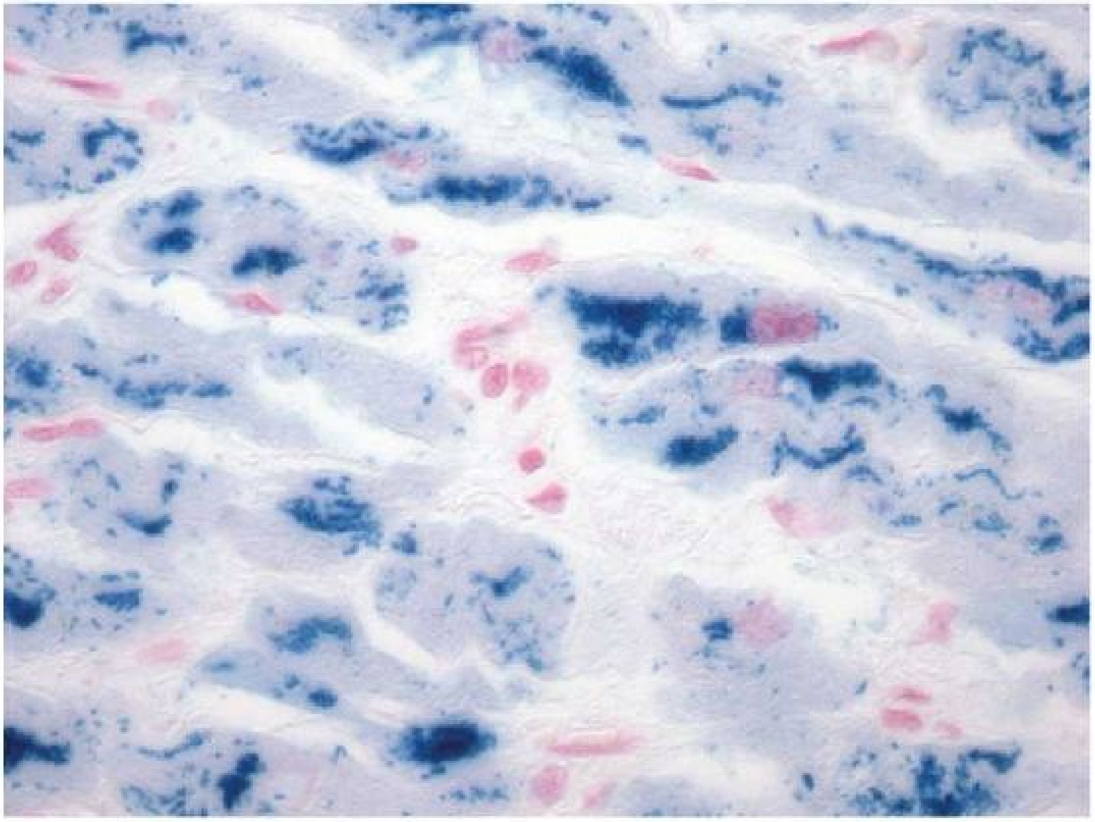

FIGURA 287.9 **Hemocromatose.** Microscopia de biópsia de endomiocárdio mostrando depósito extenso de ferro dentro dos miócitos cardíacos corado com azul da Prússia (aumento de 400×). *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Os distúrbios inatos do metabolismo, às vezes presentes em pacientes com miocardiopatia dilatada, na maioria das vezes estão associados à miocardiopatia restritiva **(Quadro 287.4)**.

MIOCARDIOPATIA DILATADA FAMILIAR

As bases genéticas da miocardiopatia são discutidas na seção "Etiologias genéticas da miocardiopatia". A frequência reconhecida de envolvimento familiar para miocardiopatia dilatada aumentou para cerca de 30%. Mutações no gene *TTN*, que codifica a proteína sarcomérica gigante titina, são a causa mais comum de miocardiopatia dilatada, respondendo por até 25% dessas doenças familiares. Em média, os homens com mutações em *TTN* desenvolvem miocardiopatia uma década antes das mulheres, sem características clínicas distintivas. Mutações nos genes dos filamentos grossos e finos respondem por cerca de 8% das miocardiopatias dilatadas, muitas manifestas no início da infância.

As síndromes familiares de miocardiopatia com manifestações extracardíacas mais identificadas são as *distrofias musculares*. As distrofias de Duchenne e de Becker, esta última mais leve, resultam de anormalidades no gene da distrofina da membrana do sarcolema, ligado ao X. A miopatia esquelética está presente em diversas outras miocardiopatias genéticas **(Quadro 287.3)**, algumas associadas com aumento da creatina-quinase.

Famílias com história de arritmias atriais, doença do sistema de condução e miocardiopatia podem apresentar anormalidades de proteínas laminares na membrana nuclear. Embora todas as miocardiopatias dilatadas impliquem risco de morte súbita, uma história familiar com miocardiopatia e morte súbita deve levantar suspeita de uma mutação arritmogênica específica; membros de família afetados podem ser considerados para indicação de desfibriladores implantáveis mesmo antes de atingirem o limiar de redução da fração de ejeção para prevenção primária de morte súbita.

Uma história familiar de morte súbita ou de taquicardia ventricular em detrimento de miocardiopatia sugere defeitos genéticos nas proteínas desmossômicas **(Fig. 287.10)**. Originalmente descrito como afetando o ventrículo direito (displasia arritmogênica ventricular direita [DAVD]), esse distúrbio (displasia ventricular arritmogênica) pode atingir qualquer um ou ambos os ventrículos. Os pacientes com frequência se apresentam com taquicardia ventricular. Defeitos genéticos em proteínas do complexo desmossomal rompem as junções e adesões entre os miócitos, levando à substituição de miocárdio por depósitos de gordura. As paredes ventriculares finas podem ser identificadas ao ecocardiograma, mas são mais bem visualizadas com RM. Como os desmossomos também são importantes para a elasticidade dos pelos e da pele, as alterações nas proteínas desmossomais estão associadas a características como "cabelo lanoso" e espessamento da pele em palmas e solas. Em geral indicam-se desfibriladores implantáveis para prevenção de morte súbita. Observa-se evolução variável com falência direita, esquerda ou biventricular.

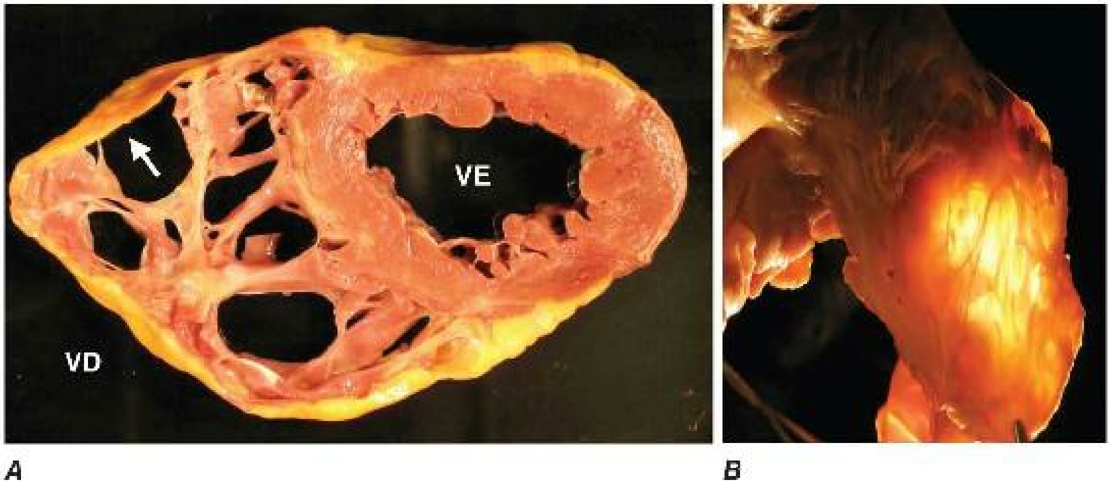

FIGURA 287.10 Displasia arritmogênica de ventrículo direito. ***A*****.** Corte transversal de uma peça patológica removida durante transplante, revelando displasia grave do ventrículo direito (VD) com substituição extensiva do miocárdio ventricular direito por

tecido gorduroso. ***B.*** A espessura impressionantemente fina da parede livre do ventrículo direito é revelada por transiluminação. VE, ventrículo esquerdo. *(Imagem cortesia de Gayle Winters, MD, e Richard Mitchell, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

A *não compactação do ventrículo esquerdo* é um quadro de prevalência desconhecida que vem sendo crescentemente revelado com o refinamento das técnicas de imageamento. Entre os critérios diagnósticos estão presença de múltiplas trabéculas no ventrículo esquerdo em posição distal aos músculos papilares, criando um aspecto "esponjoso" no ápice. A não compactação foi associada a múltiplas variantes genéticas nos genes sarcoméricos e em outros genes, como o *TAZ* (que codifica tafazzin). O diagnóstico pode ser feito incidentalmente ou em pacientes previamente diagnosticados com miocardiopatia, nos quais os critérios para não compactação surjam e sejam resolvidos com alteração nas funções e dimensões do ventrículo esquerdo. As três principais características clínicas são arritmias ventriculares, episódios embólicos e insuficiência cardíaca. O tratamento geralmente inclui anticoagulação e avaliação precoce de indicação de desfibrilador implantável, além de antagonistas neuro-hormonais de acordo com o indicado para o estágio da doença.

Algumas famílias herdam uma suscetibilidade à miocardite induzida por vírus. Essa propensão talvez esteja relacionada com anormalidades em receptores na superfície celular, como o receptor Coxsackie-adenovírus que se liga a proteínas virais. Alguns podem apresentar homologia com proteínas virais e, sendo assim, uma resposta autoimune é desencadeada contra o miocárdio.

O prognóstico e o tratamento da miocardiopatia dilatada familiar são determinados primariamente pelo estágio da doença clínica e pelo risco de morte súbita. Em alguns casos, a etiologia familiar facilita as decisões prognósticas, em particular no que se refere à probabilidade de recuperação após diagnóstico recente, que é baixa para casos com doença familiar. A velocidade de progressão da doença, uma vez manifesta, é, em alguma extensão, herdada, embora haja grande variação. Entretanto, houve casos de remissão clínica impressionante após apresentação aguda, provavelmente em razão de agressão adicional reversível, como taquicardia prolongada ou miocardite infecciosa.

MIOCARDIOPATIA DE TAKOTSUBO

A síndrome de balonamento apical, ou miocardiopatia induzida por estresse, ocorre caracteristicamente em mulheres idosas após algum estresse intenso e súbito, emocional ou físico. O ventrículo apresenta dilatação global com contração basal, o que lhe confere a forma do pote de pescoço estreito (*takotsubo*) usado no Japão para aprisionar polvos. Originalmente descrita no Japão, tem sido crescentemente identificada em outros países durante cateterismo de emergência na admissão em unidade de tratamento intensivo por quadros não cardíacos. Entre as formas de apresentação estão edema pulmonar, hipotensão e dor torácica com alterações ECG semelhantes àquelas de infarto agudo. A disfunção ventricular esquerda estende-se além da distribuição de uma artéria coronária específica e geralmente se resolve em dias a semanas. Os modelos animais e as biópsias ventriculares sugerem que essa miocardiopatia aguda talvez resulte de ativação simpática intensa com heterogeneidade da inervação autonômica do miocárdio, espasmo microvascular difuso e/ou toxicidade direta de catecolaminas. A angiografia das coronárias pode ser necessária para afastar a possibilidade de obstrução aguda. Nenhum tratamento se mostrou benéfico, mas entre as estratégias consideradas razoáveis estão uso de nitratos para o edema pulmonar, balão intra-aórtico em caso de baixo débito, uso de bloqueadores α e β combinados, em vez de β-bloqueadores seletivos se o paciente estiver hemodinamicamente estável, e administração de magnésio para tratamento de arritmias relacionadas com prolongamento de QT. Em geral, não se indica anticoagulação em razão da ocorrência ocasional de ruptura do ventrículo. Embora o prognóstico geralmente seja bom, foram descritas recorrências em até 10% dos pacientes.

MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

Trata-se de diagnóstico por exclusão quando todos os fatores conhecidos tiverem sido excluídos. Cerca de dois terços das miocardiopatias dilatadas ainda são classificadas como idiopáticas; contudo, é possível que uma grande proporção delas reflita doenças genéticas não identificadas. A reavaliação continuada da etiologia durante o acompanhamento de insuficiência cardíaca crônica com frequência revela causas específicas ao longo da evolução do paciente.

TIPOS SOBREPOSTOS DE MIOCARDIOPATIA

As limitações de nossa classificação fenotípica são reveladas pelas diversas sobreposições entre etiologias e apresentações dos três tipos. Uma miocardiopatia com redução da função sistólica pode representar uma miocardiopatia dilatada em fase inicial, uma “miocardiopatia minimamente dilatada” ou uma doença restritiva sem aumento evidente da espessura da parede ventricular. Por exemplo, a sarcoidose e a hemocromatose podem se apresentar com padrão de doença dilatada ou restritiva. Nos seus estágios iniciais, a amiloidose frequentemente é confundida com miocardiopatia hipertrófica. Às vezes, observa-se evolução de miocardiopatia hipertrófica para uma fase de colapso, com redução da contratilidade e pequena dilatação do ventrículo. As sobreposições são particularmente comuns com os distúrbios metabólicos hereditários, os quais podem se apresentar com qualquer um dos três fenótipos principais **(Fig. 287.4)**.

DISTÚRBIOS DAS VIAS METABÓLICAS

Diversos distúrbios genéticos das vias metabólicas podem causar doença do miocárdio em razão de infiltração de produtos anormais ou de células que os contêm entre os miócitos e de doenças do armazenamento que produzem acúmulo desses mesmos produtos dentro das células **(ver Quadro 287.5)**. O fenótipo de padrão restritivo é o mais comum, mas pode ocorrer miocardiopatia levemente dilatada. Pode-se fazer confusão com miocardiopatia hipertrófica em razão do espessamento do miocárdio com esses produtos anormais causando "pseudo-hipertrofia". A maioria dessas doenças é diagnosticada durante a infância.

QUADRO 287.5 CAUSAS DE MIOCARDIOPATIAS RESTRITIVAS

Infiltrativas (entre os miócitos)

- Amiloidose
  - Primária (amiloide de cadeia leve)
  - Familiar (transtiretina anormal)[a]
  - Senil (transtiretina normal ou peptídeos atriais)
- Erros inatos do metabolismo[a]

Armazenamento (dentro de miócitos)

- Hemocromatose (ferro)[a]
- Erros inatos do metabolismo[a]
  - Doença de Fabry
  - Doenças do depósito de glicogênio (II e III)

Fibrose

- Irradiação
- Esclerodermia

Endomiocárdicas

- Possivelmente relacionada com doenças fibróticas
  - Fibrose endomiocárdica tropical
  - Síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löffler)
- Síndrome carcinoide
- Irradiação
- Fármacos: p. ex., serotonina, ergotamina

Sobreposta a outras miocardiopatias

- Miocardiopatia hipertrófica/"pseudo-hipertrófica"[a]
- Miocardiopatia "minimamente dilatada"
  - Miocardiopatia dilatada em fase inicial
  - Recuperação parcial de miocardiopatia dilatada
- Sarcoidose

Idiopática[a]

[a] Pode ser familiar.

A *doença de Fabry* resulta de uma deficiência da enzima lisossomal α-galactosidase A, causada por um dentre mais de 160 mutações. Trata-se de distúrbio do metabolismo glicoesfingolipídico recessivo ligado ao X que também pode causar doença clínica em portadoras do sexo feminino. O acúmulo de glicolipídeos pode estar limitado aos tecidos cardíacos ou envolver também pele e rins. O exame à microscopia eletrônica de tecidos obtidos com biópsia endomiocárdica revela vesículas contendo figuras lamelares concêntricas com valor diagnóstico (Fig. 287.11). O diagnóstico é muito importante porque a reposição da enzima reduz os depósitos anormais e melhoram a função cardíaca e o quadro clínico. A extensão do impacto clínico não foi bem estabelecida para esse tratamento, que requer infusões frequentes da enzima ao custo de mais de 100.000 dólares por ano. A reposição da enzima também pode melhorar a evolução na doença de Gaucher, na qual células ricas em cerebrosídeos acumulam-se em diversos órgãos em razão da deficiência de β-glicosidase. As células ricas em cerebrosídeos infiltram-se no coração, o que também pode levar a derrame pericárdico hemorrágico e doença valvar.

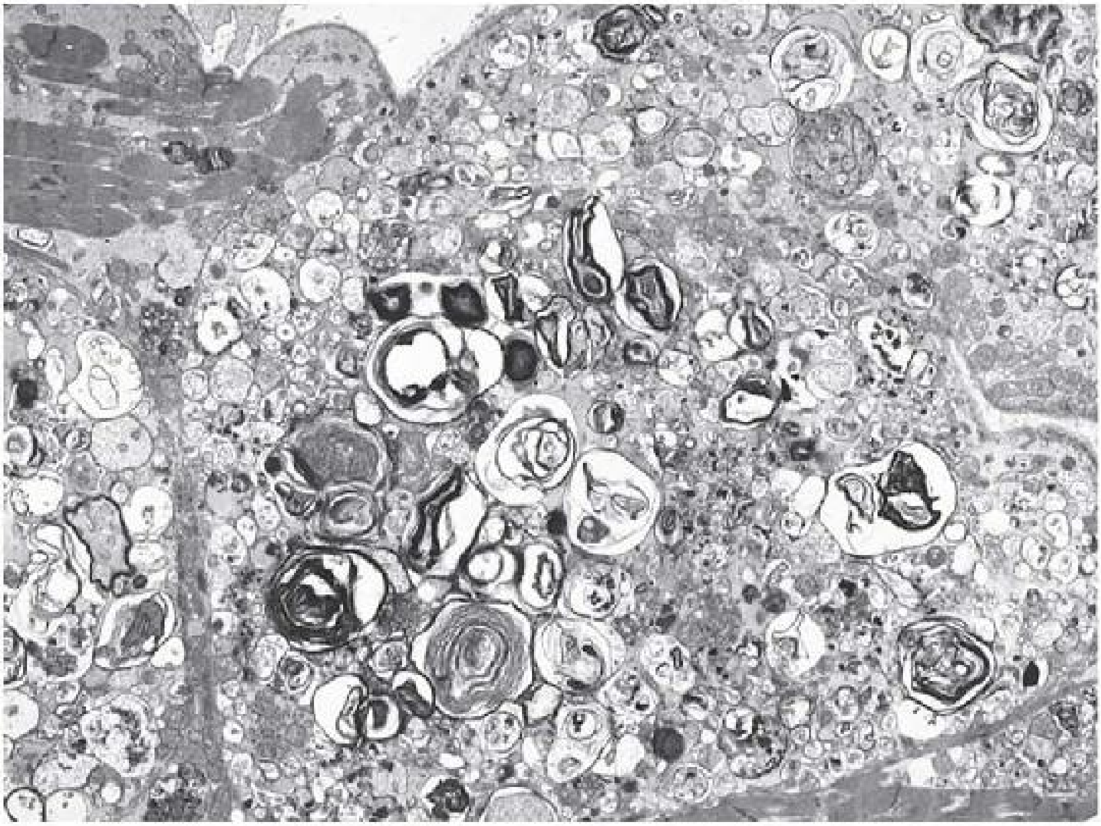

FIGURA 287.11 Doença de Fabry. Microscopia eletrônica de transmissão de amostra de biópsia de endomiocárdio ventricular direito em alta magnificação mostrando as inclusões lamelares concêntricas de glicoesfingolipídeos características que se acumulam como resultado da deficiência da enzima lisossomal α-galactosidade A. Imagem obtida com aumento de 15.000×. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

As doenças do depósito do glicogênio causam acúmulo de produtos de armazenamento lisossomal e de glicogênio intracelular, em particular na *doença do* *depósito do glicogênio tipo III*, em razão da deficiência da enzima desramificadora. Há mais de 10 tipos de *mucopolissacaridoses*, nos quais deficiências autossômicas dominantes ou ligadas ao X de enzimas lisossomais levam a acúmulo de glicosaminoglicanos em esqueleto, sistema nervoso e, às vezes, no coração. Com fácies característica, estatura baixa e déficit cognitivo frequente, a maioria dos casos é diagnosticada na infância e não chega à vida adulta.

A carnitina é um cofator essencial no metabolismo dos ácidos graxos de cadeia longa. Foram descritas várias falhas que levam à deficiência de carnitina, causando inclusões de lipídeos intracelulares e miocardiopatia dilatada ou restritiva, frequentemente com início na infância. A oxidação de ácidos graxos requer diversas etapas metabólicas dependentes de enzimas específicas, as quais podem estar deficientes, com interações complexas com a carnitina. Dependendo da falha, a miopatia cardíaca ou esquelética pode ser minorada com reposição de intermediários dos ácidos graxos e de carnitina.

Duas miocardiopatias metabólicas monogênicas foram descritas recentemente como causas de aumento na espessura da parede ventricular sem aumento nas subunidades musculares ou na contratilidade. Mutações nas subunidades reguladoras gama-2 das proteína-quinases ativadas pela monofosfato de adenosina (AMP), importantes para o metabolismo da glicose (*PRKAG2*), foram associadas à alta prevalência de anormalidades na condução elétrica cardíaca, como bloqueio AV e pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White). Há relatos de várias falhas em uma proteína de membrana associada ao lisossoma e ligada ao X (*LAMP2*). Essa falha pode ser transmitida pela mãe ou ocorrer esporadicamente e já foi isolada no coração, embora com frequência cause uma síndrome com miopatia esquelética, deficiência intelectual e disfunção hepática conhecida como *doença de Danon*. Uma hipertrofia ventricular esquerda extrema ocorre precocemente, muitas vezes ainda na infância, podendo evoluir rapidamente para insuficiência cardíaca terminal com redução da fração de ejeção. Nesses distúrbios metabólicos, a microscopia eletrônica revela miócitos aumentados por múltiplos vacúolos intracelulares contendo subprodutos metabólicos.

MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA

A forma menos comum da tríade fisiológica da miocardiopatia é a de padrão restritivo, na qual predomina a disfunção diastólica, frequentemente com redução leve na contratilidade e na fração de ejeção (geralmente > 30 a 50%). Ambos os átrios estão aumentados, algumas vezes de forma maciça. É possível haver uma pequena dilatação do ventrículo esquerdo, em geral com diâmetro diastólico final < 6 cm. As pressões diastólicas finais estão aumentadas em ambos os ventrículos, com preservação do débito cardíaco até as fases tardias da doença. Uma intolerância sutil aos exercícios geralmente é o primeiro sintoma, mas com frequência passa despercebida até a apresentação clínica com sintomas congestivos. As doenças restritivas com frequência se apresentam com sintomas relativamente mais relacionados com as câmaras direitas, como edema, desconforto abdominal e ascite, embora as pressões de enchimento estejam elevadas em ambos os ventrículos. O *ictus cordis* está menos deslocado do que na miocardiopatia dilatada e é menos dinâmico do que na miocardiopatia hipertrófica. A quarta bulha é mais comum do que a terceira bulha estando o paciente em ritmo sinusal, mas a fibrilação atrial é comum. As pressões do pulso jugular frequentemente apresentam descenso Y rápido, podendo aumentar durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Em sua maioria, as miocardiopatias restritivas são causadas por infiltração de substâncias anormais entre os miócitos, armazenamento anormal de produtos metabólicos dentro dos miócitos ou lesão fibrótica **(Quadro 287.5)**. No diagnóstico diferencial deve-se incluir a pericardite constritiva, na qual também há predomínio de insuficiência cardíaca direita.

DOENÇA INFILTRATIVA

A *amiloidose* é a principal causa de miocardiopatia restritiva **(Figs. 287.12, 287.13 e 287.14)**. Várias proteínas podem se reunir para formar β-lâminas de proteínas amiloides, as quais se depositam com consequências distintas dependendo do tipo de proteína. As amiloidoses sistêmicas foram discutidas no **Capítulo 137**. Além da infiltração cardíaca, é comum haver envolvimento neurológico na amiloidose primária (imunoglobulina de cadeia leve) e com amiloidose familiar (anormalidades genéticas da transtirretina). Foram identificadas mais de 100 mutações de transtirretina no cromossomo 13, entre as quais a V122I, que foi isolada em cerca de 4% dos afrodescendentes e em 10% dos afrodescendentes com insuficiência cardíaca e que pode ser um fator importante na insuficiência cardíaca em geral na população de idosos afrodescendentes. Anteriormente, a disfunção orgânica era atribuída apenas ao rompimento físico a partir das fibrilas amiloides infiltrantes, mas há novas informações a sugerir toxicidade adicional direta da cadeia leve de imunoglobulina e dos próprios agregados da proteína transtirretina anormal. Na amiloidose senil, há acúmulo anormal da transtirretina normal ou de peptídeo natriurético, detectado em 10% dos indivíduos com mais de 80 anos de idade e em metade daqueles com mais de 90 anos, mas com frequência sem doença clinicamente evidente. Os homens apresentam maior carga de depósito amiloide e probabilidade 20 vezes maior de doença clínica com a amiloidose senil. O envelhecimento da população logo irá fazer da amiloidose senil a mais comum das amiloidoses.

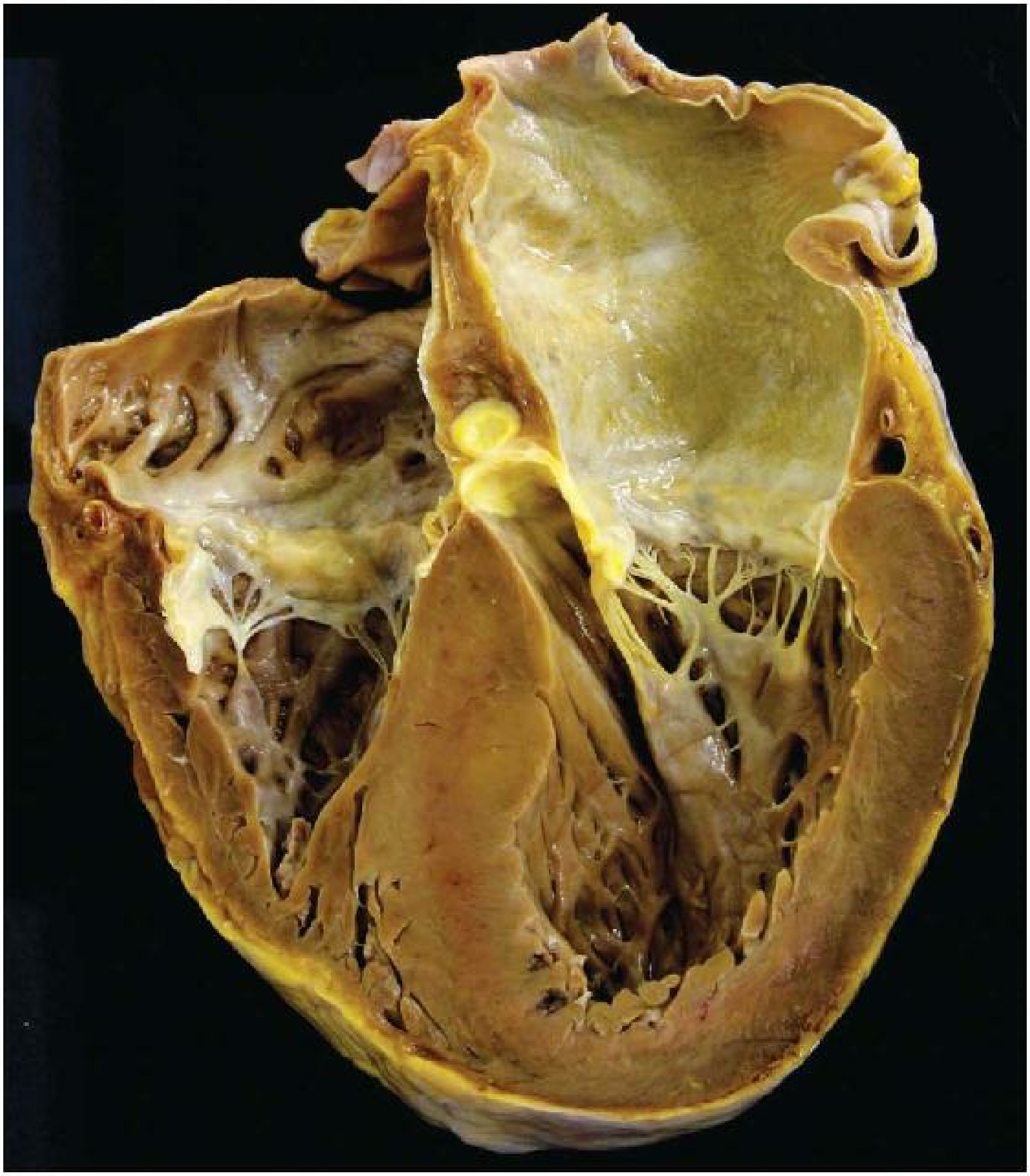

FIGURA 287.12 **Miocardiopatia restritiva – amiloidose.** Peça macroscópica de coração com amiloidose. O coração tem consistência firme e borrachuda, com superfície de corte maleável. Os átrios estão acentuadamente dilatados e o endocárdio do átrio esquerdo, normalmente liso, apresenta depósitos amiloides amarelo-amarronzados que conferem à superfície sua textura característica. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

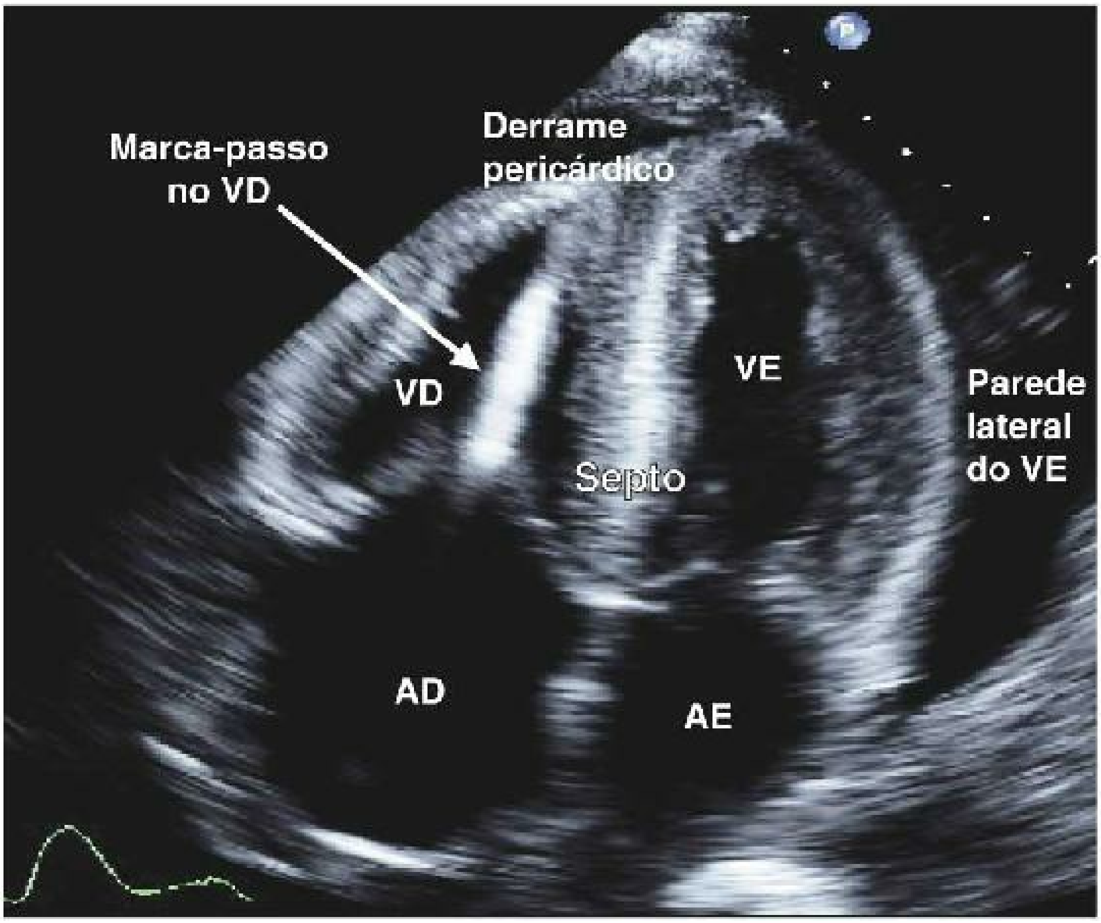

FIGURA 287.13 Miocardiopatia restritiva – amiloidose. Ecocardiograma revelando espessamento das paredes de ambos os ventrículos sem dilatação considerável das câmaras. Os átrios estão acentuadamente dilatados, o que é consistente com elevação crônica das pressões de enchimento ventriculares. Nesse exemplo, observa-se um “brilho” de hiper-refração do miocárdio característico da infiltração por amiloide, o qual costuma estar ausente (especialmente com os sistemas mais recentes de ecocardiografia com melhor resolução). As valvas mitral e tricúspide estão espessadas. Observa-se um cabo de marca-passo no ventrículo direito (VD) e é evidente a presença de derrame pericárdico. Observe que as imagens ecocardiográfica e patológica são verticalmente opostas, uma vez que o ventrículo esquerdo (VE), por convenção, localiza-se no alto à direita na imagem ecocardiográfica e embaixo à direita nas imagens patológicas. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo. *(Imagem cortesia de Justina Wu, MD, Brigham and Women’s Hospital, Boston.)*

Classicamente, suspeita-se de amiloidose cardíaca quando há espessamente da parede ventricular com ECG de baixa voltagem. Entretanto, a baixa voltagem nem sempre está presente e é menos comum na amiloidose familiar e senil do que na primária. A identificação de brilho refrativo no septo ao ecocardiograma é sugestivo do diagnóstico, mas não é sensível ou específico. Ambos os átrios estão dilatados, com frequência extremamente dilatados, e a disfunção diastólica pode ser mais evidente do que na hipertrofia ventricular esquerda por outras causas. A infiltração amiloide também pode ser detectada com realce de gadolínio na RM. O diagnóstico de amiloidose primária ou familiar pode ser feito com biópsia do panículo adiposo abdominal ou do reto, mas a amiloidose cardíaca é identificada com mais segurança com biópsia do coração, observando-se infiltração difusa das fibrilas amiloides no miocárdio, em particular ao redor do sistema de condução e nos vasos coronários **(Fig. 287.14)**. Para o diagnóstico do tipo de proteína amiloide há necessidade de exame imuno-histoquímico do tecido biopsiado, e não eletroforese do soro ou da urina, o que poderia levar a uma classificação incorreta.

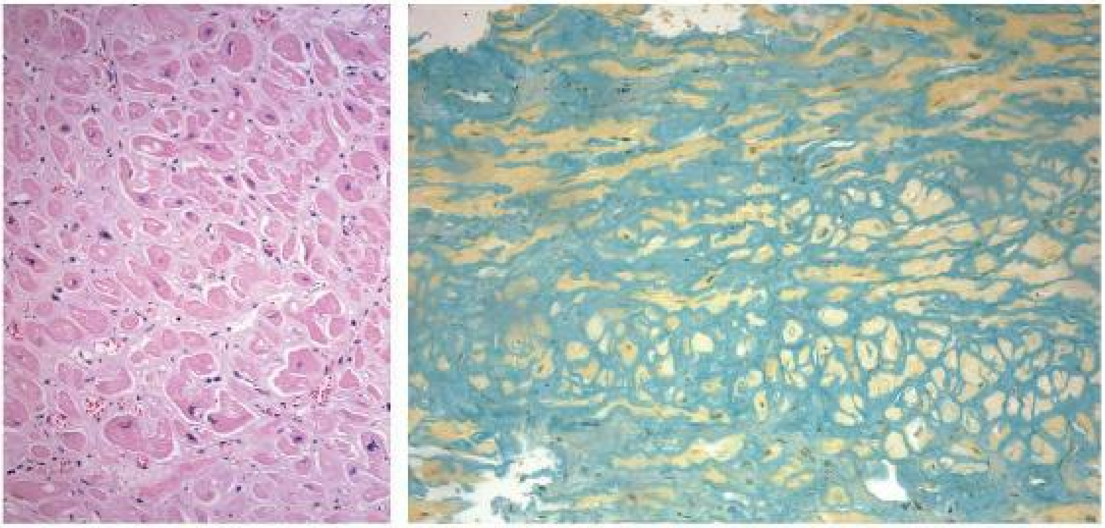

FIGURA 287.14 **Amiloidose – microscopia revelando amiloide envolvendo o miocárdio.** O painel à esquerda (coloração com hematoxilina e eosina) mostra um material amorfo cinza-róseo, opaco, infiltrando-se entre os cardiomiócitos que se coram em rosa mais escuro. O painel à direita com corante azul sulfatado destaca o amiloide em verde e cora os miócitos cardíacos em amarelo. (Também se pode usar o corante vermelho Congo para destacar o amiloide; sob luz polarizada, o amiloide apresentará birrefringência verde-claro quando corado com vermelho Congo.) Imagens com aumento de 100x. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

O tratamento para todos os tipos de amiloide é dirigido predominantemente aos sintomas de retenção hídrica, o que requer altas doses de diuréticos de alça. A digoxina ligada à substância amiloide pode atingir níveis tóxicos e, portanto, se for utilizada só deve ser administrada em doses muito baixas. Não há evidências sobre o uso de antagonistas de neuro-hormônios para tratamento de cardiopatia amiloide, e os possíveis benefícios teóricos devem ser ponderados contra a possibilidade de agravamento da hipotensão postural e de redução da crucial reserva de frequência cardíaca. O risco de trombos intracardíacos pode determinar a necessidade de anticoagulação.

O prognóstico é pior para amiloide primária, com sobrevida média de 6 a 12 meses após o surgimento dos sintomas de insuficiência cardíaca. Quando presente, o mieloma múltiplo é tratado com quimioterapia, cuja extensão frequentemente é limitada pelo potencial de agravamento da disfunção cardíaca. A amiloidose associada a imunoglobulina às vezes é tratada com transplante sequencial de coração e medula óssea, com recorrência frequente da doença amiloide no coração transplantado. A amiloidose cardíaca associada à transtirretina anormal tem prognóstico um pouco melhor e alguns pacientes selecionados podem ser tratados com transplante de coração e fígado. A amiloidose cardíaca senil tem a progressão mais lenta e o melhor prognóstico geral.

MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA FIBRÓTICA

A fibrose progressiva pode causar miocardiopatia restritiva sem dilatação ventricular. A radioterapia, comum no tratamento de câncer de pulmão ou de mama ou de linfoma mediastinal, pode levar à miocardiopatia restritiva precoce ou tardia. Os pacientes com *miocardiopatia por irradiação* podem se apresentar com diagnóstico presuntivo de pericardite constritiva, uma vez que ambas costumam coexistir. Avaliação hemodinâmica cuidadosa e, frequentemente, biópsia de endomiocárdio devem ser realizadas caso se esteja considerando a possibilidade de exerese cirúrgica do pericárdio, cuja probabilidade de sucesso é pequena quando há miocardiopatia restritiva subjacente.

A *esclerodermia* causa espasmos de pequenos vasos e isquemia que podem levar a um coração pequeno e rígido com redução da fração de ejeção sem dilatação. A hipertensão pulmonar associada à esclerodermia pode causar insuficiência cardíaca direita clinicamente mais evidente em razão de doença fibrótica concomitante do ventrículo direito. A doxorrubicina produz lesão direta em miócitos que em geral leva à miocardiopatia dilatada, mas o grau limitado de dilatação talvez seja resultado de fibrose que restringe o remodelamento cardíaco.

ENDOMIOCARDIOFIBROSE

O quadro composto por elevação da pressão de enchimento com aumento do átrio e preservação da contratilidade ventricular com volume ventricular normal ou reduzido pode ser causado por fibrose extensa do endocárdio sem doença transmural do miocárdio. Para pacientes que não tenham vivido em regiões equatoriais, esse quadro é raro e, quando encontrado, costuma estar associado à história de síndrome hipereosinofílica crônica (*endocardite de Löffler*), mais comum no sexo masculino.

Nessa doença, a presença de hipereosinofilia > 1.500 eosinófilos/mm³, persistente no mínimo por seis meses, pode causar uma fase aguda de lesão eosinofílica no endocárdio, com quadro sistêmico e lesão em outros órgãos. Em geral, não se encontra uma causa evidente, mas a hipereosinofilia pode ser explicada por doença alérgica, parasitária ou maligna. Supõe-se que essa fase seja seguida por um período no qual a inflamação cardíaca é substituída por tecido fibroso com trombose superposta. Nos casos graves, a camada densa de tecido fibroso chega a obstruir os ápices ventriculares e estende-se para espessar e prender as cúspides da valva AV. O paciente pode se apresentar clinicamente com insuficiência cardíaca, episódios de embolia e arritmias atriais. Embora plausível, não se demonstrou com clareza a sequência de transição de miocardite eosinofílica ou endocardite de Löffler para fibrose endomiocárdica.

Em países tropicais, até 25% dos casos de insuficiência cardíaca são causados por *endomiocardiofibrose* afetando um ou ambos os ventrículos. Essa patologia tem em comum com a anterior a obstrução parcial do ápice ventricular com extensão da fibrose para o interior do trato de entrada e para as cúspides valvares; contudo, não está evidente se todos os casos compartilham a mesma etiologia. O derrame pericárdico com frequência acompanha a endomiocardiofibrose, mas não é comum na endocardite de Löeffler. Na endomiocardiofibrose não há diferença entre os sexos, mas observa-se maior prevalência nos afrodescendentes norte-americanos. Embora a endomiocardiofibrose possa representar o estágio final de uma doença hipereosinofílica prévia desencadeada por parasitas endêmicos, em geral não há comprovação nem de infestação parasitária prévia nem de hipereosinofilia. Propôs-se, também, a possibilidade de deficiências nutricionais geográficas como etiologia.

O tratamento clínico concentra-se no uso de glicocorticoides e quimioterápicos para supressão da hipereosinofilia, quando presente. A retenção hídrica pode ser crescentemente resistente ao tratamento com diuréticos. Recomenda-se anticoagulação. A fibrilação atrial está associada ao agravamento de sintomas e prognóstico ruim, mas pode ser difícil de ser suprimida. A ressecção cirúrgica dos ápices com substituição das valvas fibrosadas talvez melhore os sintomas, mas a morbidade e a mortalidade cirúrgicas são altas, assim como as taxas de recorrência.

A serotonina secretada pelos tumores *carcinoides* pode induzir a formação de placas de fibrose no endocárdio e nas valvas cardíacas do lado direito, por vezes afetando também as valvas do lado esquerdo. As lesões valvares podem ser estenóticas ou regurgitantes. Os sintomas sistêmicos incluem rubor e diarreia. A doença hepática causada por metástase no fígado pode ter papel relevante ao limitar a função hepática e permitir que mais serotonina alcance a circulação venosa.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

A miocardiopatia hipertrófica é definida por hipertrofia ventricular esquerda sem que haja fatores hemodinâmicos causadores, como hipertensão arterial, doença valvar aórtica, ou doenças infiltrativas sistêmicas ou do armazenamento **(Figs. 287.15 e 287.16)**. Anteriormente foi denominada *miocardiopatia hipertrófica obstrutiva* (MCHO), *hipertrofia septal assimétrica* (HSA) e *estenose subaórtica hipertrófica idiopática* (ESHI). Contudo, a terminologia aceita atualmente é miocardiopatia hipertrófica com ou sem obstrução. A prevalência na América do Norte, no Japão e na China é cerca de 1:500. É a principal causa de morte súbita em jovens e uma causa importante de insuficiência cardíaca. Embora a apresentação pediátrica esteja associada a maiores morbidade e mortalidade precoces, o prognóstico para pacientes diagnosticados na vida adulta geralmente é favorável.

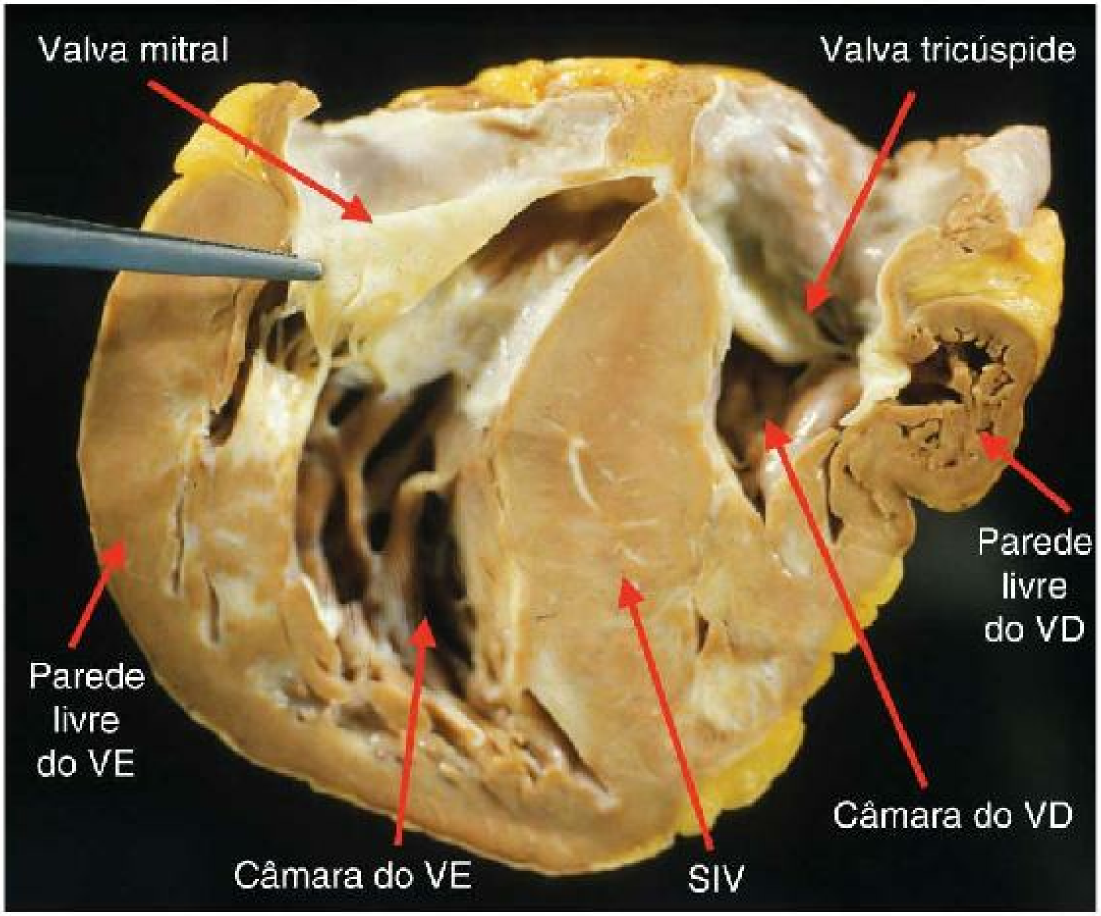

FIGURA 287.15 Miocardiopatia hipertrófica. Peça macroscópica de coração com miocardiopatia hipertrófica removido durante transplante, mostrando hipertrofia septal assimétrica (septo bem mais espesso do que a parede livre do ventrículo esquerdo) com o septo protuberante para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo causando obstrução. A pinça está tracionando a cúspide anterior da valva mitral, revelando a placa característica do movimento anterior sistólico, que aparece sob a forma de fibrose endocárdica sobre o septo interventricular com imagem espelhada ao folheto da

valva. Observam-se placas de fibrose substitutiva e é possível verificar a presença de pequenas arteríolas com paredes espessadas, especialmente no septo interventricular. SIV, septo interventricular; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

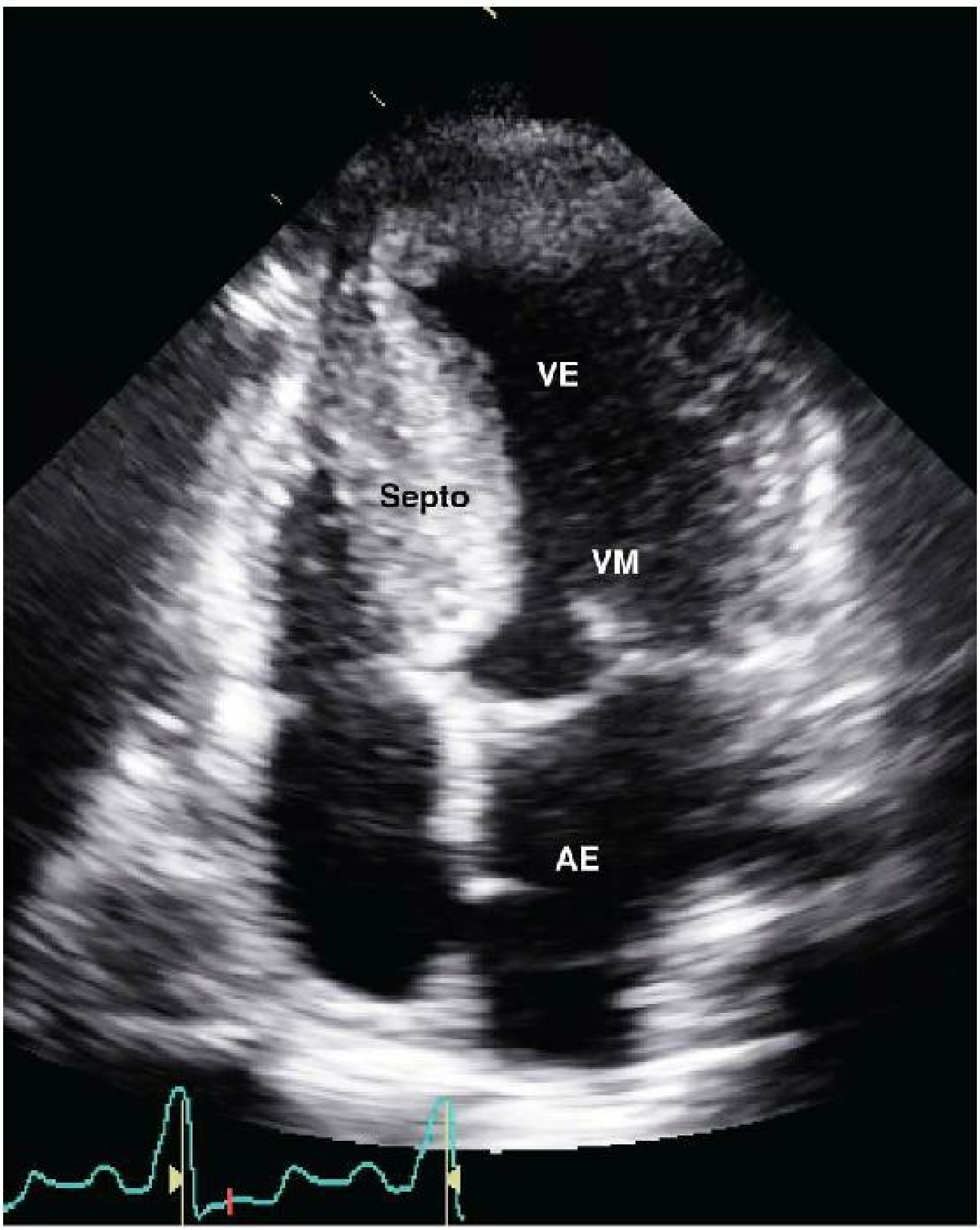

FIGURA 287.16 Miocardiopatia hipertrófica. Esse ecocardiograma de paciente com miocardiopatia hipertrófica mostra hipertrofia assimétrica do septo comparado à parede lateral do ventrículo esquerdo (VE). Durante a sístole a valva mitral (VM), move-se anteriormente na direção do septo hipertrofiado. O átrio esquerdo (AE) está

aumentado. Observe que as imagens ecocardiográfica e patológica são verticalmente opostas, uma vez que o VE, por convenção, localiza-se no alto à direita na imagem ecocardiográfica e embaixo à direita nas imagens patológicas. *(Imagem cortesia de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

A concentração de casos de miocardiopatia hipertrófica em famílias foi observada desde a identificação da doença há aproximadamente 55 anos. O rastreamento ecocardiográfico das famílias revelou padrão de transmissão autossômico dominante. Os estudos genéticos iniciais utilizando análise de ligação em grandes famílias identificaram mutações causadoras da doença em genes sarcoméricos. Um mutação de sarcômero está presente em cerca de 60% das mulheres com miocardiopatia hipertrófica e é mais comum naquelas com doença familiar e hipertrofia septal assimétrica característica. Mais de nove genes sarcoméricos distintos, com cerca de 1.400 mutações, foram implicados, embora em torno de 80% dos paciente tenham uma mutação em *MYH7* ou *MYBPC3* **(Quadro 287.3)**, a maioria específicas de cada família (mutações "privadas").

A miocardiopatia hipertrófica caracteriza-se por dependência da idade e por penetrância incompleta. O fenótipo definidor, hipertrofia ventricular esquerda, raramente está presente ao nascimento e em geral ocorre mais tarde na vida. Consequentemente, a triagem de familiares deve ser iniciada na adolescência e se estender pela vida adulta. Nos portadores da mutação em *MYBPC3*, a média de idade para o desenvolvimento da doença é 40 anos, enquanto 30% permanecem livre de hipertrofia aos 70 anos de idade. Indivíduos aparentados portando a *mesma* mutação podem apresentar diferentes padrão e extensão da hipertrofia (p. ex.,assimétrica e concêntrica), ocorrência de obstrução do trato de saída e evoluções clínicas associadas (p. ex., morte súbita, fibrilação atrial).

Ao nível do sarcômero, as mutações para miocardiopatia hipertrófica levam a aumento da sensibilidade ao cálcio, da geração de força máxima e da atividade da ATPase. O manejo do cálcio é afetado por modificação nas proteínas reguladoras. As mutações do sarcômero levam a contrações anormalmente energéticas e a relaxamento prejudicado, tanto diretamente quanto como resultado da hipertrofia. A miocardiopatia hipertrófica é caracterizada por desalinhamento e desarranjo das miofibrilas e miócitos aumentados de tamanho **(Fig. 287.17)**, o que também pode ocorrer em menos extensão em outras doenças cardíacas. Embora a hipertrofia seja a característica definidora da miocardiopatia hipertrófica, fibrose e doença microvascular também estão presentes. A fibrose intersticial é detectável antes que ocorra hipertrofia franca e provavelmente é resultado da ativação precoce de vias pró-fibróticas. Na maioria dos pacientes com miocardiopatia franca, é possível detectar rapidamente áreas focais de substituição por tecido fibrótico com imagens de RM. Essas áreas de "cicatriz" podem ser o substrato para o desenvolvimento da arritmias ventriculares. O aumento da espessura e a redução da área luminal dos vasos intramurais no miocárdio hipertrofiado contribuem para a isquemia microvascular e para a angina. Microinfartos do miocárdio hipertrofiado é a hipótese para o mecanismo do processo de substituição por tecido fibrótico.

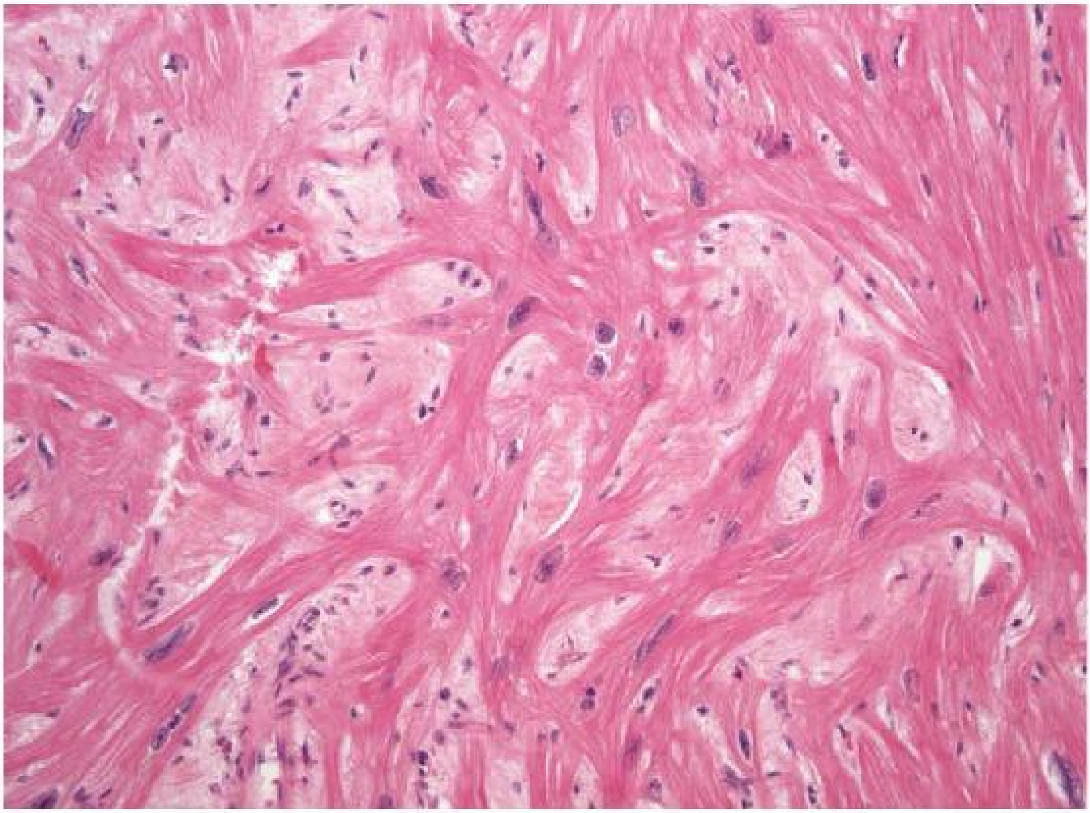

FIGURA 287.17 Miocardiopatia hipertrófica. Microscopia de um caso com miocardiopatia hipertrófica mostrando a arquitetura desordenada dos miócitos característica da doença com espirais e ramificações tomando o lugar da estrutura organizada em paralelo das fibras dos miócitos. Os núcleos dos miócitos variam acentuadamente em tamanho e observa-se a presença de fibrose intersticial. *(Imagem cortesia de Robert Padera, MD, PhD, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Macroscopicamente, a hipertrofia costuma manifestar-se como espessamento ventricular não uniforme (Fig. 287.15). O septo interventricular é o local característico de hipertrofia máxima, embora seja possível encontrar outros padrões de remodelamento hipertrófico, como concêntrico e mesoventricular. A hipertrofia restrita ao ápice (miocardiopatia hipertrófica apical) é menos frequentemente familiar e tem substrato genético distinto, com mutações sarcoméricas presentes em apenas cerca de 15% dos casos. A obstrução do trato de saída ventricular esquerdo é o foco mais comum de diagnóstico e intervenção, embora disfunção diastólica, fibrose do miocárdio e isquemia microvascular também contribuam para a disfunção contrátil e para a elevação das pressões intracardíacas. Observa-se obstrução em aproximadamente 30% dos pacientes em repouso e em outros cerca de 30% com indução por exercício. A obstrução sistólica é iniciada por forças de atrito, as quais empurram o folheto anterior da mitral deslocado anteriormente e aumentado de tamanho e o colocam em contato com o septo ventricular hipertrofiado. Segue-se coaptação dos folhetos da mitral, levando à regurgitação mitral direcionada no sentido posterior. A fim de manter o volume sistólico pelo trato de saída obstruído, o ventrículo gera maior pressão, levando a aumento da tensão na parede e da demanda do miocárdio por oxigênio. O tamanho menor da câmara e o aumento da contratilidade agravam a obstrução. Condições que reduzam a pré-carga, como desidratação, e a pós-carga, como vasodilatação arterial, podem causar hipotensão transitória e causar pré-síncope. O sopro de ejeção sistólico da obstrução do trato de saída ventricular esquerdo é rude, tem acentuação tardia e pode ser aumentado com manobras à beira do leito que diminuam o volume ventricular e agravem transitoriamente a obstrução, como ficar de pé após ter estado de cócoras, ou manobra de Valsalva.

DIAGNÓSTICO

A grande variabilidade na patologia da miocardiopatia hipertrófica reflete-se na diversidade das apresentações clínicas. Os pacientes podem ser diagnosticados após investigação motivada por algum achado anormal ao exame físico (sopro) ou por sintomas como dispneia aos esforços, angina ou síncope. De outro modo, o diagnóstico pode ser feito após investigação determinada pela detecção da doença em familiares. O imageamento cardíaco **(Fig. 287.16)** é fundamental para o diagnóstico em razão da insensibilidade do exame físico e do ECG e da necessidade de excluir outras formas de hipertrofia. A identificação de uma mutação pró-banda causadora de doença pode determinar investigação familiar de portadores da mutação, mas essa estratégia requer um alto grau de certeza sobre a mutação ser realmente patológica, e não uma variante DNA benigna. Não há necessidade de biópsia para o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica, mas ela pode ser usada para excluir doenças infiltrativas e metabólicas. O treinamento intenso de atletas (coração de atleta) pode causar graus intermediários de hipertrofia fisiológica difíceis de distinguir da miocardiopatia hipertrófica leve. Diferentemente da miocardiopatia hipertrófica, a hipertrofia do coração de atleta regride com a suspensão do treinamento e é acompanhada por capacidade aeróbia acima do normal (VO_{2max} > 50 mL/kg/min), dilatação ventricular leve e função diastólica normal.

TRATAMENTO MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

O acompanhamento se concentra no tratamento dos sintomas e na prevenção de morte súbita e acidente vascular encefálico (AVE) **(Fig. 287.18)**. A obstrução do trato de saída ventricular esquerdo pode ser controlada com medicamentos na maioria dos pacientes. Agentes bloqueadores β-adrenérgicos e bloqueadores do canal de cálcio tipo L (p. ex., verapamil) são os agentes de primeira linha que melhoram a obstrução reduzindo a frequência cardíaca, aumentando o enchimento diastólico e reduzindo a contratilidade. Sintomas persistentes, como dispneia aos esforços ou dor torácica, algumas vezes podem ser controlados com a adição de disopiramida, um agente antiarrítmico com efeito inotrópico negativo potente. Pacientes com ou sem obstrução podem evoluir com sintomas de insuficiência cardíaca em razão de retenção hídrica, com indicação de tratamento com diurético para a congestão venosa. Cerca de 5% dos pacientes evoluem com sintomas graves refratários ao tratamento clínico e, nesses casos, a miectomia cirúrgica ou a ablação septal com álcool podem ser efetivas. Desenvolvida há cerca de 50 anos, a miectomia cirúrgica é um meio efetivo de aliviar a obstrução do trato de saída por meio da excisão de parte do miocárdio septal envolvido na obstrução dinâmica. Com seleção adequada dos pacientes, a mortalidade peroperatória é extremamente baixa, com sobrevida em longo prazo excelente, livre de obstrução e sintomas recorrentes. Em geral não há necessidade de reparo ou de substituição da valva mitral, uma vez que a regurgitação mitral excêntrica é resolvida apenas com a miectomia. A ablação septal com álcool em pacientes com anatomia coronária adequada pode aliviar a obstrução do trato de saída por meio de infarto controlado do septo proximal, que produz resultados e redução do gradiente semelhantes aos observados com a miectomia. Até que os resultados em longo prazo desse procedimento tenham sido avaliados, ele deve ser restrito aos pacientes que desejem evitar a cirurgia ou que tenham comorbidades limitantes. Ambos os procedimentos mostraram-se capazes de melhorar apenas os sintomas, sem alterar outros aspectos da evolução. A complicação mais comum para ambos é a evolução com bloqueio cardíaco completo com necessidade de marca-passo permanente. Entretanto, o marca-passo ventricular como terapia primária para obstrução do trato de saída não é efetivo nem recomendado.

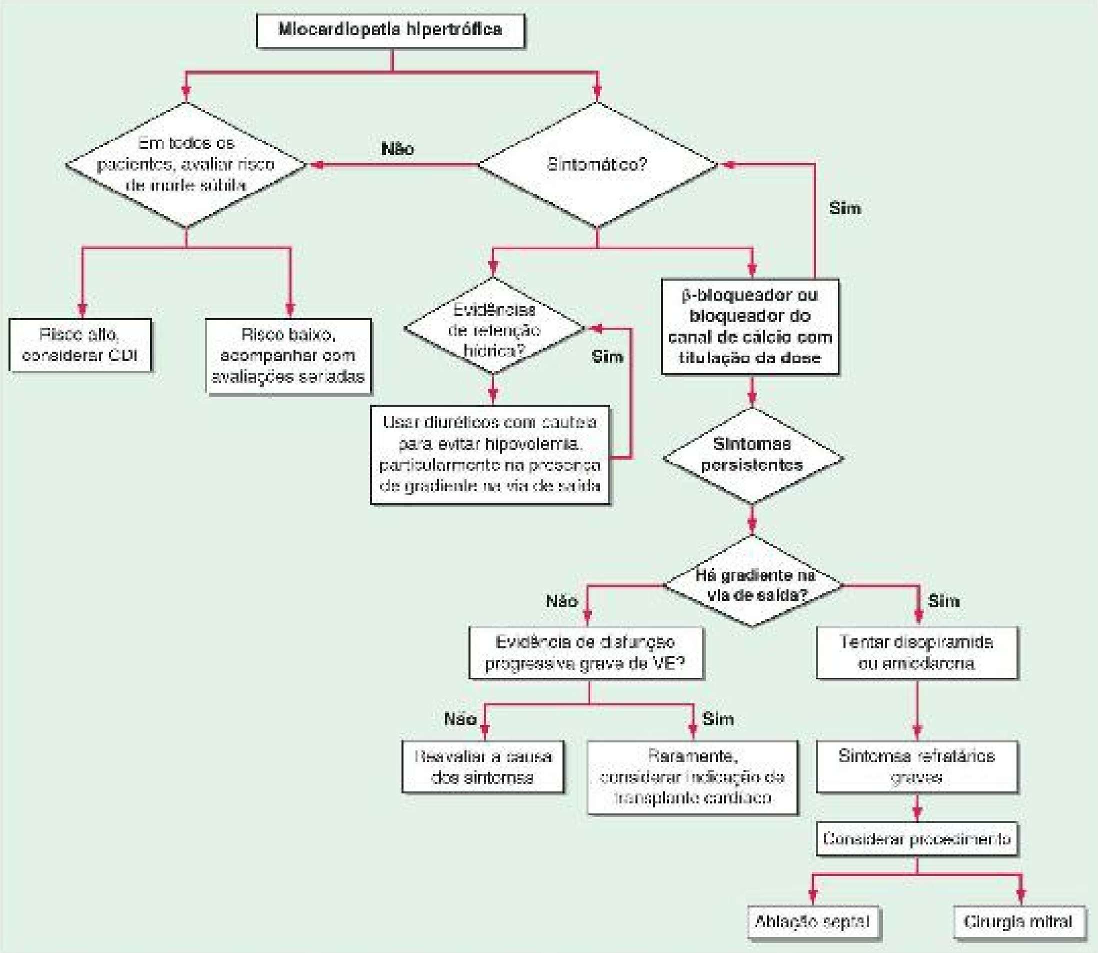
Miocardiopatia hipertrófica
Em todos os pacientes, avaliar risco de morte súbita
Não
Sintomático?
Sim
Risco alto, considerar CDI
Risco baixo, acompanhar com avaliações seriadas
Evidências de retenção hídrica?
Sim
β-bloqueador ou bloqueador do canal de cálcio com titulação da dose
Usar diuréticos com cautela para evitar hipovolemia, particularmente na presença de gradiente na via de saída
Sintomas persistentes
Há gradiente na via de saída?
Não
Sim
Evidência de disfunção progressiva grave de VE?
Tentar disopiramida ou amiodarona
Não
Sim
Reavaliar a causa dos sintomas
Raramente, considerar indicação de transplante cardíaco
Sintomas refratários graves
Considerar procedimento
Ablação septal
Cirurgia mitral

FIGURA 287.18 **Algoritmo para tratamento de miocardiopatia hipertrófica** em função de presença e gravidade dos sintomas e de gradiente intraventricular com obstrução do fluxo de saída. Observe que todos os pacientes com miocardiopatia hipertrófica devem ser avaliados quanto à presença de fibrilação atrial e ao risco de morte súbita, independentemente de necessitarem de tratamento sintomático. CDI, cardioversor desfibrilador implantável; VE, ventrículo esquerdo.

Os pacientes com miocardiopatia hipertrófica têm risco aumentado de morte súbita cardíaca por taquiarritmia ventricular. Atividades físicas intensas e esportes de competição são proibidos. Os fatores que aumentam o risco de morte súbita a partir de 0,5% por ano basal são apresentados no Quadro 287.6. Como o risco de morte súbita não foi reduzido por intervenções clínicas ou procedimentos, preconiza-se o uso de cardioversor desfibrilador implantável para pacientes que tenham dois ou mais fatores de risco e seguindo critérios de seleção para aqueles com um fator de risco. De qualquer forma, o valor preditivo positivo da maioria dos fatores de risco é baixo, e muitos pacientes com desfibrilador implantado jamais recebem tratamento apropriado. O uso em longo prazo do desfibrilador está associado a complicações graves relacionadas com o dispositivo, particularmente em pacientes jovens e ativos. Estão em curso estudos para aprimoramento da avaliação de risco de morte súbita com a aplicação de tecnologias contemporâneas como a RM cardíaca.

QUADRO 287.6 FATORES DE RISCO PARA MORTE SÚBITA EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

Principal fator de risco		Técnica de rastreamento
Antecedentes de parada cardíaca ou taquicardia ventricular sustentada espontânea[a]		Anamnese
Síncope	Não vagal, frequentemente durante ou após esforço	Anamnese
Antecedentes familiares de morte súbita de origem cardíaca		História familiar
Taquicardia ventricular não sustentada espontânea[b]	> 3 batimentos com frequência > 120	Registro com esforço ou monitoração ambulatorial por 24 a 48 h
Espessura de VE > 30 mm	Presente em < 10% dos pacientes	Ecocardiografia
Resposta pressórica anormal ao esforço[b]	A pressão arterial cai ou não se eleva no pico do esforço	Teste ergométrico de esforço máximo

[a] Cardioversor desfibrilador implantável preconizado aos pacientes com parada cardíaca ou taquicardia ventricular sustentada prévias independentemente de fatores de risco.
[b] Maior valor prognóstico em pacientes com menos de 40 anos de idade.
Abreviação: VE, ventrículo esquerdo.

A fibrilação atrial é comum em pacientes com miocardiopatia hipertrófica e pode causar deterioração hemodinâmica e AVE embólico. A resposta ventricular rápida é mal tolerada e pode agravar a obstrução do trato de saída. Os agentes bloqueadores β-adrenérgicos e os bloqueadores do canal de cálcio do tipo L retardam a condução pelo nó AV e melhoram os sintomas; os glicosídeos cardíacos devem ser evitados, uma vez que aumentam a contratilidade e agravam a obstrução. Os sintomas agravados pela fibrilação atrial podem persistir, apesar de controle adequado da frequência, em razão de perda da sincronia AV e talvez haja necessidade de restauração do ritmo sinusal. Disopiramida e amiodarona são os antiarrítmicos preferidos, com a ablação por radiofrequência sendo considerada para os casos refratários ao tratamento clínico. Nos casos com fibrilação atrial, recomenda-se anticoagulação para prevenção de AVE embólico.

PROGNÓSTICO

O prognóstico geral para pacientes com miocardiopatia hipertrófica é bom, melhor do que nos estudos iniciais de populações de referência. Para pacientes diagnosticados na vida adulta, a sobrevida é comparável à da população correspondente sem miocardiopatia. O risco de morte súbita é inferior a 1% ao ano; contudo, até 1 em cada 20 pacientes evoluirão com disfunção sistólica franca com redução da fração de ejeção com ou sem remodelamento com dilatação (miocardiopatia hipertrófica em estágio terminal ou “*burned-out*”). Esses pacientes sofrem com a redução do débito cardíaco e apresentam alto risco de morte por insuficiência cardíaca progressiva e morte súbita, a não ser que sejam submetidos a transplante de coração.

---

[1] De BJ Maron et al: Circulation 113:1807, 2006.

288

Doenças do pericárdio

Eugene Braunwald

FUNÇÕES NORMAIS DO PERICÁRDIO

O pericárdio normal é um saco de duas camadas; o pericárdio visceral consiste de uma membrana serosa, separada do pericárdio parietal fibroso por pequena quantidade (15 a 50 mL) de líquido, um ultrafiltrado plasmático. Ao exercer uma força de restrição, o pericárdio normal previne dilatação súbita das câmaras cardíacas, especialmente átrio e ventrículo direitos, durante o exercício e na presença de hipervolemia. Ele também mantém a posição anatômica do coração e provavelmente retarda a disseminação das infecções provenientes dos pulmões e das cavidades pleurais para o coração. Todavia, a completa ausência do pericárdio, congênita ou causada por cirurgia, não causa doença clínica óbvia. Nos defeitos parciais do pericárdio esquerdo, a artéria pulmonar principal e o átrio esquerdo podem se abaular pelo defeito; em casos muito raros, a herniação e o subsequente estrangulamento do átrio esquerdo podem causar morte súbita.

PERICARDITE AGUDA

A pericardite aguda, de longe o processo patológico mais comum envolvendo o pericárdio **(Quadro 288.1)**, possui quatro aspectos diagnósticos principais:

QUADRO 288.1 **CLASSIFICAÇÃO DA PERICARDITE**

Classificação clínica

I. Pericardite aguda (< 6 semanas)
  A. Fibrinosa
  B. Efusiva (serosa ou sanguínea)
II. Pericardite subaguda (6 semanas a 6 meses)
  A. Efusivo-constritiva
  B. Constritiva
III. Pericardite crônica (> 6 meses)
  A. Constritiva
  B. Efusiva
  C. Adesiva (não constritiva)

Classificação etiológica

I. Pericardite infecciosa
  A. Viral (vírus Coxsackie A e B, vírus *Echo*, vírus da caxumba, adenovírus, hepatite, HIV)
  B. Piogênica (pneumococos, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Legionella*)

  C. Tuberculose
  D. Fúngica (histoplasmose, coccidioidomicose, *Candida*, blastomicose)
  E. Outras infecções (sifilítica, protozoária, parasitária)
II. Pericardite não infecciosa
  A. Infarto agudo do miocárdio
  B. Uremia
  C. Neoplasia
    1. Tumores primários (benignos ou malignos, mesotelioma)
    2. Tumores metastáticos no pericárdio (cânceres de pulmão e mama, linfoma, leucemia)
  D. Mixedema
  E. Colesterol
  F. Quilopericárdio
  G. Traumatismo
    1. Parede torácica penetrante
    2. Não penetrante
  H. Dissecção aórtica (com vazamento para o saco pericárdico)
  I. Pós-irradiação
  J. Febre familiar do mediterrâneo
  K. Pericardite familiar
    1. Nanismo de Mulibrey[a]
  L. Idiopática aguda
  M. Doença de Whipple
  N. Sarcoidose
III. Pericardite presumivelmente relacionada com hipersensibilidade ou autoimunidade
  A. Febre reumática
  B. Doença vascular do colágeno (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, esclerodermia, febre reumática aguda, granulomatose com poliangeíte [de Wegener])
  C. Induzida por fármacos (p. ex., procainamida, hidralazina, fenitoína, isoniazida, minoxidil, anticoagulantes, metilsergida)
  D. Lesão pós-cardíaca
    1. Após infarto do miocárdio (síndrome de Dressler)
    2. Pós-pericardiotomia
    3. Pós-traumática

[a] Síndrome autossômica recessiva caracterizada por falha no crescimento, hipotonia muscular, hepatomegalia, alterações oculares, aumento dos ventrículos cerebrais, deficiência intelectual, hipertrofia ventricular e pericardite constritiva crônica.

1. A *dor torácica* geralmente está presente na pericardite infecciosa aguda e em muitas formas presumidas como estando relacionadas à hipersensibilidade ou autoimunidade. A dor da pericardite aguda com frequência é intensa, tem localização retrosternal e precordial esquerda, sendo referida para pescoço, braços ou ombro esquerdo. Frequentemente a dor é pleurítica em consequência da inflamação pleural associada (i.e., aguda e agravada pela inspiração e tosse), mas às vezes é contínua e constritiva com irradiação para um ou ambos os braços e assemelha-se à isquemia miocárdica; portanto, a pericardite é confundida comumente com infarto agudo do miocárdio (IAM). Em geral, a dor pericárdica é aliviada pela posição sentada e inclinada para frente e agravada pelo decúbito dorsal **(Cap. 19)**. Muitas vezes há ausência de dor na tuberculose de lento desenvolvimento, pericardite pós-irradiação, neoplásica, urêmica e constritiva.

   A diferenciação entre IAM e pericardite aguda torna-se mais difícil quando na pericardite aguda, há elevações séricas dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, como a creatina-quinase e troponina, provavelmente porque também ocorre o comprometimento do epicárdio no processo inflamatório (epimiocardite) com a consequente necrose do miócito. Contudo, tais elevações, se ocorrerem, serão bastante modestas, dada a extensa elevação do segmento ST no eletrocardiograma na pericardite. Tal dissociação é útil na diferenciação entre esses distúrbios.

2. Um *ruído de atrito pericárdico* é audível em cerca de 85% dos pacientes com pericardite aguda, pode ter até três componentes do ciclo cardíaco e é agudo, sendo descrito como áspero e rangente **(Cap. 267)**. É audível mais comumente na expiração final com o paciente ereto e inclinado para frente.
3. O *eletrocardiograma* (ECG) na pericardite aguda sem derrame volumoso geralmente mostra alterações secundárias à inflamação subepicárdica aguda **(Fig. 288.1)**. Desenvolve-se em quatro estágios. No estágio 1, há a elevação generalizada dos segmentos ST, em geral com a concavidade voltada para cima, envolvendo duas ou três derivações básicas dos membros e V_2 a V_6, com depressões recíprocas apenas em aVR e, algumas vezes, em V_1. Também há depressão do segmento PR, abaixo do segmento TP, refletindo envolvimento atrial. Geralmente, não há alterações significativas nos complexos QRS. No estágio 2, após vários dias, os segmentos ST retornam ao normal e apenas nesse momento, ou até mais tarde, as ondas T tornam-se invertidas (estágio 3). Semanas ou meses após o início da pericardite aguda, o ECG retorna ao normal no estágio 4. Por outro lado, no IAM, as elevações de ST são convexas e a depressão recíproca é, em geral, mais proeminente; essas mudanças podem retornar ao normal em um ou dois dias. Pode haver desenvolvimento de ondas Q, com perda de amplitude da onda R, e as inversões da onda T são habitualmente observadas horas *antes* dos segmentos ST se tornarem isoelétricos **(Caps. 294 e 295)**.

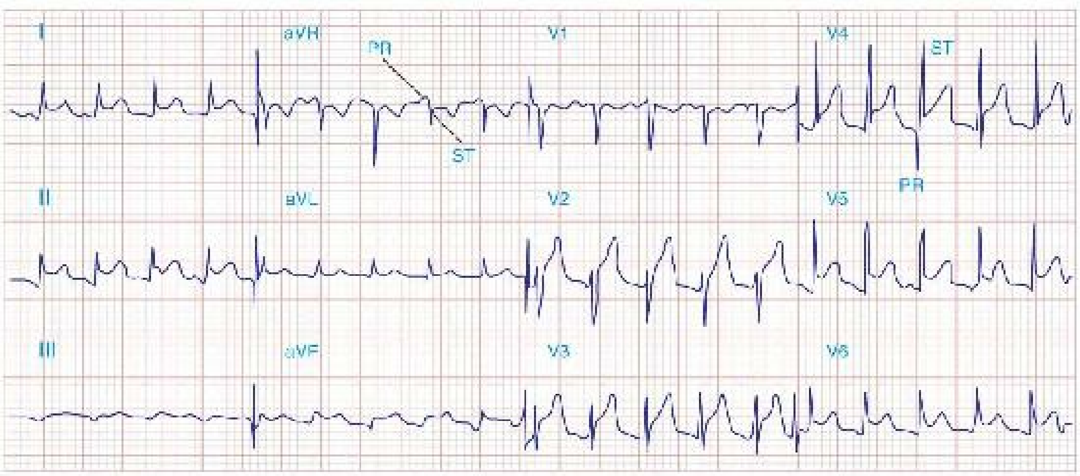

FIGURA 288.1 Pericardite aguda. Existem elevações difusas do segmento ST (nesse caso, nas derivações I, II, aVF e V_2 a V_6) devido à corrente ventricular da lesão. Há o desvio do segmento PR (oposto em polaridade ao segmento ST) devido a uma corrente

da lesão atrial concomitante.

4. O *derrame pericárdico* geralmente está associado com dor e/ou mudanças no ECG mencionadas acima, bem como o alargamento da silhueta cardíaca. O derrame pericárdico adquire importância clínica especial quando se desenvolve em um intervalo relativamente curto, pois pode causar tamponamento cardíaco (ver adiante). A diferenciação da cardiomegalia pode ser difícil ao exame físico, porém as bulhas cardíacas podem ficar mais abafadas no derrame pericárdico. O ruído de atrito e o impulso do ápice podem desaparecer. A base do pulmão esquerdo pode ser comprimida pelo líquido pericárdico, gerando o *sinal de Ewart*, uma área de macicez e aumento do frêmito (e egofonia) sob o ângulo da escápula esquerda. O radiograma torácico pode mostrar alargamento da silhueta cardíaca, com uma configuração em "garrafa de água", mas pode ser normal.

Diagnóstico A *ecocardiografia* **(Cap. 270e)** é a técnica de imagem mais amplamente usada, pois é sensível, específica, simples, não invasiva, pode ser feita à beira do leito e pode identificar o tamponamento cardíaco associado (ver adiante) **(Fig. 288.2)**. A presença de líquido pericárdico é demonstrada pela ecocardiografia transtorácica bidimensional como um espaço relativamente anecoico entre o pericárdio posterior e o epicárdio ventricular esquerdo nos pacientes com derrames pequenos, bem como um espaço entre o ventrículo direito anterior e o pericárdio parietal logo abaixo da parede torácica anterior. Nos pacientes com grandes derrames, o coração pode flutuar livremente dentro do saco pericárdico. Nos casos graves, a extensão de tal movimento se alterna e pode estar associada à alternância elétrica **(Fig. 288.3)**. A ecocardiografia permite a localização e identificação da quantidade do líquido pericárdico.

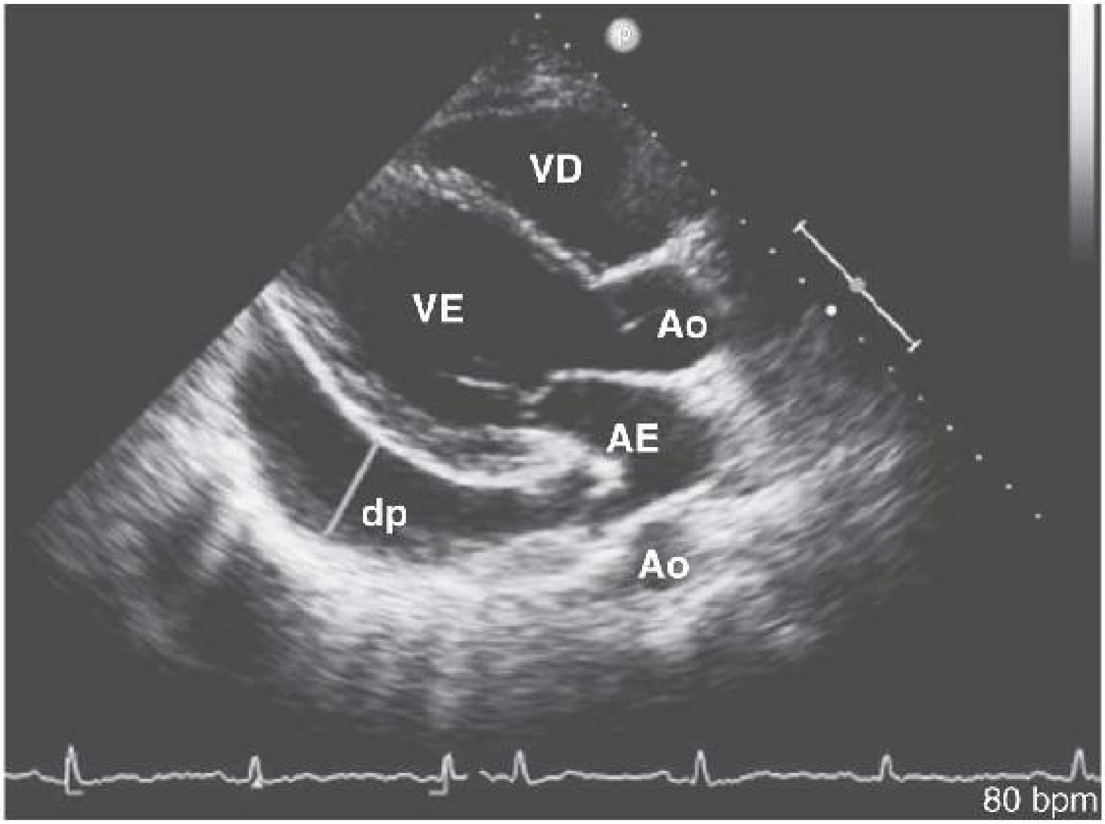
VD
VE
Ao
AE
dp
Ao
80 bpm

FIGURA 288.2 Ecocardiograma bidimensional em uma incidência lateral em um paciente com um grande derrame pericárdico. Ao, aorta; dp, derrame pericárdico; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. *(De M Imazio: Curr Opin Cardiol 27:308, 2012.)*

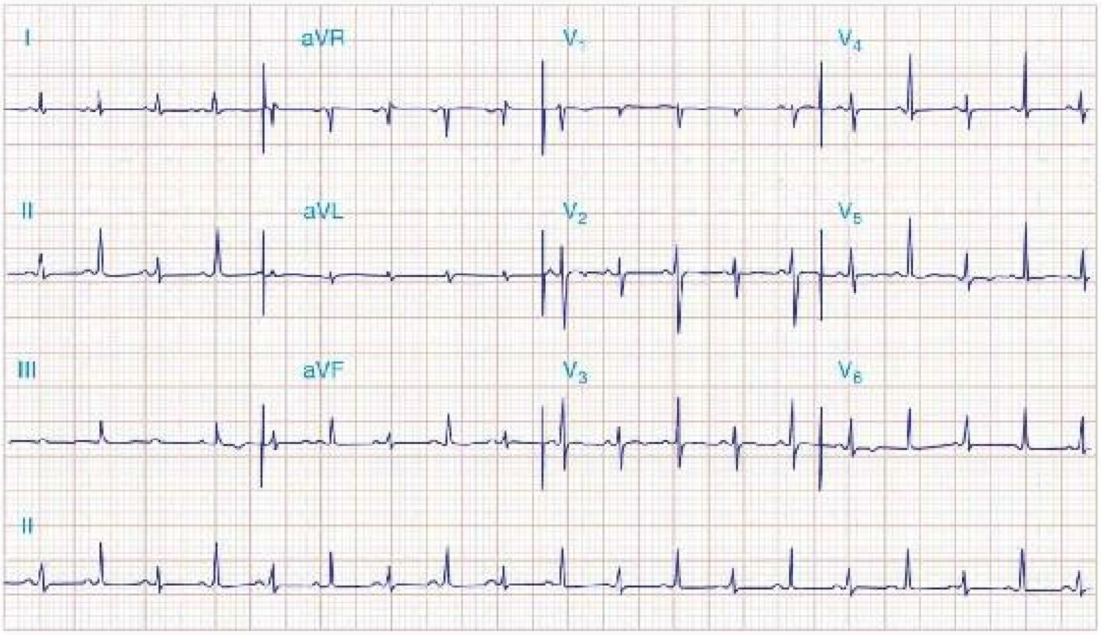
I
aVR
V_1
V_4
II
aVL
V_2
V_5
III
aVF
V_3
V_6
II

FIGURA 288.3 Alternância elétrica. Este traçado foi obtido de um paciente com um grande derrame pericárdico com tamponamento. *(Reproduzida de DM Mirvis, AL Goldberger: Electrocardiography, in RO Bonow et al [eds]: Braunwald's Heart*

Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.)

O diagnóstico de derrame ou espessamento pericárdico pode ser confirmado pela tomografia computadorizada (TC) ou imagem por ressonância magnética (RM). Essas técnicas podem ser superiores à ecocardiografia na detecção dos derrames pericárdicos loculados, espessamento pericárdico e presença de massas pericárdicas.

TRATAMENTO PERICARDITE AGUDA

Não há tratamento específico para a pericardite idiopática aguda, mas repouso na cama e terapia por anti-inflamatórios com ácido acetilsalicílico (2-4 g/dia), com proteção gástrica (p. ex., omeprazol, 20 mg/dia), pode ser administrado. Se isso for ineficaz, um dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como ibuprofeno (400-600 mg três vezes ao dia), deve ser tentado. Em pacientes que respondem ao tratamento, as doses devem prosseguir por 1-2 semanas e então diminuídas durante várias semanas. Nos pacientes que não respondem, colchina (0,5 mg duas vezes ao dia, administrada por 4-8 semanas) foi considerada efetiva não apenas na pericardite aguda, mas também na redução do risco de pericardite recorrente. A colchicina é concentrada e interfere com a migração de neutrófilos, é contraindicada em pacientes com disfunção hepática ou renal e pode causar diarreia e outros efeitos colaterais gastrintestinais. Glicocorticoides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg por dia) geralmente suprime as manifestações clínicas da pericardite aguda em pacientes que não tiveram sucesso nas terapias por anti-inflamatórios descritas anteriormente, mas parece aumentar o risco de recorrência subsequente. Portanto, doses completas de corticosteroides devem ser administradas apenas durante 2-4 dias e, então, diminuídas. Os anticoagulantes devem ser evitados, pois seu uso pode causar sangramento na cavidade pericárdica e tamponamento.

Nos pacientes com recorrências múltiplas, frequentes, incapacitantes, que persistem por mais de dois anos e não são prevenidas pela colchicina e outros AINE e não são controladas por glicocorticoides, a exerese cirúrgica pode ser necessária para terminar a doença, e geralmente é feita.

TAMPONAMENTO CARDÍACO

O acúmulo de líquido no espaço pericárdico, em quantidade suficiente para causar obstrução grave à entrada de sangue nos ventrículos, resulta em tamponamento cardíaco, complicação que pode ser fatal se não for reconhecida e tratada imediatamente. As causas mais comuns de tamponamento são pericardite idiopática e pericardite secundária à doença neoplásica. O tamponamento também pode resultar de sangramento dentro do espaço pericárdico após cirurgias cardíacas, trauma e tratamento de pacientes com pericardite aguda com anticoagulantes.

As três principais manifestações do tamponamento (*tríade de Beck*) são hipotensão, bulhas cardíacas hipofonéticas ou ausentes e distensão venosa jugular com deflexão *x* proeminente, mas deflexão *y* ausente. As limitações do enchimento ventriculares são responsáveis por uma redução do débito cardíaco. A quantidade de líquido necessária para produzir esse estado crítico pode ser de apenas 200 mL quando o líquido se desenvolve rapidamente para até > 2.000 mL nos derrames de aparecimento lento quando o pericárdio teve a oportunidade de distender e se adaptar ao aumento do volume. O tamponamento também pode ocorrer mais lentamente e, nesses casos, as manifestações clínicas podem ser semelhantes às encontradas na insuficiência cardíaca, como dispneia, ortopneia e congestão hepática.

É necessário ter alto índice de suspeita para o tamponamento cardíaco, pois em muitos casos nenhuma causa óbvia de doença pericárdica está presente, devendo-se suspeitar de tamponamento em todo paciente com aumento não explicado da silhueta cardíaca, hipotensão e elevação da pressão venosa jugular. Pode haver redução da amplitude dos complexos QRS, e a *alternância elétrica* das ondas P, QRS ou T deve fortalecer a suspeita de tamponamento cardíaco **(Fig. 288.3)**.

O **Quadro 288.2** lista as manifestações que distinguem o tamponamento cardíaco da pericardite constritiva.

Pulso paradoxal Esse importante indício de tamponamento cardíaco consiste em um declínio inspiratório acima do normal (10 mmHg) na pressão arterial sistólica. Quando grave, pode ser detectado pela palpação de fraqueza ou pelo desaparecimento do pulso arterial durante a inspiração, mas em geral é necessário medir a pressão sistólica com esfigmomanômetro durante a respiração lenta para detectá-lo.

Como os dois ventrículos compartilham um revestimento incompressível e firme, isto é, o saco pericárdico, a dilatação inspiratória do ventrículo direito no tamponamento cardíaco comprime e reduz o volume ventricular esquerdo; o abaulamento do septo interventricular para a esquerda diminui ainda mais o espaço da cavidade do ventrículo esquerdo, pois o ventrículo direito aumenta durante a inspiração. Assim, no tamponamento cardíaco, o aumento inspiratório normal do volume ventricular direito provoca uma redução exagerada de volume ventricular esquerdo, volume de derrame e pressão sistólica. O pulso paradoxal também ocorre em cerca de um terço dos pacientes com pericardite constritiva (ver adiante) e em alguns casos de choque hipovolêmico, doenças obstrutivas agudas e crônicas das vias respiratórias, bem como embolia pulmonar. Um infarto ventricular direito **(Cap. 295)** pode assemelhar-se ao tamponamento cardíaco com hipotensão, pressão venosa jugular elevada, deflexão γ ausente no pulso venoso jugular e, às vezes, pulso paradoxal

(Quando 288.2).

QUADRO 288.2 ACHADOS QUE DISTINGUEM O TAMPONAMENTO CARDÍACO DA PERICARDITE CONSTRITIVA E DOS DISTÚRBIOS CLÍNICOS SEMELHANTES

Característica	**Tamponamento**	**Pericardite constritiva**	**Miocardiopatia restritiva**	**IAMVD**	**Pericardite constritiva efusiva**
Clínica					
Pulso paradoxal	+++	+	+	+	+++
Veias jugulares					
Deflexão *y* proeminente	–	++	+	+	–
Deflexão *x* proeminente	+++	++	+++	+	+++
Sinal de Kussmaul	–	+++	+	+++	++
Terceira bulha cardíaca	–	–	+	+	+
Batida pericárdica	–	++	–	–	–
Eletrocardiograma					
Baixa voltagem ao ECG	++	++	++	–	++
Alternância elétrica	++	–	–	–	+
Ecocardiograma					
Espessamento do pericárdio	–	+++	–	–	++
Calcificação pericárdica	–	++	–	–	
Derrame pericárdico	+++	–	–	++	
Tamanho do VD	Geralmente pequeno	Geralmente normal	Geralmente normal	Aumentado	
AD e VD	+++	–	–	–	
Variação respiratória exagerada na velocidade de fluxo	+++	+++	–	+++	
TC/RM					
Espessamento do pericárdio	–	+++	–	++	
Cateterismo cardíaco					
Equalização das pressões diastólicas	+++	+++	–	++	

Abreviações: +++, sempre presente; ++, geralmente presente; +, rara;–, ausente; AD, átrio direito; ECG, eletrocardiograma; IAMVD, infarto agudo do miocárdio ventricular direito; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; VD, ventrículo direito.
Fonte: Adaptado de GM Brockington et al: Cardiol Clin 8:645, 1990, com permissão.

Tamponamento de baixa pressão refere-se a um tamponamento leve em que a pressão intrapericárdica mostra-se elevada, em seus níveis ligeiramente subatmosféricos, para +5 a +10 mmHg; em alguns casos, também há hipovolemia. Em consequência, a pressão venosa central está normal ou apenas um pouco elevada, enquanto a pressão arterial não se mostra alterada nem há pulso paradoxal. Esses pacientes são assintomáticos ou se queixam de fraqueza e dispneia leve. O diagnóstico é facilitado pela ecocardiografia, e as manifestações clínicas e hemodinâmicas melhoram depois da pericardiocentese.

Diagnóstico Como o tratamento imediato do tamponamento cardíaco pode salvar a vida do paciente, devem-se tomar medidas imediatas para estabelecer o diagnóstico pelo ecocardiograma. Quando o derrame pericárdico causa tamponamento, o Doppler mostra que as velocidades do fluxo sanguíneo através das valvas tricúspide e pulmonar aumentam marcadamente durante a inspiração, enquanto as velocidades do fluxo na veia pulmonar, mitral e aórtica diminuem (como na pericardite constritiva, ver adiante) **(Fig. 288.4)**. No tamponamento, há um movimento interno diastólico tardio (colapso) da parede ventricular livre direita e átrio direito. A ecocardiografia transesofágica, TC ou RM cardíaca podem ser necessárias para diagnosticar um derrame loculado responsável pelo tamponamento cardíaco.

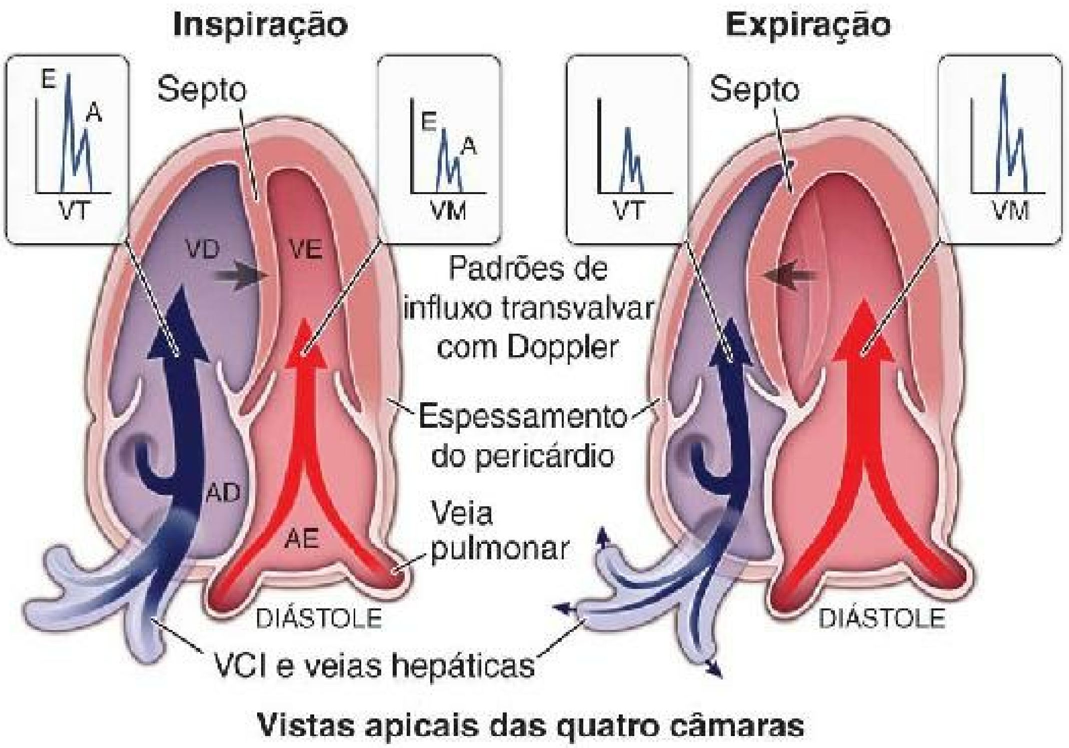
Inspiração
Expiração
E
A
VT
Septo
E
A
VM
VT
Septo
VM
VD
VE
Padrões de
influxo transvalvar
com Doppler
Espessamento
do pericárdio
AD
AE
Veia
pulmonar
DIÁSTOLE
DIÁSTOLE
VCI e veias hepáticas
Vistas apicais das quatro câmaras

FIGURA 288.4 Pericardite constritiva. Esquema com Doppler das alterações das respirações dos influxos mitral e tricúspide. Padrões recíprocos de enchimento ventricular são avaliados no exame de Doppler pulsado da valva mitral (VM) e da valva tricúspide (VT). AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; VCI, veia cava inferior; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. *(Cortesia de Bernard E. Bulwer, MD; com autorização.)*

TRATAMENTO TAMPONAMENTO CARDÍACO

Os pacientes com pericardite aguda devem ser examinados com frequência à procura de derrame; se houver um derrame grande, a pericardiocentese deve ser realizada ou o paciente de ser cuidadosamente monitorado para sinais de tamponamento. As pressões arterial e venosa, assim como a frequência cardíaca, deverão ser monitoradas e o ecocardiograma seriado, obtido.

PERICARDIOCENTESE

Caso surjam manifestações clínicas de tamponamento, deve-se realizar uma pericardiocentese guiada por ecocardiografia com o uso de abordagens apical, paraesternal ou, mais comumente, subxifóidea de imediato, pois a redução da pressão intrapericárdica pode salvar a vida do paciente. Pode-se administrar solução salina intravenoso enquanto o paciente é preparado para o procedimento, mas a pericardiocentese não pode ser retardada. Se possível, a pressão intrapericárdica deve ser medida antes de o líquido ser retirado e a cavidade pericárdica deve ser drenada o mais completamente possível. Um cateter pequeno com vários orifícios pode ser introduzido sobre a agulha inserida na cavidade pericárdica e deixado no local para a drenagem do espaço pericárdico, caso o líquido acumule novamente. A drenagem cirúrgica via toracotomia limitada (subxifóidea) poderá ser imprescindível no tamponamento recorrente, quando for preciso remover derrames loculados e/ou obter tecido para estabelecimento do diagnóstico.

O líquido pericárdico obtido de um derrame com frequência apresenta as características físicas de um exsudato. O líquido sanguinolento costuma ser causado por neoplasia, insuficiência renal ou diálise nos Estados Unidos (EUA) e tuberculose nos países em desenvolvimento, mas também pode ser encontrado no derrame da febre reumática aguda após a lesão cardíaca e após um infarto do miocárdio. Os derrames pericárdicos transudativos podem ocorrer na insuficiência cardíaca.

O líquido pericárdico deve ser analisado para a detecção de eritrócitos e leucócitos, devendo-se obter estudos citológicos e culturas. A presença do DNA do *Mycobacterium tuberculosis*, determinada pela reação em cadeia da polimerase, sustenta fortemente o diagnóstico de pericardite tuberculosa **(Cap. 202)**.

PERICARDITE AGUDA VIRAL OU IDIOPÁTICA

Em muitos casos, a pericardite aguda está associada a doenças de origem viral conhecida ou presumida, sendo supostamente causada pelo mesmo agente. Comumente, há infecção precedente do trato respiratório, e o isolamento viral, bem como os testes sorológicos, são negativos. Em alguns casos, é possível isolar os vírus Coxsackie A ou B, ou o vírus da *influenza*, o echovírus, os vírus da caxumba, o herpes simples, a varicela, o adenovírus, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr ou o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no líquido pericárdico e/ou detectar elevações apropriadas nos títulos de anticorpos virais. O derrame pericárdico é uma manifestação cardíaca comum do HIV; em geral, o derrame é secundário a infecção (muitas vezes micobacteriana) ou neoplasia – mais comumente linfoma. Com frequência, uma causa viral não pode ser estabelecida e o termo *pericardite aguda idiopática* é apropriado.

A pericardite viral ou idiopática aguda ocorre em todas as idades, porém é mais comum nos adultos jovens e costuma estar associada a derrames pleurais e pneumonite. O início quase simultâneo de febre e dor precordial, muitas vezes 10 a 12 dias após doença supostamente viral, constitui um dado importante na diferenciação entre pericardite aguda e IAM, no qual a dor torácica precede a febre. Os sintomas constitucionais em geral são brandos a moderados e um ruído de atrito pericárdico com frequência é audível. A doença costuma seguir seu curso em alguns dias a quatro semanas. As alterações do segmento ST no ECG geralmente desaparecem depois de uma semana ou mais, porém as ondas T anormais podem persistir por vários anos e gerar confusão nos pacientes sem história inequívoca de pericardite. Pleurite e pneumonite frequentemente acompanham pericardite aguda viral ou idiopática. O acúmulo de líquido pericárdico é comum, mas o tamponamento e a pericardite constritiva são complicações possíveis, porém infrequentes.

A complicação mais frequente é pericardite recorrente (recidivante), que ocorre em cerca de 25% dos pacientes com pericardite idiopática. Em um número menor, há múltiplas recorrências. Para tratamento, ver seção anterior sobre tratamento da pericardite aguda.

Síndrome pós-lesão cardíaca A pericardite aguda pode desenvolver-se em diversas circunstâncias que apresentam um aspecto em comum – lesão prévia do miocárdio com sangue na cavidade pericárdica. Essa síndrome pode ocorrer após uma operação cardíaca (síndrome pós-pericardiotomia), após traumatismo cardíaco fechado ou aberto **(Cap. 289e)**, ou após perfuração do coração com um cateter. Raramente sucede ao IAM.

O quadro clínico simula o das pericardites viral ou idiopática. A principal queixa é a de dor da pericardite aguda, que geralmente surge 1 a 4 semanas após a lesão cardíaca, mas mais cedo (1-3 dias) após o IAM. As recidivas são comuns, podendo ocorrer até dois anos ou mais depois da lesão. Febre, pleurite e pneumonite são os principais aspectos e o início da doença em geral remite em 1 a 2 semanas. A pericardite pode ser do tipo fibrinoso ou evoluir como derrame pericárdico, muitas vezes serossanguinolento, mas que raramente causa tamponamento. Alterações no ECG típicas da pericardite aguda podem também ocorrer. Essa síndrome provavelmente resulta de reação de hipersensibilidade ao antígeno, a qual se origina dos tecidos miocárdicos e/ou pericárdicos lesionados.

Em muitos casos, não é necessário qualquer tratamento além do ácido acetilsalicílico e outros analgésicos. Quando a doença for grave ou seguida por uma série de recidivas incapacitantes, a terapia com AINE, colchicina ou um glicocorticoide, como o tratamento descrito para a pericardite aguda, geralmente é eficaz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como não há exames específicos para a *pericardite aguda idiopática*, o diagnóstico é firmado por exclusão. Por essa razão, todos os outros distúrbios que podem estar associados à pericardite fibrinosa aguda devem ser considerados. Um erro diagnóstico comum é confundir a pericardite aguda viral ou idiopática com IAM e vice-versa. Quando a pericardite fibrinosa aguda está associada com o IAM **(Cap. 295)**, caracteriza-se por febre, dor e ruído de atrito nos primeiros quatro dias após o desenvolvimento do infarto. As anormalidades do ECG (como o aparecimento de ondas Q, elevações de curta duração do segmento ST com alterações recíprocas e alterações mais precoces das ondas T no IAM) e a extensão da elevação dos marcadores de necrose miocárdica ajudam a distinguir entre pericardite e IAM.

A pericardite secundária à síndrome pós-lesão cardíaca pode ser diferenciada da pericardite aguda idiopática basicamente por sua evolução ao longo do tempo. Se a pericardite ocorrer alguns dias ou semanas depois de um IAM ou traumatismo torácico, perfuração cardíaca ou cirurgia cardíaca, poderá ser concluído que os dois estão relacionados.

É importante distinguir entre a *pericardite decorrente de doenças vasculares do colágeno* e a pericardite aguda idiopática. O distúrbio mais importante nesse diagnóstico diferencial é a pericardite devida ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) **(Cap. 378)** ou lúpus induzido por fármaco (procainamida ou hidralazina). Quando a pericardite ocorre sem distúrbio subjacente evidente, o diagnóstico de LES pode ser sugerido por uma elevação nos títulos dos fatores antinucleares. A pericardite aguda é uma complicação eventual da *artrite reumatoide, esclerodermia* e *poliarterite nodosa*, havendo, geralmente, outras evidências dessas doenças.

A *pericardite piogênica (purulenta)* costuma originar-se de cirurgias cardiotorácicas, por extensão de infecção dos pulmões ou das cavidades pleurais, da ruptura do esôfago no saco pericárdico ou da ruptura de abscesso anelar em um paciente com endocardite infecciosa. Ela pode também complicar as infecções virais, piogênicas, micobacterianas e fúngicas que ocorrem com a infecção por HIV. Em geral, há febre, calafrios, septicemia e evidências de infecção em outros locais, e geralmente o prognóstico é ruim. O diagnóstico é estabelecido por meio de exame do líquido pericárdico. Ela requer drenagem, bem como tratamento por antibiótico vigoroso.

A *pericardite da insuficiência renal* ocorre em até um terço dos pacientes com uremia crônica (*pericardite urêmica)* e também é vista em pacientes submetidos à diálise crônica que têm níveis normais de ureia e creatinina no sangue *(pericardite associada à diálise).* Essas duas formas de pericardite podem ser fibrinosas e geralmente estão associadas com derrames sanguinolentos. Um ruído de atrito pericárdico é comum, mas não costuma haver dor, ou ela é leve. O tratamento com AINE e a intensificação da diálise costumam ser suficientes. Alguns pacientes apresentam tamponamento, precisando ser submetidos à pericardiocentese. Quando a pericardite da insuficiência renal é recidivante ou persistente, deve-se realizar uma janela pericárdica, ou a pericardiectomia pode ser necessária.

A pericardite decorrente de *doenças neoplásicas* resulta da extensão ou invasão do pericárdio por tumores metastáticos (mais comumente carcinomas de pulmão e mama, melanoma maligno, linfoma e leucemia); dor, arritmias atriais e tamponamento são complicações eventuais. O diagnóstico é estabelecido por citologia do líquido pericárdico ou biópsia pericárdica. A *irradiação do mediastino* para tratar o câncer pode causar pericardite aguda e/ou pericardite constritiva crônica. As causas incomuns da pericardite aguda são sífilis e infecções fúngicas (histoplasmose, blastomicose, aspergilose e candidíase), bem como parasitoses (amebíase, toxoplasmose, hidatidose e triquinelose).

DERRAMES PERICÁRDICOS CRÔNICOS

Às vezes, são encontrados em pacientes sem história pregressa de pericardite aguda. Podem causar poucos sintomas *per se* e sua presença é detectada pela demonstração de silhueta cardíaca alargada na radiografia de tórax. A tuberculose é uma causa comum. O *mixedema* pode ser responsável por um derrame pericárdico crônico, por vezes maciço, mas que raramente (ou nunca) causa tamponamento cardíaco. A silhueta cardíaca pode estar acentuadamente alargada e um ecocardiograma distingue cardiomegalia de derrame pericárdico. O diagnóstico de mixedema pode ser confirmado por testes da função tireoidiana **(Cap. 405)**. O derrame pericárdico mixedematoso responde à reposição do hormônio da tireoide. Neoplasias, LES, artrite reumatoide, infecções micóticas, radioterapia no tórax, infecções piogênicas e quilopericárdio podem causar derrame pericárdico crônico e devem ser considerados e especificamente investigados nesses pacientes.

A aspiração e análise do líquido pericárdico em geral são úteis ao diagnóstico. O líquido pericárdico deve ser analisado como descrito anteriormente. Um líquido pericárdico francamente sanguíneo costuma resultar de neoplasia, tuberculose, insuficiência renal ou lento sangramento de aneurisma da aorta. A pericardiocentese pode aliviar os derrames volumosos, mas pericardiotomia pode ser necessária em pacientes com recidiva. Pode-se realizar instilação intrapericárdica de agentes esclerosantes ou antineoplásicos para evitar a recidiva do derrame.

PERICARDITE CONSTRITIVA CRÔNICA

Esse distúrbio ocorre quando a resolução de uma pericardite fibrinosa ou serofibrinosa ou a reabsorção de um derrame pericárdico crônico são sucedidas pela obliteração da cavidade pericárdica com a formação de tecido de granulação, o qual se contrai gradualmente e forma uma cicatriz firme que pode calcificar, encarcerando o coração. Nos países em desenvolvimento onde o distúrbio é prevalente, uma alta porcentagem dos casos tem etiologia tuberculosa, mas isso é incomum atualmente na América do Norte. A pericardite constritiva crônica também pode suceder pericardite aguda ou recidivante viral ou idiopática, traumatismo com coágulo sanguíneo organizado, cirurgia cardíaca de qualquer tipo, irradiação do mediastino, infecção purulenta, histoplasmose, doença neoplásica (especialmente câncer de mama, câncer de pulmão e linfoma), artrite reumatoide, LES ou insuficiência renal crônica tratada com diálise. Em muitos pacientes, a causa da doença pericárdica é indeterminada e, nesses casos, o evento desencadeante pode ter sido um episódio assintomático ou esquecido de pericardites agudas viral ou idiopática.

A anormalidade fisiológica básica dos pacientes com pericardite constritiva crônica é a incapacidade de encher os ventrículos devido às limitações impostas pelo pericárdio rígido e espessado. O enchimento ventricular não é impedido durante o início da diástole, mas é abruptamente reduzido quando o limite elástico do pericárdio é atingido, e no tamponamento cardíaco, o enchimento ventricular diminui durante toda a diástole. Em ambos os distúrbios, o volume diastólico final ventricular e o volume sistólico são reduzidos e a pressão diastólica final nos dois ventrículos, bem como as pressões médias nos átrios, nas veias pulmonares e nas veias sistêmicas encontram-se elevadas a patamares semelhantes (i.e., 5 mmHg entre uma e outra). Apesar dessas mudanças hemodinâmicas, a função sistólica pode ser normal ou apenas ligeiramente deficiente na pericardite constritiva crônica. Contudo, nos casos avançados, o processo fibrótico pode se estender para o miocárdio e causar cicatrizes miocárdicas e atrofia, e congestão venosa pode advir dos efeitos combinados das lesões miocárdicas e pericárdicas.

Na pericardite constritiva, os pulsos das pressões atriais direita e esquerda mostram um contorno em forma de M, com deflexões *x* e *y* proeminentes. A deflexão *y*, ausente ou reduzida no tamponamento cardíaco, é a mais proeminente na pericardite constritiva e reflete o rápido enchimento precoce dos ventrículos. A deflexão y é interrompida por rápida elevação da pressão atrial no início da diástole, quando o enchimento ventricular fica impedido pelo pericárdio constritivo. Essas alterações típicas são transmitidas às veias jugulares, onde podem ser reconhecidas à inspeção. Na pericardite constritiva, os pulsos de pressão nos dois ventrículos mostram sinais típicos da “raiz quadrada” durante a diástole. Essas alterações hemodinâmicas, embora características, não são patognomônicas da pericardite constritiva, podendo também ser observadas nas miocardiopatias caracterizadas por restrição do enchimento ventricular **(Cap. 287, Quadro 287.2)**.

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Fraqueza, fadiga, ganho de peso, aumento do perímetro abdominal, desconforto abdominal e edema são comuns. Com frequência, o paciente parece cronicamente enfermo e, nos casos avançados, há anasarca, perda de musculatura esquelética e caquexia pode estar presente. A dispneia de esforço é comum e a ortopneia pode ocorrer, embora não costume ser grave. A insuficiência aguda do ventrículo esquerdo (edema agudo do pulmão) é muito rara. As veias cervicais mostram-se distendidas e podem continuar assim mesmo depois do tratamento intensivo com diuréticos, e a pressão venosa pode não diminuir durante a inspiração (*sinal de Kussmaul*). Esse sinal é comum na pericardite crônica, mas também pode ocorrer na estenose tricúspide, no infarto ventricular direito e na miocardiopatia restritiva.

A pressão do pulso é normal ou reduzida. Um pulso paradoxal pode ser detectado em cerca de um terço dos casos. A hepatomegalia congestiva é marcante, podendo comprometer a função hepática e causar icterícia; ascite é comum e em geral mais proeminente do que o edema das regiões inferiores. O *ictus cordis* fica atenuado e pode retrair-se na sístole (*sinal de Broadbent*). As bulhas cardíacas podem se mostrar abafadas; muitas vezes há uma terceira bulha precoce (i.e., uma batida pericárdica, que ocorre no *ictus cordis* 0,09-0,12 s após o fechamento da valva aórtica) com o cessar abrupto do enchimento ventricular muitas vezes visível.

O *ECG* frequentemente exibe baixa voltagem dos complexos QRS e achatamento ou inversão difusa das ondas T. Cerca de 33% dos pacientes apresenta fibrilação atrial. O *roentgenograma torácico* mostra coração normal ou um pouco aumentado. A calcificação pericárdica pode, contudo, ocorrer na ausência de constrição e sem calcificação.

Considerando que os sinais físicos habituais da doença cardíaca (sopros, cardiomegalia) podem ser mínimos ou ausentes na pericardite constritiva crônica, a hepatomegalia e a disfunção hepática associadas à icterícia e ascite intratável podem levar ao diagnóstico errôneo de cirrose hepática. Esse erro pode ser evitado se as veias do pescoço forem inspecionadas e consideradas distendidas.

O *ecocardiograma* transtorácico mostra espessamento pericárdico, dilatação das veias cava inferior e hepáticas, bem como uma interrupção abrupta do enchimento ventricular no início da diástole, com função sistólica ventricular normal e achatamento da parede posterior do ventrículo esquerdo. Há um padrão distinto de velocidade de fluxo transvalvar na ecocardiografia com Doppler. Durante a inspiração, há uma redução exagerada na velocidade do fluxo sanguíneo nas veias pulmonares e através da valva mitral e um desvio para a esquerda do septo ventricular; o oposto ocorre durante a expiração. A velocidade do fluxo diastólico na veia cava inferior e no átrio direito e através da valva tricúspide aumenta de maneira exacerbada durante a inspiração e diminui durante a expiração **(Fig. 288.4)**. Entretanto, o ecocardiograma não exclui o diagnóstico de pericardite constritiva definitivamente. Os exames de TC e RM **(Fig. 288.5)** são mais precisos do que a ecocardiografia no estabelecimento ou exclusão da presença de um pericárdio espesso.

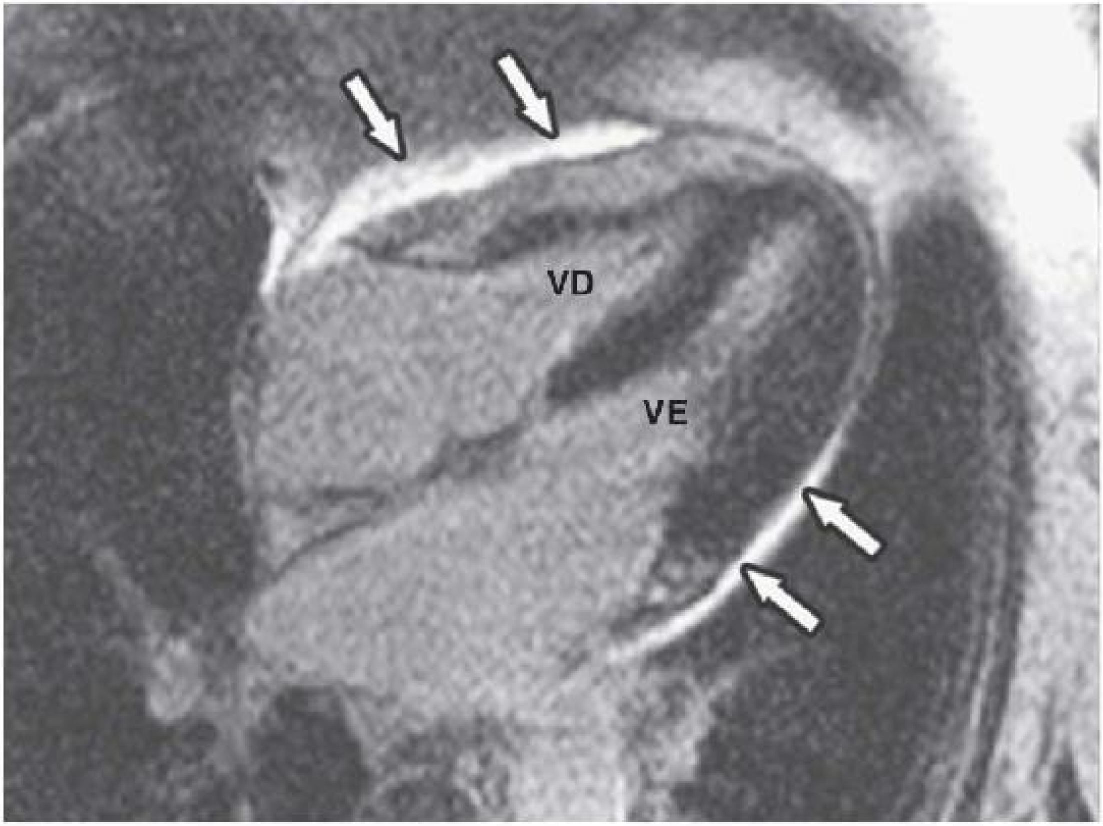

FIGURA 288.5 Imagem por ressonância magnética na pericardite constritiva crônica. As *setas* apontam para um pericárdio espesso, que mostra aumento tardio após o gadolínio, característico da inflamação intensa. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. *(De RY Kwong: Cardiovascular magnetic resonance imaging, in RO Bonow et al [eds]: Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.)*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Assim como a pericardite constritiva crônica, o *cor pulmonale* **(Cap. 279)** pode estar associado à hipertensão venosa sistêmica grave, mas à pouca congestão pulmonar; o coração geralmente não se encontra aumentado e o pulso paradoxal pode estar presente. Entretanto, no *cor pulmonale,* a doença pulmonar parenquimatosa avançada costuma ser evidente e a pressão venosa *diminui* durante a inspiração, ou seja, o sinal de Kussmaul é negativo. A *estenose tricúspide* **(Cap. 283)** também pode simular pericardite constritiva crônica; a hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, ascite e distensão venosa podem ser igualmente proeminentes. Contudo, na estenose tricúspide, um sopro característico, assim como o sopro da estenose mitral associada, geralmente estão presentes.

Como a pericardite constritiva é corrigível cirurgicamente, é importante diferenciar entre pericardite constritiva crônica e miocardiopatia restritiva **(Cap. 287)**, a qual produz anormalidade fisiológica semelhante (i.e., restrição do enchimento ventricular). Os aspectos diferenciadores são resumidos no **Quadro 288.2**. Quando um paciente apresenta insuficiência cardíaca congestiva progressiva, incapacitante e refratária, mostrando qualquer uma das manifestações de cardiopatia constritiva, deve-se obter ecocardiografia com Doppler para registrar os efeitos respiratórios no fluxo transvalvar e uma RM ou TC para confirmar ou excluir a pericardite constritiva, pois esse distúrbio costuma ser curável.

TRATAMENTO PERICARDITE CONSTRITIVA

A ressecção do pericárdio é o único tratamento definitivo da pericardite constritiva e deve ser a mais completa possível. A restrição do sódio alimentar e o uso de diuréticos são úteis durante a preparação da cirurgia. A arteriografia coronariana deve ser realizada no pré-operatório em pacientes com mais de 50 anos de idade a fim de excluir a doença da artéria coronariana não suspeita. Os benefícios obtidos com a decorticação cardíaca são geralmente progressivos ao longo dos meses. O risco dessa cirurgia depende do grau de penetração do miocárdio pelo processo fibrótico e de calcificação, da gravidade da atrofia miocárdica, da extensão da deficiência secundária da função hepática e/ou renal, bem como do estado geral do paciente. A mortalidade cirúrgica situa-se na faixa de 5 a 10% mesmo nos centros com experiência; os pacientes com doença mais grave correm maior risco. Portanto, o tratamento cirúrgico deve ser realizado, se possível, em um estágio relativamente precoce da doença.

Pericardite constritiva subaguda com derrame Tal forma de doença pericárdica caracteriza-se pela combinação de derrame tenso no espaço pericárdico e constrição cardíaca pelo pericárdio espessado. Ela compartilha várias das manifestações de um derrame pericárdico crônico com compressão cardíaca e constrição pericárdica. Pode ser causada por tuberculose (ver adiante), episódios múltiplos de pericardite idiopática aguda, radiação, pericardite traumática, insuficiência renal, esclerodermia e neoplasias. O coração geralmente está aumentado e um pulso paradoxal e uma deflexão *x* proeminente (sem deflexão *y* proeminente) estão presentes nos pulsos das pressões atrial e venosa jugular. Após a pericardiocentese, os achados fisiológicos podem mudar de tamponamento cardíaco para constrição pericárdica. Além disso, a pressão intrapericárdica e a pressão venosa central podem diminuir, mas não se normalizam. O diagnóstico pode ser estabelecido por pericardiocentese seguida de biópsia pericárdica. A ampla excisão dos pericárdios visceral e parietal costuma ser uma terapia eficaz.

Doença pericárdica tuberculosa Essa infecção crônica é uma causa comum do derrame pericárdico, embora menos nos EUA do que na África, na Ásia, no Oriente Médio e em outras partes do mundo em desenvolvimento, onde a tuberculose ativa é endêmica. O quadro clínico é o de doença sistêmica crônica em um paciente com derrame pericárdico. É importante considerar esse diagnóstico em um paciente com tuberculose conhecida, infectado por HIV, e com febre, dor torácica, perda de peso e aumento da silhueta cardíaca de origem indeterminada. Se a etiologia do derrame pericárdico crônico continuar indefinida apesar de análise detalhada do líquido pericárdico (ver anteriormente), uma biópsia pericárdica, preferencialmente por toracotomia limitada, deverá ser realizada. Se ainda assim faltarem evidências definitivas, mas a amostra apresentar granulomas com caseificação, será indicada terapia com tuberculostáticos **(Cap. 202)**.

Se a amostra para a biópsia mostrar espessamento do pericárdio após 2 a 4 semanas de terapia antituberculínica, deverá ser realizada pericardiectomia para evitar o desenvolvimento da constrição. A constrição cardíaca tuberculosa deve ser tratada cirurgicamente enquanto o paciente estiver recebendo terapia com tuberculostáticos.

OUTROS DISTÚRBIOS DO PERICÁRDIO

Os *cistos pericárdicos* aparecem como deformidades arredondadas ou lobuladas na silhueta cardíaca, mais comumente no ângulo cardiofrênico direito. São assintomáticos e sua principal importância clínica deve-se à possibilidade de ser confundidos com tumor, aneurisma ventricular ou cardiomegalia maciça. Os *tumores* envolvendo o pericárdio são mais secundários a neoplasias malignas que se originaram do ou invadiram o mediastino, como carcinomas de brônquio e mama, linfoma e melanoma. O tumor maligno *primário* mais comum é o mesotelioma. O quadro clínico habitual do tumor pericárdico maligno é um derrame pericárdico de evolução insidiosa e muitas vezes sanguinolento. A exploração cirúrgica é necessária para firmar o diagnóstico definitivo e tentar um tratamento curativo ou, mais comumente, paliativo.

289e

Tumores e lesões traumáticas no coração

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

TUMORES DO CORAÇÃO

TUMORES PRIMÁRIOS

Os tumores primários do coração são raros. Cerca de 75% são histologicamente benignos e a maioria desses tumores são mixomas. Os tumores malignos, dos quais quase todos são sarcomas, são responsáveis por 25% dos tumores cardíacos primários. Todos os tumores cardíacos, independentemente do seu tipo patológico, têm potencial para causar complicações ameaçadoras à vida. Atualmente, muitos são cirurgicamente curáveis, o que torna imprescindível o diagnóstico precoce.

Apresentação clínica Os tumores cardíacos podem se apresentar com ampla variedade de manifestações cardíacas e não cardíacas. Essas manifestações dependem de sua localização e seu tamanho e são, muitas vezes, características inespecíficas encontradas em cardiopatias mais comuns, como dor torácica, síncope, insuficiência cardíaca, sopros, arritmias, distúrbios da condução e derrame pericárdico com ou sem tamponamento. Além desses, também são encontrados fenômenos embólicos e sintomas constitucionais.

Mixoma Os mixomas são o tipo mais comum de tumor cardíaco primário em adultos, sendo responsáveis por 33 a 50% de todos os casos à necropsia e 75% dos tumores tratados cirurgicamente. Ocorrem em todas as idades, mais comumente entre 30 e 60 anos de idade, com predileção pelo sexo feminino. Cerca de 90% dos mixomas são esporádicos; os demais são familiares, com transmissão autossômica dominante. A variedade familiar com frequência ocorre como parte de uma síndrome complexa (complexo de Carney), a qual inclui (1) mixomas (cardíaco, cutâneo e/ou mamário), (2) lentigos e/ou nevos pigmentados e (3) hiperatividade endócrina (doença nodular primária do córtex suprarrenal com ou sem síndrome de Cushing, tumores testiculares e/ou adenomas hipofisários com gigantismo ou acromegalia). Determinadas constelações de achados são chamados de síndrome *NAME* (acrônomo em inglês para nevos, mixoma atrial, neurofibroma mixoide e efélides) ou síndrome *LAMB* (acrônimo em inglês para lentigos, mixoma atrial e nevos azuis), embora essas síndromes provavelmente representem subtipos do complexo de Carney. A base genética desse complexo ainda não foi esclarecida por completo; entretanto, os pacientes com frequência apresentam mutações inativas no gene supressor de tumor *PRKAR1A*, que codifica a proteína reguladora tipo I-α da proteína-quinase A.

Ao exame patológico, os mixomas são estruturas gelatinosas que consistem em células mixomatosas incrustadas em um estroma rico em glicoaminoglicanos. A maioria é única, surgem do septo interatrial na proximidade da fossa oval (em particular no átrio esquerdo) e são muitas vezes pedunculados em um pedículo fibrovascular. Ao contrário dos tumores esporádicos, os tumores sindrômicos ou familiares tendem a ocorrer em indivíduos mais jovens, com frequência são múltiplos, podem estar localizados nos ventrículos e têm maior probabilidade de recorrência após a ressecção inicial.

Os mixomas costumam apresentar-se com sinais e sintomas obstrutivos. A apresentação clínica mais comum simula a doença da valva mitral: estenose decorrente de prolapso tumoral no óstio mitral ou insuficiência como resultado de traumatismo valvar induzido pelo tumor. Os mixomas ventriculares podem causar obstrução na via de saída do ventrículo semelhante ao causado por estenose subaórtica ou subpulmonar. Os sinais e sintomas do mixoma podem ter instalação súbita ou serem dependentes do posicionamento do paciente em razão dos efeitos da gravidade sobre a posição do tumor. À ausculta é possível identificar um ruído característico de baixa frequência, um "*plop* tumoral", durante a proto ou mesodiástole que se acredita ser resultado do impacto do tumor contra a valva mitral ou a parede ventricular. Os mixomas também podem apresentar-se com quadros clínicos de embolias periférica ou pulmonar, ou com sinais e sintomas constitucionais, como febre, perda de peso, caquexia, mal-estar, artralgias, exantema, baqueteamento digital, fenômeno de Raynaud, hipergamaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitose, velocidade de hemossedimentação elevada, trombocitopenia e trombocitose. Esses fatores são responsáveis pelos frequentes diagnósticos equivocados que os pacientes com mixomas recebem de endocardite, doença vascular do colágeno ou de síndrome paraneoplásica.

As ecocardiografias bidimensionais transtorácica ou transesofágica são úteis para o diagnóstico do mixoma cardíaco, possibilitando avaliar o tamanho do tumor e determinar seu local de fixação, ambas considerações importantes para o planejamento da excisão cirúrgica **(Fig. 289.1)**. A tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (RM) oferecem importantes informações sobre tamanho, forma, composição e características da superfície do tumor **(Fig. 289e.2)**.

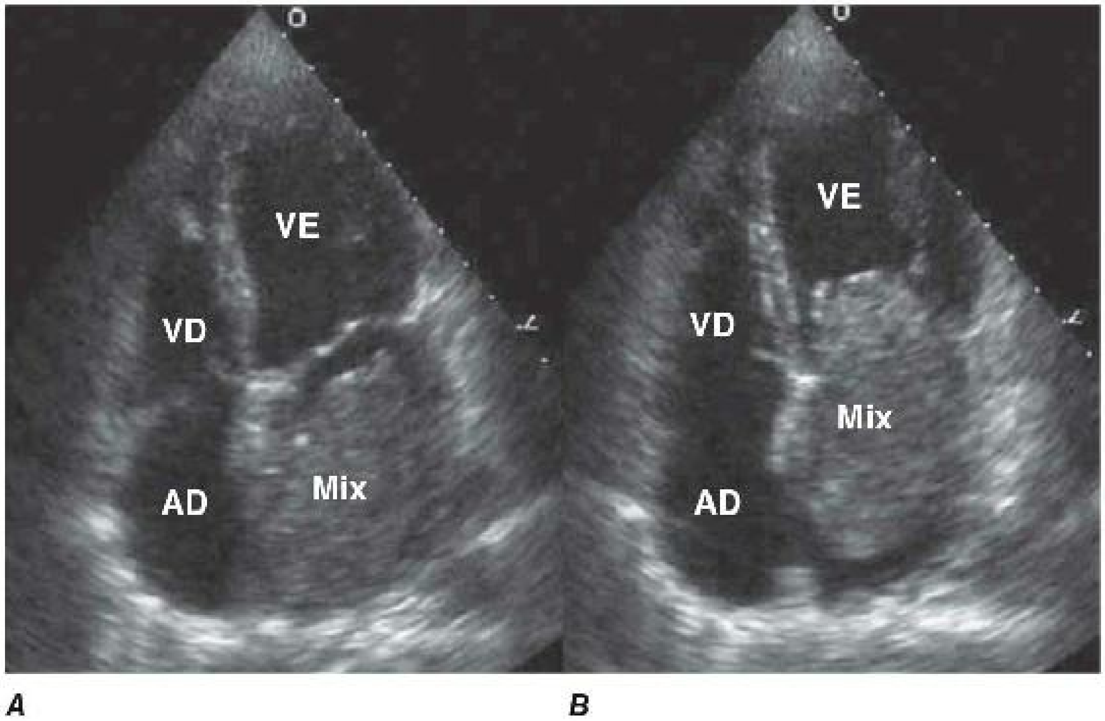

FIGURA 289e.1 Ecocardiograma transtorácico demonstrando a presença de um grande mixoma atrial. O mixoma (Mix) ocupa todo o átrio esquerdo durante a sístole (***A***) e sofre prolapso através da valva mitral para o ventrículo esquerdo (VE) durante a diástole (***B***). AD, átrio direito; VD, ventrículo direito. *(Cortesia de Dr. Michael Tsang, com autorização.)*

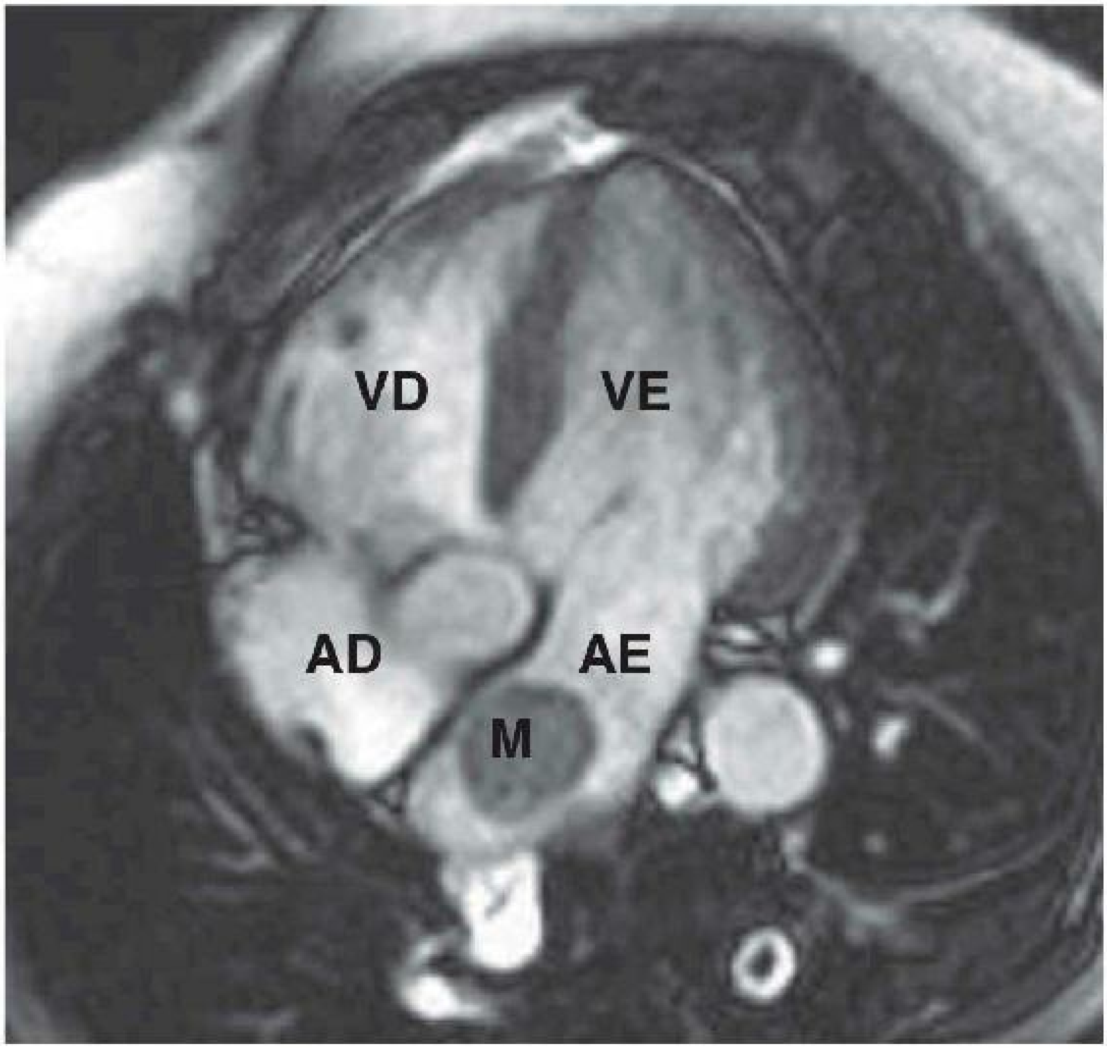

FIGURA 289e.2 **Ressonância magnética cardíaca demonstrando uma massa (M) redonda dentro do átrio esquerdo (AE).** A avaliação patológica no momento da cirurgia revelou tratar-se de uma mixoma atrial. AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Embora o cateterismo cardíaco e a angiografia antigamente fossem realizados como rotina antes da ressecção tumoral, eles não são mais considerados obrigatórios nos casos em que estejam disponíveis informações adequadas obtidas com técnicas não invasivas e nos quais outras doenças cardíacas (p. ex., doença arterial coronariana) não forem consideradas prováveis. Além disso, o cateterismo da câmara onde o tumor se origina traz consigo risco de embolização tumoral. Considerando que os mixomas podem ter origem familiar, o rastreamento ecocardiográfico dos parentes em primeiro grau é considerado uma prática adequada, em particular se o paciente for jovem e apresentar tumores múltiplos ou evidências de síndrome mixomatosa.

TRATAMENTO MIXOMA

Está indicada a excisão cirúrgica utilizando circulação extracorpórea, independentemente do tamanho do tumor, sendo que a cirurgia geralmente é curativa. Os mixomas recorrem em 12 a 22% dos casos familiares, mas em apenas 1 a 2% dos casos esporádicos. A recorrência do tumor mais provavelmente é devida à presença de lesões multifocais nos casos familiares e por ressecção inadequada nos esporádicos.

Outros tumores benignos Os *lipomas* cardíacos, embora relativamente comuns, em geral são achados casuais na necropsia; entretanto, podem crescer atingindo até 15 cm e os pacientes se apresentam com sintomas causados por interferência mecânica na função cardíaca, arritmias ou distúrbios de condução, ou são descobertos a partir de uma alteração da silhueta cardíaca na radiografia de tórax. Os *fibroelastomas papilares* são os tumores mais comuns das valvas cardíacas. Ainda que em geral sejam clinicamente silenciosos, podem causar disfunção valvar e embolia distal, tendo como resultado as ocorrências de ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular encefálico (AVE) ou infarto do miocárdio. Em geral, esses tumores devem ser submetidos à ressecção mesmo quando assintomáticos, embora uma abordagem mais conservadora possa ser considerada para lesões pequenas, do lado direito. Os *rabdomiomas* e os *fibromas* são os tumores cardíacos mais comuns em lactentes e crianças e costumam ocorrer nos ventrículos onde podem produzir obstrução mecânica ao fluxo sanguíneo, com quadros clínicos semelhantes àqueles da estenose valvar, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), miocardiopatia restritiva ou hipertrófica ou pericardite constritiva. Os rabdomiomas provavelmente são crescimentos hamartomatosos; são múltiplos em 90% dos casos e fortemente associados à esclerose tuberosa. Esses tumores tendem a regredir completa ou parcialmente; apenas tumores que estejam causando obstrução requerem intervenção cirúrgica. Os fibromas em geral são tumores únicos, com frequência calcificados e tendem a crescer e causar sintomas obstrutivos, devendo, portanto, sofrer ressecção. Os *hemangiomas* e *mesoteliomas* costumam ser tumores pequenos, mais frequentemente de localização intramiocárdica, e podem causar distúrbios da condução atrioventricular (AV) e, até mesmo, morte súbita em razão da sua propensão a se desenvolver na região do nó AV. Outros tumores benignos que surgem do coração incluem *teratoma*, *quimiodectoma*, *neurilemoma*, *mioblastoma das células granulosas* e *cistos broncogênicos*.

Sarcoma Quase todos os cânceres cardíacos primários são sarcomas, podendo ser de vários tipos histológicos. Em geral, caracterizam-se por uma evolução rápida que culmina com a morte do paciente em semanas a meses a partir da apresentação, em consequência de comprometimento hemodinâmico, invasão local ou metástases distantes. Os sarcomas comumente envolvem o lado direito do coração e são caracterizados por crescimento rápido, frequentemente invadem o espaço pericárdico, e podem obstruir as câmaras cardíacas ou as veias cavas. Também podem ocorrer no lado esquerdo do coração, podendo ser confundidos com mixomas.

TRATAMENTO SARCOMA

No momento da apresentação, esses tumores com frequência já se disseminaram demais para permitir a excisão cirúrgica. Embora existam relatos esparsos de alívio com a cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, a experiência geral com os sarcomas cardíacos é ruim. A única exceção parece ser os linfossarcomas cardíacos, que podem responder a uma combinação de quimioterapia e radioterapia.

TUMORES METASTÁSICOS QUE ACOMETEM O CORAÇÃO

São bem mais comuns que os tumores primários e é provável que sua incidência aumente à medida que a expectativa de vida dos pacientes com várias formas de neoplasias malignas é estendida por terapias mais eficazes. Embora as metástases cardíacas possam ocorrer com qualquer tipo de tumores, a incidência relativa é especialmente alta no melanoma maligno e, em menor extensão, leucemia e linfoma. Em termos absolutos, os locais primários mais comuns de origem das metástases cardíacas são os carcinomas de mama e de pulmão, refletindo a alta incidência daqueles cânceres. As metástases cardíacas quase sempre ocorrem no contexto de doença primária disseminada e, na maioria das vezes, há doença primária ou metastática em outro local da cavidade torácica. Entretanto, às vezes a metástase cardíaca pode ser a apresentação inicial de um tumor extratorácico.

As metástases cardíacas ocorrem por disseminação pelas vias hematogênica ou linfática ou por invasão tumoral direta. Elas se manifestam como nódulos pequenos e firmes; a infiltração difusa também pode ocorrer, em especial com sarcomas ou neoplasias hematológicas. O pericárdio é mais envolvido, seguido pelo miocárdico de qualquer câmara e, raramente, pelo envolvimento do endocárdio ou das valvas cardíacas.

As metástases cardíacas são clinicamente aparentes apenas em cerca de 10% dos casos, em geral não são o motivo da consulta e raramente são a causa da morte. A maioria ocorre no cenário de uma neoplasia maligna previamente reconhecida. Assim como nos tumores cardíacos primários, a apresentação clínica reflete mais o local e tamanho do tumor do que o seu tipo histológico. Quando sintomáticas, as metástases cardíacas podem produzir uma variedade de quadros clínicos, incluindo dispneia, pericardite aguda, tamponamento cardíaco, taquiarritmia ectópica, bloqueio cardíaco e ICC. Muitos desses sinais e sintomas podem também ser produzidos por miocardite, pericardite ou miocardiopatia induzida por radioterapia ou quimioterapia.

Os achados ao eletrocardiograma (ECG) são inespecíficos. Na radiografia de tórax, a silhueta cardíaca geralmente é normal, mas pode estar aumentada ou apresentar um contorno bizarro. A ecocardiografia é útil para a identificação de derrame pericárdico e a visualização das metástases maiores, ainda que a TC e a cintilografia com gálio ou tálio possam definir a massa tumoral com maior exatidão. A RM cardíaca fornece uma imagem com qualidade superior e tem papel central na avaliação diagnóstica das metástases cardíacas e nos tumores cardíacos em geral. A pericardiocentese possibilita um diagnóstico citológico específico nos pacientes com derrame pericárdico de origem maligna. Raramente a angiografia é necessária, mas é um exame capaz de delinear lesões discretas.

TRATAMENTO TUMORES METASTÁTICOS QUE ACOMETEM O CORAÇÃO

A maioria dos pacientes com metástase cardíaca apresenta doença maligna disseminada; assim, o tratamento geralmente é paliativo e dirigido ao tumor primário. Os derrames pericárdicos malignos sintomáticos devem ser drenados por pericardiocentese. A instilação concomitante de um agente esclerosante (p. ex., tetraciclina ou bleomicina) pode retardar ou impedir o reacúmulo de líquido e a criação de uma janela pericárdica permite a drenagem do derrame no espaço pleural ou peritoneal.

LESÃO CARDÍACA TRAUMÁTICA

Uma lesão cardíaca traumática pode ser causada por traumatismos penetrantes ou não penetrantes. As *lesões penetrantes*, na maioria das vezes, resultam de projétil de arma de fogo ou feridas por faca, e o local de entrada geralmente é evidente. As *lesões não penetrantes*, na maioria das vezes, são causadas durante acidentes automobilísticos, seja em razão da desaceleração rápida, seja pelo impacto do tórax contra o volante do automóvel, podendo haver lesão cardíaca significativa mesmo na ausência de sinais externos de traumatismo torácico.

LESÃO CARDÍACA NÃO PENETRANTE

As *contusões miocárdicas* são a forma mais comum de lesão cardíaca não penetrante e podem, inicialmente, passar despercebidas nos pacientes traumatizados, uma vez que a atenção da equipe fica voltada para as lesões mais evidentes. Pode haver necrose miocárdica como resultado direto do traumatismo ou como consequência de laceração direta ou trombose coronarianas. O miocárdio contundido é patologicamente semelhante ao miocárdio infartado, podendo haver associação a arritmias atriais ou ventriculares, distúrbios da condução, incluindo bloqueios de ramo, ou anormalidades no ECG que lembram as observadas no infarto ou na pericardite. Assim, é importante considerar a possibilidade de uma contusão como causa de alterações inexplicáveis no ECG em pacientes que tenham sofrido traumatismo. Os níveis séricos da isoenzima da creatina-quinase (CK) mostram-se aumentados em cerca de 20% dos pacientes que sofrem de traumatismos fechados, mas tais elevações podem ser falsamente positivas na presença de lesões maciças de músculos esqueléticos. Nesses casos, os níveis da troponina cardíaca são mais específicos para a identificação de lesão cardíaca. A ecocardiografia é útil na detecção de sequelas estruturais e funcionais da contusão, incluindo anormalidades do movimento da parede (envolvendo com mais frequência o ventrículo direito, septo intraventricular ou ápice ventricular esquerdo), derrame pericárdico, disfunção valvar e ruptura ventricular.

A ruptura das valvas cardíacas ou de suas estruturas de sustentação, na maioria das vezes das valvas tricúspide ou mitral, leva à incompetência valvar aguda. Essa complicação em geral é identificada pelo surgimento de um sopro cardíaco intenso e pode estar associada à insuficiência cardíaca rapidamente progressiva, podendo ser diagnosticada por ecocardiografia transtorácica ou transesofágica.

A consequência mais grave da lesão cardíaca não penetrante é a ruptura do miocárdio, a qual pode resultar em hemopericárdio e tamponamento (ruptura da parede livre) ou *shunt* intracardíaco (ruptura do septo ventricular). Embora ela geralmente seja fatal, há relatos de que até 40% dos pacientes com ruptura cardíaca tenham sobrevivido tempo suficiente para chegar a um centro especializado em traumatismos. O hemopericárdio também pode resultar da ruptura traumática de um vaso pericárdico ou de uma artéria coronária. Além disso, um derrame pericárdico pode se desenvolver em semanas ou mesmo meses após um traumatismo torácico fechado como uma manifestação da síndrome pós-lesão cardíaca, a qual se assemelha à síndrome pós-pericardiotomia (**Cap. 288**).

Lesões torácicas incruentas não penetrantes, muitas vezes com aparência inocente, podem desencadear fibrilação ventricular mesmo na ausência de sinais evidentes de lesão. Essa síndrome, conhecida como *commotio cordis*, ocorre com maior frequência nos adolescentes durante a prática de esportes (p. ex., beisebol, hóquei, futebol e *lacrosse*) e provavelmente é causada por um impacto sobre a parede torácica na altura do coração durante a fase suscetível de repolarização, imediatamente antes do pico da onda T. A sobrevivência dependerá da desfibrilação imediata. Um trauma emocional ou físico súbito, mesmo na ausência de trauma cardíaco direto, pode precipitar uma miocardiopatia mediada transitoriamente por catecolaminas referida como *síndrome de*

Tako-Tsubo ou *síndrome do balonamento apical* (**Cap. 287**).

A ruptura da aorta, em geral imediatamente acima da valva aórtica ou na posição do ducto arterioso, é uma consequência frequente nos traumatismos torácicos não penetrantes e é a lesão vascular mais comum nos casos em que há desaceleração. A apresentação clínica é similar àquela da dissecção aórtica (**Cap. 301**); a pressão arterial e a amplitude do pulso podem estar aumentadas nas extremidades superiores e diminuídas nas extremidades inferiores e o raio X de tórax pode revelar alargamento do mediastino. Por vezes, a ruptura aórtica é contida pela adventícia aórtica, o que resulta em um falso, ou *pseudo,* aneurisma que talvez seja descoberto meses ou anos após a lesão inicial.

LESÃO CARDÍACA PENETRANTE

As *lesões penetrantes* do coração, produzidas por projétil de arma de fogo ou faca, em geral resultam em deterioração clínica rápida e, frequentemente, levam à morte em razão de hemopericárdio/tamponamento cardíaco ou de hemorragia maciça. Contudo, metade desses pacientes sobrevive se forem reanimados imediatamente e atendidos em um centro especializado em traumatismos. O prognóstico para esses pacientes está relacionado com o mecanismo da lesão, com sua condição clínica à apresentação e com a câmara cardíaca especificamente envolvida. A perfuração cardíaca ou coronariana iatrogênica pode complicar a colocação de um cateter intracardíaco intravenoso, de marca-passo, ou de *stents* intracoronários e está associada a um prognóstico melhor do que são outras formas de traumatismo cardíaco penetrante.

Quando a ruptura de um grande vaso é causada por uma lesão penetrante, costuma haver hemotórax e, com menos frequência, hemopericárdio. A formação de um hematoma local pode comprimir os grandes vasos, produzindo sintomas isquêmicos, e podem-se desenvolver fístulas AV que às vezes resultam em insuficiência cardíaca congestiva de alto débito.

Às vezes, pacientes que sobrevivem a lesões cardíacas penetrantes apresentam-se com um novo sopro cardíaco ou com ICC decorrente de insuficiência mitral ou de um *shunt* intracardíaco (i.e., comunicação interatrial ou interventricular, fístula aortopulmonar, ou fístula AV coronariana) não detectados por ocasião da lesão inicial ou que tenham se desenvolvido posteriormente. Portanto, os pacientes vítimas de traumatismo devem ser examinados cuidadosamente várias semanas após o evento. Se houver suspeita de uma complicação mecânica, ela poderá ser confirmada por ecocardiografia ou cateterismo cardíaco.

TRATAMENTO LESÃO CARDÍACA TRAUMÁTICA

O tratamento de uma contusão miocárdica não complicada é semelhante ao tratamento clínico para o infarto do miocárdio, exceto pelo fato da anticoagulação estar contraindicada, devendo incluir monitoramento para o surgimento de arritmias e de complicações mecânicas como ruptura cardíaca **(Cap. 295)**. A insuficiência miocárdica aguda resultante de uma ruptura valvar traumática geralmente requer correção cirúrgica urgente. Deve-se realizar toracotomia imediata para a maioria dos casos com lesão penetrante ou se houver evidências de tamponamento cardíaco e/ou choque independentemente do tipo de traumatismo. A pericardiocentese pode salvar a vida dos pacientes com tamponamento, mas em geral é uma medida feita apenas para ganhar tempo até que possa ser realizada a terapia cirúrgica definitiva. Hemorragia pericárdica com frequência leva a constrição **(Cap. 288)**, que deve ser tratada por decorticação cirúrgica.

290e

Manifestações cardíacas de doenças sistêmicas

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

As doenças sistêmicas comuns que apresentam manifestações cardíacas estão resumidas no **Quadro 290e.1**.

QUADRO 290e.1 DOENÇAS SISTÊMICAS COMUNS E SUAS MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS

Doença sistêmica	Manifestações cardíacas comuns	Capítulo
Diabetes melito	DAC, angina atípica, miocardiopatia, ICC sistólica ou diastólica	417
Desnutrição proteicocalórica	Miocardiopatia dilatada, ICC	97
Deficiência de tiamina	Insuficiência cardíaca de alto débito, miocardiopatia dilatada	96e
Hiper-homocisteinemia	Aterosclerose prematura	96e
Obesidade	Miocardiopatia, ICC sistólica ou diastólica	415e
Hipertireoidismo	Palpitações, TSV, fibrilação atrial, hipertensão arterial	405
Hipotireoidismo	Hipotensão, bradicardia, miocardiopatia dilatada, ICC, derrame pericárdico	405
Carcinoide maligno	Doença valvar tricúspide e pulmonar, insuficiência cardíaca direita	113
Feocromocitoma	Hipertensão arterial, palpitações, ICC	407
Acromegalia	Insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica	401e
Artrite reumatoide	Pericardite, derrame pericárdico, arterite coronária, miocardite, valvulite	380
Artropatias soronegativas	Aortite, insuficiências aórtica e mitral, anormalidades da condução	384
Lúpus eritematoso sistêmico	Pericardite, endocardite de Libman-Sacks, miocardite, tromboses arterial e venosa	378
HIV	Miocardite, miocardiopatia dilatada, derrame pericárdico	226
Amiloidose	ICC, miocardiopatia restritiva, insuficiência valvar, derrame pericárdico	137
Sarcoidose	ICC, miocardiopatia dilatada ou restritiva, arritmias ventriculares, bloqueio cardíaco	390
Hemocromatose	ICC, arritmias, bloqueio cardíaco	428
Síndrome de Marfan	Aneurisma e dissecção aórticos, insuficiência aórtica, prolapso de valva mitral	427
Síndrome de Ehlers-Danlos	Aneurismas aórtico e coronariano, prolapso de valvas mitral e tricúspide	427
Esclerose sistêmica	Derrame pericárdico, ICC (sistólica e diastólica), miocardite, vasoespasmo	382

	microvascular coronariano, taquiaritmias

Abreviações: DAC, doença arterial coronariana; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; TSV, taquicardia supraventricular.

DIABETES MELITO

(Ver também Cap. 417.) O diabetes melito, insulino-dependente e não insulino-dependente, é um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC) **(Cap. 291e)** e é responsável por 14-50% dos novos casos de doença cardiovascular. Além disso, a DAC é a causa mais comum de morte em adultos portadores de diabetes melito. Na população de diabéticos, a incidência de DAC é diretamente proporcional à duração do diabetes e inversamente proporcional ao grau de controle da glicemia, e sua patogênese envolve disfunção endotelial, aumento da peroxidação de lipoproteínas, aumento da atividade inflamatória, além das presenças de estado pró-trombótico e de alterações metabólicas associadas.

Comparados aos seus equivalentes não diabéticos, os pacientes diabéticos têm maior probabilidade de sofrer infarto do miocárdio, maior carga de doença relacionada com DAC, seus infartos costumam ser maiores, e evoluem com mais complicações pós-infarto, incluindo insuficiência cardíaca, choque e morte. É importante ressaltar que os pacientes diabéticos têm maior probabilidade de apresentar sintomas isquêmicos atípicos; náuseas, dispneia, edema pulmonar, arritmias, bloqueio cardíaco ou síncope podem ser equivalentes anginosos. Além disso, a ocorrência de "isquemia silenciosa", causada por disfunção no sistema nervoso autônomo, é mais comum entre pacientes diabéticos, chegando a 90% dos episódios isquêmicos nesses pacientes. Portanto, devemos manter um alto grau de suspeição para DAC nos pacientes diabéticos. O tratamento de pacientes diabéticos com DAC deve incluir controle agressivo dos fatores de risco **(Cap. 418)**. As considerações relacionadas com a terapêutica farmacológica e com as estratégias de revascularização são semelhantes em pacientes diabéticos e não diabéticos, exceto que os primeiros apresentam maiores taxas de morbidade e mortalidade associadas à revascularização, com maiores riscos de reestenose após intervenção coronária percutânea (ICP), e melhor sobrevida quando tratados com cirurgia de revascularização do miocárdio em comparação com ICP nos casos de DAC em múltiplos vasos.

Os pacientes com diabetes melito também podem apresentar disfunções sistólica e diastólica ventriculares esquerdas, refletindo DAC epicárdica concomitante e/ou hipertensão arterial, doença microvascular coronariana, disfunção endotelial, hipertrofia ventricular e disfunção autonômica. Além disso, o aumento no depósito de lipídeos dentro do miocárdio (predominantemente ácidos graxos não esterificados), característico do diabetes, pode contribuir para a disfunção tanto sistólica quanto diastólica, prejudicando a sensibilização à insulina, reduzindo o fluxo de cálcio pelo sarcolema e induzindo a apoptose de miócitos. É possível haver miocardiopatia restritiva com relaxamento miocárdico anormal e pressões de enchimento ventricular elevadas. Histologicamente, observa-se fibrose intersticial e as artérias intramurais podem apresentar espessamento da íntima, depósitos hialinos e alterações inflamatórias. Os pacientes diabéticos têm maior risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, o que provavelmente contribui para as suas taxas elevadas de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Há evidências de que a insulinoterapia melhore a disfunção miocárdica relacionada com o diabetes.

DESNUTRIÇÃO E DEFICIÊNCIAS DE VITAMINAS

Desnutrição (Ver também **Cap. 97.**) Nos pacientes cuja ingestão proteica, calórica, ou ambas seja muito deficiente, o coração pode se tornar fino, pálido e hipocinético, com atrofia miofibrilar e edema intersticial. A pressão sistólica e o débito cardíaco caem e a pressão de pulso se estreita. É comum o edema generalizado, o qual está relacionado com diversos fatores, incluindo redução da pressão oncótica sérica e disfunção miocárdica. Esses estados de desnutrição proteica e calórica profundas, denominados, respectivamente, *kwashiorkor* e *marasmo*, são mais comuns nos países subdesenvolvidos. Entretanto, podem ocorrer doenças cardíacas nutricionais importantes em nações desenvolvidas, em particular nos pacientes portadores de doenças crônicas como Aids, naqueles com anorexia nervosa e nos casos com insuficiência cardíaca grave nos quais a hipoperfusão e a congestão venosa gastrintestinais levem à anorexia e à má absorção. Os riscos relacionados com as cirurgias cardíacas abertas são maiores em desnutridos e tais pacientes são beneficiados por hiperalimentação pré-operatória.

Deficiência de tiamina (beribéri) (Ver também **Cap. 96e.**) A desnutrição generalizada costuma ser acompanhada por deficiência de tiamina, ainda que essa hipovitaminose também possa ocorrer em casos nos quais as ingestões proteica e calórica sejam adequadas, particularmente no extremo Oriente, onde o arroz polido, pobre em tiamina, pode ser um componente importante da dieta. Nas nações do ocidente, região onde está disseminado o uso de farinhas enriquecidas com tiamina, a deficiência dessa vitamina está restrita aos alcoolistas, aos indivíduos praticantes de dietas exóticas e aos pacientes sendo submetidos à quimioterapia. De qualquer forma, quando medimos a reserva dessa vitamina, por meio do efeito do pirofosfato de tiamina (PFT), encontramos deficiência em 20 a 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Tal deficiência parece ter origem na ingestão dietética reduzida e no aumento da excreção urinária da tiamina induzido por diuréticos. A administração aguda de tiamina a esses pacientes aumenta a fração de ejeção ventricular esquerda e as excreções de sal e água.

Clinicamente, os pacientes com deficiência de tiamina costumam apresentar evidências de desnutrição generalizada, neuropatia periférica, glossite e anemia. A síndrome cardiovascular clássica associada é caracterizada por insuficiência cardíaca de alto débito, taquicardia e, com frequência, elevação biventricular nas pressões de enchimento. A principal causa do estado de alto débito é a depressão vasomotora, a qual leva à diminuição da resistência vascular periférica, sendo que o mecanismo exato não foi esclarecido. O exame cardiológico revela pressão de pulso ampla, taquicardia, terceira bulha e sopro sistólico apical. O eletrocardiograma (ECG) pode revelar redução da voltagem, prolongamento do intervalo QT e anormalidades na onda T. A radiografia do tórax em geral revela cardiomegalia e sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A resposta à administração de tiamina costuma ser drástica, com elevação da resistência vascular periférica, diminuição do débito cardíaco, resolução da congestão pulmonar e redução da área cardíaca, todos esses efeitos ocorrendo no prazo entre 12 a 48 horas. Ainda que a resposta ao uso de inotrópicos e diuréticos possa ser inadequada antes da terapia com tiamina, esses agentes talvez sejam importantes *após* a administração da tiamina, uma vez que o ventrículo esquerdo pode não ser capaz de lidar com o aumento da carga de trabalho que ocorre com o retorno do tônus vascular.

Deficiências das vitaminas B_6, B_{12} e folato (Ver também Cap. 96e.) As vitaminas B_6, B_{12} e folato são cofatores no metabolismo da homocisteína. Sua deficiência provavelmente contribui para a maioria dos casos de hiper-homocisteinemia, um distúrbio associado à elevação do risco de aterosclerose. A suplementação dessas vitaminas reduziu a incidência de hiper-homocisteinemia nos EUA; entretanto, não foram comprovados benefícios cardiovasculares clínicos relacionados com a normalização nos níveis de homocisteína.

OBESIDADE

(Ver também o Cap. 415e.) A obesidade está associada ao aumento na prevalência de hipertensão arterial, intolerância à glicose, DAC aterosclerótica, fibrilação atrial, apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial, com taxas maiores de morbidade e mortalidade. Além disso, os pacientes obesos apresentam um perfil hemodinâmico específico, caracterizado por aumentos dos volumes sanguíneos total e central, do débito cardíaco e da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. A elevação do débito cardíaco parece ser necessária para suprir as necessidades metabólicas do tecido adiposo em excesso. A pressão de enchimento do ventrículo esquerdo com frequência encontra-se no limite superior do normal em repouso e eleva-se excessivamente com o exercício, o que contribui para a dispneia aos esforços. Em parte como resultado da sobrecarga volumétrica crônica, é possível ocorrer hipertrofia cardíaca excêntrica com dilatação do coração e disfunção ventricular diastólica e/ou sistólica. Além disso, a alteração nos níveis das adipocinas secretadas pelo tecido adiposo talvez contribua para o remodelamento adverso do miocárdio via efeitos diretos sobre os miócitos cardíacos e outras células. Do ponto de vista patológico, observa-se hipertrofia do ventrículo esquerdo e, em alguns casos, também do direito, além de dilatação cardíaca generalizada. Podem sobrevir congestão pulmonar, edema periférico e intolerância ao exercício; entretanto, o reconhecimento desses sinais pode ser dificultado nos pacientes com obesidade mórbida.

O tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina, restrição da ingestão de sódio e diuréticos pode ser útil no controle dos sintomas de insuficiência cardíaca. A redução do peso é a terapêutica mais efetiva, resultando em diminuição do volume sanguíneo e em retorno do débito cardíaco ao normal. Entretanto, a redução rápida do peso pode ser perigosa, já tendo sido descritas arritmias cardíacas e morte súbita causadas por desequilíbrio eletrolítico.

DOENÇA TIREOIDIANA

(Ver também Cap. 405.) O hormônio tireoidiano exerce grande influência sobre o sistema cardiovascular por meio de diversos mecanismos diretos e indiretos e não é surpreendente que os efeitos cardiovasculares sejam proeminentes tanto no hipo quanto no hipertireoidismo. O hormônio tireoidiano produz aumento no metabolismo total e no consumo de oxigênio, o que indiretamente aumenta a carga de trabalho cardíaco. Além disso, o hormônio tireoidiano produz efeitos diretos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico semelhantes àqueles observados com a estimulação adrenérgica (p. ex., taquicardia, aumento do débito cardíaco) que, ao menos em parte, são mediados tanto por efeitos transcricionais quanto por não transcricionais do hormônio tireoidiano sobre a miosina, a adenosina trifosfatase (ATPase) ativada pelo cálcio, a Na^+-K^+-ATPase e os receptores β-adrenérgicos no miocárdio.

Hipertireoidismo Entre as manifestações cardiovasculares mais comuns no hipertireoidismo estão palpitações, hipertensão sistólica e fadiga. A taquicardia sinusal está presente em cerca de 40% dos pacientes com hipertireoidismo e a fibrilação atrial em aproximadamente 15%. O exame físico pode revelar precórdio hiperdinâmico, pressão de pulso aumentada, aumento na intensidade da primeira bulha e do componente pulmonar da segunda bulha, além de terceira bulha. Foi descrita incidência elevada de prolapso da valva mitral em pacientes com hipertireoidismo nos quais é possível ouvir um sopro mesossistólico na borda esternal esquerda com ou sem clique mesossistólico. É possível auscultar ruído de atrito pleuropericárdico (*atrito de Means-Lerman*) no segundo espaço intercostal esquerdo durante a expiração, o que se acredita seja resultado dos movimentos cardíacos hiperdinâmicos.

Os pacientes mais idosos com hipertireoidismo podem se apresentar apenas com as manifestações cardiovasculares da tireotoxicose, como taquicardia sinusal, fibrilação atrial e hipertensão arterial, todas resistentes ao tratamento até que o hipertireoidismo seja controlado. É incomum a ocorrência de angina de peito, assim como de ICC, a não ser que haja cardiopatia concomitante; nesses casos, os sintomas com frequência se resolvem com o tratamento do hipertireoidismo.

Hipotireoidismo As manifestações cardíacas do hipotireoidismo incluem reduções de débito cardíaco, volume sistólico, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão de pulso. Cerca de um terço dos pacientes apresentam derrame pericárdico que raramente evolui com tamponamento e provavelmente é resultado do aumento da permeabilidade capilar. Outros sinais clínicos são cardiomegalia, bradicardia, pulsos arteriais débeis, abafamento das bulhas cardíacas e derrame pleural. Embora os sinais e sintomas de mixedema possam ser confundidos com os da ICC, a insuficiência miocárdica é rara na ausência de outra cardiopatia. O ECG em geral revela bradicardia sinusal e baixa voltagem e pode apresentar prolongamento do intervalo QT, redução da voltagem da onda P, prolongamento da condução atrioventricular (AV), distúrbios das condução intraventricular e anormalidades específicas no segmento ST-T. A radiografia do tórax pode revelar cardiomegalia, frequentemente com aspecto de “garrafa de água”; derrame pleural; e, em alguns casos, evidências de ICC. Do ponto de vista patológico, o coração mostra-se pálido e dilatado e costuma apresentar edema miofibrilar, perda das estrias e fibrose intersticial.

Os pacientes com hipotireoidismo frequentemente apresentam elevação do colesterol e dos triglicerídeos e, consequentemente, DAC aterosclerótica precoce. Antes do tratamento com hormônio tireoidiano, os pacientes com hipotireoidismo não costumam apresentar angina de peito, presumivelmente em razão das demandas metabólicas menores típicas de sua doença. Entretanto, podem ocorrer angina e infarto do miocárdio no início da reposição hormonal, especialmente em pacientes idosos que tenham cardiopatia subjacente. Portanto, a reposição deve ser feita com cuidado, iniciando-se com doses menores a serem aumentadas gradualmente.

CARCINOIDE MALIGNO

(Ver também Cap. 113.) Os tumores carcinoides na maioria das vezes se originam no intestino delgado e produzem diversas aminas vasoativas (p. ex., serotonina), quininas, indóis e prostaglandinas, os quais se acredita que sejam responsáveis por sinais como diarreia, rubor e labilidade na pressão arterial, caracterizando a síndrome carcinoide. Cerca de 50% dos pacientes com síndrome carcinoide têm envolvimento cardíaco, geralmente manifestado na forma de anormalidades nas valvas tricúspide e pulmonar. Tais pacientes invariavelmente apresentam metástases hepáticas, o que permite que as substâncias vasoativas perpassem o metabolismo hepático. O envolvimento do lado esquerdo do coração é raro e, quando presente, indica carcinoide pulmonar ou *shunt* intracardíaco. Do ponto de vista patológico, as lesões carcinoides são placas fibrosas formadas por células musculares lisas envolvidas por estroma de glicosaminoglicanos e colágeno. Elas ocorrem nas valvas cardíacas, nas quais causam disfunção, assim como no endotélio das câmaras cardíacas e dos grandes vasos.

A doença cardíaca carcinoide na maioria das vezes se apresenta como insuficiência tricúspide, estenose pulmonar, ou ambas. Em alguns casos, pode haver estado de alto débito, presumivelmente como resultado da diminuição na resistência vascular sistêmica causada pelas substâncias vasoativas liberadas pelo tumor. O tratamento com análogos da somatostatina (p. ex., octreotida) ou com interferon-α melhora os sintomas e a sobrevida dos pacientes com doença cardíaca carcinoide, mas não parece produzir qualquer melhora nas anormalidades valvares. O tratamento com diuréticos em geral reduz os sintomas de insuficiência cardíaca direita; em alguns pacientes gravemente sintomáticos indica-se substituição da valva. É possível haver espasmo coronariano em pacientes com síndrome carcinoide, presumivelmente em razão da circulação de substâncias vasoativas.

FEOCROMOCITOMA

(Ver também Cap. 407.) Além da hipertensão arterial instável ou mantida, os níveis elevados de catecolaminas produzidos pelo feocromocitoma também podem produzir lesão miocárdica direta. Em cerca de 50% dos pacientes que morrem com feocromocitoma são encontradas necrose miocárdica focal e infiltração celular inflamatória, fatores que podem contribuir para a ocorrência de falência ventricular esquerda clinicamente significativa e edema pulmonar. Além disso, a hipertensão arterial associada resulta em hipertrofia ventricular esquerda. A disfunção do ventrículo esquerdo e a ICC podem se resolver após a remoção do tumor.

ACROMEGALIA

(Ver também Cap. 401e.) A exposição do coração a hormônio de crescimento em excesso pode resultar em ICC causada por débito cardíaco elevado, disfunção diastólica em razão de hipertrofia ventricular (com aumento das dimensões da câmara ventricular esquerda ou espessamento da parede), ou disfunção sistólica global. Ocorre hipertensão arterial em até um terço dos pacientes com acromegalia, caracterizada pela supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona e aumento do sódio corporal total e do volume plasmático. Em cerca de 33% dos pacientes observa-se alguma forma de cardiopatia e a acromegalia está associada a risco dobrado de morte cardiovascular.

ARTRITE REUMATOIDE E DOENÇAS VASCULARES DO COLÁGENO

Artrite reumatoide (Ver também Cap. 380.) A artrite reumatoide pode estar associada a alterações inflamatórias em qualquer uma das estruturas cardíacas, ou em todas elas, ainda que a pericardite seja o quadro mais encontrado. Em 10 a 50% dos pacientes com artrite reumatoide é possível encontrar derrame pericárdico ao ecocardiograma, em particular naqueles com nódulos subcutâneos. Ainda assim, apenas uma pequena fração desses pacientes apresenta pericardite sintomática que, quando presente, costuma ter curso benigno apenas às vezes evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. O líquido pericárdico em geral é um exsudato, com baixas concentrações de complemento e glicose e com colesterol elevado. Em cerca de 20% dos casos há arterite coronária com inflamação da íntima e edema, mas tais casos raramente evoluem com angina de peito ou com infarto do miocárdio. A inflamação e a formação de granuloma podem afetar as valvas cardíacas, na maioria das vezes a mitral e a aórtica, sendo possível que haja insuficiência clinicamente significativa em razão da deformidade valvar. A miocardite é incomum e raramente resulta em disfunção cardíaca.

O tratamento deve ser dirigido à artrite reumatoide subjacente, podendo incluir o uso de glicocorticoides. Nos pacientes com tamponamento, deve-se proceder a pericardiocentese em regime de urgência, mas a pericardiectomia costuma ser necessária nos casos com constrição pericárdica.

Artropatias soronegativas (Ver também Cap. 384.) As artropatias soronegativas, incluindo espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite psoriásica e artrites associadas à retocolite ulcerativa e à enterite regional, estão fortemente associadas ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 e podem estar acompanhadas de pancardite e de aortite proximal. A inflamação aórtica costuma ser limitada à raiz da artéria, mas pode se estender comprometendo a valva aórtica, a valva mitral e o miocárdio ventricular, resultando em insuficiências aórtica e mitral, anormalidade da condução e disfunção ventricular. Cerca de 10% desses pacientes apresentam insuficiência aórtica significativa e 33%, distúrbios da condução; ambos são mais comuns em pacientes com envolvimento das articulações periféricas e doença com evolução prolongada. Pode ser necessário tratamento com substituição da valva aórtica e implante de marca-passo permanente. Às vezes, a insuficiência aórtica precede a artrite e, portanto, a possibilidade de artrite soronegativa deve ser considerada em pacientes jovens do sexo masculino com insuficiência aórtica isolada.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Ver também o Cap. 378.) Um percentual significativo dos pacientes com LES apresenta envolvimento cardíaco. A pericardite é comum, ocorrendo em cerca de dois terços dos pacientes, e geralmente segue um curso benigno, ainda que possa evoluir com tamponamento ou constrição. As lesões endocárdicas características do LES são alterações verrugosas nas valvas, conhecidas como *endocardite de Libman-Sacks.* Elas, na maioria das vezes, localizam-se sobre as valvas cardíacas esquerdas, em particular sobre a superfície ventricular dos folhetos posteriores da mitral e são formadas quase inteiramente por fibrina. Tais lesões podem embolizar ou infectar, mas raramente causam insuficiência valvar hemodinamicamente significativa. A miocardite em geral ocorre em paralelo à atividade da doença e, ainda que seja histologicamente comum, raramente resulta em insuficiência cardíaca clinicamente evidente, a não ser que esteja associada à hipertensão. Embora possa ocorrer arterite das artérias coronárias epicardiais, raramente há isquemia miocárdica. No entanto, observa-se aumento na incidência de aterosclerose coronariana que provavelmente está mais relacionada com fatores de risco associados e com o uso de glicocorticoides do que com o próprio LES. Os pacientes com síndrome antifosfolipídeo podem ter maior incidência de anormalidades cardiovasculares, incluindo insuficiência valvar, tromboses arterial e venosa, acidente vascular encefálico precoce, infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar e miocardiopatia.

SEÇÃO 5

DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS E CORONARIANAS

291e

Patogênese, prevenção e tratamento da aterosclerose

Peter Libby

PATOGÊNESE

A aterosclerose continua sendo a principal causa de morte e incapacidade prematura nas sociedades desenvolvidas. Além disso, as previsões atuais estimam que no ano 2020 as doenças cardiovasculares, notadamente a aterosclerose, serão a principal causa global do total de doenças. Embora alguns fatores de risco generalizados ou sistêmicos predisponham ao seu aparecimento, a aterosclerose afeta preferencialmente várias regiões da circulação e apresenta manifestações clínicas distintas, as quais dependem do leito circulatório afetado. A aterosclerose das artérias coronárias costuma causar infarto do miocárdio (IM) **(Cap. 295)** e angina de peito **(Cap. 293)**. A aterosclerose das artérias que irrigam o sistema nervoso central frequentemente produz acidentes vasculares encefálicos e isquemia cerebral transitória **(Cap. 446)**. Na circulação periférica, a aterosclerose causa claudicação intermitente e gangrena, podendo ameaçar a viabilidade de um membro. O acometimento da circulação esplâncnica pode produzir isquemia mesentérica. A aterosclerose pode afetar os rins diretamente (p. ex., estenose das artérias renais) ou como um local comum de doença ateroembólica **(Cap. 301)**.

Mesmo diante de um leito arterial específico, as estenoses causadas por aterosclerose tendem a ocorrer de maneira focal, em algumas áreas predispostas. Na circulação coronariana, por exemplo, o segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda mostra suscetibilidade especial à doença aterosclerótica.

De modo semelhante, a aterosclerose afeta preferencialmente os segmentos proximais das artérias renais e, na circulação cerebral extracraniana, a bifurcação das carótidas. Na verdade, as lesões ateroscleróticas muitas vezes se formam nos pontos de ramificação das artérias, regiões caracterizadas por distúrbios hidrodinâmicos. Nem todas as manifestações da aterosclerose são decorrentes de doença oclusiva estenótica. Por exemplo, a ectasia e o desenvolvimento da doença aneurismática são comuns na aorta **(Cap. 301)**. Além da estenose focal limitadora do fluxo, a aterosclerose da íntima não obstrutiva também ocorre de maneira difusa nas artérias acometidas, como demonstrado em estudos de necropsia e de imagem intravascular.

Nos seres humanos, a aterogênese ocorre ao longo de muitos anos, em geral muitas décadas. O crescimento das placas ateroscleróticas provavelmente não segue um padrão linear, mas tem evolução descontínua com períodos de inatividade relativa intercalados por outros de evolução rápida. Depois de um período “silencioso” geralmente prolongado, a aterosclerose pode se retornar clinicamente manifesta. As manifestações clínicas da aterosclerose podem ser *crônicas*, como a apresentação de angina de peito estável induzida por esforço ou claudicação intermitente previsível e reprodutível. Por outro lado, o primeiro indício da existência de aterosclerose pode ser um evento clínico *agudo* bem mais abrupto, como IM, acidente vascular encefálico (AVE) ou morte súbita cardíaca. Outros indivíduos jamais apresentam manifestações clínicas de doença arterial apesar da existência de aterosclerose generalizada detectada à necropsia.

INÍCIO DA ATEROSCLEROSE

Uma visão integrada dos resultados experimentais em animais e dos estudos sobre a aterosclerose humana sugere que a “estria gordurosa” representa a lesão inicial da aterosclerose. Essas lesões incipientes parecem advir com mais frequência de aumentos focais do conteúdo de lipoproteínas em algumas áreas da íntima. Em particular, a fração lipoproteica relacionada com as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ligada à apolipoproteína B, parece manter relação causal com a aterosclerose. Esse acúmulo de partículas lipoproteicas pode não resultar simplesmente de aumento da permeabilidade ou “extravasamento” no endotélio subjacente **(Fig. 291e.1)**. As lipoproteínas podem acumular-se na íntima das artérias porque se ligam a componentes da matriz extracelular, prolongando o tempo de permanência das partículas ricas em lipídeos dentro da parede arterial. As lipoproteínas que se acumulam no espaço extracelular da íntima arterial muitas vezes se associam a proteoglicanos da matriz extracelular arterial, uma interação que pode retardar a saída dessas partículas ricas em lipídeos da íntima. As partículas de lipoproteínas acumuladas no espaço extracelular da íntima, principalmente as retidas pela ligação a macromoléculas da matriz, podem sofrer modificações oxidativas. Evidências consideráveis sugerem um papel patogênico para produtos de lipoproteínas oxidadas na aterogênese. As lipoproteínas sequestradas dos antioxidantes (plasmáticos) no espaço extracelular da íntima tornam-se particularmente suscetíveis à modificação oxidativa, dando origem a hidroxiperóxidos, lisofosfolipídeos, oxisteróis e produtos aldeídicos da degradação dos ácidos graxos e fosfolipídeos. As alterações das moléculas apoproteicas podem incluir quebras no arcabouço peptídico e derivação de certos resíduos de aminoácidos. A produção local de ácido hipocloroso pela mieloperoxidase associada a células inflamatórias dentro da placa produz espécies cloradas, como as moléculas de clorotirosil. Evidências consideráveis sustentam a presença desses produtos de oxidação nas lesões ateroscleróticas.

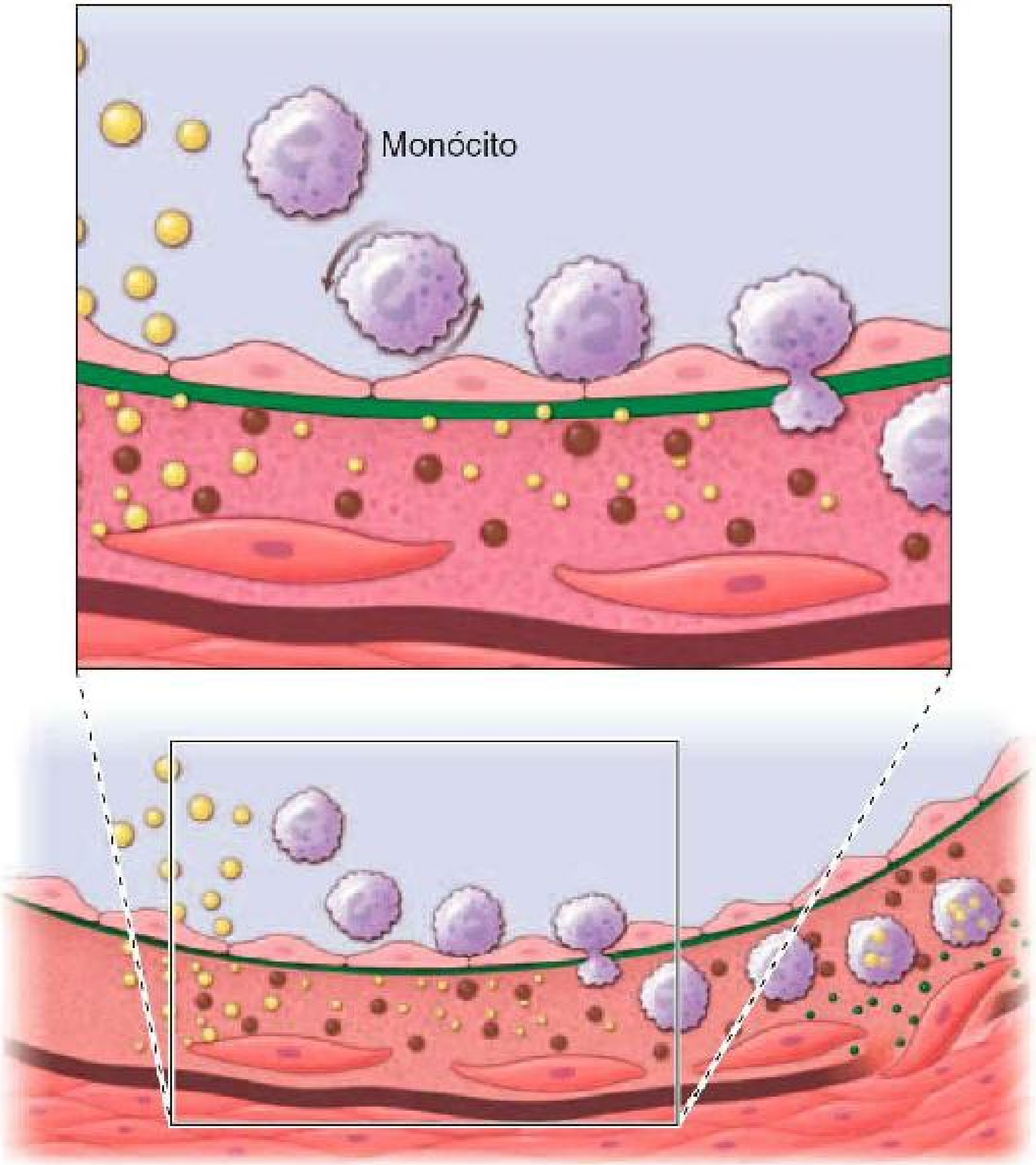

FIGURA 291e.1 Corte transversal de uma artéria detalhando as etapas no desenvolvimento de um ateroma, da esquerda para a direita. O *painel superior*

mostra um detalhe da área enquadrada abaixo. A monocamada endotelial sobre a íntima entra em contato com o sangue. A hipercolesterolemia promove o acúmulo de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (*esferas amarelas*) na íntima. As partículas de lipoproteína com frequência associam-se a componentes da matriz extracelular, notadamente proteoglicanos. O sequestro dentro da íntima separa as lipoproteínas dos antioxidantes plasmáticos e favorece a modificação oxidativa. Essas partículas de lipoproteína modificadas (*esferas mais escuras*) podem desencadear uma resposta inflamatória local responsável pela sinalização das etapas subsequentes na formação da lesão. A expressão aumentada de várias moléculas de adesão para leucócitos recruta monócitos para o local de uma lesão arterial incipiente.

Depois da aderência, alguns leucócitos migram para a íntima. A migração orientada dos leucócitos provavelmente depende de fatores quimiotáticos, como partículas de lipoproteína modificadas e citocinas quimiotáticas representadas pelas esferas menores, como a proteína 1 quimioatraente do macrófago da quimiocina produzida pelas células da parede vascular em resposta a lipoproteínas modificadas. Os leucócitos na estria gordurosa em desenvolvimento podem dividir-se e exibir expressão aumentada dos receptores para lipoproteínas modificadas (receptores de depuração). Esses fagócitos mononucleares ingerem lipídeos e tornam-se células espumosas, representadas por um citoplasma preenchido com gotas lipídicas. À medida que a estria gordurosa evolui para uma lesão aterosclerótica mais complicada, células de músculo liso migram da média (*parte inferior da linha fina do painel inferior*), através de membrana elástica interna (*linha ondulada contínua*) e se acumulam na íntima em expansão, na qual depositam matriz extracelular que forma o *bulk* da lesão avançada (*painel inferior, lado direito*).

Recrutamento de leucócitos O acúmulo de leucócitos caracteriza a formação de lesões ateroscleróticas incipientes **(Fig. 291e.1)**. Assim, desde seu início, a aterogênese envolve elementos de inflamação, um processo que hoje fornece um tema unificador na patogênese dessa doença. Os tipos de células inflamatórias geralmente encontrados no ateroma incipiente são macrófagos derivados de monócitos e células dendríticas, linfócitos T e B e mastócitos. Em camundongos, a hipercolesterolemia aumenta a porção de monócitos, em particular pró-inflamatórios que penetram preferencialmente no ateroma nascente. Algumas moléculas de aderência ou receptores para os leucócitos expressos na superfície da célula endotelial arterial participam do recrutamento dos leucócitos para o ateroma nascente. Citocinas pró-inflamatórias podem aumentar a expressão de moléculas de adesão de leucócitos.

Forças de cisalhamento laminar, como as encontradas na maioria das regiões das artérias normais, também podem suprimir a expressão das moléculas de adesão dos leucócitos. Os locais de predileção para lesões ateroscleróticas (p. ex., distal à divisão do fluxo) costumam apresentar baixa tensão de cisalhamento e/ou distúrbio de fluxo. O cisalhamento laminar pulsátil ordenado do fluxo sanguíneo normal aumenta a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais. Além das suas propriedades vasodilatadoras, essa molécula pode atuar em concentrações baixas, constitutivamente produzidas pelo endotélio arterial como um autacoide anti-inflamatório local, por exemplo, limitando a expressão das moléculas de adesão. A exposição de células endoteliais à tensão de cisalhamento laminar aumenta a transcrição do fator 2 Krüppel-like (KLF2), que aumenta a atividade de diversas funções endoteliais salutares, incluindo a da sintase do óxido nítrico. O estresse de cisalhamento laminar também estimula as células endoteliais a produzir superóxido dismutase, uma enzima antioxidante. Esses exemplos indicam como as forças hemodinâmicas podem influenciar os eventos celulares responsáveis pelo início da lesão aterosclerótica e potencialmente explicam a localização preferencial das lesões ateroscleróticas em pontos que sofrem distúrbios do fluxo ou baixo estresse de cisalhamento.

Uma vez capturado na superfície das células do endotélio vascular pelos receptores de adesão, os leucócitos penetram na camada endotelial e fixam residência na íntima. Além dos produtos das lipoproteínas modificadas, as citocinas (mediadores proteicos da inflamação) podem regular a expressão das moléculas de adesão implicadas no recrutamento dos leucócitos. Por exemplo, a interleucina 1 (IL-1) ou o fator de necrose tumoral (TNF) induzem ou aumentam a expressão das moléculas de adesão de leucócitos nas células endoteliais. Como os produtos de oxidação da lipoproteína podem induzir a liberação das citocinas pelas células da parede vascular, essa via pode constituir um elo adicional entre o acúmulo arterial das lipoproteínas e o recrutamento dos leucócitos. Citocinas quimiotáticas parecem orientar a migração dos leucócitos para dentro da parede arterial.

Formação das células espumosas Uma vez residentes na íntima, os fagócitos mononucleares transformam-se em macrófagos e tornam-se células espumosas repletas de lipídeos, uma conversão que depende da captação das partículas lipoproteicas por endocitose mediada por receptores. Poderia-se supor que o receptor “clássico” da LDL seria responsável por mediar essa captação lipídica; entretanto, os humanos ou animais que não possuem receptores de LDL eficazes em razão de alterações genéticas (p. ex., hipercolesterolemia familiar) apresentam várias lesões arteriais e xantomas extra-arteriais ricos em células espumosas derivadas dos macrófagos. Além disso, o colesterol exógeno suprime a expressão do receptor de LDL; assim, o nível desse receptor de LDL na superfície celular diminui sob condições de excesso de colesterol. Outros receptores que poderiam mediar o acúmulo dos lipídeos nas células espumosas são alguns receptores “removedores” dos macrófagos, preferencialmente fazendo a endocitose de lipoproteínas modificadas, e outros receptores de LDL oxidado ou lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). A fixação do monócito ao endotélio, a migração para a íntima e a maturação para formar macrófagos repletos de lipídeos representam, portanto, etapas essenciais na formação da estria gordurosa, o precursor das placas ateroscleróticas completamente formadas.

EVOLUÇÃO E COMPLICAÇÕES DOS ATEROMAS

Embora a estria gordurosa costume preceder o desenvolvimento de uma placa aterosclerótica mais avançada, nem todas evoluem para formar ateromas complexos. Ao ingerir lipídeos do espaço extracelular, os fagócitos mononucleares que possuem os receptores removedores podem retirar as lipoproteínas da lesão em desenvolvimento. Alguns macrófagos repletos de lipídeos podem deixar a parede arterial, exportando o lipídeo no processo. O acúmulo de lipídeos e, portanto, a propensão a formar ateroma, ocorre se a quantidade de lipídeos que entram na parede arterial exceder aquela removida por fagócitos mononucleares ou outras vias. Os macrófagos também proliferam nas placas em resposta a fatores de crescimento hematopoiético sobre-expressos nas lesões, outro aspecto da regulação dinâmica e fluxo de células durante a aterogênese.

A exportação pelos fagócitos pode constituir uma resposta à sobrecarga local de lipídeos na lesão em desenvolvimento. Outro mecanismo, o transporte reverso de colesterol mediado por lipoproteínas de alta densidade (HDL), provavelmente fornece uma via independente para a remoção de lipídeos do ateroma. Essa transferência de colesterol da célula para a partícula HDL envolve moléculas de superfície celular especializadas como os transportadores do conjunto de ligação ao cassete de trifosfato de adenosina (ATP) (ABC). *ABCA1,* o gene com mutação na doença de Tangier, um distúrbio caracterizado por níveis muito baixos de HDL, transfere colesterol de células para partículas de HDL nascentes e ABCG1 para partículas maduras de HDL. O “transporte reverso de colesterol” mediado por esses transportadores ABC possibilita que o HDL carregado com colesterol distribua-o para os hepatócitos por meio da ligação ao receptor de remoção B1 ou outros receptores. A célula hepática pode metabolizar o esterol em ácidos biliares que são excretados. Assim, os macrófagos podem desempenhar um papel vital na economia dinâmica do acúmulo de lipídeos na parede arterial durante a aterogênese.

Algumas células espumosas repletas de lipídeos dentro da lesão da íntima em expansão morrem. Algumas células espumosas podem morrer como resultado de morte celular programada ou apoptose. Essa morte de fagócitos mononucleares resulta na formação do centro rico em lipídeos, com frequência denominado *núcleo necrótico,* nas placas ateroscleróticas estabelecidas. O prejuízo na depuração das células espumosas mortas (eferocitose) nas placas talvez acelere a formação do núcleo lipídico. Os macrófagos carregados com lipoproteínas modificadas podem sintetizar micropartículas ou exossomas (que contêm microRNAs reguladores), citocinas e fatores de crescimento que podem, posteriormente, sinalizar alguns dos eventos celulares na complicação da lesão. Embora o acúmulo de macrófagos repletos de lipídeos caracterize a estria gordurosa, o desenvolvimento de tecido fibroso formado pela matriz extracelular tipifica a lesão aterosclerótica mais avançada. A célula do músculo liso sintetiza o volume da matriz extracelular da lesão aterosclerótica complexa. Inúmeros fatores de crescimento ou citocinas elaboradas por fagócitos mononucleares podem estimular a proliferação e a produção de células do músculo liso da matriz extracelular. As citocinas encontradas na placa, incluindo a IL-1 e o TNF, podem induzir a produção local de fatores de crescimento, incluindo formas de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fatores de crescimento dos fibroblastos e outros, os quais podem contribuir para a evolução e complicação das placas. Outras citocinas, notadamente interferon-γ (IFN-γ) derivados de células T ativadas dentro das lesões, podem limitar a síntese de formas intersticiais de colágeno pelas células do músculo liso. Esses exemplos ilustram como a aterogênese envolve uma mistura complexa de mediadores que determinará as características de certas lesões.

O acúmulo de células de músculo liso e sua elaboração da matriz extracelular provavelmente estabelecem uma transição importante, levando a uma lesão fibrogordurosa no lugar de um simples acúmulo de células espumosas derivadas do macrófago. Por exemplo, PDGF elaborados por plaquetas, macrófagos e células endoteliais ativadas podem estimular a migração de células de músculo liso normalmente residentes na túnica média para a íntima. Esses fatores de crescimento e citocinas produzidas localmente podem estimular a proliferação, na íntima, de células de músculo liso residentes ou de células-tronco residentes, assim como aquelas que podem ter migrado da média. O fator de crescimento transformador β (TGF-β), entre outros mediadores, estimula a produção de colágeno intersticial pelas células do músculo liso. Esses mediadores podem originar-se não apenas das células vasculares vizinhas ou dos leucócitos (via "parácrina"), mas também, em alguns casos, da mesma célula que responde ao fator (via "autócrina"). Em conjunto, tais alterações das células musculares lisas, sinalizadas pelos referidos mediadores que atuam a curta distância, aceleram a transformação da estria gordurosa em uma lesão mais fibrosa rica em matriz extracelular e células musculares lisas.

Além dos mediadores produzidos localmente, os produtos da coagulação sanguínea e a trombose provavelmente contribuem para a evolução e complicação dos ateromas. Esse envolvimento justifica o uso do termo *aterotrombose* para abranger as ligações entre aterosclerose e trombose. A formação da estria gordurosa começa embaixo de um endotélio morfologicamente intacto. Entretanto, nas estrias gordurosas avançadas, pode haver rupturas microscópicas na integridade endotelial. Microtrombos ricos em plaquetas formam-se nesses locais de desnudamento mínimo do endotélio em razão da exposição da matriz extracelular trombogênica da membrana basal subjacente. As plaquetas ativadas liberam numerosos fatores como o PDGF e TGF-β, os quais promovem a resposta fibrótica. A trombina não apenas gera fibrina durante a coagulação, como também estimula receptores ativados pela protease que podem sinalizar migração, proliferação e produção extracelular de matriz do músculo liso. Muitos microtrombos murais arteriais resolvem-se sem manifestações clínicas por meio de um processo de fibrinólise local, reabsorção e reparo endotelial e, ainda, podem levar à evolução da lesão por meio da estimulação dessas funções pró-fibróticas das células do músculo liso **(Fig. 291.2*D*)**.

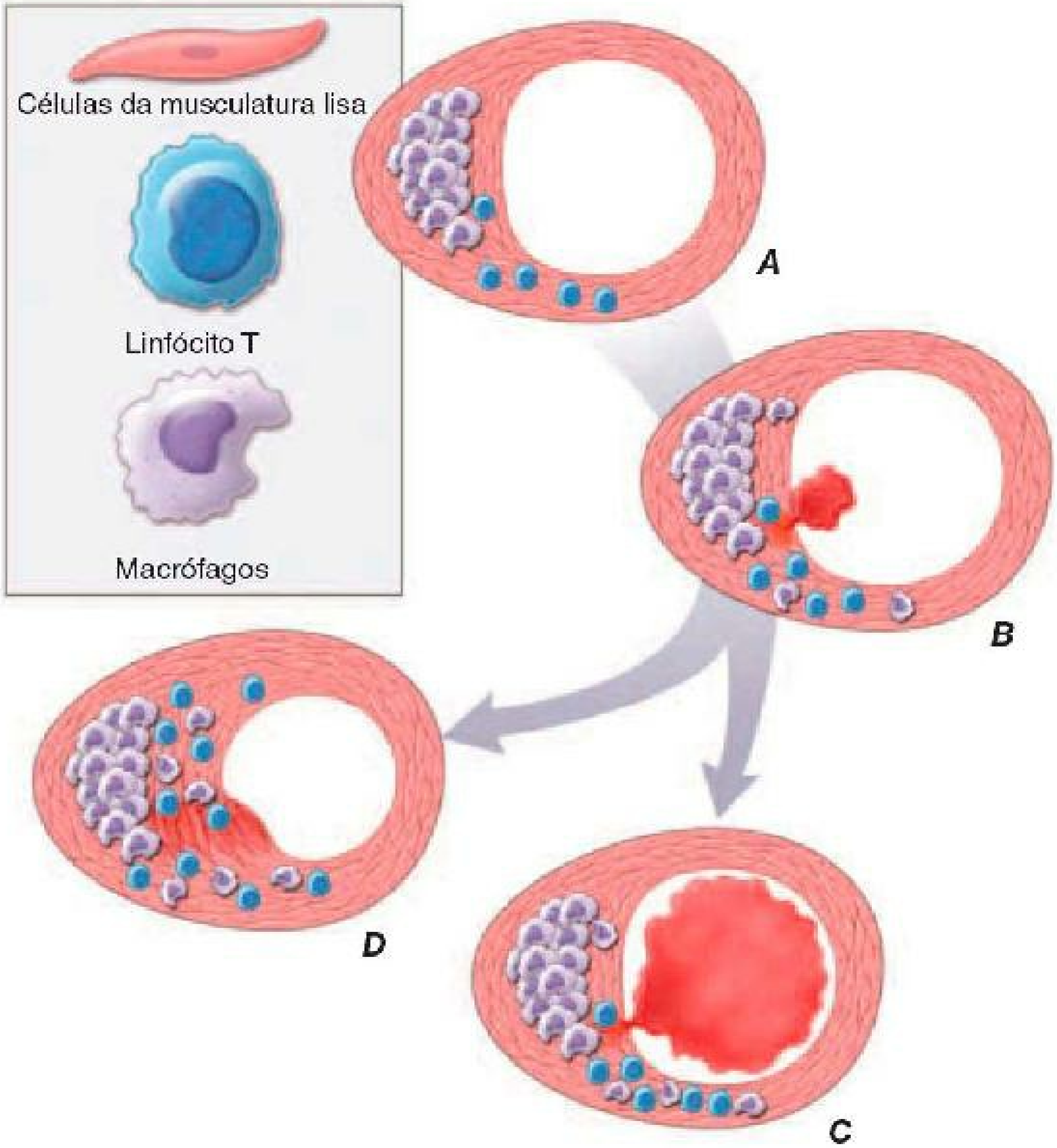

FIGURA 291e.2 Ruptura, trombose e cicatrização da placa. *A.* Remodelamento arterial durante aterogênese. Na fase inicial da história de desenvolvimento de um

ateroma, o crescimento frequentemente é para fora, preservando o calibre do lúmen. Esse fenômeno de “dilatação compensatória” é responsável, em parte, pela tendência da angiocoronariografia de subestimar o grau de aterosclerose. ***B.*** Ruptura da cobertura fibrosa da placa causa trombose. A ruptura física da placa aterosclerótica costuma provocar trombose arterial ao possibilitar que fatores de coagulação sanguínea entrem em contato com o colágeno trombogênico encontrado na matriz extracelular arterial e no fator tecidual produzido pelas células espumosas derivadas do macrófago presente no núcleo lipídico das lesões. Desse modo, locais de ruptura da placa formam o foco para os trombos. A parede arterial normal tem vários mecanismos fibrinolíticos ou antitrombóticos que tendem a resistir à trombose e dissolver os coágulos que começam a se formar *in situ*. Essas moléculas antitrombóticas ou trombolíticas incluem a trombomodulina, ativadores do plasminogênio tecidual e do tipo uroquinase, proteoglicanos de sulfato de heparina, prostaciclina e óxido nítrico. ***C.*** Quando o coágulo sobrepuja os mecanismos fibrinolíticos endógenos, ele pode propagar-se e levar à oclusão arterial. As consequências dessa oclusão dependem do grau de vasos colaterais existentes. Em um paciente com doença arterial coronariana (DAC) oclusiva crônica de múltiplos vasos, os canais colaterais frequentemente já se formaram. Nessas circunstâncias, mesmo uma oclusão arterial total pode não causar infarto do miocárdio (IM) ou pode produzir um infarto inesperadamente pequeno ou sem elevação do segmento ST em razão do fluxo colateral. Em um paciente com doença menos avançada e sem lesões estenóticas substanciais para estimular a formação de vasos colaterais, a ruptura súbita da placa e a oclusão arterial costumam produzir infarto com elevação do segmento ST. São esses os pacientes que podem apresentar infarto do miocárdio ou morte súbita como primeira manifestação de aterosclerose coronariana. Em alguns casos, o trombo pode sofrer lise ou organizar-se em um trombo mural sem ocluir o vaso. Esses casos podem ser clinicamente silenciosos. ***D.*** A fibrose induzida por trombina e a cicatrização subsequentes causam resposta fibroproliferativa que pode levar a uma lesão mais fibrosa, a qual pode produzir uma placa excêntrica que causa estenose hemodinamicamente significativa. Assim, um trombo mural não oclusivo, mesmo que clinicamente silencioso ou que cause angina instável e não infarto, pode provocar uma resposta de cicatrização que pode promover fibrose da lesão e obliteração luminal. Essa sequência de eventos pode converter um ateroma “vulnerável” com cobertura fibrosa fina, a qual é propensa à ruptura, em uma placa fibrosa mais “estável” com cobertura reforçada. A angioplastia de lesões coronarianas instáveis pode “estabilizar” as lesões por meio de um mecanismo semelhante, produzindo uma ferida seguida de cicatrização.

Microvasos À medida que as lesões ateroscleróticas avançam, desenvolvem-se múltiplos plexos de microvasos em conexão com os *vasa vasorum* da artéria. Redes microvasculares recém desenvolvidas podem contribuir de várias formas para complicações da lesão. Tais vasos sanguíneos formam uma extensa área de superfície para o trânsito de leucócitos e podem servir como porta de entrada e de saída de leucócitos provenientes do ateroma estabelecido. Os microvasos nas placas também são focos de hemorragia dentro das placas. Assim como os neovasos da retina diabética, os microvasos no ateroma podem ser friáveis e propensos à ruptura, bem como podem produzir hemorragias focais. Esse extravasamento vascular pode provocar trombose *in situ*, levando à geração de trombina local, que, por sua vez, é capaz de ativar células musculares lisas e células endoteliais por meio de ligação dos receptores ativados por protease. As placas ateroscleróticas com frequência contêm fibrina e hemossiderina, uma indicação de que os episódios de hemorragia intraplaca contribuem para as complicações da placa.

CALCIFICAÇÃO Conforme avançam as placas ateroscleróticas, também acumulam cálcio. Microvesículas derivadas de células lesadas estimulam a calcificação e esse processo contribui para localizar regiões com alto grau de inflamação. A mineralização da placa aterosclerótica recapitula muitos aspectos da formação óssea, incluindo a participação reguladora de fatores de transcrição, como o Runx2.

Evolução da placa Células musculares lisas e macrófagos morrem na placa aterosclerótica. Na verdade, os ateromas complexos com frequência apresentam um caráter predominantemente fibroso e lhes falta a celularidade observada nas lesões menos avançadas. Essa escassez relativa de células musculares lisas no ateroma avançado pode advir do predomínio de mediadores citostáticos, como TGF-β e IFN-γ (que têm capacidade de inibir a proliferação de células musculares lisas) e também de apoptose de células musculares lisas. Portanto, durante a evolução da placa aterosclerótica, um equilíbrio complexo e altamente regulado entre entrada e saída de lipoproteínas e leucócitos, proliferação e morte celulares, produção e remodelamento da matriz extracelular, além da calcificação e neovascularização, contribuem para a formação da lesão. Muitos mediadores relacionados a fatores de risco aterogênicos, incluindo aqueles derivados de lipoproteínas, tabagismo e angiotensina II, induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias e alteram o comportamento das células intrínsecas da parede vascular e leucócitos infiltrantes, responsáveis pela patogênese complexa dessas lesões. Assim, os avanços na biologia vascular levaram a uma melhor compreensão dos mecanismos que ligam os fatores de risco à patogênese da aterosclerose e suas complicações.

CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DA ATEROSCLEROSE

As lesões ateroscleróticas são onipresentes nas sociedades ocidentais, e sua prevalência é crescente em todo o mundo. A maioria dos ateromas não causa sintomas, e muitos jamais produzirão manifestações clínicas. Inúmeros pacientes com aterosclerose difusa morrem por outras doenças não relacionadas, sem jamais ter uma única manifestação significativa de aterosclerose. O remodelamento arterial durante a formação do ateroma é responsável por parte da variabilidade nas expressões clínicas da doença aterosclerótica **(Fig. 291e.2*A*)**. Durante as fases iniciais do desenvolvimento do ateroma, a placa em geral cresce para fora em direção oposta ao lúmen vascular. Os vasos afetados pela aterogênese tendem a aumentar de diâmetro, fenômeno conhecido como *dilatação compensatória*, um tipo de remodelamento vascular. O ateroma em crescimento não oblitera o lúmen vascular, até que o volume da placa aterosclerótica supere cerca de 40% da área ocupada pela lâmina elástica interna. Assim, durante grande parte da sua história natural, o ateroma não causa estenose que possa limitar a perfusão tecidual.

As estenoses limitadoras do fluxo comumente se formam mais tarde na história da placa. Muitas dessas placas produzem síndromes estáveis, como angina de peito provocada por esforço ou claudicação intermitente nos membros inferiores. Na circulação coronariana e em outros leitos, mesmo a obstrução vascular total causada por um ateroma nem sempre provoca infarto. O estímulo hipóxico dos episódios repetidos de isquemia em geral induz a formação de vasos colaterais no miocárdio, atenuando as consequências da oclusão aguda de uma artéria coronária epicárdica. Em contrapartida, muitas lesões que causam síndromes ateroscleróticas agudas ou instáveis, principalmente na circulação coronariana, podem originar-se de placas ateroscleróticas que não produzem estenose limitadora do fluxo. Na angiografia convencional, essas lesões podem produzir apenas irregularidades luminais mínimas e em geral não preenchem os critérios angiográficos tradicionais para serem consideradas "significativas". Os trombos que surgem dessas estenoses não oclusivas podem explicar a frequência de IM como a primeira manifestação da doença arterial coronariana (DAC) (em pelo menos um terço dos casos) em pacientes que não referem história pregressa de angina de peito, uma síndrome geralmente causada por estenoses limitadoras do fluxo.

Instabilidade e ruptura da placa Estudos patológicos de necropsias forneceram evidências significativas acerca do substrato microanatômico responsável pela "instabilidade" das placas que não causam estenose crítica. Uma erosão superficial do endotélio ou uma ruptura ou fissura franca da placa em geral produzem o trombo que desencadeia o episódio de angina instável, ou o trombo obstrutivo e relativamente persistente que causa IM agudo **(Fig. 291e.2*B*)**. A ruptura da cobertura fibrosa da placa **(Fig. 291e.2*C*)** permite contato entre os fatores da coagulação no sangue e o fator tecidual altamente trombogênico expresso pelas células espumosas derivadas dos macrófagos, presentes no núcleo lipídico da placa. Se o trombo subsequente for não oclusivo ou transitório, o episódio de ruptura da placa poderá ser assintomático ou causar sintomas isquêmicos episódicos, como angina em repouso. Os trombos oclusivos e persistentes em geral causam infarto agudo do miocárdio, principalmente na ausência de circulação colateral bem desenvolvida que supra o território afetado. Episódios repetidos de ruptura e cicatrização das placas constituem um mecanismo provável de transição da estria gordurosa para uma lesão fibrosa mais complexa **(Fig. 291e.2*D*)**. O processo de cicatrização das artérias, assim como nas feridas cutâneas, envolve o depósito de nova matriz extracelular e a fibrose.

Nem todos os ateromas mostram a mesma propensão à ruptura. Estudos patológicos das lesões incriminadas em infartos agudos do miocárdio demonstraram várias alterações características. As placas causadoras de tromboses fatais tenderam a ter coberturas fibrosas finas, núcleos lipídicos relativamente grandes, alto conteúdo de macrófagos, remodelamento para fora, e calcificação pontilhada (e não densa). Estudos morfométricos dessas lesões mostraram que, nos locais da ruptura da placa, os macrófagos e linfócitos T predominam e contêm relativamente poucas células musculares lisas. As células que se concentram nos locais de ruptura da placa possuem marcadores da ativação inflamatória. Além disso, os pacientes com aterosclerose ativa e síndromes coronarianas agudas apresentam sinais de inflamação disseminada. Os mediadores inflamatórios regulam os processos que controlam a integridade da cobertura fibrosa da placa e, portanto, sua propensão à ruptura. Por exemplo, a citocina IFN-γ derivada das células T, a qual é encontrada nas placas ateroscleróticas, pode inibir o crescimento e a síntese do colágeno das células musculares lisas, como salientado anteriormente. As citocinas derivadas dos macrófagos ativados e células T lesionais podem impulsionar a produção de enzimas proteolíticas capazes de degradar a matriz extracelular da cobertura fibrosa da placa. Desse modo, mediadores inflamatórios podem prejudicar a síntese do colágeno necessária à manutenção e reparo da cobertura fibrosa, bem como desencadear a degradação das macromoléculas da matriz extracelular, processos que enfraquecem a cobertura fibrosa da placa e aumentam sua suscetibilidade à ruptura (as denominadas placas vulneráveis) **(Fig. 291e.3)**. Ao contrário das placas com essas características de vulnerabilidade, aquelas com matriz extracelular densa e cobertura fibrosa relativamente espessa, sem núcleos lipídicos ricos em fator tecidual significativos, parecem resistentes à ruptura, não devendo provocar trombose.

As características funcionais da placa ateromatosa, além do seu grau de invasão luminal, influenciam as manifestações clínicas da doença. A evolução no conhecimento da biologia das placas esclareceu os diversos meios pelos quais a aterosclerose pode causar manifestações clínicas e as razões pelas quais a doença pode se manter silenciosa ou estável por longos períodos, intercalados por complicações agudas em determinados momentos. O avanço do conhecimento sobre a aterogênese lança novas luzes sobre os mecanismos que a ligam aos fatores de risco que discutiremos adiante, indicando as formas pelas quais as intervenções terapêuticas modernas podem melhorar o prognóstico e sugere novos alvos para futuras intervenções.

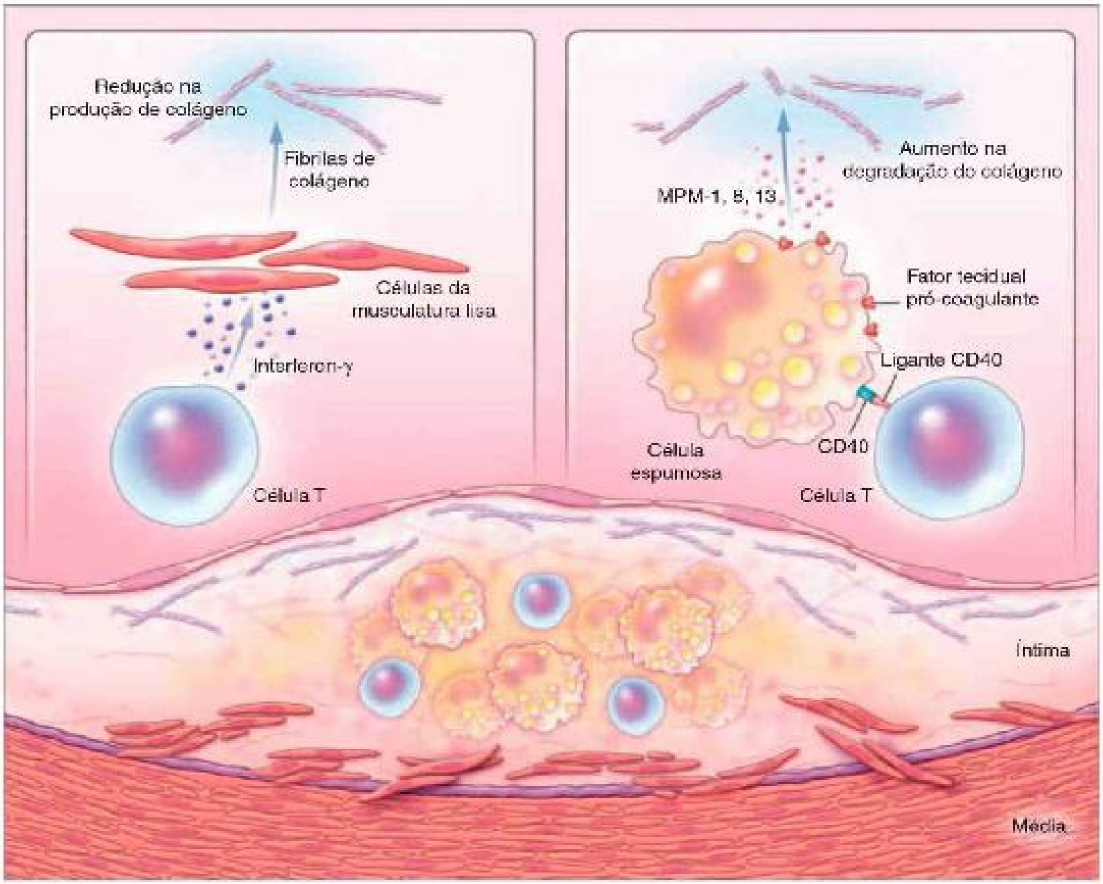
Redução na produção de colágeno
Fibrilas de colágeno
Células da musculatura lisa
Interferon-γ
Célula T
Aumento na degradação do colágeno
MPM-1, 8, 13
Fator tecidual pró-coagulante
Ligante CD40
CD40
Célula espumosa
Célula T
Íntima
Média

FIGURA 291e.3 Vias inflamatórias que predispõem as placas ateroscleróticas à ruptura e provocam trombose. Corte transversal de uma placa ateromatosa na parte de baixo da figura mostrando o núcleo lipídico central que contém células espumosas (*em amarelo*) e células T (*em azul*). As camadas íntima e média também contêm células musculares lisas (*em vermelho*) que são fonte de colágeno arterial (apresentado como estruturas espiraladas em tripla hélice). Células T ativadas (do tipo *helper* 1) secretam a citocina interferon-γ, a qual inibe a produção de novo colágeno intersticial necessário ao reparo da capa fibrosa protetora da placa (*no alto à esquerda*). As células T também podem ativar os macrófagos na lesão intimal expressando o mediador inflamatório ligante CD40, que se liga a seu receptor correlato (CD40) sobre o fagócito. Essa sinalização inflamatória causa produção em excesso de colagenases intersticiais (metaloproteinases matriciais [MPMs] 1, 8, e 13) que catalisam a etapa inicial limitante da velocidade da quebra do colágeno (*no alto à direita*). A ligação do CD40 também faz os macrófagos produzirem fator tecidual pró-coagulante em excesso.

Assim, a sinalização inflamatória põe o colágeno na cobertura fibrosa da placa em risco duplo – reduzindo a síntese e aumentando a quebra –, deixando a capa suscetível à ruptura. A ativação inflamatória também estimula a produção de fatores teciduais, o que desencadeia a formação de trombo na placa rompida. Esses mecanismos associam a inflamação na placa às complicações trombóticas da aterosclerose, incluindo as síndromes coronarianas. *(Adaptada de P Libby: N Engl J Med 368:2004, 2013.)*

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O CONCEITO DE FATORES DE RISCO DA ATEROSCLEROSE

O estudo sistemático dos fatores de risco para aterosclerose surgiu da fusão de resultados experimentais, assim como de estudos transversais e, por fim, dos longitudinais em humanos. O Framingham Heart Study, de observação prospectiva em uma comunidade, forneceu suporte com rigor científico ao conceito de que a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e os outros fatores de risco estão correlacionados com risco cardiovascular. Outros estudos observacionais semelhantes realizados em todo o mundo corroboraram o conceito de “fatores de risco” para as doenças cardiovasculares.

Desde o ponto de vista prático, os fatores de risco cardiovasculares que surgiram a partir desses estudos se enquadram em duas categorias: os modificáveis pelo estilo de vida e/ou por fármacos e aqueles que não podem ser modificados, como idade e sexo. O peso das evidências em favor dos diversos fatores de risco é variável. Por exemplo, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial certamente aumentam o risco coronariano, porém o grau de contribuição de outros fatores de risco considerados não tradicionais, como níveis de homocisteína, níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] e infecção, permanece controverso. Além disso, alguns biomarcadores preditores do risco cardiovascular podem não participar na via causal da doença ou de suas complicações. Estudos genéticos utilizando associação genômica ampla (GWAS) e randomização mendeliana ajudaram a distinguir entre marcadores de risco e fatores que contribuem para causar a doença. Por exemplo, estudos genéticos recentes sugerem que a proteína C-reativa (PCR) não medeia em si a aterogênese, apesar de sua capacidade de predizer o risco, enquanto Lp(a) e apolipoproteína C3 surgiram como fator de risco causal. O **Quadro 291e.1** lista fatores de risco implicados na aterosclerose. As seções adiante analisam alguns desses fatores e as abordagens para sua modificação.

QUADRO 291e.1 **PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE**

Colesterol LDL alto
Tabagismo
Hipertensão (PA ≥ 140/90 mmHg ou sob medicamento anti-hipertensivo)
Colesterol HDL baixo[a] (< 1,0 mmol/L [< 40 mg/dL])

Diabetes melito
História familiar de DAC prematura
Idade (homens ≥ 45 anos de idade; mulheres ≥ 55 anos)
Fatores de risco ligados ao estilo de vida
  Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2)
  Inatividade física
  Dieta aterogênica
Fatores de risco emergentes
  Lipoproteína
  Fatores protrombóticos
  Fatores pró-inflamatórios
  Glicemia de jejum alterada
  Aterosclerose subclínica

[a]Colesterol HDL ≥ 1,6 mmol/L (≥ 60 mg/dL) tem sido visto como fator de risco “negativo”.
Abreviações: DAC, doença arterial coronariana; HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PA, pressão arterial.

Dislipidemias As anormalidades nas lipoproteínas plasmáticas e os distúrbios no metabolismo lipídico classificam-se entre os fatores de risco mais bem compreendidos e solidamente estabelecidos para aterosclerose. **O Capítulo 421 descreve as classes de lipoproteínas e seu metabolismo em detalhes.**

O American College of Cardiology e a American Heart Association (ACC/AHA) publicaram em 2013, novas diretrizes para avaliação de risco, medidas de estilo de vida e controle do colesterol. Os painéis que produziram essas diretrizes seguiram a abordagem com base em evidências. As diretrizes de 2013 para colesterol concentram-se nos inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas), e não em outras classes de medicamentos moduladores de lipídeos, incluindo derivados do ácido fíbrico, inibidores da absorção do colesterol, como a ezetimiba, e produtos com niacina. As diretrizes citam a falta de evidências em ensaios clínicos randomizados contemporâneos que corroborem a eficácia desses agentes modificadores de lipídeos não estatinas para redução de episódios cardiovasculares. As diretrizes para o colesterol definem quatro grupos beneficiados com o uso de estatinas **(Quadro 291e.2)**: (1) todos os indivíduos que tenham doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS) clinicamente evidente, sendo, então, considerada “prevenção secundária”; (2) aqueles com colesterol LDL ≥ 190 mg/dL sem uma causa secundária, como ingestão elevada de gorduras *trans* ou saturada, diversos medicamentos ou algumas doenças; (3) indivíduos com diabetes melito sem doença cardiovascular estabelecida que tenham entre 40 e 75 anos de idade e colesterol LDL entre 70 e 189 mg/dL; e (4) aqueles sem DCVAS estabelecida e sem diabetes melito, com idade entre 40 e 75 anos, que tenham colesterol LDL entre 70 e 189 mg/dL e risco calculado de DCVAS ≥ 7,5%. Disponibilizou-se uma calculadora de risco *on-line* com base em coortes combinadas para ajudar médicos e pacientes a calcular seu risco (*http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp*). Há outras ferramentas validadas para cálculo do risco que incorporam a história familiar de DAC e um marcador da inflamação (PCR de alta sensibilidade [PCR-as]) que se aplicam a ambos os sexos nos EUA (*http://www.reynoldsriskscore.org*). Existem aplicativos disponíveis que calculam o risco em mídias portáteis.

QUADRO 291e.2 RESUMO DOS QUATRO GRUPOS BENEFICIADOS COM ESTATINA DESCRITOS NAS DIRETRIZES DE 2013 DO ACC/AHA PARA TRATAMENTO DO COLESTEROL SANGUÍNEO PARA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM ADULTOS

- DCVAS clínica "*prevenção secundária*"
- LDL-C ≥ 190 mg/dL sem causa secundária (p. ex., gordura saturada/*trans*, medicamentos, algumas doenças)
- Prevenção primária *com* diabetes melito: idade 40-75 anos, LDL-C 70-189 mg/dL
- Prevenção primária *sem* diabetes melito: idade 40-75 anos, LDL-C 70-189 mg/d, risco estimado de DCVAS ≥ 7,5%

Abreviações: ACC/AHA, American College of Cardiology e American Heart Association; DCVAS, doença cardiovascular aterosclerótica; LDL-C, colesterol lipoproteína de baixa densidade.
Fonte: Adaptado de NJ Stone et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. J Am Coll Cardiol 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.

As diretrizes de 2013 enfatizam uma abordagem centrada no paciente e recomendam que médicos e pacientes mantenham um diálogo sobre risco-benefício antes de iniciar o tratamento com estatina, sem depender apenas do risco calculado ou da classificação arbitrária em categoria. Enfatizam, ainda, que medicamentos não são mais importantes do que um estilo de vida saudável. As diretrizes também fazem algumas sugestões práticas acerca da conduta em caso de sintomas musculares atribuídos às estatinas, uma questão preocupante para muitos pacientes, assim como para os profissionais.

Em uma diferença marcante das diretrizes anteriores, as de 2013 eliminam as metas de LDL como objetivos da terapia. O painel tomou essa decisão porque os principais ensaios clínicos não titularam a terapia em função de uma meta, mas usaram doses fixas de estatinas. Em vez disso, as novas diretrizes sugerem intensidades diferentes na terapia com estatinas em função da categoria de risco **(Fig. 291e.4)**.

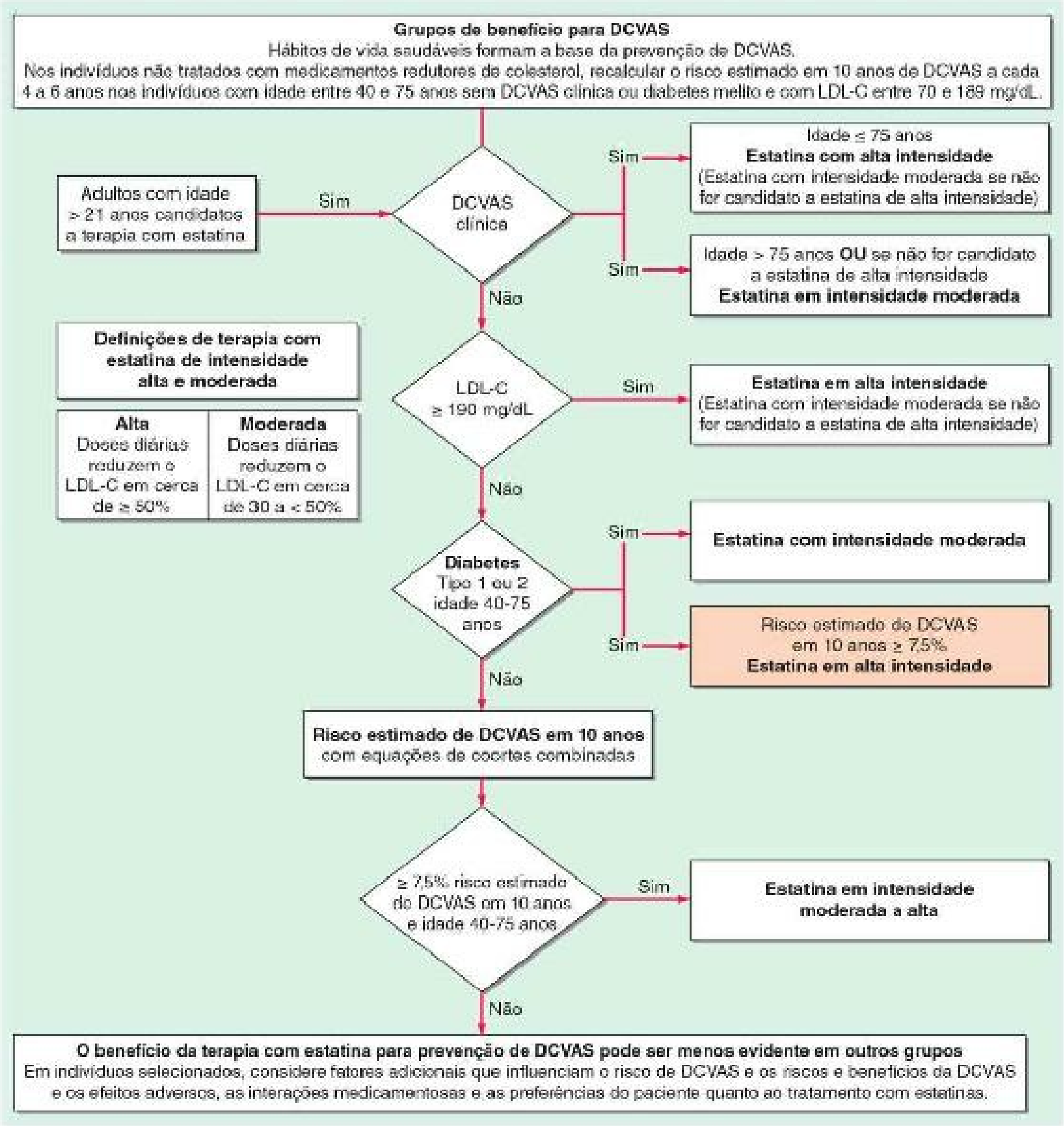
Grupos de benefício para DCVAS
Hábitos de vida saudáveis formam a base da prevenção de DCVAS.
Nos indivíduos não tratados com medicamentos redutores de colesterol, recalcular o risco estimado em 10 anos de DCVAS a cada 4 a 6 anos nos indivíduos com idade entre 40 e 75 anos sem DCVAS clínica ou diabetes melito e com LDL-C entre 70 e 189 mg/dL.
Adultos com idade > 21 anos candidatos a terapia com estatina
Sim
DCVAS clínica
Sim
Idade ≤ 75 anos Estatina com alta intensidade (Estatina com intensidade moderada se não for candidato a estatina de alta intensidade)
Sim
Idade > 75 anos OU se não for candidato a estatina de alta intensidade Estatina em intensidade moderada
Não
Definições de terapia com estatina de intensidade alta e moderada
Alta
Doses diárias reduzem o LDL-C em cerca de ≥ 50%
Moderada
Doses diárias reduzem o LDL-C em cerca de 30 a < 50%
LDL-C ≥ 190 mg/dL
Sim
Estatina em alta intensidade (Estatina com intensidade moderada se não for candidato a estatina de alta intensidade)
Não
Diabetes Tipo 1 ou 2 idade 40-75 anos
Sim
Estatina com intensidade moderada
Sim
Risco estimado de DCVAS em 10 anos ≥ 7,5% Estatina em alta intensidade
Não
Risco estimado de DCVAS em 10 anos com equações de coortes combinadas
≥ 7,5% risco estimado de DCVAS em 10 anos e idade 40-75 anos
Sim
Estatina em intensidade moderada a alta
Não
O benefício da terapia com estatina para prevenção de DCVAS pode ser menos evidente em outros grupos
Em indivíduos selecionados, considere fatores adicionais que influenciam o risco de DCVAS e os riscos e benefícios da DCVAS e os efeitos adversos, as interações medicamentosas e as preferências do paciente quanto ao tratamento com estatinas.

FIGURA 291e.4 Principais recomendações para terapia com estatina para prevenção de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS). LDL-C, colesterol lipoproteína de baixa densidade. *(De NJ Stone et al: J Am Coll Cardiol, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.)*

As diretrizes de 2013 focadas na terapia com estatinas refletem um conjunto de evidências rigorosas extenso, corroborando a efetividade dessa classe de medicamentos na redução de eventos cardiovasculares e em uma relação risco/benefício aceitável **(Fig. 291e.5)**. Além disso, como atualmente quase todas as estatinas estão disponíveis como genéricos, os custos caíram muito e já não impedem seu uso.

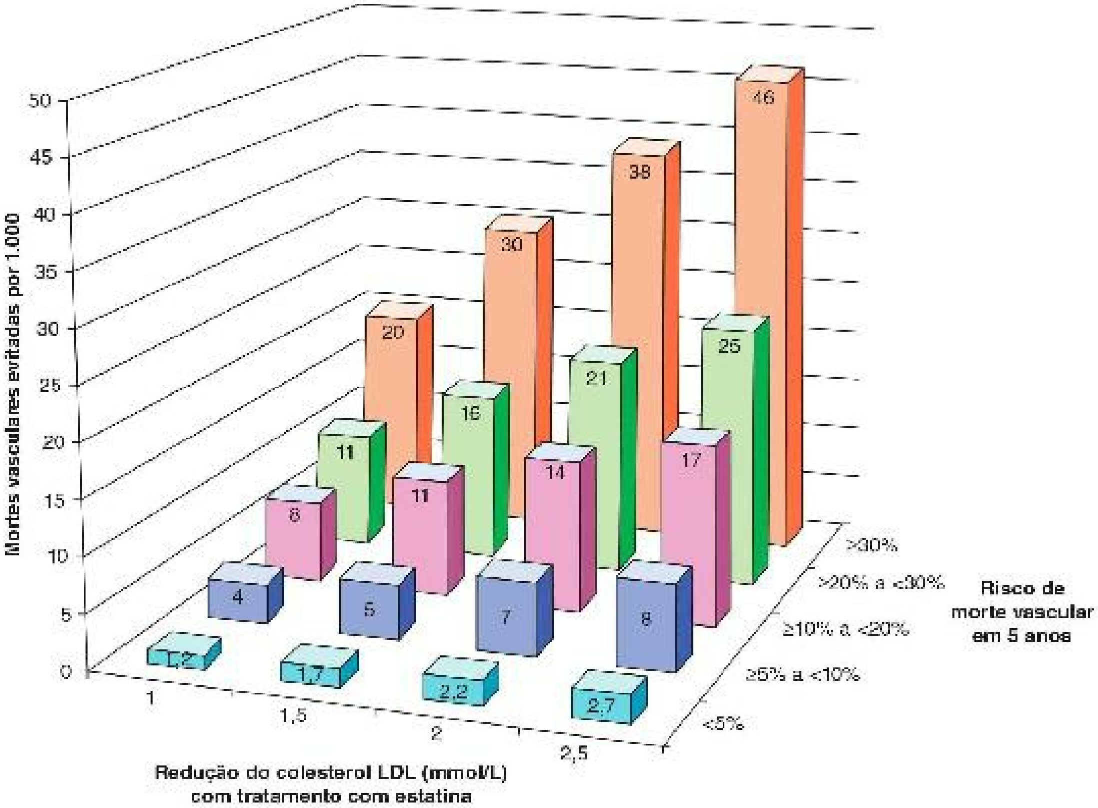

FIGURA 291e.5 Na metanálise Cholesterol Treatment Trialists Collaboration foram incluídos 27 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a terapia com estatina. Os autores encontraram redução profunda nos eventos vasculares maiores e nas mortes por causas vasculares (não mostrado) proporcionalmente ao grau de redução no colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) obtida com tratamento com estatina. Esse diagrama mostra os resultados desta metanálise para morte vascular. *(De Lancet 380:581, 2012.)*

A utilização clínica de estratégias farmacológicas efetivas para redução do LDL reduziu acentuadamente os eventos cardiovasculares, mas com uma carga considerável de risco residual mesmo em pacientes tratados com estatinas de alta intensidade. Assim, as pesquisas em curso estão avaliando outros caminhos para abordar a carga residual de doença cardiovascular a despeito do tratamento com estatinas. Os estudos genéticos de inibidores identificaram a pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9) como um fator regulador dos níveis de LDL associado a desfechos cardiovasculares. A interação do receptor de LDL com a PCSK9 acelera a degradação do receptor e, assim, permite maiores concentrações de LDL na circulação. Variantes genéticas que reduzem a atividade da PCSK9 parecem proteger contra eventos cardiovasculares. Anticorpos monoclonais que neutralizam a PCSK9 reduzem os níveis da LDL mesmo nos pacientes tratados com estatina e atualmente estão sendo investigados como uma nova terapêutica para redução do risco cardiovascular.

As terapias hipolipemiantes não parecem exercer seus efeitos benéficos sobre os eventos cardiovasculares por meio de “regressão” acentuada das estenoses. Os estudos realizados com monitoração angiográfica ou com imagem intravascular das terapias hipolipemiantes demonstraram ter havido redução, no máximo, modesta das estenoses das artérias coronárias durante o estudo, apesar de numerosas evidências de redução dos eventos. Esses resultados sugerem que o mecanismo benéfico da redução dos lipídeos por estatinas não requer redução substancial nas estenoses já estabelecidas. Assim, o benefício provavelmente resulte da “estabilização” das lesões ateroscleróticas sem que haja redução substancial da estenose. Tal estabilização das lesões ateroscleróticas e a consequente diminuição dos eventos coronarianos podem resultar da saída de lipídeos ou da influência positiva sobre aspectos da biologia da aterogênese discutidos anteriormente. Além disso, como as lesões volumosas tendem a projetar-se para fora, e não para o interior do lúmen vascular em razão do aumento complementar, a redução dessas placas pode ser não aparente na angiografia. O benefício consistente produzido pelas estatinas talvez dependa não apenas de seus efeitos salutares sobre o perfil lipídico, mas também de uma modulação direta da biologia da placa que independa da redução lipídica.

À medida que aumenta a prevalência de síndrome metabólica e de diabetes melito, muitos pacientes apresentam concentrações baixas de HDL (< 1,0 mmol/L [< 40 mg/dL]). A dosagem do colesterol HDL na linha de base indubitavelmente mantém correlação com o risco cardiovascular. Ainda assim, a utilidade das terapias que aumentam os níveis do colesterol HDL no sangue como intervenções efetivas para reduzir o número de eventos cardiovasculares foi questionada. Os níveis sanguíneos de HDL variam inversamente com os dos triglicerídeos e o papel independente de HDL e triglicerídeos como fatores de risco cardiovascular ainda não foi estabelecido. As diretrizes de 2013 não preconizam qualquer terapia específica para elevação do HDL. De fato, em diversos ensaios recentes não foi possível demonstrar que a elevação do colesterol HDL melhore os desfechos cardiovasculares, e estudos genéticos recentes colocaram em dúvida se os níveis baixos de HDL seriam um fator de risco causal para eventos ateroscleróticos. Perda de peso e atividade física podem aumentar o HDL, e essas medidas relacionadas com os hábitos de vida devem ser adotadas universalmente **(Quadro 291e.3)**. O ácido nicotínico, particularmente em combinação com estatinas, produz um forte aumento do HDL, mas os dados de ensaios clínicos não confirmaram a efetividade do ácido nicotínico para redução do risco cardiovascular. Os agonistas dos receptores nucleares fornecem outra via potencial para a elevação dos níveis de HDL. Contudo, os pacientes tratados com agonistas dos receptores do proliferador dos peroxissômicos α e γ (PPARα e γ) não demonstraram, consistentemente, melhora dos resultados cardiovasculares e pelo menos alguns agonistas do PPAR foram associados a agravamento dos desfechos cardiovasculares. Outros agentes em fase de desenvolvimento clínico elevam os níveis de HDL ao inibir a proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP). Dois desses agentes foram submetidos à avaliação clínica em larga escala e não lograram demonstrar eficácia para melhora dos desfechos cardiovasculares. Estudos clínicos atualmente em andamento irão avaliar a eficácia de dois outros inibidores da CETP que carecem de algumas das ações adversas não desejadas encontradas no primeiro agente testado.

QUADRO 291e.3 NUTRIÇÃO E ATIVIDADES FÍSICAS BENÉFICAS PARA A SAÚDE DO CORAÇÃO RECOMENDADAS NO CAPÍTULO SOBRE HÁBITOS DE VIDA DAS DIRETRIZES DE 2013 DO ACC/AHA PARA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A população adulta deve ser estimulada a ter comportamentos saudáveis para o coração, incluindo:

- Optar por dieta com ênfase na ingestão de vegetais, frutas e grãos integrais; incluir laticínios com baixo teor de gordura, aves, peixes, legumes, óleos vegetais não tropicais e nozes; e *reduzir* o consumo de sódio, açúcares, bebidas adoçadas com açúcar e carnes vermelhas.
  - Adaptar esse padrão de dieta às necessidades calóricas, preferências alimentares pessoais e culturais e à terapia nutricional para outros quadros clínicos (inclusive diabetes melito).
  - Obter esse padrão seguindo dietas como a DASH, a dieta da USDA ou a dieta da AHA.
- Praticar exercícios aeróbios de intensidade moderada durante 2 horas e 30 minutos por semana, ou 1 hora e 15 minutos (75 min) por semana de atividade física aeróbia intensa, ou uma combinação equivalente de atividade física aeróbia de intensidade moderada a alta. A atividade aeróbica deve ser praticada por períodos com no mínimo 10 minutos, preferencialmente distribuídos ao longo da semana.
- Obter e manter um peso saudável. Consultar o Obesity Expert Panel Report (Relatório do Painel de Especialistas sobre Obesidade) de 2013 para recomendações sobre como perder e manter peso.

Abreviações: ACC/AHA, American College of Cardiology e American Heart Association; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; USDA, U.S. Department of Agriculture.

Fonte: Adaptado de RH Eckel et al: 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.

O mecanismo por meio do qual a elevação nos níveis de LDL promovem a aterogênese talvez envolva modificação oxidativa. Ainda assim, ensaios clínicos rigorosos e bem controlados falharam em demonstrar que a terapia antioxidante com vitaminas melhora os desfechos das DAC. A respeito de fatores de risco não tradicionais, como homocisteína e infecção, os ensaios clínicos em larga escala utilizando vitaminas para redução da homocisteína ou antibióticos não reduziram os eventos cardiovasculares. Portanto, a base atual de evidências *não* sustenta o uso de vitaminas ou de antibióticos para reduzir o risco cardiovascular.

Hipertensão arterial (Ver Cap. 298.) Dados de estudos epidemiológicos corroboraram a relação entre hipertensão arterial e risco aterosclerótico. Evidências extensas de estudos clínicos estabeleceram que o tratamento farmacológico da hipertensão arterial seja capaz de reduzir o risco de AVE, insuficiência cardíaca e eventos de DAC.

Diabetes melito, resistência à insulina e síndrome metabólica (Ver também Cap. 417.) A maioria dos pacientes com diabetes melito morre de aterosclerose e de suas complicações. O envelhecimento e a alta frequência de obesidade são as causas subjacentes da atual epidemia de diabetes melito tipo 2. O perfil anormal das lipoproteínas associado à resistência à insulina, conhecido como *dislipidemia diabética*, é responsável por parte do elevado risco cardiovascular dos pacientes com diabetes tipo 2. Embora indivíduos diabéticos com frequência tenham níveis de colesterol LDL próximos da média, as partículas de LDL tendem a ser menores e mais densas e, portanto, mais aterogênicas. Outras características da dislipidemia diabética incluem níveis de HDL baixos e de triglicerídeos elevados. A hipertensão costuma acompanhar a obesidade, a resistência à insulina e a dislipidemia. Esse conjunto de fatores de risco comumente encontrado passou a ser denominado *síndrome metabólica* **(Cap. 422)**. Independentemente da questão legítima sobre se os componentes agrupados conferem mais risco do que cada um isoladamente, o conceito de síndrome metabólica pode ter utilidade clínica.

Os objetivos terapêuticos para intervenção nesses pacientes incluem a abordagem das causas subjacentes, como obesidade e atividade física deficiente, por meio da instituição das medidas relacionadas com o estilo de vida. A comprovação de que o controle estrito da glicemia reduziria o risco das complicações macrovasculares do diabetes melito mostrou-se muito mais difícil do que a de seus conhecidos efeitos benéficos sobre as complicações microvasculares, como retinopatia e doença renal. Com efeito, o controle "estrito" da glicemia pode aumentar os eventos adversos em pacientes com diabetes tipo 2, conferindo uma importância ainda maior ao controle agressivo de outros aspectos de risco nessa população de pacientes. A esse respeito, diversos ensaios clínicos demonstraram benefícios inequívocos obtidos com a terapia com estatina em pacientes diabéticos com todos os níveis de colesterol LDL (mas não naqueles com doença renal em estágio terminal ou insuficiência cardíaca avançada). Entre os agentes hipoglicêmicos orais, a metformina possui a melhor base de evidências para a redução de eventos cardiovasculares. Os novos agentes hipoglicemiantes orais testados em ensaios com força estatística suficiente, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), saxagliptina e alogliptina, não demonstraram benefícios cardiovasculares. De fato, a saxagliptina foi associada a um pequeno aumento de insuficiência cardíaca. A população diabética parece se beneficiar particularmente das estratégias anti-hipertensivas que bloqueiam a ação da angiotensina II. Assim, o esquema anti-hipertensivo para os pacientes com síndrome metabólica deve incluir, sempre que possível, os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina. Muitos desses indivíduos vão necessitar de mais de um agente anti-hipertensivo para alcançar a meta das diretrizes de 2013 para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes melito, que é manter pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg e pressão diastólica inferior a 90 mmHg.

Sexo masculino/estado pós-menopausa Décadas de estudos observacionais verificaram que os homens têm risco de doença arterial coronariana maior que as mulheres antes da menopausa. Entretanto, após a menopausa, o risco se acelera nas mulheres. Embora os estudos observacionais e experimentais tenham sugerido que a terapia de reposição de estrogênio reduza o risco coronariano, ensaios clínicos randomizados em larga escala não demonstraram benefício líquido da terapia com estrogênio, com ou sem progestinas associadas, nos desfechos de DAC. No estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), mulheres na fase da pós-menopausa sobreviventes de infarto agudo do miocárdio foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos tratados com estrogênio/progesterona ou placebo. Esse estudo não demonstrou redução na recorrência de eventos coronarianos no grupo tratado ativamente. Na verdade, no início dos cinco anos de duração do estudo, ocorreu tendência a aumento nos episódios vasculares nas mulheres tratadas. O acompanhamento ampliado dessa coorte não revelou qualquer benefício no grupo que recebeu tratamento ativo. O estudo The Women´s Health Initiative (WHI), utilizando um esquema semelhante de estrogênio mais progesterona, foi interrompido devido a um pequeno, mas significativo, risco de eventos cardiovasculares, AVE e câncer de mama. O grupo do estrogênio sem progestina da WHI (conduzido em mulheres sem útero) foi suspenso precocemente em razão de aumento nos acidentes vasculares encefálicos, tendo falhado em fornecer proteção para IM ou morte por DAC durante a observação por período de sete anos. O excesso de eventos cardiovasculares nesse estudo talvez tenha sido resultado de aumento no tromboembolismo **(Cap. 413)**. Os médicos devem trabalhar com as suas pacientes para obter informações que os auxiliem a ponderar o pequeno, mas evidente, risco de DAC da terapia com estrogênio ± progesterona *versus* os benefícios nos sintomas pós-menopausa e na osteoporose, levando em conta as preferências pessoais. Análises *post hoc* de estudos observacionais sugerem que a terapia com estrogênio em mulheres mais jovens ou próximas da menopausa, mais do que nas mulheres inscritas no WHI, pode conferir benefício cardiovascular. Assim, o momento em relação à menopausa ou a idade na qual a terapia com estrogênio é iniciada podem influenciar no equilíbrio risco/benefício.

A ineficácia da terapia com estrogênio na redução de risco cardiovascular enfatiza a necessidade de atenção redobrada aos fatores de risco sabidamente modificáveis nas mulheres. As metanálises confirmam a eficácia das estatinas para redução de episódios cardiovasculares em mulheres como prevenção primária, assim como naquelas que já tenham tido evento cardiovascular.

Coagulação desregulada ou fibrinólise A trombose é a causa final das complicações mais graves da aterosclerose. A tendência a formar trombos e/ou a provocar a lise de coágulos após sua formação influencia as manifestações da aterosclerose. A trombose provocada por ruptura de ateroma e posterior resolução podem promover o crescimento de placas. Certas características individuais podem influenciar a trombose ou a fibrinólise e têm recebido atenção como possíveis fatores de risco coronarianos. Por exemplo, os níveis de fibrinogênio correlacionam-se com o risco coronariano e fornecem informações acerca desse risco independentemente do lipidograma.

A estabilidade de um trombo arterial depende do equilíbrio entre os fatores fibrinolíticos, como a plasmina, e os inibidores do sistema fibrinolítico, como o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Os indivíduos com diabetes melito ou com síndrome metabólica apresentam níveis elevados de PAI-1 no plasma, o que provavelmente contribui para o risco aumentado de eventos trombóticos. A Lp(a) **(Cap. 421)** pode modular a fibrinólise, e os indivíduos com níveis elevados de LP(a) apresentaram risco aumentado de DAC.

O ácido acetilsalicílico reduz os eventos de DAC em vários contextos. No **Capítulo 293** discute-se a terapia com ácido acetilsalicílico na cardiopatia isquêmica estável; no **Capítulo 294** revisam-se as recomendações para terapia com ácido acetilsalicílico nas síndromes coronárias agudas; no **Capítulo 446** descreve-se o papel do ácido acetilsalicílico na prevenção do AVE isquêmico recorrente. Na prevenção primária, os dados das pesquisas mostram que o tratamento com doses baixas de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia a 325 mg em dias alternados) pode reduzir o risco do primeiro IM em homens. Embora o recente estudo Women’s Health Study (WHS) tenha mostrado que o ácido acetilsalicílico (100 mg em dias alternados) reduziu os AVEs em 17%, ele não evitou a ocorrência de IM nas mulheres. As diretrizes atuais da AHA recomendam o uso de dose baixa de ácido acetilsalicílico (75 a 160 mg/dia) para mulheres com risco cardiovascular alto (≥ 20% de risco em 10 anos), para homens com risco de DAC ≥ 10% em 10 anos e para todos os pacientes com doença cardiovascular estabelecida que não apresentem contraindicações.

Inflamação As evidências clínicas acumuladas demonstram que os marcadores da inflamação mantêm correlação com risco coronariano. Por exemplo, níveis plasmáticos de proteína C-reativa, medidos por PCR-as, predizem o risco de IM prospectivamente. Os níveis da proteína C-reativa também estão correlacionados com o prognóstico dos pacientes com síndromes coronarianas agudas. Ao contrário de diversos outros novos fatores de risco, a proteína C-reativa adiciona informações preditivas às obtidas a partir dos fatores de risco estabelecidos, como aquelas incluídas no escore de Framingham **(Fig. 291e.6)**. Estudos de randomização mendeliana não sustentaram um papel etiológico para a proteína C-reativa na doença cardiovascular. Por conseguinte, a proteína C-reativa atua como biomarcador validado de risco, mas provavelmente não como fator contribuinte direto para a patogênese.

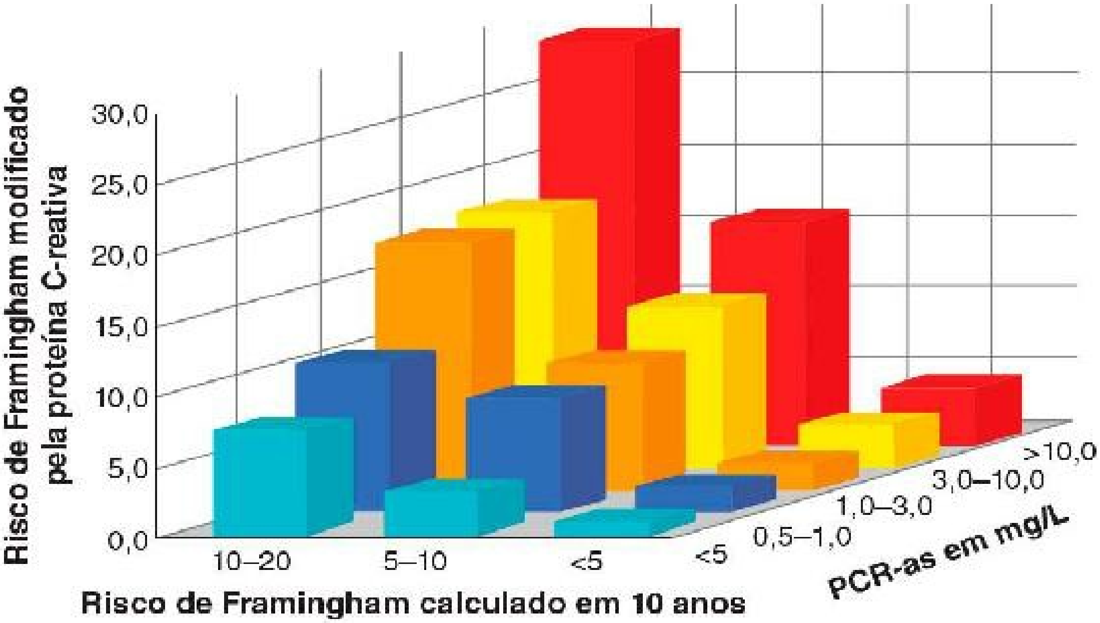

FIGURA 291e.6 O nível de proteína C-reativa contribui para o valor preditivo do escore de Framingham. PCR-as, proteína C-reativa de alta sensibilidade. *(Adaptada de PM Ridker et al: Circulation 109:2818, 2004.)*

As elevações nos reagentes de fase aguda, como o fibrinogênio e a proteína C-reativa, refletem a sobrecarga inflamatória global, e não apenas focos vasculares de inflamação. O tecido adiposo visceral libera citocinas pró-inflamatórias, as quais estimulam a produção de proteína C-reativa e podem representar um estímulo extravascular importante para a elevação dos marcadores inflamatórios em indivíduos obesos e com sobrepeso. De fato, os níveis de proteína C-reativa aumentam com o índice de massa corporal (IMC), ou o acúmulo de gordura visceral avaliado com exames de imagem, e a diminuição no peso reduz os níveis de proteína C-reativa. Os agentes infecciosos também podem fornecer estímulos inflamatórios relacionados com risco cardiovascular.

A terapia com estatina provavelmente reduz os eventos cardiovasculares, em parte alterando aspectos inflamatórios da patogênese da aterosclerose. Por exemplo, nos ensaios clínicos conduzidos em populações de prevenção primária (JUPITER) e secundária (PROVE-IT/TIMI-22), a análise pré-especificada mostrou que os que atingiram níveis mais baixos de LDL e proteína C-reativa tiveram resultados clínicos mais satisfatórios do que aqueles que só obtiveram nível mais baixo do marcador inflamatório ou da lipoproteína aterogênica (Fig. 291e.7). O efeito anti-inflamatório das estatinas parece independente da redução de LDL, pois essas duas variáveis correlacionaram-se de maneira muito precária em indivíduos isolados em múltiplos experimentos clínicos.

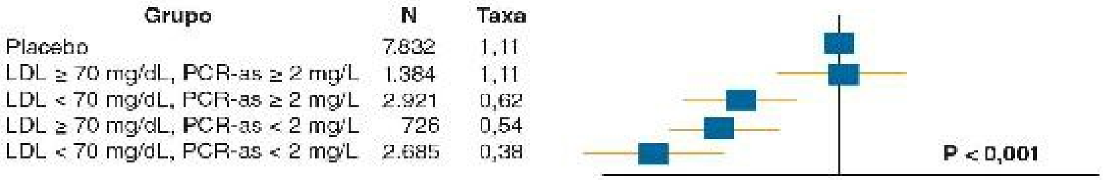

FIGURA 291e.7 Evidências, com base no estudo JUPITER, de que tanto a redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) quanto as ações anti-inflamatórias contribuem para o benefício da terapia com estatinas na prevenção primária. Ver texto para explicação. PCR-as, proteína C-reativa de alta sensibilidade. *(Adaptada de PM Ridker et al: Lancet 373: 1175, 2009.)*

Modificação no estilo de vida A prevenção da aterosclerose constitui um desafio de longo prazo para todos os profissionais de saúde e às políticas de saúde pública. Tanto os profissionais individualmente quanto as organizações encarregadas de garantir a saúde pública devem se esforçar para auxiliar os pacientes a otimizarem seus perfis de fatores de risco muito antes de a doença aterosclerótica se manifestar. O acúmulo atual de risco cardiovascular na juventude e em determinadas populações minoritárias representa uma preocupação particularmente incômoda na perspectiva da saúde pública.

As Diretrizes para Estilo de Vida para Redução do Risco Cardiovascular de 2013 da ACC/AHA 2013 estão baseadas em revisões rigorosas das evidências. Poucas intervenções nos hábitos de vida foram submetidas a avaliações rigorosas em ensaios clínicos. Portanto, essas diretrizes refletem uma análise judiciosa de estudos observacionais cuidadosamente selecionados e de estudos de intervenção que tenham sido baseados principalmente em biomarcadores ou em desfechos substitutos, e não em desfechos cardiovasculares "duros". O **Quadro 291e.3** resume as recomendações da ACC/AHA sobre estilo de vida.

O plano terapêutico de todos os pacientes atendidos por clínicos gerais deve incluir medidas para avaliar e minimizar seu risco cardiovascular. Os médicos devem orientar seus pacientes acerca dos riscos do tabagismo e aconselhá-los sobre as medidas e os recursos necessários ao abandono desse hábito. De forma semelhante, devem aconselhar seus pacientes a seguir uma dieta alimentar e a realizar atividades físicas que os auxiliem a manter seu peso na faixa ideal. Tanto as afirmações dos National Institutes of Health (NIH) quanto da AHA recomendam pelo menos 30 minutos diários de atividade física moderada a intensa. A obesidade, sobretudo o padrão masculino de acúmulo centrípeto ou visceral de gordura, pode contribuir para os elementos da "síndrome metabólica". Os médicos devem incentivar seus pacientes a se responsabilizarem pessoalmente pelos comportamentos relacionados com a modificação dos seus fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica prematura. A conscientização e a orientação do paciente podem eliminar a necessidade de medidas farmacológicas que visam reduzir o risco coronariano.

Questões na avaliação do risco O número crescente de marcadores do risco coronariano representa um desafio para o clínico. Os marcadores dosados no sangue periférico incluem as frações de LDL, as concentrações de homocisteína, Lp(a), fibrinogênio, proteína C-reativa e PAI-1, mieloperoxidase e fosfolipase A_2 associada à lipoproteína, além de avaliação com exames de imagem de aterosclerose subclínica, entre muitos outros. Em geral, tais exames especializados agregam pouco às informações disponíveis a partir de uma anamnese e um exame físico minuciosos, combinados com a medição das lipoproteínas plasmáticas e da glicemia de jejum. A dosagem da PCR-as pode se mostrar uma exceção, tendo em vista sua robustez na predição do risco, facilidade de dosagens reproduzíveis e padronizadas, relativa estabilidade nos indivíduos ao longo do tempo, capacidade de agregar informação ao risco associado às medições padronizadas, como os componentes do escore de risco de Framington, e, mais importante, a demonstração em ensaios de larga escala (JUPITER) que a terapia por ela determinada pode reduzir os eventos cardiovasculares nos pacientes considerados inelegíveis de acordo com os critérios tradicionais de avaliação de risco. A obtenção de informações sobre história familiar de aterosclerose prematura (um indicador de suscetibilidade genética obtido de forma simples), juntamente com o marcador de inflamação PCR-as, possibilita a reclassificação correta do risco nos indivíduos, em particular aqueles cujos escores de Framingham os colocam em risco intermediário.

Os dados disponíveis não sustentam o uso de exames de imagem para rastreamento de doença subclínica (p. ex., medição da espessura da íntima/média da carótida, calcificação das artérias coronárias e uso de angiotomografia computadorizada das coronárias). O uso inapropriado dessas modalidades de imagem pode induzir alarme excessivo em indivíduos assintomáticos e levar à realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos de valor não comprovado em casos de aterosclerose assintomática ou de achados incidentais. A aplicação generalizada dessas modalidades de rastreamento deve aguardar provas de que terapias-alvo com base na sua aplicação produzam benefícios clínicos.

As Diretrizes de 2013 para Avaliação do Risco Cardiovascular da ACC/AHA recomendam o uso dos novos marcadores de risco caso haja incerteza após ter sido avaliado quantitativamente o risco usando o calculador de coorte combinada. As diretrizes afirmam que história familiar, PCR-as, escore do cálcio na artéria coronária (CAC) ou índice tornozelo-braquial (ITB) podem, então, ser considerados para informar as decisões de tratamento. As diretrizes desestimulam a medição rotineira da espessura íntima-média da carótida (CIMT) para avaliação do risco de primeiro evento de DCVAS na prática clínica. As diretrizes consideraram incerta no momento a contribuição para avaliação do risco de primeiro evento de DCVAS do uso de apolipoproteína B (ApoB), doença renal crônica, albuminúria ou aptidão cardiorrespiratória.

O progresso na genética humana representa uma grande esperança de previsão de risco e de individualização da terapia cardiovascular. Muitos relatos iniciais identificaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em genes candidatos como preditores de risco cardiovascular. A validação desses marcadores genéticos de risco e a responsividade a fármacos em múltiplas populações têm frequentemente se mostrado decepcionantes. A era dos GWAS levou à descoberta de sítios de variação genética que indicam de forma reprodutível elevação do risco cardiovascular (p. ex., cromossomo 9p21). O advento de tecnologia que permita sequenciamento rápido e com custo relativamente baixo do exoma ou de todo o genoma é promissora para a identificação de novos alvos terapêuticos, predição aguçada do risco e aplicação de medidas preventivas ou terapêuticas de forma mais individualizada. Apesar de extremamente promissores, os escores genéticos para predição do risco ainda não demonstraram, de forma consistente, superioridade sobre os algoritmos utilizando as ferramentas tradicionais.

O DESAFIO DA IMPLEMENTAÇÃO: MUDANDO O COMPORTAMENTO DE MÉDICOS E PACIENTES

Apesar do declínio nas taxas de morte por doença arterial coronariana ajustadas para a idade, a taxa de mortalidade cardiovascular mundial está aumentando em razão do envelhecimento da população e da redução das doenças contagiosas e do aumento na prevalência dos fatores de risco nos países em desenvolvimento. Ainda há enormes desafios para a tradução da base das evidências atuais na prática. Os médicos necessitam saber como ajudar os indivíduos a adotar um estilo de vida saudável de uma maneira culturalmente apropriada e empregar seus recursos farmacológicos cada vez mais potentes de forma mais econômica e efetiva. Os obstáculos à implementação dos dados baseados em evidências na prevenção e no tratamento da aterosclerose incluem fatores econômicos, educacionais, conhecimento dos médicos e adesão dos pacientes aos esquemas recomendados. Os objetivos futuros no tratamento da aterosclerose devem incluir implementação mais disseminada das diretrizes baseadas em evidências atuais acerca do controle dos fatores de risco e, quando necessário, da utilização de fármacos.

292e

Atlas de aterosclerose

Peter Libby

O conhecimento acerca da biologia da aterosclerose humana e dos fatores de risco para a doença aumentou consideravelmente. A aplicação da biologia vascular na aterosclerose humana revelou diversas novas perspectivas sobre os mecanismos que promovem os eventos clínicos. A série de apresentações de vídeos animados aqui exposta ilustra algumas das informações em evolução acerca de fatores de risco para aterosclerose e fisiopatologia dos eventos clínicos.

A importância da pressão sanguínea como fator de risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares há muito foi reconhecida. Informações clínicas mais recentes ressaltaram a importância da pressão de pulso, diferença entre a pressão sistólica e a pressão arterial diastólica mínima, como indicador prognóstico de risco cardiovascular. O vídeo sobre pressão de pulso explica a fisiopatologia dessa variável clínica facilmente medida.

Os médicos acumularam muitas informações a respeito do papel do colesterol na predição da aterosclerose e de suas complicações, mas o conhecimento acerca do mecanismo que liga a hipercolesterolemia aos eventos cardiovasculares está distante dos achados epidemiológicos e observacionais. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é um exemplo de fator de risco cardiovascular bem conhecido. Várias das animações incluídas na série evidenciam o papel da LDL modificada como um desencadeador da inflamação e outros aspectos da biopatologia das placas arteriais que levam ao seu agravamento e aos eventos clínicos. Os médicos possuem ferramentas úteis para modular a LDL, mas outros aspectos da dislipidemia estão surgindo e representam um desafio crescente para o profissional. Em particular, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis elevados de triglicerídeos caracterizam a constelação de eventos conhecidos por alguns como “síndrome metabólica”. Neste momento de crescente obesidade em todo o mundo, essas características do perfil da lipoproteína requerem enfoque renovado. Várias das animações dessa coleção discutem o conceito de síndrome metabólica e o papel dos componentes do perfil lipídico, além do colesterol LDL, na aterogênese.

A abordagem tradicional para a aterosclerose concentra-se na estenose arterial como causa de isquemia e eventos cardiovasculares. Atualmente, existem modalidades disponíveis de revascularização eficientes para abordar as estenoses com limitação do fluxo, mas as placas ateroscleróticas que não causam estenoses também podem precipitar eventos clínicos, como angina instável e infarto agudo do miocárdio. Portanto, faz-se necessário agregar à visão tradicionalmente focalizada sobre a estenose uma apreciação mais ampla sobre a fisiopatologia da aterosclerose subjacente a diversas síndromes coronarianas agudas. A animação que trata da formação e da evolução para complicação da placa aterosclerótica explica alguns desses conceitos emergentes sobre a ativação da placa e a forma como se aplicam ao desencadeamento das complicações trombóticas da aterosclerose.

AGRADECIMENTOS

De Peter Libby, MD: Changes and Challenges in Cardiovascular Protection: A Special CME Activity for Physicians. Created under an unrestricted educational grant from Merck & Co., Inc. Copyright © 2002, Cardinal Health; usada com autorização.

Vídeo 292e.1 Pressão de pulso. Evidências robustas sugerem que a pressão de pulso funciona como fator de risco importante para eventos cardiovasculares futuros. Esse vídeo explica a origem do conceito de pressão de pulso e parte da fisiopatologia que determina esse parâmetro. *(Com autorização da Academy for Health Care Education.)*

Vídeo 292e.2 Instabilidade da placa e eventos agudos. A maior parte das tromboses coronarianas resulta de rompimento físico da placa aterosclerótica. Essa animação explica alguns dos conceitos atuais da fisiopatologia do rompimento da placa aterosclerótica e como tal rompimento desencadeia a trombose arterial.

Vídeo 292e.3 Controle da lipoproteína. Com o perfil lipídico obtêm-se informações importantes a respeito do risco cardiovascular e dos efeitos dos tratamentos; a compreensão sobre o metabolismo lipoproteico permite deduções sobre a fisiopatologia da doença arterial. Essa animação apresenta os fundamentos do metabolismo de lipoproteínas que são importantes na medicina clínica.

Vídeo 292e.4 Formação e complicação das placas ateroscleróticas e síndrome coronariana aguda. Os médicos atualmente consideram a formação de placas ateroscleróticas como um processo dinâmico envolvendo intercâmbio entre células da parede arterial, células inflamatórias recrutadas pelo sangue e fatores de risco como as lipoproteínas. Essa animação revisa o pensamento atual sobre como os fatores de risco alteram a biologia da parede arterial e podem desencadear o início e a progressão da aterosclerose. Nessa apresentação também se discute a importância da inflamação nesses processos e retrata o papel da inflamação no rompimento da placa e na trombose. Por fim, ilustra o conceito de estabilização das placas ateroscleróticas por meio de intervenções como redução de lipídeo.

Vídeo 292e.5 Aterogênese. Esse vídeo mostra alguns dos conceitos atuais acerca dos mecanismos de aterogênese.

Vídeo 292e.6 Síndrome metabólica, diabetes e aterogênese. Diversos fatores de risco cardiovasculares importantes tendem a se reunir em um padrão descrito por alguns como “síndrome metabólica”. Embora haja controvérsia se o risco cardiovascular causado por tais fatores seria aditivo ou sinérgico, sua importância clínica é crescente. Essa animação discute alguns dos desequilíbrios metabólicos constituem a “síndrome metabólica”.

293

Cardiopatia isquêmica

Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

A *cardiopatia isquêmica* (CI) é um distúrbio no qual existe um suprimento inadequado de sangue e oxigênio para o miocárdio; ocorre sempre que há um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio para o miocárdio. A causa mais comum da isquemia miocárdica é a doença aterosclerótica de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas, suficiente para causar uma redução regional do fluxo sanguíneo miocárdico e perfusão inadequada deste miocárdio suprido pela artéria coronária envolvida. O **Capítulo 291e** trata do desenvolvimento e tratamento da aterosclerose. Este capítulo foca nas manifestações crônicas e no tratamento da CI. Os capítulos subsequentes abordam as fases agudas da CI.

EPIDEMIOLOGIA E TENDÊNCIAS GLOBAIS

A CI causa mais mortes e incapacidade, acarretando maiores custos econômicos, do que qualquer outra enfermidade nos países desenvolvidos. É a doença grave, crônica e ameaçadora à vida mais comum nos Estados Unidos (EUA), onde 13 milhões de pessoas têm CI, mais de 6 milhões possuem angina de peito e mais de 7 milhões sofreram infarto do miocárdio. Fatores genéticos, alimentação rica em energia e gordura, tabagismo e estilo de vida sedentário estão associados ao surgimento da CI (**Cap. 291e**). Nos EUA e na Europa Ocidental, a incidência da CI vem aumentando nas populações de baixa renda, embora a prevenção primária tenha adiado o início da doença para uma faixa etária maior em todos os grupos socioeconômicos. Apesar dessas estatísticas alarmantes, é importante observar que os dados epidemiológicos mostram um declínio na taxa de mortalidade devido à CI, sendo que a metade é atribuída ao tratamento e a outra metade à prevenção por modificação de fatores de risco.

Obesidade, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 estão aumentando em frequência e são fatores de risco importantes para a CI. Essas tendências estão ocorrendo no contexto geral do crescimento populacional e como resultado do aumento da idade média da população mundial. Com a urbanização dos países com economia emergente e o aumento da classe média, estão sendo adotados elementos da dieta ocidental hipercalórica. Como resultado, a prevalência de fatores de risco para CI e a prevalência da própria CI estão aumentando com rapidez, de modo que, nas análises do perigo global da doença, há uma mudança das doenças transmissíveis para as não transmissíveis. Os subgrupos populacionais que parecem particularmente acometidos são homens nos países do sul asiático, em especial a Índia e o Oriente Médio. Em virtude da previsão de grandes aumentos na CI em todo o mundo, é provável que a CI se torne a causa mais comum de morte no mundo todo em 2020.

FISIOPATOLOGIA

O conceito de oferta e demanda miocárdica é essencial à compreensão sobre a fisiopatologia da isquemia miocárdica. Em condições normais, para qualquer nível de demanda de oxigênio, o miocárdio irá controlar o suprimento de sangue rico em oxigênio para evitar a perfusão inadequada dos miócitos e subsequente desenvolvimento de isquemia e infarto. Os principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio (MVO_2) são a frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e tensão da parede miocárdica (estresse). Um suprimento adequado de oxigênio para o miocárdio requer um nível satisfatório de capacidade carreadora de oxigênio do sangue (determinada por nível de oxigênio inspirado, função pulmonar e concentração e função da hemoglobina) e um nível adequado de fluxo sanguíneo coronariano. O sangue flui pelas artérias coronárias de maneira fásica, ocorrendo a maior parte do fluxo durante a diástole. Cerca de 75% da resistência do fluxo coronariano ocorre por meio de três grupos de artérias: (1) grandes artérias epicárdicas (resistência 1 = R_1), (2) vasos pré-arteriolares (R_2) e (3) vasos capilares arteriolares e intramiocárdicos (R_3). Na ausência de obstruções ateroscleróticas significativas que limitem o fluxo sanguíneo, R_1 é nulo; o principal determinante de resistência coronária é encontrado em R_2 e R_3.

A circulação coronariana normal é determinada e controlada pelas demandas de oxigênio do coração. Essas demandas são atendidas pela capacidade que os vasos sanguíneos coronarianos possuem de variar significativamente sua resistência (e, portanto, o fluxo sanguíneo), enquanto o miocárdio extrai uma porcentagem relativamente alta e fixa de oxigênio. Normalmente, os vasos intramiocárdicos de resistência demonstram uma grande capacidade de dilatação (redução de R_2 e R_3). Por exemplo, as necessidades variáveis de oxigênio do coração durante um exercício ou estresse emocional afetam a resistência vascular coronariana e, dessa forma, regulam a oferta de oxigênio e substratos ao miocárdio (*regulação metabólica*). Os vasos de resistência coronarianos também se adaptam às alterações fisiológicas da pressão arterial (PA) para manter o fluxo sanguíneo coronariano em níveis apropriados às necessidades miocárdicas (*autorregulação*).

Ao reduzir o diâmetro interno das artérias coronárias, a aterosclerose limita o aumento necessário da perfusão quando a demanda de sangue for aumentada, como ocorre durante um esforço físico ou estresse emocional. Quando a redução do lúmen vascular é intensa, a perfusão miocárdica no estado basal se reduz. O fluxo sanguíneo coronariano também pode ser reduzido por espasmos (ver Angina de Prinzmetal no **Cap. 294**), trombos arteriais e, raramente, êmbolos coronarianos, bem como estreitamento dos óstios coronários devido à aortite. As anormalidades congênitas, como a origem da artéria coronária descendente anterior esquerda da artéria pulmonar, podem causar isquemia e infarto do miocárdio em lactentes, mas essa etiologia é muito rara nos adultos.

A isquemia miocárdica também poderá ocorrer se as demandas de oxigênio do miocárdio forem significativamente aumentadas e, particularmente, quando houver limitação do fluxo sanguíneo coronariano, como na hipertrofia ventricular esquerda grave decorrente de estenose aórtica. Essa última situação pode provocar angina indistinguível da causada pela aterosclerose coronariana, em grande parte provocada por isquemia subendocárdica **(Cap. 283)**. A redução da capacidade sanguínea de transporte de oxigênio, como ocorre na anemia profunda ou na presença de carboxiemoglobina, raramente pode causar isquemia miocárdica por si só, mas pode contribuir para reduzir o limiar isquêmico dos pacientes com obstrução coronariana moderada.

Não raro, coexistem duas ou mais causas de isquemia em um paciente, como aumento da demanda de oxigênio devido à hipertrofia ventricular esquerda secundária à hipertensão arterial e redução da oferta de oxigênio causada pela aterosclerose coronariana e anemia. A constrição anormal ou falha da dilatação normal dos vasos de resistência coronarianos também podem causar isquemia. Quando causa angina, esse distúrbio é chamado de *angina microvascular.*

ATEROSCLEROSE CORONARIANA

As artérias coronárias epicárdicas são o principal local afetado pela doença aterosclerótica. Os principais fatores de risco para aterosclerose (níveis plasmáticos altos das lipoproteínas de baixa densidade [LDL] e baixos das lipoproteínas de alta densidade [HDL], tabagismo, hipertensão e diabetes melito **[Cap. 291e]**) alteram as funções normais do endotélio vascular, as quais consistem em controle local do tônus vascular, manutenção da superfície antitrombótica, bem como controle de aderência e diapedese das células inflamatórias. A perda das referidas defesas acarreta vasoconstrição inadequada, formação de trombos intraluminais e interações anormais entre células sanguíneas, especialmente monócitos e plaquetas, e ativação do endotélio vascular. Alterações funcionais no meio vascular acabam por resultar em acúmulo de lipídeos sob a íntima, células musculares lisas, fibroblastos e matriz intercelular que definem a placa aterosclerótica. Em vez de visualizar a aterosclerose estritamente como um problema vascular, é útil considerá-la no contexto de alterações na natureza do sangue circulante (hiperglicemia; concentrações aumentadas de colesterol LDL, fator tecidual, fibrinogênio, fator de von Willebrand, fator VII de coagulação e micropartículas plaquetárias). A combinação de um "vaso vulnerável" em um paciente com "sangue vulnerável" promove um estado de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. Isso é especialmente verdadeiro em pacientes com diabetes melito.

A aterosclerose se desenvolve em frequências irregulares em diferentes segmentos da árvore coronária epicárdica e eventualmente pode levar a reduções segmentares na área transversal, a saber, formação de placa. Há também uma predileção das placas ateroscleróticas por se desenvolverem em locais de maior turbulência do fluxo coronariano, como nas bifurcações dos ramos nas artérias epicárdicas. Se uma estenose reduz o diâmetro de uma artéria epicárdica em 50%, ocorre limitação da capacidade de aumentar o fluxo para atender à maior demanda do miocárdio. Quando o diâmetro for reduzido em cerca de 80%, o fluxo sanguíneo em repouso pode ser reduzido e mesmo discretas reduções adicionais do vaso estenótico poderão diminuir drasticamente a irrigação coronariana, causando isquemia miocárdica em repouso ou com mínimo estresse.

O estreitamento aterosclerótico segmentar das artérias coronárias epicárdicas é causado mais comumente pela formação de placas, sujeitas à ruptura ou erosão da capa que separa a placa da corrente sanguínea. Com a exposição do conteúdo da placa ao sangue, dois processos inter-relacionados são ativados: (1) as plaquetas são ativadas e agregam-se e (2) a cascata de coagulação é ativada, levando a depósito de filamentos de fibrina. Um trombo composto de plaquetas agrega-se e os filamentos de fibrina aprisionam eritrócitos e podem reduzir o fluxo sanguíneo coronariano, levando a manifestações clínicas de isquemia miocárdica.

A localização da obstrução influencia a extensão do miocárdio em risco de isquemia e determina a gravidade das manifestações clínicas. Assim, as obstruções críticas de vasos como o tronco da coronária esquerda e descendente anterior esquerda são particularmente perigosas. O estreitamento coronariano crônico grave e a isquemia miocárdica com frequência são acompanhados pelo desenvolvimento de vasos colaterais, em especial quando as estenoses evoluem de forma gradual. Quando estiverem bem desenvolvidos, esses vasos poderão fornecer sangue suficiente para manter a viabilidade do miocárdio em repouso, mas não durante os episódios de demanda exacerbada.

Com a progressiva piora da estenose em uma artéria epicárdica proximal, os vasos de resistência distais (quando apresentarem função normal) irão dilatar-se para reduzir a resistência vascular e manter a irrigação sanguínea coronariana. Um gradiente de pressão forma-se ao longo da estenose proximal e a pressão nos segmentos pós-estenóticos diminui. Quando os vasos de resistência estiverem dilatados ao máximo, o fluxo sanguíneo miocárdico irá se tornar dependente da pressão na artéria coronária distal à obstrução. Nessas circunstâncias, a isquemia evidenciada clinicamente por angina ou desvio do segmento ST no eletrocardiograma pode ser desencadeada por aumentos da demanda miocárdica de oxigênio, produzidos por atividade física, estresse emocional e/ou taquicardia. Mudanças do calibre da artéria coronária estenótica, devido a respostas vasomotoras fisiológicas, perda de controle endotelial sobre a vasodilatação (como ocorre na aterosclerose), espasmo patológico (angina de Prinzmetal) ou pequenos agregados plaquetários, também podem provocar o equilíbrio instável entre oferta e demanda de oxigênio e, assim, desencadear isquemia miocárdica.

EFEITOS DA ISQUEMIA

Durante os episódios da perfusão inadequada causada pela aterosclerose coronariana, a oferta de oxigênio nos tecidos miocárdicos diminui, podendo causar distúrbios transitórios nas funções mecânicas, bioquímicas e elétricas do miocárdio (Fig. 293.1). A aterosclerose coronariana é um processo focal que geralmente causa isquemia não uniforme. Durante a isquemia, os distúrbios regionais da contratilidade ventricular causam hipocinesia segmentar, acinesia ou, nos casos graves, abaulamento (discinesia), que pode reduzir a função da bomba do coração.

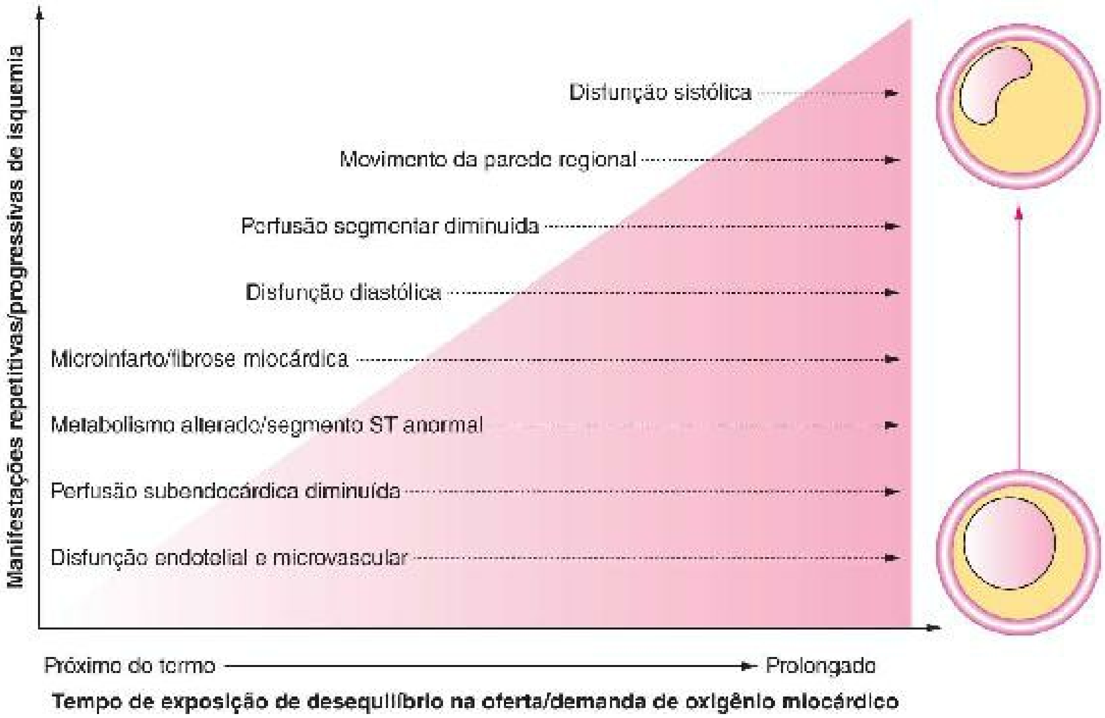
Manifestações repetitivas/progressivas de isquemia
Disfunção sistólica
Movimento da parede regional
Perfusão segmentar diminuída
Disfunção diastólica
Microinfarto/fibrose miocárdica
Metabolismo alterado/segmento ST anormal
Perfusão subendocárdica diminuída
Disfunção endotelial e microvascular
Próximo do termo
Prolongado
Tempo de exposição de desequilíbrio na oferta/demanda de oxigênio miocárdico

FIGURA 293.1 Cascata dos mecanismos e manifestações da isquemia. *(Modificada de LJ Shaw et al: J Am Coll Cardiol 54:1561, 2009. Figura original ilustrada por Rob Flewell.)*

O súbito desenvolvimento de isquemia grave, como ocorre após a obstrução total ou subtotal das coronárias, está associado à falha quase instantânea do relaxamento e da contração musculares normais. A precária perfusão dos tecidos subendocárdicos causa isquemia mais grave nessa parte da parede miocárdica (comparada com a região subepicárdica). A isquemia de grandes áreas do ventrículo provoca insuficiência ventricular esquerda transitória e, se os músculos papilares forem afetados, pode ocorrer insuficiência mitral. Quando a isquemia é transitória, pode estar associada à angina de peito; se for prolongada, poderá causar necrose e fibrose miocárdicas com ou sem o quadro clínico de infarto agudo do miocárdio **(Cap. 295)**.

Uma grande variedade de anormalidades do metabolismo, da função e da estrutura celulares ocasiona essas alterações mecânicas durante a isquemia. O miocárdio normal metaboliza ácidos graxos e glicose, formando dióxido de carbono e água. Com a privação grave de oxigênio, os ácidos graxos não podem ser oxidados e a glicose é convertida em lactato; o pH intracelular diminui, assim como as reservas miocárdicas de fosfatos de alta energia, isto é, trifosfato de adenosina (ATP) creatinofosfato. A disfunção da membrana celular possibilita o extravasamento do potássio e a captação do sódio pelos miócitos, assim como um aumento do cálcio intracelular. A intensidade e duração do desequilíbrio entre a oferta e a demanda miocárdicas de oxigênio determinam se o dano será reversível (< 20 min de oclusão total na ausência de vasos colaterais) ou permanente com necrose miocárdica subsequente (> 20 min).

A isquemia também causa alterações características no eletrocardiograma (ECG), como anormalidades de repolarização evidenciados por inversão das ondas T e, quando mais grave, alterações dos segmentos ST **(Cap. 268)**. Em geral, a inversão da onda T provavelmente reflete isquemia não transmural, intramiocárdica; o infradesnivelamento transitório dos segmentos ST indica isquemia subendocárdica localizada, e a sua elevação é causada por isquemia transmural mais grave. Outra importante consequência da isquemia miocárdica é instabilidade elétrica, que pode causar extrassístoles ventriculares isoladas ou mesmo taquicardia ou fibrilação ventricular **(Cap. 277)**. A maioria dos pacientes que morrem subitamente de CI resulta de taquiarritmias ventriculares induzidas pela isquemia **(Cap. 327)**.

CARDIOPATIA ISQUÊMICA SINTOMÁTICA *VERSUS* ASSINTOMÁTICA

Embora a prevalência esteja diminuindo, estudos de necropsia realizados nas vítimas de acidentes e em militares mortos em combate nos países ocidentais demonstraram que a aterosclerose coronariana pode começar antes dos 20 anos de idade e é prevalente mesmo em adultos que não tinham sintomas durante a vida. Nos indivíduos assintomáticos, a prova de esforço pode mostrar evidências de isquemia miocárdica assintomática, ou seja, alterações eletrocardiográficas induzidas pelo esforço que não se acompanham de angina de peito; nesses casos, a angiocoronariografia pode demonstrar placas na artéria coronária e obstruções previamente não reconhecidas **(Cap. 272)**. As necropsias dos pacientes com esse tipo de obstrução, embora sem história de manifestações clínicas de isquemia miocárdica, com frequência mostram cicatrizes macroscópicas secundárias ao infarto miocárdico em regiões irrigadas pelas artérias coronárias afetadas, com ou sem circulação colateral. Com base em estudos populacionais, cerca de 25% dos pacientes que sobrevivem a um infarto do miocárdio podem não buscar auxílio médico, e esses indivíduos têm o mesmo prognóstico adverso que os pacientes que se apresentam com o quadro clínico clássico de infarto agudo do miocárdio **(Cap. 295)**. A morte súbita pode ser inesperada e é uma manifestação comum de CI **(Cap. 327)**.

Os pacientes com CI também podem apresentar-se com cardiomegalia e insuficiência cardíaca secundária à lesão isquêmica do miocárdio ventricular esquerdo, podendo não apresentar sintomas antes do aparecimento da insuficiência cardíaca, condição conhecida como *miocardiopatia isquêmica*. Por outro lado, diferenciando-se da fase assintomática da CI, a fase sintomática caracteriza-se por desconforto torácico devido à angina de peito ou infarto agudo do miocárdio **(Cap. 295)**. Depois de entrar na fase sintomática, o paciente pode apresentar evolução estável ou progressiva, voltar ao estágio assintomático ou morrer subitamente.

ANGINA DE PEITO ESTÁVEL

Essa síndrome clínica episódica é decorrente de isquemia miocárdica transitória. Várias doenças que causam a isquemia miocárdica, bem como numerosas formas de desconforto com as quais a isquemia pode ser confundida, são analisadas no **Capítulo 19**. Os homens constituem aproximadamente 70% dos pacientes com angina de peito, porcentagem que aumenta ainda mais na faixa etária abaixo dos 50 anos de idade. É importante observar, contudo, que a angina de peito nas mulheres costuma ser de apresentação atípica (ver adiante).

ANAMNESE

O paciente típico com angina é um homem com idade superior a 50 anos ou mulher com mais de 60 anos que se queixa de episódios de desconforto torácico, geralmente descrito como sensação de peso, pressão, constrição, sufocação ou asfixia e apenas raramente dor franca. Quando se pede ao paciente que localize a sensação, ele geralmente coloca a mão sobre o esterno, algumas vezes com o punho cerrado, para indicar o desconforto central subesternal constritivo (sinal de Levine). Em geral, a angina tem padrão crescente-decrescente, dura 2 a 5 minutos e pode irradiar-se para um dos ombros, bem como para os dois braços (principalmente para as faces ulnares do antebraço e da mão). Também pode originar-se ou irradiar-se para o dorso, região interescapular, base do pescoço, mandíbula, arcada dentária e epigástrio. Em casos raros, a angina localiza-se abaixo do umbigo ou acima da mandíbula. Um achado útil na avaliação de um paciente com desconforto no peito é o fato de que o desconforto isquêmico miocárdico não se irradia para os músculos trapézio, padrão de irradiação mais típico da pericardite.

Embora os episódios de angina sejam caracteristicamente desencadeados pelo esforço (p. ex., exercício, corrida ou atividade sexual) ou por emoções (p. ex., estresse, ódio, medo ou frustração) e atenuados pelo repouso, também podem ocorrer em repouso **(Cap. 294)** e quando o paciente está deitado (angina de decúbito). O paciente pode acordar durante a noite sentindo desconforto torácico e dispneia. A angina noturna pode decorrer de taquicardia episódica, redução da oxigenação, na medida em que o padrão respiratório muda durante o sono, ou expansão do volume sanguíneo intratorácico em decorrência da posição em decúbito; essa última alteração aumenta as dimensões cardíacas (volume diastólico final), a tensão da parede e a demanda miocárdica de oxigênio, as quais podem causar isquemia e insuficiência ventricular esquerda transitória.

O limiar para o desenvolvimento da angina de peito pode variar de acordo com o momento do dia e o estado emocional. Alguns pacientes referem um limiar fixo para a angina, que ocorre previsivelmente com determinado nível de atividade (p. ex., subir dois lances de escada em ritmo normal). Nesses casos, a estenose coronariana e o fornecimento de oxigênio ao miocárdio são fixos e a isquemia é desencadeada por aumento da demanda miocárdica de oxigênio; diz-se que os referidos pacientes têm angina estável ao esforço. Em outros pacientes, o limiar da angina pode variar significativamente em determinado dia ou de um dia para o outro. Nessas situações, as variações na oferta de oxigênio ao miocárdio, quase certamente decorrentes das alterações do tônus vasomotor coronariano, podem desempenhar um importante papel na definição do padrão da angina. Alguns indivíduos podem referir sintomas aos mínimos esforços pela manhã (caminhada curta ou barbear-se), ainda que ao meio-dia possam realizar esforços bem mais vigorosos sem apresentar sintomas. A angina também pode ser desencadeada por atividades com as quais o paciente não está familiarizado, como uma refeição pesada, exposição ao frio ou uma combinação desses fatores.

Nos casos típicos, a angina aos esforços é aliviada por 1 a 5 minutos reduzindo ou suspendendo as atividades, porém os sintomas regridem ainda mais rapidamente com repouso e utilização de nitroglicerina sublingual (ver adiante). Na verdade, o diagnóstico de angina deverá ser colocado em dúvida se os sintomas não melhorarem com a combinação dessas medidas. A gravidade da angina pode ser convenientemente resumida pela classificação funcional da Canadian Cardiac Society **(Quadro 293.1)**.

Seu impacto na capacidade funcional do paciente pode ser descrito usando a classificação funcional da New York Heart Association **(Quadro 293.1)**.

QUADRO 293.1 **QUADRO DE CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Classe	Classificação funcional da New York Heart Association	Classificação funcional da Canadian Cardiovascular Society
I	Os pacientes têm cardiopatia, mas *sem* as *limitações* resultantes da atividade física. A atividade física normal não causa fadiga exagerada, palpitação, dispneia ou dor anginosa.	A atividade física normal, como caminhar e subir escadas, *não causa angina.* Angina presente com esforço extenuante, rápido ou prolongado no trabalho ou lazer.
II	Os pacientes têm cardiopatia resultante de *limitação leve* da atividade física. Ficam confortáveis em repouso. A atividade física normal resulta em fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa.	*Ligeira limitação* da atividade normal. Andar ou subir escadas rapidamente, subir em terreno inclinado, andar ou subir escadas após as refeições, no frio ou quando sob estresse emocional ou apenas durante as poucas horas após acordar. Andar mais de duas quadras no mesmo ritmo e subir mais de um lance de escadas em ritmo normal, bem como em condições normais.
III	Os pacientes têm cardiopatia que resulta em *acentuada limitação* da atividade física. Ficam confortáveis em repouso. Atividade física menor que a normal causa fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa.	*Acentuada limitação* da atividade física comum. Andar uma ou duas quadras no mesmo ritmo ou subir mais de um lance de escadas em condições normais.
IV	Os pacientes têm cardiopatia que resulta em *incapacidade* de realizar atividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumentará.	*Incapacidade* de realizar qualquer atividade física sem desconforto – a síndrome anginosa pode estar presente em repouso.

Fonte: Modificado de L Goldman et al: Circulation 64:1227, 1981.

Dor torácica “em facada” e fugaz, ou desconforto doloroso persistente e localizado na região inframamária esquerda raramente se devem à isquemia miocárdica. Entretanto, especialmente em mulheres e pacientes diabéticos, a angina de peito pode ter localização atípica e não estar diretamente relacionada com fatores desencadeantes. Além disso, tal sintoma pode piorar ou melhorar ao longo de dias, semanas ou meses. A ocorrência da angina pode ser sazonal, ocorrendo com mais frequência nos meses frios nas regiões temperadas. Os “equivalentes” anginosos são outros sintomas de isquemia miocárdica que não a angina, como dispneia, náuseas, fadiga e desmaios, sendo mais comuns em idosos e pacientes diabéticos.

A investigação sistemática de um paciente com suspeita de CI é importante para revelar manifestações de uma síndrome instável associada a aumento do risco, como a angina que ocorre com menos esforço do que no passado, que ocorre em repouso ou acorda o paciente durante o sono noturno. Como a aterosclerose coronariana costuma acompanhar lesões semelhantes em outras artérias, um paciente com angina deve ser inquirido e examinado para a presença de doença arterial periférica (claudicação intermitente **[Cap. 302]**), acidente vascular encefálico (AVE) ou episódios isquêmicos transitórios **(Cap. 446)**. Também é importante investigar história familiar de CI prematura (parentes em primeiro grau com menos de 55 anos para os homens e menos de 65 anos para as mulheres) e a existência de diabetes melito, hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo e outros fatores de risco de aterosclerose coronariana **(Cap. 29 1e)**.

Uma história típica de angina estabelece o diagnóstico de CI até prova em contrário. A coexistência de idade avançada, sexo masculino, estado pós-menopausa e outros fatores de risco para aterosclerose elevam a probabilidade de doença coronariana hemodinamicamente significativa. Um problema particularmente desafiador é a avaliação e o tratamento de pacientes com desconforto torácico persistente tipo isquêmico, porém sem obstruções limitantes de fluxo nas suas artérias epicárdicas coronarianas. Essa situação surge com mais frequência em mulheres do que em homens. Possíveis etiologias incluem doença coronariana microvascular (detectável no teste de reatividade coronariana em resposta a agentes vasoativos como adenosina, acetilcolina e nitroglicerina intracoronarianas) e nocicepção cardíaca anormal. O tratamento da doença coronariana microvascular deve concentrar-se nos esforços para melhorar a função endotelial, incluindo nitratos, β-bloqueadores, antagonistas do cálcio, estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). A nocicepção cardíaca anormal é mais difícil de tratar e pode ser melhorada, em alguns casos, com imipramina.

EXAME FÍSICO

O exame físico muitas vezes é normal nos pacientes com angina estável quando eles estão assintomáticos. Contudo, devido à probabilidade aumentada de cardiopatia isquêmica em pacientes com diabetes e/ou doença arterial periférica, os médicos devem procurar indícios de doença aterosclerótica em outros locais (p. ex., aneurisma da aorta abdominal, frêmitos nas artérias carótidas e redução dos pulsos arteriais nos membros inferiores). O exame físico também deve incluir uma busca de indícios de fatores de risco para aterosclerose, como xantelasmas e xantomas **(Cap. 291e)**. A busca de evidências de doença arterial periférica deve ser feita pela avaliação do pulso em múltiplos locais e pela comparação da pressão arterial entre ambos os membros superiores e entre os membros superiores e inferiores (índice tornozelo-braquial). O exame do fundo de olho pode demonstrar reflexos luminosos aumentados e estreitamento arteriovenoso como indícios de hipertensão arterial. Também pode haver sinais de anemia, doença tireóidea e manchas de nicotina nas pontas dos dedos dos fumantes.

A palpação pode detectar cardiomegalia e contração anormal do impulso cardíaco (discinesia ventricular esquerda). A ausculta pode detectar sopros arteriais, terceira e/ou quarta bulhas, bem como um sopro sistólico apical devido à insuficiência mitral, se uma isquemia aguda ou um infarto prévio tiver causado a disfunção dos músculos papilares. Esses sinais da ausculta são mais bem avaliados com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo. Estenose ou insuficiência aórtica **(Cap. 283)**, hipertensão pulmonar **(Cap. 304)** e miocardiopatia hipertrófica **(Cap. 287)** devem ser excluídas, pois esses distúrbios podem desencadear angina sem aterosclerose coronariana. O exame realizado durante um episódio de angina é esclarecedor, uma vez que a isquemia pode causar insuficiência ventricular esquerda transitória com o aparecimento das terceira e/ou quarta bulhas, discinesia do ápice cardíaco, insuficiência mitral ou mesmo edema agudo de pulmão. A hipersensibilidade na parede torácica, localização do desconforto com uma única ponta de dedo no tórax ou reprodução da dor à palpação da área de desconforto torácico tornam improvável que a dor seja causada por isquemia miocárdica. Um abdome protuberante pode indicar que o paciente tem a síndrome metabólica, tendo um risco aumentado de aterosclerose.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Embora o diagnóstico de CI possa ser realizado de maneira altamente confiável com base na anamnese e no exame físico, alguns exames laboratoriais simples podem ser úteis. A urina deve ser examinada para sinais de diabetes melito e doença renal (incluindo microalbuminúria), pois esses distúrbios aceleram a aterosclerose. De modo semelhante, os exames de sangue devem incluir os níveis de lipídeos (colesterol – total, LDL e HDL – e triglicerídeos), glicose (hemoglobina A1C), creatinina, hematócrito e, se indicadas com base no exame físico, provas de função tireoidiana. A radiografia de tórax é importante porque pode detectar as consequências da CI, ou seja, cardiomegalia, aneurisma ventricular ou sinais de insuficiência cardíaca. Esses sinais podem reforçar o diagnóstico de CI e são importantes para a avaliação do grau de lesão cardíaca. Existem indícios de que um nível elevado de proteína C-reativa (PCR) de alta sensibilidade (especificamente, entre 0 e 3 mg/dL) é um fator de risco independente para CI e pode ser útil na tomada de decisão terapêutica sobre o início do tratamento hipolipemiante. O principal benefício da PCR de alta sensibilidade está em reclassificar o risco de CI em pacientes na categoria de risco “intermediário” com base em fatores de risco tradicionais.

ELETROCARDIOGRAMA

O ECG de 12 derivações obtido em repouso pode ser normal em pacientes com angina típica, mas também pode haver sinais de um infarto do miocárdio antigo **(Cap. 268)**.

Embora as anormalidades da repolarização (p. ex., alterações do segmento ST e da onda T), a hipertrofia ventricular esquerda e as anormalidades do ritmo cardíaco e da condução intraventricular sejam sugestivas de CI, são inespecíficas porque também podem ocorrer nas doenças pericárdicas, miocárdicas e valvares, ou, no caso das primeiras anormalidades, transitoriamente durante episódios de ansiedade, alterações posturais, uso de fármacos ou doença esofágica. A presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é uma significativa indicação do aumento no risco de desfechos adversos da CI. É importante observar que, embora a HVE e as anormalidades do ritmo cardíaco sejam indicadores inespecíficos do desenvolvimento de CI, podem ser fatores responsáveis por episódios de angina em pacientes que desenvolveram CI como uma consequência de fatores de risco convencionais. As alterações dinâmicas do segmento ST e da onda T que acompanham os episódios de angina do peito e desaparecem em seguida são mais específicas.

TESTE DE ESFORÇO

Eletrocardiográfico O teste mais usado para diagnosticar a CI e estimar o risco e o prognóstico é o registro do ECG de 12 derivações antes, durante e após o exercício, geralmente em uma esteira **(Fig. 293.2)**. O teste consiste em um aumento progressivo padronizado na carga de trabalho externa **(Quadro 293.2)**, enquanto os sintomas, o ECG e a pressão arterial no braço são monitorados. Em geral, a duração do exercício é limitada pelos sintomas, devendo o exame ser interrompido quando surgirem evidências de desconforto torácico, dispneia intensa, tontura, fadiga extrema, infradesnivelamento do segmento ST > 0,2 mV (2 mm), queda da pressão arterial sistólica > 10 mmHg ou taquiarritmia ventricular. Esse teste é usado para detectar limitação no desempenho do exercício, demonstrar sinais no ECG típicos de isquemia miocárdica e estabelecer sua relação com o desconforto torácico. A resposta isquêmica do segmento ST costuma ser definida por depressão plana ou descendente do segmento ST > 0,1 mV abaixo da linha de base (i.e., o segmento PR) que persista por mais de 0,08 s **(Fig. 293.1)**. As alterações ascendentes ou juncionais do segmento ST não são consideradas típicas de isquemia nem constituem um resultado positivo nesse teste. Embora as anormalidades das ondas T, os distúrbios da condução e as arritmias ventriculares que se desenvolvem durante o exercício devam ser registradas, também não são diagnósticas. Provas de esforço negativas, nas quais a frequência cardíaca desejada (85% da frequência cardíaca máxima prevista para sexo e idade) não foi alcançada, também são consideradas inconclusivas.

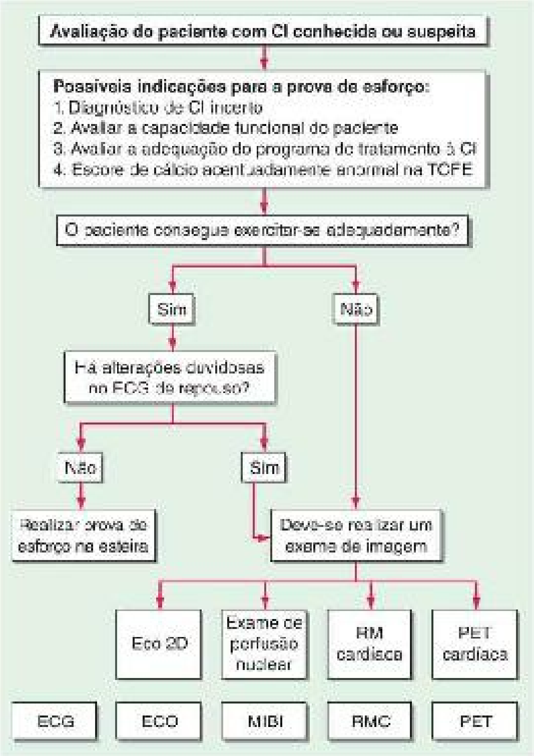
Avaliação do paciente com CI conhecida ou suspeita
Possíveis indicações para a prova de esforço:
1. Diagnóstico de CI incerto
2. Avaliar a capacidade funcional do paciente
3. Avaliar a adequação do programa de tratamento à CI
4. Escore de cálcio acentuadamente anormal na TCFE
O paciente consegue exercitar-se adequadamente?
Sim
Não
Há alterações duvidosas no ECG de repouso?
Não
Sim
Realizar prova de esforço na esteira
Deve-se realizar um exame de imagem
Eco 2D
Exame de perfusão nuclear
RM cardíaca
PET cardíaca
ECG
ECO
MIBI
RMC
PET

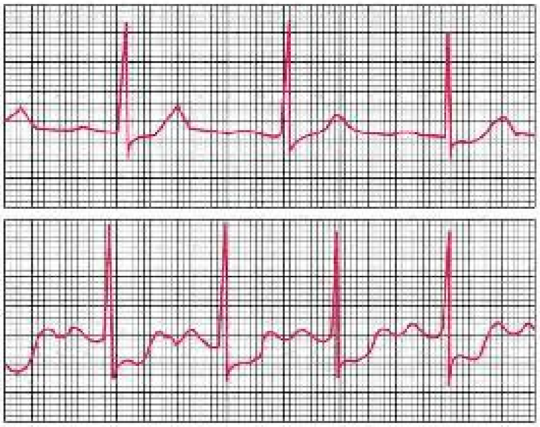

A

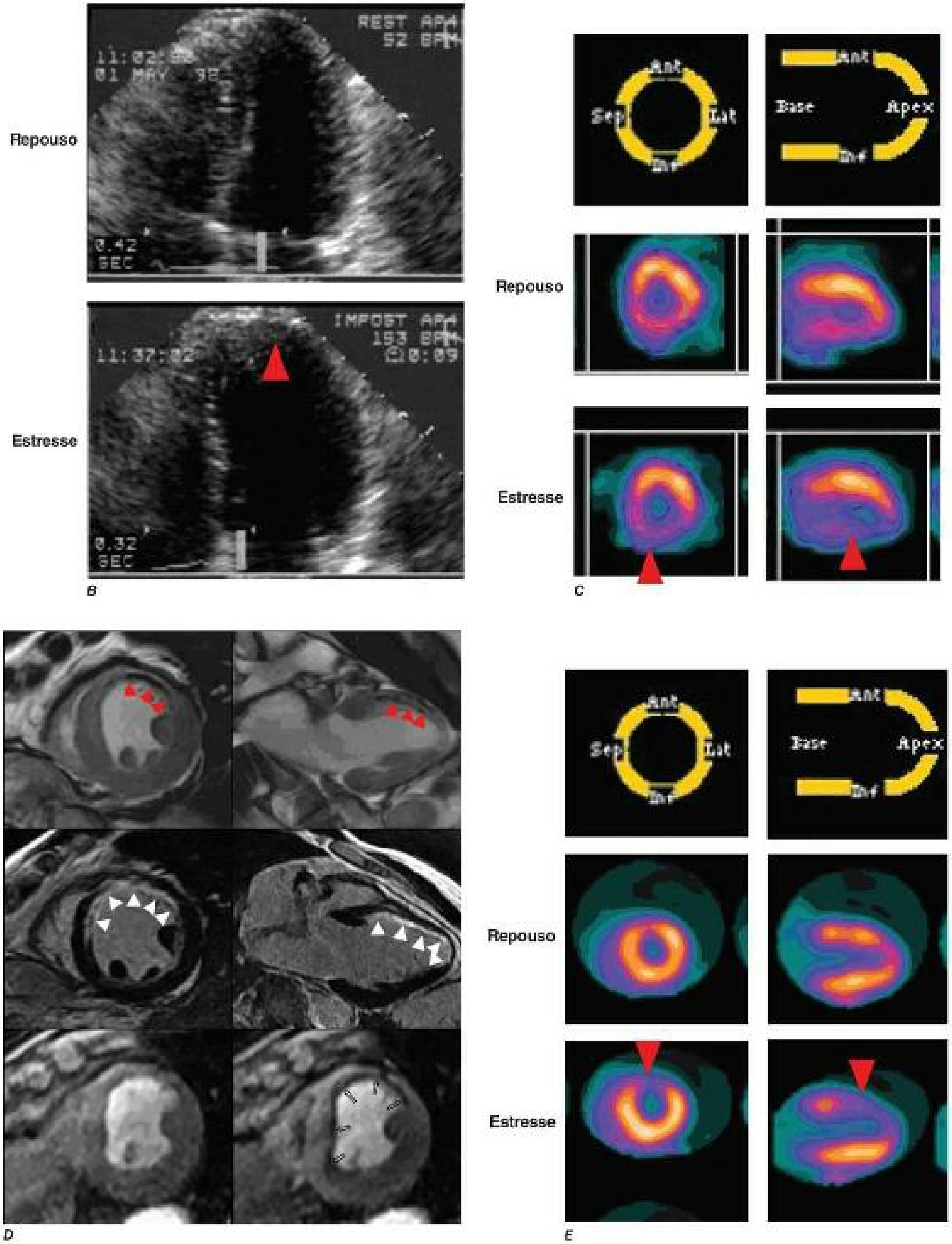
Repouso
REST AP4
52 BPM
11:02:02
01 MAY 98
0.42 SEC
Estresse
IMPOST AP4
153 BPM
@0:09
11:37:02
0.32 SEC
B
Ant
Sep
Lat
Inf
Base
Apex
Repouso
Estresse
C
D
Ant
Sep
Lat
Inf
Base
Apex
Repouso
Estresse
E

FIGURA 293.2 Avaliação do paciente com cardiopatia isquêmica conhecida ou suspeita. À esquerda da figura encontra-se um algoritmo para identificar pacientes que devem ser encaminhados ao teste de esforço e a via de decisão para determinar se um exercício-padrão na esteira com monitoramento de eletrocardiograma (ECG) isoladamente é adequado. Um estudo de imagem especializado será necessário caso o paciente não consiga exercitar-se de maneira adequada (p. ex., o uso de estresse farmacológico), ou se houver manifestações que causem dúvidas no ECG de repouso (exercício na esteira, limitado pelos sintomas, pode ser usado para determinar estresse

na circulação coronariana). Os painéis B-E, mostrados na próxima página, são exemplos de dados obtidos com monitoramento de ECG e procedimentos de imagem especializados. 2D, bidimensional; CI, cardiopatia isquêmica; ECO, ecocardiografia; MIBI, metoxisobutil isonitrito; PET, tomografia com emissão de pósitrons; RM, ressonância magnética; RMC, ressonância magnética cardíaca; TCFE, tomografia computadorizada por feixe de elétrons. ***A.*** Derivação V_4 em repouso (*acima*) e após 4,50 min de exercícios (*abaixo*). Há 3 mm (0,3 mV) de infradesnivelamento do segmento ST, indicando um exame positivo para isquemia. *(Modificada de BR Chaitman, em E Braunwald et al [eds]: Heart Disease, 8th ed, Philadelphia, Saunders, 2008.)* ***B.*** Praticante de *jogging* diário de 45 anos de idade que começou a sentir pressão subesternal clássica no tórax, submeteu-se a ecocardiografia de estresse. Com exercício, a frequência cardíaca do paciente aumentou de 52 para 153 batimentos por minuto. A câmara ventricular esquerda dilatou-se com esforço e as porções septal e apical ficaram acinéticas a discinéticas (*seta vermelha*). Esses achados são fortemente sugestivos de estenose limitante de fluxo significativo na artéria coronária descendente anterior esquerda proximal, confirmada na angiografia coronariana. *(Modificada de SD Solomon, em E. Braunwald et al [eds]: Primary Cardiology, 2nd ed, Philadelphia, Saunders, 2003.)* ***C.*** Imagens de tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos de perfusão miocárdica com esforço e em repouso obtidas com tecnécio-99m sestamíbi em um paciente com dor torácica e dispneia ao esforço. As imagens demonstram defeito de tamanho médio e perfusão por estresse grave envolvendo as paredes inferolaterais e basais inferiores, mostrando reversibilidade quase completa, compatível com isquemia moderada no território da artéria coronária direita (*setas vermelhas*) . *(Imagens fornecidas pelo Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)* ***D.*** Um paciente com história de infarto do miocárdio prévio apresentou-se com desconforto torácico recorrente. À imagem de cine-RMC, observou-se uma área grande de acinesia anterior (marcada pelas setas nas imagens do alto à esquerda e à direita, apenas a estrutura sistólica). Essa área de acinesia foi amplamente compatível com a captação tardia por gadolíneo-DTPA compatíveis com infarto do miocárdio transmural grande (marcado pelas setas nas imagens do meio, lados esquerdo e direito). As imagens de perfusão de primeira passagem em repouso (*à esquerda embaixo*) e com estresse com o vasodilatador adenosina (*à direita embaixo*) revelaram anormalidade de perfusão reversível que se estendeu para o septo inferior. Descobriu-se que esse paciente tem uma artéria coronária descendente anterior esquerda proximal ocluída com extensa formação colateral. Tal caso ilustra a utilidade de diferentes modalidades em uma RMC a fim de caracterizar o miocárdio isquêmico e infartado. DTPA, dietilenetriamina do ácido penta-acético. *(Imagens fornecidas pelo Dr. Raymond Kwong, Cardiovascular*

Divison, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.) ***E.*** Imagens de PET de perfusão miocárdica em repouso e por esforço obtidas com rubídio-82 em paciente com dor torácica ao esforço. As imagens demonstram um defeito de perfusão ao esforço extenso e grave envolvendo as paredes média e apical anterior, anterolateral e anterosseptal, bem como o ápice do ventrículo esquerdo, mostrando reversibilidade completa, compatível com isquemia extensa e grave no território da artéria coronária descendente anterior média esquerda (*setas vermelhas*). *(Imagens fornecidas pelo Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*

Durante a interpretação das provas de esforço eletrocardiográficas, deve-se considerar a probabilidade de haver doença arterial coronariana (DAC) no paciente ou na população sob estudo (i.e., probabilidade pré-teste). Em geral, os resultados falso-positivos ou falso-negativos ocorrem em um terço dos casos. Entretanto, um resultado positivo na prova de esforço indica que a probabilidade de haver DAC é de 98% nos homens com mais de 50 anos, desde que haja história de angina de peito típica e desconforto torácico referido durante o exame. A probabilidade diminuirá se o paciente tiver dor torácica atípica ou não referir dor na anamnese e/ou durante o teste.

A incidência de resultados falso-positivos aumenta significativamente nos pacientes com probabilidade baixa de CI, como homens assintomáticos com menos de 40 anos ou mulheres pré-menopausa sem fatores de risco para aterosclerose prematura. A incidência também aumenta nos pacientes que estiverem usando fármacos cardioativos, como digitálicos e agentes antiarrítmicos, e nos com anormalidades da condução intraventricular, alterações do segmento ST e da onda T em repouso, hipertrofia ventricular ou níveis séricos de potássio anormais. Doença obstrutiva restrita à artéria coronária circunflexa pode causar resultados falso-negativos na prova de esforço, tendo em vista que a parede lateral do coração irrigada por essa artéria não é bem representada no ECG de 12 derivações comuns. Como a sensibilidade global da prova de esforço eletrocardiográfica é de apenas cerca de 75%, um resultado negativo não exclui DAC, embora torne extremamente improvável a DAC de tronco da coronária esquerda ou de doença aterosclerótica dos três vasos.

O médico deve estar presente durante toda a prova de esforço. É importante medir a duração total do exercício, os intervalos decorridos até o aparecimento da alteração isquêmica do segmento ST e do desconforto torácico, a carga de trabalho realizado (geralmente expressa pelo estágio do exercício) e o duplo produto efetuado, ou seja, o produto entre frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. A intensidade do infradesnivelamento do segmento ST e o tempo necessário à recuperação dessas anormalidades do ECG também são importantes. Como os riscos da prova de esforço são baixos, porém reais – estimados em um óbito e duas complicações não fatais a cada

10.000 exames –, o equipamento para reanimação deve estar disponível. As provas de esforço modificadas (limitadas pela frequência cardíaca em vez de pelo aparecimento de sintomas) podem ser realizadas seguramente em pacientes a partir de seis dias após um infarto miocárdico não complicado **(Quadro 293.2)**. As contraindicações à prova de esforço são angina em repouso nas últimas 48 horas, ritmo cardíaco instável, estenose aórtica grave, miocardite aguda, insuficiência cardíaca descontrolada, hipertensão pulmonar grave e endocardite infecciosa ativa.

QUADRO 293.2 **RELAÇÃO DE EQUIVALENTES METABÓLICOS (*METABOLIC EQUIVALENT TASKS* – METs VÁRIOS PROTOCOLOS DE EXAME**

Classe funcional	Estado clínico				Custo do O_2 mL/kg/min	METs	
NORMAL E I							BRU modif estágios
							km/h
							9,65
	SADIO, DEPEDENTE DA IDADE, ATIVIDADE						8,85
							8,04
					56,0	16	
					52,5	15	
					49,0	14	
					45,5	13	6,75
					42,0	12	
					38,5	11	5,47
		SADIO SEDENTÁRIO			35,0	10	
					31,5	9	
					28,0	8	
			LIMITADO		24,5	7	4,02
II				SINTOMÁTICO	21,0	6	
					17,5	5	2,73
III					14,0	4	
					10,5	3	2,73
					7,0	2	2,73
IV					3,5	1	

Abreviações: km/h, quilômetros por hora.
Fonte: Modificado de GF Fletcher et al: Circulation 104:1694, 2001.)

A resposta normal ao exercício gradual inclui aumentos progressivos da frequência cardíaca e pressão arterial. A incapacidade de aumentar a pressão arterial, ou redução efetiva com sinais de isquemia durante o teste, é um sinal importante de prognóstico adverso, pois pode refletir disfunção ventricular esquerda global induzida pela isquemia. O desenvolvimento de angina e/ou infradesnivelamento importante (> 0,2 mV) do segmento ST com baixa carga de trabalho, isto é, antes da conclusão do estágio II do protocolo de Bruce, e/ou infradesnivelamento do segmento ST que persista por mais de 5 minutos depois da interrupção do exercício aumentam a especificidade do teste e sugerem CI grave, bem como alto risco de eventos adversos no futuro.

Exames de imagem cardíacos (Ver também **Cap. 270e.**) Quando o ECG em repouso é anormal (p. ex., síndrome de pré-excitação, infradesnivelamento do segmento ST > 1 mm em repouso, bloqueio de ramo esquerdo, ritmo ventricular sob controle de marca-passo), as informações fornecidas pela prova de esforço podem ser ampliadas pelo exame de imagem da perfusão miocárdica com radionuclídeos após a administração intravenosa de tálio-201 ou tecnécio-99m sestamíbi durante o exercício ou sob estresse farmacológico. Dados contemporâneos também sugerem tomografia com emissão de pósitrons (PET) (com esforço ou estresse farmacológico), usando amônia N-13 ou nuclídeo rubídio-82 como outra técnica para avaliar a perfusão. As imagens obtidas imediatamente após a interrupção do exercício, a fim de detectar isquemia regional, são comparadas com as obtidas em repouso para confirmar a existência de isquemia reversível e detectar as regiões de ausência persistente de captação que possam significar um infarto prévio.

Uma considerável porcentagem dos pacientes que necessitam fazer provas de esforço não invasivas para detectar isquemia miocárdica e risco elevado de eventos coronarianos não pode realizar esforços devido à doença vascular periférica ou musculoesquelética, dispneia de esforço ou inaptidão física. Nesses casos, utiliza-se provocação farmacológica intravenosa em substituição ao exercício. Por exemplo, o dipiridamol ou a adenosina podem ser administrados para criar um “roubo” coronariano, aumentando temporariamente o fluxo em segmentos não acometidos da vasculatura coronariana à custa dos segmentos acometidos. Como alternativa, uma infusão de dobutamina com aumento gradual pode ser administrada para aumentar o MVO_2. Uma variedade de opções de imagens está disponível para acompanhar esses estressores farmacológicos **(Fig. 293.2)**. O aparecimento de falhas transitórias de perfusão com um marcador como o tálio-201 ou tecnécio-99m sestamíbi é usado para detectar isquemia miocárdica.

A ecocardiografia é usada para avaliar a função ventricular esquerda em pacientes com angina estável crônica e em pacientes com história pregressa de infarto miocárdico, ondas Q patológicas, ou evidência clínica de insuficiência cardíaca. A ecocardiografia bidimensional pode avaliar anormalidades das cinéticas regional e global do ventrículo esquerdo, as quais são transitórias quando decorrentes de isquemia. A ecocardiografia de estresse (exercício ou dobutamina) pode evidenciar o aparecimento de regiões de acinesia ou discinesia que não estavam presentes em repouso. À exemplo do exame de imagem da perfusão miocárdica sob estresse, a ecocardiografia de estresse é mais sensível do que a eletrocardiografia de esforço para diagnosticar CI. O exame de estresse com ressonância magnética cardíaca (RMC) também está se desenvolvendo como uma alternativa à cintilografia, PET ou imagem ecocardiográfica de estresse. O exame de estresse com RMC, realizado com infusão de dobutamina, pode ser usado para avaliar anormalidades no movimento da parede que acompanham a isquemia, bem como a perfusão miocárdica. A RMC pode ser utilizada para fornecer uma avaliação ventricular mais completa, usando estudos de imagem com RM com múltiplos cortes.

As placas ateroscleróticas tornam-se progressivamente calcificadas com o tempo, e a calcificação coronariana em geral aumenta com a idade. Por essa razão, os métodos para a detecção de cálcio coronariano foram desenvolvidos como medida da presença de aterosclerose coronariana. Esses métodos envolvem aplicações de tomografia computadorizada (TC), as quais atingem aquisição rápida das imagens (detecção com feixes de elétrons [TCFE] e com multidetectores [TCMD]). O cálcio coronariano detectado por essas técnicas de imagem é quantificado mais comumente usando o escore de Agatston, o qual se baseia na área e densidade da calcificação. Embora a acurácia do diagnóstico desse método de imagens seja alta (sensibilidade de 90 a 94%; especificidade de 95 a 97%; valor preditivo negativo de 93 a 99%), sua utilidade prognóstica ainda não foi bem definida. Portanto, seu papel nos exames de TC, TCFE e TCMD para a detecção e tratamento dos pacientes com CI ainda não está claro.

CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

(Ver também Cap. 272.) Esse método diagnóstico possibilita o estudo do lúmen das artérias coronárias, podendo ser usado para detectar ou excluir obstrução coronariana grave. Entretanto, não fornece informações sobre a parede arterial, e a aterosclerose grave que não invade o lúmen vascular pode passar despercebida. É importante salientar que as placas ateroscleróticas são distribuídas por toda a árvore coronariana, tendem a ocorrer com mais frequência em pontos de ramificação, e crescem de maneira progressiva na íntima e na média de artéria coronária epicárdica, inicialmente sem invadir o lúmen, causando um abaulamento para fora da artéria – um processo chamado de remodelamento **(Cap. 291e)**. Mais tarde no curso da doença, um crescimento maior causa estreitamento luminal.

Indicações A cineangiocoronariografia é indicada (1) aos pacientes com angina de peito estável crônica intensamente sintomáticos apesar do tratamento clínico e candidatos à revascularização, isto é, intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), (2) aos pacientes com sintomas importantes que imponham dificuldades diagnósticas, nos quais haja necessidade de confirmar ou afastar o diagnóstico de CI, (3) aos pacientes com angina de peito já diagnosticada ou suspeita que tenham sobrevivido a uma parada cardíaca, (4) aos pacientes com angina ou indícios de isquemia nos exames não invasivos e evidência clínica ou laboratorial de disfunção ventricular e (5) aos pacientes considerados sob alto risco de complicações coronarianas com base nos sinais de isquemia grave nos exames não invasivos, independente da presença ou gravidade dos sintomas (ver adiante).

São exemplos de outras indicações para cineangiocoronariografia:

1. Pacientes com desconforto torácico sugestivo de angina de peito, mas com prova de esforço inconclusiva ou negativa, que necessitem diagnóstico definitivo para orientar o tratamento clínico, atenuar o estresse psicológico, planejar a carreira profissional ou resolver questões familiares, ou para fins de seguro de saúde.
2. Pacientes repetidamente hospitalizados com suspeita de síndrome coronariana aguda **(Caps. 294 e 295)**, porém nos quais esse diagnóstico não foi estabelecido e a presença ou ausência de DAC precisa ser determinada.
3. Pacientes que trabalham em profissões que envolvem a segurança de outras pessoas (p. ex., pilotos de aeronaves, bombeiros, policiais) e apresentam sintomas questionáveis ou resultados positivos ou suspeitos nos testes não invasivos, e nos quais haja dúvida razoável quanto ao estado das artérias coronárias.
4. Pacientes com estenose aórtica ou miocardiopatia hipertrófica e angina, nos quais a dor torácica possa ser decorrente de CI.
5. Homens com idade superior a 45 anos e mulheres com mais de 55 anos, os quais deverão ser submetidos à cirurgia cardíaca (p. ex., substituição de valva cardíaca), podendo ou não ter indícios clínicos de isquemia miocárdica.
6. Pacientes após infarto do miocárdio, em especial os sob alto risco em virtude da recidiva da angina ou presença de insuficiência cardíaca, extrassístoles ventriculares frequentes ou sinais de isquemia nos testes funcionais.
7. Pacientes com angina de peito, independente da gravidade, nos quais os testes não invasivos indicaram risco elevado de eventos coronarianos (desempenho insatisfatório no exercício ou isquemia grave).
8. Pacientes nos quais há suspeita de espasmo coronariano ou alguma outra causa não aterosclerótica de isquemia miocárdica (p. ex., anomalia das artérias coronárias, doença de Kawasaki).

As alternativas não invasivas à arteriografia coronariana diagnóstica consistem em angiografia com TC e angiografia com RM cardíaca **(Cap. 270e)**. Embora essas novas técnicas de imagem possam fornecer informações sobre lesões obstrutivas nas artérias coronárias epicárdicas, seu papel exato na prática clínica não foi definido. Os aspectos importantes de seu uso que devem ser notados consistem na exposição substancialmente mais alta à radiação com a angiografia com TC comparada à arteriografia diagnóstica convencional e as limitações na RM cardíaca impostas pelo movimento cardíaco durante o ciclo cardíaco, em especial nas altas frequências cardíacas.

PROGNÓSTICO

Os principais indicadores do prognóstico nos pacientes com CI conhecida são a idade, o estado funcional do ventrículo esquerdo, a localização e gravidade do(s) estreitamento(s) das artérias coronárias, bem como a gravidade ou a atividade da isquemia miocárdica. A angina de início recente, angina instável **(Cap. 294)**, angina precoce após infarto agudo do miocárdio, angina refratária ou que responde mal ao tratamento clínico e angina que se acompanha de sintomas de insuficiência cardíaca congestiva indicam risco mais alto de eventos coronarianos adversos. O mesmo se aplica aos sinais físicos de insuficiência cardíaca, aos episódios de edema pulmonar, ao aparecimento transitório da terceira bulha e insuficiência mitral e às evidências na ecocardiografia ou na cintilografia (ou em radiografias) de cardiomegalia e redução da fração de ejeção (< 0,40).

De forma importante, qualquer um dos sinais a seguir, durante a investigação não invasiva, indica alto risco de eventos coronarianos: incapacidade de realizar exercício por 6 minutos, isto é, o estágio II (protocolo de Bruce) na prova de esforço; prova de esforço fortemente positiva, demonstrando o início da isquemia miocárdica com cargas baixas de trabalho (infradesnivelamento do segmento ST ≥ 0,1 mV antes de concluir o estágio II; infradesnivelamento do segmento ST ≥ 0,2 mV em qualquer estágio; infradesnivelamento do segmento ST por mais de 5 min depois da interrupção do exercício, declínio da pressão sistólica > 10 mmHg durante o exercício; aparecimento de taquiarritmias ventriculares durante o exercício); desenvolvimento de falhas de perfusão volumosas ou múltiplas, ou aumento da captação pulmonar durante a cintilografia de perfusão com radioisótopos sob esforço; e redução da fração de ejeção ventricular esquerda sob esforço durante a ventriculografia com radionuclídeo ou ecocardiografia de estresse. Por outro lado, os pacientes que concluem o estágio III do protocolo ergométrico de Bruce e apresentam cintilografia de perfusão normal com estresse, ou ecocardiografia de estresse negativo, estão sob risco muito baixo para eventos coronarianos no futuro. O achado de episódios frequentes de desvio do segmento ST na monitoração do ECG de esforço (mesmo na ausência de sintomas) também é um achado prognóstico adverso.

No cateterismo cardíaco, as elevações da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e do volume ventricular, bem como a redução da fração de ejeção são os sinais mais importantes de disfunção ventricular esquerda, estão associadas a prognóstico desfavorável. Os pacientes com desconforto torácico, mas com função ventricular esquerda preservada e artérias coronárias normais, têm excelente prognóstico. As lesões obstrutivas do tronco da coronária esquerda (> 50 % do diâmetro luminal) ou descendente anterior esquerda proximais à origem da primeira artéria septal estão associadas a um risco maior do que as lesões das artérias coronárias circunflexas direita ou esquerda devido ao maior volume do miocárdio sob risco isquêmico. As placas ateroscleróticas das artérias epicárdicas com fissuras ou falhas de preenchimento indicam maior risco. Essas lesões evoluem por fases de atividade celular inflamatória, degeneração, disfunção endotelial, atividade vasomotora anormal, agregação plaquetária e fissura ou hemorragia. Tais fatores podem agravar temporariamente a estenose e causar trombose e/ou reatividade anormal da parede vascular, exacerbando, assim, as manifestações clínicas de isquemia. Sintomas de início recente, ocorrência de isquemia grave durante a prova de esforço (ver parágrafos anteriores) e angina de peito instável **(Cap. 294)** refletem episódios de rápida evolução das lesões coronarianas.

Com qualquer grau de DAC obstrutiva, a mortalidade aumentará significativamente quando a função ventricular esquerda estiver deprimida; por outro lado, com qualquer nível de função ventricular esquerda, o prognóstico será influenciado significativamente pela extensão do miocárdio perfundido pelos vasos que apresentam obstrução crítica. Por essa razão, é essencial reunir todas as evidências que demonstram lesão miocárdica pregressa (evidência de infarto do miocárdio no ECG, na ecocardiografia, na cintilografia miocárdica ou na ventriculografia esquerda), função ventricular esquerda residual (fração de ejeção e movimento da parede) e o risco de lesões futuras causadas por eventos coronarianos (extensão da DAC e gravidade da isquemia definidas por testes funcionais não invasivos). Quanto maior a extensão da necrose miocárdica estabelecida, menor a capacidade de o coração resistir às lesões subsequentes e pior o prognóstico. A estimativa de risco deve incluir idade, sintomas presentes, todos os fatores de risco, sinais de doença arterial, lesão cardíaca existente e sinais de lesão iminente (i.e., isquemia).

Quanto maior o número e a gravidade dos fatores de risco para aterosclerose coronariana (idade avançada [> 75 anos], hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade mórbida, doenças periférica e/ou cerebrovascular associadas, infarto do miocárdio anterior), pior o prognóstico de um paciente com angina. Existem evidências de que os níveis elevados de proteína C-reativa plasmática, calcificação coronariana extensa na TC com feixe de elétrons (ver anteriormente) e aumento do espessamento da íntima das carótidas na ultrassonografia também indicam um aumento do risco de eventos coronarianos.

TRATAMENTO ANGINA DE PEITO ESTÁVEL

Uma vez que o diagnóstico de cardiopatia isquêmica tenha sido estabelecido, cada paciente deve ser avaliado sobre o seu nível de compreensão, suas expectativas e metas, o controle dos sintomas e a prevenção das complicações clínicas adversas, como infarto do miocárdio e morte prematura. Devem-se documentar cuidadosamente o grau de incapacidade, bem como os estresses físicos e emocionais que desencadeiam a angina para estabelecer os objetivos do tratamento. O plano terapêutico deve ter os seguintes componentes: (1) explicação do problema e orientação sobre a capacidade de formular um plano terapêutico, (2) identificação e tratamento dos distúrbios agravantes, (3) recomendações para a adaptação da atividade, quando necessário, (4) correção dos fatores de risco a fim de reduzir a ocorrência de eventos coronarianos adversos, (5) tratamento farmacológico da angina e (6) avaliação da possibilidade da revascularização.

EXPLICAÇÃO E TRANQUILIZAÇÃO

Os pacientes com CI precisam entender sua doença e compreender que é possível ter uma vida longa e produtiva, mesmo que sejam portadores de angina ou tenham sofrido e se recuperado de um infarto do miocárdio. Para estimular os pacientes a reiniciarem ou manterem a atividade física ou voltarem ao trabalho, pode ser útil apresentar resultados de experimentos clínicos demonstrando a melhora do prognóstico. Um programa planejado de reabilitação pode estimular os pacientes a perderem peso, aumentarem a tolerância aos esforços e controlarem os fatores de risco com mais confiança.

IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS AGRAVANTES

Alguns distúrbios podem aumentar a demanda ou reduzir a oferta de oxigênio ao miocárdio e desencadear ou agravar a angina dos pacientes com CI. Hipertrofia ventricular esquerda, doença valvar aórtica e miocardiopatia hipertrófica podem causar ou contribuir para a angina, devendo ser excluídas ou tratadas. Obesidade, hipertensão e hipertireoidismo devem ser tratados agressivamente para reduzir a frequência e a gravidade dos episódios de angina. A redução da oferta de oxigênio ao miocárdio pode ser consequência da diminuição da oxigenação do sangue arterial (p. ex., doença pulmonar ou quando houver níveis significativos de carboxiemoglobina associada ao tabagismo) ou da capacidade de transportar oxigênio (p. ex., anemia). Se estiverem presentes, a correção dessas anormalidades poderá reduzir ou mesmo eliminar a angina.

ADAPTAÇÃO DA ATIVIDADE

A isquemia miocárdica é causada por um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio do músculo miocárdico e a capacidade de a circulação coronariana satisfazê-la. A maioria dos pacientes pode ser orientada a entender esse conceito e utilizá-lo na programação racional da atividade física. Algumas tarefas que em geral provocam angina podem ser realizadas sem sintomas simplesmente com a redução da rapidez com que são efetuadas. Os pacientes precisam entender a variação diurna em sua tolerância a algumas atividades e devem reduzir suas demandas energéticas pela manhã, logo depois das refeições e nos dias com temperaturas extremas. Em alguns casos, é necessário recomendar uma mudança no tipo de atividade profissional ou na residência para evitar o estresse físico.

Em geral, o condicionamento físico melhora a tolerância aos esforços dos pacientes com angina e possui benefícios psicológicos substanciais. Deve-se encorajar fortemente o paciente a adotar um programa regular de exercícios isotônicos individualizado, os quais não ultrapassem os limites do paciente para o desenvolvimento da angina e não exceda 80% da frequência cardíaca associada à isquemia na prova de esforço. Com base nos resultados de uma prova de esforço, o número de equivalentes metabólicos (METs) que desencadeiam isquemia pode ser estimado **(Quadro 293.2)**, e uma prescrição prática de exercícios ser formulada para permitir atividades diárias que irão ficar abaixo do limiar isquêmico **(Quadro 293.3)**.

QUADRO 293.3 **DEMANDAS DE ENERGIA PARA ALGUMAS ATIVIDADES COMUNS**

Menos de 3 METs	3 a 5 METs	5 a 7 METs	7 a 9 METs	Mais de 9 METs
Autocuidado				
Tomar banho/barbear-se Vestir-se Realizar trabalhos domésticos leves Realizar trabalho de escritório Dirigir automóvel	Limpar janelas Utilizar ancinho Usar cortador de grama elétrico Arrumar a cama/tirar a roupa Carregar objetos (7 a 14 kg)	Realizar trabalho no jardim Usar cortador de grama manual em terreno plano Carregar objetos (13,5 a 27 kg)	Realizar trabalho pesado com pá Carregar objetos (27 a 41 kg)	Carregar peso subindo escadas (objetos de mais de 41 kg) Subir escadas (rapidamente) Remover neve pesada com a pá
Ocupacional				
Sentado (trabalhos administrativos/de montagem) Realizar trabalho de escritório Ficar de pé (funcionário de loja)	Colocar mercadorias em prateleiras (objetos leves) Realizar trabalho leve de solda/carpintaria	Trabalhar em carpintaria (exterior) Remover sujeira com pá Serrar madeira	Cavar buracos (pás e picaretas)	Realizar trabalho pesado
Recreacional				

Recreacional				
Praticar golfe (com carrinho) Fazer tricô	Dançar (social) Praticar golfe (a pé) Velejar Jogar tênis (em duplas)	Jogar tênis (individual) Esquiar na neve (declive) Passeio leve com mochila Jogar basquete Pescar	Praticar canoagem Fazer escalada de montanhas	Praticar *squash* *Ski touring** Jogar basquete de modo vigoroso
Condicionamento físico				
Caminhada (3 km/h) Bicicleta ergométrica Ginástica muito leve	Caminhada em terreno plano (5 a 6,5 km/h) Ciclismo em terreno plano (9,5 a 13 km/h) Ginástica leve	Caminhada em terreno plano (6,5 a 8 km/h) Ciclismo (14,5 a 16 km/h) Natação, nado de peito	*Jogging* em terreno plano (8 km/h) Natação (nado *crawl*) Remo Ginástica pesada Ciclismo (19,5 km/h)	Corrida (> 9 km/h) Bicicleta (> 21 km/h) Pular corda Caminhada em aclive (8 km/h)

Abreviação: METs, equivalentes metabólicos.
Fonte: Modificado de WL Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, in NK Wenger, HK Hellerstein (eds): *Design and Implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978.
*N. de R.T. Forma que combina esqui com a exploração de trilhas alternativas, requerendo maior esforço do que o esqui comum. Também conhecido como esqui alpino.

TRATAMENTO DOS FATORES DE RISCO

A *história familiar* de CI prematura é um importante indicador de maior risco, devendo suscitar a investigação dos fatores de risco corrigíveis, como hiperlipidemia, hipertensão e diabetes melito. A *obesidade* dificulta a correção dos outros fatores de risco e aumenta o risco de eventos coronarianos adversos. Além disso, a obesidade costuma estar associada a três outros fatores de risco: diabetes melito, hipertensão e hiperlipidemia. O tratamento da obesidade e a eliminação desses fatores de risco associados são medidas importantes em qualquer plano terapêutico. Outra medida fundamental no tratamento da CI crônica é instituir uma dieta pobre em ácidos graxos saturados e gorduras *trans*, com ingestão calórica reduzida para atingir o peso corporal ideal. É especialmente importante enfatizar a perda de peso e os exercícios regulares em pacientes com síndrome metabólica ou com diabetes melito clínico.

O *tabagismo* acelera a aterosclerose coronariana em indivíduos de ambos os sexos e de todas as idades, bem como eleva os riscos de trombose, instabilidade da placa, infarto do miocárdio e morte **(Cap. 291e)**. Além disso, por aumentar as demandas e reduzir a oferta de oxigênio ao miocárdio, o tabagismo agrava a angina. Estudos visando o abandono do tabagismo demonstraram benefícios importantes com declínio significativo da ocorrência desses eventos adversos. A mensagem do médico deve ser clara e convincente, assim como complementada por programas que levam à cessação do tabagismo e monitoram sua manutenção **(Cap. 470)**. A *hipertensão arterial* **(Cap. 2**

98) está associada a um aumento do risco de eventos clínicos adversos associados à aterosclerose coronariana e aos acidentes vasculares encefálicos. Além disso, a hipertrofia ventricular esquerda resultante da hipertensão persistente agrava a isquemia. Existem algumas evidências indicando que o tratamento eficaz da hipertensão em longo prazo reduz a ocorrência de eventos coronarianos adversos.

O *diabetes melito* **(Cap. 417)** acelera a aterosclerose coronariana e periférica e com frequência está associado a dislipidemias e aumenta o risco de angina, infarto do miocárdio e morte coronariana súbita. O agressivo controle da dislipidemia (objetivado LDL-colesterol < 70 mg/dL) e hipertensão (PA-alvo de 120/80 mmHg), encontrada comumente nos pacientes diabéticos, é altamente eficaz e, portanto, essencial, conforme descrito adiante.

DISLIPIDEMIA

O tratamento da dislipidemia é fundamental quando se objetiva o alívio em longo prazo da angina, a necessidade reduzida de revascularização, bem como a diminuição das incidências de infarto do miocárdio e morte. O controle dos níveis lipídicos pode ser alcançado por uma combinação de dieta pobre em ácidos graxos saturados e gorduras *trans*, exercício e perda de peso. Quase sempre, muitos pacientes precisam usar inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas), os quais podem diminuir o LDL-colesterol (25-50%), aumentar o HDL-colesterol (5-9%) e diminuir os triglicerídeos (5-30%). Observa-se um efeito significativo do tratamento com estatinas na aterosclerose, CI e desfechos, independentemente do nível de LDL-colesterol pré-tratamento. Fibratos ou niacina podem ser usados para aumentar o HDL-colesterol e reduzir os triglicerídeos **(Caps. 291e e 421)**. Estudos controlados com esquemas de regulação dos lipídeos demonstraram benefícios proporcionais idênticos para homens, mulheres, idosos, diabéticos e fumantes.

A adesão aos comportamentos de promoção da saúde descritos anteriormente em geral é muito baixa, não devendo um médico consciencioso subestimar o esforço necessário para vencer esse desafio. Muitos pacientes que recebem alta do hospital com doença coronária comprovada não recebem o tratamento adequado para dislipidemia. Em virtude das evidências conclusivas indicando que a correção da dislipidemia proporciona benefícios significativos, os médicos devem estabelecer o acesso ao tratamento, monitorar a adesão e manter o acompanhamento clínico.

REDUÇÃO DO RISCO EM MULHERES COM CI

A incidência da CI clínica nas mulheres na pré-menopausa é muito baixa; entretanto, após a menopausa, os fatores de risco aterogênicos aumentam (p. ex., aumento de LDL, redução de HDL) e a taxa de eventos coronarianos clínicos acelera para os níveis observados em homens. As mulheres não deixam de fumar de maneira tão efetiva quanto os homens. O diabetes melito, mais comum em mulheres, aumenta muito a ocorrência da CI clínica e amplifica os efeitos deletérios da hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo. A cateterização cardíaca e revascularização coronariana são pouco utilizadas nas mulheres e são realizadas em um estágio mais posterior e mais grave da doença do que nos homens. Quando a redução do colesterol, o uso de β-bloqueadores após infarto do miocárdio e a revascularização da artéria coronária são aplicados nos grupos de pacientes adequados, as mulheres recebem os mesmos benefícios de melhora que os homens.

TERAPIA MEDICAMENTOSA

Os **Quadros 293.4, 293.5 e 293.6** apresentam um resumo dos fármacos comumente usados para o tratamento da angina do peito. A farmacoterapia para a CI é projetada para reduzir a frequência dos episódios de angina, o infarto do miocárdio e a morte coronariana. Há uma profusão de dados de estudos positivos que enfatizam a importância que esse tratamento tem quando adicionado aos comportamentos de promoção de saúde discutidos anteriormente. Para atingir o benefício máximo da terapia medicamentosa para CI, muitas vezes é necessário combinar agentes de diferentes classes e dividir as doses conforme o perfil individual de fatores de risco, sintomas, respostas hemodinâmicas e efeitos colaterais.

NITRATOS

Os nitratos orgânicos são uma valiosa classe de fármacos para o tratamento da angina **(Quadro 293.4)**. Seus principais mecanismos de ação consistem em venodilatação sistêmica com redução concomitante do volume diastólico final e pressão ventricular esquerda, reduzindo, assim, a tensão da parede miocárdica e as necessidades de oxigênio, a dilatação dos vasos coronários epicárdicos e o aumento do fluxo sanguíneo nos vasos colaterais. Quando metabolizados, os nitratos orgânicos liberam óxido nítrico (NO), que se liga à guanilil ciclase nas células vasculares do músculo liso, levando a um aumento do nível de monofosfato de guanosina cíclico, causando o relaxamento da musculatura lisa vascular. Os nitratos também exercem atividade antitrombótica pela ativação dependente do NO da guanilil ciclase das plaquetas, deficiência do fluxo intraplaquetário de cálcio e ativação das plaquetas.

QUADRO 293.4 **TRATAMENTO COM NITRATOS PARA PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Composto	Dose	Programação
Nitroglicerina[a]		
Unguento	1,25-5 cm	Duas a três vezes por dia
Adesivo transdérmico	0,2-0,8 mg/h	A cada 24 h; remover ao dormir por 12-14 h

Comprimidos sublinguais	0,3-0,6 mg	Quando necessário, até três doses com intervalos de 5 min
Spray	Uma ou duas borrifadas	Quando necessário, até três doses com intervalos de 5 min
Dinitrato de isossorbida[a]		
Oral	10-40 mg	Duas ou três vezes por dia
Liberação contínua oral	80-120 mg	Uma ou duas vezes ao dia (horários excêntricos)
5-mononitrato de isossorbida		
Oral	20 mg	Duas vezes ao dia (administrado com intervalos de 7-8 h)
Liberação contínua oral	30-240 mg	Uma vez ao dia

[a] Recomenda-se um intervalo sem nitrato de 10 a 12 horas.

Fonte: Modificado de DA Morrow, WE Boden: Stable ischemic heart disease. In RO Bonow et al (eds): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th edition. Philadelphia, Saunders, 2012, p. 1224.

A absorção de tais fármacos é mais rápida e completa com a administração nas mucosas. Por essa razão, a nitroglicerina é administrada mais comumente por via sublingual em comprimidos de 0,4 ou 0,6 mg. Os pacientes com angina devem ser instruídos a usarem o fármaco para atenuar a angina e em cerca de 5 minutos antes de um estresse que provavelmente desencadearia um episódio de dor. Nunca é demais enfatizar o valor desse uso profilático do fármaco.

Os nitratos aumentam a tolerância aos esforços dos pacientes com angina crônica, assim como aliviam a isquemia dos indivíduos com angina instável e angina variante de Prinzmetal **(Cap. 294)**. Um diário dos episódios de angina e do uso de nitroglicerina pode ser muito útil para detectar alterações da frequência, da gravidade ou do limiar de ocorrência do desconforto, os quais podem indicar o desenvolvimento de angina instável e/ou prenunciar um infarto do miocárdio iminente.

Nitratos de ação longa Nenhum dos nitratos de ação longa é tão eficaz quanto a nitroglicerina sublingual no alívio imediato da angina. Essas preparações de nitrato orgânico podem ser deglutidas, mastigadas ou administradas sob a forma de adesivo ou pasta para absorção transdérmica **(Quadro 293.4)**. Podem produzir níveis plasmáticos eficazes por até 24 horas, mas a resposta terapêutica é altamente variável. As diferentes preparações e/ou vias de administração ao longo do dia devem ser experimentadas apenas para evitar desconforto e atenuar os efeitos colaterais como cefaleia e tontura. A titulação individual da dose é importante para prevenir os efeitos colaterais. Para atenuar os efeitos da tolerância, deve-se utilizar a dose eficaz mínima e passar um período de pelo menos 8 horas sem usar o fármaco para que as respostas terapêuticas possam ser restauradas.

Bloqueadores β-adrenérgicos Esses fármacos são componentes importantes do tratamento farmacológico da angina **(Quadro 293.5)**. Reduzem a demanda de oxigênio do miocárdio, inibindo os aumentos da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica causados pela ativação adrenérgica. O bloqueio β reduz mais significativamente essas variáveis durante um esforço físico, mas causam apenas reduções modestas em repouso. Os β-bloqueadores de longa ação ou formulações de liberação contínua possuem a vantagem de permitir a administração de uma única dose diária **(Quadro 293.5)**. Os objetivos do tratamento são atenuar a angina e controlar a isquemia. Esses fármacos também podem reduzir a mortalidade e as taxas de recidiva dos infartos em pacientes com infarto do miocárdio prévio, e têm eficácia moderada com agentes anti-hipertensivos.

QUADRO 293.5 PROPRIEDADES DOS β-BLOQUEADORES EM USO CLÍNICO PARA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Fármacos	Seletividade	Atividade agonista parcial	Dose usual para angina
Acebutolol	β_1	Sim	200-600 mg 2x/dia
Atenolol	β_1	Não	50-200 mg/dia
Betaxolol	β_1	Não	10-20 mg/dia
Bisoprolol	β_1	Não	10 mg/dia
Esmolol (intravenoso)[a]	β_1	Não	50-300 μg/kg/min
Labetalol[b]	Nenhum	Sim	200-600 mg 2x/dia
Metoprolol	β_1	Não	50-200 mg 2x/dia
Nadolol	Nenhum	Não	40-80 mg/dia
Nebivolol	β_1 (em doses baixas)	Não	5-40 mg/dia
Pindolol	Nenhum	Sim	2,5-7,5 mg 3x/dia
Propranolol	Nenhum	Não	80-120 mg 2x/dia
Timolol	Nenhum	Não	10 mg 2x/dia

[a] O esmolol é um β-bloqueador de ação ultracurta, administrado como infusão intravenosa contínua. Seu início rápido de ação torna-o um agente atraente para uso em pacientes com contraindicações relativas ao bloqueio β. [b] O labetalol é uma combinação de α e β-bloqueador.

Nota: Essa lista de β-bloqueadores, que pode ser usada para tratar os pacientes com angina, está organizada em ordem alfabética. Os agentes para os quais há maior experiência clínica são atenolol, metoprolol e propranolol. É preferível usar uma formulação de liberação contínua que possa ser administrada uma vez ao dia a fim de melhorar a adesão do paciente ao esquema.

Fonte: Modificado de RJ Gibbons et al. J Am Coll Cardiol 41:159, 2003.

As contraindicações relativas são asma e obstrução reversível das vias respiratórias dos pacientes com doença pulmonar crônica, distúrbios da condução atrioventricular, bradicardia grave, fenômeno de Raynaud e relato de depressão prévia. Os efeitos colaterais são fadiga, diminuição da tolerância ao exercício, pesadelos, impotência sexual, extremidades frias, claudicação intermitente, bradicardia (grave em alguns casos), redução da condução atrioventricular, insuficiência ventricular esquerda, asma brônquica, agravamento da claudicação, bem como intensificação da hipoglicemia produzida pelos agentes hipoglicemiantes orais e pela insulina. A redução da dose ou mesmo interrupção do tratamento poderão ser necessárias se esses efeitos colaterais ocorrerem e persistirem. Como a suspensão abrupta do tratamento pode agravar a isquemia, as doses devem ser reduzidas progressivamente ao longo de duas semanas.

Os β-bloqueadores com cardiosseletividade para os receptores β_1, como o metoprolol e atenolol, podem ser preferíveis para os pacientes com obstrução brônquica leve e diabetes melito dependente da insulina.

Bloqueadores do canal de cálcio Tais bloqueadores (Quadro 293.6) são agentes vasodilatadores coronarianos que produzem reduções variáveis e dose-dependentes na demanda miocárdica de oxigênio, contratilidade cardíaca e pressão arterial. Esses efeitos farmacológicos combinados são vantajosos, tornando os referidos fármacos tão eficazes quanto os β-bloqueadores no tratamento da angina. São indicados quando os β-bloqueadores não podem ser usados, não são bem tolerados ou se mostram ineficazes. Devido às diferenças na relação da dose-resposta na atividade elétrica cardíaca entre bloqueadores do canal de di-hidropiridínico e não di-hidropiridínico, verapamil e diltiazem podem produzir distúrbios sintomáticos na condução cardíaca e bradiarritmias. Além disso, tais fármacos possuem ações inotrópicas negativas e têm maior propensão a agravar a insuficiência ventricular esquerda, principalmente quando usados por pacientes com disfunção ventricular esquerda e especialmente em combinação com β-bloqueadores. Embora em geral se obtenham efeitos úteis quando os bloqueadores dos canais de cálcio são combinados com β-bloqueadores e nitratos, a titulação individual das doses é essencial nesses casos. A angina variante (de Prinzmetal) responde muito bem aos bloqueadores dos canais de cálcio (especialmente os membros da classe dos di-hidropiridínicos) suplementados, quando necessário, por nitratos (Cap. 294).

QUADRO 293.6 **BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO EM USO CLÍNICO PARA CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Fármacos	Dose normal	Duração da ação	Efeitos colaterais
Di-hidropiridinas			
Anlodipino	5 a 10 mg todos os dias	Longa	Cefaleia, edema
Felodipino	5 a 10 mg todos os dias	Longa	Cefaleia, edema
Isradipino	2,5 a 10 mg 2x/dia	Média	Cefaleia, fadiga
Nicardipino	20 a 40 mg 3x/dia	Curta	Cefaleia, tontura, rubor, edema
Nifedipino	Liberação imediata:[a] 30 a 90 mg via oral diárias Liberação lenta: 30 a 180 mg via oral	Curta	Hipotensão, tontura, rubor, náuseas, constipação, edema
Nisoldipino	20 a 40 mg/dia	Curta	Semelhantes aos do nifedipino
Não di-hidropiridinas			
Diltiazem	Liberação imediata: 30 a 80 mg 4x/dia	Curta	Hipotensão, tontura, rubor, bradicardia, edema

	Liberação lenta: 120 a 320 mg todos os dias	Longa	
Verapamil	Liberação imediata: 80 a 160 mg 3x/dia	Curta	Hipotensão, depressão miocárdica, insuficiência cardíaca, edema, bradicardia
	Liberação lenta: 120 a 480 mg todos os dias	Longa	

[a]Pode ser associado a aumento do risco de mortalidade se administrada durante infarto agudo do miocárdio.
Nota: A lista dos bloqueadores dos canais de cálcio, que pode ser usada para tratar os pacientes com angina de peito, é dividida em duas classes: di-hidropiridinas e não di-hidropiridinas, organizadas em ordem alfabética em cada classe. Entre as di-hidropiridinas, a maior experiência clínica foi obtida com o anlodipino e nifedipino. Após o período inicial de titulação da dose com formulação de ação lenta, é preferível mudar para uma formulação de liberação contínua que possa ser administrada uma vez ao dia a fim de melhorar a adesão do paciente ao esquema.
Fonte: Modificado de RJ Gibbons et al. J Am Coll Cardiol 41:159, 2003.

Em geral, o verapamil não deve ser combinado com β-bloqueadores, tendo em vista a superposição dos efeitos adversos na frequência e contratilidade cardíacas. O diltiazem pode ser combinado com β-bloqueadores para os pacientes com função ventricular normal e sem distúrbios da condução. O anlodipino e os β-bloqueadores têm ações complementares na irrigação sanguínea coronariana e nas demandas de oxigênio do miocárdio. Enquanto o primeiro fármaco reduz a pressão arterial e dilata as artérias coronárias, os últimos diminuem a frequência cardíaca e reduzem a contratilidade. O anlodipino e os outros antagonistas di-hidropiridínicos do cálcio de segunda geração (nicardipino, isradipino, nifedipino de ação longa e felodipino) são vasodilatadores potentes e são úteis para o tratamento simultâneo da angina e hipertensão. As di-hidropirinas de ação curta devem ser evitadas porque aumentam o risco de desencadear infartos, principalmente quando não são usados junto com a terapia por β-bloqueadores.

Escolha entre β-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio para a terapia inicial Como alguns estudos mostraram que os β-bloqueadores aumentam a expectativa de vida depois de um infarto do miocárdio **(Caps. 294 e 295)**, diferentemente dos bloqueadores dos canais de cálcio, o primeiro grupo também pode ser preferível nos pacientes com angina e lesão no ventrículo esquerdo. Entretanto, os bloqueadores dos canais de cálcio são indicados aos pacientes com (1) resposta inadequada à combinação de β-bloqueadores e nitratos – alguns desses indivíduos respondem bem a uma combinação de β-bloqueador e bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico –, (2) reações adversas aos β-bloqueadores, como depressão, distúrbios sexuais e fadiga, (3) angina e história de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, (4) síndrome do nó sinoatrial ou perturbações significativas da condução atrioventricular, (5) angina de Prinzmetal ou (6) doença arterial periférica sintomática.

Agentes antiplaquetários O ácido acetilsalicílico é um inibidor irreversível da cicloxigenase plaquetária e, desse modo, interfere na ativação das plaquetas. Alguns estudos mostraram que a administração prolongada de 75 a 325 mg/dia via oral (VO) reduz os eventos coronarianos em homens adultos assintomáticos com mais de 50 anos de idade, pacientes com angina estável crônica e indivíduos que têm ou que sobreviveram à angina instável e ao infarto do miocárdio. Há um aumento dependente da dose no sangramento quando o ácido acetilsalicílico é usado cronicamente. É preferível utilizar uma formulação com revestimento entérico na faixa de 81 a 162 mg/dia. A administração desse fármaco deve ser considerada para todos os pacientes com CI, desde que não haja hemorragia digestiva, alergia ou dispepsia. O clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg, em seguida 75 mg/dia) é um fármaco administrado por via oral que bloqueia a agregação plaquetária mediada pelos receptores de difosfato de adenosina (ADP) P2Y12. Produz benefícios semelhantes aos do ácido acetilsalicílico em pacientes com CI crônica estável e pode substituir o ácido acetilsalicílico caso esse último agente cause os efeitos colaterais citados antes. O clopidogrel combinado com ácido acetilsalicílico reduz a morte e os eventos isquêmicos coronários em pacientes com síndrome coronariana aguda **(Cap. 294)** e também reduz o risco de formação de trombo em pacientes submetidos à colocação de *stent* em uma artéria coronária **(Cap. 296e)**. Agentes antiplaquetários alternativos que bloqueiam o receptor plaquetário P2Y12, como o prasugrel, mostraram-se mais eficazes que o clopidogrel para prevenção de eventos isquêmicos após a colocação de um *stent* para síndrome coronariana aguda, mas estão associados a um risco maior de sangramento. Embora o tratamento combinado com clopidogrel e ácido acetilsalicílico por pelo menos um ano seja recomendado a pacientes com síndrome coronariana aguda tratados com colocação de *stent* eluído com fármaco, os estudos não mostraram qualquer benefício da adição rotineira do clopidogrel ao ácido acetilsalicílico em pacientes com Ci crônica estável.

OUTROS TRATAMENTOS

Os inibidores da ECA têm sido amplamente utilizados no tratamento dos pacientes que sobreviveram a um infarto do miocárdio, pacientes com hipertensão ou CI crônica, incluindo a angina de peito, e indivíduos sob alto risco de doenças vasculares, como os diabéticos. Os benefícios dos inibidores da ECA são mais evidentes nos pacientes com CI que apresentam risco aumentado, em especial se houver presença de diabetes melito ou disfunção ventricular esquerda (VE) e nos que não atingiram o controle adequado da pressão arterial e LDL-colesterol com o uso de β-bloqueadores e estatinas. Todavia, a administração de rotina dos inibidores da ECA a pacientes que tenham CI com função VE normal e que atingiram as metas de pressão arterial e LDL com outras terapias não reduz a incidência de eventos, não apresentando, portanto, custo-benefício.

Apesar do tratamento com nitratos, β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, alguns pacientes com CI continuam a sofrer de angina e atualmente existe uma terapia adicional disponível para aliviar seus sintomas. A ranolazina, um derivado da piperazina, pode ser útil em pacientes com angina crônica mesmo em uso de terapia clínica padrão. Acredita-se que sua ação antianginosa ocorra via inibição da corrente tardia de entrada de sódio (I_{Na}). Os benefícios da inibição de I_{Na} consistem em limitação da sobrecarga do Na dos miócitos isquêmicos e prevenção da sobrecarga de Ca^{2+} por meio dos canais de Na^{+}-Ca^{2+}. Uma dose de 500 a 1.000 mg VO duas vezes ao dia em geral é bem tolerada. A ranolazina é contraindicada aos pacientes com deficiência hepática ou em uso de fármacos que podem determinar o prolongamento de QTc e os que inibem o sistema metabólico da CYP3A (p. ex., cetoconazol, diltiazem, verapamil, antibióticos macrolídeos, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana [HIV] e grandes quantidades de suco de *grapefruit* [toranja]).

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) nos pacientes com CI pode estar associado a um aumento do risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular. Por essa razão, em geral deve ser evitado nos pacientes com CI. Se for necessária sua utilização para alívio dos sintomas, é aconselhável administrar em conjunto com o ácido acetilsalicílico e em uma dose mais baixa de AINEs, bem como pelo menor período de tempo possível.

Outra classe de agentes abre os canais de potássio sensíveis ao ATP nos miócitos, levando a uma redução dos íons de cálcio intracelular livres. O principal fármaco nessa classe é o nicorandil, administrado VO em uma dose de 20 mg duas vezes ao dia para a prevenção da angina. (O nicorandil não está disponível nos EUA, mas é usado em vários outros países.)

Angina e insuficiência cardíaca A insuficiência ventricular esquerda transitória associada à angina pode ser controlada pelo uso de nitratos. Para os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida, o aumento da tensão da parede ventricular esquerda acentua a demanda miocárdica de oxigênio. O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com um inibidor da enzima conversora da angiotensina, um diurético e digoxina **(Cap. 279)**, reduz as dimensões cardíacas, a tensão da parede ventricular e o consumo de oxigênio do miocárdio, ajudando a controlar a angina e isquemia. Se os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca forem controlados, deverá ser associado o uso de β-bloqueadores ao esquema terapêutico não apenas para aliviar a angina, mas também porque estudos clínicos sobre insuficiência cardíaca demonstraram aumento significativo da sobrevida. Um teste com β-bloqueador intravenoso de ação ultracurta, esmolol, pode ser útil para estabelecer a segurança do bloqueio β em pacientes selecionados. Em geral, a angina noturna pode ser aliviada pelo tratamento da insuficiência cardíaca.

Nos pacientes com CI, a combinação de insuficiência cardíaca congestiva com angina geralmente indica prognóstico desfavorável e justifica a cuidadosa consideração da indicação de cateterismo cardíaco e revascularização coronariana.

REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA

Estudos clínicos têm confirmado que com o diagnóstico inicial de CI estável é apropriado primeiro iniciar um esquema clínico completo, conforme descrito anteriormente. A revascularização deve ser considerada na presença de fases instáveis da doença, sintomas não tratáveis, isquemia grave ou anatomia coronariana de alto risco, diabetes e disfunção ventricular esquerda. *A revascularização deve ser realizada simultaneamente, porém jamais substituir a necessidade irrevogável de modificar os fatores de risco e avaliar o tratamento clínico.* Um algoritmo para integrar o tratamento clínico e as opções de revascularização em pacientes com CI é apresentado na **Figura 293.3**.

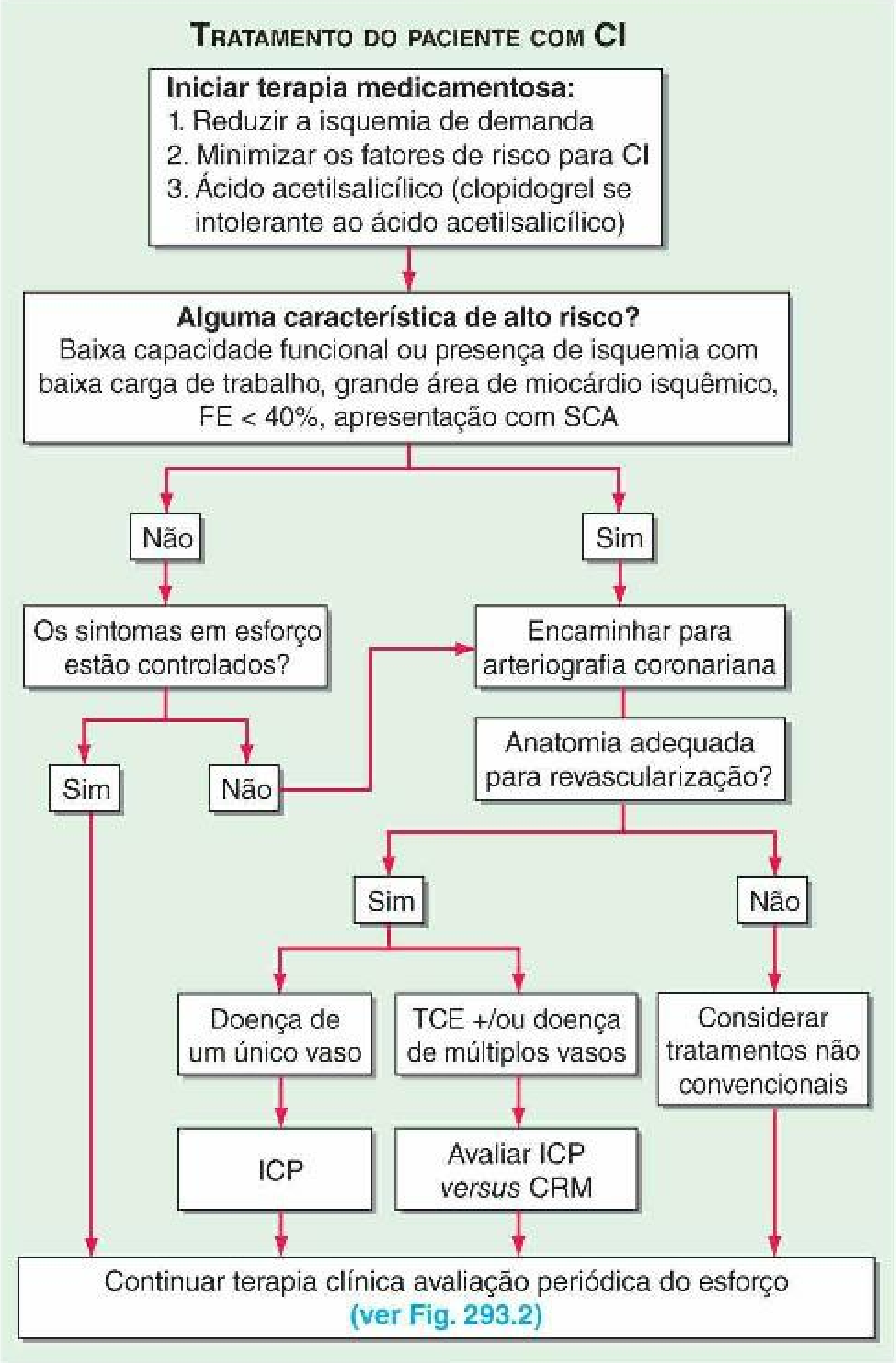
TRATAMENTO DO PACIENTE COM CI
Iniciar terapia medicamentosa:
1. Reduzir a isquemia de demanda
2. Minimizar os fatores de risco para CI
3. Ácido acetilsalicílico (clopidogrel se intolerante ao ácido acetilsalicílico)
Alguma característica de alto risco?
Baixa capacidade funcional ou presença de isquemia com baixa carga de trabalho, grande área de miocárdio isquêmico, FE < 40%, apresentação com SCA
Não
Sim
Os sintomas em esforço estão controlados?
Encaminhar para arteriografia coronariana
Sim
Não
Anatomia adequada para revascularização?
Sim
Não
Doença de um único vaso
TCE +/ou doença de múltiplos vasos
Considerar tratamentos não convencionais
ICP
Avaliar ICP *versus* CRM
Continuar terapia clínica avaliação periódica do esforço
(ver Fig. 293.2)

FIGURA 293.3 Algoritmo para o tratamento do paciente com cardiopatia isquêmica. Todos os pacientes devem receber o tratamento básico, como mostrado no topo do algoritmo. Se houver a presença de características de alto risco, como

estabelecido pela anamnese, pelos dados do teste ergométrico e pelos estudos de imagem, o paciente deverá ser encaminhado para angiocoronariografia. Com base no número e localização dos vasos afetados, bem como sua possibilidade de intervenção, o paciente deve ser tratado com intervenção coronariana percutânea (ICP), cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), ou ser considerado para tratamentos não convencionais. Ver o texto para discussão adicional. CI, cardiopatia isquêmica; FE, fração de ejeção; SCA, síndrome coronariana aguda; TCE, tronco da coronária esquerda.

INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

(Ver também Cap. 296e.) A ICP que envolve dilatação com balão, em geral acompanhada da colocação de *stent*, é amplamente usada para obter a revascularização do miocárdio dos pacientes com CI sintomática e estenoses importantes das artérias coronárias epicárdicas. Enquanto os pacientes com estenose do tronco da coronária esquerda e os com CI envolvendo as três principais artérias (especialmente com diabetes e/ou disfunção ventricular esquerda) que necessitam de revascularização são mais bem tratados com CRM, a ICP é muito utilizada nos pacientes sintomáticos com indícios de isquemia decorrente de estenose de um ou dois vasos, ou mesmo em casos selecionados com doença envolvendo três coronárias (e, talvez, em alguns pacientes com doença principal esquerda), podendo ter muitas vantagens sobre a cirurgia.

Indicações e seleção dos pacientes A indicação clínica mais comum da ICP é a angina com sintomas limitantes, apesar do tratamento clínico em pacientes com sinais de isquemia detectada durante uma prova de esforço. A ICP é mais eficaz do que o tratamento clínico para aliviar a angina. Esse tipo de intervenção melhora o prognóstico dos pacientes com angina instável ou quando usado precocemente no decorrer de infarto do miocárdio com e sem choque cardiogênico. Entretanto, em pacientes com angina estável ao esforço, estudos clínicos confirmaram que a ICP não reduz a ocorrência de morte ou de infarto do miocárdio comparada ao tratamento clínico otimizado. A ICP pode ser usada para tratar as estenoses nas artérias coronárias nativas e dos enxertos cirúrgicos em pacientes que apresentaram angina recidivante depois da CRM.

Riscos Quando as estenoses coronarianas são bem delimitadas e simétricas, duas ou três artérias podem ser tratadas sequencialmente. Entretanto, a seleção dos pacientes é fundamental para evitar maior risco de complicações, geralmente decorrentes de dissecção ou trombose com obstrução vascular, isquemia incontrolável e insuficiência ventricular **(Cap. 296e)**. O ácido acetilsalicílico, um antagonista de P2Y12 e um agente antitrombina são administrados para reduzir a formação de trombos coronarianos. A estenose do tronco da coronária esquerda costuma ser considerada uma contraindicação à ICP; esses pacientes devem ser tratados com CRM. Em casos selecionados, como no caso dos pacientes com risco cirúrgico muito aumentado, a ICP de artéria esquerda não protegida pode ser considerada, mas esse procedimento deve ser realizado apenas por alguém altamente capacitado; é importante salientar que, internacionalmente, há diferenças, de acordo com o grupo de intervenção, no uso dessa abordagem.

Eficácia O sucesso primário, isto é, a dilatação adequada (aumento do diâmetro luminal > 20% até obstrução residual < 50% do diâmetro) com o alívio da angina, é alcançado em > 95% dos casos. A recidiva das estenoses dos vasos dilatados ocorre em cerca de 20% dos casos, seis meses depois da ICP com *stents* metálicos não revestidos, e a angina recorre no período de seis meses em 10% dos casos. A reestenose é mais comum nos pacientes com diabetes melito, artérias de pequeno calibre, dilatação parcial da estenose, *stents* longos, vasos obstruídos, desvios venosos obstruídos, dilatação da artéria descendente anterior esquerda e estenoses contendo trombos. Na ICP de *bypass* de veias safenas, o sucesso do procedimento foi melhorado pelo uso de dispositivos de captura ou filtros que evitam a embolização, isquemia e infarto.

A prática clínica corrente é administrar ácido acetilsalicílico indefinidamente e um antagonista de P2Y12 durante 1 a 3 meses após o implante de *stent* metálico. Embora o ácido acetilsalicílico em combinação com tienopiridina possam ajudar a evitar as tromboses coronarianas durante e logo após a ICP com o uso de *stents,* não há evidências indicando que esses fármacos reduzam a reincidência de reestenoses.

O uso de *stents* com liberação de fármacos antiproliferativos (*stents* eluídos) pode reduzir as recidivas das estenoses para menos de 10%. Avanços na ICP, em especial na disponibilidade dos *stents* com liberação de fármaco, estenderam o uso dessa opção de revascularização em pacientes com CI. Contudo, é importante salientar que a cicatrização endotelial tardia na região do *stent* eluído também estende o período durante o qual o paciente corre risco de trombose subaguda do *stent*. As recomendações atuais são administrar ácido acetilsalicílico indefinidamente e antagonista de P2Y12 diariamente por pelo menos um ano após o implante de *stent* com liberação de fármacos. Quando surge uma situação na qual a interrupção temporária de terapia antiplaquetária é necessária, as circunstâncias clínicas devem ser revistas com a pessoa que realizou a ICP e um plano coordenado ser estabelecido para minimizar o risco de trombose tardia por *stent*; a interrupção da terapia antiplaquetária pelo menor período de tempo é essencial nesse plano. O risco de trombose por *stent* depende do tamanho e da extensão do *stent*, da complexidade das lesões, da idade, da presença de diabetes e da técnica. Contudo, a adesão ao duplo tratamento antiplaquetário e a resposta individual à inibição plaquetária também são fatores de risco muito importantes.

A ICP bem-sucedida proporciona o alívio satisfatório da angina em mais de 95% dos casos. A maioria dos pacientes com CI sintomática que precisarem de revascularização podem ser inicialmente tratados com ICP. A ICP bem-sucedida é menos invasiva e menos dispendiosa do que a CRM e possibilita reduções do custo inicial da assistência. A ICP eficaz evita o risco de AVE associado com cirurgia de CRM, permite o retorno mais rápido ao trabalho e o restabelecimento de uma vida ativa. Entretanto, o benefício econômico e relacionado à saúde inicial da ICP é reduzido com o transcorrer do tempo, tendo em vista a maior necessidade de acompanhamento e a necessidade aumentada de repetição dos procedimentos. Quando comparada diretamente em pacientes com diabetes ou doença arterial coronariana do tronco esquerdo ou dos três vasos, a CRM foi superior à ICP na prevenção de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos importantes durante um acompanhamento de 12 meses.

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM *BYPASS* CORONÁRIO

A anastomose de uma ou duas artérias mamárias internas, ou de uma artéria radial, com as artérias coronárias distais às lesões obstrutivas, é o procedimento de escolha. Para as outras obstruções não suscetíveis ao *bypass* arterial, utiliza-se um segmento venoso (geralmente a veia safena) para estabelecer uma conexão entre a aorta e a artéria coronária distal à lesão obstrutiva.

Embora algumas indicações para CRM sejam controversas, existem determinadas áreas de concordância:

1. A cirurgia é relativamente segura, com taxas de mortalidade < 1% nos pacientes sem comorbidade grave e função ventricular esquerda normal e quando o procedimento é realizado por equipe cirúrgica experiente.
2. As taxas de mortalidade intra e pós-operatória aumentam de acordo com gravidade da disfunção ventricular, existência de comorbidades, idade superior a 80 anos e inexperiência da equipe cirúrgica. A eficácia e o risco da CRM são muito variáveis, dependendo da seleção dos pacientes e da habilidade e experiência da equipe cirúrgica.
3. A obstrução do *bypass* venoso ocorre em 10 a 20% dos pacientes durante o primeiro ano depois da cirurgia, bem como em cerca de 2% por ano durante o acompanhamento de 5 a 7 anos e, a partir de então, a uma taxa de 4% por ano. Os índices de perviedade em longo prazo são significativamente maiores com a implantação de artérias mamárias internas e radiais do que com o *bypass* de veia safena. Nos pacientes com obstrução da artéria coronária descendente anterior esquerda, a sobrevida é maior quando o *bypass* coronariano usa a artéria mamária

interna em lugar da veia safena. A perviedade do *bypass* e o prognóstico melhoram com o controle rigoroso dos fatores de risco, principalmente a dislipidemia.

4. Após revascularização completa, a angina é suprimida ou acentuadamente aliviada em cerca de 90% dos pacientes. Embora esse resultado geralmente esteja associado à perviedade do *bypass* e restauração do fluxo sanguíneo, a dor também pode ser aliviada como resultado do infarto do segmento isquêmico ou por um efeito placebo. Em três anos, a angina é recidiva em 25% dos pacientes, mas raramente é grave.
5. A sobrevida pode ser aumentada pela cirurgia nos pacientes com estenose do tronco da coronária esquerda e nos indivíduos com doença envolvendo duas ou três artérias coronárias e obstrução significativa da artéria coronária descendente anterior esquerda. O aumento da sobrevida é maior nos pacientes com disfunção VE (fração de ejeção < 50%). A sobrevida também *pode* ser aumentada nos seguintes pacientes: (a) portadores de doença arterial coronariana obstrutiva que sobreviveram à parada cardíaca súbita ou taquicardia ventricular incessante; (b) pacientes já submetidos à CRM que apresentam várias estenoses nas pontes da veia safena, principalmente em um desvio que supre a artéria coronária descendente anterior esquerda; (c) pacientes com estenoses recidivantes depois da ICP e critérios de alto risco nos testes não invasivos.
6. A CRM minimamente invasiva por uma pequena toracotomia e/ou cirurgia *off-pump* podem reduzir a morbidade e abreviar o período de convalescença dos pacientes *estáveis*, mas não parecem reduzir, de maneira significativa, o risco de disfunção neurocognitiva pós-cirúrgica.
7. Entre os pacientes com diabetes melito tipo 2 e doença coronariana de múltiplos vasos, a cirurgia CRM mais tratamento clínico ideal é superior ao tratamento clínico isolado na prevenção de eventos cardiovasculares importantes, um benefício mediado principalmente por uma redução significativa no infarto do miocárdio não fatal. Os benefícios da CRM são evidentes especialmente em pacientes diabéticos tratados com uma estratégia de sensibilização de insulina quando comparada com uma estratégia de fornecimento de insulina. A CRM também se mostrou superior à ICP (incluindo o uso de *stents* eluídos) na prevenção de morte, infarto do miocárdio e revascularização repetida em pacientes com diabetes melito e CI de vários vasos.

As indicações da CRM geralmente se baseiam na gravidade dos sintomas, anatomia das coronárias e função ventricular. O candidato ideal é do sexo masculino, tem idade inferior a 80 anos, não apresenta outras doenças agravantes e possui angina clinicamente significativa ou incapacitante que não pode ser controlada satisfatoriamente com o tratamento clínico, ou tolera mal o tratamento clínico. O paciente deseja ter vida mais ativa, bem como apresenta estenoses graves de duas ou três artérias epicárdicas com sinais objetivos de isquemia miocárdica como causa do desconforto torácico. Nesses casos, pode-se esperar melhora sintomática acentuada. A insuficiência cardíaca congestiva e/ou disfunção ventricular esquerda, idade avançada (mais de 80 anos), reoperação, necessidade de realizar uma cirurgia de urgência e presença de diabetes melito são fatores associados a uma maior taxa de mortalidade perioperatória.

A disfunção ventricular esquerda pode ser devida à existência de segmentos com hipocinesia ou incapazes de se contrair, embora sejam viáveis, mas cronicamente isquêmicos (miocárdio hibernante). Em consequência da redução crônica do fluxo sanguíneo miocárdico, tais segmentos reduzem sua função contrátil, problema que pode ser detectado pela cintilografia com radionuclídeo da perfusão e metabolismos miocárdicos, PET, RMC ou cintilografia tardia com tálio-201 ou pela melhora da disfunção regional provocada por baixas doses de dobutamina. Nesses pacientes, a revascularização melhora o fluxo sanguíneo miocárdico, pode normalizar a função cardíaca e aumentar a sobrevida.

A escolha entre ICP e CRM Todas as características clínicas de cada paciente devem ser usadas para decidir sobre o método de revascularização (p. ex., função VE, diabetes, complexidade da lesão). Uma séria de ensaios clínicos randomizados comparou a ICP com a CRM em pacientes com DAC envolvendo várias artérias que eram tecnicamente adequadas aos dois procedimentos. A recidiva da angina, exigindo a repetição da angiocoronariografia e uma segunda revascularização, foi mais comum com a ICP. Isso resultou de estenose no segmento com *stents* (um problema amplamente resolvido com *stents* que liberam fármacos) e o desenvolvimento de novas estenoses em partes não tratadas com *stents* da circulação coronariana. Tem-se argumentado que a ICP com colocação de *stent* concentra-se nas lesões responsáveis pelo problema, enquanto a revascularização com *bypass* para o vaso-alvo também fornece um conduto para ultrapassar futuras lesões culpadas proximais à anastomose do *bypass* com o vaso nativo **(Fig. 293.4)**. Em comparação, as taxas de AVE são menores com ICP.

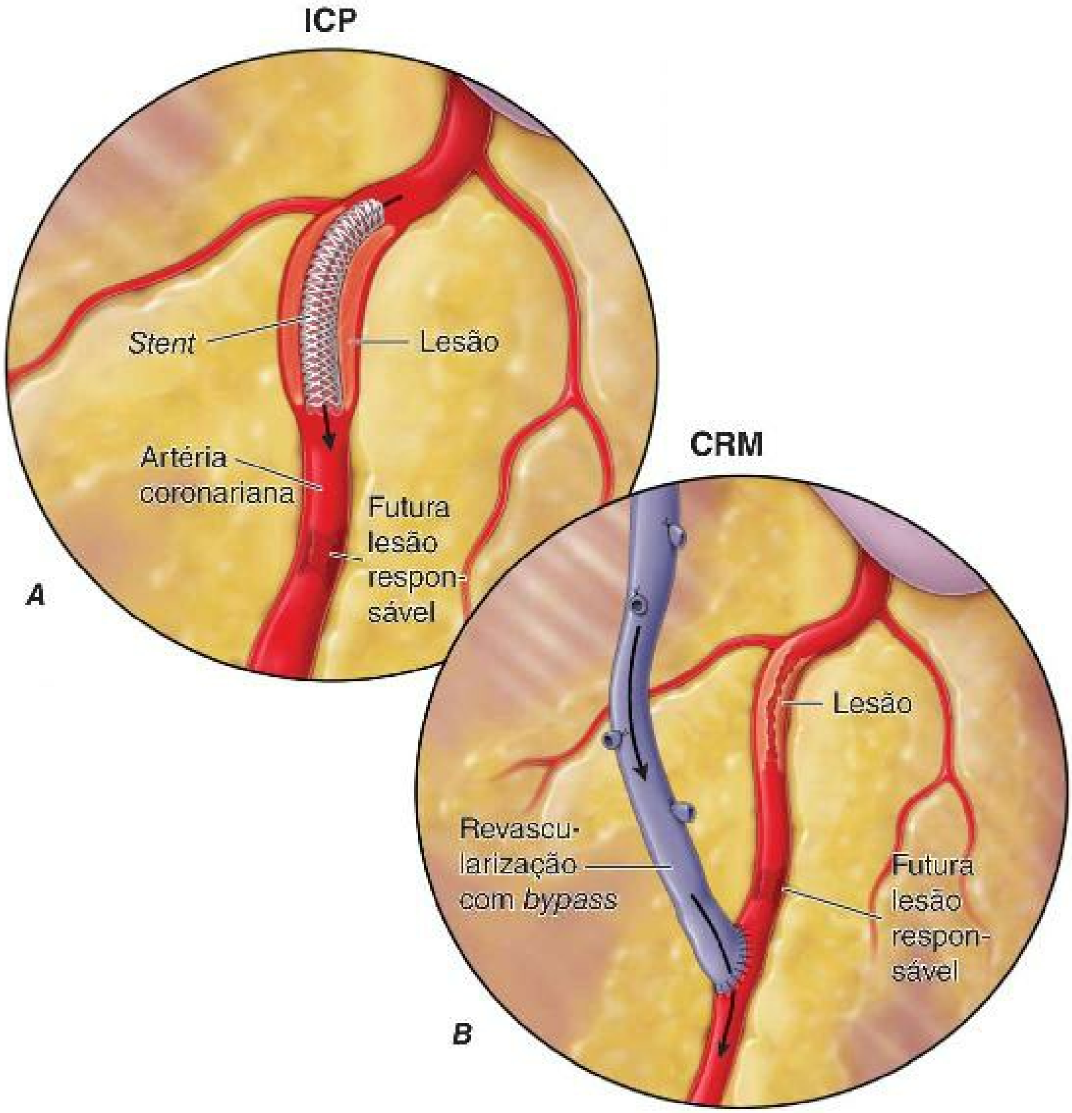
ICP
Stent
Lesão
Artéria coronariana
Futura lesão respon-sável
A
CRM
Lesão
Revascu-larização com bypass
Futura lesão respon-sável
B

FIGURA 293.4 Diferença na abordagem à lesão com intervenção coronariana percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). A ICP tem como alvo a lesão ou as lesões "responsáveis", enquanto a CRM é direcionada para o vaso epicárdico, incluindo a lesão ou as lesões "responsáveis" e as futuras "responsáveis", proximais à inserção do *bypass* venoso, uma diferença que pode ser responsável pela superioridade da cirurgia, pelo menos em um prazo intermediário, em pacientes com doença de múltiplos vasos. *(Reproduzida de BJ Gersh, RL Frye: N Engl J Med 352:2235, 2005.)*

Com base nas evidências disponíveis atualmente, recomenda-se que os pacientes com grau inaceitável de angina, apesar do tratamento clínico ideal, sejam avaliados para revascularização coronariana. Os pacientes com doença envolvendo uma ou duas artérias, função VE normal e lesões anatomicamente propícias ao tratamento geralmente devem ser aconselhados a submeter-se à ICP (**Cap. 296e**). Os pacientes com doença envolvendo três vasos (ou duas artérias que incluam o segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda), disfunção VE global (fração de ejeção VE < 50%) ou diabetes melito, e os indivíduos com doença do tronco da coronária esquerda ou outras lesões inacessíveis aos procedimentos de cateterismo devem ser avaliados para a CRM como método inicial de revascularização. Em virtude da complexidade da tomada de decisão, é desejável ter uma equipe multidisciplinar, incluindo um cardiologista e um cirurgião cardíaco, em conjunto com a verificação das preferências do paciente antes de escolher uma determinada opção de revascularização.

TRATAMENTOS NÃO CONVENCIONAIS PARA A CI

Em algumas ocasiões, os médicos encontrarão um paciente com angina incapacitante persistente, apesar do tratamento clínico maximamente tolerado, para o qual a revascularização não é uma opção (p. ex., vasos pequenos difusamente danificados não tratáveis com implante de *stent* ou alvos aceitáveis para revascularização com *bypass*). Em tais situações, deve-se considerar os tratamentos não convencionais.

A *contrapulsação externa aumentada* utiliza manguitos pneumáticos nos membros inferiores para fornecer aumento diastólico e descarga sistólica da pressão arterial a fim de reduzir o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio ao mesmo tempo em que se aumenta o fluxo sanguíneo. Experimentos clínicos mostraram que a aplicação regular desse método melhora a angina, a capacidade funcional e a perfusão miocárdica regional. Abordagens experimentais como terapias gênicas ou de células-tronco também estão sendo estudadas.

ISQUEMIA ASSINTOMÁTICA (SILENCIOSA)

A DAC obstrutiva, o infarto agudo do miocárdio e a isquemia miocárdica transitória com frequência são assintomáticos. Durante a monitoração ambulatorial contínua do ECG, a maioria dos pacientes ambulatoriais com angina estável crônica típica apresenta indícios objetivos de isquemia miocárdica (infradesnivelamento do segmento ST) durante os episódios de desconforto torácico enquanto estão ativos fora do hospital. Além disso, alguns desses indivíduos também apresentam episódios mais frequentes de isquemia assintomática. Episódios frequentes de isquemia (sintomática ou assintomática) durante as atividades quotidianas parecem estar associados à maior probabilidade de eventos coronarianos adversos (morte e infarto do miocárdio). Além disso, os pacientes com isquemia assintomática depois de um infarto do miocárdio estão sob risco mais alto de um segundo evento coronariano. O uso generalizado da prova de esforço com ECG durante o exame rotineiro também tem possibilitado a identificação desses pacientes com DAC assintomática, anteriormente não reconhecidos. Estudos longitudinais têm demonstrado um aumento na incidência de eventos coronários em pacientes assintomáticos com testes de esforço positivos.

TRATAMENTO ISQUEMIA ASSINTOMÁTICA

O tratamento dos pacientes com isquemia assintomática deve ser individualizado. Quando a doença coronariana for confirmada, o tratamento agressivo de hipertensão e dislipidemia é essencial e irá diminuir o risco de infarto e morte. Além disso, o médico deve considerar os seguintes fatores: (1) grau de positividade da prova de esforço, principalmente o estágio de exercício no qual apareceram sinais no ECG de isquemia; a magnitude e o número de zonas isquêmicas do miocárdio em exames de imagem, bem como a alteração da fração de ejeção VE que ocorre na ventriculografia com radionuclídeo ou na ecocardiografia de estresse; (2) as derivações do ECG que apresentaram resposta positiva, tendo em vista que as alterações detectadas na parede anterior indicam prognóstico menos favorável do que as alterações demonstradas na parede inferior do VE; e (3) idade, ocupação e estado clínico geral do paciente.

A maioria pode concordar que um piloto de aviação comercial assintomático de 45 anos que apresente infradesnivelamento significativo (0,4 mV) no segmento ST, nas derivações V_1 e V_4 durante a realização de exercício leve, deve fazer cineangiocoronariografia; por outro lado, um aposentado de 85 anos, assintomático e sedentário que apresente infradesnivelamento de 0,1 mV no segmento ST, nas derivações II e III durante o exercício máximo, não precisa desse procedimento. Entretanto, não há consenso quanto à abordagem mais indicada para a maior parte dos pacientes cuja situação é menos extrema. Os assintomáticos com isquemia silente, DAC envolvendo três vasos e disfunção de VE podem ser considerados candidatos adequados à CRM.

A correção dos fatores de risco, principalmente a redução dos lipídeos e o controle da pressão arterial, conforme descrito anteriormente, e a utilização do ácido acetilsalicílico, de estatinas e de β-bloqueadores após o infarto reduzem os eventos coronarianos e melhoram o prognóstico dos pacientes sintomáticos e assintomáticos com isquemia e DAC comprovada. Embora a incidência de isquemia assintomática possa ser reduzida pelo tratamento com β-bloqueadores, o mesmo ainda não está claro para a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos de longa ação para os pacientes que não tiveram infarto do miocárdio prévio.

294

Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST)

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

Os pacientes com cardiopatia isquêmica são classificados em dois grandes grupos: os com doença arterial coronariana (DAC) crônica que se apresentam com mais frequência com angina estável **(Cap. 293)** e aqueles com síndromes coronarianas agudas (SCA). Esse último grupo inclui pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST) no eletrocardiograma **(Cap. 295)** e aqueles com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCA-SEST). Esse último grupo inclui pacientes com infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST), os quais, por definição, apresentam evidência de necrose de miócito e aqueles com angina instável (AI) que não têm essa condição. A incidência relativa de IMSEST comparada com a IMCEST parece estar aumentando **(Fig. 294.1)**. A cada ano, nos Estados Unidos (EUA), cerca de 1,3 milhão de pacientes é hospitalizado com SCA-SEST, em comparação com 300.000 pacientes com IMCEST. As mulheres compreendem mais de 33% dos pacientes com SCA-SEST, mas menos de 25% daqueles com IMCEST.

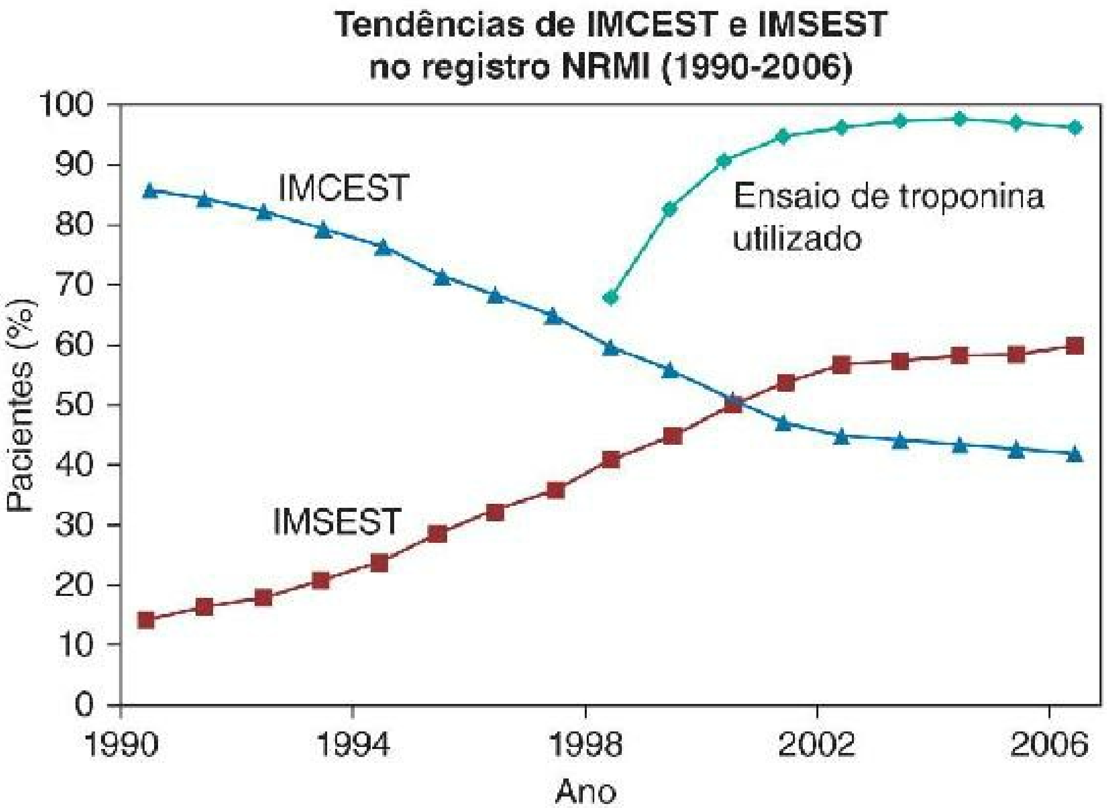

FIGURA 294.1 Tendências da incidência de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST) e da frequência do uso de ensaio de troponina para diagnosticar infarto agudo do miocárdio. NRMI, National Registry of Myocardial Infarction. *(De N Arora, RG Brindis, CP Cannon: Acute coronary syndrome in North America, em Theroux P [ed]: Acute Coronary Syndromes, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.)*

FISIOPATOLOGIA

A SCA-SEST costuma ser causada por um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, o qual resulta de uma oclusão parcial do trombo que se forma em uma placa coronariana aterotrombótica rompida ou de uma erosão do endotélio da artéria coronariana. A isquemia grave ou necrose do miocárdio pode ocorrer como consequência à redução do fluxo sanguíneo coronário causado pelo trombo e embolização distal de agregados plaquetários e/ou resíduo aterosclerótico. Outras causas de SCA-SEST incluem (1) obstrução dinâmica (p. ex., espasmo, como ocorre na angina variante de Prinzmetal [Angina variante de Prinzmetal, adiante]); (2) obstrução mecânica grave devida à aterosclerose coronária progressiva; e (3) aumento da demanda de oxigênio do miocárdio produzida por condições como febre, taquicardia e tirotoxicose na presença de obstrução coronária epicárdica fixa. Pode haver o envolvimento de mais de um desses processos.

Entre os pacientes com SCA-SEST estudados por angiografia, cerca de 10% têm estenoses do tronco da coronária esquerda, 35% são portadores de DAC envolvendo três artérias, 20% apresentam doença que acomete duas coronárias, 20% mostram lesões em uma única artéria, e 15% não são portadores de estenose da artéria coronariana epicárdica crítica aparente; entre esses últimos, alguns têm obstrução de microcirculação coronariana. A “lesão culpada” responsável pela isquemia pode mostrar estenose excêntrica com bordas recortadas ou salientes e istmo estreito no exame angiográfico. A tomografia de coerência ótica (uma técnica invasiva) e a angiotomografia computadorizada das coronárias (angioTCC), uma técnica não invasiva **(Fig. 294.2)**, têm mostrado que as lesões culpadas são compostas de centro rico em lipídeo com uma capa fibrosa. Os pacientes com SCA-SEST frequentemente apresentam várias dessas placas que correm risco de ruptura (placas vulneráveis).

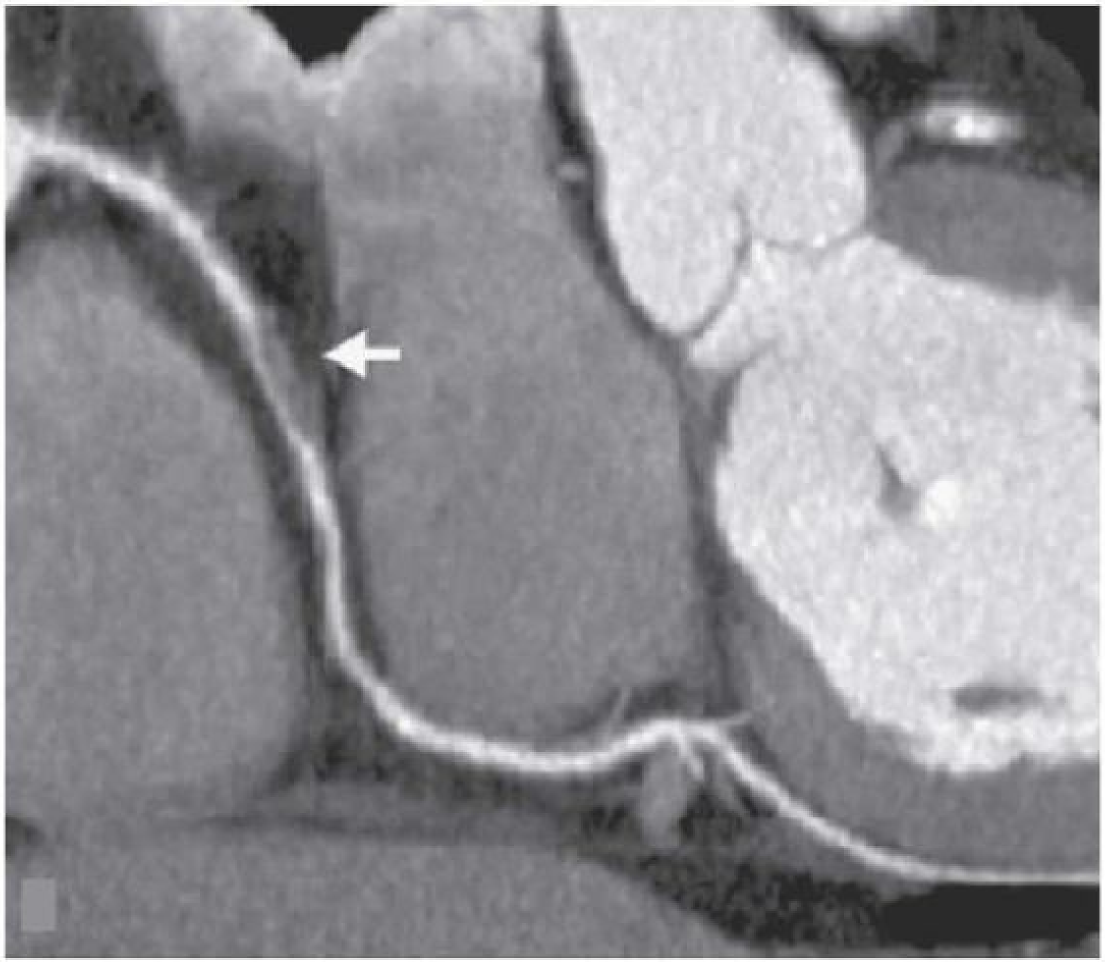

FIGURA 294.2 Angiotomografia computadorizada das coronárias mostrando uma placa obstrutiva na artéria coronária direita. *(De PJ de Feyter, K Nieman. Multislice computed tomography in acute coronary syndromes, in Theroux P [ed]: Acute Coronary Syndromes, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.)*

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Diagnóstico O diagnóstico de SCA-SEST é, em sua maioria, baseado na apresentação clínica. Em geral, o desconforto torácico é grave e possui pelo menos um de três aspectos: (1) ocorre em repouso (ou com esforço mínimo), durando mais de 10 minutos; (2) é de início relativamente recente (i.e., nas últimas duas semanas); e/ou (3) ocorre com um padrão crescente (i.e., distintamente mais grave, prolongada ou frequente do que episódios anteriores). O diagnóstico de IMSEST é estabelecido se o paciente com esses aspectos clínicos desenvolver evidência de necrose do miocárdio, como refletido pelos níveis anormalmente elevados dos biomarcadores de necrose cardíaca (ver adiante).

Anamnese e exame físico O desconforto torácico, muitas vezes grave o suficiente para ser descrito como dor forte, costuma estar localizado na região do subesterno ou, algumas vezes, no epigástrio, e se irradia para o braço esquerdo, ombro esquerdo e/ou pescoço. “Equivalentes” da angina, como dispneia, desconforto epigástrico, náusea ou fraqueza podem ocorrer em vez da dor torácica e parecem ser mais frequentes em mulheres, idosos e pacientes com diabetes melito. O exame físico se assemelha àquele de pacientes com angina estável **(Cap. 293)** e pode ser normal. Se o paciente possui uma grande área de isquemia do miocárdio ou um IMSEST grande, os achados físicos podem incluir diaforese; pele pálida, fria; taquicardia sinusal; terceira e/ou quarta bulhas; estertores basais e, em alguns casos, hipotensão.

Eletrocardiografia A depressão do segmento ST ocorre em 20 a 25% dos pacientes; ela pode ser transitória em pacientes sem evidência de biomarcador de necrose do miocárdio, mas pode ser persistente por vários dias na IMSEST. As mudanças nas ondas T são comuns, mas são sinais menos específicos de isquemia, a menos que sejam novas e inversões profundas da onda T (≥ 0,3 mV).

Biomarcadores cardíacos Pacientes com IMSEST apresentam biomarcadores elevados de necrose, como troponina cardíaca I ou T, que são específicas, sensíveis e os marcadores preferidos da necrose do miocárdio. A isoforma MB da creatina-quinase (CK-MB) é uma alternativa menos sensível. Os níveis elevados desses marcadores diferenciam os pacientes com IMSEST dos portadores de AI. Há aumento e queda temporal característico da concentração de plasma desses marcadores e uma relação direta entre o grau de elevação e mortalidade **(ver Fig. 294.4*B*)**. Contudo, nos pacientes *sem* história clínica de isquemia miocárdica, foram detectadas elevações mínimas da troponina usando ensaios de alta sensibilidade, podendo ser causada por insuficiência cardíaca congestiva, miocardite ou embolia pulmonar, ou pode ocorrer em indivíduos francamente normais. Assim, em pacientes com uma história *duvidosa*, pequenas elevações da troponina, em especial se forem persistentes, podem não ser diagnósticas de uma SCA.

Com as medidas mais disseminadas de troponina, especialmente usando ensaios de alta sensibilidade, um aumento na fração de pacientes com SCA-SEST foi considerada como tendo IMSEST, ao passo que a fração de pacientes com AI está decrescendo.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Além do exame clínico, três principais ferramentas não invasivas são usadas na avaliação da SCA-IMSEST: eletrocardiograma (ECG), biomarcadores cardíacos e teste de esforço. A angioTCC é uma opção emergente adicional **(Fig. 294.2)**. Os objetivos são (1) comprovar ou excluir infarto do miocárdio (IM) usando biomarcadores cardíacos, preferivelmente troponina; (2) avaliar isquemia em repouso (usando ECG seriados ou contínuos); e (3) detectar obstrução coronária significativa em repouso com angioTCC e isquemia miocárdica usando teste de esforço **(Cap. 270e)**.

Os pacientes com baixa probabilidade de isquemia geralmente são tratados com abordagem crítica implementada na sala de emergência (que, em algumas instituições, é realizado fora da "unidade de dor torácica") **(Fig. 294.3)**. A avaliação de tais pacientes inclui monitoração clínica para a recidiva do desconforto isquêmico e monitoramento contínuo de ECG e marcadores cardíacos, obtidos em geral à internação e 4-6 horas e 12 horas depois da apresentação. Se forem observadas novas elevações nos marcadores cardíacos ou alterações das ondas ST-T no ECG, o paciente deverá ser hospitalizado. Se o paciente continuar sem dor e os marcadores forem negativos, poderá prosseguir para a prova de esforço para determinar a presença de isquemia ou angioTCC para detectar DAC obstrutiva **(Fig. 294.2)**.

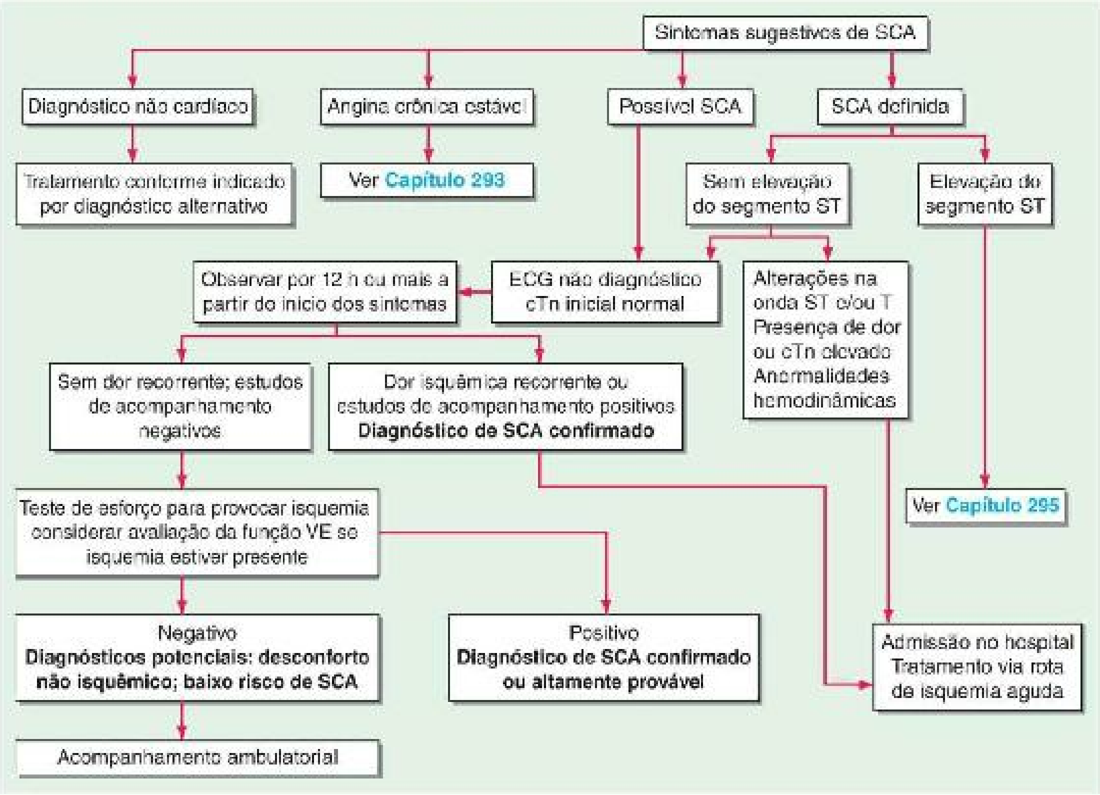
Sintomas sugestivos de SCA
Diagnóstico não cardíaco
Angina crônica estável
Possível SCA
SCA definida
Tratamento conforme indicado por diagnóstico alternativo
Ver Capítulo 293
Sem elevação do segmento ST
Elevação do segmento ST
Observar por 12 h ou mais a partir do início dos sintomas
ECG não diagnóstico cTn inicial normal
Alterações na onda ST e/ou T Presença de dor ou cTn elevado Anormalidades hemodinâmicas
Sem dor recorrente; estudos de acompanhamento negativos
Dor isquêmica recorrente ou estudos de acompanhamento positivos Diagnóstico de SCA confirmado
Ver Capítulo 295
Teste de esforço para provocar isquemia considerar avaliação da função VE se isquemia estiver presente
Negativo Diagnósticos potenciais: desconforto não isquêmico; baixo risco de SCA
Positivo Diagnóstico de SCA confirmado ou altamente provável
Admissão no hospital Tratamento via rota de isquemia aguda
Acompanhamento ambulatorial

FIGURA 294.3 Algoritmo para a avaliação e manejo de pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA). Os estudos de acompanhamento se referem aos desvios ST e à elevação dos níveis de troponina. cTn, troponina cardíaca; ECG, eletrocardiograma; VE, ventricular esquerda. *(Modificada de from JL Anderson et al: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.)*

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes com SCA-SEST documentada exibem amplo espectro de risco (30 dias) imediato de morte, variando de 1 a 10% e um risco de novo infarto de 5 a 15% durante o primeiro ano. A avaliação do risco pode ser realizada por meio de escore do risco clínico, como o desenvolvido a partir de estudos do Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), o qual inclui sete fatores de risco independentes **(Fig. 294.4*A*)**. A presença troponina anormalmente elevada é especialmente importante, uma vez que é o seu pico, que se correlaciona com a extensão do dano ao miocárdio **(Fig. 294.4*B*)**. Outros fatores de risco são diabetes melito, disfunção ventricular, disfunção renal e níveis elevados de peptídeos natriuréticos cerebrais e proteína C-reativa. As estratégias de multimarcadores envolvendo vários biomarcadores estão agora sendo reconhecidas para definir mais completamente os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a uma determinada apresentação do paciente e para estratificar mais adiante o risco do paciente. Os pacientes com SCA sem níveis elevados de troponina (poucas vezes encontrados com os novos testes de troponina sensíveis) são considerados como tendo AI e apresentam um prognóstico mais favorável do que aqueles com elevações na troponina (IMSEST).

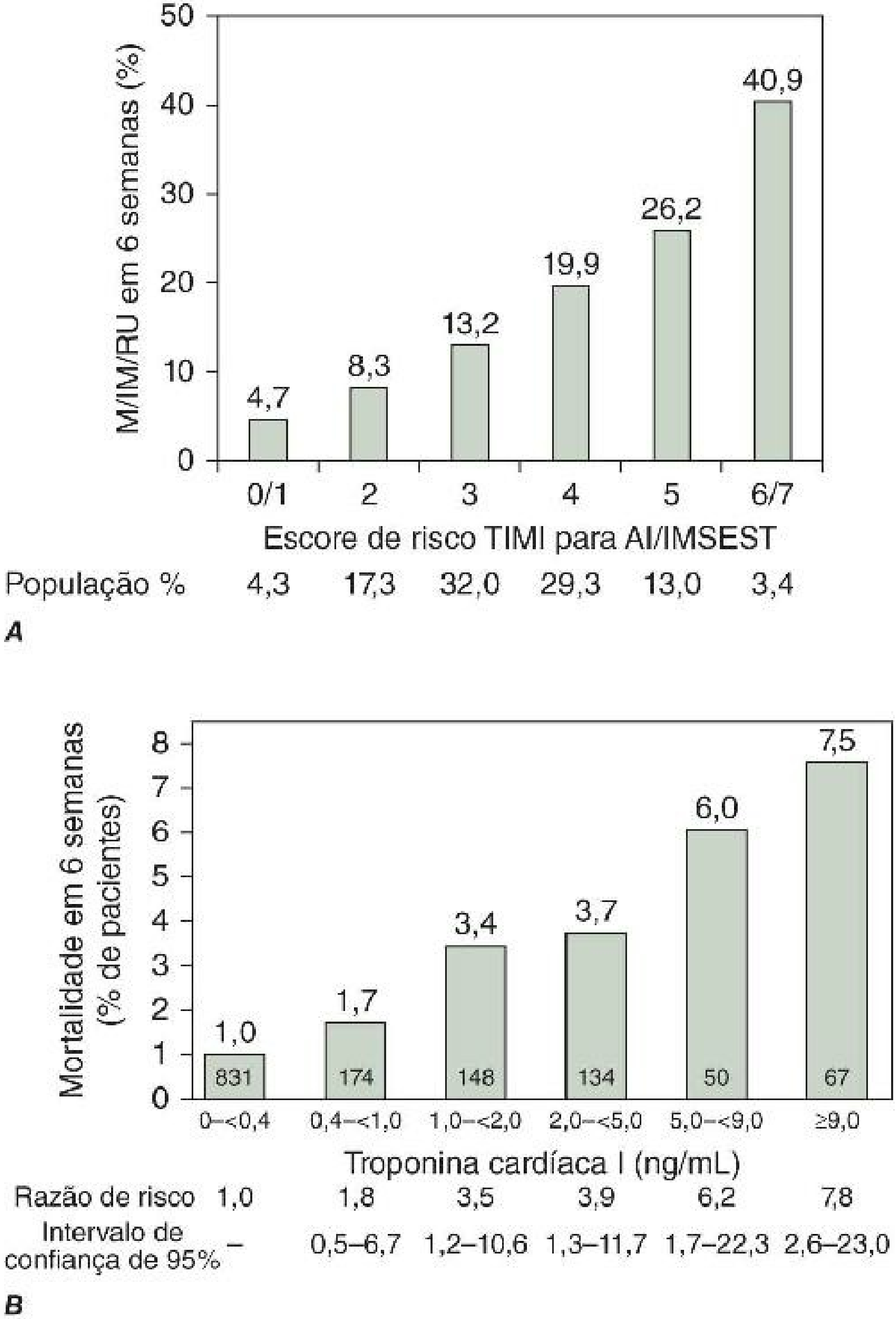

FIGURA 294.4 ***A.*** Morte (M), infarto do miocárdio (IM) ou necessidade de revascularização urgente (RU) durante seis semanas pelo escore do risco da Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) no braço de heparina não fracionada do ensaio TIMI 11B. *(De EM Antman et al: JAMA 284:835, 2000.)* ***B.*** Taxa de

mortalidade em 42 dias por níveis de troponina cardíaca I no estudo TIMI 3B. AI, angina instável; IMSEST, infarto do miocárdio sem alteração do segmento ST. *(De EM Antman et al: N Engl J Med 335:1342, 1996.)*

A avaliação precoce do risco é útil na previsão do risco de recidiva de eventos cardíacos e na identificação de pacientes que poderiam obter o maior benefício de uma estratégia inicial invasiva. Por exemplo, no ensaio TACTICS-TIMI 18, uma estratégia inicial invasiva conferiu uma redução de 40% nos eventos cardíacos recorrentes em pacientes com nível de troponina elevado, enquanto nenhum benefício foi observado naqueles sem troponina detectável.

TRATAMENTO

SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST (INFARTO DO MIOCÁRDIO E ANGINA INSTÁVEL SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST)

TRATAMENTO CLÍNICO

Os pacientes devem ser colocados em repouso no leito com monitoração ECG contínua a fim de detectar alterações do segmento ST e arritmias cardíacas. A deambulação é permitida se o paciente não tiver recidiva da isquemia (sintomas ou alterações ECG) nem apresentar elevação de um marcador de necrose ao longo de 12 a 24 horas. A conduta clínica inclui tratamentos anti-isquêmico e antitrombótico simultâneos e consideração de revascularização coronariana.

TRATAMENTO ANTI-ISQUÊMICO (QUADRO 294.1)

Para aliviar e prevenir a recorrência de dor torácica, o tratamento inicial deve incluir repouso no leito, nitratos, β-bloqueadores e inalação de oxigênio na presença de hipoxemia.

QUADRO 294.1 **FÁRMACOS COMUMENTE USADOS NO TRATAMENTO CLÍNICO INTENSIVO DE PACIENTES COM ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST**

Categoria do fármaco	Situação clínica	Quando evitar[a]	Dosagem
Nitratos	Administrar por via sublingual e, se os sintomas persistirem, por via intravenosa	Hipotensão	Nitratos tópicos ou orais são alternativas aceitáveis para os pacientes sem sintomas contínuos ou refratários
		Paciente recebendo sildenafila ou outro inibidor	5 a 10 μg/min por infusão contínua titulado em 75 a 100 μg/min até o alívio dos sintomas ou efeitos colaterais limitadores (cefaleia ou hipotensão com pressão arterial sistólica < 90

		de PDE-5	mmHg ou mais de 30% abaixo dos níveis de pressão arterial média iniciais, se houver a presença de hipertensão significativa)
β-bloqueadores[b]	Angina instável	Intervalo PR (ECG) < 0,24 s Bloqueio atrioventricular do 2º ou 3º graus Frequência cardíaca < 60 bpm Pressão arterial sistólica < 90 mmHg Choque Insuficiência ventricular esquerda Doença reativa grave da via respiratória	Metoprolol 25-50 mg VO a cada 6 h Se necessários e se não houver insuficiência cardíaca, aumentos de 5 mg por administração lenta (durante 1 a 2 min de administração por via intravenosa)
Bloqueador dos canais de cálcio	Pacientes cujos sintomas não sejam aliviados por doses adequadas de nitratos e β-bloqueadores, ou pacientes incapazes de tolerar doses adequadas de um ou ambos desses agentes, ou pacientes com angina variante	Edema pulmonar Evidências de disfunção ventricular esquerda (para diltiazem ou verapamil)	Dependente de agente específico
Sulfato de morfina	Pacientes cujos sintomas não são aliviados após três comprimidos sublinguais em série de nitroglicerina ou cujos sintomas retornem com terapia anti-isquêmica adequada	Hipotensão Depressão respiratória Confusão Obnubilação	2 a 5 mg IV Pode ser repetido a cada 5 a 30 min quando necessário para aliviar sintomas e manter o conforto do paciente

[a]Alergia ou intolerância prévia é contraindicação para todas as categorias de fármacos listadas neste quadro. [b]A escolha do agente específico não é tão importante quanto assegurar que os candidatos adequados recebam essa terapia. Se houver dúvida acerca da intolerância do paciente devido à doença pulmonar existente, especialmente asma, disfunção ventricular esquerda, risco de hipotensão ou bradicardia grave, a seleção inicial deverá favorecer um agente de ação curta, como o propranolol ou metoprolol, ou o agente de ação ultracurta esmolol. Sibilos leves ou história de doença pulmonar obstrutiva crônica devem suscitar uma prova terapêutica de agente de ação curta em dose reduzida (p. ex., 2,5 mg IV de metoprolol, 12,5 mg de metoprolol oral ou 25 μg/kg/min de esmolol como doses iniciais) em vez de excluir totalmente a terapia com betabloqueador.

Nota: Algumas das recomendações neste guia sugerem o uso de agentes com finalidades ou em doses diferentes das especificadas pela Food and Drug Administration. Essas recomendações são feitas após considerar as dúvidas relacionadas com as indicações não aprovadas. Sempre que realizadas, tais recomendações baseiam-se em estudos clínicos mais recentes ou em consenso de especialistas.

Abreviações: bpm, batimentos por minuto; ECG, eletrocardiograma; IV, intravenoso; PDE-5, fosfodiesterase 5; VO, via oral.

Abreviações: bpm, batimentos por minuto, ECG, eletrocardiograma, IV, intravenoso, PDE-5, fosfodiesterase-5, VO, via oral.
Fonte: Modificado de J Anderson et al: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Nitratos Inicialmente, os nitratos deverão ser administrados por via sublingual ou *spray* oral (0,3 a 0,6 mg) se o paciente estiver sentindo dor isquêmica. Se a dor persistir após três doses com intervalos de 5 minutos, recomenda-se a nitroglicerina intravenosa (5 a 10 µg/min usando linha venosa e frascos não absorventes). A velocidade de infusão pode ser aumentada em 10 µg/min a cada 3 a 5 minutos, até que os sintomas sejam aliviados, a pressão arterial sistólica esteja < 100 mmHg ou a dose alcance 200 µg/min. Os nitratos orais ou tópicos **(Cap. 293)** podem ser usados após a remissão da dor ou para substituir a nitroglicerina intravenosa quando o paciente estiver sem dor há 12 a 24 horas. A única contraindicação absoluta ao uso dos nitratos é hipotensão arterial ou uso de sildenafila ou outros inibidores da fosfodiesterase-5 nas últimas 24 a 48 horas.

Bloqueadores β-adrenérgicos e outros agentes Os β-bloqueadores constituem a base do tratamento anti-isquêmico. Eles podem ser iniciados por via intravenosa em pacientes com isquemia grave, mas isso é contraindicado na presença de insuficiência cardíaca. Recomenda-se o uso de β-bloqueadores orais com o objetivo de manter a frequência cardíaca entre 50 e 60 bpm. Os bloqueadores dos canais de cálcio que reduzem a frequência cardíaca, como verapamil ou diltiazem, são recomendados para os pacientes com sintomas persistentes ou sinais ECG de isquemia depois do tratamento com doses plenas de nitratos e β-bloqueadores, bem como pacientes com contraindicações a qualquer classe desses agentes. A terapia clínica adicional inclui os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou, se eles não forem tolerados, bloqueadores de receptores de angiotensina. A administração inicial de inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase intensivos (estatinas), como atorvastatina 80 mg/dia antes da intervenção coronariana percutânea (ICP) e continuada depois, tem reduzido as complicações do procedimento e as recidivas de SCA.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA (QUADRO 294.2)

Essa é a segunda base principal de tratamento. Existem dois componentes de tratamento antitrombótico: fármacos antiplaquetários e anticoagulantes.

QUADRO 294.2 **USO CLÍNICO DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA**

Terapia antiplaquetária oral	
Ácido acetilsalicílico	Dose inicial, de formulação não entérica, de 325 mg, seguida de 75 a 100 mg/dia de uma formulação entérica ou não entérica
Clopidogrel	Dose de ataque de 300 a 600 mg, seguida de 75 mg/dia
Prasugrel	Pré-ICP: dose de ataque 60 mg, seguida por 10 mg/dia

Ticagrelor	Dose de ataque de 180 mg, seguida por 90 mg duas vezes ao dia
Terapia antiplaquetária intravenosa	
Abciximabe	Bolo de 0,25 mg/kg, seguido de infusão de 0,125 µg/kg/min (máximo de 10 µg/min) por 12 a 24 h
Eptifibatide	Bolo de 180 µg/kg, seguido 10 min mais tarde por um segundo bolo de 180 µg, com infusão de 2,0 µg/kg por min por 72 a 96 h após o primeiro bolo
Tirofibana	25 µg/kg por minuto, seguido por infusão de 0,15 µg/kg por minuto por 48 a 96 h
Heparinas[a]	
Heparina não fracionada (HNF)	[b]Bolo de 70-100 U/kg (máximo de 5.000 U) IV, seguido por infusão de 12-15 U/kg por hora (máximo inicial de 1.000 U/h) titulado para TCA 250-300 s
Enoxaparina	1 mg/kg SC a cada 12 h; a primeira dose pode ser precedida de um bolo de 30 mg IV; ajuste renal para 1 mg/kg uma vez ao dia se a depuração da creatinina < 30 cc/min
Fondaparinux	2,5 mg SC a cada 24 h
Bivalirrudina	Bolo inicial de 0,75 mg/kg IV e uma infusão de 1,75 mg/kg por hora

[a]Existem outras heparinas de baixo peso molecular além das listadas. [b]Se não houver planos de inibidor de IIb/IIIa glicoproteína.
Abreviações: ICP, intervenção coronariana percutânea; IV, intravenoso; SC, subcutâneo; TCA, tempo de coagulação ativado para HemoTec.
Fonte: Modificado de J Anderson et al: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Agentes antiplaquetários (ver Cap. 143) O tratamento inicial deve começar com o ácido acetilsalicílico, inibidor da cicloxigenase plaquetária. A dose inicial sugerida é de 325 mg/dia e doses mais baixas (75 a 100 mg/dia) posteriormente. As contraindicações são sangramento ativo ou intolerância ao ácido acetilsalicílico. A “resistência ao ácido acetilsalicílico” foi observada em 2 a 8% dos pacientes, mas com frequência tem sido associada com a não adesão.

Na ausência de alto risco de sangramento, os pacientes com SCA-SEST, independentemente se uma estratégia invasiva ou conservadora selecionada (ver adiante), devem receber um bloqueador do receptor $P2Y_{12}$ plaquetário para inibir a ativação plaquetária. A tienopiridina clopidogrel, um pró-fármaco ativo convertido em um metabólito ativo, causa bloqueio irreversível do receptor $P2Y_{12}$ plaquetário. Quando acrescido ao ácido acetilsalicílico, a chamada terapia antiplaquetária dual conferiu uma redução relativa de 20% na morte cardiovascular, no IM ou no acidente vascular encefálico (AVE), em comparação com o ácido acetilsalicílico isolado, mas está associada com aumento moderado (1% absoluto) no sangramento maior.

O benefício contínuo do tratamento de combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel foi observado nos pacientes tratados conservadoramente e nos indivíduos submetidos à ICP. Esse esquema deve continuar por pelo menos um ano em pacientes com SCA-SEST, em especial naqueles com um *stent* revestido (farmacológico), para prevenir a trombose por *stent*. Até um terço dos pacientes têm uma resposta inadequada ao clopidrogrel e uma proporção substancial desses casos está relacionada à uma variante genética do sistema do citocromo P450. Uma variante do gene 2C19 leva à conversão reduzida do clopidogrel, em seu metabólito ativo, que, por sua vez, reduz a inibição plaquetária e está associada a aumentos na incidência de eventos cardiovasculares adversos. Bloqueadores P2Y$_{12}$ alternativos, como o prasurgel ou ticagrelor (ver adiante) usados com ácido acetilsalicílico, devem ser considerados em pacientes com SCA-SEST que desenvolvem um evento coronário enquanto recebem clopidogrel e ácido acetilsalicílico ou são hiporreativos ao clopidogrel, como identificado pelo teste plaquetário e/ou genético, embora tal teste não seja ainda difundido.

Um segundo bloqueador P2Y12, prasurgel, também uma tienopiridina, atinge um início mais rápido e um nível mais alto de inibição plaquetária do que o clopidogrel. Ele foi aprovado para pacientes com SCA após a angiografia na qual se planeja ICP. Ele deve ser administrado a uma dose de ataque de 60 mg, seguido de 10 mg/dia por até 15 meses. O ensaio clínico TRITON-TIMI 38 mostrou que, em relação ao clopidogrel, o prasugrel reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular, IM ou AVE, embora com um aumento de sangramento. A trombose por *stent* foi reduzida em 50%. Esse agente é contraindicado em pacientes com AVE prévio ou ataque isquêmico transitório ou alto risco de sangramento. Ele não foi considerado efetivo em pacientes tratados por uma estratégia conservadora (ver adiante).

O ticagrelor é um inibidor plaquetário P2Y12 novo, potente e *reversível*. Foi mostrado no ensaio PLATÔ que reduz o risco de morte cardiovascular, IM ou AVE quando comparado com o clopidogrel em pacientes com SCA que são tratados com uma estratégia invasiva ou conservadora. Esse agente reduziu a mortalidade, porém aumentou o risco de sangramento não associado com enxerto da artéria coronária. Após uma dose de ataque de 180 mg, são administrados 90 mg duas vezes ao dia a título de manutenção.

Antes do desenvolvimento dos bloqueadores do receptor P2Y12 oral, muitos ensaios tinham mostrado o benefício dos inibidores IIb/IIIa da glicoproteína. O benefício, contudo, é pequeno (i.e., uma redução de apenas 10% na morte ou no IM com aumento significativo de sangramento maior). Dois estudos recentes também não conseguiram mostrar um benefício para o início precoce de um fármaco dessa classe em comparação com o uso apenas para ICP. A adição desse agente ao ácido acetilsalicílico e a um inibidor P2Y$_{12}$ (i.e., terapia antiplaquetária tripla) deve ser reservada para pacientes instáveis com dor em repouso recorrente, troponina cardiaca (cTn) elevada e mudanças no ECG, bem como aqueles que apresentam trombo coronariano evidente na angiografia quando submetidos à ICP.

Anticoagulantes (ver Cap. 143) Quatro opções estão disponíveis para que terapia com anticoagulantes seja adicionada aos agentes antiplaquetários: (1) a heparina não fracionada (HNF) é a base da terapia; (2) a heparina de baixo peso molecular (HBPM), enoxaparina, que mostrou em vários estudos ser superior à HNF na redução dos eventos cardíacos recorrentes, especialmente nos pacientes tratados de maneira conservadora, mas com algum aumento no sangramento; (3) a bivalirrudina, um inibidor direto da trombina que é equivalente em eficácia à HNF ou HBPM, mas causa menos sangramento e é usada antes e/ou durante ICP; e (4) o inibidor indireto do fator Xa, fondaparinux, que é equivalente em eficácia à enoxaparina, mas parece apresentar um risco menor de sangramento importante.

O sangramento excessivo é o mais importante efeito adverso de todos os agentes antitrombóticos, incluindo agentes antiplaquetários e anticoagulantes. Portanto, a atenção deve ser direcionada para as doses dos agentes antitrombóticos, respeitando o peso corporal, a depuração de creatinina e uma história prévia de sangramento excessivo, como uma maneira de reduzir o risco de sangramento. Os pacientes que tiveram AVE apresentam risco mais alto de sangramento intracraniano com agentes antiplaquetários potentes e combinações de fármacos antitrombóticos.

ESTRATÉGIA INVASIVA *VERSUS* CONSERVADORA

Múltiplos estudos clínicos demonstraram o benefício de uma estratégia invasiva precoce para os pacientes de alto risco, isto é, os com vários fatores de risco clínico, alterações do segmento ST e/ou biomarcadores positivos **(Quadro 294.3)**. Nessa estratégia, depois do tratamento com agentes anti-isquêmicos e antitrombóticos, a coronariografia é realizada em cerca de 48 horas de internação, seguida da revascularização coronariana (ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica), de acordo com a anatomia das artérias coronárias. Nos pacientes de baixo risco, os resultados obtidos com uma estratégia invasiva são semelhantes aos conseguidos com a estratégia conservadora, consistindo em medicação anti-isquêmica e antitrombótica, seguida de "observação cuidadosa", na qual o paciente é observado constantemente e a coronariografia é realizada apenas se a dor em repouso ou as alterações do segmento ST reaparecerem, um biomarcador de necrose tornar-se positivo, ou houver evidência de isquemia importante na prova de esforço.

QUADRO 294.3 **RECOMENDAÇÕES DA CLASSE I PARA USO DE UMA ESTRATÉGIA INICIAL INVASIVA EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST**[a]

Indicações da Classe I (nível de evidência: A)
Angina recorrente em repouso; baixo nível de atividade apesar do tratamento
TnT ou TnI elevadas
Infradesnivelamento novo do segmento ST
Síntomas de ICC, estertores, IM
FE < 0,40
TV sustentada
ICP < 6 meses, CRM prévia
Achados de alto risco do teste não invasivo

Instabilidade hemodinâmica
Disfunção renal de branda a moderada
Diabetes melito
Escore do risco TIMI Alto (>3)[b]

[a] Qualquer um dos indicadores de alto risco. [b] Ver Antman (JAMA 284:835, 2000).
Abreviações: CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; FE, fração de ejeção; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICP, intervenção coronária percutânea; RM, regurgitação mitral; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; TnI, troponina I; TnT, troponina T; TV, taquicardia ventricular.
Fonte: Modificado de J Anderson et al: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

MANEJO EM LONGO PRAZO

A ocasião da alta hospitalar é um "momento de orientação" para o paciente com SCA-SEST, quando o médico pode revisar e aperfeiçoar o tratamento clínico. A modificação dos fatores de risco é fundamental, devendo o profissional de saúde conversar com o paciente acerca da importância de abandonar o tabagismo, atingir o peso ideal, praticar exercícios diariamente, controlar a pressão arterial, seguir uma dieta apropriada, controlar a hiperglicemia (em diabéticos) e normalizar os lipídeos, conforme de recomendação aos pacientes com angina estável crônica **(Cap. 293)**.

Existem evidências demonstrando o benefício do tratamento em longo prazo com cinco classes farmacológicas voltadas para os diferentes componentes do processo aterotrombótico. Os β-bloqueadores, as estatinas (em dose alta, como atorvastatina 80 mg/dia) e os inibidores da ECA ou bloqueador de receptor de angiotensina são recomendados para a estabilização das placas em longo prazo. O tratamento antiplaquetário, que atualmente recomenda a combinação de ácido acetilsalicílico de baixa dose (75-100 mg/d) e inibidor P2Y12 (clopidogrel, prasurgel ou ticagrelor) por um ano, com a manutenção do ácido acetilsalicílico após essa data, previne ou reduz a gravidade de trombose no caso de uma placa romper.

Os registros têm mostrado que mulheres e minorias étnicas, assim como pacientes com SCA-SEST com alto risco, incluindo idosos e pacientes com diabetes ou insuficiência renal crônica, têm menos probabilidade de receber terapias farmacológicas e intervencionistas baseadas na evidência com consequentes desfechos clínicos e qualidade de vida mais precários. Atenção especial deve ser direcionada para esses grupos.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Em 1959, Prinzmetal e colaboradores descreveram uma síndrome de dor isquêmica grave que geralmente ocorre em repouso e está associada à elevação transitória do segmento ST. A angina variante de Prinzmetal (AVP) é causada por espasmo focal de uma artéria coronária epicárdica, causando isquemia miocárdica transitória grave e, às vezes, infarto. A causa do espasmo ainda não foi bem explicada, mas pode se relacionar com a hipercontratilidade da musculatura lisa vascular causada por vasoconstritores adrenérgicos, leucotrienos ou serotonina. Por razões que não estão definidas, a prevalência de angina variante de Prinzmetal diminuiu substancialmente nas últimas décadas.

Manifestações clínicas e angiográficas Os pacientes com angina variante de Prinzmetal em geral são mais jovens e têm menos fatores de risco coronarianos (exceto o tabagismo) do que os pacientes com SCA-SEST. O exame cardiológico costuma não ser alterado na ausência de isquemia. O diagnóstico clínico da angina variante é efetuado pela detecção da *elevação* transitória do segmento ST com dor em repouso. Alguns pacientes também apresentam vários episódios de elevação assintomática do segmento ST (*isquemia silenciosa*). Elevações discretas da troponina podem ocorrer em pacientes com crises prolongadas.

A angiocoronariografia mostra o espasmo transitório das coronárias como principal achado diagnóstico da angina variante de Prinzmetal. Placas ateroscleróticas em pelo menos uma artéria coronária proximal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes e, nesses casos, o espasmo geralmente ocorre a 1 cm da placa. O espasmo focal é mais comum na artéria coronária direita e pode ocorrer em um ou mais segmentos do mesmo vaso ou em várias artérias simultaneamente. A hiperventilação ou acetilcolina intracoronariana tem sido usada para provocar estenose coronariana focal na angiografia ou para provocar angina em repouso com elevação do segmento ST para estabelecer o diagnóstico.

TRATAMENTO ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Os nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio são os principais agentes terapêuticos. O ácido acetilsalicílico pode, em determinados casos, agravar os episódios isquêmicos, possivelmente como um resultado da sensibilidade extraordinária do tônus coronário para mudanças modestas na síntese da prostaciclina. A resposta aos β-bloqueadores é variável. A revascularização coronária pode ser útil em pacientes que também apresentam lesões obstrutivas fixas proximais, discretas, limitantes de fluxo.

Prognóstico Alguns pacientes com angina variante de Prinzmetal passam por uma fase aguda de atividade, com episódios frequentes de angina e eventos cardíacos durante os primeiros seis meses após a apresentação. A sobrevida em cinco anos é excelente (cerca de 90 a 95%). Os pacientes sem lesões obstrutivas ou com obstrução coronariana leve e fixa tendem a mostrar evolução mais benigna do que os indivíduos com lesões obstrutivas graves associadas. Os IM não fatais ocorrem em até 20% dos pacientes ao longo de um período de cinco anos. Os pacientes com angina variante de Prinzmetal que apresentam arritmias graves durante os episódios espontâneos de dor correm maior risco de morte súbita cardíaca. Na maioria dos pacientes que sobrevivem a um infarto ou no período inicial de 3 a 6 meses de episódios frequentes, há uma tendência para a diminuição dos sintomas e dos eventos cardíacos com o passar do tempo.

295

Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST

Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

Nos países industrializados, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é um dos diagnósticos mais comuns em pacientes hospitalizados. Nos Estados Unidos (EUA), cerca de 525.000 pacientes sofrem um novo IAM, e 190.000, um IAM recorrente a cada ano. Mais de 50% das mortes relacionadas ao IAM ocorrem antes que o paciente chegue ao hospital. A taxa de mortalidade após internação por IAM declinou de 10 para 6% durante a última década. A taxa de mortalidade em um ano após IAM é de cerca de 15%. Quando comparada com os pacientes mais jovens, a mortalidade é aproximadamente quatro vezes maior em pacientes idosos (> 75 anos).

Quando os pacientes com desconforto isquêmico prolongado em repouso são atendidos pela primeira vez, a hipótese diagnóstica é que tenham uma síndrome coronariana aguda **(Fig. 295.1)**. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações constitui um recurso essencial do rastreamento e do diagnóstico porque ele se encontra no centro do processo das decisões terapêuticas; permite a diferenciação entre os que apresentam e os que não apresentam elevação do segmento ST. Os marcadores bioquímicos cardíacos são medidos para diferenciar entre angina instável (AI) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST), bem como avaliar a magnitude de um infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST). Este capítulo concentra-se na avaliação e no tratamento dos pacientes com IMCEST, enquanto o **Capítulo 294** discute AI/IMSEST.

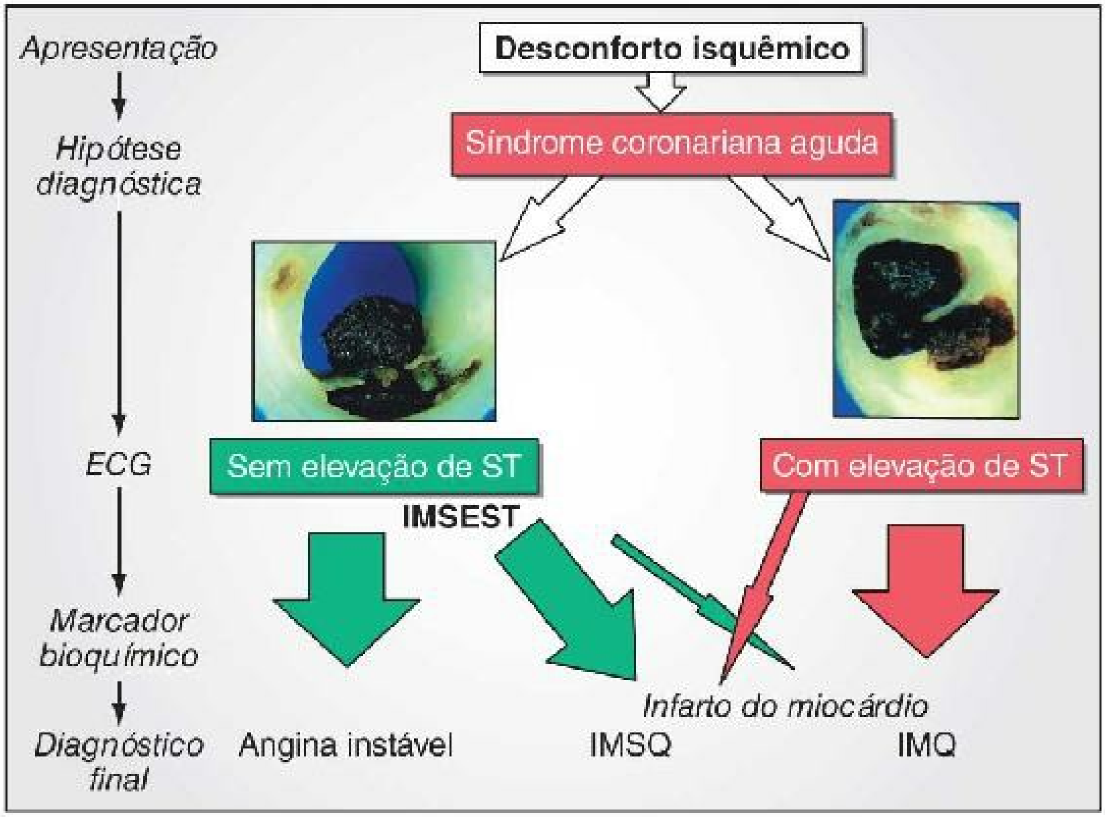
Apresentação
Hipótese diagnóstica
ECG
Marcador bioquímico
Diagnóstico final
Desconforto isquêmico
Síndrome coronariana aguda
Sem elevação de ST
IMSEST
Com elevação de ST
Infarto do miocárdio
Angina instável
IMSQ
IMQ

FIGURA 295.1 Síndromes coronarianas agudas. Após a ruptura de placa vulnerável, os pacientes sentem desconforto isquêmico resultante da diminuição do fluxo pela artéria coronária epicárdica acometida. A redução do fluxo pode ser causada por um trombo completamente oclusivo (*à direita*) ou por um trombo suboclusivo (*à esquerda*). Os pacientes com desconforto isquêmico podem apresentar-se com ou sem elevação do segmento ST. Dos pacientes com elevação do ST, a maioria (*seta vermelha larga*) desenvolve uma onda Q no ECG (IMQ), enquanto uma minoria (*seta vermelha estreita*) não desenvolve onda Q e, na literatura mais antiga, diz-se que tem IM sem Q (IMSQ). Os pacientes que se apresentam sem elevação de ST sofrem de angina instável ou IM sem elevação do segmento ST (IMSEST) (*setas verdes largas*), uma distinção feita na presença ou ausência de um marcador cardíaco sérico, como creatina-quinase-MB ou uma troponina cardíaca detectada no sangue. A maioria dos pacientes que apresenta IMSEST não desenvolve onda Q no ECG; uma minoria desenvolve IMQ (*seta verde estreita*). ECG, eletrocardiograma; IM, infarto do miocárdio. *(Adaptada de CW Hamm et al: Lancet 358:1533, 2001, e MJ Davies: Heart 83:361, 2000; com autorização de BMJ Publishing Group.)*

FISIOPATOLOGIA: O PAPEL DA RUPTURA AGUDA DA PLACA

Em geral, o IMCEST ocorre quando o fluxo sanguíneo coronariano diminui abruptamente depois de obstrução trombótica de artéria coronária previamente afetada por aterosclerose. As estenoses coronarianas graves que acontecem de forma lenta não costumam causar IMCEST devido ao desenvolvimento de ampla rede de vasos colaterais ao longo do tempo. Por outro lado, o IMCEST ocorre quando um trombo da artéria coronária se desenvolve rapidamente em um local de lesão vascular. Essa lesão é produzida ou facilitada por fatores como tabagismo, hipertensão e acúmulo de lipídeos. Na maioria dos casos, o IMCEST ocorre quando a superfície de uma placa aterosclerótica sofre ruptura (expondo seu conteúdo ao sangue) e as condições (locais ou sistêmicas) favorecem a trombogênese. Um trombo mural forma-se na área de ruptura da placa, e a artéria coronária envolvida fica ocluída. Estudos histológicos demonstram que as placas coronárias suscetíveis à ruptura são as que apresentam um centro lipídico abundante e capa fibrosa fina **(Cap. 291e)**. Após a formação inicial de monocamada de plaquetas no local da placa rota, vários agonistas (colágeno, difosfato de adenosina [ADP], epinefrina, serotonina) promovem a ativação plaquetária. Depois da estimulação das plaquetas pelos agonistas, há liberação de tromboxano A_2 (um potente vasoconstritor local), ampliação da ativação plaquetária e desenvolvimento de uma potencial resistência à fibrinólise.

Além da produção de tromboxano A_2, a ativação das plaquetas pelos agonistas promove uma mudança da conformação no receptor de glicoproteína IIb/IIIa **(Cap. 140)**. Convertido em seu estado funcional, este receptor desenvolve alta afinidade por proteínas aderentes solúveis (i.e., integrinas), como o fibrinogênio. Como é uma molécula multivalente, o fibrinogênio pode ligar-se a duas plaquetas simultaneamente, resultando no entrelaçamento e agregação delas.

A cascata de coagulação é ativada após a exposição do fator tecidual existente nas células endoteliais lesionadas na área de ruptura da placa. Os fatores VII e X são ativados, levando, por fim, à conversão de protrombina em trombina, que converte fibrinogênio em fibrina **(Cap. 141)**. A trombina em fase líquida e a fração ligada ao coágulo participam de uma reação de autoamplificação, a qual acarreta a ativação adicional da cascata de coagulação. A artéria coronária culpada por fim torna-se ocluída por um trombo contendo agregados plaquetários e filamentos de fibrina.

Em casos raros, o IMCEST pode advir de oclusão coronariana causada por êmbolos coronarianos, anormalidades congênitas, espasmo coronariano e uma grande variedade de doenças sistêmicas – principalmente as inflamatórias. A extensão do miocárdio lesado pela oclusão coronariana depende (1) do território suprido pelo vaso acometido; (2) do grau de oclusão vascular, total ou parcial; (3) da duração da oclusão coronariana; (4) da quantidade de sangue suprida pelos vasos colaterais aos tecidos afetados; (5) da demanda de oxigênio do miocárdio, cujo suprimento sanguíneo foi reduzido subitamente; (6) dos fatores endógenos que podem produzir a dissolução espontânea e imediata do trombo oclusivo; (7) da adequação da perfusão miocárdica na zona de infarto quando o fluxo pela artéria coronária epicárdica ocluída for recuperado.

Os pacientes sob risco mais alto de desenvolver IMCEST incluem aqueles com múltiplos fatores de risco coronarianos **(Cap. 291e)** e aqueles com AI **(Cap. 294)**. As condições médicas subjacentes menos comuns que predispõem os pacientes ao IMCEST incluem hipercoagulabilidade, doença vascular do colágeno, uso de cocaína e trombos ou massas intracardíacas que podem gerar êmbolos coronarianos.

Têm ocorrido importantes avanços no manejo do IMCEST com reconhecimento de que a “cadeia de sobrevivência” envolve um sistema altamente integrado começando com uma assistência pré-hospitalar e se estendendo para o manejo hospitalar inicial de modo a fornecer uma implementação diligente de uma estratégia de reperfusão.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Em até 50% dos casos parece haver um fator desencadeante antes do IMCEST, como exercício físico intenso, estresse emocional e doença clínica ou cirúrgica. Embora o IMCEST possa começar a qualquer hora do dia, foram descritas variações circadianas nas primeiras horas após o despertar, de forma que se observa maior concentração de casos pela manhã.

Dor é a queixa mais comum dos pacientes com IMCEST. Ela é profunda e visceral; os adjetivos comumente usados para descrevê-la são *peso, aperto* e *pressão*, embora, às vezes, ela possa ser descrita como lancinante ou em queimação **(Cap. 19)**. Tem características similares às do desconforto associado à angina do peito **(Cap. 293)**, mas costuma ocorrer em repouso, é mais grave e duradoura. Geralmente, verifica-se na parte central do tórax e/ou epigástrio, podendo irradiar-se para os braços. As localizações menos comuns da dor irradiada são abdome, dorso, mandíbula inferior e pescoço. A localização frequente da dor sob o apêndice xifoide e epigástrio, bem como a negação pelos pacientes de que possam estar tendo um ataque cardíaco são os principais responsáveis pelo equívoco comum de que o problema é indigestão. A dor do IMCEST pode irradiar-se até a região occipital, mas não abaixo do umbigo. Com frequência, é acompanhada de fraqueza, sudorese, náuseas, vômitos, ansiedade e sensação de morte iminente. A dor pode começar quando o paciente está em repouso – mas quando o início se dá durante um período de esforço, em geral não regride com a cessação da atividade, diferentemente da angina do peito.

A dor do IMCEST pode simular a dor causada pela pericardite aguda **(Cap. 288)**, embolia pulmonar **(Cap. 300)**, dissecção aórtica aguda **(Cap. 301)**, costocondrite e distúrbios gastrintestinais. Por essa razão, tais distúrbios devem ser considerados no diagnóstico diferencial. A irradiação do desconforto para o músculo trapézio não ocorre nos pacientes com IMCEST, podendo ser um elemento distintivo útil, sugerindo que pericardite é o diagnóstico correto. Entretanto, *a dor nem sempre está presente nos pacientes com IMCEST*. A porcentagem de IMCEST indolor é maior nos pacientes diabéticos e aumenta com a idade. Na população idosa, o IMCEST pode apresentar-se como dispneia súbita, podendo evoluir para edema pulmonar. Outras apresentações menos comuns, com ou sem dor, incluem perda súbita de consciência, estado de confusão mental, sensação de fraqueza profunda, aparecimento de arritmia, evidência de embolia periférica ou meramente uma queda inexplicada na pressão arterial.

ACHADOS FÍSICOS

A maioria dos pacientes apresenta-se ansiosa e inquieta, tentando inutilmente aliviar a dor movimentando-se no leito, mudando de posição e esticando o corpo. Palidez associada à sudorese e extremidades frias são comuns. A combinação de dor torácica retroesternal durante mais de 30 minutos e sudorese sugere fortemente IMCEST. Embora muitos pacientes tenham frequência cardíaca e pressão arterial normais durante a primeira hora do IMCEST, 25% dos pacientes com infartos anteriores apresentam sinais de hiperatividade do sistema nervoso simpático (taquicardia e/ou hipertensão) e até 50% dos pacientes com infarto inferior mostram evidências de hiperatividade parassimpática (bradicardia e/ou hipotensão).

O precórdio em geral é silencioso, podendo ser difícil palpar o impulso apical. Nos pacientes com infarto da parede anterior, pode-se detectar, na região apical, uma pulsação sistólica anormal causada pelo abaulamento discinético do miocárdio infartado, o que ocorre nos primeiros dias, desaparecendo em seguida. Outros sinais físicos de disfunção ventricular incluem aparecimento da terceira e quarta bulha cardíaca, hipofonese da primeira bulha e desdobramento paradoxal da segunda bulha (**Cap. 267**). Pode haver um sopro meso ou telessistólico apical transitório devido à disfunção do aparelho valvar mitral. Um atrito pericárdico é audível em muitos pacientes com IMCEST transmural em alguma fase na evolução da doença, se eles forem examinados com frequência. O pulso carotídeo muitas vezes exibe redução de volume, refletindo o volume sistólico reduzido. Podem-se observar elevações da temperatura até 38°C durante a primeira semana após o IMCEST. A pressão arterial é variável; na maioria dos pacientes com infarto transmural, a pressão sistólica declina 10 a 15 mmHg em comparação com a do estado pré-infarto.

ACHADOS LABORATORIAIS

O IMCEST progride pelos seguintes estágios temporais: (1) fase aguda (primeiras horas até sete dias); (2) período de cicatrização (7 a 28 dias); e (3) e já cicatrizado (≥ 29 dias). Durante a avaliação dos resultados dos exames diagnósticos no IMCEST, é importante considerar a fase temporal do processo do infarto. Os exames laboratoriais úteis para confirmar o diagnóstico dividem-se em quatro grupos: (1) ECG; (2) biomarcadores cardíacos séricos; (3) exames de imagem cardíacos,e (4) índices não específicos de necrose e inflamação teciduais.

ELETROCARDIOGRAMA

As manifestações eletrocardiográficas do IMCEST são descritas no **Capítulo 268**. Durante o estágio inicial, a oclusão total de uma artéria coronária epicárdica causa elevação do segmento ST. A maioria dos pacientes que apresentam inicialmente essa anormalidade eletrocardiográfica evolui posteriormente com ondas Q no ECG. Entretanto, as ondas Q que se sobrepõem à zona do infarto podem variar em magnitude e mesmo surgir apenas transitoriamente, dependendo do estado de reperfusão do miocárdio isquêmico e a restauração, com o tempo, dos potenciais transmembrana. Uma pequena proporção de pacientes que no início apresentam-se com elevação de ST não irá desenvolver ondas Q quando o trombo arterial não causar oclusão total, a obstrução for transitória ou houver uma rede colateral rica. Entre os pacientes que se apresentam com desconforto isquêmico, mas *sem* elevação do segmento ST, se for detectado um biomarcador cardíaco sérico de necrose (ver adiante), o diagnóstico será de IMSEST **(Fig. 295.1)**. Uma minoria dos pacientes que se apresentam inicialmente sem elevação do segmento ST pode ter infarto do miocárdio com ondas Q (IMQ). Antigamente, acreditava-se que haveria IM transmural se o ECG demonstrasse ondas Q ou perdas de ondas R e infarto do miocárdio (IM) não transmural se o ECG apresentasse apenas alterações transitórias do segmento T e da onda T. Contudo, as correlações eletrocardiográfico-patológicas estão muito aquém do ideal e termos como *IM com e sem ondas Q, IM transmural e IM não transmural* foram substituídos por IMCEST e IMSEST **(Fig. 295.1)**. Estudos contemporâneos usando imagem por ressonância magnética (RM) sugerem que o desenvolvimento de uma onda Q no ECG é mais dependente do volume do tecido infartado do que da transmuralidade do infarto.

BIOMARCADORES CARDÍACOS SÉRICOS

Certas proteínas, denominadas biomarcadores cardíacos séricos, são liberadas pelo miocárdio necrótico após o IMCEST. Os níveis de liberação das diferentes proteínas variam segundo sua localização intracelular, seu peso molecular, além dos fluxos sanguíneo e linfático locais. Os biomarcadores cardíacos tornam-se detectáveis no sangue periférico quando a capacidade dos linfáticos cardíacos de limpar o interstício da zona do infarto é excedida e extravasa para a circulação venosa. O padrão temporal de liberação das proteínas tem importância diagnóstica. Os critérios para IAM requerem uma elevação e/ou queda nos valores dos biomarcadores cardíacos com pelo menos um valor acima do 99º percentil do limite de referência superior para indivíduos normais.

A *troponina T específica do coração* (cTnT) e *troponina I específica do coração* (cTnI) têm sequências de aminoácidos diferentes daquelas formas de proteínas encontradas no músculo esquelético. Tais diferenças permitiram o desenvolvimento de testes quantitativos para cTnT e cTnI com anticorpos monoclonais altamente específicos. Como cTnT e cTnI normalmente não são detectáveis no sangue dos indivíduos sadios, mas podem aumentar após o IMCEST para níveis muitas vezes maiores do que o limite superior de referência (o valor mais alto observado em 99% de uma população de referência que não sofre de IM), a mensuração de cTnT ou cTnI é de considerável utilidade diagnóstica e hoje esses são os marcadores bioquímicos preferidos para o diagnóstico de IM **(Fig. 295.2)**. Com as melhoras nos ensaios para as troponinas específicas do coração, atualmente é possível detectar concentrações < 1 ng/L em pacientes sem desconforto torácico tipo isquêmico. As troponinas cardíacas são particularmente valiosas quando há suspeita clínica de lesão do músculo esquelético ou um pequeno IM que pode estar abaixo do limite de detecção para as mensurações de creatina fosfoquinase (CPK) e creatina-quinase com sua isoenzima MB (CK-MB); assim, têm um valor especial na distinção entre AI e IMSEST. Em termos práticos, os ensaios de troponina de alta sensibilidade são de valor menos imediato nos pacientes com IMCEST. As modernas estratégias de reperfusão urgente exigem que a decisão seja tomada (principalmente com base em uma combinação dos achados clínicos e ECG) antes que os resultados dos exames de sangue cheguem do laboratório. Os níveis de cTnI e cTnT podem continuar elevados por 7 a 10 dias após um IMCEST.

A CK eleva-se durante o período de 4 a 8 horas e geralmente retorna ao normal em 48 a 72 horas **(Fig. 295.2)**. Um importante inconveniente da determinação da CK total é sua baixa especificidade para o IMCEST, pois essa enzima pode estar elevada em pacientes com doença ou traumatismo muscular, incluindo injeção intramuscular. A isoenzima MB da CK é mais vantajosa que a CK total, pois não é encontrada em concentrações significativas nos tecidos não cardíacos, sendo, portanto, bem mais específica. Entretanto, cirurgia cardíaca, miocardite e cardioversão elétrica comumente causam elevações dos níveis séricos da isoenzima MB. Uma razão (índice relativo) entre CK-MB-massa:atividade de CK $\geq 2,5$ sugere, mas não é diagnóstica, que a elevação da CK-MB seja de origem miocárdica, e não muscular esquelética.

Muitos hospitais usam a cTnT ou cTnI em vez da CK-MB como marcador cardíaco sérico rotineiro na investigação diagnóstica do IMCEST, embora todas essas análises permaneçam clinicamente aceitáveis. A determinação da CK-MB e de uma troponina cardíaca não é custo-efetiva em todos os estágios para todos os pacientes.

Embora esteja demonstrado há muito tempo que a quantidade total de proteínas liberadas se correlaciona com a extensão do infarto, o pico de concentração dessas proteínas tem correlação fraca com o tamanho do infarto. A recanalização de uma artéria coronária ocluída (espontânea ou por meio mecânico ou farmacológico) nas primeiras horas de IMCEST produz picos mais precoces das medidas de biomarcadores **(Fig. 295.2)** devido à lavagem rápida do interstício da zona infartada, sobrecarregando rapidamente a depuração linfática das proteínas.

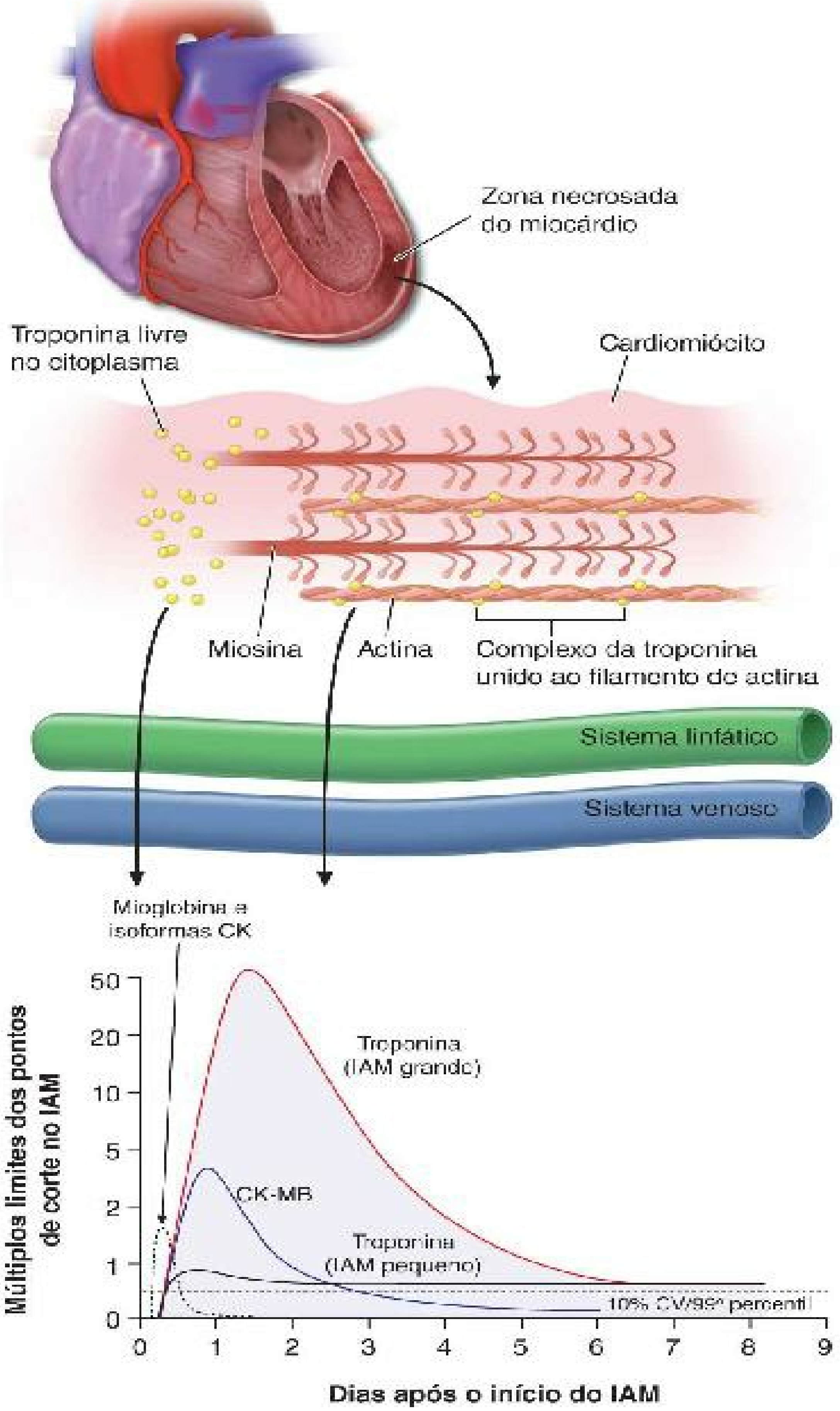
Zona necrosada
do miocárdio
Troponina livre
no citoplasma
Cardiomiócito
Miosina
Actina
Complexo da troponina
unido ao filamento de actina
Sistema linfático
Sistema venoso
Mioglobina e
isoformas CK
Múltiplos limites dos pontos
de corte no IAM
50
20
10
5
2
1
0
Troponina
(IAM grande)
CK-MB
Troponina
(IAM pequeno)
10% CV/99º percentil
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Dias após o início do IAM

FIGURA 295.2 A zona do miocárdio necrosado é mostrada no topo da figura, seguida na parte média da figura por um diagrama de um cardiomiócito que se encontra no processo de liberação de biomarcadores. Os biomarcadores que são liberados para o interstício são primeiro depurados pelos linfáticos, seguidos subsequentemente pelo extravasamento no sistema venoso. Após a ruptura da membrana do sarcolema do cardiomiócito, a reserva citoplasmática de biomarcadores é liberada primeiro (*seta mais à esquerda na parte de baixo da figura*). Marcadores como mioglobina e isoformas de creatina-quinase (CK) são rapidamente liberados e os níveis sanguíneos sobem com rapidez acima do limite do ponto de corte; isso é, então, seguido por uma liberação mais protraída dos biomarcadores pela desintegração dos miofilamentos que podem continuar por vários dias. Os níveis de troponina cardíaca sobem para cerca de 20 a 50 vezes o limite de referência superior (o 99º percentil dos valores em um grupo de controle de referência) em pacientes que têm um infarto agudo do miocárdio "clássico" (IAM) e tem necrose do miocárdio suficiente para resultar em níveis anormalmente elevados da fração MB de creatina-quinase (CK-MB). Os médicos podem, agora, diagnosticar episódios de microinfarto pelos ensaios sensíveis que detectam elevações da troponina cardíaca acima do limite de referência superior, ainda que os níveis de CK-MB possam ainda estar no grupo de referência normal (não mostrado). CV, coeficiente de variação. *(Modificada de EM Antman: Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 346:2079, 2002 e AS Jaffe, L Babiun, FS Apple: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. J Am Coll Cardiol 48:1, 2006.)*

A *reação inespecífica* à lesão miocárdica está associada à leucocitose polimorfonuclear, que aparece algumas horas após o início da dor e persiste por 3 a 7 dias; a contagem de leucócitos geralmente atinge níveis de 12.000 a 15.000/µL. A velocidade de hemossedimentação aumenta mais lentamente do que a contagem de leucócitos, atingindo níveis máximos durante a primeira semana e, às vezes, permanecendo elevada por uma a duas semanas.

EXAMES DE IMAGEM CARDÍACOS

Anormalidades da motilidade da parede na *ecocardiografia bidimensional* (**Cap. 270e**) estão presentes em quase todos os casos. Embora a ecocardiografia não possa diferenciar entre IMCEST e uma área antiga de fibrose miocárdica ou de isquemia aguda grave, a facilidade e segurança desse procedimento tornam seu uso atraente como método de triagem no pronto-socorro. Quando o ECG não é diagnóstico de IMCEST, a precoce demonstração ecocardiográfica da presença ou ausência de anormalidades da mobilidade da parede pode auxiliar as decisões terapêuticas, por exemplo, se o paciente deve receber tratamento de reperfusão (como fibrinólise ou intervenção coronariana percutânea [ICP]). A estimativa ecocardiográfica da função ventricular esquerda (VE) tem utilidade prognóstica; a demonstração de disfunção serve como indicação para o tratamento com inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, a ecocardiografia pode demonstrar a existência de infarto do ventrículo direito (VD), aneurisma ventricular, derrame pericárdico e trombo no VE. A ecocardiografia com Doppler é útil para detecção e quantificação de um defeito ventricular septal e insuficiência mitral, duas complicações graves do IMCEST.

Existem várias *técnicas de cintilografia com radionuclídeos* **(Cap. 270e)** para avaliar os pacientes com suspeita de IMCEST. Entretanto, essas modalidades de imagem são menos usadas do que a ecocardiografia por serem mais trabalhosas e possuírem especificidade e sensibilidade baixas em muitas situações clínicas. A cintilografia de perfusão miocárdica com [^{201}Tl] ou [^{99m}Tc]-sestamíbi, os quais se distribuem proporcionalmente ao fluxo sanguíneo do miocárdio e concentram-se no miocárdio viável **(Cap. 293)**, mostra um defeito (“mancha fria”) na maioria dos pacientes durante as primeiras horas após infarto transmural. Embora extremamente sensível, a cintilografia da perfusão não diferencia entre IAM e cicatrizes crônicas, não sendo, por essa razão, específica para o diagnóstico de infarto *agudo*. A ventriculografia com radionuclídeo, realizada com eritrócitos marcados por [^{99m}Tc], em geral demonstra distúrbios da mobilidade da parede e redução da fração de ejeção ventricular nos pacientes com IMCEST. Embora seja útil para avaliar as consequências hemodinâmicas do infarto e ajudar no diagnóstico de infarto do VD quando há redução da fração de ejeção do VD, essa técnica é inespecífica porque muitas anormalidades cardíacas além do IM alteram a ventriculografia com radionuclídeo.

O infarto do miocárdio pode ser detectado de maneira precisa com RM cardíaca de alta resolução **(Cap. 270e)** usando uma técnica chamada realce tardio. Um marcador de imagens padrão (gadolíneo) é administrado e as imagens são obtidas com atraso de 10 minutos. Como o gadolíneo pouco entra no miocárdio normal onde há miócitos densamente aglomerados, mas o percolato o faz na região intercelular expandida da zona do infarto, há um sinal luminescente nas áreas de infarto que aparece em nítido contraste com as áreas escuras do miocárdio normal.

A Expert Consensus Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction forneceu um conjunto de critérios abrangentes para a definição de IM que integra os achados clínicos e laboratoriais discutidos anteriormente **(Quadro 295.1)**, bem como uma classificação de IM em cinco tipos que refletem as circunstâncias clínicas nas quais eles podem ocorrer **(Quadro 295.2)**.

QUADRO 295.1 **DEFINIÇÃO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO**

Critérios para infarto agudo do miocárdio

O termo infarto agudo do miocárdio (IAM) deve ser utilizado quando há evidência de necrose miocárdica em um cenário clínico consistente com isquemia miocárdica aguda. Sob essas condições, qualquer um dos seguintes critérios determina o diagnóstico de IAM:

- Detecção de uma elevação e/ou queda nos valores de biomarcadores cardíacos (preferencialmente troponina cardíaca [cTn]) com pelo menos um valor acima do 99º percentil do limite de referência superior (LRS) e com pelo menos um dos seguintes:
  - Sintomas de isquemia
  - Novas mudanças ou novas mudanças presumidas da onda T do segmento ST significativas ou novo bloqueio do ramo esquerdo (BRE)
  - Desenvolvimento de ondas Q patológicas no eletrocardiograma (ECG)
  - Evidência de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional no exame de imagem
  - Identificação de um trombo intracoronariano por angiografia ou autopsia
- Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia do miocárdio e novas mudanças isquêmicas presumidas no ECG de novo BRE, porém a morte ocorreu antes da obtenção dos biomarcadores cardíacos ou antes que os valores dos biomarcadores cardíacos fossem aumentados.
- IAM associado à intervenção coronariana percutânea (ICP) é arbitrariamente definido por elevação dos valores de cTn (> 5 × 99º percentil do LRS) em pacientes com valores basais normais (≤ 99º percentil do LRS) ou uma elevação dos valores de cTn > 20% se os valores basais estão elevados e estão estáveis ou caindo. Além disso, são requeridos qualquer um dos seguintes: (I) sintomas sugestivos de isquemia do miocárdio, ou (II) novas mudanças isquêmicas no ECG, ou (III) achados angiográficos consistentes com uma complicação de procedimento, ou (IV) demonstração na imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional.
- Trombose do *stent* associada com IAM quando detectada por angiografia coronariana ou autopsia no cenário de isquemia do miocárdio e com uma elevação e/ou queda dos valores de biomarcadores cardíacos com pelo menos um valor acima do 99º percentil do LRS.
- IAM associado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é arbitrariamente definido por elevação dos valores de biomarcadores cardíacos (> 10 × 99º percentil do LRS) em pacientes com valores de cTn basais normais (≤ 99º percentil do LRS). Além disso, (I) novas ondas Q patológicas ou novo BRE, ou (II) documentação angiográfica de oclusão de enxerto ou de coronária ativa, ou (III) evidência na imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento de parede regional.

Critérios para infarto do miocárdio prévio

Qualquer um dos seguintes critérios satisfaz o diagnóstico de IAM prévio:

- Ondas Q patológicas com ou sem sintomas na ausência de causas não isquêmicas.
- Evidência de uma região de perda de miocárdio viável no exame de imagem que é adelgaçada e não se contrai na ausência de uma causa não isquêmica.
- Achados patológicos de um IAM prévio.

Fonte: K Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

QUADRO 295.2 CLASSIFICAÇÃO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO

Tipo 1: infarto do miocárdio espontâneo

Infarto do miocárdio espontâneo relacionado à ruptura, ulceração, fissura, erosão, ou dissecção de placa aterosclerótica que resulta em trombo intraluminal em uma ou mais artérias coronarianas levando a fluxo sanguíneo miocárdico diminuído ou êmbolos plaquetários distais com necrose de miócito resultante. O paciente pode ter doença da artéria coronariana (DAC) grave subjacente, mas ocasionalmente não obstrutiva ou com ausência de DAC.

Tipo 2: infarto do miocárdio secundário a um desequilíbrio isquêmico

Nos casos de lesão miocárdica com necrose na qual uma condição que não a DAC contribui para um desequilíbrio entre suprimento e/ou demanda de oxigênio miocárdico, como disfunção endotelial coronariana, espasmo da artéria coronariana, embolia coronariana, taquibradiarritmias, anemia, insuficiência respiratória, hipotensão e hipertensão com ou sem hipertrofia ventricular esquerda.

Tipo 3: infarto do miocárdio que resulta em morte quando os valores dos biomarcadores não estão disponíveis

Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia do miocárdio e novas mudanças presumidas isquêmicas no eletrocardiograma (ECG) ou novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE), porém a morte ocorre antes da obtenção de amostras sanguíneas ou antes da elevação dos biomarcadores cardíacos ou, em casos raros, os biomarcadores

cardíacos não foram coletados.
Tipo 4a: infarto do miocárdio associado à intervenção coronariana percutânea (ICP)
O infarto do miocárdio associado à ICP é arbitrariamente definido por elevação dos valores de troponina cardíaca (cTn) > 5 × 99º percentil do limite de referência superior (LRS) em pacientes com valores basais normais (≤ 99º percentil do LRS) ou elevação dos valores de cTn > 20% se os valores basais estiverem elevados e estáveis ou caindo. Além disso, os (I) sintomas sugestivos de isquemia miocárdica ou (II) novas mudanças ECG isquêmicas ou novo BRE ou (III) perda angiográfica de patência de uma artéria coronária maior ou um ramo lateral ou fluxo lento persistente ou ausência de fluxo ou embolização, ou (IV) imagem demonstrando nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade do movimento da parede regional são requeridos.
Tipo 4b: infarto do miocárdio relacionado com a trombose por *stent*
Infarto do miocárdio associado com trombose por *stent* é detectado pela angiografia coronária ou necropsia no cenário da isquemia miocárdica e com aumento e/ou queda dos valores de biomarcador cardíaco com pelo menos um valor acima do 99º percentil do LRS.
Tipo 5: infarto do miocárdio relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)
O infarto do miocárdio associado com a CRM é arbitrariamente definido pela elevação dos valores de biomarcador cardíaco superiores a 10 x 99º percentil do LRS em pacientes com valores de troponina de base normais (iguais ou inferiores ao 99º percentil do LRS). Além disso, tanto as (I) ondas Q patológicas ou novo BRE ou (II) nova vascularização angiográfica documentada ou nova oclusão da artéria coronária nativa ou (III) evidência por imagem de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional.

Fonte: K Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

MANEJO INICIAL

ASSISTÊNCIA PRÉ-HOSPITALAR

O prognóstico dos pacientes com IMCEST está diretamente relacionado com a ocorrência de dois tipos gerais de complicações: (1) elétricas (arritmias) e (2) mecânicas ("insuficiência de bomba"). A maioria dos óbitos por IMCEST, ocorridos fora do hospital, é decorrente da súbita ocorrência de fibrilação ventricular. A maior parte dos óbitos provocados por tal arritmia ocorre nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas e, entre as referidas mortes, mais da metade ocorre na primeira hora. Por essa razão, os principais componentes do atendimento pré-hospitalar aos pacientes com suspeita de IMCEST são (1) o reconhecimento dos sintomas pelo próprio paciente e busca imediata de auxílio médico; (2) rápido deslocamento de uma equipe médica de emergência capaz de realizar manobras de reanimação, incluindo a desfibrilação; (3) transporte imediato do paciente a um hospital que possua médicos e enfermeiros treinados no tratamento das arritmias, bem como na implementação de suporte cardíaco avançado à vida; e (4) diligente implementação do tratamento de reperfusão **(Fig. 295.3)**. Em geral, o maior atraso não ocorre durante o transporte ao hospital, e sim entre o início da dor e a decisão do paciente de procurar ajuda. Esse atraso pode ser reduzido mais facilmente pela instrução do público leigo por profissionais de saúde quanto ao significado do desconforto torácico e importância de buscar auxílio médico imediato. As consultas regulares com pacientes que têm uma história ou estão em risco de cardiopatia isquêmica são "momentos de orientação" importantes para que os médicos revisem os sintomas de IMCEST e o plano de ação adequado.

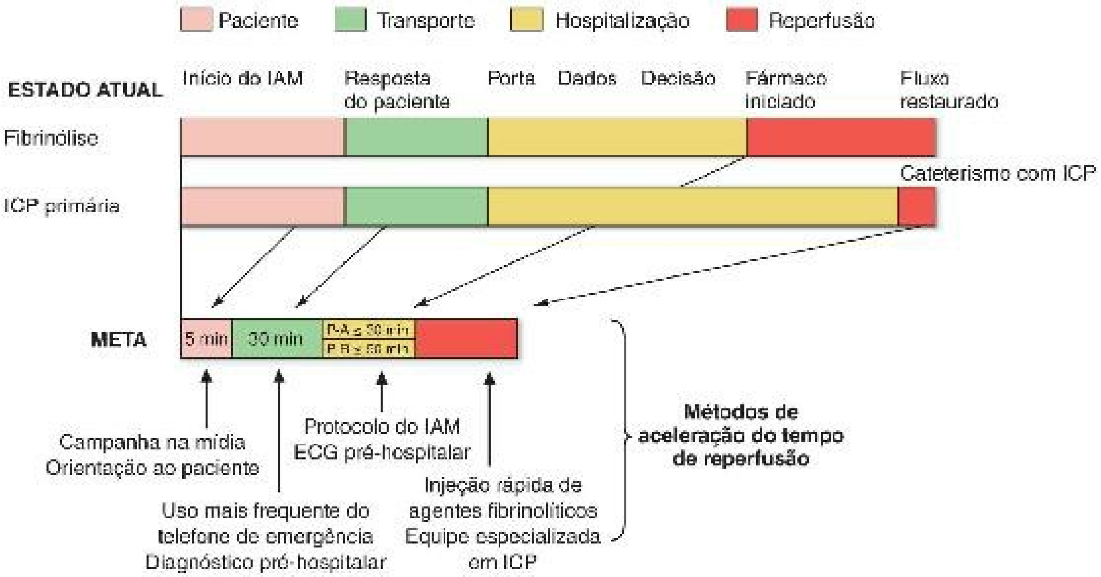
Paciente
Transporte
Hospitalização
Reperfusão
ESTADO ATUAL
Início do IAM
Resposta do paciente
Porta
Dados
Decisão
Fármaco iniciado
Fluxo restaurado
Fibrinólise
Cateterismo com ICP
ICP primária
META
5 min
30 min
P-A ≤ 30 min
P-B ≤ 90 min
Campanha na mídia
Orientação ao paciente
Uso mais frequente do telefone de emergência
Diagnóstico pré-hospitalar
Protocolo do IAM
ECG pré-hospitalar
Injeção rápida de agentes fibrinolíticos
Equipe especializada em ICP
Métodos de aceleração do tempo de reperfusão

FIGURA 295.3 Principais componentes do atraso entre o início dos sintomas de IMCEST e a restauração do fluxo da artéria relacionados com o infarto. Da esquerda para a direita, representados sequencialmente, estão os períodos de tempo para os pacientes reconhecerem os sintomas e buscarem atendimento médico, o transporte para o hospital, a tomada de decisão no hospital, a implementação de estratégia de reperfusão e a restauração do fluxo quando a estratégia de reperfusão foi iniciada. O tempo para iniciar o tratamento fibrinolítico é o tempo "da porta à agulha" (P-A), seguido do período de tempo necessário à restauração farmacológica do fluxo. É preciso mais tempo para levar o paciente ao laboratório de cateterização, visando a um procedimento de intervenção coronariana percutânea (ICP), chamado de tempo "da porta ao balão" (P-B), mas a restauração do fluxo na artéria epicárdica relacionada com o infarto ocorre imediatamente após uma ICP. Na parte inferior da figura, é mostrada uma variedade de métodos para acelerar o tempo até a reperfusão juntamente com as metas de intervalo de tempo para os vários componentes de atraso. *(Adaptada de CP Cannon et al: J Thromb Thrombol 1:27, 1994.)*

Cada vez mais, a monitoração e o tratamento são realizados por pessoal treinado na ambulância, reduzindo ainda mais o tempo decorrido entre o início do infarto e o tratamento apropriado. As diretrizes gerais para a instituição do tratamento fibrinolítico antes da chegada do paciente ao hospital são a capacidade de transmitir o ECG de 12 derivações para confirmar o diagnóstico; presença de paramédicos na ambulância; treinamento dos paramédicos na interpretação do ECG e no tratamento do IMCEST; e supervisão e controle médico *on-line*, a fim de autorizar o início do tratamento no pré-hospitalar.

MANEJO NO PRONTO-SOCORRO

No pronto-socorro, os objetivos do tratamento dos pacientes com suspeita de IMCEST são controlar o desconforto cardíaco, identificar imediatamente os candidatos à terapia de reperfusão urgente, fazer a triagem dos pacientes de menor risco para o setor apropriado e evitar a alta inadequada de pacientes com IMCEST. Muitos aspectos do tratamento do IMCEST são iniciados no setor de emergência e, em seguida, são mantidos no manejo intra-hospitalar **(Fig. 295.4)**. O objetivo abrangente é minimizar o tempo do primeiro contato clínico ao início da terapia de reperfusão. Isso pode envolver a transferência de uma instituição sem ICP para uma que seja capaz de realizar o procedimento, com o objetivo de iniciar a ICP dentro de 2 horas do primeiro contato clínico **(Fig. 295.4)**.

O ácido acetilsalicílico é essencial para o tratamento dos pacientes com suspeita de IMCEST e é eficaz em todas as síndromes coronarianas agudas **(Fig. 295.1)**. A rápida inibição da cicloxigenase 1 plaquetária, seguida pela redução dos níveis de tromboxano A_2, pode ser conseguida pela absorção oral de um comprimido de 160 a 325 mg mastigado no setor de emergência. Essa medida deve ser seguida pela administração oral diária de ácido acetilsalicílico em uma dose de 75 a 162 mg.

Nos pacientes com saturação arterial de O_2 normal, a administração de O_2 suplementar traz pouco ou nenhum benefício clínico e, portanto, não é custo-efetiva. Contudo, na presença de hipoxemia, o O_2 deve ser administrado por cateteres nasais ou máscara facial (2-4 L/min) nas primeiras 6 a 12 horas após o infarto; o paciente deve então ser reavaliado para verificar a necessidade de continuar esse tratamento.

CONTROLE DO DESCONFORTO

A *nitroglicerina* sublingual pode ser administrada sem risco à maioria dos pacientes com IMCEST. Até três doses de 0,4 mg podem ser administradas em intervalos de cerca de 5 minutos. Além de atenuar ou suprimir o desconforto torácico, a nitroglicerina pode reduzir a demanda miocárdica de oxigênio (ao diminuir a pré-carga) e aumentar a oferta de oxigênio ao miocárdio (ao dilatar as artérias coronárias relacionadas com o infarto ou com os vasos colaterais). Nos pacientes cuja resposta inicial favorável à nitroglicerina sublingual for seguida de recidiva do desconforto torácico, principalmente quando acompanhada de outros indícios de isquemia persistente (alterações adicionais do segmento ST ou da onda T), deve-se considerar a administração de nitroglicerina intravenosa. O tratamento com nitratos deve ser evitado nos pacientes que apresentam pressão arterial sistólica baixa (< 90 mmHg) ou nos sob suspeita clínica de infarto ventricular direito (infarto inferior no ECG, pressão venosa jugular elevada, ausculta pulmonar normal e hipotensão). Os nitratos não devem ser administrados aos pacientes que tiveram usado o inibidor da fosfodiesterase-5 sildenafila para a disfunção erétil nas últimas 24 horas porque ele pode potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos. Uma reação idiossincrática aos nitratos, a qual consiste em hipotensão súbita e profunda, às vezes ocorre, mas pode, em geral, ser logo revertida pela rápida administração de atropina intravenosa.

A *morfina* é um analgésico muito eficaz no tratamento da dor associada ao IMCEST. Entretanto, pode atenuar a constrição arteriolar e a venosa mediada por via simpática, e o acúmulo resultante do sangue na circulação venosa pode reduzir o débito cardíaco e a pressão arterial. Em geral, esses distúrbios hemodinâmicos respondem imediatamente à elevação dos membros inferiores, mas alguns pacientes necessitam de expansão do volume circulante com solução salina intravenosa. O paciente pode ter sudorese e náuseas, mas esses efeitos geralmente regridem e são substituídos por uma sensação de bem-estar associada ao alívio da dor. A morfina também produz um efeito vagotônico, podendo causar bradicardia ou graus avançados de bloqueio atrioventricular, principalmente nos pacientes com infarto inferior. Esses efeitos colaterais geralmente respondem à atropina (0,5 mg intravenosa [IV]). A morfina é administrada rotineiramente em injeções intravenosas repetidas (a cada 5 minutos) de doses baixas (2-4 mg), em vez da administração subcutânea de doses maiores, porque a absorção pode ser imprevisível com essa última via.

Os β-bloqueadores intravenosos também são úteis no controle da dor do IMCEST. Esses fármacos controlam de modo eficaz a dor de alguns pacientes, provavelmente pela diminuição da demanda miocárdica de O_2 e, consequentemente, a isquemia. O mais importante é que existem evidências indicando que os β-bloqueadores intravenosos diminuem o risco de reinfarto e fibrilação ventricular (ver Bloqueadores β-adrenérgicos, adiante). Contudo, a seleção do paciente é importante quando se considera os β-bloqueadores para IMCEST. A terapia com β-bloqueadores orais deve ser iniciada nas primeiras 24 horas para pacientes que não têm nenhuma das seguintes condições: 1) sinais de insuficiência cardíaca, 2) evidência de estado de baixo débito, 3) risco aumentado de choque cardiogênico ou 4) outras contraindicações relativas ao bloqueio β (intervalo de PR maior do que 0,24 segundos, bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau, asma ativa ou doença reativa das vias respiratórias. Um esquema comum é administrar 5 mg de metoprolol a cada 2 a 5 minutos, até o total de três doses, desde que o paciente tenha frequência cardíaca > 60 bpm, pressão sistólica > 100 mmHg, intervalo PR < 0,24 e estertores pulmonares localizados no máximo 10 cm acima do diafragma. Cerca de 15 minutos após a última dose intravenosa, um esquema oral é iniciado de 50 mg a cada 6 horas durante 48 horas, seguidos de 100 mg a cada 12 horas.

Diferente dos β-bloqueadores, os antagonistas do cálcio têm pouca utilidade nos casos agudos e há evidência de que as di-hidropirinas de curta ação possam estar associadas com aumento no risco de mortalidade.

ESTRATÉGIAS DE MANEJO

O principal recurso para a triagem dos pacientes e orientação das decisões subsequentes é o ECG inicial de 12 derivações. Quando há elevação do segmento ST de pelo menos 2 mm em duas derivações precordiais contíguas e de 1 mm em duas derivações periféricas adjacentes, o paciente deve ser considerado candidato ao *tratamento de reperfusão* **(Fig. 295.4)**. O processo de seleção de pacientes para fibrinólise *versus* ICP primária (angioplastia ou colocação de *stent*, **Cap. 296e**) é discutido adiante. Quando não há elevação do segmento ST, a fibrinólise não é útil, existindo evidências sugerindo que possa até ser perigosa.

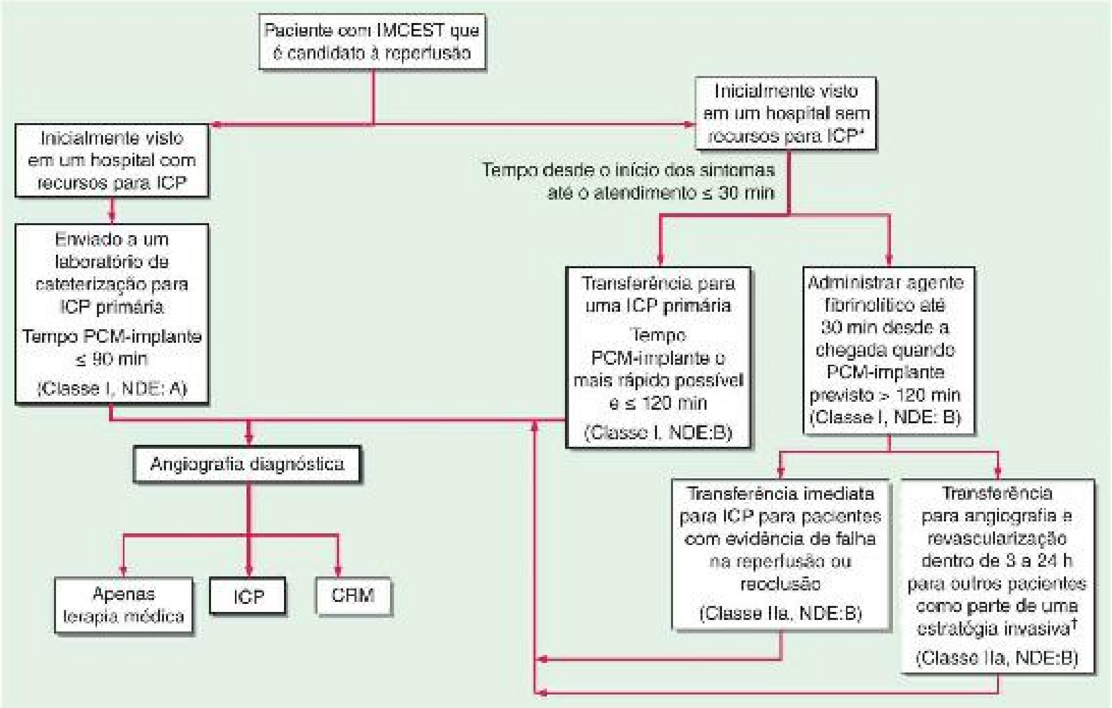
Paciente com IMCEST que é candidato à reperfusão
Inicialmente visto em um hospital com recursos para ICP
Inicialmente visto em um hospital sem recursos para ICP*
Tempo desde o início dos sintomas até o atendimento ≤ 30 min
Enviado a um laboratório de cateterização para ICP primária
Tempo PCM-implante ≤ 90 min
(Classe I, NDE: A)
Transferência para uma ICP primária
Tempo PCM-implante o mais rápido possível e ≤ 120 min
(Classe I, NDE:B)
Administrar agente fibrinolítico até 30 min desde a chegada quando PCM-implante previsto > 120 min (Classe I, NDE: B)
Angiografia diagnóstica
Apenas terapia médica
ICP
CRM
Transferência imediata para ICP para pacientes com evidência de falha na reperfusão ou reoclusão
(Classe IIa, NDE:B)
Transferência para angiografia e revascularização dentro de 3 a 24 h para outros pacientes como parte de uma estratégia invasiva†
(Classe IIa, NDE:B)

FIGURA 295.4 Terapia de reperfusão para pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST). As *setas e quadros em negrito* são as estratégias preferidas. O desempenho da intervenção coronária percutânea (ICP) é ditado pela estenose responsável anatomicamente apropriada. *Os pacientes com choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grave inicialmente atendidos em um hospital sem condições de realizar uma ICP devem ser transferidos para cateterização cardíaca e revascularização tão logo seja possível, independente do tempo de atraso desde o início do infarto do miocárdio (IM) (Classe I, NDE: B). †A angiografia e a revascularização não devem ser feitas nas primeiras 2 a 3 horas após a administração da terapia fibrinolítica. CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; IMCEST, infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; NDE, nível de evidência; PCM,

primeiro contato médico. *(Adaptada, com permissão, de P O'Gara et al: Circulation 127:e362, 2013.)*

LIMITAÇÃO DO TAMANHO DO INFARTO

A quantidade do miocárdio que sofre necrose em consequência da oclusão de artéria coronária é determinada por outros fatores, além da localização da oclusão. Embora a zona central do infarto contenha tecidos necróticos irremediavelmente perdidos, o desfecho final do miocárdio isquêmico (penumbra isquêmica) circundante pode ser melhorado pelo tempo de restauração da perfusão coronariana, redução das demandas miocárdicas de O_2, prevenção do acúmulo de metabólitos tóxicos e atenuação do impacto dos mediadores da lesão associada à reperfusão (p. ex., sobrecarga de cálcio e radicais livres derivados do oxigênio). Até um terço dos pacientes com IMCEST podem ter reperfusão *espontânea* da artéria coronária associada ao infarto em 24 horas e têm melhora da cicatrização do tecido infartado. A reperfusão farmacológica (por fibrinólise) ou por uma ICP acelera a recanalização das artérias obstruídas relacionadas com o infarto em pacientes nos quais a fibrinólise espontânea ocorreu e aumenta significativamente o número de pacientes nos quais se consegue recuperar o fluxo na artéria relacionada com o infarto. O tempo de recuperação do fluxo na artéria epicárdica associada ao infarto, combinada com a melhor perfusão da zona adjacente ao miocárdio infartado, limita as dimensões do infarto. A proteção do miocárdio isquêmico pela conservação de um equilíbrio ideal entre demanda e oferta de O_2 ao miocárdio por meio do controle da dor, do tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), bem como da atenuação da taquicardia e hipertensão, amplia a "janela" de tempo para a recuperação do miocárdio pelas estratégias de reperfusão.

Os glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides (exceto o ácido acetilsalicílico) devem ser evitados nos pacientes com IMCEST. Esses fármacos podem dificultar a resolução do infarto e aumentar o risco de ruptura miocárdica, podendo o seu uso resultar em uma cicatriz maior. Além disso, eles podem aumentar a resistência vascular coronariana e, assim, podem diminuir o fluxo para o miocárdio isquêmico.

INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA PRIMÁRIA

(Ver também Cap. 296e.) A ICP, em geral angioplastia e/ou colocação de *stents* sem fibrinólise prévia, também chamada de ICP primária, será eficaz na recuperação da perfusão do IMCEST quando for realizada em caráter de emergência nas primeiras horas do infarto. Essa abordagem tem a vantagem de ser aplicável aos pacientes que apresentam contraindicações ao tratamento fibrinolítico (ver adiante), mas que são considerados candidatos apropriados à reperfusão. Ela parece ser mais eficaz do que a fibrinólise na recanalização das artérias coronárias obstruídas e, *quando realizada por profissionais experientes em centros médicos especializados*, está associada a resultados clínicos mais favoráveis em curto e longo prazos. Em comparação com a fibrinólise, a ICP primária geralmente será preferível quando houver dúvida diagnóstica, houver choque cardiogênico, o risco de sangramento for maior, ou os sintomas estiverem presentes há pelo menos 2 a 3 horas, quando, então, o trombo estará mais maduro e, nesse caso, seria dissolvido com mais dificuldade pelos agentes fibrinolíticos. Entretanto, a ICP é dispendiosa, considerando os profissionais e equipamentos envolvidos, e sua aplicabilidade limitada pela sua disponibilidade, 24 horas/dia, em apenas alguns hospitais **(Fig. 295.4)**.

FIBRINÓLISE

Se não houver contraindicações (ver adiante), o tratamento fibrinolítico deverá ser iniciado preferencialmente nos primeiros 30 minutos da chegada do paciente (i.e., tempo da porta à agulha igual ou inferior a 30 min). O principal objetivo da fibrinólise é restaurar imediatamente a completa perviedade da artéria coronária. Os fibrinolíticos, como o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), estreptoquinase, tenecteplase (TNK) e reteplase (rPA), foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso intravenoso em pacientes com IMCEST. Todos esses fármacos atuam estimulando a conversão do plasminogênio em plasmina, que em seguida dissolve os trombos de fibrina. Embora inicialmente tenha sido dada significativa ênfase à separação entre os agentes mais específicos para a fibrina, como o tPA, e menos específicos, como a estreptoquinase, hoje está claro que essas diferenças são apenas relativas, pois os agentes anteriormente mencionados estão associados a algum grau de fibrinólise sistêmica. A TNK e o rPA são conhecidos como fibrinolíticos para *infusão rápida*, pois sua administração não requer infusão intravenosa prolongada.

Durante a avaliação angiográfica, o fluxo na artéria coronária relacionado com o infarto é descrito por uma escala qualitativa simples conhecida como *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grading system* (sistema de graduação para a trombólise no infarto do miocárdio): o grau 0 indica a oclusão total da artéria relacionada com o infarto; o grau 1 descreve alguma penetração do contraste além do ponto de obstrução, mas sem a perfusão dos segmentos coronarianos distais; o grau 2 indica a perfusão de toda a artéria relacionada com o infarto até os segmentos distais, porém com fluxo mais lento em comparação com o de uma artéria normal; o grau 3 refere-se à completa perfusão do vaso associado ao infarto com fluxo normal. Esse último é a meta do tratamento de reperfusão porque a plena perfusão da artéria coronária relacionada com o infarto consegue resultados melhores na limitação da extensão do infarto, manutenção da função VE e redução das taxas de mortalidade em curto e longo prazos. Os métodos adicionais de avaliação angiográfica sobre a eficácia da fibrinólise são a contagem do número de quadros do filme da cineangiocoronariografia necessários para que o contraste circule entre a origem da artéria relacionada com o infarto e um marco divisório no leito vascular distal (*contagem de quadros do TIMI*) e a determinação da velocidade de entrada e saída do contraste na microvasculatura da zona de infarto do miocárdio (*grau de perfusão miocárdica do TIMI*). Esses métodos apresentam uma correlação ainda mais estreita com os desfechos após o IMCEST do que com o grau de fluxo TIMI mais comumente empregado.

O tPA e outros ativadores do plasminogênio relativamente específicos para a fibrina (rPA e TNK) são mais eficazes do que a estreptoquinase na recuperação da plena perfusão – ou seja, fluxo coronariano grau 3 no TIMI – e têm pequena margem de aumento da sobrevida. O esquema recomendado atualmente para o tPA consiste em injeção rápida de 15 mg, seguida da infusão IV de 50 mg nos primeiros 30 minutos e 35 mg nos 60 minutos seguintes. A estreptoquinase deve ser administrada na dose de 1,5 milhão de unidades IV em 1 hora. O rPA deve ser aplicado por um esquema de bolo duplo: primeiro bolo de 10 milhões de unidades administradas em 2 a 3 minutos, seguidas de uma segunda injeção de 10 milhões de unidades após 30 minutos. A TNK deve ser administrada em injeção IV única de 0,53 mg/kg em 10 segundos. Além dos agentes fibrinolíticos citados anteriormente, a reperfusão farmacológica geralmente inclui agentes antiplaquetários e antitrombóticos coadjuvantes, conforme analisado adiante.

As contraindicações inequívocas ao uso dos agentes fibrinolíticos são história de hemorragia cerebral em qualquer época; acidente vascular encefálico (AVE) não hemorrágico ou outro evento vascular encefálico no último ano; hipertensão grave (pressão arterial sistólica aferida de maneira confiável superior a 180 mmHg e/ou pressão diastólica > 110 mmHg) em qualquer tempo durante a apresentação aguda; suspeita de dissecção aórtica e sangramento interno ativo (exceto menstruações). Embora a idade avançada esteja associada ao aumento das complicações hemorrágicas, o efeito benéfico da terapia fibrinolítica nos pacientes idosos parece justificar seu uso, desde que não existam outras contraindicações e a extensão do miocárdio ameaçado pareça significativa.

As *contraindicações relativas* do tratamento fibrinolítico, as quais impõem uma avaliação da razão risco/benefício, são uso corrente de anticoagulantes (razão normalizada internacional [INR] igual ou superior a 2); procedimentos cirúrgico ou invasivo recentes (menos de duas semanas), ou reanimação cardiopulmonar prolongada (mais de 10 min); diátese hemorrágica conhecida; gravidez; distúrbio oftálmico-hemorrágico (p. ex., retinopatia diabética hemorrágica); doença ulcerosa péptica ativa; e história de hipertensão grave controlada adequadamente na ocasião. Devido ao risco de reação alérgica, os pacientes não devem usar estreptoquinase novamente, se tiverem sido tratados com esse fármaco nos últimos cinco dias a dois anos.

As *reações alérgicas* à estreptoquinase ocorrem em cerca de 2% dos pacientes tratados. Embora 4 a 10% dos pacientes tratados com esse fármaco tenham hipotensão branda, a hipotensão significativa, embora rara, está associada às reações alérgicas graves.

Hemorragia é a complicação mais comum e potencialmente mais grave. Como os episódios de sangramento que impõem a necessidade de transfusão são mais comuns quando os pacientes precisam ser submetidos a procedimentos invasivos, as intervenções venosas ou arteriais desnecessárias devem ser evitadas nos indivíduos tratados com agentes fibrinolíticos. Acidente vascular encefálico hemorrágico é a complicação mais grave e ocorre em cerca de 0,5 a 0,9% dos pacientes tratados com tais fármacos. Essa taxa cresce com o aumento da idade, pois os pacientes com mais de 70 anos têm incidência quase duas vezes maior de hemorragia intracraniana em comparação com a população de menos de 65 anos. Estudos de larga escala sugeriram que a incidência de hemorragia intracraniana com tPA ou rPA é ligeiramente maior do que com a estreptoquinase.

ESTRATÉGIA DE REPERFUSÃO INTEGRADA

A evidência sugere que a ICP desempenha um papel cada vez mais importante no manejo do IMCEST. Abordagens anteriores que segregavam as abordagens farmacológicas e baseadas em cateter à reperfusão foram substituídas por uma abordagem integrada à triagem e transferência de pacientes com IMCEST para receber ICP **(Fig. 295.4)**. Para atingir o grau de integração requerido para tratar de um paciente com IMCEST, todas as comunidades devem criar e manter um sistema regional de tratamento de IMCEST, o qual inclui avaliação e melhora da qualidade contínua dos serviços de emergência e atividades hospitalares.

O cateterismo cardíaco e a angiocoronariografia deverão ser realizados após a terapia fibrinolítica se houver evidências de (1) insucesso da reperfusão (persistência da dor torácica e elevação do segmento ST por mais de 90 min), nesses casos a *ICP de resgate* deve ser considerada; (2) reoclusão da artéria coronária (reaparecimento da elevação do segmento ST e/ou dor torácica recorrente) ou desenvolvimento de isquemia recorrente (p. ex., angina recidivante nos primeiros dias de internação ou prova de esforço positiva antes da alta), casos em que a *ICP urgente* deverá ser considerada. A angiografia rotineira e *ICP eletiva* mesmo nos pacientes assintomáticos submetidos ao tratamento fibrinolítico são usadas com menos frequência, tendo em vista os inúmeros avanços tecnológicos ocorridos no laboratório de cateterismo e o crescente número de médicos intervencionistas habilidosos. A cirurgia de revascularização com *bypass* das artérias coronárias deve ser reservada aos pacientes com anatomia coronariana inadequada à ICP, porém nos quais a revascularização pareça recomendável, tendo em vista a extensa área de miocárdio sob risco ou isquemia recorrente.

TRATAMENTO HOSPITALAR

UNIDADES CORONARIANAS

Em geral, essas unidades estão equipadas com um sistema que permite a contínua monitoração do ritmo cardíaco de cada paciente e a monitoração hemodinâmica de casos selecionados. Outros dispositivos em geral disponíveis são desfibriladores, respiradores, marca-passos transtorácicos não invasivos e recursos para introduzir cateteres de marca-passo e cateteres-balão dirigidos pelo fluxo. Outro aspecto igualmente importante é a organização de uma equipe de enfermeiros altamente treinada que possa detectar arritmias; ajustar a dosagem dos antiarrítmicos, das medicações vasoativas e dos anticoagulantes; e realizar reanimação cardíaca, incluindo eletrochoque, quando necessário.

Os pacientes devem ser internados na unidade coronariana, nos estágios iniciais do infarto, para que possam se beneficiar da sofisticada e dispendiosa assistência prestada. A disponibilidade da monitoração eletrocardiográfica e de pessoal treinado fora das unidades de terapia coronariana permite a internação dos pacientes sob risco menor (p. ex., indivíduos sem disfunção hemodinâmica e arritmias ativas) em “unidades intermediárias”.

A duração da internação na unidade coronariana é determinada pela necessidade de terapia intensiva. Se os sintomas estiverem controlados com fármacos orais, os pacientes poderão deixar a unidade coronariana. Além disso, os pacientes que tiveram a confirmação de IMCEST, mas forem considerados de baixo risco (nenhum infarto prévio e inexistência de desconforto torácico, ICC, hipotensão ou arritmias cardíacas), poderão ser removidos com segurança da unidade coronariana nas primeiras 24 horas.

Atividade Os fatores que aumentam o trabalho cardíaco durante as primeiras horas do infarto podem ampliar a sua extensão. Por essa razão, os pacientes com IMCEST devem ser mantidos em repouso no leito nas primeiras 6 a 12 horas. Entretanto, na ausência de complicações, deverão ser estimulados (sob supervisão) a voltarem à posição ereta colocando os pés para fora do leito e sentando-se em uma cadeira nas primeiras 24 horas. Essa prática é benéfica sob o ponto de vista fisiológico e em geral possibilita uma redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar. Quando não há hipotensão e outras complicações, nos segundo ou terceiro dias, os pacientes geralmente deambulam no quarto, com aumentos progressivos na duração e frequência;

além disso, podem tomar banho de chuveiro ou ficar de pé na banheira para banhar-se. No terceiro dia após o infarto, devem ampliar progressivamente a deambulação, até chegar à meta de 185 m pelo menos três vezes ao dia.

Dieta Tendo em vista o risco de vômitos e aspiração logo após o IMCEST, os pacientes devem permanecer em dieta zero ou ingerir apenas líquidos claros via oral (VO) nas primeiras 4 a 12 horas. A dieta clássica da unidade coronariana deve fornecer 30% ou menos das calorias totais como lipídeos e conter um teor de colesterol ≤ 300 mg/dia. Os carboidratos complexos devem constituir 50 a 55% das calorias totais. As porções não devem ser excessivamente volumosas e o cardápio deve ser enriquecido com alimentos ricos em potássio, magnésio e fibras, embora com quantidades reduzidas de sódio. O diabetes melito e a hipertrigliceridemia devem ser controlados pela restrição da ingestão de açúcares concentrados.

Manejo intestinal O repouso no leito e o efeito dos fármacos usados para atenuar a dor geralmente causam constipação. As intervenções recomendadas são usar uma cadeira higiênica à beira do leito em vez da comadre, dieta rica em fibras e uso rotineiro de emoliente fecal (p. ex., dioctil sulfosuccinato de sódio, 200 mg/dia). Se o paciente continuar apresentando o problema, poderá ser prescrito um laxante. Ao contrário do que se acreditava, não há risco em realizar toque retal suave nos pacientes que tiveram IMCEST.

Sedação Alguns pacientes precisam receber sedação durante a internação para suportar o período de inatividade forçada com tranquilidade. Diazepam (5 mg), oxazepam (15 a 30 mg) ou lorazepam (0.5 a 2 mg), administrados três ou quatro vezes ao dia costumam ser eficazes. Uma dose adicional desses fármacos pode ser administrada à noite para assegurar o sono adequado. A atenção a tal problema é particularmente importante durante os primeiros dias de internação na unidade de terapia intensiva, pois a vigilância constante durante 24 horas pode interferir no sono do paciente. Entretanto, a sedação não substitui um ambiente tranquilo e silencioso. Muitos fármacos usados na unidade de terapia intensiva, como atropina, bloqueadores de H_2 e narcóticos, podem causar *delirium,* principalmente em pacientes idosos. Esse efeito não deve ser confundido com agitação, sendo prudente fazer uma cuidadosa revisão dos fármacos usados pelo paciente antes de prescrever arbitrariamente doses adicionais de ansiolíticos.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

AGENTES ANTITROMBÓTICOS

O uso dos antiplaquetários e anticoagulantes durante a fase inicial do IMCEST baseia-se em amplas evidências clínicas e laboratoriais indicativas de que a trombose desempenha um importante papel na patogênese dessa doença. O principal objetivo do tratamento com antiplaquetários e anticoagulantes é manter a perviedade da artéria relacionada com o infarto, em conjunção com estratégias de reperfusão. Um objetivo secundário é reduzir a tendência de o paciente ter trombose e, assim, a probabilidade de que se formem trombos murais ou trombose venosa profunda capazes de causar embolia pulmonar. O grau em que o tratamento antiplaquetário e anticoagulante atinge essas metas determina, em parte, a eficácia com que reduz o risco de mortalidade associada ao IMCEST.

Conforme já mencionado (ver Manejo no pronto-socorro, anteriormente), o ácido acetilsalicílico é o antiplaquetário padrão para os pacientes com IMCEST. A evidência mais convincente de benefício do tratamento antiplaquetário (principalmente com o ácido acetilsalicílico) nos pacientes com IMCEST foi demonstrada pela revisão abrangente da Antiplatelet Trialists' Collaboration. Os dados referentes a quase 20.000 pacientes com IM incluídos em 15 estudos randomizados foram reunidos e demonstraram redução relativa de 27% na taxa de mortalidade, ou seja, de 14,2% nos pacientes-controle para 10,4% nos tratados com antiplaquetários.

Os inibidores do receptor de $P2Y_{12}$ ADP previnem a ativação e agregação plaquetária. A adição do clopidogrel inibidor do $P2Y_{12}$ ao tratamento básico com ácido acetilsalicílico para os pacientes com IMCEST reduz o risco de eventos clínicos (morte, reinfarto, AVE) e, para os pacientes que estão recebendo terapia fibrinolítica, mostrou evitar a reoclusão de artéria infartada reperfundida com sucesso. Novos antagonistas dos receptores de $P2Y_{12}$ ADP, como o prasugrel e o ticagrelor, são mais eficazes do que o clopidogrel na prevenção de complicações isquêmicas em pacientes com IMCEST que se submetem à ICP, mas estão associados com aumento no risco de sangramento. Os inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa parecem úteis para evitar complicações trombóticas em pacientes com IMCEST submetidos à ICP.

O agente anticoagulante padrão usado na prática clínica é a heparina não fracionada (HNF). Os dados disponíveis sugerem que, quando esse fármaco for acrescentado ao esquema de ácido acetilsalicílico e antitrombótico inespecífico para a fibrina (p. ex., estreptoquinase), ocorrerá benefício adicional na mortalidade (cerca de 5 vidas salvas por 1.000 pacientes tratados). Parece que a administração imediata de HNF intravenosa, além de um esquema de ácido acetilsalicílico e agentes fibrinolíticos relativamente específicos para a fibrina (tPA, rPA ou TNK), ajuda a manter a perviedade da artéria relacionada com o infarto. Esse efeito é conseguido ao custo de um discreto aumento no risco de sangramento. A dose recomendada de HNF é uma injeção inicial em bolo de 60 U/kg (máximo de 4.000 unidades), seguida da infusão inicial de 12 U/kg/h (máximo de 1.000 U/h). O tempo parcial de tromboplastina ativada durante o tratamento de manutenção deve ficar entre 1,5 e 2 vezes acima do valor de controle.

Alternativas à HNF para anticoagulação nos pacientes com IMCEST são as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), uma versão sintética da sequência de pentassacarídeo (fondaparinux) e da antitrombina direta, a bivalirrudina. As vantagens das preparações da HBPM consistem na alta biodisponibilidade que possibilita a administração subcutânea, anticoagulação confiável sem monitoramento e maior atividade antiXa:IIa. A enoxaparina mostrou reduzir significativamente os desfechos compostos de morte/recidiva de infarto não fatal e morte/recidiva de infarto não fatal/revascularização urgente, comparados com HNF em pacientes com IMCEST que recebem fibrinólise. O tratamento com enoxaparina está associado a taxas mais altas de sangramento intenso, mas o benefício clínico geral – um desfecho composto que combina eficácia e segurança – ainda favorece a enoxaparina em comparação à HFN. A interpretação dos dados sobre o fondaparinux é difícil devido à natureza complexa do ensaio clínico que o avalia no IMCEST (OASIS-6). O fondaparinux parece ser superior ao placebo em pacientes com IMCEST que não recebem terapia de reperfusão, mas sua eficácia e segurança relativa comparada com a HNF é menos garantida. Devido ao risco de trombose no cateter, o fondaparinux não deve ser usado isolado no momento da angiografia coronariana e ICP, mas deve ser combinado com outro anticoagulante com atividade antitrombina, como a HNF ou bivalirrudina. Ensaios contemporâneos da bivalirrudina usaram um desenho aberto para avaliar sua eficácia e segurança comparadas com HNF mais um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. A bivalirrudina estava associada com uma taxa mais baixa de sangramento, conduzida, em sua maioria, pelas reduções nos hematomas em locais de acesso vascular ≥ 5 cm ou a administração de transfusões sanguíneas.

Os pacientes com infarto da parede anterior, disfunção VE grave, insuficiência cardíaca, história de embolia, evidências de trombo mural na ecocardiografia bidimensional ou fibrilação atrial têm risco elevado de tromboembolismo pulmonar ou sistêmico. Esses indivíduos devem receber doses terapêuticas plenas dos agentes anticoagulantes (HBPM ou HNF) durante a hospitalização, seguindo-se de pelo menos três meses de tratamento com varfarina.

BLOQUEADORES β-ADRENÉRGICOS

Os benefícios dos β-bloqueadores nos pacientes com IMCEST podem ser classificados entre os que ocorrem imediatamente quando os fármacos são administrados na fase aguda e os que se desenvolvem em longo prazo quando os fármacos são usados na profilaxia secundária depois de um infarto. Os β-bloqueadores intravenosos usados na fase aguda melhoram a relação entre demanda e oferta de O_2 por parte do miocárdio, reduzem a dor e a extensão do infarto, bem como diminuem a incidência das arritmias ventriculares graves. Nos pacientes submetidos à fibrinólise logo depois do início da dor torácica, os β-bloqueadores não produzem qualquer redução adicional na taxa de mortalidade, mas as recidivas da isquemia e do infarto diminuem.

Por isso, o tratamento com β-bloqueadores depois do IMCEST é útil para a maioria dos pacientes (incluindo os que estiverem sendo tratados com inibidor da enzima conversora de angiotensina [ECA]), exceto àqueles para os quais esses fármacos forem especificamente contraindicados (pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção VE grave, bloqueio atrioventricular, hipotensão ortostática ou história de asma) e talvez aos pacientes cujo excelente prognóstico em longo prazo (definido por uma taxa de mortalidade esperada inferior a 1% ao ano, pacientes com menos de 55 anos, sem IM prévio, função ventricular normal, ausência de ectopia ventricular complexa e sem angina) diminui acentuadamente qualquer benefício potencial.

INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Os inibidores da ECA reduzem a taxa de mortalidade após o IMCEST, e os benefícios no que se refere à mortalidade são adicionados aos efeitos alcançados com o ácido acetilsalicílico e os β-bloqueadores. O efeito benéfico máximo é observado nos pacientes de alto risco (indivíduos idosos ou que sofreram infarto da parede anterior, infarto prévio e/ou disfunção VE global), mas algumas evidências sugerem que haja um benefício em curto prazo quando os inibidores da ECA forem prescritos de maneira indiscriminada a todos os pacientes hemodinamicamente estáveis com IMCEST (i.e., os com pressão sistólica > 100 mmHg). O mecanismo desse efeito benéfico envolve a redução do remodelamento ventricular depois do infarto (ver Disfunção ventricular, adiante), com a subsequente redução do risco de ICC. A taxa de infarto recorrente também pode ser menor nos pacientes crônicos tratados com inibidores da ECA após o infarto.

Antes da alta hospitalar, a função VE deve ser avaliada por um exame de imagem. Os inibidores da ECA devem ser mantidos indefinidamente nos pacientes com evidências clínicas de ICC e nos pacientes cuja avaliação por imagem mostrar redução global da função VE ou extensa anormalidade regional da motilidade da parede, ou mesmo nos indivíduos hipertensos.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) devem ser administrados em pacientes com IMCEST que apresentam intolerância aos inibidores da ECA e manifestações clínicas ou radiológicas de insuficiência cardíaca. O bloqueio em longo prazo da aldosterona deve ser prescrito para pacientes com IMCEST sem disfunção renal significativa (creatinina ≥ 2,5 mg/dL em homens e ≥ 2,0 mg/dL em mulheres) ou hiperpotassemia (potássio ≥ 5,0 mEq/L) que já estão recebendo doses terapêuticas de um inibidor da ECA, uma fração de ejeção VE de 40% ou menos e insuficiência cardíaca congestiva ou diabetes melito. Foi demonstrado que um esquema com múltiplos fármacos, para inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduz a mortalidade cardiovascular relacionada com insuficiência cardíaca e a relacionada com morte súbita cardíaca após IMCEST, porém ainda não foi completamente estudado como os inibidores da ECA para os pacientes com IMCEST.

OUTROS AGENTES

Os efeitos favoráveis no processo isquêmico e no remodelamento ventricular (ver adiante) levavam muitos médicos a usar rotineiramente a *nitroglicerina intravenosa* (dose inicial de 5 a 10 μg/min e até 200 μg/min, desde que a estabilidade hemodinâmica seja mantida) nas primeiras 24 a 48 horas subsequentes ao infarto. Contudo, os benefícios do uso rotineiro da nitroglicerina intravenosa são menores na era contemporânea, tendo em vista que os bloqueadores β-adrenérgicos e inibidores da ECA são prescritos rotineiramente aos pacientes com IMCEST.

Os resultados de múltiplos estudos com diversos antagonistas do cálcio não definiram o papel desses fármacos no tratamento da maioria dos pacientes com IMCEST. Por isso, o uso rotineiro dos antagonistas do cálcio não é recomendado. Alguns estudos mostraram que o rigoroso controle da glicemia dos pacientes diabéticos com IMCEST reduz a taxa de mortalidade. O magnésio sérico deve ser aferido em todos os pacientes à internação, e qualquer redução deve ser corrigida para diminuir o risco de arritmias cardíacas.

COMPLICAÇÕES E SEU MANEJO

DISFUNÇÃO VENTRICULAR

Após o IMCEST, o ventrículo esquerdo passa por uma série de modificações em sua forma, seu tamanho e sua espessura nos segmentos infartados e não infartados. Esse processo é conhecido como *remodelamento ventricular* e costuma preceder o início de manifestações clínicas de ICC em meses ou anos após o infarto. Logo depois do IMCEST, o ventrículo esquerdo começa a se dilatar. No estágio agudo, isso é consequência da expansão do infarto, ou seja, do deslizamento dos feixes musculares, da ruptura das células miocárdicas normais e da perda tecidual na área necrótica, acarretando o adelgaçamento e alongamento desproporcionais da zona infartada. Mais tarde, também há o alongamento dos segmentos que não sofreram infarto. O aumento global das câmaras cardíacas está relacionado com a extensão e localização do infarto, pois os graus mais acentuados de dilatação ocorrem após infarto da parede anterior e do ápice ventricular esquerdo, causando disfunção hemodinâmica mais grave, insuficiência cardíaca mais frequente e prognóstico mais desfavorável. A dilatação progressiva e suas consequências clínicas podem ser atenuadas pelo tratamento com inibidores da ECA e outros vasodilatadores (p. ex., nitratos). Nos pacientes com fração de ejeção inferior a 40%, independentemente da existência de insuficiência cardíaca, os inibidores da ECA ou BRA devem ser prescritos (ver Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, anteriormente).

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

A insuficiência de bomba é, atualmente, a principal causa de morte hospitalar por IMCEST. A extensão do infarto correlaciona-se diretamente com a gravidade da insuficiência de bomba e mortalidade precoce (primeiros 10 dias após o infarto) e tardia. Os sinais clínicos mais comuns são os estertores pulmonares e ritmo em galope por S_3 e S_4. A radiografia de tórax costuma mostrar congestão pulmonar. Os achados hemodinâmicos característicos são elevações da pressão de enchimento do VE e da pressão arterial pulmonar, mas essas anormalidades podem ser causadas por redução da complacência ventricular (insuficiência diastólica) e/ou do volume sistólico com dilatação cardíaca secundária (insuficiência diastólica) **(Cap. 279)**.

A classificação proposta originalmente por Killip divide os pacientes em quatro grupos: classe I, nenhum sinal de congestão pulmonar ou venosa; classe II, insuficiência cardíaca moderada, evidenciada por estertores nas bases pulmonares, galope de S_3, taquipneia ou sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo as congestões hepática e venosa; classe III, insuficiência cardíaca grave com edema pulmonar; classe IV, choque com pressão sistólica < 90 mmHg, bem como sinais de vasoconstrição e cianose periféricas, confusão mental e oliguria. Quando essa classificação foi apresentada em 1967, as taxas de mortalidade hospitalar esperadas para os pacientes com esses graus de insuficiência eram: classe I, 0 a 5%; classe II, 10 a 20%; classe III, 35 a 45%; classe IV, 85 a 95%. Com os avanços terapêuticos, as taxas de mortalidade diminuíram para todos esses grupos, provavelmente de 33 a 50%.

Os sinais hemodinâmicos de disfunção VE global aparecem quando a contração se mostra gravemente comprometida em 20 a 25% do ventrículo esquerdo. Um infarto de 40% ou mais do ventrículo esquerdo costuma causar choque cardiogênico **(Cap. 326)**. A colocação de um cateter-balão (Swan-Ganz) na artéria pulmonar possibilita a monitoração da pressão de enchimento do VE; essa técnica é útil nos pacientes que apresentam hipotensão e/ou evidências clínicas de ICC. O débito cardíaco também pode ser medido pelo cateter arterial pulmonar. Com o acréscimo da monitoração da pressão intra-arterial, é possível calcular a resistência vascular sistêmica para orientar os ajustes no tratamento com agentes vasopressores e vasodilatadores. Alguns pacientes com IMCEST têm elevações acentuadas da pressão de enchimento do VE (> 22 mmHg) e índices cardíacos normais (> 2,6 e 3,6 L [min/m^2]), enquanto outros apresentam pressões de enchimento VE relativamente baixas (< 15 mmHg) e índices cardíacos reduzidos. Os pacientes do primeiro grupo geralmente se beneficiam de diurese, enquanto os pacientes do último grupo podem responder à expansão do volume.

HIPOVOLEMIA

É um distúrbio facilmente corrigível que pode contribuir para a hipotensão e o colapso vascular associados ao IMCEST em alguns pacientes. A hipovolemia pode ser secundária ao uso prévio de diuréticos, à redução do aporte de líquidos durante os estágios iniciais da doença e/ou aos vômitos associados à dor ou aos fármacos usados. Por essa razão, a hipovolemia deve ser detectada e corrigida nos pacientes com IMCEST e hipotensão antes de serem iniciadas intervenções terapêuticas mais vigorosas. A pressão venosa central reflete mais a pressão de enchimento do VD do que do VE, sendo um indicador inadequado para o ajuste do volume sanguíneo, pois a função VE quase sempre é afetada mais profundamente do que a função VD nos pacientes com IMCEST. Os níveis ideais de pressão de enchimento do VE ou pressão de oclusão da artéria pulmonar variam consideravelmente entre os pacientes. O nível ideal de cada paciente (geralmente cerca de 20 mmHg) é atingido pela cautelosa administração de líquidos sob monitoração cuidadosa da oxigenação e do débito cardíaco. Por fim, o débito cardíaco atinge um platô e aumentos adicionais da pressão de enchimento do VE apenas agravam os sintomas congestivos e reduzem a oxigenação sistêmica sem elevar a pressão arterial.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

O tratamento da ICC associada ao IMCEST é semelhante ao da insuficiência cardíaca aguda secundária a outras formas de cardiopatia (prevenção da hipoxemia, diurese, redução da pós-carga e suporte inotrópico) **(Cap. 279)**, mas os benefícios da administração dos digitálicos aos pacientes com IMCEST não são marcantes. Por outro lado, os diuréticos são extremamente eficazes porque diminuem a congestão pulmonar dos pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e/ou diastólica. A pressão de enchimento do VE diminui, e a ortopneia e dispneia melhoram depois da administração por via intravenosa de furosemida ou outros diuréticos de alça. Entretanto, esses fármacos devem ser usados com cautela porque podem causar diurese profusa com reduções subsequentes do volume plasmático, do débito cardíaco, da pressão arterial sistêmica e da perfusão coronariana. Podem-se usar nitratos em diferentes apresentações para reduzir a pré-carga e atenuar os sintomas congestivos. O dinitrato de isossorbida oral, pomada de nitroglicerina tópica ou nitroglicerina intravenosa são mais eficazes do que os diuréticos na redução da pré-carga por meio de venodilatação, sem diminuir o volume plasmático total. Além disso, os nitratos podem aumentar a complacência ventricular se também houver isquemia, pois esse último fator eleva a pressão de enchimento do VE. Os vasodilatadores devem ser usados com cautela para evitar hipotensão grave. Conforme salientado, os inibidores da ECA são os fármacos ideais para o tratamento da disfunção ventricular que se desenvolve depois do IMCEST, principalmente em longo prazo (Ver Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, anteriormente).

CHOQUE CARDIOGÊNICO

A reperfusão imediata, as intervenções que visam reduzir a extensão do infarto e o tratamento da isquemia persistente, bem como das outras complicações do IM, parecem ter reduzido a incidência do choque cardiogênico de 20 para cerca de 7%. Apenas 10% dos pacientes com esse distúrbio se apresentam na admissão hospitalar, enquanto 90% o fazem durante sua hospitalização. Em geral, os pacientes que evoluem para o choque cardiogênico têm DAC grave que acomete diversos vasos e evidências de necrose “fragmentada”, a qual se estende além da zona do infarto original. **Ver uma abordagem mais completa sobre a avaliação e tratamento do choque cardiogênico e da insuficiência de bomba grave depois do IMCEST no Capítulo 326.**

INFARTO VENTRICULAR DIREITO

Cerca de um terço dos pacientes com infartos de parede inferior apresentam pelo menos necrose do VD leve. Alguns pacientes com infartos inferoposteriores do VE também desenvolvem infartos extensos do VD, mas raramente têm infartos limitados ao ventrículo direito. O infarto clinicamente significativo do VD causa sinais de insuficiência ventricular direita (distensão das veias jugulares, sinal de Kussmaul, hepatomegalia **[Cap. 267]**) com ou sem hipotensão. Nos pacientes com infartos do VD, a elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas do ECG, principalmente V_4R, muitas vezes está presente nas primeiras 24 horas. A ecocardiografia bidimensional ajuda a avaliar o grau de disfunção do VD. O cateterismo das câmaras cardíacas direitas costuma revelar um padrão hemodinâmico distinto semelhante à pericardite constritiva (apresenta “y” descendente atrial direito abrupto e em uma inclinação diastólica precoce e pico nas ondas do VD) **(Cap. 288)**. O tratamento consiste em expansão do volume, a fim de manter a pré-carga do VD adequada, e medidas para melhorar a função do VE com a redução concomitante da pressão de oclusão da artéria pulmonar e da pressão arterial pulmonar.

ARRITMIAS

(Ver também Caps. 274 e 276.) A incidência das arritmias após o IMCEST é maior nos pacientes atendidos logo após o início dos sintomas. Os mecanismos responsáveis pelas arritmias relacionadas com o infarto são o desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, os distúrbios eletrolíticos, a isquemia e o atraso de condução nas zonas de miocárdio isquêmico. Em geral, a arritmia poderá ser controlada de maneira eficaz se houver pessoal treinado e equipamento apropriado quando o paciente manifestar o distúrbio de ritmo. Como a maioria das mortes decorrentes da arritmia ocorre nas primeiras horas após o infarto, a eficácia do tratamento está diretamente relacionada com a rapidez com que os pacientes procuram auxílio médico. O controle imediato das arritmias constitui um significativo avanço no tratamento do IMCEST.

Extrassístoles ventriculares Quase todos os pacientes com IMCEST têm despolarizações ventriculares prematuras esporádicas e são raras as que precisam ser tratadas. Embora, no passado, as extrassístoles ventriculares frequentes, multifocais ou precoces (chamadas arritmias de aviso) fossem tratadas com antiarrítmicos, a fim de reduzir o risco de taquicardia e fibrilação ventriculares, hoje o tratamento farmacológico é reservado aos pacientes com arritmias ventriculares sustentadas. O tratamento antiarrítmico profilático (tanto lidocaína intravenosa na fase aguda como os fármacos orais nos estágios subsequentes) está contraindicado aos pacientes com extrassístoles ventriculares, mas sem taquiarritmias ventriculares clinicamente significativas, pois esse tratamento pode, na verdade, aumentar a taxa de mortalidade. Os agentes bloqueadores β-adrenérgicos são eficazes para suprimir a atividade ventricular ectópica dos pacientes com IMCEST e como profilaxia da fibrilação ventricular. Conforme descrito antes (ver Bloqueadores β-adrenérgicos), esses fármacos devem ser rotineiramente usados em pacientes sem contraindicações. Além disso, hipopotassemia e hipomagnesemia são fatores de risco para fibrilação ventricular nos pacientes com IMCEST; de modo a reduzir o risco, a concentração sérica do potássio deve ser ajustada para cerca de 4,5 mmol/L, e a do magnésio para cerca de 2,0 mmol/L.

Taquicardia e fibrilação ventriculares Nas primeiras 24 horas após o IMCEST, a taquicardia e fibrilação ventriculares podem ocorrer sem arritmias de aviso. A ocorrência de fibrilação ventricular pode ser reduzida pelo uso profilático de lidocaína intravenosa. Contudo, nenhum estudo mostrou que a administração profilática desse antiarrítmico reduza a mortalidade global associada ao IMCEST. Na verdade, além de poder causar complicações não cardíacas, a lidocaína pode predispor a um risco excessivo de bradicardia e assistolia. Por essas razões e com o tratamento precoce da isquemia ativa, o uso mais frequente dos agentes β-bloqueadores e o sucesso de quase 100% da cardioversão ou desfibrilação elétricas, o tratamento antiarrítmico profilático rotineiro *não é mais recomendado.*

A taquicardia ventricular sustentada sem repercussões hemodinâmicas significativas deve ser tratada com um esquema intravenoso de amiodarona (injeção de 150 mg durante 10 min, seguida da infusão de 1,0 mg/min durante 6 h e seguida por infusão de 0,5 mg/min) ou procainamida (injeção de 15 mg/kg durante 20 a 30 min; infusão de 1 a 4 mg/min). Se um desses fármacos não suprimir imediatamente a taquicardia, deverá ser realizada a cardioversão elétrica **(Cap. 276)**. Em pacientes com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular com deterioração hermodinâmica deve ser aplicado um choque não sincronizado de 200-300 J (aparelho de onda monofásica; se for aparelho de onda bifásica, aproximadamente 50% dessa carga). A taquicardia ou fibrilação ventricular refratária ao eletrochoque poderão responder melhor depois que o paciente for tratado com epinefrina (1 mg IV ou 10 mL da solução a 1:10.000 por injeção intracardíaca) ou amiodarona (injeção em bolo de 75 a 150 mg).

As arritmias ventriculares, incluindo a forma incomum de taquicardia ventricular conhecida como *torsades de pointes* **(Caps. 276 e 277)**, podem ocorrer nos pacientes com IMCEST em consequência de outros problemas associados (p. ex., hipoxia, hipopotassemia ou outros distúrbios eletrolíticos) ou dos efeitos tóxicos de um fármaco que está sendo administrado ao paciente (como digoxina ou quinidina). Em todos os casos, é necessário investigar a existência dessas causas secundárias.

Embora a taxa de mortalidade hospitalar seja elevada, a sobrevida em longo prazo é excelente entre os pacientes que sobrevivem até a alta hospitalar depois da fibrilação ventricular *primária;* ou seja, fibrilação ventricular como resposta primária à isquemia aguda que ocorre durante as primeiras 48 horas e não associada a fatores predisponentes como ICC, choque, bloqueio de ramo ou aneurisma ventricular, o que se diferencia do prognóstico desfavorável dos pacientes que apresentam fibrilação ventricular *secundária* à insuficiência da bomba grave. Entre os pacientes que têm taquicardia ou fibrilação ventricular no período tardio à internação (i.e., após as primeiras 48 h), uma maior taxa de mortalidade intra-hospitalar e no acompanhamento em longo prazo é apresentada. Tais pacientes devem ser considerados para estudo eletrofisiológico e cardioversor desfibrilador implantável (CDI) **(Cap. 276)**. Uma questão mais desafiadora é a prevenção de morte súbita cardíaca devido à fibrilação tardia após IMCEST em pacientes que não apresentaram taquiarritmias ventriculares sustentada durante seu índice de hospitalização. Um algoritmo para seleção de pacientes nos quais se justifica o implante profilático de um CDI é mostrado na **Figura 295.5**.

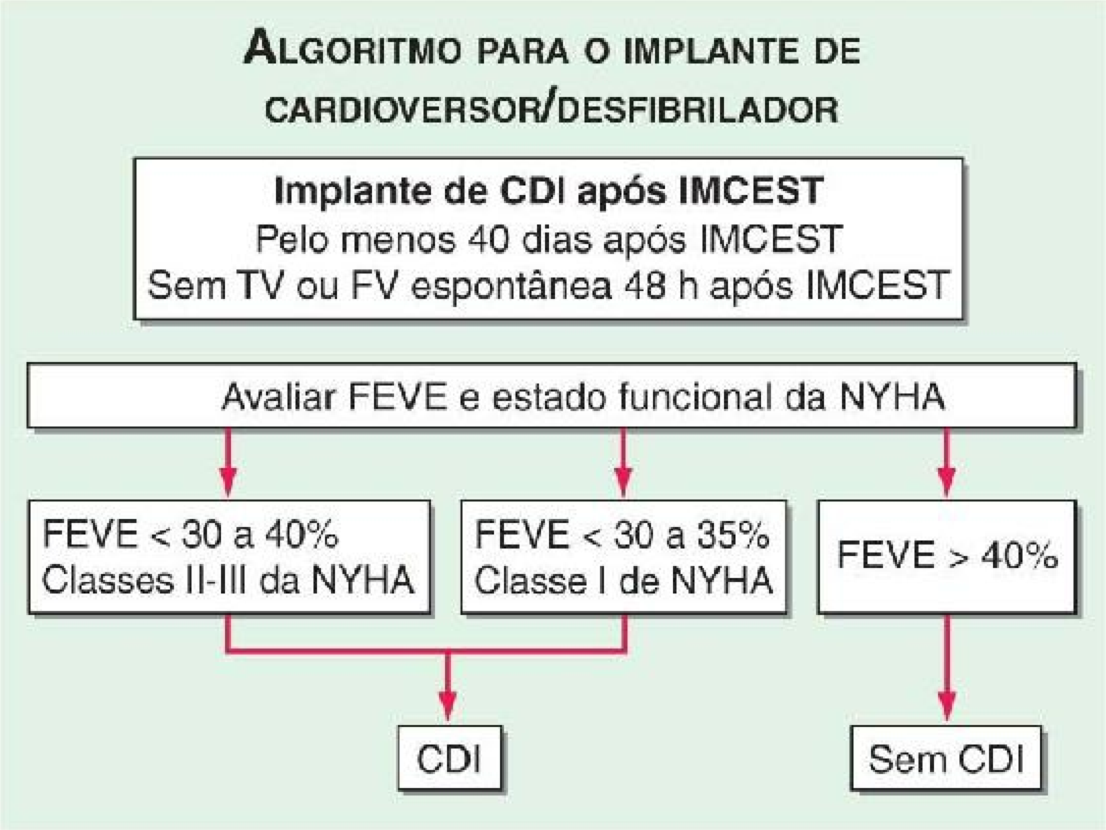
ALGORITMO PARA O IMPLANTE DE CARDIOVERSOR/DESFIBRILADOR
Implante de CDI após IMCEST
Pelo menos 40 dias após IMCEST
Sem TV ou FV espontânea 48 h após IMCEST
Avaliar FEVE e estado funcional da NYHA
FEVE < 30 a 40%
Classes II-III da NYHA
FEVE < 30 a 35%
Classe I de NYHA
FEVE > 40%
CDI
Sem CDI

FIGURA 295.5 Algoritmo para a avaliação da necessidade de implante de cardioversor/desfibrilador. O tratamento apropriado deve ser selecionado com base na medida da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e avaliação da classe funcional da New York Heart Association (NYHA). Os pacientes com função ventricular esquerda deprimida pelo menos 40 dias após o infarto do miocárdio com elevação do ST (IMCEST) são encaminhados para a colocação de um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) se a FEVE for inferior a 30 a 40% e eles estiverem nas classes II-III da NYHA, ou se a FEVE for inferior a 30 a 35% e eles se encontrem na classe funcional I da NYHA. Os pacientes com função ventricular esquerda preservada (FEVE > 40%) não devem receber um CDI, independentemente da classe funcional da NYHA. Todos os pacientes são tratados com terapia clínica pós-IMCEST. FV, fibrilação ventricular; TV, taquicardia ventricular. *(Adaptada de dados contidos em DP Zipes et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death]. J Am Coll Cardiol 48:1064, 2006.)*

Ritmo idioventricular acelerado O ritmo idioventricular acelerado (RIVA, “taquicardia ventricular lenta”), um ritmo ventricular com frequência de 60 a 100 bpm, muitas vezes verifica-se transitoriamente durante o tratamento fibrinolítico, no momento da reperfusão. Na maioria dos casos, o RIVA, ocorrendo em associação com terapia fibrinolítica ou espontaneamente, é benigno e não prenuncia o desenvolvimento da taquicardia ventricular clássica. A maioria dos episódios de RIVA não requer tratamento se o paciente é cuidadosamente monitorado, já que a degeneração em uma arritmia mais grave é rara.

Arritmias supraventriculares A taquicardia sinusal é a arritmia supraventricular mais comum. Se for secundária a alguma outra causa (p. ex., anemia, febre, insuficiência cardíaca ou distúrbios metabólicos), o problema básico deverá ser tratado em primeiro lugar. Entretanto, se a taquicardia sinusal for decorrente de hiperatividade simpática (p. ex., como parte de estado hiperdinâmico), o tratamento com β-bloqueador será indicado. Outras arritmias comuns nesse grupo são fibrilação e *flutter* atriais, frequentemente secundários à insuficiência VE. Em geral, a digoxina é o tratamento preferido para as arritmias supraventriculares dos pacientes com insuficiência cardíaca. Se não houver insuficiência cardíaca, as alternativas apropriadas ao controle da frequência ventricular serão os β-bloqueadores verapamil ou diltiazem, pois esses fármacos também podem ajudar a controlar a isquemia. Se o ritmo anormal persistir por mais de 2 horas com frequência ventricular superior a 120 bpm, ou se a taquicardia causar insuficiência cardíaca, choque ou isquemia (evidenciada por recidiva da dor ou das alterações do ECG), deverá ser aplicado um eletrochoque sincronizado (forma de onda monofásica de 100 a 200 J).

Os ritmos juncionais acelerados têm diversas causas, mas podem ocorrer nos pacientes com infarto inferoposterior. Nesses casos, deve-se excluir o excesso de digitálicos. Em alguns pacientes com o comprometimento grave da função VE, a perda da sístole atrial adequadamente sincronizada provoca redução significativa do débito cardíaco. Estimulação do átrio direito ou seio coronário com marca-passo é indicada nesses casos.

Bradicardia sinusal O tratamento da bradicardia sinusal estará indicado se a frequência cardíaca baixa causar alteração hemodinâmica. A atropina é o fármaco mais útil para acelerar a frequência cardíaca, devendo ser administrada por via intravenosa em doses iniciais de 0,5 mg. Se a frequência continuar abaixo de 50 a 60 bpm, poderão ser administradas doses adicionais de 0,2 mg até a dose total de 2 mg. Bradicardia persistente (abaixo de 40 bpm), apesar da administração de atropina, pode ser tratada com marca-passo elétrico. O isoproterenol deve ser evitado.

Distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular (Ver também Cap. 274.) As taxas de mortalidade hospitalar e após a alta dos pacientes com bloqueio atrioventricular (AV) total associado ao infarto da parede anterior são significativamente mais altas do que as dos pacientes com infarto da parede inferior e bloqueio AV. Essa diferença está relacionada com o fato de que o bloqueio cardíaco dos pacientes com infartos inferiores geralmente resulta de hiperatividade vagal e/ou liberação de adenosina, sendo, por isso, transitório. Contudo, nos infartos da parede anterior, o bloqueio cardíaco geralmente está relacionado com a disfunção isquêmica do sistema de condução, que costuma estar associado à necrose miocárdica extensa.

O uso de um marca-passo temporário é uma opção eficaz para aumentar a frequência cardíaca dos pacientes com bradicardia decorrente de bloqueio AV. Contudo, a aceleração da frequência cardíaca pode ter impacto apenas limitado no prognóstico dos pacientes com infartos de parede anterior e bloqueio AV total, nos quais a grande extensão do infarto é o principal fator determinante do prognóstico. Deve-se usar a estimulação elétrica com marca-passo caso ela melhore o estado hemodinâmico. O marca-passo não parece benéfico aos pacientes com infarto inferoposterior e bloqueio AV total associado à insuficiência cardíaca, hipotensão, bradicardia profunda ou atividade ectópica ventricular significativa. Um subgrupo desses pacientes (portadores de infarto do VD) em geral responde mal ao marca-passo ventricular, tendo em vista a perda da contribuição atrial para o enchimento ventricular. Nesses pacientes, pode ser necessário usar um marca-passo sequencial AV de dupla câmera.

Os eletrodos do marca-passo externo não invasivo podem ser posicionados em modo de “demanda” nos pacientes com bradicardia sinusal (frequência < 50 bpm) refratária ao tratamento farmacológico; bloqueio AV de segundo grau tipo Mobitz II; ou bloqueio AV de terceiro grau ou bloqueio de ramo bilateral (p. ex., bloqueio de ramo direito mais bloqueio do fascículo anterior esquerdo). Estudos retrospectivos sugeriram que o uso de marca-passos permanentes pode reduzir o risco de morte súbita por bradiarritmias em longo prazo nos raros pacientes que desenvolvem bloqueio bifascicular persistente e bloqueio AV de terceiro grau transitório simultâneos durante a fase aguda do IM.

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Desconforto torácico recorrente Como a isquemia recorrente ou persistente costuma prenunciar a ampliação do infarto original ou da recidiva do infarto em outra área do miocárdio e está associada à triplicação do risco de mortalidade após o IMCEST, os pacientes com tais sintomas devem ser encaminhados imediatamente à cinecoronariografia e revascularização mecânica. A administração de um agente fibrinolítico é uma alternativa à revascularização mecânica imediata.

Pericardite (Ver também Cap. 288.) Os pacientes com IMCEST envolvendo o epicárdio com frequência apresentam ruído de atrito pericárdico e/ou dor de origem pericárdica. Em geral, essa complicação pode ser tratada com ácido acetilsalicílico (650 mg, quatro vezes/dia). É importante diagnosticar com precisão a dor torácica da pericardite porque, se não for detectada, pode-se estabelecer o diagnóstico incorreto de dor isquêmica recorrente e/ou ampliação do infarto, resultando no uso inadequado de anticoagulantes, nitratos, β-bloqueadores ou coronariografia. Nesses casos, a queixa de dor irradiada para o músculo trapézio mostra-se útil, pois tal padrão de desconforto é típico da pericardite, mas raramente ocorre nos pacientes com desconforto isquêmico. Os anticoagulantes podem causar tamponamento na presença de pericardite aguda (evidenciada por dor ou atrito persistente), não devendo, por isso, serem usados, a menos que haja indicação convincente.

Tromboembolismo O tromboembolismo com manifestações clínicas evidentes complica o IMCEST em cerca de 10% dos casos. Por outro lado, as lesões embólicas são detectadas à necropsia em 20% dos pacientes, sugerindo que o tromboembolismo seja clinicamente assintomático em muitos casos. O tromboembolismo é considerado um fator contribuinte importante para a morte em 25% dos pacientes com IMCEST após a internação. Os êmbolos arteriais originam-se de trombos murais do VE, enquanto a maioria dos êmbolos pulmonares se origina das veias dos membros inferiores.

Em geral, o tromboembolismo está associado a infartos extensos (principalmente da parede anterior), ICC e trombos ventriculares esquerdos detectados pela ecocardiografia. A incidência de embolia arterial proveniente de um trombo formado na região infartada do ventrículo é pequena, mas real. A ecocardiografia bidimensional revela trombos VE em um terço dos pacientes com infarto de parede anterior, mas em poucos indivíduos com infarto inferior ou posterior. A embolia arterial muitas vezes se apresenta como uma complicação significativa, como hemiparesia quando a circulação cerebral é afetada ou hipertensão se houver o comprometimento da circulação renal. Quando ecocardiografia ou outras técnicas demonstram nitidamente um trombo, ou quando se detecta uma área extensa de anormalidade da mobilidade regional da parede mesmo na ausência de um trombo mural detectável, a anticoagulação sistêmica deve ser administrada (se não houver contraindicações) porque a incidência de complicações embólicas parece ser reduzida significativamente por esse tratamento. A duração apropriada do tratamento não foi estabelecida, mas provavelmente é prudente mantê-lo por 3 a 6 meses.

Aneurisma ventricular esquerdo O termo *aneurisma ventricular* em geral é usado para descrever a *discinesia* ou os movimentos paradoxais expansíveis na parede do VE. As fibras miocárdicas de funcionamento normal precisam encurtar mais para que o volume sistólico e o débito cardíaco sejam mantidos nos pacientes com aneurisma ventricular; caso isso não seja possível, a função ventricular global é comprometida.

Os aneurismas verdadeiros são formados de tecido cicatricial e não predispõem nem estão associados à ruptura cardíaca.

As complicações do aneurisma do VE costumam ocorrer semanas ou meses depois do IMCEST e consistem em ICC, embolia arterial e arritmias ventriculares. Os aneurismas apicais são mais comuns, podendo ser detectados mais facilmente pelo exame clínico. O achado físico mais valioso é o de um impulso apical duplo, difuso ou desviado. Os aneurismas ventriculares são detectados facilmente na ecocardiografia bidimensional, que também pode mostrar um trombo mural dentro do aneurisma.

Em casos raros, a ruptura do miocárdio pode ser contida por uma área localizada de pericárdio, junto com o trombo em processo de organização e o hematoma. Com o transcorrer do tempo, esse *pseudoaneurisma* cresce, mantendo a comunicação com a cavidade do VE por um istmo estreito. Como os pseudoaneurismas com frequência rompem de modo espontâneo, devem ser reparados cirurgicamente quando detectados.

ESTRATIFICAÇÃO E CONTROLE DO RISCO APÓS O INFARTO

Existem alguns fatores clínicos e laboratoriais comprovadamente associados ao aumento do risco cardiovascular depois da recuperação inicial do IMCEST. Os mais importantes são a isquemia persistente (espontânea ou provocada), a redução da fração de ejeção do VE (< 40%), os estertores acima das bases pulmonares ao exame físico ou a congestão na radiografia de tórax e as arritmias ventriculares sintomáticas. Outras manifestações associadas à elevação do risco são história pregressa de IAM, idade superior a 75 anos, diabetes melito, taquicardia sinusal prolongada, hipotensão, alterações do segmento ST em repouso sem angina (“isquemia silenciosa”), anormalidade no ECG com alta resolução, obstrução da artéria relacionada com o infarto (se a coronariografia tiver sido efetuada) e bloqueio atrioventricular avançado persistente ou nova anormalidade da condução intraventricular no ECG. O tratamento deve ser individualizado com base na importância relativa do(s) risco(s) presente(s).

Com o objetivo de evitar a recidiva do infarto e a morte depois da recuperação do IMCEST, foram desenvolvidas estratégias para avaliar o risco após o infarto. Os pacientes estáveis podem realizar uma prova de esforço submáximo antes da alta hospitalar, visando detectar isquemia residual e ectopia ventricular, bem como fornecer ao paciente orientações quanto à prática de exercício no período inicial de recuperação. Como alternativa ou acréscimo, o paciente pode fazer uma prova de esforço máximo (limitada por seus sintomas) 4 a 6 semanas depois do infarto. Em geral, a avaliação da função VE também é recomendável. A detecção de redução na fração de ejeção do VE pela ecocardiografia ou ventriculografia com radionuclídeo identifica os pacientes que devem usar medicamentos para inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os pacientes nos quais a angina for induzida por níveis de esforço relativamente baixos, os indivíduos com grande defeito reversível na cintilografia de perfusão ou depressão da fração de ejeção, os com isquemia demonstrável e os indivíduos nos quais o exercício provoca arritmias ventriculares sintomáticas deverão ser considerados de alto risco para IAM recorrente ou morte por arritmia **(Fig. 295.5)**. Recomendam-se o cateterismo cardíaco com angiocoronariografia e/ou avaliação eletrofisiológica invasiva.

Os testes de esforço ajudam a formular um programa de exercícios individualizado, o qual pode ser muito mais vigoroso nos pacientes que toleram esforços sem manifestar qualquer um dos sinais adversos mencionados anteriormente. Além disso, a prova de esforço antes da alta pode representar um importante benefício psicológico, reforçando a confiança do paciente ao demonstrar que ele apresenta tolerância razoável aos esforços.

Em muitos hospitais, o programa de reabilitação cardíaca com exercícios progressivos é iniciado durante a internação e mantido depois da alta. De preferência, esses programas devem incluir um componente educativo que forneça informações sobre a doença e os fatores de risco.

A duração habitual da internação dos pacientes que tiveram IMCEST é de cerca de cinco dias. O restante da fase de convalescença pode ser concluído no lar. Durante a primeira e segunda semanas o paciente deve ser estimulado a aumentar a atividade, caminhando próximo de casa e na vizinhança quando o tempo estiver bom. A atividade sexual normal pode ser reiniciada nesse período. Depois de duas semanas, o médico deve regular a atividade física do paciente com base na tolerância aos esforços. A maioria dos pacientes retorna ao trabalho em 2 a 4 semanas.

PROFILAXIA SECUNDÁRIA

Várias intervenções profiláticas secundárias são responsáveis, pelo menos em parte, pela redução das taxas de morbidade e mortalidade em longo prazo depois do IMCEST. O tratamento prolongado com um agente antiplaquetário (geralmente o ácido acetilsalicílico) depois do IMCEST está associado à redução de 25% no risco de recorrência do IAM, AVE ou mortalidade cardiovascular (menos 36 eventos por 1.000 pacientes tratados). Para os pacientes que não toleram o ácido acetilsalicílico, um agente antiplaquetário alternativo que pode ser usado na profilaxia secundária é o clopidogrel (75 mg/dia VO). Os inibidores da ECA ou BRA e, em pacientes adequados, antagonistas da aldosterona devem ser usados por tempo indeterminado pelos pacientes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca, redução moderada da fração de ejeção global ou ampla anormalidade da motilidade regional da parede, visando evitar a remodelação ventricular tardia e eventos isquêmicos recidivantes.

O uso crônico rotineiro dos bloqueadores β-adrenérgicos VO por pelo menos dois anos depois do IMCEST baseia-se em estudos bem conduzidos e controlados com placebo.

As evidências sugerem que a varfarina reduz a mortalidade tardia e a incidência de reinfarto após o IMCEST. A maioria dos médicos prescreve o ácido acetilsalicílico a todos os pacientes que não apresentam contraindicações e acrescenta varfarina àqueles sob maior risco de embolia (ver Tromboembolismo, anteriormente). Vários estudos sugerem que, para os pacientes com menos de 75 anos, uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (75 a 81 mg/dia), combinada com varfarina titulada para uma INR > 2, é mais eficaz do que o uso isolado do ácido acetilsalicílico com o propósito de evitar recidivas do infarto e AVE embólico. Entretanto, também ocorrem aumento do risco de sangramento e taxa alta de suspensão da varfarina, os quais têm limitado a aceitação clínica do tratamento antitrombótico combinado. Há o aumento do risco de sangramento quando a varfarina é adicionada ao tratamento antiplaquetário duplo (ácido acetilsalicílico e clopidogrel). Contudo, os pacientes que tiveram um *stent* implantado e possuem indicação para anticoagulação devem receber tratamentos antiplaquetários duplos em combinação com a varfarina. Esses pacientes também deverão receber um inibidor da bomba de prótons para minimizar o risco de hemorragia digestiva, bem como monitoramento regular de seus níveis de hemoglobina e de pesquisa de sangue oculto nas fezes enquanto estiverem sob tratamento antitrombótico combinado.

Por fim, os fatores de risco de *aterosclerose* **(Cap. 265e)** devem ser discutidos com o paciente e, quando possível, modificados favoravelmente.

296e

Intervenções coronarianas percutâneas e outros procedimentos intervencionistas

David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

A angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) foi introduzida por Andreas Gruentzig, em 1977, como alternativa à cirurgia de revascularização. O conceito foi inicialmente demonstrado por Charles Dotter, em 1964, nos vasos periféricos. O desenvolvimento de um cateter com pequeno balão inelástico por Gruentzig possibilitou a expansão da técnica em vasos periféricos e coronarianos menores. A experiência coronariana inicial foi limitada à doença coronariana de um único vaso e às lesões proximais focais devido às limitações técnicas do equipamento. Os avanços tecnológicos e uma maior experiência dos operadores possibilitaram o crescimento rápido do procedimento com o uso ampliado a pacientes com lesões mais complexas e doença de múltiplos vasos. A introdução de *stents* coronarianos em 1994 foi um dos maiores avanços no campo. Esses dispositivos reduziram as complicações agudas e reduziram pela metade o problema significativo da reestenose (ou recorrência da estenose). Outras reduções na reestenose foram atingidas por meio da introdução de *stents* com liberação de fármaco em 2003. Esses *stents* lentamente liberam fármacos antiproliferativos diretamente na placa durante alguns meses. A intervenção coronariana percutânea (ICP) é o procedimento de revascularização mais comum nos Estados Unidos (EUA) e é realizada quase duas vezes mais que a cirurgia de revascularização: em torno de 600.000 pacientes por ano.

A cardiologia intervencionista é uma disciplina separada na cardiologia, a qual requer estudo dedicado em cardiologia intervencionista durante um ano após estudos em cardiologia durante três anos para obter uma certificação separada do conselho. A disciplina também foi ampliada, incluindo intervenções para cardiopatia estrutural como tratamento de cardiopatia congênita e cardiopatia valvular; também inclui intervenções para tratar a doença vascular periférica, como lesões ateroscleróticas e não ateroscleróticas nas circulações carotídea, renal, aórtica e periférica.

TÉCNICA

O procedimento inicial é realizado de maneira semelhante ao cateterismo cardíaco diagnóstico **(Cap. 272)**. O acesso arterial é obtido por meio de artéria femoral ou radial. Para evitar complicações trombóticas durante o procedimento, os pacientes que provavelmente precisarão de uma angioplastia recebem ácido acetilsalicílico (325 mg) e podem receber clopidogrel (dose de ataque de 300-600 mg), prasugrel (dose de ataque de 60 mg) ou ticagrelor (dose de ataque de 180 mg) antes do procedimento. Durante o procedimento, a anticoagulação é atingida por meio da administração de heparina não fracionada, enoxaparina (uma heparina de baixo peso molecular) ou bivalirudina (um inibidor direto da trombina). Esse último ganhou popularidade devido à redução significativa das complicações de sangramento. Em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do ST, síndrome coronariana aguda de alto risco ou aqueles com um grande trombo coronariano, um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (abciximabe, tirofiban ou eptifibatide) intravenoso também podem ser administrados.

Após a colocação de uma bainha de introdução, cateteres guia pré-formados são usados para canular seletivamente as origens das artérias coronárias. Pelo cateter guia, um fio-guia dirigível e flexível é colocado no interior da luz da artéria coronária, com uso de orientação fluoroscópica; ele é então avançado por meio da estenose e até o segmento distal do vaso. Assim, esse fio-guia serve como “trilho” sobre o qual os balões da angioplastia, *stents* ou outros dispositivos terapêuticos podem ser introduzidos para aumentar o segmento estreitado da artéria coronária. A artéria em geral é dilatada com um cateter-balão e, em seguida, um *stent* é colocado. Os cateteres e a bainha de introdução são removidos e a artéria é comprimida manualmente ou fechada usando um dos vários dispositivos de fechamento arterial para atingir hemostasia. Pelo fato da ICP ser realizada sob anestesia local e sedação leve, ela requer apenas uma hospitalização curta (um dia) ou menos.

A angioplastia funciona por meio de distenção da artéria e deslocamento da placa para longe da luz, aumentando todo o vaso **(Figs. 296e.1 e 296e.2)**. O procedimento raramente resulta em embolização de material aterosclerótico. Devido aos elementos inelásticos na placa, a distensão do vaso pelo balão resulta em pequenas dissecções localizadas que podem projetar-se para a luz e ser um ninho para a formação de trombo agudo. Se as dissecções forem graves, então elas podem obstruir a luz ou induzir uma oclusão trombótica da artéria (oclusão aguda). Os *stents* têm evitado bastante essa complicação mantendo os retalhos de dissecção contra a parede do vaso **(Fig. 296e.1)**.

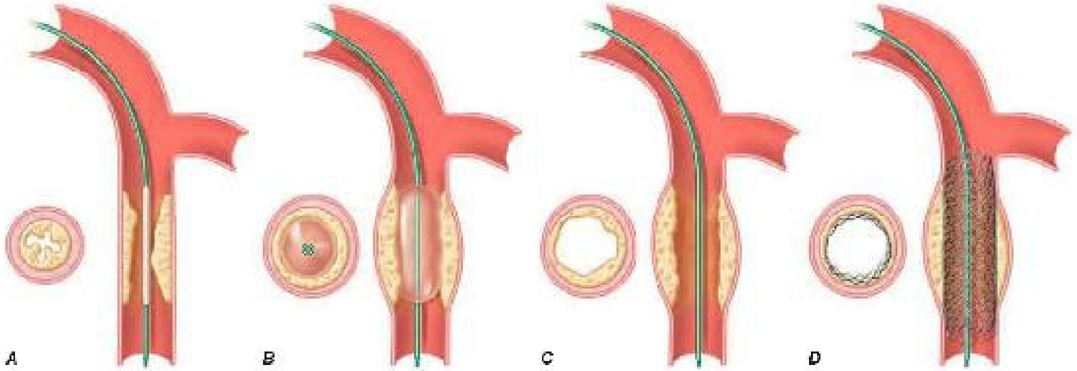

FIGURA 296e.1 Diagrama esquemático dos mecanismos primários de angioplastia com balão e implante de *stent*. ***A.*** Um cateter de angioplastia com balão é posicionado na estenose ao longo de um fio-guia sob orientação fluoroscópica. ***B.*** O balão é insuflado temporariamente ocluindo o vaso. ***C.*** A luz é alargada principalmente pela dilatação do vaso, com frequência resultando em pequenas dissecções na neoíntima. ***D.*** Um *stent* montado em um balão desinsuflado é colocado na lesão e pressionado contra a parede do vaso com a insuflação do balão (não mostrado). O balão é desinsuflado e removido, deixando o *stent* permanentemente contra a parede agindo como um suporte para manter as dissecções contra a parede e evitar recolhimento do vaso. *(Adaptada de EJ Topol: Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.)*

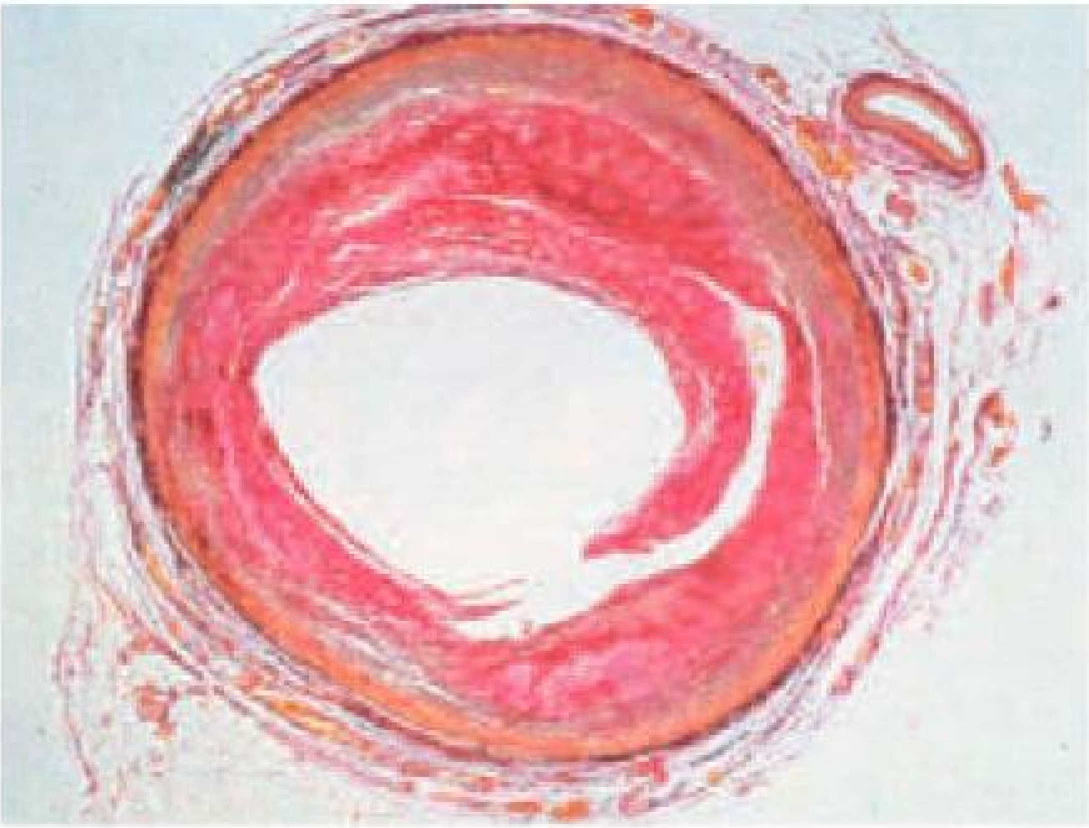

A

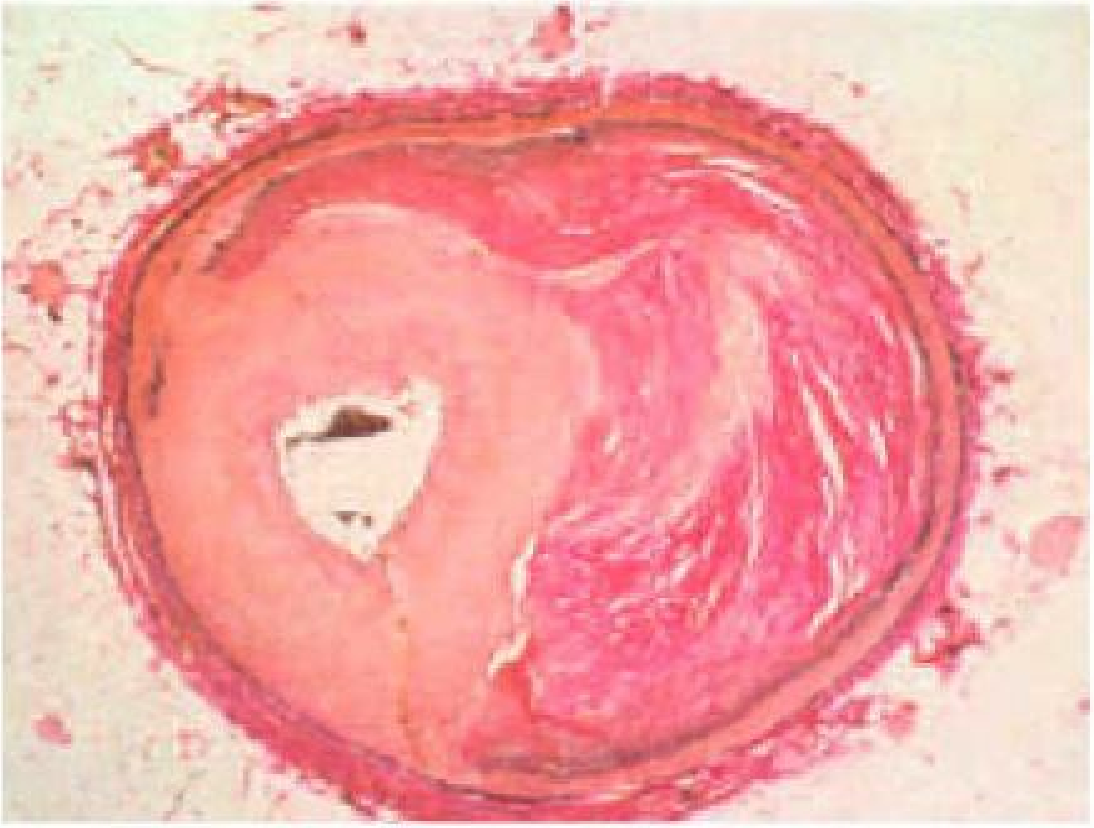

B

FIGURA 296e.2 Patologia de efeitos agudos de angioplastia com balão com dissecção da íntima e dilatação do vaso (*A*) e um exemplo de hiperplasia da neoíntima e reestenose mostrando reestreitamento do vaso (***B***). *(Painel A de M Ueda et al: Eur Heart J 12:937, 1991; com autorização. Painel B de CE Essed et al: Br Heart J 49:393, 1983; com autorização.)*

Os *stents* são atualmente utilizados em mais de 90% dos procedimentos de angioplastia coronária. *Stents* são malhas de fios (geralmente feitas de aço inoxidável) comprimidos sobre um balão de angioplastia desinsuflado. Quando o balão é insuflado, o *stent* é aumentado para aproximar-se da luz do vaso "normal". O balão é, então, desinsuflado e retirado, deixando o *stent* para trás para promover um suporte permanente na artéria. Devido ao *design* das hastes, esses dispositivos são flexíveis, possibilitando sua passagem pelos vasos coronários doentes e tortuosos. Os *stents* são rígidos o suficiente para impedir recolhimento elástico do vaso e, portanto, têm melhorado drasticamente o sucesso e a segurança do procedimento.

Stents eluidores de fármaco melhoraram ainda mais a eficácia da ICP. Um agente antiproliferativo é fixado ao *stent* metálico com o uso de revestimento fino com um polímero. O fármaco antiproliferativo é liberado do fármaco do *stent* durante um período de 1 a 3 meses após o implante. Os *stents* farmacológicos mostraram reduzir a reestenose clínica em 50% de maneira que, nas lesões não complicadas, a reestenose sintomática ocorre em 5-10% dos pacientes. Não é surpreendente que isso tenha levado à rápida aceitação desses dispositivos; atualmente, 80-90% de todos os *stents* implantados são farmacológicos. Os dispositivos de primeira geração eram revestidos com sirolimo ou paclitaxel. Os *stents* farmacológicos de segunda geração usam agentes mais recentes, como everolimo, biolimo e zotarolimo. Esses *stents* farmacológicos de segunda geração parecem ser mais eficazes com menos complicações, como trombose por *stent* precoce ou tardia, do que os dispositivos de primeira geração e, portanto, os substituíram. Polímeros biodegradáveis que são usados para fixar os fármacos aos *stents* podem ser superiores aos polímeros permanentes na prevenção de trombose tardia do *stent* e estão sob investigação. Além disso, demonstrou-se que o suporte vascular biodegradável eluidor de everolimo é seguro e eficaz com degradação gradual durante vários anos com retorno da função normal do vaso. Atualmente, é aprovado na Europa. Outros *stents* estão sob investigação. Outros dispositivos intervencionistas incluem dispositivos de aterectomia, cateteres a *laser* e cateteres de trombectomia. Esses dispositivos são projetados para remover a placa aterosclerótica ou o trombo e são usados em conjunto com dilatação por balão e colocação de *stent*. A aterectomia rotacional é o dispositivo adjuvante mais utilizado e é modelado a partir de uma broca de dentista, com brocas pequenas arredondadas de 1,25 a 2,5 mm na ponta de uma haste de fio flexível. Elas são passadas sobre o fio-guia até a estenose e retiram o material aterosclerótico. Como as partículas ateroscleróticas têm ≤ 25 µm, elas passam pela microcirculação coronária e raramente causam problemas. O dispositivo é particularmente útil em placas muito calcificadas que são resistentes à dilatação com balão. Com os avanços atuais em *stents*, a aterectomia rotacional é pouco utilizada. Os cateteres de aterectomia direcional não são mais usados nas coronárias, mas são usados na doença arterial periférica. No infarto agudo do miocárdio com elevação do ST, cateteres especiais sem um balão são usados para aspirar trombo, a fim de evitar embolização do vaso coronário e melhorar o fluxo sanguíneo antes de angioplastia e colocação de *stent*. Alguns dados sugerem que a aspiração manual de trombo por cateter pode reduzir a mortalidade, além de melhorar o fluxo sanguíneo na ICP primária.

A ICP de lesões de enxerto de veia safena degenerada tem sido associada a uma incidência significativa de embolização distal de material aterosclerótico, ao contrário de ICP em vasos nativos. Uma série de dispositivos de proteção distal mostrou reduzir significativamente a embolização e o infarto do miocárdio neste caso. A maioria dos dispositivos funciona com uso de um filtro de arame dobrável na extremidade de um fio-guia, o qual é expandido no vaso distal antes da ICP. Se detritos ateroscleróticos forem desalojados, a cesta captura o material e, no final da ICP, a cesta é puxada para dentro de um cateter de distribuição e os detritos são removidos com segurança do paciente.

SUCESSO E COMPLICAÇÕES

Um procedimento bem-sucedido (sucesso angiográfico), definido como uma redução da estenose para menos de 20% do diâmetro, ocorre em 95-99% dos pacientes. Taxas de sucesso mais baixas são observadas em pacientes com vasos tortuosos, pequenos ou calcificados ou oclusões totais crônicas. As oclusões totais crônicas têm as menores taxas de sucesso (60-70%) e sua recanalização geralmente não é tentada, a menos que a oclusão seja recente (dentro de três meses) ou haja características anatômicas favoráveis. Melhoras em equipamentos e técnicas têm aumentado as taxas de sucesso de recanalização de oclusões totais crônicas.

As complicações graves são raras, mas incluem uma taxa de mortalidade de 0,1 a 0,3% para casos eletivos, um infarto do miocárdio grande em menos de 3% e acidente vascular encefálico (AVE) em menos de 0,1%. Os pacientes idosos (> 65 anos), submetidos a procedimento de emergência ou urgência, que têm doença renal crônica, apresentam infarto do miocárdio com elevação do ST (IMCEST) ou em choque têm risco significativamente maior. Os sistemas de pontuação podem ajudar a estimar o risco do procedimento. O infarto do miocárdio durante ICP pode ocorrer por várias razões, incluindo trombo oclusivo agudo, dissecção coronária grave, embolização de trombo ou material aterosclerótico ou oclusão de um ramo lateral no local da angioplastia. A maioria dos infartos do miocárdio é pequena e somente é detectada por um aumento do nível de creatina fosfoquinase (CPK) ou do nível de troponina após o procedimento. Apenas aqueles com elevações significativas de enzimas (mais de três vezes o limite superior do normal) são associados a um desfecho de longo prazo menos favorável. Os *stents* coronarianos têm prevenido as dissecções coronarianas devido ao efeito de plataforma do *stent*.

Os *stents* metálicos também são propensos à trombose de *stent* (1-3%), seja aguda (< 24 h) ou subaguda (1-30 dias), o que pode ser amenizado por uma maior atenção à implantação inicial completa do *stent* e o uso de terapia antiplaquetária dupla (TAPD) (ácido acetilsalicílico, além de um bloqueador de receptor $P2Y_{12}$-plaquetário [clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor]). Tromboses de *stent* tardias (30 dias a 1 ano) e muito tardias (> 1 ano) ocorrem muito raramente com *stents*, mas são um pouco mais comuns com *stents* farmacológicos de primeira geração, necessitando de TAPD por até um ano ou mais. O uso de *stents* de segunda geração está associado a taxas menores de tromboses tardias e muito tardias e durações menores de TAPD podem ser possíveis. A interrupção prematura da TAPD, em particular no primeiro mês após o implante, está associada a um risco significativamente maior de trombose do *stent* (3 a 9 vezes maior). A trombose de *stent* resulta em morte em 10 a 20% e em infarto do miocárdio em 30 a 70% dos pacientes. A cirurgia eletiva que requer descontinuação da terapia antiplaquetária após implante de *stent* farmacológico deve ser adiada até depois de seis meses e, de preferência, após um ano, se possível.

A reestenose, ou reestreitamento da estenose coronária dilatada, é a complicação mais comum da angioplastia e ocorre em 20 a 50% dos pacientes com angioplastia com balão isoladamente, 10 a 30% dos pacientes com *stents* convencionais e em 5 a 15% dos pacientes com *stents* farmacológicos. O fato de que a colocação de *stent* produz uma área luminal maior do que a angioplastia com balão sozinha reduz a incidência de reestenose subsequente. Os *stents* farmacológicos reduzem ainda mais a reestenose por meio de uma redução no crescimento excessivo da neoíntima sobre o *stent*. Se não ocorrer reestenose, o desfecho de longo prazo é excelente **(Fig. 296e.3)**. A reestenose clínica é reconhecida pela recorrência de angina ou sintomas dentro de nove meses do procedimento. Menos frequentemente, os pacientes com reestenose podem apresentar infarto do miocárdio sem elevação do ST (IMSEST) (10%) ou IMCEST (2%) também. A reestenose clínica requer confirmação de uma estenose significativa no local de ICP anterior. A *revascularização da lesão alvo* (RLA) ou *revascularização de vaso alvo* (RVA) é definida como reestenose angiográfica com repetição de ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Por angiografia, a incidência de reestenose é significativamente maior do que a reestenose clínica (RLA ou RVA) porque muitos pacientes têm reestenose leve que não resulta em uma recorrência de sintomas. O tratamento da reestenose clínica costuma repetir a ICP com dilatação por balão e colocação de um *stent* convencional ou farmacológico. Após o paciente ter reestenose, o risco de uma segunda reestenose é ainda maior. Os fatores de risco para reestenose são diabetes, infarto do miocárdio, lesões longas, vasos de pequeno diâmetro e resultado inicial de ICP subótimo.

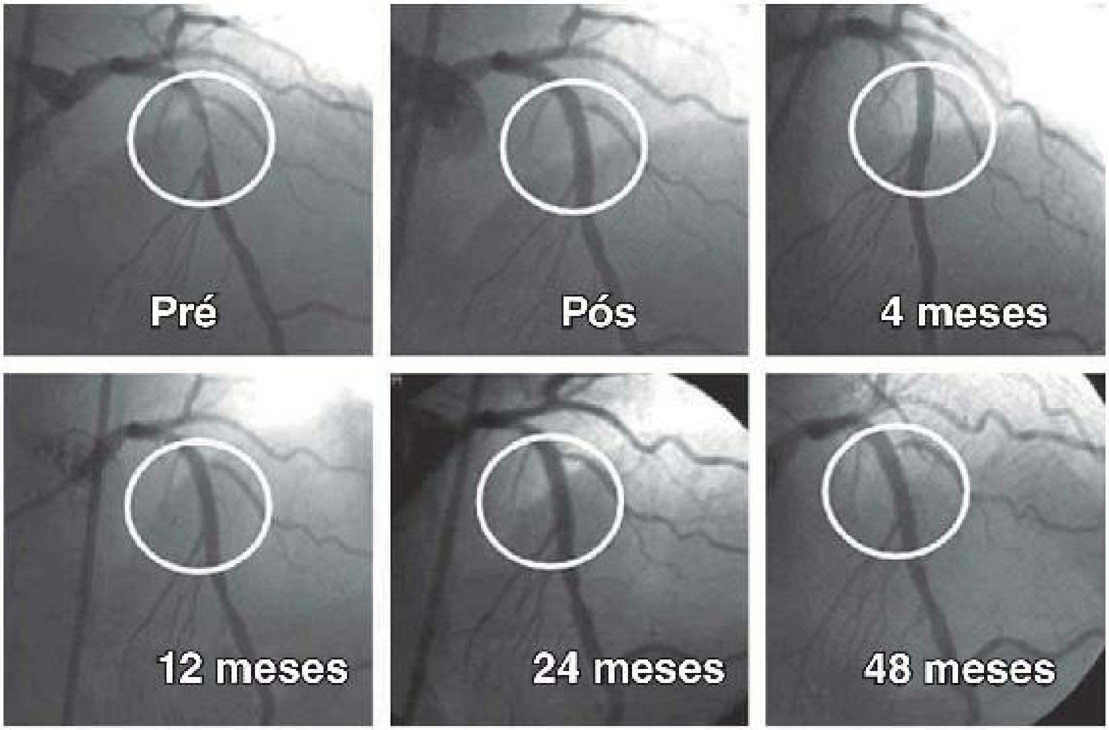

FIGURA 296e.3 Resultados de longo prazo de um dos primeiros pacientes a receber stent com liberação de sirolimo em uma experiência inicial em São Paulo, Brasil. *(De: GW Stone, in D Baim [ed]: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; com autorização.)*

INDICAÇÕES

As diretrizes do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) revisam amplamente as indicações para ICP em pacientes com angina estável, angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do ST e com elevação de ST e devem ser referência para uma discussão abrangente sobre as indicações. Em resumo, as duas principais indicações para revascularização coronariana em pacientes com *angina estável crônica* **(Cap. 293)** são (1) melhorar os sintomas de angina em pacientes que permanecem sintomáticos apesar de terapia clínica adequada e (2) reduzir as taxas de mortalidade em pacientes com doença coronariana grave. Em pacientes com angina estável, que estão bem controlados com o tratamento clínico, estudos como os ensaios Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) e Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) têm demonstrado que a revascularização não leva a melhores resultados e pode ser seguramente adiada até que os sintomas piorem ou ocorram evidências de isquemia grave em teste não invasivo. Quando a revascularização é indicada, a escolha de ICP ou CRM depende de uma série de fatores clínicos e anatômicos **(Fig. 296e.4)**. O ensaio Sinergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) fez uma comparação entre ICP com o *stent* farmacológico com paclitaxel e CRM em 1.800 pacientes com doença coronariana de três vasos ou doença de tronco de coronária esquerda. O estudo não encontrou diferenças na morte ou infarto do miocárdio em um ano, mas a repetição da revascularização foi significativamente maior no grupo tratado com *stent* (13,5 vs. 5,9%), enquanto o AVE foi significativamente maior no grupo cirúrgico (2,2 vs. 0,6%). O desfecho primário de morte, infarto do miocárdio, AVE ou revascularização foi significativamente melhor com CRM, em particular naqueles com doença coronariana mais extensa. Os resultados de três anos confirmam esses achados. Avaliação de Revascularização Futura em Pacientes com Diabetes Melito: O ensaio Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) randomizou 1.900 pacientes com diabetes e doença de múltiplos vasos e mostrou um desfecho primário significativamente menor de morte, infarto do miocárdio ou AVE com CRM do que ICP. Esses estudos fornecem suporte à CRM para aqueles com doença de tronco de coronária esquerda ou de três vasos mais grave ou aqueles com diabetes. Graus menores de doença de múltiplos vasos em pacientes com ou sem diabetes têm um desfecho igual com ICP.

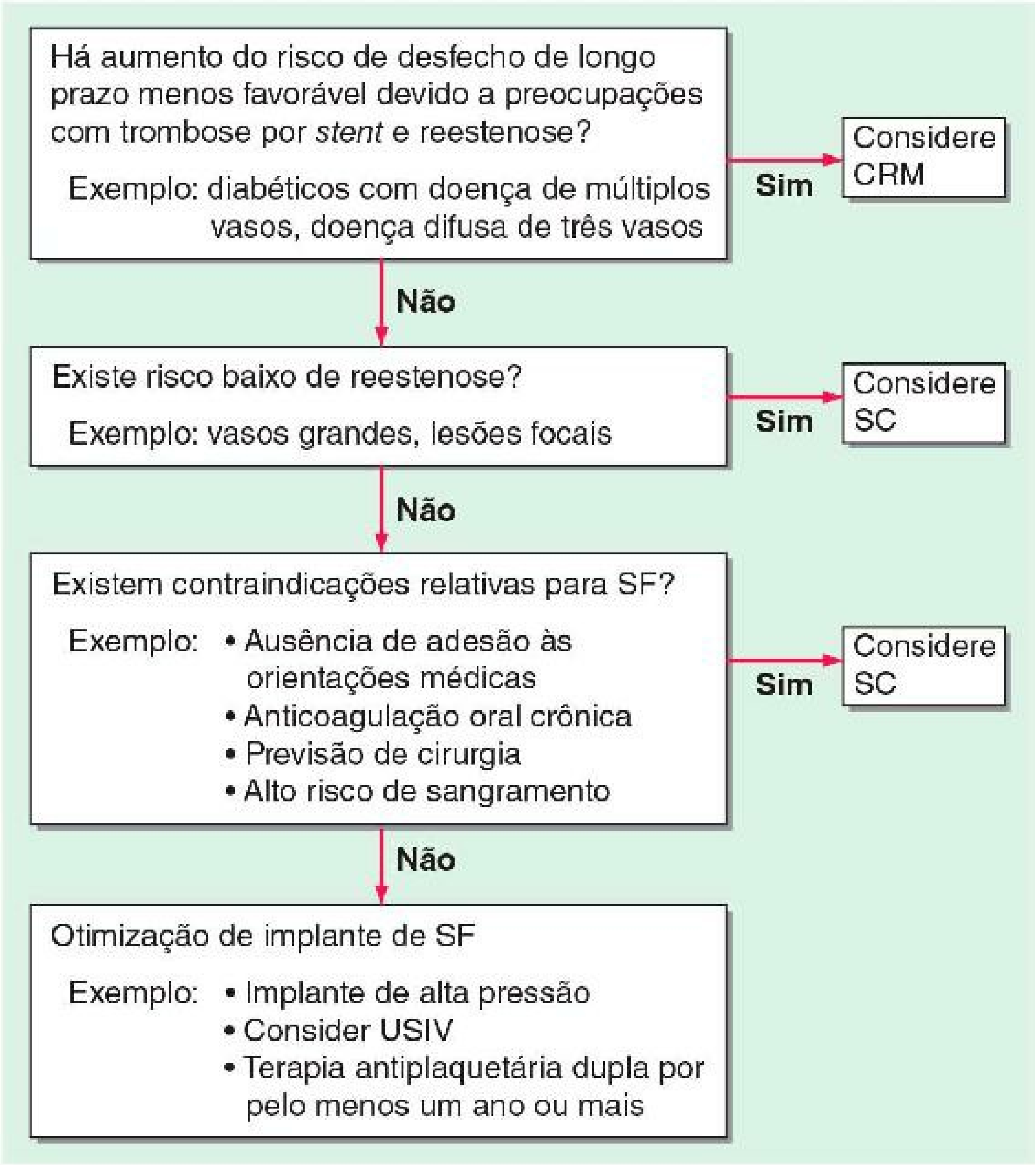
Há aumento do risco de desfecho de longo prazo menos favorável devido a preocupações com trombose por *stent* e reestenose?
Exemplo: diabéticos com doença de múltiplos vasos, doença difusa de três vasos
Sim
Considere CRM
Não
Existe risco baixo de reestenose?
Exemplo: vasos grandes, lesões focais
Sim
Considere SC
Não
Existem contraindicações relativas para SF?
Exemplo: • Ausência de adesão às orientações médicas
• Anticoagulação oral crônica
• Previsão de cirurgia
• Alto risco de sangramento
Sim
Considere SC
Não
Otimização de implante de SF
Exemplo: • Implante de alta pressão
• Consider USIV
• Terapia antiplaquetária dupla por pelo menos um ano ou mais

FIGURA 296e.4 Em pacientes que exigem revascularização, vários fatores precisam ser considerados ao se escolher entre *stents* convencionais, stents farmacológicos ou cirurgia de revascularização. CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; SC, *stent* convencional; SF, *stent* farmacológico; USIV, ultrassonografia intravascular. *(De AA Bavry, DL Bhatt: Circulation 116:696, 2007, com autorização.)*

A escolha de ICP *versus* CRM também está relacionada com o sucesso esperado do procedimento e as complicações da ICP e os riscos de CRM. Para ICP, as características da anatomia coronariana são extremamente importantes. A localização da lesão no vaso (proximal ou distal), o grau de tortuosidade e o tamanho do vaso são considerados. Além disso, as características da lesão, como o grau de estenose, a presença de cálcio, o comprimento da lesão e a presença de trombo são avaliadas. A razão mais comum para decidir não fazer a ICP é que a lesão considerada responsável pelos sintomas do paciente não seja tratável. Isso é mais comumente causado pela presença de uma oclusão total crônica (> três meses de duração). Nessa situação, a taxa histórica de sucesso tem sido baixa (30-70%) e as complicações são mais comuns. A classificação da lesão para caracterizar a probabilidade de sucesso ou fracasso da ICP foi desenvolvida pela ACC/AHA. As lesões com maior sucesso são chamadas de lesões do tipo A (como as lesões não calcificadas subtotais proximais) e aquelas com o menor sucesso ou maior taxa de complicação são lesões tipo C (como as oclusões totais crônicas). As lesões intermediárias são classificadas como tipo B1 ou B2, dependendo do número de características desfavoráveis. Cerca de 25 a 30% dos pacientes não serão candidatos para ICP devido à anatomia desfavorável, enquanto apenas 5% dos pacientes para CRM não serão candidatos para a cirurgia devido à anatomia coronária. A principal razão para ser considerado inoperável com CRM é a presença de comorbidades graves, como idade avançada, fragilidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave ou disfunção ventricular esquerda.

Outra consideração ao escolher uma estratégia de revascularização é o grau de revascularização. Em pacientes com doença multiarterial, os enxertos podem ser colocados em todos os vasos com estenose significativa, enquanto a ICP pode ser capaz de tratar apenas algumas das lesões devido à presença de anatomia desfavorável. Avaliação da importância de lesões intermediárias que usam fluxo fracionado de reserva (FFR) **(Cap. 272)** pode ajudar a determinar quais lesões devem ser revascularizadas. O ensaio Fractional Flow Reserve *versus* Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) mostrou uma redução de 30% dos eventos adversos quando a revascularização por ICP era restrita àqueles que eram hemodinamicamente significativos (FFR ≤ 0,80) do que quando guiado por apenas angiografia. Assim, a revascularização completa de todas as lesões funcionalmente significativas deve ser defendida e considerada quando se escolhe a estratégia de revascularização ideal. Dados os múltiplos fatores que precisam ser considerados ao se escolher a melhor revascularização para cada paciente com doença multiarterial, é ideal haver uma discussão entre o cirurgião cardíaco e o cardiologista intervencionista e os médicos que cuidam do paciente (a chamada Equipe do Coração) para ponderar as opções de maneira adequada.

Pacientes com síndrome coronariana aguda estão sob risco elevado de mortalidade em curto e longo prazos. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a ICP é superior ao tratamento clínico intensivo na redução da mortalidade e de infarto do miocárdio, com o benefício amplamente restrito àqueles pacientes de alto risco. Pacientes de alto risco são definidos como aqueles com qualquer um dos seguintes: isquemia refratária, angina recorrente, enzimas específicas cardíacas positivas, novo infradesnivelamento do segmento ST, baixa fração de ejeção, arritmias graves ou uma ICP ou CRM recente. A ICP é preferível ao tratamento cirúrgico na maioria dos pacientes de alto risco com síndromes coronarianas agudas, a menos que tenham doença multiarterial grave ou a lesão culpada responsável pela apresentação da instabilidade não possa ser adequadamente tratada. No IMCEST, trombólise ou ICP (ICP primária) são métodos eficazes para restaurar o fluxo sanguíneo coronariano e salvar o miocárdio nas primeiras 12 horas após o início de dor torácica. Pelo fato de a ICP ser mais eficaz na restauração do fluxo do que a trombólise, é preferível se estiver prontamente disponível. A ICP também é realizada após trombólise para facilitar a reperfusão adequada ou como um procedimento de resgate para aqueles que não conseguem reperfusão de trombólise ou naqueles que desenvolvem choque cardiogênico.

OUTRAS TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

CARDIOPATIA ESTRUTURAL

O tratamento intervencionista para cardiopatia estrutural (cardiopatia congênita do adulto e cardiopatia valvular) é um componente significativo do campo da cardiologia intervencionista.

A lesão congênita do adulto mais comum a ser tratada com técnicas percutâneas é o fechamento de defeitos septais atriais **(Cap. 282)**. O procedimento é realizado como em um cateterismo cardíaco direito diagnóstico com a passagem de um cateter até a veia femoral em direção ao átrio direito. Com eco e orientação fluoroscópica, o tamanho e a localização do defeito podem ser definidos com precisão e o fechamento é realizado por meio de um dos vários dispositivos aprovados. Todos os dispositivos utilizam uma malha de fios ou disco coberto nos átrios esquerdo e direito ou que são puxados juntos para capturar o septo atrial ao redor do defeito e selá-lo. O dispositivo Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical, Minneapolis, Minnesota) é o mais usado nos Estados Unidos. A taxa de sucesso em pacientes selecionados é de 85 a 95%, e as complicações do dispositivo são raras e incluem embolização do dispositivo, infecção ou erosão. O fechamento do forame oval patente (FOP) é feito de maneira semelhante. O fechamento do FOP pode ser considerado em pacientes que tiveram AVE paradoxal recorrente ou ataque isquêmico transitório (AIT) apesar de terapia clínica, adequada como terapia anticoagulante ou antiplaquetária. O benefício, contudo, não foi comprovado. O ensaio CLOSURE I randomizou 909 pacientes com AVE criptogênico ou AIT que apresentavam FOP. O fechamento não reduziu o desfecho primário de morte em um período de 30 dias ou morte após uma causa neurológica durante dois anos de acompanhamento ou AVE/AIT dentro de dois anos. Outros ensaios confirmaram esses achados. O uso no tratamento da enxaqueca está sob investigação clínica e não é uma indicação aprovada.

Dispositivos semelhantes também podem ser usados para ducto arterioso persistente e defeitos do septo ventricular. Outras doenças congênitas que podem ser tratadas por via percutânea incluem coarctação da aorta, estenose pulmonar, estenose pulmonar periférica e outras comunicações anormais entre as câmaras ou os vasos cardíacos.

O tratamento da doença cardíaca valvular é a área de crescimento mais rápido em cardiologia intervencionista. Até recentemente, as únicas técnicas disponíveis eram a valvuloplastia com balão para o tratamento da estenose aórtica, mitral ou pulmonar **(Ca p. 283)**. A valvuloplastia mitral é o tratamento preferido para pacientes sintomáticos com estenose mitral reumática que tem anatomia favorável. O desfecho nesses pacientes é igual ao da comissurotomia cirúrgica. O sucesso está altamente relacionado com a aparência ecocardiográfica da válvula. A configuração mais favorável é a fusão comissural sem calcificação ou a fusão subcordal e a ausência de regurgitação mitral significativa. O acesso é obtido a partir da veia femoral, usando uma técnica transeptal em que um cateter de metal longo com uma ponta com agulha é avançado a partir da veia femoral pelo átrio direito e septo atrial no nível do forame oval em direção ao átrio esquerdo. Um fio-guia é avançado em direção ao ventrículo esquerdo e um cateter balão é passado através da válvula mitral e insuflado para um tamanho predeterminado para aumentar a válvula. O cateter de dilatação mais comumente utilizado é o balão de Inoue. A técnica divide a fusão comissural e em geral resulta em uma duplicação da área da válvula mitral. O sucesso do procedimento em anatomia favorável é de 95% e complicações graves são raras (1-2%). As complicações mais comuns são tamponamento devido à perfuração ou a criação de regurgitação mitral grave.

Para lesões valvulares regurgitantes, apenas a regurgitação mitral grave pode ser efetivamente tratada percutaneamente com uso de dispositivo MitraClip (Abbott, Abbott Park, Ill). O procedimento envolve a passagem de um cateter no átrio esquerdo usando a técnica transseptal. Um cateter especial com um clipe metálico na ponta é passado pela válvula mitral e retirado para alcançar e clipar juntando a porção média dos folhetos valvares anterior e posterior. O clipe cria uma abertura dupla na válvula mitral e, assim, reduz a regurgitação mitral de maneira semelhante ao reparo cirúrgico de Alfieri. No ensaio Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST II), o dispositivo foi menos eficaz do que o reparo ou substituição cirúrgica, mas mostrou ser seguro. Atualmente, é usado para pacientes que não são bons candidatos a reparo cirúrgico, em particular quando a regurgitação é decorrente de causas funcionais.

A estenose aórtica grave também pode ser tratada com valvoplastia por balão. Nesse caso, o cateter com balão da valvoplastia é colocado retrogradamente através da válvula aórtica a partir da artéria femoral e é brevemente insuflado para abrir a válvula. O sucesso é muito menos favorável, com apenas 50% atingindo uma área de válvula aórtica de > 1 cm^2 e uma taxa de reestenose de 25-50% após 6 a 12 meses.

Essa baixa taxa de sucesso tem limitado o seu uso para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou como uma ponte para a cirurgia ou substituição da valva aórtica transcateter (TAVR, de *transcatheter aortic valve replacement*). Nesse cenário, a taxa de mortalidade do procedimento é alta (10%). A repetição da valvoplastia aórtica como tratamento para reestenose de válvula aórtica tem sido relatada.

Demonstrou-se que a TAVR percutânea é um tratamento eficaz para pacientes de alto risco e inoperáveis com estenose aórtica. Atualmente, dois modelos de válvula, a válvula Edwards SAPIEN (Edwards Lifescience, Irvine, California) e o sistema CoreValve ReValving (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) estão disponíveis. Em mais de 10.000 casos em todo o mundo, o acompanhamento não mostra nenhuma evidência de reestenose ou disfunção de prótese valvar no médio prazo. A CoreValve é autoexpansível, enquanto a válvula Edwards é expandida por balão. As cânulas são grandes (14-22 French) e o acesso retrógrado via artéria femoral é mais comumente escolhido, se possível. Em pacientes com doença de artéria periférica, o acesso via artéria subclávia ou transapicalmente por meio de uma incisão cirúrgica pode ser usada. Após valvuloplastia com balão, a válvula é posicionada através da válvula e implantada com insuflação de balão pós-implantação para garantir pleno contato com o anel aórtico. A taxa de sucesso é de 80 a 90%, e a taxa de mortalidade em 30 dias é de 10 a 15%, não inesperadamente, pois hoje apenas pacientes de alto risco são submetidos ao procedimento. O ensaio randomizado Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) da válvula Edwards apresentou uma redução de 55% na mortalidade em um ano e eventos adversos importantes no grupo de risco extremo randomizado para TAVR em comparação com terapia clínica. Em um ensaio randomizado separado, pacientes de alto risco tiveram um desfecho semelhante à substituição cirúrgica da válvula com um ano. Como resultado, essa válvula está aprovada tanto para pacientes de alto risco como de risco extremo com estenose aórtica grave.

A estenose pulmonar pode também ser efetivamente tratada com valvuloplastia com balão e substituída percutaneamente com *stent* Melody (Medtronic). Intervenções de válvula tricúspide continuam experimentais.

INTERVENÇÕES DE ARTÉRIA PERIFÉRICA

O uso de intervenções percutâneas para tratar pacientes sintomáticos com obstrução arterial nos vasos carotídeos, renais, aórticos e periféricos também é parte do campo da cardiologia intervencionista. Dados de ensaio clínico randomizado já apoiam o uso de *stent* carotídeo em pacientes com alto risco de complicações da endarterectomia carotídea **(Fig. 296e.5)**. Ensaios recentes sugerem desfechos semelhantes com implante de *stent* na carótida e endarterectomia carotídea em pacientes com risco moderado embora, dependendo do risco do paciente para AVE ou infarto do miocárdio periprocedimento, um procedimento possa ser preferido em detrimento do outro. A taxa de sucesso de procedimentos intervencionistas periféricos tem melhorado, inclusive para segmentos longos de doença oclusiva historicamente tratada por cirurgia de revascularização periférica **(Fig. 296e.6)**. A intervenção periférica é cada vez mais parte da formação de um cardiologista intervencionista e atualmente a maioria dos programas exige um ano adicional de treinamento após o treinamento em cardiologia intervencionista. As técnicas e os desfechos são descritos em detalhes no capítulo sobre doença vascular periférica **(Cap. 302)**.

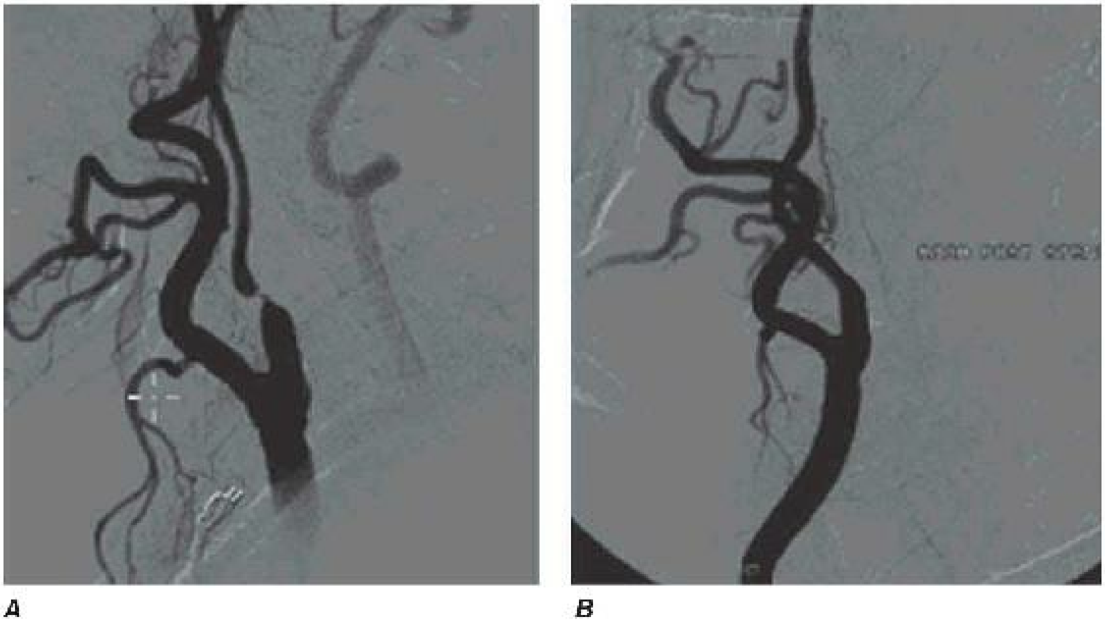

FIGURA 296e.5 Exemplo de paciente de alto risco que requer revascularização da carótida, mas que não é candidato a endarterectomia carotídea. Implante de *stent* de artéria carotídea resultou em excelente resultado angiográfico. *(De M Belkin, DL Bhatt: Circulation 119:2302, 2009, com autorização.)*

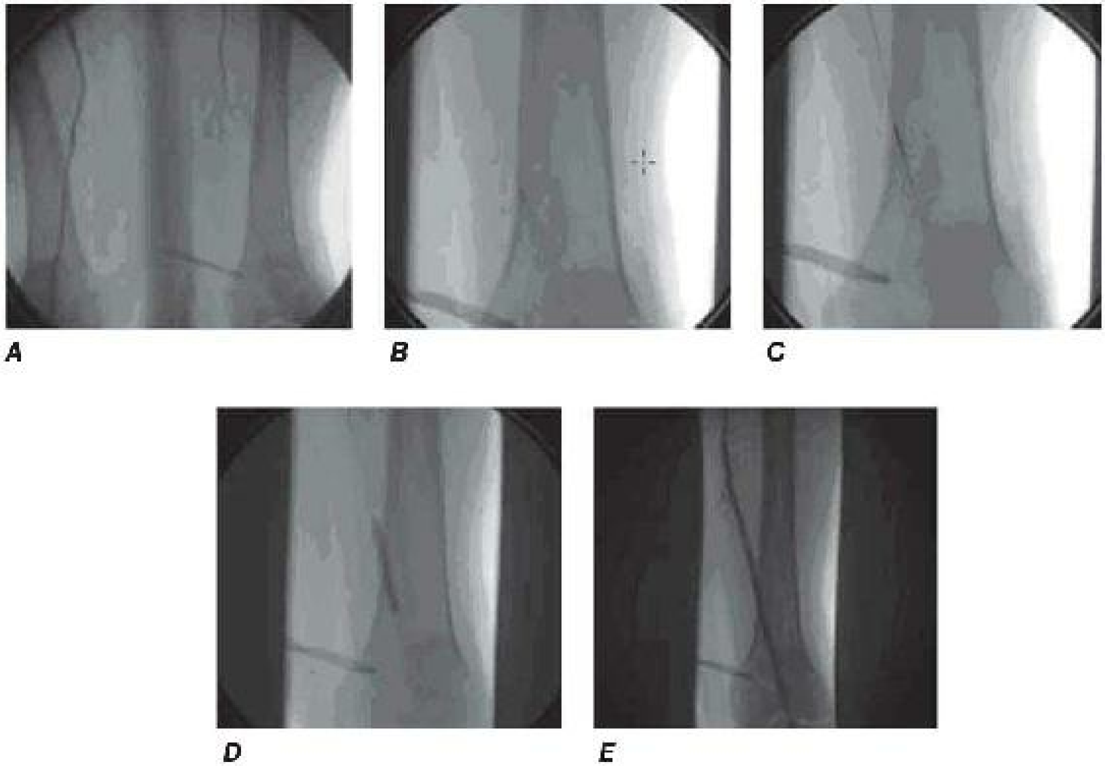

FIGURA 296e.6 Procedimentos intervencionistas periféricos tornaram-se altamente eficazes no tratamento de lesões anatômicas previamente tratáveis apenas com cirurgia de revascularização. ***A.*** Oclusão completa da artéria femoral superficial esquerda. ***B.*** Fio e cateter avançados no espaço da subíntima. ***C.*** Colocação intravascular posicionada no espaço da subíntima para orientar colocação de fio retrógrado através de vaso ocluído. ***D.*** Dilatação de balão da oclusão. ***E.*** Colocação de *stent* com excelente resultado angiográfico. *(De A Al Mahameed, DL Bhatt: Cleve Clin J Med 73:S45, 2006; com autorização.)*

TÉCNICAS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO

O uso de técnicas de suporte circulatório às vezes é necessário a fim de executar com segurança a ICP em pacientes hemodinamicamente instáveis. Também pode ser útil para ajudar a estabilizar os pacientes antes de intervenções cirúrgicas. O dispositivo mais usado é a bomba com o balão intra-aórtico percutâneo desenvolvido no início dos anos 1960. Um cateter balão de 7 a 10 Fr de 25 a 50 mL é colocado retrogradamente a partir da artéria femoral em direção à aorta descendente entre o arco aórtico e a bifurcação aórtica abdominal. Ele é conectado a um sistema de insuflação com gás hélio que sincroniza a insuflação para coincidir com o início da diástole, com desinsuflação na mesodiástole. Como resultado, aumenta a pressão diastólica inicial, reduz a pressão sistólica e reduz a pressão final diastólica por meio do deslocamento de sangue da aorta descendente (contrapulsação). Isso resulta em um aumento do fluxo sanguíneo coronariano e uma diminuição da pós-carga. É contraindicado em pacientes com regurgitação aórtica, dissecção aórtica ou doença artérial periférica grave. As principais complicações são vasculares e trombóticas. A heparina intravenosa é administrada para reduzir as complicações trombóticas.

Outra ferramenta útil é o dispositivo Impella (Abiomed, Danvers, Massachusetts). O cateter é colocado por via percutânea a partir da artéria femoral até o ventrículo esquerdo. O cateter tem uma pequena bomba microaxial em sua ponta que pode bombear 2,5-5 L/min a partir do ventrículo esquerdo para a aorta. Outros dispositivos de suporte incluem TandemHeart (CardiacAssist, Pittsburgh, Pennsylvania), que envolve a colocação de um cateter grande de 21-French a partir da veia femoral até o átrio direito para o átrio esquerdo usando a técnica transseptal e um cateter na artéria femoral. Uma bomba centrífuga pode distribuir 5 L de sangue por minuto. Pode ser útil em pacientes em choque ou com IMCEST ou ICP de muito alto risco. Os pacientes também pode ser colocados sob membrana de oxigenação extracorpórea periférica usando cânulas localizadas na artéria e veia femoral.

INTERVENÇÕES PARA EMBOLIA PULMONAR

O tratamento de trombose venosa profunda é anticoagulação intravenosa, com colocação de um filtro na veia cava inferior se ocorrer embolia pulmonar recorrente. A síndrome pós-flebítica é uma doença grave decorrente de obstrução venosa crônica que pode causar edema crônico de perna e úlcera venosa. Estudos preliminares sugerem que tratamentos mecânicos podem ter um papel no tratamento e há um ensaio de grande porte em andamento.

Embolia pulmonar (EP) deve ser tratada com agentes fibrinolíticos se maciça e, em alguns casos, se submaciça. A embolectomia pulmonar é uma opção para o tratamento de EP maciça com instabilidade hemodinâmica em pacientes que têm contraindicações para fibrinólise sistêmica ou aqueles nos quais ela falhou. Terapias a base de cateter para EP submaciça e maciça ainda estão surgindo, mas estudos mostraram serem promissoras. As técnicas empregadas incluem o uso de aspiração do coágulo com um cateter grande (10 French), infusão intracoágulo de um agente trombolítico seguida por aspiração, trombólise direcionada por cateter auxiliada por ultrassom e uso de trombectomia reolítica. O sucesso dessas técnicas foi relatado como de 80 a 90%, com as maiores complicações ocorrendo em 2 a 4% dos pacientes.

INTERVENÇÕES PARA HIPERTENSÃO REFRATÁRIA

O reconhecimento recente da importância dos nervos simpáticos renais na modulação da pressão arterial levou a uma técnica de denervar seletivamente os nervos simpáticos renais em pacientes com hipertensão refratária. O procedimento envolve aplicação de tratamento por radiofrequência de baixa potência via cateter ao longo do comprimento de ambas as artérias renais. No ensaio randomizado Symplicity HTN-2, a denervação renal reduziu significativamente a pressão arterial em comparação com a terapia clínica. O dispositivo Symplicity (Medtronic) é aprovado na Europa, embora o ensaio randomizado e cego U.S. Symplicity HTN-3 não tenha apresentado nenhum efeito.

CONCLUSÃO

A cardiologia intervencionista continua ampliando suas fronteiras. O tratamento para doença arterial coronariana, incluindo subgrupos de anatomia complexa, continua a avançar, invadindo o que tem sido tradicionalmente tratado com revascularização do miocárdio. Avanços tecnológicos, como os *stents* farmacológicos, agora já em sua segunda geração, e os dispositivos de aspiração manual do trombo, estão melhorando os desfechos de ICP. Em particular, ICP mostrou evitar eventos isquêmicos futuros nas síndromes coronarianas. Para pacientes com doença coronariana estável, a ICP tem um papel importante no alívio dos sintomas. O tratamento da doença cerebrovascular e periférica também se beneficiou da aplicação de técnicas percutâneas. A cardiopatia estrutural está sendo cada vez mais tratada com opções percutâneas, com alta probabilidade de que as abordagens intervencionistas concorram com a cirurgia cardíaca aberta em uma proporção significativa de casos nos próximos anos.

297e

Atlas de revascularização percutânea

Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon

A intervenção coronariana percutânea (ICP) constitui o procedimento de revascularização coronariana mais usado em todo o mundo (**Cap. 296e**). Na atualidade, é aplicada a pacientes com angina estável, pacientes com síndromes coronarianas agudas, incluindo angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST), e também constitui uma estratégia no tratamento primário de pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST). A ICP também pode ser aplicada a paciente com doença de um único vaso ou de múltiplos vasos.

Neste capítulo, o uso da ICP será ilustrado em uma variedade de situações clínicas e anatômicas comumente encontradas, como oclusão total crônica de uma artéria coronária, doença de bifurcação, IMCEST agudo, doença do enxerto de veia safena, doença do tronco de coronária esquerda, doença de múltiplos vasos e trombose de *stent*. Além disso, mostraremos o uso de técnicas intervencionistas para tratamento de cardiopatia estrutural, incluindo fechamento de comunicação interatrial (CIA) e substituição de valva aórtica transcateter (TAVR).

CASO 1: OCLUSÃO TOTAL CRÔNICA

(Vídeos 297e.1 a 297e.7.)

- Paciente do sexo masculino, 81 anos de idade, com angina, insuficiência cardíaca congestiva de classe IV da New York Heart Association (NYHA) e isquemia inferior-apical-posterior em cintilografia de esforço com tecnécio-99m.
- O cateterismo cardíaco diagnóstico revelou um sistema dominante esquerdo, com oclusão total da artéria circunflexa esquerda (CxE). Houve enchimento distal da CxE através de colaterais da artéria descendente anterior esquerda (DAE), indicando cronicidade da oclusão total.

Vídeo 297e.1 O angiograma basal da artéria coronária esquerda mostra uma artéria circunflexa esquerda (CxE) obstruída, com colaterais da esquerda para a esquerda provenientes de vasos septais da artéria descendente anterior esquerda (DAE).

Vídeo 297e.2 As tentativas de atravessar a oclusão total na artéria circunflexa esquerda (CxE) com o uso de fio hidrofílico e a abordagem anterógrada não foram bem-sucedidas, tendo o fio seguido à direita da trajetória.

Vídeo 297e.3 O colateral septal da artéria descendente anterior esquerda (DAE) é acessado com um fio-guia, o qual é direcionado para a artéria circunflexa esquerda (CxE) distal para atravessar a oclusão total de modo retrógrado.

Vídeo 297e.4 A oclusão total é atravessada de modo retrógrado. O fio é colocado no cateter guia, exteriorizado e usado para proporcionar acesso anterógrado à artéria circunflexa esquerda (CxE).

Vídeo 297e.5 O fluxo anterógrado na artéria circunflexa esquerda (CxE) é restaurado após inflação do balão.

Vídeo 297e.6 Após a colocação do *stent* no local da oclusão total, o fluxo sanguíneo no vaso distal melhora e encontra-se uma segunda estenose significativa.

Vídeo 297e.7 Resultado final após colocação de *stent* na artéria circunflexa esquerda (CxE).

RESUMO

- Cerca de 15 a 30% de todos os pacientes encaminhados para cateterismo cardíaco apresentam oclusão total crônica (OTC) de uma artéria coronária.
- A OTC frequentemente leva a encaminhamento cirúrgico para revascularização completa.
- A revascularização incompleta em razão de OTC não tratada está associada a aumen na taxa de mortalidade (razão de probabilidade = 1,36; intervalo de confiança [IC] de 95% = 1,12 a 1,66, $p < 0{,}05$).
- A ICP bem-sucedida de OTC causa redução absoluta de 3,8 a 8,4% na taxa de mortalidade, com alívio dos sintomas e melhora da função ventricular esquerda.
- Técnicas mais recentes, como a abordagem retrógrada para atravessar oclusões totai têm utilidade quando a abordagem anterógrada falha ou não é possível e existem vasos colaterais bem desenvolvidos.

(Caso apresentado com autorização do Dr. Frederick G. P. Welt.)

CASO 2: COLOCAÇÃO DE *STENT* EM BIFURCAÇÃO

(Fig. 297e.1; Vídeos 297e.8 a 297e.16.)

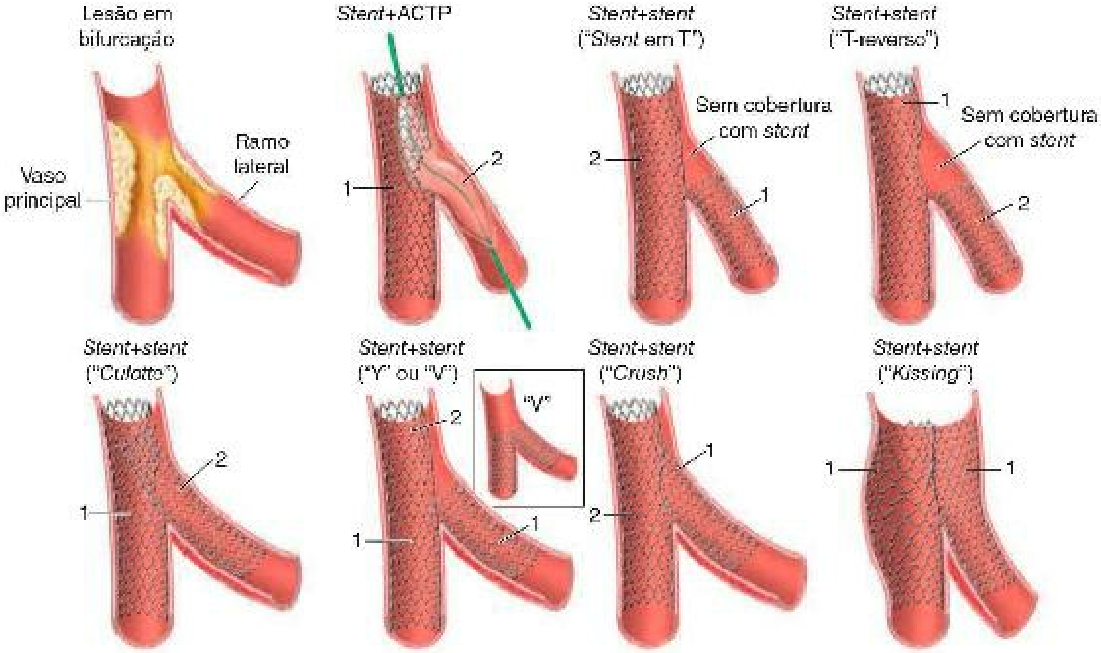
Lesão em bifurcação
Vaso principal
Ramo lateral
Stent+ACTP
1
2
Stent+stent ("Stent em T")
Sem cobertura com stent
2
1
Stent+stent ("T-reverso")
1
Sem cobertura com stent
2
Stent+stent ("Culotte")
2
1
Stent+stent ("Y" ou "V")
2
"V"
1
1
Stent+stent ("Crush")
1
2
Stent+stent ("Kissing")
1
1

FIGURA 297e.1 **Representação esquemática das técnicas usando um *stent* e dois *stents* para tratamento de lesões de bifurcação.** ACTP, angioplastia coronariana transluminal percutânea.

- Paciente do sexo masculino com 52 anos de idade, síndrome coronariana aguda e troponina I = 0,18 (limite superior da normalidade < 0,04).
- O cateterismo cardíaco diagnóstico revelou doença arterial coronariana de vaso únic com estenose significativa no segmento médio DAE e lesão da bifurcação envolvendo um grande ramo diagonal.

Vídeo 297e.8 O angiograma basal da circulação coronariana esquerda mostra estenose significativa no segmento médio da artéria descendente anterior esquerda (DAE) e lesão de bifurcação envolvendo um grande ramo diagonal.

Vídeo 297e.9 Ambos os vasos são acessados com fios-guias e pré-tratados com angioplastia por balão.

Vídeo 297e.10 Resultado após a angioplastia por balão.

Vídeo 297e.11 Colocação do *stent* na artéria descendente anterior esquerda (DAE).

Vídeo 297e.12 Resultado na artéria descendente anterior esquerda (DAE) pós-*stent*.

Vídeo 297e.13 *Stent* colocado no ramo diagonal através das hastes dos *stents* na artéria descendente anterior esquerda (DAE), usando a técnica em "*culotte*".

Vídeo 297e.14 Resultado no ramo diagonal pós-*stent*.

Vídeo 297e.15 Inflação simultânea de dois balões “*kissing*” de 2,5 mm.

Vídeo 297e.16 Resultado final após colocação do *stent* na bifurcação.

RESUMO

- Cerca de 15 a 20% das ICP envolvem o tratamento de lesões de bifurcação.
- As lesões de bifurcação exigem considerar estratégias de ICP que protejam a perviedade dos ramos laterais.
- Ambas as técnicas, de um *stent* e de dois *stents,* são usadas no tratamento das lesões de bifurcação; a seleção da técnica irá depender das considerações anatômicas, incluindo carga de placas, ângulo de origem do ramo lateral, deslocamento de placas durante a angioplastia e distribuição dos ramos laterais.
- As taxas de revascularização da lesão-alvo e de trombose do *stent* são semelhantes com ambos os procedimentos com um ou dois *stents*.

CASO 3: INFARTO DO MIOCÁRDIO INFERIOR – TROMBO E TROMBECTOMIA MANUAL

(Figs. 297e.2 a 297e.4; Vídeos 297e.17 a 297e.22.)

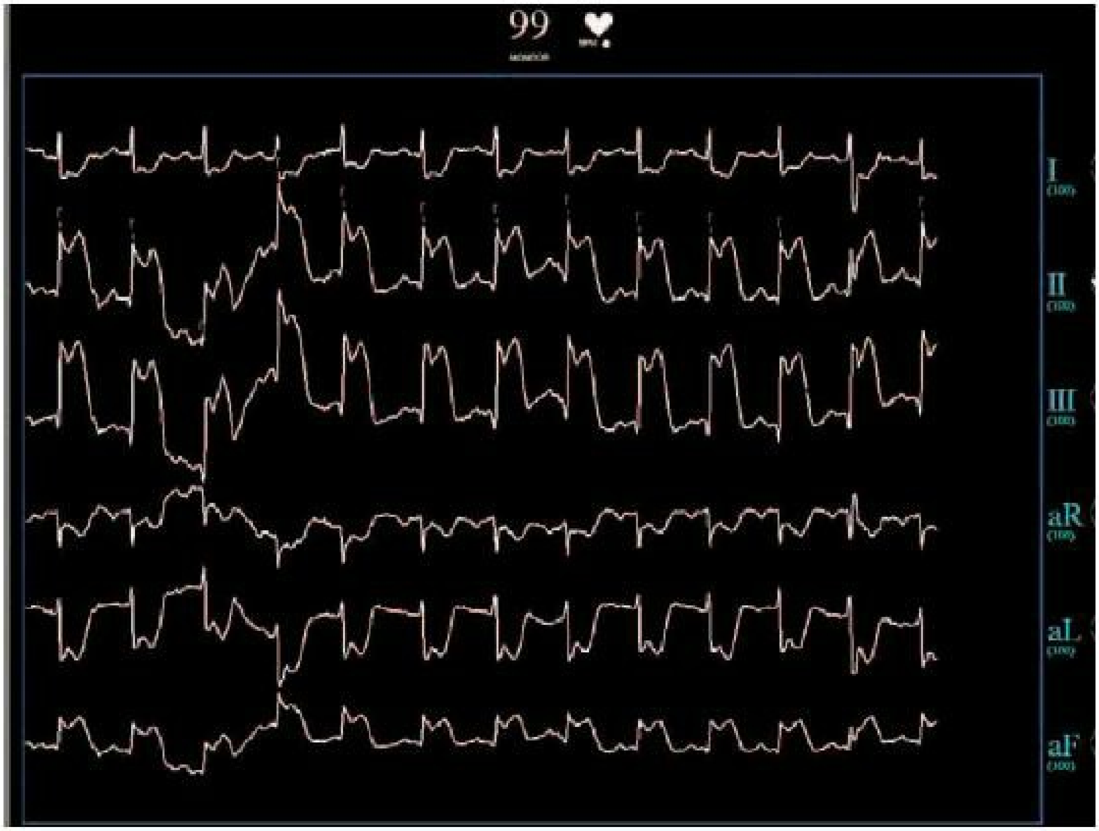

FIGURA 297e.2 Eletrocardiograma antes do procedimento, mostrando elevações do segmento ST na região inferior e depressões do segmento ST nas regiões laterais.

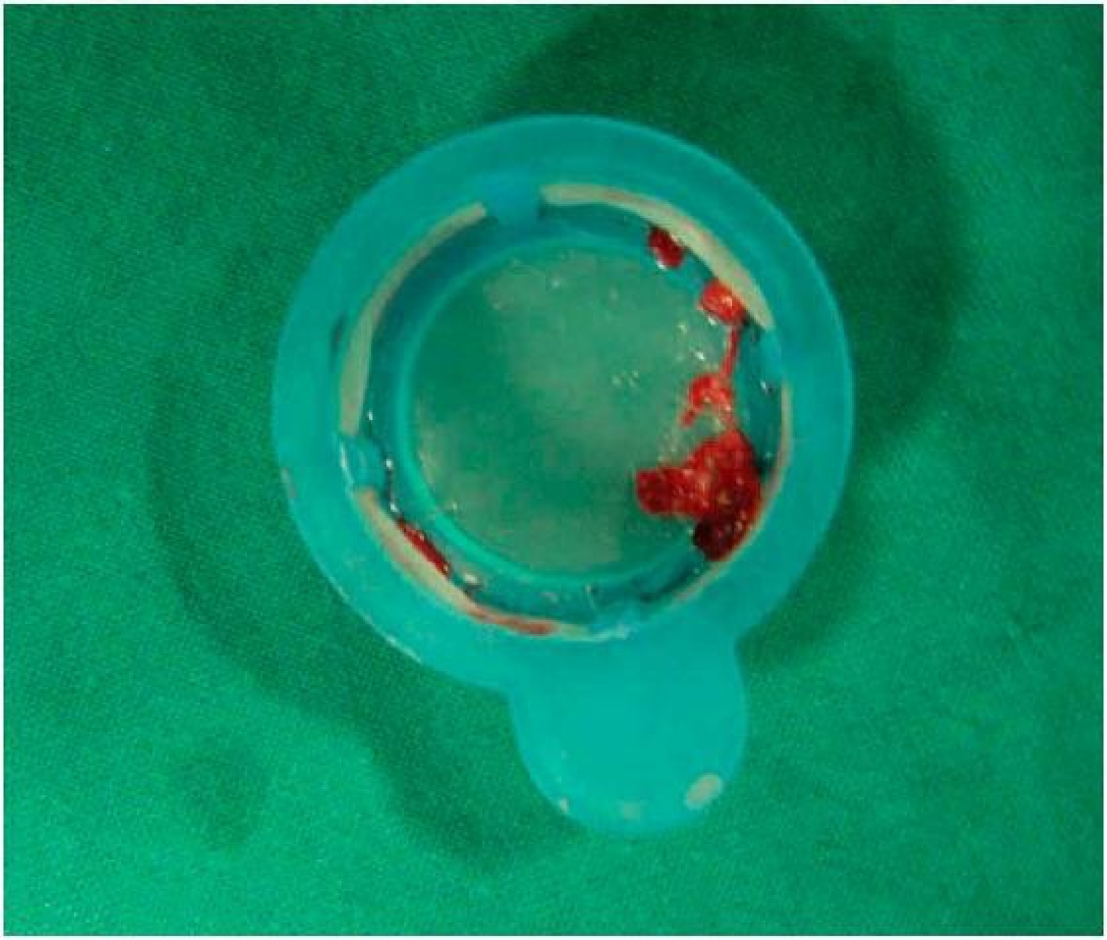

FIGURA 297e.3 Exemplo de trombo vermelho organizado retirado por trombectomia manual.

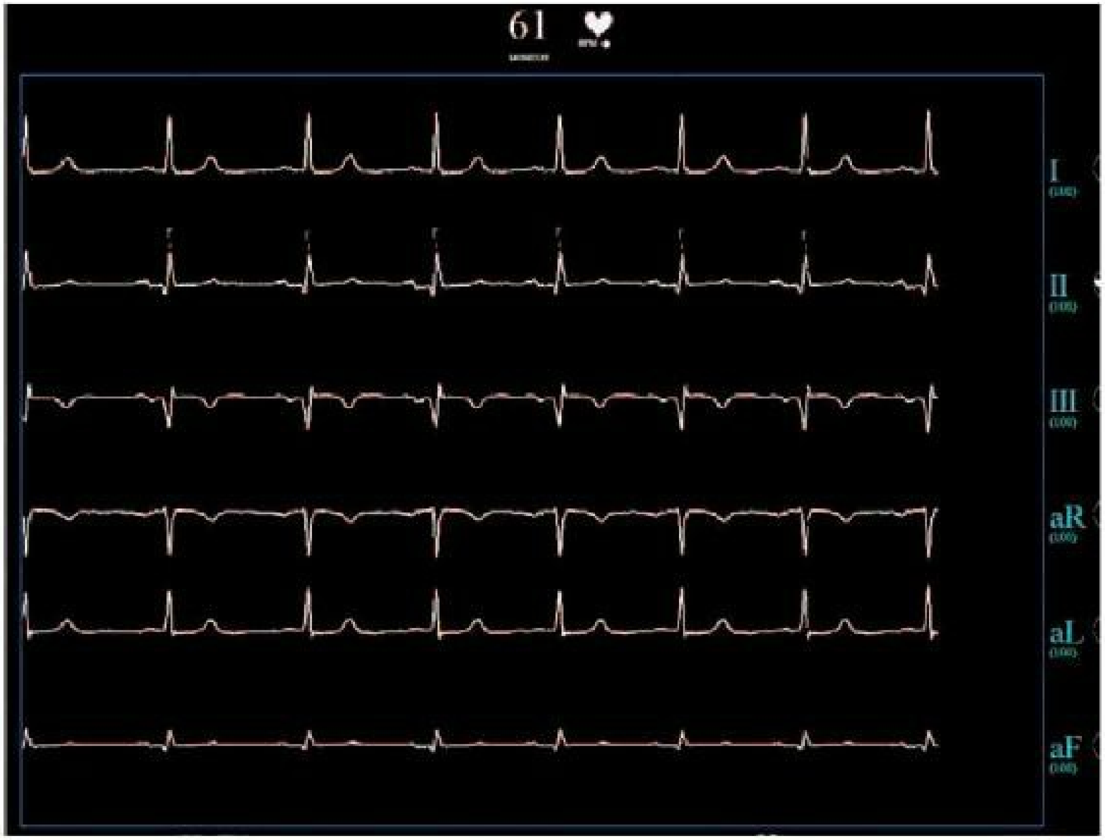

FIGURA 297e.4 **Eletrocardiograma após procedimento** mostrando a resolução das elevações do segmento ST.

- Paciente do sexo masculino com 59 anos de idade se apresentou no serviço de emergência com pressão torácica intensa na porção média do esterno de 2 horas de duração.
- Sua pressão arterial sistólica era de 100 mmHg, e o paciente apresentava taquicardi sinusal, com frequência cardíaca de 90 a 100 batimentos/min.
- O eletrocardiograma (ECG) inicial mostrou elevações do segmento ST na parede inferior, com depressões do segmento ST nas áreas laterais.
- O paciente foi encaminhado emergencialmente para o laboratório de cateterismo par ICP primária.

Vídeo 297e.17 A artéria coronária direita (ACD) está totalmente ocluída com defeitos de enchimento no vaso após a injeção de contraste, indicando presença de trombo no vaso.

Vídeo 297e.18 Passagem de um fio de angioplastia diretamente através da lesão trombótica que não restaura o fluxo sanguíneo para a porção distal do vaso.

Vídeo 297e.19 Resultado após trombectomia manual e extração do trombo. A placa rota “responsável” e o trombo residual estão agora aparentes no vaso.

Vídeo 297e.20 Após angioplastia com balão e colocação de *stent*, o trombo ainda está presente.

Vídeo 297e.21 Após repetir a trombectomia manual e a expansão do *stent*, o trombo não está mais presente.

Vídeo 297e.22 Resultado final.

RESUMO

- Ocorre IMCEST agudo após ruptura da placa, que promove a oclusão trombótica de uma artéria coronária.
- Apesar da revascularização bem-sucedida da artéria coronária epicárdica, microêmbolos liberados durante a angioplastia com balão e a colocação de *stent* podem resultar em disfunção microvascular persistente. Quando presente, a disfunção microvascular está associada a infarto de maior tamanho, insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares malignas e morte.
- A trombectomia manual é utilizada para aspirar ou remover trombos no interior de u vaso e limita a embolização distal em caso de angioplastia e colocação de *stent*.
- A trombectomia manual na ICP primária está associada à melhora da perfusão miocárdica e redução da mortalidade.
- Agentes antiplaquetários e antitrombina adjuvantes são importantes para ajudar na resolução do trombo intracoronário.

CASO 4: INTERVENÇÃO DE ENXERTO DE VEIA SAFENA COM PROTEÇÃO DISTAL

(Fig. 297e.5; Vídeos 297e.23 a 297e.26.)

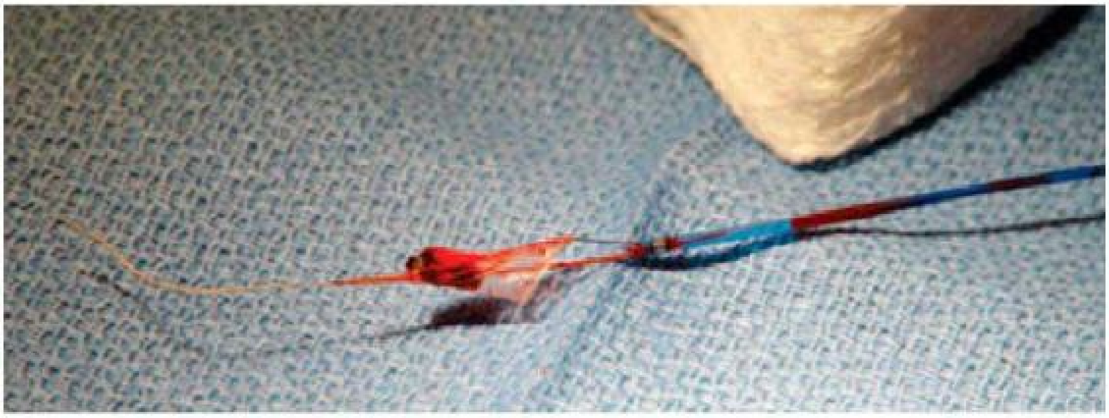

FIGURA 297e.5 Dispositivo de proteção distal mostrando resíduos ateroscleróticos capturados liberados por dilatação inicial com balão.

- Paciente do sexo masculino com 62 anos de idade e história de angina crônica estáve

- Uma cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) de quatro vasos foi realizada há 17 anos com enxerto de artéria mamária interna esquerda para a DAE, enxerto de artéria mamária interna direita para a ACD, enxerto de veia safena para o primeiro ramo marginal obtuso e enxerto de veia safena para o primeiro ramo diagonal.
- O paciente teve agravamento recente da angina aos esforços e foi constatada a presença de isquemia lateral em cintilografia de esforço com tecnécio-99m.
- O cateterismo cardíaco diagnóstico revelou estenose significativa no enxerto de veia safena para o primeiro ramo marginal obtuso.

Vídeo 297e.23 Enxerto de veia safena para o primeiro marginal obtuso, com estenose excêntrica de 80% no meio do enxerto.

Vídeo 297e.24 Colocação de dispositivo de proteção distal após a lesão.

Vídeo 297e.25 Inflação do balão de angioplastia com o dispositivo de proteção distal no local.

Vídeo 297e.26 Resultado final após a colocação de *stent*.

RESUMO

- Os enxertos de veia safena têm uma taxa de falência de até 20% depois de um ano, alcançando 50% em cinco anos.
- A falência do enxerto (após um mês) resulta de hiperplasia da íntima e aterosclerose
- A ICP em enxerto de veia safena está associada à embolização distal de restos ateroscleróticos e microtrombos, resultando em oclusão microvascular, redução do fluxo sanguíneo anterógrado (o fenômeno "*no reflow*" [sem refluxo]) e infarto do miocárdio.
- Os dispositivos de proteção distal contra embolia reduzem o risco de embolização distal, bem como a incidência de ausência de refluxo e de infarto do miocárdio associados a intervenções de enxerto da veia safena.

CASO 5: ICP NO TRONCO DA CORONÁRIA ESQUERDA NÃO PROTEGIDA EM PACIENTE DE ALTO RISCO

(Figs. 297e.6 e 297e.7; Vídeos 297e.27 a 297e.34.)

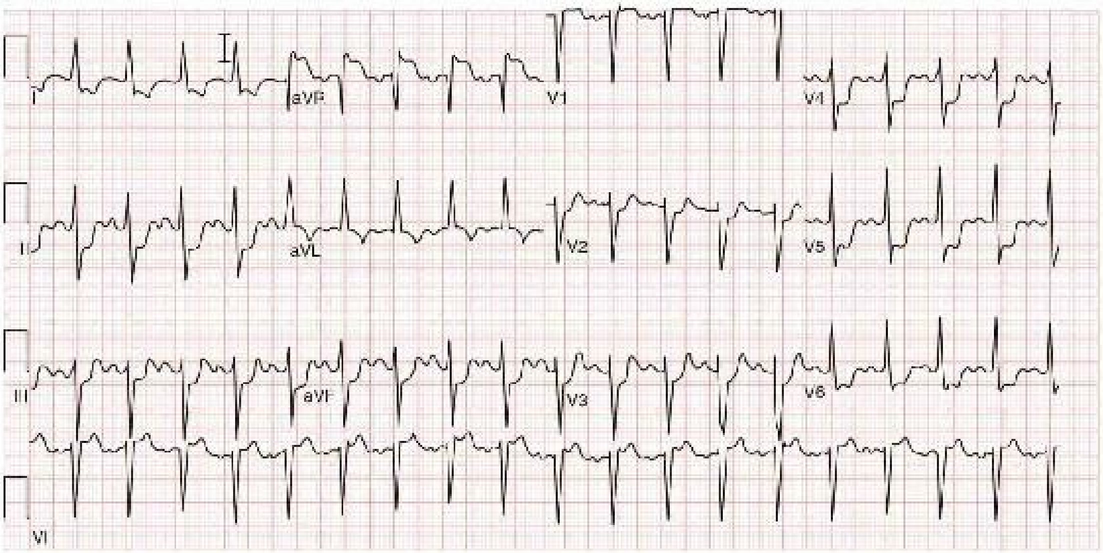

FIGURA 297e.6 **Durante a dor torácica,** o eletrocardiograma mostrou depressão do segmento ST até 5 mm nas derivações inferiores e laterais.

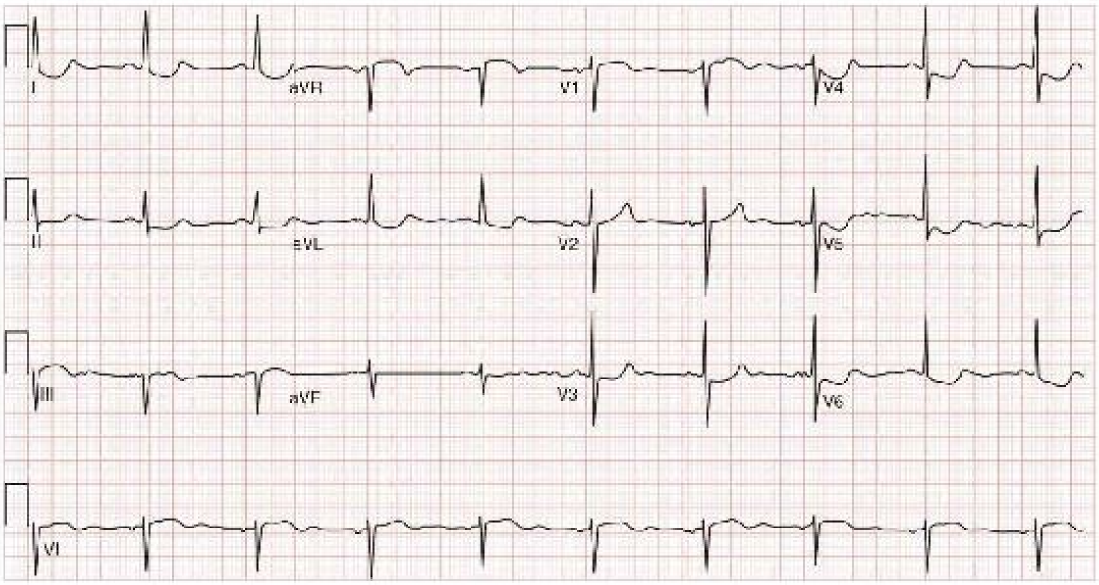

FIGURA 297e.7 Após resolução da dor torácica, a depressão do segmento ST é menos pronunciada.

- Uma mulher de 89 anos de idade apresentou IMSEST associado à depressão do segmento ST de 5 mm nas derivações apicais, o qual ocorreu duas semanas após hospitalização causada por outro IMSEST que foi tratado de modo conservador.
- A doença pulmonar obstrutiva crônica, a idade avançada e a recusa da paciente em considerar uma cirurgia cardíaca restringiram a escolha das opções terapêuticas para intervenções clínicas e/ou percutâneas.
- O cateterismo diagnóstico revelou circulação dominante esquerda com estenose dist de 80% do tronco da coronária esquerda extremamente calcificado, estendendo-se para a DAE e para as artérias coronárias CxE proximais. Constatou-se, ainda, a

presença de lesão proximal comprometendo 70% na DAE.
- Após consulta com a paciente, sua família e um cirurgião cardíaco, foi realizada ICP com suporte de balão intra-aórtico e marca-passo temporário no ventrículo direito.

Vídeo 297e.27 A injeção na artéria coronária esquerda basal na incidência craniana oblíqua anterior direita (OAD) mostra estenose calcificada de alto grau no tronco da coronária esquerda e estenose proximal significativa na artéria descendente anterior esquerda (DAE).

Vídeo 297e.28 Na incidência caudal oblíqua anterior esquerda (OAE), a lesão do tronco da coronária esquerda pode ser vista estendendo-se aos óstios da artéria circunflexa esquerda (CxE) e da artéria descendente anterior esquerda (DAE).

Vídeo 297e.29 Fios-guias foram colocados tanto na artéria circunflexa esquerda (CxE) quanto na artéria descendente anterior esquerda (DAE). Após dilatação do tronco da coronária esquerda e da CxE por angioplastia com balão, a parte proximal da DAE foi dilatada e um longo *stent* eluidor de fármaco foi colocado para cobrir uma dissecção da lesão ocorrida com a passagem do fio pelo vaso.

Vídeo 297e.30 A lesão bifurcada no tronco de coronária esquerda que se estende para os óstios da artéria descendente anterior esquerda (DAE) e da artéria circunflexa esquerda (CxE) é tratada com a técnica de "*culotte*". Em primeiro lugar, um *stent* eluidor de fármaco é colocado no tronco da coronária esquerda e na porção proximal da CxE.

Vídeo 297e.31 Em seguida, o fio da artéria descendente anterior esquerda (DAE) é removido e passado pelo *stent* até a porção distal da DAE. Um segundo *stent* eluidor de fármaco é colocado através de hastes do *stent* do tronco da coronária esquerda/artéria circunflexa esquerda (CxE).

Vídeo 297e.32 Após nova passagem de fio na artéria circunflexa esquerda (CxE), ambos os *stents* são redilatados simultaneamente ("*kissing*" *baloons*).

Vídeo 297e.33 Resultado final na projeção em oblíqua anterior esquerda (OAE) caudal.

Vídeo 297e.34 Resultado final na projeção oblíqua anterior direita (OAD) cranial, mostrando a perviedade do tronco de coronária esquerda, artéria circunflexa esquerda (CxE) e artéria descendente anterior esquerda (DAE).

RESUMO

- Há doença do tronco da coronária esquerda em 5 a 10% dos pacientes com doença arterial coronariana sintomática.

- Em pacientes com doença do tronco da coronária esquerda, a CRM reduziu significativamente a mortalidade ao longo de acompanhamento entre 5 e 10 anos.
- No ensaio clínico Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) em casos selecionados, a ICP com *stents* eluidores de fármaco apresentou taxas de mortalidade e de infarto do miocárdio em um ano iguais às da CRM. Não são conhecidas diferenças nos resultados de longo prazo entre as duas estratégias de tratamento.
- As indicações para ICP de lesões do tronco da coronária esquerda incluem alto risco cirúrgicos e pacientes com doença no tronco de coronária esquerda protegida (i.e., antes CRM com enxertos pérvios). Pacientes que são bons candidatos à cirurgia de *bypass* também podem ser submetidos a procedimentos de colocação de *stent*, porém é necessária uma discussão com o paciente, o cardiologista intervencionista e o cirurgião cardíaco para determinar a melhor opção de tratamento em cada caso.
- Os resultados são melhores em pacientes com lesão isolada em óstio e corpo do tronco da coronária esquerda, nas quais um único *stent* pode ser colocado em comparação com lesões bifurcadas que envolvam o óstio da DAE e da CxE.

CASO 6: ICP DE MÚLTIPLOS VASOS EM PACIENTE DIABÉTICO

(Vídeos 297e.35 a 297e.42.)

- Paciente do sexo masculino com 58 anos de idade apresentou-se com IMSEST.
- O paciente apresenta hiperlipidemia e diabetes melito tipo 2 tratado com agentes hipoglicemiantes orais.
- O cateterismo diagnóstico revelou doença em dois vasos com obstrução total do segundo ramo marginal obtuso, a qual foi considerada a causa dos sintomas do paciente (lesão responsável). Além disso, identificou-se estenose de alto grau em um grande ramo intermédio, e a ACD apresentava estenose significativa em seu segmento médio.

Vídeo 297e.35 A angiografia basal da circulação coronária esquerda na projeção oblíqua anterior direita (OAD) mostra oclusão total do segundo ramo marginal obtuso com enchimento retrógrado tardio através dos vasos colaterais e estenose de alto grau no ramo intermédio.

Vídeo 297e.36 Passagem de fio-guia pela oclusão total e pré-tratamento da lesão com angioplastia com balão.

Vídeo 297e.37 Após a colocação de um *stent* eluidor de fármaco na lesão, o vaso está amplamente pérvio. Um terceiro vaso marginal obtuso, não visualizado previamente, apresenta enchimento fraco (fluxo grau 1 no escore Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]) pelo meio de contraste, porém não foi tratado.

Vídeo 297e.38 A lesão do ramo intermédio foi cruzada com fio-guia e pré-tratada com angioplastia com balão.

Vídeo 297e.39 Um *stent* eluidor de fármaco é colocado através da lesão do ramo e implantado. O resultado final revela ausência de estenose residual no ramo ou no segundo vaso marginal obtuso.

Vídeo 297e.40 Angiograma basal da artéria coronária direita (ACD) mostrando lesão de alto grau no segmento médio do vaso.

Vídeo 297e.41 Pré-tratamento da lesão com dilatação com balão seguido de implante do *stent*.

Vídeo 297e.42 O resultado final revela ausência de estenose no segmento médio da artéria coronária direita (ACD).

RESUMO

- A ICP de múltiplos vasos costuma ser realizada e pode ser efetuada em uma única intervenção ou em dois ou mais procedimentos.
- Estudos a curto e longo prazos de ICP de múltiplos vasos mostraram taxas comparáveis de mortalidade e de infarto do miocárdio em comparação com CRM, porém com incidência mais alta de revascularização repetida, em consequência da reestenose associada à ICP.
- No ensaio clínico randomizado Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), pacientes diabéticos tratados com ICP tiveram maior taxa de mortalidade de longo prazo em comparação com pacientes diabéticos tratados com CRM. Entretanto, o estudo BARI constatou que, em pacientes diabéticos selecionados com anatomia favorável, a ICP pode resultar em desfechos iguais àqueles observados com CRM.

CASO 7: TROMBOSE MUITO TARDIA DE *STENT* ELUIDOR DE FÁRMACO NA DAE PROXIMAL

(Figs. 297e.8 e 297e.9; Vídeos 297e.43 a 297e.46.)

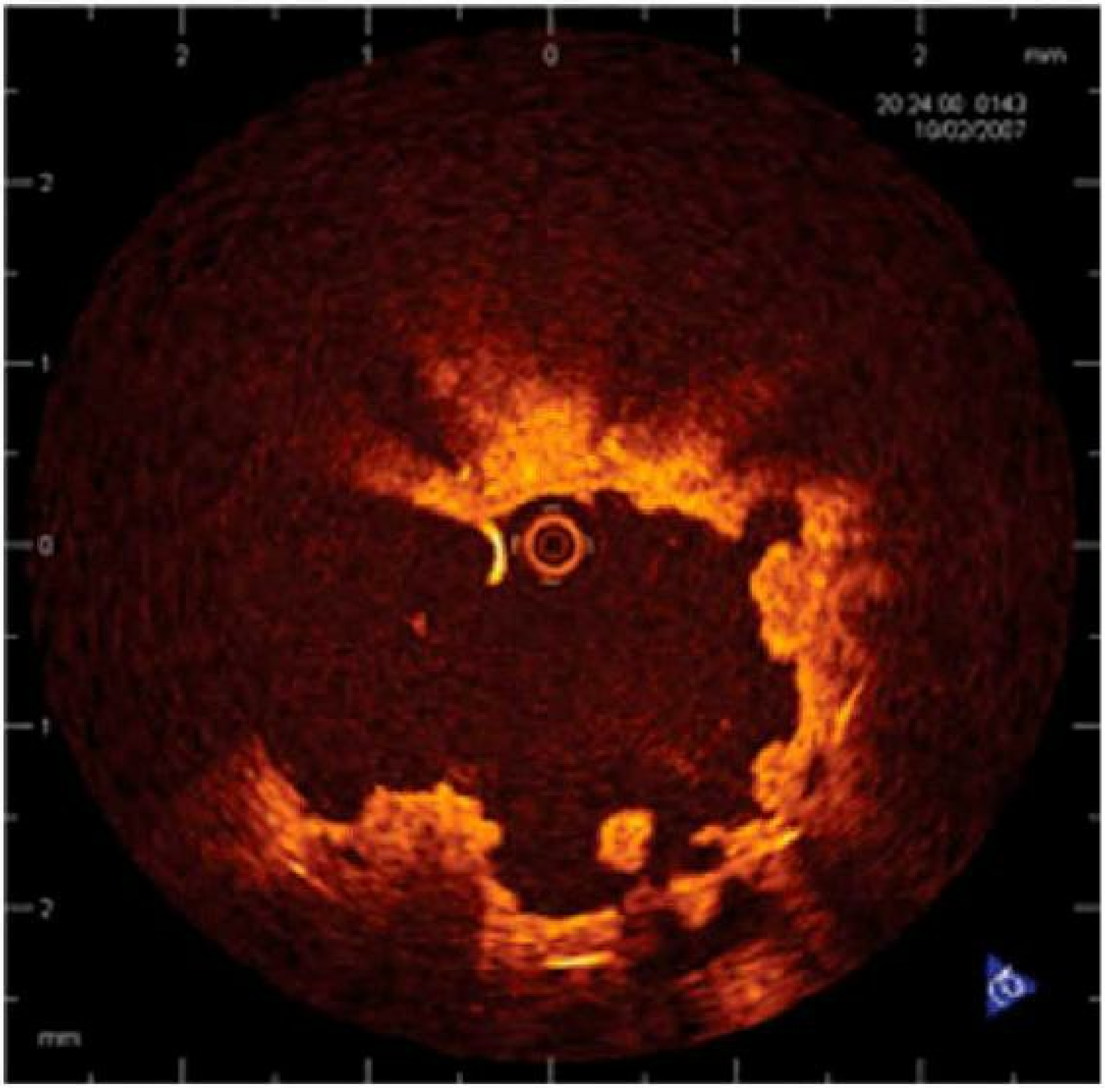

FIGURA 297e.8 Imagem de tomografia de coerência óptica após dilatação inicial com balão. Observa-se trombo residual aderente a hastes do *stent*.

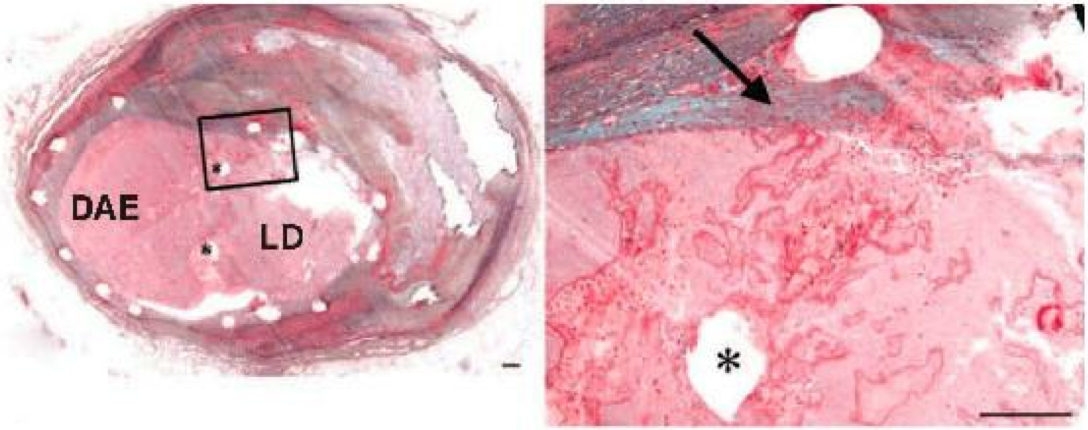

FIGURA 297e.9 Peça patológica de trombose de *stent* tardia obtida em necropsia. O trombo preenche a luz da artéria descendente anterior esquerda (DAE) e estende-se para um ramo diagonal (LD). As hastes do *stent* ocuparam o espaço indicado pelo asterisco (*) (*à esquerda*). A visão ampliada do vaso revela um trombo

ao redor da haste do *stent* além de formação de neoíntima (*seta*) (*à direita*).

- Paciente do sexo masculino com 62 anos de idade e *stent* farmacológico colocado em lesão proximal da DAE para tratamento de angina grave. Recebeu terapia antiplaquetária dupla com ácido acetilsalicílico e clopidogrel durante um ano e, em seguida, suspendeu o clopidogrel de acordo com o protocolo.
- Permaneceu assintomático por 15 meses após a colocação inicial do *stent*, quando sentiu dor torácica intensa causada por IMCEST anterior.
- Foi levado ao laboratório de cateterismo no prazo de 70 minutos desde sua apresentação e o angiograma inicial revelou oclusão total do *stent* no segmento proximal da DAE.

Vídeo 297e.43 Angiograma basal mostrando oclusão total do segmento proximal da artéria descendente anterior esquerda (DAE) dentro do *stent* farmacológico e estenose significativa na origem da artéria circunflexa esquerda (CxE).

Vídeo 297e.44 A projeção em oblíqua anterior esquerda (OAE) mostra a estenose da artéria circunflexa esquerda (CxE) com defeito de enchimento, indicando a presença de trombo na luz do vaso.

Vídeo 297e.45 A lesão da artéria descendente anterior esquerda (DAE) foi atravessada com fio-guia, resultando em enchimento lento do segmento médio da DAE (fluxo 2 do Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]) e revelou a presença de trombo ocupando o *stent*.

Vídeo 297e.46 Resultado final após colocação de *stent* na artéria descendente anterior esquerda (DAE) e artéria circunflexa esquerda (CxE). Pré-tratamento da lesão da DAE com angioplastia com balão e colocação de *stent* metálico não farmacológico para cobrir a lesão proximal. A lesão do óstio da CxE foi dilatada com angioplastia com balão, tendo sido colocado um *stent* metálico não farmacológico utilizando a técnica de "*stent* em V".

RESUMO

- A trombose do *stent* é uma complicação infrequente (1-2%), porém grave, da colocação de *stent*. Costuma ocorrer no primeiro mês, mas raramente (0,2 a 0,6%) pode ocorrer até um ano mais tarde com os *stents* metálicos não farmacológicos. A trombose muito tardia de *stent* (TMTS), a qual ocorre depois de um ano, é muito rara com *stents* metálicos não farmacológicos, mas pode ocorrer com *stent* eluidor de fármacos.
- A interrupção prematura da terapia antiplaquetária dupla constitui a causa mais comu de trombose precoce e tardia do *stent*; entretanto, a etiologia da TMTS não está bem

esclarecida.

- A maioria dos pacientes com trombose do *stent* apresenta síndrome coronariana agu ou IMCEST; essa apresentação está associada a uma elevada taxa de mortalidade (10%).
- O tratamento consiste em ICP imediata com angioplastia por balão ou colocação de *stent*.

CASO 8: SUBSTITUIÇÃO TRANSCATETER DE VALVA AÓRTICA

(Figs. 297e.10 a 297e.14; Vídeos 297e.47 a 297e.50.)

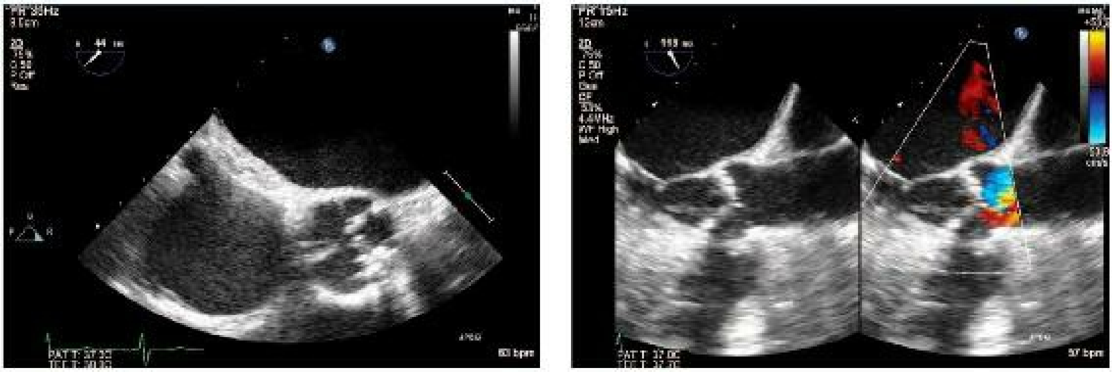

FIGURA 297e.10 Ecocardiograma transesofágico mostrando valva aórtica de três folhetos calcificados (à *esquerda*) com excursão reduzida dos folhetos e estreitamento do orifício no pico da sístole (à *direita*).

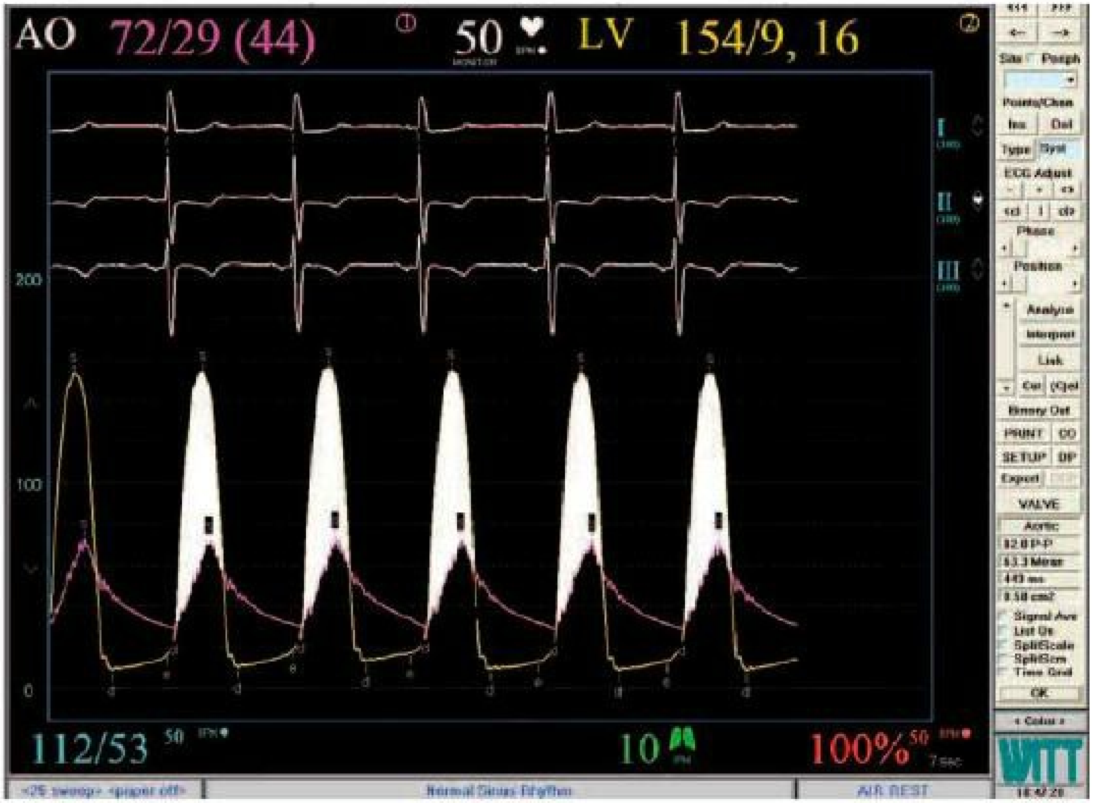
AO 72/29 (44)
50
LV 154/9, 16
200
100
0
I
II
III
112/53
50
10
100%
7 sec
<25 sweep> <paper off>
Normal Sinus Rhythm
AIR REST
Site
Porph
Points/Chan
Ins
Del
Type
Syst
ECG Adjust
Phase
Position
Analyze
Interpret
Link
Binary Out
PRINT
CO
SETUP
DP
Export
VALVE
Aortic
82.0 P-P
63.3 Mean
443 ms
0.58 cm2
Signal Ave
List On
SplitScale
SplitScrn
Time Grid
OK
< Color >
WITT

FIGURA 297e.11 Estenose aórtica (AO) hemodinamicamente significativa. O registro simultâneo das pressões na AO e no ventrículo esquerdo (VE) mostra gradiente pico a pico de 82 mmHg e gradiente médio de 63,3 mmHg entre as pressões VE (154/9 mmHg) e AO (72/29 mmHg). Esses dados são compatíveis com área da valva aórtica de 0, 58 cm^2.

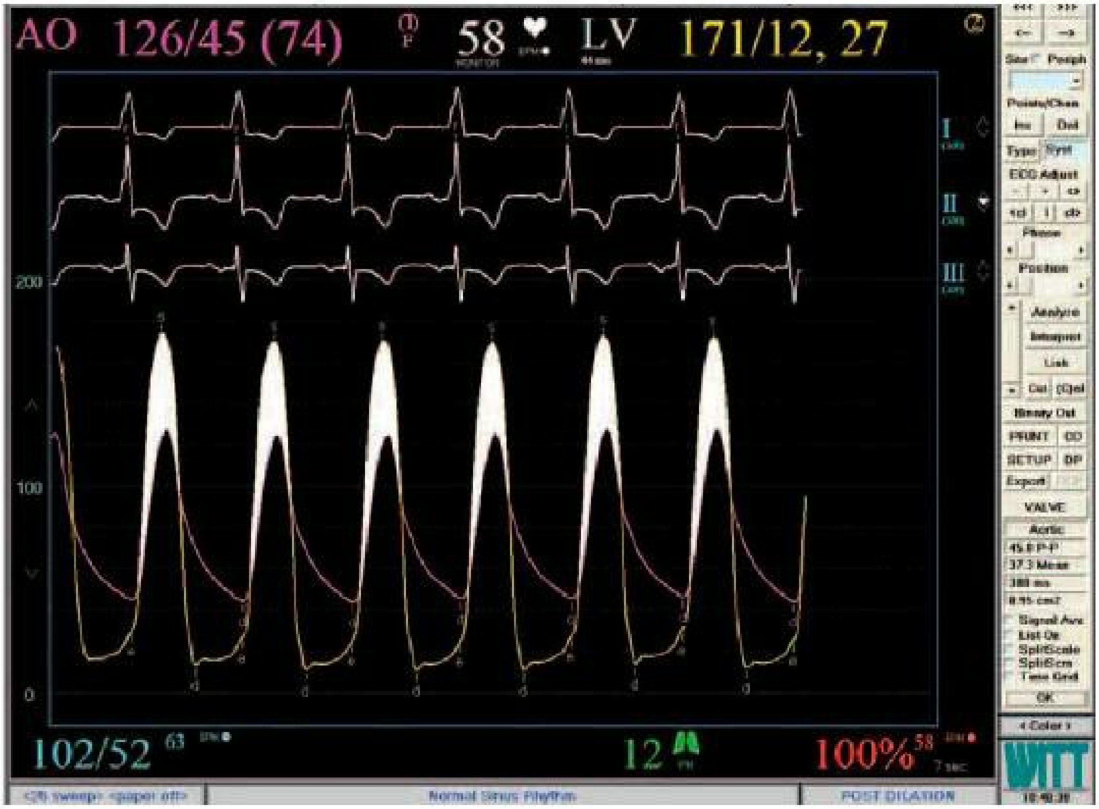
AO 126/45 (74)
58
LV 171/12, 27
I
II
III
200
100
0
102/52 63
12
100% 58
Normal Sinus Rhythm
POST DILATION
VALVE
Aortic
45 P-P
37.3 Mean
0.95 cm2
OK
WITT

FIGURA 297e.12 Após valvoplastia por balão, o gradiente de pressão média ventricular esquerda (VE)-aórtica (AO) foi reduzido para 37,3 mmHg, indicando aumento da área da valva aórtica para 0,95 cm².

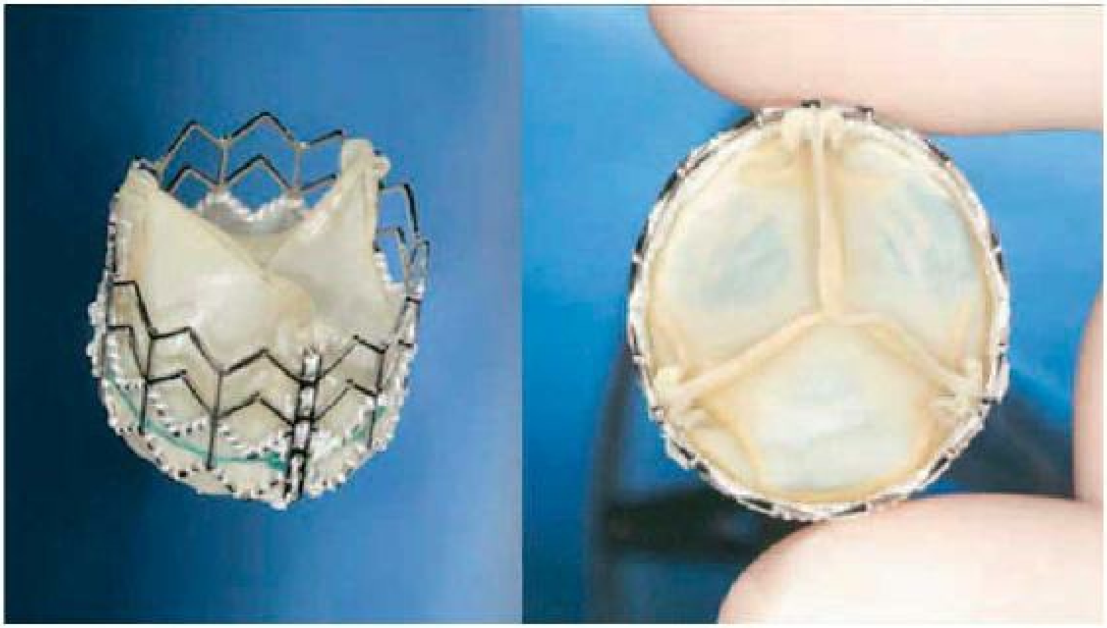

FIGURA 297e.13 Valva cardíaca transcateter Edwards SAPIEN. *(Reproduzida, com autorização, de A Zajarias, AG Cribier: J Am Coll Cardiol 53:1829, 2009.)*

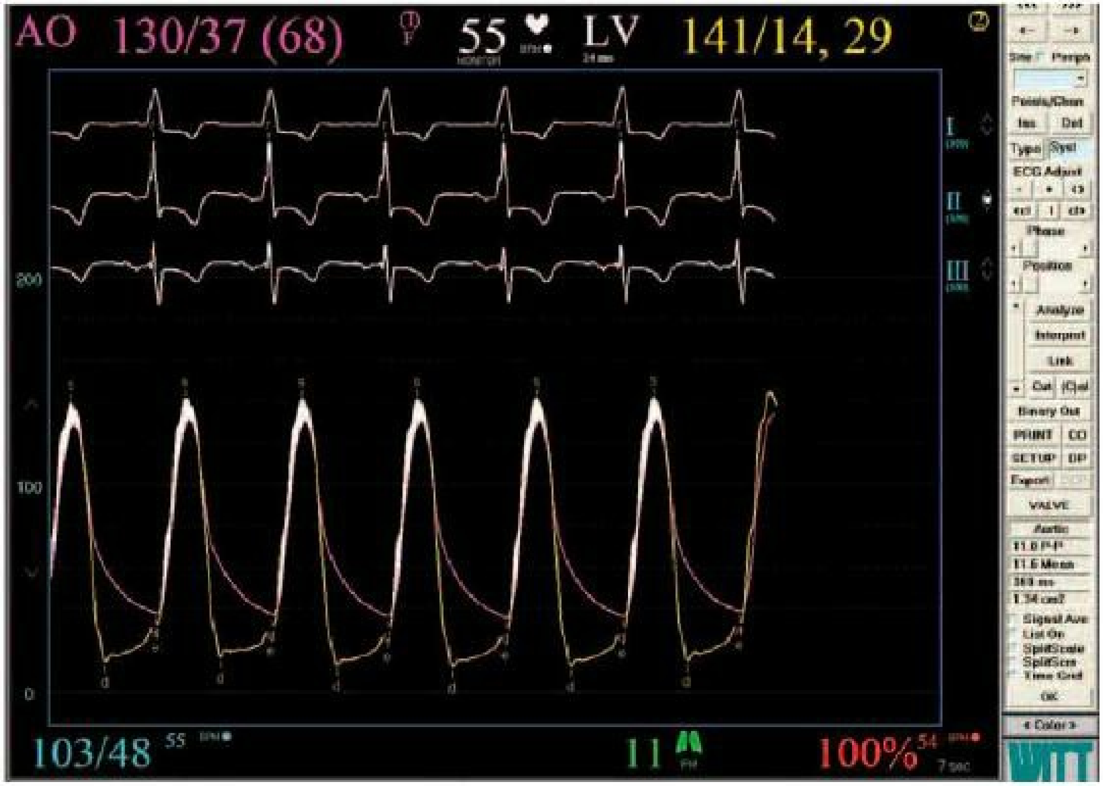

FIGURA 297e.14 Após implante da valva, o gradiente de pressão entre ventrículo esquerdo (VE) e aórtico (AO) foi reduzido para 11,6 mmHg, e a área valvar funcional passou a ser de 1,34 cm^2.

- Paciente do sexo feminino com 75 anos de idade e estenose aórtica sintomática, com área valvar de 0,58 cm^2 por ecocardiografia transtorácica.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (volume expiratório forçado em um segundo [VEF$_1$] = 0,54) e outras comorbidades contribuíram para um risco cirúrgico cardíaco inaceitavelmente alto (Euroscore logístico calculado = 29,57%) para substituição de valva aórtica.
- A paciente foi encaminhada para TAVR como parte de um ensaio clínico.

Vídeo 297e.47 Aortografia mostrando artérias coronárias pérvias e insuficiência aórtica mínima.

Vídeo 297e.48 Foi realizada valvoplastia por balão com estímulo ventricular rápido em 180 batimentos/min.

Vídeo 297e.49 Uma valva Edwards-SAPIEN 26 mm é posicionada com orientação fluoroscópica e ecotransesofágica e implantada.

Vídeo 297e.50 A aortografia após implante valvar mostra valva funcional com insuficiência aórtica leve, sem invasão dos óstios coronários.

RESUMO

- A prevalência de estenose aórtica calcificada é de 2 a 3% em indivíduos com ≥ 75 anos de idade.
- A estenose aórtica sintomática está associada a uma sobrevida média de 2 a 3 anos e risco aumentado de morte súbita. A substituição de valva aórtica melhora tanto os sintomas quanto a sobrevida.
- Em pacientes de alto risco com estenose aórtica grave que não sejam candidatos à cirurgia, as taxas de sobrevida em 1 e 5 anos são, respectiva e aproximadamente, de 62 e 38%.
- A TAVR está aprovada na Europa e foi recentemente aprovada nos Estados Unidos como alternativa à substituição cirúrgica da valva aórtica em pacientes de alto risco.

(Caso apresentado com autorização do Dr. Andrew C. Eisenhauer.)

CASO 9: FECHAMENTO DE COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

(Figs. 297e.15 a 297e.21; Vídeos 297e.51 a 297e.53.)

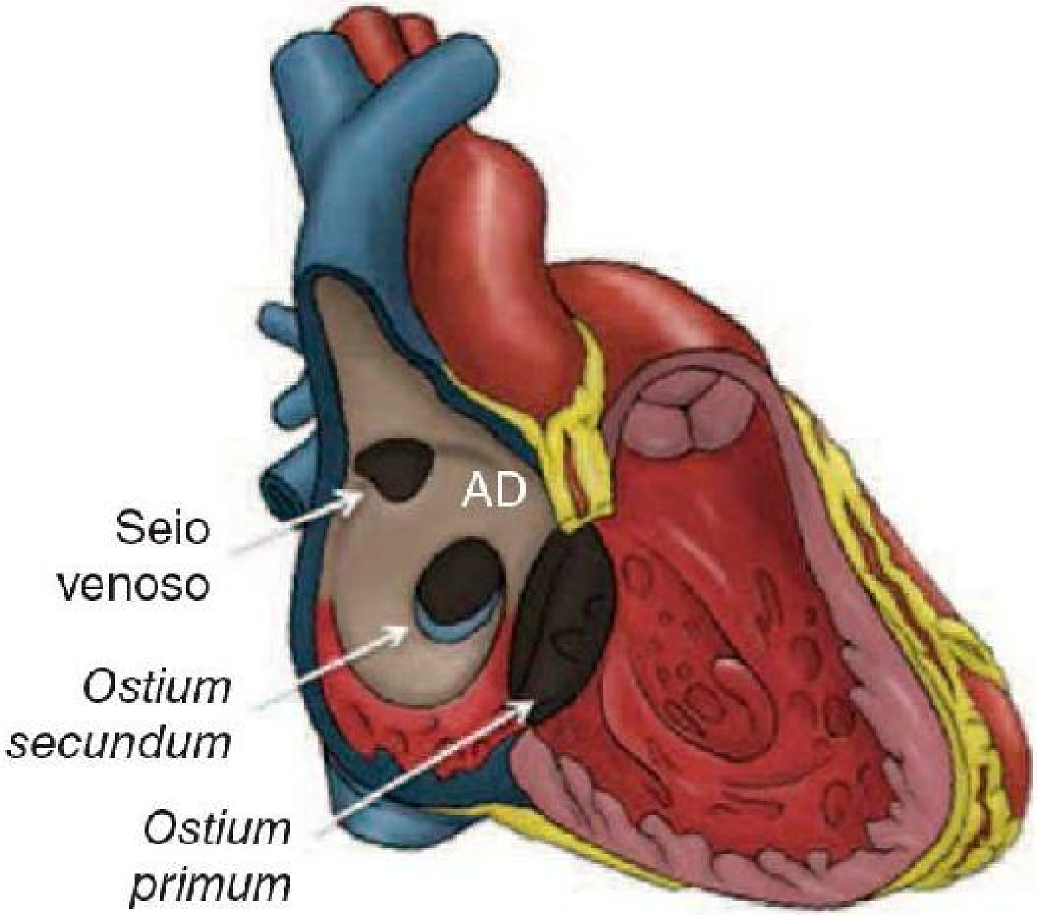

FIGURA 297e.15 Localizações anatômicas comuns das comunicações interatriais (CIA). As mais comuns são as de seio venoso, *ostium secundum* e *ostium primum*. A CIA de seio venoso localiza-se na junção entre veia cava superior (VCS) e átrio direito (AD). Esta CIA frequentemente está associada a drenagem anômala das veias pulmonares do lado direito para o AD em vez do átrio esquerdo. A CIA tipo *ostium secundum* localiza-se no forame oval e permite que haja fluxo de sangue entre os dois átrios. A CIA tipo *ostium primum*, também conhecida como defeito no septo atrioventricular, conecta o AD e o ventrículo direito com átrio e ventrículo esquerdos. *(Ilustração por Justin E. Tribuna.)*

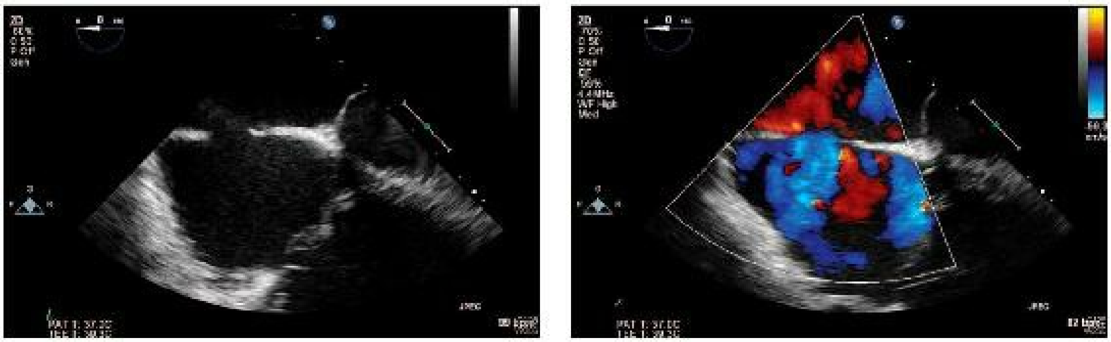

FIGURA 297e.16 Ecocardiograma transesofágico de comunicação interatrial (CIA)

tipo *ostium secundum*. A CIA é vista como uma "falha" no septo interatrial entre o átrio esquerdo (AE) e o átrio direito (AD) (à *esquerda*). Imagem de fluxo colorido ao Doppler revelando cor azul no AD, compatível com fluxo da esquerda para a direita (à *direita*).

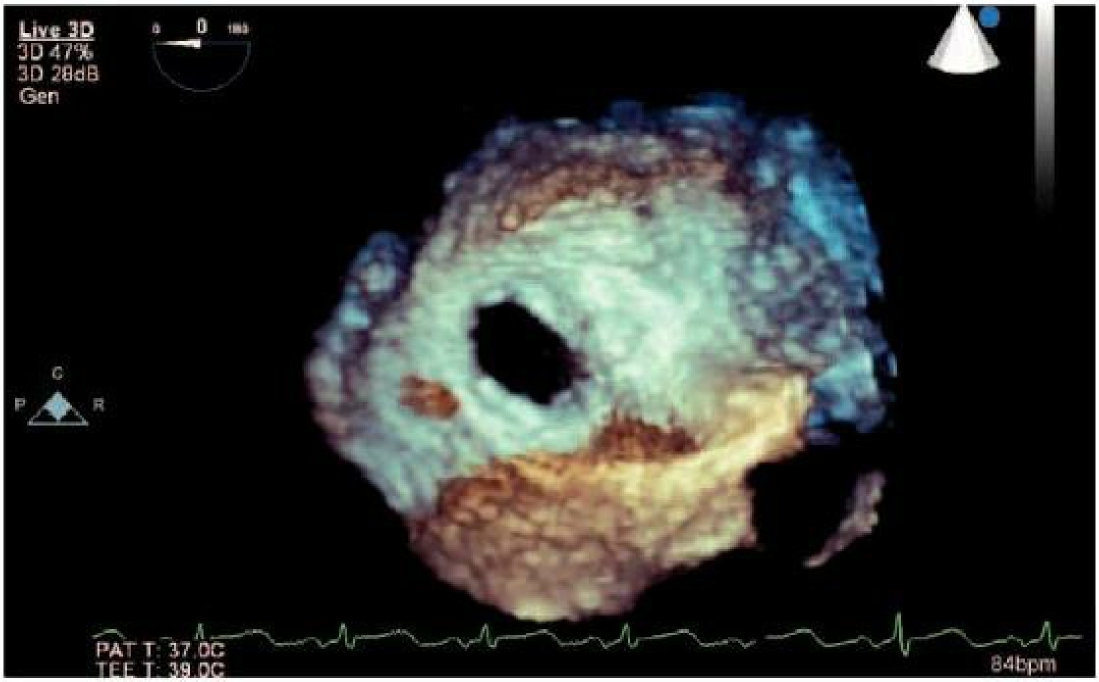

FIGURA 297e.17 **Reconstrução ecocardiográfica tridimensional de comunicação interatrial (CIA) tipo *ostium secundum*.** A CIA é redonda e tem uma margem de tecido aceitável para receber um dispositivo oclusor septal.

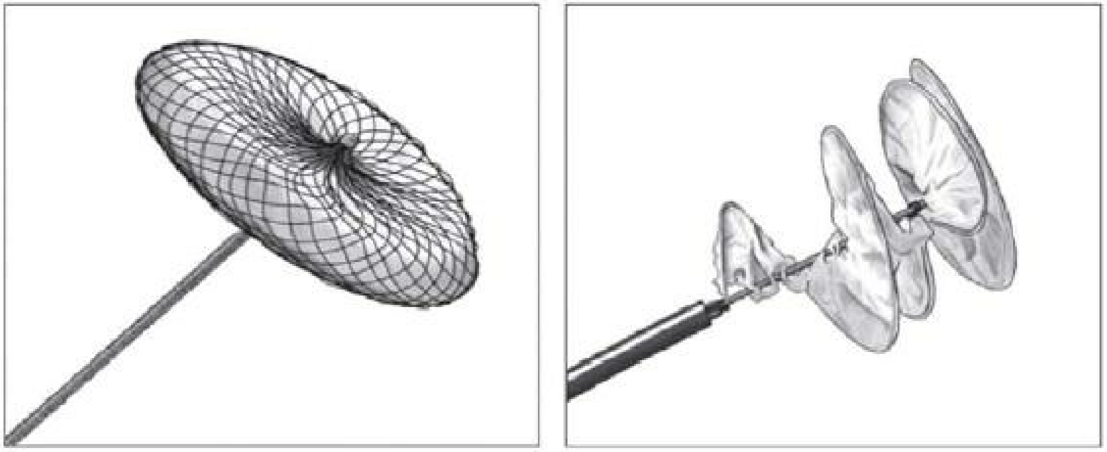

FIGURA 297e.18 **Dispositivos para fechamento percutâneo de comunicação interatrial (CIA).** O oclusor septal Amplatzer® (*à esquerda*) e o oclusor septal HELEX® (*à direita*) estão entre os dispositivos usados para fechamento de CIA por via percutânea. O oclusor septal Amplatzer® é um plugue entre dois discos que ficam posicionados de cada lado da CIA para obstruir o fluxo de sangue. O oclusor septal HELEX® fica posicionado de cada lado da CIA para permitir que anéis circulares

cobertos por um dispositivo de estiramento rápido de politetrafluoretileno limite o fluxo de sangue. Os cateteres de aplicação são removidos e os dispositivos são deixados no lugar. *(Ilustração por Justin E. Tribuna.)*

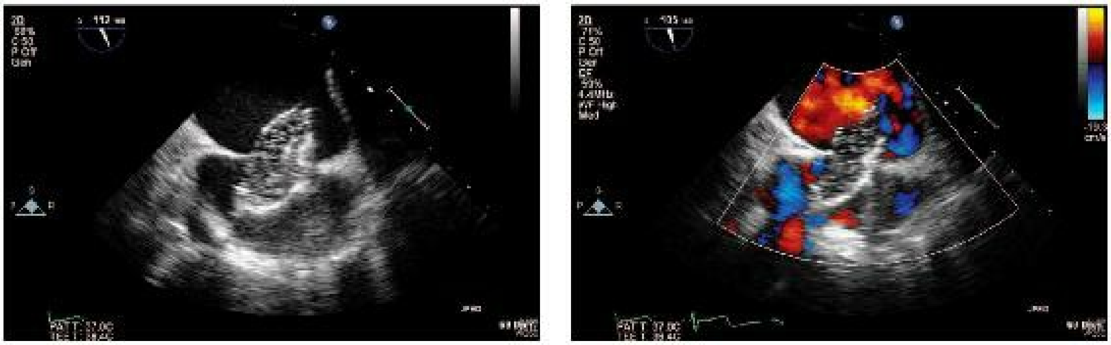

FIGURA 297e.19 **Ecocardiograma transesofágico** mostrando balão medidor (*à esquerda*) e ausência de fluxo (*à direita*) passando pela comunicação interatrial (CIA).

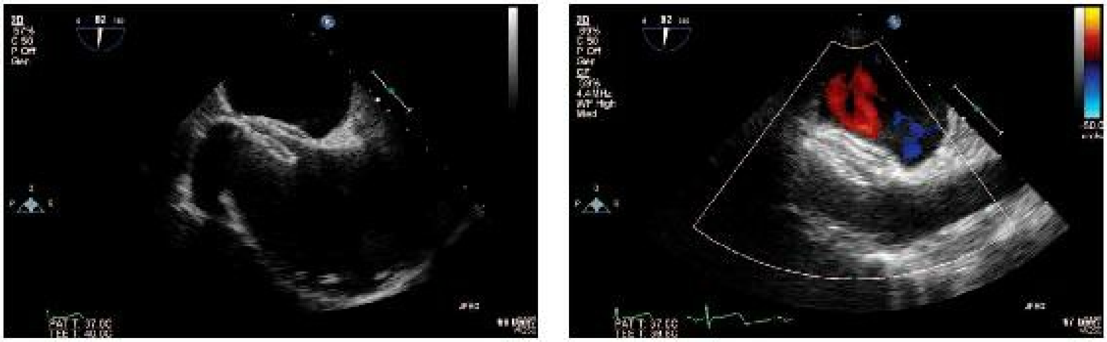

FIGURA 297e.20 **Oclusor septal Amplatzer® instalado no local (*à esquerda*).** Não há fluxo sanguíneo passando pelo dispositivo (*à direita*).

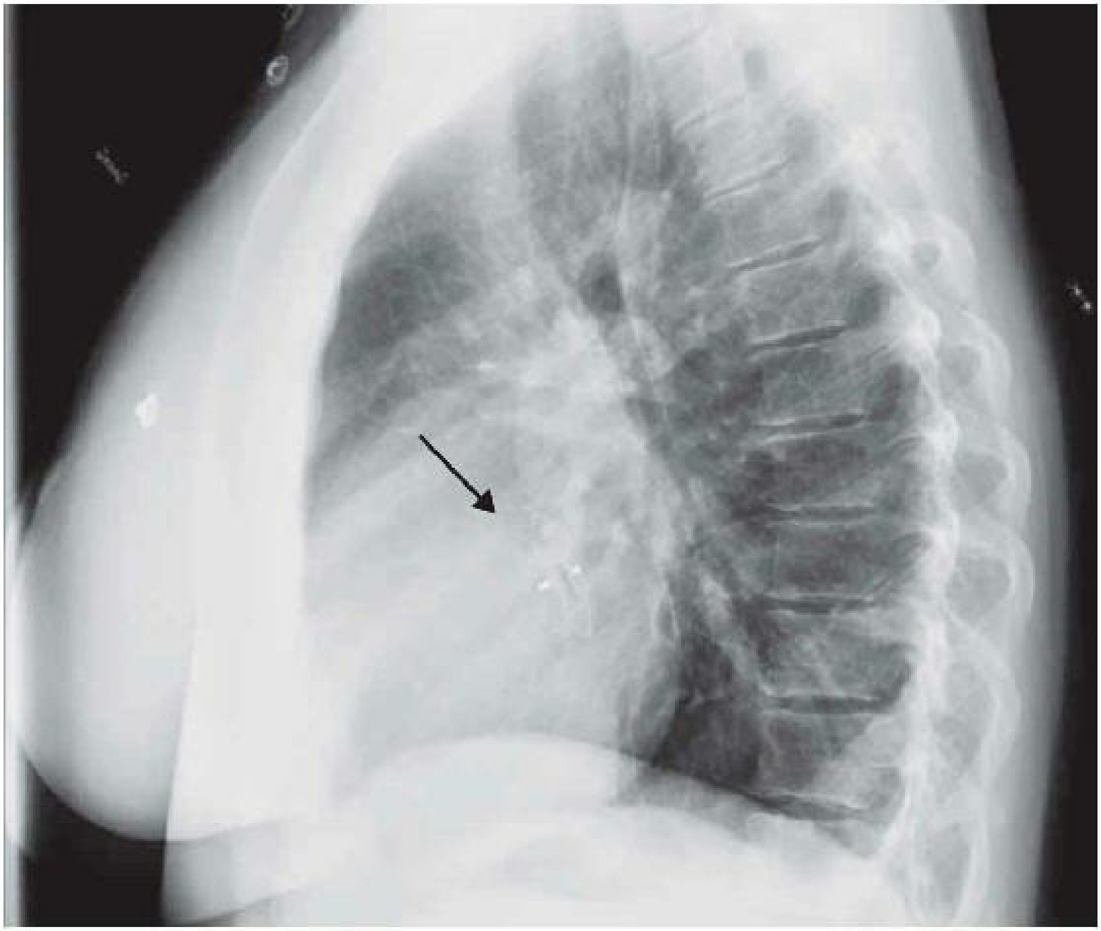

FIGURA 297e.21 Radiografia de tórax em perfil após o procedimento mostrando o oclusor septal Amplatzer® no local.

- Paciente do sexo feminino com 48 anos de idade e dispneia acentuada, intolerância a exercício e CIA tipo *ostium secundum* de 18 mm.
- O ecocardiograma revelou átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD) dilatados, co evidências de sobrecarga do volume ventricular direito.
- No cateterismo cardíaco, definiu-se que a razão de *shunt* (Qp/Qs) era 2,3:1.
- Com base nos seus sintomas, nas evidências de dilatação das câmaras do lado direit e na presença de defeito do septo atrial de tamanho moderado, a paciente foi encaminhada para fechamento percutâneo da CIA.

Vídeo 297e.51 Colocação de balão medidor através da comunicação interatrial (CIA).

Vídeo 297e.52 Posicionamento do oclusor septal Amplatzer® através da comunicação interatrial (CIA).

Vídeo 297e.53 Os dois discos do dispositivo estão no local cruzando a comunicação interatrial (CIA).

RESUMO

- A CIA sem reparo resulta em sinais e sintomas de aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e insuficiência cardíaca direita, dispneia, intolerância ao exercício, fadiga, palpitações, arritmias atriais e infecções pulmonares.
- Recomenda-se fechamento percutâneo de CIA para indivíduos com CIA tipo *ostium secundum* e evidências de aumento de AD e VD, com ou sem sintomas.
- O fechamento percutâneo está contraindicado para pacientes com hipertensão arteria pulmonar irreversível e ausência de *shunt* da esquerda para a direita. Não é recomendado para fechamento de seio venoso, seio coronário ou CIA tipo *ostium primum*.
- Após a colocação do dispositivo oclusor septal atrial, os pacientes são tratados com agentes antiplaquetários e são orientados a usar antibioticoterapia profilática para determinados procedimentos nos seis meses seguintes. Recomendam-se ecocardiografias de acompanhamento para avaliar se há migração ou erosão do dispositivo, *shunt* residual, trombo ou derrame pericárdico com um dia, um mês, seis meses, um ano e, posteriormente, de modo periódico.

(Caso apresentado com autorização do Dr. Andrew C. Eisenhauer.)

298

Doença vascular hipertensiva

Theodore A. Kotchen

A hipertensão é uma das principais causas de doença no mundo. Cerca de 7,6 milhões de mortes (13-15% do total) e 92 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade em todo o mundo foram atribuíveis à pressão arterial alta em 2001. A hipertensão dobra o risco de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e hemorrágico, insuficiência renal e doença arterial periférica. Costuma estar associada a fatores adicionais de risco para doença cardiovascular, e o risco de doença cardiovascular aumenta com a carga total dos fatores de risco. Embora a terapia anti-hipertensiva reduza os riscos de doenças cardiovascular e renal, grandes segmentos da população hipertensa ou não são tratados, ou são tratados de maneira inadequada.

EPIDEMIOLOGIA

Os níveis de pressão arterial, a taxa de aumento da pressão arterial relacionada com a idade e a prevalência da hipertensão variam entre os países e as subpopulações em um país. A hipertensão está presente em todas as populações, exceto para um pequeno número de indivíduos que moram em países em desenvolvimento. Nas sociedades industrializadas, a pressão arterial aumenta de maneira constante durante as primeiras duas décadas de vida. Em crianças e adolescentes, a pressão arterial está associada ao crescimento e à maturidade. A pressão arterial “percorre uma trajetória”, com o tempo, nas crianças, bem como entre a adolescência e o início da idade adulta. Nos Estados Unidos, a pressão arterial sistólica média é mais alta nos homens do que nas mulheres durante o início da vida adulta, embora, entre os indivíduos mais velhos, o índice de aumento relacionado com a idade seja mais pronunciado para as mulheres. Consequentemente, entre os indivíduos com 60 anos e mais velhos, a pressão arterial sistólica das mulheres é mais alta do que a dos homens. Entre os adultos, a pressão arterial diastólica também aumenta progressivamente com a idade até os 55 anos, após a qual tende a diminuir. A consequência é um alargamento da pressão de pulso (a diferença entre a pressão arterial sistólica e a diastólica) após os 60 anos de idade.

Nos EUA, com base nos resultados do National Health and Nutrition Examination

Survey (NHANES), aproximadamente 30% (prevalência ajustada à idade) dos adultos ou pelo menos 65 milhões de indivíduos, apresentam hipertensão (definida como qualquer um dos seguintes: pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg; pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg; sob tratamento com medicamentos anti-hipertensivos). A prevalência da hipertensão é de 33,5% em negros não hispânicos, 28,9% em brancos não hispânicos e 20,7% em americano-mexicanos. A probabilidade de hipertensão aumenta com a idade e, entre os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, a prevalência é de 65,4%. Evidências recentes sugerem que a prevalência da hipertensão nos EUA pode estar aumentando, possivelmente como consequência do aumento da obesidade. A prevalência da hipertensão e as taxas de mortalidade por AVE são maiores no sudeste dos EUA do que em outras regiões. Nos afro-americanos, a hipertensão surge mais cedo, em geral é mais grave e resulta em taxas mais altas de morbidade e mortalidade por AVE, hipertrofia ventricular esquerda (VE), ICC e doença renal em estágio terminal (DRET) do que nos americanos brancos.

Tanto fatores ambientais quanto genéticos podem contribuir para variações regionais e raciais na prevalência da hipertensão. Estudos de sociedades que passam por "aculturação" e de migrantes que vão de um local menos urbanizado para um mais urbanizado indicam uma profunda contribuição ambiental para a pressão arterial. A obesidade e o ganho de peso são fatores de risco fortes e independentes para hipertensão. Estima-se que 60% dos hipertensos apresentam mais de 20% de sobrepeso. Entre as populações, a prevalência da hipertensão está relacionada com a ingestão dietética de cloreto de sódio (NaCl) e a elevação da pressão arterial relacionada com a idade pode ser aumentada por alta ingestão de NaCl. Ingestões dietéticas baixas de cálcio e potássio também podem contribuir para o risco de hipertensão. A razão sódio-potássio na urina (um índice tanto de ingestões de sódio como de potássio) tem correlação mais forte de pressão arterial do que o sódio ou o potássio isoladamente. Consumo de álcool, estresse psicossocial e níveis baixos de atividade física também podem contribuir para a hipertensão.

Estudos de adoção, gêmeos e famílias documentam um componente hereditário significativo para os níveis de pressão arterial e hipertensão. O controle dos estudos das famílias para um ambiente comum indica que os fatores hereditários da pressão arterial situam-se na faixa de 15 a 35%. Nos estudos com gêmeos, as estimativas de hereditariedade da pressão arterial são de aproximadamente 60% para os homens e 30 a 40% para as mulheres. A pressão arterial alta antes dos 55 anos ocorre 3,8 vezes mais frequentemente entre as pessoas com história familiar positiva de hipertensão. No entanto, até o momento, apenas uma fração de estimativas de alta transmissibilidade é explicada pelos determinantes genéticos específicos.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Embora as variantes genéticas específicas tenham sido identificadas nas formas mendelianas raras de hipertensão **(Quadro 298.5)**, essas variantes não são aplicáveis à maioria (mais de 98%) dos pacientes com hipertensão. Para a maioria dos indivíduos, é provável que a hipertensão represente um distúrbio poligênico no qual uma combinação de genes atue em consonância com exposições ambientais para dar uma contribuição apenas modesta à pressão arterial. Além disso, diferentes subgrupos de genes podem levar a diferentes fenótipos associados à hipertensão, como obesidade, dislipidemia e resistência à insulina.

Várias estratégias estão sendo utilizadas na busca por genes específicos relacionados com a hipertensão. Os modelos animais (incluindo ratos seletivamente procriados e linhagens de ratos congênicos) fornecem poderosa abordagem para a avaliação dos *loci* genéticos e genes associados à hipertensão. Estratégias comparativas de mapeamento possibilitam a identificação de regiões genômicas sintênicas entre genomas do rato e do ser humano que podem estar envolvidas na regulação da pressão arterial. Em estudos de associação, alelos diferentes (ou combinações de alelos em *loci* diferentes) de genes candidatos específicos ou regiões cromossômicas são comparados em pacientes hipertensos e indivíduos-controle normotensos. Evidências atuais sugerem que os genes que codificam componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, juntamente com polimorfismos da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem estar relacionados com a hipertensão e sensibilidade da pressão arterial ao NaCl dietético. Considera-se que o gene alfa-aducina esteja associado a um aumento da absorção tubular renal de sódio, e variantes desse gene podem estar associadas à hipertensão e sensibilidade ao sal da pressão arterial. Outros genes possivelmente relacionados com a hipertensão consistem nos genes que codificam o receptor do AT$_1$, aldosterona sintase, peptídeo natriurético atrial e adrenorreceptor β_2. Estudos de associação de todos os genomas envolvem marcadores de varredura rápida em todo o genoma para identificar *loci* (genes não específicos) associados a um traço observável (p. ex., pressão arterial) ou uma determinada doença. Essa estratégia foi facilitada pela disponibilidade de *chips* densos de genotipagem e o International HapMap. Os resultados de estudos de genes candidatos com frequência não foram replicados e, ao contrário de vários outros distúrbios poligênicos, os estudos de associação de todo o genoma tiveram sucesso limitado na identificação de determinantes genéticos da hipertensão.

Evidências preliminares sugerem que pode haver também determinantes genéticos de lesão do órgão-alvo atribuída à hipertensão. Estudos de famílias indicam herança significativa da massa ventricular esquerda e há considerável variação individual nas respostas do coração à hipertensão. Estudos de famílias e variações em genes-candidatos associados à lesão renal sugerem que fatores genéticos também podem contribuir para a nefropatia hipertensiva. Variantes genéticas significativas foram ligadas à ICC e AVE.

No futuro, é possível que a análise do DNA prediga o risco individual para hipertensão e lesão a órgão-alvo, bem como identifique respondedores para classes de agentes hipertensivos. Entretanto, com exceção das doenças hipertensivas monogênicas raras, as variantes genéticas associadas à hipertensão continuam devendo ser confirmadas, e as etapas intermediárias pelas quais essas variantes afetam a pressão arterial ainda precisam ser determinadas.

MECANISMOS DE HIPERTENSÃO

Para fornecer uma estrutura à compreensão da patogênese e opções de tratamento dos distúrbios hipertensivos, é útil compreender os fatores envolvidos na regulação da pressão arterial normal e da elevada. O débito cardíaco e a resistência periférica são dois dos vários determinantes da pressão arterial **(Fig. 298.1)**. O débito cardíaco é determinado pelo volume sistólico e a frequência cardíaca; o volume sistólico está relacionado com a contratilidade miocárdica e tamanho do compartimento vascular. A resistência periférica é determinada pelas alterações funcionais e anatômicas nas pequenas artérias (diâmetro do lúmen de 100 a 400 μm) e arteríolas.

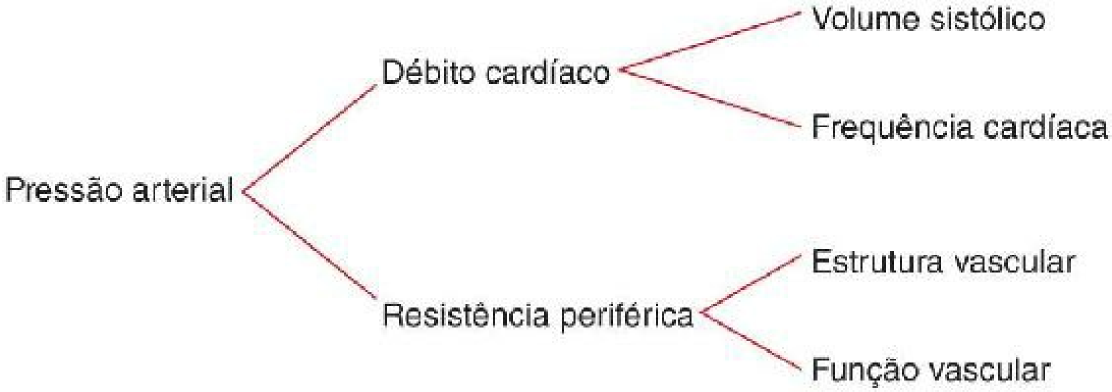

FIGURA 298.1 Determinantes da pressão arterial.

VOLUME INTRAVASCULAR

O sódio é predominantemente um íon extracelular, sendo um determinante primário do volume de líquido extracelular. Quando a ingestão de NaCl excede a capacidade do rim de excretar sódio, o volume vascular pode inicialmente expandir-se e o débito cardíaco pode aumentar. Entretanto, muitos leitos vasculares têm a capacidade de autorregular o fluxo sanguíneo e, se o fluxo sanguíneo constante for mantido em face de aumento da pressão arterial, a resistência naquele leito irá aumentar, pois:

$$\text{Fluxo sanguíneo} = \frac{\text{pressão através do leito vascular}}{\text{resistência vascular}}$$

A elevação inicial da pressão arterial em resposta à expansão do volume vascular pode estar relacionada com um aumento do débito cardíaco; entretanto, com o tempo a resistência periférica aumenta e o débito cardíaco reverte para o normal. Não está claro se esta sequência hipotética de eventos ocorre na patogênese da hipertensão. O que está esclarecido é que o sal pode ativar alguns mecanismos neurais, endócrinos/parácrinos e vasculares, sendo que todos eles têm o potencial de aumentar a pressão arterial. O efeito do sódio na pressão arterial está relacionado com o fornecimento de sódio com cloreto; os sais sem cloreto de sódio apresentam pouco ou nenhum efeito na pressão arterial. À medida que a pressão arterial aumenta em resposta a uma alta ingestão de NaCl, a excreção urinária de sódio aumenta e o equilíbrio de sódio é mantido à custa de um aumento da pressão arterial. O mecanismo para este fenômeno “pressão-natriurese” pode envolver um aumento sutil da taxa de filtração glomerular, redução da capacidade de absorção dos túbulos renais e, possivelmente, fatores hormonais, como o fator natriurético atrial. Em indivíduos com deficiência da capacidade de excretar sódio, aumentos maiores da pressão arterial são necessários para atingir a natriurese e o equilíbrio de sódio.

A hipertensão dependente de NaCl pode ser uma consequência de redução da capacidade do rim de excretar sódio devido a doença renal intrínseca ou o aumento da produção de hormônio que retém sal (mineralocorticoide) que resulta no aumento da reabsorção tubular renal de sódio. A reabsorção tubular renal de sódio também pode ser aumentada pelo aumento da atividade neural do rim. Em cada uma dessas situações, maior pressão arterial pode ser necessária para atingir o equilíbrio de sódio. Em contrapartida, os distúrbios com a perda de sal estão associados a níveis baixos de pressão arterial. A DRET é um exemplo extremo de hipertensão dependente de volume. Em cerca de 80% desses pacientes o volume vascular e a hipertensão podem ser controlados com diálise adequada; nos outros 20%, o mecanismo de hipertensão está relacionado com o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, sendo provável que seja responsivo a bloqueio farmacológico da renina-angiotensina.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Os reflexos adrenérgicos modulam a pressão arterial durante curto prazo, e a função adrenérgica, em harmonia com os fatores hormonais e fatores relacionados com volume, contribuem para a regulação de longo prazo da pressão arterial. A norepinefrina, epinefrina e dopamina desempenham papéis importantes na regulação cardiovascular tônica e fásica.

As atividades dos receptores adrenérgicos são mediadas por proteínas reguladoras de ligação ao nucleotídeo guanosina (proteínas G) e por concentrações intracelulares de segundos mensageiros a jusante. Além da afinidade e densidade do receptor, a responsividade fisiológica às catecolaminas também pode ser alterada pela eficiência do acoplamento receptor-efetor no local “distal” à ligação do receptor. Os locais do receptor são relativamente específicos tanto para a substância do transmissor quanto para a resposta que a ocupação do local do receptor produz. Com base em sua fisiologia e farmacologia, os receptores adrenérgicos foram divididos em dois tipos principais: α e β. Esses tipos foram diferenciados ainda mais em receptores α_1, α_2, β_1, e β_2. Estudos de clonagem molecular recentes identificaram vários subtipos adicionais. Os receptores α são mais avidamente ocupados e ativados pela norepinefrina do que pela epinefrina, e o contrário é verdadeiro para os receptores β. Os receptores α_1 estão localizados nas células pós-sinápticas no músculo liso e produzem vasoconstrição. Os receptores α_2 localizam-se nas membranas pré-sinápticas dos terminais nervosos pós-ganglionares que sintetizam a norepinefrina. Quando ativados pelas catecolaminas, os receptores α_2 agem como controladores de *feedback* negativo, inibindo ainda mais a liberação de norepinefrina. Nos rins, a ativação de receptores α_1-adrenérgicos aumenta a reabsorção tubular renal de sódio. As classes diferentes de agentes anti-hipertensivos inibem os receptores α_1 ou agem como agonistas dos receptores α_2 e reduzem o fluxo simpático sistêmico. A ativação dos receptores β_1 miocárdicos estimula a taxa e força da contração cardíaca e, consequentemente, aumenta o débito cardíaco. A ativação do receptor β_1 também estimula a liberação de renina a partir do rim. Outra classe de agentes anti-hipertensivos age inibindo os receptores β_1. A ativação dos receptores β_2 pela epinefrina relaxa o músculo liso vascular e resulta em vasodilatação.

As concentrações das catecolaminas circulantes podem afetar o número de adrenorreceptores nos vários tecidos. A regulação ineficaz dos receptores pode ser uma consequência dos altos níveis constantes de catecolaminas e fornece uma explicação para a redução da responsividade, ou taquifilaxia, às catecolaminas. Por exemplo, a hipotensão ortostática costuma ser observada em pacientes com feocromocitoma, possivelmente devido à ausência de vasoconstrição induzida pela norepinefrina com a adoção da postura ereta. Em contrapartida, com a redução crônica das substâncias neurotransmissoras, os adrenorreceptores podem aumentar de número de modo mais eficaz, resultando em aumento da responsividade ao neurotransmissor. A administração crônica de agentes que bloqueiam os receptores adrenérgicos pode ser mais eficiente, podendo a suspensão abrupta desses agentes produzir um distúrbio temporário de hipersensibilidade aos estímulos simpáticos. Por exemplo, a clonidina é um agente hipertensivo que consiste em um agonista α_2 de ação central, o qual inibe o fluxo simpático. A hipertensão de rebote pode ocorrer com a abrupta cessação da terapia com clonidina, provavelmente como consequência da eficiência dos receptores

α_1.

Vários reflexos modulam a pressão arterial em uma base minuto a minuto. Um barorreflexo arterial é mediado por terminações nervosas sensoriais sensíveis ao estiramento nos seios caróticos e arco aórtico. A taxa de gatilho desses barorreceptores aumenta com a pressão arterial, e o efeito geral é uma redução do fluxo simpático, resultando em reduções da pressão arterial e frequência cardíaca. Esse é um mecanismo primário para o tamponamento rápido das oscilações agudas da pressão arterial que podem ocorrer durante mudanças posturais, estresses comportamental ou fisiológico e alterações no volume sanguíneo. Entretanto, a atividade do barorreflexo cai ou adapta-se aos aumentos contínuos da pressão arterial de modo que os barorreceptores sejam reprogramados para pressões mais altas. Os pacientes com neuropatia autonômica e deficiência da função barorreflexa podem apresentar pressões arteriais extremamente lábeis, com picos episódicos de pressão arterial difíceis de controlar associados à taquicardia.

Tanto em indivíduos de peso normal como nos obesos, a hipertensão frequentemente está associada a um aumento do fluxo simpático. Com base em registros da atividade nervosa pós-ganglionar do músculo (detectada por um microelétrodo inserido em um nervo peroneal na perna), o fluxo simpático tende a ser maior nos indivíduos hipertensos que nos normotensos. O fluxo simpático é aumentado na hipertensão relacionada com a obesidade e na hipertensão associada à apneia do sono obstrutiva. A ativação do barorreceptor por meio de estimulação elétrica dos nervos aferentes reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão “resistente”. Os fármacos que bloqueiam o sistema nervoso simpático são agentes anti-hipertensivos potentes, indicando que o sistema nervoso simpático desempenha um papel permissivo, embora não necessariamente causador, na manutenção da pressão arterial aumentada.

O feocromocitoma é o exemplo mais evidente de hipertensão relacionada com o aumento da produção das catecolaminas, nesse caso por um tumor. A pressão arterial pode ser reduzida por meio de excisão cirúrgica do tumor ou por tratamento farmacológico com um antagonista do receptor α_1 ou com um inibidor da tirosina hidroxilase, a etapa limitante da velocidade na biossíntese das catecolaminas.

RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona contribui para a regulação da pressão arterial primariamente por meio das propriedades vasoconstritoras da angiotensina II e propriedades de retenção de sódio da aldosterona. A renina é uma aspartil protease sintetizada como um precursor enzimaticamente inativo, a pró-renina. A maior parte da renina na circulação é sintetizada na arteríola renal do aferente renal. A pró-renina pode ser secretada diretamente na circulação ou ser ativada no interior das células secretoras e liberadas como renina ativa. Embora o plasma humano contenha 2 a 5 vezes mais pró-renina do que renina, não há evidências de que a pró-renina contribua para a atividade fisiológica desse sistema. Há três estímulos primários à secreção de renina: (1) transporte reduzido de NaCl na porção distal do ramo ascendente da alça de Henle que limita com a arteríola aferente correspondente (mácula densa), (2) redução da pressão ou estiramento na arteríola aferente renal (mecanismo barorreceptor) e (3) secreção de resina por estímulo do sistema nervoso simpático via adrenorreceptores β_1. Em contrapartida, a secreção de renina é inibida pelo aumento do transporte de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle, aumento do estiramento na arteríola aferente renal e bloqueio do receptor β_1. Além disso, a angiotensina II inibe diretamente a secreção de renina devido aos receptores tipo 1 da angiotensina II nas células justaglomerulares e a secreção de renina aumenta em resposta ao bloqueio farmacológico da ECA ou dos receptores da angiotensina II.

Uma vez liberada na circulação, a renina ativa cliva um substrato, o angiotensinogênio, para formar um decapeptídeo inativo, a angiotensina I **(Fig. 298.2)**. Uma enzima de conversão, localizada primariamente, mas não exclusivamente, na circulação pulmonar, converte a angiotensina I no octapeptídeo ativo angiotensina II, liberando o dipeptídeo histidil-leucina do C terminal. A mesma enzima de conversão cliva muitos outros peptídeos, incluindo e, portanto, inativando o vasodilatador bradicinina. Agindo primariamente por meio dos receptores tipo 1 da angiotensina II (AT_1) nas membranas celulares, a angiotensina II é uma substância pressora potente, o fator primário para a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa suprarrenal e um potente mitógeno que estimula o crescimento do músculo liso vascular e do miócito. Independente de seus efeitos hemodinâmicos, a angiotensina II pode desempenhar um papel na patogênese da aterosclerose por meio de uma ação celular direta na parede do vaso. O receptor da angiotensina II tipo 2 (AT_2) tem os efeitos funcionais opostos do receptor AT_1. O receptor AT_2 induz à vasodilatação, excreção de sódio, bem como inibição do crescimento celular e formação da matriz. Evidências experimentais sugerem que o receptor da AT_2 melhora o remodelamento vascular, estimulando a apoptose da célula do músculo liso, e contribui para a regulação da taxa de filtração glomerular. O bloqueio do receptor AT_1 induz a um aumento da atividade do receptor AT_2.

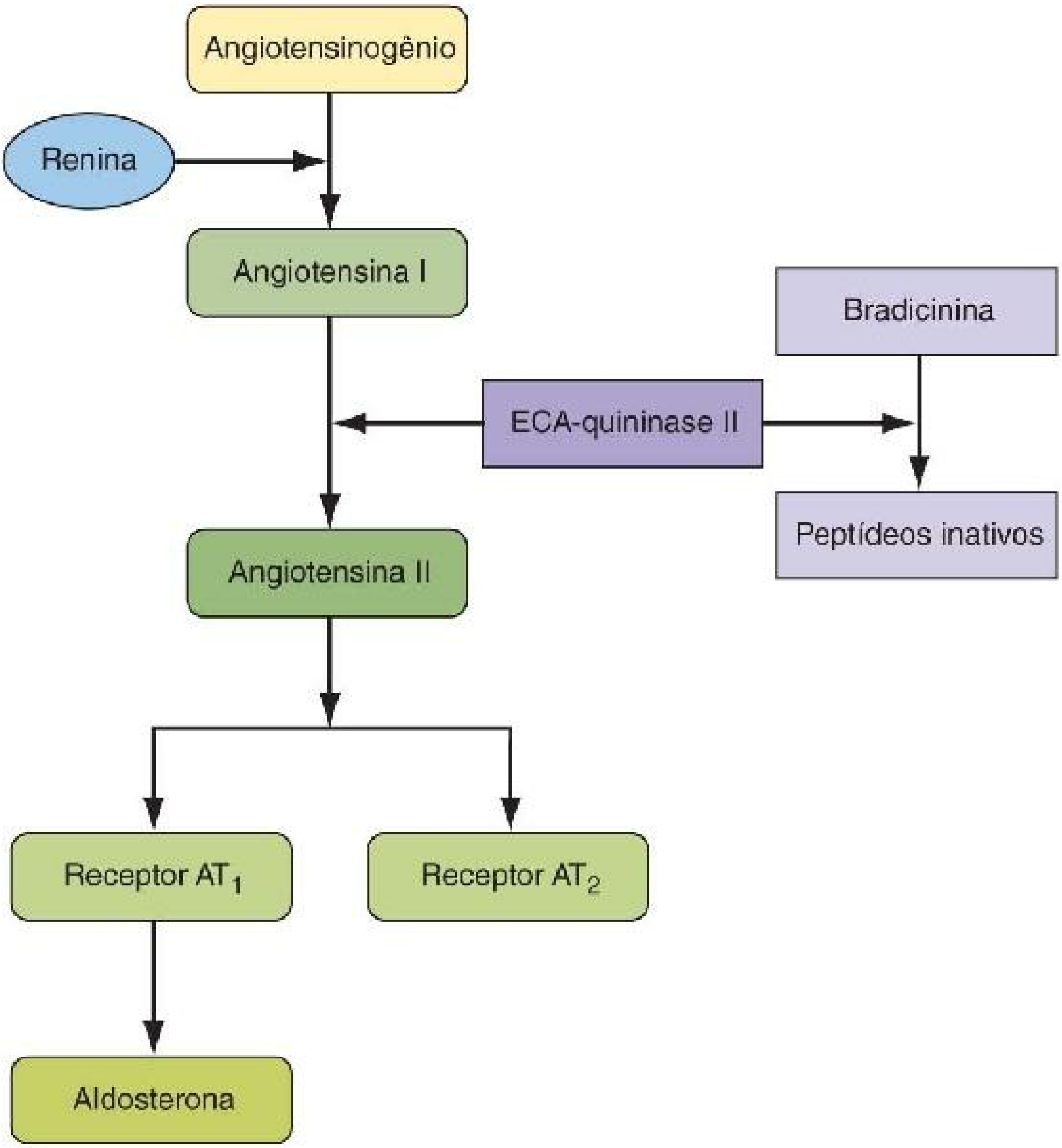
Angiotensinogênio
Renina
Angiotensina I
Bradicinina
ECA-quininase II
Peptídeos inativos
Angiotensina II
Receptor AT1
Receptor AT2
Aldosterona

FIGURA 298.2 Eixo renina-angiotensina-aldosterona. ECA, enzima conversora de angiotensina.

Os tumores secretores de renina são exemplos claros da hipertensão dependente da renina. No rim, tais tumores consistem nos hemangiopericitomas benignos do aparelho justaglomerular e, menos frequentemente, carcinomas renais, como os tumores de Wilms. Os carcinomas produtores de renina também foram descritos no pulmão, fígado, pâncreas, cólon e suprarrenais. Nesses casos, além da excisão e/ou ablação do tumor, o tratamento da hipertensão inclui terapias medicamentosas que têm o objetivo de inibir a produção ou ação da angiotensina II. A hipertensão renovascular é outra forma de hipertensão mediada pela renina. A obstrução da artéria renal leva a uma redução da pressão de perfusão, estimulando, assim, a secreção de renina. Com o tempo, possivelmente em consequência de lesão renal secundária, essa forma de hipertensão pode tornar-se dependente da renina.

O angiotensinogênio, a renina e a angiotensina II também são sintetizados localmente em muitos tecidos, como o cérebro, hipófise, aorta, artérias, coração, glândulas suprarrenais, rins, adipócitos, leucócitos, ovários, testículos, útero, baço e pele. A angiotensina II nos tecidos pode ser formada pela atividade enzimática da renina ou por outras proteases, como tonina, quimase e catepsinas. Além de regular o fluxo sanguíneo local, a angiotensina II tecidual é um mitógeno que estimula o crescimento e contribui para a modelagem e reparo. O excesso de angiotensina II no tecido pode contribuir para aterosclerose, hipertrofia cardíaca e insuficiência renal e, consequentemente, pode ser um alvo da terapia medicamentosa para evitar lesão a órgão-alvo.

A angiotensina II é o fator primário que regula a síntese e secreção de aldosterona pela zona glomerular do córtex suprarrenal. A síntese da aldosterona também é dependente do potássio, podendo a secreção de aldosterona ser reduzida em indivíduos com depleção de potássio. Embora as elevações agudas dos níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também aumentem a secreção de aldosterona, o ACTH não é um fator importante para a regulação crônica de aldosterona.

A aldosterona é um mineralocorticoide potente que aumenta a reabsorção de sódio pelos canais epiteliais de sódio (CENa) sensíveis à amilorida na superfície apical das células principais do ducto coletor cortical renal **(Cap. 332e)**. A neutralidade elétrica é mantida pela troca de sódio por potássio e íons hidrogênio. Consequentemente, o aumento da secreção de aldosterona pode resultar em hipopotassemia e alcalose.

O cortisol também se liga ao receptor de mineralocorticoide, mas em geral funciona como um mineralocorticoide menos potente do que a aldosterona porque o cortisol é convertido em cortisona pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2. A cortisona não tem afinidade pelo receptor do mineralocorticoide. O aldosteronismo primário é um exemplo convincente de hipertensão mediada pelo mineralocorticoide. Nesse distúrbio, a síntese e liberação da aldosterona suprarrenal são independentes da renina-angiotensina, e a liberação da renina é suprimida pela expansão de volume resultante.

Os receptores de mineralocorticoides são expressos em inúmeros tecidos além do rim e a ativação do receptor de mineralocorticoide induz alterações estruturais e funcionais no coração, rim e vasos sanguíneos, levando a fibrose miocárdica, nefrosclerose e inflamação vascular e remodelamento, talvez como consequência de estresse oxidativo. Esses efeitos são ampliados pela ingestão de alto teor de sal. Nos modelos animais, altos níveis de aldosterona circulante estimulam a fibrose cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda, e a espironolactona (um antagonista da aldosterona) evita a fibrose miocárdica induzida pela aldosterona. Padrões patológicos de geometria ventricular esquerda também foram associados a elevações da concentração de aldosterona plasmática em pacientes hipertensos. Em pacientes com ICC, uma baixa dose de espironolactona reduz o risco de insuficiência cardíaca progressiva e morte súbita devido a causas cardíacas em 30%. Por um efeito hemodinâmico renal, em pacientes com aldosteronismo primário, os níveis circulantes altos de aldosterona também podem causar hiperfiltração glomerular e albuminúria. Esses efeitos renais são reversíveis após a remoção dos efeitos decorrentes do excesso de aldosterona por suprarrenalectomia ou espironolactona.

O aumento da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona não está invariavelmente associado à hipertensão. Em resposta a uma dieta com baixo teor de NaCl ou a uma contração do volume, a pressão arterial e homeostase do volume podem ser mantidas por meio do aumento da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona. O aldosteronismo secundário (i.e., aumento da aldosterona secundário a aumento da renina-angiotensina), mas não a hipertensão, também é observado nos estados edematosos, como ICC e doença hepática.

MECANISMOS VASCULARES

O raio do vaso sanguíneo e a complacência das artérias de resistência também são importantes determinantes da pressão arterial. A resistência ao fluxo varia inversamente de acordo com a quarta potência do raio e, consequentemente, pequenas reduções no tamanho da luz aumentam a resistência de maneira significativa. Nos pacientes hipertensos, alterações estruturais, mecânicas ou funcionais podem reduzir o diâmetro da luz das pequenas artérias e arteríolas. O remodelamento refere-se a alterações geométricas na parede do vaso sem mudança do volume do vaso. O remodelamento vascular hipertrófico (aumento do tamanho da célula e do depósito de matriz intercelular) ou eutrófico resulta em redução do tamanho da luz e, portanto, aumento da resistência periférica. Apoptose, inflamação de baixo grau e fibrose vascular também contribuem para o remodelamento. O diâmetro da luz também está relacionado com a elasticidade do vaso. Os vasos com alto grau de elasticidade podem acomodar um aumento de volume com relativamente pouca alteração da pressão, enquanto, em um sistema vascular semirrígido, um pequeno aumento do volume induz um aumento relativamente grande de pressão.

Os pacientes hipertensos podem ter artérias mais rígidas devido à arteriosclerose, e pressões arteriais sistólicas altas e pressões de pulso amplas são consequência de uma redução da complacência vascular. Devido à rigidez arterial, as pressões arteriais centrais (aórtica, carotídea) podem não corresponder a pressões da artéria braquial. A ejeção do sangue na aorta desencadeia uma onda de pressão que é propagada a uma determinada velocidade. A onda de trajetória para frente gera uma onda refletida que trafega para trás em direção à aorta ascendente. Embora a pressão arterial média seja determinada pelo débito cardíaco e resistência periférica, a pressão de pulso está relacionada com as propriedades funcionais de grandes artérias e amplitude e momento de ocorrência do incidente e as ondas refletidas. O aumento da rigidez arterial resulta em aumento da velocidade da onda de pulso de ambos, o incidente e as ondas refletidas. Devido ao momento de ocorrência dessas ondas, a consequência é o aumento da pressão sistólica aórtica e uma redução da pressão diastólica aórtica, ou seja, um aumento da pressão de pulso. O índice de aumento aórtico, um índice de rigidez arterial, é calculado como a razão entre pressão arterial central e pressão de pulso. A pressão arterial central pode ser medida diretamente colocando-se um sensor na aorta ou de maneira não invasiva, por tonometria radial, usando dispositivos comercialmente disponíveis. A pressão arterial central e o índice de aumento aórtico são preditores independentes fortes de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

O transporte iônico pelas células do músculo liso vascular pode contribuir para anormalidades associadas à hipertensão do tônus vascular e crescimento vascular, ambos modulados por pH intracelular (pH_i). Três mecanismos de transporte iônico participam na regulação do pH_i: (1) troca Na^+-H^+, (2) troca de HCO_3^--Cl^- dependente de Na^+ e (3) troca HCO_3^--Cl^- independente de cátion. Com base em mensurações nos tipos celulares mais acessíveis do que o músculo liso vascular (p. ex., leucócitos, eritrócitos, plaquetas, músculo esquelético), a atividade do trocador Na^+-H^+ é aumentada na hipertensão, o que pode resultar em aumento do tônus vascular por meio de dois mecanismos. Primeiro, o aumento da entrada de sódio pode levar ao aumento do tônus vascular pela ativação da troca Na^+-Ca^+ e, portanto, ao aumento do cálcio intracelular. Segundo, a elevação do pH_i aumenta a sensibilidade ao cálcio do aparelho contrátil, levando a um aumento da contratilidade para determinada concentração de cálcio intracelular. Ademais, o aumento da troca Na^+-H^+ pode estimular o crescimento de células do músculo liso vascular, tornando maior a sensibilidade aos mitógenos.

A função endotelial vascular também modula o tônus vascular. O endotélio vascular sintetiza e libera várias substâncias vasoativas, como óxido nítrico, um vasodilatador potente. A vasodilatação dependente do endotélio é comprometida nos pacientes hipertensos. Essa deficiência com frequência é avaliada com ultrassonografia de alta resolução antes e após a fase hiperêmica de reperfusão que acompanha 5 minutos de isquemia do antebraço. Alternativamente, a vasodilatação dependente do endotélio pode ser avaliada em resposta a um vasodilatador dependente do endotélio infundido intra-arterialmente, como a acetilcolina. A endotelina é um peptídeo vasoconstritor produzido pelo endotélio e que os antagonistas da endotelina oralmente ativos podem baixar a pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente.

Atualmente, não se sabe se essas anormalidades vasculares relacionadas com a hipertensão do transporte iônico e a função endotelial são alterações primárias ou consequências secundárias de pressão arterial elevada. Evidências limitadas sugerem que a complacência vascular e vasodilatação dependente do endotélio podem ser melhoradas por exercícios aeróbios, perda de peso e agentes anti-hipertensivos. Mas ainda não se sabe se essas intervenções afetam a estrutura arterial e a rigidez por meio de um mecanismo independente da pressão arterial e se classes diferentes de agentes anti-hipertensivos afetam preferencialmente a estrutura e função vasculares.

CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS DA HIPERTENSÃO

A hipertensão é um fator predisponente independente para insuficiência cardíaca, DAC, AVE, doença renal e doença arterial periférica (DAP).

CORAÇÃO

A doença cardíaca é a causa mais comum de morte nos pacientes hipertensos. A cardiopatia hipertensiva é o resultado de adaptações estruturais e funcionais que levam à hipertrofia ventricular esquerda, ICC, anormalidades do fluxo causadas por DAC aterosclerótica, bem como doença microvascular e arritmias cardíacas.

Indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda apresentam maior risco para DAC, AVE, ICC e morte súbita. O controle agressivo da hipertensão pode regredir ou reverter a hipertrofia ventricular esquerda e reduzir o risco de cardiopatia. Não está claro se classes diferentes de agentes anti-hipertensivos apresentam um impacto adicional na redução da massa ventricular esquerda, independente de seu efeito para abaixar a pressão arterial.

A ICC pode estar relacionada com disfunção sistólica, disfunção diastólica ou uma combinação das duas. Anormalidades da função diastólica, as quais variam da cardiopatia assintomática até a insuficiência cardíaca evidente, são comuns nos pacientes hipertensos. Aproximadamente 33% dos pacientes com ICC apresentam função sistólica normal, mas função diastólica anormal. A disfunção diastólica é uma consequência inicial da cardiopatia relacionada com a hipertensão, sendo exacerbada pela hipertrofia ventricular esquerda e isquemia. A cateterização cardíaca fornece a avaliação mais apropriada da função diastólica. Como alternativa, a função diastólica pode ser avaliada por vários métodos não invasivos, como ecocardiografia e angiografia com radionuclídeos.

CÉREBRO

AVE é a segunda causa mais frequente de morte no mundo; é responsável por 5 milhões de mortes a cada ano, com mais 15 milhões de pessoas tendo AVE não fatal. A pressão arterial elevada é o fator de risco mais forte para AVE. Cerca de 85% dos AVEs são por infarto, e os restantes, por hemorragia intracerebral ou subaracnoide. A incidência de AVE aumenta progressivamente com o aumento dos níveis de pressão arterial, em particular pressão arterial sistólica em indivíduos com mais de 65 anos. O tratamento da hipertensão reduz a incidência tanto de AVE isquêmico como hemorrágico.

A hipertensão também está associada à deficiência cognitiva na população que está envelhecendo e estudos longitudinais sustentam uma associação entre hipertensão na meia-idade e declínio cognitivo de início tardio. A deficiência cognitiva, relacionada com a hipertensão, e a demência podem ser consequência de um único infarto causado pela oclusão de um vaso maior "estratégico" ou infartos lacunares múltiplos causados por doença oclusiva de pequenos vasos, os quais resultam em isquemia subcortical da substância branca. Vários experimentos clínicos sugerem que a terapia anti-hipertensiva tem um efeito benéfico na função cognitiva, embora isso continue sendo uma área ativa de investigação.

O fluxo sanguíneo cerebral permanece sem alterações durante ampla variação de pressões arteriais (pressão arterial média de 50 a 150 mmHg) por meio de um processo chamado de *autorregulação* do fluxo sanguíneo. Nos pacientes com a síndrome clínica de hipertensão maligna, a encefalopatia está relacionada com falha de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral no limite de pressão mais alto, resultando em vasodilatação e hiperperfusão. Os sinais e sintomas de encefalopatia hipertensiva podem consistir em cefaleia grave, náuseas e vômitos (frequentemente de natureza em jato), sinais neurológicos focais e alterações no estado mental. Se não tratada, a encefalopatia hipertensiva pode progredir para estupor, coma, convulsões e morte em um período de horas. É importante distinguir a encefalopatia hipertensiva das outras síndromes neurológicas que podem estar associadas à hipertensão, como isquemia cerebral, AVE hemorrágico ou trombótico, distúrbios convulsivos, lesões de massas, pseudotumor cerebral, *delirium tremens*, meningite, porfiria intermitente aguda, lesões cerebrais traumática ou química e encefalopatia urêmica.

RIM

O rim é tanto um alvo como uma causa de hipertensão. A doença renal primária é a etiologia mais comum da hipertensão secundária. Os mecanismos de hipertensão relacionados com o rim incluem redução da capacidade de excretar sódio, excesso de secreção de renina em relação ao estado de volume e excesso de atividade do sistema nervoso simpático. Em contrapartida, a hipertensão é um fator de risco para lesão renal e DRET. O maior risco associado à pressão arterial alta é graduado, contínuo e está presente na distribuição da pressão arterial acima do ideal. O risco renal parece estar mais estreitamente relacionado com a pressão sistólica do que com a diastólica, e os homens negros apresentam maior risco do que os brancos para o desenvolvimento de

DRET em qualquer nível de pressão arterial.

As lesões vasculares ateroscleróticas relacionadas com a hipertensão no rim afetam primariamente as arteríolas pré-glomerulares, resultando em alterações isquêmicas nos glomérulos e estruturas pós-glomerulares. A lesão glomerular também pode ser uma consequência de lesão direta aos capilares glomerulares devido à hiperperfusão glomerular. Estudos de lesões renais relacionadas com a hipertensão, principalmente em animais experimentais, sugerem que a perda de autorregulação do fluxo sanguíneo renal na arteríola aferente resulta em transmissão de pressões elevadas para um glomérulo não protegido com subsequente hiperfiltração, hipertrofia e esclerose glomerular segmentar focal. Com lesão renal progressiva há perda da autorregulação do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular, a qual resulta em um limiar de pressão arterial mais baixo para lesão renal e uma curva mais exagerada entre a pressão sanguínea e a lesão renal. O resultado pode ser um ciclo vicioso de lesão renal e perda de néfron que causa hipertensão mais grave, hiperfiltração glomerular e ainda mais lesão renal. A patologia glomerular progride para glomerulosclerose e, subsequentemente, os túbulos renais também podem tornar-se isquêmicos e gradualmente atróficos. A lesão renal associada à hipertensão maligna consiste em necrose fibrinoide das arteríolas aferentes, algumas vezes estendendo para o glomérulo, e pode resultar em necrose focal do tufo glomerular.

Clinicamente, a macroalbuminúria (razão aleatória albumina/creatinina urinária > 300 mg/g) ou microalbuminúria (razão aleatória albumina/creatinina urinária de 30 a 300 mg/g) são marcadores precoces de lesão renal. Elas também são fatores de risco para a progressão das doenças renal e cardiovascular.

ARTÉRIAS PERIFÉRICAS

Além de contribuir para a patogênese da hipertensão, os vasos sanguíneos podem ser um órgão-alvo para a doença aterosclerótica secundária à pressão arterial elevada de longa duração. Nos pacientes hipertensos, a doença vascular é uma contribuinte importante para AVE, doença cardíaca e insuficiência renal. Os pacientes hipertensos com doença arterial das extremidades inferiores apresentam maior risco de futura doença cardiovascular. Embora os pacientes com lesões estenóticas as extremidades inferiores possam ser assintomáticas, claudicação intermitente é o sintoma clássico de DAP. O índice tornozelo-braquial é uma abordagem útil à avaliação da DAP, sendo definido pela razão entre as pressões arterial sistólica do tornozelo e a do braço avaliadas de maneira não invasiva. Um índice tornozelo-braquial inferior a 0,90 é considerado diagnóstico de DAP e está associado a mais de 50% de estenose em pelo menos um vaso principal de membro inferior. Um índice tornozelo-braquial inferior a 0,80 está associado à pressão arterial elevada, em particular pressão arterial sistólica.

DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO

A partir de uma perspectiva epidemiológica, não há nível evidente de pressão arterial que defina a hipertensão. Nos adultos, há um risco contínuo e crescente de doença cardiovascular, AVE e doença renal pelos níveis de pressões arteriais sistólica e diastólica. O Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que incluiu mais de 350.000 participantes do sexo masculino, demonstrou uma influência contínua e gradual tanto da pressão sistólica quanto da diastólica na mortalidade por ICC, estendendo-se às pressões arteriais sistólicas de 120 mmHg. De maneira semelhante, os resultados de metanálise envolvendo quase 1 milhão de participantes indica que a mortalidade por cardiopatia isquêmica, mortalidade por AVE e mortalidade devido a outras causas vasculares estão diretamente relacionadas com o nível da pressão arterial, começando em 115/75 mmHg, sem evidências de um limite. O risco de doença cardiovascular dobra para cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na pressão diastólica. Entre os indivíduos mais velhos, a pressão arterial sistólica e a pressão de pulso são preditores mais potentes de doença cardiovascular do que a pressão diastólica.

Clinicamente, a hipertensão pode ser definida como o nível de pressão arterial no qual a instituição de terapia reduz as morbidade e mortalidade relacionadas com a pressão arterial. Os critérios clínicos atuais para definir hipertensão em geral baseiam-se na média de duas ou mais aferições da pressão na posição sentada durante cada uma de duas ou mais consultas ambulatoriais. Uma classificação recente recomenda critérios de pressão arterial para definir a pressão arterial normal, pré-hipertensão, hipertensão (estágios I e II) e hipertensão sistólica isolada, que é comum entre os idosos **(Quadro 298.1)**. Em crianças e adolescentes, a hipertensão geralmente é definida como pressões arteriais sistólica e/ou diastólica consistentemente superiores ao 95º percentil para idade, sexo e altura. As pressões arteriais entre o 90º e o 95º percentis são consideradas pré-hipertensivas, sendo uma indicação para intervenções no estilo de vida.

QUADRO 298.1 **CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL**

Classificação da pressão arterial	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	*e* < 80
Pré-hipertensão	120-139	*ou* 80 a 89
Hipertensão estágio 1	140-159	*ou* 90 a 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	*ou* ≥ 100
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	*e* < 90

Fonte: Adaptado de AV Chobanian et al: JAMA 289:2560, 2003.

As medições da pressão arterial em casa e da pressão ambulatorial média de 24 horas geralmente são mais baixas que as pressões arteriais verificadas no consultório. Como os registros da pressão arterial ambulatorial produzem múltiplas leituras durante o dia e a noite, fornecem uma avaliação mais abrangente sobre a carga vascular da hipertensão do que um número limitado de leituras no consultório. O aumento das evidências sugere que as pressões arteriais em casa, incluindo registros da pressão de 24 horas, preveem, mais confiavelmente, lesão a órgão-alvo do que as pressões arteriais no consultório. A pressão arterial tende a ser mais alta nas primeiras horas da manhã, logo após o despertar, do que em outras horas do dia. O infarto do miocárdio e AVE são mais comuns nas primeiras horas da manhã. As pressões arteriais noturnas costumam ser 10 a 20% mais baixas do que as pressões arteriais do dia, e uma "queda" da pressão arterial noturna atenuada pode estar associada a um aumento do risco de doença cardiovascular. Os critérios recomendados para o diagnóstico de hipertensão, com base no monitoramento da pressão arterial de 24 horas, consistem na pressão arterial média de vigília de 135/85 mmHg ou mais e pressão arterial do sono de 120/75 mmHg ou mais. Esses níveis aproximam-se de uma pressão arterial clínica de 140/90 mmHg.

Cerca de 15-20% de pacientes com hipertensão de estágio 1 (como definido no **Quadro 298.1**) baseada nas pressões arteriais no consultório têm leituras ambulatoriais médias < 135/85 mmHg. Esse fenômeno, chamado hipertensão do jaleco branco, também pode ser associado a um aumento do risco de lesão a órgão-alvo, embora em menor extensão do que em indivíduos com leituras elevadas no consultório e no ambulatório. Indivíduos com hipertensão do jaleco branco também apresentam maior risco de desenvolver hipertensão constante.

DISTÚRBIOS CLÍNICOS DE HIPERTENSÃO

Dependendo dos métodos de averiguação do paciente, em torno de 80 a 95% dos pacientes hipertensos são diagnosticados como tendo hipertensão primária, ou "essencial". Nos 5 a 20% dos pacientes hipertensos restantes, um distúrbio subjacente específico que causa elevação da pressão arterial pode ser identificado **(Quadros 298.2 e 298.3)**. Nos indivíduos com hipertensão "secundária", um mecanismo específico para a elevação da pressão arterial frequentemente é mais aparente.

QUADRO 298.2 HIPERTENSÃO SISTÓLICA COM PRESSÃO DE PULSO AMPLA

1. Complacência vascular reduzida (arteriosclerose)
2. Aumento do débito cardíaco
   a. Insuficiência aórtica
   b. Tireotoxicose
   c. Síndrome do coração hipercinético
   d. Febre

e. Fístula arteriovenosa
f. Ducto arterioso patente

QUADRO 298.3 **CAUSAS SECUNDÁRIAS DE HIPERTENSÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA**

Renal	Doenças parenquimatosas, cistos renais (incluindo a doença renal policística), tumores renais (incluindo os tumores secretores de renina), uropatia obstrutiva
Renovascular	Displasia fibromuscular arteriosclerótica
Suprarrenal	Aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, deficiência de 17α-hidroxilase, deficiência de 11β-hidroxilase, deficiência de 11-hidroxiesteroide desidrogenase (alcaçuz), feocromocitoma
Coarctação aórtica	
Apneia do sono obstrutiva	
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	
Neurogênico	Psicogênica, síndrome diencefálica, disautonomia familiar, polineurite (porfiria aguda, intoxicação por chumbo), aumento agudo da pressão intracraniana, secção aguda da medula espinal
Outros endócrinos	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipercalcemia, acromegalia
Fármacos	Alta dose de estrogênios, esteroides suprarrenais, descongestionantes, supressores do apetite, ciclosporina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, eritropoetina, agentes anti-inflamatórios não esteroides, cocaína
Formas mendelianas de hipertensão	Ver **Quadro 298.4**

HIPERTENSÃO PRIMÁRIA

A hipertensão primária tende a ser familiar e propensa a ser consequência de uma interação entre fatores ambientais e genéticos. A prevalência da hipertensão primária aumenta com a idade e indivíduos com pressões arteriais relativamente altas, quando mais jovens, apresentam aumento do risco de desenvolvimento subsequente de hipertensão. É provável que a hipertensão primária represente um espectro de distúrbios com fisiopatologias subjacentes diferentes. Na maioria dos pacientes com hipertensão estabelecida, a resistência periférica é aumentada, e o débito cardíaco é normal ou reduzido; entretanto, nos pacientes mais jovens com hipertensão branda ou lábil, o débito cardíaco pode ser aumentado, e a resistência periférica ser normal.

Quando a atividade da renina plasmática (ARP) é colocada em gráfico, comparada com a excreção de sódio de 24 horas, cerca de 10 a 15% dos pacientes hipertensos apresentam ARP alta e 25%, ARP baixa. Os pacientes com alto teor de renina podem ter uma forma vasoconstritora de hipertensão, enquanto os pacientes com baixo teor de renina podem ter uma hipertensão dependente do volume. As associações inconsistentes entre aldosterona plasmática e pressão arterial foram descritas em pacientes com hipertensão primária. A associação entre aldosterona e pressão arterial é mais contundente nos afro-americanos e ARP tende a ser baixa nos afro-americanos hipertensos. Isso levanta a possibilidade de que aumentos sutis da aldosterona possam contribuir para hipertensão em pelos menos alguns grupos de pacientes que não possuem aldosteronismo primário franco. Além disso, a espironolactona, um antagonista da aldosterona, pode ser um agente anti-hipertensivo particularmente eficaz para alguns pacientes com hipertensão primária, como alguns pacientes com hipertensão “resistente a fármacos”.

OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

(Ver também Cap. 422.) Há uma associação bem documentada entre obesidade (índice de massa corporal > 30 kg/m^2) e hipertensão. Além disso, estudos transversais indicam uma correlação linear direta entre o peso corporal (ou índice de massa corporal) e a pressão arterial. A gordura corporal localizada centralmente é o determinante mais importante de elevação da pressão arterial do que a gordura corporal periférica. Em estudos longitudinais, existe uma correlação direta entre a mudança no peso e a mudança na pressão arterial com o tempo. Dos adultos hipertensos, 60% apresentam sobrepeso superior a 20%. Estabeleceu-se que 60 a 70% da hipertensão em adultos pode ser diretamente atribuível à adiposidade.

A hipertensão e a dislipidemia costumam ocorrer juntas e em associação com a resistência à captação de glicose estimulada pela insulina. Esse agrupamento de fatores de risco com frequência, mas não sempre, está associado à obesidade, em particular a abdominal. A resistência à insulina também está associada a um desequilíbrio desfavorável na produção endotelial de mediadores que regulam a agregação plaquetária, coagulação, fibrinólise e tônus vascular. Quando esses fatores de risco se agrupam, os riscos para mortalidade por ICC, AVE, diabetes e doença cardiovascular são ainda maiores.

Dependendo das populações estudadas e metodologias para definir resistência à insulina, aproximadamente 25 a 50% das pessoas hipertensas não obesas e não diabéticas apresentam resistência à insulina. A associação de resistência à insulina, obesidade abdominal, hipertensão e dislipidemia foi designada como *síndrome metabólica*. Como grupo, os parentes de primeiro grau dos pacientes com hipertensão primária também são resistentes à insulina, podendo a hiperinsulinemia (um marcador substituto da resistência à insulina) prever o subsequente desenvolvimento de hipertensão e doença cardiovascular. Embora a síndrome metabólica possa, em parte, ser hereditária como distúrbio poligênico, a expressão da síndrome é modificada pelos fatores ambientais, como grau de atividade física e dieta. A sensibilidade à insulina aumenta e a pressão arterial diminui em resposta à perda de peso. O reconhecimento de que os fatores de risco para doença cardiovascular tendem a agrupar-se entre os indivíduos tem implicações importantes para a avaliação e tratamento da hipertensão. A avaliação dos pacientes hipertensos e indivíduos em risco para o desenvolvimento de hipertensão deve incluir a avaliação do risco de doença cardiovascular geral. De maneira semelhante, a introdução de estratégias de modificação no estilo de vida e terapias medicamentosas deve abordar o risco geral, e não simplesmente concentrar-se na hipertensão.

DOENÇAS DO PARÊNQUIMA RENAL

Quase todos os distúrbios renais podem causar hipertensão **(Quadro 298.3)**, sendo a doença renal a causa mais comum da hipertensão secundária. A hipertensão está presente em mais de 80% dos pacientes com insuficiência renal crônica. Em geral, a hipertensão é mais grave nas doenças glomerulares do que nas doenças intersticiais, como a pielonefrite crônica. Em contrapartida, a hipertensão pode causar nefrosclerose, e em alguns casos pode ser difícil determinar se o distúrbio inicial foi a hipertensão ou a doença renal. A proteinúria de mais de 1.000 mg/dia e um sedimento urinário ativo são indicativos de doença renal primária. Em um ou outro caso, as metas são controlar a pressão arterial e retardar a taxa de progressão da disfunção renal.

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

A hipertensão causada por uma lesão oclusiva de uma artéria renal, a hipertensão renovascular, é uma forma potencialmente curável de hipertensão. Nos estágios iniciais, o mecanismo de hipertensão geralmente está relacionado com a ativação do sistema renina-angiotensina. Entretanto, a atividade de renina e outros componentes do sistema renina-angiotensina podem ser elevados apenas transitoriamente; ao longo do tempo, o recrutamento de outros mecanismos de pressão podem contribuir para pressão arterial elevada. Dois grupos de pacientes estão em risco para esse distúrbio: pacientes arterioscleróticos mais velhos que têm uma placa obstruindo a artéria renal, frequentemente em sua origem, e pacientes com displasia fibromuscular. A aterosclerose é responsável pela maior parte dos pacientes com hipertensão renovascular. Embora tal displasia possa ocorrer em qualquer idade, possui forte predileção pelas mulheres brancas jovens. A prevalência em mulheres é oito vezes maior que em homens. Há diversas variantes histológicas de displasia fibromuscular, como a fibroplasia medial, fibroplasia perimedial, hiperplasia medial e fibroplasia da íntima. A fibroplasia medial é a variante mais comum, sendo responsável por cerca de dois terços dos pacientes. As lesões da displasia fibromuscular são frequentemente bilaterais e, em contraste com a doença renovascular aterosclerótica, tendem a afetar as porções mais distais da artéria renal.

Vários indícios a partir da anamnese e do exame físico podem sugerir hipertensão renovascular. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com outras evidências de doença vascular aterosclerótica. Embora a resposta à terapia anti-hipertensiva não exclua o diagnóstico, a hipertensão grave ou refratária, a perda recente do controle da hipertensão ou o início recente de hipertensão moderadamente grave e a deterioração inexplicada da função renal ou deterioração da função renal associada a um inibidor da ECA devem aumentar a possibilidade de hipertensão renovascular. Aproximadamente 50% dos pacientes com hipertensão renovascular apresentam sopro abdominal ou no flanco, e há maior probabilidade do sopro ser hemodinamicamente significativo se lateralizar ou estender por toda a sístole até a diástole.

Se a pressão arterial for adequadamente controlada com um esquema anti-hipertensivo simples e a função renal continuar estável, poderá haver pouco incentivo a buscar uma avaliação para a estenose da artéria renal, particularmente em um paciente mais velho com doença aterosclerótica e distúrbios comórbidos. Os pacientes com hipertensão duradoura, insuficiência renal avançada ou diabetes melito são menos propensos a beneficiar-se do reparo vascular renal. As terapias clínicas mais eficazes consistem em um inibidor da ECA ou bloqueador do receptor da angiotensina II; entretanto, esses agentes reduzem a taxa de filtração glomerular em um rim estenótico devido à dilatação arteriolar renal eferente. Na presença de estenose da artéria renal bilateral ou da arterial renal em um único rim, a insuficiência renal progressiva pode resultar do uso desses agentes. De maneira importante, a insuficiência renal geralmente é reversível após a descontinuação do fármaco agressor.

Se houver suspeita de estenose da artéria renal e se o distúrbio clínico justificar uma intervenção, como angioplastia renal transluminal percutânea (ARTP), colocação de endoprótese vascular (*stent*) ou revascularização renal cirúrgica, a próxima etapa na avaliação deverá ser a realização de exames de imagem. Como exame de triagem, o fluxo sanguíneo renal pode ser avaliado com um exame com radionuclídeo [^{131}I]-ortoiodo-hipurato (OIH), ou a taxa de filtração glomerular pode ser avaliada com [^{99m}Tc]-ácido dietilenetriamina do ácido penta-acético (DTPA), antes e depois de uma única dose de captopril (ou outro inibidor da ECA). Os itens a seguir são compatíveis com um exame positivo: (1) redução da captação relativa pelo rim envolvido que contribui com menos de 40% da função renal total; (2) captação tardia do lado acometido; e (3) eliminação tardia no lado acometido. Nos pacientes com função renal normal ou quase normal, um renograma normal com captopril exclui essencialmente a estenose da artéria renal funcionalmente significativa; entretanto, sua utilidade é limitada em pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina inferior a 20 mL/min) ou estenose da artéria renal bilateral. Outros estudos de imagem serão indicados caso o exame seja positivo. A ultrassonografia com Doppler das artérias renais produz estimativas confiáveis da velocidade do fluxo sanguíneo renal e oferece a oportunidade de acompanhar a lesão durante o tempo. Estudos positivos em geral são confirmados na angiografia, enquanto resultados falso-negativos ocorrem com frequência, em particular nos pacientes obesos. A angiografia com ressonância magnética (RM) com contraste de gadolíneo oferece imagens claras da artéria renal próxima, mas pode perder as lesões distais. Uma vantagem é a oportunidade de fazer a imagem das artérias renais com um agente não nefrotóxico. A arteriografia com contraste continua sendo o “padrão-ouro” para a avaliação e identificação das lesões da artéria renal. Os potenciais riscos incluem nefrotoxicidade, particularmente em pacientes com diabetes melito ou insuficiência renal preexistente.

Algum grau de obstrução da artéria renal pode ser observado em quase 50% dos pacientes com doença aterosclerótica, e há várias abordagens para avaliar a importância funcional dessa lesão para prever o efeito do reparo vascular no controle da pressão arterial e da função renal. Cada abordagem tem graus variados de sensibilidade e especificidade e nenhum exame é suficientemente confiável para determinar uma relação causal entre a lesão da artéria renal e a hipertensão. Lesões funcionalmente significativas costumam ocluir mais de 70% da luz da arterial renal acometida. Na angiografia, a presença de vasos colaterais ao rim isquêmico sugere lesão funcionalmente significativa. Uma proporção lateralizante da renina da veia renal (proporção superior a 1,5 do lado acometido/lado contralateral) tem um valor preditivo de 90% para uma lesão que responderia a reparo vascular; entretanto, a taxa falsa-negativa para o controle da pressão arterial é de 50 a 60%. A medição do gradiente de pressão por meio da lesão de uma artéria renal não prediz, de maneira confiável, a resposta ao reparo vascular.

Na análise final, uma decisão com relação ao reparo vascular *versus* terapia medicamentosa e o tipo de procedimento de reparo deve ser individualizada. Os pacientes com doença fibromuscular apresentam desfechos mais favoráveis do que os com lesões ateroscleróticas, presumivelmente devido à idade mais jovem, duração mais curta da hipertensão e doença menos sistêmica. Devido à sua baixa razão risco-benefício e alta taxa de sucesso (melhora ou cura da hipertensão em 90% dos pacientes e taxa de reestenose de 10%), ARTP é o tratamento inicial de escolha para esses pacientes. A revascularização cirúrgica pode ser adotada caso a ARTP não seja bem-sucedida ou haja a presença de lesão de ramo. Nos pacientes ateroscleróticos, o reparo vascular deve ser considerado caso a pressão arterial não possa ser adequadamente controlada apesar de terapia clínica otimizada ou se a função renal se deteriorar. A cirurgia pode ser a abordagem inicial preferida para os pacientes ateroscleróticos mais jovens sem distúrbios comórbidos: entretanto, para a maioria dos pacientes ateroscleróticos, dependendo da localização da lesão, a abordagem inicial pode ser a ARTP e/ou colocação de *stent*. A revascularização cirúrgica poderá ser indicada se essas abordagens não forem bem-sucedidas, se a lesão vascular não for tratável com a ARTP ou colocação de *stent*, ou se a cirurgia aórtica concomitante for necessária, por exemplo, para reparar um aneurisma. Um ensaio clínico randomizado, prospectivo e patrocinado pelos National Institutes of Health está em andamento e compara o tratamento clínico isolado com o tratamento clínico mais colocação de *stent* em artéria renal que considera os Cardiovascular Outcomes for Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL).

ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

O excesso de produção de aldosterona, causado por aldosteronismo primário, é uma forma potencialmente curável de hipertensão. Em pacientes com aldosteronismo primário, o aumento da produção de aldosterona é independente do sistema renina-angiotensina, e as consequências são a retenção de sódio, hipertensão, hipopotassemia e ARP baixa. A prevalência relatada desse distúrbio varia de menos de 2% até aproximadamente 15% dos indivíduos hipertensos. Em parte, tal variação está relacionada com a intensidade da triagem e os critérios para o estabelecimento do diagnóstico.

A anamnese e o exame físico fornecem poucas informações sobre o diagnóstico. A idade no momento do diagnóstico geralmente fica entre 30 e 50 anos. A hipertensão em geral é branda a moderada, mas às vezes pode ser grave; o aldosteronismo primário deve ser considerado em todos os pacientes com hipertensão refratária. A hipertensão nesses pacientes pode ser associada à intolerância à glicose. A maioria dos pacientes é assintomática, contudo, infrequentemente, pode haver a presença de poliúria, polidipsia, parestesia ou fraqueza muscular como consequência de alcalose hipopotassêmica. Embora a aldosterona seja um hormônio retentor de sal, os pacientes com aldosteronismo primário raramente têm edema. A disfunção renal e a doença cardiovascular são muito aumentadas em pacientes com aldosteronismo primário em comparação com hipertensão primária.

Em um paciente hipertenso com hipopotassemia (ou hipocalemia) não provocada (i.e., não relacionada com diuréticos, vômitos ou diarreia), a prevalência do aldosteronismo primário atinge 40 a 50%. Nos pacientes sob tratamento com diuréticos, o potássio sérico inferior a 3,1 mmol/L (menos de 3,1 mEq/L) também aumenta a possibilidade de aldosteronismo primário; entretanto, o potássio sérico é um exame de triagem pouco sensível e não específico. O potássio sérico é normal em cerca de 25% dos pacientes que, depois, apresentam adenoma com a produção de aldosterona, e porcentagens mais altas de pacientes com outras etiologias do aldosteronismo primário não são hipopotassêmicas. Ademais, a hipertensão hipopotassêmica pode ser uma consequência do aldosteronismo secundário, de outros distúrbios induzidos por mineralocorticoides e glicocorticoides, bem como feocromocitoma.

A razão entre aldosterona plasmática e atividade da renina plasmática (AP/ARP) é um exame de triagem útil. Essas mensurações são preferencialmente obtidas nos pacientes ambulatoriais, na parte da manhã. Uma razão superior a 30:1, em conjunto com uma concentração de aldosterona plasmática superior a 555 pmol/L (mais de 20 ng/dL), supostamente tem uma sensibilidade de 90% e especificidade de 91% para um adenoma produtor de aldosterona. Em uma série da Mayo Clinic, um adenoma produtor de aldosterona foi subsequentemente confirmado cirurgicamente em mais de 90% dos pacientes hipertensos com uma razão AP/ARP de 20 ou mais e uma concentração plasmática de aldosterona de 415 pmol/L ou mais (15 ng/dL ou mais). Contudo, há várias condições ao interpretar a razão. O ponto de corte para uma razão "alta" depende do laboratório e do exame. Alguns agentes anti-hipertensivos podem afetar a razão (p. ex., antagonistas da aldosterona, antagonistas do receptor da angiotensina e inibidores da ECA podem aumentar a renina; os antagonistas da aldosterona podem aumentar a aldosterona). As recomendações atuais são de retirar os antagonistas da aldosterona por pelo menos quatro semanas antes de obter essas mensurações. Como a biossíntese de aldosterona é dependente de potássio, a hipopotassemia deve ser corrigida com suplementos de potássio antes da triagem. Com essas advertências, a razão foi relatada sendo útil, como exame de triagem nas mensurações obtidas com pacientes que estão tomando seus medicamentos anti-hipertensivos usuais. Uma razão alta na ausência de um nível elevado de aldosterona plasmática é consideravelmente menos específica para o aldosteronismo primário, pois muitos pacientes com hipertensão primária apresentam níveis baixos de renina nesse caso, em particular afro-americanos e pacientes idosos. Em pacientes com insuficiência renal, a razão pode também ser elevada devido a uma redução da depuração da aldosterona. Em pacientes com razão AP/ARP elevada, o diagnóstico de aldosteronismo primário pode ser confirmado demonstrando a falha em suprimir a aldosterona plasmática para menos de 277 pmol/L (menos de 10 ng/dL) após infusão intravenosa de 2 L de soro fisiológico isotônico durante 4 horas; os valores de aldosterona plasmática após soro fisiológico entre 138 e 277 pmol/L (5-10 ng/dL) não são determinantes. Os exames alternativos confirmatórios incluem falha em suprimir a aldosterona (com base em critérios específicos do exame) em resposta a uma carga oral de NaCl, fludrocortisona ou captopril.

Várias anormalidades suprarrenais esporádicas e familiares podem culminar na síndrome do aldosteronismo primário e a terapia adequada depende da etiologia específica. As duas causas mais comuns de aldosteronismo primário esporádico são adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia suprarrenal bilateral. Juntos, são responsáveis por > 90% de todos os pacientes com aldosteronismo primário. O tumor quase sempre é unilateral e a maioria costuma medir menos de 3 cm de diâmetro. A maior parte do restante desses pacientes apresenta hiperplasia adrenocortical bilateral (hiperaldosteronismo idiopático). Raramente, o aldosteronismo primário pode ser causado por um carcinoma suprarrenal ou neoplasia maligna ectópica, como arrenoblastoma ovariano. A maioria dos carcinomas produtores de aldosterona, diferentemente dos adenomas suprarrenais e hiperplasia, produz quantidades excessivas de outros esteroides suprarrenais além da aldosterona. As diferenças funcionais na secreção hormonal podem ajudar no diagnóstico de adenoma *versus* hiperplasia. A biossíntese da aldosterona é mais responsiva ao ACTH em pacientes com adenoma e mais responsiva à angiotensina em pacientes com hiperplasia. Consequentemente, os pacientes com adenoma tendem a ter níveis plasmáticos mais altos de aldosterona no início da manhã, os quais diminuem durante o dia, refletindo o ritmo diurno do ACTH, enquanto a aldosterona plasmática tende a aumentar com a postura ereta nos pacientes com hiperplasia, refletindo a resposta postural normal do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, há alguma sobreposição na capacidade dessas medidas de discriminar entre adenoma e hiperplasia. Formas familiares raras de aldosteronismo primário incluem aldosteronismo primário tratável com glicocorticoides e aldosteronismo familiar tipos II e III. O teste genético pode ajudar no diagnóstico desses distúrbios familiares.

A tomografia computadorizada (TC) suprarrenal deve ser realizada em todos os pacientes diagnosticados com aldosteronismo primário. A TC de alta resolução pode identificar tumores de apenas 0,3 cm, sendo positiva para um tumor suprarrenal em 90% dos casos. Se a TC não for diagnóstica, um adenoma poderá ser detectado pela cintilografia de suprarrenal com 6β-[^{131}I]iodometil-19-norcolesterol após supressão com dexametasona (0,5 mg a cada 6 h, durante sete dias); entretanto, essa técnica diminuiu a sensibilidade para os adenomas de menos de 1,5 cm.

Quando realizada por um radiologista experiente, a amostragem venosa suprarrenal bilateral para mensuração da aldosterona plasmática é o meio mais preciso de diferenciar formas unilaterais de bilaterais do aldosteronismo primário. A sensibilidade e especificidade da amostragem venosa suprarrenal (95 e 100%, respectivamente) para detecção de hipersecreção unilateral de aldosterona são superiores àquelas de TC suprarrenal; as taxas de sucesso são de 90-96% e as taxas de complicações são < 2,5%. Um protocolo frequentemente usado envolve a amostragem para níveis de aldosterona e cortisol em resposta a estimulação de ACTH. Uma razão de aldosterona ipsilateral/contralateral > 4, com níveis simétricos de cortisol estimulado por ACTH, é indicativo de produção unilateral de aldosterona.

A hipertensão em geral é responsiva à cirurgia em pacientes com adenoma, mas não em pacientes com hiperplasia suprarrenal bilateral. A suprarrenalectomia unilateral, com frequência realizada por meio de abordagem laparoscópica, é curativa em 40 a 70% dos pacientes com um adenoma. O hipoaldosteronismo transitório pode ocorrer até três meses após a cirurgia, resultando em hiperpotassemia (ou hipercalemia). O potássio deve ser monitorado durante esse tempo e a hiperpotassemia ser tratada com diuréticos espoliadores de potássio e fludrocortisona, se necessário. Os pacientes com hiperplasia bilateral devem ser tratados clinicamente. O esquema medicamentoso para esses pacientes, assim como para os com um adenoma e candidatos inapropriados para cirurgia, deve incluir um antagonista da aldosterona e, se necessário, outros diuréticos poupadores de potássio.

O hiperaldosteronismo tratável com glicocorticoides é um distúrbio autossômico dominante monogênico raro, caracterizado por hipertensão moderada a grave, que costuma ocorrer em pacientes mais jovens. Esses pacientes podem ter uma história familiar de AVE hemorrágico na juventude. A hipopotassemia em geral é branda ou ausente. Normalmente, a angiotensina II estimula a produção de aldosterona por meio da zona suprarrenal glomerulosa, enquanto o ACTH estimula a produção de cortisol na zona fasciculada. Devido a um gene quimérico no cromossomo 8, o ACTH regula a secreção de aldosterona pela zona fasciculada nos pacientes com hiperaldosteronismo tratável com glicocorticoides. A consequência é a superprodução na zona fasciculada da aldosterona e dos esteroides híbridos (18-hidrocortisol e 18-oxocortisol) devido à oxidação do cortisol. O diagnóstico pode ser estabelecido pelas taxas de excreção de urina desses esteroides híbridos, os quais são 20 a 30 vezes o normal, ou por exame genético direto. Terapeuticamente, a supressão do ACTH com baixa dose de glicocorticoides corrige o hiperaldosteronismo, a hipertensão e a hipopotassemia. Os antagonistas da aldosterona também são opções terapêuticas. Os pacientes com aldosteronismo familiar tipos II e III são tratados com antagonistas de aldosterona ou adrenalectomia.

SÍNDROME DE CUSHING

(Ver também Cap. 406.) A síndrome de Cushing está relacionada com o excesso de produção de cortisol devido ao excesso de secreção de ACTH (decorrente de tumor na hipófise ou tumor ectópico) ou à produção suprarrenal de cortisol independente de ACTH. A hipertensão ocorre em 75 a 80% dos pacientes com a síndrome de Cushing. O mecanismo da hipertensão pode estar relacionado com a estimulação dos receptores do mineralocorticoide pelo cortisol e aumento da secreção de outros esteroides suprarrenais. Se clinicamente suspeito com base em características fenotípicas, em pacientes que não estão tomando glicocorticoides exógenos, o exame laboratorial pode ser realizado com a mensuração das taxas de excreção de 24 horas da urina livre de cortisol ou um teste de supressão com dexametasona noturna. O cortisol salivar noturno tardio também é um exame de triagem sensível e conveniente. Mas é necessária uma avaliação posterior para confirmar o diagnóstico e identificar a etiologia específica da síndrome de Cushing. A terapia adequada depende da etiologia.

FEOCROMOCITOMA

(Ver também Cap. 407.) Os tumores que secretam catecolaminas estão localizados na medula suprarrenal (feocromocitoma) ou no tecido paraganglionar extrassuprarrenal (paraganglioma), sendo responsáveis pela hipertensão em cerca de 0,05% dos pacientes. Se não reconhecido, o feocromocitoma pode resultar em consequências cardiovasculares letais. As manifestações clínicas, como hipertensão, estão primariamente relacionadas com o aumento das catecolaminas circulantes, embora alguns desses tumores possam secretar várias outras substâncias vasoativas. Em uma porcentagem pequena de pacientes, a epinefrina é a catecolamina predominante secretada pelo tumor, podendo ocorrer hipotensão, e não hipertensão. A suspeita inicial do diagnóstico baseia-se nos sintomas e/ou na associação do feocromocitoma com outros distúrbios **(Quadro 298.4)**. Aproximadamente 20% dos feocromocitomas são familiares com herança autossômica dominante. Os feocromocitomas hereditários podem ser associados à neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2A e 2B, doença de von Hippel-Lindau e neurofibromatose **(Quadro 298.4)**. Cada uma dessas síndromes está relacionada com mutações da linha germinativa especificas e identificáveis. Além disso, mutações de genes de succinato desidrogenase são associadas a síndromes de paraganglioma, em geral caracterizadas por paragangliomas de cabeça e pescoço. Os exames laboratoriais consistem em medição das catecolaminas seja na urina ou plasma, como excreção de metanefrina na urina de 24 horas ou metanefrinas fracionadas livres de plasma. A medição da urina é menos sensível, mas mais específica. A triagem genética está disponível para a avaliação dos pacientes e parentes suspeitos de ter feocromocitoma associado à síndrome familiar. A excisão cirúrgica é o tratamento definitivo do feocromocitoma e resulta na cura em aproximadamente 90% dos pacientes.

QUADRO 298.4 FORMAS MENDELIANAS RARAS DE HIPERTENSÃO

Doença	Fenótipo	Causa genética
Hiperaldosteronismo glicocorticoide corrigível	Autossômica dominante Hipopotassemia ausente ou branda	Quimérico 11β-hidroxilase/gene da aldosterona no cromossomo 8
Deficiência da 17α-hidrolase	Autossômico recessivo Homens: pseudo-hermafroditismo Mulheres: amenorreia primária, características	Mutações aleatórias do gene *CYP17* no cromossomo 10

	sexuais secundárias ausentes	
Deficiência de 11β-hidroxilase	Autossômico recessivo Masculinização	Mutações do gene *CYP11B1* no cromossomo 8q21-q22
Deficiência de 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (síndrome do excesso de mineralocorticoide aparente)	Autossômico recessivo Hipopotassemia, baixa renina, baixa aldosterona	Mutações no gene da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase
Síndrome de Liddle	Autossômica dominante Hipopotassemia, baixa renina, baixa aldosterona	Subunidades de mutação dos genes *SCNN1B* e *SCNN1C* do canal epitelial de sódio
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	Autossômica dominante Hiperpotassemia, taxa normal de filtração glomerular	Ligação aos cromossomos 1q31-q42 e 17p11-q21
Hipertensão exacerbada na gravidez	Autossômica dominante Hipertensão grave no início da gravidez	Mutação *missense* com a substituição da serina pela leucina no códon 810 (MR_{L810})
Doença renal policística	Autossômica dominante Rins císticos grandes, insuficiência renal, cistos hepáticos, aneurismas cerebrais, cardiopatia valvar	Mutações no gene *PKD1* no cromossomo 16 e gene *PKD2* no cromossomo 4
Feocromocitoma	Autossômica dominante	
	(a) Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A Carcinoma medular da tireoide, hiperparatireoidismo	(a) Mutações no proto-oncogene *RET*
	(b) Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B Carcinoma medular de tireóideo medular, neuromas de mucosa, nervos corneanos espessos, ganglioneuromatoses alimentares, hábito marfanoide	(b) Mutações no proto-oncogene *RET*
	(c) Doença de von Hippel-Lindau Angiomas retinais, hemangioblastomas do cerebelo e medula espinal, carcinoma de célula renal	(c) Mutações no gene de supressão tumoral *VHL*
	(d) Neurofibromatose tipo 1 Neurofibromas múltiplos, manchas café com leite	(d) Mutações no gene de supressão tumoral *NF1*

OUTRAS CAUSAS DE HIPERTENSÃO

Independentemente da obesidade, a hipertensão ocorre em mais de 50% dos indivíduos com *apneia obstrutiva do sono*. A gravidade da hipertensão correlaciona-se com a da apneia do sono. Cerca de 70% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono são obesos. A hipertensão relacionada com a apneia obstrutiva do sono também deve ser considerada nos pacientes com hipertensão resistente a fármacos e nos com história de ronco. O diagnóstico pode ser confirmado por polissonografia. Nos pacientes obesos, a perda de peso pode aliviar ou curar a apneia do sono e hipertensão relacionada. A pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP de *continuous positive airway pressure*) ou a pressão positiva da via respiratória com dois níveis (BiPAP, de *bilevel positive airway pressure*), administrada durante o sono, é uma terapia eficaz para a apneia obstrutiva do sono. Com a CPAP, os pacientes com hipertensão aparentemente resistente a fármacos podem ser mais responsivos aos agentes anti-hipertensivos.

A *coarctação da aorta* é a causa cardiovascular congênita mais comum da hipertensão **(Cap. 282)**. A incidência é de 1 a 8 por 1.000 nascimentos vivos. Em geral é esporádica, mas ocorre em 35% das crianças com a síndrome de Turner. Mesmo quando a lesão anatômica é cirurgicamente corrigida na infância, até 30% dos pacientes desenvolvem hipertensão subsequente e apresentam risco de doença da artéria coronária e eventos cerebrovasculares. Os pacientes com lesões menos graves podem não ser diagnosticados até o início da vida adulta. Os achados físicos consistem em redução e atraso dos pulsos femorais, bem como um gradiente de pressão sistólica entre o braço direito e as pernas, além de, dependendo da localização da coarctação, entre o braço direito e o esquerdo. Um sopro sistólico pode ser auscultado nas áreas interescapulares esquerdas posteriores. O diagnóstico pode ser confirmado pelos raios X de tórax e pela ecocardiografia transesofágica. As opções terapêuticas consistem em reparo cirúrgico ou angioplastia com balão, com ou sem colocação de *stent* intravascular. Subsequentemente, muitos pacientes não apresentam expectativa de vida normal, mas podem ter hipertensão persistente e mesmo morte devido à cardiopatia isquêmica, à hemorragia cerebral ou ao aneurisma aórtico.

Vários distúrbios endócrinos adicionais, incluindo *doenças tireoidianas* e *acromegalia*, causam hipertensão. A hipertensão diastólica branda pode ser uma consequência do hipotireoidismo, enquanto o hipertireoidismo pode resultar em hipertensão sistólica. *Hipercalcemia* de qualquer etiologia, sendo que o mais comum é o hiperparatireoidismo primário, pode resultar em hipertensão. A hipertensão também pode ser relacionada com *medicamentos* que exigem prescrição ou isentos de prescrição.

HIPERTENSÃO MONOGÊNICA

Além do aldosteronismo primário glicocorticoide corrigível, algumas formas raras de hipertensão monogênica foram identificadas **(Quadro 298.4)**. Esses distúrbios podem ser reconhecidos por seus fenótipos típicos e, em muitos casos, o diagnóstico pode ser confirmado por análise genética. Vários defeitos hereditários na biossíntese e metabolismo suprarrenal dos esteroides resultam em hipertensão e hipopotassemia induzida por mineralocorticoides. Nos pacientes com deficiência de 17α-hidroxilase, a síntese dos hormônios sexuais e cortisol é reduzida **(Fig. 298.3)**. Consequentemente, esses indivíduos não amadurecem sexualmente; os homens podem apresentar pseudo-hermafroditismo, e as mulheres, amenorreia primária, bem como ausência de características sexuais secundárias. Pelo fato de o *feedback* negativo induzido pelo cortisol na produção do ACTH hipofisário ser reduzido, a síntese suprarrenal de esteroide estimulada pelo ACTH proximal ao bloqueio enzimático é aumentada. A hipertensão e hipopotassemia são consequências do aumento da síntese dos mineralocorticoides proximais ao bloqueio enzimático e, portanto, particularmente do desoxicorticosterona. O aumento da produção de esteroides e, consequentemente, da hipertensão pode ser tratado com baixa dose de glicocorticoides. Uma deficiência de 11β-hidroxilase resulta em uma síndrome adrenogenital retentora de sal, a qual ocorre em 1 em cada 100.000 nascidos vivos. Esse defeito enzimático resulta em redução da síntese do cortisol, aumento da síntese dos mineralocorticoides (p. ex., desoxicorticosterona) e desvio da biossíntese dos esteroides para a via do androgênio. Na forma grave, a síndrome pode estar presente no início da vida, incluindo o período logo após o nascimento, com virilização e genitália ambígua em mulheres e aumento peniano nos homens ou, em crianças mais velhas, com puberdade precoce e baixa estatura. Acne, hirsutismo e irregularidades menstruais podem ser as características de apresentação quando o distúrbio é primeiramente reconhecido na adolescência ou início da idade adulta. A hipertensão é menos comum nas formas de início tardio. Os pacientes com deficiência da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase apresentam uma capacidade prejudicada de metabolizar o cortisol em seu metabólito inativo, a cortisona, estando a hipertensão relacionada com a ativação dos receptores dos mineralocorticoides pelo cortisol. Esse defeito pode ser herdado ou adquirido devido ao ácido glicerrízico contido no alcaçuz. Essa mesma substância encontra-se presente na pasta de várias marcas de tabaco mastigável. O defeito na síndrome de Liddle **(Caps. 63 e 406)** resulta de ativação constitutiva dos canais de sódio epiteliais sensíveis à amilorida no túbulo renal distal, resultando em excesso de reabsorção de sódio; a síndrome é melhorada pela amilorida. Hipertensão exacerbada na gravidez **(Cap. 8)** pode ser causada devido à ativação do receptor de mineralocorticoide por progesterona.

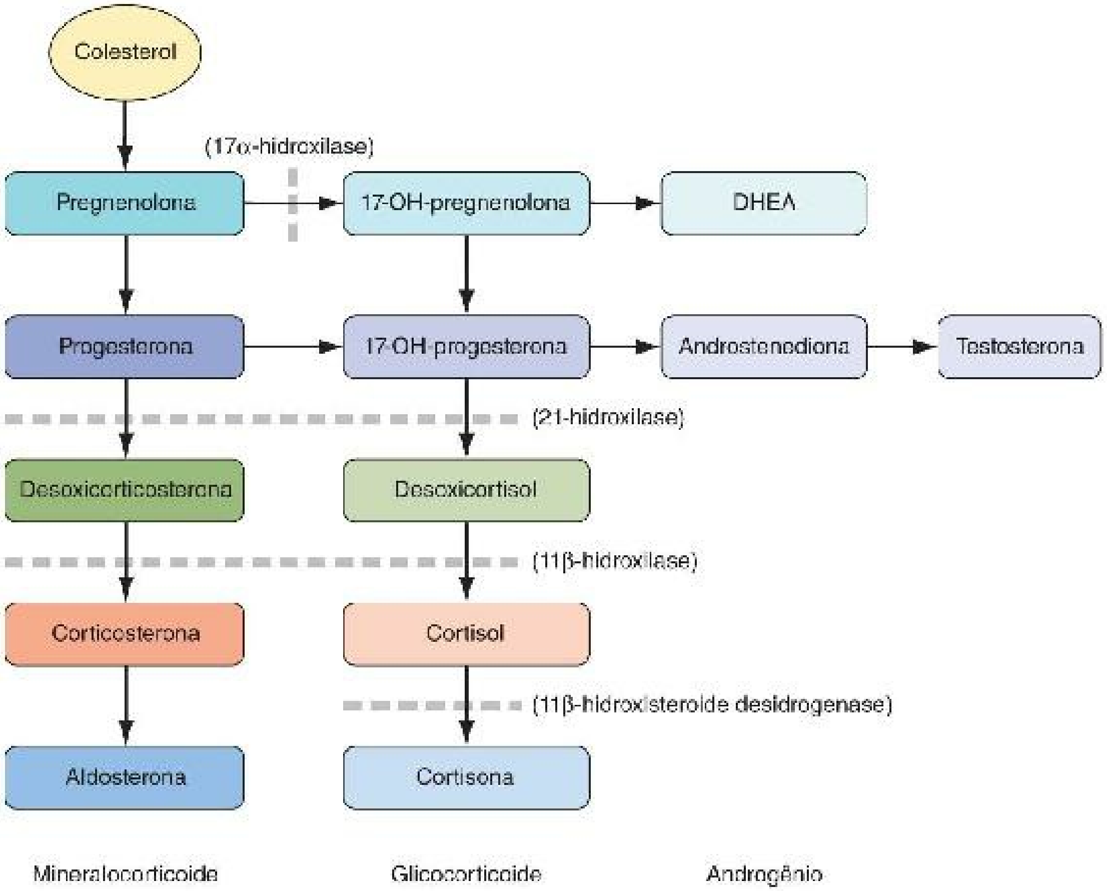
Colesterol
(17α-hidroxilase)
Pregnenolona
17-OH-pregnenolona
DHEA
Progesterona
17-OH-progesterona
Androstenediona
Testosterona
(21-hidroxilase)
Desoxicorticosterona
Desoxicortisol
(11β-hidroxilase)
Corticosterona
Cortisol
(11β-hidroxisteroide desidrogenase)
Aldosterona
Cortisona
Mineralocorticoide
Glicocorticoide
Androgênio

FIGURA 298.3 Defeitos enzimáticos da suprarrenal. DHEA, desidroepiandrosterona.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Hipertensão

HISTÓRIA

A avaliação inicial do paciente hipertenso deve incluir a história completa e exame físico para confirmar o diagnóstico de hipertensão, triagem para outros fatores de risco cardiovasculares, triagem para causas secundárias da hipertensão, identificação de consequências cardiovasculares da hipertensão e outras comorbidades, avaliação dos estilos de vida relacionados com a pressão arterial e determinação de potencial para intervenção.

A maioria dos pacientes com hipertensão não apresenta sintomas específicos que se refiram à elevação da pressão arterial. Embora popularmente considerada um sintoma da pressão arterial elevada, a cefaleia costuma ocorrer apenas em pacientes com hipertensão grave. Caracteristicamente, a "cefaleia hipertensa" ocorre de manhã e está localizada na região occipital. Os outros sintomas não específicos que podem estar relacionados com a elevação da pressão arterial consistem em tontura, palpitações, fatigabilidade fácil e impotência. Quando os sintomas estão presentes, em geral são relacionados com doença cardiovascular hipertensiva ou manifestações de hipertensão secundária. O **Quadro 298.5** lista as características importantes que devem ser abordadas para obter uma anamnese de um paciente hipertenso.

QUADRO 298.5 **HISTÓRIA RELEVANTE DO PACIENTE**
Duração da hipertensão
Terapias anteriores: respostas e efeitos colaterais
História familiar de hipertensão e doença cardiovascular
Histórias dietética e psicossocial
Outros fatores de risco: mudança de peso, dislipidemia, tabagismo, diabetes, inatividade física
Evidências de hipertensão secundária: história de doença renal; mudança na aparência; fraqueza muscular; crises de sudorese, palpitações, tremor; sono alterado, ronco, sonolência durante o dia; sintomas de hipo ou hipertireoidismo; uso de agentes que podem aumentar a pressão arterial
Evidências de lesão a órgão-alvo: história de AIT, AVE, cegueira transitória; angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva; função sexual
Outras comorbidades

Abreviações: AIT, ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico.

MEDIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Mensurações confiáveis da pressão arterial dependem da atenção a detalhes da técnica e das condições da mensuração. O treinamento adequado dos observadores, o posicionamento do paciente e a seleção do tamanho do manguito são essenciais. Devido a regulamentações recentes que evitam o uso de mercúrio em decorrência da preocupação com sua potencial toxicidade, a maior parte das mensurações realizadas no consultório é feita com esfigmomanômetros aneroides ou com dispositivos oscilométricos. Esses instrumentos devem ser calibrados periodicamente e sua acurácia, confirmada. Antes da aferição da pressão arterial, o indivíduo deve sentar-se quieto em uma cadeira (não na maca de exame), com os pés no chão, por 5 minutos, em um local isolado, silencioso e com temperatura ambiente confortável. Devem-se fazer pelo menos duas mensurações. O centro do manguito deve ficar no nível do coração e a largura da braçadeira do manguito equiparar-se a pelo menos 40% da circunferência do braço; o comprimento da braçadeira do manguito deve circular pelo menos 80% da circunferência do braço. É importante prestar atenção à colocação do manguito, do estetoscópio e à velocidade de desinsuflação do manguito (2 mmHg/s). A pressão arterial sistólica é o primeiro de pelo menos dois sons regulares do “batimento” de Korotkoff, sendo a pressão diastólica o ponto no qual o último som regular de Korotkoff é auscultado.

Na prática corrente, um diagnóstico de hipertensão geralmente é baseado nas mensurações sentado, no consultório.

Os monitores atualmente disponíveis no ambulatório são completamente automatizados, usam técnica oscilométrica e são programados para fazer as aferições a cada 15 a 30 minutos. O monitoramento de 24 horas da pressão arterial no ambulatório prevê de maneira mais confiável o risco de doença cardiovascular do que as mensurações no consultório. Entretanto, o monitoramento ambulatorial não é usado rotineiramente na prática clínica e em geral está reservado aos pacientes nos quais se suspeita de hipertensão do jaleco branco. O Sétimo Relato do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluaton and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) recomenda o monitoramento ambulatorial para a detecção de resistência a tratamento, hipotensão sintomática, insuficiência autonômica e hipertensão episódica.

EXAME FÍSICO

A constituição física, a qual inclui peso e altura, deve ser observada. Ao exame inicial, a pressão arterial deve ser medida em ambos os braços e, preferencialmente, nas posições supina, sentada e de pé, para avaliar a hipotensão postural. Mesmo que o pulso femoral seja normal à palpação, a pressão arterial deve ser medida pelo menos uma vez no membro inferior nos pacientes nos quais se descobre hipertensão antes dos 30 anos. A frequência cardíaca também deve ser registrada. Os indivíduos hipertensos apresentam um aumento da prevalência da fibrilação atrial. O pescoço deve ser palpado para a detecção de aumento da glândula tireoide, devendo os pacientes ser avaliados para a detecção de sinais de hipo e hipertireoidismo. O exame dos vasos sanguíneos pode fornecer indícios sobre doença vascular subjacente e deve incluir exame fundoscópico, ausculta para a detecção de ruídos sobre a carótida e artérias femorais, além de palpação dos pulsos femorais e pediosos. A retina é o único tecido no qual as artérias e arteríolas podem ser examinadas diretamente. Com o aumento da gravidade da hipertensão e doença aterosclerótica, as alterações fundoscópicas progressivas incluem o aumento do reflexo arteriolar à luz, defeitos de cruzamento arteriovenoso, hemorragias e exsudatos, bem como, em pacientes com hipertensão maligna, papiledema. O exame do coração pode revelar uma segunda bulha hiperfonética causada por fechamento da valva aórtica e galope de B_4, atribuído à contração atrial contra um ventrículo esquerdo não complacente. A hipertrofia ventricular esquerda pode ser detectada por um *ictus cordis* propulsivo, contínuo e lateralmente deslocado. Um sopro abdominal, em particular um sopro que lateraliza e estende-se por toda a sístole até a diástole, aumenta a possibilidade de hipertensão renovascular. Os rins dos pacientes com doença renal policística podem ser palpáveis no abdome. O exame físico também deve incluir a avaliação para a detecção de sinais de ICC e exame neurológico.

EXAME LABORATORIAL

O Quadro 298.6 lista os exames laboratoriais recomendados na avaliação inicial dos pacientes hipertensos. As repetições das mensurações da função renal, eletrólitos séricos, glicose de jejum e lipídeos podem ser obtidas após a introdução de um novo agente anti-hipertensivo e, depois, anualmente ou com mais frequência se clinicamente indicado. O exame laboratorial mais extenso é adequado aos pacientes tendo hipertensão com aparente resistência a fármacos ou quando a avaliação clínica sugere uma forma secundária de hipertensão.

QUADRO 298.6 EXAMES LABORATORIAIS BÁSICOS PARA AVALIAÇÃO INICIAL

Sistema	Exame
Renal	Microscópico da urina, excreção de albumina, ureia e/ou creatinina sérica
Endócrino	Sódio, potássio, cálcio séricos, TSH?
Metabólico	Glicemia de jejum, colesterol total, HDL e LDL-colesterol (frequentemente calculado), triglicerídeos
Outros	Hematócrito, eletrocardiograma

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

TRATAMENTO HIPERTENSÃO

INTERVENÇÕES DE ESTILO DE VIDA

A implementação de estilos de vida que afetam, de maneira favorável, a pressão arterial tem implicações tanto para a prevenção como para o tratamento da hipertensão. As modificações do estilo de vida para a promoção da saúde são recomendadas para os indivíduos com pré-hipertensão e como adjuvantes à terapia medicamentosa em indivíduos hipertensos. Essas intervenções devem abordar o risco global de doença cardiovascular. Embora o impacto das intervenções no estilo de vida sobre a pressão arterial seja mais pronunciado em pessoas com hipertensão, nos ensaios clínicos de curto prazo demonstrou-se que a perda de peso e redução do NaCl dietético previnem o desenvolvimento de hipertensão. Nos indivíduos hipertensos, mesmo que essas intervenções não produzam uma redução suficiente da pressão arterial para evitar a terapia medicamentosa, o número de medicamentos ou as doses necessárias para o controle da pressão arterial podem ser reduzidos. As modificações dietéticas que efetivamente baixam a pressão arterial são a perda de peso, a redução da ingestão de

NaCl, o aumento da ingestão de potássio, a moderação do consumo de álcool e o padrão dietético geral saudável **(Quadro 298.7)**.

A prevenção e o tratamento da obesidade são importantes para reduzir a pressão arterial e o risco de doença cardiovascular. Em experimentos de curto prazo, mesmo a perda de peso modesta pode levar à redução da pressão arterial e ao aumento da sensibilidade à insulina. As reduções médias da pressão arterial de 6,3/3,1 mmHg foram observadas com uma redução no peso corporal, em média, de 9,2 kg. A atividade física regular facilita a perda de peso, reduz a pressão arterial e diminui o risco geral de doença cardiovascular. A pressão arterial pode ser reduzida por meio de 30 minutos de atividade física moderadamente intensa, como caminhada rápida, 6 a 7 dias por semana, ou por exercícios físicos menos frequentes, mais intensos.

QUADRO 298.7 **MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA PARA TRATAR A HIPERTENSÃO**

Redução do peso	Atingir e manter IMC < 25 kg/m^2
Redução dietética do sal	< 6 g de NaCl/dia
Adaptar plano dietético do tipo DASH	Dieta rica em frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura com conteúdo reduzido de gorduras saturada e total
Moderação do consumo de álcool	Para os que bebem álcool, consumir duas ou menos doses por dia para os homens e uma ou nenhuma dose por dia para mulheres
Atividade física	Atividade aeróbia regular, como caminhada com passos rápidos por 30 minutos todos os dias

Abreviações: DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension (estudo); IMC, índice de massa corporal; NaCl, cloreto de sódio.

Há uma variabilidade individual na sensibilidade da pressão arterial ao NaCl, a qual pode ter base genética. Conforme os resultados de metanálises, a redução da pressão arterial limitando a ingestão diária de NaCl para 4,4 a 7,4 g (75 a 125 mEq) resulta em reduções da pressão arterial, de 3,7 a 4,9/0,9 a 2,9 mmHg nos indivíduos hipertensos e reduções menores nos indivíduos normotensos. Vários ensaios clínicos randomizados, prospectivos, de longo prazo, relataram que uma ingestão reduzida de sal resulta em uma incidência menor de eventos cardiovasculares. Embora ingestões reduzidas de sal geralmente sejam recomendadas tanto para prevenção como para tratamento da hipertensão, restrição de sal excessivamente rigorosa pode ter desfechos cardiovasculares adversos em pacientes diabéticos e em pacientes com ICC agressivamente tratada com diuréticos. A suplementação de potássio e cálcio apresenta efeitos anti-hipertensivos inconsistentes, modestos e, independentemente da pressão arterial, a suplementação do potássio pode estar associada à redução da mortalidade por AVE. O consumo de três ou mais doses de bebida alcoólica por dia (uma dose-padrão contém aproximadamente 14 g de etanol) está associado a pressões arteriais mais altas, e uma redução do consumo de álcool está associada a uma diminuição da pressão arterial. Em pacientes com doença renal avançada, a restrição proteica dietética pode ter um efeito modesto na atenuação da lesão renal, reduzindo a transmissão intrarrenal da pressão arterial sistêmica.

O ensaio clínico DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) demonstrou, de maneira convincente, que uma dieta rica em frutas, verduras e laticínios com baixo teor de gordura durante um período de oito semanas baixa a pressão arterial em indivíduos com pressões arteriais normais altas ou hipertensão branda. A redução da ingestão diária de NaCl para menos de 6 g (100 mEq) aumenta o efeito desta dieta na pressão arterial. Frutas e vegetais são fontes enriquecidas de potássio, magnésio e fibras, e os laticínios são uma importante fonte de cálcio.

TERAPIA MEDICAMENTOSA

A terapia farmacológica é recomendada aos indivíduos com pressão arterial de 140/90 mmHg ou mais. O grau de benefício derivado dos agentes anti-hipertensivos está relacionado com a magnitude da redução da pressão arterial. A redução da pressão arterial sistólica em 10 a 12 mmHg e da pressão diastólica em 5 a 6 mmHg confere reduções de risco relativas de 35 a 40% para o AVE e 12 a 16% para a ICC em um período de cinco anos do início do tratamento. O risco de insuficiência cardíaca é reduzido em mais de 50%. O controle da hipertensão é a única intervenção mais eficaz para retardar a taxa de progressão da doença renal relacionada com hipertensão.

Há uma considerável variação nas respostas individuais a diferentes classes de agentes anti-hipertensivos, e a magnitude da resposta a qualquer agente isolado pode ser limitada pela ativação dos mecanismos contrarreguladores. Os agentes mais disponíveis reduzem a pressão sistólica em 7-13 mmHg, e a pressão arterial diastólica em 4-8 mmHg quando corrigido para o efeito placebo. Mais frequentemente do que o contrário, as combinações de agentes, com mecanismos anti-hipertensivos complementares, são necessárias para atingir o alvo das reduções da pressão arterial. A seleção dos agentes anti-hipertensivos e as combinações de agentes devem ser individualizadas, considerando idade, gravidade da hipertensão, outros fatores de risco para doença cardiovascular, comorbidades e considerações práticas relacionadas com custo, efeitos colaterais e frequência da dosagem **(Quadro 298.8)**.

QUADRO 298.8 **EXEMPLOS DE FÁRMACOS DE USO ORAL UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ***

Fármacos por classe	**Exemplos**	**Dose diária total usual**[a] **(frequência de dosagem/dia)**	**Outras indicações**	**Contraindicações/precauções**
Diuréticos				
Tiazidas	Hidroclorotiazida	6,25 a 50 mg		Diabetes, dislipidemia,

		(1 a 2)		hiperuricemia, gota, hipopotassemia
	Clortalidona	25 a 50 mg (1)		
Diuréticos de alça	Furosemida Ácido etacrínico	40 a 80 mg (2 a 3) 50 a 100 mg (2 a 3)	ICC decorrente de disfunção sistólica, insuficiência renal	Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota, hipopotassemia
Antagonistas da aldosterona	Espironolactona	25 a 100 mmg (1 a 2)	ICC decorrente de disfunção sistólica, aldosteronismo primário	Insuficiência renal, hiperpotassemia
	Eplerenona	50 a 100 mg (1 a 2)		
Poupador de K^+	Amilorida	5 a 10 mg (1 a 2)		Insuficiência renal, hiperpotassemia
	Triantereno	50 a 100 mg (1 a 2)		
β-bloqueadores				Asma, DPOC, bloqueio cardíaco de 2º e 3º graus, doença do nó sinusal
Cardiosseletivos	Atenolol	25 a 100 mg (1)	Angina, ICC decorrente de disfunção sistólica, pós-IM, taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares	
	Metoprolol	25 a 100 mg (1 a 2)		
Não seletivos	Propranolol	40 a 160 mg (2)		
	Propranolol LA	60 a 180 mg (2)		
α/βcombinados	Labetalol	200 a 800 mg (2)	Pós-IM?, ICC	
	Carvedilol	12,5 a 50 mg (2)		
Antagonistas α				
Seletivos	Prazosina	2 a 20 mg (2 a 3)	Prostatismo	
	Doxazosina	1 a 16 mg (1)		
	Terazosina	1 a 10 mg (1 a 2)		
Não seletivos	Fenoxibenzamina	20 a 120 mg (2 a 3)	Feocromocitoma	
Simpaticolíticos				
Central	Clonidina	0,1 a 0,6 mg (2)		
	Adesivo de clonidina	0,1 a 0,3 mg (1/semana)		
	Metildopa	250 a 1.000 mg (2)		

	Reserpina	0,05 a 0,25 mg (1)		
	Guanfacina	0,5 a 2 mg (1)		
Inibidores da ECA	Captopril Lisinopril Ramipril	25 a 200 mg (2) 10 a 40 mg (1) 2,5 a 20 mg (1 a 2)	Pós-IM, síndromes coronarianas, ICC com baixa fração de ejeção, nefropatia	Insuficiência renal, estenose de artéria renal bilateral, gravidez, hiperpotassemia
Antagonistas da angiotensina II	Losartana Valsartana Candesartana	25 a 100 mmg (1 a 2) 80 a 320 mg (1) 2 a 32 mg (1 a 2)	ICC com baixa fração de ejeção, nefropatia, tosse por inibidor da ECA	Insuficiência renal, estenose de artéria renal bilateral, gravidez, hiperpotassemia
Inibidores de renina	Alisquireno	150 a 300 mg	Nefropatia diabética	Gravidez
Antagonistas do cálcio				
Di-hidropiridinas	Nifedipina (longa ação)	30 a 60 mg (1)		
Não di-hidropiridinas	Verapamil (longa ação)	120 a 360 mg (1 a 2)	Pós-IM, taquicardias supraventriculares, angina	Bloqueio cardíaco de 2º ou 3º graus
	Diltiazem (longa ação)	180 a 420 mg (1)		
Vasodilatadores diretos	Hidralazina	25 a 100 mg (2)		Doença arterial coronariana grave
	Minoxidil	2,5 a 80 mg (1 a 2)		

[a] No início do tratamento, as doses mais baixas podem ser preferíveis para os pacientes idosos e para combinações selecionadas de agentes anti-hipertensivos.

Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA, enzima conversora da angiotensina; FE, fração de ejeção; IM, infarto do miocárdio; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; VE, ventrículo esquerdo.

* N. de R.T. Outros exemplos de fármacos importantes, de uso rotineiro e comprovadamente eficazes no manejo da hipertensão são: anlodipino, bisoprolol, enalapril, perindropil, olmesartana e ibesartana.

Diuréticos Os diuréticos tiazídicos de doses baixas podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros fármacos anti-hipertensivos. Os tiazídicos inibem a bomba de Na^+/Cl^- no túbulo contorcido distal e, consequentemente, aumentam a excreção de sódio. Em longo prazo, podem também agir como vasodilatadores. Os tiazídicos são seguros, eficazes, de baixo custo e reduzem os eventos clínicos. Promovem efeitos aditivos de redução da pressão arterial quando combinados com β-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA). Em contrapartida, a adição de um diurético ao bloqueador dos canais de cálcio é menos eficaz. As doses usuais dos hidroclorotiazídicos variam de 6,25 a 50 mg/dia. Devido ao aumento da incidência dos efeitos colaterais metabólicos (hipopotassemia, resistência à insulina, aumento do colesterol), as doses mais altas em geral não são recomendadas. A clortalidona é um diurético estruturalmente semelhante à hidroclorotiazida e, como a hidroclorotiazida, bloqueia o cotransporte de sódio-cloro no túbulo distal inicial. No entanto, a clortalidona tem uma meia-vida mais longa (40-60 h vs. 9-15 h) e uma potência anti-hipertensiva cerca de 1,5-2,0 vezes àquela da hidroclorotiazida. A perda de potássio também é maior com clortalidona. Dois diuréticos poupadores potássio, amilorida e triamtereno, atuam por meio da inibição dos canais epiteliais de sódio no néfron distal. Esses agentes são anti-hipertensivos fracos, mas podem ser usados em combinação com um tiazídico para proteger contra hipopotassemia. O principal alvo farmacológico dos diuréticos de alça é o cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ no ramo ascendente denso da alça de Henle. Os diuréticos de alça costumam ser reservados aos pacientes hipertensos com taxas de filtração glomerular reduzidas (refletidas na creatinina sérica > 220 µmol/L [> 2,5 mg/dL]), ICC ou retenção de sódio e edema por alguma outra razão, como tratamento com vasodilatador potente, por exemplo, minoxidil.

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina Os IECA reduzem a produção de angiotensina II, aumentam os níveis de bradicinina e reduzem a atividade do sistema nervoso simpático. Os BRA promovem o bloqueio os receptores de AT_1, e o efeito da angiotensina II nos receptores de AT_2 não bloqueados pode aumentar seu efeito hipotensor. Ambas as classes de agentes são agentes anti-hipertensivos eficazes que podem ser usados como monoterapia ou em combinação com diuréticos, antagonistas do cálcio e agentes α-bloqueadores. Os IECA e BRA melhoram a ação da insulina e os efeitos adversos de diuréticos no metabolismo da glicose. Embora o impacto global na incidência de diabetes seja modesto comparado com o anlodipino (um antagonista do cálcio), a valsartana (um BRA) mostrou reduzir o risco de desenvolvimento de diabetes em pacientes hipertensos de alto risco. As combinações IECA/BRA são menos eficazes na redução da pressão arterial do que é o caso quando outra classe desses agentes é usada em combinação com outras classes de agentes. Em pacientes com doença vascular ou alto risco de diabetes, a terapia de combinação IECA/BRA foi associada a eventos mais adversos (p. ex., morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE e hospitalização devido à insuficiência cardíaca) sem aumentos dos benefícios.

Os efeitos colaterais dos IECA e BRA incluem insuficiência renal funcional devido à dilatação arteriolar renal eferente em um rim com lesão estenótica da artéria renal. Os distúrbios adicionais que predispõem à insuficiência renal induzidos por esses agentes consistem em desidratação, ICC e uso de anti-inflamatórios não esteroides. A tosse seca ocorre em cerca de 15% dos pacientes, e o angioedema em menos de 1% dos pacientes que tomam IECA. O angioedema costuma ocorrer em indivíduos de origem asiática e mais comumente em afro-americanos do que em brancos. A hiperpotassemia causada pelo hipoaldosteronismo é um efeito colateral ocasional dos IECA e BRA.

Uma nova abordagem ao bloqueio do sistema renina-angiotensina foi introduzida na prática clínica para o tratamento de hipertensão: inibidores diretos da renina. O bloqueio do sistema renina-angiotensina é mais completo com inibidores da renina do que com IECA e BRA. Alisquireno é o primeiro de uma classe de inibidores competitivos não peptídicos da atividade enzimática da renina. A monoterapia com alisquireno parece ser tão eficaz quanto um IECA ou BRA para redução da pressão arterial, mas não mais eficaz. Outras reduções arteriais podem ser atingidas quando o alisquireno é usado em combinação com um diurético tiazídico ou antagonistas do cálcio. Atualmente, o alisquireno não é considerado um agente anti-hipertensivo de primeira linha.

Antagonistas da aldosterona A espironolactona é um antagonista não seletivo da aldosterona que pode ser usado isoladamente ou em combinação com um diurético tiazídico. Pode ser um agente particularmente eficaz em pacientes com hipertensão primária com renina baixa, hipertensão resistente e aldosteronismo primário. Em pacientes com ICC, a dose baixa de espironolactona reduz a mortalidade e as hospitalizações devido à insuficiência cardíaca, quando administrada juntamente com terapia convencional usando IECA, digoxina e diuréticos de alça. Como a espironolactona liga-se à progesterona e aos receptores do androgênio, os efeitos colaterais podem incluir ginecomastia, impotência e anormalidades menstruais. Esses efeitos colaterais são contornados por um agente mais novo, eplerenona, que é um antagonista seletivo de aldosterona.

β-bloqueadores Os bloqueadores do receptor β-adrenérgico baixam a pressão arterial, reduzindo o débito cardíaco causado por uma redução da frequência cardíaca e contratilidade. Outros mecanismos propostos, pelos quais os β-bloqueadores baixam a pressão arterial, são um efeito no sistema nervoso central e inibição da liberação da renina. Os β-bloqueadores são particularmente eficazes nos pacientes hipertensos com taquicardia, e sua potência hipotensora é aumentada pela coadministração de um diurético. Em doses mais baixas, alguns β-bloqueadores inibem, de maneira seletiva, os receptores β_1 cardíacos e apresentam menor influência nos receptores β_2 nas células do músculo liso brônquico e vascular; entretanto, parece não haver diferença nas potências anti-hipertensivas dos β-bloqueadores cardiosseletivos e não seletivos. Alguns β-bloqueadores apresentam atividade simpaticomimética intrínseca, embora não se saiba se isso constitui uma vantagem geral ou desvantagem na terapia cardíaca. Os β-bloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca reduzem a taxa de morte súbita, mortalidade geral e infarto do miocárdio recorrente. Em pacientes com ICC, os β-bloqueadores mostraram reduzir os riscos de hospitalização e mortalidade. Em geral, os β-bloqueadores podem ser menos protetores contra desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares e alguns β-bloqueadores podem ter menos efeito sobre a pressão aórtica central do que outras classes de agentes anti-hipertensivos. No entanto, os β-bloqueadores continuam sendo uma terapia adequada para pacientes hipertensos com doença cardíaca concomitante e comorbidades relacionadas. O carvedilol e labetalol bloqueiam receptores β e α-adrenérgicos periféricos. As vantagens potenciais do bloqueio combinado β e α-adrenérgico no tratamento da hipertensão continuam tendo de ser determinados. O nebivolol representa outra classe de β-bloqueadores cardiosseletivos que tem ações vasodilatoras adicionais relacionadas com aumento da atividade do óxido nítrico. Ainda é preciso determinar se isso confere maior eficácia clínica.

Bloqueadores α-adrenérgicos Os antagonistas pós-sinápticos, seletivos do α-adrenorreceptor, baixam a pressão arterial, reduzindo a resistência vascular periférica. São agentes anti-hipertensivos eficazes, usados como monoterapia ou em combinação com outros agentes. Entretanto, nos ensaios clínicos dos pacientes hipertensos, o bloqueio α não apresentou redução das taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares ou promoção de mais proteção contra a ICC como outras classes de agentes anti-hipertensivos. Esses agentes também são eficazes no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior em homens com hipertrofia prostática. Os antagonistas não seletivos do α-adrenorreceptor ligam-se aos receptores pós e pré-sinápticos, sendo primariamente usados para o tratamento dos pacientes com feocromocitoma.

Agentes simpaticolíticos Os agonistas α_2 simpáticos de ação central reduzem a resistência periférica, inibindo o fluxo simpático. Eles podem ser particularmente úteis nos pacientes com neuropatia autônoma que apresentam amplas variações na pressão arterial causadas por desnervação do barorreceptor. As desvantagens consistem em sonolência, boca seca e hipertensão de rebote quando ocorre suspensão do fármaco. Os simpaticolíticos periféricos reduzem a resistência periférica e a constrição venosa, depletando a norepinefrina do terminal nervoso. Embora sejam agentes anti-hipertensivos potencialmente eficazes, sua utilidade está limitada pela hipotensão ortostática, disfunção sexual e inúmeras interações medicamentosas. A hipertensão de rebote é outra preocupação com cessação abrupta de fármacos com meia-vida curta.

Bloqueadores do canal de cálcio Os antagonistas do cálcio reduzem a resistência vascular por meio do bloqueio do canal L, que reduz o cálcio intracelular e enfraquece a vasoconstrição. Esse é um grupo heterogêneo de agentes que inclui fármacos nas três seguintes classes: fenilalcilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem) e 1,4-di-hidropiridinas (semelhantes ao nifedipino). Usados isoladamente e em combinação com outros agentes (IECA, β-bloqueadores, bloqueadores α_1-adrenérgicos), os antagonistas do cálcio efetivamente baixam a pressão arterial; contudo, não está claro se a adição de um diurético a um bloqueador dos canais de cálcio resulta em redução adicional da pressão arterial. Os efeitos colaterais de rubor, cefaleia e edema com o uso de di-hidropiridina estão relacionados com sua potência como dilatadores arteriolares; o edema é causado por um aumento dos gradientes transcapilares de pressão, e não pela retenção de sal e água.

Vasodilatadores diretos Os vasodilatadores diretos reduzem a resistência periférica e, concomitantemente, ativam os mecanismos que defendem a pressão arterial, notadamente o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a retenção de sódio. Em geral, não são considerados agentes de primeira linha, porém são mais efetivos quando adicionados a uma combinação que inclui um diurético e um β-bloqueador. A hidralazina é um potente vasodilatador que tem ações antioxidantes e de aumento do óxido nítrico, e o minoxidil constitui um agente particularmente potente, sendo mais usado em pacientes com insuficiência renal refratários a todos os outros fármacos. A hidralazina pode induzir a uma síndrome semelhante ao lúpus, e os efeitos colaterais do minoxidil consistem em hipertricose e derrame pericárdico. O nitropussiato intravenoso pode ser usado para tratar hipertensão maligna e insuficiência cardíaca ventricular esquerda ameaçadora da vida associada à pressão arterial elevada.

COMPARAÇÕES DE ANTI-HIPERTENSIVOS

Com base nos resultados de combinações de ensaios clínicos, metanálises da eficácia de diferentes classes de agentes anti-hipertensivos sugerem efeitos de redução da pressão essencialmente equivalentes das seguintes seis classes principais de agentes anti-hipertensivos, quando usados como monoterapia: diuréticos tiazídicos, β-bloqueadores, IECA, BRA, antagonistas do cálcio e α_1-bloqueadores. Em média, a dose-padrão da maioria dos agentes anti-hipertensivos reduz a pressão arterial em 8 a 10/4 a 7 mmHg; entretanto, pode haver diferenças de responsividade em subgrupos. Os pacientes mais jovens podem ser mais responsivos aos β-bloqueadores e IECA, enquanto os pacientes com mais de 50 anos podem ser mais responsivos a diuréticos e antagonistas do cálcio. Há uma relação limitada entre a renina plasmática e a resposta da pressão arterial. Os pacientes com hipertensão que têm renina alta podem ser mais responsivos aos inibidores da ECA e BRA do que às outras classes de agentes, enquanto os pacientes com hipertensão e renina baixa são mais responsivos aos diuréticos e antagonistas do cálcio. Os afro-americanos hipertensos tendem a ter baixa renina, podendo exigir doses mais altas de IECA e BRA do que os brancos para o controle da pressão arterial ideal, embora essa diferença seja abolida quando tais agentes são combinados com um diurético. Os β-bloqueadores também parecem menos eficazes do que os diuréticos tiazídicos nos afro-americanos do que nos não afro-americanos. Estudos farmacogenéticos iniciais, utilizando uma abordagem a um gene candidato ou a varreduras em todo o genoma, mostraram associações de polimorfismos gênicos à responsividade da pressão arterial a fármacos anti-hipertensivos específicos. Entretanto, os efeitos relatados geralmente têm sido demasiadamente pequenos para afetar as decisões clínicas e os polimorfismos associados continuam tendo de ser confirmados. Atualmente, em termos práticos, a presença de comorbidades costuma influenciar a seleção de agentes anti-hipertensivos.

Uma metanálise de mais de 30 ensaios randomizados de terapia de redução da pressão arterial indica que, para uma determinada redução na pressão arterial, as principais classes de fármacos parecem produzir efeitos finais globais semelhantes sobre os eventos cardiovasculares totais. Tanto em pacientes hipertensos não diabéticos como diabéticos, a maioria dos ensaios falharam em mostrar diferenças significativas nos desfechos cardiovasculares com diferentes esquemas medicamentosos desde que reduções equivalentes na pressão arterial tenham sido atingidas. Por exemplo, o ensaio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) demonstrou que a ocorrência de ICC e infarto do miocárdio não fatal, assim como a mortalidade global, era praticamente idêntica nos pacientes hipertensos tratados com IECA (lisinopril), um diurético (clortalidona) ou um antagonista do cálcio (anlodipino).

Entretanto, em grupos de pacientes específicos, os IECA podem ter vantagens especiais, além de controle da pressão arterial, na redução dos desfechos cardiovasculares e renais. IECA e BRA reduzem a pressão intraglomerular e a proteinúria e podem retardar a taxa de progressão da insuficiência renal, não totalmente responsáveis por seus efeitos hipotensivos, em doenças renais diabéticas e não diabéticas. Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com IECA, um BRA ou alisquireno diminui a proteinúria e retarda a progressão de doença renal. Em modelos experimentais de hipertensão e diabetes, a proteção renal com alisquireno foi comparável à dos IECA e BRA. No entanto, em pacientes com diabetes tipo 2, a adição de alisquireno ao IECA não fornece proteção adicional contra doença cardiovascular ou doença renal e pode ser associado a desfechos mais adversos. Entre os afro-americanos com doença renal relacionada com hipertensão, os IECA parecem ser mais eficazes do que os β-bloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridinicos na lentificação, mas não prevenção, do declínio da taxa de filtração glomerular. O efeito nefroprotetor dos bloqueadores de renina-angiotensina, comparado com os outros fármacos anti-hipertensivos, é menos evidente com pressões arteriais mais baixas. Na maioria dos pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica e/ou diastólica, o uso de diuréticos, IECA ou BRA e β-bloqueadores é recomendada para aumentar a sobrevida. Independente da pressão arterial, tanto nos indivíduos hipertensos quanto nos normotensos, IECA atenuam o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, melhoram a sintomatologia e o risco de morte por ICC, bem como reduzem as taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes após o infarto do miocárdio. Benefícios semelhantes nas taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes com ICC também foram observados com o uso de BRA. Os IECA fornecem melhor proteção coronariana do que os bloqueadores dos canais de cálcio, enquanto esses últimos fornecem maior proteção contra o AVE do que os IECA ou β-bloqueadores. Os resultados de um ensaio clínico prospectivo duplo-cego grande (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension [Ensaio ACCOMPLISH]) indicaram que o tratamento de combinação com um IECA (benazepril) mais um antagonista do cálcio (anlodipino) foi superior ao tratamento com IECA mais um diurético (hidroclorotiazida) na redução do risco de eventos cardiovasculares e morte entre pacientes de alto risco com hipertensão. Entretanto, a combinação de um IECA e um diurético mostrou recentemente produzir reduções importantes na morbidade e mortalidade nos muito idosos.

Após um AVE, relatou-se que a terapia de combinação com um IECA e um diurético, mas não com um BRA, reduz a taxa de AVE recorrente. Algumas dessas diferenças aparentes podem refletir diferenças no *design* do ensaio e/ou nos grupos de pacientes.

Há um ressurgimento recente do interesse por duas terapias não medicamentosas, anti-hipertensivas, que interrompem o fluxo simpático: (1) ativação barorreflexa da carótica baseada em dispositivo por estimulação elétrica do seio carotídeo; e (2) ablação por radiofrequência endovascular dos nervos simpáticos renais. Embora a denervação renal seja um procedimento minimamente invasivo, a estimulação do barorreceptor da carótica é um procedimento cirúrgico, em geral realizado sob anestesia geral, que atualmente envolve a implantação de eletrodos em ambas as artérias carotídeas direita e esquerda. Ambas as intervenções inibem o impulso simpático e diminuem a pressão arterial aumentando a capacidade do rim de excretar sódio e diminuindo a liberação de renina. A ativação sustentada do barorreflexo mais provavelmente diminui a pressão arterial por meio de outros mecanismos também. A experiência clínica com essas intervenções é limitada. No curto prazo, a pressão arterial é reduzida em 75-80% dos pacientes e a magnitude da redução da pressão arterial é semelhante para ambos os procedimentos. Até o momento, os resultados mais impressionantes foram observados em pacientes com hipertensão “resistente” e em pacientes com hipertensão relacionada com a obesidade. Esperando os resultados de ensaios clínicos multicêntricos de longo prazo para avaliar sua eficácia e segurança, ainda é preciso saber se essas intervenções serão adotadas na prática clínica.

METAS DE PRESSÃO ARTERIAL DA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA

Com base em dados de estudos clínicos, a proteção máxima contra desfechos cardiovasculares combinados é atingida com pressões inferiores a 135 a 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e inferiores a 80 a 85 mmHg para a pressão arterial diastólica; contudo, o tratamento não reduziu o risco de doença cardiovascular ao nível dos indivíduos não hipertensos. Nos pacientes diabéticos, o controle eficaz da pressão arterial reduz o risco de eventos cardiovasculares e morte, assim como o risco de doença microvascular (nefropatia, retinopatia). Embora as diretrizes para o controle da hipertensão tenham recomendado metas mais agressivas de pressão arterial (p. ex., pressão no consultório ou clínica < 130/80 mmHg) para pacientes com diabetes, ICC, doença renal crônica ou fatores de risco adicionais para doença cardiovascular, evidências recentes sugerem que as metas agressivas francas para controle da pressão arterial podem não ser vantajosas, particularmente em pacientes com alto risco. Por exemplo, entre pacientes hipertensos com diabetes e doença coronariana, o "controle rígido" da pressão arterial sistólica (< 130 mmHg) não está associado à melhora dos desfechos cardiovasculares. O conceito de uma "curva em J" sugere que o risco de eventos cardiovasculares aumenta com pressões arteriais que são ou demasiadamente altas ou demasiadamente baixas. Teoricamente, as pressões arteriais que são muito baixas podem exceder a capacidade autorreguladora dos fluxos sanguíneos cerebrais, coronarianos e renais. Há alguma evidência sugestiva de ensaios clínicos randomizados recentes para relação em forma de J entre a pressão arterial e os desfechos cardiovasculares (incluindo mortalidade por todas as causas) em pacientes de alto risco. Como consequência, deve-se ter cautela ao baixar a pressão arterial < 130/80 mmHg em pacientes com diabetes, ICC e outros pacientes de alto risco. Em pacientes com insuficiência renal crônica, um aumento pequeno, não progressivo, da concentração de creatinina sérica pode ocorrer. Isso costuma refletir uma resposta hemodinâmica, não lesão renal estrutural, indicando que a pressão intraglomerular foi reduzida. Não se deve deixar que o controle da pressão arterial deteriore para evitar o aumento modesto da creatinina. Entre os pacientes mais velhos com hipertensão sistólica isolada, uma redução adicional da pressão arterial diastólica não resulta em danos. Entretanto, há relativamente poucas informações disponíveis com relação à razão risco *versus* benefício da terapia anti-hipertensiva em indivíduos com mais de 80 anos e, nessa população, a redução gradual da pressão arterial para um nível-alvo menos agressivo de controle pode ser adequada.

Para atingir as metas de pressão arterial recomendadas, a maioria dos indivíduos com hipertensão requer tratamento com mais de um fármaco. Com frequência, três ou mais fármacos são necessários em pacientes com diabetes e insuficiência renal. Para a maioria dos agentes, a redução da pressão arterial usando a metade das doses-padrão é aproximadamente 20% menos do que com as doses-padrão. As combinações adequadas de agentes com essas doses menores podem ter efeitos aditivos ou quase aditivos na pressão arterial com uma incidência menor dos efeitos colaterais.

O termo *hipertensão resistente* refere-se a pacientes com pressões arteriais persistentemente superiores a 140/90 mmHg, apesar de tomar três ou mais agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético. A hipertensão resistente ou de difícil controle é mais comum em pacientes com mais de 60 anos de idade do que em pacientes mais jovens. A hipertensão resistente pode estar relacionada com "pseudorresistência" (pressões arteriais no consultório altas e pressões arteriais em casa mais baixas), não adesão ao tratamento, causas identificáveis de hipertensão (como obesidade e ingestão excessiva de álcool) e uso de qualquer fármaco, entre numerosos, com ou sem prescrição **(Quadro 298.3)**. Raramente, em pacientes mais velhos, a pseudo-hipertensão pode estar relacionada com a incapacidade de medir a pressão arterial de maneira precisa em artérias gravemente escleróticas. Esse distúrbio será sugerido se o pulso radial continuar palpável apesar da oclusão da artéria braquial pelo manguito (manobra de Osler). A verdadeira pressão arterial pode ser determinada por mensuração intra-arterial direta. A avaliação dos pacientes com hipertensão resistente pode incluir o monitoramento da pressão arterial para determinar se as pressões arteriais no consultório são representativas da pressão arterial comum. Uma avaliação mais extensa para uma forma secundária de hipertensão deve ser adotada caso não haja outra explicação aparente para a resistência da hipertensão.

EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Provavelmente devido à disponibilidade disseminada da terapia anti-hipertensiva, nos EUA houve um declínio do número de pacientes que apresentam "níveis críticos" da pressão arterial. A maioria dos pacientes que apresenta hipertensão grave é constituída de hipertensos crônicos, e, na ausência de lesão aguda de órgão final, a queda acentuada da pressão arterial pode resultar em morbidade significativa, devendo ser evitada. A chave para o tratamento bem-sucedido da hipertensão grave é diferenciar as crises hipertensivas das urgências hipertensivas. O grau de lesão ao órgão-alvo, e não o nível de pressão arterial isoladamente, é que determina a rapidez com a qual a pressão arterial deve ser reduzida. Os **Quadros 298.9 e 298.10** listam várias emergências relacionadas com a hipertensão e as terapias recomendadas.

QUADRO 298.9 **FÁRMACOS PARENTERAIS PREFERIDOS PARA EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS SELECIONADAS**

Encefalopatia hipertensiva	Nitroprussiato, nicardipino, labetalol
Hipertensão maligna (quando terapia intravenosa é indicada)	Labetalol, nicardipino, nitroprussiato, enalaprilate
Acidente vascular encefálico	Nicardipino, labetalol, nitroprussiato
Infarto do miocárdio/angina instável	Nitroglicerina, nicardipino, labetalol, esmolol

Insuficiência ventricular esquerda aguda	Nitroglicerina, enalaprilate, diuréticos de alça
Dissecção da aorta	Nitroprussiato, esmolol, labetalol
Crise adrenérgica	Fentolamina, nitroprussiato
Hipertensão pós-operatória	Nitroglicerina, nitroprussiato, labetalol, nicardipino
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia da gravidez	Hidralazina, labetalol, nicardipino

Fonte: Adaptado de DG Vidt, in S Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

QUADRO 298.10 DOSES INTRAVENOSAS USUAIS DE AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS USADOS EM EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS[a]

Agente anti-hipertensivo	Dose intravenosa
Nitroprussiato	0,3 (µg/kg)/min iniciais; 2 a 4 (µg/kg)/min usuais; máximo de 10 (µg/kg)/min por 10 min
Nicardipino	5 mg/h iniciais; titular em 2,5 mg/h em intervalos de 5 a 15 min; máximo de 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min até 300 mg ou 20 mg durante 2 min, depois 40 a 80 mg em intervalos de 10 min até o total de 300 mg
Enalaprilate	Usual 0,625-1,25 mg durante 5 min a cada 6–8 h; máximo 5 mg/dose
Esmolol	80 a 500 µg/kg iniciais durante 1 min, depois 50 a 300 (µg/kg)/min
Fentolamina	Infusão de 5 a 15 mg
Nitroglicerina	5 µg/min iniciais, depois titular em 5 µg/min em intervalos de 3 a 5 min; se não for observada resposta com 20 µg/min, poderão ser usados aumentos crescentes de 10 a 20 µg/min
Hidralazina	10 a 50 mg em intervalos de 30 min

[a] Monitoramento constante da pressão arterial é necessário. Começar com a menor dose. As doses subsequentes e os intervalos de administração devem ser ajustados de acordo com resposta da pressão arterial e duração da ação do agente específico.

A *hipertensão maligna* é uma síndrome associada ao aumento abrupto da pressão arterial em paciente com hipertensão subjacente ou relacionada com início súbito de hipertensão em indivíduo previamente normotenso. O nível absoluto de pressão arterial não é tão importante como sua taxa de elevação. Patologicamente, a síndrome está associada à vasculite necrosante difusa, trombos arteriolares e depósito de fibrina nas paredes arteriolares. A necrose fibrinoide foi observada em arteríolas do rim, do cérebro, da retina e de outros órgãos. Clinicamente, a síndrome é reconhecida por retinopatia progressiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exsudatos e papiledema), deterioração da função renal com proteinúria, anemia hemolítica microangiopática e encefalopatia. A anamnese deve incluir perguntas sobre o uso de inibidores da monoaminoxidase e drogas recreacionais (p. ex., cocaína, anfetaminas).

Embora a pressão arterial deva ser rapidamente reduzida em pacientes com encefalopatia hipertensiva, há riscos inerentes de terapia excessivamente agressiva. Nos indivíduos hipertensos, os limites superiores e inferiores da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral são mudados para níveis mais altos de pressão arterial, podendo a rápida redução da pressão arterial para abaixo do limite inferior da autorregulação precipitar isquemia cerebral ou infarto em consequência da redução do fluxo sanguíneo cerebral. Os fluxos sanguíneos renal e coronariano também podem diminuir com terapia aguda excessivamente agressiva. A meta inicial da terapia é reduzir a pressão arterial média em não mais que 25% entre minutos a 2 horas, ou para uma pressão arterial na faixa de 160/100-110 mmHg. Isso pode ser realizado com nitroprussiato IV, um vasodilator de curta ação com início rápido de ação que possibilita controle minuto a minuto da pressão arterial. O labetalol parenteral e nicardipino também são agentes eficazes para o tratamento da encefalopatia hipertensiva.

Em pacientes com hipertensão maligna sem encefalopatia ou outro evento catastrófico, é preferível reduzir a pressão arterial durante horas ou mais, e não durante minutos. Esse objetivo pode ser efetivamente atingido inicialmente com dosagem frequente de agentes orais de curta ação, como o captopril, clonidina e labetalol.

As elevações transitórias agudas da pressão arterial, que duram dias até semanas, com frequência ocorrem após AVE trombótico ou hemorrágico. A autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral é prejudicada no tecido cerebral isquêmico, podendo as pressões arteriais mais altas ser necessárias para manter o fluxo sanguíneo cerebral. Embora as metas específicas para a pressão arterial não tenham sido definidas para os pacientes com eventos cerebrovasculares agudos, as reduções agressivas da pressão arterial devem ser evitadas. Com a maior disponibilidade de métodos melhorados para a mensuração do fluxo sanguíneo cerebral (usando a tecnologia da TC), há estudos em andamento para avaliar os efeitos das diferentes classes de agentes anti-hipertensivos sobre a pressão arterial e o fluxo sanguíneo cerebral após um AVE agudo. Atualmente, na ausência de outras indicações à terapia aguda, para os pacientes com infarto cerebral que não são candidatos à terapia trombolítica, uma diretriz recomendada é instituir uma terapia anti-hipertensiva apenas para os pacientes com pressão arterial sistólica superior a 220 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 130 mmHg. Se a terapia trombolítica tiver de ser usada, a pressão arterial-alvo recomendada será uma pressão sistólica inferior a 185 mmHg e diastólica inferior a 110 mmHg. Em pacientes com AVE hemorrágico, as diretrizes sugeridas para iniciar a terapia anti-hipertensiva são pressão sistólica superior a 180 mmHg ou pressão diastólica superior a 130 mmHg. O tratamento da hipertensão após hemorragia subaracnóidea é controverso. A cuidadosa redução da pressão arterial é indicada caso a pressão arterial média seja superior a 130 mmHg.

Além do feocromocitoma, uma crise adrenérgica causada por excesso de catecolamina pode ser relacionada com *overdose* de cocaína ou anfetamina, suspensão da clonidina, lesões medulares agudas e uma interação dos compostos que contêm tiramina com inibidores da monoaminoxidase. Esses pacientes podem ser tratados com fentolamina ou nitroprussiato.

O tratamento da hipertensão em pacientes com dissecção aórtica aguda é discutido no Capítulo 301, e o tratamento de hipertensão na gravidez é discutido no Capítulo 8.

299

Doença renovascular

Stephen C. Textor

A vasculatura renal é notavelmente complexa, com rico fluxo arteriolar para o córtex, acima das necessidades metabólicas, porém compatível com a sua principal função como órgão de filtração. Após transportar o sangue até os glomérulos corticais, a circulação pós-glomerular supre os segmentos medulares mais profundos que mantêm o transporte de solutos dependente de energia em múltiplos níveis do túbulo renal. Esses vasos pós-glomerulares transportam menos sangue, e o elevado consumo de oxigênio deixa as regiões medulares mais profundas na margem da hipoxemia. Os distúrbios vasculares que costumam ameaçar o suprimento sanguíneo para os rins consistem em aterosclerose dos vasos de grande calibre, doenças fibromusculares e distúrbios embólicos. **Os distúrbios microvasculares, incluindo os inflamatórios e hematológicos primários, serão descritos no Capítulo 341.**

O endotélio capilar glomerular compartilha com outros territórios vasculares a suscetibilidade a estresse oxidativo, lesão produzida por pressão e inflamação. As taxas de excreção de albumina urinária (EAU) são preditivas de eventos de doença aterosclerótica sistêmica. O aumento da EAU pode ocorrer vários anos antes de eventos cardiovasculares. A EAU e o risco de eventos cardiovasculares são reduzidos com tratamento farmacológico, como o uso de estatinas. Estudos experimentais demonstram alterações funcionais e rarefação dos microvasos renais em condições de aterosclerose acelerada e/ou de comprometimento das pressões de perfusão proximais por doença de vasos de grande calibre **(Fig. 299.1)**.

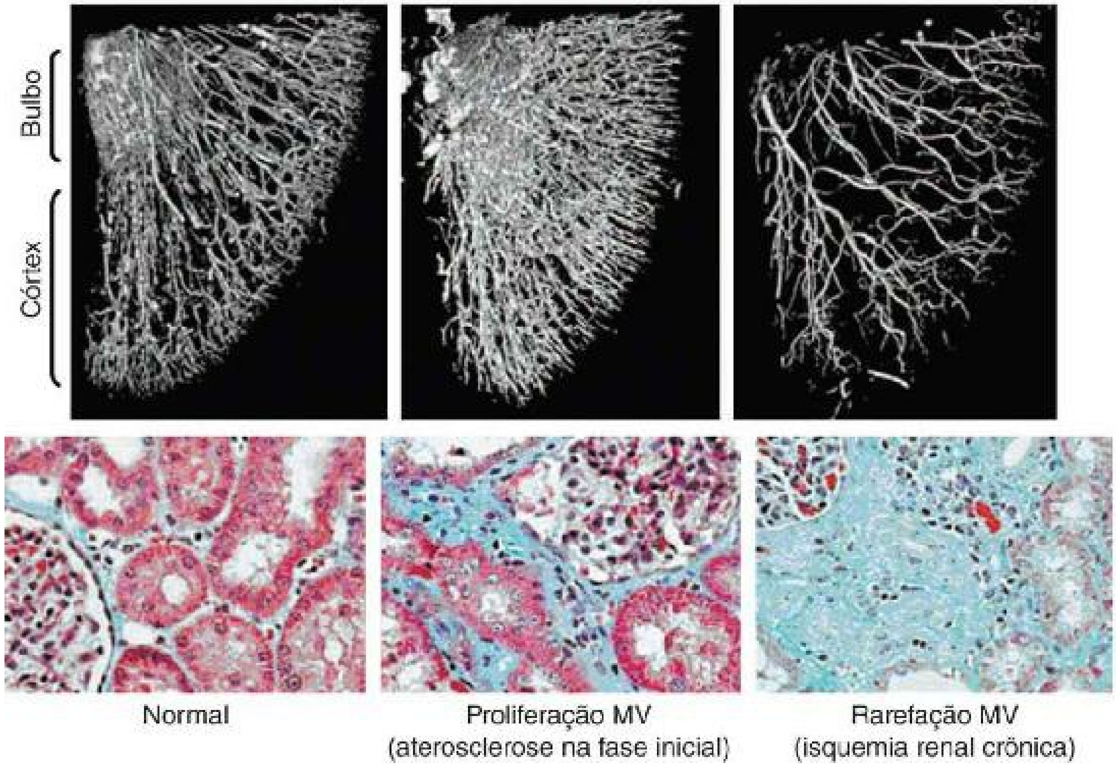

FIGURA 299.1 Exemplos de imagens por microtomografia computadorizada de vasos definidos por cilindros radiopacos injetados na vasculatura renal. Essas imagens ilustram a complexa rede capilar cortical densa que supre o córtex renal, a qual pode proliferar ou sofrer rarefação sob a influência da aterosclerose e/ou de doença oclusiva. A ocorrência de alterações no suprimento sanguíneo é seguida de fibrose tubulointersticial e perda de função renal. MV, microvascular. *(De LO Lerman, AR Chade: Curr Opin Nephrol Hyper 18:160, 2009, com autorização.)*

DOENÇA MACROVASCULAR

A doença oclusiva da artéria renal pode resultar de compressão extrínseca de vaso, displasias fibromusculares ou, mais comumente, doença aterosclerótica. Qualquer distúrbio capaz de reduzir a pressão de perfusão para o rim pode ativar mecanismos que tendem a restaurar as pressões renais à custa de desenvolvimento de hipertensão sistêmica. Como a restauração das pressões de perfusão pode reverter essas vias, a estenose da artéria renal é considerada uma causa "secundária" especificamente tratável de hipertensão.

A estenose da artéria renal é comum e, com frequência, produz efeitos hemodinâmicos mínimos. A presença de displasia fibromuscular (DFM) é relatada em 3 a 5% dos indivíduos normais que se apresentam como possíveis doadores de rim sem hipertensão. Pode ocorrer clinicamente com hipertensão em indivíduos mais jovens (entre 15 e 50 anos de idade), com mais frequência em mulheres. A DFM não ameaça a função renal com frequência, porém algumas vezes produz oclusão total e pode estar associada a aneurismas da artéria renal. A estenose aterosclerótica da artéria renal (EAAR) é comum na população geral (6,8% da amostra da comunidade acima de 65 anos de idade), prevalência que aumenta com a idade e em pacientes com outras condições vasculares, como doença arterial coronária (18 a 23%) e/ou doença aórtica periférica ou dos membros inferiores (mais de 30%). Se não for tratada, a EAAR evolui em quase 50% dos casos ao longo de cinco anos, causando, algumas vezes, oclusão total. O tratamento intensivo da pressão arterial e a terapia com estatinas parecem reduzir essas taxas e melhorar os resultados clínicos.

A estenose que atinge níveis críticos reduz a pressão de perfusão que ativa o sistema de renina-angiotensina, diminui a excreção de sódio e ativa as vias simpáticas adrenérgicas. Esses eventos levam à hipertensão sistêmica, caracterizada por dependência da angiotensina nos estágios iniciais, pressões amplamente variáveis, perda dos ritmos circadianos da pressão arterial (PA) e lesão acelerada de órgãos-alvo, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e fibrose renal. A hipertensão renovascular pode ser tratada com agentes que bloqueiam o sistema de renina-angiotensina e com outros fármacos que modificam essas vias pressoras. Pode ser também tratada com restauração do fluxo sanguíneo renal por meio de revascularização endovascular ou cirúrgica. A maioria dos pacientes necessita de terapia continuada com agentes anti-hipertensivos, visto que a revascularização isoladamente raramente diminui a PA para valores normais.

A EAAR e a hipertensão sistêmica tendem a afetar a porção renal pós-estenóticas e os rins contralaterais, reduzindo a taxa de filtração glomerular (TFG) global na EAAR. Quando a função renal é ameaçada, principalmente por doença de grandes vasos, é designada como nefropatia isquêmica. A redução moderada do fluxo sanguíneo que ocorre gradualmente está associada à redução da TFG e consumo limitado de oxigênio com preservação da oxigenação tecidual. Assim, a função renal pode permanecer estável com tratamento clínico, algumas vezes por anos. Com a doença mais avançada, ocorrem redução na perfusão cortical e hipoxia tecidual franca. Ao contrário da DFM, a EAAR ocorre em pacientes com outros fatores de risco para aterosclerose e costuma sobrepor-se a uma doença preexistente dos pequenos vasos no rim em decorrência de hipertensão arterial, envelhecimento e diabetes melito. Quase 85% dos pacientes considerados para a realização de revascularização renal têm doença renal crônica (DRC) de estágio 3-5, com TFG abaixo de 60 mL/min por 1,73 m². A presença de EAAR é forte preditora de morbidade e mortalidade relacionadas a eventos cardiovasculares, independentemente da realização ou não de revascularização renal.

As abordagens diagnósticas para a estenose da artéria renal dependem, em parte, de questões específicas a serem consideradas. A caracterização não invasiva da vasculatura renal pode ser efetuada com várias técnicas resumidas no **Quadro 299.1**.

Embora a ativação do sistema renina-angiotensina constitua uma etapa essencial no desenvolvimento da hipertensão renovascular, ela é transitória. Por conseguinte, os níveis de atividade da renina estão sujeitos ao momento, aos efeitos de fármacos e do aporte de sódio e não indicam de modo confiável a resposta à terapia vascular. Uma velocidade na artéria renal por ultrassonografia com Doppler acima de 200 cm/s geralmente indica lesões hemodinamicamente importantes (oclusão do lúmen do vaso acima de 60%), embora as tentativas de tratamento exijam velocidade acima de 300 cm/s para evitar resultados falso-positivos. O índice de resistência renal tem valor preditivo da viabilidade do rim. Entretanto, continua sendo operador e instituição-dependente. A renografia estimulada por captopril tem forte valor preditivo negativo quando totalmente normal. Na atualidade, a ressonância magnética (RM) é usada com menor frequência, visto que o meio de contraste gadolínio foi associado à fibrose sistêmica nefrogênica. A tomografia computadorizada (TC) contrastada com reconstrução vascular fornece imagens vasculares excelentes, além de avaliação funcional, porém está associada a um pequeno risco de toxicidade do meio de contraste.

QUADRO 299.1 RESUMO DAS MODALIDADES DE IMAGEM PARA AVALIAÇÃO DA VASCULATURA RENAL

Estudos de perfusão para avaliação do fluxo sanguíneo renal diferencial			
Renografia com tecnécio ^{99m}Tc mertiatida (^{99m}Tc MAG3) estimulada por captopril	A queda da pressão de filtração mediada pelo captopril amplifica as diferenças na perfusão renal	O exame normal exclui hipertensão renovascular	Múltiplas limitações em pacientes com aterosclerose avançada ou creatinina > 2,0 mg/dL (177 μmol/L)
Estudos vasculares para avaliação das artérias renais			
Ultrassonografia Doppler	Mostra as artérias renais e mede a velocidade do fluxo como forma de avaliar a gravidade da estenose	Baixo custo; amplamente disponível	Depende muito da experiência do operador; menos útil do que a angiografia invasiva para o diagnóstico de displasia fibromuscular e anormalidades nas artérias renais acessórias
Angiografia por ressonância magnética	Mostra as artérias renais e a aorta perirrenal	Não nefrotóxico; entretanto, a preocupação quanto à toxicidade do gadolínio exclui o seu uso na presença de TFG < 30 mL/min/1,73 m^2; fornece imagens excelentes	Alto custo; gadolínio excluído na insuficiência renal, incapaz de visualizar os vasos com *stent*
Angiografia por tomografia computadorizada	Mostra as artérias renais e a aorta perirrenal	Fornece imagens excelentes; os *stents* não produzem artefatos	Alto custo, necessidade de volume moderado de meio de contraste; potencialmente nefrotóxica
Angiografia intra-arterial	Localiza e define a gravidade da lesão vascular	Considerada o "padrão-ouro" para o diagnóstico de doença dos grandes vasos, em geral realizada de modo simultâneo à intervenção	De alto custo, risco associado de ateroembolismos, toxicidade do meio de contraste, complicações relacionadas ao procedimento, por

	planejada	exemplo, dissecção

Abreviação: TFG, taxa de filtração glomerular.

TRATAMENTO ESTENOSE DE ARTÉRIA RENAL

Embora a restauração do fluxo sanguíneo renal e da perfusão pareça ser intuitivamente benéfica para as lesões oclusivas de alto grau, os procedimentos de revascularização também têm os seus riscos e custos. Os pacientes com DFM em geral são mulheres mais jovens, com vasos de resto normais e expectativa de vida longa. Com frequência, esses pacientes respondem de modo satisfatório à angioplastia percutânea da artéria renal. Quando a PA pode ser controlada para níveis-alvo e a função renal permanece estável em pacientes com EAAR, pode-se argumentar que a terapia clínica com acompanhamento da progressão da doença é igualmente efetiva. Os ensaios clínicos prospectivos conduzidos até o momento não conseguiram identificar benefícios convincentes dos procedimentos de intervenção para resultados de curto prazo na PA e na função renal, e os estudos de longo prazo com desfechos cardiovasculares, como acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e insuficiência renal terminal, ainda não estão concluídos. O tratamento clínico deve consistir em bloqueio do sistema renina-angiotensina, atingimento da meta para a PA, abandono do tabagismo e uso de estatinas e ácido acetilsalicílico. A revascularização renal atualmente é reservada aos pacientes que não respondam ao tratamento clínico ou que evoluam com complicações adicionais.

As técnicas de revascularização renal estão sendo aprimoradas. Com técnicos experientes, ocorrem complicações importantes em cerca de 9% dos casos, incluindo dissecção da artéria renal, perfuração da cápsula, hemorragia e doença ateroembólica ocasional. Embora não seja comum, a doença ateroembólica pode ser catastrófica e acelerar tanto a hipertensão quanto a insuficiência renal, ou seja, exatamente os eventos que a vascularização pretende impedir. Embora o fluxo sanguíneo renal geralmente possa ser restaurado por meio da colocação de *stent* endovascular, a recuperação da função renal limita-se a cerca de 25% dos casos, sem nenhuma alteração em 50%, e alguma deterioração evidente em outros casos. Os pacientes com deterioração rápida da função renal, algumas vezes associada à terapia com medicamento anti-hipertensivo ou com doença vascular afetando todo o funcionamento renal, têm maior probabilidade de recuperar a função renal após a restauração do fluxo sanguíneo. Quando a hipertensão é refratária ao tratamento efetivo, a revascularização oferece benefícios reais. O **Quadro 299.2** resume as diretrizes atualmente aceitas para considerar a realização de revascularização renal.

QUADRO 299.2 FATORES CLÍNICOS QUE FAVORECEM TERAPIA CLÍNICA E REVASCULARIZAÇÃO OU VIGILÂNCIA NA ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL

Fatores que favorecem terapia clínica e revascularização para estenose da artéria renal

- Declínio progressivo da TFG durante tratamento da hipertensão sistêmica
- Incapacidade de obter controle adequado da pressão arterial com terapia clínica ideal (fracasso clínico)
- Declínio rápido ou recorrente da TFG em associação à redução da pressão sistêmica
- Declínio da TFG durante terapia com inibidores da ECA ou BRA
- Insuficiência cardíaca congestiva recorrente no paciente em que a adequação da disfunção ventricular esquerda não explica a causa.

Fatores que favorecem terapia clínica e vigilância da doença da artéria renal

- Pressão arterial controlada com função renal estável (p. ex., insuficiência renal estável)
- Estenose da artéria renal estável, sem progressão nos exames de vigilância (p. ex., ultrassonografia Doppler seriada)
- Idade muito avançada e/ou expectativa de vida limitada
- Comorbidade grave que torne a revascularização muito perigosa
- Alto risco ou experiência prévia com doença ateroembólica
- Outras doenças concomitantes do parênquima renal que causem disfunção renal progressiva (p. ex., nefrite intersticial, nefropatia diabética)

Abreviações: BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina; TFG, taxa de filtração glomerular.

DOENÇA RENAL ATEROEMBÓLICA

Os êmbolos para os rins surgem, com mais frequência, como resultado de cristais de colesterol que se soltam da placa vascular aterosclerótica e se alojam distalmente em microvasos. Os eventos ateroembólicos clínicos ocorrem, em sua maioria, após procedimentos angiográficos, frequentemente dos vasos coronários. Afirma-se que quase todos os procedimentos de intervenção vascular levam à fratura da placa e liberação de microêmbolos, porém surgem manifestações clínicas em apenas uma fração desses casos. A incidência de ateroembolismo clínico tem aumentado com o maior número de procedimentos vasculares realizados e expectativa de vida mais longa dos pacientes. Há suspeita de doença renal ateroembólica em mais de 3% dos indivíduos idosos com doença renal em estágio terminal (DRET) e ela é provavelmente subdiagnosticada. É mais frequente em homens com história de diabetes melito, hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica. Os ateroêmbolos nos rins estão fortemente associados à doença aneurismática aórtica e estenose da artéria renal. A maioria dos casos clínicos está associada a eventos precipitantes, como angiografia, cirurgia vascular, anticoagulação com heparina, terapia trombolítica ou traumatismo. As manifestações clínicas dessa síndrome costumam surgir entre 1 e 14 dias após um evento desencadeante e podem continuar se desenvolvendo durante semanas. Em menos da metade dos pacientes verifica-se a presença de manifestações sistêmicas de doença embólica, como febre, dor abdominal e perda de peso, embora as manifestações cutâneas, incluindo livedo reticular e gangrena localizada dos dedos dos pés, possam ser mais comuns. O agravamento da hipertensão e a deterioração da função renal são comuns, atingindo, algumas vezes, uma fase maligna. Pode ocorrer insuficiência renal progressiva exigindo suporte dialítico. Esses casos desenvolvem-se frequentemente após início titubeante ao longo de muitas semanas e têm prognóstico sombrio. A taxa de mortalidade após um ano atinge 38%, e, embora alguns pacientes por fim se recuperem suficientemente para prescindir de diálise, em muitos casos isso não ocorre.

Além das manifestações clínicas já citadas, os achados laboratoriais incluem elevação do nível de creatinina, eosinofilia transitória (60-80%), elevação da velocidade de hemossedimentação e hipocomplementemia (15%). Pode ser difícil firmar o diagnóstico, o que com frequência ocorre por exclusão. O diagnóstico definitivo depende da realização de biópsia renal, demonstrando oclusão de microvasos com cristais de colesterol que deixam uma "fenda" no vaso. As biópsias obtidas de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do rim indicam que costuma haver êmbolos de colesterol silenciosos já presentes antes da realização de qualquer manipulação adicional.

Uma vez instalada, não há nenhuma terapia efetiva disponível para doença ateroembólica. Recomenda-se suspensão da anticoagulação. Algumas vezes, ocorre recuperação tardia da função renal após medidas de suporte e o tratamento com estatinas pode melhorar os resultados. O papel de dispositivos de proteção para êmbolos na circulação renal não está bem definido e alguns ensaios clínicos prospectivos não conseguiram demonstrar quaisquer benefícios significativos. Esses dispositivos limitam-se à proteção distal durante o procedimento endovascular e não oferecem qualquer proteção contra restos embólicos após remoção.

DOENÇA RENAL TROMBOEMBÓLICA

A oclusão trombótica dos vasos renais ou de ramos das artérias pode resultar em declínio da função renal e hipertensão. É difícil estabelecer o seu diagnóstico, visto que ela frequentemente passa despercebida, sobretudo em pacientes idosos. Pode ocorrer trombose em consequência de anormalidades vasculares locais, como dissecção local, traumatismo ou vasculite inflamatória. Microdissecções locais algumas vezes causam áreas transitórias de infarto denominadas "mediólise arterial segmentar". Embora as condições de hipercoagulabilidade se manifestem algumas vezes como trombose da artéria renal, essa situação é rara. Além disso, pode originar-se de eventos embólicos distantes, como o átrio esquerdo em pacientes com fibrilação atrial, ou de êmbolos de gordura com origem em tecido traumatizado, mais comumente de fraturas de ossos longos. Entre as fontes cardíacas estão as vegetações da endocardite bacteriana subaguda. Os êmbolos sistêmicos para os rins também podem originar-se da circulação venosa se houver derivação da direita para a esquerda, por exemplo, por meio da persistência do forame oval.

As manifestações clínicas variam dependendo da velocidade de instalação e da extensão da oclusão. A trombose arterial aguda pode produzir dor no flanco, febre, leucocitose, náusea e vômitos. Se houver infarto renal, enzimas como lactato desidrogenase (LDH) aumentam até níveis extremos. Se ambos os rins estiverem acometidos, haverá declínio acelerado da função renal, com queda do débito urinário. Se apenas um rim estiver acometido, as alterações da função renal podem ser menores. Pode haver evolução rápida de hipertensão relacionada à liberação súbita de renina do tecido isquêmico, na medida em que permanece algum tecido viável na região "peri-infarto". Se a zona do infarto estiver demarcada com precisão, pode ocorrer resolução da elevação da PA e da atividade da renina. O diagnóstico de infarto renal pode ser estabelecido por imagem vascular com RM, angiografia com TC ou arteriografia **(Fig. 299.2)**.

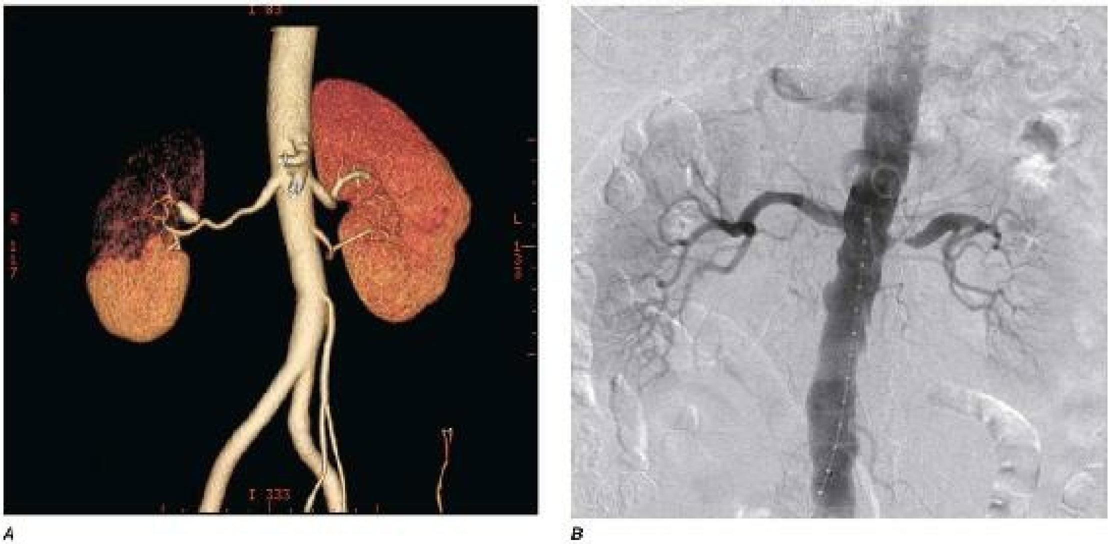

FIGURA 299.2 ***A.*** Angiografia por tomografia computadorizada (TC) ilustrando ausência de circulação para o polo superior do rim direito em paciente com doença fibromuscular e aneurisma da artéria renal. A ativação do sistema renina-angiotensina produziu o rápido desenvolvimento de hipertensão. ***B.*** Angiografia ilustrando estenose da artéria renal de alto grau acometendo o rim esquerdo. Com frequência, essa lesão faz parte de aterosclerose disseminada e, algumas vezes, constitui a extensão de uma placa aórtica. Essa lesão surge em indivíduos de idade mais avançada com fatores de risco de aterosclerose preexistentes.

TRATAMENTO DE TROMBOSE ARTERIAL RENAL

Entre as opções para intervenção em caso de detecção recente de oclusão arterial estão reconstrução cirúrgica, anticoagulação, terapia trombolítica, procedimentos endovasculares e cuidados de suporte, em particular tratamento com agentes anti-hipertensivos. A aplicação desses métodos depende do estado geral do paciente, dos fatores precipitantes (p. ex., traumatismo local ou doença sistêmica), do grau de risco para o tecido e a função renais e da probabilidade de eventos recorrentes no futuro.

Para a doença unilateral, como dissecção arterial com trombose, os cuidados de suporte com anticoagulação podem ser suficientes. A oclusão bilateral aguda é potencialmente catastrófica, produzindo insuficiência renal com anúria. Dependendo do evento precipitante, o tratamento cirúrgico ou a terapia trombolítica podem, algumas vezes, restaurar a viabilidade do rim.

LESÃO MICROVASCULAR ASSOCIADA À HIPERTENSÃO ARTERIAL

ARTERIOLONEFROSCLEROSE

Hipertensão "maligna" Embora haja elevação da PA com a idade, constatou-se há muito que alguns indivíduos evoluem com elevações rapidamente progressivas da PA e lesão de órgãos-alvo, incluindo hemorragias retinianas, encefalopatia e declínio da função renal. Os braços placebo nos ensaios clínicos controlados para avaliação do tratamento da hipertensão identificaram evolução para níveis graves em 20% dos indivíduos ao longo de cinco anos. Quando não tratados, os pacientes com lesão de órgãos-alvo, incluindo papiledema e declínio da função renal, tiveram taxas de mortalidade superiores a 50% ao longo de 6-12 meses, daí a designação de "maligna". Estudos *post-mortem* desses pacientes identificaram lesões vasculares, denominadas "necrose fibrinoide", com ruptura da parede do vaso, depósito de material eosinofílico, incluindo fibrina, e infiltrado celular perivascular. Uma lesão distinta foi identificada nas artérias interlobulares maiores em muitos pacientes com proliferação hiperplásica dos elementos celulares da parede vascular, depósito de colágeno e separação das camadas, designada como lesão em "casca de cebola". Para muitos desses pacientes, a necrose fibrinoide levou à obliteração dos glomérulos e perda de estruturas tubulares. Como resultado, houve evolução com insuficiência renal progressiva que, sem suporte com diálise, levou à mortalidade precoce em pacientes não tratados com hipertensão na fase maligna. Essas alterações vasculares possivelmente surgiram em consequência de lesão relacionada com a pressão, por meio de uma variedade de vias hipertensivas, incluindo (mas não limitando) a ativação do sistema renina-angiotensina, e vasoespasmo intenso associado à liberação de catecolaminas. Em certas ocasiões, a lesão endotelial é suficiente para induzir hemólise microangiopática, conforme discutido adiante.

Os agentes anti-hipertensivos formam a base da terapia para a hipertensão maligna. Com a redução efetiva da PA, as manifestações da lesão vascular, incluindo hemólise microangiopática e disfunção renal, podem melhorar com o tempo. Embora as séries relatadas antes da era da terapia farmacológica tenham sugerido que as taxas de mortalidade em um ano ultrapassaram 90%, a taxa de sobrevida atual em cinco anos ultrapassa 50%.

A hipertensão maligna é menos comum nos países ocidentais, embora persista em partes do mundo onde há menos disponibilidade de assistência médica e tratamento com fármacos anti-hipertensivos. Com maior frequência, ocorre em pacientes com hipertensão tratada que deixam de tomar os medicamentos ou façam uso de drogas vasoespásticas, como a cocaína. Entre as anormalidades renais estão elevação do nível sérico de creatinina e, às vezes, hematúria e proteinúria. Os achados bioquímicos podem incluir evidências de hemólise (anemia, esquizócitos e reticulocitose) e alterações associadas à insuficiência renal. Os homens afro-americanos têm maior tendência a evoluir com hipertensão rapidamente progressiva e insuficiência renal em comparação com os brancos nos Estados Unidos. Polimorfismos genéticos (inicialmente identificados como em *MYH9*, mas atualmente supõe-se que estejam em *APOL1*), comuns na população afrodescendente, predispõem à doença glomerular esclerosante focal sutil, com hipertensão grave ocorrendo mais precocemente secundária à doença renal nesses casos.

“Nefrosclerose hipertensiva” Com base na experiência com hipertensão maligna e nas evidências epidemiológicas que associam a PA a riscos de longo prazo de insuficiência renal, foi sugerido, há muito tempo, que graus menores de hipertensão poderiam induzir alterações menos graves, porém prevalentes, nos vasos renais e perda da função renal. Em consequência, uma grande parcela de pacientes que evoluem com DRET sem diagnóstico etiológico específico é categorizada com a designação de “nefrosclerose hipertensiva”. Em geral, o exame patológico identifica espessamento das arteríolas aferentes, com depósito de material eosinofílico homogêneo (arteriolosclerose hialina) associado ao estreitamento do lúmen vascular. As manifestações clínicas consistem em alterações dos vasos retinianos associadas à hipertensão (estreitamento arteriolar, cruzamentos patológicos), hipertrofia ventricular esquerda e elevação da PA. O papel dessas alterações vasculares na função renal ainda não está esclarecido. Amostras *post-mortem* e de biópsia de doadores de rim normotensos demonstram alterações vasculares semelhantes associadas ao envelhecimento, à dislipidemia e à intolerância à glicose. Embora a redução da PA diminua efetivamente a velocidade de progressão da doença renal proteinúrica e seja necessária para reduzir os riscos cardiovasculares excessivos associados à DRC, a terapia anti-hipertensiva não altera a evolução da disfunção renal identificada especificamente como nefrosclerose hipertensiva.

300

Trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar

Samuel Z. Goldhaber

EPIDEMIOLOGIA

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e é uma causa cardiovascular de morte e de incapacidade. Nos Estados Unidos (EUA), o Surgeon General estima que haja entre 100.000 e 180.000 mortes anualmente causadas por EP e declarou que essa é a causa de morte passível de prevenção mais comum nos pacientes hospitalizados. Os sobreviventes podem sucumbir às incapacidades produzidas pela hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ou à síndrome pós-trombótica. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica causa dispneia, especialmente aos esforços. Na síndrome pós-trombótica (também conhecida como *insuficiência venosa crônica*) há lesão das válvulas venosas do membro inferior causando edema de tornozelo ou de panturrilha e dolorimento na perna, principalmente após ficar longo tempo de pé. Na sua forma mais grave, a síndrome pós-trombótica causa úlcera varicosa **(Fig. 300.1)**.

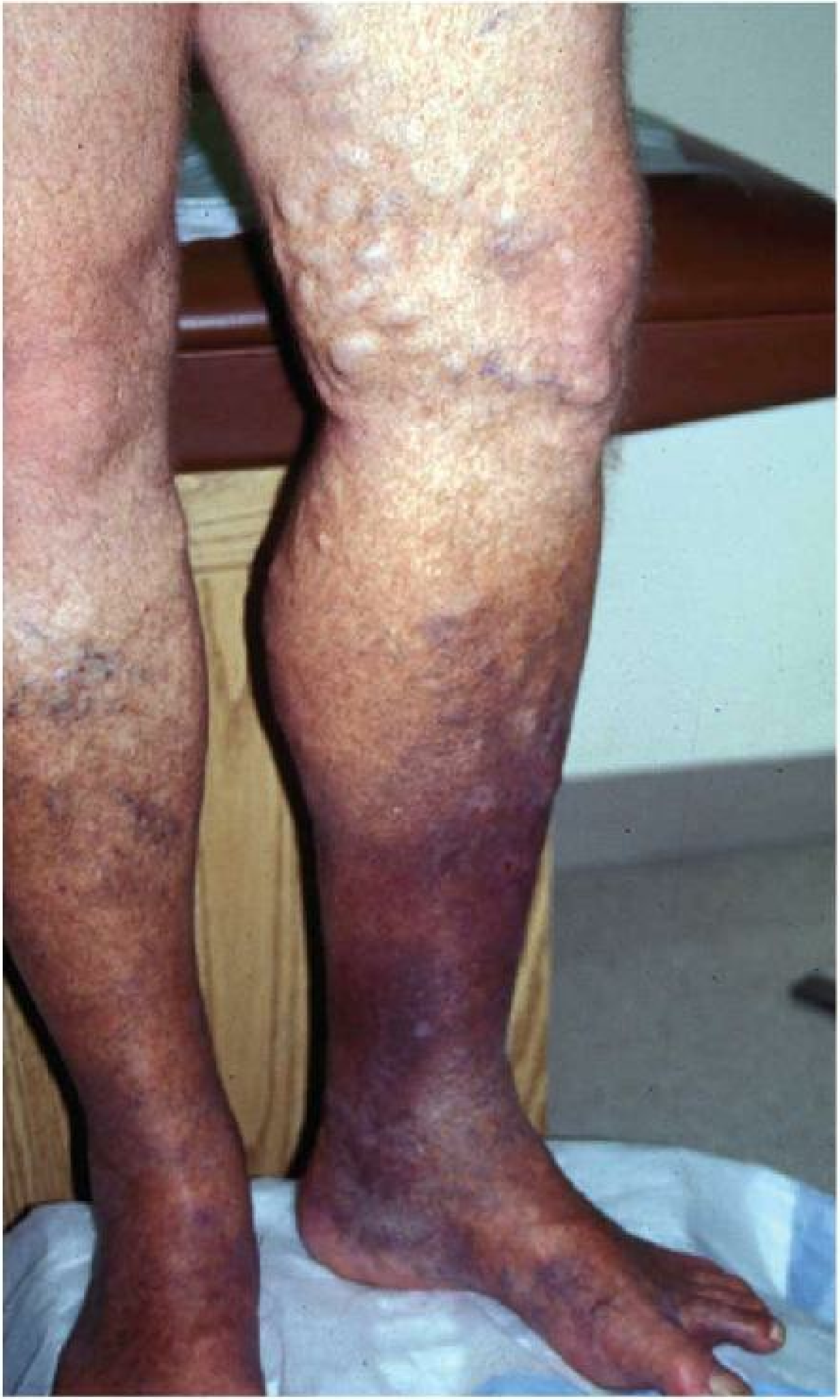

FIGURA 300.1 **Úlcera sobre o maléolo lateral** como parte da síndrome pós-trombótica de membro inferior.

FISIOPATOLOGIA

Inflamação e ativação de plaquetas A tríade de Virchow de estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão do endotélio leva a recrutamento de plaquetas ativadas, as quais liberam micropartículas. Essas micropartículas contêm mediadores pró-inflamatórios que se ligam a neutrófilos estimulando-os a liberar seu material nuclear e a formar redes extracelulares, denominadas armadilhas extracelulares de neutrófilos. Essas redes pró-trombóticas contêm histonas que estimulam a agregação plaquetária e promovem a síntese de trombina dependente de plaquetas. Trombos venosos se formam e florescem em ambiente de estase, baixa tensão de oxigênio e aumento da expressão (*upregulation*) de genes pró-inflamatórios.

Estados pró-trombóticos As duas mutações genéticas autossômicas dominantes mais comuns são a do fator V de Leiden, que causa resistência ao anticoagulante endógeno, a proteína C ativada (que inativa os fatores V e VIII da coagulação), e a mutação do gene da protrombina, que aumenta a concentração plasmática da protrombina **(Caps. 78 e 142)**. A antitrombina, a proteína C e a proteína S são inibidores da coagulação que ocorrem naturalmente. As deficiências desses inibidores, ainda que raras, estão associadas à TEV. A síndrome antifosfolipídeo representa a causa adquirida mais comum de trombofilia e está associada à trombose venosa ou arterial. Outros fatores predisponentes comuns são câncer, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, transfusão sanguínea, viagens de longa distância, poluição do ar, contraceptivos orais, gestação, terapia de substituição hormonal pós-menopausa, cirurgia e traumatismo.

Embolização Quando trombos venosos profundos **(Fig. 300.2)** se desprendem do seu local de formação, eles embolizam para veia cava, átrio direito e ventrículo direito, e se alojam na circulação pulmonar, causando, assim, a EP aguda. Paradoxalmente, esses trombos às vezes embolizam para a circulação arterial através de forame oval patente ou de comunicação interatrial. Muitos pacientes com EP não apresentam evidências de TVP porque o trombo já embolizou para os pulmões.

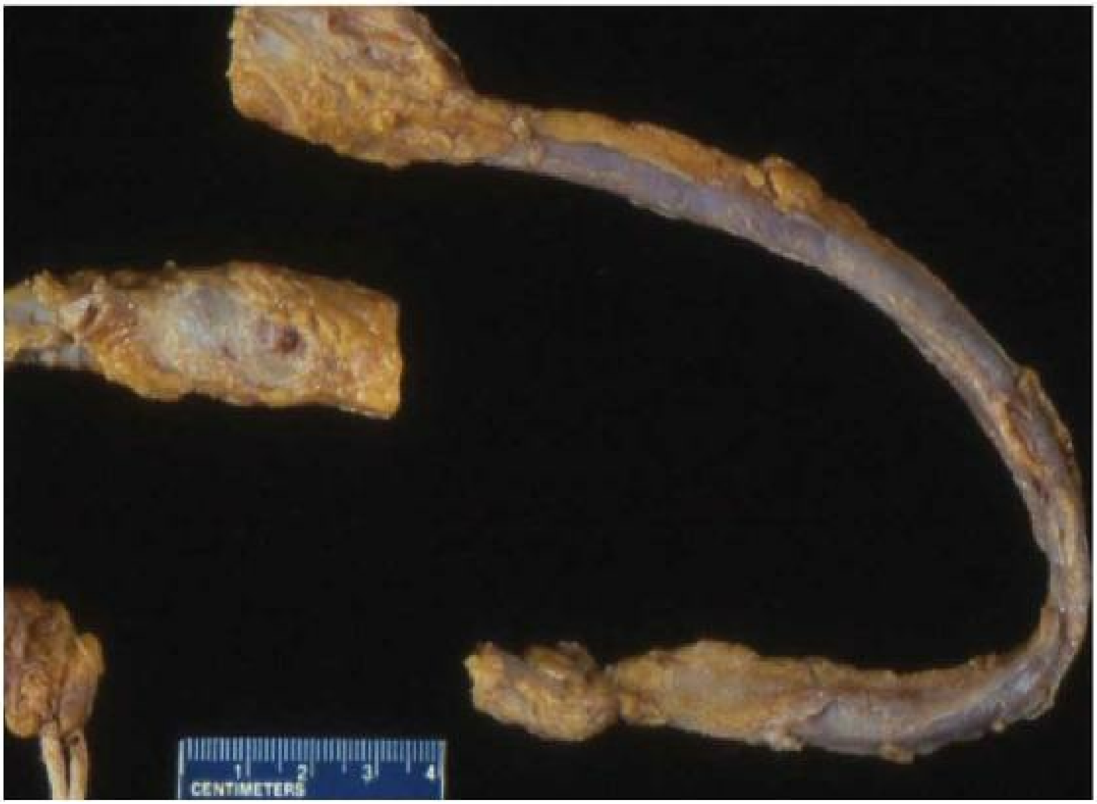

FIGURA 300.2 Trombose venosa profunda em necropsia.

Fisiologia As anormalidades mais comuns na troca de gases são hipoxemia arterial e aumento no gradiente alveolar-arterial de tensão de O_2, o que representa ineficiência na transferência de O_2 nos pulmões. O espaço morto anatômico aumenta, uma vez que o gás respirado não entra nas unidades de troca gasosa do pulmão. O espaço morto fisiológico aumenta porque a ventilação para a as unidades de troca gasosa excede o fluxo sanguíneo venoso que passa pelos capilares pulmonares.

Outras alterações fisiopatológicas são:

1. *Aumento da resistência vascular pulmonar* causada por obstrução vascular ou secreção pelas plaquetas de agentes neuro-humorais vasoconstritores, como a serotonina. A liberação de mediadores vasoativos pode produzir desequilíbrio na relação ventilação-perfusão em locais distantes do êmbolo, explicando, assim, a possível discordância entre uma EP de pequena monta associado a um grande gradiente alveolar-arterial de O_2.
2. *Comprometimento da troca gasosa* em razão de aumento no espaço morto alveolar causado por obstrução vascular, hipoxemia em razão de hipoventilação alveolar em relação à perfusão no pulmão não obstruído, o *shunt* da direta para a esquerda ou redução da transferência de monóxido de carbono, em razão da perda de superfície de troca gasosa.
3. *Hiperventilação alveolar* devido à estimulação reflexa dos receptores alveolares.

4. *Aumento da resistência das vias respiratórias* em razão da constrição de vias respiratórias distais aos brônquios.
5. *Redução da complacência pulmonar* em razão de edema pulmonar, hemorragia pulmonar ou perda de surfactante.

Hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita (VD), e microinfarto de VD A obstrução da artéria pulmonar causa aumento na pressão arterial pulmonar e na resistência vascular pulmonar. Quando a tensão na parede VD aumenta, ocorre dilatação e disfunção VD, com liberação do biomarcador cardíaco peptídeo natriurético cerebral. O septo interventricular sofre protrusão para o interior do ventrículo esquerdo (VE) intrinsecamente normal e o comprime. A disfunção diastólica VE reduz a distensibilidade dessa câmara e prejudica seu enchimento. O aumento na tensão da parede VD também comprime a artéria coronária direita, reduz o suprimento de oxigênio ao miocárdio e desencadeia isquemia coronária direita e microinfarto VD, com liberação de biomarcadores como a troponina. A redução do enchimento do VE pode causar uma queda no débito cardíaco VE e na pressão arterial sistêmica, com consequente colapso circulatório e morte.

CLASSIFICAÇÃO DA EMBOLIA PULMONAR E DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Embolia pulmonar A **EP maciça** representa 5-10% dos casos e caracteriza-se por trombose extensa afetando no mínimo metade da vasculatura pulmonar. Dispneia, síncope, hipotensão e cianose são sinais característicos de EP maciça. Os pacientes com EP maciça podem se apresentar em choque cardiogênico e morrer com falência de múltiplos órgãos. A **EP submaciça** responde por 20-25% dos casos e caracteriza-se por disfunção VD, embora a pressão arterial sistêmica permaneça normal. A combinação de insuficiência cardíaca e liberação de biomarcadores cardíacos sinaliza aumento da probabilidade de deterioração clínica. A **EP de baixo risco** representa cerca de 70-75% dos casos. Esses pacientes têm prognóstico excelente.[1]

Trombose venosa profunda **A TVP de membros inferiores** geralmente se inicia na panturrilha e se propaga no sentido proximal às veias poplítea, femoral e ilíacas. A TVP de membro inferior é cerca de 10 vezes mais comum do que a de **membro superior**, que com frequência é desencadeada pela instalação de marca-passo, desfibrilador cardíaco interno ou cateter venoso central. A probabilidade de haver TVP de membro superior aumenta à medida que aumenta o número de lumens e o diâmetro dos cateteres A **trombose venosa superficial** em geral se apresenta com eritema, dor à palpação e um “cordão palpável”. Os pacientes correm risco de extensão da trombose para o sistema venoso profundo.

DIAGNÓSTICO

Avaliação clínica A EP é conhecida como “a grande dissimuladora”. O diagnóstico é difícil porque os sinais e sintomas não são específicos. O sintoma mais comum é falta de ar sem explicação. Quando uma EP oculta ocorre com insuficiência cardíaca franca ou com pneumonia, em geral não há melhora clínica a despeito do tratamento clínico padrão da doença concomitante. Esse quadro é um indicador clínico da possível coexistência de EP.

Na TVP, o sintoma mais comum é uma cãibra ou dor muscular repentina na parte inferior da panturrilha, a qual persiste e se intensifica ao longo de vários dias. Os critérios de pontuação ajudam a estimar a probabilidade clínica de TVP e de EP **(Quadro 300.1)**. Os pacientes com probabilidade baixa a moderada de TVP ou de EP devem ser submetidos à investigação diagnóstica inicial apenas com dosagem de dímeros-D (ver Exames de sangue), sem exames de imagem obrigatórios **(Fig. 303.3)**. Contudo, nos pacientes com alta probabilidade clínica de TEV, deve-se pular a etapa de dosagem de dímeros-D e ir diretamente à etapa de imageamento como próximo passo no algoritmo para o diagnóstico.

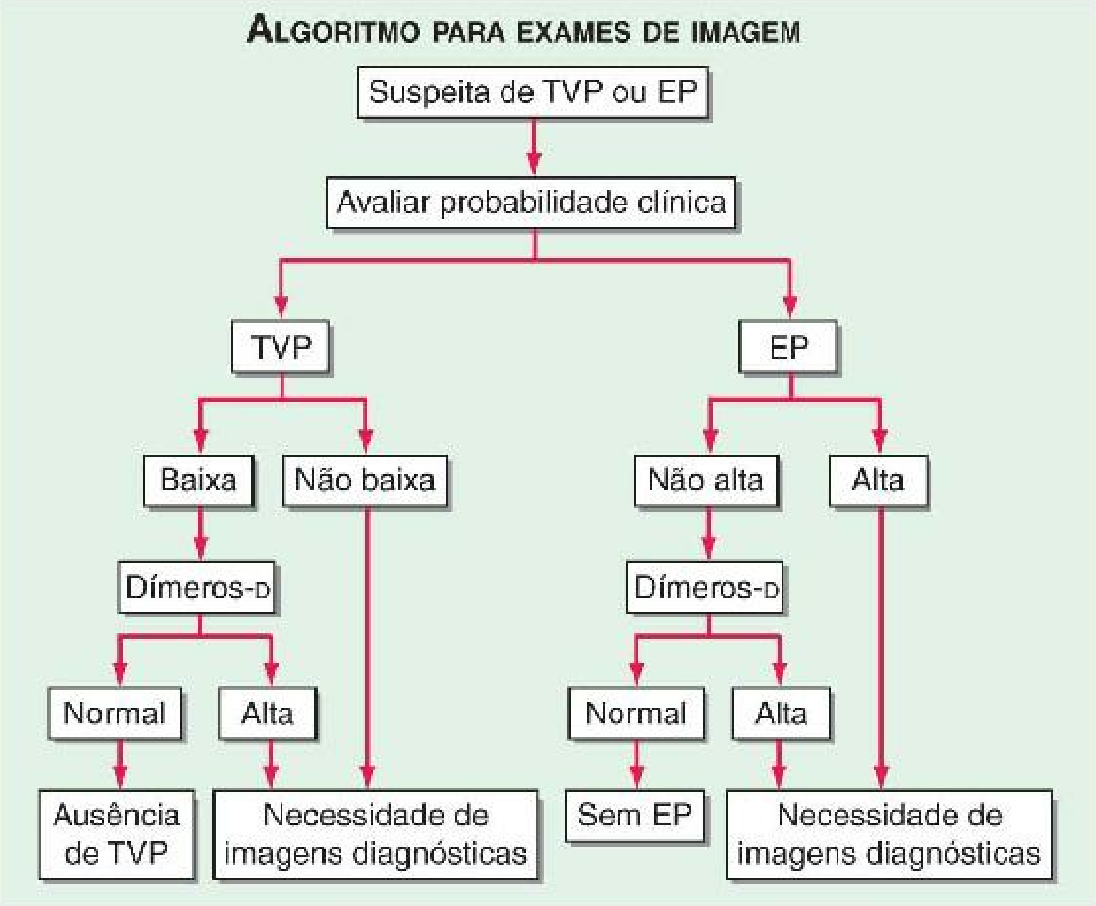
ALGORITMO PARA EXAMES DE IMAGEM
Suspeita de TVP ou EP
Avaliar probabilidade clínica
TVP
EP
Baixa
Não baixa
Não alta
Alta
Dímeros-D
Dímeros-D
Normal
Alta
Normal
Alta
Ausência de TVP
Necessidade de imagens diagnósticas
Sem EP
Necessidade de imagens diagnósticas

FIGURA 300.3 Como decidir se há necessidade de exames de imagem para o diagnóstico. Para a avaliação da probabilidade clínica, ver **Quadro 300.1**. EP,

embolia pulmonar; TVP, trombose venosa profunda.

QUADRO 300.1 REGRAS PARA DECISÃO CLÍNICA

Baixa probabilidade clínica de TVP se a pontuação for zero ou menos; probabilidade moderada se for de 1 a 2; alta probabilidade se for de 3 ou mais

Variável clínica	Pontuação para TVP
Câncer em atividade	1
Paralisia, paresia ou imobilização de membro recente	1
Paciente acamado há mais de três dias; cirurgia de grande porte há menos de 12 semanas	1
Sensibilidade ao longo da distribuição das veias profundas	1
Edema em toda a perna	1
Edema unilateral da panturrilha > 3 cm	1
Edema com cacifo	1
Veias colaterais superficiais não varicosas	1
Diagnóstico alternativo pelo menos tão provável quanto TVP	–2

Alta probabilidade clínica de EP se pontuação for superior a 4

Variável clínica	Pontuação para EP
Sinais e sintomas de TVP	3,0
Diagnóstico alternativo menos provável que EP	3,0
Frequência cardíaca > 100/min	1,5
Imobilização há mais de três dias; cirurgia nas últimas quatro semanas	1,5
EP ou TVP prévias	1,5
Hemoptise	1,0
Câncer	1,0

Abreviações: EP, embolia pulmonar; TVP, trombose venosa profunda.

Dicas clínicas Nem toda dor na perna é causada por TVP e nem toda dispneia é causada por EP **(Quadro 300.2)**. Um desconforto súbito e intenso na panturrilha sugere ruptura de cisto de Baker. Febre e calafrio geralmente indicam celulite, e não TVP. Os sinais físicos, se presentes, podem se limitar a um leve desconforto à palpação da panturrilha. Contudo, os pacientes com TVP maciça frequentemente se apresentam com edema, dor e eritema acentuados na coxa. Se o membro inferior estiver difusamente edemaciado, é improvável que haja TVP. É mais provável que se trate de exacerbação aguda de insuficiência venosa em razão de síndrome pós-trombótica. A trombose venosa dos membros superiores pode manifestar-se na forma de assimetria na fossa supraclavicular ou na circunferência dos braços.

QUADRO 300.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Trombose venosa profunda

Ruptura de cisto de Baker
Celulite
Síndrome pós-flebite/insuficiência venosa
Embolia pulmonar
Pneumonia, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite
Pleurisia: “síndrome viral”, costocondrite, desconforto musculoesquelético
Fratura de costela, pneumotórax
Síndrome coronariana aguda
Ansiedade

Infarto pulmonar geralmente indica EP de pequena monta. Esse quadro é extremamente doloroso porque o trombo se aloja perifericamente, próximo da inervação dos nervos pleurais. Entre as possíveis etiologias para *EP não trombótica* estão embolia gordurosa após fratura pélvica ou de ossos longos, embolia tumoral, da medula óssea ou gasosa. É possível ocorrer embolia por cimento ortopédico e embolia por fragmentos ósseos após artroplastia total do quadril ou do joelho. Os usuários de drogas intravenosas podem injetar uma grande variedade de substâncias capazes de embolizar, como pelos, talco e algodão. Ocorre *embolia de líquido amniótico* quando as membranas fetais permitem extravasamento ou sofrem ruptura na margem placentária.

Modalidades diagnósticas não radiológicas • ***EXAMES DE SANGUE*** O ensaio quantitativo de dímeros-D no plasma por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) revela aumento na presença de TVP ou de EP em razão da degradação da fibrina pela plasmina. A elevação de dímeros-D indica trombólise endógena, a qual costuma ser clinicamente ineficaz. A sensibilidade de dímeros-D é de mais de 80% para a TVP (incluindo a TVP isolada da panturrilha) e de mais de 95% para a EP.[2] Os dímeros-D são menos sensíveis para a TVP do que para a EP, visto que o tamanho do trombo é menor na TVP. O dímeros-D normais são um teste útil para “exclusão”. Entretanto, a dosagem de dímeros-D não é um exame específico.[3] Os níveis aumentam em pacientes com infarto do miocárdio, pneumonia, sepse e câncer, bem como no estado pós-operatório e em mulheres no segundo ou terceiro trimestre de gravidez. Portanto, os dímeros-D raramente têm participação útil em pacientes hospitalizados, visto que seus níveis com frequência estão elevados em decorrência de doença sistêmica.

ELEVAÇÃO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS Os níveis séricos de troponina e os níveis plasmáticos de proteína de ligação de ácidos graxos do tipo cardíaco aumentam em razão de microinfarto do VD. O estiramento do miocárdio causa liberação do peptídeo natriurético cerebral ou da fração N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP).

ELETROCARDIOGRAMA A anormalidade mais citada, além da taquicardia sinusal, é o sinal S1Q3T3: onda S na derivação I, onda Q na derivação III e onda T invertida também na derivação III **(Cap. 268)**. Esse achado é relativamente específico, porém insensível. A sobrecarga e a isquemia VD causam a anormalidade mais comum, a inversão da onda T nas derivações V_1 a V_4.

Modalidades de imagem não invasivas • ***ULTRASSONOGRAFIA VENOSA*** A ultrassonografia do sistema venoso profundo depende da perda de compressibilidade das veias como principal critério para TVP. Quando uma veia normal é visualizada em imagem com corte transversal, ela imediatamente colapsa quando se aplica uma leve pressão manual no transdutor do ultrassom. Isso cria a ilusão de um "piscar". Na presença de TVP aguda, a veia perde a sua compressibilidade em razão da distensão passiva pelo trombo. O diagnóstico de TVP aguda é ainda mais seguro quando o trombo é visualizado diretamente. O trombo tem aspecto homogêneo e baixa ecogenicidade **(Fig. 300.4)**. Com frequência, a própria veia parece estar ligeiramente dilatada e é possível que não haja canais colaterais.

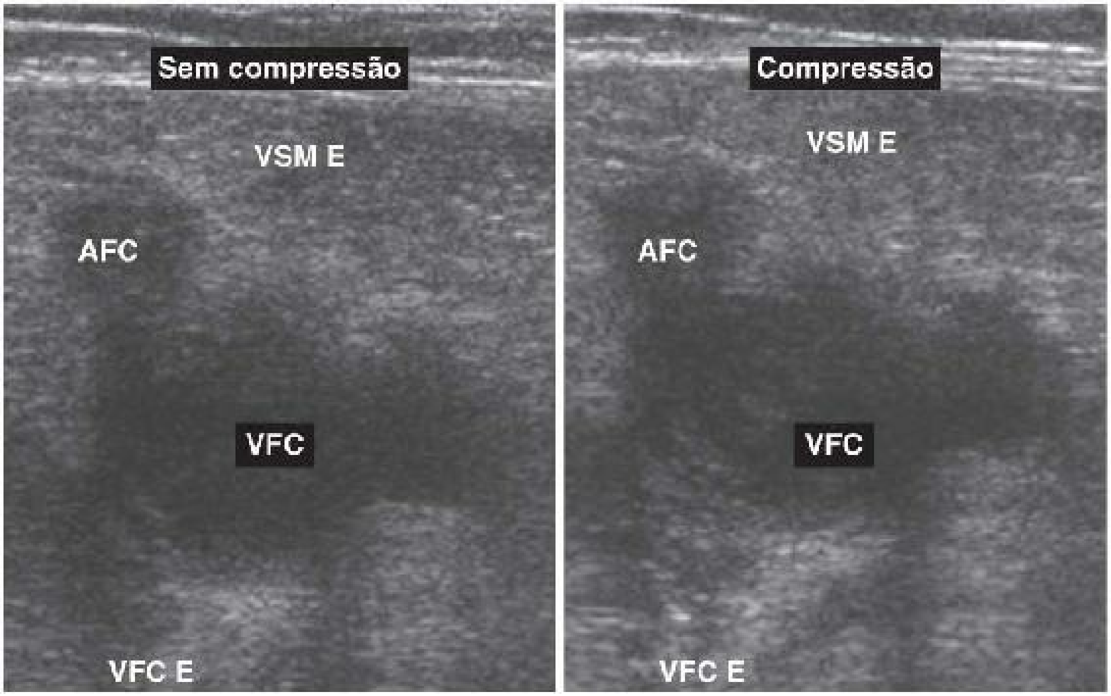

FIGURA 300.4 Ultrassonografia venosa com e sem compressão das veias da perna. AFC, artéria femoral comum; E, esquerda; VFC, veia femoral comum; VSM, veia safena magna.

A dinâmica do fluxo venoso pode ser examinada com Doppler. Em geral, a compressão manual da panturrilha provoca aumento do padrão de fluxo Doppler. A perda da variação respiratória normal é causada por TVP obstrutiva ou por qualquer processo obstrutivo no interior da pelve. Nos pacientes com ultrassonografia venosa tecnicamente inadequada ou não diagnóstica, devem-se considerar modalidades alternativas de imagem para TVP, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

RADIOGRAFIA DO TÓRAX Com frequência, a radiografia do tórax é normal ou quase normal nos pacientes com EP. Entre as anormalidades bem estabelecidas estão oligoemia focal (sinal de Westermark), densidade periférica em forma de cunha acima do diafragma (corcova de Hampton) e aumento do ramo descendente da artéria pulmonar direita (sinal de Palla).

TC DO TÓRAX A TC do tórax com contraste intravenoso é o principal exame de imagem para o diagnóstico de EP **(Fig. 300.5)**.[4] A TC helicoidal com múltiplos detectores fornece imagens de todo o tórax com resolução de ≤ 1 mm necessitando apenas de uma pausa respiratória curta. Ramos de sexta ordem podem ser visualizados com resolução superior àquela obtida na angiografia pulmonar contrastada invasiva convencional. O exame de TC também proporciona excelentes imagens no plano de quatro câmaras do coração. O aumento do VD na TC de tórax indica maior probabilidade de morte em até 30 dias do evento, em comparação com pacientes com EP que apresentem VD de tamanho normal na TC de tórax. Quando se extendem os cortes tomográficos para as regiões abaixo do tórax chegando ao joelho, a TVP na pelve e na parte proximal do membro inferior também pode ser diagnosticada por TC. Nos pacientes sem EP, as imagens do parênquima pulmonar podem estabelecer diagnósticos alternativos não evidentes na radiografia de tórax que expliquem os sinais e sintomas de apresentação, como pneumonia, enfisema, fibrose pulmonar, massa pulmonar e patologia aórtica. Algumas vezes, diagnostica-se incidentalmente câncer de pulmão assintomático em estágio inicial.

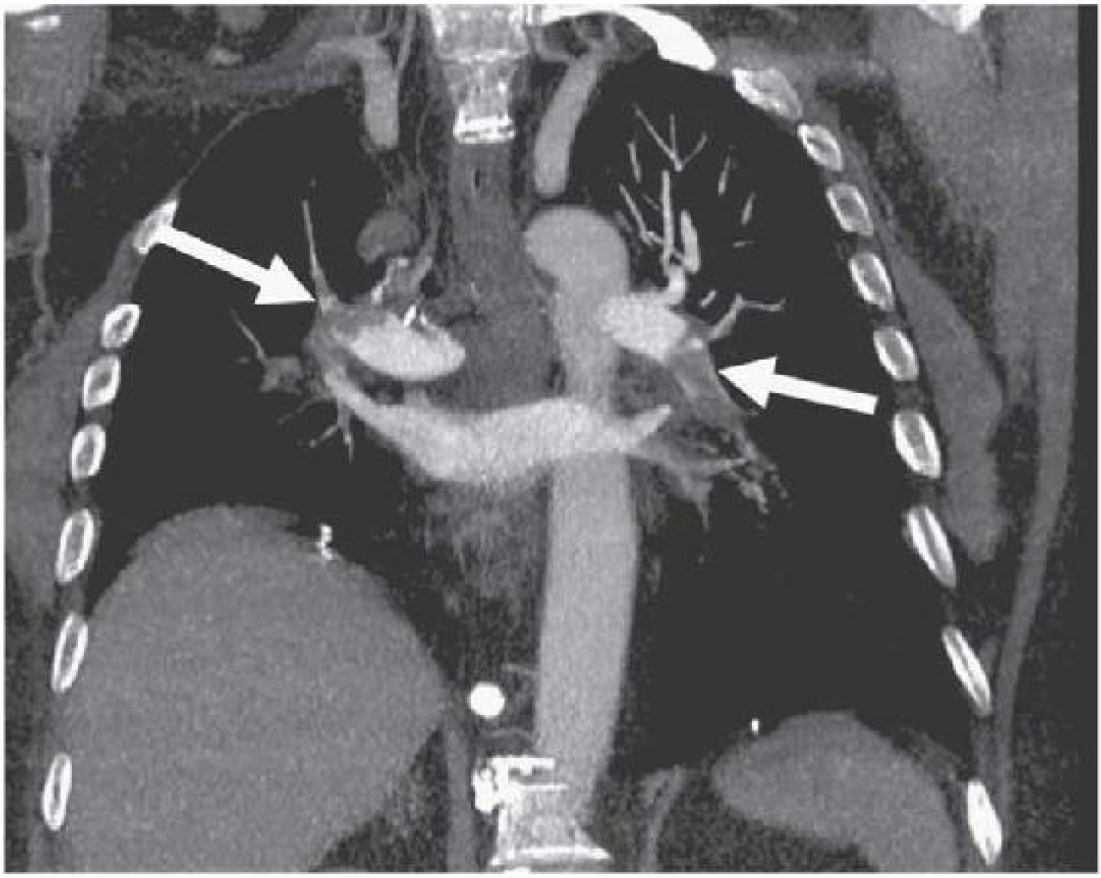

FIGURA 300.5 Extensa embolia pulmonar proximal bilateral em imagem coronal de tomografia computadorizada do tórax de paciente masculino de 54 anos de idade com câncer de pulmão e metástases cerebrais. O paciente apresentou sensação de peso no tórax e falta de ar de início súbito em sua casa. Há falhas de enchimento bilaterais nas artérias pulmonares principal e segmentar (*setas brancas*). Apenas a artéria segmentar do lobo superior esquerdo está livre de trombo.

CINTILOGRAFIA PULMONAR A cintilografia pulmonar tornou-se um exame complementar de segunda linha para EP, usada principalmente em pacientes que não toleram o contraste intravenoso. Pequenos agregados particulados de albumina marcada com um radionuclídeo emissor de raios gama são injetados por via intravenosa e ficam retidos no leito capilar pulmonar. A falha de perfusão na cintilografia indica ausência ou redução do fluxo sanguíneo, possivelmente em razão de EP. As cintilografias de ventilação, obtidas com um gás inalado marcado radioativamente, como o xenônio ou o criptônio, aumentam a especificidade da cintilografia de perfusão. As cintilografias de ventilação anormais indicam um pulmão anormal não ventilado, o que enseja possíveis explicações para as falhas de perfusão além da EP aguda, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Diz-se que cintilografia tem alta probabilidade de EP quando há duas ou mais falhas de perfusão segmentares com ventilação normal.

O diagnóstico de EP é muito improvável em pacientes com cintilografias normais e quase normais, e os exames considerados como de alta probabilidade permitem 90% de certeza de diagnóstico. Infelizmente, na maioria dos pacientes as cintilografias não são diagnósticas, e menos da metade dos casos com EP confirmada por angiografia apresenta cintilografia com alta probabilidade. Nos pacientes com suspeita clínica alta, mas cintilografia indicando “baixa” probabilidade de EP, pode-se confirmar o diagnóstico de EP por angiografia pulmonar em até 40% (i.e., 40% de falsos-negativos da cintilografia neste contexto).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (CONTRASTADA) Quando a ultrassonografia é ambígua, a venografia por RM com contraste de gadolínio é uma excelente modalidade de imagem para o diagnóstico de TVP. Com a angiorressonância magnética pulmonar é possível detectar uma grande EP proximal, mas esse não é um exame confiável para EP menores (segmentares e subsegmentares).

ECOCARDIOGRAFIA A ecocardiografia *não* é um exame de imagem confiável para o diagnóstico de EP aguda, visto que é normal na maioria dos pacientes com EP. Entretanto, a ecocardiografia é um recurso diagnóstico muito útil para detectar condições que poderiam simular EP, como infarto agudo do miocárdio, tamponamento pericárdico e dissecção da aorta. A ecocardiografia transtorácica (ETT) raramente fornece imagens diretas do trombo. O sinal indireto mais conhecido de EP na ETT é o sinal de McConnell: hipocinesia da parede livre do VD com movimento normal ou hipercinético do ápice do VD. Deve-se considerar a realização de ecocardiografia transesofágica (ETE) quando não se dispõe de TC ou quando o paciente apresenta insuficiência renal ou alergia grave ao contraste (impedindo a sua administração, apesar de pré-medicação com esteroides em altas doses). Com essa modalidade de imagem é possível identificar EP na bifurcação da artéria pulmonar (“trombo em sela”), ramo principal direito ou esquerdo.

Modalidades diagnósticas invasivas • ***ANGIOGRAFIA PULMONAR*** A TC do tórax contrastada (ver anteriormente) praticamente substituiu a angiografia pulmonar invasiva como exame complementar. O exame diagnóstico invasivo com uso de cateter é reservado para pacientes com TC de tórax tecnicamente insatisfatórias e àqueles para os quais se planeja um procedimento de intervenção, como trombólise direcionada com cateter. O diagnóstico definitivo de EP depende da visualização de uma falha de enchimento intraluminal em mais de uma incidência. Os sinais secundários de EP incluem oclusão abrupta (“amputação”) dos vasos, oligoemia segmentar ou ausência de vascularização, fase arterial prolongada com enchimento lento e vasos periféricos sinuosos e afunilados.

FLEBOGRAFIA CONTRASTADA A ultrassonografia venosa praticamente substituiu a flebografia contrastada como exame complementar para suspeita de TVP.

Abordagem diagnóstica integrada Uma abordagem diagnóstica integrada **(Fig. 300.3)** agiliza a investigação para suspeita de TVP e EP **(Fig. 300.6)**.

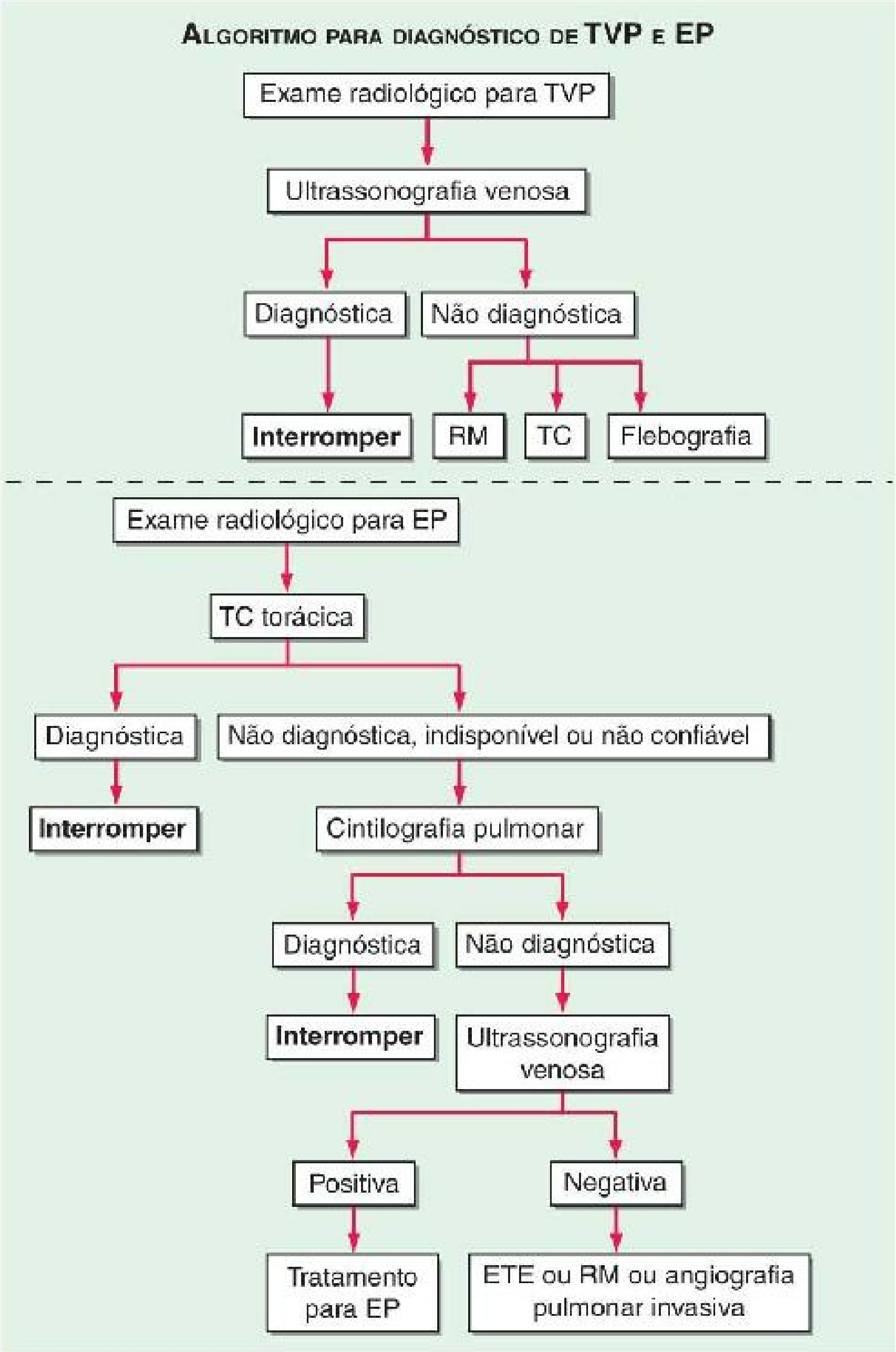
ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DE TVP E EP
Exame radiológico para TVP
Ultrassonografia venosa
Diagnóstica
Não diagnóstica
Interromper
RM
TC
Flebografia
Exame radiológico para EP
TC torácica
Diagnóstica
Não diagnóstica, indisponível ou não confiável
Interromper
Cintilografia pulmonar
Diagnóstica
Não diagnóstica
Interromper
Ultrassonografia venosa
Positiva
Negativa
Tratamento para EP
ETE ou RM ou angiografia pulmonar invasiva

FIGURA 300.6 Exames de imagem para diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). ETE, ecocardiografia transesofágica; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

TRATAMENTO TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

TERAPIA PRIMÁRIA

O *tratamento primário* consiste em dissolução do coágulo com terapia farmacomecânica, a qual geralmente inclui trombólise com dose baixa dirigida por cateter. Essa abordagem é reservada aos pacientes com TVP extensa em veias femorais, ileofemorais ou de membros superiores. A hipótese da veia aberta postula que pacientes que recebem tratamento primário evoluem com menos danos às válvulas venosas em longo prazo e, consequentemente, taxas menores de síndrome pós-trombótica. O ensaio clínico randomizado patrocinado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute e denominado ATTRACT (NCT00790335) está testando essa hipótese.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A *prevenção secundária* de TEV é feita com anticoagulação ou com instalação de filtro na veia cava inferior. Para reduzir a gravidade da síndrome pós-trombótica em membros inferiores, pode-se prescrever meia elástica abaixo do joelho, com 30 a 40 mmHg de compressão, por dois anos após o episódio de TVP. Elas devem ser substituídas a cada três meses porque perdem elasticidade.

TRATAMENTO EMBOLIA PULMONAR

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

Instabilidade hemodinâmica, disfunção VD na ecocardiografia, aumento do VD na TC do tórax ou aumento nos níveis de troponina em razão de microinfarto de VD implicam alto risco de desfechos clínicos desfavoráveis. Quando a função do VD se mantém normal em paciente hemodinamicamente estável, é altamente provável obter um bom resultado clínico apenas com anticoagulação **(Fig. 300.7)**.

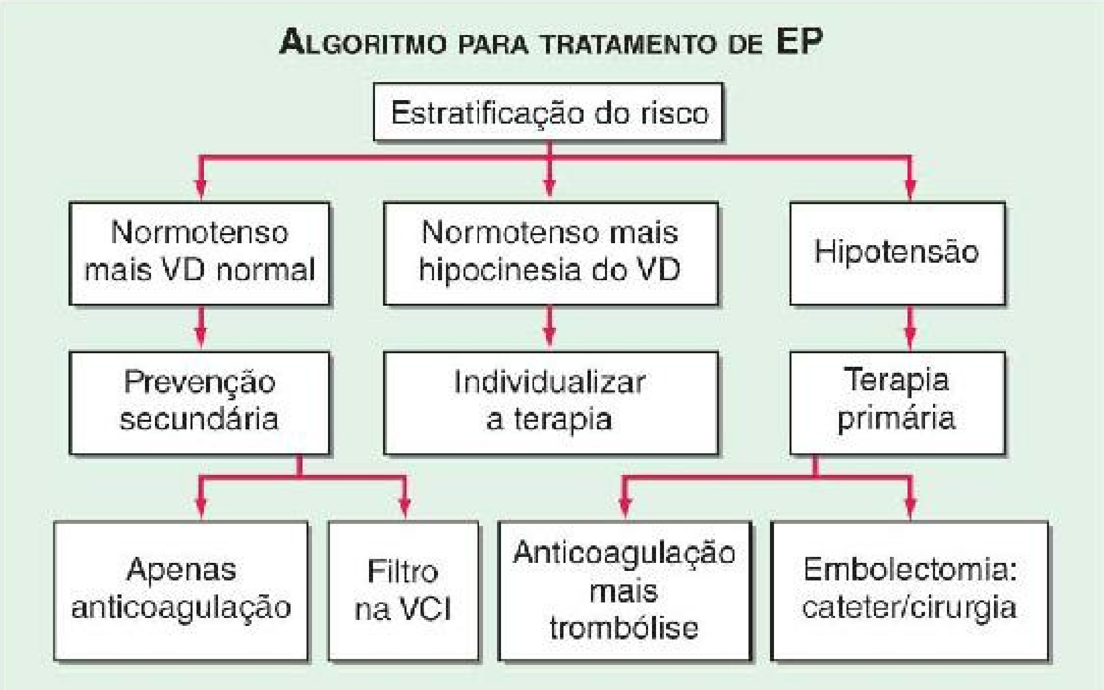
ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE EP
Estratificação do risco
Normotenso mais VD normal
Normotenso mais hipocinesia do VD
Hipotensão
Prevenção secundária
Individualizar a terapia
Terapia primária
Apenas anticoagulação
Filtro na VCI
Anticoagulação mais trombólise
Embolectomia: cateter/cirurgia

FIGURA 300.7 **Tratamento agudo de tromboembolismo pulmonar.** EP, embolia pulmonar; VCI, veia cava inferior; VD, ventricular direito.

ANTICOAGULAÇÃO

A anticoagulação constitui a base do tratamento bem-sucedido de TVP e EP. Há três opções: (1) a estratégia convencional de terapia parenteral como “ponte” para a varfarina, (2) terapia parenteral como “ponte” para um novo anticoagulante oral, como a dabigatrana (inibidor direto da trombina) ou a edoxabana (um agente anti-Xa), ou (3) anticoagulação oral com rivaroxabana ou apixabana (ambos agentes anti-Xa) com uma dose de ataque seguida por doses de manutenção como monoterapia sem anticoagulação parenteral.

Os três anticoagulantes de uso parenteral, baseados nos mecanismos das heparinas, são (1) heparina não fracionada (HNF), (2) heparina de baixo peso molecular (HBPM) e (3) fondaparinux. Para os pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, suspeita ou comprovada, há dois inibidores diretos da trombina de uso parenteral: argatrobana e bivalirudina (Quadro 300.3).

QUADRO 300.3 **ANTICOAGULAÇÃO PARA TEV**

Anticoagulação imediata
Heparina não fracionada, injeção intravenosa em bolo e infusão contínua para obter TTPa 2-3 vezes acima do limite superior da normalidade do laboratório, *ou*
Enoxaparina, 1 mg/kg duas vezes ao dia quando a função renal for normal, *ou*
Dalteparina, 200 U/kg uma vez ao dia ou 100 U/kg duas vezes ao dia com função renal normal, *ou*
Tinzaparina, 175 U/kg uma vez ao dia com função renal normal, *ou*
Fondaparinux com base no peso corporal, uma vez ao dia; ajustar se houver comprometimento da função renal
Inibidores diretos da trombina: argatrobana ou bivalirudina

Rivaroxabana 15 mg duas vezes ao dia por três semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia durante a refeição daí em diante Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia.
Anticoagulação com varfarina
Requer 5-10 dias de administração para ser efetiva como monoterapia (Heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular e fondaparinux geralmente são os "agentes ponte" imediatamente efetivos usados ao iniciar a varfarina) A dose inicial habitual é de 5 mg Titular para INR, com alvo de 2,0 a 3,0 Manter a anticoagulação parenteral por um período mínimo de cinco dias e até que dois valores sequenciais de INR, com intervalo de pelo menos um dia, alcancem a faixa-alvo.
Novos anticoagulantes orais para anticoagulação com duração estendida após anticoagulação parenteral inicial
Edoxabana (não disponível no Brasil) Dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia após o período inicial de anticoagulante parental (uso sequencial, não havendo necessidade de sobreposição).

Abreviações: INR, razão normalizada internacional; TEV, tromboembolismo venoso; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada.

Heparina não fracionada A HNF tem efeito anticoagulante ligando-se à antitrombina e acelerando sua atividade, evitando, assim, a formação de novos trombos. A dose de HNF tem como meta obter tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 60 a 80 s.[5] No nomograma mais usado, o bolo inicial é de 80 U/kg, seguido por infusão inicial na taxa de 18 U/kg/h

A principal vantagem da HNF é sua meia-vida curta, o que é especialmente útil nos pacientes em que se deseja controle hora a hora do grau de anticoagulação.

Heparinas de baixo peso molecular Esses fragmentos de HNF apresentam menor capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e às células endoteliais e, em consequência, maior biodisponibilidade, resposta mais previsível à dose e meia-vida mais longa do que a HNF. Não há necessidade de monitoração nem de ajuste da dose, a não ser que o paciente seja acentuadamente obeso ou tenha doença renal crônica.

Fondaparinux O fondaparinux, um pentassacarídeo com ação anti-Xa, é administrado na forma de injeção subcutânea uma vez ao dia, com dose calculada em função do peso, por meio de seringa pré-preenchida. Não há necessidade de monitoração laboratorial. O fondaparinux é sintetizado em laboratório e, diferentemente da HBPM e da HNF, não é derivado de produtos animais. Ele não causa trombocitopenia induzida por heparina. A dose deve ser reduzida em pacientes com disfunção renal.

Varfarina Esse antagonista da vitamina K impede a ativação da carboxilação dos fatores da coagulação II, VII, IX e X. São necessários pelo menos cinco dias para que a varfarina exerça seu efeito completo, mesmo se o tempo de protrombina, usado para monitoração, apresentar elevação mais rápida. Se a varfarina for iniciada como monoterapia durante um episódio de trombose aguda, a exacerbação paradoxal da hipercoagulabilidade aumenta a probabilidade de trombose. A sobreposição no tempo da administração de varfarina e de HNF, HBPM e fondaparina parenterais ou de um inibidor direto da trombina, no mínimo por cinco dias, anula o efeito pró-coagulante inicial da varfarina.

POSOLOGIA DA VARFARINA Em um adulto de tamanho médio, costuma-se iniciar o uso de varfarina na dose de 5 mg. O tempo de protrombina é padronizado calculando-se a razão normalizada internacional (INR), que avalia o efeito anticoagulante da varfarina **(Cap. 78)**. A INR-alvo costuma ser 2,5, com variação entre 2,0 e 3,0.

A dose de varfarina em geral é titulada empiricamente para atingir o valor-alvo de INR. É difícil obter a dose apropriada, visto que centenas de interações medicamentosas e alimentares afetam o metabolismo da varfarina. Idade crescente e doença sistêmica reduzem a dose necessária de varfarina. Com a farmacogenômica talvez se chegue a uma posologia inicial mais precisa para o uso da varfarina. Os alelos variantes *CYP2C9* comprometem a hidroxilação da S-varfarina, reduzindo, assim, a necessidade de dose. Variantes no gene que codifica o complexo de vitamina K epóxido redutase 1 (*VKORC1*) podem antecipar que pacientes irão necessitar de doses baixas, moderadas ou altas de varfarina.

A instituição de clínicas especializadas em anticoagulação melhorou a eficácia e a segurança no uso da varfarina. Os pacientes podem automonitorar sua INR com um aparelho de uso domiciliar e são, às vezes, ensinados sobre como regular a dose de varfarina.

Novos anticoagulantes orais Os novos anticoagulantes orais são administrados em dose fixa, produzem anticoagulação efetiva em poucas horas, não exigem monitoramento laboratorial da coagulação e têm poucas das interações medicamentosas ou alimentares que dificultam estabelecer a dose de varfarina. A rivaroxabana, um inibidor do fator Xa, foi aprovado para tratamento de TVP aguda e EP aguda como monoterapia, sem necessidade de outro anticoagulante parenteral como "ponte". A apixabana foi aprovada para monoterapia oral em julho de 2014. A dabigatrana, um inibidor direto da trombina, e a endoxabana, um inibidor do fator Xa, também foram aprovados para tratamento de TEV após curso inicial com anticoagulante parenteral.

Complicações dos anticoagulantes O efeito mais grave da anticoagulação é a hemorragia. Para a hemorragia potencialmente fatal ou intracraniana causada por heparina ou por HBPM, pode-se administrar sulfato de protamina. A trombocitopenia induzida por heparina é menos frequente com a HBPM do que com a HNF. Não há um antídoto específico a ser usado em caso de sangramento causado por fondaparinux, inibidores diretos da trombina ou inibidores do fator Xa.[6]

O sangramento significativo causado por varfarina é mais bem tratado com concentrado de complexo protrombínico. Em caso de sangramento intenso, mas sem risco de morte, indica-se o uso de plasma fresco congelado ou de vitamina K intravenosa. O fator da coagulação VIIa recombinante humano (rFVIIa) é uma opção sem indicação formal (*off-label*) para tratamento de sangramento catastrófico causado por varfarina, mas o concentrado de complexo de protrombina é uma opção melhor. A vitamina K por via oral é efetiva para tratamento de sangramentos menores ou de INR muito alta na ausência de sangramento.

Duração da anticoagulação No caso de TVP isolada em membro superior ou na panturrilha que tenha sido provocada por cirurgia, traumatismo, estrogênio ou cateter venoso central ou marca-passo, é suficiente um período de três meses de anticoagulação. Para um episódio inicial de TVP na região proximal da perna ou de EP, 3 a 6 meses de anticoagulação são considerados suficientes. Para pacientes com câncer e TEV, a primeira escolha é HBPM como monoterapia sem varfarina, mantendo indefinidamente a anticoagulação, a não ser que o paciente seja curado do câncer.

Entre os pacientes com TEV idiopática não provocada, a taxa de recidiva é alta após a interrupção da anticoagulação. A TEV que ocorre durante uma viagem aérea de longa distância é considerada não provocada. A TEV não provocada talvez seja causada por agravamento de um estado inflamatório subjacente e pode ser conceituada como uma doença crônica, com períodos de latência entre crises de episódios recorrentes. As diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP) recomendam que, para os pacientes com TEV idiopática, a anticoagulação seja considerada por tempo indeterminado, com INR-alvo entre 2 e 3. Uma abordagem alternativa após os primeiros seis meses de anticoagulação é reduzir a intensidade da anticoagulação e baixar a faixa-alvo da INR para entre 1,5 e 2.

Ao contrário do que se acreditava, a presença de mutações genéticas, como a mutação heterozigota do gene do fator V de Leiden e do gene da protrombina, não parece aumentar o risco de TEV recorrente.[7] Entretanto, os pacientes com síndrome antifosfolipídeo provavelmente necessitam de anticoagulação por prazo indeterminado, mesmo quando a TEV inicial tenha sido provocada por traumatismo ou cirurgia.

FILTROS NA VEIA CAVA INFERIOR (VCI)

As duas principais indicações para inserção de filtro na VCI são (1) sangramento ativo que impeça a anticoagulação e (2) trombose venosa recorrente apesar de anticoagulação plena em nível terapêutico adequado. A prevenção da EP recorrente em pacientes com insuficiência cardíaca direita que não sejam candidatos à fibrinólise e em pacientes com risco extremamente elevado de morte são indicações controversas para instalação de filtro. O próprio filtro pode falhar, permitindo a passagem de coágulos de tamanho pequeno a médio. Os grandes trombos podem embolizar para as artérias pulmonares por meio de veias colaterais que se desenvolvam. A complicação mais comum é a trombose da veia cava, com edema bilateral pronunciado das pernas.

Paradoxalmente, ao prover um nicho para a formação de coágulos, os filtros aumentam a taxa de TVP, ainda que em geral previnam a EP (em curto prazo). Na atualidade, podem ser colocados filtros removíveis em pacientes com distúrbio hemorrágico temporário antecipado ou naqueles com alto risco temporário de EP, como os submetidos à cirurgia bariátrica com história pregressa de EP perioperatória. Os filtros podem ser removidos até vários meses após sua inserção, a não ser que haja formação de trombo que esteja aprisionado dentro do filtro. O filtro removível torna-se permanente se ficar no lugar ou quando, por razões técnicas, como endotelização rápida, não puder ser removido.

TRATAMENTO DA EP MACIÇA

Nos pacientes com EP maciça e hipotensão, pode-se administrar 500 mL de volume com soro fisiológico. Qualquer líquido adicional deve ser infundido com extrema cautela, visto que a administração excessiva de volume agrava o estresse da parede do VD, provoca isquemia mais profunda do VD e agrava a complacência e o enchimento do VE, causando maior desvio septal interventricular em direção ao VE. A dopamina e a dobutamina constituem agentes inotrópicos de primeira linha para tratamento do choque relacionado à EP. Mantenha um limiar baixo para iniciar esses agentes pressores. Frequentemente uma abordagem com “tentativa e erro” funciona melhor; outros agentes podem ser efetivos, como norepinefrina, vasopressina ou fenilefrina.

FIBRINÓLISE

A terapia fibrinolítica bem-sucedida reverte rapidamente a insuficiência cardíaca direita e pode resultar em menor taxa de mortalidade e de EP recorrente ao (1) dissolver grande parte do trombo arterial pulmonar responsável pela obstrução anatômica, (2) impedir a liberação contínua de serotonina e outros fatores neuro-humorais que agravam a hipertensão pulmonar e (3) lisar grande parte da fonte do trombo nas veias da pelve e veias profundas das pernas, diminuindo, assim, a probabilidade de EP recorrente.

O esquema fibrinolítico preferido é 100 mg de ativador do plasminogênio tecidual (tPA) recombinante, administrados em infusão intravenosa periférica contínua ao longo de 2 horas. Quanto mais cedo se inicia a trombólise, mais efetiva ela é. Entretanto, essa abordagem pode ser usada até 14 dias após a ocorrência da EP.

Entre as contraindicações para a fibrinólise estão doença intracraniana, cirurgia recente e traumatismo. A taxa global de sangramento significativo está em cerca de 10%, incluindo risco de 1 a 3% de hemorragia intracraniana. O rastreamento cuidadoso dos pacientes para contraindicações ao uso de fibrinolíticos **(Cap. 295)** é a melhor maneira de minimizar o risco de sangramento.

A única indicação aprovada pela Food and Drug Administration para o uso de fibrinólise é EP maciça. Para os pacientes com EP submaciça que não tenham hipertensão sistêmica, mas disfunção VD moderada a grave, a indicação de fibrinólise permanece controversa. Os resultados do ensaio randomizado multicêntrico europeu com 1.006 pacientes avaliando o uso do trombolítico tenecteplase em EP foram publicados em 2014. O desfecho combinado de morte e colapso hemodinâmico no prazo de sete dias da randomização foram reduzidos em 56% no grupo tratado com tenecteplase. Contudo, ocorreu acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico em 2% dos pacientes usando tenecteplase contra 0,2% naqueles tratados apenas com heparina.[8]

TERAPIA FARMACOMECÂNICA DIRECIONADA POR CATETER

Muitos pacientes têm contraindicações relativas à trombólise em dose plena. A terapia farmacomecânica direcionada por cateter combina a fragmentação ou pulverização mecânica do trombo com dose baixa de trombolítico direcionada por cateter. Entre as técnicas mecânicas usadas estão maceração e embolização distal intencional do coágulo, trombectomia por sucção, hidrólise reolítica e trombólise facilitada por ultrassom de baixa energia. A dose de alteplase pode ser muito reduzida, em geral até a faixa de 20 a 25 mg no lugar da dose sistêmica intravenosa periférica de 100 mg.[9]

EMBOLECTOMIA PULMONAR

O risco de hemorragia grave com a administração sistêmica de fibrinolítico renovou o interesse na embolectomia cirúrgica, uma operação até então quase extinta. O encaminhamento mais rápido, antes da instalação de falência de múltiplos órgãos, e o aprimoramento da técnica cirúrgica resultaram em aumento da taxa de sobrevida.

TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ocorre em 2 a 4% dos pacientes com EP aguda. Por conseguinte, os pacientes com EP que apresentam hipertensão pulmonar inicial (em geral diagnosticada com ecocardiografia com Doppler) devem ser acompanhados por cerca de seis semanas com repetição da ecocardiografia para determinar se houve normalização da pressão arterial pulmonar. Os pacientes com dispneia causada por hipertensão pulmonar tromboembólica crônica devem ser considerados para tromboendarterectomia pulmonar que, se bem-sucedida, pode reduzir acentuadamente e, algumas vezes, até mesmo curar a hipertensão pulmonar (**Cap . 304**). A cirurgia requer esternotomia mediana, *bypass* cardiopulmonar, hipotermia profunda e períodos de parada circulatória hipotérmica. A taxa de mortalidade em centros especializados é de aproximadamente 5%. Os pacientes inoperáveis devem ser conduzidos com terapia com vasodilatador pulmonar.

APOIO EMOCIONAL

Os pacientes com TEV podem se sentir arrasados quando tomam conhecimento de que estão tendo EP ou TVP. Alguns jamais tinham experimentado alguma doença cardiovascular. Eles especulam se serão capazes de se adaptar às novas limitações impostas pela anticoagulação. Preocupam-se com a saúde de seus familiares e com as implicações genéticas de sua doença. Aqueles aconselhados a manter a anticoagulação podem se sentir especialmente vulneráveis acerca da possibilidade de sofrer TEV recorrente. No Brigham and Woman's Hospital, foi criado um grupo de apoio com médicos e enfermeiras para pacientes com EP com o objetivo de abordar essas questões com encontros mensais por mais de 20 anos.

PREVENÇÃO DE TEV

A prevenção de TVP e EP **(Quadro 300.4)** é de suma importância, visto que a TEV é difícil de ser detectada e representa um enorme ônus médico e econômico. Doses baixas de HNF ou de HBPM são a forma mais comum de profilaxia em pacientes hospitalizados. Sistemas computadorizados de lembrança podem aumentar o uso de medidas preventivas e, no Brigham and Women's Hospital, reduziram a taxa de TEV sintomática em mais de 40%. As auditorias em hospitais para assegurar o seguimento dos protocolos de profilaxia também ajudam a aumentar a utilização de medidas preventivas. A duração da profilaxia é uma questão importante. Em ensaios de grande porte independentes que avaliaram o uso de enoxaparina, apixabana, e rivaroxabana não foi demonstrado que a profilaxia de duração estendida após a alta hospitalar seja efetiva ou segura em pacientes internados por doença clínica. Há um ensaio em curso testando um novo anticoagulante oral, a betrixabana, para profilaxia estendida de TEV em pacientes clinicamente enfermos.

QUADRO 300.4 **PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS ***

Situação	Estratégia de profilaxia
Cirurgia não ortopédica de alto risco	Heparina não fracionada 5.000 unidades via SC 2 a 3x /dia Enoxaparina 40 mg diariamente Dalteparina 2.500 ou 5.000 unidades diariamente
Cirurgia para câncer, incluindo cirurgia para câncer ginecológico	Enoxaparina 40 mg/dia, considere 1 mês de profilaxia
Cirurgia ortopédica de grande porte	Varfarina (INR-alvo 2,0–3,0) Enoxaparina 40 mg diariamente

	Enoxaparina 30 mg 2x/dia Dalteparina 2.500 ou 5.000 unidades diariamente Fondaparinux 2,5 mg diariamente Rivaroxabana 10 mg diariamente Ácido acetilsalicílico 81-325 mg diariamente Dabigatrana 220 mg diariamente (não nos EUA) Apixabana 2,5 mg 2x/dia (não nos EUA) Compressão pneumática intermitente (com ou sem profilaxia farmacológica)
Pacientes clinicamente enfermos, em especial se imobilizados, com história de TEV prévio, com cateter venoso central ou com câncer (mas sem úlcera gastrintestinal ativa, sangramento maior nos últimos 3 meses, ou contagem de plaquetas < 50.000)	Heparina não fracionada 5.000 unidade 2 a 3x/dia Enoxaparina 40 mg diariamente Dalteparina 2.500 ou 5.000 unidades diariamente Fondaparinux 2,5 mg diariamente
Anticoagulação contraindicada	Dispositivos para compressão pneumática intermitente (há controvérsias quanto à efetividade das meias elásticas nos pacientes clínicos)

Abreviações: INR, razão normalizada internacional; SC, subcutâneo.
*N. de R.T. O momento do início da tromboprofilaxia em pacientes cirúrgicos varia conforme os protocolos, dependendo do risco de sangramento, do ponto do procedimento, do fármaco utilizado e do perfil de risco do paciente.

Os pacientes submetidos à artroplastia total de quadril ou de joelho ou à cirurgia para câncer beneficiam-se com a profilaxia farmacológica prolongada para TEV após a alta hospitalar. Para artroplastia do quadril ou cirurgia extensa para câncer, a duração da profilaxia geralmente é de pelo menos um mês.

---

1 N. de R.T. A EP de baixo risco é caracterizada pela pressão sistêmica normal e ausência de disfunção do VD. A EP maciça também é chamada de alto risco (para desfechos desfavoráveis) e a submaciça de risco intermediário.

2 N. de R.T. A sensibilidade da dosagem de dímeros-D depende do método utilizado. Em métodos de baixa sensibilidade (cerca de 80%), como o látex, podem ocorrer mais resultados falso-negativos.

3 N. de R.T. Estudos têm demonstrado que o ponto de corte da dosagem de dímeros-D ajustado pela idade (maior em indivíduos mais idosos) aumenta a especificidade, sem modificar a sensibilidade. Isto é, reduz os resultados falso-positivos, diminuindo a necessidade de exames adicionais.

4 N. de R.T. Para o diagnóstico de EP deve-se fazer um protocolo específico de injeção para angiotomografia computadorizada, coordenando a administração do contraste com a passagem do mesmo pela circulação arterial pulmonar. Uma simples TC de tórax com contraste muitas vezes não permite ver adequadamente a circulação pulmonar, sobretudo mais periférica.

5 N. de R.T. A associação do efeito clínico com resultado do TTPa em segundos depende do *kit* comercial utilizado. Recomenda-se em geral utilizar a comparação (razão) do resultado do paciente como controle, e não o tempo.

6 N. de R.T. Recentemente foi aprovado o anticorpo monoclonal idarucizumab, que age como antídoto da dabigatrana (inibidor direto da trombina).

7 N. de R.T. Embora a heterozigose para fator V de Leiden e para mutação do gene da protrombina isoladamente não aumentem o risco de recorrência, quando ocorrem juntas no mesmo paciente o risco de novo episódio é maior, sendo um dos critérios para manter a anticoagulação.

8 N. de R.T. Alguns estudos com menor dose de tPA (alteplase intravenosa sistêmica, 50 mg em 2 horas) têm

mostrado eficácia semelhante mas menos incidência de sangramento.

9 N. de R.T. Os métodos de embolectomia mecânica podem ser usados isoladamente, sem a administração de trombolíticos. São muito úteis nos pacientes graves com contraindicação absoluta a trombolíticos.

301

Doenças da aorta

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

A aorta é o conduto por meio do qual o sangue ejetado do ventrículo esquerdo (VE) é levado para o leito arterial sistêmico. Em adultos, seu diâmetro é de aproximadamente 3 cm na origem e parte ascendente, 2,5 cm na parte descendente no tórax, e 1,8 a 2 cm no abdome. A parede da aorta consiste em uma fina camada íntima, composta de endotélio, tecido conectivo subendotelial e lâmina elástica interna; uma espessa túnica média, composta de células de músculo liso e matriz extracelular; e adventícia, composta principalmente de tecido conectivo, contendo os *vasa vasorum* e a inervação vascular. Além da função condutora da aorta, suas propriedades viscoelásticas e de complacência auxiliam em sua função de amortecimento. A aorta se distende durante a sístole para permitir que parte do volume ejetado e a energia elástica sejam estocadas, e se contrai durante a diástole, permitindo que o sangue continue fluindo em direção à periferia. Devido à sua contínua exposição a pressões pulsáteis elevadas e tensão de cisalhamento, a aorta é particularmente suscetível a lesões e doenças resultantes de traumatismos mecânicos. A aorta é também mais propensa à ruptura do que qualquer outro vaso, especialmente com o desenvolvimento de dilatação aneurismática, visto que há aumento da tensão na parede, regida pela lei de Laplace (i.e., proporcional ao produto da pressão pelo raio).

ANOMALIAS CONGÊNITAS DA AORTA

As anomalias congênitas da aorta geralmente envolvem o arco aórtico e suas ramificações. Sintomas como disfagia, estridor e tosse podem ocorrer se a anomalia ocasionar um anel ao redor do esôfago ou traqueia, ou comprimidos. As anomalias associadas com sintomas incluem arco aórtico duplo, origem da artéria subclávia direita distal à artéria subclávia esquerda e arco aórtico no lado direito com uma artéria subclávia esquerda anormal. O divertículo de Kommerell é um remanescente anatômico do arco aórtico direito. A maioria das anomalias congênitas da aorta não causam sintomas e são detectadas durante procedimentos endovasculares. O diagnóstico de suspeita de anomalias congênitas da aorta é confirmado pela tomografia computadorizada (TC) ou angiorressonância magnética (ARM). A cirurgia é usada para tratar anomalias sintomáticas.

ANEURISMA AÓRTICO

O *aneurisma* é definido como uma dilatação patológica segmentar de um vaso sanguíneo. Um *aneurisma verdadeiro* envolve as três túnicas da parede vascular, sendo diferenciado do *pseudoaneurisma*, no qual as túnicas íntima e média são lesadas e o segmento dilatado da aorta é delineado somente pela adventícia e, algumas vezes, por coágulos perivasculares. Os aneurismas também podem ser classificados de acordo com sua aparência macroscópica. Um *aneurisma fusiforme* afeta toda a circunferência de um segmento vascular, resultando em artéria difusamente dilatada. Já o *aneurisma sacular* envolve somente uma seção da circunferência, resultando em formação sacular na parede vascular. Os aneurismas aórticos também são classificados, segundo sua localização, em abdominais ou torácicos. Os aneurismas da aorta torácica descendente são, em geral, contíguos aos infradiafragmáticos e denominados *aneurismas aórticos toracoabdominais*.

ETIOLOGIA

Os aneurismas aórticos resultam de distúrbios que causam a degradação ou produção anormal de componentes estruturais da parede aórtica: elastina e colágeno. As causas dos aneurismas aórticos podem ser amplamente categorizadas como doenças degenerativas, doenças genéticas ou do desenvolvimento, infecções, vasculite e traumatismos **(Quadro 301.1)**. Inflamação, estresse oxidativo, proteólise e estresse biomecânico de parede contribuem para os processos degenerativos que caracterizam a maior parte dos aneurismas da aorta torácica abdominal e descendente. Estes são mediados por linfócitos das células B e células T, macrófagos, citocinas inflamatórias e metaloproteinases da matriz que degradam a elastina e o colágeno, alterando a força de tensão e a capacidade da aorta de acomodar o estiramento pulsátil. A histopatologia associada demonstra destruição da elastina e do colágeno, redução do músculo liso vascular, crescimento para dentro de novos vasos sanguíneos e inflamação. Os fatores associados aos aneurismas aórticos degenerativos consistem em envelhecimento, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertensão e sexo masculino.

QUADRO 301.1 **DOENÇAS DA AORTA: ETIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS**

- Aneurisma aórtico
  - Degenerativo
    - Envelhecimento
    - Tabagismo
    - Hipercolesterolemia
    - Hipertensão arterial
    - Aterosclerose

- Genético ou de desenvolvimento
  - Síndrome de Marfan
  - Síndrome de Loeys-Dietz
  - Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
  - Síndrome de Turner
  - Familiar
  - Valva aórtica bicúspide
- Dissecção aórtica crônica
- Aortite (ver abaixo)
- Infecciosa (ver abaixo)
- Traumatismos

Síndromes aórticas agudas (dissecção aórtica, hematoma intramural agudo, úlcera aterosclerótica penetrante)

- Doenças degenerativas (ver acima)
- Doenças genéticas/de desenvolvimento (ver acima)
- Hipertensão arterial
- Aortite (ver abaixo)
- Gestação
- Traumatismos

Oclusão aórtica

- Aterosclerose
- Tromboembolismo

Aortite

- Vasculite
  - Arterite de Takayasu
  - Arterite de células gigantes
- Reumático
  - Espondiloartropatias associadas ao HLA-B27
  - Síndrome de Behçet
  - Síndrome de Cogan
  - Aortite idiopática
- Infecciosa
  - Sífilis
  - Tuberculose
  - Micótica (*Salmonella*, estafilocócica, estreptocócica, fúngica)

O distúrbio patológico mais comum associado aos aneurismas aórticos degenerativos é a *aterosclerose.* Muitos pacientes com aneurismas aórticos apresentam fatores de risco coexistentes para aterosclerose **(Cap. 291e)**, assim como aterosclerose em outros vasos sanguíneos.

Degeneração da média, previamente designada *necrose cística da média,* é o termo histopatológico utilizado para descrever a degeneração do colágeno e das fibras elásticas na túnica média da aorta, assim como a perda de células da média substituídas por múltiplas fissuras no material mucoide, como os proteoglicanos. A necrose cística da média afeta caracteristicamente a aorta proximal e resulta em enfraquecimento, bem como dilatação circunferencial, levando ao desenvolvimento de aneurismas fusiformes que envolvem a aorta ascendente e os seios de Valsalva. Esse distúrbio é particularmente prevalente nos pacientes com a síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV **(Cap. 427)**, hipertensão, valvas aórticas bicúspides congênitas e síndromes de aneurisma aórtico torácico familiar; algumas vezes aparece como condição isolada nos pacientes sem outra patologia aparente.

Os agrupamentos familiares dos casos de aneurismas aórticos ocorrem em 20% dos pacientes, sugerindo uma base hereditária da patologia. Mutações dos genes que codificam a fibrilina 1 estão presentes nos pacientes com síndrome de Marfan. A fibrilina 1 é um importante componente das microfibrilas extracelulares que sustentam a arquitetura das fibras elásticas e outro tecido conectivo. A deficiência de fibrilina 1 na matriz extracelular leva a uma sinalização excessiva pelo fator de crescimento transformador β (TGF-β). A síndrome de Loeys-Dietz é causada por mutações nos genes que codificam os receptores 1 de TGF-β *(TGFBR1)* e 2 *(TGFBR2)*. A sinalização aumentada por TGF-β e as mutações de *TGFBR1* e *TGFBR2* podem causar aneurismas aórticos torácicos. As mutações do procolágeno do tipo III estão implicadas na síndrome de Ehlers-Danlos IV. As mutações de *SMAD3*, que codifica uma proteína de sinalização de fluxo descendente envolvida com a ligação de TGF aos seus receptores, foram descritas em uma síndrome de aneurisma aórtico torácico; anomalias craniofaciais, esqueléticas e cutâneas; e osteoartrite. As mutações dos genes que codificam a α-actina específica do músculo liso (*ACTA2)*, cadeia pesada 11 de miosina específica de células do músculo liso (*MHC11)* e quinase de cadeia leve de miosina (*MYLK*) e mutações de *TGFBR2* e *SMAD3* foram relatadas em alguns pacientes com aneurisma aórtico torácico familiar não sindrômico.

As causas infecciosas dos aneurismas aórticos consistem em sífilis, tuberculose e outras infecções bacterianas. A *sífilis* **(Cap. 206)** é uma causa relativamente incomum de aneurisma aórtico. As periaortite e mesoaortite sifilíticas lesam as fibras elásticas, resultando em espessamento e enfraquecimento da parede aórtica. Cerca de 90% dos aneurismas sifilíticos estão localizados na aorta ascendente ou no arco aórtico. Os *aneurismas tuberculosos* **(Cap. 202)** afetam a aorta torácica e resultam de disseminação direta da infecção a partir de linfonodos hilares ou abscessos contíguos, bem como por semeadura bacteriana. A perda de elasticidade da parede aórtica resulta em destruição granulomatosa da túnica média. O *aneurisma micótico* é um distúrbio raro que advém de infecções estafilocócica e estreptocócica, salmonelose ou outras infecções bacterianas ou fúngicas da aorta, geralmente em uma placa aterosclerótica. Esses aneurismas costumam ser saculares. As hemoculturas muitas vezes são positivas, revelando a natureza do agente infeccioso.

As vasculites associadas ao aneurisma aórtico incluem as arterites de Takayasu e de células gigantes, as quais podem ocasionar aneurismas do arco aórtico e da aorta torácica descendente. As espondiloartropatias, como a espondilite anquilosante, artrite reumatoide, artrite psoriásica, policondrite recidivante e artrite reativa (conhecida como síndrome de Reiter), estão associadas a dilatações da aorta ascendente. Os aneurismas aórticos ocorrem em pacientes com síndrome de Behçet **(Cap. 387)**, síndrome de Cogan e doença sistêmica associada à imunoglobulina G (IgG) 4. Os aneurismas aórticos também resultam da aortite idiopática. Os *aneurismas traumáticos* podem surgir após traumas penetrantes ou não penetrantes e costumam afetar a aorta torácica descendente logo após o ponto de inserção do ligamento arterial. As dissecções aórticas crônicas estão associadas a enfraquecimento da parede aórtica, que podem levar ao desenvolvimento de dilatação aneurismática.

ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

As manifestações clínicas e a história natural dos aneurismas aórticos dependem de sua localização. A necrose cística da média é a patologia associada mais comum dos aneurismas da aorta ascendente, enquanto a aterosclerose é o distúrbio mais associado aos aneurismas da aorta torácica descendente. A taxa média de crescimento dos aneurismas torácicos é de 0,1 a 0,2 cm por ano. Os aneurismas da aorta torácica associados à síndrome de Marfan ou dissecção aórtica podem se expandir a uma taxa maior. O risco de ruptura está relacionado com o tamanho do aneurisma e a presença de sintomas, variando em cerca de 2 a 3% por ano para os aneurismas da aorta torácica com menos de 4 cm de diâmetro, até 7% ao ano para os com mais de 6 cm de diâmetro. A maioria dos aneurismas torácicos é assintomática; entretanto, a compressão ou erosão dos tecidos adjacentes pelo aneurisma podem ocasionar sintomas como dor torácica, dispneia, tosse, rouquidão e disfagia. A dilatação aneurismática da aorta ascendente pode ocasionar insuficiência cardíaca congestiva em consequência de insuficiência aórtica, e a compressão da veia cava superior pode produzir congestão na cabeça, no pescoço e nos membros superiores.

Uma radiografia de tórax pode ser o primeiro exame a sugerir o diagnóstico de aneurisma da aorta torácica **(Fig. 301.1)**. Os achados incluem aumento da sombra mediastinal e do desvio ou da compressão da traqueia ou do brônquio principal esquerdo. A ecocardiografia, particularmente a transesofágica, pode ser utilizada para examinar as aortas ascendente proximal e a torácica descendente. A TC e a RM com contraste, bem como a aortografia invasiva convencional são exames específicos e sensíveis para a avaliação dos aneurismas da aorta torácica e envolvimento de seus ramos **(Fig. 301.2)**. Nos pacientes assintomáticos, nos quais o aneurisma é muito pequeno para justificar uma cirurgia, os testes não invasivos com a TC ou RM com contraste devem ser efetuados a cada 6 ou 12 meses para monitorar a expansão.

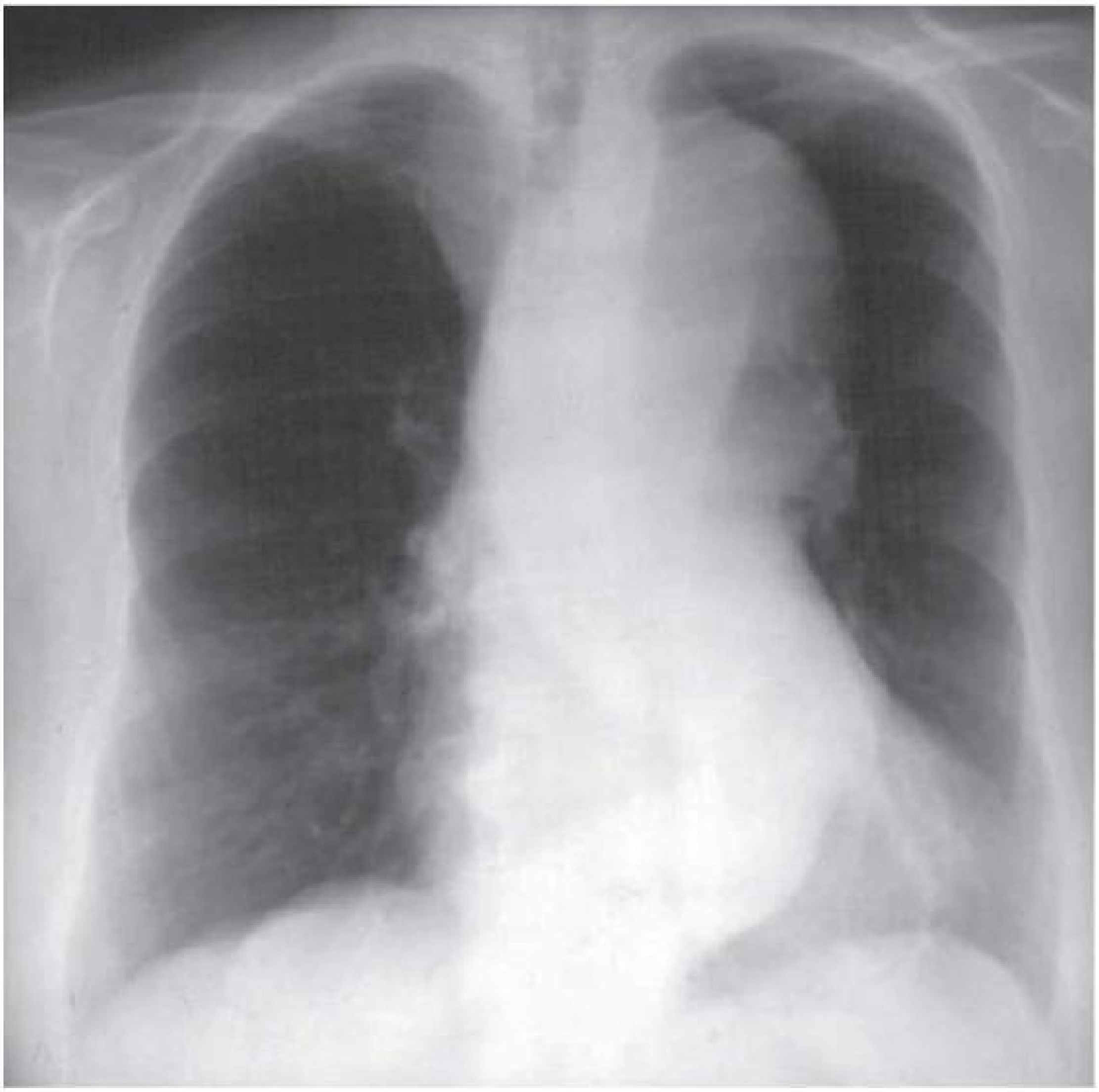

FIGURA 301.1 Radiografia de tórax de um paciente com aneurisma da aorta torácica.

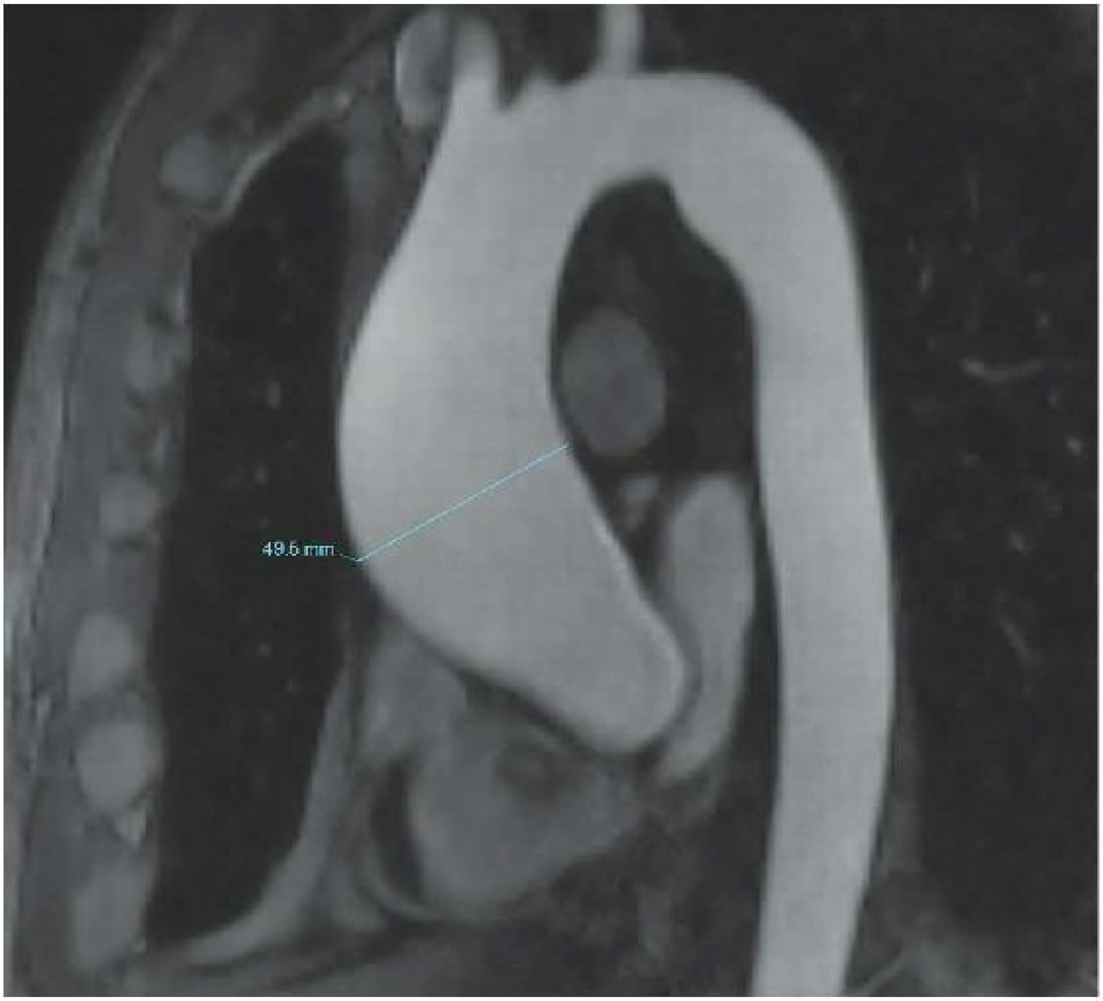

FIGURA 301.2 Angiorressonância magnética mostrando um aneurisma fusiforme da aorta torácica ascendente. *(Cortesia de Dr. Michael Steigner, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, com permissão.)*

TRATAMENTO ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

Os bloqueadores β-adrenérgicos atualmente são recomendados para pacientes com aneurismas da aorta torácica, em particular aqueles com a síndrome de Marfan, que apresentam evidências de dilatação da raiz aórtica para reduzir a taxa de expansão adicional. Se necessário, deve-se instituir tratamento clínico adicional para hipertensão. Estudos preliminares recentes indicam que o antagonista do receptor de angiotensina e os inibidores da enzima conversora da angiotensina irão reduzir a taxa de dilatação aórtica em pacientes com síndrome de Marfan bloqueando a sinalização de TGF-β; ensaios clínicos para avaliar os resultados desta abordagem estão em andamento. O reparo cirúrgico com a colocação de prótese está indicado aos pacientes com aneurismas da aorta torácica ascendente sintomáticos e para muitos aneurismas assintomáticos quando o diâmetro aórtico ascendente é maior que 5,5 cm. Em pacientes com síndrome de Marfan ou valva aórtica bicúspide, a cirurgia deve ser considerada para os aneurismas de 4 a 5 cm. O reparo cirúrgico é indicado para pacientes com aneurismas aórticos torácicos descendentes quando o diâmetro for maior que 6 cm e o reparo endovascular deve ser considerado, se possível, quando o diâmetro é maior que 5,5 cm. O reparo também é recomendado quando o diâmetro de um aneurisma aumentou mais de 1 cm por ano.

ANEURISMAS DA AORTA ABDOMINAL

Os aneurismas da aorta abdominal ocorrem mais frequentemente em homens que em mulheres, e sua incidência aumenta com a idade. Os aneurismas da aorta abdominal com mais de 4 cm podem acometer 1 a 2% dos homens com mais de 50 anos. Pelo menos 90% dos aneurismas abdominais > 4 cm estão relacionados com doença aterosclerótica, e a maioria se situa abaixo do nível da artéria renal. O prognóstico relaciona-se tanto com o tamanho do aneurisma quanto com a gravidade da doença arterial coronariana (DAC) e da doença cerebrovascular. O risco de ruptura aumenta conforme o tamanho do aneurisma: para os aneurismas < 5 cm de diâmetro, o risco em cinco anos é de 1 a 2%, enquanto para os aneurismas > 5 cm é de 20 a 40%. A formação de trombos murais dentro dos aneurismas pode predispor à embolização periférica.

Um aneurisma da aorta abdominal é comumente assintomático, sendo em geral detectado nos exames rotineiros como massa palpável, pulsátil, expansível e não dolorosa à palpação, ou constitui um achado casual observado em um exame de imagem abdominal realizado por outras razões. Entretanto, como o aneurisma aórtico abdominal se expande, pode tornar-se doloroso. Alguns pacientes se queixam de pulsações abdominais fortes, outros relatam dor no peito, na região lombar ou na bolsa escrotal. A dor aneurismática é, em geral, precursora de ruptura e representa uma emergência médica. Mais frequentemente, a ruptura aguda ocorre sem qualquer aviso prévio e essa complicação sempre ameaça a vida. Raramente, ocorre uma pequena perda sanguínea do aneurisma com dor intensa e hipersensibilidade. A dor aguda e a hipotensão ocorrem com a ruptura do aneurisma, a qual requer cirurgia de emergência.

A radiografia abdominal pode mostrar o contorno calcificado do aneurisma; entretanto, cerca de 25% dos aneurismas não são calcificados e não podem ser visualizados pelo raio X. A ultrassonografia abdominal pode determinar as dimensões transversa e longitudinal de um aneurisma da aorta abdominal e detectar trombos murais, também sendo útil na documentação seriada do tamanho do aneurisma, podendo ser utilizada no rastreamento dos pacientes sob risco de desenvolvimento de aneurisma aórtico. Em um estudo maior, o rastreamento ultrassonográfico dos homens de 65 a 74 anos esteve associado à redução de 42% do risco de morte relacionada com aneurisma.

Por essa razão, o rastreamento pela ultrassonografia é recomendado para homens de 65 a 75 anos que já fumaram. Além disso, irmãos de proles de pessoas com aneurismas aórticos abdominais, bem como indivíduos com aneurismas aórticos torácicos ou arteriais periféricos, devem ser considerados para triagem para aneurismas aórticos abdominais. TC com contraste e RM são exames precisos e não invasivos para determinar a localização e o tamanho dos aneurismas da aorta abdominal, bem como para planejar o reparo cirúrgico endovascular ou aberto (Fig. 301.3). A aortografia contrastada pode ser utilizada para a avaliação dos pacientes com aneurisma, mas o procedimento encerra um pequeno risco de complicações, como hemorragia, reações alérgicas e ateroembolismo. Como a presença de trombos murais pode reduzir o diâmetro vascular, a aortografia pode subestimar o diâmetro de um aneurisma.

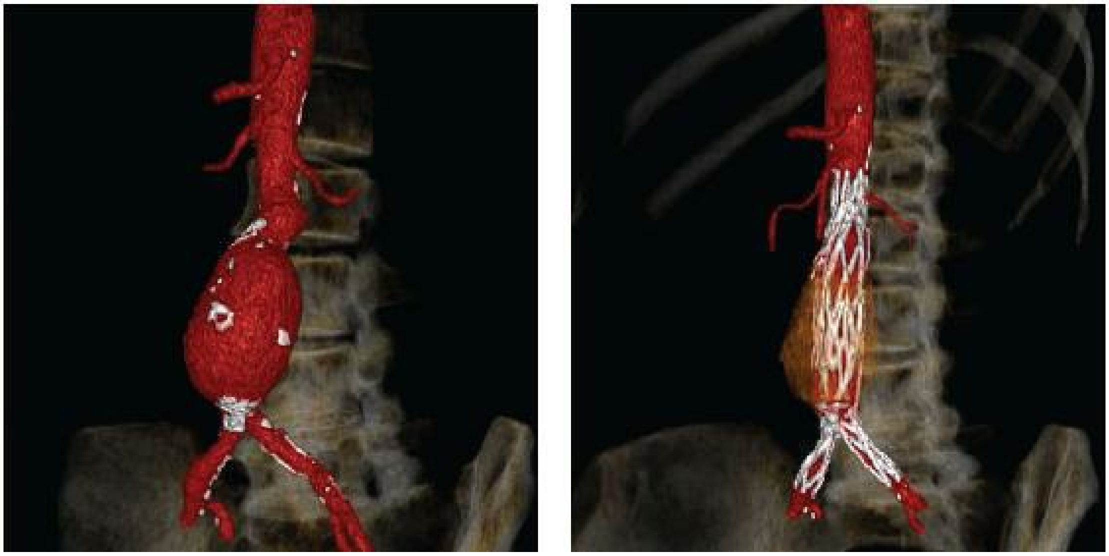

FIGURA 301.3 Angiotomografia computadorizada que mostra um aneurisma aórtico abdominal fusiforme antes (*esquerda*) e depois (*direita*) do tratamento com *stent* bifurcado. *(Cortesia de Drs. Elizabeth George e Frank Rybicki, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, com permissão.)*

TRATAMENTO ANEURISMAS DA AORTA ABDOMINAL

O tratamento cirúrgico com sutura de prótese inorgânica ou correção endovascular com implante de endoprótese (Fig. 301.3) está indicado aos aneurismas da aorta abdominal de qualquer tamanho que estejam se expandindo rapidamente ou sejam sintomáticos. Para os aneurismas assintomáticos, o reparo do aneurisma aórtico abdominal está indicado para aqueles com o diâmetro > 5,5 cm. Em estudos randomizados de pacientes com aneurismas aórticos abdominais < 5,5 cm, não houve diferença na taxa de mortalidade em longo prazo (5 a 8 anos) entre aqueles acompanhados somente com avaliação ultrassonográfica e os que foram submetidos ao reparo cirúrgico eletivo. Por isso, a avaliação seriada não invasiva de aneurismas menores (< 5 cm) é uma alternativa ao reparo imediato. A decisão de executar uma operação cirúrgica aberta ou o reparo endovascular é baseada em parte na anatomia vascular e nas condições de comorbidade. O reparo endovascular dos aneurismas aórticos abdominais possui uma taxa de morbidade mais baixa em curto prazo, porém taxa de uma mortalidade comparável em longo prazo, com a reconstrução cirúrgica aberta. A verificação em longo prazo com TC ou aortografia por RM é indicada após o reparo endovascular para detectar perda sanguínea e possível expansão do aneurisma.

Nos candidatos à cirurgia, são essenciais as avaliações cardiológica e clínica pré-operatórias (seguidas de tratamento apropriado para as possíveis complicações). Doença arterial coronariana preexistente, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito e idade avançada aumentam o risco da cirurgia. Os bloquedores β-adrenérgicos reduzem as morbidade e mortalidade cardiovasculares perioperatórias. Com avaliação cardíaca pré-operatória cuidadosa e assistência pós-operatória, a taxa de mortalidade se aproxima de 1 a 2%. Após ruptura aguda, a taxa de mortalidade para uma cirurgia de emergência é de 45 a 50%. O reparo endovascular com implante de endoprótese é uma abordagem alternativa para tratar de aneurismas rotos e pode estar associada a uma taxa mais baixa de mortalidade.

SÍNDROMES AÓRTICAS AGUDAS

As quatro principais síndromes aórticas agudas são ruptura aórtica (discutida anteriormente), dissecção aórtica, hematoma intramural e úlcera aterosclerótica penetrante. A dissecção aórtica é causada por ruptura circunferencial ou, menos frequentemente, transversa da íntima. Costuma ocorrer ao longo da parede lateral da aorta ascendente, onde a tensão hidráulica é elevada. Outro local comum é a aorta torácica descendente logo abaixo do ligamento arterial. O evento desencadeante pode ser a laceração primária da íntima com dissecação secundária da média ou a hemorragia na média que disseca para dentro e rompe a íntima. Em seguida, o fluxo aórtico pulsátil disseca ao longo das lâminas elásticas da aorta e cria uma luz falsa. A dissecção em geral se propaga distalmente, em direção à aorta descendente e dentro de seus ramos maiores, mas pode se propagar proximalmente. A propagação distal pode ser limitada pela placa aterosclerótica. Em alguns casos, ocorre a ruptura secundária da íntima distal, resultando em reentrada do sangue da luz falsa para a verdadeira.

Existem pelo menos duas variantes patológicas e radiológicas importantes de dissecção aórtica: o hematoma intramural sem um *flap* da íntima e a úlcera aterosclerótica penetrante. Acredita-se que o hematoma intramural agudo resulte de ruptura dos *vasa vasorum* com hemorragia para a parede da aorta. A maior parte desses hematomas ocorre na aorta torácica descendente. Os hematomas intramurais agudos podem evoluir para dissecção e ruptura. As úlceras ateroscleróticas penetrantes são causadas por erosão de uma placa na média aórtica, em geral são localizadas e não estão associadas à propagação extensa. São encontradas principalmente nas partes intermediária e distal da aorta torácica descendente, estando associadas à extensa patologia aterosclerótica. A úlcera pode erodir além da lâmina elástica interna, levando a um hematoma da média, podendo evoluir para a formação de um falso aneurisma ou ruptura.

Vários esquemas de classificação foram desenvolvidos para as dissecções aórticas torácicas. DeBakey e colaboradores inicialmente classificaram as dissecções aórticas como tipo I, no qual a ruptura da íntima ocorre na aorta ascendente, mas envolve também a aorta descendente; tipo II, no qual a dissecção está limitada à aorta ascendente; e tipo III, no qual a ruptura da íntima ocorre na aorta descendente com a propagação distal da dissecção **(Fig. 301.4)**. Outra classificação (de Stanford) divide as dissecções em: tipo A, na qual a dissecção envolve a aorta ascendente (dissecção proximal) e tipo B, limitado à aorta/ao arco descendente (dissecção distal). Do ponto de vista do manejo, a classificação das dissecções aórticas e hematomas intramurais em tipos A e B é mais prática e útil, uma vez que os tipos I e II de DeBakey são manejados do mesmo modo.

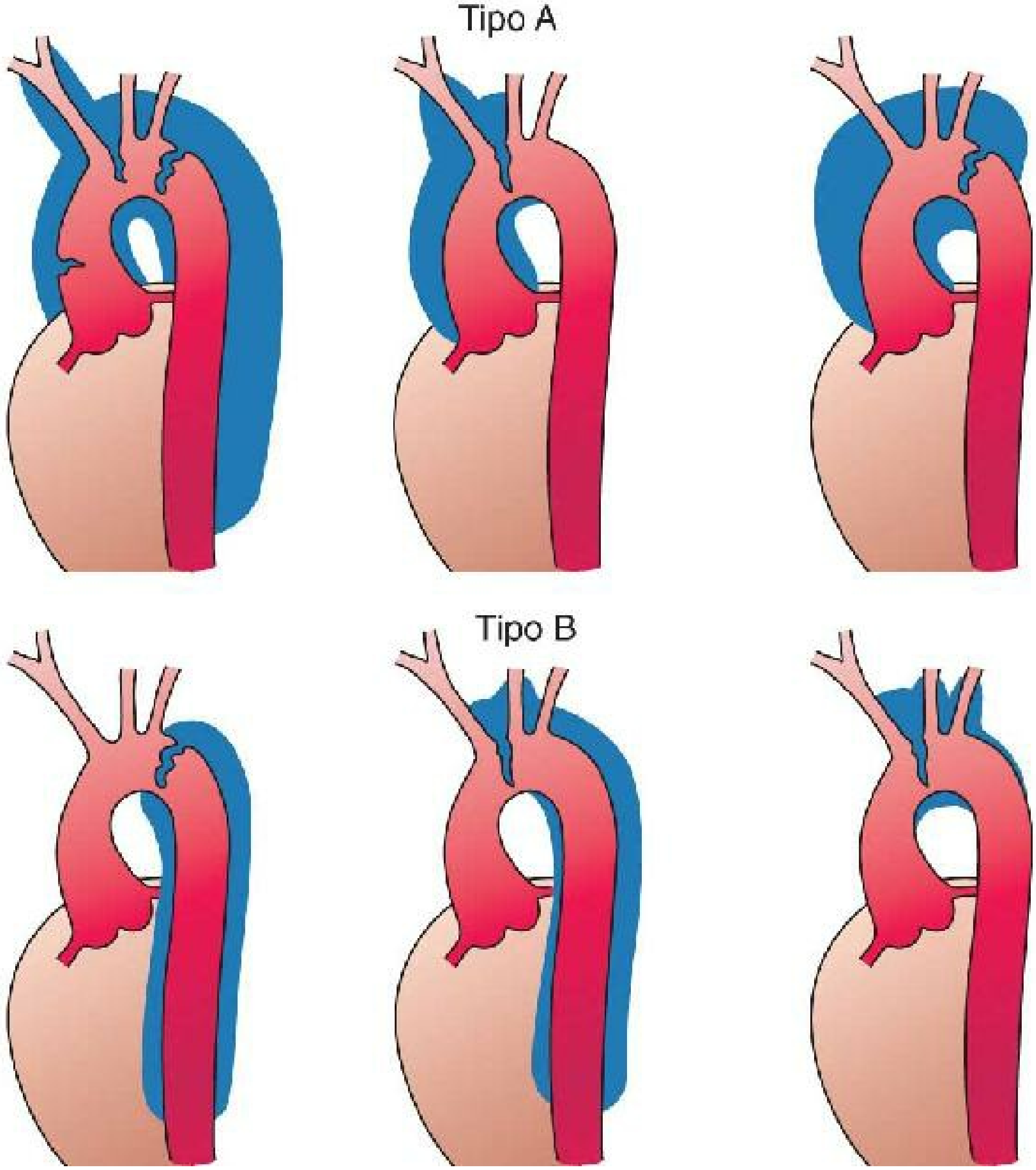

FIGURA 301.4 Classificação das dissecções aórticas. Classificação de Stanford: as dissecções do tipo A (*superior*) envolvem a aorta ascendente independentemente do local de ruptura e da extensão distal; as dissecções do tipo B (*inferior*) envolvem a aorta transversa e/ou descendente sem envolvimento da aorta ascendente. Classificação de DeBakey: a dissecção tipo I envolve a aorta ascendente à descendente (*parte superior esquerda*); a dissecção tipo II é limitada à aorta ascendente ou transversa, sem a aorta descendente (*parte superior central* + *parte superior direita*); a dissecção tipo III envolve apenas a aorta descendente (*parte inferior esquerda*). *(De DC Miller, em RM Doroghazi, EE Slater [eds]: Aortic Dissection.New York, McGraw-Hill, 1983, com permissão.)*

Os fatores que predispõem à dissecção aórtica incluem aqueles associados com a degeneração medial e outros que aumentam a tensão da parede aórtica **(Quadro 301.1)**.

A hipertensão sistêmica é uma condição coexistente em 70% dos pacientes. A dissecção aórtica é a maior causa de mortalidade e morbidade em pacientes com a síndrome de Marfan **(Cap. 427)** ou síndrome de Loeys-Dietz e pode afetar de maneira similar pacientes com a síndrome de Ehlers-Danlos. A incidência também aumenta nos pacientes com aortite inflamatória (i.e., arterite de Takayasu, arterite de células gigantes), anomalias congênitas da valva aórtica (p. ex., valva bicúspide), coarctação da aorta e história de trauma aórtico. Além disso, o risco de dissecção é maior em mulheres saudáveis durante o terceiro trimestre de gravidez. A dissecção aórtica também pode ocorrer como consequência do levantamento de pesos, uso de cocaína ou lesão de desaceleração.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O pico de incidência da dissecção aórtica é entre 60 e 70 anos de idade. Os homens são mais acometidos que as mulheres em uma razão de 2:1. Os sintomas iniciais da dissecção aórtica e suas variantes são consequência da ruptura da íntima, dissecção do hematoma, oclusão das artérias envolvidas e compressão dos tecidos adjacentes. A dissecção aórtica aguda se apresenta com o súbito aparecimento de dor **(Cap. 19)**, frequentemente descrita como muito intensa e dilacerante e está associada com a diaforese. A dor pode ser localizada na parte anterior ou posterior do tórax, em geral na região interescapular, e irradia com a propagação da dissecção. Outros sintomas consistem em síncope, dispneia e fraqueza. Os achados físicos podem incluir hipertensão ou hipotensão, pulsos impalpáveis, insuficiência aórtica, edema pulmonar, achados neurológicos devido à obstrução da artéria carótida (hemiplegia, hemianestesia), ou isquemia de medula espinal (paraplegia). Foram observadas isquemia intestinal, hematúria e isquemia miocárdica. Essas manifestações clínicas refletem complicações resultantes da dissecção das grandes artérias. Além disso, as manifestações clínicas podem resultar da compressão de estruturas adjacentes (p. ex., gânglios cervicais superiores, veia cava superior, brônquios, esôfago) pela expansão da dissecção, ocasionando dilatação aneurismática, incluindo as síndromes de Horner e da veia cava superior, rouquidão, disfagia e comprometimento das vias respiratórias. Uma lesão tipo A pode ser complicada por um tamponamento pericárdico ou hemopericárdio por meio de dissecção retrógrada. A regurgitação aórtica aguda é uma complicação importante e comum (> 50%) da dissecção proximal. Ela é o resultado de ruptura circunferencial que alarga a raiz aórtica ou dilaceração do anel por meio de um hematoma dissecante que rompe uma ou mais cúspides ou as desvia para baixo da linha de fechamento. Os sinais de insuficiência aórtica consistem em pulsos céleres, pressão de pulso ampla, sopro diastólico frequentemente irradiado para a borda esternal direita e evidências de insuficiência cardíaca congestiva. As manifestações clínicas dependem da gravidade da regurgitação.

Nas dissecções envolvendo a aorta ascendente, a radiografia de tórax com frequência revela mediastino superior alargado. Um derrame pleural (em geral, do lado esquerdo) pode estar presente. Esse derrame é serossanguinolento e não indica ruptura, a menos que esteja acompanhado de hipotensão e diminuição do hematócrito. Nas dissecções da aorta torácica descendente, pode-se observar, no radiograma de tórax, um aumento mediastinal. Além disso, a aorta descendente pode-se mostrar maior do que a parte ascendente. Um eletrocardiograma que não mostre evidências de isquemia miocárdica é útil na distinção entre dissecção aórtica e infarto do miocárdio. Raramente, a dissecção envolve o óstio coronariano direito ou, menos comumente, o esquerdo e ocasiona infarto agudo do miocárdio.

O diagnóstico de dissecção aórtica pode ser estabelecido por técnicas não invasivas, como ecocardiografia, TC e RM. A aortografia é menos usada devido à acurácia das técnicas não invasivas. A ecocardiografia transtorácica pode ser efetuada rapidamente e sem complicações, tendo sensibilidade total de 60 a 85% para a dissecção aórtica. Para o diagnóstico das dissecções da aorta proximal ascendente, sua sensibilidade excede 80%, sendo menos útil na detecção da dissecção do arco aórtico e da aorta torácica descendente. A ecocardiografia transesofágica requer habilidade maior do médico e cooperação do paciente, mas é muito precisa na identificação das dissecções da aorta torácica ascendente e da descendente, mas não do arco, atingindo uma sensibilidade de 98% e especificidade aproximada de 90%. A ecocardiografia também fornece informações importantes acerca da presença e intensidade da insuficiência aórtica, bem como do derrame pericárdico. As TC e RM são extremamente precisas na identificação do *flap* da íntima e da extensão da dissecção, assim como do envolvimento de artérias maiores; cada uma apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 90%. São úteis no reconhecimento das hemorragias intramurais e úlceras penetrantes. A relativa utilidade da ecocardiografia transesofágica, TC e RM depende da disponibilidade e capacitação em cada instituição, além da estabilidade hemodinâmica do paciente, sendo as TC e RM obviamente menos indicadas aos pacientes instáveis.

TRATAMENTO DISSECÇÃO DA AORTA

O tratamento clínico deve ser iniciado assim que o diagnóstico for considerado. O paciente deve ser internado em unidade de terapia intensiva para a monitoração hemodinâmica. A menos que exista hipotensão, o tratamento deve ser direcionado às reduções da contratilidade cardíaca e da pressão arterial sistêmica, diminuindo, assim, a tensão vascular. Para a dissecção aguda, a menos que contraindicado, deve-se administrar bloqueadores β-adrenérgicos via parenteral, utilizando agentes intravenosos como propranolol, metropolol ou esmolol de ação curta para atingir uma frequência cardíaca de cerca de 60 bpm. Isso deve ser acompanhado pela infusão de nitroprussiato de sódio a fim de reduzir a pressão arterial sistólica para ≤ 120 mmHg (**Cap. 298**). O labetalol, fármaco com propriedades bloqueadoras β e α-adrenérgicas, também pode ser usado como agente parenteral no tratamento agudo da dissecção.

Os antagonistas dos canais de cálcio verapamil e diltiazem poderão ser usados por via intravenosa se não for possível utilizar o nitroprussiato ou os bloqueadores β-adrenérgicos. Também poderá ser considerado o acréscimo de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) parenteral, como o enalaprilato, ao bloqueador β-adrenérgico. O uso isolado de um vasodilatador direto como a hidralazina é contraindicado devido à possibilidade de aumentarem a tensão hidráulica e propagar a dissecção.

A correção cirúrgica de emergência ou urgência é o tratamento de escolha para as dissecções da aorta ascendente agudas e hematomas intramurais (tipo A), bem como para as dissecções tipo B complicadas, incluindo as caracterizadas por propagação, comprometimento dos ramos aórticos principais, ruptura iminente ou dor contínua. A cirurgia envolve a excisão do *flap* da íntima, obliteração da falsa luz e interposição de enxerto. Se a valva aórtica tiver rompido, deverá ser usado um tubo valvado. Relatou-se que a taxa de mortalidade hospitalar após o tratamento cirúrgico dos pacientes com dissecção aórtica é de 15 a 25%. As maiores causas de mortalidade e morbidade pós-operatórias são infarto do miocárdio, paraplegia, insuficiência renal, tamponamento, hemorragia e sepse. Endopróteses podem ser consideradas em pacientes selecionados. Outras técnicas transcateter, como a fenestração do *flap* e colocação de *stents* nos vasos estenosados a fim de aumentar o fluxo para os órgãos comprometidos, são usadas em determinados pacientes. Para as dissecções distais não complicadas e estáveis, assim como hematomas intramurais (tipo B), o tratamento de escolha é o clínico. A taxa de mortalidade hospitalar dos pacientes com dissecção tipo B tratados clinicamente é de 10 a 20%. O tratamento em longo prazo para os pacientes com dissecção aórtica e hematomas intramurais (com ou sem cirurgia) consiste no controle da hipertensão e na redução da contratilidade cardíaca com o uso de β-bloqueadores mais outro agente anti-hipertensivo, como os inibidores da ECA ou os antagonistas do cálcio. Os pacientes com dissecção tipo B crônica e hematomas intramurais devem ser acompanhados no ambulatório a cada 6 ou 12 meses com TC ou RM contrastada para detectar propagação ou expansão. Os pacientes com a síndrome de Marfan apresentam risco elevado de complicações pós-dissecção. O prognóstico em longo prazo para os pacientes com dissecções tratadas é geralmente bom com um acompanhamento criterioso; a taxa de sobrevida após 10 anos é de cerca de 60%.

DOENÇA OCLUSIVA ATEROSCLERÓTICA CRÔNICA

A aterosclerose pode afetar as aortas torácica e abdominal. A doença aórtica oclusiva ocasionada por aterosclerose em geral fica confinada à aorta abdominal distal abaixo das artérias renais. Com frequência, a doença se estende para as artérias ilíacas **(Cap. 302)**. A claudicação envolve as nádegas, coxas e panturrilhas, podendo estar associada à impotência nos homens (síndrome de Leriche). A gravidade dos sintomas depende da competência das colaterais. Com um fluxo sanguíneo colateral suficiente, a oclusão completa da aorta abdominal pode ocorrer sem o desenvolvimento de sintomas isquêmicos. Os achados físicos incluem a ausência de pulsos femorais e de alguns distais, bilateralmente, e a detecção de ruído audível sobre o abdome (em geral, no umbigo ou logo abaixo dele) e nas artérias femorais comuns. Comumente, observam-se pele atrófica, queda de cabelos e resfriamento dos membros inferiores. Na isquemia avançada, pode-se observar rubor em uma posição inferior do membro e palidez à sua elevação.

O diagnóstico costuma ser estabelecido por meio dos exames físico e não invasivos, como medições da pressão do membro inferior, análise da velocidade com Doppler, registros do volume de pulso e ultrassonografia duplex. A anatomia pode ser definida por RM, TC ou aortografia convencional, a qual é realizada quando se considera a revascularização. O tratamento, endovascular ou cirúrgico, está indicado em pacientes com sintomas limitadores do estilo de vida, claudicação limitante ou isquemia crítica dos membros.

OCLUSÃO AÓRTICA AGUDA

A oclusão aguda na aorta abdominal distal representa uma emergência médica porque compromete a viabilidade dos membros inferiores; em geral, resulta de êmbolo oclusivo que quase sempre se origina no coração. Raramente, a oclusão aguda pode ocorrer como resultado de trombose *in situ* em um segmento da aorta intensamente estenosado.

O quadro clínico é o mesmo da isquemia aguda dos membros inferiores. As manifestações mais comuns são dor grave em repouso, frialdade, palidez dos membros inferiores e ausência de pulsos distais bilateralmente. O diagnóstico deve ser efetuado rapidamente por RM, TC ou aortografia. Trombectomia de emergência ou revascularização estão indicadas.

AORTITE

A aortite, um termo que se refere à doença inflamatória da aorta torácica, pode ser causada por vasculite de grande vaso, como arterite de Takayasu e arterite de células gigantes, espondiloartropatias reumáticas e associadas com HLA-B27, síndrome de

Behçet, vasculites associadas a anticorpos anticitoplasmas de neutrófilos (ANCA), síndrome de Cogan, doença sistêmica relacionada ao IgG4 e infecções como sífilis, tuberculose e *Salmonella* ou pode estar associada à fibrose retroperitoneal. A aortite pode resultar em dilatação aneurismática e insuficiência aórtica, oclusão da aorta e seus vasos ou síndromes aórticas agudas.

ARTERITE DE TAKAYASU

Essa doença inflamatória com frequência acomete a aorta ascendente e o arco aórtico, causando obstrução da aorta e de suas principais artérias. A arterite de Takayasu também é chamada de *doença sem pulso* devido à frequente oclusão das grandes artérias que se originam da aorta. Ela pode também envolver a aorta torácica descendente e a aorta abdominal e ocluir grandes ramos como as artérias renais. Também podem ocorrer aneurismas aórticos. A patologia é uma pan-arterite, caracterizada por células mononucleares e, às vezes, células gigantes, com hiperplasia acentuada da íntima, espessamento das túnicas média e adventícia, assim como, nas formas crônicas, oclusões fibróticas. A doença é mais prevalente em mulheres jovens de descendência asiática, mas também ocorre em mulheres de outras origens geográficas e étnicas, bem como em homens jovens. Durante o estágio agudo, febre, mal-estar, perda ponderal e outros sintomas sistêmicos podem ser evidentes. Elevações da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa são comuns. Os estágios crônicos da doença, os quais são intermitentemente ativos, apresentam-se com sintomas relacionados com a oclusão de grandes artérias, como a claudicação dos membros superiores, isquemia cerebral e síncope. O processo é progressivo e não existe tratamento específico. Glicocorticoides e agentes imunossupressores foram eficazes em alguns pacientes durante a fase aguda. O *bypass* cirúrgico ou a intervenção endovascular de artéria gravemente estenótica podem ser necessários.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

(Ver também Cap. 385.) Essa vasculite ocorre em idosos e afeta mais as mulheres do que os homens. As artérias acometidas são principalmente as grandes e as médias. A patologia acarreta lesões granulomatosas focais envolvendo toda a parede arterial; pode estar associada à polimialgia reumática. A obstrução de artérias de calibre médio (p. ex., artérias temporais e oftálmicas) e grandes ramos da aorta, o desenvolvimento de aortite e a insuficiência aórtica são complicações importantes da doença. Doses altas de glicocorticoides, administradas precocemente, podem ser efetivas.

AORTITE REUMÁTICA

A artrite reumatoide **(Cap. 380)**, a espondilite anquilosante **(Cap. 384)**, a artrite psoriásica **(Cap. 384)**, a artrite reativa (conhecida como síndome de Reite) **(Cap. 384)**, a policondrite recidivante e as doenças inflamatórias intestinais podem estar associadas à aortite envolvendo a aorta ascendente. As lesões inflamatórias em geral envolvem a aorta ascendente e podem estender-se até os seios de Valsalva, as cúspides da valva mitral e o miocárdio adjacente. As manifestações clínicas são aneurisma, regurgitação aórtica e envolvimento do sistema de condução cardíaco.

AORTITE IDIOPÁTICA

A aortite abdominal idiopática é caracterizada pela inflamação adventícia e periaórtica com espessamento da parede aórtica. Ela está associada com aneurismas aórticos abdominais e fibrose retroperitoneal idiopática. Os indivíduos afetados podem se apresentar com sintomas constitucionais, febre e dor abdominal. A fibrose retroperitoneal pode causar obstrução ureteral e hidronefrose. Glicocorticoides e agentes imunossupressores podem reduzir a inflamação.

AORTITE INFECCIOSA

A aortite infecciosa pode resultar de invasão direta da parede aórtica por patógenos bacterianos, como *Staphylococcus, Streptococcus* e *Salmonella*, ou por fungos. Essas bactérias causam aortite que infecta a aorta em locais de placa aterosclerótica. As proteases bacterianas levam à degradação do colágeno e à consequente destruição da parede aórtica provoca a formação de um aneurisma sacular, chamado aneurisma micótico, o qual tem predileção pela aorta abdominal suprarrenal. As características patológicas da parede aórtica consistem em inflamações aguda e crônica, abscessos, hemorragia e necrose. Os aneurismas micóticos acometem os idosos e ocorrem nos homens com frequência três vezes maior que nas mulheres. Os pacientes podem apresentar febre, sepse e dor torácica, lombar ou abdominal; pode ocorrer doença diarreica precedente. As hemoculturas são positivas na maioria dos pacientes. Tanto a TC quanto a RM são úteis para diagnosticar os aneurismas micóticos. O tratamento inclui antibioticoterapia e remoção cirúrgica da parte acometida da aorta, bem como revascularização dos membros inferiores com enxertos colocados no tecido não infectado.

A aortite sifilítica é uma manifestação tardia de infecção luética **(Cap. 206)**, a qual geralmente afeta a aorta ascendente proximal, em particular a raiz aórtica, resultando em dilatação aórtica e formação de aneurisma. Às vezes, acomete o arco aórtico ou aorta descendente. Os aneurismas podem ser saculares ou fusiformes e costumam ser assintomáticos, mas a compressão e erosão para dentro de estruturas adjacentes podem resultar em sintomas; também pode ocorrer ruptura.

A lesão inicial é endarterite obliterativa dos *vasa vasorum*, especialmente na adventícia. Isso é uma resposta inflamatória à invasão da adventícia pelos espiroquetas. A destruição da média aórtica ocorre com a disseminação para essa túnica, em geralmente pelos linfáticos que acompanham os *vasa vasorum*. A destruição do colágeno e dos tecidos elásticos ocasiona dilatação aórtica, formação de cicatriz e calcificação. Essas mudanças contribuem para a aparência radiográfica característica de calcificação linear da aorta ascendente.

A doença se apresenta como um achado casual na radiografia de tórax 15 a 30 anos após a infecção inicial. Os sintomas podem resultar de insuficiência aórtica, estreitamento do óstio coronariano devido à aortite sifilítica, compressão de estruturas adjacentes (p. ex., esôfago) ou ruptura. O diagnóstico é estabelecido por meio de um teste sorológico positivo, ou seja, reagina plasmática rápida ou anticorpos treponêmicos fluorescentes. O tratamento consiste em penicilina, excisão cirúrgica e reparo.

302

Doenças arteriais das extremidades

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A doença arterial periférica (DAP) é definida como um distúrbio clínico no qual há uma estenose ou oclusão na aorta ou nas artérias dos membros. A aterosclerose é a principal causa da DAP em pacientes com mais de 40 anos. Outras causas são a trombose, embolismo, vasculite, displasia fibromuscular, compressão, doença cística da adventícia e traumatismo. A maior prevalência da DAP aterosclerótica ocorre entre a sexta e a sétima décadas de vida. Igual aos pacientes com aterosclerose da vasculatura coronária e cerebral, há um aumento no risco de desenvolver DAP em fumantes e em indivíduos com diabetes melito, hipercolesterolemia, hipertensão ou insuficiência renal.

Patologia **(Ver também Cap. 291e.)** As lesões segmentares que causam estenose ou oclusão em geral estão localizadas em vasos de tamanho médio a grande. A patologia das lesões inclui placas ateroscleróticas com depósito de cálcio, adelgaçamento da média, destruição variada dos músculos e fibras elásticas, fragmentação da lâmina elástica interna e trombos compostos por plaquetas e fibrina. Os principais locais de envolvimento são a aorta abdominal, as artérias ilíacas (30% dos pacientes sintomáticos), as artérias femorais e poplíteas (80 a 90% dos pacientes), bem como os vasos mais distais, como as artérias tibiais e fibulares (40 a 50% dos pacientes). As lesões ateroscleróticas ocorrem preferencialmente nos pontos de ramificação arterial, os quais são locais de grande turbulência, alteração do estresse de cisalhamento e lesão da íntima. O envolvimento da vasculatura distal é mais comum em indivíduos idosos e em pacientes com diabetes melito.

Avaliação clínica Menos de 50% dos pacientes com DAP são sintomáticos, porém muitos exibem marcha lenta ou deficiente. O *sintoma* mais comum é a claudicação intermitente, definida como dor, incômodo, cãibra, dormência ou sensação de fadiga muscular, e ocorre durante o exercício, sendo aliviada com o repouso. O local da claudicação intermitente é distal à localização da lesão oclusiva. Por exemplo, o desconforto nas nádegas, quadris, coxas e panturrilhas ocorre em pacientes com doença aortoilíaca, enquanto a claudicação intermitente na panturrilha acomete pacientes com doença femoropoplítea. Os sintomas são muito mais comuns nos membros inferiores que nos superiores devido à alta incidência de lesões obstrutivas na região inferior. Nos pacientes com doença oclusiva arterial grave, nos quais o fluxo sanguíneo em repouso não consegue atender as necessidades nutricionais basais dos tecidos, pode ocorrer isquemia crítica dos membros. Os pacientes se queixam de dor em repouso, sensação de frio ou dormência nos pés e dedos dos pés. Frequentemente, esses sintomas ocorrem à noite, quando as pernas estão na horizontal, e melhoram quando na posição pendente. Com a isquemia grave, a dor pode persistir em repouso.

Os *achados físicos* importantes da DAP consistem em diminuição ou ausência de pulsos distais à obstrução, presença de sopros sobre a artéria estenosada e atrofia muscular. Na doença mais grave, os sinais comuns são queda de pelos, unhas espessadas, pele lisa e brilhante, diminuição da temperatura cutânea e palidez ou cianose. Nos pacientes com isquemia crítica de membro, podem ocorrer úlceras ou gangrena. A elevação das pernas e flexão repetida dos músculos da panturrilha produzem palidez das plantas, enquanto um rubor, secundário à hiperemia reativa, pode ocorrer quando as pernas estão na posição ereta. O tempo necessário ao surgimento do rubor ou enchimento das veias dos pés quando o paciente muda de uma posição elevada para outra inferior está relacionado com a gravidade da isquemia e presença de vasos colaterais. Os pacientes com isquemia grave podem ter edema periférico devido à permanência das pernas na posição pendente na maior parte do tempo. A neuropatia isquêmica pode resultar em dormência e hiporreflexia.

Exames não invasivos A anamnese e o exame clínico costumam ser suficientes para estabelecer o diagnóstico de DAP. Uma avaliação objetiva da presença e gravidade da doença é obtida por meio de técnicas não invasivas. A pressão arterial pode ser avaliada de maneira não invasiva nas pernas por meio da colocação de manguitos de esfigmomanômetros nos tornozelos e do uso de um instrumento de Doppler para auscultar ou avaliar o fluxo sanguíneo a partir das artérias dorsal do pé e tibial posterior. Em geral, a pressão sistólica nas pernas e braços é similar. Na verdade, a pressão no tornozelo pode ser ligeiramente mais alta do que a pressão no braço devido a uma amplificação da onda de pulso. Na presença de estenoses hemodinâmicas significativas, a pressão sistólica na perna fica diminuída. Por isso a proporção entre as pressões arteriais entre o tornozelo e o braço (chamada de *índice tornozelo-braquial [ITB]*) é de 1,00-1,40 em indivíduos normais. Os valores do ITB de 0,91-0,99 são considerados “limítrofes” e aqueles inferiores a 0,90 são anormais e diagnósticos de DAP. ITBs > 1,40 indicam artérias não compressíveis secundárias à calcificação vascular.

Outros exames não invasivos incluem mensurações da pressão segmentar, registros do volume do pulso segmentar, ultrassonografia duplex (que combina imagens no modo

B e exame da análise de forma de onda de com Dopplervelocimetria de fluxo), oximetria transcutânea e exame de esforço (em geral usando uma esteira). A colocação de manguitos pneumáticos possibilita a avaliação da pressão sistólica ao longo das pernas. A presença de gradientes de pressão entre os manguitos sequenciais fornece evidências da presença e localização de estenoses hemodinamicamente significativas. Além disso, a amplitude do pulso e o contorno de volume tornam-se embotado na presença de DAP significativa. A ultrassonografia duplex é usada para fazer imagens, bem como detectar lesões estenóticas nas artérias nativas e desvios de revascularização.

O exame com esteira possibilita ao médico avaliar as limitações funcionais de maneira objetiva. O declínio do ITB imediatamente após o esforço fornece suporte adicional para o diagnóstico de DAP em pacientes com sintomas e achados discrepantes no exame.

A angiorressonância magnética (ARM), angiotomografia computadorizada (angioTC) e angiografia convencional por cateter não devem ser usadas para o exame diagnóstico de rotina, mas são realizadas antes de potencial revascularização (Fig. 302.1). Cada exame é útil na definição da anatomia para ajudar a planejar os procedimentos de revascularização endovascular e cirúrgica.

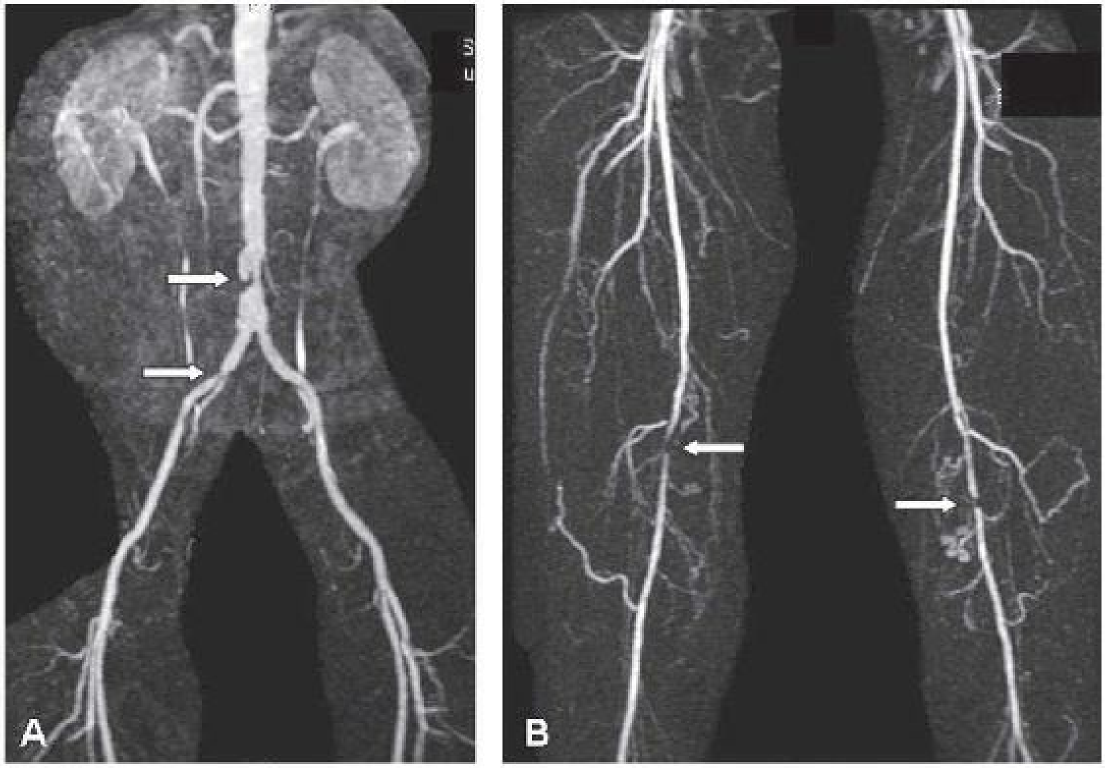

FIGURA 302.1 Angiorressonância magnética de paciente com claudicação intermitente, mostrando estenoses da aorta abdominal distal e artéria ilíaca comum direita (*A*) e estenoses das artérias femorais superficiais direita e esquerda (***B***). *(Cortesia de Dr. Edwin Gravereaux, com autorização.)*

Prognóstico A história natural dos pacientes com DAP é influenciada principalmente pela dimensão das patologias vasculares coronarianas e cerebrovasculares coexistentes. Cerca de 33 a 50% daqueles com DAP sintomática apresentam evidências de doença arterial coronariana (DAC) com base na apresentação clínica e eletrocardiograma, e mais de 50% apresentam DAC significativa com base na angiografia coronariana. Os pacientes com DAP apresentam uma taxa de mortalidade aos 5 anos de 15 a 30% e um risco 2 a 6 vezes maior de morte devido à DAC. As taxas de mortalidade são mais altas nos com a DAP mais grave. A medida ITB é útil para a detecção de DAP e identificação de pessoas em risco de futuros eventos aterotrombóticos. A probabilidade de progressão sintomática da DAP é menor do que a chance de sucumbir à DAC. Cerca de 75 a 80% dos pacientes não diabéticos, os quais apresentam claudicação intermitente leve a moderada, permanecem sintomaticamente estáveis. A deterioração ocorre principalmente no restante, e 1 a 2% do grupo por fim desenvolvem isquemia de membro crítica a cada ano. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes com isquemia crítica de membro submetem-se à amputação no período de um ano. O prognóstico é pior em pacientes que continuam a fumar cigarros ou têm diabetes melito.

TRATAMENTO DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Os pacientes com DAP devem receber terapias para reduzir o risco de eventos cardiovasculares associados, como infarto do miocárdio e morte, bem como para melhorar os sintomas nos membros, evitar evolução para isquemia crítica de membro e preservar a viabilidade do membro. A modificação do fator de risco e terapia antiplaquetária devem ser iniciadas para melhorar os desfechos cardiovasculares. A importância do abandono do tabagismo deve ser enfatizada. O médico deve assumir um papel nessa mudança de hábito de vida. O aconselhamento e a terapia medicamentosa adjuvante com adesivo de nicotina, bupriona ou vareniclina aumentam as taxas de abandono do tabagismo e reduzem as recidivas. É importante controlar a pressão nos pacientes hipertensos. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem reduzir o risco de eventos cardiovasculares nos pacientes com DAP sintomática. Os bloqueadores β-adrenérgicos não pioram a claudicação, podendo ser usados para tratar hipertensão, especialmente em pacientes com DAC coexistente. O tratamento da hipercolesterolemia com estatinas é defendido para reduzir o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e morte. A diretriz do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) de 2013 sobre tratamento de colesterol sanguíneo para reduzir risco cardiovascular aterosclerótico em adultos recomenda tratamento com estatinas de alta intensidade em pacientes com distúrbios ateroscleróticos, incluindo doença da artéria periférica. Os inibidores plaquetários, incluindo ácido acetilsalicílico e clopidogrel, reduzem o risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com aterosclerose e são recomendados a pacientes com DAP sintomática, incluindo aqueles com claudicação intermitente ou isquemia crítica do membro ou revascularização prévia da extremidade inferior. A terapia antiplaquetária dupla com ácido acetilsalicílico e clopidogrel não é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico isolado na redução das taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes com DAP. O anticoagulante varfarina é tão efetivo quanto a terapia antiplaquetária na prevenção de eventos cardiovasculares adversos, mas causa mais episódios de sangramento maior; portanto, não é indicado para melhorar os desfechos em pacientes com DAP crônica.

As terapias para a claudicação intermitente e isquemia crítica de membro incluem medidas de apoio, medicamentos, intervenções não cirúrgicas e cirurgia. As medidas de apoio consistem em cuidado meticuloso dos pés, os quais devem ser mantidos limpos e protegidos contra ressecamento excessivo com cremes hidratantes. Aconselha-se o uso de calçados bem ajustados e protetores para reduzir traumatismos. A meia elástica deve ser evitada, pois reduz o fluxo sanguíneo para a pele. Nos pacientes com isquemia crítica de membro, a colocação de blocos para o amortecimento de impacto embaixo da cabeceira da cama, juntamente com uma cobertura acima dos pés, pode melhorar a pressão de perfusão e um pouco da dor ao repouso.

Os pacientes com claudicação devem ser incentivados a se exercitar regularmente e em níveis progressivamente mais extenuantes. Os programas de treinamento de exercício supervisionado em sessões de 30 a 45 minutos, 3 a 5 vezes/semana, por pelo menos 12 semanas, aumentam a distância da caminhada. Os pacientes também devem ser aconselhados a andar até que ocorra desconforto por claudicação próximo do máximo e, em seguida, descansar até que os sintomas desapareçam para retomar a deambulação. O efeito benéfico do treinamento de exercício supervisionado sobre o desempenho da caminhada em pacientes com claudicação é muitas vezes similar ou maior do que o realizado após um procedimento de revascularização. O tratamento farmacológico da DAP não tem sido tão eficiente quanto o tratamento clínico da DAC (**Cap. 293**). Os vasodilatadores, em particular, têm-se mostrado ineficazes. Durante o exercício, ocorre vasodilatação periférica em locais distantes dos com estenose arterial significativa. Como resultado, ocorre uma queda na pressão de perfusão, frequentemente a níveis inferiores aos obtidos no tecido intersticial pelos músculos em exercício. Fármacos como os bloqueadores α-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio e outros vasodilatadores não mostraram eficácia nos pacientes com DAP.

O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase com propriedades vasodilatadoras e antiplaquetárias, aumenta a distância até a claudicação em 40 a 60% e melhora as medidas da qualidade de vida. Contudo, o mecanismo de ação responsável por seus efeitos benéficos não é conhecido. Relatou-se que a pentoxifilina, derivada da xantina substituída, eleva o fluxo sanguíneo para a microcirculação e melhora a oxigenação tecidual. Embora vários estudos controlados com placebo tenham concluído que a pentoxifilina aumenta a duração do exercício nos pacientes com claudicação, sua eficiência não foi confirmada em ensaios clínicos. As estatinas e os inibidores da enzima conversora de angiotensina pareceram promissores para o tratamento da claudicação intermitente nos experimentos clínicos iniciais, mas são necessários mais estudos para confirmar a eficácia de cada classe de fármaco. Não há tratamento clínico definitivo para a isquemia crítica do membro, embora vários estudos sugiram que a administração parenteral em longo prazo de prostaglandinas vasodilatadoras diminui a dor e facilita a cicatrização das úlceras. O entusiasmo para o tratamento com fatores de crescimento angiogênicos diminuiu quando estudos clínicos de transferência gênica intramuscular de DNA que codifica o fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento dos fibroblastos, o fator de crescimento dos hepatócitos ou o fator-1α indutor de hipoxia não demonstraram melhora nos sintomas ou resultados em pacientes com claudicação intermitente ou isquemia crítica de membro. Há testes clínicos em andamento para avaliar a capacidade de células progenitoras vasculares derivadas da medula óssea de promoverem a angiogênese e preservarem a viabilidade do membro em pacientes com isquemia crítica de membro.

REVASCULARIZAÇÃO

Os procedimentos de revascularização, incluindo as intervenções com o uso de cateteres e cirúrgicas, em geral são indicados aos pacientes com sintomas incapacitantes, progressivos ou graves de claudicação intermitente apesar de terapia medicamentosa e para os com isquemia crítica de membros. A ARM, angioTC ou angiografia convencional com contraste devem ser feitas para avaliar a anatomia vascular nos candidatos à revascularização. As intervenções não operatórias incluem a angioplastia transluminal percutânea (ATP) e a colocação de *stent* **(Cap. 296e)**. A ATP e a colocação de *stent* da artéria ilíaca estão associadas a um maior grau de sucesso do que as das artérias femoral e poplítea. Aproximadamente 90 a 95% das ATPs ilíacas são inicialmente eficazes e a taxa de perviedade após três anos é superior a 75%. As taxas de perviedade poderão ser mais elevadas se for colocado um *stent* na artéria ilíaca. As taxas de sucesso inicial para uma ATP e para a colocação de *stent* femoropoplíteo são de aproximadamente 80%, com taxa de perviedade, após três anos, de 60%. As taxas de perviedade são influenciadas pela gravidade das estenoses pré-tratamento; o prognóstico da lesão oclusiva é pior do que o das lesões estenóticas não oclusivas. O papel dos *stents* com eluição de fármaco e de balões revestidos por fármaco está sob investigação.

Vários procedimentos cirúrgicos estão disponíveis para o tratamento dos pacientes com doenças arterial aortoilíaca e femoropoplítea. A escolha depende da localização e extensão da(s) obstrução(s), bem como do estado geral do paciente. Os procedimentos cirúrgicos para as doenças aortoilíacas incluem os *bypass* aortobifemoral, axilofemoral, femoro-femoral e a endarterectomia aortoilíaca. O procedimento utilizado com mais frequência é o *bypass* aortobifemoral, empregando enxertos de malha Dacron. A perviedade imediata dos enxertos aproxima-se de 99%, e a perviedade dos enxertos após 5 e 10 anos é superior a 90 e 80%, respectivamente. As complicações cirúrgicas consistem em infarto do miocárdio e AVE, infecção do enxerto, embolização periférica e disfunção sexual por interrupção dos nervos autônomos da pelve. A taxa de mortalidade cirúrgica varia entre 1 e 3%, principalmente em razão de cardiopatia isquêmica.

O tratamento cirúrgico para as doenças arteriais do segmento femoropoplíteo consiste em confecção de *bypass* com enxertos autógenos *in situ* ou reversos com veia safena, enxertos sintéticos de politetrafluoroetileno (PTFE) ou outros, e a tromboendarterectomia. A taxa de mortalidade cirúrgica varia entre 1 e 3%. A taxa de perviedade em longo prazo depende do tipo de enxerto utilizado, da localização da anastomose distal e da perviedade dos vasos de efluxo distais à anastomose. A taxa de perviedade dos enxertos de veia safena no segmento femoropoplíteo, após um ano, aproxima-se de 90% e, após cinco anos, 70 a 80%. As taxas de perviedade após cinco anos dos enxertos de veia safena no segmento infrapoplíteo são de 60 a 70%. Em contrapartida, a taxa de perviedade, após cinco anos, dos enxertos de PTFE infrapoplíteos é menor que 30%.

A avaliação do risco cardíaco pré-operatório pode identificar os indivíduos que estão especialmente predispostos a eventos cardíacos adversos durante o período perioperatório. Os pacientes com angina, infarto do miocárdio prévio, ectopia ventricular, insuficiência cardíaca ou diabetes estão entre os de maior risco. O teste de esforço na esteira (se exequível), a cintilografia miocárdica com radionuclídeo ou a ecocardiografia permitem estratificar o risco desses pacientes **(Cap. 296e)**. Aqueles com resultados de testes anormais necessitam de supervisão estrita e tratamento adjuvante com fármacos anti-isquêmicos. Os bloqueadores β-adrenérgicos e as estatinas reduzem o risco de complicações cardiovasculares pós-operatórias. A angiografia coronariana e a revascularização da artéria coronária comparadas com o tratamento clínico não melhoram os desfechos na maior parte dos pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica, mas o cateterismo cardíaco deve ser considerado nos pacientes com angina instável e angina refratária a terapia medicamentosa, assim como nos suspeitos de DAC que afeta o tronco da coronária esquerda ou os três vasos.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

A displasia fibromuscular é um distúrbio hiperplásico que afeta as artérias de médio e pequeno calibres, ocorrendo predominantemente em mulheres e, em geral, envolvendo as artérias renais e carótidas, mas podendo afetar vasos de membros, como as artérias ilíacas e subclávias. A classificação histológica inclui a fibroplasia da íntima (também classificada como focal), displasia da média (multifocal) e hiperplasia da adventícia. A displasia da média é subdividida em fibroplasia da média, fibroplasia da perimédia e hiperplasia da média. A fibroplasia da média é o tipo mais comum, caracterizando-se por áreas alternantes da média adelgaçada e cristas fibromusculares. A lâmina elástica interna costuma ser preservada. As artérias ilíacas são as artérias dos membros mais provavelmente afetadas pela displasia fibromuscular. É identificada angiograficamente por um aspecto de "rosário", causado pelo espessamento das cristas fibromusculares contíguas e partes finas, menos acometidas da parede arterial, que é típico da fibroplasia da média. Quando os vasos dos membros estão acometidos, as manifestações clínicas são similares às da aterosclerose, consistindo em claudicação e dor em repouso. A ATP e a reconstrução cirúrgica são benéficas nos pacientes com sintomas debilitantes ou possível comprometimento dos membros.

TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE

A tromboangeíte obliterante (doença de Buerger) é uma patologia vascular oclusiva inflamatória, envolvendo artérias de médio e pequeno calibres, bem como veias das partes distais dos membros superiores e inferiores. Os vasos cerebrais, viscerais e coronarianos raramente podem ser comprometidos. Esse distúrbio acomete mais frequentemente homens com menos de 40 anos de idade. A prevalência é maior entre os asiáticos e indivíduos descendentes de europeus do leste. Apesar de sua causa ser desconhecida, existe uma relação definida entre o tabagismo e os pacientes com tal distúrbio.

Nos estágios iniciais da tromboangeíte obliterante, existe infiltração de leucócitos polimorfonucleares nas paredes das artérias e veias de pequeno e médio calibres. A lâmina elástica interna é preservada e há desenvolvimento de trombo celular, inflamatório, no lúmen vascular. Com a progressão da doença, células mononucleares, fibroblastos e células gigantes substituem os neutrófilos. Nos estágios subsequentes, a doença caracteriza-se por fibrose perivascular, trombo organizado e recanalização.

As manifestações clínicas da tromboangeíte obliterante frequentemente incluem uma tríade de claudicação intermitente no membro acometido, fenômeno de Raynaud e tromboflebite migratória de veias superficiais. A claudicação intermitente em geral é confinada às panturrilhas e aos pés, ou aos antebraços e às mãos, devido à tendência de a doença afetar primeiramente os vasos distais. Na presença de isquemia digital grave, podem-se desenvolver alterações ungueais tróficas, ulcerações dolorosas e gangrenas nas pontas dos dedos. O exame físico mostra pulsos braquiais e poplíteos normais, porém pulsos ulnares, radiais e/ou tibiais reduzidos ou ausentes. A ARM, angioTC e a arteriografia convencional ajudam a definir o diagnóstico. Lesões segmentares lisas e afiladas nos vasos distais são características dessa patologia, assim como vasos colaterais nos locais de oclusão vascular. A patologia aterosclerótica proximal em geral está ausente. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de biópsia excisional e exame patológico de um vaso envolvido.

Não existe tratamento específico, exceto o abandono do tabagismo. O prognóstico é pior nos pacientes que persistem no hábito, mas os resultados são desencorajadores mesmo nos que param de fumar. O *bypass* dos grandes vasos pode ser utilizado em casos selecionados, assim como o desbridamento local, de acordo com os sintomas e a gravidade da isquemia. Os antibióticos podem ser úteis; os anticoagulantes e glicocorticoides não ajudam. Se essas medidas falharem, a amputação poderá ser necessária.

VASCULITE

Outras vasculites podem afetar as artérias que suprem os membros superiores e inferiores. **A arterite de Takayasu e a arterite de células gigantes (temporal) são discutidas no Capítulo 385.**

ISQUEMIA AGUDA DO MEMBRO

A isquemia aguda do membro ocorre quando a oclusão arterial resulta da cessação abrupta do fluxo sanguíneo para os membros. A gravidade da isquemia e a viabilidade do membro dependem da localização e extensão da oclusão, bem como da presença e subsequente desenvolvimento de vasos sanguíneos colaterais. As causas principais de oclusão arterial aguda incluem embolia, trombo *in situ,* dissecção arterial e traumatismo.

As fontes mais comuns de embolia são o coração, a aorta e as grandes artérias. Os distúrbios cardíacos que causam tromboembolismo são as fibrilações atriais crônica e paroxística; infarto agudo do miocárdio; aneurismas ventriculares; miocardiopatia; endocardite infecciosa ou marasmática; trombos associados a valvas cardíacas protéticas; e mixoma atrial. A embolização para os vasos distais também pode originar-se de locais proximais de aterosclerose e aneurismas da aorta e grandes vasos. Menos frequentemente, a oclusão arterial pode originar-se paradoxalmente de um trombo venoso que penetrou no sistema arterial por meio de um forame oval persistente ou outro defeito septal. Os êmbolos arteriais tendem a se alojar nas bifurcações dos vasos porque o calibre vascular diminui nesses locais; nos membros inferiores, os êmbolos costumam se alojar na artéria femoral, seguida pela artéria ilíaca, aorta, bem como artérias poplíteas e tibiofibulares.

A trombose arterial aguda *in situ* ocorre com mais frequência em vasos ateroscleróticos, no local de placa aterosclerótica ou aneurisma, e em enxertos de *bypass* arterial. O trauma a uma artéria pode interromper a continuidade do fluxo sanguíneo e ocasionar isquemia aguda do membro via formação de um trombo arterial agudo ou pela perda de integridade da artéria e extravasamento de sangue. A oclusão arterial pode ser complicação de punções arteriais e implantes de cateteres; ela também pode resultar da dissecação arterial se o *flap* da íntima obstruir a artéria. São causas menos frequentes a síndrome de compressão do desfiladeiro torácico, que acarreta a oclusão da artéria subclávia, e o aprisionamento da artéria poplítea por uma posição anormal da cabeça medial do músculo gastrocnêmio. Policitemia e distúrbios de hipercoagulação **(Caps. 131 e 141)** também estão associados à trombose arterial aguda.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os sintomas de uma oclusão arterial aguda dependem da localização, duração e gravidade da obstrução. Em geral se desenvolvem dor grave, parestesia, dormência e resfriamento no membro 1 hora após a oclusão. Pode ocorrer paralisia com isquemia grave e persistente. Os achados físicos consistem em pulsos distais à oclusão impalpáveis, cianose ou palidez, pele moteada, diminuição da temperatura cutânea, rigidez muscular, perda de sensibilidade, fraqueza e/ou ausência de reflexos tendíneos profundos. Se a oclusão arterial acontecer na presença de circulação colateral adequada, como no caso frequente de oclusão aguda de enxerto, os achados e sintomas poderão ser menos expressivos. Nessa situação, o paciente se queixa de brusca diminuição na distância percorrida antes do início da claudicação intermitente ou dor e parestesia modestas. A palidez e o resfriamento são evidentes, mas as funções sensoriais e motoras geralmente são preservadas. O diagnóstico de isquemia aguda do membro costuma ser aparente da apresentação clínica. Na maioria das ocasiões, ARM, angioTC ou angiografia por cateterismo são usadas para confirmar o diagnóstico, bem como demonstrar o local e a extensão da oclusão.

TRATAMENTO ISQUEMIA AGUDA DO MEMBRO

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o paciente deve ser anticoagulado com heparina intravenosa para prevenir a propagação do coágulo. Nos casos de isquemia grave de início recente, em particular quando a viabilidade do membro está ameaçada, a intervenção imediata, para assegurar a reperfusão, está indicada. Trombólise/trombectomia orientada por cateter, tromboembolectomia cirúrgica e procedimentos de *bypass* arterial são usados para restaurar o fluxo sanguíneo à extremidade isquêmica de imediato, em particular quando um grande vaso proximal está ocluído.

A terapia trombolítica intra-arterial com ativador de plasminogênio recombinante, reteplase ou tenecteplase é mais efetiva quando a oclusão arterial aguda é recente (menos de duas semanas) e causada por um trombo em um vaso aterosclerótico, revascularização arterial ou *stent* ocluído. O tratamento trombolítico também pode estar indicado quando a condição geral do paciente contraindica a intervenção cirúrgica ou quando pequenos vasos estão ocluídos, impossibilitando, portanto, o acesso cirúrgico. É necessária meticulosa observação para prevenir complicações hemorrágicas durante o tratamento trombolítico intra-arterial. Outra abordagem endovascular para a remoção de trombo é a trombectomia mecânica percutânea que usa dispositivos empregando forças hidrodinâmicas ou cestos rotacionais para fragmentar e remover o coágulo. Esses tratamentos podem ser usados isoladamente, mas em geral são usados juntamente com trombólise farmacológica. A revascularização cirúrgica é preferida quando a restauração do fluxo sanguíneo deve ocorrer em 24 horas para prevenir a perda do membro ou quando os sintomas da oclusão estão presentes por mais de duas semanas. A amputação é realizada quando o membro não está viável, como caracterizado pela anestesia, paralisia e ausência de fluxo sanguíneo detectado por Doppler nas artérias e veias.

Se o membro não estiver em risco, uma abordagem mais conservadora, que inclui a observação e administração de anticoagulantes, pode ser efetuada. Os anticoagulantes previnem embolias recorrentes e reduzem a probabilidade de propagação do trombo. O tratamento pode começar com heparina intravenosa e continuar com varfarina oral. As doses recomendadas são iguais àquelas usadas para a trombose venosa profunda **(Cap. 300)**. A embolia resultante da endocardite infecciosa, a presença de valvas cardíacas protéticas ou o mixoma atrial requer intervenção cirúrgica para remover a causa.

ATEROEMBOLISMO

O ateroembolismo é outra causa de isquemia do membro. Nessa condição, múltiplos e diminutos depósitos de fibrina, plaquetas e debris de colesterol embolizam a partir de lesões ateroscleróticas proximais ou aneurismas. Os ateromas aórticos grandes e salientes são uma fonte de êmbolos que podem provocar isquemia do membro, bem como AVE e insuficiência renal. O ateroembolismo pode ocorrer após procedimentos intra-arteriais. Como os êmbolos tendem a se alojar nos vasos pequenos do músculo e na pele, podendo não ocluir os grandes vasos, os pulsos distais geralmente permanecem palpáveis. Os pacientes se queixam de dor aguda e tumefação no local da embolização. A oclusão vascular digital pode resultar em isquemia e na síndrome do “dedo azul”;

pode haver desenvolvimento de necrose digital e gangrena (Fig. 302.2). Áreas localizadas de tumefação, palidez e livedo reticular (ver adiante) ocorrem nos locais de embolia. As biópsias cutânea ou muscular podem demonstrar cristais de colesterol.

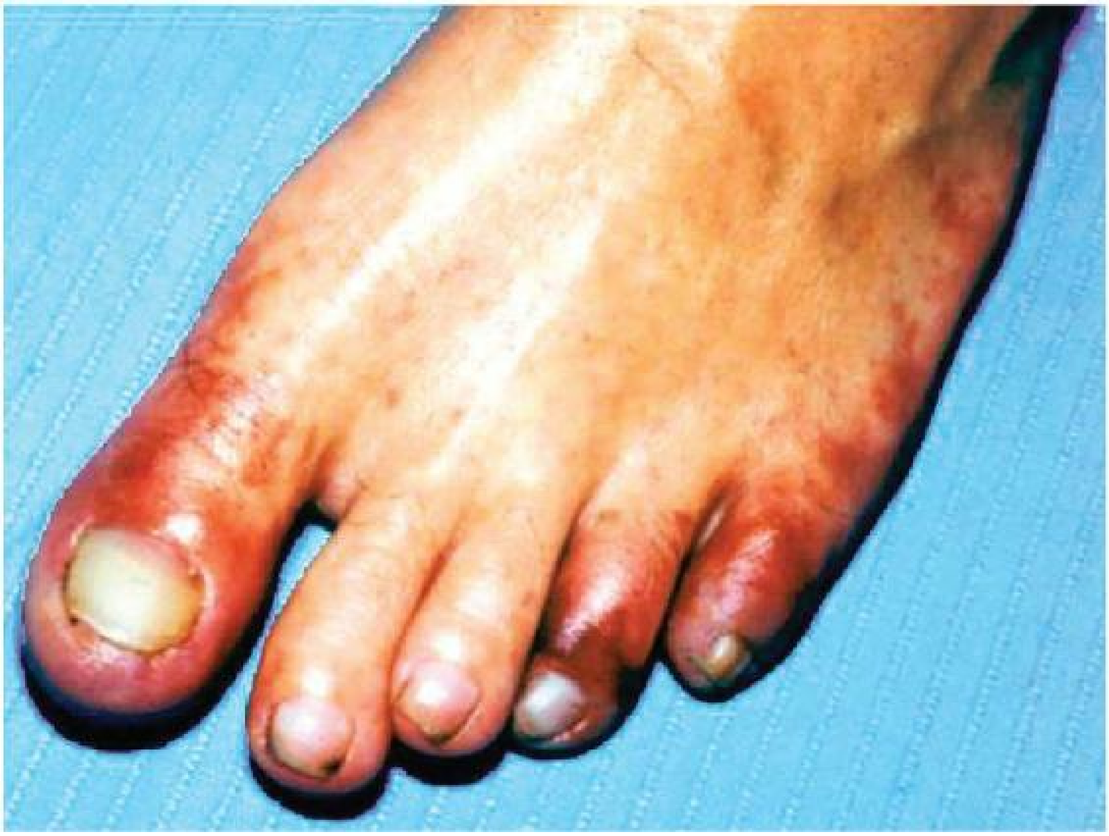

FIGURA 302.2 **Ateroembolismo** causando descoloração cianótica e necrose iminente dos dedos (síndrome do "dedo azul").

A isquemia resultante do ateroembolismo é notoriamente de difícil tratamento. Em geral, nem os procedimentos de revascularização cirúrgica nem o tratamento trombolítico surtem efeito devido à multiplicidade, composição e localização distal dos êmbolos. Há limitação na evidência de que a terapia antitrombótica com inibidores plaquetários ou anticoagulantes previna o ateroembolismo. As estatinas podem estabilizar a placa e potencialmente reduzir o risco de ateroembolismo. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para remover ou realizar *bypass* do vaso aterosclerótico ou aneurisma que causa ateroembolismo recorrente.

SÍNDROME DE COMPRESSÃO DO DESFILADEIRO TORÁCICO

Essa síndrome é um complexo de sintomas que resulta da compressão do feixe neurovascular (artéria, veia ou nervos) no desfiladeiro do tórax, em seu trajeto pelo pescoço e pelos ombros. Costelas cervicais, anomalias do músculo escaleno, proximidade da clavícula com a primeira costela ou inserção anormal do músculo peitoral menor podem comprimir a artéria subclávia, a veia subclávia e o plexo braquial, já que essas estruturas passam do tórax para o braço. Dependendo das estruturas acometidas, a síndrome de compressão do desfiladeiro torácico é dividida em arterial, venosa e neurogênica. Os pacientes com compressão neurogênica do desfiladeiro torácico podem desenvolver dor no ombro e braço, fraqueza e parestesias. Os pacientes com compressão arterial podem sofrer claudicação intermitente, fenômeno de Raynaud e até perda tecidual isquêmica e gangrena. A compressão venosa pode causar trombose das veias subclávia e axilar, o que está frequentemente associado ao esforço e é chamado de *síndrome de Paget-Schroetter*.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Síndrome da compressão do desfiladeiro torácico

O exame de um paciente com a síndrome de compressão do desfiladeiro torácico costuma ser normal, a menos que sejam efetuadas manobras provocadoras. Às vezes, os pulsos distais estão ausentes ou diminuídos e pode haver cianose e isquemia digital.

Várias manobras que sustentam o diagnóstico de síndrome de compressão do desfiladeiro torácico podem ser usadas para precipitar sintomas, causar sopro da artéria subclávia e diminuir os pulsos do braço. Essas manobras incluem o teste de abdução e rotação externa, na qual o braço afetado é abduzido em 90 graus e rotação externa do ombro; a manobra do escaleno (extensão do pescoço e rotação da cabeça para o lado dos sintomas); a manobra costoclavicular (rotação posterior dos ombros) e a manobra de hiperabdução (elevação do braço a 180 graus). Uma radiografia de tórax indicará a presença de costelas cervicais. A ultrassonografia duplex, ARM e angiografia com contraste podem ser realizadas durante manobras provocativas para demonstrar a compressão do desfiladeiro torácico da artéria subclávia. Exames neurofisiológicos, como eletromiografia, estudos de condução nervosa e dos potenciais evocados somatossensoriais, poderão ser anormais se o plexo braquial estiver envolvido, mas o diagnóstico de síndrome neurogênica do desfiladeiro torácico não estará necessariamente excluído se esses exames forem normais devido à baixa sensibilidade.

A maioria dos pacientes pode ser tratada de maneira conservadora. Eles devem ser orientados a evitarem as posições que causam sintomas. Muitos se beneficiam de exercícios de rotação do ombro. Procedimentos cirúrgicos como remoção da primeira costela e ressecção do músculo escaleno podem ser necessários para alívio dos sintomas ou tratamento da isquemia.

COMPRESSÃO DA ARTÉRIA POPLÍTEA

A compressão da artéria poplítea afeta homens e mulheres jovens atléticos quando os músculos gastrocnêmio ou poplíteo comprimem a artéria poplítea e ocasionam claudicação intermitente. Pode ocorrer trombose, embolia ou aneurisma da artéria poplítea. O exame do pulso pode ser normal a menos que manobras provocativas como dorsiflexão do tornozelo e flexão plantar sejam executadas. O diagnóstico é confirmado por ultrassonografia com Doppler, angioTC, ARM ou angiografia convencional. O tratamento envolve liberação cirúrgica da artéria poplítea ou reconstrução vascular.

ANEURISMA DA ARTÉRIA POPLÍTEA

Os aneurismas da artéria poplítea são os aneurismas arteriais periféricos mais comuns. Cerca de 50% são bilaterais. Os pacientes com aneurismas da artéria poplítea apresentam, com frequência, aneurismas de outras artérias, em especial a aorta. A apresentação clínica mais comum é isquemia do membro secundária à trombose ou embolia. A ruptura ocorre com menos frequência. Outras complicações incluem compressão da veia poplítea adjacente ou nervo fibular. O aneurisma da artéria poplítea pode ser detectado pela palpação e confirmado por ultrassonografia com Doppler. O reparo pode ser indicado para aneurismas sintomáticos ou quando o diâmetro excede 2 a 3 cm, devido ao risco de trombose, embolia ou ruptura.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Comunicações anômalas entre a artéria e a veia, antes de chegar ao leito capilar, podem ser congênitas ou adquiridas. As fístulas arteriovenosas congênitas são um resultado de vasos embrionários persistentes, incapazes de se diferenciar em artérias e veias; podem estar associadas a marcas de nascença, localizar-se em quase qualquer órgão do corpo e ocorrer frequentemente nos membros. As fístulas arteriovenosas adquiridas podem ser criadas por acesso vascular, necessário para hemodiálise, ou por meio de lesão penetrante, como as feridas por armas de fogo ou branca, ou por complicações de cateterismo arterial ou dissecção cirúrgica. Uma causa incomum de fístula arteriovenosa é ruptura de um aneurisma arterial para dentro de uma veia.

As manifestações clínicas dependem da localização e do tamanho da fístula. Frequentemente, massa pulsátil é palpável, bem como um sopro e um frêmito que persistem durante a sístole e diástole estão presentes sobre a fístula. Nas fístulas de duração prolongada, as manifestações de insuficiência venosa crônica, como edema periférico, varizes largas e tortuosas, além de pigmentação de estase, tornam-se aparentes devido à elevada pressão venosa. Podem ocorrer evidências de isquemia na parte distal do membro. A temperatura cutânea é mais elevada sobre a fístula arteriovenosa. Grandes fístulas arteriovenosas podem resultar em um aumento no débito cardíaco com consequente cardiomegalia e insuficiência cardíaca de alto débito **(Cap. 279)**.

O diagnóstico costuma ser evidente ao exame físico. A compressão de uma grande fístula arteriovenosa pode causar bradicardia reflexa (sinal de Nicoladoni-Branham). A ultrassonografia duplex pode detectar uma fístula arteriovenosa, em especial uma que afete a artéria femoral e a veia no local do acesso ao cateter. A angioTC e a angiografia convencional podem confirmar o diagnóstico, sendo úteis na demonstração do local e tamanho da fístula arteriovenosa.

O tratamento das fístulas arteriovenosas pode envolver cirurgia, radioterapia ou embolização. As fístulas arteriovenosas congênitas são de difícil tratamento devido à possibilidade de comunicações numerosas e extensas, bem como a possibilidade de desenvolvimento de novas comunicações após a ligadura das mais evidentes. Muitas dessas lesões são mais bem tratadas com medidas conservadoras, utilizando meias de contenção elástica para diminuir as consequências da hipertensão venosa. Às vezes, a embolização com material autólogo, como gordura ou músculo, ou com agentes hemostáticos, como esponjas de gelatina ou esferas de silicone, é utilizada para obliterar a fístula. As fístulas arteriovenosas adquiridas em geral são acessíveis ao tratamento cirúrgico com divisão ou excisão da fístula. Por vezes, enxertos autógenos ou sintéticos são necessários para restabelecer a continuidade das artérias e da veia.

FENÔMENO DE RAYNAUD

Caracteriza-se por isquemia digital episódica, manifestada clinicamente pelo desenvolvimento sequencial de palidez, cianose e rubor dos dedos dos pés ou das mãos, após exposição ao frio e reaquecimento subsequente. O estresse emocional também pode precipitar o surgimento do fenômeno de Raynaud. As alterações de cores costumam ser bem demarcadas e restritas aos dedos dos pés e das mãos. Em geral, um ou mais dedos se tornarão esbranquiçados quando o paciente for exposto a um ambiente frio ou ao toque de um objeto frio **(Fig. 302.3*A*)**. O embranquecimento, ou palidez, representa a fase isquêmica do fenômeno e resulta do vasospasmo das artérias digitais. Durante a fase isquêmica, os capilares e as vênulas se dilatam, e a cianose resulta da desoxigenação do sangue presente nesses vasos. Uma sensação de frio, dormência ou parestesia dos dedos com frequência acompanha as fases de palidez e cianose.

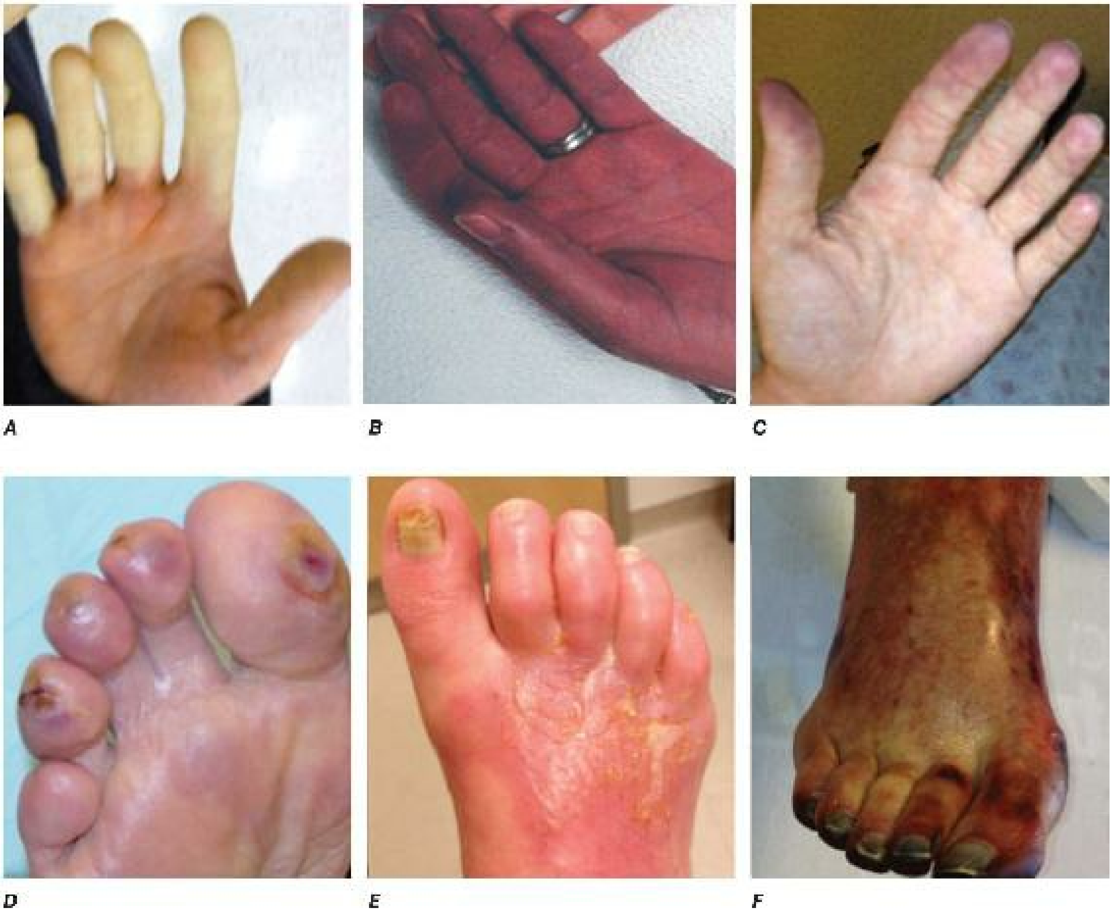

FIGURA 302.3 **Doenças vasculares associadas à temperatura:** (***A***) fenômeno de Raynaud; (***B***) acrocianose; (***C***) livedo reticular; (***D***) eritema pérnio; (***E***) eritromelalgia; e (***F***) geladura.

Com o reaquecimento, o vasospasmo digital regride e o fluxo sanguíneo nas arteríolas e nos capilares dilatados aumenta significativamente. Essa “hiperemia reativa” causa uma coloração avermelhada aos dedos. Além de rubor e calor, o paciente pode ter uma sensação latejante e dolorosa durante a fase hiperêmica. Embora a resposta de coloração trifásica seja típica do fenômeno de Raynaud, alguns pacientes podem apresentar somente palidez e cianose, e outros, apenas cianose.

O fenômeno de Raynaud costuma ser dividido em duas categorias: a variedade idiopática, denominada fenômeno de Raynaud primário, e o fenômeno de Raynaud secundário, associado a outras doenças ou causas conhecidas de vasospasmo **(Quadro 302.1)**.

QUADRO 302.1 **CLASSIFICAÇÃO DO FENÔMENO DE RAYNAUD**

Fenômeno de Raynaud primário ou idiopático
Fenômeno de Raynaud secundário
Doenças vasculares do colágeno: esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, dermatomiosite, polimiosite, doença mista do tecido conectivo, síndrome de Sjögren

Doenças arteriais oclusivas: aterosclerose dos membros, tromboangeíte obliterante, oclusão arterial aguda, síndrome do desfiladeiro torácico

Hipertensão pulmonar

Distúrbios neurológicos: doença do disco intervertebral, siringomielia, tumores da medula espinal, acidente vascular encefálico, poliomielite, síndrome do túnel do carpo, síndrome da dor regional complexa

Discrasias sanguíneas: crioaglutininas, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, distúrbios mieloproliferativos, linfoma linfoplasmacítico

Traumatismo: lesão por vibração, síndrome da mão em martelo, choque elétrico, lesão pelo frio, digitação, tocar piano

Fármacos e toxinas: derivados do *ergot*, metissergida, bloqueadores do receptor β-adrenérgico, bleomicina, vimblastina, cisplatina, gencitabina, cloreto de vinila

Fenômeno de Raynaud primário Essa denominação é utilizada quando as causas secundárias do fenômeno de Raynaud foram excluídas. Mais de 50% dos pacientes com fenômeno de Raynaud apresentam a forma primária. As mulheres são acometidas aproximadamente cinco vezes mais que os homens, e a idade de apresentação dos sintomas é, em geral, entre 20 e 40 anos. Os dedos das mãos costumam ser mais acometidos que os dos pés. Os episódios iniciais podem envolver somente as pontas de um ou dois dedos, mas as crises subsequentes podem acometer completamente um dedo ou todos. Os dedos dos pés mostram-se acometidos em 40% dos pacientes. Apesar de o vasospasmo dos pododáctilos geralmente ocorrer em pacientes com sintomas nos dedos das mãos, pode ocorrer isoladamente. Acometimento dos lóbulos da orelha, da ponta do nariz e do pênis é raro. O fenômeno de Raynaud ocorre com frequência nos pacientes que apresentam enxaqueca ou angina variante. A associação sugere que pode haver um componente predisponente ao vasospasmo.

Os resultados do exame físico costumam ser normais; os pulsos radial, ulnar e podal mostram-se normais. Os dedos das mãos e dos pés podem estar frios entre os episódios e exibir sudorese excessiva. Espessamento e enrijecimento do tecido subcutâneo digital (*esclerodactilia*) acometem 10% dos pacientes. A angiografia dos dedos para fins diagnósticos não está indicada.

Em geral, os pacientes com doença de Raynaud primária têm manifestações clínicas mais brandas. Menos de 1% perde uma parte do dedo. Depois que o diagnóstico é estabelecido, a doença melhora espontaneamente em cerca de 15% dos pacientes e avança em aproximadamente 30%.

Causas secundárias do fenômeno de Raynaud O fenômeno de Raynaud ocorre em 80 a 90% dos pacientes com esclerose sistêmica (esclerodermia) e é o sintoma de apresentação em 30% (**Cap. 382**). Pode ser o único sintoma da esclerodermia durante muitos anos. Nessa patologia, as anormalidades dos vasos digitais podem contribuir para o desenvolvimento do fenômeno de Raynaud. Úlceras isquêmicas das pontas dos dedos podem ocorrer e evoluir para gangrena e autoamputação. Cerca de 20% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam o fenômeno de Raynaud (

Cap. 378). Às vezes, uma isquemia digital persistente se desenvolve e pode evoluir para úlceras ou gangrena. Nos casos mais graves, os vasos pequenos são ocluídos por uma endarterite proliferativa. O fenômeno de Raynaud ocorre em cerca de 30% dos pacientes com dermatomiosite ou polimiosite (**Cap. 388**). Frequentemente, se desenvolve nos pacientes com artrite reumatoide e pode estar relacionado com a proliferação da íntima que ocorre nas artérias digitais.

A aterosclerose dos membros é uma causa comum do fenômeno de Raynaud em homens acima de 50 anos. A tromboangeíte obliterante é uma causa incomum do fenômeno de Raynaud, mas deve ser considerada nos homens jovens, em particular nos fumantes. O desenvolvimento da palidez induzida pelo frio nessas doenças pode estar restrito a um ou dois dedos do membro envolvido. Ocasionalmente, o fenômeno de Raynaud pode acompanhar a oclusão aguda por um trombo ou êmbolo de uma artéria de grande ou médio calibre. A embolização de um fragmento ateroembólico pode causar isquemia digital. Essa última situação com frequência envolve um ou dois dedos, não devendo ser confundida com o fenômeno de Raynaud. Nos pacientes com a síndrome de compressão do desfiladeiro torácico, o fenômeno de Raynaud pode resultar da pressão intravascular diminuída, estimulação das fibras simpáticas do plexo braquial ou combinação de ambas. O fenômeno de Raynaud ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar primária (**Cap. 304**), o que é mais do que uma simples coincidência, podendo refletir uma anormalidade neuro-humoral que afeta as circulações pulmonar e digital.

Uma variedade de discrasias sanguíneas pode estar associada ao fenômeno de Raynaud. A precipitação de proteínas plasmáticas induzida pelo frio, a hiperviscosidade, bem como a agregação de hemácias e plaquetas podem ocorrer nos pacientes com crioaglutininas, crioglobulinemia ou criofibrinogenemia. As síndromes de hiperviscosidade que acompanham os distúrbios mieloproliferativos e o linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström) também devem ser considerados na avaliação inicial dos pacientes com o fenômeno de Raynaud.

O fenômeno de Raynaud é frequente nos pacientes cuja profissão requer o uso de ferramentas vibratórias manuais, motosserras ou britadeiras. A frequência do fenômeno de Raynaud também parece maior nos pianistas e digitadores. Lesões por choque elétrico nas mãos ou ulcerações produzidas pelo frio podem levar ao desenvolvimento tardio do fenômeno de Raynaud.

Vários fármacos foram implicados na etiologia do fenômeno de Raynaud. Eles incluem os preparados de *ergot,* metissergida, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos e os quimioterápicos bleomicina, vimblastina, cisplatina e gencitabina.

TRATAMENTO FENÔMENO DE RAYNAUD

A maioria dos pacientes com o fenômeno de Raynaud apresenta apenas episódios leves e infrequentes. Esses indivíduos necessitam de tranquilidade, devendo ser instruídos a vestir roupas quentes e evitar exposição desnecessária a temperaturas frias. Além do uso de luvas, o paciente deve proteger o tronco, a cabeça e os pés com roupas quentes para prevenir a vasoconstrição reflexa induzida pelo frio. O tabagismo é contraindicado.

O tratamento farmacológico está reservado para casos graves. Os antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridinas, como o nifedipino, isradipino, felodipino e o anlodipino, diminuem a frequência e gravidade do fenômeno de Raynaud. O diltiazem pode ser considerado, porém é menos eficaz. O antagonista α-adrenérgico pós-sináptico prazosina foi utilizado com respostas favoráveis; a doxazilina e terazosina também podem ser efetivas. Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, como sildenafila e tadalafil, podem melhorar os sintomas em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário, como ocorre com esclerose sistêmica. A simpactectomia digital é útil em alguns pacientes que não respondem ao tratamento clínico.

ACROCIANOSE

Nessa condição, verificam-se uma vasoconstrição arterial e dilatação secundária dos capilares e vênulas com cianose persistente resultante nas mãos e, menos frequentemente, nos pés. A cianose pode ser intensificada por meio da exposição a ambiente frio. A acrocianose pode ser categorizada como primária ou secundária a um distúrbio subjacente. Na acrocianose primária, as mulheres são muito mais acometidas que os homens e os sintomas surgem em geral antes dos 30 anos. Comumente, os pacientes são assintomáticos, mas procuram cuidados médicos devido à descoloração. O prognóstico é favorável e não ocorrem dor, úlceras e gangrena. O exame revela pulso normal, cianose periférica e suor nas mãos **(Fig. 302.3B)**. Alterações tróficas cutâneas e ulcerações *não* ocorrem. O distúrbio costuma ser distinguível do fenômeno de Raynaud porque é persistente e não episódico, a alteração da cor estende-se proximalmente a partir dos dedos e não ocorre palidez. A isquemia secundária à doença arterial oclusiva em geral é excluída pela presença de pulsos normais. Cianose central e diminuição da saturação de oxigênio não estão presentes. Os pacientes devem ser orientados a vestir roupas quentes e evitar exposição ao frio.

A intervenção farmacológica não é indicada. A acrocianose secundária pode resultar de hipoxemia, medicamentos vasopressores, doenças do tecido conectivo, ateroembolismo, anticorpos antifosfolipídeos, crioaglutininas ou crioglobulinas e está associada com anorexia nervosa e síndrome de taquicardia postural ortostática. O tratamento deve ser direcionado para o distúrbio adjacente.

LIVEDO RETICULAR

Nesse distúrbio, as áreas localizadas das extremidades desenvolvem uma aparência moteada ou reticulada (aparência de rede), com uma descoloração que varia de avermelhada à azulada **(Fig. 302.3C)**. A aparência moteada pode ser mais proeminente após exposição ao frio. Há formas primárias e secundárias de livedo reticular. A forma primária, ou idiopática, desse distúrbio pode ser benigna ou associada a ulcerações. A forma benigna ocorre com mais frequência em mulheres do que em homens, e a idade mais comum de aparecimento é a partir dos 30 anos. Os pacientes com a forma benigna são, em geral, assintomáticos e procuram auxílio devido a questões estéticas. Esses pacientes devem ser tranquilizados e orientados a evitar ambientes frios. Nenhum tratamento farmacológico está indicado. O livedo reticular primário com ulceração também é chamado de *atrofia branca em placas*. As úlceras são dolorosas, podendo levar meses para cicatrizar. O livedo reticular secundário pode ocorrer com ateroembolismo (ver adiante), LES e outras vasculites, anticorpos anticardiolipina, hiperviscosidade, crioglobulinemia e síndrome de Sneddon (AVE isquêmico e livedo reticular). Raramente há desenvolvimento de ulcerações cutâneas.

ERITEMA PÉRNIO (CONGELAMENTO)

O eritema pérnio é uma vasculite associada à exposição ao frio; formas agudas já foram descritas. As lesões eritematosas elevadas se desenvolvem na parte inferior das pernas e dos pés no clima frio **(Fig. 302.3*D*)**. Elas estão associadas ao prurido e à sensação de queimação, podendo criar bolhas e ulcerar. O exame patológico mostra angeíte caracterizada por proliferação da íntima e infiltração perivascular dos leucócitos mononucleares e polimorfonucleares. As células gigantes podem estar presentes no tecido subcutâneo. Os pacientes devem evitar exposição ao frio e manter as úlceras limpas e protegidas com gazes estéreis. Fármacos simpaticolíticas e antagonistas di-hidropiridínicos do canal de cálcio são eficazes em alguns pacientes.

ERITROMELALGIA

Esse distúrbio é caracterizado por dor em queimação e eritema das extremidades **(Fig. 302.3*E*)**. Os pés costumam estar mais envolvidos que as mãos, e os homens são mais acometidos que as mulheres. A eritromelalgia pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum na meia-idade. Pode ser primária (também chamada de eritermalgia) ou secundária. As mutações no gene *SCN9A*, que codifica o canal de sódio controlado por voltagem Nav1.7 expresso nos nervos sensorial e simpático, foi descrito em formas hereditárias de eritromelalgia. As causas mais comuns da eritromelalgia são os distúrbios mieloproliferativos, como a policitemia vera e a trombocitose essencial. São causas menos comuns fármacos, como os bloqueadores dos canais de cálcio, bromocriptina e pergolida; neuropatias; doenças do tecido conectivo, como LES; e síndromes paraneoplásicas. Os pacientes se queixam de queimação nos membros, precipitada por exposição a ambiente aquecido e agravada por uma posição pendente das pernas. Os sintomas são aliviados expondo a área afetada ao vento ou à água fria, ou por meio da elevação da perna. A eritromelalgia pode ser distinguida da isquemia secundária a doenças arteriais periféricas porque os pulsos periféricos estão presentes. Não existe tratamento específico; o ácido acetilsalicílico pode produzir alívio nos pacientes com eritromelalgia secundária a distúrbios mieloproliferativos. O tratamento dos distúrbios associados na eritromelalgia secundária pode ser útil.

GELADURA

Nesse distúrbio, a lesão tecidual resulta de exposição grave a ambientes gelados ou por contato direto com um objeto muito frio. A lesão tecidual ocorre devido ao congelamento e à vasoconstrição. A ulceração pelo frio geralmente afeta as partes distais dos membros ou partes da face expostas, como orelhas, nariz, queixo e bochecha. Uma ulceração superficial envolve a pele e os tecidos subcutâneos. Os pacientes apresentam dor ou parestesia e a pele mostra-se esbranquiçada e *cerosa*. Após o reaquecimento, há cianose e eritema, formação de pápula urticariana, edema e pústulas superficiais. A ulceração profunda envolve músculos, nervos e vasos sanguíneos profundos. Pode resultar em edema da mão ou do pé, vesículas e bolhas, necrose tecidual e gangrena **(Fig. 302.3*F*)**.

O tratamento inicial é reaquecimento, efetuado em ambientes onde a nova exposição ao frio extremo não ocorra. O reaquecimento é realizado pela imersão da área afetada em uma banheira com água numa temperatura entre 40° a 44°C. Massagem, aplicação de água gelada e calor extremo são contraindicados. A área lesionada deve ser limpa com sabão ou antissépticos e deve ser coberta com gaze antisséptica. Os analgésicos são frequentemente necessários durante o reaquecimento. Os antibióticos serão utilizados se houver evidências de infecção. A eficácia dos bloqueadores simpáticos ainda não foi estabelecida. Após a recuperação, o membro afetado pode exibir maior sensibilidade ao frio.

303

Doença venosa crônica e linfedema

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

DOENÇA VENOSA CRÔNICA

As doenças venosas crônicas variam desde telangiectasias e veias reticulares a veias varicosas, insuficiência venosa crônica com edema, alterações cutâneas e ulceração. Esta seção do capítulo irá se concentrar na identificação e no tratamento das veias varicosas e da insuficiência venosa crônica, uma vez que esses problemas são encontrados com frequência pelos clínicos gerais. A prevalência estimada de veias varicosas nos Estados Unidos (EUA) é de aproximadamente 15% em homens e 30% em mulheres. A insuficiência venosa crônica com edema afeta cerca de 7,5% dos homens e 5% das mulheres, e a prevalência aumenta com a idade, variando de 2% entre aqueles com menos de 50 anos de idade a 10% naqueles com 70 anos de idade. Em torno de 20% dos pacientes com insuficiência venosa crônica desenvolvem úlceras venosas.

ANATOMIA VENOSA

As veias nas extremidades podem ser classificadas de modo geral em superficiais ou profundas. As veias superficiais são localizadas entre a pele e a fáscia profunda. Nas pernas, estas incluem as veias safena maior e menor e suas tributárias. A veia safena maior é a mais longa veia do corpo. Ela se origina no lado medial do pé e sobe anteriormente ao maléolo medial, depois ao longo do lado medial da panturrilha e da coxa e drena para a veia femoral comum. A veia safena menor se origina no aspecto dorsolateral do pé, sobe posterior ao maléolo lateral e ao longo do aspecto posterolateral da panturrilha e drena na veia poplítea. As veias profundas da perna acompanham as principais artérias. Geralmente, há veias pareadas peroneais, tibiais anteriores e tibiais posteriores na panturrilha, as quais convergem para formar a veia poplítea. As veias soleares tributárias drenam nas veias tibiais posteriores ou peroneais, e as veias gastrocnêmias tributárias drenam na veia poplítea. A veia poplítea sobe pela coxa como veia femoral. A confluência da veia femoral com a veia femoral profunda forma a veia femoral comum, que sobe pela pelve como veia ilíaca externa e depois veia ilíaca comum, que converge com a veia ilíaca comum contralateral na veia cava inferior. As veias perfurantes conectam os sistemas profundo e superficial nas pernas em múltiplas localizações, normalmente permitindo ao sangue fluir das veias superficiais para as veias profundas. Nos braços, as veias superficiais incluem as veias basílica, cefálica e cubital mediana e suas tributárias. As veias basílica e cefálica cursam ao longo dos aspectos medial e lateral do braço, respectivamente, e são conectadas por meio da veia cubital mediana na fossa antecubital. As veias profundas do braço acompanham as principais artérias e incluem as veias radial, ulnar, braquial, axilar e subclávia. A veia subclávia converge com a veia jugular interna para formar a veia braquicefálica, que se junta com a veia braquicefálica contralateral para formar a veia cava superior. Válvulas bicúspides estão presentes por todo o sistema venoso para direcionar o fluxo de sangue venoso centralmente.

Fisiopatologia da doença venosa crônica As *veias varicosas* são veias dilatadas, salientes, tortuosas, superficiais que medem pelo menos 3 mm de diâmetro. As veias reticulares menores e menos tortuosas são veias intradérmicas dilatadas que aparecem azul-esverdeadas, medem de 1 a 3 mm de diâmetro e não se sobressaem na superfície da pele. Telangiectasias, ou veias aracniformes, são pequenas veias dilatadas, com menos de 1 mm de diâmetro, localizadas próximo à superfície da pele, as quais formam padrões lineares, ramificados ou em teia de aranha, azul, arroxeados ou vermelhos.

As veias varicosas podem ser classificadas como primárias ou secundárias. As veias varicosas primárias originam-se no sistema superficial e resultam de função e estrutura defeituosa das válvulas das veias safenas, fraqueza intrínseca da parede venosa e alta pressão intraluminal. Cerca de metade desses pacientes tem história familiar de veias varicosas. Outros fatores associados com veias varicosas primárias incluem envelhecimento, gravidez, terapia hormonal, obesidade e longa permanência em pé. As veias varicosas secundárias resultam de hipertensão venosa associada com insuficiência venosa profunda ou obstrução venosa profunda, e veias perfurantes incompetentes que causam aumento das veias superficiais. As fístulas arteriovenosas também causam veias varicosas no membro afetado.

A *insuficiência venosa crônica* é uma consequência de veias incompetentes nas quais há hipertensão venosa e extravasamento de líquido e elementos sanguíneos para os tecidos dos membros. Ela pode ocorrer em pacientes com veias varicosas, mas geralmente é causada por doenças das veias profundas. A condição também é classificada em primária e secundária. A insuficiência venosa profunda primária é uma consequência de uma anormalidade intrínseca estrutural ou funcional na parede venosa ou nas válvulas levando a refluxo valvular. A insuficiência venosa profunda secundária é causada por obstrução e/ou incompetência valvular por trombose venosa profunda prévia **(Cap. 300)**. A insuficiência venosa profunda ocorre após a trombose venosa profunda, uma vez que os delicados folhetos valvulares tornam-se espessados e contraídos e não podem mais impedir o fluxo retrógrado de sangue e a própria veia torna-se rígida e espessada. Embora a maioria das veias se recanalize após um episódio de trombose, as grandes veias proximais podem permanecer ocluídas. Incompetência secundária se desenvolve nas válvulas distais porque a elevada pressão distende a veia e separa os folhetos. Outras causas de insuficiência venosa profunda secundária incluem síndrome de May-Thurner, na qual a veia ilíaca esquerda é ocluída ou estenosada por compressão extrínseca por sobreposição da artéria ilíaca comum direita; fístulas arteriovenosas resultando em aumento da pressão venosa; agenesia ou hipoplasia congênita de veia profunda; e malformações venosas como pode ocorrer nas síndromes de Klippel-Trénaunay-Weber e Parkes-Weber.

Apresentação clínica Pacientes com varicosidades com frequência são assintomáticos, mas ainda preocupados sobre o aspecto estético de suas pernas. A trombose venosa superficial pode ser um problema recorrente e, raramente, uma variz rompe e sangra. Os sintomas em pacientes com veias varicosas ou insuficiência venosa, quando ocorrem, incluem dor entorpecida, sensação de peso ou pressão nas pernas, geralmente após ficar em pé por muito tempo; esses sintomas costumam ser aliviados com a elevação das pernas. Sintomas adicionais podem inclui cãibras, queimação, prurido, edema das pernas e ulceração da pele.

As pernas são examinadas em posição supina e em pé. A inspeção visual e a palpação das pernas na posição em pé confirma a presença de veias varicosas. A localização e a extensão das veias varicosas devem ser observadas. Edema, dermatite de estase e ulceração da pele próximo ao tornozelo podem estar presentes se houver insuficiência venosa superficial e hipertensão venosa. Os achados de insuficiência venosa profunda incluem aumento da circunferência da perna, varizes, edema e alterações cutâneas. O edema, que geralmente é depressível, pode ser confinado aos tornozelos, estender-se acima dos tornozelos até os joelhos, ou envolver as coxas nos casos graves. Ao longo do tempo, o edema pode se tornar menos depressível e mais endurecido. Os achados dermatológicos associados com estase venosa incluem hiperpigmentação, eritema, eczema, lipodermatoesclerose, *atrofia branca* e uma flebectasia corona. A lipodermatoesclerose é a combinação de endurecimento, deposição de hemossiderina e inflamação, ocorrendo em geral na parte inferior da perna, logo acima do tornozelo. A atrofia branca é uma mancha branca de tecido cicatricial, frequentemente com telangiectasia focal e uma borda hiperpigmentada; ela costuma se desenvolver próxima ao maléolo medial. Uma flebectasia corona é um padrão em leque das veias intradermais próxima ao tornozelo ou no pé. A ulceração da pele pode ocorrer perto do maléolo medial e lateral. Uma úlcera venosa com frequência é rasa e caracterizada por uma borda irregular, uma base de tecido de granulação e a presença de exsudato **(Fig. 303.1)**.

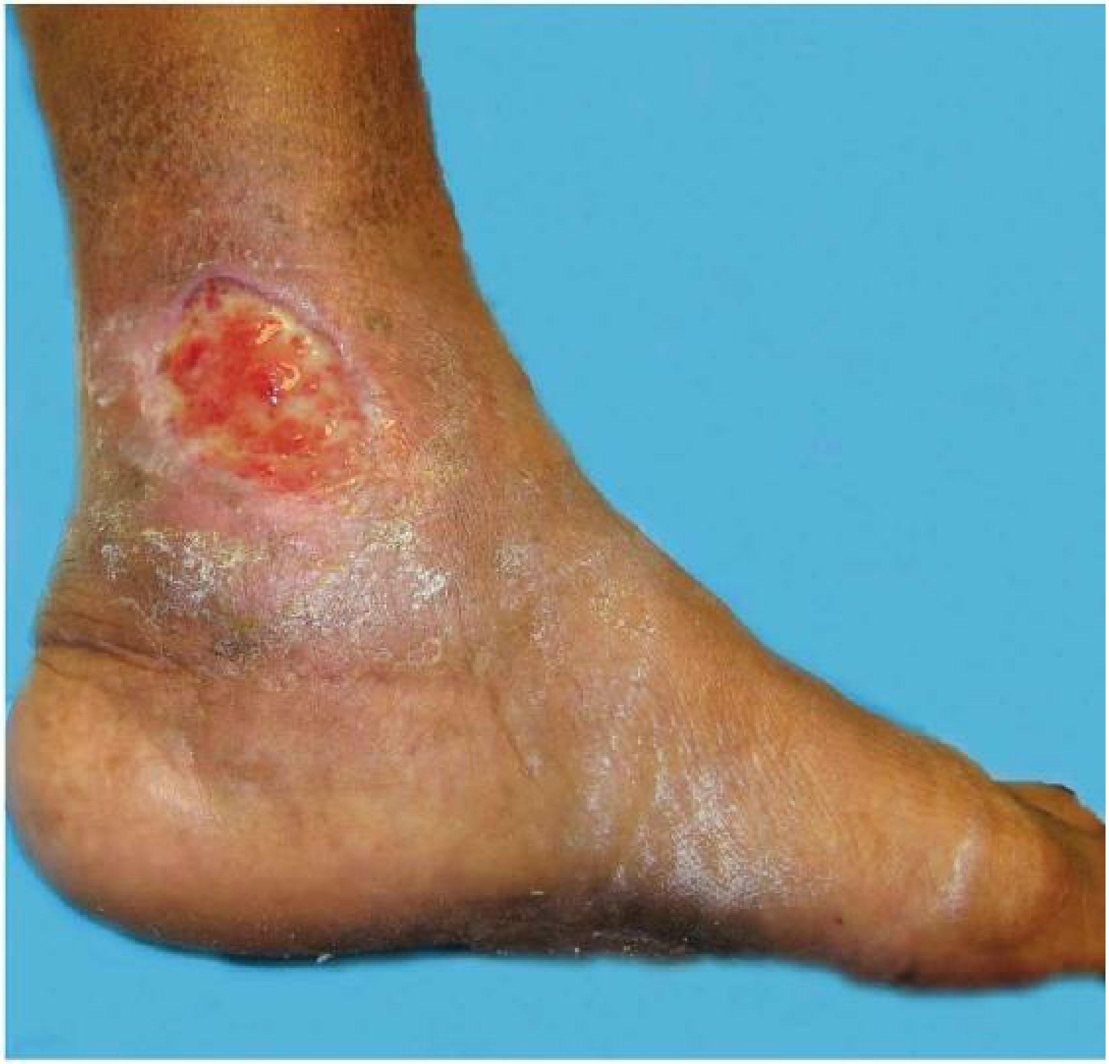

FIGURA 303.1 Insuficiência venosa com úlcera venosa ativa próxima ao maléolo medial. *(Cortesia de Dr. Steven Dean, com permissão.)*

Manobras à beira do leito podem ser usadas para distinguir as veias varicosas primárias das secundárias causadas por insuficiência venosa profunda. Com o uso atual da ultrassonografia venosa (ver adiante), todavia, essas manobras são usadas raramente. O teste de Brodie-Trendelenburg é usado para determinar se as veias varicosas são secundárias à insuficiência venosa profunda. Com o paciente em posição supina, a perna é elevada e as veias deixadas a se esvaziar. Então, é colocado um torniquete na parte proximal da coxa e solicita-se ao paciente que fique em pé. O enchimento das veias varicosas dentro de 30 segundos indica que as veias varicosas são causadas por insuficiência venosa profunda e veias perfurantes incompetentes. As veias varicosas primárias com insuficiência venosa superficial são o diagnóstico provável se o enchimento venoso ocorrer imediatamente após a remoção do torniquete. O teste de Perthes avalia a possibilidade de obstrução venosa profunda. Um torniquete é colocado no meio da coxa após o paciente ter ficado em pé e as veias varicosas deixadas encher. O paciente é, então, instruído a andar por cinco minutos. Um sistema venoso profundo patente e as veias perfurantes competentes permitem que as veias superficiais abaixo do torniquete colapsem. A obstrução venosa profunda provavelmente está presente se as veias superficiais se distenderem ainda mais com o caminhar.

Diagnóstico diferencial A duração do edema das pernas ajuda a distinguir a insuficiência venosa crônica da trombose venosa profunda aguda. O linfedema, como discutido adiante neste capítulo, costuma ser confundido com insuficiência venosa crônica, e ambos podem ocorrer juntos. Outros distúrbios que causam edema das pernas devem ser considerados e excluídos quando se avalia um paciente com insuficiência venosa presumida. O edema bilateral dos membros inferiores ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipoalbuminemia secundária à síndrome nefrótica ou doença hepática grave, mixedema causado por hipotireoidismo ou mixedema pré-tibial associado com doença de Graves e com fármacos como bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos e tiazolidinedionas. As causas unilaterais de edema dos membros inferiores também incluem ruptura dos músculos das pernas, hematomas secundários a trauma e cistos poplíteos. Celulite pode causar eritema e edema do membro afetado. Úlceras de perna podem ser causadas por doença grave das artérias periféricas e isquemia crítica dos membros; neuropatias, em particular aquelas associadas com diabetes; e, menos comumente, câncer de pele, vasculite, ou, raramente, como uma complicação de hidroxiureia. A localização e as características das úlceras venosas ajudam a diferenciar estas de outras causas.

Classificação da doença venosa crônica O esquema de classificação CEAP (clínico, etiológico, anatômico e fisiopatológico) incorpora a faixa de sinais e sintomas de doença venosa crônica para caracterizar a sua gravidade. Ele também classifica, de modo geral, a etiologia como congênita, primária ou secundária; identifica as veias afetadas como superficiais, profundas ou perfurantes; e caracteriza a fisiopatologia como refluxo, obstrução, ambas ou nenhuma **(Quadro 303.1)**.

QUADRO 303.1 CLASSIFICAÇÃO CEAP (CLÍNICA, ETIOLÓGICA, ANATÔMICA, FISIOPATOLÓGICA)

Classificação clínica
C0 Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa C1 Telangiectasias, veias reticulares C2 Veias varicosas C3 Edema sem alterações cutâneas C4 Alterações cutâneas, incluindo pigmentação, eczema, lipodermatosclerose e atrofia branca C5 Úlcera venosa cicatrizada C6 Úlcera venosa ativa
Classificação etiológica
Ec Congênita Ep Primária

Es	Secundária (pós-trombótica)
En	Nenhuma etiologia venosa identificada
Classificação anatômica	
As	Veias superficiais
Ap	Veias perfurantes
Ad	Veias profundas
An	Nenhuma localização venosa identificada
Classificação fisiopatológica	
Pr	Refluxo
Po	Obstrução
Pr,o	Refluxo e obstrução
Pn	Nenhuma fisiopatologia venosa identificável

Fonte: B Eklöf et al: J Vasc Surg 40:1248, 2004.

Exames diagnósticos O principal exame diagnóstico para avaliar pacientes com doença venosa crônica é a ultrassonografia venosa duplex. Esse exame usa uma combinação de imagem em modo-B e Doppler espectral para detectar a presença de obstrução venosa e refluxo venoso nas veias superficiais e profundas. A ultrassonografia Doppler em cores é útil para visualizar os padrões de fluxo venoso. A obstrução pode ser diagnosticada pela ausência de fluxo, presença de trombo ecogênico dentro da veia, ou falência da veia em colapsar quando uma manobra de compressão é aplicada pelo sonógrafo, o que implica a presença de um trombo intraluminal. O refluxo venoso é detectado por reversão prolongada da direção do fluxo venoso durante a manobra de Valsalva, em particular para a veia femoral comum ou junção safenofemoral, ou após compressão e liberação de um manguito colocado no membro distal à área sendo avaliada.

Alguns laboratórios vasculares usam a pletismografia a ar ou de impedância para avaliar a gravidade do refluxo venoso e complementam os achados do exame de ultrassonografia venosa. O volume venoso e o tempo de reenchimento venoso são medidos quando as pernas são colocadas em uma posição pendente e após um exercício com a panturrilha para quantificar a gravidade do refluxo venoso e a eficiência da bomba muscular da panturrilha em afetar o retorno venoso.

A ressonância magnética (RM), a venografia convencional e a tomografia computadorizada (TC) raramente são necessárias para determinar a causa e o plano de tratamento para a insuficiência venosa crônica, a não ser que haja suspeita de patologia que possa indicar intervenção. Essas modalidades são usadas para identificar obstrução ou estenose da veia cava inferior e veias iliofemorais, como pode ocorrer em pacientes com trombrose venosa profunda prévia; oclusão de filtros de veia cava inferior; compressão extrínseca por tumores; e síndrome de May-Thurner.

TRATAMENTO DOENÇA VENOSA CRÔNICA

MEDIDAS DE SUPORTE

As veias varicosas em geral são tratadas com medidas conservadoras. Os sintomas frequentemente diminuem quando as pernas são elevadas periodicamente, quando se evita ficar de pé por muito tempo e quando se usa meias elásticas de compressão. A compressão externa com meias elásticas ou bandagens equilibram a pressão hidrostática nas veias. Embora os dispositivos de compressão possam melhorar os sintomas, elas não impedem a progressão das veias varicosas. As meias de compressão graduada com pressões de 20-30 mmHg são adequadas para a maioria dos pacientes com veias varicosas simples, embora pressões de 30-40 mmHg possam ser necessárias para pacientes com manifestações de insuficiência venosa como edema e úlceras.

Pacientes com insuficiência venosa crônica também devem ser aconselhados a evitar ficar em pé ou sentados por tempo prolongado; a elevação frequente das pernas é útil. A terapia de compressão graduada, consistindo de meias elásticas ou bandagens de compressão de múltiplas camadas, é o padrão de cuidados para a insuficiência venosa crônica avançada caracterizada por edema, alterações cutâneas ou úlceras venosas definidas como classe clínica CEAP C3-C6. As meias de compressão graduada de 30-40 mmHg são mais eficazes do que graus menores para a cicatrização de úlceras venosas. O comprimento das meias depende da distribuição do edema. Meias até a panturrilha são melhor toleradas pela maioria dos pacientes, em particular idosos; em pacientes com veias varicosas ou edema que se estende até a coxa, meias até a altura das coxas ou meias-calças devem ser consideradas. Pacientes com sobrepeso e obesos devem ser aconselhados a perder peso por meio de restrição calórica e exercício.

Além de uma bandagem ou meia de compressão, os pacientes com úlcera venosa também podem ser tratados com curativos absorventes de baixa aderência que captam os exsudatos enquanto mantêm um ambiente úmido. Outros tipos de curativos incluem hidrocoloide (um curativo adesivo que compreende polímeros como carboximetilcelulose que absorvem exsudatos formando um gel), hidrogel (um curativo não absorvente compreendendo mais de 80% de água ou glicerina que umedece os ferimentos), esponja (um curativo absorvente feito com polímeros como o poliuretano) e alginato (um curativo absorvente, biodegradável que é derivado de algas), mas há pouca evidência de que eles sejam mais eficazes do que curativos absorventes de baixa aderência. A escolha de curativos específicos depende da quantidade de drenagem, presença de infecção e integridade da pele em torno da úlcera. Os antibióticos não estão indicados a não ser que a úlcera esteja infectada. A bandagem de compressão de múltiplas camadas ou a meia de compressão graduada é colocada sobre o curativo.

TERAPIAS CLÍNICAS

Não há fármacos aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento de insuficiência venosa crônica. Os diuréticos podem reduzir o edema, mas com risco de depleção de volume e comprometimento na função renal. Os esteroides tópicos podem ser usados por um curto período de tempo para tratar a inflamação associada com dermatite de estase. Vários suplementos herbários, como extrato de semente de castanha da índia (escina), flavonoides incluindo diosmin, hesperidina ou os dois combinados como fração flavonoide purificada micronizada e extrato da casca de pinho marítimo são recomendados por ter propriedades venoconstritoras e anti-inflamatórias. Embora metanálises tenham sugerido que a escina reduz o edema, o prurido e a dor e que a fração flavonoide purificada micronizada em conjunto com a terapia de compressão facilitam a cicatrização de úlceras venosas, não há evidências suficientes para recomendar o uso geral dessas substâncias em pacientes com insuficiência venosa crônica.

TERAPIAS CIRÚRGICAS E INTERVENCIONISTAS

Procedimentos ablativos, incluindo ablação térmica endovenosa, escleroterapia e cirurgia, são usados para tratar veias varicosas em pacientes selecionados que têm sintomas persistentes de incompetência da veia safena maior e complicações da insuficiência venosa, incluindo dermatite, edema e úlceras. A terapia ablativa também pode ser indicada por motivos estéticos.

Os procedimentos de ablação térmica endovenosa das veias safenas incluem a terapia a *laser* endovenoso e ablação por radiofrequência. Para a ablação da veia safena maior, é colocado um cateter por via percutânea e avançado a partir do nível do joelho até logo abaixo da junção safenofemoral usando orientação ultrassonográfica. A energia térmica então é fornecida à medida que o cateter é retirado. O calor lesiona o endotélio e a camada média e promove trombose e fibrose, resultando em oclusão venosa. As taxas de oclusão média de 1 a 5 anos excedem 90% após terapia com *laser* endovenoso e são discretamente menores após ablação por radiofrequência. A trombose venosa profunda da veia femoral comum adjacente à junção safenofemoral é uma complicação incomum, porém potencial da ablação térmica endovenosa. Outros efeitos adversos dos procedimentos de ablação térmica incluem dor, parestesias, contusões, hematoma e hiperpigmentação.

A escleroterapia envolve a injeção de uma substância química em uma veia para causar fibrose e obstrução. Os agentes esclerosantes aprovados pela Food and Drug Administration incluem sulfato de sódio tetradecil, polidocanol, morruato de sódio e glicerina. O agente esclerosante é administrado como um líquido ou misturado com ar ou CO_2/O_2 para criar uma espuma. Primeiro ele é injetado na veia safena maior ou suas tributárias afetadas, frequentemente com orientação ultrassonográfica. Daí em diante, veias menores mais distais e veias perfurantes incompetentes são injetadas. Após o término do procedimento, bandagens elásticas são aplicadas ou são usadas meias de compressão de 30-40 mmHg por 1 a 2 semanas. As taxas de oclusão média em 1 e 5 anos são 81 e 74%, respectivamente, após escleroterapia. As complicações são incomuns e incluem trombose venosa profunda, hematomas, dano aos nervos safeno e sural adjacentes e infecção. Anafilaxia é uma complicação muito rara, porém grave.

A terapia cirúrgica em geral envolve a ligadura e a retirada das veias safena maior e menor. O procedimento é realizado sob anestesia geral. As incisões são feitas na virilha e na panturrilha superior. A veia safena maior é ligada abaixo da junção safenofemoral e um guia flebo-extrator é inserido na veia safena maior e avançado distalmente. A parte proximal da veia safena maior é fixada ao guia e recuperada, ou seja, retirada, por meio da incisão da panturrilha. A retirada da veia safena maior abaixo do joelho e da veia safena menor geralmente não é realizada devido aos riscos respectivos de lesão ao nervo safeno e sural. As complicações da ligação e retirada da veia safena maior incluem trombose venosa profunda, sangramento, hematoma, infecção e lesão nervosa. As veias varicosas recorrentes ocorrem em até 50% dos pacientes em torno de cinco anos, devido a falhas técnicas, insuficiência venosa profunda e veias perfurantes incompetentes.

A flebectomia por incisões é outro tratamento cirúrgico para as veias varicosas. Uma pequena incisão é feita ao longo da veia varicosa e ela é avulsionada por meio de um fórceps ou gancho. Esse procedimento pode ser realizado em conjunto com a ligação e retirada da veia safena ou ablação térmica. A cirurgia endoscópica subfascial das perfurantes (SEPS) usa a endoscopia para identificar e ocluir veias perfurantes incompetentes. Ela também pode ser realizada junto com outros procedimentos ablativos.

Intervenções endovasculares, derivações cirúrgicas e reconstrução das válvulas das veias profundas são realizadas quando exequíveis para tratar pacientes com insuficiência venosa crônica avançada que não responderam a outras terapias. Intervenções com cateter, em geral envolvendo a colocação de *stents* endovenosos, podem ser consideradas para tratar alguns pacientes com oclusões crônicas das veias ilíacas. As taxas de sucesso técnico excedem 85% na maioria das séries, e a perviedade no longo prazo é obtida em cerca de 75% desses pacientes. A derivação iliocaval, derivação venosa femoroilíaca e derivação venosa cruzada femorofemoral são procedimentos usados ocasionalmente para tratar oclusão do segmento venoso ilíacofemoral; a derivação venosa safenopoplítea pode ser usada para tratar a obstrução venosa femoropoplítea crônica. As taxas de perviedade no longo prazo para procedimentos de derivação venosa geralmente excedem 60% e estão associadas com melhora nos sintomas. A reconstrução cirúrgica das válvulas das veias profundas e procedimentos de transferência valvular são usados para tratar incompetência valvular. A valvuloplastia envolve o ajuste da válvula por aposição da comissura. Com os procedimentos de transferência da válvula, um segmento da veia com uma válvula competente, como a veia braquial ou a veia axilar, ou a veia safena adjacente ou a femoral profunda, é inserida como um enxerto de interposição na veia incompetente. Tanto a valvuloplastia quanto as operações de transferência venosa resultam em cicatrização da úlcera na maioria dos pacientes, embora as taxas de sucesso sejam, de certo modo, melhores com a valvuloplastia.

Linfedema O linfedema é uma condição crônica causada por comprometimento do transporte de linfa e caracterizada por edema de um ou mais membros e, às vezes, do tronco e da genitália. O líquido se acumula nos tecidos intersticiais quando há um desequilíbrio entre a produção e a absorção de linfa, um processo controlado, em grande parte, pelas forças de Starling. A deficiência, o refluxo ou a obstrução dos vasos linfáticos perturba a capacidade do sistema linfático de reabsorver proteínas que haviam sido filtradas pelos vasos sanguíneos, e a carga osmótica dos tecidos promove o acúmulo intersticial de água. O linfedema persistente leva a respostas inflamatórias e imunes caracterizadas por infiltração de células mononucleares, fibroblastos e adipócitos, levando à deposição adiposa e de colágeno na pele e nos tecidos subcutâneos.

Anatomia linfática Os capilares linfáticos são tubos de fundo cego formados por uma única camada de células endoteliais. A membrana basal ausente ou largamente fenestrada dos capilares linfáticos permite o acesso às proteínas e partículas intersticiais. Os capilares linfáticos se unem para formar os vasos pré-coletores microlinfáticos, os quais contêm poucas células de músculo liso. Os vasos pré-coletores drenam para os vasos linfáticos coletores, que compreendem células endoteliais, membrana basal, músculo liso e válvulas bicúspides. Os vasos linfáticos coletores em termo se unem para formar condutos linfáticos maiores. De modo análogo à anatomia venosa, há vasos linfáticos superficiais e profundos nas pernas, os quais se comunicam nos linfonodos poplíteos e inguinais. Os vasos linfáticos pélvicos drenam para o ducto torácico, que ascende do abdome para o tórax e se conecta com a veia braquicefálica esquerda. A linfa é impulsionada centralmente pela atividade contrátil fásica dos músculos lisos linfáticos e facilitada pelas contrações dos músculos esqueléticos contíguos. A presença de válvulas linfáticas garante o fluxo unidirecional.

Etiologia O linfedema pode ser classificado como primário ou secundário **(Quadro 303.2)**. A prevalência do linfedema primário é de aproximadamente 1,15 por 100.000 pessoas com menos de 20 anos de idade. As mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens. O linfedema primário pode ser causado por agenesia, hipoplasia, hiperplasia ou obstrução dos vasos linfáticos. Há três subtipos clínicos: linfedema congênito, que aparece logo após o nascimento; linfedema precoce, que tem seu início na puberdade; e linfedema tardio, que geralmente começa após os 35 anos de idade. As formas familiares de linfedema congênito (doença de Milroy) e linfedema precoce (doença de Meige) podem ser herdadas de forma autossômica dominante com penetrância variável; formas autossômicas ou recessivas ligadas ao sexo são menos comuns. Mutações nos genes que expressam o receptor 3 do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR3), que é um determinante de linfangiogênese, têm sido descritas em pacientes com doença de Milroy. Uma mutação no cromossomo 15q está associada com a síndrome de colestase-linfedema. Uma mutação no gene *FOXC2*, o qual codifica um fator de transcrição que interage com uma via de sinalização envolvida no desenvolvimento de vasos linfáticos, foi relatada em pacientes com a síndrome de linfedema-distiquíase, na qual ocorre linfedema precoce em pacientes que também têm uma fila dupla de cílios. Uma mutação de *SOX18*, um fator de transcrição contra a corrente de diferenciação de célula linfática endotelial, foi descrita em pacientes com linfedema, alopecia e telangiectasias (hipotricose, linfedema, síndrome de telangiectasia). Pacientes com uma aneuploidia cromossômica, como a síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter ou trissomia 18, 13 ou 21, podem desenvolver linfedema. Anomalias vasculares sindrômicas associadas com linfedema incluem síndrome de Klipel-Trénaunay, síndrome de Parkes-Weber e síndrome de Hennekam. Outros distúrbios associados com linfedema incluem síndrome de Noonan, síndrome da unha amarela, síndrome de linfangiectasia intestinal, linfangiomiomatose e neurofibromatose do tipo 1.

QUADRO 303.2 **CAUSAS DE LINFEDEMA**

Primárias
Esporádico (sem causa identificável)

Distúrbios genéticos
  Doença de Milroy
  Doença de Meige
  Síndrome de linfedema-distiquíase
  Colestase-linfedema
  Hipotricose-linfedema-telangiectasia
    Síndrome de Turner
  Síndrome de Klinefelter
    Trissomia do 13, 18 ou 21
    Síndrome de Noonan
  Síndrome de Klippel-Trénaunay
  Síndrome de Parkes-Weber
  Síndrome de Hennekam
  Síndrome da unha amarela
  Síndrome de linfangiectasia intestinal
  Linfangiomiomatose

- Neurofibromatose tipo 1
- Secundárias
  - Infecção
    - Linfangite bacteriana (*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus)*
    - Linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis)*
    - Filariose (*Wucheria bancrofti, Brugia malayi, B. timori)*
    - Tuberculose
  - Infiltração neoplásica dos linfonodos
    - Linfoma
    - Próstata
    - Outras
  - Cirurgia ou irradiação dos linfonodos axilares ou inguinais para tratamento do câncer Iatrogênico
    - Divisão linfática (durante cirurgia de *bypass* periférico, cirurgia de veias varicosas, ou retirada de veia safena)
  - Outras
    - Dermatite de contato
    - Artrite reumatoide
    - Gravidez
    - Factícia

O linfedema secundário é uma condição adquirida que resulta de dano ou obstrução de canais linfáticos previamente normais. Episódios recorrentes de linfangite bacteriana, geralmente causados por estreptococos, são uma causa muito comum de linfedema. A causa mais comum de linfedema secundário em todo o mundo é a filariose linfática, afetando cerca de 129 milhões de crianças e adultos em todo o mundo e causando linfedema e elefantíase em 14 milhões desses indivíduos afetados **(Cap. 258)**. A linfangite bacteriana recorrente por *Streptococcus* pode resultar em linfedema crônico. Outras infecções causam linfogranuloma venéreo e tuberculose. Em países desenvolvidos, a causa secundária mais comum de linfedema é a excisão cirúrgica ou a irradiação de linfonodos inguinais e axilares para tratamento de câncer, como de mama, cervical, endometrial e de próstata, sarcomas e melanoma maligno. O linfedema do braço ocorre em 13% dos pacientes com câncer de mama após a dissecção de nódulos axilares e em 22% após cirurgia e radioterapia. O linfedema das pernas afeta em torno de 15% dos pacientes com câncer após dissecção de linfonodos inguinais. Tumores, como o câncer de próstata e o linfoma, também podem infiltrar e obstruir os vasos linfáticos. Causas menos comuns incluem dermatite de contato, artrite reumatoide, gravidez e linfedema autoinduzido ou factício após aplicação de torniquetes.

Apresentação clínica O linfedema costuma ser uma condição indolor, mas os pacientes podem experimentar uma sensação crônica difusa, pesada nas pernas e, com mais frequência, estão preocupados com o aspecto das pernas. O linfedema das extremidades inferiores envolve inicialmente o pé e progride de forma gradual pela perna acima, de modo que todo o membro se torne edemaciado **(Fig. 303.2)**. Nos estágios iniciais, o edema é mole e facilmente depressível com a pressão. Ao longo do tempo, o tecido adiposo subcutâneo se acumula, o membro aumenta ainda mais e perde seu contorno normal e os artelhos parecem quadrados. O espessamento da pele é detectado pelo sinal de Stemmer, que é a incapacidade de elevar a pele na base dos artelhos. Pele em casca de laranja é um termo usado para descrever a cavitação da pele, lembrando a casca de uma laranja, causada pelo linfedema. Nos estágios crônicos, o edema não mais é depressível e o membro adquire uma textura amadeirada à medida que os tecidos se tornem endurecidos e fibróticos. A International Society of Lymphology descreve quatro estágios clínicos do linfedema **(Quadro 303.3)**.

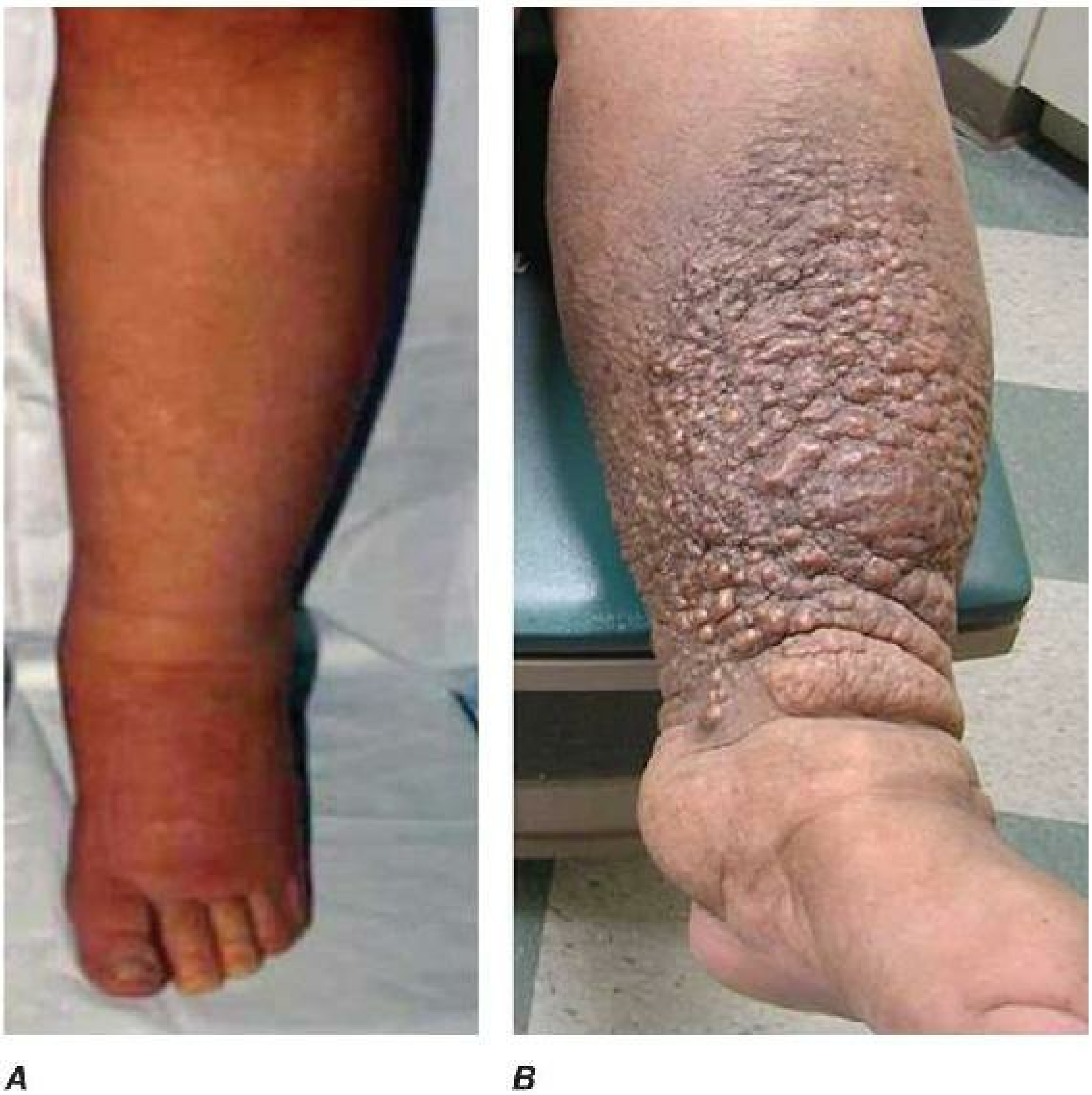

FIGURA 303.2 ***A.*** Linfedema caracterizado por edema da perna, edema não depressível e artelhos quadrados. *(Cortesia de Dr. Marie Gerhard-Herman, com permissão.)* ***B.*** Estágio crônico avançado do linfedema ilustrando o aspecto amadeirado da perna com acantose e crescimento verrucoso. *(Cortesia de Dr. Jeffrey Olin, com permissão.)*

QUADRO 303.3 **ESTÁGIOS DO LINFEDEMA**

Estágio 0 (ou Ia)
Uma condição latente ou subclínica em que o edema não é evidente a despeito de transporte de linfa comprometido.

A condição pode existir por meses ou anos antes que o edema evidente ocorra.

Estágio I

Acúmulo inicial de líquido relativamente rico em conteúdo proteico que cede com a elevação do membro. A depressão pode ocorrer. Um aumento na proliferação de células também pode ser vista.

Estágio II

Apenas a elevação do membro raramente reduz o edema tissular e a depressão se manifesta. Tardiamente no estágio II, o membro pode ou não ser depressível à medida que ocorre excesso de gordura e fibrose.

Estágio III

Elefantíase linfostática na qual a depressão do edema pode estar ausente e alterações tróficas da pele como acantose, deposição adicional de gordura e fibrose e crescimento verrucoso se desenvolvem.

Fonte: Adaptado do The 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology: Lymphology 46:1, 2013.

Diagnóstico diferencial O linfedema deve ser distinguido de outros distúrbios que causam edema unilateral da perna, como a trombose venosa profunda e a insuficiência venosa crônica. Na última condição, o edema é mais mole e frequentemente há evidência de uma dermatite de estase, hiperpigmentação e varicosidades superficiais, como descrito anteriormente. Outras causas de edema da perna que lembram o linfedema são o mixedema e o lipedema. O lipedema geralmente ocorre em mulheres e é causado pelo acúmulo de tecido adiposo na perna desde a coxa até o tornozelo, poupando o pé.

Exames diagnósticos A avaliação de pacientes com linfedema deve incluir estudos diagnósticos para definir a causa. A ultrassonografia abdominal e pélvica e a TC podem ser usadas para detectar lesões obstrutivas como as neoplasias. A RM do membro afetado pode revelar um padrão em favo de mel característico do linfedema no compartimento epifascial e identifica canais linfáticos e linfonodos alargados. A RM também é útil para distinguir o linfedema do lipedema. A linfocintilografia e a linfangiografia raramente são indicadas, mas qualquer uma pode ser usada para confirmar o diagnóstico ou diferenciar o linfedema primário do secundário. A linfocintilografia envolve a injeção de coloide marcada radioativamente contendo tecnécio no tecido subcutâneo distal da extremidade afetada, que é visualizado por uma câmera de cintilografia para ver vasos linfáticos e linfonodos. Achados indicativos de linfedema primário incluem enchimento ausente ou retardado dos vasos linfáticos ou fluxo dermal retrógrado causado por refluxo linfático. Achados de linfedema secundário incluem vasos linfáticos dilatados distais a uma área de obstrução. Na linfangiografia, material de contraste iodado é injetado em um vaso linfático distal que foi isolado e canulado. No linfedema primário, os canais linfáticos estão ausentes, hipoplásticos ou ectásicos. No linfedema secundário, os canais linfáticos com frequência aparecem dilatados abaixo do nível de obstrução. As complexidades da canulação linfática e o risco de linfangite associada com o agente de contraste limitam a utilidade da linfangiografia. Uma nova técnica de imagem óptica com contraste fluorescente quase infravermelho pode permitir a imagem quantitativa do fluxo linfático.

TRATAMENTO LINFEDEMA

Pacientes com linfedema das extremidades inferiores devem ser instruídos a tomar bastante cuidado com os pés para prevenir a linfangite recorrente. A higiene da pele é importante e podem ser usados emolientes para prevenir o ressecamento. Antibióticos profiláticos costumam ser úteis, e as infecções fúngicas devem ser tratadas agressivamente. Os pacientes devem ser encorajados a realizar atividades físicas; a elevação frequente das pernas pode reduzir a quantidade de edema. O suporte psicossocial está indicado para ajudar os pacientes a lidar com a ansiedade ou a depressão relacionada com imagem corporal, autoestima, incapacidade funcional e medo da perda do membro.

Fisioterapia, incluindo massagem para facilitar a drenagem linfática, pode ser útil. O tipo de massagem usado na fisioterapia descongestionante para o linfedema envolve a compressão leve da pele da extremidade afetada para dilatar os canais linfáticos e melhorar a motilidade linfática. Bandagens compressivas, em múltiplas camadas, são aplicadas após cada sessão de massagem para reduzir o edema recorrente. Após a redução ideal no volume do membro pela fisioterapia descongestionante, os pacientes podem utilizar meias elásticas de compressão graduada. Por vezes, equipamentos pneumáticos de compressão intermitente podem ser aplicados em casa para facilitar a redução do edema. Os diuréticos são contraindicados e podem causar depleção de volume intravascular e anormalidades metabólicas.

A lipoaspiração em conjunto com a fisioterapia descongestionante pode ser considerada para tratar o linfedema, em particular o linfedema pós-mastectomia. Outras intervenções cirúrgicas raramente são usadas e com frequência não são bem-sucedidas para melhorar o linfedema. Procedimentos anastomóticos microcirúrgicos linfaticovenosos têm sido realizados para recanalizar o fluxo linfático de vasos obstruídos para dentro do sistema venoso. Procedimentos de redução do membro para retirar tecido subcutâneo e pele em excesso são realizados, às vezes, em casos graves de linfedema para melhorar a mobilidade.

A linfagiogênese terapêutica tem sido estudada em modelos animais de linfedema em roedores, mas não em humanos. A superexpressão de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) C gera novos vasos linfáticos e melhora o linfedema em um modelo murino de linfedema primário, e a administração de VEGF-C recombinante ou VEGF-D estimulou o crescimento linfático em modelos pré-clínicos de linfedema pós-cirúrgico. Estudos clínicos em pacientes com linfedema são necessários para determinar a eficácia de terapias de transferência genética (baseada em células) para o

linfedema.

304

Hipertensão pulmonar

Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

A hipertensão pulmonar (HP) constitui um espectro de doenças envolvendo a vascularização pulmonar e é definida por elevação das pressões pulmonares (pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg). A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma forma relativamente rara de HP, caracterizada por sintomas como dispneia, dor torácica e síncope. Se não for tratada, a doença implica alta taxa de mortalidade, sendo a insuficiência cardíaca direita descompensada a causa mais comum de morte. Houve avanços significativos nesse campo no que se refere a conhecimento da patogênese, do diagnóstico e da classificação da HAP. Apesar desses avanços significativos, há, ainda, uma demora importante no diagnóstico de até dois anos. Em muitos casos, pacientes cuja queixa principal é dispneia aos esforços com frequência são diagnosticados como portadores de doenças mais comuns, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A disponibilização de novos medicamentos resultou em uma mudança radical no tratamento desses pacientes, com melhora significativa na qualidade de vida e na taxa de mortalidade. O atraso no diagnóstico obviamente resulta em atraso no início do tratamento apropriado. Os médicos devem ser capazes de reconhecer os sinais e sintomas de HP e de realizar uma investigação completa nos pacientes sob suspeita de serem portadores. Desse modo, será possível realizar diagnóstico precoce, iniciar tratamento imediato e obter melhores resultados.

BIOPATOLOGIA

Vasoconstrição, proliferação vascular, trombose e inflamação parecem ser a base ao desenvolvimento da HAP **(Fig. 304.1)**. Na HP de longa duração, a proliferação e fibrose da camada íntima, a hipertrofia da camada média e a trombose *in situ* são os achados patológicos característicos na vasculatura pulmonar. O remodelamento vascular nos estágios iniciais pode ser restrito aos pequenos ramos da artéria pulmonar. À medida que a doença evolui, a proliferação da íntima e o remodelamento patológico progridem, resultando em redução da complacência e aumento da elastância da vasculatura pulmonar. O resultado é aumento progressivo na pós-carga ventricular direita ou resistência vascular pulmonar (RVP) total e, consequentemente, sobrecarga ventricular direita. Nos indivíduos com doença vascular pulmonar moderada a grave com aumento significativo na RVP, conforme aumente a RVP em repouso, haverá aumento correspondente na pressão arterial pulmonar (PAP) média até que haja comprometimento e início de queda do débito cardíaco (DC). Havendo declínio do DC, reduz-se a PAP. À medida que o DC cai como resultado do aumento na pós-carga e da redução da contratilidade, a taquicardia é a resposta compensatória. Com a taquicardia, reduz-se o período de enchimento e, consequentemente, a pré-carga, o que resulta em redução da fração do volume sistólico disponível para distender a árvore vascular pulmonar.

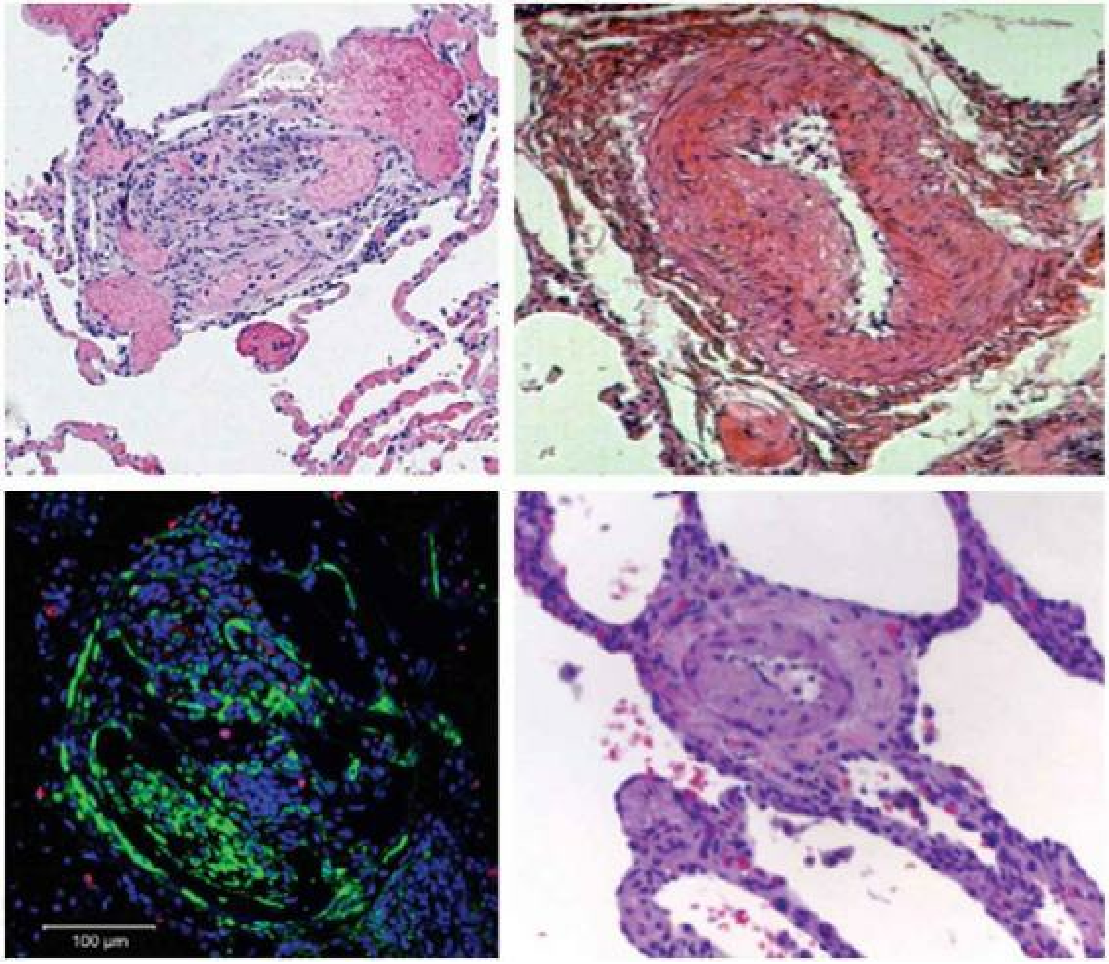

FIGURA 304.1 As imagens *à esquerda* mostram exemplos de arteriopatia pulmonar plexogênica. Estas são lesões obstrutivas e proliferativas dos pequenos ramos com componente muscular da artéria pulmonar, compostos principalmente por células endoteliais interpostas por células inflamatórias, miofibroblastos e componentes do tecido conectivo. A imagem *inferior à esquerda* mostra células proliferativas (cujo antígeno nuclear das células em proliferação [PCNA] está corado em vermelho). As imagens *à direita* revelam hipertrofia da camada média de artérias musculares pulmonares. *(As fotografias à esquerda são cortesia do Dr. Stephen Archer, Queen's University School of Medicine, Kingston, Ontario, Canadá.)*

Foram identificadas anormalidades em múltiplas vias moleculares e genes que regulam as células endoteliais e musculares lisas da vasculatura pulmonar **(Quadro 304.1)**. Essas anormalidades consistem em redução da expressão do canal de potássio regulado por voltagem, mutações no receptor 2 da proteína morfogenética do osso, aumento da expressão do fator tecidual, ativação excessiva do transportador de serotonina, ativação induzida por hipoxia do fator 1α induzível por hipoxia e ativação do fator nuclear das células T ativadas. Como resultado, há redução na apoptose de células musculares lisas e surgimento de células endoteliais resistentes à apoptose, as quais se acumulam e podem obstruir o vaso. Além disso, o depósito de trombina na rede vascular pulmonar a partir de um estado pró-coagulante que se desenvolva como anormalidade independente, ou em consequência de disfunção endotelial, pode acelerar a proliferação de células vasculares e a arteriopatia obstrutiva.

QUADRO 304.1 **COMPONENTES DA PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Alteração nos reguladores da proliferação

- Fatores de crescimento
    - Fatores de crescimento derivados de plaquetas
    - Fator de crescimento de fibroblastos
    - Fator de crescimento do endotélio vascular
    - Fator de crescimento epidérmico
- Fator de crescimento transformador β (TGF-β)
- Proteína morfogenética óssea
- Fatores de transcrição
- Metaloproteinases da matriz
- Citocinas
- Quimiocinas
- Mitocôndrias

Alteração nos mediadores da inflamação

- Alteração em subtipos de células T
- Monócitos e macrófagos
- Interleucina (IL) 1β
- IL-6
- MCP-1
- RANTES
- Fractalcina

Alteração no tônus vascular

- Endotelina
- Óxido nítrico
- Serotonina
- Prostaglandina

• Canais de K^+
• Canais de Ca^{2+}
Remodelamento induzida por hipoxia
• HIF-1α
• ROS
• Mitocôndrias
Sinalização do TGF-β
• BMPR2
• ALK1
• Endoglina
• Smad9
• TGF-β1

Abreviações: MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1. IL-6, interleucina-6; RANTES, quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; HIF-1α, fator induzível por hipoxia-1α; ROS, espécies reativas do oxigênio; BMPR-2, receptor das proteínas morfogenéticas dos ossos tipo 2; ALK1, quinase 1 similar ao receptor de ativina; Smad9, gene que codifica a proteína *Simile Mothers Against Decapentaplegic, Drosophila, type 9.*

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

Sem um índice de suspeita razoável é possível deixar de diagnosticar HP. A dispneia é o sintoma de apresentação mais comum, mas essa queixa está longe de ser específica para o diagnóstico de HP. Os sintomas de HP são insidiosos e comuns a diversos outros quadros, como asma e outras doenças pulmonares e cardíacas. Os sintomas de HP costumam ser inespecíficos e variáveis. A maioria dos pacientes se apresenta com queixa de dispneia e/ou fadiga, enquanto edema, dor torácica, pré-síncope e síncope franca são menos comuns e associados à doença em estágio mais avançado. Ao exame, é possível haver sinais de insuficiência ventricular direita com aumento da pressão venosa jugular, edema de membros inferiores e ascite. Além disso, o exame cardiovascular pode revelar acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, terceira ou quarta bulha de cavidades direitas e sopro holossistólico de insuficiência tricúspide. Também é importante buscar por sinais de doenças que frequentemente são concomitantes com a HP: baqueteamento digital pode ser observado em algumas doenças pulmonares crônicas, esclerodactilia e telangiectasias podem sugerir esclerose sistêmica, e estertores pulmonares e hipertensão arterial sistêmica podem ser a pista para insuficiência cardíaca esquerda sistólica ou diastótica.

Uma vez que haja suspeita clínica é essencial uma abordagem sistemática ao diagnóstico. O teste de rastreamento mais importante é ecocardiograma (se indicado) com *estudo de bolhas*.[1] O ecocardiograma é importante para o diagnóstico de HP e costuma ser essencial para determinar a causa. Em todas as formas de HP pode-se identificar um ventrículo direito dilatado e hipertrofiado **(Fig. 304.2)** com elevação da pressão arterial pulmonar sistólica estimada. Podem-se colher informações adicionais importantes sobre etiologias específicas para a HP, como doenças valvares, função sistólica e diastólica ventricular esquerda, *shunts* intracardíacos e outras cardiopatias.

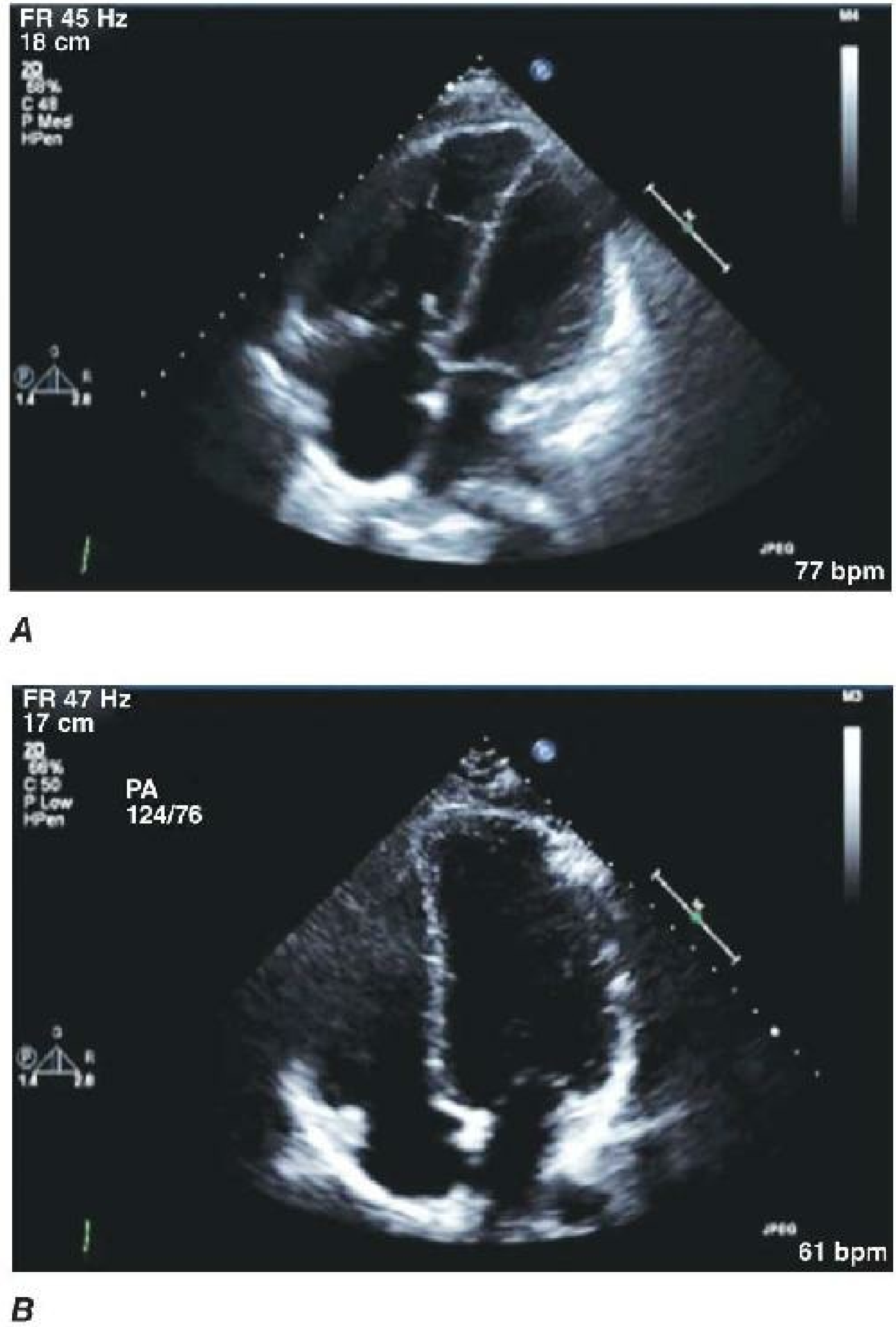
FR 45 Hz
18 cm
2D
77 bpm
A
FR 47 Hz
17 cm
2D
PA
124/76
61 bpm
B

FIGURA 304.2 ***A.*** Ecocardiograma representativo mostrando corte apical de quatro

câmaras de paciente com hipertensão pulmonar, revelando átrio e ventrículo direitos aumentados com algum grau de compressão das cavidades cardíacas esquerdas. ***B.*** O mesmo corte ecocardiográfico mostrando um exame normal. PA, pressão arterial; bpm, batimentos por minuto.

Embora a acurácia da ecocardiografia com Doppler com frequência seja motivo de debate, um ecocardiograma de excelente qualidade que seja absolutamente normal torna infrequente a necessidade de investigações complementares para HP. O ecocardiograma é um exame de triagem, enquanto o monitoramento hemodinâmico invasivo é o padrão-ouro para diagnóstico e avaliação da gravidade da doença. Em caso de endocardiograma normal, ainda é possível haver dúvida quanto à possibilidade de HP, em especial quando houver dispneia ou hipoxemia sem explicação. Nessa situação, justifica-se proceder ao cateterismo de câmaras direitas para um diagnóstico definitivo. Ademais, se o paciente tiver uma razoável capacidade funcional, o teste de esforço cardiopulmonar talvez ajude a identificar se há real limitação fisiológica ou a diferenciar entre causas cardíacas e pulmonares de dispneia. Se esse exame for normal, não há indicação para cateterismo cardíaco direito. Se for encontrada limitação cardiovascular ao exercício, deve-se indicar cateterismo cardíaco direito.

Se o ecocardiograma ou teste de esforço cardiopulmonar (TECP) sugerir HP e o diagnóstico for confirmado por cateterismo, devem-se realizar esforços para esclarecer a etiologia, uma vez que ela é determinante para a abordagem terapêutica. Adiante delineamos uma abordagem em etapas para investigação.

Exames de imagem do tórax e testes de função pulmonar são essenciais porque doenças pulmonares são causas importantes de HP. Entre os sinais de HP que podem ser evidenciados na radiografia do tórax está o aumento das artérias pulmonares centrais com "amputação vascular", uma rarefação relativa de vasos periféricos **(Fig. 304.3)**. Cardiomegalia, com evidência específica de aumento atrial e ventricular direito, pode ser observada. A radiografia do tórax também pode revelar doença pulmonar intersticial significativa ou sugerir hiperinsuflação pulmonar por doença obstrutiva, a qual pode ser a causa subjacente que se busca ou um fator a contribuir para o desenvolvimento de HP. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução pode fornecer informações adicionais úteis. Os achados clássicos de HP na TC incluem aqueles encontrados na radiografia do tórax; aumento das artérias pulmonares **(Fig. 304.4)**, rarefação periférica dos pequenos vasos e aumento de átrio e ventrículo direitos. Contudo, a TC de alta resolução também pode revelar sinais de congestão venosa, incluindo infiltrado centrolobular em vidro fosco e espessamento das linhas septais. Na ausência de cardiopatia esquerda, esses achados sugerem doença veno-oclusiva, uma causa rara de HAP que pode ser muito difícil de diagnosticar.

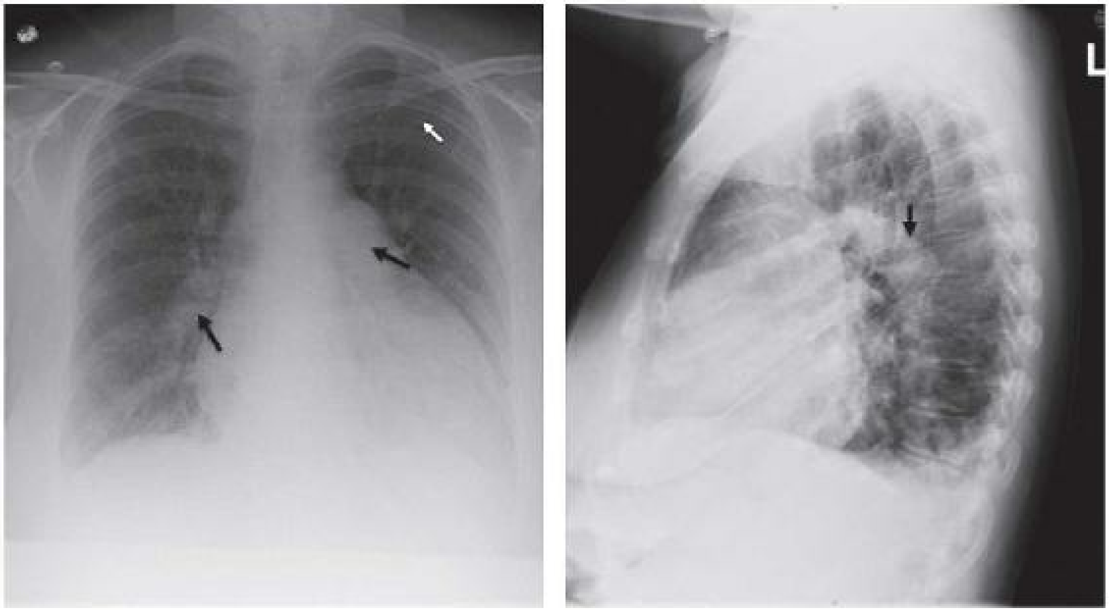

FIGURA 304.3 Radiografia do tórax em posteroanterior (*à esquerda*) e perfil (*à direita*) mostrando aumento das artérias pulmonares (*setas pretas*) e amputação da vasculatura pulmonar distal (*seta branca*) comumente encontrados em casos avançados de hipertensão pulmonar.

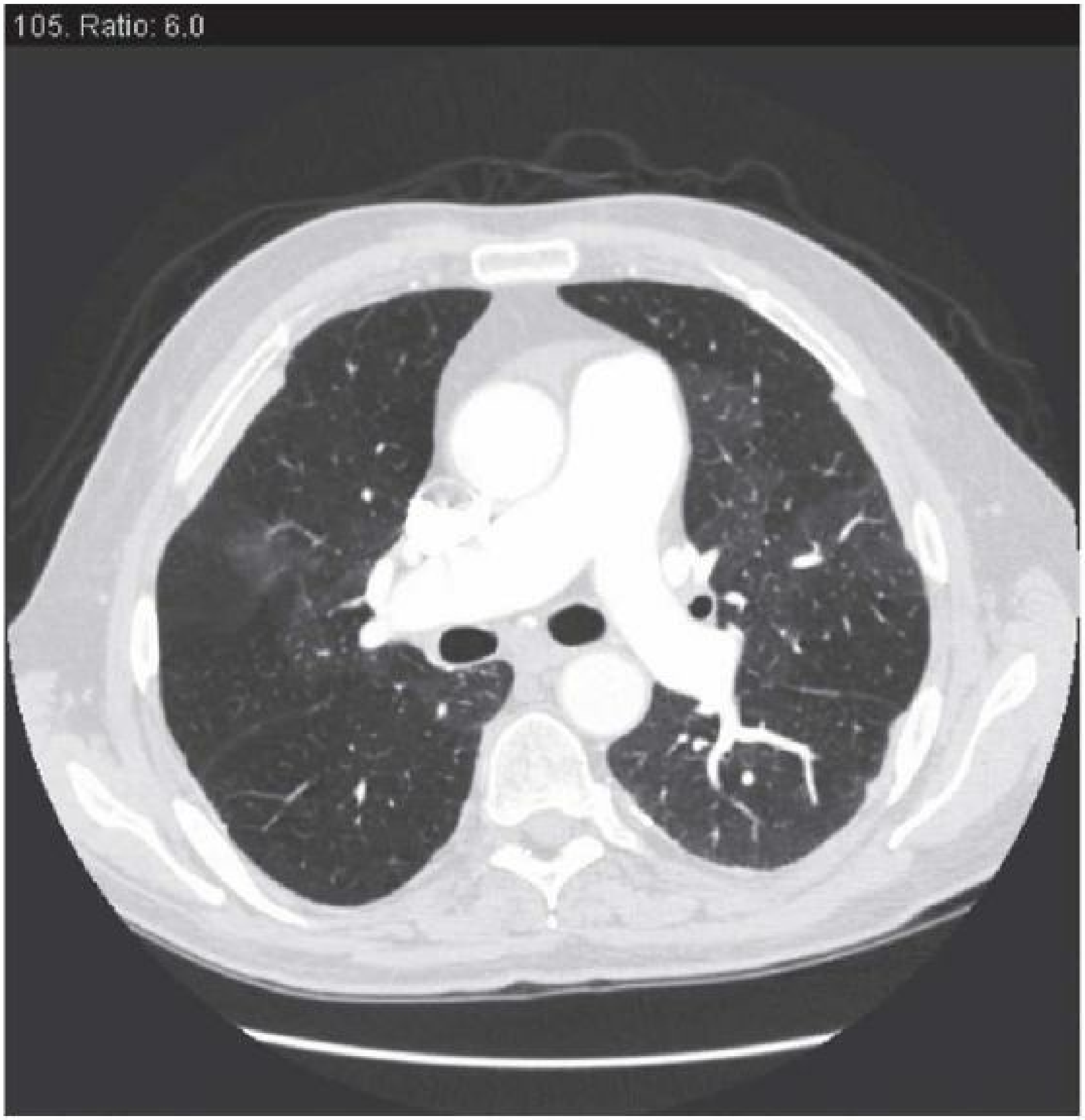

FIGURA 304.4 Tomografia computadorizada do tórax representativa revelando artérias pulmonares principais aumentadas. Há também um evidente padrão em mosaico em ambos os pulmões.

As angiotomografias (angioTCs) são comumente usadas para investigar doença tromboembólica aguda e têm demonstrado excelentes sensibilidade e especificidade para esse objetivo. A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) era tradicionalmente usada para triagem em razão de sua alta sensibilidade e de seu papel para qualificar os pacientes para intervenção cirúrgica. O papel das angioTCs no diagnóstico da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) continua controverso, mesmo após o advento da TC espiral. Enquanto um exame de $\dot{V}/\dot{Q}$ não demonstrando efeitos perfusionais praticamente elimina a possibilidade de HPTEC, com as angioTCs, em alguns casos, podem não ser diagnosticados.

Os testes de função pulmonar são parte importante da investigação. Embora o achado clássico na HAP seja redução isolada da D_{CO}, os resultados dos testes de função pulmonar também podem sugerir doença pulmonar de padrões restritivo ou obstrutivo como a causa da dispneia além de HP. O teste da caminhada de 6 minutos também é importante para avaliar o grau de hipoxemia e de limitação aos esforços e para monitorar a evolução e a resposta ao tratamento.

Os distúrbios respiratórios do sono são outra causa importante de HP, mas a indicação de polissonografia depende da história clínica do paciente. A dessaturação noturna é um achado comum na HP, mesmo quando não há distúrbio respiratório do sono. Assim, todos os pacientes devem ser triados com oximetria noturna, independentemente de haver sintomas clássicos de apneia obstrutiva do sono ou de síndrome de obesidade-hipoventilação. Entre os testes laboratoriais considerados importantes está o rastreamento para vírus da imunodeficiência humana (HIV), quando clinicamente indicado. Além disso, todos os pacientes devem realizar testes para fatores antinucleares, fator reumatoide e anti-scl-70 para rastreamento das doenças reumatológicas mais associadas à HP, se houver indicação clínica. Os testes de função hepática e sorológicos para hepatite são importantes para investigar uma possível doença hepática subjacente. Por fim, é crescente a participação do teste do peptídeo natriurético cerebral (BNP) no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com HP. O BNP e a fração N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) mantêm correlação com função ventricular direita, gravidade hemodinâmica e estado funcional em pacientes com HAP.

O cateterismo do coração direito com teste de vasorreatividade vascular pulmonar continua sendo o padrão-ouro tanto para firmar o diagnóstico de HP quanto para a seleção da terapia clínica apropriada. A definição de HP pré-capilar ou HAP requer (1) aumento da pressão arterial pulmonar média (PAPm $\geq$ 25 mmHg); (2) pressão encunhada da artéria pulmonar (PEAP), pressão atrial esquerda, ou pressão diastólica final ventricular esquerda $\leq$ 15 mmHg e (3) RVP > 3 unidades Wood. A HP pós-capilar é diferenciada da HP pré-capilar por PEAP $\geq$15 mmHg; a HP pós-capilar pode ser adicionalmente classificada em passiva, com gradiente transpulmonar (diferença entre PAPm e PEAP) < 12 mmHg, ou reativa, com gradiente transpulmonar > 12 mmHg e aumento da RVP. Em ambos os casos, o DC pode estar normal ou reduzido.[2]

Os vasodilatadores de curta ação, como óxido nítrico inalado, epoprostenol inalado ou adenosina intravenosa, são os preferencialmente usados para teste de vasodilatação. Define-se a resposta ao vasodilatador como positiva quando há redução na PAPm $\geq$ 10 para um nível absoluto $\leq$ 40 mmHg sem redução no CO, e os pacientes com essa resposta são considerados candidatos ao tratamento em longo prazo com bloqueadores do canal de cálcio (BCC). Menos de 12% dos pacientes são considerados vasorreativos com o teste, e menos ainda respondem ao tratamento em longo prazo com BCC. Reduções agudas na RVP e na PAPm induzidas por vasodilatador predizem melhores resultados na sobrevida em longo prazo mesmo entre aqueles não tratados com BCC. A necessidade de medições hemodinâmicas invasivas para diagnosticar HP de forma acurada é um problema adicional quando se está investigando pacientes mais idosos. Os médicos frequentemente relutam em encaminhar pacientes idoso para procedimentos invasivos. Contudo, o diagnóstico de HP tem sido crescente na população de idosos, ao menos em parte em razão da maior atenção a essa doença nessa população e ao uso mais disseminado de ecocardiogramas de rastreamento. Além disso, a maior disponibilidade de opções terapêuticas por via oral e menos complicadas estimulou o encaminhamento de pacientes mais idosos para avaliação e tratamento.

HIPERTENSÃO PULMONAR SECUNDÁRIA A COMORBIDADE

HAP é apenas uma de diversas classificações de doença que afetam o leito vascular pulmonar. Anteriormente a HP era classificada como primária ou secundária, mas conforme o conhecimento sobre as diversas doenças contribuintes foi aumentando, os sistemas de classificação tenderam a agrupar essas doenças em função de características clínicas, a fim de auxiliar no diagnóstico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu uma classificação clínica das diversas manifestações da HP, das quais a HAP é um subgrupo, de acordo com as semelhanças nos mecanismos fisiopatológicos e na apresentação clínica. A HP é uma mistura de diversas patologias na qual o único identificador é a elevação da PAP. A classificação da HP foi concebida em função da conveniência, com o propósito de facilitar que novos tratamentos sejam testados em diferentes apresentações, e não é baseada em conhecimentos moleculares sobre a patologia nem é um guia para decisões de conduta.[3]

O atual sistema de classificação, revisado em 2013 durante o Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension, reconhece cinco categorias de HP, ou seja, grupo 1: HAP; grupo 2: HP causada por doença cardíaca esquerda; grupo 3: HP causada por doença pulmonar crônica e/ou hipoxia; grupo 4: HP tromboembólica crônica e outras obstruções da artéria pulmonar; e grupo 5: HP por mecanismos incertos e/ou multifatoriais.

Hipertensão arterial pulmonar O grupo I da OMS para HP, HAP, é uma causa relativamente rara de HP. A HAP inclui um grupo de doenças que causam remodelamento pré-capilar caracterizado por fibrose da camada íntima, aumento da espessura da camada média, obstrução arteriolar pulmonar e lesões plexiformes clássicas. Define-se HAP como um aumento mantido na PAPm em repouso ≥ 25 mmHg, RVP > 240 dyne·s/cm^5, e PEAP ou pressão diastólica final ventricular esquerda ≤ 15 mmHg, com base no cateterismo do coração direito. Com PEAP normal e PAPm elevada, essas doenças apresentam aumento no gradiente transpulmonar (PAPm –

PEAP); além disso, a RVP está elevada.

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença progressiva que causa insuficiência cardíaca direita e morte. É encontrada caracteristicamente em jovens do sexo feminino. No registro dos National Institutes of Health, o primeiro grande registro de pacientes com HAP, a média de idade quando do diagnóstico é 36 anos, com apenas 9% dos pacientes com HAPI tendo mais de 60 anos no momento do diagnóstico. Contudo, os dados clínicos mais atualizados sugerem que as características demográficas dos pacientes estejam mudando. No registro Pulmonary Hypertension Connection, observou-se que a média de idade no diagnóstico de HAPI foi 45 anos, e 8,5% dos casos com pacientes acima de 70 anos de idade. Esse dado é corroborado pelo Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL), a maior coorte de HAP até o momento, com relato de que a média de idade quando do diagnóstico de HAPI foi 44,9 ± 0,6 anos.

Outras formas de HAP que merecem consideração específica em pacientes são aquelas associadas ao HIV, à doença do tecido conectivo e à hipertensão porta. Embora o HIV seja uma causa rara de HAP, essa forma é indistinguível da HAPI e é uma causa importante de morte na população de infectados pelo vírus. É importante ressaltar que não há correlação entre o estágio da infecção pelo HIV e o desenvolvimento de HAP.

Entre as doenças do tecido conectivo, a prevalência de HAP foi estabelecida apenas para esclerose sistêmica, em especial naqueles com esclerose sistêmica forma limitada. Embora a média de idade de instalação da esclerose sistêmica seja entre 30 e 50 anos de idade, os pacientes que finalmente irão evoluir com HAP associada à esclerose sistêmica tendem a ter mais idade no momento do diagnóstico. Os desfechos da esclerose sistêmica estão intimamente ligados ao desenvolvimento de HAP e estão associados a prognóstico sombrio, embora as terapias modernas tenham melhorado a evolução.

Ocorre hipertensão portopulmonar em 2 a 10% dos pacientes com hipertensão porta estabelecida. Tal ocorrência parece ser independente da causa da doença hepática e é observada em pacientes com causas não hepáticas de hipertensão porta É comum haver um estado circulatório hiperdinâmico, assim como na maioria dos pacientes com doença hepática avançada; contudo, o mesmo remodelamento vascular pulmonar observado em outras formas de HAP é encontrado no leito vascular pulmonar nos casos com hipertensão portopulmonar. É importante distinguir esse processo da síndrome hepatopulmonar, que também pode se manifestar com quadro de dispneia e hipoxemia, mas que, do ponto de vista fisiopatológico, é distinta da hipertensão portopulmonar na medida em que a vasodilatação anormal da vasculatura pulmonar causa *shunt* intrapulmonar.[4]

Hipertensão pulmonar associada à doença do coração esquerdo No grupo II da OMS estão os pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, doença valvar aórtica e mitral e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada(ICFEP). A HP pode ocorrer como resultado desses três quadros. A principal característica da HP do grupo II (ou seja, HP causada por cardiopatia esquerda) é aumento da pressão atrial esquerda resultando em hipertensão venosa pulmonar. Em geral, o gradiente transpulmonar e a RVP se mantêm normais. Embora esse fenômeno esteja bem descrito tanto da doença valvar do coração esquerdo quanto na insuficiência cardíaca sistólica esquerda, existem trabalhos a sugerir que a ICFEP acarrete risco mais elevados de HP.

Independentemente da causa da elevação na pressão atrial esquerda (i.e., insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica ou valvopatia), o aumento da pressão venosa pulmonar leva indiretamente a aumento na pressão arterial pulmonar. A presença de HP implica prognóstico reservado em todas as formas de insuficiência cardíaca. Em particular, a hipertensão venosa pulmonar crônica pode levar a vasculopatia arterial pulmonar reativa, encontrada na forma de elevação do gradiente transpulmonar (> 12 mmHg) e aumento da RVP (> 3 unidades Wood). Deste ponto de vista patológico, esse processo é marcado por remodelamento arteriolar pulmonar com fibrose da camada íntima e hiperplasia da camada média semelhante àquelas observadas na HAP.

Hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar e/ou hipoxia Doença pulmonar intrínseca é a segunda causa mais comum de HP, embora sua real prevalência seja difícil de determinar. Tem-se observado HP tanto em doenças pulmonares obstrutivas crônicas quanto em doenças do interstício pulmonar. Também pode ser encontrada em doenças com padrão misto obstrutivo/restritivo: bronquiectasia, fibrose cística, combinação de padrão misto obstrutivo/restritivo como na sobreposição de fibrose pulmonar nas zonas inferiores do pulmão, e enfisema predominando nas zonas superiores do pulmão. Como nos pacientes com cardiopatia esquerda, a PAP associada à doença pulmonar crônica em geral é modesta; entretanto, alguns desses pacientes parecem evoluir com HP "desproporcional" à doença do parênquima pulmonar, o que sugere a presença de doença arterial pulmonar intrínseca. Esses pacientes caracteristicamente apresentam HP mais grave, com os resultados dos testes de função pulmonar revelando D_{CO} muito baixa.

Embora a HP seja descrita na maioria das formas de doença intersticial pulmonar, ela foi mais estudada na fibrose pulmonar idiopática; entretanto, os estudos individualmente são de pequeno porte. Os dados ecocardiográficos de estudos iniciais sugerem que a prevalência de HP nos casos com doença intersticial pulmonar seja alta, mas o monitoramento hemodinâmico invasivo sugere que a incidência seja consideravelmente menor do que se acreditava inicialmente. O diagnóstico de HP implica prognóstico sombrio em pacientes com fibrose pulmonar.

No grupo III da HP também está o distúrbio respiratório do sono. Há muito tempo a apneia do sono foi associada à HP. Contudo, a HP associada ao distúrbio respiratório do sono costuma ser leve.

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e outras obstruções da artéria pulmonar A evolução com HP em casos com obstrução tromboembólica crônica das artérias pulmonares está bem descrita, mas sua incidência não foi determinada. Acredita-se que a incidência de HP após um episódio isolado de embolia pulmonar seja muito baixa e que provavelmente aumente com episódios recorrentes de embolia. Os fatores de risco para HPTEC não são claros. Muitos pacientes não têm história clínica compatível com tromboembolismo venoso. A patogênese da HPTEC não está bem esclarecida. A obstrução da vasculatura pulmonar proximal é importante e frequentemente o fator dominante; entretanto, também ocorre remodelamento vascular pulmonar. Cerca de 10 a 15% dos pacientes desenvolverão um quadro clínico e patologicamente muito semelhante ao da HAP após ressecção de trombo proximal.

OUTRAS DOENÇAS QUE AFETAM A VASCULATURA PULMONAR

Sarcoidose Os pacientes com sarcoidose podem evoluir com HP como resultado do envolvimento pulmonar. Em consequência, os pacientes com sarcoidose que se apresentem com dispneia progressiva e HP demandam uma avaliação completa. Embora a maioria dos pacientes com sarcoidose e HP em geral não responda à terapia para HAP, um subgrupo de pacientes com sarcoidose e HP grave pode ser beneficiado com a terapia.

Doença falciforme Anormalidades do sistema cardiovascular são parte destacada do espectro clínico da doença falciforme, incluindo a HP. A etiologia é multifatorial, incluindo hemólise, hipoxemia, tromboembolismo, estado de alto DC crônico e doença hepática crônica. A ocorrência de HP em pacientes com doença falciforme é rara.

Esquistossomose Globalmente, a esquistossomose é uma das causas mais comuns de HP. O desenvolvimento de HP ocorre no contexto de doença hepatoesplênica e hipertensão porta. Os estudos realizados sugerem que a inflamação decorrente da infecção desencadeia as alterações vasculares pulmonares. O diagnóstico é confirmado pelo achado de ovos dos parasitas na urina ou nas fezes de pacientes sintomáticos, o que pode ser difícil. A eficácia dos tratamentos direcionados para a HP nesses pacientes é desconhecida.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HAP

Até 1996, a HP era uma doença consistentemente fatal, sem qualquer opção de tratamento clínico efetivo; entretanto, desde então, surgiram novos agentes terapêuticos para a HAP. Há vários agentes aprovados para tratamento de HAP, incluindo prostaciclina e análogos da prostaciclina, inibidores da 5-fosfodiesterase, o estimulador da guanilato ciclase solúvel, e antagonistas do receptor de endotelina, que melhoraram drasticamente o quadro geral. Embora não haja cura para a HAP, as atuais terapias farmacológicas atenuaram a morbidade e, em alguns casos, a mortalidade.

PROSTANOIDES

Na HAP a disfunção endotelial e a ativação plaquetária causam um desequilíbrio nos metabólitos do ácido araquidônico, com redução nos níveis da prostaciclina e aumento na produção do tromboxano A_2. A prostaciclina (PGI_2) ativa as vias dependentes do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) mediadoras da vasodilatação. A PGI_2 também tem efeitos antiproliferativos sobre a musculatura lisa vascular e de inibição da agregação plaquetária. Os níveis da prostaciclina sintase encontram-se reduzidos nas artérias pulmonares de pacientes com HAP. Esse desequilíbrio nos mediadores é abordado pela administração terapêutica de prostanoides exógenos nos casos de HAP em estágio avançado.

O epoprostenol foi o primeiro prostanoide disponibilizado para tratamento de HAP. O epoprostenol administrado em infusão intravenosa contínua aumenta a capacidade funcional e a sobrevida de pacientes com HAP. A eficácia do epoprostenol em pacientes com HAP classificados nas classes funcionais 3 e 4 da OMS[5] foi comprovada em um ensaio clínico que demonstrou melhora nos parâmetros qualidade de vida, PAPm, RVP, distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos (DTC6min) e mortalidade. A treprostinila tem meia-vida maior que o epoprostenol (cerca de 4 h vs. 6 min), o que permite administração contínua subcutânea e intravenosa. Demonstrou-se que a treprostinila melhora a hemodinâmica pulmonar, os sintomas, a capacidade de praticar exercícios e aumenta a sobrevida em pacientes com HAP.

As prostaciclinas inaladas produzem os efeitos benéficos da infusão de prostaciclina sem a inconveniência dos efeitos colaterais (risco de infecção e de reações no local de infusão) relacionados com o cateter de infusão. A iloprosta e a treprostinila inaladas foram aprovadas para uso em pacientes com HAP nas classes 3 e 4 da OMS. A principal vantagem da treprostinila é a administração menos frequente. As preparações para inalação são eficazes em pacientes com HAP moderadamente sintomáticos e podem ser usadas em combinação com medicação por via oral. Os inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE5) (p. ex., sildenafila) aumentam os níveis do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e ativam as vias sinalizadoras dependentes do GMPc que também medeiam a vasodilatação e a inibição plaquetária. Assim, a adição de um inibidor da PED5 amplifica as melhoras na hemodinâmica pulmonar e na capacidade funcional obtidas com os prostanoides nos pacientes com HAP.

Antagonistas do receptor de endotelina Os antagonistas do receptor de endotelina (ARE) têm como alvo a endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor endógeno e mitógeno de células musculares lisas que se encontra elevado nos pacientes com HAP. Os níveis aumentados de endotelina coincidem com aumento da RVP e da PAPm e com redução de DC e DTC6min.

Os ARE bloqueiam a ligação da ET-1 aos receptores A e/ou B da endotelina. Os receptores ET-A encontrados nas células musculares lisas pulmonares medeiam a vasoconstrição. Na vasculatura pulmonar normal, os receptores ET-B são encontrados nas células endoteliais e medeiam vasodilatação via a produção de prostaciclina e óxido nítrico, assim como pela depuração da ET-1. Os três ARE aprovados para uso nos Estados Unidos são bosentana e macitentana, ambas antagonistas não seletivos, e a ambrisentana, um antagonista seletivo do receptor ET-A.

Há estudos que demonstram que a bosentana e a macitentana melhoram a hemodinâmica e a capacidade de exercício e retardam o agravamento do quadro clínico. O ensaio clínico de fase III, randomizado, placebo-controlado, Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy (BREATHE)-1, comparando bosentana com placebo, demonstrou melhora de sintomas, no teste DTC6min, e na classe funcional da OMS. No ensaio Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients (EARLY), comparando bosentana com placebo, demonstrou-se melhora na RVP e no teste DTC6min.

Diversos trabalhos, incluindo o ensaio clínico de fase III, placebo-controlado, Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension-1 (ARIES-1), sugeriram que a ambrisentana aumenta a tolerância aos exercícios, melhora a classe funcional da OMS, a hemodinâmica pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes com HAP. Não há dados controlados que avaliem se o antagonismo seletivo para receptor ET-A da ambrisentana tem alguma vantagem sobre o antagonismo não seletivo da bosentana.

Inibidores da 5-fosfodiesterase O óxido nítrico derivado de células endoteliais ativa o guanilato ciclase que, por sua vez, produz GMPc nas células musculares lisas vasculares e nas plaquetas. O GMPc é um segundo mensageiro que induz vasodilatação por meio de relaxamento das células musculares lisas arteriais e inibe a ativação plaquetária. A enzima PDE5 metaboliza o GMPc. Portanto, os inibidores da GMPc-PDE5 prolongam o efeito vasodilatador do óxido nítrico, em especial no leito arterial pulmonar em que são encontradas altas concentrações de GMPc. Atualmente há dois inibidores da PDE5 sendo usados para tratamento de HAP, a sildenafila e a tadalafila. Foi demonstrado que ambos os agentes melhoram a hemodinâmica e os resultados no teste da DTC6min. Recentemente, o estimulador solúvel do guanilato ciclase, riociguat, foi aprovado para tratamento de HAP e HPTEC.

Perspectivas futuras para as pesquisas sobre hipertensão pulmonar Atualmente, há apenas três classes de terapia para pacientes com HAP e, mesmo com tratamento, a sobrevida média de um indivíduo com HAP é de apenas 5 a 6 anos **(Quadro 304.2)**. Embora haja cinco subtipos de HP, as terapias aprovadas abordam apenas uma categoria (categoria 1). Não apenas temos que expandir as opções de tratamento aos pacientes com HAP, como também devemos desenvolver terapias efetivas para todos os pacientes com HP.[6] A baixa sobrevida é, em parte, resultado de diagnósticos tardios. A maior conscientização de médicos e pacientes poderia levar a diagnósticos mais precoces, o que afetaria a resposta ao tratamento e a sobrevida. A HP deve ser diagnosticada na sua fase inicial para que a terapia seja iniciada o mais cedo possível. Os pacientes também devem ter a opção de serem encaminhados a um centro de referência com foco no tratamento de pacientes com doença vascular pulmonar que lhes assegure acesso a cuidados de excelência, atualizados e de natureza multidisciplinar. Por fim, é preciso manter os esforços para o desenvolvimento de novas terapias, com alvo nas vias complexas e sobrepostas envolvidas nas diversas formas de HP.

QUADRO 304.2 **TERAPIAS APROVADAS PELA FDA PARA TRATAMENTO DE HAP**

Nome genérico	Via de administração	Classe farmacológica	Indicação
Epoprostenol	IV	Derivado da prostaciclina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício
Iloprosta	Inalatório	Derivado da prostaciclina	Tratamento da HAP para melhorar uma composição de desfechos formada por tolerância aos exercícios, sintomas (Classe da NYHA modificada) e evitar a deterioração clínica
Treprostinila	IV ou SC	Derivado da prostaciclina	Tratamento da HAP para reduzir sintomas associados aos exercícios
Treprostinila	Inalatória	Derivado da prostaciclina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício
Treprostinila	Oral	Derivado da prostaciclina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício
Bosentana	Oral	Antagonista não seletivo do receptor da endotelina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício e para reduzir a deterioração clínica
Ambrisentana	Oral	Antagonista do receptor da endotelina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício e para retardar a deterioração clínica
Macitentana	Oral	Antagonista não seletivo do receptor da endotelina	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício e para retardar a deterioração clínica
Sildenafila	Oral	Inibidor da PDE5	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício e para retardar a deterioração clínica

Tadalafila	Oral	Inibidor da PDE5	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício
Riociguat	Oral	Estimulador solúvel do guanilato ciclase	Tratamento da HAP para melhorar a capacidade de exercício e para retardar a deterioração clínica

Abreviações: FDA, Food and Drug Administration; HAP, hipertensão arterial pulmonar; IV, intravenosa; NYHA, New York Heart Association; PDES, 5-fosfodiesterase; SC, subcutânea.

---

1 N. de R.T. O ecocardiograma com bolhas, também chamado “com contraste aerado”, é utilizado para pesquisa de *shunt*, i.e., comunicação entre as cavidades cardíacas direitas e esquerdas, que podem ser a causa de hipertensão pulmonar. Uma seringa com soro fisiológico é agitada, gerando bolhas. Após a injeção desta solução em veia periférica, observa-se o trajeto do fluxo sanguíneo, pois há contraste entre o ar e o sangue na imagem ecocardiográfica. Se há *shunt* intracardíaco, ocorre a passagem precoce do contraste (menos de três batimentos cardíacos de diferença) das cavidades direitas para as cavidades esquerdas (entre os átrios e/ou ventrículos). A injeção desta pequena quantidade de ar não gera dano ao paciente.

2 N. de R.T. Nas últimas diretrizes internacionais, também foi incluído o gradiente diastólico (diferença entre pressão da artéria pulmonar diastólica e a PEAP), pois no cálculo do gradiente transpulmonar o valor da PAPm é muito influenciado pela pressão da artéria pulmonar sistólica. A denominação também modificou para HP pós-capilar isolada (chamada anteriormente de passiva) e HP combinada pós-capilar e pré-capilar (chamada anteriormente de reativa), com pontos de corte do gradiente diastólico de, respectivamente, < 7 mmHg e ≥ 7 mmHg.

3 N. de R.T. Vendo sob o prisma de que cada categoria tem tratamentos diversos, por exemplo, não se utilizam medicações alvo-específicas para HAP (grupo 1) nos pacientes com pneumopatia de base (grupo 3); a classificação clínica pode auxiliar nas decisões terapêuticas.

4 N. de R.T. Na síndrome hepatopulmonar isolada, a RVP é normal.

5 N. de R.T. Na HAP é utilizada a classificação funcional adaptada da New York Heart Association (I a IV), que considera, além da dispneia e fadiga, a presença de dor torácica e/ou pré-sincope/síncope.

6 N. de R.T. O tratamento das outras categorias que não a 1 envolvem sucintamente o tratamento de doenças de base, por exemplo, vasodilatadores e diuréticos para insuficiência cardíaca, broncodilatadores para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica e anticoagulantes e tromboendarterectomia na HPTEC.

Parte 11: Distúrbios do sistema respiratório

SEÇÃO 1

DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

305

Abordagem ao paciente com doença do sistema respiratório

Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi

A maioria das doenças do sistema respiratório pode ser classificada em uma de três categorias principais: (1) doenças pulmonares obstrutivas; (2) distúrbios restritivos; e (3) anormalidades da vasculatura. As doenças pulmonares obstrutivas são as mais comuns e incluem principalmente distúrbios das vias respiratórias como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquiectasia e bronquiolite. Os distúrbios que resultam em fisiopatologia restritiva incluem doenças do parênquima pulmonar, anormalidades da parede torácica e da pleura e doenças neuromusculares. Os distúrbios vasculares pulmonares são embolia, hipertensão pulmonar e doença veno-oclusiva pulmonar. Embora muitas doenças específicas se enquadrem em uma dessas categorias principais, os processos infecciosos e neoplásicos podem afetar o sistema respiratório e resultam em múltiplos achados patológicos, incluindo aqueles listados nas três categorias antes citadas **(Quadro 305.1)**.

QUADRO 305.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS**

Categoria	Exemplos
Doença pulmonar obstrutiva	Asma Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Bronquiectasia Bronquiolite
Padrão restritivo – doença do parênquima	Fibrose pulmonar idiopática (FPI) Asbestose Pneumonite intersticial descamativa (PID) Sarcoidose
Padrão restritivo – fraqueza neuromuscular	Esclerose lateral amiotrófica (ELA) Síndrome de Guillain-Barré
Padrão restritivo – doença pleural/parede torácica	Cifoescoliose Espondilite anquilosante Derrame pleural crônico
Doença vascular pulmonar	Embolia pulmonar Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
Câncer	Carcinoma broncogênico (pequenas células e não pequenas células) Doença metastática
Doenças infecciosas	Pneumonia Bronquite Traqueíte

Os distúrbios também podem ser agrupados de acordo com as anormalidades observadas na troca de gases, incluindo disfunções hipoxêmicas, hipercárbicas ou combinadas. Contudo, em muitas doenças pulmonares não se observam alterações nas trocas gasosas.

Assim como ocorre na investigação da maioria dos pacientes, a abordagem ao paciente portador de doença do sistema respiratório inicia-se com uma anamnese completa e exame físico direcionado. Muitos pacientes terão de ser submetidos a provas de função pulmonar, exames de imagem do tórax, exame de sangue e de escarro, diversos testes sorológicos ou microbiológicos e procedimentos diagnósticos, como broncoscopia. Essa abordagem em etapas é discutida em detalhes adiante.

ANAMNESE

Dispneia e tosse Os principais sintomas de doença respiratória são dispneia e tosse (Caps. 47e e 48). A dispneia tem várias causas possíveis, algumas delas não predominantemente relacionadas com patologia pulmonar. As palavras usadas pelo paciente para descrever a falta de ar ou o encurtamento da respiração podem sugerir determinadas etiologias para a dispneia. Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva costumam queixar-se de "aperto no peito" ou de "incapacidade de respirar profundamente", enquanto os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva costumam relatar que o "ar é insuficiente" ou sensação de sufocação.

A forma de instalação e a duração da dispneia do paciente também ajudam a determinar sua etiologia. A falta de ar aguda geralmente está associada a alterações fisiológicas súbitas, como edema de laringe, broncospasmo, infarto do miocárdio, embolia pulmonar ou pneumotórax. Os pacientes com DPOC e fibrose pulmonar idiopática (FPI) apresentam-se com dispneia aos esforços de evolução progressiva, pontuada por episódios agudos de agravamento da falta de ar. Por outro lado, os asmáticos, em sua maioria, apresentam respiração normal a maior parte do tempo e episódios recorrentes de dispneia em geral associados a desencadeantes específicos, como infecção do trato respiratório superior ou exposição a alergênios.

As perguntas específicas devem se concentrar nos fatores que desencadeiam a dispneia, assim como em qualquer intervenção que ajude o paciente a melhorar a falta de ar. A asma comumente é agravada por desencadeantes específicos, embora isso também possa ser verdade para a DPOC. Muitos pacientes com doença pulmonar relatam dispneia aos esforços. A determinação do grau de atividade necessário para que haja falta de ar dá ao clínico uma ideia do grau de incapacidade do paciente. Muitos pacientes adaptam suas atividades à limitação progressiva. Por esse motivo é importante, particularmente ao tratar idosos, definir a rotina das atividades e como essa rotina vem se modificando ao longo do tempo. A dispneia aos esforços costuma ser um sintoma precoce de doença pulmonar subjacente que justifica investigação completa.

Tosse em geral indica doença do sistema respiratório. O médico deve inquirir sobre a duração da tosse, se está associada a escarro e sobre desencadeantes específicos. A tosse aguda com produção de escarro frequentemente indica infecção do sistema respiratório, incluindo os processos que afetam as vias respiratórias superiores (p. ex., rinossinusite, traqueíte) ou inferiores (p. ex., bronquite, bronquiectasia) e o parênquima pulmonar (p. ex., pneumonia). É importante determinar tanto a quantidade quanto a qualidade do escarro, incluindo se há raias de sangue ou se é francamente sanguíneo. A hemoptise determina a investigação descrita no **Capítulo 48**.

A tosse crônica (definida por persistência além de oito semanas) comumente está associada a doenças pulmonares de padrão obstrutivo, sobretudo asma e bronquite crônica, assim como a doenças “não respiratórias”, como doença do refluxo gastresofágico e gotejamento pós-nasal. As doenças difusas do parênquima pulmonar, incluindo FPI, frequentemente se apresentam com tosse persistente e não produtiva. Assim como na dispneia, nem todas as causas de tosse têm origem respiratória, e a investigação deve englobar uma gama ampla de diagnósticos diferenciais, incluindo doenças cardíacas e gastrintestinais assim como causas psicogênicas.

Outros sintomas Os pacientes com doenças respiratórias podem relatar sibilos, que são sugestivos de problemas nas vias respiratórias, particularmente asma. A hemoptise pode ser causada por diversas doenças pulmonares, incluindo infecções do trato respiratório, carcinoma broncogênico e embolia pulmonar. Além disso, dor ou desconforto torácico com frequência tem origem respiratória. Como o parênquima pulmonar não é inervado com terminações transmissoras de estímulos dolorosos, a dor torácica com origem em doenças respiratórias costuma resultar de problemas na pleura parietal (p. ex., pneumotórax) ou de doenças vasculares pulmonares (p. ex., hipertensão pulmonar). Visto que muitas doenças pulmonares podem resultar em sobrecarga sobre o coração direito, os pacientes podem se apresentar com sintomas de *cor pulmonale*, incluindo aumento de volume abdominal ou distenção e edema de membros inferiores (**Cap. 279**).

Anamnese adicional Uma história social completa é parte essencial da investigação clínica de pacientes com doença respiratória. Todos os pacientes devem ser questionados acerca de tabagismo prévio ou atual uma vez que a exposição ao tabaco está associada a muitas doenças do sistema respiratório, particularmente DPOC e carcinoma broncogênico, mas também a diversas doenças difusas do parênquima pulmonar (p. ex., pneumonite intersticial descamativa e histiocitose pulmonar de células de Langerhans). Para a maioria dos distúrbios, quanto maior a duração e intensidade do tabagismo, maior o risco de doença. Há evidências crescentes de que o “fumo passivo” também é fator de risco para patologia do trato respiratório; por esse motivo, os pacientes devem ser questionados sobre pais, cônjuge ou coabitantes fumantes. Deve-se investigar a possibilidade de exposição inalatória, incluindo aquelas que ocorrem em ambiente de trabalho (p. ex., asbesto, fumaça de madeira) e aquelas relacionadas com atividades de lazer (p. ex., excremento de pássaros de estimação) (**Cap. 311**). As viagens predispõem a determinadas infecções do trato respiratório, sobretudo ao risco de tuberculose. Deve-se investigar a possibilidade de exposição a fungos encontrados em determinadas regiões geográficas ou climas (p. ex., *Histoplasma capsulatum*).

A associação de sintomas como febre e calafrios faz aumentar a suspeita de etiologia infecciosa, tanto pulmonar quanto sistêmica. A revisão abrangente dos sistemas pode sugerir doença reumatológica ou autoimune que esteja se apresentando com manifestações no trato respiratório. Os questionamentos devem se concentrar em dor ou edema articular, exantema, secura dos olhos, secura da boca, ou sintomas constitucionais. Além disso, carcinomas de várias origens comumente produzem metástase para o pulmão e causam sintomas respiratórios. Por fim, o tratamento de outras doenças, incluindo radioterapia e medicamentos, pode resultar em doenças torácicas.

Exame físico A suspeita clínica de doença respiratória frequentemente é levantada pelos sinais vitais do paciente. A frequência respiratória pode ser indicativa, esteja ela aumentada (taquipneia) ou reduzida (hipopneia). Além disso, a oximetria de pulso deve ser monitorada uma vez que muitos pacientes com doença respiratória apresentam hipoxemia, em repouso ou com esforço. A estrutura clássica do exame do sistema respiratório começa com inspeção e prossegue com percussão, palpação e ausculta, conforme descrito adiante. Contudo, muitas vezes os achados na ausculta levam o clínico a realizar percussão ou palpação complementares para esclarecê-los.

A primeira etapa no exame físico é a inspeção. Os pacientes com doença respiratória aparentam desconforto, muitas vezes tendo que utilizar os músculos acessórios da respiração. Uma cifoescoliose grave pode causar distúrbio com padrão restritivo. A impossibilidade de completar as frases durante a conversa geralmente é um sinal de incapacidade grave e determina investigação rápida do paciente.

A percussão do tórax é usada para definir a excursão do diafragma e a extensão dos pulmões. Em cenário de redução do murmúrio vesicular, a percussão é usada para distinguir entre derrame pleural (macicez à percussão) e pneumotórax (percussão hipertimpânica).

O papel da palpação é restrito no exame do aparelho respiratório. Com a palpação, pode-se demonstrar a presença de ar no tecido subcutâneo em quadro de barotrauma. Ela também pode ser usada como meio adjunto para determinar se a redução do murmúrio em uma área é devida a consolidação (aumento do frêmito toracovocal) ou derrame pleural (redução do frêmito toracovocal).

A maioria das manifestações de doença respiratória está presente na ausculta pulmonar. Os sibilos são uma manifestação de obstrução das vias respiratórias. Embora na maioria das vezes seja um sinal de asma, o edema peribrônquico em quadro de insuficiência cardíaca congestiva também pode resultar em sibilos difusos, assim como qualquer outro processo que cause estreitamento das pequenas vias respiratórias. Por esse motivo, os médicos não devem atribuir qualquer sibilo à asma.

Os roncos são uma manifestação de obstrução das vias respiratórias de médio calibre, muitas vezes com secreção. Em quadros de doença aguda, os roncos podem ser sinal de bronquite viral ou bacteriana. Roncos crônicos sugerem bronquiectasia ou DPOC. O estridor, um sibilo inspiratório focal de alta frequência, em geral auscultado na região cervical, é uma manifestação de obstrução das vias respiratórias superiores e determina avaliação rápida do paciente, uma vez que pode preceder a obstrução total com insuficiência respiratória.

Os estertores frequentemente sinalizam doença alveolar. Diversos processos em que os alvéolos se encontram repletos de líquido produzem estertores. A pneumonia pode causar estertores focais. O edema pulmonar está associado a estertores, em geral mais evidentes nas bases. É interessante observar que as doenças que resultam em fibrose intersticial (p. ex., FIP) também produzem estertores que muitas vezes soam como a abertura de velcro. Embora alguns clínicos façam distinção entre estertores “úmidos” e “secos”, demonstrou-se que tal distinção não é uma forma confiável de diferenciar entre etiologias de doença respiratória.

Uma forma que ajuda a distinguir entre estertores associados a líquido alveolar e estertores associados a fibrose intersticial é a investigação de egofonia. A egofonia é a ausculta do som "AH" em vez de "EEE" quando o paciente emite "EEE". Essa alteração na comunicação do som é causada por alteração na transmissão sonora pelo pulmão consolidado e estará presente em casos de pneumonia, mas não de FIP. De modo semelhante, as regiões com preenchimento alveolar apresentam maior *pectorilóquia* afônica e transmissão de sons oriundos de vias respiratórias maiores (i.e., ruído respiratório brônquico onde se espera murmúrio vesicular).

A ausência ou a redução do murmúrio vesicular ajudam a determinar a etiologia da doença respiratória. Pacientes com enfisema costumam se apresentar com tórax silencioso com redução difusa do murmúrio vesicular. O paciente com pneumotórax ou com derrame pleural pode se apresentar com uma área com abolição do murmúrio vesicular.

Outros sistemas O edema de membros inferiores, quando simétrico, sugere *cor pulmonale* e, se assimétrico, pode ser causado por trombose venosa profunda associada a embolia pulmonar. A turgência jugular também pode ser um sinal de sobrecarga de volume associada a insuficiência cardíaca direita. O pulso paradoxal é um sinal nefasto em paciente com doença pulmonar de padrão obstrutivo uma vez que está associado à necessidade de pressão intratorácica (pleural) significativamente negativa para ventilação e à falência respiratória iminente.

Como afirmado antes, doenças reumatológicas podem se manifestar principalmente como doença pulmonar. Em razão dessa associação, deve-se dar muita atenção ao exame das articulações e da pele. O baqueteamento digital pode ser encontrado em pacientes com doença pulmonar, incluindo fibrose cística, FPI e câncer de pulmão. Observa-se cianose nos distúrbios respiratórios hipoxêmicos em que haja mais de 5 g de hemoglobina desoxigenada/dL.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

A sequência dos exames é determinada pelo diagnóstico diferencial clínico a partir da anamnese e do exame físico. Os sintomas respiratórios agudos costumam ser investigados com diversos exames realizados ao mesmo tempo a fim de diagnosticar rapidamente doenças potencialmente letais (p. ex., embolia pulmonar ou pneumonia multilobar). Por outro lado, dispneia e tosse crônicas podem ser investigadas com mais calma em etapas.

Provas de função pulmonar **(Ver também Cap. 307.)** A prova inicial de função pulmonar é a espirometria. Esse exame é um teste dependente de esforço usado para avaliar se o paciente apresenta fisiopatologia de padrão obstrutivo, característica dos casos de asma, DPOC e bronquiectasia. A identificação de redução na relação volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) / capacidade vital forçada (CVF) (em geral definida como inferior a 70% do valor previsto) é diagnóstica de padrão obstrutivo. Além da medição do VEF_1 e da CVF, o médico deve avaliar a curva fluxo-volume (que não depende de esforço). A presença de platô nas curvas inspiratória ou expiratória sugere obstrução, respectivamente, extratorácica e intratorácica de grandes vias respiratórias.

Uma espirometria com reduções simétricas em VEF_1 e CVF determina a necessidade de outros exames, incluindo medição dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (D_{CO}). A identificação de capacidade pulmonar total inferior a 80% do valor predito considerando idade, raça, sexo e estatura do paciente define patologia de padrão restritivo. A restrição pode resultar de doença do parênquima, doença neuromuscular com perda de força ou doenças pleurais ou da parede torácica. O padrão restritivo com prejuízo na troca de gases, indicado pela redução na D_{CO}, sugere doença do parênquima pulmonar. Testes complementares, como medição da pressão expiratória máxima e da pressão inspiratória máxima, ajudam a diagnosticar perda de força de origem neuromuscular. Uma espirometria normal com volumes pulmonares normais e redução da D_{CO} determina investigação adicional para doença vascular pulmonar.

A medida de gasometria arterial com frequência é um exame útil na investigação das doenças respiratórias. A hipoxemia, conquanto geralmente evidente à oximetria de pulso, pode ser mais bem avaliada com a medição da Po_2 arterial e cálculo do gradiente de oxigênio alveolar-arterial ($[A - a]\text{Do}_2$). Os pacientes com doenças que causem desequilíbrio na relação ventilação/perfusão ou *shunt* fisiológico apresentarão aumento do $(A - a)\text{Do}_2$ em repouso. A gasometria também permite conhecer a Pco_2 arterial. A hipercarbia acompanha os casos graves de obstrução das vias respiratórias (p. ex., DPOC) ou casos de padrão restritivo progressivo, como nos pacientes com perda de força muscular neurológica.

Exames de imagem do tórax **(Ver Cap. 308e.)** Na maioria dos pacientes com doença do sistema respiratório, solicitam-se exames de imagem do tórax como parte da investigação inicial. Os médicos geralmente devem iniciar com uma radiografia simples do tórax, de preferência nas incidências posteroanterior (PA) e perfil. Diversos achados, incluindo opacidades no parênquima, atenuação do ângulo costofrênico, lesões tipo massas e perda de volume, são muito úteis para determinar uma etiologia. Entretanto, muitas doenças do sistema respiratório, particularmente aquelas nas vias respiratórias e na vasculatura pulmonar, estão associadas a radiografias normais do tórax.

A TC do tórax costuma ser o exame realizado subsequentemente e que permite a melhor definição de processos parenquimatosos, doenças pleurais, massas ou nódulos e das grandes vias respiratórias. Se o exame for realizado com administração de contraste, a vasculatura pulmonar poderá ser avaliada com utilidade principalmente na verificação da presença de êmbolos pulmonares. O contraste intravenoso também permite a definição detalhada dos linfonodos.

OUTROS EXAMES

Dependendo da suspeita clínica, diversos outros exames podem ser realizados. A dúvida sobre lesões nas grandes vias respiratórias pode determinar a indicação de broncoscopia. Este procedimento também pode ser usado para obter amostras do espaço alveolar com lavado broncoalveolar ou para realizar biópsia não cirúrgica do pulmão. Os exames de sangue poderão incluir investigação de estado de hipercoagulabilidade em cenário de doença vascular pulmonar, exames sorológicos para doenças infecciosas ou reumáticas, ou avaliação de marcadores inflamatórios ou contagem diferencial de leucócitos (p. ex., eosinófilos). Talvez haja indicação de exame do escarro para células cancerígenas ou para microrganismos. Com frequência solicita-se ecocardiograma para avaliação da função cardíaca direita e esquerda. Finalmente, em alguns casos há necessidade de biópsia cirúrgica do pulmão para diagnosticar algumas doenças do sistema respiratório. Todos esses exames adicionais devem ser direcionados pelos dados obtidos com anamnese, exame físico, provas de função pulmonar e imagens do tórax.

306e

Distúrbios da função respiratória

Edward T. Naureckas, Julian Solway

As principais funções do sistema respiratório – oxigenar o sangue e eliminar dióxido de carbono – requerem contato virtual entre sangue e ar fresco, o que facilita a difusão dos gases da respiração entre sangue e ar ambiente. Esse processo ocorre nos alvéolos pulmonares, onde o sangue fluindo pelos capilares na parede alveolar fica separado dos gases alveolares por uma fina membrana formada por células endoteliais e epiteliais achatadas por meio da qual os gases se difundem até atingir o equilíbrio. O fluxo de sangue para os pulmões é unidirecional, passando por uma via vascular contínua ao longo da qual o sangue venoso absorve oxigênio e libera CO_2 para o ar inspirado. Por outro lado, as vias de passagem de ar chegam a um ponto sem saída nas paredes alveolares; dessa forma, o espaço alveolar deve ser ventilado correntemente, com influxo de ar fresco e efluxo de gás alveolar alternando-se de maneira periódica segundo a frequência respiratória (FR). Para atingir a enorme área de superfície alveolar (em geral 70 m^2) para difusão sangue/ar dentro do discreto volume da cavidade torácica (normalmente 7 L), a natureza distribuiu o fluxo de sangue e a ventilação entre milhões de mínimos alvéolos por meio das múltiplas ramificações de artérias pulmonares e brônquios. Como consequência de variações em comprimento e calibre ao longo dessas vias, efeitos da gravidade, de flutuações nas pressões correntes e das restrições anatômicas da parede torácica, observam-se variações entre alvéolos no que se refere às suas ventilação e perfusão relativas. Não é surpreendente que, para eficiência máxima na troca gasosa, a ventilação de um dado alvéolo deva corresponder à sua perfusão.

Para que o sistema respiratório seja bem-sucedido na oxigenação do sangue e na eliminação de CO_2, é necessário que haja ventilação corrente e, consequentemente, renovação do ar alveolar; perfusão de cada alvéolo em proporção à sua ventilação; e difusão adequada dos gases entre o ar alveolar e o sangue capilar. Além disso, o sistema deve ser capaz de se adaptar a grandes aumentos na demanda por oxigênio ou por eliminação de CO_2 impostos por necessidades metabólicas ou por desequilíbrio acidobásico. Considerada a multiplicidade de necessidades para sua operação normal, não surpreende que muitas doenças possam perturbar a função respiratória. O presente capítulo considera com alguns detalhes os determinantes fisiológicos para ventilação e perfusão pulmonares, esclarece como a distribuição equilibrada desses processos e a rápida difusão dos gases permitem a troca gasosa normal, e discute como doenças comuns podem perturbar algumas dessas funções e, assim, alterar a troca gasosa – ou, ao menos, aumentar o esforço necessário pela musculatura respiratória ou pelo coração, para manter uma função respiratória adequada.

VENTILAÇÃO

É útil pensar no sistema respiratório como se fosse formado por três componentes funcionais independentes – os pulmões, incluindo as vias respiratórias, o sistema neuromuscular e a parede torácica, que inclui tudo aquilo que não é pulmão ou sistema neuromuscular ativo. Sendo assim, a massa de músculos respiratórios é parte da parede torácica, enquanto a força que esses músculos geram é parte do sistema neuromuscular; o abdome (especialmente em obesos) e o coração (sobretudo o coração aumentado), nessa concepção, fazem parte do componente parede torácica. Cada um desses três componentes apresenta propriedades mecânicas relacionadas com seu volume intrínseco (ou – no caso do sistema neuromuscular – com o volume do sistema respiratório em que está operando) e com a taxa de alteração no seu volume (i.e., o fluxo).

Propriedades mecânicas relacionadas com o volume–Estática A Figura 306e.1 mostra as propriedades de cada componente do sistema respiratório relacionadas com o volume. Em razão da tensão superficial na interface ar-líquido entre revestimento líquido da parede alveolar e gás alveolar, e em razão do próprio recolhimento elástico pulmonar, há necessidade de gradiente pressórico transmural positivo entre gás alveolar e superfície pleural para que o pulmão se mantenha inflado; essa diferença é denominada *pressão de recolhimento elástico* do pulmão e aumenta com o volume pulmonar. Com o aumento de volume, o pulmão se torna bastante rígido, de forma que alterações relativamente pequenas no volume são acompanhadas por grandes variações na pressão transpulmonar; por outro lado, a grande complacência pulmonar é maior com volumes menores, incluindo aqueles nos quais a ventilação corrente costuma ocorrer. Com pressão de insuflação zero, até pulmões normais retêm algum volume de ar nos alvéolos, porque as pequenas vias respiratórias periféricas do pulmão são mantidas abertas por pressão radial centrífuga produzida por parênquima pulmonar insuflado fixado à adventícia; à medida que o pulmão desinfla durante a expiração, aquelas pequenas vias respiratórias são tracionadas e mantidas abertas em grau progressivamente menor até que por fim se fecham, aprisionando algum volume de gás nos alvéolos. Esse efeito pode ser aumentado com a idade e em especial nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas, resultando em aprisionamento de grandes volumes nos pulmões.

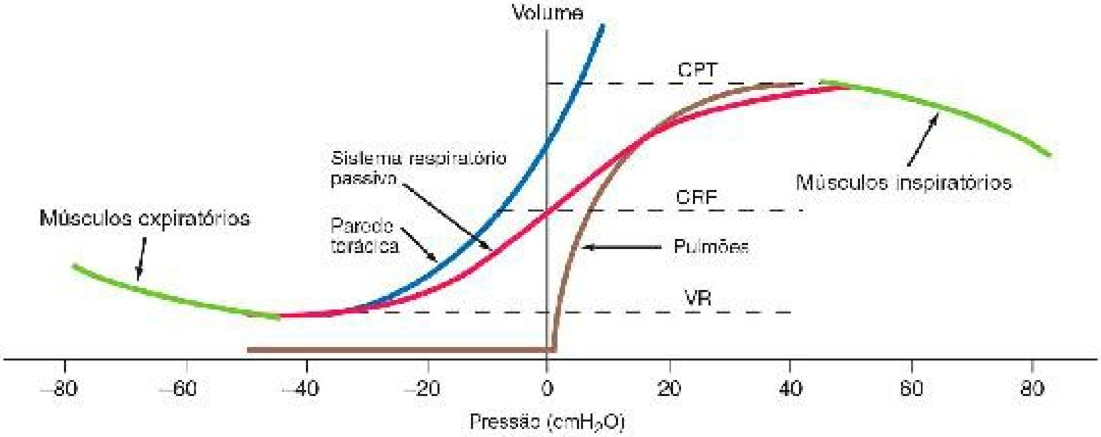

FIGURA 306e.1 Curvas de pressão-volume de pulmão isolado, parede torácica isolada, sistema respiratório combinado, músculos inspiratórios e músculos expiratórios. CPT, capacidade pulmonar total; CRF, capacidade residual funcional; VR, volume residual.

O comportamento elástico da parede torácica passiva (i.e., sem ativação neuromuscular) difere acentuadamente do observado nos pulmões. Enquanto o pulmão tende à deflação plena quando não há pressão de distensão (transmural), a parede torácica mantém grande volume quando a pressão pleural se iguala à pressão (atmosférica) na superfície do corpo. Além disso, a parede torácica mostra-se mais complacente com maiores volumes encerrados, expandindo-se rapidamente em resposta a aumentos na pressão transmural. A parede torácica se mantém complacente com pressões transmurais negativas (i.e., quando a pressão pleural cai um pouco abaixo da pressão atmosférica), mas à medida que o volume contido pela parede torácica se torna muito pequeno em resposta a grandes pressões transmurais negativas, a parede torácica passiva se torna bastante rígida devido à aproximação de costelas e músculos intercostais, extensão do diafragma, deslocamento do conteúdo abdominal e estiramento de ligamentos de articulações ósseas. Sob circunstâncias normais, o pulmão e a parede torácica passiva contêm essencialmente o mesmo volume, diferindo apenas nos volumes de líquido pleural e do parênquima pulmonar (ambos muito pequenos). Por esse motivo, e considerando que pulmão e parede torácica funcionam em sequência mecânica, a pressão necessária para deslocar o sistema respiratório passivo (pulmões mais parede torácica) em qualquer dado volume é simplesmente a soma da pressão de recolhimento elástico dos pulmões com a pressão transmural pela parede torácica. Quando relacionada com os diferentes volumes do sistema respiratório, a função adquire um traçado sigmoide, revelando rigidez quando é alto o volume pulmonar (transmitida pelos pulmões), rigidez quando é baixo o volume pulmonar (transmitida pela parede torácica ou, algumas vezes, por fechamento da passagem aérea) e complacência nos volumes pulmonares médios. Ademais, há um ponto de repouso passivo do sistema respiratório, obtido quando a pressão dos gases alveolares se iguala à pressão na superfície corporal (i.e., a pressão transrespiratória no sistema é zero). Neste volume (denominado *capacidade residual funcional* [CRF]), o recolhimento elástico (para fora) da parede torácica é contrabalançado exatamente pelo recolhimento elástico (para dentro) dos pulmões. À medida que esses recolhimentos elásticos são transmitidos pelo líquido pleural, o pulmão é tracionado simultaneamente para fora e para dentro no momento de CRF e, assim, sua pressão cai abaixo da pressão atmosférica (em geral, −5 cmH_2O).

O sistema respiratório passivo normal se equilibraria na CRF e assim se manteria não fosse a ação dos músculos respiratórios. Os músculos inspiratórios atuam sobre a parede torácica para gerar pressão positiva equivalente sobre pulmões e parede torácica passiva, enquanto os músculos expiratórios geram pressão transrespiratória negativa equivalente. A pressão máxima que esse conjunto de músculos é capaz de gerar varia com o volume pulmonar em que estejam operando. Essa variação decorre das relações comprimento-tensão nos sarcômeros dos músculos estriados e das alterações na vantagem mecânica à medida que se alteram os ângulos de inserção com a mudança do volume pulmonar **(Fig. 306e.1)**. De qualquer forma, sob condições normais, os músculos respiratórios são “superdimensionados” para o seu papel e geram força mais que suficiente para levar o sistema respiratório aos seus extremos de rigidez, determinados pelos pulmões (capacidade pulmonar total [CPT]) ou por parede torácica ou fechamento da passagem aérea (volume residual [VR]); o volume residual sempre evita que o pulmão de adultos se esvazie completamente em circunstâncias normais. A variação entre o pulmão total e minimamente insuflado é chamada *capacidade vital* (CV; **Fig. 306e.2**) e representa a diferença entre os volumes de dois extremos não relacionados de rigidez – um determinado pelo pulmão (CPT) e o outro pela parede torácica ou pelas vias respiratórias (VR). Assim, embora a CV seja facilmente mensurada (ver adiante), ela pouco diz sobre as propriedades intrínsecas do sistema respiratório. Como ficará claro, é muito mais útil para o médico considerar a CPT e o VR individualmente.

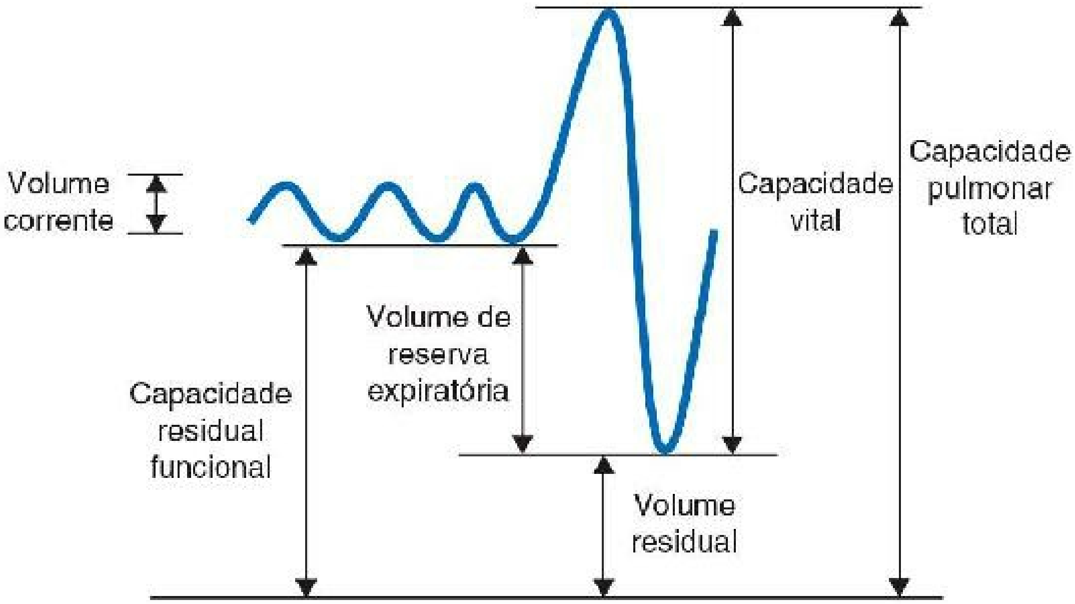
Volume corrente
Capacidade vital
Capacidade pulmonar total
Volume de reserva expiratória
Capacidade residual funcional
Volume residual

FIGURA 306e.2 Espirometria demonstrando manobra de capacidade vital lenta e diversos volumes pulmonares.

Propriedades mecânicas relacionadas com o fluxo–Dinâmica A parede torácica passiva e o sistema neuromuscular ativo apresentam comportamentos mecânicos relacionados com a frequência de alteração dos volumes, mas tais comportamentos se tornam quantitativamente relevantes apenas com frequências respiratórias acentuadamente acima das fisiológicas (p. ex., durante ventilação mecânica de alta frequência) e, assim, não são abordados aqui. Por outro lado, as propriedades dinâmicas dos pulmões afetam substancialmente tal capacidade de ventilar e contribuem de modo decisivo para o trabalho respiratório, e essas propriedades muitas vezes são perturbadas por doenças. Portanto, é importante conhecer as propriedades dinâmicas do fluxo de ar.

Como ocorre com o fluxo de qualquer fluido (gás ou líquido) por qualquer tubo, a manutenção do fluxo de ar pelas vias respiratórias requer um gradiente de pressão negativo na direção do fluxo, cujo grau é determinado pela velocidade do fluxo e pela resistência friccional ao fluxo. Durante respiração corrente calma, os gradientes pressóricos a determinar o fluxo inspiratório ou expiratório são pequenos em razão da resistência friccional muito baixa produzida pelas vias respiratórias normais (R_{vr} normalmente <2 cmH_2O/L por segundo). Contudo, durante exalações aceleradas, outro fenômeno reduz o fluxo abaixo daquele esperado caso a resistência friccional fosse o único impedimento ao fluxo. Esse fenômeno é denominado *limitação dinâmica ao fluxo de ar* e ocorre porque os brônquios por meio dos quais o ar é exalado são colapsáveis e não rígidos (Fig. 306e.3). Uma característica anatômica importante das vias respiratórias pulmonares é sua estrutura em árvore. Como as vias respiratórias a cada geração sucessiva, desde a mais proximal (traqueia) até a mais distal (bronquíolos respiratórios), são menores do que aquelas que as antecedem, seu número aumenta exponencialmente de forma que a soma de sua área de superfície aumenta muito em direção à periferia pulmonar. Como o fluxo (volume/tempo) é constante ao longo da árvore respiratória, a velocidade do fluxo (fluxo/área de superfície resultante) é muito maior nas vias centrais do que nas periféricas. Durante a expiração, o gás que deixa os alvéolos precisa ganhar velocidade à medida que avança em direção à boca. A energia necessária para essa aceleração "convectiva" é retirada do componente energético gasoso manifesto na forma de pressão local, o que resulta em redução da pressão intraluminal do gás, redução da pressão transmural nas vias respiratórias, redução no tamanho das vias respiratórias **(Fig. 306e.3)** e redução do fluxo. Trata-se do efeito de Bernoulli, o mesmo que mantém voando o avião, gerando uma força de sustentação ao reduzir a pressão acima da superfície superior curva da asa em razão da aceleração do ar que flui sobre ela. Quando um indivíduo tenta expirar com mais força, a velocidade local aumenta, assim como é reduzido o tamanho das vias respiratórias, resultando em aumento zero no fluxo. Nessas circunstâncias o fluxo terá atingido seu valor máximo possível, ou *fluxo limite*. Os pulmões normalmente apresentam esse limite dinâmico ao fluxo de ar. Tal limitação pode ser avaliada com a espirometria, na qual o indivíduo inala até a CPT e em seguida exala com força até o VR. Um parâmetro útil obtido com a espirometria é o volume de ar expirado no primeiro segundo (VEF_1), como discutido adiante. O fluxo expiratório máximo a cada volume pulmonar é determinado por densidade do gás, área e distensibilidade das vias respiratórias, pressão de recolhimento elástico dos pulmões e perda de pressão friccional em função do limite de fluxo local das vias respiratórias. Em condições normais, o fluxo expiratório máximo é reduzido com o volume pulmonar **(Fig. 306e.4)** em função principalmente da dependência da pressão de recolhimento elástico do volume pulmonar **(Fig. 306e.1)**. Nos casos com fibrose pulmonar, a pressão de recolhimento pulmonar aumenta com o volume pulmonar e, assim, o fluxo expiratório máximo encontra-se elevado quando considerado em relação ao volume pulmonar. Por outro lado, no enfisema, a pressão de recolhimento pulmonar está reduzida; tal redução é o principal mecanismo a responder pela queda no fluxo expiratório máximo. As doenças que estreitam as vias respiratórias com qualquer pressão transmural (p. ex., asma ou bronquite crônica) ou que causam capacidade excessiva de colapso das vias respiratórias (p. ex., traqueomalácia) também reduzem o fluxo expiratório máximo.

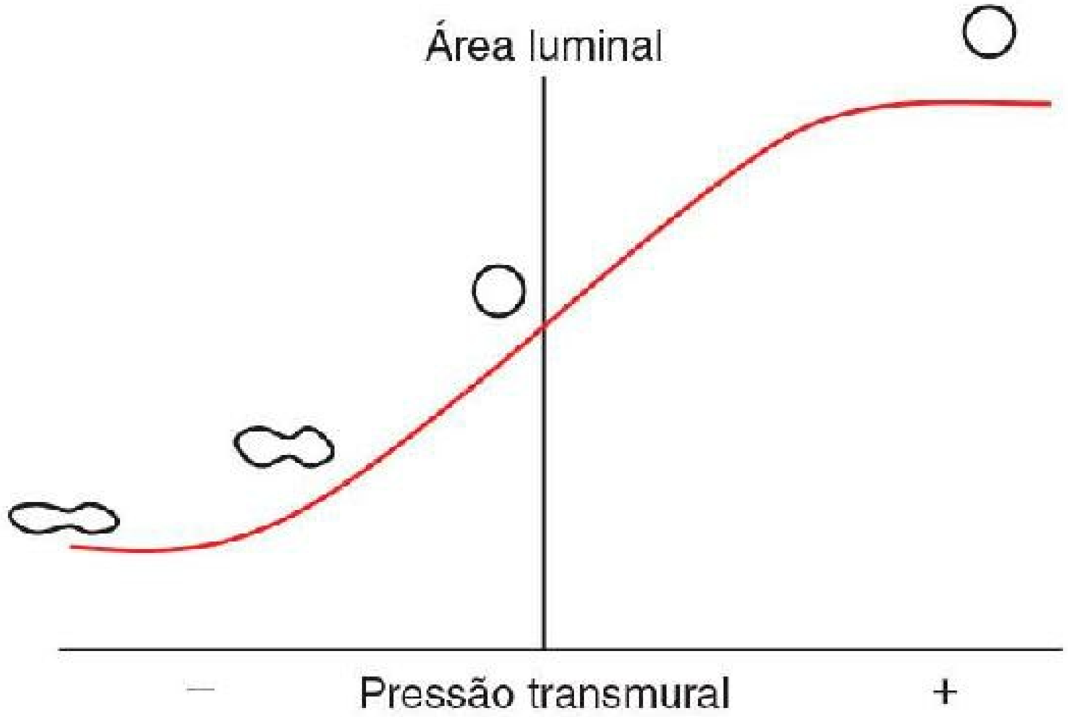

FIGURA 306e.3 Função comparando área luminal e pressão transmural. A pressão transmural representa a diferença de pressão interna e externa por meio da parede das vias respiratórias.

O efeito Bernoulli também se aplica à inspiração, mas quanto mais negativa for a pressão pleural durante a inspiração, menor será a pressão fora das vias respiratórias, o que leva a aumento da pressão transmural e promove a expansão da passagem de ar. Assim, raramente há limitação do fluxo inspiratório de ar em razão de doença difusa das vias respiratórias. Por outro lado, o estreitamento extratorácico das vias respiratórias (p. ex., causado por adenoma traqueal ou por estenose pós-traqueostomia) pode levar a limitações do fluxo de ar inspirado (Fig. 306e.4).

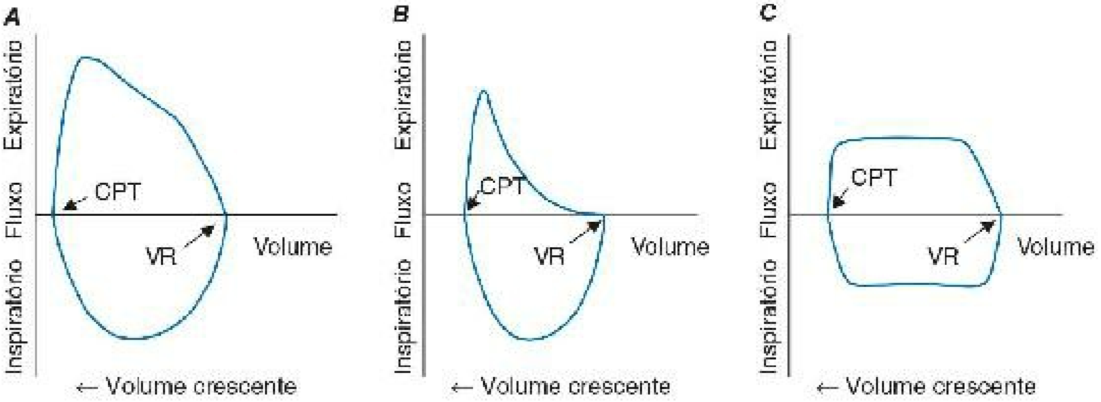

FIGURA 306e.4 Curvas fluxo-volume. ***A.*** Normal. ***B.*** Obstrução das vias respiratórias. ***C.*** Obstrução central fixa das vias respiratórias. CPT, capacidade

pulmonar total; VR, volume residual.

O trabalho da ventilação No indivíduo sadio, as cargas elásticas (relacionadas com a variação de volume) e dinâmicas (relacionadas com o fluxo) que devem ser superadas para que seja possível ventilar os pulmões são muito pequenas, e o trabalho dos músculos respiratórios é mínimo. Entretanto, o trabalho respiratório pode aumentar de maneira considerável em função de demanda metabólica por aumento substancial na ventilação, por aumento anormal da carga mecânica, ou ambos. Como discutido adiante, a taxa de ventilação é determinada principalmente pela necessidade de eliminar dióxido de carbono e, sendo assim, a ventilação aumenta durante exercício (algumas vezes mais de 20 vezes) e durante acidose metabólica como resposta compensatória. Naturalmente, a taxa de trabalho necessária para vencer a elasticidade do sistema respiratório aumenta, tanto com a profundidade quanto com a frequência das respirações correntes, enquanto o trabalho necessário para vencer a carga dinâmica aumenta com a ventilação total. Obtém-se aumento discreto da ventilação com maior eficiência aumentando-se o volume corrente e não a frequência respiratória, que é a resposta ventilatória normal ao aumento do nível de exercício. Com níveis altos de exercício, a respiração profunda persiste, mas a frequência respiratória também aumenta. O padrão escolhido pelo controlador da respiração reduz o trabalho ventilatório.

O trabalho ventilatório também aumenta quando alguma doença reduz a complacência do sistema respiratório ou aumenta a resistência ao fluxo de ar. A primeira situação ocorre comumente nas doenças do parênquima pulmonar (processos ou fibrose intersticiais, doenças com acometimento alveolar como edema pulmonar ou pneumonia, ou nos casos com ressecção extensa de pulmão), e a segunda, nas doenças pulmonares de padrão obstrutivo, como asma, bronquite crônica, enfisema e fibrose cística. Além disso, a obstrução intensa do fluxo de ar pode reduzir funcionalmente a complacência do sistema respiratório produzindo hiperinsuflação dinâmica. Nesse cenário, o fluxo expiratório retardado pela doença obstrutiva das vias respiratórias talvez seja insuficiente para exalação total na fase expiratória do volume corrente; como resultado, a "capacidade residual funcional" a partir da qual ocorrerá a próxima inspiração será maior que a CRF estática. Com a sequência de expirações incompletas a cada respiração do volume corrente, a CRF operante se torna dinamicamente elevada, algumas vezes a um ponto que a aproxima da CPT. Com esses altos volumes pulmonares, o sistema respiratório é muito menos complacente do que com volumes normais e, assim, o trabalho elástico de cada respiração do volume corrente também fica aumentado. A hiperinsuflação pulmonar dinâmica que acompanha obstruções graves ao fluxo de ar deixa o paciente com dificuldade de inalar – mesmo que a causa raiz dessa anormalidade fisiopatológica seja a obstrução ao fluxo de ar expiratório.

Adequabilidade da ventilação Como dito antes, o sistema de controle da respiração que estabelece a taxa de ventilação responde a sinais químicos, incluindo as pressões parciais arteriais de CO_2 e de oxigênio e o pH do sangue, e às necessidades voluntárias, como respirar profundamente antes de tocar o trompete. Os distúrbios da ventilação são discutidos no **Cap. 318**. O foco deste capítulo é a relação entre ventilação pulmonar e eliminação de CO_2.

Ao final de cada expiração de volume corrente, as vias de condução aérea estão repletas de gás alveolar que não chegou à boca ao final do fluxo expiratório. Durante a inalação subsequente, ar fresco entra imediatamente na árvore respiratória, mas o gás que penetra primeiro nos alvéolos no início da inalação é o mesmo gás que se encontrava nos condutos respiratórios e que acabara de deixar os alvéolos na respiração anterior. Como consequência, não há entrada de gás fresco nos alvéolos até que se tenha inspirado um volume igual ao das vias respiratórias. Esse volume é chamado *espaço morto anatômico* (V_D). A respiração calma com volumes correntes inferiores ao espaço morto anatômico não introduz ar fresco nos alvéolos; apenas a parte do volume corrente inspirado (V_c) que é maior que o espaço morto (V_D) introduz ar fresco nos alvéolos. O espaço morto pode ser aumentado funcionalmente se parte do volume corrente inspirado for desviado para uma região do pulmão que não esteja recebendo fluxo sanguíneo e, consequentemente, não possa contribuir para a troca gasosa (p. ex., nos segmentos pulmonares distais a um grande êmbolo pulmonar). Nessa situação, a ventilação minuto exalada ($\dot{V}_E = V_c \times FR$) inclui um componente da ventilação do espaço morto ($\dot{V}_D = V_D \times FR$) e um componente de ventilação alveolar com ar fresco ($\dot{V}_A = [V_c - V_D] \times FR$). A eliminação de CO_2 dos alvéolos é igual a $\dot{V}_A$ vezes a diferença na fração de CO_2 entre o ar inspirado (essencialmente zero) e o gás alveolar (normalmente cerca de 5,6% após correção para umidificação do ar inspirado, correspondendo a 40 mmHg). No estado de equilíbrio, a fração alveolar de CO_2 é igual à produção metabólica de CO_2 dividida pela ventilação alveolar. Como, conforme discutido adiante, as tensões alveolar e arterial de CO_2 são iguais e como o controlador da respiração normalmente tenta manter a P_{CO2} arterial (Pa_{CO2}) em cerca de 40 mmHg, a adequabilidade da ventilação alveolar é refletida pela Pa_{CO2}. Se a Pa_{CO2} cair muito abaixo de 40 mmHg, há hiperventilação; se a Pa_{CO2} ultrapassar 40 mmHg, o quadro é de hipoventilação. Caracteriza-se falência ventilatória quando há hipoventilação alveolar extrema.

Como consequência da captação de oxigênio alveolar pelos capilares sanguíneos, a pressão de oxigênio alveolar cai abaixo daquela do ar inspirado. A taxa de captação de oxigênio (determinada pelo consumo de oxigênio com o metabolismo corporal) está relacionada à taxa média de produção metabólica de CO_2, e a razão entre elas – o “quociente respiratório” ($R = \dot{V}_{CO2}/\dot{V}_{O2}$) – depende em grande parte do combustível sendo metabolizado. Para a dieta norte-americana típica, R em geral fica em torno de 0,85, e mais oxigênio é absorvido do que CO_2 é excretado. Juntos, esses fenômenos permitem estimar a tensão de oxigênio alveolar, de acordo com a seguinte relação, conhecida como *equação do gás alveolar*:

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}} \times (P_{bar} — P_{H_2O}) — PA_{CO_2}/R$$

A equação do gás alveolar também ressalta as influências de fração de oxigênio inspirado ($F_{I_{O2}}$), pressão barométrica (P_{bar}) e pressão de vapor de água (P_{H2O} = 47 mmHg a 37°C) além da ventilação alveolar (que define a Pa_{CO2}) na determinação da Pa_{O2}. Uma das implicações da equação do gás alveolar é que raramente ocorre hipoxemia arterial grave como consequência apenas de hipoventilação alveolar quando um indivíduo está ao nível do mar e respirando ar ambiente. A possibilidade de a hipoventilação alveolar causar hipoxemia grave em pulmões de outro modo normais aumenta à medida que a P_{bar} cai com aumento da altitude.

TROCA GASOSA

Difusão Para que o oxigênio chegue aos tecidos periféricos, ele deve passar do ar alveolar para o sangue capilar por difusão através da membrana alveolar. A membrana alveolar é altamente especializada para esse processo, com grande superfície e espessura mínima. A difusão pela membrana alveolar é tão eficiente no pulmão humano que na maioria das situações a hemoglobina da hemácia já se encontra totalmente saturada quando a célula passa por um terço da extensão do capilar alveolar. Portanto, a captação de oxigênio alveolar costuma ser limitada pela quantidade de sangue que transita pelos capilares alveolares e não pela rapidez com que ocorre a difusão do oxigênio pela membrana; consequentemente, diz-se que a captação de oxigênio pelos pulmões é “limitada pela perfusão”. O CO_2 também se difunde rapidamente pela membrana alveolar. Logo, a pressão de oxigênio e de CO_2 no sangue capilar que deixa o alvéolo normal é essencialmente igual à observada no ar alveolar. Raras vezes (p. ex., em altitudes elevadas ou em atletas de alto desempenho em esforço máximo) a captação de oxigênio em pulmões normais é limitada pela difusão. Também é possível haver limitação por difusão em pacientes com doença intersticial pulmonar caso paredes alveolares muito espessadas permaneçam sendo perfundidas.

Heterogeneidade na ventilação/perfusão Como assinalado antes, para que a troca de gases seja maximamente eficiente, a ventilação em cada alvéolo (entre os milhões de alvéolos) deve ser adequada à perfusão dos seus capilares. Considerando os efeitos da gravidade sobre a mecânica pulmonar e sobre o fluxo sanguíneo, distintos para as diversas áreas dos pulmões, e considerando as diferenças na arquitetura vascular e das passagens aéreas nas diversas vias respiratórias, observa-se um discreto desequilíbrio na relação ventilação/perfusão mesmo nos pulmões normais; contudo, o desequilíbrio $\dot{V}/\dot{Q}$ pode ser muito acentuado em algumas doenças. Dois exemplos extremos são (1) ventilação de parênquima pulmonar distal a êmbolo pulmonar, na qual a ventilação do espaço morto fisiológico é “desperdiçada” na medida em que não contribui para a troca gasosa; e (2) perfusão de pulmão não ventilado (um “*shunt*”) que permite a passagem de sangue venoso pelo pulmão inalterado. Quando misturado com o sangue plenamente oxigenado oriundo de outras unidades pulmonares bem ventiladas, o sangue venoso desviado reduz de forma desproporcional a Pa_{O2} do sangue arterial como resultado do conteúdo não linear de oxigênio contra a relação da P_{O2} na hemoglobina **(Fig. 306e.5)**. Além disso, a hipoxemia arterial resultante é refratária à suplementação de oxigênio no ar inspirado. Isso ocorre porque (1) o aumento da FI_{O2} inspirada não produz qualquer efeito sobre a pressão de gás alveolar nos alvéolos não ventilados e (2) embora a elevação da FI_{O2} inspirada de fato aumente a Pa_{CO2} nos alvéolos ventilados, o conteúdo de oxigênio no sangue que deixa as unidades ventiladas aumenta muito pouco, já que a hemoglobina já terá sido quase totalmente saturada e a solubilidade do oxigênio no plasma é muito pequena.

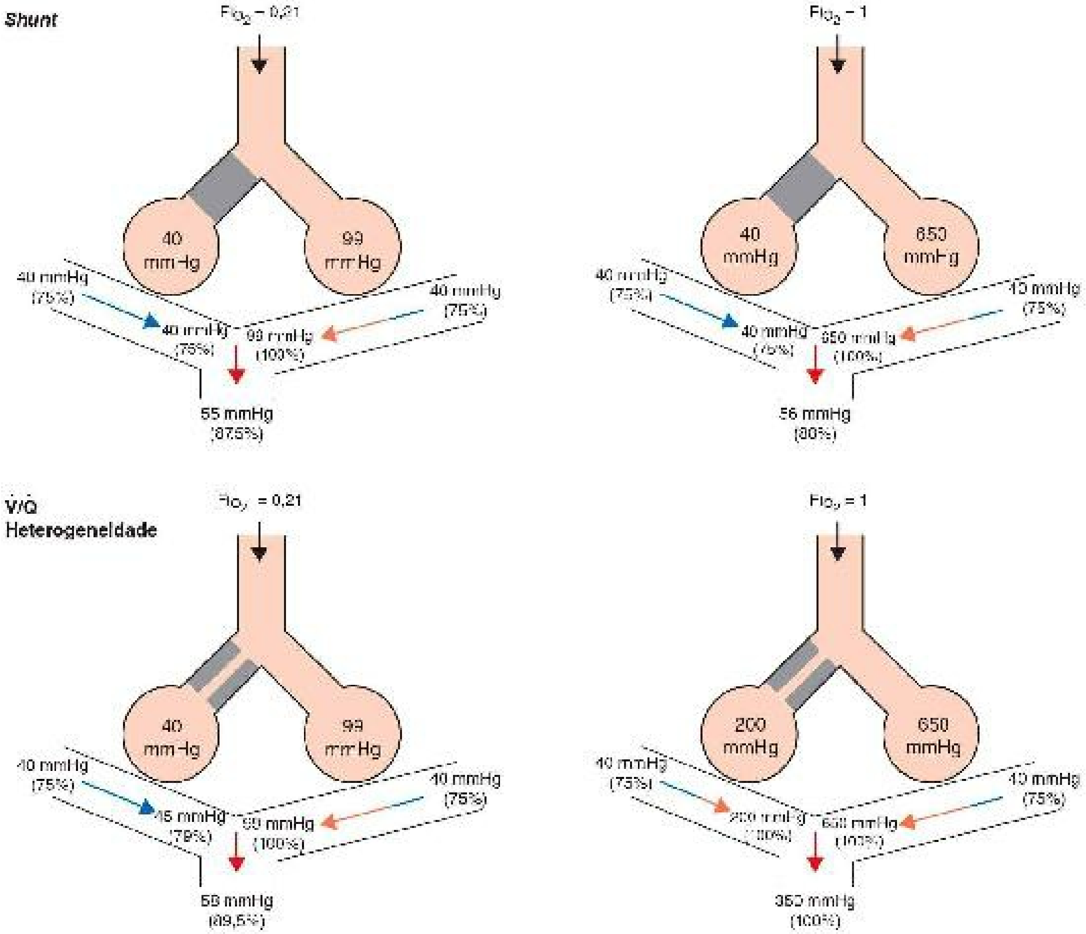
Shunt
FI_{O_2} = 0,21
40 mmHg
99 mmHg
40 mmHg (75%)
40 mmHg (75%)
99 mmHg (100%)
40 mmHg (75%)
55 mmHg (87,5%)
FI_{O_2} = 1
40 mmHg
650 mmHg
40 mmHg (75%)
40 mmHg (75%)
650 mmHg (100%)
40 mmHg (75%)
56 mmHg (80%)
$\dot{V}/\dot{Q}$ Heterogeneidade
FI_{O_2} = 0,21
40 mmHg
99 mmHg
40 mmHg (75%)
45 mmHg (79%)
99 mmHg (100%)
40 mmHg (75%)
58 mmHg (89,5%)
FI_{O_2} = 1
200 mmHg
650 mmHg
40 mmHg (75%)
200 mmHg (100%)
650 mmHg (100%)
40 mmHg (75%)
350 mmHg (100%)

FIGURA 306e.5 Variação da ventilação com ar *versus* oxigênio na oxigenação arterial mista em casos de *shunt* e desequilíbrio na relação ventilação/perfusão. A

pressão parcial de oxigênio (mmHg) e a saturação de oxigênio são apresentadas para sangue venoso misto, sangue capilar final (alvéolos normais e afetados) e sangue arterial misto. $F_{I_{O_2}}$, fração de oxigênio no ar inspirado; $\dot{V}/\dot{Q}$, ventilação/perfusão.

Mais comum do que os dois exemplos extremos apresentados é a ocorrência de ampliação na distribuição da relação ventilação/perfusão; esse tipo de desequilíbrio na relação $\dot{V}/\dot{Q}$ é uma consequência comum das doenças pulmonares. Nessa situação, a perfusão de alvéolos relativamente subventilados resulta em oxigenação parcial do sangue emergente. Quando misturado com o sangue bem oxigenado que deixa regiões com maior relação $\dot{V}/\dot{Q}$, esse sangue parcialmente reoxigenado reduz a Pa_{O2} arterial, embora em menor extensão do que a produzida por uma fração de perfusão de sangue semelhante em caso de *shunt*. Além disso, diferentemente do que ocorre em regiões de *shunt*, a inalação de oxigênio suplementar aumenta a Pa_{O2} mesmo em regiões subventiladas com baixa $\dot{V}/\dot{Q}$ e, sendo assim, a hipoxemia arterial induzida por desequilíbrio na $\dot{V}/\dot{Q}$ caracteristicamente responde a oxigenoterapia **(Fig. 306e.5)**.

Em resumo, a hipoxemia arterial pode ser causada por uma redução substancial na tensão de oxigênio no ar inspirado; por hipoventilação alveolar grave; por perfusão de regiões dos pulmões relativamente subventiladas ($\dot{V}/\dot{Q}$ baixa) ou totalmente não ventiladas (*shunt*); e, em situações raras, por limitação na difusão dos gases.

FISIOPATOLOGIA

Embora muitas doenças produzam lesão no sistema respiratório, esse sistema tem relativamente poucas maneiras de reagir às lesões. Por esse motivo, a definição do padrão de alteração fisiológica existente pode ou não ser suficiente para o diagnóstico diferencial.

Na **Figura 306e.6** estão listadas as anormalidades nas provas de função pulmonar encontradas em diversos distúrbios respiratórios comuns, com destaque para a ocorrência simultânea de múltiplas anormalidades fisiológicas. A coexistência de alguns desses distúrbios respiratórios resulta na superposição mais complexa dessas anormalidades. Os métodos para avaliação clínica da função respiratória são descritos adiante neste capítulo.

	Padrão restritivo causado por aumento do recolhimento elástico pulmonar (fibrose pulmonar)	Padrão restritivo causado por anormalidade na parede torácica (obesidade moderada)	Padrão restritivo causado por fraqueza dos músculos respiratórios (*miastenia gravis*)	Obstrução causada por constrição das vias respiratórias (asma aguda)	Obstrução causada por uma redução do recolhimento elástico (enfisema grave)
CPT	60%	95%	75%	100%	130%
CRF	60%	65%	100%	104%	220%
VR	60%	100%	120%	120%	310%
CVF	60%	92%	60%	90%	60%
VEF_1	75%	92%	60%	35% pré-b.d. 75% pós-b.d.	35% pré-b.d. 38% pós-b.d.
R_{vr}	1,0	1,0	1,0	2,5	1,5
D_{CO}	60%	95%	80%	120%	40%

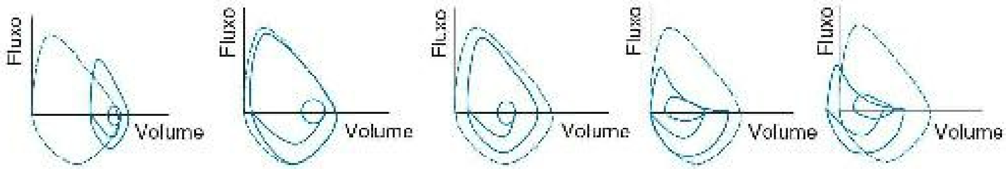

FIGURA 306e.6 Anormalidades comuns na função respiratória (ver texto). Os valores da função pulmonar são expressos em percentual dos valores preditos, exceto para R_{vr}, que é expressa em cmH_2O/L por segundo (normal < 2 cmH_2O/L por segundo). Os números ao final de cada coluna representam a configuração característica das curvas de fluxo/volume para cada condição, incluindo a função fluxo/volume durante respiração corrente. b.d., broncodilatador; CPT, capacidade pulmonar total; CRF, capacidade residual funcional; CVF, capacidade vital forçada; D_{CO}, capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono; R_{vr}, resistência das vias respiratórias; VEF_1, volume expiratório forçado em um segundo; VR, volume residual.

Restrição ventilatória causada por aumento do recolhimento elástico – Exemplo: fibrose pulmonar idiopática A fibrose pulmonar idiopática aumenta o recolhimento pulmonar em todos os volumes pulmonares, reduzindo desse modo CPT, CRF e VR, assim como a capacidade vital forçada (CVF). Os fluxos expiratórios máximos também estão reduzidos em comparação com os valores normais, mas elevados quando considerados em função dos volumes pulmonares. O aumento do fluxo ocorre porque o maior recolhimento pulmonar determina aumento do fluxo máximo para qualquer volume pulmonar e porque os diâmetros das vias respiratórias encontram-se relativamente aumentados devido à maior tração radial exercida sobre os brônquios pelo parênquima pulmonar enrijecido. Pela mesma razão, a resistência das vias respiratórias também é normal. A destruição dos capilares pulmonares pelo processo fibrótico resulta em redução acentuada da capacidade de difusão (ver adiante). A oxigenação costuma se encontrar intensamente reduzida devido à persistência de perfusão em unidades alveolares relativamente subventiladas por causa da fibrose de áreas pulmonares vizinhas (e mecanicamente vinculadas). A curva fluxo/volume (ver adiante) se parece com uma versão miniatura da curva normal, mas desviada no sentido de menores volumes pulmonares absolutos com fluxos expiratórios máximos aumentados para qualquer volume dado quando se compara com o traçado normal.

Padrão ventilatório restritivo causado por anormalidade na parede torácica – Exemplo: obesidade moderada Considerando o aumento crescente no peso médio do norte-americano, esse padrão talvez se torne o mais comum entre as anormalidades nas provas de função respiratória. Em obesos moderados, o recolhimento externo da parede torácica é reduzido em função do peso da gordura da parede torácica e do espaço ocupado pela gordura intra-abdominal. Nessa situação, o recolhimento interno preservado dos pulmões prevalece sobre a redução do recolhimento externo da parede torácica e a CRF cai. Considerando que a força dos músculos respiratórios e o recolhimento elástico pulmonar permanecem normais, a CPT normalmente não é alterada (embora possa cair em caso de obesidade massiva) e o VR é normal (embora possa estar reduzido nos casos de obesidade massiva). É possível haver hipoxemia leve, causada por perfusão de unidades alveolares mal ventiladas em razão de fechamento de vias respiratórias em áreas dependentes dos pulmões ao respirar na proximidade da reduzida CRF. Os fluxos se mantêm normais, assim como a capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono (D_{CO}), a não ser que a apneia obstrutiva do sono (que muitas vezes acompanha a obesidade) e a hipoxemia intermitente crônica associada tenham induzido hipertensão arterial pulmonar, caso em que a D_{CO} pode estar baixa.

Padrão ventilatório restritivo causado por uma redução na força muscular – Exemplo: *miastenia gravis* Nesse caso, a CRF permanece normal, uma vez que os recolhimentos elásticos pulmonar e passivo da parede torácica se mantêm normais. Contudo, a CPT é baixa e o VR é alto, uma vez que a força da musculatura respiratória é insuficiente para forçar o sistema respiratório passivo aos extremos de volume. Presos entre a redução da CPT e o aumento do VR, CVF e VEF_1 são reduzidos a “expectadores inocentes”. Como o tamanho das vias respiratórias e da vasculatura pulmonar não é alterado, tanto a resistência das vias respiratórias (R_{vr}) quanto a D_{CO} mantêm-se normais. A oxigenação é normal a não ser que a perda de força seja tão intensa a ponto de tornar o paciente incapaz de reabrir os alvéolos colapsados ao respirar profundamente, o que resulta em atelectasia.

Padrão obstrutivo causado por uma redução no diâmetro das vias respiratórias – Exemplo: asma aguda Durante um episódio agudo de asma, o estreitamento da luz, causado por uma constrição da musculatura lisa e por inflamação e espessamento de brônquios de tamanho pequeno a médio, aumenta a resistência friccional e reduz o fluxo de ar. A “escavação” da curva de fluxo/volume é causada por uma redução do fluxo de ar, sobretudo nos menores volumes pulmonares. Muitas vezes, a obstrução do fluxo de ar pode ser agudamente revertida por inalação de agonistas β_2-adrenérgicos ou por tratamento crônico com esteroides inalatórios. A CPT costuma se manter normal (embora algumas vezes se observe elevação da CPT em pacientes com asma de longa duração), mas a CRF pode estar dinamicamente elevada. O VR costuma aumentar devido ao fechamento exagerado das vias respiratórias nos volumes pulmonares baixos, e essa elevação do VR reduz a CVF. Como as vias respiratórias centrais estão estreitadas, a R_{vr} em geral está elevada. Muitas vezes se observa hipoxemia arterial leve em razão de perfusão de alvéolos relativamente subventilados distais às vias obstruídas (que responde à oxigenoterapia suplementar), mas a D_{CO} é normal ou levemente aumentada.

Padrão obstrutivo causado por uma redução do recolhimento elástico – Exemplo: enfisema grave A perda de recolhimento elástico no enfisema grave resulta em hiperinsuflação pulmonar, cuja marca registrada é o aumento da CPT. A CPT é mais gravemente elevada tanto em razão da perda de recolhimento elástico pulmonar quanto de hiperinsuflação dinâmica – o mesmo fenômeno observado com auto-PEEP, que é a pressão alveolar positiva ao final da expiração que ocorre quando uma nova ventilação é iniciada antes que o volume pulmonar tenha retornado à CRF. O volume residual está extremamente elevado devido ao fechamento de vias respiratórias e porque a exalação para VR pode ser tão demorada que não é atingida antes que o paciente inale outra vez. A CVF e o VEF_1 estão acentuadamente reduzidos, sendo que a primeira em função de elevação intensa do VR e o último porque a perda de recolhimento elástico pulmonar reduz a pressão que leva a fluxo expiratório máximo e também reduz a abertura das pequenas vias respiratórias intrapulmonares. A curva fluxo/volume apresenta escavação evidente, com pico inicial transitório do fluxo, atribuível, em grande parte, à expulsão de ar pelo colapso das vias centrais no início da expiração forçada. De outra forma, as vias centrais se mantêm relativamente inalteradas, de forma que a R_{vr} encontra-se normal no enfisema "puro". A perda de superfície alveolar e de capilares nas paredes alveolares reduz a D_{CO}, mas porque os ácinos enfisematosos mal ventilados também são mal perfundidos (devido à perda de seus capilares), em geral não se observa hipoxemia arterial em repouso até que o enfisema se torne muito grave. Entretanto, durante o exercício, a Pa_{O2} cai rapidamente se houver destruição extensa da vasculatura pulmonar evitando que haja aumento suficiente no débito cardíaco, e o conteúdo de oxigênio venoso misto cai de maneira substancial. Nessas circunstâncias, qualquer mistura venosa em unidades com baixa $\dot{V}/\dot{Q}$ produz um efeito particularmente acentuado na redução da pressão de oxigênio no sangue arterial misturado.

MEDIÇÕES FUNCIONAIS

Medidas da função ventilatória • *VOLUMES PULMONARES* Na **Figura 306e.2** foi apresentado um traçado de espirometria em que os volumes de ar entrando ou saindo dos pulmões são marcados ao longo do tempo. Na manobra de capacidade vital lenta, o indivíduo deve inalar a partir da CRF enchendo totalmente os pulmões até sua CPT para então exalar lentamente até o VR; a CV é a diferença entre CPT e VR, e representa a excursão máxima do sistema respiratório. A espirometria mostra alterações relativas nos volumes durante essas manobras, mas não é capaz de revelar os volumes absolutos em que ocorrem. Para determinar os volumes pulmonares absolutos, duas abordagens são mais utilizadas – diluição de gás inerte e pletismografia corporal. Na primeira, um volume conhecido de gás inerte não absorvível (em geral hélio ou neônio) é inalado em uma única grande respiração ou reinspirado a partir de um circuito fechado; o gás inerte dilui-se no ar existente no pulmão no momento da inalação, e a concentração final revela o volume de ar que contribuiu para a diluição. O problema deste método é que regiões do pulmão mal ventiladas (p. ex., em função de obstrução ao fluxo de ar) talvez não recebam grande volume do gás inerte inspirado e, sendo assim, não contribuem para sua diluição. Portanto, a diluição de gás inerte (sobretudo com o método de respiração única) frequentemente subestima os volumes pulmonares reais.

Na segunda abordagem, a CRF é determinada medindo-se a compressibilidade do gás dentro do tórax, que é proporcional ao volume do gás sendo comprimido. O paciente permanece sentado em um pletismógrafo de corpo inteiro, uma câmara em geral feita de material transparente para reduzir a sensação de claustrofobia, e é instruído a, ao final de uma respiração corrente normal (i.e., quando o volume pulmonar é igual à CRF), soprar contra um bocal fechado e, dessa forma, comprimir periódica e suavemente o ar dentro dos pulmões. Determinam-se as variações pressóricas na boca e as flutuações de volume dentro do pletismógrafo (iguais ainda que opostas àquelas observadas no tórax) e, a partir de tais valores, calculam-se os volumes de gás torácico utilizando-se a lei de Boyle. Uma vez obtida a CRF, calculam-se CPT e VR, respectivamente, somando-se a capacidade inspiratória ou subtraindo-se o volume de reserva expiratória (valores determinados na espirometria) **(Fig. 306e.2)**. Os determinantes mais importantes para os volumes pulmonares de indivíduos normais são estatura, idade e sexo, mas há variações consideráveis na normalidade além dos determinados por esses parâmetros. Além disso, a raça influencia os volumes pulmonares; em média, os valores da CPT são cerca de 12% menores em afrodescendentes e 6% menores em asiáticos quando comparados aos valores observados em brancos norte-americanos. Na prática, o valor médio “normal” é predito com cálculos usando funções de regressão multivariada considerando estatura, idade e sexo, e o valor do paciente é dividido pelo valor predito (frequentemente “corrigido para a raça”) para que se determine o “percentual do valor predito”. Para a maioria das medições da função pulmonar, consideram-se normais os valores entre 85 e 115% do predito; contudo, no indivíduo sadio os diversos volumes pulmonares tendem a variar conjuntamente. Por exemplo, se a CPT for “normal aumentada” calculada em 110% do valor predito, todos os demais volumes pulmonares e valores da espirometria tenderão a se aproximar de 110% dos seus respectivos valores preditos. Esse padrão é de particular importância na avaliação do fluxo de ar, conforme discutido adiante.

FLUXO DE AR Conforme observado antes, a espirometria tem papel principal na determinação dos volumes pulmonares. Com maior frequência, a espirometria é usada para medir o fluxo de ar, que reflete as propriedades dinâmicas dos pulmões. Para a manobra de CVF, o paciente deve inalar até a CPT para então exalar rapidamente e de forma forçada até o VR; este método assegura que se atingiu o limite de fluxo para que o esforço exato realizado tenha pouca influência sobre o fluxo real. O volume total de ar exalado é a CVF, e o volume de ar exalado no primeiro segundo é o VEF_1; o VEF_1 é uma taxa de fluxo que revela a alteração de volume no tempo. Assim como ocorre com os volumes pulmonares, os fluxos expiratórios máximos de um indivíduo devem ser comparados com os valores preditos com base em estatura, idade e sexo. Embora a relação VEF_1/CVF em geral esteja reduzida em paciente com obstrução ao fluxo de ar, nesses casos também é possível haver redução na CVF elevando o VR, o que às vezes torna a relação VEF_1/CVF “artificialmente normal”, levando à conclusão equivocada de que não há obstrução. Para evitar esse problema, é útil comparar o VEF_1, como fração de seu valor predito, com a CPT, como fração de seu valor predito. No indivíduo sadio, os resultados costumam ser semelhantes. Por outro lado, um VEF_1 com 95% do valor predito na verdade pode ser relativamente baixo se a CPT tiver 110% do seu valor predito. Neste caso, é possível que haja obstrução das vias respiratórias, independentemente do valor “normal” para VEF_1.

As relações entre volume, fluxo e tempo durante a espirometria são mais bem visualizadas em dois gráficos – o espirograma (volume *versus* tempo) e a curva fluxo/volume (fluxo *versus* volume) **(Fig. 306e.4)**. Nas situações que envolvam obstrução das vias respiratórias, o local da obstrução algumas vezes está correlacionado com a forma da curva fluxo/volume. Nas doenças que causam obstrução das vias respiratórias inferiores, como asma e enfisema, o fluxo decai mais rapidamente com a queda dos volumes pulmonares, levando a uma curva fluxo/volume caracteristicamente escavada. Por outro lado, a obstrução fixa de via respiratória superior leva a platôs de fluxo inspiratório e/ou expiratório **(Fig. 306e.4)**.

RESISTÊNCIA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS A resistência total das vias respiratórias superiores e pulmonares é medida com a mesma pletismografia utilizada para medir a CRF. O paciente é novamente instado a soprar, mas desta vez contra um obturador fechado e depois aberto. O sopro contra o obturador fechado revela o volume de gás torácico como descrito antes. Quando o obturador é aberto, o fluxo passa a ser dirigido para a caixa do pletismógrafo, de forma que as variações de volume revelam a extensão da compressão torácica pelo gás que, por sua vez, revela as variações de pressão que determinam o fluxo. A medição simultânea do fluxo permite o cálculo da resistência pulmonar (na forma de fluxo dividido pela pressão). No indivíduo sadio, a R_{vr} é muito baixa, (< 2 cm H_2O/L por segundo), e metade da resistência detectada encontra-se nas vias superiores. Nos pulmões, a maior parte da resistência tem origem nas vias centrais. Por esse motivo, a medição da resistência das vias respiratórias tende a ser insensível à obstrução das vias periféricas.

FORÇA DOS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS Para medir a força dos músculos respiratórios, o paciente é orientado a exalar ou inalar com força máxima contra um obturador fechado enquanto a pressão é monitorada na boca. Pressões acima de ±60 cmH_2O na CRF são consideradas adequadas e tornam improvável que a perda de força muscular seja responsável por qualquer disfunção ventilatória em repouso identificada.

Medição da troca gasosa • ***CAPACIDADE DE DIFUSÃO (DL_{CO})*** Neste teste, utiliza-se um volume pequeno (e seguro) de monóxido de carbono (CO) para medir a troca de gases na membrana alveolar durante 10 segundos com respiração suspensa. O CO exalado é analisado para que se possa determinar a quantidade absorvida através da membrana alveolar e combinada com a hemoglobina das hemácias. O valor da "capacidade de difusão em respiração única" (D_{CO}) varia diretamente com a superfície disponível para difusão e com a quantidade de hemoglobina dentro dos capilares, e inversamente com a espessura da membrana alveolar. Assim, a D_{CO} é reduzida nas doenças que causam espessamento ou destruição da membrana alveolar (p. ex., fibrose pulmonar, enfisema), redução da vasculatura pulmonar (p. ex., hipertensão pulmonar), ou redução da hemoglobina nos capilares alveolares (p. ex., anemia). A capacidade de difusão em respiração única pode estar aumentada em casos de insuficiência cardíaca congestiva aguda, asma, policitemia e hemorragia pulmonar.

GASOMETRIA ARTERIAL A efetividade da troca gasosa pode ser avaliada medindo-se as pressões parciais do oxigênio e do CO_2 em amostra de sangue obtida com punção arterial. O conteúdo de oxigênio no sangue (Ca_{O2}) depende da saturação arterial (%O_2Sat), que é definida por Pa_{O2}, pH e Pa_{CO2} de acordo com a curva de dissociação da oxiemoglobina. O Ca_{O2} também pode ser medido pela oximetria (ver adiante):

$$Ca_{O2}\ (\text{mL/dL}) = 1{,}39\ (\text{mL/dL}) \times [\text{hemoglobina}](\text{g}) \times \%\ O_2\ \text{Sat} + 0{,}003\ (\text{mL/dL/mmHg}) \times Pa_{O2}\ (\text{mmHg})$$

Se houver necessidade de determinar isoladamente a saturação da hemoglobina, isso pode ser feito de forma não invasiva com a oximetria de pulso.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as contribuições dos Drs. Steven E. Weinberger e Irene M. Rosen a este capítulo em edições anteriores, assim como as valiosas contribuições dos Drs. Mary Strek e Jeffrey Jacobson.

307

Procedimentos diagnósticos nas doenças respiratórias

Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi

Entre as modalidades diagnósticas disponíveis para avaliação de pacientes sob suspeita ou com doença confirmada do sistema respiratório estão os exames de imagem e as técnicas utilizadas para obtenção de espécimes biológicos, algumas das quais exigem a visualização direta de parte do sistema respiratório. Os métodos utilizados para caracterizar as alterações funcionais decorrentes de doenças, inclusive provas de função respiratória e medição das trocas gasosas pulmonares, foram analisados no **Capítulo 306e**.

EXAMES DE IMAGEM

RADIOGRAFIA SIMPLES

As radiografias simples de tórax, incluindo as incidências posteroanterior (PA) e perfil, são componentes importantes da investigação diagnóstica das doenças que afetam o parênquima pulmonar, a pleura e, em menor extensão, as vias respiratórias e o mediastino **(ver Caps. 305 e 308e)**. As incidências em decúbito lateral são utilizadas para determinar se as anormalidades pleurais são causadas por líquido livre, enquanto a incidência lordótica apical possibilita imagens mais claras dos ápices do que a incidência PA convencional. Equipamentos portáteis são usados em casos de pacientes agudamente enfermos que não possam ser transportados à sala de radiologia, mas os exames produzidos são mais difíceis de interpretar em razão de diversas limitações: (1) imagem obtida apenas na incidência anteroposterior (AP); (2) imagens com hiperexposição e hipoexposição do filme; (3) menor distância focal levando a menos definição das bordas e perda de detalhamento fino; e (4) aumento da silhueta cardíaca e de outras estruturas anteriores em razão da incidência AP. Os padrões radiográficos comuns e suas correlações clínicas estão descritos no **Capítulo 308e**.

Os avanços na tecnologia de informática permitiram o desenvolvimento da radiografia digital ou computadorizada, com vários benefícios: (1) disponibilidade imediata das imagens; (2) análise com pós-processamento das imagens com melhora significativa da informação diagnóstica; e (3) possibilidade de arquivar as imagens em meio eletrônico e de transferi-las dentro da própria instituição ou entre diferentes sistemas de saúde.

ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia (US) diagnóstica produz imagens utilizando ecos ou reflexões do feixe de ultrassom a partir das interfaces entre tecidos com propriedades acústicas diferentes. De natureza não ionizante, a US é segura para gestantes e crianças. Essa modalidade detecta e localiza anormalidades pleurais e é um meio rápido e efetivo de orientação para biópsia percutânea com agulha de lesões pulmonares periféricas, na pleura ou na parede torácica. A US também ajuda a identificar septações entre coleções loculadas e pode facilitar o posicionamento da agulha para coletar amostras de líquido pleural (i.e., toracocentese), aumentando a positividade e a segurança do procedimento. A disponibilidade de realização à beira do leito faz da US um exame inestimável nas unidades de terapia intensiva. A aquisição de imagem em tempo real pode ser usada para avaliar o movimento do diafragma. Como a energia do ultrassom é rapidamente dissipada no ar, os exames com base nessa energia não são úteis para avaliação do parênquima pulmonar e não podem ser usados se houver pulmão aerado entre a sonda do ultrassom e o local a ser investigado.

A US endobrônquica, exame em que a sonda de ultrassom é introduzida por um broncoscópio, é um valioso recurso complementar à broncoscopia que possibilita detectar e localizar lesões adjacentes às paredes das vias respiratórias ou dentro do mediastino.

TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR

A aquisição nuclear de imagens depende da captação seletiva de diversos componentes por órgãos do corpo humano. Nos exames do tórax, tais compostos são concentrados por um de três mecanismos: acúmulo de sangue ou compartimentalização (p. ex., dentro do coração), incorporação fisiológica (p. ex., osso ou tireoide) e bloqueio capilar (p. ex., cintilografia pulmonar). Os isótopos radioativos podem ser administrados por via IV, inalação ou ambas. Quando injetados por via IV, os macroagregados de albumina marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc) ficam retidos nos capilares pulmonares; a distribuição do radioisótopo retido acompanha a distribuição do fluxo sanguíneo. Quando é inalado, o gás xenônio marcado radioativamente pode ser utilizado para demonstrar a distribuição da ventilação. Utilizando essas técnicas, a cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão foi um exame muito usado para investigação de embolia pulmonar. O tromboembolismo pulmonar produz uma ou mais áreas com desproporção entre ventilação/perfusão (i.e., regiões em que há falha de perfusão acompanhando a distribuição de um vaso sem falha correspondente na ventilação [**Cap. 300**]). Contudo, com a evolução na tomografia computadorizada (TC), a cintilografia foi, em grande parte, substituída pela angioTC em pacientes com suspeita de embolia pulmonar.

Outra aplicação comum da cintilografia de ventilação/perfusão é na avaliação de pacientes com disfunção pulmonar que estejam sendo considerados para indicação de ressecção pulmonar. Muitos pacientes com carcinoma broncogênico apresentam doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) concomitante, impondo-se a dúvida se o paciente será capaz de resistir à ressecção pulmonar. A distribuição do(s) isótopo(s) pode ser utilizada para avaliar a distribuição regional do fluxo sanguíneo e da ventilação, possibilitando que o médico estime qual seria o nível da função pulmonar após o procedimento cirúrgico.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC oferece diversas vantagens sobre a radiografia simples do tórax **(Figs. 307.1*A*, *B* e 307.2*A*, *B*; ver também Figs. 315.3, 315. 4 e 322. 4)**. Em primeiro lugar, a obtenção de imagens em cortes transversais possibilita a diferenciação entre densidades que poderiam parecer superpostas nas radiografias simples. Segundo, a TC é muito superior aos exames radiográficos simples na caracterização da densidade tecidual e na definição precisa das dimensões das lesões encontradas.

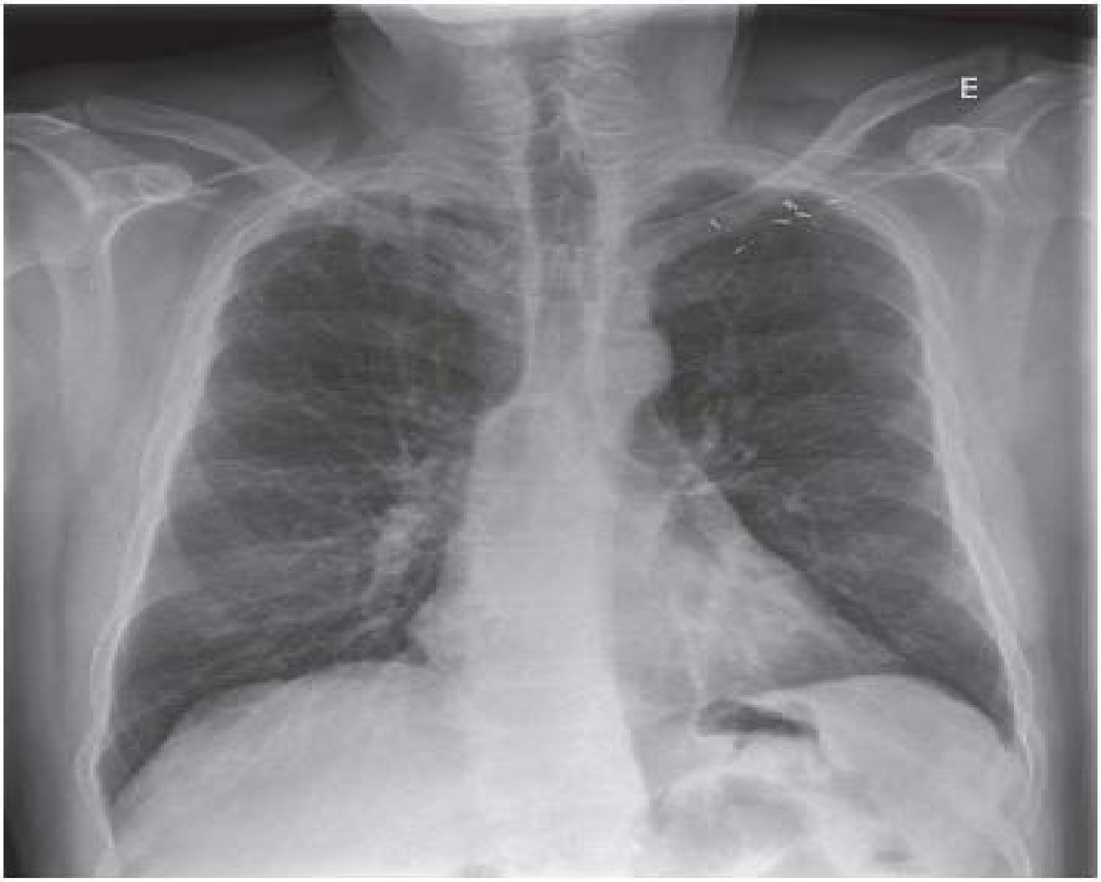

A

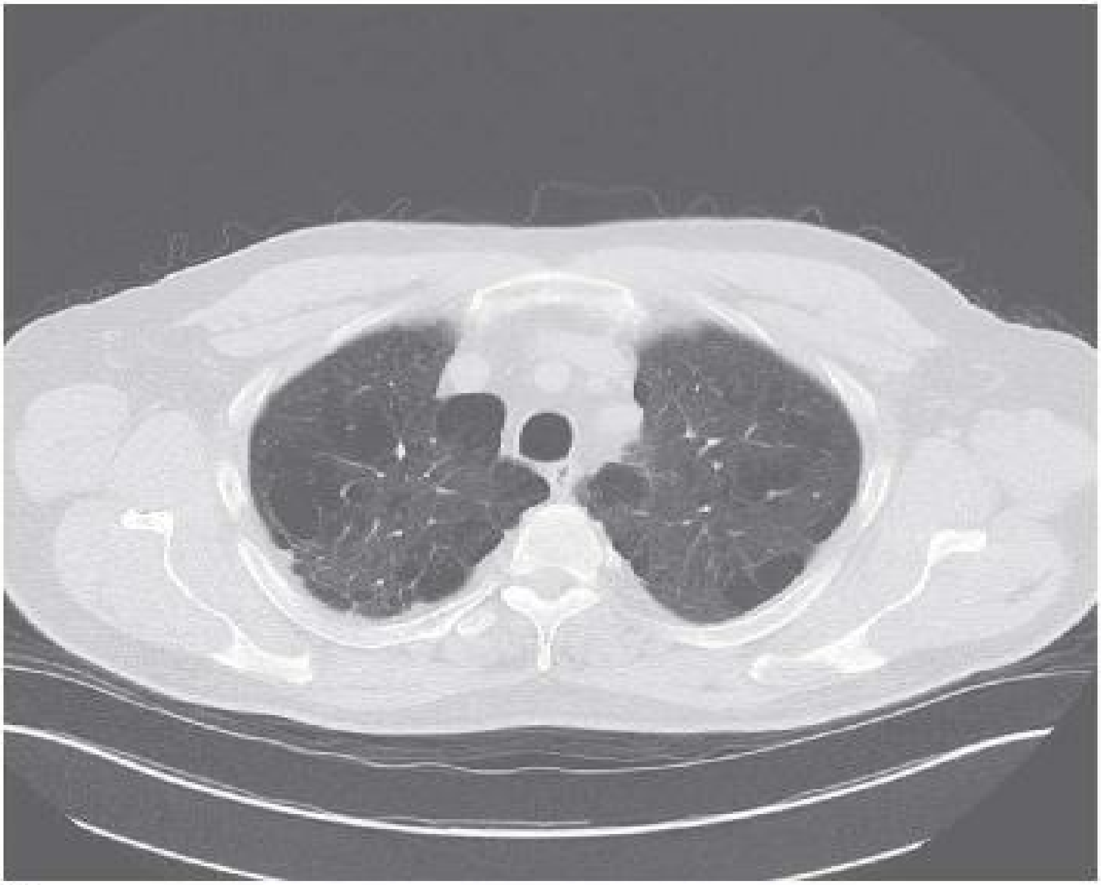

B

FIGURA 307.1 Radiografia (*A*) e tomografia computadorizada (TC) (*B*) do tórax de paciente com enfisema. A extensão e a distribuição do enfisema não são bem avaliados na radiografia simples, mas são claramente evidentes na TC.

A TC é particularmente útil para a avaliação das doenças hilares e mediastinais (que, em muitos casos, não ficam bem caracterizadas nas radiografias simples), para a detecção e caracterização das lesões adjacentes à parede torácica ou coluna vertebral (inclusive doença pleural) e para a identificação de áreas com densidade de gordura ou calcificação dentro de nódulos pulmonares **(Fig. 307.2)**. A utilidade da TC na avaliação das doenças do mediastino fez dela uma ferramenta importante no estadiamento do câncer de pulmão **(Cap. 107)**. Com o acréscimo de contraste, a TC também possibilita distinguir entre estruturas vasculares e extravasculares, o que tem especial importância na diferenciação de linfonodos e massas das estruturas vasculares situadas no mediastino, além de distúrbios vasculares como embolia pulmonar.

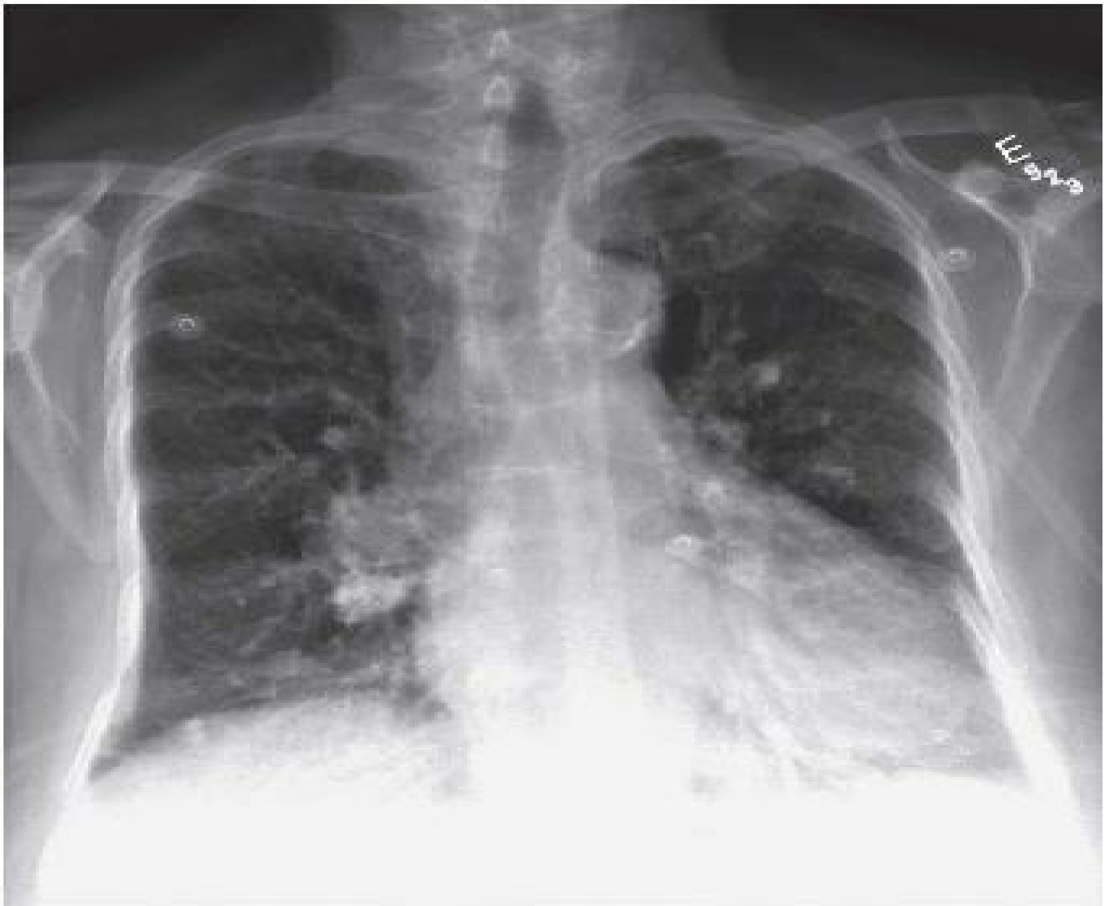

A

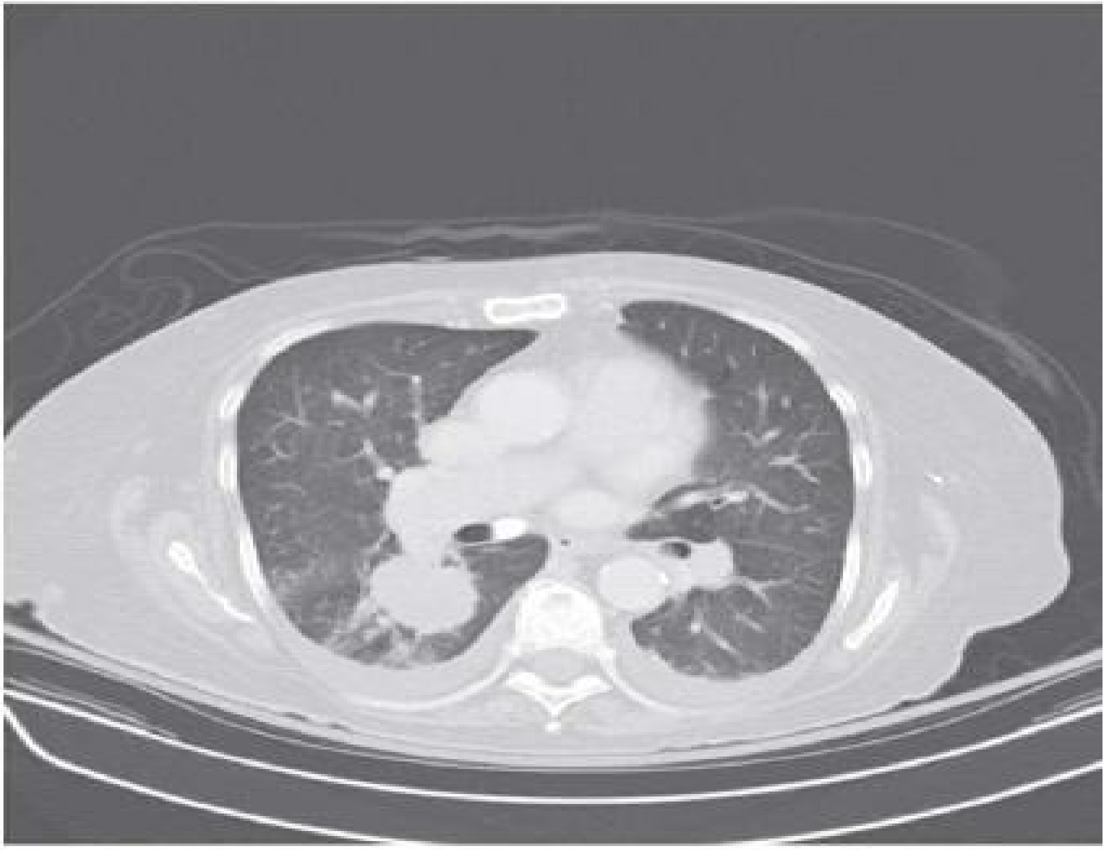

B

FIGURA 307.2 Radiografia (*A*) e tomografia computadorizada (TC) (*B*) do tórax revelando massa em lobo superior direito. A massa não pode ser bem avaliada na radiografia simples em razão das estruturas hilares e da adenopatia calcificada identificada. A TC é superior à radiografia simples para detecção de densidades mediastinais anormais e para distinção entre massas e estruturas vasculares adjacentes.

Na TC de alta resolução (TCAR), a espessura de corte de cada imagem varia em aproximadamente 1 a 2 mm, em vez dos 7 a 10 mm habituais da TC convencional. Os detalhes que podem ser vistos na TCAR possibilitam reconhecimento mais preciso de doenças sutis do parênquima pulmonar e das vias respiratórias, espessamento dos septos interlobares, opacificação em vidro fosco, pequenos nódulos e espessamento anormal ou dilatação das vias respiratórias encontrados na bronquiectasia. Utilizando a TCAR, é possível identificar padrões característicos de muitas doenças pulmonares intersticiais, como linfangite carcinomatosa, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose e granuloma eosinofílico. Contudo, discute-se em que circunstâncias a presença de um padrão característico à TCAR tornaria desnecessária a obtenção de amostras de tecidos pulmonares para firmar o diagnóstico.

TC helicoidal e TC com multidetectores A TC helicoidal é atualmente o método padrão para TC do tórax. A tecnologia da TC helicoidal resulta em exames mais rápidos com maior nitidez de contraste e menor colimação. As imagens são obtidas durante uma única manobra de prender a respiração, o que permite menos artefatos de movimento e obtenção de dados contínuos de um volume maior de pulmão em comparação com o obtido com a TC convencional. Os dados obtidos com o procedimento de imageamento podem ser reconstruídos nos planos coronal ou sagital **(Fig. 307.3*A*)**, assim como no plano tradicional em corte transversal (axial).

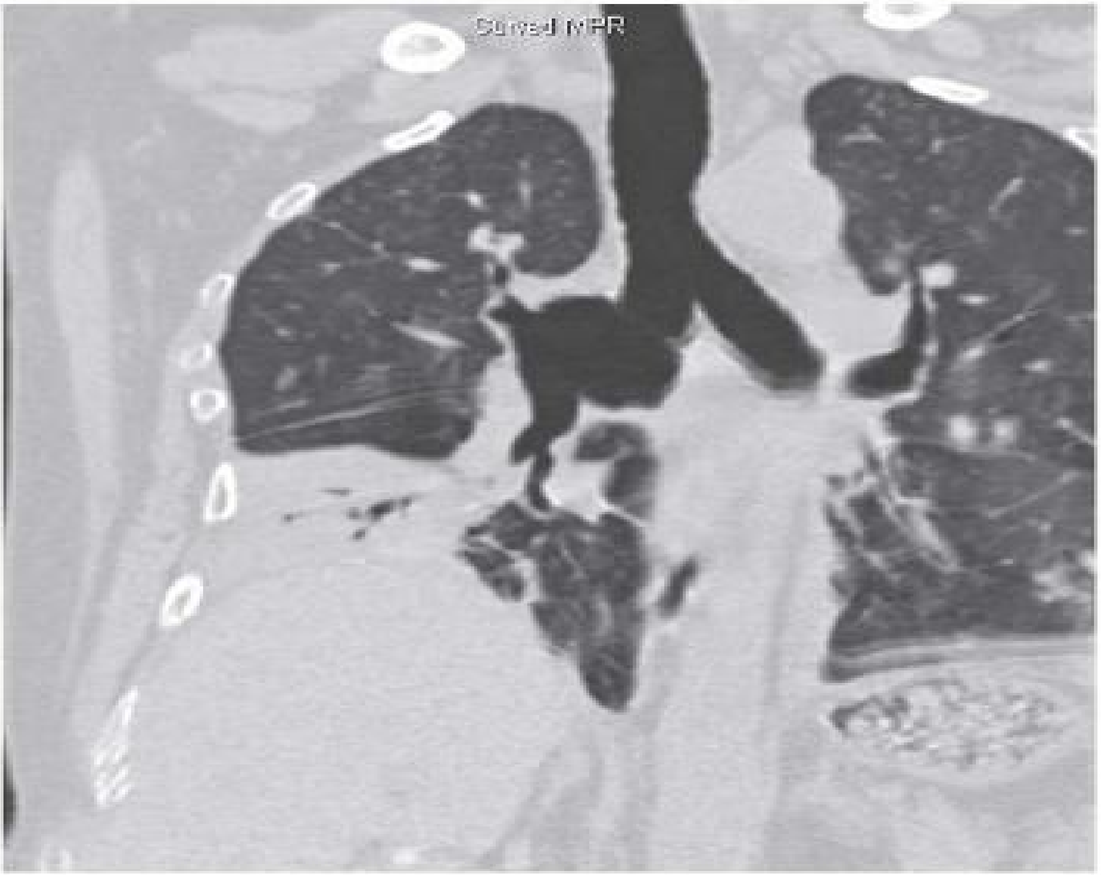

A

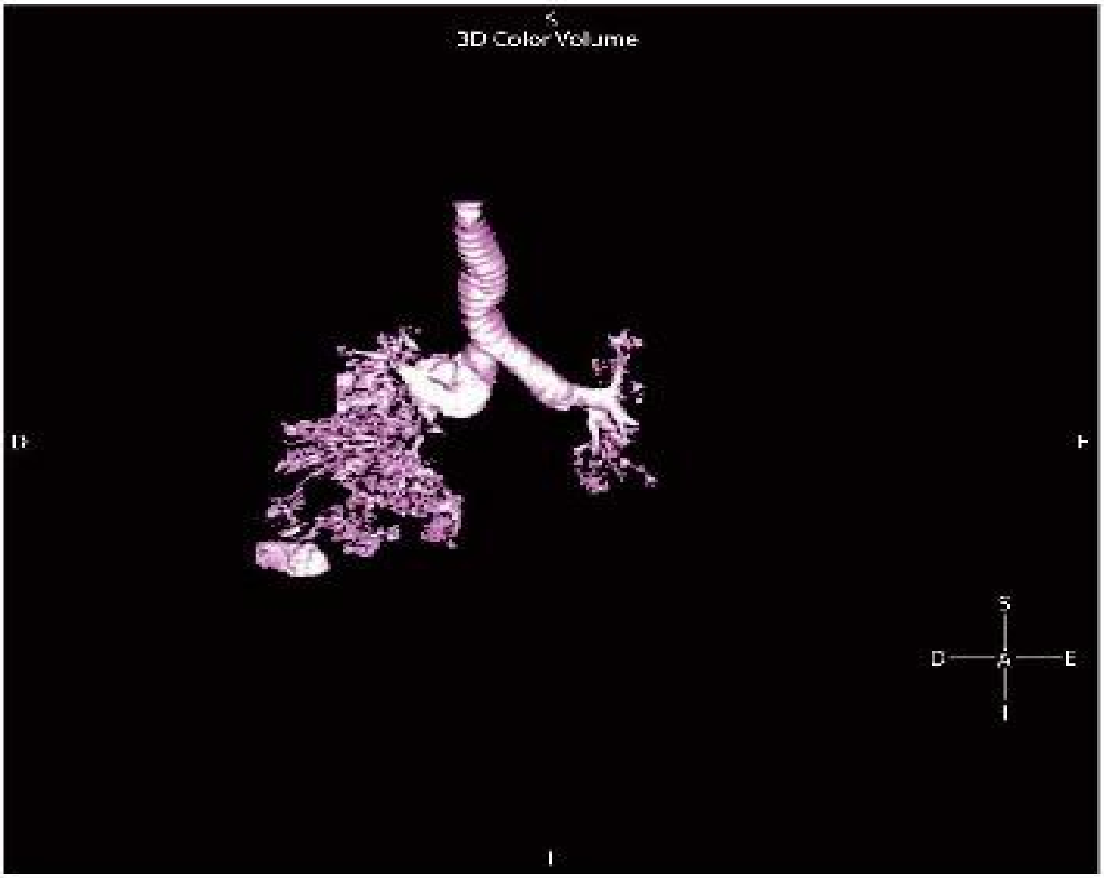
S
3D Color Volume
D
E
S
D
A
E
I
I

B

FIGURA 307.3 Tomografia computadorizada (TC) espiral com reconstrução de imagens em planos diferentes do axial. TC espiral em paciente com pulmão transplantado com deiscência e subsequente aneurisma da anastomose. As imagens de TC foram reconstruídas no plano sagital (***A***) e utilizando-se subtração digital para visualização apenas das vias respiratórias (***B***) com demonstração do local exato e extensão da anormalidade.

O aprimoramento da tecnologia dos detectores permitiu a produção de aparelhos com detectores adicionais ao longo do eixo de varredura (eixo-z). Esses tomógrafos com *multidetectores* podem realizar múltiplos cortes em rotação única que são mais finos e obtidos em tempo menor. Com isso, obtém-se maior resolução e maior capacidade de reconstrução de imagens. À medida que a tecnologia evoluiu, foram sendo usados mais detectores (atualmente até 64) para produzir imagens finais mais nítidas. A tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD) permite períodos ainda menores de suspensão da respiração, o que beneficia todos os pacientes, mas sobretudo crianças, idosos e aqueles em estado crítico. Contudo, deve-se observar que, apesar das vantagens da TCMD, é preciso considerar a dose maior de radiação em comparação à TC com detector único.

Na TCMD, os detectores adicionais distribuídos ao longo do eixo-z resultam em melhor uso do bolo de contraste. Isso, aliado ao tempo menor de suspensão da respiração e a maior resolução, levou a maior qualidade de aquisição de imagens da vasculatura pulmonar e à possibilidade de detectar êmbolos segmentares e subsegmentares. A angioTC pulmonar (angioTCP) permite detectar de forma simultânea anormalidades parenquimatosas que possam estar contribuindo para o quadro clínico do paciente. Secundariamente a essas vantagens e à sua crescente disponibilidade, a angioTCP rapidamente se tornou o exame preferencial de muitos médicos para investigação de embolia pulmonar; comparada à angiografia pulmonar, ela é considerada equivalente em termos de acurácia e apresenta menos riscos associados.

BRONCOSCOPIA VIRTUAL

A imagem tridimensional (3D) do tórax obtida por TCMD pode ser arquivada em meio digital, reanalisada e apresentada em reconstruções 3D das vias respiratórias até a sexta e sétima gerações. Utilizando essas reconstruções geradas em computador, pode-se realizar uma broncoscopia "virtual" **(Fig. 307.4)**. A broncoscopia virtual foi proposta como exame adjunto à broncoscopia convencional em diversas situações clínicas: ela permite avaliação precisa de grau e extensão de estenose das vias respiratórias, incluindo as vias respiratórias distais ao estreitamento; fornece informações úteis acerca da relação entre a anomalia na via respiratória e as estruturas mediastinais adjacentes; e permite o planejamento pré-procedimento em caso de broncoscopia terapêutica a fim de assegurar que todo o equipamento necessário esteja disponível para o procedimento.

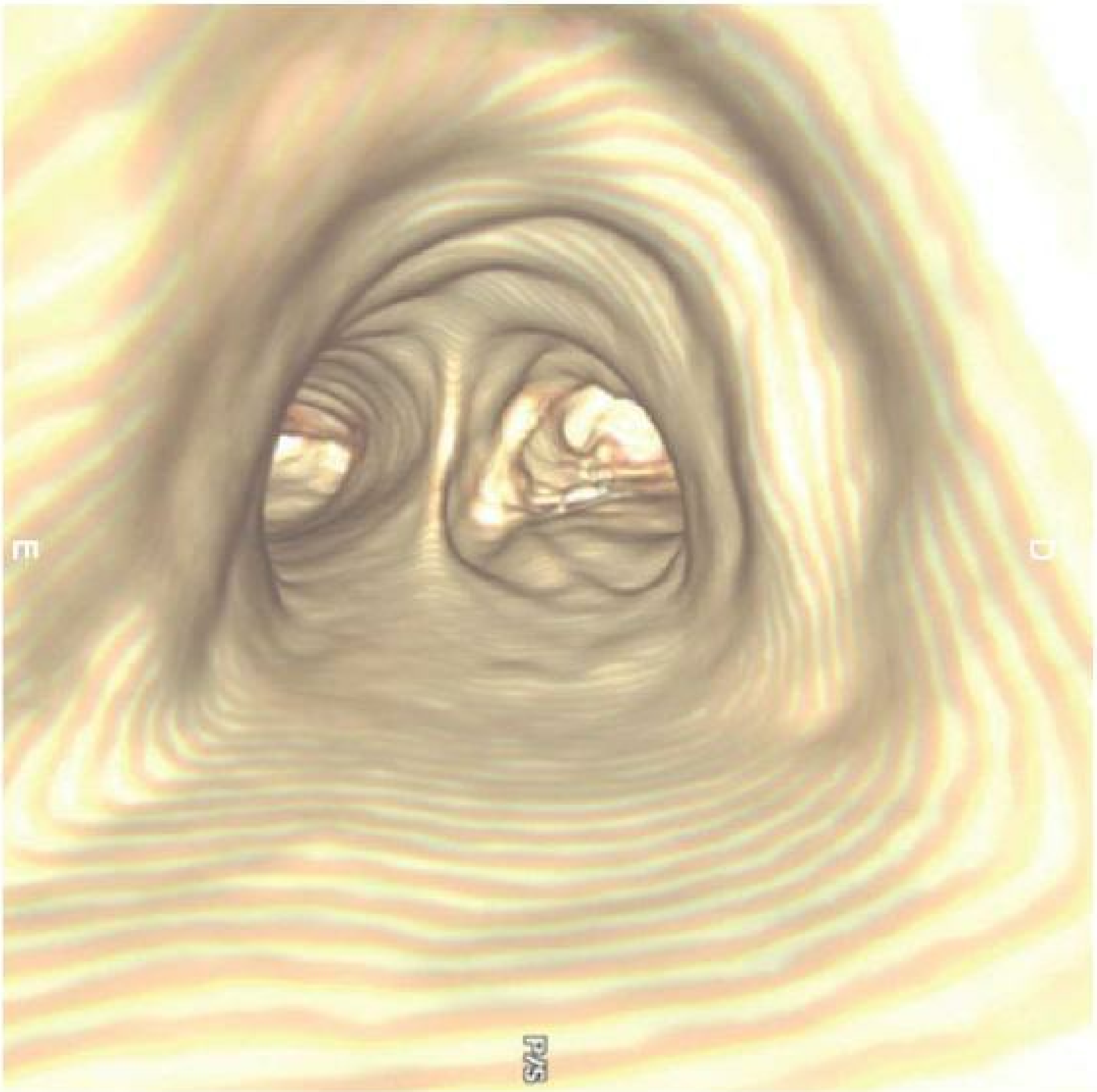

FIGURA 307.4 Imagem de broncoscopia virtual da traqueia. A visão projetada seria a obtida a partir da traqueia no sentido inferior em direção à carina. Os troncos fontes direito e esquerdo das vias respiratórias são observados a partir da bifurcação na carina.

A broncoscopia virtual pode ser usada para auxiliar na identificação da área pulmonar periférica para a cirurgia de redução do volume pulmonar que vem sendo usada no tratamento do enfisema pulmonar. A definição da extensão do enfisema em cada região segmentar, além de outros detalhes anatômicos, pode auxiliar na escolha dos subsegmentos mais apropriados. Todavia, os pacotes de programas para geração de imagens de broncoscopia virtual estão em fase relativamente inicial do seu desenvolvimento, e sua utilização e possível impacto na atenção médica aos pacientes ainda são desconhecidos. Foram desenvolvidos sistemas de broncoscopia com navegação eletromagnética (NEM ou BEM) utilizando broncoscopia virtual para permitir navegação acurada até lesões-alvo periféricas pulmonares, usando tecnologia semelhante à dos aparelhos de GPS (*global positioning system*).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) é utilizada com frequência para detectar lesões malignas nos pulmões, com base na captação e no metabolismo aumentados da glicose. A técnica consiste na injeção de um análogo da glicose marcado radioativamente – [^{18}F]-fluorodesoxiglicose (FDG) –, que é captado por células malignas metabolicamente ativas. Entretanto, a FDG fica retida dentro das células depois da fosforilação e o [F^{18}] instável decai emitindo pósitrons, que podem ser detectados por câmara especial para PET ou por uma câmara gama adaptada para registrar imagens dos radionuclídeos emissores de pósitrons. Essa técnica vem sendo usada para avaliação de nódulos pulmonares solitários e no estadiamento de câncer de pulmão. Com ela é possível detectar ou afastar a possibilidade de envolvimento de linfonodos mediastinais e identificar doença extratorácica. A definição anatômica dos exames com radionuclídeos foi aprimorada com o desenvolvimento de aquisição de imagem híbrida que permite a superposição de imagens de PET e de TC, uma técnica conhecida como mapeamento funcional-anatômico. Os exames híbridos PET/TC proporcionam imagens que ajudam a localizar atividade metabólica anormal nas estruturas anatômicas visualizadas com a TC e proporcionam diagnósticos mais precisos do que as duas modalidades separadamente. Com a FDG-PET é possível distinguir entre lesões malignas e benignas com até 1 cm. Contudo, pode haver resultados falso-negativos em lesões com baixa atividade metabólica, como tumores carcinoides e carcinoma bronquíolo-alveolar, ou em lesões < 1 cm nas quais o limiar de células malignas metabolicamente ativas não é atingido para o diagnóstico com PET. É possível haver resultado falso-positivo em razão de captação de FDG em estados inflamatórios como pneumonia ou doença granulomatosa.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O papel das imagens por ressonância magnética (RM) na investigação das doenças do sistema respiratório não está tão bem definido quanto o da TC. A RM produz imagens com menor resolução espacial e menos detalhes do parênquima pulmonar e, por esses motivos, atualmente não se considera que tal exame possa substituir a TC para obtenção de imagem do tórax. Contudo, o uso de gás hiperpolarizado em conjunto com a RM levou ao uso deste exame no processo de investigação diagnóstica dos pulmões, em particular para doença pulmonar obstrutiva. Ademais, a obtenção de imagens durante inalação e exalação pode proporcionar informações sobre a dinâmica do funcionamento pulmonar. É importante ressaltar que a RM é difícil de ser realizada em diversos subgrupos de pacientes. Aqueles que não consigam permanecer imóveis ou que não possam ficar em decúbito dorsal podem ter perda de qualidade das imagens de RM; em alguns exames há necessidade de solicitar ao paciente que se mantenha com a respiração suspensa por 15 a 25 segundos para que se possam obter boas imagens. Em geral evita-se a RM em pacientes que estejam instáveis e/ou sob ventilação e em vítimas de traumatismo grave devido aos riscos relacionados com o ambiente da RM e às dificuldades com o seu monitoramento na sala de exame. A presença de corpo estranho metálico, marca-passo ou clipes em aneurisma intracraniano impede o uso de RM.

Uma vantagem da RM é o uso de radiação eletromagnética não ionizante. Além disso, a RM é apropriada para distinguir entre estruturas vasculares e não vasculares sem necessidade de contraste. Os vasos sanguíneos aparecem como estruturas tubulares, uma vez que o sangue fluindo pelo vaso não produz sinal detectável na RM. Portanto, a RM pode ser útil para demonstrar êmbolos pulmonares, definir lesões aórticas, como aneurisma ou dissecção, ou outras anormalidades vasculares **(Fig. 307.5)** nos casos em que não seja possível utilizar contraste intravenoso. O gadolínio pode ser usado como meio de contraste intravascular para angiorressonância magnética (ARM); entretanto, a sincronização da aquisição dos dados com o pico arterial do bolo de contraste é um dos maiores desafios da ARM. O fluxo do contraste desde o local de injeção periférico até o vaso de interesse é influenciado por diversos fatores, incluindo frequência cardíaca, volume sistólico e presença de lesões estenóticas proximais.

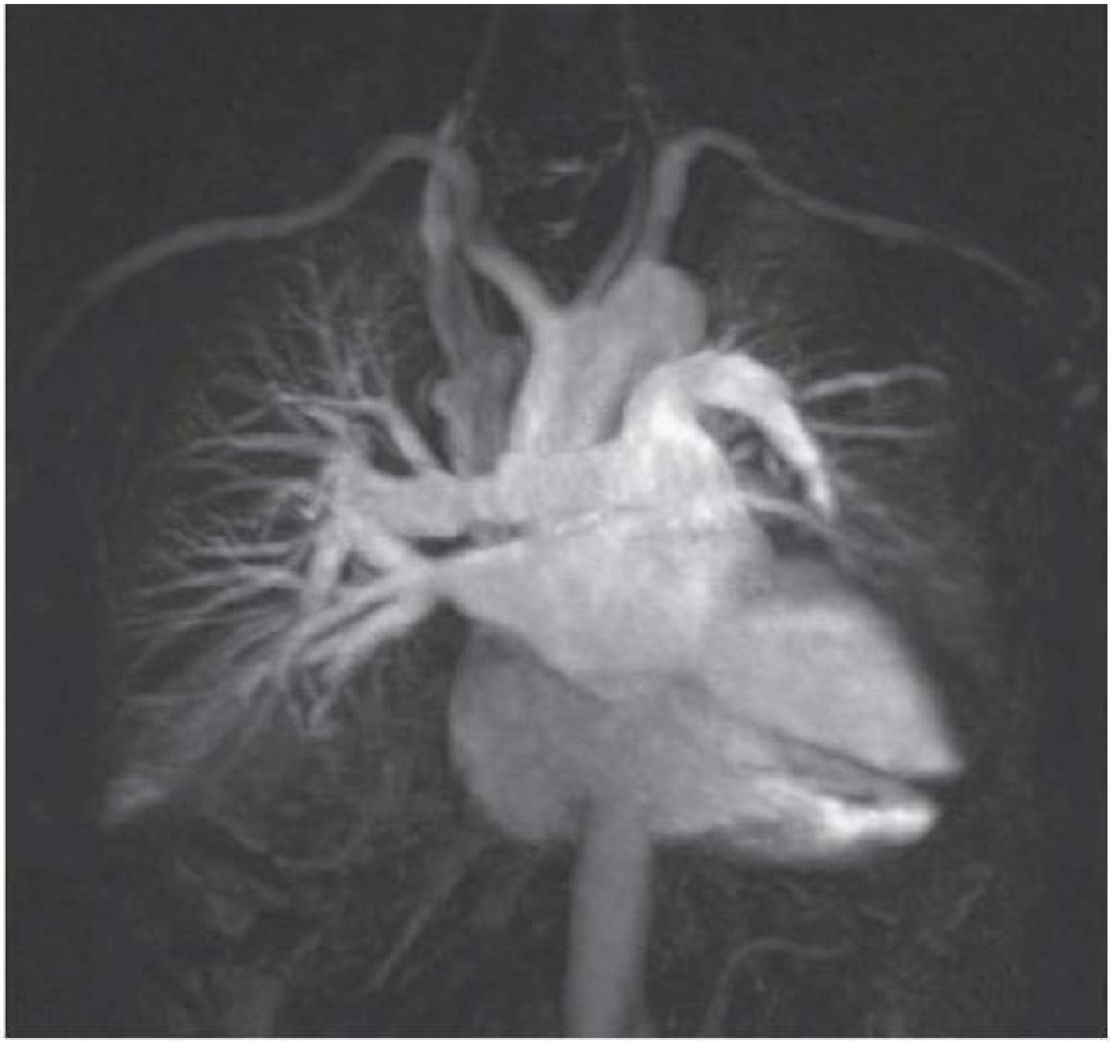

FIGURA 307.5 **Angiorressonância magnética da vasculatura de um paciente após transplante de pulmão.** A imagem revela visão detalhada da vasculatura que pode ser obtida utilizando-se técnicas de subtração digital. As imagens obtidas de um paciente após transplante pulmonar mostram a anastomose venosa e arterial à direita; nota-se um pequeno estreitamento no local da anastomose, considerado dentro dos limites normais e não indicativo de obstrução.

ANGIOGRAFIA PULMONAR

O sistema arterial pulmonar pode ser visualizado por angiografia pulmonar, na qual o contraste radiopaco é injetado através de um cateter posicionado na artéria pulmonar. Quando é realizada nos casos de embolia pulmonar, a angiografia mostra as consequências de um trombo intravascular – seja falha dentro da luz vascular ("falha de enchimento"), seja interrupção repentina ("amputação") do vaso. Outras indicações menos comuns para angiografia pulmonar são demonstração de malformação arteriovenosa pulmonar e avaliação de invasão de artérias pulmonares por uma neoplasia. Os riscos associados à arteriografia moderna são extremamente baixos e em geral preocupam mais nos pacientes com hipertensão pulmonar grave ou doença renal crônica. Com a evolução da TC, a angiotomografia computadorizada com multidetectores (angioTCMD) está substituindo a angiografia convencional no diagnóstico de embolia pulmonar.

TÉCNICAS CLÍNICAS PARA OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

COLETA DE ESCARRO

O escarro pode ser coletado por expectoração espontânea ou após a inalação de aerossol irritativo (p. ex., solução salina hipertônica). A *indução do escarro* é utilizada seja porque o paciente não expectora espontaneamente, seja porque há expectativa de que esta técnica aumente a positividade para alguns achados específicos. Como o escarro deve ser formado predominantemente por secreções da árvore traqueobrônquica e não de secreções das vias respiratórias superiores, a detecção de macrófagos alveolares e de outras células inflamatórias é compatível com amostra originária das vias respiratórias inferiores, enquanto a presença de células epiteliais escamosas em uma amostra de “escarro” indica contaminação por secreções das vias respiratórias superiores.

Além do processamento para patógenos bacterianos comuns por meio de coloração pelo Gram e cultura, o escarro pode ser preparado para isolamento de vários outros patógenos, inclusive para coloração e cultura para micobactérias e fungos, cultura para vírus e coloração para *Pneumocystis jiroveci*. Por exemplo, no caso específico de escarro obtido para investigar pneumonia por *P. jiroveci*, a amostra deve ser obtida de preferência por indução e não por expectoração espontânea, e deve-se aplicar corante imunofluorescente para detectar o microrganismo. Atualmente, os corantes e as culturas tradicionais também estão sendo complementados em alguns casos por técnicas imunológicas e métodos de biologia molecular, incluindo amplificação da reação em cadeia da polimerase e sondas de DNA. A coloração citológica do escarro para células malignas utilizando o método de Papanicolaou tradicional possibilita a investigação não invasiva dos casos em que se suspeita de câncer de pulmão.

ASPIRAÇÃO PERCUTÂNEA COM AGULHA (TRANSTORÁCICA)

Pode-se introduzir uma agulha através da parede torácica para alcançar uma lesão pulmonar a fim de obter aspirado ou tecido nuclear para análise por técnicas citológicas/histológicas ou microbiológicas. A aspiração pode ser realizada para diagnóstico ou para descompressão e/ou drenagem de uma coleção líquida. Em geral, esse procedimento é realizado sob orientação de TC ou de US para ajudar a posicionar a agulha e confirmar a localização da lesão. O pequeno risco potencial desse procedimento (sangramento intrapulmonar ou pneumotórax com colapso do pulmão subjacente), quando realizado por profissionais experientes, geralmente é aceitável, comparado com as informações que se podem obter. Contudo, uma das limitações dessa técnica é o erro de amostragem em razão da pequena quantidade de amostra de tecidos obtida. Desse modo, outros achados que não produzam diagnóstico citológico ou microbiológico específico têm pouca utilidade clínica.

TORACOCENTESE

A coleta de líquido pleural por toracocentese costuma ser realizada com finalidades diagnósticas ou, no caso de derrame pleural volumoso, como medida paliativa para atenuar a dispneia. A coleta de amostras para fins diagnósticos, seja por aspiração às cegas com agulha, seja após localização por US, possibilita a obtenção de líquido para exames microbiológicos e citológicos. A análise do líquido obtido quanto à sua composição celular e a seus constituintes químicos permite a classificação do derrame, o que auxilia o diagnóstico e o tratamento **(Cap. 316)**.

BRONCOSCOPIA

Broncoscopia é o processo de visualização direta da árvore traqueobrônquica. Embora atualmente a broncoscopia seja realizada quase exclusivamente com instrumentos de fibra óptica flexível, a broncoscopia rígida, em geral realizada no centro cirúrgico em pacientes sob anestesia geral, ainda é útil em determinadas situações, sobretudo em razão do canal mais amplo de aspiração e da possibilidade de ventilar os pacientes pelo canal do broncoscópio. Essas situações específicas incluem remoção de corpo estranho e aspiração de hemorragia volumosa, casos em que o canal fino de aspiração do broncoscópio poderia ser insuficiente.

BRONCOSCOPIA POR FIBRA ÓPTICA FLEXÍVEL

Em geral, esse procedimento é realizado em regime ambulatorial com o paciente acordado, embora sob sedação (sedação consciente). O broncoscópio é introduzido pela boca ou pelo nariz, passa pelas pregas vocais e chega à traqueia. A possibilidade de flexionar o broncoscópio permite a visualização de quase todas as vias respiratórias até o nível dos brônquios subsegmentares. O broncoscopista pode identificar patologias endobrônquicas, como tumores, granulomas, bronquite, corpos estranhos e áreas de sangramento. As amostras recolhidas das lesões situadas nas vias respiratórias podem ser obtidas por vários métodos, incluindo lavagem, escovação e biópsia. A lavagem consiste na instilação de soro fisiológico estéril por um canal do broncoscópio até a superfície de uma lesão. Parte do líquido é recolhida por aspiração pelo broncoscópio, e o material recuperado pode ser analisado quanto à composição celular (citologia) e presença de microrganismos (com corantes e culturas convencionais). A escovação ou a biópsia da superfície da lesão, realizadas por meio de escova pequena ou pinça de biópsia posicionadas na extremidade de um cabo longo introduzido por um dos canais do broncoscópio, possibilita a recuperação de material celular ou de tecidos para análise pelos métodos citológicos e histopatológicos convencionais.

O broncoscópio pode ser utilizado para colher amostras não apenas das regiões que podem ser visualizadas diretamente (i.e., as vias respiratórias), mas também do parênquima pulmonar mais distal. Com o broncoscópio encravado em uma via respiratória subsegmentar, podem ser instilados pequenos volumes de soro fisiológico estéril por um dos canais, possibilitando a coleta de amostras de células e microrganismos originários dos espaços alveolares. Esse procedimento é conhecido como *lavado broncoalveolar* e tem particular utilidade para a recuperação de microrganismos como *P. jiroveci*.

A escovação e a biópsia do parênquima pulmonar distal também podem ser realizadas com os mesmos instrumentos utilizados na coleta de amostras endobrônquicas. Esses instrumentos podem ser passados pelo broncoscópio até atingirem as pequenas vias respiratórias. Quando são realizadas biópsias, a pinça penetra a parede da via respiratória, permitindo a coleta de tecido alveolar peribrônquico. Conhecido como *biópsia transbrônquica,* esse procedimento é realizado quando a doença é relativamente difusa ou há uma lesão localizada com dimensões apropriadas. Com o auxílio da radioscopia, o broncoscopista é capaz de determinar não apenas se e quando o instrumento está na área da lesão, mas também sua proximidade da superfície pleural. Se as pinças estiverem muito próximas da superfície pleural, há risco de lesão da pleura visceral com pneumotórax subsequente; a outra complicação potencial da biópsia transbrônquica é hemorragia pulmonar. A incidência dessas complicações é pequena.

ASPIRAÇÃO TRANSBRÔNQUICA COM AGULHA (TBNA)

Outro procedimento consiste na utilização de uma agulha oca introduzida por broncoscópio para recolher amostras de tecidos adjacentes à traqueia ou a um brônquio calibroso. A agulha atravessa a parede da via respiratória (transbrônquica), e o material celular pode ser aspirado de lesões expansivas ou de linfonodos aumentados, geralmente em busca de células neoplásicas malignas. A mediastinoscopia tem sido considerada o padrão-ouro para estadiamento do mediastino; contudo, a TBNA permite obter amostras de pulmão e de linfonodos regionais sem necessidade de cirurgia ou de anestesia geral.

ULTRASSONOGRAFIA ENDOBRÔNQUICA (USEB)–ASPIRAÇÃO TRANSBRÔNQUICA COM AGULHA (TBNA)

Novos avanços nas técnicas de aspiração por agulha foram obtidos com o desenvolvimento da ultrassonografia endobrônquica (USEB). Nessa tecnologia, utiliza-se um broncoscópio ultrassônico adaptado a uma sonda que permite aspiração por agulha de linfonodos mediastinais e hilares guiada por imagens ultrassonográficas em tempo real. A USEB permite a coleta de amostras de linfonodos e massas mediastinais sob visualização direta para melhor identificar e localizar patologias peribrônquicas e mediastinais e obter acesso a regiões mais difíceis de alcançar e a linfonodos menores para o estadiamento de câncer. Com a USEB-TBNA é possível ter acesso às mesmas estações de linfonodos paratraqueais e subcarínicos alcançadas com a mediastinoscopia, mas, além disso, é possível a extensão aos linfonodos hilares (níveis 10 e 11). A utilização da USEB para outras indicações clínicas além do câncer de pulmão tem sido crescente, e a modalidade passou a ser recomendada para investigação diagnóstica inicial de massas mediastinais de origem desconhecida.

TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS EMERGENTES

As técnicas emergentes que podem ser realizadas com broncoscopia incluem vídeo/broncoscopia autofluorescente (BAF), imagem de banda estreita (NBI), tomografia de coerência óptica (OCT) e endomicroscopia utilizando microscopia confocal a *laser* fluorescente (CFM). Na BAF, utiliza-se broncoscópio com uma fonte adicional de luz para rastreamento de indivíduos de alto risco e identificação de lesões pré-malignas (displasia das vias respiratórias) e carcinoma *in situ.* Na técnica de NBI, tira-se proveito da maior captação dos comprimentos de onda de luz azul e verde pela hemoglobina para aprimorar a visualização dos vasos da mucosa e diferenciar entre lesões inflamatórias e malignas da mucosa. Na CFM, utiliza-se *laser* azul para induzir fluorescência, e seu alto grau de resolução proporciona visão em tempo real dos tecidos vivos com resolução quase histológica. Na OCT, utiliza-se uma fonte luminosa no espectro do infravermelho próximo com vantagem de resolução sobre a TC e a RM. Com ela é possível penetrar até três vezes mais profundamente na parede das vias respiratórias em comparação com a CFM, e a modalidade é menos suscetível a artefatos de movimento causados por pulsação cardíaca e movimentos respiratórios. Entretanto, será necessária investigação cuidadosa antes que esses métodos encontrem seu lugar na estratégia de avaliação de casos de câncer em estágio inicial e de outras doenças pulmonares.

BRONCOSCOPIA TERAPÊUTICA

Além de procedimentos diagnósticos, o broncoscópio também pode realizar tratamentos. Um dos papéis principais do médico pneumologista intervencionista (PI) é a realização de broncoscopia terapêutica. Por exemplo, um corpo estranho aspirado pode ser removido com a ajuda de instrumento introduzido por broncoscópio (flexível ou rígido), enquanto sangramentos podem ser controlados por cateter balão inserido da mesma forma. As técnicas intervencionistas mais modernas realizadas por meio de broncoscópio incluem métodos para desobstruir e manter a patência de vias respiratórias parcial ou totalmente obstruídas, sobretudo por tumores. Entre essas técnicas estão terapias a *laser*, crioterapia, coagulação com plasma de argônio, eletrocauterização, broncoplastia e dilatação com cateter balão e a colocação de *stent*. Muitos médicos PI também possuem capacitação para realizar traqueotomia percutânea.

TORACOSCOPIA CLÍNICA

A toracoscopia (ou pleuroscopia) clínica concentra-se no diagnóstico de problemas pleurais. O procedimento é realizado com pleuroscópio tradicional rígido ou semirrígido (com desenho semelhante ao do broncoscópio e permitindo ao operador inspecionar a superfície pleural, colher amostras ou drenar líquido da pleura ou, ainda, realizar biópsia em alvo localizado na pleura parietal). A toracoscopia clínica pode ser realizada em sala de endoscopia ou no centro cirúrgico com o paciente em sedação consciente e sob anestesia local. Por outro lado, a cirurgia torácica videoassistida (VATS) requer anestesia geral e só é realizada em centro cirúrgico. Uma indicação diagnóstica comum para toracoscopia clínica é a investigação de derrame pleural ou biópsia de provável carcinomatose de pleura parietal. Também pode ser usada para instalação de tubo torácico sob direcionamento visual, ou para pleurodese química ou por talco como intervenção terapêutica a fim de evitar recorrência de derrame pleural (geralmente de origem maligna) ou de pneumotórax.

A crescente disponibilidade de técnicas broncoscópicas e pleuroscópicas avançadas estimulou a criação de programas de formação de PI. Pode-se definir a pneumologia intervencionista como “arte e ciência médica relacionada com procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos que requerem treinamento e perícia adicionais além dos necessários para o programa padrão de treinamento em pneumologia médica.” Os médicos PI representam uma alternativa à cirurgia para pacientes com ampla variedade de doenças e problemas torácicos.

TÉCNICAS CIRÚRGICAS PARA OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A investigação diagnóstica de distúrbios torácicos frequentemente envolve colaboração entre pneumologista e cirurgião torácico. Enquanto procedimentos como mediastinoscopia, VATS e toracotomia são realizados por cirurgiões torácicos, há sobreposição em muitas técnicas minimamente invasivas que podem ser realizadas tanto por pneumologista ou pneumologista intervencionista quanto por cirurgião torácico.

MEDIASTINOSCOPIA E MEDIASTINOTOMIA

O estadiamento adequado do câncer de pulmão é extremamente importante para a determinação do esquema de tratamento. Embora TC e PET sejam úteis para determinar tamanho e natureza de linfonodos mediastinais como parte do processo de estadiamento do câncer de pulmão, a biópsia tecidual e o exame histopatológico frequentemente são procedimentos críticos para o diagnóstico de massas mediastinais ou de linfonodos mediastinais aumentados. Os dois principais procedimentos cirúrgicos usados para obter amostras de massas ou de linfonodos no mediastino são a mediastinoscopia (via abordagem supraesternal) e a mediastinotomia (via abordagem paraesternal). Ambos os procedimentos são realizados sob anestesia geral por cirurgião qualificado. No caso de mediastinoscopia supraesternal, insere-se um mediastinoscópio rígido na fúrcula supraesternal que é conduzido até o mediastino ao longo de uma via imediatamente anterior à traqueia. O tecido pode ser obtido por meio de pinça de biópsia passada por dentro do mediastinoscópio, com amostras colhidas de massas ou linfonodos em posição paratraqueal ou pré-traqueal (níveis 2R, 2L, 3, 4R, 4L). Os linfonodos aortopulmonares (níveis 5, 6) não são acessíveis por essa via e, assim, suas amostras costumam ser obtidas por meio de mediastinotomia paraesternal (procedimento de Chamberlain). Essa abordagem envolve incisão paraesternal e dissecção diretamente no sentido da massa ou do linfonodo que se queira examinar.

Como alternativa à cirurgia, pode-se utilizar o broncoscópio para realizar TBNA a fim de obter amostras de tecido do mediastino e, quando combinada com USEB, a TBNA permite acesso aos mesmos linfonodos atingidos com a mediastinoscopia, mas, além disso, com acesso estendido a linfonodos hilares (níveis 10, 11). Finalmente, a aspiração por agulha fina (AAF) com ultrassonografia endoscópica (USE) é outro procedimento que complementa a USEB-AAF para estadiamento de câncer de pulmão. A AAF-USE é realizada com acesso por esôfago, sendo ideal para coleta de amostra de linfonodos no mediastino posterior (níveis 7, 8, 9). Como não é possível obter imagens ultrassonográficas em espaços repletos de ar, a região diretamente anterior à traqueia não pode ser avaliada com precisão, sendo considerada um “ponto cego” para este exame. Contudo, com a associação de USEB e AAF, é possível visualizar os linfonodos anteriores e complementar a AAF-USE. A combinação de AAF-USEB e AAF-USE é uma técnica que vem se tornando uma alternativa à cirurgia para estadiamento mediastinal em casos de câncer torácico.

CIRURGIA TORÁCICA VIDEOASSISTIDA (VIDEOTORACOSCOPIA)

A VATS tornou-se a técnica-padrão para diagnóstico e tratamento de doença pleural assim como de doença do parênquima pulmonar. Esse procedimento é realizado no centro cirúrgico usando ventilação em pulmão único com intubação endotraqueal de duplo lúmen e consiste na introdução de endoscópio rígido com lente distal por meio de um trocarte inserido pela pleura. A imagem de alta qualidade é exibida na tela de um monitor e possibilita que o operador manipule instrumentos introduzidos no espaço pleural por pequenas incisões intercostais separadas. Com esses instrumentos, o cirurgião é capaz de colher material para biópsia de lesões da pleura com visualização direta. Além disso, na atualidade esse procedimento é realizado frequentemente para biópsia de tecidos pulmonares periféricos ou remoção de nódulos periféricos, com finalidades tanto diagnósticas quanto terapêuticas. Esse procedimento, muito menos invasivo, praticamente substituiu a “biópsia pulmonar aberta” realizada via toracotomia. A decisão de utilizar a técnica de VATS ou realizar toracotomia aberta é tomada pelo cirurgião torácico com base na possibilidade do paciente de tolerar a ventilação em pulmão único, necessária para a visualização adequada do pulmão. Com a evolução na instrumentação e o acúmulo de experiência, a VATS pode ser usada para realizar procedimentos que antes implicavam toracotomia, incluindo biópsia pulmonar, ressecção de nódulo pulmonar, lobectomia, pneumonectomia, janela pericárdica ou outros procedimentos tradicionalmente do campo da cirurgia torácica; tais procedimentos poderão ser realizados com técnica minimamente invasiva.

TORACOTOMIA

Embora tenha sido praticamente substituída pela VATS, a toracotomia ainda se mantém como opção para obtenção de tecidos pulmonares com finalidade diagnóstica. Esse procedimento permite colher maior quantidade de tecido e pode ser utilizado para biópsia e/ou remoção de lesões que estejam muito profundas ou muito próximas de estruturas vitais, o que impossibilita sua ressecção por VATS. A escolha entre VATS e toracotomia deve ter como base as características específicas de cada paciente.

308e

Atlas de imagens do tórax

Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

Este atlas de imagens do tórax é uma coleção de interessantes radiografias e tomografias computadorizadas (TC) do tórax. As leituras dos filmes têm como objetivo ilustrar os achados específicos importantes. O texto associado não tem a intenção de ser uma avaliação abrangente das imagens.

EXEMPLOS DE IMAGENS NORMAIS

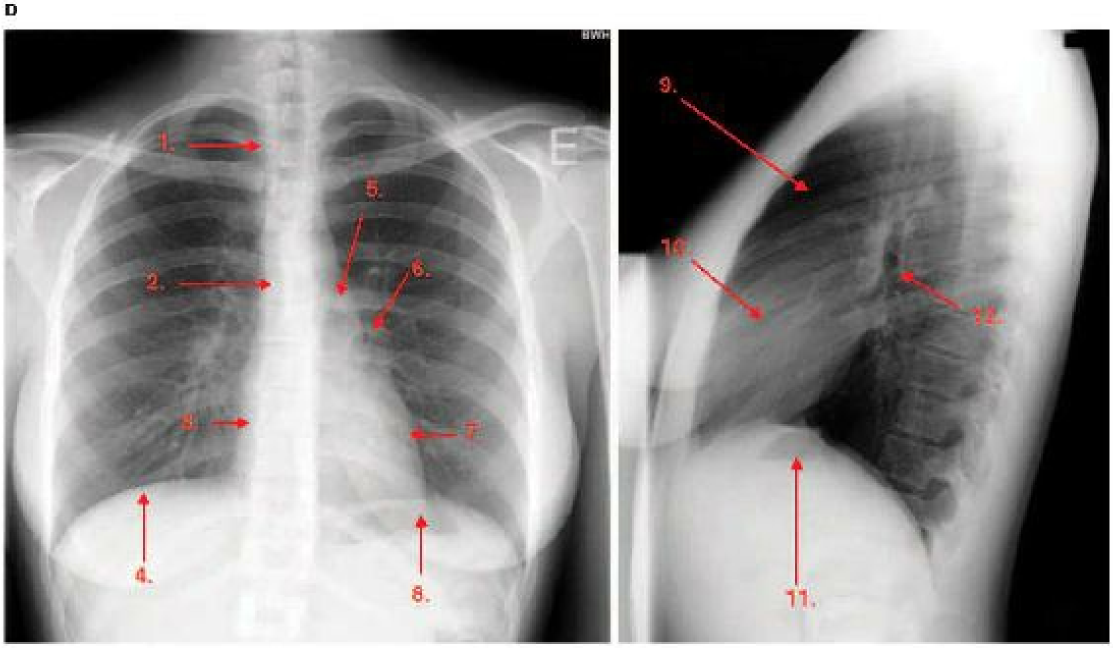

FIGURA 308e.1 Radiografia de tórax normal— revisão da anatomia. **1**. Traqueia. **2**. Carina. **3**. Átrio direito. **4**. Hemidiafragma direito. **5**. Botão aórtico. **6**. Hilo esquerdo. **7**. Ventrículo esquerdo. **8**. Hemidiafragma esquerdo (com câmara de ar do estômago). **9**. Espaço aéreo retrosternal. **10**. Ventrículo direito. **11**. Hemidiafragma esquerdo (com câmara de ar do estômago). **12**. Brônquio do lobo superior esquerdo.

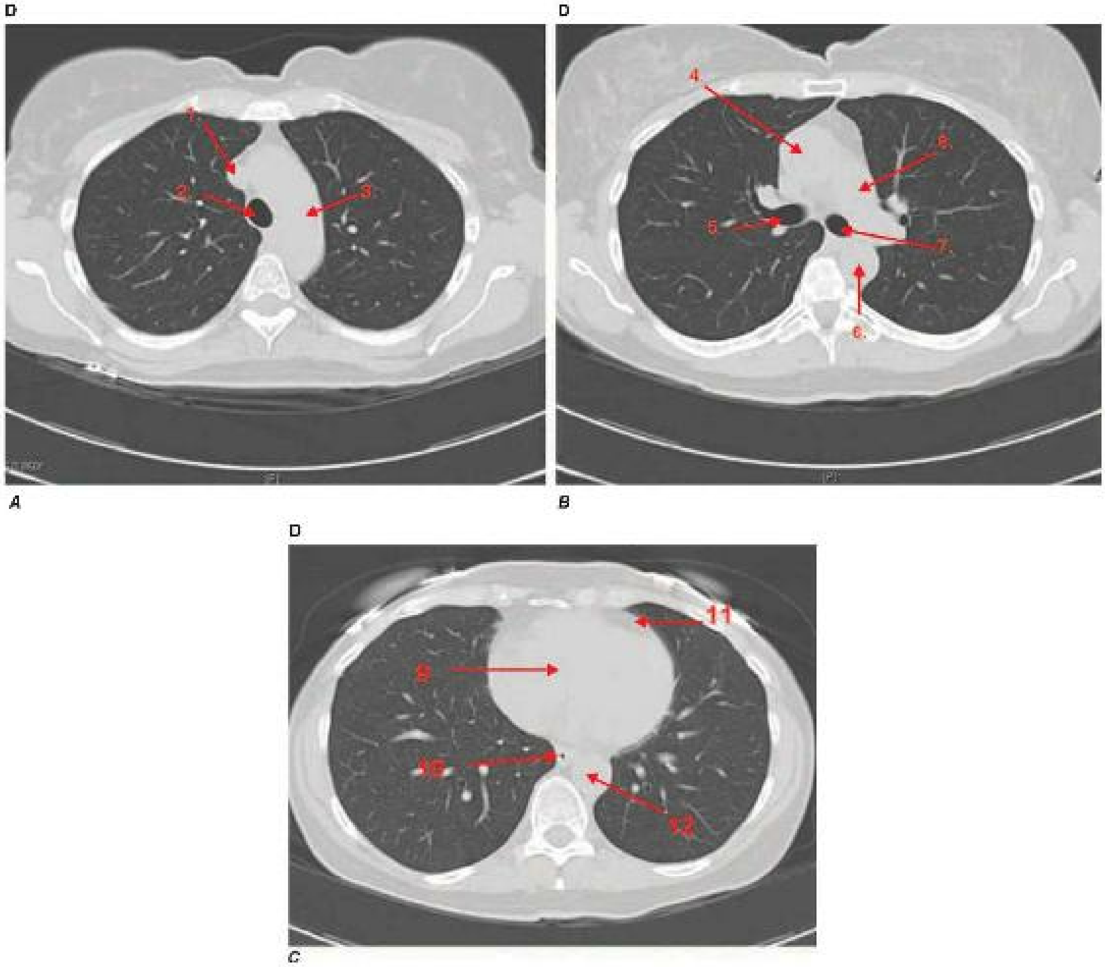

FIGURA 308e.2 Tomograma de tórax normal— observe a anatomia. **1**. Veia cava superior. **2**. Traqueia. **3**. Arco aórtico. **4**. Aorta ascendente. **5**. Brônquio principal direito. **6**. Aorta descendente. **7**. Brônquio principal esquerdo. **8**. Tronco da artéria pulmonar. **9**. Coração. **10**. Esôfago. **11**. Pericárdio. **12**. Aorta descendente.

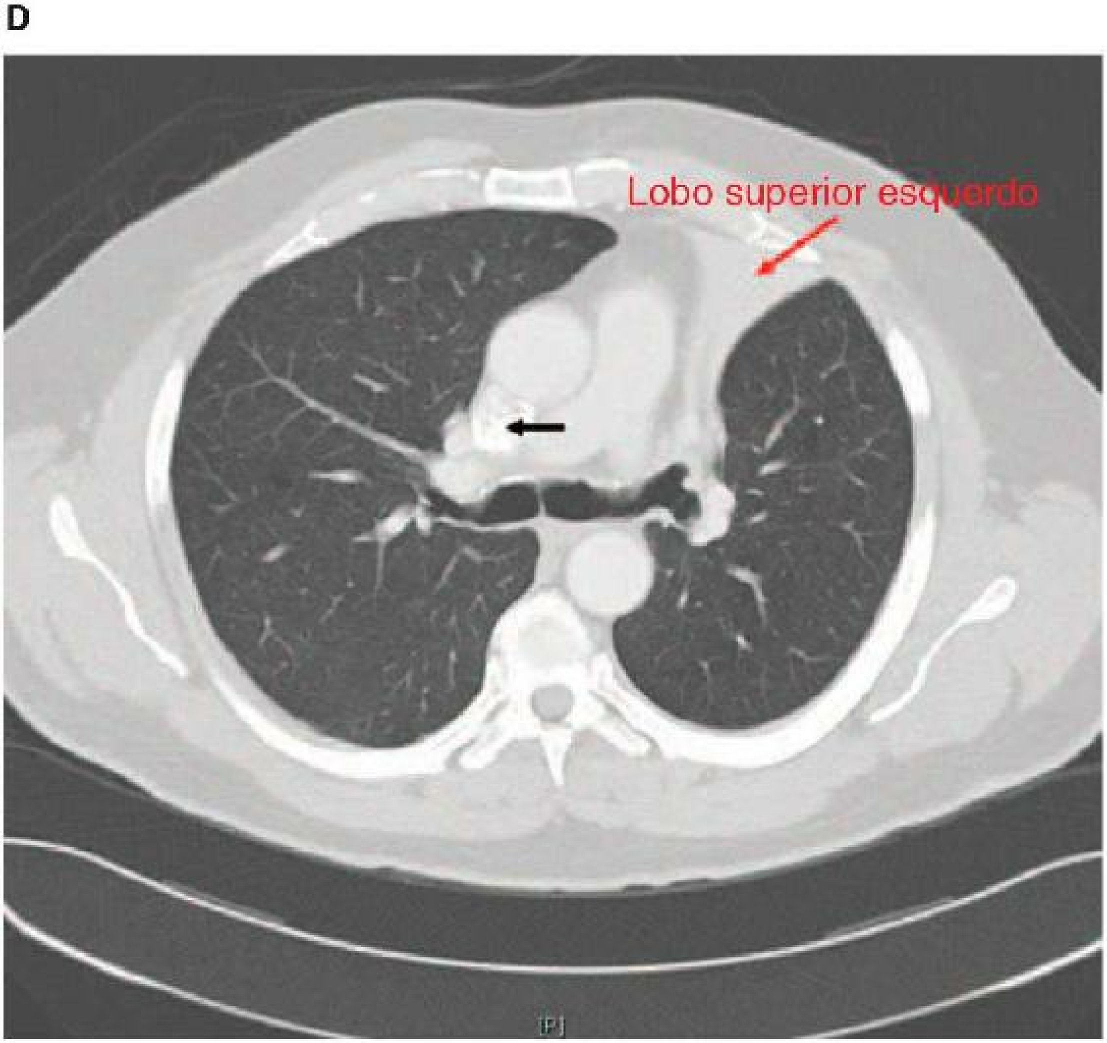

FIGURA 308e.3 TC demonstrando colapso de lobo superior esquerdo. Descobriu-se que o paciente apresentava lesão endobrônquica (não visível na TC) que resulta neste achado. A veia cava superior (*seta preta*) está parcialmente opacificada pelo contraste intravenoso.

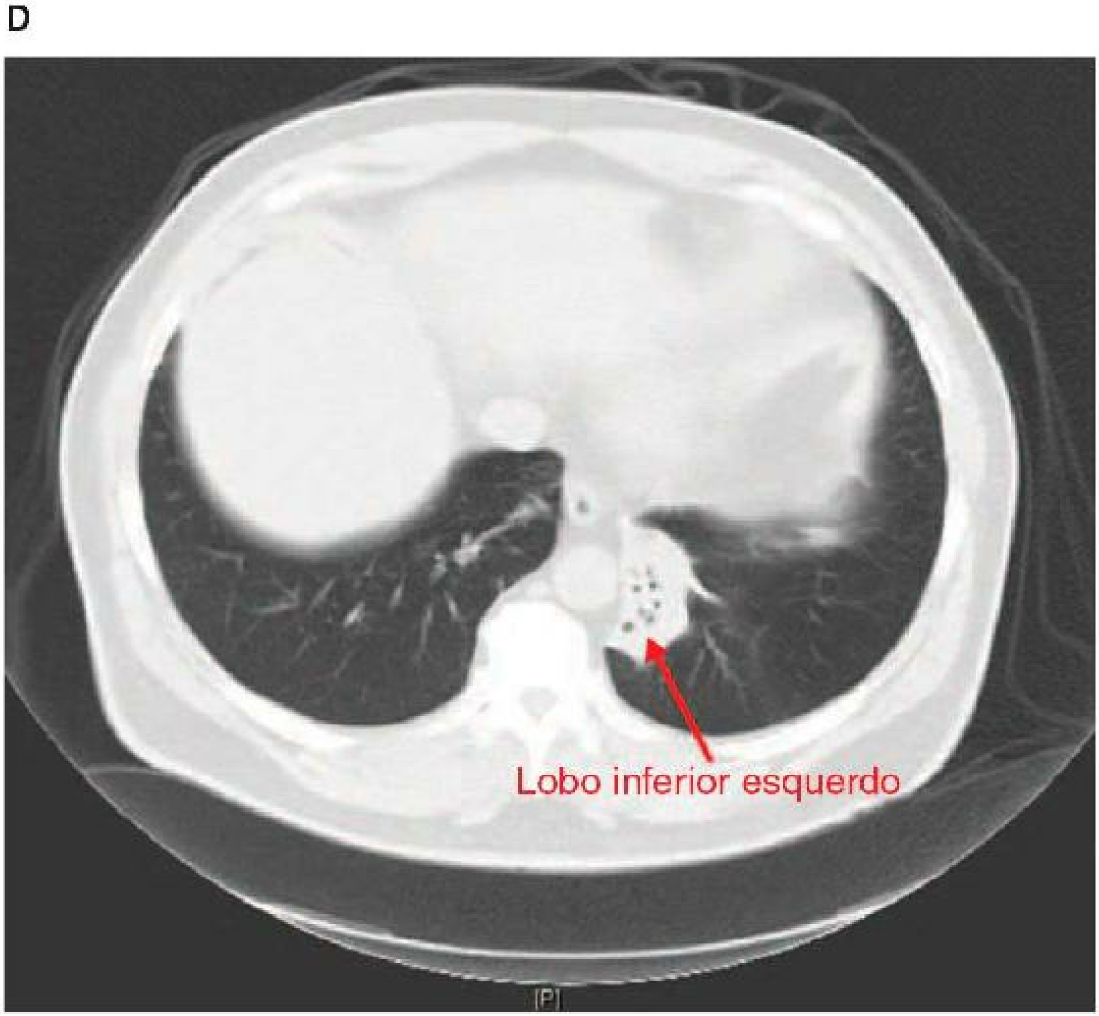
D
Lobo inferior esquerdo
P

FIGURA 308e.4 TC revelando colapso crônico do lobo inferior esquerdo. Observe perda drástica de volume com aeração mínima. Há desvio mediastinal sutil para a esquerda.

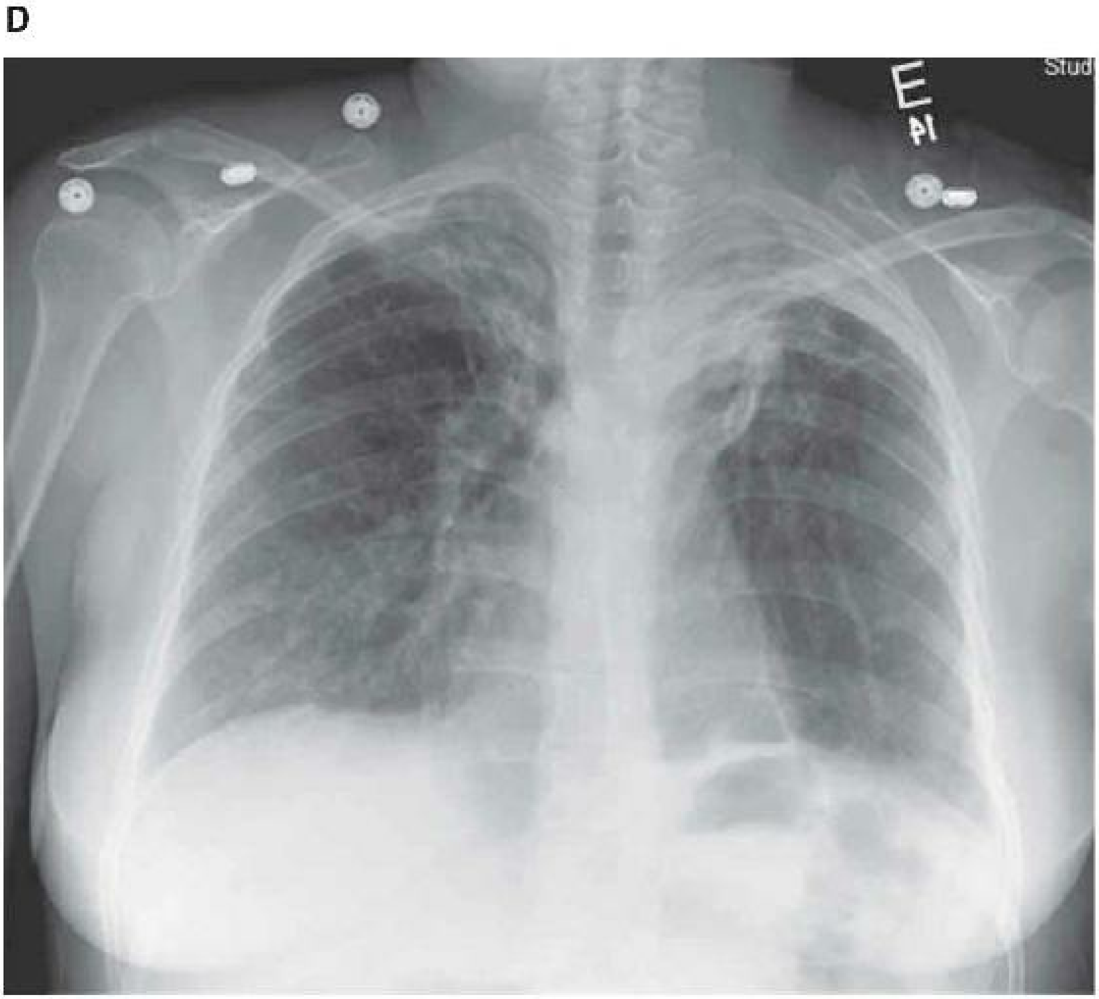

FIGURA 308e.5 **Cicatrização de lobo superior esquerdo com retração hilar** com cicatrização menos proeminente também no lobo superior direito. Achados compatíveis com sequela de tuberculose em um imigrante do Equador.

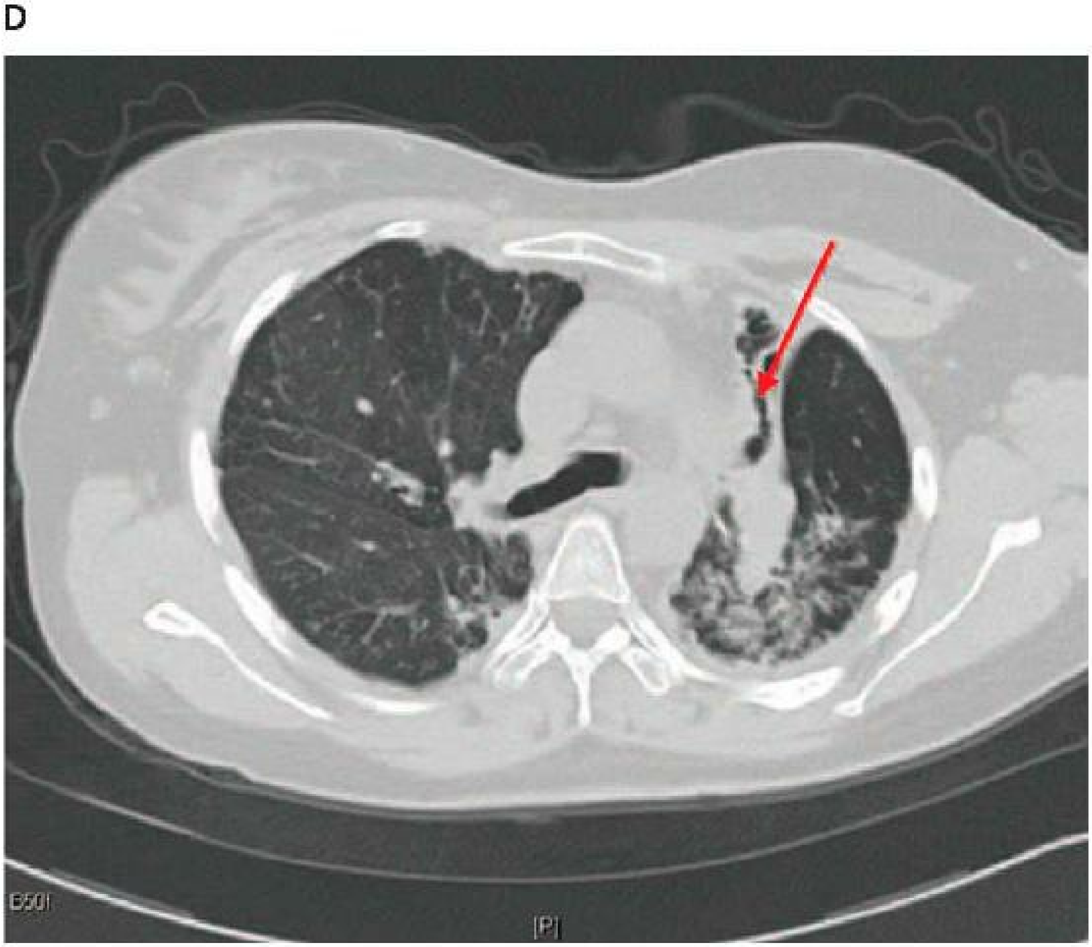

FIGURA 308e.6 Cicatrização apical, bronquiectasia de tração (*seta vermelha*) e redução do volume pulmonar compatível com infecção prévia por tuberculose. Achados mais significativos no pulmão esquerdo.

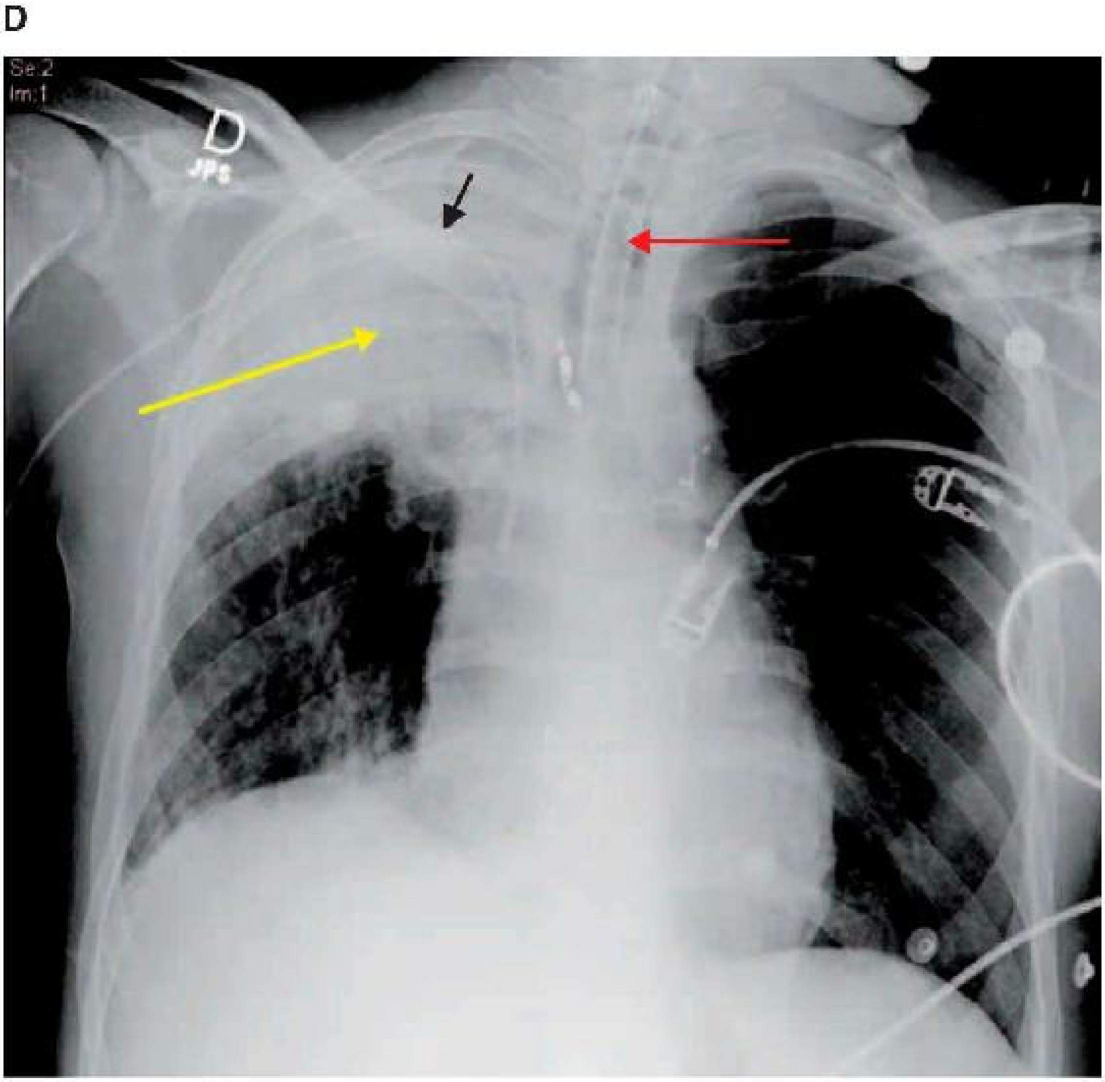

FIGURA 308e.7 Radiografia de tórax demonstrando colapso de lobo superior direito (*seta amarela*). Observe a perda de volume como demonstrado pelo hemidiafragma direito elevado, assim como pelo desvio do mediastino para a direita. Também aparentes no filme um tubo endotraqueal (*seta vermelha*) e um cateter venoso central (*seta preta*).

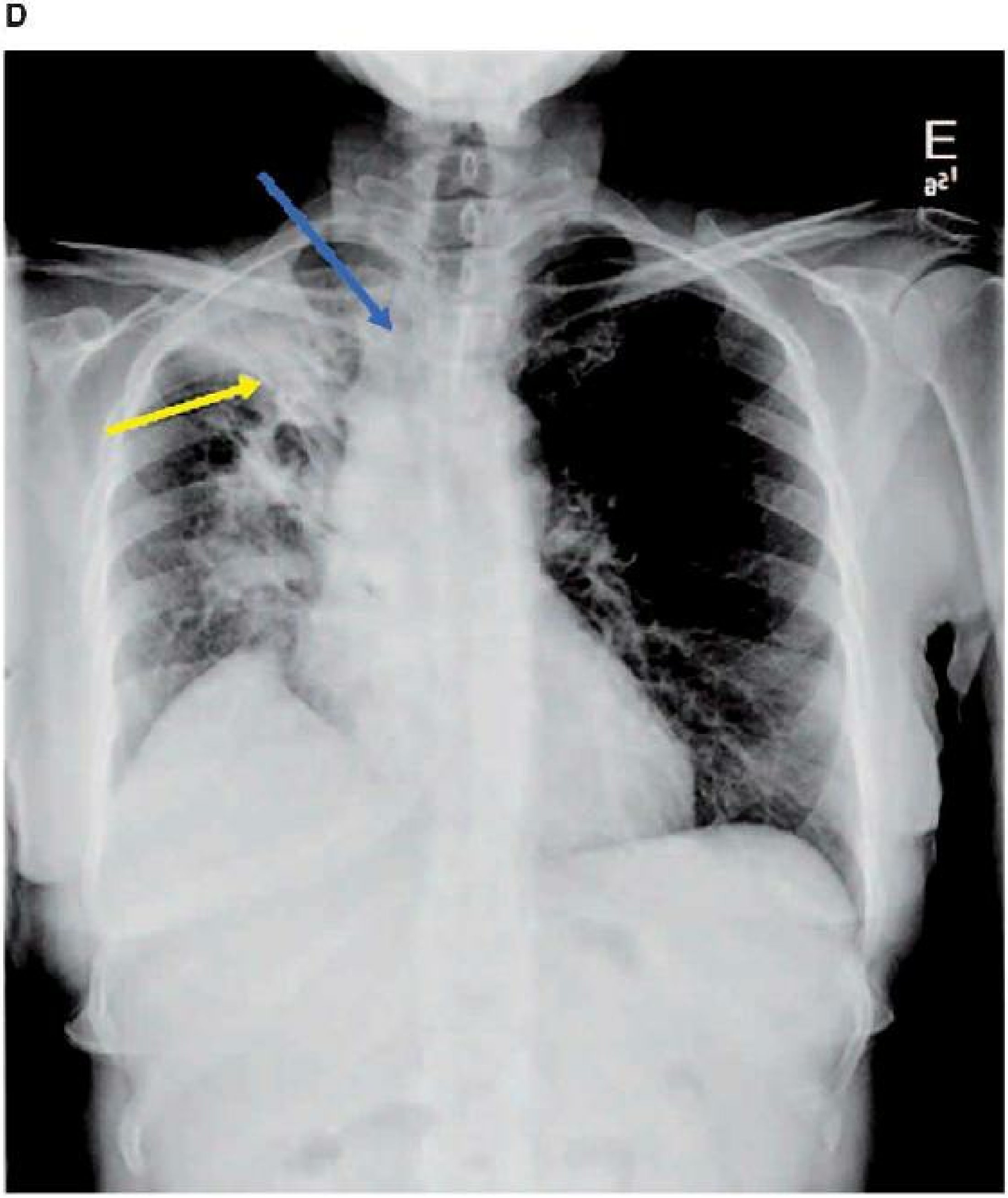

FIGURA 308e.8 **Opacidade no lobo superior direito.** Observe a perda de volume como indicado pela elevação do hemidiafragma direito, elevação de fissura menor (*seta amarela*) e desvio da traqueia para a direita (*seta azul*).

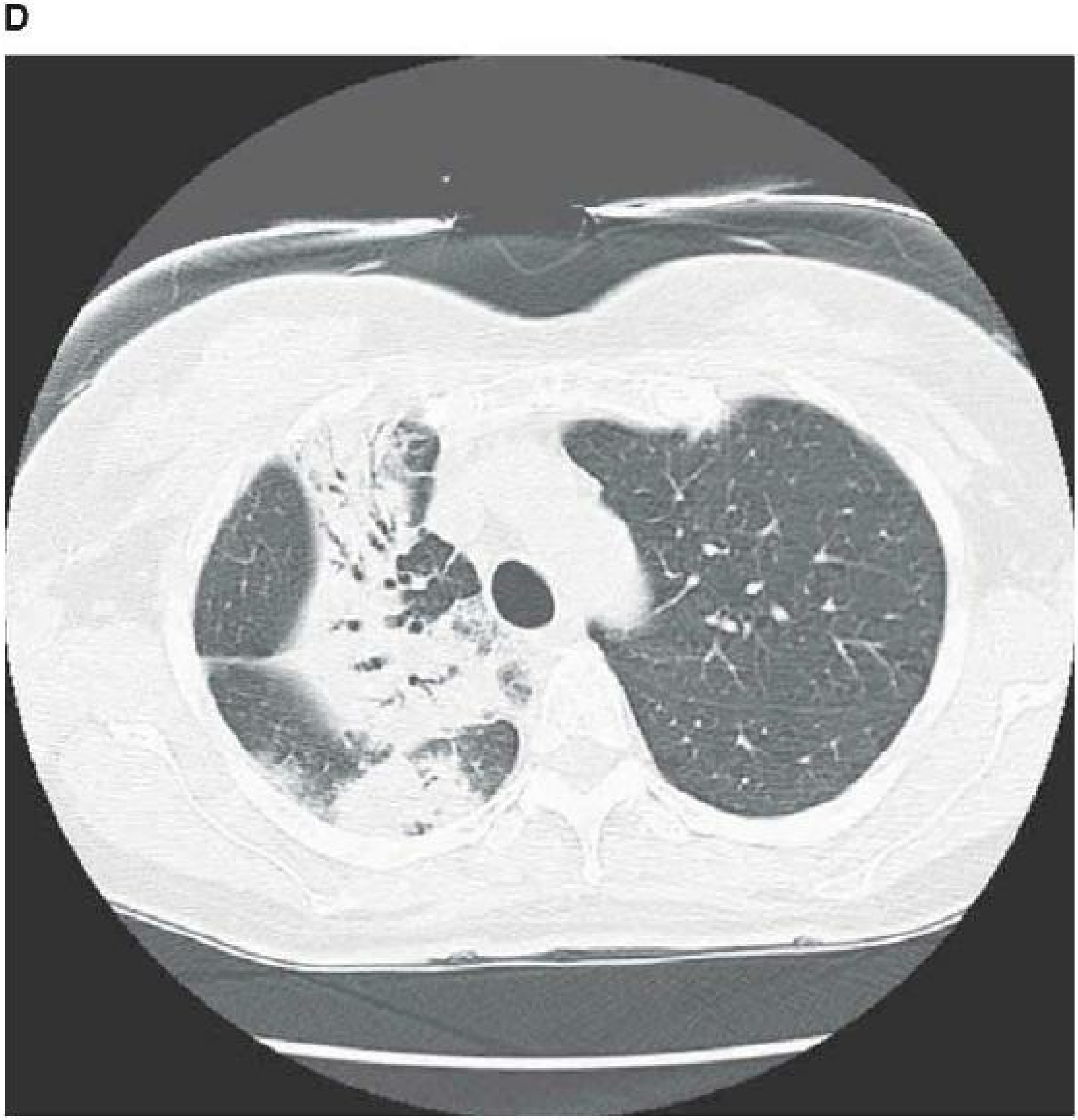

FIGURA 308e.9 **TC da mesma opacidade do lobo superior direito.** Observe broncogramas aéreos e áreas de consolidação.

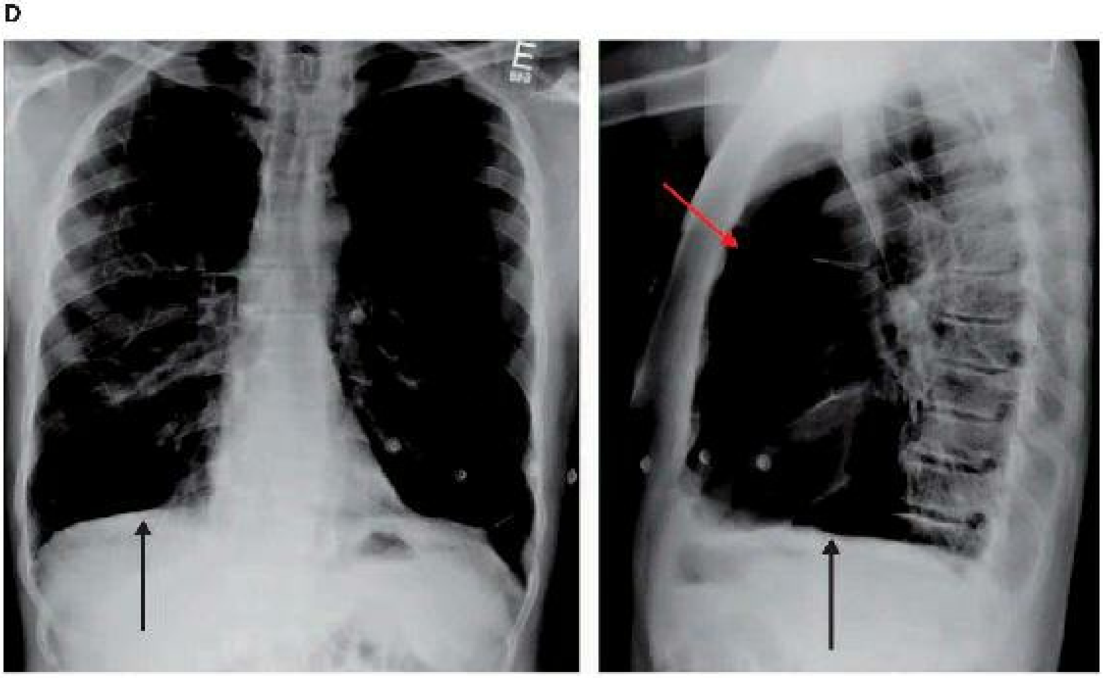

FIGURA 308e.10 **Enfisema** com aumento de transparência, diafragmas achatados (*setas pretas*), aumento do diâmetro anteroposterior (AP) e aumento do espaço aéreo retrosternal (*seta vermelha*).

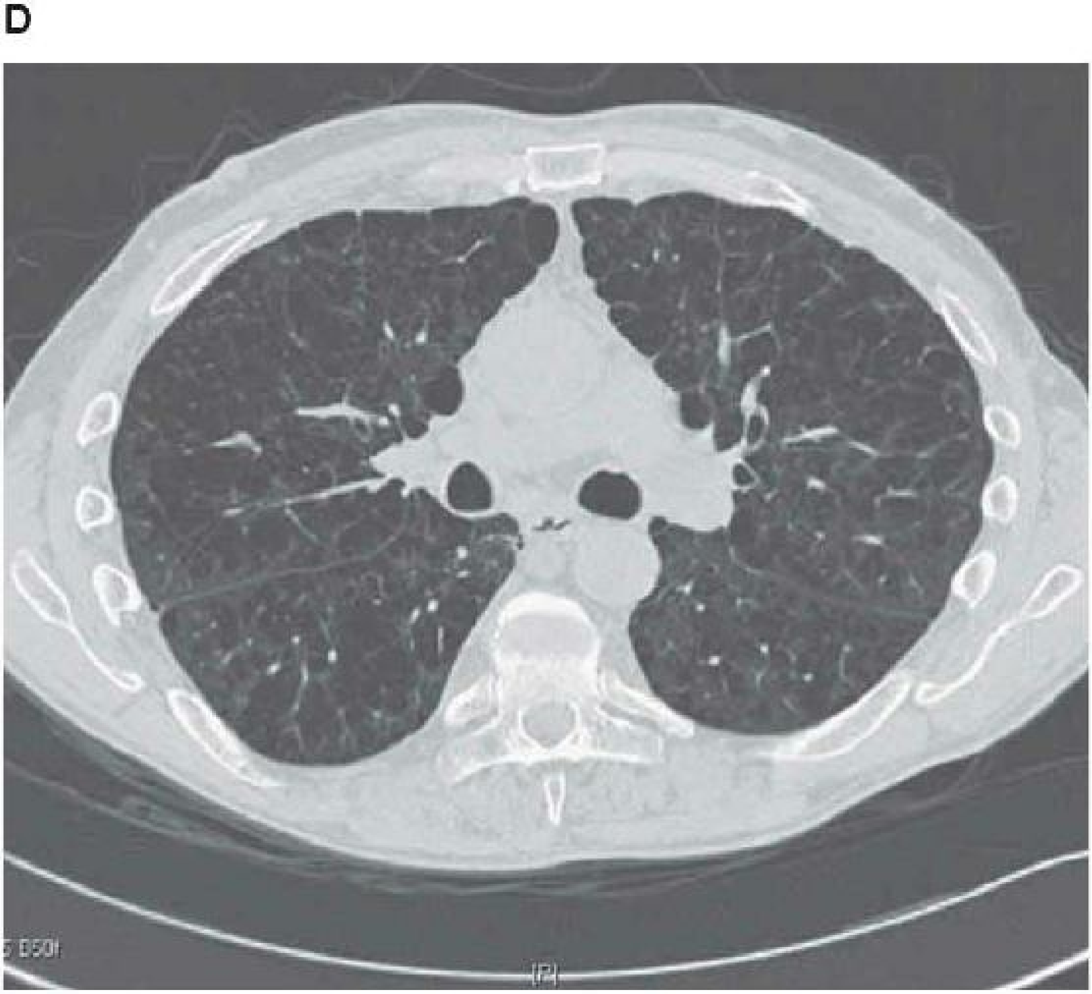

FIGURA 308e.11 TC de enfisema bilateral difuso.

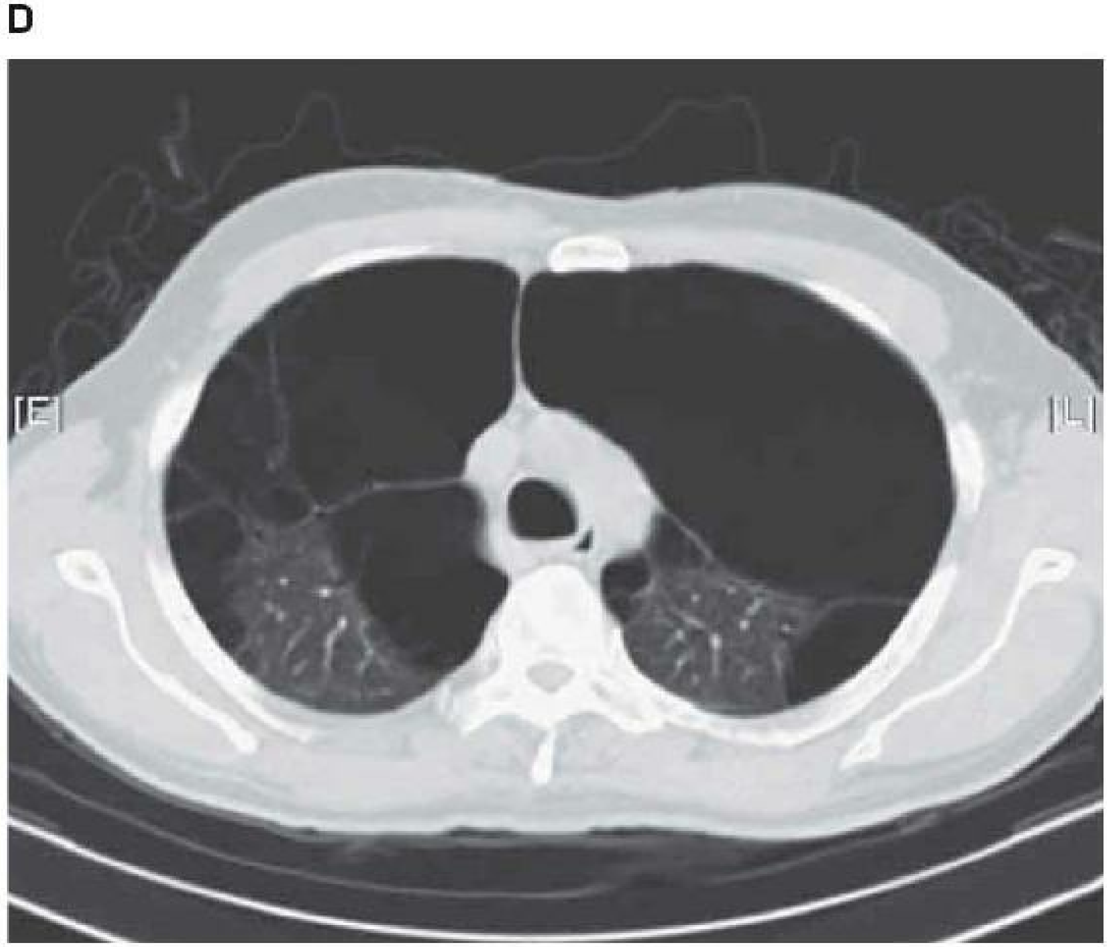

FIGURA 308e.12 TC de enfisema bolhoso.

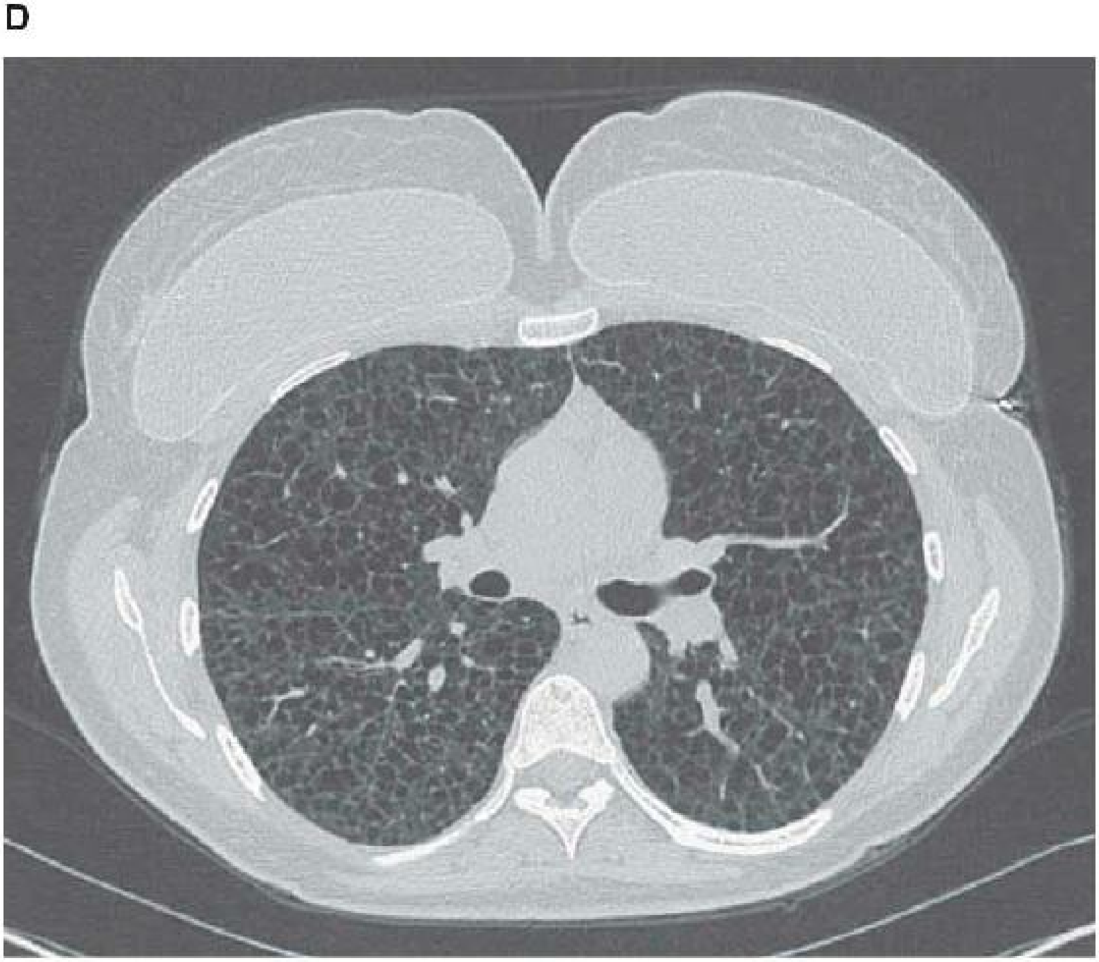

FIGURA 308e.13 Linfangioleiomiomatose – observe múltiplos cistos parenquimatosos de parede fina.

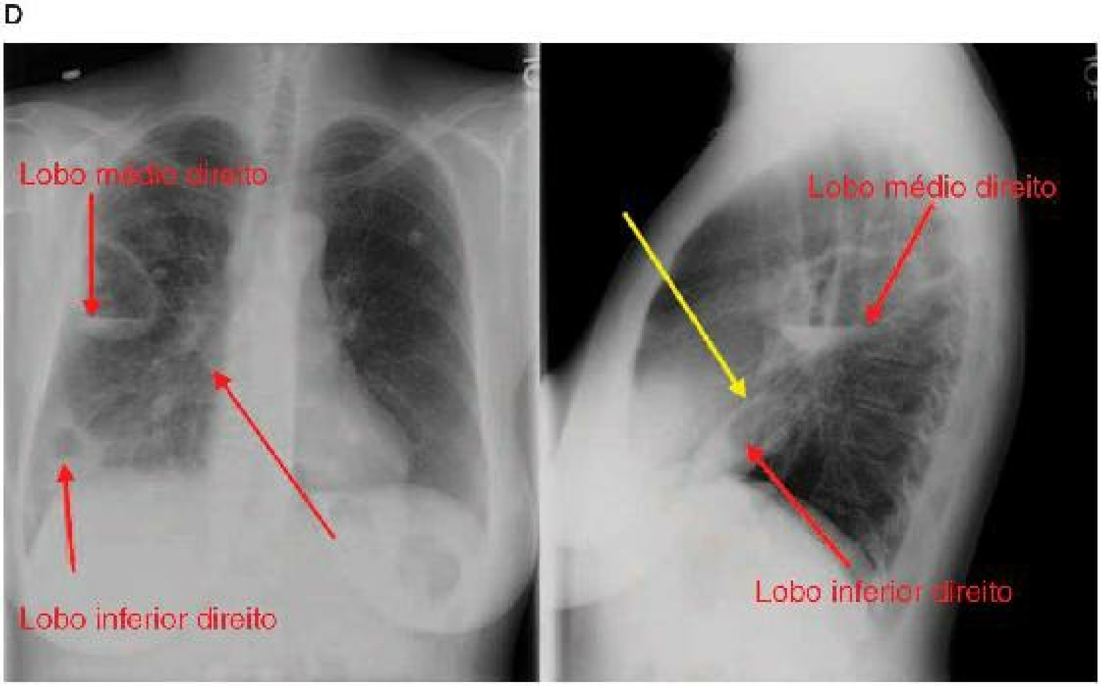
D
Lobo médio direito
Lobo inferior direito
Lobo médio direito
Lobo inferior direito

FIGURA 308e.14 Duas cavidades na radiografia de tórax posteroanterior (PA) e

lateral. Cavidades e níveis hidroaéreos identificados por *setas vermelhas*. A cavidade menor está no lobo inferior direito (localizado abaixo da grande fissura [oblíqua], identificado com a *seta amarela*), e a cavidade maior está localizada no lobo médio direito, que está localizado entre as fissuras menor (*seta vermelha*) e maior. Há uma opacidade associada ao redor da cavidade no lobo inferior direito.

D

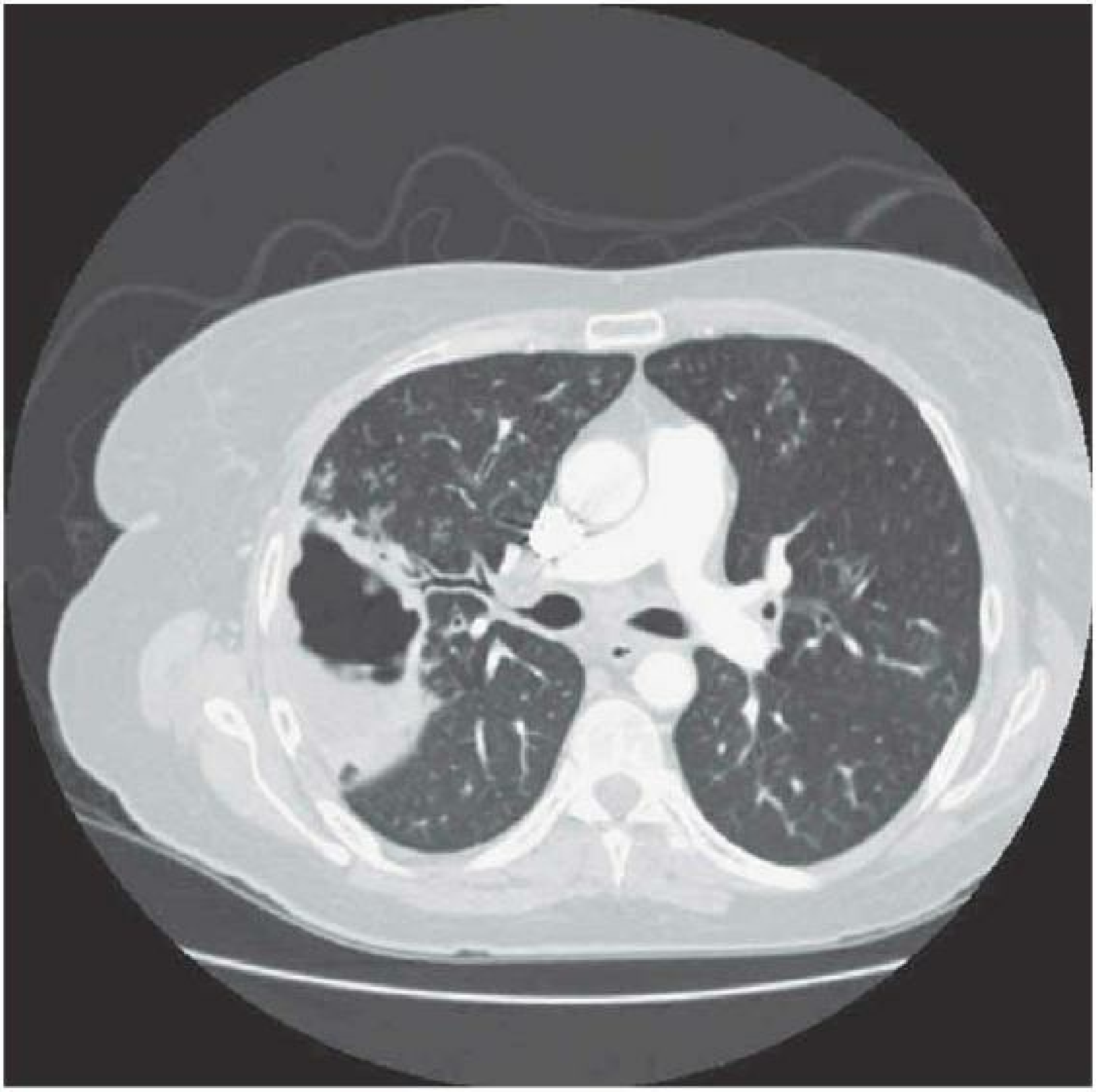

FIGURA 308e.15 **TC de cavidade parenquimatosa.**

D

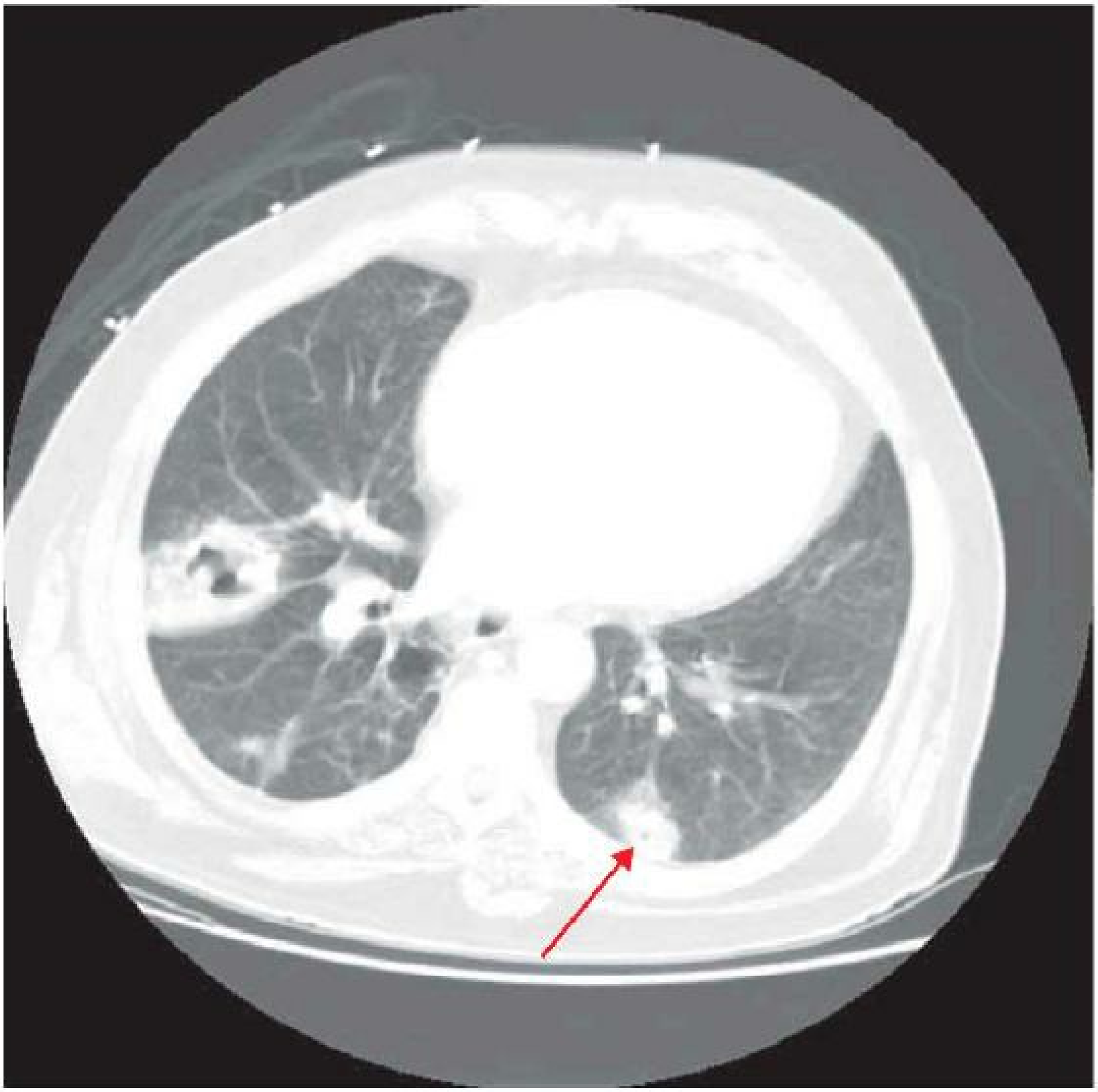

FIGURA 308e.16 Lesões pulmonares cavitárias de parede espessa. A massa no pulmão direito tem paredes espessas e cavitação avançada, enquanto o nódulo menor à esquerda apresenta alterações cavitárias iniciais (*seta*). Este paciente foi diagnosticado com infecção por *Nocardia*.

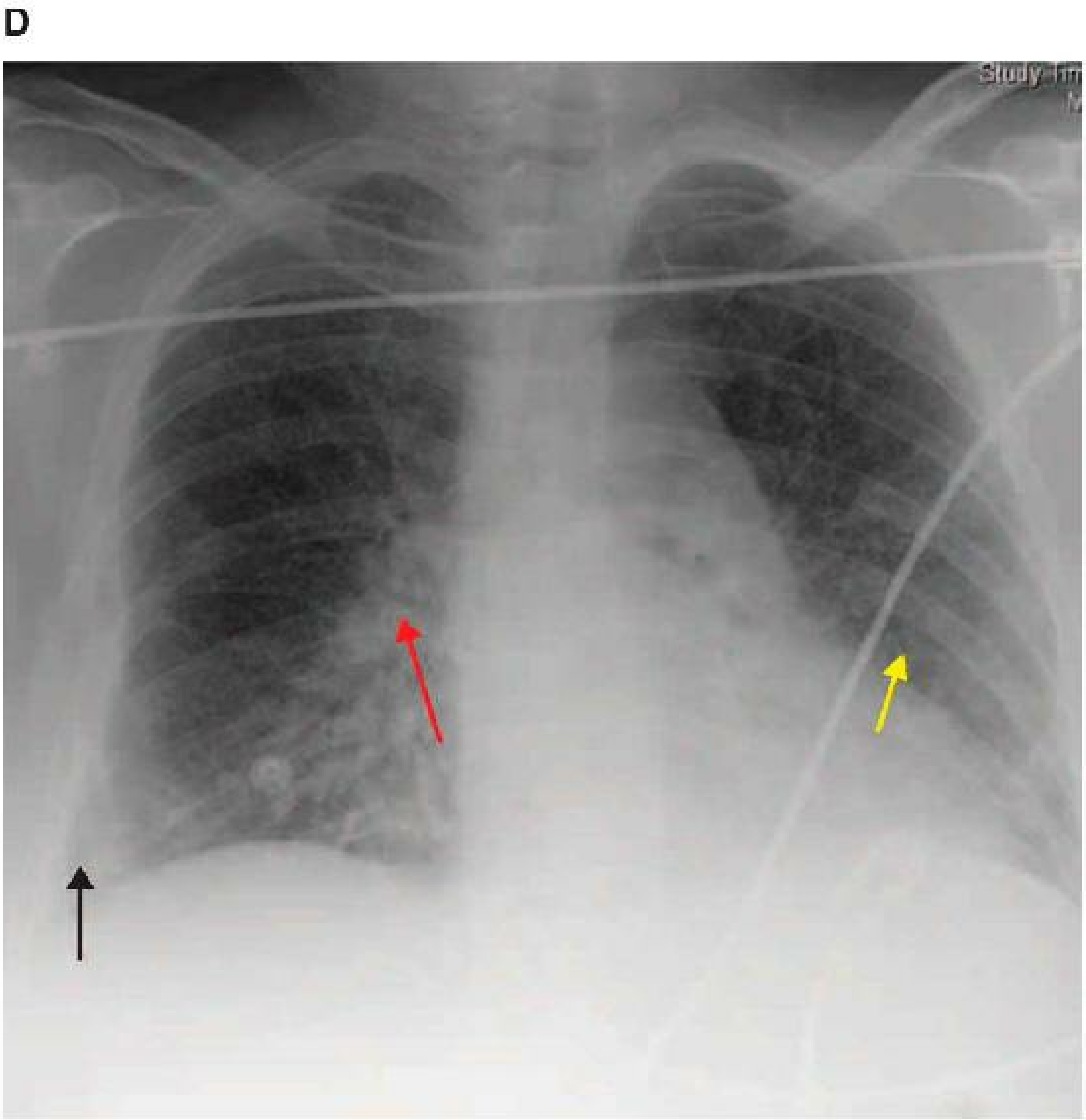

FIGURA 308e.17 Insuficiência cardíaca congestiva leve. Observe as linhas B de Kerley (*seta preta*) e o manguito perivascular (*seta amarela*), assim como a congestão vascular pulmonar (*seta vermelha*).

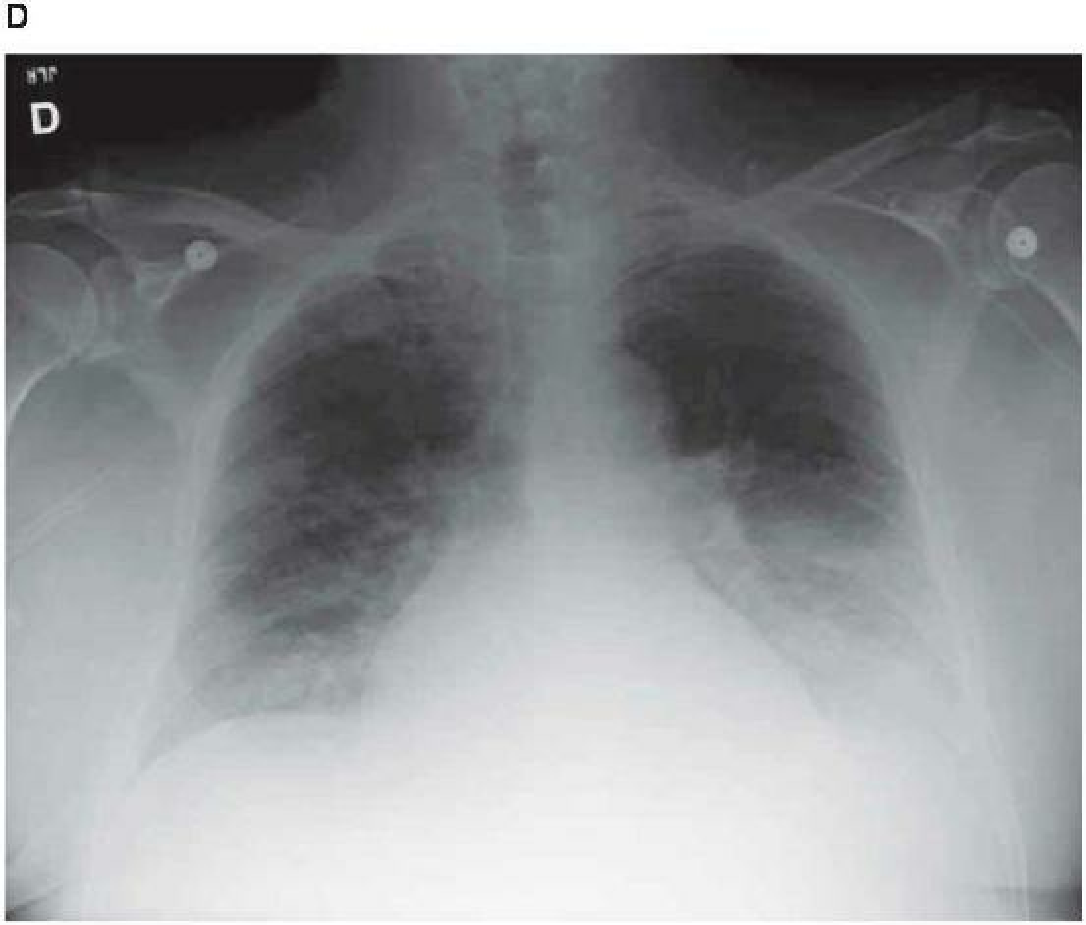

FIGURA 308e.18 Edema pulmonar. Observe a vasculatura indistinta, opacidades peri-hilares e opacidades reticulares intersticiais periféricas. Embora este seja um filme anteroposterior que torna difícil a avaliação do tamanho do coração, a silhueta cardíaca ainda parece aumentada.

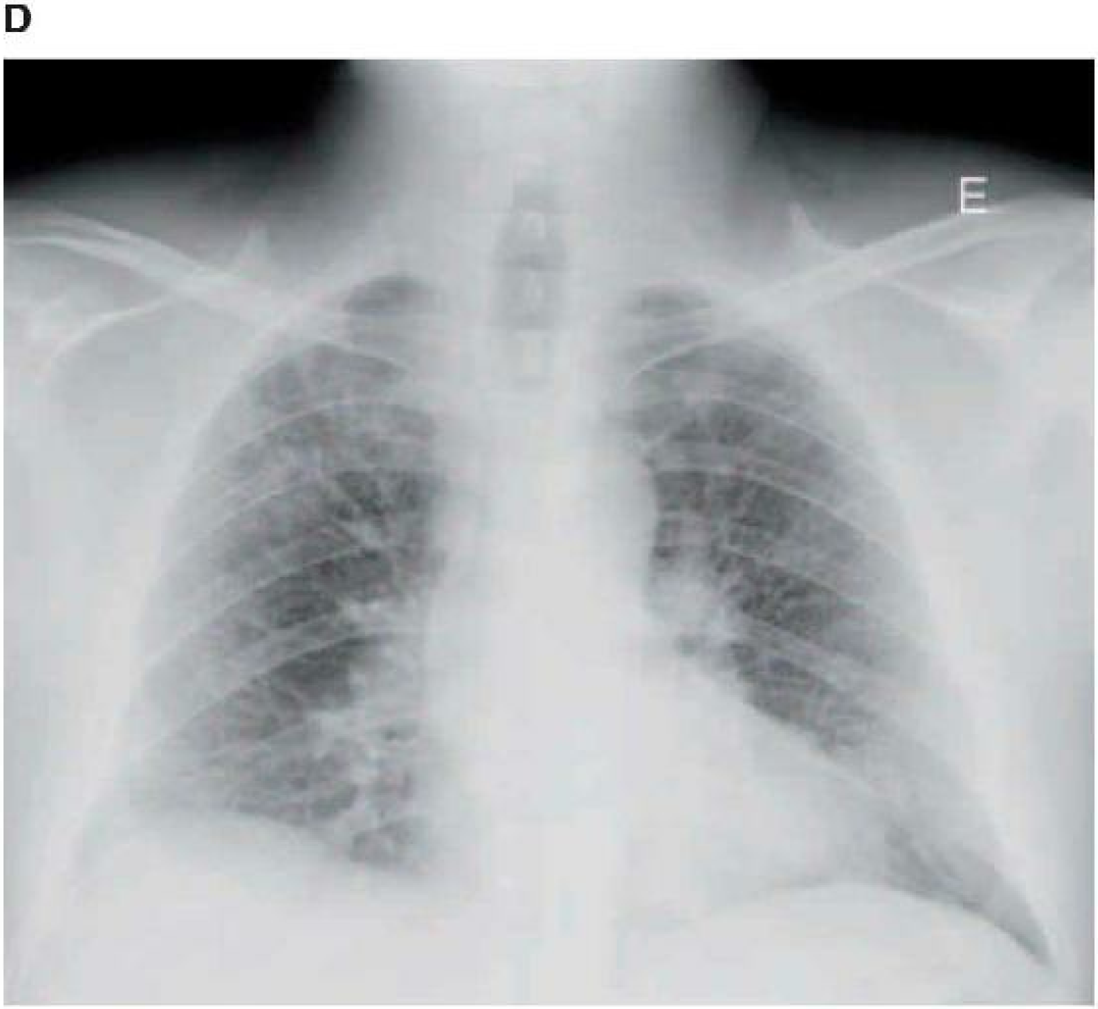

FIGURA 308e.19 Radiografia de tórax demonstrando opacidades nodulares reticulares bilaterais com volumes pulmonares pequenos compatíveis com pneumonite intersticial usual (PIU) na patologia. Clinicamente, a PIU é interpretada como fibrose pulmonar idiopática (FPI).

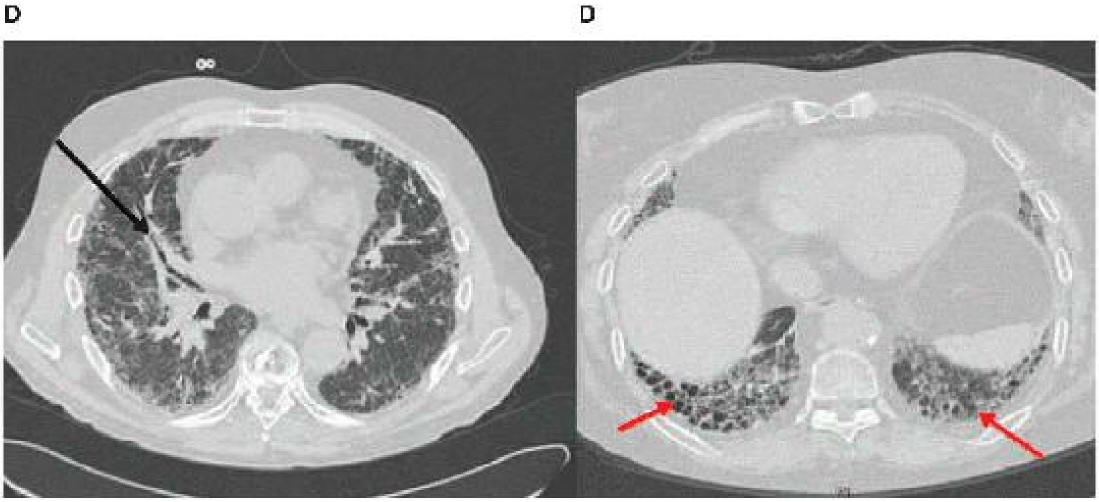

FIGURA 308e.20 TC de pneumonite intersticial usual (PIU), também conhecida como fibrose pulmonar idiopática (FPI). Os achados clássicos incluem bronquiectasia

de tração (*seta preta*) e faveolamento (*setas vermelhas*). Observe a predominância subpleural e basilar do faveolamento.

D

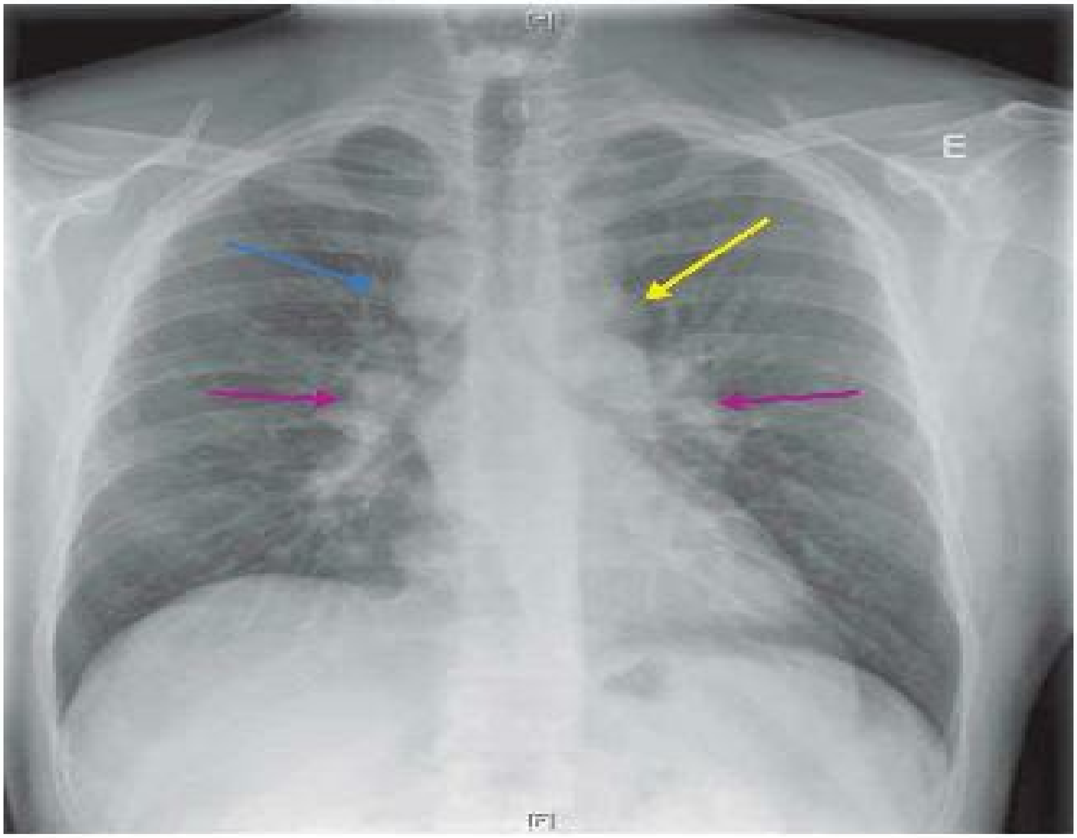

A

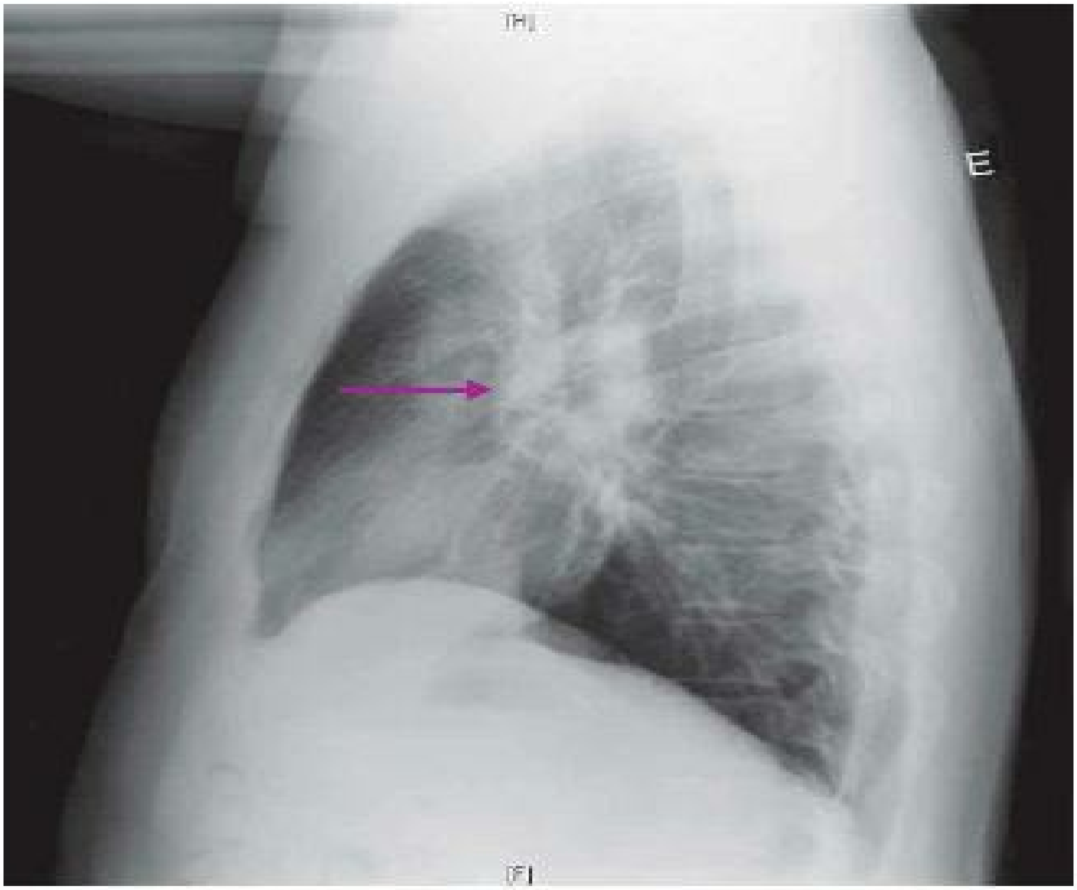

B

FIGURA 308e.21 ***A*** **Radiografia de tórax em PA** – observe a presença de janela paratraqueal (*seta azul*), aortopulmonar (*seta amarela*) e linfadenopatia hilar (*setas roxas*). ***B*** Radiografia lateral – observe linfadenopatia hilar (*seta roxa*).

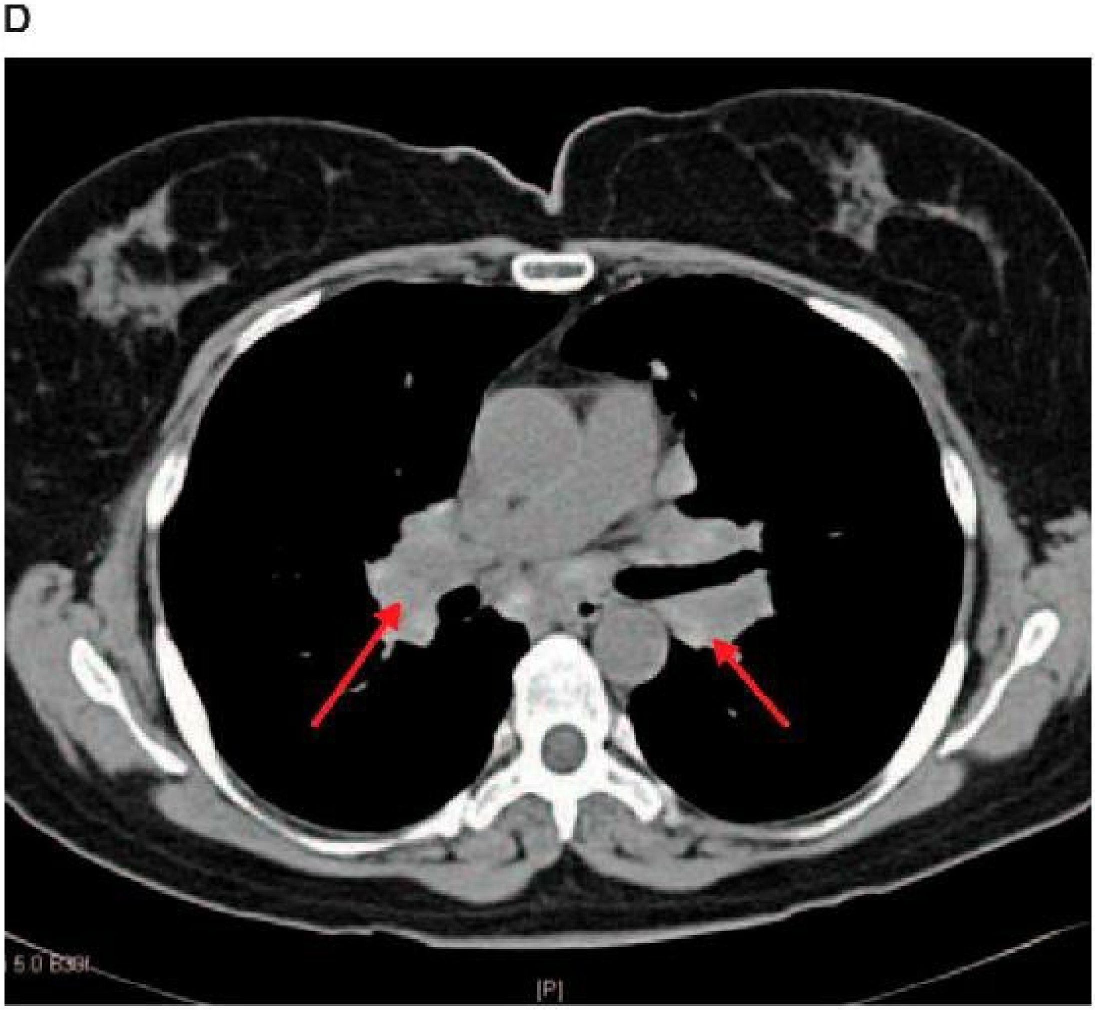

FIGURA 308e.22 **Sarcoidose – TC de estágio I** demonstrando linfadenopatia hilar e mediastinal volumosa (*setas vermelhas*).

D

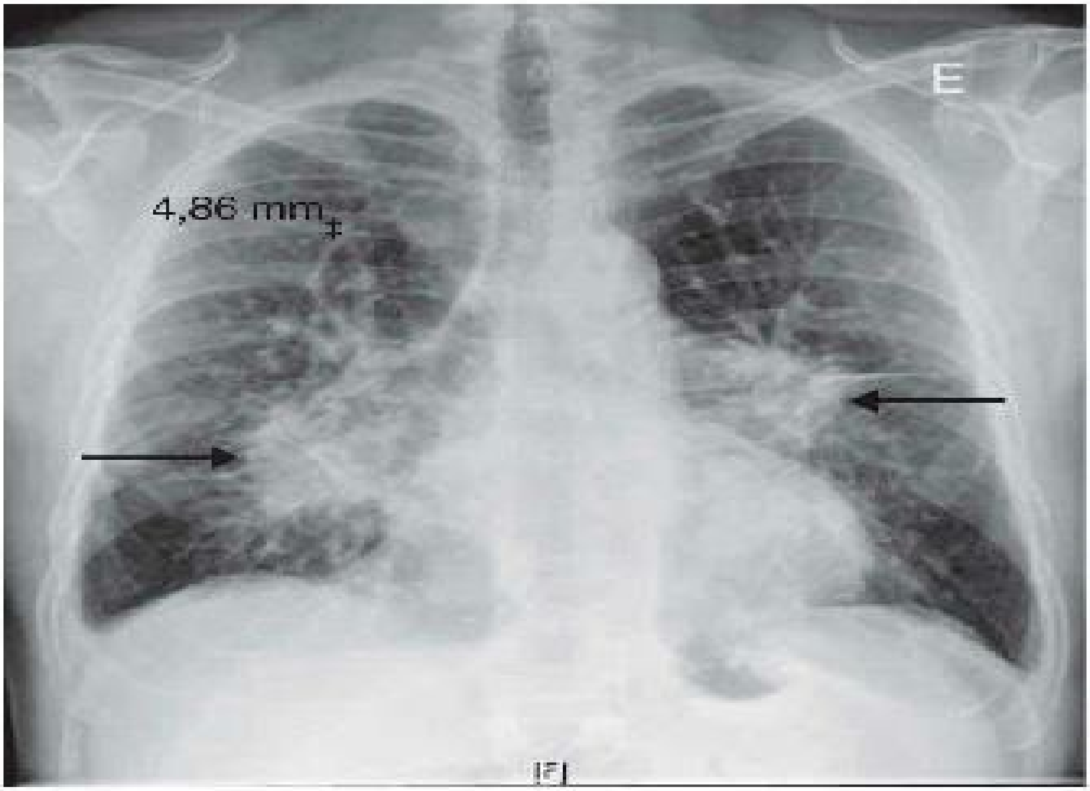

A

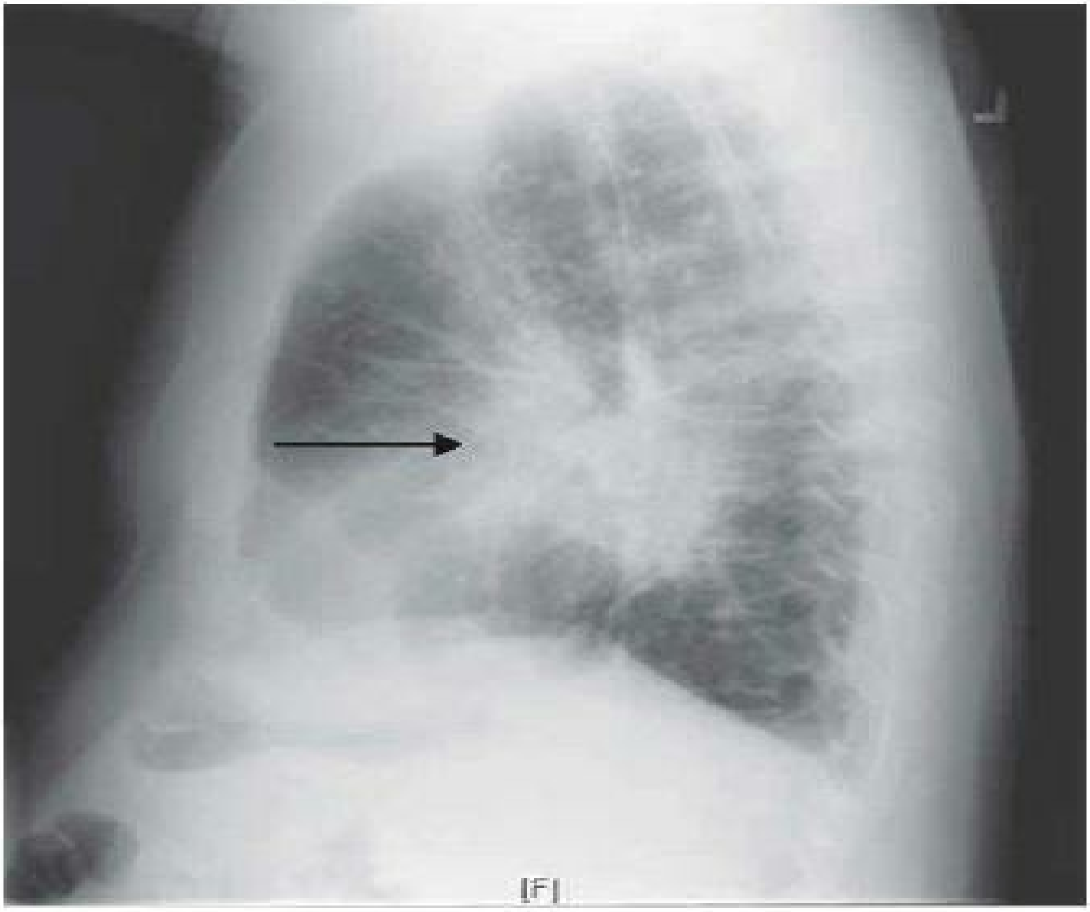

B

FIGURA 308e.23 Sarcoidose— radiografia de tórax de estágio II. ***A*** Incidência PA com linfadenopatia hilar (*setas pretas*) e alterações parenquimatosas. ***B*** Incidência lateral com adenopatia hilar (*seta preta*) e alterações parenquimatosas.

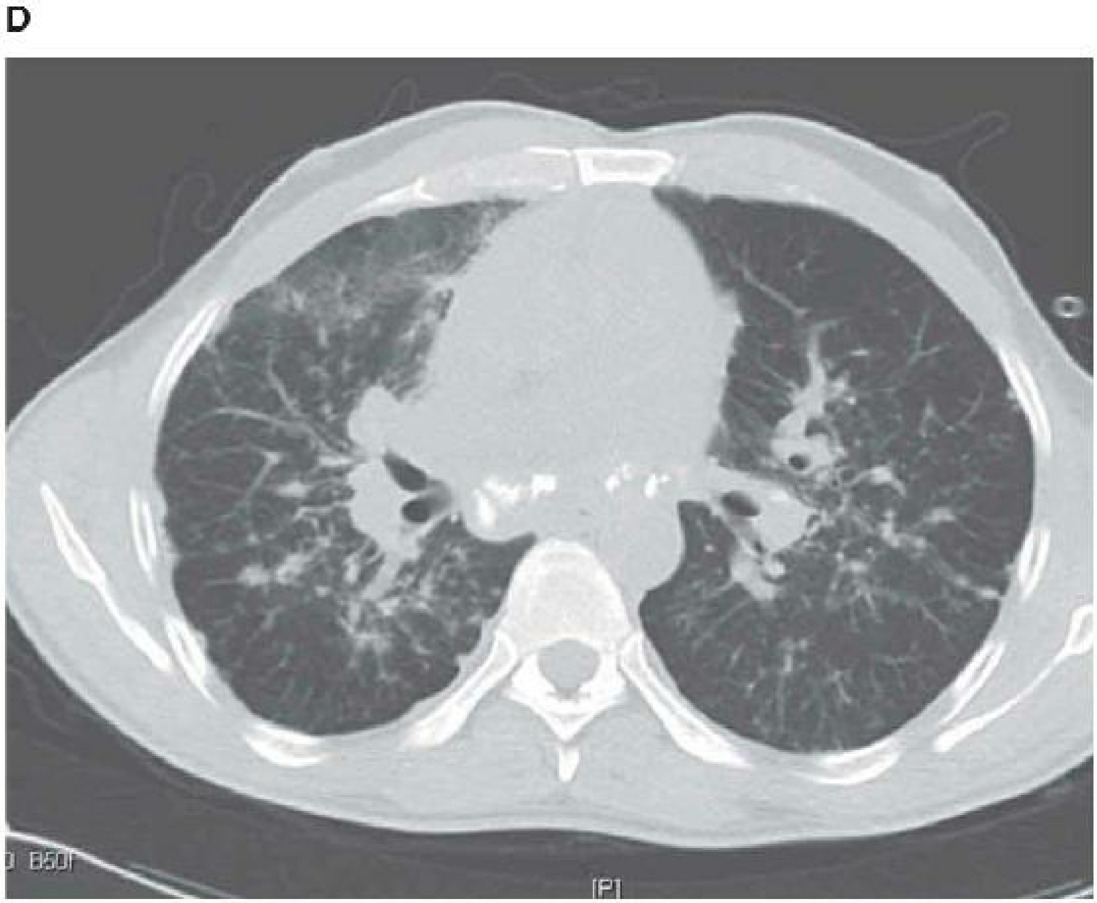

FIGURA 308e.24 Sarcoidose – TC de estágio II (linfadenopatia calcificada, infiltrados parenquimatosos).

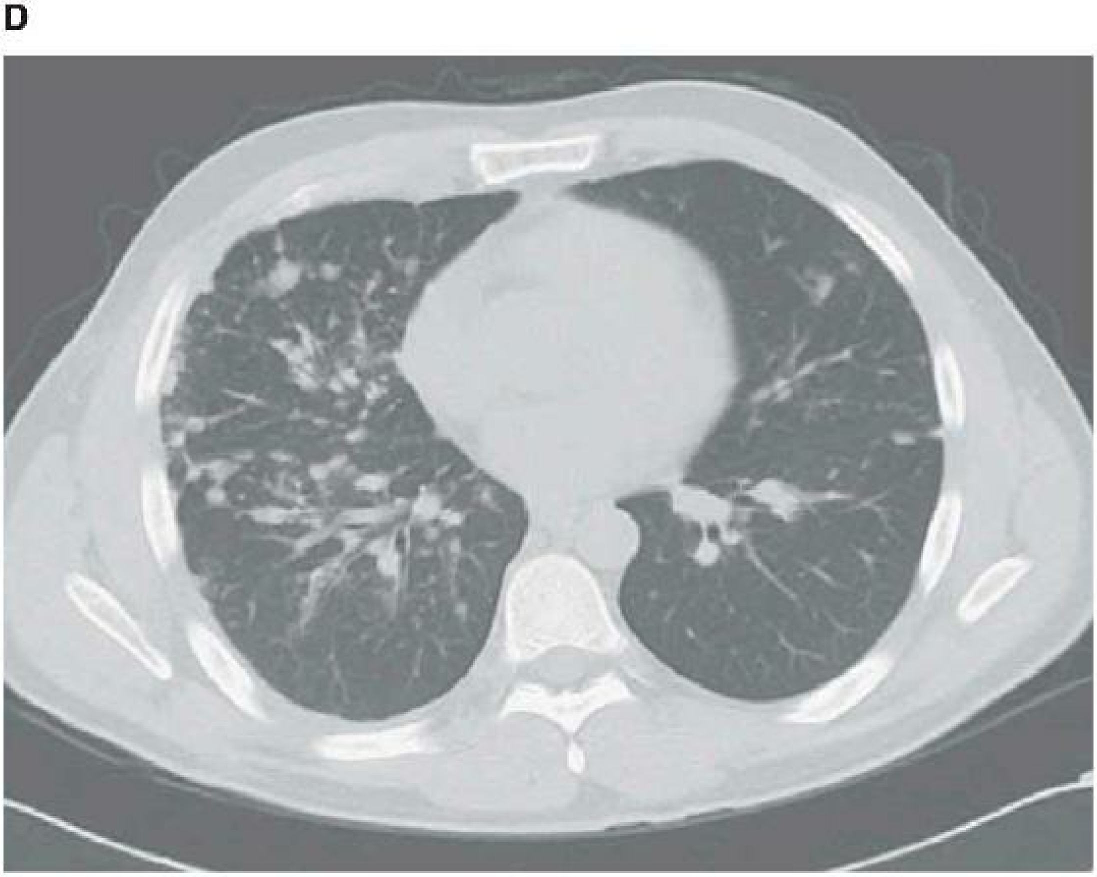

FIGURA 308e.25 **Sarcoidose –TC de estágio II** (opacidades nodulares ao longo do trajeto dos feixes broncovasculares).

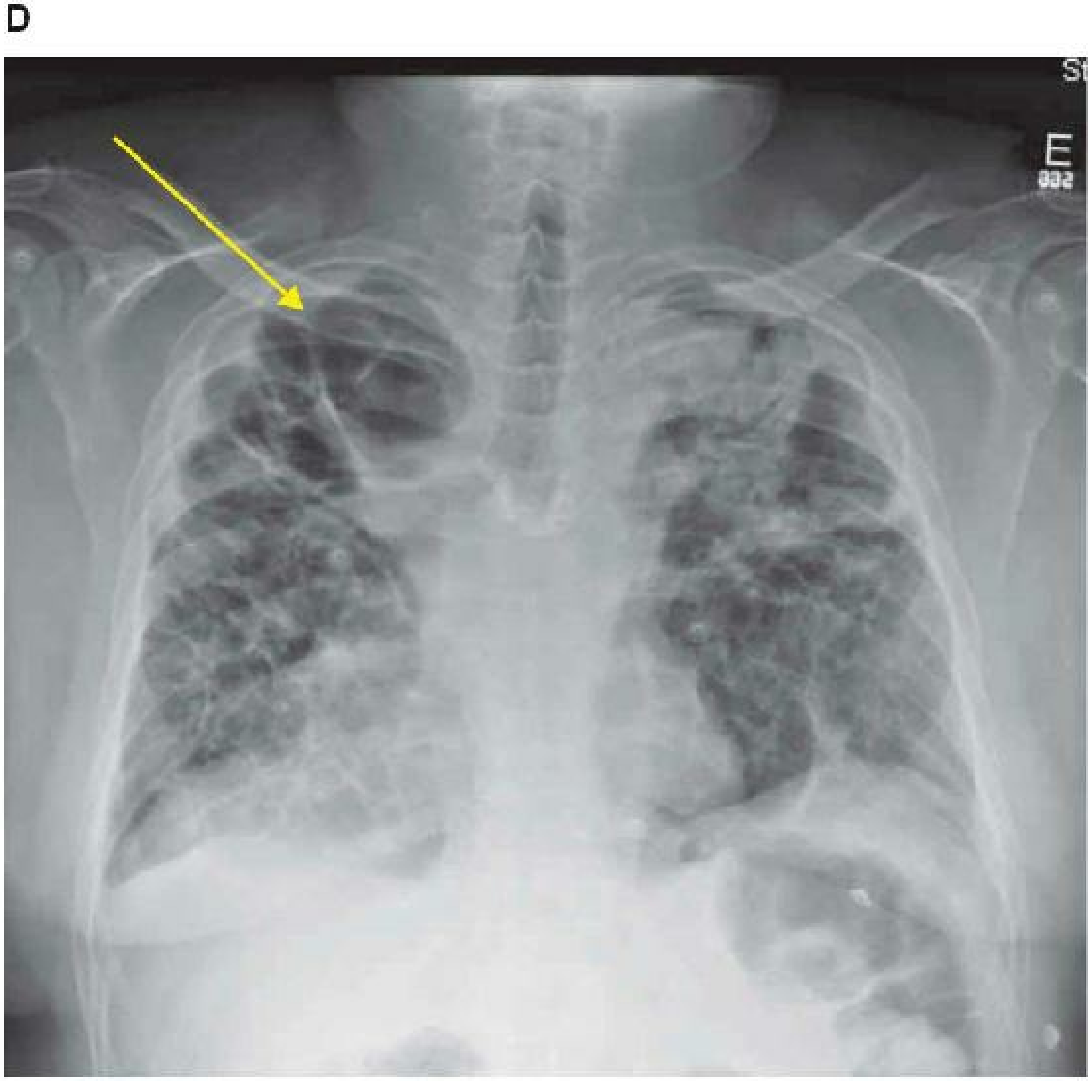

FIGURA 308e.26 **Sarcoidose – estágio IV** com doença pulmonar fibrótica e áreas cavitárias (*seta amarela*).

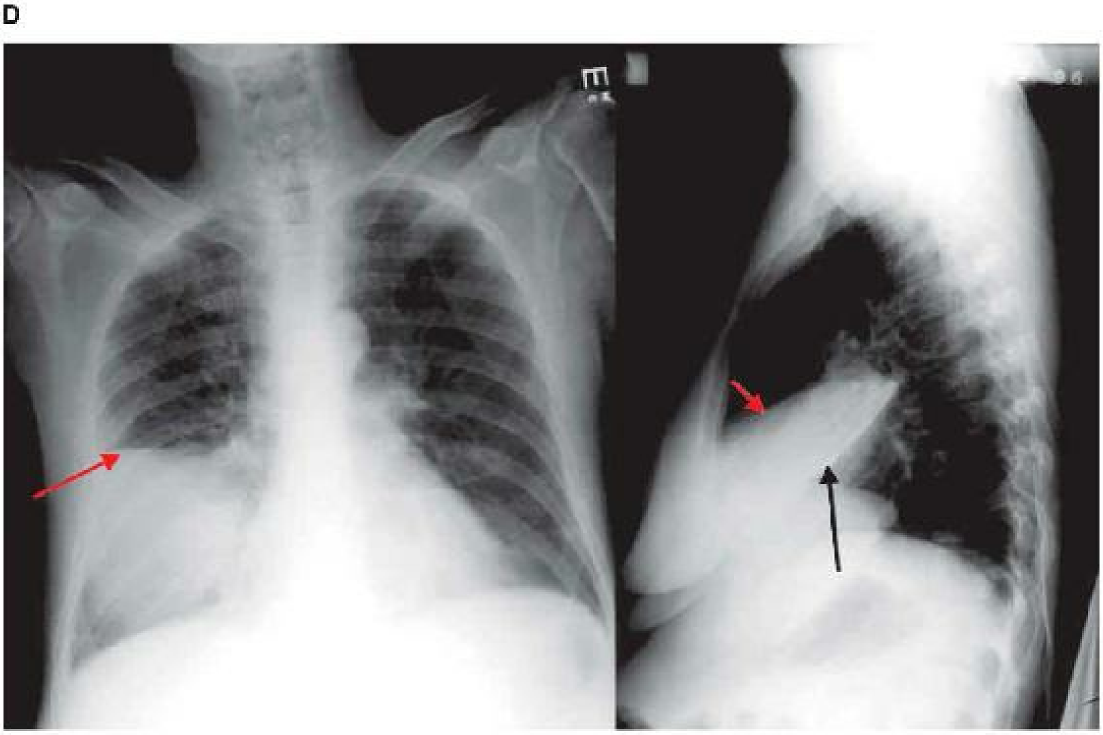

FIGURA 308e.27 Opacidade de lobo médio direito ilustrando as fissuras maiores (*seta preta*) e menores (*setas vermelhas*), assim como o “sinal da silhueta” na borda direita do coração. O sinal de silhueta é a perda de demarcação clara entre o pulmão normal e o tecido mole (p. ex., coração, diafragma). Isso ocorre quando o parênquima pulmonar não está mais preenchido de ar e o contraste entre o ar e o tecido mole é perdido.

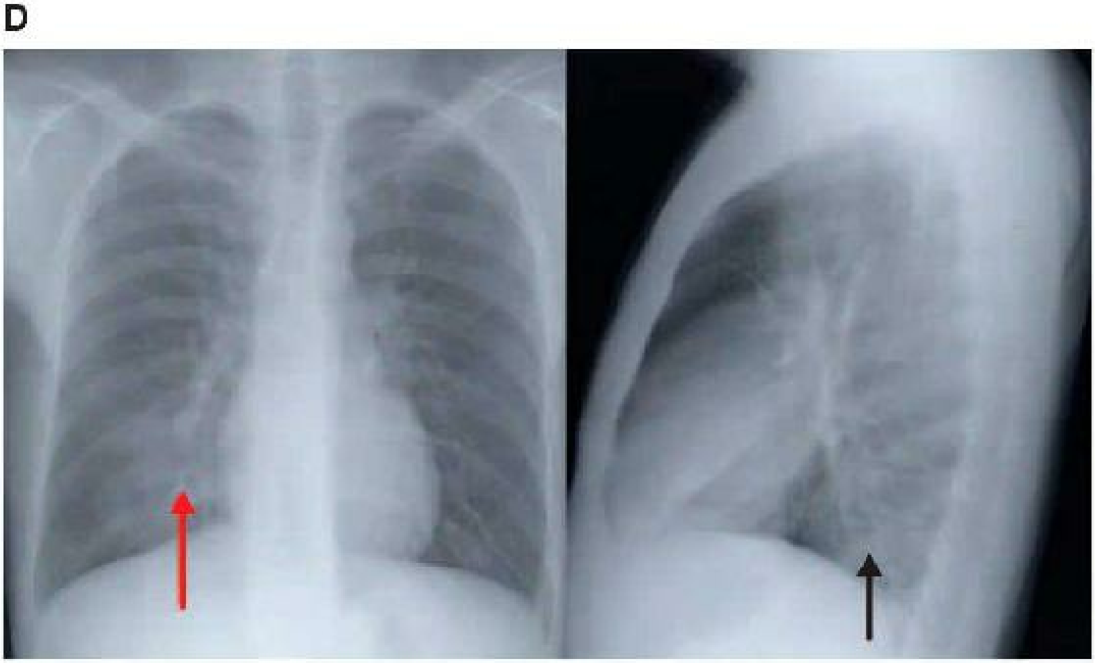

FIGURA 308e.28 Pneumonia no lobo inferior direito – opacidade sutil no filme em PA (*seta vermelha*), enquanto o filme lateral ilustra o “sinal da coluna” (*seta preta*),

onde a região inferior da coluna fica menos transparente.

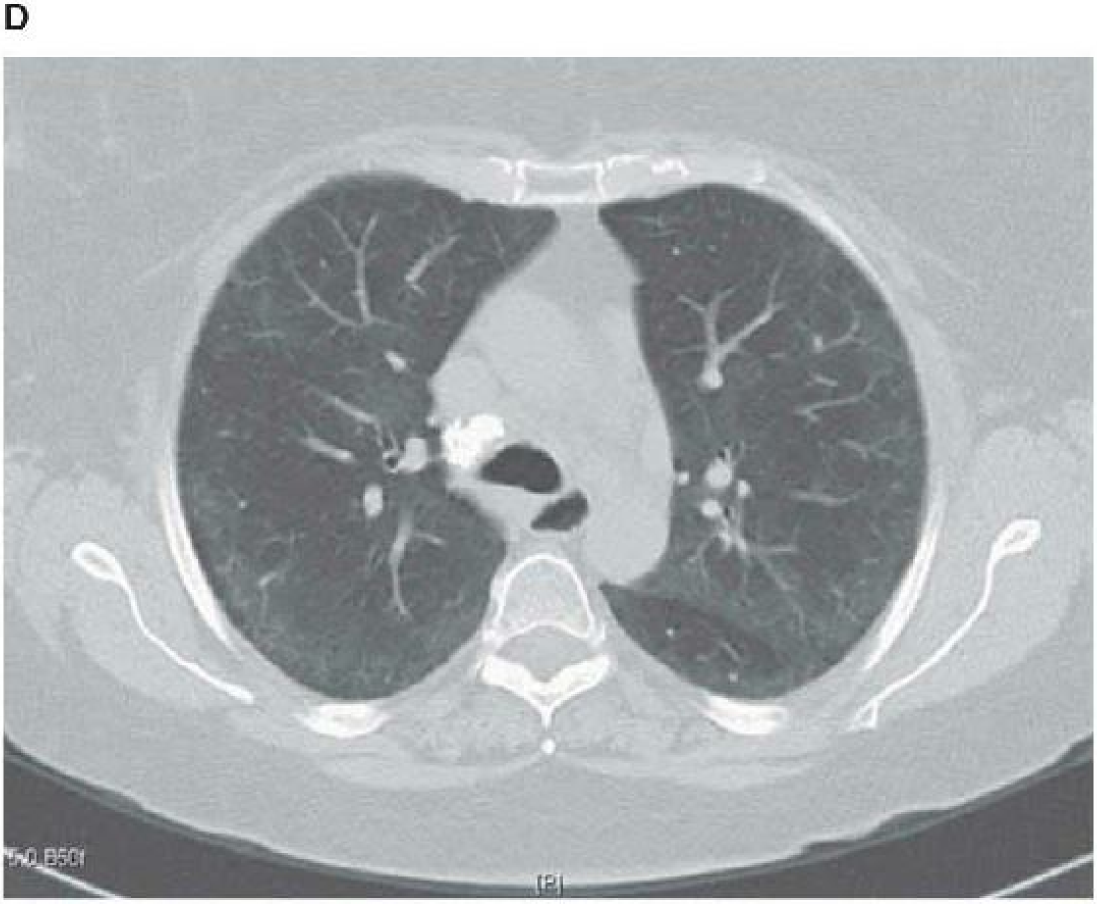

FIGURA 308e.29 TC de opacidades bilaterais difusas com aspecto de “vidro fosco”. Esse achado é compatível com densidade de líquido no espaço alveolar.

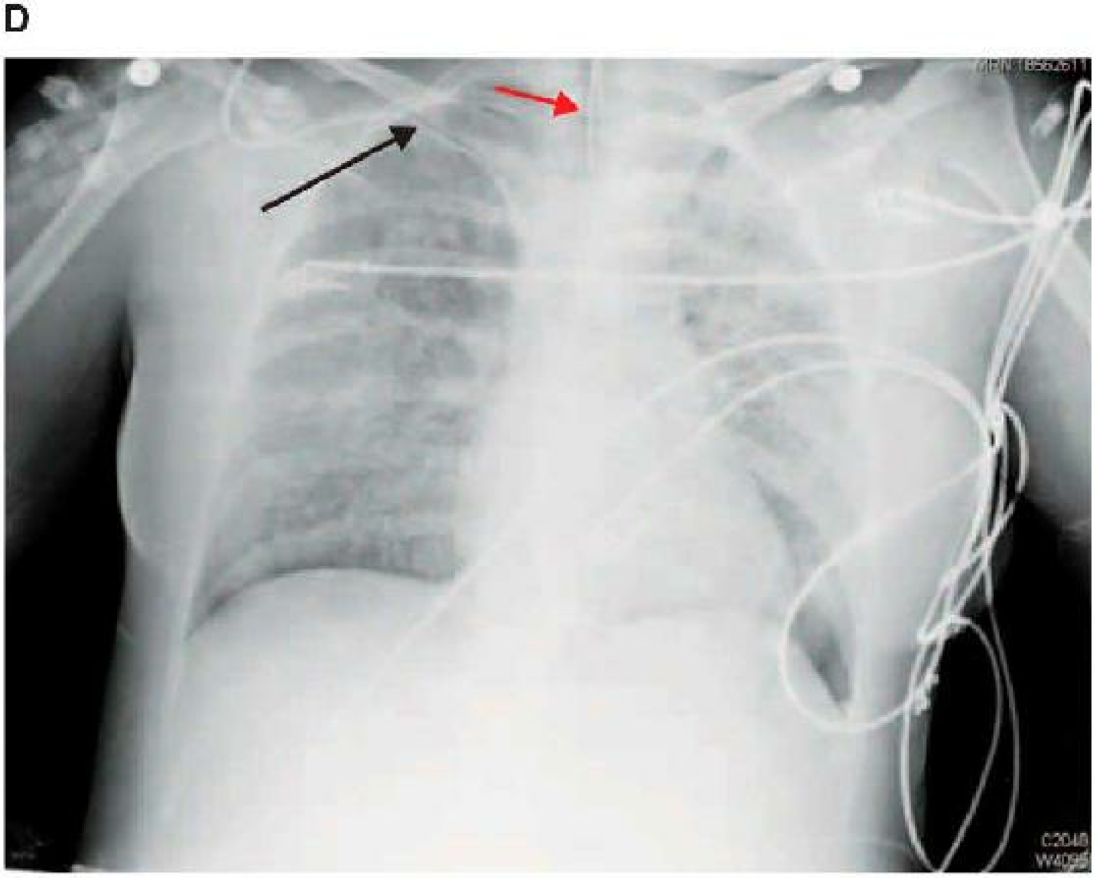

FIGURA 308e.30 **Radiografia de tórax revelando opacidades alveolares bilaterais difusas** sem derrames pleurais, compatível com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Observe que o paciente tem um tubo endotraqueal (*seta vermelha*) e um cateter venoso central (*seta preta*).

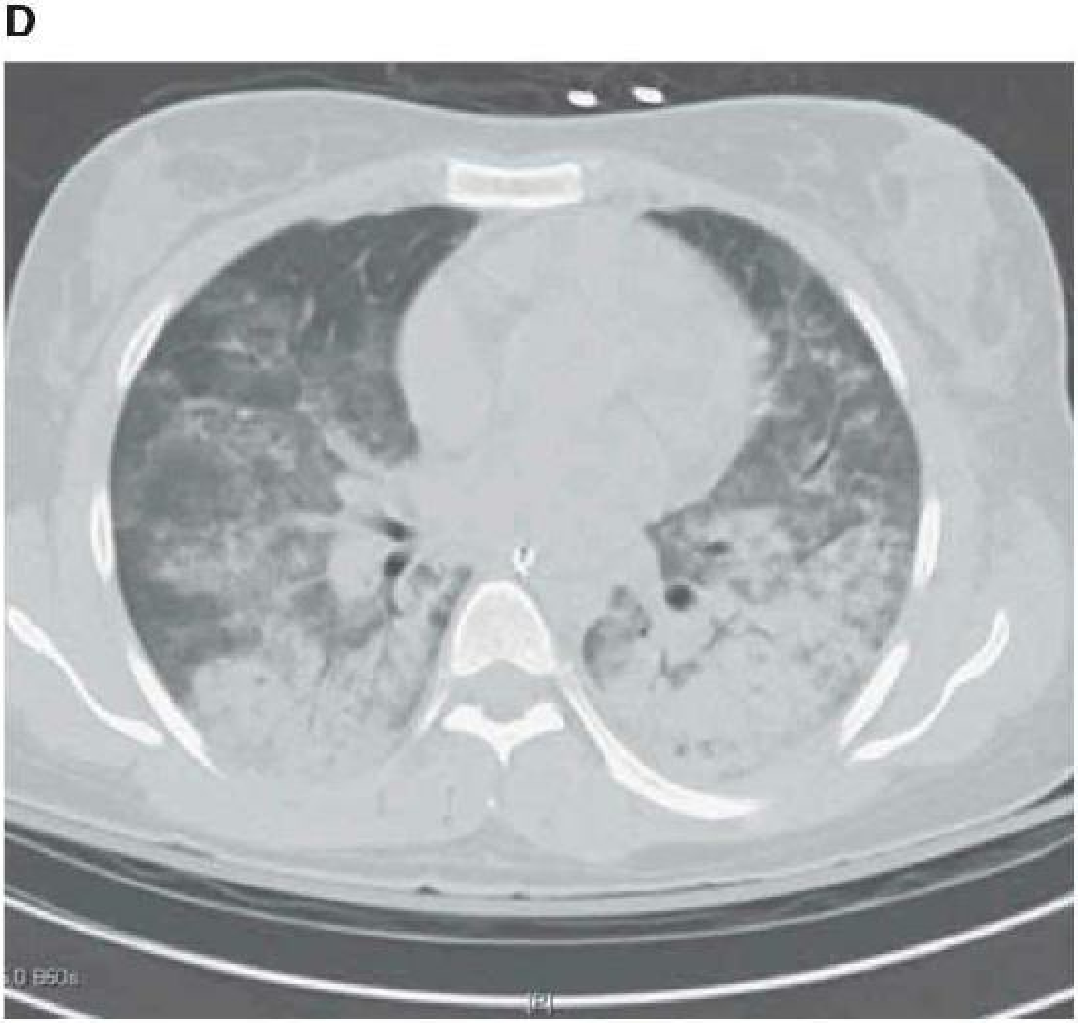

FIGURA 308e.31 TC de SARA demonstrando opacidades com aspecto de “vidro fosco” com áreas mais consolidadas nas zonas pulmonares decúbito dependentes.

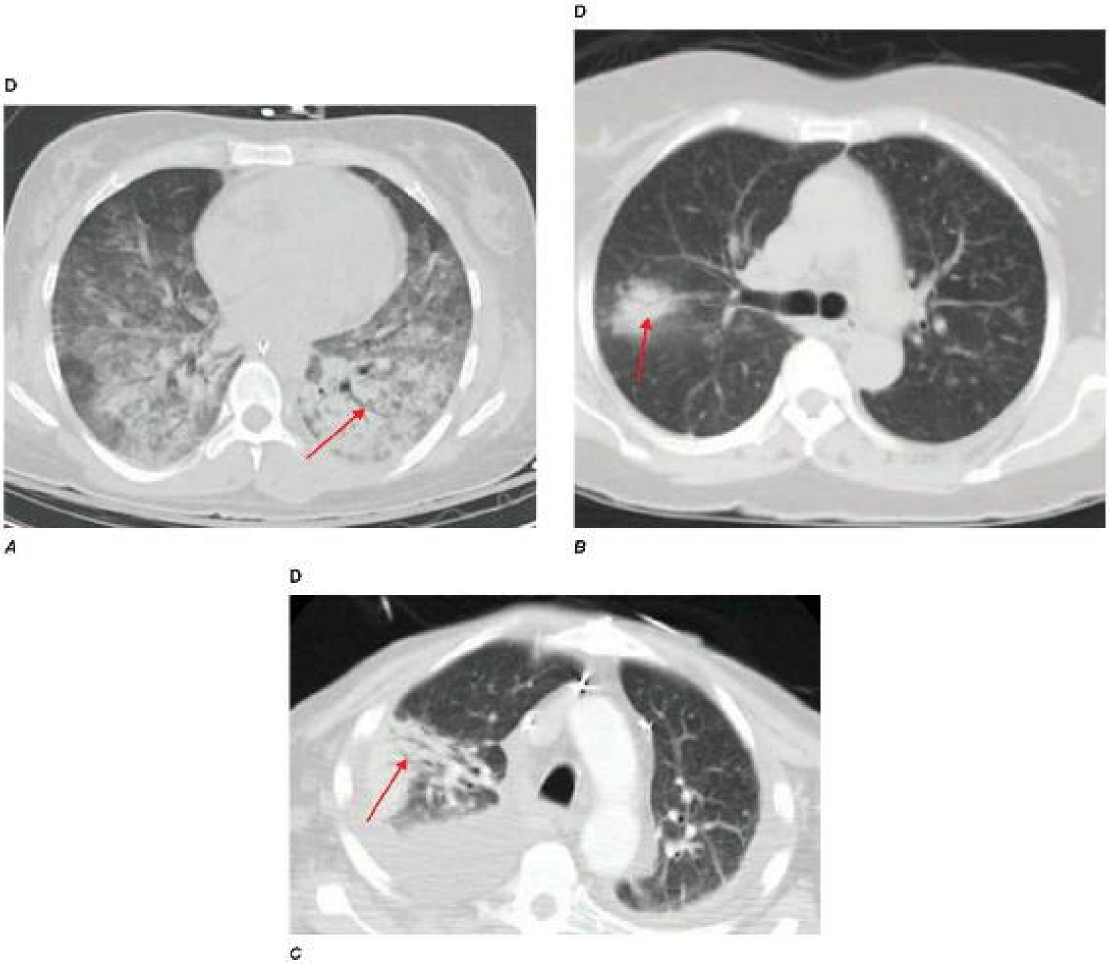

FIGURA 308e.32 Três exemplos de broncogramas aéreos (*setas vermelhas*) na TC de tórax.

BRONQUIECTASIAS E ANORMALIDADES DE VIAS RESPIRATÓRIAS

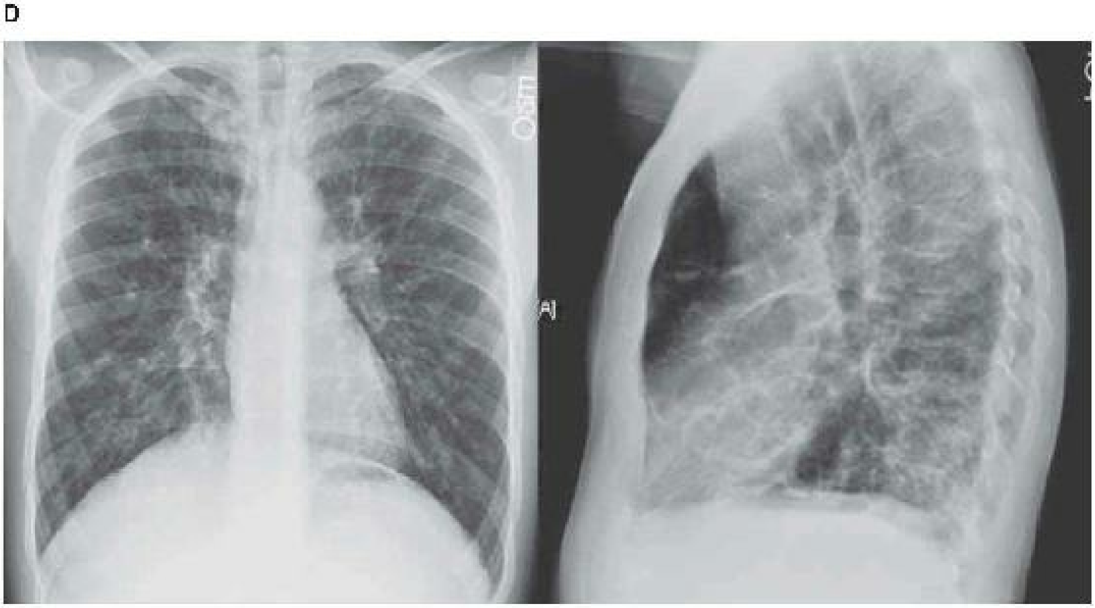

FIGURA 308e.33 Fibrose cística com bronquiectasia, doença apical.

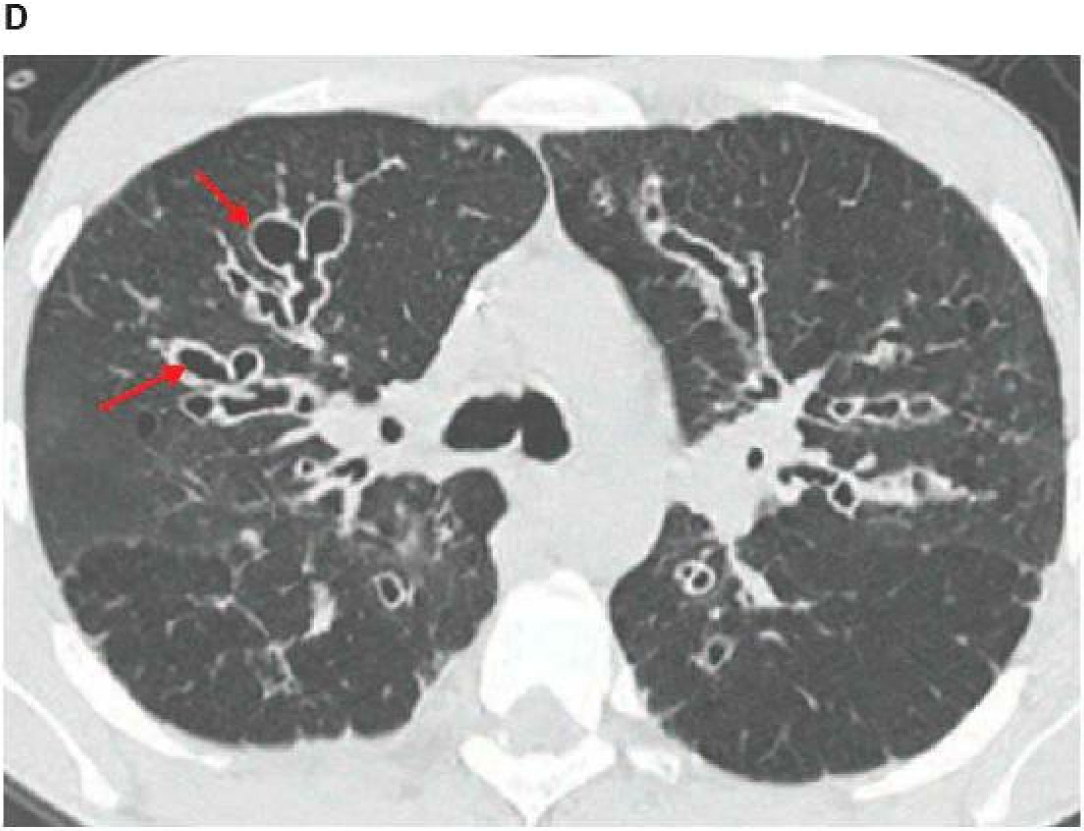

FIGURA 308e.34 TC de bronquiectasia cística difusa (*setas vermelhas*) em um paciente com fibrose cística.

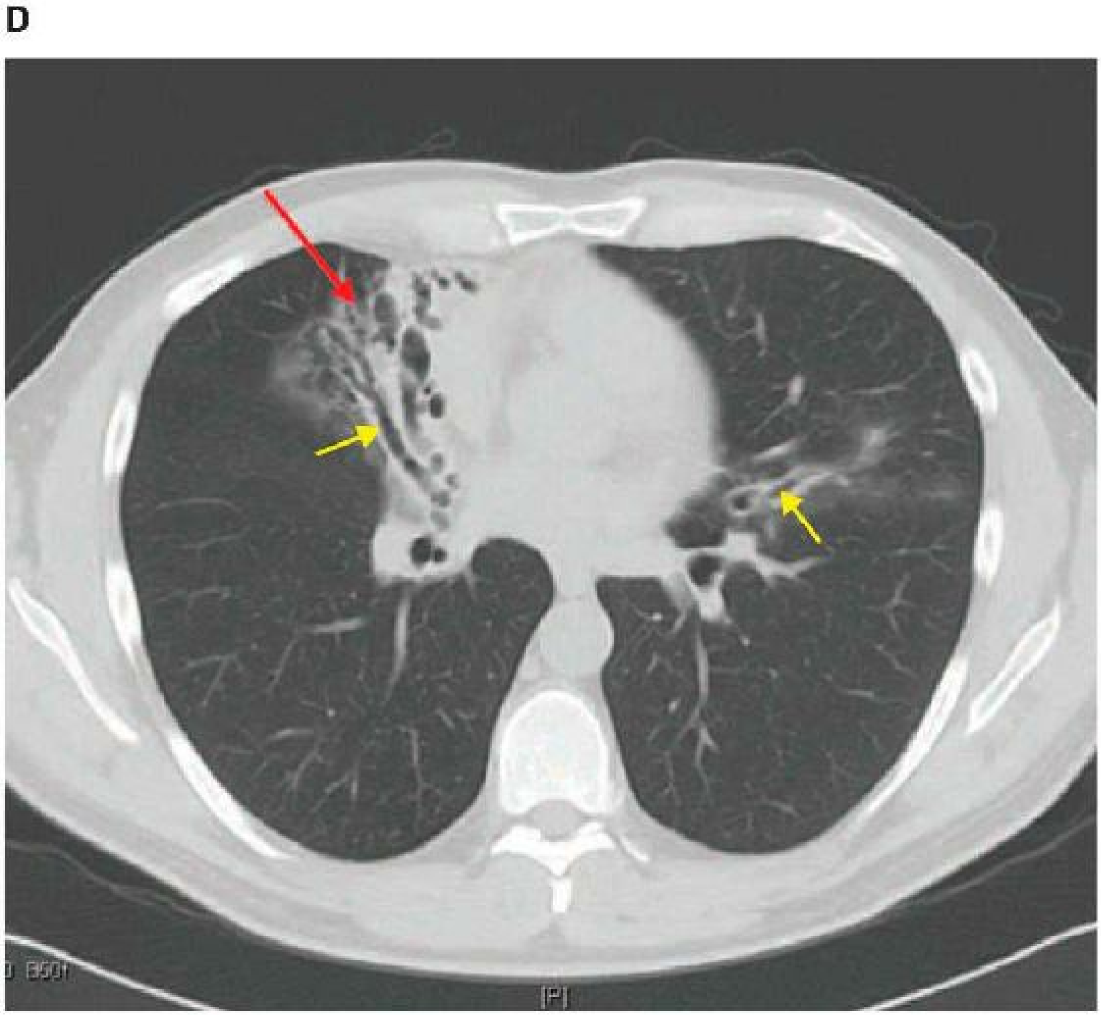

FIGURA 308e.35 TC de bronquiectasias no lobo médio direito focal e lingular (*setas amarelas*). Observe que há colapso quase total do lobo médio direito (*seta vermelha*).

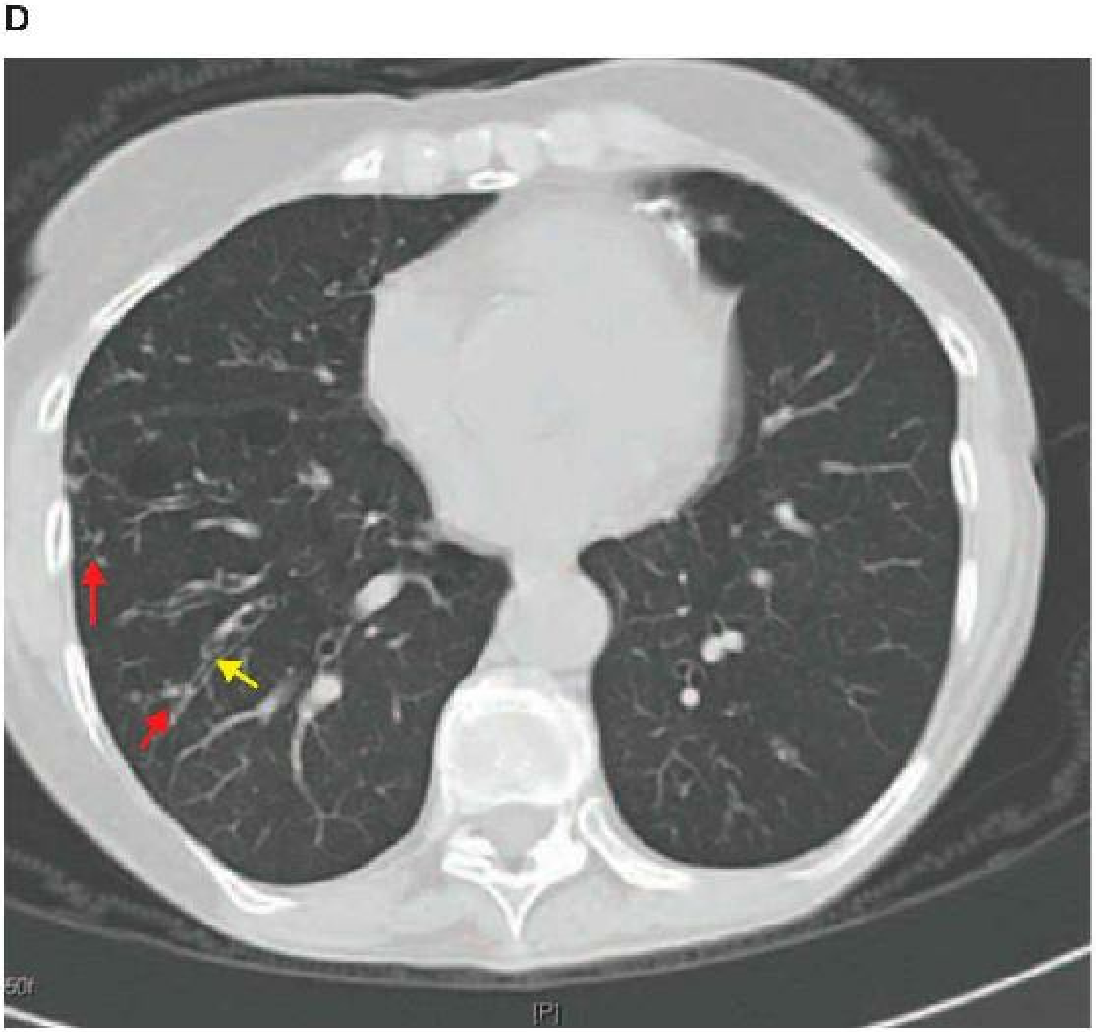

FIGURA 308e.36 **Opacidades com aspecto de “árvore em brotamento” (*setas vermelhas*) e bronquiectasia (*seta amarela*)** compatível com infecção por micobactéria atípica. A “árvore em brotamento” refere-se a pequenos nódulos agrupados ao redor das artérias centrolobulares, assim como ao aumento da proeminência da ramificação centrolobular. Esses achados são compatíveis com bronquiolite.

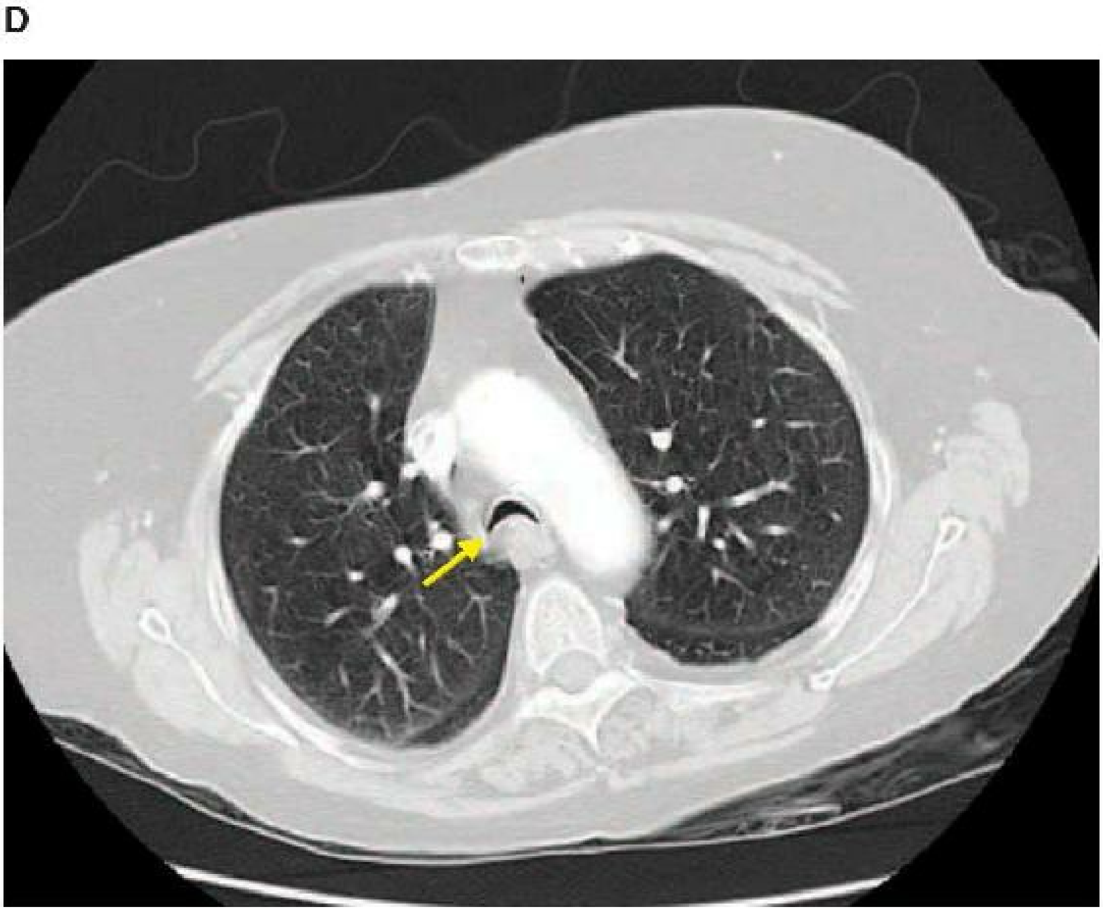

FIGURA 308e.37 TC demonstrando traqueomalácia (*seta amarela*). Traqueomalácia é um colapso dinâmico da traqueia, mais proeminente durante a expiração, devido à perda de suporte cartilaginoso.

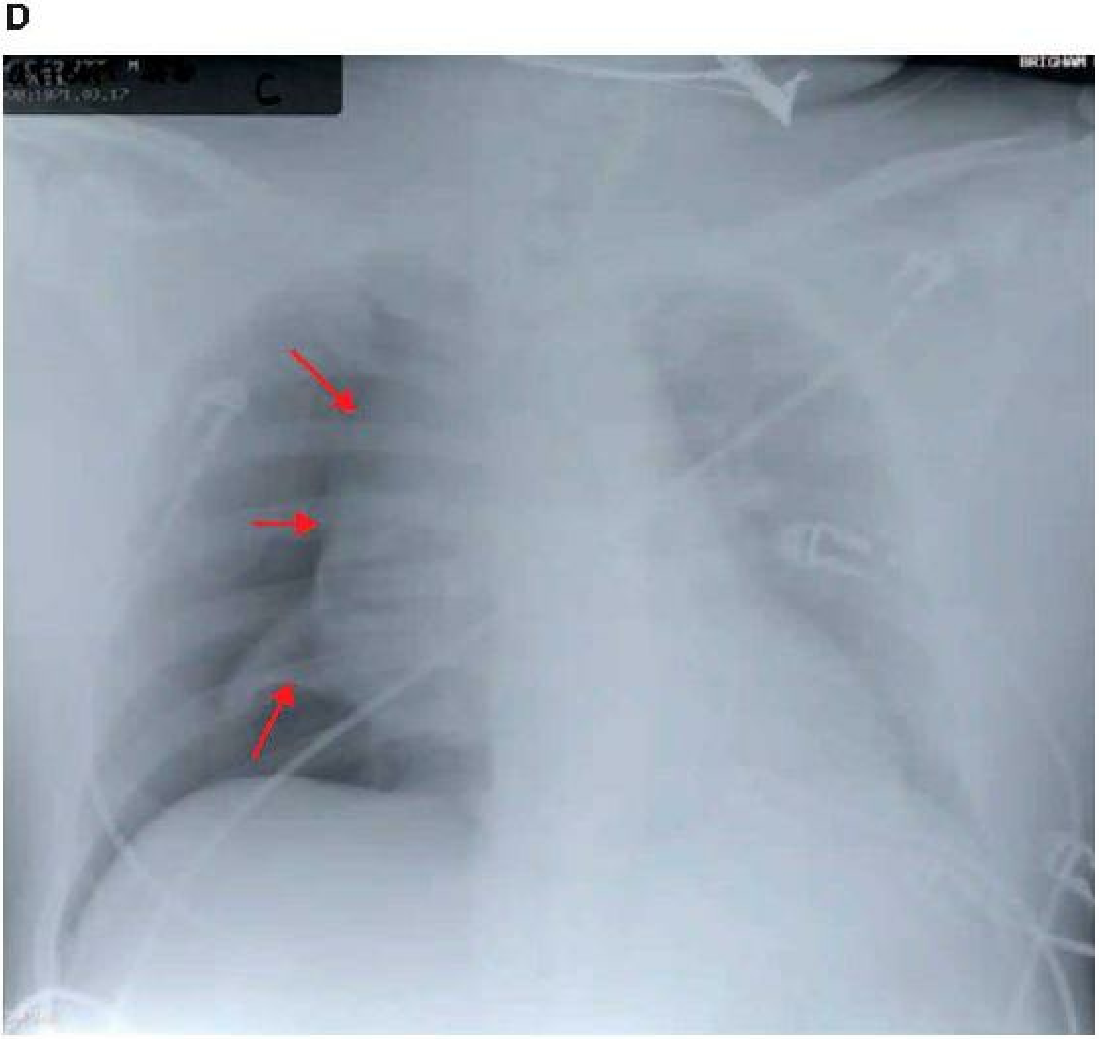

FIGURA 308e.38 Pneumotórax direito, grande, com colapso quase completo de pulmão direito. Reflexão pleural salientada com *setas vermelhas*.

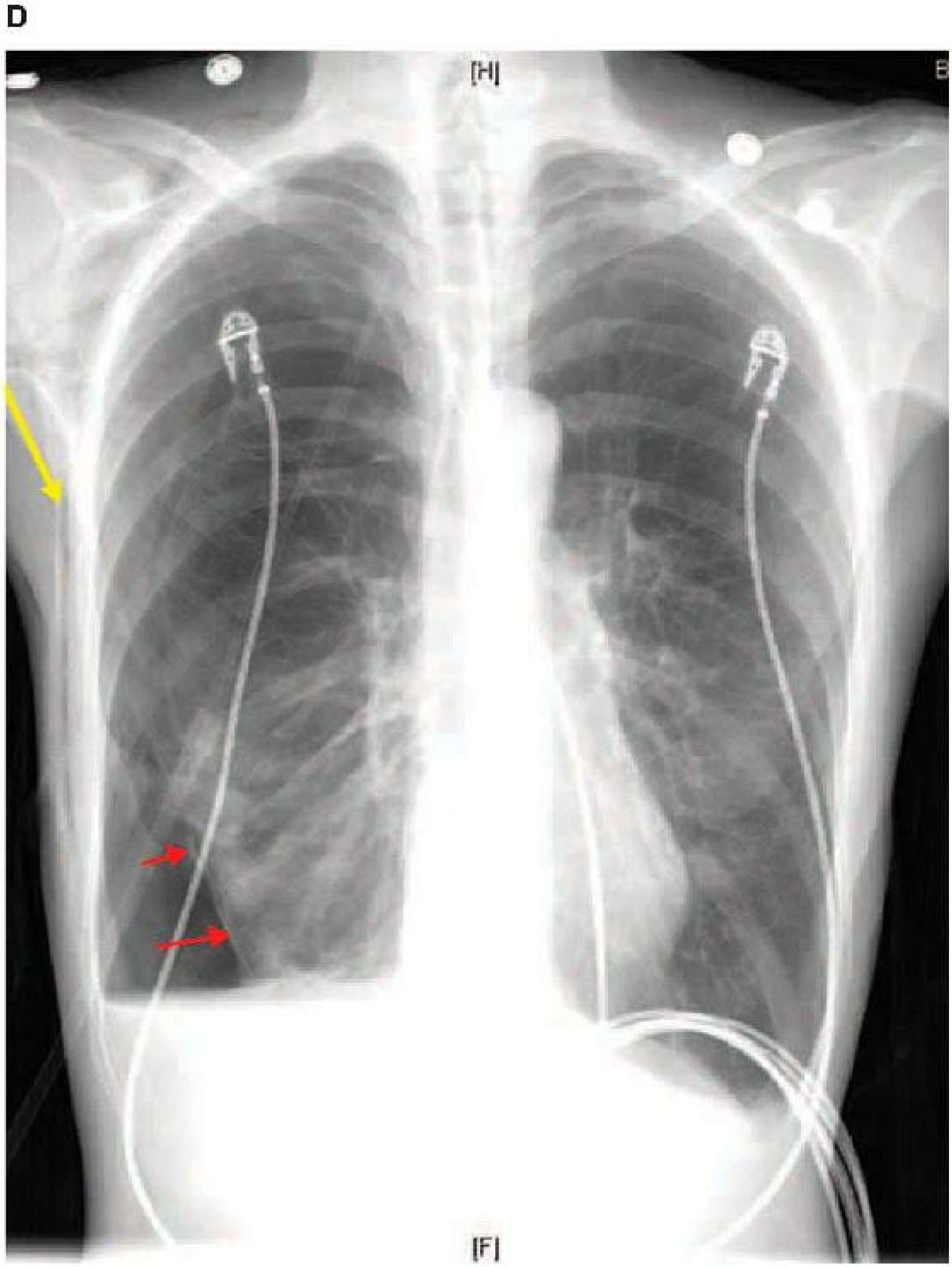

FIGURA 308e.39 Pneumotórax basilar com reflexão pleural visível (*setas vermelhas*). Observe também que o paciente tem enfisema subcutâneo (*seta amarela*).

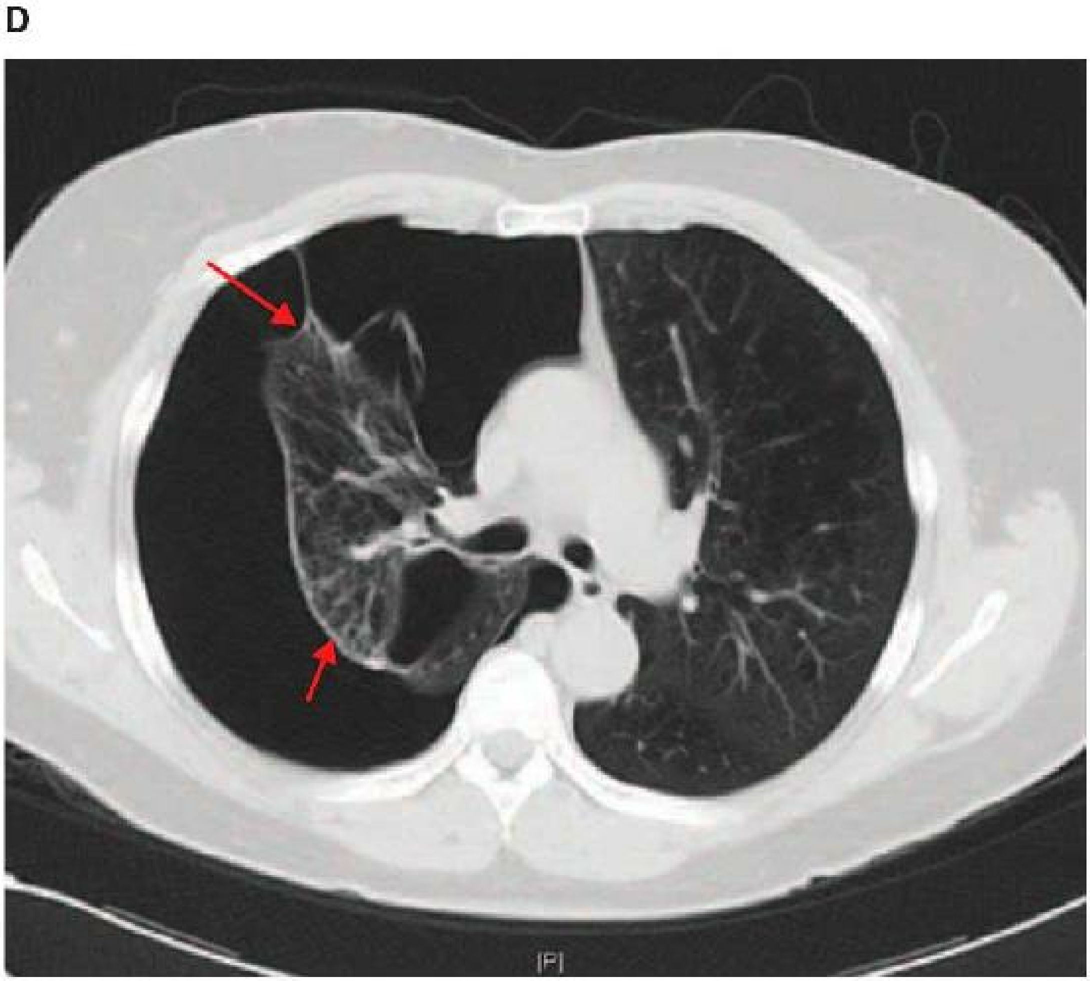

FIGURA 308e.40 **TC de grande pneumotórax do lado direito.** Observe o colapso significativo do pulmão direito com aderência à parede torácica anterior. Reflexão pleural salientada com *setas vermelhas*. O paciente tem enfisema subjacente grave.

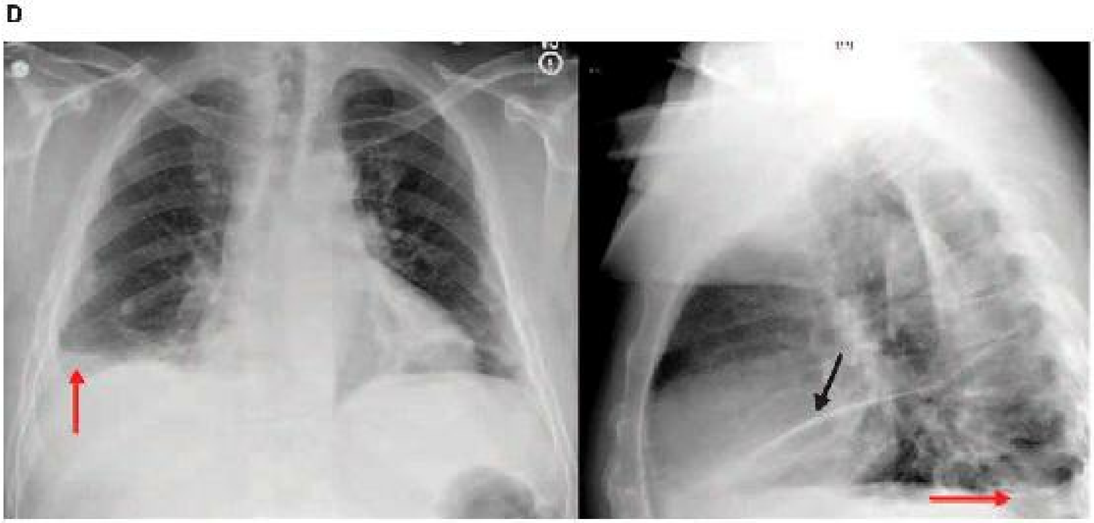

FIGURA 308e.41 **Derrame pleural direito pequeno** (*setas vermelhas* salientam ângulos costofrênicos direitos obtusos) com espessamento pleural associado. Observe o líquido na fissura maior (*seta preta*) visível no filme lateral, assim como o menisco

do derrame pleural direito.

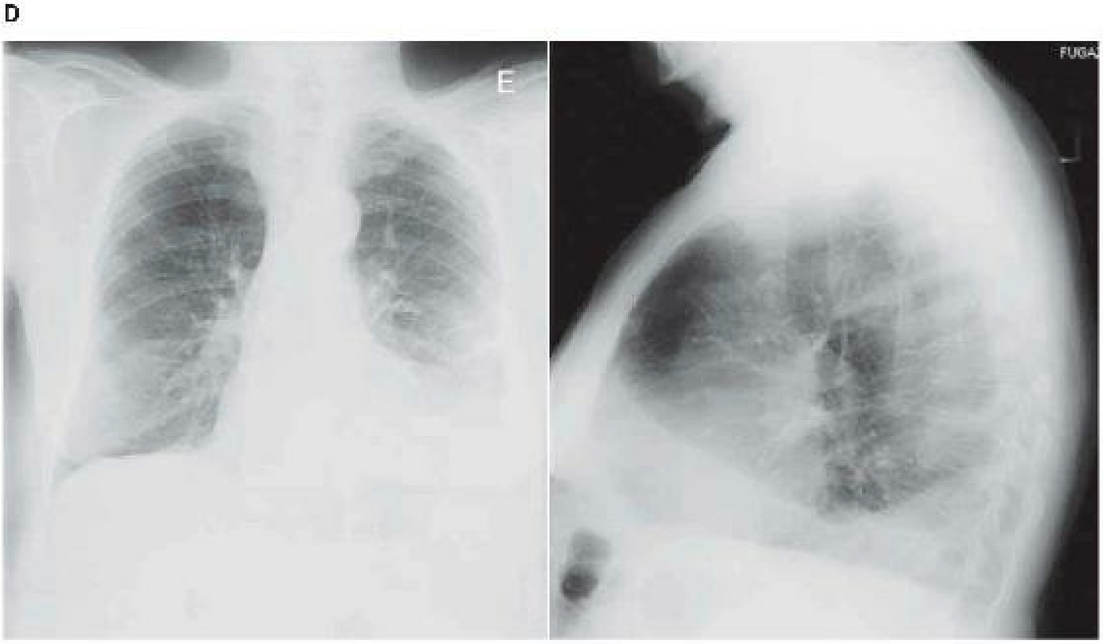

FIGURA 308e.42 **Derrame pleural esquerdo com menisco evidente** observado tanto nas radiografias de tórax em PA como lateral.

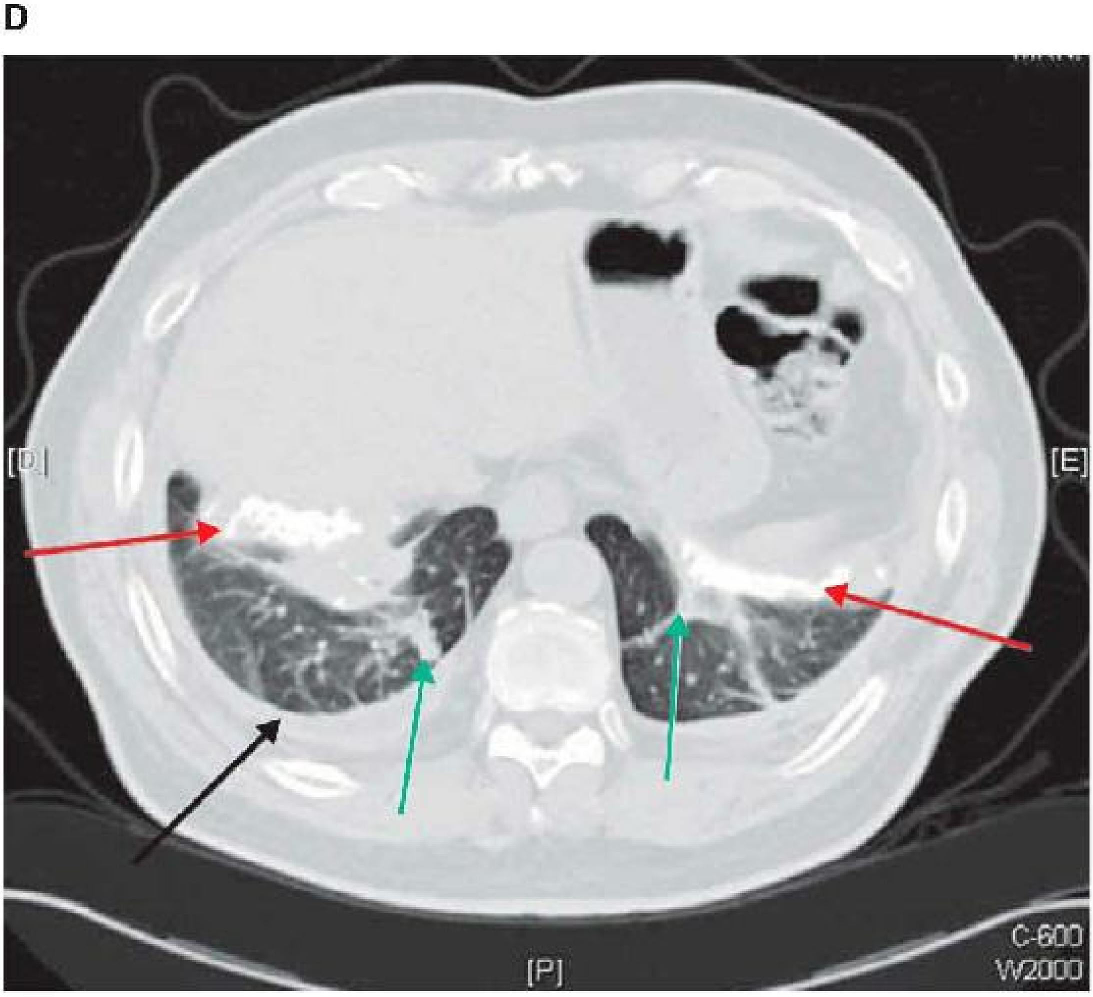
D
[D]
[E]
[P]
C-600
W2000

FIGURA 308e.43 Asbestose. Observe as placas pleurais calcificadas (*setas vermelhas*), o espessamento pleural (*seta preta*) e a atelectasia subpleural (*setas verdes*).

NÓDULOS E MASSAS

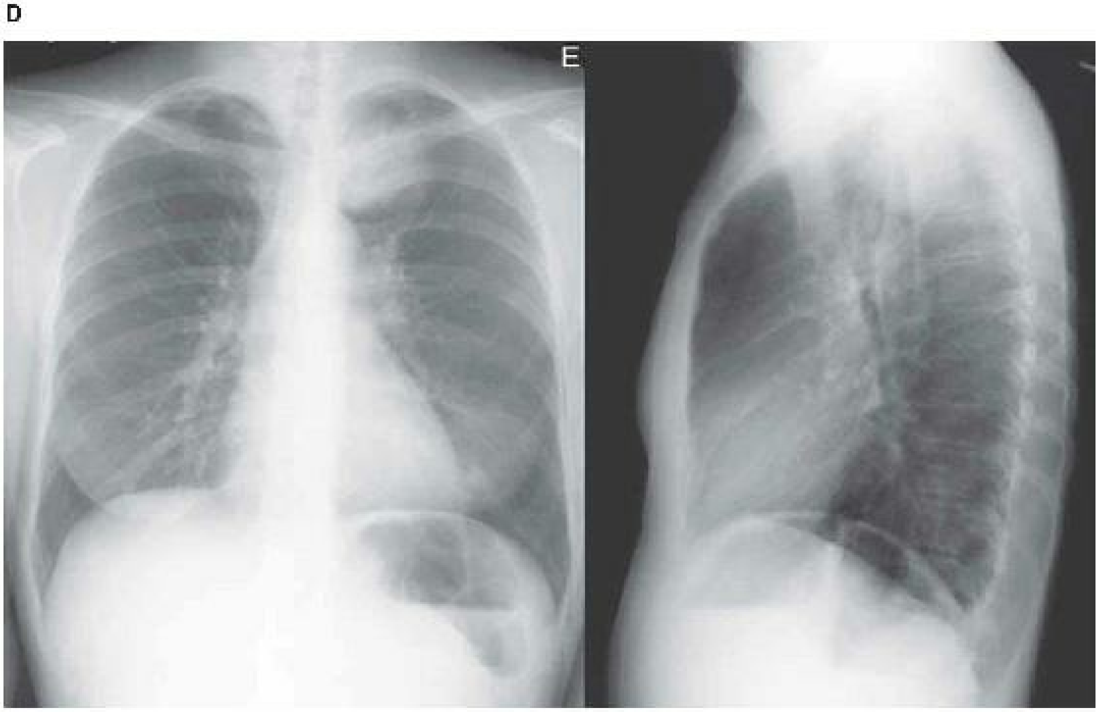

FIGURA 308e. 44 Massa no lobo superior esquerdo cuja biópsia revelou ser carcinoma de células escamosas.

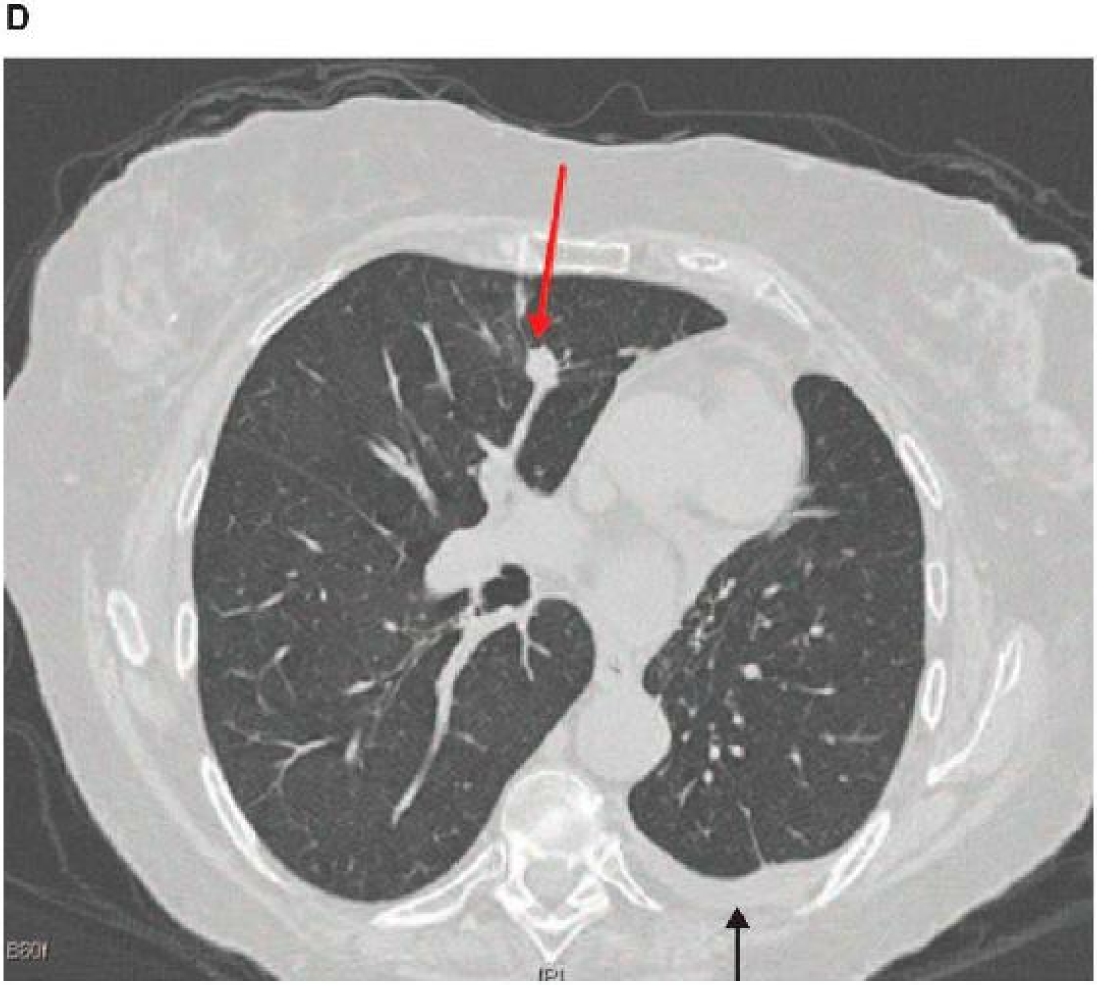

FIGURA 308e.45 **Nódulo pulmonar solitário à direita** (*seta vermelha*) com padrão espiculado relacionado com câncer de pulmão. Observe também que o paciente foi submetido a lobectomia superior esquerda com resultante perda de volume e derrame associado (*seta preta*).

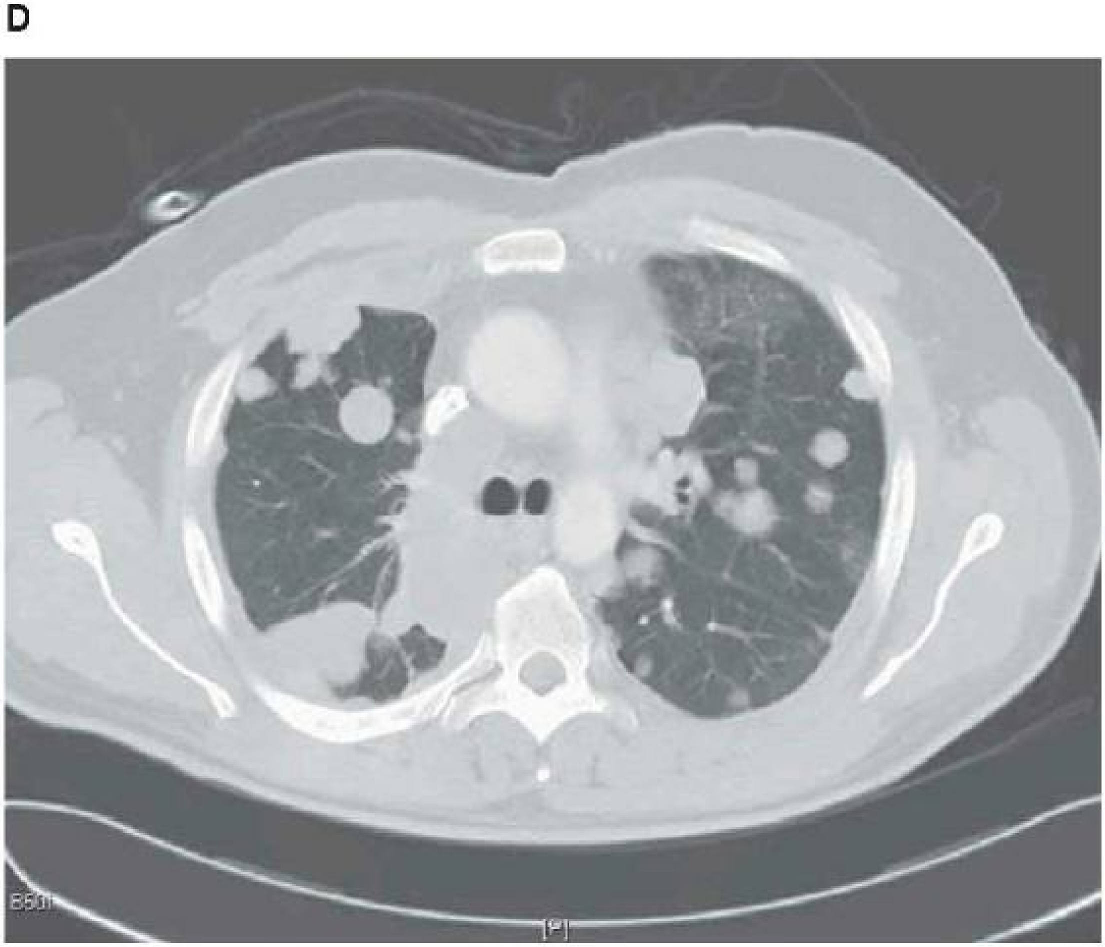

FIGURA 308e.46 Sarcoma metastático. Observe nódulos múltiplos bem circunscritos de tamanhos diferentes.

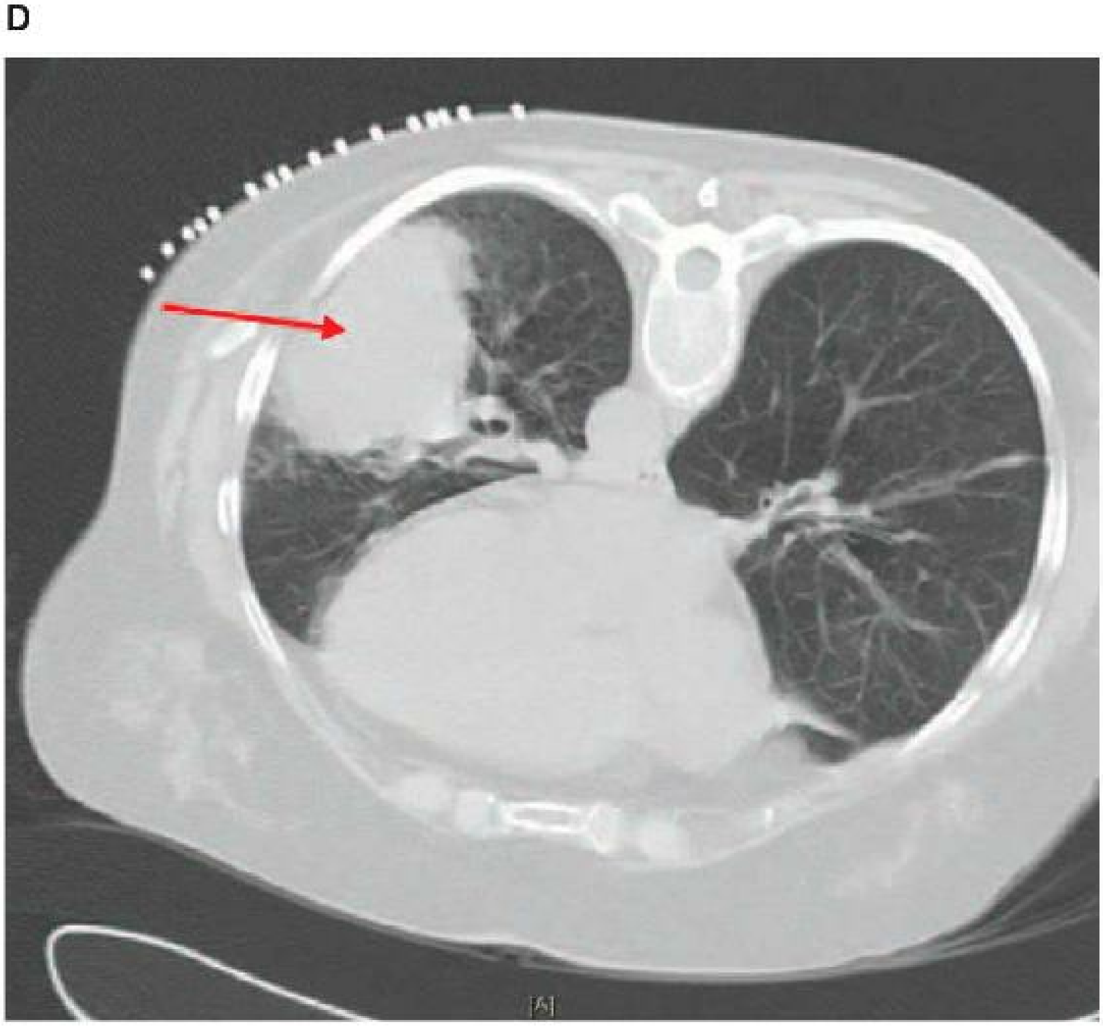

FIGURA 308e.47 Massa pulmonar no lobo inferior esquerdo (*seta vermelha*) localizada ao lado da pleura. A biópsia demonstrou câncer pulmonar de pequenas células.

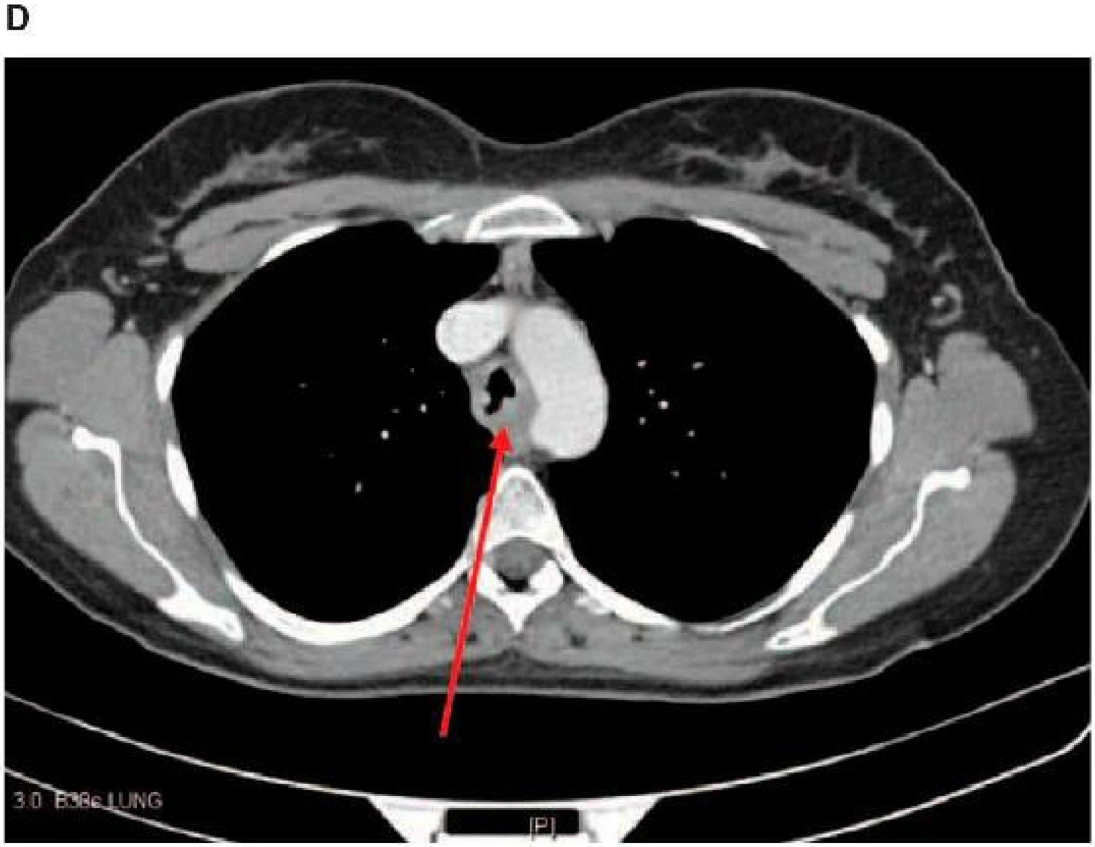

FIGURA 308e.48 TC de massa de tecido mole circundando a traqueia (*seta vermelha*) e invadindo o lúmen traqueal. A biópsia demonstrou carcinoma adenoide cístico (cilindroma).

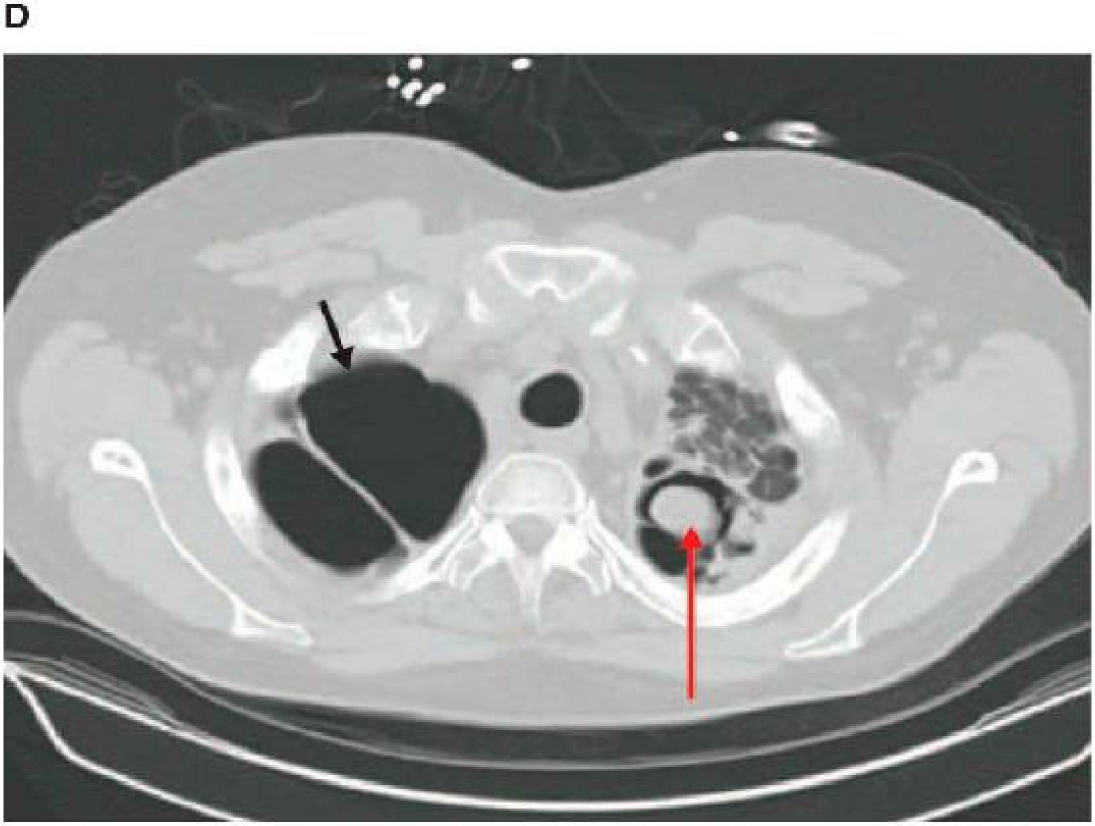

FIGURA 308e.49 Micetoma. Bola fúngica (*seta vermelha*) que cresce na cavidade preexistente à esquerda. O lobo superior direito tem uma grande bolha (*seta preta*).

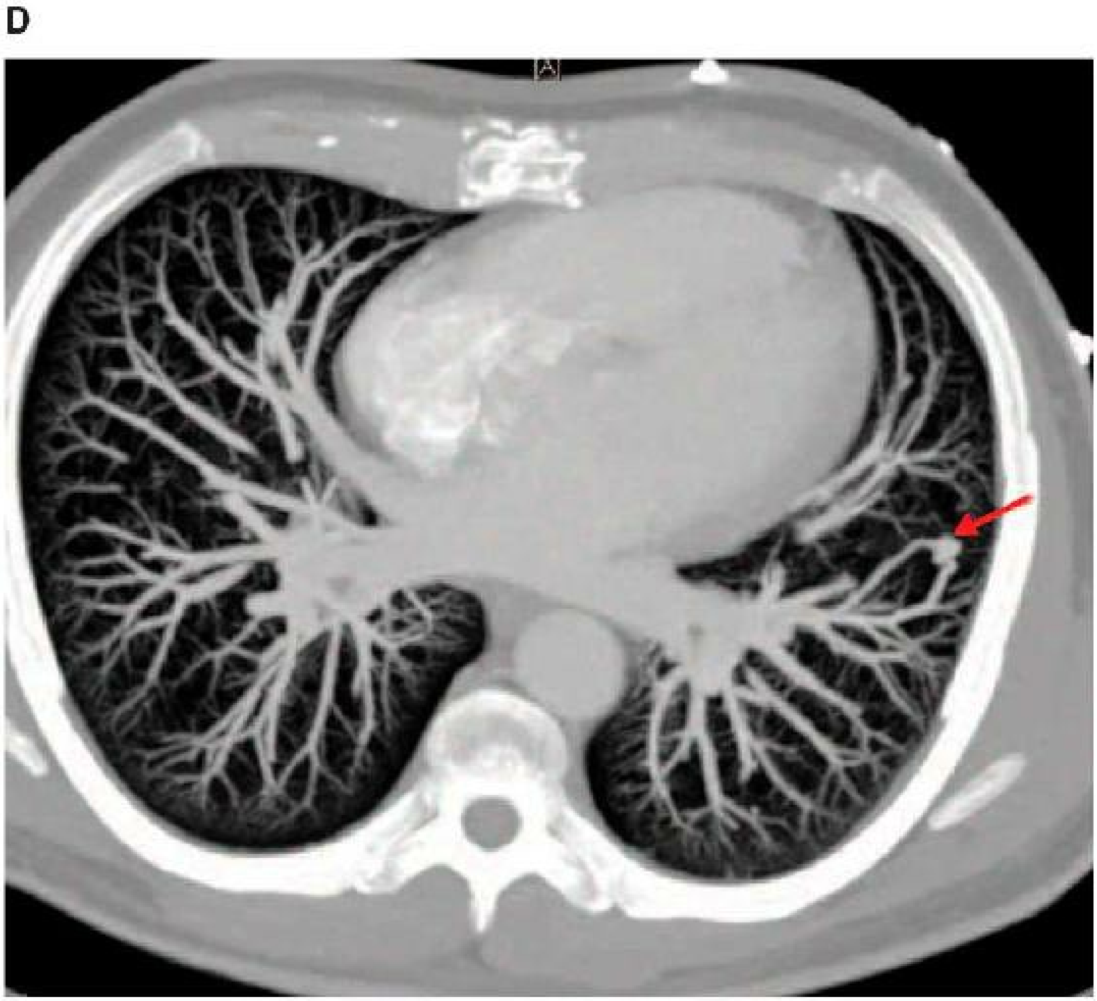

FIGURA 308e.50 **Malformação arteriovenosa (MAV) pulmonar** demonstrada em angiograma de TC reformatado (*seta vermelha*).

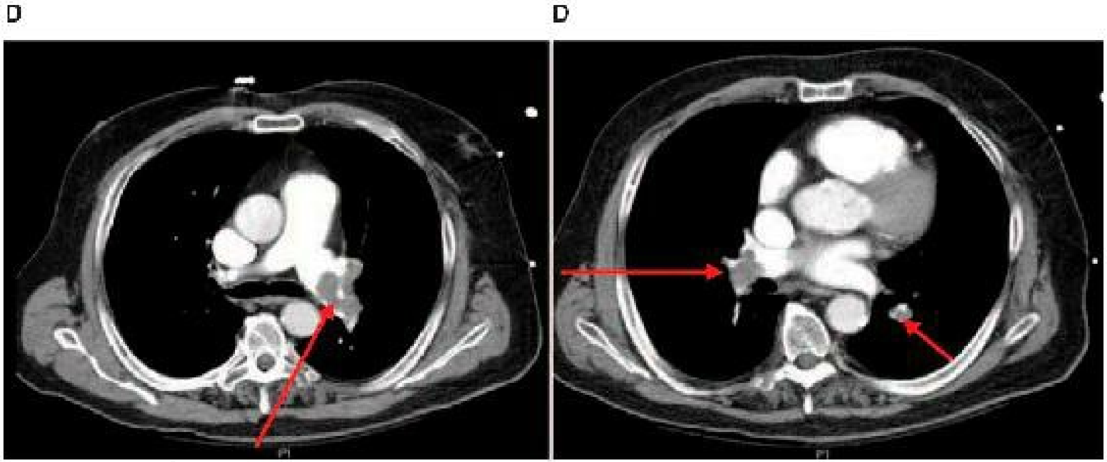

FIGURA 308e.51 **Êmbolos pulmonares bilaterais grandes** (defeitos de preenchimento intravascular em exame com contraste identificados por *setas vermelhas*).

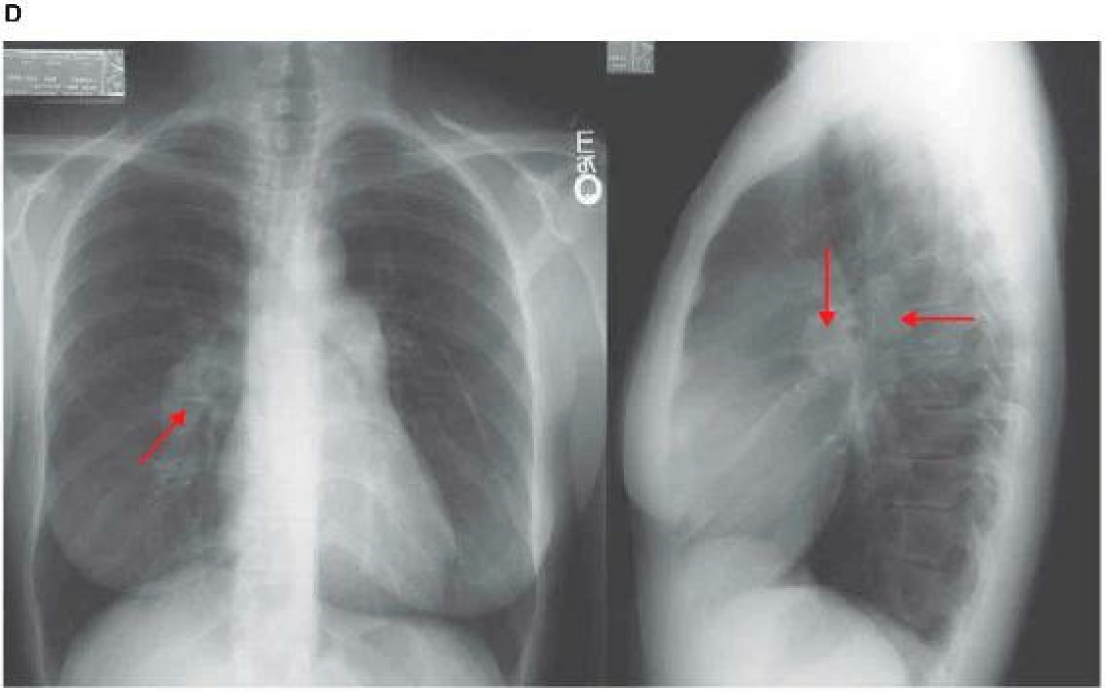

FIGURA 308e.52 Radiografia de tórax de um paciente com hipertensão pulmonar grave. Observe as artérias pulmonares aumentadas (*setas vermelhas*) visíveis tanto no filme em PA como no lateral.

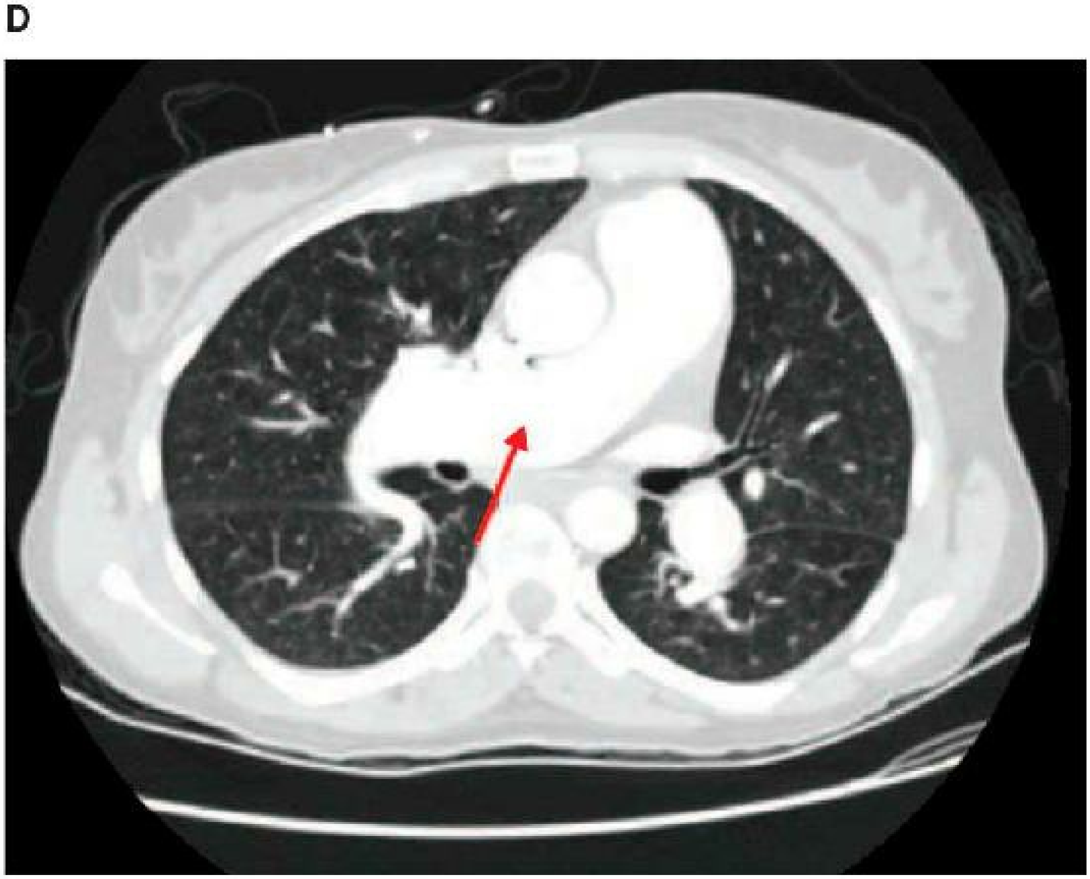

FIGURA 308e.53 TC do mesmo paciente, como na Figura 308e.52. Observe o aumento acentuado das artérias pulmonares (*seta vermelha*).

SEÇÃO 2

DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

309

Asma

Peter J. Barnes

A asma é uma síndrome que se caracteriza por obstrução das vias respiratórias com evolução acentuadamente variável, tanto espontaneamente quanto em resposta ao tratamento. Os pacientes asmáticos apresentam um tipo especial de inflamação das vias respiratórias, que os torna mais sensíveis que os indivíduos normais a uma ampla variedade de estímulos desencadeantes; isso provoca estreitamento excessivo das vias respiratórias, redução do fluxo ventilatório e sinais e sintomas como sibilos e dispneia. Em geral, o estreitamento das vias respiratórias é reversível, mas alguns pacientes com asma crônica podem ter um componente de obstrução ventilatória irreversível. A prevalência crescente de asma em todo o mundo, o ônus expressivo que a doença impõe aos pacientes e os custos elevados da assistência à saúde motivaram pesquisas aprofundadas sobre seus mecanismos e seu tratamento.

PREVALÊNCIA

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns em nível mundial e atualmente acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Nos últimos 30 anos, a prevalência dessa doença aumentou nos países desenvolvidos, mas agora parece ter sido estabilizada com índices de cerca de 10 a 12% dos adultos e 15% das crianças. Nos países em desenvolvimento, nos quais a prevalência de asma era muito menor, os índices crescentes parecem estar associados à urbanização mais ampla. As prevalências de atopia e de outras doenças alérgicas também aumentaram no mesmo período, o que sugere que as razões desse aumento provavelmente sejam sistêmicas, em vez de limitadas aos pulmões. Nos países ricos, a maioria dos pacientes asmáticos é atópica e mostra sensibilização alérgica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* da poeira doméstica e a outros alergênios do ambiente, como pelos de animais e pólens.

A asma pode começar em qualquer idade, mas o pico de incidência ocorre aos 3 anos. Na infância, a asma é duas vezes mais comum no sexo masculino, mas a relação entre os dois sexos iguala-se na idade adulta. Estudos de longo prazo acompanharam crianças asmáticas até que completassem a idade de 40 anos e sugeriram que muitos pacientes ficaram assintomáticos na adolescência, mas que a asma reaparecia em alguma fase da vida adulta, sobretudo entre as crianças com sintomas persistentes e asma grave. Os adultos asmáticos, inclusive os que tiveram início da doença na vida adulta, raramente se tornam assintomáticos pelo resto da vida. A gravidade da asma não varia de modo significativo em um determinado paciente; os indivíduos com asma leve raras vezes progridem para as formas mais graves da doença, enquanto os pacientes com asma grave em geral têm manifestações graves desde o início da doença.

As mortes causadas por asma não são comuns e têm diminuído continuamente em muitos países desenvolvidos ao longo da última década. Durante os anos de 1960, o aumento da mortalidade por asma observado em vários países estava associado à ampliação da utilização dos agonistas β_2-adrenérgicos de ação curta (como tratamento de resgate), mas hoje existem evidências convincentes de que o uso mais difundido de corticoides inalatórios (CIs) pelos pacientes com asma persistente seja responsável pela queda da mortalidade nos últimos anos. Entre os principais fatores de risco para mortalidade por asma, estão doença mal controlada com utilização frequente de broncodilatadores inalatórios; falta de adesão ao tratamento com CI; e internações hospitalares pregressas com asma semiletal.

Tem sido difícil chegar a um consenso quanto à definição de asma, mas existe concordância razoável quanto à descrição da síndrome clínica e da sua patologia. Até que os mecanismos etiológicos da asma estejam mais bem entendidos, será difícil chegar a uma definição estrita.

FATORES DE RISCO E DESENCADEANTES

A asma é uma doença heterogênea com fatores genéticos e ambientais inter-relacionados. Vários fatores de risco que predispõem à asma foram identificados **(Quadro 309.1)**. Eles devem ser diferenciados dos desencadeadores, que são fatores ambientais que pioram a asma em paciente com doença estabelecida.

QUADRO 309.1 **FATORES DE RISCO E ESTÍMULOS DESENCADEANTES DE ASMA**

Fatores endógenos	Fatores ambientais
Predisposição genética	Alergênios do ambiente doméstico
Atopia	Alergênios do ambiente externo
Hiper-reatividade das vias respiratórias	Sensibilizantes ocupacionais
Sexo	Tabagismo passivo

Etnia	Infecções respiratórias
Obesidade	Dieta
Infecções virais nos primeiros anos de vida	Paracetamol
Desencadeantes	
Alergênios	
Infecções virais das vias respiratórias superiores	
Exercício e hiperventilação	
Ar frio	
Dióxido de enxofre e gases irritantes	
Fármacos (β-bloqueadores, ácido acetilsalicílico)	
Estresse	
Irritantes (aerossóis de uso doméstico, vapores de tintas)	

Atopia A atopia é o principal fator de risco para asma, e os indivíduos não atópicos têm risco muito pequeno de desenvolver a doença. Os pacientes asmáticos frequentemente apresentam outras doenças atópicas, sobretudo rinite alérgica (detectada em mais de 80% dos asmáticos) e dermatite (eczema) atópica. A atopia pode ser evidenciada em 40 a 50% das populações dos países desenvolvidos, mas apenas um percentual pequeno dos indivíduos atópicos desenvolve asma. Essa observação sugere que algum outro fator (ou fatores) ambiental ou genético predisponha ao desenvolvimento da asma pelos indivíduos atópicos. Os alergênios que causam sensibilização em geral são proteínas com atividade de protease, e os alergênios mais comuns são derivados dos ácaros da poeira doméstica, dos pelos de gatos e cães, das baratas (nas cidades do interior), do pólen das gramíneas e das árvores e dos roedores (nos profissionais que trabalham em laboratórios). A atopia é causada pela produção geneticamente determinada de anticorpos IgE específicos, e muitos pacientes têm história familiar de doenças alérgicas.

Predisposição genética A associação familiar da asma e um grau expressivo de concordância dessa doença entre gêmeos idênticos sugerem uma predisposição genética; contudo, ainda não está claro se os genes que predispõem à asma são semelhantes ou diferentes dos que predispõem à atopia. Hoje, parece provável que genes diferentes também possam contribuir especificamente para asma, e há evidências crescentes de que a gravidade da doença também seja determinada geneticamente. Triagens genéticas com análises clássicas de *linkage* e dos polimorfismos de nucleotídeos simples de vários genes potenciais indicaram que a asma é poligênica, ou seja, cada gene identificado produz um efeito pequeno que em geral não se reproduz nas diferentes populações. Essa observação sugere que a interação de alguns genes seja importante e isso pode variar em diferentes populações. Os achados mais consistentes foram as associações com os polimorfismos dos genes do cromossomo 5q, inclusive das interleucinas (IL) 4, IL-5, IL-9 e IL-13 das células T auxiliares tipo 2 (T_H2), que estão associadas à atopia. Existem evidências crescentes de uma interação complexa entre os polimorfismos genéticos e fatores ambientais, mas serão necessários estudos com grandes populações para elucidar tais relações. Novos genes associados à asma, inclusive *ADAM-33* e *DPP-10*, também foram identificados por clonagem posicional, mas sua função na patogênese da doença ainda é desconhecida. Estudos recentes de associação genômica global identificaram outros genes, como o *ORMDL3*, mas sua contribuição funcional ainda não foi determinada. Os polimorfismos genéticos também podem ser importantes para se determinar a resposta ao tratamento da asma. Por exemplo, a variante Arg-Gly-16 do receptor β_2 está associada à resposta atenuada aos β_2-agonistas, enquanto as repetições de uma sequência de reconhecimento Sp1 na região promotora da 5-lipo-oxigenase podem influenciar a resposta aos bloqueadores dos leucotrienos. Contudo, esses efeitos são leves e inconsistentes e ainda não foram definidas quaisquer implicações para a terapia da asma.

É provável que fatores ambientais presentes nos primeiros anos de vida determinem quais indivíduos atópicos serão asmáticos. A prevalência crescente de asma ao longo das últimas décadas, principalmente nos países em desenvolvimento, também indica a importância da interação entre predisposição genética e fatores ambientais.

Infecções Embora as infecções virais (em especial o rinovírus) sejam fatores desencadeantes comuns das exacerbações da asma, ainda não está claro se elas desempenham alguma função etiológica. Há alguma correlação entre infecção pelo vírus sincicial respiratório em lactentes e desenvolvimento de asma, mas é difícil determinar a patogênese específica porque tal infecção é muito comum nas crianças. Bactérias atípicas como *Mycoplasma* e *Chlamydophila* foram implicadas na patogênese da asma grave, mas até agora as evidências em favor de uma associação real não são muito convincentes.

A observação de que a sensibilização alérgica e a asma eram menos comuns nas crianças que tinham irmãos mais velhos foi o primeiro indício de que níveis mais baixos de infecção poderiam ser um fator importante para o aumento do risco de asma nos estratos socioeconômicos mais abastados. Essa "hipótese da higiene" propõe que a raridade das infecções nos primeiros anos de vida preserve a reatividade das T_H2 ao nascer, enquanto a exposição aos agentes infecciosos e às endotoxinas provoque um desvio no sentido do predomínio da resposta imune T_H1 protetora. Crianças criadas em áreas rurais expostas a níveis altos de endotoxinas têm menos tendência a desenvolver sensibilização alérgica do que crianças criadas em fazendas de gado leiteiro. Infecções por parasitas intestinais, como ancilóstomos, também podem estar associadas à diminuição do risco de desenvolver asma. Embora tenha suporte epidemiológico expressivo, essa hipótese não consegue explicar o aumento proporcional das doenças desencadeadas pelas células T_H1 (inclusive diabetes) no mesmo período.

Dieta O papel dos fatores dietéticos é controverso. Estudos de observação mostraram que dietas pobres em antioxidantes (vitaminas A e C), magnésio, selênio e gorduras poli-insaturadas ômega-3 (óleo de peixe), ou ricas em sódio e poli-insaturadas ômega-6, estavam associadas a risco mais alto de desenvolver asma. A deficiência de vitamina D também pode predispor ao desenvolvimento da doença. Entretanto, estudos de intervenção com suplementação dietética não confirmaram que os fatores dietéticos desempenhem papel importante. A obesidade também é um fator de risco independente para asma, principalmente entre as mulheres, mas os mecanismos ainda não foram esclarecidos.

Poluição do ar Os poluentes do ar, inclusive dióxido de enxofre, ozônio e partículas emanadas do diesel, podem desencadear sintomas de asma, mas a participação dos diferentes poluentes do ar na etiologia da doença não é tão inequívoca. A maioria das evidências fala contra um papel importante da poluição do ar, porque a asma não é mais prevalente nas cidades com níveis altos de poluição ambiental associada ao tráfego de veículos do que nas áreas rurais com níveis baixos de poluição. A asma era muito menos prevalente na Alemanha Oriental do que na Alemanha Ocidental, apesar do nível muito mais alto de poluição do ar; depois da reunificação, essas diferenças diminuíram à medida que a Alemanha Oriental tornou-se mais próspera. A poluição do ar nos ambientes internos pode ser mais importante em razão da exposição aos óxidos de nitrogênio emanados dos fornos e da exposição passiva à fumaça de cigarro. Existem algumas evidências de que o tabagismo materno seja um fator de risco para asma, mas é difícil dissociar tal associação do risco aumentado de infecções respiratórias.

Alergênios Os alergênios inalados são desencadeantes comuns dos sintomas asmáticos e também foram implicados na sensibilização alérgica. A exposição aos ácaros da poeira doméstica nos primeiros anos da infância é um fator de risco para sensibilização alérgica e asma, mas o controle rigoroso dos alergênios não mostrou qualquer efeito de redução do risco de desenvolver asma. A proliferação dos ácaros da poeira doméstica em casas mal ventiladas com aquecimento central e carpetes foi implicada na prevalência crescente de asma nos países desenvolvidos. Animais domésticos, principalmente gatos, também foram associados à sensibilização alérgica, mas a exposição a gatos nos primeiros anos de vida pode conferir proteção por indução de tolerância.

Exposição ocupacional A asma ocupacional é relativamente comum e pode acometer até 10% dos adultos jovens. Existem descritos mais de 300 agentes sensibilizantes. Substâncias químicas como di-isocianato de tolueno e anidrido trimetílico podem causar sensibilização independente da atopia. Os indivíduos também podem ser expostos aos alergênios nos locais de trabalho, inclusive alergênios dos pequenos animais de laboratório e amilase fúngica da farinha de trigo manuseada pelos padeiros. A asma ocupacional pode ser suspeitada quando o paciente melhora nos finais de semana e nos feriados.

Obesidade A asma ocorre com maior frequência em pessoas obesas (índice de massa corporal > 30 kg/m^2) e costuma ser mais difícil de controlar. Embora fatores mecânicos possam contribuir, também pode haver ligação com adipocinas pró-inflamatórias e redução de adipocinas anti-inflamatórias que são liberadas de depósitos de gordura.

Outros fatores Muitos outros fatores foram implicados na etiologia da asma, inclusive idade materna baixa, duração da amamentação ao peito, prematuridade e baixo peso ao nascer e inatividade física, mas não é provável que esses fatores contribuam para o aumento mundial recente da prevalência da asma. Também existe uma associação com a utilização de paracetamol na infância, que pode estar ligada ao aumento do estresse oxidativo.

Asma intrínseca Um percentual pequeno (cerca de 10%) dos pacientes asmáticos tem testes cutâneos negativos aos alergênios inalatórios comuns e concentrações séricas normais de IgE. Esses pacientes com asma não atópica ou intrínseca geralmente têm doença de início mais tardio (asma de início na vida adulta), com frequência também apresentam pólipos nasais e podem ser sensíveis ao ácido acetilsalicílico. Em geral, esses pacientes apresentam doença mais grave e persistente. Existem poucas informações quanto ao mecanismo da asma intrínseca, mas a imunopatologia das biópsias brônquicas e do escarro parece ser idêntica à observada na asma atópica. Recentemente, surgiram evidências de produção local exagerada de IgE nas vias respiratórias, o que sugere a participação de mecanismos comuns mediados por essa imunoglobulina; as enterotoxinas estafilocócicas, que atuam como “superantígenos”, também foram implicadas.

Desencadeantes da asma Vários estímulos desencadeiam o estreitamento das vias respiratórias, os sibilos e a dispneia dos pacientes asmáticos. Embora uma noção antiga sugerisse que tais estímulos deveriam ser evitados, o desencadeamento da asma por esses estímulos é atualmente visto como evidência de controle inadequado da doença e indica a necessidade de intensificar o tratamento controlador (preventivo).

ALERGÊNIOS Os alergênios inalados ativam os mastócitos, e a IgE ligada a essas células pode provocar diretamente a liberação imediata dos mediadores broncoconstritores, resultando na resposta inicial reversível pelos broncodilatadores. Em geral, a exposição experimental aos alergênios é seguida de uma resposta tardia evidenciada por edema das vias respiratórias e uma resposta inflamatória aguda com aumento dos eosinófilos e dos neutrófilos, que não regride por completo com broncodilatadores. Os alergênios que mais desencadeiam asma são a espécie *Dermatophagoides*, e a exposição ambiental desencadeia sintomas crônicos leves e persistentes. Outros alergênios perenes são originados dos gatos e de outros animais domésticos, assim como das baratas. Outros alergênios como o pólen de gramíneas, a erva-de-santiago (tasneiro), o pólen das árvores e os esporos dos fungos são sazonais. Em geral, o pólen causa rinite alérgica em vez de asma, mas, durante as tempestades os grãos de pólen rompem-se e as partículas liberadas podem desencadear exacerbações graves da asma (asma das tempestades).

INFECÇÕES VIRAIS As infecções das vias respiratórias superiores causadas por vírus como rinovírus, vírus sincicial respiratório e coronavírus estão entre os fatores desencadeantes mais comuns das exacerbações graves da asma, sendo que esses microrganismos podem invadir as células epiteliais das vias respiratórias superiores e inferiores. O mecanismo pelo qual esses vírus provocam exacerbações não está bem esclarecido, mas há acentuação da inflamação das vias respiratórias com quantidades aumentadas de eosinófilos e neutrófilos. Há evidências de produção reduzida de interferons do tipo I pelas células epiteliais dos pacientes asmáticos, resultando no aumento da suscetibilidade a essas infecções virais e em uma resposta inflamatória mais acentuada.

AGENTES FARMACOLÓGICOS Vários fármacos podem desencadear asma. Os bloqueadores beta-adrenérgicos muitas vezes causam exacerbações agudas da asma e sua utilização pode ser fatal. Os mecanismos não estão claros, mas são mediados pela acentuação da broncoconstrição colinérgica. Todos os betabloqueadores devem ser evitados, e até mesmo os bloqueadores β_2 seletivos ou a aplicação tópica (p. ex., colírio de timolol) podem ser perigosos. Em tese, os inibidores da enzima conversora da angiotensina são deletérios porque inibem a decomposição das cininas, que atuam como broncoconstritores; contudo, esses fármacos raramente agravam a asma, e a tosse característica não é mais comum nos asmáticos do que nos demais pacientes. O ácido acetilsalicílico pode agravar a asma de alguns pacientes (asma sensível ao ácido acetilsalicílico está descrita adiante em “Considerações especiais”).

EXERCÍCIO FÍSICO O exercício físico é um fator desencadeante comum da asma, principalmente nas crianças. O mecanismo está relacionado com hiperventilação, que aumenta a osmolalidade do líquido que recobre as vias respiratórias e desencadeia a liberação dos mediadores dos mastócitos, resultando em broncoconstrição. A asma induzida por exercícios (AIE) em geral começa após o final dos exercícios e melhora de forma espontânea dentro de cerca de 30 minutos. A AIE piora em climas secos e frios em comparação com condições quentes e úmidas. Por essa razão, tal tipo de asma é mais comum com os esportes como corridas em campo aberto em dias frios, esqui terrestre e hóquei no gelo do que com a natação. Ela pode ser evitada pela administração prévia de β_2-agonistas e de bloqueadores dos leucotrienos, porém é mais facilmente controlada pelo tratamento regular com CIs, que reduzem a quantidade de mastócitos superficiais necessários a essa resposta.

FATORES FÍSICOS Ar frio e hiperventilação podem desencadear asma pelos mesmos mecanismos associados à prática de exercício. Crises de riso também podem desencadear a doença. Alguns pacientes referem agravamento da asma em clima quente e quando há alterações climáticas. Alguns asmáticos pioram quando são expostos a odores ou perfumes fortes, mas o mecanismo de tal resposta não está esclarecido.

ALIMENTOS E DIETA Existem poucas evidências de que as reações alérgicas aos alimentos agravem os sintomas da asma, embora alguns pacientes acreditem que seus sintomas sejam desencadeados por determinados tipos de alimento. As dietas de exclusão geralmente são ineficazes para reduzir a frequência das crises de asma. Alguns alimentos como mariscos e nozes podem provocar reações anafiláticas que, em alguns casos, podem incluir sibilos. Os pacientes com asma induzida por ácido acetilsalicílico podem melhorar se evitarem salicilatos, mas isso é difícil de manter. Alguns aditivos alimentares podem desencadear asma. O metabissulfeto utilizado como conservante alimentar pode provocar a doença em razão da liberação do gás dióxido de enxofre no estômago. No passado, acreditava-se que a tartrazina utilizada para dar coloração amarela aos alimentos desencadeasse crises de asma, mas há poucas evidências convincentes quanto a isso.

POLUIÇÃO DO AR Níveis ambientais elevados de dióxido de enxofre, ozônio e óxidos de nitrogênio estão associados ao aumento dos sintomas de asma.

FATORES OCUPACIONAIS Várias substâncias encontradas no ambiente de trabalho podem atuar como agentes sensibilizantes, conforme mencionado antes, mas também podem funcionar como desencadeantes dos sintomas asmáticos. A asma ocupacional geralmente está associada ao aparecimento de sintomas no trabalho, com melhora nos finais de semana e nos feriados. Quando o paciente deixa de ser exposto dentro de 6 meses depois da manifestação dos primeiros sintomas, costuma haver recuperação completa. Os sintomas mais persistentes podem causar alterações irreversíveis das vias respiratórias e, por essa razão, a detecção precoce e o afastamento do trabalho são medidas importantes.

HORMÔNIOS Algumas mulheres têm agravamento pré-menstrual da asma que, em alguns casos, pode ser muito grave. Os mecanismos não estão bem esclarecidos, mas se relacionam com a redução dos níveis de progesterona e, nos casos graves, a asma pode melhorar com tratamento com doses altas deste hormônio ou dos fatores de liberação das gonadotrofinas. Tireotoxicose e hipotireoidismo podem piorar a asma, embora seus mecanismos sejam desconhecidos.

REFLUXO GASTRESOFÁGICO O refluxo gastresofágico é comum nos pacientes asmáticos porque é acentuado pelos broncodilatadores. Embora o refluxo de ácido possa provocar broncoconstrição reflexa, isso raramente causa sintomas asmáticos, e o tratamento antirrefluxo não consegue reduzir os sintomas da maioria dos pacientes.

ESTRESSE Muitos pacientes asmáticos referem agravamento dos sintomas pelo estresse. Fatores psicológicos podem provocar broncoconstrição por ativação das vias reflexas colinérgicas. Paradoxalmente, o estresse muito grave (p. ex., perda de um ente querido por morte) não piora e pode até melhorar os sintomas de asma.

FISIOPATOLOGIA

A asma está associada com uma inflamação crônica específica na mucosa das vias respiratórias inferiores. Uma das principais funções do tratamento é reduzir a inflamação.

Patologia A patologia da asma foi elucidada por meio do exame de necropsia dos pulmões dos pacientes que morreram em razão de asma e de biópsias brônquicas. A mucosa das vias respiratórias fica infiltrada por eosinófilos e linfócitos T ativados, e também há ativação dos mastócitos da mucosa. O grau de inflamação não se correlaciona diretamente com a gravidade da doença, e tais anormalidades podem até ser detectadas nos pacientes atópicos sem sintomas da asma. Essa inflamação é geralmente reduzida pelo tratamento com CI. Também há alterações estruturais nas vias respiratórias (descritas como remodelamento). Uma anormalidade característica é o espessamento da membrana basal em razão da deposição de colágeno sob o epitélio. Essa alteração também é encontrada nos pacientes com bronquite eosinofílica, que têm tosse, mas não asma; por essa razão, é provável que tal espessamento seja um marcador da inflamação eosinofílica das vias respiratórias, tendo em vista que os eosinófilos liberam mediadores fibrogênicos. O epitélio muitas vezes se mostra descamado ou friável com inserções reduzidas às paredes das vias respiratórias e quantidades aumentadas de células epiteliais no seu lúmen. A própria parede das vias respiratórias pode estar espessada e edemaciada, principalmente nos casos fatais. Outra anormalidade comum na asma fatal é obstrução do lúmen das vias respiratórias por tampões de muco, que são formados por glicoproteínas mucosas secretadas pelas células caliciformes e proteínas plasmáticas originadas dos vasos brônquicos permeáveis (Fig. 309.1). Também há vasodilatação e quantidades aumentadas de vasos sanguíneos (angiogênese). A observação direta por broncoscopia sugere que as vias respiratórias possam estar estreitadas, eritematosas e edemaciadas. A patologia da asma é acentuadamente uniforme nos diferentes fenótipos da doença, inclusive nas asmas atópica (extrínseca), não atópica (intrínseca), ocupacional, sensível ao ácido acetilsalicílico e pediátrica. Essas alterações patológicas são encontradas em todas as vias respiratórias, mas não se estendem ao parênquima pulmonar; a inflamação das vias respiratórias periféricas é detectada principalmente nos pacientes com asma grave. O acometimento das vias respiratórias pode ser difuso, e isso é compatível com a observação de estreitamento heterogêneo das vias respiratórias na broncografia.

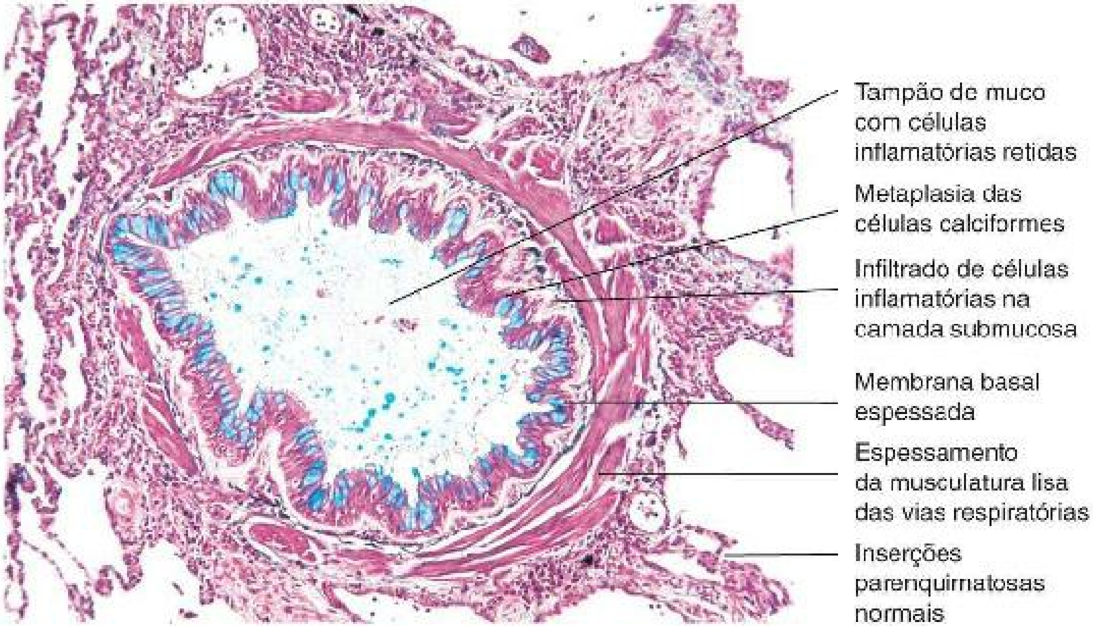
Tampão de muco com células inflamatórias retidas
Metaplasia das células calciformes
Infiltrado de células inflamatórias na camada submucosa
Membrana basal espessada
Espessamento da musculatura lisa das vias respiratórias
Inserções parenquimatosas normais

FIGURA 309.1 Histopatologia de uma via respiratória de pequeno calibre na asma fatal. O lúmen está ocupado por um tampão de muco, há metaplasia das células caliciformes e a parede da via respiratória está espessada com aumentos da espessura da membrana basal e da musculatura lisa. *(Cortesia do Dr. J. Hogg, University of British Colombia.)*

Inflamação das vias respiratórias Há inflamação da mucosa respiratória da traqueia até os bronquíolos terminais, mas com predomínio nos brônquios (vias respiratórias cartilaginosas); porém, ainda não está claro como as células inflamatórias interagem e como a inflamação se traduz em sintomas de asma (Fig. 309.2). Existem evidências claras de que o padrão específico de inflamação das vias respiratórias da asma esteja associado à hiper-reatividade das vias respiratórias (HRVR), que é a anormalidade fisiopatológica relacionada com a obstrução ventilatória variável dessa doença. O padrão da inflamação na asma é característico das doenças alérgicas, com células inflamatórias semelhantes presentes na mucosa nasal dos pacientes com rinite. Contudo, na asma intrínseca, observa-se um padrão inflamatório indistinguível, embora possa refletir a produção de IgE predominantemente local em vez de sistêmica. Ainda que a maior parte das atenções tenha sido voltada para as alterações inflamatórias agudas associadas à asma, essa doença é um distúrbio crônico no qual a inflamação persiste ao longo de muitos anos na maioria dos casos. Os mecanismos responsáveis pela persistência da inflamação associada à asma ainda não estão bem esclarecidos. Sobrepostos a esse estado inflamatório crônico, há episódios de agudização da inflamação, que correspondem às exacerbações da asma. Embora o padrão comum de inflamação na asma se caracterize por infiltração de eosinófilos, alguns pacientes com asma grave mostram um padrão neutrofílico de inflamação que é menos sensível aos corticoides. Porém, muitas células inflamatórias estão associadas à asma, mas nenhuma predomina (Fig. 309.3).

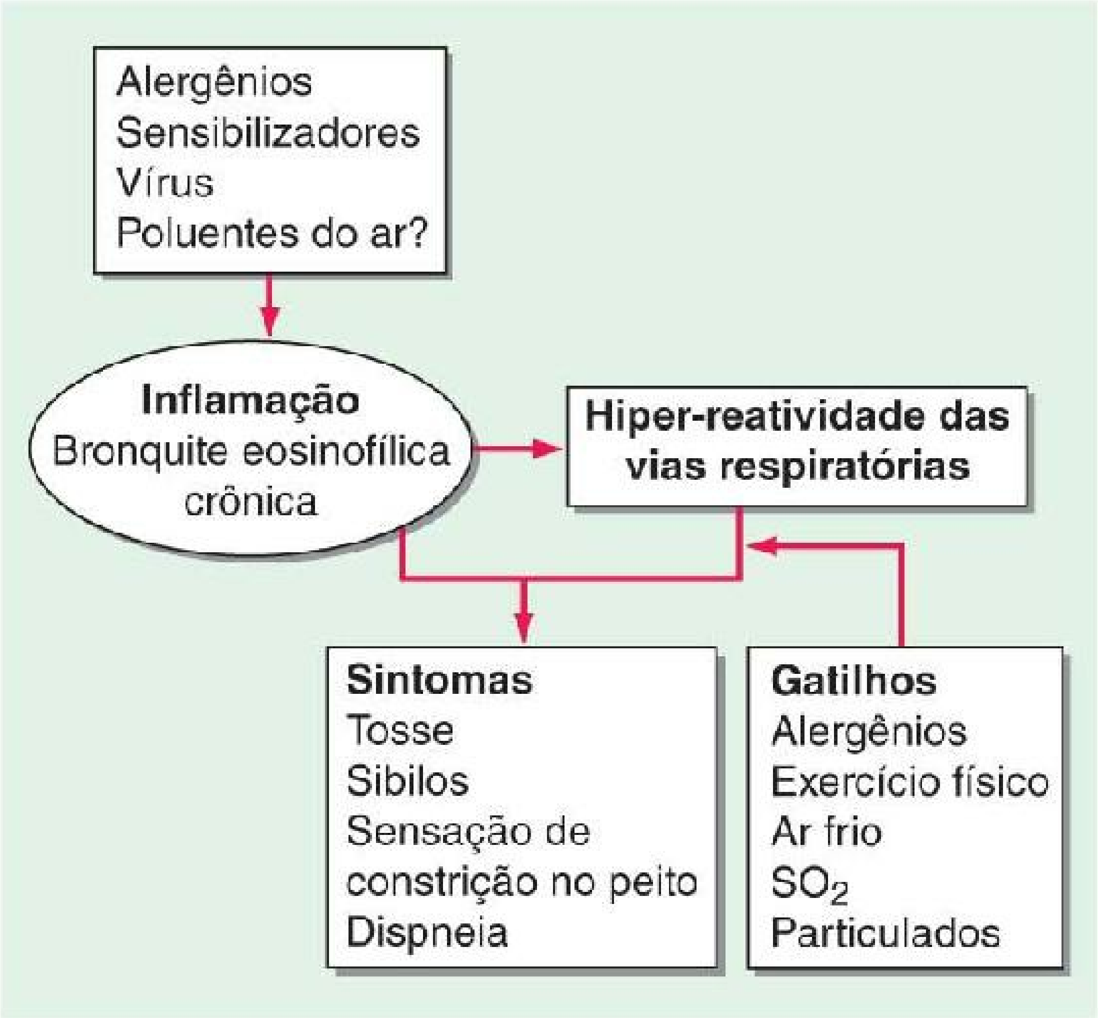
Alergênios
Sensibilizadores
Vírus
Poluentes do ar?
Inflamação
Bronquite eosinofílica crônica
Hiper-reatividade das vias respiratórias
Sintomas
Tosse
Sibilos
Sensação de constrição no peito
Dispneia
Gatilhos
Alergênios
Exercício físico
Ar frio
SO2
Particulados

FIGURA 309.2 A inflamação das vias respiratórias dos pacientes asmáticos acarreta hiper-reatividade das vias respiratórias e sintomas da doença. SO_2, dióxido de enxofre.

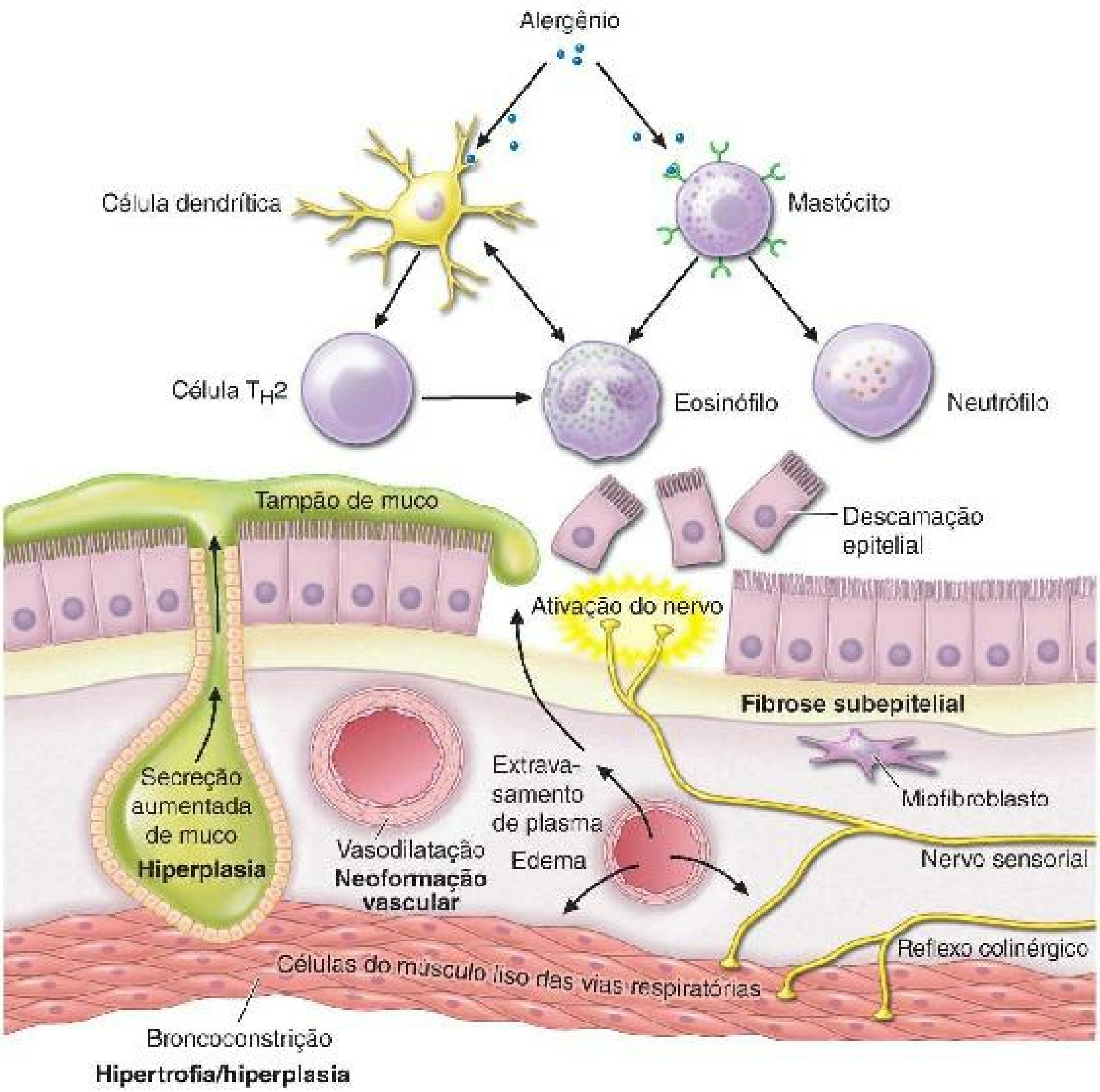
Alergênio
Célula dendrítica
Mastócito
Célula T_H2
Eosinófilo
Neutrófilo
Tampão de muco
Descamação epitelial
Ativação do nervo
Fibrose subepitelial
Secreção aumentada de muco
Hiperplasia
Vasodilatação
Neoformação vascular
Extravasamento de plasma
Edema
Miofibroblasto
Nervo sensorial
Reflexo colinérgico
Células do músculo liso das vias respiratórias
Broncoconstrição
Hipertrofia/hiperplasia

FIGURA 309.3 **A fisiopatologia da asma é complexa,** com a participação de várias células inflamatórias que interagem entre si, resultando nos efeitos inflamatórios agudos e crônicos das vias respiratórias.

MASTÓCITOS Os mastócitos são importantes na iniciação das respostas broncoconstritoras agudas aos alergênios e a vários outros estímulos indiretos, como exercícios, hiperventilação (por meio de alterações da osmolalidade) e neblina. Os mastócitos ativados foram encontrados nas superfícies das vias respiratórias dos pacientes asmáticos e também na musculatura lisa das vias respiratórias, mas isso não foi demonstrado nos indivíduos normais ou nos pacientes com bronquite eosinofílica. Os mastócitos são ativados pelos alergênios por um mecanismo dependente da IgE, e a ligação da IgE específica aos mastócitos faz eles ficarem mais sensíveis à ativação por estímulos físicos como a osmolalidade. A importância da IgE na fisiopatologia da asma foi ressaltada por vários estudos clínicos com anticorpos IgE humanizados, que inibem os efeitos mediados por essas imunoglobulinas, atenuam os sintomas asmáticos e reduzem as exacerbações da doença. Entretanto, há dúvidas quanto ao papel dos mastócitos nos fenômenos inflamatórios alérgicos mais crônicos. Os mastócitos liberam vários mediadores broncoconstritores, inclusive histamina, prostaglandina D_2 e leucotrienos cisteinílicos, mas também várias citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e neurotrofinas.

MACRÓFAGOS E CÉLULAS DENDRÍTICAS Os macrófagos derivados dos monócitos circulantes podem trafegar nas vias respiratórias dos pacientes asmáticos e ser ativados pelos alergênios por meio de receptores de IgE de baixa afinidade ($Fc_{\varepsilon}RII$). Os macrófagos têm a capacidade de iniciar um tipo de resposta inflamatória mediante a liberação de determinado padrão de citocinas, mas tais células também secretam mediadores anti-inflamatórios (p. ex., IL-10) e, desse modo, seu papel na asma não está definido. As células dendríticas são células especializadas semelhantes aos macrófagos do epitélio respiratório e os principais responsáveis pela apresentação de antígenos. As células dendríticas fagocitam os alergênios, processam-nos em peptídeos e migram para os linfonodos locais, onde apresentam os peptídeos alergênicos aos linfócitos T virgens, de modo a programar a produção de células T específicas para esses alergênios. As células dendríticas imaturas do trato respiratório promovem a diferenciação das células T_H2 e dependem das citocinas como a IL-12 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) para estimular a resposta T_H1, que normalmente é predominante. A citocina conhecida como proteína linfopoetina do estroma tímico (TSLP) é liberada pelas células epiteliais dos pacientes asmáticos e instrui as células dendríticas a secretar quimiocinas, que atraem as células T_H2 para as vias respiratórias.

EOSINÓFILOS A infiltração por eosinófilos é uma marca característica da inflamação das vias respiratórias. A inalação de alergênios provoca aumento acentuado dos eosinófilos ativados nas vias respiratórias na fase tardia da reação. Os eosinófilos estão associados ao desenvolvimento da HRVR por meio da liberação de proteínas básicas e radicais livres derivados do oxigênio. O recrutamento dessas células inclui a adesão dos eosinófilos às células do endotélio vascular da circulação sanguínea das vias respiratórias, em razão da interação com as moléculas de adesão, a migração para a submucosa por atração pelas quimiocinas, e sua ativação e sobrevivência prolongada subsequentes. Os anticorpos bloqueadores da IL-5 causam reduções profundas e prolongadas dos eosinófilos do sangue circulante e do escarro, mas não estão associados à atenuação da HRVR ou dos sintomas da asma; contudo, em alguns pacientes com eosinófilos resistentes aos corticoides nas vias respiratórias, há atenuação das exacerbações. Os eosinófilos podem ser importantes na liberação de fatores de crescimento envolvidos no remodelamento das vias respiratórias e nas exacerbações, mas provavelmente não na HRVR.

NEUTRÓFILOS Quantidades aumentadas de neutrófilos ativados são encontradas no escarro e nas vias respiratórias de alguns pacientes com asma grave e durante as exacerbações da doença, embora alguns pacientes com asma leve ou moderada apresentem predomínio dessas células. Hoje, os papéis dos neutrófilos na asma, que são resistentes aos efeitos anti-inflamatórios dos corticoides, ainda não estão definidos.

LINFÓCITOS T Os linfócitos T desempenham papel muito importante na coordenação da resposta inflamatória da asma por meio da liberação de padrões específicos de citocinas, que resultam no recrutamento e na sobrevivência dos eosinófilos e na manutenção de determinada quantidade de mastócitos nas vias respiratórias. O sistema imunológico virgem e o sistema imunológico dos pacientes asmáticos tendem a expressar o fenótipo T_H2, enquanto as células T_H1 predominam nas vias respiratórias normais. As células T_H2, em razão da liberação de IL-5, estão associadas à inflamação eosinofílica e, por meio da secreção de IL-4 e IL-13, estão relacionadas com a produção aumentada de IgE. Recentemente, estudos de biópsia brônquica mostraram o predomínio dos linfócitos T CD4+ *natural killer*, que expressam níveis altos de IL-4. As células T reguladoras desempenham papel importante na determinação da expressão das outras células T, e existem evidências de reduções de alguns subtipos de células T reguladoras (CD4+CD25+) na asma que está associada à proliferação dos linfócitos T_H2. Recentemente foram identificadas células T inatas (ILC2) sem receptores de células T que liberam citocinas T_H2 e são reguladas por citocinas epiteliais, como IL-25 e IL-33.

CÉLULAS ESTRUTURAIS Na asma, as células estruturais das vias respiratórias (p. ex., células epiteliais, fibroblastos e células musculares lisas) também são fontes importantes de mediadores inflamatórios como citocinas e fatores lipídicos. Na verdade, como as células estruturais são muito mais numerosas que as células inflamatórias, elas podem transformar-se na principal fonte de mediadores responsáveis pela inflamação crônica das vias respiratórias dos pacientes asmáticos. Além disso, as células epiteliais podem desempenhar papel fundamental na transdução dos sinais ambientais inalados em uma resposta inflamatória nas vias respiratórias e provavelmente são alvos da ação dos CIs.

Mediadores inflamatórios Múltiplos mediadores inflamatórios foram implicados na asma e podem produzir vários efeitos nas vias respiratórias, os quais explicam os achados patológicos dessa doença **(Fig. 309.4)**. Mediadores como a histamina, a prostaglandina D_2 e os leucotrienos cisteinílicos contraem a musculatura lisa das vias respiratórias, aumentam o extravasamento da microcirculação, estimulam a secreção de muco nas vias respiratórias e atraem outras células inflamatórias. Como cada mediador produz vários efeitos, o papel de cada mediador específico na fisiopatologia da asma ainda não foi definido. Embora a multiplicidade de mediadores torne improvável que o bloqueio da síntese ou da ação de um único mediador produza impacto significativo no quadro clínico da asma, estudos clínicos recentes com bloqueadores dos leucotrienos sugeriram que os leucotrienos cisteinílicos produzam efeitos clinicamente significativos.

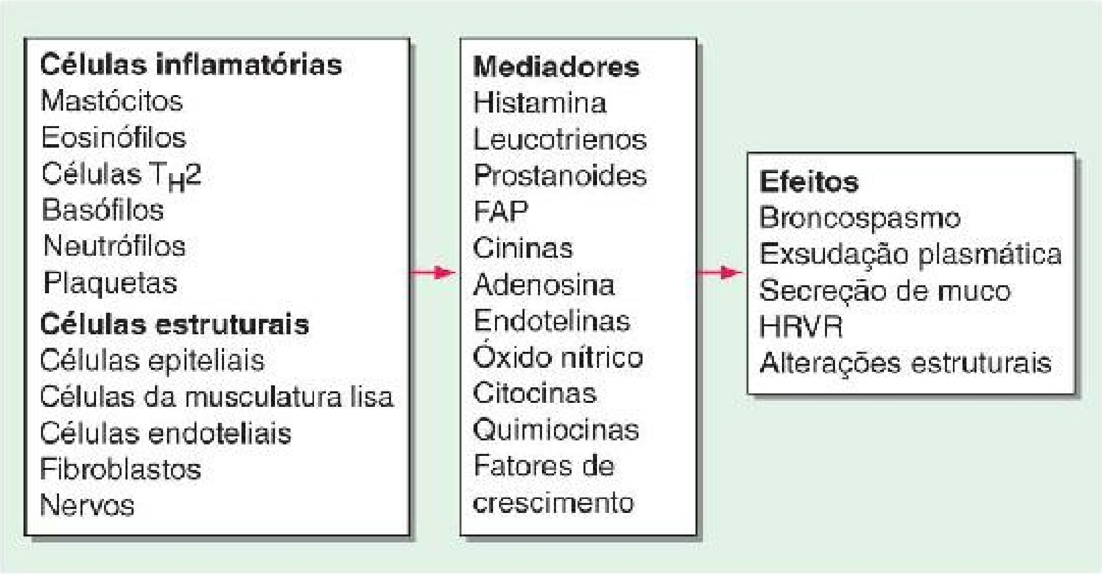
Células inflamatórias
Mastócitos
Eosinófilos
Células T_H2
Basófilos
Neutrófilos
Plaquetas
Células estruturais
Células epiteliais
Células da musculatura lisa
Células endoteliais
Fibroblastos
Nervos
Mediadores
Histamina
Leucotrienos
Prostanoides
FAP
Cininas
Adenosina
Endotelinas
Óxido nítrico
Citocinas
Quimiocinas
Fatores de crescimento
Efeitos
Broncospasmo
Exsudação plasmática
Secreção de muco
HRVR
Alterações estruturais

FIGURA 309.4 **Muitas células e mediadores estão envolvidos na asma** e produzem vários efeitos nas vias respiratórias. FAP, fator de ativação plaquetária; HRVR, hiper-reatividade das vias respiratórias.

CITOCINAS Várias citocinas regulam a inflamação crônica da asma. As citocinas T_H2 como IL-4, IL-5 e IL-13 participam da inflamação alérgica, enquanto as citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α e a IL-1β amplificam a resposta inflamatória e desempenham papel importante nas formas mais graves da doença. A TSLP é uma citocina inicial secretada pelas células epiteliais dos pacientes asmáticos e coordena a liberação das quimiocinas, que atraem seletivamente as células T_H2. Algumas citocinas como a IL-10 e a IL-12 são anti-inflamatórias e podem estar deficientes na asma.

QUIMIOCINAS As quimiocinas são responsáveis por atrair as células inflamatórias provenientes da circulação brônquica para as vias respiratórias. A eotaxina (CCL11) atrai seletivamente os eosinófilos por meio do CCR3 e está expressa pelas células epiteliais dos pacientes asmáticos, enquanto a CCL17 (TARC) e a CCL22 (MDC) liberadas pelas células epiteliais atraem as células T_H2 por meio do CCR4 **(Fig. 309.5)**.

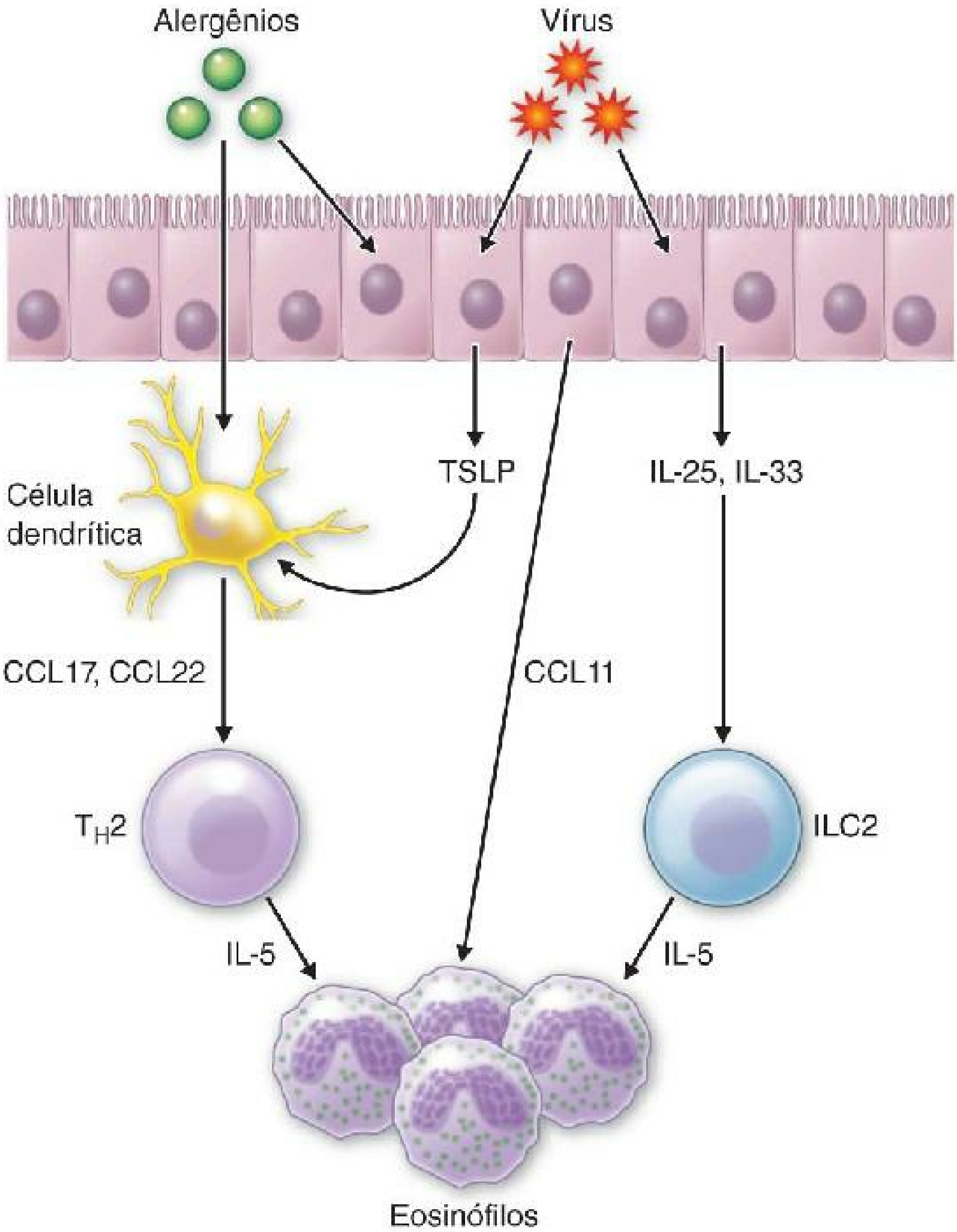
Alergênios
Vírus
Célula dendrítica
TSLP
IL-25, IL-33
CCL17, CCL22
CCL11
T_H2
ILC2
IL-5
IL-5
Eosinófilos

FIGURA 309.5 Linfócitos T na asma. O alergênio interage com células dendríticas e libera a linfopoetina estimulada tímica (TSLP), a qual estimula células dendríticas ativadas para liberar as quimiocinas CCL17 e CCL22, as quais atraem linfócitos T auxiliares 2 (T_H2). Alergênios e infecções virais podem liberar interleucina (IL)-25 e IL-33, as quais recrutam a ativam células linfoides inatas tipo 2 (ILC2). As células T_H2 e ILC2 liberam IL-5, e as células epiteliais liberam CCL11 (eotaxina), que juntas levam ao recrutamento de eosinófilos nas vias respiratórias.

ESTRESSE OXIDATIVO Células inflamatórias ativadas como macrófagos e eosinófilos produzem espécies reativas do oxigênio. As evidências de acentuação do estresse oxidativo na asma consistem nas concentrações mais altas de 8-isoprostano (um produto do ácido araquidônico oxidado) nos condensados expiratórios e nos níveis mais altos de etano (um produto da peroxidação lipídica) no ar exalado pelos pacientes asmáticos. O estresse oxidativo aumentado está relacionado com a gravidade da doença, pode amplificar a resposta inflamatória e pode reduzir a responsividade aos corticoides.

ÓXIDO NÍTRICO O óxido nítrico (NO) é produzido em várias células das vias respiratórias pelas sintetases do NO, principalmente nas células epiteliais e nos macrófagos. A concentração de óxido nítrico no ar expirado pelos pacientes asmáticos é maior que o normal e está relacionada com a inflamação eosinofílica. Níveis altos de NO podem contribuir para a vasodilatação brônquica observada na asma. O NO fracional exalado (F_ENO) é utilizado cada vez mais no diagnóstico e na monitoração da inflamação asmática, embora ainda não seja usado como rotina na prática clínica.

FATORES DE TRANSCRIÇÃO Fatores de transcrição pró-inflamatórios como o fator κB nuclear (NFκB) e a proteína 1 ativadora (AP-1) são ativados nas vias respiratórias dos pacientes asmáticos e coordenam a expressão de vários genes inflamatórios. Entre os fatores de transcrição mais específicos envolvidos estão o fator nuclear das células T ativadas e o GATA-3, que regula a expressão das citocinas T_H2 das células T.

Efeitos da inflamação A resposta inflamatória crônica produz vários efeitos nas células-alvo das vias respiratórias, causando as alterações fisiopatológicas e de remodelamento características associadas à asma. A asma pode ser considerada como uma doença com inflamação contínua e reparação ocorrendo simultaneamente, embora a relação entre processos inflamatórios crônicos e sintomas de asma não esteja clara.

EPITÉLIO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS O desprendimento do epitélio das vias respiratórias pode ser importante na patogênese da HRVR e explica de que modo vários mecanismos, como exposição ao ozônio, infecções virais, substâncias químicas sensibilizantes e alergênios (geralmente protease), podem resultar neste fenômeno e também como todos esses estímulos podem provocar a destruição do epitélio. A lesão epitelial pode contribuir para a HRVR de várias formas, incluindo-se a perda de sua função de barreira para permitir a penetração dos alergênios; a perda de enzimas (como a endopeptidase neutra) que decompõem os mediadores inflamatórios; a perda de um fator relaxante (também conhecido como fator relaxante derivado do epitélio); e a exposição dos nervos sensoriais, que pode desencadear efeitos neurais reflexos nas vias respiratórias.

FIBROSE Em todos os pacientes asmáticos, a membrana basal parece espessada em razão da fibrose subepitelial com deposição de colágeno dos tipos III e V abaixo da membrana basal verdadeira; essa alteração está associada à infiltração por eosinófilos, possivelmente devida à liberação dos mediadores pró-fibróticos como o fator β transformador do crescimento. As manipulações mecânicas podem alterar o fenótipo das células epiteliais das vias respiratórias no sentido pró-fibrótico. Nos pacientes mais graves, também há fibrose dentro das paredes das vias respiratórias, o que pode contribuir para o estreitamento irreversível dessas vias.

MUSCULATURA LISA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS *In vitro*, a musculatura lisa das vias respiratórias desses pacientes em geral não mostra reatividade exacerbada aos agentes constritores. A reatividade reduzida aos β-agonistas também foi descrita nos exames de necropsia ou em brônquios removidos cirurgicamente de pacientes asmáticos, mas o número de receptores β não estava reduzido, o que sugere que tais receptores possam ter sido desativados. Essas anormalidades da musculatura lisa das vias respiratórias podem ser secundárias ao processo inflamatório crônico. Os mediadores inflamatórios podem modular os canais iônicos que ajudam a regular o potencial de membrana em repouso das células musculares lisas das vias respiratórias e, assim, alterar o grau de excitabilidade dessas células. Nas vias respiratórias dos pacientes asmáticos, também há hipertrofia e hiperplasia características da musculatura lisa, que provavelmente resultam de estimulação das células musculares lisas por vários fatores de crescimento, inclusive o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) ou a endotelina 1, que são liberados pelas células inflamatórias ou epiteliais.

RESPOSTAS VASCULARES Há aumento do fluxo sanguíneo na mucosa das vias respiratórias na asma, o que pode contribuir para o estreitamento das vias respiratórias. As vias respiratórias dos pacientes asmáticos têm quantidades aumentadas de vasos sanguíneos em consequência da angiogênese secundária aos fatores de crescimento, principalmente o fator de crescimento do endotélio vascular. O extravasamento microvascular das vênulas pós-capilares em resposta aos mediadores também ocorre na asma, causando edema das vias respiratórias e exsudação plasmática para dentro do lúmen dessas estruturas.

SECREÇÃO AUMENTADA DE MUCO A secreção aumentada de muco contribui para a formação dos tampões de muco viscoso que obstruem as vias respiratórias dos pacientes asmáticos, principalmente nos casos fatais. Há hiperplasia das glândulas submucosas que se limitam às vias respiratórias calibrosas e de quantidades aumentadas de células caliciformes epiteliais. Nos modelos experimentais dessa doença, a IL-13 induz hipersecreção de muco.

REGULAÇÃO NEURAL Várias anormalidades do controle neural autonômico podem contribuir para a HRVR dos pacientes asmáticos, mas provavelmente são secundárias à doença, em vez de distúrbios primários. As vias colinérgicas, em razão da liberação de acetilcolina que atua nos receptores muscarínicos, causam broncoconstrição e podem ser ativadas reflexamente na asma. Os mediadores inflamatórios podem ativar os nervos sensoriais e provocar broncoconstrição colinérgica reflexa ou liberação de neuropeptídeos inflamatórios. Os produtos da inflamação também podem sensibilizar as terminações dos nervos sensoriais do epitélio das vias respiratórias, de modo que os nervos ficam hiperalgésicos. As neurotrofinas, que podem ser liberadas por vários tipos de células das vias respiratórias (inclusive células epiteliais e mastócitos), podem estimular a proliferação e a sensibilização dos nervos sensoriais das vias respiratórias. A inervação das vias respiratórias também pode liberar neurotransmissores como a substância P, que produzem efeitos inflamatórios.

Remodelamento das vias respiratórias Várias alterações estruturais das vias respiratórias são típicas da asma, e isso pode acarretar seu estreitamento irreversível. Estudos populacionais mostraram declínio mais acentuado da função pulmonar ao longo do tempo, em comparação com indivíduos normais; contudo, a maioria dos pacientes asmáticos conserva a função pulmonar normal ou praticamente normal ao longo de suas vidas, desde que sejam tratados de maneira adequada.

O declínio acelerado da função pulmonar ocorre em um percentual menor dos pacientes asmáticos e, em geral, estes são os casos mais graves da doença. Existem algumas evidências sugestivas de que o tratamento precoce com CI possa reduzir o declínio da função pulmonar. As alterações estruturais características são reduções da musculatura lisa, fibrose, angiogênese e hiperplasia da mucosa das vias respiratórias.

Fisiologia A redução do fluxo ventilatório é causada principalmente pela broncoconstrição, mas o edema das vias respiratórias, a congestão vascular e a obstrução intraluminar pelo exsudato também podem contribuir. Isso provoca reduções do volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1), da relação VEF_1/capacidade vital forçada (CVF) e do fluxo expiratório de pico (FEP), além de aumentar a resistência nas vias respiratórias. O fechamento precoce das vias respiratórias periféricas causa hiperinsuflação pulmonar ("retenção de ar")[1] a e aumenta o volume residual, sobretudo durante as exacerbações agudas e nos pacientes com asma grave persistente. Na asma mais grave, a ventilação reduzida e o fluxo sanguíneo pulmonar aumentado causam desproporção entre ventilação e perfusão e hiperemia brônquica. A insuficiência ventilatória é muito rara, mesmo nos pacientes com asma grave, e a P_{CO_2} arterial tende a ser baixa em razão da ventilação aumentada.

Hiper-reatividade das vias respiratórias A HRVR é a anormalidade fisiológica característica da asma, e este termo refere-se à resposta broncoconstritora exagerada a vários estímulos desencadeantes inalados, que não produziriam qualquer efeito nas vias respiratórias normais. A acentuação da HRVR está relacionada com a frequência dos sintomas de asma e, por essa razão, um dos principais objetivos do tratamento é reduzir essa hiper-reatividade. A reatividade broncoconstritora exacerbada é observada com broncoconstritores *diretos* (como histamina e metacolina), que contraem a musculatura lisa das vias respiratórias, mas em geral também ocorre com alguns estímulos *indiretos* que liberam mediadores broncoconstritores dos mastócitos ou ativam os nervos sensoriais. A maioria dos fatores desencadeantes dos sintomas asmáticos parece atuar indiretamente, inclusive alergênios, exercício, hiperventilação, névoa (por ativação dos mastócitos), poeiras irritantes e dióxido de enxofre (via reflexo colinérgico).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sinais e os sintomas típicos da asma são sibilos, dispneia e tosse com intensidade variável, tanto espontaneamente quanto depois do tratamento. Os sintomas podem piorar à noite, e os pacientes muitas vezes acordam nas primeiras horas da manhã. Os pacientes podem referir dificuldade de encher os pulmões de ar. Alguns pacientes têm produção exagerada de muco, que em geral é espesso e difícil de expectorar. Pode haver hiperventilação e utilização dos músculos acessórios da respiração. Os sintomas prodrômicos podem preceder uma crise e incluem prurido sob o queixo, desconforto entre as escápulas ou medo inexplicável (morte iminente).

Os sinais físicos característicos são inspiratórios e principalmente expiratórios, roncos difusos em todo o tórax e hiperinsuflação em alguns casos. Alguns pacientes, em especial as crianças, podem ter predomínio de tosse seca (asma tossevariante). Quando a asma está controlada, o paciente pode ter exame físico normal.

DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico de asma é evidente em razão dos sintomas de obstrução variável e intermitente das vias respiratórias, mas deve ser confirmado pelas determinações objetivas da função pulmonar.

Provas de função pulmonar A espirometria simples confirma a redução do fluxo ventilatório com diminuições do VEF_1, da relação VEF_1/CVF e do FEP **(Fig. 309.6)**. A reversibilidade é demonstrada por aumento acima de 12% (ou 200 mL) do VEF_1 dentro de 15 minutos depois da inalação de um β_2-agonista de ação curta ou, em alguns casos, por uma prova terapêutica de 2 a 4 semanas com corticoides orais (prednisona ou prednisolona, 30 a 40 mg/dia). As determinações do FEP duas vezes por dia podem confirmar as variações diurnas da obstrução ventilatória. As curvas de fluxo-volume mostram reduções do fluxo de pico e do fluxo expiratório máximo. Raramente são necessárias outras provas de função pulmonar, mas a pletismografia de corpo inteiro mostra aumento da resistência nas vias respiratórias e pode evidenciar aumentos da capacidade pulmonar total e do volume residual. Em geral, a difusão dos gases está normal, mas em alguns pacientes pode haver ligeiro aumento da troca gasosa.

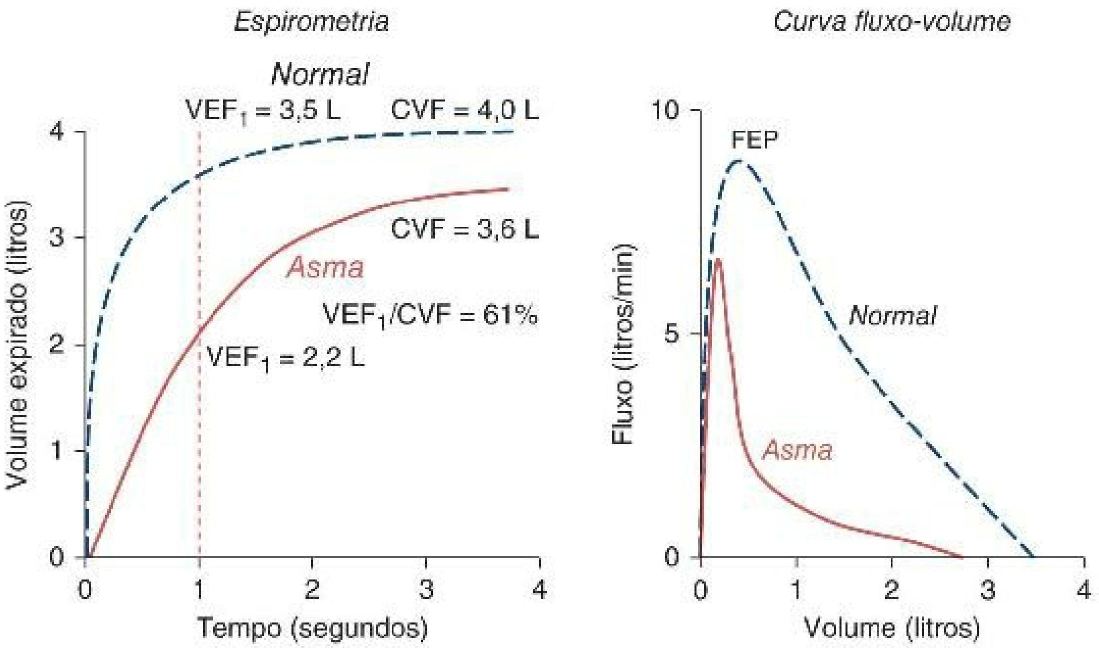

FIGURA 309.6 **Espirometria e curva de fluxo-volume em paciente asmático na comparação com indivíduo normal.** Há uma redução no volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1), mas menor redução na capacidade vital forçada (CVF), gerando redução da relação VEF_1/CVF (<70%). A curva de fluxo-volume mostra redução do fluxo expiratório de pico (FEP) e uma aparência escalopada típica indicando obstrução difusa do fluxo respiratório.

Reatividade das vias respiratórias A HRVR costuma ser avaliada pelo teste com metacolina ou histamina com o cálculo da concentração desencadeante que reduz o VEF_1 em 20% (CP_{20}). É raro que esse teste seja útil na prática clínica, mas pode ser utilizado no diagnóstico diferencial de tosse crônica e quando há dúvida quanto ao diagnóstico na vigência de resultados normais das provas de função pulmonar. Em alguns casos, a prova de esforço é realizada para demonstrar broncoconstrição pós-exercício, caso haja história predominante de AIE. O teste de provocação com alergênios raramente é necessário e deve ser realizado apenas por especialistas e caso seja necessário identificar os agentes ocupacionais específicos.

Exames hematológicos Os exames hematológicos em geral não são úteis. Em alguns casos podem ser determinados os níveis de IgE totais e da IgE específica aos alergênios inalados (teste radioalergossorvente [RAST]).

Exames de imagem As radiografias de tórax geralmente são normais, mas podem mostrar hiperinsuflação pulmonar nos casos mais graves. Durante as exacerbações, pode haver indícios de pneumotórax. A opacificação dos pulmões costuma indicar pneumonia ou infiltrados eosinofílicos nos pacientes com aspergilose broncopulmonar. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução pode mostrar áreas de bronquiectasia nos pacientes com asma grave, e pode haver espessamento das paredes brônquicas, mas tais alterações não são específicas da asma.

Testes cutâneos Os testes cutâneos com injeções dos alergênios inalatórios comuns (ácaros da poeira doméstica, pelos de gato, pólen de grama) são positivos na asma alérgica e negativos na asma intrínseca, mas não ajudam a estabelecer o diagnóstico. As respostas positivas aos testes cutâneos podem ajudar a convencer os pacientes a adotarem medidas de prevenção da exposição aos alergênios.

Óxido nítrico exalado Hoje, o teste do F_ENO é usado como exame não invasivo para avaliar a inflamação das vias respiratórias. Em geral, os níveis altos dos pacientes asmáticos são reduzidos pelos CIs e, desse modo, o teste pode ser usado para avaliar a adesão ao tratamento. Ele também pode ser útil para demonstrar terapia anti-inflamatória insuficiente e vantajoso para a redução gradual do CI. Porém, estudos em pacientes não selecionados não mostraram de forma consistente a melhora nos desfechos clínicos, e pode ser necessário selecionar os pacientes com controle ruim da doença.

Diagnóstico diferencial Em geral, não é difícil diferenciar a asma dos outros distúrbios que causam sibilos e dispneia. A obstrução das vias respiratórias superiores por um tumor ou edema da laringe pode ser semelhante à da asma grave, mas os pacientes geralmente têm estridor localizado nas vias respiratórias calibrosas. O diagnóstico é confirmado pela curva de fluxo-volume, que demonstra reduções dos fluxos inspiratório e expiratório, bem como por broncoscopia para localizar a área de estreitamento das vias respiratórias superiores. Sibilos persistentes em uma área específica do tórax podem indicar obstrução endobrônquica por um corpo estranho. A insuficiência ventricular esquerda pode causar sibilos semelhantes aos da asma, mas também há estertores basais, ao contrário do que se observa na asma. A disfunção de prega vocal pode simular a asma e acredita-se que seja uma síndrome de conversão histérica.

As pneumonias eosinofílicas e as vasculites sistêmicas, inclusive a síndrome de Churg-Strauss e a poliarterite nodosa, podem estar associadas a sibilos. Em geral, é fácil diferenciar entre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma, porque os sinais e os sintomas são menos variáveis, nunca regridem completamente e mostram muito menos (ou nenhuma) reversibilidade com os broncodilatadores. Cerca de 10% dos pacientes com DPOC têm manifestações clínicas de asma, com quantidades aumentadas de eosinófilos no escarro e resposta aos corticoides orais; esses pacientes provavelmente têm as duas doenças superpostas.

TRATAMENTO ASMA

O tratamento da asma é simples e, hoje, a maioria dos pacientes é tratada por clínicos gerais com fármacos seguros e eficazes. O tratamento tem vários objetivos **(Quadro 309.2)**. A ênfase maior tem sido colocada no tratamento farmacológico, mas várias abordagens não farmacológicas também são utilizadas. Os principais fármacos usados na asma podem ser divididos em broncodilatadores que proporcionam alívio rápido dos sintomas, principalmente em razão do relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias; e controladores que inibem o processo inflamatório subjacente.

QUADRO 309.2 **OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA ASMA**

- Sintomas crônicos mínimos (de preferência nenhum), inclusive noturnos
- Exacerbações mínimas (raras)
- Nenhuma consulta no setor de emergência
- Uso mínimo (de preferência nenhum) dos β_2-agonistas de acordo com a necessidade
- Nenhuma limitação das atividades, inclusive exercícios
- Variação circadiana do fluxo expiratório de pico < 20%
- Fluxo expiratório de pico (quase) normal
- Efeitos adversos mínimos (ou nenhum) dos fármacos

TRATAMENTOS BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores atuam principalmente na musculatura lisa das vias respiratórias e revertem a broncoconstrição associada à asma. Isso proporciona alívio sintomático rápido, mas produz pouco ou nenhum efeito no processo inflamatório subjacente. Por essa razão, os broncodilatadores não são suficientes para controlar a asma dos pacientes com sintomas persistentes. Hoje, existem três classes de broncodilatadores utilizados: agonistas β_2-adrenérgicos, anticolinérgicos e teofilina; entre eles, os β_2-agonistas certamente são os mais eficazes.

β_2-agonistas Os β_2-agonistas ativam os receptores β_2-adrenérgicos amplamente distribuídos nas vias respiratórias. Esses receptores estão acoplados à adenililciclase por meio de uma proteína G estimuladora e provocam aumento do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular, que relaxa as células musculares lisas e inibe algumas células inflamatórias, em especial os mastócitos.

MECANISMO DE AÇÃO A principal ação dos β_2-agonistas é relaxar as células da musculatura lisa de todas as vias respiratórias, onde atuam como antagonistas funcionais e revertem a contração da musculatura lisa em resposta a todos os broncoconstritores conhecidos. Essa ação generalizada provavelmente é responsável por sua eficácia acentuada como broncodilatadores na asma. Também há outros efeitos não broncodilatadores clinicamente úteis, inclusive inibição dos mediadores liberados pelos mastócitos, redução da exsudação de plasma e inibição da ativação dos nervos sensoriais. As células inflamatórias expressam pequenas quantidades de receptores β_2, mas estes são rapidamente inibidos pela ativação dos β_2-agonistas; por essa razão, ao contrário do que ocorre com os corticoides, não há efeitos nas células inflamatórias das vias respiratórias e não há redução da HRVR.

USOS CLÍNICOS Em geral, os β_2-agonistas são administrados por inalação para reduzir os efeitos colaterais. Os β_2-agonistas de ação curta (BAACs), como o albuterol e a terbutalina, têm duração de ação de 3 a 6 horas. Eles têm início de broncodilatação rápido e são, assim, usados conforme a necessidade para alívio dos sintomas. O aumento da frequência de utilização dos BAACs indica que a asma não esteja sob controle. Esses fármacos também são úteis como profilaxia para AIE, se forem administrados antes do exercício. Os BAACs são utilizados em doses altas por nebulização ou inalador dosimetrado com um espaçador. Entre os β_2-agonistas de ação longa (BAALs) estão o salmeterol e o formoterol, ambos com efeitos persistentes por mais de 12 horas e administrados duas vezes por dia por inalação; o indacaterol é administrado uma vez ao dia. Os BAALs substituíram o uso repetido dos BAACs, mas os primeiros não devem ser administrados quando o paciente não faz tratamento com CI porque não controlam a inflamação subjacente. Entretanto, os BAALs facilitam o controle da asma e reduzem as exacerbações quando são combinados com os CIs, possibilitando o controle da doença com doses mais baixas de corticoides. Essa observação resultou na utilização generalizada de inaladores em combinações fixas, que contêm um corticoide e um BAAL e são altamente eficazes no controle da asma.

EFEITOS COLATERAIS Os efeitos adversos dos β_2-agonistas em geral não causam problemas quando esses fármacos são administrados por via inalatória. Os efeitos colaterais mais comuns são tremores musculares e palpitações, mais frequentes nos pacientes idosos. Há redução discreta no potássio plasmático em razão da captação aumentada pelas células da musculatura esquelética, mas tal efeito não costuma ter consequências clínicas.

TOLERÂNCIA A tolerância é um problema potencial com qualquer β_2-agonista administrado por períodos longos, mas, ainda que haja hiporregulação dos receptores β_2, isso não atenua a resposta broncodilatadora porque existem grandes reservas desses receptores nas células musculares lisas das vias respiratórias. Já os mastócitos rapidamente desenvolvem tolerância, mas isso pode ser evitado pela administração simultânea dos CIs.

SEGURANÇA A segurança dos β_2-agonistas é um aspecto importante. Existe uma correlação entre a mortalidade por asma e a quantidade de BAAC usada, mas análises cuidadosas mostraram que a utilização exagerada de BAAC como resgate reflete controle inadequado da asma, que é um dos fatores de risco para mortes associadas a essa doença. A mortalidade ligeiramente aumentada associada à utilização de BAAL está relacionada com a ausência dos CIs combinados, porque o tratamento com BAAL não interfere na inflamação subjacente. Isso realça a importância de sempre se utilizar um CI associado a um BAAL – os quais, por motivos de conveniência, são combinados no mesmo inalador.

Anticolinérgicos Os antagonistas dos receptores muscarínicos (p. ex., brometo de ipratrópio) impedem a broncoconstrição e a secreção de muco induzidas pelos nervos colinérgicos. Esses fármacos são menos eficazes que os β_2-agonistas para o tratamento da asma, porque inibem apenas o componente reflexo colinérgico da broncoconstrição, enquanto os β_2-agonistas bloqueiam todos os mecanismos broncoconstritores. Os anticolinérgicos, incluindo o brometo de tiotrópio de uso uma vez ao dia, podem ser utilizados como broncodilatador adicional em pacientes com asma não controlada por combinações de CI e BAAL. Doses altas podem ser administradas por nebulização para tratar crises agudas de asma grave, mas devem ser utilizados apenas depois dos β_2-agonistas, porque o início da ação broncodilatadora dos anticolinérgicos é mais lento.

Os efeitos colaterais em geral não causam problemas, porque há pouca ou nenhuma absorção sistêmica. O efeito colateral mais comum é ressecamento da boca, mas os pacientes idosos também podem apresentar retenção urinária e glaucoma.

Teofilina Vários anos atrás, a teofilina era amplamente prescrita como broncodilatador oral, em especial por causa de seu custo reduzido. Hoje, esse fármaco deixou de ser utilizado em razão dos seus efeitos colaterais comuns e porque os β_2-agonistas inalatórios são muito mais eficazes como broncodilatadores. O efeito broncodilatador da teofilina é atribuído à inibição das fosfodiesterases das células musculares lisas das vias respiratórias, que aumenta o AMP cíclico; contudo, as doses necessárias para produzir broncodilatação comumente causam efeitos colaterais mediados principalmente pela inibição destas enzimas. Existem evidências crescentes de que, em doses mais baixas, a teofilina produza efeitos anti-inflamatórios provavelmente mediados por mecanismos moleculares diferentes. A teofilina ativa a importante enzima nuclear histona-desacetilase-2 (HDAC2), a qual é um mecanismo fundamental para desligamento de genes inflamatórios ativados e pode, assim, reduzir a falta de sensibilidade aos corticoides na asma grave.

USO CLÍNICO Em geral, a teofilina oral é administrada em forma de uma preparação de liberação lenta, 1 ou 2 vezes por dia, porque produz concentrações plasmáticas mais estáveis que as obtidas com os comprimidos comuns. A teofilina pode ser utilizada como segundo broncodilatador pelos pacientes com asma grave, quando são necessárias concentrações plasmáticas entre 10 e 20 mg/L, embora tais concentrações muitas vezes estejam associadas a efeitos colaterais. Doses baixas de teofilina – com concentrações plasmáticas entre 5 e 10 mg/L – produzem efeitos cumulativos aos CIs e são particularmente úteis para pacientes com asma grave. Na verdade, a interrupção do tratamento desses pacientes com teofilina pode provocar deterioração acentuada no controle da asma. Em doses baixas esse fármaco é bem tolerado. A aminofilina intravenosa (um sal solúvel da teofilina) era utilizada no tratamento da asma grave, mas hoje foi grandemente substituída pelos BAACs inalatórios em doses altas, que são mais eficazes e produzem menos efeitos colaterais. Em alguns casos, a aminofilina é utilizada (por infusão intravenosa lenta) nos pacientes com exacerbações graves refratárias a doses altas dos BAACs.

EFEITOS COLATERAIS A teofilina oral é bem absorvida e inativada em sua maior parte no fígado. Os efeitos colaterais estão relacionados com as concentrações plasmáticas, e a dosagem do nível plasmático da teofilina pode ajudar a definir a dose apropriada. Os efeitos colaterais mais comuns – náuseas, vômitos e cefaleias – são atribuídos à inibição das fosfodiesterases. Alguns pacientes também podem ter diurese e palpitações e, com concentrações altas, podem ocorrer arritmias cardíacas, crises epilépticas e morte secundária ao antagonismo dos receptores A_1 da adenosina. Os efeitos colaterais da teofilina estão relacionados com seu nível plasmático e raramente são observados com concentrações abaixo de 10 mg/L. A teofilina é metabolizada pelo CYP450 hepático e, desse modo, suas concentrações plasmáticas podem ser aumentadas pelos fármacos que bloqueiam esta enzima, inclusive eritromicina e alopurinol. Outros fármacos também podem reduzir a depuração da teofilina por outros mecanismos, resultando na elevação das suas concentrações plasmáticas **(Quadro 309.3)**.

QUADRO 309.3 **FATORES QUE INTERFEREM COM A DEPURAÇÃO DA TEOFILINA**

Aumento da depuração

- Indução enzimática (rifampicina, fenobarbital, etanol)
- Fumo (tabaco, maconha)
- Dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos
- Carne grelhada
- Infância

Redução da depuração

- Inibição enzimática (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol, zileutona, zafirlucaste)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Doença hepática
- Pneumonia
- Infecção viral e vacinas de vírus

- Dieta rica em carboidratos
- Idade avançada

TRATAMENTOS CONTROLADORES

Corticoides inalatórios Sem dúvida alguma os CIs são os controladores mais eficazes da asma, e sua utilização nas fases iniciais da doença revolucionou o tratamento da asma.

MECANISMO DE AÇÃO Os CIs são os agentes anti-inflamatórios mais eficazes utilizados no tratamento da asma e reduzem as contagens de células inflamatórias e sua ativação nas vias respiratórias. Esses fármacos diminuem as quantidades de eosinófilos nas vias respiratórias e no escarro, assim como as contagens de linfócitos T ativados e mastócitos na superfície da mucosa das vias respiratórias. Esses efeitos podem explicar a redução da HRVR observada durante tratamento prolongado com CI.

O mecanismo de ação molecular dos corticoides consiste em vários efeitos no processo inflamatório. O principal efeito dos corticoides é bloquear a transcrição de vários genes ativados que codificam proteínas inflamatórias, inclusive citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias. Esse efeito envolve vários mecanismos, inclusive a inibição dos fatores de transcrição NF-κB, mas um mecanismo importante é o recrutamento da HDAC2 para o complexo de genes inflamatórios, que reverte a acetilação da histona associada a transcrição genética exagerada. Os corticoides também ativam os genes anti-inflamatórios, entre eles a proteína ativada por mitógeno (MAP) da quinose fostatase-1 e aumentam a expressão dos receptores β_2. A maioria dos efeitos colaterais metabólicos e endócrinos dos corticoides também é mediada pela ativação da transcrição.

USO CLÍNICO Sem dúvida alguma, os CIs são os controladores mais eficazes para o tratamento da asma, e sua eficácia estende-se aos casos de qualquer gravidade e a todas as faixas etárias. Em geral, os CIs são administrados duas vezes ao dia, mas algumas preparações podem ser eficazes com apenas uma dose diária para pacientes com doença leve. Os CIs melhoram rapidamente os sintomas da asma, e os resultados das provas de função pulmonar melhoram depois de alguns dias. Esses fármacos são úteis para evitar os sintomas asmáticos, inclusive a AIE e as exacerbações noturnas, mas também para suprimir as exacerbações graves. Os CIs reduzem a HRVR, porém a melhora mais intensa pode demorar alguns meses após o início do tratamento. O tratamento precoce com CI parece evitar as alterações funcionais irreversíveis das vias respiratórias, que ocorrem nos pacientes com asma crônica. A interrupção do tratamento com CI provoca deterioração lenta do controle da asma, e isso indica que esses fármacos suprimam a inflamação e os sintomas, mas não curem o distúrbio subjacente. Hoje, os CIs são utilizados como primeira opção de tratamento para pacientes com asma persistente, mas se não controlarem os sintomas com doses baixas, o passo seguinte geralmente é acrescentar um BAAL.

EFEITOS COLATERAIS Entre os efeitos colaterais locais estão rouquidão (disfonia) e candidíase oral, que podem ser reduzidas com a utilização de espaçadores volumosos. Alguns autores expressaram suas preocupações quanto aos efeitos colaterais sistêmicos da absorção pulmonar, mas alguns estudos mostraram que os CIs produzem efeitos sistêmicos mínimos **(Fig. 309.7)**. Com as doses mais altas recomendadas, pode haver algum grau de supressão das concentrações plasmáticas e urinárias do cortisol, mas não há evidências convincentes de que o tratamento prolongado retarde o crescimento das crianças ou cause osteoporose nos adultos. Na verdade, o controle eficaz da asma com CI reduz o número de ciclos de corticoides orais necessários e, desse modo, diminui a exposição sistêmica aos corticoides.

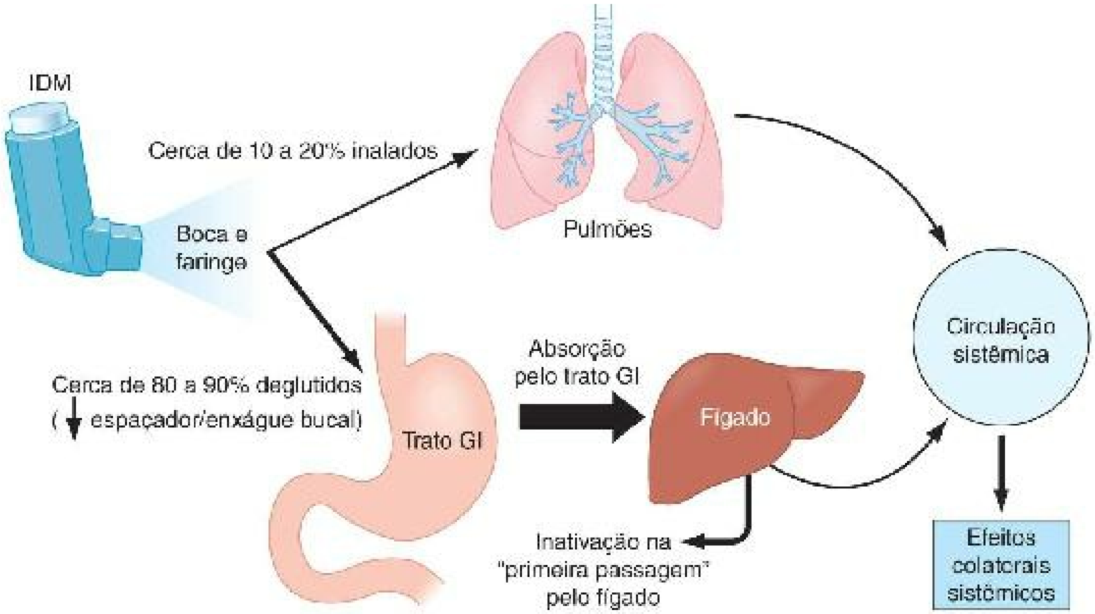
IDM
Cerca de 10 a 20% inalados
Pulmões
Boca e faringe
Circulação sistêmica
Absorção pelo trato GI
Cerca de 80 a 90% deglutidos
(↓ espaçador/enxágue bucal)
Trato GI
Fígado
Inativação na "primeira passagem" pelo fígado
Efeitos colaterais sistêmicos

FIGURA 309.7 Farmacocinética dos corticoides inalatórios. GI, gastrintestinal; IDM, inalador dosimetrado.

Corticoides sistêmicos Os corticoides são administrados por via intravenosa (hidrocortisona ou metilprednisolona) no tratamento da asma grave aguda, embora vários estudos recentes tenham mostrado que os corticoides orais (COs) são igualmente eficazes e mais fáceis de administrar. Os ciclos de CO (em geral, prednisona na dose de 30 a 45 mg/dia por 5 a 10 dias) são administrados para tratar as exacerbações agudas da asma, e não é necessário reduzir a dose progressivamente. Cerca de 1% dos pacientes asmáticos podem necessitar do tratamento de manutenção com CO e, nesses casos, o médico deve determinar a menor dose necessária para manter o controle da asma. Os efeitos colaterais sistêmicos, inclusive obesidade do tronco, equimoses, osteoporose, diabetes, hipertensão, úlceras gástricas, miopatia proximal, depressão e cataratas, podem causar problemas significativos; os tratamentos que reduzem a necessidade de corticoide podem ser considerados quando os efeitos colaterais causam problemas significativos. Se os pacientes necessitarem de tratamento de manutenção com CO, é importante monitorar a densidade óssea de modo que o tratamento profilático com bifosfonatos ou estrogênio para as mulheres na pós-menopausa possa ser iniciado quando a densidade óssea está reduzida. A triancinolona acetonida intramuscular é uma preparação de depósito utilizada ocasionalmente pelos pacientes que não aderem ao tratamento, mas a miopatia proximal é um problema significativo causado por esse fármaco.

Antileucotrienos Os leucotrienos cisteinílicos são broncoconstritores potentes, causam extravasamento microvascular e aumentam a inflamação eosinofílica por meio da ativação dos receptores do cis-LT_1. Esses mediadores inflamatórios são produzidos predominantemente pelos mastócitos e, em menores quantidades, pelos eosinófilos dos pacientes asmáticos. Os bloqueadores dos leucotrienos como o montelucaste e o zafirlucaste bloqueiam os receptores cis-LT_1 e produzem melhora clínica modesta da asma. Esses fármacos são menos eficazes que os CIs no controle da asma e produzem efeitos menos significativos na inflamação das vias respiratórias, mas são úteis como segunda opção para o tratamento de alguns pacientes que não podem ser controlados com doses baixas dos CIs (embora sejam menos eficazes que os BAALs). Os bloqueadores dos leucotrienos são administrados uma ou duas vezes por dia por via oral e são bem tolerados. Alguns pacientes mostram respostas mais satisfatórias aos bloqueadores dos leucotrienos que outros, mas isso não foi relacionado de maneira convincente com quaisquer diferenças genômicas nas vias metabólicas desses mediadores.

Cromonas O cromoglicato dissódico e a nedocromila sódica são fármacos controladores da asma que parecem inibir a ativação dos mastócitos e dos nervos sensoriais e, desse modo, são eficazes para bloquear a asma induzida por estímulos (p. ex., AIE) e os sintomas desencadeados por alergênios e exposição ao dióxido de enxofre. As cromonas produzem efeitos benéficos relativamente leves no controle da asma em longo prazo, tendo em vista sua ação curta (no mínimo, são necessárias quatro inalações por dia). Esses fármacos são muito seguros e, embora fossem utilizados comumente no tratamento da asma infantil, as doses baixas dos CIs são preferíveis atualmente porque são mais eficazes e têm perfil de segurança comprovado.

Terapias poupadoras de esteroides Vários tratamentos imunomoduladores têm sido utilizados para reduzir as necessidades de COs dos pacientes com asma grave e efeitos colaterais importantes associados a esses fármacos. Metotrexato, ciclosporina, azatioprina, ouro e gamaglobulina intravenosa têm sido utilizados com esse propósito, mas nenhum desses tratamentos produz qualquer benefício em longo prazo e todos estão associados a riscos relativamente altos de efeitos colaterais.

Anti-IgE O omalizumabe é um anticorpo bloqueador que neutraliza a IgE circulante sem se ligar à IgE fixada às células; desse modo, inibe as reações mediadas por esses anticorpos. Estudos mostraram que o tratamento com esse fármaco reduziu o número de exacerbações dos pacientes com asma grave e pode facilitar o controle da doença. Entretanto, o tratamento é muito dispendioso e apropriado apenas para pacientes cuidadosamente selecionados que não estejam controlados com doses máximas dos fármacos inalatórios e tenham IgE circulante dentro de uma faixa específica. Os pacientes devem fazer uma experiência de tratamento por 3 a 4 meses para conseguirem efeitos benéficos. O omalizumabe costuma ser administrado por injeções subcutâneas a cada 2 a 4 semanas e não parece produzir efeitos colaterais significativos, embora ocorra anafilaxia em casos muito raros.

Imunoterapia A imunoterapia específica com extratos injetáveis de polens ou ácaros da poeira doméstica não tem sido muito eficaz no controle da asma e pode causar anafilaxia. Os efeitos colaterais podem ser reduzidos pela administração sublingual. Esse tratamento não é recomendado na maioria das diretrizes para o controle da asma, tendo em vista a escassez de evidências quanto à sua eficácia clínica.

Tratamentos alternativos Os tratamentos não farmacológicos como hipnose, acupuntura, quiropraxia, controle da respiração, ioga e espeleoterapia podem ser populares para alguns pacientes. Contudo, estudos controlados por placebo mostraram que todos esses tratamentos são pouco eficazes e não podem ser recomendados. Entretanto, eles não produzem efeitos deletérios e podem ser utilizados desde que seja mantido o tratamento farmacológico convencional.

Terapias futuras Tem sido muito difícil descobrir novos tratamentos farmacológicos, principalmente porque o tratamento atual com corticoides e β_2-agonistas é muito eficaz na maioria dos pacientes. Entretanto, há necessidade de desenvolver novos tratamentos para pacientes com asma refratária e sintomas colaterais causados pelos corticoides sistêmicos. Os antagonistas dos mediadores específicos produzem pouco ou nenhum efeito benéfico na asma, com exceção dos bloqueadores dos leucotrienos que produzem efeitos muito leves, possivelmente em consequência do fato de que vários mediadores estão envolvidos nessa doença. Os anticorpos bloqueadores da IL-5 podem reduzir as exacerbações dos pacientes cuidadosamente selecionados, que apresentam eosinófilos no escarro, apesar das doses altas dos corticoides, enquanto os anticorpos anti-TNF-α são ineficazes na asma grave. Entre os novos tratamentos anti-inflamatórios em processo de desenvolvimento clínico estão os inibidores da fosfodiesterase-4, do NF-κB e da quinase MAP p38. Contudo, esses fármacos, que atuam nas vias de transdução dos sinais comuns a várias células, provavelmente não causam efeitos colaterais problemáticos, embora precisem ser administrados por inalação. Também existem estudos sobre estratégias mais seguras e eficazes de imunoterapia com fragmentos peptídicos dos alergênios processados pelos linfócitos T ou vacinas de DNA. Atualmente, os produtos bacterianos, como os oligonucleotídeos CpG que estimulam a imunidade T_H1 ou as células T reguladoras, também estão em processo de avaliação.

MANEJO DA ASMA CRÔNICA

O tratamento crônico da asma tem vários objetivos **(Quadro 309.2)**. É importante confirmar objetivamente o diagnóstico por meio da espirometria ou das determinações do FEP pelo próprio paciente em casa. Os fatores desencadeantes que dificultam o controle da asma (p. ex., alergênios ou agentes ocupacionais) devem ser evitados, enquanto os estímulos desencadeantes como exercício e exposição à névoa, que provocam sintomas transitórios, indicam a necessidade de utilizar mais agentes controladores. É importante avaliar o controle da asma, determinado pelos sintomas, despertares noturnos, necessidade de medicação inalatório de alívio e função pulmonar **(Quadro 309.4)**. A evitação de efeitos colaterais e o custo dos medicamentos também são importantes. Há vários questionários validados para quantificar o controle da asma, como o Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) e o Asthma Control Test (ACT).

QUADRO 309.4 **CONTROLE DA ASMA**

Característica	Controlada (todos os seguintes)	Parcialmente controlada	Não controlada
Sintomas diurnos	Nenhum (≤ 2/semana)	> 2/semana	Três ou mais características de parcialmente controlada
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos/despertar	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de tratamento de alívio/resgate	Nenhum (≤ 2/semana)	> 2/semana	
Função pulmonar (FEP ou VEF_1)	Normal	< 80% previsto ou melhor pessoal (se conhecido)	

Abreviações: FEP, fluxo expiratório de pico; VEF_1, volume expiratório forçado em um segundo.

Terapia escalonada Para os pacientes com asma leve intermitente, basta utilizar um β_2-agonista de ação curta **(Fig. 309.8)**. Contudo, a utilização de um desses fármacos mais de duas vezes por semana indica a necessidade de iniciar o tratamento regular com agentes controladores. O tratamento preferível para todos os pacientes é um CI administrado duas vezes por dia. É comum iniciar com uma dose intermediária (p. ex., 200 µg 2x/dia de dipropionato de beclometasona [DPB]) ou equivalente e diminuir a dose se os sintomas forem controlados depois de três meses. Se os sintomas não estiverem controlados, deve-se acrescentar um BAAL, de preferência utilizando um inalador com os fármacos combinados em doses fixas. A dose do agente controlador deve ser ajustada com base na dose necessária do BAAC. Doses baixas de teofilina ou de um bloqueador dos leucotrienos também podem ser consideradas tratamento complementar, mas esses fármacos são menos eficazes que os BAALs. Para os pacientes com asma grave, a teofilina oral em doses baixas também é útil e, quando há estreitamento irreversível das vias respiratórias, o anticolinérgico de ação prolongada brometo de tiotrópio pode ser experimentado. Se a asma não for controlada apesar das doses máximas recomendadas do tratamento com agentes inalatórios, é importante avaliar a adesão e a técnica de inalação. Nesses casos, pode ser necessário tratamento de manutenção com um CO, mas é importante utilizar a menor dose capaz de manter a asma sob controle. Em alguns casos, pode-se experimentar o omalizumabe em pacientes asmáticos dependentes de corticoides com doença mal controlada. Quando a asma está controlada, é importante reduzir lentamente o tratamento para encontrar a dose ideal para o controle sintomático.

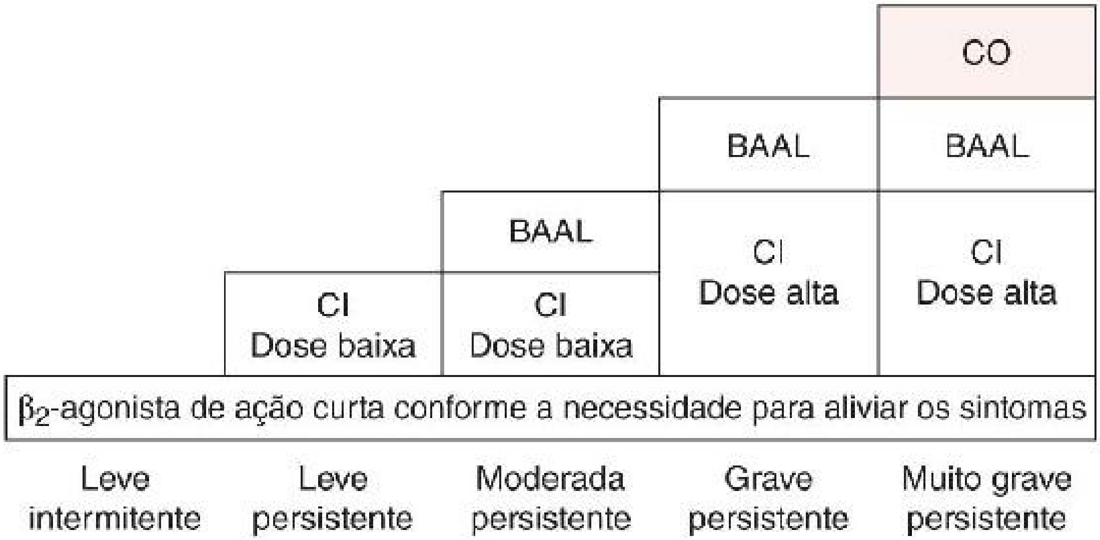
CO
BAAL
BAAL
BAAL
CI Dose baixa
CI Dose baixa
CI Dose alta
CI Dose alta
β2-agonista de ação curta conforme a necessidade para aliviar os sintomas
Leve intermitente
Leve persistente
Moderada persistente
Grave persistente
Muito grave persistente

FIGURA 309.8 Abordagem escalonada ao tratamento da asma de acordo com a gravidade da doença e a capacidade de controlar os sintomas. BAAL, β_2-agonista de ação longa; CI, corticoide inalatório; CO, corticoide oral.

Educação Os pacientes asmáticos precisam entender como utilizar seus fármacos e compreender a diferença entre tratamento de alívio e tratamento controlador. A educação pode aumentar a adesão, principalmente aos CIs. Todos os pacientes devem ser instruídos sobre como utilizar corretamente seus inaladores. Em especial, esses pacientes devem saber como reconhecer o agravamento da asma e como escalonar seu tratamento. Estudos mostraram que planos de ação por escrito reduzem as internações hospitalares e a morbidade dos adultos e das crianças, estando recomendados sobretudo para os pacientes com doença instável e exacerbações frequentes.

ASMA AGUDA GRAVE

As exacerbações da asma são temidas pelos pacientes e podem ser fatais. Um dos principais objetivos do tratamento controlador é evitar exacerbações e, nesse sentido, os CIs e os inaladores combinados são muito efetivos.

Características clínicas Os pacientes percebem agravamento da sensação de constrição no peito, dos sibilos e da dispneia, que em geral não são satisfatoriamente aliviados com a utilização do seu inalador habitual. Nas exacerbações graves, os pacientes podem ter tanta dificuldade de respirar que não conseguem completar as frases e podem desenvolver cianose. Em geral, o exame físico detecta hiperventilação, hiperinsuflação e taquicardia. O paciente também pode ter pulso paradoxal, mas este raramente é um sinal clínico útil. Há reduções acentuadas dos valores espirométricos e do FEP. A gasometria arterial em ar ambiente mostra hipoxemia, e a P_{CO_2} costuma estar reduzida em consequência da hiperventilação. Uma P_{CO_2} normal ou crescente indica insuficiência respiratória iminente e requer monitoração e tratamento imediatos. A radiografia de tórax em geral não fornece informações úteis, mas pode mostrar pneumonia ou pneumotórax.

TRATAMENTO ASMA AGUDA GRAVE

Deve ser administrada uma alta concentração de oxigênio por máscara facial para se alcançar uma saturação >90%. A base do tratamento são doses altas de BAAC por nebulização ou inalador dosimetrado com espaçador. Em um paciente gravemente enfermo com insuficiência respiratória iminente, podem-se administrar β_2-agonistas IV. Um anticolinérgico nebulizado pode ser acrescentado se não houver resposta satisfatória apenas com o β_2-agonista, pois ele tem efeito aditivo. Nos pacientes refratários às terapias inalatórias, uma infusão lenta de aminofilina pode ser efetiva, mas é importante monitorar os níveis sanguíneos, sobretudo se os pacientes já tiverem sido tratados com teofilina oral. O sulfato de magnésio administrado por via IV ou por nebulização é efetivo quando acrescentado aos β_2-agonistas inalatórios e é relativamente bem tolerado, mas não é recomendado como rotina. A intubação profilática pode estar indicada para a insuficiência respiratória iminente, quando a PCO_2 está normal ou aumentada. Para pacientes com insuficiência respiratória, é necessário intubar e instituir a ventilação. Esses pacientes podem se beneficiar de anestésicos como o halotano se não tiverem respondido aos broncodilatadores convencionais. Os sedativos nunca devem ser administrados, pois podem deprimir a ventilação. Os antibióticos não devem ser usados rotineiramente a menos que haja sinais de pneumonia.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

Asma refratária Embora a maioria dos pacientes asmáticos seja facilmente controlada com os fármacos apropriados, um percentual pequeno (cerca de 5 a 10% dos casos) é difícil de controlar, apesar do tratamento inalatório em doses máximas. Alguns desses pacientes necessitam do tratamento de manutenção com COs. Para estabilizar esses pacientes, é importante investigar e corrigir quaisquer mecanismos que possam estar agravando a asma. Existem dois padrões principais de asma difícil de controlar: alguns pacientes têm sintomas persistentes e distúrbios da função pulmonar, apesar do tratamento apropriado, enquanto outros podem ter função pulmonar normal ou praticamente normal, mas exacerbações graves e intermitentes (fatais em alguns casos).

MECANISMOS A razão mais comum do controle precário da asma é a falta de adesão ao tratamento farmacológico, principalmente ao CI. A adesão insatisfatória a esse tratamento pode ocorrer porque os pacientes não percebem qualquer benefício clínico imediato, ou podem estar preocupados com seus efeitos colaterais. A adesão aos CIs é difícil de monitorar, pois não há medidas plasmáticas úteis a serem feitas, mas a medida da excreção fracionada de NO induzido (F_ENO) pode identificar o problema. A adesão pode ser aumentada com a administração do CI em combinação com um BAAL, que proporciona alívio sintomático. A adesão ao tratamento com COs pode ser avaliada pelo teste de supressão do cortisol plasmático e pela concentração esperada da prednisona/prednisolona no plasma. Vários fatores podem dificultar o controle da asma, inclusive exposição ambiental acentuada aos alergênios ou aos agentes ocupacionais não identificados. A rinossinusite grave também pode dificultar o controle da asma, e a doença das vias respiratórias superiores deve ser vigorosamente tratada. Os fármacos como os bloqueadores beta-adrenérgicos, o ácido acetilsalicílico e outros inibidores da cicloxigenase (COX) podem agravar a asma. Algumas mulheres apresentam agravamento pré-menstrual acentuado da asma, que não melhora com corticoides e deve ser tratada com progesterona ou fatores de liberação das gonadotrofinas. Poucas doenças sistêmicas dificultam o controle da asma, mas o hipertireoidismo e o hipotireoidismo podem agravar os sintomas asmáticos e devem ser investigados, caso haja alguma suspeita.

Estudos com biópsias brônquicas na asma refratária podem mostrar o padrão típico de inflamação eosinofílica, enquanto outros têm predomínio do padrão neutrofílico. Pode haver aumento das células T_H1, T_H17 e linfócitos CD8, em comparação com a asma leve, assim como expressão aumentada do TNF-α. Alterações estruturais das vias respiratórias, incluindo fibrose, angiogênese e espessamento da musculatura lisa das vias respiratórias, são mais comuns nesses pacientes.

Asma resistente a corticoides Alguns pacientes asmáticos têm respostas insatisfatórias ao tratamento corticoide e podem ter várias anormalidades moleculares que dificultam a ação anti-inflamatória desses fármacos. A resistência total aos corticoides é extremamente rara e afeta menos de 1 em 1.000 pacientes. Essa condição é definida pela inexistência de resposta a uma dose alta de prednisona/prednisolona oral (40 mg por dia, durante duas semanas), de preferência com um intervalo de duas semanas com placebo semelhante. Uma situação mais comum é a reatividade reduzida aos corticoides, quando o controle da asma requer COs (asma dependente de corticoide). Em todos os pacientes com resposta insatisfatória aos corticoides, há redução da resposta dos monócitos e dos linfócitos circulantes aos efeitos anti-inflamatórios dos corticoides *in vitro* e diminuição do clareamento da pele em resposta à aplicação dos corticoides tópicos. Existem vários mecanismos descritos, incluindo aumento da forma *spliced* alternativa do receptor GR-β dos glicocorticoides, padrão anormal de acetilação da histona em resposta aos corticoides, falha na produção de IL-10 e redução da atividade da histona desacetilase (como ocorre também na DPOC). Essas observações sugerem que provavelmente existam diversos mecanismos subjacentes à resistência aos corticoides, mas ainda não está claro se esses mecanismos são determinados geneticamente.

Asma instável Alguns pacientes apresentam variações caóticas da função pulmonar, apesar de receberem tratamento apropriado. Alguns mostram um padrão persistente de variabilidade e podem necessitar de corticoides orais ou, às vezes, da infusão contínua de β_2-agonistas (asma instável tipo 1), enquanto outros costumam ter provas de função pulmonar normais ou praticamente normais, mas apresentam quedas repentinas e imprevisíveis desses parâmetros, que podem levar ao óbito (asma instável tipo 2). Esse último grupo é difícil de tratar, porque não responde bem aos corticoides e o agravamento da asma não regride completamente com o tratamento broncodilatador. O tratamento mais eficaz é epinefrina subcutânea, e isso sugere que o agravamento provavelmente seja causado por uma reação anafilática localizada nas vias respiratórias com edema. Em alguns desses casos, pode haver alergia a alimentos específicos. Esses pacientes devem ser orientados quanto à autoaplicação de epinefrina e devem carregar consigo um alerta médico orientando nesse sentido.

TRATAMENTO ASMA REFRATÁRIA

A asma refratária é de difícil controle, por definição. É importante verificar a adesão ao tratamento e o uso correto de inaladores, identificando e eliminando quaisquer desencadeantes subjacentes. Doses baixas de teofilina podem ser úteis em alguns pacientes, e foi demonstrado que a retirada da teofilina causa piora em muitos pacientes. A maioria desses pacientes necessitará de tratamento de manutenção com corticoides orais, e a dose mínima que obtenha controle satisfatório deve ser determinada pela cuidadosa titulação da dose. É raro que as terapias poupadoras de esteroides sejam efetivas. Em alguns pacientes com asma alérgica, o omalizumabe é efetivo, particularmente quando há exacerbações frequentes. A terapia anti-TNF não é efetiva na asma grave e não deve ser usada. Alguns pacientes podem se beneficiar de infusões de β_2-agonistas. Há necessidade de novas terapias para esses pacientes, os quais atualmente consomem quantidade desproporcional de recursos de cuidados de saúde.

Asma sensível ao ácido acetilsalicílico Um percentual pequeno (1 a 5%) dos pacientes asmáticos piora com ácido acetilsalicílico e outros inibidores da COX, embora isso seja observado mais comumente nos pacientes em estado grave e nos indivíduos com internações hospitalares frequentes. A asma desencadeada pelo ácido acetilsalicílico é um subtipo bem definido e, em geral, é precedida de rinite perene e pólipos nasais nos pacientes não atópicos com doença de início tardio. Nos casos típicos, mesmo em doses pequenas, o ácido acetilsalicílico provoca rinorreia, irritação conjuntival, rubor facial e sibilos. Há uma predisposição genética à produção exagerada de leucotrienos cisteinílicos com polimorfismo funcional da cis-leucotrieno-C_4 sintetase. A asma é desencadeada pelos inibidores da COX, mas persiste mesmo quando não há exposição a esses fármacos. Todos os inibidores não seletivos da COX devem ser evitados, mas os inibidores seletivos da COX-2 são seguros quando há necessidade de utilizar analgésicos anti-inflamatórios. A asma desencadeada pelo ácido acetilsalicílico responde ao tratamento convencional com um CI. Embora devessem ser eficazes nesses pacientes, os bloqueadores dos leucotrienos não são mais eficazes que na asma alérgica. Em alguns casos é necessário fazer a dessensibilização ao ácido acetilsalicílico, mas tal procedimento deve ser realizado em centros especializados.

Asma em idosos A asma pode começar em qualquer idade, inclusive nos pacientes idosos. Os princípios do tratamento são os mesmos aplicáveis aos outros pacientes asmáticos, mas os efeitos colaterais do tratamento podem ser problemáticos, inclusive tremores musculares com os β_2-agonistas e mais efeitos colaterais sistêmicos com os CIs. As comorbidades são comuns nesse grupo etário, e as interações com outros fármacos (p. ex., bloqueadores β_2, inibidores da COX e fármacos que alteram o metabolismo da teofilina) devem ser consideradas. A DPOC é mais provável na população idosa e pode coexistir com asma. Um teste terapêutico com COs pode ser muito útil para comprovar a resposta da asma aos corticoides.

Gestação Cerca de 30% das pacientes asmáticas que engravidam melhoram durante a gestação, 30% pioram e as restantes não apresentam qualquer alteração da doença. É importante manter o controle adequado da asma, pois o controle insatisfatório pode produzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal. A adesão pode ser difícil, porque costuma haver preocupação quanto aos efeitos dos fármacos antiasmáticos no desenvolvimento fetal. Os fármacos utilizados há muitos anos no tratamento da asma são considerados comprovadamente seguros hoje e não causam efeitos teratogênicos. Entre esses fármacos estão os BAACs, os CIs e a teofilina; há menos dados relativos à segurança das classes mais novas de fármacos, inclusive BAAL, bloqueadores dos leucotrienos e anti-IgE. Se for necessário utilizar um CO, é melhor usar prednisona em vez de prednisolona, porque a primeira não pode ser convertida em prednisolona ativa pelo fígado fetal e, dessa forma, protege o feto contra os efeitos sistêmicos do corticoide. Quando as pacientes utilizam esses fármacos, não há contraindicação à amamentação.

Tabagismo Cerca de 20% dos pacientes asmáticos fumam, e isso pode afetar negativamente a doença subjacente por vários mecanismos. Os asmáticos fumantes têm doença mais grave, internações hospitalares mais frequentes, deterioração mais rápida da função pulmonar e risco mais elevado de morrer em consequência da asma do que os pacientes que não fumam. Existem evidências de que o tabagismo interfira nas ações anti-inflamatórias dos corticoides pela redução da HDAC2, e isso exige doses maiores para controlar a asma. A interrupção do tabagismo melhora a função pulmonar e reduz a resistência aos corticoides e, por essa razão, devem ser implementadas medidas rigorosas para cessação do tabagismo. Alguns pacientes referem agravamento transitório da asma quando param de fumar, o que pode ser atribuído à perda do efeito broncodilatador do NO presente na fumaça do cigarro.

Tratamento cirúrgico Quando a asma está bem controlada, não há contraindicação à anestesia geral e à intubação. Os pacientes tratados com corticoides orais desenvolvem supressão suprarrenal e devem receber doses mais altas do CO pouco antes do procedimento cirúrgico. Os pacientes com VEF$_1$ inferior a 80% dos seus níveis habituais também devem receber uma dose de reforço do CO antes da cirurgia. Doses altas de manutenção de corticoides podem contraindicar procedimentos cirúrgicos, porque aumentam o risco de infecção e dificultam a cicatrização das feridas.

Aspergilose broncopulmonar A aspergilose broncopulmonar (ABP) não é comum e resulta de uma reação alérgica aos esporos inalados de *Aspergillus fumigatus* e, ocasionalmente, de outras espécies *Aspergillus*. O teste de sensibilidade cutânea ao *A. fumigatus* sempre é positivo, enquanto os níveis séricos das precipitinas contra o fungo são baixos ou indetectáveis. Nos casos típicos, há infiltrados eosinofílicos evanescentes nos pulmões, sobretudo nos lobos superiores. As vias respiratórias são bloqueadas pelos tampões mucoides ricos em eosinófilos, os pacientes podem expectorar tampões amarronzados e ter hemoptise. Quando não é suprimida pelos corticoides, a ABP pode causar bronquiectasia, que afeta predominantemente as vias respiratórias centrais. A asma é controlada da mesma maneira pelos CIs, mas é necessário administrar um ciclo de CO se houver algum sinal de agravamento ou opacificação pulmonar. O tratamento com o agente antifúngico oral itraconazol ajuda a evitar exacerbações.

---

[1] N. de R.T. No original, *air trapping*.

310

Pneumonite de hipersensibilidade e infiltrados pulmonares com eosinofilia

Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade (PH), também chamada de alveolite alérgica extrínseca, é uma doença pulmonar que ocorre por exposição inalatória a vários antígenos, levando a uma resposta inflamatória dos alvéolos e pequenas vias respiratórias. Manifestações sistêmicas como febre e fadiga podem acompanhar os sintomas respiratórios. Embora a sensibilização a um antígeno inalatório, conforme manifestada por anticorpos IgG circulantes específicos, seja necessária para o desenvolvimento da PH, apenas a sensibilização não é suficiente como característica definidora, pois muitas pessoas sensibilizadas não desenvolvem a PH. A incidência e a prevalência da PH são variáveis, dependendo da geografia, ocupação, *hobbies* e ambiente da coorte estudada. Ainda não foi explicada a redução no risco de desenvolvimento de PH nos fumantes.

ANTÍGENOS AGRESSORES

A PH pode ser causada por qualquer um entre diversos antígenos inalatórios agressores potenciais **(Quadro 310.1)**. Os vários antígenos e condições ambientais descritos como associados com PH formam uma extensa lista de denominações para formas específicas de PH. Antígenos derivados de fungos, bactérias, micobactérias, pássaros e fontes químicas já foram implicados como causas de PH.

QUADRO 310.1 **EXEMPLOS DE PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE**

Doença	Antígeno	Fonte
Agricultura/processamento de alimentos		
Pulmão de fazendeiro	Actinomicetos termofílicos (p. ex., *Saccharopolyspora rectivirgula*); fungos	Grãos, feno mofado, silagem
Bagaçose	Actinomicetos termofílicos	Cana-de-açúcar
Pulmão do lavador de queijos	*Penicillium casei; Aspergillus clavatus*	Queijo
Pulmão do manipulador de	Poeira dos grãos de café	Grãos de café

café		
Pulmão do trabalhador da indústria do malte	Espécies de *Aspergillus*	Cevada
Pulmão do moleiro	*Sitophilus granarius* (gorgulho do trigo)	Farinha de trigo
Pulmão do cultivador de cogumelos	Actinomicetos termofílicos; esporos de cogumelos	Cogumelos
Pulmão do peneirador de batatas	Actinomicetos termofílicos; espécies de *Aspergillus*	Forragem “mofada” em torno das batatas
Pulmão dos plantadores de tabaco	Espécies de *Aspergillus*	Tabaco
Pulmão do vinicultor	*Botrytis cinérea*	Uvas
Pássaros e outros animais		
Pulmão do criador de pássaros (também chamada pela exposição a pássaros específicos)	Proteínas derivadas de periquitos, pombos, periquito australiano	Penas de pássaros, excrementos, proteínas séricas
Febre do pato	Penas de patos, proteínas séricas	Patos
Pulmão do manipulador de carne de peixe	Pó de carne de peixe	Carne de peixe
Pulmão do peleiro	Poeira de peles de animais	Peles de animais
Pulmão do trabalhador de laboratório	Urina, soro, pele de rato	Ratos de laboratório
Pulmão do paciente que aspira extrato de hipófise	Proteínas animais	Extrato de hipófise de fontes bovinas e porcinas
Pulmão do trabalhador da indústria aviária	Proteínas séricas de galinhas	Galinhas
Doença do manipulador de perus	Proteínas séricas de perus	Perus
Outras exposições ocupacionais e ambientais		
Pulmão do trabalhador da indústria química	Isocianatos	Espuma de poliuretano, polidores, verniz
Pulmão do trabalhador da indústria de detergentes	Enzimas do *Bacillus subtilis*	Detergente
Pulmão da banheira de hidromassagem	Espécies *Cladosporium*, complexo *Mycobacterium avium*	Água contaminada, mofo no teto
Febre do umidificador (e pulmão do ar condicionado)	Vários microrganismos, incluindo: *Aureobasidium pullulans; Candida albicans*; actinomicetos termofílicos; espécies *Mycobacterium*; *Klebsiella oxytoca*; *Naegleria gruberi*	Umidificadores e condicionadores de ar (água contaminada)
Pulmão do operador de máquinas	Espécies de *Pseudomonas*; espécies de *Mycobacteria*	Fluido de usinagem de metais
Pulmão do usuário de sauna	Espécies de *Aureobasidium*; outros antígenos	Água de sauna
Suberose	*Penicillium glabrum; Chrysonilia sitophila*	Pó de cortiça

Pneumonite tipo verão	*Trichosporon cutaneum*	Poeira doméstica, excrementos de aves
Pulmão do marceneiro	Espécies de *Alternaria*; *Bacillus subtilis*	Pós de carvalho, cedro, pinho e mogno

Categorias de pessoas em risco particular nos Estados Unidos incluem agricultores, fazendeiros, criadores de pássaros, trabalhadores de indústrias e usuários de banheiras de hidromassagem em ambientes fechados. O pulmão de fazendeiro ocorre como resultado da exposição a uma dentre várias fontes possíveis de antígenos bacterianos ou fúngicos, como grãos, feno mofado ou silagem. Potenciais antígenos agressores incluem actinomicetos termofílicos ou espécies de *Aspergillus*. O pulmão do criador de pássaros (também chamado pelos nomes correspondentes dos pássaros específicos) deve ser considerado em pacientes com história de manter pássaros em casa e é precipitado pela exposição a antígenos derivados de penas, excrementos e proteínas séricas. A exposição ocupacional a pássaros também pode causar PH, conforme visto no pulmão dos trabalhadores da indústria aviária. O pulmão dos trabalhadores da indústria química é provocado pela exposição a antígenos químicos ocupacionais, como di-isocianato de difenilmetano e di-isocianato de tolueno. As micobactérias podem causar PH em vez de infecção clínica, um fenômeno observado no pulmão da banheira de hidromassagem e na PH causada por fluido de usinagem de metais.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da PH não foi caracterizada em profundidade em nível imunológico, embora tenha sido estabelecido que a PH é uma condição imunomediada que ocorre em resposta a antígenos inalatórios suficientemente pequenos para serem depositados nas vias respiratórias distais e alvéolos. Sob a perspectiva dos linfócitos, a PH foi classificada como uma condição com um padrão inflamatório T_H1. Todavia, evidências mais atuais sugerem que subgrupos de linfócitos T_H17 também possam estar envolvidos na patogênese da doença. Embora a presença de anticorpos IgG precipitantes contra antígenos específicos na PH sugira um papel proeminente para a imunidade adaptativa na fisiopatologia da PH, mecanismos imunes inatos também podem ter contribuição importante. Isso é salientado pela observação de que receptores tipo Toll e proteínas sinalizadoras posteriores, como MyD88, são ativados na PH. Embora não tenha sido estabelecida nenhuma base genética clara para a PH, em coortes específicas, foram observados polimorfismos em genes envolvidos no processamento e apresentação de antígenos, incluindo TAP1 e complexo de histocompatibilidade principal tipo II.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Considerando a heterogeneidade entre os pacientes, a variabilidade dos antígenos agressores e as diferenças na intensidade e duração da exposição aos antígenos, a apresentação da PH é consequentemente variável. Embora essas categorias não sejam completamente satisfatórias para capturar tal variabilidade, a PH é tradicionalmente classificada como tendo formas *agudas, subagudas e crônicas*. A PH aguda costuma se manifestar 4 a 8 horas após a exposição ao antígeno causador, muitas vezes de forma intensa. Os sintomas sistêmicos, como febre, calafrios e mal-estar, são proeminentes e vêm acompanhados por dispneia. Os sintomas melhoram dentro de horas ou dias se não houver mais exposição ao antígeno agressor. Na PH subaguda resultante de exposição continuada ao antígeno, o início dos sintomas respiratórios e sistêmicos costuma ser mais gradual ao longo de semanas. Uma apresentação semelhante pode ocorrer como a culminação de episódios intermitentes de PH aguda. Embora os problemas respiratórios possam ser muito intensos, a evitação do antígeno geralmente resulta em resolução dos sintomas, embora de forma mais lenta ao longo de semanas a meses em relação à PH aguda. A PH crônica pode se apresentar com um início de sintomas ainda mais gradual em relação à PH subaguda, com dispneia progressiva, tosse, fadiga, perda ponderal e baqueteamento digital. O início insidioso dos sintomas e a frequente falta de um episódio antecedente de PH aguda dificultam o diagnóstico da PH crônica. Diferente de outras formas de PH, pode haver um componente de irreversibilidade do problema respiratório que não responde à remoção do antígeno agressor do ambiente do paciente. A progressão da doença até a insuficiência respiratória hipoxêmica pode ser semelhante à da fibrose pulmonar idiopática (FPI). A doença pulmonar fibrótica é uma característica potencial da PH crônica por exposição a antígenos de pássaros, enquanto um fenótipo enfisematoso pode ser visto no pulmão de fazendeiro.

As categorias de PH aguda, subaguda e crônica não são completamente suficientes para a classificação da PH. O grupo de estudo da PH (HP Study Group) descobriu na análise de aglomerados da doença que uma coorte de pacientes com PH é mais bem descrita de forma bipartida, com um grupo apresentando sinais e sintomas sistêmicos recorrentes e o outro apresentando achados respiratórios mais graves.

De acordo com a variabilidade na apresentação da PH, é observada variabilidade nos desfechos clínicos. A PH que não progride para doença pulmonar crônica tem desfecho mais favorável com provável resolução se a evitação do antígeno puder ser conseguida. Porém, a PH crônica que resulta em fibrose pulmonar tem prognóstico pior, com os pacientes com pulmão de criadores de pombos na forma crônica tendo demonstrado mortalidade semelhante àquela da FPI.

DIAGNÓSTICO

Embora não exista um conjunto de critérios universalmente aceitos para diagnosticar

PH, o diagnóstico depende da confirmação de exposição a um antígeno agressor relacionado com os sintomas respiratórios e sistêmicos. Uma cuidadosa história de exposição ocupacional ou domiciliar deve ser obtida, podendo ser suplementada, quando necessário, por uma visita médica ao ambiente de trabalho ou domicílio. As perguntas específicas serão influenciadas pela geografia e ocupação do paciente. Quando houver suspeita de PH pela história clínica, a avaliação adicional visa estabelecer uma resposta imunológica e fisiológica à exposição ao antígeno inalatório com exames de imagem do tórax, testes de função pulmonar, exames sorológicos, broncoscopia e, algumas vezes, biópsia pulmonar.

Exames de imagem do tórax Os achados na radiografia de tórax na PH são inespecíficos, e pode até mesmo não haver qualquer anormalidade. Nos casos de PH aguda e subaguda, os achados podem ser transitórios e incluir opacidades micronodulares maldefinidas ou opacidades tipo vidro fosco em espaços aéreos. Os achados da radiografia de tórax em geral melhorarão com a remoção do antígeno agressor, embora o prazo de tempo para a resolução varie. Na PH crônica, as anormalidades vistas na radiografia de tórax são frequentemente mais fibróticas e podem ser difíceis de diferenciar da FPI.

Com a ampla disponibilidade da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), essa modalidade tornou-se um componente comum na avaliação diagnóstica da PH. Embora a TCAR possa ser normal nas formas agudas de PH, isso pode ocorrer pela falta de correlação temporal entre a exposição ao antígeno agressor e a obtenção das imagens. Além disso, devido à natureza transitória da PH aguda, a TCAR nem sempre é realizada. Nas formas subagudas da doença, as opacidades de espaços aéreos em vidro fosco são características, assim como a presença de nódulos centrolobulares. As imagens expiratórias podem mostrar áreas de alçaponamento aéreo provavelmente causadas pelo envolvimento das vias respiratórias distais **(Fig. 310.1)**. Alterações reticulares e bronquiectasias por tração podem ser observadas na PH crônica. O faveolamento subpleural semelhante àquele visto na FPI pode estar presente em casos avançados, embora, diferentemente da FPI, as bases pulmonares sejam muitas vezes poupadas.

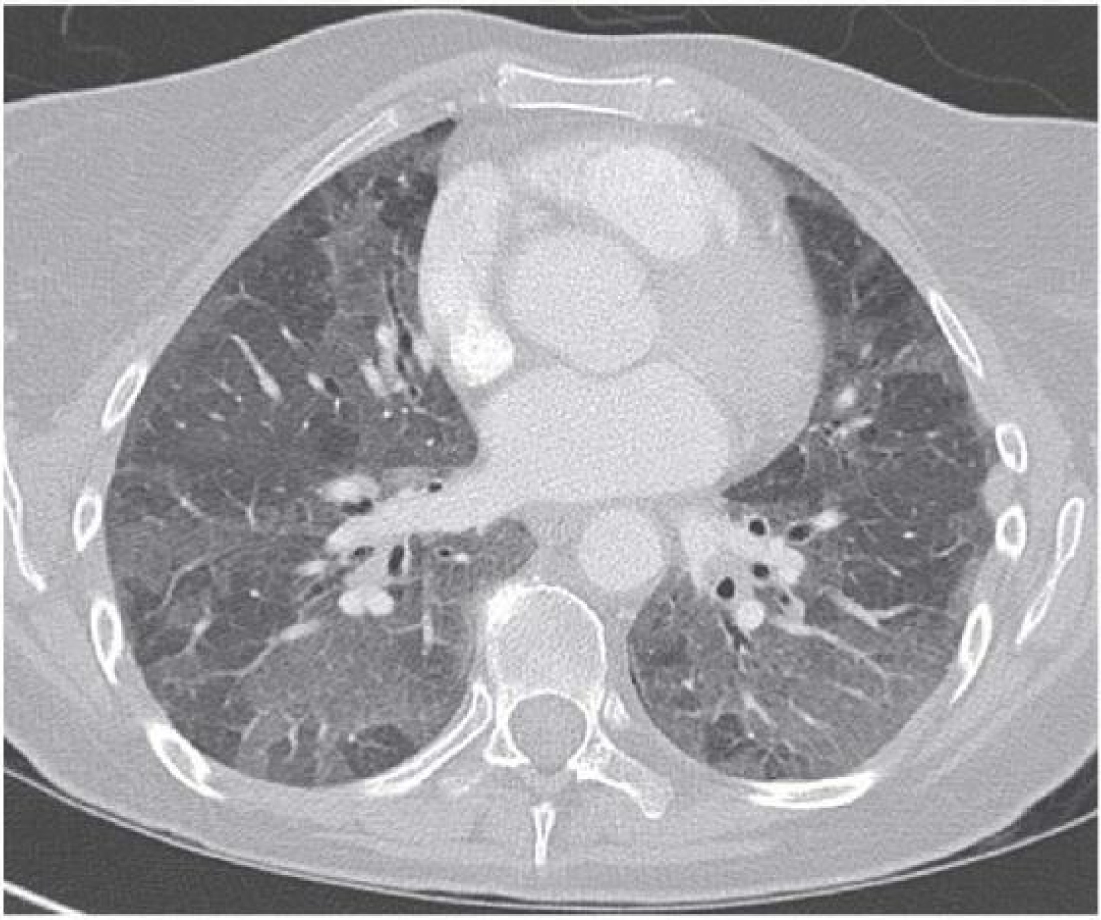

FIGURA 310.1 Tomografia computadorizada de tórax de um paciente com pneumonite de hipersensibilidade subaguda, demonstrando regiões dispersas semelhantes a vidro fosco em um padrão de mosaico compatível com alçaponamento de ar bilateralmente. Este paciente tem pulmão dos criadores de pássaros. *(Cortesia de TJ Gross, com autorização.)*

Provas de função pulmonar (PFP) Pode-se observar padrão restritivo ou obstrutivo na PFP na PH, de modo que o padrão de alteração não é útil para estabelecer o diagnóstico de PH. Porém, a obtenção de PFP é útil para caracterizar o problema fisiológico de um determinado paciente e quantificar a resposta à evitação do antígeno e/ou à terapia com corticosteroides. A capacidade de difusão para o monóxido de carbono pode estar significativamente prejudicada, sobretudo em casos de PH crônica com alterações fibróticas no parênquima pulmonar.

Precipitinas séricas A avaliação para anticorpos IgG precipitantes contra antígenos específicos pode ser útil no diagnóstico de PH. Porém, a presença de uma resposta imunológica de forma isolada não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, pois muitas pessoas assintomáticas com altos níveis de exposição a antígenos podem demonstrar precipitinas séricas, como se observa em agricultores e criadores de pombos. Deve-se notar que painéis que testam várias precipitinas séricas específicas costumam gerar resultados falso-negativos, pois representam uma proporção extremamente limitada do universo de antígenos ambientais potencialmente causadores.

Broncoscopia A broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) pode ser usada na avaliação de PH. Embora não seja um achado específico, a linfocitose no LBA é característica da PH. Porém, em fumantes ativos, deve-se usar um limiar mais baixo para estabelecer linfocitose no LBA, pois o tabagismo resultará em porcentagens menores de linfócitos. A maioria dos casos de PH tem proporção de linfócitos CD4+/CD8+ de menos de 1, mas isso também não é um achado específico, tendo valor limitado no diagnóstico de PH.

Biópsia pulmonar Amostras de tecido podem ser obtidas por abordagem broncoscópica usando biópsia transbrônquica, ou amostras com arquitetura mais preservada podem ser obtidas por abordagem cirúrgica (toracoscopia videoassistida ou abordagem aberta). Como no caso do LBA, as amostras histológicas não são absolutamente necessárias para estabelecer o diagnóstico de PH, mas podem ser úteis no contexto clínico correto. Uma característica histológica comum na PH é a presença de granulomas não caseosos na vizinhança das vias respiratórias distais **(Fig. 310.2)**. Diferentemente da sarcoidose pulmonar, na qual os granulomas não caseosos são bem definidos, os granulomas vistos na PH são soltos e pouco definidos. Dentro dos espaços alveolares e no interstício, observa-se um infiltrado celular misto com predomínio de linfócitos, o qual tem muitas vezes padrão difuso. Também se observa muitas vezes bronquiolite com a presença de exsudato em organização. A fibrose pode estar presente também, em particular à medida que a doença progride para a forma crônica. As alterações fibróticas podem ser focais, mas podem ser difusas e intensas com faveolamento em casos avançados, semelhante à FPI.

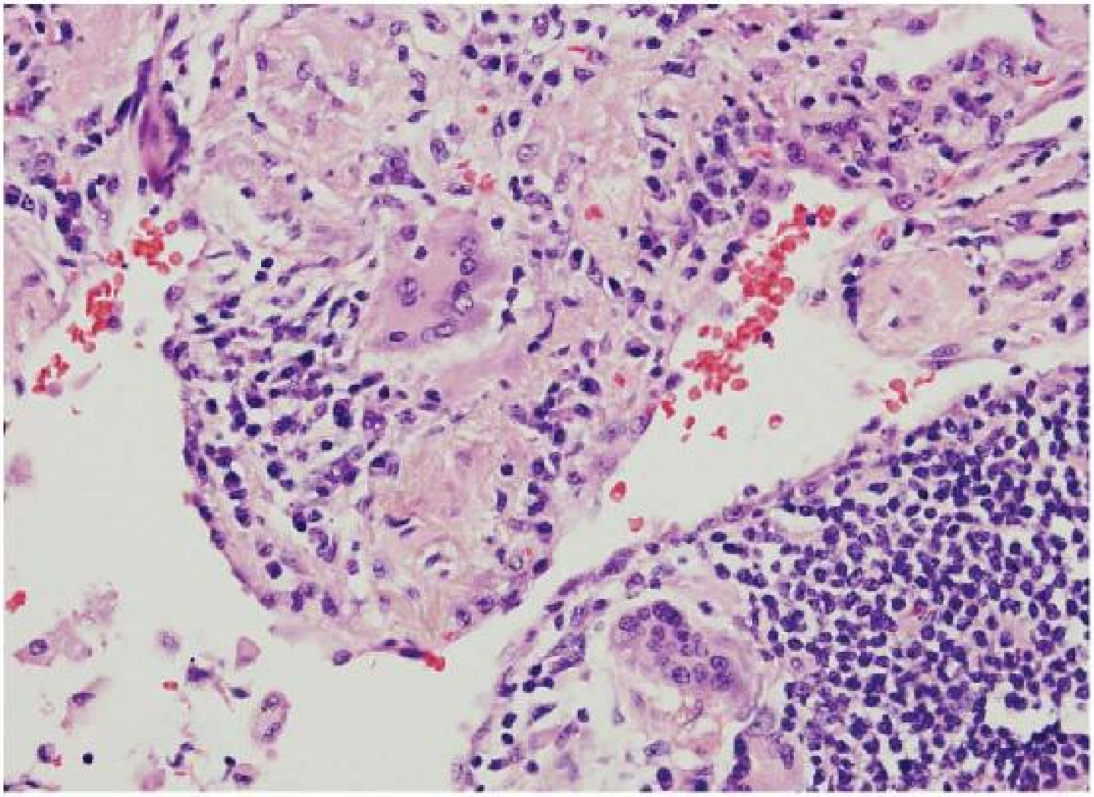

FIGURA 310.2 **Biópsia pulmonar aberta de um paciente com pneumonite de hipersensibilidade subaguda** , mostrando granulomas não necrosados maldelimitados formados por histiócitos e células gigantes multinucleadas. Também é visto infiltrado inflamatório peribrônquico formado por linfócitos e plasmócitos. (*Cortesia de TJ Gross, com autorização.)*

Regras de predição clínica Embora não seja um conjunto de critérios diagnósticos validados, uma regra de predição clínica para a presença de PH foi publicada pelo grupo de estudo da PH (HP Study Group). Eles identificaram seis preditores estatisticamente significativos para PH, o mais forte deles sendo a exposição a um antígeno que reconhecidamente causa PH. Outros critérios preditivos foram a presença de precipitinas séricas, sintomas recorrentes, sintomas que ocorrem 4 a 8 horas após a exposição a antígenos, estertores inspiratórios e perda ponderal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A diferenciação entre PH e outras condições que causam uma constelação semelhante de sintomas respiratórios e sistêmicos necessita de alto índice de suspeição com base na obtenção de uma anamnese de possível exposição a um antígeno agressor. As apresentações de PH aguda e subaguda podem ser confundidas com infecção respiratória. Nos casos de doença crônica, a PH deve ser diferenciada de doença pulmonar intersticial, como a FPI ou pneumonia intersticial inespecífica (PII); isso pode ser uma tarefa difícil mesmo com biópsia pulmonar. Considerando a presença de infiltrados pulmonares e granulomas não caseosos na biópsia, a sarcoidose também deve ser considerada no diagnóstico diferencial de PH. Porém, diferentemente da PH, a adenopatia hilar pode ser proeminente na radiografia de tórax, órgãos extrapulmonares podem estar envolvidos e os granulomas não caseosos tendem a estar bem formados nas amostras patológicas. Outras síndromes inalatórias, como a síndrome da poeira tóxica orgânica (SPTO), podem ser erroneamente diagnosticadas como PH. A SPTO ocorre com a exposição a poeiras orgânicas, incluindo aquelas produzidas por grãos ou silagem mofada, mas nenhuma delas necessita de sensibilização prévia a antígenos nem se caracteriza por precipitinas séricas positivas.

TRATAMENTO PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

A base do tratamento da PH é a evitação do antígeno. Uma anamnese de exposição cuidadosa deve ser obtida para tentar identificar o potencial antígeno agressor e identificar a localização onde o paciente se expõe. Quando se identifica o antígeno potencial e a localização, deve-se tentar modificar o ambiente para minimizar a exposição do paciente. Isso pode ser feito com medidas, como a remoção de pássaros, a eliminação de mofos e a melhora da ventilação. Equipamentos de proteção individual incluindo respiradores e capacetes ventilados podem ser usados, mas podem não fornecer proteção adequada para pessoas sensibilizadas. Em alguns casos, pode haver necessidade de evitação completa de ambientes específicos, embora tal recomendação deva ser ponderada contra os efeitos sobre o estilo de vida ou ocupação do paciente. Não é incomum que pacientes com PH por exposição a pássaros domésticos não queiram removê-los de casa.

Como a PH aguda costuma ser uma doença autolimitada após exposição discreta a um antígeno agressor, a terapia farmacológica não costuma ser necessária. Porém, nas chamadas formas subagudas e crônicas da doença, há um papel para a terapia glicocorticoide. Em pacientes com sintomas particularmente graves como resultado de PH subaguda, a evitação do antígeno pode não ser suficiente após o estabelecimento do diagnóstico. Embora os glicocorticoides não mudem os desfechos em longo prazo nesses pacientes, eles podem acelerar a resolução dos sintomas. Apesar de haver significativa variabilidade na abordagem da terapia glicocorticoide entre os médicos, a terapia com prednisona pode ser iniciada em 0,5 a 1 mg/kg de peso ideal ao dia (não exceder 60 mg/dia ou equivalente de outro glicocorticoide) ao longo de 1 a 2 semanas, seguida por redução gradual ao longo de 2 a 6 semanas. Na PH crônica, um teste semelhante com corticosteroides pode ser feito, embora um componente variável de doença fibrótica possa ser irreversível.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Como sugere a crescente lista de antígenos e exposições associadas com o desenvolvimento de PH, as populações em risco de PH irão variar globalmente conforme especificidades locais de fatores ocupacionais, recreativos e ambientais. Exemplos específicos de PH geograficamente limitada incluem a pneumonite tipo verão vista no Japão e a suberose vista em trabalhadores de cortiça em Portugal e na Espanha.

INFILTRADOS PULMONARES COM EOSINOFILIA

Embora os eosinófilos sejam constituintes normais dos pulmões, há várias síndromes eosinofílicas pulmonares caracterizadas por infiltrados pulmonares nos exames de imagem junto com um número aumentado de eosinófilos no tecido pulmonar, no escarro e/ou no líquido do LBA, resultando em aumento de sintomas respiratórios e potencial para manifestações específicas. Como os eosinófilos são importantes em cada uma dessas síndromes, costuma ser difícil distingui-las, mas há importantes diferenças clínicas e patológicas bem como diferenças em paradigmas de prognóstico e tratamento.

CLASSIFICAÇÃO DE INFILTRADOS PULMONARES COM EOSINOFILIA E ABORDAGEM GERAL

Como há tantos diagnósticos diferentes associados com infiltrados pulmonares e eosinofilia, a primeira etapa na classificação das síndromes eosinofílicas pulmonares é a diferenciação entre distúrbios pulmonares eosinofílicos primários e aqueles com eosinofilia secundária a causas específicas, como reações farmacológicas, infecções, doença maligna ou outra condição pulmonar, como a asma. O **Quadro 310.2** lista os distúrbios eosinofílicos pulmonares primários e secundários.

QUADRO 310.2 INFILTRADOS PULMONARES COM EOSINOFILIA

Distúrbios eosinofílicos pulmonares primários

- Pneumonia eosinofílica aguda
- Pneumonia eosinofílica crônica
- Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss)
- Síndrome de hipereosinofilia

Distúrbios pulmonares de causa conhecida associados com eosinofilia

- Asma e bronquite eosinofílica
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Granulomatose broncocêntrica
- Reação a fármacos/toxinas
- Infecção **(Quadro 310.4)**
  - Doença parasitária/helmíntica
  - Infecção não parasitária

Doenças pulmonares associadas com eosinofilia

Pneumonia em organização criptogênica
Pneumonite por hipersensibilidade
Fibrose pulmonar idiopática
Granulomatose pulmonar de células de Langerhans
Neoplasias malignas associadas com eosinofilia
Leucemia
Linfoma
Câncer de pulmão
Adenocarcinoma de vários órgãos
Carcinoma espinocelular de vários órgãos
Doença sistêmica associada com eosinofilia
Pneumonite pós-radiação
Artrite reumatoide
Sarcoidose
Síndrome de Sjögren

Em cada paciente, uma anamnese detalhada é de extrema importância e pode ajudar a elucidar qual é a doença subjacente. Detalhes referentes ao começo, cronologia e precipitantes de sintomas específicos podem ajudar a discernir entre os diagnósticos. A anamnese referente a exposições farmacológicas, ocupacionais e ambientais é instrutiva, e a história familiar e sobre viagens é fundamental. Além de detalhes sobre seios paranasais e pulmões, é importante perguntar sobre manifestações sistêmicas e avaliar achados físicos de envolvimento cardíaco, gastrintestinal (GI), neurológico, dermatológico e geniturinário, todos estes podendo dar pistas sobre diagnósticos específicos. Após a obtenção de detalhes sobre história e exame físico, exames laboratoriais (incluindo medidas de eosinófilos no sangue, culturas e marcadores de inflamação), espirometria e exames radiológicos podem ajudar a diferenciar entre várias doenças. Porém, muitas vezes há necessidade de LBA e biópsias transbrônquicas ou abertas do pulmão. Em muitos casos, podem ser úteis as biópsias ou exames diagnósticos não invasivos de outros órgãos (p. ex., ecocardiografia, eletromiografia ou biópsia de medula óssea).

FISIOPATOLOGIA

Do ponto de vista patológico, as síndromes eosinofílicas pulmonares se caracterizam por infiltração tecidual por eosinófilos (Fig. 310.2). Na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA), podem ocorrer granulomas extravasculares e vasculite necrosante nos pulmões, bem como no coração, pele, músculos, fígado, baço e rins, podendo haver associação com necrose fibrinoide e trombose.

A etiologia exata das várias síndromes eosinofílicas pulmonares é desconhecida; porém, acredita-se que essas síndromes resultem de desregulação da eosinofilopoiese ou de um processo autoimune devido à proeminência das características alérgicas e da presença de complexos imunes, aumento da imunidade de células T e alteração da imunidade humoral evidenciada por elevações de IgE e fator reumatoide. Em função do envolvimento integral da eosinofilopoiese, foi sugerido que a interleucina 5 (IL-5) tenha um papel etiológico, e estão sendo investigadas tentativas de bloquear essa citocina. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs) estão presentes em metade dos pacientes com GEPA; é provável que a ligação dos ANCAs às paredes vasculares contribua para a inflamação vascular e a lesão, bem como para a quimiotaxia das células inflamatórias.

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA AGUDA

A pneumonia eosinofílica aguda é uma síndrome caracterizada por febre, insuficiência respiratória aguda que costuma exigir ventilação mecânica, infiltrados pulmonares difusos e eosinofilia pulmonar em uma pessoa previamente saudável **(Quadro 310.3)**.

QUADRO 310.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA PNEUMONIA EOSINOFÍLICA AGUDA

Doença febril aguda com manifestações respiratórias <1 mês de duração
Insuficiência respiratória hipoxêmica
Infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax
Eosinofilia no lavado broncoalveolar >25%
Ausência de infecção parasitária, fúngica ou de outro tipo
Ausência de fármacos que reconhecidamente causem eosinofilia pulmonar
Resposta clínica rápida aos corticosteroides
Ausência de recidiva após a suspensão dos corticosteroides

Características clínicas e etiologia Na apresentação, a pneumonia eosinofílica aguda costuma ser confundida com lesão pulmonar aguda ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), até que seja realizado um LBA revelando >25% de eosinófilos. Embora os sintomas predominantes da pneumonia eosinofílica aguda sejam tosse, dispneia, mal-estar, mialgias, sudorese noturna e dor torácica pleurítica, os achados do exame físico incluem febre alta, estertores basais e roncos à expiração forçada. A pneumonia eosinofílica aguda costuma afetar homens com idade entre 20 e 40 anos sem história de asma. Embora nenhuma etiologia clara tenha sido identificada, vários relatos de casos ligaram a pneumonia eosinofílica aguda ao início recente do tabagismo ou à exposição a outros estímulos ambientais, incluindo poeira de reformas domésticas.

Além de uma história sugestiva, um ponto importante para o estabelecimento de um diagnóstico de pneumonia eosinofílica aguda é a presença de >25% de eosinófilos no líquido do LBA. Apesar de as biópsias pulmonares mostrarem infiltração eosinofílica com dano alveolar difuso agudo e em organização, elas em geral não são necessárias para estabelecer um diagnóstico. Embora os pacientes apresentem elevação na contagem de leucócitos no sangue, ao contrário de outras síndromes eosinofílicas pulmonares, a pneumonia eosinofílica aguda não costuma estar associada com eosinofilia periférica na apresentação clínica. Porém, entre 7 e 30 dias do início da doença, costuma ocorrer eosinofilia periférica com média de contagem de leucócitos de 1.700. A velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C-reativa e os níveis de IgE estão aumentados, mas são inespecíficos, enquanto a TCAR é sempre anormal com opacidades bilaterais aleatoriamente difusas com aspecto reticular ou de vidro fosco com pequenos derrames pleurais em até dois terços dos pacientes. O líquido pleural se caracteriza por pH elevado e marcada eosinofilia.

Curso clínico e resposta ao tratamento Embora algumas pessoas melhorem espontaneamente, a maioria dos pacientes necessita de internação em unidade de terapia intensiva e suporte com ventilação mecânica invasiva (intubação) ou não invasiva. Porém, o que diferencia a pneumonia eosinofílica aguda de outros casos de lesão pulmonar aguda e de algumas outras síndromes eosinofílicas pulmonares é a ausência de disfunção de órgãos ou de falência de múltiplos órgãos além da insuficiência respiratória. Um dos achados característicos da pneumonia eosinofílica aguda é o alto grau de resposta aos corticosteroides e o excelente prognóstico. Outra característica que diferencia a pneumonia eosinofílica aguda é que a recuperação clínica e radiográfica completa sem recorrência ou sequelas residuais ocorre em quase todos os pacientes dentro de algumas semanas do início da terapia.

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA

Em contraste com a pneumonia eosinofílica aguda, a pneumonia eosinofílica crônica é uma síndrome mais indolente caracterizada por infiltrados pulmonares e eosinofilia nos tecidos e no sangue. A maioria dos pacientes é formada por mulheres não fumantes com média de idade de 45 anos, e os pacientes geralmente não desenvolvem a insuficiência respiratória aguda e a hipoxemia significativa vistas na pneumonia eosinofílica aguda. Da mesma forma que a GEPA, a maioria dos pacientes tem asma, com muitos apresentando história de alergias.

Os pacientes apresentam uma doença subaguda ao longo de semanas ou meses com tosse, febre baixa, dispneia progressiva, perda de peso, sibilância, mal-estar e sudorese noturna, com uma radiografia de tórax mostrando opacidades migratórias bilaterais na periferia ou a partir da pleura. Embora o aspecto de “fotografia negativa do edema pulmonar” na radiografia de tórax e na TC de tórax seja patognomônico de pneumonia eosinofílica crônica, menos de 25% dos pacientes apresentam esse achado. Outros achados radiográficos incluem atelectasias, derrames pleurais, linfadenopatia e espessamento de linhas septais.

Quase 90% dos pacientes têm eosinofilia periférica, com contagens médias de eosinófilos de mais de 30% dos leucócitos totais. A eosinofilia no LBA também é uma característica importante que diferencia a doença com contagens de eosinófilos no LBA próximas a 60%. Tanto a eosinofilia periférica como no LBA são muito responsivas ao tratamento com corticosteroides. Outros achados laboratoriais de pneumonia eosinofílica crônica incluem aumentos de VHS, proteína C-reativa, plaquetas e IgE. A biópsia pulmonar também não costuma ser necessária para estabelecer o diagnóstico, mas pode mostrar acúmulo de eosinófilos e histiócitos no parênquima pulmonar e interstício, bem como pneumonia em organização criptogênica, mas com mínima fibrose. As manifestações não respiratórias são incomuns, mas artralgias, neuropatia e sintomas de pele e sistema GI foram relatadas; sua presença pode sugerir GEPA ou síndrome hipereosinofílica. Outra similaridade é a rápida resposta aos corticosteroides com rápida resolução da eosinofilia periférica e do LBA com melhora nos sintomas. Em contraste com a pneumonia eosinofílica aguda, porém, mais de 50% dos pacientes apresentam recidivas e muitos necessitam de cursos prolongados de corticosteroides por meses ou anos.

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE (GEPA)

Antes conhecida como angeíte granulomatosa alérgica ou síndrome de Churg-Strauss, essa síndrome complexa se caracteriza por vasculite eosinofílica que pode envolver múltiplos sistemas orgânicos, incluindo pulmões, coração, pele, trato GI e sistema nervoso. Embora a GEPA se caracterize por eosinofilia periférica e pulmonar com infiltrados na radiografia de tórax, as características primárias que diferenciam a GEPA de outras síndromes eosinofílicas pulmonares são a presença de vasculite eosinofílica em casos de asma e o envolvimento de múltiplos órgãos-alvo (uma característica compartilhada com a síndrome hipereosinofílica). Embora considerada muito rara, nos últimos anos parece ter havido um aumento na incidência da doença, particularmente em associação com várias terapias para asma.

Os achados primários da GEPA incluem asma, eosinofilia periférica, neuropatia, infiltrados pulmonares, anormalidades de seios paranasais e presença de vasculite eosinofílica. Ela normalmente ocorre em várias fases. A fase de pródromos se caracteriza por asma e rinite alérgica e costuma iniciar quando a pessoa está na terceira ou quarta década de vida, em geral persistindo por muitos anos. A fase eosinofílica infiltrativa se caracteriza por eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica de tecidos em vários órgãos, incluindo pulmões e trato GI. A terceira fase é a de vasculite e pode estar associada com sinais e sintomas constitucionais incluindo febre, perda ponderal, mal-estar e fadiga. A idade média ao diagnóstico é de 48 anos, com variação de 14 a 74 anos; o intervalo médio de tempo entre o diagnóstico de asma e a vasculite é de 9 anos.

Da mesma forma que outras síndromes eosinofílicas pulmonares, os sintomas constitucionais são muito comuns na GEPA e incluem perda de peso de 5 a 10 kg, febre e mialgias difusas com poliartralgias migratórias. Pode haver miosite com evidências de vasculite na biópsia muscular. Em contraste com as pneumonias eosinofílicas, a GEPA envolve muitos sistemas orgânicos, incluindo pulmões, pele, nervos, coração, trato GI e rins.

Sintomas e manifestações clínicas • ***RESPIRATÓRIOS*** A maioria dos pacientes com GEPA tem asma que surge mais tarde e em pessoas sem história familiar de atopia. Muitas vezes a asma pode ser grave, e costuma haver necessidade de corticosteroides orais para controle dos sintomas, o que pode levar à supressão dos sintomas de vasculite. Além dos sintomas mais comuns de tosse, dispneia, rinossinusite e rinite alérgica, pode haver hemorragia pulmonar e hemoptise.

NEUROLÓGICOS Mais de três quartos dos pacientes com GEPA têm manifestações neurológicas. A mononeurite múltipla envolve mais comumente o nervo fibular, mas também acomete os nervos ulnar, radial, poplíteo interno e, algumas vezes, cranianos. Também pode haver hemorragia e infarto cerebral, sendo causas importantes de morte. Apesar do tratamento, as sequelas neurológicas não costumam melhorar por completo.

DERMATOLÓGICOS Aproximadamente metade dos pacientes com GEPA desenvolve manifestações dermatológicas, que incluem púrpura palpável, nódulos cutâneos, erupções urticariformes e livedo.

CARDIOVASCULARES Granulomas, vasculite e dano miocárdico disseminado podem ser encontrados na biópsia ou necropsia, e a miocardiopatia ou a insuficiência cardíaca podem ser vistas em até metade dos pacientes, mas costumam ser pelo menos parcialmente reversíveis. Pericardite aguda, pericardite constritiva, infarto do miocárdio e outras alterações eletrocardiográficas podem ocorrer. O coração é um alvo primário na GEPA, e o envolvimento cardíaco costuma ter um prognóstico pior.

GASTRINTESTINAIS (GI) Os sintomas GI são comuns na GEPA e provavelmente representam uma gastrenterite eosinofílica caracterizada por dor abdominal, diarreia, hemorragia digestiva e colite. Já foram relatadas formas isquêmicas de colite, pancreatite e colecistite em associação com GEPA, em geral com pior prognóstico.

RENAIS O envolvimento renal é mais comum do que se imaginava, e cerca de 25% dos pacientes têm algum grau de envolvimento dos rins. Isso pode incluir proteinúria, glomerulonefrite, insuficiência renal e, raramente, infarto renal.

Anormalidades laboratoriais A eosinofilia sistêmica é o achado laboratorial mais importante em pacientes com GEPA e reflete o provável papel patogênico que os eosinófilos têm nessa doença. Eosinofilia maior que 10% é uma das características definidoras da doença e pode ser de até 75% dos leucócitos no sangue periférico. Ela está presente no momento do diagnóstico em mais de 80% dos pacientes, mas pode responder rapidamente (em geral dentro de 24 horas) ao início da terapia com corticosteroides sistêmicos. Mesmo na ausência de eosinofilia sistêmica, pode haver eosinofilia tecidual.

Embora não sejam específicos da GEPA, os ANCAs estão presentes em até dois terços dos pacientes, principalmente com padrão perinuclear. As anormalidades laboratoriais inespecíficas que podem estar presentes em pacientes com GEPA incluem elevação marcada na VHS, anemia normocítica normocrômica, elevação de IgE, hipergamaglobulinemia e positividade de fator reumatoide e fator antinuclear (FAN). Embora o LBA geralmente revele eosinofilia significativa, isso pode ser visto em outras doenças pulmonares eosinofílicas. Da mesma forma, as PFP costumam revelar um defeito obstrutivo semelhante à asma.

Características radiográficas As anormalidades na radiografia de tórax são extremamente comuns na GEPA e consistem em infiltrados difusos bilaterais e não segmentares que costumam migrar e podem ter aspecto intersticial ou alveolar. Pode ser vista uma doença retículo-nodular e nodular sem cavitação, da mesma forma que derrames pleurais e adenopatia hilar. Os achados mais comuns na TC incluem opacidades bilaterais em vidro fosco e consolidação de espaços aéreos com predomínio subpleural. Outros achados na TC incluem espessamento de paredes brônquicas, hiperinsuflação, espessamento de septos interlobulares, aumento de linfonodos e derrames pericárdicos e pleurais. A angiografia pode ser usada para o diagnóstico e pode mostrar sinais de vasculite na vasculatura coronariana, de sistema nervoso central e periférica.

Tratamento e prognóstico da GEPA A maioria dos pacientes diagnosticados com GEPA foi diagnosticada antes com asma, rinite e rinossinusite, tendo recebido tratamento com corticosteroides inalatórios ou sistêmicos. Como esses agentes também são o tratamento de escolha inicial para pacientes com GEPA, a instituição de tais terapias em pacientes com GEPA em que se suspeitava de asma grave pode retardar o diagnóstico de GEPA, pois os sinais de vasculite podem ser mascarados. Os corticosteroides alteram de forma dramática o curso da GEPA; até 50% daqueles pacientes não tratados morrem dentro de 3 meses do diagnóstico, enquanto os pacientes tratados têm sobrevida de mais de 70% em 6 anos. As causas comuns de morte incluem insuficiência cardíaca, hemorragia cerebral, insuficiência renal e hemorragia digestiva. Dados recentes sugerem que a remissão clínica pode ser alcançada em mais de 90% dos pacientes tratados; cerca de 25% desses pacientes podem ter recidiva, em geral devido à retirada dos corticosteroides, com a elevação na contagem de eosinófilos precedendo a recidiva clínica. O envolvimento miocárdico, GI e renal geralmente prediz um prognóstico ruim. Em tais casos, costuma ser necessário o tratamento com doses mais altas de corticosteroides ou a adição de agentes citotóxicos como a ciclofosfamida. Embora a sobrevida não seja diferente entre aqueles tratados ou não tratados com ciclofosfamida, ela está associada com uma incidência reduzida de recidivas e uma melhor resposta clínica ao tratamento. Outras terapias que têm sido usadas com sucesso no manejo da GEPA incluem azatioprina, metotrexato, gamaglobulina intravenosa e interferon α. Não foi demonstrado que a plasmaférese forneça qualquer benefício adicional. Estudos recentes examinando a eficácia da terapia anti-IL-5 se mostraram promissores.

SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICAS

As síndromes hipereosinofílicas (SHE) constituem um grupo heterogêneo de doenças manifestadas por eosinofilia persistente >1.500 eosinófilos/μL em associação com lesão ou disfunção de órgãos-alvo na ausência de causas secundárias de eosinofilia. Além das síndromes familiares, indefinidas e de sobreposição com critérios incompletos, os subtipos predominantes de SHE são as variantes mieloproliferativa e linfocítica. A variante mieloproliferativa pode ser dividida em três subgrupos: (1) leucemia eosinofílica crônica com anormalidades citogenéticas demonstráveis e/ou blastos no sangue periférico; (2) SHE associada ao receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas α (PDGFRα), atribuída a uma proteína de fusão tirosina-quinase constitutivamente ativada (Fip1L1-PDGFRα) devido a uma deleção cromossômica em 4q12; essa variante costuma ser responsiva ao imatinibe; e (3) variante FIP1-negativa associada com eosinofilia clonal e pelo menos quatro dos seguintes: eosinófilos periféricos displásicos, aumento dos níveis séricos de vitamina B_{12}, aumento da triptase, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, celularidade >80% na medula óssea, mastócitos fusiformes e mielofibrose.

Manifestações extrapulmonares da SHE Mais comum em homens do que em mulheres, a SHE ocorre entre os 20 e 50 anos de idade e se caracteriza por envolvimento extrapulmonar significativo, incluindo infiltração do coração, trato GI, rins, fígado, articulações e pele. O envolvimento cardíaco inclui miocardite e/ou fibrose endomiocárdica, bem como miocardiopatia restritiva.

Manifestações pulmonares da SHE Da mesma forma que outras síndromes eosinofílicas pulmonares, essas SHE se manifestam por níveis elevados de eosinófilos no sangue, LBA e tecidos. Ocorre envolvimento pulmonar em 40% desses pacientes, caracterizado por tosse e dispneia, bem como infiltrados pulmonares. Embora geralmente seja difícil diferenciar os infiltrados pulmonares e os derrames pulmonares vistos na radiografia de tórax do edema pulmonar resultante de envolvimento cardíaco, os achados na TC incluem infiltrados intersticiais, opacidades em vidro fosco e pequenos nódulos. As SHE não costumam estar associadas com ANCA ou elevação de IgE.

Curso clínico e resposta ao tratamento Diferentemente de outras síndromes eosinofílicas pulmonares, menos de metade dos pacientes com essas SHE respondem aos corticosteroides como terapia de primeira linha. Embora outras opções de tratamento incluam hidroxiureia, ciclosporina e interferon, o inibidor da tirosina-quinase imatinibe surgiu como importante opção terapêutica para pacientes com a variante mieloproliferativa. A terapia anti-IL-5 com mepolizumabe também é promissora para esses pacientes e está sendo investigada.

ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é um distúrbio pulmonar eosinofílico que ocorre em resposta a uma sensibilização alérgica a antígenos do fungo da espécie *Aspergillus*. A apresentação clínica predominante da ABPA é o fenótipo asmático, em geral acompanhado por tosse com produção de plugues de muco amarronzado. A ABPA também foi bem descrita como complicação da fibrose cística. Uma avaliação para ABPA pode ser benéfica em pacientes com diagnóstico de asma, mas que são refratários ao tratamento habitual. A ABPA é um diagnóstico distinto da asma simples, caracterizado por eosinofilia periférica proeminente e níveis circulantes elevados de IgE (>417 UI/mL). Estabelecer o diagnóstico de ABPA também exige que se estabeleça a sensibilidade ao antígeno do *Aspergillus* por teste de reatividade cutânea, precipitinas séricas para o *Aspergillus* e/ou medida direta de IgG e IgE circulantes específicas para o *Aspergillus*. A bronquiectasia central é descrita como um achado clássico na radiografia de tórax na ABPA, mas não é necessária para se fazer o diagnóstico. Outros achados possíveis nos exames de imagem do tórax incluem infiltrados esparsos e evidência de impactação de muco.

Os glicocorticoides sistêmicos podem ser usados no tratamento da ABPA que seja persistentemente sintomática apesar do uso das terapias inalatórias para asma. Os cursos de glicocorticoides devem ser reduzidos gradualmente ao longo de 3 a 6 meses, e seu uso deve ser pesado contra os riscos da terapia prolongada com esteroides. Agentes antifúngicos como fluconazol e voriconazol administrados em um curso de 4 meses reduzem o estímulo antigênico na ABPA e podem, assim, modular a atividade da doença em pacientes selecionados. O uso do anticorpo monoclonal contra IgE (omalizumabe) foi descrito no tratamento da ABPA grave, sobretudo em pessoas com ABPA como complicação de fibrose cística.

Foram relatadas síndromes tipo ABPA como resultado da sensibilização a várias espécies de fungos diferentes do *Aspergillus*. Porém, essas condições são substancialmente mais raras que a ABPA, que pode estar presente em uma proporção significativa de pacientes com asma refratária.

PROCESSOS INFECCIOSOS

As etiologias infecciosas de eosinofilia pulmonar são causadas em grande parte por helmintos, sendo particularmente importantes na avaliação de eosinofilia pulmonar em regiões tropicais e nos países em desenvolvimento **(Quadro 310.4)**. Essas condições infecciosas também podem ser consideradas em pessoas que viajaram recentemente para regiões endêmicas. A síndrome de Löffler se refere a infiltrados pulmonares transitórios com eosinofilia que ocorrem em resposta à passagem de larvas de helmintos pelos pulmões, mais comumente com larvas de espécies de *Ascaris*. Os sintomas costumam ser autolimitados e podem incluir dispneia, tosse, sibilância e hemoptise. A síndrome de Löffler também pode ocorrer em resposta à infecção por ancilóstomos como *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus*. A infecção crônica por *Strongyloides stercoralis* pode levar a sintomas respiratórios recorrentes com eosinofilia periférica entre as crises. Em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes que recebem glicocorticoides, pode ocorrer uma síndrome grave e potencialmente fatal de hiperinfecção por *Strongyloides*. Paragonimíase, filariose e larva migrans visceral podem também causar eosinofilia pulmonar.

QUADRO 310.4 **CAUSAS INFECCIOSAS DE EOSINOFILIA PULMONAR**

Síndrome de Löffler
Ascaris Ancilostomose Esquistossomose
Alta carga de parasitas
Estrongiloidíase
Penetração pulmonar direta
Paragonimíase Larva migrans visceral
Resposta imunológica a microrganismos nos pulmões
Filariose Dirofilariose
Doença cística
Echinococcus Cisticercose
Outras não parasitárias
Coccidioidomicose Basidiobolomicose Paracoccidioidomicose

Tuberculose

Fonte: Adaptado de P Akuthota, PF Weller: Clin Microbiol Rev 25:649, 2012.

FÁRMACOS E TOXINAS

Vários medicamentos estão associados com o desenvolvimento de infiltrados pulmonares com eosinofilia periférica. Assim, uma reação medicamentosa sempre deve ser incluída no diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar. Embora a lista de medicamentos associados com eosinofilia pulmonar seja crescente, causas comuns incluem anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos sistêmicos, mais especificamente a nitrofurantoína. Além disso, diversas exposições ambientais, como metais particulados, ferroadas de escorpiões e drogas de abuso inalatórias, também podem causar eosinofilia pulmonar. A radioterapia para câncer de mama foi ligada também à infiltração pulmonar por eosinófilos. A base do tratamento é a remoção da exposição causadora, embora os glicocorticoides possam ser necessários se os sintomas respiratórios forem graves.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Nos Estados Unidos, as pneumonias eosinofílicas induzidas por fármacos são as causas mais comuns de infiltrados pulmonares eosinofílicos. A história de viagens ou os indícios de imigração recente devem sugerir a hipótese de doenças causadas por parasitas. A eosinofilia tropical geralmente é causada pela filariose; contudo, as pneumonias eosinofílicas também podem ser causadas por outros parasitas, como *Ascaris* spp., *Ancylostoma* spp, *Toxocara* spp. e *Strongyloides stercoralis*. A eosinofilia tropical causada por *Wuchereria brancrofti* ou *W. malayi* é mais comum no Sudeste Asiático, na África e na América do Sul, sendo tratada de maneira eficaz com dietilcarbamazina. Nos Estados Unidos, o *Strongyloides* é endêmico no sudeste e nas regiões dos Apalaches.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as contribuições da Dra. Alicia K. Gerke e do Dr. Gary W. Hunninghake à edição prévia deste capítulo.

311

Doenças pulmonares ocupacionais e ambientais

John R. Balmes, Frank E. Speizer

As doenças pulmonares ocupacionais e ambientais são difíceis de diferenciar dos distúrbios causados por outros fatores. Quase todas as principais categoriais de doença pulmonar podem ser causadas por agentes ambientais, e as doenças relacionadas com fatores ambientais costumam se evidenciar clinicamente por um quadro indistinguível das doenças que não são causadas por esses fatores. Além disso, a etiologia de muitas doenças pode ser multifatorial; os fatores ocupacionais e ambientais podem interagir com outros fatores (como tabagismo e predisposição genética). Em muitos casos, a exposição subjacente no local de trabalho ou no ambiente em geral é revelada apenas depois de obter uma história detalhada das exposições.

Por que a determinação da etiologia ocupacional ou ambiental é tão importante? O tratamento e o prognóstico do paciente são afetados expressivamente por esse conhecimento. Por exemplo, os pacientes com asma ou pneumonite de hipersensibilidade ocupacional em geral não podem ser tratados adequadamente sem a interrupção da exposição ao agente desencadeante. A determinação da causa pode ter implicações legais e financeiras significativas para o paciente, que não pode mais trabalhar em sua atividade habitual. É possível identificar outras pessoas expostas como portadoras da doença ou evitar que adoeçam. Além disso, outras associações entre exposição e doença podem ser definidas (p. ex., doença pulmonar do trabalhador que manipula flocos de náilon e bronquiolite obliterante induzida por diacetila).

Embora não se saiba a porcentagem exata das doenças pulmonares que são causadas por fatores ocupacionais e ambientais, um grande número de indivíduos está em risco. Por exemplo, alguns estudos estimaram que 15 a 20% de todos os casos de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) dos adultos sejam causados por fatores ocupacionais.

HISTÓRIA E AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

A história do paciente tem importância fundamental para a avaliação da possibilidade de qualquer exposição ocupacional ou ambiental. A investigação das práticas laborais específicas deve incluir perguntas sobre contaminantes específicos envolvidos, existência de poeiras visíveis, odores químicos, dimensões e ventilação das áreas de trabalho, e se outros colegas de trabalho têm queixas semelhantes. A correlação temporal entre exposição no trabalho e ocorrência dos sintomas pode fornecer indícios de doença ocupacional. Além disso, o paciente deve ser indagado quanto a outras fontes de exposição aos agentes potencialmente tóxicos, inclusive *hobbies*, características do domicílio, exposição passiva à fumaça de cigarro e proximidade de áreas industriais ou de áreas de tráfego intenso. As exposições curtas ou prolongadas aos agentes tóxicos potenciais em passado remoto também precisam ser consideradas.

De acordo com as regulamentações federais da Occupational Safety and Health Administration (OSHA), os trabalhadores americanos têm o direito de conhecer os riscos potenciais dos seus locais de trabalho. Os empregadores devem fornecer informações específicas quanto aos agentes potencialmente perigosos dos produtos utilizados por meio de fichas com dados de segurança dos materiais e também treinamento para a utilização dos equipamentos de proteção pessoal e procedimentos de controle ambiental. Contudo, a introdução de processos e/ou compostos químicos novos pode alterar significativamente o padrão de exposição e, em muitos casos, apenas os operários da linha de produção estão cientes dessas alterações. Para o médico que cuida de um paciente sob suspeita de ter doença ocupacional, uma visita ao local de trabalho pode ser muito esclarecedora. Como alternativa, um trabalhador acometido pode solicitar uma inspeção da OSHA. Se houver dados confiáveis por amostragem ambiental, essa informação deve ser utilizada para avaliar o grau de exposição de um paciente. Como muitas doenças crônicas resultam de exposição ao longo de muitos anos, as dosagens ambientais atuais devem ser combinadas com as histórias ocupacionais para se chegar a uma estimativa da exposição pregressa.

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR E EXAMES DE IMAGEM DO TÓRAX

A exposição às poeiras inorgânicas e orgânicas pode causar doença pulmonar intersticial evidenciada por um padrão restritivo e redução da capacidade de difusão (**Cap. 306e**). Do mesmo modo, a exposição a alguns pós ou substâncias químicas orgânicas pode causar asma ou DPOC ocupacional, que se caracteriza por obstrução das vias respiratórias. A determinação das alterações do volume expiratório forçado (VEF_1) antes e depois de um turno de trabalho pode detectar uma resposta broncoconstritora aguda.

As radiografias do tórax ajudam a detectar e monitorar a resposta pulmonar aos pós minerais, a alguns metais e às poeiras orgânicas capazes de causar pneumonite de hipersensibilidade. A Classificação Internacional das Radiografias das Pneumoconioses da Organização Internacional do Trabalho (OIT) classifica as radiografias de tórax de acordo com o tipo e as dimensões das opacidades detectadas e a extensão do acometimento do parênquima pulmonar. Em geral, opacidades pequenas e arredondadas ocorrem na silicose ou na pneumoconiose do minerador de carvão, enquanto opacidades pequenas e lineares são detectadas na asbestose. Embora seja útil para os estudos epidemiológicos e para a triagem de grandes números de operários, o sistema da OIT pode ser problemático quando aplicado às radiografias de tórax de determinado paciente. Com as poeiras que causam opacidades arredondadas, o grau de acometimento nas radiografias de tórax pode ser extenso, ao mesmo tempo em que a função pulmonar pode estar minimamente comprometida. Por outro lado, nas pneumoconioses que causam opacidades lineares irregulares, como as observadas na asbestose, a radiografia pode levar à subestimação da gravidade do acometimento até que a doença esteja em um estágio relativamente avançado. Para os pacientes com história de exposição ao asbesto, a tomografia computadorizada (TC) convencional é mais sensível para mostrar espessamento pleural, e a TC de alta resolução (TCAR) melhora a detecção da asbestose.

Outros procedimentos potencialmente úteis para o reconhecimento da importância das exposições ambientais na etiologia da doença pulmonar incluem testes cutâneos ou títulos dos anticorpos IgE específicos para detectar evidência de hipersensibilidade imediata aos agentes capazes de provocar asma ocupacional (antígenos da farinha de trigo entre os trabalhadores da panificação); títulos dos anticorpos IgG precipitantes específicos para agentes que podem causar pneumonite de hipersensibilidade (antígenos dos pombos entre os criadores de aves); e ensaios das respostas imunes celulares específicas (teste da proliferação de linfócitos com berílio ou teste tuberculínico nos profissionais de saúde). Em alguns casos, pode ser necessário realizar broncoscopia para obter biópsias transbrônquicas dos tecidos pulmonares para firmar o diagnóstico histológico (beriliose crônica). Em casos raros, pode haver necessidade de realizar cirurgia tora videoassistida para recolher uma amostra mais significativa de tecidos pulmonares e estabelecer o diagnóstico específico da doença pulmonar ambiental (pneumonite de hipersensibilidade ou pneumonite intersticial de células gigantes causada por exposição ao cobalto).

DETERMINANTES DA EXPOSIÇÃO INALATÓRIA

As características químicas e físicas dos agentes inalatórios afetam a dose e o local de deposição no trato respiratório. Gases hidrossolúveis como a amônia ou o dióxido de enxofre são absorvidos pelo líquido de revestimento das vias respiratórias superiores proximais e, por essa razão, tendem a causar respostas irritativas e broncoconstritoras. Já o dióxido de nitrogênio e o fosgênio, que são menos solúveis, podem penetrar até os bronquíolos e os alvéolos em quantidades suficientes para causar pneumonite química aguda.

O tamanho das partículas dos contaminantes do ar também deve ser levado em consideração. Em razão de suas velocidades de dispersão no ar, as partículas >10 a 15 µm de diâmetro não penetram além do nariz e da garganta. Partículas com menos de 10 µm de diâmetro são depositadas além da laringe. Essas partículas são divididas em três grupos com base em seus diâmetros e suas fontes características. As partículas com cerca de 2,5 a 10 µm (fração de grânulos grosseiros) contêm elementos terrosos como sílica, alumínio e ferro. Essas partículas depositam-se em quantidades relativamente grandes na árvore traqueobrônquica. Embora a massa total de uma amostra ambiental seja constituída principalmente dessas partículas inaláveis maiores, a quantidade de partículas e, desse modo, a superfície na qual os agentes tóxicos potenciais podem ser depositados e transportados para as vias respiratórias inferiores, é determinada basicamente pelas partículas de menos de 2,5 µm (fração de grânulos finos). Essas partículas minúsculas são geradas sobretudo pela queima dos combustíveis fósseis ou pelos processos industriais sob temperaturas altas, resultando em produtos da condensação dos gases, das fumaças ou dos vapores. As partículas menores (<0,1 µm de diâmetro) constituem a fração ultrafina, são as mais numerosas e tendem a permanecer suspensas no ar e depositar-se nos pulmões apenas aleatoriamente, à medida que entram em contato com as paredes dos alvéolos. Contudo, quando se depositam, as partículas dessa faixa podem entrar na circulação e são levadas aos órgãos extrapulmonares. Tecnologias modernas produzem partículas com essas dimensões (“nanopartículas”) para diversas aplicações comerciais. Além das características de diâmetro das partículas e da solubilidade dos gases, a composição química real, as propriedades mecânicas e a imunogenicidade ou infectividade do material inalado determinam em grande parte o tipo de doença encontrada nos indivíduos expostos.

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E DOENÇA PULMONAR

O **Quadro 311.1** descreve os grupos gerais de exposição no ambiente de trabalho e as doenças associadas à exposição crônica nessas indústrias.

QUADRO 311.1 **TIPOS DE EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS ASSOCIADOS**

Exposição ocupacional	Tipo de resposta respiratória	Comentário
Poeiras inorgânicas		
Asbesto: mineração, processamento, construção, reparo de navios	Fibrose (asbestose), doença pleural, câncer, mesotelioma	Praticamente todos os casos novos associados às minas e às construções recentes com asbesto realizadas nos países em desenvolvimento
Sílica: mineração, corte de pedras, jatos de areia,	Fibrose (silicose),	Proteção ampliada nos EUA; risco

extração de minério a céu aberto	fibrose maciça progressiva (FMP), câncer, tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	persistente nos países em desenvolvimento
Pó de carvão: mineração	Fibrose (pneumoconiose do minerador de carvão), FMP, DPOC	Risco persistente em áreas dos EUA; crescente em países com minas recém-abertas
Berílio: processamento de ligas para indústrias de alta tecnologia	Pneumonite aguda (rara), doença granulomatosa crônica, câncer de pulmão (altamente suspeito)	O risco persiste nas indústrias de alta tecnologia
Outros metais: alumínio, cromo, cobalto, níquel, titânio, tungstênio, carbureto ou “metal duro” (contém cobalto)	Diversos distúrbios, desde pneumonite aguda até câncer de pulmão e asma	Doenças novas aparecem com o desenvolvimento de novos processos industriais
Poeiras orgânicas		
Poeira do algodão: moagem, processamento	Bissinose (síndrome semelhante à asma), bronquite crônica, DPOC	Risco crescente nos países em desenvolvimento, com redução nos EUA à medida que essas atividades são transferidas para outros países
Pó de grãos: operadores de elevadores na armazenagem de grãos operários de docas, moagem, padeiros	Asma, bronquite crônica, DPOC	Risco mais alto entre a massa operária de migrantes
Outras poeiras agrícolas: esporos de fungos, produtos vegetais, fragmentos de insetos, pelos de animais, fezes de aves e roedores, endotoxinas, microrganismos, pólen	Pneumonite de hipersensibilidade (pulmão de fazendeiro), asma, bronquite crônica	Importante entre a massa operária migrante, mas também ocorre com exposição doméstica
Substâncias químicas tóxicas: grande variedade de indústrias; ver **Quadro 311.2**	Asma, bronquite crônica, DPOC, pneumonite de hipersensibilidade, pneumoconiose e câncer	Risco reduzido quando as situações de risco são conhecidas; risco crescente nos países em desenvolvimento, nos quais as práticas laborais controladas são menos rigorosas
Outros agentes ambientais respiratórios: subprodutos do urânio e do radônio, fumaça do tabaco no ambiente, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), fumaça da biomassa, exaustores de diesel, fumaças do caldeamento, produtos de acabamento da madeira	Algumas estimativas sugeriram que contribuam para até 10% de todos os cânceres do pulmão; bronquite crônica, DPOC e fibrose	As exposições domiciliares são importantes; nos países em desenvolvimento, a fumaça da biomassa é um fator de risco importante para DPOC entre as mulheres

DOENÇAS RELACIONADAS AO ASBESTO

Asbesto é um termo genérico utilizado para descrever vários silicatos minerais diferentes, incluindo-se crisolita, amosita, antrofilita e crocidolita. Além dos trabalhadores envolvidos no processamento de produtos com asbesto (mineração, moagem e manufatura), alguns profissionais da construção marítima e de empresas construtoras (inclusive montadores de tubulações e caldeireiros) foram expostos ocupacionalmente durante o século XX, porque o asbesto era muito utilizado em razão de suas propriedades de isolamento térmico e elétrico. Além disso, o asbesto era utilizado na fabricação de tecidos resistentes ao fogo, no cimento e nos ladrilhos de piso e nos materiais de fricção (inclusive revestimentos de freios e embreagens).

A exposição ao asbesto não se limita aos profissionais que manuseiam diretamente o material. Alguns casos de doença relacionada com o asbesto foram descritos nos indivíduos que tiveram exposição indireta, inclusive pintores ou eletricistas que trabalhavam na mesma área que os operários de isolamento em um estaleiro. A exposição comunitária ocorreu em razão da utilização de vigas metálicas ou tijolos contendo asbesto em aterros sanitários, pistas de rodovias e parques de diversão (p. ex., Libby, Montana, local de uma mina de vermiculita na qual o minério estava contaminado por asbesto). Por fim, a exposição pode ocorrer com a dispersão do asbesto presente na natureza (p. ex., proliferação crescente de residências nas colinas de Sierra Mountains, Califórnia).

Nas nações desenvolvidas, o asbesto foi praticamente substituído por fibras minerais sintéticas como a fibra de vidro e as fibras de cerâmica refratária, mas ele ainda é utilizado nos países em desenvolvimento. Os principais efeitos da exposição ao asbesto na saúde são fibroses pulmonar e pleural, cânceres do trato respiratório e mesoteliomas da pleura e do peritônio.

A *asbestose* é uma doença fibrosante intersticial difusa dos pulmões e está diretamente relacionada com a intensidade e a duração da exposição. Essa doença é semelhante às outras formas de fibrose intersticial difusa **(Cap. 315)**. Em geral, a exposição ocorre por pelo menos 10 anos antes que a doença se manifeste. Os mecanismos pelos quais as fibras do asbesto induzem fibrose pulmonar ainda não estão totalmente esclarecidos, mas parecem envolver danos oxidativos secundários à produção de espécies reativas do oxigênio pelos metais de transição presentes na superfície das fibras e também às células envolvidas na fagocitose.

A exposição pregressa ao asbesto é indicada especificamente por placas pleurais nas radiografias de tórax, que se caracterizam por espessamento ou calcificação ao longo da pleura parietal, sobretudo nos campos pulmonares inferiores, no diafragma e na borda cardíaca. Se não houver outras anormalidades, as placas pleurais indicam simplesmente que houve exposição, mas não refletem a disfunção pulmonar. Também pode haver derrames pleurais benignos. O líquido costuma ser um exsudato seroso ou sanguinolento. O derrame pode aumentar lentamente ou regredir espontaneamente.

A característica principal da asbestose na radiografia de tórax é a presença de opacidades irregulares ou lineares que em geral são primeiramente notadas em campos pulmonares inferiores. Em alguns casos, observa-se que as bordas cardíacas estão indistintas ou há um aspecto de “vidro fosco” nos campos pulmonares. A TCAR pode mostrar as alterações distintas de linhas curvilíneas subpleurais de 5 a 10 mm de comprimento aparentemente paralelas à superfície pleural **(Fig. 311.1)**.

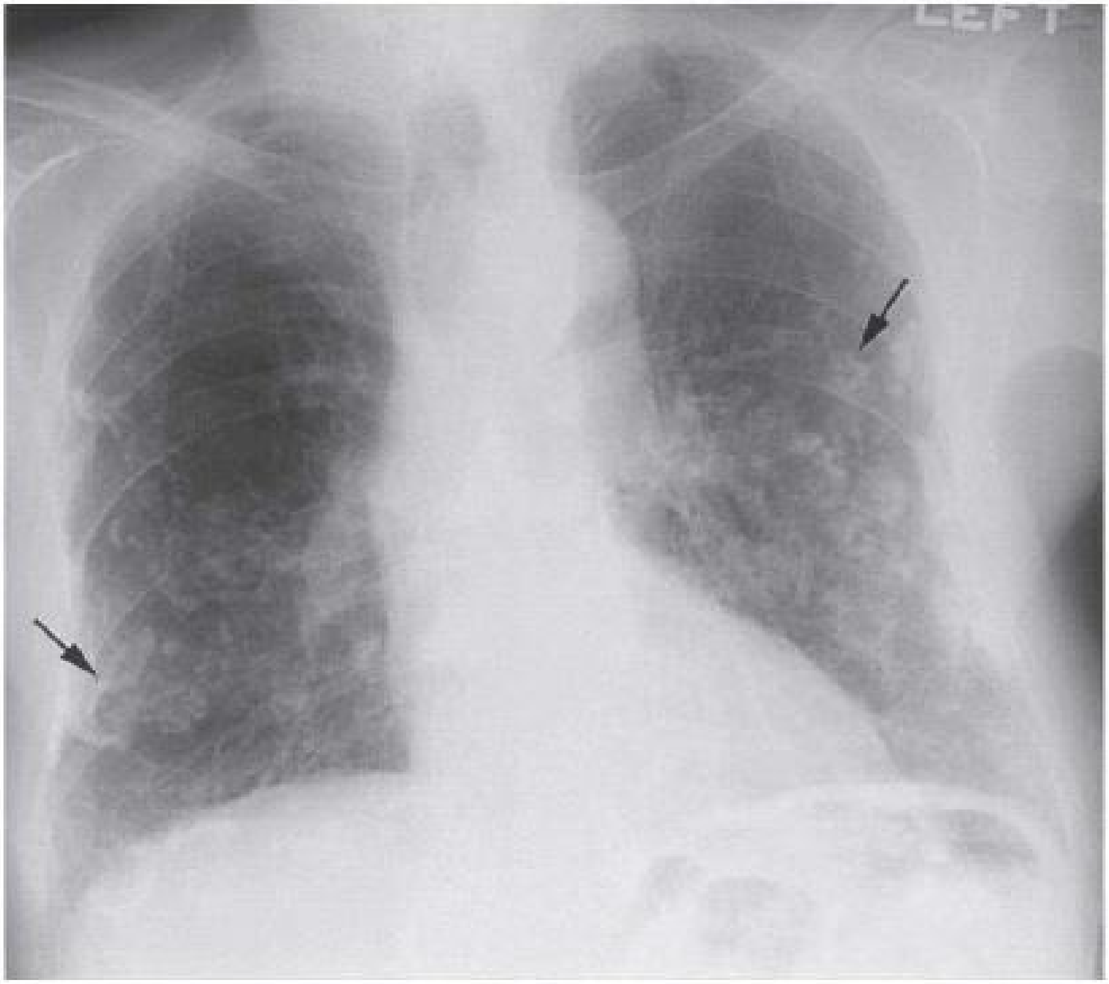

A

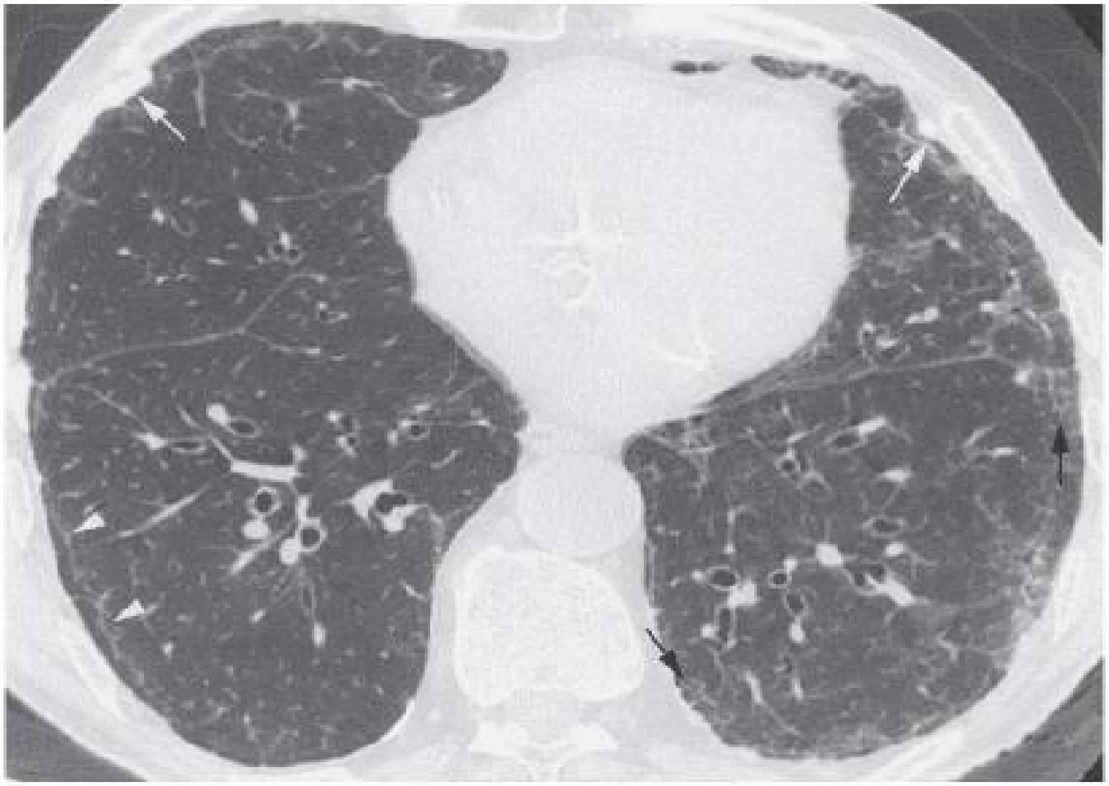

B

FIGURA 311.1 Asbestose. ***A.*** A radiografia frontal de tórax mostra placas pleurais calcificadas bilaterais compatíveis com doença pleural associada ao asbesto. Nos lobos inferiores dos dois pulmões, podem ser observadas anormalidades lineares e reticulares maldefinidas. ***B.*** A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax no plano axial, obtida nos campos pulmonares inferiores, mostra um padrão reticular subpleural (*setas pretas*), que reflete a doença pulmonar fibrótica causada pela asbestose. As linhas subpleurais também presentes (*pontas de setas*) são características, embora não específicas, de asbestose. Também podem ser observadas placas pleurais calcificadas causadas por doença pleural associada ao asbesto (*setas brancas*).

Na asbestose, as provas de função pulmonar demonstram padrão restritivo com reduções dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão. Também pode haver indícios de obstrução leve do fluxo ventilatório (por fibrose peribronquiolar).

Como não há terapia específica disponível, as medidas de suporte são as mesmas indicadas a qualquer paciente com fibrose intersticial difusa de qualquer etiologia. Em geral, os casos recém-diagnosticados resultam de exposições ocorridas muitos anos antes.

O *câncer de pulmão* **(Cap. 107)** é o câncer mais comumente associado com a exposição ao asbesto. A frequência aumentada do câncer de pulmão (todos os tipos histológicos) entre os trabalhadores expostos ao asbesto está relacionada com um período mínimo de latência de 15 a 19 anos entre o início da exposição e o desenvolvimento da doença. Os indivíduos com exposições mais significativas têm risco maior de desenvolver esses cânceres. Além disso, há um efeito interativo significativo com tabagismo e exposição ao asbesto, que acarreta risco maior que seria esperado com base no efeito aditivo de cada fator.

Os mesoteliomas **(Cap. 316)** pleurais e peritoneais também estão associados com a exposição ao asbesto. Ao contrário dos cânceres de pulmão, esses tumores não parecem estar associados ao tabagismo. Exposições relativamente curtas ao asbesto (≤1 a 2 anos), ocorridas até 40 anos atrás, foram associadas ao desenvolvimento dos mesoteliomas (fato que enfatiza a importância de obter a história detalhada das exposições ambientais). Embora o risco de desenvolver mesotelioma seja muito menor que o de câncer de pulmão entre os trabalhadores expostos ao asbesto, foram notificados mais de 2.000 casos por ano nos Estados Unidos (EUA) no início do século XXI.

Como alguns estudos epidemiológicos demonstraram que mais de 80% dos mesoteliomas podem estar associados à exposição ao asbesto, a confirmação do diagnóstico de mesotelioma em um paciente com história de exposição ocupacional ou ambiental ao asbesto pode ser indenizável.

SILICOSE

Embora seja um dos riscos respiratórios ocupacionais mais antigos conhecidos, a *sílica livre* (SiO_2), ou quartzo cristalino, ainda é uma causa importante de doença. As principais exposições ocupacionais são: mineração; corte de pedras; jato de areia; produção de vidro e cimento; trabalho em fundições; empacotamento do pó de sílica; e extração e lavra de rochas, principalmente granito. Na maioria dos casos, a fibrose pulmonar causada por exposição à sílica (silicose) segue um padrão de dose-resposta após muitos anos de exposição.

Os trabalhadores expostos maciçamente pela aplicação de jatos de areia em espaços confinados, escavação de túneis em rochas com alto teor de quartzo (15 a 25%), ou fabricação de sabões abrasivos podem desenvolver silicose aguda com apenas 10 meses de exposição. As manifestações clínicas e patológicas da silicose aguda são semelhantes às da proteinose alveolar pulmonar **(Cap. 315)**. As radiografias de tórax podem mostrar infiltração ou condensação miliar profusa e na TCAR há um padrão típico conhecido como “pavimentação em mosaico” **(Fig. 311.2)**. A doença pode ser muito grave e progressiva, apesar da interrupção da exposição. A lavagem pulmonar total pode proporcionar alívio sintomático e retardar a progressão da doença.

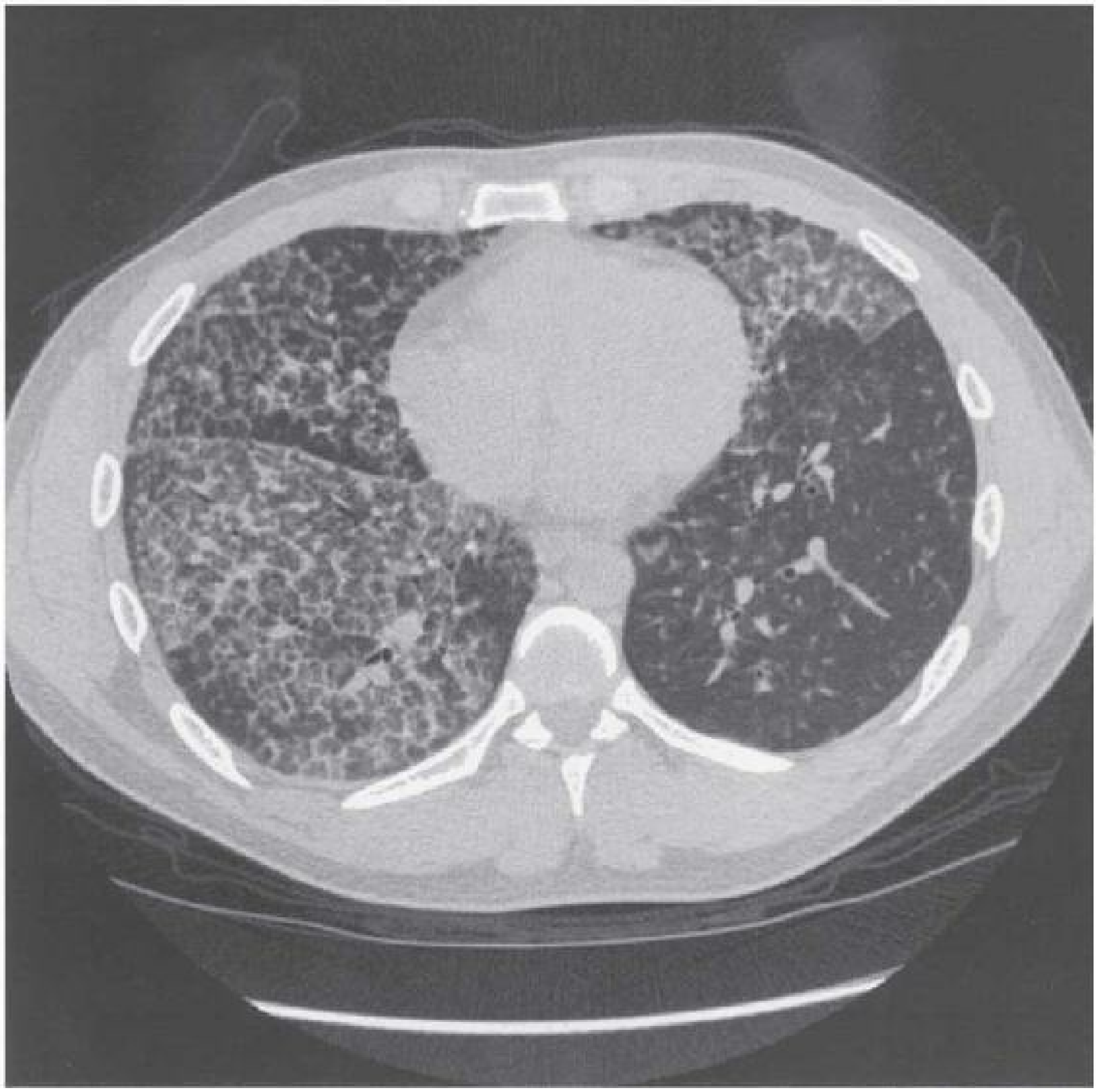

FIGURA 311.2 Silicose aguda. Esta imagem da tomografia computadorizada de alta resolução mostra vários nódulos pequenos compatíveis com silicose, mas também há opacidades difusas semelhantes ao vidro fosco com septos intralobulares e interlobulares espessados, que formam estruturas poligonais. Esse padrão é conhecido como "pavimentação em mosaico".

Com a exposição menos intensa e mais prolongada, surgem pequenas opacidades arredondadas nos lobos superiores nas radiografias de tórax depois de 15 a 20 anos de exposição, em geral sem prejuízo associado da função pulmonar (*silicose simples*). Cerca de 20% dos pacientes podem desenvolver calcificações dos linfonodos hilares, que produzem um padrão característico em "casca de ovo". Os nódulos da silicose podem ser visualizados mais claramente à TCAR **(Fig. 311.3)**. A fibrose nodular pode ser progressiva, mesmo que não haja exposição adicional, com coalescência e formação de conglomerados não segmentares de massas irregulares > 1 cm de diâmetro (*silicose complicada*). Essas massas podem crescer muito e, quando isso ocorre, utiliza-se a expressão *fibrose maciça progressiva* (FMP). A FMP pode estar associada à disfunção respiratória significativa com componentes restritivo e obstrutivo.

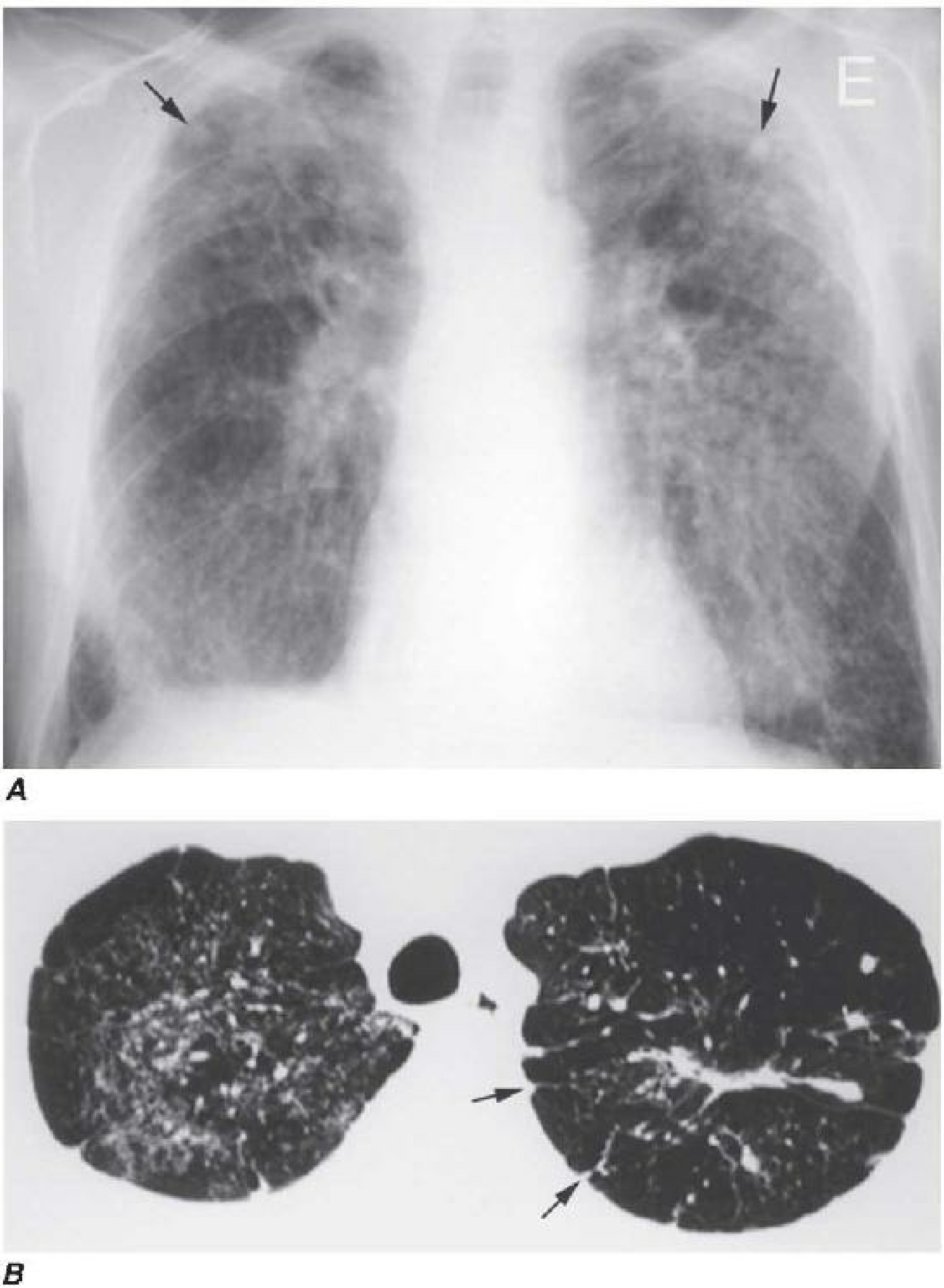

FIGURA 311.3 Silicose crônica. ***A.*** Radiografia frontal de tórax em um paciente com silicose mostrando nódulos pouco definidos e de tamanho variável (*setas*) predominando em lobos superiores. ***B.*** Tomografia computadorizada axial de tórax em ápices pulmonares mostrando numerosos nódulos pequenos mais pronunciados no lobo superior direito. Alguns nódulos são subpleurais (*setas*).

Como a sílica é citotóxica para os macrófagos alveolares, os pacientes com silicose correm risco mais alto de contrair infecções pulmonares que afetam estas células como defesas primárias (*Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias atípicas e fungos). Em razão do risco elevado de tuberculose ativa, o tratamento recomendado para tuberculose latente nesses pacientes é mais prolongado. Outra complicação clínica potencial da silicose são os distúrbios autoimunes do tecido conectivo, inclusive artrite reumatoide e esclerodermia. Além disso, existem dados epidemiológicos significativos que justificaram a inclusão da sílica como provável carcinógeno pulmonar pela International Agency for Research on Cancer.

Entre outros silicatos menos perigosos estão: a terra de Fuller (silicato de alumínio com magnésio e ferro, usado no refino de óleos), o caolim, a mica, as terras diatomáceas, o gel de sílica, a pedra-sabão, os pós de carbonato e as poeiras de cimento. O desenvolvimento de fibrose por trabalhadores expostos a esses materiais parece estar relacionado com o teor de sílica livre dessas poeiras ou, no caso das substâncias que não contêm sílica livre, à carga potencialmente maciça de poeira à qual eles podem ficar expostos. Alguns silicatos, incluindo *talco* e *vermiculita*, podem ser contaminados por asbesto. Fibrose pulmonar ou pleural, câncer de pulmão e mesotelioma têm sido associados à exposição crônica a poeiras de talco e vermiculita.

PNEUMOCONIOSE DO MINERADOR DE CARVÃO (PMC)

A exposição ocupacional ao *pó de carvão* pode causar PMC, que tem enorme importância social, econômica e clínica em todos os países nos quais a mineração do carvão é uma atividade industrial importante. A radiografia comum detecta a PMC em cerca de 10% de todos os mineradores de carvão e em até 50% dos mineradores de antracito que trabalham há mais de 20 anos em contato com carvão. A prevalência da doença é menor entre os operários das minas de carvão betuminoso.

Com a exposição prolongada ao pó de carvão (i.e., 15 a 20 anos), os trabalhadores podem desenvolver pequenas opacidades arredondadas semelhantes às da silicose. Assim como ocorre com essa última doença, a presença desses nódulos (*PMC simples*) em geral não está associada à disfunção respiratória. Além da PMC, a poeira de carvão pode causar bronquite crônica e DPOC **(Cap. 314)**. Os efeitos do pó de carvão são aditivos àqueles do tabagismo.

A *PMC complicada* evidencia-se pelo aparecimento de nódulos nas radiografias de tórax ≥ 1 cm de diâmetro geralmente confinados à metade superior dos pulmões. Assim como se observa na silicose, a doença pode progredir para FMP, que se caracteriza por disfunção pulmonar grave e está associada à morte prematura. Apesar dos avanços tecnológicos no sentido de proteger os mineradores de carvão, nos EUA ainda são notificados números preocupantes de casos de FMP.

A *síndrome de Caplan* **(Cap. 380)**, primeiramente descrita em mineradores de carvão e depois em pacientes com silicose, é a combinação de nódulos de pneumoconiose e artrite reumatoide soropositiva. A sílica tem propriedades imunoadjuvantes e costuma estar presente no pó de carvão antracítico.

DOENÇA CRÔNICA POR BERÍLIO

O *berílio* é um metal leve com resistência elástica, boa condutividade elétrica e valioso para controlar reações nucleares em razão de sua capacidade de suprimir nêutrons. Embora possa causar pneumonite aguda, o berílio está associado, com frequência muito maior, a uma doença inflamatória granulomatosa crônica semelhante à sarcoidose **(Cap. 390)**. A menos que se pergunte especificamente sobre exposição ocupacional ao berílio na fabricação de ligas metálicas, cerâmicas ou eletrônica de alta tecnologia aos pacientes com sarcoidose, essa relação etiológica com a exposição ocupacional pode passar totalmente despercebida. O que diferencia a beriliose crônica (BC) da sarcoidose é a evidência de uma resposta imunológica celular específica (i.e., hipersensibilidade retardada) ao berílio.

O exame que geralmente fornece esse indício é o teste de proliferação dos linfócitos com berílio (BeLPT). Esse teste compara a proliferação *in vitro* dos linfócitos retirados do sangue ou do lavado broncoalveolar em presença de sais de berílio com as células sem este estímulo. Em geral, a proliferação é medida pela captação de timidina radiomarcada pelos linfócitos.

As anormalidades detectadas nos exames de imagem do tórax são semelhantes às da sarcoidose (nódulos ao longo das linhas septais), exceto pelo fato de que a linfadenopatia hilar é um pouco menos comum. Assim como ocorre na sarcoidose, as provas de função pulmonar podem demonstrar déficits ventilatórios obstrutivos e/ou restritivos e redução da capacidade de difusão. Nas fases iniciais da doença, os exames de imagem do tórax e as provas de função pulmonar podem ser normais. Costuma haver necessidade de fibrobroncoscopia com biópsia pulmonar transbrônquica para estabelecer o diagnóstico de BC. Nos indivíduos sensibilizados ao berílio, a presença de granulomas não caseosos ou de infiltrados monocíticos no tecido pulmonar confirma o diagnóstico. Na biópsia pulmonar, observa-se acumulação de linfócitos T CD4+ específicos para o berílio na inflamação granulomatosa. A suscetibilidade a essa doença está diretamente relacionada com os alelos DP dos antígenos leucocitários humanos (HLA-DP), que têm uma molécula de ácido glutâmico na posição 69 da cadeia β.

OUTROS METAIS

Alumínio e dióxido de titânio foram associados raramente a uma reação semelhante à sarcoidose nos tecidos pulmonares. A exposição à poeira contendo carbureto de tungstênio, também conhecido como “metal duro”, pode provocar pneumonite intersticial de células gigantes. O cobalto é um dos constituintes do carbureto de tungstênio e provavelmente é o agente etiológico da pneumonite intersticial e da asma ocupacional desses pacientes. As exposições mais frequentes ao carbureto de tungstênio ocorrem nas indústrias de fabricação de ferramentas e corantes, lâminas de serra e brocas de furadeira. O polimento com diamante também pode causar exposição ao pó de cobalto. Nos pacientes com doença pulmonar intersticial, o médico sempre deve investigar exposição aos vapores de metais e/ou outras poeiras. Principalmente quando o diagnóstico aparente é a sarcoidose, sempre se deve considerar a possibilidade de BC.

OUTRAS POEIRAS INORGÂNICAS

A maioria das poeiras inorgânicas descritas até aqui está associada à formação de condensações de pó ou às alterações fibróticas intersticiais dos pulmões. Outras poeiras inorgânicas e orgânicas (ver categorias no **Quadro 311.1**), além de alguns dos pós descritos antes, estão associadas à hipersecreção crônica de muco (bronquite crônica) com ou sem redução das taxas de fluxo expiratório. O tabagismo é a principal causa desses distúrbios, e qualquer tentativa de atribuir algum componente da doença à exposição ocupacional e ambiental deve levar esse fator em consideração. A maioria dos estudos sugere um efeito aditivo entre exposição às poeiras e o tabagismo. O padrão do efeito da poeira irritante é semelhante ao da fumaça de cigarro, o que sugere que a inflamação das vias respiratórias de pequeno calibre possa ser a primeira etapa da resposta patológica nesses casos e que a exposição contínua possa causar bronquite crônica e DPOC.

POEIRAS ORGÂNICAS

Algumas das doenças específicas associadas às poeiras orgânicas são analisadas detalhadamente nos capítulos sobre asma **(Cap. 309)** e pneumonite de hipersensibilidade **(Cap. 310)**. Muitas dessas doenças têm seus nomes derivados da situação específica em que elas ocorrem (p. ex., pulmão de fazendeiro, doença do trabalhador da indústria do malte, ou doença do cultivador de cogumelos). Em geral, a relação temporal entre os sintomas e a exposição constitui o melhor indício para o diagnóstico. Três exposições ocupacionais foram escolhidas para discussão neste capítulo porque afetam proporções maiores de trabalhadores.

Poeira do algodão (bissinose) Os trabalhadores expostos ocupacionalmente à poeira do algodão (mas também do linho, do cânhamo ou da juta) durante a produção de fios para fabricação de têxteis e cordas podem desenvolver uma síndrome semelhante à asma, que é conhecida como bissinose. A exposição ocorre durante todo o processo de fabricação, porém é mais acentuada nas áreas da fábrica envolvidas no tratamento do algodão antes da fiação – isto é, secagem, mistura e cardagem (retificação das fibras). O risco de desenvolver bissinose está associado à poeira do algodão e aos níveis de endotoxinas no ambiente de trabalho.

A bissinose caracteriza-se clinicamente por episódios ocasionais (nas fases iniciais) e depois regulares (fase avançada) de sensação de constrição torácica ao final do primeiro dia de trabalho da jornada semanal ("dispneia da segunda-feira"). Os trabalhadores expostos mostram queda significativa no VEF_1 ao longo do turno de trabalho em uma segunda-feira. Inicialmente, os sinais e sintomas não recidivam nos dias subsequentes da semana. Contudo, em 10 a 25% dos trabalhadores, a doença pode ser progressiva com recidiva ou persistência da dispneia ao longo de toda a semana. Após mais de 10 anos de exposição, os trabalhadores com sintomas recidivantes são mais suscetíveis a apresentar um padrão obstrutivo nas provas de função pulmonar. Os níveis mais graves de disfunção costumam ser observados nos fumantes.

A exposição à poeira pode ser reduzida pelo uso de exaustores, aumento da ventilação geral e procedimentos de umedecimento, mas pode haver necessidade de equipamentos protetores durante determinados procedimentos. A OSHA exige a monitoração periódica da função pulmonar dos trabalhadores expostos à poeira do algodão por meio da espirometria realizada antes e depois do turno de trabalho. Todos os trabalhadores com sintomas persistentes ou reduções significativas das provas de função pulmonar devem ser transferidos para áreas com menor risco de exposição.

Poeira de grãos Mundialmente, muitos agricultores e pessoas que trabalham nas instalações de armazenamento de grãos ficam expostos às poeiras dos grãos. A apresentação clínica da doença obstrutiva das vias respiratórias dos trabalhadores expostos à poeira de grãos é praticamente idêntica à que se observa nos casos típicos de tabagismo, ou seja, tosse persistente, hipersecreção de muco, sibilos e dispneia ao esforço e reduções do VEF_1 e da relação VEF_1/CVF (capacidade vital forçada) **(Cap. 3 06e)**.

As concentrações de poeira nos elevadores de grãos variam expressivamente, mas podem ficar acima de 10.000 $\mu g/m^3$ com muitas partículas na faixa inspirável. O efeito da exposição aos pós de grãos é aditivo ao tabagismo, e cerca de 50% dos trabalhadores fumantes apresentam sintomas. Os trabalhadores fumantes expostos às poeiras de grãos são mais suscetíveis a desenvolver déficits ventilatórios obstrutivos nas provas de função pulmonar. Assim como ocorre na bissinose, as endotoxinas podem desempenhar papel importante na bronquite crônica e na DPOC induzidas por poeira de grãos.

Pulmão de fazendeiro Essa doença resulta de exposição ao feno mofado que contém esporos de actinomicetos termofílicos que produzem pneumonite de hipersensibilidade (**Cap. 310**). O paciente com doença aguda do pulmão de fazendeiro apresenta-se 4 a 8 horas depois da exposição com febre, calafrios, mal-estar, tosse e dispneia sem sibilos. Evidentemente, a história de exposição é fundamental para a diferenciação entre essa doença e a *influenza* ou pneumonia com sintomas semelhantes. Na forma crônica da doença, a história de crises repetidas após exposição semelhante é importante para distinguir essa síndrome das outras causas de fibrose difusa (p. ex., sarcoidose).

Várias outras poeiras orgânicas estão associadas ao desenvolvimento de pneumonite de hipersensibilidade (**Cap. 310**). Aos pacientes que se apresentam com esse tipo de doença, é necessário fazer perguntas detalhadas e específicas sobre ocupações, *hobbies* ou outras exposições no ambiente doméstico para descobrir a fonte do agente etiológico.

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS TÓXICAS

A exposição às substâncias químicas tóxicas que afetam os pulmões em geral consiste em gases e vapores. Um acidente comum é aquele em que a vítima fica presa em um espaço confinado no qual as substâncias químicas acumularam-se em níveis prejudiciais. Além dos efeitos tóxicos específicos da substância química, a vítima também costuma sofrer anoxia significativa, que pode ser o principal fator a determinar as chances de sobrevida do paciente.

O **Quadro 311.2** relaciona vários agentes tóxicos capazes de produzir reações pulmonares agudas e às vezes fatais. De acordo com alguns estudos, todos esses agentes em concentrações suficientes, ao menos em experiências com animais, afetavam as vias respiratórias inferiores e causavam anormalidades da arquitetura pulmonar, seja em decorrência da exposição aguda ou crônica. Alguns desses agentes podem ser gerados repentinamente no ambiente (ver adiante).

QUADRO 311.2 **ALGUMAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS TÓXICAS QUE AFETAM OS PULMÕES**

Agente(s)	Exemplos de exposição	Efeitos agudos da exposição grave ou acidental	Efeitos crônicos da exposição relativamente leve
Anidridos ácidos	Fabricação de ésteres de resinas, resinas de poliéster, adesivos termoativados	Irritação nasal, tosse	Asma, bronquite crônica, pneumonite de hipersensibilidade
Vapores ácidos: H_2SO_4, HNO_3	Fabricação de fertilizantes, compostos orgânicos clorados, corantes, explosivos, produtos de borracha, estampagem em metais, plásticos	Irritação aguda das mucosas, seguida de pneumonite química dentro de 2 a 3 dias	Bronquite e indícios de redução discreta da função pulmonar em crianças com exposição residencial prolongada a níveis altos

Acroleína e outros aldeídos	Subproduto da queima de plásticos, madeiras e fumaça de cigarro	Irritante das mucosas, com redução da função pulmonar	Irritação das vias respiratórias superiores
Amônia	Refrigeração; refino do petróleo; fabricação de fertilizantes, explosivos, plásticos e outros compostos químicos	Os mesmos da exposição aos vapores ácidos, mas também existem relatos de bronquiectasia	Irritação das vias respiratórias superiores, bronquite crônica
Vapores do cádmio	Fundição, soldagem, produção de baterias	Irritação da mucosa, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Formaldeído	Fabricação de resinas, objetos de couro, borracha, metais e madeira; profissionais de laboratório, embalsamadores; emissão de uretano da espuma de isolamento	Os mesmos da exposição aos vapores ácidos	Câncer nasofaríngeo
Halidas e sais ácidos (Cl, Br, F)	Clareamento de pasta de celulose, papel, indústria têxtil; fabricação de compostos químicos; borracha sintética, plásticos, desinfetantes, combustível de foguetes, gasolina	Irritação das mucosas, edema pulmonar; pode haver redução da capacidade vital forçada (CVF) 1 a 2 anos após a exposição	Irritação das vias respiratórias superiores, epistaxe, traqueobronquite
Sulfeto de hidrogênio	Subproduto de muitos processos industriais, óleo, outras etapas do processamento e armazenamento do petróleo	Aumento da frequência respiratória seguido de parada respiratória, acidose láctica, edema pulmonar, morte	Irritação das conjuntivas, bronquite crônica, pneumonite recidivante
Isocianatos (TDI, HDI, MDI)	Produção de espumas de poliuretano, plásticos, adesivos, revestimentos de superfícies	Irritação das mucosas, dispneia, tosse, sibilos, edema pulmonar	Irritação das vias respiratórias superiores, tosse, asma, pneumonite de hipersensibilidade, redução da função pulmonar
Dióxido de nitrogênio	Silagem, impressão em metais, explosivos, combustíveis de foguetes, fundição, subproduto da queima de combustíveis fósseis	Tosse, dispneia e edema pulmonar até 4 a 12 h depois; podem ser causados por exposição aguda; bronquiolite obliterante em 2 a 6 semanas	Enfisema nos animais; bronquite crônica (?) associada à redução da função pulmonar em crianças com exposição doméstica prolongada
Ozônio	Solda elétrica, clareamento de farinhas, desodorizantes, emissões de copiadoras, poluente fotoquímico do ar	Irritação das mucosas, hemorragia e edema pulmonares, redução transitória da função pulmonar em crianças e adultos e aumento da incidência de hospitalizações por exposição ao nevoeiro do verão	Coeficientes mais altos de mortalidade por causas cardiopulmonares
Fosgênio	Compostos orgânicos, metalurgia, volatilização de compostos que contêm clorino	Início tardio de bronquiolite e edema pulmonar	Bronquite crônica
Dióxido de enxofre	Fabricação de ácido sulfúrico, alvejantes, revestimento de metais não ferrosos, processamento de alimentos, refrigeração, queima de combustíveis fósseis, indústria da polpa de madeira	Irritação das mucosas, epistaxe, broncospasmo (principalmente nos pacientes asmáticos)	Bronquite crônica

Abreviações: HDI, di-isocianato de hexametileno; MDI, difenil di-isocianato de metileno; TDI, di-isocianato de tolueno.

Os bombeiros e as vítimas de incêndio correm risco de sofrer *inalação de fumaça*, que é uma causa importante de insuficiência cardiorrespiratória aguda. A inalação de fumaça mata mais vítimas de incêndios que os danos do calor. A intoxicação por monóxido de carbono com hipoxemia significativa secundária pode ser fatal (**Cap. 473 e**). Quando são queimados, os materiais sintéticos (plástico, poliuretano) podem liberar vários outros agentes tóxicos (como cianeto e ácido clorídrico), e isso deve ser levado em consideração durante a avaliação das vítimas de inalação. As vítimas expostas podem apresentar algum grau de inflamação do trato respiratório inferior e/ou edema pulmonar.

A exposição a alguns agentes altamente reativos de baixo peso molecular utilizados na fabricação de polímeros sintéticos, tintas e massas de revestimento (*di-isocianatos* dos poliuretanos; *aminas aromáticas* e *anidridos ácidos* dos epóxis) está associada a risco alto de asma ocupacional. Embora essa asma ocupacional seja evidenciada clinicamente como se tivesse ocorrido sensibilização, não há necessariamente participação de um mecanismo mediado por IgE. Reações semelhantes às da pneumonite de hipersensibilidade também foram descritas em operários expostos aos di-isocianatos e aos anidridos ácidos.

Os fluoropolímeros como o Teflon que, sob temperaturas normais, não geram reações, podem volatilizar-se quando aquecidos. As substâncias inaladas causam uma síndrome característica de febre, calafrios, mal-estar e sibilância leve em alguns casos, levando ao diagnóstico de *febre do vapor de polímeros*. Uma síndrome autolimitada semelhante à *influenza* – *febre do vapor de metais* – é causada por exposição aguda aos vapores que contêm óxido de zinco, em geral da soldagem de aço galvanizado. Essas síndromes inalatórias com febre podem começar várias horas depois de o trabalhador sair do trabalho e regredir dentro de 24 horas, retornando com a exposição repetida.

Dois outros agentes foram associados à doença pulmonar potencialmente grave. Estudos mostraram que a exposição ocupacional aos flocos de náilon induz bronquiolite linfocítica e que trabalhadores expostos à diacetila utilizada para aromatizar a "manteiga" acrescentada na fabricação de pipocas de micro-ondas e outros alimentos desenvolveram bronquiolite obliterante (**Cap. 315**).

Atentado ao World Trade Center Uma consequência do ataque ao World Trade Center (WTC) em 11 de setembro de 2001 foi a exposição relativamente intensa de grande número de bombeiros e outros profissionais de resgate à poeira gerada pelo desabamento dos prédios. A monitoração ambiental e a caracterização química da poeira do WTC revelaram ampla variedade de componentes potencialmente tóxicos, embora grande parte fosse cimento pulverizado. Possivelmente em razão da alta alcalinidade da poeira do WTC, tosse significativa, sibilos e secreção nasal abundante ocorreram entre os bombeiros e as equipes de trabalhadores da limpeza. Também ocorreram síndromes de tosse e sibilância entre os residentes locais que, até então, eram assintomáticos. A exposição mais pesada à poeira do WTC entre bombeiros da cidade de New York foi associada com declínio acelerado da função pulmonar ao longo do primeiro ano após o desastre. Mais recentemente, têm surgido preocupações sobre os riscos de doença pulmonar intersticial, sobretudo de natureza granulomatosa.

CARCINÓGENOS RESPIRATÓRIOS OCUPACIONAIS

Alguns estudos estimaram que as exposições ocupacionais contribuem para cerca de 10% de todos os casos de câncer do pulmão. Além das exposições ao asbesto, outros agentes suspeitos ou comprovadamente carcinógenos respiratórios incluem acrilonitrila, compostos de arsênio, berílio, éter bis(clorometílico), cromo (hexavalente), formaldeído (nasal), óleo isopropílico (seios nasais), gás de mostarda, carbonila de níquel (fundição do níquel), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (emissões dos fornos de coque e dos exaustores a diesel), exposição passiva à fumaça de cigarro, sílica (mineração e processamento), talco (possível contaminação por asbesto na mineração e na moagem), cloreto de vinil (sarcomas), madeira (apenas câncer nasal) e urânio. Os trabalhadores sob risco de câncer pulmonar associado à radiação não são apenas aqueles envolvidos com a mineração ou o processamento do urânio, mas também os indivíduos expostos durante as operações de mineração subterrânea de outros minérios, nas quais o radônio pode ser emitido como produto secundário das formações rochosas.

AVALIAÇÃO DE INCAPACIDADE

Incapacidade é a expressão utilizada para descrever a redução da capacidade de trabalho em razão das consequências de um distúrbio clínico. Em geral, os médicos são capazes de avaliar a disfunção fisiológica (ou *limitação física*), mas a graduação da incapacidade para fins de indenização por perda da renda também envolve fatores não clínicos como educação e capacidade do indivíduo de conseguir outro emprego. Esse esquema de graduação da incapacidade difere de acordo com o órgão encarregado pelo pagamento da indenização. Por exemplo, a U.S. Social Security Administration requer que um indivíduo não seja capaz de realizar qualquer tipo de trabalho (i.e., incapacidade *total*) para que possa receber indenização da renda. Alguns sistemas estaduais de indenização dos trabalhadores permitem o pagamento por incapacidade *parcial* de trabalho. No esquema da Seguridade Social, a causa não é levada em consideração, enquanto a relação da doença com a ocupação deve ser estabelecida nos sistemas de indenização dos trabalhadores.

No caso da graduação da incapacidade respiratória, as provas de função respiratória (espirometria e capacidade de difusão) são realizadas como etapa inicial da avaliação, enquanto a prova de esforço cardiorrespiratória (para avaliar o consumo máximo de oxigênio) é utilizada quando os resultados dos testes em repouso não são compatíveis com os sintomas do paciente. O teste da metacolina (para avaliar a reatividade das vias respiratórias) também pode ser útil nos pacientes com asma e espirometria normal. Alguns órgãos encarregados de definir indenização (p. ex., Seguridade Social) baniram os esquemas de classificação da incapacidade com base nos resultados das provas de função pulmonar. Quando não há um esquema específico definido, devem-se seguir as diretrizes da American Medical Association.

EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS GERAIS

POLUIÇÃO DO AR

Em 1971, o governo norte-americano estabeleceu padrões nacionais de qualidade do ar para vários poluentes supostamente responsáveis pelo aumento da incidência de doenças cardiorrespiratórias. Os padrões originais regulamentados pela Environmental Protection Agency (EPA) destinavam-se a proteger a saúde pública com uma margem de segurança adequada para as exposições a dióxido de enxofre, material particulado, dióxido de nitrogênio, ozônio, chumbo e monóxido de carbono. Os padrões para cada um desses poluentes são atualizados periodicamente por meio de um processo detalhado de revisão realizada pela EPA. (Para detalhes dos padrões atuais, ver *http://www.epa.gov/air/criteria.html*.)

Os poluentes são gerados por fontes estáticas (usinas de força e complexos industriais) e móveis (veículos automotores), e nenhum dos poluentes regulados ocorre isoladamente. Além disso, os poluentes podem ser alterados pelas reações químicas que ocorrem depois da sua emissão. Por exemplo, o dióxido de enxofre e as emissões de matéria particulada por uma usina de geração de energia a carvão podem reagir com o ar e produzir sulfatos e aerossóis ácidos, que podem ser transportados por longas distâncias na atmosfera. Óxidos de nitrogênio e os compostos orgânicos voláteis gerados pela exaustão dos automóveis podem reagir com a luz solar e formar ozônio. Embora parecesse inicialmente um problema confinado a Los Angeles, a poluição derivada fotoquimicamente (“*smog*”, mistura de neblina e fumaça) hoje é um problema encontrado em todas as regiões dos EUA e em muitos outros países. Os efeitos agudos e crônicos dessas exposições foram documentados em grandes estudos populacionais.

Os sintomas e doenças associados à poluição do ar são iguais aos dos distúrbios causados pelo tabagismo. Além disso, o crescimento reduzido da função pulmonar e a asma foram associados à exposição crônica a níveis apenas ligeiramente elevados de gases gerados pelo trânsito e partículas inaláveis. Vários estudos de acompanhamento populacional das cidades demonstraram utilização excessiva dos serviços de saúde em consequência da asma e de outros distúrbios cardiorrespiratórios, bem como aumento das taxas de mortalidade. Estudos de coorte comparando as cidades que têm níveis relativamente altos de exposições aos particulados com as localidades menos poluídas sugeriram morbidade e mortalidade mais altas em razão dos distúrbios cardiopulmonares entre os residentes dessas primeiras cidades. A evidência epidemiológica conclusiva de que as partículas finas são fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares suscitou estudos toxicológicos para esclarecer seus mecanismos. A inalação de partículas finas da combustão provavelmente causa estresse oxidativo seguido de lesão e inflamação locais dos pulmões que, por sua vez, causam respostas autonômicas e inflamatórias sistêmicas, as quais podem causar disfunção e/ou lesão endotelial. Resultados de estudos recentes sobre os efeitos dos poluentes do ar na saúde levaram à adoção de padrões mais rigorosos de qualidade do ar ambiente nos EUA no que se refere ao ozônio, aos óxidos de nitrogênio e às matérias particuladas, bem como à ênfase maior na publicação de alertas de poluição para estimular os indivíduos com disfunção cardiorrespiratória a permanecerem dentro de suas casas durante os períodos de poluição aumentada.

EXPOSIÇÕES DOMÉSTICAS

Tabagismo passivo **(Cap. 470)**, gás radônio, fumaça de combustão da madeira e outros agentes biológicos gerados nos ambientes internos também devem ser levados em consideração. Vários estudos mostraram que a carga de partículas inaláveis em algumas residências era diretamente proporcional ao número de fumantes que viviam nessas casas. Alguns estudos mostraram aumentos da prevalência de doenças respiratórias (sobretudo asma) e níveis reduzidos de função pulmonar avaliada por espirometria simples de crianças com pais fumantes. Algumas metanálises recentes sobre câncer de pulmão e doenças cardiopulmonares, depois de combinarem os resultados de vários estudos epidemiológicos sobre tabagismo passivo, sugeriram aumento de cerca de 25% do risco relativo de desenvolver esses distúrbios, mesmo após a correção para outros fatores confundidores.

A exposição doméstica ao *gás radônio* é um fator de risco para câncer de pulmão. O principal produto do radônio (radônio-222) é um gás resultante de uma série de decomposições do urânio-238, entre os quais o precursor imediato é o rádio-226. A quantidade de rádio nos materiais terrosos determina o nível de gás radônio emitido. Os níveis associados à incidência mais alta de câncer de pulmão podem ser detectados em cerca de 10% das residências americanas. Quando os fumantes moram nessas casas, o problema é potencialmente maior, porque o peso molecular das partículas de radônio permite que elas se liguem facilmente às partículas da fumaça inalada. Felizmente, existem tecnologias disponíveis para avaliar e reduzir o nível de exposição.

Outras exposições externas preocupantes são os bioaerossóis que contêm material antigênico (fungos, baratas, ácaros domésticos e pelos de animais de estimação) em associação com o aumento dos riscos de atopia e asma. As substâncias químicas do ambiente interno incluem agentes de limpeza potentes (água sanitária, amônia), formaldeído, perfumes, pesticidas e óxidos de nitrogênio emitidos pelos aparelhos domésticos a gás. As respostas inespecíficas associadas à "síndrome dos edifícios doentes", talvez mais bem definida como "doença associada aos edifícios fechados", na qual nenhuma partícula específica foi implicada, incluem várias queixas como sintomas respiratórios aliviados apenas quando se evita a exposição ao prédio em questão. A intensidade com que os "odores" ou outros estímulos sensoriais estão envolvidos na geração de respostas físicas ou psicológicas potencialmente incapacitantes ainda não foi determinada, e as consequências crônicas dessa exposição ambiental ainda são desconhecidas.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Algumas estimativas sugeriram que a exposição à *fumaça de biomassa* (madeira, excrementos animais, restos das colheitas, carvão) nos ambientes internos seja responsável por cerca de 4% das perdas mundiais por anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI), em razão de infecções agudas das vias respiratórias inferiores das crianças e da DPOC e do câncer pulmonar entre as mulheres e doença cardiovascular em homens. Essa carga de doença torna a exposição doméstica à fumaça de biomassa uma causa importante de risco ambiental para problemas de saúde e o terceiro fator de risco geral mais importante.

Quase metade da população mundial utiliza combustíveis de biomassa para cozinhar, aquecer ou assar. Isso é mais comum nas áreas rurais dos países em desenvolvimento. Como muitas famílias queimam combustíveis da biomassa em fornos abertos (que são muito ineficientes) e dentro dos lares com pouca ventilação, as mulheres e as crianças pequenas ficam expostas diariamente a níveis altos de fumaça. Nessas residências, estudos mostraram que os níveis médios (em 24 horas) de particulados finos, que fazem parte da fumaça da biomassa, eram 2 a 30 vezes maiores que os Padrões Nacionais de Qualidade do Ar Ambiente estabelecidos pela EPA americana.

Estudos epidemiológicos mostraram claramente correlações entre a exposição à fumaça da biomassa e bronquite crônica e DPOC, com razão de chances entre 3 e 10, aumentando com exposições mais prolongadas. Além da exposição ocupacional comum à fumaça da biomassa entre as mulheres dos países em desenvolvimento, os homens também podem ficar expostos ocupacionalmente. Em vista da migração crescente dos países em desenvolvimento para os EUA, os médicos devem estar atentos aos efeitos respiratórios crônicos da exposição à fumaça de biomassa, que também podem incluir doença pulmonar intersticial (Fig. 311.4). Hoje, começam a se acumular evidências de que fornos mais eficientes com chaminés possam reduzir as doenças respiratórias induzidas pela fumaça de biomassa entre as crianças e as mulheres.

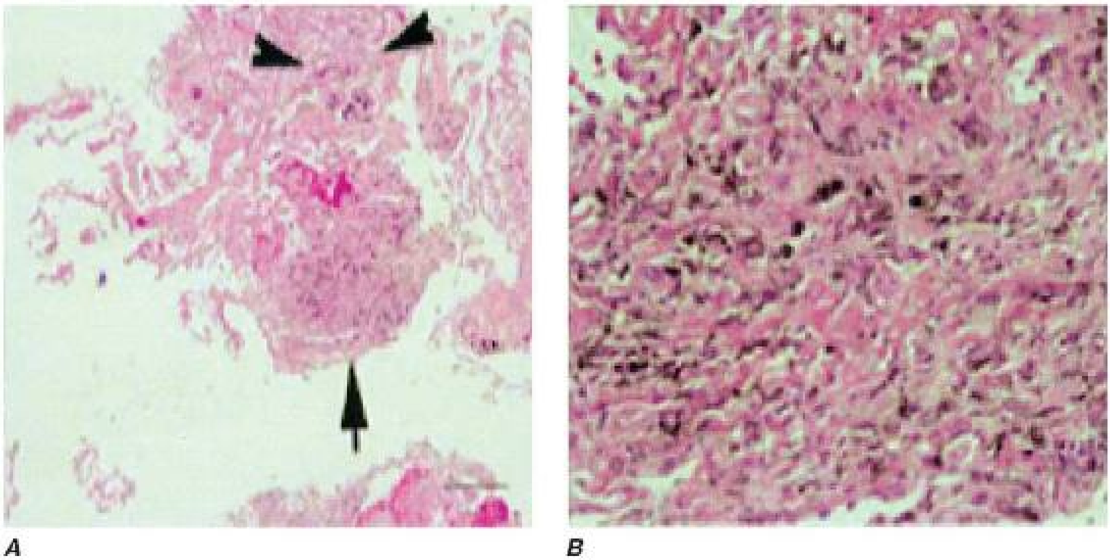

FIGURA 311.4 Anormalidades histopatológicas da doença pulmonar intersticial provocada pela fumaça de biomassa. ***A.*** Pigmento de antracito acumulado ao longo dos septos alveolares (*pontas de seta*) e dentro de uma massa de poeira pigmentada (*seta única*). ***B.*** Fotografia de microscopia sob grande aumento mostrando uma mistura de fibroblastos e macrófagos repletos de carbono.

312

Bronquiectasias

Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

O termo *bronquiectasia* refere-se à dilatação irreversível de via respiratória que envolve o pulmão de forma focal ou difusa e que classicamente foi categorizada em cilíndrica ou tubular (o tipo mais comum), varicosa ou cística.

ETIOLOGIA

As bronquiectasias podem ter causas infecciosas ou não infecciosas **(Quadro 312.1)**. O padrão de envolvimento pulmonar muitas vezes dá indícios sobre a etiologia subjacente. As *bronquiectasias focais* são aquelas que atingem regiões localizadas do pulmão e são causadas por obstrução de via respiratória – que pode ser extrínseca (p. ex., devido à compressão produzida por linfadenopatia ou a tumor parenquimatoso com efeito de massa) ou intrínseca (p. ex., tumor de via respiratória ou corpo estranho aspirado, fibrose ou estenose de via respiratória ou atresia de brônquio em casos de subdesenvolvimento congênito de via respiratória). A *bronquiectasia difusa* é caracterizada por alterações difusas ao longo do pulmão e frequentemente é causada por processo de doença sistêmico ou infeccioso subjacente.

QUADRO 312.1 **PRINCIPAIS ETIOLOGIAS DAS BRONQUIECTASIAS E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA PROPOSTA**

Padrão de envolvimento pulmonar	Etiologia por categorias (exemplos)	Avaliação diagnóstica
Focal	Obstrução (p. ex., aspiração de corpo estranho, efeito de massa tumoral)	Imagem do tórax (radiografia ou tomografia computadorizada); broncoscopia
Difuso	Infecção (bacteriana, micobacteriana não tuberculosa)	Bacterioscopia com Gram/cultura de escarro; bacterioscopia/cultura para bacilo álcool-ácido resistente e fungos. Se nenhum patógeno for identificado, considere a possibilidade de broncoscopia com lavado broncoalveolar
	Imunodeficiência (hipogamaglobulinemia, infecção por HIV, bronquiolite obliterante após transplante de pulmão)	Hemograma completo com diferencial de leucócitos; dosagem de imunoglobulinas; teste para HIV
	Causas genéticas (fibrose cística, síndrome de Kartagener, deficiência de α_1-antitripsina)	Dosagem de cloro no suor (para fibrose cística), dosagem de α_1-antitripsina; escovado/biópsia nasal ou do trato respiratório (para síndrome dos cílios imóveis/discinéticos); testes genéticos

Causas autoimunes ou reumatológicas (artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença inflamatória intestinal; doença imunomediada (aspergilose broncopulmonar alérgica)	Exame clínico com atenção às articulações, exames sorológicos (p. ex., fator reumatoide). Considere avaliação para aspergilose broncopulmonar alérgica, especialmente nos pacientes com asma refratária.[a]
Aspiração recorrente	Teste da função de deglutição e da força neuromuscular geral
Outras (síndrome da unha amarela; bronquiectasia por tração em razão de fibrose pós-radioterapia ou fibrose pulmonar idiopática)	Orientada pelo estado clínico
Idiopática	Exclusão das outras causas

[a] Teste cutâneo para reação ao *Aspergillus*; dosagem de precipitinas séricas para *Aspergillus*, níveis séricos de IgE, eosinófilos séricos, etc.

O envolvimento predominante dos campos pulmonares superiores é mais comum na fibrose cística (FC) e também é observado em casos de fibrose pós-radioterapia, correspondendo à região do pulmão circundada pelo campo de tratamento. As bronquiectasias com envolvimento predominante dos campos pulmonares inferiores costumam ter origem em aspiração recorrente crônica (p. ex., causada por distúrbios da motilidade esofágica como os da esclerodermia), doença fibrótica pulmonar em estágio terminal (p. ex., bronquiectasia por tração causada por fibrose pulmonar idiopática), ou infecções recorrentes associadas a imunodeficiência (p. ex., hipogamaglobulinemia). As bronquiectasias resultantes de infecção por micobactéria não tuberculosa (MNT), na maioria dos casos complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), frequentemente afetam os campos pulmonares médios. As causas congênitas de bronquiectasia com envolvimento predominante dos campos pulmonares médios incluem a síndrome dos cílios discinéticos/imóveis. Por fim, o envolvimento predominante das vias respiratórias centrais é associado à aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), na qual uma reação imunomediada ao *Aspergillus* danifica a parede brônquica. As causas congênitas de bronquiectasia de vias centrais resultantes de deficiência cartilaginosa incluem traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) e síndrome de Williams-Campbell.

Em muitos casos, a etiologia da bronquiectasia não é esclarecida. Em séries de casos, até 25 a 50% dos pacientes encaminhados por bronquiectasia apresentam doença idiopática.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência geral de bronquiectasia nos Estados Unidos (EUA) aumentou recentemente, mas sua epidemiologia varia muito em função da etiologia subjacente. Por exemplo, pacientes nascidos com FC muitas vezes desenvolvem bronquiectasia clinicamente significativa no final da adolescência ou no início da vida adulta, embora possa haver apresentações atípicas de FC em adultos na faixa de 30 a 50 anos. Por outro lado, as bronquiectasias causadas por infecção por MAC classicamente afetam mulheres não fumantes > 50 anos de idade. Em geral, a incidência de bronquiectasia aumenta com a idade. As bronquiectasias são mais comuns nos homens.

Nas regiões onde a tuberculose é prevalente, a bronquiectasia ocorre mais como sequela de infecção granulomatosa. É possível haver bronquiectasia focal por compressão extrínseca da via respiratória por linfonodo aumentado e/ou obstrução intrínseca, como resultado de erosão de linfonodo calcificado através da parede da via respiratória (p. ex., broncolitíase). Especialmente nos casos de tuberculose reativada, a destruição de parênquima pela infecção pode resultar em áreas de bronquiectasia mais difusa. Além dos casos associados a tuberculose, houve relatos de aumento na incidência de bronquiectasia não causada por FC com mecanismo subjacente não esclarecido, representando um problema significativo nos países em desenvolvimento. Sugeriu-se que a alta incidência de desnutrição em algumas regiões fosse fator predisponente a disfunção imune com desenvolvimento de bronquiectasia.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

O mecanismo mais citado para explicar a bronquiectasia infecciosa é a "hipótese do círculo vicioso", segundo a qual suscetibilidade a infecção e deficiência na depuração mucociliar resultariam em colonização microbiana da árvore brônquica. Alguns microrganismos, como a *Pseudomonas aeruginosa*, demonstram propensão específica para colonizar vias respiratórias danificadas e para escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro. A deficiência na depuração mucociliar pode resultar de doenças congênitas, como FC ou síndrome dos cílios discinéticos, e sugeriu-se que uma única infecção intensa (p. ex., por *Bordetella pertussis* ou por *Mycoplasma pneumoniae*) poderia resultar em lesão significativa das vias respiratórias e em deficiência na depuração das secreções. A presença de microrganismos incitaria a persistência de reação inflamatória crônica com dano consequente da parede da via respiratória, prejuízo contínuo da depuração de secreções e de microrganismos, e propagação constante do ciclo infeccioso/inflamatório. Além disso, propôs-se que mediadores liberados diretamente pelas bactérias possam interferir com a depuração mucociliar.

Trabalhos clássicos sobre a patologia da bronquiectasia realizados na década de 1950 demonstraram inflamação significativa na parede das pequenas vias respiratórias e destruição da parede de vias maiores, assim como dilatação com perda de elastina, musculatura lisa e cartilagem. Propôs-se que células inflamatórias nas pequenas vias respiratórias liberariam proteases e outros mediadores, como espécies reativas do oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, que danificariam as grandes vias respiratórias. Ademais, o processo inflamatório em andamento nas pequenas vias respiratórias resulta em obstrução da passagem de ar. Acredita-se que antiproteases, como a α_1-antitripsina, tenham papel importante na neutralização dos efeitos danosos da elastase de neutrófilos e no aumento na eliminação de bactérias. Observou-se bronquiectasia e enfisema em pacientes com deficiência de α_1-antitripsina.

Entre os mecanismos propostos para a bronquiectasia não infecciosa estão reações imunomediadas que causariam danos à parede brônquica (p. ex., aquelas associadas a doenças autoimunes sistêmicas como síndrome de Sjögren e artrite reumatoide). A expressão *bronquiectasia por tração* refere-se à dilatação de vias respiratórias secundárias a distorções do parênquima resultantes de fibrose pulmonar (p. ex., fibrose pós-radioterapia ou fibrose pulmonar idiopática).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica mais comum é tosse produtiva persistente com produção ativa de escarro espesso e viscoso. Os achados físicos frequentemente incluem estertores e sibilos à ausculta pulmonar, e alguns pacientes com bronquiectasia apresentam baqueteamento digital. Nas provas de função pulmonar costuma detectar-se padrão obstrutivo, semelhante ao encontrado à apresentação de pacientes com outros quadros, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os quadros agudos de exacerbação de bronquiectasia em geral são caracterizados por alterações na natureza do escarro, com maior volume e purulência. Contudo, é possível que não estejam presentes os sinais e sintomas característicos de infecção pulmonar, como febre e infiltrados recentes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente é feito com base na apresentação clínica, com tosse crônica e produção de escarro persistente, acompanhada por sinais radiográficos consistentes. Embora à radiografia simples do tórax falte sensibilidade, a presença do sinal do “trilho de trem” indicando dilatação de vias respiratórias é mais consistente com o diagnóstico de bronquiectasia. A tomografia computadorizada (TC) do tórax é mais específica para bronquiectasia e é considerada a modalidade de imagem preferencial para confirmação do diagnóstico. Os sinais encontrados na TC incluem dilatação das vias respiratórias (detectada como linhas paralelas em “trilho de trem” ou como “sinal do anel de sinete” – área de via respiratória identificada em corte transversal com diâmetro no mínimo 1,5 vez superior ao dos vasos adjacentes), ausência de afinamento brônquico (incluindo a presença de estruturas tubulares na distância de 1 cm da superfície pleural), espessamento da parede brônquica das vias respiratórias dilatadas, secreções condensadas (p. ex., com padrão de “árvore em brotamento”), ou cistos com origem na parede brônquica (especialmente evidentes na bronquiectasia cística; **Fig.**

312.1).

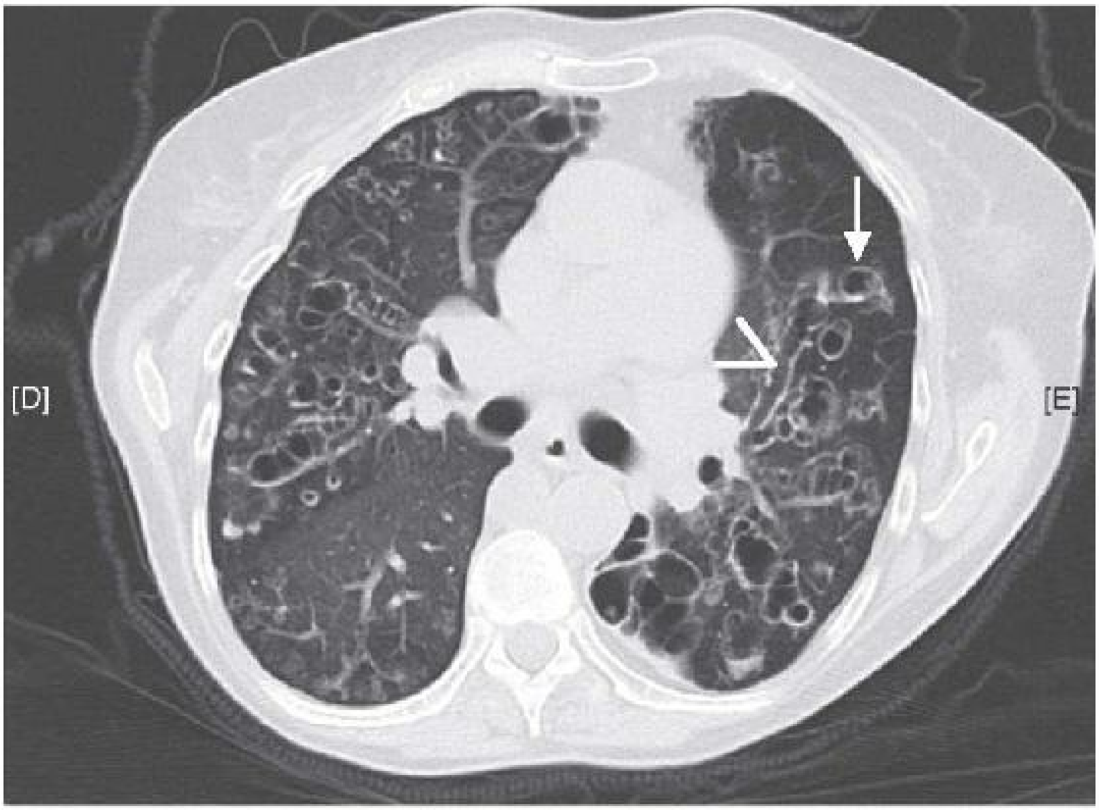

FIGURA 312.1 Tomografia computadorizada (TC) do tórax típica de bronquiectasia grave. A TC desse paciente revela diversas vias respiratórias intensamente dilatadas, vistas tanto em corte longitudinal (*ponta de seta*) quanto em corte transversal (*seta*).

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Bronquiectasia

A investigação de paciente com bronquiectasia inclui anamnese, imagem do tórax e avaliação diagnóstica para determinar a etiologia subjacente. A investigação de bronquiectasia focal quase sempre exige broncoscopia para excluir obstrução de via respiratória por massa subjacente ou corpo estranho. Uma avaliação para bronquiectasia difusa deve incluir a pesquisa das principais etiologias **(Quadro 312.1)**, com foco inicial na exclusão de FC. As provas de função pulmonar são um componente importante da avaliação funcional do paciente.

TRATAMENTO BRONQUIECTASIA

O tratamento das bronquiectasias infecciosas deve ser dirigido ao controle da infecção ativa e à melhora na depuração de secreções e na higiene brônquica de forma a reduzir a carga microbiana dentro das vias respiratórias e reduzir o risco de infecções repetidas.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Deve-se administrar antibioticoterapia visando ao patógeno sabida ou presuntivamente causador (sendo que *Haemophilus influenza* e *P. aeruginosa* são comumente isolados) nas exacerbações agudas, em geral no mínimo por 7 a 10 dias e talvez até 14 dias. A decisão sobre tratar MNT pode ser difícil, visto que esses microrganismos podem ser tanto colonizadores quanto patógenos e o tratamento prolongado não costuma ser bem tolerado. As diretrizes de consenso recomendam que os critérios diagnósticos para infecção clínica comprovada por MNT sejam considerados em pacientes com sintomas e achados radiográficos de doença pulmonar com, no mínimo, duas amostras de escarro com cultura positiva; no mínimo uma amostra obtida com lavado broncoalveolar (LBA) com cultura positiva; uma amostra de biópsia revelando características histopatológicas de infecção por MNT (p. ex., granuloma ou bacterioscopia positiva para bacilo álcool-ácido resistente) além de uma cultura de escarro positiva; ou amostra de líquido pleural (ou amostra de outro sítio extrapulmonar estéril) com cultura positiva. As cepas MAC são as MNT mais comuns, e o esquema recomendado para pacientes HIV-negativos inclui um macrolídeo combinado com rifampicina e etambutol. As diretrizes de consenso também recomendam realizar teste de sensibilidade ao macrolídeo nos isolados de MAC clinicamente significativos.

HIGIENE BRÔNQUICA

Entre as diversas abordagens utilizadas para melhorar a depuração das secreções em pacientes com bronquiectasia estão hidratação, administração de mucolítico, aerossol de broncodilatadores e de agentes hiperosmolares (p. ex., solução salina hipertônica), além de fisioterapia respiratória (p. ex., drenagem postural, tapotagem, ou uso de dispositivos como válvula de pressão expiratória positiva oscilatória, ou colete externo torácico de oscilação de alta frequência). Fisioterapia respiratória e programa de exercício regular podem auxiliar na depuração das secreções, assim como em outros aspectos da bronquiectasia, incluindo maior capacidade de praticar exercícios e melhor qualidade de vida. O mucolítico dornase (DNAse) é rotineiramente recomendado nas bronquiectasias relacionadas com FC, mas não naquelas não relacionadas, em razão de problemas com ineficácia e possíveis efeitos danosos na população não FC.

TERAPIA COM ANTI-INFLAMATÓRIOS

Sugeriu-se que o controle da resposta inflamatória poderia ser benéfico aos pacientes com bronquiectasia e, em ensaios clínicos relativamente restritos, obtiveram-se evidências de melhora da dispneia, redução da necessidade de inalação de β-agonistas e redução na produção de escarro com o uso de glicocorticoides inalatórios. Contudo, não se observaram diferenças significativas na função pulmonar ou nos índices de exacerbação da bronquiectasia. Os riscos de imunossupressão e de supressão suprarrenal devem ser cuidadosamente ponderados ao se optar por terapia com anti-inflamatórios em pacientes com bronquiectasia infecciosa. De qualquer forma, a administração de glicocorticoides por via oral/sistêmica pode ser uma medida importante no tratamento das bronquiectasias por determinadas etiologias, como ABPA ou bronquiectasia não infecciosa causada por doença subjacente, sobretudo aquelas em que parece haver uma doença autoimune em atividade (p. ex., artrite reumatoide ou síndrome de Sjögren). Os pacientes com ABPA também podem ser beneficiados com cursos longos de tratamento antifúngico por via oral com itraconazol.

CASOS REFRATÁRIOS

Em casos específicos, pode-se considerar a possibilidade de tratamento cirúrgico, com ressecção de área focal com supuração. Nos casos avançados, pode-se considerar a possibilidade de indicação de transplante pulmonar.

COMPLICAÇÕES

Nos casos mais graves de bronquiectasia infecciosa, infecções recorrentes e cursos repetidos de antibioticoterapia podem levar à resistência microbiana aos antibióticos. Em determinados casos, pode haver necessidade de usar associação de antibióticos com perfis próprios de toxicidade para tratar microrganismos resistentes.

Infecções recorrentes podem resultar em lesão dos vasos superficiais da mucosa causando sangramento e, nos casos mais graves, hemoptise potencialmente letal. O tratamento em caso de hemoptise maciça costuma exigir intubação para estabilização do paciente, identificação da fonte de sangramento e proteção do tecido pulmonar não hemorrágico. O controle do sangramento frequentemente implica embolização de artéria brônquica e, nos casos extremos, cirurgia.

PROGNÓSTICO

A evolução dos pacientes com bronquiectasia varia amplamente conforme a etiologia subjacente e também pode ser influenciada pela frequência de exacerbações e (nos casos infecciosos) pelo patógeno específico envolvido. Em um estudo, o declínio da função pulmonar em pacientes com bronquiectasia sem FC mostrou-se semelhante ao de pacientes com DPOC, com o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1)

declinando 50 a 55 mL por ano em comparação com 20 a 30 mL por ano nos controles saudáveis.

PREVENÇÃO

A reversão do estado de imunodeficiência (p. ex., com administração de gamaglobulina para pacientes com deficiência de imunoglobulina) e a vacinação de pacientes com doenças pulmonares (p. ex., *influenza* e pneumococos) reduzem o risco de infecções recorrentes. Os pacientes tabagistas devem ser aconselhados a parar de fumar.

Após a resolução de infecção aguda em pacientes com recorrências (p. ex., ≥ 3 episódios por ano), propõe-se a utilização de antibióticos supressivos para minimizar a carga microbiana e reduzir a frequência das exacerbações, embora não haja consenso no que se refere à abordagem dos casos com bronquiectasia não associada à FC. Os possíveis tratamentos supressivos envolvem (1) administração de antibiótico por via oral (p. ex., ciprofloxacino) diariamente por 1 a 2 semanas por mês; (2) uso de esquema rotativo de antibióticos por via oral (para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência a fármacos); (3) administração de antibiótico macrolídeo (ver adiante) diariamente ou três vezes por semana (com mecanismo de possível benefício relacionado com propriedades não antimicrobianas, como efeito anti-inflamatório e redução de biofilmes bacilares de Gram-negativos); (4) inalação de antibióticos em aerossol (p. ex., solução de tobramicina para inalação) por pacientes selecionados em esquema rotativo (p. ex., 30 dias sim, 30 dias não) com o objetivo de reduzir a carga microbiana sem produzir os efeitos sistêmicos relacionados com a administração do fármaco; e (5) administração intermitente de antibiótico por via IV (p. ex., "limpeza") para pacientes com bronquiectasia mais grave e/ou patógeno resistente. Com relação ao tratamento com macrolídeos (ponto 3, anteriormente), foram recentemente publicados alguns ensaios clínicos duplo-cegos, placebo-controlados, randomizados avaliando pacientes com bronquiectasia sem FC corroborando benefício com o uso de macrolídeos em longo prazo (azitromicina ou eritromicina por 6 a 12 meses) para redução de exacerbações, produção de muco e declínio na função pulmonar. Entretanto, dois desses estudos também relataram aumento da resistência aos macrolídeos em patógenos comensais, o que reduziu o entusiasmo quanto ao uso universal de macrolídeos nesse cenário, e levantou dúvidas sobre se haveria um subgrupo específico de pacientes com bronquiectasia em FC e alta morbidade para os quais os benefícios com o uso em longo prazo de macrolídeos superariam os riscos de desenvolvimento de resistência ao antibiótico. O desenvolvimento de MNT resistente aos macrolídeos é uma preocupação particularmente significativa, já que dificulta muito o tratamento do patógeno. Portanto, sugere-se afastar a possibilidade de infecção por MNT antes de considerar a indicação de terapia crônica com macrolídeo.

Além disso, a atenção permanente com a higiene brônquica pode promover a depuração das secreções e reduzir a carga microbiana nas vias respiratórias.

313

Fibrose cística

Eric J. Sorscher

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A fibrose cística (FC) é uma exocrinopatia autossômica recessiva que afeta diversos tecidos epiteliais. O produto gênico responsável pela FC (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR]) funciona como um canal iônico nas membranas plasmáticas apicais (luminais) das células epiteliais e regula o volume e a composição da secreção exócrina. Um entendimento cada vez mais sofisticado da genética molecular e da bioquímica da proteína de membrana CFTR tem facilitado a descoberta de fármacos para a FC, com diversos novos agentes avançando na fase de testes clínicos.

Manifestações respiratórias A principal causa de morbidade e mortalidade associada à FC é atribuída ao comprometimento respiratório, caracterizado por copiosas secreções pulmonares hiperviscosas e aderentes que causam obstrução das vias respiratórias de pequeno e médio calibre. As secreções das vias respiratórias na FC são excessivamente difíceis de serem eliminadas, e uma flora bacteriana complexa que inclui *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* (entre outros patógenos) é cultivada rotineiramente a partir do escarro da FC. A inflamação pulmonar maciça no ambiente de muco espesso e a infecção bacteriana crônica levam à lesão do tecido colateral e mais tarde agravam o declínio respiratório. Microrganismos como *P. aeruginosa* apresentam forma estereotípica de patogênese; evento-sentinela e de colonização precoce em geral engendra uma infecção pulmonar prolongada pela mesma cepa genética. Durante o período de muitos anos, *P. aeruginosa* evoluiu nos pulmões com FC para adotar um fenótipo mucoide (atribuído à liberação de exoproduto alginato) que confere vantagem seletiva ao patógeno e prognóstico ruim para o hospedeiro. A infecção com outros microrganismos bacterianos como *Burkholderia cepacia* também sugere um prognóstico pulmonar menos favorável. As abordagens para erradicar organismos como *P. aeruginosa* no início da cascata do processo de patogênese foram bem-sucedidas, e acredita-se que melhorem significativamente o prognóstico se mantidas.

Achados pancreáticos O nome completo da doença, *fibrose cística do pâncreas*, refere-se à profunda destruição tecidual do pâncreas exógeno, com cicatriz fibrótica e/ou substituição de gordura, proliferação de cisto, perda de tecido acinar e ablação da arquitetura normal do pâncreas. Assim como acontece no pulmão, as secreções exócrinas espessas (algumas vezes chamadas de *concreções*) causam obstrução nos ductos pancreáticos e comprometem a produção e o fluxo de enzimas digestivas para o duodeno. As sequelas da insuficiência pancreática exócrina incluem má absorção crônica, crescimento deficiente, insuficiência de vitaminas lipossolúveis, níveis elevados de tripsinogênio imunorreativo no soro (um teste diagnóstico usado no rastreamento de recém-nascidos) e perda de massa celular das ilhotas pancreáticas. O diabetes melito relacionado com a FC é uma manifestação que ocorre em mais de 30% dos adultos com a doença e provavelmente é de natureza multifatorial (atribuído à destruição progressiva do pâncreas endócrino, resistência à insulina devida aos hormônios do estresse e outros fatores).

Outros sistemas orgânicos comprometidos Como ocorre com pulmões e pâncreas na FC, as secreções espessas e persistentes comprometem diversos outros tecidos exócrinos. A obstrução de ductos biliares intra-hepáticos e a fibrose parenquimatosa são normalmente observadas em amostras patológicas, com cirrose multilobular em 4 a 15% dos pacientes com FC e insuficiência hepática significativa como manifestação resultante entre adultos. O conteúdo do lúmen intestinal em geral é de difícil excreção, levando ao íleo meconial (uma ocorrência em cerca de 10 a 20% dos recém-nascidos com FC) ou à síndrome de obstrução intestinal distal em indivíduos idosos. Os homens costumam apresentar involução completa do vaso deferente e infertilidade (apesar da espermatogênese funcional), e aproximadamente 99% dos homens com FC são estéreis. A etiologia desse dramático defeito anatômico no sistema geniturinário masculino não é conhecida, porém pode representar uma anomalia do desenvolvimento secundária à obstrução secretora do vaso. As anormalidades das secreções do aparelho reprodutor feminino contribuem provavelmente para uma incidência aumentada de infertilidade entre as mulheres com FC. Evidências radiográficas de rinossinusite são observadas na maioria dos pacientes com FC e estão associadas a patógenos semelhantes àqueles recuperados das vias respiratórias inferiores, sugerindo que os seios nasais possam funcionar como um reservatório para a cultura bacteriana.

PATOGÊNESE

Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) O CFTR é uma proteína integral de membrana que atua como um canal iônico epitelial. A molécula de aproximadamente 1.480 aminoácidos representa um canal passivo para o transporte de cloro e bicarbonato através das membranas plasmáticas de tecidos epiteliais, com a direção do fluxo iônico sendo dependente da força motriz eletroquímica. A regulação do CFTR sofre uma alteração conformacional que cicla entre uma configuração aberta ou fechada e é aumentada pela hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP). O fluxo aniônico mediado por CFTR não envolve transporte ativo contra um gradiente de concentração, porém utiliza a energia fornecida pela hidrólise do ATP como uma característica central da mecanoquímica e da regulação de abertura e fechamento do canal iônico.

O CFTR está situado na membrana plasmática apical das células acinares e de outras células epiteliais, onde regula a quantidade e a composição da secreção pelas glândulas exócrinas. Em diversos epitélios, a liberação de cloreto e de bicarbonato é seguida passivamente pelo fluxo de água, permitindo a mobilização e o *clearance* de produtos exócrinos. Ao longo da mucosa respiratória, o CFTR é necessário para fornecer profundidade suficiente à camada de fluido periciliar (CFP), permitindo a extensão ciliar normal e o transporte mucociliar. As células das vias respiratórias deficientes em CFTR exibem CFP depletada, causando colapso ciliar e deficiência para eliminar o muco adjacente **(Vídeo 313.1)**. Nas glândulas submucosas das vias respiratórias, o CFTR é altamente expresso nos ácinos e pode participar tanto da formação de muco quanto da extrusão de secreção glandular na superfície das vias respiratórias **(Fig. 313.1)**. Em outras glândulas exócrinas caracterizadas pela ausência de transporte de muco (p. ex., ácinos e ductos pancreáticos, canalículos biliares, lúmen intestinal), foram implicados mecanismos patogênicos semelhantes. Nesses tecidos, acredita-se que uma força motriz para a secreção apical de cloreto e/ou bicarbonato promova a liberação de fluido e eletrólitos mediada por CFTR para o interior do lúmen, o que confere uma reologia adequada de mucinas e de outros produtos exócrinos. A falha desse mecanismo interrompe a hidratação normal e o transporte da secreção glandular e é amplamente considerada como possível causa de obstrução ductular, com lesão tecidual concomitante.

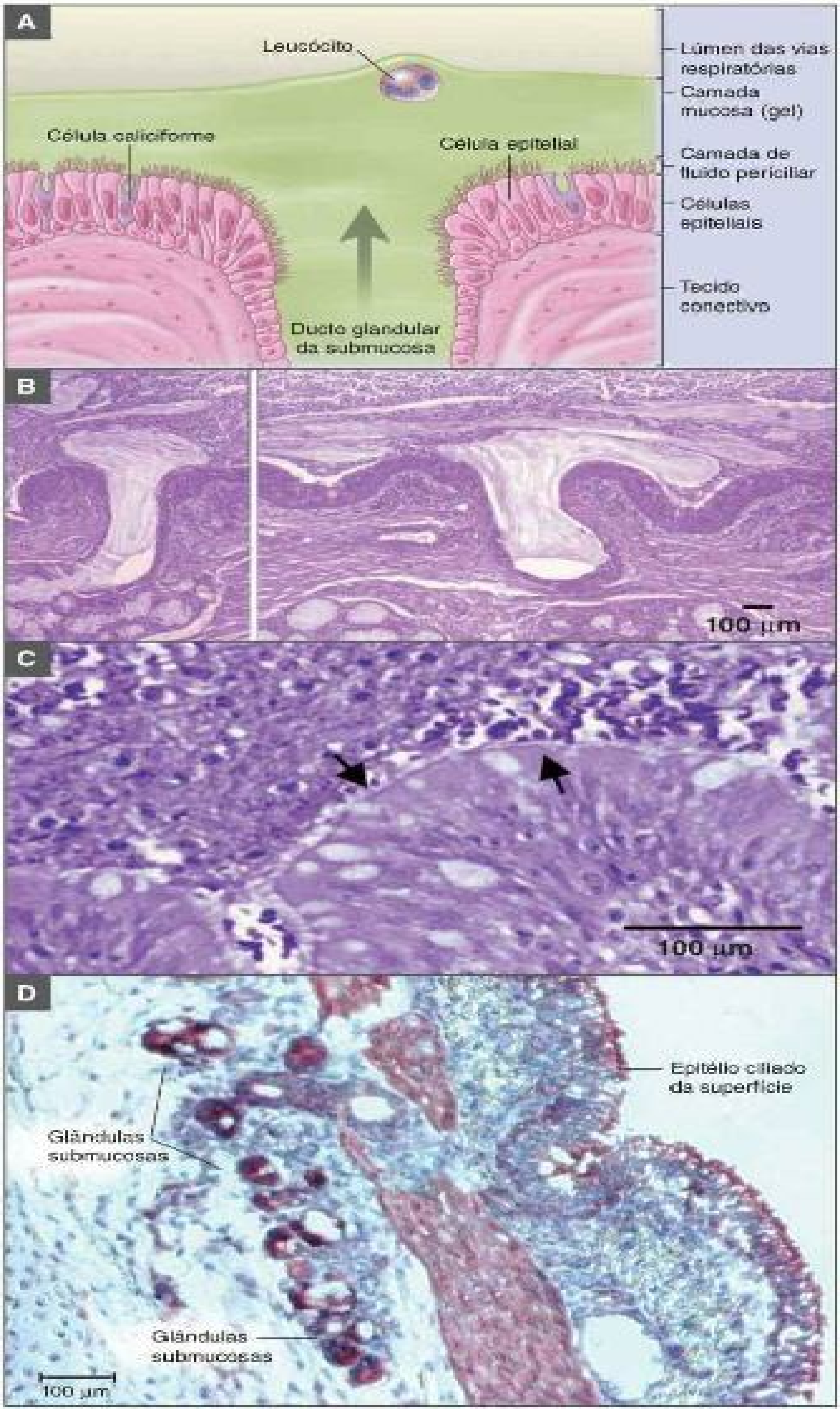
A
Leucócito
Lúmen das vias respiratórias
Camada mucosa (gel)
Célula caliciforme
Célula epitelial
Camada de fluido periciliar
Células epiteliais
Tecido conectivo
Ducto glandular da submucosa
B
100 µm
C
100 µm
D
Epitélio ciliado da superfície
Glândulas submucosas
Glândulas submucosas
100 µm

FIGURA 313.1 Extrusão da secreção de muco sobre a superfície epitelial das vias respiratórias na fibrose cística. ***A.*** Representação esquemática do epitélio de superfície e da estrutura glandular de apoio das vias respiratórias humanas. ***B.*** As glândulas submucosas de um paciente com fibrose cística preenchidas de muco, e resíduos mucopurulentos sobrepostos nas superfícies das vias respiratórias, cobrindo essencialmente o epitélio. ***C.*** Visão aumentada de um tampão mucoso fortemente aderido à superfície das vias respiratórias, com as *setas* indicando a interface entre as secreções infectadas e inflamadas e o epitélio adjacente ao qual as secreções aderem. (Tanto ***B*** quanto ***C*** foram corados com hematoxilina e eosina, com as cores modificadas para evidenciar estruturas). As secreções infectadas causam obstrução das vias respiratórias e, ao longo do tempo, rompem dramaticamente a arquitetura normal do pulmão. ***D.*** O CFTR se expressa no epitélio da superfície e nas células serosas da base das glândulas submucosas em uma amostra pulmonar de porco, mostrado pela coloração escura, significando a ligação dos anticorpos anti-CFTR às estruturas epiteliais (detecção da peroxidase de raiz forte com o aminoetilcarbazol com contracoloração de hematoxilina). *(De SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352:1992, 2005.)*

Inflamação e remodelamento pulmonar As vias respiratórias da FC são caracterizadas por uma resposta inflamatória neutrofílica, inflexível e agressiva com liberação de proteases e oxidantes que levam ao remodelamento das vias respiratórias e à bronquiectasia. A inflamação pulmonar intensa é amplamente orientada pela infecção respiratória crônica. Os macrófagos residentes nos pulmões da FC aumentam a elaboração de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a resposta imune inata e adaptativa. As anormalidades dependentes do CFTR da composição do fluido da superfície das vias respiratórias (p. ex., pH) têm sido consideradas como colaboradoras da morte bacteriana deficiente nos pulmões da FC. O papel do CFTR como mediador direto de resposta inflamatória e/ou remodelamento pulmonar representa uma área importante e atual de pesquisa.

GENÉTICA MOLECULAR

O sequenciamento do DNA do *CFTR* de pacientes (e outros) de todo o mundo revelou quase 2.000 variantes alélicas; entretanto, apenas aproximadamente 10% delas foram bem caracterizadas como mutações causadoras de doenças. A distinção de transversões nucleotídicas isoladas ou de outros polimorfismos de relevância causal em geral representa um desafio significativo. O sequenciamento do CFTR2 (*www.cftr2.org/*) delineia variantes gênicas com um papel etiológico definido.

Os defeitos no CFTR que sabidamente causam doenças são em geral classificados com base no seu mecanismo molecular. Por exemplo, a mutação comum F508del (a nomenclatura denota omissão de um único resíduo de fenilalanina [F] na posição 508 do CFTR) leva a uma anormalidade de dobramento reconhecida pelas vias de controle de qualidade celular. O CFTR que codifica F508del retém parte da função do canal iônico, porém a maturação da proteína é interrompida no retículo endoplasmático e o CFTR não chega à membrana plasmática. Em vez disso, o CFTR F508del é desviado e sofre degradação associada ao retículo endoplasmático via proteassoma. Mutações no CFTR que interrompem a maturação da proteína são chamadas de defeitos de classe II e representam, de longe, as anormalidades genéticas mais comuns. A F508del representa sozinha cerca de 70% dos alelos deficientes do *CFTR* nos Estados Unidos (EUA), onde em torno de 90% dos indivíduos com FC são portadores de pelo menos uma mutação de F508del.

Outros defeitos genéticos incluem os canais iônicos CFTR que são transportados adequadamente para a superfície apical da célula, porém são incapazes de se abrir e/ou fechar. Tais proteínas que funcionam como canais incluem G551D (uma substituição de glicina por ácido aspártico na posição 551 do CFTR), que leva a uma incapacidade de transportar Cl^- ou HCO_3^- na presença de ATP (uma anormalidade de classe III). Indivíduos com pelo menos um alelo G551D representam 4 a 5% dos pacientes com FC na América do Norte. Os alelos *nonsense* do *CFTR* como G542X, R553X e W1282X (o códon de terminação prematura substitui glicina, arginina ou triptofano nas posições 542, 553, ou 1282, respectivamente) estão entre os defeitos mais comuns de classe I, junto com deleções amplas ou outras rupturas do gene. A mutação W1282X, por exemplo, é prevalente entre indivíduos de descendência Ashkenazi e é um genótipo predominante de FC em Israel. Categorias adicionais de mutações em *CFTR* incluem defeitos no poro do canal iônico (classe IV), no *splicing* do RNA (classe V) e aumento no *turnover* da membrana plasmática (classe VI) **(Fig. 313.2)**.

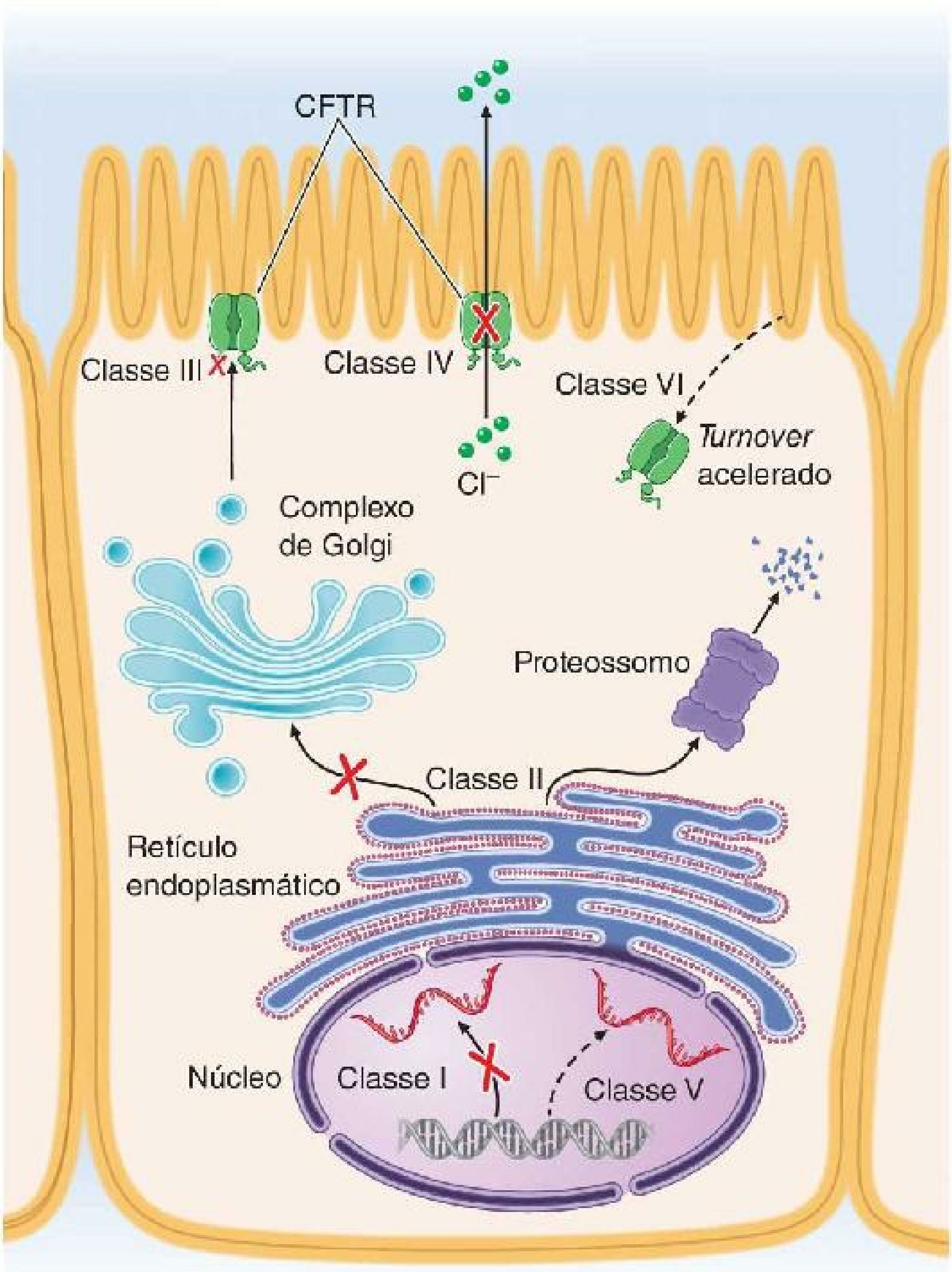
CFTR
Classe III
Classe IV
Classe VI
Turnover
acelerado
Cl⁻
Complexo
de Golgi
Proteossomo
Classe II
Retículo
endoplasmático
Núcleo
Classe I
Classe V

FIGURA 313.2 Categorias de mutações em *CFTR*. As classes dos defeitos no gene *CFTR* incluem a ausência de síntese (classe I); a maturação deficiente da proteína e sua degradação prematura (classe II); o comprometimento do *gating*/regulação, como a redução da ligação e da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) (classe III); a condutância deficiente através do poro do canal iônico (classe IV); um número reduzido de transcritos do *CFTR* devido a um promotor ou a uma anormalidade no *splicing*

(classe V); e um *turnover* acelerado da superfície celular (classe VI). *(De SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352:1992, 2005.)*

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da FC é baseado em parte nos sintomas clínicos, na história familiar ou no rastreamento positivo do recém-nascido. A análise da mutação no *CFTR* juntamente com as avaliações de eletrólitos no suor representam testes diagnósticos fundamentais. A avaliação baseada no DNA costuma evidenciar numerosas mutações associadas à doença; painéis que identificam 20 a 80 defeitos gênicos estão disponíveis comercialmente. Nos casos difíceis, o sequenciamento exônico completo do *CFTR* junto com a análise de junções de união e elementos reguladores chave podem ser obtidos. Os eletrólitos presentes no suor após iontoforese por pilocarpina representam uma avaliação diagnóstica inestimável, apresentando os níveis de cloreto marcantemente elevados na FC quando comparados aos indivíduos sem FC. O resultado do teste do suor é altamente específico e serviu como base diagnóstica por muitas décadas antes da disponibilidade da genotipagem do *CFTR*. Sabidamente, o suor écrino não é uma característica clínica da doença. Os ductos sudoríparos funcionam para reabsorver cloreto a partir de uma secreção sudorípara primária produzida pela base glandular. O funcionamento deficiente do CFTR leva a uma redução na captação de cloreto a partir do lúmen do ducto, e o suor surge na pele com níveis fortemente elevados de cloreto. Na situação rara em que tanto o genótipo do *CFTR* quanto os eletrólitos do suor sejam inconclusivos, a avaliação *in vivo* do transporte iônico através das vias respiratórias nasais poderá servir como teste específico para a FC e é utilizada por diversos centros de referência. Por exemplo, a separação de carga transepitelial elevada (sódio-dependente) no tecido epitelial das vias respiratórias e a ausência de secreção de cloreto isoproterenol-dependente (via CFTR) representam achados bioelétricos altamente específicos da doença. Medições da atividade do CFTR em biópsias excisadas da mucosa retal poderão ser obtidas.

COMPLEXIDADE DE UM FENÓTIPO FC

A FC se apresenta classicamente na infância com tosse produtiva crônica, má absorção incluindo esteatorreia e atraso de crescimento. A doença é mais comum entre brancos (em torno de 1 em 3.300 nascidos vivos) e muito menos frequente entre afro-americanos (cerca de 1 em 15.000) ou nas populações asiáticas (aproximadamente 1 em 33.000). Vários defeitos “graves” que comprometem a atividade do CFTR (incluindo F508del, G551D e alelos truncados) são preditivos de insuficiência pancreática, que é clinicamente evidente em 80 a 90% dos indivíduos com FC. Apesar dessas poucas correlações específicas genótipo-fenótipo, o genótipo representa um fraco preditor do prognóstico respiratório geral.

Foi bem descrito um espectro de doenças relacionadas com CFTR com características que lembram a FC clássica. Além do envolvimento de múltiplos órgãos, formas grosseiras como a ausência bilateral congênita isolada do vaso deferente ou pancreatite (sem outros achados em sistemas orgânicos) estão fortemente associadas às mutações em pelo menos um alelo do *CFTR*. Embora a FC seja uma doença monogênica clássica, tem sido cada vez mais apreciada a importância de modificadores gênicos que não atuam no *CFTR* e de proteínas que regulam o fluxo iônico, as vias inflamatórias e o remodelamento das vias respiratórias pelo fato de influenciarem seu curso clínico. Por exemplo, a magnitude da reabsorção de sódio transepitelial nas vias respiratórias da FC, que auxilia o controle da profundidade e composição do fluido pericapilar, é fortemente influenciada pelo CFTR e representa um alvo molecular para a intervenção na doença.

TERAPIA DIRIGIDA PARA AS SEQUELAS DA FC

O tratamento-padrão para pacientes ambulatoriais com FC é intensivo, com regimes que incluem administração de enzimas pancreáticas exógenas nas refeições, suplementação nutricional, medicação anti-inflamatória, broncodilatadores e administração crônica ou periódica de antibióticos orais ou em aerossol (p. ex., como terapia de manutenção para pacientes com *P. aeruginosa*). Os aerossóis de DNAse recombinante (fitas de DNA degradadas que contribuem para a viscosidade do muco) e a salina hipertônica nebulizada (para aumentar a profundidade da capacidade funcional pulmonar (CFP), ativar o *clearance* mucociliar e mobilizar as secreções das vias respiratórias espessadas) são administrados rotineiramente. A fisioterapia do tórax várias vezes ao dia é uma forma-padrão de promover o *clearance* do muco das vias respiratórias. Entre indivíduos idosos com FC, a má absorção, a inflamação crônica e as anormalidades endócrinas podem levar a uma fraca mineralização óssea, exigindo tratamento com vitamina D, cálcio e outras avaliações. O tempo, a complexidade e o custo do tratamento domiciliar são consideráveis e cobram um ônus significativo dos pacientes e de suas famílias.

A exacerbação respiratória grave costuma ser tratada em regime hospitalar para fisioterapia torácica frequente e administração de antibióticos parenterais dirigidos contra patógenos bacterianos importantes (e em geral resistentes a múltiplos fármacos). A intervenção agressiva nessa situação poderá restaurar um amplo componente da função pulmonar, porém a perda cumulativa e progressiva da reserva pulmonar refletirá a história natural da doença. Indicadores de prognóstico ruim como cultura de escarro contendo *B. cepacia*, *P. aeruginosa* mucoide ou micobactérias atípicas são rigorosamente monitorados na população de pacientes com FC. Uma crescente incidência de *S. aureus* resistentes à meticilina também tem sido observada, embora o significado clínico desse achado não tenha sido totalmente elucidado. A cobertura antibiótica típica de um paciente internado inclui uma terapia combinada de fármacos, com um aminoglicosídeo e um β-lactâmico por até 14 dias. A melhora máxima da função pulmonar em geral é alcançada entre os dias 8 a 10 desse tratamento. Muitas famílias escolhem o tratamento parenteral domiciliar com antibióticos, e são necessários estudos adicionais para que sejam avaliadas combinações específicas de fármacos, a duração da terapia e o tratamento domiciliar *versus* hospitalar. Outras sequelas respiratórias da FC poderão demandar hospitalização, incluindo a hemoptise e o pneumotórax. A hipersensibilidade ao *Aspergillus* (aspergilose broncopulmonar alérgica) ocorre em aproximadamente 5% dos indivíduos com a doença e deverá ser considerada na ausência de resposta ao tratamento convencional.

O transplante pulmonar permanece como uma opção terapêutica viável em caso de insuficiência pulmonar da FC em estágio terminal, apresentando uma taxa de sobrevida pós-operatória em cinco anos na ordem de 50 a 60%. A determinação do momento ideal para a cirurgia se apresenta como um desafio substancial, particularmente porque o prognóstico geral para indivíduos com doença pulmonar grave é algumas vezes difícil de ser previsto e a mortalidade associada ao transplante é significativa (taxa de sobrevida após um ano de cerca de 80%). Valores de volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) inferiores a 30% do previsto, junto com uma avaliação de outras características clínicas, normalmente são usados como limiares para a inclusão na lista de transplantes, embora o tempo de espera para a doação de pulmões saudáveis possa ser bastante prolongado. Com base no prognóstico clínico e no acesso limitado aos doadores de pulmões saudáveis, muitos pacientes com FC e suas famílias não têm acesso a essa opção.

MODULAÇÃO DO CFTR

Potenciação da regulação do CFTR mutante Um esforço maciço dirigido para a análise de fármacos de alto rendimento de grandes bancos de dados de substâncias (contendo milhões de agentes individuais) tem identificado novas e promissoras abordagens para a terapia da FC. O composto aprovado ivacaftor, por exemplo, potencializa fortemente a abertura do canal do CFTR e estimula o transporte iônico. O ivacaftor compensa a regulação deficiente de G551D-CFTR, e os indivíduos portadores dessa mutação exibem uma dramática melhora na função pulmonar, ganho de peso e outros parâmetros clínicos após apenas poucas semanas de tratamento oral. É notável que os níveis de cloreto no suor melhoram significativamente com este tratamento em pacientes com G551D-CFTR. Antes, nenhuma intervenção clínica de qualquer tipo havia sido capaz de reverter a deficiência de cloreto no suor na FC.

Estudos prolongados do fármaco em pacientes com G551D-CFTR estão em andamento. O ivacaftor tem sido considerado como o precursor de uma nova era para a terapia da FC dirigida ao tratamento das causas mais fundamentais da doença.

Correção do defeito de processamento da F508del Os avanços de novos fármacos dirigidos especificamente aos defeitos de dobramento e maturação da proteína do CFTR têm sido reforçados por estudos clínicos da recuperação de F508del em combinação com ivacaftor. As chamadas moléculas "corretoras" (distintas das "potenciadoras" da regulação do CFTR como o ivacaftor) descobertas por meio do rastreamento de bancos de dados de substâncias são adequadas para promover a localização da proteína F508del na superfície celular. Foi alcançada uma melhora significativa da função pulmonar de indivíduos homozigotos para F508del com a terapia combinada de moléculas potenciadoras/corretoras em ensaios clínicos iniciais, e diversas moléculas candidatas estão sob avaliação.

Terapias moleculares personalizadas O advento dos moduladores com forte impacto clínico trouxe um novo otimismo em relação ao tratamento de pacientes com FC. Está claro que as futuras intervenções serão adaptadas às anormalidades genotípicas específicas. Campanhas de rastreamento de fármacos e outros programas de pesquisa identificaram agentes capazes de suprimir alelos *nonsense* do CFTR, aumentando sua atividade potenciadora e promovendo a correção de F508del. Os esforços para aplicar tais compostos de uma forma que beneficiem indivíduos com FC portadores de uma única cópia de F508del (i.e., com uma mutação distinta ou rara no segundo alelo do *CFTR*) representam uma prioridade essencial para o futuro. O progresso na descoberta de fármacos para FC é representativo do que poderia ser realizado em outras doenças genéticas refratárias usando uma abordagem baseada no mecanismo molecular e no rastreamento de compostos em banco de dados imparciais.

MELHORA DA QUALIDADE DE FC, INCLUINDO ASPECTOS DE SAÚDE GLOBAL

Como resultado direto dos avanços na pesquisa básica, as novas terapias transformaram a FC de uma doença que normalmente levaria ao óbito no início da infância a uma condição de sobrevida frequente e digna até a quarta década de vida. Também tem ficado cada vez mais claro que as abordagens especificadas ao tratamento do paciente podem apresentar um impacto sobre o prognóstico geral. Por exemplo, a padronização da intervenção clínica em todo os EUA gerou um benefício importante para a população com FC. Medidas bem definidas para o tratamento ambulatorial do paciente estão atualmente estabelecidas, incluindo limiares para admissão hospitalar, regimes de antibióticos, normas nutricionais, periodicidade de testes diagnósticos e outros parâmetros clínicos. Essas recomendações terapêuticas se tornaram padronizadas em cerca de 110 centros especializados de tratamento para FC e em 55 programas afiliados. A iniciativa melhorou objetivos como ganho de peso, índice de massa corporal e função pulmonar. As informações relativas aos protocolos padronizados para a terapia da FC podem ser acessadas em *www.cff.org/treatments/cfcareguidelines/* ou por meio de diversas excelentes revisões.

O rastreamento para FC no recém-nascido é atualmente universal nos EUA, na maior parte das províncias canadenses, na Austrália, na Nova Zelândia e em parte da Europa, e facilitará a intervenção precoce na FC. Com base nos dados que indicam que a terapia nutricional precoce e outras podem ser benéficas, espera-se que o diagnóstico do recém-nascido promova significativamente a saúde na população com FC. A exportação de medidas de controle de qualidade e de novas terapias para todo o mundo se tornou uma necessidade crescente. Por exemplo, a sobrevida média de indivíduos com FC é inferior a 20 anos em parte das Américas Central e do Sul (comparada a cerca de 40 anos nos EUA e no Canadá), e espera-se que os esforços no sentido de se aplicar o tratamento *state-of-the-art* à população de pacientes com FC mal diagnosticada e mal servida melhorem o prognóstico e amenizem as disparidades causadas pela FC à saúde no futuro.

Vídeo 313.1 **As sequências iniciais do vídeo descrevem o estabelecimento da camada de fluido periciliar normal banhando o epitélio das vias respiratórias de superfície,** com as esferas representando os íons cloreto e bicarbonato secretados pelo CFTR e através da superfície respiratória apical (mucosa). As sequências finais do vídeo mostram a falha do transporte aniônico do CFTR e a resultante depleção da camada periciliar, a aglomeração de cílios contra a superfície da mucosa e o acúmulo de muco nas vias respiratórias com consequente infecção bacteriana. *(Vídeo cortesia da Cystic Fibrosis Foundation.)*

314

Doença pulmonar obstrutiva crônica

John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como um estado patológico caracterizado por limitação do fluxo aéreo não totalmente reversível (*http://www.goldcopd.com/*). A DPOC inclui *enfisema*). A DPOC inclui *enfisema*, um distúrbio definido anatomicamente, que se caracteriza por destruição e dilatação dos alvéolos pulmonares; *bronquite crônica*, uma afecção definida clinicamente por tosse crônica e expectoração purulenta; e *doença das pequenas vias respiratórias*, uma condição na qual os bronquíolos de pequeno calibre se encontram estreitados. A DPOC está presente apenas quando há obstrução crônica do fluxo aéreo; a bronquite crônica *sem* obstrução crônica do fluxo aéreo *não está* incluída na definição de DPOC.

A DPOC é a terceira maior causa de morte e afeta >10 milhões de pessoas nos Estados Unidos (EUA). Em todo o mundo, também apresenta importância crescente como problema de saúde pública. Estimativas sugerem que a DPOC passará da sexta para a terceira causa mais comum de morte no mundo até o ano de 2020.

PATOGÊNESE

A limitação do fluxo aéreo, principal alteração fisiológica da DPOC, pode advir da obstrução das pequenas vias respiratórias e do enfisema. Conforme descrito adiante, as pequenas vias respiratórias são estreitadas por células (hiperplasia e acúmulo), muco e fibrose. É importante ressaltar que a ativação do fator de crescimento transformador β (TGF-β) contribui para a fibrose das vias respiratórias, enquanto a falta de TGF-β pode contribuir para a inflamação do parênquima e o enfisema. Tendo em vista que existe maior semelhança entre os espaços aéreos de animais e humanos do que em relação às vias respiratórias, hoje se sabe muito mais sobre os mecanismos envolvidos no enfisema do que na obstrução das pequenas vias respiratórias.

O paradigma dominante da patogênese do enfisema compreende quatro eventos inter-relacionados **(Fig. 314.1)**: (1) a exposição crônica à fumaça de cigarros leva ao recrutamento de células inflamatórias e imunes para o interior dos espaços aéreos terminais do pulmão; (2) essas células inflamatórias liberam proteinases elastolíticas e outras que destroem a matriz extracelular dos pulmões; (3) a morte celular estrutural (células endoteliais e epiteliais) ocorre diretamente por meio da lesão oxidativa induzida pela fumaça do cigarro e pela senescência, assim como indiretamente por meio da perda proteolítica de ligação da matriz; (4) um reparo ineficaz da elastina e talvez de outros componentes da matriz extracelular leva ao alargamento dos espaços aéreos que define o enfisema pulmonar.

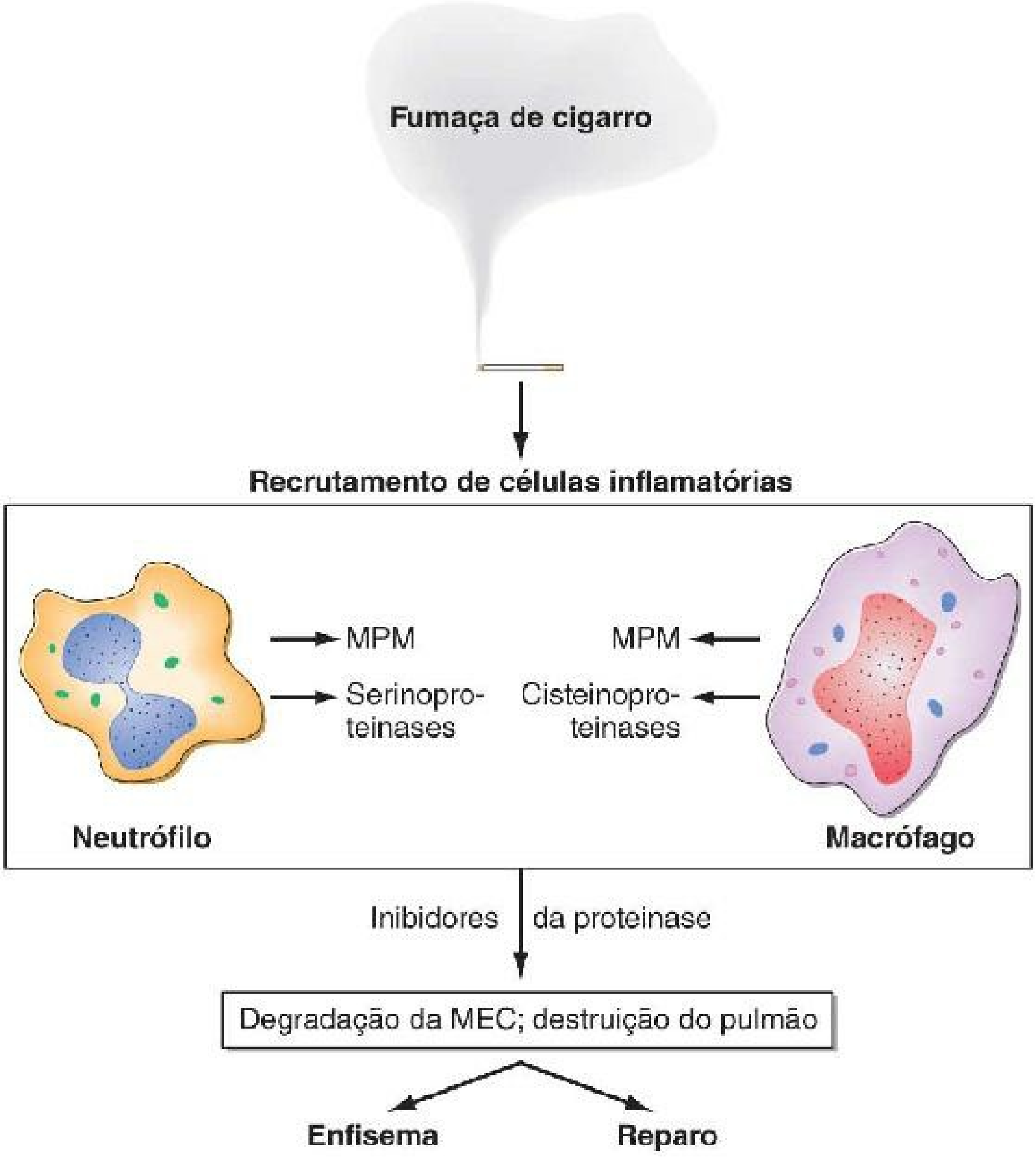
Fumaça de cigarro
Recrutamento de células inflamatórias
MPM
Serinopro-teinases
MPM
Cisteinopro-teinases
Neutrófilo
Macrófago
Inibidores da proteinase
Degradação da MEC; destruição do pulmão
Enfisema
Reparo

FIGURA 314.1 Patogênese do enfisema. Após exposição de longo prazo à fumaça do cigarro, células inflamatórias são recrutadas para o pulmão; elas liberam proteinases com excesso de inibidores, e se o reparo for anormal, isso levará à destruição e ao alargamento do espaço aéreo ou enfisema. MEC, matriz extracelular; MPM, metaloproteinases matriciais.

A HIPÓTESE DA ELASTASE:ANTIELASTASE

A elastina, principal componente das fibras elásticas, é um componente altamente estável da matriz extracelular, fundamental à integridade do pulmão. A hipótese da elastase:antielastase, proposta em meados da década de 1960, propõe que o equilíbrio entre as enzimas que degradam a elastina e seus inibidores determina a suscetibilidade do pulmão à destruição, o que induz à dilatação dos espaços aéreos. Essa hipótese se baseia na observação clínica de que pacientes com deficiência genética na α_1-antitripsina (α_1AT), o inibidor da serinoproteinase elastase do neutrófilo, apresentaram risco elevado de enfisema e que a injeção de elastases, incluindo a elastase do neutrófilo, em animais experimentais resultou em enfisema. A hipótese da elastase:antielastase permanece como um mecanismo prevalente para o desenvolvimento de enfisema. Entretanto, uma complexa rede de células imunes e inflamatórias e proteinases adicionais que contribuem para o enfisema foram posteriormente identificadas.

INFLAMAÇÃO E PROTEÓLISE DA MATRIZ EXTRACELULAR

Em caso de exposição aos oxidantes da fumaça do cigarro, os macrófagos e células epiteliais se tornam ativados, produzindo proteinases e quimiocinas que atraem outras células inflamatórias e imunes. Um mecanismo de ativação do macrófago ocorre por meio da inativação da desacetilase-2 da histona, induzida pelos oxidantes, deslocando o equilíbrio para a cromatina acetilada ou frouxa, expondo os sítios do fator nuclear κB e levando à transcrição das metaloproteinases da matriz, das citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 8 (IL-8), e do fator de necrose tumoral α (TNF-α); esses eventos levam ao recrutamento de neutrófilos. As células T CD8+ também são recrutadas em resposta à fumaça do cigarro e liberam a proteína-10 induzida pelo interferon (IP-10, CXCL-7), que por sua vez leva o macrófago a produzir a sua própria elastase (metaloproteinase-12 da matriz [MPM-12]). As metaloproteinases da matriz e as serinoproteinases, principalmente a elastase do neutrófilo, trabalham em conjunto degradando uma o inibidor da outra, levando à destruição do pulmão. Os produtos da clivagem proteolítica da elastina também funcionam como uma quimiocina do macrófago, alimentando esse *feedback* positivo destrutivo.

Os mecanismos autoimunes podem promover a progressão da doença. Observa-se um aumento de células B e folículos linfoides nos pacientes, particularmente naqueles com doença avançada. Também foram encontrados anticorpos contra fragmentos de elastina; foram detectados autoanticorpos IgG com avidez pelo epitélio pulmonar e com potencial para mediar citotoxicidade.

A perda simultânea dos cílios do epitélio das vias respiratórias induzida pela fumaça do cigarro e o comprometimento da fagocitose dos macrófagos predispõem à infecção bacteriana com neutrofilia. Na doença pulmonar terminal, muito tempo após a cessação do tabagismo, ainda se observa resposta inflamatória exuberante, sugerindo que os mecanismos inflamatórios induzidos pela fumaça do cigarro, responsável pela doença, sejam diferentes dos mecanismos que mantêm a inflamação após a interrupção do tabagismo.

Morte celular A morte celular estrutural mediada pela oxidação da fumaça do cigarro ocorre por meio de vários mecanismos, incluindo a inibição por rt801 do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), levando à morte celular, bem como à inflamação e à proteólise. O envolvimento de mTOR e de outros marcadores de senescência levou ao recente conceito de que o enfisema se parece com o envelhecimento prematuro do pulmão. A ingestão de células apoptóticas pelos macrófagos leva à produção de fatores de crescimento e interrompe a inflamação, promovendo o reparo do pulmão. A fumaça do cigarro compromete a captação de células apoptóticas pelos macrófagos, limitando o reparo.

Reparo ineficaz A capacidade de reparo dos alvéolos lesionados dos pulmões adultos parece ser limitada. É improvável que o processo de septação, responsável pela formação dos alvéolos durante o desenvolvimento do pulmão, possa ser reativado. A capacidade das células progenitoras em repovoar o pulmão está sob investigação. Parece difícil que um humano adulto recupere completamente a matriz extracelular apropriada, sobretudo as fibras elásticas funcionais.

PATOLOGIA

A exposição à fumaça dos cigarros pode afetar as vias respiratórias de grande e pequeno calibres (diâmetro ≤ 2 mm) e os alvéolos. As alterações das vias respiratórias de grande calibre provocam tosse e expectoração, e as anormalidades das pequenas vias respiratórias e dos alvéolos são responsáveis pelas alterações fisiológicas. O enfisema e as anormalidades das pequenas vias respiratórias estão presentes na maioria dos pacientes com DPOC; entretanto, não parecem estar mecanicamente relacionados um com o outro, e suas contribuições relativas para a obstrução variam de caso a caso.

GRANDES VIAS RESPIRATÓRIAS

Em geral, o tabagismo causa dilatação das glândulas mucosas e hiperplasia das células caliciformes, levando à tosse e expectoração de muco que definem a bronquite crônica, mas essas anormalidades não estão relacionadas com a limitação do fluxo aéreo. As células caliciformes aumentam não apenas em número, mas também em extensão na árvore brônquica. Os brônquios também sofrem metaplasia escamosa, predispondo à carcinogênese e interrompendo o *clearance* mucociliar. Embora não seja tão marcante quanto se observa na asma, os pacientes podem ter hipertrofia da musculatura lisa e hiper-reatividade brônquica, acarretando limitação do fluxo aéreo. O influxo de neutrófilos está associado à expectoração purulenta das infecções das vias respiratórias superiores. Independentemente da sua atividade proteolítica, a elastase dos neutrófilos encontra-se entre os estimuladores de secreção mais potentes conhecidos.

PEQUENAS VIAS RESPIRATÓRIAS

Na maioria dos pacientes com DPOC, o principal local de aumento da resistência são as vias respiratórias com diâmetro ≤ 2 mm. As alterações celulares típicas são metaplasia das células caliciformes, com tais células secretoras de muco substituindo as células Clara secretoras de surfactante. Também pode haver hipertrofia da musculatura lisa. Essas anormalidades podem causar estreitamento do lúmen por fibrose, excesso de muco, edema e infiltração celular. A redução do surfactante pode aumentar a tensão superficial na interface entre ar e tecidos, predispondo ao estreitamento ou colapso das vias respiratórias. A bronquiolite respiratória com acúmulo de células inflamatórias mononucleares nos tecidos das vias respiratórias distais pode causar destruição proteolítica das fibras elásticas dos bronquíolos respiratórios e ductos alveolares, nos quais as fibras estão concentradas como anéis ao redor das entradas dos alvéolos. O estreitamento e a exclusão das pequenas vias respiratórias precedem o aparecimento da destruição enfisematosa.

PARÊNQUIMA PULMONAR

O enfisema caracteriza-se por destruição dos espaços aéreos envolvidos na troca gasosa, ou seja, bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. As paredes dessas estruturas tornam-se perfuradas, e mais tarde seu lúmen é obstruído pela coalescência de pequenos espaços aéreos independentes para formar espaços aéreos anormais e muito maiores. Os macrófagos acumulam-se nos bronquíolos respiratórios de essencialmente todos os fumantes jovens. O lavado broncoalveolar desses indivíduos contém cerca de cinco vezes a quantidade de macrófagos do lavado de não fumantes. No lavado broncoalveolar de fumantes, os macrófagos constituem >95% das contagens totais de células, e os neutrófilos, praticamente ausentes nos lavados de não fumantes, representam 1 a 2% das células. Os linfócitos T, em particular as células CD8+, também estão aumentados no espaço alveolar de fumantes.

O enfisema é classificado em tipos patológicos distintos, dos quais os mais importantes são o centroacinar e pan-acinar. O *enfisema centroacinar*, associado mais comumente ao tabagismo, caracteriza-se por espaços aéreos dilatados encontrados (inicialmente) em associação com os bronquíolos respiratórios. Esse tipo de enfisema costuma ser mais marcante nos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores, sendo em geral focal. O termo *enfisema pan-acinar* refere-se à presença de espaços aéreos anormalmente grandes que se distribuem uniformemente dentro e ao longo das unidades acinares. Em geral, o enfisema pan-acinar é observado nos pacientes com deficiência de α_1AT, que mostra predileção pelos lobos inferiores.

FISIOPATOLOGIA

A redução persistente das taxas de fluxo expiratório forçado é a anormalidade mais típica da DPOC. Também são observados aumentos dos volumes residuais e da razão volume residual/capacidade pulmonar total, distribuição heterogênea da ventilação e desequilíbrio da ventilação-perfusão.

OBSTRUÇÃO DO FLUXO AÉREO

A limitação do fluxo aéreo, também conhecida como obstrução do fluxo aéreo, geralmente é determinada pela espirometria, que inclui manobras de expiração forçada após a inspiração do indivíduo até sua capacidade pulmonar total. Importantes parâmetros obtidos a partir da espirometria incluem o volume de ar expirado durante o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) e o volume total de ar expirado durante toda a manobra espirométrica (capacidade vital forçada [CVF]). Os pacientes com obstrução do fluxo aéreo relacionada com DPOC têm reduções crônicas da razão VEF_1/CVF. Ao contrário da asma, o VEF_1 reduzido na DPOC raras vezes mostra grandes respostas à inalação de broncodilatadores, embora seja comum observar melhorias de até 15%. Os pacientes com asma também podem apresentar obstrução crônica do fluxo aéreo (parcialmente reversível).

O fluxo aéreo durante a expiração forçada resulta do equilíbrio entre a retração elástica dos pulmões que facilita o fluxo de ar e a resistência das vias respiratórias que dificulta o fluxo. Nos pulmões normais e nos afetados pela DPOC, o fluxo expiratório máximo diminui à medida que os pulmões se esvaziam, porque o parênquima pulmonar gera retração elástica progressivamente menor e porque a área transversa das vias respiratórias diminui, elevando a resistência ao fluxo aéreo. A redução do fluxo de ar que coincide com a diminuição do volume pulmonar é facilmente detectável no componente expiratório da curva de fluxo-volume. Nos estágios iniciais da DPOC, a anormalidade da ventilação é evidenciada apenas com volumes pulmonares situados em torno ou abaixo da capacidade residual funcional (mais próxima do volume residual), aparecendo como uma parte inferior côncava no segmento descendente da curva de fluxo-volume. Nos casos de doença mais avançada, a curva inteira mostra redução do fluxo expiratório quando comparada ao normal.

HIPERINSUFLAÇÃO

Os volumes pulmonares também são avaliados rotineiramente pelos testes de função pulmonar. Na DPOC, em geral há "retenção de ar" (aumentos do volume residual e da razão entre volume residual e capacidade pulmonar total) e hiperinsuflação progressiva (ampliação da capacidade pulmonar total) nos estágios avançados da doença. A hiperinsuflação do tórax durante a respiração corrente preserva o fluxo expiratório máximo, porque, à medida que o volume pulmonar aumenta, a pressão da retração elástica se eleva e as vias respiratórias dilatam-se, de modo que a resistência diminui nessas vias.

Apesar de compensar a obstrução das vias respiratórias, a hiperinsuflação pode empurrar o diafragma para uma posição retificada, o que acarreta alguns efeitos adversos. Primeiramente, devido à redução da zona de aposição entre o diafragma e a parede do abdome, a pressão abdominal positiva durante a inspiração não é aplicada de forma tão eficiente na parede torácica, limitando os movimentos do gradil costal e dificultando a inspiração. Em segundo, como as fibras musculares do diafragma retificado são mais curtas do que as do diafragma com curvatura mais normal, elas possuem menor capacidade de gerar pressões inspiratórias do que as fibras normais. Em terceiro, o diafragma retificado (com o aumento do raio de curvatura, r) precisa gerar tensão maior (t) para desenvolver a pressão transpulmonar (p) necessária para produzir a respiração corrente. Essa situação se orienta de acordo com a lei de Laplace, $p = 2t/r$. Além disso, como o gradil torácico está distendido além do seu volume de repouso normal, durante a respiração corrente os músculos inspiratórios precisam realizar esforço para suplantar a resistência do gradil torácico e insuflar ainda mais os pulmões, em vez de contar com a colaboração normal da parede torácica recuando para fora em direção ao seu volume de repouso.

TROCA GASOSA

Embora exista significativa variabilidade nas relações entre VEF_1 e outras anormalidades fisiológicas da DPOC, é possível fazer algumas generalizações. A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial $Pa{O_2}$ permanece em geral próxima ao normal até que o VEF_1 fique reduzido a cerca de 50% do valor previsto, e níveis ainda mais baixos de valores de VEF_1 podem estar associados a valores normais de $Pa{O_2}$, pelo menos em repouso. Uma elevação do nível arterial de dióxido de carbono ($Pa{CO_2}$) não é esperada até que o VEF_1 seja <25% do valor previsto e, ainda assim, esse aumento pode não ocorrer. A hipertensão pulmonar grave, a ponto de causar *cor pulmonale* e insuficiência ventricular direita decorrente da DPOC, ocorre em geral nos indivíduos com reduções extremas do VEF_1 (<25% do previsto) e com hipoxemia crônica ($Pa{O_2} < 55$ mmHg); entretanto, evidências recentes sugerem que alguns pacientes irão desenvolver hipertensão pulmonar significativa independentemente da gravidade da DPOC (**Cap. 304**).

Ventilação heterogênea e desequilíbrio da ventilação-perfusão são características da DPOC, refletindo a natureza heterogênea do processo da doença nas vias respiratórias e no parênquima pulmonar. Estudos fisiológicos são compatíveis com a existência de diversos compartimentos parenquimatosos apresentando taxas de ventilação distintas, em razão de variações regionais na complacência e resistência das vias respiratórias. O desequilíbrio da ventilação-perfusão é responsável por quase toda a redução da PaO_2 associada à DPOC; o volume de *shunting* é mínimo. Essa observação explica a eficácia das elevações modestas do oxigênio inspirado no tratamento da hipoxemia causada pela doença e, portanto, a necessidade de investigar outros problemas além da DPOC quando for difícil corrigir a hipoxemia com níveis modestos de oxigênio suplementar.

FATORES DE RISCO

TABAGISMO

Em 1964, o Advisory Committee to the Surgeon General dos EUA concluiu que o tabagismo era o principal fator de risco para mortalidade por bronquite crônica e enfisema. Estudos longitudinais subsequentes demonstraram o declínio acelerado no VEF_1 em uma relação dose-resposta com a intensidade do tabagismo, que é geralmente expresso em maços-anos (número médio de maços de cigarro fumados por dia, multiplicado pelo número total de anos de tabagismo). Essa relação dose-resposta entre a redução da função pulmonar e a intensidade do tabagismo explica as taxas de prevalência mais altas de DPOC com o aumento da idade. A prevalência historicamente mais alta de tabagismo entre homens é a explicação provável para a prevalência mais alta de DPOC no sexo masculino; contudo, a prevalência dessa doença entre as mulheres tem aumentado nos últimos 50 anos, à medida que diminui a diferença nos índices de tabagismo entre os dois sexos.

Embora a relação causal entre tabagismo e DPOC esteja definitivamente comprovada, existem variações significativas nas respostas ao tabagismo. Ainda que o número de maços-anos de tabagismo seja o fator preditivo mais significativo de VEF_1 **(Fig. 314.2)**, apenas 15% da variabilidade desse parâmetro são explicados pela quantidade de maços-anos. Essa observação sugere que outros fatores genéticos e/ou ambientais contribuam para o impacto do fumo no desenvolvimento da obstrução do fluxo aéreo.

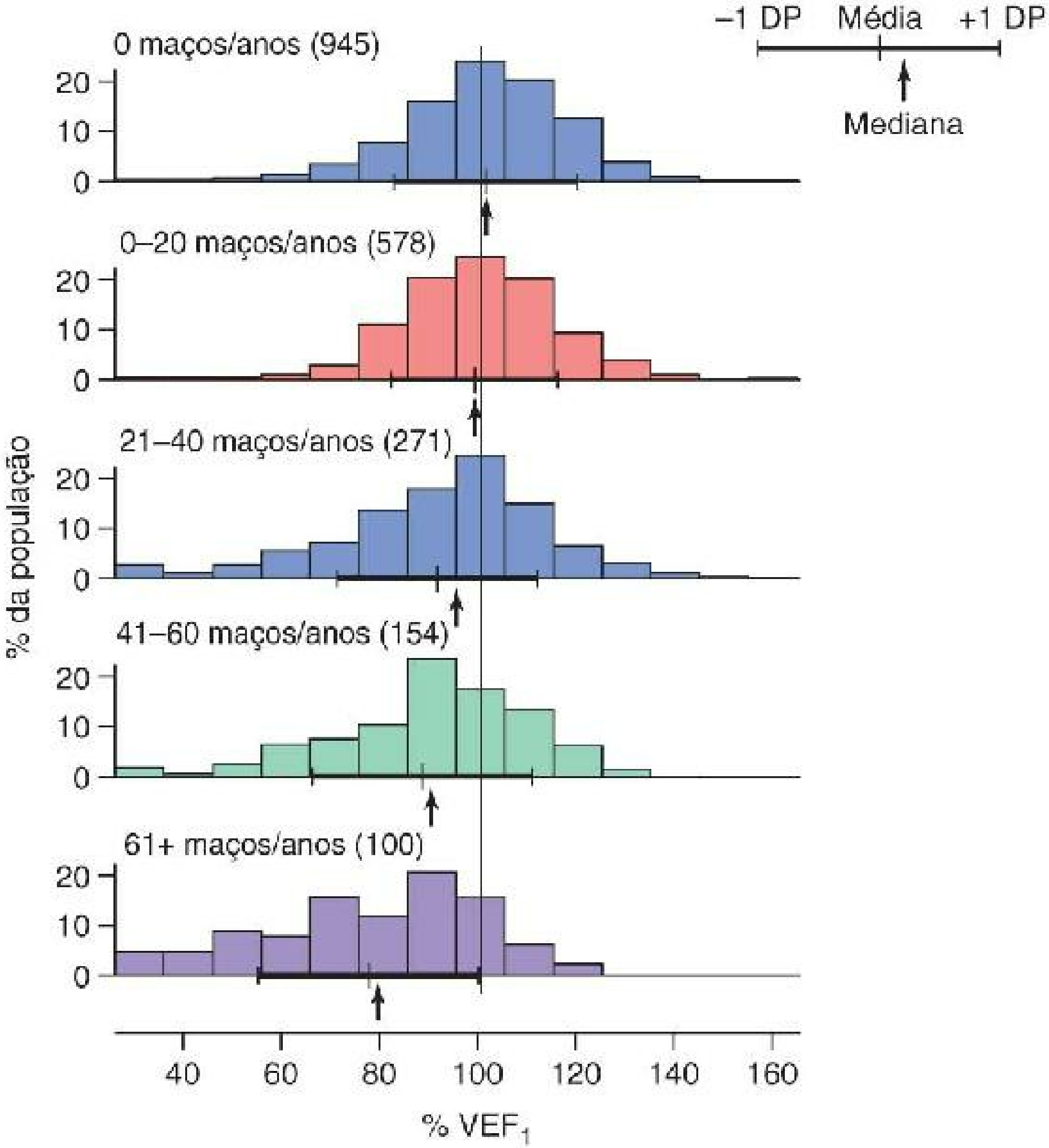

FIGURA 314.2 Distribuições de valores do volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) em uma amostra da população geral, estratificada por maços-anos de tabagismo. Médias, medianas e desvio-padrão (DP) ± 1 do percentual do VEF_1 previsto são mostrados para cada grupo de fumantes. Embora tenha sido encontrada uma relação dose-resposta entre intensidade do tabagismo e VEF_1, foi observada marcante variabilidade na função pulmonar entre os indivíduos com histórias semelhantes de tabagismo. *(De B Burrows et al: Am Rev Respir Dis 115:95, 1977; com autorização.)*

Embora a utilização de charutos e cachimbos também possa estar associada ao desenvolvimento de DPOC, as evidências que apoiam tal relação são menos convincentes, provavelmente devido às doses menores dos subprodutos do tabaco inaladas quando os indivíduos fumam charutos ou cachimbos.

RESPONSIVIDADE DAS VIAS RESPIRATÓRIAS E DPOC

Um dos aspectos que define a asma é a tendência ao agravamento da broncoconstrição em resposta a diversos estímulos exógenos, incluindo metacolina e histamina **(Cap. 309)**. Entretanto, muitos pacientes com DPOC também mostram essa hiper-reatividade das vias respiratórias. A sobreposição considerável entre indivíduos com asma e aqueles com DPOC em relação à responsividade das vias respiratórias, obstrução do fluxo aéreo e sintomas pulmonares levou à formulação da hipótese holandesa. Esta sugere que a asma, a bronquite crônica e o enfisema sejam variações da mesma doença básica, que seriam moduladas por fatores ambientais e genéticos para originar tais entidades patologicamente distintas. A hipótese alternativa britânica propõe que asma e DPOC sejam doenças fundamentalmente diferentes: a asma é vista amplamente como um fenômeno alérgico, enquanto a DPOC resulta de inflamação e lesão relacionadas com o tabagismo. A determinação da validade da hipótese holandesa ou britânica aguarda a identificação dos fatores genéticos predisponentes da asma e/ou DPOC, bem como das interações entre esses fatores genéticos hipotéticos e os fatores de risco ambientais.

Os estudos longitudinais que compararam a responsividade das vias respiratórias no início da pesquisa com o declínio subsequente da função pulmonar demonstraram que a hiper-reatividade das vias respiratórias certamente é um fator preditivo significativo da redução posterior da função respiratória. Assim, a hiper-reatividade das vias respiratórias representa um fator de risco para DPOC.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

O impacto das infecções respiratórias dos adultos sobre o declínio da função pulmonar é controverso, mas reduções em longo prazo e significativas da função pulmonar em geral não são detectadas após um episódio de bronquite ou pneumonia. É difícil avaliar o impacto dos efeitos das doenças respiratórias da infância no aparecimento subsequente da DPOC em razão da inexistência de dados longitudinais adequados. Dessa forma, embora as infecções respiratórias sejam causas importantes de exacerbações da DPOC, a associação entre as infecções respiratórias da infância e da idade adulta e o desenvolvimento e a progressão da DPOC ainda não está comprovada.

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

Foi sugerido que o agravamento dos sintomas respiratórios e a obstrução do fluxo aéreo resultem da exposição a poeira e vapores no local de trabalho. Várias exposições ocupacionais específicas, incluindo a poeira de minas de carvão e ouro, assim como da indústria têxtil do algodão, foram sugeridas como fatores de risco para a obstrução crônica das vias respiratórias. Embora os indivíduos não fumantes com tais ocupações possam desenvolver algumas reduções do VEF$_1$, a importância da exposição à poeira como fator de risco para DPOC, independentemente do tabagismo, ainda não está esclarecida para a maioria desses casos de exposição. No entanto, entre os mineradores de carvão, a exposição ao pó de minas de carvão foi um fator de risco significativo para o enfisema, tanto em fumantes quanto em não fumantes. Na maioria dos casos, a magnitude dessas exposições ocupacionais no risco de DPOC parece ser significativamente menos importante do que o efeito do tabagismo.

POLUIÇÃO DO AR AMBIENTE

Alguns pesquisadores descreveram o agravamento dos sintomas respiratórios em indivíduos que viviam em áreas urbanas em comparação com os que residiam em áreas rurais, o que poderia estar relacionado com maior poluição nas regiões urbanas. Contudo, a relação entre poluição do ar e obstrução crônica das vias respiratórias ainda não está comprovada. A exposição prolongada à fumaça produzida pela combustão da biomassa – uma forma comum de se cozinhar em alguns países – também parece ser um fator de risco significativo para a DPOC entre as mulheres naqueles países. Entretanto, na maioria das populações, a poluição do ar ambiente é um fator de risco muito menos importante para a DPOC do que o tabagismo.

EXPOSIÇÃO PASSIVA AO TABAGISMO

A exposição das crianças ao tabagismo materno causa redução significativa do crescimento pulmonar. A exposição intrauterina à fumaça do tabaco também contribui para as reduções significativas da função pulmonar pós-natal. Embora a exposição passiva à fumaça do cigarro esteja associada a reduções da função pulmonar, a importância desse fator de risco no desenvolvimento das limitações graves da função respiratória dos pacientes com DPOC permanece incerta.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Embora o tabagismo seja o principal fator de risco ambiental na patogênese da DPOC, o desenvolvimento de obstrução ventilatória nos fumantes é altamente variável. A deficiência grave de α_1AT é um fator de risco genético comprovado para DPOC; há evidência crescente de que também existam outros determinantes genéticos.

Deficiência de α_1-antitripsina Descreveram-se muitas variantes do *locus* do inibidor de protease (IP ou SERPINA 1) que codifica a α_1AT. O alelo M comum está associado a níveis normais de α_1AT. Na maioria das populações brancas, o alelo S, relacionado com níveis ligeiramente reduzidos de α_1AT, e o alelo Z, associado à redução acentuada das concentrações da α_1AT, também ocorrem com frequências >1%. Alguns indivíduos raros herdam alelos nulos, que levam à ausência de qualquer produção de α_1AT decorrente de um conjunto heterogêneo de mutações. Os indivíduos com dois alelos Z e um alelo Z e outro nulo são descritos como Pi^Z, a forma mais comum e grave da deficiência de α_1AT.

Embora apenas cerca de 1% dos pacientes com DPOC apresentem deficiência grave de α_1AT como fator contribuinte para a doença, esses indivíduos demonstram que os fatores genéticos podem exercer profunda influência na suscetibilidade à DPOC. Em geral, os indivíduos Pi^Z apresentam DPOC de início precoce, mas a definição dos vieses das séries publicadas de pacientes Pi^Z – as quais geralmente incluíram muitos indivíduos Pi^Z que foram testados para deficiência de α_1AT porque apresentavam DPOC – significa que a porcentagem de indivíduos Pi^Z que manifestarão essa doença e a distribuição da idade de início da doença em tais pacientes ainda não estão claras. Em torno de 1 em cada 3.000 norte-americanos herda a deficiência grave de α_1AT, mas apenas uma minoria desses indivíduos é identificada. O teste laboratorial clínico usado com maior frequência para se identificar a deficiência de α_1AT é a avaliação do seu nível imunológico no soro (ver "Achados Laboratoriais").

Uma porcentagem significativa da variabilidade da função pulmonar entre os indivíduos Pi^Z é explicada pelo tabagismo; os fumantes com deficiência grave de α_1AT têm mais tendência a desenvolver DPOC com menos idade. Contudo, o desenvolvimento da DPOC nos indivíduos Pi^Z, mesmo entre fumantes ou ex-fumantes, não é absoluto. Entre os indivíduos Pi^Z não fumantes, foi observada extrema variabilidade no que se refere à ocorrência de obstrução do fluxo aéreo. A asma e o gênero masculino parecem elevar o risco de DPOC em indivíduos Pi^Z. Outros fatores genéticos e/ou ambientais provavelmente contribuem para tal variabilidade.

Encontra-se disponível tratamento específico, sob a forma de terapia de reposição dos níveis da α_1AT, para os pacientes com deficiência grave, por meio de infusões IV semanais (ver "Tratamento", adiante).

Existem controvérsias quanto ao risco de doença pulmonar em indivíduos Pi^{MZ} heterozigotos, que apresentam concentrações séricas intermediárias de α_1AT (cerca de 60% dos níveis dos pacientes Pi^{MM}). Vários estudos populacionais amplos realizados recentemente sugeriram que os indivíduos Pi^{MZ} apresentam risco ligeiramente maior de obstrução ventilatória, mas ainda não está claro se todos apresentam riscos ligeiramente aumentados de DPOC, ou se um subgrupo dos indivíduos Pi^{MZ} apresenta risco significativamente aumentado de DPOC devido a outros fatores genéticos ou ambientais.

Outros fatores de risco genéticos Estudos de parâmetros da função pulmonar realizados em amostras da população geral sugeriram que outros fatores genéticos, além do fenótipo IP, influenciam na variação da função respiratória. A agregação familiar da obstrução ventilatória em algumas famílias de pacientes com DPOC também foi demonstrada.

Estudos de correlação compararam a distribuição das variantes dos genes candidatos teoricamente envolvidos no desenvolvimento da DPOC entre pacientes com essa doença e indivíduos-controle. Contudo, os resultados têm sido bastante inconsistentes, em geral devido aos estudos subdimensionados. Entretanto, um estudo de associação bem dimensionado, compreendendo 8.300 pacientes e 7 coortes separadas, observou que um alelo minoritário de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) de *MMP12* (rs2276109), associado à expressão reduzida de MPM-12, apresentou um efeito positivo sobre a função pulmonar em crianças com asma e em fumantes adultos. Recentes estudos de correlação do genoma inteiro identificaram diversos *loci* de suscetibilidade à DPOC, incluindo uma região próxima ao gene que codifica a proteína de interação hedgehog (*HHIP*) no cromossomo 4, um conjunto de genes no cromossomo 15 (incluindo componentes do receptor nicotínico da acetilcolina) e uma região contida em um gene de função desconhecida (*FAM13A*). Um SNP regulatório situado *upstream* do gene *HHIP* foi identificado como uma potencial variante funcional; os determinantes genéticos específicos nas outras regiões genômicas ainda precisam ser definitivamente identificados.

HISTÓRIA NATURAL

Os efeitos do tabagismo sobre a função pulmonar dependem da intensidade da exposição ao tabaco, da fase do crescimento na qual houve a exposição e da função pulmonar inicial do indivíduo; outros fatores ambientais podem produzir efeitos semelhantes. A maioria dos indivíduos segue uma trajetória progressiva de ampliação da função pulmonar com o crescimento durante a infância e adolescência, seguida de declínio gradativo com o envelhecimento. Os indivíduos parecem entrar em seus quartis de função pulmonar de acordo com fatores genéticos e ambientais, que os colocam em diferentes trajetórias. O risco de mortalidade final por DPOC está diretamente relacionado com níveis reduzidos de VEF_1. Uma representação gráfica da história natural da DPOC é mostrada como uma função das influências no traçado das curvas de VEF_1 na **Figura 314.3**. A morte ou limitação física causadas pela DPOC podem advir de uma taxa normal de declínio após uma fase de crescimento reduzida (curva *C*), de um início precoce do declínio da função pulmonar após o crescimento normal (curva *B*), ou de um declínio acelerado após o crescimento normal (curva *D*). A taxa de declínio da função pulmonar pode ser modificada pela alteração das exposições ambientais (i.e., cessação do tabagismo), mas a interrupção do tabagismo em uma idade menos avançada produz um melhor benefício do que abandoná-lo depois que já tiverem ocorrido reduções acentuadas da função pulmonar. Fatores genéticos provavelmente contribuem para o nível de função pulmonar alcançado durante o crescimento e para a taxa de declínio em resposta ao tabagismo e possivelmente a outros fatores ambientais.

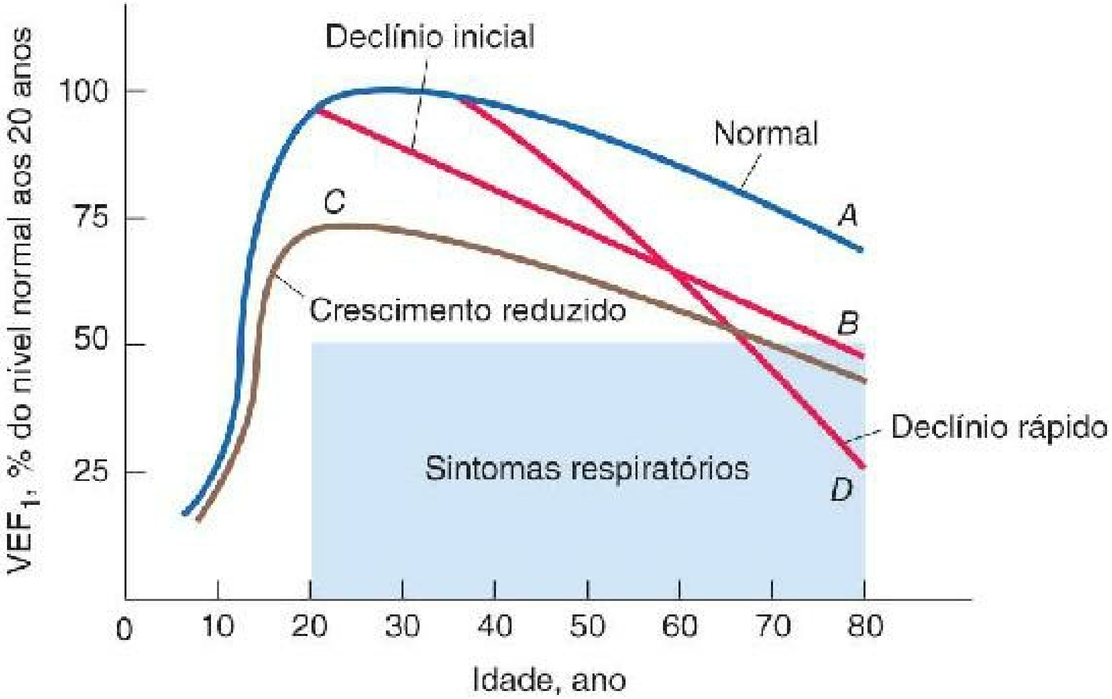

FIGURA 314.3 Curvas de rastreamento hipotéticas do volume expiratório forçado em um segundo (VEF$_1$) para os indivíduos ao longo de suas vidas. O padrão normal de crescimento e declínio de acordo com a idade é mostrado na curva *A*. Um VEF$_1$ significativamente reduzido (<65% do valor previsto aos 20 anos) pode se desenvolver a partir de uma taxa normal de declínio após uma fase de crescimento da função pulmonar reduzida (curva *C*), iniciação precoce de declínio da função pulmonar após crescimento normal (curva *B*), ou declínio acelerado após crescimento normal (curva *D*). *(De B Rijcken: Doctoral dissertation, p.133, University of Groningen, 1991; com autorização.)*

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

HISTÓRIA

Os três sintomas mais comuns na DPOC são tosse, produção de escarro e dispneia aos esforços. Alguns pacientes apresentam esses sintomas durante vários meses ou anos antes de buscarem auxílio médico. Embora o aparecimento de obstrução do fluxo aéreo seja um processo gradativo, muitos pacientes assinalam que o início da sua doença coincidiu com uma doença aguda ou exacerbação. Entretanto, uma história minuciosa em geral revela a existência de sintomas antes da exacerbação aguda. O início da dispneia de esforço, frequentemente descrita como aumento da força para respirar, sensação de peso, falta de ar ou respiração arquejante, pode ser insidioso. Essa queixa é evidenciada mais claramente pela história detalhada enfatizando as atividades físicas típicas e de que forma a capacidade de realizá-las foi modificada. Atividades que envolvem esforço significativo com os braços elevados ao nível ou acima do ombro são particularmente difíceis para os pacientes com DPOC. Por outro lado, atividades que permitem que o paciente estique os braços e use os músculos acessórios da respiração são mais bem toleradas. São exemplos desse tipo de atividade empurrar um carrinho de compras ou caminhar em uma esteira. À medida que a DPOC avança, a principal manifestação é o agravamento da dispneia aos esforços com crescente interferência na capacidade de realizar atividades profissionais ou de outros tipos. Na maior parte dos estágios avançados, os pacientes manifestam falta de ar durante atividades simples da vida diária.

Simultaneamente ao agravamento da obstrução do fluxo aéreo, há aumento na frequência das exacerbações (descritas adiante). Os pacientes também podem manifestar hipoxemia em repouso e necessitar da administração de oxigênio suplementar.

ACHADOS FÍSICOS

Nos estágios iniciais da DPOC, os pacientes costumam apresentar um exame físico absolutamente normal. Os fumantes podem apresentar sinais de tabagismo ativo, como odor de fumaça ou manchas de nicotina nas unhas dos dedos da mão. Nos pacientes com doença mais grave, o exame físico caracteriza-se por uma fase expiratória longa e pode incluir sibilância à expiração. Além disso, os sinais de hiperinsuflação são tórax em barril e ampliação dos volumes pulmonares com limitação das excursões diafragmáticas avaliadas por percussão. Os pacientes com obstrução grave do fluxo aéreo também podem evidenciar o uso dos músculos acessórios da respiração, sentando-se na posição típica de “tripé” para facilitar as ações dos músculos esternocleidomastóideos, escalenos e intercostais. Alguns pacientes podem desenvolver cianose, visível nos lábios e leitos ungueais.

Embora o ensino tradicional diga que os pacientes com enfisema predominante, descritos como “sopradores rosados” (*“pink puffers*”), sejam magros, não cianóticos durante o repouso e façam uso importante dos músculos acessórios, e que os pacientes com bronquite crônica apresentem maior probabilidade de serem pesados e “sopradores azuis” (*blue bloaters*), evidências atuais demonstram que a maior parte dos pacientes apresenta elementos tanto de bronquite quanto de enfisema e que o exame físico não diferencia confiavelmente as duas entidades.

A doença avançada pode vir acompanhada de caquexia, com perda significativa de peso, depressão bitemporal e perda difusa do tecido adiposo subcutâneo. Essa síndrome tem sido associada à ingestão oral inadequada e níveis elevados de citocinas inflamatórias (TNF-α). Tal perda representa um fator independente de prognóstico desfavorável na DPOC. Alguns pacientes com doença avançada apresentam movimentos paradoxais do gradil costal para dentro durante a inspiração (sinal de Hoover), uma consequência da alteração do vetor de contração diafragmática no gradil costal em razão da hiperinsuflação crônica.

Os sinais e sintomas inequívocos de insuficiência cardíaca direita, conhecida como *cor pulmonale*, são relativamente incomuns desde o advento da oxigenoterapia suplementar.

O baqueteamento digital não é um sinal de DPOC, e sua ocorrência deve alertar o médico para a necessidade de iniciar uma investigação das causas desse sinal. Nessa população, o desenvolvimento de câncer de pulmão é a explicação mais provável para o baqueteamento digital de início recente.

ACHADOS LABORATORIAIS

A manifestação clássica da DPOC é obstrução do fluxo aéreo (discutida antes). Os testes de função pulmonar mostram obstrução ventilatória com reduções do VEF_1 e VEF_1/CVF **(Cap. 306e)**. Com o agravamento da doença, os volumes pulmonares podem aumentar, resultando em ampliação da capacidade pulmonar total, capacidade residual funcional e volume residual. Nos pacientes com enfisema, a capacidade de difusão pode estar reduzida, refletindo a destruição parenquimatosa típica da doença. O grau de obstrução do fluxo aéreo é um fator prognóstico importante da DPOC e constitui a base do sistema de classificação por gravidade da Global Initiative for Lung Disease (GOLD) **(Quadro 314.1)**. Mais recentemente foi demonstrado que um índice multifatorial, incorporando a obstrução do fluxo aéreo, o desempenho no exercício, a dispneia e o índice de massa corporal, é um melhor preditor da taxa de mortalidade do que a função pulmonar isolada. Em 2011, a GOLD acrescentou um sistema de classificação adicional incorporando os sintomas e a história de exacerbação; a utilidade desse sistema ainda não foi definida.

QUADRO 314.1 **CRITÉRIOS GOLD PARA A GRAVIDADE DA OBSTRUÇÃO VENTILATÓRIA NA DPOC**

Estágio GOLD	Gravidade	Espirometria
I	Leve	$VEF_1/CVF < 0{,}7$ e $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto
II	Moderada	$VEF_1/CVF < 0{,}7$ e $VEF_1 \geq 50\%$ porém $< 80\%$ do previsto
III	Grave	$VEF_1/CVF < 0{,}7$ e $VEF_1 \geq 30\%$ porém $< 50\%$ do previsto
IV	Muito grave	$VEF_1/CVF < 0{,}7$ e $VEF_1 < 30\%$ do previsto

Abreviações: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; GOLD, Global Initiative for Lung Disease.
Fonte: Do Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), todos os direitos reservados. Disponível em *http://www.goldcopd.org*.

A gasometria arterial e a oximetria podem evidenciar hipoxemia em repouso ou em situação de esforço. A gasometria arterial fornece informações adicionais quanto à ventilação alveolar e ao equilíbrio acidobásico pela avaliação dos níveis da P_{CO_2} arterial e do pH. As alterações do pH com a Pa_{CO_2} são de 0,08 unidades/10 mmHg nos estados agudos e de 0,03 unidades/10 mmHg na fase crônica. Por essa razão, a determinação do pH arterial permite a classificação da insuficiência ventilatória, definida por $P_{CO_2} > 45$ mmHg, nas formas aguda ou crônica. A gasometria arterial é um componente importante da avaliação dos pacientes que se apresentam com sintomas de exacerbação. Um hematócrito elevado sugere presença de hipoxemia crônica, assim como a existência de sinais de hipertrofia ventricular direita.

Os exames radiográficos ajudam a classificar o tipo de DPOC. Bolhas evidentes, escassez da trama parenquimatosa ou hipertransparência sugerem a presença de enfisema. O aumento dos volumes pulmonares e o achatamento do diafragma indicam hiperinsuflação, mas não fornecem indícios quanto à cronicidade das alterações. Hoje, a tomografia computadorizada (TC) é o exame definitivo para confirmar a presença ou ausência de enfisema em indivíduos vivos **(Fig. 314.4)**. Do ponto de vista prático, a TC atualmente exerce pouca influência no tratamento dos pacientes com DPOC, exceto em indivíduos nos quais se considera uma intervenção cirúrgica para sua doença (ver adiante) e como método de rastreamento para câncer de pulmão.

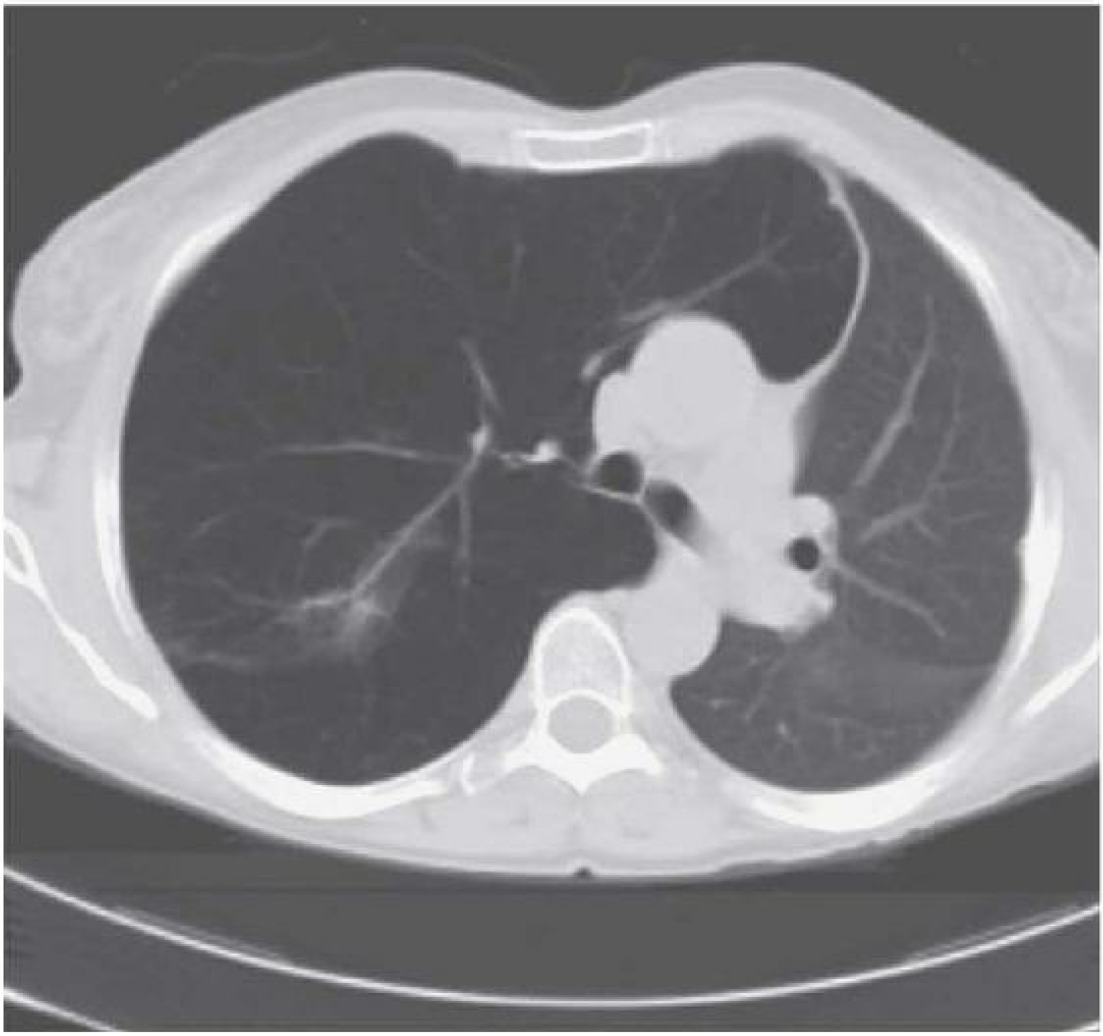

FIGURA 314.4 Tomografia computadorizada de tórax de um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica submetido a transplante do pulmão esquerdo. Observe os traços parenquimatosos reduzidos no pulmão direito (*lado esquerdo da figura*) quando comparados ao pulmão esquerdo, representando a destruição enfisematosa do pulmão e o deslocamento do mediastino para a esquerda, indicativo de hiperinsuflação.

Diretrizes recentes sugerem a realização do teste para deficiência de α_1AT em todos os indivíduos com DPOC ou asma com obstrução crônica do fluxo aéreo. A avaliação do nível sérico de α_1AT é um teste inicial pertinente. No caso de indivíduos com baixos níveis de α_1AT, o diagnóstico definitivo da deficiência de α_1AT necessita da determinação do tipo de inibidor de protease (IP). Esta é determinada geralmente por focalização isoelétrica do soro, que reflete o genótipo no *locus* IP para os alelos comuns, assim como muitos dos raros alelos IP. A genotipagem molecular do DNA pode ser usada para estudar os alelos IP comuns (M, S e Z).

TRATAMENTO DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

FASE ESTÁVEL DA DPOC

Apenas três intervenções – cessação do tabagismo, oxigenoterapia para pacientes com hipoxemia crônica e cirurgia de redução do volume pulmonar em pacientes selecionados com enfisema – mostraram-se capazes de influenciar a história natural dos pacientes com DPOC. Atualmente existem evidências sugestivas, porém não definitivas, de que o uso de glicocorticoides inalatórios pode alterar a mortalidade (porém não a função pulmonar). Todas as outras modalidades terapêuticas atuais são voltadas à melhoria dos sintomas e à redução da frequência e gravidade das exacerbações. A instituição de tais intervenções terapêuticas deve envolver uma avaliação dos sintomas, riscos potenciais, custos e benefícios do tratamento. Em seguida, deve-se avaliar a resposta ao tratamento e tomar a decisão de continuar ou interromper a terapia.

FARMACOTERAPIA

Cessação do tabagismo **(Ver também Cap. 470.)** Estudos demonstraram que fumantes de meia-idade que foram capazes de abandonar o tabagismo com sucesso apresentaram elhora significativa na taxa de declínio da função pulmonar, retornando ao patamar de alterações anuais semelhantes às dos indivíduos que não fumavam. Dessa forma, todos os pacientes com DPOC devem ser aconselhados enfaticamente a deixar de fumar e receber orientação quanto aos benefícios da cessação do tabagismo. Evidências crescentes indicam que a combinação do tratamento farmacológico com as medidas de apoio tradicionais aumenta consideravelmente as chances de sucesso para a cessação do tabagismo. Existem três abordagens farmacológicas principais para o problema: bupropiona; terapia de reposição da nicotina disponível sob a forma de gomas de mascar, adesivos transdérmicos, pastilhas, inaladores e *spray* nasal; e vareniclina, um agonista/antagonista do receptor do ácido nicotínico. As recomendações atuais do U.S. Surgeon General são de que todos os fumantes adultos (exceto gestantes) que pretendem parar de fumar recebam a opção do tratamento farmacológico, na ausência de qualquer contraindicação ao seu uso.

Broncodilatadores Os broncodilatadores costumam ser usados para obtenção de alívio sintomático nos pacientes com DPOC. A inalação é a forma preferível para a administração desta medicação, porque a incidência de efeitos colaterais é menor do que a observada com a sua administração por via parenteral.

Agentes anticolinérgicos O brometo de ipratrópio atenua os sintomas e produz uma melhora aguda no VEF_1. Foi demonstrado que o tiotrópio, um anticolinérgico de ação prolongada, melhora os sintomas e diminui as exacerbações. Estudos com ambos os agentes, ipratrópio e tiotrópio, não demonstraram influências sobre a taxa de redução no VEF_1. Em um amplo ensaio clínico randomizado, observou-se uma tendência para redução na taxa de mortalidade nos pacientes tratados com tiotrópio que se aproximou da significância estatística, porém sem alcançá-la. Os efeitos colaterais são leves, e recomenda-se uma prova terapêutica com anticolinérgicos inalatórios aos pacientes sintomáticos com DPOC. Uma análise retrospectiva recente levantou a possibilidade de que o uso de anticolinérgicos esteja associado ao aumento de eventos cardiovasculares na população com DPOC. Este fato não foi demonstrado em um amplo ensaio randomizado prospectivo com tiotrópio.

Beta-agonistas Esses fármacos proporcionam alívio sintomático. Os principais efeitos colaterais observados são tremor e taquicardia. Os β-agonistas inalatórios de ação prolongada, como o salmeterol ou o formoterol, produzem efeitos benéficos comparáveis aos do brometo de ipratrópio. A utilização desses fármacos é mais conveniente do que a dos agentes de curta ação. Foi demonstrado que o acréscimo de um β-agonista ao tratamento com anticolinérgico inalatório amplia os efeitos benéficos. Um estudo recente de asma sugere que aqueles pacientes, particularmente os afro-americanos, que fazem uso de um β-agonista de ação prolongada sem o acompanhamento de corticosteroides inalatórios apresentam risco aumentado de morte por causas respiratórias. Ainda não está clara a aplicabilidade desses dados aos pacientes com DPOC.

Glicocorticoides inalatórios Embora um ensaio recente tenha demonstrado um aparente benefício com o uso regular dos glicocorticoides inalatórios na taxa de declínio da função pulmonar, vários outros ensaios randomizados bem planejados não o fizeram. Entre os pacientes estudados, havia indivíduos com obstrução leve a grave do fluxo aéreo, bem como fumantes e ex-fumantes. Os pacientes com resposta aguda significativa aos β-agonistas inalatórios foram excluídos de muitos desses estudos, o que pode ter impacto na generalização dos achados. O seu uso esteve associado a taxas aumentadas de candidíase orofaríngea e uma taxa elevada de perda de densidade óssea. Dados disponíveis sugerem que os glicocorticoides inalatórios reduzem a frequência de exacerbação em cerca de 25%. O impacto do uso de corticosteroides inalatórios sobre as taxas de mortalidade na DPOC é controverso. Uma metanálise e vários estudos retrospectivos sugerem um benefício sobre a mortalidade, porém, em um recente ensaio randomizado publicado, as diferenças da taxa de mortalidade se aproximaram dos critérios convencionais de significância estatística, mas sem alcançá-los. Um teste terapêutico com glicocorticoides inalatórios deve ser considerado em pacientes com exacerbações frequentes, definidas como dois ou mais episódios anuais, e em pacientes que demonstrem um grau significativo de reversibilidade aguda em resposta aos broncodilatadores inalatórios.

Glicocorticoides orais O uso crônico de glicocorticoides orais no tratamento da DPOC não é recomendado devido a uma relação desfavorável de custo/benefício. O uso crônico de glicocorticoides orais está associado a efeitos colaterais significativos, incluindo osteoporose, ganho de peso, catarata, intolerância à glicose e risco aumentado de infecção. Um estudo recente demonstrou que os pacientes que reduziram de forma gradual suas doses crônicas (aproximadamente 10 mg/dia) de prednisona de baixa dose não apresentaram qualquer efeito adverso na frequência das exacerbações, qualidade de vida relacionada com a saúde ou função pulmonar. Em média, os pacientes perderam cerca de 4,5 kg após a suspensão dos esteroides.

Teofilina A teofilina produz melhoras modestas nas taxas de fluxo expiratório e na capacidade vital, bem como uma melhora discreta nos níveis arteriais de oxigênio e dióxido de carbono em pacientes com DPOC moderada a grave. As náuseas são um efeito colateral comum; também há relatos de taquicardia e tremor. A monitoração dos níveis sanguíneos de teofilina é necessária para minimizar a toxicidade. O inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 4 (PDE-4) roflumilaste tem reduzido a frequência da exacerbação em pacientes com DPOC que apresentam bronquite crônica e história anterior de exacerbações; os seus efeitos na obstrução ventilatória e nos sintomas são modestos.

Antibióticos Como descrito adiante, existem fortes dados implicando a infecção bacteriana como um agente precipitador de uma porção substancial de exacerbações. Estudos iniciais de antibióticos profiláticos ou supressores, administrados periodicamente ou durante o ano todo, não demonstraram impacto positivo sobre a ocorrência de exacerbação. Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado de azitromicina, escolhida tanto por suas propriedades anti-inflamatórias quanto antimicrobianas, administrada diariamente a indivíduos com um histórico de exacerbação de 6 meses demonstrou uma redução na sua frequência e um tempo maior para o surgimento da primeira exacerbação na coorte tratada com macrolídeo (razão de risco, 0,73).

Oxigênio A administração de O_2 suplementar é a única terapia farmacológica comprovadamente capaz de reduzir as taxas de mortalidade em pacientes com DPOC. Para os pacientes com hipoxemia em repouso (saturação de O_2 em repouso $\leq 88\%$ ou $< 90\%$ com sinais de hipertensão pulmonar ou insuficiência cardíaca direita), mostrou-se que a administração de O_2 exerce um impacto significativo sobre a taxa de mortalidade. Os pacientes que preencherem esses critérios devem receber suprimento contínuo de oxigênio, já que o benefício na mortalidade é proporcional ao número de horas/dia do seu uso. Vários sistemas de fornecimento de O_2 se encontram disponíveis, incluindo sistemas portáteis que os pacientes podem transportar para permitir mobilidade fora do lar.

Habitualmente, o O_2 suplementar é prescrito para pacientes com hipoxemia aos esforços ou hipoxemia noturna. Embora a justificativa para a prescrição de O_2 suplementar nessas situações seja fisiologicamente clara, os benefícios de tal terapia ainda não foram confirmados.

Outros fármacos A *N*-acetilcisteína tem sido usada em pacientes com DPOC por suas propriedades mucolíticas e antioxidantes. Um estudo prospectivo não demonstrou qualquer benefício em relação à diminuição da função pulmonar ou à prevenção de exacerbações. Para os pacientes com deficiência grave de α_1AT, existe um tratamento específico sob a forma de terapia de reposição IV de α_1AT. Apesar dos procedimentos de esterilização para aqueles produtos derivados do sangue e da ausência de casos relatados de infecção viral associada à terapia, alguns médicos recomendam a vacinação anti-hepatite B antes do início do tratamento de reposição. Embora tenha sido demonstrada a eficácia bioquímica do tratamento de reposição da α_1AT, um ensaio controlado randomizado sobre essa terapia não estabeleceu de forma definitiva a sua eficiência na diminuição do declínio da função pulmonar. O critério de elegibilidade para a utilização do tratamento de reposição da α_1AT é um nível sérico $< 11\ \mu M$ (aproximadamente 50 mg/dL). Em geral, os indivíduos Pi^Z atendem a tal requisito, embora outros tipos raros associados à deficiência grave (p. ex., nulo-nulo) também sejam elegíveis. Como apenas uma fração de indivíduos com deficiência grave de α_1AT irá desenvolver DPOC, a terapia de reposição com α_1AT não é recomendada para indivíduos que apresentem essa deficiência grave e com função pulmonar preservada e TC de tórax normal.

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Tratamento médico geral Os pacientes com DPOC devem ser vacinados anualmente contra *influenza*. A vacina antipneumocócica polivalente também é recomendada, embora não exista comprovação definitiva da sua eficácia nessa população de pacientes. Também há recomendações semelhantes e limitações de evidências para a vacinação contra *Bordetella pertussis*.

Reabilitação pulmonar Esse termo se refere a um programa de tratamento que inclui educação e condicionamento cardiovascular. Na DPOC, mostrou-se que a reabilitação pulmonar melhora a qualidade de vida relacionada com a saúde, dispneia e capacidade para exercícios. Ela também se mostrou capaz de reduzir as taxas de internação ao longo de um período de 6 a 12 meses.

Cirurgia para redução do volume pulmonar (CRVP) A cirurgia para reduzir o volume dos pulmões dos pacientes com enfisema foi introduzida inicialmente com pouco sucesso na década de 1950 e depois retomada nos anos de 1990. Os pacientes são excluídos se apresentarem doença pleural significativa, pressão sistólica da artéria pulmonar > 45 mmHg, falta de condicionamento extremo, insuficiência cardíaca congestiva ou outras condições de comorbidade grave. Pacientes com VEF_1 < 20% do valor previsto ou enfisema difusamente distribuído na TC, ou capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (D_{CO}) < 20% do valor previsto, apresentam taxas de mortalidade mais altas após o procedimento e, por essa razão, não são considerados candidatos à CRVP.

O ensaio National Emphysema Treatment demonstrou que a CRVP oferece benefícios tanto em relação à mortalidade quanto em relação aos sintomas em alguns pacientes com enfisema. A distribuição anatômica do enfisema e a capacidade de realizar exercícios após a reabilitação são fatores importantes do prognóstico. Os pacientes com enfisema predominantemente localizado nos lobos superiores e com baixa capacidade de realizar esforços após a reabilitação têm maior probabilidade de melhorar com a CRVP.

Transplante pulmonar **(Ver também Cap. 320e)** A DPOC é atualmente a segunda indicação para transplante de pulmão **(Fig. 314.4)**. As recomendações atuais são de que os candidatos a transplante de pulmão apresentem limitação física grave apesar do tratamento clínico máximo e não sejam portadores de outras condições de comorbidade, como doenças hepática, renal ou cardíaca. Ao contrário da CRVP, a distribuição anatômica do enfisema e a existência de hipertensão pulmonar não são contraindicações ao transplante de pulmão.

EXACERBAÇÕES DA DPOC

As exacerbações são um aspecto marcante da história natural da DPOC; elas são episódios de aumento de dispneia e tosse, bem como alterações na quantidade e no caráter do escarro. Podem ou não ser acompanhadas por outros sinais de doença, incluindo febre, mialgias e dor de garganta. A qualidade de vida relacionada com a saúde informada pelo paciente correlaciona-se mais diretamente com a frequência das exacerbações do que com o grau de obstrução do fluxo aéreo. Análises econômicas mostraram que >70% dos recursos de assistência médica relacionados com a DPOC são destinados às consultas nos setores de emergência e assistência hospitalar; isso representa >US$ 10 bilhões por ano nos EUA. A frequência das exacerbações aumenta com o agravamento da obstrução ventilatória; os pacientes com obstrução moderada a grave (estágios GOLD III ou IV; **Quadro 314.1**) em média apresentam um a três episódios por ano. Entretanto, alguns indivíduos com obstrução muito grave das vias respiratórias não apresentam exacerbações frequentes; a história de exacerbações anteriores é um forte indício para exacerbações futuras. Recentemente, a observação de uma proporção elevada do diâmetro da artéria pulmonar em relação à aorta na TC de tórax foi associada a um risco aumentado de exacerbação da DPOC.

A abordagem aos pacientes que se apresentam no curso de uma exacerbação inclui avaliação da gravidade da doença em seus componentes agudo e crônico; tentativa de identificar o fator desencadeante da crise; e instituição do tratamento.

Causas precipitadoras e estratégias para reduzir a frequência das exacerbações Vários estímulos podem levar à via final comum de inflamação das vias respiratórias e agravamento dos sintomas, típicos das exacerbações da DPOC. Estudos sugerem que uma nova cepa de bactéria está associada ao aumento do risco de curto prazo da exacerbação e que aquela infecção/reinfecção bacteriana está envolvida em mais de 50% das exacerbações. As infecções respiratórias virais ocorrem em aproximadamente um terço das exacerbações da DPOC. Em uma minoria significativa dos casos (20 a 35%), nenhum fator precipitador pode ser identificado.

O papel da farmacoterapia na redução das exacerbações é bem menos estudado. O uso crônico de glicocorticoides orais não é recomendado para essa finalidade. Os glicocorticoides inalatórios reduzem a frequência de exacerbações em 25 a 30% na maioria das análises. O uso de glicocorticoides inalatórios deve ser considerado em pacientes com exacerbações frequentes ou naqueles que apresentam um componente asmático, ou seja, reversibilidade significativa nos testes de função pulmonar ou melhora sintomática expressiva após inalação dos broncodilatadores. Reduções semelhantes são descritas com o uso de anticolinérgicos e β-agonistas de longa duração. A vacina contra *influenza* demonstrou redução nas taxas de exacerbações em pacientes com DPOC. Como já descrito, a administração diária de azitromicina em indivíduos com DPOC e um histórico de exacerbação reduz a frequência da exacerbação.

Avaliação do paciente Deve-se tentar determinar a gravidade da exacerbação, assim como a gravidade da DPOC preexistente. Quanto mais grave for um desses dois componentes, maior a probabilidade de que o paciente necessite de internação. A anamnese deve incluir uma avaliação do grau de dispneia investigando se o paciente apresenta falta de ar quando realiza atividades da vida diária e suas tarefas habituais. Também é importante perguntar ao paciente se tem febre; se houve alterações nas características do escarro; se entrou em contato com pessoas doentes; e se surgiram sintomas associados como náuseas, vômitos, diarreia, mialgias e calafrios. A investigação sobre a frequência e a gravidade de exacerbações anteriores pode fornecer informações importantes.

O exame físico deve incluir uma avaliação do grau de desconforto do paciente. É importante dar atenção especial a taquicardia, taquipneia, uso dos músculos acessórios, sinais de cianose perioral ou periférica, capacidade de proferir frases completas e estado mental do paciente. O exame do tórax deverá estabelecer a presença ou ausência de sinais focais, a amplitude do movimento respiratório, a presença ou ausência de sibilos, a assimetria do exame torácico (sugerindo a obstrução das vias respiratórias de grande calibre ou pneumotórax imitando uma exacerbação) e a presença ou ausência de movimentos paradoxais da parede abdominal.

Os pacientes com DPOC grave de base, que se apresentam com desconforto moderado ou grave, ou aqueles com sinais focais, devem realizar radiografias de tórax. Aproximadamente 25% das radiografias dessa situação clínica mostrarão anormalidades, dentre as quais as mais frequentes são pneumonia e insuficiência cardíaca congestiva. Os pacientes com DPOC avançada, aqueles com história de hipercapnia, aqueles com alterações do estado mental (confusão, sonolência) ou aqueles em desconforto significativo devem se submeter a uma avaliação da gasometria arterial. A existência de hipercapnia, definida como uma $P\text{co}_2 > 45$ mmHg, tem implicações importantes para o tratamento (discutidas adiante). Ao contrário da sua utilidade no tratamento das exacerbações da asma, os testes de função pulmonar não têm demonstrado qualquer utilidade no diagnóstico ou tratamento das exacerbações da DPOC.

Quanto à necessidade de hospitalização dos pacientes com exacerbações da DPOC, não existem diretrizes definitivas. Os pacientes com acidose respiratória e hipercapnia, hipoxemia significativa ou doença subjacente grave, ou aqueles cujas condições de vida não favoreçam a observação atenta e a adesão ao tratamento prescrito, devem ser internados.

EXACERBAÇÕES AGUDAS

Broncodilatadores Os pacientes costumam ser tratados com um β-agonista inalatório, frequentemente com acréscimo de um agente anticolinérgico. Esses fármacos podem ser administrados juntos ou separadamente, e a frequência da administração depende da gravidade da exacerbação. No início, os pacientes costumam ser tratados com nebulização, pois essa forma de administração é mais fácil para pacientes idosos ou aqueles com desconforto respiratório. Entretanto, foi observado que a conversão para os inaladores de dose calibrada é eficaz quando acompanhada de educação e treinamento dos pacientes e da equipe de saúde. Essa abordagem traz benefícios econômicos significativos e permite também uma transição mais fácil à assistência ambulatorial. O acréscimo das metilxantinas (como a teofilina) ao esquema terapêutico pode ser considerado, embora não existam provas convincentes de sua eficácia. Quando adicionadas, os níveis séricos devem ser monitorados na tentativa de reduzir a toxicidade.

Antibióticos Os pacientes com DPOC frequentemente estão colonizados por possíveis patógenos respiratórios, e em geral é difícil identificar de forma conclusiva uma espécie bacteriana específica responsável por um evento clínico particular. As bactérias comumente implicadas nas exacerbações da DPOC incluem *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Além dessas, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* são observados em 5 a 10% das exacerbações. A escolha do antibiótico deve ser baseada nos padrões locais de sensibilidade ao antibiótico dos patógenos recém-citados, assim como no estado clínico do paciente. A maioria dos médicos trata os pacientes com exacerbações moderadas ou graves com antibióticos, mesmo que não existam dados implicando um patógeno específico.

Glicocorticoides Entre os pacientes internados, demonstrou-se que o uso de glicocorticoides reduz a permanência hospitalar, acelera a recuperação e diminui as chances de exacerbação ou recidiva subsequente em um período de até 6 meses. Um estudo demonstrou que duas semanas de tratamento com glicocorticoide produziram o mesmo benefício conseguido com 8 semanas de tratamento. As orientações da GOLD recomendam 30 a 40 mg de prednisona oral ou seu equivalente por um período de 10 a 14 dias. Principalmente nos pacientes com diagnóstico preexistente de diabetes, a hiperglicemia é a complicação aguda mais relatada no tratamento com glicocorticoides.

Oxigênio O O_2 suplementar deve ser administrado para manter saturações arteriais ≥ 90%. O estímulo respiratório hipoxêmico desempenha um papel pouco significativo nos pacientes com DPOC. Estudos demonstraram que, nos pacientes com hipercapnias aguda e crônica, a administração de O_2 suplementar não reduz a ventilação minuto. Ela induz, em alguns pacientes, um modesto aumento na Pco_2 arterial, sobretudo por alterar as relações ventilação-perfusão no interior do pulmão. Esse fato não deve impedir que os médicos forneçam o oxigênio necessário para corrigir a hipoxemia.

Suporte ventilatório mecânico Estudos recentes evidenciaram que a instituição da ventilação com pressão positiva não invasiva (VPPNI) em pacientes com insuficiência respiratória, definida por uma $Paco_2 > 45$ mmHg, resulta em reduções significativas da mortalidade, necessidade de intubação, complicações do tratamento e duração das internações. As contraindicações da VPPNI são instabilidade cardiovascular, alteração do estado mental ou incapacidade de cooperar, secreções copiosas ou incapacidade de eliminar as secreções, anormalidades ou traumatismo craniofacial impedindo a adaptação da máscara, obesidade extrema ou queimaduras significativas.

A ventilação mecânica invasiva (convencional) por um tubo endotraqueal está indicada para os pacientes com dificuldade respiratória grave apesar do tratamento inicial, hipoxemia potencialmente fatal, acidose e/ou hipercarbia grave, comprometimento profundo do estado mental, parada respiratória, instabilidade hemodinâmica ou outras complicações. O objetivo da ventilação mecânica é corrigir os problemas citados antes. Os fatores que devem ser levados em consideração durante a utilização do suporte ventilatório mecânico são a necessidade de garantir um tempo expiratório suficiente aos pacientes com obstrução ventilatória grave e a presença de auto-PEEP (pressão expiratória final positiva intrínseca), que pode ocorrer nos indivíduos que fazem esforço respiratório significativo para iniciar uma respiração durante um processo de procura de ventilação. A taxa de mortalidade dos pacientes que necessitam de suporte ventilatório mecânico é de 17 a 30% em cada internação. Entre os pacientes com idade > 65 anos internados em unidades de terapia intensiva, a taxa de mortalidade duplica para 60% ao longo do ano seguinte, independentemente da necessidade de ventilação mecânica.

315

Doenças pulmonares intersticiais

Talmadge E. King, Jr.

Os pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) procuram cuidados médicos principalmente devido ao aparecimento de dispneia progressiva aos esforços ou tosse improdutiva persistente. Hemoptise, respiração ofegante e dor torácica podem estar presentes. Em geral, a identificação de opacidades intersticiais na radiografia de tórax concentra a abordagem diagnóstica em uma das DPIs.

As DPIs representam um grande número de distúrbios que acometem o parênquima pulmonar – os alvéolos, o epitélio alveolar, o endotélio capilar e os espaços entre aquelas estruturas – bem como os tecidos perivasculares e linfáticos. Os distúrbios nesse grupo heterogêneo são classificados em conjunto devido às manifestações clínicas, radiológicas, fisiológicas ou patológicas semelhantes. Tais distúrbios estão associados, com frequência, a taxas consideráveis de morbidade e mortalidade, havendo pouco consenso acerca do melhor tratamento para a maioria deles.

Tem sido difícil classificar as DPIs porque >200 doenças conhecidas individualmente se caracterizam pelo comprometimento difuso do parênquima pulmonar, seja como condição primária ou como parte significativa de um processo multiorgânico, como pode ocorrer nas doenças do tecido conectivo (DTCs). Um método útil de classificação é separar as DPIs em dois grupos, segundo a histopatologia principal de base: (1) aquelas associadas à inflamação e fibrose predominantes e (2) aquelas com reação granulomatosa predominante na área intersticial ou vascular **(Quadro 315.1)**. Cada um desses grupos pode ser posteriormente subdividido de acordo com o conhecimento ou não da causa. Para cada DPI, pode haver uma fase aguda, e em geral também há uma fase crônica. Raras vezes, algumas são recorrentes, com intervalos de doença subclínica.

QUADRO 315.1 PRINCIPAIS CATEGORIAS DA DOENÇA PULMONAR INFLAMATÓRIA INTERSTICIAL E ALVEOLAR

Resposta pulmonar: alveolite, inflamação intersticial e fibrose	
Causa conhecida	
Asbesto	Residual da síndrome da angústia respiratória aguda
Fumaças, gases	Relacionada ao tabagismo
Medicamentos (antibióticos, amiodarona, ouro) e agentes	Pneumonia intersticial descamativa

quimioterápicos	
Radiação	Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória
Pneumonia por aspiração	Granulomatose pulmonar das células de Langerhans
Causa desconhecida	
Pneumonias intersticiais idiopáticas	Proteinose alveolar pulmonar
Fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial usual)	Distúrbios linfocíticos infiltrantes (pneumonia intersticial linfocítica associada à doença do tecido conectivo)
Pneumonia intersticial aguda (comprometimento alveolar difuso)	Pneumonias eosinofílicas
Pneumonia em organização criptogênica	Linfangioleiomiomatose
Pneumonia intersticial inespecífica	Doenças hereditárias Esclerose tuberosa, neurofibromatose, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak
Pneumonia intersticial linfocítica idiopática	
Entidades raras e definidas pela doença Fibroelastose pleuroparenquimatosa idiopática Pneumonia em organização e fibrinosa aguda Padrões bronquiolocêntricos de pneumonia intersticial	
Doenças do tecido conectivo Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, polimiosite-dermatomiosite	Doenças hepáticas ou gastrintestinais (doença de Crohn, cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa, retocolite ulcerativa)
Síndromes hemorrágicas pulmonares Síndrome de Goodpasture, hemossiderose pulmonar idiopática, capilarite pulmonar isolada	Doença do enxerto *versus* hospedeiro (transplante de medula óssea; transplante de órgão sólido)
Amiloidose	
Resposta pulmonar: granulomatosa	
Causa conhecida	
Pneumonite de hipersensibilidade (poeiras orgânicas)	Poeiras inorgânicas: berílio, sílica
Causa desconhecida	
Sarcoidose	Granulomatose broncocêntrica
Vasculites granulomatosas	Granulomatose linfomatoide
Granulomatose com poliangeíte (Wegener) Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss)	

A sarcoidose **(Cap. 390)**, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) e a fibrose pulmonar associada às DTCs **(Caps. 378, 382, 388 e 427)** são as DPIs mais comuns de etiologia desconhecida. Entre as DPIs de causa conhecida, o maior grupo inclui as exposições ocupacionais e ambientais, especialmente a inalação de poeiras inorgânicas, orgânicas e diversas fumaças ou gases **(Cap. 311)**. Uma abordagem multidisciplinar – que requer comunicação estreita entre o médico, o radiologista e, quando apropriado, o patologista – costuma ser necessária para o estabelecimento do diagnóstico. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) melhora a precisão diagnóstica e pode acabar com a necessidade de exame tecidual na maioria dos casos, sobretudo na FPI. Para outras formas, o exame tecidual, em geral obtido por biópsia pulmonar toracoscópica, é crucial para a confirmação do diagnóstico.

PATOGÊNESE

As DPIs são distúrbios não malignos e não são causadas por agentes infecciosos identificados. Desconhece(m)-se a(s) via(s) exata(s) que leva(m) da lesão à fibrose. Embora existam múltiplos agentes que iniciam uma lesão, as respostas imunopatogênicas do tecido pulmonar são limitadas, e os mecanismos de reparo têm características comuns **(Fig. 315.1)**.

Conforme mencionado antes, os dois principais padrões histopatológicos são um padrão granulomatoso e um padrão no qual a inflamação e a fibrose predominam.

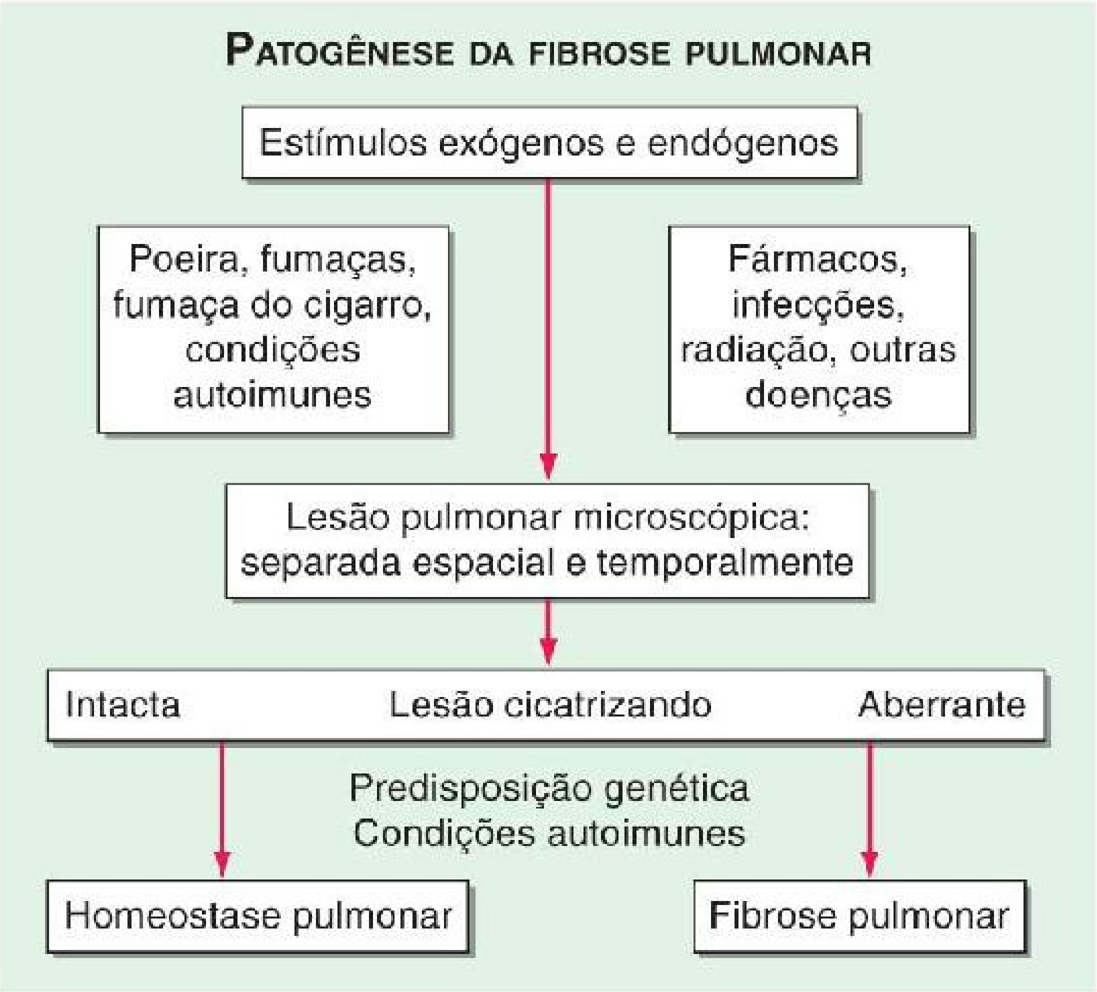
PATOGÊNESE DA FIBROSE PULMONAR
Estímulos exógenos e endógenos
Poeira, fumaças, fumaça do cigarro, condições autoimunes
Fármacos, infecções, radiação, outras doenças
Lesão pulmonar microscópica: separada espacial e temporalmente
Intacta
Lesão cicatrizando
Aberrante
Predisposição genética
Condições autoimunes
Homeostase pulmonar
Fibrose pulmonar

FIGURA 315.1 Mecanismo proposto para a patogênese da fibrose pulmonar. O pulmão é naturalmente exposto à lesão repetitiva a partir de uma variedade de estímulos exógenos e endógenos. Diversos fatores locais e sistêmicos (p. ex., fibroblastos, fibrócitos circulantes, quimiocinas, fatores de crescimento e fatores de

coagulação) contribuem para o reparo tecidual e a recuperação funcional. A falta de regulação dessa intrincada rede por predisposição genética, condições autoimunes ou doenças sobrepostas pode levar à cicatrização aberrante, resultando em fibrose pulmonar. Por outro lado, a lesão excessiva do pulmão pode até mesmo ultrapassar os mecanismos reparadores intactos e levar à fibrose pulmonar. *(De S Garantziotis et al.: J Clin Invest 114:319, 2004.)*

Doença pulmonar granulomatosa Este processo caracteriza-se por acúmulo de linfócitos T, macrófagos e células epitelioides organizados em estruturas distintas (granulomas) no parênquima pulmonar. As lesões granulomatosas podem evoluir para fibrose. Muitos pacientes com doença pulmonar granulomatosa permanecem livres de comprometimento grave da função pulmonar ou, quando sintomáticos, melhoram após o tratamento. O principal diagnóstico diferencial é entre sarcoidose **(Cap. 390)** e pneumonite de hipersensibilidade **(Cap. 310)**.

Inflamação e fibrose A agressão inicial é uma lesão da superfície epitelial que causa inflamação nos espaços aéreos e nas paredes alveolares. Se a doença tornar-se crônica, a inflamação estende-se para partes adjacentes do interstício e da vasculatura e por fim causa fibrose intersticial. Os padrões histopatológicos importantes encontrados nas DPIs incluem pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial inespecífica, bronquiolite respiratória/pneumonia intersticial descamativa, pneumonia em organização, lesão alveolar difusa (aguda ou em organização) e pneumonia intersticial linfocitária. O desenvolvimento de cicatrizes irreversíveis (fibrose) das paredes alveolares, vias respiratórias ou vasculatura é o resultado mais temido em todos esses distúrbios por ser muitas vezes progressivo e acarretar desequilíbrios significativos da função ventilatória e das trocas gasosas.

HISTÓRIA

Duração da doença A *apresentação aguda* (dias a semanas), embora incomum, ocorre com alergias (a fármacos, fungos, helmintos), pneumonia intersticial aguda (PIA), pneumonia eosinofílica e pneumonite de hipersensibilidade. Tais distúrbios podem ser confundidos com as pneumonias atípicas em decorrência das opacidades alveolares difusas na radiografia de tórax. Uma *apresentação subaguda* (semanas a meses) pode ocorrer em todas as DPIs, mas se verifica especialmente na sarcoidose, DPIs farmacológicas, síndromes de hemorragia alveolar, pneumonia em organização criptogênica (POC) e pneumonia imunológica aguda que complica o lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou polimiosite. Na maioria das DPIs, os sinais e sintomas constituem um *quadro crônico* (meses a anos). Exemplos incluem FPI, sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans pulmonar (HCLP), pneumoconiose e DTCs. As *apresentações* *episódicas* são incomuns e consistem em pneumonia eosinofílica, pneumonite de hipersensibilidade, POC, vasculites, hemorragia pulmonar e síndrome de Churg-Strauss.

Idade A maioria dos pacientes com sarcoidose, DPI associada a uma DTC, linfangioleiomiomatose (LAM), HCLP e formas hereditárias de DPIs (FPI familiar, doença de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak) se apresenta entre 20 e 40 anos. Muitos pacientes com FPI têm mais de 60 anos.

Sexo A LAM e o acometimento pulmonar na esclerose tuberosa ocorrem exclusivamente em mulheres antes da menopausa. Além disso, a DPI na síndrome de Hermansky-Pudlak e nas DTCs é mais comum em mulheres; uma exceção é a DPI associada à artrite reumatoide (AR), mais comum em homens. A FPI também é mais comum em homens. Em razão das exposições ocupacionais, as pneumoconioses também são mais frequentes em homens.

História familiar A fibrose pulmonar familiar tem sido associada às mutações no gene que codifica a proteína C surfactante, o gene da proteína A2 surfactante, a transcriptase reversa da telomerase (*TERT*), o componente RNA da telomerase (*TERC*) e o promotor de um gene que codifica a mucina (*MUC5B*). A fibrose pulmonar familiar caracteriza-se por diversos padrões de pneumonia intersticial, como pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial descamativa e PIU. Idade avançada, sexo masculino e história de tabagismo têm sido identificados como fatores de risco para fibrose pulmonar familiar. Associações familiares (com um padrão autossômico dominante) têm sido identificadas na esclerose tuberosa e na neurofibromatose. Grupos familiares têm sido identificados com maior frequência na sarcoidose. Os genes responsáveis por diversos casos raros de DPIs têm sido identificados, isto é, microlitíase alveolar, doença de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak e doença de Niemann-Pick, juntamente com os genes responsáveis pela homeostase surfactante na proteinose alveolar pulmonar e pelo controle do crescimento e da diferenciação celular na LAM.

História de tabagismo De dois terços a 75% dos pacientes com FPI e fibrose pulmonar familiar têm história de tabagismo. Os pacientes com HCLP, bronquiolite respiratória/pneumonia intersticial descamativa (PID), síndrome de Goodpasture, bronquiolite respiratória e proteinose alveolar pulmonar geralmente são fumantes ativos ou antigos.

História ocupacional e ambiental Deve-se procurar obter uma lista cronológica rigorosa dos empregos ao longo da vida do paciente, incluindo tarefas específicas e exposições conhecidas. Na pneumonite de hipersensibilidade **(ver Fig. 310.1)**, sintomas respiratórios, febre, calafrios e radiografia de tórax anormal com frequência estão temporalmente relacionados a um *hobby* (doença do criador de pombos) ou local de trabalho (pulmão de fazendeiro) **(Cap. 310)**. Os sintomas podem diminuir ou desaparecer depois que o paciente deixa o local de exposição por vários dias, da mesma forma que podem ressurgir quando o paciente retorna ao local de exposição.

Outra história pregressa importante As infecções parasitárias podem causar eosinofilia pulmonar, devendo-se, por isso, obter um histórico de viagens nos pacientes com DPI definida ou suspeita. A história dos fatores de risco para infecção pelo HIV deve ser levantada porque vários processos podem ocorrer no momento da apresentação inicial ou durante a evolução clínica, por exemplo, infecção pelo HIV, pneumonia em organização, PIA, pneumonite intersticial linfocitária e hemorragia alveolar difusa.

Sinais e sintomas respiratórios A dispneia é uma queixa comum e proeminente nos pacientes com DPI, especialmente nas pneumonias intersticiais idiopáticas, pneumonite de hipersensibilidade, POC, sarcoidose, pneumonias eosinofílicas e HCLP. Alguns pacientes, sobretudo aqueles com sarcoidose, silicose, HCLP, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia lipoide ou carcinomatose linfangítica, podem apresentar doença pulmonar parenquimatosa em estudos de imagem de tórax sem dispneia significativa, em particular no início da evolução da doença. A sibilância é uma manifestação incomum das DPIs, porém tem sido descrita em pacientes com pneumonia eosinofílica crônica, síndrome de Churg-Strauss, bronquiolite respiratória e sarcoidose. Dor torácica clinicamente significativa é incomum na maioria das DPIs. Contudo, o desconforto subesternal é comum na sarcoidose. Uma piora súbita da dispneia, em especial quando associada à dor torácica aguda, pode indicar um pneumotórax espontâneo, que ocorre na HCLP, esclerose tuberosa, LAM e neurofibromatose. A hemoptise franca e a expectoração com sangue raramente são manifestações observadas à apresentação das DPIs, mas podem ocorrer nas síndromes de hemorragia alveolar difusa (HAD), LAM, esclerose tuberosa e vasculites granulomatosas. Fadiga e perda de peso são achados comuns em todas as DPIs.

EXAME FÍSICO

Os achados, em geral, são inespecíficos. Mais comumente, o exame físico revela taquipneia e estertores crepitantes bibasilares ao final da inspiração, que são comuns na maioria das formas de DPIs associadas à inflamação, porém menos prováveis nas doenças pulmonares granulomatosas. Os estertores podem ser observados na ausência de anormalidades na radiografia de tórax. Roncos agudos esparsos no final da inspiração – os chamados chiados inspiratórios – são audíveis em pacientes com bronquiolite. O exame cardíaco costuma ser normal, exceto nos estágios intermediários ou avançados da doença, quando surgem achados de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* **(Cap. 304)**. Cianose e baqueteamento digital ocorrem em alguns pacientes com doença avançada.

LABORATÓRIO

Os fatores antinucleares e anticorpos anti-imunoglobulina (fatores reumatoides) são identificados em alguns pacientes, mesmo na ausência de DTC clara. Um nível elevado de lactato desidrogenase (LDH) é um achado inespecífico comum nas DPIs. A elevação do nível sérico da enzima conversora da angiotensina é comum nas DPIs, especialmente na sarcoidose. As precipitinas séricas confirmam a exposição quando se suspeita de pneumonite de hipersensibilidade, embora não sejam diagnósticas do processo. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo ou antimembrana basal são úteis caso se suspeite de vasculite. O eletrocardiograma costuma ser normal, a menos que haja hipertensão pulmonar; em seguida, ele demonstra desvio do eixo para a direita, hipertrofia ventricular direita, aumento ou hipertrofia do átrio direito. O ecocardiograma também revela dilatação e/ou hipertrofia do ventrículo direito na presença de hipertensão pulmonar.

ESTUDOS DE IMAGEM DO TÓRAX

Radiografias de tórax Pode-se suspeitar de uma DPI, pela primeira vez, com base em uma radiografia de tórax anormal que revela mais comumente um padrão reticular bibasilar. Um padrão nodular ou misto de enchimento alveolar e aumento da trama reticular também pode estar presente. Subgrupos da DPI exibem opacidades nodulares com predileção pelas zonas pulmonares superiores (sarcoidose, HCLP, pneumonite de hipersensibilidade crônica, silicose, beriliose, AR [forma nodular necrobiótica], espondilite anquilosante). A radiografia de tórax correlaciona-se fracamente com o estágio clínico ou histopatológico da doença. O achado radiográfico de uma imagem em "favo de mel" correlaciona-se com achados patológicos de espaços císticos pequenos e fibrose progressiva; quando presente, representa um prognóstico reservado. Na maioria dos casos, a radiografia de tórax é inespecífica e, em geral, não permite um diagnóstico específico.

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) A TCAR é superior à radiografia simples de tórax para a detecção precoce e confirmação da suspeita de DPI **(Fig. 315.2)**. Além disso, a TCAR permite melhor avaliação da extensão e da distribuição da doença, sendo de particular utilidade na investigação de pacientes com radiografia de tórax normal. Uma doença coexistente muitas vezes é mais bem reconhecida na TCAR, por exemplo, adenopatia mediastinal, carcinoma ou enfisema.

No contexto clínico apropriado, a TCAR pode se apresentar suficientemente típica para eliminar a necessidade de biópsia pulmonar na FPI, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, asbestose, carcinoma linfangítico e HCLP. Quando uma biópsia pulmonar é necessária, a TCAR ajuda a determinar a área mais apropriada para a coleta das amostras.

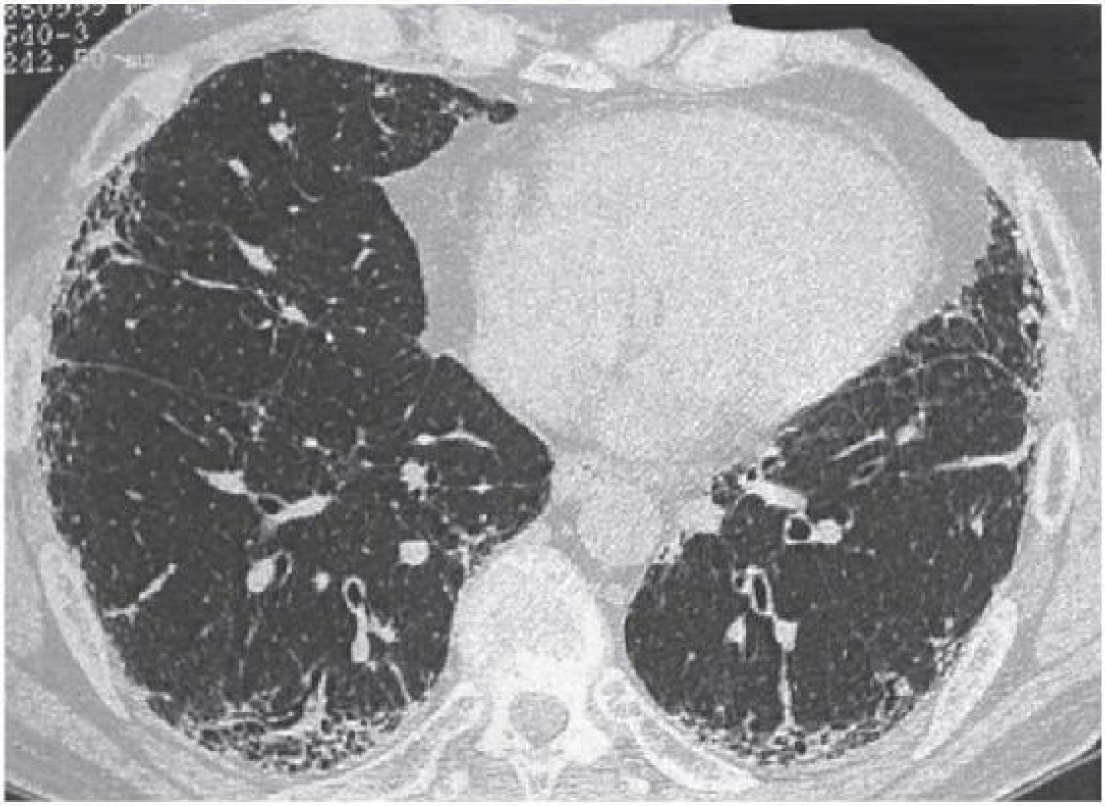

FIGURA 315.2 Fibrose pulmonar idiopática. A TC de alta resolução evidencia anormalidade reticular predominante periférica bibasal com bronquiectasia de tração e aspecto em "favo de mel". A biópsia pulmonar mostrou as características típicas da pneumonia intersticial usual.

PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR

Espirometria e volumes pulmonares A medição da função pulmonar é importante na avaliação da extensão do comprometimento pulmonar em pacientes com DPI. A maioria das formas de DPI produz um defeito restritivo com redução da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade residual funcional e do volume residual **(Cap. 306e)**. O volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) mostram-se reduzidos, porém tais alterações estão relacionadas com a CPT reduzida. A razão VEF_1/CVF geralmente é normal ou se encontra aumentada. Os volumes pulmonares diminuem à medida que a rigidez pulmonar se agrava com a progressão da doença. Alguns distúrbios produzem opacidades intersticiais na radiografia de tórax e limitação obstrutiva do fluxo aéreo nos testes de função pulmonar (incomuns na sarcoidose e pneumonite de hipersensibilidade, porém comuns na esclerose tuberosa e LAM). Os estudos de função pulmonar têm mostrado valor prognóstico em pacientes com pneumonias intersticiais idiopáticas, em particular na FPI e pneumonia intersticial inespecífica (PII).

Capacidade de difusão Uma redução da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (D_{CO}) é um achado comum, porém inespecífico, na maioria das DPIs. Essa diminuição decorre, em parte, do apagamento das unidades alveolocapilares, mas, com maior importância, do desequilíbrio entre ventilação e perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$). As regiões pulmonares com complacência reduzida decorrente de fibrose ou infiltração celular podem ser malventiladas, porém muitas ainda recebem um fluxo sanguíneo adequado, e o desequilíbrio entre ventilação-perfusão nessas regiões atua como mistura venosa verdadeira. A intensidade da redução da D_{CO} não se correlaciona com o estágio da doença.

Gasometria arterial A gasometria arterial em repouso pode ser normal ou revelar hipoxemia (secundária ao desequilíbrio entre ventilação e perfusão) e alcalose respiratória. Uma tensão arterial de O_2 normal (ou saturação por oximetria) em repouso não exclui hipoxemia significativa durante o exercício ou sono. A retenção de dióxido de carbono (CO_2) é rara e geralmente representa uma manifestação de doença terminal.

PROVAS DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Como nem sempre ocorre hipoxemia em repouso e uma hipoxemia grave induzida pelo exercício pode passar despercebida, é útil realizar uma prova de esforço com medição da gasometria arterial para detectar anormalidades da troca gasosa. A dessaturação do oxigênio arterial, uma falha em reduzir apropriadamente o espaço morto durante o exercício (i.e., uma relação elevada Vd/Vt [espaço morto/volume corrente] **[Cap. 306e]**), e um aumento excessivo na frequência respiratória com recrutamento do volume corrente menor do que o esperado fornecem informações úteis sobre as anormalidades fisiológicas e a extensão da doença. A avaliação seriada da troca gasosa em repouso e no exercício é um excelente método para acompanhar a atividade da doença e a resposta ao tratamento, sobretudo em pacientes com FPI. Cada vez mais, o teste de caminhada de 6 minutos é utilizado para obter uma avaliação global da capacidade submáxima de exercício em pacientes com DPI. A distância da caminhada e o nível de dessaturação do oxigênio tendem a se correlacionar com a função pulmonar basal do paciente e a refletir o seu prognóstico clínico.

BRONCOSCOPIA DE FIBRA ÓPTICA E LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

Em certas doenças (p. ex., sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, síndrome de HAD, câncer, proteinose alveolar pulmonar), a análise celular do líquido do LBA pode ser proveitosa na redução das possibilidades do diagnóstico diferencial entre os vários tipos de DPIs **(Quadro 315.2)**. O papel do LBA em definir o estágio da doença e sua progressão ou resposta ao tratamento permanece pouco compreendido, restando estabelecer sua utilidade na avaliação clínica e no tratamento.

QUADRO 315.2 **VALOR DIAGNÓSTICO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR NA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL**

Condição	Achado no lavado broncoalveolar
Sarcoidose	Linfocitose; relação CD4:CD8 > 3,5 mais específica de diagnóstico
Pneumonite de hipersensibilidade	Linfocitose marcante (> 50%)
Pneumonia em organização	Macrófagos espumosos; padrão misto característico de células aumentadas; relação CD4:CD8 reduzida
Doença pulmonar eosinofílica	Eosinófilos > 25%
Hemorragia alveolar difusa	Macrófagos e eritrócitos carregados de hemossiderina
Lesão alveolar difusa, toxicidade por drogas	Pneumócitos hiperplásicos atípicos tipo II
Infecções oportunistas	*Pneumocystis jiroveci*, fungos, células transformadas por citomegalovírus
Carcinomatose linfangítica, carcinoma das células alveolares, linfoma pulmonar	Células malignas
Proteinose alveolar	Efluente leitoso, macrófagos espumosos e material intra-alveolar lipoproteináceo (coloração positiva para o ácido periódico de Schiff)
Pneumonia lipoide	Glóbulos de gordura nos macrófagos
Histiocitose pulmonar das células de Langerhans	Aumento das células de Langerhans CD1+, microscopia eletrônica evidenciando grânulos de Birbeck no lavado macrofágico (dispendiosa e difícil de ser realizada)
Doença pulmonar relacionada com o asbesto	Partículas de poeira, corpos ferruginosos
Beriliose	Teste de transformação do linfócito positivo para o berílio
Silicose	Partículas de poeira pela microscopia óptica polarizada
Lipoidose	Acúmulo de lipopigmento específico nos macrófagos alveolares

EXAME TECIDUAL E CELULAR

A biópsia pulmonar é o método mais eficaz para confirmar o diagnóstico e avaliar a atividade da doença. Os achados podem identificar um processo mais tratável do que se suspeitava, em particular nos casos de pneumonite de hipersensibilidade, POC, DPI associada à bronquiolite obliterante ou sarcoidose. Deve-se obter uma biópsia antes da instituição do tratamento. Um diagnóstico definitivo evitará confusão e ansiedade em uma fase posterior da evolução clínica se o paciente não responder ao tratamento ou experimentar efeitos colaterais sérios em decorrência dele.

A broncoscopia de fibra óptica com múltiplas biópsias pulmonares transbrônquicas (quatro a oito amostras de biópsia) muitas vezes é o procedimento de escolha inicial, especialmente quando se suspeita de sarcoidose, carcinomatose linfangítica, pneumonia eosinofílica, síndrome de Goodpasture ou infecção. Se um diagnóstico específico não for definido pela biópsia transbrônquica, será indicada uma biópsia pulmonar cirúrgica por videotoracoscopia ou toracotomia a céu aberto. Devem-se obter biópsias de tamanho adequado de múltiplos locais, em geral de dois lobos. As contraindicações relativas à biópsia pulmonar consistem em doença cardiovascular grave, padrão em "favo de mel" e outras evidências radiográficas de doença difusa terminal, disfunção pulmonar grave e outros grandes riscos cirúrgicos, sobretudo em idosos.

TRATAMENTO DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

Embora a evolução da DPI seja variável, a progressão é comum e com frequência insidiosa. Todos os distúrbios tratáveis devem ser considerados cuidadosamente. Como a terapia não reverte a fibrose, os principais objetivos do tratamento são a remoção permanente do agente ofensivo, quando conhecido, com a identificação precoce e supressão vigorosa do processo inflamatório agudo e crônico, reduzindo assim a lesão pulmonar adicional. A hipoxemia ($Pao_2 < 55$ mmHg) em repouso e/ou no exercício deve ser tratada com oxigênio suplementar. De acordo com a progressão da doença, o tratamento do *cor pulmonale* pode ser necessário **(Caps. 280 e 304)**. Foi demonstrado que a reabilitação pulmonar melhora a qualidade de vida dos pacientes com DPI.

FARMACOTERAPIA

Os glicocorticoides são a base do tratamento para a supressão da inflamação presente na DPI, mas a taxa de sucesso é baixa. Não há estudo controlado com placebo utilizando os glicocorticoides na DPI, e por isso não existem evidências diretas de que os esteroides melhorem a sobrevida em muitas das doenças para as quais são usados comumente. A terapia com glicocorticoides é recomendada aos pacientes com DPI sintomática que apresentam pneumonia eosinofílica, POC, DTC, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, exposições agudas a poeira inorgânica, pneumonite devida a radiação aguda, HAD e DPI induzida por fármacos. Na doença decorrente da poeira orgânica, os glicocorticoides são recomendados para os estágios agudo e crônico.

A dose ideal e a duração apropriada do tratamento com glicocorticoides, para a maioria das DPIs, são desconhecidas. Uma dose inicial comum é a administração oral de 0,5 a 1 mg/kg de prednisona uma vez ao dia (baseada na massa corporal magra do paciente). Essa dose é mantida por 4 a 12 semanas, quando o paciente é reavaliado. Se o paciente estiver estável ou melhor, a dose deve ser reduzida para 0,25 a 0,5 mg/kg e mantida nesse nível por mais 4 a 12 semanas, de acordo com a evolução. Uma redução rápida da dose ou um ciclo breve de tratamento com glicocorticoides pode levar à recorrência. Se o estado do paciente continuar declinando com o uso de glicocorticoides, um segundo agente (ver adiante) normalmente deve ser adicionado e será reduzida ou mantida a dose de prednisona em 0,25 mg/kg/dia.

A ciclofosfamida, a azatioprina (1 a 2 mg/kg do peso corporal magro/dia) e o micofenolato de mofetil, com ou sem glicocorticoides, têm sido usados com sucesso variável na FPI, vasculite, esclerose sistêmica progressiva e outras DPIs. Uma resposta objetiva em geral demora pelo menos de 8 a 12 semanas para ser observada. Nas situações em que esses fármacos falharam ou não foram tolerados, outros agentes, incluindo o metotrexato e a ciclosporina, foram utilizados. Contudo, seu papel no tratamento das DPIs ainda não foi determinado.

Muitos casos de DPIs são crônicos e irreversíveis, apesar da terapia discutida, podendo o transplante pulmonar ser então considerado **(Cap. 320e)**.

FORMAS INDIVIDUAIS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

A FPI é a forma mais comum de pneumonia intersticial idiopática. A distinção entre FPI e outras formas de fibrose pulmonar é uma etapa importante na avaliação de todos os pacientes que se apresentam com DPIs. A FPI apresenta uma resposta nitidamente precária ao tratamento e um mau prognóstico.

Manifestações clínicas Dispneia aos esforços, tosse improdutiva e estertores inspiratórios, com ou sem baqueteamento digital, podem estar presentes ao exame físico. A TCAR de pulmão mostra opacidades reticulares subpleurais, predominantemente basilares e irregulares, muitas vezes associadas à bronquiectasia por tração e ao aspecto em “favo de mel” **(Fig. 315.2)**. Um padrão definitivo de PIU na TCAR é altamente compatível com a presença de um padrão de PIU na biópsia pulmonar cirúrgica. Os achados atípicos que deveriam sugerir um diagnóstico alternativo incluem extensas anormalidades em vidro fosco, opacidades nodulares, predomínio na zona superior ou média e linfadenopatia hilar ou mediastinal proeminente. As provas de função pulmonar muitas vezes revelam um padrão restritivo, uma D_{CO} reduzida e hipoxemia arterial que é exacerbada ou suscitada pelo exercício.

Achados histológicos A confirmação da presença do padrão de PIU ao exame histológico é essencial para estabelecer este diagnóstico. As biópsias transbrônquicas não ajudam a definir o diagnóstico de PIU, e uma biópsia cirúrgica em geral é necessária. A característica histológica e principal critério diagnóstico da PIU é uma aparência heterogênea em baixa ampliação com áreas alternadas de pulmão normal, inflamação intersticial, focos de fibroblastos em proliferação, fibrose densa de colágeno e alterações em "favo de mel". Tais alterações histológicas afetam o parênquima periférico subpleural mais intensamente. A inflamação intersticial costuma ser irregular e consiste em um infiltrado linfoplasmocitário nos septos alveolares associado à hiperplasia dos pneumócitos tipo 2. As zonas fibróticas são compostas sobremaneira de colágeno denso, porém focos esparsos de fibroblastos em proliferação são um achado constante. O grau de proliferação dos fibroblastos prediz a evolução da doença. As áreas em "favo de mel" compõem-se de espaços aéreos fibróticos císticos frequentemente revestidos por epitélio bronquiolar e preenchidos com mucina. A hiperplasia do músculo liso é comum nas áreas de fibrose e de alteração em "favo de mel". Um padrão fibrótico com algumas características semelhantes às da PIU pode ser encontrado no estágio crônico de diversos distúrbios específicos como pneumoconioses (p. ex., asbestose), lesão pela radiação, doenças pulmonares induzidas por certos fármacos (p. ex., nitrofurantoína), aspiração crônica, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade crônica, pneumonia eosinofílica crônica organizada e HCLP. Normalmente, outras características histopatológicas estão presentes nessas situações, permitindo, assim, a distinção destas lesões das de padrão semelhante às da PIU. Como consequência, usa-se o termo *pneumonia intersticial usual* para pacientes cuja lesão é idiopática e não está associada a outra condição.

TRATAMENTO

CONDIÇÕES DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM FPI

Pacientes não tratados com FPI apresentam progressão contínua de sua doença e uma alta taxa de mortalidade. Não existe terapia eficaz contra a FPI. A talidomida parece melhorar a tosse em pacientes com FPI. A microaspiração crônica secundária ao refluxo gastresofágico pode desempenhar um papel importante na patogênese e na história natural da FPI. O tratamento do refluxo gastresofágico (RGE) pode beneficiar a FPI. Em pacientes com FPI, o tratamento com o regime triplo dos fármacos prednisona, azatioprina e *N*-acetilcisteína (NAC) ou varfarina (em pacientes com FPI sem outras indicações para anticoagulação) mostrou aumentar os riscos de hospitalização e morte.

É mais provável que pacientes com FPI e enfisema simultâneo (combinação de fibrose pulmonar e enfisema [CFPE]) precisem de terapia prolongada com oxigênio, desenvolvam hipertensão pulmonar e apresentem prognóstico mais reservado do que aqueles sem enfisema.

Pacientes com FPI podem apresentar deterioração aguda secundária a infecções, embolia pulmonar ou pneumotórax. A insuficiência cardíaca e a doença cardíaca isquêmica são problemas comuns em pacientes com FPI, contribuindo para quase um terço das mortes. Tais pacientes normalmente experimentam uma fase acelerada de rápido declínio clínico, que está associada a um mau prognóstico (são as chamadas exacerbações agudas da FPI). Essas exacerbações agudas são definidas por: agravamento da dispneia entre alguns dias e 4 semanas; padrão difuso em vidro fosco recém-desenvolvido e/ou consolidação sobreposta em um *background* de padrão reticular ou em "favo de mel", consistentes com o padrão de PIU; agravamento da hipoxia e ausência de pneumonia infecciosa, insuficiência cardíaca e sepse. A taxa de tais exacerbações agudas oscila entre 10 e 57%, dependendo aparentemente da duração do acompanhamento. Durante esses episódios, o padrão histopatológico de comprometimento alveolar difuso costuma ser observado na história da PIU. Nenhuma terapia é considerada eficaz no tratamento das exacerbações agudas da FPI. Em geral, a ventilação mecânica é necessária, porém não costuma ser bem-sucedida, com taxa de mortalidade hospitalar de até três quartos dos pacientes. Naqueles que sobrevivem, é comum recorrência da exacerbação aguda que normalmente leva à morte nesses casos.

Os pacientes devem ser encaminhados logo que possível para o transplante pulmonar devido à imprevisibilidade de progressão da doença (p. ex., exacerbações agudas) **(Cap. 320e)**.

PNEUMONIA INTERSTICIAL INESPECÍFICA

Essa condição define um subgrupo das pneumonias intersticiais idiopáticas distinguíveis clínica e patologicamente da PIU, da DPI, da PIA e da POC. É importante mencionar que muitos casos que apresentam esse padrão histopatológico ocorrem no contexto de um distúrbio básico, como uma DTC, DPI induzida por fármacos ou pneumonite de hipersensibilidade crônica.

Manifestações clínicas Pacientes com PII idiopática apresentam características clínicas, sorológicas, radiográficas e patológicas altamente sugestivas de doença autoimune e se encaixam nos critérios para DTC indiferenciada. A PII idiopática é um processo restritivo subagudo com apresentação semelhante àquela observada na FPI, mas em geral em idade menos avançada e mais comumente em mulheres que nunca tenham fumado. Em muitos casos, está associada a uma doença febril. A TCAR demonstra opacidades subpleurais bilaterais em vidro fosco, com frequência associada à perda de volume dos lobos inferiores **(Fig. 315.3)**. Pode haver áreas irregulares de condensação do espaço aéreo e anormalidades reticulares, mas o aspecto em "favo de mel” é incomum.

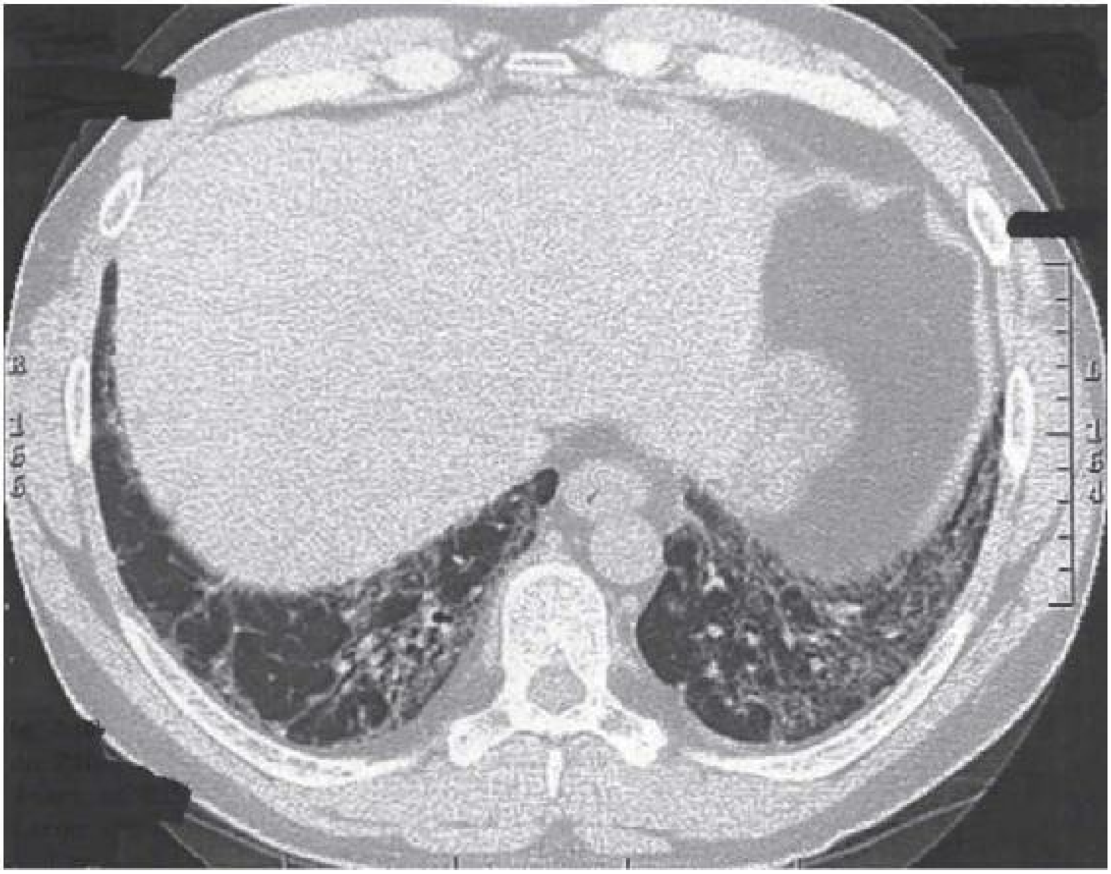

FIGURA 315.3 Pneumonia intersticial inespecífica. A tomografia computadorizada de alta resolução no nível da porção inferior do pulmão evidencia perda de volume com extensa anormalidade em aspecto de vidro fosco, anormalidade reticular e bronquiectasia de tração. A porção pulmonar imediatamente adjacente à pleura foi poupada. A histologia mostrou uma combinação de inflamação e fibrose leve.

Achados histológicos A principal característica histopatológica da PII é a uniformidade do envolvimento intersticial ao longo da secção da biópsia, o qual pode ser predominantemente celular ou fibroso. Observa-se menor heterogeneidade temporal e espacial do que na PIU, e o aspecto em “favo de mel” é pouco observado ou ausente. A variante celular é rara.

Tratamento A maioria dos pacientes com PII apresenta bom prognóstico (taxa de mortalidade em 5 anos estimada como < 15%) e mostra melhora após tratamento com glicocorticoides, em geral usado em combinação com a azatioprina ou o micofenolato de mofetil.

PNEUMONIA INTERSTICIAL AGUDA (SÍNDROME DE HAMMAN-RICH)

Manifestações clínicas A PIA é uma forma fulminante e rara de lesão pulmonar que se caracteriza histologicamente por dano alveolar difuso na biópsia pulmonar. A maioria dos pacientes tem mais de 40 anos. A PIA se apresenta de forma semelhante à síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) **(Cap. 322)** e provavelmente corresponde a uma subpopulação de casos da SARA idiopática. O início costuma ser abrupto em um indivíduo previamente sadio. Uma doença prodrômica, que em geral se inicia 7 a 14 dias antes da apresentação, é comum. Febre, tosse e dispneia são manifestações comuns à apresentação. A radiografia de tórax revela opacificação difusa e bilateral dos espaços aéreos. A TCAR mostra áreas simétricas, bilaterais e irregulares de atenuação em “vidro fosco”. Também pode haver áreas bilaterais de consolidação dos espaços aéreos. Pode-se encontrar distribuição predominantemente subpleural.

Achados histológicos O diagnóstico de PIA requer a presença de uma síndrome clínica de SARA idiopática e confirmação patológica da lesão alveolar difusa em organização. Por isso, a biópsia pulmonar é necessária para confirmar o diagnóstico.

Tratamento A maioria dos pacientes apresenta hipoxemia moderada a grave e desenvolve insuficiência respiratória. Com frequência, a ventilação mecânica é necessária. A taxa de mortalidade é alta (>60%), com a maioria dos pacientes morrendo no decorrer de 6 meses após a apresentação. Foram observadas recorrências. Entretanto, aqueles que se recuperam mostram substancial melhora da função pulmonar. O principal tratamento inclui medidas de suporte. Não está claro se a terapia com glicocorticoides é eficaz.

PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO CRIPTOGÊNICA

Manifestações clínicas A POC é uma síndrome clinicopatológica de etiologia desconhecida. O início costuma ocorrer na quinta e sexta décadas de vida. A apresentação pode ser com uma doença semelhante à gripe, havendo tosse, febre, mal-estar, fadiga e perda ponderal. O exame físico frequentemente revela estertores inspiratórios. A função pulmonar costuma estar comprometida, sendo os achados mais comuns um defeito restritivo e hipoxemia arteriais. As manifestações radiográficas são distintas, revelando opacidades alveolares bilaterais, irregulares ou difusas na presença de volumes pulmonares normais. Opacidades pulmonares recorrentes e migratórias são comuns. A TCAR mostra áreas de condensação dos espaços aéreos, opacidades em vidro fosco, opacidades nodulares pequenas, bem como espessamento e dilatação das paredes brônquicas. Tais alterações ocorrem mais na periferia do pulmão e zona pulmonar inferior.

Achados histológicos A biópsia pulmonar mostra tecido de granulação dentro das pequenas vias respiratórias, ductos alveolares e espaços aéreos, com inflamação crônica nos alvéolos circundantes. Os focos da pneumonia em organização são uma reação inespecífica à lesão pulmonar encontrada ao lado de outros processos patológicos ou como um componente de outros distúrbios pulmonares primários (p. ex., criptococose, granulomatose com poliangeíte [de Wegener], linfoma, pneumonite de hipersensibilidade e pneumonia eosinofílica]. Como consequência, o clínico deve reavaliar com cuidado qualquer paciente encontrado com essa lesão histopatológica para excluir tais possibilidades.

Tratamento A terapia com glicocorticoides induz a recuperação clínica em dois terços dos pacientes. Alguns pacientes seguem uma evolução rapidamente progressiva com desfecho fatal, apesar dos glicocorticoides.

DPI ASSOCIADA AO TABAGISMO

Pneumonia intersticial descamativa • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** A PID é uma entidade clínica e patológica rara, porém distinta, observada quase exclusivamente em fumantes. A marca histológica é o extenso acúmulo de macrófagos nos espaços intra-alveolares com fibrose intersticial mínima. A incidência máxima ocorre na quarta e quinta décadas de vida. A maioria dos pacientes apresenta-se com dispneia e tosse. Os testes de função pulmonar mostram um padrão restritivo com D_{CO} reduzida e hipoxemia arterial. As radiografias de tórax e a TCAR costumam mostrar opacidades irregulares difusas.

ACHADOS HISTOLÓGICOS Um acúmulo difuso e uniforme de macrófagos nos espaços alveolares é a característica da PID. Os macrófagos contêm pigmentos dourados, marrons ou pretos da fumaça do cigarro. Pode ocorrer leve espessamento das paredes alveolares por fibrose e infiltração de células inflamatórias escassas.

TRATAMENTO O reconhecimento clínico da PID é importante porque o processo está associado a um melhor prognóstico (taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 70%) em resposta à cessação do tabagismo. Não existem dados claros mostrando que glicocorticoides sistêmicos sejam eficazes na PID.

DPI associada à bronquiolite respiratória • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** Acredita-se que a DPI associada à bronquiolite respiratória (DPI-BR) seja um subgrupo da PID; ela se caracteriza pelo acúmulo de macrófagos nos alvéolos peribrônquicos. A apresentação clínica é semelhante à da PID. Estertores costumam ser ouvidos no exame de tórax e ocorrem durante a inspiração; algumas vezes se prolongam até a expiração. O processo é mais bem observado na TCAR de pulmão, que mostra espessamento da parede brônquica, nódulos centrilobulares, opacidade em vidro fosco e enfisema com alçaponamento aéreo. Existe um espectro de achados na TC de fumantes assintomáticos (e de indivíduos idosos assintomáticos) que pode não representar necessariamente uma doença de relevância clínica.

ACHADOS HISTOLÓGICOS Os achados histológicos da DPI-BR incluem acúmulo de macrófagos alveolares nos bronquíolos respiratórios, com um infiltrado inflamatório crônico nas paredes bronquiolar e alveolar adjacente e uma fibrose ocasional do septo alveolar peribrônquico. O parênquima pulmonar pode evidenciar a presença de enfisema não relacionado ao tabagismo.

TRATAMENTO A DPI-BR parece se resolver na maioria dos pacientes apenas após a cessação do tabagismo.

Histiocitose de células de Langerhans pulmonar • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** Esta é uma doença pulmonar difusa, rara e relacionada com o fumo, que afeta sobretudo homens entre 20 e 40 anos de idade. A apresentação clínica varia desde um estado assintomático a um distúrbio rapidamente progressivo. As manifestações clínicas mais comuns à apresentação são tosse, dispneia, dor torácica, perda ponderal e febre. Ocorre pneumotórax em cerca de 25% dos pacientes. Hemoptise e diabetes insípido são manifestações raras. As características radiográficas variam de acordo com o estágio da doença. A combinação de nódulos pouco nítidos ou estrelados (diâmetro de 2 a 10 mm), as opacidades reticulares ou nodulares, os cistos de forma bizarra nas zonas superiores, a preservação do volume pulmonar e dos ângulos costofrênicos são achados típicos de HCLP. Uma TCAR que revele uma combinação de nódulos e cistos de paredes finas é praticamente diagnóstica de HCLP. A anormalidade mais comum da função pulmonar é uma redução acentuada da D_{CO}, embora possam ocorrer graus variáveis de doença restritiva, limitação do fluxo aéreo e diminuição da capacidade de exercício.

ACHADOS HISTOLÓGICOS O achado histopatológico característico na HCLP é a presença de lesões esclerosadas nodulares que contêm células de Langerhans acompanhadas de infiltrados celulares mistos. As lesões nodulares são fracamente definidas e estão distribuídas na região central do bronquíolo com parênquima pulmonar normal permeado. Conforme a doença progride, a fibrose também progride para envolver o tecido pulmonar adjacente, levando ao alargamento do espaço aéreo pericicatricial, o que contribui para as alterações císticas concomitantes.

TRATAMENTO A cessação do tabagismo é a base do tratamento, resultando em melhora clínica em um terço dos pacientes. A maioria dos pacientes com HCLP experimenta doença persistente ou progressiva. A morte decorrente de insuficiência respiratória ocorre em cerca de 10% dos pacientes.

DPI ASSOCIADA AOS DISTÚRBIOS DO TECIDO CONECTIVO

Os achados clínicos sugestivos de uma DTC (dor musculoesquelética, fraqueza, fadiga, febre, dor ou edema articular, fotossensibilidade, fenômeno de Raynaud, pleurisia, olhos secos, boca seca) devem ser pesquisados em todo paciente com DPI. As DTCs podem ser difíceis de tratar porque as manifestações pulmonares às vezes precedem as manifestações sistêmicas mais típicas em meses ou anos. A forma de acometimento pulmonar mais comum é o padrão histopatológico da pneumonia intersticial inespecífica. Contudo, a determinação da exata natureza do comprometimento pulmonar na maioria das DTCs é difícil devido à alta incidência de comprometimento pulmonar causado por complicações associadas à doença de disfunção esofágica (predispondo à aspiração e infecções secundárias), fraqueza dos músculos respiratórios (atelectasia e infecções secundárias), complicações do tratamento (infecções oportunistas) e cânceres associados. Como na maioria das DTCs, com exceção da esclerose sistêmica progressiva, o tratamento inicial recomendado para a DPI inclui glicocorticoides orais geralmente em associação a um agente imunossupressor (em geral ciclofosfamida oral ou intravenosa ou azatioprina oral) ou ao micofenolato de mofetil.

Esclerose sistêmica progressiva (ESP) • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** (Ver também **Cap. 382**.) As evidências clínicas de DPI estão presentes em aproximadamente metade dos pacientes com ESP, e as evidências patológicas, em três quartos. Os testes de função pulmonar exibem um padrão restritivo e redução da capacidade de difusão, muitas vezes antes que apareçam evidências clínicas ou radiográficas de doença pulmonar. Os achados de doença pulmonar na ESP por TCAR oscilam da atenuação predominante em vidro fosco a um padrão reticular predominante e são, em sua maioria, semelhantes aos da PII idiopática.

ACHADOS HISTOLÓGICOS A PII representa o padrão histopatológico na maioria dos pacientes (cerca de 75%); o padrão de PIU é raro (<10%).

TRATAMENTO A terapia é semelhante à empregada na PII idiopática. A PIU na ESP apresenta melhor prognóstico do que a FPI. O regime de tratamento inicial mais utilizado é a terapia com glicocorticoide de baixa dose e um agente imunossupressor, em geral ciclofosfamida oral ou em pulsos. Não há dados convincentes que mostrem a eficácia desse regime, e existe a preocupação de que o risco de crise renal se eleve substancialmente com o uso de corticosteroides. A doença vascular pulmonar isolada ou em associação à fibrose pulmonar, pleurisia ou pneumonite por aspiração recorrente é intensamente resistente às modalidades atuais de tratamento.

Artrite reumatoide • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** (Ver também **Cap. 380**.) A DPI associada à AR é mais comum em homens. As manifestações pulmonares da artrite reumatoide (AR) consistem em pleurisia com ou sem derrame, DPIs em até 20% dos casos, nódulos necrobióticos (nódulos reumatoides intrapulmonares não pneumoconióticos) com ou sem cavidades, síndrome de Caplan (pneumoconiose reumatoide), hipertensão pulmonar secundária à vasculite pulmonar reumatoide, pneumonia organizada e obstrução das vias respiratórias superiores decorrente da artrite cricoaritenóidea.

ACHADOS HISTOLÓGICOS Existem dois padrões histopatológicos primários da DPI que são observados em pacientes com DPI associada à AR: padrão de PII e padrão de PIU.

TRATAMENTO Existem poucos dados para sustentar o tratamento da DPI na AR. O tratamento inicial da DPI reumatoide, quando necessário, é feito geralmente com glicocorticoides orais, que devem ser utilizados durante 1 a 3 meses. O possível benefício da terapia com o antifator de necrose tumoral α (TNF-α) tem sido obscurecido por preocupações quanto ao desenvolvimento de uma rápida e ocasionalmente fatal doença pulmonar em pacientes com DPI associada à AR tratada com a terapia anti-TNF-α.

Lúpus eritematoso sistêmico • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** **(Ver também Cap. 378.)** A doença pulmonar é uma complicação comum no LES. Pleurisia com ou sem derrame é a manifestação pulmonar mais comum. Outras manifestações pulmonares consistem em atelectasia, disfunção diafragmática com perda de volumes pulmonares, doença vascular pulmonar, hemorragia pulmonar, edema pulmonar urêmico, pneumonia infecciosa e pneumonia organizada. A pneumonite aguda do lúpus caracterizada pela capilarite pulmonar, levando à hemorragia alveolar, é rara. A DPI crônica progressiva é incomum (<10%). É importante excluir infecção pulmonar. Embora o acometimento pleuropulmonar possa ser clinicamente insignificante, os testes de função pulmonar, em particular a DL_{CO}, revelam anormalidades em muitos pacientes com LES.

ACHADOS HISTOLÓGICOS Os padrões patológicos mais comuns observados incluem PII, PIU, PIL e, ocasionalmente, pneumonia em organização e amiloidose.

TRATAMENTO Não foram feitos ensaios controlados de tratamento da DPI no LES. O tratamento envolve o uso de um glicocorticoide, seja isolado ou, mais frequentemente, em combinação com um agente imunomodulador adicional.

Polimiosite e dermatomiosite (PM/DM) • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** **(Ver também Cap. 388.)** A DPI ocorre em cerca de 10% dos pacientes com PM/DM. Opacidades nodulares ou reticulares difusas são observadas radiograficamente com ou sem um componente alveolar, com predileção pelas bases pulmonares (padrão de PII). A DPI é mais comum no subgrupo de pacientes que apresenta um anticorpo anti-Jo-1, dirigido contra a histidil tRNA sintetase. Pode haver fraqueza dos músculos respiratórios, contribuindo para a ocorrência da pneumonia por aspiração. Uma doença rapidamente progressiva caracterizada por lesão alveolar difusa pode causar insuficiência respiratória.

ACHADOS HISTOLÓGICOS A PII predomina sobre a PIU, pneumonia em organização ou outros padrões de pneumonia intersticial.

TRATAMENTO O tratamento ideal é desconhecido. O tratamento inicial mais utilizado é a administração oral de glicocorticoides. A doença fulminante pode exigir a administração intravenosa de metilprednisolona de alta dose (1,0 g/d) por 3 a 5 dias.

Síndrome de Sjögren • *MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS* (Ver também Cap. 383) Ressecamento generalizado e ausência de secreção nas vias respiratórias causam os principais problemas de rouquidão, tosse e bronquite.

ACHADOS HISTOLÓGICOS A biópsia pulmonar frequentemente é essencial para estabelecer um diagnóstico pulmonar correto. A PII fibrótica é bastante comum. A pneumonite intersticial linfocítica, o linfoma, o pseudolinfoma, a bronquiolite e a bronquiolite obliterante estão associados a esse distúrbio.

TRATAMENTO Têm-se usado glicocorticoides no tratamento da DPI associada à síndrome de Sjögren com algum sucesso clínico.

DPI INDUZIDA POR FÁRMACOS

Manifestações clínicas Muitas classes de fármacos têm o potencial de induzir DPI difusa, que se manifesta mais comumente como dispneia aos esforços e tosse improdutiva. Uma história detalhada dos fármacos usados pelo paciente é essencial para identificar a doença induzida por eles, incluindo os adquiridos sem prescrição médica, descongestionantes nasais oleosos ou produtos à base de petróleo (óleo mineral). Na maioria dos casos, a patogênese é desconhecida, embora uma combinação dos efeitos tóxicos diretos do fármaco (ou de seu metabólito) e eventos inflamatórios e imunológicos indiretos seja provável. O início da doença pode ser abrupto e fulminante ou insidioso, estendendo-se por semanas a meses. O fármaco pode ter sido usado vários anos antes do aparecimento de uma reação (p. ex., amiodarona), ou a doença pulmonar pode ocorrer em semanas a anos após a suspensão do agente (p. ex., carmustina). A extensão e a gravidade da doença em geral estão relacionadas com a dose.

Achados histológicos Os padrões de lesão pulmonar variam amplamente e dependem do agente.

Tratamento O tratamento consiste em suspender qualquer fármaco agressivo possível e instituir medidas de suporte.

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA

(Ver Cap. 310.)

PROTEINOSE ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

Manifestações clínicas Embora não seja estritamente considerada uma DPI, a PAP assemelha-se a esses distúrbios, sendo, por isso, a eles associada. Foi proposto que um defeito na função dos macrófagos, mais especificamente uma capacidade prejudicada de processar o surfactante, possa desempenhar um papel na patogênese da PAP. A PAP é uma doença autoimune, com a presença de um anticorpo neutralizante do isótipo imunoglobulina G contra o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Tais achados sugerem que a neutralização da bioatividade do GM-CSF pelos anticorpos causa disfunção dos macrófagos alveolares, o que resulta em diminuição do *clearance* de surfactante. Existem três classes distintas de PAP: adquirida (>90% de todos os casos), congênita e secundária. A *PAP congênita* é transmitida de modo autossômico recessivo e causada pela homozigose de uma mutação da matriz de leitura (121ins2) no gene *SP-B*, que acarreta um mRNA de SP-B instável, níveis de proteína reduzidos e distúrbios secundários no processamento de SP-C. A *PAP secundária* é rara entre adultos e causada por intolerância à proteína lisinúrica, silicose aguda e outras síndromes por inalação, distúrbios com imunodeficiência e cânceres (quase exclusivamente de origem hematopoiética), bem como distúrbios hematopoiéticos.

A idade de apresentação típica é dos 30 aos 50 anos, e os homens são mais acometidos que as mulheres. A apresentação clínica costuma ser insidiosa e manifesta-se por dispneia aos esforços progressiva, fadiga, perda ponderal e febre baixa. Uma tosse improdutiva é comum, mas às vezes ocorre expectoração de material gelatinoso "coagulado". Policitemia, hipergamaglobulinemia e níveis de LDH aumentados são comuns. Uma elevação acentuada dos níveis séricos das proteínas A e D do surfactante pulmonar foi observada na PAP. Na ausência de qualquer causa secundária conhecida de PAP, uma titulação sérica elevada de anti-GM-CSF é altamente sensível e específica para o diagnóstico da PAP adquirida. Os níveis de anticorpos anti-GM-CSF no LBA se correlacionam melhor com a gravidade de PAP do que as titulações do soro. Ao exame radiográfico, opacidades alveolares bilaterais e simétricas, localizadas centralmente nas zonas pulmonares médias e inferiores, resultam na distribuição em "asa de morcego". A TCAR mostra opacificação em vidro fosco, bem como estruturas intralobulares e septos interlobulares espessados.

Achados histológicos Essa doença difusa é caracterizada pelo acúmulo de material lipoproteico amorfo e positivo para o ácido periódico de Schiff nos espaços aéreos distais. Há pouca ou nenhuma inflamação pulmonar, e a arquitetura pulmonar subjacente mostra-se preservada.

Tratamento Um ou mais lavados pulmonares totais através de um tubo endotraqueal de dupla luz oferecem alívio a muitos pacientes com dispneia ou hipoxemia progressiva, podendo também ser benéficos em longo prazo.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE PULMONAR

Manifestações clínicas A LAM pulmonar é um distúrbio raro que aflige mulheres antes da menopausa e deve ser suspeitada em mulheres jovens com “enfisema”, pneumotórax recorrente ou derrame pleural quiloso. Com frequência, é erroneamente diagnosticada como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Indivíduos brancos são acometidos com frequência bem maior do que indivíduos de outros grupos raciais. A doença se agrava durante a gravidez e diminui após a ooforectomia. As queixas comuns à apresentação são dispneia, tosse e dor torácica. A hemoptise pode levar ao óbito. Pneumotórax espontâneo ocorre em 50% dos pacientes; pode ser bilateral e exigir pleurodese. Meningioma e angiomiolipomas (hamartomas) renais, achados típicos do distúrbio genético esclerose tuberosa, também são comuns em pacientes com LAM. Quilotórax, quiloperitônio (ascite quilosa), quilúria e quilopericárdio são outras complicações encontradas. Os testes de função pulmonar em geral revelam um padrão obstrutivo ou obstrutivo-restritivo misto, e a troca gasosa muitas vezes é anormal. A TCAR mostra cistos de paredes finas circundados por pulmão normal sem predomínio zonal.

Achados histológicos Ao exame patológico, a LAM caracteriza-se por proliferação de músculo liso intersticial pulmonar atípico e formação de cistos. As células musculares lisas de aspecto imaturo reagem com anticorpos monoclonais HMB45, que reconhecem uma glicoproteína de 100 kDa (gp100) originalmente encontrada em células do melanoma humano.

Tratamento A progressão é comum, com sobrevida mediana de 8 a 10 anos a partir do diagnóstico. Nenhuma terapia provou trazer benefícios para a LAM. O sirolimus, um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), parece ser um agente ativo para LAM. Após 12 meses, ele estabiliza a função pulmonar (CVF, VEF_1 e capacidade residual funcional), tendo sido associado a redução dos sintomas e melhora na qualidade de vida. Os efeitos adversos (p. ex., mucosite, diarreia, náuseas, hipercolesterolemia, exantema acneiforme, edema periférico) foram mais comuns no grupo do sirolimus, porém efeitos adversos graves não foram aumentados. Os indivíduos foram acompanhados na ausência do sirolimus por mais 12 meses, período durante o qual a função pulmonar foi reduzida na mesma proporção observada no grupo placebo. Têm sido usados no tratamento a progesterona e os análogos do hormônio de liberação de hormônio luteinizante. A ooforectomia não é mais recomendada e os fármacos que contêm estrogênios devem ser interrompidos. O transplante pulmonar oferece a única esperança de cura, apesar de relatos da ocorrência de doença recorrente no pulmão transplantado.

SÍNDROMES DE DPI COM HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Manifestações clínicas O início clínico muitas vezes é abrupto, com tosse, febre e dispneia. Um desconforto respiratório grave que exija suporte ventilatório pode ser evidente na apresentação inicial. Embora a hemoptise seja esperada, pode estar ausente na apresentação em um terço dos casos. Para os pacientes sem hemoptise, o diagnóstico é sugerido por opacidades alveolares recentes, um nível de hemoglobina decrescente e líquido de LBA hemorrágico. A radiografia de tórax é inespecífica e mostra mais comumente novas opacidades alveolares irregulares ou difusas. Os episódios recorrentes de HAD podem acarretar fibrose pulmonar, evidenciando opacidades intersticiais na radiografia de tórax. Uma contagem elevada de leucócitos e hematócrito decrescente são comuns. Também pode haver evidências de comprometimento da função renal causado por glomerulonefrite necrosante segmentar focal, em geral com formação de crescentes. Graus variáveis de hipoxemia podem ocorrer e muitas vezes são intensos o suficiente para exigir suporte ventilatório. A D_{CO} pode se mostrar aumentada, em decorrência da hemoglobina elevada dentro do compartimento alveolar.

Achados histológicos Uma lesão das arteríolas, vênulas e capilares septais alveolares (paredes alveolar ou intersticial) pode resultar em hemoptise secundária à ruptura da membrana basal alveolocapilar. Essas ocorrências levam ao sangramento para o interior dos espaços alveolares, o que caracteriza a HAD. A capilarite pulmonar, caracterizada por infiltrado neutrofílico nos septos alveolares, pode provocar a necrose dessas estruturas, perda da integridade estrutural dos capilares e extravasamento dos eritrócitos para o espaço alveolar. Às vezes, observam-se necrose fibrinoide do interstício e eritrócitos no interior do espaço intersticial. Também pode ocorrer hemorragia pulmonar leve (i.e., HAD sem inflamação das estruturas alveolares).

A avaliação do tecido pulmonar ou renal por técnicas de imunofluorescência indica ausência de imunocomplexos (pauci-imune) na granulomatose com poliangeíte (de Wegener), poliangeíte microscópica, glomerulonefrite pauci-imune e capilarite pulmonar isolada. Um padrão granuloso é encontrado nas DTCs, em particular no LES, e um depósito linear típico é observado na síndrome de Goodpasture. Um depósito granuloso de imunocomplexos contendo IgA está presente na púrpura de Henoch-

Schönlein.

Tratamento A base do tratamento da HAD associada à vasculite sistêmica, DTC, síndrome de Goodpasture e capilarite pulmonar isolada é a metilprednisolona intravenosa, 0,5 a 2,0 g/dia em doses fracionadas por até 5 dias, seguindo-se a redução gradual da dose e depois manutenção com uma preparação oral. O início imediato do tratamento é importante, sobretudo na presença de disfunção renal, pois a instituição precoce da terapia oferece a melhor chance de preservar a função renal. A decisão de instituir outra terapia imunossupressora (ciclofosfamida ou azatioprina) depende fundamentalmente da gravidade da doença.

Síndrome de Goodpasture • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** Hemorragia pulmonar e glomerulonefrite são manifestações encontradas na maioria dos pacientes com essa doença. Existem autoanticorpos contra a membrana basal do glomérulo renal e a do alvéolo pulmonar. Tal síndrome pode apresentar-se e recorrer como HAD, sem uma glomerulonefrite associada. Nesses casos, muitas vezes não se observam anticorpos circulantes contra a membrana basal, e a única forma de estabelecer o diagnóstico é por demonstração de imunofluorescência linear no tecido pulmonar.

ACHADOS HISTOLÓGICOS A histologia subjacente pode ser uma hemorragia leve ou HAD associada à capilarite.

TRATAMENTO A plasmaférese tem sido recomendada como tratamento adjuvante.

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS ASSOCIADOS À DPI

Opacidades pulmonares e sintomas respiratórios típicos de uma DPI podem surgir entre familiares e em várias doenças hereditárias. Essas doenças incluem as facomatoses, a esclerose tuberosa e a neurofibromatose **(Cap. 118)**, bem como os distúrbios do armazenamento lisossomal, doença de Niemann-Pick e doença de Gaucher **(Cap. 432e)**. A síndrome de Hermansky-Pudlak é um distúrbio autossômico recessivo em que pode ocorrer colite granulomatosa e DPI. Caracteriza-se por albinismo oculocutâneo, diátese hemorrágica secundária à disfunção plaquetária e acúmulo de material de lipofuscina cromolipídico nas células do sistema reticuloendotelial. Um padrão fibrótico é encontrado na biópsia pulmonar, mas os macrófagos alveolares podem conter inclusões citoplasmáticas semelhantes a ceroides.

DPI COM RESPOSTA GRANULOMATOSA NO TECIDO PULMONAR OU NAS ESTRUTURAS VASCULARES

A inalação de poeiras orgânicas, que causa pneumonite de hipersensibilidade, ou de poeira inorgânica, como a sílica, que suscita reação inflamatória granulomatosa levando à DPI, causa doenças de etiologia conhecida (Quadro 315.1) que foram discutidas nos Capítulos 310 e 311. A sarcoidose (Cap. 390) é proeminente entre as doenças granulomatosas de causa desconhecida, nas quais a DPI é uma manifestação importante.

Vasculites granulomatosas (Ver também Cap. 385) As vasculites granulomatosas se caracterizam por angeíte pulmonar (i.e., inflamação e necrose dos vasos sanguíneos) com formação associada de granulomas (i.e., infiltrados de linfócitos, plasmócitos, células epitelioides ou histiócitos, com ou sem a presença de células gigantes multinucleadas, algumas vezes com necrose tecidual). Os pulmões são quase sempre acometidos, porém qualquer sistema orgânico pode ser atingido. A granulomatose com poliangeíte (Wegener) e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) afetam sobretudo o pulmão, mas também são acompanhadas de vasculite sistêmica. As vasculites granulomatosas geralmente limitadas ao pulmão incluem a granulomatose sarcoide necrosante, a angeíte linfocitária benigna e a granulomatose. Uma infecção granulomatosa e a angeíte pulmonar decorrente de material embólico irritante (p. ex., talco) são causas conhecidas importantes de vasculite pulmonar.

DISTÚRBIOS INFILTRANTES LINFOCÍTICOS

Esse grupo de distúrbios evidencia a infiltração de linfócitos e plasmócitos no parênquima pulmonar. Os distúrbios são benignos ou comportam-se como linfomas de baixo grau. Abrangem a linfadenopatia angioimunoblástica com disproteinemia, um distúrbio linfoproliferativo raro caracterizado por linfadenopatia difusa, febre, hepatoesplenomegalia e anemia hemolítica, com DPIs em alguns casos.

Pneumonite intersticial linfocitária Tal forma rara de DPI ocorre em adultos, alguns com doença autoimune ou disproteinemia. Foi relatada em pacientes com síndrome de Sjögren e infecção pelo HIV.

Granulomatose linfomatoide • ***MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*** A granulomatose linfomatoide pulmonar em geral se apresenta principalmente em homens entre 30 e 50 anos, embora os pacientes possam ser afetados em qualquer idade. Os efeitos étnicos e geográficos sobre a incidência da doença não são conhecidos, embora uma taxa de diagnóstico mais elevada seja registrada nos países ocidentais. Apesar de poder acometer praticamente qualquer órgão, ela caracteriza-se com mais frequência pelo acometimento dos pulmões (>90%), pele e sistema nervoso central. Os sinais e sintomas que se apresentam com maior frequência incluem tosse, febre, exantema/nódulos, mal-estar, perda de peso, anormalidades neurológicas, dispneia e dor torácica.

ACHADOS HISTOLÓGICOS Esse distúrbio multissistêmico de etiologia desconhecida é um linfoma maligno (de células T) angiocêntrico que se caracteriza por um infiltrado linfoide polimorfo, angeíte e granulomatose.

TRATAMENTO O curso clínico da granulomatose linfomatoide oscila entre a remissão sem tratamento ao óbito por linfoma maligno em dois anos. A escolha de uma estratégia de tratamento deve ser baseada na presença de sintomas, na história de uso de um medicamento desencadeante, na extensão do comprometimento extrapulmonar e na avaliação minuciosa do grau histopatológico da lesão. É recomendado o encaminhamento para uma consulta com um especialista em oncologia e hematologia.

GRANULOMATOSE BRONCOCÊNTRICA

Manifestações clínicas Em vez de ser considerada uma entidade clínica específica, a granulomatose broncocêntrica (GB) é uma expressão histológica descritiva que se aplica à resposta patológica incomum e inespecífica de uma variedade de lesões das vias respiratórias. Há evidências de que a GB é causada por uma reação de hipersensibilidade contra *Aspergillus* ou outros fungos em pacientes com asma. Metade dos pacientes descritos apresentou asma crônica com sibilância grave e eosinofilia do sangue periférico. Em pacientes com asma, a GB provavelmente representa uma manifestação patológica da aspergilose broncopulmonar alérgica ou outra micose alérgica. Em pacientes sem asma, a GB está associada à AR e a uma variedade de infecções, como tuberculose, equinococose, histoplasmose, coccidioidomicose e nocardiose. A radiografia de tórax revela lesões nodulares ou em massa, de forma irregular com margens pouco nítidas, em geral unilaterais e solitárias, com predomínio nos lobos superiores.

Achados histológicos A granulomatose broncocêntrica é caracterizada por inflamação granulomatosa necrosante peribrônquica e peribronquiolar. A destruição das paredes das vias respiratórias e do parênquima leva à substituição granulomatosa de mucosa e submucosa por histiócitos multinucleados, epitelioides e em paliçada. A granulomatose broncocêntrica não costuma envolver as artérias pulmonares.

Tratamento Os glicocorticoides são o tratamento de escolha, muitas vezes com resultados excelentes, mas podem ocorrer recorrências quando a terapia é reduzida ou suspensa.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Existem dados epidemiológicos limitados que descrevem a prevalência ou incidência da DPI na população geral. Com poucas exceções, por exemplo, na sarcoidose e em certos casos de exposição ocupacional e ambiental, não parece haver diferenças significativas na prevalência ou incidência da DPI entre as diversas populações. No caso da sarcoidose, existem importantes diferenças genéticas, raciais e ambientais **(Cap. 390)**.

316

Distúrbios da pleura

Richard W. Light

DERRAME PLEURAL

O espaço pleural está localizado entre os pulmões e a parede torácica e, normalmente, contém uma camada muito fina de líquido que serve como interface de acoplamento. O derrame pleural acontece quando se acumula uma quantidade excessiva de líquido no espaço pleural.

Etiologia O líquido pleural acumula-se quando sua produção é maior que sua absorção. Em condições normais, o líquido entra no espaço pleural a partir dos capilares da pleura parietal e é retirado pelos canais linfáticos da pleura parietal. O líquido também pode chegar ao espaço pleural proveniente dos espaços intersticiais do pulmão através da pleura visceral, ou da cavidade peritoneal através de pequenos orifícios existentes no diafragma. Os canais linfáticos podem absorver 20 vezes mais líquido do que é produzido normalmente. Por essa razão, o derrame pleural pode ocorrer quando há produção excessiva de líquido pleural (proveniente dos espaços intersticiais do pulmão, da pleura parietal ou da cavidade peritoneal), ou quando há redução da remoção pelos vasos linfáticos.

Abordagem diagnóstica Os pacientes com suspeita de derrame pleural devem ser submetidos a exames de imagem do tórax para diagnosticar a sua extensão. A ultrassonografia de tórax substituiu a radiografia em decúbito lateral na avaliação da suspeita de derrame pleural e como guia da toracocentese. Quando se descobre que um paciente tem derrame pleural, deve-se tentar determinar sua causa **(Fig. 316.1)**. O primeiro passo é verificar se o derrame é transudato ou exsudato. O *derrame pleural transudativo* forma-se quando os *fatores sistêmicos* que influenciam a produção e a absorção do líquido pleural estão alterados. Nos Estados Unidos (EUA), as principais causas dos derrames pleurais transudativos são insuficiência ventricular esquerda e cirrose. O *derrame pleural exsudativo* acumula-se quando os *fatores locais* que regulam a formação e a absorção do líquido pleural estão alterados. As principais causas dos derrames pleurais exsudativos são pneumonias bacterianas, neoplasias malignas, infecções virais e embolia pulmonar. A principal razão para buscar essa diferenciação é que outros exames diagnósticos estarão indicados aos pacientes com derrames exsudativos para definir a etiologia da doença local.

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE DERRAME PLEURAL

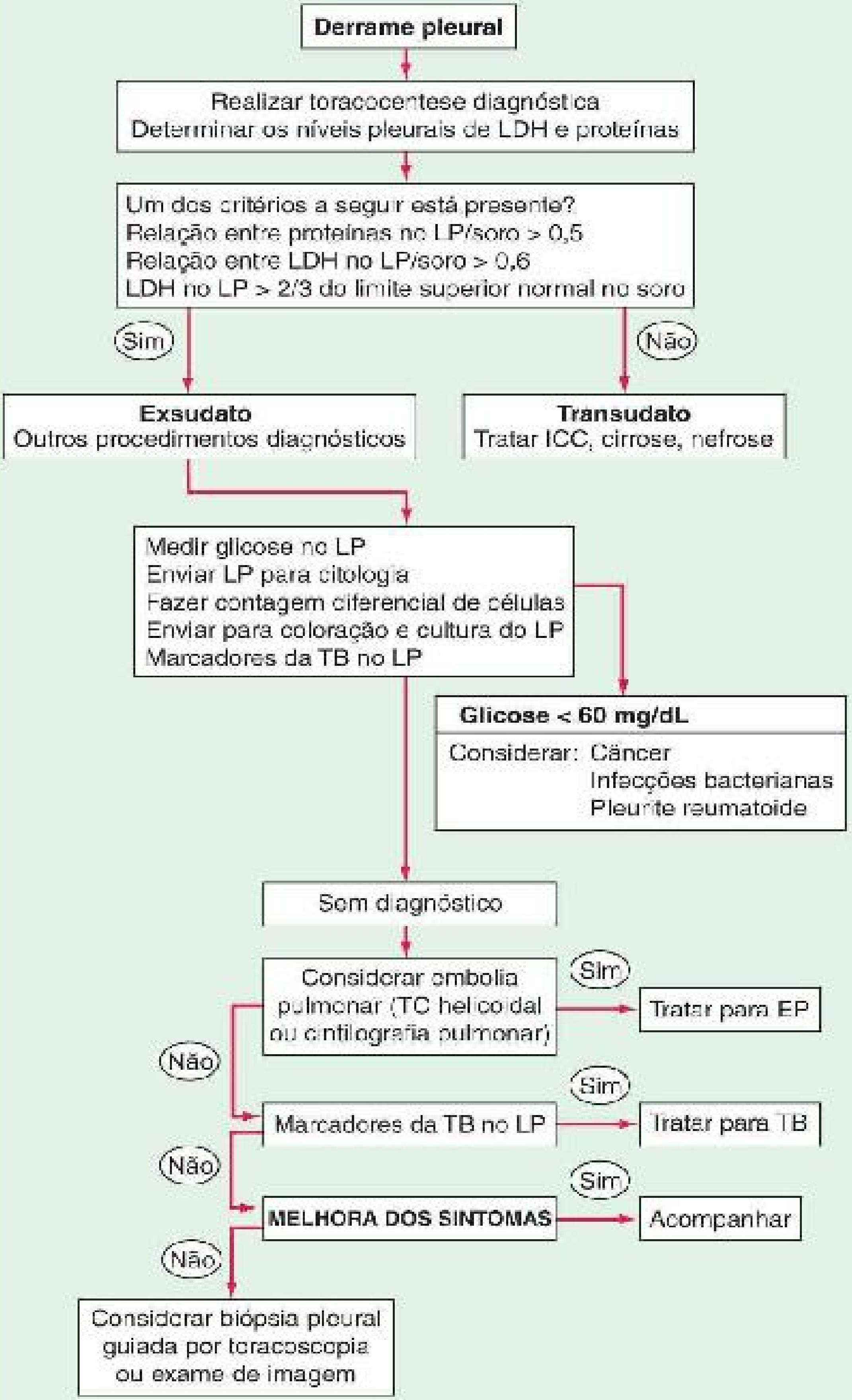
Derrame pleural
Realizar toracocentese diagnóstica
Determinar os níveis pleurais de LDH e proteínas
Um dos critérios a seguir está presente?
Relação entre proteínas no LP/soro > 0,5
Relação entre LDH no LP/soro > 0,6
LDH no LP > 2/3 do limite superior normal no soro
Sim
Não
Exsudato
Outros procedimentos diagnósticos
Transudato
Tratar ICC, cirrose, nefrose
Medir glicose no LP
Enviar LP para citologia
Fazer contagem diferencial de células
Enviar para coloração e cultura do LP
Marcadores da TB no LP
Glicose < 60 mg/dL
Considerar: Câncer
Infecções bacterianas
Pleurite reumatoide
Sem diagnóstico
Considerar embolia pulmonar (TC helicoidal ou cintilografia pulmonar)
Sim
Tratar para EP
Não
Marcadores da TB no LP
Sim
Tratar para TB
Não
MELHORA DOS SINTOMAS
Sim
Acompanhar
Não
Considerar biópsia pleural guiada por toracoscopia ou exame de imagem

FIGURA 316.1 Investigação diagnóstica dos derrames pleurais. EP, embolia pulmonar; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; LDH, lactato desidrogenase; LP, líquido pleural; TC, tomografia computadorizada; TB, tuberculose.

Os derrames pleurais transudativo e exsudativo podem ser diferenciados por meio das determinações dos níveis da lactato desidrogenase (LDH) e das proteínas no líquido pleural. Os derrames pleurais exsudativos preenchem pelo menos um dos critérios adiante, enquanto os derrames pleurais transudativos não se encaixam em nenhum destes parâmetros:

1. Relação entre as proteínas no líquido pleural/soro > 0,5
2. Relação entre LDH no líquido pleural/soro > 0,6
3. LDH no líquido pleural mais de dois terços do limite superior normal do soro

Esses critérios definem erroneamente cerca de 25% dos derrames transudativos como exsudativos. Se um ou mais dos critérios do derrame exsudativo estiverem presentes e o paciente mostrar sinais clínicos de algum distúrbio que possa causar derrame transudativo, deve-se determinar a diferença entre os níveis das proteínas no soro e no líquido pleural. Se essa diferença for > 31 g/L (3,1 g/dL), a classificação como derrame exsudativo com base nos critérios citados antes pode ser ignorada, porque quase todos esses pacientes têm derrame pleural transudativo.

Se o paciente tiver derrame pleural exsudativo, devem ser realizados os seguintes exames no líquido pleural: descrição das características físicas, nível de glicose, contagem diferencial de células, exames microbiológicos e citologia.

Derrame secundário a insuficiência cardíaca A insuficiência ventricular esquerda é a causa mais comum de derrame pleural. O derrame forma-se porque as quantidades aumentadas de líquido nos espaços intersticiais do pulmão saem em parte pela pleura visceral; isso ultrapassa a capacidade de remoção do líquido pelos linfáticos da pleura parietal. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a toracocentese diagnóstica deve ser realizada para confirmar que o líquido é transudato quando os derrames não são bilaterais e não têm volumes comparáveis, quando o paciente tem febre ou refere dor torácica pleurítica. Nos demais casos, a insuficiência cardíaca do paciente deve ser tratada. Se o derrame persistir apesar do tratamento, a toracocentese diagnóstica deve ser realizada. Os níveis no líquido pleural N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-pro-BNP) > 1.500 pg/mL são praticamente diagnósticos de um derrame secundário a insuficiência cardíaca congestiva.

Hidrotórax hepático Cerca de 5% dos pacientes com cirrose e ascite têm derrames pleurais. O principal mecanismo responsável é a passagem direta do líquido peritoneal para o espaço pleural pelos pequenos orifícios existentes no diafragma. Em geral, o derrame costuma localizar-se à direita e frequentemente é volumoso a ponto de causar dispneia grave.

Derrame parapneumônico Os derrames parapneumônicos estão associados às pneumonias bacterianas, ao abscesso pulmonar ou à bronquiectasia e provavelmente são as causas mais comuns de derrame pleural exsudativo nos EUA. O termo *empiema* refere-se a um derrame grosseiramente purulento.

Os pacientes com pneumonia bacteriana aeróbia e derrame pleural apresentam doença febril aguda evidenciada por dor torácica, expectoração e leucocitose. Os pacientes com infecções anaeróbias têm doença subaguda com emagrecimento, leucocitose acentuada, anemia leve e história de algum fator predisponente à aspiração.

A possibilidade de um derrame parapneumônico deve ser considerada sempre que um paciente com pneumonia bacteriana for avaliado pela primeira vez. A presença de líquido pleural livre pode ser demonstrada por uma radiografia em decúbito lateral, pela tomografia computadorizada (TC) de tórax ou ultrassonografia. Se o líquido livre separar o pulmão da parede torácica em mais de 10 mm, a toracocentese terapêutica deve ser realizada. Os fatores indicativos da necessidade provável de um procedimento mais invasivo que a toracocentese (em ordem crescente de importância) são:

1. Líquido pleural loculado
2. pH do líquido pleural < 7,20
3. Glicose do líquido pleural < 60 mg/dL (3,3 mmol/L)
4. Coloração de Gram ou cultura positiva do líquido pleural
5. Presença de pus macroscópico no espaço pleural

Se o líquido voltar a acumular-se após a toracocentese terapêutica inicial e se algum dos critérios antes citados estiver presente, a toracocentese deverá ser repetida. Se não for possível remover todo o líquido pela toracocentese terapêutica, deve-se considerar a colocação de um dreno torácico e a instilação de uma combinação de um agente fibrinolítico (p. ex., ativador do plasminogênio tecidual, 10 mg) e desoxirribonuclease (5 mg) ou a realização de toracoscopia para dissolução das aderências. A decorticação deve ser considerada quando as medidas citadas anteriormente não são efetivas.

Derrame secundário a neoplasias malignas Os derrames pleurais malignos associados à doença metastática são o segundo tipo mais comum de derrame pleural exsudativo. Os três tumores responsáveis por cerca de 75% de todos os derrames pleurais malignos são carcinomas do pulmão, câncer de mama e linfoma. A maioria dos pacientes refere dispneia, que geralmente é desproporcional ao volume do derrame. O líquido pleural é um exsudato, e o nível de glicose pode estar reduzido se a invasão tumoral no espaço pleural for grande.

Em geral, o diagnóstico é firmado pela citologia do líquido pleural. Se o exame citológico inicial for negativo, o próximo procedimento mais apropriado é a toracoscopia quando há forte suspeita de neoplasia maligna. Por ocasião da toracoscopia, deve-se realizar um procedimento como a abrasão pleural para provocar pleurodese. Uma alternativa à toracoscopia é a biópsia por agulha dirigida por TC ou ultrassonografia do espessamento ou dos nódulos pleurais. Os pacientes com derrames pleurais malignos são tratados sintomaticamente em sua grande maioria, porque a presença do derrame indica doença disseminada e a maioria das neoplasias malignas associadas aos derrames não é curável por quimioterapia. O único sintoma que pode ser atribuído diretamente ao derrame é a dispneia. Se o estilo de vida do paciente estiver comprometido pela dispneia e se esse sintoma for aliviado pela toracocentese terapêutica, então um dos seguintes procedimentos deve ser considerado: (1) inserção de um cateter fino de longa permanência; ou (2) toracostomia com inserção de um dreno e instilação de um agente esclerosante (p. ex., doxiciclina, 500 mg).

Mesotelioma Os mesoteliomas malignos são tumores primários que se originam das células mesoteliais que revestem as cavidades pleurais; a maioria deles está associada à exposição ao asbesto. Os pacientes com mesotelioma referem dor torácica e falta de ar. As radiografias de tórax demonstram derrame pleural, espessamento pleural generalizado e hemitórax retraído. O diagnóstico costuma ser estabelecido com biópsia por agulha guiada por imagem ou com toracoscopia.

Derrame secundário a embolia pulmonar O diagnóstico que mais comumente passa despercebido na investigação de um paciente com derrame pleural de etiologia indeterminada é embolia pulmonar. Dispneia é a queixa mais comum. O líquido pleural quase sempre é exsudato. O diagnóstico é confirmado pela TC helicoidal ou pela arteriografia pulmonar (**Cap. 300**). O tratamento do paciente com derrame pleural secundário a embolia pulmonar é o mesmo recomendado para qualquer paciente com êmbolos pulmonares. Se o derrame pleural aumentar de volume após anticoagulação, o paciente provavelmente tem embolias repetidas ou outra complicação como hemotórax ou infecção pleural.

Pleurite tuberculosa (Ver também o Cap. 202.) Em muitas regiões do mundo, a tuberculose (TB) é a causa mais comum de derrame pleural exsudativo, mas os derrames tuberculosos são relativamente raros nos EUA. Em geral, esses derrames pleurais são associados à TB primária e parecem ser atribuídos principalmente a uma reação de hipersensibilidade à proteína do bacilo da tuberculose no espaço pleural. Os pacientes com pleurite tuberculosa apresentam febre, emagrecimento, dispneia e/ou dor torácica pleurítica. O líquido pleural é exsudato com predomínio de linfócitos pequenos. O diagnóstico é firmado pela demonstração de níveis altos dos marcadores da TB no líquido pleural (adenosina-desaminase > 40 UI/L, ou interferon γ > 140 pg/mL). Como alternativa, o diagnóstico pode ser estabelecido pela cultura do líquido pleural, pela biópsia pleural por agulha, ou por toracoscopia. Os tratamentos recomendados para TB pulmonar e TB pleural são os mesmos **(Cap. 202)**.

Derrame secundário a infecções virais As infecções virais provavelmente são responsáveis por uma porcentagem expressiva dos derrames pleurais exsudativos sem etiologia determinada. Em muitos estudos, o diagnóstico específico não é estabelecido em cerca de 20% dos derrames exsudativos, que regridem espontaneamente sem sequelas persistentes. O significado desses derrames é que não se deve ser muito intervencionista ao tentar estabelecer o diagnóstico de um derrame pleural de etiologia indeterminada, sobretudo se o paciente demonstrar indícios de melhora clínica.

Quilotórax O quilotórax ocorre quando o ducto torácico é bloqueado e o quilo acumula-se no espaço pleural. A causa mais comum de quilotórax é traumática (na maioria dos casos, cirurgia torácica), embora também possa resultar de tumores do mediastino. Os pacientes com quilotórax apresentam dispneia, e as radiografias do tórax mostram derrame pleural volumoso. A toracocentese retira líquido leitoso e as análises bioquímicas demonstram níveis de triglicerídeos acima de 110 mg/dL (1,2 mmol/L). Os pacientes com quilotórax sem história de traumatismo evidente devem fazer linfangiografia e TC do mediastino para examinar o espaço mediastinal quanto à presença de linfonodos aumentados. O tratamento preferido para a maioria dos pacientes com quilotórax é a inserção de um tubo torácico mais a administração de octreotida. Se essas modalidades falharem, uma derivação pleuroperitoneal deve ser inserida a menos que o paciente tenha ascite quilosa. Tratamentos alternativos são a ligação do ducto torácico e o bloqueio transabdominal percutâneo do ducto torácico. Os pacientes com quilotórax não devem ser submetidos à toracostomia prolongada com drenagem por dreno torácico, pois isso provoca desnutrição e imunossupressão.

Hemotórax Quando a toracocentese diagnóstica demonstra líquido pleural sanguinolento, o hematócrito deve ser determinado no líquido aspirado. Se o hematócrito for mais que a metade do valor determinado no sangue periférico, pode-se considerar que o paciente tem hemotórax. A maioria dos casos de hemotórax é traumática, embora outras causas sejam rupturas de vasos sanguíneos ou tumores. A maioria dos pacientes com hemotórax deve ser tratada por toracostomia com inserção de dreno, que permite a quantificação ininterrupta do volume do sangramento. Se o sangramento originar-se de uma laceração da pleura, a aproximação das superfícies pleurais provavelmente interrompe a hemorragia. Se a hemorragia pleural for maior que 200 mL/h, deve-se considerar uma toracoscopia ou uma toracotomia.

Causas diversas de derrame pleural Existem muitas outras causas de derrame pleural (Quadro 316.1). As principais características de algumas dessas condições são as seguintes: se o nível de amilase do líquido pleural estiver alto, o diagnóstico provável é ruptura do esôfago ou doença pancreática; se o paciente estiver febril, apresentar predomínio de células polimorfonucleares no líquido pleural e não tiver outras anormalidades no parênquima pulmonar, deve-se considerar um abscesso intra-abdominal.

QUADRO 316.1 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS DERRAMES PLEURAIS**

Derrames pleurais transudativos

1. Insuficiência cardíaca congestiva
2. Cirrose
3. Síndrome nefrótica
4. Diálise peritoneal
5. Obstrução da veia cava superior
6. Mixedema
7. Urinotórax

Derrames pleurais exsudativos

1. Doenças neoplásicas
   a. Doença metastática
   b. Mesotelioma
2. Doenças infecciosas
   a. Infecções bacterianas
   b. Tuberculose
   c. Infecções fúngicas
   d. Infecções virais
   e. Infecções parasitárias
3. Embolia pulmonar
4. Doença gastrintestinal
   a. Perfuração esofágica
   b. Doença pancreática
   c. Abscessos intra-abdominais
   d. Hérnia diafragmática
   e. Pós-operatório de cirurgia abdominal
   f. Escleroterapia endoscópica de varizes esofágicas
   g. Pós-transplante de fígado
5. Doenças vasculares do colágeno
   a. Pleurite reumatoide
   b. Lúpus eritematoso sistêmico
   c. Lúpus farmacogênico
   d. Linfadenopatia imunoblástica
   e. Síndrome de Sjögren
   f. Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)
   g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Pós-operatório de cirurgia de *bypass* arterial coronariano
7. Exposição ao asbesto
8. Sarcoidose
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome das unhas amarelas
12. Doença pleural farmacogênica

    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metissergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
    g. Dasatinibe
13. Pulmão encarcerado
14. Radioterapia
15. Síndrome pós-lesão cardíaca
16. Hemotórax
17. Lesão iatrogênica
18. Síndrome da hiperestimulação ovariana
19. Doença pericárdica
20. Quilotórax

O diagnóstico do derrame pleural associado à asbestose é firmado por exclusão. Os tumores ovarianos benignos podem causar ascite e derrame pleural (síndrome de Meigs), assim como síndrome da hiperestimulação ovariana. Vários fármacos podem causar derrames pleurais e, em geral, o líquido é eosinofílico nestes casos. Os derrames pleurais são comuns após cirurgia de *bypass* arterial coronariano. Os derrames que se formam nas primeiras semanas geralmente se localizam à esquerda e são sanguinolentos com grandes quantidades de eosinófilos e respondem a uma ou duas toracocenteses terapêuticas. Os derrames que se desenvolvem após as primeiras semanas costumam se localizar à esquerda e são amarelo-claros, com predomínio de linfócitos pequenos e tendência a recidiva. Outros procedimentos médicos que causam derrames pleurais são cirurgias abdominais; radioterapia; transplante de fígado, pulmão ou coração; ou inserção intravascular de cateteres centrais.

PNEUMOTÓRAX

O pneumotórax é definido pela presença de ar no espaço pleural. O *pneumotórax espontâneo* ocorre sem história de traumatismo torácico. O *pneumotórax espontâneo primário* não está associado a qualquer doença pulmonar coexistente, enquanto o *pneumotórax secundário* ocorre com outros distúrbios associados. O *pneumotórax traumático* é causado por lesões fechadas ou perfurantes do tórax. O *pneumotórax de tensão* caracteriza-se por pressão positiva dentro do espaço pleural ao longo de todo o ciclo respiratório.

Pneumotórax espontâneo primário Os pneumotórax espontâneos primários em geral são devidos à ruptura de bolhas pleurais apicais, que são pequenos espaços císticos localizados dentro ou imediatamente sob a pleura visceral. Os pneumotórax espontâneos primários ocorrem quase exclusivamente nos fumantes e isso sugere que tais pacientes tenham doença pulmonar subclínica. Cerca de 50% dos pacientes com seu primeiro pneumotórax espontâneo primário apresentam recidivas. O tratamento inicial recomendado para o pneumotórax espontâneo primário é aspiração simples. Se o pulmão não expandir com a aspiração ou se o paciente tiver pneumotórax recidivante, deve-se recomendar toracoscopia com grampeamento das paredes das bolhas e abrasão pleural. A toracoscopia ou a toracotomia com abrasão pleural conseguem evitar recidivas em quase 100% dos casos.

Pneumotórax secundário A maioria dos pneumotórax secundários está associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, mas quase todas as doenças pulmonares podem causar pneumotórax. Os pneumotórax dos pacientes com doença pulmonar são mais perigosos que nos indivíduos normais, tendo em vista a diminuição de reserva pulmonar em tais pacientes. Quase todos os pacientes com pneumotórax secundário devem ser tratados por toracostomia e inserção de tubo. A maioria também deve ser tratada com toracoscopia ou toracotomia e grampeamento das paredes das bolhas e abrasão pleural. Se o paciente não tiver condições favoráveis à intervenção cirúrgica ou recusar o procedimento, então a pleurodese deve ser tentada por injeção intrapleural de um agente esclerosante como a doxiciclina.

Pneumotórax traumático Os pneumotórax traumáticos podem ser causados por traumatismo torácico fechado ou perfurante. Os pneumotórax traumáticos devem ser tratados com toracostomia e inserção de dreno, a menos que sejam muito pequenos. Se houver hemopneumotórax, um dreno torácico deve ser colocado na parte superior do hemitórax para drenar o ar e outro na parte inferior para remover o sangue. O pneumotórax iatrogênico é um tipo de pneumotórax traumático cuja frequência tem aumentado. As principais causas são aspirações transtorácicas por agulha, toracocentese e inserção de cateteres intravenosos centrais. A maioria pode ser tratada com oxigênio suplementar ou aspiração, mas se essas medidas não forem eficazes, deve-se realizar toracostomia com inserção de dreno.

Pneumotórax de tensão Em geral, esse tipo de pneumotórax está associado a respiração artificial ou a tentativas de reanimação. A pressão pleural positiva coloca a vida do paciente em risco, porque a ventilação fica gravemente comprometida e a pressão positiva é transmitida ao mediastino, resultando na redução do retorno venoso ao coração e na diminuição do débito cardíaco.

A dificuldade de ventilar o paciente durante a reanimação ou as pressões inspiratórias de pico elevadas durante a respiração artificial são muito sugestivas desse diagnóstico. O diagnóstico é confirmado pelo exame físico, que demonstra ampliação do hemitórax sem murmúrio vesicular, hipertimpanismo à percussão e desvio do mediastino para o lado oposto. O pneumotórax de tensão deve ser tratado como uma emergência médica. Se a pressão no espaço pleural não for reduzida, o paciente provavelmente morrerá em razão da redução do débito cardíaco ou da hipoxemia grave. Uma agulha calibrosa deve ser introduzida dentro do espaço pleural no segundo espaço intercostal anterior. Se grandes quantidades de ar saírem pela agulha após a inserção, o diagnóstico fica confirmado. A agulha deve ser mantida até que seja possível colocar um dreno de toracostomia.

317

Distúrbios do mediastino

Richard W. Light

O mediastino é a região entre os sacos pleurais. Ele é dividido em três compartimentos **(Quadro 317.1)**. O *mediastino anterior* estende-se do esterno anteriormente até o pericárdio e os vasos braquiocefálicos posteriormente. Esse compartimento contém o timo, os linfonodos mediastinais anteriores e as artérias e veias mamárias internas. O *mediastino médio* está localizado entre os compartimentos mediastinais anterior e posterior e inclui o coração, os segmentos ascendente e transverso da aorta, as veias cavas, as artérias e veias braquiocefálicas, os nervos frênicos, a traqueia, os brônquios principais e seus linfonodos adjacentes e as artérias e veias pulmonares. O *mediastino posterior* é limitado pelo pericárdio e pela traqueia anteriormente e pela coluna vertebral posteriormente. Ele contém o segmento descendente da aorta torácica, o esôfago, o ducto torácico, as veias ázigos e hemiázigos e a cadeia posterior de linfonodos mediastinais.

MASSAS MEDIASTINAIS

A primeira etapa da avaliação de qualquer massa mediastinal é determinar sua localização em um dos três compartimentos do mediastino, porque cada qual apresenta lesões características diferentes **(Quadro 317.1)**. As lesões mais comuns do mediastino anterior são timomas, linfomas, neoplasias teratomatosas e massas tireóideas. As massas mais comuns do mediastino médio são lesões vasculares, linfonodos aumentados por metástases ou doença granulomatosa e cistos pleuropericárdicos e broncogênicos. No mediastino posterior, geralmente são encontrados tumores neurogênicos, meningoceles, meningomieloceles, cistos gastrentéricos e divertículos esofágicos.

QUADRO 317.1 **OS TRÊS COMPARTIMENTOS DO MEDIASTINO**

	Compartimento anterior	Compartimento médio	Compartimento posterior
Limites anatômicos	Manúbrio e esterno anteriormente, pericárdio, aorta e vasos braquiocefálicos posteriormente	Mediastino anterior anteriormente, mediastino posterior posteriormente	Pericárdio e traqueia anteriormente, coluna vertebral posteriormente
Conteúdo	Timo, linfonodos	Pericárdio, coração, arco aórtico	Aorta torácica

	mediastinais anteriores e artérias e veias mamárias internas	ascendente e descendente, veia cava superior e inferior, artérias e veias braquiocefálicas, nervos frênicos, traqueia e brônquios principais e seus linfonodos contíguos, artérias pulmonares e veias	descendente, esôfago, ducto torácico, veias ázigos e hemiázigos, cadeias simpáticas e grupo posterior de linfonodos mediastinais
Anormalidades comuns	Timoma, linfomas, neoplasias teratomatosas, massas tireóideas, massas paratireóideas, tumores mesenquimais, hiperplasia linfonodal gigante, hérnia pelo forame de Morgagni	Aumento metastático de linfonodos, aumento granulomatoso de linfonodos, cistos pleuropericárdicos, cistos broncogênicos, massas de origem vascular	Tumores neurogênicos, meningocele, meningomielocele, cistos gastrentéricos, divertículo esofágico, hérnia pelo forame de Bochdalek, hematopoiese extramedular

A tomografia computadorizada (TC) é a técnica de imagem mais esclarecedora na avaliação das massas mediastinais e a única modalidade que precisa ser utilizada na maioria dos casos. Os exames com contraste de bário do trato gastrintestinal estão indicados em muitos pacientes com lesões do mediastino posterior, porque as hérnias, os divertículos e a acalasia são diagnosticados facilmente com essa técnica. Uma cintilografia com iodo-131 pode estabelecer de forma eficiente o diagnóstico de bócio intratorácico.

O diagnóstico definitivo pode ser firmado pela mediastinoscopia ou mediastinotomia anterior em alguns pacientes com massas nos compartimentos anterior ou médio do mediastino. Na maioria dos casos, o diagnóstico pode ser estabelecido sem toracotomia por biópsia de aspiração percutânea com agulha fina ou biópsia dirigida por ultrassonografia transesofágica ou endobrônquica das massas mediastinais. Uma forma alternativa de estabelecer o diagnóstico é a toracoscopia videoassistida. Tal exame, em muitos casos, permite a confirmação do diagnóstico e a retirada da massa mediastinal.

MEDIASTINITE AGUDA

A maioria dos casos de mediastinite aguda é devida à perfuração do esôfago ou ocorre após esternotomia mediana para cirurgia cardíaca. Os pacientes com ruptura do esôfago apresentam doença aguda com dor torácica e dispneia causadas pela infecção do mediastino. A ruptura do esôfago pode ser espontânea ou ocorrer como complicação da esofagoscopia ou inserção de um tubo de Blakemore. O tratamento recomendado consiste na exploração do mediastino com reparo primário da laceração esofágica e drenagem do espaço pleural e do mediastino.

A incidência de mediastinite após esternotomia mediana varia de 0,4 a 5,0%. Na maioria dos casos, os pacientes apresentam drenagem pela ferida cirúrgica. Outra apresentação clínica é sepse e alargamento do mediastino. Em geral, o diagnóstico é firmado pela aspiração do mediastino com agulha. O tratamento inclui drenagem imediata, desbridamento e terapia com antibióticos parenterais, mas a taxa de mortalidade ainda fica acima de 20%.

MEDIASTINITE CRÔNICA

As causas de mediastinite crônica incluem inflamação granulomatosa dos linfonodos do mediastino e mediastinite fibrosante. A maioria dos casos é secundária a tuberculose (TB) ou histoplasmose, mas sarcoidose, silicose e outras doenças fúngicas ocorrem em alguns casos. Os pacientes com mediastinite granulomatosa costumam ser assintomáticos. Em geral, os pacientes com mediastinite fibrosante têm sinais de compressão de alguma estrutura do mediastino, inclusive veia cava superior ou vias respiratórias calibrosas, paralisia do nervo frênico ou laríngeo recorrente, ou obstrução da artéria pulmonar ou das veias pulmonares proximais. Além do tratamento específico para a mediastinite tuberculosa, nenhum outro tratamento clínico ou cirúrgico mostrou eficácia na fibrose mediastinal.

PNEUMOMEDIASTINO

Nesses casos, existe gás nos interstícios do mediastino. As três principais causas são: (1) ruptura alveolar com dissecção do ar para dentro do mediastino; (2) perfuração ou ruptura do esôfago, da traqueia ou dos brônquios principais; e (3) dissecção do ar proveniente do pescoço ou do abdome para dentro do mediastino. Em geral, há dor torácica subesternal grave, com ou sem irradiação para o pescoço e os braços. O exame físico costuma detectar enfisema subcutâneo na fúrcula supraesternal e *sinal de Hamman*, que é um ruído crepitante ou estalido sincrônico aos batimentos cardíacos, mais audível na posição de decúbito lateral esquerdo. O diagnóstico é confirmado pela radiografia do tórax. Em geral não é necessário qualquer tratamento, mas o ar do mediastino é absorvido mais rapidamente se o paciente inspirar oxigênio em concentrações altas. Se houver compressão das estruturas mediastinais, o efeito compressivo pode ser aliviado pela aspiração por agulha.

318

Distúrbios da ventilação

John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway

DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA

No indivíduo sadio, o nível arterial de dióxido de carbono (Pa_{CO2}) é mantido entre 37 e 43 mmHg ao nível do mar. Todos os distúrbios de ventilação resultam em alteração nas medições da Pa_{CO2}. Neste capítulo são revisados os distúrbios da ventilação.

A produção contínua de C_{O2} pelo metabolismo celular implica eliminação eficiente pelo sistema respiratório. A relação entre produção de C_{O2} e Pa_{CO2} é descrita pela equação: $Pa_{CO2} = (k)\ (\dot{V}_{CO2})/\ \dot{V}A$, em que $\dot{V}_{CO2}$ representa a produção de dióxido de carbono, k é uma constante e $\dot{V}A$ é a ventilação alveolar com gás novo **(Cap. 306e)**. $\dot{V}A$ pode ser calculada como ventilação minuto × (1 – Vd/Vc), em que a fração de espaço morto Vd/Vc representa a parte da respiração corrente que se mantém dentro das vias respiratórias ao final da inspiração e, portanto, não contribui para a ventilação alveolar. Sendo assim, todos os distúrbios na Pa_{CO2} devem refletir alterações na produção de C_{O2}, ventilação minuto ou fração de espaço morto.

As doenças que alteram a $\dot{V}_{CO2}$ frequentemente são agudas (sepse, queimadura ou pirexia), e sua contribuição para as anormalidades ventilatórias e/ou insuficiência respiratória será revisada em outro capítulo. Os distúrbios ventilatórios crônicos envolvem caracteristicamente níveis insuficientes de ventilação minuto ou aumento na fração de espaço morto. A caracterização desses distúrbios requer a revisão do ciclo respiratório normal.

O ciclo espontâneo alternando inspiração e expiração é automaticamente gerado no tronco encefálico. Há dois grupos de neurônios de particular importância localizados no interior do bulbo: o grupo respiratório dorsal (GRD) e a coluna respiratória ventral (CRV). Esses neurônios apresentam projeções amplas, incluindo aquelas descendentes pela medula espinal contralateral, onde realizam várias funções. Elas iniciam a atividade no nervo frênico/diafragma, projetam-se aos grupos musculares nas vias respiratórias superiores e neurônios medulares respiratórios e inervam os músculos intercostais e abdominais que participam da respiração normal. O GRD atua como ponto inicial de integração para muitos nervos aferentes trazendo informações sobre Pa_{O2}, Pa_{CO2}, pH e pressão arterial de quimiorreceptores e barorreceptores localizados nas artérias carótidas e aorta para o sistema nervoso central (SNC). Além disso, o nervo vago leva informações de receptores de estiramento e receptores justacapilares pulmonares no parênquima pulmonar e na parede torácica para o GRD. O ritmo respiratório é gerado dentro da CRV, assim como no grupo respiratório parafacial (GRpF) localizado em posição mais a frente, particularmente importante para a geração da expiração ativa. Uma área de especial importância dentro da CRV é o assim chamado complexo pré-Bötzinger. Essa área é responsável pela geração de várias formas de atividade inspiratória, e a lesão do complexo pré-Bötzinger leva à total cessação da respiração. A emissão (*output*) neural dessas redes bulbares da respiração pode ser voluntariamente suprimida ou aumentada por impulso (*input*) de centros cerebrais mais altos e pelo sistema nervoso autônomo. Durante o sono normal, observa-se atenuação da resposta à hipercapnia e à hipoxemia, resultando em leve hipoventilação noturna que se corrige com o despertar.

Uma vez que o *input* neural tenha sido transmitido às bombas musculares da respiração, a troca normal de gases requer força muscular suficiente dos músculos respiratórios para vencer as cargas elástica e de resistência do sistema respiratório **(Fig. 318.1*A*) (Cap. 306e)**. Nos indivíduos sadios, a força dos músculos respiratórios vence facilmente e a respiração normal se mantém indefinidamente. A redução do impulso respiratório ou da competência neuromuscular ou, ainda, o aumento substancial da carga respiratória podem reduzir a ventilação minuto, resultando em hipercapnia **(Fig. 318.1*B*)**. Alternativamente, se a força dos músculos respiratórios for normal e houver aumento do impulso respiratório, haverá hiperventilação alveolar levando à hipocapnia **(Fig. 318.1*C*)**.

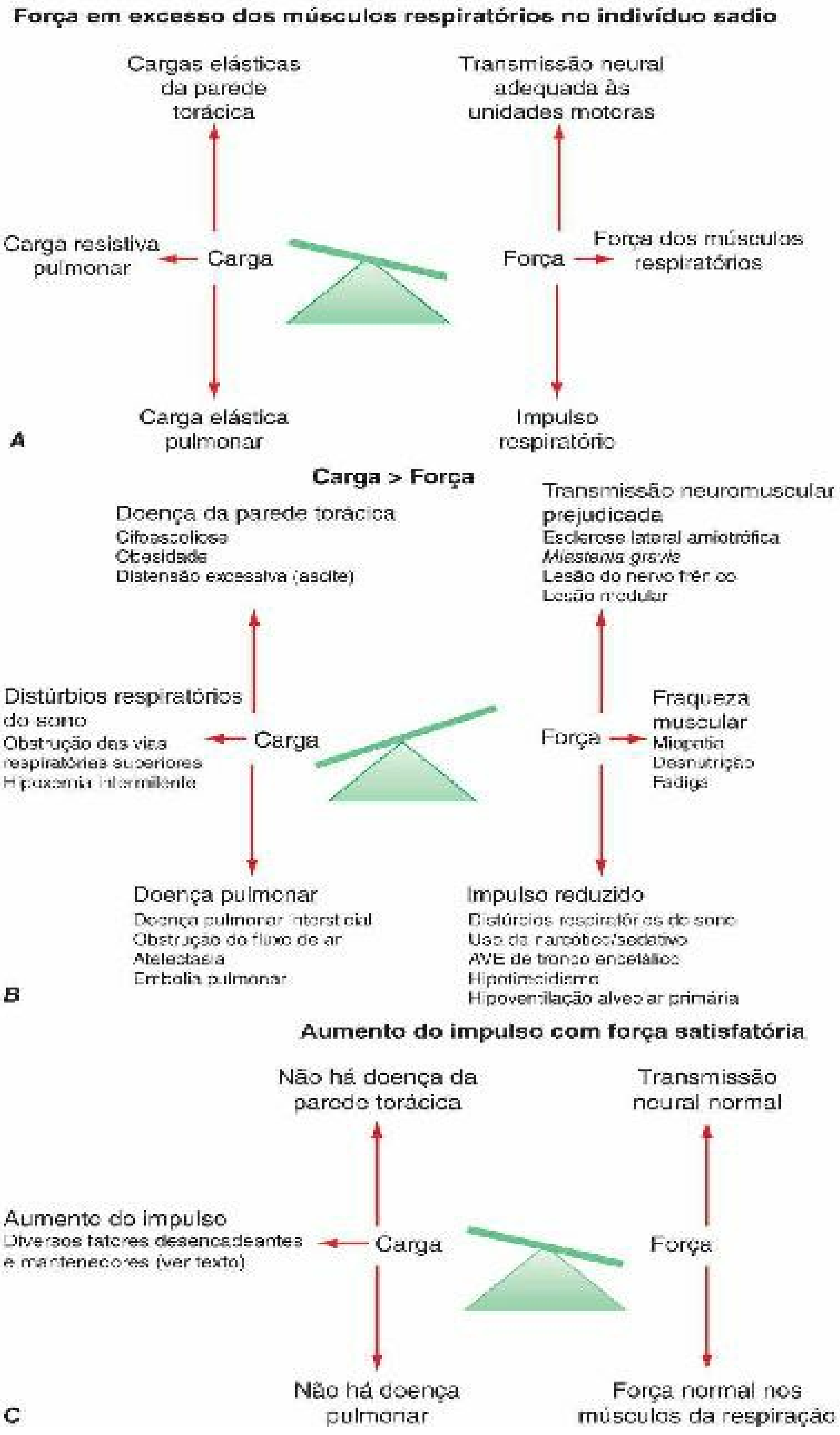
Força em excesso dos músculos respiratórios no indivíduo sadio
Cargas elásticas da parede torácica
Transmissão neural adequada às unidades motoras
Carga resistiva pulmonar
Carga
Força
Força dos músculos respiratórios
Carga elástica pulmonar
Impulso respiratório
A
Carga > Força
Doença da parede torácica
Cifoescoliose
Obesidade
Distensão excessiva (ascite)
Transmissão neuromuscular prejudicada
Esclerose lateral amiotrófica
Miastenia gravis
Lesão do nervo frênico
Lesão medular
Distúrbios respiratórios do sono
Obstrução das vias respiratórias superiores
Hipoxemia intermitente
Carga
Força
Fraqueza muscular
Miopatia
Desnutrição
Fadiga
Doença pulmonar
Doença pulmonar intersticial
Obstrução do fluxo de ar
Atelectasia
Embolia pulmonar
Impulso reduzido
Distúrbios respiratórios do sono
Uso de narcóticos/sedativo
AVE de tronco encefálico
Hipotireoidismo
Hipoventilação alveolar primária
B
Aumento do impulso com força satisfatória
Não há doença da parede torácica
Transmissão neural normal
Aumento do impulso
Diversos fatores desencadeantes e mantenedores (ver texto)
Carga
Força
Não há doença pulmonar
Força normal nos músculos da respiração
C

FIGURA 318.1 Exemplos de equilíbrio entre força e carga no sistema respiratório. ***A.*** Força muscular em excesso no indivíduo sadio. ***B.*** Carga maior que força. ***C.*** Aumento do impulso com força satisfatória.

HIPOVENTILAÇÃO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As doenças que reduzem a ventilação minuto ou aumentam o espaço morto podem ser classificadas em quatro categorias principais: doenças do parênquima pulmonar e da parede torácica, distúrbios respiratórios do sono, doenças neuromusculares e distúrbios do impulso respiratório **(Fig. 318.1*B*)**. As manifestações clínicas das síndromes de hipoventilação são inespecíficas **(Quadro 318.1)** e variam em função de gravidade da hipoventilação, velocidade com que se desenvolve a hipercapnia e distúrbio subjacente. Pacientes com doença de parênquima pulmonar ou de parede torácica se apresentam caracteristicamente com encurtamento da respiração e menor tolerância aos exercícios. Episódios de aumento de dispneia com aumento na produção de escarro indicam doenças pulmonares de padrão obstrutivo, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, enquanto dispneia progressiva e tosse são comuns nas doenças intersticiais pulmonares. Sonolência excessiva durante o dia, sono de má qualidade e roncos durante o sono são comuns entre os pacientes com distúrbios respiratórios do sono. Distúrbios do sono e ortopneia também são descritos nas doenças neuromusculares. À medida que aumenta a fraqueza neuromuscular, os músculos respiratórios, incluindo o diafragma, ficam em desvantagem mecânica quando o paciente se encontra em posição supina considerando o deslocamento para cima do conteúdo abdominal. A ortopneia recente frequentemente é sinal de redução na força dos músculos respiratórios. Contudo, nas doenças neuromusculares, como esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou distrofia muscular, é mais comum que a perda de força nos membros e os sintomas bulbares surjam antes dos distúrbios do sono. Os pacientes com distúrbios do impulso respiratório não apresentam sintomas distinguíveis de outras causas de hipoventilação crônica.

QUADRO 318.1 **SINAIS E SINTOMAS DE HIPOVENTILAÇÃO**

Dispneia durante atividades cotidianas
Ortopneia nas doenças que afetam a função do diafragma
Má qualidade do sono
Hipersonolência diurna
Cefaleia cedo pela manhã
Ansiedade
Tosse ineficaz nas doenças neuromusculares

A evolução clínica dos pacientes com hipoventilação crônica causada por doença neuromuscular ou da parede torácica tem uma sequência característica: há um estágio assintomático no qual a Pa_{O2} e a Pa_{CO2} diurnas são normais e seguidas por hipoventilação noturna, inicialmente durante a fase de sono REM e mais tarde no sono não REM. Finalmente, se a capacidade vital cai ainda mais, ocorre hipercapnia diurna. Os sintomas podem surgir em qualquer ponto dessa progressão e costumam depender da velocidade de declínio da função dos músculos respiratórios. Independentemente da causa, a marca de todas as síndromes de hipoventilação é aumento na P_{CO2} alveolar (Pa_{CO2}) e, portanto, da Pa_{CO2}. A acidose respiratória resultante leva a aumento compensatório na concentração plasmática de bicarbonato. O aumento na Pa_{CO2} resulta em redução obrigatória da Pao_2, frequentemente levando a hipoxemia. Se for intensa, a hipoxemia manifesta-se clinicamente na forma de cianose, podendo estimular eritropoiese e, dessa forma, induzir eritrocitose secundária. A combinação de hipoxemia crônica e hipercapnia também pode induzir vasoconstrição pulmonar levando por fim à hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita e insuficiência cardíaca direita.

DIAGNÓSTICO

Na ausência de depleção de volume, a elevação do bicarbonato plasmático sugere hipoventilação. A gasometria arterial revelando aumento da Pa_{CO2} com pH normal confirma o diagnóstico de hipoventilação alveolar crônica. A investigação subsequente para identificar a etiologia deve inicialmente se concentrar em determinar se o paciente é portador de doença pulmonar ou de alguma anormalidade de parede torácica. Exame físico, estudos de imagens (radiografia e/ou tomografia computadorizada do tórax) e provas de função pulmonar são suficientes para identificar a maioria dos distúrbios de pulmão/tórax que levam à hipercapnia. Se esses exames não forem conclusivos, o médico deve proceder ao rastreamento para síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO), o distúrbio do sono que mais frequentemente leva à hipoventilação crônica, em geral acompanhado por apneia obstrutiva do sono (AOS). Diversos instrumentos de rastreamento foram desenvolvidos para identificar os pacientes em risco para AOS. O Questionário de Berlim foi validado em ambiente de atenção primária e identifica pacientes com probabilidade alta de AOS. A Epworth Sleepiness Scale (ESS) e o questionário STOP-Bang não foram validados em cenário ambulatorial de atenção primária, mas são rápidos e fáceis de usar. Na ESS, mede-se a sonolência diurna, sendo que pontuações ≥ 10 identificam os indivíduos com indicação de investigação complementar. O questionário STOP-Bang foi usado em período pré-operatório para identificar pacientes em risco para AOS. Nessa população, sua sensibilidade foi de 93%, com valor preditivo negativo de 90%.

Se o aparelho ventilatório (pulmões, vias respiratórias, parede torácica) não for responsável pela hipercapnia crônica, o foco deve ser deslocado para o impulso respiratório e os distúrbios neuromusculares. Nos distúrbios do impulso respiratório, observa-se aumento atenuado da ventilação minuto em resposta à elevação do C_{O2} ou à redução no O_2. Essas doenças são difíceis de diagnosticar e devem ser suspeitas quando pacientes com hipercapnia demonstrarem força normal da musculatura respiratória, função pulmonar normal e diferença normal entre Po_2 alveolar/arterial. A hipoventilação é maior durante o sono nos pacientes com falha no impulso respiratório, e a polissonografia frequentemente revela apneia, hipopneia ou hipoventilação de origem central. A obtenção de imagem do encéfalo (TC ou ressonância magnética [RM]) algumas vezes identifica anormalidades estruturais na ponte ou no bulbo que resultam em hipoventilação. O uso crônico de narcóticos ou hipotireoidismo significativo também podem deprimir o impulso respiratório central, levando à hipercapnia crônica.

A fraqueza dos músculos respiratórios deve ser profunda para que haja comprometimento dos volumes pulmonares com evolução para hipercapnia. Normalmente, o exame físico revela redução de força nos principais grupos musculares antes que haja hipercapnia. As pressões inspiratória e expiratória máximas ou a capacidade vital forçada são medidas que podem ser usadas para monitorar o envolvimento dos músculos respiratórios nas doenças com fraqueza muscular progressiva. Esses pacientes também apresentam risco aumentado de distúrbios respiratórios do sono, incluindo hipopneia, apneias central e obstrutiva e hipoxemia. A oximetria noturna e a capnometria durante polissonografia são úteis para definir melhor os distúrbios do sono nessa população de pacientes.

TRATAMENTO HIPOVENTILAÇÃO

A ventilação com pressão positiva não invasiva (VPPNI) noturna tem sido usada com sucesso no tratamento de hipoventilação e das apneias, tanto central quanto obstrutiva, em pacientes com distúrbios neuromusculares e da parede torácica. Demonstrou-se que a VPPNI noturna é capaz de melhorar a hipercapnia diurna, prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde, nos casos em que há comprovação de hipercapnia diurna. As diretrizes da ALS recomendam VPPNI noturna se houver sintomas de hipoventilação *e* se um dos seguintes critérios estiver presente: $Pa_{CO2} \geq 45$ mmHg; oximetria noturna demonstrando saturação de oxigênio $\leq 88\%$ por 5 minutos consecutivos; pressão inspiratória máxima < 60 cmH_2O; CVF < 50% do valor predito e pressão inspiratória nasal <40 cmH_2O. Contudo, no momento as evidências não são conclusivas para corroborar a indicação de VPPNI noturna preventiva em todos os pacientes com distúrbio neuromuscular e da parede torácica que apresentem hipercapnia noturna, mas não diurna. De qualquer forma, nos pacientes com distúrbios neuromusculares progressivos, em algum momento haverá indicação para instituir suporte ventilatório em tempo integral, regulado por pressão ou volume. Há menos evidências para orientar a melhor oportunidade para tal decisão, mas insuficiência ventilatória com necessidade de ventilação mecânica e infecções pulmonares relacionadas com tosse ineficaz são indicadores frequentes para a necessidade de instituição de suporte ventilatório contínuo.

O tratamento da hipoventilação crônica por doenças pulmonares ou neuromusculares deve ser direcionado ao distúrbio subjacente. Agentes farmacológicos que estimulam a respiração, como medroxiprogesterona e acetazolamida, foram pouco estudados na hipoventilação crônica e não devem substituir o tratamento do processo de doença subjacente. Independentemente da causa, a alcalose metabólica excessiva deve ser corrigida, uma vez que níveis plasmáticos de bicarbonato elevados desproporcionalmente ao grau de acidose respiratória crônica podem resultar em hipoventilação adicional. Quando indicada, a administração de oxigênio suplementar é efetiva para atenuar hipoxia, policitemia e hipertensão pulmonar. Entretanto, em alguns pacientes a suplementação de oxigênio pode agravar a hipercapnia.

A estimulação do nervo frênico ou do diafragma é uma terapêutica potencial para pacientes com hipoventilação causada por lesões medulares cervicais altas ou por distúrbios do impulso respiratório. Antes do implante cirúrgico, os pacientes devem realizar estudos da condução nervosa para assegurar o funcionamento bilateral do nervo frênico. Estudos de casos em pequenas séries sugerem que a estimulação efetiva do diafragma é capaz de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILAÇÃO

SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO POR OBESIDADE

O diagnóstico de SHO requer índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2 e hipoventilação alveolar diurna crônica, definida por $Pa_{CO2} \geq 45$ mmHg ao nível do mar na ausência de outra causa conhecida de hipercapnia. Em quase 90% dos casos o distúrbio respiratório do sono ocorre na forma de AOS. Diversos estudos internacionais em diferentes populações confirmaram que a prevalência geral de síndrome da apneia obstrutiva do sono, definida por índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 *e* sonolência diurna, é aproximadamente 3 a 4% em homens de meia-idade e 2% em mulheres de meia-idade. Assim, a população em risco de desenvolver SHO continua a aumentar à medida que persiste a epidemia mundial de obesidade. Embora não se tenha realizado qualquer estudo de base populacional sobre prevalência da SHO, algumas estimativas sugerem que haja 500.000 indivíduos com SHO nos Estados Unidos (EUA).

Alguns estudos, mas não todos, sugerem que obesidade grave (IMC > 40 kg/m^2) e

AOS grave (IAH > 30 episódios por hora) sejam fatores de risco para o desenvolvimento de SHO. Nesses pacientes, a patogênese da hipoventilação é resultado de múltiplas variáveis e condições fisiológicas, inclusive AOS, aumento do esforço respiratório, disfunção dos músculos da respiração, desequilíbrio ventilação-perfusão e depressão da resposta ventilatória central à hipoxemia e à hipercapnia. Essas falhas no impulso respiratório central frequentemente melhoram com o tratamento, o que sugere que a depressão na reação ventilatória seja consequência e não causa da SHO. O tratamento da SHO é semelhante ao da AOS: redução do peso e VPPNI noturna. Há evidências de que a perda de peso por si só reduz a Pa_{CO2} em pacientes com SHO. Contudo, não se deve postergar o tratamento com VPPNI enquanto o paciente tenta perder peso. A pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) melhora a hipercapnia e a hipoxemia diurnas em mais de metade dos pacientes com SHO e AOS. A ventilação com pressão positiva em dois níveis deve ser reservada aos pacientes que não tolerem níveis elevados de CPAP ou àqueles que se mantenham hipoxêmicos apesar de resolução dos episódios de obstrução respiratória. A VPPNI com pressão positiva em dois níveis deve ser enfaticamente indicada se a hipercapnia persistir após várias semanas de terapia com CPAP com adesão objetivamente comprovada. Os pacientes com SHO e sem evidências de AOS em geral são inicialmente tratados com dois níveis de pressão positiva nas vias respiratórias, assim como aqueles que se apresentem com SHO agudamente descompensada. Por fim, comorbidades que prejudiquem a ventilação, como doença pulmonar obstrutiva crônica, devem ser tratadas agressivamente em conjunto com a SHO coexistente.

SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO CENTRAL

Esta síndrome pode se apresentar mais tarde na vida ou no período neonatal, quando costuma ser denominada “maldição de Ondina” ou síndrome de hipoventilação central congênita. Alterações no gene que codifica o PHOX2b, um fator de transcrição com papel no desenvolvimento neuronal, foram implicadas na patogênese da síndrome de hipoventilação central congênita. Independentemente da idade de início, esses pacientes não apresentam resposta respiratória à hipoxia ou à hipercapnia, e apresentam elevação da Pa_{CO2} leve durante o período de vigília e intensa durante a fase não REM do sono. É interessante observar que esses pacientes são capazes de aumentar sua ventilação e “normalizar” a Pa_{CO2} durante exercício. Normalmente, os pacientes necessitam de VPPNI ou ventilação mecânica, e deve-se considerar a indicação de estimulação de nervo frênico ou diafragma em centros com experiência na realização desses procedimentos.

HIPERVENTILAÇÃO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Define-se hiperventilação como ventilação além das necessidades metabólicas (produção de C_{O2}) levando à redução na Pa_{CO2}. A fisiologia dos pacientes com hiperventilação crônica não está bem compreendida, e não há uma apresentação clínica característica. Os sintomas incluem dispneia, parestesias, tetania, cefaleia, tontura, distúrbios visuais e dor torácica atípica. Exatamente pela diversidade dos sintomas, os pacientes portadores de hiperventilação crônica se apresentam a diversos profissionais de saúde, incluindo clínicos gerais, neurologistas, psicólogos, psiquiatras e pneumologistas.

É útil pensar na hiperventilação como tendo fatores desencadeantes e mantenedores. Alguns pesquisadores supõem que um evento inicial produziria aumento da ventilação alveolar e uma queda da Pa_{CO2} para cerca de 20 mmHg. O quadro de instalação com dor torácica, falta de ar, parestesia ou alteração do nível de consciência pode ser alarmante. O aumento resultante na ventilação minuto para aliviar esses sintomas agudos serve apenas para agravar os sintomas que, com frequência, são erroneamente atribuídos pelo paciente e pelo profissional de saúde a algum distúrbio cardiopulmonar. A investigação inconclusiva da causa desses sintomas muitas vezes resulta em pacientes ansiosos e temerosos de outras crises. É importante ressaltar que os **transtornos de ansiedade e crises de pânico *não* são sinônimos de hiperventilação**. O transtorno de ansiedade pode ser fator tanto desencadeante quanto mantenedor na patogênese da hiperventilação crônica, mas não é obrigatório para o desenvolvimento de hipocapnia crônica.

DIAGNÓSTICO

A associação de sintomas respiratórios e hiperventilação aguda pode ser a manifestação inicial de doenças sistêmicas como cetoacidose diabética. Há necessidade de excluir as causas agudas de hiperventilação antes de firmar o diagnóstico de hiperventilação crônica. Para confirmação de hiperventilação crônica, a gasometria arterial deve revelar alcalose respiratória compensada com pH próximo do normal, Pa_{CO2} baixa e redução do bicarbonato calculado. Será necessário diagnosticar e tratar outras causas de alcalose respiratória, como asma leve, antes de se considerar o diagnóstico de hiperventilação crônica. Deve-se manter alto índice de suspeita uma vez que pode ser difícil perceber aumento da ventilação minuto no exame físico. Uma vez instalada a hiperventilação crônica, a manutenção de elevação de 10% na ventilação alveolar será suficiente para perpetuar a hipocapnia. Esse aumento na ventilação pode ser obtido com alterações sutis no padrão respiratório, como suspiros ocasionais ou bocejos duas a três vezes por minuto.

TRATAMENTO HIPERVENTILAÇÃO

Há poucos estudos bem controlados sobre tratamento de hiperventilação crônica considerando suas características diversas e inexistência de processo diagnóstico universalmente aceito. Os médicos com frequência gastam muito tempo identificando os fatores desencadeantes, excluindo diagnósticos alternativos e conversando com os pacientes sobre suas preocupações e temores. Em alguns casos, um discurso tranquilizador e uma discussão franca sobre hiperventilação podem ser libertadores. A identificação e a eliminação de hábitos que perpetuem a hipocapnia, como bocejos frequentes ou suspiros profundos, podem ajudar. Há algumas evidências a sugerir que exercícios respiratórios e condicionamento do diafragma podem ser benéficos para alguns pacientes. As evidências corroborando tratamento farmacológico de pacientes com hiperventilação são escassas. Os betabloqueadores podem ser úteis àqueles com sintomas de mediação simpática, como palpitações e tremores.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos a Eliot A. Phillipson pelas versões prévias deste capítulo e a Jan-Marino Ramirez por suas críticas cuidadosas e sugestões úteis.

319

Apneia do sono

Andrew Wellman, Susan Redline

A síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e a apneia central do sono (ACS) são classificadas como distúrbios ventilatórios relacionados ao sono. A SAHOS e a ACS compartilham alguns fatores de risco e bases fisiológicas, mas também têm características exclusivas. Cada distúrbio está associado com déficit da ventilação durante o sono e alteração do sono, sendo que cada diagnóstico exige pesquisa cuidadosa durante a anamnese do paciente, exame físico e testes fisiológicos. A SAHOS, o distúrbio mais comum, causa sonolência diurna, prejudica o funcionamento diário e é um grande fator contribuinte para doença cardiovascular em adultos e problemas de comportamento em crianças. A ACS é menos comum e pode ocorrer em combinação com a apneia obstrutiva do sono, como condição primária ou secundária a um problema clínico ou medicamento. A ACS prejudica as trocas gasosas noturnas e pode resultar em sintomas de insônia ou sonolência excessiva.

SÍNDROME DA APNEIA/HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS)

Definição A SAHOS é definida com base em sintomas noturnos e diurnos, bem como em achados dos exames do sono. O diagnóstico exige que o paciente apresente (1) sintomas de distúrbio respiratório noturno (roncos, bufadas, gaspeadas ou pausas respiratórias durante o sono) ou sonolência ou fadiga diurna que ocorre apesar de oportunidade suficiente de sono e não é explicada por outros problemas clínicos; e (2) cinco ou mais episódios de apneia ou hipopneia obstrutiva por hora de sono (índice de apneia-hipopneia [IAH], calculado como o número de episódios dividido pelo número de horas de sono) documentados durante uma polissonografia. A SAHOS também pode ser diagnosticada na ausência de sintomas se o IAH for maior que 15. Cada episódio de apneia ou hipopneia representa uma redução na respiração de pelo menos 10 segundos. A SAHOS costuma ser identificada em associação com uma queda ≥3% na saturação de oxigênio e/ou um despertar cerebral cortical. A gravidade da SAHOS se baseia na frequência dos distúrbios do sono (IAH), na intensidade da queda de saturação de oxigênio durante os eventos respiratórios, na duração das apneias e hipopneias, no grau de fragmentação do sono e no nível de sonolência diurna.

Fisiopatologia Durante a inspiração, a pressão faríngea intraluminal se torna cada vez mais negativa, criando uma força de "sucção". Como a via respiratória faríngea não tem ossos nem cartilagens, a patência das vias respiratórias depende da influência estabilizante dos músculos dilatadores da faringe. Embora esses músculos estejam constantemente ativados durante a vigília, os impulsos neuromusculares são reduzidos durante o sono. Em pacientes com uma via respiratória colapsada, a redução nos impulsos neuromusculares resulta em episódios transitórios de colapso faríngeo (manifestado como "apneia") ou quase colapso (manifestado como "hipopneia"). Os episódios de colapso terminam quando os reflexos ventilatórios são ativados e causam despertar, estimulando aumento na atividade neuromuscular e abertura da via respiratória. A via respiratória pode colapsar em vários níveis: palato mole (mais comum), base da língua, paredes faríngeas laterais e/ou epiglote **(Fig. 319.1)**. A SAHOS pode ser mais grave durante o sono REM (*rapid eye movement*), quando os impulsos neuromusculares para os músculos esqueléticos são particularmente reduzidos, e na posição supina devido a forças gravitacionais.

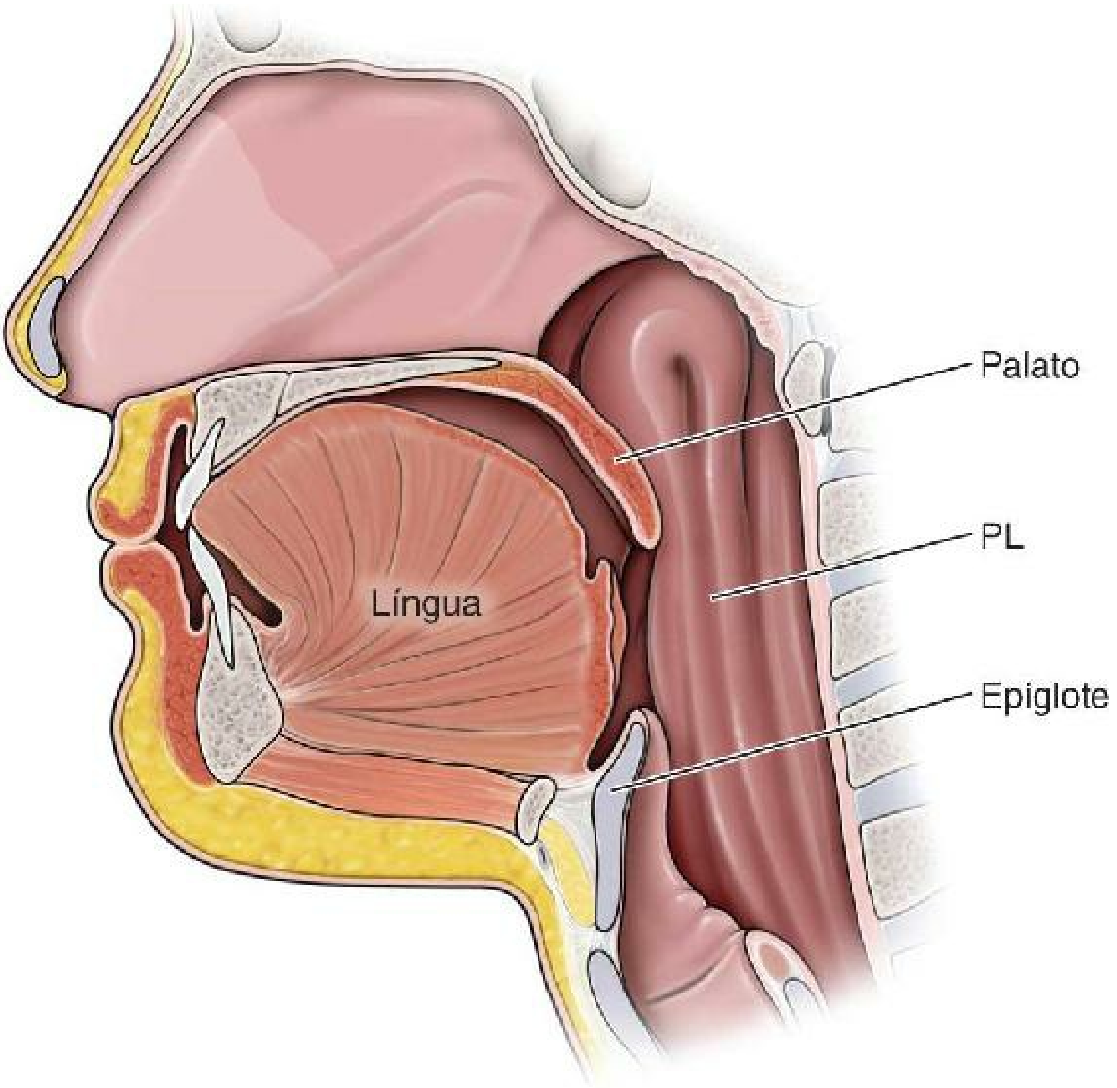

FIGURA 319.1 **Locais comuns de colapso das vias respiratórias.** Por exemplo, o palato, a língua e/ou a epiglote podem ser deslocados posteriormente e as paredes laterais (PL) da faringe podem colapsar.

As pessoas com lúmen faríngeo pequeno necessitam de relativamente altos níveis de inervação neuromuscular para manter a patência durante a vigília, estando predispostas a maior risco de colapso durante o sono. O lúmen das vias respiratórias pode ser estreitado por aumento de estruturas de tecidos moles (língua, palato e úvula) devido a deposição de gordura, aumento de tecido linfoide ou variações genéticas. Fatores craniofaciais, como retroposição mandibular ou micrognatismo, refletindo variação genética ou influências do desenvolvimento, também podem reduzir as dimensões do lúmen faríngeo. Além disso, os volumes pulmonares influenciam a tração caudal sobre a faringe e consequentemente a rigidez da parede faríngea. Assim, baixos volumes pulmonares na posição recumbente, o que é particularmente pronunciado em obesos, contribuem para o colapso. Um grau elevado de resistência nasal (p. ex., por desvio de septo ou pólipos) pode contribuir para o colapso das vias respiratórias ao aumentar a pressão negativa de sucção intraluminal. Um alto nível de resistência nasal também pode desencadear a abertura da boca durante o sono, o que rompe a vedação entre a língua e os dentes, permitindo que a língua caia posteriormente e oclua a via respiratória.

A ativação da musculatura faríngea está integralmente ligada ao estímulo (*drive*) respiratório. Assim, fatores relacionados ao controle ventilatório, em particular a sensibilidade ventilatória, o limiar de despertar e as respostas neuromusculares ao CO_2, contribuem para a patogênese da SAHOS. Uma elevação do CO_2 durante o sono ativa o diafragma e os músculos faríngeos, o que enrijece a via respiratória superior e pode equilibrar as pressões de sucção inspiratória, mantendo a patência da via respiratória até um ponto que depende da predisposição anatômica ao colapso. Porém, o colapso faríngeo pode ocorrer quando o sistema de controle respiratório é muito sensível ao CO_2, resultando em grandes flutuações na ventilação e no *drive* respiratório e em instabilidade das vias respiratórias superiores. Além disso, níveis crescentes de CO_2 durante o sono resultam em despertar do sistema nervoso central, fazendo com que a pessoa vá de um nível de sono mais profundo para um mais leve ou desperte. Um baixo limiar de despertar (i.e., acordar com um baixo nível de CO_2 ou *drive* ventilatório) pode atrapalhar os processos de compensação da musculatura faríngea mediados pelo CO_2 e impedir a estabilização das vias respiratórias. Por outro lado, um alto limiar de despertar pode impedir o término apropriado das apneias, prolongando a duração da apneia e a intensidade da queda na saturação da hemoglobina. Por fim, qualquer prejuízo na capacidade de compensação dos músculos respiratórios durante o sono pode contribuir para o colapso da faringe. As contribuições relativas dos fatores de risco variam em cada pessoa. As abordagens para as medidas desses fatores na prática clínica, com o consequente reforço de intervenções terapêuticas "personalizadas", estão sendo ativamente investigadas.

Fatores de risco e prevalência Os principais fatores de risco para a SAHOS são obesidade e sexo masculino. Os fatores de risco adicionais incluem retrognatismo e micrognatismo mandibular, uma história familiar positiva de SAHOS, síndromes genéticas que reduzem a patência das vias respiratórias (p. ex., síndrome de Down, síndrome de Treacher-Collins), hipertrofia adenotonsilar (especialmente em crianças), menopausa (em mulheres) e várias síndromes endócrinas (p. ex., acromegalia, hipotireoidismo).

Aproximadamente 40 a 60% dos casos de SAHOS são atribuíveis ao excesso de peso. A obesidade predispõe à SAHOS por meio do efeito de estreitamento causado pela gordura nas vias respiratórias superiores no lúmen faríngeo. A obesidade também reduz a complacência da parede torácica e reduz os volumes pulmonares, resultando em perda da tração caudal sobre as estruturas das vias respiratórias superiores. As pessoas obesas têm risco aumentado em quatro vezes ou mais para SAHOS em relação às pessoas de peso normal. Um ganho ponderal de 10% está associado a um aumento >30% no IAH. Mesmo a perda ou o ganho de peso modestos podem influenciar o risco e a intensidade da SAHOS. Porém, a ausência de obesidade não exclui o diagnóstico.

A prevalência de SAHOS é duas a quatro vezes maior nos homens em comparação com as mulheres. Os fatores que predispõem os homens à SAHOS incluem padrões androides de obesidade (resultando em deposição de gordura na via respiratória superior) e o comprimento relativamente maior da faringe, o que exacerba a possibilidade de colapso. As mulheres na pré-menopausa estão relativamente protegidas da SAHOS pela influência dos hormônios sexuais sobre o *drive* ventilatório. O declínio nas diferenças sexuais com a idade avançada está associado com prevalência aumentada de SAHOS em mulheres após a menopausa.

Variações na morfologia craniofacial, reduzindo o tamanho do espaço posterior da via respiratória, aumentam o risco de SAHOS. O papel de características estruturais de tecidos duros para a SAHOS é mais evidente em pacientes não obesos. A identificação de características, como o retrognatismo, pode influenciar a tomada de decisões terapêuticas.

A SAHOS tem forte base genética, conforme evidenciado por sua significativa agregação familiar e hereditariedade. Para um parente de primeiro grau de um paciente com SAHOS, a razão de chances de ter SAHOS é cerca de duas vezes maior do que para alguém sem um parente acometido.

A prevalência da SAHOS varia com a idade, desde 2 a 15% entre adultos de meia-idade a até >20% em pessoas idosas. Há um pico causado pela hipertrofia linfoide em crianças entre as idades de 3 e 8 anos; com o crescimento das vias respiratórias e a regressão dos tecidos linfoides durante a infância tardia, a prevalência diminui. Assim, à medida que a prevalência de obesidade aumenta na meia-idade e as mulheres entram na menopausa, a SAHOS novamente aumenta.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)

Deve-se considerar uma avaliação para SAHOS em pacientes com sintomas de SAHOS e um ou mais fatores de risco. O rastreamento também deve ser considerado em pacientes que relatam sintomas consistentes com SAHOS e que têm alto risco de morbidades relacionadas à SAHOS, como hipertensão, diabetes melito e doenças cardíacas e cerebrovasculares.

SINTOMAS E ANAMNESE

Quando possível, uma anamnese do sono deve ser obtida na presença de um parceiro de cama. O ronco é a queixa mais comum; porém, a sua ausência não exclui o diagnóstico, pois o colapso faríngeo pode ocorrer sem vibração de tecidos. A presença de gaspeadas ou bufadas também pode ser relatada, refletindo o término de apneias individuais com abertura abrupta das vias respiratórias. A dispneia é incomum e a sua ausência geralmente diferencia a SAHOS da dispneia paroxística noturna, asma noturna e refluxo ácido com laringospasmo. Os pacientes também podem descrever despertares frequentes ou interrupções do sono, o que é mais comum entre mulheres e em idosos. O sintoma diurno mais comum é a sonolência. Esse sintoma pode ser difícil de descobrir e difícil de diferenciar da fadiga relacionada a exercícios, da falta de condicionamento físico e de mal-estar geral. Diferentemente da sonolência verdadeira, esses últimos sintomas costumam melhorar com o repouso. Outros sintomas incluem boca seca, pirose noturna, diaforese do tórax e pescoço, noctúria, cefaleia matinal, dificuldades de concentração, irritabilidade e distúrbios do humor. Diversos questionários que avaliam a frequência dos roncos, as apneias autorrelatadas e a sonolência diurna podem facilitar o rastreamento da SAHOS. A capacidade preditiva de um questionário pode aumentar ao ser considerado se o paciente é homem ou tem fatores de risco como obesidade ou hipertensão.

ACHADOS FÍSICOS

Os achados físicos costumam refletir os fatores etiológicos para o distúrbio bem como comorbidades, especialmente doença vascular. Ao exame, os pacientes podem exibir hipertensão e obesidade regional (central), indicada por aumento da circunferência da cintura e do pescoço. A orofaringe pode revelar um pequeno orifício com aglomeramento devido a uma língua de tamanho aumentado, um palato mole rebaixado com úvula volumosa, tonsilas grandes, um palato alto arqueado e/ou micro/retrognatismo. Como a resistência nasal de alto nível pode aumentar a possibilidade de colapso faríngeo, a cavidade nasal deve ser inspecionada quanto à presença de pólipos, desvio de septo e outros sinais de obstrução. Como os pacientes com insuficiência cardíaca têm risco aumentado de SAHOS e ACS, deve ser feito um exame cardíaco cuidadoso para detectar a possibilidade de disfunção cardíaca direita ou esquerda. A evidência de *cor pulmonale* sugere SAHOS ou uma condição cardiopulmonar comórbida. Há necessidade de avaliação neurológica para condições como doenças neuromusculares e cerebrovasculares, as quais aumentam o risco de SAHOS.

ACHADOS LABORATORIAIS

Achados diagnósticos Como os sinais e sintomas não predizem de forma acurada a gravidade dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono, o diagnóstico específico e a classificação da gravidade da SAHOS demandam medidas objetivas da respiração durante o período de sono. O padrão-ouro para o diagnóstico da SAHOS é a polissonografia (PSG) noturna. Uma PSG negativa em laboratório do sono descarta a SAHOS, exceto em circunstâncias incomuns – p. ex., insuficiência de sono REM ou sono em posição supina. Os testes de sono domiciliares, os quais registram apenas alguns canais respiratórios e cardíacos, são comumente usados como medida custo-efetiva para o diagnóstico de pacientes sem comorbidade significativa com alta probabilidade pré-teste de SAHOS. Porém, um exame domiciliar pode gerar resultados falso-negativos se o tempo de sono não for estimado de forma acurada, havendo necessidade de avaliação adicional.

As principais informações fisiológicas coletadas durante o sono em um exame do sono no caso de SAHOS incluem medidas respiratórias (mudanças no fluxo aéreo, excursão respiratória), oxigenação (saturação de oxigênio na hemoglobina), posição corporal e ritmo cardíaco. Além disso, a PSG e os testes de sono domiciliares medem a continuidade do sono e os estágios do sono (por eletrencefalografia, eletromiografia do queixo e eletro-oculografia), movimentos dos membros e intensidade do ronco. Essa informação é usada para quantificar a frequência e os subtipos de eventos respiratórios anormais durante o sono, bem como alterações associadas na saturação de oxigênio, despertares e distribuição dos estágios do sono. Os **Quadros 319.1 e 319.2** definem os eventos respiratórios como escores e as diretrizes de gravidade usadas durante um exame do sono. A **Figura 319.2** mostra exemplos de eventos respiratórios relacionados ao sono. Um exame de sono típico fornece dados quantitativos, como IAH e perfil de saturação de oxigênio ao longo da noite (média, mínimo, tempo com níveis baixos). Os registros também podem incluir o índice de distúrbio respiratório, que inclui o número de despertares relacionados a esforços respiratórios além do número de apneias mais hipopneias. A PSG em laboratório também quantifica a latência do sono (o tempo entre o “apagar as luzes” até o início do sono), a eficiência do sono (a porcentagem de tempo dormindo em relação ao tempo na cama), o índice de despertares (o número de despertares corticais por hora de sono), o tempo em cada estágio do sono e o índice de movimentos periódicos dos membros. A intensidade da SAHOS ainda pode ser classificada conforme o grau de fragmentação do sono associada com distúrbios respiratórios. Medidas relevantes incluem a frequência de microdespertares corticais ou acordadas por hora de sono, a redução na continuidade do sono (baixa eficiência do sono), a redução do tempo em estágios mais profundos do sono (estágio N3 e sono REM) e aumentos no sono leve (estágio N1). A detecção de despertares autonômicos, como mudanças na pressão arterial, alterações na frequência cardíaca e anormalidades no ritmo cardíaco, também fornece informações relevantes sobre a gravidade da SAHOS.

QUADRO 319.1 DEFINIÇÕES DE EVENTOS RESPIRATÓRIOS

- *Apneia:* cessação de fluxo aéreo por ≥ 10 segundos durante o sono, acompanhada por:
  - Esforço respiratório persistente (apneias obstrutivas, **Fig. 319.2*A***), ou
  - Ausência de esforço respiratório (apneias centrais, **Fig. 319.2*B***)
- *Hipopneia:* redução ≥ 30% no fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos durante o sono acompanhada por queda da saturação ≥ 3% ou despertar **(Fig. 319.2*C*)**
- *Despertar relacionado ao esforço respiratório* (*respiratory effort-related arousal – RERA*): uma respiração parcialmente obstruída que não preenche critérios para hipopneia, mas fornece evidências de esforço inspiratório aumentado (em geral por monitoramento da pressão pleural) pontuado por um despertar **(Fig. 319.2*D*)**
- *Respiração com fluxo limitado*: uma respiração parcialmente obstruída, em geral dentro de uma hipopneia ou um RERA, identificada por fluxo inspiratório de forma achatada **(Fig. 319.3)**

QUADRO 319.2 SÍNDROME DA APNEIA/HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS): QUANTIFICAÇÃO E ESCALA DE GRAVIDADE

- *Índice de apneia-hipopneia (IAH):*[a] número de apneias mais hipopneias por hora de sono
- *Índice de distúrbios respiratórios (IDR):* número de apneias mais hipopneias mais RERAs por hora de sono
- *SAHOS leve:* IAH de 5–14 eventos/h
- *SAHOS moderada:* IAH de 15–29 eventos/h
- *SAHOS severa:* IAH de ≥ 30 eventos/h

[a] Cada nível de IAH pode ainda ser quantificado conforme o nível de sonolência e hipoxemia associada.

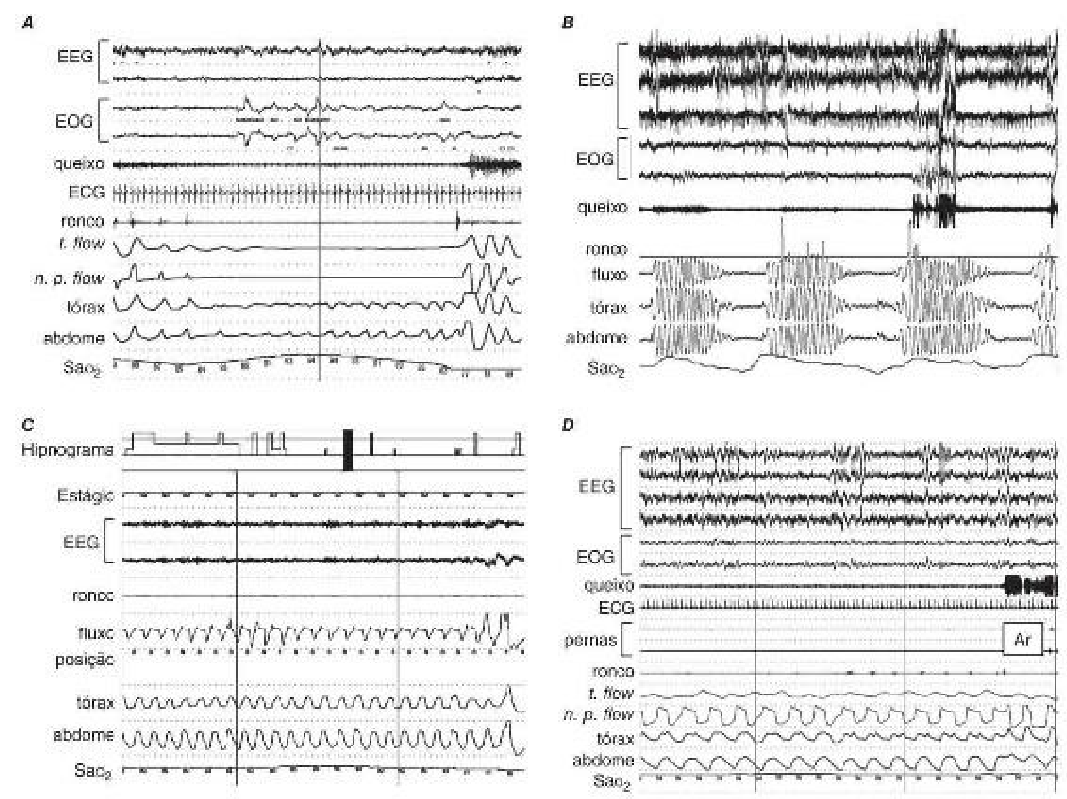
A
EEG
EOG
queixo
ECG
ronco
t. flow
n. p. flow
tórax
abdome
Sao$_2$
B
EEG
EOG
queixo
ronco
fluxo
tórax
abdome
Sao$_2$
C
Hipnograma
Estágio
EEG
ronco
fluxo
posição
tórax
abdome
Sao$_2$
D
EEG
EOG
queixo
ECG
pernas
Ar
ronco
t. flow
n. p. flow
tórax
abdome
Sao$_2$

FIGURA 319.2 ***A.*** Apneia obstrutiva. Há 30 segundos sem fluxo de ar, conforme mostrado na pressão nasal (*n. p. flow*) e fluxo medido por termístor (*t. flow*). Observe a presença de movimentos toracoabdominais, indicando esforço respiratório contra uma via respiratória ocluída. ***B.*** Apneia central em paciente com respiração de Cheyne-Stokes por insuficiência cardíaca congestiva. Os traçados planos toracoabdominais indicam ausência de esforço inspiratório durante as apneias centrais. ***C.*** Hipopneia. A obstrução parcial da via respiratória faríngea pode limitar a ventilação, levando a quedas na saturação (leve redução nesse paciente, de 93% para 90%) e despertar. ***D.*** Despertar relacionado ao esforço respiratório (RERA). A mínima redução de fluxo terminada por um despertar (Ar, do inglês *arousal*) sem queda na saturação constitui um RERA. ECG, eletrocardiograma; EEG, eletrencefalograma; EOG, eletro-oculograma.

Outros achados laboratoriais Vários exames de imagem, incluindo radiografia cefalométrica, RM, TC e endoscopia com fibra óptica, podem ser usados para identificar fatores de risco anatômicos para a SAHOS. Os exames cardíacos podem mostrar evidências de déficits na função ventricular sistólica ou diastólica ou anormalidades na estrutura cardíaca. O monitoramento noturno da pressão arterial costuma mostrar um padrão de "falta de queda" (ausência da típica redução de 10 mmHg durante o sono em relação à pressão arterial em vigília). As medidas de gasometria arterial realizadas durante a vigília costumam estar normais. A presença de hipoxemia ou hipercarbia durante a vigília sugere a coexistência de doença pulmonar ou síndrome de hipoventilação. Os pacientes com hipoxemia noturna grave podem ter valores de hemoglobina elevados. Um teste de múltiplas latências do sono ou um teste de manutenção da vigília pode ser usado para quantificar a sonolência e ajudar a diferenciar entre SAHOS e narcolepsia.

A prevalência de SAHOS pode ser especialmente alta em pacientes com diabetes ou hipertensão. As pessoas de ascendência asiática parecem ter risco aumentado de SAHOS com níveis relativamente baixos de índice de massa corporal, possivelmente devido à influência de fatores de risco craniofaciais que estreitam a nasofaringe. Nos EUA, os afro-americanos (em especial crianças e adultos jovens) têm risco aumentado de SAHOS em comparação com as pessoas brancas. Na maioria dos adultos com SAHOS, o distúrbio não é diagnosticado.

Curso do distúrbio O início preciso da SAHOS costuma ser difícil de identificar. Uma pessoa pode roncar por muitos anos, em geral começando na infância, antes que a SAHOS seja identificada. O ganho de peso pode precipitar um aumento nos sintomas, o que por sua vez pode levar o paciente a buscar avaliação. A SAHOS pode ficar menos intensa com a perda de peso, particularmente após a cirurgia bariátrica. Aumentos e reduções significativas no IAH são incomuns a menos que sejam acompanhados por mudança de peso.

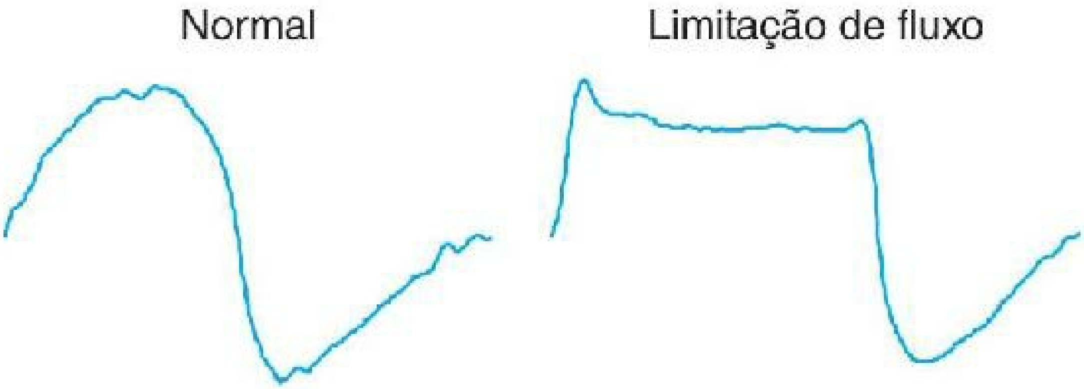

FIGURA 319.3 **Exemplo de limitação do fluxo.** O padrão de fluxo inspiratório em uma via respiratória patente é arredondado e tem um pico no meio. Por outro lado, uma via respiratória parcialmente obstruída exibe um pico precoce seguido por achatamento no meio da inspiração, gerando um aspecto escavado.

Consequências para a saúde e comorbidades A SAHOS é um importante fator contribuinte para distúrbios cardíacos, cerebrovasculares e metabólicos, bem como para morte prematura. Ela é a causa clínica mais comum de sonolência diurna e influencia negativamente a qualidade de vida. Essa ampla gama de efeitos sobre a saúde é atribuível ao impacto da fragmentação do sono, despertares corticais e hipoxemia intermitente sobre as funções vasculares, cardíacas, metabólicas e neurológicas. Os eventos respiratórios relacionados à SAHOS estimulam a hiperatividade simpática, levando a variações agudas da pressão arterial durante o sono, dano endotelial e hipertensão noturna e diurna. A hipoxemia relacionada à SAHOS também estimula a liberação de proteínas de fase aguda e espécies reativas do oxigênio que exacerbam a resistência à insulina e a lipólise, causando potencialização de um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. O esforço respiratório contra uma via respiratória ocluída causa grandes variações na pressão negativa intratorácica, alterando a pré-carga e a pós-carga cardíacas e resultando em remodelamento cardíaco e redução de sua função. A hipoxemia e o desequilíbrio simpático-parassimpático também podem causar remodelamento elétrico do coração e lesão de miócitos.

HIPERTENSÃO A SAHOS pode aumentar a pressão arterial para níveis de pré-hipertensão e hipertensão, aumentar a prevalência de um padrão sem descenso noturno da pressão arterial e aumentar o risco de hipertensão resistente. As elevações na pressão arterial se devem à potencialização da ativação do sistema nervoso simpático bem como a alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e ao balanço hídrico. Foi demonstrado que o tratamento da SAHOS com pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) noturna reduz a pressão arterial ambulatorial de 24 horas. Embora o impacto global da CPAP sobre os níveis de pressão arterial seja relativamente modesto (em média 2-4 mmHg), reduções maiores são observadas entre pacientes com IAH elevado e sonolência.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES, CEREBROVASCULARES E METABÓLICAS Entre as complicações mais graves para a saúde da SAHOS está seu impacto sobre as funções cardíacas e metabólicas. Evidências epidemiológicas fortes indicam que a SAHOS aumenta de forma significativa o risco de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca com ou sem redução da fração de ejeção, arritmias atriais e ventriculares, aterosclerose e doença arterial coronariana, AVE e diabetes. Foi demonstrado que o tratamento da SAHOS reduz vários marcadores de risco cardiovascular, melhora a resistência à insulina, diminui a taxa de recorrência de fibrilação atrial e melhora vários desfechos clínicos em pacientes com doença cardiovascular ativa. Estudos de grande escala estão sendo realizados para avaliar o papel do tratamento da SAHOS na redução das taxas de eventos cardíacos e no prolongamento da sobrevida de pacientes com doença cardíaca.

SONOLÊNCIA Mais de 50% dos pacientes com SAHOS moderada a grave relatam sonolência diurna. Os pacientes com sintomas de SAHOS têm aumento de duas vezes no risco de acidentes ocupacionais. As pessoas com IAH elevado estão envolvidas em acidentes com veículos automotivos até sete vezes mais frequentemente em relação a pessoas com IAH normal. Ensaios controlados randomizados mostraram que o tratamento da SAHOS com CPAP nasal alivia a sonolência medida por questionário ou com testes objetivos. Porém, o grau de melhora varia muito. Pode ocorrer sonolência residual por vários fatores, incluindo adesão subótima ao tratamento, tempo de sono insuficiente, outros distúrbios do sono ou dano prévio mediado pela hipoxia em regiões cerebrais envolvidas em manter a vigília. O tecido adiposo visceral, cujas quantidades estão aumentadas em pacientes com SAHOS, libera citocinas indutoras de sono que podem contribuir para a sonolência. Assim, mesmo após o tratamento, é importante avaliar e monitorar os pacientes quanto à sonolência residual e avaliar a necessidade de otimização da adesão ao tratamento, melhora dos padrões de sono e identificação de outros distúrbios que contribuem para a sonolência.

QUALIDADE DE VIDA E HUMOR Reduções na qualidade de vida relacionada à saúde são comuns em pacientes com SAHOS, com as maiores reduções nas subescalas físicas e de vitalidade. O tratamento com CPAP costuma resultar em melhora nesses desfechos relatados pelos pacientes. A depressão, em particular sintomas de depressão somáticos (irritabilidade, fadiga, falta de energia), é comumente relatada na SAHOS.

TRATAMENTO

SÍNDROME DA APNEIA/HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS)

Há necessidade de uma abordagem abrangente para o manejo da SAHOS para reduzir os fatores de risco e as comorbidades. O médico deve tentar identificar e abordar fatores relacionados ao estilo de vida e comportamento bem como comorbidades que podem exacerbar a SAHOS. Quando apropriado, o tratamento deve visar à redução do peso; otimizar a duração do sono (7-9 horas); regular os horários de sono (com horários semelhantes para deitar e acordar ao longo da semana); estimular o paciente a evitar dormir na posição supina; tratar alergias nasais; aumentar a atividade física; eliminar a ingestão de álcool dentro de 3 horas do horário de dormir; e minimizar o uso de medicamentos sedativos. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar dirigir quando estiverem sonolentos.

A CPAP é a terapia médica padrão com o maior nível de evidência quanto à eficácia. Administrada por máscara nasal ou nasal-oral, a CPAP funciona como uma tala mecânica para manter a via respiratória aberta, mantendo assim a patência da via respiratória durante o sono. Um teste noturno de titulação da CPAP, realizado em laboratório ou em casa com dispositivo de “autotitulação”, é necessário para determinar a pressão ideal que reduza o número de apneias/hipopneias durante o sono, melhore as trocas gasosas e reduza os despertares. As taxas de adesão ao tratamento com CPAP são altamente variáveis (em média, 50-80%) e podem ser melhoradas por uma equipe bem treinada que possa avaliar os efeitos colaterais (Quadro 319.3). Apesar das limitações da CPAP, estudos controlados demonstraram seus efeitos benéficos sobre a pressão arterial, estado de alerta, humor e sensibilidade à insulina. Estudos não controlados também indicam um efeito favorável sobre desfechos cardiovasculares, fração de ejeção cardíaca, recorrência de fibrilação atrial e risco de mortalidade.

QUADRO 319.3 **EFEITOS COLATERAIS DA PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS RESPIRATÓRIAS (CPAP) E SEUS TRATAMENTOS**

Efeitos colaterais	Tratamento
Congestão nasal	Fornecer umidificação aquecida, administrar *spray* de solução salina/esteroides nasais
Claustrofobia	Mudar a interface da máscara (p. ex., para cateter nasal), promover a habituação (i.e., praticar a respiração com CPAP durante a vigília)
Dificuldade para exalar	Reduzir temporariamente a pressão, fornecer pressão positiva em dois níveis nas vias respiratórias
Hematoma do dorso do nariz	Mudar a interface da máscara, fornecer coxim de proteção
Aerofagia	Administrar antiácidos

Os dispositivos orais para a SAHOS funcionam avançando a mandíbula e, assim, abrindo as vias respiratórias pelo reposicionamento da mandíbula inferior e puxando a língua para frente. Esses dispositivos costumam funcionar melhor quando personalizados para uso do paciente; a máxima adaptação pode demorar várias semanas. Os estudos de eficácia mostram que esses dispositivos podem reduzir o IAH em ≥50% em dois terços das pessoas, embora esses dados se baseiem grandemente nos pacientes com SAHOS leve. Os efeitos colaterais dos dispositivos orais incluem dor na articulação temporomandibular e movimentação dos dentes. Os dispositivos orais são mais usados para o tratamento de pacientes com SAHOS leve ou pacientes que não toleram CPAP. Porém, como a adesão ao uso dos dispositivos orais algumas vezes excede a da CPAP, esses dispositivos estão sendo investigados para o tratamento de formas mais graves da doença.

A cirurgia de vias respiratórias superiores para a SAHOS é menos efetiva que a CPAP e costuma ser reservada para o tratamento de pacientes que roncam, têm SAHOS leve e não toleram CPAP. A uvulopalatofaringoplastia (remoção da úvula e da margem do palato mole) é a cirurgia mais comum e, embora os resultados variem muito, apresenta taxas de sucesso semelhantes ou um pouco menores do que o tratamento com dispositivos orais. A cirurgia de vias respiratórias superiores é menos efetiva em pacientes com SAHOS grave e nos pacientes obesos. As taxas de sucesso podem ser mais altas para a cirurgia em múltiplos níveis (envolvendo mais de um local/estrutura) realizada por um cirurgião experiente, mas a seleção de pacientes é um fator importante e depende da cuidadosa implicação de determinadas áreas para a ressecção cirúrgica. A cirurgia bariátrica é uma opção para pacientes obesos com SAHOS e pode melhorar não apenas a SAHOS, mas também outros problemas de saúde associados à obesidade. Outros procedimentos que podem reduzir os roncos, mas têm efeitos mínimos sobre a SAHOS, incluem a infiltração do palato mole (resultando em enrijecimento), a ablação por meio de radiofrequência, a uvulopalatoplastia assistida por *laser* e implantes de palato.

O oxigênio suplementar pode melhorar a saturação de oxigênio, mas há poucas evidências de que melhore os sintomas de SAHOS ou o IAH.

APNEIA CENTRAL DO SONO

A ACS, a qual é menos comum que a SAHOS, pode ocorrer de forma isolada ou, mais comumente, em combinação com eventos obstrutivos na forma de apneias “mistas”. A ACS costuma ser causada por sensibilidade aumentada à P_{CO_2}, o que leva a um padrão de respiração instável que se manifesta como hiperventilação alternando com apneia. Um retardo prolongado da circulação entre os capilares pulmonares e os quimiorreceptores carotídeos também é um fator contribuinte; assim, as pessoas com insuficiência cardíaca congestiva têm risco de ACS. Com o retardo prolongado da circulação, há um padrão de respiração em crescendo-decrescendo conhecido como *respiração de Cheyne-Stokes* **(Fig. 319.2*B*)**. Outros fatores de risco para ACS incluem medicamentos opioides (que parecem ter um efeito dose-dependente na ACS) e a hipoxia (p. ex., respiração em grandes altitudes). Em algumas pessoas, a CPAP – particularmente com pressões elevadas – parece induzir apneia central; essa condição é chamada de *apneia do sono complexa*. Raramente, a ACS pode ser causada por redução da sensibilidade química por distúrbios congênitos (síndrome de hipoventilação central congênita) ou fatores adquiridos. O tratamento da ACS é difícil e depende da causa subjacente. Dados limitados sugerem que o oxigênio suplementar pode reduzir a frequência de apneias centrais, sobretudo em pacientes com hipoxemia. A respiração de Cheyne-Stokes é tratada com a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca e, em alguns casos, com o uso de CPAP com ou sem oxigênio suplementar. A *servoventilação adaptativa*, uma forma de suporte ventilatório que muda de forma dinâmica os níveis de suporte inspiratório ao longo dos períodos de apneia e hipopneia, pode minimizar as grandes flutuações na P_{CO_2} que produzem a apneia central, podendo ser efetiva para o tratamento da ACS.

320e

Transplante de pulmão

Elbert P. Trulock

O transplante de pulmão é uma opção terapêutica para pacientes com muitas doenças pulmonares terminais não malignas e prolonga a sobrevida e melhora a qualidade de vida dos receptores. Desde 1985, quase 40.000 procedimentos foram realizados no mundo todo e, desde 2009, mais de 3.000 transplantes são registrados anualmente.

INDICAÇÕES

As indicações abrangem a gama de doenças pulmonares, mas, em alguns aspectos, a distribuição das indicações é diferente conforme o país. Segundo dados internacionais agregados, nos últimos anos, as indicações mais comuns têm sido doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), cerca de 29%; fibrose pulmonar idiopática (FPI), aproximadamente 28%; fibrose cística (FC), em torno de 16%; enfisema por deficiência de α_1-antitripsina, cerca de 3,5%; e hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), por volta de 3%. As demais doenças são responsáveis pelas indicações primárias restantes, enquanto os retransplantes representam cerca de 3% dos procedimentos realizados.

SELEÇÃO DO RECEPTOR

O transplante deve ser considerado quando as outras opções terapêuticas estão esgotadas e quando se espera que o prognóstico do paciente melhore com esta intervenção. Os índices de sobrevida após o transplante podem ser comparados com os índices previsores da doença subjacente, mas a evolução clínica de cada paciente também deve ser incorporada à avaliação. Além disso, a qualidade de vida é a razão principal para a realização do transplante em muitos casos e a perspectiva de sobrevivência com melhor qualidade de vida geralmente é atraente, mesmo que o prolongamento da sobrevida possa ser pequeno.

O **Quadro 320e.1** resume as diretrizes para encaminhamento ao transplante dos pacientes com diversas doenças, e tais diretrizes estão relacionadas com as manifestações clínicas, fisiológicas, radiográficas e patológicas que influenciam o prognóstico das respectivas doenças. Os candidatos a transplante de pulmão também são cuidadosamente avaliados quanto à existência de comorbidades que possam afetar desfavoravelmente seu prognóstico. Distúrbios como hipertensão sistêmica, diabetes melito, refluxo gastresofágico e osteoporose são comuns, mas se não houver complicações e forem tratados de forma adequada, não desqualificam os pacientes para transplante. A idade superior limite é de cerca de 70 anos na maioria dos centros, mas a média de idade dos receptores tem aumentado de forma constante na última década. Nos Estados Unidos (EUA) em 2009, 22% dos receptores tinham ≥ 65 anos de idade.

QUADRO 320e.1 RECOMENDAÇÕES PARA ENCAMINHAMENTO E TRANSPLANTE POR DOENÇAS ESPECÍFICAS

Doença pulmonar obstrutiva crônica

- Encaminhamento
  - Índice BODE > 5
- Transplante
  - Índice BODE de 7-10
  - *ou*
  - Quaisquer dos seguintes critérios:
    - Internação hospitalar por exacerbação com Pa_{co2} > 50 mmHg
    - Hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale* apesar da oxigenoterapia
    - VEF_1 < 20% com DL_{CO} < 20% ou enfisema difuso

Fibrose cística/bronquiectasia

- Encaminhamento
  - VEF_1 < 30% ou declínio rápido no VEF_1
  - Internação em UTI por exacerbação da doença
  - Frequência crescente de exacerbações da doença
  - Pneumotórax refratário ou recidivante
  - Hemoptise recidivante não controlada por embolização das artérias brônquicas
- Transplante
  - Insuficiência respiratória dependente de oxigênio
  - Hipercapnia
  - Hipertensão pulmonar

Fibrose pulmonar idiopática

- Encaminhamento
  - Evidência patológica ou radiológica de PIU, independentemente da capacidade vital
- Transplante
  - Evidência patológica ou radiográfica de PIU
  - *e*
  - Quaisquer dos seguintes critérios:
    - DL_{CO} < 39%
    - Redução da CVF ≥ 10% durante 6 meses de seguimento
    - Redução da Sp_{O2} a menos de 88% durante um teste de caminhada de 6 min
    - Padrão em "favos de mel" na TCAR (gradação de fibrose > 2)

Hipertensão arterial pulmonar idiopática

- Encaminhamento
  - Classe funcional da NYHA de III ou IV, independentemente do tratamento
  - Doença rapidamente progressiva
- Transplante
  - Ineficácia do tratamento com epoprostenol intravenoso (ou fármaco equivalente)
  - Persistência na classe funcional da NYHA de III ou IV, apesar do tratamento clínico máximo
  - Teste de caminhada de 6 minutos com distância curta (< 350 m) ou declinante
  - Índice cardíaco < 2 L/min/m^2
  - Pressão atrial direita > 15 mmHg

Abreviações: BODE, índice de massa corporal (*body mass index*) (B), obstrução ao fluxo de ar (O), dispneia (D), capacidade de exercício (E); CVF, capacidade vital forçada; DL_{CO}, capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono; NYHA, New York Heart Association; Pa_{CO2}, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PIU, pneumonite intersticial usual; Sp_{O2}, saturação arterial de oxigênio por oximetria de pulso; TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução; UTI, unidade de terapia intensiva; VEF_1, volume expiratório forçado em um segundo.
Fonte: Resumido de JB Orens et al: J Heart Lung Transplant 25:745, 2006. Para índice BODE, BR Celli et al: N Engl J Med 350:1005, 2004.

As razões padronizadas de exclusão são infecção pelo HIV, infecção ativa crônica pelo vírus da hepatite B ou C, infecções pulmonares ou extrapulmonares incontroláveis ou intratáveis, neoplasia maligna persistente, tabagismo em atividade, dependência ou abuso de álcool, descondicionamento físico irreversível, problemas crônicos de adesão ao tratamento médico, doença significativa de qualquer outro órgão vital (p. ex., coração, fígado ou rins) e problemas psiquiátricos ou psicossociais que possam interferir com o tratamento pós-transplante. Outros problemas que podem comprometer os resultados são contraindicações relativas. Alguns exemplos típicos incluem insuficiência respiratória dependente do respirador, cirurgias torácicas prévias, obesidade e doença arterial coronariana. A infecção crônica por espécies de *Pseudomonas* resistentes aos antibióticos, algumas espécies de *Burkholderia* e *Aspergillus* ou micobactérias atípicas é uma preocupação específica em alguns pacientes com FC. O impacto potencial dessas infecções e de alguns outros fatores deve ser avaliado no contexto clínico para determinar a conveniência do transplante para um paciente específico.

LISTA DE ESPERA E ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS

As diretrizes para alocação dos órgãos são influenciadas por fatores médicos, éticos, geográficos e políticos, e os sistemas são diferentes em cada país. Independentemente do sistema vigente, os receptores potenciais são colocados em uma lista de espera e devem ter compatibilidade de grupo sanguíneo e, até certo ponto, de dimensões pulmonares com um doador aceitável. A maioria dos transplantes é obtida de doadores falecidos em falência cerebral total (“morte cerebral”), mas apenas cerca de 15 a 20% dos doadores de órgãos em morte cerebral fornecem um ou dois pulmões apropriados ao transplante. Os pulmões de doadores após morte cardíaca têm sido utilizados de forma limitada (em torno de 2% dos doadores de pulmão nos EUA em 2009). Recentemente, a perfusão pulmonar ex vivo tem sido utilizada em alguns centros para avaliar os pulmões do doador com risco marginal ou elevado para o implante, segundo critérios padronizados; se os resultados do teste ex vivo forem satisfatórios, esses pulmões têm sido transplantados com sucesso.

Nos EUA, é usado um sistema de escore para alocação de pulmão que prioriza pacientes na lista de espera. O escore de alocação de pulmão (*lung allocation score* [LAS]) para um paciente se baseia no risco de morte do paciente durante 1 ano na lista de espera e na probabilidade de sobrevida do paciente 1 ano após o transplante. O LAS pode variar de 0 a 100, e a precedência para o transplante é classificada dos escores mais altos para os mais baixos. A doença pulmonar e sua gravidade afetam o escore do paciente; os parâmetros do escore devem ser atualizados a cada seis meses, mas podem ser submetidos para cálculo de um escore atualizado sempre que as condições do paciente são alteradas. O escore médio de todos os candidatos da lista de espera costuma ser de aproximadamente 35, mas o LAS tende a ser maior entre os pacientes com FPI e FC do que entre os indivíduos com DPOC e HAPI.

Sob esse sistema, nos EUA, o tempo médio de espera para o transplante tem sido de cerca de 135 dias. A taxa de morte geral na lista de espera tem ficado em torno de 6,5%, mas as taxas de morte variam muito conforme o diagnóstico (p. ex., DPOC, aproximadamente 3%; FPI, em torno de 7%) e o LAS (p. ex., 40–49, cerca de 7%; 50–59, em torno de 15%; ≥60, por volta de 25%). As indicações para transplante dependem não apenas da prevalência e da história natural das diversas doenças pulmonares, mas também do LAS geralmente associado a essas doenças. Apesar de os pacientes com FPI constituírem cerca de 20% da lista de espera, eles são quase 34% dos receptores, pois seus escores de alocação costumam ser maiores do que daqueles pacientes com outras doenças.

PROCEDIMENTO DE TRANSPLANTE

O transplante bilateral é obrigatório para os pacientes com FC e outras formas de bronquiectasia, porque o risco de disseminação da infecção pelo pulmão remanescente impediria um transplante unilateral. O transplante de coração e pulmões é obrigatório para os pacientes com síndrome de Eisenmenger e anomalias complexas que não possam ser reparadas facilmente durante o transplante de pulmão, assim como para os indivíduos com doenças pulmonares e cardíacas terminais. Entretanto, a substituição do coração não é necessária nos casos de *cor pulmonale*, porque a função do ventrículo direito é recuperada quando a pós-carga vascular pulmonar é normalizada após o transplante de pulmão.

O transplante pulmonar unilateral ou bilateral é uma alternativa para outras doenças, a menos que exista alguma consideração específica, mas o transplante bilateral tem sido realizado com frequência crescente na maioria das indicações. Recentemente, cerca de 65% dos procedimentos nos EUA têm sido bilaterais, e em torno de 70% dos transplantes para DPOC, aproximadamente 55% daqueles para FPI e quase 95% daqueles para HAPI no registro internacional têm sido bilaterais.

O transplante lobar de doador vivo tem pouca utilidade como transplante de pulmão nos adultos e agora raramente é realizado. Esse procedimento tem sido usado sobretudo em adolescentes ou adultos jovens com FC e, em geral, é reservado para pacientes com poucas chances de sobreviver se continuarem aguardando por um órgão de doador morto.

MANEJO PÓS-TRANSPLANTE

O tratamento de indução com uma globulina antilinfocitária ou um antagonista do receptor da interleucina 2 é administrado em cerca de 55% dos centros, e também é comum a utilização de um esquema imunossupressor de manutenção com três fármacos, que inclui um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um antagonista da síntese de purinas (azatioprina ou um precursor do ácido micofenólico) e prednisona. Em seguida, outros fármacos, como o sirolimo, podem ser utilizados como substitutos do esquema de manutenção por várias razões. A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é invariável, e a profilaxia contra infecções por citomegalovírus (CMV) e fungos é incluída em muitos protocolos. As doses da ciclosporina, do tacrolimo e do sirolimo são ajustadas pela monitoração dos níveis sanguíneos. Todos esses fármacos são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 hepático, e as interações com os fármacos que afetam esta via podem alterar significativamente sua depuração e os níveis sanguíneos.

O manejo de rotina se concentra na monitoração do aloenxerto, na regulação da terapia imunossupressora e na detecção precoce de problemas ou complicações. O contato regular com um enfermeiro coordenador, o acompanhamento médico, as radiografias do tórax, os exames de sangue e a espirometria são requisitos habituais, e as broncoscopias periódicas de vigilância são efetuadas em alguns programas. Quando a recuperação ocorre sem complicações, a função pulmonar melhora rapidamente e, em seguida, estabiliza-se cerca de 3 a 6 meses após o transplante. A partir de então, a variação dos parâmetros espirométricos é pequena, e declínios persistentes de 10 a 15% ou mais indicam problemas potencialmente significativos.

DESFECHOS

Sobrevida Os principais sistemas de registro publicam anualmente dados relativos à sobrevida **(Quadro 320e.2)** e outros desfechos (*www.ishlt.org; www.srtr.org*). No registro internacional, a meia-vida de sobrevida para receptores com FPI é de 4,4 anos; HAPI, 5 anos; DPOC, 5,3 anos; e FC, 7,5 anos. Porém, a idade e o procedimento de transplante têm impacto significativo sobre os desfechos. Para os receptores de 18 a 59 anos, a meia-vida de sobrevida é de 5 a 6 anos, mas diminui para 4,4 anos na faixa etária de 60 a 65 anos e para 3,6 anos no grupo com mais de 65 anos. O índice de sobrevida por mais de 15 anos é significativamente maior após transplantes bilaterais do que após transplantes unilaterais para pacientes com DPOC, enfisema por deficiência de α_1-antitripsina, FPI e HAPI.

QUADRO 320e.2 **ÍNDICES DE SOBREVIDA POR DIAGNÓSTICO PRÉ-TRANSPLANTE (1990-2010)**

	Índice de sobrevida %

Diagnóstico, tipo de transplante	***n***	**3 meses**	**1 ano**	**3 anos**	**5 anos**	**10 anos**	**15 anos**
Doença pulmonar obstrutiva crônica							
Bilateral	5.147	92	83	68	57	34	20
Unilateral	6.797	90	81	63	49	21	7
Enfisema por deficiência de α_1-antitripsina							
Bilateral	1.403	88	80	68	59	39	22
Unilateral	1.086	87	78	62	52	29	14
Fibrose cística	5.608	90	82	69	59	42	32
Fibrose pulmonar idiopática							
Bilateral	3.057	84	75	62	52	33	19
Unilateral	4.481	86	74	57	43	20	8
Hipertensão arterial pulmonar idiopática							
Bilateral	1.037	78	72	61	53	38	24
Unilateral	271	71	63	51	41	25	18
Sarcoidose	849	84	73	58	51	30	

Fonte: Dados do *www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry.*

As principais causas de mortalidade perioperatória são complicações técnicas da cirurgia, disfunção primária do enxerto e infecções. As rejeições agudas e a infecção pelo CMV são problemas comuns no primeiro ano, mas ambas em geral não são fatais. Depois do primeiro ano, rejeição crônica e infecções por outros patógenos que não o CMV causam a maioria dos óbitos.

Os fatores de risco para mortalidade foram analisados nos registros internacionais e dos EUA. Nessas análises, os fatores associados com risco aumentado de morte, especialmente no primeiro ano após o transplante, incluíram os seguintes: receptores hospitalizados no momento do transplante; receptores que recebiam suporte com ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea, fármacos inotrópicos ou diálise no momento do transplante; e receptores submetidos a retransplantes. Porém, outros fatores também contribuíram. O risco de mortalidade tem sido maior em centros com <20 a 30 transplantes anuais.

Função Independentemente da doença, o transplante bem-sucedido recupera expressivamente a função cardiopulmonar. Após transplante bilateral, as provas de função pulmonar tradicionais costumam estar normais; após transplante unilateral, ainda se evidencia uma anormalidade leve típica do pulmão afetado remanescente. Em geral, a prova de esforço convencional demonstra alguma limitação da taxa de esforço máximo e da captação máxima de oxigênio, mas poucos receptores referem qualquer limitação das atividades da vida diária.

Qualidade de vida A qualidade de vida em geral e os escores de qualidade de vida relacionada com a saúde melhoram. Com a utilização de perfis multidimensionais, as melhoras estendem-se a muitos domínios e são mantidas ao longo do tempo, a menos que exista rejeição crônica ou alguma outra complicação. Outros problemas que reduzem a qualidade de vida são os efeitos colaterais dos fármacos e a disfunção renal.

Custo O custo do transplante depende do sistema de saúde, das outras políticas de assistência à saúde e de fatores econômicos que variam entre os diferentes países. Nos EUA em 2011, a média de custo para um período desde 30 dias antes do transplante bilateral de pulmão até 180 dias após a alta hospitalar depois do transplante era de US$ 797.300. O custo total incluiu as seguintes despesas: todos os cuidados necessários ao longo dos 30 dias que precederam o transplante (US$ 21.400); procura por um doador de órgãos (US$ 90.300); internação hospitalar para a realização da cirurgia (US$ 458.500); honorários médicos durante a internação hospitalar (US$ 56.300); todos os cuidados hospitalares e ambulatoriais durante os primeiros 180 dias após o transplante (US$ 142.600); e todos os fármacos utilizados ambulatorialmente, inclusive imunossupressores, desde a alta hospitalar até 180 dias após a internação para o transplante (US$ 28.200).

COMPLICAÇÕES

O transplante de pulmão pode ser complicado por vários problemas (Quadro 320e.3). Além da pré-medicação específica para o transplante, os efeitos colaterais e tóxicos dos agentes imunossupressores podem causar novos problemas clínicos ou agravar os distúrbios preexistentes.

QUADRO 320e.3 **PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS DO TRANSPLANTE DE PULMÃO E DA IMUNOSSUPRESSÃO**

Categoria	Complicação
Aloenxerto	Disfunção primária do enxerto; deiscência ou estenose das anastomoses; lesão isquêmica das vias respiratórias com broncostenose ou broncomalácia; infecção; recidiva da doença primária (sarcoidose, linfangioleiomiomatose, pneumonite intersticial de células gigantes, panbronquiolite difusa, proteinose alveolar pulmonar, histiocitose de células de Langerhans)
Torácicas	Lesão do nervo frênico/disfunção diafragmática; lesão do nervo laríngeo recorrente/disfunção das pregas vocais; lesão dos gânglios cervicais/síndrome de Horner; pneumotórax; derrame pleural; quilotórax; empiema
Cardiovasculares	Embolia gasosa intraoperatória ou perioperatória; pericardite pós-operatória; lesão/infarto do miocárdio perioperatório; tromboembolismo venoso; arritmias supraventriculares; hipertensão sistêmica
Gastrintestinais	Esofagite (especialmente por espécies *Candida*, herpes ou citomegalovírus [CMV]); gastroparesia; refluxo gastresofágico; diarreia (*Clostridium difficile*; fármacos, sobretudo micofenolato mofetila e sirolimo); colite (*C. difficile*; CMV)
Hepatobiliares	Hepatite (especialmente por CMV ou induzida por fármacos); colecistite acalculosa
Renais	Nefropatia associada aos inibidores de calcineurina; síndrome hemolítico-urêmica

	(microangiopatia trombótica)
Neurológicas	AVE perioperatório; tremores; convulsões, leucoencefalopatia posterior reversível; cefaleias
Musculoesqueléticas	Miopatia causada por corticoides; rabdomiólise (tratamento com ciclosporina + inibidor da HMG-CoA-redutase); osteoporose; necrose avascular
Metabólicos	Obesidade; diabetes melito; hiperlipidemia; hiperamonemia idiopática
Hematológicas	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; microangiopatia trombótica
Oncológicas	Doença linfoproliferativa e linfoma; cânceres de pele; outras neoplasias malignas

Disfunção do enxerto A disfunção primária do enxerto (DPE) é uma lesão pulmonar aguda que reflete os diversos danos potenciais do órgão doado que são inerentes ao procedimento do transplante. As principais manifestações clínicas são infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia nas primeiras 72 horas após o transplante; contudo, esta apresentação clínica pode ser simulada por obstrução venosa pulmonar, rejeição hiperaguda, edema pulmonar e pneumonia.

A gravidade é variável e não existe um sistema de graduação padronizado. Até 50% dos receptores de transplante de pulmão podem apresentar algum grau de DPE e cerca de 10 a 20% têm reação grave. O tratamento segue o paradigma de suporte convencional da lesão pulmonar aguda. A inalação de óxido nítrico e a oxigenação com membrana extracorpórea têm sido usadas em casos graves; o retransplante também tem sido realizado, mas, quando realizado nos primeiros 30 dias desse procedimento, está associado com uma baixa taxa de sobrevida (cerca de 30% em 1 ano). A maioria dos pacientes com DPE recupera-se, mas a taxa de mortalidade da DPE grave tem variado entre 40 e 60%. A DPE também está associada à necessidade mais prolongada de suporte do respirador, permanências mais longas na unidade de terapia intensiva e no hospital, custos mais elevados e taxas de mortalidade mais altas; a DPE grave provavelmente é um dos fatores de risco para o desenvolvimento subsequente de rejeição crônica (ver adiante).

Complicações das vias respiratórias A irrigação sanguínea brônquica do pulmão do doador é interrompida durante a remoção do órgão. A revascularização brônquica durante o transplante é tecnicamente exequível em alguns casos, mas não é realizada como rotina. Por essa razão, após a implantação do órgão doado, os brônquios dependem da irrigação sanguínea brônquica retrógrada proveniente da circulação pulmonar e são suscetíveis à isquemia.

O espectro das complicações das vias respiratórias inclui necrose e deiscência das anastomoses, obstrução por tecidos de granulação, estenose da anastomose ou do brônquio e broncomalácia. A incidência dessas complicações tem variado na faixa de 7 a 18%, mas o índice de mortalidade associado é baixo. Em geral, esses problemas podem ser contornados por uma abordagem broncoscópica com técnicas como desbridamento endoscópico simples, fotorressecção a *laser*, dilatação por balão e colocação de *stents* brônquicos.

Rejeição A rejeição é a principal limitação da sobrevida maior a médio e longo prazos. Nessa resposta imunológica ao reconhecimento dos aloantígenos, mecanismos celulares e humorais (mediados por anticorpos) podem ser importantes. A rejeição celular é efetuada pelas interações dos linfócitos T com os aloantígenos do doador, sobretudo o complexo de histocompatibilidade principal (MHC), enquanto a rejeição humoral é desencadeada pelos anticorpos dirigidos contra os aloantígenos do MHC ou, possivelmente, contra outros antígenos presentes nas células epiteliais ou endoteliais.

A rejeição geralmente é classificada como aguda ou crônica, sem referência ao mecanismo subjacente. A rejeição aguda é mediada por células e sua incidência é mais alta nos primeiros 6 a 12 meses após o transplante. Por outro lado, a rejeição crônica costuma surgir mais tarde, e as reações fibroproliferativas aloimunes e não aloimunes podem contribuir para sua patogênese.

Rejeição celular aguda Com os esquemas imunossupressores modernos, cerca de 30 a 40% dos receptores têm rejeição aguda no primeiro ano. A rejeição celular aguda (RCA) pode ser assintomática, ou evidenciar-se por sinais e sintomas inespecíficos como tosse, febre baixa, dispneia, hipoxemia, estertores inspiratórios, infiltrados intersticiais e declínio da função pulmonar; contudo, a impressão clínica não é confiável. O diagnóstico é confirmado pelas biópsias transbrônquicas que demonstram infiltrados linfocíticos característicos ao redor das arteríolas ou dos bronquíolos; as biópsias são classificadas por um sistema padronizado de avaliação anatomopatológica.

Em geral, a RCA mínima detectada por uma biópsia de vigilância em um receptor clinicamente estável não precisa ser tratada, porém os graus mais acentuados costumam ser tratados independentemente das condições clínicas. O tratamento costuma incluir um ciclo breve de glicocorticoides em doses altas e ajustes das doses de manutenção dos agentes imunossupressores. A maioria dos episódios de RCA responde a essa abordagem, mas os episódios persistentes ou recidivantes podem exigir medidas terapêuticas mais intensivas.

Rejeição crônica Essa complicação é o principal impedimento à sobrevida em longo prazo, em razão do seu impacto na função pulmonar e na qualidade de vida. Na prática clínica, a rejeição crônica caracteriza-se fisiologicamente por limitação do fluxo ventilatório e patologicamente por bronquiolite obliterante; este processo é conhecido como *síndrome da bronquiolite obliterante* (SBO). As biópsias transbrônquicas são relativamente insensíveis para detectar bronquiolite obliterante, e a confirmação patológica não é necessária ao diagnóstico. Por essa razão, após a exclusão das outras causas de disfunção do enxerto, o diagnóstico da SBO baseia-se sobretudo no decréscimo persistente (≥20%) do volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1), embora declínios menos expressivos (≥10%) ou a redução do fluxo expiratório médio ($FEF_{25\text{-}75\%}$) possam prenunciar essa complicação. Os critérios espirométricos para o diagnóstico e o estadiamento da SBO foram padronizados.

A prevalência da SBO é de cerca de 50% nos primeiros cinco anos após o transplante. A ocorrência pregressa de RCA é o fator de risco principal, mas a DPE, a pneumonite por CMV, outras infecções virais respiratórias adquiridas na comunidade e refluxo gastrintestinal também foram implicados. A SBO pode ter apresentação aguda semelhante à bronquite infecciosa, ou pode evidenciar-se por declínio insidioso da função pulmonar. Em geral, as radiografias do tórax não se alteram; a TC pode demonstrar perfusão em mosaico, retenção de ar, opacidades em vidro fosco ou bronquiectasia. A broncoscopia está indicada para descartar outros processos, mas as biópsias transbrônquicas demonstram bronquiolite obliterante na minoria dos casos.

Em geral, a SBO é tratada com intensificação da imunossupressão, mas não existe consenso quanto ao tratamento. As abordagens usadas incluem alterações do esquema de manutenção, inclusive o acréscimo de azitromicina, globulina antilinfocitária, fotoférese e irradiação linfoide total. Embora a terapia possa estabilizar a função pulmonar, os resultados globais do tratamento têm sido desanimadores; a sobrevida média após o início da rejeição crônica varia entre 3 e 4 anos. O retransplante pode ser considerado quando as condições clínicas e outras comorbidades não o impedem, mas a taxa de sobrevida é menor que a conseguida com o transplante primário.

Rejeição humoral O consenso sobre o papel da rejeição mediada por anticorpos ainda não está definido. A rejeição hiperaguda é causada pelos anticorpos HLA pré-formados pelo receptor, mas é até certo ponto evitada pelo rastreamento de anticorpos pré-transplante e pela compatibilização virtual ou direta com qualquer doador em potencial. Os anticorpos contra os HLA específicos do doador formam-se após o transplante em até 50% dos receptores, e sua detecção foi associada ao aumento dos riscos de RCA e SBO, assim como a um índice de sobrevida global menor. Contudo, os mecanismos pelos quais esses anticorpos poderiam contribuir para a RCA ou a SBO ou, de outra forma, causar efeitos deletérios ainda não foram definidos. Os critérios formais para rejeição mediada por anticorpos foram definidos para o transplante renal, mas poucos casos associados aos transplantes pulmonares preenchem esses critérios. No entanto, em alguns casos, os episódios de disfunção aguda do aloenxerto pulmonar foram atribuídos diretamente a uma lesão causada por anticorpos. Se houver indicação de tratamento, as terapias potenciais incluem plasmaférese e administração de imunoglobulina IV, rituximabe, bortezomibe ou eculizumabe.

Infecção O aloenxerto pulmonar é especialmente suscetível à infecção, que é uma das principais causas de morte em receptores. Além da resposta imune suprimida pelos agentes imunossupressores, as outras defesas normais também estão prejudicadas; o reflexo da tosse está deprimido e a limpeza mucociliar é dificultada no pulmão transplantado. O espectro de infecções inclui patógenos oportunistas e não oportunistas.

A bronquite ou a pneumonia bacteriana pode ocorrer a qualquer tempo, porém é muito mais comum no período perioperatório. Mais tarde, a bronquite ocorre frequentemente nos receptores com SBO e, em geral, o agente etiológico é *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

O CMV é a causa mais comum de infecção viral. Embora possa haver gastrenterite, colite e hepatite, a viremia e a pneumonia associadas ao CMV são as apresentações clínicas principais. A maioria dos episódios ocorre nos primeiros seis meses, e o tratamento com ganciclovir é eficaz, a menos que tenha resistência. Outros vírus adquiridos na comunidade, inclusive *influenza*, parainfluenza e vírus sincicial respiratório, também contribuem para as complicações respiratórias. As infecções fúngicas mais problemáticas são causadas pelas espécies *Aspergillus*. O espectro inclui colonização pulmonar simples, traqueobronquite, aspergilose pulmonar invasiva e aspergilose disseminada, e o cenário clínico determina o tratamento recomendado.

Outras complicações Outras complicações potenciais estão listadas no **Quadro 320e.3**. Muitas delas estão relacionadas a efeitos colaterais ou toxicidades de fármacos imunossupressores. O tratamento desses problemas clínicos comuns é determinado pelas práticas correntes, mas as condições complexas do paciente transplantado exigem colaboração direta e comunicação ampla entre os profissionais de saúde.

Parte 12: Medicina intensiva

SEÇÃO 1

ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA INTENSIVA

321

Abordagem ao paciente crítico

John P. Kress, Jesse B. Hall

O tratamento de pacientes graves requer conhecimento abrangente sobre fisiopatologia e é centrado, inicialmente, na reanimação daqueles com graus extremos de deterioração fisiológica. A reanimação costuma ser acelerada e ocorre nos estágios iniciais, sem um conhecimento detalhado dos problemas clínicos crônicos do paciente. Enquanto ocorre a estabilização fisiológica, os intensivistas tentam obter informações clínicas pregressas importantes a fim de complementar a avaliação em tempo real do estado fisiológico atual do paciente. Existem inúmeros recursos disponíveis para auxiliar os intensivistas na avaliação precisa da fisiopatologia e do manejo da insuficiência de órgãos, oferecendo, assim, diversas opções para o diagnóstico e o tratamento de doença(s) subjacente(s) no paciente estabilizado. Na realidade, o uso de procedimentos invasivos, como a ventilação mecânica e a terapia de substituição renal, são comuns na unidade de terapia intensiva (UTI). Uma avaliação dos riscos e benefícios de tais intervenções agressivas e geralmente invasivas é vital para assegurar o melhor resultado para o paciente. No entanto, os intensivistas precisam reconhecer quando as chances de recuperação do paciente são remotas ou inexistentes e devem aconselhar e confortar pacientes em estado terminal e seus entes queridos. Os médicos de cuidados intensivos com frequência precisam redirecionar as metas de assistência da reanimação e da cura para o conforto quando não é possível curar uma doença subjacente.

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA

Na UTI, as doenças costumam ser categorizadas pelo grau de gravidade. Nas três últimas décadas, vários sistemas de pontuação da gravidade (SPG) das doenças foram criados e validados. Embora esses sistemas de pontuação tenham sido validados como ferramentas para avaliar as populações de pacientes graves, sua utilidade para predizer resultados individuais ainda não está determinada. Os sistemas de pontuação da gravidade da doença são importantes na seleção dos pacientes críticos. Tal pontuação sistemática possibilita comparar de modo eficaz grupos de pacientes participantes de estudos clínicos. Ao verificar um suposto benefício de uma terapia, os pesquisadores precisam ter certeza de que os diferentes grupos envolvidos no estudo clínico são portadores de doença de gravidade semelhante. Os escores de SPG também são úteis para orientar as políticas administrativas do hospital, direcionando a alocação de recursos como cuidados de enfermagem e auxiliares e ajudando nas avaliações de qualidade do cuidado na UTI ao longo do tempo. As validações dos sistemas de pontuação baseiam-se na premissa de que idade, doenças crônicas e desajustes fisiológicos estão associados a maiores taxas de mortalidade. Todos os sistemas de pontuação de gravidade da doença existentes são derivados de pacientes que já estiveram em uma UTI.

Os sistemas de pontuação da gravidade da doença não podem ser usados para predizer a sobrevida em cada paciente. Nenhum sistema de pontuação estabelecido que objetiva direcionar a tomada de decisão dos médicos com relação aos critérios para admissão na UTI está disponível, embora esses modelos estejam sendo desenvolvidos. Assim, a utilização dos sistemas de pontuação de gravidade para orientar o tratamento e a tomada de decisão clínica não pode ser recomendada atualmente. Em vez disso, essas ferramentas devem ser usadas como fonte de dados importantes para complementar a tomada de decisão clínica à beira do leito.

Os sistemas de pontuação mais utilizados são o de avaliação de saúde crônica e fisiológica (APACHE) e o de pontuação simplificada da fisiologia aguda (SAPS).

SISTEMA DE PONTUAÇÃO APACHE II

O sistema APACHE II é o sistema de pontuação de gravidade mais utilizado na América do Norte. A idade, o tipo de internação na UTI (após cirurgia eletiva vs. internação não cirúrgica ou após cirurgia de emergência), os problemas de saúde crônicos e as 12 variáveis fisiológicas (os piores valores para cada uma nas primeiras 24 horas de internação na UTI) são usados para a elaboração da pontuação. A taxa de mortalidade hospitalar prevista é derivada de uma fórmula que leva em consideração o APACHE II, a necessidade de cirurgia de emergência e a categoria diagnóstica ponderada específica para a doença **(Quadro 321.1)**. A relação entre a pontuação

APACHE II e a taxa de mortalidade está ilustrada na **Figura 321.1**. Foram publicadas versões mais atualizadas do sistema de pontuação APACHE (APACHE III e APACHE IV).

QUADRO 321.1 CÁLCULO DA ESCALA DE AVALIAÇÃO DE SAÚDE CRÔNICA E FISIOLÓGICA II (APACHE II)[a]

Escores de fisiologia aguda

Escore	*4*	*3*	*2*	*1*	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*
Temperatura retal (°C)	≥ 41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
Pressão arterial média (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frequência cardíaca (bpm)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frequência respiratória (incursões/min)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
pH arterial	≥ 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Oxigenação									
Se $\text{FI}_{\text{o2}} > 0,5$, use $(\text{A} - \text{a})\ \text{D}_{\text{o2}}$	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Se $\text{FI}_{\text{o2}} \leq 0,5$, use Pa_{o2}					>70	61-70		55-60	< 55
Sódio sérico (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potássio sérico (mEq/L)	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dL)	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucograma (10^3/mL)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1

Escala de coma de Glasgow[b,c]

Abertura dos olhos	*Verbalização (não intubado)*	*Verbalização (intubado)*	*Atividade motora*
4 – espontânea	5 – orientado e conversa	5 – parece capaz de conversar	6 – comando verbal
3 – estímulos verbais	4 – desorientado e conversa	3 – capacidade questionável de conversar	5 – localiza a dor
2 – estímulos dolorosos	3 – palavras impróprias	1 – geralmente não responsivo	4 – reage à dor
1 – sem resposta	2 – sons incompreensíveis		3 – descorticada
	1 – sem resposta		2 – descerebrada

		1 – sem resposta

Pontos atribuídos à idade e doença crônica

Idade, anos	*Escore*
< 45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

Saúde crônica (história de condições crônicas)[d]	*Escore*
Nenhum	0
Se o paciente for para a UTI após cirurgia eletiva	2
Se o paciente for para a UTI após cirurgia de emergência ou por outra razão que não cirurgia eletiva	5

[a] A pontuação APACHE II é a soma da pontuação de fisiologia aguda (sinais vitais, oxigenação, valores laboratoriais), da pontuação na escala de coma de Glasgow, idade e dos pontos de saúde crônica. Devem ser usados os piores valores nas primeiras 24 horas de unidade de terapia intensiva.

[b] Pontuação na escala de coma de Glasgow = pontuação com os olhos abertos + pontuação de verbalização (intubado ou não intubado) + pontuação motora.

[c] Para o componente escala de coma de Glasgow da pontuação de fisiologia aguda, subtrair a escala de coma de Glasgow de 15 para obter os pontos atribuídos.

[d] Hepática, cirrose com hipertensão portal ou encefalopatia; cardiovascular, angina da classe IV (em repouso ou com atividades mínimas de autocuidados); pulmonar, hipoxemia crônica ou hipercapnia, policitemia, dependência do respirador; renal, peritoneal crônica ou hemodiálise; imune, hospedeiro imunocomprometido.

Abreviações: $(A - a)\ D_{O2}$, diferença de oxigênio alveolar-arterial; FI_{O2}, fração de oxigênio inspirado; Pa_{O2}, pressão parcial de oxigênio; UTI, unidade de terapia intensiva; bpm, batimentos por minuto.

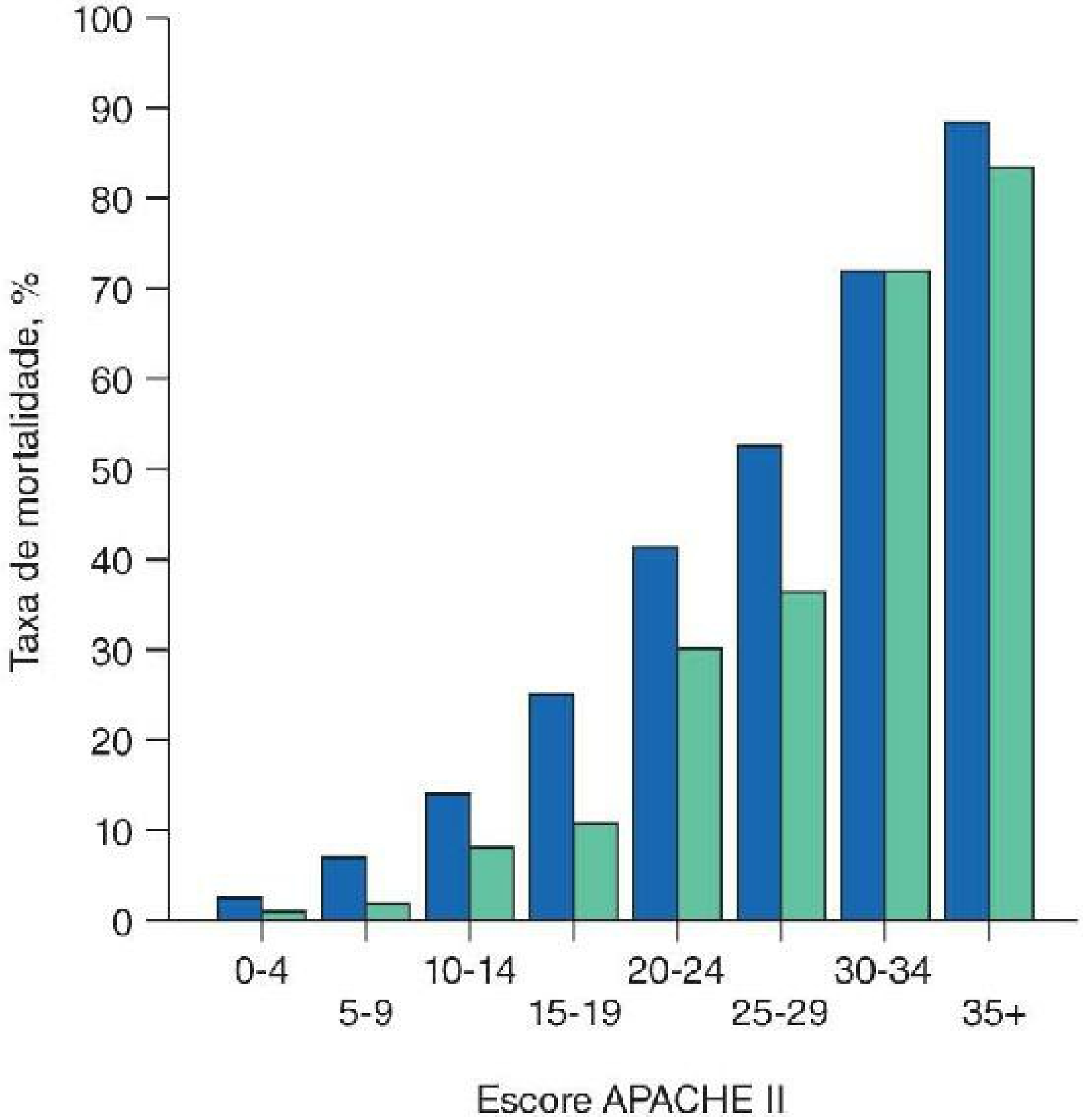

FIGURA 321.1 **Curva de sobrevivência da avaliação de saúde crônica e fisiológica (APACHE II).** Azul, não cirúrgico; verde, pós-operatório.

SISTEMA DE PONTUAÇÃO SAPS

O escore de SAPS II, usado com mais frequência na Europa do que nos Estados Unidos, foi elaborado de maneira semelhante à do escore APACHE. O escore não é específico da doença, mas incorpora três variáveis de doença subjacentes: Aids, câncer metastático e neoplasia maligna hematológica. O SAPS 3, que utiliza uma janela de 1 hora, e não de 24 horas, para medir escores de desarranjo fisiológico, foi desenvolvido em 2005.

CHOQUE

Ver também o Capítulo 324.

AVALIAÇÃO INICIAL

O choque, uma condição comum que exige admissão na UTI ou que ocorre no curso do cuidado crítico, é definido pela presença de hipoperfusão multissistêmica de órgão-alvo. Os indicadores clínicos incluem diminuição da pressão arterial média (PAM), taquicardia, taquipneia, pele e extremidades frias, alteração aguda do estado mental e oligúria. A hipotensão costuma estar presente, mas nem sempre. O resultado final da hipoperfusão de múltiplos órgãos é a hipoxia tecidual, frequentemente acompanhada por acidose láctica. Como a PAM é o produto do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica (RVS), as reduções na pressão arterial podem ser causadas pelas diminuições do débito cardíaco e/ou da RVS. Assim, após o choque ser contemplado, a avaliação inicial de um paciente hipotenso deve incluir uma avaliação inicial à beira do leito do débito cardíaco **(Fig. 321.2)**. Os sinais clínicos de *diminuição* do débito cardíaco incluem pressão de pulso estreita – um marcador que se correlaciona bem com o volume sistólico – e membros frios com retardo do enchimento capilar. Os sinais de *aumento* do débito cardíaco incluem pressão de pulso alargada (particularmente com redução da pressão diastólica), membros quentes com pulsos cheios e enchimento capilar rápido. Se um paciente hipotenso apresentar sinais clínicos de aumento do débito cardíaco, pode-se inferir que a redução da pressão arterial é o resultado da diminuição da RVS.

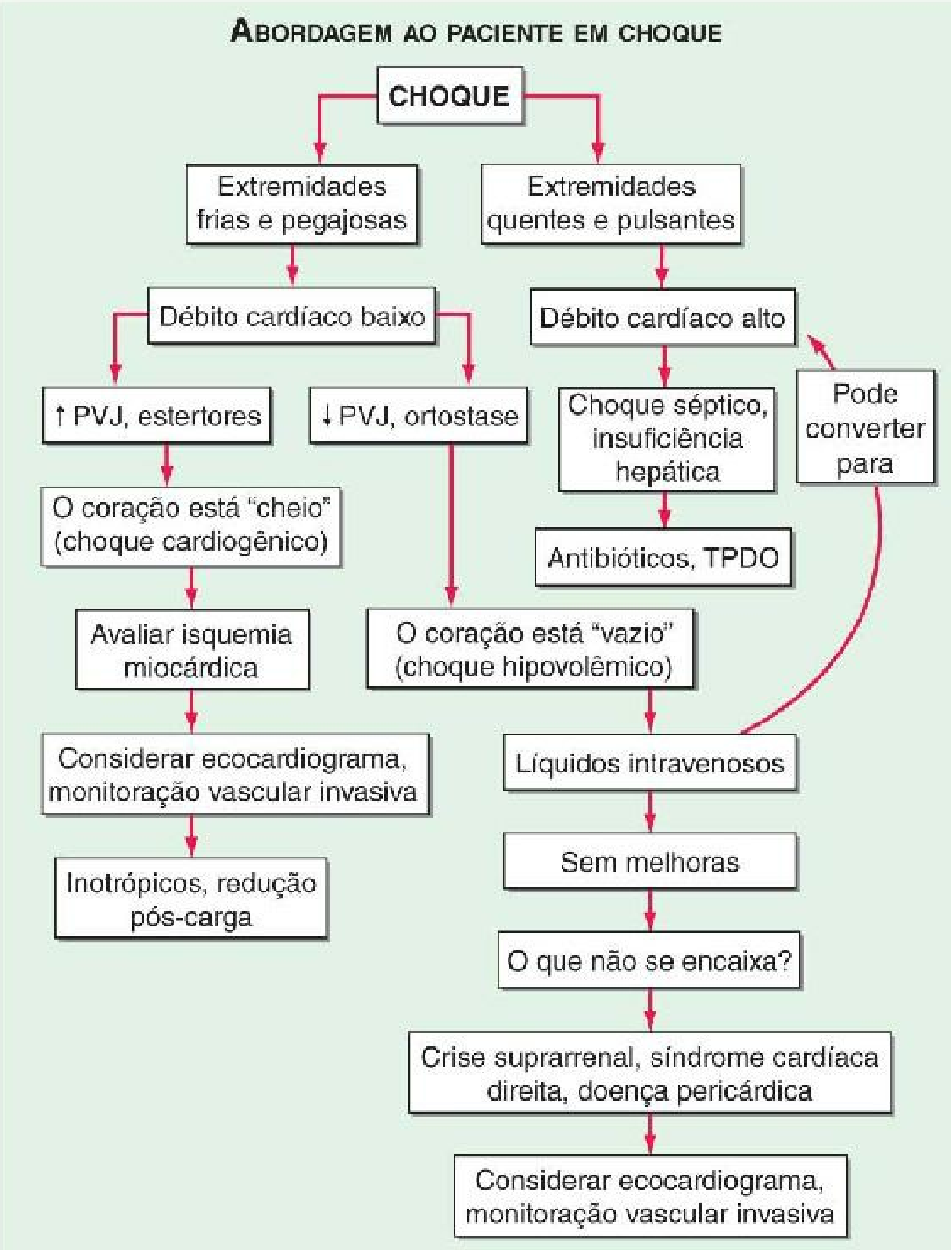
Abordagem ao paciente em choque
CHOQUE
Extremidades frias e pegajosas
Extremidades quentes e pulsantes
Débito cardíaco baixo
Débito cardíaco alto
↑ PVJ, estertores
↓ PVJ, ortostase
Choque séptico, insuficiência hepática
Pode converter para
O coração está "cheio" (choque cardiogênico)
Antibióticos, TPDO
Avaliar isquemia miocárdica
O coração está "vazio" (choque hipovolêmico)
Considerar ecocardiograma, monitoração vascular invasiva
Líquidos intravenosos
Inotrópicos, redução pós-carga
Sem melhoras
O que não se encaixa?
Crise suprarrenal, síndrome cardíaca direita, doença pericárdica
Considerar ecocardiograma, monitoração vascular invasiva

FIGURA 321.2 Abordagem ao paciente em choque. PVJ, pressão venosa jugular; TPDO, terapia precoce direcionada para o objetivo.

Em pacientes hipotensos com sinais de diminuição do débito cardíaco, a avaliação do volume intravascular e cardíaco é apropriada. O paciente hipotenso com diminuição do volume intravascular pode apresentar história sugestiva de hemorragia ou outras perdas de volume (p. ex., vômitos, diarreia ou poliúria). Embora evidências de uma pressão venosa jugular (PVJ) reduzida sejam sempre procuradas, medidas estáticas de pressão atrial direita não predizem responsividade confiável aos líquidos; o *comportamento* da pressão atrial direita como função de respiração espontânea é um preditor melhor de responsividade a líquidos **(Fig. 321.3)**. Os pacientes com choque responsivo aos líquidos (i.e., hipovolêmicos) também podem manifestar grandes alterações na pressão de pulso, como função da respiração durante ventilação mecânica **(Fig. 321.4)**. Um paciente hipotenso com aumento do volume intravascular e disfunção cardíaca pode apresentar sons de galope B_3 e/ou B_4 ao exame cardíaco, aumento da PVJ, edema dos membros e estertores à ausculta pulmonar. A radiografia de tórax pode mostrar cardiomegalia, alargamento do pedículo vascular, linhas B de Kerley e edema pulmonar. Podem ser encontradas dor torácica e alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia **(Cap. 326)**.

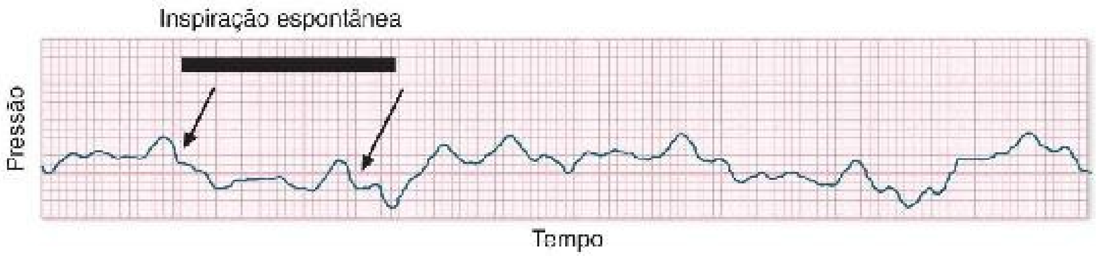

FIGURA 321.3 Alteração da pressão atrial direita durante respiração espontânea em um paciente com choque cujo débito cardíaco irá aumentar em resposta à administração intravenosa de líquidos. A pressão atrial direita diminui de 7 mmHg para 4 mmHg. A barra horizontal marca o tempo de inspiração espontânea.

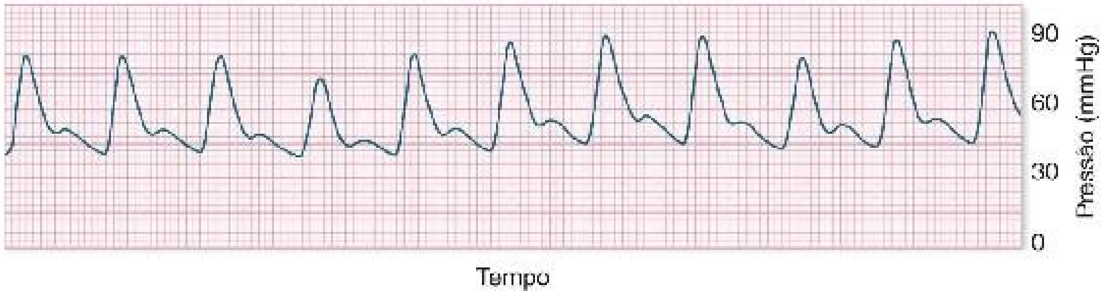

FIGURA 321.4 Alteração da pressão de pulso durante ventilação mecânica em um paciente com choque cujo débito cardíaco irá aumentar em resposta à administração intravenosa de líquidos. A pressão de pulso (pressão arterial sistólica menos diastólica) muda durante ventilação mecânica em um paciente com choque séptico.

Em pacientes hipotensos com sinais clínicos de aumento do débito cardíaco, é apropriado pesquisar as causas de redução da RVS. Sepse é a causa mais comum de hipotensão com débito cardíaco alto **(Cap. 325)**. Outras causas incluem insuficiência hepática, pancreatite grave, queimaduras e outros traumatismos que causam síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), anafilaxia, tireotoxicose e *shunts* arteriovenosos periféricos.

Em resumo, as categorias mais comuns de choque são cardiogênico, hipovolêmico e débito cardíaco alto com diminuição da RVS (hipotensão de alto débito). Certamente, mais de uma categoria pode ocorrer ao mesmo tempo (p. ex., choque hipovolêmico e séptico).

A avaliação inicial do paciente em choque descrita anteriormente deve demorar apenas alguns minutos. É importante que a reanimação precoce e agressiva seja instituída com base na avaliação inicial, em particular porque a reanimação precoce nos choques séptico e cardiogênico pode aumentar a sobrevida do paciente (ver adiante). Se a avaliação inicial à beira do leito fornecer dados duvidosos ou confusos, avaliações mais objetivas, como a ecocardiografia e/ou a monitoração vascular invasiva, podem ser úteis. O objetivo da reanimação precoce é o restabelecimento da perfusão tecidual adequada para prevenir ou minimizar a lesão dos órgãos-alvo.

SUPORTE PARA VENTILAÇÃO MECÂNICA

(Ver também o Cap. 323.) Durante a reanimação inicial de pacientes em choque, os princípios do suporte cardíaco avançado devem ser seguidos. Como esses pacientes podem ter estupor e ser incapazes de proteger as vias respiratórias, a avaliação precoce das vias respiratórias é obrigatória. A intubação precoce e a instituição de ventilação mecânica costumam ser necessárias. As razões para a instituição de intubação endotraqueal e ventilação mecânica incluem insuficiência respiratória hipoxêmica aguda e insuficiência ventilatória, as quais com frequência acompanham o choque. A insuficiência respiratória hipoxêmica aguda pode ocorrer em pacientes com choque cardiogênico e edema pulmonar **(Cap. 326)**, bem como naqueles que estão em choque séptico com pneumonia ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) **(Caps. 322 e 325)**. A insuficiência ventilatória muitas vezes ocorre como consequência do aumento da carga sobre o sistema respiratório na forma de acidose metabólica aguda (acompanhada de acidose láctica) ou diminuição da complacência pulmonar em razão de edema pulmonar. A perfusão inadequada dos músculos respiratórios no contexto do choque pode ser outra razão para intubação precoce e instituição de ventilação mecânica. Em geral, os músculos respiratórios recebem uma quantidade pequena do débito cardíaco. Entretanto, nos pacientes em choque com dificuldade respiratória, a porcentagem de débito cardíaco alocada aos músculos respiratórios pode aumentar 10 vezes ou mais. A produção de ácido láctico causada pela atividade ineficaz dos músculos respiratórios constitui uma carga ventilatória adicional.

A ventilação mecânica pode aliviar o trabalho respiratório e possibilitar a redistribuição de débito cardíaco limitado para outros órgãos vitais. Os pacientes demonstram angústia respiratória mediante incapacidade de falar frases completas, uso de músculos acessórios da respiração, atividade paradoxal de músculos abdominais, taquipneia extrema (mais de 40 incursões/min) e diminuição da frequência respiratória, apesar do aumento do impulso para respirar. Quando os pacientes em choque são tratados com ventilação mecânica, um objetivo importante dos parâmetros do respirador é assumir todo ou a maior parte do trabalho respiratório, propiciando trabalho mínimo dos músculos respiratórios. Com a instituição da ventilação mecânica no choque, com frequência observam-se declínios da PAM. As razões incluem retardo do retorno venoso sob ventilação com pressão positiva, diminuição da secreção de catecolaminas endógenas após redução do estresse associado à insuficiência respiratória e as ações dos fármacos usados para facilitar a intubação traqueal (p. ex., propofol, opiáceos). Assim, a hipotensão deve ser esperada durante a intubação endotraqueal. Pelo fato de muitos desses pacientes poderem ser responsivos a líquidos, a administração de volume intravenoso (IV) deve ser considerada. A **Figura 321.2** resume o diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de choque. **Para discussão mais detalhada das formas isoladas de choque, ver Capítulos 324, 325 e 326.**

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

A insuficiência respiratória é uma das razões mais comuns de admissão na UTI. Em determinadas UTIs, 75% ou mais dos pacientes requerem ventilação mecânica durante a internação. A insuficiência respiratória pode ser classificada com base nas alterações fisiopatológicas da função respiratória.

TIPO I: INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA HIPOXÊMICA AGUDA

Esse tipo de insuficiência respiratória ocorre com inundação alveolar e subsequente fisiologia de *shunt* intrapulmonar. A inundação alveolar pode ser consequência de edema pulmonar, pneumonia ou hemorragia alveolar. O edema pulmonar pode, ainda, ser caracterizado como decorrente do aumento das pressões microvasculares pulmonares observadas na insuficiência cardíaca e sobrecarga de volume intravascular ou SARA ("edema pulmonar de baixa pressão", **Cap. 322**). Essa síndrome é definida por início agudo (≤ 1 semana) de opacidades bilaterais na imagem do tórax que não são completamente explicadas por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica e por *shunt* fisiológico que requer pressão expiratória final positiva (PEEP). A insuficiência respiratória tipo I ocorre em casos clínicos como sepse, aspiração gástrica, pneumonia, quase afogamento, múltiplas transfusões de sangue e pancreatite. A taxa de mortalidade de pacientes com SARA era tradicionalmente muito elevada (50 a 70%), embora mudanças no atendimento ao paciente tenham levado a taxas de mortalidade próximas de 30% (ver adiante).

Durante muitos anos, os médicos suspeitaram que a ventilação mecânica de pacientes com SARA pudesse propagar a lesão pulmonar. O colapso cíclico e a reabertura dos alvéolos podem ser parcialmente responsáveis por isso. Como mostra a **Figura 321.5**, a relação entre pressão e volume do pulmão em um paciente com SARA não é linear. Os alvéolos podem colapsar com volumes pulmonares baixos. Estudos com animais sugerem que o estiramento e a distensão excessiva dos alvéolos lesionados durante a ventilação mecânica podem agravar a lesão pulmonar. A preocupação com essa superdistensão alveolar, chamada de *"volutrauma" induzido por respirador,* levou a um ensaio prospectivo, randomizado, multicêntrico que compara estratégias do respirador para SARA (grande volume corrente: 12 mL/kg de peso corporal ideal) com um volume corrente baixo (6 mL/kg de peso corporal ideal). Esse estudo mostrou uma redução drástica da taxa de mortalidade no grupo de baixo volume corrente em relação ao grupo de alto volume corrente (31 vs. 39,8%). Além disso, uma estratégia de tratamento "hídrico conservador" (mantendo uma pressão venosa central [PVC] relativamente baixa ou uma pressão encunhada da artéria pulmonar[PEAP]) está associada à necessidade de menos dias de ventilação mecânica, em comparação com uma estratégia de terapia "hídrica liberal" (mantendo uma PVC ou PEAP relativamente alta) na lesão pulmonar aguda e na SARA.

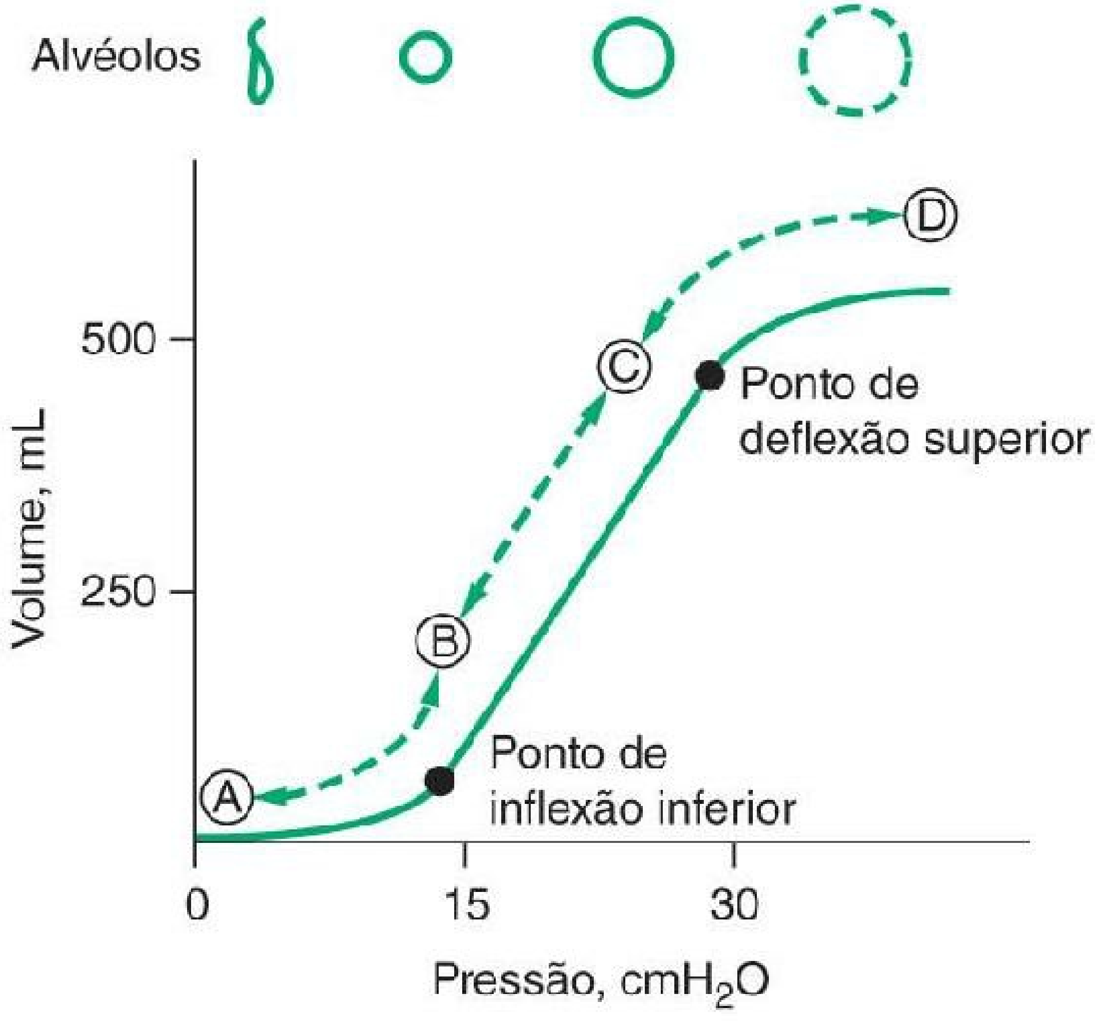

FIGURA 321.5 **Relação entre pressão e volume dos pulmões de um paciente com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).** No ponto de inflexão inferior, os alvéolos colapsados começam a abrir e a complacência pulmonar se altera. No ponto de deflexão superior, os alvéolos ficam hiperdistendidos. A forma e o tamanho dos alvéolos estão ilustrados no alto.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA TIPO II

Esse tipo de insuficiência respiratória é uma consequência de hipoventilação alveolar e resulta de incapacidade para eliminar dióxido de carbono efetivamente. Os mecanismos são classificados pelo comprometimento do impulso do sistema nervoso central (SNC) para a respiração, comprometimento da força com insuficiência da função neuromuscular no sistema respiratório e aumento da(s) carga(s) no sistema respiratório. As razões para a diminuição do impulso respiratório no SNC incluem *overdose* de fármacos, lesão do tronco encefálico, respiração comprometida durante o sono e hipotireoidismo grave. A redução da força pode advir de diminuição da transmissão neuromuscular (p. ex., *miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré, esclerose lateral amiotrófica) ou da fraqueza dos músculos respiratórios (p. ex., miopatia, distúrbios eletrolíticos, fadiga).

A carga total do sistema respiratório pode ser subclassificada em cargas resistivas (p. ex., broncospasmo), cargas ocasionadas pela diminuição da complacência pulmonar (p. ex., edema alveolar, atelectasia, pressão expiratória final positiva intrínseca [auto-PEEP] − ver adiante), cargas produzidas pela diminuição da complacência da parede torácica (p. ex., pneumotórax, derrame pleural, distensão abdominal) e cargas provocadas pelo aumento das necessidades de ventilação/min (p. ex., embolia pulmonar com aumento da fração do espaço morto, sepse).

A base fundamental do tratamento da insuficiência respiratória do tipo II é dirigida para a reversão das causas subjacentes de insuficiência ventilatória. A ventilação de pressão positiva não invasiva com máscara facial ou nasal de ajuste firme, evitando-se intubação endotraqueal, com frequência estabiliza tais pacientes. Essa abordagem mostrou ser benéfica em pacientes com exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica em tratamento; tem sido testada de maneira menos extensa em outros tipos de insuficiência respiratória, mas pode ser tentada, contudo, na ausência de contraindicações (instabilidade hemodinâmica, incapacidade para proteger a via respiratória, parada respiratória, entre outros).

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA TIPO III

Essa forma de insuficiência respiratória ocorre como resultado de atelectasia pulmonar. Por ser tão comum no período perioperatório, essa atelectasia também é chamada de *insuficiência respiratória perioperatória*. Após a anestesia geral, as reduções na capacidade residual funcional levam ao colapso das unidades pulmonares inferiores. Essa atelectasia pode ser tratada com mudança frequente de posição, fisioterapia torácica, posição vertical e controle da dor incisional e/ou abdominal. A ventilação com pressão positiva não invasiva também pode ser usada para reverter a atelectasia regional.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA TIPO IV

Essa forma origina-se de hipoperfusão dos músculos respiratórios nos pacientes em choque. Normalmente, os músculos respiratórios consomem menos de 5% do total do débito cardíaco e da oferta de oxigênio. Os pacientes em choque frequentemente sofrem de dificuldade respiratória em razão de edema pulmonar (p. ex., aqueles em choque cardiogênico), acidose láctica e anemia. Nesse caso, até 40% do débito cardíaco podem ser distribuídos aos músculos respiratórios. A intubação e a ventilação mecânica permitem a redistribuição do débito cardíaco para áreas fora dos músculos respiratórios e de volta aos órgãos vitais enquanto o choque é tratado.

CUIDADO DO PACIENTE VENTILADO MECANICAMENTE

(Ver também o Cap. 323.) Embora o conhecimento abrangente da fisiopatologia da insuficiência respiratória seja essencial para o cuidado ideal do paciente, o reconhecimento do momento em que o paciente está pronto para ser liberado da ventilação mecânica é igualmente importante. Vários estudos mostraram que tentativas espontâneas diárias de respiração espontânea podem identificar pacientes que estão prontos para a extubação. Dessa maneira, todos os pacientes intubados e sob ventilação mecânica devem ser submetidos à triagem diária da função respiratória. Se a oxigenação estiver estável (i.e., Pa_{O2}/Fi_{O2} [pressão parcial de oxigênio/fração de oxigênio inspirada] > 200 e PEEP ≤ 5 cmH_2O), se os reflexos de tosse e das vias respiratórias estiverem intactos e se não estiverem sendo administrados agentes vasopressores ou sedativos, o paciente é avaliado no teste de triagem e deve ser tentada a respiração espontânea. Essa tentativa consiste em um período de respiração por meio de tubo endotraqueal sem suporte ventilatório (pode ser usada pressão positiva contínua nas vias respiratórias [CPAP] de 5 cmH_2O e sistema aberto de respiração com valva em T) durante 30 a 120 minutos. A tentativa de respiração espontânea é considerada fracassada, e deve ser interrompida, caso ocorra *algum* dos seguintes fatores: (1) frequência respiratória > 35/min por > 5 min; (2) saturação de oxigênio < 90%; (3) frequência cardíaca > 140/min ou aumento ou diminuição de 20% com relação ao valor inicial; (4) pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 180 mmHg; (5)

ou aumento da ansiedade ou sudorese abundante. Se, ao final da tentativa de restabelecer a respiração espontânea, nenhum dos eventos anteriores tiver ocorrido e a razão entre frequência respiratória e volume corrente em litros (f/V_C) for < 105, o paciente poderá ser extubado. Essas abordagens regidas por protocolos de tratamento dos pacientes podem ter impacto importante na duração da ventilação mecânica e no tempo de permanência na UTI. Apesar de tal abordagem cuidadosa para o desmame da ventilação mecânica, até 10 a 15% dos pacientes desenvolverão dificuldade respiratória após a extubação e podem necessitar de intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Muitos desses pacientes precisam ser intubados novamente. O uso de ventilação não invasiva em pacientes cuja extubação falhou pode estar associado a um prognóstico desfavorável em comparação com a reintubação imediata.

Os pacientes sob ventilação mecânica frequentemente necessitam sedativos e analgésicos. Os opiáceos são a base da analgesia em pacientes sob ventilação mecânica. Após garantir o controle adequado da dor, as indicações adicionais de sedação nesses pacientes incluem redução da ansiedade, tratamento da dispneia subjetiva, psicose, facilitação do trabalho da enfermagem, redução da hiperatividade autonômica, que pode precipitar isquemia miocárdica, e redução do consumo global de oxigênio (V_{O2}).

Os agentes de bloqueio neuromuscular às vezes são necessários para facilitar a ventilação mecânica em pacientes com dissincronia profunda com respirador apesar de sedação ideal, particularmente em caso de SARA grave. O uso desses fármacos pode resultar em fraqueza prolongada, miopatia conhecida como *síndrome pós-paralítica.* Como resultado, os agentes de bloqueio neuromuscular são normalmente usados como último recurso, quando a sedação agressiva não obtém sincronia entre o paciente e o respirador. Como os bloqueadores neuromusculares resultam em paralisia farmacológica sem alterar o estado mental, é necessária amnésia induzida pela sedação quando esses fármacos são administrados.

A amnésia pode ser obtida de maneira segura com o uso de benzodiazepínicos, como lorazepam e midazolam, ou com o agente anestésico intravenoso propofol. Fora da situação de paralisia farmacológica, há poucos dados apoiando a ideia de que a amnésia é obrigatória em todos os pacientes que necessitam de intubação e ventilação mecânica. Os sedativos e opiáceos podem se acumular em pacientes críticos quando administrados por longos períodos, uma vez que muitos desses pacientes apresentam deficiência das funções renal e hepática. A abordagem regida por protocolo de enfermagem para sedação de pacientes em ventilação mecânica ou com interrupção diária de infusões de sedativos juntamente com tentativas de respiração diária espontânea demonstraram prevenir o acúmulo excessivo de fármacos e diminuir a duração da ventilação mecânica e o tempo de internação na UTI.

INSUFICIÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

A insuficiência de múltiplos órgãos, que costuma estar associada à doença crítica, é definida pela presença simultânea de disfunção fisiológica e/ou insuficiência de dois ou mais órgãos. Em geral, essa síndrome ocorre na presença de sepse grave, choque de qualquer tipo, distúrbios inflamatórios graves como pancreatite e traumatismo. O fato de que a falência de múltiplos órgãos ocorre geralmente na UTI é uma prova de nossa capacidade atual de estabilizar e tratar a insuficiência de um único órgão. A capacidade de controlar de modo sistemático a disfunção de um único órgão (p. ex., ventilação mecânica para insuficiência respiratória, terapia de substituição renal para insuficiência renal aguda) reduziu as taxas de mortalidade precoce nos casos de doenças críticas. Desse modo, é raro que os pacientes críticos morram nos estágios iniciais da reanimação. Ao contrário, muitos morrem da doença crítica no estágio subsequente à internação na UTI, após estabilização do problema inicial.

Apesar da controvérsia acerca de definições específicas sobre a insuficiência de órgãos, vários princípios gerais são aplicáveis à síndrome de falência múltipla de órgãos. Primeiro, a insuficiência de órgãos, seja qual for sua definição, deve persistir por mais de 24 horas. Segundo, o risco de mortalidade aumenta com a ocorrência de insuficiência em outros órgãos. Terceiro, o prognóstico se agrava quanto maior for o tempo de duração da disfunção orgânica. Essas observações permanecem verdadeiras em vários locais de tratamento de pacientes muito graves (p. ex., clínicos ou cirúrgicos). A SIRS é a base comum da insuficiência de múltiplos órgãos. Embora a infecção seja causa comum de SIRS, os fatores desencadeantes “estéreis”, como pancreatite, traumatismo e queimaduras, são frequentemente responsáveis pela insuficiência de múltiplos órgãos.

MONITORAMENTO NA UTI

Como as insuficiências respiratória e circulatória costumam ocorrer em pacientes graves, a monitoração dos sistemas respiratório e cardiovascular é frequente. A avaliação da troca de gases respiratórios é medida de rotina em pacientes em estado crítico. O “padrão-ouro” continua sendo a gasometria de sangue arterial, onde o pH, o Pao_2, as pressões parciais de dióxido de carbono (Pco_2) e a saturação de O_2 são medidas diretamente. Com a gasometria do sangue arterial, as duas principais funções dos pulmões – oxigenação do sangue arterial e eliminação de Co_2 – podem ser avaliadas diretamente. Na verdade, o pH sanguíneo, que possui efeito importante sobre o impulso respiratório, pode ser avaliado apenas por meio da obtenção de amostra de sangue arterial. Embora a amostragem seja geralmente segura, a coleta de sangue arterial pode ser dolorosa e não fornecer informações contínuas para a rotina clínica.

Diante dessas limitações, o monitoramento não invasivo da função respiratória é com frequência empregado.

OXIMETRIA DE PULSO

A técnica não invasiva mais utilizada para o monitoramento da função respiratória, a oximetria de pulso, tira vantagens de diferenças nas propriedades absortivas de hemoglobina oxigenada e desoxigenada. Com comprimentos de onda de 660 nm, a oxiemoglobina reflete a luz com maior eficácia do que a desoxiemoglobina, enquanto o inverso é verdadeiro no espectro infravermelho (940 nm). Um oxímetro de pulso deixa passar ambos os comprimentos de onda de luz por meio de um dedo perfundido e registra a intensidade relativa da transmissão luminosa nesses dois comprimentos de onda. A partir dessa informação, deriva-se a porcentagem relativa de oxiemoglobina. Como as pulsações arteriais produzem alterações fásicas na intensidade da luz transmitida, o oxímetro de pulso é desenhado para detectar apenas a luz de intensidade alternante. Essa característica possibilita a distinção entre as saturações sanguíneas arterial e venosa de O_2.

MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A mecânica do sistema respiratório pode ser medida em pacientes durante a ventilação mecânica **(Cap. 323)**. Quando são usados os modos de ventilação mecânica controlados por volume, as pressões que acompanham as vias respiratórias são facilmente medidas, desde que o paciente esteja relaxado e sedado. A pressão máxima nas vias respiratórias é determinada por duas variáveis: a resistência das vias respiratórias e a complacência do sistema respiratório. Ao final da inspiração, o fluxo inspiratório pode ser interrompido de maneira temporária. Essa pausa ao final da inspiração (*pressão platô*) é uma medida estática, influenciada apenas pela complacência do sistema respiratório, e não pela resistência das vias respiratórias. Portanto, durante a ventilação controlada pelo volume, a diferença entre a pressão de pico (resistência das vias respiratórias + complacência do sistema respiratório) e a pressão platô das vias respiratórias (apenas a complacência do sistema respiratório) fornece uma avaliação quantitativa da resistência dessas vias. Assim, durante a ventilação controlada por volume, os pacientes com aumento na resistência das vias respiratórias apresentam aumento das pressões de pico nas vias respiratórias, bem como um gradiente anormalmente elevado entre as pressões de pico e platô nas vias respiratórias (em geral > 15 cmH_2O) a uma taxa de fluxo inspiratório de 1 L/s. A complacência do sistema respiratório é definida pela alteração na pressão do sistema respiratório por unidade de troca em volume.

O sistema respiratório pode ser dividido em dois componentes: os pulmões e a parede torácica. Normalmente, a complacência do sistema respiratório é de cerca de 100 mL/cmH_2O. Os processos fisiopatológicos, como os derrames pleurais, o pneumotórax e o aumento do diâmetro abdominal causado por ascite, reduzem a complacência da parede torácica. A complacência pulmonar pode ser reduzida por pneumonia, edema pulmonar de qualquer natureza ou auto-PEEP. Assim, os pacientes com anormalidades na complacência do sistema respiratório (pulmões e/ou parede torácica) em geral têm pressões de pico *e* platô elevadas nas vias respiratórias, mas um gradiente normal entre essas duas pressões. A auto-PEEP ocorre quando não há tempo suficiente para o esvaziamento dos alvéolos antes do próximo ciclo inspiratório. Como os alvéolos ainda não se esvaziaram completamente, a pressão alveolar permanece positiva ao final da expiração (capacidade residual funcional). Esse fenômeno costuma ser causado pelo estreitamento crítico das vias respiratórias distais em processos patológicos como a asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. A auto-PEEP com hiperdistensão alveolar resultante pode acarretar redução da complacência pulmonar, refletida por pressões platôs elevadas nas vias respiratórias. Os respiradores mecânicos modernos possibilitam a visualização da pressão e do fluxo de cada incursão, permitindo a detecção de problemas como assincronia entre o paciente e o respirador, obstrução do fluxo de ar e auto-PEEP **(Fig. 321.6)**.

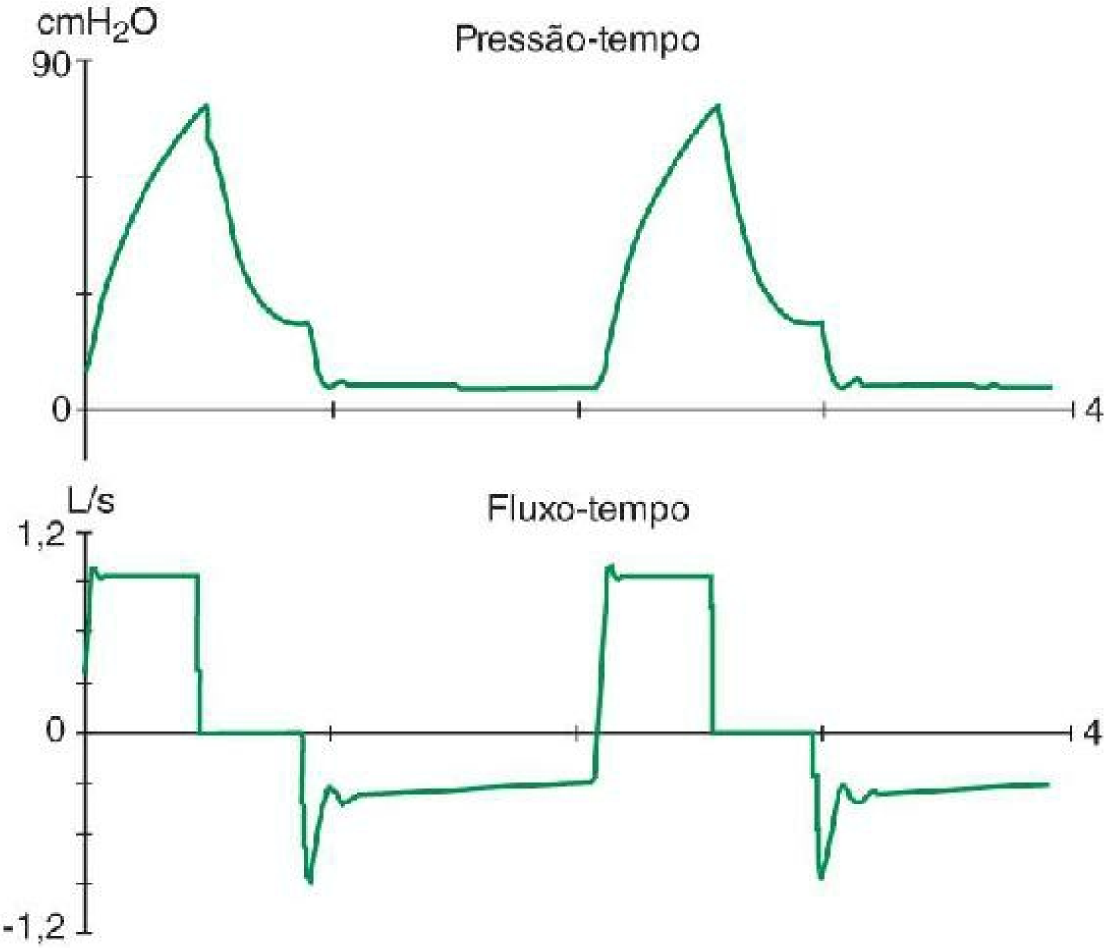

FIGURA 321.6 Aumento da resistência da via respiratória com pressão expiratória final positiva intrínseca (auto-PEEP). A forma de onda no alto (pressão na via respiratória vs. tempo) mostra uma grande diferença entre a pressão máxima na via respiratória (80 cmH_2O) e a pressão platô nessa via (20 cmH_2O). A forma de onda de baixo (fluxo vs. tempo) demonstra fluxo de ar durante toda a expiração (refletida pelo traçado do fluxo na parte negativa da abscissa), que persiste até o próximo esforço inspiratório.

ESTADO CIRCULATÓRIO

A distribuição de oxigênio (Q_{O2}) é função do débito cardíaco e do conteúdo de O_2 no sangue arterial (Ca_{O2}). O Ca_{O2} é determinado pela concentração de hemoglobina, pela saturação arterial de hemoglobina e pelo O_2 dissolvido não ligado à hemoglobina. Para adultos normais:

$$Q_{O2} = 50\ \text{dL/min} \times (1{,}39 \times 15\ \text{g/dL [concentração de hemoglobina]} \times 1{,}0\ \text{[\% saturação de hemoglobina]} + 0{,}0031 \times 100\ [Pa_{O2}]) >= 50\ \text{dL/min (débito cardíaco)} \times 21{,}6\ \text{mL}\ O_2\ \text{por dL de sangue}\ (Ca_{O2}) = 1.058\ \text{mL de}\ O_2\ \text{por min}$$

Parece que a maior parte do O_2 transportado para os tecidos é ligada à hemoglobina, e o O_2 dissolvido (Pa_{O2}) contribui muito pouco para o conteúdo de O_2 no sangue arterial ou o transporte de O_2. Em geral, o conteúdo de O_2 no sangue venoso misto ($Cv{-}_{O2}$) é de 15,76 mL/dL de sangue, pois a saturação do sangue venoso misto é de 75%. Portanto, a proporção de extração do tecido normal para O_2 é Ca_{O2} – $Cv{-}_{O2}/Ca_{O2}$([21,16–15,76]/21,16) ou cerca de 25%. Um cateter na artéria pulmonar possibilita medidas do transporte e da taxa de extração de O_2.

Informações sobre a saturação venosa mista de O_2 possibilitam avaliar a perfusão tecidual total. Uma saturação venosa mista reduzida de O_2 pode ser causada por débito cardíaco inadequado, diminuição da concentração de hemoglobina e/ou diminuição da saturação arterial de O_2. Um V_{O2} anormalmente elevado também pode levar a uma redução da saturação venosa mista de O_2 se o transporte de O_2 não aumentar concomitantemente. Um V_{O2} anormalmente aumentado pelos tecidos periféricos também pode ser causado por vários problemas, como febre, agitação, tremores ou tireotoxicose.

O cateter da artéria pulmonar originalmente foi projetado como ferramenta para orientar a terapia no infarto agudo do miocárdio, mas tem sido usado na UTI para avaliação e tratamento de uma variedade de outras condições, como SARA, choque séptico, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal aguda. Esse dispositivo nunca foi validado como ferramenta associada à redução das taxas de morbidade e mortalidade. Na verdade, apesar dos inúmeros estudos prospectivos, não houve nenhum relato de benefício na taxa de mortalidade ou morbidade associada ao uso do cateter da artéria pulmonar em qualquer situação. Assim, parece que o cateterismo rotineiro da artéria pulmonar não é indicado como meio para monitorar e caracterizar o estado circulatório na maioria dos pacientes críticos.

Medidas estáticas dos parâmetros circulatórios (p. ex., PVC, PEAP) não fornecem informações confiáveis sobre o estado circulatório dos pacientes críticos. Em contrapartida, as avaliações dinâmicas que medem o impacto da respiração na circulação são preditores mais confiáveis da responsividade à administração de líquidos IV. Uma redução na PVC de mais de 1 mmHg durante a inspiração em um paciente que respira espontaneamente pode prever um aumento no débito cardíaco após administração de líquidos IV. De maneira semelhante, demonstrou-se que uma pressão de pulso em mudança durante a ventilação mecânica prediz um aumento no débito cardíaco após administração de líquidos IV em pacientes com choque séptico.

PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DA DOENÇA CRÍTICA

SEPSE NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

(Ver também o Cap. 325.) A sepse, definida como a presença de SIRS em caso de infecção conhecida ou suspeita, é um problema significativo no cuidado de pacientes críticos que com frequência evoluem para sepse grave com falência de um ou mais órgãos. A sepse é a principal causa de morte na UTI não coronariana nos EUA, com expectativa de aumento das taxas de casos com o envelhecimento da população e com uma porcentagem maior de pessoas vulneráveis a infecções.

INFECÇÕES NOSOCOMIAIS NA UTI

Várias intervenções terapêuticas na UTI são invasivas e predispõem os pacientes a complicações infecciosas. Tais intervenções incluem intubação endotraqueal, cateteres vasculares permanentes, sondas vesicais transuretrais e outros cateteres colocados em cavidades corporais estéreis (p. ex., toracostomia, cateterismo percutâneo para drenagem abdominal). Quanto mais tempo esses dispositivos permanecerem no local, maior a suscetibilidade dos pacientes às infecções. Por exemplo, a pneumonia associada à ventilação mecânica tem relação direta com a duração da intubação e da ventilação mecânica. Portanto, um aspecto importante da assistência preventiva é a remoção dos dispositivos invasivos tão logo se tornem desnecessários. Além disso, microrganismos resistentes a múltiplos fármacos são comuns na UTI.

O controle de infecção é crucial na UTI. Pacotes de cuidados, os quais incluem medidas simples, como a lavagem frequente das mãos, são estratégias eficazes, mas pouco utilizadas. Outros componentes de pacotes de cuidados, como isolamento de proteção de pacientes colonizados ou infectados por microrganismos resistentes a fármacos, também costumam ser usados. Tubos endotraqueais revestidos de prata supostamente reduzem a incidência de pneumonia associada ao respirador. Estudos que avaliam estratégias multifacetadas, baseadas em evidências para diminuir as infecções da corrente sanguínea relacionadas com cateter, mostraram melhora nos desfechos com estrita adesão a medidas como lavagem das mãos, precauções de barreira completa durante inserção, preparação da pele com clorexidina, evitar local femoral e remoção oportuna do cateter.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)

(Ver também o Cap. 300.) Todos os pacientes de UTI correm alto risco desse tipo de complicação devido à sua preferência pela imobilidade. Assim, todos devem receber alguma forma de profilaxia contra a TVP. As formas de profilaxia mais empregadas são injeções subcutâneas de heparina em dose baixa e o uso de dispositivos de compressão sequencial nos membros inferiores. Estudos observacionais relatam uma incidência alarmante de TVP apesar do uso desses esquemas profiláticos tidos como o padrão. Além disso, a profilaxia com heparina pode resultar em trombocitopenia induzida por heparina, outra complicação nosocomial em pacientes na UTI.

As heparinas de baixo peso molecular como a enoxaparina são mais eficazes do que a não fracionada na profilaxia da TVP em pacientes de alto risco (p. ex., aqueles submetidos a cirurgias ortopédicas) e são associadas à menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina. O fondaparinux, um inibidor seletivo do fator Xa, é ainda mais eficaz que a enoxaparina em pacientes ortopédicos de alto risco.

ÚLCERAS DE ESTRESSE

A profilaxia das úlceras de estresse é frequentemente administrada na maioria das UTIs; em geral, administram-se os antagonistas do receptor 2 da histamina ou inibidores da bomba de prótons. Dados atuais disponíveis sugerem que os pacientes de alto risco, como aqueles com coagulopatia, em choque ou insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, podem beneficiar-se do tratamento profilático.

NUTRIÇÃO E CONTROLE GLICÊMICO

Essas são questões importantes que podem estar associadas à insuficiência respiratória, má cicatrização de feridas e resposta imune disfuncional em pacientes críticos. A alimentação enteral precoce é razoável, embora não se disponha de dados indicativos de que esse tratamento melhore o prognóstico do paciente por si só. Sem dúvida, a alimentação enteral, se possível, é preferível à nutrição parenteral, associada a inúmeras complicações, inclusive hiperglicemia, lipidose hepática, colestase e sepse. Quando a alimentação parenteral é necessária para complementar a nutrição enteral, atrasar essa intervenção até o dia oito na UTI resulta em melhor recuperação e menos complicações relacionadas com a UTI. O controle rigoroso dos níveis de glicose é outra área de controvérsia em atendimento intensivo. Embora um estudo tenha mostrado um benefício de mortalidade significativo quando os níveis de glicose foram agressivamente normalizados em um grupo grande de pacientes cirúrgicos na UTI, dados mais recentes para uma população grande de pacientes de UTI clínicos e cirúrgicos sugeriram que o controle rigoroso da glicose resultou em aumento das taxas de mortalidade.

FRAQUEZA ADQUIRIDA NA UTI

A fraqueza adquirida na UTI é frequente em pacientes que sobrevivem a doenças críticas, em particular aqueles com SIRS e/ou sepse. Tanto neuropatias como miopatias foram descritas com mais frequência após cerca de uma semana de permanência na UTI. Os mecanismos por trás das síndromes de fraqueza adquirida na UTI são pouco entendidos. A terapia intensiva com insulina pode reduzir a polineuropatia da doença crítica. Fisioterapia e terapia ocupacional muito precoces em pacientes críticos mecanicamente ventilados talvez resultem em melhora significativa da independência funcional na alta do hospital, assim como duração reduzida da ventilação mecânica e do *delirium*.

ANEMIA

Estudos mostram que a maioria dos pacientes de UTI é anêmica, como resultado de inflamação crônica. A flebotomia também contribui para a anemia na UTI. Um grande estudo multicêntrico envolvendo pacientes em muitas situações diferentes de terapia intensiva contestou o conceito tradicional de que um nível de hemoglobina de 100 g/L (10 g/dL) seja necessário em pacientes críticos, com desfechos semelhantes observados naqueles cujo gatilho da transfusão foi 7 g/dL. A transfusão de eritrócitos está associada à debilitação da função imune e ao aumento do risco de infecções, bem como SARA e sobrecarga de volume – fatores que podem explicar os achados desse estudo. Recentemente, uma estratégia de transfusão conservadora aumentou a sobrevida entre pacientes com hemorragia gastrintestinal superior ativa.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

(Ver também o Cap. 334.) Ocorre insuficiência renal aguda em uma porcentagem significativa de pacientes críticos. A etiologia subjacente mais comum é necrose tubular aguda, em geral precipitada por hipoperfusão e/ou agentes nefrotóxicos. Atualmente, não existem agentes farmacológicos disponíveis para a prevenção da lesão renal em pacientes críticos. Estudos recentes mostraram de maneira convincente que a administração de baixa dose de dopamina *não* é eficaz na proteção renal contra a lesão aguda.

DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA EM PACIENTES CRÍTICOS

DELIRIUM

(Ver também Caps. 34 e 328.) Esse estado é definido por: (1) início agudo de alterações ou oscilações na evolução do estado mental, (2) desatenção, (3) desorganização do pensamento e (4) alteração do nível de consciência (i.e., diferente da vigília). A ocorrência de *delirium* foi relatada em uma gama de pacientes internados na UTI mecanicamente ventilados e pode ser detectada pelo Método de Avaliação de Confusão (CAM)-UTI ou pela Lista de Verificação de Triagem de *Delirium* em Cuidados Intensivos. Essas ferramentas são usadas para solicitar que os pacientes respondam perguntas simples e realizem tarefas simples e podem ser aplicadas imediatamente à beira do leito. O diagnóstico diferencial de *delirium* nos pacientes internados na UTI é amplo e inclui etiologias infecciosas (como sepse), medicações (especialmente sedativos e analgésicos), abstinência de fármaco, distúrbios metabólicos/eletrolíticos, patologia intracraniana (p. ex., acidente vascular encefálico, hemorragia intracraniana), convulsões, hipoxia, crise hipertensiva, choque e deficiência de vitaminas (especialmente tiamina). Os pacientes com *delirium* na UTI apresentam aumentos do tempo de permanência no hospital, tempo na ventilação mecânica, prejuízo cognitivo na alta hospitalar e taxa de mortalidade em seis meses. Intervenções para reduzir o *delirium* na UTI são limitadas. O sedativo dexmedetomidina foi menos associado ao *delirium* na UTI em relação ao midazolam. Além disso, como mencionado antes, a fisioterapia e a terapia ocupacional muito precoce nos pacientes mecanicamente ventilados também demonstraram reduzir o *delirium*.

LESÃO CEREBRAL ANÓXICA

(Ver também o Cap. 330.) Essa condição é comum após parada cardíaca e com frequência resulta em lesão cerebral grave e permanente nos sobreviventes. Demonstrou-se que a hipotermia ativa do paciente após a parada cardíaca melhora os resultados neurológicos. Portanto, todos os pacientes na UTI após parada cardíaca causada por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso devem ser submetidos ativamente à hipotermia para atingirem a temperatura corporal central de 32 a 34°C.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

(Ver também o Cap. 446.) O acidente vascular encefálico (AVE) é uma causa comum de doença neurológica crítica. É necessário tratar a hipertensão com cuidado, uma vez que reduções abruptas na pressão arterial podem estar associadas à isquemia e lesão cerebrais adicionais. O AVE isquêmico agudo tratado com o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) apresenta melhora dos resultados neurológicos quando o tratamento é administrado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas. Não ocorre redução da taxa de mortalidade quando o tPA é comparado com placebo, apesar da melhora dos resultados neurológicos. O risco de hemorragia cerebral é significativamente maior em pacientes que recebem tPA. Não se observa benefício quando a terapia com tPA é administrada além de 3 horas após o início dos sintomas. A heparina não pareceu melhorar de maneira convincente os desfechos em pacientes com AVE isquêmico agudo. A craniectomia descompressiva é um procedimento cirúrgico que alivia o aumento da pressão intracraniana em caso de lesões cerebrais que ocupam espaço ou edema cerebral decorrente de AVE; evidências disponíveis sugerem que esse procedimento pode melhorar a sobrevida em determinados pacientes (≤ 55 anos de idade), embora ao custo de aumento da incapacidade para alguns.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

(Ver também o Cap. 446.) A hemorragia subaracnóidea pode ocorrer secundária à ruptura de aneurisma e frequentemente é complicada por espasmo vascular cerebral e hidrocefalia. O vasospasmo pode ser detectado pela avaliação transcraniana com Doppler ou angiografia cerebral, sendo geralmente tratado com o bloqueador de canal de cálcio nimodipino, hidratação intravenosa agressiva e terapia para elevar a pressão arterial, em geral com fármacos vasoativos, como a fenilefrina. Os líquidos administrados por via intravenosa e os fármacos vasoativos (terapia hipervolêmica hipertensiva) são usados para superar o vasospasmo cerebral. A clipagem cirúrgica precoce ou a colocação de molas endovasculares em aneurismas é defendida para evitar complicações relacionadas com ressangramento. A hidrocefalia, normalmente manifestada de início pela diminuição do nível de consciência, pode exigir ventriculostomia para drenagem.

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

(Ver também o Cap. 445.) A atividade convulsiva recorrente ou incessante constitui emergência clínica. A interrupção da atividade convulsiva é essencial para evitar a lesão neurológica irreversível. O lorazepam é o benzodiazepínico mais eficaz no tratamento do estado de mal epiléptico, sendo o tratamento de escolha para o controle das convulsões agudas. A fenitoína ou fosfenitoína devem ser administradas concomitantemente, pois o lorazepam tem meia-vida curta. Outros fármacos, como a gabapentina, a carbamazepina e o fenobarbital, devem ser reservados aos pacientes com contraindicação à fenitoína (p. ex., alergia ou gravidez) ou que apresentam convulsões contínuas apesar do tratamento com fenitoína.

MORTE CEREBRAL

(Ver também o Cap. 330.) Embora as mortes de pacientes graves em geral sejam atribuíveis à cessação irreversível das funções circulatória e respiratória, o diagnóstico de morte também pode ser determinado pela cessação irreversível de todas as funções encefálicas, incluindo o tronco encefálico, mesmo se as funções circulatória e respiratória permanecerem intactas em razão do suporte artificial à vida. Esse diagnóstico requer demonstração da ausência de função encefálica (sem resposta a qualquer estímulo externo) e das funções do tronco encefálico (p. ex., pupilas não reativas, ausência de movimento ocular em resposta a movimento da cabeça ou irrigação dos canais auriculares com água gelada, teste de apneia positivo [ausência de impulso respiratório]). A ausência de função encefálica deve ter uma causa determinada e ser permanente, sem a possibilidade de recuperação; efeito sedativo, hipotermia, hipoxemia, paralisia neuromuscular ou hipotensão grave devem ser descartados. Se houver dúvida sobre a causa do coma, devem-se realizar exames do fluxo sanguíneo cerebral e eletrencefalografia.

OMISSÃO OU RETIRADA DO CUIDADO

(Ver também o Cap. 10.) A omissão ou retirada do cuidado costuma ocorrer em ambiente de UTI. A Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine relatou que é eticamente correto omitir ou suspender o tratamento se o paciente, ou o seu responsável, solicitar, ou se o médico julgar que os objetivos da terapia não são alcançáveis. Como todos os tratamentos médicos se justificam pelos benefícios esperados, a perda dessa expectativa justifica o ato de retirar ou omitir tal tratamento; essas duas ações são julgadas como fundamentalmente semelhantes. Uma determinação subjacente derivada desse relatório é a de que um paciente informado deve ter seus desejos respeitados no que diz respeito à terapia de suporte à vida. Está implícita nessa determinação a necessidade de garantir que os pacientes sejam informados de maneira completa e precisa a respeito da plausibilidade e dos resultados esperados das diversas intervenções.

A ação de informar os pacientes e/ou seus responsáveis pela tomada de decisões é responsabilidade do médico e dos outros provedores da assistência médica. Nos casos em que o paciente ou seu responsável desejam um tratamento considerado inútil pelo médico, este não está eticamente obrigado a instituí-lo. Nessas situações, podem-se tomar providências para transferir a assistência do paciente aos cuidados de outro médico. Não se sabe se a decisão de suspender o suporte de vida deve ser iniciada pelo médico ou deixada para os responsáveis pelas tomadas de decisão. Um estudo recente relatou que um pouco mais da metade dos responsáveis pela tomada de decisão preferia receber essa recomendação, enquanto o restante não. Os médicos intensivistas devem reunir-se regularmente com os pacientes e/ou seus responsáveis para discutirem o prognóstico quando se considera a omissão ou suspensão da assistência. Depois de firmado o consenso entre os prestadores de terapia intensiva, essas informações devem ser comunicadas ao paciente e/ou responsável pela tomada de decisões. Caso tenha sido tomada a decisão de omitir ou suspender as medidas de suporte à vida, ainda assim é necessária atenção rigorosa quanto à analgesia e tratamento da ansiedade.

322

Síndrome da angústia respiratória aguda

Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é uma síndrome clínica de dispneia intensa de instalação rápida, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos que levam à insuficiência respiratória. A SARA representa lesão pulmonar difusa causada por diversos distúrbios clínicos e cirúrgicos subjacentes. A lesão pulmonar pode ser direta, como ocorre na inalação tóxica, ou indireta, como na sepse **(Quadro 322.1)**. As manifestações clínicas da SARA estão listadas no **Quadro 322.2**. De acordo com o consenso de especialistas, a SARA é definida em três categorias com base no grau de hipoxemia **(Quadro 322.2)**. Esses estágios de SARA leve, moderada e grave estão associados ao risco de mortalidade e à duração da ventilação mecânica nos sobreviventes.

QUADRO 322.1 **DISTÚRBIOS CLÍNICOS COMUMENTE ASSOCIADOS À SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA (SARA)**

Lesão pulmonar direta	Lesão pulmonar indireta
Pneumonia	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Traumatismo grave
Contusão pulmonar	Fraturas de múltiplos ossos
Quase afogamento	Tórax instável
Lesão por inalação tóxica	Traumatismo cranioencefálico
	Queimaduras
	Transfusões múltiplas
	Overdose de medicamentos
	Pancreatite
	Circulação extracorpórea

QUADRO 322.2 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Gravidade: oxigenação	Instalação	Radiografia de tórax	Ausência de hipertensão atrial esquerda
Leve: 200 mmHg $< \text{Pao}_2/\text{Fio}_2 \leq 300$ mmHg *Moderada:* 100 mmHg $< \text{Pao}_2/\text{Fio}_2 \leq 200$ mmHg *Grave:* $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 \leq$	Aguda	Infiltrados alveolares ou intersticiais bilaterais	PEAP ≤ 18 mmHg *ou* sem evidências clínicas de aumento da pressão atrial esquerda

100 mmHg

Abreviações: Fio$_2$, porcentagem de O$_2$ inspirado; Pao$_2$, pressão arterial parcial de O$_2$; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar.

Estima-se que a incidência anual de SARA chegue a 60 casos por 100.000 habitantes. Aproximadamente 10% de todas as admissões em unidade de tratamento intensivo (UTI) envolvem pacientes com insuficiência respiratória; cerca de 20% destes reúnem os critérios para SARA.

ETIOLOGIA

Embora muitas doenças clínicas e cirúrgicas estejam associadas ao desenvolvimento de SARA, a maioria dos casos (> 80%) é causada por um número relativamente pequeno de distúrbios clínicos: síndrome de sepse grave e/ou pneumonia bacteriana (em torno de 40 a 50%), traumatismo, múltiplas transfusões, aspiração de conteúdo gástrico e *overdose* de medicamentos. Entre os pacientes com traumatismo, os quadros cirúrgicos mais relatados na SARA são contusões pulmonares, fraturas ósseas múltiplas e traumatismo de parede torácica/tórax instável, enquanto traumatismo craniano, quase afogamento, inalação tóxica e queimaduras são causas raras. O risco de evolução para SARA aumenta em pacientes com mais um quadro clínico ou cirúrgico predisponente.

Diversas outras variáveis clínicas foram associadas ao desenvolvimento de SARA. São elas idade avançada, alcoolismo crônico, acidose metabólica e gravidade do estado crítico. Os pacientes traumatizados com escore no sistema de avaliação de saúde crônica e fisiológica (APACHE II) ≥ 16 **(Cap. 321)** têm risco 2,5 vezes maior de desenvolver SARA, e aqueles com escore > 20 apresentam incidência de SARA mais de três vezes superior à de pacientes com escore APACHE II ≤ 9.

EVOLUÇÃO CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA

A história natural da SARA caracteriza-se por três fases – exsudativa, proliferativa e fibrótica –, cada uma com manifestações clínicas e patológicas peculiares **(Fig. 322.1)**.

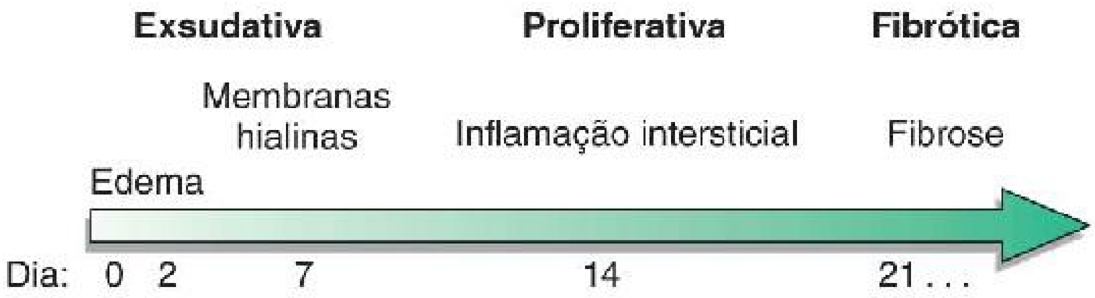

FIGURA 322.1 **Diagrama ilustrando o tempo de evolução para desenvolvimento e resolução de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).** A fase exsudativa é notável pelo edema alveolar precoce e pela infiltração leucocitária rica em neutrófilos dos pulmões com subsequente formação de membranas hialinas em razão de lesão

alveolar difusa. No prazo de sete dias, segue-se a fase proliferativa com inflamação intersticial proeminente e alterações fibróticas precoces. Aproximadamente três semanas após a lesão pulmonar inicial, a maioria dos pacientes se recupera. Entretanto, alguns pacientes entram na fase fibrótica, com fibrose substancial e formação de bolhas.

Fase exsudativa Nessa fase **(Fig. 322.2)**, as células endoteliais dos capilares alveolares e os pneumócitos tipo I (células epiteliais alveolares) encontram-se lesionados, causando perda da barreira alveolar normalmente impermeável a líquidos e macromoléculas. Observa-se acúmulo de líquido de edema rico em proteínas nos espaços intersticiais e alveolares. Concentrações significativas de citocinas (p. ex., interleucina 1, interleucina 8 e fator de necrose tumoral α) e mediadores lipídicos (p. ex., leucotrieno B_4) estão presentes no pulmão nesta fase aguda. Em resposta aos mediadores pró-inflamatórios, os leucócitos (especialmente neutrófilos) seguem para o interstício pulmonar e alvéolos. Além disso, as proteínas plasmáticas condensadas agregam-se nos espaços aéreos com restos celulares e surfactante pulmonar disfuncional para formar vórtices de membrana hialina. A lesão vascular pulmonar também ocorre cedo na SARA, com obliteração vascular por microtrombos e proliferação fibrocelular **(Fig. 322.3)**.

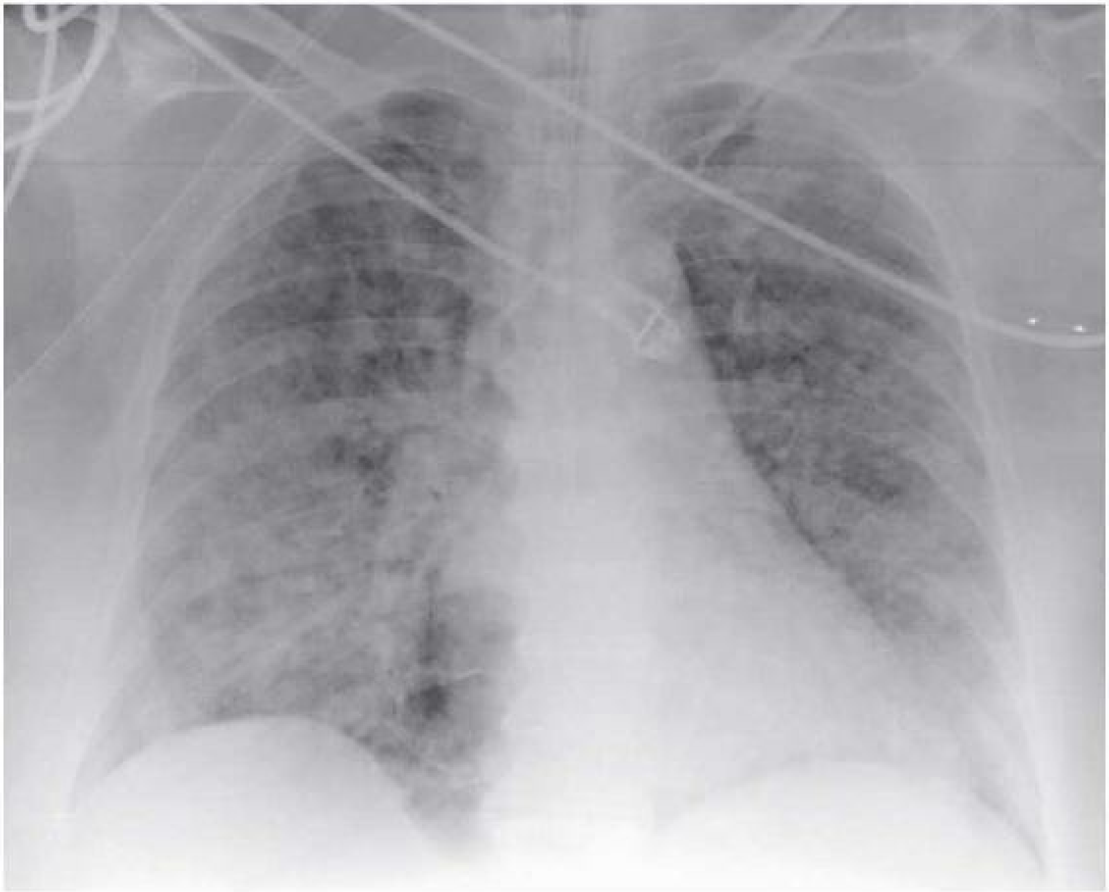

FIGURA 322.2 **Radiografia de tórax em incidência anteroposterior (AP)**

representativa da fase exsudativa da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) revelando infiltrados intersticiais e alveolares difusos, difícil de distinguir da insuficiência ventricular esquerda.

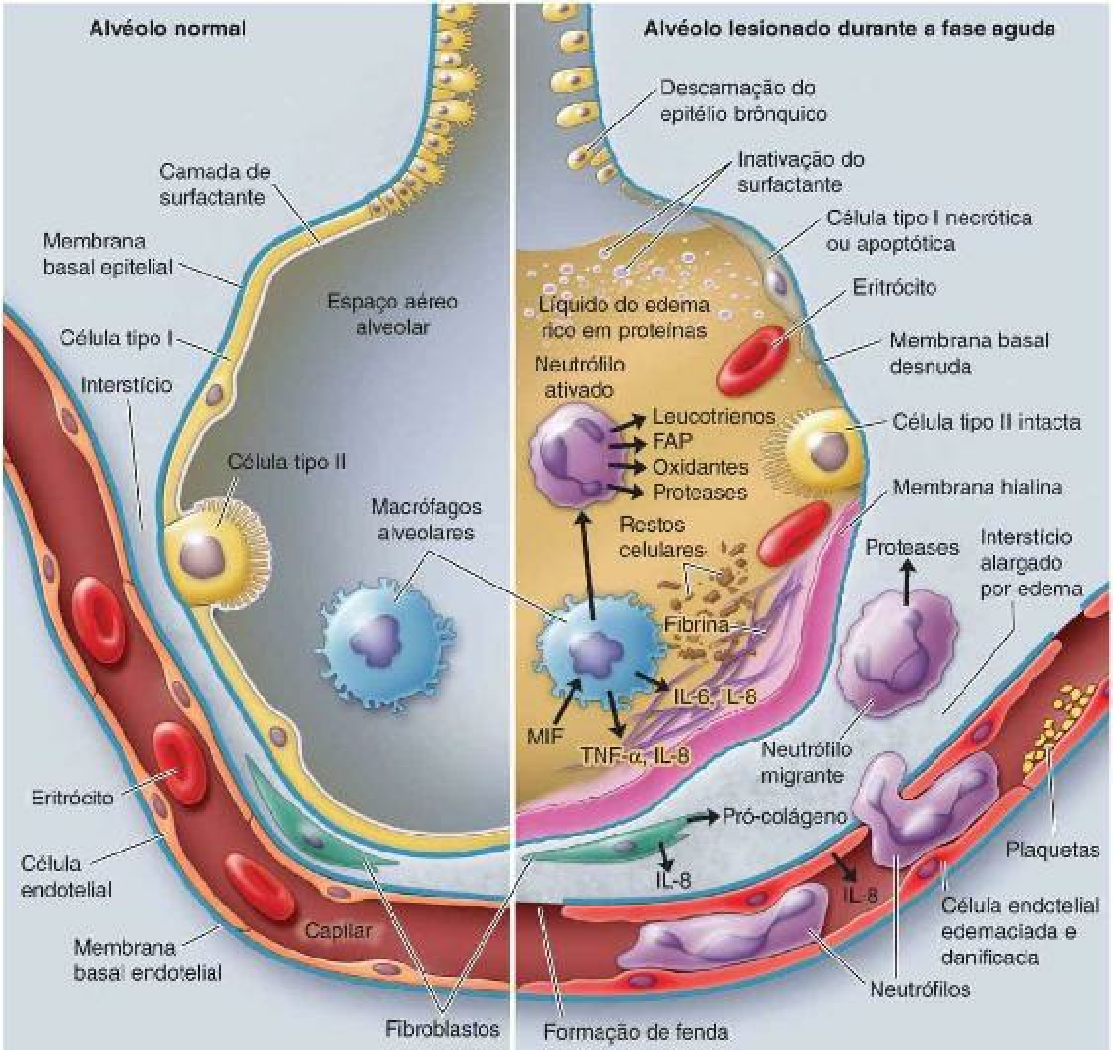
Alvéolo normal
Camada de surfactante
Membrana basal epitelial
Célula tipo I
Interstício
Espaço aéreo alveolar
Célula tipo II
Macrófagos alveolares
Eritrócito
Célula endotelial
Membrana basal endotelial
Capilar
Fibroblastos
Alvéolo lesionado durante a fase aguda
Descamação do epitélio brônquico
Inativação do surfactante
Célula tipo I necrótica ou apoptótica
Eritrócito
Líquido do edema rico em proteínas
Membrana basal desnuda
Neutrófilo ativado
Leucotrienos
FAP
Oxidantes
Proteases
Célula tipo II intacta
Membrana hialina
Restos celulares
Proteases
Interstício alargado por edema
Fibrina
IL-6, IL-8
MIF
TNF-α, IL-8
Neutrófilo migrante
Pró-colágeno
IL-8
IL-8
Plaquetas
Célula endotelial edemaciada e danificada
Neutrófilos
Formação de fenda

FIGURA 322.3 Alvéolo normal (*à esquerda*) e alvéolo lesionado na fase aguda da lesão pulmonar aguda e na síndrome da angústia respiratória aguda (*à direita*). Na fase aguda da síndrome (*à direita*), há esfacelamento de células epiteliais brônquicas e alveolares, com formação de membrana hialina rica em proteínas na membrana basal desnuda. Os neutrófilos são apresentados aderindo ao endotélio capilar lesionado e migrando pelo interstício até o espaço aéreo, que é preenchido com líquido de edema rico em proteínas. No espaço aéreo, um macrófago alveolar está secretando citocinas – ou seja, interleucinas 1, 6, 8 e 10 (IL-1, 6, 8 e 10) e fator de necrose tumoral α (TNF-α) –, as quais agem localmente para estimular quimiotaxia e ativar neutrófilos. Os macrófagos também secretam outras citocinas, incluindo IL-1, 6 e 10. A IL-1 também pode estimular a produção de matriz extracelular por meio de fibroblastos. Os neutrófilos podem liberar oxidantes, proteases, leucotrienos e outras moléculas pró-inflamatórias, como fator de ativação plaquetária (FAP). Alguns mediadores anti-inflamatórios também estão presentes no ambiente alveolar, incluindo antagonista do receptor da IL-1, receptor do TNF-α solúvel, autoanticorpos contra IL-8 e citocinas, como as IL-10 e 11 (não mostradas). O influxo de líquido de edema rico em proteínas nos alvéolos leva à inativação de surfactante. MIF, fator inibidor de macrófagos. *(De LB Ware, MA Matthay: N Engl J Med 342:1334, 2000, com autorização.)*

O edema alveolar envolve predominantemente as partes *decúbito-dependentes* do pulmão, com redução da aeração e atelectasia. O colapso de grandes seções do pulmão decúbito-dependente diminui acentuadamente a complacência pulmonar. Em consequência, surgem *shunt* intrapulmonar e hipoxemia, e o trabalho da respiração aumenta, resultando em dispneia. As alterações fisiopatológicas nos espaços alveolares são agravadas por oclusão microvascular, que causa redução no fluxo sanguíneo arterial pulmonar para as áreas ventiladas do pulmão (e, consequentemente, em aumento do espaço morto) e hipertensão pulmonar. Por isso, além da hipoxemia grave, a hipercapnia secundária a aumento do espaço morto pulmonar também é proeminente na fase inicial da SARA.

A fase exsudativa engloba os primeiros sete dias de doença após exposição a fator de risco desencadeante de SARA, com o paciente apresentando-se com os sintomas respiratórios iniciais. Embora geralmente presentes nas primeiras 12 a 36 horas após a lesão inicial, os sintomas podem ser retardados por 5 a 7 dias. O paciente apresenta dispneia com sensação de respiração superficial e de incapacidade de conseguir ar suficiente. A taquipneia e o aumento do trabalho respiratório resultam com frequência em fadiga respiratória e, por fim, insuficiência respiratória. Os valores laboratoriais em geral são inespecíficos e indicativos principalmente do distúrbio clínico subjacente. A radiografia de tórax costuma revelar opacidades alveolares e intersticiais envolvendo pelo menos 75% dos campos pulmonares **(Fig. 322.2)**. Embora característicos de SARA, esses achados radiográficos não são específicos, podendo ser indistinguíveis do edema pulmonar cardiogênico **(Cap. 326)**. Porém, ao contrário do que ocorre neste último, a radiografia de tórax na SARA raramente revela cardiomegalia, derrame pleural ou redistribuição vascular pulmonar. A tomografia computadorizada (TC) de tórax na SARA revela heterogeneidade extensa no envolvimento do pulmão **(Fig. 322.4)**.

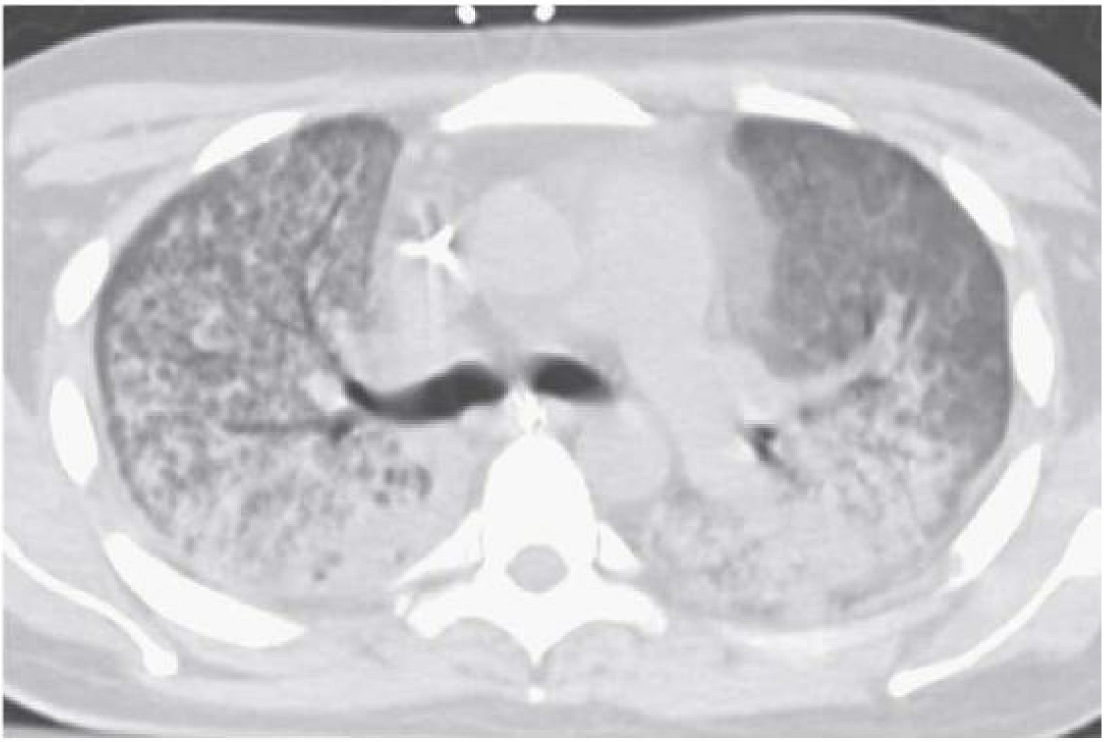

FIGURA 322.4 Tomografia computadorizada de tórax representativa da fase exsudativa da síndrome da angústia respiratória aguda, na qual predominam edema alveolar *decúbito-dependente* e atelectasia.

Como as manifestações iniciais de SARA são inespecíficas, devem-se considerar diagnósticos alternativos. No diagnóstico diferencial de SARA, os distúrbios mais comuns são edema pulmonar cardiogênico, pneumonia difusa e hemorragia alveolar. Os diagnósticos menos comuns a serem cogitados são doença intersticial pulmonar (p. ex., pneumonite intersticial aguda; **Cap. 315**), lesão imunológica aguda (p. ex., pneumonite por hipersensibilidade; **Cap. 310**), lesão tóxica (p. ex., pneumonite por irradiação; **Cap . 263**) e edema pulmonar neurogênico **(Cap. 47e)**.

Fase proliferativa Essa fase de SARA em geral dura de 7 a 21 dias. A maioria dos pacientes recupera-se rapidamente e é liberada da ventilação mecânica durante essa fase. Apesar da melhora, muitos pacientes ainda apresentam dispneia, taquipneia e hipoxemia. Alguns pacientes sofrem lesão pulmonar progressiva e alterações iniciais de fibrose pulmonar durante a fase proliferativa. Histologicamente, os primeiros sinais de resolução com frequência são evidentes nessa fase com início de reparo do pulmão, organização de exsudatos alveolares e mudança no predomínio do infiltrado pulmonar de neutrofílico para linfocitário. Como parte do processo de reparo, penumócitos tipo II proliferam ao longo da membrana basal alveolar. Essas células epiteliais especializadas sintetizam novo surfactante pulmonar e se diferenciam em pneumócitos tipo I.

Fase fibrótica Muitos pacientes com SARA recuperam a função pulmonar 3 a 4 semanas após a lesão pulmonar inicial, mas alguns entram na fase fibrótica que pode exigir suporte em longo prazo com respirador artificial e/ou oxigênio suplementar. Histologicamente, o edema alveolar e os exsudatos inflamatórios das fases mais precoces são, agora, convertidos em áreas extensas de fibrose ductal alveolar e intersticial. A desorganização acentuada da arquitetura acinar causa alterações semelhantes às do enfisema, com formação de grandes bolhas. A proliferação fibrótica da camada íntima na microcirculação pulmonar causa oclusão vascular progressiva e hipertensão pulmonar. As consequências fisiológicas incluem aumento do risco de pneumotórax, redução na complacência pulmonar e aumento do espaço morto pulmonar. Nessa fase tardia, os pacientes sofrem um ônus substancial de morbidade adicional. Evidências de fibrose na biópsia pulmonar em qualquer fase de SARA estão associadas a aumento no risco de mortalidade.

TRATAMENTO SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA

PRINCÍPIOS GERAIS

As recentes reduções na mortalidade por SARA são, em grande parte, resultado dos avanços gerais na assistência aos pacientes em estado crítico **(Cap. 321)**. Assim, a assistência a esses pacientes requer: (1) reconhecimento e tratamento dos distúrbios clínicos e cirúrgicos subjacentes (p. ex., sepse, broncoaspiração, traumatismo); (2) minimização de procedimentos e suas complicações; (3) profilaxia de tromboembolismo venoso, hemorragia digestiva, broncoaspiração, sedação excessiva e infecções de cateter venoso central; (4) reconhecimento imediato de infecções hospitalares; e (5) nutrição adequada.

CONTROLE DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

(Ver também o Cap. 323.) Os pacientes que atendem aos critérios clínicos para SARA frequentemente se apresentam com fadiga, em razão do aumento no esforço respiratório e da hipoxemia progressiva, necessitando de suporte com ventilação mecânica.

Lesão pulmonar induzida pelo respirador Apesar do seu potencial salvador de vida, a ventilação mecânica pode agravar a lesão pulmonar. Modelos experimentais demonstraram que, para que haja lesão pulmonar induzida por respirador, parecem ser necessários dois processos: distensão alveolar excessiva repetida e colapso alveolar recorrente. Como se evidencia na TC de tórax **(Fig. 322.4)**, a SARA é um distúrbio heterogêneo que envolve principalmente as regiões decúbito-dependentes do pulmão, poupando relativamente as demais regiões. Como a complacência é diferente nas áreas afetadas em comparação com as áreas mais “normais” do pulmão, as tentativas de inflar totalmente o pulmão consolidado podem levar a hiperdistensão e lesão das áreas mais normais. A lesão induzida por respirador pode ser demonstrada em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda, com ventilação usando volume corrente (V_c) alto resultando em lesão alveolar sinérgica adicional.

Em um estudo de grande porte, randomizado e controlado, patrocinado pelos National Institutes of Health e conduzido pela ARDS Network, comparou-se ventilação com V_c baixo (6 mL/kg do peso corporal previsto) com ventilação com V_c convencional (12 mL/kg do peso corporal previsto). A mortalidade foi significativamente mais baixa nos pacientes com V_c baixo (31%) comparada com aqueles tratados com V_c convencional (40%). Esse aumento da sobrevida representa o benefício mais substancial na mortalidade por SARA demonstrado para *qualquer* intervenção terapêutica para SARA até o presente.

Prevenção do colapso alveolar Na SARA, a presença de líquido em alvéolos e interstício, assim como a perda de surfactante, pode levar a uma redução acentuada da complacência do pulmão. Sem aumento na pressão expiratória final, é possível haver colapso alveolar significativo ao final da expiração, com consequente prejuízo na oxigenação. Na maioria dos quadros clínicos, a ventilação é empiricamente ajustada com pressão expiratória final positiva (PEEP) para reduzir a Fio_2 (porcentagem de O_2 inspirado) e maximizar a Pao_2 (pressão arterial parcial de O_2). Nos respiradores mecânicos mais modernos, é possível construir uma curva de pressão-volume estática para o sistema respiratório. O ponto de inflexão mais baixo na curva representa a abertura (ou “recrutamento”) alveolar. A pressão nesse ponto, em geral 12 a 15 mmHg na SARA, é teoricamente a “PEEP ideal” para recrutamento alveolar. A titulação da PEEP até o ponto de inflexão mais baixo na curva de pressão-volume estática foi estabelecida no campo hipotético para manter o pulmão aberto, melhorando a oxigenação e protegendo contra lesão pulmonar. Três grandes ensaios clínicos estudaram a utilidade de estratégias para manutenção do pulmão aberto, concebidas com base no uso de PEEP. Nos três ensaios clínicos, observou-se melhora evidente na função pulmonar, mas não se identificaram diferenças significativas na taxa de mortalidade global. Até que haja mais dados disponíveis sobre a utilidade clínica de PEEP alta, é aconselhável estabelecer uma PEEP para reduzir a Fio_2 e otimizar a Pao_2 (Cap. 323). Em alguns casos, a medição da pressão esofágica para estimar a pressão transpulmonar pode ajudar a identificar a PEEP ideal.

A oxigenação também pode ser melhorada aumentando-se a pressão média nas vias respiratórias com “*ventilação com inversão da relação I:E*”. Nessa técnica, o tempo inspiratório (*I*) é prolongado de modo que fique mais longo que o expiratório (*E*) (*I:E* >

1:1). Com tempo diminuído para a expiração, a hiperinsuflação dinâmica leva a aumento da pressão expiratória final, semelhante à PEEP programada para o respirador. Esse modo de ventilação tem a vantagem de melhorar a oxigenação com pressões máximas mais baixas do que as necessárias para a ventilação convencional. Embora a ventilação com inversão da relação I:E possa melhorar a oxigenação e ajudar a reduzir a Fio_2 para $\leq 0{,}60$ a fim de evitar possível toxicidade do oxigênio, não se demonstrou qualquer benefício no risco de mortalidade para SARA. Manobras de recrutamento que aumentam transitoriamente a PEEP para "recrutar" tecido pulmonar atelectasiado também podem melhorar a oxigenação, mas não se identificou benefício quanto à mortalidade.

Em diversos ensaios randomizados, comprovou-se melhora da oxigenação arterial com ventilação mecânica em decúbito ventral (ventilação prona), mas seu efeito sobre desfechos como sobrevida e outros desfechos clínicos importantes continua incerto. Além disso, a menos que a equipe de terapia intensiva tenha experiência em "virar" o paciente, as mudanças de posição dos pacientes criticamente enfermos podem ser perigosas, levando à extubação endotraqueal acidental, perda de cateter venoso central e lesão ortopédica.

OUTRAS ESTRATÉGIAS NA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Diversas estratégias adicionais de ventilação mecânica utilizando equipamento especializado foram testadas em pacientes com SARA; a maioria dessas abordagens teve resultados mistos ou decepcionantes em adultos. A *ventilação de alta frequência (VAF)* requer ventilação com frequências respiratórias extremamente altas (5 a 20 ciclos por segundo) utilizando baixo V_cs (1-2 mL/kg). A *ventilação líquida parcial* (VLP) com perfluorocarbono – um líquido inerte de alta densidade que solubiliza facilmente o oxigênio e o dióxido de carbono – apresentou dados preliminares promissores sobre a função pulmonar em pacientes com SARA, mas também sem benefício à sobrevida. A *terapia de reposição pulmonar com oxigenação por membrana extracorpórea* (ECMO), a qual proporciona benefício evidente para a sobrevida em casos de síndrome da angústia respiratória do neonato, talvez possa ser útil em alguns pacientes adultos com SARA.

Os dados para corroborar a eficácia de terapias ventilatórias "adjuvantes" (p. ex., PEEP alta, ventilação com inversão da relação I:E, manobras de recrutamento, posição em decúbito ventral, VAF, ECMO e VLP) continuam insuficientes. Consequentemente, tais modalidades são usadas como terapia de salvamento, e não como terapia primária.

MANEJO DE VOLUME

(Ver também o Cap. 321.) O aumento da permeabilidade vascular pulmonar, o qual leva a edema intersticial e alveolar rico em proteínas, é um fator fundamental na gênese da SARA. Além disso, a integridade vascular prejudicada agrava o aumento normal de líquido no espaço extravascular pulmonar que ocorre com o aumento da pressão atrial esquerda. Manter a pressão de enchimento atrial esquerda em nível baixo reduz o edema pulmonar e evita que haja redução adicional da oxigenação arterial e da complacência pulmonar; melhora a mecânica pulmonar; encurta a permanência em UTI e em ventilação mecânica; e foi associado à redução na taxa de mortalidade em pacientes clínicos e cirúrgicos em UTI. Assim, as tentativas agressivas de reduzir a pressão de enchimento atrial esquerdo por meio de restrição hídrica e administração de diuréticos são parte importante do tratamento da SARA, limitadas apenas por hipotensão com hipoperfusão de órgãos críticos, como os rins.

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Nos casos graves de SARA, a sedação isoladamente pode ser insuficiente para a sincronia paciente-ventilador necessária a uma ventilação protetora dos pulmões. Esse problema clínico foi recentemente abordado em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado avaliando o bloqueio neuromuscular precoce (com besilato de cisatracúrio) por 48 horas. Nos casos graves de SARA, o bloqueio neuromuscular precoce aumentou a taxa de sobrevida e o número de dias sem ventilador mecânico sem aumentar a paresia adquirida na UTI. Esses resultados promissores corroboram a administração precoce de bloqueio neuromuscular se necessário para facilitar a ventilação mecânica em casos graves de SARA; entretanto, esses resultados devem ser replicados antes de sua aplicação ampla na prática clínica.

GLICOCORTICOIDES

Muitas tentativas foram feitas para tratar a SARA precoce e a tardia com glicocorticoides para reduzir inflamação pulmonar potencialmente prejudicial. Poucos estudos mostraram qualquer benefício. As evidências atuais *não* sustentam o uso de glicocorticoides em doses elevadas na assistência de pacientes com SARA.

OUTRAS TERAPIAS

Os ensaios clínicos avaliando terapia com reposição de surfactante e outros tratamentos clínicos tiveram resultados decepcionantes. A inalação de óxido nítrico e de epoprostenol de sódio produz melhora transitória na oxigenação, mas não aumenta a sobrevida nem reduz o período em ventilação mecânica.

RECOMENDAÇÕES

Vários ensaios clínicos foram realizados na tentativa de melhorar o prognóstico de pacientes com SARA; a maioria não obteve sucesso em modificar a história natural.

Embora os resultados de ensaios clínicos de grande porte devam ser aplicados de forma criteriosa para os pacientes *individualmente*, as recomendações baseadas em evidências estão resumidas no **Quadro 322.3**, e um algoritmo com os objetivos terapêuticos iniciais e os limites no tratamento da SARA é apresentado na **Figura 322.5**.

QUADRO 322.3 RECOMENDAÇÕES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS PARA TRATAMENTO DA SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA (SARA)

Tratamento	Recomendação[a]
Ventilação mecânica	
Volume corrente baixo	A
Pressões de enchimento atrial esquerdo minimizadas	B
PEEP alta ou "pulmão aberto"	C
Posição em decúbito ventral	C
Manobras de recrutamento	C
Ventilação em alta frequência	D
ECMO	C
Bloqueio neuromuscular precoce	A
Tratamento com glicocorticoides	D
Reposição de surfactante, óxido nítrico inalado, inalação de epoprostenol e outra terapia anti-inflamatória (p. ex., cetoconazol, PGE1, AINEs)	D

[a] Legenda: A, tratamento recomendado com base em evidências clínicas fortes obtidas em ensaios clínicos randomizados; B, tratamento recomendado com base em dados clínicos que corroboram, mas com força de evidência limitada; C, recomendado apenas como tratamento alternativo com base em evidências indeterminadas; D, não recomendado, com base em evidências clínicas contrárias à eficácia da terapia.

Abreviações: AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea; PEEP, pressão expiratória final positiva; PGE1, prostaglandina E_1.

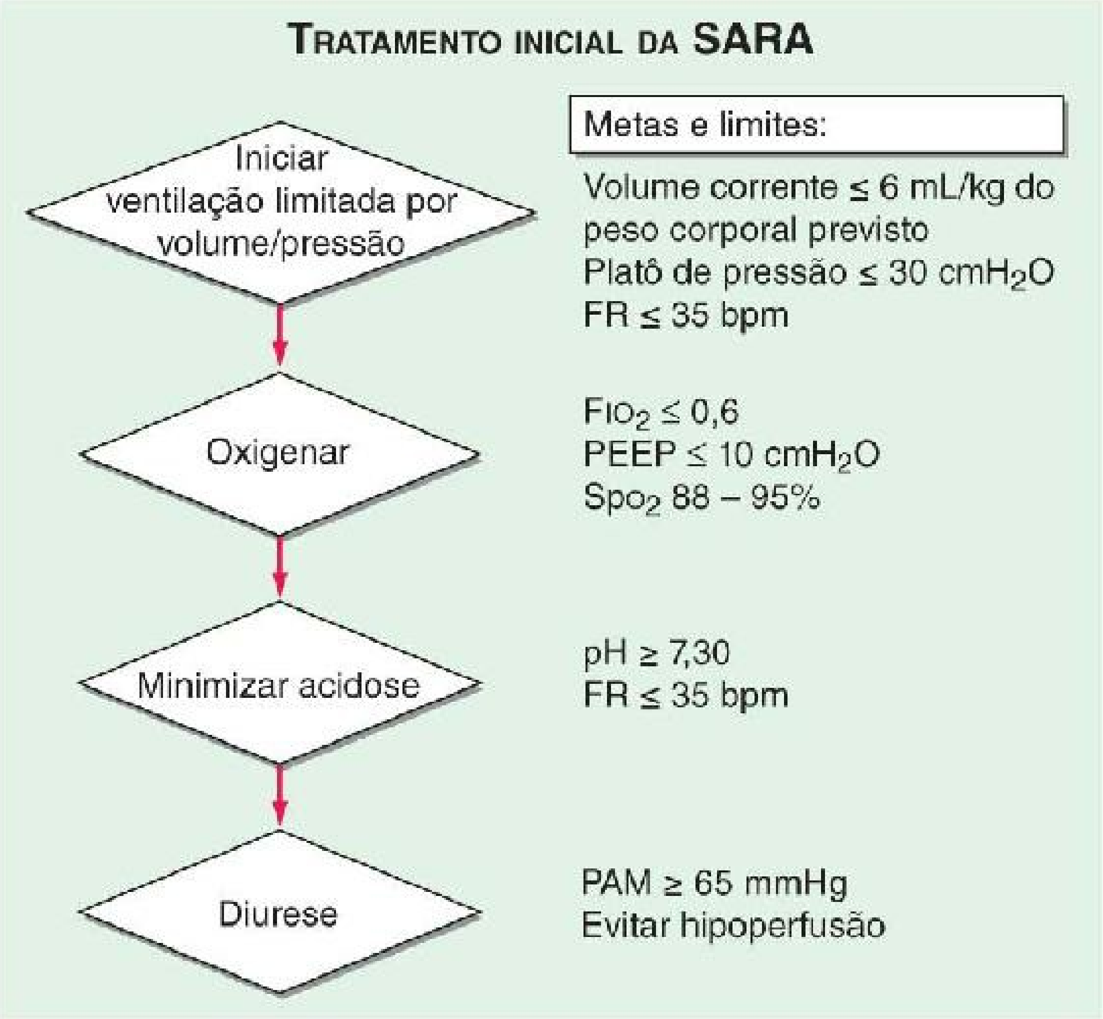
TRATAMENTO INICIAL DA SARA
Iniciar ventilação limitada por volume/pressão
Oxigenar
Minimizar acidose
Diurese
Metas e limites:
Volume corrente ≤ 6 mL/kg do peso corporal previsto
Platô de pressão ≤ 30 cmH_2O
FR ≤ 35 bpm
$\text{Fio}_2 \leq 0{,}6$
PEEP ≤ 10 cmH_2O
Spo_2 88 – 95%
pH ≥ 7,30
FR ≤ 35 bpm
PAM ≥ 65 mmHg
Evitar hipoperfusão

FIGURA 322.5 Algoritmo para tratamento inicial da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Ensaios clínicos forneceram objetivos terapêuticos com base em evidências para uma abordagem inicial em etapas com ventilação mecânica, oxigenação, correção da acidose e diurese de pacientes com SARA em estado crítico. Fio_2, porcentagem do O_2 inspirado; FR, frequência respiratória; PAM, pressão arterial média; PEEP, pressão expiratória final positiva; Spo_2, saturação arterial de oxigênio por oximetria de pulso.

PROGNÓSTICO

Mortalidade As estimativas de mortalidade recentes para SARA variam entre 26 e 44%. Há variabilidade substancial, mas a tendência em direção a melhores resultados parece evidente. De interesse, a mortalidade na SARA é amplamente atribuída a causas não pulmonares, sendo a sepse e a insuficiência de outros órgãos que não o pulmão responsáveis por mais de 80% das mortes. Assim, o aumento da sobrevida provavelmente é secundário aos avanços no tratamento dos pacientes sépticos/infectados e daqueles com insuficiência de múltiplos órgãos (**Cap. 321**).

Os principais fatores de risco para mortalidade por SARA não são pulmonares. A idade avançada é um fator de risco importante. Os pacientes com mais de 75 anos de idade apresentam risco de mortalidade substancialmente maior (cerca de 60%) comparada com aqueles com menos de 45 anos (cerca de 20%). Além disso, os pacientes com mais de 60 anos com SARA e sepse apresentam mortalidade três vezes mais alta do que aqueles com menos de 60 anos. Outros fatores de risco são disfunção orgânica prévia por enfermidade clínica crônica – em particular doença hepática crônica, cirrose, alcoolismo crônico, imunossupressão crônica, sepse, doença renal crônica, insuficiência de qualquer órgão não respiratório e escore APACHE III aumentado **(Cap. 321)**. Os pacientes com SARA originada de lesão pulmonar direta (como pneumonia, contusão pulmonar e broncoaspiração; **Quadro 322.1**) apresentam probabilidade de morte aproximadamente duas vezes maior comparada à daqueles com causas indiretas de lesão pulmonar, enquanto os pacientes cirúrgicos e vítimas de traumatismo com SARA – especialmente aqueles sem lesão pulmonar direta – apresentam taxa de sobrevida maior do que outros pacientes com SARA.

Elevação no espaço morto pulmonar (> 0,60) e hipoxemia arterial grave (Pa_{O_2}/Fi_{O_2}, < 100 mmHg) ocorrendo precocemente (nas primeiras 24 h desde a apresentação) são preditores de maior risco de mortalidade por SARA; contudo, o valor adicional para predição de mortalidade por SARA é surpreendentemente baixo para outras variáveis que indicam a gravidade da lesão pulmonar, incluindo nível de PEEP (≥ 10 cmH_2O), complacência do sistema respiratório (≤ 40 mL/cm H_2O), extensão do infiltrado alveolar na radiografia do tórax e volume expirado por minuto corrigido (≥ 10 L/min).

Recuperação funcional nos sobreviventes de SARA Embora seja comum que os pacientes com SARA apresentem insuficiência respiratória prolongada e permaneçam dependentes de ventilação mecânica para sobreviverem, é uma propriedade da capacidade de resolução do pulmão que a maioria dos pacientes recupere função pulmonar quase normal. Os pacientes em geral recuperam a função pulmonar máxima em seis meses. Um ano após a extubação endotraqueal, mais de um terço dos sobreviventes da SARA apresentam valores de espirometria e capacidade de difusão normais. A maioria dos demais pacientes apresenta apenas anormalidades leves da função pulmonar. Ao contrário do risco de mortalidade, a recuperação da função pulmonar está fortemente associada à extensão da lesão pulmonar na SARA inicial. Baixa complacência respiratória estática, necessidade de níveis altos de PEEP, duração prolongada da ventilação mecânica e escores altos de lesão pulmonar estão associados à menor recuperação da função pulmonar. Quando a função física é avaliada cinco anos após SARA, com frequência constatam-se limitação da capacidade de realizar exercícios e redução da qualidade de vida a despeito de função pulmonar quase normal. No cuidado de sobreviventes de SARA, é importante estar atento para a possibilidade de uma carga importante de problemas psicológicos tanto no paciente quanto nos familiares, incluindo taxas significativas de depressão e transtorno de estresse pós-traumático.

WEBSITES

Centro de Apoio Educacional ao Paciente com SARA: *www.ards.org*
Informação de ensaios clínicos sobre SARA da NHLBI: *www.ardsnet.org*
ARDS Foundation: *www.ardsusa.org*

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição a este capítulo dada pelo autor anterior, Dr. Steven D. Shapiro.

323

Suporte ventilatório mecânico

Bartolome R. Celli

SUPORTE VENTILATÓRIO MECÂNICO

A ventilação mecânica é utilizada para auxiliar ou substituir a respiração espontânea. É realizada com aparelhos especiais capazes de dar suporte à ventilação e melhorar a oxigenação por meio da aplicação de ar com alto conteúdo de oxigênio e pressão positiva. A principal indicação para iniciar ventilação mecânica é insuficiência respiratória, que pode ser classificada em dois tipos básicos: (1) *hipoxêmica*, quando a saturação de O_2 no sangue arterial ($\mathrm{Sa}O_2$) < 90% ocorre a despeito de aumento na fração de O_2 inspirado, o que em geral é causado por desequilíbrio da relação ventilação-perfusão ou por *shunt*; e (2) *hipercárbica*, caracterizada por aumento no valor da pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($\mathrm{P}CO_2$) (geralmente > 50 mmHg) resultante de quadros que reduzam a ventilação minuto ou aumentem o espaço morto, fazendo a ventilação alveolar ser insuficiente para as demandas metabólicas. Quando a insuficiência respiratória é crônica, nenhum dos dois tipos é obrigatoriamente tratado com ventilação mecânica, mas, quando aguda, a ventilação mecânica pode salvar vidas.

INDICAÇÕES

As razões mais frequentes para instituir ventilação mecânica são insuficiência respiratória aguda com hipoxemia (síndrome da angústia respiratória aguda, insuficiência cardíaca com edema pulmonar, pneumonia, sepse, complicações de cirurgia e traumatismo), responsável por cerca de 65% dos casos, e insuficiência respiratória hipercárbica – p. ex., devido a coma (15%), agravação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; 13%) e doenças neuromusculares (5%). Os principais objetivos da ventilação mecânica são reduzir o esforço respiratório, evitando, assim, a fadiga dos músculos respiratórios, e reverter a hipoxemia e a acidose respiratória progressiva potencialmente letais.

Em alguns casos, a ventilação mecânica é usada como adjunto a outras formas de tratamento. Por exemplo, ela é usada para reduzir o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com aumento da pressão intracraniana. A ventilação mecânica também costuma ser usada em conjunto com intubação endotraqueal para proteção das vias respiratórias, evitando aspiração de conteúdo gástrico em pacientes instáveis durante lavagem gástrica por suspeita de *overdose* de fármacos, ou durante endoscopia digestiva alta. No paciente em estado crítico, pode haver indicação de intubação e ventilação mecânica antes de exames diagnósticos ou intervenções terapêuticas essenciais caso se avalie que é possível ocorrer insuficiência respiratória durante essas manobras.

TIPOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

Há dois métodos básicos para ventilação mecânica de pacientes: ventilação não invasiva (VNI) e ventilação invasiva ou ventilação mecânica (VM) convencional.

Ventilação não invasiva A VNI vem ganhando aceitação por ser efetiva em determinadas situações, como insuficiência respiratória aguda ou crônica, e estar associada a menos complicações – especificamente, pneumonia e traumatismo de traqueia e laringe. A VNI em geral é realizada com máscara facial ou nasal bem ajustada, semelhante àquelas usadas no tratamento da apneia do sono. A VNI mostrou-se altamente efetiva em pacientes com insuficiência respiratória causada por agudização de DPOC. Na maioria dos casos, é iniciada com ventilação usando pressão positiva em dois níveis ou com ventilação com suporte de pressão. Ambos os modos, nos quais se aplica pressão positiva durante a inspiração e pressão mais baixa na expiração na máscara, são bem tolerados pelo paciente consciente e melhoram a sincronia entre paciente e ventilador. A principal limitação ao uso da VNI tem sido intolerância dos pacientes, uma vez que a máscara bem ajustada necessária para a VNI pode causar desconforto físico e psicológico. Além disso, a VNI tem tido sucesso limitado em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, para os quais a intubação endotraqueal e a VM convencional continuam sendo os métodos preferenciais de ventilação.

O grupo que mais se beneficia com ensaio terapêutico com VNI é o de pacientes com agudizações de DPOC e acidose respiratória ($pH < 7,35$). Com a experiência acumulada em diversos ensaios clínicos randomizados bem conduzidos, demonstrou-se que, em pacientes com insuficiência ventilatória caracterizada por nível de pH entre 7,25 e 7,35, a VNI está associada a taxas baixas de falha (15 a 20%) e a bons resultados (avaliados por taxa de intubação, período de permanência em unidade de terapia intensiva e, em algumas séries, taxa de mortalidade). Nos pacientes em estado mais grave com $pH < 7,25$, a taxa de falha da VNI é inversamente proporcional à gravidade da acidose respiratória, sendo maior a taxa de falha quanto menor for o pH. Nos pacientes com acidose leve ($pH > 7,35$), a VNI não se mostrou melhor que terapia convencional que inclua fornecimento controlado de oxigênio e farmacoterapia para as agudizações de DPOC (glicocorticoide sistêmico, broncodilatadores e, se necessário, antibioticoterapia).

Apesar dos resultados benignos, a VNI não é útil na maioria dos casos de insuficiência respiratória e está contraindicada nos pacientes com as condições listadas no **Quadro 323.1**. A VNI pode retardar o uso de suporte ventilatório preservador da vida e, na realidade, pode resultar em aspiração ou hipoventilação. Uma vez iniciada a VNI, os pacientes devem ser monitorados; reduções na frequência respiratória e no uso dos músculos acessórios da respiração (escaleno, esternocleidomastóideo e intercostais) são bons indicadores clínicos de benefício terapêutico adequado. Deve-se realizar gasometria arterial no prazo de horas após o início da terapia para assegurar que a VNI está produzindo o efeito desejado e que é seguro manter sua aplicação. A ausência de benefícios no prazo estipulado alerta para a possível necessidade de VM convencional.

QUADRO 323.1 **CONTRAINDICAÇÕES PARA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA**

Parada cardíaca ou respiratória
Encefalopatia grave
Hemorragia digestiva grave
Instabilidade hemodinâmica
Angina instável e infarto do miocárdio
Cirurgia ou traumatismo de face
Obstrução das vias respiratórias superiores
Alto risco de aspiração e/ou impossibilidade de proteger as vias respiratórias
Incapacidade de eliminar as secreções

Ventilação mecânica convencional A VM convencional é implementada quando se insere um tubo com balonete na traqueia para administração de ar pressurizado (aquecido, oxigenado e umidificado) às vias respiratórias e aos pulmões em pressões acima da atmosférica. No processo de intubação, deve-se ter cuidado para evitar lesão cerebral por hipoxia. Na maioria dos casos, a administração de sedação leve facilita o procedimento. Os opiáceos e benzodiazepínicos são boas opções, mas podem ter efeito deletério na hemodinâmica em pacientes com disfunção cardíaca ou redução na resistência vascular sistêmica. A morfina pode promover a liberação de histamina por mastócitos e agravar o broncospasmo em pacientes com asma; fentanila, sufentanila e alfentanila são alternativas aceitáveis à morfina. A quetamina pode aumentar a pressão arterial sistêmica e foi associada a respostas alucinógenas. Os agentes de ação mais curta, etomidato e propofol, têm sido usados para indução e manutenção da anestesia em pacientes ventilados em razão de terem menos efeitos hemodinâmicos adversos, mas ambos têm custo significativamente maior que os agentes mais antigos. Deve-se ter muito cuidado para evitar paralisia neuromuscular durante intubação em pacientes com insuficiência renal, síndrome de lise tumoral, lesão por esmagamento, quadros clínicos associados com níveis aumentados de potássio e síndromes de distrofia muscular; em particular, deve-se evitar o uso de agentes cujo mecanismo de ação inclua despolarização da junção neuromuscular, como cloreto de succinilcolina.

PRINCÍPIOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Uma vez intubado o paciente, os objetivos básicos da VM são *melhorar a oxigenação e evitar lesão pulmonar induzida pelo ventilador em razão de estiramento excessivo e colapso/rerrecrutamento.* Esse conceito, conhecido como "estratégia de ventilação protetora" (ver adiante e **Fig. 323.1**), é corroborado por evidências que associam pressões e volumes aumentados nas vias respiratórias e estiramento excessivo do pulmão, assim como colapso/rerrecrutamento, a evoluções clínicas desfavoráveis (barotrauma e trauma por volume). Embora seja desejável obter normalização do pH por meio de eliminação de CO_2, o risco de lesão pulmonar associada ao uso de volumes e pressões elevados necessários para se chegar a essa meta levou à aceitação do conceito de hipercapnia permissiva. Essa situação é bem tolerada quando são tomados os cuidados necessários com tamponamento de pH para evitar acidose excessiva.

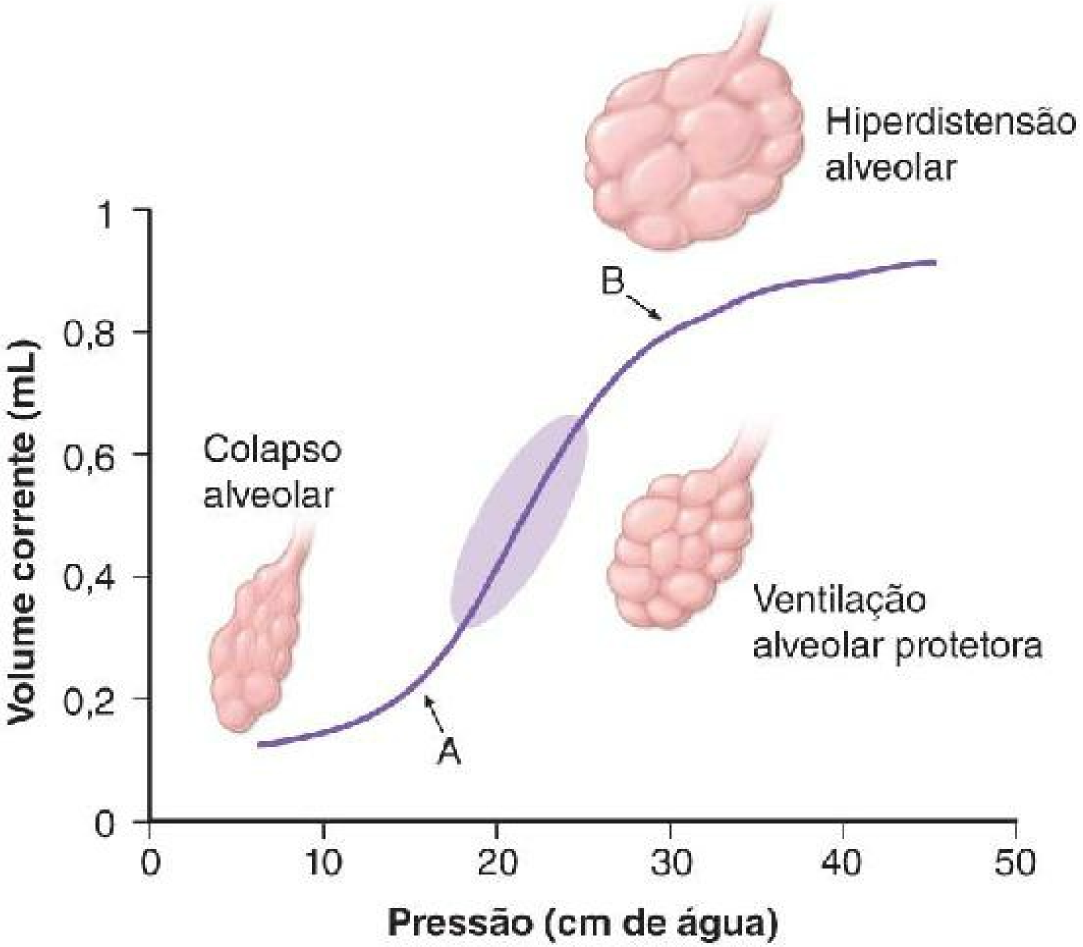

FIGURA 323.1 **Curva hipotética pressão/volume em pulmão de paciente recebendo ventilação mecânica.** Os alvéolos tendem ao fechamento se a pressão de distensão cair abaixo do ponto mais baixo de inflexão (*A*) e tendem ao sobrestiramento se a pressão

no seu interior for maior que a do ponto superior de inflexão (***B***). Colapso e abertura de alvéolos ventilados estão associados a desfechos desfavoráveis em pacientes com insuficiência respiratória aguda. A ventilação protetora (*trecho sombreado em roxo*), utilizando baixo volume corrente (6 mL/kg de peso corporal ideal) com pressão expiratória final positiva para evitar sobre-estiramento e colapso/abertura de alvéolos, resultou em maiores taxas de sobrevida entre pacientes recebendo suporte ventilatório.

MODOS DE VENTILAÇÃO

Modo refere-se à maneira pela qual as incursões do respirador são desencadeadas, cicladas e limitadas. O *disparo*, um esforço inspiratório ou um sinal disparado em função do tempo, define a sensibilidade do respirador para iniciar uma incursão assistida. *A ciclagem* refere-se aos fatores que determinam o fim da inspiração. Por exemplo, na ventilação ciclada por volume, a inspiração termina quando um dado volume corrente é administrado. Outros tipos incluem ciclagem por pressão, tempo e fluxo. Os *-fatores limitantes* são valores especificados pelo operador, como pressão nas vias respiratórias, que são monitorados por transdutores internos ao circuito do respirador durante o ciclo respiratório; se os valores especificados forem superados, o fluxo inspiratório é suspenso e o circuito do respirador abre-se até a pressão atmosférica ou a pressão especificada para o final da expiração (pressão positiva no final da expiração [PEEP]). Na maioria dos pacientes, utiliza-se ventilação em modo assistido controlado, ventilação mandatória intermitente ou ventilação com suporte de pressão, sendo que as duas últimas com frequência são usadas de forma simultânea **(Quadro 323.2)**.

QUADRO 323.2 CARACTERÍSTICAS DOS MODOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA MAIS USADOS

Modo do respirador	Variáveis estabelecidas pelo usuário (independentes)	Variáveis monitoradas pelo usuário (dependentes)	Limite para gatilho de ciclagem	Vantagens	Desvantagens
VMAC (ventilação em modo assistido controlado)	Volume corrente Frequência do respirador Fio$_2$ Nível de PEEP Limite de pressão	Pico, média e platô de pressão nas vias respiratórias VE GA Razão I/E	Esforço do paciente Temporizador Limite de pressão	Controle pelo paciente Ventilação garantida	Hiperventilação potencial Barotrauma e trauma por volume Cada esforço efetivo gera um volume do respirador
VMI (ventilação mandatória intermitente)	Volume corrente Frequência mandatória do ventilador Fio$_2$ Nível de PEEP Limite de pressão Respirações	Pico, média e platô de pressão nas vias respiratórias VE GA Razão I/E	Esforço do paciente Temporizador Limite de pressão	Controle pelo paciente Conforto de respirações espontâneas Ventilação garantida	Potencial dissincronia Potencial hipoventilação

	espontâneas entre ventilações assistidas				
VSP (ventilação com suporte de pressão)	Nível de pressão inspiratória Fio$_2$ PEEP Limite de pressão	Volume corrente Frequência respiratória VE GA	Limite de pressão Fluxo inspiratório	Controle pelo paciente Conforto Assegura sincronia	Não há função cronômetro caso necessário Potencial hipoventilação
VNI (ventilação não invasiva)	Nível de pressão inspiratória e expiratória Fio$_2$	Volume corrente Frequência respiratória VE GA	Limite de pressão Fluxo inspiratório	Controle pelo paciente	A interface com a máscara pode causar desconforto e hematoma facial É comum haver vazamento Hipoventilação

Abreviações: Fio$_2$, fração de oxigênio no ar inspirado; GA, gases arteriais; I/E, razão entre os períodos de inspiração e expiração; PEEP, pressão positiva no final da expiração; VE, ventilação minuto.

Ventilação em modo assistido controlado (VMAC) A VMAC é o modo de ventilação mecânica mais utilizado. Nesse modo, um ciclo inspiratório é iniciado a partir de esforço inspiratório do paciente ou, se não for detectado esforço após o período de tempo especificado, a partir de um sinal disparado pelo cronômetro do respirador. Toda incursão administrada, seja desencadeada pelo paciente ou pelo cronômetro, contém o volume corrente especificado pelo operador. A frequência ventilatória será a mais alta entre a determinada pelo paciente e aquela básica especificada pelo operador. Em geral, utiliza-se a VMAC para iniciar a ventilação mecânica por assegurar uma ventilação minuto básica na ausência de impulso respiratório preservado e por possibilitar a sincronização do ciclo ventilatório com o esforço inspiratório do paciente.

É possível haver problemas quando a VMAC é usada em pacientes com taquipneia decorrente de fatores não respiratórios ou não metabólicos, como ansiedade, dor e irritação das vias respiratórias. Nesses casos é possível haver alcalemia respiratória, desencadeando mioclonias ou convulsões. A hiperinsuflação dinâmica levando a aumento da pressão intratorácica (a chamada pressão expiratória final positiva intrínseca [auto-PEEP]) poderá ocorrer se a mecânica respiratória do paciente determinar que o tempo disponível seja insuficiente para completar a expiração entre os ciclos inspiratórios. A auto-PEEP pode limitar o retorno venoso, reduzir o débito cardíaco e aumentar as pressões nas vias respiratórias, predispondo a barotrauma.

Ventilação mandatória intermitente (VMI) Nesse modo, o operador estabelece o número de incursões respiratórias de volume fixo a ser administrado pelo respirador; entre essas incursões o paciente ventila espontaneamente. No mais utilizado modo de ventilação mandatória intermitente sincronizada (VMIS), as incursões mandatórias são administradas em sincronia com os esforços inspiratórios do paciente, com frequência determinada pelo operador. Se o paciente não iniciar uma incursão, o respirador irá administrar volume corrente fixo e reajustar o cronômetro interno para o próximo ciclo inspiratório. A VMIS difere da VMAC pelo fato de que apenas o número preestabelecido de incursões é auxiliado pelo respirador.

A VMIS permite que indivíduos com impulso respiratório íntegro exercitem os músculos inspiratórios entre as incursões assistidas; assim, ela é útil tanto para suporte quanto para desmame dos pacientes intubados. A VMIS pode ser difícil de usar em pacientes com taquipneia porque eles podem tentar expirar durante o ciclo inspiratório programado no respirador. Como consequência, a pressão nas vias respiratórias pode exceder o limite da pressão inspiratória, caso em que a incursão assistida pelo respirador será abortada, e o volume minuto talvez caia abaixo daquele programado pelo operador. Nessa situação, se a taquipneia estiver ocorrendo em resposta à acidose respiratória ou metabólica, a mudança para VMAC aumentará a ventilação minuto e ajudará a normalizar o pH enquanto o processo subjacente estiver sendo mais bem avaliado e tratado.

Ventilação com suporte de pressão (VSP) Essa forma de ventilação é desencadeada pelo paciente, ciclada pelo fluxo e limitada por pressão. Ela proporciona assistência graduada e difere dos outros dois modos na medida em que o operador determina o nível de pressão (e não de volume) para amplificar qualquer esforço respiratório espontâneo. O nível de pressão é ajustado observando-se a frequência respiratória do paciente. Durante VSP, a inspiração termina quando o fluxo de ar inspiratório cai abaixo de um determinado nível; na maioria dos respiradores, essa taxa de fluxo não pode ser ajustada pelo operador. Com a VSP, os pacientes recebem assistência do respirador apenas quando este detecta esforço inspiratório. A VSP com frequência é usada em combinação com a VMIS para assegurar um suporte básico ciclado por volume a pacientes cujo impulso respiratório esteja deprimido. A VSP é bem tolerada pela maioria dos pacientes que estão sendo desmamados da VM; os parâmetros da VSP podem ser estabelecidos para promover suporte ventilatório pleno, podendo ser retirada de forma a forçar gradualmente os músculos respiratórios.

Outros modos de ventilação Há outros modos de ventilação, cada um com seu acrônimo e suas modificações específicas na forma e na duração com a qual a pressão é aplicada às vias respiratórias e aos pulmões, e na interação entre a assistência mecânica fornecida pelo respirador e o esforço respiratório do paciente. Embora seu uso seja limitado nos casos de insuficiência respiratória aguda, os seguintes modos foram usados com níveis variáveis de entusiasmo e adesão.

VENTILAÇÃO COM CONTROLE DE PRESSÃO (VCP) Essa forma de ventilação é desencadeada e ciclada pelo tempo e limitada por pressão. Uma pressão específica é imposta na abertura das vias respiratórias e mantida ao longo da inspiração. Como a pressão inspiratória é especificada pelo operador, o volume corrente e a taxa de fluxo inspiratório são variáveis *dependentes* em vez de *independentes,* e não são especificados pelo operador. A VCP é o modo preferido de ventilação em pacientes para os quais se queira regular as pressões de pico das vias respiratórias, como aqueles com barotrauma preexistente, ou após cirurgia torácica, quando é aconselhável limitar as forças de cisalhamento na linha de sutura recente. Quando a VCP é usada, a ventilação minuto é alterada por meio de modificações na frequência ou no valor da pressão de controle, com alteração consequente no volume corrente.

VENTILAÇÃO COM RELAÇÃO INVERSA (VRI) Esse modo é uma variação da VCP, o qual incorpora prolongamento do período inspiratório e encurtamento do expiratório. A VRI tem sido usada em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica grave. Com essa abordagem aumentam-se as pressões médias de distensão sem aumentar as pressões de pico nas vias respiratórias. Supõe-se que atue em conjunto com a PEEP na abertura de alvéolos colabados e melhora da oxigenação. Contudo, não há ensaios clínicos demonstrando que a VRI melhore os resultados.

PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS RESPIRATÓRIAS (CPAP) A CPAP não é, de fato, um modo de suporte de ventilação, considerando que toda a ventilação ocorre por esforço espontâneo do paciente. O respirador fornece gás fresco para o circuito de respiração a cada inspiração e carrega o circuito com uma pressão constante especificada pelo operador. A CPAP é usada para avaliar o potencial de extubação em pacientes que tenham passado por desmame eficaz e necessitem de pouco suporte ventilatório, bem como em pacientes com função intacta do sistema respiratório com indicação de tubo endotraqueal para proteção das vias respiratórias.

Estratégias ventilatórias não convencionais Várias estratégias não convencionais foram avaliadas quanto à sua capacidade de melhorar a oxigenação e reduzir a taxa de mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica avançada. Essas estratégias incluem ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF), ventilação por liberação de pressão nas vias respiratórias (APRV), oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e ventilação líquida parcial (VLP) usando perfluorocarbonos. Embora relatos de casos e estudos não controlados de coortes de pequeno porte tenham apresentado benefícios, os experimentos randomizados controlados não comprovaram melhora consistente nos desfechos com a maior parte dessas estratégias. Em um ensaio clínico randomizado recente avaliando a ECMO, comprovaram-se desfechos positivos, mas a técnica permanece controversa, uma vez que os ensaios anteriores não documentaram resultados positivos. Atualmente, essas abordagens devem ser consideradas como técnicas de “salvamento” e contempladas para pacientes com hipoxemia refratária à terapia convencional. Tem-se explorado o posicionamento de pacientes com hipoxemia refratária em decúbito ventral considerando que, desse modo, teoricamente, haveria melhora na relação ventilação/perfusão. Em diversos ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes com lesão pulmonar aguda não se demonstrou vantagem na sobrevida com a posição pronada apesar de se ter comprovado benefício fisiológico transitório. O tratamento com óxido nítrico (NO), que possui efeitos broncodilatador e vasodilatador pulmonar quando administrado pelas vias respiratórias e que melhora a oxigenação arterial em muitos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica avançada, também não logrou melhorar os desfechos nesses pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica avançada.

A concepção de novos modos de ventilação reflete a tentativa de melhorar a sincronia entre paciente e ventilador – um dos principais problemas práticos durante VM –, permitindo aos pacientes que disparem o ventilador com seu próprio esforço ao mesmo tempo em que são incorporados algoritmos para finalizar os ciclos, uma vez que determinados critérios preestabelecidos tenham sido alcançados; esta abordagem aumentou muito o conforto dos pacientes. Foram desenvolvidos novos modos de ventilação com sincronização não apenas no tempo, mas também nos níveis de assistência para se ajustar ao esforço respiratório do paciente. A ventilação assistida proporcional (PAV) e a assistência ventilatória com ajuste neural (NAVA) são dois modos desenvolvidos para fornecer assistência ventilatória por meio de algoritmos que incorporam não apenas pressão, volume e tempo, mas também resistência e complacência respiratórias globais, no caso da PAV, e ativação neural do diafragma, no caso da NAVA. Embora esses modos aumentem a sincronia entre paciente e respirador, sua utilidade prática na condução dos pacientes em VM no dia a dia necessita de estudos adicionais.

ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS PROTETORAS

Independentemente do modo de VM utilizado, as evidências obtidas em diversos ensaios clínicos controlados indicam que, nos casos com insuficiência respiratória aguda, o uso de abordagem ventilatória protetora guiada pelos princípios descritos a seguir (e resumidos na **Fig. 323.1**) é seguro e oferece a maior chance de resultados satisfatórios: (1) estabeleça um volume corrente próximo de 6 mL/kg do peso corporal ideal. (2) Evite platô de pressão (pressão estática nas vias respiratórias ao final da inspiração) acima de 30 cm H_2O. (3) Use a menor fração de oxigênio no ar inspirado (FiO_2) possível para manter a $SaO_2 \geq 90\%$. (4) Ajuste a PEEP de forma a manter a patência alveolar ao mesmo tempo em que se evita sobredistensão e fechamento/reabertura. Com a aplicação dessas técnicas, a taxa de mortalidade entre pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica foi reduzida de cerca de 50% há uma década para cerca de 30% atualmente.

MANEJO DO PACIENTE

Uma vez que o paciente tenha sido estabilizado com respeito à troca de gases, inicia-se o tratamento definitivo do processo subjacente responsável pela insuficiência respiratória. As modificações subsequentes na assistência ventilatória devem ser implementadas em paralelo com as alterações no estado clínico do paciente. Conforme se observa melhora da função respiratória, a primeira prioridade é reduzir o nível de suporte ventilatório mecânico. Os pacientes anteriormente sob suporte ventilatório pleno devem ser monitorados continuamente com o objetivo de alterar a ventilação para um modo que permita o desmame assim que for possível. Os protocolos e diretrizes existentes, os quais podem ser aplicados por equipes de paramédicos quando não houver médicos disponíveis, mostraram-se úteis para reduzir o período de ventilação assistida e de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) com resultados excelentes. Os pacientes cujo estado clínico continue a se deteriorar após a instituição do suporte ventilatório podem requerer aumento de O_2, PEEP ou um dos modos alternativos de ventilação.

SUPORTE GERAL DURANTE VENTILAÇÃO

Os pacientes para os quais se tenha iniciado ventilação mecânica em geral requerem alguma forma de sedação e analgesia para manter um nível aceitável de conforto. Com frequência, esse esquema consiste em uma combinação de benzodiazepínico e opioide por via intravenosa. Os fármacos mais utilizados são lorazepam, midazolam, diazepam, morfina e fentanila. A sedação excessiva deve ser evitada na UTI porque a maioria dos trabalhos (não todos) mostra que a interrupção diária da sedação nos pacientes com melhora no estado ventilatório resulta em redução no período de uso do ventilador e em estadia mais curta na UTI.

Os pacientes imobilizados que estejam sob assistência ventilatória mecânica correm maior risco de trombose venosa profunda e úlceras de decúbito. A trombose venosa deve ser prevenida com o uso subcutâneo de heparina e/ou dispositivos de compressão pneumática. A heparina de baixo peso molecular fracionada parece ser igualmente eficaz para esse propósito. Para ajudar a evitar as úlceras de decúbito, adotam-se mudanças frequentes da posição do corpo e uso de colchões com cobertura macia e colchões de ar. A profilaxia contra lesão difusa da mucosa gastrintestinal é indicada para os pacientes em VM. Os antagonistas do receptor de histamina (receptor H_2), antiácidos e agentes citoprotetores, como o sucralfato, são usados com esse propósito e parecem efetivos. Sempre que possível, deve-se instalar e manter suporte nutricional com alimentação enteral por sondas nasogástrica ou orogástrica. O retardo no esvaziamento gástrico é comum em pacientes em estado crítico tratados com medicamentos sedativos, mas frequentemente com resposta positiva ao uso de agentes procinéticos, como a metoclopramida. A nutrição parenteral é uma alternativa à nutrição enteral em pacientes com patologia gastrintestinal grave que necessitem de VM prolongada.

COMPLICAÇÕES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Intubação endotraqueal e ventilação mecânica produzem efeitos diretos e indiretos nos pulmões e nas vias respiratórias superiores, sistema cardiovascular e sistema gastrintestinal. As complicações pulmonares incluem barotrauma, pneumonia hospitalar, toxicidade do oxigênio, estenose traqueal e descondicionamento dos músculos respiratórios. No barotrauma e no volutrauma ocorre distensão excessiva e rompimento de tecido pulmonar; a manifestação clínica pode ser enfisema intersticial, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou pneumotórax; é possível haver liberação de citocinas pelos tecidos sobredistendidos, agravando a lesão tecidual. O pneumotórax clinicamente significativo requer toracostomia com instalação de tubo. Nos pacientes intubados há aumento do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica em razão de aspiração a partir das vias respiratórias superiores por meio de pequenos vazamentos ao redor do manguito do tubo endotraqueal; os microrganismos mais comuns, responsáveis por essa complicação, são *Pseudomonas aeruginosa,* bastonetes entéricos Gram-negativos e *Staphylococcus aureus.* Dadas as altas taxas de mortalidade associadas, recomenda-se início precoce de antibioticoterapia empírica direcionada aos patógenos prováveis. A *hipotensão* resultante da elevação da pressão intratorácica com redução do retorno venoso quase sempre responde à reposição de volume intravascular. Nos pacientes avaliados como portadores de insuficiência respiratória com base na presença de edema alveolar, mas nos quais a origem pulmonar ou cardíaca do edema não esteja identificada, a monitoração hemodinâmica com cateter arterial pulmonar pode ser útil, ajudando a explicar a causa do edema. Os efeitos gastrintestinais da ventilação com pressão positiva consistem em úlcera por estresse e colestase leve a moderada.

DESMAME DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Decisão de desmamar É importante considerar a suspensão da ventilação mecânica uma vez que a doença respiratória subjacente comece a regredir. Embora se tenha explorado a capacidade preditiva de múltiplas variáveis clínicas e fisiológicas, o consenso obtido por uma força tarefa sobre retirada da ventilação mecânica cita as seguintes condições como indicativas da possibilidade de desmame: (1) a lesão pulmonar está estabilizada ou em resolução. (2) A troca de gases está adequada, com níveis baixos de PEEP/FiO_2 (< 8 cmH_2O) e FiO_2(< 0,5). (3) As variáveis hemodinâmicas estão estáveis e o paciente não necessita mais de vasopressor. (4) O paciente é capaz de iniciar incursões respiratórias espontaneamente. Uma "triagem de desmame" com base nessas variáveis deve ser feita ao menos uma vez ao dia. Se o paciente for considerado apto a iniciar o desmame, a recomendação é realizar um teste de respiração espontânea (TRE), cuja validade é corroborada por vários ensaios randomizados **(Fig. 323.2)**. O TRE envolve avaliação integrada do paciente durante ventilação espontânea com pouco ou nenhum suporte ventilatório. O TRE em geral é realizado com tubo em T utilizando 1 a 5 cmH_2O de CPAP ou com tubo em T com 5 a 7 cmH_2O de VSP pelo respirador para compensar a resistência do tubo endotraqueal. Uma vez estabelecido que o paciente é capaz de ventilar espontaneamente, deve-se tomar a decisão de remover o acesso artificial às vias respiratórias; o procedimento deve ser iniciado apenas quando se tiver certeza de que o paciente é capaz de proteger suas vias respiratórias, de tossir e eliminar as secreções e que está suficientemente alerta para atender às solicitações. Além desses, outros fatores devem ser considerados, como possível dificuldade de reinstalar o tubo, caso haja necessidade. Alguns internistas defendem que, se houver suspeita de via respiratória difícil, proceda-se a uma avaliação usando "manguito vazio" (avalia-se a ocorrência de movimento de ar ao redor do tubo endotraqueal com o manguito desinflado). Apesar de todas as precauções, cerca de 10 a 15% dos pacientes extubados requerem reintubação. Diversos trabalhos sugerem o uso de VNI para evitar reintubação, em particular nos pacientes com insuficiência respiratória causada por agudização de DPOC; nesse cenário, com extubação precoce e VNI profilática foram obtidos bons resultados. Atualmente não se indica o uso de VNI para facilitar o desmame do respirador em pacientes com insuficiência respiratória por outras etiologias.

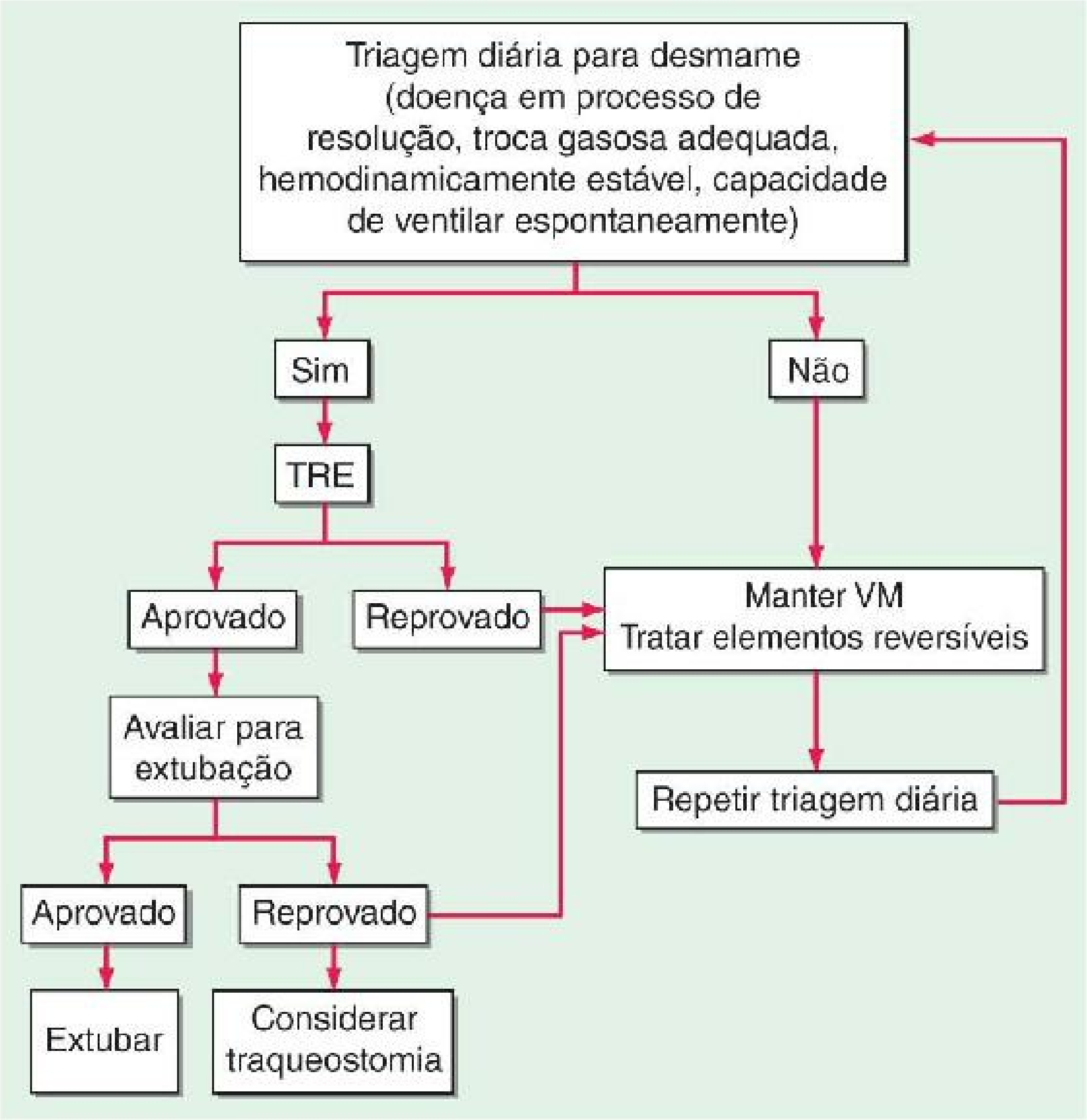
Triagem diária para desmame (doença em processo de resolução, troca gasosa adequada, hemodinamicamente estável, capacidade de ventilar espontaneamente)
Sim
Não
TRE
Aprovado
Reprovado
Manter VM
Tratar elementos reversíveis
Avaliar para extubação
Repetir triagem diária
Aprovado
Reprovado
Extubar
Considerar traqueostomia

FIGURA 323.2 Fluxograma para orientar a abordagem diária à condução dos pacientes sendo considerados para desmame de ventilação mecânica (VM). Se as tentativas de extubação falharem, deve-se considerar a indicação de traqueostomia. TRE, teste de respiração espontânea.

Ventilação mecânica prolongada e traqueostomia Entre 5 e 13% dos pacientes em VM necessitam de VM prolongada (> 21 dias). Nesses casos, a equipe de cuidados intensivos deve decidir se e quando realizar traqueostomia. Essa decisão deve ser tomada a cada caso com base em riscos e benefícios do procedimento e da intubação prolongada, assim como nas preferências do paciente e na evolução esperada. Considera-se que a traqueostomia é mais confortável, requer menos sedação, garante maior segurança às vias respiratórias e talvez reduza o tempo de desmame. Contudo, a traqueostomia traz consigo risco de complicações, as quais ocorrem em 5 a 40% dos procedimentos e incluem sangramento, parada cardiopulmonar, hipoxia, lesão estrutural, pneumotórax, pneumomediastino e infecção da ferida operatória. Nos pacientes com traqueostomia por longo prazo, entre as complicações complexas estão estenose e granulação traqueais e erosão da artéria inominada. Em geral, se o paciente necessitar de VM por mais de 10 a 14 dias, indica-se traqueostomia, planejada em condições ideais. A realização do procedimento à beira do leito ou no centro cirúrgico depende de experiência e recursos locais. Em torno de 5 a 10% dos pacientes são considerados incapazes de desmame na UTI. Esses pacientes se beneficiam com transferência a unidades especiais nas quais uma abordagem multidisciplinar, com otimização nutricional, fisioterapia com reabilitação e métodos de desmame progressivo, incluindo VMIS com VSP, resulta em taxas de desmame bem-sucedido de até 30%. Infelizmente, perto de 2% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica finalmente se tornam dependentes de suporte ventilatório para se manterem vivos. Em sua maioria, esses pacientes são mantidos em instituições de cuidado crônico, embora alguns com grande apoio social, econômico e familiar consigam manter uma vida relativamente satisfatória com ventilação mecânica domiciliar.

SEÇÃO 2

CHOQUE E PARADA CARDÍACA

324

Abordagem ao paciente com choque

Ronald V. Maier

O *choque* é a síndrome clínica que resulta de perfusão tecidual inadequada. Seja qual for a causa, o desequilíbrio induzido pela hipoperfusão entre a oferta e o consumo de oxigênio e o substrato causa disfunção celular. A lesão celular gerada pela oferta inadequada de oxigênio e substratos também induz a produção e a liberação de padrões moleculares associados à lesão (DAMP de *damage-associated molecular patterns*, ou "sinais de perigo") e mediadores inflamatórios que comprometem ainda mais a perfusão por meio de alterações funcionais e estruturais dentro da microvasculatura. Isso gera um círculo vicioso em que a perfusão inadequada é responsável por dano celular que causa má distribuição do fluxo sanguíneo, comprometendo ainda mais a perfusão celular e, por fim, levando à falência de múltiplos órgãos (FMO) e morte, se o processo não for interrompido. As manifestações clínicas do choque também são resultado, em parte, das respostas neuroendócrinas autonômicas à hipoperfusão, assim como da desorganização da função orgânica induzida pela disfunção celular grave **(Fig. 324.1)**.

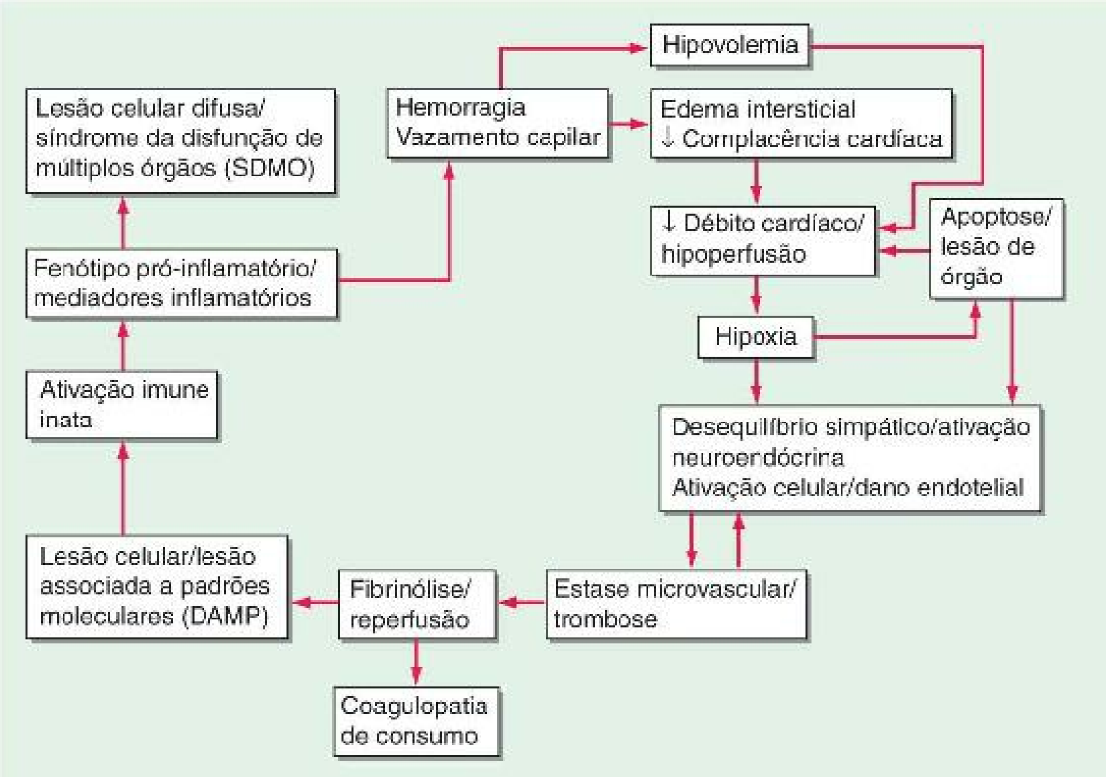
Hipovolemia
Lesão celular difusa/ síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO)
Hemorragia Vazamento capilar
Edema intersticial ↓ Complacência cardíaca
↓ Débito cardíaco/ hipoperfusão
Apoptose/ lesão de órgão
Fenótipo pró-inflamatório/ mediadores inflamatórios
Hipoxia
Ativação imune inata
Desequilíbrio simpático/ativação neuroendócrina Ativação celular/dano endotelial
Lesão celular/lesão associada a padrões moleculares (DAMP)
Fibrinólise/ reperfusão
Estase microvascular/ trombose
Coagulopatia de consumo

FIGURA 324.1 **Círculo vicioso induzido por choque.**

Quando muito grave e/ou persistente, a oferta inadequada de oxigênio causa lesão celular irreversível; apenas a rápida restauração da oferta de oxigênio pode reverter a progressão do estado de choque. Por isso, a abordagem terapêutica fundamental é reconhecer o choque franco e iminente de maneira precoce e intervir de maneira emergencial para restaurar a perfusão. Isso com frequência requer a expansão ou reexpansão do volume sanguíneo intravascular. O controle de qualquer processo patológico desencadeante (p. ex., hemorragia continuada, disfunção cardíaca ou infecção) deve ocorrer de maneira simultânea.

O choque clínico em geral é acompanhado de hipotensão, ou seja, pressão arterial média (PAM) < 60 mmHg em pessoas anteriormente normotensas. Esquemas de classificação múltiplos foram desenvolvidos na tentativa de sintetizar os processos aparentemente distintos que levam ao choque. A rigorosa adesão a um esquema de classificação pode ser difícil do ponto de vista clínico devido à frequente combinação de duas ou mais causas de choque em determinado paciente, mas a classificação mostrada no Quadro 324.1 fornece um ponto de referência útil a partir do qual é possível discutir e delinear os processos subjacentes.

QUADRO 324.1 **CLASSIFICAÇÃO DO CHOQUE**

- Hipovolêmico
- Traumático
- Cardiogênico
  - Intrínseco
- Séptico
  - Hiperdinâmico (inicial)
  - Hipodinâmico (tardio)
- Neurogênico

Compressivo	Hipoadrenal

PATOGÊNESE E RESPOSTA ORGÂNICA

MICROCIRCULAÇÃO

Em geral, quando o débito cardíaco cai, a resistência vascular sistêmica aumenta para manter um nível de pressão sistêmica adequado à perfusão do coração e do cérebro em detrimento de outros tecidos, como os músculos, a pele e, em especial, o trato gastrintestinal (GI). A resistência vascular sistêmica é determinada primariamente pelo diâmetro luminal das arteríolas. As taxas metabólicas do coração e do cérebro são altas e suas reservas de substrato de energia baixas. Esses órgãos são altamente dependentes de uma oferta contínua de oxigênio e nutrientes e não toleram isquemia grave por mais que breves períodos (minutos). A autorregulação (i.e., a manutenção do fluxo sanguíneo em uma ampla variedade de pressões de perfusão) é crucial para preservar as perfusões cerebral e coronariana apesar de hipotensão significativa. Contudo, quando a PAM cai para 60 mmHg ou menos, o fluxo sanguíneo para esses órgãos diminui e sua função deteriora.

O músculo liso vascular arteriolar tem receptores α e β-adrenérgicos. Os receptores α_1 fazem a mediação da vasoconstrição, enquanto os receptores β_2 fazem a mediação da vasodilatação. As fibras simpáticas eferentes liberam norepinefrina, a qual age primariamente nos receptores α_1, ocorrendo uma das respostas compensatórias mais fundamentais para a redução da pressão de perfusão. Outras substâncias constritoras cujos níveis aumentam na maioria das formas de choque são a angiotensina II, vasopressina, endotelina 1 e tromboxano A_2. A norepinefrina e a epinefrina são liberadas pela medula suprarrenal, e as concentrações dessas catecolaminas na corrente sanguínea aumentam. Os vasodilatadores circulantes no choque incluem a prostaciclina (prostaglandina $[PG]I_2$), o óxido nítrico (NO) e, de maneira importante, produtos do metabolismo local como a adenosina, que adapta o fluxo às necessidades metabólicas teciduais. O equilíbrio entre essas várias substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras influencia a microcirculação e determina a perfusão local.

O transporte para as células depende do fluxo microcirculatório, da permeabilidade capilar, da difusão de oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes e produtos do metabolismo por meio do interstício, bem como da troca desses produtos pelas membranas celulares. O dano à microcirculação, fundamental às respostas fisiopatológicas nos últimos estágios de todas as formas de choque, resulta na desorganização do metabolismo celular, que é, em última análise, responsável pela insuficiência orgânica.

A resposta endógena à hipovolemia leve ou moderada é uma tentativa de restaurar o volume intravascular mediante alterações na pressão hidrostática e na osmolaridade. A constrição arteriolar leva à redução da pressão hidrostática capilar e do número de leitos capilares perfundidos, limitando, assim, a área de superfície capilar por meio da qual ocorre a filtração. Quando a filtração é reduzida enquanto a pressão oncótica intravascular continua constante ou aumenta, ocorre uma reabsorção de líquido no leito vascular, de acordo com a lei de Starling de troca de líquido entre capilares e interstício. As alterações metabólicas (incluindo a hiperglicemia e elevações nos produtos de glicólise, lipólise e proteólise) aumentam a osmolaridade extracelular, levando a um gradiente osmótico que aumenta os volumes intersticial e intravascular às custas do volume intracelular.

RESPOSTAS CELULARES

O transporte intersticial de nutrientes é prejudicado no choque, levando ao declínio das reservas intracelulares de fosfato de alta energia. A disfunção mitocondrial e o desacoplamento da fosforilação oxidativa são as causas mais prováveis da diminuição das quantidades de adenosina trifosfato (ATP). Em consequência, há acúmulo de íons hidrogênio, lactato, espécies reativas de oxigênio e outros produtos do metabolismo anaeróbio. À medida que o choque avança, esses metabólitos vasodilatadores suprimem o tônus vasomotor, agravando a hipotensão e a hipoperfusão. Acredita-se que a disfunção das membranas celulares representa o estágio final de uma via fisiopatológica comum entre as várias formas de choque. O potencial transmembrana celular normal cai e há um aumento da água e do sódio intracelular, ocasionando edema celular, que interfere ainda mais na perfusão microvascular. Em um evento pré-terminal, há perda da homeostase do cálcio por meio dos canais de cálcio, ocorrendo inundação de cálcio no citosol e hipocalcemia extracelular concomitante. Também há evidências de perda celular apoptótica (morte celular programada), disseminada e seletiva, que contribui para a insuficiência de órgãos e falência imunológica.

RESPOSTA NEUROENDÓCRINA

A hipovolemia, a hipotensão e a hipoxia são percebidas por barorreceptores e quimiorreceptores, os quais contribuem para uma resposta autonômica que tenta restaurar o volume sanguíneo, manter a perfusão central e mobilizar os substratos metabólicos. A hipotensão desinibe o centro vasomotor, resultando em aumento do débito adrenérgico e redução da atividade vagal. A liberação de norepinefrina dos neurônios adrenérgicos induz vasoconstrição periférica e esplâncnica significativa, um elemento essencial para a manutenção da perfusão dos órgãos principais, enquanto a atividade vagal reduzida aumenta a frequência e o débito cardíacos. Também se sabe que a perda de atividade vagal suprarregula a resposta inflamatória inata da imunidade. Os efeitos da epinefrina circulante liberada pela medula suprarrenal no choque são amplamente metabólicos, causando aumento da glicogenólise e da gliconeogênese, bem como redução da liberação pancreática de insulina. Entretanto, a epinefrina também inibe a produção e liberação de mediadores inflamatórios por meio da estimulação de receptores β-adrenérgicos nas células imunes inatas.

Dor intensa ou outras causas de estresse levam à liberação hipotalâmica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Isso estimula a secreção de cortisol, a qual contribui para redução da captação periférica de glicose e aminoácidos, aumento da lipólise e aumento da gliconeogênese. O aumento da secreção pancreática de glucagon durante o estresse acelera a gliconeogênese hepática, elevando a concentração de glicose no sangue. Essas ações hormonais agem sinergicamente aumentando a glicemia para o metabolismo tecidual seletivo e a manutenção do volume sanguíneo. Demonstrou-se, recentemente, que muitos pacientes criticamente enfermos exibem baixos níveis plasmáticos de cortisol e resposta deficiente à estimulação do ACTH, o que está ligado a uma menor sobrevida. A importância da resposta do cortisol ao estresse é ilustrada pelo grave colapso circulatório que ocorre nos pacientes com insuficiência adrenocortical **(Cap. 406)**.

A liberação de renina é aumentada em resposta à descarga adrenérgica e à perfusão reduzida do aparelho justaglomerular no rim. A renina induz a formação de angiotensina I, que é então convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina; a angiotensina II é um vasoconstritor extremamente potente e estimulador da liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal e vasopressina pela neuro-hipófise. A aldosterona contribui para a manutenção do volume intravascular pelo aumento da reabsorção tubular renal de sódio, resultando em um volume de urina pequeno, concentrado e sem sódio. A vasopressina tem uma ação direta no músculo liso vascular, contribuindo para a vasoconstrição, e atua também nos túbulos renais distais aumentando a reabsorção de água.

RESPOSTA CARDIOVASCULAR

Três variáveis – enchimento ventricular (pré-carga), resistência à ejeção ventricular (pós-carga) e contratilidade miocárdica – são fundamentais no controle do volume sistólico **(Cap. 265e)**. O débito cardíaco, maior determinante de perfusão tecidual, é produto do volume sistólico e da frequência cardíaca. A hipovolemia diminui a pré-carga ventricular, a qual reduz o volume sistólico. O aumento na frequência cardíaca é um mecanismo compensatório útil, mas limitado, para manter o débito cardíaco. O choque costuma provocar redução na complacência miocárdica, o qual reduz o volume diastólico final ventricular e, assim, o volume sistólico independentemente da pressão de enchimento. A restauração do volume intravascular pode normalizar o volume sistólico, mas apenas em pressões de enchimento elevadas. O aumento das pressões de enchimento também estimula a liberação de peptídeo natriurético cerebral (BNP), que provoca a secreção de sódio e volume para aliviar a pressão no coração. Os níveis elevados de BNP correlacionam-se com pior desfecho após estresse intenso. Além disso, sepse, isquemia, infarto do miocárdio, traumatismo tecidual grave, hipotermia, anestesia geral, hipotensão prolongada e acidose também podem prejudicar a contratilidade miocárdica, assim como reduzir o volume sistólico sob qualquer volume diastólico final ventricular. A resistência à ejeção ventricular é significativamente influenciada pela resistência vascular sistêmica, elevada na maioria das formas de choque. Porém, a resistência está diminuída no estágio hiperdinâmico inicial do choque séptico ou no choque neurogênico **(Cap. 325)**, permitindo, inicialmente, que o débito cardíaco seja mantido ou elevado.

O sistema venoso contém cerca de dois terços do volume sanguíneo total circulante, a maior parte nas veias pequenas, e serve como reservatório dinâmico para a autoinfusão de sangue. A venoconstrição ativa desencadeada pela atividade α-adrenérgica é um mecanismo compensatório importante para a manutenção do retorno venoso e, portanto, do enchimento ventricular durante o choque. Em contraste, a dilatação venosa, como ocorre no choque neurogênico, reduz o enchimento ventricular e, como consequência, o volume sistólico e, potencialmente, o débito cardíaco.

RESPOSTA PULMONAR

A resposta do leito vascular pulmonar ao choque é semelhante à do leito vascular sistêmico, e o aumento relativo na resistência vascular pulmonar, em particular no choque séptico, pode exceder o da resistência vascular sistêmica, levando à insuficiência cardíaca direita. A taquipneia induzida pelo choque reduz o volume corrente, bem como aumenta o espaço morto e a ventilação minuto. A hipoxia relativa e a taquipneia subsequente induzem alcalose respiratória. A posição em decúbito e a restrição involuntária de ventilação secundária à dor reduzem a capacidade residual funcional, podendo resultar em atelectasia. O choque e, em particular, a geração de espécies reativas de oxigênio (radicais oxidantes) induzidas pela ressuscitação são reconhecidos como uma das principais causas de lesão pulmonar aguda e subsequente síndrome da angústia respiratória aguda (SARA; **Cap. 322**). Esses distúrbios caracterizam-se por edema pulmonar não cardiogênico secundário à lesão pulmonar difusa em endotélio capilar e epitélio alveolar, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos bilaterais. A hipoxemia resulta da perfusão de alvéolos subventilados ou não ventilados. A perda de surfactante e volume pulmonar, em combinação com o aumento dos edemas alveolar e intersticial, reduz a complacência pulmonar. O trabalho respiratório e as necessidades de oxigênio dos músculos respiratórios aumentam.

RESPOSTA RENAL

A lesão renal aguda **(Cap. 334)**, uma séria complicação do choque e da hipoperfusão, ocorre com menos frequência que no passado devido à reposição volêmica agressiva precoce. Atualmente, a necrose tubular aguda é mais observada como resultante das interações do choque, da sepse, da administração de agentes nefrotóxicos (como aminoglicosídeos e meio de contraste angiográfico) e da rabdomiólise, podendo a última ser particularmente grave no traumatismo musculoesquelético. A resposta fisiológica do rim à hipoperfusão é conservar o sal e a água. Além da diminuição do fluxo sanguíneo renal, o aumento da resistência das arteríolas aferentes é responsável pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), o que, juntamente com o aumento da aldosterona e vasopressina, responde pela redução da formação de urina. Uma lesão tóxica causa necrose do epitélio tubular e obstrução tubular por restos celulares com fluxo retrógrado de filtrado. A depleção das reservas renais de ATP, que ocorre com a hipoperfusão renal prolongada, contribui para a deficiência subsequente da função renal.

DESARRANJOS METABÓLICOS

Durante o choque, há ruptura dos ciclos normais de metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Por meio do ciclo do ácido cítrico, a alanina, juntamente com o lactato, que é convertido a partir do piruvato na periferia devido à privação de oxigênio, aumenta a produção hepática de glicose. Com a redução da oferta de oxigênio, a degradação da glicose em piruvato e, posteriormente, lactato representa um ciclo ineficiente do substrato com produção de saldo energético mínimo. Uma relação aumentada do lactato/piruvato plasmático é preferível ao lactato isoladamente como uma medida do metabolismo anaeróbio e reflete perfusão tecidual inadequada. A diminuição da depuração dos triglicerídeos exógenos, junto com o aumento da lipogênese hepática, causa um aumento significativo nas concentrações séricas de triglicerídeos. Há aumento do catabolismo das proteínas como substrato de energia, um equilíbrio nitrogenado negativo e, se o processo for prolongado, intensa perda muscular.

RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS

A ativação de uma rede extensa de vias de mediadores pró-inflamatórios pelo sistema imune inato exerce um papel significativo na progressão do choque, bem como contribui de maneira importante para o desenvolvimento de lesão, disfunção de múltiplos órgãos (DMO) e FMO **(Fig. 324.2)**. Nos que sobrevivem à crise aguda, há uma resposta contrarreguladora prolongada ao “desligamento” ou equilíbrio de resposta pró-inflamatória excessiva. Se o equilíbrio for restaurado, o paciente evolui bem. Sendo a resposta excessiva, a imunidade adaptativa é suprimida e o paciente ficará altamente suscetível a infecções hospitalares secundárias que poderão, então, levar à resposta inflamatória e à FMO tardia.

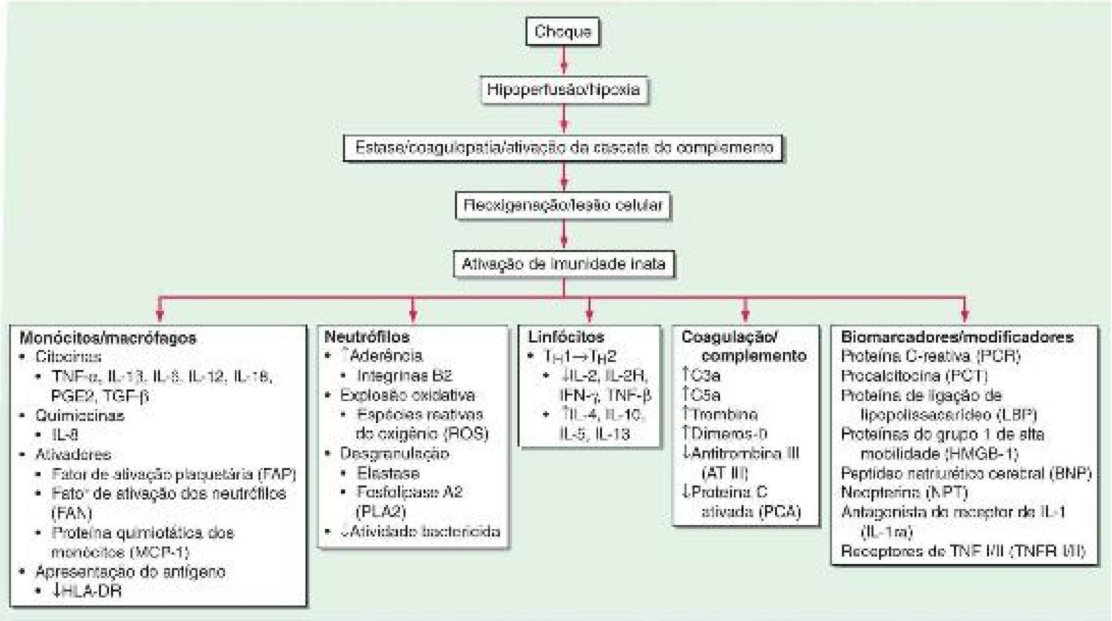
Choque
Hipoperfusão/hipoxia
Estase/coagulopatia/ativação da cascata do complemento
Reoxigenação/lesão celular
Ativação de imunidade inata
Monócitos/macrófagos
• Citocinas
• TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, PGE2, TGF-β
• Quimiocinas
• IL-8
• Ativadores
• Fator de ativação plaquetária (FAP)
• Fator de ativação dos neutrófilos (FAN)
• Proteína quimiotática dos monócitos (MCP-1)
• Apresentação do antígeno
• ↓HLA-DR
Neutrófilos
• ↑Aderência
• Integrinas B2
• Explosão oxidativa
• Espécies reativas do oxigênio (ROS)
• Desgranulação
• Elastase
• Fosfolipase A2 (PLA2)
• ↓Atividade bactericida
Linfócitos
• TH1→TH2
• ↓IL-2, IL-2R, IFN-γ, TNF-β
• ↑IL-4, IL-10, IL-5, IL-13
Coagulação/ complemento
↑C3a
↑C5a
↑Trombina
↑Dímeros-D
↓Antitrombina III (AT III)
↓Proteína C ativada (PCA)
Biomarcadores/modificadores
Proteína C-reativa (PCR)
Procalcitocina (PCT)
Proteína de ligação de lipopolissacarídeo (LBP)
Proteínas do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB-1)
Peptídeo natriurético cerebral (BNP)
Neopterina (NPT)
Antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra)
Receptores de TNF I/II (TNFR I/II)

FIGURA 324.2 Esquema de resposta imunoinflamatória do hospedeiro ao choque. IFN, interferon; IL, interleucina; PG, prostaglandina; TGF, fator de crescimento tumoral; TNF, fator de necrose tumoral.

Diversos mediadores humorais são ativados durante o choque e a lesão tecidual. A cascata do complemento, ativada por meio das vias clássica e alternativa, gera as anafilatoxinas C3a e C5a **(Cap. 372e)**. A fixação do complemento direto nos tecidos lesionados pode progredir para o complexo de ataque de C5-C9, causando lesão celular adicional. A ativação da cascata da coagulação **(Cap. 141)** causa trombose microvascular, com consequente fibrinólise, levando a episódios repetidos de isquemia e reperfusão. Os componentes do sistema de coagulação (p. ex., trombina) são mediadores pró-inflamatórios potentes que causam expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e ativação dos neutrófilos, gerando lesão microvascular. A coagulação também ativa a cascata de calicreína-cininogênio, contribuindo para a hipotensão.

Os eicosanoides são produtos vasoativos e imunomoduladores do metabolismo do ácido araquidônico que incluem prostaglandinas (PG) derivadas da cicloxigenase e do tromboxano A_2, assim como leucotrienos e lipoxinas derivados da lipoxigenase. O tromboxano A_2 é um vasoconstritor potente que contribui para a hipertensão pulmonar e necrose tubular aguda do choque. A PGI_2 e a PGE_2 são vasodilatadores potentes que aumentam a permeabilidade capilar e a formação de edema. Os leucotrienos de cisteinil LTC_4 e LTD_4 são mediadores essenciais das sequelas vasculares de anafilaxia, assim como de estados de choque que resultam de sepse ou dano tecidual. O LTB_4 é um potente estimulador para a quimiotaxia dos neutrófilos e secretagogo, estimulando a formação de espécies reativas de oxigênio. O fator de ativação plaquetária (um mediador fosfolipídico contendo araquinidonil ligado a um éter) causa vasoconstrição pulmonar, broncoconstrição, vasodilatação sistêmica, aumento na permeabilidade capilar, bem como estimula os macrófagos e neutrófilos a produzir níveis elevados de mediadores inflamatórios.

O fator de necrose tumoral α (TNF-α), produzido pelos macrófagos ativados, reproduz muitos aspectos do estado de choque, como hipotensão, acidose láctica e insuficiência respiratória. A interleucina 1β (IL-1β), originalmente definida como "pirogênio endógeno" e produzida pelos macrófagos teciduais, também é crucial para a resposta inflamatória. Essas citocinas tornam-se significativamente elevadas logo após um traumatismo e choque. A IL-6, também produzida predominantemente pelo macrófago, tem um pico de resposta ligeiramente tardio, mas é o melhor preditor único de recuperação prolongada e desenvolvimento de FMO após o choque. Citocinas, como a IL-8, são potentes quimiotáxicos e ativadores dos neutrófilos, regulando as moléculas de adesão no neutrófilo para aumentar a agregação, a adesão e o dano ao endotélio vascular. Embora o endotélio normalmente produza níveis baixos de NO, a resposta inflamatória estimula a isoforma de óxido nítrico-sintase induzível (iNOS), que é excessivamente expressa e produz radicais livres tóxicos derivados do oxigênio e nitrosil que contribuem para a resposta cardiovascular hiperdinâmica e lesão tecidual que ocorre na sepse.

Numerosas células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos e plaquetas, contribuem significativamente para a lesão induzida pela inflamação. A marginação de neutrófilos ativados na microcirculação é um achado patológico comum no choque, causando lesão secundária decorrente da liberação de radicais tóxicos de oxigênio, lipases (primariamente PLA_2) e proteases. A liberação de níveis altos de intermediários/espécies reativas do oxigênio (ROI/ROS) consume rapidamente antioxidantes essenciais endógenos e gera lesão difusa por radical de oxigênio. Esforços mais recentes para controlar lesão por isquemia/reperfusão incluem tratamento com monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio ou outros agentes para reduzir o estresse oxidativo. Os macrófagos fixados nos tecidos produzem quase todos os mediadores principais da resposta inflamatória e orquestram sua progressão e duração. A principal via de ativação do monócito/macrófago é por meio dos receptores semelhantes ao *Toll* (TLR) da membrana que reconhecem DAMP, como proteínas do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB-1), e padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP), como as endotoxinas liberadas após lesão tecidual, e por microrganismos patogênicos, respectivamente. Os TLR também parecem importantes para a inflamação crônica observada na doença de Crohn, retocolite ulcerativa e rejeição de transplante. A variabilidade nas respostas individuais é uma predisposição genética que, em parte, é causada por variantes de sequências genéticas que afetam a função e produção de vários mediadores inflamatórios.

TRATAMENTO CHOQUE

MONITORAMENTO

Os pacientes em choque necessitam de assistência em uma unidade de terapia intensiva (UTI). A cuidadosa e contínua avaliação do estado fisiológico é essencial. A pressão arterial, por meio de um cateter permanente, e as frequências cardíaca e respiratória devem ser monitoradas de forma contínua; uma sonda de Foley deve ser inserida para acompanhar o débito urinário; o estado mental deve ser avaliado com frequência. Deve-se permitir que os pacientes sedados façam uma pausa diária na sedação para que se avalie seu estado neurológico e a duração do suporte ventilatório seja encurtada.

Há contínuos debates sobre as indicações do cateter arterial pulmonar (CAP, cateter de Swan-Ganz) direcionado por fluxo na UTI. Uma análise recente da Cochrane mostrou que o uso do CAP não alterou a mortalidade, a duração da permanência ou o custo para pacientes de UTI adultos. A maioria dos pacientes na UTI pode ser tratada de maneira segura sem o uso de CAP. Entretanto, no choque com perda sanguínea contínua significativa, desidratação intensa e disfunção cardíaca subjacente, um CAP pode ser útil. O CAP é colocado por via percutânea pelas veias subclávia ou jugular, através da circulação venosa central e o coração direito até a artéria pulmonar. O cateter apresenta uma via proximal que se localiza no átrio direito e uma via distal na artéria pulmonar para fornecer infusões e aferições do débito cardíaco. As pressões atrial direita e arterial pulmonar (PAP) são medidas, e a pressão encunhada da artéria pulmonar (PEAP) serve como estimativa da pressão atrial esquerda. Os parâmetros hemodinâmicos normais e sua derivação estão resumidos nos **Quadros 272.2** e **324.2**.

QUADRO 324.2 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS NORMAIS

Parâmetro	Cálculo	Valores normais
Débito cardíaco (DC)	VS×FC	4 a 8 L/min
Índice cardíaco (IC)	DC/SC	2,6 a 4,2 (L/min)/m^2
Volume sistólico (VS)	DC/FC	50 a 100 mL/batimento
Resistência vascular sistêmica (RVS)	([PAM – PAD]/DC) × 80	770 a 1.600 (dyn.s)/cm^5
Resistência vascular pulmonar (RVP)	([PAP_m – PEAP]/DC) × 80	20 a 130 (dyn.s)/cm^5
Trabalho sistólico ventricular esquerdo (TSVE)	VS (PAM – PEAP) × 0,0136	60 a 80 g-m/batimento
Trabalho sistólico ventricular direito (TSVD)	VS (PAP_m – PAD)	10 a 15 g-m/batimento

Abreviações: FC, frequência cardíaca; PAD, pressão atrial direita; PAM, pressão arterial média; PAP_m, pressão arterial pulmonar média; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar; SC, superfície corporal.

O débito cardíaco é determinado pela técnica de termodiluição, e sensores de alta resolução também podem ser usados para determinar o volume diastólico final do ventrículo direito a fim de monitorar melhor a resposta do coração direito à reposição do volume. Um CAP com acesso de oxímetro oferece a vantagem adicional de monitoração *on-line* da saturação venosa mista de oxigênio, um indicador importante de perfusão tecidual global. As resistências vasculares sistêmica e pulmonar são calculadas como a razão entre a queda de pressão por meio desses leitos vasculares e o débito cardíaco **(Cap. 272)**. As determinações do conteúdo de oxigênio no sangue venoso e arterial, juntamente com o débito cardíaco e a concentração de hemoglobina, possibilitam o cálculo da oferta de oxigênio, do consumo de oxigênio e da taxa de extração de oxigênio **(Quadro 324.3)**. Os padrões hemodinâmicos associados às várias formas de choque são mostrados no **Quadro 324.4**.

QUADRO 324.3 CÁLCULOS DE TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

Parâmetro	Cálculo	Valores normais
Capacidade de carregar oxigênio da hemoglobina		1,39 mL/g
Concentração plasmática de O_2		$PO_2 \times 0{,}0031$
Concentração arterial de O_2 (CaO_2)	$1{,}39\ SaO_2 + 0{,}0031\ PaO_2$	20 vol%
Concentração venosa de O_2 (CvO_2)	$1{,}39\ SvO_2 + 0{,}0031\ PvO_2$	15,5 vol%
Diferença arteriovenosa de O_2 ($CaO_2 - CvO_2$)	$1{,}39\ (SaO_2 - SvO_2) + 0{,}0031\ (PaO_2 - PvO_2)$	3,5 vol%
Oferta de oxigênio (DO_2)	$CaO_2 \times DC$ (L/min) × 10 (dL/L) $1{,}39\ SaO_2 \times DC \times 10$	800 a 1.600 mL/min
Consumo de oxigênio (VO_2)	$(CaO_2 - CvO_2) \times DC \times 10$ $1{,}39\ (SaO_2 - SvO_2) \times DC \times 10$	150 a 400 mL/min
Índice de oferta de oxigênio (DO_2I)	DO_2/SC	520 a 720 (mL/min)/m²
Índice de consumo de oxigênio (VO_2I)	VO_2/SC	115 a 165 (mL/min)/m²
Razão de extração de oxigênio (O_2RE)	$(1 - [\dot{V}O_2/\dot{D}O_2]) \times 100$	22 a 32%

Abreviações: DC, débito cardíaco; PaO_2, pressão parcial de O_2 no sangue arterial; PO_2, pressão parcial de oxigênio; PvO_2, pressão parcial de O_2 no sangue venoso; SaO_2, saturação de hemoglobina com O_2 no sangue arterial; SC, superfície corporal; SvO_2, saturação de hemoglobina com O_2 no sangue venoso.

QUADRO 324.4 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DAS VÁRIAS FORMAS DE CHOQUE

Tipo de choque	PVC e PEAP	Débito cardíaco	Resistência vascular sistêmica	Saturação venosa de O_2
Hipovolêmico	↓	↓	↑	↓
Cardiogênico	↑	↓	↑	↓

Séptico				
Hiperdinâmico	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinâmico	↓↑	↓	↑	↓↑
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogênico	↓	↓	↓	↓
Hipoadrenal	↓	↓	=↓	↓

Abreviações: PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar; PVC, pressão venosa central.

Na ressucitação do paciente em choque, é essencial restaurar a perfusão tecidual e otimizar a oferta de oxigênio, a hemodinâmica e a função cardíaca rapidamente. Um objetivo adequado da terapia é normalizar a saturação venosa mista de oxigênio e a taxa de extração arteriovenosa de oxigênio. Para elevar a oferta de oxigênio, a quantidade de glóbulos vermelhos, a saturação arterial de oxigênio e o débito cardíaco podem ser aumentados de forma separada ou simultânea. Um aumento na oferta de oxigênio não acompanhado de aumento no consumo de oxigênio implica que a disponibilidade do oxigênio está adequada e o consumo de oxigênio não é fluxo-dependente. Em contrapartida, a elevação do consumo de oxigênio com oferta aumentada implica o suprimento inadequado de oxigênio. Entretanto, a interpretação cuidadosa é necessária devido à ligação entre aumento de oferta do oxigênio, trabalho cardíaco e consumo de oxigênio. Uma redução da resistência vascular sistêmica acompanhando um aumento do débito cardíaco indica que a vasoconstrição compensatória está revertendo devido à melhora na perfusão tecidual. A determinação da expansão progressiva do volume sanguíneo sobre o desempenho cardíaco possibilita a identificação da pré-carga ideal (lei de Starling). A **Figura 324.3** apresenta um algoritmo para a ressucitação do paciente em choque.

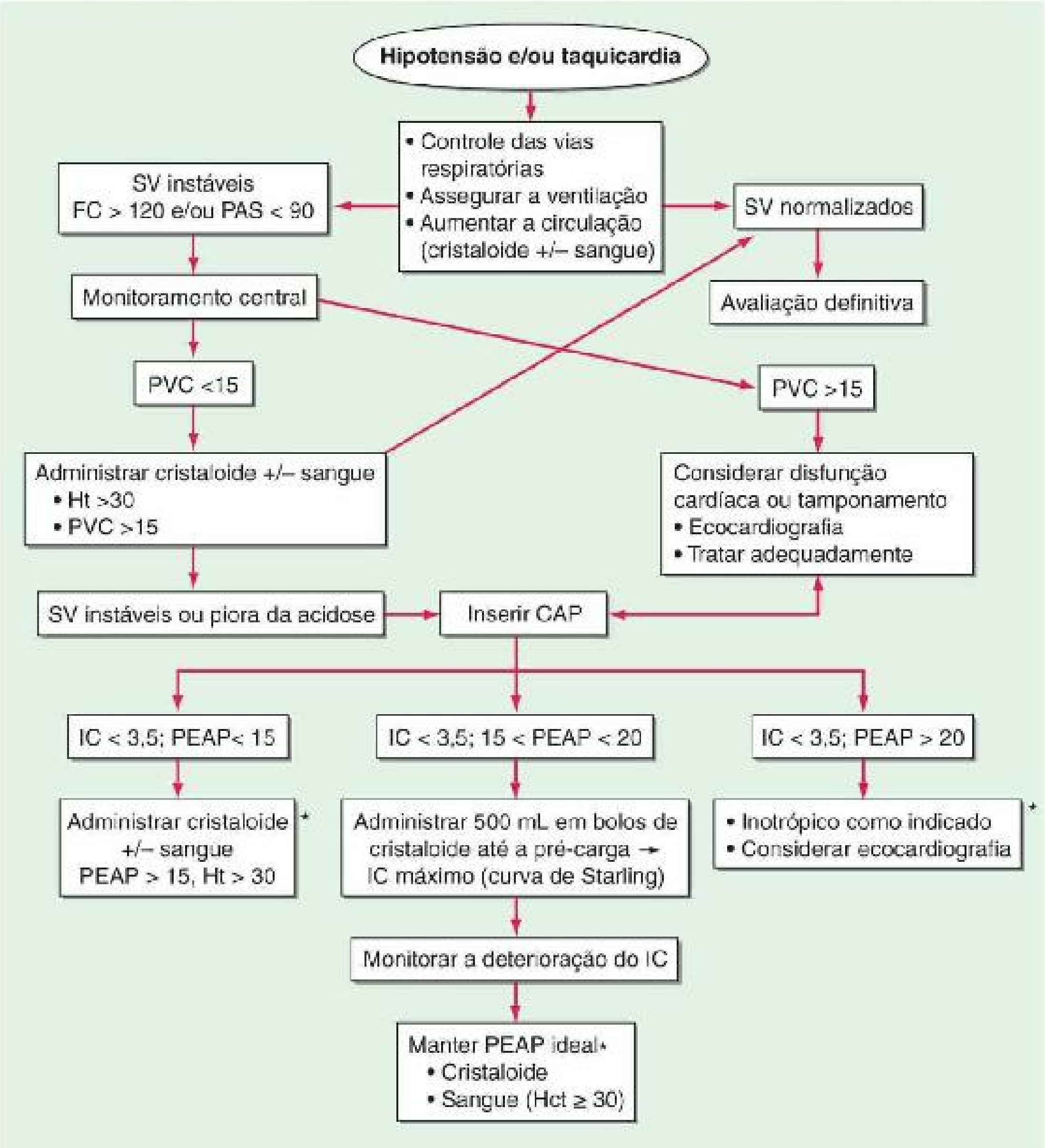
Hipotensão e/ou taquicardia
• Controle das vias respiratórias
• Assegurar a ventilação
• Aumentar a circulação (cristaloide +/– sangue)
SV instáveis
FC > 120 e/ou PAS < 90
SV normalizados
Avaliação definitiva
Monitoramento central
PVC <15
PVC >15
Administrar cristaloide +/– sangue
• Ht >30
• PVC >15
Considerar disfunção cardíaca ou tamponamento
• Ecocardiografia
• Tratar adequadamente
SV instáveis ou piora da acidose
Inserir CAP
IC < 3,5; PEAP< 15
IC < 3,5; 15 < PEAP < 20
IC < 3,5; PEAP > 20
Administrar cristaloide +/– sangue PEAP > 15, Ht > 30 *
Administrar 500 mL em bolos de cristaloide até a pré-carga → IC máximo (curva de Starling)
• Inotrópico como indicado
• Considerar ecocardiografia *
Monitorar a deterioração do IC
Manter PEAP ideal*
• Cristaloide
• Sangue (Hct ≥ 30)

FIGURA 324.3 Algoritmo para recuperação de paciente em choque. *Monitorar a Svo_2, IRVS e IVDFVD como marcadores adicionais de correção para perfusão e hipovolemia. Considerar o IC ajustado à idade. CAP, cateter arterial pulmonar; FC, frequência cardíaca; Ht, hematócrito; IC, índice cardíaco em (L/min) por m^2; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; IVDFVD, índice do volume diastólico final do ventrículo direito; PAS, pressão arterial sistólica; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar em mmHg; PVC, pressão venosa central; SV, sinais vitais; Svo_2, saturação da hemoglobina com O_2 no sangue venoso.

FORMAS ESPECÍFICAS DE CHOQUE

CHOQUE HIPOVOLÊMICO

É a forma de choque mais comum, resultante de perda sanguínea devido à hemorragia ou perda de volume plasmático isolado decorrente do sequestro de líquido extravascular ou de perdas GI, urinárias e insensíveis. Os sinais e sintomas de choque hipovolêmico não hemorrágico são os mesmos do choque hemorrágico, embora possam ter início mais insidioso. A resposta fisiológica normal à hipovolemia é manter a perfusão do cérebro e do coração enquanto tenta restabelecer um volume sanguíneo circulante efetivo. Há aumento da atividade simpática, hiperventilação, colapso dos vasos de capacitância venosos, liberação dos chamados hormônios do estresse e tentativa de repor a perda de volume intravascular graças ao recrutamento de líquidos intersticial e intracelular, bem como pela redução do débito urinário.

A hipovolemia leve (≤ 20% do volume sanguíneo) gera taquicardia leve, porém relativamente poucos sinais externos, sobretudo no paciente jovem em posição supina **(Quadro 324.5)**. Com hipovolemia moderada (cerca de 20 a 40% de volume sanguíneo), o paciente torna-se progressivamente ansioso e taquicárdico; embora a pressão arterial normal possa ser mantida na posição supina, pode haver hipotensão postural significativa e taquicardia. Se a hipovolemia for grave (≥ 40% do volume sanguíneo), surgirão os sinais clássicos de choque; a pressão arterial declinará e se tornará instável mesmo na posição supina, e o paciente desenvolverá acentuada taquicardia, oligúria, bem como agitação ou confusão. A perfusão do sistema nervoso central será bem mantida até que o choque se torne mais grave. De fato, o embotamento cerebral é um sinal clínico ameaçador. A transição de choque hipovolêmico leve a grave pode ser insidiosa ou extremamente rápida. Se o choque grave não for revertido rapidamente, em especial nos pacientes idosos e naqueles com comorbidades, a morte será iminente. Um intervalo de tempo muito estreito separa os distúrbios encontrados no choque grave que podem ser revertidos com a ressuscitação agressiva daqueles com descompensação progressiva e lesão celular irreversível.

QUADRO 324.5 **CHOQUE HIPOVOLÊMICO**

Leve (< 20% do volume sanguíneo)	Moderado (20 a 40% do volume sanguíneo)	Grave (> 40% do volume sanguíneo)
Extremidades frias Aumento do tempo de enchimento capilar Sudorese Veias colapsadas Ansiedade	Idem, mais: Taquicardia Taquipneia Oligúria Alterações posturais	Idem, mais: Instabilidade hemodinâmica Taquicardia acentuada Hipotensão Deterioração do estado mental (coma)

Diagnóstico O choque hipovolêmico pode ser imediatamente diagnosticado quando há sinais de instabilidade hemodinâmica e a causa de perda de volume é óbvia. O diagnóstico se mostra mais difícil quando a causa da perda sanguínea está oculta, como no trato GI, ou quando apenas o volume plasmático é depletado. Mesmo após hemorragia aguda, os valores da hemoglobina e do hematócrito não se alteram até que ocorram os desvios compensatórios de líquido ou sejam administrados líquidos exógenos. Por isso, um hematócrito inicialmente normal não exclui a presença de perda sanguínea significativa. A perda plasmática causa hemoconcentração e a perda de água livre leva à hipernatremia. Esses achados devem sugerir a presença de hipovolemia.

É fundamental diferenciar choque hipovolêmico e cardiogênico **(Cap. 326)**, pois, embora os dois possam responder inicialmente à reposição de volume, a terapia definitiva é bem diferente. Ambas as formas estão associadas à redução do débito cardíaco e resposta compensatória mediada pelo sistema simpático, caracterizados por taquicardia e elevação da resistência vascular sistêmica. Entretanto, os achados de turgência venosa jugular, estertores e galope de B_3 no choque cardiogênico distinguem-no do choque hipovolêmico e significam que a expansão volêmica contínua é indesejada e pode causar ainda mais disfunção orgânica.

TRATAMENTO CHOQUE HIPOVOLÊMICO

O tratamento inicial requer a rápida expansão do volume sanguíneo intravascular circulante juntamente com intervenções para controlar as perdas contínuas. Conforme a lei de Starling **(Cap. 265e)**, o volume sistólico e o débito cardíaco aumentam conforme se eleva a pré-carga. Após a reposição, a complacência dos ventrículos pode continuar reduzida em razão do aumento do líquido intersticial no miocárdio. Assim, pressões de enchimento elevadas costumam ser necessárias para manter um desempenho ventricular adequado.

A reposição volêmica é iniciada com a infusão rápida de soro fisiológico isotônico (embora se deva tomar cuidado para evitar acidose hiperclorêmica devido à perda da capacidade de tamponamento do bicarbonato e reposição com excesso de cloreto) ou soro fisiológico balanceado, como o Ringer lactato (estando ciente da presença de potássio e potencial disfunção renal), por meio de acessos intravenosos de grosso calibre. Dados, principalmente sobre lesão cerebral traumática (LCT) grave, relativos aos benefícios de pequenos volumes de soro fisiológico hipertônico que restauram mais rapidamente a pressão arterial são variáveis, mas tendem a mostrar melhora da sobrevida que é considerada ligada à imunomodulação. Não se demonstrou benefício distinto no uso de soluções coloides, o que, em pacientes traumatizados, foi associado à mortalidade mais alta, particularmente em pacientes com LCT. A infusão de 2 a 3 L de soro fisiológico durante 20 a 30 minutos deve restaurar os parâmetros hemodinâmicos normais. A manutenção da instabilidade hemodinâmica implica que não houve reversão do choque e/ou que existem perdas contínuas significativas de outros volumes ou sangue. A perda de sangue ativa aguda, com concentrações de hemoglobina declinando para 100 g/L (10 g/dL) ou menos, deve indicar transfusão sanguínea, de preferência com sangue estocado há menos de 14 dias, totalmente compatível. Os pacientes ressuscitados costumam ser coagulopáticos devido à deficiência de fatores de coagulação em cristaloides e concentrado de hemácias (CH) estocadas no banco de sangue. A administração precoce de terapia composta durante transfusão maciça (plasma fresco congelado [PFC] e plaquetas) que chega a uma razão de 1:1 de CH/PFC parece melhorar a sobrevida. Em emergências extremas, pode-se transfundir concentrado de hemácias tipo específico ou O negativo. Após hipovolemia grave e/ou prolongada, o suporte inotrópico com norepinefrina, vasopressina ou dopamina pode ser necessário para manter o desempenho ventricular adequado, *mas apenas após* a reposição do volume sanguíneo. Os aumentos da vasoconstrição periférica com ressuscitação inapropriada causam perda tecidual e falência de órgãos. Quando a hemorragia é controlada e o paciente estabilizado, as transfusões sanguíneas não devem ser continuadas, exceto quando a hemoglobina estiver inferior a 7 g/dL. Estudos demonstraram um aumento da sobrevida em pacientes tratados com esses protocolos restritos de transfusão sanguínea.

O sucesso da ressuscitação também requer suporte da função respiratória. O oxigênio suplementar deve ser sempre fornecido, e a intubação endotraqueal pode ser necessária para manter uma adequada oxigenação arterial. Após a ressuscitação por choque hipovolêmico isolado, o dano em órgãos-alvo costuma ser menor do que após choque séptico ou traumático. Isso pode ser causado pela ausência de ativação maciça da resposta imune inata inflamatória e consequente lesão e falência inespecífica de órgãos.

CHOQUE TRAUMÁTICO

O choque que se sucede ao traumatismo é, em grande parte, decorrente de hemorragia. Entretanto, mesmo com a hemorragia controlada, os pacientes podem continuar a sofrer perda de volume plasmático no interstício dos tecidos lesados. Essas perdas de volume são provocadas por respostas inflamatórias induzidas pelo traumatismo, as quais contribuem para lesão microcirculatória secundária. Os mediadores pró-inflamatórios são induzidos pelas DAMP liberadas do tecido lesado e são reconhecidos pelos receptores da membrana intacta da família TLR (ver “Respostas inflamatórias”, anteriormente). Esses receptores das células do sistema imune inato, em particular de monócitos circulantes, macrófagos teciduais e células dendríticas, são potentes ativadores de um fenótipo pró-inflamatório excessivo em resposta à lesão celular. Isso causa lesão tecidual secundária e má distribuição do fluxo sanguíneo, intensificando a isquemia tecidual e levando à falência de múltiplos órgãos e sistemas. Além disso, a lesão estrutural direta no coração, no tórax ou na cabeça também pode contribuir para o choque. Por exemplo, o tamponamento pericárdico ou o pneumotórax hipertensivo prejudicam o enchimento ventricular enquanto a contusão miocárdica deprime sua contratilidade.

TRATAMENTO CHOQUE TRAUMÁTICO

A incapacidade do paciente de manter a pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg após hipovolemia induzida por traumatismo está associada a uma taxa de mortalidade de até 50%. Para evitar essa descompensação dos mecanismos homeostáticos, a terapia deve ser instituída imediatamente.

O tratamento inicial do paciente gravemente traumatizado requer a aplicação do ABC de reanimação: estabelecimento de uma via respiratória (*airway*, A), ventilação adequada (*breathing*, B) e estabelecimento de um volume sanguíneo adequado para manter a *circulação* (C). O controle da hemorragia contínua exige atenção imediata. A estabilização inicial de fraturas, o desbridamento dos tecidos desvitalizados ou contaminados e a drenagem de hematomas reduzem a resposta inflamatória subsequente ao dano inicial e minimizam a liberação pelo tecido lesionado de DAMP e a lesão orgânica difusa subsequente. A suplementação de antioxidantes endógenos depletados também reduz a falência de órgãos subsequente e a mortalidade.

CHOQUE CARDIOGÊNICO

Ver o Capítulo 326.

CHOQUE CARDIOGÊNICO COMPRESSIVO

Com compressão extrínseca, o coração e as estruturas circundantes ficam menos complacentes e, portanto, as pressões de enchimento normais geram enchimento diastólico e volume sistólico inadequado. Sangue ou líquido dentro do saco pericárdico pouco distensível podem causar tamponamento **(Cap. 288)**. Qualquer causa de aumento da pressão intratorácica, como pneumotórax hipertensivo, herniação de víscera abdominal por meio de hérnia diafragmática ou ventilação com pressão positiva excessiva para sustentar a função pulmonar, também pode provocar choque cardiogênico compressivo quando impede o retorno venoso e pré-carga. Embora inicialmente haja resposta do organismo pelo aumento das pressões de enchimento produzidas pela expansão volêmica, à medida que a compressão aumenta, o choque cardiogênico se reinstala. A janela de oportunidade obtida com o aumento do volume pode ser muito breve até que ocorra choque irreversível. O diagnóstico e a intervenção devem ocorrer de forma urgente.

O diagnóstico de choque cardiogênico compressivo baseia-se com mais frequência em achados clínicos, na radiografia de tórax e na ecocardiografia. O diagnóstico de choque cardiogênico compressivo pode ser mais difícil de estabelecer em casos de traumatismo, quando a hipovolemia e a compressão cardíaca estão presentes de maneira simultânea. Os achados clássicos de tamponamento pericárdico consistem na tríade de hipotensão, distensão das veias jugulares e bulhas cardíacas abafadas (**Cap. 288**). O pulso paradoxal (i.e., a redução na pressão arterial sistólica > 10 mmHg durante a inspiração) também pode ser observado. O diagnóstico é confirmado por ecocardiografia, e o tratamento consiste em pericardiocentese imediata ou criação de janela pericárdica subxifoide. Um pneumotórax hipertensivo resulta em redução da ausculta respiratória ipsilateral, desvio contralateral da traqueia e distensão venosa jugular. Os achados radiográficos incluem aumento do volume intratorácico, depressão do diafragma do hemitórax atingido e desvio contralateral do mediastino. A descompressão torácica deve ser realizada imediatamente e, de preferência, deve ocorrer com base nos achados clínicos, e não na espera de uma radiografia de tórax. A liberação do ar e a restauração da dinâmica cardiovascular normal são diagnósticas e terapêuticas.

CHOQUE SÉPTICO

Ver o **Capítulo 325**.

CHOQUE NEUROGÊNICO

A interrupção dos estímulos vasomotores simpáticos após traumatismo raquimedular cervical alto, migração cefálica inadvertida de raquianestesia ou grave traumatismo craniano pode resultar em choque neurogênico. Além da dilatação arteriolar, a venodilatação causa acúmulo de sangue no sistema venoso, reduzindo o retorno venoso e o débito cardíaco. As extremidades muitas vezes estão aquecidas, ao contrário da frequente redução de temperatura induzida pela vasoconstrição simpática nos choques hipovolêmico ou cardiogênico. O tratamento envolve uma abordagem simultânea para a hipovolemia relativa e a perda de tônus vasomotor. Volumes excessivos de líquido podem ser necessários para a recomposição da hemodinâmica normal se administrados isoladamente. Descartada a hemorragia, a norepinefrina ou um agente α-adrenérgico puro (fenilefrina) podem ser necessários para aumentar a resistência vascular e manter uma PAM adequada.

CHOQUE HIPOADRENAL

(Ver também o Cap. 406.) A resposta normal do ser humano ao estresse de doença, cirurgia ou traumatismo requer que as glândulas suprarrenais aumentem sua secreção de cortisol além do normal. O choque hipoadrenal ocorre quando uma insuficiência suprarrenal não reconhecida complica a resposta do hospedeiro induzida por doença aguda ou cirurgia de grande porte. Pode ocorrer insuficiência adrenocortical como uma consequência da administração crônica de altas doses de glicocorticoides exógenos. Além disso, estudos recentes mostraram que uma doença grave, como traumatismo e sepse, também pode induzir um estado hipoadrenal relativo. Outras causas menos comuns consistem em insuficiência suprarrenal secundária à atrofia idiopática, uso de etomidato para intubação, tuberculose, doença metastática, hemorragia bilateral e amiloidose. O choque causado por insuficiência suprarrenal caracteriza-se por perda da homeostase com reduções na resistência vascular sistêmica, hipovolemia e redução do débito cardíaco. O diagnóstico de insuficiência suprarrenal pode ser estabelecido por meio de um teste de estimulação com ACTH.

TRATAMENTO CHOQUE HIPOADRENAL

No paciente persistentemente instável do ponto de vista hemodinâmico, devem-se administrar 4 mg de fosfato sódico de dexametasona por via intravenosa. Esse agente deve ser preferido quando a terapia empírica é necessária porque, ao contrário da hidrocortisona, não interfere no teste de estimulação com ACTH. Se o diagnóstico de insuficiência suprarrenal absoluta ou relativa for estabelecido pela ausência de resposta à estimulação com corticotrofina (cortisol ≤ 9 μg/dL após a estimulação), haverá redução do risco de morte se o paciente for tratado com doses de 100 mg de hidrocortisona a cada 6 a 8 horas, com retirada gradual à medida que se atinge a estabilidade hemodinâmica. A reposição volêmica simultânea e o suporte pressórico são necessários. A necessidade de mineralocorticoide simultâneo ainda é controversa.

TRATAMENTOS ADJUVANTES

As aminas simpaticomiméticas dobutamina, dopamina e norepinefrina são muito usadas no tratamento de todas as formas de choque. A dobutamina é inotrópica com redução simultânea da pós-carga, minimizando, assim, os aumentos de consumo de oxigênio quando o débito cardíaco se torna maior. A dopamina é um agente inotrópico e cronotrópico que também mantém a resistência vascular nos pacientes cuja pressão arterial não irá tolerar vasodilatação. A norepinefrina mantém primariamente a pressão arterial por meio de vasoconstrição e aumenta o consumo miocárdico de oxigênio. Ao mesmo tempo, aumenta marginalmente o risco de isquemia e necrose dos tecidos periféricos, como as extremidades e os órgãos esplâncnicos, mas também é um fármaco inotrópico sem ação cronotrópica significativa. A arginina-vasopressina (hormônio antidiurético) está sendo cada vez mais utilizada para aumentar a pós-carga, podendo proteger melhor o fluxo sanguíneo de órgãos vitais e evitar a vasodilatação patológica.

REAQUECIMENTO

A hipotermia é uma consequência adversa frequente da ressuscitação volêmica maciça (**Cap. 478e**). A infusão de grandes volumes de hemocomponentes refrigerados e soluções cristaloides em temperatura ambiente poderá baixar rapidamente a temperatura central se o líquido não for administrado por meio de dispositivos de aquecimento. A hipotermia pode deprimir a contratilidade cardíaca e, assim, prejudicar o débito cardíaco e a oferta/o consumo de oxigênio. A hipotermia, em particular temperaturas < 35°C, prejudica diretamente a via de coagulação, algumas vezes causando coagulopatia significativa. O rápido reaquecimento para mais de 35°C diminui significativamente a necessidade de hemocomponentes e melhora a função cardíaca. O método mais efetivo para o reaquecimento é com aquecedores endovasculares contracorrente inseridos por canulação de veia femoral. Esse processo não necessita de uma bomba e pode reaquecer um paciente de 30 a 35°C em 30 a 60 minutos.

325

Sepse grave e choque séptico

Robert S. Munford

DEFINIÇÕES

(Quadro 325.1.) Os animais elaboram respostas locais e sistêmicas contra os micróbios que cruzam suas barreiras epiteliais e entram em seus tecidos subjacentes. Febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, taquipneia e taquicardia são sinais cardinais da resposta sistêmica. Até o momento, as tentativas de planejar definições precisas para a reação sistêmica prejudicial à infecção ("sepse") não resultaram em um nível clinicamente útil de especificidade, em parte porque as respostas sistêmicas à infecção, ao trauma e a outros estresses importantes podem ser bem semelhantes. Em geral, quando uma etiologia é comprovada ou fortemente suspeita e a resposta resulta em hipofunção de órgãos não infectados, o termo *sepse* (ou *sepse grave*) deve ser usado. *Choque séptico* refere-se à sepse acompanhada de hipotensão que não pode ser corrigida por infusão de líquidos.

QUADRO 325.1 DEFINIÇÕES USADAS PARA DESCREVER O ESTADO DOS PACIENTES SÉPTICOS

Bacteremia	Presença de bactérias no sangue, evidenciada por hemoculturas positivas
Sinais de resposta sistêmica possivelmente prejudicial	Duas ou mais das seguintes condições: (1) febre (temperatura oral > 38°C) ou hipotermia (< 36°C); (2) taquipneia (> 24 incursões/min); (3) taquicardia (frequência cardíaca > 90 bpm); (4) leucocitose (> 12.000/μL), leucopenia (< 4.000/μL) ou > 10% bandas
Sepse (ou sepse grave)	A resposta prejudicial do hospedeiro à infecção; resposta sistêmica à infecção comprovada ou suspeita mais algum grau de hipofunção do órgão, ou seja: 1. *Cardiovascular:* pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou pressão arterial média ≤ 70 mmHg que responde à administração de líquidos intravenosos 2. *Renal:* débito urinário < 0,5 mL/kg/h durante 1 h apesar da reposição adequada de líquidos 3. *Respiratória:* $Pao_2/Fio_2 \leq 250$ ou, se o pulmão for o único órgão disfuncional, ≤ 200 4. *Hematológica:* contagem de plaquetas < 80.000/μL ou redução em 50% da contagem de plaquetas em relação ao mais alto valor registrado nos três dias anteriores 5. *Acidose metabólica inexplicada:* pH ≤ 7,30 ou déficit de base ≥ 5,0 mEq/L e um nível plasmático de lactato > 1,5 vez maior que o limite superior normal para o laboratório
Choque séptico	Sepse com hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou 40 mmHg menor que a pressão arterial normal do paciente) durante pelo menos 1 h apesar da reposição hídrica adequada[a] *ou* Necessidade de vasopressores para manter a pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg *ou* a pressão arterial média ≥ 70 mmHg

Choque séptico refratário	Choque séptico que dura > 1 h e não responde à administração de líquidos ou pressores

[a] A reposição volêmica é considerada adequada quando a pressão em cunha da artéria pulmonar é ≥ 12 mmHg ou a pressão venosa central é ≥ 8 mmHg.

ETIOLOGIA

A resposta sistêmica a qualquer classe de microrganismos pode ser prejudicial. A invasão microbiana da corrente sanguínea não é essencial, já que a inflamação local também pode desencadear a disfunção de órgãos distantes e hipotensão. De fato, as hemoculturas dão crescimento a bactérias ou fungos em apenas 20 a 40% dos casos de sepse grave e em 40 a 70% dos casos de choque séptico. Em um estudo de prevalência de 14.414 pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI) de 75 países em 2007, 51% dos pacientes eram considerados infectados. A infecção respiratória era mais comum (64%). Os resultados microbiológicos foram positivos em 70% dos indivíduos considerados infectados; dos isolados, 62% eram bactérias Gram-negativas (espécies *Pseudomonas* e *Escherichia coli* eram mais comuns), 47% eram bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* era mais comum) e 19% eram fungos (espécie *Candida*). Essa distribuição é semelhante à relatada uma década antes em oito centros acadêmicos nos Estados Unidos **(Quadro 325.2)**. Em pacientes com hemoculturas negativas, o agente etiológico é com frequência identificado por culturas ou exames microscópicos do material infectado obtido de um local de infecção localizada; a identificação específica de DNA ou RNA microbiano no sangue ou nas amostras também é usada. Em algumas séries de casos, a maioria dos pacientes com quadro clínico de sepse grave ou choque séptico obteve resultados microbiológicos negativos.

QUADRO 325.2 **MICRORGANISMOS ENVOLVIDOS EM EPISÓDIOS DE SEPSE GRAVE EM OITO CENTROS MÉDICOS ACADÊMICOS**

Microrganismos	Episódios com infecção da corrente sanguínea (%) (*n* = 436)	Episódios com infecção comprovada, mas sem infecção da corrente sanguínea (%) (*n* = 430)	Total de episódios (%) (*n* = 866)
Bactérias Gram-negativas[a]	35	44	40
Bactérias Gram-positivas[b]	40	24	31
Fungos	7	5	6
Polimicrobianos	11	21	16
Patógenos clássicos[c]	< 5	< 5	< 5

[a] *Enterobacteriaceae*, pseudômonas, *Haemophilus* spp. e outras bactérias Gram-negativas.
[b] *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos, enterococos, *Streptococcus pneumoniae*, outros estreptococos e outras bactérias Gram-positivas.
[c] Como *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*.

Fonte: Adaptado de KE Sands et al: JAMA 278:234, 1997.

EPIDEMIOLOGIA

A cada ano, a sepse grave é um fator contribuinte para mais de 200.000 mortes nos EUA. A incidência de sepse grave e de choque séptico aumentou durante os últimos 30 anos e, hoje, o número anual de casos é superior a 750.000 (cerca de 3 em cada 1.000 habitantes). Cerca de dois terços dos casos ocorrem em pacientes hospitalizados com importantes doenças subjacentes. A incidência relacionada com sepse e as taxas de mortalidade aumentam com idade e comorbidade preexistente. A crescente incidência de sepse grave nos EUA tem sido atribuída ao envelhecimento da população, à maior longevidade dos pacientes com doenças crônicas e à frequência relativamente alta com que os pacientes com Aids apresentam sepse. O uso difundido de fármacos imunossupressores, cateteres permanentes e dispositivos mecânicos também contribuiu para esse crescimento. No estudo internacional de prevalência em UTI anteriormente mencionado, a taxa de letalidade entre os pacientes infectados (33%) excedeu muito aquela entre os pacientes não infectados (15%).

As infecções bacterianas invasivas são importante causa de morte em todo o mundo, particularmente em crianças. Na África Subsaariana, por exemplo, a triagem cuidadosa de hemoculturas positivas mostrou que as bacteremias adquiridas na comunidade respondiam por pelo menos 25% das mortes de crianças com mais de 1 ano de idade. Espécies não tifoides de *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *E. coli* foram as bactérias mais isoladas. As crianças bacterêmicas estavam frequentemente infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou tinham desnutrição grave.

FISIOPATOLOGIA

A sepse em geral é desencadeada por bactérias ou fungos que não costumam causar doença sistêmica em pacientes imunocompetentes **(Quadro 325.2)**. Para sobreviver no interior do corpo humano, esses micróbios frequentemente exploram deficiências adquiridas das defesas do hospedeiro, nos cateteres de demora ou em outro material estranho, ou nos condutos de drenagem de líquido obstruídos. Já os micróbios patogênicos são capazes de levar vantagem sobre essas defesas inatas porque (1) não possuem moléculas que possam ser reconhecidas pelos receptores do hospedeiro (ver adiante) ou (2) elaboram toxinas ou outros fatores de virulência. Em ambos os casos, o corpo pode elaborar uma reação inflamatória vigorosa que resulta em sepse ou choque séptico, embora não consiga matar os invasores. A resposta séptica também pode ser induzida por exotoxinas microbianas que atuam como superantígenos (p. ex., toxina 1 da síndrome do choque tóxico; **Cap. 172**), bem como muitos vírus patogênicos.

Mecanismos empregados pelo hospedeiro para detectar a presença de micróbios Os animais têm mecanismos extraordinariamente sensíveis para reconhecer e responder à presença de determinadas moléculas microbianas altamente conservadas. O reconhecimento da porção de lipídeo A de lipopolissacarídeos (LPS, também chamados *endotoxina*; **Cap. 145e**) é o exemplo mais bem estudado. Uma proteína do hospedeiro (proteína de ligação ao LPS) liga-se ao lipídeo A e transfere o LPS para o CD14 presente na superfície dos monócitos, macrófagos e neutrófilos. Em seguida, o LPS é transferido para o MD-2, uma proteína receptora pequena que está ligada ao receptor semelhante ao Toll (TLR) 4 para formar um complexo molecular que transmite o sinal do reconhecimento do LPS para o interior da célula. Esse sinal desencadeia rapidamente a produção e liberação de mediadores, como o fator de necrose tumoral (TNF; ver adiante), que amplificam o sinal do LPS e o transmitem a outras células e tecidos. A peptidoglicana bacteriana e os lipopeptídeos desencadeiam em animais respostas geralmente semelhantes às induzidas pelo LPS, embora interajam com TLR diferentes. Ter inúmeros complexos receptores baseados nos TLR (identificaram-se 10 TLR diferentes em humanos) possibilita aos animais reconhecer muitas moléculas microbianas conservadas; outros incluem lipopeptídeos (TLR2/1, TLR2/6), flagelina (TLR5), sequências CpG de DNA submetiladas (TLR9), RNA de fita simples (TLR7, 8) e RNA de fita dupla (TLR3). A capacidade de alguns TLR de servir como receptores para ligantes do hospedeiro (p. ex., hialuronanos, sulfato de heparan, ácidos graxos saturados, grupo box 1 de alta mobilidade) levanta a possibilidade de que elas também possam desempenhar um papel na produção de estados não infecciosos semelhantes à sepse. Outras proteínas hospedeiras de reconhecimento do padrão que são importantes para reconhecer micróbios incluem as proteínas intracelulares NOD1 e NOD2, as quais reconhecem fragmentos distintos de peptideoglicanos bacterianos; o inflamassomo, que reconhece alguns patógenos e produz interleucina (IL) 1β e IL-18; os componentes do complemento precoce (principalmente na via alternativa); a lecitina de ligação a manose e proteína C-reativa, as quais ativam a via clássica do complemento; e Dectina-1 e receptor 3 do complemento, que reconhece β-glicano fúngico.

A capacidade de um hospedeiro de reconhecer determinadas moléculas microbianas pode influenciar tanto o poder de suas próprias defesas quanto a patogênese da sepse grave. Por exemplo, o MD-2–TLR4 reconhece melhor o LPS dotado de uma fração lipídeo A hexaacil bifosforilada (i.e., um contendo dois fosfatos e seis cadeias aciladas de ácido graxo). A maioria das bactérias Gram-negativas aeróbias e facultativamente anaeróbias comensais que desencadeiam sepse grave e choque (incluindo *E. coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter*) produz essa estrutura de lipídeo A. Quando elas invadem hospedeiros humanos, frequentemente por meio de degradações em uma barreira epitelial, elas costumam ser confinadas ao tecido subepitelial por uma resposta inflamatória localizada. A bacteremia, quando ocorre, é intermitente e de baixo grau, já que tais bactérias são, de maneira eficiente, removidas da corrente circulatória por células de Kupffer que expressam TLR4 e macrófagos esplênicos. Esses comensais da mucosa muitas vezes parecem induzir à sepse grave por desencadear grave inflamação tecidual local, e não por circular pela corrente sanguínea. Uma exceção é *Neisseria meningitidis*. Seu LPS hexaacil parece estar protegido do reconhecimento pelo hospedeiro por sua cápsula de polissacarídeos. Essa proteção possibilita que os meningococos transitem sem serem detectados, da mucosa nasofaríngea para a corrente sanguínea, onde podem infectar células endoteliais vasculares e liberam grandes quantidades de endotoxina e DNA. O reconhecimento pelo hospedeiro do lipídeo A pode, contudo, influenciar a patogênese, pois os meningococos que produzem pentaacil LPS foram isolados do sangue de pacientes com coagulopatia menos grave do que foi encontrado em pacientes cujos isolados produziram hexaacil lipídeo A; LPS subacilado de *N. meningitidis* foi encontrado em muitos isolados de pacientes com meningococemia crônica. Em contrapartida, bactérias Gram-negativas que produzem lipídeo A com menos que seis cadeias acil (*Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio vulnificus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia pseudomallei*, entre outros) são precariamente reconhecidas por MD-2–TLR4. Quando essas bactérias penetram no corpo, elas podem inicialmente induzir relativamente pouca inflamação. Quando desencadeiam sepse grave, isso com frequência ocorre após terem se multiplicado em alta densidade nos tecidos e no sangue. A importância do reconhecimento de LPS na patogênese da doença foi demonstrada por bioengenharia de uma cepa virulenta da *Y. pestis*, produtora de LPS tetraacil a 37°C produzindo LPS hexaacil; diferentemente de seu progenitor virulento, a cepa mutante estimulou inflamação local e foi rapidamente eliminada dos tecidos. Esses achados foram subsequentemente replicados em *F. tularensis*. Para pelo menos uma classe grande de micróbios – bactérias aeróbias Gram-negativas – a patogênese da sepse depende, pelo menos em parte, da detecção pelo hospedeiro da maior molécula sinalizadora da bactéria, o LPS.

Respostas locais e sistêmicas do hospedeiro aos micróbios invasores O reconhecimento das moléculas microbianas pelos fagócitos teciduais desencadeia a produção e/ou liberação de inúmeras moléculas do hospedeiro (citocinas, quimiocinas, prostanoides, leucotrienos e outras) que intensificam o fluxo sanguíneo para o tecido infectado (*rubor*), aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos locais (*tumor*), recrutam neutrófilos e outras células para o local da infecção (*calor*) e produzem *dor*. Tais reações são os elementos familiares da inflamação local, o primeiro mecanismo da imunidade inata do corpo a ser mobilizado para a eliminação dos invasores microbianos. As respostas sistêmicas são ativadas por meio de comunicação neural e/ou humoral com o hipotálamo e o tronco encefálico, podendo intensificar as defesas locais pelo aumento do fluxo sanguíneo para a área infectada, pelo aumento do número de neutrófilos circulantes e pela elevação dos níveis sanguíneos de inúmeras moléculas com funções anti-infecciosas (como as proteínas de reconhecimento microbiano discutidas anteriormente).

CITOCINAS E OUTROS MEDIADORES As citocinas podem exercer efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos **(Cap. 372e)**. O TNF-α estimula os leucócitos e as células do endotélio vascular a liberar outras citocinas (e mais TNF-α), a expressar moléculas de superfície celular que intensificam a adesão dos neutrófilos ao endotélio nos locais de infecção e a aumentar a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Embora os níveis sanguíneos do TNF-α não se elevem em indivíduos com infecções localizadas, aumentam na maioria dos pacientes com sepse grave ou choque séptico. Além disso, a infusão intravenosa (IV) de TNF-α pode desencadear febre, taquicardia, hipotensão e outras respostas. Em animais, doses maiores de TNF-α induzem choque e morte.

Embora seja um mediador central, o TNF-α é apenas uma das muitas moléculas pró-inflamatórias que contribuem para a defesa inata do hospedeiro. As quimiocinas, principalmente a IL-8 e IL-17, atraem os neutrófilos circulantes para o local da infecção. A IL-1β exibe muitas das atividades do TNF-α. O TNF-α, a IL-1β, o interferon γ, a IL-12, a IL-17 e as outras citocinas pró-inflamatórias provavelmente interagem de forma sinérgica entre si e com mediadores adicionais. A não linearidade e multiplicidade dessas interações dificultaram a interpretação dos papéis desempenhados pelos mediadores individuais tanto nos tecidos como no sangue.

FATORES DE COAGULAÇÃO A trombose intravascular, um atributo da resposta inflamatória local, pode ajudar a restringir a propagação dos micróbios invasores, bem como evitar a disseminação da infecção e da inflamação para outros tecidos. IL-6 e outros mediadores promovem coagulação intravascular inicialmente induzindo monócitos sanguíneos e células endoteliais vasculares para expressar fator tecidual **(Cap. 78)**. Quando o fator tecidual é expresso em superfícies celulares, ele se liga ao fator VIIa formando um complexo ativo que pode converter fatores X e IX em suas formas enzimaticamente ativas. O resultado é a ativação de ambas as vias da coagulação, extrínseca e intrínseca, culminando na geração de fibrina. A coagulação também é favorecida pelo comprometimento da função da via inibitória da proteína C-proteína S e pela depleção de antitrombina e proteínas C e S, ao mesmo tempo em que a fibrinólise é reduzida por aumentos dos níveis plasmáticos do inibidor 1 do ativador do plasminogênio. Assim, pode haver notável propensão para depósito intravascular de fibrina, trombose e sangramento, a qual é evidente em pacientes com infecções endoteliais intravasculares, como a meningococemia **(Cap. 180)**. As evidências apontam para micropartículas que expressam fator tecidual derivado dos leucócitos como um potencial gatilho para a coagulação intravascular. O sistema de contato é ativado durante a sepse, porém contribui mais para o desenvolvimento de hipotensão do que para coagulação intravascular disseminada (CID).

Armadilhas extracelulares de neutrófilos (AEN) são produzidas quando neutrófilos, estimulados por agonistas microbianos ou IL-8, liberam proteínas granuladas e cromatina formando uma matriz fibrilar extracelular. AEN matam bactérias e fungos com proteínas de grânulos antimicrobianas (p. ex., elastase) e histonas. Relatou-se que as AEN podem formar-se dentro de sinusoides hepáticos em animais injetados com grandes quantidades de LPS, e plaquetas podem induzir formação de AEN sem matar neutrófilos. Uma função desempenhada pelas AEN na hipofunção de órgão durante sepse foi proposta, mas não estabelecida.

MECANISMOS DE CONTROLE Mecanismos sofisticados de controle operam nos focos de inflamação local e no compartimento sistêmico.

Mecanismos de controle local O reconhecimento por parte do hospedeiro de micróbios invasores no interior dos tecidos subepiteliais classicamente deflagra respostas que rapidamente destroem os invasores e depois cedem para permitir a recuperação do tecido. As forças que apagam o incêndio e limpam o campo de batalha incluem moléculas que neutralizam ou inativam os sinais microbianos. Entre essas moléculas estão fatores intracelulares (p. ex., supressor da citocina de sinalização 3 e quinase 3 associada ao receptor da IL-1) que diminuem a produção de mediadores proinflamatórios por neutrófilos e macrófagos; citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-4); e moléculas derivadas de ácidos graxos poli-insaturados essenciais (lipoxinas, resolvinas e protectinas) que promovem a restauração dos tecidos. A inativação enzimática das moléculas de sinalização antimicrobiana (p. ex., LPS) pode ser necessária para restaurar a homeostase; a enzima leucocitária hidrolase aciloxacil pode prevenir uma resposta inflamatória prolongada pela inativação do LPS em camundongos.

Mecanismos de controle sistêmico O aparelho de sinalização que vincula o reconhecimento microbiano às respostas celulares nos tecidos é menos ativo no sangue. Embora a proteína de ligação ao LPS tenha, por exemplo, um papel no reconhecimento de LPS, sua presença no plasma também previne a sinalização por parte do LPS, ao transferir as moléculas de LPS para o interior das partículas de lipoproteínas plasmáticas, que sequestram a fração misturada lipídeo A, de modo que o LPS não possa mais interagir com as células. Nas altas concentrações encontradas no sangue, a proteína de ligação ao LPS também inibe as respostas dos monócitos ao LPS, e a forma solúvel (circulante) do CD14 extrai o LPS que se ligou às superfícies dos monócitos.

As respostas sistêmicas à infecção também diminuem as respostas celulares às moléculas microbianas. Os níveis circulantes de cortisol e citocinas anti-inflamatórias (p. ex., IL-6 e IL-10) aumentam mesmo em pacientes com infecções menores. Os glicocorticoides inibem *in vitro* a síntese das citocinas pelos monócitos; o aumento dos níveis sanguíneos de cortisol que ocorre no início da resposta sistêmica tem, presumivelmente, um efeito inibidor similar. A epinefrina inibe a resposta do TNF-α à infusão de endotoxina em humanos ao mesmo tempo em que aumenta e acelera a liberação de IL-10; a prostaglandina E_2 tem um efeito similar de “reprogramação” sobre as respostas dos monócitos circulantes frente ao LPS e outros agonistas bacterianos. O cortisol, a epinefrina, a IL-10 e a proteína C-reativa reduzem a capacidade dos neutrófilos de aderir ao endotélio vascular, favorecendo a sua desmarginalização, contribuindo, assim, para a leucocitose e, ao mesmo tempo, evitando a adesão dos neutrófilos ao endotélio nos órgãos não inflamados. Estudos em roedores descobriram que a síntese de citocina do macrófago é inibida por acetilcolina que é produzida por células T CD4+ que secretam colina acetiltransferase em resposta à estimulação por norepinefrina, enquanto as células B produtoras de acetilcolina reduzem a infiltração de neutrófilos em tecidos. Assim, várias linhas de evidências sugerem que as respostas neuroendócrinas do corpo à lesão e infecção normalmente impedem a inflamação no interior de órgãos distantes do local da infecção. Também há evidências de que essas respostas podem ser imunossupressoras.

IL-6 desempenha papéis importantes no compartimento sistêmico. Liberada por muitos tipos de células diferentes, a IL-6 é um estímulo importante para o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal, é a principal citocina pró-coagulante e é um indutor principal da resposta de fase aguda, que aumenta a concentração sanguínea de inúmeras moléculas que têm ações anti-infecciosas, pró-coagulantes ou anti-inflamatórias. Os níveis sanguíneos do antagonista do receptor de IL-1, por exemplo, com frequência excedem muito os de IL-1β circulante, excesso que pode inibir a ligação da IL-1β aos seus receptores. Altos níveis de receptores solúveis de TNF neutralizam o TNF-α que entra na circulação. Outras proteínas da fase aguda atuam como inibidores das proteases ou antioxidantes; isso pode neutralizar potencialmente as moléculas prejudiciais liberadas pelos neutrófilos e por outras células inflamatórias. O aumento da produção hepática de hepcidina (amplamente estimulada por IL-6) promove o sequestro de ferro nos hepatócitos, células epiteliais intestinais e eritrócitos; esse efeito reduz a aquisição de ferro por micróbios invasores ao mesmo tempo em que contribui para a anemia normocítica, normocrômica associada à inflamação.

Pode-se, então, dizer que tanto as respostas locais como as sistêmicas aos agentes infecciosos beneficiam o hospedeiro por meio de vias importantes. A maioria dessas respostas e as moléculas responsáveis por elas foram altamente conservadas durante a evolução animal e, portanto, podem ser adaptativas. Elucidar como eles se tornam mal adaptativos e contribuem para letalidade ainda é um grande desafio para a pesquisa sobre sepse.

Disfunção orgânica e choque À medida que as respostas corporais à infecção se intensificam, a mistura de citocinas e outras moléculas circulantes torna-se muito complexa: encontraram-se níveis sanguíneos elevados de mais de 60 moléculas em pacientes com choque séptico. Embora se observem igualmente altas concentrações de moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, o equilíbrio final dos mediadores plasmáticos nesses pacientes extremamente enfermos parece ser um estado anti-inflamatório. Por exemplo, os leucócitos sanguíneos dos pacientes com sepse grave frequentemente não respondem a agonistas como o LPS. Em pacientes com sepse grave, a persistência de leucócitos hiporresponsivos tem sido associada a um aumento do risco de morte; nesse momento, o biomarcador mais preditivo é uma redução na expressão de moléculas de HLA-DR (classe II) nas superfícies dos monócitos circulantes, uma resposta que parece ser induzida por cortisol e/ou IL-10. A morte por apoptose das células B, células dendríticas foliculares e linfócitos T CD4+ pode, também, contribuir de forma importante para o estado de imunossupressão.

LESÃO ENDOTELIAL Dados os papéis importantes desempenhados pelo endotélio vascular na regulação do tônus vascular, permeabilidade vascular e coagulação, muitos pesquisadores defenderam a lesão endotelial vascular disseminada como o mecanismo principal para disfunções de múltiplos órgãos. Reforçando essa ideia, um estudo observou grande número de células do endotélio vascular no sangue periférico dos pacientes sépticos. Os mediadores derivados dos leucócitos e trombos de plaquetas-leucócitos-fibrina podem contribuir para a lesão vascular, mas o endotélio vascular também parece ter um papel ativo. Estímulos como o TNF-α induzem as células endoteliais vasculares a produzir e liberar citocinas, moléculas pró-coagulantes, fator ativador de plaquetas, óxido nítrico (ON) e outros mediadores. Além disso, a regulação das moléculas de aderência celular promove a adesão dos neutrófilos às células endoteliais. Embora essas respostas possam atrair fagócitos aos locais infectados e ativar seus arsenais antimicrobianos, a ativação da célula endotelial pode, também, promover o aumento da permeabilidade vascular, trombose microvascular, CID e hipotensão.

A oxigenação tecidual pode diminuir à medida que o número de capilares funcionais é reduzido pela obstrução luminal decorrente da tumefação das células endoteliais, pela redução da deformabilidade dos eritrócitos circulantes, pelos trombos de plaquetas-leucócitos-fibrina ou pela compressão por líquido de edema. Por outro lado, estudos usando imagens espectrais por polarização ortogonal, obtidas da microcirculação da língua, mostraram que os desarranjos do fluxo capilar associados à sepse poderiam ser revertidos pela aplicação de acetilcolina à superfície da língua ou administração de nitroprussiato intravenoso; essas observações sugerem uma base neuroendócrina para o déficit de enchimento capilar. A utilização de oxigênio pelos tecidos também pode ser prejudicada por alterações (possivelmente induzidas por óxido nítrico) que diminuem a fosforilação oxidativa e a produção de trifosfato de adenosina enquanto aumenta a glicólise. O acúmulo local de ácido láctico, uma consequência do aumento de glicólise, pode diminuir pH extracelular e contribuir para a diminuição do metabolismo celular que ocorre dentro dos tecidos acometidos.

É interessante destacar que os órgãos "sépticos" em mau funcionamento costumam ter aspecto normal à necropsia. Em geral há muito pouca necrose ou trombose, e a apoptose fica, em grande parte, restrita aos órgãos linfoides e trato gastrintestinal. Além do mais, a função do órgão habitualmente retorna ao normal se o paciente se recupera. Esses aspectos sugerem que a disfunção orgânica durante a sepse grave tem, principalmente, uma base bioquímica, e não estrutural.

CHOQUE SÉPTICO Uma característica do choque séptico é a redução da resistência vascular periférica que ocorre a despeito dos níveis elevados de catecolaminas vasopressoras. Antes dessa fase de vasodilatação, muitos pacientes passam por um período em que o fornecimento de oxigênio para os tecidos fica comprometido por depressão miocárdica, hipovolemia e outros fatores. Durante esse período "hipodinâmico", a concentração sanguínea de lactato se eleva, e a saturação venosa central de oxigênio se mostra baixa. A administração de líquidos é geralmente seguida pela fase hiperdinâmica de vasodilatação, durante a qual o débito cardíaco se mantém normal (ou mesmo elevado), e o consumo de oxigênio diminui apesar de seu fornecimento adequado. O nível sanguíneo de lactato pode se mostrar normal ou elevado, e a normalização da saturação venosa central de oxigênio pode refletir melhor distribuição do oxigênio, redução da captação de oxigênio pelos tecidos ou um desvio da esquerda para a direita.

As moléculas hipotensas importantes consistem no ON, β-endorfina, bradicinina, fator ativador de plaquetas e prostaciclina. Os agentes que inibem a síntese ou ação de cada um desses mediadores podem evitar ou reverter o choque endotóxico em animais. Entretanto, em ensaios clínicos, nem um antagonista do receptor do fator ativador de plaquetas nem um antagonista da bradicinina melhorou as taxas de sobrevida entre os pacientes com choque séptico, e um inibidor da sintetase do ON, o cloridrato de L-NG-metilarginina, na verdade aumentou a taxa de mortalidade.

Sepse grave: uma única patogênese? Em alguns casos, as bactérias circulantes e seus produtos induzem à disfunção de múltiplos órgãos e hipotensão quase com certeza por estimular diretamente as respostas inflamatórias no interior dos vasos. Em pacientes com meningococemia fulminante, por exemplo, as taxas de mortalidade estão correlacionadas com os níveis sanguíneos de endotoxina e DNA bacteriano e com a ocorrência de CID **(Cap. 180)**. Em contrapartida, na maior parte dos pacientes infectados com outras bactérias Gram-negativas, as bactérias ou moléculas bacterianas circulantes podem refletir infecção não controlada em tecido localizado e ter pouco ou nenhum impacto direto sobre os órgãos distantes; nesses pacientes, os mediadores inflamatórios e sinais neurais que surgem no tecido localizado parecem ser os desencadeantes principais da sepse grave e do choque séptico. Em uma grande série de pacientes com hemoculturas positivas, o risco de sepse grave correlacionou-se fortemente com o local da infecção primária: a probabilidade de associação com sepse grave foi oito vezes maior nas bacteremias que tinham origem pulmonar ou abdominal do que nas infecções bacterêmicas do trato urinário, mesmo após os investigadores terem ajustado os dados para a idade, o tipo de bactéria isolado no sangue e outros fatores. Uma terceira forma de patogênese pode estar representada pela sepse grave decorrente do *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes* produtores de superantígenos; a ativação das células T induzida por essas toxinas produz um perfil de citocinas que difere muito do resultante da infecção por bactérias Gram-negativas. Outras evidências para vias patogenéticas diferentes vieram de observações sobre o padrão de expressão do mRNA nos leucócitos de sangue periférico de crianças com sepse ser diferente para patógenos Gram-positivos, Gram-negativos e virais.

A patogênese da sepse grave pode, portanto, diferir conforme o micróbio infectante, a capacidade dos mecanismos de defesa inata do hospedeiro de reconhecê-lo e responder a ele, o local da infecção primária, a presença ou ausência de defeitos imunes e o estado fisiológico prévio do hospedeiro. Os fatores genéticos provavelmente também são importantes, embora, apesar de muito estudo, muito poucos polimorfismos alélicos terem sido associados à gravidade da sepse em mais de uma ou duas análises. Outros estudos nessa área são necessários.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da resposta séptica sobrepõem-se aos sinais e sintomas da doença subjacente e da infecção primária do paciente. A velocidade com que a sepse grave desenvolve-se pode diferir de um paciente para o outro, e há notáveis variações individuais na apresentação. Por exemplo, alguns pacientes com sepse são normotérmicos ou hipotérmicos; a ausência de febre é mais comum em recém-nascidos, pacientes idosos, bem como em pessoas com uremia e alcoolismo.

A hiperventilação, que produz alcalose respiratória, é com frequência um sinal precoce da resposta séptica. Desorientação, confusão e outras manifestações de encefalopatia também podem surgir bem cedo, em particular nos idosos e indivíduos com comprometimento neurológico prévio. Sinais neurológicos focais são incomuns, embora os déficits focais preexistentes possam tornar-se mais proeminentes.

A hipotensão e CID predispõem à acrocianose e necrose isquêmica dos tecidos periféricos, mais comumente dos dedos. Celulite, pústulas, bolhas e lesões hemorrágicas podem surgir quando bactérias ou fungos acometem, por via hematogênica, a pele ou os tecidos moles subjacentes. As toxinas bacterianas também podem distribuir-se por via hematogênica e desencadear reações cutâneas difusas. Às vezes, as lesões cutâneas sugerem patógenos específicos. Quando a sepse se acompanha de petéquias ou púrpuras cutâneas, deve-se suspeitar de infecção por *N. meningitidis* (ou, menos comumente, por *H. influenzae*) **(ver Fig. 25e.42)**; em paciente picado por carrapato em uma área endêmica, as lesões petequiais também sugerem a febre maculosa das Montanhas Rochosas **(ver Fig. 211.1)**. Uma lesão cutânea observada quase exclusivamente em pacientes neutropênicos é ectima gangrenoso, com frequência causado por *P. aeruginosa*. Essa lesão bolhosa circundada por edema sofre hemorragia central e necrose **(ver Fig. 189.1)**. O exame histopatológico mostra bactérias no interior e em volta da parede de um pequeno vaso, com pouca ou nenhuma resposta neutrofílica. As lesões hemorrágicas ou bolhosas em pacientes sépticos que recentemente ingeriram ostras cruas sugerem bacteremia por *V. vulnificus*, e tais lesões em um paciente que sofreu recentemente mordedura de cão podem indicar infecção da corrente sanguínea por *Capnocytophaga canimorsus* ou *Capnocytophaga cynodegmi*. Eritrodermia generalizada em um paciente séptico sugere a síndrome do choque tóxico por *S. aureus* ou *S. pyogenes*.

As manifestações gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e íleo paralítico, sugerem gastrenterite aguda. As úlceras de estresse podem levar à hemorragia digestiva alta. A icterícia colestática, com elevação dos níveis séricos de bilirrubina (na sua maior parte, conjugada) e fosfatase alcalina, pode preceder os outros sinais de sepse. Disfunção hepatocelular ou canalicular parece estar subjacente à maioria dos casos, e os resultados das provas de função hepática normalizam-se com a resolução da infecção. A hipotensão prolongada ou grave pode determinar lesão hepática aguda ou necrose isquêmica do intestino.

Muitos tecidos podem ser incapazes de extrair normalmente o oxigênio do sangue, de modo que há um metabolismo anaeróbio a despeito de saturação venosa mista de oxigênio quase normal. Os níveis sanguíneos de lactato sobem precocemente por causa do aumento da glicólise e pela redução da depuração do lactato, bem como do piruvato resultantes do fígado e rins. A glicemia aumenta com frequência, particularmente em pacientes com diabetes, embora o comprometimento da gliconeogênese e excessiva liberação de insulina, às vezes, produzam hipoglicemia. A resposta de fase aguda, provocada pelas citocinas, inibe a síntese da transtiretina ao mesmo tempo em que aumenta a produção de proteína C-reativa, fibrinogênio e componentes do complemento. Com frequência, o catabolismo das proteínas fica intensamente acelerado. Os níveis de albumina sérica declinam como resultado da redução da síntese hepática e do deslocamento da albumina para o interior dos espaços intersticiais.

COMPLICAÇÕES PRINCIPAIS

Complicações cardiopulmonares O desajuste ventilação-perfusão acarreta a queda precoce da Po_2 arterial. O aumento de lesão epitelial e da permeabilidade dos capilares alveolares resulta em elevação do teor de água do pulmão, o que diminui a complacência pulmonar e interfere na troca de oxigênio. Na ausência de pneumonia ou insuficiência cardíaca, infiltrados pulmonares difusos progressivos e hipoxemia arterial que ocorre dentro de uma semana desde um ataque conhecido indicam o desenvolvimento de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) leve (200 mmHg $< Pao_2/Fio_2 \leq 300$ mmHg), SARA moderada (100 mmHg $< Pao_2/Fio_2 \leq 200$ mmHg), ou SARA grave ($Pao_2/Fio_2 \leq 100$ mmHg). A lesão pulmonar aguda ou SARA surge em aproximadamente 50% dos pacientes com sepse grave ou choque séptico. A fadiga dos músculos respiratórios pode exacerbar a hipoxemia e hipercapnia. A elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar (> 18 mmHg) sugere sobrecarga de volume hídrico ou insuficiência cardíaca, e não SARA. A pneumonia causada por vírus ou *Pneumocystis* pode ser clinicamente indistinguível da SARA.

Em geral, a hipotensão induzida pela sepse (ver “Choque séptico”, anteriormente) resulta inicialmente da má distribuição generalizada do fluxo e volume sanguíneos, bem como da hipovolemia que decorre, pelo menos em parte, do extravasamento capilar difuso do líquido intravascular. Outros fatores que podem diminuir o volume intravascular efetivo são a desidratação pela doença antecedente ou por perdas insensíveis, vômitos, diarreia ou poliúria. Durante a fase precoce do choque séptico, a resistência vascular periférica em geral mostra-se elevada e o débito cardíaco pode ser baixo. Após a reposição de volume, o débito cardíaco classicamente se eleva e a resistência vascular periférica cai. De fato, um débito cardíaco normal ou elevado, com redução da resistência vascular periférica, distingue o choque séptico dos choques cardiogênico, obstrutivo extracardíaco e hipovolêmico; outros processos que podem produzir essa combinação são a anafilaxia, beribéri, cirrose e doses excessivas de nitroprussiato ou narcóticos.

A depressão da função miocárdica, evidenciada pelo aumento dos volumes ventriculares diastólico e sistólico finais, bem como pela redução da fração de ejeção, surge em até 24 horas na maioria dos pacientes com sepse grave. O débito cardíaco é mantido apesar da redução da fração de ejeção, pois a dilatação ventricular mantém um volume sistólico normal. Nos sobreviventes, a função miocárdica retorna ao normal no decorrer de vários dias. Embora a disfunção miocárdica possa contribuir para a hipotensão, a hipotensão refratária em geral se deve à queda da resistência vascular sistêmica, sendo a morte com frequência resultante do choque refratário ou da falência de múltiplos órgãos, e não da disfunção cardíaca em si.

Insuficiência suprarrenal O diagnóstico de insuficiência suprarrenal pode ser muito difícil em pacientes graves. Embora um nível plasmático de cortisol ≤ 15 μg/mL (10 μg/mL se a concentração sérica de albumina for < 2,5 mg/dL) indique insuficiência suprarrenal (produção inadequada de cortisol), muitos especialistas atualmente acham que o teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrófico não é útil para detectar graus menos profundos de deficiência de corticosteroides em pacientes que estão criticamente doentes. O conceito de insuficiência de corticosteroide relacionada com doença crítica (CIRCI) foi proposto para abranger os diferentes mecanismos que podem produzir atividade corticosteroide que seja inadequada para a gravidade da doença de um paciente. Embora a CIRCI possa resultar de lesão estrutural à glândula suprarrenal, é mais causada por disfunção reversível do eixo hipotalâmico-hipofisário ou pela resistência tecidual ao corticosteroide, a qual resulta de anormalidades do receptor de glicocorticoide ou de aumento da conversão do cortisol em cortisona. A principal manifestação clínica de CIRCI é hipotensão que é refratária à reposição hídrica e requer terapia pressora. Algumas características clássicas da insuficiência suprarrenal, como hiponatremia e hiperpotassemia, em geral são ausentes; outras, como eosinofilia e hipoglicemia modesta, podem algumas vezes ser encontradas. Etiologias específicas incluem bacteremia por *N. menigitidis,* tuberculose disseminada, Aids (com citomegalovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare* ou doença por *Histoplasma capsulatum)* ou o uso anterior de fármacos que diminuem a produção de glicocorticoides, como glicocorticoides, megestrol, etomidato ou cetoconazol.

Complicações renais Observam-se frequentemente oligúria, azotemia, proteinúria e cilindros urinários inespecíficos. Muitos pacientes têm poliúria inapropriada; a hiperglicemia pode exacerbar essa tendência. A maioria dos casos de insuficiência renal se deve à necrose tubular aguda induzida por hipovolemia, hipotensão arterial ou fármacos tóxicos, embora alguns pacientes tenham, também, glomerulonefrite, necrose cortical renal ou nefrite intersticial. A lesão renal induzida por fármacos pode complicar o tratamento, em particular quando se prescrevem antibióticos aminoglicosídeos a pacientes hipotensos. Sepse nosocomial após lesão renal aguda está associada a uma taxa de mortalidade alta.

Coagulopatia Embora ocorra trombocitopenia em 10 a 30% dos pacientes, os seus mecanismos subjacentes não são compreendidos. A contagem de plaquetas costuma ser muito baixa (< 50.000/μL) em pacientes com CID, podendo refletir lesão endotelial difusa ou trombose microvascular, embora os trombos tenham sido poucas vezes encontrados na biópsia de órgãos sépticos.

Complicações neurológicas *Delirium* (encefalopatia aguda) frequentemente é uma manifestação precoce da sepse. Dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, ocorre em 10 a 70% dos pacientes sépticos no mesmo ponto durante o curso hospitalar. Quando o choque séptico persiste por semanas ou meses, a polineuropatia da “doença crítica” pode impedir a retirada do suporte ventilatório e produzir fraqueza motora distal. Os estudos eletrofisiológicos são diagnósticos. Síndrome de Guillain-Barré, distúrbios metabólicos e atividade da toxina devem ser descartados. Estudos recentes documentaram perda cognitiva de longo prazo em sobreviventes de sepse grave.

Imunossupressão Os pacientes com sepse grave com frequência são profundamente imunossuprimidos. As manifestações incluem perda de reações de hipersensibilidade do tipo tardio a antígenos comuns, falha em controlar a infecção primária e aumento do risco de infecções secundárias (p. ex., por oportunistas como *Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* e *Candida albicans*). Cerca de um terço dos pacientes sofrem reativação das infecções por herpes-vírus simples, vírus varicela-zóster ou citomegalovírus; acredita-se que esse último contribui para desfechos adversos em alguns casos.

ACHADOS LABORATORIAIS

As anormalidades que ocorrem precocemente na resposta séptica são a leucocitose com desvio para a esquerda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e proteinúria. Pode haver leucopenia. Os neutrófilos podem conter granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle ou vacúolos citoplasmáticos. À medida que a resposta séptica se agrava, a trombocitopenia aumenta (frequentemente com o prolongamento do tempo de trombina, diminuição do fibrinogênio e presença dos dímeros-D, sugerindo CID), a azotemia e hiperbilirrubinemia acentuam-se ainda mais e os níveis de transaminases sobem. A presença de hemólise ativa sugere bacteremia por *Clostridium*, malária, reação a fármacos ou CID; no caso da CID, podem-se observar alterações microangiopáticas no esfregaço sanguíneo.

No início da sepse, a hiperventilação induz à alcalose respiratória. Com a fadiga dos músculos respiratórios e o acúmulo de lactato, sobrevém acidose metabólica (com o aumento do *anion gap*). A gasometria arterial revela hipoxemia, inicialmente corrigível pela administração de oxigênio suplementar, mas a refratariedade à inalação de oxigênio a 100% indica *shunt* direito-esquerdo. A radiografia de tórax pode ser normal ou mostrar evidências de pneumonia subjacente, sobrecarga de volume ou infiltrados difusos da SARA. O eletrocardiograma pode revelar apenas taquicardia sinusal ou anormalidades inespecíficas de ST e T.

A maior parte dos pacientes com sepse desenvolve hiperglicemia. A infecção grave pode precipitar cetoacidose diabética, a qual pode exacerbar a hipotensão **(Cap. 417)**. Hipoglicemia ocorre raramente e pode indicar insuficiência suprarrenal. O nível sérico de albumina declina à medida que a sepse continua. Hipocalcemia é rara.

DIAGNÓSTICO

Não existe um exame diagnóstico específico para a sepse. Os achados com sensibilidade diagnóstica em paciente com infecção suspeita ou comprovada consistem em febre ou hipotermia, taquipneia, taquicardia e leucocitose ou leucopenia **(Quadro 325.1)**; alterações agudas do estado mental, trombocitopenia, elevação do nível sanguíneo de lactato, alcalose respiratória ou hipotensão também sugerem o diagnóstico. Entretanto, a resposta sistêmica pode ser bem variável. Em um estudo, 36% dos pacientes com sepse grave tinham temperatura normal; 40%, frequência respiratória normal; 10%, frequência cardíaca normal; e 33%, contagem de leucócitos normal. Além disso, as respostas sistêmicas dos pacientes acometidos por outros distúrbios não infecciosos podem ser similares às respostas características da sepse. Exemplos incluem pancreatite, queimaduras, traumatismos, disfunção suprarrenal, embolia pulmonar, aneurismas dissecantes ou rotos da aorta, infarto do miocárdio, hemorragia oculta, tamponamento cardíaco, síndrome de pós-circulação extracorpórea, anafilaxia, acidose láctica associada a tumor e *overdose* de fármacos.

O diagnóstico etiológico definitivo requer a identificação do microrganismo causador a partir do sangue ou do local de infecção. Pelo menos duas amostras de sangue devem ser obtidas (de dois locais diferentes de venopunção) para cultura; em um paciente com cateter de demora, uma amostra deve ser coletada de cada luz do cateter e outra de venopunção. Em muitos casos, as hemoculturas são negativas, resultado que pode refletir a administração prévia de antibióticos, presença de microrganismos de crescimento lento ou de difícil cultivo, ou ausência de invasão da corrente sanguínea. Nesses casos, a coloração de Gram e cultura do material obtido do local primário de infecção ou de lesões cutâneas infectadas podem ajudar a estabelecer a etiologia microbiana. A identificação de DNA microbiano nas amostras de sangue periférico ou tecido por reação em cadeia da polimerase também pode ser definitivas. A pele e as mucosas devem ser examinadas cuidadosa e repetidamente em busca de lesões que possam trazer informações diagnósticas. Nas bacteremias avassaladoras (p. ex., sepse pneumocócica em indivíduos esplenectomizados, meningococemia fulminante ou infecção por *V. vulnificus*, *B. pseudomallei* ou *Y. pestis*), os microrganismos são, às vezes, visíveis nos esfregaços do sangue periférico.

TRATAMENTO SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

Os pacientes com suspeita de sepse devem ser assistidos com toda a presteza. Essa tarefa é mais bem realizada por profissionais com experiência na assistência aos pacientes criticamente enfermos. Uma conduta bem-sucedida requer medidas urgentes para tratar a infecção, fornecer suportes hemodinâmico e respiratório, bem como eliminar ou drenar os tecidos infectados. Essas medidas devem ser iniciadas em até 1 hora após a apresentação do paciente com sepse grave ou choque séptico. A avaliação rápida e o diagnóstico são, portanto, essenciais.

AGENTES ANTIMICROBIANOS

A quimioterapia antimicrobiana deve ser iniciada tão logo as amostras de sangue ou outros locais relevantes tenham sido obtidas para cultura. Um grande estudo retrospectivo de pacientes que desenvolveram choque séptico mostrou que o intervalo entre o início da hipotensão e a administração de antimicrobianos apropriados foi o principal determinante do desfecho; o atraso de apenas 1 hora já foi associado a taxas de sobrevida mais baixas. O uso de antibióticos "inadequados", definido com base nas suscetibilidades microbianas do local e as diretrizes publicadas para terapia empírica (ver adiante), foi associado a taxas de sobrevida cinco vezes mais baixa, mesmo entre pacientes com culturas negativas.

É, então, muito importante instituir um tratamento antimicrobiano empírico eficaz contra as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas **(Quadro 325.3)**. As doses máximas recomendadas de fármacos antimicrobianos devem ser administradas por via intravenosa, com ajuste para função renal, quando necessário. Devem ser levadas em conta as informações disponíveis sobre os padrões de sensibilidade aos antimicrobianos das amostras bacterianas isoladas na comunidade, no hospital e no próprio paciente. O esquema poderá ser simplificado quando os resultados das culturas estiverem disponíveis, tendo em vista que um único antimicrobiano costuma ser adequado para o tratamento de patógeno conhecido. Algumas metanálises concluíram que, em uma única exceção, o tratamento antimicrobiano em combinação não é superior à monoterapia no tratamento das bacteremias por Gram-negativos; a exceção é a monoterapia com aminoglicosídeos para a *P. aeruginosa*, menos eficaz que a combinação de um aminoglicosídeo com um agente β-lactâmico antipseudômonas. Terapia antifúngica empírica deve ser fortemente considerada em pacientes que já estão recebendo antibióticos de amplo espectro ou nutrição parenteral, estejam neutropênicos há mais de cinco dias, tenham cateter venoso central instalado ou estejam hospitalizados por períodos prolongados em UTI. O esquema de antibióticos escolhido deve ser reavaliado diariamente a fim de se conseguir máxima eficácia com menor resistência, toxicidade e custo.

QUADRO 325.3 **TRATAMENTO ANTIMICROBIANO INICIAL PARA SEPSE GRAVE SEM ORIGEM EVIDENTE EM ADULTOS COM FUNÇÃO RENAL NORMAL**

Situação clínica	Esquemas antimicrobianos (tratamento intravenoso)
Adulto imunocompetente	Os muitos esquemas aceitáveis consistem em (1) piperacilina-tazobactam (3,375 g a cada 4 a 6 h), (2) imipenem-cilastatina (0,5 g a cada 6 h), ertapenem (1 g a cada 24h) ou meropenem (1 g a cada 8 h) ou (3) cefepima (2 g a cada 12 h). Se o paciente for alérgico aos antibióticos betalactâmicos, usar ciprofloxacino (400 mg a cada 12 h) ou levofloxacino (500 a 750 mg a cada 12 h) mais clindamicina (600 mg a cada 8 h). Vancomicina (15 mg/kg a cada 12 h) deve ser adicionada a cada um dos esquemas anteriores.
Neutropenia (< 500 neutrófilos/µL)	Os esquemas consistem em (1) imipenem-cilastatina (0,5 g a cada 6 h) ou meropenem (1 g a cada 8 h) ou cefepima (2 g a cada 8 h) ou (2) piperacilina-tazobactam (3,375 g a cada 4 h) mais tobramicina (5 a 7 mg/kg a cada 24 h). Vancomicina (15 mg/kg a cada 12 h) deve ser adicionada se o paciente tiver um cateter vascular de demora, tiver recebido profilaxia com quinolona ou tiver recebido quimioterapia intensiva que tenha produzido lesão da mucosa; se houver suspeita de estafilococos; se a instituição apresentar alta incidência de infecções por MRSA ou se houver prevalência de isolados de MRSA na comunidade. Terapia antifúngica empírica com uma equinocandina (para caspofungina: dose de ataque de 70 mg, depois 50 mg diários), voriconazol (6 mg/kg a cada 12 h para duas doses, depois 3 mg/kg a cada 12 h) ou uma formulação lipídica de anfotericina B deve ser adicionada se o paciente for hipotenso, tiver recebido fármacos antibacterianos de amplo espectro ou permanecer febril cinco dias após o início da terapia antibacteriana empírica.
Esplenectomia	Empregar cefotaxima (2 g a cada 6 a 8 h) ou ceftriaxona (2 g a cada 12 h). Se a prevalência local de pneumococos resistentes a cefalosporina for alta, adicionar vancomicina. Sendo o paciente alérgico aos antibióticos β-lactâmicos, deve-se usar vancomicina (15 mg/kg a cada 12 h) mais moxifloxacino (400 mg a cada 24 h) ou levofloxacina (750 mg a cada 24 h).
Usuário de drogas venosas	Vancomicina (15 mg/kg a cada 12 h) é essencial.
Aids	Cefepima isolada (2 g a cada 8 h) ou piperacilina-tazobactam (3,375 g a cada 4 h) mais tobramicina (5 a 7 mg/kg a cada 24 h) devem ser usados. Se o paciente for alérgico aos antibióticos β-lactâmicos, deve-se usar ciprofloxacino (400 mg a cada 12 h) ou levofloxacino (750 mg a cada 12 h) mais vancomicina (15 mg/kg a cada 12 h) mais tobramicina.

Abreviação: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.
Fonte: Adaptado em parte de DN Gilbert et al: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,* 43rd ed, 2013.

A maioria dos pacientes requer tratamento antimicrobiano por pelo menos uma semana. A duração do tratamento é influenciada por fatores como o local da infecção tecidual, a adequação da drenagem cirúrgica, a doença subjacente do paciente e a sensibilidade do(s) micróbio(s) isolado(s) aos antimicrobianos. A ausência de um patógeno microbiano identificado não é necessariamente uma indicação para descontinuar a terapia antimicrobiana, pois esquemas antimicrobianos “adequados” parecem ser benéficos tanto nos casos de cultura negativa como positiva.

REMOÇÃO DA ORIGEM DA INFECÇÃO

A remoção ou drenagem do foco de onde se origina a infecção é essencial. Em uma série de casos, um foco de infecção contínua foi encontrado em cerca de 80% dos pacientes cirúrgicos em UTI que morreram em decorrência de sepse grave ou choque séptico. Os locais com infecção oculta devem ser cuidadosamente pesquisados, em particular nos pulmões, no abdome e no trato urinário. Os cateteres intravenosos ou arteriais de demora devem ser removidos, ter a sua ponta cultivada sobre placa de ágar-sangue para cultura quantitativa, e um novo cateter deve ser inserido em outro local, após o início do tratamento antibiótico. Os cateteres de Foley e de drenagem devem ser substituídos. A possibilidade de rinossinusite paranasal (frequentemente causada por bactérias Gram-negativas) deve ser considerada se o paciente foi submetido à intubação nasal ou tem uma sonda nasogástrica ou de alimentação de demora. Mesmo em pacientes sem anormalidades nas radiografias de tórax, a tomografia computadorizada (TC) de tórax pode identificar doença parenquimatosa, mediastinal ou pleural insuspeita. No paciente neutropênico, devem-se pesquisar locais cutâneos de sensibilidade à palpação e eritema, em particular na região perianal. Em pacientes com úlceras de decúbito sacrais ou isquiáticas, devem-se excluir as coleções de pus pélvicas ou em outros tecidos moles por TC ou ressonância magnética (RM). Em pacientes com sepse grave originária do trato urinário, a ultrassonografia ou TC devem ser empregadas para excluir obstrução ureteral, abscessos perinéfrico ou renal. A imagem sonográfica ou de TC do abdome superior pode revelar evidências de colecistite, dilatação do ducto biliar e acúmulo de pus no fígado, espaço subfrênico ou baço.

SUPORTES HEMODINÂMICO, RESPIRATÓRIO E METABÓLICO

Os objetivos primários são restaurar tão rapidamente quanto possível a oferta de oxigênio e substratos aos tecidos, bem como melhorar a utilização tecidual de oxigênio e o metabolismo celular. Por isso, a adequada perfusão dos órgãos é essencial. A adequação circulatória é avaliada pela mensuração da pressão arterial e pelo monitoramento de parâmetros como atividade mental, débito urinário e perfusão cutânea. Os índices indiretos da oferta e do consumo de oxigênio, como saturação de oxigênio venoso central, também podem ser úteis. O tratamento inicial da hipotensão deve incluir a administração de líquidos intravenosos, começando com 1 a 2 L de solução salina durante 1 a 2 horas. Para prevenir o edema pulmonar, a pressão venosa central deve ser mantida em 8 a 12 cmH_2O. O débito urinário deve ser mantido > 0,5 mL/kg/h mediante a administração contínua de líquidos; se necessário, pode-se empregar um diurético, como a furosemida. Em cerca de um terço dos pacientes, a hipotensão e hipoperfusão dos órgãos respondem à reposição volêmica; um objetivo razoável é manter uma pressão arterial média > 65 mmHg (pressão sistólica > 90 mmHg). Se esses requisitos não puderem ser satisfeitos por infusão de volume, indica-se o tratamento vasopressor **(Cap. 326)**. Doses tituladas de norepinefrina ou dopamina devem ser administradas por meio de um cateter central. Se a disfunção miocárdica produzir pressões de enchimento cardíaco elevadas e baixo débito cardíaco, a terapia inotrópica com dobutamina é recomendada. Raramente é utilizada dopamina.

Em pacientes com choque séptico, os níveis plasmáticos de vasopressina aumentam transitoriamente, mas depois caem drasticamente. Estudos recentes verificaram que uma infusão de vasopressina pode reverter o choque séptico em alguns pacientes, reduzindo ou eliminando a necessidade de vasopressores à base das catecolaminas. Embora a vasopressina possa ter beneficiado pacientes que requeriam menos norepinefrina, seu papel no tratamento de choque séptico parece ser menor em termos globais.

A CIRCI (ver “Insuficiência suprarrenal”, anteriormente) deve ser fortemente considerada em pacientes que desenvolvem hipotensão e não respondem à terapia de reposição de líquidos. Deve-se administrar hidrocortisona (50 mg IV a cada 6 h); se a melhora clínica ocorrer em 24 a 48 horas, a maioria dos especialistas continuaria com a terapia com hidrocortisona por 5 a 7 dias antes de reduzir lentamente e descontinuá-la. Metanálises de ensaios clínicos recentes concluíram que a terapia com hidrocortisona acelera a recuperação da hipotensão induzida por sepse sem aumentar a sobrevida de longo prazo.

A ventilação mecânica é indicada por hipoxemia progressiva, hipercapnia, deterioração neurológica ou insuficiência dos músculos respiratórios. A taquipneia persistente (frequência respiratória > 30 incursões/min) é, muitas vezes, o prenúncio de colapso respiratório iminente; a ventilação mecânica costuma ser iniciada para garantir a oxigenação adequada, desviar o sangue dos músculos respiratórios, prevenir a aspiração do conteúdo da orofaringe e reduzir a pós-carga cardíaca. Os resultados de alguns estudos recentes defendem o uso de pequenos volumes correntes (6 mL/kg do peso corporal ideal ou ainda menores, de 4 mL/kg, se a pressão de platô excede 30 cmH_2O). Os pacientes submetidos à ventilação mecânica requerem cuidadosa sedação, com interrupções diárias; a elevação da cabeceira da cama ajuda a prevenir a pneumonia nosocomial. A profilaxia das úlceras de estresse com antagonistas do receptor H_2 da histamina pode reduzir o risco de hemorragia gastrintestinal em pacientes submetidos à ventilação mecânica.

A transfusão de eritrócitos geralmente é recomendada quando o nível de hemoglobina no sangue ≤ 7 g/dL, com um nível alvo de 9 g/dL em adultos. A eritropoetina não é usada para tratar anemia relacionada com sepse. O bicarbonato às vezes é administrado para combater a acidose metabólica grave (pH arterial < 7,2), mas há pouca evidência de que isso melhore a hemodinâmica ou resposta aos hormônios vasopressores. A CID, quando complicada por sangramento importante, deve ser tratada com transfusão de plasma fresco congelado e plaquetas. O tratamento bem-sucedido da infecção subjacente é essencial para reverter tanto a acidose quanto a

CID. Os pacientes hipercatabólicos e que têm insuficiência renal aguda podem beneficiar-se muito da hemodiálise intermitente ou hemofiltração venovenosa contínua.

SUPORTE GERAL

Em pacientes com sepse grave prolongada (i.e., de duração > 2 ou 3 dias), a suplementação nutricional pode reduzir o impacto do hipercatabolismo proteico; as evidências disponíveis favorecem o aporte por via enteral. A heparinização profilática para prevenir a trombose venosa profunda é indicada aos pacientes que não apresentam sangramento ativo ou coagulopatia; quando a heparina é contraindicada, meias de compressão ou um dispositivo de compressão intermitente devem ser usados. Prevenir a ruptura das barreiras cutâneas, as infecções hospitalares e as úlceras de estresse facilita a recuperação.

O papel do controle rigoroso da concentração de glicose no sangue na recuperação de uma doença crítica foi abordado em inúmeros ensaios controlados. Metanálises desses experimentos concluíram que o uso de insulina para baixar os níveis de glicose no sangue para 100 a 120 mg/dL é potencialmente prejudicial e não melhora as taxas de sobrevida. A maioria dos especialistas atualmente recomenda o uso de insulina apenas se for necessário manter a concentração de glicose no sangue abaixo de aproximadamente 180 mg/dL. Os pacientes que recebem insulina intravenosa devem ser monitorados com frequência (a cada 1 a 2 h) para hipoglicemia.

OUTRAS MEDIDAS

A despeito do tratamento agressivo, muitos pacientes com sepse grave ou choque séptico morrem. Inúmeras intervenções já foram avaliadas quanto à sua capacidade de melhorar as taxas de sobrevida entre pacientes com sepse grave. A lista inclui as proteínas neutralizantes da endotoxina, os inibidores da ciclooxigenase ou da sintase do ON, os anticoagulantes, as imunoglobulinas policlonais, os glicocorticoides, uma emulsão de fosfolipídeo, bem como os antagonistas do TNF-α, da IL-1, do fator ativador das plaquetas e da bradicinina. Infelizmente, nenhum desses agentes melhorou as taxas de sobrevida entre os pacientes com sepse grave/choque séptico em mais de um ensaio clínico em grande escala, randomizado e controlado com placebo. Muitos fatores contribuem para tal ausência de reprodutibilidade, entre os quais (1) a heterogeneidade das populações estudadas, os locais primários de infecção, as doenças preexistentes e dos micróbios causadores, bem como (2) a natureza do tratamento "convencional" também utilizado. Um exemplo drástico desse tipo de problema foi observado em um ensaio sobre o inibidor da via do fator tecidual. Embora parecesse melhorar as taxas de sobrevida após o estudo de 722 pacientes ($p = 0{,}006$), o fármaco não o fez nos próximos 1.032 pacientes, e o resultado global do estudo foi negativo.

Essa incongruência sugere que os resultados de um ensaio clínico não podem ser aplicados ao paciente individual, mesmo em uma população de pacientes cuidadosamente selecionados. Ela também sugere que, no mínimo, antes de ser aceita como prática clínica rotineira, uma intervenção sobre a sepse deve mostrar benefícios significativos em relação à sobrevida em mais de um ensaio clínico randomizado controlado com placebo. Em uma tentativa proeminente de reduzir a heterogeneidade do paciente em ensaios clínicos, os especialistas exigem alterações que restringiriam esses ensaios aos pacientes que têm doenças subjacentes semelhantes (p. ex., traumatismo maior) e infecções irritativas (p. ex., pneumonia). Outros pesquisadores propuseram o uso de biomarcadores específicos, como níveis de IL-6 no sangue ou expressão de HLA-DR nos monócitos periféricos, para identificar os pacientes mais propensos a beneficiarem-se de determinadas intervenções.

A proteína C ativada (PCA) recombinante foi o primeiro fármaco imunomodulador a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento dos pacientes com sepse grave ou choque séptico. A aprovação foi baseada nos resultados de um único ensaio controlado e randomizado, no qual o fármaco era administrado em até 24 horas após o início da primeira disfunção orgânica relacionada com a sepse; a taxa de sobrevida aos 28 dias foi significativamente mais alta entre os pacientes que receberam PCA que estavam muito doentes (escore de avaliação de saúde crônica e fisiológica [APACHE] ≥ 25) antes da infusão da proteína do que entre controles tratados com placebo. Ensaios subsequentes falharam em mostrar um benefício de um tratamento com PCA em pacientes que se encontravam menos doentes (escore APACHE II < 25) ou em crianças e, uma década após seu licenciamento pela FDA, o fármaco foi retirado do mercado quando um ensaio europeu não confirmou sua eficácia em adultos com sepse. Agentes em ensaios clínicos em andamento ou planejados incluem imunoglobulina intravenosa, coluna de hemofiltração com polimixina B e fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago, relatado como restaurador da imunocompetência de monócitos em pacientes com imunossupressão associada à sepse.

Uma análise retrospectiva cuidadosa mostrou que a aparente eficácia de todos os tratamentos para sepse estudados até o momento foi maior entre os pacientes com maior risco de morrer antes do tratamento; ao contrário, o uso de muitos desses fármacos associou-se a maiores taxas de mortalidade entre os pacientes menos doentes. É possível que a neutralização de um dos muitos diferentes mediadores possa ajudar os pacientes bastante doentes, ao passo que romper o equilíbrio entre os mediadores possa ser danoso para pacientes cujos mecanismos adaptativos de defesa estejam funcionando bem. Essa análise sugere que, se a ressuscitação precoce mais agressiva melhorar as taxas de sobrevida entre os pacientes mais doentes, ela dificultará a obtenção de benefícios adicionais de outros tratamentos; isto é, se uma intervenção melhora o estado de risco dos pacientes, transferindo-os para uma categoria “de doença menos grave”, ficará mais difícil mostrar que o acréscimo de outro fármaco ao esquema terapêutico é benéfico.

CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA À SEPSE

Um consórcio internacional defende o “pacote de medidas” de várias manobras terapêuticas em uma abordagem algorítmica unificada que se tornará o padrão de cuidado para sepse grave. Teoricamente, essa estratégia melhoraria o cuidado ao exigir medidas que parecem trazer benefício máximo, como a administração rápida de terapia antimicrobiana adequada, líquidos e suporte da pressão arterial. A cautela pode ser gerada pelo fato de que três dos elementos-chave do algoritmo inicial foram subsequentemente retirados devido à falta de evidências; além disso, o benefício dos pacotes de medidas de sepse atuais não foi estabelecido em ensaios clínicos randomizados.

PROGNÓSTICO

Cerca de 20 a 35% dos pacientes com sepse grave e 40 a 60% dos pacientes com choque séptico morrem em 30 dias. Outros morrem nos seis meses seguintes. As mortes tardias com frequência resultam de infecção mal controlada, imunossupressão, complicações inerentes à terapia intensiva, insuficiência de múltiplos órgãos ou doença subjacente do paciente. As taxas de letalidade são semelhantes para sepse grave com cultura positiva e negativa. Os sistemas de estratificação do prognóstico, como o APACHE II, indicam que a idade do paciente, o estado clínico subjacente e as diversas variáveis fisiológicas fornecem uma estimativa útil do risco de morte na sepse grave. A idade e o estado de saúde anterior são provavelmente os fatores de risco mais importantes **(Fig. 325.1)**. Em pacientes sem morbidade preexistente conhecida, a taxa de letalidade continua abaixo de 10% até a quarta década de vida, após a qual ela aumenta gradualmente, excedendo 35% nos muito idosos. A morte é muito mais provável em pacientes gravemente sépticos com doença preexistente. O choque séptico também é um forte fator preditivo de mortalidade em curto e longo prazos. O prejuízo cognitivo pode ser significativo em sobreviventes, em particular naqueles mais idosos.

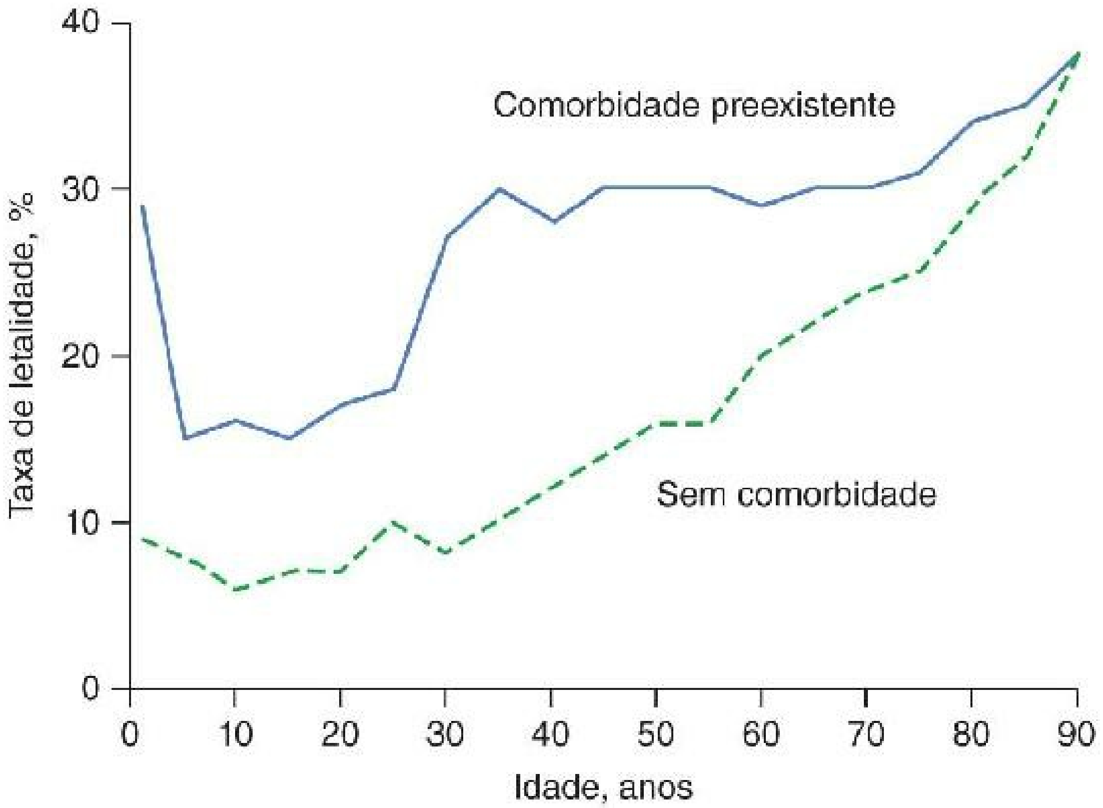

FIGURA 325.1 Influência da idade e estado de saúde anterior no desfecho de sepse grave. Com terapia moderna, menos de 10% dos indivíduos jovens previamente saudáveis (abaixo de 35 anos de idade) morrem com sepse grave; a taxa de letalidade, então, aumenta lentamente ao longo da meia-idade e idade avançada. Os agentes etiológicos mais comumente identificados em pacientes que morrem são *Staphylococcus aureus, Strepetococcus pyogenes, S. pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. Indivíduos com comorbidades preexistentes estão sob maior risco de morte por sepse grave em qualquer idade. Os agentes etiológicos nesses casos provavelmente são *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, vários *Enterobacteriaceae,* enterococos ou fungos. *(Adaptada de DC Angus et al: Crit Care Med 29:1303, 2001.)*

PREVENÇÃO

A prevenção é a melhor maneira de reduzir a morbidade e mortalidade decorrente de sepse grave. Em países desenvolvidos, a maioria dos episódios de sepse grave e choque séptico é constituída por complicações de infecções hospitalares. Esses casos poderiam ser prevenidos pela redução do número de procedimentos invasivos realizados, limitação do uso (e da duração do uso) de cateteres vesicais e intravasculares, redução da incidência e duração de neutropenia profunda (< 500 neutrófilos/µL), bem como pelo tratamento mais agressivo das infecções hospitalares localizadas. Deve-se evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos e glicocorticoides e devem-se instituir medidas ideais de controle de infecção **(Cap. 168)**. Alguns estudos indicam que 50 a 70% dos pacientes com sepse grave ou choque séptico hospitalares já vinham experimentando um estágio menos grave da resposta séptica há pelo menos um dia no decorrer da internação. São necessárias pesquisas para identificar pacientes com risco aumentado e para desenvolver agentes adjuvantes que possam modular a resposta séptica antes que ocorram disfunção orgânica e hipotensão.

326

Choque cardiogênico e edema pulmonar

Judith S. Hochman, David H. Ingbar

Choque cardiogênico (CC) e edema pulmonar são distúrbios potencialmente fatais que devem ser tratados como emergências médicas. Nos dois casos, a etiologia mais comum é a disfunção grave ventricular esquerda (VE), que causa congestão pulmonar e/ou hipoperfusão sistêmica (Fig. 326.1). **Ver descrições mais detalhadas da fisiopatologia do edema pulmonar e do choque nos Capítulos 47e e 324, respectivamente.**

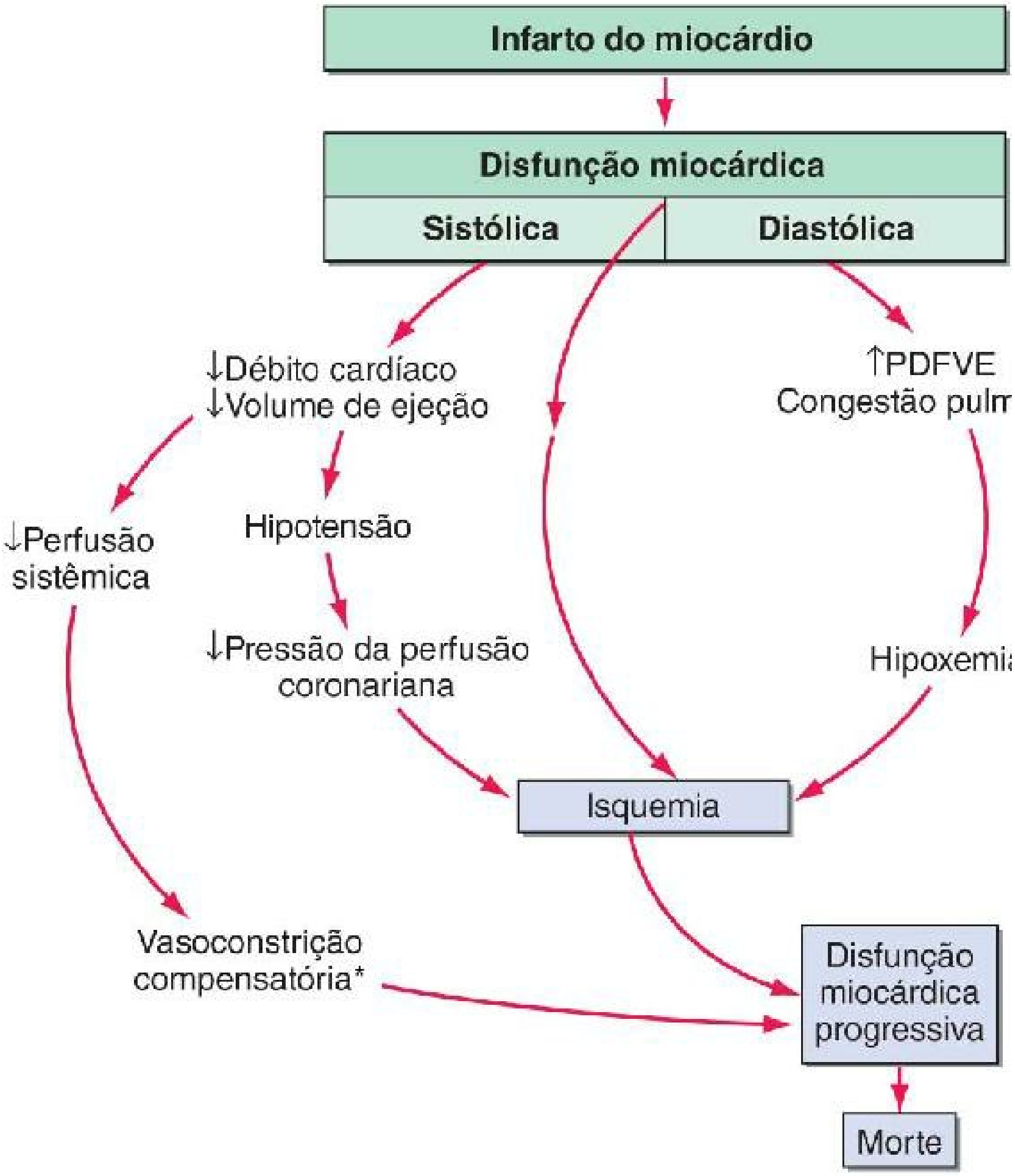
Infarto do miocárdio
Disfunção miocárdica
Sistólica
Diastólica
↓Débito cardíaco
↓Volume de ejeção
↑PDFVE
Congestão pulm
↓Perfusão sistêmica
Hipotensão
↓Pressão da perfusão coronariana
Hipoxemi
Isquemia
Vasoconstrição compensatória*
Disfunção miocárdica progressiva
Morte

FIGURA 326.1 Fisiopatologia do choque cardiogênico. A disfunção miocárdica sistólica e diastólica resulta na diminuição do débito cardíaco e frequentemente causa congestão pulmonar. Há hipoperfusão sistêmica e coronariana, resultando em isquemia progressiva. Embora alguns mecanismos compensatórios sejam ativados na tentativa de sustentar a circulação, esses mecanismos podem tornar-se inadequados e causar deterioração do estado hemodinâmico. *A liberação de citocinas inflamatórias depois do infarto do miocárdio pode resultar na expressão de óxido nítrico (NO) induzível, excesso de NO e vasodilatação inadequada. Isso reduz ainda mais as perfusões sistêmica e coronariana. Desse modo, tem início um círculo vicioso de disfunção miocárdica progressiva que, por fim, leva o paciente à morte se não for interrompido. PDFVE, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. *(De SM Hollenberg et al: Ann*

Intern Med 131:47, 1999.)

CHOQUE CARDIOGÊNICO

O CC caracteriza-se por hipoperfusão sistêmica causada pela redução grave do índice cardíaco (< 2,2 [L/min]/m^2) e pela hipotensão arterial sistólica persistente (< 90 mmHg), apesar da pressão de enchimento elevada (pressão encunhada da artéria pulmonar [PEAP] > 18 mmHg). A taxa de mortalidade intra-hospitalar associada é > 50%. O **Quadro 326.1** relaciona as principais causas de CC. A falência circulatória devida à disfunção cardíaca pode ser causada por insuficiência miocárdica primária, na maioria dos casos em consequência de infarto agudo do miocárdio (IAM) **(Cap. 295)** e, menos frequentemente, por miocardiopatia ou miocardite **(Cap. 287)**, tamponamento cardíaco **(Cap. 288)** ou valvulopatia grave **(Cap. 283)**.

QUADRO 326.1 **ETIOLOGIAS DO CHOQUE CARDIOGÊNICO (CC)[a] E DO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO**

Etiologias do choque cardiogênico ou do edema pulmonar

- Isquemia/infarto agudo do miocárdio
  - Insuficiência VE
  - Ruptura do septo ventricular
  - Ruptura de cordoalha/músculo papilar – IM grave
  - Ruptura de parede ventricular livre com tamponamento subagudo
  - Outros distúrbios que complicam os infartos do miocárdio extensos
- Hemorragia
  - Infecção
  - Doses excessivas dos fármacos inotrópicos negativos ou vasodilatadores
  - Cardiopatia valvar preexistente
  - Hiperglicemia/cetoacidose
- Pós-parada cardíaca
- Pós-cardiotomia
- Taquiarritmias sustentadas refratárias
- Miocardite fulminante aguda
- Miocardiopatia em fase terminal
- Abaulamento apical do VE
- Miocardiopatia de Takotsubo
- Miocardiopatia hipertrófica com obstrução grave da via de saída
- Dissecção aórtica com insuficiência aórtica ou tamponamento
- Cardiopatia valvar grave
  - Estenose aórtica ou mitral crítica
  - Regurgitação aórtica ou mitral graves agudas
- Tóxico/metabólicas
  - *Overdose* de β-bloqueador ou antagonista do canal de cálcio

Outras etiologias do choque cardiogênico[b]

- Insuficiência VD causada por:
  - Infarto agudo do miocárdio
  - *Cor pulmonale* agudo
- Bradiarritmias sustentadas refratárias
- Tamponamento pericárdico
- Tóxico/metabólicas

Acidose ou hipoxemia grave

[a] O quadro descreve as etiologias do CC. A maioria pode causar edema pulmonar em vez de choque, ou edema pulmonar com CC.
[b] Estas causam CC sem edema pulmonar.
Abreviações: VE, ventrículo esquerdo; IM, insuficiência mitral; VD, ventrículo direito.

Incidência A incidência dessa complicação no IAM era de 20% na década de 1960, permaneceu em torno de 8% por mais de 20 anos, mas diminuiu para 5 a 7% na primeira década deste milênio, em grande parte devido ao aumento no uso de terapias de reperfusão precoces no IAM. O choque é mais comum no infarto do miocárdio com elevação de ST (IMCEST) do que com o infarto do miocárdio sem elevação de ST **(Cap. 295)**.

A insuficiência VE é responsável por cerca de 80% dos casos de CC que complicam o IAM. Os demais casos são causados por insuficiência mitral (IM) aguda grave, ruptura do septo ventricular (RSV), insuficiência ventricular predominantemente direita (VD) e ruptura da parede livre ou tamponamento.

Fisiopatologia O CC caracteriza-se por um círculo vicioso no qual a depressão da contratilidade miocárdica, em geral devida à isquemia, causa reduções do débito cardíaco e da pressão arterial (PA) que levam à hipoperfusão do miocárdio e agravam progressivamente a isquemia e a redução do débito cardíaco **(Fig. 326.1)**. A disfunção miocárdica sistólica reduz o volume sistólico e, associada à disfunção diastólica, aumenta a pressão diastólica final VE e a PEAP, causando congestão pulmonar. A redução da perfusão coronariana agrava a isquemia e causa disfunção miocárdica progressiva, bem como rápida piora em espiral que, se não for interrompida, pode ser fatal. Os infartos extensos e o choque são acompanhados pela síndrome de resposta inflamatória sistêmica. As citocinas inflamatórias, a sintase do óxido nítrico (NO) induzível e os níveis excessivos de NO e peroxinitrito podem contribuir para a patogênese do CC, como também ocorre com os outros tipos de choque **(Cap. 324)**. A acidose láctica e a hipoxemia do CC contribuem para o círculo vicioso por piorarem a isquemia miocárdica e a hipotensão. A acidose grave reduz a eficácia das catecolaminas endógenas ou administradas por via exógena. As taquiarritmias atriais ou ventriculares sustentadas e refratárias podem causar ou exacerbar o CC.

Perfil do paciente Idade avançada, sexo feminino, infarto do miocárdio prévio, diabetes, infarto do miocárdio de porção anterior e estenoses extensas em artérias coronárias estão associados com risco aumentado de CC complicando o infarto do miocárdio. Choque associado a um primeiro infarto do miocárdio inferior deve suscitar a investigação imediata de uma causa mecânica. Em casos raros, o CC ocorre na ausência de estenose significativa, como se observa quando há abaulamento do ápice VE/miocardiopatia de Takotsubo.

Momento O choque está presente na internação em apenas 25% dos pacientes que desenvolvem CC como complicação do infarto do miocárdio; um quarto dos pacientes tem essa complicação nas primeiras 6 horas depois do início do infarto. Outros 25% entram em choque depois do primeiro dia. O início mais tardio do CC pode ser atribuído à recidiva do infarto, à expansão significativa do infarto ou a uma complicação mecânica.

Diagnóstico Tendo em vista a situação instável desses pacientes, o tratamento de suporte deve ser instituído simultaneamente com a investigação diagnóstica **(Fig. 326.2)**. O médico deve realizar anamnese e exame físico dirigidos, enviar amostras de sangue ao laboratório e obter um eletrocardiograma (ECG) e radiografias do tórax.

A ecocardiografia é uma ferramenta diagnóstica valiosa em pacientes com suspeita de CC.

ACHADOS CLÍNICOS A maioria dos pacientes apresenta dispneia e palidez, apreensão e diaforese, e o estado mental pode estar alterado. Em geral, o pulso é rápido e fraco, comumente na faixa de 90 a 110 batimentos por minuto (bpm), ou pode haver bradicardia grave devida ao bloqueio atrioventricular de alto grau. A pressão arterial sistólica está reduzida (< 90 mmHg ou ≥ 30 mmHg abaixo do basal) com redução da pressão do pulso (< 30 mmHg), mas em alguns casos a PA pode ser mantida pela resistência vascular sistêmica muito alta. Os pacientes podem apresentar taquipneia, respiração de Cheyne-Stokes e turgência das veias jugulares. Costuma haver um impulso apical fraco, B_1 discreta e galope de B_3 audível. A IM aguda grave e RSV geralmente se associam a sopros sistólicos típicos **(Cap. 295)**. Na maioria dos pacientes com insuficiência VE, há estertores pulmonares audíveis. Oligúria é comum.

ACHADOS LABORATORIAIS Em geral, há elevação da leucometria com desvio à esquerda. A função renal está inicialmente inalterada, mas ureia e creatinina aumentam de forma progressiva. As transaminases hepáticas podem estar acentuadamente elevadas devido à hipoperfusão hepática. O nível de ácido láctico está elevado. A gasometria arterial geralmente mostra hipoxemia e acidose metabólica com *anion gap*, que podem estar compensadas por alcalose respiratória. Os marcadores cardíacos – creatina-fosfoquinase e sua fração MB e troponinas I e T – costumam estar acentuadamente elevados.

ELETROCARDIOGRAMA No CC causado por IAM com insuficiência ventricular esquerda, geralmente há ondas Q e/ou elevação do segmento ST > 2 mm em várias derivações, ou bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Mais de 50% dos infartos associados ao choque envolvem a parede anterior. Em geral, a isquemia generalizada devido à estenose grave do tronco da artéria coronária esquerda acompanha-se de depressões profundas do segmento ST (p. ex., > 3 mm) em várias derivações.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX Nos casos típicos, as radiografias do tórax mostram congestão vascular pulmonar e muitas vezes há edema pulmonar, mas essas anormalidades podem estar ausentes em até um terço dos pacientes. O coração geralmente tem dimensões normais quando o CC deve-se a um primeiro infarto do miocárdio, mas está aumentado quando o paciente já teve infarto prévio.

ECOCARDIOGRAFIA Uma ecocardiografia bidimensional com Doppler colorido **(Cap. 270e)** deve ser obtida imediatamente em pacientes com suspeita de CC para ajudar a definir sua etiologia. O mapeamento pelo Doppler mostra um *shunt* da esquerda para a direita nos pacientes com RSV e a gravidade da IM quando esta última complicação ocorre. Essa modalidade de exame pode demonstrar dissecção da aorta proximal com insuficiência aórtica ou tamponamento, ou indícios de embolia pulmonar **(Cap. 300)**.

CATETERISMO DE ARTÉRIA PULMONAR O uso de cateteres de artéria pulmonar (Swan-Ganz) em pacientes com suspeita ou confirmação de CC é controverso **(Caps. 272 e 321)**. Entretanto, a utilização desses cateteres geralmente é recomendada para a aferição das pressões de enchimento e do débito cardíaco com a finalidade de confirmar o diagnóstico e otimizar a administração de líquidos intravenosos, agentes inotrópicos e vasopressores no choque persistente **(Quadro 326.2)**. A medida da saturação de O_2 de amostras do átrio direito, VD e artéria pulmonar pode descartar um *shunt* da esquerda para a direita. No CC, baixas saturações venosas mistas de O_2 e elevações de diferenças arteriovenosas (AV) de O_2 refletem o índice cardíaco baixo e a alta extração fracionada de O_2. Porém, quando a sepse acompanha o CC, as diferenças AV de O_2 podem não estar elevadas **(Cap. 324)**. A PEAP está elevada. A administração das aminas simpaticomiméticas pode normalizar esse parâmetro e a PA sistêmica. A resistência vascular sistêmica pode ser baixa, normal ou elevada nos pacientes em CC. A equalização das pressões de enchimento das câmaras cardíacas direitas e esquerdas (pressão atrial direita e PEAP) sugere que a causa do CC seja tamponamento cardíaco **(Cap. 288)**.

QUADRO 326.2 PADRÕES HEMODINÂMICOS[a]

	AD, mmHg	VDS, mmHg	VDD, mmHg	APS, mmHg	APD, mmHg	PEAP, mmHg	IC, (L/min)/m^2	RVS, (dyn · s)/cm^5
Valores normais	< 6	< 25	0-12	< 25	0-12	< 6-12	≥ 2,5	(800-1.600)
Infarto do miocárdio sem edema pulmonar[b]	–	–	–	–	–	~13 (5-18)	~2,7 (2,2-4,3)	–
Edema pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑

Choque cardiogênico								
Insuficiência VE	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficiência VD[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Tamponamento cardíaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiência mitral aguda	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Ruptura do septo ventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑FSP ↓FSS	↔↑
Choque hipovolêmico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Choque séptico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Há variação significativa entre os pacientes. A pressão pode normalizar-se e o débito cardíaco é baixo.

[b] Forrester e colaboradores classificaram os pacientes com infarto do miocárdio que não foram submetidos à reperfusão em quatro subgrupos hemodinâmicos. (De JS Forrester et al: N Engl J Med 295:1356, 1976.) São mostrados PEAP e IC no subgrupo 1 de pacientes clinicamente estáveis. Os valores entre parênteses representam a variação.

[c] Insuficiência VD "isolada" ou predominante.

[d] Os valores da PEAP e PAP podem aumentar na insuficiência VD depois da sobrecarga de volume, devido à dilatação do VD e ao desvio do septo interventricular da direta para a esquerda, levando ao comprometimento do enchimento do VE. Quando há falência biventricular, os padrões são semelhantes aos citados para insuficiência VE.

Abreviações: AD, átrio direito; APS/APD artéria pulmonar sistólica/diastólica; IC, índice cardíaco; FSP/FSS, fluxo sanguíneo pulmonar/sistêmico; PEAP, pressão encunhada da artéria pulmonar; RVS, resistência vascular sistêmica; VDS/VDD, ventricular direita sistólica/diastólica.

Fonte: Quadro elaborado com a ajuda de Krishnan Ramanathan, MD.

CATETERISMO CARDÍACO ESQUERDO E ANGIOGRAFIA CORONARIANA A determinação da pressão VE e a definição da anatomia das coronárias fornecem informações úteis e estão indicadas para a maioria dos pacientes em CC que complica um infarto do miocárdio. O cateterismo cardíaco deve ser realizado quando há um plano e os recursos necessários à intervenção coronariana imediata (ver adiante), ou quando o diagnóstico definitivo não foi estabelecido pelos outros exames.

TRATAMENTO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

MEDIDAS GERAIS

(Fig. 326.2.) Além do tratamento habitual do IAM **(Cap. 295)**, as primeiras medidas terapêuticas têm como objetivo manter as perfusões coronariana e sistêmica adequadas, elevando a PA sistêmica com vasopressores e ajustando o volume circulante a um nível que assegure a pressão ideal de enchimento VE. Os valores variam de paciente para paciente, mas os que geralmente se associam à perfusão adequada são: PA sistólica em torno de 90 mmHg ou PA média > 60 mmHg e PEAP > 20 mmHg. A hipoxemia e a acidose devem ser corrigidas; a maioria dos pacientes necessita de suporte ventilatório (ver "Edema pulmonar", adiante). A administração dos agentes inotrópicos negativos deve ser interrompida e as doses dos fármacos eliminados por via renal devem ser ajustadas. A hiperglicemia deve ser controlada com insulina. As bradiarritmias podem exigir o uso de marca-passo transvenoso. A taquicardia ventricular recorrente ou a fibrilação atrial com frequência rápida podem exigir tratamento imediato **(Cap. 276)**.

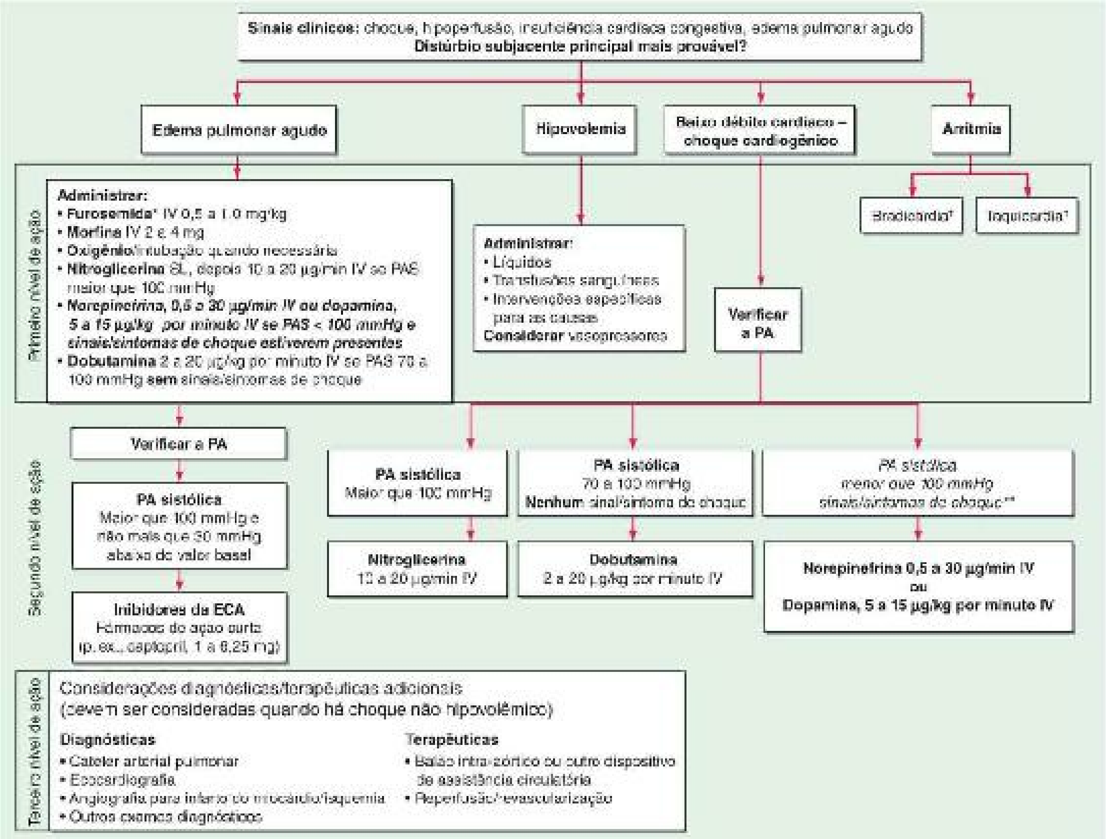
Sinais clínicos: choque, hipoperfusão, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo
Distúrbio subjacente principal mais provável?
Edema pulmonar agudo
Hipovolemia
Baixo débito cardíaco – choque cardiogênico
Arritmia
Primeiro nível de ação
Administrar:
• Furosemida* IV 0,5 a 1,0 mg/kg
• Morfina IV 2 a 4 mg
• Oxigênio/intubação quando necessária
• Nitroglicerina SL, depois 10 a 20 μg/min IV se PAS maior que 100 mmHg
• Norepinefrina, 0,5 a 30 μg/min IV ou dopamina, 5 a 15 μg/kg por minuto IV se PAS < 100 mmHg e sinais/sintomas de choque estiverem presentes
• Dobutamina 2 a 20 μg/kg por minuto IV se PAS 70 a 100 mmHg sem sinais/sintomas de choque
Administrar:
• Líquidos
• Transfusões sanguíneas
• Intervenções específicas para as causas
Considerar vasopressores
Verificar a PA
Bradicardia†
Taquicardia†
Segundo nível de ação
Verificar a PA
PA sistólica
Maior que 100 mmHg e não mais que 30 mmHg abaixo do valor basal
Inibidores da ECA
Fármacos de ação curta (p. ex., captopril, 1 a 6,25 mg)
PA sistólica
Maior que 100 mmHg
Nitroglicerina
10 a 20 μg/min IV
PA sistólica
70 a 100 mmHg
Nenhum sinal/sintoma de choque
Dobutamina
2 a 20 μg/kg por minuto IV
PA sistólica
menor que 100 mmHg
sinais/sintomas de choque**
Norepinefrina 0,5 a 30 μg/min IV
ou
Dopamina, 5 a 15 μg/kg por minuto IV
Terceiro nível de ação
Considerações diagnósticas/terapêuticas adicionais
(devem ser consideradas quando há choque não hipovolêmico)
Diagnósticas
• Cateter arterial pulmonar
• Ecocardiografia
• Angiografia para infarto do miocárdio/isquemia
• Outros exames diagnósticos
Terapêuticas
• Balão intra-aórtico ou outro dispositivo de assistência circulatória
• Reperfusão/revascularização

FIGURA 326.2 **Tratamento de emergência para o paciente com choque cardiogênico, edema pulmonar agudo ou ambos.** ECA, enzima conversora da angiotensina; IV, intravenoso; PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica; SL, sublingual. *Furosemida: menos de 0,5 mg/kg para edema pulmonar agudo de início recente sem hipervolemia; 1 mg/kg para sobrecarga de volume aguda ou crônica, insuficiência renal. **Indica modificações das diretrizes publicadas.†Para o manejo de bradicardia e taquicardia, ver Capítulos 274 e 276. Informações adicionais também podem ser encontradas em: *2013 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guidelines for Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, Section 9.5, and 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Figures 3 and 4. Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support. (Modificada de Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The era of reperfusion: Section 1: Acute coronary syndromes [acute myocardial infarction]. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 102:I172, 2000.)*

VASOPRESSORES

Vários fármacos podem ser administrados por via intravenosa (IV) para elevar a PA e o débito cardíaco dos pacientes em CC. Todos têm desvantagens importantes, e nenhum se mostrou capaz de alterar o prognóstico dos pacientes com choque estabelecido. A *norepinefrina* é um potente vasoconstritor e inotrópico positivo que pode ser usado nos pacientes com CC. Como primeira linha de tratamento, a norepinefrina foi associada a menos efeitos adversos, inclusive arritmias, quando comparada com a dopamina em um estudo randomizado com pacientes em choque circulatório de várias etiologias. Embora não tenha aumentado significativamente a sobrevida, quando comparada com a dopamina, a segurança relativa da norepinefrina sugere que este seja um fármaco razoável para o tratamento vasopressor inicial. A norepinefrina deve ser iniciada com a dose de 2 a 4 µg/min, que pode ser aumentada conforme a necessidade. Quando a perfusão sistêmica ou a pressão sistólica não pode ser mantida acima de 90 mmHg com a dose de 15 µg/min, é pouco provável que as doses mais altas sejam eficazes.

A *dopamina* produz efeitos hemodinâmicos variáveis, dependendo da dose; em doses baixas (≤ 2 µg/kg/min), ela dilata os vasos sanguíneos renais, embora nenhum estudo tenha demonstrado conclusivamente seus efeitos favoráveis quanto ao prognóstico; em doses moderadas (2 a 10 µg/kg/min), a dopamina produz efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos em razão da estimulação dos receptores β-adrenérgicos. Em doses mais altas, há um efeito vasoconstritor decorrente da estimulação dos receptores α-adrenérgicos. A infusão da dopamina começa com a dose de 2 a 5 µg/kg/min e pode ser aumentada a cada 2 a 5 minutos até o máximo de 20 a 50 µg/kg/min. A *dobutamina* é uma amina simpaticomimética sintética com ação inotrópica positiva e atividade cronotrópica positiva mínima em doses baixas (2,5 µg/kg/min), embora tenha atividade cronotrópica moderada em doses mais altas. A dose habitual é de até 10 µg/kg/min, mas sua atividade vasodilatadora impede seu uso quando é necessário produzir efeito vasoconstritor.

SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

Os dispositivos de assistência circulatória podem ser colocados por via percutânea ou cirúrgica, podendo ser usados para suporte do ventrículo esquerdo, direito ou de ambos. A oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (VA ECMO, uma bomba em combinação com um oxigenador) pode ser usada quando há insuficiência respiratória e falência biventricular. Os dispositivos percutâneos temporários podem ser usados como ponte para os dispositivos cirurgicamente implantados em hospitais da comunidade ou quando o quadro neurológico não está definido. O dispositivo mais usado é o balão intra-aórtico (BIA), o qual é inserido pela artéria femoral e fornece suporte hemodinâmico temporário. Porém, o uso rotineiro do BIA em conjunto com a revascularização precoce (predominantemente com intervenção coronariana percutânea [ICP]) não reduziu a mortalidade em 30 dias no estudo IABP-SHOCK II. Embora outros dispositivos percutâneos, incluindo a VA ECMO, resultem em melhor suporte hemodinâmico em comparação com o BIA, seus efeitos sobre os desfechos clínicos não são conhecidos. Os dispositivos cirurgicamente implantados podem sustentar a circulação como ponte para candidatos a transplantes cardíacos ou como terapia de destinação **(Cap. 281)**. Os dispositivos de assistência devem ser seletivamente usados em pacientes adequados e em consultoria com especialistas em insuficiência cardíaca avançada.

REPERFUSÃO-REVASCULARIZAÇÃO

O restabelecimento rápido da irrigação sanguínea da artéria relacionada com o infarto é fundamental ao tratamento do CC e, nesses casos, é a principal intervenção terapêutica. O estudo randomizado SHOCK demonstrou que, em comparação com o tratamento clínico inicial com BIA e agentes fibrinolíticos seguidos da revascularização tardia, 132 vidas foram salvas para cada 1.000 pacientes tratados por revascularização imediata do miocárdio por ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). O efeito benéfico foi observado em todas as faixas de risco e manteve-se por até 11 anos depois do infarto do miocárdio. A revascularização precoce com ICP ou CRM é recomendada para candidatos adequados para os cuidados agressivos.

Prognóstico Nesse grupo de alto risco, há grandes variações dos coeficientes de mortalidade, dependendo da idade, da gravidade das anormalidades hemodinâmicas, da gravidade das manifestações clínicas da hipoperfusão e da realização da revascularização imediata.

CHOQUE SECUNDÁRIO A INFARTO VENTRICULAR DIREITO

Embora a hipotensão transitória seja comum em pacientes com infarto VD e infarto inferior **(Cap. 295)**, o CC persistente por falência VD é responsável por apenas 3% dos casos de CC complicando o infarto do miocárdio. As principais características do choque por infarto VD são ausência de congestão pulmonar, pressão atrial direita elevada (que pode ser detectada apenas depois de reposição de volume), dilatação e disfunção VD, depressão leve ou moderada da função VE e predomínio da obstrução apenas da artéria coronária direita proximal. O tratamento inclui a administração de líquidos IV para aumentar a pressão atrial direita (10 a 15 mmHg); evitar líquidos em excesso, os quais causam desvio do septo interventricular em direção ao VE; aminas simpaticomiméticas; restabelecimento precoce da irrigação da artéria relacionada com o infarto; e dispositivos de assistência.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

(Ver também o Cap. 295.) A IM grave aguda causada pela disfunção e/ou ruptura do músculo papilar pode complicar o infarto do miocárdio e resultar em CC e/ou edema pulmonar. Na maioria dos casos, essa complicação ocorre no primeiro dia, mas também há um segundo pico de incidência nos dias subsequentes. O diagnóstico pode ser confirmado pelo ecodoppler. A estabilização rápida por BIA é recomendável e, quando necessário, a administração de dobutamina para aumentar o débito cardíaco. A redução da carga contra a qual o VE bombeia (pós-carga) diminui o volume do fluxo insuficiente para o átrio esquerdo. A cirurgia da valva mitral é o tratamento definitivo e deve ser realizada nos estágios iniciais da evolução, desde que o paciente seja um candidato adequado.

RUPTURA DE SEPTO VENTRICULAR

(Ver também o Cap. 295.) O ecodoppler demonstra o desvio do sangue do ventrículo esquerdo para o direito e pode visualizar a comunicação interventricular. A evolução clínica e o tratamento são semelhantes aos da IM e incluem suporte por BIA e correção cirúrgica nos pacientes adequados.

RUPTURA DE PAREDE LIVRE

A ruptura do miocárdio é uma complicação dramática do IMCEST e costuma ocorrer durante a primeira semana após o início dos sintomas; a frequência dessa complicação aumenta com a idade do paciente. Em geral, a apresentação clínica inclui perda súbita da frequência do pulso, da pressão arterial e do nível de consciência, mas com ritmo sinusal ao ECG (atividade elétrica sem pulso) em consequência do tamponamento cardíaco **(Cap. 288)**. A ruptura da parede livre pode, também, resultar em tamponamento subagudo quando o pericárdio veda temporariamente o local da ruptura. Há necessidade de reparo cirúrgico definitivo.

MIOCARDITE FULMINANTE AGUDA

(Ver também o Cap. 287.) A miocardite pode simular um IAM com elevação de ST ou bloqueio de ramo no ECG, além de elevação significativa dos marcadores cardíacos. A miocardite aguda causa CC em uma pequena proporção dos casos. Em geral, esses pacientes são mais jovens que os indivíduos em CC por IAM e não referem dor torácica isquêmica típica. A ecocardiografia geralmente mostra disfunção VE global. O tratamento inicial é o mesmo recomendado para o CC por complicação do IAM **(Fig. 326.2)**, mas não inclui revascularização coronariana. A biópsia endomiocárdica é recomendada para determinar o diagnóstico e a necessidade de imunossupressão para entidades como a miocardite de células gigantes. O CC refratário pode ser manejado com dispositivos de assistência com ou sem ECMO.

EDEMA PULMONAR

As etiologias e a fisiopatologia do edema pulmonar estão descritas no Capítulo 47e.

Diagnóstico Em geral, o edema pulmonar agudo caracteriza-se pelo início rápido de dispneia em repouso, taquipneia, taquicardia e hipoxemia grave. A ausculta pode detectar estertores e sibilos devidos a extravasamento alveolar e compressão das vias respiratórias pela formação de compressões peribrônquicas. A liberação de catecolaminas endógenas costuma causar hipertensão.

Em geral, é difícil diferenciar entre as causas cardiogênicas e não cardiogênicas do edema pulmonar agudo. A *ecocardiografia* pode detectar disfunção ventricular sistólica e diastólica, bem como lesões valvares. A elevação do segmento ST e as ondas Q progressivas no ECG em geral confirmam o diagnóstico de IAM e devem levar à instituição imediata dos protocolos para infarto e reperfusão arterial coronariana **(Cap. 295)**. Quando estão expressivamente elevados, os níveis do peptídeo natriurético cerebral reforçam a possibilidade de que a etiologia da dispneia aguda com edema pulmonar seja insuficiência cardíaca **(Cap. 279)**.

O *cateter de Swan-Ganz* permite determinar a PEAP e ajuda a diferenciar entre as causas do edema pulmonar com pressão alta (cardiogênico) e pressão normal (não cardiogênico). A cateterização da artéria pulmonar está indicada quando a etiologia do edema pulmonar não estiver definida, quando o edema for refratário ao tratamento ou quando houver hipotensão associada. As informações fornecidas pelo cateter com frequência alteram o plano terapêutico, mas nenhum estudo demonstrou qualquer efeito na taxa de mortalidade.

TRATAMENTO EDEMA PULMONAR

O tratamento do edema pulmonar depende da etiologia específica. Como um distúrbio de natureza aguda e potencialmente fatal, algumas medidas devem ser implementadas imediatamente para manter a circulação, a troca gasosa e a mecânica pulmonar. Ao mesmo tempo, é necessário corrigir condições que frequentemente complicam o edema pulmonar, inclusive infecção, acidemia, anemia e insuficiência renal aguda.

SUPORTE DA OXIGENAÇÃO E VENTILAÇÃO

Os pacientes com edema pulmonar agudo cardiogênico geralmente têm uma causa detectável para a insuficiência VE aguda, como arritmias, isquemia/infarto ou descompensação miocárdica **(Cap. 279)**, que pode ser tratada rapidamente e melhorar a troca gasosa. Por outro lado, o edema não cardiogênico em geral não regride tão prontamente e a maioria dos pacientes necessita de ventilação mecânica.

Oxigenoterapia O suporte à oxigenação é fundamental para assegurar o transporte adequado de O_2 aos tecidos periféricos, inclusive o coração.

Ventilação com pressão positiva O edema pulmonar aumenta o trabalho respiratório e as demandas de O_2 associadas, produzindo estresse fisiológico significativo ao coração. Quando a oxigenação ou a ventilação não é adequada apesar da administração de O_2 suplementar, a ventilação sob pressão positiva por máscara facial ou nasal ou por intubação endotraqueal deve ser iniciada. A ventilação não invasiva **(Cap. 323)** pode descansar a musculatura respiratória, melhorar a oxigenação e a função cardíaca e reduzir a necessidade de intubação. Nos casos refratários, a respiração artificial pode reduzir de maneira mais eficaz o esforço respiratório que a ventilação não invasiva. A ventilação mecânica com pressão positiva no final da expiração (PEEP) pode ter vários efeitos benéficos nos pacientes com edema pulmonar: (1) reduz a pré-carga e a pós-carga e, assim, melhora a função cardíaca; (2) redistribui a água pulmonar do espaço intra-alveolar para o compartimento extra-alveolar, onde interfere menos com a troca gasosa; (3) aumenta o volume pulmonar e evita atelectasias.

REDUÇÃO DA PRÉ-CARGA

Na maioria dos tipos de edema pulmonar, a quantidade de líquido nos espaços extravasculares dos pulmões é determinada pela PEAP e pelo volume intravascular.

Diuréticos Os “diuréticos de alça” como a furosemida, a bumetanida e a torsemida são eficazes na maioria dos casos de edema pulmonar, mesmo quando há hipoalbuminemia, hiponatremia ou hipocloremia. A furosemida também causa dilatação venosa, que pode reduzir rapidamente a pré-carga antes mesmo da diurese e é o fármaco preferido desse grupo. A dose inicial de furosemida deve ser ≤ 0,5 mg/kg, embora doses mais altas (1 mg/kg) possam ser necessárias para os pacientes com insuficiência renal, em uso crônico de diuréticos ou com hipervolemia, ou que não respondam às doses mais baixas.

Nitratos A nitroglicerina e o dinitrato de isossorbida atuam predominantemente como dilatadores venosos, mas também têm propriedades vasodilatadoras. O início da ação é rápido e esses fármacos são eficazes quando administrados por várias vias. A nitroglicerina sublingual (0,4 mg em três doses a cada 5 min) é a primeira opção para o tratamento do edema pulmonar cardiogênico agudo. Quando o edema pulmonar persiste e não há hipotensão, a administração sublingual pode ser seguida da infusão intravenosa de nitroglicerina, iniciando com a dose de 5 a 10 μg/kg/min. O nitroprussiato IV (0,1 a 5 μg/kg por min) é um potente vasodilatador venoso e arterial. Ele é útil para pacientes com edema pulmonar e hipertensão, mas não é recomendado em casos de redução da perfusão arterial coronariana. Esse fármaco exige monitoração e titulação cuidadosa da dose usando um cateter arterial para determinação contínua da PA.

Morfina Quando é administrada em bolos de 2 a 4 mg, a morfina é um agente venodilatador transitório que reduz a pré-carga e, ao mesmo tempo, alivia a dispneia e a ansiedade. Esses efeitos podem reduzir o estresse, reduzir os níveis das catecolaminas e a taquicardia e diminuir a pós-carga ventricular dos pacientes com edema pulmonar e hipertensão sistêmica.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) Os inibidores da ECA reduzem a pós-carga e a pré-carga e estão recomendados aos pacientes hipertensos. O tratamento pode ser iniciado com doses baixas de um agente de ação curta, seguidas do aumento progressivo das doses orais. No IAM com insuficiência cardíaca, os inibidores da ECA reduzem as taxas de mortalidade em curto e longo prazos.

Outros redutores da pré-carga O peptídeo natriurético cerebral recombinante (nesiritida) IV, um potente vasodilatador com propriedades diuréticas, é eficaz no tratamento do edema pulmonar cardiogênico. Esse fármaco deve ser reservado aos pacientes refratários e não é recomendado quando há isquemia ou infarto do miocárdio.

Métodos físicos Em pacientes sem hipotensão, o retorno venoso pode ser reduzido pelo uso da posição sentada com as pernas pendentes ao lado da cama.

Fármacos inotrópicos e inodilatadores As aminas simpaticomiméticas dopamina e dobutamina (ver seções anteriores) são agentes inotrópicos potentes. Os inibidores de fosfodiesterase-3 biperidínicos (inodilatadores), como a milrinona (50 µg/kg, seguidos de 0,25 a 0,75 µg/kg/min), estimulam a contratilidade miocárdica e, ao mesmo tempo, causam vasodilatação periférica e pulmonar. Esses fármacos estão indicados para os pacientes com edema pulmonar agudo cardiogênico e disfunção grave de VE.

Glicosídeos digitálicos Antes considerados a base do tratamento devido a seus efeitos inotrópicos positivos (**Cap. 279**), os glicosídeos digitálicos são raramente utilizados hoje. Entretanto, eles podem ser úteis para controlar a frequência ventricular dos pacientes com fibrilação ou *flutter* atrial rápido e disfunção VE, tendo em vista que não produzem os efeitos inotrópicos negativos dos outros fármacos que inibem a condução do nodo atrioventricular.

Contrapulsação com balão intra-aórtico O BIA ou outros dispositivos de assistência ao VE (**Cap. 281**) podem ajudar a aliviar o edema pulmonar cardiogênico e estão indicados quando o edema pulmonar refratário resulta de etiologias discutidas na seção de CC, especialmente em preparação para reparo cirúrgico.

Tratamento das taquiarritmias e ressincronização atrioventricular (Ver também o Cap. 277.) A taquicardia sinusal ou fibrilação atrial pode ser causada pela elevação da pressão do átrio esquerdo e pela estimulação simpática. A própria taquicardia também pode reduzir o tempo de enchimento VE e aumentar ainda mais a pressão atrial esquerda. Embora a redução da congestão pulmonar diminua a frequência sinusal ou a resposta ventricular na fibrilação atrial, a cardioversão pode ser necessária para erradicar uma taquiarritmia primária. Nos pacientes com disfunção de VE sem contração atrial ou sem sincronia da contração atrioventricular, deve-se considerar a instalação de um marca-passo atrioventricular sequencial (**Cap. 274**).

Estimulação da eliminação do líquido alveolar Vários fármacos podem estimular o transporte de íons pelo epitélio alveolar e aumentar a eliminação de solutos e água nos alvéolos, mas essa estratégia ainda não se mostrou benéfica em estudos clínicos.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

Risco de choque cardiogênico iatrogênico No tratamento do edema pulmonar, os vasodilatadores reduzem a PA e seu uso pode, em especial quando utilizados simultaneamente, causar hipotensão, hipoperfusão arterial coronariana e choque **(Fig. 326.1)**. Em geral, os pacientes com resposta *hipertensiva* ao edema pulmonar toleram esses fármacos e se beneficiam com a sua utilização. Nos pacientes normotensos, devem ser usadas doses baixas de um único fármaco administradas sequencialmente, de acordo com a necessidade.

Síndromes coronarianas agudas (Ver também o Cap. 295.) O IMCEST agudo complicado por edema pulmonar está associado a taxas de mortalidade hospitalar entre 20 e 40%. Depois da estabilização imediata, o fluxo arterial coronariano deve ser rapidamente restabelecido. Quando disponível, a abordagem preferida é uma ICP; como alternativa, pode-se administrar um agente fibrinolítico. A angiocoronariografia e revascularização coronariana precoce por ICP ou CRM também estão indicadas aos pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação de ST. Dispositivos de assistência podem ser usados conforme observado para o edema pulmonar refratário.

Oxigenação por membrana extracorpórea Para pacientes com edema agudo cardiogênico grave com potencial para causa rapidamente reversível, a ECMO pode ser considerada como medida de suporte temporário para obter trocas gasosas adequadas. Geralmente é usada a ECMO venovenosa nessas situações.

Tipos incomuns de edema pulmonar Algumas etiologias específicas do edema pulmonar podem exigir tratamentos especiais. O edema pulmonar por reexpansão pode ocorrer após remoção de ar ou líquido pleurais de longa duração. Esses pacientes podem apresentar hipotensão ou oligúria resultantes dos desvios rápidos de líquido para dentro dos pulmões. Os diuréticos e a redução da pré-carga estão contraindicados e a reposição do volume intravascular muitas vezes é necessária para dar suporte à troca gasosa e à oxigenação.

O edema pulmonar das altitudes elevadas geralmente pode ser evitado pelo uso de dexametasona, bloqueadores dos canais de cálcio ou agonistas β_2-adrenérgicos inalatórios de ação prolongada. O tratamento inclui a descida a uma altitude mais baixa, repouso no leito, oxigênio e (se possível) inalação de óxido nítrico; a nifedipina também pode ser eficaz.

Nos casos de edema pulmonar resultante da obstrução das vias respiratórias superiores, a identificação da causa da obstrução é fundamental, porque o tratamento consiste em aliviar ou fazer um *bypass* da obstrução.

327

Colapso cardiovascular, parada cardíaca e morte súbita cardíaca

Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

VISÃO GERAL E DEFINIÇÕES

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como *morte natural por causas cardíacas* de um indivíduo que pode ou não ter doença cardíaca diagnosticada, mas o momento e a forma como morreu são *inesperados*. O termo "súbita" em relação à MSC, para a maioria das aplicações clínicas e epidemiológicas, é definido por *uma hora ou menos* entre a alteração da condição clínica que precedeu ao início do evento clínico terminal e a parada cardíaca propriamente dita. As mortes não presenciadas são exceções, porque os patologistas podem ampliar essa definição de tempo para até 24 horas depois da última vez que a vítima foi encontrada viva e estável.

Outra exceção é o intervalo variável entre a parada cardíaca e a morte biológica, o qual resulta de intervenções realizadas na comunidade, após as quais as vítimas podem permanecer biologicamente vivas por dias ou até semanas depois de uma parada cardíaca que resultou em dano irreversível ao sistema nervoso central. A confusão dos termos pode ser evitada seguindo estritamente as definições de colapso cardiovascular, parada cardíaca e morte **(Quadro 327.1)**. Enquanto a parada cardíaca é potencialmente reversível quando são realizadas intervenções apropriadas e oportunas, a morte é biológica, legal e literalmente um evento absoluto e irreversível. A morte biológica pode ser postergada por intervenções, mas o evento fisiopatológico relevante permanece sendo a parada cardíaca súbita e inexplicada. Por essa razão, para fins estatísticos, as mortes que ocorrem durante a hospitalização ou em até 30 dias depois da reanimação de uma parada cardíaca devem ser contabilizadas como mortes súbitas.

QUADRO 327.1 **DIFERENÇAS ENTRE COLAPSO CARDIOVASCULAR, PARADA CARDÍACA E MORTE**

Termo	Definição	Qualificadores	Mecanismos
Colapso cardiovascular	Interrupção súbita da circulação sanguínea eficaz em consequência de fatores cardíacos e/ou periféricos que podem regredir espontaneamente (p. ex., síncope neurocardiogênica, síncope vasovagal) ou exigir	Termo inespecífico: inclui parada cardíaca e suas consequências e eventos transitórios que, na maioria dos casos, regridem espontaneamente	Os mesmos da "parada cardíaca", acrescidos de síncope vasodepressora ou outras causas de perda transitória da circulação sanguínea

	intervenções (p. ex., parada cardíaca)		
Parada cardíaca	Cessação súbita da função mecânica do coração, que pode ser revertida por uma intervenção imediata, mas causa a morte quando não é tratada	As reversões espontâneas são raras; a probabilidade de sucesso das intervenções depende do mecanismo da parada cardíaca, da condição clínica e da recuperação imediata da circulação	Fibrilação ventricular, taquivardia ventricular, assistolia, bradicardia, atividade elétrica sem pulsos palpáveis, fatores mecânicos não cardíacos (p. ex., embolia pulmonar)
Morte súbita cardíaca	Cessação súbita e irreversível de todas as funções biológicas	Nenhum	

Fonte: Modificado de RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

A maioria das mortes naturais é causada por distúrbios cardíacos. Entretanto, é comum que as doenças cardíacas coexistentes – frequentemente, muito avançadas – passem despercebidas até o evento fatal. Por essa razão, até dois terços de todas as MSC ocorrem como primeira expressão clínica de uma doença até então não diagnosticada ou, nos pacientes com cardiopatia já diagnosticada, quando sua gravidade sugeria risco individual baixo. A magnitude da morte súbita *cardíaca* como problema de saúde pública é realçada pela estimativa de que cerca de 50% das mortes cardíacas sejam súbitas e inesperadas; de acordo com algumas estimativas, a incidência anual total de MSC varia de menos de 200.000 a mais de 450.000. A MSC é uma consequência direta da parada cardíaca, que pode ser reversível quando for tratada imediatamente. Com a disponibilidade dos sistemas de resgate de emergência e as técnicas de ressuscitação que atendem a vítimas de parada cardíaca extra-hospitalar, as quais eram sempre fatais no passado, entender o problema da MSC tornou-se importante na prática clínica.

DEFINIÇÃO CLÍNICA DAS FORMAS DE COLAPSO CARDIOVASCULAR

Colapso cardiovascular é um termo geral usado para descrever a perda do fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter a consciência, em consequência da disfunção aguda do coração e/ou dos vasos sanguíneos periféricos. Ele pode ser causado por síncope vasodepressora (síncope vasovagal, hipotensão postural com síncope, síncope neurocardiogênica; **Cap. 27**), bradicardia severa ou parada cardíaca. A parada cardíaca é diferenciada das formas transitórias de colapso cardiovascular por geralmente exigir alguma intervenção ativa para restaurar o fluxo sanguíneo espontâneo. Por outro lado, a síncope vasodepressora e os outros episódios de síncope por bradiarritmia primária são transitórios e não ameaçam a vida, tendo recuperação espontânea da consciência.

No passado, o mecanismo elétrico mais comum para a parada cardíaca era a fibrilação ventricular (FV) ou a taquicardia ventricular sustentada sem pulso (TVSP).

Esses eram os ritmos inicialmente registrados em 60 a 80% das paradas cardíacas, com a FV sendo muito mais comum entre as duas. As bradiarritmias graves e persistentes, a assistolia e a atividade elétrica sem pulso (AESP; atividade elétrica organizada, incomumente lenta, sem resposta mecânica, antes conhecida como dissociação eletromecânica [DEM]) causam outros 20 a 30% dos casos. Atualmente, a assistolia surgiu como o mecanismo mais registrado no contato inicial (45 a 50% dos casos). A AESP é responsável por 20 a 25% dos casos e a FV está hoje presente no contato inicial em 25 a 35% dos casos. Sem dúvidas, uma proporção significativa dos casos de assistolia começa como FV e deteriora para assistolia devido aos tempos prolongados de resposta, mas há dados que sugerem uma redução absoluta também na FV. Os estados agudos de baixo débito cardíaco, que se desenvolvem rapidamente, também podem evidenciar-se clinicamente por parada cardíaca. Essas causas hemodinâmicas incluem embolia pulmonar aguda maciça, sangramento interno por ruptura de aneurisma da aorta, anafilaxia grave e ruptura cardíaca com tamponamento depois de um infarto do miocárdio (IM).

ETIOLOGIA, EVENTOS DESENCADEANTES E EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Estudos clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos forneceram informações sobre os *substratos estruturais* presentes nas vítimas de MSC e identificaram os subgrupos de alto risco de MSC. Além disso, estudos de fisiologia clínica começaram a identificar os *fatores funcionais transitórios*, os quais podem converter uma anormalidade estrutural crônica subjacente estável em instável, resultando na ocorrência da parada cardíaca (**Quadro 327.2**).

QUADRO 327.2 **PARADA CARDÍACA E MORTE SÚBITA CARDÍACA**

Causas e substratos estruturais

I. Doença arterial coronariana
    A. Anormalidades das artérias coronárias
        1. Lesões ateroscleróticas crônicas
        2. Lesões ativas (ruptura de placas, agregação plaquetária, trombose aguda)
        3. Anomalia anatômica da artéria coronária
    B. Infarto do miocárdio
        1. Cicatrizado
        2. Agudo
II. Hipertrofia miocárdica
    A. Secundária
    B. Miocardiopatia hipertrófica
        1. Obstrutiva
        2. Não obstrutiva
III. Miocardiopatia dilatada – doença muscular primária
IV. Distúrbios inflamatórios e infiltrativos
    A. Miocardite

  B. Doenças inflamatórias não infecciosas
  C. Doenças infiltrativas
V. Doença cardíaca valvar
VI. Anormalidades eletrofisiológicas estruturais
  A. Vias anômalas na síndrome de Wolff-Parkinson-White
  B. Doença do sistema de condução
VII. Distúrbios hereditários associados às anormalidades eletrofisiológicas (síndromes do QT longo congênitas, displasia ventricular direita, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica induzida por catecolaminas, etc.)

Gatilhos para a expressão da parada cardíaca

I. Alterações do fluxo sanguíneo coronariano
  A. Isquemia transitória
  B. Reperfusão depois da isquemia
II. Estados de baixo débito cardíaco
  A. Insuficiência cardíaca
    1. Crônica
    2. Descompensação aguda
  B. Choque
III. Anormalidades metabólicas sistêmicas
  A. Distúrbios eletrolíticos (p. ex., hipopotassemia)
  B. Hipoxemia, acidose
IV. Distúrbios neurológicos
  A. Variações da atividade autônoma: centrais, neurais e humorais
  B. Função dos receptores
V. Respostas tóxicas
  A. Efeitos de fármacos proarrítmicos
  B. Toxinas cardíacas (p. ex., cocaína, intoxicação digitálica)
  C. Interações farmacológicas

Os distúrbios cardíacos são as causas mais comuns da morte *natural* súbita. Depois de um pico de incidência da morte súbita entre o nascimento e os 6 meses de idade (síndrome da morte súbita do lactente [SMSL]), a incidência desses eventos diminui abruptamente e mantém-se em patamares baixos durante a infância e adolescência. Entre os adolescentes e os adultos jovens, a incidência de MSC é de cerca de 1 por 100.000 habitantes ao ano. A incidência começa a aumentar nos adultos com mais de 30 anos, com um segundo pico na faixa etária de 45 a 75 anos, quando se aproxima de 1 a 2 por 1.000 ao ano na população adulta geral. Nessa faixa, o aumento da idade está associado à elevação do risco de morte súbita cardíaca **(Fig. 327.1*A*)**. Na faixa etária de 1 a 13 anos de idade, apenas uma entre cinco vítimas de morte *natural* súbita falece por causas cardíacas. Na faixa de 14 a 21 anos, essa porcentagem aumenta para 30% e depois chega a 88% entre os adultos de meia-idade e idosos.

Os homens e as mulheres jovens e de meia-idade têm suscetibilidades diferentes à MSC, mas as diferenças entre os sexos diminuem e acabam desaparecendo com o aumento da idade. A diferença do risco de MSC corresponde às variações etárias das outras manifestações da doença arterial coronariana (DAC) entre ambos os sexos. À medida que as diferenças sexuais das manifestações da DAC diminuem entre 60 e 80 anos, o risco maior de MSC no sexo masculino diminui progressivamente. Apesar da incidência mais baixa entre as mulheres mais jovens, os fatores de risco coronariano como tabagismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão são muito importantes e a MSC ainda é um problema clínico e epidemiológico importante. A incidência de MSC na população afro-americana parece ser maior que a da população branca, mas as razões disso ainda são desconhecidas.

Fatores genéticos contribuem para o risco de adquirir DAC, e está sendo explorada uma base genética para a expressão da MSC. Uma hipótese genética para ao menos uma parte do risco de MSC é sustentada por dados que sugerem uma predisposição familiar para a MSC como uma forma específica de expressão da DAC. Uma história de MSC nos pais como primeiro evento cardíaco aumenta a probabilidade de também haver expressão de um evento coronariano agudo nos filhos. Em algumas síndromes menos comuns, como a miocardiopatia hipertrófica, as síndromes congênitas de intervalo QT longo, a displasia ventricular direita e a síndrome do bloqueio de ramo direito (BRD) com elevações não isquêmicas do segmento ST (síndrome de Brugada) e outras síndromes mais raras, há um risco hereditário específico de arritmias e MSC **(Cap. 277)**.

O **Quadro 327.2** cita as causas estruturais e os fatores funcionais que contribuem para a expressão da síndrome de MSC. Em todo o mundo, mas especificamente nas culturas ocidentais, a cardiopatia aterosclerótica coronariana é a anormalidade estrutural mais associada à MSC dos adultos de meia-idade e idosos. Nos EUA, até 80% das MSC são decorrentes das consequências da aterosclerose coronariana. As miocardiopatias não isquêmicas (dilatada e hipertrófica, em conjunto; **Cap. 273e**) são responsáveis por outros 10 a 15% das MSC, enquanto as demais etiologias causam apenas 5 a 10% dos casos. As síndromes arrítmicas hereditárias (ver parágrafos anteriores e **Quadro 327.2**) são causas relativamente comuns nos adolescentes e nos adultos jovens. Para algumas dessas síndromes, como a miocardiopatia hipertrófica **(Cap. 287)**, o risco de MSC aumenta de forma significativa após o início da puberdade.

Isquemia transitória do coração previamente fibrótico ou hipertrófico, distúrbios hemodinâmicos e hidreletrolíticos, flutuações da atividade do sistema nervoso autônomo e alterações eletrofisiológicas transitórias causadas por fármacos ou outras substâncias químicas (p. ex., substâncias proarrítmicas) também foram implicados como mecanismos responsáveis pela transição de estabilidade para instabilidade eletrofisiológica. Além disso, a reperfusão do miocárdio isquêmico pode causar instabilidade eletrofisiológica transitória e arritmias.

PATOLOGIA

Dados fornecidos por estudos de necropsia das vítimas de MSC corroboram as observações clínicas acerca da prevalência de DAC como fator etiológico estrutural predominante. Mais de 80% das vítimas de MSC têm anormalidades patológicas sugestivas de DAC. Em geral, a descrição patológica inclui uma combinação de aterosclerose generalizada de longa duração envolvendo artérias coronárias epicárdicas e lesões instáveis nas artérias coronárias, as quais incluem várias combinações de placas erodidas, fissuradas ou fraturadas; agregados plaquetários; hemorragia; e/ou trombose. Cerca de 70 a 75% dos homens que morrem repentinamente têm infartos do miocárdio preexistentes cicatrizados, enquanto apenas 20 a 30% têm IM recente, apesar da prevalência de placas instáveis e trombos. Essas últimas anormalidades sugerem que o mecanismo desencadeante seja isquemia transitória. A hipertrofia ventricular esquerda (VE) regional ou global com frequência coexiste com evidências de IM pregressos.

PREDIÇÃO E PREVENÇÃO DA PARADA CARDÍACA E DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

A MSC é responsável por cerca de 50% do número total de mortes por causas cardiovasculares. Conforme mostrado na **Figura 327.1B**, os subgrupos de risco muito alto consistem em populações mais concentradas com maior risco de parada cardíaca ou MSC, com melhor predição individual, mas a representação de cada subgrupo dentro da carga de MSC na população geral é pequena. Isso é indicado pelo número absoluto de eventos (“eventos por ano”), em contraste com a porcentagem por ano em cada subgrupo. Para ter um maior impacto populacional, há necessidade de prevenção efetiva de doenças subjacentes e desenvolvimento de novas técnicas epidemiológicas e clínicas que permitam uma melhor predição do risco individual por meio da identificação de subgrupos específicos de alto risco dentro de grandes populações gerais.

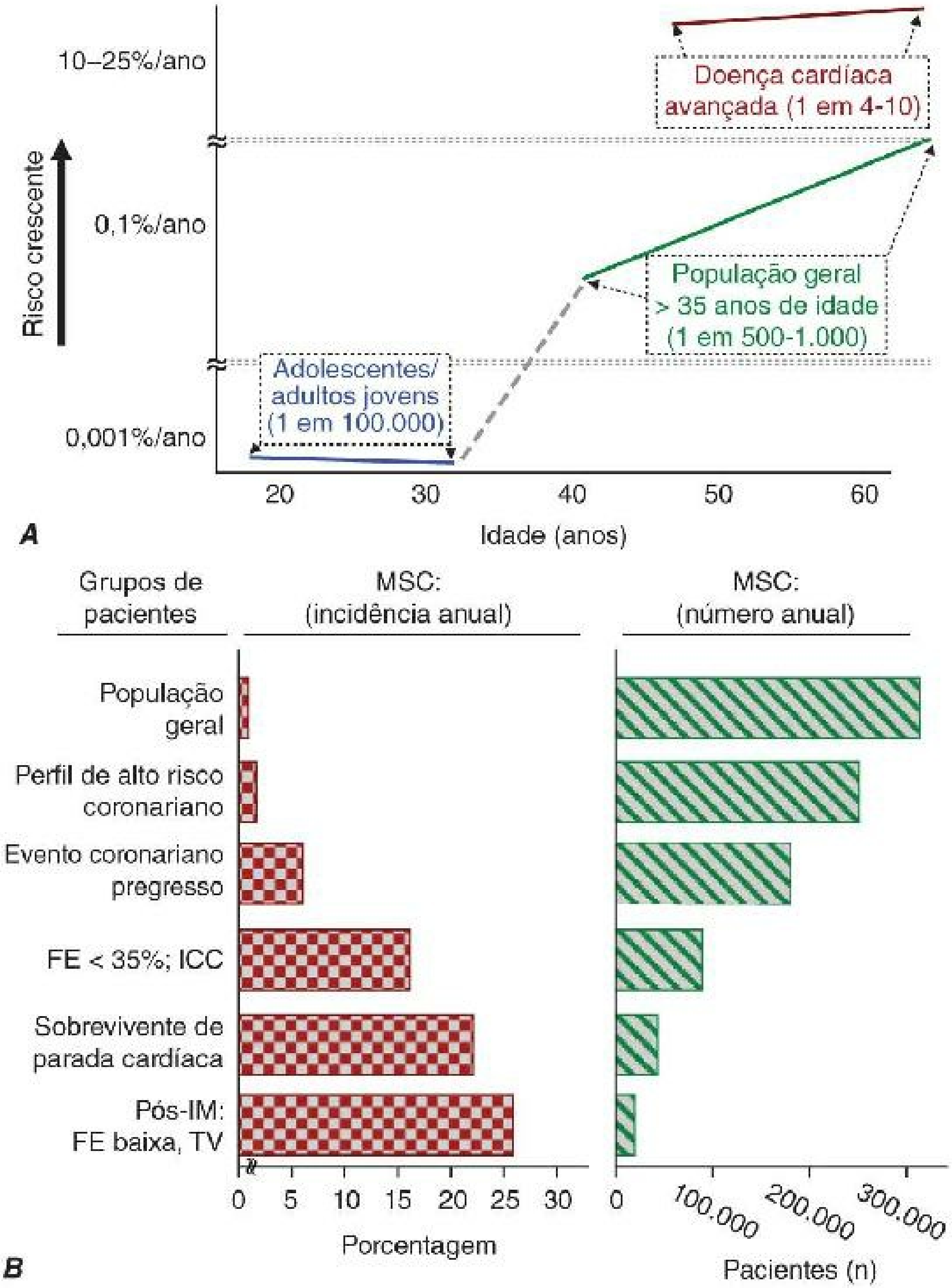

FIGURA 327.1 O ***painel A*** ilustra o risco de morte súbita cardíaca (MSC) por idade. Na população geral de 35 anos ou mais, o risco de MSC é de 0,1 a 0,2% ao ano (1 para 500 a 1.000 indivíduos). Na população geral de adolescentes e adultos com menos de 30 anos de idade, o risco global de MSC é de 1 por 100.000 indivíduos, ou 0,001% ao ano. O risco de MSC aumenta drasticamente a partir dos 35 anos de idade. A maior taxa de aumento ocorre entre os 40 e 65 anos (o eixo vertical é descontínuo). Entre os pacientes com mais de 30 anos de idade com doença cardíaca estrutural avançada e

marcadores de alto risco de parada cardíaca, a taxa de eventos pode ser maior que 25% ao ano e a relação entre o risco e a idade diminui. *(Modificada de RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in P Libby et al [eds]: Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.)* O ***painel B*** demonstra a incidência de MSC nos subgrupos populacionais e a relação entre o número total de eventos por ano e as taxas de incidência. As taxas de incidência são valores aproximados para cada subgrupo e o correspondente contingente populacional do qual foram derivados. Cerca de 50% de todas as mortes cardíacas são súbitas e inesperadas. As barras de incidência à esquerda (porcentagem/ano) indicam as porcentagens aproximadas de mortes súbitas e não súbitas em cada subgrupo populacional indicado, variando desde o percentual mais baixo na população de adultos não selecionados (0,1 a 0,2% por ano) até o percentual mais alto em pacientes com disfunção grave do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca (aproximadamente 25% ao ano). As barras à direita indicam o número total de eventos por ano em cada um desses grupos com o tamanho do impacto populacional em cada subgrupo. As categorias de risco mais alto apresentam o menor número de eventos totais por ano, enquanto a categoria de risco mais baixo responde pelo maior número de eventos por ano. FE, fração de ejeção; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IM, infarto do miocárdio; TV, taquicardia ventricular. *(A partir de RJ Myerburg et al: Circulation 85:2, 1992.)*

As estratégias usadas para prever e evitar MSC são classificadas em primárias e secundárias. O termo *prevenção primária* refere-se à tentativa de identificar os indivíduos sob risco específico de MSC e realizar intervenções profiláticas. O termo *prevenção secundária* aplica-se às medidas adotadas para evitar a recidiva de parada cardíaca ou a morte dos indivíduos que sobreviveram a uma parada cardíaca.

A efetividade das estratégias de prevenção primária aplicadas depende da magnitude do risco detectado nos diversos subgrupos populacionais. Como a incidência anual de MSC na população adulta em geral limita-se a cerca de 1 por 1.000 habitantes ao ano **(Fig. 327.1)** e cerca de 50% de todas as MSC devidas à DAC ocorrem como primeira manifestação da doença **(Fig. 327.2*A*)**, as únicas estratégias práticas disponíveis hoje são a classificação do risco de DAC e o controle dos fatores de risco **(Fig. 327.2*B*)**. Os fatores de risco de longo prazo mais importantes são idade, tabagismo, hipercolesterolemia, diabetes melito, hipertensão arterial, hipertrofia do VE e anormalidades eletrocardiográficas inespecíficas. Os marcadores inflamatórios (p. ex., níveis de proteína C-reativa), que podem prever a desestabilização das placas, foram acrescentados às classificações de risco. A existência de vários fatores de risco aumenta progressivamente a incidência, mas não suficiente ou especificamente a ponto de justificar a instituição de tratamentos voltados às arritmias potencialmente fatais

(Fig. 327.1*A*). Porém, estudos recentes que sugerem aglomerados familiares de MSC associada com uma primeira síndrome coronariana aguda (SCA) oferecem esperança de que marcadores genéticos para especificar o risco possam estar a caminho.

Depois de diagnosticar a doença arterial coronariana em um paciente, existem outras estratégias para a classificação do risco **(Fig. 327.2*B*)**, mas a maioria das MSC ocorre nos grandes grupos não selecionados, em vez de nos subgrupos de alto risco específico, o que se torna evidente entre as populações com doença estabelecida (comparar eventos por ano com porcentagem por ano na **Fig. 327.1*B***). Depois de um evento cardiovascular significativo, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca de início recente ou sobrevivência depois de uma parada cardíaca fora do hospital, o risco mais alto de MSC ocorre nos primeiros 6 a 18 meses depois do evento e, em seguida, estabiliza e retorna aos níveis basais associados à gravidade da doença coexistente. Entretanto, muitas das mortes precoces não são súbitas, diluindo o potencial benefício das estratégias voltadas especificamente à MSC. Desse modo, mesmo que o tratamento β-bloqueador pós-IM tenha benefícios demonstráveis tanto nas MSC precoces quanto no risco de mortalidade não súbita, o efeito benéfico final na mortalidade atribuído ao uso do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) logo depois do IM não foi comprovado.

Entre os pacientes nas fases aguda, convalescente e crônica do IM **(Cap. 295)**, podem ser identificados subgrupos de alto risco absoluto para MSC. Durante a fase aguda, o risco potencial de parada cardíaca desde o início até 48 horas costumava ser de até 15%, mas agora é relatado como 2,3 a 4,4% devido ao reconhecimento precoce pelo paciente do significado dos sintomas e à disponibilidade de estratégias de revascularização de emergência. Os indivíduos que sobrevivem à FV da fase aguda não continuam sob risco de parada cardíaca recorrente relacionada com o evento desencadeante. Durante a fase de convalescença do IM (três dias até cerca de seis semanas), a ocorrência de um episódio de taquicardia ventricular (TV) sustentada ou de FV, que geralmente está associada aos infartos extensos, prevê um risco de mortalidade maior que 25% em 12 meses, com base na história natural da doença. Pelo menos a metade dessas mortes ocorre de forma súbita. Técnicas agressivas de intervenção podem reduzir essa incidência.

Durante a fase crônica após o IM, o risco em longo prazo de mortalidade por todas as causas e por MSC é previsto por alguns fatores **(Fig. 327.2*B*)**. O fator de risco mais importante para MSC e morte não súbita é a extensão da lesão miocárdica causada pelo IM. A gravidade é avaliada pelo grau de redução da fração de ejeção (FE) e/ou pela ocorrência de insuficiência cardíaca. Vários estudos demonstraram que as arritmias ventriculares identificadas pela monitoração ambulatorial contribuem significativamente para esse risco, em especial nos pacientes com FE menor que 40%.

Além disso, a possibilidade de induzir TV ou FV durante os estudos eletrofisiológicos dos pacientes portadores de arritmias ventriculares preexistentes (extrassístoles ventriculares [ESV] e TV não sustentada) e FE menor que 35% é um indicador seguro do risco de MSC. Os pacientes desse subgrupo são considerados candidatos ao uso de CDI (ver adiante). O risco diminui expressivamente quando a FE é maior que 35% e quando não há arritmias, mas é alto quando a FE é menor que 30%, mesmo que não haja marcadores de arritmia preexistente.

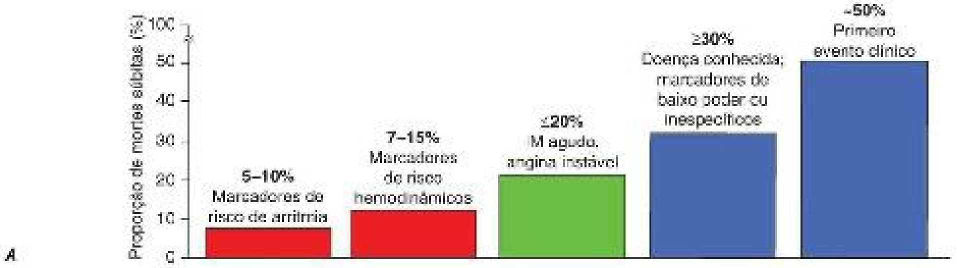

Alvo	Exemplos	Objetivo	Sensibilidade
• Fatores de risco para DCAE	• Escore de risco de Framingham	• Prever a evolução da doença	• Muito baixa
• Triagem anatômica	• Tomografia computadorizada (TC)	• Detectar DAC	• Moderada para anatomia
• Marcadores clínicos	• FE; angiografia	• Definir a gravidade da doença	• Alta para extensão da doença; variável quanto à especificidade do risco
	• MA; EEF		
	• História de insuficiência cardíaca	• Detectar marcadores de arritmia	• Baixa a intermediária para triagem
	• EF e variações hemodinâmicas	• Definir subgrupos de alto risco	• Alta para grupos específicos
• Preditores de risco temporário	• Flutuações da atividade autonômica	• Marcadores clínicos de instabilidade	• Valor preditivo primário desconhecido
	• Preditores de isquemia	• Quantificar os fatores desencadeantes autonômicos	• Desconhecido; algumas medidas úteis (?)
	• Perfil genético/familiar	• Prever instabilidade das placas	• Desconhecido; potencialmente alta
• Preditores de risco pessoal		• Prever o risco específico de MSC antes da expressão da doença	• Alto potencial para perfil de risco futuro

B

FIGURA 327.2 Subgrupos populacionais, preditores de risco e distribuição das mortes súbitas cardíacas (MSC) conforme as circunstâncias clínicas. ***A.*** O subgrupo populacional com marcadores de alto risco de arritmia e frações de ejeção baixas encontra-se sob alto risco de MSC, mas representa menos de 10% do total de MSC atribuíveis à doença arterial coronariana (DAC). Por outro lado, 50% de todas as vítimas de MSC têm essa apresentação como primeira e única manifestação da doença subjacente, e pelo menos 30% têm doença conhecida, mas são classificados no grupo de risco relativamente baixo porque não têm marcadores de alto risco. ***B.*** É difícil traçar um perfil de risco para prever e evitar a MSC. Os números absolutos mais altos de eventos ocorrem na população geral, que pode ter apenas fatores de risco para doença cardíaca coronariana ou manifestações de doença que não preveem risco alto. Isso é responsável pela sensibilidade baixa para prever e evitar a MSC. Abordagens novas como a previsão epidemiológica dos fatores de risco temporários e preditores genéticos para prever os riscos de cada paciente trazem a possibilidade de aumentar a sensibilidade no futuro. DCAE, doença cardíaca aterosclerótica; EEF, estudo eletrofisiológico; EF, eletrofisiológico; FE, fração de ejeção; IM, infarto do miocárdio; MA, monitoração ambulatorial. *(Modificada de RJ Myerburg: J Cardiovasc*

Electrophysiol 12:369–381, 2001.)

As miocardiopatias (dilatada e hipertrófica, **Cap. 287**) formam a segunda categoria mais comum de doenças associadas a risco de MSC **(Quadro 327.2)**. Foram identificados alguns fatores de risco, em grande parte relacionados à extensão da doença, presença de insuficiência cardíaca, documentação de arritmias ventriculares e síncope presumivelmente causada por arritmia. Causas menos comuns de MSC são cardiopatias valvares (principalmente aórtica) e distúrbios inflamatórios e infiltrativos do miocárdio. Esse último grupo inclui as miocardites, a sarcoidose e a amiloidose.

Entre os adolescentes e os adultos jovens, os distúrbios hereditários raros, como a miocardiopatia hipertrófica, as síndromes do intervalo QT longo, a displasia arritmogênica do VD e a síndrome de Brugada, têm suscitado interesse como causas importantes de MSC, da mesma forma que a miocardite aguda e outras doenças adquiridas menos comuns. A incidência de MSC entre o subgrupo dos atletas jovens competitivos parece ser mais alta na população geral de adolescentes e adultos jovens e talvez chegue a 1 em 75.000 a 100.000. A miocardiopatia hipertrófica **(Cap. 287)** é a causa mais comum nos Estados Unidos.

As estratégias de *prevenção secundária* devem ser aplicadas às vítimas que sobreviveram a uma parada cardíaca que não estava associada a um IM agudo ou um fator de risco transitório controlável para MSC, como exposição a fármacos e distúrbios eletrolíticos corrigíveis. A existência de doença em várias artérias coronárias e miocardiopatia dilatada, principalmente quando há redução acentuada da FE do ventrículo esquerdo, prevê risco alto de recidiva da MSC ou da parada cardíaca, sendo indicações para intervenções específicas, como os CDIs (ver adiante). A ocorrência de síncope inexplicada ou arritmias potencialmente fatais nos pacientes com síndromes do QT longo ou displasia ventricular direita também está associada aos riscos mais altos de MSC.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA PARADA CARDÍACA

PRÓDROMO, INÍCIO, PARADA, MORTE

A MSC pode ser prenunciada por dias, semanas ou meses com angina progressiva, dispneia, palpitações, cansaço ao mínimo esforço e outras queixas inespecíficas. Entretanto, esses *sintomas prodrômicos* em geral preveem a ocorrência de qualquer evento cardíaco significativo, não sendo específicos para prever MSC.

O *início da transição clínica* que resulta em parada cardíaca é definido como alteração súbita da função cardiovascular precedendo a parada cardíaca em até 1 hora. Quando o início é muito rápido ou súbito, a probabilidade de que a parada tenha etiologia cardíaca é > 95%. Registros eletrocardiográficos contínuos obtidos de maneira fortuita no início de uma parada cardíaca comumente demonstram uma tendência para aumento da frequência cardíaca e graus avançados de extrassistolia ventricular nos minutos ou nas horas que precedem o evento.

A probabilidade de conseguir a reanimação bem-sucedida de uma vítima de parada cardíaca correlaciona-se com o intervalo decorrido entre o início da perda da circulação e o retorno da circulação espontânea (RCE), no ambiente em que o evento ocorreu, com o mecanismo da parada cardíaca (TV, FV, AESP, assistolia) e com o estado clínico do paciente antes da parada cardíaca. O RCE e os índices de sobrevida associada à desfibrilação diminuem quase linearmente entre 1 e 10 minutos. Depois de 4 a 5 minutos, os índices de sobrevida não passam de 25 a 30% das paradas cardíacas não testemunhadas ocorridas fora do ambiente hospitalar. Os locais em que é possível iniciar a reanimação cardiopulmonar (RCP) imediata seguida da desfibrilação rápida são os que oferecem as maiores chances de sucesso. Os resultados conseguidos nas unidades de terapia intensiva e em outros contextos intra-hospitalares são afetados acentuadamente pelo estado clínico prévio do paciente. O prognóstico imediato é bom quando a parada cardíaca ocorre na unidade de terapia intensiva e o paciente tem um evento cardíaco agudo ou um distúrbio metabólico transitório, mas a sobrevida dos pacientes com doença cardíaca crônica muito avançada ou doenças não cardíacas graves (p. ex., insuficiência renal, pneumonia, sepse, diabetes ou câncer) é baixa e não muito melhor no ambiente hospitalar. As taxas de sobrevida após parada cardíaca inesperada em áreas monitoradas em um hospital não são muito diferentes das paradas testemunhadas fora do hospital. Desde a implantação dos sistemas de resposta comunitária, o índice de sobrevida da parada cardíaca extra-hospitalar aumentou, embora ainda seja pequeno na maioria das circunstâncias. A probabilidade de sobrevida em locais públicos é maior do que no ambiente doméstico, onde ocorre a maioria das paradas cardíacas.

Os índices de sucesso da reanimação inicial e a sobrevida até a alta hospitalar depois de uma parada cardíaca ocorrida fora do hospital dependem diretamente do mecanismo do evento. Quando o mecanismo é uma TV sem pulso, o prognóstico é melhor; a FV é o segundo mecanismo mais favorável; a assistolia e a AESP, atualmente os mecanismos mais comuns, são responsáveis por estatísticas de prognóstico ruim. A idade avançada também influencia negativamente as chances de sucesso da reanimação.

A probabilidade de *progressão à morte biológica* depende do mecanismo da parada cardíaca e do intervalo decorrido até o início das intervenções. A FV sem RCP nos primeiros 4 a 6 minutos tem prognóstico ruim mesmo se a desfibrilação obtiver sucesso devido ao dano cerebral secundário; a imediata interposição de RCP por testemunhas do evento (suporte básico de vida; ver adiante) melhora os desfechos em qualquer ponto da escala de tempo, em especial quando seguida por desfibrilação precoce e bem-sucedida. Porém, há poucos sobreviventes entre pacientes que não receberam medidas de suporte à vida nos primeiros 8 minutos após o início do quadro. Avaliações feitas sobre a instalação de desfibriladores externos automáticos (DEA) na comunidade (p. ex., viaturas policiais, grandes prédios, aeroportos e estádios) estão começando a gerar dados encorajadores, mas os dados relacionados a instalações residenciais têm sido menos impressionantes.

As mortes que ocorrem durante a internação hospitalar e depois da reversão bem-sucedida da parada cardíaca estão diretamente relacionadas com a gravidade da lesão do sistema nervoso central. A encefalopatia anóxica e as infecções subsequentes à dependência prolongada do respirador são responsáveis por 60% dos óbitos. Outros 30% devem-se à ocorrência de estados de baixo débito cardíaco que não respondem às intervenções. As arritmias recorrentes são a causa menos comum dos óbitos, representando apenas 10% das mortes intra-hospitalares.

Em casos de infarto agudo do miocardio (IAM) **(Cap. 295)**, é importante diferenciar entre as paradas cardíacas primárias e as secundárias. *As paradas cardíacas primárias* são as que ocorrem sem instabilidade hemodinâmica, enquanto as *paradas cardíacas secundárias* são as que ocorrem em pacientes nos quais as anormalidades hemodinâmicas predominam no quadro clínico antes da parada cardíaca. O índice de sucesso da reanimação imediata da parada cardíaca primária durante o IAM em condições monitoradas deve ser maior que 90%. Por outro lado, até 70% dos pacientes com paradas cardíacas secundárias morrem imediatamente ou durante a mesma internação hospitalar.

TRATAMENTO PARADA CARDÍACA

O indivíduo que sofre colapso súbito é tratado em cinco estágios: (1) avaliação inicial e, se a parada cardíaca for confirmada, suporte básico à vida; (2) acesso público à desfibrilação (quando disponível); (3) suporte avançado à vida; (4) cuidados pós-reanimação; e (5) tratamento de longo prazo. A resposta inicial, inclusive a confirmação da perda da circulação espontânea, o suporte básico de vida e a desfibrilação em local público, pode ser conduzida por médicos, enfermeiros, pessoal paramédico ou pessoas leigas treinadas.

AVALIAÇÃO INICIAL E SUPORTE BÁSICO À VIDA

A confirmação de que o colapso súbito com perda de consciência realmente se deveu à parada cardíaca requer a observação imediata do estado de consciência, dos movimentos respiratórios, da cor da pele e da presença ou da ausência de pulsos nas artérias carótidas ou femorais. Não se recomenda mais a palpação dos pulsos quando a confirmação de parada cardíaca for realizada por pessoas leigas, pois a palpação não é confiável. Quando há suspeita ou confirmação de uma parada cardíaca, ou mesmo se ela for iminente, a prioridade imediata é acionar um sistema de resgate de emergência (p. ex., ligar para 193). Com o advento dos DEAs facilmente aplicáveis por socorristas não convencionais, tornou-se possível um novo nível de resposta (ver adiante).

É importante estar atento ao estado respiratório após a perda abrupta de consciência. Embora a respiração normal ou a taquipneia após a perda de consciência tornem a parada cardíaca menos provável, movimentos respiratórios irregulares (*gasping*) podem persistir durante uma parada cardíaca verdadeira e a sua presença não deve retardar as respostas apropriadas. De fato, a continuação dessa respiração irregular é considerada um sinal de bom prognóstico para desfechos positivos. Também é importante observar a presença de estridor grave com pulso persistente como indicador de aspiração de corpo estranho ou alimento. Se houver suspeita de que isso ocorreu, a manobra de Heimlich (ver adiante) pode desalojar o objeto que causou a obstrução. Em alguns casos, a aplicação firme de um golpe ou "soco" precordial com o punho fechado na junção dos terços médio e inferior do esterno pode reverter a TV ou FV, mas existe a possibilidade de converter uma TV em FV. Por essa razão, recomenda-se a aplicação do soco precordial apenas como técnica de suporte avançado à vida, quando a monitoração e a desfibrilação já estão disponíveis. A aplicação conservadora dessa técnica permanece controversa.

A terceira medida adotada durante a resposta inicial é desobstruir as vias respiratórias. A cabeça deve ser inclinada para trás e o queixo levantado, de modo que a orofaringe possa ser explorada para desobstruir as vias respiratórias. Dentaduras ou corpos estranhos devem ser removidos, e a manobra de Heimlich é realizada quando há razão para suspeitar que um corpo estranho esteja alojado na orofaringe. Se houver suspeita de que a parada cardíaca foi provocada por uma parada respiratória, um segundo soco precordial poderá ser aplicado depois da desobstrução das vias respiratórias.

O suporte básico à vida, conhecido mais comumente como RCP, tem como objetivo manter a perfusão dos órgãos até que as intervenções definitivas possam ser instituídas. O elemento inicial e primário da RCP é a manutenção da perfusão até que a circulação espontânea possa ser restaurada. A compressão cardíaca fechada mantém a função contrátil por enchimento e esvaziamento sequenciais das suas câmaras, desde que as valvas competentes mantenham a direção anterógrada do fluxo sanguíneo. A palma da mão deve ser aplicada sobre o terço inferior do esterno, com a base da outra mão apoiada sobre o dorso da mão que está embaixo. O esterno deve ser deprimido com os braços retificados a uma frequência de 100/min. A força aplicada deve ser suficiente para deprimir o esterno em 4 a 5 cm e o relaxamento deve ser abrupto.

Até recentemente, o fornecimento de ventilação aos pulmões por respiração boca a boca era realizado quando não havia equipamento específico disponível (p. ex., vias respiratórias orofaríngeas de plástico, obturadores esofágicos, Ambu com máscara). Porém, o suporte ventilatório durante a RCP gerou evidências de que as compressões torácicas contínuas (RCP "apenas manual") resultam em melhores desfechos. As compressões são interrompidas apenas para os choques de um DEA, quando disponível, com 2 minutos de RCP entre cada choque.

DESFIBRILADOR EXTERNO AUTOMÁTICO

Existem DEAs que podem ser utilizados facilmente por socorridas não convencionais, inclusive bombeiros, policiais e motoristas de ambulância treinados, guardas de segurança com treinamento e indivíduos leigos com pouco ou nenhum treinamento. Esse recurso instituiu outro nível de resposta no paradigma da parada cardíaca. Alguns estudos demonstraram que o uso do DEA por socorristas não convencionais na estratégia do sistema de resposta e por leigos nos locais públicos pode aumentar os índices de sobrevida depois de uma parada cardíaca. A rapidez com que a desfibrilação/cardioversão é realizada é um elemento importante para o sucesso da reanimação, tanto para a RCE quanto para a proteção do sistema nervoso central. As compressões torácicas devem ser realizadas enquanto o desfibrilador é carregado. Assim que se estabelece o diagnóstico de FV ou TV, deve ser administrado um choque com formato de onda bifásico de 150 a 200 J (360 J se for usado um dispositivo com formato de onda monofásico). Se tiver passado cinco minutos entre o colapso e o primeiro contato com a vítima, há algumas evidências de que 60 a 90 segundos de RCP antes do primeiro choque podem aumentar a probabilidade de sobrevida sem dano neurológico. Se o choque inicial não obtiver sucesso na reversão da TV ou FV, deve-se continuar com as compressões torácicas com uma frequência de 100 por minuto por dois minutos e, então, um segundo choque é administrado. Múltiplos choques em sequência não são mais recomendados para minimizar as interrupções nas compressões torácicas. Essa sequência é continuada até a chegada de pessoal capacitado e equipado para o suporte avançado de vida, embora poucos dados sustentem a noção de que apenas os choques e as compressões torácicas revertam a FV após a falha de três choques.

SUPORTE DE VIDA AVANÇADO EM CARDIOLOGIA (ACLS)

O ACLS visa alcançar e manter a perfusão dos órgãos e a ventilação adequada, controlar arritmias cardíacas e estabilizar a pressão arterial e o débito cardíaco. As atividades realizadas para alcançar esses objetivos são (1) desfibrilação/cardioversão e/ou instalação de marca-passo; (2) intubação endotraqueal; e (3) inserção de cateter intravenoso.

Como no suporte básico de vida, a principal ênfase durante o ACLS é minimizar as interrupções nas compressões torácicas até se alcançar a RCE. Após duas ou três tentativas de desfibrilação sem sucesso, administra-se epinefrina, 1 mg intravenosa (IV), e se repetem as tentativas de desfibrilação. A dose de epinefrina pode ser repetida a intervalos de 3 a 5 minutos **(Fig. 327.3*A*)**. Alguns estudos sugeriram o uso de vasopressina (em dose única de 40 unidades administradas por via intravenosa) como uma alternativa ao uso de epinefrina.

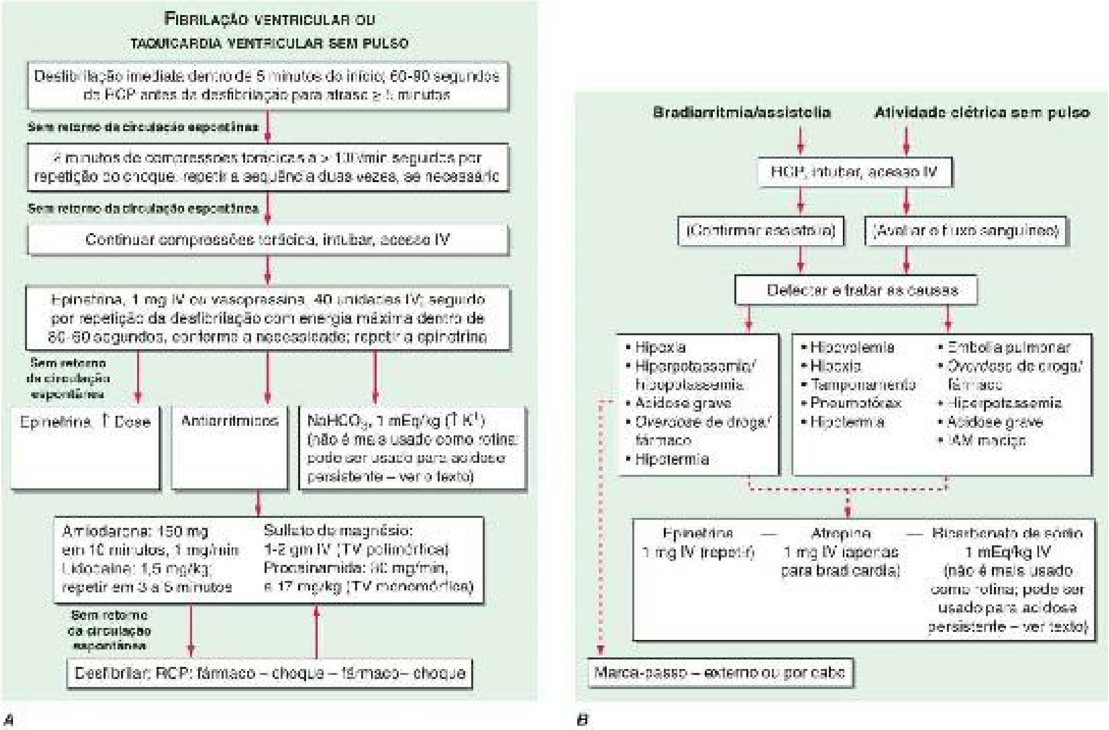
FIBRILAÇÃO VENTRICULAR OU TAQUICARDIA VENTRICULAR SEM PULSO
Desfibrilação imediata dentro de 5 minutos do início; 60-90 segundos de RCP antes da desfibrilação para atraso ≥ 5 minutos
Sem retorno da circulação espontânea
2 minutos de compressões torácicas a > 100/min seguidos por repetição do choque; repetir a sequência duas vezes, se necessário
Sem retorno da circulação espontânea
Continuar compressões torácica, intubar, acesso IV
Epinefrina, 1 mg IV ou vasopressina, 40 unidades IV; seguido por repetição da desfibrilação com energia máxima dentro de 30-60 segundos, conforme a necessidade; repetir a epinefrina
Sem retorno da circulação espontânea
Epinefrina, ↑ Dose
Antiarrítmicos
NaHCO₃, 1 mEq/kg (↑ K⁺) (não é mais usado como rotina; pode ser usado para acidose persistente – ver o texto)
Amiodarona: 150 mg em 10 minutos, 1 mg/min
Lidocaína: 1,5 mg/kg; repetir em 3 a 5 minutos
Sulfato de magnésio: 1-2 gm IV (TV polimórfica)
Procainamida: 30 mg/min, a 17 mg/kg (TV monomórfica)
Sem retorno da circulação espontânea
Desfibrilar; RCP: fármaco – choque – fármaco – choque
A
Bradiarritmia/assistolia
Atividade elétrica sem pulso
RCP, intubar, acesso IV
(Confirmar assistolia)
(Avaliar o fluxo sanguíneo)
Detectar e tratar as causas
• Hipoxia
• Hiperpotassemia/hipopotassemia
• Acidose grave
• Overdose de droga/fármaco
• Hipotermia
• Hipovolemia
• Hipoxia
• Tamponamento
• Pneumotórax
• Hipotermia
• Embolia pulmonar
• Overdose de droga/fármaco
• Hiperpotassemia
• Acidose grave
• IAM maciço
Epinefrina 1 mg IV (repetir)
Atropina 1 mg IV (apenas para bradicardia)
Bicarbonato de sódio 1 mEq/kg IV (não é mais usado como rotina; pode ser usado para acidose persistente – ver texto)
Marca-passo – externo ou por cabo
B

FIGURA 327.3 ***A.*** O algoritmo de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso começa com uma tentativa inicial de desfibrilação. Se um choque único falhar na restauração do pulso, ele é seguido por 2 minutos de ressuscitação cardiopulmonar (RCP; compressões torácicas), seguidos por outro choque. Após três sequências assim, epinefrina e, depois, agentes antiarrítmicos, são acrescentados ao protocolo. Ver o texto para detalhes. ***B.*** Os algoritmos para bradiarritmia/assistolia (*à esquerda*) ou atividade elétrica sem pulso (*à direita*) consistem, em primeiro lugar, em suporte contínuo à vida e em uma busca por causas reversíveis. O tratamento subsequente é inespecífico e tem índices baixos de sucesso. Ver detalhes no texto. IAM, infarto agudo do miocárdio; IV, intravenoso; TV, taquicardia ventricular.

Quando o paciente não está completamente consciente depois da reversão, ou quando duas ou três tentativas falham, as próximas medidas são intubação imediata, ventilação e análise da gasometria arterial. A ventilação com O_2 (ar ambiente se não houver O_2 disponível de imediato) pode reverter rapidamente a hipoxemia e a acidose.

Atualmente se recomenda a capnografia com formato de onda quantitativa para a confirmação e o monitoramento da localização do tubo endotraqueal. Um paciente que continua em acidose depois da desfibrilação e da intubação bem-sucedidas ou que tinha acidose antes da parada cardíaca deve receber uma dose inicial de 1 mEq/kg de $NaHCO_3$ e mais 50% dessa dose a cada 10 a 15 minutos. Contudo, o bicarbonato não deve ser administrado rotineiramente.

Depois das tentativas iniciais malsucedidas de desfibrilação ou frente à persistência/recidiva da instabilidade elétrica, deve-se iniciar o tratamento antiarrítmico. A amiodarona intravenosa tem sido usada como tratamento inicial preferível (150 mg em 10 minutos, seguidos de 1 mg/minuto por até 6 horas e 0,5 mg/min a partir de então) **(Fig. 327.3*A*)**. Nas paradas cardíacas decorrentes de FV na fase inicial de uma SCA, uma dose rápida de 1 mg/kg de lidocaína IV é uma alternativa que pode ser repetida em dois minutos. Esse fármaco também pode ser tentado nos pacientes que não responderem à amiodarona. A procainamida intravenosa (dose de ataque com 100 mg/5 minutos até a dose total de 500 a 800 mg, seguida da infusão contínua de 2 a 5 mg/minuto) raramente é utilizada nesses casos, mas pode ser tentada quando há arritmias persistentes em pacientes hemodinamicamente estáveis. O gluconato de cálcio intravenoso não é mais considerado seguro ou necessário para a administração de rotina. Ele é administrado apenas quando está confirmado que a hiperpotassemia aguda é o evento desencadeante da FV persistente, quando há hipocalcemia comprovada, ou aos pacientes que receberam doses tóxicas de antagonistas do canal de cálcio.

A parada cardíaca causada por bradiarritmias ou assistolia (parada cardíaca B/A) é tratada diferentemente **(Fig. 327.3*B*)**. O paciente deve ser intubado imediatamente, a RCP deve ser mantida e deve-se fazer uma tentativa de controlar a hipoxemia e a acidose, identificando outras causas reversíveis. A epinefrina pode ser administrada por vias intravenosa ou intraóssea. A atropina não é mais considerada efetiva para a assistolia ou AESP, mas pode ser usada para bradiarritmias. Marca-passos externos são usados para tentar estabelecer um ritmo regular quando a atropina falha na bradiarritmia, mas agentes cronotrópicos administrados por via IV são atualmente considerados uma alternativa igualmente efetiva.

O índice de sucesso pode ser satisfatório quando a parada B/A deve-se a um IAM da parede inferior, a uma obstrução reversível das vias respiratórias, à depressão respiratória induzida por fármaco/droga, ou quando a reanimação começa imediatamente. Nos casos de obstrução aguda das vias respiratórias, a remoção imediata dos corpos estranhos pela manobra de Heimlich ou, nos pacientes hospitalizados, por intubação e aspiração das secreções que obstruem as vias respiratórias, costuma ser bem-sucedida. Em geral, o prognóstico é muito desfavorável com as outras causas desse tipo de parada cardíaca, inclusive doenças cardíacas ou não cardíacas terminais. O tratamento da AESP é semelhante ao das bradiarritmias, mas seu prognóstico também é muito desfavorável.

SÍNDROME PÓS-PARADA CARDÍACA E CUIDADOS PÓS-RESSUSCITAÇÃO

Após o retorno da circulação espontânea ou assistida estável, a atenção se volta para elementos diagnósticos e terapêuticos da síndrome pós-parada cardíaca. Essa classificação clínica recentemente desenvolvida surgiu a partir da organização de elementos da lesão após a parada cardíaca em um contínuo multidisciplinar. Os quatro componentes da síndrome pós-parada cardíaca incluem lesão cerebral, disfunção miocárdica, respostas sistêmicas à isquemia/reperfusão e controle de fatores precipitantes persistentes. O objetivo terapêutico é manter uma condição estável elétrica, hemodinâmica e do sistema nervoso central.

O cuidado pós-ressuscitação é determinado pelas circunstâncias clínicas específicas. A mais difícil é a presença de encefalopatia anóxica, um forte fator preditivo de morte intra-hospitalar e incapacidade pós-parada cardíaca. A hipotermia terapêutica leve está indicada para vítimas de parada cardíaca ressuscitadas que estejam hemodinamicamente estáveis, mas que permanecem comatosas. A temperatura corporal central é reduzida para 32 a 34°C com diversas técnicas disponíveis (externas e/ou internas [centrais]), assim que possível após a ressuscitação, sendo mantida por no mínimo 12 a 24 horas. Ao reduzir as demandas metabólicas e o edema cerebral, essa intervenção melhora a probabilidade de sobrevida com melhor desfecho neurológico.

A *FV primária* no IAM (não acompanhada por estados de baixo débito) **(Cap. 295)** costuma ser muito responsiva a técnicas de suporte à vida, sendo facilmente controlada após o evento inicial. No ambiente intra-hospitalar, o suporte com respirador geralmente não é necessário ou é usado apenas por um período curto e ocorre estabilização hemodinâmica imediatamente depois da desfibrilação ou da cardioversão. Com a *FV secundária* ao IAM (eventos nos quais as anormalidades hemodinâmicas predispõem à arritmia potencialmente fatal), os esforços de reanimação são menos bem-sucedidos e, nos pacientes ressuscitados com sucesso, a taxa de recorrência é alta. O quadro clínico e o prognóstico são determinados basicamente pela instabilidade hemodinâmica e pela possibilidade de controlar a disfunção hemodinâmica. Bradiarritmias, assistolia e AESP costumam ser eventos secundários nos pacientes hemodinamicamente instáveis.

O prognóstico depois da parada cardíaca intra-hospitalar associada às doenças não cardíacas é desfavorável e, em alguns pacientes reanimados de maneira eficaz, a evolução pós-reanimação é determinada principalmente pela natureza da doença subjacente. Nos pacientes com câncer em estágio terminal, insuficiência renal, doença aguda do sistema nervoso central e infecções não controladas, os índices de sobrevida são menores que 10% depois da parada cardíaca intra-hospitalar. Algumas exceções importantes são os pacientes com obstrução transitória das vias respiratórias, distúrbios eletrolíticos, efeitos proarrítmicos de fármacos e distúrbios metabólicos graves que, em sua maioria, podem ter excelentes chances de sobrevivência, desde que sejam imediatamente reanimados e estabilizados enquanto as anormalidades transitórias são corrigidas.

MANEJO DE LONGO PRAZO APÓS SOBREVIVÊNCIA A UMA PARADA CARDÍACA FORA DO HOSPITAL

Os pacientes que sobrevivem à parada cardíaca sem lesão irreversível do sistema nervoso central e conseguem a estabilidade hemodinâmica devem ser submetidos a uma investigação diagnóstica para definir as intervenções terapêuticas apropriadas ao seu tratamento em longo prazo. Essa abordagem é recomendada pelo fato de que a sobrevivência depois de uma parada cardíaca fora do hospital é seguida por uma taxa de mortalidade de 10 a 25% durante os primeiros dois anos subsequentes ao evento primário; além disso, há dados sugestivos de que a sobrevida possa ser aumentada significativamente com a prescrição de um CDI.

Para os pacientes nos quais o mecanismo específico que resultou na parada cardíaca extra-hospitalar foi IAM com elevação de ST ou isquemia miocárdica reversível, o tratamento é determinado em parte pela natureza transitória do risco de arritmia potencialmente fatal durante a SCA e, em parte, pela extensão dos danos miocárdicos irreversíveis resultantes. A parada cardíaca que ocorre durante a fase isquêmica aguda não é uma indicação para colocar um CDI, mas os sobreviventes das paradas cardíacas que não estão associadas a uma SCA podem ser beneficiados por essa medida. Além disso, os pacientes que sobrevivem ao IM com FE menor que 30 a 35% parecem se beneficiar com os CDI.

Para os pacientes que tiverem paradas cardíacas decorrentes de mecanismo isquêmico transitório tratável, principalmente os que têm FE mais altas, o tratamento anti-isquêmico com agentes farmacológicos ou intervenção por cateter ou cirurgia geralmente é aceito como medida mais apropriada de longo prazo.

Os sobreviventes das paradas cardíacas causadas por outras doenças como miocardiopatia hipertrófica ou dilatada e vários outros distúrbios hereditários raros (p. ex., displasia ventricular direita, síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, TV polimórfica induzida por catecolaminas e a chamada FV idiopática) também são considerados candidatos ao uso de CDI.

PREVENÇÃO DA MSC EM PESSOAS DE ALTO RISCO SEM PARADA CARDÍACA PRÉVIA

Os pacientes que tiveram IM e têm FE < 35% e outros marcadores de risco, inclusive arritmias ventriculares sustentadas, taquiarritmias ventriculares induzíveis no laboratório de eletrofisiologia e história de insuficiência cardíaca, são considerados candidatos ao uso de CDI dentro de 40 dias ou mais depois do infarto. Uma série de estudos clínicos demonstrou redução da mortalidade total na faixa de 20 a 35% ao longo de 2 a 5 anos. Um estudo sugeriu que FE < 30% era um marcador de risco suficiente para indicar o efeito benéfico do CDI; outro estudo mostrou efeitos benéficos nos pacientes com insuficiência cardíaca da classe funcional 2 ou 3 e FEs ≤ 35%, independentemente da etiologia (isquêmica ou não isquêmica) ou da existência de arritmias persistentes ou induzíveis (**Caps. 277 e 279**). Para pacientes com insuficiência cardíaca recentemente diagnosticada e FE < 35%, o retardo necessário entre o diagnóstico e a instituição da terapia clínica, com subsequente implante de um CDI, é de 90 dias. Em geral, existe um gradiente de efeitos benéficos crescentes com o CDI quando as FEs são menores que o limiar indicado. Contudo, os pacientes com FEs muito baixas (p. ex., < 20%) podem ser menos beneficiados.

O processo de decisão quanto ao uso da profilaxia primária para outros distúrbios além da DAC e da miocardiopatia dilatada é geralmente orientado por dados observacionais e julgamento baseado nas observações clínicas. Para esses subgrupos populacionais menos numerosos não existem estudos clínicos controlados que forneçam indicadores baseados em evidências quanto à utilização dos CDI. Em geral, para os distúrbios raros citados anteriormente, os indicadores do risco de arritmias (p. ex., síncope, taquiarritmias ventriculares documentadas, parada cardíaca revertida ou, talvez, história familiar de MSC prematura) e alguns outros marcadores clínicos ou eletrocardiograma podem ser usados como indicações ao uso do CDI.

SEÇÃO 3

TERAPIA INTENSIVA NEUROLÓGICA

328

Coma

Allan H. Ropper

O coma está entre os problemas mais comuns e instigantes da medicina geral. Representa uma parcela substancial das internações em enfermarias de emergência e ocorre em todos os serviços hospitalares. Exige atenção imediata e requer uma abordagem organizada.

Há um espectro contínuo de estados de redução da vigília, sendo a forma mais grave o coma, definido como um estado profundo semelhante ao sono, do qual o paciente não pode ser acordado. Estupor refere-se a um grau mais alto de capacidade de despertar no qual o paciente é temporariamente acordado por estímulos vigorosos, acompanhado de comportamento motor que procura evitar estímulos desconfortáveis ou irritantes. A sonolência, conhecida para todas as pessoas, simula o sono leve e caracteriza-se por despertar fácil e persistência da vigília por breves períodos. A sonolência e o estupor geralmente são acompanhados de algum grau de confusão **(Cap. 34)**. Uma descrição narrativa precisa do nível de vigília e do tipo de respostas suscitadas por diferentes estímulos, como foram observados à beira do leito, é preferível a termos ambíguos como letargia, semicoma ou embotamento.

Vários distúrbios que deixam os pacientes não responsivos e simulam coma são considerados em separado devido à sua importância especial. O estado vegetativo significa um estado de aspecto acordado, porém irresponsivo em um paciente que saiu do coma. No estado vegetativo, as pálpebras podem permanecer abertas, dando a impressão de vigília. As funções respiratória e autônoma mostram-se preservadas. Bocejos, tosse, deglutição e movimentos dos membros e da cabeça estão presentes e o paciente pode acompanhar visualmente objetos apresentados, mas observa-se pouca ou nenhuma resposta significativa ao ambiente externo e interno – em essência, “coma vígil”. O termo *vegetativo* é inadequado, pois está sujeito a equívocos de interpretação. Há sempre sinais associados que indicam lesão extensa dos hemisférios cerebrais, como postura de descerebração ou decorticação dos membros e ausência de respostas a estímulos visuais (ver adiante). No estado estreitamente relacionado, porém menos grave, minimamente consciente, o paciente tem comportamentos vocais ou motores rudimentares, frequentemente espontâneos, mas alguns em resposta ao toque, estímulo visual ou comando. A parada cardíaca com hipoperfusão cerebral e traumatismo craniano são as causas mais comuns dos estados vegetativo e minimamente consciente **(Caps. 327 e 330)**. O prognóstico para recuperação das faculdades mentais após a persistência do estado vegetativo por vários meses é muito reservado e, após um ano, quase nulo, daí a expressão *estado vegetativo persistente*. A maioria dos relatos de recuperação dramática, quando investigados cuidadosamente, revela que as regras gerais do prognóstico prevaleceram, mas houve raros casos de recuperação até um estado gravemente incapacitado e, em poucos casos pediátricos, um estado ainda melhor. A possibilidade de atribuir incorretamente comportamento significativo a pacientes nos estados vegetativo e minimamente consciente cria problemas imoderados e angústia. Por outro lado, a questão sobre se os pacientes não possuem qualquer capacidade de cognição foi reaberta por estudos de imagem funcionais demonstrando, em uma pequena proporção de casos pós-traumáticos, ativação cerebral em resposta a estímulos externos.

De modo distinto dos distúrbios anteriores, várias síndromes que afetam a vigília são propensas a serem erroneamente interpretadas como estupor ou coma. Mutismo acinético refere-se a um estado parcial ou totalmente vígil no qual o paciente é capaz de formar impressões e pensar, como demonstrado ao recontar os eventos mais tarde, mas permanece quase imóvel e mudo. O distúrbio resulta de lesão nas regiões dos núcleos talâmicos mediais ou nos lobos frontais (sobretudo lesões situadas profundamente ou nas superfícies orbitofrontais), ou de hidrocefalia extrema. O termo abulia descreve uma forma mais leve de mutismo acinético, caracterizado por lentidão mental e física, bem como capacidade reduzida de iniciar atividades. Em geral, também advém de lesão dos lobos frontais e suas conexões **(Cap. 36)**.

Catatonia é uma síndrome curiosa de hipomobilidade e mutismo que ocorre como parte de uma psicose grave, em geral esquizofrenia ou depressão maior. Os pacientes catatônicos fazem poucos movimentos voluntários ou responsivos, mas piscam, deglutem e podem não parecer desconfortáveis. Não obstante, há sinais de que o paciente é responsivo, embora possa exigir criatividade do examinador para demonstrá-los. Por exemplo, a elevação das pálpebras é resistida ativamente, o piscar ocorre em resposta a uma ameaça visual e os olhos se movem concomitantemente com a rotação da cabeça; todos os sinais são incompatíveis com a presença de uma lesão cerebral que causa falta de responsividade. É típico, mas não invariável na catatonia que os membros conservem as posturas nas quais foram colocados pelo examinador (“flexibilidade cérea”, ou catalepsia). Com a recuperação, os pacientes com frequência têm alguma lembrança dos eventos que ocorreram durante seu estupor catatônico. A catatonia é superficialmente semelhante ao mutismo acinético, mas evidências clínicas de lesão cerebral, como sinais de Babinski e hipertonia dos membros, estão ausentes. O problema específico do coma na morte encefálica será discutido adiante.

O estado de encarceramento (*locked-in*) descreve outro tipo de pseudocoma no qual o paciente acordado não tem meios de produzir fala ou movimentos voluntários, mas mantém os movimentos oculares verticais voluntários e a elevação palpebral, o que lhe permite emitir sinais de que está consciente. As pupilas reagem normalmente. Tais indivíduos escreveram tratados inteiros por meio do código Morse. A causa habitual é infarto ou hemorragia da ponte ventral, a qual interrompe todas as vias motoras (corticospinais e corticobulbares) descendentes. Um estado semelhante acordado, mas desaferentado ocorre como resultado de paralisia total da musculatura em casos graves de síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**, neuropatia de doença crítica **(Cap. 330)** e bloqueio neuromuscular farmacológico.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DO COMA

Quase todos os casos de redução da vigília podem ser correlacionados com anormalidades difusas dos hemisférios cerebrais ou com atividade reduzida de um sistema de despertar talamocortical especial denominado sistema reticular ativador (SRA). O funcionamento apropriado desse sistema, suas projeções ascendentes para o córtex e o próprio córtex são essenciais para manter a vigília e a coerência do pensamento. Portanto, as principais causas de coma são (1) lesões que danificam o SRA na parte superior do mesencéfalo ou suas projeções, (2) destruição de grandes áreas dos hemisférios cerebrais ou (3) supressão da função reticulocerebral por fármacos, toxinas ou anormalidades metabólicas como hipoglicemia, anoxia, uremia e insuficiência hepática.

A proximidade do SRA com estruturas do mesencéfalo que controlam a função pupilar e os movimentos oculares possibilita a localização clínica da causa do coma em muitos casos. Midríase com perda da reação pupilar à luz e perda dos movimentos verticais e da adução dos olhos sugere que a lesão é no mesencéfalo rostral, onde se encontram os núcleos que subservem essas funções. Por outro lado, a preservação da reatividade pupilar à luz e dos movimentos oculares absolve o tronco encefálico rostral e indica que lesões estruturais difusas ou supressão metabólica dos hemisférios cerebrais são responsáveis pelo coma.

Coma devido a lesões expansivas cerebrais e herniações Além da restrição fixa do crânio, a cavidade craniana é separada em compartimentos por pregas internas da dura. Os dois hemisférios cerebrais são separados pela foice e as fossas anterior e posterior, pelo tentório do cerebelo. Herniação refere-se ao deslocamento do tecido cerebral por uma massa sobrejacente ou adjacente para dentro de um compartimento contíguo que ele normalmente não ocupa. Coma e muitos dos seus sinais associados podem ser atribuídos a esses deslocamentos teciduais, e determinadas características clínicas são típicas de herniações específicas **(Fig. 328.1)**. São, em essência, sinais de “localização falsa” porque decorrem de compressão de estruturas cerebrais distantes da massa.

Na forma mais comum de herniação, o tecido cerebral é deslocado do compartimento supratentorial para o infratentorial pela abertura tentorial; isso é chamado de herniação transtentorial. A herniação transtentorial uncal refere-se ao deslocamento do giro temporal medial anterior (úncus) para dentro da abertura tentorial logo anterior e adjacente ao mesencéfalo **(Fig. 328.1*A*)**. O úncus comprime o terceiro nervo no seu percurso no espaço subaracnóideo, causando dilatação da pupila ipsolateral (as fibras que servem à função pupilar parassimpática localizam-se perifericamente no nervo). O coma resultante advém de compressão do mesencéfalo contra a borda tentorial oposta pelo giro paraipocampal deslocado **(Fig. 328.2)**. O deslocamento lateral do mesencéfalo pode comprimir o pedúnculo cerebral oposto, produzindo sinal de Babinski e hemiparesia contralateral à hemiparesia que resultou da massa (sinal de Kernohan-Woltman). A herniação também pode comprimir as artérias cerebrais anterior e posterior quando elas passam sobre as reflexões tentoriais, com infarto cerebral resultante. As distorções também podem comprometer partes do sistema ventricular, resultando em hidrocefalia.

Herniação transtentorial central denota um movimento descendente simétrico das estruturas talâmicas pela abertura tentorial com compressão do mesencéfalo rostral **(Fig. 328.1*B*)**. Pupilas mióticas e sonolência são os sinais anunciadores, em contraste com uma pupila aumentada unilateralmente da síndrome uncal. As herniações transtentoriais uncais e centrais causam compressão progressiva do tronco encefálico, com lesão inicial ao mesencéfalo, depois a ponte e, por fim, o bulbo. O resultado é uma sequência de sinais neurológicos que correspondem a cada nível afetado. Outras formas de herniação são a herniação transfalcial (deslocamento do giro do cíngulo sob a foice e pela linha média, **Fig. 328.1*C***) e herniação foraminal (descida forçada das amígdalas cerebelares para dentro do forame magno, **Fig. 328.1*D***), que causa compressão do bulbo, parada respiratória e morte.

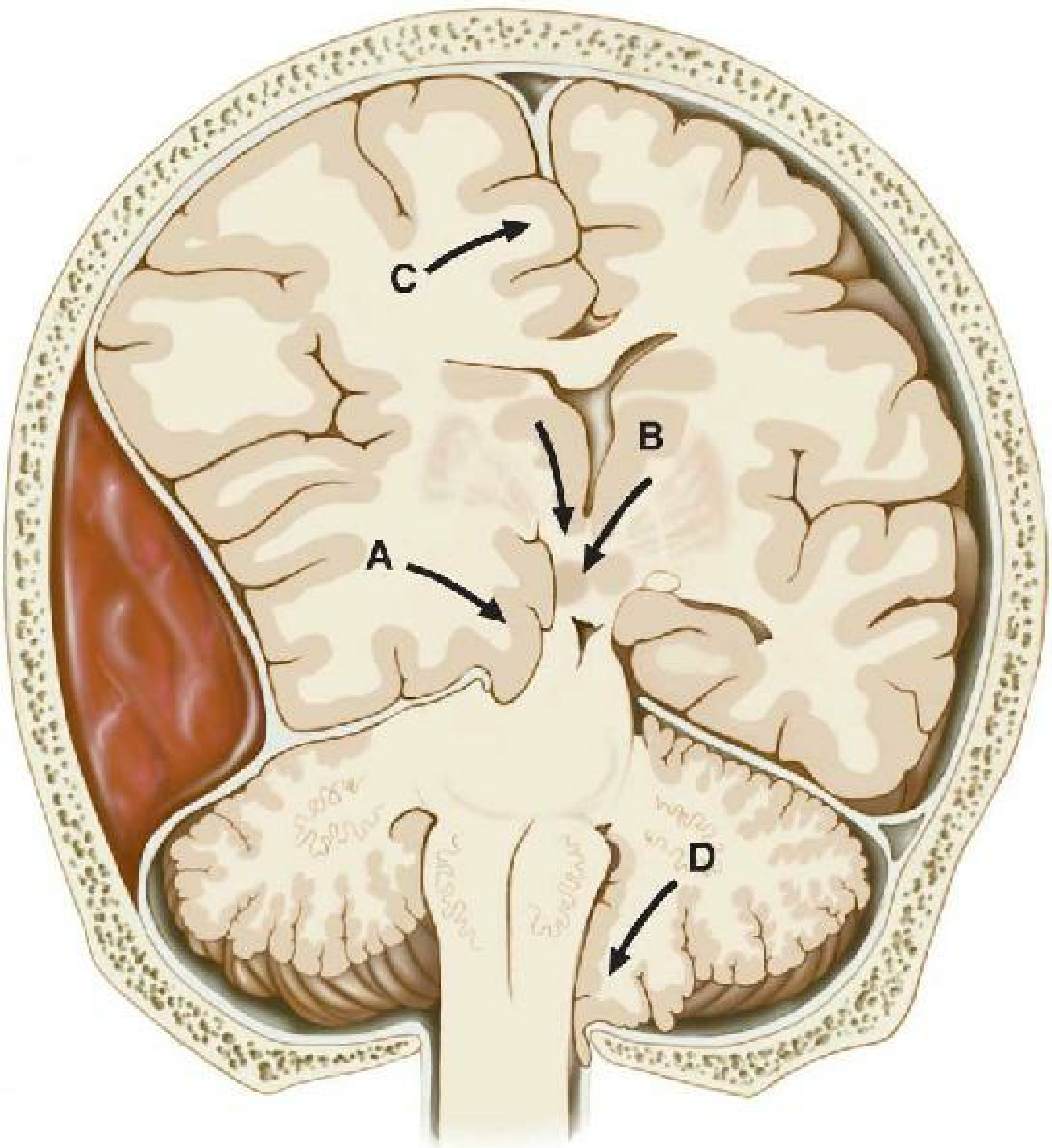

FIGURA 328.1 **Tipos de herniação cerebral.** (***A***) uncal; (***B***) central; (***C***) transfalcial; (***D***) foraminal.

Nem sempre se encontra uma relação direta entre as diversas configurações de herniação transtentorial e coma. Sonolência e estupor podem ocorrer com deslocamentos horizontais moderados do diencéfalo (tálamo) antes que as herniações transtentoriais sejam evidentes. Esse deslocamento lateral pode ser quantificado nas imagens axiais de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância magnética (RM) **(Fig. 328.2)**. Nos casos de massas de aparecimento agudo, um deslocamento horizontal da calcificação pineal de 3 a 5 mm geralmente está associado com sonolência, de 6 a 8 mm com estupor e > 9 mm com coma. A intrusão do lobo temporal medial para dentro da abertura tentorial também é evidente na RM e na TC como obliteração das cisternas que circundam o tronco encefálico superior.

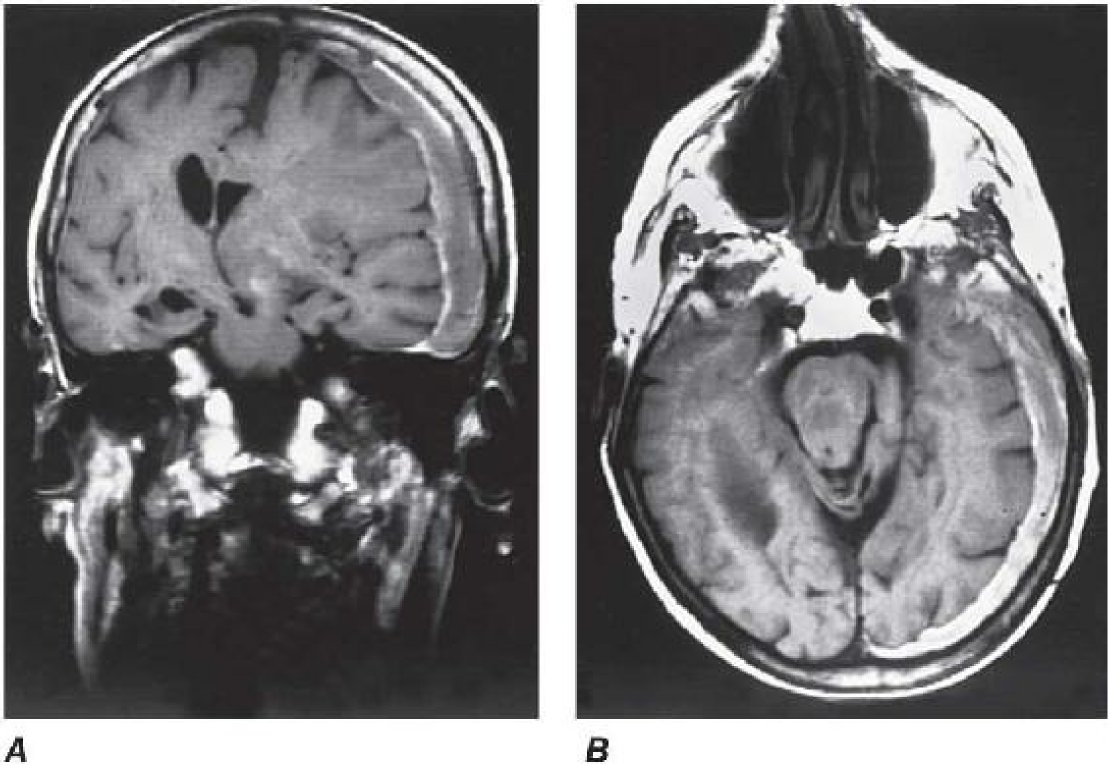

FIGURA 328.2 **Imagens coronal (*A*) e axial (*B*) de ressonância magnética de paciente estuporoso com paralisia do terceiro nervo esquerdo** decorrente de um grande hematoma subdural no lado esquerdo (visto como uma margem branco-acinzentada). O mesencéfalo rostral e as regiões talâmicas inferiores estão comprimidos e deslocados horizontalmente para longe da massa, e há herniação transtentorial das estruturas do lobo temporal medial, incluindo o úncus anteriormente. O ventrículo lateral oposto ao hematoma aumentou em razão de compressão do terceiro ventrículo.

Coma devido a distúrbios metabólicos Muitas anormalidades metabólicas sistêmicas causam coma por interrupção do transporte de substratos energéticos (p. ex., oxigênio, glicose) ou alteração da excitabilidade neuronial (fármacos e álcool, anestesia e epilepsia). As anormalidades metabólicas que produzem coma podem, em formas mais leves, induzir um estado confusional agudo. Assim, nas encefalopatias metabólicas, a turvação da consciência e o coma pertencem a um espectro contínuo.

Os neurônios cerebrais dependem completamente do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e do transporte de oxigênio e glicose. O FSC é de aproximadamente 75 mL por 100 g/min na substância cinzenta e 30 mL por 100 g/min na substância branca (média = 55 mL por 100 g/min); o consumo de oxigênio é 3,5 mL por 100 g/min, e a utilização de glicose é de 5 g por 100 g/min. As reservas cerebrais de glicose são capazes de garantir a energia por cerca de dois minutos após a interrupção do fluxo sanguíneo, e as reservas de oxigênio duram 8 a 10 segundos após a cessação do fluxo sanguíneo. Hipoxia e isquemia simultâneas exaurem a glicose mais rapidamente. O ritmo do eletroencefalograma (EEG) nessas circunstâncias torna-se difusamente lento, típico das encefalopatias metabólicas e, à medida que o transporte de substratos se deteriora, subsequentemente a atividade elétrica cerebral cessa.

Diferentemente da hipoxia-isquemia, que causa destruição neuronal, a maior parte dos distúrbios metabólicos, como hipoglicemia, hiponatremia, hiperosmolaridade, hipercapnia, hipercalcemia e insuficiências hepática e renal, causa alterações neuropatológicas apenas leves. Os efeitos reversíveis desses distúrbios no cérebro não são compreendidos, mas podem advir de reservas de energia reduzidas, alterações no fluxo de íons pelas membranas neuroniais e anormalidades dos neurotransmissores. Por exemplo, a alta concentração cerebral de amônia do coma hepático interfere no metabolismo cerebral de energia e na bomba de Na^+, K^+- -adenosina trifosfatase (ATPase), aumenta o número e o tamanho dos astrócitos e eleva as concentrações de produtos potencialmente tóxicos do metabolismo da amônia; também pode afetar os neurotransmissores, incluindo a produção de supostos “falsos” neurotransmissores que são ativos nos locais dos receptores. Afora a hiperamonemia, não está evidente qual desses mecanismos tem importância crucial. O mecanismo da encefalopatia na insuficiência renal também é desconhecido. Ao contrário da amônia, a ureia não produz toxicidade no sistema nervoso central (SNC), e propôs-se uma etiologia multifatorial para a encefalopatia, incluindo aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica a substâncias tóxicas, como ácidos orgânicos, e aumento do conteúdo de cálcio no cérebro e de fosfato no líquido cerebrospinal (LCS).

Coma e crises convulsivas são manifestações comuns de desvios significativos no equilíbrio de sódio e água no cérebro. Essas alterações da osmolaridade advêm de distúrbios clínicos sistêmicos, como cetoacidose diabética, estado hiperosmolar não cetótico e hiponatremia de qualquer causa (p. ex., intoxicação hídrica, secreção excessiva de hormônio antidiurético ou peptídeos natriuréticos atriais). Níveis de sódio < 125 mmol/L induzem confusão, e níveis < 115 mmol/mL estão associados à coma e a crises epilépticas. No coma hiperosmolar, a osmolaridade sérica geralmente é > 350 mOsmol/L. A hipercapnia deprime o nível de consciência de maneira proporcional à elevação da tensão de dióxido de carbono (CO_2) no sangue. Em todas essas encefalopatias metabólicas, o grau de alteração neurológica depende em grande parte da rapidez com que as alterações séricas ocorrem. A fisiopatologia de outras encefalopatias metabólicas, como aquelas decorrentes de hipercalcemia, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B_{12} e hipotermia, é compreendida incompletamente, mas deve refletir perturbações da bioquímica, da função das membranas no SNC e de neurotransmissores.

Coma epiléptico Convulsões elétricas generalizadas são associadas ao coma, mesmo na ausência de convulsões motoras (estado epiléptico não convulsivo). O coma autolimitado que sucede uma crise convulsiva, o estado pós-ictal, pode advir de exaustão das reservas de energia ou dos efeitos de moléculas localmente tóxicas que são subproduto das crises. O estado pós-ictal produz lentidão contínua e generalizada da atividade de base do EEG, à semelhança de outras encefalopatias metabólicas.

Coma tóxico (incluindo induzido por fármacos) Essa classe comum de encefalopatia é reversível na maioria dos casos e não deixa lesão residual, desde que não sobrevenha insuficiência respiratória. Muitos medicamentos e toxinas são capazes de deprimir a função do sistema nervoso. Alguns produzem coma pela ação em núcleos do tronco encefálico, incluindo o SRA, e no córtex cerebral. A combinação de sinais do córtex e do tronco encefálico, que ocorre em certas *overdoses* medicamentosas, pode levar ao diagnóstico incorreto de doença estrutural do tronco encefálico. A *overdose* de medicamentos que têm ações atropínicas produz sinais como midríase, taquicardia e pele seca; a *overdose* de opiáceos produz contração pupilar de < 1 mm de diâmetro.

Coma devido a lesão difusa dos hemisférios cerebrais Essa categoria, que abrange uma série de distúrbios não relacionados, resulta de lesão cerebral estrutural difusa, simulando, assim, uma afecção metabólica do córtex. Hipoxia-isquemia talvez seja o exemplo mais bem caracterizado, no qual não é possível distinguir, inicialmente, entre os efeitos agudos reversíveis da privação de oxigênio do cérebro e os efeitos subsequentes da lesão neuronal. Lesão cerebral disseminada semelhante pode ser produzida por distúrbios que ocluem os pequenos vasos sanguíneos em todo o cérebro; os exemplos incluem malária cerebral, púrpura trombocitopênica trombótica e hiperviscosidade. A lesão difusa de substância branca decorrente de traumatismo craniano ou doenças inflamatórias desmielinizantes pode causar uma síndrome comatosa semelhante.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Coma

Um exame por vídeo de paciente comatoso é mostrado no Capítulo 329e.

Os problemas respiratórios e cardiovasculares agudos devem ser abordados antes da avaliação neurológica. Na maioria dos casos, a avaliação médica completa, exceto pelos sinais vitais, fundoscopia e pesquisa de rigidez de nuca, pode ser adiada até que o exame neurológico estabeleça a gravidade e natureza do coma. **A abordagem ao paciente com coma decorrente de traumatismo craniano é descrita no Capítulo 457e.**

ANAMNESE

A causa de coma pode ser imediatamente evidente em casos de trauma, parada cardíaca ou ingestão de fármaco observado. Nos demais, certos pontos são úteis: (1) as circunstâncias e a rapidez com que os sintomas neurológicos surgiram; (2) os sintomas precedentes (confusão, fraqueza, cefaleia, febre, crises epilépticas, tontura, diplopia, ou vômitos); (3) o uso de medicamentos, drogas ilícitas ou álcool; (4) as doenças hepática, renal, pulmonar, cardíaca ou outra crônica. A inquirição direta de familiares, observadores e técnicos da ambulância na cena, pessoalmente ou por telefone, é uma parte importante da avaliação, quando possível.

EXAME FÍSICO GERAL

Febre sugere uma infecção sistêmica, meningite bacteriana, encefalite, colapso por calor, síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna devido a anestésicos ou intoxicação por fármacos anticolinérgicos. Apenas raramente a febre é atribuível a uma lesão que comprometeu os centros hipotalâmicos de regulação da temperatura ("febre central"). Elevação discreta da temperatura pode suceder a crises epilépticas vigorosas. A hipotermia é observada com exposição na intoxicação por álcool, barbitúricos, sedativos, ou fenotiazinas; hipoglicemia; insuficiência circulatória periférica; ou hipotireoidismo extremo. A hipotermia em si causa coma quando a temperatura é < 31°C. A taquipneia pode indicar acidose sistêmica ou pneumonia ou, raramente, infiltração do cérebro com linfoma. Os padrões respiratórios aberrantes que refletem distúrbios do tronco encefálico serão descritos adiante. Hipertensão acentuada sugere encefalopatia hipertensiva ou hemorragia cerebral ou traumatismo craniano. A hipotensão é típica do coma por intoxicação por álcool ou barbitúricos, hemorragia interna, infarto agudo do miocárdio, sepse, hipotireoidismo profundo ou crise de Addison. O exame fundoscópico pode detectar hemorragia subaracnoide (hemorragias sub-hialoides), encefalopatia hipertensiva (exsudatos, hemorragias, alterações nos cruzamentos de vasos, papiledema) e pressão intracraniana (PIC) elevada (papiledema). Petéquias cutâneas sugerem púrpura trombocitopênica trombótica, meningococcemia ou uma diátese hemorrágica associada à hemorragia intracerebral. Cianose e coloração vermelhada ou pele anêmica são outras indicações de uma doença sistêmica subjacente ou monóxido de carbono como responsável pelo coma.

EXAME NEUROLÓGICO

O examinador deve observar o paciente sem intervenções. Gestos de revolver-se no leito, aproximar uma mão da face, cruzar as pernas, bocejar, deglutir, tossir ou gemer refletem um estado sonolento que está próximo da vigília normal. A ausência de movimentos inquietos em um lado ou um membro inferior em rotação lateral sugere hemiplegia. Movimentos breves e intermitentes de um pé, dedo ou músculo facial podem ser o único sinal de crises epilépticas. Mioclonias multifocais quase sempre indicam um distúrbio metabólico, em particular uremia, anoxia, intoxicação medicamentosa (especialmente com lítio ou haloperidol) ou uma doença priônica **(Cap. 453e)**. Em paciente sonolento e confuso, asterixe bilateral é um sinal certo de encefalopatia metabólica ou intoxicação medicamentosa.

Rigidez de decorticação e rigidez de descerebração, ou "postura fixa", descrevem movimentos estereotipados dos braços e das pernas que ocorrem espontaneamente ou são suscitados por estimulação sensorial. Flexão dos cotovelos e pulsos e supinação dos braços (postura de decorticação) sugerem lesão bilateral rostral ao mesencéfalo, enquanto a extensão dos cotovelos e os pulsos com pronação (postura de descerebração) indicam lesão dos tratos motores no mesencéfalo ou diencéfalo caudal. A combinação menos frequente de extensão dos braços com flexão ou flacidez das pernas está associada a lesões na ponte. Esses conceitos foram adaptados de estudos que envolveram animais e não são aplicáveis com precisão ao coma em seres humanos. Na verdade, distúrbios agudos e difusos de qualquer tipo, seja qual for a sua localização, costumam causar extensão dos membros, e quase todas as posturas extensoras tornam-se predominantemente flexoras com o passar do tempo.

NÍVEL DE DESPERTAR

Usa-se uma sequência de estímulos cada vez mais intensos para determinar o limiar do despertar e a resposta motora em cada lado do corpo. Os resultados do exame físico podem variar minuto a minuto, e exames sucessivos são úteis. Tocar de leve nas narinas com um filete de algodão é um estímulo moderado para o despertar – todos os pacientes, exceto aqueles em estupor profundo ou coma, afastam a cabeça e despertam em algum grau. Um grau ainda maior de responsividade está presente se o paciente usa a mão para remover um estímulo agressor. A compressão dos nós dos dedos ou de proeminências ósseas e a estimulação com alfinete de segurança são formas compassivas de estímulos dolorosos; um beliscão na pele causa equimoses e geralmente é desnecessário, mas pode ser útil para suscitar movimentos de retirada em abdução dos membros. A postura em resposta a um estímulo nocivo indica lesão grave ao sistema corticoespinal, enquanto o movimento de abdução-fuga de um membro em geral é proposital e denota um sistema corticoespinal íntegro. A postura também pode ser unilateral e coexiste com movimentos propositais do membro, refletindo lesão incompleta ao sistema motor.

REFLEXOS DO TRONCO ENCEFÁLICO

A avaliação da função do tronco encefálico é essencial para localização da lesão no coma **(Fig. 328.3)**. Os reflexos do tronco encefálico que são examinados incluem tamanho pupilar e reação à luz, movimentos oculares espontâneos e provocados, respostas corneopalpebrais e o padrão respiratório. Como regra, o coma causado por doença hemisférica bilateral preserva essas atividades do tronco encefálico, sobretudo as reações pupilares e os movimentos oculares. Contudo, a presença de sinais anormais do tronco encefálico nem sempre indica que a lesão primária está no tronco encefálico, pois massas hemisféricas podem causar lesão secundária do tronco encefálico por herniações transtentoriais.

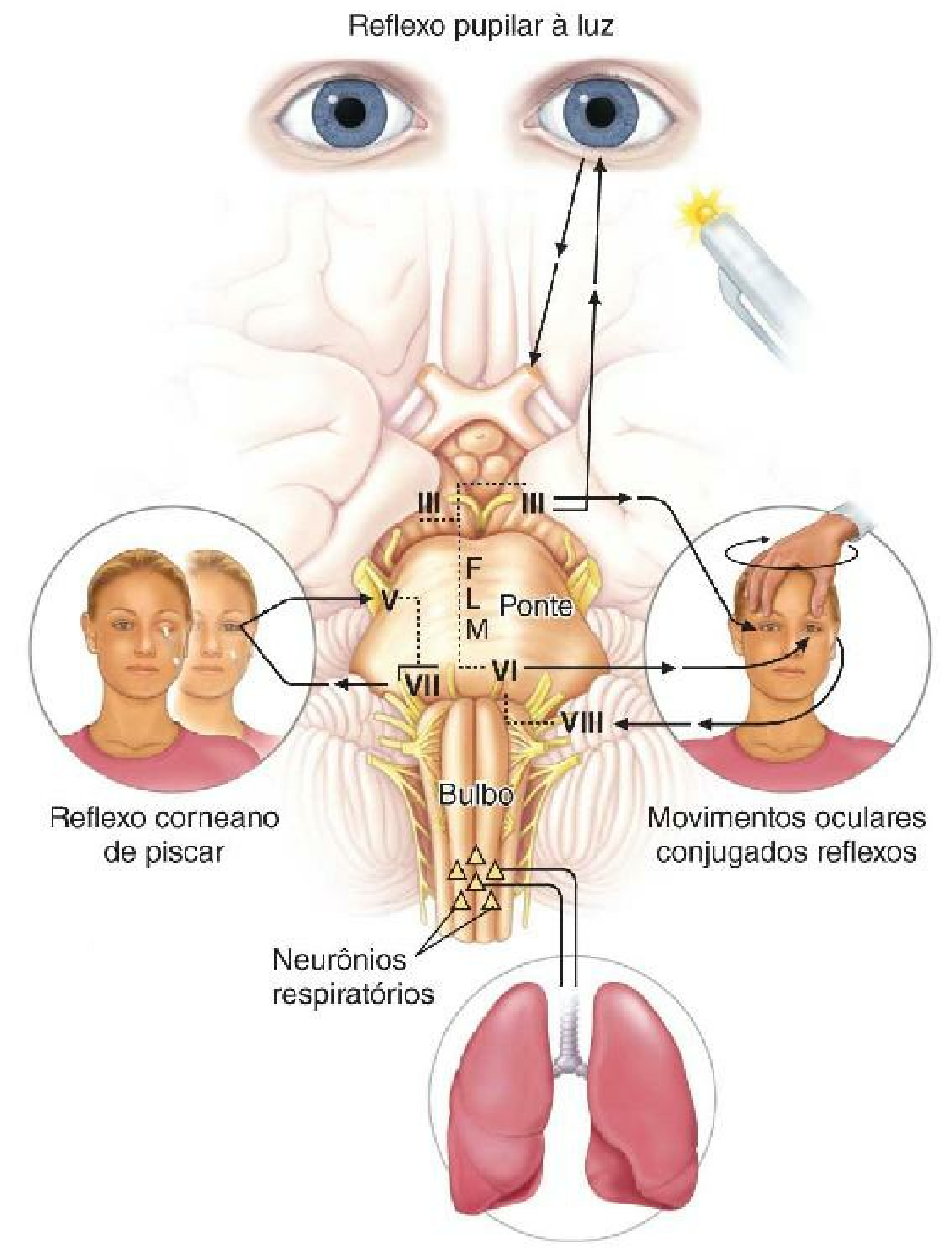
Reflexo pupilar à luz
III
III
F
L
M
Ponte
V
VII
VI
VIII
Bulbo
Reflexo corneano de piscar
Movimentos oculares conjugados reflexos
Neurônios respiratórios

FIGURA 328.3 Exame dos reflexos do tronco encefálico no coma. A função do mesencéfalo e do terceiro nervo é testada por meio da reação pupilar à luz, da função pontina pelos movimentos oculares espontâneos e reflexos e pelas respostas corneopalpebrais, e a função bulbar pelas respostas respiratórias e faríngeas. Os movimentos oculares horizontais conjugados reflexos dependem da conexão pelo fascículo longitudinal medial (FLM) entre o núcleo do sexto nervo e o núcleo do terceiro nervo contralateral. A rotação da cabeça (reflexo oculocefálico) ou a estimulação calórica dos labirintos (reflexo oculovestibular) suscita movimentos oculares contraversivos (ver detalhes no texto).

Sinais pupilares As reações pupilares são examinadas com uma luz brilhante, difusa (preferencialmente não um oftalmoscópio, que ilumina apenas uma parte limitada da retina). Pupilas reativas e redondas de tamanho médio (2,5 a 5 mm) excluem lesão do mesencéfalo, primária ou secundária à compressão. Uma resposta à luz pode ser difícil de avaliar em pupilas com diâmetro < 2 mm, e iluminação forte do ambiente anula a reatividade pupilar. Uma pupila aumentada e lentamente reativa (> 6 mm) significa compressão ou alongamento do terceiro nervo pelos efeitos de uma massa cerebral proximal. A dilatação da pupila contralateral a uma massa hemisférica pode ocorrer, mas é infrequente. Uma pupila oval e ligeiramente excêntrica é um sinal transitório que acompanha a compressão incipiente do mesencéfalo-terceiro nervo. O sinal pupilar mais extremo, pupilas dilatadas e não reativas bilateralmente, indica lesão grave do mesencéfalo, em geral compressão por uma massa supratentorial. A ingestão de fármacos com atividade anticolinérgica, o uso de gotas oftálmicas midriáticas e traumatismo ocular direto estão entre as causas de midríase enganosa.

A miose unilateral no coma foi atribuída à disfunção de eferentes simpáticos que se originam no hipotálamo posterior e descem no tegmento do tronco encefálico até a medula espinal. É, portanto, de valor limitado de localização, mas é um achado eventual em pacientes com hemorragia cerebral volumosa que acomete o tálamo. Pupilas reativas e bilateralmente pequenas (1 a 2,5 mm), mas não puntiformes, são observadas nas encefalopatias metabólicas ou nas lesões hemisféricas bilaterais profundas, como hidrocefalia ou hemorragia talâmica. Pupilas ainda menores (< 1 mm), porém reativas, caracterizam *overdose* de narcóticos ou barbitúricos, mas também ocorrem na hemorragia pontina extensa. A resposta à naloxona e a presença de movimentos oculares reflexos (ver adiante) ajudam a distinguir entre esses casos.

Movimentos oculares Os olhos são observados primeiro por elevação das pálpebras e observação da posição em repouso e dos movimentos espontâneos dos globos. O tônus palpebral, verificado por elevação das pálpebras e avaliação da sua resistência à abertura e da velocidade de fechamento, é reduzido progressivamente conforme a ausência de responsividade evolui. A divergência horizontal dos olhos em repouso é normal durante a sonolência. Quando o coma se aprofunda, os eixos oculares podem tornar-se paralelos novamente.

Os movimentos oculares espontâneos no coma frequentemente assumem a forma de movimentos errantes horizontais conjugados. Em si, esse achado isenta a lesão no mesencéfalo e na ponte e tem o mesmo significado de movimentos oculares reflexos normais (ver adiante). Desvio ocular horizontal conjugado para um lado indica lesão da ponte no lado oposto ou, como alternativa, do lobo frontal ipsolateral. Esse fenômeno é resumido pela seguinte máxima: *os olhos olham em* *direção a uma lesão hemisférica e para longe de uma lesão no tronco encefálico*. Crises convulsivas também impelem os olhos para um lado, mas em geral com movimentos clônicos sobrepostos dos globos. Os olhos podem, por vezes, virarem-se paradoxalmente para longe do lado de uma lesão hemisférica profunda ("olhos na direção errada"). Os olhos voltam-se para baixo e para dentro com lesões no tálamo e no mesencéfalo rostral, em geral hemorragia talâmica. "Oscilações oculares" (*ocular bobbing*) descrevem movimentos oculares rápidos para baixo e lentos para cima associados à perda dos movimentos horizontais e são diagnósticas de lesão pontina bilateral, em geral por trombose da artéria basilar. "Mergulho ocular" (*ocular dipping*) é um movimento arrítmico e mais lento para baixo, seguido de movimento mais rápido para cima em pacientes com olhar horizontal reflexo normal; geralmente indica lesão anóxica cortical difusa.

Os reflexos oculocefálicos, desencadeados pelo movimento da cabeça de um lado para o outro ou verticalmente e os movimentos de observação dos olhos na direção oposta ao movimento da cabeça dependem da integridade dos núcleos motores oculares e seus tratos de interconexão, que se estendem do mesencéfalo à ponte e ao bulbo **(Fig. 328.3)**. Os movimentos, chamados impropriamente de "olhos de boneca" (expressão que se refere mais precisamente à elevação reflexa das pálpebras com flexão do pescoço), normalmente estão suprimidos no paciente acordado. Por conseguinte, a capacidade de suscitá-los indica diminuição da influência cortical no tronco encefálico e nas vias do tronco encefálico íntegras, sugerindo que o coma é causado por uma lesão ou disfunção nos hemisférios cerebrais. O oposto, ausência dos movimentos oculares reflexos, geralmente indica lesão dentro do tronco encefálico, mas pode advir de *overdose* de determinados fármacos. Nessa circunstância, o tamanho e a fotorreação pupilares normais distinguem a maioria dos comas induzidos por fármacos de lesão estrutural do tronco encefálico.

A estimulação térmica, ou "calórica", do aparelho vestibular (resposta oculovestibular) constitui um estímulo mais intenso para o reflexo oculocefálico, mas fornece basicamente as mesmas informações. Realiza-se o teste irrigando o canal auditivo externo com água fria a fim de induzir correntes de convecção nos labirintos. Após breve latência, o resultado é desvio tônico dos dois olhos para o lado da irrigação com água fria e nistagmo em direção oposta. (O acrônimo "COWS" tem sido usado para lembrar gerações de estudantes de medicina sobre a direção do nistagmo – "água fria [*cold*] em direção *o*posta, água quente [*warm*] na mesma [*same*] direção".) A perda dos movimentos oculares conjugados induzidos sugere lesão do tronco encefálico. A presença de nistagmo corretivo indica que os lobos frontais estão funcionando e são conectados ao tronco encefálico; assim, catatonia ou coma histérico é provável.

Quando a córnea é tocada com um filete de algodão, em geral observa-se uma resposta, a qual consiste em fechamento breve e bilateral das pálpebras. O reflexo corneano depende da integridade das vias pontinas entre o quinto (aferente) e os dois sétimos (eferentes) nervos cranianos; em correlação com os movimentos oculares reflexos, é um teste útil da função pontina. Os fármacos depressores do SNC diminuem ou eliminam as respostas corneopalpebrais logo depois da paralisia dos movimentos oculares reflexos, mas antes que a fotorreação das pupilas seja abolida. A resposta corneana (e faríngea) pode ser perdida durante um período no mesmo lado da hemiplegia aguda.

Padrões respiratórios Seu valor de localização é menor em comparação com os demais sinais do tronco encefálico. Respiração superficial, lenta, mas regular sugere depressão metabólica ou medicamentosa. A respiração de Cheyne-Stokes na sua forma cíclica típica, terminando com um breve período apneico, significa lesão bi-hemisférica ou supressão metabólica e costuma acompanhar o coma leve. A respiração rápida e profunda (de Kussmaul) geralmente indica acidose metabólica, mas também pode ocorrer nas lesões pontomesencefálicas. Arquejos agônicos resultam de lesão do tronco encefálico caudal (bulbo) e são reconhecidos como o padrão respiratório terminal de lesão cerebral grave. Diversas outras variações respiratórias cíclicas foram descritas, mas têm menor importância.

ESTUDOS LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Os exames que são mais úteis para o diagnóstico de coma são: análise toxicológica bioquímica do sangue e da urina, TC ou RM do encéfalo, EEG e análise do LCS. A gasometria arterial é útil em pacientes com doença pulmonar e distúrbios acidobásicos. As aberrações metabólicas mais encontradas na prática clínica em geral são expostas por meio de medição dos eletrólitos, glicose, cálcio, osmolaridade e funções renal (ureia) e hepática (NH_3). A análise toxicológica é essencial em todo caso de coma quando o diagnóstico não está definido de imediato. Contudo, a presença de drogas ou toxinas exógenas, em especial álcool, não exclui a possibilidade de que outros fatores, em particular traumatismo craniano, também estejam contribuindo para o estado clínico. Um nível de etanol de 43 mmol/L (0,2 g/dL) em pacientes não habituados em geral compromete a atividade mental; um nível > 65 mmol/L (0,3 g/dL) está associado a estupor. O desenvolvimento de tolerância pode possibilitar que o alcoolista crônico permaneça acordado a níveis > 87 mmol/L (0,4 g/dL).

A disponibilidade de TC e RM dirige a atenção para as causas de coma que são detectáveis por imagem (p. ex., hemorragia, tumor ou hidrocefalia). A adoção predominante dessa abordagem, embora às vezes oportuna, é imprudente porque a maioria dos casos de coma (e confusão) é de origem metabólica ou tóxica. Além disso, a ideia de que uma TC normal exclui lesão anatômica como a causa do coma é errônea. Infarto hemisférico bilateral, infarto agudo do tronco encefálico, encefalite, meningite, lesão por cisalhamento mecânico de axônios secundária a traumatismo craniano fechado, trombose do seio sagital e hematoma subdural isodenso com o cérebro adjacente são alguns dos distúrbios que podem não ser detectados. No entanto, se a etiologia do coma permanecer desconhecida, deve-se obter um exame de imagem.

O EEG **(Cap. 442e)** é útil nos estados metabólicos ou induzidos por fármacos, mas raramente é diagnóstico. No entanto, é o exame essencial para revelar coma causado por crises clinicamente não reconhecidas, não convulsivas, e mostra padrões bastante típicos na encefalite por herpes-vírus e doença de príon (Creutzfeldt-Jakob). O EEG pode, ainda, ser útil na revelação de retardamento generalizado da atividade de base, um reflexo da gravidade da encefalopatia. Lentidão de alta voltagem predominante (ondas δ ou trifásicas) nas regiões frontais é típica de coma metabólico, bem como de insuficiência hepática, e atividade rápida (β) difusa implica os fármacos sedativos (p. ex., benzodiazepínicos). Um padrão especial de “coma alfa”, definido por atividade difusa e variável de 8 a 12 Hz, assemelha-se superficialmente ao ritmo α normal da vigília, mas, diferentemente da atividade α, não é alterado pelos estímulos ambientais. O coma alfa resulta de lesão pontina ou cortical difusa e está associado a um prognóstico reservado. A atividade α normal no EEG, que é suprimida por estimulação do paciente, também alerta o clínico para a síndrome de encarceramento ou para histeria ou catatonia. Além disso, o uso mais importante dos registros de EEG no coma é revelar descargas epilépticas clinicamente ocultas.

A punção lombar é realizada com menor frequência do que no passado para o diagnóstico de coma porque os exames de neuroimagem excluem de maneira eficaz uma hemorragia intracerebral e subaracnóidea extensa. Contudo, o exame do LCS continua indispensável no diagnóstico de meningite e encefalite. Para pacientes com um nível alterado de consciência, geralmente recomenda-se que um exame de imagem seja realizado antes da punção lombar para excluir uma lesão expansiva intracraniana grande. A hemocultura e a administração de antibióticos em geral precede o exame de imagem se houver suspeita de meningite **(Cap. 164)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COMA

(Quadro 328.1.) As causas de coma dividem-se em três categorias gerais: as causas sem sinais neurológicos focais (p. ex., encefalopatias metabólicas e tóxicas); síndromes de meningite, caracterizadas por febre ou rigidez de nuca e excesso de células no líquido cerebrospinal (p. ex., meningite bacteriana, hemorragia subaracnóidea, encefalite); e os distúrbios associados a sinais focais proeminentes (p. ex., acidente vascular encefálico (AVE), hemorragia cerebral). Os distúrbios que causam coma súbito incluem ingestão de medicamentos, traumatismo, parada cardíaca, epilepsia e oclusão de artéria basilar decorrente de uma embolia. O coma de início subagudo costuma estar relacionado com um problema clínico ou neurológico preexistente, ou, menos frequentemente, com edema cerebral secundário que circunda uma massa, como tumor ou infarto cerebral.

QUADRO 328.1 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COMA**

1. Doenças que não causam sinais neurológicos focais ou de lateralização, em geral com função normal do tronco encefálico; a TC e a contagem celular do LCS são normais
   a. Intoxicações: álcool, fármacos sedativos, opiáceos, etc.
   b. Distúrbios metabólicos: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidose diabética, hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, hipoglicemia, uremia, coma hepático, hipercapnia, crise de Addison, estados de hipo e hipertireoidismo, deficiência nutricional profunda
   c. Infecções sistêmicas graves: pneumonia, septicemia, febre tifoide, malária, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
   d. Choque por qualquer causa
   e. Estados pós-ictais, estado de mal epiléptico, estado epiléptico não convulsivo
   f. Encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia
   g. Hipertermia, hipotermia graves
   h. Concussão
   i. Hidrocefalia aguda
2. Doenças que causam irritação meníngea com ou sem febre, com excesso de leucócitos ou eritrócitos no LCS, geralmente sem sinais focais ou de lateralização no cérebro ou do tronco encefálico; TC ou RM não mostram lesão expansiva
   a. Hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma, malformação arteriovenosa, traumatismo
   b. Meningite bacteriana aguda
   c. Encefalite viral
   d. Outras: embolia gordurosa, embolia de colesterol, meningite carcinomatosa e linfomatosa, etc.
3. Doenças que causam sinais cerebrais focais do tronco encefálico ou de lateralização, com ou sem alterações no LCS; TC e RM são anormais
   a. Hemorragia hemisférica (nos núcleos da base, no tálamo) ou infarto (território extenso da artéria cerebral média) com compressão secundária do tronco encefálico
   b. Infarto do tronco encefálico causado por trombose ou embolia da artéria basilar
   c. Abscesso cerebral, empiema subdural
   d. Hemorragias epidural e subdural, contusão cerebral
   e. Tumor cerebral com edema circundante
   f. Hemorragia e infarto cerebelares e pontinos
   g. Lesão cerebral traumática difusa
   h. Coma metabólico (ver acima) com lesão focal preexistente
   i. Outras: trombose de veias corticais, encefalite herpética, inúmeros êmbolos cerebrais provocados por endocardite bacteriana, leucoencefalite hemorrágica aguda, encefalomielite disseminada aguda (pós-infecciosa), púrpura trombocitopênica trombótica, vasculite cerebral, gliomatose cerebral, apoplexia hipofisária, linfoma intravascular, etc.

Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

O diagnóstico de coma devido à doença cerebrovascular pode ser difícil **(Cap. 446)**. As doenças mais comuns são (1) hemorragia nos núcleos da base e no tálamo (início agudo, mas não instantâneo, vômitos, cefaleia, hemiplegia e sinais oculares típicos); (2) hemorragia pontina (início súbito, pupilas puntiformes, perda dos movimentos oculares reflexos e respostas corneopalpebrais, oscilações oculares, postura e hiperventilação); (3) hemorragia cerebelar (cefaleia occipital, vômitos, paresia do olhar e incapacidade de permanecer em pé e andar); (4) trombose da artéria basilar (pródromo neurológico ou episódios de alerta, diplopia, disartria, vômitos, anormalidades dos movimentos oculares e da resposta corneopalpebral e paresia assimétrica dos membros); (5) hemorragia subaracnóidea (coma súbito após cefaleia intensa súbita e vômitos). O AVE mais comum, infarto no território da artéria cerebral média, não costuma causar coma, mas o edema em volta de grande infarto pode expandir-se durante vários dias e causar coma em decorrência de um efeito de massa.

A síndrome de hidrocefalia aguda acompanha muitas doenças intracranianas, em particular a hemorragia subaracnóidea. Caracteriza-se por cefaleia e às vezes vômitos que podem evoluir rapidamente para coma, com postura extensora dos membros, sinais de Babinski bilaterais, pupilas mióticas não reativas e déficit dos movimentos oculocefálicos na direção vertical.

A maioria das causas clínicas de coma pode ser estabelecida sem um exame de neuroimagem; contudo, se a história e o exame não indicam a causa do coma, TC ou RM são necessárias. Algumas vezes os resultados de imagem podem ser confusos, como quando hematomas subdurais pequenos ou pequenos AVEs são encontrados, mas o coma do paciente é causado por intoxicação.

MORTE CEREBRAL

É um estado de interrupção irreversível de toda função cerebral com preservação da atividade cardíaca e manutenção da função respiratória e somática por meios artificiais. É o único tipo de lesão cerebral que é reconhecido como equivalente à morte. Os critérios foram propostos para o diagnóstico de morte encefálica e é essencial seguir as diretrizes endossadas pela comunidade médica local. Os critérios ideais são simples, podem ser estabelecidos à beira do leito e não oferecem chance para um erro diagnóstico. Eles contêm três elementos essenciais: (1) destruição cortical difusa, refletida por coma profundo e irresponsividade a todas as formas de estimulação; (2) lesão global do tronco encefálico, demonstrada por ausência de fotorreação pupilar e perda dos reflexos oculovestibular e corneopalpebral; (3) destruição do bulbo, manifestada por apneia total e irreversível. A frequência cardíaca é invariável e não responde à atropina. O diabetes insípido costuma estar presente, mas pode surgir apenas horas ou dias depois dos demais sinais clínicos de morte encefálica. As pupilas em geral têm tamanho médio, podendo ser aumentadas; contudo, não devem ser pequenas. A perda de reflexos tendíneos profundos não é imprescindível porque a medula espinal continua funcionante. Os sinais de Babinski em geral são ausentes e a resposta cutâneo-plantar com frequência é flexora.

A demonstração de que a apneia decorre de lesão bulbar estrutural exige que a PCO_2 esteja alta o bastante para estimular a respiração durante um teste de respiração espontânea. O teste de apneia pode ser realizado de maneira segura por meio de oxigenação por difusão antes de se retirar o respirador. Isso é acompanhado de pré-oxigenação com oxigênio a 100%, que é então mantida durante o exame com oxigênio administrado por uma cânula traqueal. A tensão de CO_2 aumenta cerca de 0,3 a 0,4 kPa/min (2 a 3 mmHg/min) durante apneia. Ao fim do período de observação, geralmente de vários minutos, a PCO_2 deve ser no mínimo > 6,6 a 8,0 kPa (50 a 60 mmHg) para que o teste seja válido. A apneia é confirmada se nenhum esforço respiratório for observado na presença de PCO_2 suficientemente elevada. Outras técnicas, incluindo a administração de CO_2 para acelerar o teste, são usadas em circunstâncias especiais. O teste de apneia em geral é interrompido se houver instabilidade cardiovascular grave.

Pode-se utilizar um EEG isoelétrico como exame de confirmação de lesão cerebral total. A cintilografia cerebral com radionuclídeo, angiografia cerebral ou Doppler transcraniano também podem ser incluídos para demonstrar a ausência de FSC, mas não foram extensamente correlacionados com as alterações patológicas.

A possibilidade de depressão profunda induzida por fármacos ou depressão hipotérmica do sistema nervoso deve ser excluída e um período de observação, em geral de 6 a 24 horas, é desejável, durante o qual os sinais clínicos de morte cerebral são sustentados. É aconselhável atrasar o teste clínico por pelo menos 24 horas caso a parada cardíaca seja causada por morte cerebral ou não se saiba a doença causadora.

Embora se aceite amplamente na sociedade ocidental que seja desligado o respirador de um paciente em morte encefálica e que a doação de órgãos é subsequentemente possível, com frequência surgem problemas decorrentes de comunicação precária e preparação inadequada da família pelo médico. A prática médica razoável, idealmente com a concordância da família, possibilita a remoção de suporte ou transferência para fora da unidade de terapia intensiva de pacientes que não estejam em morte encefálica, mas cujos problemas neurológicos são irremediáveis.

TRATAMENTO COMA

O objetivo imediato em pacientes comatosos é a prevenção de lesão adicional do sistema nervoso. Hipotensão, hipoglicemia, hipercalcemia, hipoxia, hipercapnia e hipertermia devem ser corrigidas rapidamente. Uma via respiratória orofaríngea é adequada para se manter a faringe aberta em um paciente sonolento que esteja respirando normalmente. A intubação traqueal é indicada se houver apneia, obstrução das vias respiratórias superiores, hipoventilação ou vômitos, ou se o paciente for propenso a aspirar em decorrência do coma. A ventilação mecânica é essencial se houver hipoventilação ou necessidade de induzir hipocapnia a fim de reduzir a PIC. Obtém-se acesso intravenoso (IV) e administram-se naloxona e glicose se houver possibilidade de *overdose* de narcótico ou hipoglicemia; fornece-se tiamina juntamente com a glicose para prevenir doença de Wernicke em pacientes desnutridos. Nos casos suspeitos de trombose basilar com isquemia do tronco encefálico, com frequência administra-se heparina IV ou um agente trombolítico, depois que um exame de neuroimagem excluiu hemorragia cerebral. A fisostigmina pode acordar pacientes com *overdose* de fármacos do tipo anticolinérgico, mas só deve ser usada com monitoração rigorosa; muitos médicos acreditam que a fisostigmina deve ser usada apenas no tratamento de arritmias cardíacas associadas à *overdose* de anticolinérgicos. O uso de antagonista dos benzodiazepínicos oferece alguma perspectiva de melhora após *overdoses* de fármacos sedativos e traz benefício transitório na encefalopatia hepática. Outros comas tóxicos ou induzidos por fármacos têm tratamentos específicos, como fomepizol para ingestão de etileno glicol.

A administração de soluções hipotônicas deve ser monitorada cuidadosamente em toda doença cerebral aguda grave, devido ao potencial de exacerbar o edema cerebral. Os traumatismos da coluna cervical não devem ser menosprezados, sobretudo antes de uma tentativa de intubação ou da pesquisa dos reflexos oculocefálicos. Febre e meningismo indicam a necessidade urgente de analisar o LCS para se diagnosticar meningite. Se a punção lombar em casos suspeitos de meningite for adiada, deve-se administrar um antibiótico, como uma cefalosporina de terceira geração, de preferência após a obtenção de hemoculturas. **O tratamento da pressão intracraniana elevada é descrito no Capítulo 330.**

PROGNÓSTICO

Espera-se evitar o desfecho difícil de um paciente que permanece com incapacidade grave ou em estado vegetativo. Crianças e adultos jovens podem ter achados clínicos iniciais funestos, como reflexos do tronco encefálico anormais, e, ainda assim, mostrar recuperação; deve-se ter cautela antes de se oferecer um prognóstico nesse grupo de pacientes. Os comas metabólicos encerram prognóstico bem melhor que os traumáticos. Todos os sistemas para se estimar o prognóstico em adultos devem ser vistos como aproximações, e as avaliações clínicas devem ser ponderadas por fatores como idade, doença sistêmica subjacente e estado clínico geral. Na tentativa de compilar informações sobre o prognóstico de grandes números de pacientes com traumatismo craniano, criou-se a Escala de Coma de Glasgow; empiricamente, essa escala tem valor preditivo nos casos de traumatismo encefálico **(ver Quadro 457e.2)**. Para o coma anóxico e o metabólico, mostrou-se que sinais clínicos como as respostas pupilares e motoras após um dia, três dias e uma semana têm valor preditivo. Outros estudos sugerem que a ausência de respostas corneanas pode ter o valor mais discriminatório. A ausência das ondas corticais dos potenciais evocados somatossensoriais também se mostrou um forte indicador de prognóstico reservado no coma de qualquer etiologia.

O desfecho uniformemente precário do estado vegetativo prolongado já foi mencionado, mas relatos recentes de que um número pequeno desses pacientes exibe ativação cortical consistente na RM funcional em resposta a estímulos salientes começaram a alterar a percepção do possível ambiente mental interno desses indivíduos. Esses achados não mudam o prognóstico precário. Por exemplo, em uma série, cerca de 10% dos pacientes vegetativos após traumatismo craniano poderiam ativar os lobos frontal ou temporal em resposta a perguntas feitas por um examinador para imaginar determinadas tarefas visuoespaciais. Em um caso, uma forma rudimentar de comunicação poderia ser estabelecida. Também existem relatos, em um número limitado de pacientes, de melhora da função cognitiva com a implantação de eletrodos de estimulação talâmica. É prudente evitar generalizações a partir desses achados.

329e

Exame do paciente comatoso

S. Andrew Josephson

Este capítulo apresenta um vídeo que ilustra o exame de um paciente em coma. Técnicas adequadas são mostradas e complementadas com uma discussão sobre a interpretação dos resultados e as implicações para o tratamento. Também está incluída uma visão geral do coma e suas bases anatômicas.

Vídeo 329e.1 Exame do paciente comatoso.

330

Terapia intensiva neurológica, incluindo encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia subaracnóidea

J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

As doenças neurológicas ameaçadoras à vida podem ser causadas por um distúrbio primário que acometa qualquer região do neuroeixo ou decorrer de uma afecção sistêmica, como insuficiência hepática, falência de múltiplos órgãos ou parada cardíaca **(Quadro 330.1)**. A terapia intensiva neurológica enfatiza a preservação dos tecidos neurológicos e a prevenção de lesão cerebral secundária causada por isquemia, hemorragia, edema, herniação e pressão intracraniana (PIC) elevada. O manejo de outros sistemas orgânicos prossegue concomitantemente, com possibilidade de ter que ser modificado a fim de manter o foco geral nas questões neurológicas.

QUADRO 330.1 DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS EM TERAPIA INTENSIVA

Localização ao longo do neuroeixo	Síndrome
Sistema nervoso central	
Encéfalo: hemisférios cerebrais	Encefalopatia global
	Delirium
	Sepse
	Insuficiência orgânica – hepática, renal
	Relacionada a fármacos – sedativos/hipnóticos, analgésicos, bloqueadores H_2, anti-hipertensivos
	Overdose de medicamento
	Distúrbios eletrolíticos – hiponatremia, hipoglicemia
	Hipotensão/hipoperfusão
	Hipoxia
	Meningite
	Hemorragia subaracnóidea
	Doença de Wernicke
	Convulsão – estado pós-ictal ou estado de mal epiléptico não convulsivo
	Encefalopatia hipertensiva

	Hipotireoidismo – mixedema
	Déficits focais
	Acidente vascular encefálico isquêmico
	Tumor
	Abscesso, empiema subdural
	Hemorragia Intraparenquimatosa
	Hematoma subdural/extradural
Tronco encefálico/cerebelo	Efeito de massa e compressão
	Trombose de artéria basilar
	Hemorragia intraparenquimatosa
	Mielinólise pontina central
Medula espinal	Efeito de massa e compressão
	Hérnia de disco
	Hematoma epidural
	Isquemia – hipotensão/embolia
	Abscesso epidural
	Traumatismos
	Mielite
Sistema nervoso periférico	
Nervos periféricos	
Axonial	Polineuropatia do paciente em estado crítico
	Complicação de bloqueador neuromuscular
	Distúrbios metabólicos, uremia, hiperglicemia
	Efeitos de medicamentos – quimioterápicos, antirretrovirais
Desmielinizante	Síndrome de Guillain-Barré
	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
Junção neuromuscular	Efeito prolongado de bloqueio neuromuscular
	Efeitos de fármacos – aminoglicosídeos
	Miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, botulismo
Músculos	Miopatia do paciente em estado crítico
	Miopatia da caquexia
	Miopatia necrosante aguda
	Miopatia do filamento grosso
	Distúrbios eletrolíticos – hipopotassemia/hiperpotassemia, hipofosfatemia
	Rabdomiólise

FISIOPATOLOGIA

Edema cerebral Tumefação ou edema do tecido cerebral acompanha muitos tipos de lesão cerebral. Os dois tipos principais de edema são vasogênico e citotóxico. *Edema* *vasogênico* refere-se ao influxo de líquido e solutos para o encéfalo atravessando uma barreira hematencefálica (BHE) incompetente. Na vasculatura cerebral normal, as junções endoteliais estreitas associadas aos astrócitos criam uma barreira impermeável (a BHE), por meio da qual o acesso ao interstício cerebral depende de mecanismos de transporte específicos. A BHE pode estar comprometida em casos de isquemia, traumatismo, infecção e distúrbios metabólicos. O *edema vasogênico* resulta de alteração na permeabilidade da BHE e caracteristicamente evolui rapidamente após lesão. O *edema citotóxico* resulta de edema celular, ruptura de membrana e, por fim, morte celular. O edema cerebral clinicamente significativo em geral representa uma combinação dos componentes vasogênico e citotóxico. O edema pode acarretar PIC elevada, bem como desvios teciduais e deslocamento ou herniação cerebral a partir de processos focais **(Cap. 328)**. Tais desvios teciduais podem induzir lesão por distensão e compressão mecânicas, além da isquemia por hipoperfusão secundária à PIC elevada.

Cascata isquêmica e lesão celular Quando o transporte de substratos, principalmente oxigênio e glicose, é inadequado para manter a função celular, uma série de reações bioquímicas inter-relacionadas, conhecidas como *cascata isquêmica*, é desencadeada **(ver Fig. 446.2)**. A liberação de aminoácidos excitatórios, em especial glutamato, leva ao influxo de íons cálcio e sódio, os quais abalam a homeostase celular. A elevação na concentração intracelular de cálcio pode ativar proteases e lipases que, então, induzem peroxidação lipídica e lesão da membrana celular mediada por radicais livres. Ocorre edema citotóxico e, por fim, morte celular necrótica e infarto tecidual. Essa via até a morte celular irreversível é comum no acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, na isquemia cerebral global e na lesão cerebral traumática.

A *penumbra* refere-se a regiões de tecido cerebral isquêmico que ainda não sofreram infarto irreversível e, portanto, são potencialmente recuperáveis se a isquemia for revertida. Os fatores que podem agravar a lesão cerebral isquêmica incluem hipotensão sistêmica e hipoxia, as quais reduzem ainda mais o transporte de substratos para o tecido cerebral vulnerável, a febre, as crises epilépticas e a hiperglicemia, que podem aumentar o metabolismo celular sobrepujando os processos compensatórios. Clinicamente, esses eventos são chamados de *lesões cerebrais secundárias* porque exacerbam a lesão cerebral primária. A prevenção, a identificação e o tratamento das lesões cerebrais secundárias são objetivos fundamentais da assistência.

Uma via alternativa para lesão celular é a *apoptose*. Esse processo implica morte celular programada, a qual pode ocorrer no contexto de acidente vascular encefálico isquêmico, isquemia cerebral global, lesão cerebral traumática e, possivelmente, hemorragia intracerebral. A morte celular por apoptose pode ser histologicamente distinguida da morte celular por necrose relacionada com isquemia e é mediada por um conjunto distinto de vias bioquímicas; a morte celular por apoptose ocorre sem edema cerebral e, portanto, com frequência não é visualizada nas imagens do cérebro. Atualmente, as intervenções para a prevenção e tratamento da morte celular apoptótica estão menos bem definidas do que aquelas para a isquemia. **A excitotoxicidade e os mecanismos de morte celular são descritos em mais detalhes no Capítulo 444e.**

Perfusão e autorregulação cerebrais O tecido cerebral requer perfusão constante a fim de garantir transporte adequado de substratos. A resposta hemodinâmica cerebral tem capacidade de preservar a perfusão em uma ampla faixa de variação da pressão arterial sistêmica. A pressão de perfusão cerebral (PPC), definida como a pressão arterial média (PAM) sistêmica menos a PIC, constitui a força propulsora para a circulação pelos leitos capilares cerebrais. O termo *autorregulação* refere-se à resposta fisiológica por meio da qual o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é regulado via alterações na resistência vascular encefálica a fim de manter a perfusão independentemente de amplas variações fisiológicas como ativação neuronal ou alterações hemodinâmicas. Se a pressão arterial sistêmica cair, a perfusão cerebral é preservada com vasodilatação de arteríolas cerebrais; de modo semelhante, ocorre vasoconstrição arteriolar quando há elevação da pressão sistêmica a fim de prevenir hiperperfusão, resultando em perfusão razoavelmente constante ao longo de variações amplas na pressão arterial **(Fig. 330.1)**. Nos limites extremos da PAM ou PPC (altos ou baixos), o fluxo passa a ser diretamente proporcional à pressão de perfusão. Tais alterações da autorregulação ocorrem na microcirculação e são mediadas por vasos além da resolução daqueles visualizados na angiografia. O FSC também é fortemente influenciado por pH e $\mathrm{Pa}\text{CO}_2$. O FSC aumenta com hipercapnia e acidose e é reduzido com hipocapnia e alcalose em razão de alterações na resistência vascular cerebral relacionadas com o pH. Essa é a justificativa para o uso de hiperventilação para redução da PIC, e esse efeito sobre a PIC é mediado por redução no FSC e no volume sanguíneo intracraniano. A autorregulação cerebral é um processo complexo essencial para o funcionamento da homeostase normal do cérebro, e esse processo pode ser comprometido de maneira focal e imprevisível em estados patológicos como lesão cerebral traumática e isquemia cerebral focal grave.

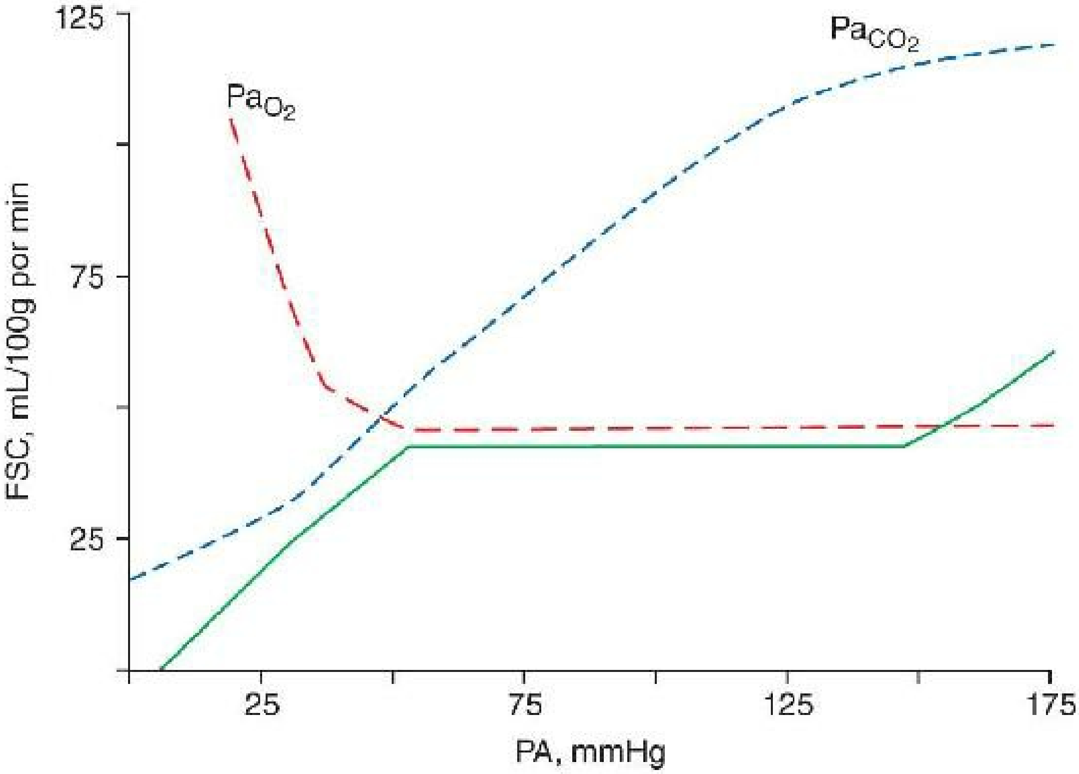

FIGURA 330.1 Autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (*linha contínua*). A perfusão cerebral é constante ao longo de uma ampla faixa de variação da pressão arterial sistêmica. A perfusão eleva-se no contexto de hipoxia ou hipercapnia. FSC, fluxo sanguíneo cerebral; PA, pressão arterial. *(Reproduzida, com autorização, de HM Shapiro: Anesthesiology 43:447, 1975. Copyright 1975, Lippincott Company.)*

Líquido cerebrospinal e pressão intracraniana O conteúdo intracraniano inclui encéfalo, líquido cerebrospinal (LCS) e sangue. O LCS é produzido principalmente pelo plexo coroide nos ventrículos laterais, deixa o cérebro saindo pelos forames de Luschka e Magendi e flui sobre o córtex até ser absorvido pelo sistema venoso ao longo do seio sagital superior. Nos adultos, cerca de 150 mL de LCS estão contidos nos ventrículos e circundando o encéfalo e a medula espinal; o volume sanguíneo cerebral também é de aproximadamente 150 mL. O crânio ósseo confere excelente proteção ao cérebro, mas pouca tolerância para aumento do volume. Aumentos significativos no volume terminam por resultar em aumento da PIC. Obstrução do fluxo de LCS, edema de tecido cerebral ou aumentos de volume por tumor ou hematoma podem elevar a PIC elevada. A PIC diminui a perfusão cerebral e pode gerar isquemia tecidual. A isquemia, por sua vez, pode causar vasodilatação por meio de mecanismos autorreguladores destinados a restaurar a perfusão cerebral. Contudo, a vasodilatação também aumenta o volume sanguíneo cerebral, que, por sua vez, eleva a PIC, reduz a PPC e provoca isquemia adicional (Fig. 330.2). Esse círculo vicioso costuma ser visto na lesão cerebral traumática, na hemorragia intracerebral maciça e nos grandes infartos hemisféricos com desvio tecidual significativo.

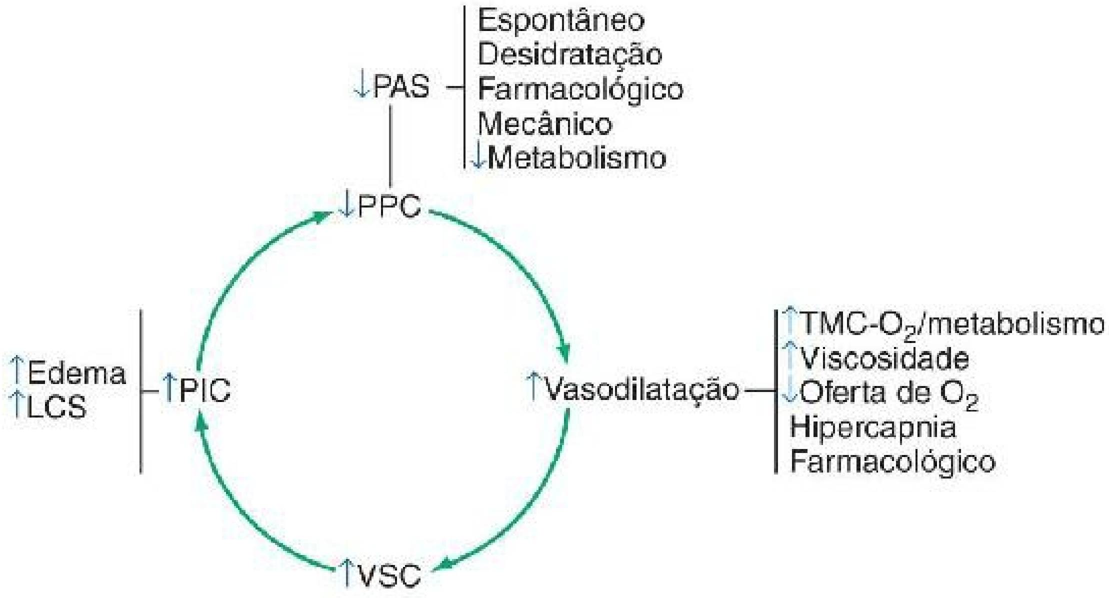

↓PAS
Espontâneo
Desidratação
Farmacológico
Mecânico
↓Metabolismo
↓PPC
↑Vasodilatação
↑TMC-O₂/metabolismo
↑Viscosidade
↓Oferta de O₂
Hipercapnia
Farmacológico
↑VSC
↑PIC
↑Edema
↑LCS

FIGURA 330.2 Isquemia e vasodilatação. A redução da pressão de perfusão cerebral (PPC) acarreta maior isquemia, vasodilatação, elevação da pressão intracraniana (PIC) e reduções adicionais da PPC, um ciclo que amplia a lesão neurológica. LCS, líquido cerebrospinal; PAS, pressão arterial sistólica; TMC, taxa metabólica cerebral; VSC, volume sanguíneo cerebral. *(Adaptada de MJ Rosner et al: J Neurosurg 83:949, 1995; com autorização.)*

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Disfunção grave do sistema nervoso central

Os pacientes em estado crítico com disfunção do sistema nervoso central (SNC) necessitam de avaliação e intervenção rápidas com o objetivo de limitar a lesão cerebral primária e secundária. A avaliação neurológica inicial deve ser realizada concomitantemente à estabilização dos parâmetros respiratórios, cardíacos e hemodinâmicos básicos. Podem existir obstáculos significativos à avaliação neurológica na unidade de terapia intensiva, incluindo intubação endotraqueal e uso de sedativos ou de agentes paralisantes para facilitar procedimentos.

A redução do nível de consciência é comum nos pacientes graves. A primeira tarefa essencial na avaliação é determinar se a causa da disfunção está relacionada com um processo difuso, em geral metabólico, ou se um processo focal, geralmente orgânico, está implicado. Os exemplos de processos difusos incluem encefalopatias metabólicas relacionadas com insuficiência orgânica, *overdose* de fármaco, ou hipoxia-isquemia. Os processos focais incluem acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e hemorrágicos e lesão cerebral traumática, em especial com hematoma intracraniano. Como essas duas categorias de distúrbios têm causas, tratamentos e prognósticos fundamentalmente diferentes, a prioridade inicial é fazer essa distinção de maneira rápida e precisa. **A abordagem ao paciente comatoso foi discutida no Capítulo 328; as etiologias estão listadas no Quadro 328.1.**

Déficits focais leves podem ser detectados no exame neurológico de pacientes com encefalopatias metabólicas. Contudo, o achado de sinais focais proeminentes, como assimetria pupilar, hemiparesia, paralisia do olhar ou paraplegia, indica a possibilidade de lesão orgânica. Todos os pacientes com redução do nível de consciência associada a achados focais devem realizar exame de neuroimagem com urgência, assim como todos aqueles em coma de etiologia desconhecida. A tomografia computadorizada (TC) costuma ser o exame inicial mais apropriado, porque pode ser realizada de maneira rápida em pacientes críticos e demonstra bem hemorragia, hidrocefalia e desvios de tecidos intracranianos. A ressonância magnética (RM) pode fornecer informações mais específicas em determinadas situações, como acidente vascular encefálico isquêmico agudo (imagem ponderada em difusão [DWI]) e trombose de seio venoso cerebral (venografia por ressonância magnética [VRM]). Qualquer sugestão de traumatismo na anamnese ou no exame físico deve alertar o médico para a possibilidade de traumatismo da coluna cervical e suscitar avaliação radiológica com radiografias simples, TC ou RM.

A isquemia aguda do tronco encefálico causada por trombose da artéria basilar pode causar episódios breves de postura em extensão espontânea, a qual lembra, superficialmente, uma convulsão generalizada. O coma de instalação súbita acompanhado desses movimentos e de anormalidades de nervos cranianos implica imagens de emergência. O exame de TC do cérebro sem contraste pode revelar artéria basilar hiperdensa, o que indica trombo no vaso, e com subsequente angiotomografia computadorizada (angioTC) ou angiorressonância magnética é possível avaliar a patência da artéria basilar.

Os demais exames diagnósticos são mais bem utilizados em circunstâncias específicas, em geral quando os exames neurorradiológicos não revelam lesão orgânica e a etiologia da alteração do estado mental permanece indefinida. O eletroencefalograma (EEG) pode ser importante na avaliação de pacientes críticos com disfunção cerebral grave. O EEG de pacientes com encefalopatia metabólica revela lentidão generalizada. Uma das aplicações mais importantes do EEG é ajudar a excluir crises convulsivas ocultas, em especial o estado de mal epiléptico não convulsivo. Crises epilépticas contínuas ou frequentemente recorrentes não tratadas podem causar lesão neuronal, o que torna fundamental o diagnóstico e o tratamento das crises nesse grupo de pacientes. A punção lombar (PL) pode ser necessária para excluir processos infecciosos ou inflamatórios, e o aumento da pressão de abertura pode ser um indício importante de trombose do seio venoso cerebral. Nos pacientes em coma ou com encefalopatia profunda, é preferível realizar um exame de neuroimagem antes da PL. Se houver suspeita de meningite bacteriana, pode-se realizar a PL primeiro ou administrar antibióticos empiricamente antes da conclusão dos exames de diagnóstico. A avaliação laboratorial padrão de pacientes graves deve incluir dosagem dos eletrólitos séricos (em particular sódio e cálcio), glicemia, funções renal e hepática, hemograma completo e coagulação. Deve-se solicitar triagem toxicológica sérica ou urinária nos pacientes com encefalopatia de causa desconhecida. O EEG, a PL e outros exames laboratoriais específicos serão mais úteis quando o mecanismo de alteração do nível de consciência for incerto; esses exames não são realizados rotineiramente nos casos com evidente acidente vascular encefálico ou lesão cerebral traumática.

A monitoração da PIC é um recurso importante em determinados pacientes. Em geral, os pacientes que devem ser considerados para monitoração da PIC são aqueles com distúrbios neurológicos primários, como acidente vascular encefálico ou lesão cerebral traumática, que estejam sob risco significativo de lesão cerebral secundária decorrente de PIC elevada e PPC reduzida. Incluem-se os pacientes com: lesão cerebral traumática grave (Escala de Coma de Glasgow [ECG] ≤ 8 **[Quadro 457.2]**); grandes desvios teciduais por acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico supratentorial; ou hidrocefalia por hemorragia subaracnóidea (HSA), hemorragia intraventricular ou acidente vascular na fossa posterior. Um distúrbio adicional no qual a monitoração da PIC pode acrescentar informações importantes é a insuficiência hepática fulminante, em que a PIC elevada pode ser tratada com barbitúricos ou, finalmente, com transplante de fígado. Em geral, a ventriculostomia é preferível aos dispositivos de monitoração da PIC colocados no parênquima cerebral porque permite a drenagem de LCS como método de tratamento da PIC elevada. Contudo, a monitoração parenquimatosa da PIC é mais apropriada para pacientes com edema difuso e ventrículos pequenos (o que dificulta a instalação da ventriculostomia) ou qualquer grau de coagulopatia (na qual a ventriculostomia implica risco mais alto de complicações hemorrágicas) **(Fig. 330.3)**.

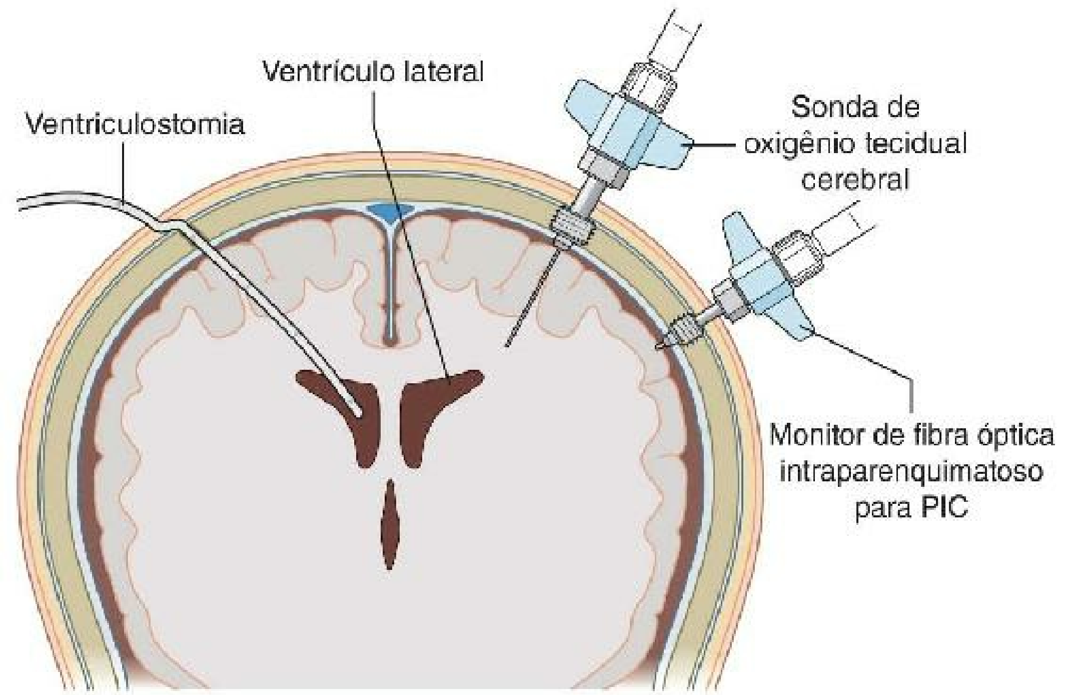
Ventrículo lateral
Ventriculostomia
Sonda de oxigênio tecidual cerebral
Monitor de fibra óptica intraparenquimatoso para PIC

FIGURA 330.3 Monitoração da pressão intracraniana e do oxigênio tecidual cerebral. A ventriculostomia permite drenagem de líquido cerebrospinal para tratar a elevação da pressão intracraniana (PIC). Os monitores de fibra óptica da PIC e do oxigênio tecidual cerebral geralmente são fixados por meio de um parafuso craniano. Sondas de fluxo sanguíneo cerebral e de microdiálise (não mostradas) podem ser instaladas de maneira similar à sonda de oxigênio tecidual cerebral.

Tratamento da PIC elevada A PIC elevada pode acompanhar uma grande variedade de distúrbios, incluindo traumatismo craniano, hemorragia intracerebral, HSA com hidrocefalia e insuficiência hepática fulminante. Como o LCS e o volume sanguíneo podem ser inicialmente redistribuídos, no momento em que a PIC elevada ocorre, a complacência intracraniana já está seriamente comprometida. Nesse ponto, qualquer pequeno aumento de volume de LCS, sangue intravascular, edema ou lesão expansiva pode resultar em elevações significativas da PIC e redução da perfusão cerebral. Esse é um mecanismo fundamental de lesão cerebral isquêmica secundária e constitui uma emergência que requer atenção imediata. Em geral, a PIC deve ser mantida < 20 mmHg, e a PPC, ≥ 60 mmHg.

As intervenções para reduzir a PIC idealmente devem basear-se no mecanismo responsável pela PIC elevada **(Quadro 330.2)**. Por exemplo, na hidrocefalia por HSA, a principal causa de PIC elevada é redução da drenagem de LCS. Nesse contexto, a drenagem ventricular de LCS provavelmente será suficiente e mais apropriada. No traumatismo craniano e no acidente vascular encefálico, o edema citotóxico pode ser a principal anormalidade, e o uso de agentes osmóticos, como manitol ou soro fisiológico hipertônico, é uma medida inicial apropriada. Conforme descrito, a PIC elevada pode causar isquemia tecidual e, se a autorregulação cerebral estiver íntegra, a vasodilatação resultante pode gerar um ciclo de isquemia progressiva. Paradoxalmente, a administração de agentes vasopressores para elevar a pressão arterial média pode, na verdade, reduzir a PIC ao aumentar a perfusão, permitindo, assim, vasoconstrição autorreguladora à medida que a isquemia seja aliviada e, por fim, reduzindo o volume sanguíneo intracraniano.

QUADRO 330.2 ABORDAGEM EM ETAPAS PARA TRATAMENTO DE ELEVAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC)[a]

Introduzir monitor da PIC – ventriculostomia *versus* dispositivo parenquimatoso

Objetivos gerais: manter a PIC < 20 mmHg e a PPC ≥ 60 mmHg. Se a PIC > 20 a 25 mmHg por > 5 min:

1. Elevar cabeceira do leito; posição da cabeça na linha média
2. Drenar LCS por meio da ventriculostomia (se presente)
3. Osmoterapia – manitol, 25 a 100 g 4/4 h, quando necessário (manter osmolalidade sérica < 320 mOsmol) ou soro fisiológico hipertônico (infusão rápida de 30 mL de NaCl a 23,4%)
4. Glicocorticoides – dexametasona, 4 mg IV 6/6 h para edema vasogênico por tumor, abscesso (evitar glicocorticoides no traumatismo craniano, acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico)
5. Sedação (p. ex., morfina, propofol ou midazolam); acrescentar paralisia neuromuscular, se necessária (o paciente precisará de intubação endotraqueal e ventilação mecânica nesse ponto, se ainda não precisou)
6. Hiperventilação – para $PaCO_2$ 30-35 mmHg (uso por curto prazo ou pular essa etapa)
7. Terapia com agentes pressóricos – fenilefrina, dopamina, ou norepinefrina para manter PAM adequada e garantir PPC ≥ 60 mmHg (manter euvolemia para minorar efeitos sistêmicos nocivos dos agentes pressóricos). Pode-se ajustar a meta para PPC em cada paciente com base do estado de autorregulação
8. Considerar terapias de segunda linha para a PIC elevada refratária
   a. Craniectomia descompressiva
   b. Terapia com dose alta de barbitúrico (“coma barbitúrico”)
   c. Hipotermia a 33°C

[a] Ao longo do algoritmo de tratamento da PIC, considerar nova tomografia computadorizada do crânio para identificar lesões expansivas tratáveis por evacuação cirúrgica. Pode-se alterar a ordem das etapas com base no tratamento direcionado à causa específica da elevação da PIC.

Abreviações: IV, intravenoso; LCS, líquido cerebrospinal; $PaCO_2$, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PAM, pressão arterial média; PPC, pressão de perfusão cerebral.

Os sinais precoces de PIC elevada incluem sonolência e redução do nível de consciência. Os exames de neuroimagem podem revelar evidências de edema e efeito de massa. Devem-se evitar soluções intravenosas (IV) hipotônicas e recomenda-se elevação da cabeceira do leito. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto ao risco de aspiração e comprometimento das vias respiratórias à medida que o nível de consciência declina. O coma e as alterações pupilares unilaterais são sinais avançados e exigem intervenção imediata. O tratamento de emergência da PIC elevada é realizado mais rapidamente por intubação e hiperventilação, o qual induz vasoconstrição e reduz o volume sanguíneo cerebral. A fim de evitar provocar ou agravar a isquemia cerebral, a hiperventilação, se usada, deve ser administrada apenas por períodos curtos até que se possa instituir um tratamento definitivo. Além disso, os efeitos da hiperventilação sobre a PIC são transitórios, muitas vezes durando apenas algumas horas em razão da capacidade de tamponamento do interstício cerebral, sendo que elevações de rebote da PIC podem suceder à suspensão abrupta da hiperventilação. Conforme o nível de consciência declina até o coma, a capacidade de acompanhar o estado neurológico do paciente pelo exame físico diminui e a medição da PIC assume maior importância. Se um dispositivo de ventriculostomia estiver instalado, a drenagem direta de LCS para reduzir a PIC é possível. Por fim, às vezes usam-se barbitúricos em altas doses, hemicraniectomia descompressiva, ou hipotermia para a PIC elevada refratária, embora tais medidas tenham efeitos colaterais significativos e não se tenha demonstrado que melhorem os resultados.

Lesões cerebrais secundárias Os pacientes com lesões cerebrais primárias, sejam elas traumáticas, sejam produzidas por acidente vascular encefálico, estão sob risco de lesão cerebral isquêmica secundária. Como as lesões cerebrais secundárias são determinantes importantes de prognóstico ruim, as estratégias para minimizá-las são parte essencial da terapia intensiva de todos os pacientes. Embora a PIC elevada possa acarretar isquemia secundária, a maioria dos casos de lesão cerebral secundária é mediada por outros eventos clínicos que agravam a cascata isquêmica já iniciada pela lesão cerebral primária. Os episódios de lesões cerebrais secundárias em geral não estão associados a deterioração neurológica evidente. Antes, induzem lesão cumulativa que limita a possibilidade de recuperação e se manifesta na forma de aumento da mortalidade ou piora do prognóstico funcional em longo prazo. Assim, a monitoração estrita dos sinais vitais é importante, assim como intervenção precoce para prevenir isquemia secundária. A prevenção de hipotensão e hipoxia é crucial, pois mostrou-se que eventos hipotensivos significativos (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) com duração de apenas 10 minutos influenciam adversamente o prognóstico após lesão cerebral traumática. Até mesmo em pacientes com acidente vascular encefálico ou traumatismo craniano que não necessitem de monitoração da PIC, há indicação de atenção minuciosa à perfusão cerebral adequada. A hipoxia (saturação à oximetria de pulso < 90%), sobretudo em combinação com hipotensão, também produz lesão cerebral secundária. De modo semelhante, febre e hiperglicemia agravaram experimentalmente a isquemia e estão associadas a pior prognóstico clínico após acidente vascular encefálico e traumatismo craniano. O controle agressivo da febre com meta de normotermia é oportuno e em geral alcançado com fármacos antipiréticos e cobertores hipotérmicos. O valor dos dispositivos de superfície ou intravasculares para controle da temperatura no tratamento da febre refratária está sendo investigado. O uso da infusão IV de insulina é incentivado para controle da hiperglicemia, uma vez que permite melhor regulação dos níveis de glicemia do que a insulina subcutânea (SC). Uma meta sensata é manter a glicemia < 10,0 mmol/L (< 180 mg/dL), embora episódios de hipoglicemia aparentemente sejam igualmente prejudiciais e as metas ideais para glicemia não tenham sido definidas. Novos recursos de monitoração cerebral que permitem avaliação contínua da tensão de oxigênio, do FSC e do metabolismo (via microdiálise) do tecido cerebral poderão aperfeiçoar o tratamento da lesão cerebral secundária.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM TERAPIA INTENSIVA

ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

Esse quadro decorre de carência de transporte de oxigênio para o cérebro em consequência de hipotensão extrema (hipoxemia-isquemia) ou hipoxia por insuficiência respiratória. As causas são infarto do miocárdio, parada cardíaca, choque, asfixia, paralisia da respiração e intoxicação por monóxido de carbono ou cianeto. Em algumas circunstâncias, a hipoxia predomina. As intoxicações por monóxido de carbono e por cianeto algumas vezes são denominadas *hipoxia histotóxica* porque comprometem diretamente a cadeia respiratória.

Manifestações clínicas Graus leves de hipoxia pura, como a que ocorre em altitudes elevadas, causam redução do discernimento, desatenção, incoordenação motora e, às vezes, euforia. Entretanto, nos casos de hipoxia-isquemia, como ocorre na parada circulatória, a consciência é perdida em segundos. Se a circulação for restaurada em 3 a 5 minutos, é possível haver recuperação completa, mas se a hipoxia-isquemia durar mais de 3 a 5 minutos, é provável que haja algum grau de lesão cerebral permanente. Exceto em casos extremos, é difícil avaliar a extensão exata da hipoxia-isquemia, e alguns pacientes alcançam recuperação relativamente completa mesmo após 8 a 10 minutos de isquemia cerebral global. O cérebro é mais tolerante à hipoxia pura do que a hipoxia-isquemia. Por exemplo, uma PaO_2 tão baixa quanto 20 mmHg (2,7 kPa) pode ser bem tolerada desde que ocorra gradualmente e se mantenha pressão arterial normal, enquanto a circulação cerebral muito reduzida ou interrompida por curto período geralmente resulta em déficit permanente.

O exame clínico em diferentes momentos da evolução após um episódio hipóxico-isquêmico (especialmente parada cardíaca) é útil na avaliação do prognóstico neurológico em longo prazo. O prognóstico é melhor nos pacientes com função íntegra do tronco encefálico, indicada por respostas pupilares normais à luz e reflexos oculocefálico (“olhos de boneca”), oculovestibular (calórico) e corneopalpebral intactos. A ausência desses reflexos com midríase persistente e pupilas não reativas à luz são sinais de prognóstico reservado. Uma baixa probabilidade de evolução favorável em caso de coma hipóxico-isquêmico é fortemente sugerida por ausência de reação pupilar à luz ou por resposta motora à dor em extensão ou ausente, no terceiro dia após a lesão, exceto em pacientes com distúrbio metabólico e naqueles tratados com dose alta de barbitúrico ou com hipotermia, situações que confundem a interpretação desses sinais. Do ponto de vista eletrofisiológico, a ausência bilateral do componente N20 dos potenciais evocados somatossensoriais (PESS) nos primeiros dias também sugere prognóstico sombrio. Níveis séricos muito elevados (> 33 μg/L) do marcador bioquímico enolase neurônio-específica (ENE) são indicativos de lesão cerebral após reanimação de parada cardíaca e predizem prognóstico reservado. Atualmente, contudo, é difícil obter os PESS e dosar os níveis de ENE em tempo oportuno; além disso, a interpretação dos PESS requer conhecimento específico e as medições da ENE ainda não estão padronizadas. Trabalhos recentes sugerem que a administração de hipotermia leve após parada cardíaca (ver "Tratamento") pode afetar o momento a partir do qual esses preditores clínico e eletrofisiológico tornam-se confiáveis para identificar os pacientes com probabilidade muito baixa de recuperação significativa. Por exemplo, a taxa de resultados falso-positivos para predição incorreta de resultados neurológicos insatisfatórios pode chegar a 21% (intervalo de confiança [IC] de 95% 8-43%) em pacientes tratados com hipotermia leve e que não apresentem nada além de postura extensora na avaliação da função motora no terceiro dia. Entre as consequência em longo prazo para a encefalopatia hipóxico-isquêmica estão coma ou estado vegetativo persistente **(Cap. 328)**, demência, agnosia visual **(Cap. 36)**, parkinsonismo, coreoatetose, ataxia cerebelar, mioclonia, crises convulsivas e estado de amnésia, que pode ser consequência de lesão seletiva do hipocampo.

Patologia Os principais achados histológicos são necrose multifocal extensa ou cortical laminar difusa **(Fig. 330.4)**, com acometimento quase invariável do hipocampo. Os neurônios CA1 hipocampais são vulneráveis até mesmo a episódios breves de hipoxia-isquemia, o que talvez explique por que podem ocorrer déficits de memória persistentes seletivos após parada cardíaca breve. Pequenas áreas esparsas de infarto ou perda neuronal podem estar presentes nos núcleos da base, no hipotálamo ou no tronco encefálico. Em alguns casos, cicatrizes talâmicas bilaterais extensas podem afetar as vias que medeiam a vigília, e essa patologia pode ser responsável pelo estado vegetativo persistente. Uma forma específica de encefalopatia hipóxico-isquêmica, os chamados infartos nas zonas de fronteira, ocorre nos territórios distais entre as principais artérias cerebrais e pode causar déficits cognitivos, incluindo agnosia visual, e maior perda de força nos grupos musculares proximais do que nos distais.

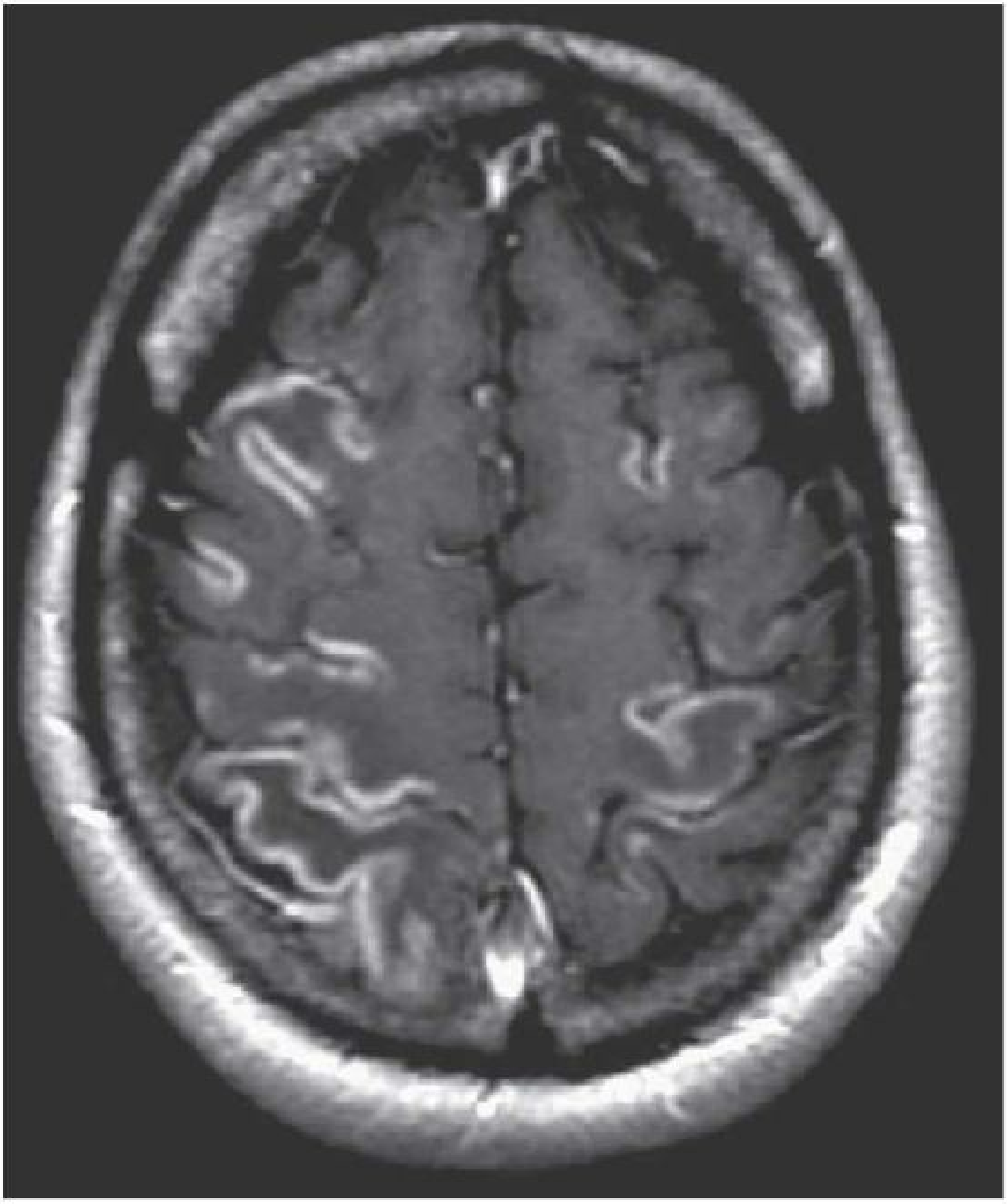

FIGURA 330.4 Necrose cortical laminar na encefalopatia hipóxico-isquêmica. Ressonância magnética ponderada em T1 pós-contraste revelando captação cortical de contraste com distribuição nas zonas de fronteira da irrigação, compatível com necrose laminar.

Diagnóstico O diagnóstico baseia-se na história de evento hipóxico-isquêmico, como parada cardíaca. Em geral é necessário haver pressão arterial sistólica < 70 mmHg ou PaO_2 < 40 mmHg, porém os níveis absolutos e a duração da exposição são determinantes importantes para lesão celular. A intoxicação por monóxido de carbono pode ser confirmada por medição da carboxiemoglobina e é sugerida pela coloração vermelho-cereja do sangue venoso e da pele, embora esse último achado clínico seja inconstante.

TRATAMENTO ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA

O tratamento deve ser voltado à restauração da função cardiorrespiratória normal. Isso inclui instalar uma via respiratória desobstruída, garantir oxigenação e ventilação adequadas e recuperar a perfusão cerebral, seja com reanimação cardiopulmonar, infusão de líquidos, agentes pressóricos ou marca-passo cardíaco. A hipotermia pode intervir na cascata de lesão celular neuronal, tendo apresentado propriedades neuroprotetoras substanciais em modelos experimentais de lesão cerebral. Em dois ensaios clínicos, a hipotermia leve (33°C) melhorou o prognóstico funcional em pacientes que permaneceram comatosos após reanimação de parada cardíaca. O tratamento foi instituído minutos após a reanimação cardíaca e mantido por 12 horas em um estudo e 24 horas no outro. As possíveis complicações do tratamento com hipotermia incluem coagulopatia e aumento do risco de infecção. Com base nesses estudos, o International Liaison Committee on Resuscitation publicou a seguinte declaração consultiva: "Os pacientes adultos inconscientes com circulação espontânea após parada cardíaca extra-hospitalar devem ser resfriados até 32° a 34°C durante 12 a 24 horas quando o ritmo inicial tiver sido fibrilação ventricular. Esse resfriamento também pode ser benéfico para outros ritmos ou em caso de parada cardíaca em ambiente hospitalar."

A intoxicação grave por monóxido de carbono pode ser tratada com oxigênio hiperbárico. Os anticonvulsivantes podem ser necessários para controlar crises convulsivas, mas em geral não são administrados profilaticamente. As mioclonias pós-hipóxicas talvez respondam à administração oral de clonazepam em doses de 1,5 a 10 mg/dia, ou de valproato em dose fracionada de 300 a 1.200 mg/dia. O estado de mal epiléptico mioclônico nas primeiras 24 horas após parada circulatória primária em geral encerra prognóstico muito sombrio, mesmo quando as crises epilépticas são controladas.

A intoxicação por monóxido de carbono e cianeto também pode causar encefalopatia tardia. Quando o paciente recupera a consciência, evidencia-se comprometimento clínico mínimo, mas é possível a evolução com síndrome parkinsoniana caracterizada por acinesia e rigidez sem tremor. Os sintomas podem agravar-se durante meses, acompanhados por evidências crescentes de lesão nos núcleos da base observadas à TC e à RM.

ENCEFALOPATIAS METABÓLICAS

Alterações do estado mental, descritas variavelmente como confusão, *delirium*, desorientação e encefalopatia, estão presentes em muitos pacientes com doença grave internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Os pacientes idosos são particularmente vulneráveis ao *delirium*, estado confusional que se caracteriza por percepção alterada, alucinações frequentes, ilusões e perturbação do sono. Esse quadro muitas vezes é atribuído a efeitos de medicação, privação de sono, dor e ansiedade. A ocorrência de *delirium* está associada a piores desfechos nos pacientes em estado crítico, mesmo entre aqueles sem patologia identificável no SNC, como AVE ou traumatismo encefálico. Nesses pacientes, o *delirium* frequentemente é multifatorial, sendo causado por disfunção orgânica, sepse e, em especial, por medicamentos utilizados no tratamento de dor, agitação ou ansiedade. Os pacientes em estado crítico costumam ser tratados com diversos sedativos e analgésicos, incluindo opioides, benzodiazepínicos, neurolépticos e anestésicos-sedativos, como o propofol. Nos pacientes em estado crítico que requeiram sedação, o uso do agonista α_2 de ação central, dexmedetomidina, reduz o *delirium* e abrevia a ventilação mecânica em comparação com o uso de benzodiazepínicos como lorazepam ou midazolam. A presença de familiares na UTI ajuda a acalmar e orientar pacientes agitados e, nos casos graves, doses baixas de neurolépticos (p. ex., 0,5 a 1 mg de haloperidol) podem ser úteis. As estratégias atuais visam limitar o uso de sedativos quando isso puder ser feito com segurança.

No ambiente da UTI, predominam as diversas causas metabólicas de alteração do nível de consciência. A encefalopatia hipercápnica pode apresentar-se com cefaleia, confusão, estupor ou coma. A síndrome de hipoventilação ocorre com mais frequência em pacientes com história de retenção crônica de CO_2 que estejam recebendo oxigenoterapia para enfisema ou doença pulmonar crônica **(Cap. 318)**. A $Pa\text{CO}_2$ elevada causando narcose de CO_2 pode ter efeito anestésico direto, e a vasodilatação cerebral secundária ao aumento da $Pa\text{CO}_2$ pode induzir a elevação da PIC. A encefalopatia hepática é sugerida por asterixe e pode ocorrer na insuficiência hepática crônica ou na forma aguda fulminante. Hiperglicemia e hipoglicemia são causas de encefalopatia, bem como hipernatremia e hiponatremia. Confusão, deficiência dos movimentos oculares e ataxia da marcha são indicativas da doença de Wernicke aguda (ver adiante).

ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE

Patogênese Nos pacientes com sepse, a resposta sistêmica a agentes infecciosos leva à liberação na circulação de mediadores inflamatórios que parecem contribuir para a encefalopatia. A associação entre estado crítico e síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) pode causar falência de múltiplos sistemas orgânicos. Essa síndrome pode ocorrer no contexto de sepse franca, queimaduras graves ou traumatismo, mesmo sem identificação evidente do agente infeccioso. Muitos pacientes com doença crítica, sepse ou SIRS manifestam encefalopatia sem explicação óbvia. Esse distúrbio é genericamente chamado de *encefalopatia associada à sepse*. Embora os mediadores específicos que acarretam a disfunção neurológica permaneçam indeterminados, é evidente que a encefalopatia não é um simples efeito das alterações metabólicas da falência de múltiplos órgãos. Acredita-se que as citocinas fator de necrose tumoral, interleucina (IL) 1, IL-2 e IL-6 exerçam um papel na síndrome.

Diagnóstico A encefalopatia associada à sepse apresenta-se clinicamente como disfunção difusa do cérebro, sem achados focais proeminentes. Confusão, desorientação, agitação e flutuações do nível de consciência são características. Nos casos mais profundos, sobretudo com comprometimento hemodinâmico, a redução do nível de consciência pode ser maior, às vezes levando ao coma. Podem-se observar hiper-reflexia e sinais de liberação frontal, como reflexo de preensão ou de projeção tônica dos lábios (*snout reflex*) **(Cap. 36)**. Podem ocorrer movimentos anormais como mioclonias, tremores ou asterixe. A encefalopatia associada à sepse é bastante comum, ocorrendo na maioria dos pacientes com sepse e falência de múltiplos órgãos. O diagnóstico muitas vezes é difícil em razão de haver muitas possíveis causas de disfunção neurológica nos pacientes em estado crítico, e devem ser excluídas causas orgânicas, metabólicas, tóxicas e infecciosas (p. ex., meningite ou encefalite). A taxa de mortalidade dos pacientes com encefalopatia associada à sepse suficientemente grave para produzir coma aproxima-se de 50%, mas isso reflete a gravidade do estado crítico subjacente, e não é resultado direto da encefalopatia. Os pacientes que chegam ao óbito em razão de sepse grave ou choque séptico podem apresentar níveis elevados do biomarcador sérico de lesão cerebral S-100β e achados neuropatológicos de apoptose neuronal e lesão isquêmica cerebral. O tratamento bem-sucedido da doença subjacente quase sempre resulta em melhora substancial da encefalopatia. Contudo, embora seja raro ocorrer incapacidade grave ao nível de estado vegetativo crônico ou minimamente consciente, tem-se identificado crescentemente um quadro de disfunção cognitiva clinicamente similar à demência em alguns sobreviventes.

MIELINÓLISE PONTINA CENTRAL

A doença apresenta-se como um quadro devastador de tetraplegia e paralisia pseudobulbar. Os fatores predisponentes incluem doença clínica subjacente grave ou deficiência nutricional; a maioria dos casos está associada à correção rápida da hiponatremia ou a estados hiperosmolares. A patologia consiste em desmielinização sem inflamação na base da ponte, com preservação relativa de axônios e neurônios. A RM ajuda a definir o diagnóstico **(Fig. 330.5)** e também pode identificar quadros parciais, os quais se apresentam na forma de confusão, disartria e/ou distúrbios do olhar conjugado sem tetraplegia. Casos eventuais apresentam-se com lesões fora do tronco encefálico. As diretrizes para o tratamento da hiponatremia grave devem visar correção gradual, isto é, ≤ 10 mmol/L (10 mEq/L) nas primeiras 24 horas e 20 mmol/L (20 mEq/L) em 48 horas.

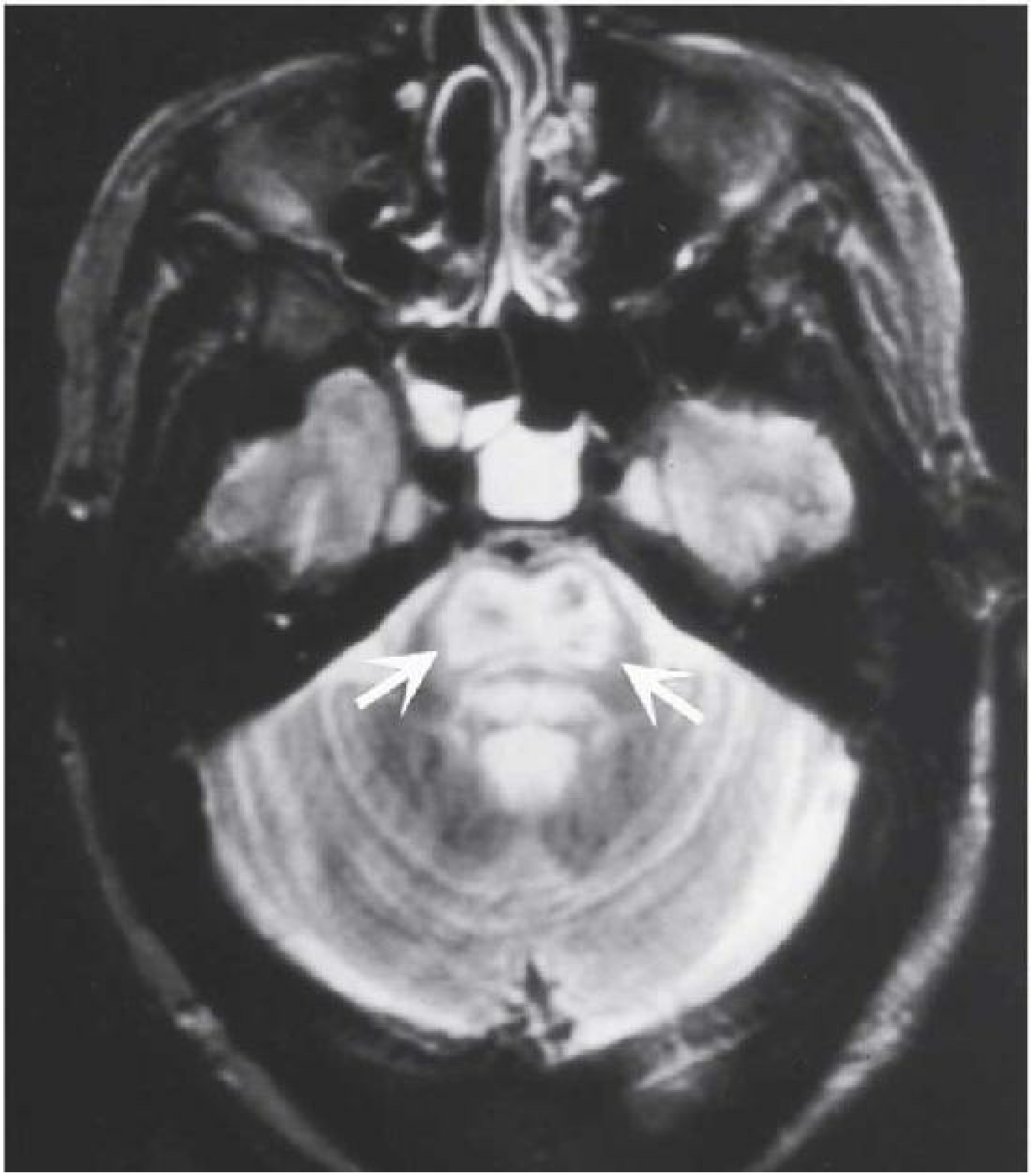

FIGURA 330.5 **Mielinólise pontina central.** Ressonância magnética axial ponderada em T2 da ponte revelando área simétrica de sinal hiperintenso anormal na base pontina (*setas*).

DOENÇA DE WERNICKE

A doença de Wernicke é um distúrbio comum e passível de prevenção causado por deficiência de tiamina **(Cap. 96e)**. Nos Estados Unidos, os alcoolistas representam a maioria dos casos, mas pacientes com desnutrição decorrente de hiperemese, inanição, diálise renal, câncer, Aids ou, raramente, cirurgia gástrica também correm risco. A tríade clínica típica é formada por oftalmoplegia, ataxia e confusão global. Contudo, apenas um terço dos pacientes com doença de Wernicke aguda apresentam a tríade clínica clássica. Em sua maioria, os pacientes manifestam desorientação profunda, indiferença e desatenção, embora raramente apresentem-se com *delirium tremens* relacionado com abstinência de etanol. Se a doença não for tratada, é possível haver evolução para estupor, coma e morte. As anormalidades motoras oculares incluem nistagmo horizontal ao olhar lateral, paralisia do músculo reto lateral (em geral bilateral), paralisias do olhar conjugado e, raramente, ptose. A ataxia da marcha provavelmente resulta de combinação entre polineuropatia, acometimento cerebelar e paresia vestibular. As pupilas costumam estar preservadas, mas podem tornar-se mióticas na doença avançada.

A doença de Wernicke costuma estar associada a outras manifestações de doença nutricional, como polineuropatia. Raramente, ocorre ambliopia ou mielopatia. Taquicardia e hipotensão postural podem estar relacionadas com disfunção do sistema nervoso autônomo ou com beribéri cardiovascular concomitante. Os pacientes que se recuperam apresentam melhora das paralisias oculares horas após a administração de tiamina, mas o nistagmo horizontal pode persistir. A melhora da ataxia é mais lenta que das anormalidades motoras oculares. Metade dos pacientes tem recuperação parcial e permanece com marcha lenta, festinante e de base larga com incapacidade de deambular com marcha calcanhar-hálux (*tandem walk*). Apatia, sonolência e confusão melhoram de maneira mais gradual. À medida que tais sintomas cedem, um estado amnésico com deficiência da memória recente e do aprendizado pode tornar-se mais evidente (*psicose de Korsakoff*). A psicose de Korsakoff com frequência é persistente; o estado mental residual caracteriza-se por lacunas da memória, confabulação e distúrbios do sequenciamento temporal.

Patologia Observam-se lesões periventriculares circundando o terceiro ventrículo, o aqueduto e o quarto ventrículo, com hemorragias petequiais em casos agudos eventuais e atrofia dos corpos mamilares na maioria dos casos crônicos. Com frequência há proliferação endotelial, desmielinização e alguma perda neuronal. Essas alterações podem ser detectadas por RM **(Fig. 330.6)**. O defeito amnésico está relacionado com lesões nos núcleos dorsais mediais do tálamo.

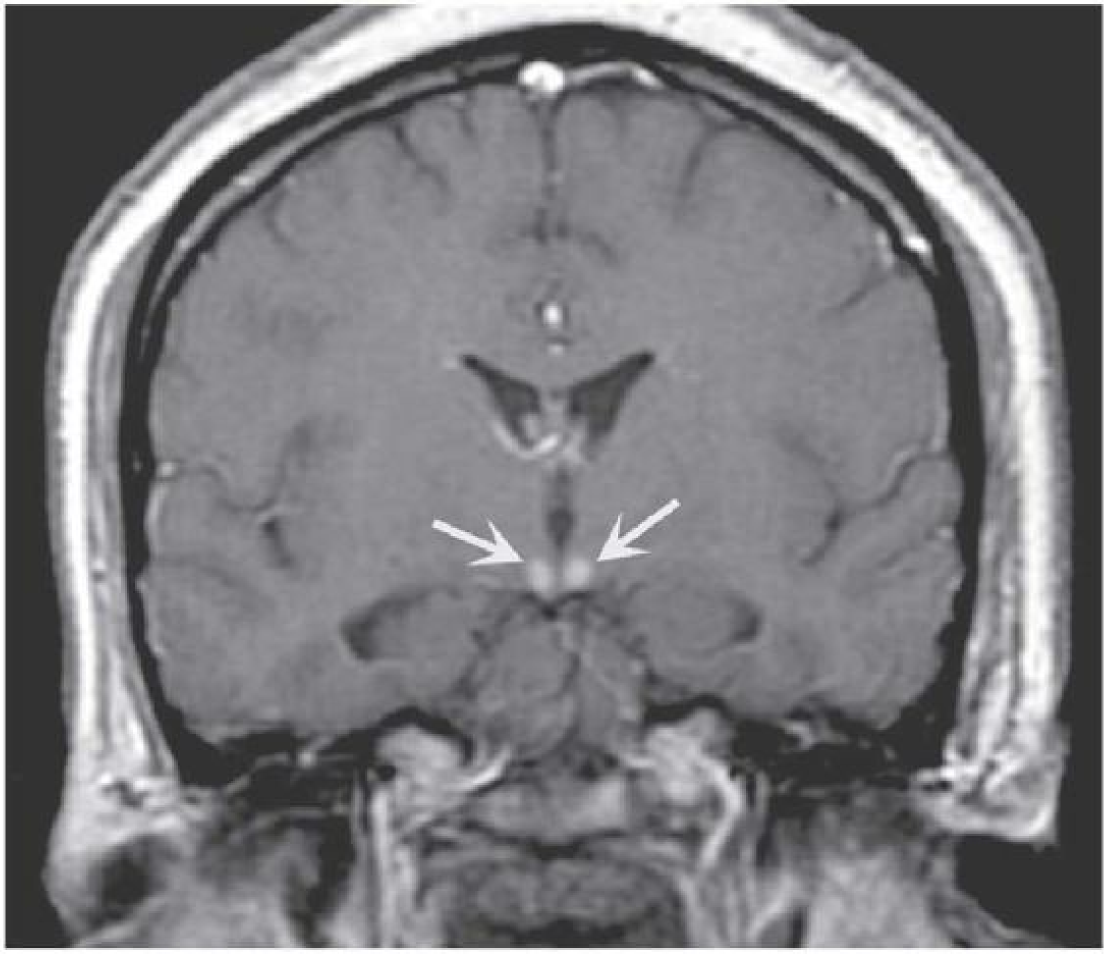

FIGURA 330.6 Doença de Wernicke. Ressonância magnética coronal ponderada em T1 pós-contraste revelando captação anormal de contraste pelos corpos mamilares (*setas*), típica da encefalopatia de Wernicke aguda.

Patogênese A tiamina é um cofator de várias enzimas, como a transcetolase, piruvato-desidrogenase e α-cetoglutarato-desidrogenase. A deficiência de tiamina produz redução difusa da utilização cerebral de glicose e resulta em lesão mitocondrial. O glutamato acumula-se em razão de redução da atividade da α-cetoglutarato-desidrogenase e, em combinação com a deficiência de energia, pode acarretar lesão celular excitotóxica.

TRATAMENTO DOENÇA DE WERNICKE

A doença de Wernicke é uma emergência médica e requer administração imediata de tiamina, na dose de 100 mg por via IV ou intramuscular (IM). A dose deve ser administrada diariamente até que o paciente receba uma dieta normal e deve ser instituída antes do tratamento com soluções glicosadas IV. Alguns autores preconizam doses maiores de 100 mg quatro vezes ao dia ou mais frequentes. A infusão de glicose pode precipitar a doença de Wernicke em paciente previamente sem manifestações do quadro ou causar agravamento rápido de casos com forma incipiente da doença. Por essa razão, deve-se administrar tiamina a todos os pacientes alcoolistas que necessitem de glicose parenteral.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO EM TERAPIA INTENSIVA

Os distúrbios do sistema nervoso periférico (SNP) ocorridos em pacientes em estado crítico surgem em dois contextos: (1) doenças neurológicas primárias que necessitam de intervenções em terapia intensiva, como intubação e ventilação mecânica, e (2) manifestações no SNP secundárias à doença crítica sistêmica, muitas vezes envolvendo falência de múltiplos órgãos. Na primeira categoria estão as polineuropatias agudas, como a síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**, doenças da junção neuromuscular incluindo *miastenia gravis* **(Cap. 461)** e botulismo **(Cap. 178)**, e distúrbios musculares primários como a polimiosite **(Cap. 462e)**. As da última categoria resultam da própria doença sistêmica ou são consequência de intervenções.

Os princípios gerais da avaliação respiratória em pacientes com envolvimento do SNP, seja qual for a causa, incluem análise da mecânica pulmonar, como força inspiratória máxima (FIM) e capacidade vital (CV), e avaliação da força dos músculos bulbares. Seja qual for a causa da fraqueza, deve-se considerar intubação endotraqueal quando a FIM cair para < -25 cmH_2O ou a CV estiver < 1 L. Além disso, os pacientes com fraqueza palatina grave podem necessitar de intubação endotraqueal a fim de prevenir obstrução aguda das vias respiratórias superiores ou aspiração recorrente. Usam-se gasometria arterial e saturação de oxigênio por oximetria de pulso para monitorar os pacientes com comprometimento respiratório em potencial secundário à disfunção do SNP. Contudo, a intubação e a ventilação mecânica devem ser instituídas com base na avaliação clínica e não se deve aguardar até que a saturação de oxigênio caia ou que surja retenção de CO_2 por hipoventilação. No início, pode-se considerar a ventilação mecânica não invasiva em vez de intubação endotraqueal, mas em geral ela é insuficiente nos pacientes com fraqueza bulbar grave ou insuficiência ventilatória com hipercapnia. **Os princípios da ventilação mecânica foram discutidos no Capítulo 323.**

NEUROPATIA

Embora a encefalopatia possa ser a disfunção neurológica mais evidente em pacientes criticamente enfermos, a disfunção do SNP também é bastante comum. Apresenta-se em pacientes com doenças críticas prolongadas por várias semanas que envolvam sepse; deve haver suspeita clínica quando se observa dificuldade no desmame da ventilação mecânica apesar de melhora da sepse e do estado crítico. A denominação *polineuropatia no paciente em estado crítico* refere-se à complicação mais comum do SNP relacionada com os estados críticos; é observada no contexto de prolongamento de quadro crítico com sepse e falência de múltiplos órgãos. Os achados neurológicos incluem perda de força muscular difusa, hiporreflexia e perda sensitiva distal. Os testes eletrofisiológicos demonstram neuropatia sensorimotora axonal distal simétrica e estudos patológicos confirmaram a degeneração axonal. O mecanismo preciso da polineuropatia em pacientes em estado crítico permanece indefinido, mas acredita-se que fatores circulantes, como as citocinas, associados à sepse e SIRS, sejam importantes. Relatou-se que até 70% dos pacientes com síndrome séptica têm algum grau de neuropatia, embora uma parcela bem menor tenha síndrome clínica suficientemente profunda para causar fraqueza intensa dos músculos respiratórios exigindo ventilação mecânica prolongada ou resultando em impossibilidade de desmame do respirador. O controle agressivo da glicemia com infusões de insulina parece reduzir o risco de polineuropatia do paciente crítico. O tratamento é de resto de suporte, com intervenção específica dirigida à doença subjacente. Conquanto geralmente se observe recuperação espontânea, a evolução pode estender-se por semanas ou meses e exigir assistência ventilatória prolongada e cuidados mesmo após a resolução da doença crítica subjacente.

DISTÚRBIOS DA TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Uma falha na transmissão neuromuscular pode ser a origem da fraqueza em pacientes graves. O botulismo **(Cap. 178)** pode ser adquirido com a ingestão de toxina botulínica em alimentos inadequadamente armazenados ou pode surgir a partir de abscesso causado por *Clostridium botulinum* (ferida botulínica). Lactentes podem se apresentar com perda de força generalizada causada por infecção intestinal por *Clostridium*, em especial se forem alimentados com mel. Diplopia e disfagia são sinais precoces de botulismo de causa alimentar. O tratamento é principalmente de suporte, embora o uso de antitoxina no início da evolução possa reduzir a duração do bloqueio neuromuscular. Os cuidados gerais na UTI são semelhantes aos prestados aos pacientes com síndrome de Guillain-Barré ou *miastenia gravis*, com atenção para evitar formação de úlcera de decúbito nos pontos de pressão, profilaxia de trombose venosa profunda e prevenção de infecção. As autoridades de saúde pública devem ser rapidamente comunicadas quando o diagnóstico for confirmado a fim de prevenir a exposição de outros pelo alimento contaminado ou por qualquer outra fonte de ferida botulínica (como uso de droga injetável).

A possibilidade de *miastenia gravis* não diagnosticada **(Cap. 461)** deve ser considerada em pacientes com perda de força muscular em UTI; contudo, a fraqueza persistente secundária à deficiência de transmissão na junção neuromuscular quase sempre resulta da administração de fármacos. Diversos medicamentos prejudicam a transmissão neuromuscular, incluindo antibióticos, especialmente aminoglicosídeos, e agentes β-bloqueadores. Na UTI, os agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (ABNM-nd), também conhecidos como miorrelaxantes, são os principais responsáveis. Esse grupo de fármacos abrange agentes como pancurônio, vecurônio, rocurônio e cisatracúrio. Eles são frequentemente usados para facilitar a ventilação mecânica ou os outros procedimentos de terapia intensiva, mas com o uso prolongado o bloqueio neuromuscular persistente pode resultar em fraqueza, mesmo horas ou dias após a suspensão desses fármacos. Os fatores de risco para essa ação prolongada dos bloqueadores neuromusculares incluem sexo feminino, acidose metabólica e insuficiência renal.

O bloqueio neuromuscular prolongado não parece acarretar lesão permanente do SNP. Com a suspensão dos fármacos ofensivos, restaura-se a força muscular plena, embora talvez com alguns dias de atraso. Em geral, deve-se usar a dose mais baixa de bloqueador neuromuscular suficiente para obter o resultado desejado e, quando esses agentes são ministrados na UTI, convém recorrer a um estimulador de nervos periféricos para monitorar a função da junção neuromuscular.

MIOPATIA

Os pacientes criticamente enfermos, sobretudo aqueles com sepse, com frequência sofrem perda de força e de massa muscular, em muitos casos apesar de suporte nutricional aparentemente adequado. *Miopatia da doença crítica* é um termo genérico que descreve vários distúrbios musculares distintos, os quais podem ocorrer em pacientes em estado crítico. Supõe-se que a causa seja uma miopatia catabólica decorrente de múltiplos fatores, como maior liberação de cortisol e catecolaminas e outros fatores circulantes induzidos pela SIRS. Nessa síndrome, conhecida como *miopatia caquética*, os níveis séricos de creatina-quinase e a eletromiografia (EMG) são normais. A biópsia muscular mostra atrofia das fibras tipo II. Também pode haver necrose panfascicular de fibras musculares no contexto de sepse profunda. A *miopatia necrosante aguda do paciente sob cuidado intensivo* caracteriza-se clinicamente por perda de força que evolui para um grau profundo em questão de alguns dias. Nesses casos, é possível haver aumento associado de creatina-quinase sérica e mioglobina urinária. A EMG e a biópsia muscular podem ser normais no início, porém, por fim, demonstram atividade espontânea anormal e necrose panfascicular com reação inflamatória associada. A rabdomiólise aguda pode ocorrer por consumo de álcool ou por síndrome do compartimento.

A *miopatia de filamento grosso* pode ocorrer em cenário de uso de glicocorticoide e agente bloqueador neuromuscular não despolarizante. O quadro em que a síndrome é mais encontrada é em paciente asmático que requer doses elevadas de glicorticoide e bloqueador neuromuscular não despolarizante para facilitar a ventilação mecânica. Esse distúrbio muscular não é causado por ação prolongada do bloqueador neuromuscular não despolarizante ao nível da junção neuromuscular, mas é, de fato, uma miopatia com lesão muscular propriamente dita; por vezes, o quadro foi descrito associado ao uso de glicocorticoide em dose elevada ou à sepse isoladamente. Clinicamente, essa síndrome em geral é identificada quando o paciente não consegue ser desmamado da ventilação mecânica apesar da resolução do processo pulmonar primário. Desde o ponto de vista patológico, é possível haver perda de filamentos grossos (de miosina). A miopatia de filamentos grossos do paciente em estado crítico tem bom prognóstico. Nos pacientes que sobrevivem à doença crítica subjacente, a miopatia invariavelmente melhora e a maioria dos casos retorna ao normal. Entretanto, como a síndrome resulta de lesão muscular verdadeira, e não apenas de bloqueio prolongado da junção neuromuscular, esse processo de recuperação pode levar semanas a meses, tornando necessária traqueostomia com suporte ventilatório prolongado. Alguns pacientes apresentam perda de força muscular residual em longo prazo, com atrofia e fadiga que comprometem a deambulação. Até o momento não foi demonstrado como é possível prevenir essa complicação miopática, exceto evitando-se o uso de bloqueador neuromuscular não despolarizante, uma estratégia nem sempre possível. O monitoramento com estimulador de nervo periférico talvez ajude a evitar o uso excessivo desses agentes. Contudo, essa conduta provavelmente serve mais para evitar a complicação do uso prolongado de bloqueador neuromuscular não despolarizante do que para profilaxia dessa miopatia.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

A HSA leva o cérebro a um estado crítico por lesões encefálicas primárias e secundárias. Excluindo o traumatismo intracraniano, a causa mais comum de HSA é ruptura de aneurisma sacular. Outras causas incluem sangramento de malformação vascular (malformação arteriovenosa ou fístula arterial-venosa dural) e extensão para o espaço subaracnóideo de hemorragia intracerebral primária. Algumas HSA idiopáticas são localizadas nas cisternas perimesencefálicas e são benignas; provavelmente têm origem venosa ou capilar e a angiografia nada revela.

ANEURISMA SACULAR (“*BERRY*”)

Estudos de necropsia e angiografia concluíram que cerca de 2% dos adultos abrigam aneurismas intracranianos, levando a uma prevalência de 4 milhões de indivíduos nos EUA; há 25.000 a 30.000 casos por ano de rompimento de aneurisma produzindo HSA. Para os pacientes que chegam vivos ao hospital, a taxa de mortalidade é de 45%

durante o primeiro mês. Daqueles que sobrevivem, mais de metade permanece com déficits neurológicos significativos em decorrência de hemorragia inicial, vasospasmo cerebral com infarto ou hidrocefalia. Se o paciente sobreviver, mas o aneurisma não for obliterado, a taxa de ressangramento é de cerca de 20% nas primeiras duas semanas, 30% no primeiro mês e, depois, 3% por ano. Com esses números alarmantes, a prioridade terapêutica é a prevenção das complicações precoces previsíveis da HSA.

Os aneurismas íntegros assintomáticos são bem menos perigosos que o aneurisma recentemente rompido. O risco anual de ruptura para aneurismas com < 10 mm é de cerca de 0,1% e para os aneurismas ≥ 10 mm é de cerca de 0,5 a 1%; a taxa de morbidade cirúrgica excede em muito essas porcentagens. Em razão do maior tempo de exposição ao risco de ruptura, os pacientes mais jovens com aneurismas de tamanho > 10 mm podem beneficiar-se do tratamento profilático. A exemplo do tratamento da estenose carotídea assintomática, a relação risco/benefício depende muito da taxa de complicações do tratamento.

Os aneurismas gigantes, aqueles com diâmetro > 2,5 cm, ocorrem nos mesmos locais (ver adiante) dos pequenos e respondem por 5% dos casos. As três localizações mais comuns são artéria carótida interna terminal, bifurcação da artéria cerebral média (ACM) e o ápice da artéria basilar. O risco de ruptura é de aproximadamente 6% no primeiro ano após a identificação, e se mantém alto indefinidamente. Em muitos casos, produzem sintomas por compressão do cérebro ou nervos cranianos adjacentes.

Os aneurismas micóticos costumam localizar-se distalmente à primeira bifurcação das principais artérias do polígono de Willis. A maioria resulta de êmbolos infectados provenientes de endocardite bacteriana, causando degeneração séptica das artérias e dilatação e ruptura subsequentes. Há controvérsia se tais lesões devem ser procuradas e reparadas antes de ruptura ou deixadas para que se curem espontaneamente com antibioticoterapia.

Fisiopatologia Os aneurismas saculares ocorrem nas bifurcações das artérias intracranianas de tamanho grande a médio; ocorre ruptura para dentro do espaço subaracnóideo nas cisternas basilares e, com frequência, para dentro do parênquima cerebral adjacente. Cerca de 85% dos aneurismas ocorrem na circulação anterior, a maioria no polígono de Willis. Cerca de 20% dos pacientes apresentam múltiplos aneurismas, muitos em locais espelhados bilateralmente. À medida que se desenvolve, o aneurisma forma um colo com uma cúpula. A extensão do colo e o tamanho da cúpula variam sobremodo e são fatores importantes no planejamento da obliteração neurocirúrgica ou da embolização endovascular. A lâmina elástica interna arterial desaparece na base do colo. A túnica média afina-se e o tecido conectivo substitui as células musculares lisas. No local de ruptura (mais frequentemente a cúpula), a parede afina-se e a laceração que origina o sangramento muitas vezes tem comprimento ≤ 0,5 mm. O tamanho e o local do aneurisma são importantes na predição do risco de ruptura. Aqueles com diâmetro > 7 mm e os localizados no ápice da artéria basilar e na origem da artéria comunicante posterior estão sob risco mais alto de ruptura.

Manifestações clínicas A maioria dos aneurismas intracranianos íntegros é totalmente assintomática. Os sintomas em geral decorrem da ruptura e resultante HSA, porém alguns pacientes com aneurisma íntegro apresentam-se com efeito de massa sobre nervos cranianos ou parênquima cerebral. No momento da ruptura do aneurisma com HSA franca, a PIC sobe abruptamente. Isso explica a perda transitória súbita da consciência que ocorre em quase metade dos pacientes. A perda súbita da consciência pode ser precedida por um breve momento de cefaleia excruciante, mas a maioria dos pacientes queixa-se pela primeira vez de cefaleia ao recuperar a consciência. Em 10% dos casos, a hemorragia pelo aneurisma é grave o suficiente para causar perda da consciência durante vários dias. Em cerca de 45% dos casos, a cefaleia intensa com esforço é a queixa principal. Com frequência, o paciente refere-se à cefaleia como “a pior dor de cabeça da minha vida”; contudo, a característica mais importante é o início súbito. Às vezes, essas rupturas se apresentam como cefaleia de intensidade apenas moderada ou alteração no padrão habitual de cefaleias do paciente. A cefaleia costuma ser generalizada, muitas vezes com rigidez da nuca, e os vômitos são comuns.

Embora cefaleia súbita com ausência de sintomas neurológicos focais seja a marca da ruptura de aneurisma, déficits neurológicos focais podem ocorrer. Os aneurismas na artéria comunicante anterior ou na bifurcação da ACM podem romper-se para dentro do cérebro adjacente ou para o espaço subdural e formar um hematoma grande o suficiente para produzir efeito de massa. Entre os possíveis déficits resultantes estão hemiparesia, afasia e abulia.

Em alguns casos, sintomas prodrômicos sugerem a localização de aneurisma íntegro progressivamente maior. A paralisia do terceiro nervo craniano, em particular quando associada à midríase, perda do reflexo fotomotor ipsolateral (com preservação do reflexo contralateral) e dor focal acima ou atrás do olho, pode ocorrer em pacientes com aneurisma expansivo na junção na artéria comunicante posterior ou carótida interna. A paralisia do sexto nervo pode indicar aneurisma no seio cavernoso, e defeitos dos campos visuais podem acompanhar aneurisma expansivo nas artérias carótidas supraclinoide ou cerebral anterior. Dor occipital e dor cervical posterior podem indicar aneurisma nas artérias cerebelar inferior posterior ou cerebelar inferior anterior (**Cap. 446**). Dor intra ou retro-ocular e dor na têmpora inferior podem ocorrer com aneurisma expansivo da ACM. A cefaleia “em raio” é uma variante da enxaqueca que simula HSA. Antes de concluir que um paciente com cefaleia intensa e súbita tem enxaqueca “em raio”, é preciso realizar investigação definitiva para aneurisma ou outra patologia intracraniana.

Os aneurismas podem sofrer pequenas rupturas com extravasamento de sangue para o espaço subaracnóideo, os chamados *sangramentos sentinelas*. Cefaleia súbita inexplicável em qualquer localização deve levantar suspeita de HSA e ser investigada em razão da possibilidade de hemorragia iminente.

As manifestações clínicas iniciais da HSA podem ser graduadas usando-se os esquemas de classificação de Hunt-Hess ou da World Federation of Neurosurgical Societies **(Quadro 330.3)**. Para aneurismas rotos, o prognóstico de evolução favorável cai conforme o grau aumenta. Por exemplo, é incomum que um paciente no grau 1 de Hunt-Hess venha a óbito se o aneurisma for tratado, mas a taxa de mortalidade dos pacientes nos graus 4 e 5 pode chegar a 80%.

QUADRO 330.3 **ESCALAS DE GRADUAÇÃO PARA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA**

Grau	Escala de Hunt-Hess	Escala da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)
1	Cefaleia leve, estado mental normal, ausência de achados motores ou de nervos cranianos	Escore da ECG[a] 15, sem déficit motor
2	Cefaleia intensa, estado mental normal, possível déficit de nervos cranianos	Escore da ECG 13 a 14, sem déficit motor
3	Sonolência, confusão, possível déficit motor leve ou de nervos cranianos	Escore da ECG 13 a 14, com déficit motor
4	Estupor, déficit motor moderado a grave, possibilidade de postura reflexa intermitente	Escore da ECG 7 a 12, com ou sem déficit motor
5	Coma, postura reflexa ou flácido	Escore da ECG 3 a 6, com ou sem déficit motor

[a] Escala de Coma de Glasgow: ver **Quadro 457e.1**.

Déficit neurológico tardio Há quatro causas principais de déficit neurológico tardio: rerruptura, hidrocefalia, vasospasmo e hiponatremia.

1. *Rerruptura*. A incidência de rerruptura de aneurisma não tratado no primeiro mês após a HSA é de aproximadamente 30%, com pico nos primeiros sete dias. A rerruptura está associada à taxa de mortalidade de 60% e prognóstico reservado. O tratamento precoce elimina esse risco.
2. *Hidrocefalia*. A hidrocefalia aguda pode causar estupor e coma e é atenuada com a instalação de dreno ventricular externo. Com maior frequência, a hidrocefalia aguda desenvolve-se ao longo de alguns dias ou semanas e causa sonolência progressiva ou raciocínio lento (abulia) com incontinência. A hidrocefalia é diferenciada de vasospasmo cerebral com TC, angioTC, ultrassonografia com Doppler transcraniano (DTC) ou angiografia convencional por raios X. A hidrocefalia pode remitir espontaneamente ou exigir drenagem ventricular temporária. A hidrocefalia crônica pode desenvolver-se semanas a meses após a HSA e manifestar-se como

dificuldade da marcha, incontinência ou raciocínio deficiente. Entre os possíveis sinais sutis estão ausência de iniciativa na conversação ou incapacidade de recuperar a independência.

3a. *Vasospasmo*. O estreitamento das artérias na base do cérebro após HSA causa isquemia e infarto sintomáticos em cerca de 30% dos pacientes, e é a principal causa de morbidade e morte tardias. Os sinais de isquemia aparecem 4 a 14 dias após a hemorragia, mais frequentemente após sete dias. A intensidade e a distribuição do vasospasmo determinam se haverá infarto.

3b. Acredita-se que o vasospasmo tardio resulta de efeitos diretos do sangue coagulado e seus produtos de degradação sobre as artérias dentro do espaço subaracnóideo. Em geral, quanto maior a quantidade de sangue circundando as artérias, maior a chance de vasospasmo sintomático. O espasmo de grandes artérias produz sintomas atribuíveis ao território vascular pertinente **(Cap. 446)**. Todos esses sintomas focais podem surgir abruptamente, ter caráter flutuante ou instalar-se ao longo de alguns dias. Na maioria dos casos, o espasmo focal é precedido de declínio do estado mental.

3c. O vasospasmo é detectável de maneira confiável por angiografia convencional por raios X, mas esse procedimento invasivo tem alto custo e implica risco de AVE e outras complicações. A ultrassonografia com DTC baseia-se no princípio de que a velocidade do fluxo sanguíneo dentro de uma artéria aumenta à medida que o diâmetro de sua luz diminui. Por meio da varredura dos trajetos de ACM e segmento proximal da artéria cerebral anterior (ACA), carótida terminal, vertebral e basilar, em exames diários ou em dias alternados, pode-se detectar vasospasmo de maneira fidedigna e instituir o tratamento para prevenir isquemia cerebral (ver adiante). A angioTC é outro método capaz de detectar vasospasmo.

3d. O edema cerebral grave em pacientes com infarto por vasospasmo pode elevar suficientemente a PIC para reduzir a PPC. O tratamento inclui manitol, hiperventilação e hemicraniectomia; a hipotermia moderada também pode ser indicada.

4. *Hiponatremia*. A hiponatremia pode ser intensa e desenvolver-se rapidamente nas primeiras duas semanas após a HSA. Há natriurese e depleção de volume com a HSA, de modo que os pacientes evoluem com hiponatremia e hipovolemia. Os peptídeos natriuréticos atrial e cerebral participam da gênese dessa “síndrome cerebral de perda de sal”. Em geral, o problema se resolve ao longo de 1 a 2 semanas e, no contexto de HSA, não deve ser tratada com restrição de água livre em razão do maior risco de acidente vascular encefálico (ver adiante).

Avaliação laboratorial e neurorradiológica **(Fig. 330.7.)** A marca da ruptura de aneurisma é a presença de sangue no LCS. Em mais de 95% dos casos há sangue suficiente para ser visualizado com TC sem contraste de alta qualidade obtida em 72 horas. Se a TC não definir o diagnóstico de HSA e não for encontrada nenhuma lesão de massa ou hidrocefalia obstrutiva, deve-se realizar punção lombar para confirmar a presença de sangue subaracnóideo. A lise de eritrócitos e subsequente conversão de hemoglobina em bilirrubina tinge o líquido cerebrospinal de amarelo em 6 a 12 horas. Esse LCS xantocrômico atinge intensidade máxima após 48 horas e dura 1 a 4 semanas, de acordo com a quantidade de sangue no espaço subaracnóideo.

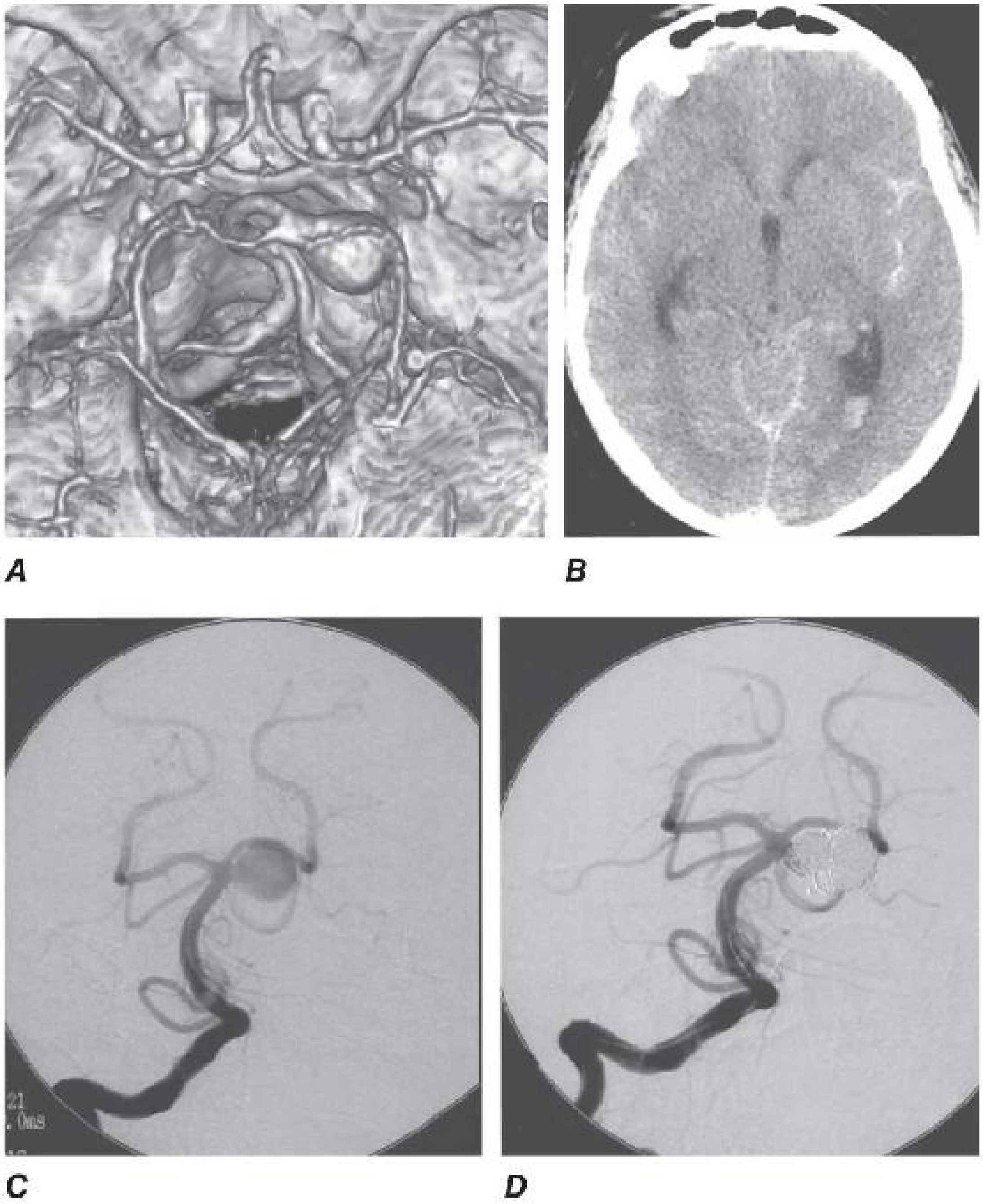

FIGURA 330.7 **Hemorragia subaracnóidea.** ***A.*** Angiotomografia computadorizada (angioTC) revelando aneurisma da artéria cerebelar superior esquerda. ***B.*** Tomografia

computadorizada sem contraste ao nível do terceiro ventrículo revelando sangue no espaço subaracnóideo (*hiperdenso*) na fissura de Sylvius esquerda e dentro do ventrículo lateral esquerdo. ***C.*** Angiografia anteroposterior convencional de raios X das artérias vertebral direita e basilar revelando um grande aneurisma. ***D.*** Angiografia convencional após embolização do aneurisma com *coils* (mola). Nesse procedimento, o corpo do aneurisma é preenchido com *coils* de platina por meio de microcateter introduzido pela artéria femoral até o colo do aneurisma.

A extensão e a localização do sangue subaracnóideo na TC sem contraste ajudam a localizar o aneurisma subjacente, identificar a causa de qualquer déficit neurológico e predizer vasospasmo tardio. Observou-se alta incidência de vasospasmo sintomático na ACM e ACA quando a TC inicial mostra coágulos subaracnóideos > 5 × 3 mm nas cisternas basilares, ou camadas de sangue com espessura > 1 mm nas fissuras cerebrais. A TC prediz com menor fidedignidade vasospasmo nas artérias vertebral, basilar ou cerebral posterior.

Indica-se punção lombar antes de exame neurorradiológico somente quando não houver disponibilidade de TC no momento da suspeita de HSA. Uma vez que haja suspeita diagnóstica de hemorragia por ruptura de aneurisma sacular, em geral realiza-se angiografia convencional por raios X dos quatro vasos (artérias carótidas e vertebrais) para localizar e definir os detalhes anatômicos do aneurisma e determinar se existem outros aneurismas íntegros **(Fig. 330.7*C*)**. Em alguns centros, o aneurisma roto é tratado por meio de técnicas endovasculares no momento da angiografia inicial como uma forma de acelerar o tratamento e reduzir o número de procedimentos invasivos. A angioTC é um método alternativo para localizar o aneurisma e pode ser suficiente para planejar o tratamento definitivo.

A monitoração estreita (uma ou duas vezes ao dia) dos eletrólitos é importante, porque a hiponatremia pode ocorrer abruptamente durante as primeiras duas semanas após a HSA (ver anteriormente).

O eletrocardiograma com frequência mostra alterações do segmento ST e da onda T semelhantes àquelas associadas à isquemia cardíaca. Complexo QRS alargado, intervalo QT aumentado e ondas T simétricas “apiculadas” proeminentes ou profundamente invertidas costumam ser secundários à hemorragia intracraniana. Há evidências de que lesões miocárdicas estruturais produzidas por catecolaminas circulantes e descarga excessiva de neurônios simpáticos possam ocorrer após HSA, causando essas alterações no eletrocardiograma e uma miocardiopatia reversível porém suficiente para induzir choque ou insuficiência cardíaca congestiva. O ecocardiograma revela um padrão de anormalidade dos movimentos regionais das paredes que acompanha a distribuição dos nervos simpáticos, e não as principais artérias coronárias, com preservação relativa do ápice da parede ventricular. Os próprios nervos simpáticos parecem ser lesionados por toxicidade direta em função da liberação excessiva de catecolaminas. É frequente haver elevação assintomática da troponina. Arritmias ventriculares graves ocorrendo em ambiente hospitalar são raras.

TRATAMENTO HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

O reparo precoce do aneurisma previne rerruptura e permite a aplicação segura de técnicas para aumentar o fluxo sanguíneo (p. ex., hipertensão induzida) caso o paciente evolua com vasospasmo sintomático. O aneurisma pode ser "grampeado" por neurocirurgião ou receber um *coil* ("mola") introduzido por cirurgião endovascular. O reparo cirúrgico envolve a colocação de grampo de metal pelo colo do aneurisma, eliminando imediatamente o risco de ressangramento. Essa conduta requer craniotomia e retração do cérebro, associada à morbidade neurológica. As técnicas endovasculares consistem na instalação de *coils* de platina, ou outro material embólico, dentro do aneurisma por intermédio de cateter introduzido a partir da artéria femoral. O aneurisma é comprimido firmemente para intensificar a trombose e com o tempo é excluído da circulação **(Fig. 330.7*D*)**. Houve dois ensaios prospectivos randomizados comparando cirurgia com tratamento endovascular para aneurisma roto: o primeiro foi o International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), interrompido precocemente quando se constatou que 24% dos pacientes tratados por técnica endovascular estavam mortos ou dependentes após um ano em comparação com 31% daqueles tratados cirurgicamente, ou seja, redução relativa significativa de 23%. Após cinco anos de seguimento, o risco de morte mostrou-se menor no grupo tratado com embolização com molas, embora a proporção de sobreviventes com vida independente fosse a mesma em ambos os grupos. O risco de ressangramento foi baixo, mas os episódios foram mais frequentes no grupo tratado com embolização com molas. Esses resultados favoráveis ao tratamento endovascular após um ano foram confirmados em um segundo ensaio, embora as diferenças nos resultados funcionais não tenham mais sido significativas aos três anos. Considerando que alguns aneurismas possuem morfologia que não permite tratamento endovascular, a cirurgia continua a ser uma opção terapêutica importante. Os hospitais que combinam recursos endovasculares e neurocirúrgicos provavelmente oferecem os melhores resultados aos pacientes, e há dados sólidos mostrando que os centros especializados no tratamento de aneurismas possuem menores taxas de mortalidade.

O tratamento clínico da HSA enfatiza proteção das vias respiratórias, controle da pressão arterial antes e depois do tratamento do aneurisma, prevenção de ressangramento antes do tratamento, tratamento do vasospasmo, tratamento da hidrocefalia e da hiponatremia, limitação de lesões cerebrais secundárias e prevenção de embolia pulmonar (EP).

A hipertensão intracraniana após ruptura de aneurisma decorre de sangue no espaço subaracnóideo, hematoma parenquimatoso, hidrocefalia aguda ou perda da autorregulação vascular. Os pacientes que estejam em estupor devem ser submetidos à ventriculostomia de emergência para medir a PIC e tratar a PIC elevada a fim de prevenir isquemia cerebral. As medidas clínicas destinadas a combater a PIC elevada (p. ex., terapia osmótica e sedação) também podem ser usadas, se necessário. A PIC elevada refratária ao tratamento é sinal de prognóstico reservado.

Antes do tratamento definitivo do aneurisma roto, é necessário ter cautela para manter perfusão cerebral adequada e, ao mesmo tempo, evitar elevação excessiva da pressão arterial. Se o paciente estiver alerta, é razoável reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 160 mmHg por meio de nicardipino, labetalol ou esmolol. Se o paciente estiver com depressão do nível de consciência, deve-se medir a PIC a fim de manter pressão de perfusão cerebral entre 60 e 70 mmHg. Se houver cefaleia ou dor cervical intensa, prescrevem-se sedação leve e analgesia. Se possível, evita-se sedação extrema para não reduzir a capacidade clínica de detectar alterações do estado neurológico. Há necessidade de hidratação adequada para evitar hipovolemia, a qual predisporia à isquemia cerebral.

As crises convulsivas são incomuns no quadro inicial de ruptura de aneurisma. Os tremores, os abalos e a postura extensora que muitas vezes acompanham a perda da consciência provavelmente estão relacionados com elevação abrupta da PIC ou, talvez, com vasospasmo agudo generalizado, e não representam crise convulsiva. Contudo, algumas vezes administram-se anticonvulsivantes como tratamento profilático, uma vez que uma crise convulsiva teoricamente poderia promover ressangramento.

Os glicocorticoides ajudam a reduzir a cefaleia e a dor cervical causadas pelo efeito irritativo do sangue no espaço subaracnóideo. Não há evidências de qualidade confirmando que reduzam o edema cerebral, que sejam neuroprotetores, ou reduzam a lesão vascular e, portanto, seu uso rotineiro não é recomendado.

Os antifibrinolíticos não são prescritos rotineiramente, mas podem ser considerados em pacientes cujo aneurisma não possa ser tratado imediatamente. Seu uso foi associado à redução na incidência de rerruptura de aneurisma, mas também ao aumento na incidência de infarto cerebral tardio e de trombose venosa profunda (TVP). Diversos trabalhos recentes sugeriram que o uso com duração menor (até que o aneurisma esteja seguro ou nos primeiros três dias) pode reduzir a taxa de rerruptura e com mais segurança do que a indicada nos primeiros trabalhos com tratamento mais longo.

O vasospasmo continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade após HSA por aneurisma. O tratamento com o antagonista do canal de cálcio nimodipino (60 mg via oral 4/4 h) melhora o prognóstico, talvez por prevenir lesão isquêmica e não por reduzir o risco de vasospasmo. O nimodipino causa hipotensão significativa em alguns pacientes, o que pode agravar a isquemia cerebral naqueles com vasospasmo. O vasospasmo cerebral sintomático também pode ser tratado com aumento da pressão de perfusão cerebral produzido por elevação da pressão arterial média e por expansão do volume plasmático, assim como com o uso criterioso de agentes vasopressóricos, em geral a fenilefrina ou a norepinefrina. A elevação da pressão de perfusão foi associada à melhora clínica em muitos pacientes, porém a hipertensão arterial pode promover ressangramento de aneurismas desprotegidos. O tratamento com hipertensão e hipervolemia induzidas geralmente exige monitoração das pressões arterial e venosa central; a infusão de agentes pressóricos é mais bem realizada por cateter venoso central. A expansão de volume ajuda a prevenir hipotensão e aumenta o débito cardíaco.

Se o vasospasmo sintomático persistir apesar do tratamento clínico ideal, devem ser considerados os vasodilatadores intra-arteriais e a angioplastia transluminal percutânea. A vasodilatação por angioplastia direta parece ser permanente, permitindo que a terapia hipertensiva seja progressivamente suspensa mais cedo. Os efeitos dos vasodilatadores farmacológicos (verapamil e nicardipino) não duram mais do que cerca de 24 horas; portanto, é possível que haja necessidade de várias doses até que o sangue subaracnóideo seja reabsorvido. Embora a papaverina intra-arterial seja um vasodilatador eficaz, há evidências de que possa ser neurotóxica; por esse motivo, seu uso em geral deve ser evitado.

A hidrocefalia aguda pode causar estupor ou coma. É possível haver remissão espontânea ou necessidade de drenagem ventricular temporária. Nos casos que evoluem com hidrocefalia crônica, a derivação ventricular é o tratamento de escolha.

A restrição de água livre está contraindicada nos pacientes com HSA e risco de vasospasmo, uma vez que haveria possibilidade de hipovolemia e hipotensão, bem como precipitação de isquemia cerebral. Muitos pacientes mantêm redução do sódio sérico apesar da administração parenteral de soro fisiológico a 0,9%. Com frequência, a suplementação de sal por via oral com administração de solução salina a 0,9% atenuam a hiponatremia, porém muitos pacientes também necessitam de soro fisiológico hipertônico IV. Deve-se ter cuidado para não corrigir o sódio sérico com rapidez excessiva nos pacientes com hiponatremia intensa presente há vários dias, o que poderia precipitar mielinólise pontina central.

Todos os pacientes devem usar meias de compressão pneumática para prevenir embolia pulmonar. A heparina não fracionada, administrada por via subcutânea para profilaxia de TVP, pode ser iniciada imediatamente após o tratamento endovascular e, alguns dias após, craniotomia com ligadura cirúrgica, e é uma medida adjuvante útil ao uso de meias compressivas pneumáticas. O tratamento da embolia pulmonar depende de o aneurisma já ter sido tratado ou não e se o paciente foi submetido à craniotomia. A anticoagulação sistêmica com heparina está contraindicada nos pacientes com aneurismas rotos e não tratados. Há contraindicação relativa por vários dias após craniotomia e seu uso pode retardar a trombose de um aneurisma tratado com embolização com mola. Se ocorrer TVP ou EP nos primeiros dias após craniotomia, pode-se considerar indicar o uso de filtro de veia cava inferior para prevenção de embolia pulmonar adicional, enquanto a anticoagulação sistêmica com heparina é o tratamento preferencial após tratamento endovascular bem-sucedido.

SEÇÃO 4

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

331

Emergências oncológicas

Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

As emergências em pacientes com câncer podem ser classificadas em três grupos: pressão ou obstrução causada por uma lesão expansiva, problemas metabólicos ou hormonais (síndromes paraneoplásicas, **Cap. 121**) e complicações relacionadas ao tratamento.

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUTURAIS-OBSTRUTIVAS

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

A síndrome da veia cava superior (SVCS) é a manifestação clínica da obstrução da veia cava superior (VCS) com a redução importante do retorno venoso da cabeça, do pescoço e dos membros superiores. A maioria dos casos dessa síndrome é causada por tumores malignos como câncer de pulmão, linfoma e tumores metastáticos. Com a utilização crescente dos dispositivos intravasculares (p. ex., cateteres de acesso venoso central permanente, eletrodos de marca-passo/desfibrilador), a prevalência das causas benignas da SVCS tem aumentado e, hoje, esses dispositivos são responsáveis por, no mínimo, 40% dos casos. As neoplasias de pulmão, principalmente os tipos histológicos de células pequenas e células escamosas, são responsáveis por cerca de 85% de todos os casos de etiologia maligna. Nos adultos jovens, o linfoma maligno é a principal causa da SVCS. O linfoma de Hodgkin costuma invadir mais o mediastino que os outros tipos de linfoma, mas raramente causa essa síndrome. Quando a SVCS é diagnosticada em um homem jovem com massa mediastinal, o diagnóstico diferencial deve incluir linfoma e tumor mediastinal primário de células germinativas. As neoplasias metastáticas para os linfonodos mediastinais, como os carcinomas de testículo e mama, são responsáveis por uma parcela de casos. Outras causas incluem tumores benignos, aneurisma da aorta, tireomegalia, trombose e mediastinite fibrosante secundária à irradiação prévia, histoplasmose ou síndrome de Behçet. A SVCS como manifestação inicial da síndrome de Behçet pode ser decorrente de inflamação da VCS associada à trombose.

Em geral, os pacientes com SVCS apresentam edema da face e do pescoço (principalmente ao redor dos olhos), dispneia e tosse. Outros sinais e sintomas são rouquidão, edema da língua, cefaleia, congestão nasal, epistaxe, hemoptise, disfagia, dor, tontura, síncope e letargia. A inclinação do corpo para frente ou a posição deitada podem agravar os sintomas. As anormalidades características detectadas pelo exame físico são veias cervicais dilatadas, aumento do número de veias colaterais na parede torácica anterior, cianose e edema da face, dos braços e do tórax. O edema facial e a pletora são normalmente exacerbados quando o paciente está na posição supina. Os casos mais graves incluem proptose, edema da língua e laringe, bem como obnubilação. O quadro clínico é mais leve quando a obstrução localiza-se acima da veia ázigos. Em geral, os sintomas são progressivos, mas, em alguns casos, eles podem melhorar com o desenvolvimento de circulação colateral.

Embora sejam raros, sinais e sintomas de edemas cerebral e/ou laríngeo estão associados a um prognóstico mais desfavorável e exigem avaliação urgente. As convulsões estão mais relacionadas com metástases cerebrais que com edema cerebral secundário à obstrução venosa. Os pacientes com câncer de pulmão de pequenas células e SVCS apresentam uma incidência mais elevada de metástases cerebrais do que os pacientes sem SVCS.

Sintomas cardiorrespiratórios em repouso, principalmente com alterações posturais, sugerem obstrução significativa das vias respiratórias e da circulação sanguínea, bem como reserva fisiológica limitada. O paciente pode ter parada cardíaca ou insuficiência respiratória, em especial quando é tratado com sedativos ou quando recebe anestesia geral.

Em casos raros, podem desenvolver-se varizes esofágicas. Essas varizes são “descendentes”, ou seja, a direção do fluxo sanguíneo é da cabeça para os membros (ao contrário das varizes “ascendentes” da hipertensão portal, que se dirigem das extremidades para a cabeça). Quando a obstrução da VCS é proximal à veia ázigo, as varizes formam-se no terço superior do esôfago. Quando a obstrução afeta a veia ázigos ou apresenta uma localização distal a esse vaso, as varizes afetam toda a extensão do esôfago. O sangramento das varizes pode ser uma complicação tardia de SVCS crônica.

A obstrução da veia cava superior pode causar edema bilateral das mamas com seu aumento bilateral. A dilatação unilateral da mama pode ser observada como consequência do bloqueio axilar ou subclávio.

O diagnóstico da SVCS é essencialmente clínico. O achado mais significativo nas radiografias de tórax é o de alargamento do mediastino superior, mais comum do lado direito. O derrame pleural ocorre em apenas 25% dos casos e em geral está localizado à direita. A maioria desses derrames é exsudativa e, em alguns casos, pode ser quiloso. Entretanto, as radiografias de tórax normais também são compatíveis com o diagnóstico, quando o paciente tem outras anormalidades características. A tomografia computadorizada (TC) fornece uma visão mais confiável da anatomia do mediastino. O diagnóstico da SVCS requer redução ou ausência da opacificação das estruturas venosas centrais com circulação venosa colateral proeminente. A ressonância magnética (RM) não apresenta vantagens sobre a TC. Os procedimentos invasivos como broncoscopia, biópsia por agulha percutânea, mediastinoscopia e, até mesmo, toracotomia podem ser realizados por médicos experientes, sem risco expressivo de sangramento. A aspiração com agulha guiada por ultrassom da árvore brônquica ou do esôfago pode estabelecer o diagnóstico com segurança. Para os pacientes com câncer diagnosticado, a investigação detalhada costuma não ser necessária e o tratamento apropriado pode ser iniciado depois da TC de tórax. Para os pacientes sem história de doença maligna, uma avaliação detalhada é essencial para descartar causas benignas e determinar um diagnóstico específico para direcionar a terapia adequada.

TRATAMENTO SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

A única complicação potencialmente fatal de uma massa localizada no mediastino superior é a obstrução da traqueia. A obstrução das vias respiratórias superiores requer tratamento de emergência. Diuréticos com dieta hipossódica, elevação da cabeceira e oxigênio podem oferecer alívio temporário dos sintomas. Os glicocorticoides podem ser úteis para diminuição das massas de linfomas; não há benefícios em pacientes com câncer de pulmão.

A radioterapia é o principal tratamento para a SVCS causada por cânceres pulmonares não de pequenas células e outros tumores sólidos metastáticos. A quimioterapia é eficaz quando o câncer associado consiste em carcinoma pulmonar de pequenas células, linfoma ou tumor de células germinativas. A SVCS recidiva em 10 a 30% dos casos e pode ser aliviada pela colocação de *stents* intravasculares autoexpansíveis **(Fig. 331.1)**. A colocação imediata de *stents* pode ser necessária nos pacientes com sintomas graves; contudo, o aumento súbito do retorno venoso depois da colocação do *stent* pode desencadear insuficiência cardíaca e edema pulmonar. Outras complicações da colocação de *stents* incluem hematoma no local de inserção, perfuração da VCS, migração do *stent* para o ventrículo direito, fratura do *stent* e embolia pulmonar. A cirurgia pode fornecer alívio imediato para pacientes em que um processo benigno seja a causa.

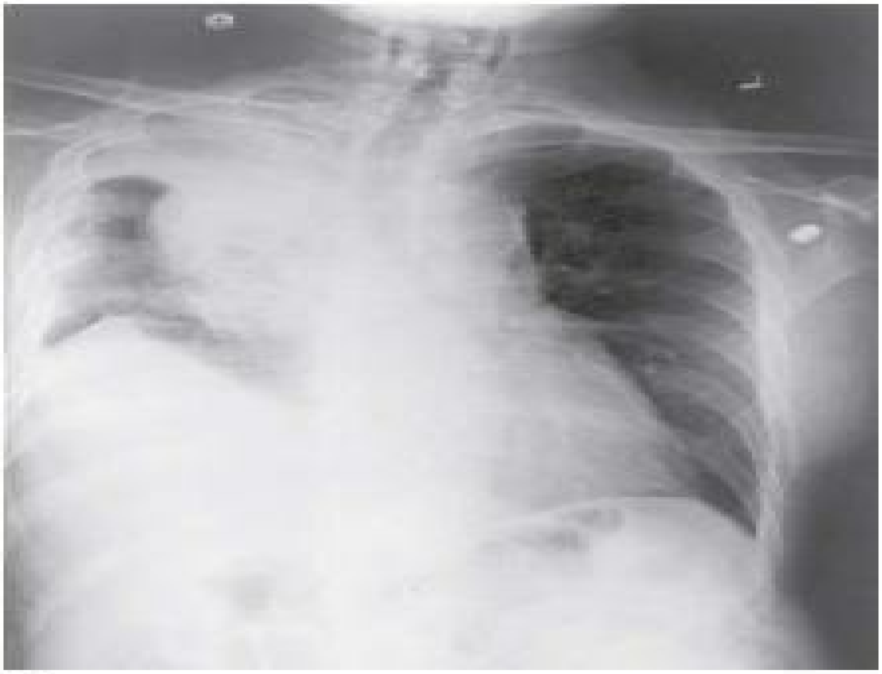

A

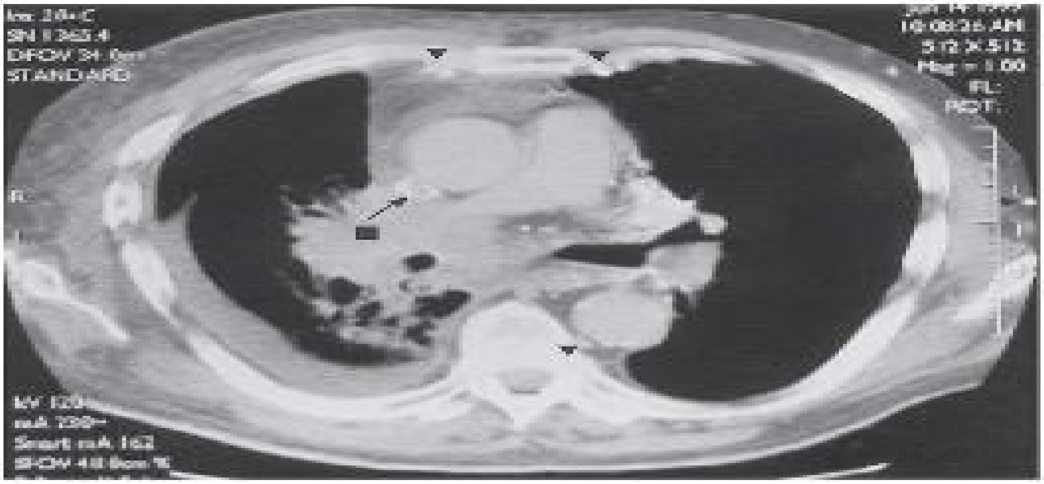
DFOV 34.0cm
STANDARD
10:08:26 AM
512 X 512
Mag = 1.00
FL:
ROT:
R
kV 120
Smart mA 162

B

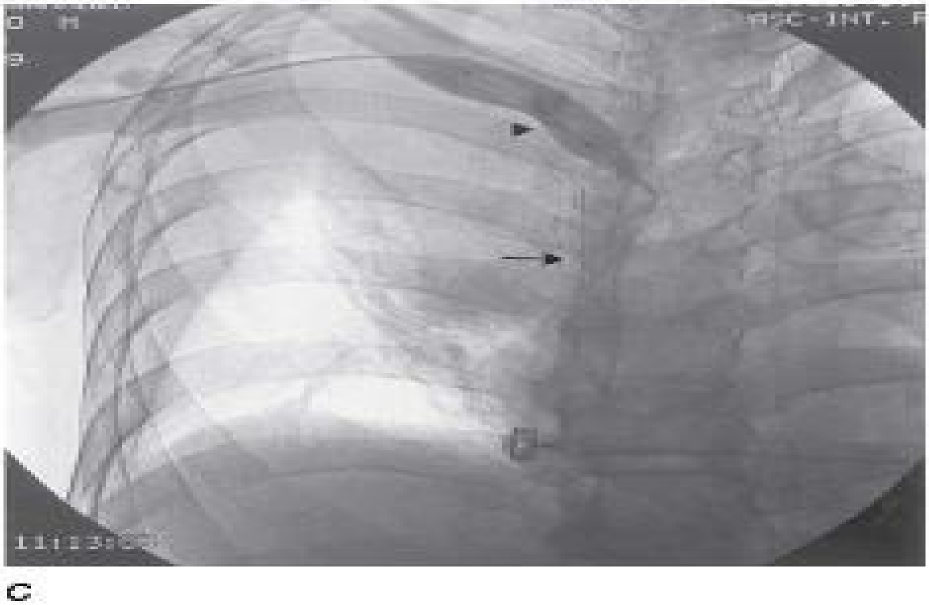

C

FIGURA 331.1 **Síndrome da veia cava superior (SVCS).** ***A.*** Radiografia do tórax de um homem de 59 anos com SVCS recidivante causada por carcinoma pulmonar de não pequenas células, demonstrando massa paratraqueal e derrame pleural à direita. ***B.*** Tomografia computadorizada do mesmo paciente mostrando obstrução da veia cava superior com trombose (*seta*) pelo câncer de pulmão (*quadrado*) e veias colaterais (*pontas das setas*). ***C.*** Balão de angioplastia (*ponta da seta*) com Wallstent (*seta*) no mesmo paciente.

A maioria dos pacientes melhora clinicamente, embora essa melhora possa ser atribuída ao desenvolvimento de circulação colateral adequada. A mortalidade associada à SVCS não se relaciona à obstrução da veia, mas às causas subjacentes.

SVCS E CATETERES VENOSOS CENTRAIS EM ADULTOS

O uso de cateteres venosos centrais de longo prazo tornou-se uma prática comum em pacientes com câncer, podendo ocorrer trombose das veias principais. Nesses casos, a remoção do cateter deve ser combinada com tratamento anticoagulante para evitar embolia. Se for diagnosticada imediatamente, a SVCS que se desenvolve nessas condições poderá ser tratada com agentes fibrinolíticos sem sacrificar o cateter. Não é recomendado o uso rotineiro de varfarina em baixas doses ou de heparina de baixo peso molecular para evitar trombose relacionada aos cateteres de acesso venoso permanente em pacientes com câncer.

DERRAME/TAMPONAMENTO PERICÁRDICO

A doença pericárdica maligna é detectada à necropsia em 5 a 10% dos pacientes com câncer, principalmente carcinomas de pulmão e mama, leucemias e linfomas. O tamponamento cardíaco como apresentação inicial de uma neoplasia maligna extratorácica é raro. A etiologia é benigna em cerca de 50% dos pacientes com câncer que apresentam doença pericárdica sintomática, mas pode estar relacionada com a radioterapia, a pericardite induzida por fármacos, o hipotireoidismo, a pericardite idiopática, a infecção ou as doenças autoimunes. Podem ocorrer dois tipos de pericardite por radiação: um derrame pericárdico inflamatório agudo, o qual ocorre em meses após a irradiação, e um derrame pericárdico crônico, que pode surgir em até 20 anos após a radioterapia e é acompanhado de espessamento pericárdico.

A maioria dos pacientes com metástases pericárdicas é assintomática. Entretanto, os sinais e sintomas comuns são dispneia, tosse, dor torácica, ortopneia e fraqueza. As anormalidades mais detectadas ao exame físico são derrames pleurais, taquicardia sinusal, distensão das veias jugulares, hepatomegalia, edema periférico e cianose. As anormalidades diagnósticas relativamente específicas como pulso paradoxal, bulhas cardíacas abafadas, pulso alternante (as ondas do pulso se alternam com grandes e pequenas amplitudes a cada batimento cardíaco) e atrito pericárdico são menos comuns que na doença pericárdica benigna. As radiografias de tórax e o eletrocardiograma (ECG) revelam anormalidades em 90% dos casos, mas a metade delas é inespecífica. A ecocardiografia é o exame diagnóstico mais útil. O líquido pericárdico pode ser seroso, serossanguinolento ou hemorrágico, e o exame citológico do líquido estabelece o diagnóstico na maioria dos casos. A determinação de marcadores tumorais no líquido pericárdico não é útil no diagnóstico de derrame pericárdico maligno. A pericardioscopia (não amplamente disponível) com biópsia pericárdica e epicárdica pode diferenciar a pericardite neoplásica e benigna. Uma combinação de citologia, biópsia pericárdica e epicárdica e pericardioscopia guiada fornece o melhor diagnóstico. Os achados da TC de espessamento pericárdico irregular e linfadenopatia do mediastino sugerem um derrame pericárdico maligno. Pacientes com câncer com derrame pericárdico contendo células malignas na citologia apresentam uma pior sobrevida, geralmente de sete semanas.

TRATAMENTO DERRAME/TAMPONAMENTO PERICÁRDICO

As opções terapêuticas eficazes incluem pericardiocentese com ou sem instilação de agentes esclerosantes, criação de uma janela pericárdica, ressecção completa do pericárdio, irradiação do coração ou quimioterapia sistêmica. O tamponamento pericárdico agudo, com instabilidade hemodinâmica potencialmente fatal, necessita de drenagem imediata do líquido. Isso pode ser rapidamente alcançado pela pericardiocentese. O índice de recidiva depois da drenagem por cateter percutâneo é de cerca de 20%. A escleroterapia (instilação pericárdica de bleomicina, mitomicina C ou tetraciclina) pode reduzir as taxas de recidiva. Como alternativa, pode-se realizar pericardiotomia subxifóidea em 45 minutos com anestesia local. A fenestração pericárdica por meio da toracoscopia pode ser utilizada em causas benignas; entretanto, 60% dos derrames pericárdicos malignos recorrem após esse procedimento. Em um subconjunto de pacientes, a drenagem do derrame pericárdico é paradoxalmente seguida por piora da instabilidade hemodinâmica. Esse fenômeno é chamado de “síndrome de baixo débito cardíaco pós-operatório” e pode ocorrer em até 10% dos pacientes submetidos à drenagem cirúrgica, com uma sobrevida baixa no curto prazo.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

A obstrução intestinal e suas recidivas são problemas comuns nos pacientes com câncer avançado, principalmente carcinomas colorretais ou ovarianos. Contudo, outras neoplasias, como o carcinoma de pulmão ou de mama e o melanoma, podem produzir metástases intra-abdominais com obstrução intestinal secundária. A doença metastática do câncer colorretal, ovariano, pancreático, gástrico e, por vezes, mamário pode levar à carcinomatose peritoneal, com infiltração do omento e da superfície peritoneal, limitando, assim, a motilidade intestinal. Nos pacientes com carcinomatose peritoneal, a obstrução geralmente ocorre em vários segmentos. O melanoma tende a acometer o intestino delgado; como as metástases podem ser isoladas, a ressecção pode permitir sobrevida prolongada. A pseudo-obstrução intestinal é causada pela infiltração do mesentério ou da musculatura intestinal pelo tumor, pelo acometimento do plexo celíaco ou por neuropatia paraneoplásica nos pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células. A neuropatia paraneoplásica está associada aos anticorpos imunoglobulina (Ig) G reativos aos neurônios dos plexos miontérico e submucoso do jejuno e estômago. O câncer ovariano pode levar à obstrução verdadeira da luz intestinal ou à pseudo-obstrução, que ocorre quando a invasão da circunferência do segmento intestinal impede a progressão das contrações peristálticas.

O início da obstrução em geral é insidioso. A queixa mais comum é dor, que costuma ser espasmódica. A dor também pode ser causada por distensão abdominal, massas tumorais ou hepatomegalia. Os vômitos podem ser intermitentes ou contínuos. Os pacientes com obstrução completa comumente têm constipação. O exame físico pode detectar distensão abdominal com hipertimpanismo, ascite, peristalse visível, ruídos peristálticos agudos e massas tumorais. As radiografias simples do abdome com o paciente em posição ereta podem mostrar vários níveis hidroaéreos e dilatação dos intestinos delgado e grosso. A dilatação cecal aguda > 12 a 14 cm é considerada uma emergência cirúrgica, pois o risco de ocorrer ruptura é grande. A TC é útil para definir a extensão da doença e a natureza exata da obstrução e para diferenciar uma causa benigna de uma causa maligna de obstrução em pacientes submetidos à cirurgia oncológica. A obstrução maligna é sugerida por uma massa localizada na área da obstrução ou de uma intervenção cirúrgica pregressa, linfadenopatia ou uma zona de transição abrupta e espessamento irregular das paredes intestinais da área obstruída. A obstrução benigna é mais provável quando a TC mostra alterações dos vasos mesentéricos, ascite muito volumosa ou uma zona de transição suave e espessamento homogêneo das paredes intestinais da região obstruída. Em pacientes com sintomas obstrutivos difíceis de serem definidos, em especial na obstrução de baixo grau do intestino delgado (OID), a enteróclise por TC pode, com frequência, ajudar a estabelecer o diagnóstico, provocando distensão das alças intestinais. Nessa técnica, o contraste solúvel em água é infundido através de uma sonda nasogástrica no duodeno ou intestino delgado proximal, acompanhado por imagens de TC. O prognóstico de pacientes com câncer e obstrução intestinal é desfavorável, e a sobrevida média é de 3 a 4 meses. Cerca de 25 a 30% dos pacientes apresentam obstruções intestinais secundárias a outras causas além do câncer. As adesões causadas por intervenções cirúrgicas prévias são causas benignas comuns. O íleo induzido por alcaloides da vinca, narcóticos e outras drogas constitui outra causa reversível.

TRATAMENTO OBSTRUÇÃO INTESTINAL

O tratamento da obstrução intestinal em pacientes com doença maligna avançada depende da extensão da neoplasia subjacente, opções para outras terapias antineoplásicas, estimativa da expectativa de vida, estado funcional dos principais órgãos e extensão da obstrução. A abordagem inicial deve incluir uma avaliação cirúrgica. A intervenção cirúrgica nem sempre é bem-sucedida e pode acarretar outras complicações com taxas de mortalidade significativas (10 a 20%). A laparoscopia pode diagnosticar e tratar as obstruções intestinais malignas em alguns casos. Os *stents* metálicos autoexpansíveis colocados na saída do estômago, duodeno, jejuno proximal, intestino grosso ou reto podem aliviar os sintomas obstrutivos causados pelas obstruções situadas nesses segmentos sem necessidade de uma intervenção cirúrgica significativa. Os pacientes com neoplasias malignas intra-abdominais avançadas devem receber cuidados paliativos de longo prazo conservadores, inclusive descompressão nasogástrica. A colocação de um tubo por gastrostomia ou por abordagem endoscópica percutânea ou cirúrgica é uma opção paliativa para náusea e vômitos (a chamada "gastrostomia de ventilação"). O tratamento com antieméticos, antiespasmódicos e analgésicos permite que esses pacientes possam ser mantidos fora do hospital. O octreotídeo pode aliviar os sintomas obstrutivos pelo seu efeito inibitório na secreção gastrintestinal. Os glicocorticoides apresentam efeitos anti-inflamatórios e podem ajudar na resolução da obstrução. Eles também possuem um efeito antiemético.

OBSTRUÇÃO URINÁRIA

A obstrução urinária pode ocorrer nos pacientes com neoplasias malignas prostáticas ou ginecológicas, principalmente carcinoma de colo do útero; doença metastática originada de outros tumores, como os carcinomas de mama, estômago, pulmão, intestino grosso e pâncreas; ou linfomas. A irradiação terapêutica dos tumores pélvicos pode causar fibrose e obstrução ureteral subsequente. A obstrução do débito urinário em geral é secundária ao câncer de próstata ou colo do útero e pode levar à hidronefrose bilateral e à insuficiência renal.

Dor no flanco é o sintoma mais comum. Nos pacientes com câncer, infecção urinária persistente, proteinúria crônica ou hematúria devem sugerir obstrução ureteral. Em alguns casos, pode haver anúria persistente e/ou anúria alternando com poliúria. A elevação lenta e progressiva do nível sérico da creatinina deve ser avaliada imediatamente. A ultrassonografia renal é o método mais seguro e menos dispendioso para diagnosticar hidronefrose. A função do rim obstruído pode ser avaliada por cintilografia. A TC pode revelar o ponto da obstrução e identificar uma massa retroperitoneal ou uma adenopatia.

TRATAMENTO OBSTRUÇÃO URINÁRIA

Obstrução com dor no flanco, sepse ou formação de fístulas é indicação para derivação urinária paliativa imediata. Os *stents* ureterais internos podem ser inseridos com anestesia local. A nefrostomia percutânea é uma abordagem alternativa para assegurar a drenagem. A colocação de uma nefrostomia está associada a uma taxa significativa de pielonefrite. No caso de obstrução do débito urinário por doença maligna, uma cistostomia suprapúbica pode ser utilizada para a drenagem da urina. Uma intervenção mais agressiva, com abordagens invasivas para diminuir a obstrução, deve ser ponderada contra a probabilidade da resposta antitumor, assim como deve ser avaliada a capacidade de reversão da insuficiência renal.

OBSTRUÇÃO BILIAR MALIGNA

Esse problema clínico comum pode ser causado por carcinomas primários de pâncreas, ampola de Vater, ducto biliar ou no fígado, ou, também, por doença metastática dos linfonodos periductais ou do parênquima hepático. Os tumores metastáticos que mais causam obstrução biliar originam-se do estômago, do intestino grosso, da mama e dos pulmões. Os sinais e sintomas comuns são icterícia, acolia fecal, colúria, prurido e emagrecimento secundário à má absorção. Dor e infecção secundária não são comuns com a obstrução biliar maligna. A ultrassonografia, TC ou colangiografia percutânea trans-hepática ou endoscópica retrógrada irão identificar o local e a causa da obstrução biliar.

TRATAMENTO OBSTRUÇÃO BILIAR MALIGNA

A intervenção paliativa está indicada apenas para os pacientes com prurido intolerável resistente ao tratamento clínico, má absorção grave ou infecção. A colocação de *stents* com controle radiográfico, o *bypass* cirúrgico ou a radioterapia, com ou sem quimioterapia, podem aliviar a obstrução. A escolha do tratamento deve basear-se na localização da obstrução (proximal ou distal), no tipo de tumor (sensível à radioterapia, à quimioterapia ou a nenhuma das duas modalidades) e nas condições gerais do paciente. Na ausência de prurido, a obstrução biliar pode ser, em grande parte, uma causa assintomática de morte.

COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINAL

A compressão medular maligna (CMM) é definida como a compressão da medula espinal e/ou da cauda equina por um tumor extradural. A evidência radiológica mínima dessa compressão é a endentação da teca no nível correspondente às manifestações clínicas. A compressão medular ocorre em 5 a 10% dos pacientes com câncer. Em cerca de 10% dos casos, o tumor epidural é a primeira manifestação da neoplasia maligna. O câncer subjacente costuma ser identificado durante a avaliação inicial; o câncer de pulmão é a causa mais comum de CMM.

Os tumores metastáticos invadem a coluna vertebral com mais frequência que qualquer outra estrutura do esqueleto ósseo. Os cânceres de pulmão, mama e próstata são as causas mais comuns. O mieloma múltiplo também está associado à incidência alta de envolvimento medular. Linfomas, melanoma, carcinoma de células renais e carcinomas geniturinários também causam compressão da medula. A coluna torácica é o segmento mais afetado (70%), seguida das colunas lombossacra (20%) e cervical (10%). O acometimento de vários segmentos é mais comum nos pacientes com carcinomas de mama e próstata. A lesão medular ocorre quando as metástases dos corpos ou pedículos vertebrais crescem e comprimem a dura-máter subjacente. Outra causa da compressão medular é a extensão direta de lesão paravertebral pelo forame intervertebral. Em geral, esses casos são secundários ao linfoma, ao mieloma ou às neoplasias malignas pediátricas. As metástases do parênquima da medula espinal originadas por disseminação hematogênica são raras. As metástases intramedulares podem ser observadas no câncer de pulmão, câncer de mama, câncer renal, melanoma e linfomas e estão frequentemente associadas a metástases cerebrais e doenças das leptomeninges.

Os tumores extradurais expansivos causam lesão por vários mecanismos. A obstrução do plexo venoso epidural provoca edema. A produção local de citocinas inflamatórias aumenta o fluxo sanguíneo e também leva à formação de edema. A compressão bloqueia o fluxo sanguíneo, causando isquemia. A produção do fator de crescimento endotelial vascular está associada à hipoxia da medula espinal e pode ser uma causa potencial de dano após a lesão da medula espinal.

Os sinais e sintomas iniciais mais comuns nos pacientes com compressão da medula espinal são dor e hipersensibilidade localizadas nas costas, as quais são secundárias ao acometimento das vértebras pelo tumor. Em geral, a dor está presente por vários dias ou meses antes do aparecimento das outras anormalidades neurológicas. É agravada pelo movimento e pela tosse ou por espirros. Esse sintoma pode ser diferenciado da dor associada à doença discal por piorar quando o paciente está deitado. A dor radicular é menos frequente que a dor localizada na coluna e, em geral, aparece em uma fase mais adiantada. A dor radicular nas regiões cervicais ou lombossacras pode ser unilateral ou bilateral. A dor radicular associada às raízes torácicas em geral é bilateral e descrita pelos pacientes como sensação de aperto ou constrição em faixa ao redor do tórax ou abdome. A dor radicular cervical típica irradia-se ao longo do braço e, na região lombar, a irradiação ocorre para os membros inferiores. O *sinal de Lhermitte* (formigamento ou sensação de choque elétrico que desce pelo dorso, bem como pelos membros superiores e inferiores durante a flexão ou a extensão do pescoço) pode ser um sinal inicial de compressão medular. A perda do controle vesical ou intestinal pode ser o sintoma de apresentação, mas costuma ocorrer em fases mais adiantadas. Alguns pacientes apresentam ataxia da marcha sem déficits sensoriais e motores, que é atribuível ao comprometimento do trato espinocerebelar.

No exame físico, a dor provocada pela elevação da perna estendida, flexão do pescoço ou percussão vertebral podem ajudar a determinar o nível de compressão medular. Os pacientes têm dormência e parestesias nos membros ou no tronco. A perda da sensibilidade às picadas de alfinete é tão comum quanto a perda da sensibilidade vibratória ou da propriocepção. O limite superior da zona de perda sensorial geralmente se localiza uma ou duas vértebras abaixo do local da compressão. As anormalidades motoras consistem em fraqueza, espasticidade e alongamento muscular anormal. Um reflexo extensor plantar reflete compressão significativa. Os reflexos tendinosos profundos podem estar aumentados. Em geral, os déficits motores e sensoriais precedem as anormalidades dos esfincteres. Os pacientes com disfunção autonômica podem apresentar tônus anal e sensibilidade perineal reduzidos, bem como distensão vesical. A ausência do reflexo de contração anal ou do reflexo bulbocavernoso confirma o envolvimento medular. Nos casos duvidosos, a determinação do volume urinário residual pós-miccional pode ser útil. Volumes residuais > 150 mL sugerem disfunção vesical. A disfunção autonômica sugere prognóstico desfavorável. Os pacientes com anormalidades neurológicas progressivas devem ser submetidos a exames neurológicos frequentes e intervenção terapêutica imediata. Outras doenças que podem simular uma compressão medular incluem o colapso vertebral osteoporótico, doença discal, abscesso piogênico ou tuberculose vertebral, mielopatia por radiação, leptomeningite neoplásica, tumores benignos, hematoma epidural e lipomatose espinal.

A *síndrome da cauda equina* caracteriza-se por dor lombar; redução da sensibilidade nas nádegas, nas superfícies posterossuperiores das coxas e da região perineal com distribuição em sela; disfunções retal e vesical; impotência sexual; supressão dos reflexos bulbocavernoso, patelar e do calcâneo; e graus variáveis de fraqueza dos membros inferiores. Ela reflete compressão das raízes nervosas da cauda equina após deixar a medula espinal. A maioria dos tumores da cauda equina são tumores primários da glia ou da bainha nervosa; as metástases são muito raras.

Os pacientes com câncer e dor lombar devem ser avaliados quanto à possibilidade de compressão medular o mais rapidamente possível (Fig. 331.2). Em geral, o tratamento é mais bem-sucedido nos pacientes que conseguem andar e ainda conservam o controle dos esfincteres quando o tratamento é iniciado. Os pacientes devem fazer exame neurológico e radiografias simples de coluna vertebral. Os pacientes com exame físico sugestivo de compressão medular devem ser tratados imediatamente com dexametasona (6 mg intravenoso [IV] a cada 6 h).

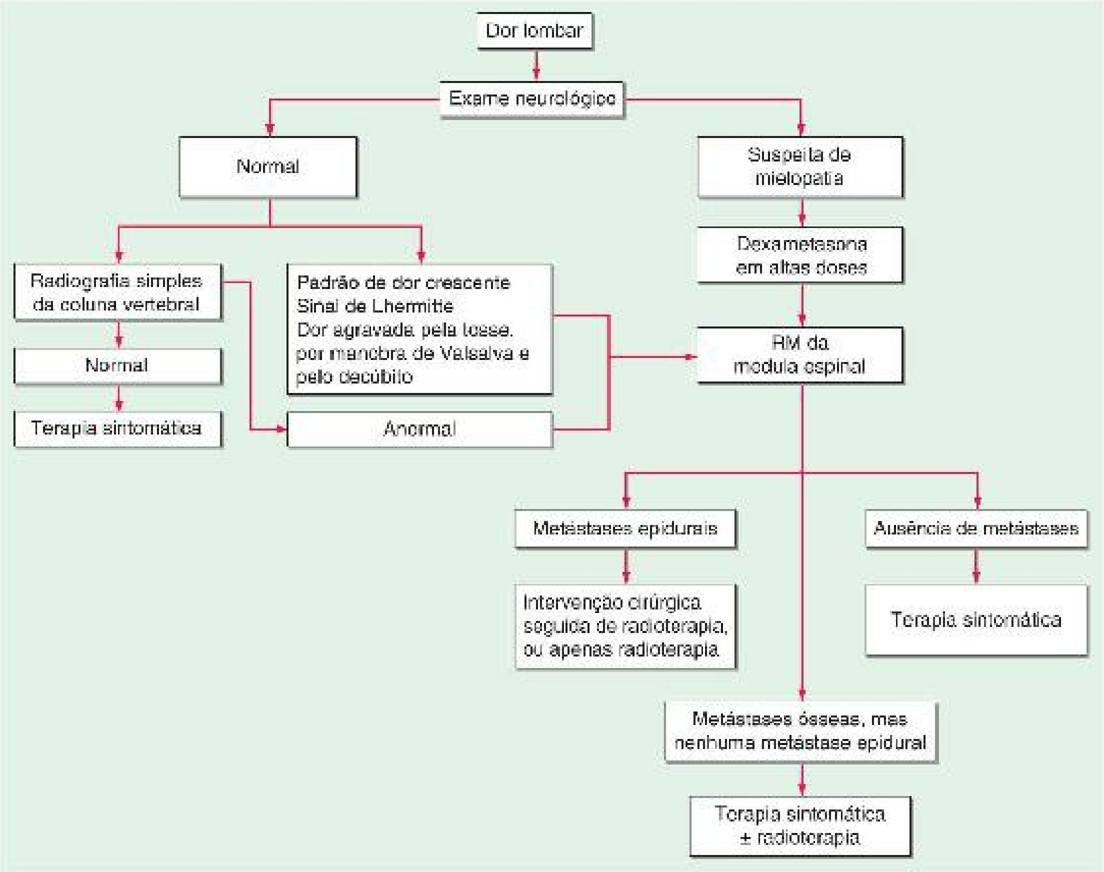
Dor lombar
Exame neurológico
Normal
Suspeita de mielopatia
Dexametasona em altas doses
Radiografia simples da coluna vertebral
Normal
Terapia sintomática
Padrão de dor crescente
Sinal de Lhermitte
Dor agravada pela tosse, por manobra de Valsalva e pelo decúbito
Anormal
RM da medula espinal
Metástases epidurais
Ausência de metástases
Intervenção cirúrgica seguida de radioterapia, ou apenas radioterapia
Terapia sintomática
Metástases ósseas, mas nenhuma metástase epidural
Terapia sintomática ± radioterapia

FIGURA 331.2 Manejo dos pacientes com câncer e dor lombar. RM, ressonância magnética.

A erosão dos pedículos (sinal do “piscar de coruja”) é a anormalidade radiológica mais precoce causada por um tumor vertebral. Outras anormalidades radiológicas são alargamento da distância entre os pedículos, destruição vertebral, lesões líticas ou escleróticas, corpos vertebrais convexos e colapso dos corpos vertebrais. O colapso vertebral não é um indicador confiável da existência de tumor; cerca de 20% dos casos de colapso vertebral, principalmente nos pacientes idosos e em mulheres na pós-menopausa, não são causados pelo câncer, mas pela osteoporose. Além disso, as radiografias normais da coluna vertebral não excluem o diagnóstico de câncer. O papel da cintilografia óssea na detecção da compressão medular não está bem estabelecido;

esse método é sensível, porém menos específico do que a radiografia medular.

O exame de escolha é a RM, que fornece a imagem de toda a extensão da medula espinal. Metástases epidurais múltiplas são encontradas em 25% dos pacientes com compressão medular, e sua detecção influencia o plano de tratamento. Nas imagens em T1, observa-se contraste adequado entre a medula, o líquido cerebrospinal (LCS) e as lesões extradurais. Em vista da sua sensibilidade para evidenciar a substituição da medula óssea pelo tumor, a RM pode indicar quais partes das vértebras estão acometidas. Além disso, demonstra massas extradurais intramedulares comprimindo a medula. As imagens em T2 são as mais adequadas para demonstrar a patologia intramedular. A RM contrastada por gadolínio pode ajudar a demonstrar a doença intramedular. A RM é tão boa, ou melhor, que a mielografia mais TC pós-mielograma para detectar doença epidural metastática com compressão medular. A mielografia deve ser reservada para pacientes com poucos sinais na RM ou que não possam ser submetidos à RM com facilidade. A TC, em conjunto com a mielografia, melhora a detecção de pequenas áreas de destruição medular.

Nos pacientes com compressão medular e tumores primários desconhecidos, a investigação simples com radiografias de tórax, mamografia, dosagem do antígeno prostático específico e TC de abdome geralmente identifica o câncer subjacente.

TRATAMENTO COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINAL

O tratamento dos pacientes com compressão da medula espinal consiste no alívio da dor e restauração/preservação da função neurológica **(Fig. 331.2)**. O tratamento da CMM requer uma abordagem multidisciplinar.

Radioterapia e glicocorticoides em geral são os tratamentos de escolha para a maioria dos pacientes com compressão da medula espinal. Até 75% dos pacientes tratados quando ainda conseguem andar conservam essa função, mas apenas 10% dos indivíduos paraplégicos recuperam a capacidade de andar. Entre as indicações para intervenção cirúrgica estão etiologia desconhecida, insucesso da radioterapia, tumor radiorresistente (p. ex., melanoma ou câncer de células renais), luxação por fratura patológica e sintomas neurológicos rapidamente progressivos. A laminectomia é realizada para estabelecer o diagnóstico histológico e remover os depósitos epidurais localizados posteriormente, desde que não haja doença dos corpos vertebrais. Como a maioria dos casos de compressão epidural da medula espinal é decorrente de doença extradural anterior ou anterolateral, a ressecção do corpo vertebral anterior junto com o tumor, seguida de estabilização das vértebras, consegue bons resultados. Um estudo aleatório revelou que os pacientes submetidos à intervenção cirúrgica seguida de radioterapia (em 14 dias) conservaram a capacidade de andar por períodos significativamente maiores que os indivíduos tratados apenas com radioterapia. Os pacientes tratados cirurgicamente também conservaram a continência e a função neurológica por intervalos significativamente mais longos que os indivíduos do grupo submetidos apenas à radioterapia. A sobrevida não foi significativamente diferente nos dois grupos, embora houvesse tendência à sobrevida mais longa no grupo cirúrgico. Esse estudo recebeu algumas críticas em razão dos resultados piores que os esperados nos pacientes que não foram operados. Os benefícios da cirurgia sobre a radioterapia foram menores em pacientes acima de 65 anos de idade. Entretanto, os pacientes devem ser avaliados quanto à indicação de procedimento cirúrgico se a sobrevida esperada for maior que três meses. A radioterapia convencional está indicada depois do procedimento cirúrgico. A quimioterapia pode ser eficaz nos pacientes com tumores quimiossensíveis que foram previamente submetidos à radioterapia da mesma região e não são candidatos à intervenção cirúrgica. A maioria dos pacientes com câncer de próstata que desenvolvem compressão medular já se submeteram à terapia hormonal; entretanto, para os que ainda não a receberam, o bloqueio androgênico pode ser combinado à cirurgia e radioterapia. Pacientes submetidos à radioterapia prévia para CMM, com uma progressão do tumor no local, podem ser tratados com radioterapia adicional quando não puderem ser submetidos à cirurgia.

Os pacientes com tumores vertebrais metastáticos podem melhorar com a vertebroplastia ou cifoplastia percutânea, a qual consiste em injeções de cimento acrílico dentro do corpo vertebral colapsado para estabilizar a fratura. É comum conseguir a paliação da dor e foram descritos efeitos antitumorais locais. O extravasamento do cimento pode causar sintomas em cerca de 10% dos pacientes. Os bisfosfonatos podem ser úteis na prevenção da compressão da medula espinal em pacientes com comprometimento ósseo.

A histologia do tumor é um determinante importante da recuperação e da sobrevida. O rápido início e a progressão dos sinais e sintomas são características de pior prognóstico.

AUMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Cerca de 25% dos pacientes com câncer morrem com metástases intracranianas. As neoplasias que mais produzem metástases cerebrais são os carcinomas de pulmão e mama e o melanoma. As metástases cerebrais costumam ocorrer nos pacientes com doença sistêmica e com frequência causam sintomas significativos, incapacidade e morte precoce. A apresentação inicial das metástases cerebrais de um câncer primário até então desconhecido é comum. O câncer de pulmão é a neoplasia primária mais frequente. A TC de tórax e a RM de cérebro são os exames iniciais indicados e podem identificar a região a ser biopsiada na maioria dos casos.

Os sinais e os sintomas de um tumor cerebral metastático são semelhantes aos das outras lesões expansivas intracranianas: cefaleia, náuseas, vômitos, alterações comportamentais, convulsões e alterações neurológicas e progressivas. Em alguns casos, o início é súbito e semelhante a um acidente vascular encefálico, com aparecimento repentino de cefaleia, náuseas, vômitos e déficits neurológicos. Em geral, esse quadro é secundário à hemorragia dentro da metástase. Melanoma, tumores de células germinativas e neoplasias de células renais estão associados à incidência particularmente alta de hemorragia intracraniana. A massa tumoral e o edema circundante podem obstruir a circulação do LCS e causar hidrocefalia. Os pacientes com hipertensão intracraniana podem ter papiledema, anormalidades visuais e rigidez de nuca. À medida que a massa aumenta de tamanho, o tecido cerebral pode ser deslocado pelas aberturas fixas do cérebro, produzindo várias síndromes de herniação.

A TC e a RM são igualmente eficazes no diagnóstico das metástases cerebrais. A TC com contraste pode ser utilizada como procedimento de rastreamento. Ela mostra as metástases cerebrais como múltiplas lesões aumentadas de vários tamanhos, com áreas de edema de baixa densidade ao redor. Se a TC contrastada mostrar lesão única ou nenhuma metástase, a RM do cérebro deverá ser realizada. A RM com gadolíneo é mais sensível do que a TC, revelando comprometimento das meninges e lesões menores, em especial no tronco cerebral e cerebelo.

Já foram relatados casos de hipertensão intracraniana (“pseudotumor cerebral”) secundária à terapia com tretinoína.

TRATAMENTO HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Dexametasona é o melhor tratamento inicial para todos os pacientes sintomáticos com metástases cerebrais. Pacientes com lesões múltiplas em geral devem receber radiação de todo o cérebro. Os indivíduos com uma única metástase cerebral e doença extracraniana controlada podem ser tratados por excisão cirúrgica seguida de radioterapia craniana total, principalmente se tiverem menos de 60 anos de idade. Os tumores radiorresistentes devem ser removidos quando for possível. A radiocirurgia estereotáxica (RCE) é recomendada para pacientes com um número limitado de metástases cerebrais (de uma a quatro), que apresentam doença sistêmica estável ou razoáveis opções de tratamento sistêmico e para os pacientes com pequeno número de lesões metastáticas, nos quais a radiação de todo o cérebro não foi bem-sucedida. Com um *gamma knife* ou acelerador linear, vários feixes pequenos e bem colimados de radiação ionizante destroem as lesões demonstradas pela RM. Alguns pacientes com hipertensão craniana e associada à hidrocefalia podem melhorar com a colocação de *shunts*. Se a deterioração neurológica não puder ser revertida com a terapia clínica, a ventriculotomia para retirada do LCS ou a craniotomia para remover tumores ou hematomas podem ser necessárias.

MENINGITE NEOPLÁSICA

A invasão neoplásica das leptomeninges é uma complicação dos tumores primários e dos tumores metastáticos do sistema nervoso central (SNC). A incidência estimada é de 3 a 8% dos pacientes com câncer. Melanoma, carcinomas de mama e pulmão, linfomas (inclusive os associados à Aids) e leucemia aguda são as causas mais comuns. Metástases intraparenquimatosas cerebrais sincrônicas são evidentes em 11 a 31% dos pacientes com meningite neoplásica. Os implantes nas leptomeninges são comuns em pacientes submetidos a ressecções de metástases cerebrais ou que receberam radioterapia estereotáxica para as metástases cerebrais.

Em geral, os pacientes apresentam sinais e sintomas neurológicos multifocais como cefaleia, anormalidade da marcha, alterações mentais, náuseas e vômitos, convulsões, dor lombar ou radicular e fraqueza dos membros. Os sinais incluem paralisias de nervos cranianos, fraqueza das extremidades, parestesias e diminuição dos reflexos tendinosos profundos.

O diagnóstico é firmado pela demonstração de células malignas no LCS; contudo, até 40% dos pacientes podem ter citologia negativa no LCS. Quase sempre, há níveis elevados de proteínas no LCS (exceto na leucemia de células T do adulto associada ao vírus de leucemia de células T humanas [HTLV]-1). Os pacientes com sinais e sintomas neurológicos compatíveis com meningite neoplásica e citologia negativa no LCS, embora com níveis altos de proteínas no LCS, devem ser submetidos a no mínimo três punções lombares para exame citológico antes que se possa descartar esse diagnóstico. Os achados da RM que sugerem meningite neoplásica incluem aumento leptomeníngeo, subependimal, dural ou de nervos cranianos; lesões cerebrais superficiais; nódulos intradurais e hidrocefalia comunicante. O exame de imagem da medula espinal pela RM é um componente necessário à avaliação das meningites neoplásicas não leucêmicas, porque cerca de 20% dos pacientes têm anormalidades medulares, inclusive nódulos com realce intradural típicos do acometimento das leptomeninges. As lesões da cauda equina são comuns, mas lesões também podem ser encontradas em qualquer nível do canal medular. O valor da RM para o diagnóstico de doença leptomeníngea é limitado em pacientes com doença maligna hematopoiética. Os exames do fluxo de LCS marcado radioativamente são anormais em até 70% dos pacientes com meningite neoplásica; a obstrução da drenagem ventricular, o fluxo anormal no canal medular ou a redução do fluxo nas convexidades cerebrais pode alterar a distribuição dos agentes quimioterápicos intratecais, reduzindo sua eficácia ou acentuando seus efeitos tóxicos. A radioterapia pode corrigir as anormalidades do fluxo de LCS antes da administração da quimioterapia intratecal. A meningite neoplásica também pode provocar hipertensão intracraniana e hidrocefalia. A colocação de um *shunt* ventriculoperitoneal pode aliviar efetivamente os sintomas nesses pacientes.

O desenvolvimento de meningite neoplásica geralmente ocorre no contexto de câncer não controlado fora do SNC; portanto, o prognóstico é desfavorável (sobrevida média de 10 a 12 semanas). Entretanto, o tratamento da meningite neoplásica pode aliviar com sucesso os sintomas e controlar a disseminação para o SNC.

TRATAMENTO MENINGITE NEOPLÁSICA

A quimioterapia intratecal, em geral metotrexato, citarabina ou tiotepa, é administrada por punção lombar ou por um reservatório intraventricular (de Ommaya). A citarabina de liberação lenta possui uma meia-vida mais longa e é mais eficaz que as outras formulações. Entre os tumores sólidos, o câncer de mama responde mais satisfatoriamente ao tratamento. Os inibidores de tirosina-quinase (TKIs) do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) podem ser eficazes para câncer de pulmão de pequenas células com mutações *EGFR* e comprometimento leptomeníngeo. Pacientes com meningite neoplásica, por leucemia aguda ou linfoma, podem ser curados de sua doença no SNC se a doença sistêmica for eliminada.

CONVULSÕES

As convulsões que ocorrem nos pacientes com câncer podem ser causadas pelo próprio tumor, por distúrbios metabólicos, pelos danos causados pela radioterapia, pelos infartos cerebrais, pelas encefalopatias relacionadas à quimioterapia ou por infecções do SNC. A doença metastática para o SNC é a causa mais comum das convulsões nos pacientes com câncer. Entretanto, as convulsões são mais comuns com os tumores cerebrais primários que com lesões cerebrais metastáticas. Em 6 a 29% dos casos, a convulsão é a primeira manifestação das metástases do SNC. Cerca de 10% dos pacientes com metástases do SNC eventualmente têm convulsões. Os tumores que afetam os lobos frontais, temporais e parietais estão associados mais comumente às convulsões que as lesões occipitais. A existência de lesões frontais correlaciona-se com a ocorrência precoce de convulsões, e os sintomas hemisféricos aumentam o risco de convulsões tardias. As convulsões precoces e tardias não são comuns nos pacientes com lesões da fossa posterior e da sela túrcica. As convulsões são comuns nos pacientes com metástases para o SNC do melanoma e dos tumores cerebrais primários de grau baixo. Muito raramente, drogas citotóxicas, como etoposida, bussulfano, ifosfamida e clorambucil, podem provocar convulsões. Outra causa de convulsões relacionadas com o tratamento antineoplásico é a síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). Ela pode estar raramente associada à administração de cisplatina, 5-fluoruracila, bleomicina, vinblastina, vincristina, etoposídeo, paclitaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, doxorrubicina, citarabina, metotrexato, oxaliplatina, ciclosporina, tacrolimo e inibidores do fator de crescimento endotelial vascular, incluindo bevacizumabe, aflibercepto, sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e axitinibe. A SLPR ocorre em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea ou transplante de órgão sólido e caracteriza-se por cefaleia, alteração da consciência, convulsões generalizadas, distúrbios visuais, hipertensão e edema vasogênico da substância branca cerebral posterior na TC/RM. As convulsões podem ser inicialmente focais, mas em geral são generalizadas.

TRATAMENTO CONVULSÕES

Pacientes com convulsões devido à metástase do SNC devem receber tratamento anticonvulsivante com fenitoína ou levetiracetamo. Se esses medicamentos não forem eficazes, o ácido valproico pode ser adicionado. A terapia anticonvulsivante profilática não é recomendada. Em pacientes pós-craniotomia, os medicamentos antiepiléticos profiláticos podem ser retirados na primeira semana após a cirurgia. A maioria desses medicamentos, incluindo a fenitoína, induz o citocromo P450 (CYP450), que altera o metabolismo de muitos agentes antitumorais, incluindo o irinotecano, taxanos e o etoposida, bem como agentes antimoleculares, incluindo imatinibe, gefitinibe, erlotinibe, tipifarnibe, sorafenibe, sunitinibe, temsirolimo, everolimo e vemurafenibe. O levetiracetamo e o topiramato são agentes anticonvulsivantes não metabolizados pelo sistema hepático do CYP450 e não alteram o metabolismo dos agentes antitumorais, tornando-se, portanto, os medicamentos preferidos. A ressecção cirúrgica e outros tratamentos antitumorais, como a radioterapia e a quimioterapia, podem aumentar o controle das convulsões.

LEUCOSTASE PULMONAR E INTRACEREBRAL

A hiperleucocitose associada à síndrome de leucostase é uma complicação potencialmente fatal da leucemia aguda (principalmente da leucemia mieloide) que pode ocorrer quando a contagem de blastos periféricos for > 100.000/mL. A incidência da hiperleucocitose varia de 5 a 13% na leucemia mieloide aguda (LMA) e de 10 a 30% na leucemia linfocítica aguda (LLA); contudo, a leucostase é rara na leucemia linfoide. Com essas contagens elevadas de blastos, a viscosidade sanguínea aumenta, o fluxo sanguíneo é reduzido pelos agregados de células tumorais e as células leucêmicas mieloides primitivas conseguem invadir o endotélio e provocar hemorragia. O cérebro e os pulmões são os órgãos mais afetados. Os pacientes com leucostase cerebral podem apresentar estupor, cefaleia, tontura, zumbido, distúrbios visuais, ataxia, confusão, coma ou morte súbita. No exame físico, podem estar presentes papiledema, distensão da veia da retina, hemorragias retinianas e déficit focal. A administração de 600 cGy de radiação craniana total pode evitar essa complicação e deve ser seguida da instituição rápida do tratamento antileucêmico. A hidroxiureia, 3 a 5 g, pode reduzir rapidamente a contagem elevada de células blásticas, enquanto é realizada uma avaliação diagnóstica mais precisa. A leucostase pulmonar pode se apresentar como esforço respiratório e hipoxemia, progredindo para insuficiência respiratória. As radiografias de tórax podem ser normais, mas em geral mostram infiltrados intersticiais ou alveolares. A hiperleucocitose raramente pode causar isquemia aguda dos membros inferiores, trombose da veia renal, isquemia miocárdica, infarto intestinal e priapismo. Os resultados da gasometria arterial devem ser interpretados com cautela. O consumo rápido do oxigênio plasmático pelas quantidades extremas de leucócitos pode produzir níveis artificialmente baixos de oxigênio arterial. A oximetria de pulso é um método mais confiável para avaliar a oxigenação dos pacientes com hiperleucocitose. A leucoférese pode ajudar a reduzir as contagens dos blastos circulantes. O tratamento da leucemia pode provocar hemorragia pulmonar em razão da destruição de blastos nos pulmões, condição conhecida como *pneumopatia associada à citólise leucêmica*. A depleção do volume intravascular e as transfusões sanguíneas desnecessárias podem aumentar a viscosidade sanguínea e agravar a síndrome de leucostase. A leucostase é raramente um sinal de altas contagens de leucócitos associado à leucemia linfoide crônica ou leucemia mieloide crônica.

Quando a leucemia promielocítica aguda é tratada com agentes que estimulam a diferenciação celular, como a tretinoína e o trióxido de arsênio, a leucostase cerebral ou pulmonar pode ocorrer conforme as células tumorais se diferenciam em neutrófilos maduros. Essa complicação pode ser evitada, em grande parte, com a utilização de quimioterapia citotóxica ou arsênica em conjunto a outros agentes de diferenciação.

HEMOPTISE

A hemoptise pode ser causada por distúrbios benignos, mas o câncer de pulmão é responsável por uma porcentagem expressiva dos casos. Até 20% dos pacientes com câncer de pulmão têm hemoptises em alguma fase de sua evolução. As metástases endobrônquicas dos tumores carcinoides, das neoplasias de mama e intestino grosso, do carcinoma renal e do melanoma também podem causar hemoptise. Em geral, é difícil avaliar o volume do sangramento. As hemoptises massivas são definidas por perdas > 200 a 600 mL de sangue em 24 horas. Contudo, qualquer hemoptise deve ser considerada massiva caso coloque em risco a vida do paciente. Quando há dificuldade respiratória, a hemoptise deve ser tratada como emergência. Se o lado do sangramento for conhecido, o paciente deve ser colocado na posição de decúbito lateral, com o lado do sangramento para baixo para evitar a aspiração do pulmão não afetado e deve ser oferecido suporte de oxigênio. Se o sangramento profuso continuar ou se houver comprometimento das vias respiratórias, o paciente deverá ser intubado e submetido à broncoscopia de emergência. Se for detectado o local do sangramento, o paciente deve ser submetido a um procedimento cirúrgico definitivo ou a lesão deve ser tratada com *laser* de neodímio:ítrio-alumínio-garnet (Nd:YAG), coagulação por plasma de argônio ou eletrocauterização. Em pacientes estáveis, a angiografia por TC multidetecção mapeia as artérias sistêmicas brônquicas e não brônquicas e identifica a fonte do sangramento e a patologia subjacente com alta sensibilidade. A hemoptise massiva geralmente se origina da circulação brônquica de alta pressão. A embolização da artéria brônquica é considerada o procedimento definitivo de primeira linha para o tratamento da hemoptise. A embolização da artéria brônquica pode controlar os sangramentos profusos em 75 a 90% dos pacientes, possibilitando a realização de procedimento cirúrgico em condições mais seguras.

A embolização sem intervenção cirúrgica definitiva está associada à recidiva do sangramento em 20 a 50% dos casos. Em geral, a hemoptise recidivante responde a uma segunda embolização. Alguns pacientes podem desenvolver uma síndrome pós-embolização, a qual se caracteriza por dor pleurítica, febre, disfagia e leucocitose; esses sinais e sintomas persistem por 5 a 7 dias e regridem com tratamento sintomático. A necrose da parede brônquica ou esofágica, o infarto do miocárdio e o infarto da medula espinal são complicações raras. A cirurgia, como uma estratégia de salvamento, é indicada após a falha da embolização e está associada a uma melhor sobrevida quando realizada de modo programado.

Nas neoplasias hematológicas, a hemorragia pulmonar, com ou sem hemoptise, costuma estar associada às infecções fúngicas, principalmente por espécies do *Aspergillus* sp. Após a reversão da granulocitopenia, os infiltrados pulmonares da aspergilose podem formar cavidades e causar hemoptise profusa. A trombocitopenia e os distúrbios da coagulação devem ser corrigidos quando isso for possível. A avaliação cirúrgica é recomendada em pacientes com lesões cavitárias associadas à aspergilose.

O bevacizumabe (um anticorpo dirigido contra o fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF]), que inibe a angiogênese, foi associado à hemoptise potencialmente fatal nos pacientes com câncer pulmonar não de pequenas células, principalmente com histologia de células escamosas. Os pacientes com câncer pulmonar não de pequenas células, com lesões cavitárias ou hemoptise prévia (≥ 2,5 mL) nos últimos três meses, apresentam um risco aumentado de hemorragia pulmonar.

OBSTRUÇÃO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

O termo *obstrução das vias respiratórias* refere-se ao bloqueio no nível dos brônquios principais ou acima deles. Essa condição pode ser causada pelo crescimento intraluminar do tumor ou pela compressão extrínseca das vias respiratórias. A causa maligna mais comum de obstrução das vias respiratórias é a invasão por um tumor primário adjacente, mais comumente o câncer de pulmão, seguido pelo câncer de esôfago, tireoide e doenças malignas do mediastino, incluindo os linfomas. Os tumores primários extratorácicos, como as neoplasias de rim, intestino grosso ou mama, podem causar obstrução respiratória secundária à invasão metastática endobrônquica ou de linfonodos mediastinais. Os pacientes podem apresentar dispneia, hemoptise, estridor, sibilação, tosse intratável, pneumonia pós-obstrutiva ou rouquidão. Em geral, as radiografias de tórax mostram lesões obstrutivas. A TC demonstra a extensão do tumor. Oxigênio umidificado frio, glicocorticoides e ventilação com uma mistura de hélio e oxigênio (Heliox) podem proporcionar alívio transitório. Quando a obstrução for proximal à laringe, a traqueostomia pode salvar a vida do paciente. Para obstruções mais distais, em especial lesões intrínsecas, que não obstruem completamente a via respiratória, a broncoscopia com citorredução mecânica e dilatação ou tratamentos de ablação, incluindo o tratamento por *laser*, a terapia fotodinâmica, a coagulação com plasma de argônio, a eletrocauterização ou a colocação de um *stent* podem produzir alívio imediato na maioria dos pacientes **(Fig. 331.3)**. Entretanto, a radioterapia (irradiação externa ou braquiterapia) aplicada junto com glicocorticoides também pode abrir as vias respiratórias. A compressão extrínseca sintomática pode ser aliviada com a colocação de *stents*. Pacientes com tumores primários das vias respiratórias, como carcinoma de células escamosas, tumor carcinoide, carcinoma adenocístico ou câncer de pulmão não de pequenas células devem ser submetidos à cirurgia, quando possível.

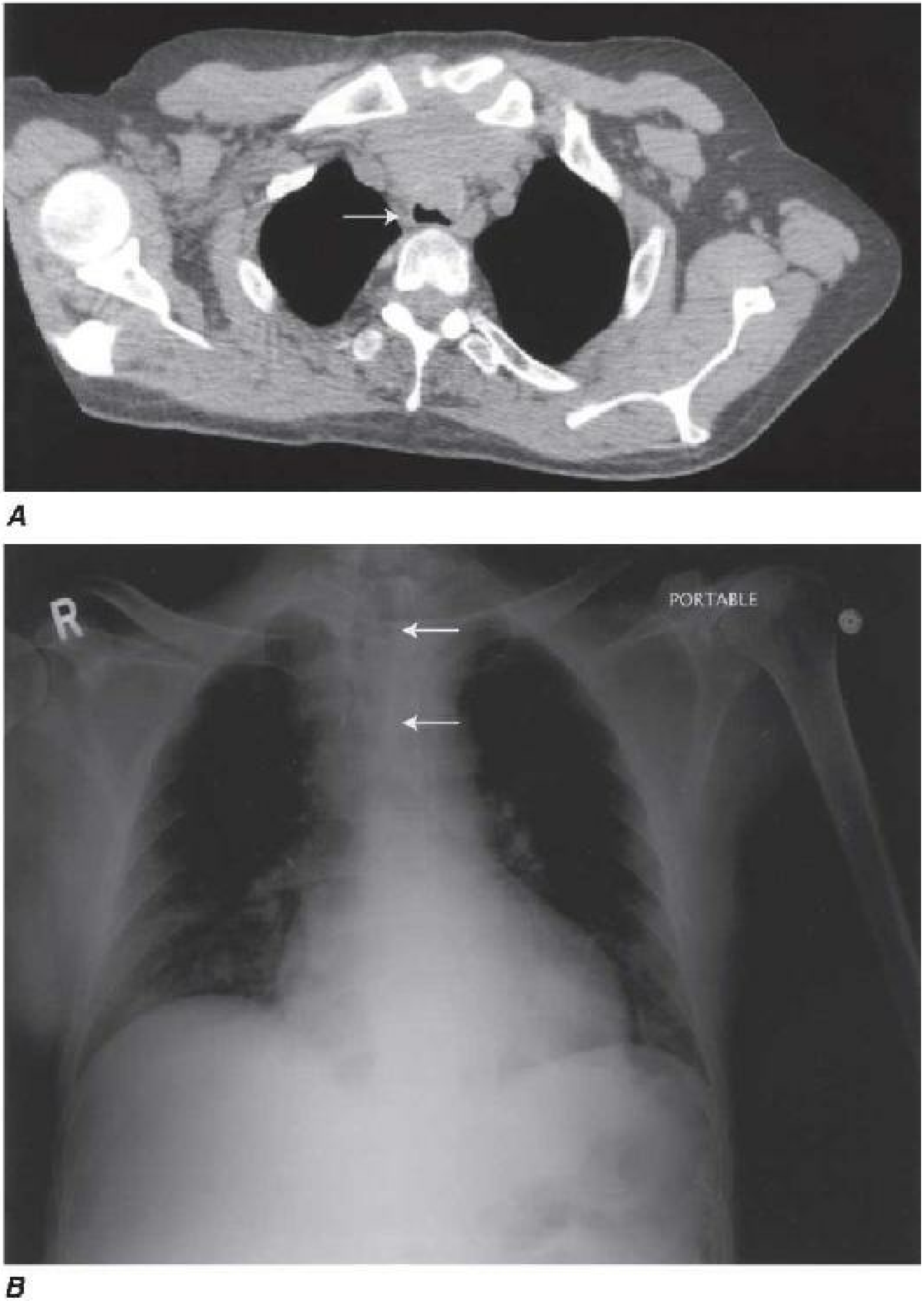

FIGURA 331.3 **Obstrução das vias respiratórias.** ***A.*** Tomografia computadorizada de um homem de 62 anos de idade com uma obstrução traqueal causada por um carcinoma renal mostrando uma massa paratraqueal com invasão/obstrução da traqueia (*seta*). ***B.*** Radiografia de tórax do mesmo paciente depois da colocação de *stent* (*setas*).

EMERGÊNCIAS METABÓLICAS

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais comum. **Patogênese e tratamento são discutidos nos Capítulos 121 e 424.**

SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)

A hiponatremia é um distúrbio eletrolítico comum nos pacientes com câncer, e a SIADH é a causa mais comum nesses pacientes. **A SIADH é discutida nos Capítulos 121 e 401e.**

ACIDOSE LÁCTICA

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara e potencialmente fatal do câncer. A acidose láctica associada com sepse e falência circulatória é um evento pré-terminal comum em muitas neoplasias. A acidose láctica sem hipoxemia pode ocorrer nos pacientes com leucemia, linfoma ou tumores sólidos. Em alguns casos, a hipoglicemia também está presente. O acometimento extensivo do fígado pelo tumor com frequência está presente. Na maioria dos casos, a redução do metabolismo e o aumento da produção de lactato pelo tumor contribuem para sua acumulação. A expressão exagerada de algumas enzimas glicolíticas e a disfunção mitocondrial das células tumorais podem contribuir para a produção aumentada de lactato. Os pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam um risco mais alto de desenvolver linfoma agressivo; a acidose láctica que ocorre nesses indivíduos pode estar relacionada com o crescimento rápido do tumor ou com os efeitos tóxicos dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa. Os sinais e sintomas da acidose láctica são taquipneia, taquicardia, alterações do estado mental e hepatomegalia. O nível sérico do ácido láctico pode variar de 90 a 180 mg/dL. O tratamento deve ser voltado para a doença subjacente. *O risco da acidose láctica é decorrente da acidose, e não do lactato.* O bicarbonato de sódio deve ser adicionado se a acidose for grave ou se a produção de íons hidrogênio for muito rápida ou descontrolada. Outras opções de tratamento incluem a terapia de reposição renal, como a hemodiálise, e reposição de tiamina. O prognóstico é ruim, apesar do tratamento.

HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia persistente está associada, por vezes, a outros tumores sólidos além do câncer de células das ilhotas pancreáticas. Em geral, esses tumores são volumosos; as neoplasias de origem mesenquimal, os hepatomas ou os tumores adrenocorticais podem causar hipoglicemia. Os tumores mesenquimais costumam se localizar no retroperitônio ou tórax. Obnubilação, confusão mental e alterações comportamentais ocorrem no período pós-absortivo e podem aparecer antes do diagnóstico do tumor. Esses tumores frequentemente secretam o fator II do crescimento semelhante à insulina (IGF-II) parcialmente processado, um hormônio capaz de ativar os receptores de insulina e causar hipoglicemia. Os tumores que secretam IGF-II de alto peso molecular parcialmente processado caracterizam-se pelo aumento da razão entre IGF-II e IGF-I, níveis suprimidos de insulina e peptídeo C, bem como concentrações inadequadamente baixas do hormônio do crescimento e do β-hidroxibutirato. Em casos raros, a hipoglicemia é secundária à secreção de insulina por um carcinoma originado de outras células além das células das ilhotas pancreáticas. A disfunção hepática causada pelas metástases do fígado e o consumo acelerado de glicose pelo tumor podem contribuir para a hipoglicemia. Se o tumor não puder ser removido, os sintomas de hipoglicemia podem ser aliviados com a administração de glicose, glicocorticoides ou glucagon.

A hipoglicemia pode ser artificial; a hiperleucocitose da leucemia, doença mieloproliferativa, reações leucemoides ou tratamento com fator estimulador de colônias podem aumentar o consumo de glicose no tubo após a coleta do sangue, levando à pseudo-hipoglicemia.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Nos pacientes com câncer, a insuficiência suprarrenal pode passar despercebida porque os sinais e sintomas como náuseas, vômitos, anorexia e hipotensão postural são inespecíficos e podem ser atribuídos erroneamente à progressão do câncer ou ao seu tratamento. A insuficiência suprarrenal primária pode ser causada pela substituição das duas glândulas por lesões metastáticas (neoplasias de pulmão, mama, intestino grosso ou rim; linfoma), pela ressecção cirúrgica bilateral das suprarrenais ou pela necrose hemorrágica associada à sepse ou à anticoagulação. A redução da síntese dos esteroides suprarrenais pode ocorrer nos pacientes com câncer em tratamento com mitotano, cetoconazol ou aminoglutetimida, ou nos quais o tratamento com glicocorticoides é suspenso repentinamente. Em casos raros, a invasão metastática causa insuficiência suprarrenal primária como primeira manifestação de neoplasia maligna oculta. As metástases hipofisárias ou hipotalâmicas foram detectadas na necropsia de até 5% dos pacientes com câncer, mas a insuficiência suprarrenal secundária é rara. Por outro lado, o ipilimumabe, um anticorpo anti-CTLA-4 utilizado para o tratamento do melanoma maligno, pode levar à autoimunidade, incluindo a enterocolite semelhante à autoimune, hipofisite e hepatite. A hipofisite autoimune pode se apresentar com cefaleia, defeitos do campo visual e deficiências de hormônios hipofisários que se manifestam como hipopituitarismo, insuficiência suprarrenal (incluindo a crise suprarrenal) ou o hipotireoidismo. A hipofisite associada a sintomas anti-CTLA-4 ocorre em média 6 a 12 semanas após o início da terapia. O tratamento da toxicidade autoimune grave é feito com glicocorticoides. Quase todos os pacientes com hipofisite respondem à retirada do ipilimumabe e a terapia com glicocorticoides em vários dias. Entretanto, a disfunção hipofisária pode se recuperar ou se tornar permanente, exigindo terapia de longo prazo e reposição de testosterona e hormônios tireoidianos. A doença de Addison periférica pode ser observada com anticorpos anti-CTLA-4. O acetato de megestrol, utilizado para tratar a caquexia associada ao câncer e ao HIV, pode suprimir os níveis plasmáticos do cortisol e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os pacientes tratados com esse fármaco podem desenvolver insuficiência suprarrenal, e mesmo os indivíduos com disfunção suprarrenal assintomática podem ter reservas suprarrenais insuficientes caso desenvolvam uma doença aguda. Paradoxalmente, alguns pacientes podem desenvolver síndrome de Cushing e/ou hiperglicemia em consequência da atividade glicocorticoide do acetato de megestrol. A irradiação do crânio para tumores cerebrais na infância pode afetar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, resultando em insuficiência suprarrenal secundária.

A insuficiência suprarrenal aguda é potencialmente fatal. O tratamento de uma suspeita de crise suprarrenal deve ser iniciado após a coleta de uma amostra de soro para níveis de cortisol e ACTH **(Cap. 406)**.

EMERGÊNCIAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO

SÍNDROME DA LISE TUMORAL

A síndrome da lise tumoral (SLT) caracteriza-se por hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia e é causada pela destruição de grandes quantidades de células neoplásicas em rápida proliferação. A acidose também pode se desenvolver. A insuficiência renal aguda ocorre com frequência.

A SLT costuma estar associada ao tratamento do linfoma de Burkitt, da LLA e de outros linfomas de proliferação rápida, mas também pode ocorrer nas leucemias crônicas e, raramente, nos tumores sólidos. Essa síndrome foi descrita nos pacientes com leucemia linfocítica crônica depois do tratamento com nucleosídeos como a fludarabina. A SLT também foi associada ao tratamento com glicocorticoides, agentes hormonais como letrozol e tamoxifeno, além de anticorpos monoclonais como rituximabe e gentuzumabe. Em geral, essa síndrome ocorre durante a ou logo após (1 a 5 dias) a quimioterapia. Raramente, a necrose espontânea da doença maligna pode causar SLT.

A hiperuricemia pode ocorrer durante a quimioterapia. O tratamento eficaz destrói as células malignas e aumenta os níveis séricos do ácido úrico em consequência do *turnover* dos ácidos nucleicos. Em razão das condições ácidas locais, o ácido úrico pode precipitar-se nos túbulos, na medula e nos ductos coletores dos rins e causar insuficiência renal. A acidose láctica e a desidratação podem contribuir para a precipitação do ácido úrico nos túbulos renais. A presença de cristais de ácido úrico na urina é uma evidência de nefropatia associada à deposição de ácido úrico. A relação entre o ácido úrico urinário e a creatinina urinária é > 1 em pacientes com nefropatia hiperuricêmica aguda e < 1 em pacientes com insuficiência renal devido a outras causas.

A hiperfosfatemia, que pode ser causada pela liberação das reservas intracelulares de fosfato em consequência da lise tumoral, provoca redução proporcional do cálcio sérico, causando irritabilidade neuromuscular grave e tetania. A deposição do fosfato de cálcio nos rins e a hiperfosfatemia podem causar insuficiência renal. O potássio é o principal cátion intracelular, e a destruição maciça das células malignas pode causar hiperpotassemia. A hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal rapidamente pode se tornar potencialmente fatal, levando a arritmias ventriculares e morte súbita.

A probabilidade de ocorrer SLT nos pacientes com linfoma de Burkitt está relacionada com o volume tumoral e a função renal. A hiperuricemia e os níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH > 1.500 U/L), ambos relacionados com o volume total do tumor, também se correlacionam com o risco de desenvolver a SLT. Nos pacientes em risco de desenvolver essa síndrome, os exames recomendados antes do tratamento incluem hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas e exame simples da urina. As contagens altas de leucócitos e plaquetas podem aumentar artificialmente os níveis de potássio (“pseudo-hiperpotassemia”) em razão da lise dessas células depois da coleta do sangue. Nesses casos, deve-se dosar o potássio plasmático em vez do seu nível sérico. Na pseudo-hiperpotassemia não há anormalidades eletrocardiográficas. Nos pacientes com função renal basal alterada, os rins e a região retroperitoneal devem ser avaliados por ultrassonografia e/ou TC para excluir a existência de uropatia obstrutiva. Deve-se anotar todo o débito urinário.

TRATAMENTO SÍNDROME DA LISE TUMORAL

A identificação dos pacientes de risco e a profilaxia são as medidas mais importantes no controle dessa síndrome **(Fig. 331.4)**. As medidas profiláticas padronizadas consistem em alopurinol, alcalinização da urina e hidratação agressiva. A alcalinização da urina com bicarbonato de sódio é controversa. Ela aumenta a solubilidade do ácido úrico, mas diminui a solubilidade do fosfato de cálcio. Se utilizado, deve ser interrompido quando se desenvolve hiperfosfatemia. O alopurinol intravenoso pode ser administrado aos pacientes que não toleram o tratamento oral. Em alguns casos, não é possível reduzir adequadamente os níveis de ácido úrico por meio das medidas profiláticas convencionais. O rasburicase (urato oxidase recombinante) pode ser eficaz nesses casos, em especial na presença de insuficência renal. A urato oxidase não existe nos primatas e catalisa a conversão do ácido úrico pouco solúvel em alantoína, que é facilmente solúvel. O rasburicase atua rapidamente reduzindo os níveis de ácido úrico em algumas horas; contudo, esse fármaco pode causar reações de hipersensibilidade como broncospasmo, hipoxemia e hipotensão. O rasburicase também deve ser administrado em pacientes de alto risco para profilaxia de SLT. Ele é contraindicado em pacientes com deficiência de glucose-6-fosfato, os quais são incapazes de hidrolisar o peróxido de hidrogênio, um produto final da reação da urato oxidase. O rasburicase pode causar uma degradação enzimátima *ex vivo* do ácido úrico em um tubo de ensaio a temperatura ambiente, levando a uma falsa diminuição dos níveis de ácido úrico durante o monitoramento laboratorial dos pacientes com SLT. As amostras devem ser resfriadas imediatamente para desativar a urato oxidase. Apesar da profilaxia intensiva, a SLT e/ou a insuficiência renal oligúrica ou anúrica pode ocorrer. É importante evitar o agravamento da hipocalcemia sintomática decorrente da alcalose induzida pela infusão do bicarbonato. A administração do bicarbonato de sódio também pode provocar a precipitação urinária do fosfato de cálcio, o qual é menos solúvel em pH alcalino. A diálise em geral é necessária e deve ser considerada nas fases iniciais da evolução dessa síndrome. A hemodiálise é preferível. A hemofiltração é uma técnica que permite a remoção contínua e gradativa dos subprodutos celulares e de líquidos. O prognóstico é excelente e a função renal é recuperada após a redução do nível de ácido úrico a $\leq$ 10 mg/dL.

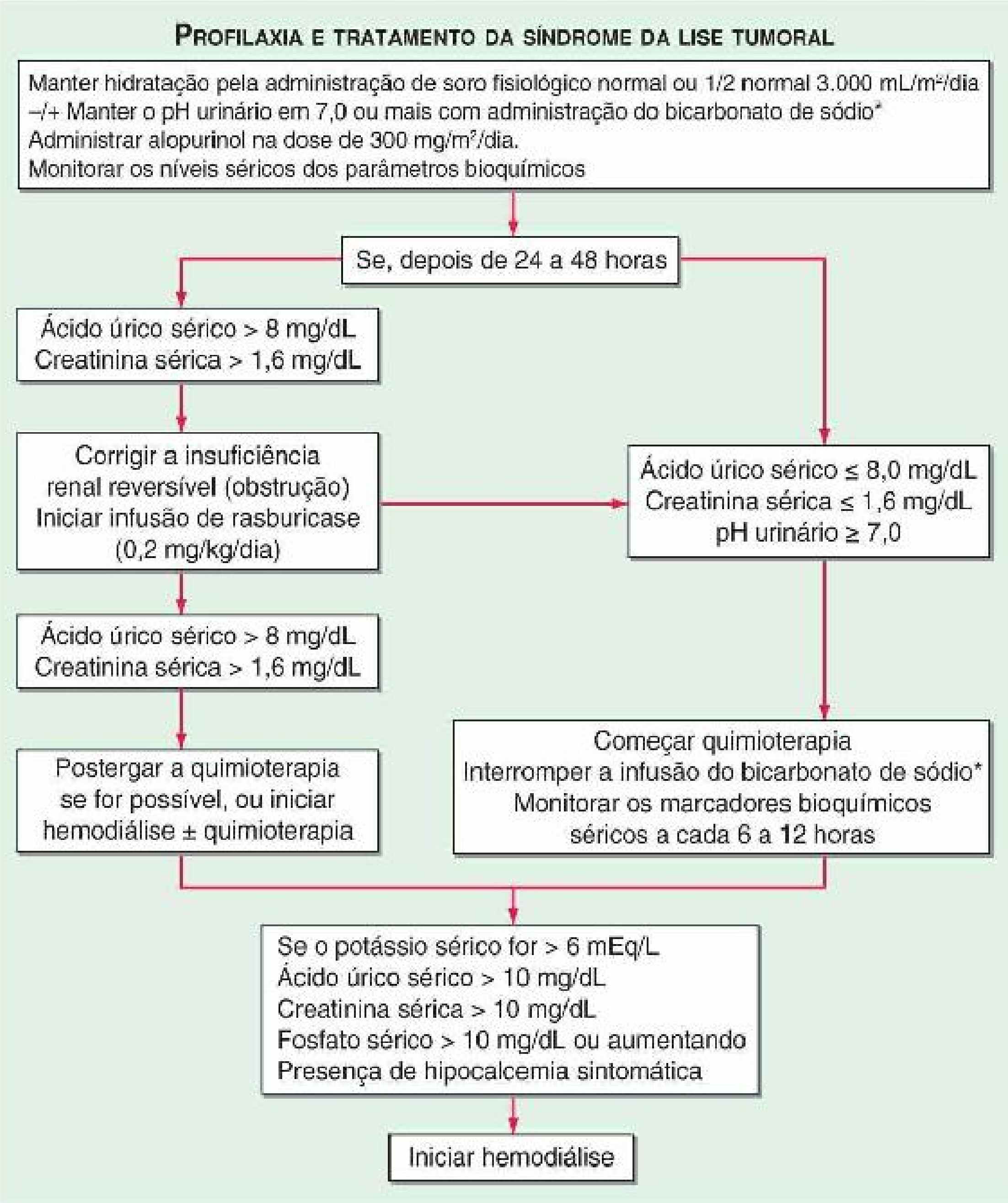
PROFILAXIA E TRATAMENTO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL
Manter hidratação pela administração de soro fisiológico normal ou 1/2 normal 3.000 mL/m^2/dia
–/+ Manter o pH urinário em 7,0 ou mais com administração do bicarbonato de sódio*
Administrar alopurinol na dose de 300 mg/m^2/dia.
Monitorar os níveis séricos dos parâmetros bioquímicos
Se, depois de 24 a 48 horas
Ácido úrico sérico > 8 mg/dL
Creatinina sérica > 1,6 mg/dL
Corrigir a insuficiência renal reversível (obstrução)
Iniciar infusão de rasburicase (0,2 mg/kg/dia)
Ácido úrico sérico ≤ 8,0 mg/dL
Creatinina sérica ≤ 1,6 mg/dL
pH urinário ≥ 7,0
Ácido úrico sérico > 8 mg/dL
Creatinina sérica > 1,6 mg/dL
Postergar a quimioterapia se for possível, ou iniciar hemodiálise ± quimioterapia
Começar quimioterapia
Interromper a infusão do bicarbonato de sódio*
Monitorar os marcadores bioquímicos séricos a cada 6 a 12 horas
Se o potássio sérico for > 6 mEq/L
Ácido úrico sérico > 10 mg/dL
Creatinina sérica > 10 mg/dL
Fosfato sérico > 10 mg/dL ou aumentando
Presença de hipocalcemia sintomática
Iniciar hemodiálise

FIGURA 331.4 **Tratamento de pacientes em alto risco de síndrome de lise tumoral.** *Ver texto.

REAÇÕES À INFUSÃO DE ANTICORPOS HUMANOS

A infusão inicial de anticorpos humanos ou humanizados (p. ex., rituximabe, gentuzumabe, trastuzumabe, alentuzumabe, panitumumabe, brentuximabe vedotina) está associada à febre, náusea, astenia e cefaleia em até metade dos pacientes tratados. Broncospasmo e hipotensão ocorrem em 1% dos casos. As manifestações graves como infiltrados pulmonares, síndrome da angústia respiratória aguda e choque cardiogênico ocorrem raramente. As anormalidades laboratoriais incluem níveis séricos elevados das aminotransferases hepáticas, trombocitopenia e prolongamento do tempo de protrombina. A patogênese está relacionada à ativação de processos efetores imunes (celular e do complemento) e à liberação de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α, interferon-γ, interleucina 6 e interleucina 10 (síndrome de liberação de citocinas [SLC]). Embora suas origens não sejam completamente compreendidas, a SLC pode ocorrer em função da ativação de vários tipos celulares, incluindo monócitos/macrófagos e linfócitos T e B. Reações graves com rituximabe podem ocorrer com números elevados de células circulantes (> 50 × 10^9 linfócitos) carreando o antígeno-alvo (CD20) e foram associadas a uma queda rápida das células tumorais circulantes, evidência leve nos eletrólitos de SLT e, muito raramente, morte. Também pode ocorrer o aumento de enzimas hepáticas, dímeros-D e LDH, além do prolongamento do tempo de protrombina. A difenidramina, a hidrocortisona e o paracetamol frequentemente conseguem evitar ou suprimir os sintomas associados às infusões. Quando esses sintomas ocorrem, a infusão deve ser interrompida e reiniciada com a metade da taxa inicial de infusão depois da regressão dos sintomas. A SLC grave pode necessitar de suporte intensivo para síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e hipotensão refratária.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e, menos comumente, a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) **(Cap. 341)**, podem, raramente, ocorrer após tratamento com medicamentos antineoplásicos, incluindo mitomicina, gencitabina, cisplatina e bleomicina, além dos inibidores de VEGF. Isso costuma ocorrer nos pacientes com carcinomas gástricos, pulmonares, colorretais, pancreáticos e mamários. Em um estudo, 35% dos pacientes não tinham evidências de câncer por ocasião do início da síndrome. A SHU/PTT secundária também foi relatada como uma complicação rara, porém, algumas vezes, fatal, de transplante de medula óssea.

Em geral, a SHU se instala 4 a 8 semanas após o último ciclo de quimioterapia, mas não é raro detectar sua ocorrência vários meses depois do tratamento. Essa síndrome caracteriza-se por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal. Outros sinais e sintomas comuns são dispneia, fraqueza, fadiga, oligúria e púrpura. É comum ocorrer hipertensão sistêmica e edema pulmonar. Hipertensão grave, edema pulmonar e agravamento rápido da hemólise com deterioração da função renal podem ocorrer após a transfusão de sangue ou de hemocomponentes. Entre as anormalidades cardíacas estão arritmias atriais, atrito pericárdico e derrame pericárdico. O fenômeno de Raynaud é parte da síndrome em pacientes tratados com bleomicina.

As anormalidades laboratoriais incluem anemia moderada a grave associada à fragmentação das hemácias e às contagens altas de esquizócitos no sangue periférico. Reticulocitose, níveis baixos de haptoglobina plasmática e um nível de LDH comprovam a hemólise. O nível sérico de bilirrubina costuma ser normal ou ligeiramente aumentado. O teste de Coombs é negativo. Em geral, a contagem de leucócitos é normal e quase sempre há trombocitopenia (< 100.000/μL). A maioria dos pacientes apresenta um perfil de coagulação, embora alguns possam apresentar elevações discretas do tempo de trombina e do nível dos produtos de degradação da fibrina. A concentração sérica de creatinina está elevada desde o início e mostra um padrão de agravamento subagudo depois de algumas semanas do início da azotemia. O exame simples de urina revela hematúria, proteinúria e cilindros granulosos ou hialinos; podem estar presentes imunocomplexos circulantes

A lesão patológica fundamental parece ser a deposição de fibrina nas paredes dos capilares e das arteríolas, e esses depósitos são semelhantes aos que se formam na SHU de outras etiologias. Essas anormalidades da microcirculação afetam principalmente os rins e poucas vezes ocorrem em outros órgãos. A patogênese da SHU relacionada ao tratamento do câncer não é completamente compreendida, mas provavelmente o fator mais importante seja o dano endotelial. As formas primárias de SHU/PTT estão relacionadas à diminuição no processamento do fator de von Willebrand por uma protease chamada ADAMTS13.

A taxa de mortalidade é alta e a maioria dos pacientes morre em alguns meses. Não há consenso quanto ao tratamento ideal da SHU induzida pela quimioterapia. As opções de tratamento para SHU/PTT, inclusive remoção dos imunocomplexos (plasmaférese, imunoadsorção ou exsanguíneo transfusão), agentes antiplaquetários/anticoagulantes, imunossupressores e troca do plasma conseguem graus variáveis de sucesso. O desfecho com a plasmaférese em geral é pior, assim como em muitos outros casos de PTT secundária. O rituximabe é utilizado com sucesso em pacientes com SHU induzida pela quimioterapia, bem como na PTT deficiente de ADAMTS13.

NEUTROPENIA E INFECÇÃO

Essas ainda são as complicações graves mais comuns do tratamento antineoplásico. **São descritas em detalhe no Capítulo 104.**

INFILTRADOS PULMONARES

Os pacientes com câncer podem apresentar dispneia associada a infiltrados intersticiais difusos nas radiografias de tórax. Esses infiltrados podem ser causados pela progressão do câncer preexistente, pelos efeitos tóxicos associados ao tratamento e/ou por outras doenças não relacionadas. A etiologia pode ser multifatorial, mas a maioria dos casos é atribuída ao tratamento. A infiltração pulmonar pela neoplasia maligna foi descrita em pacientes com leucemia, linfoma, carcinoma de mama e outros tumores sólidos. Os vasos linfáticos pulmonares podem ser envolvidos difusamente pela neoplasia (carcinomatose linfangítica pulmonar), a qual resulta na acentuação difusa das tramas intersticiais evidenciadas na radiografia de tórax. Em geral, o paciente tem dispneia leve nas fases iniciais, mas pode entrar em insuficiência respiratória depois de algumas semanas. Em alguns casos, a dispneia precede as anormalidades detectáveis nas radiografias de tórax e acompanha-se de tosse seca. Essa síndrome é típica dos tumores sólidos. Nos pacientes com leucemia, é comum observar infiltrados neoplásicos peribrônquicos e peribronquiolares microscópicos difusos, embora possam ser assintomáticos. Entretanto, alguns pacientes apresentam infiltrados intersticiais difusos, síndrome de bloqueio alveolocapilar e angústia respiratória. Nessas situações, os glicocorticoides podem aliviar os sintomas, mas a quimioterapia específica deve sempre ser iniciada imediatamente.

Vários agentes citotóxicos, como bleomicina, metotrexato, bussulfano, nitrosoureias, gencitabina, mitomicina, vinorrelbina, docetaxel, paclitaxel, fludarabina, pentostatina e ifosfamida podem causar lesões pulmonares. As apresentações clínicas mais comuns são de pneumonite intersticial, alveolite e fibrose pulmonar. Alguns agentes citotóxicos como o metotrexato e a procarbazina podem causar reações de hipersensibilidade aguda. A citosina-arabinosídeo foi associada a edema pulmonar não cardiogênico. A administração de vários agentes citotóxicos, assim como a radioterapia e as doenças pulmonares preexistentes, podem potencializar os efeitos tóxicos pulmonares. A administração de oxigênio suplementar pode potencializar os efeitos dos fármacos e os danos provocados pela radiação. Os pacientes devem sempre ser tratados com FiO_2 mais baixa, o suficiente para manter a saturação de hemoglobina.

O início dos sintomas pode ser insidioso e as manifestações clínicas podem incluir dispneia, tosse seca e taquicardia. Os pacientes podem ter estertores crepitantes basais bilaterais, estertores ao final da inspiração, febre e cianose. Em geral, as radiografias de tórax mostram um padrão intersticial ou, às vezes, intra-alveolar, que é mais evidente nas bases dos pulmões e pode ser simétrico. Alguns pacientes apresentam derrames pleurais pequenos. Sempre há hipoxemia com redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Os glicocorticoides podem ser eficazes nos pacientes com toxicidade pulmonar associada à radioterapia ou à quimioterapia. De outro modo, o tratamento é de suporte.

Os fármacos com alvos moleculares como imatinibe, erlotinibe e gefitinibe são inibidores potentes das tirosina-quinases. Esses medicamentos podem levar à doença pulmonar intersticial (DPI). No caso do gefitinibe, os fatores de risco independentes são fibrose preexistente, nível funcional precário e irradiação torácica no passado; a taxa de mortalidade dessa complicação é alta. No Japão, a incidência de pneumopatia intersticial associada ao gefitinibe oscilou em torno de 4,5% em comparação com 0,5% nos Estados Unidos. O tensirolimo e o everolimo, ambos ésteres derivados da rapamicina, são agentes que bloqueiam o efeito do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), uma enzima que apresenta um importante papel na regulação da síntese de proteínas que controlam a divisão celular. Ela pode provocar opacidades em vidro fosco nos pulmões, com ou sem doença intersticial difusa e consolidação parenquimatosa pulmonar. Os pacientes podem ser assintomáticos com apenas achados radiológicos ou podem ser sintomáticos. Os sintomas incluem tosse, dispneia e/ou hipoxemia e, algumas vezes, os pacientes apresentam sintomas sistêmicos como febre e fadiga. A incidência de doença pulmonar intersticial induzida pelo everolimo parece ser maior em pacientes japoneses. O tratamento inclui redução da dose ou retirada do medicamento e, em alguns casos, a adição de glicocorticoides.

A pneumonite e/ou fibrose por radiação é um efeito colateral relativamente frequente da radioterapia torácica. Pode ser aguda ou crônica. A toxicidade pulmonar induzida pela radiação depende do volume pulmonar irradiado, da dose por fração e da dose total de radiação. Quanto maior a área pulmonar irradiada, maior o risco de pneumonite associada à radiação. O uso de quimioterapia concomitante, em especial esquemas incluindo paclitaxel, aumentam a toxicidade pulmonar. A pneumonite por radiação geralmente se desenvolve 2 a 6 meses após o término da radioterapia. O quadro clínico apresenta gravidade variável e consiste em dispneia, tosse com expectoração escassa, febre baixa e infiltrado nebuloso inicial nas radiografias de tórax. O infiltrado e as lesões dos tecidos em geral se restringem ao campo irradiado. Em seguida, os pacientes podem desenvolver infiltrados alveolares irregulares e broncogramas aéreos, os quais podem evoluir para insuficiência respiratória aguda fatal em alguns casos. A biópsia de pulmão pode ser necessária para confirmar o diagnóstico. Os infiltrados assintomáticos detectados incidentalmente depois da radioterapia não precisam ser tratados. Contudo, a prednisona deve ser administrada aos pacientes com febre ou outros sintomas. A dose deve ser reduzida lentamente depois da resolução da pneumonite associada à radiação, tendo em vista que a interrupção repentina do corticoide pode causar uma exacerbação da pneumonia. A fibrose tardia pós-irradiação pode ocorrer anos depois da radioterapia e caracteriza-se por dispneia aos esforços. A fibrose costuma ser leve, mas pode progredir para insuficiência respiratória crônica. A terapia é de suporte.

A pneumonite pós-irradiação clássica que causa fibrose pulmonar é atribuída à produção local de citocinas induzida pela radiação, como o fator β de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-β), fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas e fator de crescimento transformador β (TGF-β) na área irradiada. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem pneumonite esporádica mediada imunologicamente; a alveolite bilateral mediada por linfócitos T forma infiltrados fora do campo irradiado. Essa forma de pneumonite pós-radiação geralmente cura sem sequelas.

A pneumonia é um problema comum nos pacientes em tratamento para câncer. Em geral, as pneumonias bacterianas formam infiltrados localizados nas radiografias de tórax. O tratamento deve ser dirigido ao agente etiológico. Quando surgem infiltrados intersticiais difusos nos pacientes febris, o diagnóstico diferencial é extenso e inclui pneumonia por *Pneumocystis carinii*; infecções virais por citomegalovírus, adenovírus, herpes-vírus simples, herpes-zóster, vírus sincicial respiratório ou por patógenos intracelulares como *Mycoplasma* e *Legionella*; efeitos dos fármacos ou da radiação; progressão do tumor; pneumonite inespecífica; e doença fúngica. A detecção dos patógenos oportunistas associados às infecções pulmonares ainda é difícil. Os recursos diagnósticos incluem radiografias de tórax, TC, broncoscopia com lavagem broncoalveolar, citologia de escovação, biópsia transbrônquica, aspiração por agulha fina e biópsia pulmonar aberta. Além da cultura, as análises do lavado broncoalveolar para detectar *P. carinii* por reação em cadeia da polimerase (PCR) e o teste do galactomanano sérico aumentam o poder diagnóstico. Os pacientes com câncer, neutropenia, febre e infiltrados localizados nas radiografias de tórax devem ser tratados inicialmente com antibióticos de amplo espectro. Um infiltrado focal recente ou persistente que não responde aos antibióticos de amplo espectro sugere a necessidade de iniciar o tratamento antifúngico empírico. Quando se desenvolvem infiltrados bilaterais difusos nos pacientes com neutropenia e febre, devem ser iniciados antibióticos de amplo espectro e sulfametoxazol-trimetoprima com ou sem eritromicina. O acréscimo de um agente antiviral é necessário em algumas situações, como em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas. Se o paciente não melhorar em quatro dias, a biópsia pulmonar aberta deverá ser o procedimento de escolha. A brocoscopia com lavado broncoalveolar pode ser utilizada em pacientes com poucas possibilidades cirúrgicas.

Em pacientes com infiltrados pulmonares e sem febre, a insuficiência cardíaca e as embolias pulmonares múltiplas são os principais diagnósticos diferenciais.

ENTEROCOLITE NEUTROPÊNICA

A *enterocolite neutropênica* (tiflite) caracteriza-se por inflamação e necrose do ceco e dos tecidos circunjacentes e pode complicar o tratamento da leucemia aguda. No entanto, a enterocolite pode afetar qualquer segmento do trato gastrintestinal, inclusive intestino delgado, apêndice e intestino grosso. Essa complicação também é observada em pacientes com outras formas de câncer tratados com taxanos, 5-fluoracila, irinotecano, vinorrelbina, cisplatina, carboplatina e quimioterapia em altas doses **(Fig. 331.5)**. Também foi relatada em pacientes com Aids, anemia aplásica, neutropenia cíclica, reações idiossincrásicas a medicamentos envolvendo antibióticos e terapias imunossupressoras. O paciente apresenta dor no quadrante inferior direito do abdome, em geral com hipersensibilidade de rebote e abdome tenso e distendido em vigência de febre e neutropenia. Diarreia líquida (geralmente com mucosa desprendida) e bacteremia são comuns e alguns pacientes podem ter sangramentos. As radiografias planas de abdome apresentam pouco valor no diagnóstico; a TC pode mostrar acentuado espessamento intestinal, em especial no ceco, com edema da parede intestinal, encarceramento mesentérico e ascite e pode ajudar a diferenciar a colite neutropênica de outros distúrbios abdominais, como apendicite, diverticulite e colite associada ao *Clostridium difficile* nessa população de alto risco. Os pacientes com espessura da parede intestinal > 10 mm à ultrassonografia apresentam taxas elevadas de mortalidade. Entretanto, o espessamento da parede intestinal é muito mais marcante nos pacientes com colite por *C. difficile*. A pneumatose intestinal é o achado mais específico, encontrado apenas nos pacientes com enterocolite neutropênica e isquemia. O acometimento simultâneo dos intestinos delgado e grosso sugere o diagnóstico de enterocolite neutropênica. Rápida instituição de antibióticos de amplo espectro, repouso intestinal e aspiração nasogástrica podem reverter o processo. O uso de fatores de crescimento mieloide melhora significativamente o desfecho. A intervenção cirúrgica é reservada para casos graves de enterocolite neutropênica, com evidências de perfuração, peritonite, gangrena intestinal ou hemorragia gastrintestinal, independentemente da correção de qualquer coagulopatia.

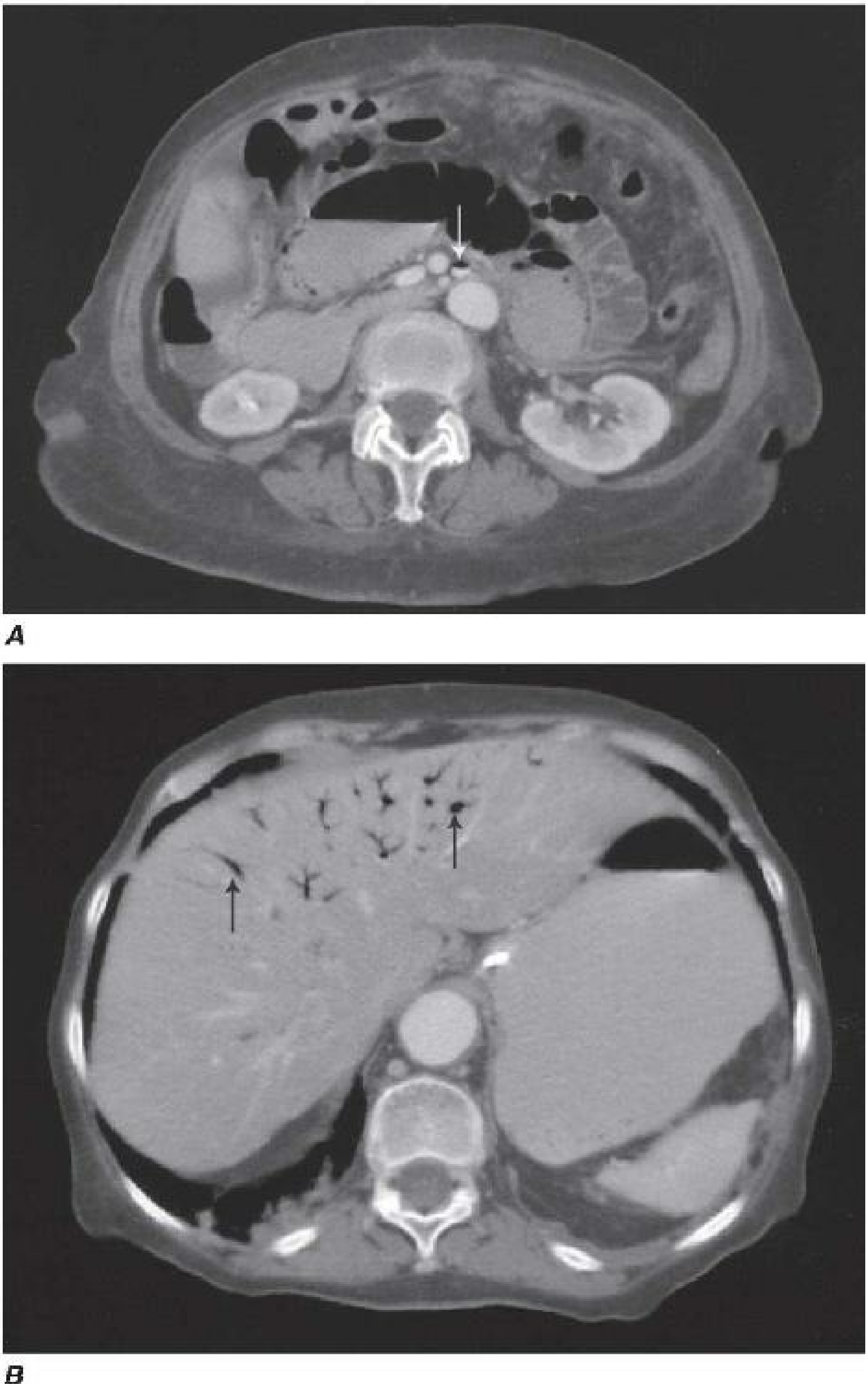

FIGURA 331.5 Tomografia computadorizada (TC) abdominal de uma mulher de 72

anos de idade com enterocolite neutropênica secundária à quimioterapia. ***A.*** Ar na veia mesentérica inferior (*seta*) e parede intestinal com pneumatose intestinal. ***B***. TC do abdome superior mostrando ar na veia porta (*setas*).

A incidência da colite por *C. difficile* vem aumentando progressivamente. As cepas mais novas do *C. difficile* produzem cerca de 20 vezes mais toxinas A e B quando comparadas com as cepas isoladas anteriormente. O risco de infecção por essa bactéria também aumenta com a quimioterapia. A cobertura antibiótica para *C. difficile* deve ser adicionada se não for possível a exclusão de colite pseudomembranosa.

CISTITE HEMORRÁGICA

A cistite hemorrágica pode ocorrer nos pacientes tratados com ciclofosfamida ou ifosfamida. Esses dois fármacos são metabolizados em acroleína, um potente irritante químico excretado na urina. O contato prolongado ou as concentrações altas podem causar irritação e hemorragia vesicais. Os sinais e sintomas incluem hematúria macroscópica, polaciúria, disúria, ardência, urgência, incontinência e nictúria. A melhor conduta terapêutica é a prevenção dessa complicação. A manutenção do débito urinário abundante reduz a exposição. Além disso, o 2-mercaptoetanossulfonato (mesna) inativa esses metabólitos e pode ser administrado simultaneamente à ciclofosfamida ou ifosfamida. Em geral, o mesna deve ser administrado três vezes ao dia durante a administração da ifosfamida, cada dose correspondendo a 20% da dose total deste último fármaco. Se o paciente desenvolver cistite hemorrágica, a manutenção do débito urinário alto poderá ser suficiente como medida de suporte. Se o tratamento conservador não for eficaz, a irrigação da bexiga com solução de formalina a 0,37 a 0,74% por 10 minutos suprime o sangramento na maioria dos casos. A N-acetilcisteína também pode ser eficaz quando utilizada na irrigação. A prostaglandina (carboprosta) pode inibir o processo. Em casos extremos, ligação das artérias hipogástricas, reversão urinária ou cistostomia podem ser necessárias.

A cistite hemorrágica também ocorre nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). Nesses casos, a cistite hemorrágica de início precoce está relacionada com os fármacos administrados (p. ex., ciclofosfamida), enquanto a cistite hemorrágica de início tardio geralmente se deve à infecção pelo poliomavírus BKV ou adenovírus tipo 11. A carga viral do BKV na urina, isoladamente ou em combinação com a doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda, correlaciona-se com a ocorrência da cistite hemorrágica. Em geral, os agentes virais são detectados por exames diagnósticos baseados na PCR. O tratamento da cistite hemorrágica viral consiste basicamente em medidas de suporte, com redução das doses dos agentes imunossupressores se isso for possível. Nenhuma terapia antiviral foi aprovada, embora o cidofovir tenha sido relatado como eficaz em pequenos estudos. A terapia com oxigênio hiperbárico foi utilizada com sucesso em pacientes com cistite hemorrágica associada ao BKV ou induzida por ciclofosfamida durante transplante de células-tronco, bem como na cistite hemorrágica por radiação.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Muitos medicamentos antineoplásicos podem provocar reações de hipersensibilidade. Essas reações são imprevisíveis e potencialmente fatais. A maioria ocorre durante ou algumas horas após a administração do fármaco por via parenteral. Os taxanos, compostos de platina, asparaginase, etoposídeo, procarbazina e agentes biológicos, incluindo o rituximabe, bevacizumabe, trastuzumabe, gentuzumabe, cetuximabe e alentuzumabe são mais associados a reações de hipersensibilidade do que outros agentes. As reações de hipersensibilidade aguda a alguns fármacos (p. ex., taxanos) ocorrem durante a primeira ou segunda dose administrada. A hipersensibilidade aos compostos de platina ocorre após exposição prolongada. Os testes cutâneos podem identificar os pacientes com alto risco para hipersensibilidade após exposição à carboplatina. A pré-medicação com antagonistas dos receptores de histamina H_1 e H_2 com glicocorticoides podem reduzir a incidência de reações de hipersensibilidade aos taxanos, em especial o paclitaxel. Apesar da pré-medicação, as reações de hipersensibilidade ainda podem ocorrer. Nesses casos, a dessensibilização rápida em unidades de terapia intensiva ou o retratamento pode ser tentado com cuidado, mas pode ser necessária a utilização de agentes alternativos. Pacientes candidatos à dessensibilização incluem aqueles que apresentaram hipersensibilidade tipo I leve a grave, com reações mediadas por mastócitos e dependentes de IgE que ocorrem durante a infusão da quimioterapia ou logo após.

Parte 13: Distúrbios dos rins e das vias urinárias

332e

Biologia celular e molecular do rim

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

O rim é um dos órgãos mais bem diferenciados do corpo. Ao final do período de desenvolvimento embrionário, cerca de 30 tipos diferentes de células formam uma profusão de capilares filtrantes e néfrons segmentados circundados por um interstício dinâmico. Essa diversidade celular modula diversos processos fisiológicos complexos. Funções endócrinas, regulação da pressão arterial e da hemodinâmica intraglomerular, transporte de solutos e água, equilíbrio acidobásico e eliminação dos metabólitos dos fármacos são processos realizados por mecanismos complexos da função renal. Essa amplitude fisiológica depende da simplicidade engenhosa da arquitetura dos néfrons, que evoluíram à medida que os organismos complexos emergiram da água para viver na terra.

DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO

Os rins desenvolvem-se a partir do mesoderma intermediário, sob o controle ordenado ou sequencial de um número crescente de genes, descritos na Figura 332e.1. A transcrição desses genes é dirigida por estímulos morfogênicos que estimulam dois brotos ureterais a penetrarem bilateralmente no blastema metanéfrico, onde induzem as células mesenquimais primárias a formar os primórdios dos néfrons. Os dois brotos ureterais originam-se dos ductos néfricos posteriores e maturam em sistemas coletores independentes que, por fim, formam a pelve renal e o ureter. O mesênquima induzido passa por transições epiteliais mesenquimais para formar os corpúsculos em forma de vírgula situados na extremidade proximal de cada broto ureteral, resultando na formação dos néfrons com forma de “S”, que se separam e se ligam às células endoteliais penetrantes derivadas dos angioblastos germinativos. Sob a influência do fator A de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A), essas células penetrantes formam os capilares com células mesangiais circundantes, que se diferenciam em um filtro glomerular para os solutos e a água do plasma. Os brotos ureterais ramificam-se, e cada ramo produz um novo grupo de néfrons. O número de ramificações determina, por fim, a quantidade total de néfrons de cada rim. Existem cerca de 900.000 glomérulos em cada rim dos indivíduos que nasceram com peso normal e tão pouco quanto 225.000 em adultos que nasceram com baixo peso; essa última condição é responsável por diversos riscos de comorbidade.

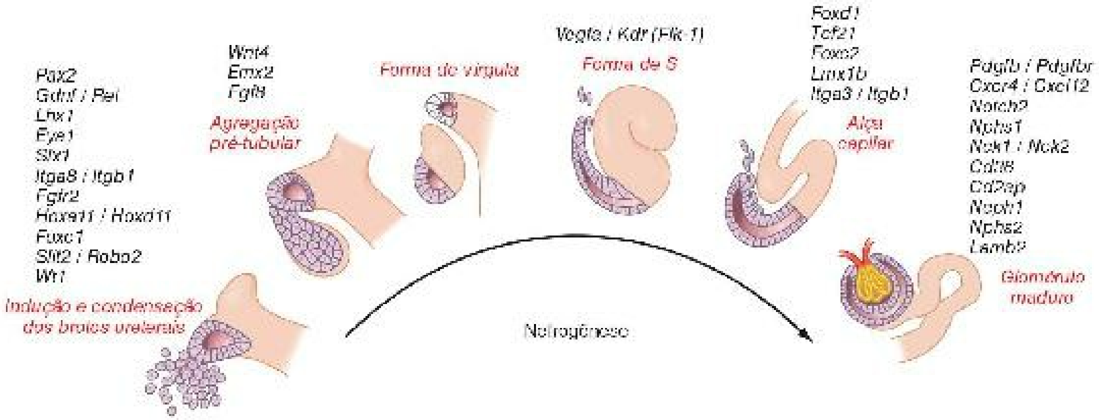
Pax2
Gdnf / Ret
Lhx1
Eya1
Six1
Itga8 / Itgb1
Fgfr2
Hoxa11 / Hoxd11
Foxc1
Slit2 / Robo2
Wt1
Indução e condensação dos brotos ureterais
Wnt4
Emx2
Fgf8
Agregação pré-tubular
Forma de vírgula
Vegfa / Kdr (Flk-1)
Forma de S
Foxd1
Tcf21
Foxc2
Lmx1b
Itga3 / Itgb1
Alça capilar
Pdgfb / Pdgfbr
Cxcr4 / Cxcl12
Notch2
Nphs1
Nck1 / Nck2
Cdh6
Cd2ap
Neph1
Nphs2
Lamb2
Glomérulo maduro
Nefrogênese

FIGURA 332e.1 Genes responsáveis pelo controle da nefrogênese renal. Pesquisadores têm identificado um número crescente de genes em vários estágios do desenvolvimento glomerulotubular do rim de mamíferos. Os genes listados aqui foram testados em vários camundongos geneticamente modificados, e sua localização corresponde aos estágios clássicos do desenvolvimento renal postulados por Saxen em 1987.

Os glomérulos evoluem como filtros capilares complexos com endotélio fenestrado sob a influência diretiva do VEGF-A e da angiopoetina-1 secretada pelos podócitos adjacentes em desenvolvimento. Os podócitos epiteliais situados à frente do espaço urinário circundam a membrana basal exterior que sustenta esses capilares endoteliais em desenvolvimento. Os podócitos são parcialmente polarizados e periodicamente se desprendem do espaço urinário por transição epiteliomesenquimatosa e, em menor grau, por apoptose; contudo, logo depois são substituídos pelas células epiteliais parietais que migram da cápsula de Bowman. A falha de reposição resulta em proteinúria maciça. Os podócitos fixam-se à membrana basal por processos podálicos especiais e compartilham o mesmo poro da membrana com a célula adjacente. A membrana de fenda ou poro forma um filtro para a água e os solutos do plasma pela interação sintética da nefrina, anexina-4, CD2AP, FAT, ZO-1, P-caderina, podocina, TRPC6, PLCE1 e proteínas Neph 1-3. Mutações de muitas dessas proteínas também causam proteinúria maciça. Os capilares glomerulares estão incrustados em uma matriz mesangial coberta pelos epitélios tubulares parietal e proximal que formam a cápsula de Bowman. As células mesangiais provêm de uma linhagem embrionária semelhante à das células arteriolares ou justaglomerulares e possuem fibras contráteis de actina-miosina. Essas células mesangiais estabelecem contato com as alças capilares dos glomérulos, e sua matriz local as mantém em uma conformação condensada.

O interstício renal fica situado entre os néfrons. Essa região forma um espaço funcional que circunda os glomérulos e seus túbulos situados adiante, onde se localizam células residentes e circulantes como fibroblastos, células dendríticas, alguns linfócitos e macrófagos repletos de lipídeos. Os capilares corticais e medulares, que retiram solutos e água após a recuperação tubular do filtrado glomerular, também fazem parte da trama intersticial, assim como uma teia de tecido conectivo que sustenta a arquitetura típica dos rins com seus túbulos dobrados. As relações precisas entre essas estruturas determinam a fisiologia singular dos rins.

Durante o desenvolvimento embrionário, cada néfron subdivide-se em um túbulo proximal, ramos descendente e ascendente da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. Esses segmentos tubulares clássicos são constituídos de sub-regiões revestidas por epitélios altamente diferenciados que atendem às funções fisiológicas regionais. Todos os néfrons possuem os mesmos componentes estruturais, mas existem dois tipos cujas estruturas dependem da sua localização no rim. A maioria dos néfrons é cortical e tem seus glomérulos localizados nas regiões intermediária ou externa do córtex. Um número menor de néfrons é justamedular e tem seus glomérulos situados no limite entre o córtex e a camada externa da medula. Os néfrons corticais possuem alças de Henle curtas, enquanto os néfrons justamedulares têm alças de Henle longas. Existem diferenças cruciais também na irrigação sanguínea desses néfrons. Os capilares peritubulares que circundam os néfrons corticais são compartilhados com os néfrons adjacentes. Por outro lado, os néfrons justamedulares dependem de capilares individuais conhecidos como *vasa recta*. Os néfrons corticais são responsáveis pela maior parte da filtração glomerular, por serem mais numerosos e porque suas arteríolas aferentes são mais calibrosas que as eferentes. Os néfrons justamedulares com alças de Henle mais longas geram o gradiente osmótico necessário à concentração da urina. Ainda não está claro como as instruções morfogênicas especificam a diferenciação de todos esses epitélios singulares entre os vários segmentos tubulares.

DETERMINANTES E REGULAÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Normalmente, o fluxo sanguíneo renal corresponde a cerca de 20% do débito cardíaco ou 1.000 mL/minuto. O sangue chega a cada néfron por meio da arteríola aferente que leva a um capilar glomerular, onde grandes quantidades de líquido e soluto são filtradas para formar o líquido tubular. As extremidades distais dos capilares glomerulares coalescem para formar a arteríola eferente, que leva ao primeiro segmento de uma segunda rede capilar (capilares peritubulares corticais ou *vasa recta* medulares) ao redor dos túbulos **(Fig. 332e.2*A*)**. Desse modo, os néfrons possuem dois sistemas capilares dispostos em série e separados pela arteríola eferente, que regula a pressão hidrostática desses dois leitos capilares. Os capilares distais drenam para pequenos ramos venosos, que se reúnem para formar veias mais calibrosas e, finalmente, a veia renal.

O gradiente de pressão hidrostática ao longo da parede do capilar glomerular é a principal força motriz da filtração glomerular. A pressão oncótica no lúmen capilar, que é determinada pela concentração das proteínas plasmáticas não filtradas, supera parcialmente o gradiente de pressão hidrostática e se opõe a filtração. À medida que a pressão oncótica aumenta ao longo do capilar glomerular, a força motriz da filtração cai a zero quando chega à arteríola eferente. Cerca de 20% do fluxo plasmático renal são filtrados para dentro do espaço de Bowman, e a razão entre a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo plasmático renal determina a fração de filtração. Vários fatores, predominantemente hemodinâmicos, contribuem para a regulação da filtração em condições fisiológicas.

Embora a filtração glomerular seja afetada pela pressão da artéria renal, esta relação não é linear ao longo dos limites das pressões arteriais fisiológicas, em consequência da autorregulação da TFG. A autorregulação da filtração glomerular resulta de três principais fatores que modulam o tônus arteriolar aferente e eferente; esses fatores incluem o reflexo vasorreativo (miogênico) autonômico na arteríola aferente, o *feedback tubuloglomerular* e a vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II. O reflexo miogênico é a primeira linha de defesa contra as oscilações do fluxo sanguíneo renal. As alterações súbitas da pressão de perfusão renal provocam constrição ou dilatação reflexa da arteríola aferente em resposta ao aumento ou à redução da pressão, respectivamente. Esse fenômeno ajuda a proteger o capilar glomerular das alterações repentinas da pressão sistólica.

O *feedback* tubuloglomerular altera a taxa de filtração e o fluxo tubular por vasoconstrição ou vasodilatação reflexa da arteríola aferente. O *feedback* tubuloglomerular é mediado por células especializadas existentes no ramo ascendente espesso da alça de Henle, conhecidas como *mácula densa* e que atuam como sensores da concentração de solutos e da taxa de fluxo tubular. Com taxas elevadas do fluxo tubular, que indica uma taxa de filtração inadequadamente alta, a quantidade de solutos que chega à mácula densa é maior **(Fig. 332e.2*B*)** e isso provoca vasoconstrição da arteríola aferente, resultando na normalização da TFG. Um dos componentes solúveis que sinalizam à mácula densa é o trifosfato de adenosina (ATP) liberado pelas células durante a absorção aumentada de NaCl. O ATP é metabolizado no espaço extracelular para formar adenosina, que atua como potente vasoconstritor da arteríola aferente. Nas condições associadas à redução da taxa de filtração, a quantidade reduzida de solutos que chegam à mácula densa atenua o *feedback* tubuloglomerular, possibilitando a dilatação da arteríola aferente e normalizando a filtração glomerular. A angiotensina II e espécies reativas de oxigênio aumentam o *feedback* tubuloglomerular, enquanto o óxido nítrico (NO) o reduz.

O terceiro componente da autorregulação intrínseca da taxa de filtração glomerular é a angiotensina II. Em condições de redução do fluxo sanguíneo renal, a renina é secretada pelas células granulosas dentro da parede da arteríola aferente, nas proximidades da mácula densa, em uma região conhecida como aparelho justaglomerular **(Fig. 332e.2*B*)**. Por ser uma enzima proteolítica, a renina catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, que depois é convertido em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) **(Fig. 332e.2*C*)**. A angiotensina II causa vasoconstrição da arteríola eferente, e o aumento resultante da pressão hidrostática glomerular eleva a filtração aos níveis normais.

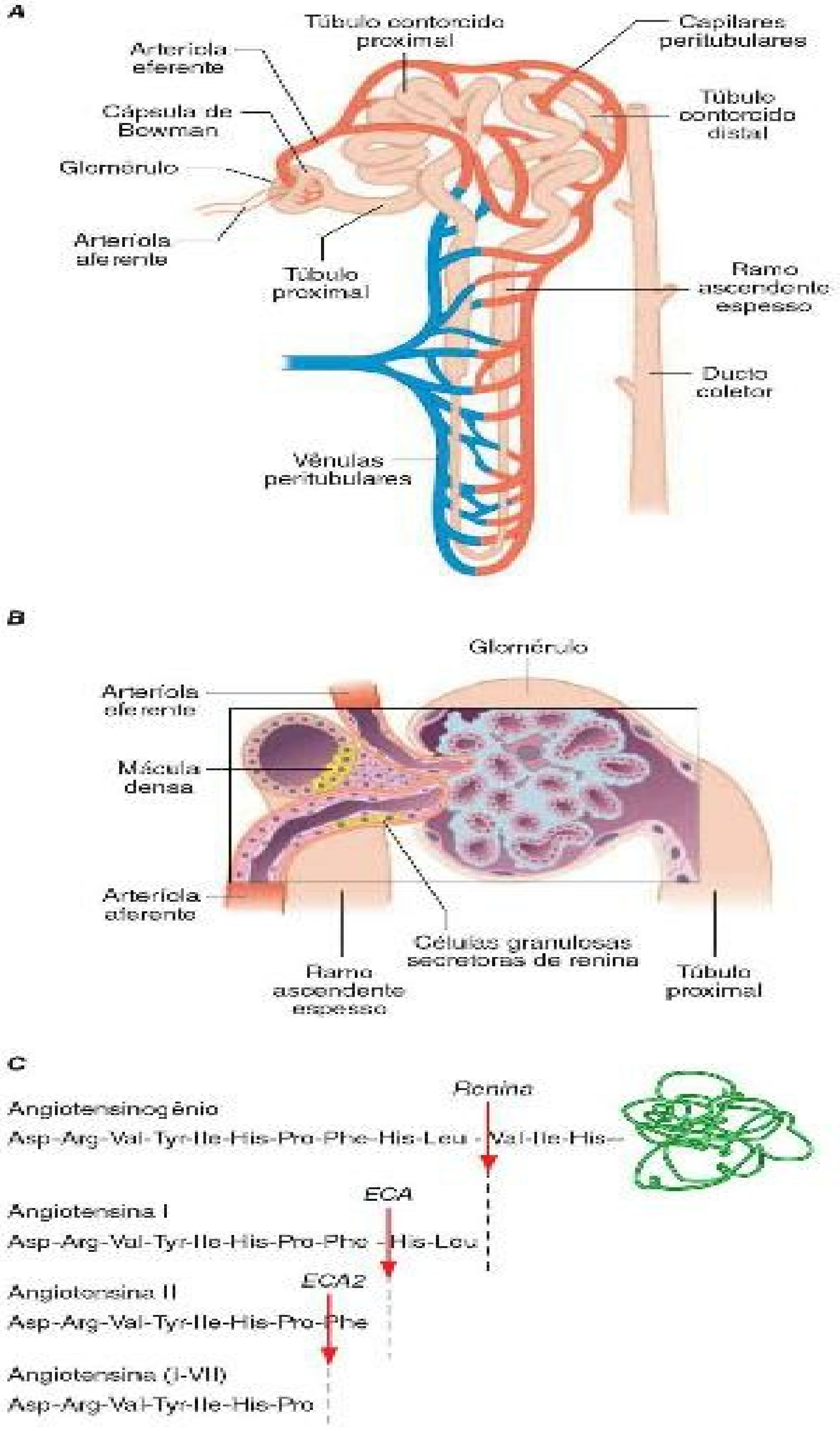
A
Túbulo contorcido proximal
Capilares peritubulares
Arteríola eferente
Cápsula de Bowman
Glomérulo
Arteríola aferente
Túbulo contorcido distal
Túbulo proximal
Ramo ascendente espesso
Ducto coletor
Vênulas peritubulares
B
Glomérulo
Arteríola eferente
Mácula densa
Arteríola aferente
Células granulosas secretoras de renina
Ramo ascendente espesso
Túbulo proximal
C
Renina
Angiotensinogênio
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu - Val-Ile-His-
ECA
Angiotensina I
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe - His-Leu
ECA2
Angiotensina II
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensina (I-VII)
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro

FIGURA 332e.2 A microcirculação renal e o sistema renina-angiotensina. ***A.*** Diagrama ilustrativo das relações entre o néfron e os capilares glomerulares e peritubulares. ***B.*** Visão ampliada do glomérulo com seu aparelho justaglomerular, que inclui a mácula densa e a arteríola aferente adjacente. ***C.*** Etapas do processamento proteolítico que resulta na formação das angiotensinas. ECA, enzima conversora de angiotensina.

MECANISMOS DE TRANSPORTE TUBULAR RENAL

Os túbulos renais são formados por epitélios altamente diferenciados, sendo que sua morfologia e funções variam acentuadamente ao longo do néfron **(Fig. 332e.3)**. As células que revestem os diferentes segmentos tubulares formam monocamadas conectadas entre si por uma região especializada das membranas laterais adjacentes, conhecida como *junção oclusiva*. As junções oclusivas formam uma barreira que separa o lúmen do túbulo dos espaços intersticiais que o circundam e também dividem a membrana celular em regiões bem definidas: a membrana apical fica voltada para o lúmen tubular, enquanto a membrana basolateral fica em contato com o interstício. Essa regionalização permite que as células disponham proteínas e lipídeos da membrana em posições assimétricas. Em razão dessa configuração, diz-se que as células epiteliais renais são *polarizadas*. A disposição assimétrica das proteínas da membrana, especialmente das proteínas que efetuam os processos de transporte, assegura o maquinário necessário ao movimento direcionado dos líquidos e solutos ao longo do néfron.

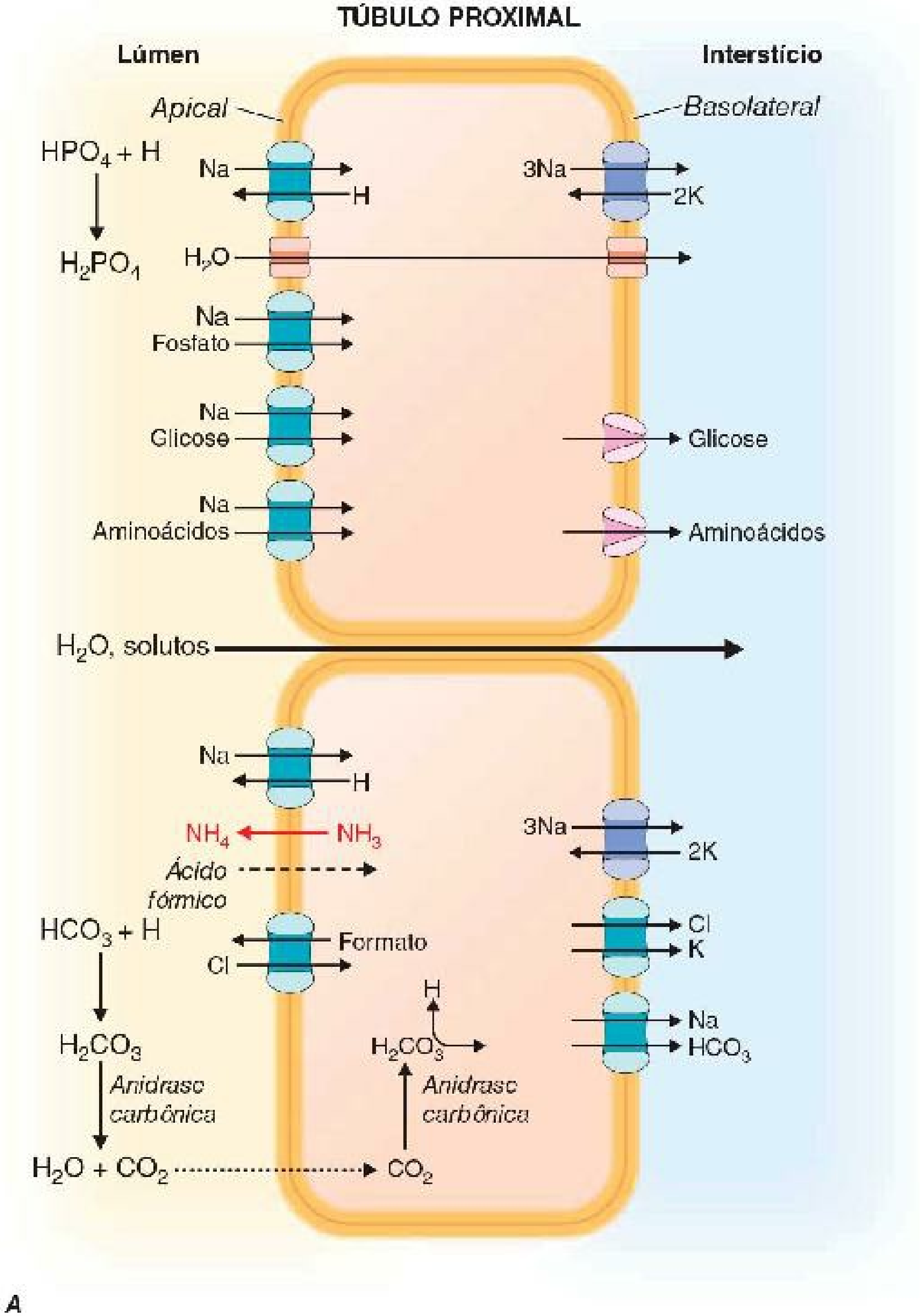
TÚBULO PROXIMAL
Lúmen
Interstício
Apical
Basolateral
$HPO_4 + H$
H_2PO_4
Na
H
3Na
2K
H_2O
Na
Fosfato
Na
Glicose
Glicose
Na
Aminoácidos
Aminoácidos
H_2O, solutos
Na
H
NH_4
NH_3
3Na
2K
Ácido fórmico
$HCO_3 + H$
Formato
Cl
Cl
K
H
Na
H_2CO_3
HCO_3
H_2CO_3
Anidrase carbônica
Anidrase carbônica
$H_2O + CO_2$
CO_2
A

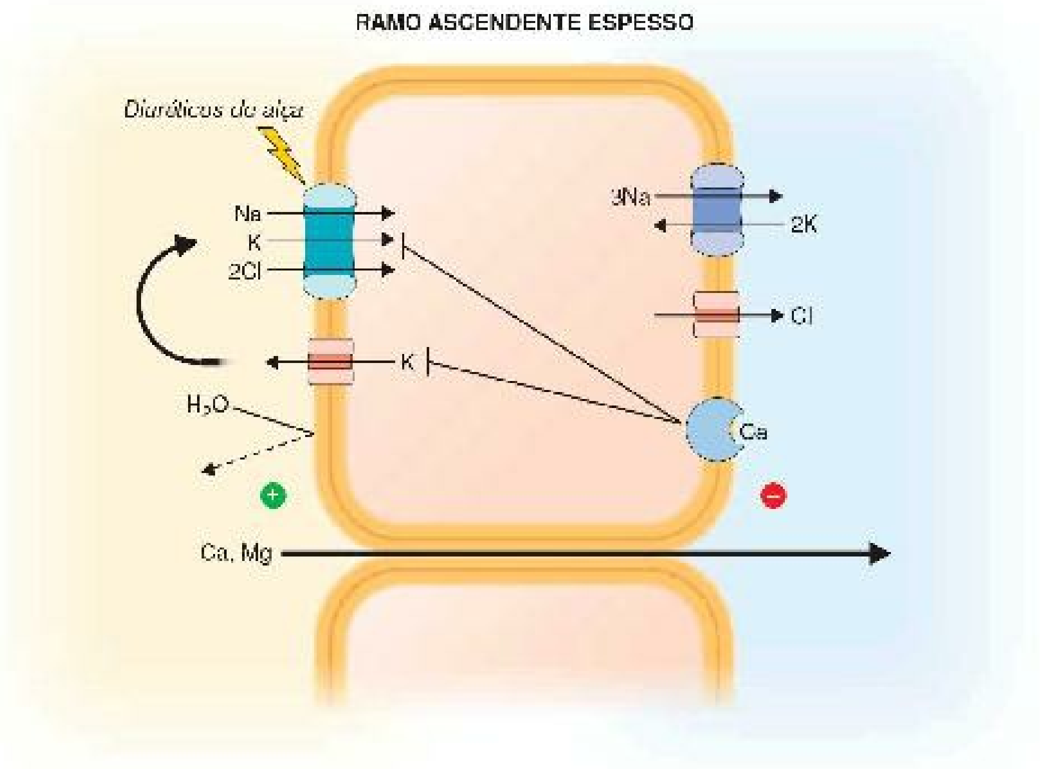
RAMO ASCENDENTE ESPESSO
Diuréticos de alça
Na
K
2Cl
3Na
2K
Cl
K
H₂O
Ca
+
−
Ca, Mg

B

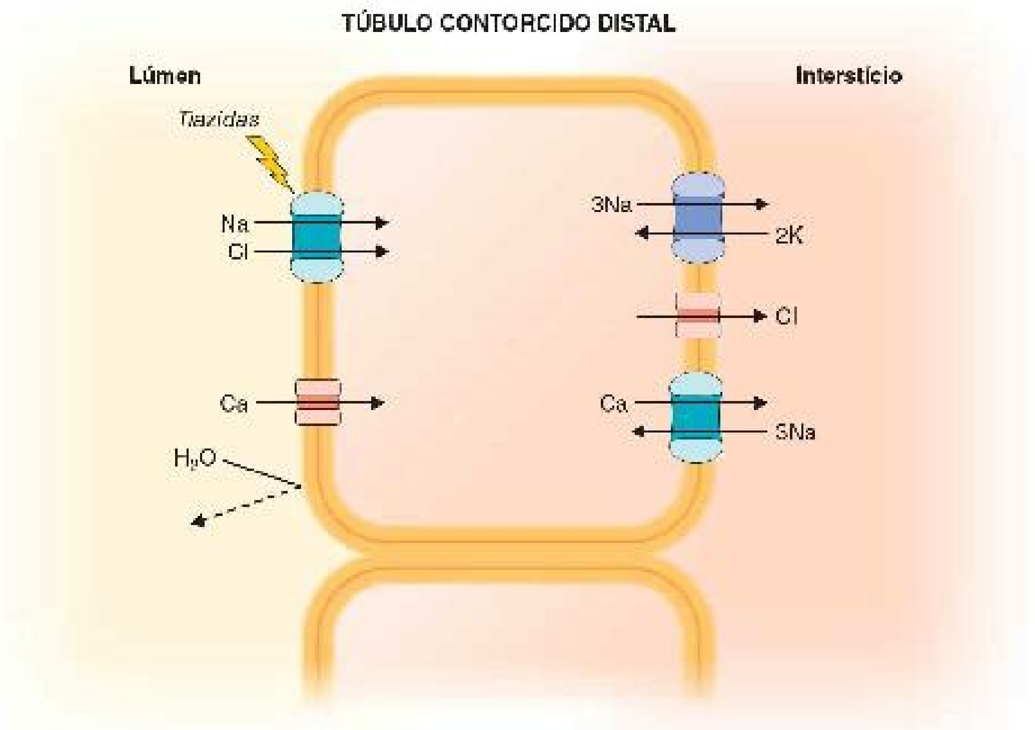
TÚBULO CONTORCIDO DISTAL
Lúmen
Interstício
Tiazidas
Na
Cl
3Na
2K
Cl
Ca
Ca
3Na
H₂O

C

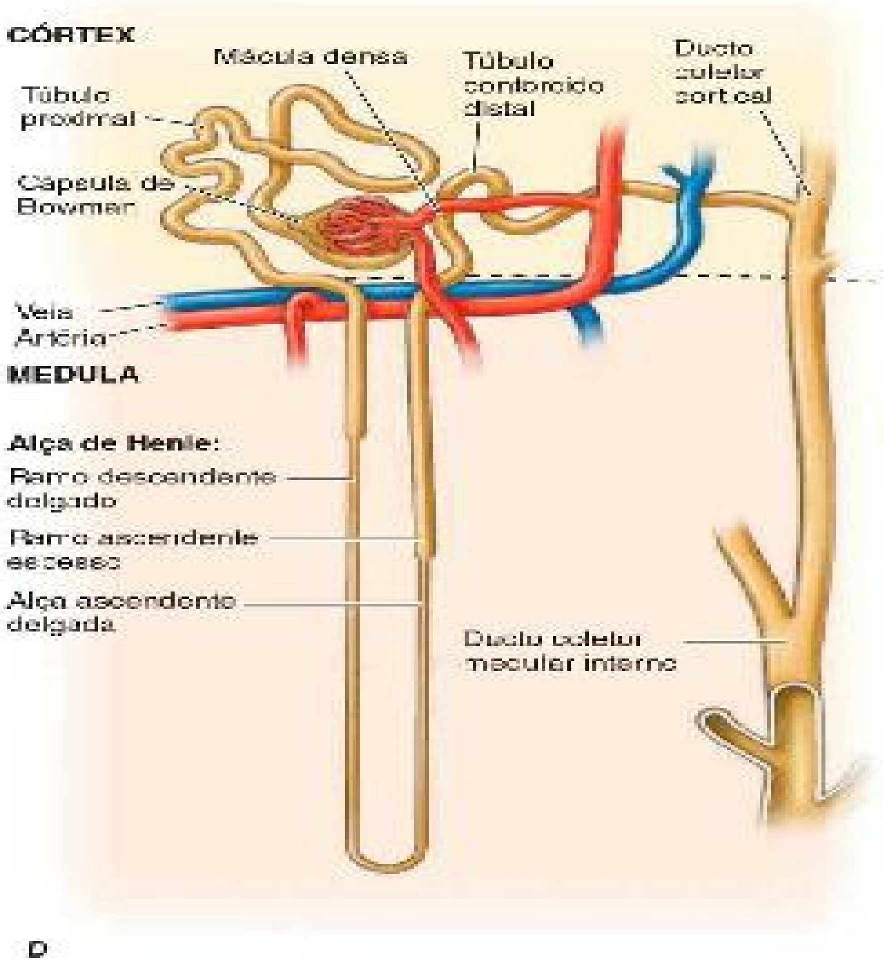
CÓRTEX
Mácula densa
Túbulo contorcido distal
Ducto coletor cortical
Túbulo proximal
Cápsula de Bowman
Veia
Artéria
MEDULA
Alça de Henle:
Ramo descendente delgado
Ramo ascendente espesso
Alça ascendente delgada
Ducto coletor medular interno
D

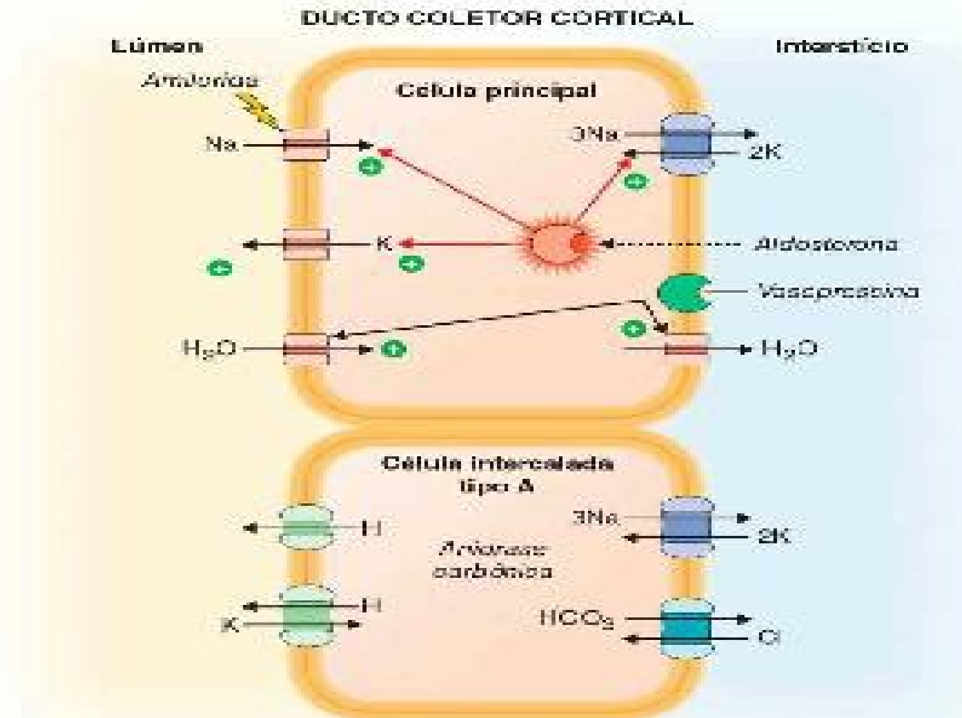
DUCTO COLETOR CORTICAL
Lúmen
Interstício
Amilorida
Célula principal
Na
3Na
2K
K
Aldosterona
Vasopressina
H_2O
H_2O
Célula intercalada tipo A
H
3Na
2K
Anidrase carbônica
H
K
HCO_3
Cl
E

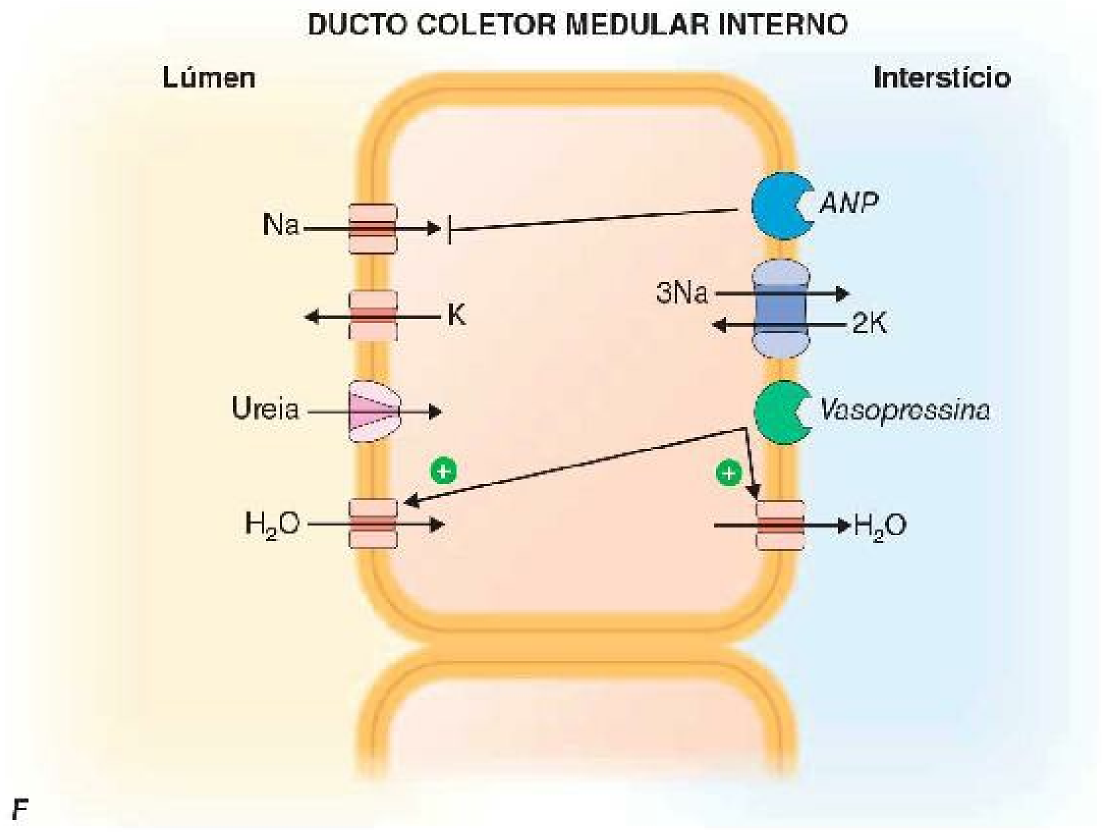

FIGURA 332e.3 **Atividades de transporte dos principais segmentos do néfron.** As células representativas dos cinco principais segmentos tubulares estão ilustradas com a face luminar (membrana apical) voltada para a esquerda e a superfície intersticial (membrana basolateral) voltada para a direita. ***A.*** Células dos túbulos proximais. ***B.*** Célula típica do ramo ascendente espesso da alça de Henle. ***C.*** Célula do túbulo contorcido distal. ***D.*** Ilustração esquemática do néfron inteiro. ***E.*** Células do ducto coletor cortical. ***F.*** Célula típica do ducto coletor medular interno. Os principais transportadores, canais e bombas da membrana estão assinalados por *setas* que indicam a direção do transporte de solutos ou água. Em algumas reações, a estequiometria do transporte está indicada por números colocados antes do soluto. Os alvos de ação dos principais diuréticos estão assinalados. As ações dos hormônios estão ilustradas por *setas com sinais de mais* (+) para os efeitos estimuladores e por *linhas com terminações perpendiculares* para os efeitos inibitórios. As *linhas pontilhadas* indicam difusão através de membranas celulares. As *linhas tracejadas* indicam impermeabilidade à água em membranas celulares na alça ascendente espessa e no túbulo contorcido distal.

TRANSPORTE EPITELIAL DE SOLUTOS

Existem dois tipos de transporte epitelial. A transferência sequencial de líquidos e solutos através das membranas celulares apical e basolateral (ou vice-versa) é mediada por transportadores, canais ou bombas e é conhecida como *transporte celular*. Por outro lado, a transferência de líquido e soluto através de passagens estreitas entre as células adjacentes é conhecida como *transporte paracelular*. O transporte paracelular ocorre através das junções oclusivas, o que indica não serem totalmente “oclusivas”. Na verdade, algumas camadas de células epiteliais permitem transporte paracelular profuso (*epitélios frouxos*), enquanto outros epitélios possuem junções oclusivas mais eficazes (*epitélios coesos*). Além disso, como a capacidade de os íons fluírem através das vias paracelulares determina a resistência elétrica através da monocamada epitelial, os epitélios frouxo e coeso também são conhecidos como epitélios de baixa ou alta resistência, respectivamente. O túbulo proximal possui epitélios frouxos, enquanto os segmentos do néfron distal (p. ex., ducto coletor) têm epitélios coesos. Os epitélios frouxos estão mais bem adaptados à reabsorção maior de líquidos, enquanto os epitélios coesos permitem o controle mais refinado e a regulação do transporte.

TRANSPORTE PELA MEMBRANA

As membranas celulares são formadas de lipídeos hidrofóbicos que repelem a água e os solutos hidrossolúveis. O transporte de solutos e água através das membranas celulares é possibilitado por grupos bem definidos de proteínas integrais de membrana, como os canais, as bombas e os transportadores. Esses diferentes mecanismos medeiam os tipos específicos de transporte: *transporte ativo* (bombas), *transporte passivo* (canais), *difusão facilitada* (transportadores) e *transporte ativo secundário* (cotransportadores). O transporte ativo depende da energia metabólica gerada pela hidrólise do ATP. O transporte ativo (“bombas”) é realizado pelas ATPases translocadoras de íons, inclusive as proteínas onipresentes como a NA^+/K^+-ATPase, as H^+-ATPases e as Ca^{2+}-ATPases. O transporte ativo gera concentrações iônicas assimétricas ao longo da membrana celular e pode transferir íons contra um gradiente químico. A energia potencial armazenada em um gradiente de concentração de íons (p. ex., Na^+) pode ser utilizada para transporte por outros mecanismos (transporte ativo secundário). Em geral, as bombas são *eletrogênicas*, ou seja, podem gerar distribuição assimétrica de cargas eletrostáticas através da membrana e estabelecer uma voltagem ou potencial de membrana. A transferência de solutos por uma proteína da membrana através da difusão simples é conhecida como transporte passivo. Essa atividade é mediada pelos canais formados por proteínas de membrana seletivamente permeáveis e permite que solutos e água atravessem a membrana atraídos por *gradientes de concentração* ou *potencial eletroquímico* favorável. A difusão facilitada é um tipo especial de transporte passivo mediado por transportadores simples, conhecidos como *carreadores* ou *uniporters*. Por exemplo, os transportadores de hexoses como o GLUT2 medeiam o transporte da glicose pelas células tubulares. Esses transportadores são ativados pelo gradiente de concentração da glicose, que é mais alto nos líquidos extracelulares e mais baixo no citoplasma em razão do seu metabolismo acelerado. Muitos outros transportadores atuam transferindo dois ou mais íons/solutos na mesma direção (*simporters* ou *cotransportadores*) ou em direções contrárias (*antiporters* ou *permutadores*) através da membrana. A transferência de dois ou mais íons/solutos pode não provocar qualquer alteração no equilíbrio das cargas eletrostáticas através da membrana (*eletroneutra*), ou alterar o equilíbrio dessas cargas (*eletrogênica*). Vários distúrbios hereditários do transporte tubular de solutos e água são causados por mutações dos genes que codificam diversos canais, proteínas transportadoras e seus reguladores **(Quadro 332e.1)**.

QUADRO 332e.1 DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DO TRANSPORTE DE SOLUTOS E ÍONS NOS TÚBULOS RENAIS

Doença ou síndrome	Gene	OMIM[a]
Distúrbios envolvendo o túbulo proximal		
Acidose tubular renal proximal	Cotransportador do bicarbonato de sódio (*SLC4A4*, 4q21)	604278
Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador de glicose GLUT2 (*SLC2A2*, 3q26.2)	227810
Glicosúria renal isolada	Cotransportador de sódio e glicose (*SLC5A2*, 16p11.2)	233100
Cistinúria		
tipo I	Transportador de cistina e aminoácidos dibásicos e neutros (*SLC3A1*, 2p16.3)	220100
não tipo I	Transportador de aminoácidos, subunidade leve (*SLC7A9*, 19q13.1)	600918
Intolerância à proteína lisinúrica	Transportador de aminoácidos (*SLC7A7*, 4q11.2)	222700
Doença de Hartnup	Transportador de aminoácidos neutros (*SLC6A19*, 5p15.33)	34500
Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcemia	Cotransportador de sódio e fosfato (*SLC34A3*, 9q34)	241530
Hipouricemia renal		
tipo 1	Permutador de urato e ânion (*SLC22A12*, 11q13)	220150
tipo 2	Transportador de urato, GLUT9 (*SLC2A9*, 4p16.1)	612076
Doença de Dent	Canal de cloreto ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	300009
Nefrolitíase recessiva ligada ao X com insuficiência renal	Canal de cloreto ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	310468
Raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X	Canal de cloreto ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	307800
Distúrbios envolvendo a alça de Henle		
Síndrome de Bartter		
tipo 1	Cotransportador cloreto, potássio e sódio (*SLC12A1*, 15q21.1)	241200

tipo 2	Canal de potássio ROMK (*KCNJ1*, 11q24)	601678
tipo 3	Canal de cloreto ClC-Kb (*CLCNKB*, 1p36)	602023
com surdez neurossensorial	Subunidade acessória do canal de cloreto, Barttina (*BSND*, 1p31)	602522
Hipocalcemia autossômica dominante semelhante à síndrome de Bartter	Receptor sensível ao cálcio (*CASR*, 3q13.33)	601199
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Receptor sensível ao cálcio (*CASR*, 3q13.33)	145980
Hipomagnesemia primária	Claudina-16 ou paracelina-1(*CLDN16* ou *PCLN1*, 3q27)	248250
Perda renal isolada de magnésio	ATPase sódio-potássio, subunidade γ_1 (*ATP1G1*, 11q23)	154020
Distúrbios envolvendo a túbulo distal e o ducto coletor		
Síndrome de Gitelman	Cotransportador de sódio e cloreto (*SLC12A3*, 16q13)	263800
Hipomagnesemia primária com hipocalcemia secundária	Canal 6 de cátions do receptor de potencial transitório relacionado com a melastatina (*TRPM6*, 9q22)	602014
Pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle)	Subunidades β e γ do canal epitelial de sódio (*SCNN1B, SCNN1G*, 16p12.1)	177200
Pseudo-hipoaldosteronismo recessivo tipo 1	Subunidades α, β e γ do canal epitelial de sódio (*SCNN1A*, 12p13; *SCNN1B, SCNN1G*, 16pp12.1)	264350
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de hiperpotassemia-hipertensão de Gordon)	Quinases WNK-1, WNK-4 (*WNK1*, 12p13; *WNK4*, 17q21.31)	145260
Diabetes insípido nefrogênico ligado ao X	Receptor V2 da vasopressina (AVPR2, Xq28)	304800
Diabetes insípido nefrogênico (autossômico)	Canal de água aquaporina-2 (*AQP2*, 12q13)	125800
Acidose tubular renal distal		
autossômica dominante	Permutador de ânion-1 (*SLC4A1*, 17q21.31)	179800
autossômica recessiva	Permutador de ânion-1 (*SLC4A1*, 17q21.31)	602722
com surdez neural	Subunidade β1 da ATPase de prótons (*ATP6V1B1*, 2p13.3)	192132
com audição normal	Subunidade 116-kD da ATPase de prótons (*ATP6V0A4*, 7q34)	602722

[a] Banco de dados Online Mendelian Inheritance in Man (*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim*).

FUNÇÕES SEGMENTARES DOS NÉFRONS

Cada segmento anatômico do néfron tem características singulares e desempenha funções especializadas que permitem o transporte seletivo de solutos e água **(Fig. 332e.3)**. Por meio de reações sequenciais de reabsorção e secreção ao longo do néfron, o líquido tubular é progressivamente transformado em urina. O conhecimento dos principais mecanismos tubulares responsáveis pelo transporte de solutos e água é fundamental ao entendimento da regulação hormonal da função renal e à manipulação farmacológica da excreção renal.

TÚBULO PROXIMAL

O túbulo proximal é responsável pela reabsorção de cerca de 60% do NaCl e da água filtrados, assim como cerca de 90% do bicarbonato filtrado e da maioria dos nutrientes essenciais, como glicose e aminoácidos. O túbulo proximal utiliza mecanismos de transporte celulares e paracelulares. A membrana apical das células tubulares proximais possui área de superfície expandida disponível à atividade de reabsorção em razão de uma rede densa de microvilosidades (conhecidas como *borda em escova*) e junções oclusivas frouxas que aumentam a capacidade de reabsorver líquidos.

Os solutos e a água passam por essas junções oclusivas e chegam ao espaço intercelular lateral, onde ocorre a absorção pelos capilares peritubulares. A maior parte dos líquidos reabsorvidos pelo túbulo proximal é atraída pela pressão oncótica alta e pela pressão hidrostática baixa dentro dos capilares peritubulares. O transporte celular da maioria dos solutos pelo túbulo proximal está relacionado com o gradiente de concentração do Na^+ gerado pela atividade de uma Na^+/K^+-ATPase basolateral **(Fig. 332e.3*A*)**. Esse mecanismo de transporte ativo mantém um gradiente elevado de Na^+, conservando as concentrações intracelulares baixas deste íon. A reabsorção dos solutos está relacionada com o gradiente de Na^+ gerado pelos transportadores dependentes de Na^+ (cotransportadores de Na^+-glicose e Na^+-fosfato). Além da via paracelular, a reabsorção da água ocorre pela via celular oferecida pelos canais de água constitutivamente ativos (aquaporina-1) existentes nas membranas apical e basolateral.

As células tubulares proximais reabsorvem bicarbonato por um mecanismo dependente das anidrases carbônicas. Primeiro, o bicarbonato filtrado é combinado com os prótons liberados na luz do túbulo por permuta de Na^+/H^+. O ácido carbônico (H_2CO_3) resultante é metabolizado pela anidrase carbônica da borda em escova e libera água e dióxido de carbono. Em seguida, o dióxido de carbono dissolvido difunde-se para dentro da célula, onde é hidratado enzimaticamente pela anidrase carbônica citoplasmática para formar novamente ácido carbônico. Por fim, o ácido carbônico intracelular dissocia-se em prótons livres e ânions bicarbonato, e este último sai da célula por ação de um cotransportador de Na^+/HCO_3^- basolateral. Esse processo é saturável e provoca excreção urinária de bicarbonato quando os níveis plasmáticos estão acima da variação fisiológica normal (24 a 26 mEq/L). Os inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, formam uma classe de diuréticos fracos que bloqueiam a reabsorção tubular proximal de bicarbonato e são úteis à alcalinização da urina.

O túbulo proximal contribui para a secreção ácida com dois mecanismos que envolvem a titulação dos tampões urinários amônia (NH_3) e fosfato. A NH_3 renal é produzida pelo metabolismo da glutamina no túbulo proximal. A difusão subsequente da NH_3 para fora das células tubulares proximais permite o aprisionamento do H^+

secretado pela troca de sódio-prótons no lúmen como íon amônio (NH_4^+). Os níveis celulares de K^+ modulam inversamente a amoniagênese tubular proximal e, em presença de níveis séricos elevados de potássio associados ao hipoaldosteronismo, a amoniagênese diminuída facilita o desenvolvimento da acidose tubular renal tipo IV. O íon de fosfato de hidrogênio filtrado (HPO_4^{2-}) também é titulado no túbulo proximal pelo H^+ secretado para formar $H_2PO_4^-$, e essa reação constitui um componente importante do tampão urinário chamado de ácido titulável. A maior parte do íon fosfato filtrado é reabsorvida pelo túbulo proximal por meio de um processo de cotransporte acoplado ao sódio, o qual é regulado pelo hormônio da paratireoide.

O cloreto não é bem reabsorvido ao longo do primeiro segmento do túbulo proximal, e a elevação da sua concentração compensa a remoção do ânion bicarbonato do líquido tubular. Nos segmentos distais do túbulo proximal, a reabsorção celular de Cl^- começa com a permuta apical do formiato celular para aumentar as concentrações luminares do Cl^-. Quando estão presentes no lúmen tubular, os ânions formiato ligam-se ao H^+ (fornecido pela permuta de Na^+/H^+) e formam ácido fórmico neutro, que pode difundir-se passivamente através da membrana apical e voltar para dentro da célula, onde se dissocia em um próton e é reciclado. A saída basolateral do Cl^- é mediada por um cotransportador de K^+/Cl^-.

A reabsorção da glicose é praticamente concluída no final do túbulo proximal. O transporte celular da glicose é mediado pelo cotransportador de Na^+-glicose e pela difusão basolateral facilitada por um transportador de glicose. Esse processo também é saturável e há glicosúria quando os níveis plasmáticos ficam acima de 180 a 200 mg/dL, como se observa no diabetes melito não tratado.

O túbulo proximal possui transportadores específicos capazes de secretar vários ácidos (ânions de carboxilato) e bases (sobretudo cátions de aminas primárias) orgânicos. Os ânions orgânicos transportados por esses sistemas consistem em urato, ânions de ácido dicarboxílico (succinato), ânions cetoácidos e vários fármacos ligados às proteínas e que não foram filtrados no glomérulo (penicilinas, cefalosporinas e salicilatos). A probenecida inibe a secreção dos ânions orgânicos renais e pode ser utilizada clinicamente para aumentar as concentrações plasmáticas de alguns fármacos como a penicilina e o oseltamivir. Entre os cátions orgânicos secretados pelo túbulo proximal estão várias aminas biogênicas neurotransmissoras (dopamina, acetilcolina, epinefrina, norepinefrina e histamina) e creatinina. O transportador glicoproteína-P ATP-dependente está expresso em grandes quantidades nas membranas da borda em escova e secreta vários fármacos importantes à prática médica, inclusive ciclosporina, digoxina, tacrolimo e diversos agentes quimioterápicos. Alguns fármacos como cimetidina e trimetoprima competem com os compostos endógenos pelo transporte pelas vias dos cátions orgânicos. Embora esses fármacos aumentem os níveis da creatinina sérica, não há alteração real da TFG.

Por meio de diferentes tipos de sistemas transportadores Na^+-dependentes e Na^+-independentes, o túbulo proximal reabsorve os aminoácidos de maneira eficiente. Esses transportadores são específicos para os diferentes grupos de aminoácidos. Por exemplo, a cistina, lisina, arginina e ornitina são transportadas por um sistema formado por duas proteínas codificadas pelos genes *SLC3A1* e *SLC7A9*. As mutações de um desses genes impedem a reabsorção desses aminoácidos e causam a doença conhecida como cistinúria. Os hormônios peptídicos como a insulina e o hormônio do crescimento, a β_2-microglobulina, albumina e outras proteínas pequenas são captados pelo túbulo proximal por um processo de endocitose absortiva e, em seguida, são decompostos nos lisossomos endocitóticos acidificados. A acidificação dessas vesículas depende de uma H^+-ATPase vacuolar e de um canal de Cl^-. O bloqueio da acidificação das vesículas endocitóticas causado pelas mutações de um gene do canal de Cl^- (*CLCN5*) é responsável pela proteinúria de baixo peso molecular associada à doença de Dent.

ALÇA DE HENLE

A alça de Henle consiste em três segmentos principais: ramo descendente delgado, ramo ascendente delgado e ramo ascendente espesso. Essas subdivisões baseiam-se na morfologia celular e na localização anatômica, mas também se correlacionam bem com a especialização funcional. Cerca de 15 a 25% do NaCl filtrado são reabsorvidos na alça de Henle, principalmente no ramo ascendente espesso. A alça de Henle desempenha um papel importante na concentração urinária ao contribuir para a geração do interstício medular hipertônico por um processo conhecido como *multiplicação contracorrente*. Essa estrutura é o local de ação da classe mais potente de diuréticos (diuréticos de alça) e também contribui para a reabsorção dos íons cálcio e magnésio.

O ramo descendente delgado é altamente permeável à água em razão da expressão profusa dos canais de água constitutivamente ativos (aquaporina-1). Por outro lado, a permeabilidade à água é quase nula no ramo ascendente. No ramo ascendente espesso, há níveis altos de transporte ativo secundário de sal possibilitado pelo cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ existente na membrana apical, em combinação com os canais de Cl^- e da Na^+/K^+-ATPase da membrana basolateral **(Fig. 332e.3*B*)**. O cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ é o principal alvo dos diuréticos de alça. O K^+ do líquido tubular é o substrato limitante desse cotransportador (a concentração tubular do K^+ é semelhante à plasmática, ou seja, cerca de 4 mEq/L), mas a atividade do transportador é mantida pela reciclagem deste íon por um canal de potássio da membrana apical. O cotransportador também permite a reabsorção de NH_4^+ no lugar de K^+, e isso leva ao acúmulo de NH_4^+ e NH_3 no interstício medular. Um distúrbio hereditário do ramo ascendente espesso (síndrome de Bartter) também provoca doença renal perdedora de sal associada à hipopotassemia e alcalose metabólica; as mutações com perda de função de um dos cinco genes que codificam os componentes do cotransportador de $Na^+/K^+/2CL^-$ (*NKCC2*), do canal de K^+ apical (*KCNJ1*), do canal de Cl^- basolateral (*CLCNKB, BSND*) ou do receptor sensor de cálcio (*CaSR*) podem causar a síndrome de Bartter.

A reciclagem do potássio também contribui para a carga eletrostática positiva no lúmen tubular em relação com o interstício, que promove a reabsorção dos cátions divalentes (Mg^{2+} e Ca^{2+}) por uma via paracelular. Um receptor sensor de cálcio (CaSR) acoplado à proteína G existente nas membranas basolaterais regula a reabsorção do NaCl no ramo ascendente espesso por meio de mecanismos de sinalização dependentes do AMP cíclico ou dos eicosanoides. Esse receptor possibilita uma forte ligação entre os níveis plasmáticos e a excreção renal do Ca^{2+}. Mutações com perda de função do CaSR causam hipocalciúria hipercalcêmica familiar em consequência da supressão da resposta do ramo ascendente espesso ao Ca^+ extracelular. As mutações do gene *CLDN16* que codifica a paracelina-1, uma proteína transmembrana localizada no complexo da junção oclusiva, causam hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose, sugerindo que a condutância iônica da via paracelular do ramo ascendente espesso seja regulada.

A alça de Henle contribui para a capacidade de concentração urinária porque gera o *interstício medular hipertônico* que facilita a reabsorção da água pelo ducto coletor medular interno da medula situado mais adiante. A *multiplicação contracorrente* gera o interstício medular hipertônico utilizando dois sistemas de contracorrente: a alça de Henle (ramos descendente e ascendente em sentidos contrários) e *vasa recta* (capilares peritubulares medulares que circundam a alça). O fluxo de contracorrente desses dois sistemas ajuda a manter o ambiente hipertônico da camada interna da medula, mas a reabsorção do NaCl no ramo ascendente espesso é o principal evento desencadeante. A reabsorção do NaCl sem água dilui o líquido tubular e acrescenta mais osmólitos ao líquido intersticial medular. Como o ramo descendente delgado é muito permeável à água, o equilíbrio osmótico ocorre entre o líquido tubular do ramo descendente e o espaço intersticial, resultando na retenção progressiva de solutos na medula interna. A osmolalidade máxima do interstício medular também depende da reciclagem parcial da ureia no ducto coletor.

TÚBULO CONTORCIDO DISTAL

O túbulo contorcido distal reabsorve cerca de 5% do NaCl filtrado. Esse segmento é formado por um epitélio coeso com pouca permeabilidade à água. A via principal de transporte do NaCl utiliza um cotransportador de Na^+/Cl^- eletroneutro sensível aos tiazídicos, que está presente na membrana apical em paralelo com os canais de Cl^- e a Na^+/K^+-ATPase da membrana basolateral **(Fig. 332e.3*C*)**. Os canais seletivos ao Ca^{2+} da membrana apical (TRPV5) e a permuta de Na^+/K^+ na membrana basolateral são responsáveis pela reabsorção do cálcio no túbulo contorcido distal. A reabsorção do Ca^{2+} está inversamente relacionada com a reabsorção do Na^+ e é estimulada pelo paratormônio. O bloqueio apical do cotransportador Na^+/Cl^- reduz o Na^+ intracelular e favorece o aumento da permuta de Na^+/Ca^{2+} na membrana basolateral, bem como a entrada passiva do Ca^{2+} pela membrana apical. As mutações com a perda de função do gene *SLC12A3* que codifica o cotransportador de Na^+/Cl^- da membrana apical causam a síndrome de Gitelman, um distúrbio perdedor de sal associado à alcalose hipopotassêmica e à hipocalciúria. As mutações dos genes que codificam as quinases WNK, designadas como WNK-1 e WNK-4, provocam pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou síndrome de Gordon, que se caracteriza por hipertensão familiar com hiperpotassemia. As quinases WNK influenciam a atividade de vários transportadores iônicos tubulares. As mutações associadas a esse distúrbio causam a hiperatividade do cotransportador de Na^+/Cl^- da membrana apical do túbulo contorcido distal, que é o principal estímulo para o aumento da reabsorção de sal, a expansão do volume extracelular e a hipertensão. A hiperpotassemia pode ser causada pela redução da atividade dos canais de K^+ da membrana apical do ducto coletor, que é o mecanismo principal de secreção deste íon. Mutações do gene *TRPM6* que codifica os canais iônicos permeáveis ao Mg^{2+} também causam hipomagnesemia familiar com hipocalcemia. Um complexo molecular formado pelas proteínas TRPM6 e TRPM7 é fundamental para a reabsorção do Mg^{2+} no túbulo contorcido distal.

DUCTO COLETOR

O ducto coletor modula a composição final da urina. Os dois segmentos principais – ducto coletor cortical e ducto coletor medular interno – contribuem para a reabsorção de cerca de 4 a 5% do Na^+ filtrado e são importantes para a regulação hormonal do equilíbrio hidrossalino. O ducto coletor cortical tem *epitélio de alta resistência* com dois tipos de célula. As células principais são os elementos essenciais responsáveis pela reabsorção de água e Na^+ e pela secreção de K^+ e o local de ação da aldosterona, dos diuréticos poupadores de potássio e dos antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides (p. ex., espironolactona). As outras células são as células intercaladas tipo A e B. As células intercaladas do tipo A fazem a mediação da secreção de ácido e da reabsorção de bicarbonato, também sob a influência da aldosterona. As células intercaladas tipo B fazem a mediação da secreção de bicarbonato e da reabsorção de ácidos.

Quase todo o transporte é mediado pelas vias celulares das células principais e intercaladas. Nas células principais, a entrada passiva de Na^+ pela membrana apical ocorre por um canal epitelial de Na^+ (CENa) sensível à amilorida, com saída pela membrana basolateral por meio da Na^+/K^+-ATPase **(Fig. 332e.3*E*)**. Esse processo de reabsorção do Na^+ é rigorosamente controlado pela aldosterona e, em condições fisiológicas, é ativado por várias enzimas proteolíticas que clivam os domínios extracelulares do CENa; por exemplo, a plasmina do líquido tubular dos pacientes com síndrome nefrótica ativa o CENa e causa retenção de sódio. A aldosterona entra na célula pela membrana basolateral, liga-se a um receptor de mineralocorticoide citoplasmático e, em seguida, transfere-se para dentro do núcleo onde modula a transcrição genética resultando em aumentos da reabsorção de Na^+ e da secreção de K^+. As mutações ativadoras do CENa aumentam a reabsorção do Na^+ e causam hipopotassemia, hipertensão e alcalose metabólica (síndrome de Liddle). Os diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida e triantereno) bloqueiam o CENa e diminuem a reabsorção do Na^+.

As células principais secretam K^+ por um canal de potássio da membrana apical. Várias forças controlam a secreção desse cátion. A mais importante é a concentração intracelular alta de K^+, gerada pela Na^+/K^+-ATPase, que produz um gradiente de concentração favorável à secreção do K^+ no líquido tubular. Com a reabsorção de Na^+ sem um ânion correspondente, o lúmen tubular torna-se negativo em comparação com o interior da célula, gerando um gradiente elétrico favorável à secreção do potássio. Quando a reabsorção do Na^+ é bloqueada, o componente elétrico da força motriz para a reabsorção do K^+ fica arrefecido e isso explica a ausência de perda excessiva de potássio urinário durante o tratamento com diuréticos poupadores de potássio ou com antagonistas do receptor de mineralocorticoides. A secreção de K^+ também é promovida pelas ações da aldosterona, que aumenta o transporte regional de Na^+, promovendo mais eletronegatividade, e amplia a quantidade e a atividade dos canais de potássio. Por fim, as taxas aceleradas de fluxo do líquido tubular, que ocorrem nas condições de expansão do volume ou com o uso de diuréticos que atuam “acima” do ducto coletor cortical, também aumentam a secreção do K^+, assim como a presença de ânions relativamente inabsorvíveis (como o bicarbonato e penicilinas semissintéticas), que contribuem para o potencial negativo do lúmen tubular. Os efeitos colaterais de alguns antibióticos (p. ex., trimetoprima e pentamidina) bloqueiam os CENa e predispõem à hiperpotassemia, sobretudo quando a capacidade renal de regular o K^+ está alterada por outras razões. Conforme descrito adiante, as células principais também participam da reabsorção de água pelo aumento da permeabilidade à água em resposta à vasopressina.

As células intercaladas não participam da reabsorção de Na^+, mas estão envolvidas na secreção acidobásica. Essas células realizam dois tipos de transporte: transporte ativo de H^+ mediado pela H^+-ATPase (bomba de prótons) e permuta de Cl^-/HCO_3^-. As células intercaladas conciliam os dois mecanismos de transporte nas membranas opostas para possibilitar tanto a secreção ácida quanto a básica. As células intercaladas tipo A possuem uma bomba de prótons apical que medeia a secreção de ácidos e um permutador de ânions Cl^-/HCO_3^- basolateral envolvido na reabsorção do bicarbonato **(Fig. 332e.3*E*)**; a aldosterona aumenta a quantidade de bombas de H^+/ATPase e, em alguns casos, contribui para a ocorrência de alcalose metabólica. O H^+ secretado é tamponado pela NH_3 difundida na luz do ducto coletor a partir do interstício circundante. Por outro lado, as células intercaladas tipo B possuem um permutador de ânions na membrana apical para mediar a secreção de bicarbonato, enquanto a bomba de prótons localiza-se na membrana basolateral e possibilita a reabsorção de ácidos. Em condições de acidemia, o rim utiliza preferencialmente as células intercaladas tipo A para secretar o excesso de H^+ e gerar mais HCO_3^-. O contrário ocorre nos estados em que há excesso de bicarbonato com alcalemia, quando as células intercaladas tipo B predominam. Uma proteína extracelular conhecida como *hensina* regula essa adaptação.

As células do ducto coletor medular interno têm algumas semelhanças com as células principais do ducto coletor cortical. Elas possuem canais de Na^+ e K^+ apicais responsáveis pela reabsorção de Na^+ e secreção de K^+, respectivamente **(Fig. 332e.3*F*)**. As células do ducto coletor medular interno também possuem canais de água regulados pela vasopressina (aquaporina-2 na membrana apical, aquaporinas-3 e -4 na membrana basolateral). O hormônio antidiurético vasopressina liga-se ao receptor V2 presente na membrana basolateral e desencadeia uma via de sinalização intracelular por meio da ativação da adenililciclase mediada por uma proteína G, resultando no aumento dos níveis celulares do AMP cíclico. Essa via de sinalização estimula a inserção de canais de água na membrana apical das células dos ductos coletores medulares internos para aumentar a permeabilidade à água. Esse aumento da permeabilidade possibilita a reabsorção de água e produção de urina concentrada. Na ausência da vasopressina, as células dos ductos coletores medulares internos são impermeáveis à água e a urina permanece diluída.

A reabsorção de sódio pelas células do ducto coletor medular interno também é inibida pelos peptídeos natriuréticos conhecidos como *peptídeo natriurético atrial* ou *peptídeo natriurético renal* (urodilatina); o mesmo gene codifica os dois peptídeos, mas utiliza mecanismos diferentes de processamento pós-translacional de um pré-pró-hormônio comum para gerar proteínas distintas. Os peptídeos natriuréticos atriais são secretados pelos miócitos atriais em resposta à expansão do volume, enquanto a urodilatina é secretada pelos epitélios dos túbulos renais. Os peptídeos natriuréticos interagem com receptores da membrana apical (urodilatina) ou da basolateral (peptídeos natriuréticos atriais) das células do ducto coletor medular interno, estimulam a guanilato-ciclase e aumentam os níveis do GMPc citoplasmático. Por sua vez, esse efeito reduz a atividade do canal de Na^+ apical nessas células e atenua a reabsorção final do Na^+, resultando em natriurese.

O ducto coletor medular interno transporta ureia para fora do lúmen tubular e permite seu retorno ao interstício, onde ela contribui para a hipertonicidade do interstício medular. A ureia é reciclada por difusão do interstício para os ramos descendente e ascendente da alça de Henle.

REGULAÇÃO HORMONAL DO EQUILÍBRIO DE SÓDIO E ÁGUA

O equilíbrio dos solutos e da água do corpo é determinado pelas quantidades ingeridas, distribuídas aos diversos compartimentos de líquidos e excretadas pela pele, intestinos e rins. A *tonicidade*, o estado osmolar que determina as alterações de volume das células em uma solução, é regulada pelo balanço hídrico **(Fig. 332e.4*A*)**, enquanto o *volume sanguíneo extracelular* é controlado pelo balanço de Na^+ **(Fig. 332e.4*B*)**. O rim é fundamental para a modulação desses dois processos fisiológicos.

BALANÇO HÍDRICO

A tonicidade depende das concentrações variáveis dos *osmólitos efetivos* dentro e fora da célula, que fazem com que a água seja transferida em ambas as direções através da sua membrana. Os osmólitos efetivos clássicos (como Na^+ e K^+ e seus ânions) são os solutos retidos em um dos lados da membrana celular, em que se distribuem coletivamente e obrigam a água a mover-se e entrar em equilíbrio com os solutos retidos; a Na^+/K^+-ATPase conserva a maior parte do K^+ dentro das células e a maior parte do Na^+ do lado de fora. A tonicidade normal (cerca de 280 mOsmol/L) é rigorosamente controlada por mecanismos osmorreguladores, que controlam o balanço hídrico para proteger os tecidos de uma *desidratação* inesperada (retração celular) ou *intoxicação hídrica* (edema celular), ambas deletérias à função celular **(Fig. 332e.4*A*)**.

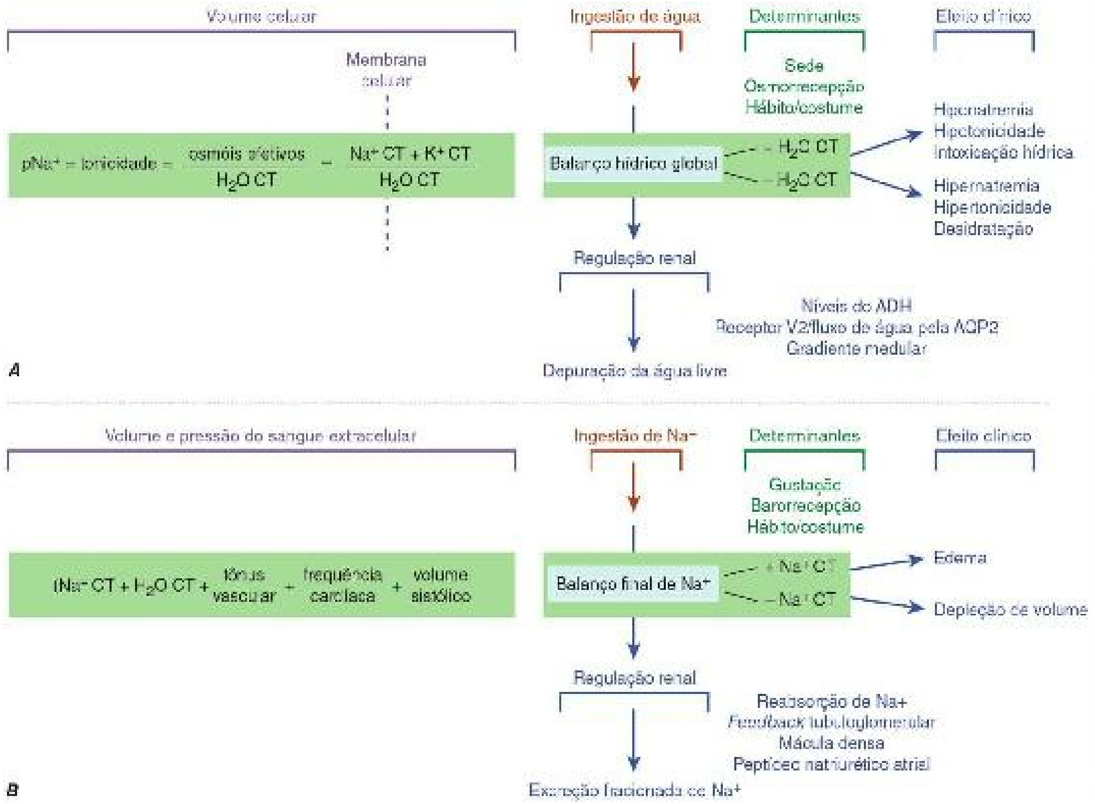
Volume celular
Membrana celular
pNa+ = tonicidade = osmóis efetivos / H2O CT = Na+ CT + K+ CT / H2O CT
Ingestão de água
Determinantes
Sede
Osmorrecepção
Hábito/costume
Efeito clínico
Balanço hídrico global
+ H2O CT
– H2O CT
Hiponatremia
Hipotonicidade
Intoxicação hídrica
Hipernatremia
Hipertonicidade
Desidratação
Regulação renal
Níveis do ADH
Receptor V2/fluxo de água pela AQP2
Gradiente medular
Depuração da água livre
A
Volume e pressão do sangue extracelular
(Na+ CT + H2O CT + tônus vascular + frequência cardíaca + volume sistólico
Ingestão de Na+
Determinantes
Gustação
Barorrecepção
Hábito/costume
Efeito clínico
Balanço final de Na+
+ Na+ CT
– Na+ CT
Edema
Depleção de volume
Regulação renal
Reabsorção de Na+
Feedback tubuloglomerular
Mácula densa
Peptídeo natriurético atrial
Excreção fracionada de Na+
B

FIGURA 332e.4 **Determinantes do equilíbrio hidrossalino.** ***A.*** A concentração plasmática de Na^+ (pNa^+)é um marcador substituto da tonicidade plasmática ou das alterações do volume das células de uma solução. A tonicidade é determinada pela quantidade osmóis efetivos no corpo dividida pela H_2O corporal (H_2O CT), que se traduz simplesmente pelo Na corporal total (Na^+ CT) e pelos ânions localizados fora da célula, separados do K corporal total (K^+ CT) dentro da célula pela membrana celular. O equilíbrio final da água é determinado pelas funções integradas da sede, da osmorrecepção, da reabsorção de Na^+, da secreção de vasopressina e da força do gradiente medular renal, que mantêm a tonicidade em uma estreita faixa de osmolalidade em torno de 280 mOsmol/L. Quando o metabolismo da água está alterado e a quantidade corporal total de água aumenta, o paciente tem hiponatremia, hipotonicidade e intoxicação hídrica; quando a água corporal total diminui, o indivíduo apresenta hipernatremia, hipertonicidade e desidratação. ***B.*** O volume e a pressão do sangue extracelular são funções dependentes do Na^+ corporal total (Na^+ CT), da H_2O corporal total (H_2O CT), do tônus vascular, da frequência cardíaca e do volume sistólico, que controlam o volume e a pressão no sistema vascular do corpo. Esse volume sanguíneo extracelular é determinado pelo balanço final de Na^+, que está sob o controle da gustação, dos barorreceptores e do hábito alimentar, da reabsorção de Na^+, *feedback* tubuloglomerular/mácula densa e dos peptídeos natriuréticos. Quando o metabolismo do Na^+ está alterado e o Na^+ corporal total aumenta, ocorre o edema; quando o Na^+ corporal total está reduzido, há depleção de volume. ADH, hormônio antidiurético; AQP2, aquaporina-2.

Os mecanismos que controlam a osmorregulação são diferentes dos que regulam o volume extracelular, conquanto existam alguns mecanismos fisiológicos comuns a esses dois processos. Embora as concentrações celulares de K^+ desempenhem papel fundamental na determinação de qualquer nível de tonicidade, o marcador substituto utilizado rotineiramente para avaliar a tonicidade clínica é a concentração sérica do Na^+. Qualquer redução da água corporal total, que eleva a concentração do Na^+, desencadeia uma sensação intensa de sede e leva à conservação da água por meio da redução da sua excreção renal mediada pela secreção de vasopressina pela neuro-hipófise. Por outro lado, a redução da concentração plasmática do Na^+ aumenta a excreção renal de água por supressão da secreção de vasopressina. Embora todas as células que expressam canais TRPV1, 2 ou 4 mecanossensitivo, entre outros sensores potenciais, respondam às alterações da tonicidade alterando seu volume e a concentração do Ca^{2+}, apenas os neurônios $TRPV^+$ ligados ao *organum vasculosum* da *lamina terminalis* são *osmorreceptores*. Em razão de sua conectividade neural e da localização adjacente a uma barreira hematencefálica mínima, apenas essas células modulam a secreção subsequente de vasopressina pelo lobo posterior da hipófise. A secreção é estimulada principalmente pelas variações da tonicidade e secundariamente por outros sinais não osmóticos como as alterações do volume sanguíneo, estresse, dor, náuseas e alguns fármacos. A secreção de vasopressina pela neuro-hipófise aumenta linearmente à medida que a tonicidade plasmática aumenta acima do normal, embora isso varie conforme a percepção do volume extracelular (um tipo de transmissão cruzada entre os mecanismos que controlam o volume sanguíneo e a osmorregulação). A alteração da ingestão ou excreção de água possibilita o ajuste da tonicidade plasmática e, desse modo, a osmorregulação controla o balanço hídrico.

Os rins desempenham um papel crucial na manutenção do balanço hídrico por meio da regulação da excreção renal de água. A capacidade de concentrar a urina com osmolalidade acima da plasmática permite a conservação da água, enquanto a capacidade de produzir urina mais diluída que o plasma facilita a excreção do excesso de água. Para que a água possa entrar e sair da célula, a membrana celular precisa expressar aquaporinas. Nos rins, a aquaporina-1 está ativa constitutivamente em todos os segmentos permeáveis à água dos túbulos proximais e distais, enquanto as aquaporinas-2, -3 e -4 reguladas pela vasopressina no ducto coletor medular interno promovem rápida permeabilidade à água. A reabsorção final de água é determinada pelo gradiente osmótico entre o líquido tubular diluído e o interstício medular hipertônico.

BALANÇO DE SÓDIO

A percepção do *volume sanguíneo extracelular* é determinada em parte pela integração dos seguintes fatores: tônus arterial, volume sistólico, frequência cardíaca e quantidades de solutos e água do líquido extracelular. O Na^+ e seus ânions são os osmólitos efetivos extracelulares mais abundantes e, em conjunto, sustentam um volume sanguíneo com o qual a pressão é gerada. Em condições normais, esse volume é regulado pelo balanço de sódio **(Fig. 332e.4*B*)**, e o equilíbrio entre a ingestão e excreção diárias de Na^+ encontra-se sob a influência dos *barorreceptores* existentes em alguns vasos sanguíneos regionais e dos sensores hormonal-vasculares modulados pelos peptídeos natriuréticos atriais, pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, pelas vias de sinalização do Ca^{2+}, adenosina, vasopressina e eixo neuradrenérgico. Se a ingestão de Na^+ for maior que sua excreção (balanço positivo de Na^+), o aumento do volume sanguíneo provocará uma ampliação proporcional da excreção urinária de Na^+. Por outro lado, quando a ingestão de Na^+ é menor que sua excreção urinária (balanço negativo de Na^+), o volume sanguíneo diminui e provoca um aumento da reabsorção renal de Na^+, resultando na excreção urinária reduzida de Na^+.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é o mecanismo hormonal mais bem esclarecido envolvido na modulação da excreção renal de Na^+. A renina é sintetizada e secretada pelas células granulosas das paredes da arteríola aferente. A secreção de renina é controlada por vários fatores, como a estimulação β_1-adrenérgica da arteríola aferente, os estímulos gerados pela mácula densa e as prostaglandinas. Por fim, as atividades da renina e da ECA produzem angiotensina II, que promove direta ou indiretamente a reabsorção de Na^+ e água. A estimulação da permuta de Na^+/K^+ nos túbulos proximais pela angiotensina II aumenta diretamente a reabsorção do Na^+. A angiotensina II também estimula a reabsorção do Na^+ ao longo do ducto coletor por estimular a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A contração da arteríola glomerular eferente pela angiotensina II aumenta indiretamente a fração de filtração e eleva a pressão oncótica dos capilares peritubulares, facilitando a reabsorção tubular do Na^+. Por fim, a angiotensina II inibe a secreção de renina por um mecanismo de *feedback* negativo. O metabolismo alternativo da angiotensina pela ECA2 gera o peptídeo vasodilatador angiotensina 1-7, que atua por meio dos receptores Mas para contrabalançar as diversas ações da angiotensina II na pressão arterial e na função renal **(Fig. 332e.2*C*)**.

A aldosterona é sintetizada e secretada pelas células granulosas do córtex suprarrenal. Esse hormônio liga-se aos receptores de mineralocorticoides citoplasmáticos das células principais do ducto coletor, que aumentam a atividade do CENa, do canal de K^+ da membrana apical e da Na^+/K^+-ATPase basolateral. Esses efeitos são mediados em parte pela transcrição mediada pela aldosterona do gene que codifica a quinase 1 induzida pelo soro/glicocorticoide (SGK1). A atividade do CENa é aumentada pela fosforilação da Nedd4-2 (uma proteína que estimula a reciclagem do canal de Na^+ da membrana plasmática) mediada pela SGK1. A Nedd4-2 fosforilada interage menos com o CENa, resultando no aumento da densidade de canais na membrana plasmática e na ampliação da capacidade de reabsorver Na^+ nos ductos coletores.

A expressão crônica de aldosterona reduz a excreção urinária de Na^+ por apenas alguns dias, após o que a excreção de Na^+ retorna aos níveis anteriores. Tal fenômeno, conhecido como *escape da aldosterona,* é explicado pela redução da reabsorção de Na^+ nos túbulos proximais depois da expansão do volume sanguíneo. O excesso de Na^+ que não foi reabsorvido pelo túbulo proximal suplanta a capacidade de reabsorção dos segmentos mais distais do néfron. Esse escape pode ser facilitado pelos peptídeos natriuréticos atriais, que perdem sua efetividade em condições clínicas como insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica e cirrose, resultando em retenção grave de Na^+ e sobrecarga de volume.

333e

Adaptação do rim à lesão

Joseph V. Bonventre

Há muitos anos, Claude Bernard (1878) introduziu os conceitos de *milieu extérieur* (o ambiente em que o organismo vive) e *milieu intérieur* (o ambiente no qual os tecidos desse organismo vivem). Ele argumentou que o *milieu intérieur* variava muito pouco e que havia mecanismos vitais que funcionavam para manter esse ambiente interno constante. Mais tarde, Walter B. Cannon estendeu esses conceitos reconhecendo que a constância do estado interno, que ele chamou de *estado homeostático*, era evidência de mecanismos fisiológicos que atuavam para manter essa mínima variabilidade. Em animais mais evoluídos, o plasma é mantido marcadamente constante em sua composição dentro de um indivíduo e entre os indivíduos. O rim tem um papel vital nessa constância. O rim modifica a composição da urina para manter o equilíbrio eletrolítico e acidobásico e pode produzir hormônios que podem manter a constância da hemoglobina sanguínea e do metabolismo mineral. Quando o rim sofre uma lesão, a massa funcional remanescente responde e tenta continuar a manter o *milieu intérieur*. É impressionante a forma como os néfrons residuais podem realizar essa tarefa de modo que em muitos casos a homeostase é mantida até que a taxa de filtração glomerular (TFG) caia a níveis muito baixos. Nesse ponto, o tecido funcional não consegue mais compensar. Neste capítulo, discutem-se várias dessas adaptações compensatórias realizadas pelos rins em resposta à lesão em uma tentativa de proteger-se e proteger o *milieu intérieur*. Um tema presente, entretanto, é que esses processos adaptativos podem ser mal-adaptativos e contribuir para piorar a disfunção renal, facilitando um processo de *feedback* positivo que é inerentemente instável.

RESPOSTAS DO RIM A NÚMEROS REDUZIDOS DE NÉFRONS DURANTE O DESENVOLVIMENTO

A doença renal está associada a uma redução dos néfrons funcionais. O restante do rim se adapta a essa redução aumentando o fluxo sanguíneo e o tamanho dos glomérulos remanescentes e aumentando o tamanho e a função dos túbulos remanescentes. Robert Platt, em 1936, argumentou que "[…] uma pressão glomerular elevada, junto com a perda de néfrons (destruídos por doença), [é] uma explicação para as peculiaridades da função renal nesse estágio da doença renal". A pressão glomerular elevada aumentará a quantidade de filtrado produzida por cada néfron e, assim, compensará por algum tempo a destruição de parte do rim. Mas terminará havendo muito poucos néfrons remanescentes para produzir um filtrado adequado, mesmo sabendo que eles podem trabalhar com as maiores pressões possíveis, associada a uma pressão arterial sistêmica elevada. As respostas à lesão renal podem ser adaptativas e mal-adaptativas e, em muitos casos, as respostas adaptativas iniciais se tornam mal-adaptativas ao longo do tempo, causando declínio progressivo na integridade anatômica e funcional do rim. Conforme descrito antes, é provável que, em muitos casos, as respostas iniciais sejam motivadas pelas tentativas de manter a constância do *milieu intérieur* para a sobrevida do organismo (Claude Bernard).

Barry Brenner, nas décadas de 1960 e 1970, realizou experimentos de micropunção para definir as pressões nos capilares glomerulares bem como as resistências aferente e eferente, modelando o comportamento dos fatores que governavam a filtração glomerular na saúde e na doença. Conforme a Hipótese de Hiperfiltração de Brenner, uma redução no número de néfrons resulta em hipertensão glomerular, hiperfiltração e aumento de volume glomerular, e essa hiperfiltração resulta em dano a esses glomérulos com o tempo e, por fim, em redução da função renal. De acordo com essa hipótese, um processo de *feedback* positivo é iniciado, no qual a lesão glomerular resulta em maior hiperfiltração em outros glomérulos e, assim, em lesão mais acelerada desses glomérulos. Como os néfrons não são gerados após 34 a 36 semanas de gestação ou depois do nascimento (se ocorrer antes de 34 a 36 semanas) em humanos, essa hipótese implica um efeito determinístico de número reduzido de néfrons ao nascer. Há uma variação de mais de 10 vezes no número de néfrons por rim na população (200.000 a mais de 2,5 milhões). Essa variação não é explicada pelo tamanho do rim no adulto. As crianças nascidas com baixo peso seriam mais propensas à doença renal quando adultas. Há muitas razões pelas quais pode haver número reduzido de néfrons ao nascer: anormalidades do desenvolvimento, predisposição genética e fatores ambientais, como desnutrição. Acredita-se que haja interações entre esses vários fatores. Também pode haver massa reduzida de néfrons com doença renal crônica (DRC) na idade adulta, e a resposta do rim é muito semelhante em termos qualitativos com hiperfiltração dos néfrons remanescentes.

Anormalidades do desenvolvimento Há muitas anormalidades congênitas dos rins e trato urinário (CAKUT). Rins displásicos apresentam graus variáveis de anormalidades que interferem com sua função. Rins anatomicamente anormais podem estar associados com anormalidades do trato urinário inferior. As anormalidades do trato urinário que resultam em obstrução ou refluxo vesicoureteral podem alterar de forma dramática o desenvolvimento normal dos néfrons do rim. Rins displásicos ou hipoplásicos podem ser císticos com padrões distintos daqueles da doença renal policística. Como esperado, a doença renal autossômica recessiva pode resultar em formação disseminada de cistos.

Rins hipoplásicos se caracterizam por número reduzido de néfrons funcionais. Uma definição de rins hipoplásicos é a seguinte: “massa renal abaixo de dois desvios-padrão daquela de [indivíduos] normais de mesma idade; ou massa renal combinada de menos da metade daquela para a idade do paciente”. A agenesia renal e a displasia cística em geral afetam apenas um rim. Isso resulta em hipertrofia do outro rim se ele não estiver acometido por nenhuma anormalidade congênita. Embora haja hipertrofia de tamanho, não está claro se isso está associado com aumento no número de néfrons no rim contralateral.

A prevalência de CAKUT tem sido geralmente descrita estando entre 0,003 e 0,2%, dependendo da população estudada. Isso exclui fetos com dilatação transitória do trato renal superior provavelmente relacionada com a alta taxa de fluxo urinário fetal. No U.S. Renal Data System (USRDS) de pacientes adultos com doença renal em estágio terminal, cerca de 0,6% são listados como tendo rins displásicos ou hipoplásicos como causa primária da doença. Contudo, é provável que isso seja uma subestimativa, pois muitos pacientes com “rins pequenos” podem ser erroneamente diagnosticados como glomerulonefrite crônica ou pielonefrite crônica.

Contribuições ambientais para a massa reduzida de néfrons O fator ambiental mais importante responsável pelo número reduzido de néfrons é a restrição de crescimento dentro do útero. Isso tem sido associado com processos de doenças como diabetes melito materno, mas também há uma forte predisposição genética. As crianças com baixo peso ao nascer têm mais chance de ter mães que também nasceram com baixo peso. É claro que existem outros fatores ambientais. A restrição calórica durante a gestação em humanos tem sido associada com alterações da glicose na idade adulta e risco aumentado de hipertensão. Em um estudo, descobriu-se que a restrição calórica nas mulheres no meio da gestação (o momento de nefrogênese mais acelerada) leva a uma incidência três vezes maior de albuminúria nas crianças quando elas são testadas na idade adulta. Fatores como as deficiências de vitamina A, sódio, zinco ou ferro foram implicados como predisponentes ao desenvolvimento renal anormal. Outros fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento renal são medicamentos usados pela mãe, como dexametasona, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina **(Quadro 333e.1)**. A restrição proteica em camundongos durante a gestação pode reduzir em 200 dias a sobrevida da prole. A obesidade pode ter um papel importante na determinação do desfecho renal a longo prazo em pacientes com massa renal reduzida. Foi demonstrado em camundongos alimentados com dieta rica em gorduras que os roedores que tinham número reduzido de néfrons apresentavam maior incidência de hipertensão e fibrose renal.

QUADRO 333e.1 FÁRMACOS QUE INIBEM A NEFROGÊNESE
Dexametasona
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Bloqueadores do receptor da angiotensina
Gentamicina
Anti-inflamatórios não esteroides

Implicações do número reduzido de néfrons ao nascer David Barker foi o primeiro a descrever a associação entre baixo peso ao nascer e posterior morte cardiovascular. Isso foi seguido por estudos relacionando o baixo peso ao nascer com o risco de diabetes, acidente vascular encefálico (AVE), hipertensão e DRC. Foi descoberto que há uma relação inversa entre número de néfrons e pressão arterial em adultos. Essa relação foi encontrada em brancos, mas não em afro-americanos. Cerca de um terço das crianças com um único rim funcionante aos 10 anos de idade tinham sinais de lesão renal determinada pela presença de hipertensão, albuminúria ou uso de fármacos renoprotetores. Outro estudo revelou que 20 a 40% dos pacientes nascidos com um único rim funcionante tinham insuficiência renal necessitando de diálise aos 30 anos de idade.

RESPOSTAS ADAPTATIVAS DO RIM À MASSA RENAL REDUZIDA QUE CARACTERIZA A DOENÇA RENAL CRÔNICA

Nos estágios iniciais da DRC, há muitas adaptações estruturais e funcionais que limitam as consequências da perda de néfrons sobre a homeostase corporal total. Porém, nos estágios tardios da doença, essas adaptações não são suficientes para anular as consequências da perda de néfrons, podendo mesmo ser mal-adaptativas.

Contrabalanço O contrabalanço renal foi definido por Hinman em 1923 como “uma tentativa da porção menos lesada ou não lesada (do rim) de realizar o trabalho da porção mais lesada”. Hinman definiu a “reserva renal” como sendo de dois tipos: “reserva nativa, a qual é a resposta fisiológica normal ao estímulo […] e reserva adquirida, envolvendo crescimento e compensação devido à hiperestimulação”. Já era reconhecido que a remoção de um rim resulta em aumento de tamanho do rim contralateral. Se, em vez da nefrectomia, um rim é mantido isquêmico e o outro é deixado intacto, há uma atrofia resultante no rim pós-isquêmico. Porém, se o rim contralateral for removido antes de a atrofia ficar muito grave, o rim pós-isquêmico aumenta muito de tamanho. Com o rim contralateral no lugar, há vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal para o rim pós-isquêmico. Contudo, isso é rapidamente revertido quando o rim normal contralateral é removido. Os fatores responsáveis pela vasoconstrição persistente inicial (pré-nefrectomia) e aqueles responsáveis pela rápida vasodilatação e aumento do crescimento após a nefrectomia contralateral são desconhecidos.

Hipertrofia Uma vez que os néfrons dos mamíferos, ao contrário daqueles dos peixes, não podem ser regenerados, a perda de unidades funcionais renais por doença ou cirurgia resulta em alterações anatômicas e funcionais nos néfrons remanescentes. Conforme descrito antes, há fluxo sanguíneo aumentado para os glomérulos remanescentes com efeitos potencialmente deletérios ao longo do tempo devido ao resultante tamanho aumentado dos glomérulos remanescentes e hiperfiltração **(Fig. 333e.1)**. Além disso, há hipertrofia dos túbulos. Alguns dos mediadores dessa hipertrofia de túbulos funcionais remanescentes são listados no **Quadro 333e.2**. No adulto, dentro de poucas semanas após a nefrectomia unilateral por doação de um rim, a TFG é de cerca de 70% do valor pré-nefrectomia. Ela permanece relativamente estável na maioria dos pacientes ao longo de 15 a 20 anos. A hiperfiltração está relacionada com um aumento no fluxo sanguíneo renal secundário à dilatação das arteríolas aferentes potencialmente devido a aumentos na produção de óxido nítrico (NO). A taxa de aumento da TFG é mais lenta em adultos em relação aos mais jovens após a nefrectomia. Há vários fatores implicados em nível celular e dos néfrons na hipertrofia compensatória que ocorre após a remoção dos néfrons funcionais **(Quadro 333e.2)**.

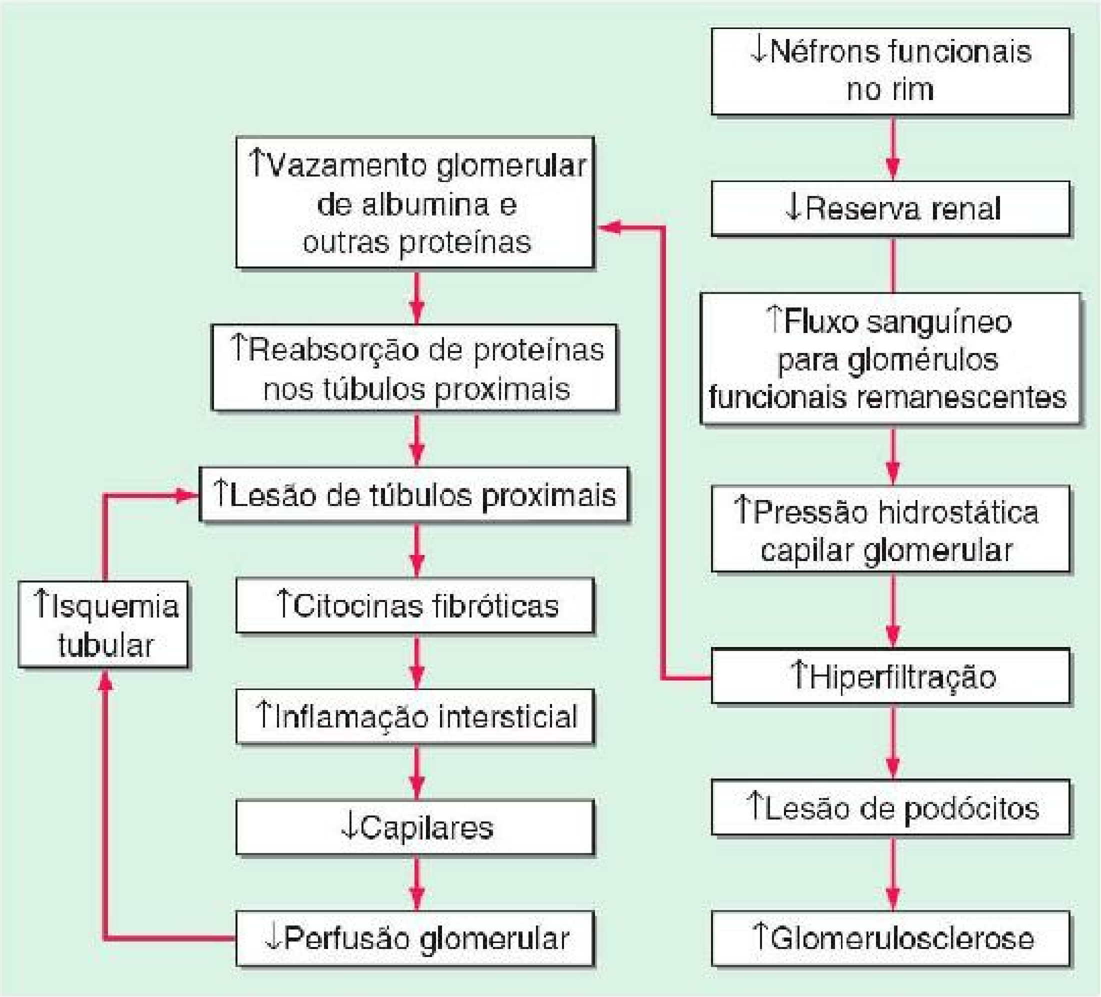
↓Néfrons funcionais no rim
↓Reserva renal
↑Fluxo sanguíneo para glomérulos funcionais remanescentes
↑Pressão hidrostática capilar glomerular
↑Hiperfiltração
↑Lesão de podócitos
↑Glomerulosclerose
↑Vazamento glomerular de albumina e outras proteínas
↑Reabsorção de proteínas nos túbulos proximais
↑Lesão de túbulos proximais
↑Citocinas fibróticas
↑Inflamação intersticial
↓Capilares
↓Perfusão glomerular
↑Isquemia tubular

FIGURA 333e.1 Alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta mal-adaptativa a uma redução no número de néfrons funcionais devido a fatores pré-natais ou processos de doença pós-natais.

QUADRO 333e.2 **FATORES IMPLICADOS NO CRESCIMENTO RENAL COMPENSATÓRIO APÓS A PERDA DE NÉFRONS**
Aumento do fluxo sanguíneo renal
Aumento da absorção tubular de Na com redução da oferta distal e diminuição da resistência arterial aferente devido ao *feedback* adaptativo tubuloglomerular
Fator de crescimento de hepatócitos
Transportadores de glicose
Aumento da atividade nervosa renal
Fator de crescimento semelhante à insulina
Ativação da via de sinalização alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)
$p21^{Waf1}$, $p27^{kip1}$ e $p57^{kip2}$
Fator de crescimento transformador β

Com o aumento do fluxo sanguíneo para o rim, há hipertensão glomerular (i.e., um aumento na pressão capilar glomerular). Há aumento de tensão de parede e força na parede capilar, o que é contrabalançado pelas propriedades contráteis do endotélio e propriedades elásticas da membrana basal glomerular. A força é transmitida para os podócitos, os quais se adaptam reforçando a parada do ciclo celular e aumentando a adesão celular em uma tentativa de adaptação para manter a delicada arquitetura dos processos podálicos interdigitais. Porém, com o tempo, essas forças aumentadas devido à hipertensão glomerular causam dano de podócitos e glomerulosclerose.

Outras adaptações sistêmicas e renais à função reduzida dos néfrons Com a redução funcional dos néfrons, como visto na DRC, há várias outras adaptações sistêmicas que ocorrem para preservar o *milieu intérieur* porque o rim está envolvido em tantas redes regulatórias que então são sobrecarregadas quando há disfunção. Na década de 1960, Neil Bricker introduziu a “hipótese do néfron intacto”. Conforme esse conceito, com reduções no número de néfrons funcionantes, cada néfron remanescente tem de se adaptar à maior carga de transporte, função de síntese e função regulatória.

POTÁSSIO Sob condições normais e anormais, a maior parte do potássio filtrado é reabsorvida nos túbulos proximais de forma que a excreção é determinada pela secreção do néfron distal. O manejo do potássio é alterado na DRC protegendo um pouco o organismo da hiperpotassemia letal. A hiperpotassemia é uma característica comum em pessoas com DRC. A hiperpotassemia (se não for grave e perigosa) é adaptativa, pois promove a secreção de potássio pelas células principais do ducto coletor. Quando pacientes com DRC recebem uma carga de potássio, eles podem excretá-la na mesma velocidade de pacientes com função renal normal, exceto pelo fato de que elas fazem isso com um nível sérico de potássio mais alto, consistente com a visão de que a hiperpotassemia facilita a excreção de potássio. O efeito direto da hiperpotassemia na secreção de potássio pelo néfron distal independe de alterações nos níveis de aldosterona, mas níveis “normais” de aldosterona são necessários para que ocorra o efeito da hiperpotassemia na excreção de potássio. O potássio elevado estimula a produção de aldosterona, e esse efeito também é visto em pacientes com DRC. A aldosterona aumenta a densidade e a atividade da Na^+-K^+ ATPase basolateral e o número de canais de Na^+ na membrana apical dos ductos coletores. Na DRC, a excreção da carga de potássio da dieta ocorre à custa de uma elevação nas concentrações séricas de potássio.

SÓDIO À medida que a função renal é reduzida na DRC, há diminuição na capacidade de excretar sódio. Assim, os pacientes com doença renal avançada costumam ter excesso de líquidos. Na doença inicial, porém, há adaptações funcionais feitas pelo rim para ajudar a manter o *milieu intérieur*. Com a perda de néfrons funcionais, os néfrons remanescentes são hiperperfundidos e fazem hiperfiltração de uma forma que pode ser influenciada pela ingesta de proteínas na dieta. Embora a restrição proteica possa diminuir essa hiperperfusão compensatória, costuma haver mais sódio e água filtrada e liberada aos néfrons remanescentes. Há alguma preservação do equilíbrio glomerulotubular com reabsorção aumentada de sódio e água nos túbulos proximais associada a níveis aumentados do permutador Na/H nas membranas apicais tubulares. O *feedback* tubuloglomerular dos néfrons remanescentes é sensível à ingesta de sódio. Com a ingesta elevada de sódio na função renal normal, ocorre um processo de *feedback* negativo pelo qual o aumento da oferta distal resulta em TFG reduzida e, assim, filtração de sódio. Na DRC, o *feedback* tubuloglomerular se torna um processo de *feedback* positivo pelo qual o aumento da oferta distal resulta em aumento da filtração de forma que se alcance a necessidade de excretar uma quantidade aumentada de sódio pelo néfron. Essa conversão de um processo de *feedback* negativo em um processo de *feedback* positivo pode ocorrer devido à conversão de um *feedback* vasoconstritor dominado pela adenosina na arteríola aferente do glomérulo em um *feedback* vasodilatador dominado pelo NO. Como em muitas outras respostas adaptativas, esta também pode se tornar mal-adaptativa, resultando em maiores pressões hidrostáticas intraglomerulares com aumento da sobrecarga mecânica na parede capilar glomerular e nos podócitos e, como consequência, aumento da glomerulosclerose.

HOMEOSTASE ACIDOBÁSICA Os rins excretam aproximadamente 1 mEq/kg ao dia de carga ácida da dieta sob condições dietéticas normais. Com a redução da massa funcional renal, há uma resposta adaptativa para aumentar a excreção de H^+ pelos néfrons funcionais remanescentes. Isso ocorre por aumento da amoniagênese pelo néfron e aumento da secreção do íon H^+ pelo néfron, o que é mediado pelo sistema renina-angiotensina e pela endotelina-1. A NH_3 é produzida por deamidização da glutamina no túbulo proximal. A NH_3 é convertida em NH_4^+ no ducto coletor, onde faz o tamponamento do H^+ secretado. Porém, foi argumentado que essas tentativas mecanísticas de aumentar a secreção de H^+ podem ser mal-adaptativas, pois podem contribuir para a inflamação e fibrose renal e, assim, facilitar a progressão da DRC.

METABOLISMO MINERAL Na DRC, há redução da capacidade do rim para excretar fosfato e produzir 1,25-di-hidroxi-vitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Há um aumento resultante no fosfato sérico e uma redução no cálcio sérico **(Fig. 333e.2)**. Em resposta, o corpo se adapta aumentando a produção do paratormônio (PTH) e do fator de crescimento dos fibroblastos-23 (FGF-23) em uma tentativa de aumentar a fosfatúria. Os níveis elevados de PTH agem nos ossos aumentando a reabsorção óssea e nos osteócitos aumentando a expressão do FGF-23. Os níveis elevados de PTH aumentam a expressão de FGF-23 pela ativação da proteína-quinase A e pela sinalização Wnt em células tipo osteoblastos. Há vários outros fatores que aumentam a produção óssea de FGF-23 na DRC, incluindo acidose sistêmica, alteração do metabolismo de hidroxiapatita, mudanças na matriz óssea e liberação de FGFs de baixo peso molecular. Embora a produção inicial de PTH e FGF-23 seja uma tentativa adaptativa de manter os níveis corporais de fosfato aumentando sua excreção pelo rim, ela se torna mal-adaptativa devido aos efeitos sistêmicos no sistema cardiovascular e no osso à medida que a função renal continua a piorar. O PTH e o FGF-23 diminuem a capacidade renal de reabsorver fosfato pela redução dos níveis de cotransportadores sódio-fosfato NaPi2a e NaPi2c nas membranas apicais e basolaterais do túbulo renal. O FGF-23 também reduz a capacidade do rim para gerar $1,25(OH)_2D_3$. Na glândula paratireoide, o receptor FGF-23, o complexo klotho-fator de crescimento de fibroblastos-1, é sub-regulado com consequente perda da ação normal do FGF-23 para sub-regular a produção de PTH. O PTH e o FGF-23 foram implicados na doença cardiovascular tão característica de pacientes com DRC. Com a DRC, há menos expressão de klotho no rim e nas glândulas paratireoides. A deficiência de klotho contribui para as calcificações de tecidos moles na DRC. O FGF-23 tem sido associado com mortalidade aumentada na DRC e tem sido relatada a sua relação causal no desenvolvimento da hipertrofia de ventrículo esquerdo. Também foi relatado que o PTH afeta diretamente as células miocárdicas em ratos, aumentando a entrada de cálcio nas células e contribuindo para a morte celular.

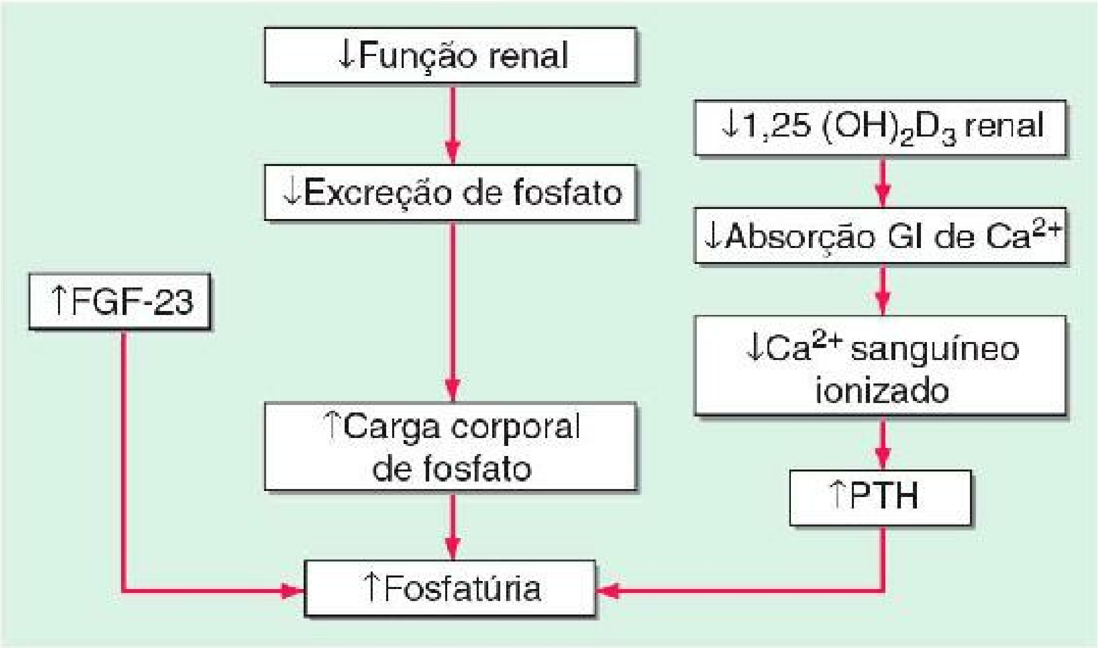

FIGURA 333e.2 Modificação da hipótese de compensação de Slatopolsky e Bricker relacionada com a adaptação do organismo à diminuição da massa renal funcional em uma tentativa de manter os estoques e os níveis séricos de cálcio e fosfato. $1,25(OH)_2D_3$, 1,25-di-hidroxi-vitamina D_3; FGF-23, fator de crescimento dos

fibroblastos-23; GI, gastrintestinal; PTH, paratormônio.

EFEITOS DA LESÃO RENAL AGUDA NA SUSCETIBILIDADE A LESÕES SUBSEQUENTES (PRÉ-CONDICIONAMENTO)

O pré-condicionamento representa a ativação pelo organismo dos mecanismos de defesa intrínsecos para lidar com condições patológicas. Pré-condicionamento isquêmico é o fenômeno pelo qual um insulto isquêmico prévio deixa o órgão resistente a um insulto isquêmico subsequente. A proteção renal fornecida por uma lesão renal prévia foi descrita há cerca de 100 anos, em 1912, por Suzuki, que observou que o rim se tornava resistente à nefrotoxicidade pelo urânio se o animal tivesse sido previamente exposto a uma dose subletal de urânio. Essa resistência do epitélio renal à lesão tóxica recorrente foi proposta como um mecanismo de defesa do rim. Houve vários estudos ao longo dos anos demonstrando que o pré-condicionamento com várias substâncias tóxicas para o rim leva a uma proteção contra a lesão associada com uma segunda exposição à mesma substância tóxica ou a outra substância nefrotóxica. Contudo, não é um achado universal o fato de as toxinas conferirem resistência a insultos subsequentes.

O pré-condicionamento isquêmico do rim é uma maneira de proteção contra isquemia obtida por exposição prévia do rim a episódios subletais de isquemia. Em alguns experimentos com roedores, essas exposições prévias foram curtas (p. ex., 5 min) e repetidas ou mais longas. A proteção subsequente foi geralmente encontrada em 1 a 2 horas ou até 48 horas, mas há relatos de proteção em camundongos por até 12 semanas após as exposições pré-condicionantes. A isquemia unilateral, com o outro rim normal, também foi protetora contra um insulto isquêmico subsequente no rim pós-isquêmico, revelando que a uremia sistêmica não era necessária para a proteção.

Isquemia remota pré-condicionante A isquemia remota pré-condicionante é uma estratégia terapêutica pela qual a proteção pode ser obtida em um leito vascular por isquemia de outro leito vascular no mesmo órgão ou em órgão diferente. Um grande número de estudos demonstrou que a isquemia de um órgão protege contra a isquemia do outro. Há muito poucos estudos mecanísticos sobre pré-condicionamento remoto no rim. Em um estudo, a naloxona bloqueou o pré-condicionamento no rim, implicando os opioides como efetores. O pré-condicionamento remoto provocado por isquemia muscular do braço induzida por manguito de pressão arterial pode resultar em proteção do rim contra um insulto subsequente, como aquele relacionado a agentes de contraste em humanos. Alguns dos processos celulares e mecanismos de sinalização propostos para explicar o pré-condicionamento no rim e em outros órgãos estão listados no Quadro 333e.3. Esses processos protetores, a maioria dos quais identificados no coração, envolvem múltiplas vias de sinalização que afetam a diminuição da apoptose, a inibição dos poros de transição de permeabilidade das mitocôndrias, a ativação de vias de sobrevivência, a autofagia e outras vias envolvidas na redução do consumo de energia ou na produção de oxigênio reativo. Em um estudo de nosso laboratório, foi descoberto que a NO sintase induzível é um importante contribuidor para a resposta adaptativa à lesão renal, o que resulta em proteção contra um insulto subsequente. A identificação de fatores de proteção responsáveis pela mediação da resposta adaptativa positiva ao pré-condicionamento isquêmico remoto forneceria uma abordagem terapêutica para a prevenção da lesão renal aguda ou a facilitação de uma adaptação protetora contra a lesão renal.

QUADRO 333e.3 **FATORES E PROCESSOS IMPLICADOS COMO MEDIADORES PROTETORES DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO**

Adenosina

AKT (proteína-quinase B)

Antioxidantes

Autofagia

Bradicinina

Redução de genes que regulam a inflamação (síntese de citocinas, quimiotaxia de leucócitos, adesão, exocitose, vias de sinalização imune inatas)

Quinase regulada por sinal extracelular (ERK)

Proteína do choque térmico

Fatores induzíveis por hipoxia (HIFs)

Via JAK-STAT

Quinase Jun N-terminal (JNK)

Canal de potássio mitocondrial ATP-sensível (canal K^+ ATP)

Conexina 43 mitocondrial

Óxido nítrico

Opioides

Proteína-quinase C (PKC)

Atividade de sirtuína (SIRT1)

RESPOSTA ADAPTATIVA DO RIM À LESÃO AGUDA

Resposta adaptativa à lesão hipóxica A hipoxia tem um papel na lesão renal aguda isquêmica, séptica e tóxica. Muitas condições resultam em prejuízo global ou regional na oferta de oxigênio. Isso é particularmente importante na medula externa, onde há redução basal na tensão de oxigênio e uma rede capilar complexa que, por sua natureza, é suscetível à interrupção. Além disso, o segmento S3 do túbulo proximal é muito dependente do metabolismo oxidativo, enquanto a alça ascendente espessa medular do néfron que também atravessa a medula externa pode se adaptar à hipoxia pela conversão para a glicose como fonte primária de energia.

Uma resposta adaptativa proposta à hipoxia é uma redução na filtração glomerular com consequente redução do "trabalho" necessário para a reabsorção de solutos pelo túbulo. Isso foi chamado de *sucesso renal agudo* por Thurau há muitos anos. Todavia, a importância disso foi questionada, pois não há redução significativa no consumo renal de oxigênio em pacientes pós-cirurgia cardíaca com lesão renal aguda em situações de TFG e fluxo sanguíneo renal reduzidos.

Se a hipoxia ou outras influências, como toxinas, causarem dano aos túbulos proximais e interferirem com a reabsorção de sódio e água, é importante que o rim se adapte de forma que não haja uma grande natriurese que possa comprometer o volume intravascular e a pressão arterial. Isso é feito, ao menos em parte, pelo *feedback* tubuloglomerular. O aumento da oferta distal de sódio e água resulta em uma adaptação homeostática para diminuir a filtração glomerular e, assim, reduzir a oferta tubular de sal e água através do glomérulo e diminuir a oferta para o néfron distal. A resposta adaptativa à lesão aguda é diferente do papel do *feedback* tubuloglomerular na DRC, conforme discutido antes neste capítulo. Na doença crônica com redução da função renal, há necessidade de um estado de equilíbrio para aumentar a excreção de sódio, enquanto, na lesão aguda, a excreção de sódio está reduzida.

Muitos genes são ativados pela hipoxia e são adaptativos para a proteção de células e do órgão. Com a hipoxia, o fator induzível por hipoxia (HIF, de *hypoxia-inducible factor*) 1α rapidamente se acumula devido à inibição das HIF prolil-hidroxilases, que costumam promover a degradação proteossomal do HIF1α. O HIF1α então dimeriza com o HIF1β, e o dímero se move para o núcleo, onde ele suprarregula vários genes cujos produtos proteicos estão envolvidos no metabolismo de energia, angiogênese e apoptose, aumentando a oferta de oxigênio e a adaptação metabólica à hipoxia. Isso toma a forma de um processo complexo recíproco entre fatores que regulam a perfusão, o estado de redox celular e a função mitocondrial. Por exemplo, a suprarregulação da produção de NO pela sepse resulta em vasodilatação e redução na respiração mitocondrial e consumo de oxigênio. Além disso, a ativação de HIF1 nas células endoteliais pode ser importante para a preservação adaptativa da microvasculatura durante e após a hipoxia. A melhor compreensão do papel desempenhado pelos HIFs na adaptação protetora levou a um desenvolvimento agressivo de inibidores da HIF prolil-hidroxilase por companhias farmacêuticas e de biotecnologia para uso clínico.

Resposta adaptativa à lesão tóxica específica do túbulo proximal Pode-se criar um modelo de lesão renal aguda inserindo-se geneticamente um receptor da toxina diftérica (DT) de macacos no túbulo proximal e depois acrescentando uma ou múltiplas doses de DT. O reparo do rim após uma dose única de DT pode ser demonstrado como adaptativo e com poucas sequelas a longo prazo. Há uma resposta proliferativa muito robusta nas células dos túbulos proximais para a substituição das células que morrem como resultado da DT. Por fim, a inflamação melhora e há pouca ou nenhuma inflamação intersticial residual, expansão ou deposição na matriz.

Resposta mal-adaptativa do rim à lesão aguda Em contraste com o reparo adaptativo descrito antes (e que ocorre após um insulto único), após três doses de DT administrada a intervalos semanais, há um reparo mal-adaptativo com o desenvolvimento ao longo do tempo de um infiltrado intersticial crônico, aumento da proliferação de miofibroblastos, fibrose tubulointersticial e atrofia tubular, bem como aumento da creatinina sérica (0,6 ± 0,1 mg/dL vs. 0,18 ± 0,02 mg/dL em camundongos-controle) na quinta semana, duas semanas após a última dose nos animais tratados três vezes. Há um aumento dramático no número de células intersticiais que expressam o receptor β do fator de crescimento derivado de plaquetas (pericitos/fibroblastos perivasculares), αSMA (miofibroblastos), FSP-1/S100A4 (proteína específica de fibroblasto-1) e F4/80 (macrófagos). Além disso, há perda de células endoteliais, capilares intersticiais e desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar e focal global.

É cada vez mais reconhecido como resultado de estudos epidemiológicos que mesmo as formas leves de lesão renal aguda estão associadas com desfechos adversos a curto e longo prazo, incluindo o início ou a progressão da DRC e a mais rápida progressão para doença renal em estágio terminal. Modelos experimentais em animais, como o modelo DT descrito antes, fornecem explicações fisiopatológicas sobre como os efeitos da lesão aguda podem levar a inflamação crônica, rarefação vascular, atrofia de células tubulares, fibrose intersticial e glomerulosclerose. A lesão tubular específica recorrente leva a um padrão muito típico de DRC em humanos: atrofia tubular, inflamação crônica e fibrose intersticial, rarefação vascular e glomerulosclerose. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da glomerulosclerose evocada pela lesão tubular primária podem ser multifatoriais. O dano aos segmentos de néfrons pode levar à descamação de células para dentro do lúmen e à obstrução tubular. O estreitamento progressivo do túbulo proximal inicial próximo do tufo glomerular pode levar a um glomérulo esclerótico atubular como aqueles vistos na obstrução ureteral. Pode haver sinalização parácrina pelo epitélio lesado e em regeneração/indiferenciado com impacto direto no glomérulo. De modo alternativo, uma reação tubulointersticial progressiva originária ao redor de túbulos atróficos e indiferenciados pode invadir diretamente o tufo glomerular. A perda de capilares intersticiais pode levar a uma redução progressiva do fluxo sanguíneo glomerular com isquemia do glomérulo e de regiões do rim perfundidas pelos capilares pós-glomerulares. Isso ocorre porque a lesão tubular primária pode desencadear uma resposta que afeta de forma adversa múltiplos compartimentos do rim e leva a um processo de *feedback* positivo envolvendo perda de capilares, glomerulosclerose, isquemia persistente, atrofia tubular, fibrose aumentada e, por fim, insuficiência renal.

334

Lesão renal aguda

Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

A lesão renal aguda[1] (LRA), antes conhecida como insuficiência renal aguda, caracteriza-se pela redução repentina da função renal com retenção de escórias nitrogenadas e outros produtos residuais eliminados normalmente pelos rins. A LRA não é uma única doença, mas é o termo usado para descrever um grupo heterogêneo de condições que têm em comum alguns elementos diagnósticos, sobretudo aumento da concentração de ureia (U) e/ou elevação da concentração plasmática ou sérica de creatinina (Cr), em geral associada à diminuição do volume urinário. É importante reconhecer que a LRA é um diagnóstico clínico, e não estrutural. Um paciente pode ter LRA sem lesão do parênquima renal. A gravidade da LRA pode variar das alterações transitórias e assintomáticas dos parâmetros laboratoriais da taxa de filtração glomerular (TFG) até os casos de desequilíbrios importantes e rapidamente fatais da regulação do volume circulante e da composição eletrolítica e acidobásica do plasma.

EPIDEMIOLOGIA

A LRA complica 5 a 7% das hospitalizações para cuidados agudos e até 30% das internações em unidade de terapia intensiva (UTI), particularmente em situações de doenças diarreicas, doenças infecciosas como malária e leptospirose e desastres naturais como terremotos. Nos Estados Unidos (EUA), a incidência da LRA aumentou em mais de 4 vezes desde 1988, e algumas estimativas calcularam a incidência anual de 500 por 100.000 habitantes, ou seja, maior que a incidência anual de acidentes vasculares encefálicos (AVEs). A LRA está associada a aumento acentuado do risco de morte entre pacientes hospitalizados, sobremaneira aqueles internados em UTIs, onde as taxas de mortalidade intra-hospitalar podem passar de 50%. A LRA aumenta o risco de desenvolvimento ou piora da doença renal crônica. Os pacientes que sobrevivem e se recuperam de um episódio de LRA grave com necessidade de diálise têm risco aumentado para desenvolvimento posterior de doença renal em estágio terminal com necessidade de diálise. A LRA pode ser adquirida na comunidade ou no hospital. As causas comuns de LRA adquirida na comunidade incluem depleção de volume, efeitos adversos de medicamentos e obstrução do trato urinário. Os cenários clínicos mais comuns para LRA adquirida no hospital são sepse, cirurgias de grande porte, doença crítica envolvendo insuficiência cardíaca ou hepática, administração de contraste iodado intravenoso e administração de medicamentos nefrotóxicos.

LRA NO MUNDO EM DESENVOLVIMENTO

A LRA também é uma complicação clínica importante no mundo em desenvolvimento, onde a epidemiologia difere daquela de países desenvolvidos por diferenças na demografia, economia, geografia e risco das comorbidades. Embora alguns aspectos da LRA sejam comuns a ambos – principalmente porque os centros urbanos de alguns países em desenvolvimento assemelham-se cada vez mais aos seus correspondentes nos países desenvolvidos –, muitas etiologias da LRA são específicas de cada região, inclusive envenenamentos por serpentes, aranhas, lagartas e abelhas; causas infecciosas como malária e leptospirose; e lesões por esmagamento e rabdomiólise causadas por terremotos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Tradicionalmente, as etiologias da LRA são subdivididas em três grupos gerais: azotemia pré-renal, doença renal parenquimatosa intrínseca e obstrução pós-renal (Fig. 334.1).

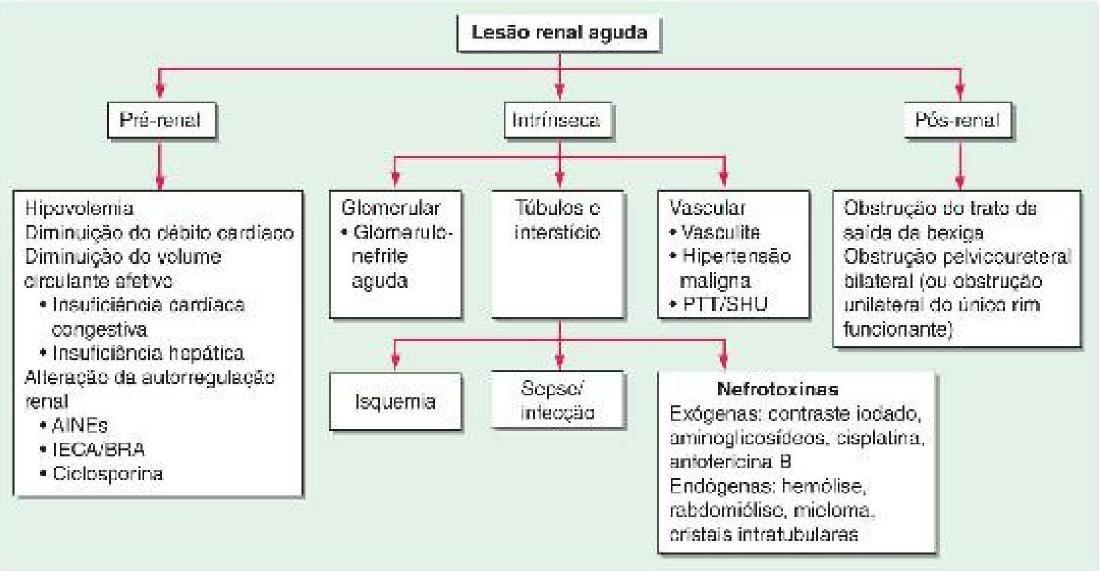
Lesão renal aguda
Pré-renal
Intrínseca
Pós-renal
Hipovolemia
Diminuição do débito cardíaco
Diminuição do volume circulante efetivo
• Insuficiência cardíaca congestiva
• Insuficiência hepática
Alteração da autorregulação renal
• AINEs
• IECA/BRA
• Ciclosporina
Glomerular
• Glomerulonefrite aguda
Túbulos e interstício
Vascular
• Vasculite
• Hipertensão maligna
• PTT/SHU
Obstrução do trato de saída da bexiga
Obstrução pelvicoureteral bilateral (ou obstrução unilateral do único rim funcionante)
Isquemia
Sepse/infecção
Nefrotoxinas
Exógenas: contraste iodado, aminoglicosídeos, cisplatina, anfotericina B
Endógenas: hemólise, rabdomiólise, mieloma, cristais intratubulares

FIGURA 334.1 **Classificação das causas principais de lesão renal aguda.** AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; PTT-SHU, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica.

AZOTEMIA PRÉ-RENAL

A azotemia pré-renal (termo formado por “azo”, que significa nitrogênio, e “emia”, sanguíneo) é o tipo mais comum de LRA. Esse termo é usado para descrever a elevação da concentração da U ou da Cr em consequência do fluxo plasmático renal inadequado e da pressão hidrostática intraglomerular insuficiente para manter a filtração glomerular normal. Os distúrbios clínicos mais associados à azotemia pré-renal são hipovolemia, redução do débito cardíaco e fármacos que interferem com as respostas autorreguladoras renais, inclusive anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores da angiotensina II (Fig. 334.2). A azotemia pré-renal pode coexistir com outras formas de LRA intrínseca associadas com processos que agem diretamente no parênquima renal. Os períodos prolongados de azotemia pré-renal podem causar lesão isquêmica, condição geralmente conhecida como necrose tubular aguda (NTA). Por definição, a azotemia pré-renal não inclui lesão do parênquima renal e pode ser revertida rapidamente quando a hemodinâmica intraglomerular é normalizada.

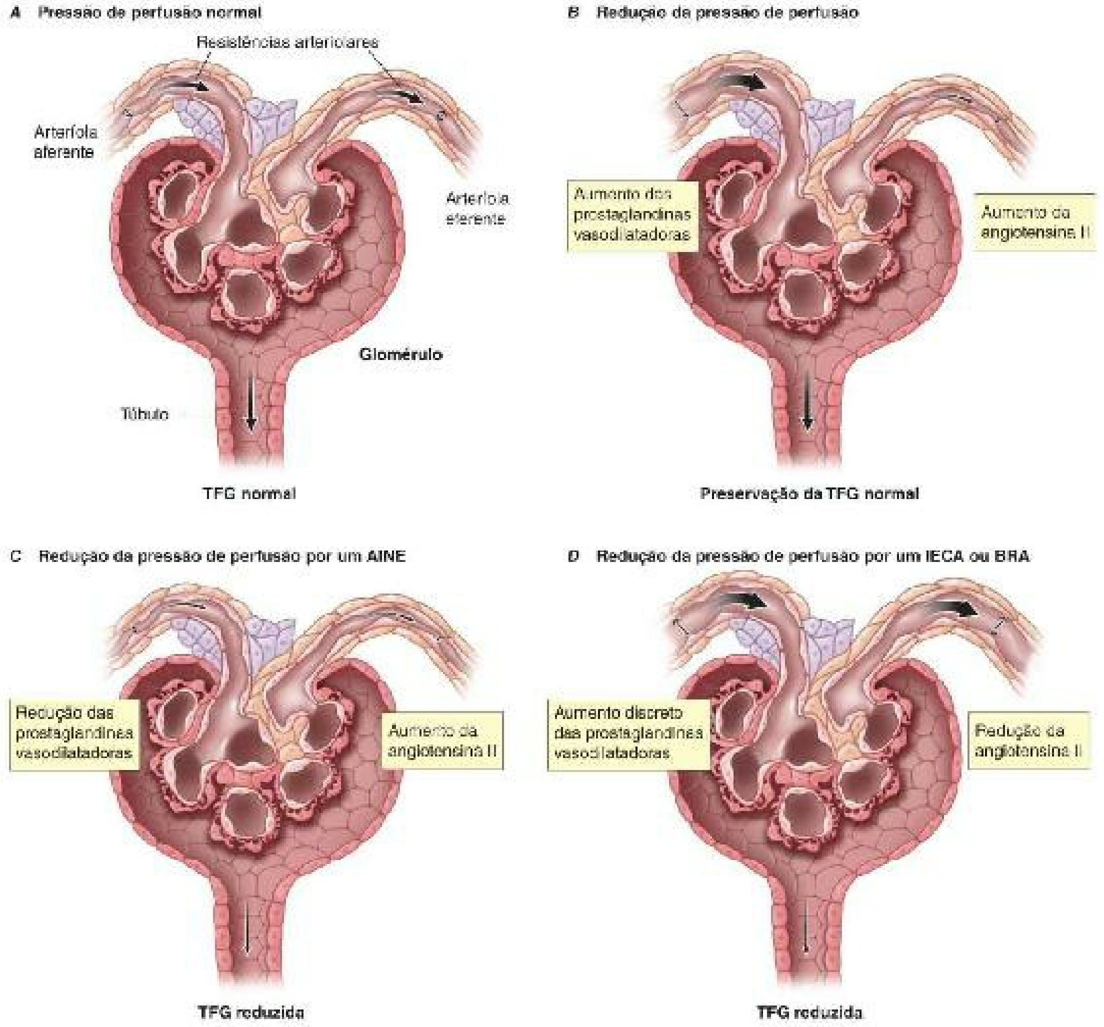
A Pressão de perfusão normal
Resistências arteriolares
Arteríola aferente
Arteríola eferente
Glomérulo
Túbulo
TFG normal
B Redução da pressão de perfusão
Aumento das prostaglandinas vasodilatadoras
Aumento da angiotensina II
Preservação da TFG normal
C Redução da pressão de perfusão por um AINE
Redução das prostaglandinas vasodilatadoras
Aumento da angiotensina II
TFG reduzida
D Redução da pressão de perfusão por um IECA ou BRA
Aumento discreto das prostaglandinas vasodilatadoras
Redução da angiotensina II
TFG reduzida

FIGURA 334.2 Mecanismos intrarrenais da autorregulação da taxa de filtração glomerular (TFG) em condições de redução da pressão de perfusão e da TFG por fármacos. ***A.*** Condições normais com TFG preservada. ***B.*** Reduções da pressão de perfusão na faixa de autorregulação. A pressão capilar glomerular normal é mantida

pela vasodilatação aferente e pela vasoconstrição eferente. ***C.*** Redução da pressão de perfusão causada por um anti-inflamatório não esteroide (AINE). A supressão das prostaglandinas vasodilatadoras aumenta a resistência aferente; isso reduz a pressão capilar glomerular abaixo dos valores normais e diminui a TFG. ***D.*** Redução da pressão de perfusão por um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). O bloqueio da ação da angiotensina II reduz a resistência eferente; isso reduz a pressão capilar glomerular abaixo dos valores normais e diminui a TFG. *(De JG Abuelo: N Engl J Med 357:797-805, 2007; com autorização.)*

A TFG normal é mantida em parte pelas resistências relativas das arteríolas aferentes e eferentes, que determinam o fluxo plasmático glomerular e o gradiente de pressão hidráulica transcapilar responsáveis pela ultrafiltração glomerular. Os graus leves de hipovolemia e as reduções do débito cardíaco desencadeiam alterações fisiológicas renais compensatórias. Como o fluxo sanguíneo renal representa 20% do débito cardíaco, a vasoconstrição renal e a reabsorção de sal e água ocorrem como resposta homeostática à diminuição do volume circulante efetivo ou do débito cardíaco, de forma a manter a pressão arterial e aumentar o volume intravascular para preservar a perfusão dos vasos sanguíneos cerebrais e coronarianos. Os mediadores dessa resposta são angiotensina II, norepinefrina e vasopressina (também conhecida como hormônio antidiurético). Apesar da redução do fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular pode ser mantida pela vasoconstrição eferente renal mediada pela angiotensina II, que mantém a pressão hidrostática dos capilares glomerulares mais próxima do normal e, desse modo, impede as reduções profundas da TFG, contanto que a redução do fluxo sanguíneo renal não seja excessiva.

Além disso, um reflexo miogênico intrínseco à arteríola aferente causa dilatação quando há diminuição da pressão de perfusão e, desse modo, mantém a perfusão glomerular. A biossíntese intrarrenal das prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E_2), da calicreína e das cininas e, possivelmente, do óxido nítrico (NO) também aumenta em resposta à redução da pressão de perfusão renal. A autorregulação também é realizada pelo *feedback* tubuloglomerular, no qual as reduções das quantidades de solutos apresentados à mácula densa (células especializadas localizadas nos túbulos distais) provocam dilatação da arteríola aferente justaposta de forma a manter a perfusão glomerular; esse mecanismo é mediado em parte pelo NO. Entretanto, existe um limite à capacidade de manter a TFG por esses mecanismos contrarreguladores diante da hipotensão sistêmica. Mesmo nos adultos saudáveis, a autorregulação renal geralmente falha quando a pressão arterial sistólica cai para menos de 80 mmHg.

Alguns fatores determinam a intensidade da resposta autorreguladora e o risco de desenvolver azotemia pré-renal. Aterosclerose, hipertensão crônica e idade avançada podem causar hialinose e hiperplasia da mioíntima, resultando no estreitamento estrutural das arteríolas intrarrenais e diminuição da capacidade de vasodilatar as arteríolas aferentes renais. Com a doença renal crônica, a vasodilatação aferente renal pode estar operando em sua capacidade máxima para aumentar a TFG em resposta à diminuição da massa renal funcionante. Os fármacos podem afetar as respostas compensatórias desencadeadas para manter a TFG. Os AINEs inibem a síntese das prostaglandinas renais e limitam a vasodilatação aferente renal. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) limitam a vasoconstrição eferente renal; esse efeito é especialmente pronunciado nos pacientes com estenose bilateral das artérias renais, ou estenose unilateral da artéria renal (quando há apenas um rim funcionante), porque a vasoconstrição eferente renal é necessária à manutenção da TFG em consequência da perfusão renal reduzida. O uso combinado dos AINEs e dos IECA ou BRAs acarreta riscos particularmente altos de desenvolver azotemia pré-renal.

Muitos pacientes com cirrose avançada desenvolvem um perfil hemodinâmico singular semelhante ao da azotemia pré-renal, apesar do excesso de volume corporal total. A resistência vascular sistêmica diminui acentuadamente em consequência da vasodilatação arterial primária na circulação esplâcnica e, por fim, resulta na ativação das respostas vasoconstritoras semelhantes às que ocorrem com a hipovolemia. A LRA é uma complicação comum nesses casos e pode ser desencadeada pela depleção de volume e pela peritonite bacteriana espontânea. O prognóstico é especialmente desfavorável nos casos de síndrome hepatorrenal tipo 1, na qual a LRA sem outra causa (p. ex., choque e fármacos nefrotóxicos) persiste apesar da administração de líquidos e da interrupção do uso dos diuréticos. A síndrome hepatorrenal tipo 2 é uma forma menos grave que se caracteriza principalmente por ascite refratária.

LRA INTRÍNSECA

As causas mais comuns de LRA intrínseca são sepse, isquemia e nefrotoxinas endógenas e exógenas **(Fig. 334.3)**. Em muitos casos, a azotemia pré-renal progride para lesão tubular. Embora seja descrita classicamente como “necrose tubular aguda”, a confirmação da necrose tubular por biópsia em humanos em geral não é possível nos casos de sepse e isquemia; na verdade, os processos como inflamação, apoptose e alteração da perfusão regional podem ser contribuintes importantes sob o ponto de vista fisiopatológico. As outras causas de LRA intrínseca são menos comuns e podem ser classificadas anatomicamente com base na localização predominante da lesão do parênquima renal: glomérulos, túbulos e interstício e vasos sanguíneos.

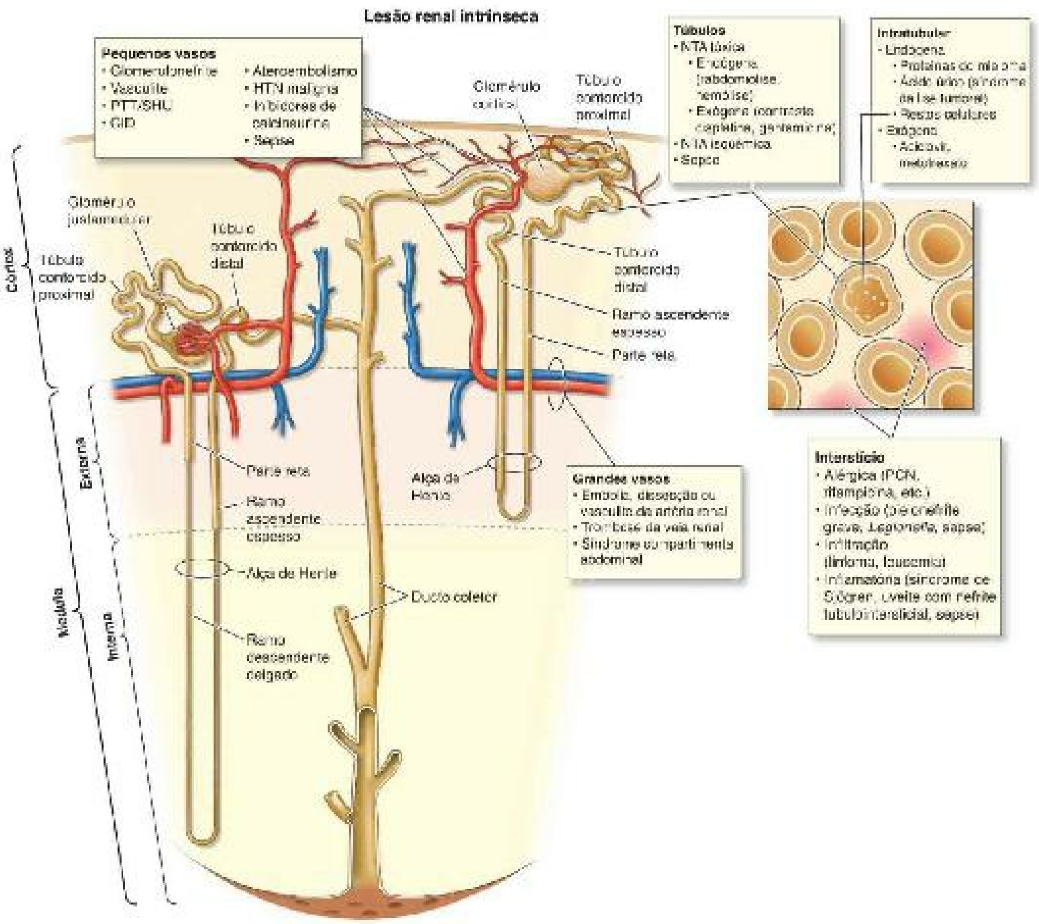
Lesão renal intrínseca
Pequenos vasos
• Glomerulonefrite
• Vasculite
• PTT/SHU
• CID
• Ateroembolismo
• HTN maligna
• Inibidores de calcineurina
• Sepse
Túbulos
• NTA tóxica
• Endógena (rabdomiólise, hemólise)
• Exógena (contraste, cisplatina, gentamicina)
• NTA isquêmica
• Sepse
Intratubular
• Endógena
• Proteínas do mieloma
• Ácido úrico (síndrome da lise tumoral)
• Restos celulares
• Exógena
• Aciclovir, metotrexato
Glomérulo cortical
Túbulo contorcido proximal
Glomérulo justamedular
Túbulo contorcido distal
Túbulo contorcido proximal
Córtex
Túbulo contorcido distal
Ramo ascendente espesso
Parte reta
Interstício
• Alérgica (PCN, rifampicina, etc.)
• Infecção (pielonefrite grave, Legionella, sepse)
• Infiltração (linfoma, leucemia)
• Inflamatória (síndrome de Sjögren, uveíte com nefrite tubulointersticial, sepse)
Externa
Parte reta
Ramo ascendente espesso
Alça de Henle
Grandes vasos
• Embolia, dissecção ou vasculite da artéria renal
• Trombose da veia renal
• Síndrome compartimental abdominal
Alça de Henle
Ducto coletor
Medula
Interna
Ramo descendente delgado

FIGURA 334.3 **Causas principais de lesão renal aguda (LRA) intrínseca.** CID, coagulação intravascular disseminada; HTN, hipertensão; NTA, necrose tubular aguda; PCN, penicilina; PTT/SHU, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica.

LRA ASSOCIADA A SEPSE

Nos EUA, ocorrem mais de 700.000 casos de sepse ao ano. A LRA complica mais de 50% dos casos de sepse grave e aumenta expressivamente o risco de morte. A sepse também é uma causa muito importante de LRA nos países em desenvolvimento. As reduções da TFG associadas à sepse podem ocorrer mesmo quando não há hipotensão franca detectável, apesar de a maioria dos casos de LRA grave geralmente ocorrer em presença de colapso hemodinâmico que requer suporte vasopressor. Embora haja lesão tubular nítida nos casos de LRA associada à sepse, conforme se evidencia pela presença de debris e cilindros tubulares na urina, a patologia dos rins na necropsia dos pacientes com sepse grave sugere que outros fatores (possivelmente relacionados com inflamação, disfunção mitocondrial e edema intersticial) devam ser considerados na fisiopatologia da LRA induzida pela sepse.

Os efeitos hemodinâmicos da sepse – atribuídos à vasodilatação arterial generalizada, em parte mediada pelas citocinas que suprarregulam a expressão do óxido nítrico-sintase induzível do NO nos vasos sanguíneos – podem reduzir a TFG. Os mecanismos envolvidos podem ser a vasodilatação arteriolar eferente excessiva, principalmente nos estágios iniciais da sepse, ou a vasoconstrição renal causada pela ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasopressina e da endotelina. A sepse pode causar lesão endotelial, que acarreta trombose microvascular, ativação das espécies reativas de oxigênio e adesão e migração dos leucócitos; todas essas alterações podem lesar as células dos túbulos renais.

LRA ASSOCIADA A ISQUEMIA

Rins saudáveis recebem 20% do débito cardíaco e são responsáveis por 10% do consumo de oxigênio em repouso, embora representem apenas 0,5% da massa corporal nos humanos. Os rins também possuem uma das regiões mais hipóxicas do organismo, a medula renal. A medula externa é particularmente vulnerável à lesão isquêmica em razão da arquitetura dos vasos sanguíneos que fornecem oxigênio e nutrientes aos túbulos. A intensificação das interações entre os leucócitos e o endotélio dos pequenos vasos sanguíneos causa inflamação e diminui o fluxo sanguíneo ao segmento S3 do túbulo proximal (metabolicamente muito ativo), cuja sobrevivência depende do metabolismo oxidativo. Nos rins normais, a isquemia isolada em geral não é suficiente para causar LRA grave, conforme se evidencia pelo risco relativamente baixo de desenvolver essa síndrome, mesmo após a interrupção completa do fluxo sanguíneo renal durante clampeamento da aorta suprarrenal ou parada cardíaca. Clinicamente, a LRA é mais frequente quando a isquemia coincide com reservas renais limitadas (p. ex., doença renal crônica ou idade avançada) ou insultos coexistentes como sepse, exposição a fármacos vasoativos ou nefrotóxicos, rabdomiólise e estados inflamatórios sistêmicos associados a queimaduras e pancreatite. A azotemia pré-renal e a LRA associada à isquemia representam um *continuum* de manifestações clínicas da hipoperfusão renal. A vasoconstrição pré-glomerular persistente pode ser uma causa comum da redução da TFG associada à LRA; os fatores implicados na vasoconstrição incluem ativação do *feedback* tubuloglomerular em consequência do aumento do fornecimento de solutos à mácula densa após lesão dos túbulos proximais; aumento do tônus vascular basal e da reatividade aos agentes vasoconstritores; e diminuição da responsividade aos vasodilatadores. Outros fatores que contribuem para a diminuição da TFG incluem a perda retrógrada do filtrado pelos epitélios tubulares danificados e desnudados e a obstrução mecânica dos túbulos pelos debris necróticos **(Fig. 334.4)**.

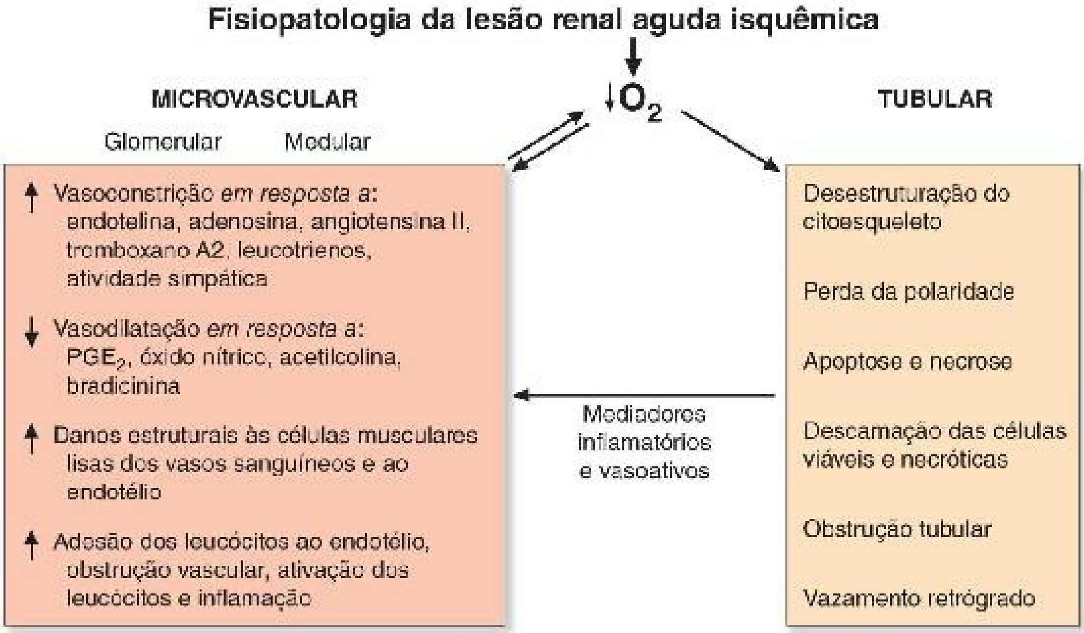
Fisiopatologia da lesão renal aguda isquêmica
↓O₂
MICROVASCULAR
Glomerular
Medular
TUBULAR
↑ Vasoconstrição em resposta a: endotelina, adenosina, angiotensina II, tromboxano A2, leucotrienos, atividade simpática
↓ Vasodilatação em resposta a: PGE₂, óxido nítrico, acetilcolina, bradicinina
↑ Danos estruturais às células musculares lisas dos vasos sanguíneos e ao endotélio
↑ Adesão dos leucócitos ao endotélio, obstrução vascular, ativação dos leucócitos e inflamação
Mediadores inflamatórios e vasoativos
Desestruturação do citoesqueleto
Perda da polaridade
Apoptose e necrose
Descamação das células viáveis e necróticas
Obstrução tubular
Vazamento retrógrado

FIGURA 334.4 Interações dos fenômenos microvasculares e tubulares que contribuem para a fisiopatologia da lesão renal aguda isquêmica. PGE_2, prostaglandina E_2. *(De JV Bonventre, JM Weinberg: J Am Soc Nephrol 14:2199, 2003.)*

LRA pós-operatória A LRA associada à isquemia é uma complicação grave no período pós-operatório, sobretudo após procedimentos cirúrgicos de grande porte com perdas sanguíneas e hipotensão intraoperatória significativas. Os procedimentos cirúrgicos mais associados à LRA são cirurgias cardíacas com *bypass* cardiopulmonar (principalmente em procedimentos valvulares e *bypass* simultâneos), intervenções vasculares com clampeamento transversal da aorta e cirurgias intraperitoneais. A LRA grave com necessidade de diálise ocorre em cerca de 1% dos procedimentos cirúrgicos cardíacos e vasculares. O risco de desenvolver LRA grave não foi tão bem estudado após procedimentos intraperitoneais, mas parece ser semelhante. Os fatores de risco comuns para LRA pós-operatória incluem doença renal crônica coexistente, idade avançada, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva e intervenções cirúrgicas de emergência. A fisiopatologia da LRA que ocorre após procedimentos de cirurgia cardíaca é multifatorial. Os principais fatores de risco para LRA são comuns na população submetida à cirurgia cardíaca. O uso de agentes nefrotóxicos (inclusive contrastes iodados) nos exames de imagem do coração antes da cirurgia pode aumentar o risco de desenvolver LRA. O *bypass* cardiopulmonar é um estado hemodinâmico singular, que se caracteriza por fluxo não pulsátil e exposição do sangue circulante aos circuitos extracorpóreos. O *bypass* cardiopulmonar prolongado é um fator de risco para LRA. Além da lesão isquêmica causada pela hipoperfusão persistente, o *bypass* cardiopulmonar pode causar LRA por alguns mecanismos, como ativação dos leucócitos e dos processos inflamatórios pelo circuito extracorpóreo, hemólise com nefropatia secundária aos pigmentos liberados (ver adiante) e lesão aórtica com ateroembolismo subsequente. A LRA associada à doença ateroembólica, que também pode ocorrer após cateterização percutânea da aorta ou espontaneamente, é atribuída à embolização dos cristais de colesterol que causam obstrução parcial ou total de várias artérias intrarrenais pequenas. Com o tempo, a reação de corpo estranho pode causar proliferação da íntima, formação de células gigantes e estreitamento adicional da luz vascular; isso explica o declínio geralmente subagudo (ao longo de algumas semanas, em vez de dias) da função renal.

Queimaduras e pancreatite aguda As perdas volumosas de líquidos para os compartimentos extravasculares frequentemente ocorrem com queimaduras graves e pancreatite aguda. A LRA é uma complicação nefasta das queimaduras e acomete 25% dos pacientes com queimaduras de mais de 10% da superfície corporal. Além da hipovolemia grave que diminui o débito cardíaco e amplia a ativação neuro-hormonal, as queimaduras e a pancreatite aguda podem causar inflamação descontrolada e aumentar o risco de sepse e lesão pulmonar aguda, que podem facilitar o desenvolvimento e a progressão da LRA. Os pacientes submetidos à reposição profusa de líquidos para tratar traumatismo, queimaduras e pancreatite aguda também podem desenvolver a síndrome compartimental abdominal, na qual as pressões intra-abdominais acentuadamente altas (em geral, acima de 20 mmHg) causam compressão das veias renais e diminuição da TFG.

Doenças microvasculares com isquemia secundária As causas microvasculares da LRA incluem as microangiopatias trombóticas (síndrome antifosfolipídeo, nefrite pós-irradiação, nefrosclerose maligna e púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica [PTT/SHU]), a esclerodermia e a doença ateroembólica. As doenças dos grandes vasos com LRA incluem dissecção, tromboembolismo ou trombose da artéria renal e compressão ou trombose das veias renais.

LRA ASSOCIADA A NEFROTOXINAS

Os rins são muito suscetíveis à nefrotoxicidade em razão da perfusão sanguínea extremamente alta e da concentração das substâncias que circulam nos néfrons (onde a água é reabsorvida) e no interstício medular; isso acarreta exposição das células tubulares, intersticiais e endoteliais a concentrações altas das toxinas. A lesão nefrotóxica pode ser causada por vários agentes farmacológicos com estruturas diversas, substâncias endógenas e toxinas ambientais. Todas as estruturas renais são sensíveis à lesão tóxica, inclusive os túbulos, o interstício, os vasos sanguíneos e o sistema coletor. Assim como ocorre com outros tipos de LRA, os fatores de risco para nefrotoxicidade incluem idade avançada, doença renal crônica (DRC) e azotemia pré-renal. A hipoalbuminemia pode aumentar o risco de desenvolver alguns tipos de LRA associada a nefrotoxinas que são atribuídos às concentrações altas das toxinas livres circulantes.

Agentes de contraste Os contrastes iodados utilizados nos exames de imagem cardiovasculares e na tomografia computadorizada (TC) estão entre as principais causas de LRA. O risco de desenvolver LRA, ou “nefropatia por contraste”, é insignificante quando a função renal está normal, mas aumenta acentuadamente quando há DRC, sobretudo nefropatia diabética. A evolução clínica mais comum da nefropatia por contraste caracteriza-se por elevação da Cr nas primeiras 24 a 48 horas após a exposição, que atinge níveis máximos dentro de 3 a 5 dias e regride dentro de uma semana. A LRA mais grave com necessidade de diálise não é comum, exceto quando há DRC preexistente significativa, em geral associada à insuficiência cardíaca congestiva ou outras causas de LRA isquêmica. Os pacientes com mieloma múltiplo e doença renal são particularmente suscetíveis. O nível baixo de excreção fracionada de sódio e o sedimento urinário relativamente benigno sem indícios de necrose tubular (ver adiante) também são comuns. A nefropatia por contraste parece ser atribuída a uma combinação de fatores, inclusive: (1) hipoxia da medula renal externa em consequência das alterações da microcirculação renal e da obstrução dos pequenos vasos; (2) lesão citotóxica dos túbulos por mecanismo direto ou em consequência da formação dos radicais livres de oxigênio, sobretudo porque a concentração da toxina no túbulo é acentuadamente maior; e (3) obstrução tubular transitória pelo material de contraste. Outros agentes diagnósticos implicados na etiologia da LRA incluem o gadolínio em doses altas usadas na ressonância magnética (RM) e soluções orais de fosfato de sódio administradas como laxativos.

Antibióticos Vários agentes antimicrobianos causam comumente LRA. Os *aminoglicosídeos* e a *anfotericina B* causam necrose tubular. A LRA não oligúrica (i.e., sem redução significativa do volume urinário) ocorre em 10 a 30% dos pacientes tratados com antibióticos aminoglicosídeos, mesmo quando os níveis plasmáticos estão na faixa terapêutica. Os aminoglicosídeos são filtrados livremente nos glomérulos e, em seguida, acumulam-se no córtex renal, no qual as concentrações podem ser muito maiores que as plasmáticas. Em geral, a LRA começa após 5 a 7 dias de tratamento e pode evidenciar-se mesmo depois da interrupção do tratamento. A hipomagnesemia é um achado comum.

A anfotericina B causa vasoconstrição renal em consequência do aumento do *feedback* tubuloglomerular e também toxicidade tubular direta mediada pelas espécies reativas de oxigênio. A nefrotoxicidade da anfotericina B é dependente da dose e da duração do tratamento. Esse fármaco liga-se ao colesterol da membrana tubular e introduz poros em sua estrutura. As manifestações clínicas da nefrotoxicidade associada à anfotericina B incluem poliúria, hipomagnesemia, hipocalcemia e acidose metabólica com *anion gap* normal.

A *vancomicina* pode causar LRA, sobretudo quando os níveis séricos de "vale" estiverem elevados, mas a relação causal entre esse antibiótico e a LRA não foi comprovada em definitivo. O *aciclovir* pode precipitar-se nos túbulos e causar LRA por obstrução tubular, principalmente quando é administrado em *bolus* intravenoso em doses altas (500 mg/m^2) ou quando há hipovolemia. *Foscarnet*, *pentamidina*, *tenofovir* e *cidofovir* estão associados frequentemente à LRA secundária à toxicidade tubular. A LRA secundária à nefrite intersticial aguda pode ser causada por exposição a muitos antibióticos, inclusive *penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas* e *rifampicina*.

Agentes quimioterápicos A *cisplatina* e a *carboplatina* acumulam-se nas células dos túbulos proximais e causam necrose e apoptose. Os esquemas de hidratação profusa reduziram a incidência da nefrotoxicidade associada à cisplatina, mas esse efeito tóxico ainda limita a dose utilizável. A *ifosfamida* pode causar cistite hemorrágica e toxicidade tubular evidenciada por acidose tubular renal do tipo II (síndrome de Fanconi), poliúria, hipopotassemia e declínio modesto da TFG. Os agentes antiangiogênicos como o *bevacizumabe* podem causar proteinúria e hipertensão em consequência da lesão da microvasculatura glomerular (microangiopatia trombótica). Outros agentes antineoplásicos, como a mitomicina C e a gencitabina, podem causar microangiopatia trombótica com LRA secundária.

Ingestão de substâncias tóxicas O etilenoglicol presente nos anticongelantes para automóveis é metabolizado em ácido oxálico, glicoaldeído e glioxilato, que podem causar LRA por lesão tubular direta. O dietilenoglicol é um composto industrial que tem causado surtos de LRA grave em muitos países, em consequência da adulteração das preparações farmacêuticas. O metabólito ácido 2-hidroxietoxiacético (HEAA) parece ser responsável pela lesão tubular. A contaminação alimentar por melamina causa nefrolitíase e LRA por obstrução intratubular ou, possivelmente, por efeitos tóxicos diretos nos túbulos renais. O ácido aristolóquico foi identificado como causa da "nefropatia das ervas chinesas" e da "nefropatia dos Bálcãs" em consequência da contaminação das ervas medicinais ou das lavouras. A lista de toxinas ambientais provavelmente aumentará e contribuirá para o entendimento mais claro da doença intersticial tubular crônica até então classificada como "idiopática", um diagnóstico comum nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Toxinas endógenas A LRA pode ser causada por alguns compostos endógenos, inclusive mioglobina, hemoglobina, ácido úrico e cadeias leves do mieloma. A mioglobina pode ser liberada pelas células musculares lesadas, enquanto a hemoglobina pode ser liberada durante a hemólise maciça com nefropatia pigmentar secundária. A rabdomiólise pode ser causada por lesões traumáticas com esmagamento, isquemia muscular durante cirurgias vasculares ou ortopédicas, compressão durante o coma ou imobilização, atividade convulsiva prolongada, exercícios excessivos, intermação ou hipertermia maligna, infecções, distúrbios metabólicos (p. ex., hipofosfatemia, hipotireoidismo grave) e miopatias (induzidas por fármacos, metabólicas ou inflamatórias). Os fatores patogênicos da LRA incluem vasoconstrição intrarrenal, toxicidade direta nos túbulos proximais e obstrução mecânica do lúmen do néfron distal quando a mioglobina ou a hemoglobina precipita-se com a proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina, proteína mais comum na urina e produzida no ramo ascendente espesso da alça de Henle); esse processo de precipitação é favorecido pela acidez da urina. A síndrome da lise tumoral pode seguir-se ao início do tratamento citotóxico dos pacientes com linfomas de alto grau e leucemia linfocítica aguda; a liberação de grandes quantidades de ácido úrico (com níveis séricos acima de 15 mg/dL) resulta em sua precipitação nos túbulos renais e causa LRA **(Cap. 331)**. Outras anormalidades associadas à síndrome da lise tumoral são hiperpotassemia e hiperfosfatemia. Ocasionalmente, essa síndrome também pode ocorrer de forma espontânea ou durante o tratamento de tumores sólidos ou mieloma múltiplo. As cadeias leves do mieloma também podem causar LRA por toxicidade tubular direta e por ligação à proteína de Tamm-Horsfall, formando cilindros intratubulares obstrutivos. A hipercalcemia, que também pode estar associada ao mieloma múltiplo, pode causar LRA secundária à vasoconstrição renal intensa e depleção de volume.

Doença tubulointersticial alérgica aguda e outras causas de LRA intrínseca Embora algumas das etiologias tóxicas e isquêmicas da LRA recém-descritas causem doença tubulointersticial, muitos fármacos também estão associados à ocorrência de respostas alérgicas evidenciadas por infiltrados inflamatórios e, em geral, eosinofilia no sangue periférico e na urina. A LRA pode ser causada por várias infecções e doenças infiltrativas. As doenças dos glomérulos ou dos vasos sanguíneos podem causar LRA quando comprometem o fluxo sanguíneo na circulação renal. Glomerulonefrite e vasculite são causas menos comuns de LRA. É de particular importância reconhecer essas doenças precocemente, pois elas exigem tratamento imediato com agentes imunossupressivos ou plasmaférese terapêutica.

LESÃO RENAL AGUDA PÓS-RENAL

(Ver também Cap. 343.) A LRA pós-renal ocorre quando o fluxo unidirecional normal da urina é bloqueado de forma repentina (parcial ou totalmente), resultando no aumento retrógrado da pressão hidrostática e interferindo com a filtração glomerular. A obstrução do fluxo urinário pode ser causada por distúrbios funcionais ou estruturais de qualquer estrutura desde a pelve renal até a extremidade da uretra **(Fig. 334.5)**. Um fluxo urinário normal não exclui a existência de obstrução parcial, porque a TFG normalmente é cerca de duas vezes maior do que o fluxo urinário. Para que ocorra LRA nos indivíduos normais, a obstrução deve envolver os dois rins, a menos que apenas um deles seja funcional, nesses casos a obstrução unilateral pode causar LRA. A obstrução unilateral pode causar LRA quando há DRC coexistente significativa ou, raramente, em consequência do vasospasmo reflexo do rim contralateral. A obstrução do colo vesical é uma causa comum de LRA pós-renal e pode ser causada por doenças da próstata (p. ex., hipertrofia benigna ou câncer da próstata), bexiga neurogênica ou tratamento com agentes anticolinérgicos. Os cateteres de Foley obstruídos podem causar LRA pós-renal quando o problema não é detectado e a obstrução não é aliviada. Outras causas de obstrução das vias urinárias inferiores são coágulos, cálculos e estenoses uretrais. A obstrução ureteral pode ser causada por obstrução intraluminar (p. ex., cálculos, trombos, papilas renais desprendidas), infiltração da parede dos ureteres (p. ex., neoplasia) ou compressão extrínseca (p. ex., fibrose retroperitoneal, neoplasia, abscesso ou lesão cirúrgica acidental). A fisiopatologia da LRA pós-renal inclui alterações hemodinâmicas desencadeadas pelo aumento súbito das pressões intratubulares. O período inicial de hiperemia causada pela dilatação das arteríolas aferentes é seguido de vasoconstrição intrarrenal secundária às sínteses de angiotensina II, tromboxano A2 e vasopressina e à redução dos níveis de NO. A redução da TFG é atribuída à hipoperfusão dos glomérulos e, possivelmente, às alterações do coeficiente de ultrafiltração glomerular.

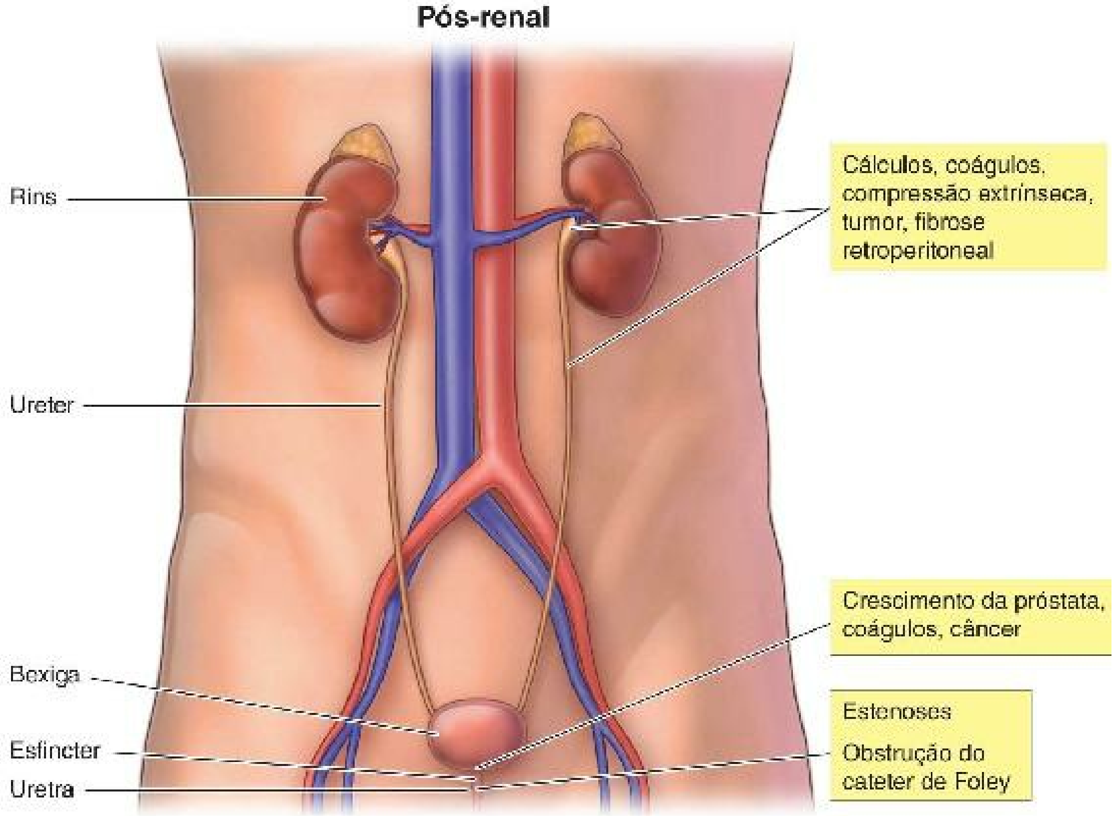
Pós-renal
Rins
Ureter
Bexiga
Esfíncter
Uretra
Cálculos, coágulos, compressão extrínseca, tumor, fibrose retroperitoneal
Crescimento da próstata, coágulos, câncer
Estenoses
Obstrução do cateter de Foley

FIGURA 334.5 Estruturas anatômicas e distúrbios obstrutivos que causam lesão renal aguda pós-renal.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA (QUADRO 334.1)

Em geral, a existência de LRA é inferida com base na elevação da concentração de Cr. A LRA é atualmente definida por elevação de pelo menos 0,3 mg/dL em relação ao valor basal dentro de 48 horas ou pelo menos 50% maior que o valor basal dentro de 1 semana, ou uma redução no débito urinário para menos de 0,5 mL/kg por hora por mais de 6 horas. É importante reconhecer que, com essa definição, alguns pacientes com LRA não terão dano tubular nem dano glomerular (p. ex., azotemia pré-renal). A diferenciação entre LRA e doença renal crônica é importante para um diagnóstico e tratamento adequados. Essa diferenciação é fácil quando se dispõe de uma dosagem recente da concentração basal de Cr, mas costuma ser mais difícil quando os níveis basais são desconhecidos. Nesses casos, os indícios sugestivos de DRC são encontrados nos estudos de imagem (p. ex., rins pequenos e retraídos com adelgaçamento cortical à ultrassonografia, ou indícios de osteodistrofia renal) ou laboratoriais (p. ex., anemia normocítica na ausência de perda sanguínea ou hiperparatireoidismo secundário com hiperfosfatemia e hipocalcemia) compatíveis com DRC. Entretanto, nenhum conjunto de exames consegue excluir a possibilidade de haver LRA superposta à DRC, porque esta primeira condição frequentemente complica a evolução clínica dos pacientes com DRC, dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial. Dosagens sanguíneas sequenciais demonstrando elevação significativa e persistente da Cr constituem indícios claros de LRA. Após estabelecer o diagnóstico de LRA, é necessário definir sua etiologia.

QUADRO 334.1 **CAUSAS PRINCIPAIS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAMES DIAGNÓSTICOS PARA LESÃO RENAL AGUDA PRÉ-RENAL E INTRÍNSECA**

Etiologia	Características clínicas	Características laboratoriais	Comentários
Azotemia pré-renal	História de ingestão hídrica insuficiente ou perda de líquidos (hemorragia, diarreia, vômitos, sequestro para o espaço extravascular); AINEs/IECA/BRA; insuficiência cardíaca; sinais de depleção do volume circulante (taquicardia, hipotensão absoluta ou postural, redução da pressão venosa jugular, mucosas desidratadas), redução do volume circulante efetivo (cirrose, insuficiência cardíaca)	Razão ureia (U)/creatinina > 40, FeNa < 1%, cilindros hialinos no sedimento urinário, densidade urinária > 1.018, osmolalidade urinária > 500 mOsm/kg	FeNa baixa e densidade e osmolalidade altas podem não ocorrer no cenário de DRC ou uso de diuréticos; tratamento com diuréticos; em outros casos, a elevação desproporcional de ureia (U) em comparação com a creatinina pode indicar hemorragia digestiva alta ou estado hipercatabólico. A resposta à normalização da hemodinâmica é praticamente diagnóstica
LRA associada a sepse	Sepse, síndrome séptica ou choque séptico. A hipotensão franca nem sempre é detectável nos casos leves a moderados de LRA	Cultura positiva de um líquido corporal normalmente asséptico; o sedimento urinário costuma conter cilindros granulosos e cilindros de células epiteliais tubulares renais	A FeNa pode estar reduzida (<1%), principalmente nas fases iniciais, mas em geral é >1% e a osmolalidade é <500 mOsm/kg
LRA associada a isquemia	Hipotensão sistêmica, geralmente superposta à sepse e/ou outras causas de limitação das reservas renais, inclusive idade avançada e DRC	O sedimento urinário costuma conter cilindros granulosos e cilindros de células epiteliais dos túbulos renais. A FeNA geralmente é >1%	
LRA associada a nefrotoxinas: endógena			
Rabdomiólise	Lesões traumáticas com esmagamento, convulsões, imobilização	Níveis altos de mioglobina e creatina-quinase; exame de urina positivo para heme com poucas hemácias	A FeNA pode ser baixa (<1%)
Hemólise	Transfusão sanguínea recente com reação transfusional	Anemia, LDH alta e haptoglobina baixa	A FeNa pode estar baixa (<1%); investigar reação transfusional
Lise tumoral	Quimioterapia recente	Hiperfosfatemia, hipocalcemia e	

		hiperuricemia	
Mieloma múltiplo	Idade > 60 anos, sintomas constitucionais, dor óssea	Pico monoclonal na eletroforese do soro ou da urina; *anion gap* reduzido; anemia	A biópsia da medula óssea ou do rim pode confirmar o diagnóstico
LRA associada a nefrotoxinas: exógena			
Nefropatia por contraste	Exposição a contraste iodado	A evolução típica é de elevação da Cr dentro de 1 a 2 dias, com nível máximo em 3 a 5 dias e recuperação em 7 dias	A FeNa pode estar baixa (<1%)
Lesão tubular	Antibióticos aminoglicosídeos, cisplatina, tenofovir, zoledronato, etilenoglicol, ácido aristolóquico e melamina (para citar alguns)	O sedimento urinário geralmente contém cilindros granulosos e cilindros de células epiteliais dos túbulos renais. A FeNA geralmente é >1%	Pode ser oligúrica ou não oligúrica
Nefrite intersticial	Exposição recente a fármacos; pode causar febre, erupção e artralgias	Eosinofilia, piúria estéril; em geral sem oligúria	Os eosinófilos urinários têm pouco significado diagnóstico; os sinais sistêmicos de reação medicamentosa costumam estar ausentes; a biópsia renal pode ser esclarecedora
Outras causas de LRA intrínseca			
Glomerulonefrite/vasculite	As manifestações variáveis **(Cap. 338)** incluem erupção cutânea, artralgias, rinossinusite (doença anti-MBG), hemorragia pulmonar (anti-MBG, ANCA, lúpus), infecção cutânea ou faringite recente (pós-estreptocócica)	FAN, ANCA e anti-MBG, sorologia para hepatite, crioglobulinas, hemocultura, níveis baixos de complemento, título de ASO (as anormalidades desses exames dependem da etiologia)	Pode ser necessário realizar biópsia renal
Nefrite intersticial	As causas não farmacológicas incluem síndrome nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU) e infecção por *Legionella*	Eosinofilia, piúria estéril; geralmente sem oligúria	Os eosinófilos urinários têm pouco significado diagnóstico; a biópsia renal pode ser necessária
PTT/SHU	Anormalidades neurológicas e/ou LRA; diarreia recente; uso de inibidores da calcineurina; gestação ou pós-parto; espontânea	Esquizócitos no esfregaço do sangue periférico, LDH alta, anemia, trombocitopenia	A "SHU típica" se refere a LRA com pródromo de diarreia, em geral devido à toxina Shiga liberada de *Escherichia coli* ou outras bactérias; a "SHU atípica" deve-se a desregulação herdada ou adquirida do complemento. A "PTT-SHU" se refere a casos esporádicos em adultos. O diagnóstico pode envolver

			o rastreamento para a atividade de ADAMTS13, *E. coli* produtora de toxina Shiga, avaliação genética de proteínas reguladoras do complemento e biópsia renal
Doença ateroembólica	Manipulação recente da aorta ou de outras artérias calibrosas; pode ser espontânea ou ocorrer após tratamento anticoagulante; placas na retina, púrpura palpável, livedo reticular, hemorragia digestiva	Hipocomplementenemia, eosinofilúria (variável), graus variáveis de proteinúria	A biópsia da pele ou do rim pode confirmar o diagnóstico
LRA pós-renal	História de cálculos renais, doença da próstata, obstrução do cateter vesical, neoplasia retroperitoneal ou pélvica	Nenhuma alteração específica além da LRA; pode haver piúria ou hematúria	Exames de imagem como tomografia computadorizada ou ultrassonografia

Abreviações: FAN, fator antinuclear; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; anti-MBG, antimembrana basal glomerular; ASO, antiestreptolisina O; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; DRC, doença renal crônica; FeNa, excreção fracionada de sódio; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; LDH, lactato desidrogenase; LRA, lesão renal aguda; PTT/SHU, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica; U, ureia.

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

O contexto clínico, a história detalhada e o exame físico completo geralmente reduzem as possibilidades do diagnóstico diferencial da etiologia da LRA. A azotemia pré-renal deve ser considerada quando o paciente tem vômitos, diarreia e glicosúria com poliúria secundária ou utiliza vários fármacos, inclusive diuréticos, AINEs, inibidores da ECA e BRAs. Os sinais físicos como hipotensão ortostática, taquicardia, diminuição da pressão venosa jugular, redução do turgor cutâneo e mucosas desidratadas são detectados comumente quando há azotemia pré-renal. A história de doença prostática, nefrolitíase ou neoplasias malignas pélvicas ou para-aórticas deve sugerir a possibilidade de LRA pós-renal. A presença ou a ausência de sinais e sintomas nos estágios iniciais da obstrução das vias urinárias depende da localização do processo obstrutivo. Dor em cólica no flanco com irradiação para a virilha sugere obstrução ureteral aguda. Noctúria e aumento da frequência ou hesitação urinária podem ocorrer com as doenças prostáticas. Distensão abdominal e dor suprapúbica podem estar associadas a distensão vesical maciça. O diagnóstico definitivo de obstrução necessita de investigações radiológicas.

A revisão cuidadosa de todos os fármacos utilizados é fundamental à investigação dos pacientes com LRA. Além de causarem LRA comumente, as doses dos fármacos administrados devem ser ajustadas com base na TFG estimada. As reações idiossincrásicas a uma gama variada de fármacos podem causar nefrite intersticial alérgica, que pode acompanhar-se de febre, artralgias e erupção eritematosa pruriginosa. Entretanto, a ausência de manifestações sistêmicas de hipersensibilidade não exclui o diagnóstico de nefrite intersticial.

A LRA acompanhada de púrpura palpável, hemorragia pulmonar ou rinossinusite sugere a possibilidade de vasculite sistêmica com glomerulonefrite. A doença ateroembólica pode estar associada a livedo reticular e outros sinais de embolia nos membros inferiores. Abdome tenso deve sugerir uma síndrome compartimental aguda do abdome, que requer a aferição da pressão intravesical. Os sinais de isquemia de membros podem indicar o diagnóstico de rabdomiólise.

ACHADOS URINÁRIOS

A anúria absoluta nos estágios iniciais da LRA não é comum, exceto nas seguintes situações: obstrução total das vias urinárias, obstrução das artérias renais, choque séptico incontrolável, isquemia grave (geralmente com necrose cortical), ou glomerulonefrite proliferativa ou vasculite grave. A redução do débito urinário (a oligúria é definida por volume urinário < 400 mL/24 horas) costuma indicar LRA mais grave (i.e., TFG menor) que nos casos em que o débito urinário está preservado. A oligúria está associada a prognósticos clínicos mais desfavoráveis. A preservação do débito urinário pode ocorrer com diabetes insípido nefrogênico típico das obstruções crônicas das vias urinárias, doença tubulointersticial ou nefrotoxicidade causada pela cisplatina ou pelos aminoglicosídeos, entre outras causas. Urina avermelhada ou marrom pode ocorrer com ou sem hematúria macroscópica; se a cor persiste no sobrenadante após a centrifugação, deve-se suspeitar de nefropatia por pigmento secundário à rabdomiólise ou à hemólise.

O exame de urina (EAS) simples e o exame do sedimento urinário são recursos de valor inestimável, mas seus resultados devem ser correlacionados com o quadro clínico em razão de sua sensibilidade e especificidade limitadas **(Fig. 334.6)** **(Cap. 62e)**. Quando não há proteinúria preexistente secundária à DRC, a LRA isquêmica ou nefrotóxica causa proteinúria leve (<1 g/dia). Proteinúria mais acentuada nos pacientes com LRA sugere lesão da barreira de ultrafiltração glomerular ou excreção das cadeias leves do mieloma; estas últimas proteínas não são detectadas pelos testes com fitas urinárias convencionais (que detectam albumina), e o teste com ácido sulfossalicílico ou a imunoeletroforese devem ser realizados. O ateroembolismo pode causar graus variáveis de proteinúria. Por vezes, a proteinúria maciça ("faixa nefrótica": > 3,5 g/dia) pode ocorrer com glomerulonefrite, vasculite ou nefrite intersticial (principalmente causada por AINEs). A LRA também pode complicar a evolução da doença por lesões mínimas, que é uma das causas da síndrome nefrótica **(Cap. 332e)**. Quando o teste da fita urinária é positivo para hemoglobina, mas há poucas hemácias evidentes no sedimento urinário, deve-se suspeitar de rabdomiólise ou hemólise.

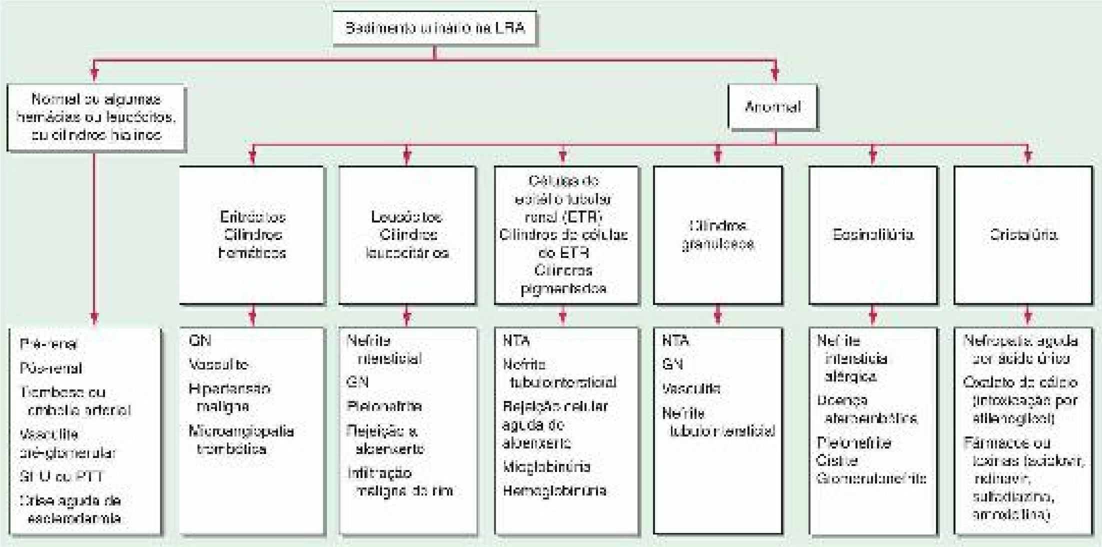
Sedimento urinário na LRA
Normal ou algumas hemácias ou leucócitos, ou cilindros hialinos
Anormal
Eritrócitos Cilindros hemáticos
Leucócitos Cilindros leucocitários
Células do epitélio tubular renal (ETR) Cilindros de células do ETR Cilindros pigmentados
Cilindros granulosos
Eosinofilúria
Cristalúria
Pré-renal
Pós-renal
Trombose ou embolia arterial
Vasculite pré-glomerular
SHU ou PTT
Crise aguda de esclerodermia
GN
Vasculite
Hipertensão maligna
Microangiopatia trombótica
Nefrite intersticial
GN
Pielonefrite
Rejeição a aloenxerto
Infiltração maligna do rim
NTA
Nefrite tubulointersticial
Rejeição celular aguda do aloenxerto
Mioglobinúria
Hemoglobinúria
NTA
GN
Vasculite
Nefrite tubulointersticial
Nefrite intersticial alérgica
Doença ateroembólica
Pielonefrite
Cistite
Glomerulonefrite
Nefropatia aguda por ácido úrico
Oxalato de cálcio (intoxicação por etilenoglicol)
Fármacos ou toxinas (aciclovir, indinavir, sulfadiazina, amoxicilina)

FIGURA 334.6 Interpretação das anormalidades do sedimento urinário na lesão renal aguda (LRA). GN, glomerulonefrite; NTA, necrose tubular aguda; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; SHU, síndrome hemolítico-urêmica. *(Adaptada de L Yang, JV Bonventre: Diagnosis and clinical evaluation of acute kidney injury. In Comprehensive Nephrology, 4th ed. J Floege et al [eds]. Philadelphia, Elsevier, 2010.)*

A azotemia pré-renal pode evidenciar-se por cilindros hialinos ou sedimento urinário inexpressivo. A LRA pós-renal também pode produzir sedimento urinário inexpressivo, mas pode haver hematúria e piúria, dependendo da causa da obstrução. A LRA secundária à NTA causada por lesão isquêmica, sepse ou algumas nefrotoxinas produz anormalidades características no sedimento urinário: cilindros granulosos pigmentados "marrom turvo" e cilindros de células do epitélio tubular. Entretanto, essas anormalidades podem estar ausentes em mais de 20% dos casos. A glomerulonefrite pode formar hemácias dismórficas ou cilindros hemáticos. A nefrite intersticial pode causar a formação de cilindros leucocitários. As anormalidades do sedimento urinário têm certa sobreposição na glomerulonefrite e na nefrite intersticial, e o diagnóstico nem sempre é possível com base apenas na análise do sedimento. Os eosinófilos urinários têm pouco significado no diagnóstico diferencial, porque podem ocorrer com nefrite intersticial, pielonefrite, cistite, doença ateroembólica ou glomerulonefrite. A cristalúria pode ser importante para a confirmação do diagnóstico. A detecção dos cristais de oxalato na urina dos pacientes com LRA deve levar à investigação imediata de intoxicação por etilenoglicol. Cristais abundantes de ácido úrico podem aparecer na síndrome da lise tumoral.

ACHADOS NOS EXAMES DE SANGUE

Alguns tipos de LRA estão associados a padrões característicos de elevação e redução da Cr. Em geral, a azotemia pré-renal causa elevações modestas da Cr, que retorna aos níveis basais com a normalização do estado hemodinâmico. A nefropatia por contraste causa elevação da Cr nas primeiras 24 a 48 horas, com níveis máximos alcançados dentro de 3 a 5 dias e regressão em 5 a 7 dias. Por outro lado, a doença ateroembólica geralmente se evidencia por elevações mais subagudas da Cr, embora a LRA grave com aumentos acentuados da Cr possa ocorrer nesses pacientes. Com muitas toxinas que atuam nas células epiteliais, inclusive aminoglicosídeos e cisplatina, a elevação da Cr em geral começa após 3 a 5 dias a duas semanas depois da primeira dose.

O hemograma completo pode fornecer indícios diagnósticos úteis. A anemia é comum com a LRA e costuma ser multifatorial. A anemia não está relacionada unicamente com os efeitos da LRA na eritropoiese, porque essas alterações demoram muito mais tempo para ocorrer. A eosinofilia periférica pode estar associada à nefrite intersticial, à doença ateroembólica, à poliarterite nodosa e à vasculite de Churg-Strauss. Anemia grave sem sangramento pode indicar hemólise, mieloma múltiplo ou microangiopatia trombótica (p. ex., SHU ou PTT). Outras anormalidades laboratoriais sugestivas de microangiopatia incluem trombocitopenia, esquizócitos no esfregaço do sangue periférico, nível alto de lactato desidrogenase e concentração baixa de haptoglobina. A avaliação de pacientes com suspeita de PTT-SHU inclui a medida dos níveis da protease de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS13) e o teste para *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga. A "SHU atípica" constitui a maioria dos casos adultos de SHU; o teste genético é importante porque se estima que 60 a 70% dos casos de SHU atípica têm mutações em genes que codificam proteínas reguladoras da via alternativa do complemento.

Frequentemente, a LRA causa hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Entretanto, hiperfosfatemia acentuada com hipocalcemia sugerem rabdomiólise ou síndrome da lise tumoral. Os níveis da creatina-fosfoquinase e o ácido úrico sérico aumentam com a rabdomiólise, enquanto a síndrome da lise tumoral caracteriza-se por níveis normais ou ligeiramente elevados de creatina-quinase e concentrações séricas muito altas de ácido úrico. O *anion gap* pode aumentar com qualquer tipo de uremia, em consequência da retenção dos ânions como fosfato, hipurato, sulfato e urato. A coexistência de *anion gap* e *osmolal gap* ampliados pode sugerir intoxicação por etilenoglicol, que também pode causar cristalúria de oxalato. *Anion gap* reduzido pode ser um indício do diagnóstico de mieloma múltiplo em consequência da presença de proteínas catiônicas, que não são quantificadas. As anormalidades laboratoriais sanguíneas úteis ao diagnóstico da glomerulonefrite e da vasculite incluem níveis baixos de complemento e títulos altos dos fatores antinucleares (FANs), anticitoplasma de neutrófilo (ANCAs) e antimembrana basal glomerular (anti-MBG) e crioglobulinas.

ÍNDICES DE INSUFICIÊNCIA RENAL

Vários índices têm sido utilizados para ajudar a diferenciar entre azotemia pré-renal e LRA intrínseca quando há distúrbios da função tubular. A taxa de fluxo tubular reduzida e o índice alto de reciclagem de ureia na medula renal que ocorrem com a azotemia pré-renal podem causar elevações desproporcionais de ureia, quando comparada com a creatinina. Entretanto, outras causas de elevação desproporcional de ureia devem ser mantidas em mente, inclusive hemorragia digestiva alta, hiperalimentação, hipercatabolismo tecidual e tratamento com glicocorticoides.

A excreção fracionada de sódio (FeNa) é a fração do sódio filtrado reabsorvida pelos túbulos e reflete a capacidade de reabsorção renal do sódio e também fatores endógenos e exógenos que afetam a reabsorção tubular. Desse modo, a FeNa depende da ingestão de sódio, do volume intravascular efetivo, da TFG, do uso de diuréticos e da integridade dos mecanismos de reabsorção tubular. Com a azotemia pré-renal, a FeNa pode ser menor que 1%, sugerindo reabsorção ávida do sódio nos túbulos renais. Nos pacientes com DRC, a FeNa pode ser significativamente maior que 1%, apesar de um estado pré-renal sobreposto. A FeNa também pode estar acima de 1%, apesar da hipovolemia causada pelo tratamento com diuréticos. Em geral, os níveis baixos de FeNa ocorrem precocemente na glomerulonefrite (e em outras doenças) e, por essa razão, não devem ser considerados como evidências definitivas de azotemia pré-renal. Desse modo, um nível baixo de FeNa sugere, mas não confirma, a existência de depleção do volume intravascular efetivo e não deve ser usado como único fator para orientar a reposição de volume. Na azotemia pré-renal, a resposta do débito urinário à infusão de cristaloides ou coloides pode ser diagnóstica e terapêutica. Nos pacientes com LRA isquêmica, a FeNa costuma ser maior que 1% em razão da lesão tubular e da incapacidade resultante de reabsorver sódio. Entretanto, várias causas de LRA isquêmica e nefrotóxica podem causar FeNa menor que 1%, incluindo sepse (em geral, nos estágios iniciais), rabdomiólise e nefropatia por contraste.

A capacidade renal de formar urina concentrada depende de muitos fatores, inclusive a função tubular normal nas diversas regiões do rim. Nos pacientes que não utilizam diuréticos e têm função renal basal adequada, a osmolalidade urinária pode ficar acima de 500 mOsm/kg quando há azotemia pré-renal, e isso é compatível com a preservação do gradiente medular e os níveis séricos altos de vasopressina, que causam reabsorção da água e tornam a urina mais concentrada. Contudo, nos indivíduos idosos e nos pacientes com DRC, pode haver anormalidades preexistentes da capacidade de concentração, e isso torna a osmolalidade urinária pouco confiável em muitos casos. A perda da capacidade de concentração é comum na LRA séptica ou isquêmica, resultando em osmolalidade urinária menor que 350 mOsm/kg, mas tal anormalidade não é específica.

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

A etiologia pós-renal sempre deve ser incluída no diagnóstico diferencial da LRA, porque o tratamento costuma ser eficaz quando instituído precocemente. A cateterização simples da bexiga pode excluir a existência de obstrução uretral. Os exames de imagem do trato urinário (ultrassonografia ou TC renal) devem ser obtidos para avaliar a existência de obstrução nos pacientes com LRA, a menos que outro diagnóstico esteja evidente. As anormalidades sugestivas de obstrução incluem dilatação do sistema coletor e hidroureteronefrose. A obstrução pode ocorrer sem anormalidades radiológicas quando há depleção do volume circulante, fibrose retroperitoneal, encarceramento por tumor e também nos estágios iniciais do processo obstrutivo. Quando a suspeita de obstrução ainda é grande, apesar dos exames de imagem normais, a pielografia anterógrada ou retrógrada deve ser realizada. Os exames de imagem também podem fornecer informações adicionais úteis quanto às dimensões e à ecogenicidade dos rins, de forma a facilitar a diferenciação entre LRA *versus* DRC. Na DRC, os rins costumam ser menores, a não ser que o paciente tenha nefropatia diabética, nefropatia associada ao HIV ou doenças infiltrativas. Na LRA, espera-se encontrar rins de tamanho normal. Rins de tamanho aumentado em um paciente com LRA sugerem a possibilidade de nefrite intersticial aguda. Os exames de imagem vasculares podem ser úteis quando há suspeita de obstrução arterial ou venosa, mas os riscos associados à administração do contraste devem ser considerados. Quando possível, a RM com agentes de contraste à base de gadolínio deve ser evitada nos pacientes com LRA grave, em razão da possibilidade de causar fibrose sistêmica nefrogênica, uma complicação rara e grave mais frequente nos pacientes com doença renal em estágio terminal.

BIÓPSIA RENAL

Quando a etiologia da LRA não é definida com base na história clínica, no exame físico, nos exames laboratoriais e na avaliação radiológica, a biópsia renal deve ser considerada. Os resultados da biópsia podem fornecer informações diagnósticas e prognósticas definitivas sobre a doença renal aguda e a DRC. Na maioria dos casos, esse exame é realizado nos pacientes com LRA quando as possibilidades de azotemia pré-renal, LRA pós-renal e LRA isquêmica ou nefrotóxica foram consideradas improváveis e outros diagnósticos possíveis ainda são considerados, inclusive glomerulonefrite, vasculite, nefrite intersticial, nefropatia do mieloma, SHU e PTT e disfunção de um aloenxerto. A biópsia renal está associada a risco de sangramento, que pode ser grave e colocar em risco o rim ou a vida dos pacientes com trombocitopenia ou coagulopatia.

NOVOS BIOMARCADORES

A ureia e a creatinina são biomarcadores funcionais da filtração glomerular, mas não são biomarcadores da lesão tecidual e, por essa razão, podem ser insatisfatórias ao diagnóstico real da lesão do parênquima renal. As elevações de ureia e creatinina também são relativamente lentas após lesão renal. Vários biomarcadores novos de lesão renal foram investigados e mostram-se promissores para o diagnóstico mais precoce e preciso da LRA. A *molécula 1 de lesão renal* (*kidney injury molecule-1*, KIM-1) é uma proteína transmembrana do tipo 1, que está expressa abundantemente pelas células dos túbulos proximais lesados por isquemia ou nefrotoxinas, inclusive cisplatina. A KIM-1 não é expressa em quantidades consideráveis quando não há lesão tubular ou nos tecidos extrarrenais. A função da KIM-1 pode ser a de conferir propriedades fagocíticas às células tubulares, de forma que elas possam eliminar os debris depositados na luz tubular depois da lesão renal. A KIM-1 pode ser detectada na urina logo após lesão isquêmica ou nefrotóxica e, por essa razão, pode ser um biomarcador facilmente aplicável à prática clínica. A *lipocalina associada à gelatinase neutrofílica* (*neutrophil gelatinase associate lipocalin*, NGAL, também conhecida como lipocalina-2 ou siderocalina) é outro biomarcador novo para LRA. A NGAL foi descoberta inicialmente como uma das proteínas dos grânulos dos neutrófilos humanos. Essa proteína pode ligar-se ao complexo sideróforo-ferro e pode produzir efeitos citoprotetores no túbulo proximal. A expressão da NGAL fica acentuadamente aumentada depois da inflamação e da lesão renal, e a proteína pode ser detectada no plasma e na urina dentro de duas horas após a LRA associada ao *bypass* cardiopulmonar. Outros candidatos a marcadores da LRA incluem a interleucina (IL) 18, uma citocina pró-inflamatória da superfamília IL-1 que pode mediar a lesão isquêmica dos túbulos proximais, e a proteína ligadora dos ácidos graxos tipo L, que é expressa em células isquêmicas de túbulos proximais e pode ser renoprotetora por ligar-se a ácidos graxos livres e produtos da peroxidação de lipídeos. Vários outros biomarcadores estão sendo investigados para a identificação mais precoce e acurada da LRA e para a estratificação a fim de identificar as pessoas de maior risco. O uso ideal dos novos biomarcadores para LRA na prática clínica é uma área de contínua investigação.

COMPLICAÇÕES

Os rins desempenham um papel fundamental no controle homeostático de volume, pressão sanguínea, na composição eletrolítica do plasma e equilíbrio acidobásico, assim como da excreção das escórias nitrogenadas e dos outros produtos metabólicos. Por essa razão, as complicações associadas à LRA são diversas e dependem da gravidade da lesão e dos outros distúrbios associados. A LRA leve a moderada pode ser absolutamente assintomática, sobretudo nas fases iniciais de sua evolução.

UREMIA

O acúmulo das escórias nitrogenadas, evidenciado pela concentração elevada de ureia sanguínea, é marca característica da LRA. A ureia propriamente dita causa poucos efeitos tóxicos diretos quando seus níveis estão abaixo de 200 mg/dL. Com as concentrações mais altas, podem ocorrer alterações do estado mental e complicações hemorrágicas. As outras toxinas em geral depuradas pelos rins podem ser responsáveis pelo complexo sintomático conhecido como uremia. Poucas das diversas toxinas urêmicas potenciais foram identificadas com certeza. A correlação entre as concentrações de U e Cr e os sintomas urêmicos é extremamente variável, em parte devido às diferenças individuais nas taxas de síntese desses compostos.

HIPERVOLEMIA E HIPOVOLEMIA

A expansão do volume dos líquidos extracelulares é uma das principais complicações da LRA oligúrica ou anúrica e é atribuída às reduções da excreção de sal e água. O resultado pode ser aumento do peso, edema pendente, elevação da pressão venosa jugular e edema pulmonar; esta última complicação pode ser fatal. O edema pulmonar também pode ser causado pela sobrecarga de volume e pela hemorragia associada às síndromes pulmão-rim. A LRA também pode causar ou agravar a lesão pulmonar aguda evidenciada por aumento da permeabilidade vascular e infiltrados de células inflamatórias no parênquima pulmonar. Em alguns casos, a recuperação da LRA pode seguir-se de poliúria que, se não tratada, pode causar depleção significativa do volume circulante. A fase poliúrica da recuperação pode ser atribuída à diurese osmótica produzida pela ureia e pelas outras escórias retidas, assim como à recuperação mais demorada das funções reabsortivas dos túbulos.

HIPONATREMIA

A administração excessiva de soluções cristaloides hipotônicas ou glicosadas isotônicas pode causar hiposmolalidade e hiponatremia que, nos casos graves, podem causar anormalidades neurológicas, inclusive convulsões.

HIPERPOTASSEMIA

As anormalidades da composição eletrolítica do plasma podem ser leves ou potencialmente fatais. Em muitos casos, a complicação mais preocupante da LRA é hiperpotassemia. A hiperpotassemia grave é particularmente comum nos casos de rabdomiólise, hemólise e síndrome da lise tumoral em consequência da liberação do potássio intracelular das células destruídas. O potássio afeta o potencial das membranas celulares dos tecidos cardíacos e neuromusculares. Fraqueza muscular pode ser um sintoma da hiperpotassemia. A complicação mais grave da hiperpotassemia é atribuída aos efeitos na condução cardíaca, que acarretam arritmias potencialmente fatais.

ACIDOSE

A acidose metabólica – em geral com *anion gap* elevado – é comum com a LRA e pode complicar ainda mais o equilíbrio acidobásico e a homeostase do potássio dos pacientes com outras causas de acidose, inclusive sepse, cetoacidose diabética ou acidose respiratória.

HIPERFOSFATEMIA E HIPOCALCEMIA

A LRA pode causar hiperfosfatemia, principalmente nos pacientes em estados hipercatabólicos ou nos casos de LRA secundária a rabdomiólise, hemólise e síndrome da lise tumoral. A deposição metastática do fosfato de cálcio pode causar hipocalcemia. A hipocalcemia associada à LRA também pode ser atribuída aos distúrbios do eixo da vitamina D-paratormônio-fator de crescimento de fibroblastos 23. Em geral, a hipocalcemia é assintomática, mas pode causar parestesias periorais, cãibras musculares, convulsões, espasmos carpopodais e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Os níveis do cálcio devem ser corrigidos de acordo com o grau de hipoalbuminemia (quando presente), ou as concentrações do cálcio ionizado devem ser monitoradas. A hipocalcemia leve e assintomática não necessita de tratamento.

SANGRAMENTO

As complicações hematológicas da LRA incluem anemia e sangramento, ambos agravados pelas doenças coexistentes como sepse, doença hepática e coagulação intravascular disseminada. Os efeitos hematológicos diretos da uremia da LRA são a depressão da eritropoiese e a disfunção plaquetária.

INFECÇÕES

As infecções são fatores desencadeantes comuns da LRA e também uma de suas complicações temíveis. A imunodepressão foi associada à doença renal em estágio terminal e também pode ocorrer com a LRA grave.

COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

As principais complicações cardíacas da LRA são arritmias, pericardite e derrame pericárdico.

DESNUTRIÇÃO

Em geral, a LRA caracteriza-se por um estado de hipercatabolismo grave e, por essa razão, a desnutrição é uma complicação frequente.

TRATAMENTO LESÃO RENAL AGUDA

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A abordagem aos pacientes que se encontram sob risco de desenvolver ou já desenvolveram LRA depende da etiologia subjacente **(Quadro 334.2)**. No entanto, existem vários princípios aplicáveis a todos os casos. A melhora da função hemodinâmica, a correção dos desequilíbrios hidreletrolíticos, a interrupção do uso de fármacos nefrotóxicos e os ajustes das doses dos fármacos administrados são medidas essenciais. As causas comuns de LRA, inclusive sepse e NTA isquêmica, ainda não têm tratamentos específicos depois que a lesão já ocorreu, mas a monitoração clínica cuidadosa é necessária até que a LRA regrida (se isso ocorrer). Os rins têm enorme capacidade de autorreparação, mesmo após LRA grave com necessidade de diálise. Entretanto, alguns pacientes com LRA não se recuperam totalmente e podem continuar dependentes de diálise. Está cada vez mais claro que a LRA predispõe à progressão acelerada da DRC, a qual é um fator de risco importante para a LRA.

QUADRO 334.2 MANEJO DA LESÃO RENAL AGUDA

Medidas gerais

1. Melhora da hemodinâmica sistêmica e renal por reposição de volume e uso criterioso de vasopressores
2. Interrupção dos agentes nefrotóxicos (p. ex., inibidores da ECA, BRAs, AINEs, aminoglicosídeos), quando possível
3. Instituição da terapia renal substitutiva quando há indicação

Problemas específicos

1. Nefrotoxinas
   a. Rabdomiólise: uso agressivo de líquidos intravenosos; considerar a diurese alcalina forçada
   b. Síndrome de lise tumoral: uso agressivo de líquidos intravenosos e alopurinol ou rasburicase
2. Sobrecarga de volume
   a. Restrição de sal e água
   b. Diuréticos
   c. Ultrafiltração
3. Hiponatremia
   a. Restrição da ingestão enteral de água livre, redução das soluções intravenosas hipotônicas, inclusive as que contêm glicose
   b. A solução salina hipertônica raramente é necessária na LRA. Os antagonistas da vasopressina em geral não são necessários.
4. Hiperpotassemia
   a. Restrição da ingestão dietética de potássio
   b. Interrupção do uso de diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, BRAs e AINEs
   c. Diuréticos de alça para aumentar a perda urinária de potássio
   d. Resina de ligação ao potássio ou permuta iônica (sulfonato de poliestireno sódico)
   e. Insulina (10 unidades de insulina regular) e glicose (50 mL de glicose a 50%) para estimular a entrada do potássio nas células
   f. Tratamento com beta-agonista inalatório para estimular a entrada do potássio nas células

    g. Gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio (1 g) para estabilizar o miocárdio
5. Acidose metabólica
    a. Bicarbonato de sódio (se pH < 7,2 de forma a manter o bicarbonato sérico > 15 mmol/L)
    b. Administração de outras bases (p. ex., THAM)
    c. Terapia renal substitutiva
6. Hiperfosfatemia
    a. Restrição da ingestão dietética de fosfato
    b. Agentes quelantes de fosfato (p. ex., acetato de cálcio, cloridrato de sevelamer, hidróxido de alumínio – ingeridos junto das refeições)
7. Hipocalcemia
    a. Carbonato de cálcio ou gluconato de cálcio se for sintomática
8. Hipermagnesemia
    a. Interrupção do uso de antiácidos contendo Mg^{2+}
9. Hiperuricemia
    a. Na fase aguda, em geral não é necessário tratamento, a menos que haja síndrome da lise tumoral (ver anteriormente)
10. Nutrição
    a. Ingestão proteico-calórica suficiente (20 a 30 kcal/kg por dia) para evitar balanço nitrogenado negativo. A nutrição deve ser fornecida por via enteral sempre que possível
11. Dosagem de fármacos
    a. Controle rigoroso das doses e da frequência de administração dos fármacos; ajustes com base na gravidade da lesão renal
    b. Observe que as concentrações séricas de creatinina podem superestimar a função renal no estado de desequilíbrio característico de pacientes com LRA

Abreviações: AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; BRAs, bloqueadores dos receptores de angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina; THAM, tris(hidroximetil)-aminometano.

Azotemia pré-renal A profilaxia e o tratamento da azotemia pré-renal dependem da melhora da perfusão renal. A composição dos líquidos infundidos deve estar de acordo com os líquidos perdidos. Os sangramentos agudos profusos devem ser tratados com concentrados de hemácias. As soluções cristaloides e/ou coloides isotônicas devem ser utilizadas nos casos de hemorragia aguda menos grave ou perda plasmática associada a queimaduras e à pancreatite. As soluções cristaloides são menos dispendiosas e, provavelmente, têm a mesma eficácia que as soluções coloides. As soluções de hidroxietilamido aumentam o risco de LRA grave e estão contraindicadas. Estudos demonstraram que as soluções cristaloides são preferíveis à albumina nos casos de traumatismo craniano. As soluções cristaloides (p. ex., solução salina a 0,9%) ou coloides isotônicas devem ser utilizadas para repor volume dos pacientes com hipovolemia grave, enquanto os cristaloides hipotônicos (p. ex., solução salina a 0,45%) são suficientes para tratar hipovolemia menos grave. A administração excessiva de cloreto contido na solução salina a 0,9% pode causar acidose metabólica hiperclorêmica e prejudicar a TFG. As soluções contendo bicarbonato (p. ex., soro glicosado a 5% com 150 mEq de bicarbonato de sódio) devem ser usadas quando a acidose metabólica for uma preocupação.

A melhora da função cardíaca na LRA pode exigir a administração de agentes inotrópicos, redutores da pré-carga e da pós-carga, antiarrítmicos e recursos mecânicos (p. ex., balão intra-aórtico). A monitoração hemodinâmica invasiva pode ser necessária para orientar o tratamento.

Cirrose e síndrome hepatorrenal A reposição de líquidos aos pacientes com cirrose, ascite e LRA é difícil porque costuma haver dificuldade em determinar precisamente as condições de volume intravascular. A administração de líquidos intravenosos sob a forma de desafios volêmicos pode ser necessária com finalidades diagnóstica e terapêutica. Contudo, a administração de volumes excessivos pode agravar a ascite e comprometer a função pulmonar dos pacientes com síndrome hepatorrenal ou LRA causada por peritonite bacteriana espontânea. A possibilidade de peritonite deve ser excluída por cultura do líquido ascítico. A albumina pode evitar o desenvolvimento de LRA nos pacientes tratados com antibióticos para peritonite bacteriana espontânea. O tratamento definitivo da síndrome hepatorrenal é o transplante hepático ortotópico. Algumas medidas terapêuticas contemporizadoras mostraram-se eficazes, incluindo a terlipressina (um análogo da vasopressina); a administração simultânea de octreotida (um análogo da somatostatina) e midodrina (um agonista α_1-adrenérgico); e norepinefrina em combinação com albumina intravenosa (25 a 50 g, dose máxima de 100 g/dia).

LRA intrínseca Vários fármacos foram testados e não conseguiram produzir efeitos benéficos comprovados nos pacientes com lesão tubular aguda. Isso inclui peptídeo natriurético atrial, dopamina em doses baixas, antagonistas da endotelina, diuréticos de alça, bloqueadores do canal de cálcio, bloqueadores dos receptores α-adrenérgicos, análogos das prostaglandinas, antioxidantes, anticorpos contra moléculas de adesão leucocitárias, fator de crescimento semelhante à insulina e muitos outros. A maioria dos estudos inclui pacientes com LRA grave e avançada, e o tratamento pode ter sido iniciado tardiamente. Os novos biomarcadores de lesão renal podem oferecer a oportunidade de testar o uso desses fármacos em uma fase mais precoce da LRA.

A LRA associada à glomerulonefrite ou à vasculite pode responder a imunossupressores e/ou plasmaférese **(Cap. 332e)**. A nefrite intersticial alérgica causada por fármacos requer a interrupção do agente desencadeante. Os glicocorticoides têm sido administrados, mas não foram testados em ensaios randomizados, nos casos em que a LRA persiste ou piora apesar da suspensão do fármaco desencadeante. A LRA associada à esclerodermia (crise renal da esclerodermia) deve ser tratada com inibidores da ECA. A PTT-SHU idiopática é uma emergência médica e deve ser tratada imediatamente com plasmaférese. O bloqueio farmacológico da ativação do complemento pode ser efetivo na SHU atípica.

A reposição de volume imediata e vigorosa é essencial aos pacientes com rabdomiólise, que podem inicialmente necessitar de 10 L de líquidos por dia. Os líquidos alcalinos (p. ex., 75 mmol de bicarbonato de sódio acrescentados à solução salina a 0,45%) podem ajudar a evitar lesão tubular e formação de cilindros, mas acarretam o risco de agravar a hipocalcemia. Os diuréticos podem ser administrados quando a reposição de líquidos é adequada, mas não consegue produzir taxas de fluxo urinário entre 200 e 300 mL/hora. Além da diálise para os casos graves ou as medidas gerais de suporte para manter o equilíbrio hidreletrolítico e a perfusão tecidual, não há tratamento específico para a LRA secundária à rabdomiólise. Os níveis de cálcio e fosfato devem ser cuidadosamente controlados porque podem precipitar nos tecidos lesados e ser liberados quando os tecidos cicatrizam.

LRA pós-renal O diagnóstico imediato e a correção precoce da obstrução do trato urinário podem evitar o desenvolvimento de lesões estruturais irreversíveis induzidas pela estase urinária. O local da obstrução define a abordagem terapêutica. A cateterização transuretral ou suprapúbica da bexiga pode ser a única medida necessária inicialmente para tratar estenoses uretrais ou disfunção vesical. A obstrução uretal pode ser tratada pela colocação de um tubo de nefrostomia percutânea ou *stent* ureteral. O alívio da obstrução em geral é seguido de diurese apropriada ao longo de alguns dias. Em casos raros, a poliúria grave persiste em consequência da disfunção tubular e pode exigir a administração contínua de líquidos e eletrólitos intravenosos por períodos longos.

MEDIDAS DE SUPORTE

Manejo do volume A hipervolemia associada à LRA oligúrica ou anúrica pode ser ameaçadora da vida em consequência do edema pulmonar agudo, sobretudo porque muitos pacientes também têm doenças pulmonares associadas e a LRA provavelmente aumenta a permeabilidade vascular pulmonar. O aporte de líquidos e sódio deve ser reduzido e os diuréticos podem ser usados para aumentar o fluxo urinário. Nenhuma evidência indica que o aumento do débito urinário melhore intrinsecamente a história natural da LRA, mas os diuréticos podem ajudar a evitar a necessidade de diálise em alguns casos. Nos casos graves de sobrecarga de volume, a furosemida pode ser administrada em bolo (200 mg) seguida de infusão intravenosa contínua (10 a 40 mg/hora), com ou sem um diurético tiazídico. Na insuficiência cardíaca descompensada, a terapia diurética escalonada é superior à ultrafiltração na preservação da função renal. O tratamento com diuréticos deve ser interrompido se não houver resposta. A dopamina em doses baixas pode aumentar transitoriamente a excreção de sal e água pelos rins dos pacientes com azotemia pré-renal, mas ensaios clínicos não conseguiram demonstrar qualquer efeito benéfico nos pacientes com LRA intrínseca. Em vista do risco de arritmias e isquemia intestinal, alguns especialistas sugeriram que os riscos associados à dopamina possam superar seus efeitos benéficos na profilaxia ou no tratamento da LRA.

Anormalidades eletrolíticas e acidobásicas Os tratamentos dos distúrbios da homeostase do sódio e da hiperpotassemia estão descritos no Capítulo 63. A acidose metabólica não é tratada, a menos que seja grave (pH < 7,20 e bicarbonato sérico < 15 mmol/L). A acidose pode ser tratada com bicarbonato de sódio oral ou intravenoso (Cap. 66), mas a correção excessiva deve ser evitada devido à possibilidade de alcalose metabólica, hipocalcemia, hipopotassemia e sobrecarga de volume. A hiperfosfatemia é comum com a LRA e, em geral, pode ser tratada por limitação da absorção intestinal do fosfato utilizando quelantes específicos (carbonato de cálcio, acetato de cálcio, lantano, sevelamer ou hidróxido de alumínio). Em geral, a hipocalcemia não precisa ser tratada a menos que seja sintomática. O cálcio ionizado deve ser monitorado em vez do cálcio total quando houver hipoalbuminemia.

Desnutrição A desnutrição proteico-calórica é comum com a LRA, principalmente quando há falência sistêmica de múltiplos órgãos. A desnutrição pode causar cetoacidose secundária à inanição e catabolismo proteico. A nutrição excessiva pode aumentar a produção de escórias nitrogenadas e agravar a azotemia. A nutrição parenteral total requer a administração de grandes volumes de líquidos e pode complicar os esforços para controlar a volemia. Conforme as diretrizes do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), os pacientes com LRA devem alcançar uma ingesta total de energia de 20 a 30 kcal/kg por dia. A ingesta de proteínas varia conforme a gravidade da LRA: 0,8 a 1,0 g/kg por dia na LRA não catabólica sem necessidade de diálise; 1,0 a 1,5 g/kg por dia em pacientes em diálise; e até um máximo de 1,7 g/kg por dia se houver hipercatabolismo e terapia de substituição renal contínua. Os digoelementos e as vitaminas hidrossolúveis também devem ser suplementados em pacientes com LRA tratados com diálise e terapia de substituição renal contínua.

Anemia A anemia associada à LRA geralmente é multifatorial e não melhora com os agentes estimuladores da eritropoiese, tendo em vista seu início de ação tardio e a existência de resistência da medula óssea nos pacientes em estado crítico. O sangramento urêmico pode melhorar com desmopressina ou estrogênios, mas requer diálise nos casos de uremia grave ou prolongada. A profilaxia gastrintestinal com inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores do receptor de histamina (H_2) é necessária. A profilaxia para tromboembolismo venoso é importante e deve ser adaptada às condições clínicas; as heparinas de baixo peso molecular e os inibidores do fator Xa têm farmacocinéticas imprevisíveis na LRA grave e devem ser evitados.

Indicações e modalidades de diálise (Ver também Cap. 336) A diálise está indicada quando o tratamento clínico não consegue controlar a sobrecarga de volume, a hiperpotassemia e a acidose; após algumas exposições tóxicas; e quando ocorrem complicações graves da uremia (asterixe, atrito ou derrame pericárdico, encefalopatia, sangramento urêmico). Ainda existem controvérsias quanto à ocasião ideal para iniciar a diálise. A instituição tardia da diálise acarreta o risco de complicações evitáveis da LRA no volume, nos eletrólitos e no metabolismo. Por outro lado, a instituição muito precoce pode expor desnecessariamente os pacientes a acessos intravenosos e a procedimentos invasivos, com seus riscos associados de infecção, sangramento, complicações dos procedimentos e hipotensão. O início da diálise não deve esperar pela ocorrência de uma complicação potencialmente fatal da insuficiência renal. Muitos nefrologistas iniciam a diálise empiricamente para tratar LRA quando a ureia excede um certo valor (200 mg/dL) nos pacientes sem sinais clínicos de recuperação da função renal. As modalidades disponíveis de terapia renal substitutiva para LRA requerem acesso à cavidade peritoneal (diálise peritoneal) ou a vasos sanguíneos calibrosos (hemodiálise, hemofiltração e outras modalidades híbridas). Os solutos pequenos são removidos por uma membrana semipermeável seguindo seus gradientes de concentração (depuração por “difusão”) e/ou acompanhando o movimento da água plasmática (depuração por “convecção”). Em geral, a escolha da modalidade é determinada pela tecnologia disponível de imediato e pela experiência da equipe médica. A diálise peritoneal é realizada por um cateter intraperitoneal temporário. Nos EUA, essa técnica raramente é utilizada para tratar LRA em adultos, mas é bastante usada em outros países, sobremaneira quando não se dispõe da tecnologia de hemodiálise. A solução do dialisato é instilada e removida da cavidade peritoneal a intervalos regulares de forma a assegurar as depurações por difusão e convecção dos solutos através da membrana peritoneal; a ultrafiltração da água é conseguida pela existência de um gradiente osmótico entre os dois lados da membrana peritoneal, geralmente gerados por concentrações altas de glicose no dialisato. Por ser um procedimento contínuo, a diálise peritoneal costuma ser mais bem tolerada pelos pacientes hipotensos do que as modalidades intermitentes como a hemodiálise. A diálise peritoneal pode não ser suficiente para os pacientes em estado hipercatabólico, tendo em vista as limitações inerentes à eficiência dialítica.

A hemodiálise pode ser intermitente ou contínua, e a depuração pode ser realizada por difusão, convecção ou uma combinação de ambas. O acesso vascular é conseguido nas veias femorais, jugulares internas ou subclávias. A hemodiálise é um procedimento intermitente capaz de depurar solutos por difusão e convecção. A hemodiálise costuma ser realizada três a quatro vezes por semana (sessões de 3 a 4 horas) e é a modalidade de terapia renal substitutiva mais utilizada nos casos de LRA. Uma das principais complicações da hemodiálise é a hipotensão, principalmente nos pacientes em estado crítico.

Os procedimentos intravasculares contínuos foram desenvolvidos no início da década de 1980 para tratar pacientes hemodinamicamente instáveis sem provocar alterações rápidas do volume, da osmolaridade e dos eletrólitos, que são típicas da hemodiálise intermitente. A terapia renal substitutiva contínua (TRSC) pode ser realizada com depuração por convecção (hemofiltração venovenosa contínua [HVVC]), com a qual grandes volumes de água plasmática (e os solutos que a acompanham) são forçados a atravessar a membrana semipermeável por meio da pressão hidrostática; em seguida, a água plasmática é reposta por solução fisiológica cristaloide. A TRSC também pode ser conseguida com depuração por difusão (hemodiálise venovenosa contínua [HDVVC]), uma tecnologia semelhante à hemodiálise, embora com taxas menores de fluxo do sangue e do dialisato. Uma modalidade híbrida combina as depurações por difusão e convecção (hemodiafiltração venovenosa contínua [HDFVVC]). De forma a aproveitar algumas das vantagens da TRSC sem necessidade de contar com uma equipe para supervisionar o tratamento ao longo das 24 horas, alguns médicos preferem a diálise lenta de baixa eficiência (DLBE) ou a diálise diária estendida (DDE). Com esse tratamento, os fluxos do sangue e do dialisato são mais altos que com a HDVVC, mas a duração das sessões é reduzida para 12 horas ou menos.

A dose dialítica ideal para os pacientes com LRA ainda não está definida. A hemodiálise intermitente diária e a TRSC em doses altas não conferem vantagem demonstrável no índice de sobrevida ou recuperação renal, mas é importante ter o cuidado de evitar tratamento insuficiente. Alguns estudos não conseguiram demonstrar que as modalidades contínuas são mais eficazes que as intermitentes. Quando disponível, a TRSC geralmente é preferível para pacientes com instabilidade hemodinâmica grave, edema cerebral ou sobrecarga de volume significativa.

DESFECHO E PROGNÓSTICO

O desenvolvimento de LRA está associado a riscos significativamente maiores de mortalidade hospitalar e mortalidade a longo prazo, internações mais prolongadas e custos mais elevados. A azotemia pré-renal (com exceção das síndromes cardiorrenal e hepatorrenal) e a azotemia pós-renal têm prognósticos mais favoráveis do que a maioria dos casos de LRA intrínseca. Os rins podem recuperar-se mesmo após LRA grave com necessidade de diálise. Entretanto, os pacientes que sobrevivem a um episódio de LRA com necessidade de diálise temporária têm riscos extremamente altos de evoluir para DRC, e até 10% podem desenvolver doença renal em estágio terminal. Após a alta hospitalar, é recomendável que os pacientes fiquem sob os cuidados de um nefrologista que possa instituir medidas rigorosas de prevenção da progressão da doença renal. Os pacientes com LRA estão mais sujeitos a morrer prematuramente após deixarem o hospital, mesmo quando recuperam a função renal.

---

[1] N. de R.T. Outras denominações aceitas para o termo *acute kidney injury* são “injúria renal aguda” e “insuficiência renal aguda”, conforme mencionado no texto original. A nomenclatura correta é tema de debate nos congressos brasileiros de nefrologia.

335

Doença renal crônica

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

O termo doença renal crônica (DRC) engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG). A Figura 335.1 fornece uma classificação recentemente atualizada na qual os estágios da DRC são estratificados conforme a TFG estimada e o grau de albuminúria, para predizer o risco de progressão da DRC. Antes, a DRC era estadiada apenas pela TFG. Porém, o risco de piora da função renal está intimamente ligado à quantidade de albuminúria, de modo que ela foi incorporada na classificação.

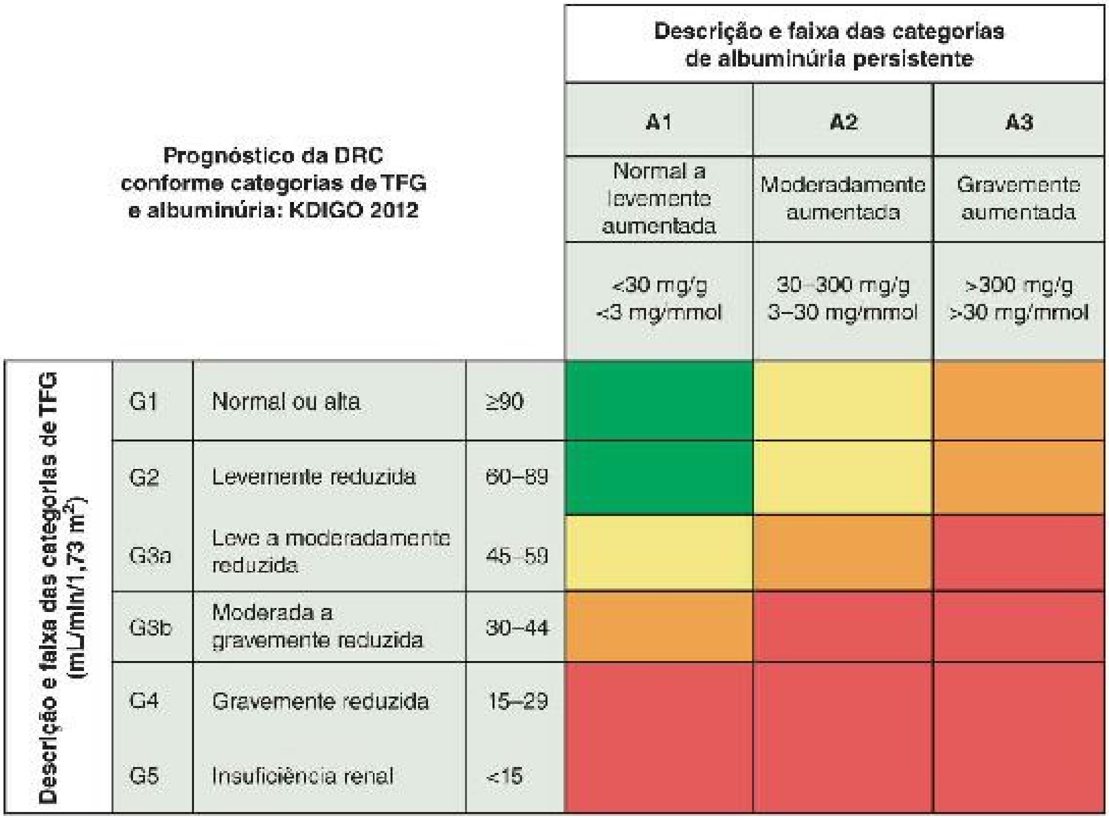

Prognóstico da DRC conforme categorias de TFG e albuminúria: KDIGO 2012

Descrição e faixa das categorias de TFG (mL/min/1,73 m^2)				Descrição e faixa das categorias de albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal ou alta	≥90	🟩	🟨	🟧
	G2	Levemente reduzida	60–89	🟩	🟨	🟧
	G3a	Leve a moderadamente reduzida	45–59	🟨	🟧	🟥
	G3b	Moderada a gravemente reduzida	30–44	🟧	🟥	🟥
	G4	Gravemente reduzida	15–29	🟥	🟥	🟥
	G5	Insuficiência renal	<15	🟥	🟥	🟥

FIGURA 335.1 **Classificação do Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) da doença renal crônica (DRC).** A graduação da cor do verde ao vermelho corresponde ao risco crescente e progressão da DRC. TFG, taxa de filtração glomerular. *(Reproduzida com permissão de Kidney Int Suppl 3:5-14, 2013.)*

Os processos fisiopatológicos, adaptações, apresentações clínicas, avaliação e intervenções terapêuticas associadas com a DRC são o foco deste capítulo. O deprimente termo *doença renal em estágio terminal* representa um estágio da DRC em que o acúmulo de toxinas, líquidos e eletrólitos normalmente excretados pelos rins resulta na *síndrome urêmica*. Essa síndrome leva à morte a menos que as toxinas sejam removidas por terapia renal substitutiva, com uso de diálise ou transplante renal. Essas intervenções são discutidas nos **Capítulos 336 e 337**. Neste capítulo, o termo *doença renal em estágio terminal* foi substituído por *DRC estágio 5*.

FISOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A fisiopatologia da DRC caracteriza-se por dois amplos grupos gerais de mecanismos lesivos: (1) mecanismos desencadeantes específicos da etiologia subjacente (p. ex., anormalidades do desenvolvimento ou da integridade renal determinadas geneticamente, deposição de imunocomplexos e inflamação em alguns tipos de glomerulonefrite, ou exposição a toxinas em algumas doenças dos túbulos e do interstício renais); e (2) um conjunto de mecanismos progressivos que envolvem hiperfiltração e hipertrofia dos néfrons viáveis remanescentes, que são consequências comuns da redução prolongada da massa renal, independentemente da etiologia primária **(Cap. 333e)**. As respostas à redução da quantidade de néfrons são mediadas por hormônios vasoativos, citocinas e fatores de crescimento. Por fim, essas adaptações de curto prazo (hiperfiltração e hipertrofia) tornam-se mal-adaptativas à medida que as elevações da pressão e do fluxo sanguíneos dentro do néfron predispõem à distorção da arquitetura dos glomérulos, função anormal dos podócitos e rompimento da barreira de filtração, levando a esclerose e destruição dos néfrons remanescentes **(Fig. 335.2)**. O aumento da atividade intrarrenal do sistema renina-angiotensina (SRA) parece contribuir para a hiperfiltração adaptativa inicial e para a subsequente hipertrofia mal-adaptativa e esclerose. Esse processo explica por que a redução da massa renal secundária a uma lesão isolada pode causar declínio progressivo da função renal ao longo de muitos anos **(Fig. 335.3)**.

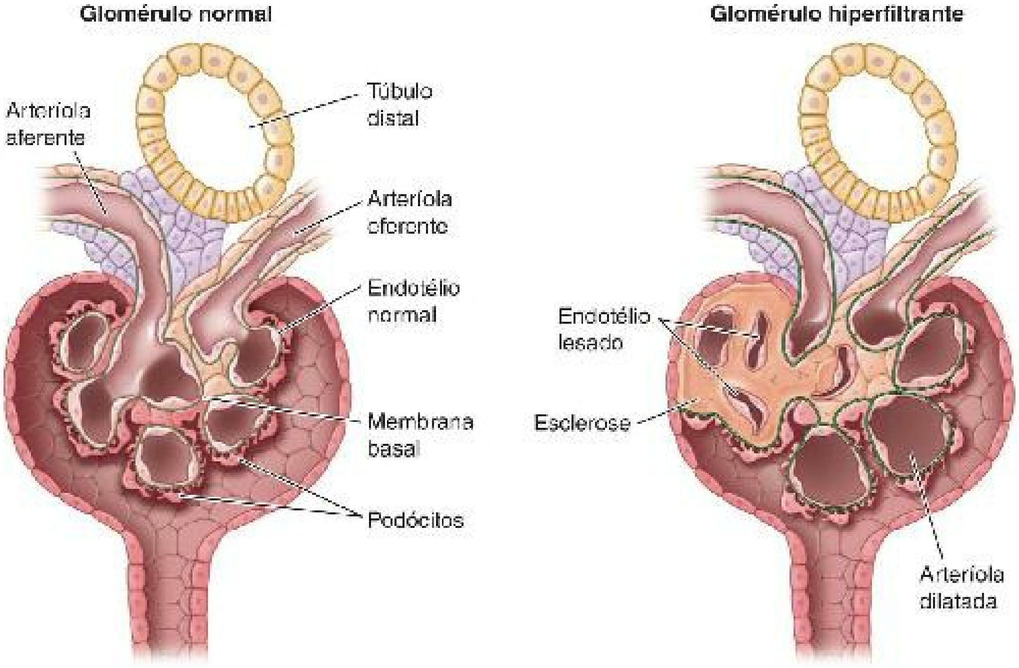
Glomérulo normal
Arteríola aferente
Túbulo distal
Arteríola eferente
Endotélio normal
Membrana basal
Podócitos
Glomérulo hiperfiltrante
Endotélio lesado
Esclerose
Arteríola dilatada

FIGURA 335.2 À ***esquerda:*** Ilustração da arquitetura normal do glomérulo. À ***direita:*** Alterações glomerulares secundárias associadas à redução numérica dos néfrons, inclusive dilatação dos lúmens capilares e formação de aderências focais, que parecem ocorrer em consequência da hiperfiltração e da hipertrofia compensatórias dos néfrons remanescentes. *(Modificada de JR Ingelfinger: N Engl J Med 348:99, 2003.)*

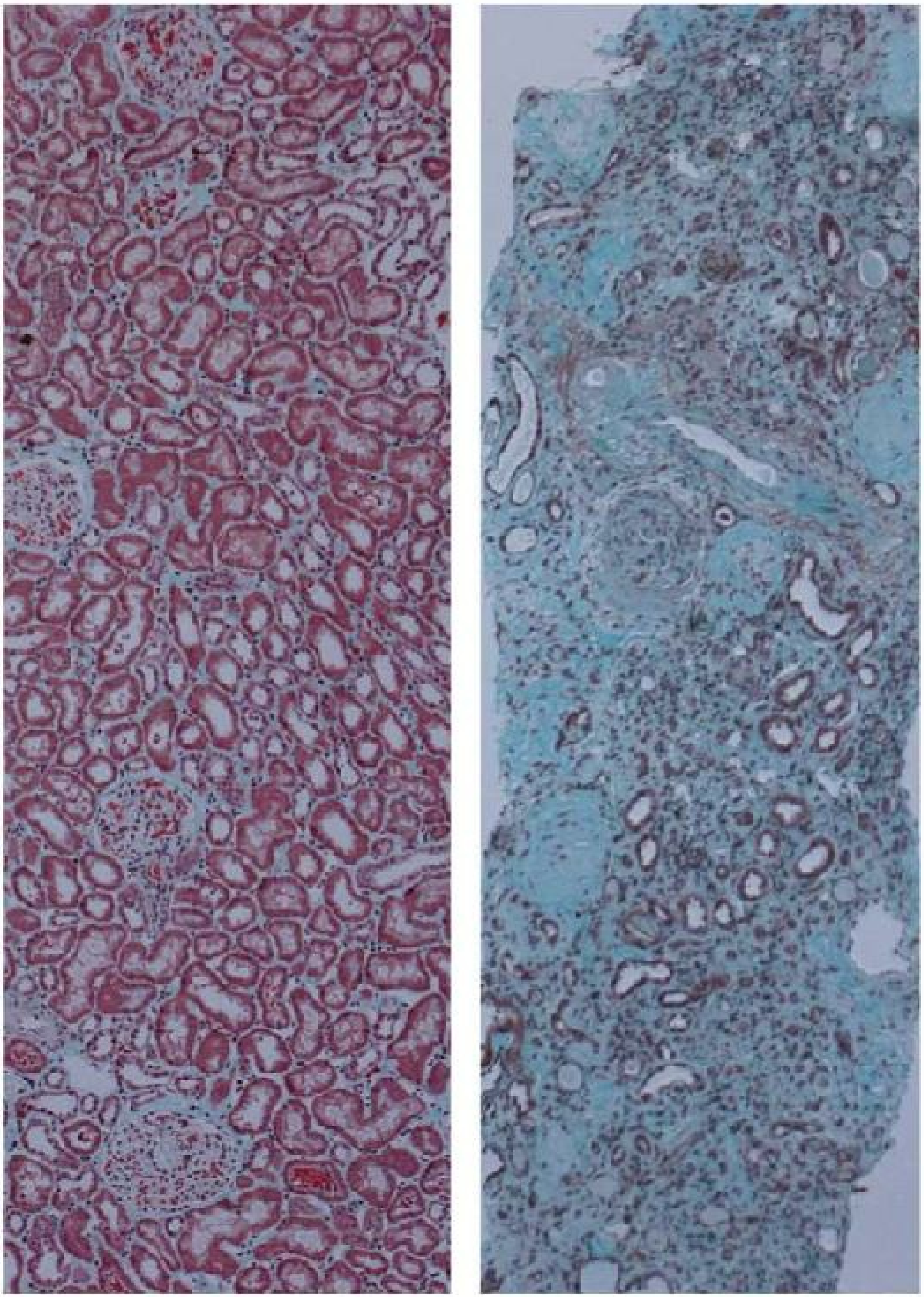

FIGURA 335.3 À ***esquerda:*** Fotografia de microscopia eletrônica de pequeno aumento do rim normal demonstrando glomérulos normais e estruturas tubulointersticiais saudáveis sem fibrose. À ***direita:*** Fotografia de microscopia eletrônica de pequeno aumento de doença renal crônica com esclerose de muitos glomérulos e fibrose tubulointersticial grave (coloração tricrômica de Masson, magnificação ×40). *(Cortesia do Dr. Andrew Herzenberg.*)

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO E ESTADIAMENTO DA DRC

É importante reconhecer os fatores que aumentam o risco de DRC, mesmo nos indivíduos com TFG normal. Os fatores de risco incluem baixo peso ao nascer para a idade gestacional, obesidade infantil, hipertensão, diabetes melito, doença autoimune, idade avançada, descendência africana, história familiar de doença renal, episódio pregresso de lesão renal aguda e existência de proteinúria, sedimento urinário anormal ou anormalidades estruturais do trato urinário.

Muitas formas raras hereditárias de DRC seguem um padrão de herança mendeliana, em geral como parte de uma síndrome sistêmica, com a forma mais comum dessa categoria sendo a doença renal policística autossômica dominante. Além disso, pesquisas recentes sobre a genética da predisposição a doenças complexas comuns **(Ca p. 82)** revelaram variantes na sequência de DNA em diversos *loci* genéticos que estão associados com formas comuns de DRC. Um exemplo marcante é a detecção das versões alélicas do gene *APOL1* nos ancestrais das populações da África ocidental, que contribuem para o aumento de várias vezes na frequência de algumas etiologias comuns da DRC não diabética (p. ex., glomerulosclerose segmentar focal) entre os afro-americanos e hispano-americanos. A prevalência em populações da África Ocidental parece ter emergido como adaptação evolutiva que conferia proteção contra patógenos tropicais. Como em outras doenças comuns com componente hereditário, um desencadeante ambiental (como um patógeno viral) é necessário para transformar o risco genético em doença.

Para fazer o estadiamento da DRC é necessário estimar a TFG em vez de se basear na concentração sérica de creatinina **(Quadro 335.1)**. Hoje, muitos laboratórios fornecem uma TFG estimada (ou “TFG-e”) com base nessas equações.

QUADRO 335.1 EQUAÇÕES RECOMENDADAS PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG) COM BASE NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DA CREATININA (S_{CR}), IDADE, SEXO, RAÇA E PESO CORPORAL

1. Equação estabelecida pelo estudo Modification of Diet in Renal Disease

TFG estimada (mL/min por 1,73 m^2) = $1{,}86 \times (S_{Cr})^{-1{,}154} \times (\text{idade})^{-0{,}203}$
Multiplicar por 0,742 se for mulher
Multiplicar por 1,21 se for afro-americano

2. Equação CKD-EPI

$\text{TFG} = 141 \times \text{mín.}(S_{Cr}/\kappa,\ 1)^{\alpha} \times \text{máx.}(S_{Cr}/\kappa,\ 1)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{Idade}}$
Multiplicar por 1,018 se for mulher
Multiplicar por 1,159 se for afro-americano
onde S_{Cr} refere-se à creatinina sérica em mg/dL, κ é igual a 0,7 para as mulheres e 0,9 para os homens, α é igual a –0,329 para as mulheres e –0,411 para os homens, mín. indica o valor mínimo da S_{Cr}/κ ou 1, e máx. indica o valor máximo de S_{Cr}/κ ou 1.

Abreviação: CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

O declínio médio anual normal da TFG com a idade, a partir do valor máximo (cerca de 120 mL/min/1,73 m^2) alcançado na terceira década de vida, é de cerca de 1 mL/min/1,73 m^2 ao ano, atingindo um valor médio de 70 mL/min/1,73 m^2 aos 70 anos de idade. Embora a TFG reduzida ocorra com o envelhecimento humano, a TFG mais baixa significa uma real perda de função renal com todas as implicações do estágio correspondente de DRC. A TFG média é menor nas mulheres em comparação com os homens. Por exemplo, uma mulher na faixa de 80-89 anos com creatinina sérica normal pode ter TFG de apenas 50 mL/min/1,73 m^2. Desse modo, mesmo uma elevação discreta da concentração sérica de creatinina (p. ex., 1,5 mg/dL [130 μmol/L]) frequentemente significa redução expressiva da TFG na maioria dos indivíduos.

As equações para a estimativa da TFG são válidas apenas para pacientes em estado de equilíbrio, isto é, sem variações da creatinina em questão de dias.

A quantificação da albuminúria também ajuda a monitorar a lesão dos néfrons e a resposta ao tratamento de alguns tipos de DRC, principalmente das doenças glomerulares crônicas. Embora a obtenção cuidadosa da urina de 24 horas seja o “padrão de referência” para a quantificação da albuminúria, o índice proteinúria-creatinúria na primeira amostra de urina fornecida pela manhã em geral é mais fácil e correlaciona-se bem com as amostras de 24 horas, embora não seja tão exato quanto estas últimas. O termo *microalbuminúria* (**Fig. 335.1**, estágio A2) refere-se à excreção de albumina em quantidades muito pequenas para serem detectadas pelas fitas de teste urinário ou pelas determinações convencionais da proteína urinária. Esse é um teste de rastreamento confiável para a detecção precoce da doença renal e pode ser um marcador da existência de doença microvascular em geral. Quando o paciente excreta grandes quantidades de albumina, não há razão para realizar uma pesquisa para microalbuminúria.

Em geral, os estágios 1 e 2 da DRC não estão associados a quaisquer sintomas atribuíveis à redução da TFG. Se o declínio da TFG progredir aos estágios 3 e 4, as complicações clínicas e laboratoriais da DRC serão mais proeminentes. Quase todos os sistemas do organismo são afetados, mas as complicações mais evidentes são anemia e a fadiga associada; perda do apetite com desnutrição progressiva; anormalidades do cálcio, fósforo e hormônios que regulam os minerais, como $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), paratormônio (PTH) e fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF-23); e anormalidades da hemostasia do sódio, do potássio, da água e do equilíbrio acidobásico. Muitos pacientes, principalmente os idosos, apresentam valores de TGF-e compatíveis com DRC 2 ou 3. Contudo, a maioria desses pacientes não apresentará deterioração adicional da função renal. O médico da atenção básica deve reavaliar a função renal e, se estiver estabilizada e não houver proteinúria associada, o paciente geralmente pode ser tratado neste nível de complexidade. Entretanto, se houver indícios de declínio da TFG e hipertensão descontrolada ou proteinúria, será recomendável encaminhar o paciente a um nefrologista. Quando a DRC avança para o estágio 5, as toxinas acumulam-se e o paciente costuma demonstrar alterações marcantes em suas atividades da vida diária, em seu bem-estar, em seu estado nutricional e na homeostase hidreletrolítica e, por fim, evolui para a *síndrome urêmica*.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Com base em dados de estudos populacionais, alguns autores estimaram que, nos Estados Unidos (EUA), no mínimo 6% da população adulta tenha DRC nos estágios 1 e 2. As mesmas estimativas sugeriram que outros 4,5% da população americana tenham DRC nos estágios 3 e 4. O **Quadro 335.2** descreve as cinco categorias mais frequentes de etiologias da DRC que, em conjunto, representam mais de 90% de todos os casos mundiais da doença. A contribuição relativa de cada categoria varia nas diferentes regiões geográficas. Na América do Norte e na Europa, a causa mais comum de DRC é nefropatia diabética, na maioria dos casos secundária ao diabetes melito tipo 2. Os pacientes com DRC recém-diagnosticada também costumam se apresentar com hipertensão. Quando não há outros indícios evidentes de doença renal glomerular ou tubulointersticial primária, a DRC em geral é atribuída à hipertensão. Todavia, hoje se sabe que esses pacientes podem ser classificados em dois grupos. O primeiro inclui os indivíduos portadores de glomerulopatia primária silenciosa (inclusive glomerulosclerose segmentar focal) sem manifestações nefróticas ou nefríticas evidentes da doença glomerular **(Cap. 338)**. O segundo grupo inclui os pacientes nos quais a hipertensão e a nefrosclerose progressivas representam o correspondente renal de uma doença vascular sistêmica, que costuma incluir patologias de pequenos e grandes vasos cardíacos e cerebrais. Essa última combinação é especialmente comum em idosos, nos quais a isquemia renal crônica como causa de DRC pode não ser diagnosticada de maneira adequada. A incidência crescente de DRC na população idosa é atribuída em parte à queda das taxas de mortalidade devidas a complicações cardíacas e cerebrais da doença vascular aterosclerótica, permitindo que uma porcentagem maior da população termine apresentando o componente renal da doença vascular generalizada. No entanto, é importante entender que a grande maioria dos pacientes com DRC nos estágios iniciais morre em razão das consequências cardiovasculares e cerebrovasculares da doença vascular, antes que possa progredir para os estágios mais avançados da DRC. Na verdade, hoje se sabe que mesmo uma redução mínima da TFG ou a detecção de albuminúria é um fator de risco importante para doença cardiovascular.

QUADRO 335.2 **PRINCIPAIS CATEGORIAS DE ETIOLOGIAS DE DRC**[a]

- Nefropatia diabética

- Glomerulonefrite
- DRC associada à hipertensão (inclui doença renal vascular e isquêmica e doença glomerular primária com hipertensão associada)
- Doença renal policística autossômica dominante
- Outras nefropatias císticas e tubulointersticiais

[a] A contribuição relativa de cada categoria varia com a região geográfica e a etnia.

FISIOPATOLOGIA E BIOQUÍMICA DA UREMIA

Embora as concentrações séricas de ureia e creatinina sejam utilizadas para avaliar a capacidade excretora dos rins, o acúmulo dessas duas moléculas não explica, por si só, muitos dos sinais e dos sintomas que caracterizam a síndrome urêmica na insuficiência renal avançada. Centenas de toxinas acumuladas na insuficiência renal têm sido implicadas na síndrome urêmica. Isso inclui compostos hidrossolúveis, hidrofóbicos, ligados a proteínas, com carga e sem carga. Outros tipos de escórias nitrogenadas excretadas incluem os compostos guanidínicos, os uratos e hipuratos, produtos do metabolismo do ácido nucleico, as poliaminas, o mioinositol e os fenóis, os benzoatos e indóis. Desse modo, fica evidente que as concentrações séricas da ureia e da creatinina, embora possam ser determinadas facilmente, devem ser entendidas como marcadores substitutos e imprecisos desses compostos; a monitoração dos níveis da ureia e da creatinina do paciente com disfunção renal é uma simplificação exagerada do estado urêmico.

A síndrome urêmica e o estado patológico associado à disfunção renal avançada envolvem mais que uma falência excretora dos rins. Numerosas funções metabólicas e endócrinas desempenhadas normalmente pelos rins também são comprometidas ou suprimidas, e isso causa anemia, desnutrição e anormalidades do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas. Além disso, os níveis plasmáticos de muitos hormônios (como PTH, FGF-23, insulina, glucagon, hormônios esteroides, como a vitamina D e os hormônios sexuais, e prolactina) alteram-se na DRC em razão da excreção reduzida, da sua decomposição reduzida ou da regulação hormonal anormal. Por fim, a DRC está associada à piora da inflamação sistêmica. Os níveis altos de proteína C-reativa são detectados simultaneamente aos outros reagentes da fase aguda, enquanto as concentrações dos chamados reagentes negativos da fase aguda (p. ex., albumina e fetuína) diminuem com a redução progressiva da TFG. Desse modo, a inflamação associada à DRC é importante para a *síndrome de desnutrição-inflamação-aterosclerose/calcificação*, que contribui para a aceleração da doença vascular e a comorbidade associada à doença renal avançada.

Em resumo, a fisiopatologia da síndrome urêmica pode ser subdividida em manifestações disfuncionais em três esferas: (1) distúrbios secundários ao acúmulo das toxinas normalmente excretadas pelos rins, como os produtos do metabolismo das proteínas; (2) anormalidades consequentes à perda das outras funções renais, como a homeostase hidreletrolítica e a regulação hormonal; e (3) inflamação sistêmica progressiva e suas consequências vasculares e nutricionais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DA UREMIA

A uremia causa distúrbios funcionais em quase todos os sistemas do organismo. A diálise crônica pode reduzir a incidência e a gravidade de alguns desses distúrbios, de forma que as manifestações evidentes e marcantes da uremia praticamente desapareceram do cenário de saúde moderno. Entretanto, mesmo o tratamento dialítico ideal não é totalmente efetivo como terapia renal substitutiva, porque alguns distúrbios resultantes da disfunção renal não melhoram com diálise.

DISTÚRBIOS VOLÊMICOS, ELETROLÍTICOS E ACIDOBÁSICOS

Homeostase do sódio e da água Na maioria dos pacientes com DRC estável, as quantidades corporais totais de sódio e água mostram-se modestamente aumentadas, embora isso possa não ser perceptível ao exame clínico. Com a função renal normal, a reabsorção tubular do sódio e da água filtrados é ajustada de forma que a excreção urinária fique igual à ingestão total. Alguns tipos de doença renal (p. ex., glomerulonefrite) desvirtuam esse equilíbrio de tal modo que a ingestão dietética de sódio seja maior que sua excreção urinária, resultando na retenção de sódio e consequente expansão do volume de líquido extracelular (VLEC). Isso pode contribuir para a hipertensão que, por si própria, pode acelerar a lesão dos néfrons. Enquanto a ingestão de água não for maior que sua capacidade de eliminação, a expansão do VLEC será isotônica e o paciente terá concentração plasmática de sódio **(Cap. 333e)**. A hiponatremia não é comum nos pacientes com DRC, mas, quando presente, pode melhorar com a restrição de água. O paciente com expansão do VLEC (edema periférico, às vezes com hipertensão pouco responsiva ao tratamento) deve ser orientado a fazer restrição de sal. Os diuréticos tiazídicos têm pouca utilidade nos estágios 3 a 5 da DRC, de modo que a administração dos diuréticos de alça (como furosemida, bumetanida ou torsemida) também pode ser necessária. Com a DRC, a resistência aos diuréticos de alça costuma impor a necessidade de utilizar doses mais altas que as administradas aos pacientes com função renal normal. A combinação dos diuréticos de alça com a metolazona, que inibe o cotransportador de sódio-cloreto do túbulo contorcido distal, pode promover a excreção renal de sal. Com a DRC avançada, a resistência aos diuréticos com edema e hipertensão intratáveis pode ser um indício da necessidade de iniciar a diálise.

Além dos distúrbios da excreção de sal e água, alguns pacientes com DRC podem, em vez disso, apresentar reduzida conservação renal de sódio e água. Quando há uma causa extrarrenal para a perda de líquidos (p. ex., perdas gastrintestinais), esses pacientes podem ser suscetíveis à depleção do VLEC em razão da incapacidade de os rins insuficientes reterem quantidades adequadas de sódio filtrado. Além disso, a depleção do VLEC, em razão das perdas GIs ou do tratamento diurético exagerado, pode comprometer ainda mais a função renal em consequência da hipoperfusão ou por um mecanismo “pré-renal”, resultando na descompensação aguda da insuficiência renal crônica. Nesses casos, a reposição cuidadosa do volume com soro fisiológico pode normalizar o VLEC e levar a função renal aos níveis basais, sem necessidade de se recorrer à diálise.

Homeostase do potássio Com a DRC, o declínio da TFG não se acompanha necessariamente da redução correspondente da excreção urinária de potássio, que é mediada de modo predominante pela secreção aldosterona-dependente nos segmentos distais dos néfrons. Nesses pacientes, outra defesa contra a retenção de potássio é o aumento da sua excreção pelo trato GI. Apesar dessas duas respostas homeostáticas, a hiperpotassemia pode ser precipitada em determinadas situações clínicas. Isso inclui o aumento da ingesta dietética de potássio, o catabolismo proteico, a hemólise, a hemorragia, a transfusão de hemácias estocadas e a acidose metabólica. Além disso, diversos fármacos podem inibir a excreção renal do potássio e causar hiperpotassemia. Os fármacos mais importantes nesse sentido são os inibidores do SRA e a espironolactona, bem como outros diuréticos poupadores de potássio, inclusive amilorida, eplerenona e triantereno.

Algumas causas de DRC podem estar associadas à alteração mais precoce e profunda dos mecanismos secretores de potássio no néfron distal, que se torna desproporcional ao declínio da TFG. Isso inclui os distúrbios associados ao hipoaldosteronismo hiporreninêmico (p. ex., diabetes) e as doenças renais que afetam preferencialmente o néfron distal (p. ex., uropatia obstrutiva e nefropatia falciforme).

A hipopotassemia não é comum na DRC e em geral reflete as reduções extremas da ingestão dietética de potássio, principalmente quando associadas ao tratamento diurético excessivo ou às perdas GI concomitantes. O uso de suplementos de potássio e de diuréticos poupadores de potássio pode ser arriscado em pacientes com déficit de função renal, devendo ser constantemente reavaliado à medida que diminui a TFG.

Acidose metabólica A acidose metabólica é um distúrbio comum na DRC avançada. A maioria dos pacientes ainda consegue acidificar a urina, mas produz menos amônia e, por essa razão, não é capaz de excretar a quantidade normal de prótons em combinação com esse sistema de tamponamento urinário. Quando presente, a hiperpotassemia suprime ainda mais a produção de amônia. A combinação de hiperpotassemia com acidose metabólica hiperclorêmica é observada comumente, mesmo nos estágios iniciais de DRC (estágios 1 a 3), nos pacientes com nefropatia diabética ou nos indivíduos com doença predominantemente tubulointersticial ou uropatia obstrutiva; essa condição é conhecida como acidose metabólica sem *anion gap*.

Com a deterioração da função renal, a excreção urinária total diária de ácidos costuma ficar limitada a 30 a 40 mmol, e os ânions dos ácidos orgânicos retidos podem então causar acidose metabólica com *anion gap*. Desse modo, a acidose metabólica sem *anion gap*, que pode ser observada nos estágios iniciais da DRC, pode ser complicada pela acidose metabólica com *anion gap* à medida que a doença avança. Na maioria dos pacientes, a acidose metabólica é leve, o pH raramente é < 7,35 e, em geral, tal acidose pode ser corrigida por suplementos orais de bicarbonato de sódio. Estudos realizados em animais e humanos sugeriram que mesmo graus modestos de acidose metabólica podem estar associados a catabolismo proteico. A suplementação alcalina pode atenuar o estado catabólico e, possivelmente, retardar a progressão da DRC; por esse motivo, tal medida é recomendada quando a concentração do bicarbonato sérico diminui para 20 a 23 mmol/L. A sobrecarga concomitante de sódio requer controle cuidadoso do volume e a administração de diuréticos.

TRATAMENTO DISTÚRBIOS VOLÊMICOS, ELETROLÍTICOS E ACIDOBÁSICOS

A restrição da ingestão dietética de sal e a utilização dos diuréticos de alça, algumas vezes em combinação com metolazona, podem ser necessários para manter a euvolemia. Por outro lado, a restrição exagerada de sal ou o tratamento com diuréticos em doses excessivas pode causar depleção do VLEC e provocar declínio adicional da TFG. Os raros casos de nefropatia perdedora de sal podem exigir dieta rica em sódio ou suplementos de sal. A restrição de água está indicada apenas quando há hiponatremia. A expansão intratável do VLEC, apesar da restrição dietética de sal e do tratamento diurético, pode ser uma indicação para iniciar a terapia renal substitutiva. A hiperpotassemia costuma responder à restrição de potássio na dieta, ao uso de diuréticos caliuréticos e a evitar suplementos de potássio (incluindo fontes ocultas como substitutos de sal na dieta) e medicamentos que retêm potássio (especialmente inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores do receptor de angiotensina [BRAs]). Os diuréticos caliuréticos estimulam a excreção urinária do potássio, enquanto as resinas de captação do potássio (p. ex., resonium cálcico ou poliestireno de sódio) podem aumentar a perda de potássio pelo trato GI e reduzir a incidência de hiperpotassemia. A hiperpotassemia intratável é uma indicação (embora rara) para considerar a instituição da diálise nos pacientes com DRC. A acidose tubular renal e a subsequente acidose metabólica com *anion gap* da DRC progressiva respondem à suplementação alcalina, em geral com bicarbonato de sódio. Estudos recentes sugeriram que essa reposição deva ser considerada quando a concentração sérica do bicarbonato diminui a menos de 20 a 23 mmol/L para evitar o estado de catabolismo proteico observado mesmo com graus leves de acidose metabólica e retardar a progressão da DRC.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE CÁLCIO E FOSFATO

As principais complicações dos distúrbios do metabolismo do cálcio e fosfato associados à DRC ocorrem nos ossos e vasos sanguíneos, com envolvimento ocasionalmente grave dos tecidos moles extraósseos. É provável que os distúrbios do *turnover* ósseo e as calcificações dos vasos sanguíneos e dos tecidos moles estejam inter-relacionados **(Fig. 335.3)**.

Manifestações ósseas da DRC As principais manifestações da doença óssea podem ser classificadas em dois tipos: alterações associadas ao *turnover* ósseo elevado com níveis altos de PTH (como a osteíte fibrose cística, uma lesão clássica do hiperparatireoidismo secundário); e anormalidades atribuídas ao *turnover* ósseo reduzido com níveis normais ou baixos de PTH (doença óssea adinâmica e osteomalacia).

A fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário e da doença óssea consequente ao *turnover* elevado está relacionada com o metabolismo mineral anormal em razão dos seguintes fatores: (1) a TFG declinante diminui a excreção de fosfato e, desse modo, causa retenção deste elemento; (2) o fosfato retido estimula o aumento da síntese tanto de FGF-23 por osteócitos quanto de PTH e estimula o crescimento das paratireoides; e (3) os níveis baixos de cálcio ionizado, resultantes da supressão da síntese de calcitriol pelo FGF-23 e pelos rins insuficientes, assim como a retenção de fosfato, também estimulam a produção de PTH. Os níveis baixos de calcitriol contribuem para o hiperparatireoidismo porque causam hipocalcemia e também por um efeito direto na transcrição dos genes do PTH. Essas alterações começam quando a TFG diminui para menos de 60 mL/min.

O FGF-23 faz parte de uma família de fosfatoninas que promovem a excreção renal do fosfato. Estudos recentes demonstraram que os níveis desse hormônio, que é secretado pelos osteócitos, aumentam nos estágios iniciais da evolução da DRC, mesmo antes da retenção de fosfato e da hiperfosfatemia. O FGF-23 pode manter os níveis séricos normais do fosfato por no mínimo três mecanismos: (1) aumento da excreção renal de fosfato; (2) estimulação do PTH, que também aumenta a excreção renal de fosfato; e (3) supressão da síntese de $1,25(OH)_2D_3$, que diminui a absorção do fósforo no trato GI. Curiosamente, os níveis altos do FGF-23 também são um dos fatores de risco independentes para hipertrofia do ventrículo esquerdo e mortalidade dos pacientes com DRC, em diálise e transplantados renais. Além disso, os níveis altos desse hormônio podem indicar a necessidade de intervenção terapêutica (p. ex., restrição da ingestão de fosfato) mesmo quando os níveis séricos de fosfato encontram-se na faixa normal.

O hiperparatireoidismo estimula o *turnover* ósseo e causa *osteíte fibrose cística*. A histologia óssea mostra osteoide anormal, fibrose dos ossos e da medula óssea e, nos estágios avançados, formação de cistos ósseos, algumas vezes com elementos hemorrágicos, razão pela qual adquirem uma coloração castanha, daí o termo *tumor marrom*. As manifestações clínicas do hiperparatireoidismo grave consistem em dor e fragilidade ósseas, tumores marrons, síndromes compressivas e resistência à eritropoetina, em parte relacionada com a fibrose da medula óssea. Além disso, o PTH é considerado uma toxina urêmica intrínseca, e níveis altos estão associados a fraqueza muscular, fibrose do músculo cardíaco e sintomas constitucionais inespecíficos.

A doença óssea com *turnover* reduzido pode ser classificada em dois subtipos – doença óssea adinâmica e osteomalacia. A prevalência da doença óssea adinâmica está aumentando, principalmente entre os diabéticos e os pacientes idosos. Essa doença caracteriza-se por volume e mineralização ósseos reduzidos e pode ser causada pela supressão excessiva da síntese do PTH, pela inflamação crônica, ou ambas. A supressão do PTH pode ser causada pela utilização de preparações de vitamina D ou exposição excessiva ao cálcio na forma de quelantes de fosfato à base de cálcio ou soluções dialíticas ricas em cálcio. As complicações da doença óssea adinâmica incluem incidência alta de fraturas e dor óssea e incidência mais alta de calcificações vasculares e cardíacas. Algumas vezes o cálcio precipitará nos tecidos moles formando concreções grandes chamadas de “calcinose tumoral” **(Fig. 335.4)**.

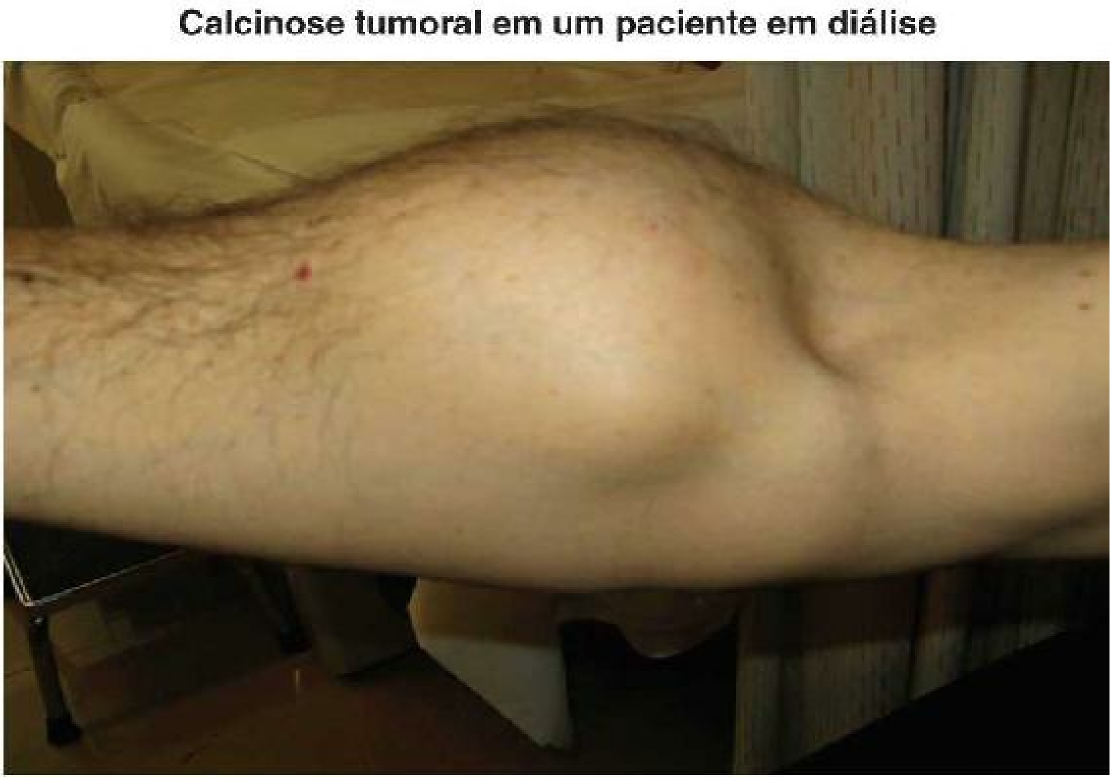

Calcinose tumoral em um paciente em diálise

FIGURA 335.4 Calcinose tumoral. Este paciente fazia hemodiálise há muitos anos e não aderia à restrição de fósforo na dieta nem ao uso de quelantes do fosfato. Ele apresentava hiperfosfatemia grave crônica. Ele desenvolveu uma lesão expansiva dolorosa no braço com calcificação extensa.

Cálcio, fósforo e sistema cardiovascular Evidências epidemiológicas recentes demonstraram uma forte correlação entre hiperfosfatemia e aumento da taxa de mortalidade cardiovascular entre os pacientes com DRC no estágio 5 e mesmo nos indivíduos com as formas mais iniciais dessa doença. A hiperfosfatemia e a hipercalcemia estão associadas ao aumento das calcificações vasculares, mas não está claro se a mortalidade excessiva é mediada por esse mecanismo. Estudos com tomografia computadorizada (TC) convencional e TC por feixe de elétrons mostram que os pacientes com DRC têm calcificações da camada média das artérias coronárias e mesmo das valvas cardíacas que parecem muito mais graves do que as observadas nos indivíduos sem doença renal. A gravidade da calcificação é proporcional à idade e à hiperfosfatemia e também está associada a níveis baixos de PTH e ao *turnover* ósseo reduzido. Nos pacientes com doença renal avançada, é possível que o cálcio ingerido não possa ser depositado nos ossos em vigência do *turnover* ósseo reduzido e, por essa razão, seja depositado nos tecidos extraósseos como os vasos sanguíneos e os tecidos moles. Nesse sentido, é interessante observar que também existe uma associação entre osteoporose e calcificações vasculares na população em geral. Por fim, a hiperfosfatemia pode provocar uma alteração na expressão dos genes das células vasculares e estimular a aquisição de um perfil semelhante ao dos osteoblastos, resultando em calcificações vasculares e até ossificação.

Outras complicações do metabolismo mineral anormal A calcifilaxia (arteriolopatia urêmica calcificante) é um distúrbio devastador observado quase exclusivamente nos pacientes com DRC avançada. Essa condição é prenunciada por livedo reticular com progressão para placas de necrose isquêmica, sobretudo nas pernas, nas coxas, no abdome e nas mamas **(Fig. 335.5)**. Ao exame patológico, há indícios de obstrução vascular associada a extensa calcificação vascular e de tecidos moles. Aparentemente, a incidência desse distúrbio está aumentando. A princípio, a calcifilaxia foi atribuída às anormalidades graves da homeostase do cálcio e do fósforo nos pacientes dialisados, em geral em combinação com o hiperparatireoidismo avançado. Entretanto, mais recentemente, esse distúrbio tem sido observado com frequência crescente na ausência de hiperparatireoidismo grave. Outras etiologias foram sugeridas, como o uso mais frequente de cálcio oral como quelante de fosfato. A varfarina é comumente utilizada pelos pacientes em hemodiálise, e um dos efeitos desse fármaco é reduzir a regeneração da proteína GLA matricial dependente da vitamina K. Essa última proteína é importante para a prevenção da calcificação vascular. Assim, o tratamento com varfarina é considerado fator de risco para calcifilaxia e, se um paciente desenvolve tal síndrome, a varfarina deve ser suspensa e substituída por outro tipo de anticoagulante.

Calcifilaxia

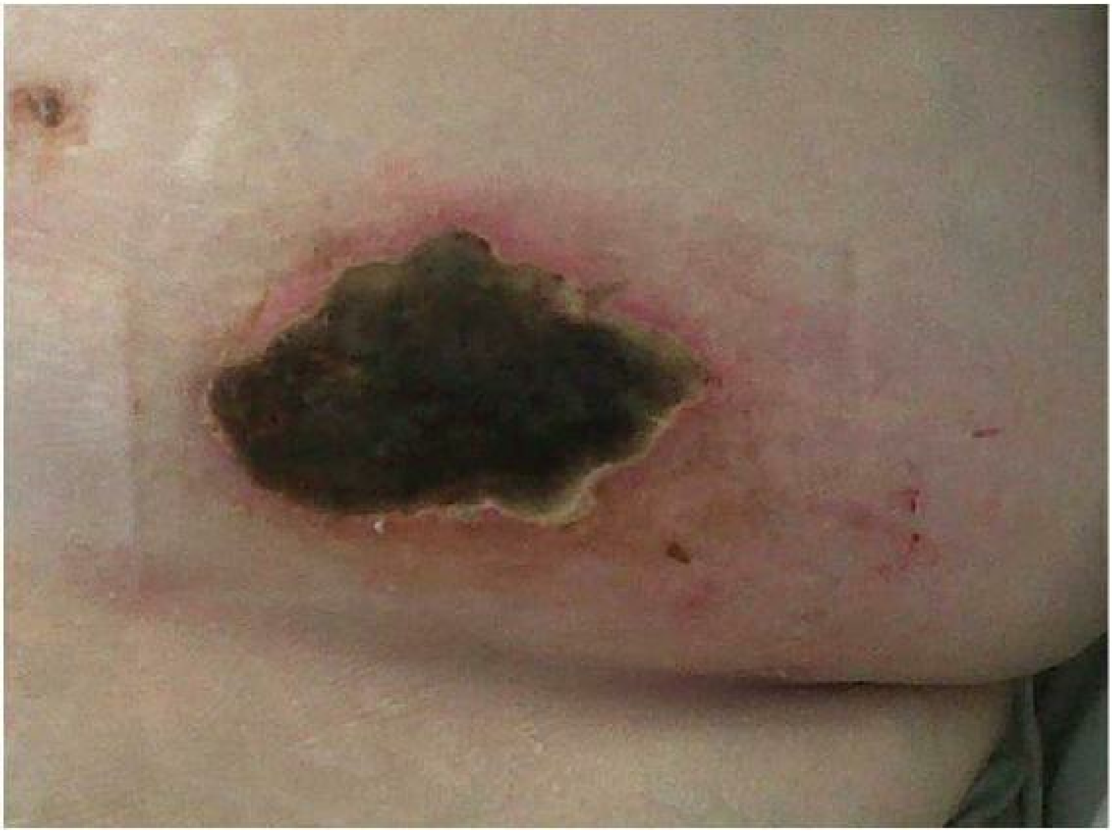

FIGURA 335.5 Calcifilaxia. Esta paciente em diálise peritoneal fazia uso crônico de varfarina para fibrilação atrial. Ela notou um pequeno nódulo doloroso no abdome seguido por necrose cutânea progressiva e ulceração da parede abdominal anterior. Ela foi tratada com oxigênio hiperbárico, tiossulfato intravenoso e suspensão da varfarina, com lenta resolução da ulceração.

TRATAMENTO DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO CÁLCIO E DO FOSFATO

O tratamento preferível para o hiperparatireoidismo secundário e a osteíte fibrosa é a prevenção. Quando as glândulas paratireoides estão muito aumentadas, é difícil controlar a doença. A concentração plasmática de fosfato dos pacientes com DRC deve ser cuidadosamente controlada, e eles devem ser orientados a ingerir uma dieta pobre em fosfato e utilizar fármacos quelantes de fosfato. Esses fármacos devem ser ingeridos junto com as refeições e formam complexos com o fosfato para limitar sua absorção GI. O acetato de cálcio e o carbonato de cálcio são exemplos de fármacos quelantes de fosfato. Um efeito colateral importante dos quelantes de fosfato à base de cálcio é o acúmulo de cálcio com hipercalcemia, principalmente nos pacientes com doença óssea associada ao *turnover* reduzido. O sevelamer e o lantano são polímeros que não contêm cálcio e também atuam como quelantes de fosfato; esses fármacos não predispõem os pacientes com DRC à hipercalcemia e podem reduzir a deposição de cálcio no leito vascular.

O calcitriol produz efeito supressor direto na secreção do PTH e também suprime indiretamente esse hormônio ao elevar a concentração do cálcio ionizado. Contudo, o tratamento com calcitriol pode causar hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia secundárias ao aumento da absorção GI desses minerais. Existem alguns análogos do calcitriol (p. ex., paricalcitol) que suprimem a secreção do PTH com menos hipercalcemia secundária.

O reconhecimento da importância do receptor sensor de cálcio extracelular levou ao desenvolvimento dos agentes calcimiméticos que ampliam a sensibilidade das células paratireoides ao efeito supressor do cálcio. Esse grupo de fármacos, que inclui o cinacalcete, causa reduções dose-dependentes do PTH e diminui as concentrações plasmáticas do cálcio em alguns pacientes.

As diretrizes atuais da National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative recomendam que os níveis séricos do PTH fiquem entre 150 e 300 pg/mL, reconhecendo que as concentrações muito baixas desse hormônio estão associadas à doença óssea adinâmica e às possíveis consequências como fraturas e calcificação ectópica.

ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DRC em qualquer estágio. O risco aumentado de doença cardiovascular entre os indivíduos com DRC, quando comparados com a população geral pareada por idade e sexo, varia na ordem de 10 a 200 vezes, dependendo do estágio da DRC. Cerca de 30 a 45% dos pacientes que chegam ao estágio 5 da DRC já têm complicações cardiovasculares avançadas. Por essa razão, a maioria desses pacientes sucumbe à doença cardiovascular **(Fig. 335.6)** antes de chegar ao estágio 5 da DRC. Assim, o foco dos cuidados aos pacientes com DRC em estágios mais iniciais deve ser a prevenção das complicações cardiovasculares.

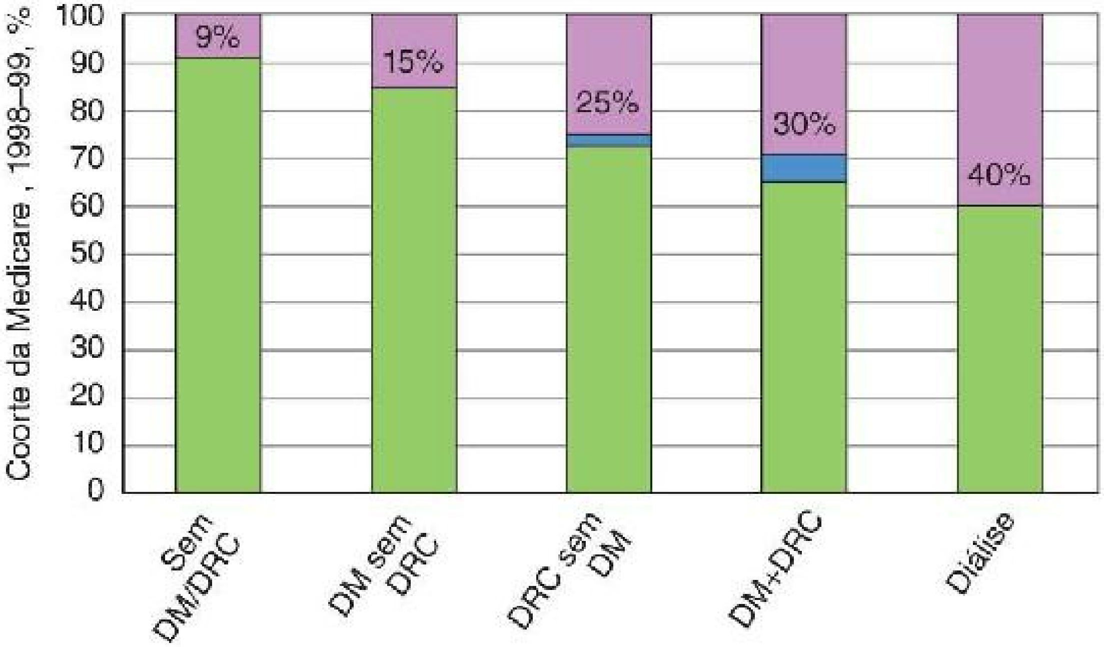

FIGURA 335.6 **Dados do U. S. Renal Data System** mostrando aumento da probabilidade de morrer em vez de iniciar diálise ou alcançar o estágio 5 da doença renal crônica (DRC). 1, Morte; 2, DRC estágio 5; 3, livre de eventos. DM, diabetes melito. *(Adaptada de RN Foley et al: J Am Soc Nephrol 16:489-495, 2005.)*

Doença vascular isquêmica A existência de DRC em qualquer estágio é um fator de risco importante para doença cardiovascular isquêmica como doenças coronariana, cerebrovascular e vascular periférica obstrutivas. A prevalência mais alta das doenças vasculares entre os pacientes com DRC deve-se aos fatores de risco tradicionais ("clássicos") e não tradicionais (associados à DRC). Entre os fatores de risco tradicionais, estão hipertensão, hipervolemia, dislipidemia, hiperatividade simpática e hiper-homocisteinemia. Os fatores de risco associados à DRC incluem anemia, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, aumento de FGF-23, apneia do sono e inflamação generalizada. O estado inflamatório associado à perda da função renal é refletido pelos elevados níveis circulantes dos reagentes de fase aguda, como as citocinas inflamatórias e a proteína C-reativa, com reduções correspondentes dos “reagentes negativos da fase aguda” como albumina e fetuína séricas. O estado inflamatório parece acelerar a doença vascular obstrutiva, e os níveis baixos de fetuína podem predispor às calcificações vasculares mais rápidas, principalmente na vigência de hiperfosfatemia. Outras anormalidades detectadas nos pacientes com DRC podem agravar a isquemia miocárdica, como hipertrofia ventricular esquerda e doença microvascular. Além disso, a hemodiálise com seus episódios associados de hipotensão e hipovolemia pode agravar ainda mais a isquemia coronariana e atordoar o miocárdio. Entretanto, curiosamente, o aumento mais expressivo da taxa de mortalidade cardiovascular dos pacientes em diálise nem sempre está relacionado diretamente com infartos agudos do miocárdio confirmados, mas sim com insuficiência cardíaca congestiva e todas as suas consequências e morte súbita.

Os níveis da troponina cardíaca frequentemente estão aumentados nos pacientes com DRC, mesmo sem qualquer indício de isquemia aguda. Isso dificulta o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio nessa população. Pode ser necessário realizar várias dosagens e, quando as concentrações não se alteram, é possível que o paciente não tenha isquemia miocárdica aguda. Por essa razão, a tendência dos níveis de troponina ao longo de algumas horas após a apresentação clínica pode ser mais informativa do que uma dosagem isolada indicando concentração alta. Curiosamente, os níveis consistentemente altos são um dos fatores prognósticos independentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos nessa população.

Insuficiência cardíaca A função cardíaca anormal resultante da isquemia miocárdica, da hipertrofia ventricular esquerda e da miocardiopatia avançada, somada à retenção de sal e água que pode ocorrer com a DRC, frequentemente causa insuficiência cardíaca ou até mesmo edema pulmonar. A insuficiência cardíaca pode ser devida à disfunção sistólica, diastólica ou ambas. Um tipo de edema pulmonar de “baixa pressão” também pode ocorrer na DRC avançada e evidencia-se por dispneia e distribuição do edema alveolar em padrão de “asa de morcego” na radiografia de tórax. Essa anormalidade pode ocorrer mesmo na ausência de sobrecarga de VLEC e está associada às pressões capilares pulmonares normais ou ligeiramente elevadas. Esse processo foi atribuído ao aumento da permeabilidade das membranas alveolocapilares em razão do estado urêmico e melhora com a diálise. Outros fatores de risco associados à DRC, como anemia e apneia do sono, podem contribuir para o risco de insuficiência cardíaca.

Hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda A hipertensão é uma das complicações mais comuns da DRC. Em geral, a hipertensão começa nos estágios iniciais da DRC e está associada a desfechos adversos, inclusive ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular e à deterioração mais rápida da função renal. Muitos estudos demonstraram correlação entre o nível da pressão arterial e a taxa de progressão das doenças renais diabética e não diabética. A hipertrofia do ventrículo esquerdo e a miocardiopatia dilatada estão entre os fatores de risco mais importantes para morbidade e mortalidade cardiovasculares entre os pacientes com DRC e, aparentemente, estão relacionadas sobretudo (embora não apenas) com hipertensão prolongada e sobrecarga de VLEC. Além disso, a anemia e a criação de uma fístula arteriovenosa para hemodiálise podem aumentar o débito cardíaco e desencadear insuficiência cardíaca.

A ausência de hipertensão pode significar uma função ventricular esquerda ruim. Na verdade, nos estudos epidemiológicos com pacientes em diálise, a pressão arterial baixa implicava prognóstico mais desfavorável que a pressão arterial elevada. Esse mecanismo explica em parte a “causalidade reversa” observada nos pacientes dialisados, nos quais a presença dos fatores de risco tradicionais (p. ex., hipertensão, hiperlipidemia e obesidade) parece conferir prognósticos mais favoráveis. É importante salientar que essas observações originaram-se de estudos transversais com pacientes nos estágios tardios da DRC e não devem ser interpretadas como desestímulo ao controle apropriado desses fatores de risco nessa população, principalmente quando a DRC encontra-se em seus estágios iniciais. Ao contrário do que se observa na população geral, é possível que nos estágios tardios da DRC a pressão arterial baixa, o índice de massa corporal reduzido e a hipolipidemia indiquem a existência de um estado avançado de desnutrição-inflamação, que está associado a um prognóstico desfavorável.

A utilização dos fármacos que estimulam a eritropoiese pode aumentar a pressão arterial e gerar a necessidade de agentes anti-hipertensivos. A sobrecarga crônica de VLEC também contribui para a hipertensão, e a redução da pressão arterial geralmente pode ser observada após restrição da ingestão oral de sódio, uso de diuréticos e remoção de líquidos pela diálise. No entanto, em razão da ativação do SRA e de outros distúrbios da homeostase dos vasoconstritores e vasodilatadores, alguns pacientes continuam hipertensos apesar do controle rigoroso do VLEC.

TRATAMENTO ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

MANEJO DA HIPERTENSÃO

O principal objetivo da terapia da hipertensão na DRC é evitar as complicações extrarrenais da pressão arterial elevada, como doença cardiovascular e acidente vascular encefálico (AVE). Embora um claro benefício generalizado na redução da progressão da DRC ainda não tenha sido comprovado, o benefício na saúde cardíaca e neurológica é evidente. Em todos os pacientes com DRC, a pressão arterial deve ser mantida nos níveis recomendados pelas diretrizes dos painéis nacionais. Nos pacientes com DRC e diabetes ou proteinúria > 1 g/24 h, a pressão arterial deve ser reduzida a 130/80 mmHg, se isso for possível sem causar efeitos colaterais impeditivos. A restrição de sal deve ser a primeira medida terapêutica. Quando apenas a estabilização do volume não é suficiente, a escolha de um agente anti-hipertensivo deve ser semelhante à recomendada para a população em geral. Os inibidores da ECA e os BRAs parecem diminuir o declínio da função renal de um modo que vai além da redução da pressão arterial sistêmica, envolvendo a correção da hiperfiltração e da hipertensão intraglomerulares envolvidas na progressão da DRC descritas antes. Algumas vezes, os inibidores da ECA e os BRAs podem precipitar um episódio de lesão renal aguda, especialmente quando usados em combinação em pacientes com doença renovascular isquêmica. O uso dos inibidores da ECA e dos BRAs também pode ser complicado pelo desenvolvimento de hiperpotassemia. Em geral, a administração concomitante de um diurético caliurético (p. ex., metolazona) pode aumentar a excreção de potássio, além de facilitar o controle da pressão arterial. Os diuréticos poupadores de potássio devem ser utilizados com cautela ou evitados em definitivo na maioria dos pacientes.

MANEJO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Existem muitas estratégias exequíveis para controlar os fatores de risco tradicionais e não tradicionais encontrados nos pacientes com DRC. Embora essas abordagens tenham sido comprovadamente efetivas na população geral, há poucas evidências de seus efeitos benéficos nos pacientes com DRC avançada, em especial naqueles que estão em diálise. Sem dúvida, a hipertensão arterial, os níveis séricos elevados de homocisteína e a dislipidemia predispõem à doença aterosclerótica e são complicações tratáveis da DRC. A doença renal complicada pela síndrome nefrótica está associada a um perfil lipídico muito aterogênico e à hipercoagulabilidade, que aumentam o risco de doença vascular obstrutiva. Como diabetes melito e hipertensão são as duas causas mais comuns de DRC avançada, não é surpreendente que as doenças cardiovasculares sejam a causa mais frequente de mortes dos pacientes dialisados. O papel da “inflamação” pode ser quantitativamente mais importante nos pacientes com doença renal, e o controle dos fatores de risco mais tradicionais pode ter sucesso apenas modesto. Entretanto, a modulação dos fatores de risco tradicionais pode ser a única intervenção terapêutica disponível a esses pacientes, até que os mecanismos da inflamação associada à DRC e seu tratamento estejam mais bem esclarecidos.

Mudanças no estilo de vida, incluindo exercícios regulares, devem ser recomendadas. A hiperlipidemia dos pacientes com DRC deve ser controlada de acordo com as diretrizes nacionais. Quando as medidas dietéticas não são suficientes, devem ser utilizados agentes hipolipemiantes como as estatinas. Contudo, também nesse caso, o tratamento com esses fármacos não traz benefícios comprovados em pacientes com DRC avançada.

Doenças do pericárdio A dor torácica agravada pela respiração e acompanhada de atrito pericárdico é diagnóstico de pericardite. As anormalidades eletrocardiográficas clássicas incluem depressão do intervalo PR e elevação difusa do segmento ST. A pericardite pode estar acompanhada de derrame pericárdico, que pode ser detectado à ecocardiografia e raramente evolui para tamponamento. Contudo, o derrame pericárdico pode ser assintomático e a pericardite pode ser vista sem derrame significativo.

A pericardite está associada à uremia avançada e, com o advento da diálise iniciada no momento adequado, essa complicação não é tão comum quanto antes. Hoje, a pericardite é detectada mais nos pacientes mal dialisados que não seguem o tratamento prescrito do que nos indivíduos que iniciam a diálise.

TRATAMENTO DOENÇAS DO PERICÁRDIO

A pericardite urêmica é uma indicação absoluta para a instituição urgente de diálise ou a intensificação da prescrição dialítica dos pacientes que já se encontram em tratamento. Em vista da propensão à hemorragia no líquido pericárdico, a hemodiálise deve ser realizada sem heparina. A drenagem pericárdica deve ser considerada para os pacientes com derrames pericárdicos recidivantes, principalmente quando há sinais ecocardiográficos de tamponamento iminente. As causas não urêmicas de pericardite e derrame incluem infecções virais, neoplasias malignas, tuberculose e doenças autoimunes. Isso também pode ocorrer após infarto do miocárdio e como complicação do tratamento com o fármaco anti-hipertensivo minoxidil.

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

Anemia A anemia normocítica e normocrômica começa a partir do estágio 3 da DRC e está presente em quase todos os pacientes do estágio 4. A causa primária nos pacientes com DRC é a produção insuficiente de eritropoetina (EPO) pelos rins afetados. No **Quadro 335.3**, são apresentados fatores adicionais.

QUADRO 335.3 CAUSAS DE ANEMIA NA DRC

Deficiência relativa de eritropoetina
Sobrevida reduzida das hemácias
Diátese hemorrágica
Deficiência de ferro
Hiperparatireoidismo/fibrose da medula óssea
Inflamação crônica
Deficiência de folato ou vitamina B_{12}
Hemoglobinopatia
Comorbidades: hipotireoidismo/hipertireoidismo, gravidez, doença associada ao HIV, doença autoimune, agentes imunossupressores

A anemia da DRC está associada a algumas consequências fisiopatológicas adversas, inclusive transporte e consumo de oxigênio reduzidos nos tecidos, aumento do débito cardíaco e dilatação e hipertrofia ventriculares. As manifestações clínicas incluem fadiga e diminuição da tolerância aos esforços, angina, insuficiência cardíaca, distúrbios da cognição e acuidade mental, bem como diminuição das defesas contra infecção. Além disso, a anemia pode desempenhar um importante papel na restrição do crescimento das crianças com DRC. Embora muitos estudos com pacientes portadores de DRC tenham mostrado que a anemia e a resistência aos agentes estimulantes da eritropoiese (AEE) estão associadas a um prognóstico mais desfavorável, ainda não é possível definir as contribuições relativas do hematócrito baixo e da inflamação como causa de anemia e resistência aos AEE.

TRATAMENTO ANEMIA

A disponibilidade de AEE humanos recombinantes representou um dos avanços mais significativos na assistência aos pacientes renais desde a introdução da diálise e do transplante renal. O uso rotineiro desses hormônios recombinantes evita a necessidade de realizar transfusões sanguíneas periódicas nos pacientes com DRC e anemia grave; assim, isso reduz significativamente as incidências das infecções associadas às transfusões e da sobrecarga de ferro. Nos pacientes em diálise, as transfusões sanguíneas frequentes também resultam no desenvolvimento de aloanticorpos, que podem sensibilizá-los aos antígenos dos rins doados e tornar o transplante renal mais difícil.

Reservas adequadas de ferro na medula óssea devem estar disponíveis antes do início do tratamento com AEE. Em geral, a suplementação de ferro é essencial para assegurar uma resposta adequada aos AEE nos pacientes com DRC, tendo em vista que a demanda de ferro pela medula costuma ser maior que a quantidade imediatamente disponível para a eritropoiese (avaliada pela saturação percentual de transferrina), assim como as reservas de ferro (avaliadas pela ferritina sérica). Para os pacientes com DRC que ainda não se encontram em diálise ou para aqueles tratados com diálise peritoneal, deve-se tentar a suplementação com ferro oral. Se houver intolerância GI, o paciente poderá receber ferro por infusão IV. Nos pacientes em hemodiálise, o ferro IV pode ser administrado durante a diálise, tendo em mente que a terapia com ferro pode aumentar a suscetibilidade a infecções bacterianas. Além do ferro, deve-se assegurar o fornecimento adequado de outros substratos e cofatores essenciais à formação das hemácias, como vitamina B_{12} e folato. A anemia refratária às doses recomendadas de AEE, apesar das reservas adequadas de ferro, pode ser causada por alguma combinação dos seguintes fatores: inflamação aguda ou crônica, diálise inadequada, hiperparatireoidismo grave, perda sanguínea ou hemólise crônica, infecção crônica ou neoplasia maligna. As transfusões sanguíneas aumentam os riscos de hepatite, sobrecarga de ferro e sensibilização ao transplante; essas transfusões devem ser evitadas a menos que a anemia não melhore com AEE e o paciente esteja sintomático.

Ensaios controlados randomizados com AEE na DRC não conseguiram detectar melhora do prognóstico cardiovascular com este tratamento. Na verdade, surgiram indícios de que a utilização de AEE na DRC possa estar associada ao aumento do risco de AVE nos pacientes com diabetes tipo 2, ao aumento da incidência de episódios tromboembólicos e, possivelmente, à progressão mais rápida para a necessidade de diálise. Por essa razão, qualquer efeito benéfico em termos de melhoria dos sintomas da anemia deve ser contraposto ao risco cardiovascular potencial do tratamento. Embora sejam necessários estudos adicionais, não restam dúvidas de que a normalização completa da concentração de hemoglobina não traz qualquer benefício adicional aos pacientes com DRC. A prática atual é tentar manter a concentração da hemoglobina na faixa de 10,0 a 11,5 g/dL.

Hemostasia anormal Os pacientes nos estágios mais avançados da DRC podem ter prolongamentos do tempo de sangramento, atividade reduzida do fator III plaquetário, agregação e adesividade plaquetárias anormais, bem como consumo de protrombina alterado. As manifestações clínicas incluem tendência aumentada aos sangramentos e às equimoses, sangramento prolongado das incisões cirúrgicas, menorragia e hemorragia digestiva. Curiosamente, os pacientes com DRC também são mais suscetíveis ao tromboembolismo, sobretudo se tiverem doença renal com proteinúria na faixa nefrótica. Essa última condição causa hipoalbuminemia e perda renal dos fatores anticoagulantes, o que pode gerar um estado de trombofilia.

TRATAMENTO HEMOSTASIA ANORMAL

O tempo de sangramento anormal e a coagulopatia dos pacientes em insuficiência renal podem ser corrigidos temporariamente com desmopressina (DDAVP), crioprecipitado, estrogênios conjugados intravenosos, transfusões sanguíneas e tratamento com AEE. Em geral, a diálise adequada corrige o tempo de sangramento prolongado.

Em vista da coexistência de distúrbios hemorrágicos e da propensão à trombose nos pacientes com DRC, as decisões quanto à anticoagulação, que têm perfil de risco-benefício favorável na população geral, podem não ser aplicáveis a este primeiro grupo de pacientes. Um exemplo é a anticoagulação com varfarina para fibrilação atrial: a decisão de usar anticoagulante deve ser individualizada para cada paciente com DRC, porque o risco de ocorrerem complicações hemorrágicas parece ser maior.

Alguns anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular (fracionada) podem precisar ser evitados ou ter suas doses ajustadas nesses pacientes, com monitoração da atividade do fator Xa quando exequível. Em geral, nos pacientes hospitalizados que necessitem de uma alternativa à varfarina como anticoagulante, é mais seguro utilizar a heparina não fracionada convencional titulada com base no tempo de tromboplastina parcial. Todas as novas classes de anticoagulantes orais são, em parte, eliminadas pelos rins e necessitam de ajuste de dose quando há redução da TFG (**Cap. 143**).

ANORMALIDADES NEUROMUSCULARES

Entre as complicações bem conhecidas da DRC, estão as doenças do sistema nervoso central (SNC), as neuropatias periférica e autonômica, assim como as anormalidades da estrutura e função dos músculos. As manifestações clínicas sutis da doença neuromuscular urêmica geralmente se tornam evidentes no estágio 3 da DRC. As primeiras manifestações das complicações relativas ao SNC incluem distúrbios sutis da memória e da concentração e anormalidades do sono. A irritabilidade neuromuscular evidenciada por soluços, cãibras ou abalos musculares torna-se mais evidente nos estágios mais avançados. Na insuficiência renal avançada sem tratamento, os pacientes podem apresentar asterixe, mioclonia, convulsões e coma.

Em geral, a neuropatia periférica torna-se clinicamente detectável depois que o paciente chega ao estágio 4 da DRC, embora anormalidades eletrofisiológicas e histológicas apareçam nas fases mais precoces. Inicialmente, os nervos sensoriais são mais acometidos do que os motores, os membros inferiores mais do que os superiores e os segmentos distais dos membros mais do que os proximais. A “síndrome das pernas inquietas” caracteriza-se por sensações mal definidas de desconforto ocasionalmente incapacitante nas pernas e nos pés, que é aliviado pelos movimentos frequentes. Se a diálise não for instituída logo após o aparecimento das anormalidades sensoriais, os distúrbios motores começam em seguida, inclusive fraqueza muscular. Indícios de neuropatia periférica sem outra causa (p. ex., diabetes melito) são indicações para iniciar a terapia renal substitutiva. Algumas das complicações descritas antes regridem com a diálise, embora as anormalidades inespecíficas sutis possam persistir.

ANORMALIDADES GASTRINTESTINAIS E NUTRICIONAIS

O *hálito urêmico* (odor de urina no ar exalado) é causado pela decomposição da ureia em amônia na saliva e geralmente está associado a um paladar metálico desagradável (disgeusia). Gastrite, doença péptica e ulceração em mucosas em qualquer nível do trato GI ocorrem nos pacientes urêmicos e podem causar dor abdominal, náuseas e vômitos e hemorragia digestiva. Esses pacientes também são suscetíveis à constipação, que pode ser agravada pela administração dos suplementos de cálcio e ferro. A retenção de toxinas urêmicas também causa anorexia, náuseas e vômitos.

A restrição proteica pode ajudar a atenuar as náuseas e os vômitos, mas também pode colocar o paciente sob risco de desnutrição e, se for possível, deve ser implementada em colaboração com um nutricionista habilitado e especializado em pacientes com DRC. A desnutrição proteico-calórica secundária à baixa ingestão de proteínas e calorias é comum na DRC avançada e costuma indicar a necessidade de iniciar a terapia renal substitutiva. A acidose metabólica e a ativação das citocinas inflamatórias podem predispor ao catabolismo proteico. A avaliação da desnutrição proteico-calórica deve começar no estágio 3 da DRC. Alguns indicadores facilitam essa avaliação, como a história da dieta, incluindo a alimentação diária e a avaliação global subjetiva; o peso corporal sem edema; e a determinação do nitrogênio proteico urinário. Hoje, a absortometria de raios X de dupla energia é amplamente utilizada para estimar a massa corporal magra em contraposição ao VLEC. Outros parâmetros úteis são os sinais clínicos, como a espessura da dobra cutânea, a circunferência muscular do terço médio do braço e outros exames laboratoriais como as dosagens da pré-albumina e do colesterol séricos. As recomendações nutricionais para pacientes com DRC estão resumidas na seção “Tratamento”.

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS-METABÓLICOS

O metabolismo da glicose está alterado na DRC, conforme se evidencia pela redução da velocidade com que os níveis da glicemia declinam após a administração de uma carga de glicose. No entanto, a glicose sanguínea em jejum costuma estar normal ou ligeiramente elevada, e a intolerância leve à glicose não requer tratamento específico. Como os rins contribuem para a remoção da insulina da circulação, os níveis plasmáticos deste hormônio ficam ligeira ou moderadamente elevados na maioria dos pacientes urêmicos, tanto em jejum quanto no estado pós-prandial. Em vista dessa redução da degradação renal da insulina, os pacientes tratados com esse hormônio podem necessitar de reduções progressivas da dose, à medida que sua função renal deteriora. Muitos agentes hipoglicemiantes, incluindo as gliptinas, exigem redução de dose na insuficiência renal, enquanto outros (p. ex., metformina) estão contraindicados quando a TFG está abaixo de 50% do normal.

Nas mulheres com DRC, os níveis de estrogênio são baixos e é comum observar anormalidades menstruais, infertilidade e incapacidade de levar as gestações ao termo. Quando a TFG cai a cerca de 40 mL/min, a gestação está associada a índices elevados de abortamento espontâneo, e apenas cerca de 20% das gestantes dão à luz bebês vivos; além disso, a gravidez pode acelerar a progressão da própria doença renal. As mulheres com DRC que pretendem engravidar devem primeiramente consultar um nefrologista e um obstetra especializado em gestação de alto risco. Os homens com DRC têm concentrações plasmáticas baixas de testosterona e podem ter disfunção sexual e oligospermia. A maturação sexual pode ser retardada ou prejudicada nos adolescentes com DRC, mesmo que estejam sendo tratados com diálise. Muitas dessas anormalidades melhoram ou desaparecem com diálise intensiva ou transplante renal bem-sucedido.

ANORMALIDADES DERMATOLÓGICAS

As anormalidades cutâneas são prevalentes com a DRC progressiva. O prurido é muito comum e uma das queixas mais incômodas associadas à uremia. Com a DRC avançada, mesmo em diálise, os pacientes podem ficar mais pigmentados, e isso parece refletir a deposição dos metabólitos pigmentados (ou *urocromos*). Embora algumas dessas anormalidades cutâneas melhorem com a diálise, o prurido geralmente é persistente. As primeiras intervenções terapêuticas são excluir outros distúrbios cutâneos não relacionados, como escabiose, e tratar a hiperfosfatemia, que pode causar prurido. Os agentes umectantes tópicos, os glicocorticoides tópicos leves, os anti-histamínicos orais e a radiação ultravioleta mostraram-se benéficos nesses casos.

Nos pacientes com DRC, um distúrbio cutâneo singular é a *dermopatia fibrosante nefrogênica*, que consiste em enduração subcutânea progressiva, sobretudo nos braços e nas pernas. Essa condição é semelhante ao escleromixedema e ocorre muito raramente nos pacientes com DRC expostos ao gadolínio, contraste usado na ressonância magnética (RM). As recomendações atuais são de que os pacientes com DRC do estágio 3 (TFG entre 30 e 59 mL/min) devem minimizar a exposição ao gadolínio, enquanto os pacientes dos estágios 4 a 5 (TFG < 30 mL/min) devem evitar o uso do gadolínio, a menos que haja alguma indicação clínica importante. A coexistência de doença hepática parece aumentar o risco. Contudo, nenhum paciente deve deixar de fazer um exame de imagem considerado fundamental ao manejo e, nesses casos, a remoção rápida do gadolínio por hemodiálise (mesmo nos pacientes que ainda não fazem terapia renal substitutiva) logo após o exame pode atenuar essa complicação devastadora em alguns casos.

AVALIAÇÃO E MANEJO DE PACIENTES COM DRC

ABORDAGEM INICIAL

Anamnese e exame físico Sinais e sintomas francos são frequentemente sutis ou estão ausentes, até que o paciente entre em insuficiência renal. Por essa razão, o diagnóstico da doença renal costuma surpreender os pacientes e pode gerar ceticismo e negação. Os elementos específicos da história clínica que sugerem doença renal incluem relatos de hipertensão (que pode causar DRC ou, mais comumente, ser uma consequência da doença), diabetes melito, anormalidades do exame de urina e distúrbios gestacionais como pré-eclâmpsia ou abortamento precoce. Também é importante obter a história detalhada dos fármacos utilizados: por exemplo, os pacientes podem não referir espontaneamente o uso de analgésicos. Outros fármacos a serem considerados incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2), antimicrobianos, quimioterápicos, antirretrovirais, inibidores da bomba de prótons, laxantes contendo fosfato e lítio. Durante a avaliação da síndrome urêmica, as perguntas sobre apetite, emagrecimento, náuseas, soluços, edema periférico, cãibras musculares, prurido e pernas inquietas são particularmente úteis. A história familiar detalhada de doença renal e a avaliação das manifestações referidas aos outros sistemas do organismo, inclusive auditivo, visual, tegumentar, podem levar ao diagnóstico de uma forma hereditária de DRC (p. ex., doença de Alport ou Fabry, cistinose) ou exposição ambiental coletiva a agentes nefrotóxicos (p. ex., metais pesados, ácido aristolóquico). Deve-se notar que casos agrupados de DRC, algumas vezes de diferentes etiologias, podem ser observados em certas famílias.

O exame físico deve concentrar-se na pressão arterial e nas lesões dos órgãos-alvo secundárias à hipertensão. Desse modo, devem ser realizados exames do fundo de olho e do precórdio (ictus de ventrículo esquerdo, quarta bulha). O exame do fundo de olho é importante no paciente diabético para detectar evidências de retinopatia diabética, que está associada à nefropatia. Outras anormalidades do exame físico dos pacientes com DRC são edema e polineuropatia sensorial. A detecção de asterixe ou atrito pericárdico que não possa ser atribuído a outras causas geralmente indica a existência de síndrome urêmica.

Investigação laboratorial Os exames laboratoriais devem enfatizar a busca por indícios de um processo patológico desencadeante ou agravante subjacente, bem como a avaliação do grau de disfunção renal e suas consequências. A eletroforese das proteínas séricas e urinárias à procura de mieloma múltiplo deve ser realizada em todos os pacientes com mais de 35 anos e DRC inexplicável, sobremaneira se houver anemia associada e níveis altos ou inapropriadamente normais de cálcio em presença de insuficiência renal. Nos pacientes com glomerulonefrite, as doenças autoimunes (p. ex., lúpus) e as etiologias infecciosas (p. ex., hepatites B e C e infecção por HIV) subjacentes devem ser investigadas. As determinações repetidas da função renal devem ser realizadas para avaliar a velocidade de deterioração renal e confirmar que a doença é de fato crônica em vez de aguda ou subaguda e portanto potencialmente reversível. As concentrações séricas do cálcio, do fósforo, da vitamina D e do PTH devem ser determinadas para avaliar doença óssea metabólica. A concentração de hemoglobina e os níveis de ferro, B_{12} e folato também devem ser dosados. A coleta da urina por 24 horas pode ser útil, tendo em vista que a excreção proteica > 300 mg pode ser uma indicação para tratamento com inibidores da ECA ou BRAs.

Exames de imagem A ultrassonografia dos rins é o exame de imagem mais útil porque permite verificar a presença dos dois rins, determinar se são simétricos, obter uma estimativa das dimensões renais e excluir a existência de massas renais e indícios de obstrução. Como é necessário algum tempo para que os rins diminuam de tamanho em razão da doença crônica, a detecção de rins pequenos bilateralmente reforça o diagnóstico de DRC de longa duração com um componente irreversível de retração fibrótica. Se as dimensões dos rins forem normais, é possível que a doença renal seja aguda ou subaguda. As exceções a essa regra são nefropatia diabética (na qual as dimensões renais estão aumentadas no início, antes que haja DRC), amiloidose e nefropatia associada ao HIV (nas quais as dimensões dos rins podem ser normais apesar da DRC). A doença renal policística com algum grau de insuficiência renal quase sempre se evidencia por rins aumentados com vários cistos **(Cap. 339)**. A discrepância de >1 cm no comprimento dos rins sugere uma anomalia do desenvolvimento unilateral ou um processo patológico ou doença renovascular com insuficiência arterial envolvendo mais um rim que o outro. O diagnóstico da doença renovascular pode ser estabelecido por diferentes técnicas, inclusive ecodoppler, exames de medicina nuclear ou TC e RM. Se houver suspeita de nefropatia por refluxo (infecções urinárias recidivantes na infância, rins com dimensões assimétricas e cicatrizes nos polos renais), pode-se indicar uma cistografia miccional. Entretanto, na maioria dos casos, no momento em que o paciente apresenta DRC, o refluxo já terá resolvido e, ainda que esteja presente, sua correção não melhoraria a função renal. Os exames radiográficos contrastados não são particularmente úteis à investigação da DRC. Sempre que possível, a administração intravenosa ou intra-arterial de contrastes deve ser evitada nos pacientes com DRC, especialmente com nefropatia diabética, tendo em vista o risco de provocar insuficiência renal induzida pelos contrastes radiográficos. Quando esses exames são inevitáveis, as medidas profiláticas apropriadas devem incluir evitar hipovolemia durante a exposição ao contraste, minimizar o volume de contraste injetado e escolher contrastes radiográficos com menor potencial nefrotóxico. Outras medidas parecem atenuar o agravamento da disfunção renal induzido pelo contraste, incluindo a administração cuidadosa de soluções contendo bicarbonato e *N*-acetilcisteína.

Biópsia renal Nos pacientes com rins pequenos bilateralmente, a biópsia renal não é recomendável porque (1) é tecnicamente difícil e tem maior tendência a provocar sangramento e outras consequências desfavoráveis; (2) costuma haver tanta fibrose que a doença primária não pode ser definida; e (3) a janela de oportunidade para promover um tratamento para a doença específica já passou. Outras contraindicações à biópsia renal são hipertensão descontrolada, infecção urinária em atividade, diátese hemorrágica (inclusive tratamento anticoagulante) e obesidade grave. A biópsia percutânea orientada pela ultrassonografia é a abordagem preferível, mas a técnica cirúrgica ou laparoscópica pode ser considerada, especialmente para os pacientes com rins únicos, nos quais a visualização direta e o controle do sangramento são cruciais. Nos pacientes com DRC nos quais a biópsia renal é indicada (p. ex., suspeita de processo concomitante ou superposto em atividade, como nefrite intersticial, ou nos casos de perda acelerada da TFG), o tempo de sangramento precisa ser determinado e, se estiver aumentado, deve-se administrar desmopressina imediatamente antes do procedimento.

Um ciclo breve de hemodiálise (sem heparina) também pode ser considerado antes da biópsia renal para normalizar o tempo de sangramento.

ESTABELECIMENTO DO DIAGNÓSTICO E ETIOLOGIA DA DRC

A etapa diagnóstica inicial mais importante é diferenciar entre DRC recém-diagnosticada e insuficiência renal aguda ou subaguda, tendo em vista que essas duas últimas condições podem responder ao tratamento específico. Nesse sentido, as dosagens prévias da concentração sérica de creatinina são particularmente úteis. Valores normais nos últimos meses ou até anos sugerem que a evolução atual da disfunção renal possa ser mais aguda e, como consequência, mais reversível que se poderia pensar. Por outro lado, elevações da creatinina sérica no passado indicam que a doença renal representa um processo crônico. Mesmo que haja evidências de cronicidade, existe a possibilidade de um processo agudo superposto (p. ex., depleção do VLEC, infecção ou obstrução urinária, ou exposição a uma nefrotoxina) agravando a condição crônica do paciente. Se a história sugerir várias manifestações sistêmicas de início recente (p. ex., febre, poliartrite e erupção cutânea), deve-se supor que a insuficiência renal é parte de um processo agudo sistêmico.

Embora a biópsia renal geralmente possa ser realizada nos estágios iniciais (1 a 3) da DRC, este procedimento nem sempre é indicado. Por exemplo, nos pacientes com história de diabetes tipo 1 há 15 a 20 anos e retinopatia, proteinúria na faixa nefrótica e ausência de hematúria, o diagnóstico de nefropatia diabética é muito provável e a biópsia não é necessária. Contudo, se houvesse alguma outra anormalidade que não fosse típica da nefropatia diabética (p. ex., hematúria, cilindros leucocitários ou ausência de retinopatia diabética), poderia haver alguma outra doença e a biópsia seria indicada.

Sem o diagnóstico clínico, a biópsia renal pode ser o único recurso para determinar a etiologia da DRC em estágio inicial. Contudo, como já foi salientado, quando a DRC está avançada e os rins são pequenos e retraídos, há pouca utilidade e risco significativo em tentar chegar a um diagnóstico específico. A testagem genética está cada vez mais presente no repertório de exames diagnósticos, pois os padrões de lesão e as anormalidades morfológicas renais geralmente refletem sobreposição de mecanismos causais, cujas origens podem algumas vezes ser atribuídas a uma predisposição ou causa genética.

TRATAMENTO DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os tratamentos dirigidos às causas específicas da DRC estão descritos em outros capítulos. Isso inclui, entre outros, o controle rigoroso da glicemia dos pacientes diabéticos, o uso de agentes imunossupressores na glomerulonefrite e a utilização das novas modalidades de tratamento específico para retardar a cistogênese na doença renal policística. Em geral, a ocasião ideal para iniciar o tratamento, específico e não específico, é muito antes que haja declínio detectável da TRG e certamente antes que a DRC esteja bem estabelecida. Em todos os pacientes, é útil medir sequencialmente a TFG e colocar os resultados em um gráfico que expresse a velocidade de declínio. Qualquer aceleração na velocidade de declínio deve levar a uma busca de algum processo agudo ou subagudo sobreposto, o qual pode ser reversível. Isso inclui depleção do VLEC, hipertensão descontrolada, infecção do trato urinário, uropatia obstrutiva de início recente, exposição a fármacos nefrotóxicos (como AINEs ou contraste radiográfico) e reativação ou agravamento da doença original (p. ex., lúpus ou vasculite).

REDUZINDO A PROGRESSÃO DA DRC

A taxa de declínio da TFG varia nos diferentes pacientes com DRC. Entretanto, as intervenções descritas adiante devem ser consideradas na tentativa de estabilizar ou retardar o declínio da função renal.

Redução da hipertensão intraglomerular e da proteinúria As pressões de filtração intraglomerular elevadas e a hipertrofia dos glomérulos ocorrem como uma resposta à perda quantitativa dos néfrons em razão de diferentes doenças renais. Essa resposta é mal-adaptativa porque estimula o declínio persistente da função renal, mesmo que o processo desencadeante tenha sido tratado ou tenha regredido espontaneamente. O controle da hipertensão glomerular é importante para retardar a progressão da DRC.

Além disso, a pressão arterial elevada agrava a proteinúria porque aumenta o fluxo através dos capilares glomerulares. Por outro lado, o efeito nefroprotetor dos agentes anti-hipertensivos é aferido pela redução subsequente da proteinúria. Desse modo, quanto mais efetivo for determinado tratamento na redução da excreção proteica, maior o impacto subsequente na proteção contra o declínio da TFG. Essa observação constitui a base das diretrizes terapêuticas que estabelecem o nível de 130/80 mmHg como meta de pressão arterial para pacientes com DRC e proteinúria.

Os inibidores da ECA e os BRAs inibem a vasoconstrição das arteríolas eferentes da microcirculação glomerular, que é induzida pela angiotensina. Essa inibição possibilita a redução da pressão de filtração intraglomerular e da proteinúria. Vários estudos controlados demonstraram que esses fármacos foram efetivos em retardar a progressão da insuficiência renal nos pacientes com estágios avançados da DRC diabética ou de outras etiologias. Esse retardo da progressão da DRC está diretamente associado ao efeito redutor da proteinúria. Quando não há resposta antiproteinúrica com a utilização isolada de um desses fármacos, pode-se tentar o tratamento combinado com inibidores da ECA e BRAs. Essa combinação está associada à redução mais expressiva da proteinúria, quando comparada com o uso isolado de um desses fármacos. Embora a redução da proteinúria seja um indicador substituto de melhora do prognóstico renal, a combinação poderia ser vantajosa. No entanto, há uma incidência maior de insuficiência renal aguda e complicações cardíacas com esse tratamento combinado. Por essa razão, ainda não está claro se a combinação de inibidores da ECA com BRAs pode ser recomendada rotineiramente. Entre os efeitos adversos desses fármacos estão tosse e angioedema com os inibidores da ECA e anafilaxia e hiperpotassemia com as duas classes. O aumento progressivo da concentração sérica de creatinina com o uso desses fármacos pode sugerir a existência de doença renovascular das artérias de pequeno ou grande calibre. A ocorrência desses efeitos colaterais pode exigir a utilização dos agentes anti-hipertensivos de segunda linha em vez dos inibidores da ECA ou dos BRAs. Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, o diltiazem e o verapamil podem reduzir a proteinúria e causar efeitos nefroprotetores mais eficazes, quando comparados com as di-hidropiridinas. No mínimo dois tipos de resposta podem ser observados: um no qual a progressão está diretamente associada à hipertensão sistêmica e intraglomerular, bem como à proteinúria (p. ex., nefropatia diabética, doenças glomerulares) e no qual os inibidores da ECA e os BRAs provavelmente são a primeira opção; e outro no qual a proteinúria é leve ou indetectável nos estágios iniciais (p. ex., doença renal policística do adulto e outras doenças tubulointersticiais) e no qual a contribuição da hipertensão intraglomerular é menos proeminente; neste último grupo, os outros agentes anti-hipertensivos podem ser úteis para controlar a hipertensão sistêmica.

REDUZINDO A PROGRESSÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Ver Cap. 418.

MANEJO DE OUTRAS COMPLICAÇÕES DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Ajuste na dose de medicamentos Embora a dose de ataque da maioria dos fármacos não seja afetada pela DRC porque a eliminação renal não entra nos seus cálculos, as doses de manutenção de muitos fármacos precisam ser ajustadas. Com os fármacos cujas doses são excretadas por vias não renais (p. ex., eliminação hepática) em mais de 70%, os ajustes de dose podem ser desnecessários. Alguns fármacos que devem ser evitados incluem metformina, meperidina e hipoglicemiantes orais eliminados por via renal. Os AINEs devem ser evitados em vista do risco de agravar ainda mais a deterioração renal. Alguns antibióticos, anti-hipertensivos e antiarrítmicos podem exigir reduções da dose ou alteração dos intervalos entre as doses. Existem vários bancos de dados *on-line* disponíveis para ajustar as doses dos fármacos de acordo com o estágio da DRC ou a TFG estimada (p. ex., *http://www.globalrph.com/renaldosing2.htm*). Como mencionado antes, os contrastes radiológicos e o gadolínio devem ser evitados ou utilizados de acordo com diretrizes estritas conforme a necessidade médica.

PREPARAÇÃO PARA A TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA (Ver também Cap. 337.)

Em alguns casos, o alívio transitório dos sinais e dos sintomas da uremia iminente, como anorexia, náuseas, vômitos, fraqueza e prurido, pode ser conseguido com a restrição da ingestão proteica. Entretanto, essa intervenção acarreta risco significativo de desnutrição e, desse modo, devem ser planejadas medidas terapêuticas de longo prazo.

A diálise de manutenção e o transplante renal prolongaram a vida de centenas de milhares de pacientes com DRC em todo o mundo. As indicações inequívocas para a instituição da terapia renal substitutiva para pacientes com DRC são pericardite urêmica, encefalopatia, cãibras musculares intratáveis, anorexia e náuseas não atribuíveis às causas reversíveis (p. ex., doença ulcerosa péptica), indícios de desnutrição e distúrbios hidreletrolíticos (principalmente hiperpotassemia ou sobrecarga de VLEC) refratários às outras medidas.

Recomendações para o momento ideal do início da terapia renal substitutiva Em vista da variabilidade individual da gravidade dos sintomas urêmicos e da função renal, não é recomendável atribuir um valor arbitrário de ureia ou creatinina para começar a diálise. Além disso, os pacientes podem ficar acostumados à uremia crônica e negar seus sintomas, embora logo descubram que se sentem melhor com a diálise e percebam retrospectivamente como se sentiam mal antes de iniciar o tratamento.

Estudos pregressos sugeriram que o início da diálise antes do aparecimento de sinais e sintomas graves de uremia estaria associado ao prolongamento da sobrevida. Isso originou o conceito de "início saudável" e é compatível com a filosofia de que é melhor manter o paciente sempre se sentindo bem, em vez de deixar que adoeça em razão da uremia, antes de tentar recuperar suas melhores condições de saúde com a diálise ou transplante. Embora estudos recentes não tenham confirmado uma correlação entre diálise precoce e aumento da sobrevida dos pacientes, ainda existe mérito com essa abordagem em alguns indivíduos. Na prática, a preparação antecipada pode ajudar a evitar problemas com o próprio processo de diálise (p. ex., uma fístula que não funciona adequadamente para a hemodiálise ou um cateter peritoneal mal funcionante) e, desse modo, impedir a morbidade associada à necessidade de criar um acesso temporário para a hemodiálise com seus riscos inerentes de sepse, sangramento, trombose e associação com mortalidade acelerada.

Orientação ao paciente A preparação social, psicológica e física da transição para a terapia renal substitutiva e a escolha da modalidade inicial ideal são mais eficazes quando se adota uma abordagem gradativa implementada por uma equipe multiprofissional. Além das medidas conservadoras descritas nas seções precedentes, é importante preparar os pacientes com um programa educativo intensivo que explique a probabilidade e a ocasião de iniciação da terapia renal substitutiva, bem como as diversas modalidades disponíveis e a opção de cuidado conservador máximo sem diálise. Quanto mais conscientes os pacientes estiverem sobre a hemodiálise (tanto hospitalar quanto domiciliar), a diálise peritoneal e o transplante renal, mais fáceis e apropriadas serão suas decisões. Os pacientes incluídos em programas educativos têm mais chances de escolher o tratamento dialítico domiciliar. Essa abordagem traz benefícios sociais porque o tratamento domiciliar é menos dispendioso e está associado à melhora da qualidade de vida. Os programas educativos não devem ser iniciados tardiamente ao estágio 4 da DRC, de modo que o paciente tenha tempo e função cognitiva suficientes para aprender conceitos importantes, fazer escolhas conscientes e adotar as medidas preparatórias para a terapia renal substitutiva.

A avaliação do suporte social também é importante. Para os pacientes capazes de realizar diálise domiciliar ou aptos a um possível transplante renal pre-emptivo, a instrução precoce dos familiares para escolher e preparar um cuidador para a diálise domiciliar ou um doador biológico ou emocionalmente apto ao transplante renal deve ocorrer antes do início dos sinais e sintomas da insuficiência renal.

O transplante renal **(Cap. 337)** oferece as melhores chances de reabilitação completa, pois a diálise substitui apenas uma pequena parte da função de filtração renal e não repõe qualquer outra função renal, inclusive os efeitos endócrinos e anti-inflamatórios. Em geral, o transplante de rim ocorre após um período em diálise, embora o transplante preemptivo (em geral de um doador vivo) possa ser realizado quando não restam dúvidas de que a insuficiência renal seja irreversível.

IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE GLOBAL

Ao contrário do declínio natural e da erradicação eficaz de muitas doenças infecciosas devastadoras, a prevalência das doenças metabólicas e vasculares cresce rapidamente nos países em desenvolvimento. O diabetes melito torna-se cada vez mais prevalente nesses países, talvez parcialmente em razão da alteração dos hábitos dietéticos, da redução da atividade física e do acúmulo de peso. Por essa razão, espera-se que haja um aumento proporcional das doenças vasculares e renais. As agências de saúde desses países devem desenvolver métodos de rastreamento mais eficazes para assegurar execução dos programas de diagnóstico, profilaxia e tratamento precoces e também começar a considerar opções para ampliar a oferta das modalidades de terapia renal substitutiva.

336

Diálise no tratamento da insuficiência renal

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

A diálise pode ser necessária para o tratamento de doença renal aguda ou crônica. O uso de terapia renal substitutiva contínua (TRSC) e diálise lenta de baixa eficiência (DLBE) é específico para o tratamento de insuficiência renal aguda e é discutido no **Capítulo 334**. Essas modalidades são realizadas de maneira contínua (TRSC) ou durante 6 a 12 horas por sessão (DLBE), ao contrário das 3 a 4 horas de uma sessão intermitente de hemodiálise. **As vantagens e desvantagens da TRSC e da DLBE são discutidas no Capítulo 334.**

A diálise peritoneal raramente é usada nos países desenvolvidos para o tratamento de insuficiência renal aguda devido ao aumento do risco de infecção e (como será discutido em mais detalhes adiante) depuração menos eficiente por unidade de tempo. O enfoque deste capítulo será o uso da diálise peritoneal e hemodiálise para doença renal em estágio terminal (DRET).

Com a disseminação da disponibilidade da diálise, as vidas de centenas de milhares de pacientes com DRET foram prolongadas. Apenas nos Estados Unidos, há hoje cerca de 615.000 pacientes com DRET, sendo que a vasta maioria requer diálise. A taxa de incidência de DRET é de 357 casos por milhão da população por ano. A incidência de DRET é desproporcionalmente maior em afro-americanos (940 por milhão da população por ano) se comparada com americanos brancos (280 por milhão da população por ano). Nos Estados Unidos, a principal causa de DRET é o diabetes melito, que atualmente é responsável por cerca de 45% dos casos recentemente diagnosticados de DRET. Em torno de 30% dos pacientes têm DRET atribuída à hipertensão, embora não esteja claro se nesses casos a hipertensão é a causa ou a consequência de doença vascular ou de outras causas desconhecidas de insuficiência renal. Outras causas prevalentes de DRET incluem glomerulonefrite, doença renal policística e uropatia obstrutiva.

Globalmente, as taxas de mortalidade de pacientes com DRET são mais baixas na Europa e no Japão, mas muito altas no mundo em desenvolvimento devido à disponibilidade limitada de diálise. Nos EUA, a taxa de mortalidade de pacientes em diálise diminuiu ligeiramente, mas permanece extremamente alta, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de cerca de 35 a 40%. As mortes são causadas principalmente por doenças cardiovasculares e infecções (em torno de 40 e 10% de mortes, respectivamente). Idade avançada, sexo masculino, raça não negra, diabetes melito, desnutrição e cardiopatia subjacente são preditores importantes de morte.

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM DRET

Os critérios comumente aceitos para iniciar a diálise de manutenção nos pacientes são a presença de sintomas urêmicos e de hiperpotassemia refratária a medidas conservadoras, expansão persistente de volume extracelular apesar da terapia diurética, acidose refratária a terapia clínica, diátese hemorrágica e uma depuração de creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) estimada abaixo de 10 mL/min por 1,73 m^2 (ver **Cap. 335** para equações de estimativas). O encaminhamento oportuno a um nefrologista para planejamento avançado e criação de acesso para diálise, a orientação sobre opções de tratamento de DRET e o tratamento de complicações de doença renal crônica (DRC) avançada, como hipertensão, anemia, acidose e hiperparatireoidismo secundário, são aconselháveis. Dados recentes sugeriram que uma fração considerável de casos de DRET ocorre após episódios de insuficiência renal aguda, particularmente entre pessoas com DRC subjacente. Além disso, não há nenhum benefício em iniciar uma diálise preemptivamente a uma TFG de 10 a 14 mL/min por 1,73 m^2 em comparação com o início da diálise para sintomas de uremia.

Na DRET, as opções de tratamento são hemodiálise (em um centro ou domiciliar); diálise peritoneal, seja como diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) ou diálise peritoneal cíclica contínua (DPCC); ou transplante **(Cap. 337)**. Apesar de haver variações geográficas significativas e diferenças nos padrões da prática, a hemodiálise continua sendo a modalidade terapêutica mais comum para DRET (mais de 90% dos pacientes) nos EUA. Ao contrário da hemodiálise, a diálise peritoneal é contínua, porém muito menos eficiente, em termos de depuração de soluto. Embora ensaios clínicos em larga escala comparando os desfechos entre pacientes randomizados para hemodiálise ou diálise peritoneal não tenham sido concluídos, os desfechos associados a ambas as terapias são semelhantes na maioria dos relatos, e a decisão de qual modalidade selecionar frequentemente se baseia nas preferências pessoais e considerações da qualidade de vida.

HEMODIÁLISE

A hemodiálise baseia-se nos princípios de difusão de soluto através da membrana semipermeável. O movimento de produtos residuais metabólicos ocorre ao longo de um gradiente de concentração a partir da circulação até o dialisato. A taxa de transporte por difusão aumenta em resposta a vários fatores, incluindo a magnitude do gradiente de concentração, a área de superfície da membrana e o coeficiente de transferência de massa da membrana. Esse último é uma função da porosidade e espessura da membrana, do tamanho da molécula de soluto e das condições do fluxo nos dois lados da membrana. De acordo com as leis de difusão, quanto maior a molécula, mais lenta é a velocidade de transferência através da membrana. Uma molécula pequena, como a ureia (60 Da), passa por depuração substancial, enquanto uma molécula maior, como a creatinina (113 Da), é depurada de maneira menos eficiente. Além da depuração por difusão, o movimento dos produtos residuais a partir da circulação para o dialisato pode ocorrer como resultado de ultrafiltração. A depuração convectiva ocorre devido ao arraste do solvente, sendo os solutos varridos juntamente com a água através da membrana semipermeável da diálise.

O DIALISADOR

Há três componentes essenciais para a hemodiálise: o dialisador, a composição e distribuição do dialisato e o sistema de distribuição do sangue **(Fig. 336.1)**. O dialisador consiste em uma câmara plástica com capacidade de perfusão de compartimentos do sangue e do dialisato simultaneamente com fluxos muito altos. O dialisador de fibra oca é o mais comum em uso nos EUA. Esses dialisadores são compostos de feixes de tubos capilares através dos quais o sangue circula enquanto o dialisato passa pela parte externa do feixe de fibras. A maior parte dos dialisadores atualmente fabricada nos EUA é de membranas sintéticas “biocompatíveis” derivadas de compostos de polissulfona ou afins (*versus* membranas mais antigas de celulose “bioincompatíveis” que ativavam a cascata do complemento). A frequência de reprocessamento e reutilização dos hemodialisadores e linhas sanguíneas varia em todo o mundo. Em geral, como o custo de suprimentos descartáveis diminuiu, seu uso aumentou. Formaldeído, ácido peracético-peróxido de hidrogênio, glutaraldeído e água sanitária têm sido usados como agentes de reprocessamento.

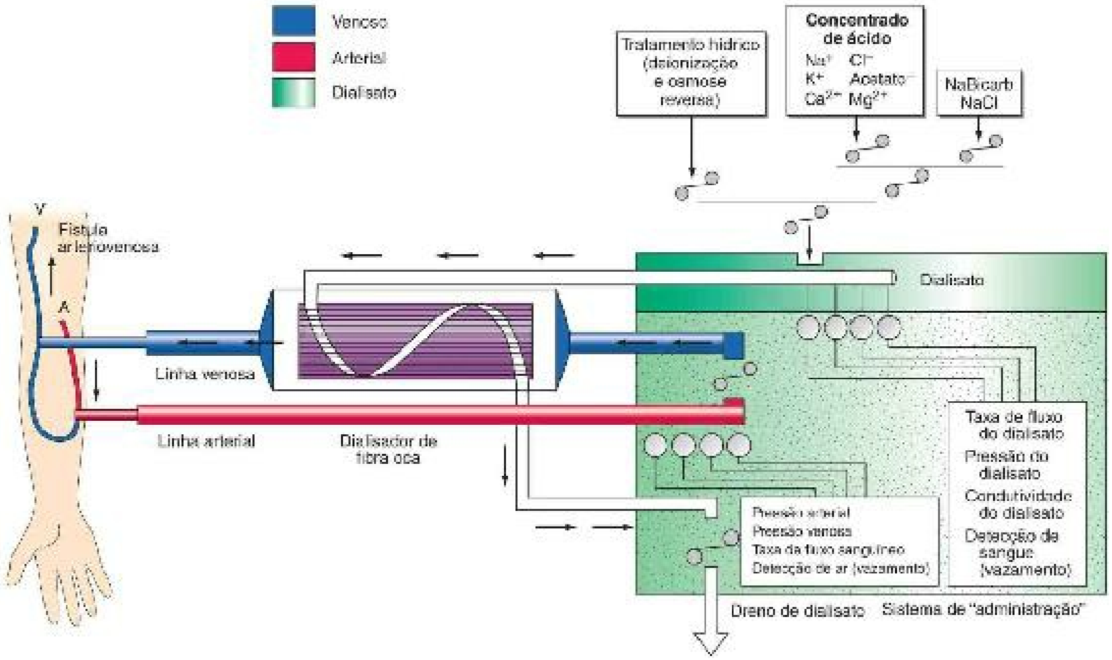
Venoso
Arterial
Dialisato
Tratamento hídrico (deionização e osmose reversa)
Concentrado de ácido
Na^+ Cl^-
K^+ Acetato$^-$
Ca^{2+} Mg^{2+}
NaBicarb
NaCl
V
Fístula arteriovenosa
A
Dialisato
Linha venosa
Linha arterial
Dialisador de fibra oca
Taxa de fluxo do dialisato
Pressão do dialisato
Condutividade do dialisato
Detecção de sangue (vazamento)
Pressão arterial
Pressão venosa
Taxa de fluxo sanguíneo
Detecção de ar (vazamento)
Dreno de dialisato
Sistema de "administração"

FIGURA 336.1 Esquema da hemodiálise. A, artéria; V, veia.

DIALISATO

A concentração de potássio do dialisato pode variar de 0 a 4 mmol/L dependendo da concentração sérica de potássio antes da diálise. A concentração habitual de cálcio no dialisato é de 1,25 mmol/L (2,5 mEq/L), embora possa ser necessária modificação em situações selecionadas (p. ex., concentrações mais altas de cálcio no dialisato podem ser usadas em pacientes com hipocalcemia associada a hiperparatireoidismo secundário ou após paratireoidectomia). A concentração habitual de sódio do dialisato é de 136-140 mmol/L. Em pacientes que frequentemente desenvolvem hipotensão em suas sessões de diálise, em geral emprega-se a "modulação do sódio" para contrabalançar gradientes osmolares relacionados com a ureia. Com a regulação do sódio, a concentração de sódio do dialisato é gradualmente reduzida da faixa de 145 a 155 mmol/L até concentrações isotônicas (136 a 140 mmol/L) próximo do término do tratamento de diálise, declinando seja em etapas ou de modo linear ou exponencial. Concentrações maiores de sódio do dialisato e regulação do sódio podem predispor os pacientes a balanço positivo de sódio e aumento da sede; assim, essas estratégias para melhorar a hipotensão intradialítica podem ser indesejáveis nos pacientes hipertensos ou nos pacientes com ganhos de peso interdialíticos grandes. Pelo fato de os pacientes estarem expostos a aproximadamente 120 L de água durante cada tratamento de diálise, a água usada para o dialisato é submetida a filtração, abrandamento, deionização e, por fim, osmose reversa para remover contaminantes microbiológicos e íons dissolvidos.

SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO SANGUE

O sistema de administração do sangue é composto do circuito extracorpóreo e do acesso à diálise. A máquina de diálise consiste em uma bomba de sangue, um sistema de distribuição de solução de diálise e vários monitores de segurança. A bomba de sangue move o sangue do local de acesso, através do dialisador e de volta ao paciente. A velocidade do fluxo sanguíneo pode variar de 250 a 500 mL/min, dependendo do tipo e da integridade do acesso vascular. A pressão hidrostática negativa no lado do dialisato pode ser manipulada para atingir a remoção desejada de líquido ou *ultrafiltração.* As membranas de diálise apresentam coeficientes de ultrafiltração diferentes (i.e., mL removido/min por mmHg) de forma que, juntamente com as mudanças hidrostáticas, a remoção de líquido pode ser variada. O sistema de distribuição da solução de diálise dilui o dialisato concentrado com água e monitora temperatura, condutividade e fluxo do dialisato.

ACESSO À DIÁLISE

A fístula, enxerto ou cateter por meio do qual o sangue é obtido para hemodiálise frequentemente é chamado de *acesso à diálise.* Uma fístula nativa criada por anastomose de uma artéria com uma veia (p. ex., fístula de Brescia-Cimino, na qual a veia cefálica é anastomosada, pela técnica terminolateral, à artéria radial) resulta em arterialização da veia. Isso facilita seu uso subsequente na colocação de agulhas de grosso calibre (tipicamente calibre 15) para ter acesso à circulação. Embora as fístulas tenham a maior taxa de perviedade a longo prazo, de todas as opções de acesso à diálise, as fístulas são criadas na minoria dos pacientes nos EUA. Muitos pacientes submetem-se à colocação de um enxerto arteriovenoso (i.e., a interposição de material protético, em geral politetrafluoroetileno, entre uma artéria e uma veia) ou um cateter de diálise tunelizado. Recentemente, nefrologistas, cirurgiões vasculares e elaboradores de políticas de assistência à saúde nos EUA têm estimulado a criação de fístulas arteriovenosas em uma parcela maior de pacientes (a iniciativa “primeiro a fístula”). Infelizmente, mesmo quando criadas, as fístulas arteriovenosas podem não amadurecer o suficiente para promover acesso confiável à circulação ou podem sofrer trombose precoce no seu desenvolvimento.

Enxertos e cateteres tendem a ser usados entre pessoas com veias de menor calibre ou pessoas cujas veias foram lesionadas por venopunção repetida, ou após hospitalização prolongada. A complicação mais importante dos enxertos arteriovenosos é a trombose e a insuficiência do enxerto, devido principalmente à hiperplasia da íntima na anastomose entre o enxerto e a veia do receptor. Quando os enxertos (ou fístulas) falham, a angioplastia guiada por cateter pode ser usada para dilatar a estenose; o monitoramento das pressões venosas na diálise e do fluxo de acesso, embora não realizado de rotina, pode ajudar no reconhecimento precoce da falha iminente do acesso vascular. Além de uma taxa maior de falha de acessos, os enxertos e (em particular) cateteres estão associados a taxas muito mais altas de infecção se comparados com as fístulas.

Os cateteres intravenosos de grosso calibre frequentemente são usados nos pacientes com doença renal aguda e crônica. Para pessoas sob hemodiálise de manutenção, os cateteres tunelizados (sejam dois cateteres separados, seja um único cateter de duplo-lúmen) em geral são utilizados quando fístulas e enxertos arteriovenosos falham ou não são viáveis devido a considerações anatômicas. Esses cateteres são tunelizados sob a pele; o túnel reduz a translocação bacteriana a partir da pele, resultando em uma taxa mais baixa de infecção do que com cateteres temporários não tunelizados. A maioria dos cateteres tunelizados é colocada nas veias jugulares internas; as veias jugulares externas, femorais e subclávias também podem ser usadas.

Os nefrologistas, radiologistas intervencionistas e cirurgiões vasculares em geral preferem evitar a colocação de cateteres nas veias subclávias; embora as taxas de fluxo em geral sejam excelentes, a estenose subclávia é uma complicação frequente e, se presente, provavelmente impedirá o acesso vascular permanente (i.e., fístula ou enxerto) na extremidade ipsilateral. As taxas de infecção podem ser mais altas com cateteres femorais. Para pacientes com múltiplas complicações do acesso vascular e nenhuma outra opção para acesso vascular permanente, os cateteres tunelizados podem ser a última “linha da vida” para hemodiálise. As abordagens translombares ou trans-hepáticas para a veia cava inferior podem ser necessárias caso a veia cava superior ou outras veias centrais que drenam as extremidades superiores apresentem estenose ou trombose.

OBJETIVOS DA DIÁLISE

O procedimento de hemodiálise consiste em bombear sangue heparinizado através do dialisador a uma taxa de fluxo de 300 a 500 mL/min, enquanto o dialisato flui em uma direção oposta em *contracorrente* a 500 a 800 mL/min. A eficiência da diálise é determinada pelo fluxo sanguíneo e fluxo de dialisato através do dialisador, assim como pelas características do dialisador (i.e., sua eficiência em remover soluto). A *dose* de diálise, que é atualmente definida como uma derivação da depuração fracional de ureia durante um único tratamento, é ainda orientada pelo tamanho do paciente, função renal residual, ingestão dietética de proteína, grau de anabolismo ou de catabolismo e presença de condições comórbidas.

Desde os estudos de referência de Sargent e Gotch que relacionaram a mensuração da dose de diálise usando concentrações de ureia com a morbidade no National Cooperative Dialysis Study, a dose *oferecida* de diálise tem sido medida e considerada como uma ferramenta de garantia de qualidade e melhora. Embora a remoção fracionada do nitrogênio ureico e suas derivações seja considerada o método-padrão pelo qual se mede a "adequação da diálise", um grande ensaio clínico multicêntrico randomizado (o estudo HEMO) falhou em mostrar uma diferença na mortalidade associada a uma grande diferença na depuração de ureia. As metas atuais incluem taxa de redução da ureia (a redução fracionada de nitrogênio ureico sanguíneo por sessão de hemodiálise) de mais de 65 a 70% e o produto da depuração corporal indexada pela água × tempo (KT/V) acima de 1,2 ou 1,05, dependendo de as concentrações de ureia estarem "equilibradas". Para a maioria dos pacientes com DRET, são necessárias entre 9 e 12 horas de diálise a cada semana, em geral divididas em três sessões iguais. Vários estudos sugeriram que sessões de hemodiálise mais longas podem ser benéficas (independentemente da depuração de ureia), embora esses estudos sejam confusos devido a uma variedade de características do paciente, como tamanho do corpo e estado nutricional. A "dose" de hemodiálise deve ser individualizada, e outros fatores além do nitrogênio ureico devem ser considerados, incluindo a adequação de ultrafiltração ou remoção de líquidos e controle da hiperpotassemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica. Um ensaio clínico randomizado recente (o Frequent Hemodialysis Network Trial) demonstrou melhor controle da hipertensão e hiperfosfatemia, redução da massa ventricular esquerda e melhora da saúde física autorrelatada com hemodiálise seis vezes por semana comparada com terapia habitual de três vezes por semana. Um ensaio de acompanhamento em que hemodiálise noturna frequente foi comparada com hemodiálise convencional em domicílio não mostrou efeito significativo na massa ventricular esquerda ou saúde física autorrelatada. Finalmente, uma avaliação do registro do U.S. Renal Data System mostrou um aumento significativo da mortalidade e hospitalização para insuficiência cardíaca após intervalos interdialíticos mais longos que ocorrem durante o "fim de semana" de diálise.

COMPLICAÇÕES DURANTE A HEMODIÁLISE

A hipotensão é a complicação aguda mais comum da hemodiálise, particularmente entre pacientes com diabetes melito. Vários fatores parecem aumentar o risco de hipotensão, como ultrafiltração excessiva com enchimento vascular compensatório inadequado, respostas vasoativas ou autonômicas deficientes, trocas osmolares, uso exagerado de agentes anti-hipertensivos e reserva cardíaca reduzida. Os pacientes com fístulas arteriovenosas e enxertos podem desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito devido a *shunt* do sangue através do acesso da diálise; raramente, isso pode exigir ligação da fístula ou enxerto. Devido aos efeitos vasodilatadores e cardiodepressivos do acetato, seu uso como tampão no dialisato já foi uma causa comum de hipotensão. Desde a introdução de dialisato que contém bicarbonato, a hipotensão associada à diálise tornou-se menos comum. O tratamento da hipotensão durante a diálise consiste em descontinuação da ultrafiltração, administração de 100 a 250 mL de solução salina isotônica ou 10 mL de solução salina hipertônica saturada a 23% ou administração de albumina com baixa concentração de sal[1]. Muitas vezes, a hipotensão durante a diálise pode ser evitada por avaliação cuidadosa do peso seco e por ajuste da ultrafiltração, de forma que mais líquido seja removido no começo do que no final do procedimento de diálise. As manobras adicionais incluem realizar ultrafiltração sequencial seguida de diálise; resfriar o dialisato durante tratamento de diálise; e evitar refeições pesadas durante a diálise. A midodrina, um agente adrenérgico α_1-seletivo oral, foi defendida por alguns profissionais, embora não haja evidências suficientes de sua segurança e eficácia para sustentar seu uso rotineiro.

As cãibras musculares durante a diálise também são uma complicação comum. A etiologia das cãibras associadas à diálise continua obscura. Alterações na perfusão muscular devido à remoção de volume excessivamente rápida (p. ex., >10 a 12 mL/kg por hora) ou remoção direcionada abaixo do peso estimado do paciente costumam precipitar cãibras associadas à diálise. Estratégias que podem ser usadas para evitar cãibras incluem redução da remoção do volume durante a diálise, perfil de ultrafiltração e uso de modulação do sódio (ver anteriormente).

As reações anafilactoides ao dialisador, sobretudo em seu primeiro uso, foram relatadas mais frequentemente com membranas bioincompatíveis de celulose. As reações do dialisador podem ser divididas em dois tipos, A e B. As reações tipo A são atribuídas a uma reação de hipersensibilidade intermediária mediada por IgE ao óxido de etileno usado na esterilização dos novos dialisadores. Essa reação ocorre logo após o início de um tratamento (nos primeiros minutos) e pode progredir para anafilaxia completa caso a terapia não seja imediatamente descontinuada. O tratamento com esteroides ou epinefrina pode ser necessário caso os sintomas sejam graves. A reação tipo B consiste em um complexo de sintomas não específicos de dor nas costas e no tórax, que parece resultar de ativação do complemento e liberação de citocina. Esses sintomas ocorrem vários minutos após o início da sessão de diálise e desaparecem com o tempo com a diálise contínua.

DIÁLISE PERITONEAL

Na diálise peritoneal, 1,5 a 3 L de uma solução contendo dextrose é infundida na cavidade peritoneal com permanência do líquido neste local por um período determinado de tempo, em geral 2 a 4 horas. Assim como na hemodiálise, os materiais tóxicos são removidos por meio de uma combinação de depuração convectiva gerada pela ultrafiltração e depuração por difusão em direção ao gradiente de concentração. A depuração de solutos e água durante a troca na diálise peritoneal depende do equilíbrio entre o movimento de soluto e a água na cavidade peritoneal *versus* a absorção a partir da cavidade peritoneal. A velocidade de difusão diminui com o tempo e subsequentemente para quando o equilíbrio entre plasma e dialisato é atingido. A absorção de solutos e água a partir da cavidade peritoneal ocorre através da membrana peritoneal até a circulação capilar peritoneal e por meio dos vasos linfáticos peritoneais até a circulação linfática. A velocidade de transporte de soluto peritoneal varia de paciente para paciente e pode ser alterada pela presença de infecção (peritonite), fármacos e fatores físicos como posição e exercício.

FORMAS DE DIÁLISE PERITONEAL

A diálise peritoneal pode ser realizada como DPAC, DPCC ou uma combinação de ambas. Na DPAC, o dialisato é manualmente infundido na cavidade peritoneal e trocado três a cinco vezes durante o dia. Um dialisato noturno costuma ser instilado na hora de dormir e fica na cavidade peritoneal durante a noite. Na DPCC, as trocas são realizadas de modo automatizado, em geral à noite; o paciente é conectado a um ciclador automatizado que realiza uma série de ciclos de troca enquanto o paciente dorme. O número de ciclos de troca necessários para otimizar a depuração de soluto peritoneal varia de acordo com as características da membrana peritoneal; assim como com a hemodiálise, a depuração de soluto deve ser acompanhada para assegurar “adequação” da diálise.

As soluções de diálise peritoneal estão disponíveis em volumes que variam em geral de 1,5 a 3 L. A maior diferença entre o dialisato usado para diálise peritoneal do que o usado pela hemodiálise é que a hipertonicidade das soluções de diálise peritoneal leva a remoção do soluto e líquido, enquanto a remoção de soluto na hemodiálise depende dos gradientes de concentração, e a remoção de líquido requer pressão transmembrana. Normalmente, a dextrose em concentrações variadas contribui para a hipertonicidade do dialisato peritoneal. A icodextrina é um carboidrato não absorvível que pode ser usado no lugar da dextrose. Estudos demonstraram ultrafiltração mais eficiente com icodextrina do que com soluções que contêm dextrose. A icodextrina é usada como a “última tentativa” para pacientes sob DPCC ou no banho de mais longa permanência em pacientes com DPAC. Os aditivos mais comuns das soluções de diálise peritoneal são a heparina, para evitar obstrução por fibrina do lúmen do cateter da diálise, e antibióticos durante um episódio de peritonite aguda. A insulina também pode ser adicionada em pacientes com diabetes melito.

ACESSO À CAVIDADE PERITONEAL

O acesso à cavidade peritoneal é obtido por meio de um cateter peritoneal. Os cateteres usados para diálise peritoneal de manutenção são flexíveis, sendo feitos de borracha de silicone com numerosos orifícios laterais na extremidade distal. Esses cateteres em geral têm dois manguitos de Dacron. A cicatrização que ocorre ao redor dos manguitos fixa o cateter e isola-o de bactérias que se deslocam da superfície da pele para a cavidade peritoneal; ele também evita vazamento externo do líquido proveniente da cavidade peritoneal. Os manguitos são colocados no plano pré-peritoneal e a aproximadamente 2 cm da superfície da pele.

O *teste de equilíbrio peritoneal* é uma avaliação formal das características da membrana peritoneal que mede as taxas de transferência da creatinina e glicose através da membrana peritoneal. Os pacientes são classificados como "transportadores" baixos, médio-baixos, médio-altos e altos. Os pacientes com equilíbrio rápido (i.e., transportadores altos) tendem a absorver mais glicose e perder a eficiência de ultrafiltração com permanência longa durante o dia. Os transportadores altos também tendem a perder quantidades maiores de albumina e outras proteínas através da membrana peritoneal. Em geral, os pacientes com características de transporte rápido requerem trocas do líquido mais frequentes e de curta permanência, quase sempre demandando o uso de um ciclador. Os transportadores mais lentos (baixos e médio-baixos) tendem a ficar bem com menos trocas. A eficiência da depuração de soluto também depende do volume de dialisato infundido. Volumes maiores possibilitam maior depuração de soluto, particularmente com DPAC em pacientes com características de transporte baixo e médio-baixo.

Assim como com a hemodiálise, a dose ideal de diálise peritoneal é desconhecida. Vários estudos observacionais sugeriram que taxas mais altas de depuração de ureia e creatinina (esta última medida em litros por semana) estão associadas a taxas mais baixas de mortalidade e menos complicações urêmicas. Entretanto, um ensaio clínico randomizado (Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico, ADEMEX) não mostrou redução significativa da mortalidade ou complicações com um aumento relativamente grande de depuração de ureia. Em geral, os pacientes sob diálise peritoneal são beneficiados quando mantêm função renal residual. As taxas de falha técnica aumentam com os anos na diálise e foram correlacionadas, em maior extensão, com perda da função residual do que com a perda de capacidade da membrana peritoneal. Para alguns pacientes nos quais a DPCC não fornece depuração suficiente de soluto, pode ser adotada uma abordagem híbrida em que uma ou mais trocas durante o dia são adicionadas ao esquema de DPCC. Embora tal abordagem possa aumentar a depuração de soluto e prolongar a capacidade do paciente de continuar na diálise peritoneal, a carga da abordagem híbrida pode ser devastadora para alguns.

COMPLICAÇÕES DURANTE A DIÁLISE PERITONEAL

As principais complicações da diálise peritoneal são peritonite, infecções associadas ao cateter (sem peritonite), ganho de peso e outros distúrbios metabólicos, bem como uremia residual (especialmente entre pacientes sem função renal residual).

A peritonite desenvolve-se quando há uma falha na técnica estéril durante um ou mais dos procedimentos de troca. A peritonite em geral é definida por uma elevada contagem de leucócitos no líquido peritoneal (100/µL, dos quais pelo menos 50% são neutrófilos polimorfonucleares); esses pontos de corte são menores do que na peritonite bacteriana espontânea devido à presença de dextrose nas soluções de diálise peritoneal e proliferação bacteriana rápida nesse ambiente sem antibioticoterapia. A apresentação clínica normalmente consiste em dor e dialisato turvo, em geral com febre e outros sintomas constitucionais. Os microrganismos causadores mais comuns são cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus*, refletindo a origem a partir da pele. As infecções por bacilos Gram-negativos são menos comuns; infecções fúngicas e micobacterianas podem ser observadas em pacientes selecionados, particularmente após terapia antibacteriana. A maioria dos casos de peritonite pode ser tratada com antibióticos intraperitoneais ou orais, dependendo do microrganismo; muitos pacientes com peritonite não precisam de hospitalização. Nos casos em que a peritonite é causada por bacilos Gram-negativos hidrofílicos (p. ex., *Pseudomonas* sp.) ou leveduras, a terapia antimicrobiana em geral não é suficiente, e a remoção do cateter é necessária para assegurar a erradicação completa da infecção. As infecções associadas ao cateter sem peritonite (em geral chamadas de *infecções do túnel*) variam amplamente de gravidade. Alguns casos podem ser tratados com administração local de antibióticos ou nitrato de prata, enquanto outros são graves o suficiente para exigir antibioticoterapia parenteral e remoção do cateter.

A diálise peritoneal está associada a várias complicações metabólicas. Albumina e outras proteínas podem ser perdidas através da membrana peritoneal juntamente com a perda dos resíduos metabólicos. A hipoproteinemia obriga a uma ingestão dietética mais alta de proteínas a fim de manter o balanço nitrogenado. A hiperglicemia e o ganho de peso também são complicações comuns da diálise peritoneal. Várias centenas de calorias na forma de dextrose são absorvidas a cada dia, dependendo da concentração empregada. Os pacientes em diálise peritoneal, particularmente aqueles com diabetes melito, são então propensos a outras complicações de resistência à insulina, incluindo a hipertrigliceridemia. No lado positivo, a natureza contínua da diálise peritoneal em geral possibilita uma dieta mais liberal, devido à remoção contínua do potássio e fósforo – dois componentes dietéticos principais cujo acúmulo pode ser prejudicial na DRET.

DESFECHOS EM LONGO PRAZO NA DRET

A doença cardiovascular constitui a principal causa de morte em pacientes com DRET. As taxas de mortalidade e eventos cardiovasculares são maiores em pacientes em diálise do que em pacientes após transplante, embora as taxas sejam extraordinariamente altas em ambas as populações. A causa subjacente de doença cardiovascular é desconhecida, mas pode estar relacionada com fatores de risco compartilhados (p. ex., diabetes melito, doença vascular aterosclerótica e arteriosclerótica), inflamação crônica, alterações maciças no volume extracelular (especialmente com ganhos de peso interdialíticos altos), tratamento inadequado da hipertensão, dislipidemia, anemia, calcificação vascular distrófica, hiper-homocisteinemia e, talvez, alterações da dinâmica cardiovascular durante o tratamento de diálise. Poucos estudos tiveram como meta a redução do risco cardiovascular nos pacientes com DRET; nenhum demonstrou benefício consistente. Dois ensaios clínicos com estatina na DRET demonstraram reduções significativas nas concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), porém sem reduções significativas em mortes ou eventos cardiovasculares (Die Deuthsche Diabetes Dialyse Studie [4D] e A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis [AURORA]). O Study of Heart and Renal Protection (SHARP), que incluiu pacientes sob DRC que exigia ou não diálise, mostrou uma redução de 17% na taxa de eventos cardiovasculares maiores ou morte cardiovascular com tratamento com sinvastatina-ezetimibe. A maioria dos especialistas recomenda estratégias cardioprotetoras convencionais (p. ex., agentes hipolipemiantes, ácido acetilsalicílico, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e antagonistas beta-adrenérgicos) nos pacientes de diálise com base no perfil de risco cardiovascular, que parece ser aumentado em mais de uma ordem de magnitude relativamente às pessoas não atingidas pela doença renal. Outras complicações da DRET incluem alta incidência de infecção, debilidade e fragilidade progressiva, desnutrição por energia proteica e comprometimento da função cognitiva.

PERSPECTIVA GLOBAL

A incidência de DRET está aumentando em todo o mundo com expectativas de vida mais longas e melhora do cuidado das doenças infecciosas e cardiovasculares. O tratamento da DRET varia amplamente dependendo do país e, dentro do país, de região para região, sendo influenciado por fatores econômicos e outros fatores maiores. Em geral, a diálise peritoneal é mais comumente realizada em países mais pobres devido ao seu gasto mais baixo e ao alto custo de se estabelecerem unidades de hemodiálise nos centros hospitalares.

---

[1] N. de R.T. No Brasil, a apresentação é de 20%.

337

Transplante no tratamento da insuficiência renal

Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

O transplante de rim humano constitui o tratamento de escolha para a insuficiência renal crônica avançada. No mundo, já foram realizados dezenas de milhares desses procedimentos, e hoje, nos Estados Unidos (EUA), mais de 180.000 pacientes têm transplantes de rim funcionantes. Quando a azatioprina e a prednisona foram utilizadas pela primeira vez como agentes imunossupressores na década de 1960, os resultados obtidos com rins de familiares doadores devidamente compatíveis foram superiores aos conseguidos com órgãos de doadores cadavéricos: taxas de sobrevida do enxerto de 75 a 90% em comparação com 50 a 60% após um ano. Durante as décadas de 1970 e 1980, a taxa de sucesso dos transplantes de rins de cadáveres em um ano aumentou progressivamente. Na atualidade, os enxertos de doadores cadavéricos apresentam uma sobrevida em um ano de 92%, enquanto os enxertos de doadores vivos têm uma sobrevida em um ano de 96%. Embora se tenha constatado uma melhora na sobrevida a longo prazo, ela não tem sido tão impressionante quanto a sobrevida a curto prazo, e hoje a expectativa de vida “média” ($t_{1/2}$) de um enxerto de doador vivo situa-se em torno de 20 anos, enquanto a de um enxerto de doador cadavérico é ao redor de 14 anos.

As taxas de mortalidade pós-transplante são mais altas no primeiro ano e estão relacionadas com a idade: 2% entre 18 e 34 anos de idade, 3% na faixa de 35 a 49 anos e 6,8% acima de 50 a 60 anos. Essas taxas comparam-se favoravelmente com as da população mantida em diálise crônica, mesmo depois dos ajustes do risco para idade, diabetes e função cardiovascular. Embora a perda do transplante renal devido à rejeição aguda hoje seja rara, muitos aloenxertos sucumbem em taxas variáveis a um processo crônico, que consiste em fibrose intersticial, atrofia tubular, vasculopatia e glomerulopatia, cuja patogênese ainda não está totalmente esclarecida. Em geral, o transplante permite que a maioria dos pacientes volte a ter um estilo de vida mais satisfatório e aumente a expectativa de vida em comparação com os pacientes mantidos em diálise.

ATIVIDADE E RESULTADOS RECENTES

Em 2011, havia mais de 11.835 transplantes de rins de doadores cadavéricos e 5.772 transplantes de doadores vivos nos EUA, com uma razão estável entre doadores cadavéricos e vivos nesses últimos anos. O acúmulo de pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) tem aumentado a cada ano e sempre ultrapassa o número de doadores disponíveis. À medida que aumenta o número de pacientes com DRET, a demanda de transplantes de rins continua crescendo. Em 2011, havia 55.371 candidatos adultos ativos na lista de espera, e menos de 18.000 pacientes receberam transplante. Esse desequilíbrio está fadado a se agravar ainda mais nos próximos anos com o esperado aumento nas taxas de obesidade e diabetes no mundo inteiro. Em uma tentativa de aumentar a utilização dos rins de doadores cadavéricos e reduzir a taxa de desperdício de órgãos, foram desenvolvidos critérios para o uso dos denominados rins de doadores com critérios expandidos (DCE) e rins de doadores após morte cardíaca (DMC) **(Quadro 337.1)**. Os rins de DCE são habitualmente utilizados em pacientes idosos, nos quais se espera uma resposta bem menos satisfatória com a diálise.

QUADRO 337.1 DEFINIÇÃO DE DOADOR COM CRITÉRIOS expandidos E DE DOADOR EM ASSISTOLIA (DOADOR APÓS MORTE CARDÍACA)

Doador com critérios expandidos (DCE)

Doador cadavérico > 60 anos

Doador cadavérico > 50 anos e hipertensão e creatinina >1,5 mg/dL

Doador cadavérico > 50 anos e hipertensão e morte causada por acidente vascular encefálico (AVE)

Doador cadavérico > 50 anos e morte causada por AVE e creatinina >1,5 mg/dL

Doação após morte cardíaca[a] (DMC)

I: Trazido morto

II: Reanimação sem sucesso

III: Aguardando parada cardíaca

IV: Parada cardíaca após morte do tronco encefálico

V: Parada cardíaca em paciente hospitalizado

[a] Os rins podem ser utilizados para transplante nas categorias II a V, porém são comumente usados apenas nas categorias III e IV. Não foi constatado se a sobrevida desses rins é inferior àquela de rins de doadores cadavéricos.

Nota: Os rins podem ser tanto de DCE quanto de DMC. Foi constatado que os rins de DCE apresentam uma sobrevida mais precária, e existe uma lista de espera mais curta separada para rins de DCE. Em geral, são utilizados para pacientes nos quais os benefícios de um transplante mais precoce superam os riscos associados ao uso de um rim de DCE.

Os resultados gerais do transplante são apresentados no **Quadro 337.2** como sobrevida dos enxertos e dos pacientes. Com 1 ano, a sobrevida do enxerto é maior para receptores de doadores vivos, mais provavelmente porque aqueles enxertos não estão sujeitos a tanta lesão isquêmica. Na atualidade, os fármacos mais potentes em uso para imunossupressão quase igualaram o risco de rejeição do enxerto em todos os pacientes para o primeiro ano. Entretanto, com 5 e 10 anos, houve um declínio mais acentuado na sobrevida dos pacientes com rins de doadores cadavéricos.

QUADRO 337.2 **TAXAS MÉDIAS DE SOBREVIDA DE ENXERTOS E PACIENTES PARA RINS TRANSPLANTADOS NOS ESTADOS UNIDOS DE 1992 A 2008**[a]

	Acompanhamento de 1 ano		Acompanhamento de 5 anos		Acompanhamento de 10 anos	
	Enxertos, %	Pacientes, %	Enxertos, %	Pacientes, %	Enxertos, %	Pacientes, %
Doador cadavérico	92	96	72	84	46	64
Doador vivo	96	99	81	91	59	77

[a] Todos os pacientes transplantados estão incluídos, e os dados de sobrevida não ajustados do acompanhamento de períodos de 1, 5 e 10 anos são apresentados para mostrar as taxas de atrito com o tempo entre os dois tipos de doadores de órgãos.
***Fonte*:** Dados do Summary Tables, 2009 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients.

SELEÇÃO DOS RECEPTORES

Existem poucas contraindicações absolutas ao transplante renal. O procedimento de transplante é relativamente não invasivo, pois o órgão é colocado na fossa inguinal sem entrar na cavidade peritoneal. Os receptores que não apresentam complicações perioperatórias em geral podem receber alta hospitalar em condições excelentes dentro de 5 dias após a cirurgia.

Praticamente todos os pacientes com DRET que receberam transplante renal têm expectativa de vida mais longa do que os indivíduos de risco equivalente mantidos em diálise. Embora os pacientes diabéticos e candidatos idosos tenham taxas de mortalidade mais altas do que os outros subgrupos transplantados, a sobrevida aumenta com o transplante em comparação com a diálise crônica. Esse benefício global do transplante como modalidade terapêutica levanta questões éticas importantes para os formuladores de políticas, pois o número de rins cadavéricos disponíveis é pequeno demais para atender às necessidades atuais dos pacientes candidatos aos transplantes. O padrão de assistência atual é que o candidato deva ter expectativa de vida superior a 5 anos para ser incluído na lista de espera de órgão cadavérico. Mesmo para as doações entre vivos, o candidato deve ter expectativa de vida maior que 5 anos. Esse padrão foi estabelecido porque os benefícios do transplante renal em comparação com a diálise ficam evidentes apenas depois de um período perioperatório no qual a mortalidade é mais alta no grupo transplantado do que entre os pacientes dialisados com perfil de risco semelhante.

Todos os candidatos devem passar por uma avaliação rigorosa dos riscos *versus* benefícios antes de serem aprovados para receber um transplante. Em especial, uma abordagem agressiva para diagnosticar doença arterial coronariana passível de correção, presença de infecções latentes ou crônicas (HIV, hepatites B ou C, tuberculose) e câncer deve fazer parte da avaliação rotineira dos candidatos. A maioria dos centros de transplantes considera a Aids e a hepatite ativa como contraindicações absolutas para o procedimento, tendo em vista o alto risco de infecções oportunistas. Hoje, alguns centros estão realizando transplantes em indivíduos com hepatite e até mesmo em pacientes com infecção pelo HIV seguindo protocolos estritos para determinar se os riscos e benefícios favorecem o transplante em vez da diálise.

Entre as poucas contraindicações "imunológicas" absolutas para a realização de transplante, destaca-se a presença de anticorpos contra o rim do doador por ocasião do transplante programado, passíveis de causar rejeição hiperaguda. Os anticorpos prejudiciais incluem anticorpos naturais contra os antígenos do grupo sanguíneo ABO e anticorpos contra os antígenos leucocitários humanos (HLA) da classe I (A, B, C) ou da classe II (DR). Esses anticorpos são rotineiramente excluídos por meio de rastreamento apropriado da compatibilidade ABO do candidato e prova cruzada citotóxica direta do soro do candidato com os linfócitos do doador.

TIPAGEM TECIDUAL E IMUNOGENÉTICA CLÍNICA

A compatibilidade para antígenos do complexo gênico de histocompatibilidade principal HLA **(Cap. 373e)** constitui um importante critério para a seleção de doadores de aloenxertos renais. Todas as espécies de mamíferos têm uma região cromossômica única que codifica os antígenos maiores ou principais de transplante, e essa região no cromossomo 6 humano é conhecida como *HLA*. Classicamente, os antígenos HLA eram definidos por técnicas sorológicas, mas os métodos para definir as sequências dos nucleotídeos específicos do DNA genômico estão sendo usados com frequência crescente. Outros antígenos "menores" podem desempenhar funções cruciais, além dos grupos sanguíneos ABH(O) e dos antígenos endoteliais, que não são compartilhados pelos linfócitos. O sistema Rh não está expresso nos tecidos do órgão a ser transplantado. As taxas de sucesso dos transplantes de rim e medula óssea retirados de doadores vivos compatíveis, cujos resultados são melhores nas duplas de irmãos HLA-idênticos, constituem evidência de que o HLA é a região genética que codifica os principais antígenos do transplante. No entanto, 5% dos aloenxertos renais HLA-idênticos são rejeitados, em geral nas primeiras semanas após o transplante. Essas rejeições são decorrentes dos estados de sensibilização prévia a outros antígenos diferentes do sistema HLA. Os antígenos "menores" que não fazem parte do HLA são relativamente fracos nos testes de detecção inicial e, portanto, podem ser suprimidos pelo tratamento imunossupressor convencional. Entretanto, depois que tiver ocorrido sensibilização, as respostas secundárias são muito mais refratárias ao tratamento.

SELEÇÃO DOS DOADORES

Os doadores podem ser cadáveres ou voluntários vivos. Quando os doadores são parentes de primeiro grau, as taxas de sobrevida do enxerto após 1 ano são 5 a 7%

maiores do que de doadores falecidos. As taxas de sobrevida em 5 anos ainda favorecem um doador da família parcialmente compatível (incompatibilidade HLA 3/6) em comparação com um doador cadavérico selecionado de modo aleatório. Além disso, os doadores vivos têm a vantagem de estar prontamente disponíveis. Para os doadores vivos e mortos, o prognóstico após 5 anos é desfavorável se houver incompatibilidade do HLA total (6/6).

A taxa de sobrevida dos aloenxertos renais obtidos de doadores vivos não aparentados é tão alta quanto a conseguida com os transplantes de rins cadavéricos com compatibilidade do HLA total e é comparável à dos rins retirados de parentes vivos. Isso provavelmente se deve ao intervalo curto de isquemia fria e aos cuidados adicionais tomados para documentar que o estado e a função renal do doador sejam as melhores possíveis antes de realizar o procedimento de doação de indivíduos vivos não aparentados. Nos EUA, é ilegal a compra de órgãos para transplante.

Nos doadores voluntários vivos, deve-se descartar a possibilidade de qualquer condição clínica que possa causar morbidade e mortalidade após o transplante renal. Alguma preocupação tem sido expressa quanto ao risco potencial de insuficiência renal prematura no doador voluntário de rim depois de vários anos de fluxo sanguíneo aumentado e hiperfiltração por néfron no rim remanescente. Existem alguns poucos relatos descrevendo o desenvolvimento de hipertensão, proteinúria e até mesmo lesões de esclerose segmentar focal nos doadores acompanhados a longo prazo. Também é recomendável considerar o risco de diabetes melito tipo 1 em um familiar que se apresenta como doador potencial para um paciente com insuficiência renal associada ao diabetes. Os anticorpos anti-insulina e anti-células de ilhotas devem ser determinados, e devem realizar testes de tolerância à glicose nesses doadores para descartar a possibilidade de um estado pré-diabético. A arteriografia renal seletiva deve ser realizada nos doadores para excluir a existência de artérias renais anormais ou múltiplas, porque o procedimento cirúrgico é difícil e o intervalo da isquemia do rim transplantado é longo quando há anormalidades vasculares. Hoje os cirurgiões que fazem transplantes estão usando uma abordagem laparoscópica para isolar e retirar o rim do doador vivo. Essa cirurgia tem a vantagem de resultar em cicatrizes cirúrgicas menos evidentes e, como há menos traumatismo dos tecidos, os procedimentos laparoscópicos possibilitam internações significativamente mais curtas e há menos desconforto do que o causado pela cirurgia tradicional.

Os doadores cadavéricos não devem apresentar doença neoplásica maligna, hepatite e HIV, devido à sua possível transmissão ao receptor, embora haja um interesse crescente no uso de órgãos positivos para hepatite C e HIV em receptores previamente infectados. Existe um risco aumentado de insuficiência do enxerto quando o doador é idoso ou apresenta insuficiência renal e quando o rim passou por um período prolongado de isquemia e armazenamento.

Nos EUA, há um sistema nacional coordenado que regulamenta, aloca recursos e realiza análises dos resultados dos transplantes renais, que é conhecido como Organ Procurement Transplant Network. Hoje é possível retirar rins de cadáveres e mantê-los por até 48 horas em sistemas de perfusão pulsátil fria, ou irrigação e resfriamento simples. Essa abordagem oferece tempo suficiente para a realização das tipagens e provas cruzadas, para o transporte e para a solução dos problemas de seleção.

PRÉ-SENSIBILIZAÇÃO

Uma prova cruzada citotóxica positiva entre o soro do receptor e os linfócitos T do doador indica a presença de anticorpos anti-HLA classe I pré-formados específicos do doador e costuma ser preditiva de um evento de vasculite aguda, denominado *rejeição hiperaguda*. Esse achado, junto com a incompatibilidade ABO, representa a única contraindicação imunológica absoluta para o transplante de rim. Recentemente, mais laboratórios de tipagem tecidual passaram a usar um ensaio de prova cruzada com citometria de fluxo, que detecta a presença de anticorpos anti-HLA que não são necessariamente detectados em um ensaio de prova cruzada citotóxica, mas que podem não constituir uma contraindicação absoluta para a realização do transplante. As fontes conhecidas dessa sensibilização consistem em transfusão sanguínea, transplante anterior, gravidez e vacinação/infecção. Os pacientes mantidos em diálise em geral mostram flutuações nos títulos de anticorpos e nos padrões de especificidade. Por ocasião da designação de um rim cadavérico, as provas cruzadas são realizadas pelo menos com uma amostra de soro recente. As especificidades dos anticorpos analisados previamente e outras provas cruzadas são realizadas com base nesse resultado. A citometria de fluxo detecta a ligação de anticorpos anti-HLA ao soro de um candidato pelos linfócitos do receptor. Esse teste altamente sensível pode ser útil para evitar a rejeição precoce, acelerada e frequentemente intratável do enxerto em pacientes que receberam um segundo ou terceiro transplante.

Para a finalidade da prova cruzada, os linfócitos T do doador, que expressam antígenos da classe I, mas não da classe II, são usados como alvos para a detecção de anticorpos anticlasse I (HLA-A e -B), que são expressos em todas as células nucleadas. Os anticorpos pré-formados anticlasse II (HLA-DR e -DQ) contra o doador também estão associados a um maior risco de perda do enxerto, particularmente nos receptores que já tiveram perda precoce de um rim transplantado no passado. Os linfócitos B, que expressam antígenos das classes I e II, são utilizados como alvos nesses ensaios.

Foram descritos alguns antígenos não HLA com expressão restrita ao endotélio e aos monócitos, porém a sua importância clínica não está bem estabelecida. Vários antígenos de histocompatibilidade menores não estimulam a produção de anticorpos, e a sensibilização a esses antígenos é detectável apenas pelas células T citotóxicas, um ensaio trabalhoso demais para ser aplicado na prática rotineira.

A dessensibilização antes do transplante por meio de redução do nível de anticorpos antidoador, utilizando a plasmaférese e a administração de imunoglobulina ou ambas, tem sido útil na redução do risco de rejeição hiperaguda após transplante.

IMUNOLOGIA DA REJEIÇÃO

Os mecanismos efetores celulares e humorais (mediados por anticorpos) podem desempenhar funções importantes na rejeição do transplante renal.

A rejeição celular é mediada por linfócitos que respondem aos antígenos HLA expressos no órgão. O linfócito CD4+ responde à incompatibilidade da classe II (HLA-DR), proliferando e liberando citocinas pró-inflamatórias que aumentam a resposta proliferativa do sistema imune. Os precursores dos linfócitos citotóxicos CD8+ respondem principalmente aos antígenos da classe I (HLA-A, -B) e amadurecem em células efetoras citotóxicas, que provocam dano ao órgão por meio de contato direto e lise das células-alvo do doador. A ativação completa das células T exige não apenas a ligação do receptor de células T aos aloantígenos apresentados pelas moléculas HLA próprias ou do doador (apresentação indireta e direta, respectivamente), mas também a atuação de moléculas coestimuladoras, como CD28 sobre as células T e ligantes CD80 e CD86 sobre as células apresentadoras de antígenos **(Fig. 337.1)**. A sinalização por ambas as vias induz a ativação da atividade de quinase da calcineurina, a qual, por sua vez, ativa fatores de transcrição, levando à suprarregulação de múltiplos genes, incluindo interleucina 2 (IL-2) e interferon gama. A IL-2 sinaliza por meio do alvo da rapamicina (TOR), induzindo a proliferação celular de modo autócrino. Existem evidências de que os antígenos não HLA também possam desempenhar um papel importante nos episódios de rejeição do transplante renal. Os pacientes que recebem rins de irmãos HLA-idênticos podem ter episódios de rejeição e precisam manter o tratamento imunossupressor, enquanto os transplantes entre gêmeos idênticos prescindem de imunossupressão. Existem antígenos não HLA documentados, como o sistema de antígenos específicos do endotélio com polimorfismo limitado e um antígeno tubular, que podem atuar como alvos das respostas de rejeição humoral ou celular, respectivamente.

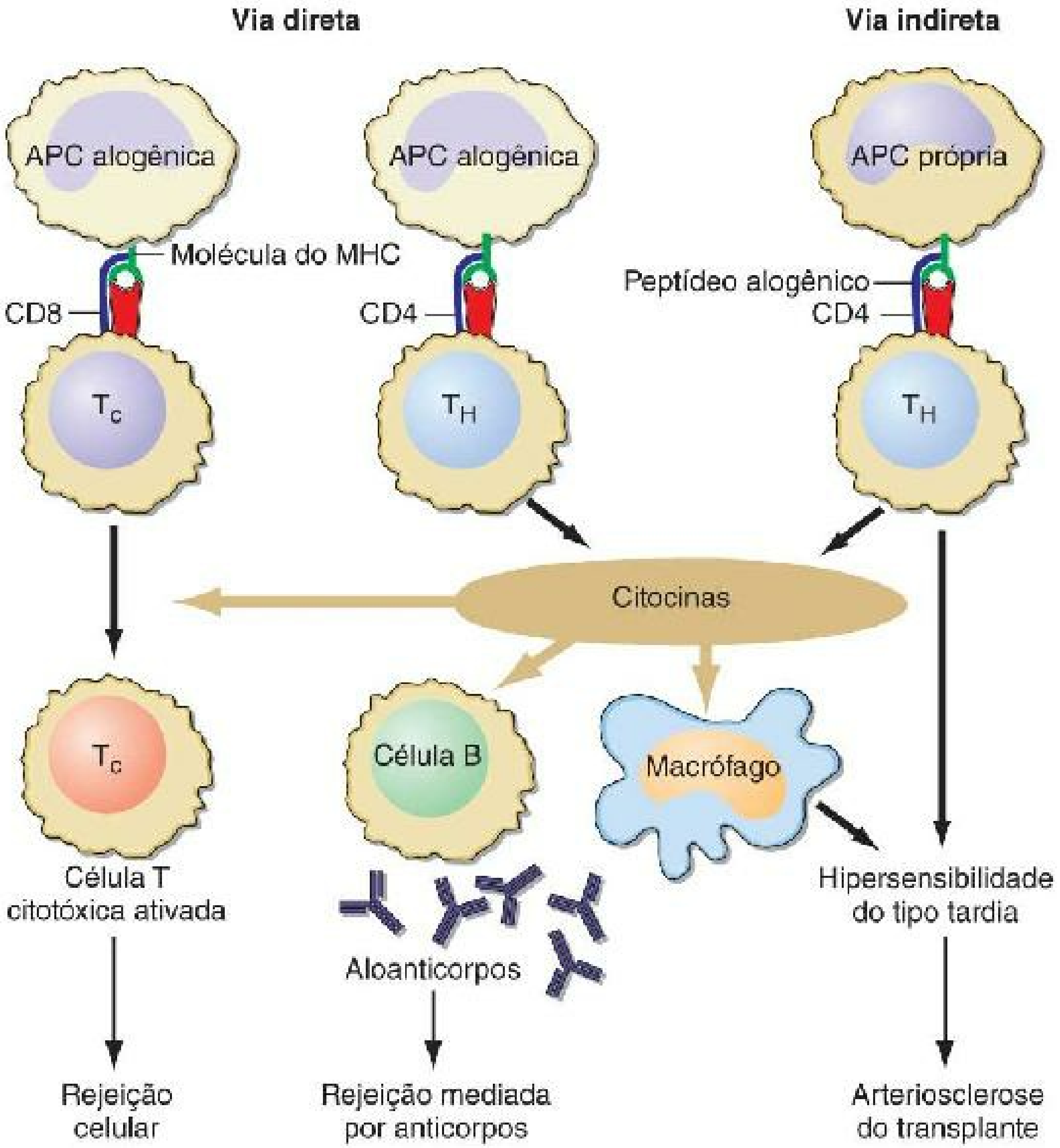
Via direta
Via indireta
APC alogênica
APC alogênica
APC própria
Molécula do MHC
Peptídeo alogênico
CD8
CD4
CD4
T_c
T_H
T_H
Citocinas
T_c
Célula B
Macrófago
Célula T citotóxica ativada
Aloanticorpos
Hipersensibilidade do tipo tardia
Rejeição celular
Rejeição mediada por anticorpos
Arteriosclerose do transplante

FIGURA 337.1 Vias de reconhecimento para antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). A rejeição do enxerto é iniciada pelos linfócitos T auxiliares (T_H) CD4, os quais possuem receptores do antígeno que se ligam a complexos específicos de peptídeos e às moléculas do MHC classe II nas células apresentadoras de antígeno (APC). No transplante, ao contrário de outras respostas imunológicas, há dois grupos de clones de células T envolvidos na rejeição. Na via direta, o MHC classe II das APC alogênicas do doador é reconhecido pelas células T_H CD4, que se ligam à molécula íntegra de MHC, e as células alogênicas do MHC classe I são reconhecidas pelas células T CD8. Essas últimas geralmente proliferam em células citotóxicas (Tc). Na via indireta, as moléculas MHC incompatíveis são processadas em peptídeos, que são apresentados pelas APC próprias do receptor. A via indireta, mas não a direta, é o processo fisiológico normal no reconhecimento de antígenos estranhos pelas células T. Quando as células T_H são ativadas, elas proliferam

e, por meio da secreção de citocinas e contato direto, exercem fortes efeitos auxiliares sobre os macrófagos, as células T_C e as células B. *(De MH Sayegh, LH Turka: N Engl J Med 338:1813, 1998. © Copyright 1998, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)*

TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

O tratamento imunossupressor atualmente disponível suprime, em geral, todas as respostas imunes, incluindo aquelas às bactérias, aos fungos e até mesmo aos tumores malignos. Em geral, todos os fármacos úteis na prática clínica são mais seletivos para as respostas imunes primárias do que para as respostas de memória. Os fármacos que suprimem a resposta imune são classicamente divididos em agentes de indução e de manutenção, e são discutidos nos parágrafos seguintes. Os fármacos de uso clínico atual estão listados no **Quadro 337.3**.

QUADRO 337.3 FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES DE MANUTENÇÃO

Agente	Farmacologia	Mecanismos	Efeitos colaterais
Glicocorticoides	Aumento da biodisponibilidade com hipoalbuminemia e doença hepática; prednisona/prednisolona geralmente usadas	Ligam-se aos receptores citosólicos e proteínas do choque térmico. Bloqueiam a transcrição de IL-1, 2, 3, 6, TNF-α e IFN-γ	Hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia, osteoporose
Ciclosporina (CsA)	Polipeptídeo lipossolúvel, absorção variável, microemulsão mais previsível	Complexo trimolecular com ciclofilina e calcineurina → bloqueio na produção de citocinas (p. ex., IL-2); entretanto, estimula produção de TGF-β	Nefrotoxicidade, hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose, hirsutismo/hiperplasia gengival
Tacrolimo	Macrolídeo, bem absorvido	Complexo trimolecular com FKBP-12 e calcineurina → bloqueio na produção de citocinas (p. ex., IL-2); pode estimular a produção de TGF-β	Semelhante à CsA, porém com hirsutismo/hiperplasia gengival incomuns e diabetes mais provável
Azatioprina	Análogo da mercaptopurina	Metabólitos hepáticos inibem síntese de purina	Mielossupressão (leucócitos > eritrócitos > plaquetas)
Micofenolato de mofetil/sódio	Metabolizado a ácido micofenólico	Inibe a síntese de purina por meio de inosina monofosfato desidrogenase	Diarreia/cólicas; a supressão medular e hepática relacionada com a dose é incomum
Sirolimo/everolimo	Macrolídeo, biodisponibilidade oral precária	Forma complexos com FKBP-12 e depois bloqueia p70 S6 quinase na via do receptor de IL-2 para proliferação	Hiperlipidemia, trombocitopenia
Belatacepte	Proteína de fusão, injeções	Liga-se a CD80 e CD86, impede a	Doença

	intravenosas	ligação de CD28 e a ativação das células T	linfoproliferativa pós-transplante

Abreviações: FKBP-12, proteína de ligação a FK506 12; IFN, interferon; IL, interleucina; TGF, fator de crescimento transformador; TNF, fator de necrose tumoral.

TERAPIA DE INDUÇÃO

A terapia de indução é atualmente administrada à maioria dos receptores de transplante renal nos EUA por ocasião do transplante, com o objetivo de reduzir o risco de rejeição aguda precoce e minimizar ou eliminar o uso de esteroides ou inibidores da calcineurina e suas toxicidades associadas. A terapia de indução consiste em anticorpos que podem ser monoclonais ou policlonais e que podem causar depleção ou não.

Agentes que causam depleção Linfócitos humanos periféricos, timócitos ou linfócitos de baço ou de fístulas do ducto torácico são injetados em cavalos, coelhos ou cabras para produzir soro antilinfócito, a partir do qual se separa a fração globulínica, produzindo globulina antitimócito. Esses anticorpos policlonais induzem a depleção dos linfócitos, e podem ser necessários vários meses para a recuperação do sistema imune.

Os anticorpos monoclonais contra subpopulações de linfócitos definidas constituem uma abordagem terapêutica mais precisa e padronizada. O alentuzumabe é dirigido contra a proteína CD52, amplamente distribuída em células imunes, como as células B e T, células *natural killer*, macrófagos e alguns granulócitos.

Agentes que não causam depleção Outra abordagem terapêutica mais seletiva é usar como alvo a cadeia alfa de 55 kDa do receptor de IL-2, que está expresso apenas nas células T recém-ativadas. Essa abordagem é usada como profilaxia para a rejeição aguda no período pós-transplante imediato e mostra-se efetiva para diminuir a taxa de rejeição aguda precoce, com poucos efeitos colaterais adversos.

A próxima etapa na evolução dessa estratégia terapêutica, que já foi alcançada a curto prazo em pequenos números de pacientes imunologicamente compatíveis, é a eliminação de toda terapia imunossupressora de manutenção.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

Todos os receptores de transplante renal devem receber terapia imunossupressora de manutenção, com exceção dos gêmeos idênticos. A combinação usada com mais frequência é a terapia tríplice com prednisona, inibidor da calcineurina e um antimetabólito; os inibidores do TOR em mamíferos (mTOR) podem substituir um dos últimos dois agentes. Mais recentemente, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou um novo anticorpo bloqueador coestimulador, o belatacepte, como nova estratégia para evitar a toxicidade a longo prazo dos inibidores da calcineurina.

Antimetabólitos Ao longo de duas décadas, a *azatioprina* – análogo da mercaptopurina – foi a primeira opção para o tratamento imunossupressor em humanos, porém foi substituída por agentes mais eficazes. Esse fármaco pode inibir a síntese de DNA, RNA ou ambos. A azatioprina é administrada em doses de 1,5 a 2 mg/kg por dia. A dose deve ser reduzida quando há leucopenia e às vezes trombocitopenia. Doses excessivas da azatioprina também podem causar icterícia, anemia e alopecia. Se for essencial administrar alopurinol simultaneamente, a dose de azatioprina deve ser reduzida. Como a inibição da xantina oxidase retarda a degradação, é melhor evitar essa combinação.

O *micofenolato de mofetil* ou o *micofenolato de sódio*, ambos metabolizados a ácido micofenólico, são atualmente usados no lugar da azatioprina na maioria dos centros. Apresenta um mecanismo de ação semelhante e causa toxicidade gastrintestinal leve, porém produz menos supressão da medula óssea. A vantagem desse agente é sua maior potência para evitar ou reverter a rejeição.

Esteroides Os *glicocorticoides* são agentes coadjuvantes importantes ao tratamento imunossupressor. Entre todos os fármacos usados, a prednisona tem efeitos mais fáceis de avaliar e, em doses altas, costuma ser eficaz para reverter a rejeição. Em geral, pouco antes do transplante ou durante o procedimento, o paciente recebe 200 a 300 mg de prednisona, e a dose é reduzida para 30 mg em 1 semana. Os efeitos colaterais dos glicocorticoides, principalmente a demora da cicatrização das feridas e a predisposição às infecções, tornam recomendável reduzir as doses o mais rápido possível no período pós-operatório imediato. Muitos centros apresentam protocolos para a descontinuação precoce ou para evitar os esteroides devido aos efeitos adversos a longo prazo no osso, na pele e no metabolismo da glicose. Para tratamento de rejeição aguda, a metilprednisolona na dose de 0,5 a 1 g IV é administrada tão logo seja definido o diagnóstico de rejeição incipiente, e a dose é repetida diariamente durante 3 dias. Essas doses em “pulsos” não são efetivas na rejeição crônica. A maioria dos pacientes cuja função renal esteja estável depois de 6 meses ou 1 ano não precisa usar doses altas de prednisona e em geral é tratada com doses de manutenção de 5 a 10 mg/dia. Um importante efeito dos esteroides consiste em impedir a liberação de IL-6 e IL-1 pelos monócitos-macrófagos.

Inibidores da calcineurina A *ciclosporina* é um peptídeo fúngico com atividade imunossupressora potente. Atua na via da calcineurina para bloquear a transcrição do mRNA da IL-2 e de outras citocinas pró-inflamatórias, inibindo, assim, a proliferação das células T. Apesar de funcionar isoladamente, a ciclosporina é mais efetiva em associação com glicocorticoides e micofenolato. Os resultados clínicos obtidos em dezenas de milhares de transplantes renais têm sido impressionantes. Entre seus efeitos tóxicos (nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hirsutismo, tremor, hiperplasia gengival, diabetes), apenas a nefrotoxicidade representa um sério problema de manejo e é discutida com mais detalhes adiante.

O *tacrolimo* (antes chamado de FK-506) é um macrolídeo fúngico com o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina e também possui um perfil semelhante de efeitos colaterais; entretanto, não causa hirsutismo ou hiperplasia gengival. O diabetes melito em pacientes que não tinham a doença é mais comum com o tacrolimo. O fármaco foi usado pela primeira vez em transplantes de fígado e pode substituir a ciclosporina por completo ou como alternativa em pacientes renais cujas rejeições são inadequadamente controladas com ciclosporina.

Inibidores do mTOR O *sirolimo* (antes conhecido como rapamicina) é outro macrolídeo fúngico, mas seu mecanismo de ação é diferente porque inibe as vias de sinalização dos fatores de crescimento dos linfócitos T, impedindo a resposta à IL-2 e a outras citocinas. O sirolimo pode ser usado em associação com ciclosporina ou tacrolimo, ou com ácido micofenólico, para evitar a administração de inibidores da calcineurina.

O *everolimo* é outro inibidor do mTOR, com mecanismo de ação semelhante ao do sirolimo, porém com melhor biodisponibilidade.

Belatacepte O *belatacepte* é uma proteína de fusão que se liga a ligantes coestimuladores (CD80 e CD86) presentes em células apresentadoras de antígeno, interrompendo a sua ligação ao CD28 nas células T. Essa inibição leva à anergia e apoptose das células T. O *belatacepte* foi aprovado pela FDA para receptores de transplante renal e é administrado mensalmente na forma de infusão intravenosa.

EVOLUÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DO RECEPTOR

A hemodiálise apropriada deve ser realizada 48 horas antes da cirurgia, devendo-se tomar medidas para que o nível sérico de potássio não fique muito elevado, de modo que as arritmias cardíacas intraoperatórias possam ser evitadas. A diurese que costuma ocorrer no período pós-operatório precisa ser cuidadosamente monitorada. Em alguns casos, pode ser maciça, refletindo a incapacidade dos túbulos isquêmicos de regular a excreção de sódio e água; na diurese profusa, pode haver perdas maciças de potássio. A maioria dos pacientes com uremia crônica tem algum excesso de líquido extracelular, sendo recomendável manter o volume líquido acima do normal no período pós-operatório imediato. A necrose tubular aguda (NTA) em consequência de isquemia pode causar oligúria imediata ou pode ocorrer após um curto período inicial de função do enxerto. Em geral, a recuperação ocorre em 3 semanas, embora tenham sido descritos períodos longos de até 6 semanas. É comum haver superposição de NTA e rejeição, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial sem a realização de biópsia do enxerto. O tratamento com ciclosporina prolonga a NTA, e alguns pacientes não urinam até que a dose seja drasticamente reduzida. Muitos centros evitam iniciar a ciclosporina nos primeiros dias, utilizando globulina antilinfocitária (ALG) ou um anticorpo monoclonal associado com ácido micofenólico e prednisona, até ocorrer estabelecimento da função renal. A **Figura 337.2** ilustra um algoritmo seguido por muitos centros de transplante para o manejo pós-transplante inicial de receptores com alto risco ou baixo risco de disfunção renal precoce.

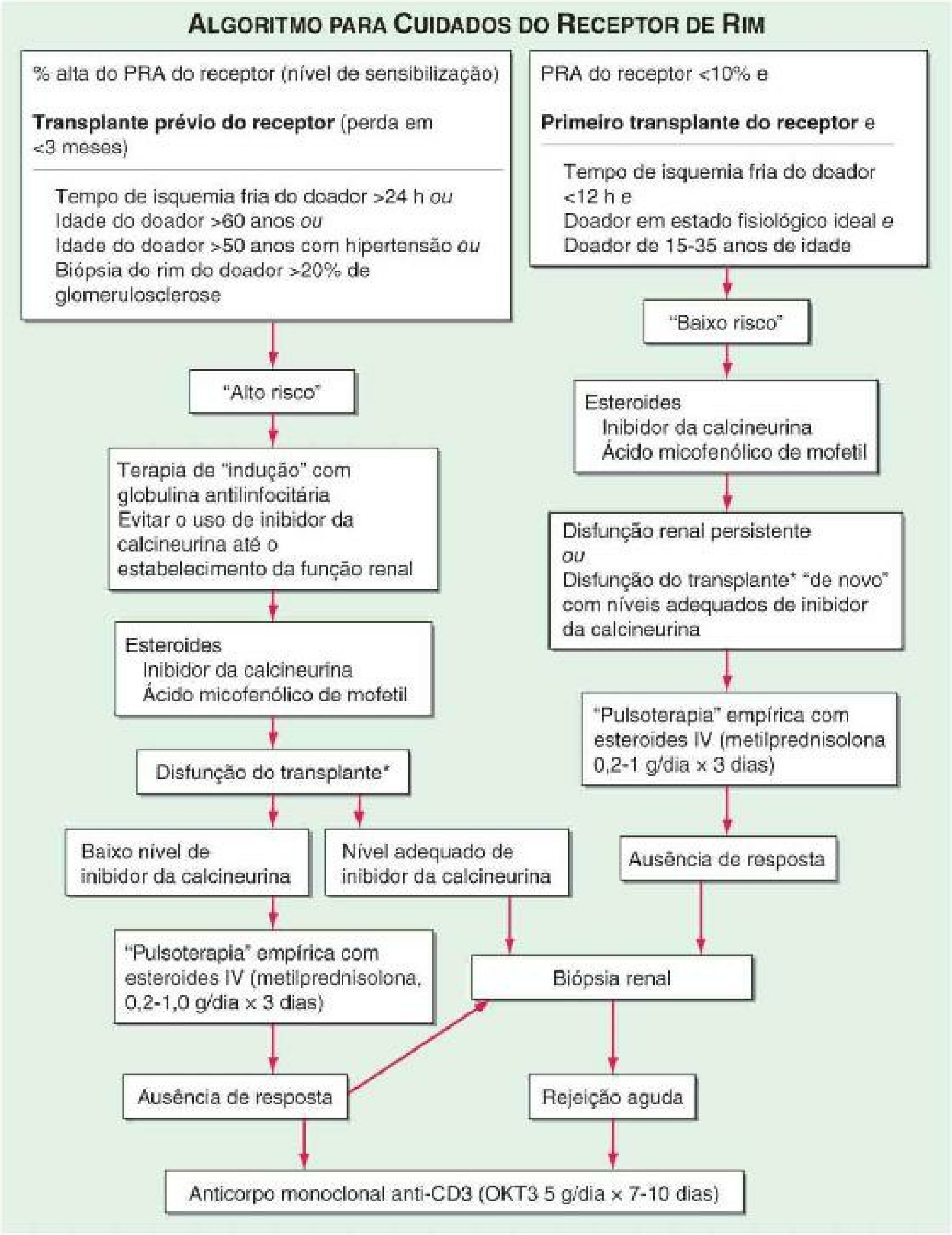
ALGORITMO PARA CUIDADOS DO RECEPTOR DE RIM
% alta do PRA do receptor (nível de sensibilização)
Transplante prévio do receptor (perda em <3 meses)
Tempo de isquemia fria do doador >24 h *ou*
Idade do doador >60 anos *ou*
Idade do doador >50 anos com hipertensão *ou*
Biópsia do rim do doador >20% de glomerulosclerose
PRA do receptor <10% e
Primeiro transplante do receptor e
Tempo de isquemia fria do doador <12 h *e*
Doador em estado fisiológico ideal e
Doador de 15-35 anos de idade
"Baixo risco"
"Alto risco"
Esteroides
Inibidor da calcineurina
Ácido micofenólico de mofetil
Terapia de "indução" com globulina antilinfocitária
Evitar o uso de inibidor da calcineurina até o estabelecimento da função renal
Disfunção renal persistente
ou
Disfunção do transplante* "de novo" com níveis adequados de inibidor da calcineurina
Esteroides
Inibidor da calcineurina
Ácido micofenólico de mofetil
"Pulsoterapia" empírica com esteroides IV (metilprednisolona 0,2-1 g/dia × 3 dias)
Disfunção do transplante*
Baixo nível de inibidor da calcineurina
Nível adequado de inibidor da calcineurina
Ausência de resposta
"Pulsoterapia" empírica com esteroides IV (metilprednisolona, 0,2-1,0 g/dia × 3 dias)
Biópsia renal
Ausência de resposta
Rejeição aguda
Anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3 5 g/dia × 7-10 dias)

FIGURA 337.2 **Algoritmo típico para cuidados iniciais pós-transplante de um receptor de rim.** Se existir qualquer um dos fatores de "alto risco" para receptor ou doador, deve-se aplicar um tratamento mais agressivo. Os pacientes de baixo risco podem ser tratados com um esquema imunossupressor padrão. Os pacientes com risco maior de rejeição ou disfunção isquêmica e nefrotóxica precoce do transplante frequentemente são induzidos com uma globulina antilinfocitária para fornecer imunossupressão precoce mais potente ou evitar a nefrotoxicidade da calcineurina. *Quando há disfunção precoce do enxerto, causas pré-renais, obstrutivas e vasculares

devem ser excluídas por exame de ultrassonografia. O painel de reatividade de anticorpos (PRA) é uma avaliação da quantidade de anticorpos presentes em um candidato contra um painel de células que representam a distribuição dos antígenos no doador.

O EPISÓDIO DE REJEIÇÃO

O diagnóstico precoce de rejeição possibilita a instituição imediata do tratamento visando preservar a função renal e evitar a lesão irreversível. A evidência clínica de rejeição raramente se caracteriza por febre, edema e hipersensibilidade na região do aloenxerto. A rejeição pode apresentar-se apenas com elevação da creatinina sérica, com ou sem redução do volume urinário. O foco deve ser direcionado para descartar a possibilidade de outras causas de deterioração funcional.

A ultrassonografia com Doppler pode ser útil para verificar a ocorrência de alterações na vascularização renal e no fluxo sanguíneo renal. A trombose da veia renal é uma complicação rara e pode ser revertida, se for causada por problemas técnicos e se a intervenção for imediata. A ultrassonografia diagnóstica é o procedimento preferido para excluir obstrução urinária ou confirmar a existência de coleções perirrenais de urina, sangue ou linfa. A elevação do nível sérico de creatinina constitui um marcador tardio de rejeição, porém pode ser o único sinal. São necessários novos biomarcadores para a detecção precoce não invasiva de rejeição do aloenxerto.

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) exercem um efeito constritor sobre as arteríolas aferentes dos rins e podem provocar lesão vascular e intersticial permanente após tratamento prolongado com altas doses. Essa ação leva a uma deterioração da função renal, cuja diferenciação da rejeição é difícil sem a realização de biópsia renal. A fibrose intersticial, a vacuolização tubular isométrica e o espessamento das paredes arteriolares são sugestivos desse efeito colateral, porém não são diagnósticos. Por conseguinte, se não for detectada a ocorrência de rejeição na biópsia, o nível sérico de creatinina pode responder a uma redução da dose. Todavia, se houver atividade de rejeição na biópsia, a terapia apropriada está indicada. O primeiro episódio de rejeição costuma ser tratado com metilprednisolona IV na dose de 500 a 1.000 mg/dia durante 3 dias. A ausência de resposta constitui uma indicação para tratamento com anticorpos, em geral com globulina antitimócito.

Há evidências de lesão mediada por anticorpos quando se detecta a presença de lesão endotelial e depósito do componente c4d do complemento por meio de marcação com fluorescência. Isso é habitualmente acompanhado de detecção do anticorpo no sangue do receptor. O prognóstico é sombrio, e indica-se o uso agressivo de plasmaférese, infusões de imunoglobulina, anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) direcionado para os linfócitos B, bortezomibe direcionado para os plasmócitos produtores de anticorpos e eculizumabe para inibir o complemento.

PROBLEMAS DO TRATAMENTO

O **Quadro 337.4** mostra os momentos típicos após o transplante quando ocorrem as infecções oportunistas mais comuns. Administra-se uma profilaxia para citomegalovírus (CMV) e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* durante 2 a 12 meses após o transplante.

QUADRO 337.4 INFECÇÕES OPORTUNISTAS MAIS COMUNS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

- Peritransplante (< 1 mês)
  - Infecções de feridas
  - Herpes-vírus
  - Candidíase oral
  - Infecção do trato urinário
- Período inicial (1-6 meses)
  - *Pneumocystis jiroveci*
  - Citomegalovírus
  - *Legionella*
  - *Listeria*
  - Hepatite B
  - Hepatite C
- Período tardio (> 6 meses)
  - *Aspergilus*
  - *Nocardia*
  - Vírus BK (polioma)
  - Herpes-zóster
  - Hepatite B
  - Hepatite C

Os sinais e sintomas de infecção podem ser mascarados ou distorcidos. Febre sem causa evidente é comum, e uma origem fúngica ou viral pode ser demonstrada apenas depois de alguns dias ou semanas. As infecções bacterianas são mais frequentes no primeiro mês após o transplante. Nunca é demais enfatizar a importância das hemoculturas nesses pacientes, devido à ocorrência comum de infecção sistêmica sem focos evidentes. Uma complicação particularmente funesta é o aparecimento de lesões pulmonares com progressão rápida, que podem levar o paciente a óbito 5 dias depois das primeiras manifestações clínicas. Quando essas lesões são detectadas, os agentes imunossupressores devem ser suspensos, exceto as doses de manutenção da prednisona.

Procedimentos diagnósticos agressivos como biópsias pulmonares transbrônquicas e abertas estão frequentemente indicados. No caso da infecção por *P. jiroveci* **(Cap. 244)**, o tratamento de escolha consiste em sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP); a anfotericina B tem sido usada de modo efetivo nas infecções fúngicas sistêmicas. A profilaxia contra *P. jiroveci* com a administração de doses baixas de SMX-TMP diariamente ou em dias alternados é muito eficaz. O comprometimento da orofaringe por *Candida* **(Cap. 240)** pode ser tratado com nistatina local. As infecções fúngicas com invasão dos tecidos devem ser tratadas com agentes sistêmicos como o fluconazol. Doses baixas (total de 300 mg) de anfotericina administrada ao longo de um período de 2 semanas podem ser eficazes no tratamento das infecções fúngicas refratárias ao fluconazol. Os antibióticos macrolídeos, sobretudo cetoconazol e eritromicina, e alguns bloqueadores do canal de cálcio (diltiazem e verapamil) competem com os inibidores da calcineurina pelo catabolismo do P450 e aumentam os níveis séricos desses agentes imunossupressores. Os analépticos, como fenitoína e carbamazepina, aceleram o catabolismo e diminuem os níveis séricos. Podem ocorrer também infecções por *Aspergillus* **(Cap. 241)**, *Nocardia* **(Cap. 199)** e particularmente CMV **(Cap. 219)**.

O CMV é um vírus DNA comum e perigoso nos receptores de transplante. Em geral, a infecção não aparece até o final do primeiro mês após a cirurgia. Em alguns casos, a infecção ativa por CMV está associada ou é confundida ocasionalmente com episódios de rejeição. Os pacientes sob maior risco de doença grave por CMV são os que não apresentam anticorpos contra o vírus e recebem enxerto de um doador com anticorpos positivos anti-CMV (mortalidade de 15%). O valganciclovir é uma preparação oral biodisponível do ganciclovir que tem razão custo/benefício favorável e eficácia comprovada tanto na profilaxia quanto no tratamento da doença causada pelo CMV. Nos pacientes febris com suspeita clínica de doença por CMV, o diagnóstico precoce pode ser firmado pela determinação da carga viral de CMV no sangue. A elevação dos anticorpos IgM anti-CMV também confirma o diagnóstico. A cultura do vírus a partir de amostras de sangue pode ser menos sensível. A invasão dos tecidos pelo CMV é comum no trato gastrintestinal e nos pulmões. A retinopatia associada ao CMV é uma complicação tardia da infecção que não foi tratada. O tratamento da doença em atividade com valganciclovir sempre deve ser recomendado. Em muitos pacientes imunes ao CMV, pode ocorrer ativação viral com esquemas imunossupressores principais.

O grupo polioma (BK, JC, SV40) é outra classe de vírus de DNA que pode tornar-se latente nos rins e pode ser ativado por imunossupressão. Quando ocorre reativação com BK, há uma chance de 50% de fibrose progressiva e perda do enxerto em um período de 1 ano pelo vírus ativado. O risco de infecção está associado ao grau global de imunossupressão, mais do que aos agentes imunossupressores específicos usados. A biópsia renal é necessária para o diagnóstico. Foram obtidos resultados variáveis com a leflunomida, o cidofovir e os antibióticos da quinolona (que são efetivos contra a helicase do polioma), porém é mais importante reduzir a carga imunossupressora.

As complicações da terapia com glicocorticoides são bem conhecidas e consistem em hemorragia digestiva, demora na cicatrização de feridas, osteoporose, diabetes melito, formação de catarata e pancreatite hemorrágica. O tratamento da icterícia inexplicada nos pacientes submetidos a transplante deve incluir a interrupção ou redução das doses dos imunossupressores se houver suspeita de hepatite ou efeitos tóxicos dos fármacos. A terapia nesses casos em geral não causa rejeição do enxerto, ao menos nas primeiras várias semanas. O aciclovir constitui um tratamento efetivo para infecções pelo herpes-vírus simples.

LESÕES CRÔNICAS DO RIM TRANSPLANTADO

Embora a sobrevida do enxerto após 1 ano seja excelente, a maioria dos pacientes submetidos a transplante sofre declínio progressivo da função renal com o transcorrer do tempo. A disfunção crônica do transplante renal pode ser causada por doença recorrente, hipertensão, nefrotoxicidade da ciclosporina ou do tacrolimo, rejeição imunológica crônica, glomerulosclerose focal secundária ou uma combinação desses processos fisiopatológicos. É comum encontrar alterações vasculares crônicas com proliferação da íntima e hipertrofia da média. Acredita-se que o controle da hipertensão sistêmica e intrarrenal com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) tenha uma influência benéfica sobre a taxa de progressão da disfunção crônica do transplante renal. A biópsia renal pode diferenciar a rejeição celular subaguda da doença recorrente ou da esclerose focal secundária.

NEOPLASIA MALIGNA

A incidência de tumores em pacientes tratados com agentes imunossupressores é de 5 a 6% ou cerca de 100 vezes maior do que a detectada na população geral da mesma faixa etária. As neoplasias mais comuns são carcinomas da pele e dos lábios e carcinoma *in situ* do colo do útero, além dos linfomas (p. ex., linfoma não Hodgkin). Os riscos aumentam proporcionalmente à carga total de imunossupressores administrados e ao intervalo decorrido desde o transplante. É necessário proceder a uma vigilância para os cânceres de pele e colo do útero.

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Os pacientes em diálise crônica e os indivíduos submetidos a transplante renal apresentam maior incidência de morte por infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos do que a população geral, mas isso é particularmente válido para os pacientes diabéticos. Os fatores contribuintes incluem o uso de glicocorticoides e sirolimo e a presença de hipertensão. Os receptores de transplantes renais têm prevalência alta de doença arterial coronariana e doenças vasculares periféricas. A porcentagem das mortes por essas causas tem aumentado lentamente, à medida que aumenta o número de pacientes diabéticos submetidos a transplante e a idade média de todos os receptores. Mais de 50% da mortalidade de indivíduos submetidos a transplantes renais são atribuíveis às doenças cardiovasculares. Além do controle rigoroso da pressão arterial e dos lipídeos sanguíneos, a monitoração cuidadosa dos pacientes visando detectar indicações para outras intervenções clínicas ou cirúrgicas é um componente importante do tratamento.

A *hipertensão* pode ser causada por (1) doença do rim nativo, (2) atividade de rejeição no transplante, (3) estenose da artéria renal nos casos em que foi construída uma anastomose término-terminal com um ramo da artéria ilíaca, e (4) toxicidade renal dos inibidores da calcineurina, que pode melhorar com a redução da dose. Embora os inibidores da ECA possam ser úteis, os bloqueadores do canal de cálcio são mais usados nos estágios iniciais. A meta em todos os pacientes deve consistir em redução da hipertensão para a faixa de 120 a 130/70 a 80 mmHg.

A *hipercalcemia* após o transplante pode indicar ausência da regressão da hiperplasia de glândulas paratireoides. A necrose asséptica da cabeça do fêmur provavelmente é consequência do hiperparatireoidismo preexistente, que foi agravado pelo tratamento com glicocorticoides. Com o controle mais rigoroso do metabolismo de cálcio e fósforo pela diálise crônica, a incidência das complicações relacionadas com as paratireoides diminuiu drasticamente. Hiperparatireoidismo persistente pode exigir paratireoidectomia subtotal.

Embora a maioria dos pacientes submetidos a transplante tenha uma produção de quantidades elevadas de eritropoetina e normalização do nível de hemoglobina, a *anemia* é comum no período pós-operatório. Em geral, essa anemia é atribuída aos imunossupressores que deprimem a medula óssea, principalmente azatioprina, ácido micofenólico e sirolimo. A hemorragia digestiva é um efeito colateral comum do tratamento prolongado com esteroides em doses altas. Muitos pacientes submetidos a transplante apresentam uma depuração da creatinina de 30 a 50 mL/minuto e podem ser considerados da mesma maneira que outros pacientes com insuficiência renal crônica quanto ao tratamento da anemia, incluindo eritropoetina suplementar.

A *hepatite crônica*, sobretudo quando decorre do vírus da hepatite B, pode ser uma doença progressiva e fatal depois de uma década ou mais. Os pacientes que são persistentemente positivos para o antígeno de superfície da hepatite B correm maior risco, de acordo com alguns estudos; todavia, a presença do vírus da hepatite C também é preocupante quando se inicia um ciclo de imunossupressão em um receptor de transplante.

338

Doenças glomerulares

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

Os dois rins humanos contêm cerca de 1,8 milhão de tufos de capilares glomerulares. Cada tufo glomerular está localizado dentro do espaço de Bowman. A cápsula que circunscreve esse espaço é revestida por células epiteliais parietais, as quais realizam a transição para os epitélios tubulares, formando o néfron proximal, ou migram até o tufo para a reposição dos podócitos. O tufo de capilares glomerulares deriva de uma arteríola aferente que forma um leito capilar ramificado incluído na matriz mesangial **(Fig. 338.1)**. Essa rede capilar se afunila e se transforma em uma arteríola eferente, que transfere o sangue filtrado para dentro dos capilares peritubulares corticais ou de vasa rectas medulares responsáveis pela irrigação e pela troca com uma arquitetura tubular pregueada. Essa é a razão pela qual o tufo de capilares glomerulares, alimentado e drenado por arteríolas, representa um sistema portal arteriolar. Células endoteliais fenestradas apoiadas sobre a membrana basal glomerular (MBG) revestem os capilares glomerulares. Pedicelos delicados que se estendem a partir de podócitos epiteliais envolvem a superfície externa desses capilares, com os podócitos se entrelaçando mutuamente por membranas com poros em fenda, formando uma barreira de filtração seletiva.

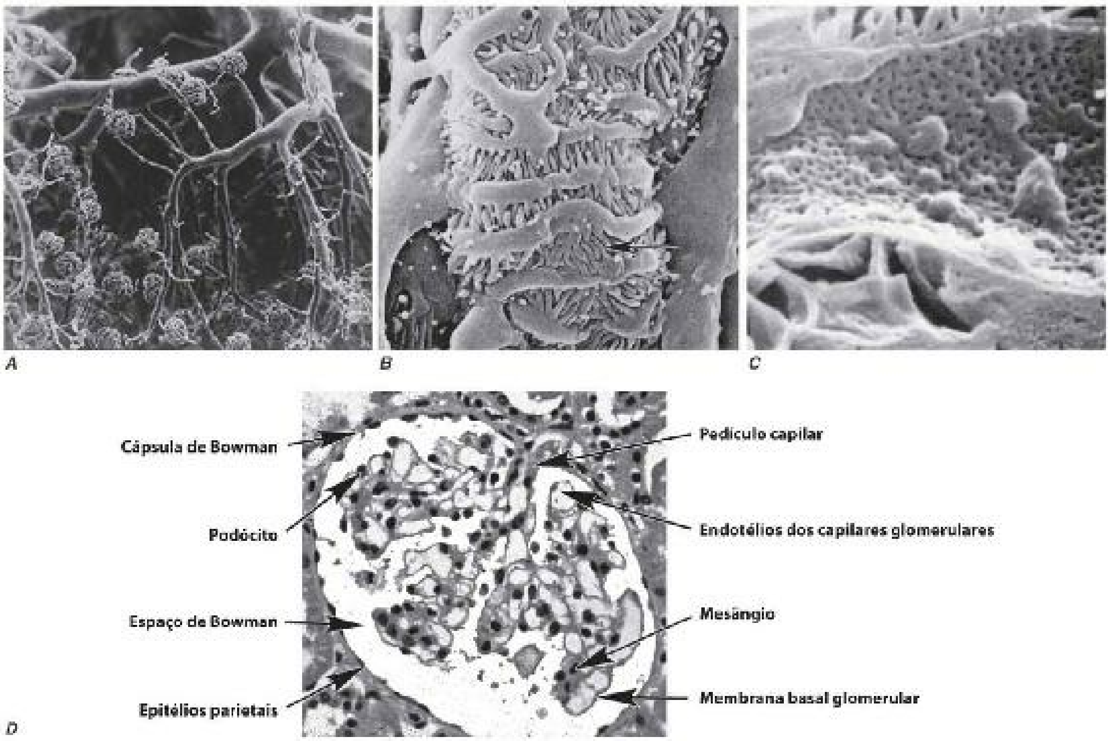

FIGURA 338.1 Arquitetura glomerular. ***A.*** Os capilares glomerulares são formados a partir de uma rede ramificada de artérias renais, arteríolas, levando a uma arteríola aferente, um leito capilar glomerular (tufo) e uma arteríola eferente de drenagem. *(De VH Gattone II et al: Hypertension 5:8, 1983.)* ***B.*** Eletromicrografia de varredura dos podócitos que revestem a superfície externa dos capilares glomerulares (a *seta* mostra um pedicelo). ***C.*** Eletromicrografia de varredura dos endotélios fenestrados que revestem o capilar glomerular. ***D.*** As várias regiões normais do glomérulo na microscopia óptica. *(A a C: Cortesia do Dr. Vincent Gattone, Indiana University; com autorização.)*

Os capilares glomerulares filtram 120 a 180 L/dia de água plasmática contendo vários solutos que deverão ser recuperados ou expelidos pelos túbulos a jusante. A maioria das grandes proteínas e todas as células são excluídas da filtração por uma barreira físico-química determinada pelo tamanho dos poros e pela carga eletrostática negativa. A mecânica da filtração e da recuperação é bastante complicada para muitos solutos **(Cap. 325)**. Por exemplo, no caso da albumina sérica, o glomérulo é uma barreira imperfeita. Apesar de a albumina ter uma carga negativa, que tenderia a repelir a MBG carregada negativamente, ela possui apenas um raio físico de 3,6 nm, enquanto os poros da MBG e das membranas com poros em fenda têm um raio de 4 nm. Como consequência, quantidades variáveis de albumina atravessam inevitavelmente a barreira de filtração para serem recuperadas pelos receptores da megalina e cubilina ao longo do túbulo proximal. De modo notável, os humanos com néfrons normais excretam, em média, 8 a 10 mg de albumina na urina eliminada por dia, o que corresponde a cerca de

20 a 60% da proteína total excretada. Essa quantidade de albumina, bem como a de outras proteínas, pode aumentar e alcançar a ordem de gramas após uma lesão glomerular.

A gama de doenças que acometem o glomérulo é extensa, visto que os capilares glomerulares podem ser lesionados de várias maneiras, produzindo muitas lesões diferentes. Pode ser colocada alguma ordem nesse tópico tão extenso agrupando todas essas doenças em um menor número de síndromes clínicas.

PATOGÊNESE DA DOENÇA GLOMERULAR

Existem muitas formas de doença glomerular com uma patogênese que se relaciona de maneira variável com a presença de mutações genéticas, infecção, exposição a toxinas, autoimunidade, aterosclerose, hipertensão, embolia, trombose ou diabetes melito. Entretanto, até mesmo após um estudo minucioso, a causa frequentemente continua desconhecida, e a lesão recebe a designação de *idiopática*. As características específicas ou singulares da patogênese são mencionadas com a descrição de cada uma das doenças glomerulares mais adiante neste capítulo.

Algumas doenças glomerulares resultam de mutações genéticas que produzem doença familiar ou um efeito fundador: a síndrome nefrótica congênita em consequência de mutações em *NPHS1* (nefrina) e *NPHS2* (podocina) afeta a membrana com poros em fenda por ocasião do nascimento, e as mutações nos canais catiônicos *TRPC6* produzem *glomerulosclerose segmentar focal* (*GESF*) no adulto; os polimorfismos no gene que codifica a apolipoproteína L1, *APOL1*, representam um importante risco para quase 70% dos afro-americanos portadores de doença renal em estágio terminal (DRET) não diabética, particularmente a GESF; as mutações no fator H do complemento associadas com *glomerulonefrite membranoproliferativa* (*GNMP*) ou *síndrome hemolítico-urêmica atípica* (*SHUa*), lipodistrofia parcial tipo II devido a mutações nos genes que codificam a lâmina A/C ou PPARγ causam uma síndrome metabólica associada à GNMP, que algumas vezes é acompanhada de depósitos densos e fator nefrítico C_3; a síndrome de Alport, devido a mutações nos genes que codificam as cadeias α3, α4 ou α5 do colágeno tipo IV, produz *membranas basais fendidas* com *glomerulosclerose*; e as doenças de depósito lisossômico, como a deficiência de α-galactosidase A responsável pela doença de Fabry e pela deficiência de ácido *N*-acetilneuramínico hidrolase que provoca nefrossialidose, produzem GESF.

A hipertensão sistêmica e a aterosclerose podem produzir um estresse tensional, isquemia ou oxidantes lipídicos que dão origem a uma *glomerulosclerose crônica*. A *hipertensão maligna* pode rapidamente complicar a glomerulosclerose com necrose fibrinoide das arteríolas e dos glomérulos, microangiopatia trombótica e insuficiência renal aguda. A *nefropatia diabética* é uma lesão esclerótica adquirida, associada ao espessamento da MBG secundária aos efeitos de longa duração da hiperglicemia, aos produtos finais da glicosilação avançada e a espécies reativas de oxigênio.

A inflamação dos capilares glomerulares é denominada *glomerulonefrite*. A maioria dos antígenos glomerulares ou mesangiais envolvidos na *glomerulonefrite imunomediada* é desconhecida **(Fig. 338.2)**. As células epiteliais e mesangiais glomerulares podem descamar ou expressar epítopos que simulam outras proteínas imunogênicas produzidas em outros locais no corpo. Bactérias, fungos e vírus podem infectar diretamente os rins, produzindo seus próprios antígenos. Doenças autoimunes como a *glomerulonefrite membranosa* (GNM) idiopática ou a GNMP estão limitadas ao rim, enquanto doenças inflamatórias sistêmicas, como a *nefrite lúpica* ou a *granulomatose com poliangeíte* (*de Wegener*) se propagam para o rim, causando lesão glomerular secundária. A *doença antimembrana basal glomerular* que produz a síndrome de Goodpasture lesiona primariamente tanto o pulmão quanto o rim, devido à estreita distribuição do domínio α3 NC1 do colágeno tipo IV que é o antígeno-alvo.

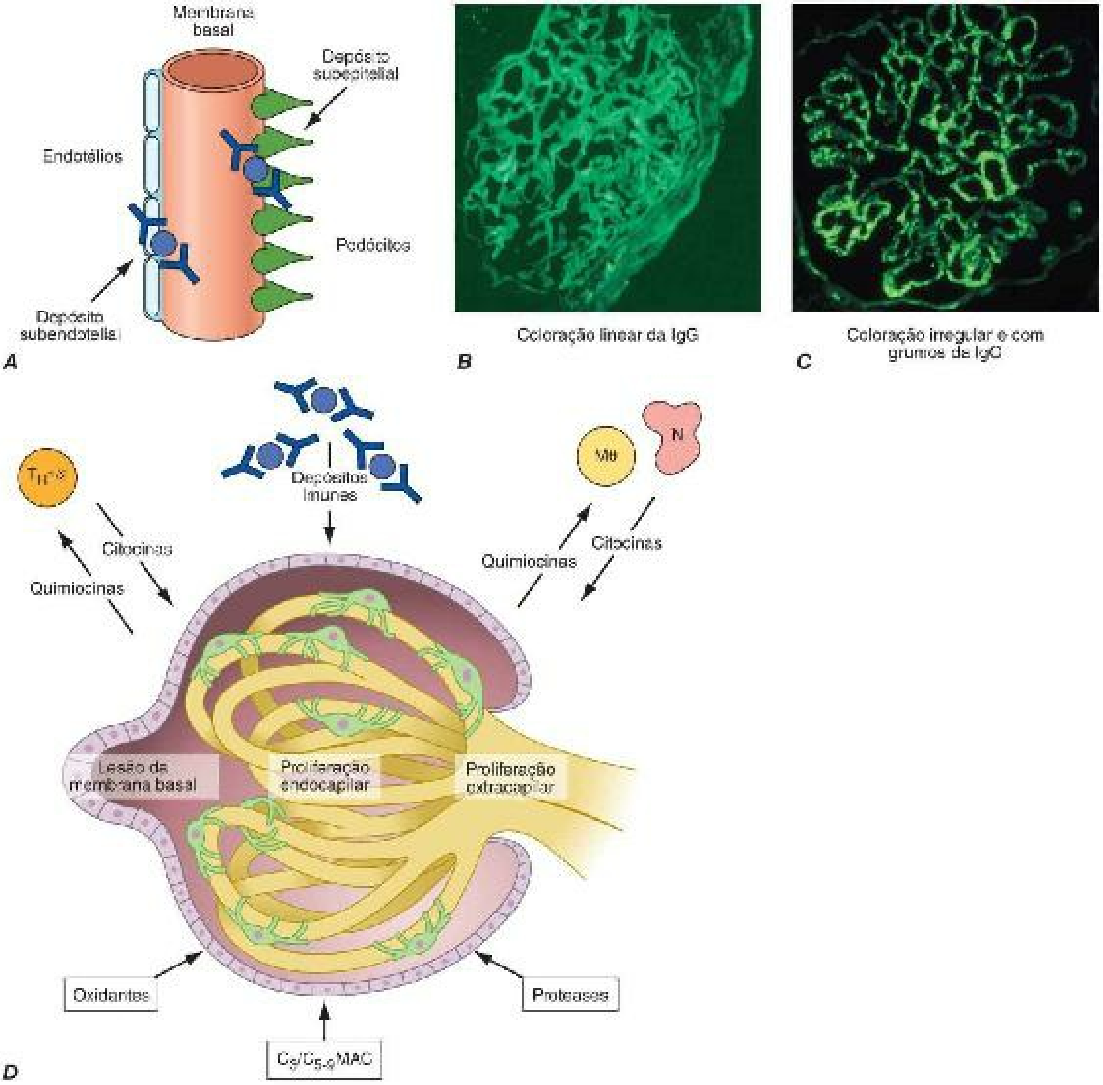
Membrana basal
Depósito subepitelial
Endotélios
Podócitos
Depósito subendotelial
A
Coloração linear da IgG
B
Coloração irregular e com grumos de IgG
C
Depósitos imunes
Citocinas
Quimiocinas
Mφ
N
Quimiocinas
Citocinas
Lesão da membrana basal
Proliferação endocapilar
Proliferação extracapilar
Oxidantes
Proteases
C5/C5-9 MAC
D

FIGURA 338.2 O glomérulo é lesionado por vários mecanismos. ***A.*** Os depósitos

imunes pré-formados podem sofrer precipitação a partir da circulação e acumular-se ao longo da membrana basal glomerular (MBG), no espaço subendotelial, ou podem formar-se *in situ,* ao longo do espaço subepitelial. ***B.*** Coloração imunofluorescente dos glomérulos com anti-IgG marcada, demonstrando uma coloração linear de um paciente com doença anti-MBG ou depósitos imunes de um paciente com glomerulonefrite membranosa. ***C.*** Os mecanismos de lesão glomerular possuem uma patogênese complicada. Os depósitos imunes e a deposição do complemento classicamente atraem os macrófagos e os neutrófilos para dentro do glomérulo. Os linfócitos T podem acompanhar esse processo, participando também do padrão da lesão. ***D.*** Mediadores de amplificação, na forma de oxidantes e proteases derivados localmente, expandem essa inflamação, e, dependendo da localização do antígeno-alvo e dos polimorfismos genéticos do hospedeiro, as membranas basais são lesionadas com proliferação endocapilar ou extracapilar. MAC, complexo de ataque à membrana; IgG, imunoglobulina G.

A ativação local de receptores semelhante ao *Toll* nas células glomerulares, a deposição de imunocomplexos ou a lesão infligida pelo complemento às estruturas glomerulares induz a infiltração de células mononucleares, que subsequentemente produz uma resposta imune adaptativa atraída ao rim pela liberação local de quimiocinas. Neutrófilos, macrófagos e células T são atraídos pelas quimiocinas para o interior do tufo glomerular, onde reagem com antígenos e epítopos sobre ou próximo às células somáticas ou suas estruturas, produzindo mais citocinas e proteases que lesionam o mesângio, os capilares e/ou a MBG. Enquanto a resposta imune adaptativa assemelha-se àquela de outros tecidos, a ativação precoce das células T desempenha um papel importante no mecanismo da glomerulonefrite. Os antígenos apresentados pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II nos macrófagos e nas células dendríticas em combinação com moléculas de reconhecimento associativo participam do repertório das células T CD4/8.

As células mononucleares, por si sós, podem lesionar o rim, porém os eventos autoimunes que lesionam os glomérulos produzem classicamente uma resposta imune humoral. *Glomerulonefrite pós-estreptocócica, nefrite lúpica* e *nefrite membranosa* idiopática estão associadas aos depósitos imunes ao longo da MBG, enquanto anticorpos anti-MBG produzem a ligação linear da doença anti-MBG. Os imunocomplexos circulantes pré-formados podem sofrer precipitação ao longo do lado subendotelial da MBG, enquanto outros depósitos imunes são formados *in situ* sobre o lado subepitelial. Esses últimos depósitos se acumulam quando os autoanticorpos circulantes encontram seu antígeno encarcerado ao longo da borda subepitelial da MBG. Os depósitos imunes no mesângio glomerular podem resultar da deposição de complexos circulantes pré-formados ou de interações antígeno-anticorpo *in situ.* Os depósitos imunes estimulam a liberação de proteases locais e ativam a cascata do complemento, produzindo complexos de ataque C_{5-9}. Além disso, os oxidantes locais lesam as estruturas glomerulares, produzindo proteinúria e apagamento dos podócitos. Etiologias ou mecanismos fisiopatológicos superpostos podem produzir lesões glomerulares semelhantes, sugerindo que posteriores diferentes respostas moleculares e celulares frequentemente convergem para padrões comuns de lesão.

PROGRESSÃO DA DOENÇA GLOMERULAR

A glomerulonefrite persistente que agrava a função renal é sempre acompanhada de nefrite intersticial, fibrose renal e atrofia tubular **(ver Fig. 62e.27)**. Entretanto, o que não é tão evidente é o fato de que a insuficiência renal na glomerulonefrite apresenta uma melhor correlação histológica com o aspecto da nefrite tubulointersticial do que com o tipo de lesão glomerular desencadeante.

A perda de função renal devida ao dano intersticial é explicada hipoteticamente por vários mecanismos. A explicação mais simples é que o fluxo de urina é dificultado pela obstrução tubular como resultado da inflamação intersticial e da fibrose. Assim sendo, a obstrução dos túbulos com detritos ou pela compressão extrínseca resulta em néfrons aglomerulares. Um segundo mecanismo sugere que as alterações intersticiais, incluindo o edema intersticial ou a fibrose, alteram a arquitetura vascular e tubular e, dessa forma, comprometem o transporte tubular normal de solutos e de água do lúmen tubular para o espaço vascular. Essa disfunção faz aumentar o conteúdo de solutos e de água do líquido tubular, resultando em isostenúria e poliúria. Os mecanismos adaptativos relacionados com o *feedback* tubuloglomerular também falham, resultando em uma redução na produção de renina pelo aparelho justaglomerular dominado pela inflamação intersticial. Consequentemente, a influência vasoconstritiva local da angiotensina II sobre as arteríolas glomerulares diminui, e a filtração cai em razão de uma diminuição generalizada do tônus arteriolar. Um terceiro mecanismo envolve mudanças na resistência vascular devidas à lesão dos capilares peritubulares. O volume do corte transversal desses capilares torna-se reduzido por inflamação intersticial, edema ou fibrose. Essas alterações estruturais na resistência vascular afetam a função renal por meio de dois mecanismos. Em primeiro lugar, as células tubulares são metabolicamente muito ativas, e, como resultado, uma redução na perfusão leva à lesão isquêmica. Em segundo, o comprometimento do efluxo arteriolar glomerular resulta em agravamento da hipertensão intraglomerular nos glomérulos menos afetados; essa hipertensão intraglomerular seletiva agrava e amplia a *esclerose mesangial* e a *glomerulosclerose* para os glomérulos menos afetados. Independentemente do mecanismo exato, *a nefrite tubulointersticial aguda* precoce **(ver Fig. 62e.27)** sugere uma função renal potencialmente recuperável, enquanto o desenvolvimento de *fibrose intersticial crônica* prognostica uma perda permanente **(Fig. 62e.30)**.

A lesão persistente dos capilares glomerulares propaga-se para o tubulointerstício em associação com proteinúria. Existe uma hipótese de que as arteríolas eferentes provenientes dos glomérulos inflamados conduzem mediadores inflamatórios, o que induz uma nefrite intersticial a jusante, resultando em fibrose. O filtrado glomerular proveniente dos capilares glomerulares lesionados aderidos à cápsula de Bowman também pode ser dirigido erroneamente para o interstício periglomerular. Entretanto, a maioria dos nefrologistas acredita que o filtrado glomerular proteinúrico que forma o líquido tubular representa a via primária para uma lesão tubulointersticial distal, apesar de nenhuma dessas hipóteses ser mutuamente exclusiva.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doenças glomerulares

HEMATÚRIA, PROTEINÚRIA E PIÚRIA

Os pacientes com doença glomerular apresentam habitualmente alguma hematúria, com graus variáveis de proteinúria. A hematúria costuma ser assintomática. Deve-se suspeitar da presença de tão pouco quanto três a cinco hemácias no sedimento centrifugado da primeira urina eliminada pela manhã. O diagnóstico de lesão glomerular pode ser atrasado porque os pacientes não reconhecem que estão tendo *hematúria microscópica*, e apenas raramente, com exceção da nefropatia por IgA e da doença falciforme, existe *hematúria macroscópica*. Ao avaliar uma hematúria microscópica, talvez acompanhada por proteinúria mínima (<500 mg/24 horas), é importante excluir a presença de lesões anatômicas, como malignidade do trato urinário, sobretudo em homens idosos. A hematúria microscópica pode aparecer também com o início de hipertrofia prostática benigna, nefrite intersticial, necrose papilar, hipercalciúria, cálculos renais, doenças renais císticas ou lesão vascular renal. Entretanto, quando cilindros hemáticos **(ver Fig. 62e.34)** ou hemácias dismórficas são encontrados no sedimento, a glomerulonefrite torna-se provável.

Uma *proteinúria persistente* de >1 a 2 g/24 horas também está comumente associada a doença glomerular. Com frequência, os pacientes não saberão que estão com proteinúria, a não ser quando se tornam edemaciados ou observam uma urina espumosa à micção. A *proteinúria persistente* deve ser diferenciada das quantidades menores da denominada *proteinúria benigna* na população normal **(Quadro 338.1)**. Esta última classe de proteinúria não é persistente, em geral é <1 g/24 horas e, às vezes, é denominada *proteinúria funcional* ou *transitória*. Febre, exercício, obesidade, apneia do sono, estresse emocional e insuficiência cardíaca congestiva podem explicar a proteinúria transitória. A proteinúria observada somente com a postura ereta é denominada *proteinúria ortostática* e tem prognóstico benigno. A proteinúria isolada que persiste ao longo de várias consultas é observada em muitas lesões glomerulares. A proteinúria na maioria dos adultos que apresentam doença glomerular *não é seletiva*, contendo albumina e uma série de outras proteínas séricas, enquanto, em crianças com *doença por lesões mínimas*, a proteinúria é *seletiva* e constituída, em grande parte, de albumina.

QUADRO 338.1 **ENSAIOS PARA ALBUMINÚRIA/PROTEINÚRIA NA URINA**

	Albumina de 24 horas[a] (mg/24 h)	Razão albumina[a]/creatinina (mg/g)	Proteinúria pela fita reagente	Proteína[b] na urina de 24 horas (mg/24 h)
Normal	8-10	< 30	–	< 150
Microalbuminúria	30-300	30-300	–/Traços/1+	–
Proteinúria	> 300	> 300	Traços–3+	> 150

[a] Albumina identificada com radioimunoensaio.
[b] A albumina representa 20 a 60% da proteína total excretada na urina.

Alguns pacientes com doença glomerular inflamatória, como glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda ou GNMP, apresentam *piúria* caracterizada pela presença de números consideráveis de leucócitos. Esse último achado deve ser diferenciado da urina infectada por bactérias.

SÍNDROMES CLÍNICAS

As diversas formas de lesão glomerular podem ser analisadas em várias síndromes distintas em bases clínicas **(Quadro 338.2)**. Entretanto, essas síndromes nem sempre são mutuamente exclusivas. Existe uma *síndrome nefrítica* aguda que produz 1 a 2 g/24 horas de proteinúria, hematúria com cilindros hemáticos, piúria, hipertensão, retenção de líquidos e elevação da creatinina sérica associada a uma redução da filtração glomerular. Quando a inflamação glomerular se instala lentamente, a creatinina sérica subirá de modo gradual ao longo de muitas semanas, porém se a creatinina sérica sobe rapidamente, em particular durante poucos dias, a nefrite aguda é, algumas vezes, denominada *glomerulonefrite rapidamente progressiva* (GNRP); o termo histopatológico *glomerulonefrite crescêntica* é o equivalente patológico da manifestação clínica da GNRP. Quando os pacientes com GNRP se apresentam com hemorragia pulmonar secundária à síndrome de Goodpasture, vasculite dos pequenos vasos associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), lúpus eritematoso ou crioglobulinemia, eles são diagnosticados com frequência como tendo uma *síndrome pulmão-rim*. A *síndrome* *nefrótica* descreve o início de uma proteinúria maciça (>3,0 g/24 horas), hipertensão, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, edema/anasarca e hematúria microscópica; se estiverem presentes apenas grandes quantidades de proteinúria sem manifestações clínicas, essa condição é algumas vezes denominada *proteinúria na faixa nefrótica*. No início, a taxa de filtração glomerular (TFG) nesses pacientes pode ser normal ou, raramente, mais alta do que o normal, porém, com uma hiperfiltração persistente e perda contínua de néfrons, ela declina ao longo de meses a anos. Os pacientes com *síndrome da membrana basal* têm membranas basais geneticamente anormais (síndrome de Alport) ou elaboram uma resposta autoimune ao colágeno IV da membrana basal (síndrome de Goodpasture) associada a hematúria microscópica, proteinúria leve a maciça e hipertensão com elevações variáveis da creatinina sérica. A *síndrome glomerular-vascular* descreve os pacientes com lesão vascular que produz hematúria e proteinúria moderada. Os indivíduos afetados podem evidenciar vasculite, microangiopatia trombótica, síndrome antifosfolipídeo ou, mais comumente, uma doença sistêmica do tipo aterosclerose, embolia de colesterol, hipertensão, anemia falciforme e autoimunidade. A *síndrome associada a doença infecciosa* é mais importante quando se assume uma perspectiva global. Com exceção da endocardite bacteriana subaguda do Hemisfério Ocidental, a malária e a esquistossomose podem ser as causas mais comuns de glomerulonefrite em todo o mundo, seguidas de perto pelo HIV e pelas hepatites B e C crônicas. Essas doenças infecciosas produzem uma ampla variedade de reações inflamatórias nos capilares glomerulares, oscilando de síndrome nefrótica a lesão nefrítica aguda, com exames de urina que demonstram uma combinação de hematúria e proteinúria.

QUADRO 338.2 **PADRÕES DE GLOMERULONEFRITE CLÍNICA**

Síndromes glomerulares	Proteinúria	Hematúria	Lesão vascular
Síndromes nefríticas agudas			
Glomerulonefrite pós-estreptocócica[a]	+/++	++/+++	–
Endocardite bacteriana subaguda[a]	+/++	++	–
Nefrite lúpica[a]	+/++	++/+++	+
Doença de antimembrana basal glomerular[a]	++	++/+++	–
Nefropatia por IgA[a]	+/++	+++[c]	–
Vasculite de pequenos vasos induzida por ANCA[a]			
Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangeíte microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++

Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Glomerulonefrite membranoproliferativa[a]	++	++/+++	−
Glomerulonefrite mesangioproliferativa	+	+/++	−
Síndromes pulmonares renais			
Síndrome de Goodpasture[a]	++	++/+++	−
Vasculite de pequenos vasos induzida por ANCA[a]			
Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangeíte microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Síndromes nefróticas			
Doença por lesões mínimas	++++	−	−
Glomerulosclerose segmentar focal	+++/++++	+	−
Glomerulonefrite membranosa	++++	+	−
Nefropatia diabética	+++/++++	−/+	−
Amiloidose AL e AA	+++/++++	+	+/++
Doença de depósito de cadeias leves	+++	+	−
Doença fibrilar-imunotactoide	+++/++++	+	+
Doença de Fabry	+	+	−
Síndromes da membrana basal			
Doença anti-MBG[a]	++	++/+++	–
Síndrome de Alport	++	++	–
Doença da membrana basal fina	+	++	–
Síndrome de unha-patela	++/+++	++	–
Síndromes vasculares glomerulares			
Nefropatia aterosclerótica	+	+	+++
Nefropatia hipertensiva[b]	+/++	+/++	++
Êmbolos de colesterol	+/++	++	+++
Doença falciforme	+/++	+++[c]	+++
Microangiopatias trombóticas	++	++	+++
Síndrome antifosfolipídeo	++	++	+++
Vasculite de pequenos vasos induzida por ANCA[a]			
Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangeíte microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++

Amiloidose AL e AA	+++/++++	+	+/++
Síndromes associadas a doenças infecciosas			
Glomerulonefrite pós-estreptocócica[a]	+/++	++/+++	−
Endocardite bacteriana subaguda[a]	+/++	++	−
HIV	+++	+/++	−
Hepatites B e C	+++	+/++	−
Sífilis	+++	+	−
Hanseníase	+++	+	−
Malária	+++	+/++	−
Esquistossomose	+++	+/++	−

[a] Pode manifestar-se como glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP); às vezes denominada glomerulonefrite crescêntica.
[b] Pode manifestar-se como crise hipertensiva maligna que produz necrose fibrinoide agressiva nas arteríolas e pequenas artérias com anemia hemolítica microangiopática.
[c] Pode manifestar-se com hematúria macroscópica.
Abreviações: AA, amiloide A; AL, amiloide L; ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilo; MBG, membrana basal glomerular.

Essas seis categorias gerais de síndromes são habitualmente determinadas à beira do leito com a ajuda de anamnese e exame físico, bioquímica sanguínea, ultrassonografia renal e exame de urina. Esses exames iniciais ajudam a elaborar uma pesquisa diagnóstica subsequente que costuma envolver testes séricos para a possível presença de várias proteínas (antígenos do HIV e das hepatites B e C), anticorpos (anti-MBG, antifosfolipídeo, antiestreptolisina O [ASO], anti-DNAse, anti-hialuronidase, ANCA, anti-DNA, crioglobulinas, anti-HIV e anticorpos anti-hepatites B e C) ou a depleção de componentes do complemento (C_3 e C_4). A anamnese obtida à beira do leito e o exame físico também podem ajudar a determinar se a glomerulonefrite se limita ao rim (*glomerulonefrite primária*) ou se faz parte de uma doença sistêmica (*glomerulonefrite secundária*).

Ao deparar-se com um exame de urina anormal e uma creatinina sérica elevada, com ou sem edema ou insuficiência cardíaca congestiva, deve ser esclarecido se a glomerulonefrite é *aguda* ou *crônica*. Essa determinação é feita especialmente por uma anamnese minuciosa (último exame de urina conhecido ou creatinina sérica durante a gestação ou quando se é submetido a um exame médico por questões de seguro, evidência de infecção ou o uso de medicação ou substâncias recreacionais); o tamanho dos rins na ultrassonografia; e como o paciente se sente por ocasião da apresentação. Com frequência, a doença glomerular crônica se manifesta com redução do tamanho dos rins. Os pacientes que desenvolvem rapidamente insuficiência renal ficam fatigados e fracos e, com frequência, apresentam sintomas urêmicos associados, como náusea, vômitos, retenção de líquidos e sonolência. A glomerulonefrite primária que se apresenta com insuficiência renal que progrediu de forma lenta, porém, pode ser singularmente assintomática, assim como os pacientes com glomerulonefrite aguda sem muita perda da função renal. Após ter sido coletada essa informação inicial, os pacientes selecionados que estão clinicamente estáveis, com parâmetros da coagulação sanguínea adequados e que desejam receber tratamento são encorajados a fazer uma biópsia renal.

A explicação mais simples para o efeito da proteinúria sobre o desenvolvimento da nefrite intersticial é que uma proteinúria cada vez mais acentuada, carreando citocinas e lipoproteínas ativadas que produzem espécies reativas de oxigênio, desencadeia uma cascata inflamatória distal dentro e ao redor das células epiteliais que revestem o néfron tubular. Esses efeitos induzem infiltrados de linfócitos T e macrófagos nos espaços intersticiais, junto com fibrose e atrofia tubular.

Os túbulos desagregam-se após a lesão direta de suas membranas basais, resultando em transições epiteliais-mesenquimais para formar mais fibroblastos intersticiais no local da lesão. O fator de crescimento transformador β (TGF-β), o fator de crescimento dos fibroblastos 2 (FGF-2), o fator induzível por hipoxia 1α (HIF-1α) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) são particularmente ativos nessa transição. Com uma nefrite persistente, os fibroblastos se multiplicam e depositam tenascina assim como um arcabouço de fibronectina para a polimerização de novo colágeno intersticial dos tipos I/III. Esses eventos formam tecido cicatricial por um processo denominado fibrogênese. Em estudos experimentais, a proteína morfogenética óssea 7 e o fator de crescimento dos hepatócitos conseguem reverter a fibrogênese inicial e preservar a arquitetura tubular. Quando os fibroblastos se distanciam de seus fatores de sobrevivência, ocorre apoptose, e a cicatriz renal permanente torna-se acelular, resultando em insuficiência renal irreversível.

PATOLOGIA RENAL

Uma biópsia renal na vigência de glomerulonefrite identifica rapidamente o tipo de lesão glomerular e, com frequência, sugere uma sequência de tratamento. A biópsia é processada para a microscopia óptica utilizando colorações com *hematoxilina e eosina* (H&E) a fim de determinar a celularidade e a arquitetura, com *ácido periódico de Schiff* (PAS) para corar os componentes de carboidratos nas membranas do tufo glomerular e dos túbulos, *metenamina-prata de Jones* para realçar a estrutura das membranas basais, *vermelho Congo* para os depósitos de amiloide e coloração *tricrômica de Masson* para identificar a deposição de colágeno e determinar o grau de glomerulosclerose e de fibrose intersticial. As biópsias também são processadas para imunofluorescência direta utilizando anticorpos conjugados contra IgG, IgM e IgA, a fim de detectar a presença de depósitos imunes “grumosos e irregulares” ou de anticorpos IgG ou IgA “lineares” ligados à MBG, anticorpos contra proteínas do complemento retidas (C_3 e C_4) ou anticorpos específicos contra algum antígeno relevante. A microscopia eletrônica de alta resolução consegue esclarecer a localização principal dos depósitos imunes, assim como o estado da membrana basal.

Cada região de uma biópsia renal é avaliada separadamente. Pela microscopia óptica, os glomérulos (pelo menos 10 e de preferência 20) são inspecionados individualmente quanto à possível presença de lesões circunscritas; o acometimento <50% é considerado *focal*, e >50% é *difuso*. A lesão em cada tufo glomerular pode ser *segmentar*, envolvendo uma porção do tufo, ou *global*, envolvendo a maior parte do glomérulo. Os glomérulos que exibem características *proliferativas* mostram celularidade aumentada. Quando as células do tufo capilar proliferam, o processo é denominado *endocapilar*, e quando a proliferação celular se estende para o interior do espaço de Bowman, ela é denominada *extracapilar*. As *sinéquias* são formadas quando podócitos epiteliais se prendem na cápsula de Bowman na presença de lesão glomerular; os *crescentes*, que em alguns casos podem ser prolongamentos de sinéquias, surgem quando os acúmulos fibrocelulares/de fibrina preenchem todo ou parte do espaço de Bowman; e os glomérulos *escleróticos* mostram acúmulos amorfos acelulares de material proteináceo em todo o tufo, com perda de capilares funcionais e do mesângio normal. Já que a *glomerulosclerose relacionada com a idade* é comum em adultos, é possível estimar o percentual básico de esclerose dividindo a idade do paciente por dois e subtraindo 10. A imunoflorescência e a microscopia eletrônica conseguem identificar a presença e a localização de depósitos imunes *subepiteliais*, *subendoteliais* ou *mesangiais*, ou a *reduplicação* ou *clivagem* da membrana basal. Nas outras regiões da biópsia, a vasculatura que circunda os glomérulos e os túbulos pode mostrar *angiopatia*, *vasculite*, a presença de *fibrilas*, ou *trombos*. Os túbulos podem ser avaliados pela proximidade uns dos outros; túbulos separados podem resultar de edema, desarranjo tubular ou deposição de colágeno que resulta da fibrose intersticial. Esta última é um sinal ruim de irreversibilidade e de progressão para insuficiência renal.

SÍNDROMES NEFRÍTICAS AGUDAS

As *síndromes nefríticas agudas* se manifestam classicamente com hipertensão, hematúria, cilindros hemáticos, piúria e proteinúria leve a moderada. O dano inflamatório extenso dos glomérulos causa uma queda da TFG e, por fim, produz sintomas urêmicos, com retenção de sal e água, resultando em edema e hipertensão.

GLOMERULONEFRITE PÓS-ESTREPTOCÓCICA

A glomerulonefrite pós-estreptocócica é o protótipo para a *glomerulonefrite proliferativa endocapilar aguda*. A incidência de glomerulonefrite pós-estreptocócica diminuiu notavelmente nos países desenvolvidos e, nesses locais, costuma ser esporádica. A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda nos países subdesenvolvidos é epidêmica e afeta em geral crianças entre 2 e 14 anos de idade, enquanto nos países desenvolvidos, a sua ocorrência é mais típica no idoso, particularmente em associação a condições debilitantes. É mais comum no sexo masculino, e a incidência em familiares ou co-habitantes pode chegar a 40%. As infecções da pele e da garganta por determinados tipos M de estreptococos (cepas nefritogênicas) precedem a doença glomerular; os tipos M 47, 49, 55, 2, 60 e 57 são observados após o impetigo, e os tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 e 12, com a faringite. A glomerulonefrite pós-estreptocócica em consequência de impetigo surge dentro de 2 a 6 semanas após uma infecção cutânea e dentro de 1 a 3 semanas após uma faringite estreptocócica.

A biópsia renal na glomerulonefrite pós-estreptocócica demonstra hipercelularidade das células mesangiais e endoteliais, infiltrados glomerulares de leucócitos polimorfonucleares, depósitos imunes subendoteliais granulosos de IgG, IgM, C_3, C_4 e $C_{5\text{-}9}$ e depósitos subepiteliais (que aparecem como “corcovas”) **(ver Fig. 62e.6)**. **(Ver Esquema glomerular 1.)** A glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença imunomediada que envolve antígenos estreptocócicos supostos, imunocomplexos circulantes e ativação do complemento em associação com uma lesão de mediação celular. Foram propostos muitos antígenos candidatos ao longo dos anos; os candidatos de estreptococos nefritogênicos de interesse no momento são uma cisteína proteinase catiônica, conhecida como exotoxina pirogênica estreptocócica B (SPEB), que é gerada por proteólise de um precursor zimogênio (zSPEB), e o NAPIr, o receptor de plasmina associado à nefrite. Esses dois antígenos possuem afinidade bioquímica pela plasmina, ligam-se como complexos facilitados por essa relação, e ambos ativam a via alternativa do complemento. O antígeno nefritogênico, SPEB, foi demonstrado no interior das “corcovas” subepiteliais na biópsia.

Esquema glomerular 1

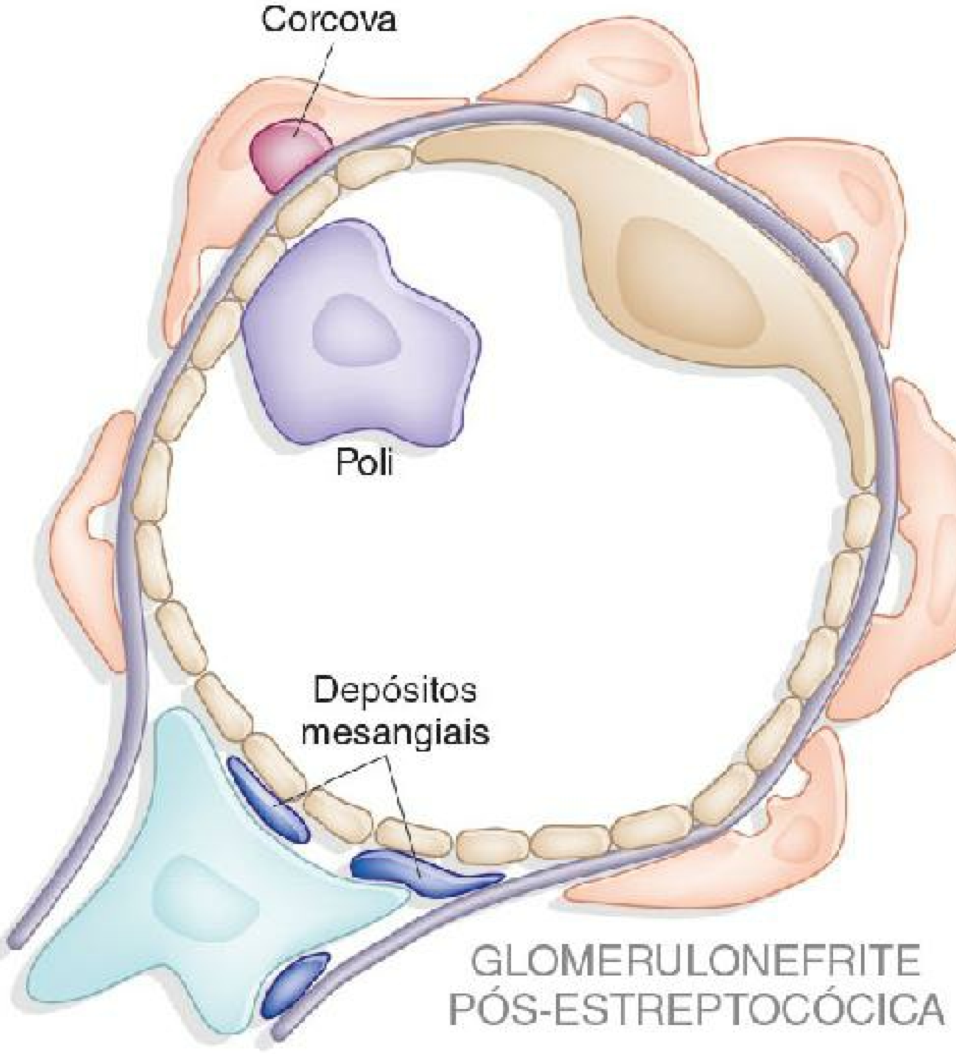

A manifestação clássica é um quadro nefrítico agudo com hematúria, piúria, cilindros hemáticos, edema, hipertensão e insuficiência renal oligúrica, que pode ser grave o suficiente a ponto de se assemelhar à GNRP. Sintomas sistêmicos de cefaleia, mal-estar, anorexia e dor no flanco (devido ao aumento da cápsula renal) são relatados em até 50% dos casos. Cinco por cento das crianças e 20% dos adultos exibem proteinúria na faixa nefrótica. Na primeira semana dos sintomas, 90% dos pacientes terão um CH_{50} deprimido, baixos níveis de C_3, e níveis normais de C_4. São relatados também um fator reumatoide positivo (30 a 40%), crioglobulinas e imunocomplexos circulantes (60 a 70%) e ANCA contra a mieloperoxidase (10%). As culturas positivas para infecção estreptocócica estão presentes de forma inconsistente (10 a 70%), porém os títulos aumentados de ASO (30%), de anti-DNAase (70%) ou de anticorpos anti-hialuronidase (40%) podem ajudar a confirmar o diagnóstico. Como consequência, o diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica apenas raramente demanda uma biópsia renal. Em algumas séries, há relatos de que uma doença subclínica seja quatro a cinco vezes mais comum do que a nefrite clínica, e esses últimos casos se caracterizam por hematúria microscópica assintomática, com baixos níveis séricos de C_3 do complemento.

O tratamento consiste em medidas de suporte, com controle da hipertensão, do edema e realização de diálise, quando necessária. O tratamento antibiótico para a infecção estreptocócica deve ser feito em todos os pacientes, assim como em seus co-habitantes. Não há lugar para terapia imunossupressora, até mesmo na vigência de crescentes. A glomerulonefrite pós-estreptocócica recorrente é rara, não obstante infecções estreptocócicas repetidas. A morte precoce é rara em crianças, mas ocorre nos idosos. Em síntese, o prognóstico é bom, com a insuficiência renal permanente sendo extremamente incomum, de menos de 1% em crianças. A resolução completa da hematúria e da proteinúria na maioria das crianças ocorre dentro de 3 a 6 semanas após o início da nefrite, porém 3 a 10% das crianças podem apresentar hematúria microscópica persistente, proteinúria não nefrótica ou hipertensão. Nos pacientes idosos, o prognóstico é mais grave, com elevada incidência de azotemia (até 60%), proteinúria na faixa nefrótica e doença renal em estágio terminal.

ENDOCARDITE BACTERIANA SUBAGUDA

A *glomerulonefrite associada à endocardite* é uma complicação da endocardite bacteriana subaguda, particularmente nos pacientes que não são tratados por um período prolongado, que possuem hemoculturas negativas ou que sofrem de endocardite do lado direito. A glomerulonefrite é incomum na endocardite bacteriana aguda, pois leva 10 a 14 dias para elaborar uma lesão mediada por imunocomplexos, período no qual o paciente já terá sido tratado, muitas vezes com uma cirurgia emergencial. Macroscopicamente, na endocardite bacteriana subaguda os rins evidenciam hemorragias subcapsulares com um aspecto de “picada de pulga”, e a microscopia da biópsia renal revela proliferação focal ao redor de focos de necrose associados a abundantes depósitos imunes mesangiais, subendoteliais e subepiteliais de IgG, IgM e C_3. Os pacientes que se apresentam com um quadro clínico de GNRP têm crescentes. Também podem estar presentes infartos embólicos ou abscessos sépticos. A patogênese tem como base a deposição imunocomplexa circulante no rim com ativação do complemento. Os pacientes se apresentam com hematúria macroscópica ou microscópica, piúria e proteinúria leve ou, menos comumente, GNRP com perda rápida da função renal. Pode-se observar a presença de anemia normocítica, velocidade de hemossedimentação elevada, hipocomplementemia, altos títulos do fator reumatoide, crioglobulinas tipo III, imunocomplexos circulantes e ANCA. Os níveis séricos de creatinina também podem estar elevados por ocasião do diagnóstico, porém com a terapia moderna haverá pouca progressão para insuficiência renal crônica. O tratamento primário consiste na erradicação da infecção com 4 a 6 semanas de antibióticos e, se isso for feito com eficiência, o prognóstico para a recuperação renal é bom. Algumas vezes, a vasculite associada ao ANCA acompanha a endocardite bacteriana subaguda (EBS) ou é confundida com ela, de modo que é necessário descartar a sua possível presença, visto que o tratamento é diferente.

Como variantes da glomerulonefrite associada a infecção bacteriana persistente no sangue, podem ocorrer glomerulonefrite pós-infecciosa em pacientes com derivações (*shunts*) ventriculoatriais e ventriculoperitoneais, infecções pulmonares, intra-abdominais, pélvicas ou cutâneas e próteses vasculares infectadas. Nos países desenvolvidos, uma proporção significativa de casos acomete adultos, em particular indivíduos imunocomprometidos, e o microrganismo predominante é *Staphylococcus*. A manifestação clínica dessas condições é variável e inclui proteinúria, hematúria microscópica, insuficiência renal aguda e hipertensão. Os níveis séricos do complemento estão baixos, e podem existir níveis elevados de proteínas C-reativas, fator reumatoide, fatores antinucleares e crioglobulinas. As lesões renais incluem a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), a glomerulonefrite proliferativa difusa (GNPD) e exsudativa ou a glomerulonefrite mesangioproliferativa, resultando ocasionalmente em GNRP. O tratamento concentra-se em erradicar a infecção, e os pacientes são tratados, em sua maioria, como se tivessem endocardite. O prognóstico é reservado.

NEFRITE LÚPICA

A nefrite lúpica é uma complicação comum e grave do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e ainda mais grave em mulheres adolescentes afro-americanas. De 30 a 50% dos pacientes terão manifestações clínicas de doença renal por ocasião do diagnóstico, e 60% dos adultos e 80% das crianças desenvolvem anormalidades renais em algum momento durante a evolução de sua doença. A nefrite lúpica resulta do depósito de imunocomplexos circulantes, que ativam a cascata do complemento e resultam em lesão mediada pelo complemento, infiltração de leucócitos, ativação dos fatores pró-coagulantes e liberação de várias citocinas. A formação de imunocomplexos *in situ* após a ligação glomerular dos antígenos nucleares, particularmente nucleossomos necróticos, também desempenha algum papel na lesão renal. A presença de anticorpos antifosfolipídeo também pode desencadear microangiopatia trombótica em uma minoria dos pacientes.

As manifestações clínicas, a evolução da doença e o tratamento da nefrite lúpica estão intimamente relacionados com a patologia renal. O sinal clínico mais comum de doença renal é a proteinúria, porém pode se observar a presença de hematúria, hipertensão, graus variáveis de insuficiência renal e sedimento urinário ativo com cilindros hemáticos. Uma patologia renal significativa pode ser observada na biópsia até mesmo na ausência de anormalidades significativas no exame de urina, porém a maioria dos nefrologistas não solicita uma biópsia até que o exame de urina seja comprovadamente anormal. As manifestações extrarrenais do lúpus são importantes para se estabelecer um diagnóstico objetivo de lúpus sistêmico porque, apesar de as anormalidades sorológicas serem comuns na nefrite lúpica, elas não são diagnósticas. Os anticorpos anti-dsDNA que fixam o complemento se correlacionam melhor com a presença de doença renal. A hipocomplementemia é comum nos pacientes com nefrite lúpica aguda (70 a 90%), e um declínio nos níveis de complemento pode prenunciar uma exacerbação. Embora os biomarcadores urinários da nefrite lúpica estejam sendo identificados para ajudar a prever as exacerbações renais, a realização de biópsia renal é o único método confiável para identificar as variantes morfológicas da nefrite lúpica.

O seminário da Organização Mundial de Saúde (OMS) realizado em 1974 esboçou pela primeira vez vários padrões distintos de lesão glomerular relacionada com o lúpus. Eles foram modificados em 1982. Em 2004, a International Society of Nephrology, junto com a Renal Pathology Society, revisou novamente essa classificação. Esta última versão das lesões observadas na biópsia **(Quadro 338.3)** define melhor as correlações clínico-patológicas, proporciona informação prognóstica valiosa e constitui a base para as modernas recomendações terapêuticas. A nefrite de classe I descreve uma histologia glomerular normal por qualquer técnica ou uma microscopia óptica normal com depósitos mesangiais mínimos evidenciados pela imunoflorescência ou microcospia eletrônica. A classe II designa os imunocomplexos mesangiais com *proliferação mesangial*. As lesões tanto da classe I quanto da classe II costumam estar associadas a manifestações renais mínimas e função renal normal; a síndrome nefrótica é rara. Os pacientes com lesões limitadas ao mesângio renal têm um excelente prognóstico e, em geral, não necessitam de terapia para sua nefrite lúpica.

QUADRO 338.3 CLASSIFICAÇÃO PARA A NEFRITE LÚPICA

Classe I	Mesangial mínima	Histologia normal com depósitos mesangiais
Classe II	Proliferação mesangial	Hipercelularidade mesangial com expansão da matriz mesangial
Classe III	Nefrite focal	Proliferação focal endocapilar ± extracapilar com depósitos imunes subendoteliais focais e ligeira expansão mesangial
Classe IV	Nefrite difusa	Proliferação difusa endocapilar ± extracapilar com depósitos imunes subendoteliais difusos e alterações mesangiais
Classe V	Nefrite membranosa	Espessamento das membranas basais com depósitos imunes subepiteliais; podem ocorrer com as lesões das classes III ou IV e, algumas vezes, é denominada nefrite membranosa e proliferativa mista
Classe	Nefrite	Esclerose global de quase todos os capilares glomerulares

VI	esclerótica

Nota: Revisado em 2004 pelo International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group.

O tema da nefrite lúpica é apresentado no tópico das síndromes nefríticas agudas, em função das lesões proliferativas agressivas e importantes observadas na doença renal das classes III a V. A classe III descreve *lesões focais com proliferação ou formação de cicatriz*, envolvendo frequentemente apenas um segmento do glomérulo **(ver Fig. 62e.12)**. As lesões classe III exibem a evolução mais variada. Hipertensão, um sedimento urinário ativo e proteinúria são comuns com uma proteinúria na faixa nefrótica em 25 a 33% dos pacientes. Uma creatinina sérica elevada está presente em 25% dos pacientes. Os pacientes com proliferação leve que acomete um pequeno percentual dos glomérulos respondem muito bem à terapia apenas com esteroides, e menos de 5% progridem para insuficiência renal no transcorrer de 5 anos. Os pacientes com proliferação mais acentuada envolvendo um maior percentual dos glomérulos têm um prognóstico muito mais reservado e apresentam taxas de remissão mais baixas. O tratamento desses pacientes é o mesmo adotado para as lesões classe IV. Muitos nefrologistas acreditam que as lesões classe III representam simplesmente uma manifestação precoce da doença classe IV. Outros acreditam que a doença classe III grave consiste em uma lesão distinta, que exige terapia agressiva. A classe IV descreve *lesões proliferativas globais e difusas* envolvendo a vasta maioria dos glomérulos. Os pacientes com lesões classe IV exibem comumente altos títulos de anticorpos anti-DNA, baixos níveis de complemento sérico, hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria, hipertensão e função renal reduzida; 50% dos pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica. Os pacientes com crescentes na biópsia em geral exibem um declínio rapidamente progressivo da função renal **(ver Fig. 62e.12)**. Sem tratamento, essa lesão agressiva comporta o pior prognóstico renal. Entretanto, se uma remissão – definida como o retorno a uma função renal próxima ao normal e uma proteinúria ≤330 mg/dL/dia – for conseguida com tratamento, os resultados em termos de função renal são excelentes. A evidência atual sugere que a indução de uma remissão com administração de esteroides em altas doses e de ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil por 2 a 6 meses, seguida por terapia de manutenção, com menores doses de esteroides e de micofenolato de mofetil ou azatioprina, estabelece um melhor equilíbrio entre a probabilidade de uma remissão bem-sucedida e os efeitos colaterais da terapia. Não existe consenso acerca do uso de metilprednisolona intravenosa em altas doses *versus* prednisona oral, de ciclofosfamida intravenosa mensal *versus* ciclofosfamida oral diária, ou de outros imunossupressores, como ciclosporina, tacrolimo, rituximabe ou belimunabe. Os nefrologistas tendem a evitar o uso prolongado de ciclofosfamida em pacientes em idade fértil sem o depósito prévio de óvulos ou espermatozoides em bancos apropriados.

A lesão classe V descreve depósitos imunes subepiteliais que produzem um *padrão membranoso*; uma subcategoria de lesões classe V está associada a lesões proliferativas e, algumas vezes, é denominada *doença membranosa e proliferativa mista* **(ver Fig. 62e.11)**; essa categoria de lesão é tratada como a glomerulonefrite de classe IV. Cerca de 60% dos pacientes se apresentam com uma síndrome nefrótica ou com menores quantidades de proteinúria. Os pacientes com nefrite lúpica classe V, como aqueles com *nefropatia membranosa idiopática*, estão predispostos à trombose da veia renal e a outras complicações trombóticas. Uma minoria dos pacientes com a categoria classe V se apresentará com hipertensão e disfunção renal. Existem dados conflitantes acerca do curso clínico, prognóstico e da terapia apropriada para os pacientes com doença classe V, o que pode refletir a heterogeneidade desse grupo de pacientes. Os pacientes com síndrome nefrótica grave, creatinina sérica elevada e uma evolução clínica progressiva provavelmente poderão ser beneficiados pela terapia com esteroides em combinação com outros agentes imunossupressores. A terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina também pode atenuar a proteinúria. Os anticorpos antifosfolipídeos presentes no lúpus podem resultar em microtromboses glomerulares e complicar a evolução em até 20% dos pacientes com nefrite lúpica. O prognóstico renal é mais reservado, mesmo com terapia anticoagulante.

Qualquer uma das lesões citadas também pode transformar-se em outras lesões; assim, com frequência, os pacientes devem ser reavaliados, incluindo-se uma repetição da biópsia renal. Os pacientes lúpicos com lesões classe VI têm mais de 90% de *glomérulos escleróticos* e doença renal em estágio terminal com fibrose intersticial. Como grupo, cerca de 20% dos pacientes com nefrite lúpica evoluirão para doença terminal, exigindo diálise ou transplante. O lúpus sistêmico tende a tornar-se quiescente após a instalação da insuficiência renal, talvez em função dos efeitos imunossupressores da uremia. Entretanto, os pacientes com nefrite lúpica apresentam um acentuado aumento na taxa de mortalidade em comparação com a população geral. O transplante renal na insuficiência renal devida ao lúpus, realizado habitualmente após cerca de 6 meses de doença inativa, resulta em taxas de sobrevida do aloenxerto comparáveis àquelas dos pacientes transplantados por outras razões.

DOENÇA ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Os pacientes que desenvolvem autoanticorpos dirigidos contra os antígenos da membrana basal desenvolvem com frequência uma glomerulonefrite denominada *doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG)*. Quando se apresentam com hemorragia pulmonar e glomerulonefrite, eles apresentam uma síndrome pulmão-rim denominada *síndrome de Goodpasture*. Os epítopos-alvo para essa doença autoimune residem na estrutura quaternária do domínio α3 NC1 do colágeno IV. De fato, a doença anti-MBG pode ser considerada uma “conformeropatia” autoimune, que envolve a perturbação da estrutura quaternária do hexâmero α 345NC1. As células T restritas ao MHC iniciam a resposta dos autoanticorpos, pois os humanos não são tolerantes aos epítopos criados por essa estrutura quaternária. Os epítopos são sequestrados normalmente no hexâmero do colágeno IV e podem ser expostos por infecção, tabagismo, oxidantes ou solventes. A síndrome de Goodpasture manifesta-se em dois grupos etários: em homens jovens no final de sua terceira década e em homens e mulheres em suas sétima e oitava décadas. A doença no grupo etário mais jovem costuma ser explosiva, com hemoptise, queda brusca da hemoglobina, febre, dispneia e hematúria. A hemoptise se limita em grande parte aos fumantes, e aqueles que se apresentam com hemorragia pulmonar como grupo demonstram melhor evolução do que as populações mais idosas que sofrem lesão renal assintomática prolongada; a apresentação com oligúria costuma estar associada a um prognóstico particularmente desfavorável. A realização de uma biópsia renal urgente é importante nos casos com suspeita de síndrome de Goodpasture para confirmar o diagnóstico e determinar o prognóstico. As biópsias renais costumam mostrar a presença de *necrose focal ou segmentar* que, a seguir, com a destruição agressiva dos capilares pela proliferação celular, evolui para a formação de crescentes no espaço de Bowman **(ver Fig. 62e.14)**. Com a progressão dessas lesões, ocorre nefrite intersticial concomitante com fibrose e atrofia tubular.

A presença de anticorpos anti-MBG e do complemento é reconhecida na biópsia pela coloração imunofluorescente linear para IgG (raramente IgA). Ao testar o soro para os anticorpos anti-MBG, é de particular importância que somente o domínio α3 NC1 do colágeno IV seja usado como alvo, porque anticorpos não nefríticos contra o domínio α1 NC1 são observados em síndromes paraneoplásicas e não podem ser discriminados por ensaios que utilizam fragmentos completos de membrana basal como o alvo de ligação. Entre 10 e 15% dos soros de pacientes com síndrome de Goodpasture também contêm anticorpos ANCA contra a mieloperoxidase. Esse subgrupo de pacientes possui uma variante associada à vasculite, que tem um prognóstico surpreendentemente bom com o tratamento. O prognóstico por ocasião da apresentação é pior se houver >50% de crescentes na biópsia renal com fibrose em fase avançada, se a creatinina sérica for >5 a 6 mg/dL, se houver oligúria ou se houver necessidade de recorrer à diálise aguda. Apesar de serem experimentados com frequência, a maioria desses últimos pacientes não responderá à plasmaférese e aos esteroides. Os pacientes com insuficiência renal em fase avançada que se apresentam com hemoptise ainda devem ser tratados para sua hemorragia pulmonar, pois ela responde à plasmaférese e essa intervenção pode lhes salvar a vida. Os pacientes tratados com doença menos grave, em geral, respondem a 8 a 10 tratamentos de plasmaférese acompanhados por prednisona oral e ciclofosfamida nas duas primeiras semanas. O transplante de rim é possível; todavia, devido ao risco de recidiva, a experiência sugere que os pacientes deveriam esperar 6 meses e até que não haja mais anticorpos séricos identificáveis.

NEFROPATIA POR IgA

Berger descreveu pela primeira vez a glomerulonefrite atualmente denominada *nefropatia por IgA*. Caracteriza-se classicamente por hematúria episódica associada ao depósito de IgA no mesângio. A nefropatia por IgA é uma das formas mais comuns de glomerulonefrite em todo o mundo. Existe uma predominância masculina, uma incidência máxima na segunda e na terceira décadas de vida e em raros agrupamentos familiares. Existem diferenças geográficas na prevalência de nefropatia por IgA, com uma prevalência de 30% ao longo da costa asiática e do Pacífico e 20% no sul da Europa, em comparação com uma prevalência muito mais baixa na Europa setentrional e na América do Norte. Inicialmente, foi considerada a hipótese de que uma variação na identificação explicava, em parte, diferenças regionais. À medida que a assistência clínica em nefrologia está se tornando mais uniforme, essa variação observada na prevalência reflete, mais provavelmente, diferenças verdadeiras entre grupos raciais e étnicos.

A nefropatia por IgA é predominantemente uma doença esporádica, porém foi constatado, em raras ocasiões, que a suscetibilidade a essa doença tem um componente genético, dependendo da geografia e da existência de “efeitos fundadores”. As formas familiares de nefropatia por IgA são mais comuns no norte da Itália e no leste de Kentucky. Não foi identificado nenhum gene causal único. As evidências clínicas e laboratoriais sugerem grandes semelhanças entre a púrpura de Henoch-Schönlein e a nefropatia por IgA. A púrpura de Henoch-Schönlein é clinicamente diferenciada da nefropatia por IgA pelos sintomas sistêmicos proeminentes, uma idade mais jovem (<20 anos), infecção precedente e queixas abdominais. Depósitos de IgA também são encontrados no mesângio glomerular em uma variedade de doenças sistêmicas, incluindo doença hepática crônica, doença de Crohn, adenocarcinoma gastrintestinal, bronquiectasia crônica, pneumonia intersticial idiopática, dermatite herpetiforme, *mycosis fungoides*, hanseníase, espondilite anquilosante, policondrite recidivante e síndrome de Sjögren. A deposição de IgA nessas entidades não costuma estar associada a uma inflamação glomerular clinicamente significativa nem a uma disfunção renal e, portanto, não recebe a designação de nefropatia por IgA.

A nefropatia por IgA é uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos definida pela presença de depósitos mesangiais difusos de IgA frequentemente associados a hipercelularidade mesangial. **(Ver Esquema glomerular 2.)** A IgM, a IgG, o C_3 ou cadeias leves de imunoglobulinas podem se codistribuir com a IgA. A IgA depositada no mesângio é polimérica e da subclasse IgA1, cujo significado patogênico ainda não foi esclarecido. Foram descritas anormalidades na produção de IgA pelos plasmócitos, em particular a IgA secretória; na depuração de IgA, predominantemente pelo fígado; na depuração mesangial de IgA e nos receptores para IgA; e nos eventos mediados por fatores de crescimento e por citocinas. Na atualidade, entretanto, a ocorrência de anormalidades na *O*-glicosilação da região da dobradiça da IgA parece explicar melhor a patogênese da nefropatia por IgA esporádica. Apesar da presença de níveis séricos elevados de IgA em 20 a 50% dos pacientes, da deposição de IgA nas biópsias da pele de 15 a 55% dos pacientes, ou dos níveis elevados de IgA secretória e dos complexos IgA-fibronectina, uma biópsia renal é necessária para confirmar o diagnóstico. Embora o padrão imunofluorescente de IgA na biópsia renal defina a nefropatia por IgA no contexto clínico apropriado, uma variedade de lesões histológicas pode ser observada à microscopia óptica **(ver Fig. 62e.8)**, incluindo GNPD; *esclerose segmentar*; e, raramente, *necrose segmentar com formação de crescentes celulares*, que costuma se manifestar como GNRP.

Esquema glomerular 2

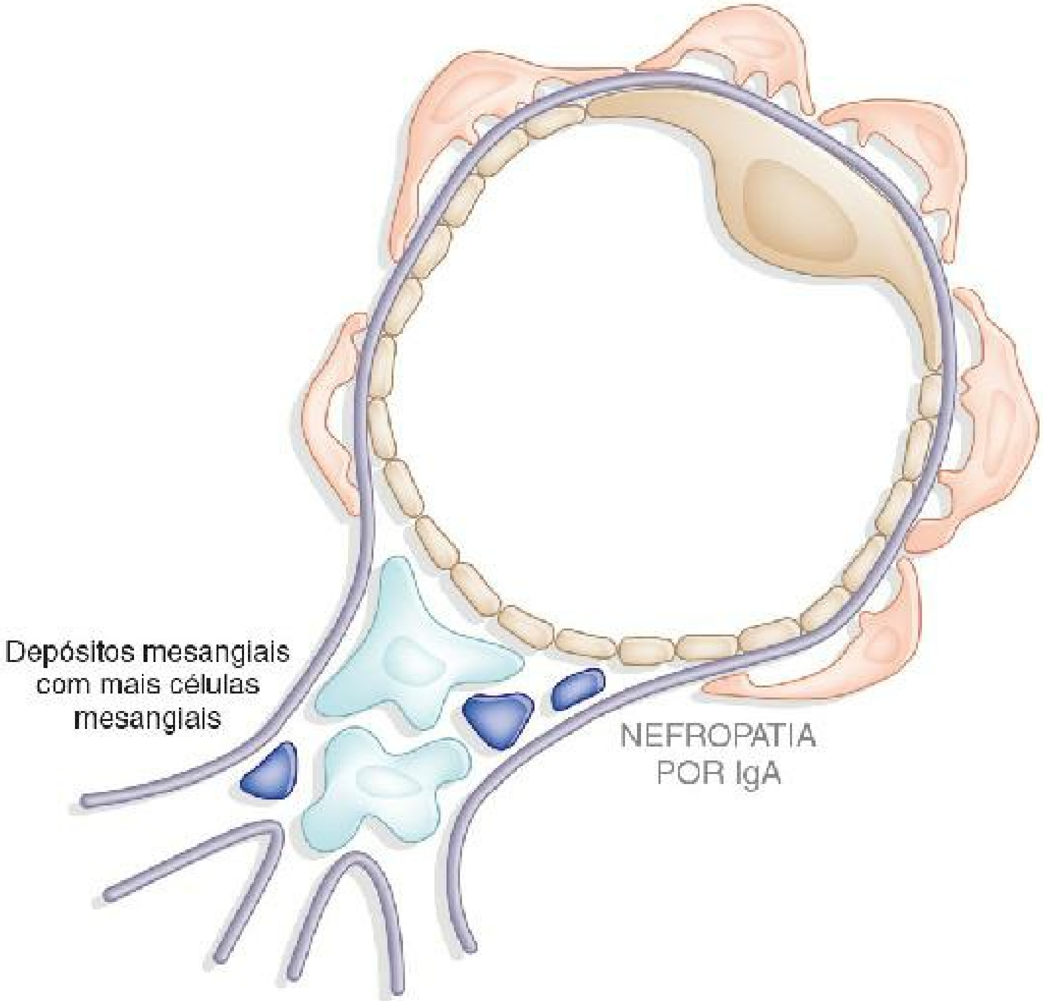

As duas apresentações mais comuns de nefropatia por IgA são os episódios recorrentes de hematúria macroscópica durante ou imediatamente após uma infecção do trato respiratório superior, muitas vezes acompanhados de proteinúria ou hematúria microscópica assintomática persistente. A síndrome nefrótica é incomum. A proteinúria também pode aparecer pela primeira vez em uma fase tardia da evolução da doença. Raras vezes, os pacientes apresentam insuficiência renal aguda e um quadro clínico rapidamente progressivo. A nefropatia por IgA é uma doença benigna para a maioria dos pacientes, e 5 a 30% dos pacientes podem sofrer remissão completa, enquanto outros apresentam hematúria, porém com função renal bem preservada. Na minoria de pacientes que desenvolvem doença progressiva, a evolução é lenta, e observa-se o desenvolvimento de insuficiência renal em apenas 25 a 30% dos pacientes com nefropatia por IgA durante um período de 20 a 25 anos. Esse risco varia de modo considerável entre as populações. Os fatores de risco cumulativos para a perda de função renal identificados até o momento respondem por menos de 50% da variação no desfecho observado, porém incluem a presença de hipertensão ou proteinúria, a ausência de episódios de hematúria macroscópica, sexo masculino, idade mais avançada por ocasião do início e glomerulosclerose extensa ou fibrose intersticial na biópsia renal. Várias análises em grandes populações de pacientes verificaram que a proteinúria persistente durante 6 meses ou mais tem o maior valor preditivo para resultados renais adversos.

Não existe concordância quanto ao tratamento ideal. Tanto estudos de grande porte, que incluem pacientes com múltiplas doenças glomerulares, quanto pequenos estudos de pacientes com nefropatia por IgA apoiam o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) nos pacientes com proteinúria ou declínio da função renal. Amigdalectomia, terapia esteroide e óleo de peixe foram todos sugeridos em pequenos estudos como benéficos em pacientes selecionados com nefropatia por IgA. Quando se manifesta como GNRP, os pacientes em geral recebem esteroides, agentes citotóxicos e plasmaférese.

VASCULITE DE PEQUENOS VASOS INDUZIDA POR ANCA

Um grupo de pacientes com vasculite de pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas; raras vezes pequenas artérias) e glomerulonefrite possui anticorpos séricos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA); os anticorpos são de dois tipos, antiproteinase 3 (PR3) ou antimieloperoxidase (MPO) **(Cap. 385)**; experimentalmente, foram também relatados anticorpos Lamp-2 como potencialmente patogênicos. Os ANCA são produzidos com ajuda das células T e ativam os leucócitos e os monócitos, que, juntos, lesionam as paredes dos pequenos vasos. A lesão endotelial também atrai mais leucócitos e exacerba a inflamação. A granulomatose com poliangeíte, a poliangeíte microscópica e a síndrome de Churg-Strauss pertencem a esse grupo, pois são ANCA-positivas e exibem uma *glomerulonefrite pauci-imune* com poucos imunocomplexos nos pequenos vasos e nos capilares glomerulares. Os pacientes com qualquer uma dessas três doenças podem ter qualquer combinação dos anticorpos séricos citados, porém os anticorpos anti-PR3 são mais comuns na granulomatose com poliangeíte, e os anticorpos anti-MPO são mais comuns na poliangeíte microscópica ou na síndrome de Churg-Strauss. Cada uma dessas doenças apresenta algumas características clínicas próprias, mas a maioria delas não permite prever a recidiva nem a progressão e, como um grupo, em geral elas são tratadas da mesma maneira. Como a taxa de mortalidade apresenta-se alta sem tratamento, quase todos os pacientes recebem tratamento de urgência. A terapia de indução costuma incluir alguma combinação de plasmaférese, metilprednisolona e ciclofosfamida. A ciclofosfamida IV em “pulsos” mensais para induzir remissão da vasculite associada a ANCA é tão efetiva quanto a ciclofosfamida oral diária, porém pode estar associada a um aumento das recidivas. Os esteroides são reduzidos gradualmente logo após a resolução da inflamação aguda, e os pacientes são mantidos com ciclofosfamida ou azatioprina por até um ano, a fim de minimizar o risco de recidiva. Não foi provado nenhum benefício com o uso de micofenolato de mofetil ou rituximabe.

Granulomatose com poliangeíte Os pacientes com essa doença apresentam classicamente febre, rinorreia purulenta, úlceras nasais, dor nos seios paranasais, poliartralgias/artrite, tosse, hemoptise, dispneia, hematúria microscópica e 0,5 a 1 g/24 horas de proteinúria; por vezes pode haver púrpura cutânea e mononeurite múltipla. A apresentação sem acometimento renal é denominada *granulomatose com poliangeíte limitada,* embora alguns desses pacientes exibam posteriormente sinais de lesão renal. A radiografia de tórax costuma revelar nódulos e infiltrados persistentes, às vezes com cavidades. A biópsia do tecido acometido mostrará uma vasculite de pequenos vasos e granulomas não caseosos adjacentes. As biópsias renais realizadas durante a doença ativa demonstram *glomerulonefrite necrosante segmentar* sem depósitos imunes **(ver Fig. 62e.13)**. A doença é mais comum em pacientes com exposição ao pó de sílica e naqueles com deficiência de α_1-antitripsina, que é um inibidor de PR3. A recidiva após a obtenção de remissão é comum e ocorre com mais frequência em pacientes portadores de granulomatose com poliangeíte do que outra vasculite associada a ANCA, exigindo acompanhamento cuidadoso. Apesar de sua associação a uma taxa de mortalidade inaceitavelmente alta sem tratamento, a maior ameaça aos pacientes, sobretudo pacientes idosos no primeiro ano de tratamento, provém dos eventos adversos, que em geral são secundários ao tratamento, e não à vasculite ativa.

Poliangeíte microscópica Clinicamente, esses pacientes têm um aspecto bastante semelhante ao dos indivíduos com granulomatose com poliangeíte, exceto pelo fato de raramente terem doença pulmonar significativa ou rinossinusite destrutiva. A distinção é feita pela biópsia, na qual a vasculite da poliangeíte microscópica é isenta de granulomas. Alguns pacientes também terão uma lesão limitada aos capilares e às vênulas.

Síndrome de Churg-Strauss Quando a vasculite de pequenos vasos está associada a eosinofilia periférica, púrpura cutânea, mononeurite, asma e rinite alérgica, deve ser considerado o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. Hipergamaglobulinemia, níveis séricos elevados de IgE ou a presença do fator reumatoide acompanham ocasionalmente o estado alérgico. A inflamação pulmonar, incluindo tosse passageira e infiltrados pulmonares, costuma preceder as manifestações sistêmicas da doença em alguns anos; a ausência de manifestações pulmonares é rara. Cerca de 33% dos pacientes podem ter derrames pleurais exsudativos associados a eosinófilos. A vasculite de pequenos vasos e a *glomerulonefrite necrosante segmentar focal* podem ser observadas na biópsia renal, habitualmente com ausência de eosinófilos ou de granulomas. A causa da síndrome de Churg-Strauss é autoimune, porém os fatores desencadeantes são desconhecidos.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

A GNMP às vezes é denominada *glomerulonefrite mesangiocapilar* ou *glomerulonefrite lobular*. Trata-se de uma glomerulonefrite de mediação imune caracterizada pelo espessamento da MBG com alterações mesangioproliferativas; 70% dos pacientes exibem hipocomplementemia. A GNMP é rara em afro-americanos, e a doença idiopática se manifesta em geral na infância ou no início da vida adulta. A GNMP é subdividida patologicamente em doença tipo I, tipo II e tipo III. A *GNMP tipo I* costuma estar associada a infecções persistentes pela hepatite C, a doenças autoimunes como lúpus ou crioglobulinemia, ou a doenças neoplásicas **(Quadro 338.4)**. Os *tipos II e III da GNMP* em geral são idiopáticos, exceto em pacientes com deficiência do fator H do complemento, na presença do fator nefrítico C_3 e/ou da lipodistrofia parcial, que produzem doença tipo II, ou deficiência dos receptores do complemento na doença tipo III. Foi proposta uma reclassificação da GNMP em doença mediada por imunoglobulinas (impulsionada pela via clássica do complemento) e doença não mediada por imunoglobulinas (impulsionada pela via alternativa do complemento).

QUADRO 338.4 **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**

Doença tipo I (mais comum)
Idiopática Endocardite bacteriana subaguda Lúpus eritematoso sistêmico Hepatite C ± crioglobulinemia Crioglobulinemia mista Hepatite B Câncer de pulmão, mama e ovário (germinativo)
Doença tipo II (doença com depósitos densos)
Idiopática Associada ao fator nefrítico C_3 Lipodistrofia parcial
Doença tipo III
Idiopática Deficiência do receptor do complemento

A GNMP tipo I, que é a mais proliferativa dos três tipos, mostra proliferação mesangial com segmentação lobular na biópsia renal e interposição mesangial entre a membrana basal dos capilares e as células endoteliais, produzindo um duplo contorno algumas vezes denominado *em trilhos de bonde* **(ver Fig. 62e.9)**. **(Ver Esquema glomerular 3.)** Os depósitos subendoteliais com baixos níveis séricos de C_3 são típicos, apesar de 50% dos pacientes apresentarem níveis normais de C_3 e depósitos intramesangiais ocasionais. Os baixos níveis séricos de C_3 e um espessamento denso da MBG contendo fitas de depósitos densos e C_3 caracterizam a GNMP tipo II, algumas vezes denominada *doença de depósito denso* **(ver Fig. 62e.10)**. Classicamente, o tufo glomerular possui um aspecto lobular; os depósitos intramesangiais estão presentes apenas raras vezes, e os depósitos subendoteliais em geral estão ausentes. A proliferação na GNMP tipo III é menos comum do que nos outros dois tipos e, com frequência, é de natureza focal; a interposição mesangial é rara, e os depósitos subepiteliais podem ocorrer ao longo de segmentos alargados da MBG que parecem ter um aspecto laminado e rompido.

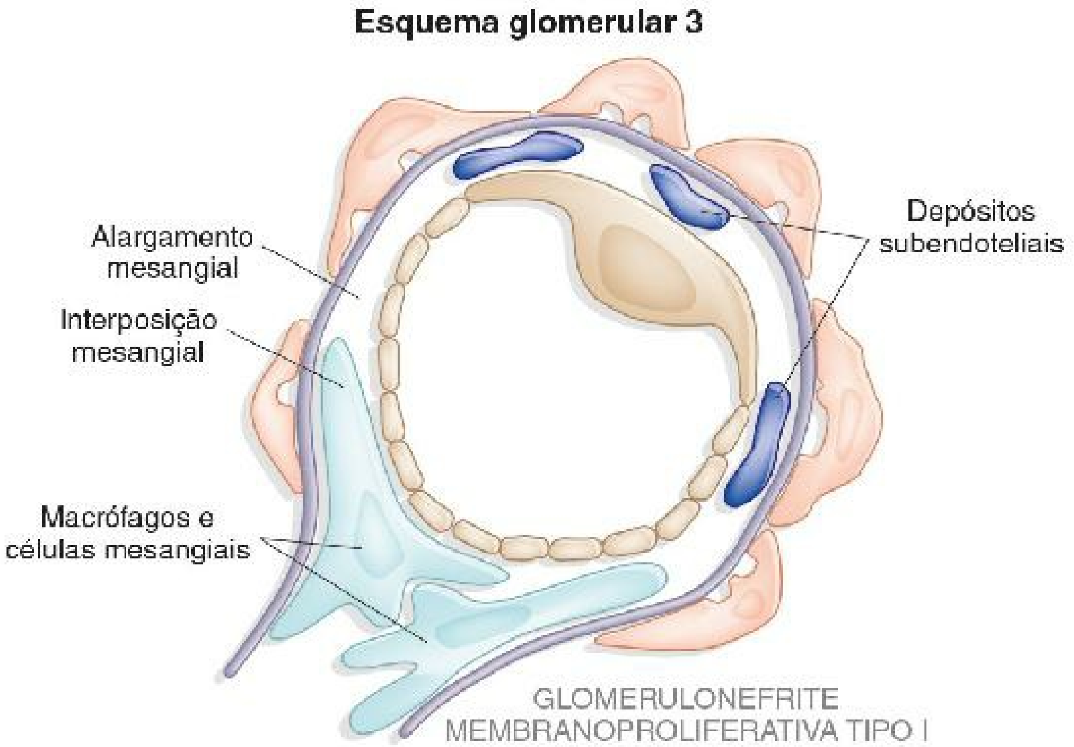
Esquema glomerular 3
Alargamento mesangial
Interposição mesangial
Macrófagos e células mesangiais
Depósitos subendoteliais
GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I

A GNMP tipo I é secundária à deposição glomerular de imunocomplexos circulantes ou à sua formação *in situ*. Os tipos II e III de GNMP podem estar relacionados com "fatores nefríticos", que são autoanticorpos que estabilizam a C_3 convertase e permitem que ative o C_3 sérico. A GNMP também pode resultar de anormalidades adquiridas ou genéticas na via alternativa do complemento. Os pacientes com GNMP se apresentam com proteinúria, hematúria e piúria (30%), sintomas sistêmicos de fadiga e mal-estar que são mais comuns em crianças com a doença tipo I; ou um quadro nefrítico agudo com GNRP e uma deterioração acelerada da função renal em até 25% dos casos. É comum a presença de baixos níveis séricos de C_3. Cerca de 50% dos pacientes com GNMP desenvolvem doença em estágio terminal 10 anos após fazer o diagnóstico, e 90% sofrem de insuficiência renal após 20 anos. Síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal permitem todas predizer um desfecho ruim.

Na presença de proteinúria, é prudente o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina. As evidências para o tratamento com dipiridamol, varfarina ou ciclofosfamida não estão fortemente estabelecidas. Existem algumas evidências apoiando a eficácia do tratamento da *GNMP primária* com esteroides, sobretudo em crianças, bem como relatos de eficácia com plasmaférese e outros agentes imunossupressores. Se forem encontrados defeitos na via do complemento, o tratamento com eculizumabe é de benefício hipotético, porém não comprovado. Na *GNMP secundária*, o tratamento da infecção, doença autoimune ou de neoplasias associadas traz um benefício já demonstrado. Em particular, o interferon peguilado e a ribavirina mostram-se úteis para reduzir a carga viral. Embora todas as doenças renais primárias possam sofrer recidiva nos aloenxertos renais transplantados com o passar do tempo, sabe-se que os pacientes com GNMP correm risco não apenas de recidiva histológica, mas também de recidiva clinicamente significativa, com perda da função do enxerto.

GLOMERULONEFRITE MESANGIOPROLIFERATIVA

A glomerulonefrite mesangioproliferativa caracteriza-se pela expansão do mesângio, às vezes associada a uma hipercelularidade mesangial; paredes capilares finas, únicas e contornadas; e depósitos imunes mesangiais. Clinicamente, pode manifestar-se com graus variáveis de proteinúria e, muitas vezes, hematúria. A doença mesangioproliferativa pode ser observada na nefropatia por IgA, na malária por *Plasmodium falciparum*, na glomerulonefrite pós-infecciosa em fase de resolução e na nefrite classe II devida ao lúpus, todas as quais podem ter um aspecto histológico semelhante. Com essas entidades secundárias excluídas, o diagnóstico de *glomerulonefrite mesangioproliferativa primária* é feito em menos de 15% das biópsias renais. Por ser uma lesão renal imunomediada com depósitos de IgM, C1q e C_3, a evolução clínica é variável. Os pacientes com hematúria isolada podem ter uma evolução muito benigna, e aqueles com proteinúria maciça progridem ocasionalmente para insuficiência renal. Existe pouca concordância quanto ao tratamento, porém alguns relatos clínicos sugerem algum benefício proporcionado pelo uso de inibidores do sistema renina-angiotensina, pela terapia com esteroides e até mesmo pelos agentes citotóxicos.

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica se manifesta classicamente com proteinúria maciça, hematúria mínima, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema e hipertensão. Se não for estabelecido o diagnóstico ou se não for instituído tratamento, algumas dessas síndromes irão progressivamente lesionar um número de glomérulos suficiente para causar uma queda na TFG, produzindo insuficiência renal. Diversos estudos observaram que quanto mais alta a excreção de proteína na urina de 24 horas, mais rápido será o declínio da TFG.

As terapias para várias causas de síndrome nefrótica são assinaladas adiante com os títulos de cada doença. Em geral, todos os pacientes com hipercolesterolemia secundária à síndrome nefrótica devem ser tratados com agentes redutores dos lipídeos, visto que correm maior risco de doença cardiovascular. O edema secundário à retenção de sal e água pode ser controlado com o uso criterioso de diuréticos, evitando-se a depleção do volume intravascular. As complicações venosas secundárias ao estado hipercoagulável associado à síndrome nefrótica podem ser tratadas com anticoagulantes. As perdas de várias proteínas séricas de ligação, como a globulina de ligação da tiroxina, são responsáveis por alterações nos testes funcionais. Por último, foi considerada a hipótese de que a própria proteinúria é nefrotóxica, e que o seu tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina pode reduzir a excreção urinária de proteína.

DOENÇA POR LESÕES MÍNIMAS

A doença por lesões mínimas (DLM), algumas vezes conhecida como *nil lesion*, causa 70 a 90% dos casos de síndrome nefrótica na infância, porém apenas 10 a 15% em adultos. A doença por lesões mínimas costuma manifestar-se como uma doença renal primária, mas pode estar associada a várias outras condições, incluindo doença de Hodgkin, alergias ou o uso de anti-inflamatórios não esteroides; uma nefrite intersticial significativa acompanha com frequência os casos associados ao uso de anti-inflamatórios não esteroides. Na biópsia renal, a doença por lesões mínimas não demonstra nenhuma lesão glomerular óbvia à microscopia óptica e é negativa para depósitos na microscopia imunofluorescente ou, ocasionalmente, revela pequenas quantidades de IgM no mesângio **(ver Fig. 62e.1)**. **(Ver Esquema glomerular 4.)** Entretanto, a microscopia eletrônica demonstra consistentemente um apagamento dos pedicelos que sustentam os podócitos epiteliais com enfraquecimento das membranas com poros em fendas. A fisiopatologia dessa lesão é obscura. A maioria concorda em que existe uma citocina circulante, talvez relacionada com uma resposta à célula T que altera a carga dos capilares e a integridade dos podócitos. A evidência de uma lesão imune relacionada com as citocinas é circunstancial e sugerida pela presença de alergias precedentes, imunidade celular alterada durante infecções virais e alta frequência de remissões com esteroides.

Esquema glomerular 4

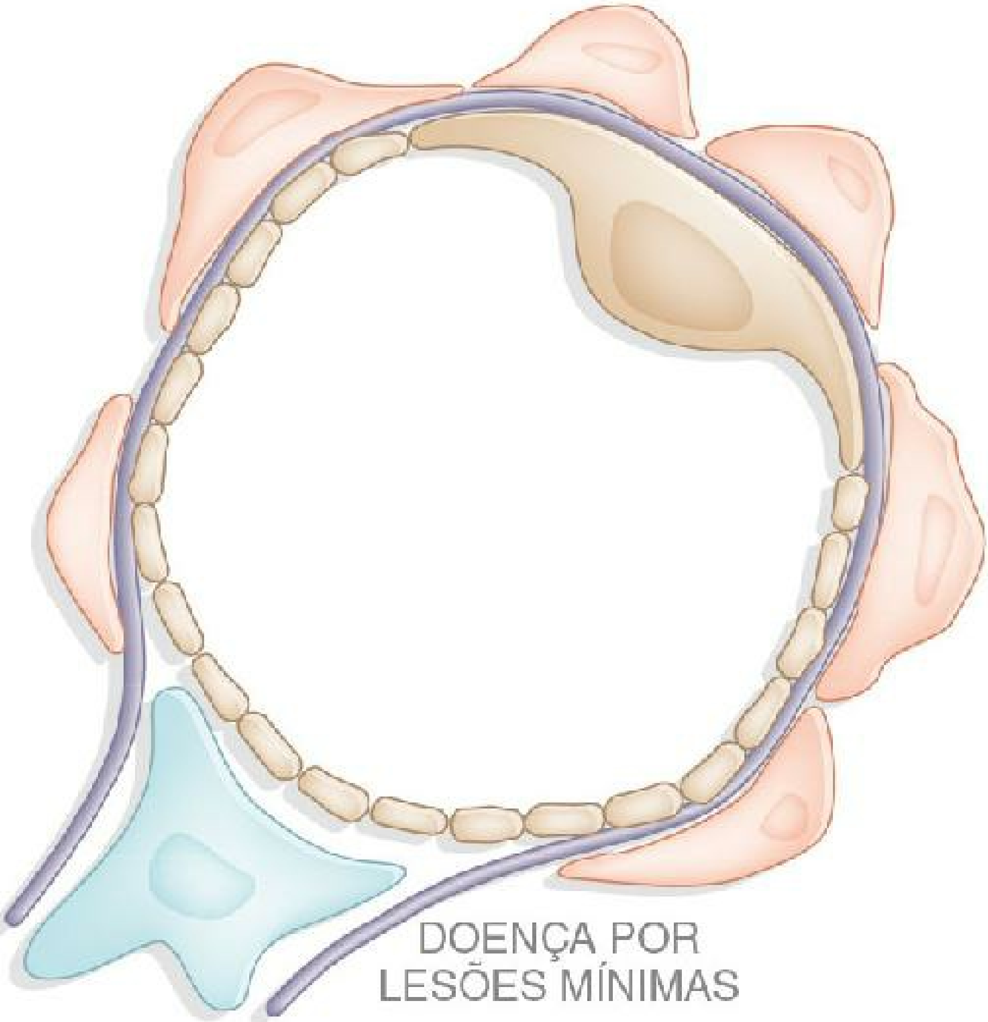

A doença por lesões mínimas manifesta-se clinicamente com o início súbito de edema e síndrome nefrótica acompanhada por um sedimento urinário acelular. A excreção urinária média de proteína em 24 horas é de 10 g com hipoalbuminemia grave. As características clínicas menos comuns incluem hipertensão (30% em crianças, 50% em adultos), hematúria microscópica (20% em crianças, 33% em adultos), atopia ou sintomas alérgicos (40% em crianças, 30% em adultos) e função renal reduzida (<5% em crianças, 30% em adultos). O aparecimento de insuficiência renal aguda em adultos em geral é mais observado em pacientes com baixos níveis séricos de albumina e edema intrarrenal (nefrosarca), que responde à albumina intravenosa e a diuréticos. Essa manifestação deve ser diferenciada da insuficiência renal aguda secundária à hipovolemia. Foi também relatada a ocorrência de necrose tubular aguda e inflamação intersticial. Em crianças, a urina anormal contém principalmente albumina com quantidades mínimas de proteínas de peso molecular mais alto e, às vezes, recebe a designação de *proteinúria seletiva*. Até 30% das crianças conseguem uma remissão espontânea, porém na atualidade todas as crianças são tratadas com esteroides; nessa situação, apenas as crianças que não respondem são biopsiadas. Respondedores primários são pacientes que têm uma remissão completa (< 0,2 mg/24 horas de proteinúria) após um único ciclo de prednisona; os pacientes dependentes de esteroides sofrem uma recidiva quando a dose de esteroides é reduzida. Os que sofrem recidivas mais frequentes apresentam duas ou mais recaídas nos 6 meses subsequentes a uma redução progressiva na posologia, e os pacientes resistentes aos esteroides não respondem a essa terapia. Os adultos não são considerados resistentes aos esteroides pelo menos até 4 meses de tratamento. De 90 a 95% das crianças desenvolverão uma remissão completa após 8 semanas de terapia com esteroides, e 80 a 85% dos adultos conseguirão uma remissão completa, porém somente após um ciclo mais longo de 20 a 24 semanas. Os pacientes com resistência aos esteroides podem apresentar GESF na biópsia repetida. Alguns pesquisadores consideraram a hipótese de que, se a primeira biópsia renal não fornece uma amostra de glomérulos corticomedulares mais profundos, o diagnóstico correto de GESF pode deixar de ser feito.

Ocorrem recidivas em 70 a 75% das crianças após a primeira remissão, e uma recidiva precoce permite prever muitas recidivas subsequentes, assim como níveis elevados de proteinúria basal. A frequência das recidivas diminui após a puberdade. Existe um maior risco de recidiva após a redução rápida dos esteroides em todos os grupos. As recidivas são menos comuns em adultos, porém são mais resistentes à terapia subsequente. A prednisona constitui a terapia de primeira linha, administrada diariamente ou em dias alternados. Outros agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, clorambucil e micofenolato de mofetil, são reservados para os que sofrem recidivas mais frequentes, os que dependem de esteroides ou aqueles resistentes aos esteroides. A ciclosporina pode induzir uma remissão, porém a recidiva também é comum quando é suspensa. O prognóstico a longo prazo em adultos é menos favorável quando ocorre insuficiência renal aguda ou resistência aos esteroides.

GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR FOCAL

A glomerulosclerose segmentar focal (GESF) refere-se a um padrão de lesão renal caracterizado por cicatrizes glomerulares segmentares que acometem alguns glomérulos, mas não todos. Os achados clínicos da GESF se manifestam predominantemente como proteinúria. Quando as causas secundárias de GESF são eliminadas **(Quadro 338.5)**, os pacientes restantes são considerados como portadores de GESF primária. A incidência dessa doença está aumentando e representa agora até 33% dos casos de síndrome nefrótica em adultos e 50% dos casos dessa síndrome em afro-americanos, nos quais ela é mais observada. A patogênese da GESF provavelmente é multifatorial. Os possíveis mecanismos incluem um fator de permeabilidade circulante mediado por células T, níveis aumentados do receptor de uroquinase solúvel, proliferação celular e síntese da matriz mediadas por TGF-β, bem como anormalidades dos podócitos associadas a mutações genéticas. Os polimorfismos de risco no *locus APOL1* que codifica a expressão da apolipoproteína L1 nos podócitos explicam substancialmente a presença aumentada da GESF entre afro-americanos com ou sem doença associada ao HIV.

QUADRO 338.5 **GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR FOCAL**

- Glomerulosclerose segmentar focal primária
- Glomerulosclerose segmentar focal secundária
  - Vírus: HIV/hepatite B/parvovírus
  - Nefropatia hipertensiva
- Nefropatia de refluxo
- Embolia de colesterol
- Drogas e fármacos: heroína/analgésicos/pamidronato
- Oligomeganefronia
- Disgenesia renal
- Síndrome de Alport
- Doença falciforme
- Linfoma
- Nefrite por irradiação
- Podocitopatias familiares
  - Mutação *NPHS1*/nefrina
  - Mutação *NPHS2*/podocina
  - Mutação *TRPC6*/canal catiônico
  - Mutação *ACTN4*/actinina
  - Deficiência de α-galactosidase A/doença de Fabry
  - Deficiência de ácido *N*-acetilneuramínico hidrolase/nefrossialidose

As alterações patológicas da GESF são mais proeminentes nos glomérulos localizados na junção corticomedular **(ver Fig. 62e.2)**, de modo que, se a amostra de biópsia renal tiver apenas tecido superficial, as lesões podem passar despercebidas, o que leva algumas vezes a um diagnóstico errôneo de DLM. Além da fibrose focal e segmentar, foram descritas outras variantes, incluindo lesões celulares com *hipercelularidade endocapilar* e proteinúria maciça; *glomerulopatia colapsante* **(ver Fig. 62e.3)** com colapso glomerular segmentar ou global e rápido declínio na função renal; lesão do pedículo hilar **(ver Fig. 62e.4)**; ou a *lesão apical glomerular* **(ver Fig. 62e.5)**, que pode ter um melhor prognóstico. **(Ver Esquema glomerular 5.)**

Esquema glomerular 5

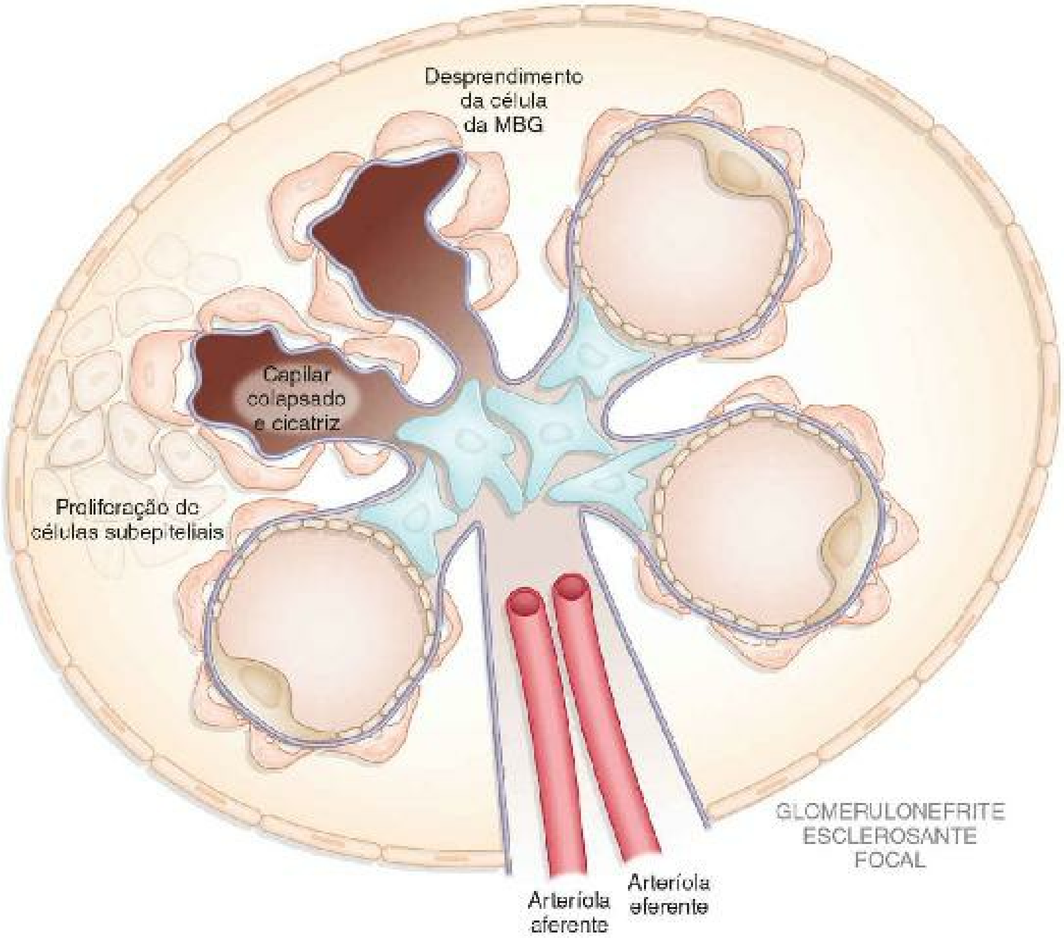
Desprendimento da célula da MBG
Capilar colapsado e cicatriz
Proliferação de células subepiteliais
GLOMERULONEFRITE ESCLEROSANTE FOCAL
Arteríola eferente
Arteríola aferente

A GESF pode manifestar-se com hematúria, hipertensão, qualquer nível de proteinúria ou insuficiência renal. A proteinúria na faixa nefrótica, a raça afro-americana e a insuficiência renal estão associadas a um prognóstico ruim, com 50% dos pacientes evoluindo para insuficiência renal em 6 a 8 anos. A GESF apenas raramente sofre remissão espontânea, porém a remissão da proteinúria induzida pelo tratamento melhora de maneira acentuada o prognóstico. O tratamento dos pacientes com *GESF primária* deveria incluir os inibidores do sistema renina-angiotensina. Com base em estudos retrospectivos, os pacientes com proteinúria na faixa nefrótica podem ser tratados com esteroides, mas respondem muito menos frequentemente e depois de um ciclo mais longo de terapia do que os pacientes com DLM. A proteinúria regride apenas em 20 a 45% nos pacientes que recebem um ciclo de esteroides durante 6 a 9 meses. Existe uma quantidade limitada de evidências sugerindo que o uso de ciclosporina nos pacientes respondedores aos esteroides ajuda a garantir as remissões. As recidivas ocorrem com mais frequência após interrupção da terapia com ciclosporina, e a própria ciclosporina pode levar a uma deterioração da função renal devido a seus efeitos nefrotóxicos. O papel de outros agentes que suprimem o sistema imune não foi estabelecido. A GESF primária sofre recidiva em 25 a 40% dos pacientes que recebem aloenxertos para doença em estágio terminal, resultando em perda do enxerto em 50% desses casos. O tratamento da *GESF secundária* envolve a terapia da causa subjacente e o controle da proteinúria. Não existe nenhuma função para os esteroides nem para os outros agentes imunossupressores na GESF secundária.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

A glomerulonefrite membranosa (GNM), ou *nefropatia membranosa*, como é denominada ocasionalmente, é responsável por cerca de 30% dos casos de síndrome nefrótica em adultos, com um pico de incidência máxima entre os 30 e 50 anos de idade e uma razão entre homens e mulheres de 2:1. É rara na infância e constitui a causa mais comum de síndrome nefrótica nos idosos. Em 25 a 30% dos casos, a GNM está associada a uma neoplasia maligna (tumores sólidos de mama, pulmão, cólon), a uma infecção (hepatite B, malária, esquistossomose), ou a distúrbios reumáticos como lúpus ou, raramente, artrite reumatoide **(Quadro 338.6)**.

QUADRO 338.6 GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Glomerulonefrite membranosa primária/idiopática
Glomerulonefrite membranosa secundária
  Infecção: hepatites B e C, sífilis, malária, esquistossomose, hanseníase, filariose
  Câncer: mama, cólon, pulmão, estômago, rim, esôfago, neuroblastoma
  Medicamentos: ouro, mercúrio, penicilamina, anti-inflamatórios não esteroides, probenecida
Doenças autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, cirrose biliar primária, dermatite herpetiforme, penfigoide bolhoso, *miastenia gravis*, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto
Outras doenças sistêmicas: síndrome de Fanconi, anemia falciforme, diabetes, doença de Crohn, sarcoidose, síndrome de Guillain-Barré, doença de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular dos linfonodos

O espessamento uniforme da membrana basal ao longo das alças capilares periféricas é observado na microscopia óptica do material de biópsia renal **(ver Fig. 62e.7)**; esse espessamento deve ser diferenciado daquele observado no diabetes e na amiloidose. **(Ver Esquema glomerular 6.)** A imunofluorescência demonstra depósitos granulosos difusos de IgG e C_3, enquanto a microscopia eletrônica costuma revelar depósitos subepiteliais eletrodensos. Apesar de terem sido descritos estágios diferentes (I a V) de lesões membranosas progressivas, algumas análises publicadas indicam que o grau de atrofia tubular ou fibrose intersticial é mais preditivo de progressão do que o estágio da doença glomerular. A presença de depósitos subendoteliais ou de inclusões tubulorreticulares aponta enfaticamente para um diagnóstico de nefrite lúpica membranosa que pode preceder as manifestações extrarrenais do lúpus. O trabalho realizado na nefrite de Heyman, um modelo animal de GNM, sugere que as lesões glomerulares resultam da formação *in situ* de imunocomplexos com a proteína associada ao receptor da megalina como o antígeno hipotético. Esse antígeno não é encontrado nos podócitos humanos. Foram descritos anticorpos humanos contra a endopeptidase neutra expressa pelos podócitos em lactentes cujas mães carecem dessa proteína. Na maioria dos adultos, autoanticorpos dirigidos contra o receptor de fosfolipase A_2 tipo M (PLA_2R) circulam e ligam-se a um epítopo conformacional presente no receptor em podócitos humanos, produzindo depósitos *in situ* característicos da nefropatia membranosa idiopática. Outras doenças renais e a nefropatia membranosa secundária não parecem envolver esses autoanticorpos, e seus níveis foram correlacionados com a gravidade da GNM. Dos pacientes com GNM, 80% se apresentam com síndrome nefrótica e proteinúria não seletiva. Ocorre hematúria microscópica, porém com menos frequência do que na nefropatia por IgA ou na GESF. Remissões espontâneas acontecem em 20 a 33% dos pacientes, as quais costumam ser observadas tardiamente na evolução de vários anos de síndrome nefrótica, tornando difícil a tomada de decisões quanto ao tratamento. Cerca de 33% dos pacientes continuam tendo a síndrome nefrótica recorrente, mas preservam uma função renal normal, e aproximadamente outros 33% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal ou morrem das complicações da síndrome nefrótica. Sexo masculino, idade avançada, hipertensão e a persistência da proteinúria estão associados a um pior prognóstico. As complicações trombóticas representam uma característica de todas as síndromes nefróticas, porém a GNM exibe as mais altas incidências relatadas de trombose da veia renal, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. A anticoagulação profilática é controversa, porém foi recomendada para os pacientes com proteinúria acentuada ou prolongada na ausência de fatores de risco para sangramento.

Esquema glomerular 6

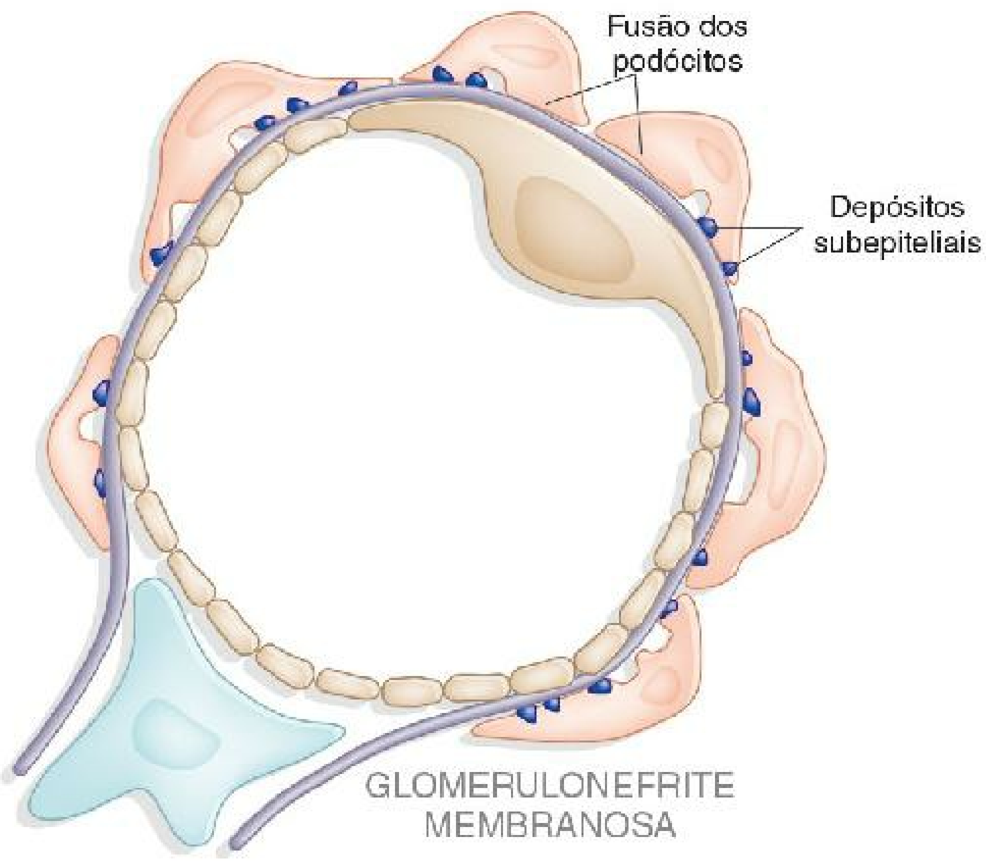

Além do tratamento do edema, da dislipidemia e da hipertensão, recomenda-se a inibição do sistema renina-angiotensina. A terapia com agentes imunossupressores também é recomendada para os pacientes com GNM primária e proteinúria persistente (>3,0 g/24 horas). A escolha dos agentes imunossupressores para a terapia é controversa, porém as recomendações atuais consistem em tratar com esteroides e ciclofosfamida, clorambucil, micofenolato de mofetil ou ciclosporina. Em pacientes que sofrem recidiva ou que não respondem a essa terapia, pode-se considerar o uso do rituximabe, um anticorpo anti-CD20 dirigido contra as células B, ou do hormônio adrenocorticotrópico sintético.

NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é a causa isolada mais comum de insuficiência renal crônica nos EUA, sendo responsável por 45% dos pacientes que recebem terapia de substituição renal, além de ser um problema que está crescendo rapidamente em todo o mundo. O aumento dramático do número de pacientes com nefropatia diabética reflete o aumento epidêmico na obesidade, na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. Cerca de 40% dos pacientes com diabetes tipos 1 ou 2 desenvolvem nefropatia, mas em função da prevalência mais alta do diabetes tipo 2 (90%) em comparação com o tipo 1 (10%), a maioria dos pacientes com nefropatia diabética sofre de doença tipo 2. As lesões renais são mais comuns nas populações afro-americanas, americanas nativas, polinésias e maori. Os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética incluem hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, história familiar de nefropatia diabética e polimorfismos gênicos que afetam a atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Dentro de 1 a 2 anos após o início do diabetes clínico, surgem alterações morfológicas no rim. O espessamento da MBG é um indicador sensível da presença de diabetes, mas se correlaciona de maneira precária com a presença ou ausência de uma nefropatia clinicamente significativa. A composição da MBG é particularmente alterada com a perda dos componentes do sulfato de heparan que formam a barreira de filtração carregada negativamente. Essa mudança resulta em maior filtração das proteínas séricas que irão penetrar na urina, representadas predominantemente pela albumina com carga negativa. A expansão do mesângio devido ao acúmulo de matriz extracelular correlaciona-se com as manifestações clínicas da nefropatia diabética **(ver estágios na Fig. 62e.20)**. Essa expansão na matriz mesangial está associada ao desenvolvimento de *esclerose mesangial*. Alguns pacientes também desenvolvem nódulos eosinofílicos PAS$^+$, designados como *glomerulosclerose nodular* ou *nódulos de Kimmelstiel-Wilson*. A microscopia por imunofluorescência revela com frequência a deposição inespecífica de IgG (às vezes seguindo um padrão linear) ou a coloração do complemento sem depósitos imunes pela microscopia eletrônica. Alterações vasculares proeminentes em geral são observadas com arteriosclerose hialina e hipertensiva, a qual está associada a graus variáveis de glomerulosclerose crônica e alterações tubulointersticiais. As biópsias renais de pacientes com diabetes tipos 1 e 2 são essencialmente indistinguíveis.

Essas alterações patológicas são o resultado de inúmeros fatores postulados. Muitas linhas de evidências apoiam um papel importante do aumento da pressão nos capilares glomerulares (hipertensão intraglomerular) nas alterações da função e estrutura renais. Os efeitos diretos da hiperglicemia sobre o citoesqueleto de actina das células musculares lisas mesangiais e vasculares do rim, assim como as mudanças associadas ao diabetes nos fatores circulantes, como o fator natriurético atrial, a angiotensina II e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), podem ser responsáveis por isso. A hipertensão glomerular persistente induz maior produção da matriz, alterações na MBG com ruptura da barreira de filtração (e, consequentemente, proteinúria) e glomerulosclerose. Foram também identificados diversos fatores que alteram a produção da matriz, incluindo o acúmulo de produtos finais da glicosilação avançada, fatores circulantes que incluem o hormônio do crescimento, IGF-I, angiotensina II, fator de crescimento do tecido conectivo, TGF-β e dislipidemia.

A história natural de nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipos 1 e 2 é semelhante. Entretanto, como o início do diabetes tipo 1 é prontamente identificável, o que não ocorre com o início do diabetes tipo 2, um paciente recém-diagnosticado com diabetes tipo 2 pode apresentar *nefropatia diabética avançada*. No início do diabetes, observam-se hipertrofia renal e hiperfiltração glomerular. O grau de hiperfiltração glomerular correlaciona-se com o risco subsequente de nefropatia clinicamente significativa. Nos cerca de 40% dos pacientes com diabetes que desenvolvem nefropatia diabética, a manifestação mais precoce é um aumento da albuminúria detectado por um teste de radioimunoensaio sensível **(Quadro 338.1)**. A albuminúria na faixa de 30 a 300 mg/24 horas é denominada *microalbuminúria*. A microalbuminúria aparece 5 a 10 anos após o início do diabetes. Hoje, recomenda-se testar os pacientes com doença tipo 1 para microalbuminúria 5 anos após o diagnóstico de diabetes e anualmente daí em diante e, pelo fato de a época do início do diabetes tipo 2 muitas vezes ser desconhecida, testar os pacientes tipo 2 por ocasião do diagnóstico de diabetes e anualmente daí em diante.

Os pacientes com pequenas elevações na albuminúria aumentam seus níveis de excreção urinária de albumina, alcançando níveis positivos de proteinúria na fita reagente (>300 mg de albuminúria) 5 a 10 anos após o início da albuminúria inicial. A microalbuminúria é um poderoso fator de risco para eventos cardiovasculares e morte nos pacientes com diabetes tipo 2. Muitos pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria sucumbem a eventos cardiovasculares antes de progredirem para proteinúria ou insuficiência renal. A proteinúria na nefropatia diabética franca pode ser variável, oscilando de 500 mg a 25 g/24 horas e está associada com frequência a uma síndrome nefrótica. Mais de 90% dos pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia sofrem de retinopatia diabética, razão pela qual a ausência de retinopatia nos pacientes tipo 1 com proteinúria deve levar à consideração de um diagnóstico alternativo à nefropatia diabética; apenas 60% dos pacientes com diabetes tipo 2 e com nefropatia sofrem de retinopatia diabética. Existe uma correlação significativa entre a presença de retinopatia e a presença de nódulos de Kimmelstiel-Wilson **(ver Fig. 62e.20)**. Além disso, e caracteristicamente, os pacientes com nefropatia diabética avançada têm rins normais ou aumentados, ao contrário de outras doenças glomerulares em que o tamanho dos rins costuma ser reduzido. Utilizando os dados epidemiológicos e clínicos recém-apresentados, e na ausência de outros dados clínicos ou sorológicos sugestivos de outra doença, a nefropatia diabética costuma ser diagnosticada sem uma biópsia renal. Após o início da proteinúria, a função renal declina inexoravelmente, com 50% dos pacientes evoluindo para insuficiência renal no decorrer de outros 5 a 10 anos; assim sendo, desde os estágios mais precoces de microalbuminúria, em geral precisam passar de 10 a 20 anos para alcançar a doença renal em estágio terminal. Após o aparecimento da insuficiência renal, porém, a sobrevida com diálise é muito mais curta para os pacientes com diabetes em comparação com outros pacientes dialisados. A sobrevida é melhor para pacientes com diabetes tipo 1 que recebem um transplante de doador vivo aparentado.

Existem boas evidências apoiando os benefícios do controle da glicemia e da pressão arterial, assim como a inibição do sistema renina-angiotensina no sentido de retardar a progressão da nefropatia diabética. Nos pacientes com diabetes tipo 1, o controle intensivo da glicemia previne claramente o desenvolvimento ou a progressão da nefropatia diabética. As evidências quanto ao benefício do controle intensivo da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2 são menos seguras, e os estudos atuais relatam resultados divergentes.

O controle da pressão arterial sistêmica reduz os eventos adversos renais e cardiovasculares nessa população de alto risco. A esmagadora maioria de pacientes com nefropatia diabética necessita de três ou mais agentes anti-hipertensivos para alcançar esse objetivo. Os fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina demonstraram, em numerosos estudos clínicos de grande porte, retardar a velocidade de progressão da nefropatia diabética nos estágios inicial (microalbuminúria) e tardio (proteinúria com filtração glomerular reduzida), independentemente de qualquer efeito que possam exercer sobre a pressão arterial sistêmica. Sabendo-se que a angiotensina II eleva a resistência arteriolar eferente e, como consequência, a pressão nos capilares glomerulares, o mecanismo-chave para a eficácia dos inibidores da ECA ou dos bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) consiste em reduzir a hipertensão glomerular. Os pacientes com diabetes tipo 1 por 5 anos que desenvolvem albuminúria ou declínio da função renal devem ser tratados com inibidores da ECA. Os pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria ou proteinúria podem ser tratados com inibidores da ECA ou BRA. As evidências sugerem um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos em alguns pacientes tratados com uma combinação de dois fármacos (inibidores da ECA, BRA, inibidores da renina ou antagonistas da aldosterona) que suprimem vários componentes do sistema renina-angiotensina.

DOENÇAS POR DEPOSIÇÃO GLOMERULAR

As discrasias de plasmócitos que produzem um excesso de imunoglobulina de cadeias leves às vezes resultam na formação de depósitos glomerulares e tubulares que causam proteinúria maciça e insuficiência renal; o mesmo é válido para o acúmulo de fragmentos proteicos séricos de amiloide A observado em várias doenças inflamatórias. Esse grande grupo de pacientes proteinúricos sofre de *doença por deposição glomerular*.

Doença por deposição de cadeias leves As características bioquímicas das cadeias leves nefrotóxicas produzidas em pacientes com neoplasias malignas por cadeias leves frequentemente conferem um padrão específico de lesão renal: o da *nefropatia de cilindros* **(ver Fig. 62e.17)**, que causa insuficiência renal sem proteinúria maciça; ou amiloidose, ou doença de depósitos de cadeias leves **(ver Fig. 62e.16)**, que produz síndrome nefrótica com insuficiência renal. Esses últimos pacientes produzem cadeias leves kappa que não possuem as características bioquímicas necessárias para a formação de fibrilas amiloides. Pelo contrário, eles realizam a autoagregação e formam depósitos granulosos ao longo do capilar glomerular e do mesângio, da membrana basal tubular e da cápsula de Bowman. Quando é predominante nos glomérulos, instala-se a síndrome nefrótica, e cerca de 70% dos pacientes progridem para diálise. Os depósitos de cadeias leves não são fibrilares e não são corados pelo vermelho Congo, porém são facilmente identificados com o anticorpo anticadeias leves utilizando imunofluorescência, ou como depósitos granulosos pela microscopia eletrônica. Uma combinação de rearranjo das cadeias leves, das propriedades de autoagregação em pH neutro e do metabolismo anormal contribui provavelmente para a deposição. O tratamento da doença por deposição de cadeias leves consiste no tratamento da doença primária e, se possível, em transplante de células-tronco autólogas.

Amiloidose renal A maioria dos casos de *amiloidose renal* representa o resultado de depósitos fibrilares primários de cadeias leves de imunoglobulina conhecidas como amiloide L (AL), ou são secundários aos depósitos fibrilares dos fragmentos proteicos séricos de amiloide A (AA) **(Cap. 137)**. Apesar de ambas as formas ocorrerem por motivos diferentes, sua fisiopatologia clínica é bastante semelhante e será abordada em conjunto. O amiloide infiltra o fígado, o coração, os nervos periféricos, o túnel do carpo, a parte superior da faringe e os rins, produzindo miocardiopatia restritiva, hepatomegalia, macroglossia e proteinúria maciça às vezes associada a trombose da veia renal. Na amiloidose AL sistêmica, também denominada *amiloidose primária*, as cadeias leves produzidas em excesso pelas discrasias de plasmócitos clonais são transformadas em fragmentos pelos macrófagos, para que possam autoagregar-se em pH ácido. Um número desproporcional dessas cadeias leves (75%) pertence à classe *lambda*. Cerca de 10% desses pacientes sofrem de mieloma evidente com lesões ósseas líticas e infiltração da medula óssea com >30% de plasmócitos; a síndrome nefrótica é comum e cerca de 20% dos pacientes acabarão necessitando de diálise. Algumas vezes, a amiloidose AA é denominada *amiloidose secundária* e também se manifesta na forma de síndrome nefrótica. Ela é devida à deposição de lâminas β-pregueadas da proteína sérica do amiloide A, um reagente da fase aguda cujas funções fisiológicas consistem em transporte de colesterol, atração de células imunes e ativação de metaloproteases. Dos pacientes com amiloide AA, 40% sofrem de artrite reumatoide e outros 10% sofrem de espondilite anquilosante ou artrite psoriásica; o restante deriva de outras causas menores. Menos frequente nos países ocidentais, porém mais comum nas regiões mediterrâneas, sobretudo em judeus sefarditas e iraquianos, é a febre familiar do Mediterrâneo (FFM). A FFM é causada por uma mutação do gene que codifica a pirina, enquanto a síndrome de Muckle-Wells, que é um distúrbio relacionado, resulta de uma mutação na criopirina; ambas as proteínas são importantes na apoptose dos leucócitos no início da inflamação; essas proteínas com domínio de pirina fazem parte de uma nova via, denominada *inflamassoma*. As mutações dos receptores na síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral 1 (TNFR1) também produzem inflamação crônica e amiloidose secundária. Os fragmentos da proteína sérica do amiloide A aumentam e se autoagregam, conectando-se aos receptores para os produtos finais da glicação avançada no ambiente extracelular; a síndrome nefrótica é comum, e cerca de 40 a 60% dos pacientes acabarão necessitando de diálise. As fibrilas amiloides AA e AL podem ser identificadas com vermelho Congo ou com mais detalhes pela microscopia eletrônica **(ver Fig. 62e.15)**. Os ensaios de nefelometria atualmente desenvolvidos para cadeias leves livres no soro mostram-se úteis no diagnóstico inicial e no acompanhamento da progressão da doença. A biópsia do fígado ou rins afetados é diagnóstica em 90% das vezes quando a probabilidade pré-teste é alta; os aspirados do coxim adiposo abdominal são positivos em cerca de 70% das vezes, porém aparentemente com menor frequência quando está sendo procurado o amiloide AA. Os depósitos amiloides se distribuem ao longo dos vasos sanguíneos e nas regiões mesangiais dos rins. O tratamento da amiloidose primária, que consiste em melfalano e transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas, pode retardar a evolução da doença em cerca de 30% dos pacientes. A amiloidose secundária também é inexorável, a menos que a doença primária possa ser controlada. Alguns fármacos novos que interrompem a formação de fibrilas poderão se tornar disponíveis no futuro.

Glomerulopatia fibrilar imunotactoide A glomerulopatia fibrilar imunotactoide é uma doença morfologicamente definida de ocorrência rara (<1% das biópsias renais), caracterizada pelo acúmulo glomerular de fibrilas não ramificadas de disposição aleatória. Alguns classificam todas as doenças renais associadas a fibrilas amiloides e não amiloides como glomerulopatias fibrilares, sendo a glomerulopatia imunotactoide reservada para a doença fibrilar não amiloide não associada a uma doença sistêmica. Outros definem a glomerulonefrite fibrilar como uma doença fibrilar não amiloide com fibrilas de 12 a 24 nm e a glomerulonefrite imunotactoide com fibrilas >30 nm. Em ambos os casos, os depósitos fibrilares/microtubulares das imunoglobulinas oligoclonais ou oligotípicas e do complemento aparecem no mesângio e ao longo da parede dos capilares glomerulares. As colorações vermelho Congo são negativas. A causa dessa glomerulopatia "não amiloide" é, em grande parte, idiopática; os relatos de glomerulonefrite imunotactoide descrevem uma associação ocasional com leucemia linfocítica crônica ou linfoma de células B. Ambos os distúrbios aparecem em adultos na quarta década com proteinúria moderada a maciça, hematúria e uma ampla variedade de lesões histológicas, incluindo GNPD, GNMP, GNM ou glomerulonefrite mesangioproliferativa. Quase 50% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal no transcorrer de poucos anos. Não existe consenso quanto ao tratamento desse distúrbio incomum. Foi relatada a ocorrência de recidiva da doença após transplante renal em uma minoria de casos.

DOENÇA DE FABRY

A doença de Fabry é um erro inato ligado ao X do metabolismo da globotriaosilceramida secundário a uma atividade deficiente de α-galactosidase A lisossomal, resultando em armazenamento intracelular excessivo de globotriaosilceramida. Os órgãos afetados incluem o endotélio vascular, o coração, o cérebro e os rins. Classicamente, a doença de Fabry manifesta-se na infância em meninos com acroparestesias, angioceratoma e hipoidrose. Com o decorrer do tempo, os pacientes de sexo masculino desenvolvem miocardiopatia, doença cerebrovascular e lesão renal, ocorrendo a morte em uma idade média de 50 anos. Os hemizigotos com mutações hipomórficas às vezes se apresentam entre a quarta e a sexta décadas com acometimento de um único órgão. Raramente, mutações dominantes negativas de α-galactosidase A ou os heterozigotos femininos com inativação X desfavorável se apresentam com um leve acometimento de um único órgão. As raras pacientes do sexo feminino desenvolvem manifestações graves, incluindo insuficiência renal, porém isso ocorre em uma fase mais avançada da vida do que nos homens. A biópsia renal revela células epiteliais viscerais glomerulares aumentadas de volume e acondicionadas com pequenos vacúolos claros que contêm globotriaosilceramida; os vacúolos também podem ser encontrados nos epitélios parietal e tubular **(ver Fig. 62e.18)**. Esses vacúolos de materiais eletrodensos em fileiras paralelas (corpos em zebra) são facilmente visualizados pela microscopia eletrônica. Finalmente, a biópsia renal revela GESF. A nefropatia da doença de Fabry se manifesta na terceira década como uma proteinúria de leve a moderada, às vezes com hematúria microscópica ou síndrome nefrótica. O exame de urina pode revelar corpúsculos adiposos ovais e glóbulos de glicolipídeos birrefringentes sob luz polarizada (cruz-de-malta). A biópsia renal é indispensável para fazer o diagnóstico definitivo. A progressão para insuficiência renal ocorre por volta da quarta ou quinta décadas. Recomenda-se o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina. O tratamento com α-galactosidase A recombinante elimina os depósitos endoteliais microvasculares de globotriaosilceramida existentes nos rins, no coração e na pele. Nos pacientes com comprometimento orgânico avançado, ocorre progressão da doença apesar da terapia de reposição enzimática. As respostas variáveis à terapia enzimática podem ser devidas à ocorrência de anticorpos neutralizantes ou a diferenças na captação da enzima. A sobrevida do enxerto e do paciente após transplante renal em pacientes com doença de Fabry assemelha-se àquela de outras causas de doença renal em estágio terminal.

SÍNDROMES PULMONARES RENAIS

Diversas doenças podem manifestar-se com hemoptise catastrófica e glomerulonefrite associada a graus variáveis de insuficiência renal. As causas habituais incluem síndrome de Goodpasture, granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica, vasculite de Churg-Strauss e, raramente, púrpura de Henoch-Schönlein ou crioglobulinemia. Cada uma dessas doenças também pode manifestar-se sem hemoptise, sendo discutidas em detalhes em “Síndromes nefríticas agudas”, anteriormente. **(Ver Esquema glomerular 7.)** Nessas circunstâncias, o sangramento pulmonar pode ameaçar a vida e, com frequência, resulta em intubação das vias respiratórias, e a insuficiência renal aguda torna necessária a realização de diálise. Inicialmente, o diagnóstico é difícil porque as biópsias e os testes sorológicos levam tempo. O tratamento com plasmaférese e metilprednisolona costuma ser empírico e contemporizador até estarem disponíveis os resultados dos testes.

Esquema glomerular 7

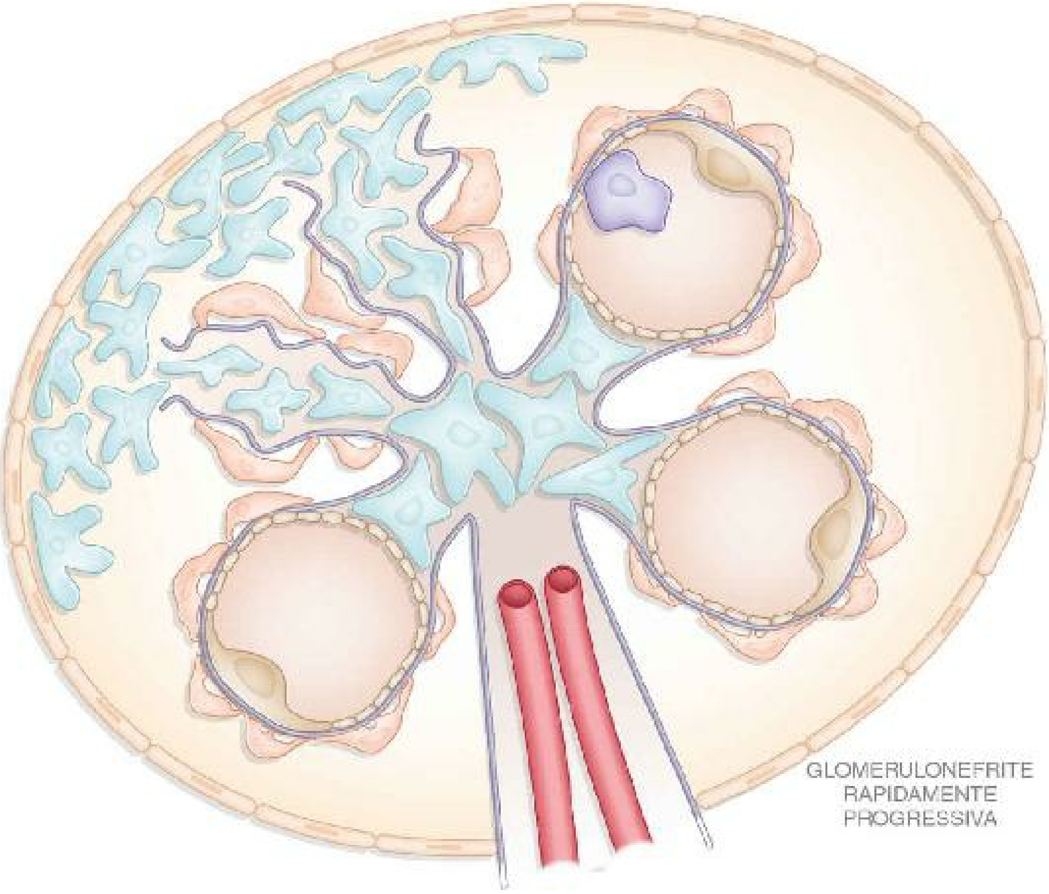

SÍNDROMES DA MEMBRANA BASAL

Todos os epitélios renais, incluindo os podócitos, estão apoiados sobre membranas basais produzidas em uma superfície plana por meio do entrelaçamento do colágeno IV com lamininas, nidogênio e proteoglicanas sulfatadas. As anormalidades estruturais nas MBG associadas a hematúria são características de vários distúrbios familiares relacionados com a expressão dos genes para o colágeno IV. A enorme família do colágeno IV contém seis cadeias, que se expressam em diferentes tecidos em diferentes estágios do desenvolvimento embrionário. Todas as membranas basais epiteliais no início do desenvolvimento humano são formadas por protômeros interligados por hélices tríplices ricos em colágeno α1.α1.α2(IV). Alguns tecidos especializados sofrem um desvio no desenvolvimento que irá substituir os protômeros α1.α1.α2(IV) por uma rede de colágeno α3.α4.α5(IV); esse desvio ocorre no rim (membrana basal glomerular e tubular), pulmão, testículo, cóclea e olho, enquanto uma rede α5.α5.α6(IV) aparece na pele, no músculo liso e no esôfago, assim como ao longo da cápsula de Bowman no rim. Tal desvio ocorre provavelmente porque a rede α3.α4.α5(IV) é mais resistente às proteases e garante a longevidade estrutural dos tecidos críticos. Quando as membranas basais constituem o alvo de doença glomerular, elas produzem proteinúria moderada, alguma hematúria e insuficiência renal progressiva.

DOENÇA ANTI-MBG

A doença autoimune na qual anticorpos são dirigidos contra o domínio α3 NC1 do colágeno IV produz uma *doença anti-MBG* associada frequentemente a GNRP e/ou uma síndrome pulmonar renal denominada *síndrome de Goodpasture*. A discussão dessa doença foi abordada em “Síndromes nefríticas agudas”.

SÍNDROME DE ALPORT

Classicamente, os pacientes com síndrome de Alport desenvolvem hematúria, adelgaçamento e clivagem das MBG, proteinúria leve (< 1 a 2 g/24 horas), que aparece tardiamente na evolução, seguida de glomerulosclerose crônica, resultando em insuficiência renal associada com surdez sensorineural. Alguns pacientes desenvolvem lenticone da cápsula anterior da lente, retinopatia em “pontilhado e manchas” e, raras vezes, deficiência intelectual ou leiomiomatose. Cerca de 85% dos pacientes com síndrome de Alport têm uma herança ligada ao X de mutações na cadeia do colágeno α5(IV) no cromossomo Xq22-24. As mulheres portadoras possuem penetrância variável, que depende do tipo de mutação ou do grau de mosaicismo criado pela inativação do X. Cerca de 15% dos pacientes sofrem de doença autossômica recessiva das cadeias α3(IV) ou α4(IV) no cromossomo 2q35-37. Raramente, algumas famílias exibem uma herança autossômica dominante de mutações dominantes negativas nas cadeias α3(IV) ou α4(IV).

As linhagens com a síndrome ligada ao X são bastante variáveis em seu ritmo e frequência de dano tecidual que evolui para falência orgânica. Cerca de 70% dos pacientes apresentam a forma juvenil com mutações *nonsense* e *missense* e de sentido incorreto, mudanças na fase de leitura ou grandes deleções e, em geral, desenvolvem insuficiência renal e surdez sensorineural por volta dos 30 anos de idade. Os pacientes com variantes de junção, saltos de éxons ou mutações *missense* das glicinas α-helicoidais em geral sofrem deterioração após os 30 anos de idade (forma adulta), com surdez leve ou tardia. A surdez grave precoce, o lenticone ou a proteinúria sugerem um prognóstico mais reservado. Em geral, os indivíduos do sexo feminino de linhagens ligadas ao X apresentam apenas micro-hematúria, porém foi relatado que até 25% dos portadores do sexo feminino têm manifestações renais mais graves. As linhagens com a forma autossômica recessiva da doença exibem doença inicial grave em indivíduos de ambos os sexos com pais assintomáticos.

A avaliação clínica deve incluir um cuidadoso exame oftalmológico e testes audiométricos. Entretanto, a ausência de sintomas extrarrenais não afasta o diagnóstico. Devido à expressão do colágeno α5(IV) na pele, alguns pacientes com síndrome de

Alport ligada ao X podem ser diagnosticados por meio de biópsia de pele, a qual revela a ausência da cadeia de colágeno α5(IV) na análise com imunofluorescência. Pacientes com mutações em α3(IV) ou α4(IV) exigem biópsia renal. Pode-se efetuar um teste genético para o diagnóstico de síndrome de Alport e a demonstração do modo de herança. No início da doença, os pacientes costumam ter membranas basais finas na biópsia renal **(ver Fig. 62e.19)**, que se tornam espessas com o passar do tempo e se transformam em multilamelações que circundam áreas transparentes que, com frequência, contêm grânulos de densidade variável – constituindo a denominada membrana basal fendida. Em qualquer rim de Alport existem áreas de adelgaçamento misturadas com clivagem da MBG. Os túbulos desaparecem, os glomérulos sofrem um processo de fibrose e o rim acaba sucumbindo à fibrose intersticial. Todos os membros afetados de uma família com síndrome de Alport ligada ao X devem ser identificados e acompanhados, incluindo as mães de indivíduos do sexo masculino acometidos. O tratamento primário consiste no controle da hipertensão sistêmica e no uso de inibidores da ECA para tornar mais lenta a progressão do dano renal. Embora os pacientes que recebem aloenxertos renais desenvolvam geralmente anticorpos anti-MBG dirigidos para os epítopos de colágeno ausentes em seu rim nativo, a síndrome de Goodpasture manifesta é rara, e a sobrevida do enxerto é boa.

DOENÇA DA MEMBRANA BASAL FINA

A doença da membrana basal fina (DMBF), caracterizada por hematúria persistente ou recorrente, em geral não está associada a proteinúria, hipertensão ou perda da função renal ou doença extrarrenal. Embora nem todos os casos sejam familiares (talvez um efeito fundador), ela costuma se manifestar na infância em vários membros da família e é também conhecida como *hematúria familiar benigna*. Os casos de DMBF apresentam defeitos genéticos no colágeno tipo IV; todavia, diferentemente da síndrome de Alport, comportam-se como um distúrbio autossômico dominante que, em cerca de 40% das famílias, segrega com os *loci COL(IV)* α3/COL(IV) α4. A ocorrência de mutações nesses *loci* pode resultar em um espectro de doença que vai desde a DMBF até a síndrome de Alport dominante ou recessiva. A MBG exibe adelgaçamento difuso em comparação com os valores normais para a idade do paciente em biópsias normais sob os demais aspectos **(ver Fig. 62e.19)**. A grande maioria dos pacientes segue uma evolução benigna.

SÍNDROME DA UNHA-PATELA

Os pacientes com a síndrome da unha-patela desenvolvem cornos ilíacos sobre a pelve e displasia das superfícies dorsais dos membros envolvendo a patela, os cotovelos e as unhas, associadas variavelmente a uma deficiência auditiva sensorineural, glaucoma e anormalidades da MBG e dos podócitos, que evoluem para hematúria, proteinúria e GESF. A síndrome é autossômica dominante, com haploinsuficiência para o fator LMX1B de transcrição do homeodomínio *LIM*; as linhagens são extremamente variáveis na penetração para todas as características da doença. LMX1B regula a expressão de genes que codificam as cadeias α3 e α4 do colágeno IV, o colágeno intersticial tipo III, a podocina e CD2AP, que ajudam a formar as membranas com poros em fenda que conectam os podócitos. As mutações na região do domínio LIM de *LMX1B* estão associadas a uma glomerulopatia, e a insuficiência renal aparece em até 30% dos pacientes. A proteinúria ou hematúria isolada é descoberta em qualquer fase da vida, porém mais na terceira década, sendo inexplicavelmente mais comum em mulheres. Pela biópsia renal, observa-se um dano transparente na lâmina densa da MBG, um aumento nas fibrilas de colágeno III ao longo dos capilares glomerulares e no mesângio e algum dano da membrana com poros em fenda, produzindo uma proteinúria maciça que não difere daquela observada na síndrome nefrótica congênita. Os pacientes com insuficiência renal evoluem muito bem com um transplante.

SÍNDROMES GLOMERULARES-VASCULARES

Uma ampla variedade de doenças resulta em lesão vascular clássica dos capilares glomerulares. A maioria desses processos também lesiona vasos sanguíneos em outros locais do corpo. O grupo de doenças abordadas aqui resulta em vasculite, lesão do endotélio renal, trombose, isquemia e/ou oclusões com lipídeos.

NEFROPATIA ATEROSCLERÓTICA

O envelhecimento no mundo desenvolvido está comumente associado à oclusão dos vasos sanguíneos coronarianos e sistêmicos. As razões para isso incluem obesidade, resistência à insulina, tabagismo, hipertensão e dietas ricas em lipídeos que se depositam na circulação arterial e arteriolar, produzindo inflamação local e fibrose de pequenos vasos sanguíneos. Quando é acometida a circulação arterial renal, a microcirculação glomerular é lesada, resultando em *nefrosclerose crônica*. Os pacientes com TFG <60 mL/min sofrem mais eventos cardiovasculares e são hospitalizados com maior frequência do que aqueles com taxa de filtração mais alta. Vários distúrbios lipídicos agressivos podem acelerar esse processo, porém na maioria das vezes a progressão aterosclerótica para nefrosclerose crônica está associada a uma hipertensão precariamente controlada. Cerca de 10% dos glomérulos costumam ser escleróticos por volta dos 40 anos de idade, com esse percentual subindo para 20% aos 60 anos e para 30% aos 80 anos. Os perfis dos lipídeos séricos são profundamente afetados pelos polimorfismos da *apolipoproteína E*; o alelo E4 é acompanhado por aumentos do colesterol sérico e está mais intimamente associado aos perfis aterogênicos nos pacientes com insuficiência renal. As mutações nos alelos E2, sobretudo em pacientes japoneses, produzem uma anormalidade renal específica, denominada *glomerulopatia lipoproteica* associada a trombos lipoproteicos glomerulares e dilatação capilar.

NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

A hipertensão sistêmica não controlada causa dano permanente ao rim de 6% dos pacientes hipertensos. Até 27% dos pacientes com doença renal em estágio terminal têm a hipertensão como causa primária. Apesar de não existir uma correlação clara entre a extensão ou a duração da hipertensão e o risco de dano orgânico terminal, a *nefrosclerose hipertensiva* é cinco vezes mais frequente em afro-americanos do que em brancos. Os alelos de risco associados ao *APOL1*, um gene funcional para a apolipoproteína L1 expressa nos podócitos, explicam substancialmente a frequência aumentada da doença renal em estágio terminal entre os afro-americanos. Os fatores de risco associados de progressão para doença renal em estágio terminal incluem idade avançada, sexo masculino, raça, tabagismo, hipercolesterolemia, duração da hipertensão, baixo peso ao nascer e lesão renal preexistente. As biópsias renais dos pacientes com hipertensão, micro-hematúria e proteinúria moderada demonstram arteriolosclerose, nefrosclerose crônica e fibrose intersticial na ausência de depósitos imunes **(ver Fig. 62e.21)**. Atualmente, com base em uma anamnese minuciosa, no exame físico, no exame de urina e em alguns testes sorológicos, o diagnóstico de nefrosclerose crônica costuma ser inferido sem a necessidade de uma biópsia. O tratamento da hipertensão constitui a melhor maneira de evitar a insuficiência renal progressiva; a maioria das diretrizes recomenda baixar a pressão arterial para <130/80 mmHg se houver diabetes ou doença renal preexistente. Na presença de doença renal, a terapia é iniciada na maioria dos pacientes com dois fármacos, classicamente um diurético tiazídico e um inibidor da ECA; a maioria necessita de três fármacos. Existe evidência concreta em afro-americanos com nefrosclerose hipertensiva de que a terapia iniciada com um inibidor da ECA pode tornar mais lento o ritmo de declínio da função renal independentemente dos efeitos sobre a pressão arterial sistêmica. A aceleração maligna da hipertensão complica a evolução da nefrosclerose crônica, em particular na vigência de esclerodermia ou uso de cocaína **(ver Fig. 62e.24)**. O estresse hemodinâmico da hipertensão maligna acarreta necrose fibrinoide dos pequenos vasos sanguíneos, microangiopatia trombótica, um exame de urina nefrítico e insuficiência renal aguda. Na vigência de insuficiência renal, dor torácica ou papiledema, a condição deve ser tratada como uma emergência hipertensiva. Uma ligeira redução da pressão arterial costuma produzir uma queda imediata da TFG, que melhora quando a lesão vascular é atenuada e a autorregulação do tônus dos vasos sanguíneos é restaurada.

ÊMBOLOS DE COLESTEROL

Os pacientes mais idosos com complicações clínicas da aterosclerose às vezes lançam na circulação cristais de colesterol – tanto de modo espontâneo quanto, mais comumente, após um procedimento endovascular com manipulação da aorta – ou com o uso de anticoagulação sistêmica. Os êmbolos espontâneos podem ser lançados de forma aguda ou subaguda e de maneira um pouco mais silenciosa. Os êmbolos irregulares presos na microcirculação produzem dano isquêmico que induz uma reação inflamatória. Dependendo da localização das placas ateroscleróticas que liberam esses fragmentos de colesterol, poderão ser observados ataques isquêmicos cerebrais transitórios; livedo reticular nas extremidades inferiores; placas de Hollenhorst na retina com defeitos nos campos visuais; necrose dos dedos dos pés; e lesão aguda dos capilares glomerulares que resulta em *glomerulosclerose segmentar focal* algumas vezes associada a hematúria, proteinúria leve e perda da função renal, que progride no transcorrer de poucos anos. Alguns pacientes apresentam febre, eosinofilia ou eosinofilúria. A biópsia da pele de uma área afetada pode ser diagnóstica. Como a fixação dos tecidos dissolve o colesterol, observam-se em geral apenas fendas biconvexas residuais nos vasos acometidos **(ver Fig. 62e.22)**. Não existe terapia capaz de reverter as oclusões embólicas, e os esteroides não ajudam. O controle da pressão arterial e dos lipídeos e a cessação do tabagismo são habitualmente recomendados para a prevenção.

DOENÇA FALCIFORME

Os indivíduos com hemoglobina SA em geral são assintomáticos, porém a maioria irá desenvolver gradualmente hipostenúria, devido a infartos subclínicos da medula renal, predispondo, assim, à depleção de volume. Existe uma prevalência inesperadamente alta de traço falciforme entre pacientes afro-americanos submetidos a diálise. Os pacientes com doença falciforme SS homozigota desenvolvem doença vasoclusiva crônica em muitos órgãos. Os polímeros da hemoglobina SS desoxigenada distorcem o formato das hemácias. Essas células aderem aos endotélios e obstruem os pequenos vasos sanguíneos, produzindo ao longo do tempo crises falciformes álgicas frequentes. As oclusões vasculares no rim produzem hipertensão glomerular, GESF, nefrite intersticial e infarto renal associado a hipostenúria, hematúria microscópica e até mesmo macroscópica; alguns pacientes também se apresentam com GNMP. A função renal pode ser superestimada, devido à secreção tubular aumentada de creatinina observada em muitos pacientes com célula falciforme SS. Por volta da segunda ou da terceira décadas da vida, a doença vasoclusiva persistente no rim acarreta graus variáveis de insuficiência renal, e alguns pacientes acabam necessitando de diálise. O tratamento tem por finalidade reduzir a frequência das crises álgicas e administrar inibidores da ECA na esperança de retardar um declínio progressivo da função renal. Em pacientes com doença falciforme submetidos a transplante renal, a sobrevida do enxerto renal é comparável àquela de afro-americanos na população geral de transplantados.

MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS

A *púrpura trombocitopênica trombótica* (PTT) e a *síndrome hemolítico-urêmica* (SHU) representam um espectro de microangiopatias trombóticas. A púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolítico-urêmica compartilham as características gerais de púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica, insuficiência renal e distúrbios neurológicos. Quando os pacientes, particularmente crianças, têm maior evidência de lesão renal, sua condição tende a ser denominada SHU. Nos adultos com doença neurológica, ela passa a ser considerada como PTT. Nos adultos, observa-se, com frequência, uma mistura de ambas, razão pela qual se utiliza em geral a designação de PTT/SHU para esses pacientes. Ao exame do tecido renal, há evidências de *endoteliose capilar glomerular* associada a trombos plaquetários, dano da parede capilar e formação de material de fibrina dentro e ao redor dos glomérulos **(ver Fig. 62e.23)**. Esses achados teciduais são semelhantes aos observados na pré-eclâmpsia/HELLP (síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas), na hipertensão maligna e na síndrome antifosfolipídeo. A PTT/SHU também é observada durante a gravidez; com o uso de contraceptivos orais ou quinina; em pacientes submetidos a transplante renal que recebem OKT3 para rejeição; em pacientes fazendo uso de inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo; ou em pacientes usando agentes antiplaquetários, ticlopidina e clopidogrel; ou após infecção pelo HIV.

Não se sabe até que ponto eles compartilham uma fisiopatologia comum final, porém já foram reconhecidos dois grupos gerais de pacientes: SHU na infância associada a diarreia êntero-hemorrágica e PTT/SHU em adultos. A SHU na infância é causada por uma toxina liberada por *Escherichia coli* O157:H7 e, às vezes, por *Shigella dysenteriae.* Essa toxina Shiga (verotoxina) lesiona diretamente os endotélios, os enterócitos e as células renais, causando apoptose, aglomerados de plaquetas e hemólise intravascular pela ligação aos receptores dos glicolipídeos (Gb3). Esses receptores são mais abundantes ao longo dos endotélios de crianças, em comparação com adultos. A toxina Shiga também inibe a produção endotelial de ADAMTS13. Nos casos familiares de PTT/SHU em adultos, existe uma deficiência genética da metaloprotease ADAMTS13, que cliva os grandes multímeros do fator de von Willebrand. Na ausência de ADAMTS13, esses grandes multímeros causam aglomeração das plaquetas e hemólise intravascular. Um anticorpo para ADAMTS13 é encontrado em muitos casos esporádicos de PTT/SHU em adultos, porém não em todos. Muitos pacientes também possuem anticorpos para o receptor da trombospondina em células endoteliais selecionadas nos pequenos vasos ou maiores níveis do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). Algumas crianças com deficiências de proteínas do complemento expressam SHU atípica (SHUa), que pode ser tratada com transplante de fígado. O tratamento de adultos com PTT/SHU consiste em plasmaférese diária, que pode salvar a vida. A plasmaférese é realizada até observar-se uma elevação na contagem de plaquetas, porém nos pacientes que sofrem recidivas ela normalmente é mantida mesmo após a melhora das contagens plaquetárias, e, nos pacientes resistentes, poderá ser útil realizar a troca duas vezes ao dia. A maioria dos pacientes responde dentro de duas semanas com plasmaférese diária. Levando-se em conta que a PTT/SHU muitas vezes tem uma base autoimune, existe um papel hipotético, nos pacientes com recidiva, para a utilização de esplenectomia, esteroides, agentes imunossupressores, bortezomibe ou rituximabe, um anticorpo anti-CD20. Os pacientes com SHU na infância causada por uma diarreia infecciosa não devem receber antibióticos, pois estes podem acelerar a liberação das toxinas, além de a diarreia em geral ser autolimitada. Nenhuma intervenção parece ser superior à terapia de suporte em crianças com SHU pós-diarreica.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO (VER CAP. 379)

CONSIDERAÇÕES GERAIS

SÍNDROMES ASSOCIADAS A DOENÇAS INFECCIOSAS

Várias doenças infecciosas lesionam os capilares glomerulares como parte de uma reação sistêmica que produz uma resposta imune ou em razão da infecção direta do tecido renal. A evidência dessa resposta imune é inferida pelos glomérulos na forma de depósitos imunes que lesionam o rim, produzindo proteinúria e hematúria moderadas. Uma alta prevalência de muitas dessas doenças infecciosas nos países subdesenvolvidos resulta em doença renal associada a infecção como causa mais comum de glomerulonefrite em diversas partes do mundo.

Glomerulonefrite pós-estreptocócica Esta forma de glomerulonefrite é uma das complicações clássicas da infecção estreptocócica. A discussão dessa doença pode ser encontrada na seção “Síndromes nefríticas agudas”.

Endocardite bacteriana subaguda A lesão renal devida a uma bacteremia persistente, excluindo-se a presença contínua de um corpo estranho e independentemente da causa, é tratada presuntivamente como se o paciente tivesse endocardite. A discussão dessa doença pode ser encontrada na seção “Síndromes nefríticas agudas”.

Vírus da imunodeficiência humana A doença renal constitui uma complicação importante da doença pelo HIV. O risco de desenvolvimento de doença renal em estágio terminal é muito maior em afro-americanos infectados pelo HIV do que em brancos também com infecção pelo HIV. Cerca de 50% dos pacientes infectados pelo HIV portadores de doença renal apresentam nefropatia associada ao HIV (HIVAN) na biópsia. A lesão observada na HIVAN consiste em GESF, revelando, caracteristicamente, uma glomerulonefrite colapsante **(ver Fig. 62e.3)**, com edema de células epiteliais viscerais, dilatação microcística dos túbulos renais e inclusão tubulorreticular. As células epiteliais renais expressam o vírus HIV em replicação, porém as respostas imunes do hospedeiro também desempenham algum papel na patogênese. GNMP e GNPD também foram relatadas, porém mais comumente em indivíduos brancos infectados pelo HIV e em pacientes coinfectados pelas hepatites B ou C. A PTT associada ao HIV também foi relatada. Outras lesões renais incluem GNPD, nefropatia por IgA e DLM. A biópsia renal pode estar indicada para distinguir essas lesões.

Os pacientes com HIV e GESF se apresentam com proteinúria na faixa nefrótica e hipoalbuminemia, mas, diferentemente dos pacientes com outras etiologias para a síndrome nefrótica, neles não são comuns a hipertensão, o edema ou a hiperlipidemia. A ultrassonografia renal também revela grandes rins ecogênicos, apesar do achado de declínio rápido da função renal em alguns pacientes. O tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina reduz a proteinúria. A terapia antirretroviral efetiva beneficia tanto o paciente quanto os rins e melhora a sobrevida do paciente infectado por HIV portador de doença renal crônica (DRC) ou de doença renal em estágio terminal. Nos pacientes infectados pelo HIV que ainda não estão sendo tratados, a presença de HIVAN constitui uma indicação para iniciar a terapia. Após a introdução da terapia antirretroviral, a sobrevida do paciente infectado pelo HIV submetido a diálise melhorou acentuadamente. Os transplantes renais em pacientes infectados pelo HIV sem carga viral detectável ou sem história de infecções oportunistas proporcionam maior benefício de sobrevida em comparação com a diálise. Após o transplante, a sobrevida do paciente e a do enxerto assemelham-se àquelas da população geral de transplantados, apesar das rejeições frequentes.

Hepatites B e C Os pacientes infectados apresentam hematúria microscópica, proteinúria na faixa não nefrótica ou nefrótica, e hipertensão. Existe uma estreita associação entre a infecção da hepatite B e a poliarterite nodosa, com aparecimento de vasculite geralmente nos primeiros 6 meses após a infecção. As manifestações renais consistem em aneurismas da artéria renal, infarto renal e cicatrizes isquêmicas. Como alternativa, o estado de portador de hepatite B pode produzir uma GNM que é mais comum em crianças do que em adultos, ou uma GNMP que é mais comum em adultos do que em crianças. A histologia renal é indistinguível da GNM idiopática ou da GNMP tipo I. São encontrados antígenos virais nos depósitos renais. Não existem boas diretrizes terapêuticas, porém o interferon-α2b e a lamivudina proporcionaram algum efeito em pequenos estudos. As crianças apresentam prognóstico satisfatório, e 60 a 65% obtêm uma remissão espontânea dentro de 4 anos. Em contrapartida, 30% dos adultos sofrem insuficiência renal, e 10% terão insuficiência renal dentro de 5 anos após o diagnóstico.

Até 30% dos pacientes com infecção crônica pela hepatite C exibem algumas manifestações renais. Com frequência, os pacientes se apresentam com crioglobulinemia mista tipo II, síndrome nefrótica, hematúria microscópica, provas de função hepática anormais, níveis reduzidos de C_3, anticorpos anti-vírus da hepatite C (HCV) e RNA viral no sangue. As lesões renais mais observadas , em ordem decrescente de frequência, são a *glomerulonefrite crioglobulinêmica*, a *GNM* e a *GNMP tipo I*. O tratamento com interferon peguilado e ribavirina é típico para reduzir a carga viral.

Outros vírus Outras infecções virais estão ocasionalmente associadas a lesões glomerulares, porém ainda não foi estabelecida uma relação de causa e efeito. Essas infecções virais e suas respectivas lesões glomerulares incluem: citomegalovírus que produz GNMP; *influenza* e doença anti-MBG; glomerulonefrite proliferativa endocapilar associada ao sarampo, com antígeno do sarampo nas alças capilares e no mesângio; parvovírus que causa glomerulonefrite proliferativa ou mesangioproliferativa leve ou GESF; caxumba e glomerulonefrite mesangioproliferativa; vírus Epstein-Barr que produz GNMP, nefrite proliferativa difusa ou nefropatia por IgA; febre hemorrágica da dengue que causa glomerulonefrite proliferativa endocapilar; e vírus Coxsackie que produz *glomerulonefrite focal* ou GNPD.

Sífilis A sífilis secundária, com erupção cutânea e sintomas constitucionais, se instala semanas a meses depois que o cancro aparece pela primeira vez e, ocasionalmente, se manifesta com a síndrome nefrótica da GNM causada por depósitos imunes subepiteliais que contêm antígenos treponêmicos. Outras lesões também foram raramente descritas, incluindo nefrite sifilítica intersticial. O diagnóstico é confirmado com testes não treponêmicos e treponêmicos para *Treponema pallidum*. A lesão renal responde ao tratamento com penicilina ou com um fármaco alternativo, se o paciente for alérgico. Os testes adicionais para outras doenças sexualmente transmitidas constituem uma parte importante do manejo da doença.

Hanseníase Não obstante os agressivos programas de erradicação, cerca de 400.000 novos casos de hanseníase aparecem a cada ano em todo o mundo. O diagnóstico é feito preferencialmente em pacientes com múltiplas lesões cutâneas acompanhadas por perda sensorial nas áreas afetadas, utilizando esfregaços de pele que irão mostrar infecção paucibacilar ou multibacilar (critérios da OMS). A hanseníase é causada pela infecção por *Mycobacterium leprae* e pode ser classificada pelos critérios de Ridley-Jopling em vários tipos: tuberculoide, limítrofe-tuberculoide, médio-limítrofe e lepromatosa-limítrofe, e lepromatosa. O comprometimento renal na hanseníase está relacionado à quantidade de bacilos no corpo, e os rins constituem um dos órgãos-alvo durante a localização esplâncnica. Em algumas séries, todos os casos com os tipos lepromatosa-limítrofe e lepromatosa da hanseníase apresentam várias formas de comprometimento renal, incluindo GESF, glomerulonefrite mesangioproliferativa ou amiloidose renal; muito menos comuns são as lesões renais da GNPD e GNMP. O tratamento da infecção pode causar remissão da doença renal.

Malária Ocorrem 300 a 500 milhões de casos incidentes de malária a cada ano em âmbito mundial, e o rim é comumente acometido. A glomerulonefrite é devida a imunocomplexos que contêm antígenos maláricos que são implantados no glomérulo. Na malária do *P. falciparum*, uma leve proteinúria está associada a depósitos subendoteliais, depósitos mesangiais e glomerulonefrite mensagioproliferativa que costuma regredir com o tratamento. Na malária quartã devida a uma infecção pelo *Plasmodium malariae*, as crianças são mais afetadas e o acometimento renal é mais grave. A proteinúria e a hematúria microscópica transitórias podem regredir com o tratamento da infecção. Entretanto, a síndrome nefrótica resistente com progressão para insuficiência renal durante um período de 3 a 5 anos pode ocorrer, pois <50% dos pacientes respondem à terapia com esteroides. Os pacientes afetados pela síndrome nefrótica exibem espessamento das paredes dos capilares glomerulares, com depósitos subendoteliais de IgG, IgM e C_3 associados a uma lesão membranoproliferativa esparsa. A rara glomerulonefrite mesangioproliferativa relatada com *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* costuma apresentar uma evolução benigna.

Esquistossomose A esquistossomose afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e acomete principalmente os tratos urinário e gastrintestinal. O acometimento glomerular varia de acordo com a cepa específica de esquistossomose. *Schistosoma mansoni* está mais associado a doença renal clínica, e as lesões glomerulares podem ser classificadas da seguinte maneira: a classe I é uma *glomerulonefrite mesangioproliferativa*; a classe II é uma *glomerulonefrite proliferativa extracapilar*; a classe III é uma *glomerulonefrite membranoproliferativa*; a classe IV é uma *glomerulonefrite segmentar focal*; e a classe V consiste em *amiloidose*. Com frequência, as classes I e II regridem com o tratamento da infecção, enquanto as lesões das classes III e IV estão associadas a depósitos imunes de IgA e progridem, apesar da terapia antiparasitária e/ou imunossupressora.

Outros parasitas O acometimento renal com infecções por toxoplasmose é raro. Quando ocorre, os pacientes se apresentam com síndrome nefrótica e revelam um quadro histológico de GNMP. Dos pacientes com leishmaniose, 50% terão proteinúria leve e moderada e hematúria microscópica, porém a insuficiência renal é rara. GNPD aguda, GNM e glomerulonefrite mesangioproliferativa foram observadas na biópsia. A filariose e a triquinose são causadas por nematódeos e estão algumas vezes associadas a uma lesão glomerular que se manifesta com proteinúria, hematúria e uma grande variedade de lesões histológicas que em geral regridem com a erradicação da infecção.

339

Doença renal policística e outros distúrbios hereditários do crescimento e desenvolvimento tubular

Jing Zhou, Martin R. Pollak

As doenças renais policísticas são um grupo de distúrbios geneticamente heterogêneos e uma causa principal de insuficiência renal. A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é a doença monogênica que mais ameaça a vida, afetando 12 milhões de pessoas no mundo todo. A doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) é mais rara, porém afeta a população pediátrica. Os cistos renais costumam ser vistos em uma ampla gama de doenças sindrômicas. Estudos recentes mostraram que defeitos na estrutura ou função dos cílios primários podem estar na base desse grupo de doenças genéticas coletivamente chamado de *ciliopatias* **(Quadro 339.1)**.

QUADRO 339.1 **DOENÇAS HEREDITÁRIAS COMUMENTE ASSOCIADAS COM FENÓTIPO CÍSTICO**

Doença	Padrão de transmissão	Anormalidades renais	Outras características clínicas	Genes
Doença renal policística autossômica dominante	AD	Cistos corticais e medulares	Cistos hepáticos, pancreáticos, hipertensão, hemorragia subaracnóidea	*PKD1, PKD2*
Doença renal policística autossômica recessiva	AR	Cistos nos túbulos distais e nos ductos coletores	Oligoidrâmnio em casos graves, hipertensão, colangite ascendente, fibrose hepática	*PKDH1*
Rim cístico medular	AD	Rins fibróticos e pequenos; cistos medulares	Em adultos, gota	*MCKD1, MCKD2/UMOD*
Nefronoftise	AR	Rins fibróticos e pequenos; cistos medulares	Retardo de crescimento, anemia (perda visual, fibrose hepática, ataxia cerebelar se associação com outra síndrome)	*NPHP1-4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B*
Síndrome Senior-Løken	AR	Cistos renais	Nefronoftise juvenil, amaurose de Leber	*NPHP1-6, SDCCAG8*
Amaurose congênita de	AR	Cistos renais	Déficit visual no primeiro ano de vida, retinopatia	*GUCY2D, RPE65, LCA3-14* (incluindo *LCA10,*

Leber			pigmentar	*CEP290*)
Síndrome de Meckel-Gruber	AR	Cistos corticais e medulares	Anomalias do SNC, polidactilia, defeitos cardíacos congênitos	*MKS1, TMEM216, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, TCTN2, B9D1, B9D2, NPHP3*
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	Cistos renais	Obesidade, polidactilia, retinite pigmentosa, anosmia, defeitos cardíacos congênitos, deficiência intelectual	*BBS1, 2, ARL6, BBS4,5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, 10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, C2ORF86;* modificadores *MKS1, MKS3, CCDC28B*
Síndrome oral-facial-digital tipo I	AR	Cistos renais	Anomalias em cavidade oral, face e dedos; anormalidades do SNC; doença renal cística; discinesia ciliar primária ligada ao X com letalidade masculina	*OFD1*
Displasia cranioectodérmica (síndrome de Sensenbrenner)	AR	Cistos renais	Displasia do esqueleto, deformidades torácicas, polidactilia, cistos renais, retinite pigmentosa	*IFT80*
Esclerose tuberosa	AD	Cistos renais	Angiomiolipomas, carcinoma de células renais, angiofibromas faciais, hamartomas do SNC	*TSC1, TSC2*
Doença de von Hippel-Lindau	AD	Cistos renais	Carcinoma de células renais, angiomas retinianos, hemangioblastomas do SNC, feocromocitomas	*VHL*

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; SNC, sistema nervoso central.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Etiologia e patogênese (Fig. 339.1.) A DRPAD se caracteriza pela formação progressiva de cistos com revestimento epitelial nos rins. Embora os cistos ocorram em apenas 5% dos túbulos renais, o grande crescimento desses cistos acaba levando à perda dos tecidos adjacentes normais e à perda de função renal. Os defeitos celulares na DRPAD que são conhecidos há muito tempo são o aumento da proliferação celular e da secreção de fluidos, a redução da diferenciação celular e anormalidades na matriz extracelular. A DRPAD é causada por mutações em *PKD1* e *PKD2*, as quais codificam, respectivamente, a policistina-1 (PC1) e a policistina-2 (PC2). A PC1 é uma proteína transmembrana-11 grande que funciona como um receptor acoplado à proteína G. A PC2 é uma proteína seis-transmembrana permeável ao cálcio que estruturalmente pertence à família dos canais de cátions do receptor transitório de potencial (TRP). PC1 e PC2 são amplamente expressas em quase todos os tecidos e órgãos. A expressão de PC1 é alta no desenvolvimento e baixa no adulto, enquanto a expressão de PC2 é relativamente constante. PC1 e PC2 são encontradas no cílio primário, uma estrutura semelhante a um pelo que está presente na membrana apical de uma célula, além das membranas celulares e das junções intercelulares do epitélio tubular. Os defeitos nos cílios primários estão ligados a um amplo espectro de doenças humanas, coletivamente chamadas de ciliopatias. O fenótipo mais comum compartilhado por muitas ciliopatias é o de cistos renais. PC1 e PC2 se ligam entre si por meio de suas respectivas caudas C-terminais para formar um complexo receptor-canal e regular a função uma da outra. O complexo proteico PC1/2 serve como sensor mecânico ou químico, regulando a sinalização de cálcio e proteína-G. O complexo proteico PC1/2 também pode regular diretamente várias funções celulares incluindo o ciclo celular, o citoesqueleto de actina, a polaridade celular planar (PCP) e a migração celular. Esse complexo proteico também foi implicado na regulação de várias vias de sinalização, incluindo Wnt, alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), STAT3, cMET, fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/AKT, receptores acoplados à proteína-G (GPCR) e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), bem como na localização e atividade do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Uma hipótese é de que a perda da função ciliar de PC1 e PC2 leve à redução da sinalização de cálcio e a um aumento subsequente na atividade da adenililciclase e redução da atividade da fosfodiesterase, o que, por sua vez, aumenta o AMP cíclico (AMPc) celular. O aumento do AMPc promove a atividade da proteína-quinase A, entre outros efetores e, por sua vez, leva ao crescimento de cistos pela promoção da proliferação e secreção de fluido das células do revestimento dos cistos através dos canais de cloreto e aquaporina em rins com DRPAD.

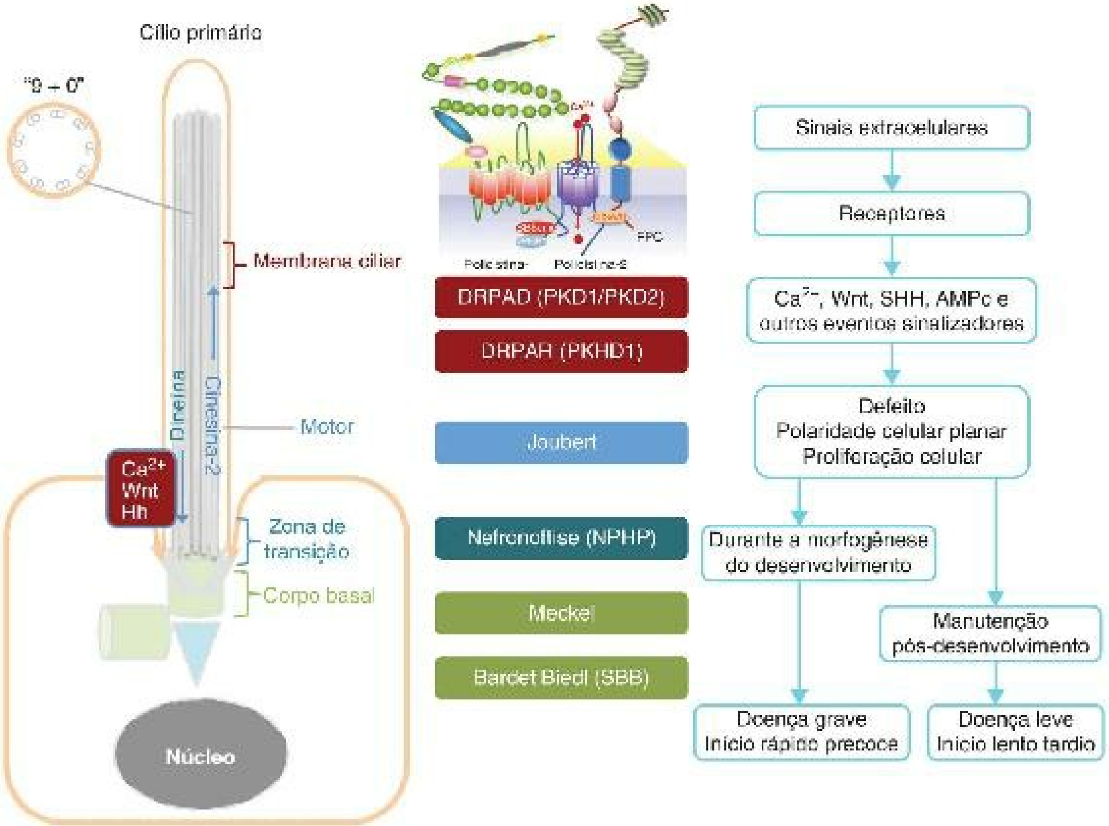
Cílio primário
"9 + 0"
Membrana ciliar
Dineína
Cinesina-2
Motor
Ca2+
Wnt
Hh
Zona de transição
Corpo basal
Núcleo
Policistina-1
Policistina-2
FPC
DRPAD (PKD1/PKD2)
DRPAR (PKHD1)
Joubert
Nefronoftise (NPHP)
Meckel
Bardet Biedl (SBB)
Sinais extracelulares
Receptores
Ca2+, Wnt, SHH, AMPc e outros eventos sinalizadores
Defeito
Polaridade celular planar
Proliferação celular
Durante a morfogênese do desenvolvimento
Manutenção pós-desenvolvimento
Doença grave
Início rápido precoce
Doença leve
Início lento tardio

FIGURA 339.1 **Esquema das proteínas da doença renal cística e do cílio primário.** À ***esquerda.*** Esquema do cílio primário. Os cílios primários compartilham uma organização "9+0" de duplas de microtúbulos. As proteínas são transportadas para dentro do cílio pela proteína motora quinesina 2 e transportadas para fora do cílio pela dineína. O cílio é conectado ao corpo basal pela zona de transição. ***Centro.*** É mostrada a topologia das proteínas policistina-1, policistina-2 e fibrocistina/poliductina (FPC) da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e da doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). A PC1 também interage com outras proteínas, como os componentes BBSome e NPHP1. PC2 e FPC interagem com a quinesina 2 (KIF 3A/B). A localização das proteínas da doença no cílio, na zona de transição e no corpo basal é codificada por cores. À ***direita.*** Mecanismos potenciais de doença devido a eventos de sinalização mediados por cílios.

Considerações genéticas A DRPAD é herdada como um traço autossômico dominante com penetrância completa, mas com expressividade variável. A doença afeta todos os grupos étnicos no mundo todo com prevalência estimada de 1:1.000 a 1:400. Apenas metade dos pacientes com DRPAD são clinicamente diagnosticados durante a vida. A DRPAD é geneticamente heterogênea. O primeiro gene da doença (*PKD1*) foi localizado na região do gene da α-globina no cromossomo 16p13 em 1985, e um segundo *locus* do gene da doença (*PKD2*) foi mapeado no cromossomo 4q21-q23 em 1993. Mutações em *PKD1* e *PKD2* são responsáveis por cerca de 85% e cerca de

15% dos casos de DRPAD, respectivamente. Porém, os pacientes com mutações *PKD2* podem ser mais de 15%, pois eles tendem a ter doença clínica mais leve e, como resultado, podem não ser diagnosticados. A letalidade embriônica de *Pkd1* e *Pkd2* em camundongos *knockout* geneticamente modificados sugere que a forma homozigota em humanos pode ser letal e, assim, não ser clinicamente reconhecida.

PKD1 é formado por 46 éxons que ocupam aproximadamente 52 kb de DNA genômico. Ele produz uma transcrição de aproximadamente 14-kb que codifica a PC1, uma proteína com cerca de 4.300 aminoácidos. Uma característica do gene *PKD1* é que 5′ três quartos de *PKD1* foram duplicados em seis outros locais no cromossomo 16p, e muitos deles produzem transcrições de mRNA, o que dificulta bastante a análise genética da região duplicada. *PKD2* é um gene de cópia simples com 15 éxons produzindo uma transcrição de cerca de 5,3-kb de mRNA que codifica PC2, uma proteína de 968 aminoácidos. A presença de genes adicionais para a DRPAD foi sugerida com base em várias famílias sem ligação com os genes *PKD1* ou *PKD2*. Porém, análises cuidadosas excluíram a existência de um terceiro gene da DRPAD.

Em pacientes com DRPAD, cada célula carrega um alelo mutante da linha germinativa de *PKD1* ou *PKD2*. Porém, há desenvolvimento de cistos apenas em uma fração pequena dos néfrons. Acredita-se que os cistos se originem do crescimento clonal de células únicas que receberam um “segundo golpe” de mutação somática no alelo “normal” do gene *PKD1* ou *PKD2*. Evidências crescentes de modelos em camundongos mostram que a perda parcial do segundo alelo de *Pkd1* em um ambiente proliferativo é suficiente para a cistogênese, sugerindo que uma quantidade crítica de *PKD1* é necessária em uma célula. A inativação somática do segundo alelo de *Pkd1* em camundongos adultos resulta em início muito lento de desenvolvimento de cistos no rim, mas um “terceiro golpe”, como um novo evento genético ou epigenético, a inativação de genes supressores do crescimento, a ativação de genes promotores do crescimento ou um evento como a lesão renal que ativa o programa de desenvolvimento, pode promover a rápida formação de cistos.

Manifestações clínicas A DRPAD se caracteriza pela progressiva formação de cistos renais bilaterais. Cistos renais focais costumam ser detectados nas pessoas acometidas antes dos 30 anos de idade. Centenas a milhares de cistos costumam estar presentes nos rins da maioria dos pacientes na quinta década de vida **(Fig. 339.2)**. O aumento de tamanho dos rins pode chegar a quatro vezes em comprimento, com peso até 20 vezes maior que o normal. As apresentações clínicas da DRPAD são altamente variáveis. Embora muitos pacientes sejam assintomáticos até a quarta ou quinta décadas de vida e sejam diagnosticados pela descoberta incidental de hipertensão ou massas abdominais, a dor lombar ou em flancos é um sintoma frequente em cerca de 60% dos pacientes com DRPAD. A dor pode resultar de infecção em cistos renais, hemorragia ou nefrolitíase.

A hematúria macroscópica resultante da ruptura de cistos ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes durante o curso da doença, e muitos deles têm episódios recorrentes. Dor no flanco e hematúria podem coexistir se houver conexão entre o cisto roto e o sistema coletor. A proteinúria costuma ser um achado pouco importante na DRPAD. A infecção é a segunda causa mais comum de morte em pacientes com DRPAD. Até metade dos pacientes com DRPAD terão um ou mais episódios de infecção renal durante a vida. Um cisto infectado ou uma pielonefrite aguda são as infecções renais mais comuns, em geral causadas por bactérias Gram-negativas, havendo associação com febre e dor no flanco, com ou sem bacteremia. Essas complicações e a insuficiência renal costumam estar relacionadas com anormalidades estruturais do parênquima renal. Cálculos renais ocorrem em cerca de 20% dos pacientes com DRPAD. Diferentemente da população geral, mais da metade dos cálculos em pacientes com DRPAD são compostos por ácido úrico, com o restante sendo causado por oxalato de cálcio. Defeitos na acidificação distal, transporte anormal de amônio, baixo pH urinário e hipocitratúria podem ser importantes na patogênese dos cálculos renais na DRPAD. O carcinoma de células renais é uma complicação rara da DRPAD sem aumento aparente na frequência em comparação com a população geral. Porém, na DRPAD, esses tumores são mais comumente bilaterais na apresentação, multicêntricos e de tipo sarcomatoide. Os exames de imagem não costumam ser úteis para diferenciar entre infecção de cisto e hemorragia de cisto devido à sua complexidade. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) costumam ser úteis para distinguir um câncer de um cisto complexo. As complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em pacientes com DRPAD. A hipertensão é comum e em geral ocorre antes de qualquer redução na taxa de filtração glomerular (TFG). A hipertensão é um fator de risco para a progressão de doença cardiovascular e renal na DRPAD. Curiosamente, alguns pacientes normotensos com DRPAD também podem ter hipertrofia ventricular esquerda. A hipertensão na DRPAD pode resultar de aumento na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade nervosa simpática e déficit no relaxamento endotelial dependente da função ciliar em pequenos vasos sanguíneos de resistência.

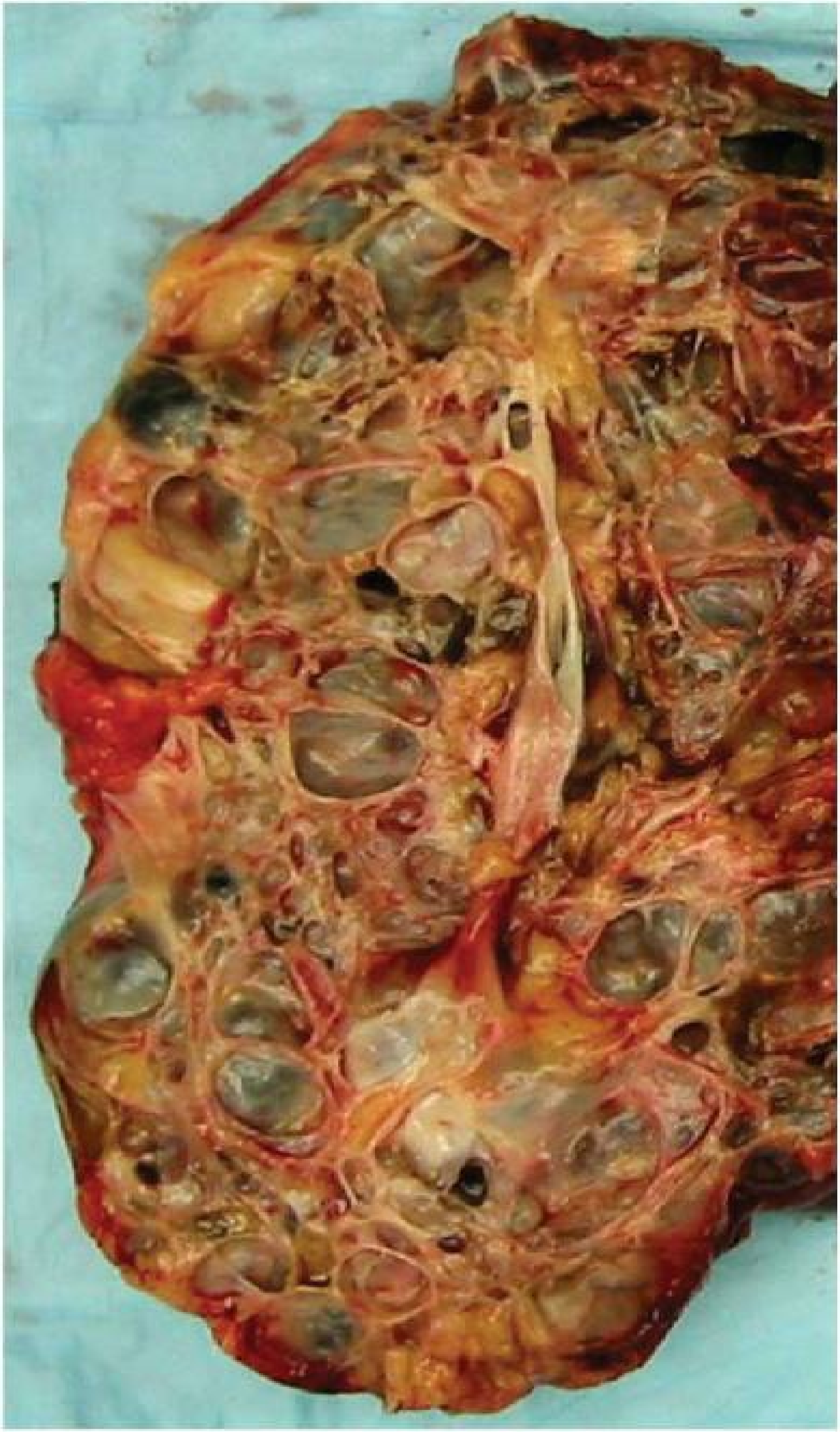

FIGURA 339.2 Fotografia mostrando o rim de um paciente com doença renal policística autossômica dominante. O rim foi aberto para mostrar o parênquima e os aspectos internos dos cistos.

A progressão da DRPAD tem grande variabilidade inter e intrafamiliar. A doença pode apresentar-se tão cedo como na fase intrauterina, mas a doença renal em estágio terminal costuma ocorrer na meia-idade tardia. Os fatores de risco incluem diagnóstico precoce de DRPAD, hipertensão, hematúria macroscópica, gestações múltiplas e tamanho renal grande. Cistos hepáticos derivados do epitélio biliar são a complicação extrarrenal mais comum. O fígado policístico associado a DRPAD é diferente da doença hepática policística autossômica dominante (DHPAD), a qual é causada por mutações em pelo menos dois genes distintos (*PRKCSH* e *SEC63*) e não progride para insuficiência renal. A doença hepática policística maciça ocorre quase exclusivamente em mulheres com DRPAD, em particular aquelas com múltiplas gestações.

O aneurisma intracraniano (AIC) ocorre com frequência quatro a cinco vezes maior em pacientes com DRPAD do que na população geral e causa elevada mortalidade. Os produtos do gene da doença PC1 e PC2 podem ser diretamente responsáveis por defeitos nas células da musculatura lisa arterial e em miofibroblastos. A natureza focal e a história natural do AIC na DRPAD não são claras. Uma história familiar de AIC é um fator de risco para ruptura de aneurisma na DRPAD, mas não está claro se a hipertensão e o tabagismo são fatores de risco independentes. Cerca de 20 a 50% dos pacientes podem experimentar "cefaleias de alerta" precedendo o episódio índice de hemorragia subaracnóidea por ruptura de AIC. Uma TC pode ser usada como primeiro exame diagnóstico. Uma punção lombar costuma ser usada para confirmar o diagnóstico. O papel do rastreamento radiológico para AIC em pacientes assintomáticos com DRPAD ainda não está claro. Os pacientes com DRPAD com história familiar positiva para AIC podem ser submetidos a rastreamento de AIC antes do aparecimento de sintomas com angiorressonância magnética. Outras anormalidades vasculares em pacientes com DRPAD incluem dolicoectasias arteriais difusas da circulação cerebral anterior e posterior, as quais podem predispor a dissecção arterial e AVE. O prolapso de valva mitral ocorre em até 30% dos pacientes com DRPAD, e o prolapso de valva tricúspide é menos comum. Outras anormalidades valvares que ocorrem com frequência aumentada em pacientes com DRPAD incluem a insuficiência das valvas mitral, aórtica e tricúspide. A maioria dos pacientes é assintomática, mas alguns podem progredir e necessitar de substituição valvar. A prevalência de divertículos colônicos e hérnias de parede abdominal também é aumentada em pacientes com DRPAD.

Diagnóstico O diagnóstico costuma ser feito a partir de uma história familiar positiva consistente com herança autossômica dominante e múltiplos cistos renais bilaterais. A ultrassonografia renal costuma ser usada para rastreamento pré-sintomático de pessoas em risco e para avaliação de potenciais doadores vivos de rim entre familiares de pacientes com DRPAD. A presença de *pelo menos dois cistos renais (unilateral ou bilateral)* é suficiente para o diagnóstico de pessoas em risco entre 15 e 29 anos de idade com uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 100%. A presença de *pelo menos dois cistos em cada rim* e a presença de *pelo menos quatro cistos em cada rim* é necessária para o diagnóstico de pessoas em risco com idade entre 30 e 59 anos e com mais de 60 anos, respectivamente, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 100%. Isso ocorre porque há um aumento na frequência de cistos renais simples com o envelhecimento. Por outro lado, em pessoas com idade entre 30 e 59 anos, a ausência de *pelo menos dois cistos em cada rim*, o que está associado com uma taxa de falso-negativo de 0%, pode ser usada para exclusão da doença. Esses critérios têm uma sensibilidade mais baixa em pacientes com uma mutação *PKD2* devido ao início tardio da DRPAD2. A TC e a RM ponderada em T2, com e sem contraste, são mais sensíveis que a ultrassonografia e podem detectar cistos de menor tamanho. Porém, uma TC expõe o paciente a radiação e contraste radiológico, o qual pode causar graves reações alérgicas e nefrotoxicidade em pacientes com insuficiência renal. A RM ponderada em T2 contrastada com gadolínio tem mínima toxicidade renal e pode detectar cistos de apenas 2 a 3 mm de diâmetro. Porém, uma grande maioria dos cistos ainda pode estar abaixo do limite de detecção. A testagem genética por análise de ligação e análises mutacionais está disponível para os casos duvidosos. Devido ao tamanho grande do gene *PKD1* e à presença de múltiplos pseudogenes altamente homólogos, a análise mutacional do gene *PKD1* é difícil e dispendiosa. A aplicação de novas tecnologias, como o sequenciamento de extremidades pareadas da próxima geração com bibliotecas de códigos de barra com *long-range* PCR multiplex, pode reduzir os custos e melhorar a sensibilidade da testagem genética clínica.

TRATAMENTO DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Nenhum tratamento específico para evitar o crescimento dos cistos ou o declínio na função renal foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA. O controle da pressão arterial com um alvo de 140/90 mmHg é recomendado conforme as diretrizes do oitavo relato do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VIII report) para a redução de complicações cardiovasculares na DRPAD e da progressão da doença renal. O controle mais rigoroso da pressão arterial não confere maiores benefícios clínicos. A manutenção de um alvo de pressão arterial sistólica de 110 mmHg em pacientes com doença moderada ou avançada pode aumentar o risco de progressão da doença renal pela redução do fluxo sanguíneo renal. Os antibióticos lipossolúveis contra microrganismos entéricos Gram-negativos comuns, como sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas e cloranfenicol, são preferidos para a infecção de cistos, pois a maioria dos cistos renais não tem conexão com a filtração glomerular e os antibióticos que são capazes de penetrar nas paredes dos cistos parecem ser mais efetivos. Costumam ser necessárias 4 a 6 semanas de tratamento. O tratamento de cálculos renais na DRPAD inclui medidas padronizadas como analgésicos para alívio da dor e hidratação para garantir um fluxo adequado de urina. O manejo da dor crônica em flanco, região lombar ou abdome devido ao aumento de volume renal pode incluir medidas farmacológicas (analgésicos não narcóticos e narcóticos) e não farmacológicas (estimulação elétrica nervosa transcutânea, acupuntura e *biofeedback*). Algumas vezes, pode haver necessidade de descompressão cirúrgica dos cistos. Mais da metade dos pacientes com DRPAD acaba necessitando de diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal. A diálise peritoneal pode não ser adequada para alguns pacientes com rins policísticos com aumento maciço de tamanho devido ao pequeno espaço intra-abdominal para uma troca peritoneal eficiente de líquidos e solutos e maior chance de hérnia abdominal e dor lombar. Os pacientes com rins policísticos muito grandes e infecção recorrente em cistos renais podem necessitar de nefrectomia unilateral ou bilateral pré-transplante para acomodar o aloenxerto e reduzir a dor.

As estratégias específicas de tratamento para a DRPAD têm se concentrado na redução da progressão da doença renal e na diminuição do risco cardiovascular. Nesse último caso, a principal abordagem é o controle da pressão arterial pela inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O ensaio em andamento HALT PKD foi criado para avaliar o impacto do bloqueio intensivo do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do controle da pressão arterial na doença renal progressiva. Muitas abordagens tem como alvo lentificar a progressão da doença renal pela inibição da proliferação celular e da secreção de fluidos. Foram conduzidos diversos ensaios clínicos visando à proliferação celular, incluindo estudos com sirolimo e everolimo, inibidores da via mTOR; OPC31260 e tolvaptan, os quais inibem as vias do AMPc por antagonismo da ativação do receptor de vasopressina V2 (V2R) em ductos coletores reduzindo a proliferação celular pela diminuição dos níveis renais de AMPc; e análogos da somatostatina, os quais reduzem os níveis de AMPc pela ligação a vários GPCRs. Os antagonistas de V2R e os análogos da somatostatina parecem reduzir o declínio da função renal, embora com alguns efeitos colaterais como alteração da função hepática, polidipsia e diarreia. Uma combinação de diferentes inibidores do crescimento pode aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais. Outros estudos pré-clínicos em modelos animais incluem o uso de inibidores da tirosina-quinase não receptora Src, B-raf, quinase dependente de ciclina (CDK), fatores de transcrição STAT3 e STAT6 (pirimetamina e leflunomida), receptores purinérgicos, receptor do fator de crescimento de hepatócitos e glicosilceramida, e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo γ (receptores PPARγ) (tiazolidodinedionas).

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Considerações genéticas A DRPAR é uma doença renal hereditária significativa na infância, com prevalência estimada de 1 em 20.000 nascidos vivos. Foi relatada uma frequência de carreadores de até 1:70. Mutações em um único gene, *PKHD1*, são responsáveis por todas as apresentações clínicas da DRPAR. *PKHD1*, localizado na região do cromossomo humano 6p21.1-6p12.2, é um dos maiores genes no genoma, ocupando cerca de 450 kb de DNA e contendo pelo menos 86 éxons. Ele produz múltiplas transcrições com *splicing* alternativo. A maior transcrição codifica a fibrocistina/poliductina (FPC), a qual é uma grande proteína integral de membrana tipo receptor com 4.074 aminoácidos. A FPC tem uma transmembrana única, uma grande região N-terminal extracelular e um curto domínio citoplasmático intracelular. A FPC está localizada nos cílios primários de células epiteliais de ductos coletores corticais e medulares e em colangiócitos de ductos biliares, semelhante a policistinas e várias outras proteínas de ciliopatias. A FPC também é expressa no corpo basal e na membrana plasmática. Acredita-se que o grande domínio extracelular da FPC se ligue a ligandina(s) ainda não conhecida(s), estando envolvido nas interações intercelulares e entre célula e matriz. A FPC interage com a proteína PC2 da DRPAD e também pode participar na regulação da função mecanossensorial dos cílios primários, na sinalização de cálcio e em PCP, sugerindo um mecanismo comum subjacente à cistogênese entre a DRPAD e a DRPAR. A FPC também é encontrada nos centrossomos e no fuso mitótico, podendo regular a duplicação dos centrossomos e a montagem do fuso mitótico durante a divisão celular. Várias mutações diferentes foram identificadas nas diversas regiões do *PKHD1*, e elas são específicas para cada família acometida. A maioria dos pacientes é de heterozigotos compostos para mutações de *PKHD1*. Os pacientes com duas mutações truncadas parecem ter um início mais precoce da doença.

Características clínicas A DRPAR clássica é geralmente diagnosticada *in utero* ou no período neonatal, sendo caracterizada por rins ecogênicos de tamanho muito aumentado nos fetos com a doença. A produção fetal reduzida de urina pode contribuir para oligoidrâmnio e hipoplasia pulmonar. Cerca de 30% dos neonatos afetados morrem logo após o nascimento devido à insuficiência respiratória. Ocorre quase 60% de mortalidade no primeiro mês de vida. No grupo clássico, a maioria dos pacientes nasce com insuficiência renal e doença renal em estágio terminal (DRET). Porém, os lactentes costumam ter uma melhora transitória na TFG; a morte por insuficiência renal nesse estágio é rara. Alguns pacientes são diagnosticados após o estágio neonatal e formam o grupo mais velho. A morbidade e a mortalidade nesse grupo costumam envolver hipertensão sistêmica, insuficiência renal progressiva e manifestações hepáticas. As principais características da doença hepática na DPRAR são disgenesia biliar devido a malformação da placa ductal primária com fibrose periportal associada, chamada de fibrose hepática congênita (FHC), e dilatação de ductos biliares intra-hepáticos (doença de Caroli). A FHC e a doença de Caroli podem causar hipertensão portal com hepatoesplenomegalia, sangramento de varizes e colangite. Alguns pacientes com diagnóstico de DRPAR com 1 ano de idade com nefromegalia mostram declínio lento da função renal ao longo de 20 anos com rins apenas minimamente aumentados de tamanho na DRET e rins marcadamente atróficos após transplante renal. A progressão lenta da doença renal provavelmente se deve ao aumento da fibrose em vez do desenvolvimento dos cistos. A hipertensão sistêmica é comum em todos os pacientes com DRPAR, mesmo naqueles com função renal normal.

Diagnóstico Ultrassonografia, TC e RM podem ser usadas para o diagnóstico. A ultrassonografia revela rins grandes e ecogênicos com pouca diferenciação corticomedular. O diagnóstico pode ser feito *in utero* após 24 semanas de gestação nos casos graves. Os macrocistos não são comuns ao nascimento nos pacientes com DRPAR. A ausência de cistos renais em um dos pais na ultrassonografia, particularmente se tiver mais de 40 anos de idade, ajuda a diferenciar entre DRPAR e DRPAD nos pacientes mais velhos. Evidências clínicas, laboratoriais ou radiográficas de fibrose hepática, patologia hepática demonstrando anormalidades características na placa ductal, história familiar de irmãos acometidos ou consanguinidade dos pais sugestiva de herança autossômica recessiva são úteis. A falta de “pontos quentes” de mutação e a estrutura genômica grande e complexa de *PKHD1* dificultam o diagnóstico molecular; porém, o rastreamento pré-sintomático de outros familiares sob risco com mutações já identificadas para DRPAR é fácil e de baixo custo.

TRATAMENTO DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

A DRPAR não tem tratamento específico. A terapia intensiva neonatal adequada, o controle da pressão arterial, a diálise e o transplante renal aumentaram a sobrevida até a vida adulta. As complicações da fibrose hepática podem exigir transplante hepático. Os pacientes com doença de Caroli grave podem necessitar de derivação portossistêmica. As terapias em desenvolvimento podem ter como alvo os mecanismos anormais da sinalização celular, conforme descrito antes para a DRPAD.

OUTRAS DOENÇAS CARACTERIZADAS POR CISTOS RENAIS GRANDES

ESCLEROSE TUBEROSA

A esclerose tuberosa (ET) é uma rara síndrome autossômica dominante causada por mutações em um de dois genes: *TSC1,* que codifica a hamartina, ou *TSC2*, que codifica a tuberina. As estimativas de prevalência publicadas variam muito, mas a doença certamente ocorre em menos de 1:5.000 nascimentos. Os cistos renais são uma característica frequente dessa doença, bem como duas outras anormalidades do crescimento renal (carcinoma de células renais e angiomiolipomas renais). A ET é uma síndrome que afeta múltiplos sistemas orgânicos. Outras características da ET incluem crescimentos benignos no sistema nervoso central, olhos, coração, pulmões, fígado e pele. Essencialmente todos os pacientes com ET têm lesões cutâneas associadas, e uma grande proporção de pacientes tem manifestações neurológicas e cognitivas. O gene *TSC2* fica adjacente ao *PKD1* no genoma humano. Alguns pacientes têm deleções em seu DNA genômico que inativam esses dois genes. Tais pessoas podem ter manifestações de DRPAD e ET.

O achado renal mais comum na ET é a presença de angiomiolipomas. Esses tumores tendem a ser múltiplos e bilaterais. Embora costumem ser benignos, eles podem causar sangramento. A remoção cirúrgica em geral é recomendada como medida profilática em pessoas com angiomiolipomas maiores que 4 cm de diâmetro. Os cistos na ET são radiograficamente semelhantes àqueles da DRPAD. Ao contrário da DRPAD, há um risco claramente aumentado de carcinoma de células renais em pacientes com ET. É recomendada a realização de exames de imagem regulares em pacientes com ET e envolvimento renal para rastreamento de carcinoma de células renais.

Embora não seja comum, a ET pode causar doença renal crônica (DRC) significativa com progressão para insuficiência renal terminal. Os pacientes com ET e DRC em geral têm sedimento urinário inexpressivo e apenas quantidades mínimas a leves de proteinúria.

Do ponto de vista mecanístico, os produtos dos genes *TSC1* e *TSC2* tuberina e hamartina interagem fisicamente. Esse complexo proteico se localiza na base dos cílios e inibe os processos de sinalização intracelulares mediados por mTOR, levando ao crescimento anormal em vários tecidos. Está em andamento a investigação de inibidores de mTOR como terapia na ET.

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de câncer hereditário com manifestações renais. VHL é uma condição autossômica dominante causada por mutações no gene de supressão tumoral VHL. VHL se localiza nos cílios primários e é necessário para sua formação. Como muitas síndromes de câncer autossômicas dominantes, a doença de VHL é recessiva em nível celular: uma mutação somática no segundo alelo VHL leva à perda de VHL na célula e a crescimento anormal. As manifestações renais de VHL incluem múltiplos cistos renais bilaterais e carcinomas de células renais. Cistos e carcinomas renais afetam a maioria dos pacientes com VHL. As características não renais da doença de VHL incluem feocromocitomas, hemangioblastomas cerebelares e hemangiomas retinianos.

O rastreamento anual dos rins com exame por TC ou RM é recomendado para a detecção precoce de carcinoma de células renais. Cada vez mais são usadas abordagens cirúrgicas poupadoras de néfrons para a remoção de lesões cancerosas a fim de preservar a função renal.

OUTRAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO TUBULAR

A DRPAD é de longe a forma mais comum de doença renal de gene único com início na idade adulta. Os grandes cistos que algumas vezes são vistos na doença de VHL e na ET são de aspecto semelhante aos cistos da DRPAD. Vários outros distúrbios hereditários afetando primariamente a função de túbulos e interstício renal podem causar DRC e doença renal em estágio terminal na ausência de grandes cistos derivados de túbulos.

Doenças hereditárias afetando o compartimento tubulointersticial do rim podem causar estresse glomerular secundário e glomerulosclerose com algum grau de proteinúria concomitante. Da mesma forma, os distúrbios da função glomerular irão tipicamente levar a fibrose intersticial secundária e atrofia tubular. De uma perspectiva clínica, a distinção entre doença genética dos túbulos renais e doença dos glomérulos pode não ser fácil, especialmente na ausência de um fenótipo evidente, como grandes cistos renais.

DOENÇA RENAL CÍSTICA MEDULAR (DOENÇA RENAL INTERSTICIAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE)

As doenças renais císticas medulares (DRCM) são distúrbios autossômicos dominantes. Apesar da nosologia, os cistos renais nem sempre estão presentes. A literatura mais antiga costumava agrupar as DRCM com os distúrbios de início na infância conhecidos como nefronoftises, mas elas são entidades clínica e geneticamente distintas.

Doença renal cística medular tipo I Os pacientes com DRCM tipo I (DRCM I) têm mutações no gene da mucina 1 *MUC1*. Ao contrário dos pacientes com DRCM tipo II (DRCM II), as pessoas com DRCM I não têm níveis séricos elevados de ácido úrico. Todas as mutações *MUC1* causadoras da doença que foram relatadas alteram uma região repetida dentro do gene *MUC1,* levando a um grande fragmento de "neoproteína" que pode causar efeitos tóxicos nos túbulos renais.

Clinicamente, os pacientes com DRCM I exibem DRC lentamente progressiva na idade adulta, com quantidades mínimas de proteínas aumentadas na urina e alguns cistos renais ocasionais vistos no exame de ultrassonografia. A histologia renal mostra fibrose tubulointersticial e atrofia tubular. Os mecanismos pelos quais as mutações *MUC1* causam doença renal em humanos não são conhecidos.

Doença renal cística medular tipo II A DRCM II é causada por mutações no gene *UMOD,* o qual codifica a proteína uromodulina, também conhecida como proteína de Tamm-Horsfall. A uromodulina também é encontrada no centrossomo, fuso mitótico e nos cílios primários; ela se colocaliza com a nefrocistina-1 e a KIF3A nos cílios. As mutações *UMOD* também causam as condições que foram chamadas de nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar (NHJF1) e doença renal glomerulocística (DRGC), embora não esteja claro se esses nomes diferentes representem distúrbios claramente distintos. O termo *doença renal associada à uromodulina* (DRAU) foi sugerido como um melhor nome para a DRCM II e as várias outras doenças associadas a *UMOD*. Apesar do nome, os cistos renais não são uma característica comum na DRCM II. A DRCM II deve ser suspeitada clinicamente em pacientes com história familiar de doença renal de início tardio, sedimento urinário benigno, ausência de proteinúria significativa e hiperuricemia. Estudos de associação genômica ampla sugeriram que determinadas variantes da sequência não codificadoras em *UMOD* estão associadas com um risco moderadamente aumentado de DRC na população geral.

Outras formas de doença renal tubulointersticial familiar Um pequeno número de famílias foi identificado com doença renal tubulointersticial autossômica dominante e hiperuricemia, mas sem mutações *UMOD*. Algumas dessas famílias carregam mutações segregadoras de doença no gene da renina *REN*. Há outras famílias que não apresentam mutações em *UMOD*, *MUC1* ou *REN*. Assim, mutações em outros genes ainda não identificados podem produzir doença renal intersticial semelhante com ou sem proteinúria.

Biópsias renais em pacientes com quaisquer das várias formas de DRCM em geral mostram fibrose intersticial. Essas características histológicas não são diagnósticas de nenhuma entidade genética em particular, e o diagnóstico específico deve ser feito de outra maneira. Testes genéticos para alterações em genes específicos estão cada vez mais disponíveis na prática clínica.

Os pacientes com doença renal intersticial autossômica dominante, mutações *UMOD* ou *REN,* ou hiperuricemia e gota devem ser tratados da mesma forma que outros pacientes com esses achados, usando agentes hipouricemiantes como alopurinol ou febuxostat.

NEFRONOFTISE

Um grande e crescente número de distúrbios autossômicos recessivos geneticamente distintos mas relacionados são chamados de nefronoftises. Eles não devem ser confundidos com as doenças renais císticas medulares autossômicas dominantes de início no adulto discutidas antes, apesar de muitas vezes a nomenclatura confusa aparecer na literatura médica mais antiga. A nefronoftise é muito rara, porém é a forma hereditária infantil mais comum de insuficiência renal exigindo terapia substitutiva renal.

Como a DRPAD e a DRPAR, as diversas entidades geneticamente heterogêneas nessa categoria de nefronoftises (NPHP) são distúrbios da função ciliar. Foram identificadas mutações em muitos genes levando à NPHP com padrão de herança autossômica recessiva. As várias formas de NPHP compartilham características, incluindo fibrose tubulointersticial, cistos corticomedulares e DRC progressiva causando insuficiência renal. A proteinúria é ausente ou leve e o sedimento urinário não é ativo.

A NPHP costuma ser dividida nas formas infantil, juvenil e adolescente. A forma juvenil é a mais frequente e em geral é causada por mutações no gene *NPHP2*. A forma infantil, geralmente causada por mutações *NPHP2*, está associada com insuficiência renal terminal no início da infância. Os pacientes com a forma adolescente de NPHP costumam desenvolver insuficiência renal terminal no início da idade adulta. Os produtos dos genes NPHP são chamados de nefrocistinas. Foram relatados *NPHP1* a *NPHP16*; alguns também são chamados por outros nomes.

A NPHP pode estar presente como achado isolado ou como parte de várias síndromes multiorgânicas. Anormalidades neurológicas estão presentes em um número significativo de pacientes. Anormalidades ósseas e hepáticas são vistas em alguns pacientes com NPHP. A síndrome de Senior-Løken é definida pela presença de NPHP com retinite pigmentosa. A síndrome de Joubert é definida por múltiplos achados neurológicos, incluindo hipoplasia do verme cerebelar. Algumas formas dessa síndrome geneticamente heterogênea incluem NPHP como um componente.

A doença multissistêmica síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é definida clinicamente por um espectro de características que incluem obesidade no tronco, déficit cognitivo, distrofia retiniana, polidactilia, anormalidades do desenvolvimento urogenital e cistos renais. O fenótipo renal é semelhante ao da NPHP, com pequenos cistos derivados de túbulos e doença tubulointersticial e, muitas vezes, glomerular secundária, além de defeitos na concentração da urina. Há 18 genes de SBB clonados. A SBB segue um padrão de herança autossômica recessiva. Como a DRPAD, a DRPAR e a NPHP, a SBB é uma doença de função ciliar anormal.

Os múltiplos genes e produtos de genes (nefrocistinas) responsáveis pela NPHP são expressos nos cílios, corpos basais e centrossomos das células tubulares renais. Foi levantada a hipótese de que todos os defeitos genéticos da NPHP levem a um fenótipo clínico pela interferência com a regulação da PCP.

Não há exames laboratoriais específicos para definir a NPHP. O diagnóstico genético é possível porém problemático devido ao grande número de genes que podem ser responsáveis. Não há terapias específicas para a NPHP. Em vez disso, a terapia visa ao tratamento de sinais dessas doenças bem como de anormalidades sistêmicas vistas em todas as DRCs. Diálise crônica ou transplante renal acabarão sendo necessários para pessoas acometidas por NPHP.

NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

A nefrite tubulointersticial cariomegálica é uma forma excepcionalmente rara de doença renal com insuficiência renal progressiva de início na idade adulta. A biópsia renal mostra nefrite tubulointersticial crônica e fibrose intersticial. Esse é um distúrbio recessivo causado por herança de duas cópias mutantes do gene *FAN1*. *FAN1* codifica um componente de um complexo maquinário de reparo do DNA. Pessoas com dois genes mutantes *FAN1* são geneticamente sensíveis aos efeitos do dano ao DNA. A histologia renal mostra cariomegalia além dos achados inespecíficos de fibrose intersticial e atrofia tubular.

RIM ESPONJA MEDULAR

O rim esponja medular (REM) costuma ser agrupado com os distúrbios hereditários do rim afetando o crescimento e desenvolvimento tubular, embora seja em geral um achado esporádico em vez de um fenótipo hereditário. O REM é causado por malformação no desenvolvimento e dilatação cística dos ductos coletores renais. Os cistos medulares vistos nessa entidade podem variar muito de tamanho.

O REM é geralmente uma entidade benigna. O diagnóstico de REM costuma ser feito de forma incidental. No passado, o diagnóstico de REM costumava ser feito por pielografia intravenosa (PIV). A TC, que substituiu a PIV na maior parte dos exames de rotina renais, não é tão sensível para a detecção de REM.

O REM está associado com frequência aumentada de cálculos urinários de fosfato de cálcio e de oxalato de cálcio. As características de fluxo alteradas nos túbulos renais podem levar ao desenvolvimento de um nicho para a formação de cálculos. Os cálculos renais nesse grupo são tratados da mesma maneira que os cálculos renais na população geral. Os pacientes com REM também costumam exibir redução na capacidade de concentrar a urina e frequência aumentada de infecções do trato urinário.

ANORMALIDADES CONGÊNITAS DOS RINS E TRATO URINÁRIO

As anormalidades estruturais conhecidas como anormalidades congênitas dos rins e trato urinário (CAKUT, de *congenital abnormalities of the kidney and urinary tract*) formam um grupo de distúrbios etiológica e fenotipicamente heterogêneos. Estima-se que ocorra alguma forma de CAKUT em até 1 em 500 nascidos vivos. As anormalidades específicas classificadas como parte do espectro CAKUT incluem hipoplasia renal, agenesia renal, obstrução da junção ureteropélvica e refluxo vesicoureteral.

As CAKUT podem ser a causa de problemas clinicamente significativos em adultos e crianças. Porém, a CAKUT pode ser um fator importante para a insuficiência renal em crianças, sendo responsável por mais de um terço dos casos de doença renal em estágio terminal nesse grupo.

A CAKUT costuma ser um achado esporádico, mas também pode aparecer em aglomerados nas famílias. As formas familiares podem ser observadas como parte de síndromes do desenvolvimento de múltiplos sistemas. Foi identificada uma lista crescente de genes específicos, os quais, quando mutados, causam as formas sindrômicas de CAKUT. Por exemplo, a síndrome brânquio-otorrenal, caracterizada por anormalidades de desenvolvimento em pescoço, orelhas e rins, pode ser causada por mutações nos genes *EYA1* e *SIX1*. Mutações no gene do fator de transcrição *PAX2* podem causar a síndrome coloboma renal autossômica dominante, caracterizada por malformações de nervo óptico e rins hipoplásicos.

Em muitas situações, a CAKUT é causada por influências ambientais em vez de alterações genéticas. Por exemplo, a disgenesia tubular renal, definida por desenvolvimento tubular alterado, pode ser causada por exposição pré-natal a inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina.

DOENÇA MITOCONDRIAL

Os distúrbios hereditários do genoma mitocondrial (discutidos em outro local desta obra **[Cap. 85e]**) comumente afetam a função renal. Treze dos genes envolvidos na codificação de componentes da cadeia respiratória mitocondrial se localizam no genoma mitocondrial herdado da mãe. O restante desses componentes é codificado pelo genoma nuclear. Esses defeitos da fosforilação oxidativa podem afetar múltiplos órgãos e tecidos.

A doença neuromuscular é a parte mais conhecida desse fenótipo complexo. A doença renal também é atualmente reconhecida como um componente. A doença tubulointersticial pode ser vista na biópsia renal, podendo ocorrer progressão para insuficiência renal. Também pode haver envolvimento glomerular, manifestado como proteinúria e glomerulosclerose. Alterações na atividade tubular proximal são o fenótipo renal mais comum. Os pacientes podem apresentar vários defeitos no transporte tubular proximal, incluindo a síndrome de Fanconi. Alguns pacientes também podem ter acidose, raquitismo hipofosfatêmico, hipercalciúria, glicosúria e proteinúria tubular. É comum haver redução na capacidade de concentração da urina.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Todos os distúrbios discutidos antes são vistos no mundo todo. Além disso, uma nova epidemia de doença renal está levando a taxas muito altas de insuficiência renal na costa oeste da América Central e arredores. Essa nefropatia mesoamericana é particularmente comum na Nicarágua e em El Salvador. Os pacientes com a nefropatia mesoamericana não têm proteinúria significativa, sugerindo que seja uma doença dos túbulos e interstício do rim. A causa é desconhecida, mas alguns autores sugeriram que uma combinação de fatores ambientais tóxicos e estresse pelo calor estejam por trás do desenvolvimento dessa doença renal, a qual tem forte predominância em homens. Porém, o fato de que em muitas famílias uma grande proporção dos homens sejam afetados por doença renal sugere que um componente genético forte também esteja envolvido.

340

Doenças tubulointersticiais do rim

Laurence H. Beck, David J. Salant

A inflamação ou fibrose do interstício renal e a atrofia do compartimento tubular são consequências comuns de doenças que acometem os glomérulos ou a rede vascular. Entretanto, diferentemente desses fenômenos secundários, existe um grupo de distúrbios que afetam primariamente os túbulos e o interstício, com preservação relativa dos glomérulos e dos vasos renais. Esses distúrbios são convenientemente divididos em nefrite tubulointersticial (NTI) aguda e crônica **(Quadro 340.1)**.

QUADRO 340.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS CAUSAS DE DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS DO RIM**

Distúrbios tubulointersticiais agudos

Nefrite intersticial aguda

Agentes terapêuticos

- Antibióticos (β-lactâmicos, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, linesolida, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
- Anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da COX-2
- Diuréticos (raramente tiazídicos, diuréticos de alça, triantereno)
- Anticonvulsivantes (fenitoína, valproato, carbamazepina, fenobarbital)
- Diversos (inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H_2, captopril, mesalazina, indinavir, alopurinol, lenalidomida)

Infecção

- Bactérias (*Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella, Brucella, Yersinia, Corynebacterium diphtheriae)*
- Vírus (EBV, CMV, hantavírus, poliomavírus, HIV)
- Diversas (*Leptospira, Rickettsia, Mycoplasma*, *Histoplasma*)

Doenças autoimunes

- Nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU)
- Síndrome de Sjögren
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Nefrite intersticial granulomatosa
- Doença sistêmica relacionada com IgG4
- Nefrite intersticial autoimune idiopática

Distúrbios obstrutivos agudos

- Nefropatia por cilindros de cadeias leves (“rim do mieloma”)
- Nefropatia aguda por fosfato
- Nefropatia aguda por urato

Distúrbios tubulointersticiais crônicos

- Refluxo vesicoureteral/nefropatia por refluxo
- Doença falciforme
- Exposição crônica a toxinas ou agentes terapêuticos
- Analgésicos, particularmente os que contêm fenacetina
- Lítio
- Metais pesados (chumbo, cádmio)
- Ácido aristolóquico (nefropatias por ervas medicinais chinesas e endêmica dos Bálcãs)

- Inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo)

Distúrbios metabólicos

- Hipercalcemia e/ou nefrocalcinose
- Hiperuricemia
- Hipopotassemia prolongada
- Hiperoxalúria
- Cistinose (ver Cap. 339)

Distúrbios císticos e hereditários (ver Cap. 339)

- Doença renal policística
- Nefronoftise
- Doença cística medular do adulto
- Rim esponja medular

Diversas

- Envelhecimento
- Glomerulonefrite crônica
- Obstrução crônica do trato urinário
- Isquemia e doença vascular
- Nefrite por irradiação (rara)

Abreviações: CMV, citomegalovírus; COX, cicloxigenase; EBV, vírus Epstein-Barr.

A NTI aguda manifesta-se, com mais frequência, na forma de insuficiência renal aguda (**Cap. 334**). A natureza aguda desse grupo de distúrbios pode ser causada por infiltrados inflamatórios agressivos, que levam a edema tecidual, lesão das células tubulares e comprometimento do fluxo tubular, ou por obstrução franca dos túbulos com cilindros, restos celulares ou cristais. Algumas vezes, ocorre dor no flanco devido à distensão da cápsula renal. O sedimento urinário frequentemente é ativo, com leucócitos e cilindros celulares, porém depende da natureza exata do distúrbio em questão.

As manifestações clínicas da NTI crônica são mais indolentes e podem manifestar-se com distúrbios da função tubular, incluindo poliúria em razão da capacidade reduzida de concentração (diabetes insípido nefrogênico), reabsorção tubular proximal deficiente, resultando em manifestações da síndrome de Fanconi (glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria, hipopotassemia e acidose tubular renal [ATR] tipo II devido à bicarbonatúria) ou acidose metabólica sem *anion gap* e hiperpotassemia (ATR tipo IV), devido ao comprometimento da amoniagênese, bem como azotemia progressiva (elevação dos níveis de creatinina e ureia sanguínea). Com frequência, ocorre proteinúria modesta (raramente >2 g/dia), atribuível à diminuição da reabsorção tubular das proteínas filtradas; todavia, em algumas condições, pode ocorrer albuminúria na faixa nefrótica devido ao desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar focal (GESF) secundária. A ultrassonografia renal pode revelar alterações de "doença renal clínica", como aumento da ecogenicidade do parênquima renal, com perda da diferenciação corticomedular, proeminência das pirâmides renais e cicatriz cortical em algumas condições. A patologia predominante na NTI crônica consiste em fibrose intersticial com infiltração focal de células mononucleares e atrofia tubular difusa, dilatação luminal e espessamento da membrana basal tubular. Tendo em vista a natureza inespecífica da histopatologia, as amostras de biópsia raras vezes proporcionam um diagnóstico específico. Por conseguinte, o diagnóstico baseia-se na análise cuidadosa da anamnese, exposição a fármacos ou toxinas, sintomas associados e exames de imagem.

NEFRITE INTERSTITIAL AGUDA

Em 1897, Councilman relatou oito casos de nefrite intersticial aguda (NIA) no Medical and Surgical Reports do Boston City Hospital, três como complicação pós-infecciosa da escarlatina e dois em consequência de difteria. Posteriormente, ele descreveu a lesão como "uma inflamação aguda do rim, caracterizada por exsudação celular e de líquido no tecido intersticial, acompanhada de degeneração do epitélio, porém não dependente dela; a exsudação não é de natureza purulenta, e as lesões podem ser tanto difusas quanto focais." Hoje, a NIA é encontrada com muito mais frequência como reação alérgica a um fármaco **(Quadro 340.1)**. A NIA imunomediada também pode ocorrer como parte de uma síndrome autoimune conhecida; todavia, em alguns casos, não existe nenhuma causa identificável, apesar das manifestações sugestivas de uma etiologia imunológica **(Quadro 340.1)**.

NEFRITE INTERSTICIAL ALÉRGICA

Embora a NIA comprovada por biópsia responda por não mais do que cerca de 15% dos casos de insuficiência renal aguda inexplicada, isso provavelmente representa uma subestimação significativa de sua verdadeira incidência. Isso se deve ao fato de que os medicamentos potencialmente agressores são identificados com mais frequência e empiricamente suspensos em um paciente no qual se observa uma elevação do nível sérico de creatinina, sem o benefício de uma biópsia renal para estabelecer o diagnóstico de NIA.

Manifestações clínicas A apresentação clássica da NIA, isto é, febre, exantema, eosinofilia periférica e insuficiência renal oligúrica, que ocorre dentro de 7 a 10 dias após tratamento com meticilina ou outro antibiótico β-lactâmico, constitui mais a exceção do que a regra. Com mais frequência, os pacientes apresentam níveis séricos crescentes de creatinina detectados de modo incidental ou sintomas atribuíveis à insuficiência renal aguda **(Cap. 334)**. Podem ocorrer reações atípicas, mais notavelmente NIA induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), em que a febre, o exantema e a eosinofilia são raros, enquanto a insuficiência renal aguda com proteinúria maciça é comum. Pode ocorrer NIA de início rápido e particularmente grave com a reintrodução da rifampicina depois de um período sem o fármaco. As reações mais insidiosas aos agentes listados no **Quadro 340.1** podem levar à lesão tubulointersticial progressiva. Entre os exemplos, destacam-se os inibidores da bomba de prótons e, raras vezes, derivados da sulfonamida e 5-aminossalicilato (mesalazina e sulfassalazina) e agentes antirretrovirais.

Diagnóstico O achado de insuficiência renal inexplicada, com ou sem oligúria, e de exposição a um agente potencialmente agressor costuma indicar o diagnóstico. A eosinofilia periférica contribui para corroborar as evidências, porém está presente em apenas uma minoria de pacientes. O exame de urina revela piúria com cilindros leucocitários e hematúria. Os eosinófilos na urina não são sensíveis nem específicos da NIA; portanto, a sua pesquisa não é recomendada. Em geral, a biópsia renal não é necessária para o diagnóstico, porém revela uma extensa infiltração intersticial e tubular de leucócitos, incluindo eosinófilos.

TRATAMENTO NEFRITE INTERSTICIAL ALÉRGICA

A interrupção do agente agressor em geral leva à reversão da lesão renal. Entretanto, dependendo da duração da exposição e do grau de atrofia tubular e fibrose intersticial, a lesão renal pode não ser totalmente reversível. A terapia com glicocorticoides pode acelerar a recuperação renal, mas não parece ter impacto sobre a sobrevida renal de longo prazo. É mais bem reservada para os casos com insuficiência renal grave, em que a necessidade de diálise é iminente, ou se a função renal continuar piorando, apesar da interrupção do fármaco agressor **(Fig. 340.1 e Quadro 340.2)**.

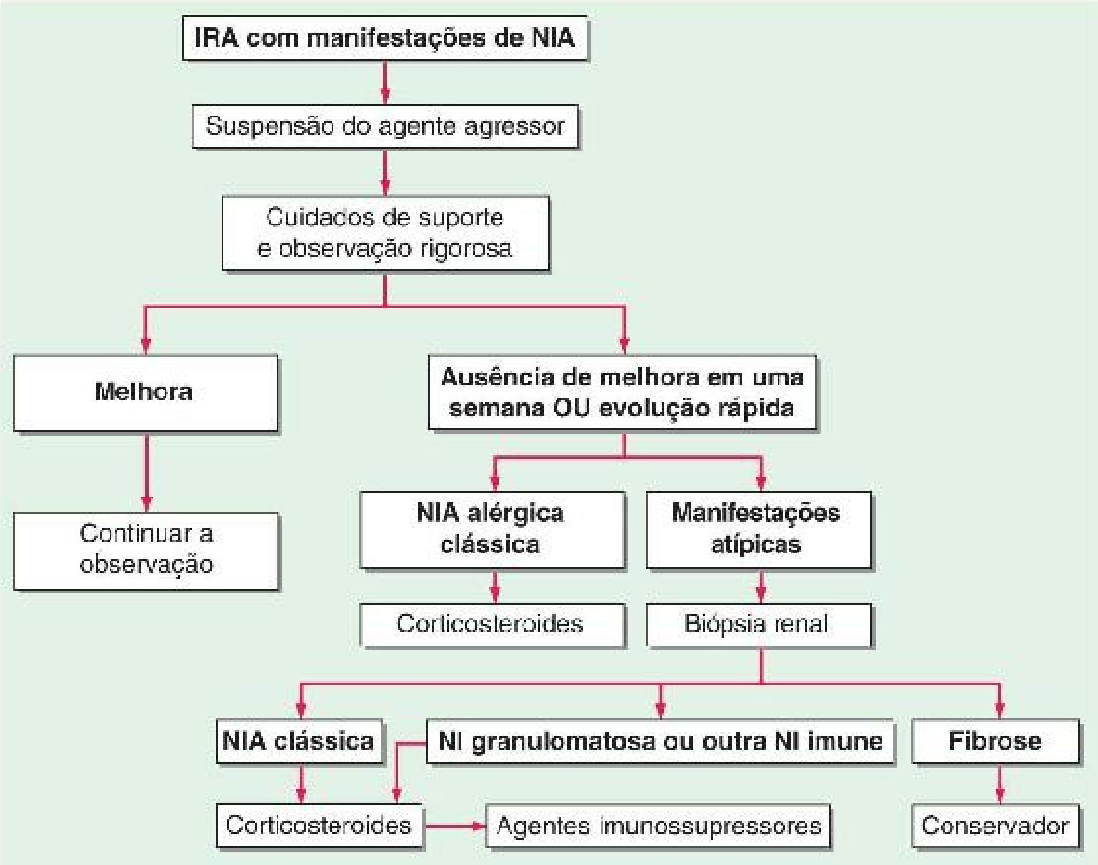
IRA com manifestações de NIA
Suspensão do agente agressor
Cuidados de suporte e observação rigorosa
Melhora
Continuar a observação
Ausência de melhora em uma semana OU evolução rápida
NIA alérgica clássica
Manifestações atípicas
Corticosteroides
Biópsia renal
NIA clássica
NI granulomatosa ou outra NI imune
Fibrose
Corticosteroides
Agentes imunossupressores
Conservador

FIGURA 340.1 Algoritmo para o tratamento da nefrite intersticial aguda alérgica ou outra nefrite intersticial aguda (NIA) imunomediada. IRA, insuficiência renal aguda; NI, nefrite intersticial. Ver texto para os agentes imunossupressores utilizados para NIA refratária ou recidivante. *(Modificada de S Reddy, DJ Salant: Ren Fail 20:829, 1998.)*

QUADRO 340.2 INDICAÇÕES PARA CORTICOSTEROIDES E AGENTES IMUNOSSUPRESSORES NA NEFRITE INTERSTICIAL

Indicações absolutas

- Síndrome de Sjögren
- Sarcoidose
- Nefrite intersticial do LES
- Adultos com TINU
- Nefrite intersticial idiopática e outra nefrite intersticial granulomatosa

Indicações relativas

- NIA induzida por fármacos ou idiopática com:
  - Rápida progressão da insuficiência renal
  - Infiltrados difusos na biópsia
  - Necessidade iminente de diálise
  - Recuperação tardia
- Crianças com TINU
- NIA pós-infecciosa com recuperação tardia (?)

Abreviações: LES, lúpus eritematoso sistêmico; NIA, nefrite intersticial aguda; TINU, nefrite tubulointersticial com uveíte.
Fonte: Modificado de S Reddy, DJ Salant: Ren Fail 20:829, 1998.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren é um distúrbio autoimune sistêmico que acomete principalmente as glândulas exócrinas, em particular as glândulas lacrimais e salivares, e, portanto, resulta em sintomas, como ressecamento dos olhos e da boca, que constituem a “síndrome sicca” **(Cap. 383)**. A nefrite tubulointersticial com infiltrado linfocítico predominante é a manifestação renal mais comum da síndrome de Sjögren e pode estar associada com ATR distal, diabetes insípido nefrogênico e insuficiência renal moderada. O diagnóstico é fortemente sustentado por um teste sorológico positivo para anticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B). Uma grande proporção de pacientes com síndrome de Sjögren também apresenta hipergamaglobulinemia policlonal. O tratamento consiste inicialmente em glicocorticoides, embora os pacientes possam necessitar de terapia de manutenção com azatioprina e micofenolato de mofetila para evitar as recidivas **(Fig. 340.1 e Quadro 340.2)**.

NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL COM UVEÍTE (TINU)

A TINU é uma doença autoimune sistêmica de etiologia desconhecida. É responsável por menos de 5% de todos os casos de NIA, afeta as mulheres três vezes mais do que os homens e tem uma idade mediana de início de 15 anos. Além da nefrite intersticial com predomínio linfocítico **(Fig. 340.2)**, sua característica fundamental consiste em uveíte anterior dolorosa, que é frequentemente bilateral e acompanhada de visão embaçada e fotofobia. Muitas vezes, o diagnóstico é confundido pelo fato de que os sintomas oculares precedem ou acompanham a doença renal em apenas cerca de um terço dos casos. Outras manifestações extrarrenais incluem febre, anorexia, perda de peso, dor abdominal e artralgia. A presença desses sintomas, bem como níveis elevados de creatinina, piúria estéril, proteinúria leve, manifestações da síndrome de Fanconi e aumento da velocidade de hemossedimentação, deve levantar a suspeita desse distúrbio. As sorologias que sugerem as doenças autoimunes mais comuns costumam ser negativas, e, com frequência, a TINU é um diagnóstico de exclusão após ter-se considerado a possibilidade de outras causas de uveíte e doença renal, como síndrome de Sjögren, doença de Behçet, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico. Os sintomas clínicos são autolimitados nas crianças, porém têm mais tendência a seguir uma evolução recidivante nos adultos. Em geral, as manifestações renais e oculares respondem de modo satisfatório aos glicocorticoides orais, embora a terapia de manutenção com agentes como o metotrexato, a azatioprina e o micofenolato possa ser necessária para evitar as recidivas **(Fig. 340.1 e Quadro 340.2)**.

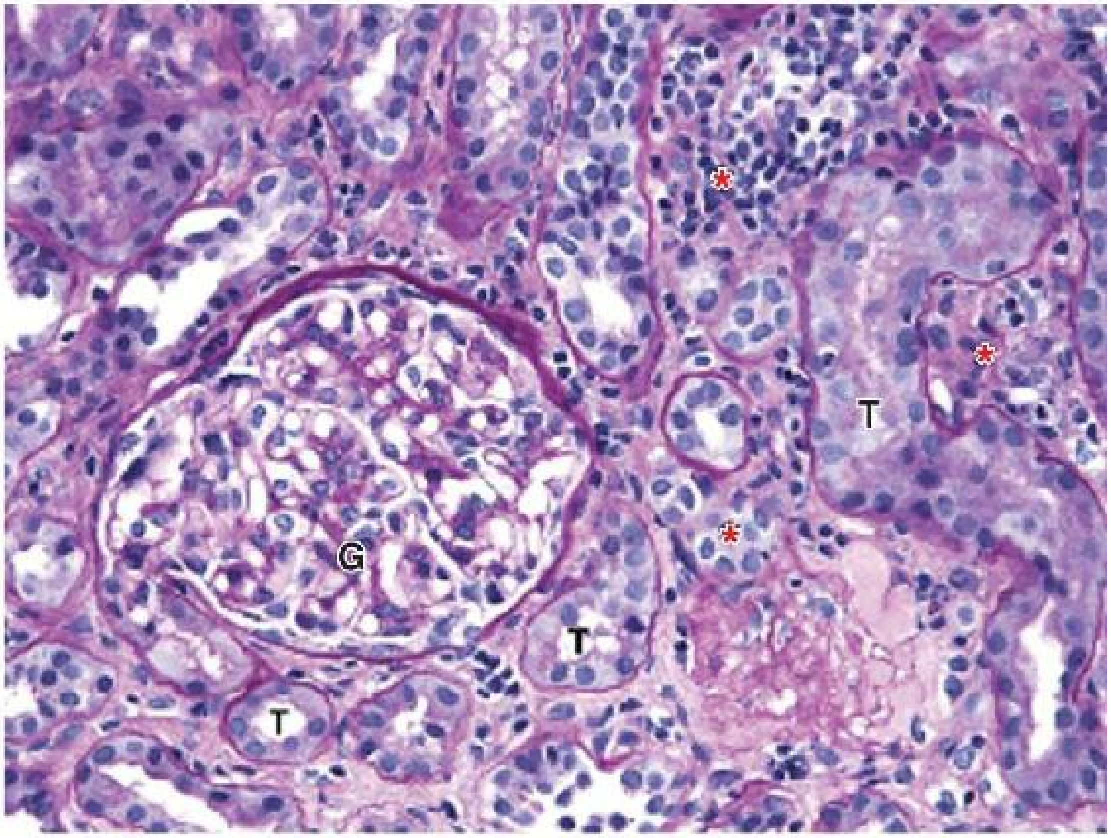

FIGURA 340.2 Nefrite intersticial aguda (NIA) em um paciente que apresentou iriíte aguda, febre baixa, velocidade de hemossedimentação de 103, piúria e cilindros celulares no exame de urina e elevação recente da creatinina sérica de 2,4 mg/dL. Tanto a iriíte quanto a NIA melhoraram após a administração de metilprednisolona por via intravenosa. Essa biópsia renal corada por PAS mostra um infiltrado intersticial de células mononucleares (*asteriscos*) e edema, separando os túbulos (T) e um glomérulo (G) normal. Alguns dos túbulos contêm restos celulares e infiltração de células inflamatórias. Os achados nesta biópsia são indistinguíveis daqueles que seriam observados em um caso de NIA induzida por fármacos. PAS, ácido periódico de Schiff.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Na maioria dos casos de nefrite lúpica das classes III ou IV, a lesão glomerular é frequentemente acompanhada de uma reação inflamatória intersticial de células mononucleares **(Cap. 338)**, e podem ser identificados depósitos de imunocomplexos nas membranas basais tubulares em cerca de 50% dos casos. Todavia, em certas ocasiões, a inflamação tubulointersticial predomina e pode manifestar-se na forma de azotemia e ATR tipo IV, em lugar das manifestações de glomerulonefrite.

NEFRITE INTERSTICIAL GRANULOMATOSA

Alguns pacientes podem apresentar características de NIA, porém seguem uma evolução prolongada e recidivante. Nesses pacientes, a biópsia renal revela um infiltrado inflamatório mais crônico, com granulomas e células gigantes multinucleadas. Com mais frequência, nenhuma doença associada ou causa é encontrada; todavia, alguns desses casos podem apresentar ou desenvolver subsequentemente as manifestações pulmonares, cutâneas ou outras manifestações sistêmicas da *sarcoidose,* como hipercalcemia. Os pacientes apresentam, em sua maioria, alguma melhora da função renal quando tratados precocemente com glicocorticoides, antes do desenvolvimento de fibrose intersticial e atrofia tubular significativas **(Quadro 340.2)**. Podem ser necessários outros agentes imunossupressores para aqueles que sofrem recidivas frequentes durante a retirada dos esteroides **(Fig. 340.1)**. A possibilidade de tuberculose deve ser descartada antes do início do tratamento, visto que ela também constitui uma causa rara de nefrite intersticial granulomatosa.

DOENÇA SISTÊMICA RELACIONADA COM IgG4

Uma forma de NIA caracterizada por infiltrado inflamatório denso contendo plasmócitos que expressam IgG4 pode ocorrer como parte de uma síndrome, conhecida como doença sistêmica relacionada com IgG4. Além disso, pode-se observar a presença variável de pancreatite autoimune, colangite esclerosante, fibrose retroperitoneal e sialadenite esclerosante crônica (simulando a síndrome de Sjögren). Em pouco tempo, os infiltrados inflamatórios iniciais são substituídos por lesões fibróticas que formam pseudotumores nos órgãos afetados, levando frequentemente à sua biópsia ou excisão pelo receio de serem uma verdadeira neoplasia maligna. Embora a participação da IgG4 na patogênese não esteja elucidada, os glicocorticoides foram utilizados com sucesso como tratamento de primeira linha para esse grupo de distúrbios, uma vez corretamente diagnosticados.

NIA IDIOPÁTICA

Alguns pacientes apresentam características clínicas e histológicas típicas de NIA, porém não têm evidências de exposição a fármacos ou manifestações clínicas ou sorológicas de doença autoimune. A presença, em alguns casos, de autoanticorpos dirigidos contra um antígeno tubular, semelhante àquele identificado em ratos com uma forma induzida de nefrite intersticial, sugere que uma resposta autoimune pode estar envolvida. À semelhança da TINU e da nefrite intersticial granulomatosa, a NIA idiopática responde à terapia com glicocorticoides, porém pode seguir uma evolução recidivante, exigindo tratamento de manutenção com outro agente imunossupressor **(Fig. 340.1 e Quadro 340.2)**.

NIA ASSOCIADA A INFECÇÃO

A NIA também pode ocorrer como reação inflamatória local a uma infecção microbiana

(Quadro 340.1) e deve ser diferenciada da pielonefrite bacteriana aguda (Cap. 162). Em geral, a pielonefrite bacteriana aguda não causa insuficiência renal aguda, a não ser que acometa ambos os rins ou produza choque séptico. Na atualidade, a NIA associada a infecção é observada com mais frequência em pacientes imunocomprometidos, particularmente em receptores de transplante renal com reativação do poliomavírus BK (Caps. 169 e 337).

DISTÚRBIOS POR DEPÓSITO DE CRISTAIS E TUBULOPATIAS OBSTRUTIVAS

Pode ocorrer insuficiência renal aguda quando cristais de vários tipos depositam-se nas células tubulares e no interstício ou quando causam obstrução dos túbulos. Pode-se observar a ocorrência de insuficiência renal aguda oligúrica, em geral acompanhada de dor no flanco em consequência de obstrução tubular, em pacientes tratados com sulfadiazina para toxoplasmose, com indinavir e atazanavir para HIV e com aciclovir intravenoso para infecções graves por herpes-vírus. O exame de urina revela cristais de sulfonamida em “feixes de trigo”, grupamentos individuais ou paralelos de cristais de indinavir em forma de agulhas ou cristais de aciclovir birrefringentes vermelho-verdes em forma de agulha. Esse efeito adverso é geralmente precipitado por hipovolemia, sendo reversível com repleção do volume com soro fisiológico e suspensão do fármaco. Também foi relatada uma NIA franca causada pelo depósito de cristais de indinavir, distinta da doença obstrutiva.

A obstrução tubular aguda também é a causa de insuficiência renal oligúrica em pacientes com *nefropatia aguda por urato.* Em geral, resulta da hiperuricemia grave em consequência da síndrome de lise tumoral em pacientes com distúrbios linfo ou mieloproliferativos tratados com agentes citotóxicos, porém também pode ocorrer de modo espontâneo antes do início do tratamento (Cap. 331). A cristalização do ácido úrico nos túbulos e no sistema coletor leva à obstrução parcial ou completa dos ductos coletores, da pelve renal ou do ureter. Pode-se detectar um precipitado denso de cristais de ácido úrico birrefringentes na urina, habitualmente em associação a hematúria microscópica ou macroscópica. O alopurinol profilático diminui o risco de nefropatia por ácido úrico, porém não tem nenhum benefício quando a lise tumoral já ocorreu. Uma vez estabelecida a oligúria, as tentativas de aumentar o fluxo tubular e a solubilidade do ácido úrico com diurese alcalina podem ter algum benefício; entretanto, o tratamento de emergência com hemodiálise ou rasburicase, uma urato oxidase recombinante, costuma ser necessário para reduzir rapidamente os níveis de ácido úrico e restaurar a função renal.

O depósito de cristais de oxalato de cálcio nas células tubulares e no interstício pode resultar em disfunção renal permanente em pacientes que sobrevivem à intoxicação por etilenoglicol, em pacientes com hiperoxalúria entérica pela ressecção ileal ou por cirurgia de derivação do intestino delgado, e naqueles com hiperoxalúria hereditária **(Cap. 342)**. A *nefropatia aguda por fosfato* é uma complicação incomum, porém grave, do uso de *Phospho-soda* oral como laxativo ou para preparação do intestino para colonoscopia. Resulta do depósito de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos e no interstício e ocorre particularmente em indivíduos com disfunção renal prévia e hipovolemia. Por esse motivo, a *Phospho-soda* deve ser evitada em pacientes com doença renal crônica.

NEFROPATIA POR CILINDROS DE CADEIAS LEVES

Os pacientes com mieloma múltiplo podem desenvolver insuficiência renal aguda na presença de hipovolemia, infecção ou hipercalcemia, ou após exposição a AINE ou a meios de contraste radiográficos. O diagnóstico de nefropatia por cilindros de cadeias leves (NCCL) – comumente conhecida como *rim do mieloma* – deve ser considerado em pacientes que não conseguem se recuperar quando o fator precipitante é corrigido, ou em qualquer paciente idoso com insuficiência renal aguda sem outra explicação.

Nesse distúrbio, as cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais (proteínas de Bence-Jones) filtradas formam agregados intratubulares com a proteína de Tamm-Horsfall secretada no túbulo distal. Os cilindros, além de obstruir o fluxo tubular nos néfrons acometidos, desencadeiam uma reação de células gigantes ou de corpo estranho e podem levar à ruptura tubular, resultando em fibrose intersticial **(Fig. 340.3)**. Embora a NCCL ocorra geralmente em pacientes com mieloma múltiplo diagnosticado e na presença de um grande volume de plasmócitos, o distúrbio também deve ser considerado como possível diagnóstico em pacientes com gamopatia monoclonal diagnosticada, mesmo na ausência de mieloma franco. As cadeias leves monoclonais filtradas também podem causar manifestações renais menos pronunciadas na ausência de obstrução, devido à sua toxicidade direta para as células tubulares proximais e à formação de cristais intracelulares. Isso pode resultar em distúrbios tubulares isolados como ATR ou síndrome de Fanconi completa.

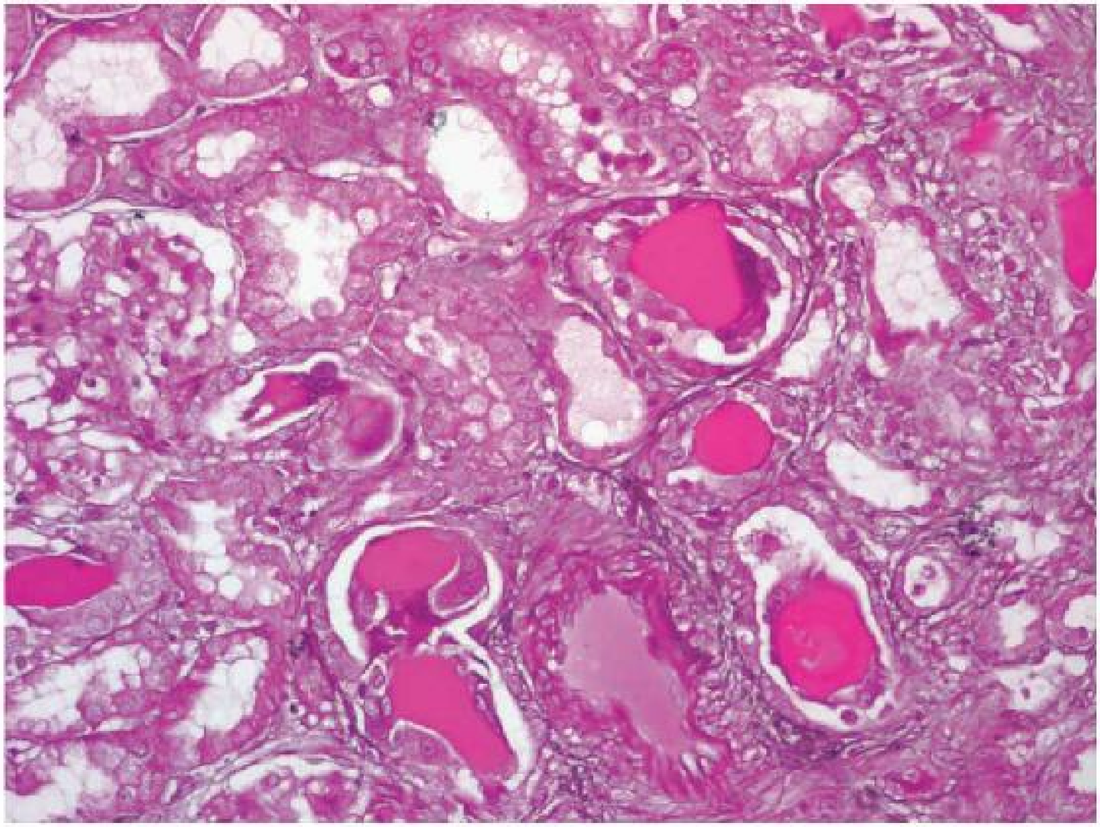

FIGURA 340.3 Aspecto histológico da nefropatia com cilindros do mieloma. Uma biópsia renal corada por hematoxilina-eosina revela muitos túbulos atróficos repletos de cilindros eosinofílicos (que consistem em proteína de Bence-Jones), circundados por reações de células gigantes. *(Cortesia do Dr. Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine; com autorização.)*

Diagnóstico Os indícios clínicos para o diagnóstico consistem em anemia, dor óssea, hipercalcemia e *anion gap* normal devido à hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. As tiras reagentes para urina detectam a presença de albumina, mas não as cadeias leves de imunoglobulinas; entretanto, a detecção laboratorial de quantidades aumentadas de proteína em uma amostra de urina e a obtenção de um resultado negativo em tiras reagentes são altamente sugestivas da presença de proteína de Bence-Jones na urina. Amostras de soro e de urina devem ser enviadas para eletroforese das proteínas e imunofixação para a detecção e identificação de uma banda monoclonal potencial. Dispõe-se de um método sensível para detectar cadeias leves livres na urina e no soro.

TRATAMENTO NEFROPATIA POR CILINDROS DE CADEIAS LEVES

O tratamento tem por objetivo corrigir os fatores precipitantes, como hipovolemia e hipercalcemia, interromper os agentes nefrotóxicos potenciais e tratar a discrasia de plasmócitos subjacente **(Cap. 136)**; a plasmaférese para remover as cadeias leves tem valor questionável na NCCL.

INFILTRAÇÃO LINFOMATOSA DO RIM

A infiltração intersticial por linfócitos B malignos constitui um achado comum na necropsia de pacientes que morreram de leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin; entretanto, trata-se em geral de um achado incidental. Raramente, esses infiltrados podem causar aumento maciço dos rins e insuficiência renal aguda oligúrica. Embora os glicocorticoides em altas doses e a quimioterapia subsequente resultem frequentemente na recuperação da função renal, o prognóstico nesses casos costuma ser reservado.

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS CRÔNICAS

Os progressos nas medidas de saúde ocupacional e pública, junto com a proibição dos analgésicos de venda livre contendo fenacetina, levaram a um notável declínio da incidência de nefrite intersticial crônica (NIC) por exposição a metais pesados – em particular chumbo e cádmio – e da nefropatia por analgésicos na América do Norte. Hoje, a NIC constitui mais frequentemente o resultado de isquemia renal ou ocorre em consequência de doença glomerular primária **(Cap. 338)**. Outras formas importantes de NIC resultam de anomalias do desenvolvimento ou de doenças hereditárias, como a nefropatia de refluxo ou a nefropatia falciforme, e podem não ser reconhecidas até a adolescência ou a idade adulta. Embora seja impossível reverter a lesão que já ocorreu, pode-se evitar uma deterioração maior ou pode-se, pelo menos, diminuir a sua progressão nesses casos por meio do tratamento da hipertensão glomerular, um denominador comum no desenvolvimento da GESF secundária e perda progressiva dos néfrons funcionais. Como consequência, o reconhecimento e a detecção precoce dos pacientes de alto risco podem impedir o desenvolvimento de doença renal em estágio terminal (DRET).

REFLUXO VESICOURETERAL E NEFROPATIA POR REFLUXO

A nefropatia por refluxo é a consequência do refluxo vesicoureteral (RVU) ou de outras anomalias urológicas no início da infância. Era antigamente denominada *pielonefrite crônica,* pois se acreditava que fosse o resultado de infecções do trato urinário (ITU) recorrentes na infância. O RVU origina-se de um fluxo urinário retrógrado anormal da bexiga para um ou ambos os ureteres e os rins, devido a válvulas ureterovesicais de localização incorreta e incompetentes **(Fig. 340.4)**. Embora o refluxo estéril de alta pressão possa comprometer o crescimento normal dos rins, quando ele ocorre em associação a ITU recorrentes no início da infância, o resultado consiste em cicatrizes intersticiais focais e atrofia tubular. A perda de néfrons funcionantes leva à hipertrofia dos glomérulos remanescentes e, posteriormente, GESF secundária. Com frequência, a nefropatia por refluxo só é percebida no início da vida adulta, quando se detecta a presença de doença renal crônica durante uma avaliação de rotina ou durante a gravidez. Os adultos afetados são frequentemente assintomáticos, mas podem fornecer uma história de enurese prolongada ou ITU recorrentes durante a infância, e apresentam insuficiência renal variável, hipertensão, proteinúria leve a moderada e sedimento urinário inespecífico. Quando ambos os rins são afetados, a doença costuma evoluir de modo inexorável para a DRET no decorrer de vários anos, apesar da ausência de infecções urinárias ou refluxo. A presença de um único rim acometido pode não ser detectada, exceto pela ocorrência de hipertensão. A ultrassonografia renal em adultos costuma revelar rins pequenos e assimétricos com contornos irregulares, córtex delgados e regiões de hipertrofia compensatória (Fig. 340.4).

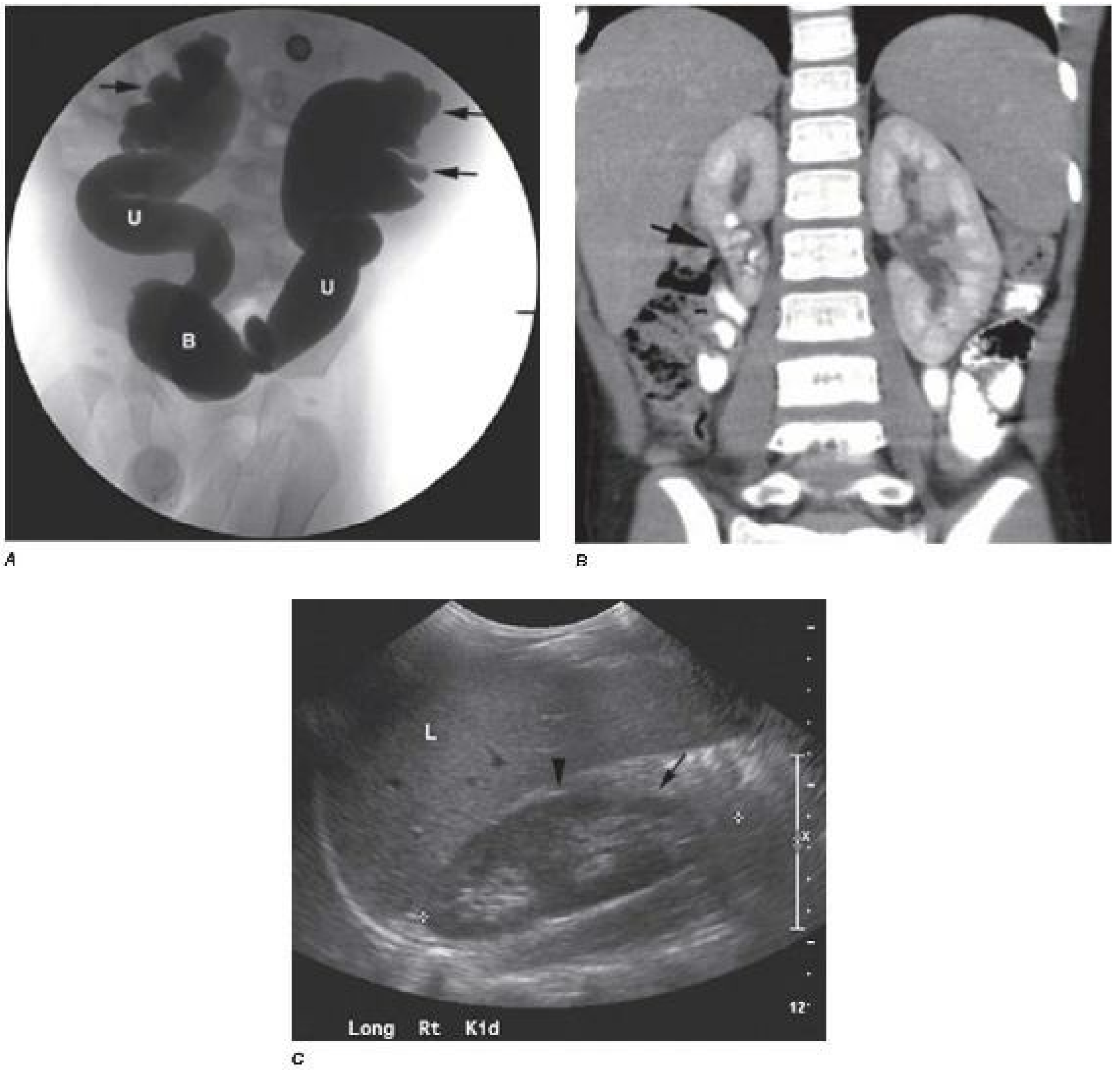

FIGURA 340.4 Radiografias de refluxo vesicoureteral (RVU) e nefropatia por refluxo. *A.* Cistouretrograma miccional em um lactente de 7 meses de idade com RVU

bilateral de alto grau, evidenciado por cálices claviformes (*setas*) e ureteres (U) sinuosos dilatados entrando na bexiga (B). ***B.*** Tomografia computadorizada do abdome (reconstrução de plano coronal) em uma criança, mostrando a presença de cicatriz pronunciada da porção inferior do rim direito (*seta*) ***C.*** Ultrassonografia do rim direito, mostrando a perda de parênquima no polo inferior, devido a cicatriz (*seta*) e hipertrofia da região média (*ponta de seta*) . *(Cortesia do Dr. George Gross, University of Maryland Medical Center; com autorização.)*

TRATAMENTO

REFLUXO VESICOURETERAL E NEFROPATIA POR REFLUXO

Foi constatado que a manutenção de uma urina estéril na infância limita a ocorrência de cicatriz dos rins. A reimplantação cirúrgica dos ureteres na bexiga para restaurar a competência está indicada para crianças pequenas com refluxo de alto grau persistente, porém é inefetiva e não está indicada para adolescentes ou adultos após a ocorrência de cicatriz. O controle agressivo da pressão arterial com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e outros agentes é efetivo para reduzir a proteinúria e pode impedir significativamente a deterioração adicional da função renal.

NEFROPATIA FALCIFORME

A patogênese e as manifestações clínicas da nefropatia falciforme estão descritas no **Capítulo 341**. Pode haver evidências de lesão tubular na infância e no início da adolescência na forma de poliúria, devido à capacidade de concentração reduzida ou à acidose tubular renal tipo IV, anos antes da ocorrência de perda significativa dos néfrons e proteinúria devido à GESF secundária. O reconhecimento precoce dessas anormalidades renais sutis ou o desenvolvimento de microalbuminúria em uma criança com anemia falciforme podem justificar uma consulta com um nefrologista e/ou a instituição de um tratamento com IECA em baixas doses. A necrose papilar pode resultar de isquemia, devido à falcização dos eritrócitos na rede vascular medular relativamente hipoxêmica e hipertônica, e manifesta-se na forma de hematúria macroscópica e obstrução ureteral por papilas isquêmicas descamadas **(Quadro 340.3)**.

QUADRO 340.3 PRINCIPAIS CAUSAS DE NECROSE PAPILAR
Nefropatia por analgésicos
Nefropatia falciforme
Diabetes com infecção do trato urinário
Uso prolongado de AINE (raro)

Abreviação: AINE, anti-inflamatório não esteroide.

ANORMALIDADES TUBULOINTERSTICIAIS ASSOCIADAS À GLOMERULONEFRITE

As glomerulopatias primárias costumam estar associadas à lesão dos túbulos e do interstício. Isso pode ser ocasionalmente devido ao mesmo processo patológico que afeta o glomérulo e o tubulointerstício, como no caso do depósito de imunocomplexos na nefrite lúpica. Entretanto, com mais frequência, as alterações tubulointersticiais crônicas ocorrem como consequência secundária de disfunção glomerular prolongada. Os mecanismos potenciais pelos quais a doença glomerular pode causar lesão tubulointersticial incluem lesão das células epiteliais mediada por proteinúria, ativação das células tubulares por citocinas e pelo complemento, ou redução do fluxo sanguíneo peritubular, resultando em isquemia tubulointersticial distal, em particular no caso de glomérulos que estão globalmente obsolescentes devido à glomerulonefrite grave. Com frequência, é difícil identificar a causa inicial da lesão por biópsia renal em um paciente que apresenta doença renal avançada nesse contexto.

NEFROPATIA POR ANALGÉSICOS

A nefropatia por analgésicos resulta do uso prolongado de compostos analgésicos que contêm fenacetina (proibida nos EUA desde 1983), ácido acetilsalicílico e cafeína. Em sua forma clássica, a nefropatia por analgésicos caracteriza-se por insuficiência renal, necrose papilar **(Quadro 340.3)** atribuível à suposta concentração do fármaco em níveis tóxicos na medula interna, e constelação radiográfica de pequenos rins fibróticos com calcificações papilares, que são mais bem identificadas por tomografia computadorizada **(Fig. 340.5)**. Os pacientes também podem apresentar poliúria devido à redução da capacidade de concentração e acidose metabólica sem *anion gap* em razão da lesão tubular. A eliminação de uma papila necrótica descamada pode causar hematúria macroscópica e cólica ureteral devido à obstrução ureteral. Os indivíduos com DRET em consequência de nefropatia por analgésicos correm risco aumentado de neoplasia maligna urotelial em comparação com pacientes com outras causas de insuficiência renal. Os estudos de coorte recentes em indivíduos com função renal basal normal sugerem que o uso crônico moderado de preparações de analgésicos atualmente disponíveis nos Estados Unidos, incluindo paracetamol e AINE, não parece causar a constelação de achados conhecida como nefropatia analgésica, embora os indivíduos com depleção de volume e aqueles com doença renal crônica tenham maior risco de toxicidade renal relacionada ao uso de AINE. Todavia, recomenda-se que os usuários abusivos de paracetamol e AINE sejam submetidos a rastreamento para evidências de doença renal.

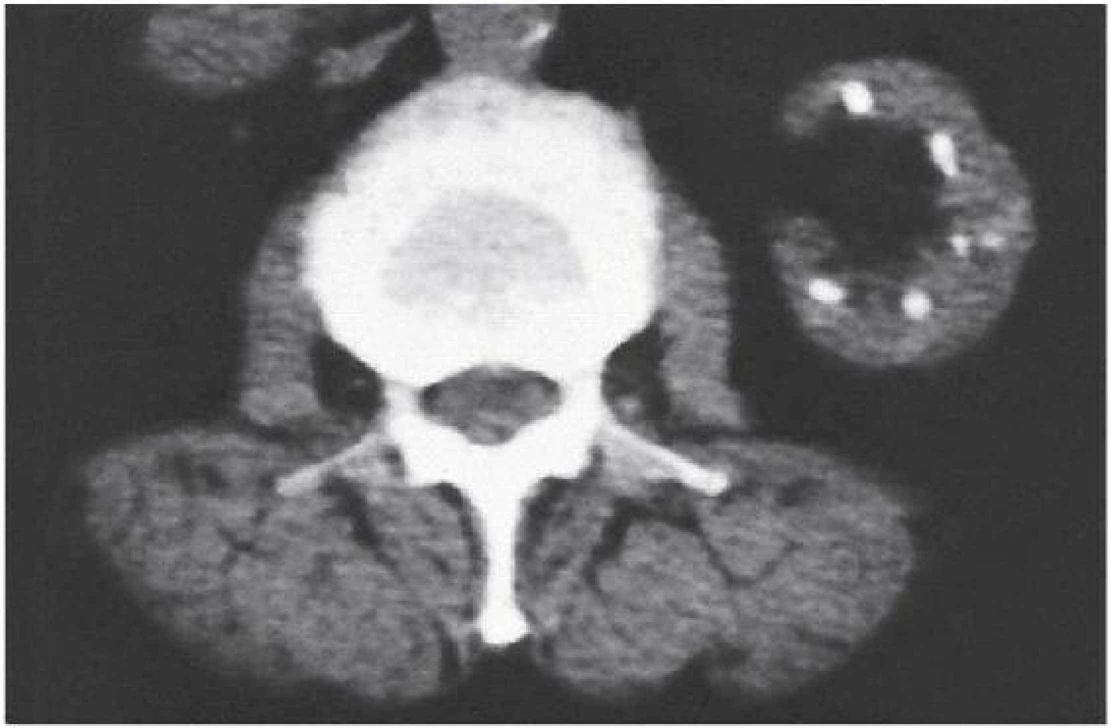

FIGURA 340.5 Aspecto radiológico da nefropatia por analgésicos. A tomografia computadorizada sem contraste mostra um rim esquerdo atrófico com calcificações papilares em padrão de grinalda. (*Reimpressa, com autorização,* d e *Macmillan Publishers, Ltd., MM Elseviers et al: Kidney International 48:1316, 1995.)*

NEFROPATIA POR ÁCIDO ARISTOLÓQUICO

Duas formas aparentemente não relacionadas de NIC, a nefropatia por ervas medicinais chinesas e a nefropatia endêmica dos Bálcãs, foram recentemente ligadas ao agente etiológico subjacente, o ácido aristolóquico, e, hoje, são coletivamente designadas como nefropatia por ácido aristolóquico (NAA). Na nefropatia por ervas medicinais chinesas, descrita pela primeira vez no início da década de 1990 em mulheres jovens utilizando preparações de ervas medicinais chinesas tradicionais como parte de um regime de emagrecimento, um dos agentes agressores foi identificado como o ácido aristolóquico, um carcinógeno conhecido da planta *Aristolochia*. Várias espécies de *Aristolochia* têm sido usadas em fitoterápicos tradicionais há séculos e continuam disponíveis, apesar das proibições oficiais de seu uso em muitos países. Evidências moleculares também implicaram o ácido aristolóquico na nefropatia endêmica dos Bálcãs, uma nefrite tubulointersticial crônica observada principalmente em cidades localizadas ao longo dos afluentes do Rio Danúbio e descrita pela primeira vez na década de 1950. Embora a via de exposição exata não seja conhecida com certeza, a contaminação de preparações de cereais locais com sementes de espécies de *Aristolochia* parece mais provável. O ácido aristolóquico, após exposição prolongada, produz fibrose intersticial renal, com escassez relativa de infiltrados celulares. O sedimento urinário é inexpressivo, com raros leucócitos e proteinúria apenas leve. A anemia pode ser desproporcionalmente grave em relação ao nível de disfunção renal. O diagnóstico definitivo de NAA exige duas das três características seguintes: histologia característica na biópsia renal; confirmação de ingestão de ácido aristolóquico; e detecção de produtos de adição de aristolactam-DNA no rim ou no tecido do trato urinário. Estas últimas lesões representam uma assinatura molecular da lesão do DNA derivada do ácido aristolóquico e, com frequência, consistem em transversões A:T para T:A características. Em função dessa atividade mutagênica, a NAA está associada a uma incidência muito alta de neoplasias uroteliais do trato urinário superior, com risco relacionado com a dose cumulativa. Justifica-se uma vigilância com tomografia computadorizada, ureteroscopia e citologia da urina, e deve-se considerar a realização de nefroureterectomia bilateral quando um paciente alcança o estágio de DRET.

NEFRITE INTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

A nefrite intersticial cariomegálica é uma forma incomum de doença renal crônica lentamente progressiva com proteinúria leve, fibrose intersticial, atrofia tubular e núcleos curiosamente aumentados das células epiteliais tubulares proximais. O distúrbio foi ligado a mutações de *FAN1*, uma nuclease envolvida no reparo do DNA, que podem tornar os portadores da mutação suscetíveis a agentes ambientais que danificam o DNA.

NEFROPATIA ASSOCIADA AO LÍTIO

O uso de sais de lítio no tratamento do transtorno maníaco-depressivo pode ter várias sequelas renais, das quais a mais comum é o diabetes insípido nefrogênico, que se manifesta na forma de poliúria e polidipsia. O lítio acumula-se nas células principais do ducto coletor ao entrar pelos canais epiteliais de sódio (CENa), onde inibe a glicogênio sintase quinase 3β e infrarregula os canais de água de aquaporina regulados pela vasopressina. Com menos frequência, ocorre desenvolvimento de nefrite tubulointersticial crônica após uso prolongado de lítio (>10 a 20 anos), que tem mais probabilidade de acometer pacientes que sofreram episódios repetidos de níveis tóxicos de lítio. Os achados na biópsia renal incluem fibrose intersticial e atrofia tubular que são desproporcionais ao grau de glomerulosclerose ou de doença vascular, infiltrado linfócito esparso e pequenos cistos ou dilatação do túbulo distal e ducto coletor altamente característicos desse distúrbio. O grau de fibrose intersticial correlaciona-se com a duração e a dose cumulativa de lítio. Os indivíduos com nefropatia associada ao lítio costumam ser assintomáticos, com proteinúria mínima, poucos leucócitos urinários e pressão arterial normal. Alguns pacientes desenvolvem proteinúria mais grave, devido à GESF secundária, o que pode contribuir para a perda adicional da função renal.

TRATAMENTO NEFROPATIA ASSOCIADA AO LÍTIO

A função renal deve ser acompanhada regularmente nos pacientes que tomam lítio, e deve-se ter cautela em pacientes com doença renal subjacente. O uso de amilorida para inibir a entrada do lítio através do CENa tem sido efetivo para evitar e tratar o diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio, porém ainda não foi esclarecido se esse fármaco irá prevenir a NIC induzida pelo lítio. Uma vez detectada a nefropatia associada ao lítio, a suspensão do lítio na tentativa de evitar qualquer deterioração renal adicional pode ser problemática, visto que o lítio é um efetivo estabilizador do humor que, com frequência, não é totalmente substituído por outros agentes. Além disso, apesar da interrupção do lítio, a doença renal crônica nesses pacientes é, com frequência, irreversível e pode evoluir lentamente para DRET. A abordagem mais prudente consiste em monitorar frequentemente os níveis de lítio e em ajustar a sua dose para evitar níveis tóxicos (de preferência <1 mEq/L). Essa conduta é de particular importância, visto que a depuração do lítio é menos efetiva com o declínio da função renal. Nos casos em que ocorre proteinúria significativa, deve-se iniciar o tratamento com IECA ou BRA.

NEFROTOXICIDADE DOS INIBIDORES DA CALCINEURINA

Os agentes imunossupressores inibidores da calcineurina (ICN), a ciclosporina e o tacrolimo, podem causar lesão renal tanto aguda quanto crônica. As formas agudas podem resultar de causas vasculares, como vasoconstrição ou desenvolvimento de microangiopatia trombótica, ou podem ser devidas a uma tubulopatia tóxica. A lesão renal crônica induzida por ICN é observada em receptores de transplante de órgãos sólidos (incluindo coração-pulmão e fígado) e manifesta-se com uma redução lenta, porém irreversível, da taxa de filtração glomerular, com proteinúria leve e hipertensão arterial. A hiperpotassemia é uma complicação relativamente comum causada, em parte, pela resistência tubular à aldosterona. As alterações histológicas no tecido renal incluem fibrose intersticial focal e atrofia tubular, frequentemente em um padrão "listrado". Além disso, a vasculatura intrarrenal costuma demonstrar a presença de hialinose, e pode haver também glomerulosclerose focal. Podem ocorrer alterações semelhantes em pacientes que recebem ICN para doenças autoimunes, embora as doses sejam, em geral, mais baixas do que aquelas usadas para transplante de órgãos. A redução da dose ou evitar o uso de ICN parecem atenuar as alterações tubulointersticiais crônicas, mas podem aumentar o risco de rejeição e perda do enxerto.

NEFROPATIA POR METAIS PESADOS (CHUMBO)

Os metais pesados, como o chumbo ou o cádmio, podem levar a um processo tubulointersticial crônico após exposição prolongada. A doença como entidade não é mais diagnosticada com frequência, visto que essa exposição a metais pesados foi acentuadamente reduzida devido ao reconhecimento dos riscos do chumbo para a saúde e à sua consequente remoção da maioria dos produtos comerciais e combustíveis. Todavia, a exposição ocupacional é possível em pessoas que trabalham na fabricação ou destruição de baterias, remoção de tintas à base de chumbo ou fabricação de ligas e equipamento elétrico (cádmio) em países onde a regulação industrial é menos rigorosa. Além disso, a ingestão de uísque destilado ilegalmente em recipientes contaminados com chumbo tem sido uma das fontes mais frequentes de exposição ao chumbo.

Os sinais iniciais da intoxicação crônica pelo chumbo são atribuíveis à disfunção tubular proximal, em particular hiperuricemia em consequência da secreção diminuída de urato. A tríade de "gota saturnina", hipertensão e insuficiência renal deve levar o médico a indagar especificamente a possibilidade de exposição ao chumbo. Infelizmente, a avaliação do excesso de chumbo não é tão direta quanto solicitar um exame de sangue; os métodos preferidos consistem em determinar o chumbo urinário após a infusão de um agente quelante ou por meio de fluoroscopia radiográfica do osso. Vários estudos recentes mostraram a existência de uma associação entre a exposição crônica a baixos níveis de chumbo e a diminuição da função renal, embora qualquer um desses dois fatores possa ter sido o evento primário. Nos pacientes que apresentam NIC de origem incerta e carga de chumbo corporal total elevada, foi constatado que os tratamentos repetidos com quelação do chumbo reduzem o declínio da função renal.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Os distúrbios que levam a níveis excessivamente altos ou baixos de certos eletrólitos e produtos do metabolismo também podem resultar em doença renal crônica, se não forem tratados.

NEFROPATIA CRÔNICA POR ÁCIDO ÚRICO

A constelação de achados patológicos observados na *nefropatia gotosa* é muito rara hoje e tem mais interesse histórico do que importância clínica, visto que a gota é bem controlada com alopurinol e outros agentes. Entretanto, há evidências emergentes de que a hiperuricemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença renal crônica, talvez por meio de lesão endotelial. As interações complexas de hiperuricemia, hipertensão e insuficiência renal ainda não estão totalmente elucidadas. Na atualidade, a nefropatia gotosa tem mais tendência a ser observada em pacientes com gota tofácea grave e hiperuricemia prolongada devido a um distúrbio hereditário do metabolismo das purinas **(Cap. 431e)**. Essa condição deve ser diferenciada da nefropatia hiperuricêmica juvenil, uma forma de doença renal cística medular causada por mutações na uromodulina (UMOD) **(Cap. 339)**. Ao exame histológico, o aspecto distintivo da nefropatia gotosa consiste na presença de depósitos cristalinos de ácido úrico e sais de urato monossódico no parênquima renal. Esses depósitos não apenas causam obstrução intrarrenal, como também desencadeiam uma resposta inflamatória, resultando em infiltração linfocítica, reação de células gigantes do tipo corpo estranho e, por fim, fibrose, sobretudo nas regiões medulares e papilares do rim. Tendo em vista que os pacientes com gota muitas vezes apresentam hipertensão e hiperlipidemia, as alterações degenerativas das arteríolas renais podem constituir uma característica notável da anormalidade histológica, desproporcional aos outros defeitos morfológicos. Clinicamente, a nefropatia gotosa é uma causa insidiosa de doença renal crônica. No início de sua evolução, a taxa de filtração glomerular pode ser quase normal, frequentemente apesar das alterações morfológicas no interstício medular e cortical, proteinúria e diminuição da capacidade de concentração urinária. O tratamento com alopurinol e a alcalinização da urina costumam ser efetivos para prevenir a nefrolitíase por ácido úrico e as consequências dos cálculos renais recorrentes; entretanto, a nefropatia gotosa pode ser intratável com tais medidas. Além disso, não foi demonstrado consistentemente que o uso de alopurinol na hiperuricemia assintomática melhora a função renal.

NEFROPATIA HIPERCALCÊMICA

(Ver também Cap. 424.) A hipercalcemia crônica, como a que ocorre no hiperparatireoidismo primário, na sarcoidose, no mieloma múltiplo, na intoxicação por vitamina D ou na doença óssea metastática, pode causar doença tubulointersticial e insuficiência renal progressiva. A lesão mais precoce consiste em uma alteração degenerativa focal nos epitélios renais, principalmente nos ductos coletores, nos túbulos distais e nas alças de Henle. A necrose das células tubulares resulta em obstrução dos néfrons e estase da urina intrarrenal, favorecendo a precipitação local de sais de cálcio e a ocorrência de infecção. Por fim, ocorrem dilatação e atrofia dos túbulos, bem como fibrose intersticial, infiltração de leucócitos mononucleares e depósito intersticial de cálcio (nefrocalcinose). A deposição de cálcio também pode ocorrer nos glomérulos e nas paredes das arteríolas renais.

Clinicamente, o defeito mais notável consiste na incapacidade de concentração máxima da urina devido à redução da responsividade dos ductos coletores à arginina-vasopressina e ao transporte deficiente de sódio e cloreto na alça de Henle. Também ocorrem reduções na TFG e do fluxo sanguíneo renal na hipercalcemia tanto aguda quanto prolongada. Por fim, a hipercalcemia não controlada resulta em lesão tubulointersticial grave e insuficiência renal franca. As radiografias de abdome podem demonstrar nefrocalcinose, bem como nefrolitíase, sendo esta última devida à hipercalciúria que frequentemente acompanha a hipercalcemia.

O tratamento consiste em reduzir a concentração sérica de cálcio para valores normais e corrigir a anormalidade primária do metabolismo do cálcio **(Cap. 424)**. A disfunção renal da hipercalcemia aguda pode ser totalmente reversível. Entretanto, a insuficiência renal progressiva gradual, relacionada com a hipercalcemia crônica, pode não melhorar, mesmo com a correção do distúrbio do cálcio.

NEFROPATIA HIPOPOTASSÊMICA

Os pacientes com hipopotassemia prolongada e grave em consequência do abuso crônico de laxativos ou diuréticos, vômito sub-reptício ou aldosteronismo primário podem desenvolver uma lesão tubular reversível, caracterizada pela degeneração vacuolar das células tubulares proximais e distais. Por fim, podem ocorrer atrofia tubular e dilatação cística acompanhadas de fibrose intersticial, levando à doença renal crônica irreversível. A correção da hipopotassemia no momento oportuno irá impedir a progressão, porém a hipopotassemia persistente pode causar DRET.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As causas da nefrite intersticial aguda e crônica variam amplamente no mundo. A nefropatia por analgésicos continua sendo observada em países onde há uma fácil disponibilidade de preparações combinadas de analgésicos contendo fenacetina. Os adulterantes em ervas medicinais e medicamentos tradicionais não regulamentados representam uma ameaça em termos de nefrite intersticial tóxica, conforme exemplificado pela contaminação de preparados de ervas medicinais para emagrecimento com ácido aristolóquico. A contaminação de fontes alimentares com toxinas, como o recente surto de nefrolitíase e insuficiência renal aguda devido à contaminação de fórmulas lácteas para lactentes com melanina, representa um risco contínuo. A exposição em larga escala ao ácido aristolóquico continua prevalente em muitos países asiáticos, onde o uso tradicional de ervas medicinais é comum. Enquanto a exposição industrial ao chumbo e ao cádmio desapareceu, em grande parte, como causa de nefrite intersticial crônica nos países desenvolvidos, continua sendo um risco de nefrotoxicidade em países onde essa exposição não está tão bem controlada. Novas formas endêmicas de doença renal crônica continuam sendo descritas, como a nefropatia observada entre trabalhadores em plantações nas costas do Pacífico na América Central, que pode estar relacionada à exposição repetida ao calor e perdas hídricas.

341

Lesão vascular do rim

Nelson Leung, Stephen C. Textor

A circulação renal é complexa e caracteriza-se por uma rede arteriolar altamente perfundida, que alcança as estruturas glomerulares corticais adjacentes aos vasos retos de fluxo mais lento, que descem para os segmentos medulares. Os distúrbios dos vasos de maior calibre, incluindo estenose da artéria renal e doença ateroembólica, são discutidos no **Capítulo 354**. O presente capítulo examina os distúrbios primários dos microvasos renais, muitos dos quais estão associados a trombose e hemólise.

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA

A microangiopatia trombótica (MAT) caracteriza-se por lesão das células endoteliais, que estão espessadas, edemaciadas ou que se desprendem principalmente das arteríolas e dos capilares. Os trombos plaquetários e hialinos que causam oclusão parcial ou completa constituem parte integrante da histopatologia da MAT. Em geral, a MAT resulta de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), com suas características típicas de trombocitopenia e presença de esquistócitos. No rim, a MAT caracteriza-se por edema das células endocapilares (endoteliose), trombos de fibrina, tampões plaquetários, fibrose da íntima arterial e um padrão membranoproliferativo. Os trombos de fibrina podem estender-se no polo vascular arteriolar, produzindo colapso glomerular e, algumas vezes, necrose cortical. Nos rins que se recuperam de MAT aguda, pode-se observar a ocorrência de glomerulosclerose segmentar focal secundária. As doenças associadas a essa lesão incluem púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), hipertensão maligna, crise renal da esclerodermia, síndrome antifosfolipídeo, pré-eclâmpsia/síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas), infecção pelo HIV e nefropatia por irradiação.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA/PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

A SHU e a PTT são os protótipos da AHMA. Historicamente, a SHU e a PTT foram diferenciadas sobretudo por suas diferenças clínicas e epidemiológicas. A PTT desenvolve-se mais em adultos, e acreditava-se que incluía, com mais frequência, um comprometimento neurológico. A SHU ocorre mais em crianças, particularmente quando associada a diarreia hemorrágica. Todavia, a SHU atípica (SHUa) pode aparecer pela primeira vez na vida adulta, e testes mais acurados revelaram que o comprometimento neurológico é tão comum na SHU quanto na PTT. Por conseguinte, a SHU e a PTT atualmente devem ser diferenciadas e tratadas com base nas suas características fisiopatológicas específicas.

Síndrome hemolítico-urêmica A SHU é definida, em termos gerais, pela presença de AHMA e comprometimento renal. São reconhecidas pelo menos quatro variantes. A mais comum é a SHU por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC), também conhecida como D^+SHU ou SHU por *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC). A maioria dos casos envolve crianças com < 5 anos de idade, porém os adultos também são suscetíveis, conforme evidenciado por um surto ocorrido em 2011 na Europa Setentrional. Em > 80% dos casos, a diarreia, que é frequentemente sanguinolenta, precede a AHMA em uma semana. É frequente a ocorrência de dor abdominal, cólica e vômitos, enquanto a febre costuma estar ausente. Com frequência, observa-se o desenvolvimento de sintomas neurológicos, incluindo disfasia, hiperreflexia, visão turva, déficits de memória, encefalopatia, perseveração e agrafia, em particular nos adultos. Nos casos graves, podem ocorrer convulsões e infarto cerebral. A SHU por STEC é causada pelas toxinas Shiga (Stx1 e Stx2), também designadas como *verotoxinas*. Essas toxinas são produzidas por determinadas cepas de *E. coli* e *Shigella dysenteriae*. Nos Estados Unidos (EUA) e na Europa, a cepa de STEC mais comum é O157:H7, porém já ocorreu SHU devido a outras cepas (O157/H$^-$, O111:H$^-$, O26:H11/H$^-$, O145:H28 e O104:H4). Após entrar na circulação, a toxina Shiga liga-se ao receptor de superfície glicolipídeo, a globotriasolceramida (Gb3), que é ricamente expresso nas células da microvasculatura renal. Por meio de sua ligação, a toxina entra nas células, induzindo as citocinas inflamatórias (interleucina 8 [IL-8], proteína quimiotática dos monócitos 1 [MCP-1] e fator derivado das células estromais 1 [SDF-1] e receptores de quimiocinas (CXCR4 e CXCR7); essa ação resulta na agregação plaquetária e no processo microangiopático. *Streptococcus pneumoniae* também pode causar SHU. Determinadas cepas produzem uma neuraminidase, que cliva os componentes do ácido N-acetilneuramínico que cobrem o antígeno de Thomsen-Friedenreich nas plaquetas e células endoteliais. A exposição desse antígeno normalmente críptico à IgM pré-formada resulta em AHMA grave.

A SHU atípica resulta de uma desregulação congênita do complemento. Os pacientes afetados apresentam baixos níveis de C3 e níveis normais de C4 característicos da ativação da via alternativa. A deficiência de fator H, que constitui o defeito mais comum, tem sido ligada a famílias com SHUa. O fator H compete com o fator B para impedir a formação de C3bBb e atua como cofator do fator I, que degrada de modo proteolítico o C3b. Foram identificadas mais de 70 mutações do gene do fator H. A maioria consiste em mutações *missense*, que produzem anormalidades na região C-terminal, afetando a sua ligação ao C3b, mas não sua concentração. Outras mutações resultam em baixos níveis ou ausência completa da proteína. Foram também relatadas deficiências em outras proteínas reguladoras do complemento, como fator I, fator B, proteína cofator da membrana (CD46), C3, proteína relacionada ao fator H do complemento 1 (CFHR1), CFHR3, CFHR5 e trombomodulina. Por fim, foi descoberta uma variante autoimune da SHUa. A DEAP-SHU (deficiente para a proteína CFHR e positivo para autoanticorpo contra o fator H) ocorre quando há formação de autoanticorpo dirigido contra o fator H. A DEAP-SHU está frequentemente associada a uma deleção de um fragmento de 84-kb do cromossomo que codifica o CFHR1 e CFHR3. O autoanticorpo bloqueia a ligação do fator H ao C3b e à C3 convertase ligada à superfície.

Púrpura trombocitopênica trombótica Tradicionalmente, a PTT caracteriza-se pela pêntade: AHMA, trombocitopenia, sintomas neurológicos, febre e insuficiência renal. A fisiopatologia da PTT envolve o acúmulo de multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand em consequência da ausência ou acentuada redução da atividade (< 5 a 10%) da protease plasmática ADAMTS13, uma disintegrina e metaloproteinase com trombospondina tipo 1 *motif*, o membro 13. Esses multímeros ultragrandes formam coágulos e provocam cisalhamento dos eritrócitos, resultando em AHMA. Entretanto, a ausência de ADAMTS13 por si só pode não produzir PTT. Com frequência, é necessário um fator desencadeante adicional (como infecção, cirurgia, pancreatite ou gravidez) para iniciar a PTT clínica.

Dados do Oklahoma TTP/HUS Registry sugerem uma taxa de incidência de 11,3 casos/10^6 pacientes nos EUA. A idade mediana de início da doença é de 40 anos. A incidência é de mais de nove vezes entre os negros, em comparação com indivíduos não negros. À semelhança da incidência do lúpus eritematoso sistêmico, a incidência da PTT é quase três vezes maior nas mulheres do que nos homens. Sem tratamento, a PTT apresenta uma taxa de mortalidade que ultrapassa 90%. Mesmo com tratamento moderno, 20% dos pacientes morrem dentro do primeiro mês em consequência de complicações da trombose microvascular.

A forma clássica da PTT é a PTT idiopática, que costuma ocorrer como resultado de uma deficiência de ADAMTS13. Enquanto a PTT tem sido tradicionalmente associada a infecção, neoplasia maligna e inflamação intensa (p. ex., pancreatite), a atividade da ADAMTS13 em geral não está diminuída nessas condições. Na PTT idiopática, a formação de um autoanticorpo dirigido contra a ADAMTS13 (IgG ou IgM) aumenta a sua depuração ou inibe a sua atividade. A síndrome de Upshaw-Schülman é uma condição hereditária, caracterizada pela deficiência congênita de ADAMTS13.

Nesses pacientes, a PTT pode manifestar-se nas primeiras semanas de vida; todavia, em outros casos, pode só ocorrer com vários anos de idade. Acredita-se que fatores tanto ambientais quanto genéticos influenciem o desenvolvimento da PTT. A transfusão de plasma é uma estratégia efetiva para a prevenção e o tratamento.

A MAT induzida por fármacos constitui uma complicação reconhecida do tratamento com alguns agentes quimioterápicos, agentes imunossupressores, fármacos antiplaquetários e quinina. Foram descritos dois mecanismos diferentes. A lesão endotelial (patologicamente semelhante àquela observada na SHU) é a principal causa de MAT que se desenvolve em associação ao uso de agentes quimioterápicos (p. ex., mitomicina C, gencitabina) e agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo e sirolimo). Esse processo costuma ser dose-dependente. De modo alternativo, pode haver desenvolvimento de MAT em consequência de autoanticorpos induzidos por fármacos. Essa forma tem menos tendência a ser dose-dependente e pode, de fato, ocorrer após uma dose única em pacientes com exposição prévia. A ticlopidina produz PTT ao induzir um anticorpo dirigido contra ADAMTS13, porém a deficiência de ADAMTS13 é observada em menos da metade dos pacientes com PTT associada ao clopidogrel. A quinina parece induzir autoanticorpos contra granulócitos, linfócitos, células endoteliais e complexos de glicoproteína IbB/IX ou IIb/IIIa das plaquetas, mas não contra a ADAMTS13. A PTT associada à quinina é mais comum em mulheres. Foi relatada a ocorrência de MAT com fármacos que inibem o fator de crescimento endotelial vascular, como o bevacizumabe; o mecanismo envolvido não está totalmente elucidado.

TRATAMENTO SHU/PTT

O tratamento deve basear-se na fisiopatologia. A PTT e a DEAP-SHU mediadas por autoanticorpos respondem à troca de plasma ou plasmaférese. Além de remover os autoanticorpos, a troca de plasma com uso de plasma fresco congelado repõe a ADAMTS13. Nos casos refratários, o uso de troca de plasma duas vezes ao dia, com administração de vincristina e rituximabe, pode ser efetivo. A infusão de plasma costuma ser suficiente para a reposição da ADAMTS13 na síndrome de Upshaw-Schülman. Deve-se considerar a troca de plasma se houver necessidade de maiores volumes. A MAT induzida por fármacos secundária à lesão endotelial em geral não responde à troca de plasma e deve ser tratada principalmente por meio de interrupção do uso do fármaco e fornecimento de cuidados de suporte. De modo semelhante, a SHU por STEC deve ser tratada com medidas de suporte. A troca de plasma não demonstrou ser efetiva. Os agentes antimotilidade e os antibióticos aumentam a incidência de SHU entre crianças; todavia, recentemente, foi constatado que a azitromicina diminui a duração da eliminação das bactérias nos adultos. O eculizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra C5, cujo uso foi aprovado na SHUa, para a qual pode ser necessária uma terapia continuada. A infusão/troca de plasma pode desempenhar um papel na SHUa por meio da reposição das proteínas reguladoras do complemento. Devem-se administrar antibióticos e hemácias lavadas na SHU associada à neuraminidase, e a plasmaférese pode ser útil. Entretanto, a transfusão de plasma e sangue total deve ser evitada, visto que esses produtos contêm IgM, que pode exacerbar a AHMA. Por fim, foi relatada uma deficiência combinada de fator H e ADAMTS13. Os pacientes afetados geralmente respondem menos à infusão de plasma, o que ilustra a complexidade do manejo desses casos.

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (MAT-TCTH)

Pode ocorrer desenvolvimento de MAT-TCTH após TCTH, com incidência de 8,2%. Os fatores etiológicos incluem esquemas de condicionamento, imunossupressão, infecções e doença do enxerto *versus* hospedeiro. Outros fatores de risco incluem sexo feminino e enxertos de doadores não compatíveis para o antígeno leucocitário humano (HLA). Em geral, a MAT-TCTH surge no decorrer dos primeiros 100 dias após o TCTH. O **Quadro 341.1** fornece uma lista das definições de MAT-TCTH atualmente empregadas para ensaios clínicos. Pode ser difícil estabelecer o diagnóstico, visto que a trombocitopenia, a anemia e a insuficiência renal são comuns após o TCTH. A MAT-TCTH está associada a uma elevada taxa de mortalidade (75% dentro de 3 meses). A maioria dos pacientes apresenta >5% de atividade da ADAMTS13, e a troca de plasma mostra-se benéfica em <50% dos pacientes. A interrupção dos inibidores da calcineurina e a substituição por daclizumabe (anticorpo dirigido contra o fator da IL-2) são recomendadas. O tratamento com rituximabe e defibrotida também pode ser útil.

QUADRO 341.1 **CRITÉRIOS PARA O ESTABELECIMENTO DE LESÃO RENAL MICROANGIOPÁTICA ASSOCIADA AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

International Working Group	Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee
> 4% de esquistócitos no sangue	Fragmentação dos eritrócitos e pelo menos 2 esquistócitos por campo de grande aumento
Trombocitopenia *de novo*, prolongada ou progressiva	Aumento concomitante da concentração de LDH acima do valor basal
Aumento súbito e persistente na concentração de LDH	Teste de Coombs direto e indireto negativos
Diminuição do nível de hemoglobina ou aumento na necessidade de transfusão de hemácias	Disfunção renal e/ou neurológica concomitante sem outras explicações
Diminuição da concentração de haptoglobina	

Nota: Essas características ressaltam a necessidade de identificar as vias de hemólise e trombocitopenia que acompanham a deterioração da função renal.

Abreviação: LDH, lactato desidrogenase.

MAT RELACIONADA AO HIV

A MAT relacionada ao HIV é uma complicação observada principalmente antes do uso disseminado da terapia antirretroviral altamente ativa. É vista em pacientes com Aids avançada e baixas contagens de células T CD4+, embora possa constituir a primeira manifestação da infecção pelo HIV. A presença de AHMA, trombocitopenia e insuficiência renal é sugestiva, porém a biópsia renal é necessária para o diagnóstico, já que outras doenças renais também estão associadas à infecção pelo HIV. A trombocitopenia pode impedir a realização de biópsia renal em alguns pacientes. O mecanismo da lesão não está bem definido, embora o HIV possa induzir apoptose das células endoteliais. A atividade da ADAMTS13 não está reduzida nesses pacientes. A coinfecção pelo citomegalovírus também pode ser um fator de risco. A terapia antiviral efetiva é essencial, enquanto a troca de plasma deve limitar-se a pacientes que apresentam evidências de PTT.

NEFROPATIA POR IRRADIAÇÃO

A irradiação local ou corporal total pode produzir lesão microangiopática. O rim é um dos órgãos mais radiossensíveis, e pode ocorrer lesão com apenas 4 a 5 Gy. Essa lesão caracteriza-se por insuficiência renal, proteinúria e hipertensão, que costumam surgir dentro de ≥6 meses após exposição à radiação. A biópsia renal revela MAT clássica, com lesão das células glomerulares, tubulares e vasculares, porém a evidência sistêmica de AHMA é incomum. Em razão de sua alta incidência após TCTH alogênico, a nefropatia por irradiação é frequentemente designada como *nefropatia do transplante de medula óssea*. Não se dispõe de nenhuma terapia específica, embora evidências baseadas em observação sustentem um bloqueio do sistema renina-angiotensina.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA)

O comprometimento renal é comum (até 52%) em pacientes com esclerodermia disseminada, e 20% dos casos resultam diretamente de crise renal esclerodérmica. Outras manifestações renais na esclerodermia incluem lesão renal aguda transitória (pré-renal) ou relacionadas a medicamentos (p. ex., associada à *D*-penicilamina, anti-inflamatórios não esteroides ou ciclosporina). Ocorre crise renal da esclerodermia em 12% dos pacientes com esclerose sistêmica difusa, porém em apenas 2% daqueles com esclerose sistêmica limitada. A crise renal da esclerodermia é a manifestação mais grave de comprometimento renal e caracteriza-se por hipertensão acelerada, rápido declínio da função renal, proteinúria nefrótica e hematúria. A hipertensão pode ser acompanhada de retinopatia e encefalopatia. A retenção de sal e de água com lesão microvascular pode levar ao edema pulmonar. As manifestações cardíacas, incluindo miocardite, pericardite e arritmias, indicam um prognóstico particularmente ruim. Apesar da presença de AHMA em mais da metade dos pacientes, a coagulopatia é rara.

A lesão renal na crise renal da esclerodermia caracteriza-se pela proliferação das túnicas média e íntima da artéria arqueada, com estreitamento do lúmen. Essa lesão é descrita como "casca de cebola" e pode ser acompanhada de colapso glomerular, devido à redução do fluxo sanguíneo. Histologicamente, a crise renal da esclerodermia é indistinguível da hipertensão maligna, com a qual pode coexistir. É comum a ocorrência de necrose fibrinoide e trombose. Antes da disponibilidade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a taxa de mortalidade da crise renal da esclerodermia era de >90% dentro de 1 mês. A introdução do bloqueio do sistema renina-angiotensina diminuiu a taxa de mortalidade para 30% em 3 anos. Quase dois terços dos pacientes com crise renal da esclerodermia podem necessitar de suporte dialítico, com recuperação da função renal em 50% (tempo mediano de 1 ano). Em pacientes com esclerodermia, foi descrita a ocorrência de glomerulonefrite e vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilo e lúpus eritematoso sistêmico. Foi encontrada uma associação a um padrão salpicado de fatores antinucleares e a anticorpos dirigidos contra as RNA-polimerases I e III. O anti-U3-RNP pode identificar pacientes jovens com risco de crise renal da esclerodermia. Por outro lado, o anticorpo anticentrômero é um preditor negativo desse distúrbio. Devido à sobreposição entre a crise renal da esclerodermia e outros distúrbios autoimunes, recomenda-se uma biópsia renal para pacientes com comprometimento renal atípico, particularmente na ausência de hipertensão.

O tratamento com inibição da ECA constitui a terapia de primeira linha, a não ser que exista alguma contraindicação. A meta do tratamento consiste em reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica em 20 mmHg e 10 mmHg, respectivamente, a cada 24 horas, até a normalização da pressão arterial. Terapia anti-hipertensiva adicional pode ser proposta após maximizar a dose do fármaco para inibição da ECA. Tanto os inibidores da ECA quanto os antagonistas do receptor de angiotensina II são efetivos, embora os dados obtidos mostrem uma superioridade do tratamento com inibidores da ECA. A inibição da ECA isoladamente não impede a ocorrência de crise renal da esclerodermia, porém diminui o impacto da hipertensão. A iloprosta por via intravenosa tem sido usada na Europa para o controle da pressão arterial e a melhora da perfusão renal. Não se recomenda o transplante renal por dois anos após o início da diálise, visto que pode ocorrer recuperação tardia.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO

A síndrome antifosfolipídeo (**Capítulo 379**) pode ser primária ou secundária ao lúpus eritematoso sistêmico. Caracteriza-se por uma predisposição à trombose sistêmica (arterial e venosa) e morbidade fetal mediada por anticorpos antifosfolipídeo – principalmente anticorpos anticardiolipina (IgG, IgM ou IgA), anticoagulante lúpico ou anticorpos anti-β-2 glicoproteína I (antiβ2GPI). Os pacientes com anticorpos anticardiolipina e antiβ2GPI parecem correr maior risco de trombose. O compartimento vascular dentro do rim constitui o principal local de comprometimento renal. É comum a ocorrência de arteriosclerose nas artérias arqueadas e intralobulares. Nas artérias intralobulares, a hiperplasia fibrosa da túnica íntima, caracterizada por espessamento da íntima em consequência de intensa proliferação celular miofibroblástica da íntima com depósito de matriz extracelular, é frequentemente observada, junto de lesão em "casca de cebola". Verifica-se a presença de oclusões fibrosas e fibrocelulares das artérias e arteríolas em mais de dois terços das amostras de biópsia. A necrose cortical e a atrofia cortical focal podem resultar da oclusão vascular. É comum a presença de MAT nas biópsias renais, embora em geral não existam sinais de AHMA e consumo de plaquetas. A MAT é particularmente comum na variante catastrófica da síndrome antifosfolipídeo. Em pacientes com síndrome antifosfolipídeo secundária, pode-se observar a presença de outras glomerulopatias, incluindo nefropatia membranosa, doença por lesões mínimas, glomerulosclerose segmentar focal e glomerulonefrite crescêntica pauci-imune.

Os grandes vasos podem estar acometidos na síndrome antifosfolipídeo e podem formar o nicho proximal perto do óstio para trombose da artéria renal. Pode ocorrer trombose da veia renal, e deve-se suspeitar de sua presença em pacientes com anticoagulante lúpico que desenvolvem proteinúria na faixa nefrótica. Pode ocorrer progressão para doença renal em estágio terminal, e pode haver formação de trombose no acesso vascular e nos aloenxertos renais. A hipertensão é comum. O tratamento consiste em anticoagulação durante toda a vida. Os glicocorticoides podem ser benéficos na hipertensão acelerada. A imunossupressão e a troca de plasma podem ser úteis para os episódios catastróficos de síndrome antifosfolipídeo, porém não reduzem a trombose recorrente.

SÍNDROME HELLP

A síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) é uma complicação perigosa da gravidez, associada a lesão microvascular. Essa síndrome, que ocorre em 0,2 a 0,9% de todas as gestações e em 10 a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia grave, apresenta uma taxa de mortalidade de 7,4 a 34%. É mais observada no terceiro trimestre, 10% dos casos ocorrem antes de 27 semanas de gestação e 30%, depois do parto. Embora exista uma forte associação entre a síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia, quase 20% dos casos não são precedidos de pré-eclâmpsia reconhecida. Os fatores de risco incluem placentação anormal, história familiar e níveis elevados de mRNA fetal para FLT1 (receptor do fator de crescimento endotelial vascular I) e endoglina. Pacientes com síndrome HELLP apresentam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, IL-1Ra e IL-6) e HLA-DR solúvel do que pacientes com pré-eclâmpsia isoladamente

Ocorre insuficiência renal em metade das pacientes com síndrome HELLP, embora a etiologia não esteja bem esclarecida. Dados limitados sugerem que a insuficiência renal resulta de pré-eclâmpsia e de necrose tubular aguda. Os achados histológicos renais são os da MAT, com edema das células endoteliais e oclusão dos lúmens capilares, porém os trombos luminais costumam estar ausentes. Todavia, os trombos tornam-se mais comuns na eclâmpsia grave e na síndrome HELLP. Embora a insuficiência renal seja comum, o órgão que define essa síndrome é o fígado. Hematomas hepáticos subcapsulares produzem algumas vezes ruptura espontânea do fígado e podem ser fatais. As complicações neurológicas, como infarto cerebral, hemorragia cerebral e do tronco encefálico e edema cerebral, são outras complicações potencialmente fatais. As complicações não fatais consistem em descolamento prematuro da placenta, perda permanente da visão devido a lesão semelhante à retinopatia de Purtscher (vasculopatia hemorrágica e vasoclusiva), edema pulmonar, sangramento e morte fetal.

A síndrome HELLP compartilha muitas características com a AHMA. O diagnóstico de síndrome HELLP é complicado pelo fato de que a SHUa e a PTT também podem ser desencadeadas pela gravidez. As pacientes com síndrome antifosfolipídeo também correm risco elevado de síndrome HELLP. A obtenção de uma história de AHMA antes da gravidez possui valor diagnóstico. Os níveis séricos de atividade da ADAMTS13 estão reduzidos (em 30 a 60%) na síndrome HELLP, porém não alcançam a magnitude observada na PTT (<5%). A determinação da razão entre a lactato desidrogenase a aspartato aminotransferase pode ser útil; essa razão é de 13:1 em pacientes com síndrome HELLP e pré-eclâmpsia, em contraste com uma razão de 29:1 em pacientes sem pré-eclâmpsia. Outros marcadores, como a antitrombina III (que está diminuída na síndrome HELLP, mas não na PTT) e os dímeros-D (elevados na síndrome HELLP, mas não na PTT), podem ser úteis. A síndrome HELLP habitualmente sofre resolução espontânea após o parto, embora ocorra uma pequena porcentagem de casos de HELLP após o parto. Os glicocorticoides podem diminuir os marcadores inflamatórios, embora dois ensaios clínicos controlados e randomizados não tenham demonstrado muito benefício. Deve-se considerar a troca de plasma se a hemólise for refratária aos glicocorticoides e/ou ao parto, particularmente quando se descarta a possibilidade de PTT.

NEFROPATIA FALCIFORME

As complicações renais na doença falciforme resultam da oclusão dos vasos retos na medula renal. A baixa pressão parcial de oxigênio e a osmolaridade elevada predispõem à polimerização da hemoglobinas e à falcização dos eritrócitos. As sequelas consistem em hipostenúria, hematúria e necrose papilar (que também pode ocorrer no trato falciforme). O rim responde com aumento do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular mediado por prostaglandinas. Essa dependência das prostaglandinas pode explicar a maior redução da taxa de filtração glomerular por anti-inflamatórios não esteroides nesses pacientes, em comparação com outros. Em geral, os glomérulos estão aumentados. Acredita-se que a fragmentação intracapilar e a fagocitose dos eritrócitos falciformes sejam responsáveis pela lesão semelhante à glomerulonefrite membranoproliferativa, e observa-se a presença de glomerulosclerose segmentar focal nos casos mais avançados. Ocorre proteinúria em 20 a 30% dos casos, e a proteinúria na faixa nefrótica está associada a uma progressão para insuficiência renal. Os inibidores da ECA reduzem a proteinúria, embora não se tenha dados sobre a prevenção da insuficiência renal. Os pacientes com doença falciforme também exibem mais propensão à insuficiência renal aguda. Acredita-se que a causa reflete a oclusão microvascular associada à rabdomiólise não traumática, febre elevada, infecção e falcização generalizada. Verifica-se a presença de doença renal crônica em 12 a 20% dos pacientes. Apesar da frequência da doença renal, a hipertensão é incomum em pacientes com doença falciforme.

TROMBOSE DA VEIA RENAL

A trombose da veia renal pode se manifestar com dor no flanco, hipersensibilidade, hematúria, rápido declínio da função renal e proteinúria, ou pode ser silenciosa. Em certas ocasiões, a trombose da veia renal é identificada durante uma avaliação para embolia pulmonar. A veia renal esquerda é mais comumente acometida, e dois terços dos casos são bilaterais. A etiologia pode ser dividida em três grandes categorias: lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade. A homocistinúria, a intervenção endovascular e a cirurgia podem produzir lesão endotelial vascular. A desidratação, que é mais comum no sexo masculino, constitui uma causa frequente de estase na população pediátrica. A estase também pode resultar de compressão e torção das veias renais em consequência de processos retroperitoneais, como fibrose retroperitoneal e neoplasias abdominais. Pode ocorrer trombose em toda a circulação renal, incluindo as veias renais, com a síndrome antifosfolipídeo. A trombose da veia renal também pode ser secundária à síndrome nefrótica, particularmente nefropatia membranosa. Outros estados hipercoaguláveis associados com menos frequência à trombose da veia renal incluem deficiência de proteínas C e S, antitrombina, fator V de Leiden, neoplasia maligna disseminada e contraceptivos orais. A síndrome nefrótica grave também pode predispor os pacientes à trombose da veia renal.

O rastreamento diagnóstico pode ser realizado com ultrassonografia Doppler, que é mais sensível do que a ultrassonografia comum. A angiografia por TC tem uma sensibilidade de quase 100%. A angiorressonância magnética é outra opção, porém de custo mais elevado. O tratamento da trombose da veia renal consiste em anticoagulação e terapia para causa subjacente. Pode-se considerar a trombólise endovascular nos casos graves. Em certas ocasiões, a nefrectomia pode ser realizada para as complicações com risco de vida. Com frequência, são utilizados filtros de veia cava para impedir a migração dos trombos.

342

Nefrolitíase

Gary C. Curhan

A nefrolitíase, ou doença calculosa renal, é uma condição comum, dolorosa e de alto custo. A cada ano, bilhões de dólares são gastos no manejo da nefrolitíase, e a maior parte do gasto resulta do tratamento cirúrgico dos cálculos. Embora um cálculo possa se formar em consequência da cristalização de fatores litogênicos no trato urinário superior, mais tarde ele pode se deslocar para o ureter e causar cólica renal. Embora a nefrolitíase raramente seja fatal, os pacientes que tiveram cólica renal relatam que se trata da pior dor já experimentada. As evidências sobre as quais se baseiam as recomendações clínicas não são tão firmes quanto o desejado; entretanto, a maioria dos especialistas concorda com o fato de que a recidiva da maioria dos tipos de cálculos, se não a sua totalidade, pode ser evitada por meio de cuidadosa avaliação e recomendações específicas. O tratamento preventivo pode estender-se por toda a vida; logo, a compreensão profunda dessa condição precisa definir a implementação de intervenções personalizadas que sejam mais apropriadas e aceitáveis para o paciente.

Existem vários tipos de cálculos renais. É clinicamente importante identificar o tipo de cálculo, que fornece o prognóstico e possibilita a seleção do esquema preventivo ideal. Os cálculos de oxalato de cálcio são os mais comuns (cerca de 75%); seguem-se, por ordem decrescente, os cálculos de fosfato de cálcio (cerca de 15%), ácido úrico (cerca de 8%), estruvita (cerca de 1%) e cistina (<1%). Muitos cálculos consistem em uma mistura de tipos de cristais (p. ex., oxalato e fosfato de cálcio) e também contêm proteína na matriz do cálculo. Raramente, os cálculos são compostos de medicamentos, como aciclovir, indinavir e triantereno.

Os cálculos infecciosos, quando não tratados de forma adequada, podem ter consequências devastadoras, levando à doença renal em estágio terminal. Devem-se fornecer estratégias aos médicos que ensinam para prevenir a recidiva dos cálculos e sua morbidade associada.

EPIDEMIOLOGIA

A nefrolitíase é uma doença global. Dados sugerem uma prevalência crescente, provavelmente como resultado da ocidentalização dos hábitos de estilo de vida (p. ex., mudanças dietéticas, aumento do índice de massa corporal). Os dados do National Health and Nutrition Examination Survey de 2007 a 2010 indicam que até 19% dos homens e 9% das mulheres irão desenvolver pelo menos um cálculo durante a sua vida. A prevalência é cerca de 50% menor nos indivíduos negros do que nos brancos. A incidência da nefrolitíase (i.e., a taxa com que indivíduos previamente não afetados desenvolvem o primeiro cálculo) também varia de acordo com a idade, o sexo e a raça. Entre homens brancos, a incidência anual máxima é de cerca de 3,5 casos/1.000 aos 40 anos de idade, com declínio para cerca de 2 casos/1.000 aos 70 anos. Entre mulheres brancas na quarta década de vida, a incidência anual é de cerca de 2,5 casos/1.000, com declínio para cerca de 1,5/1.000 a partir dos 50 anos. Além dos custos médicos associados à nefrolitíase, essa condição também apresenta impacto econômico substancial, visto que os indivíduos acometidos frequentemente estão em uma idade ativa. Quando um indivíduo desenvolve um cálculo, a prevenção da recidiva é essencial. As taxas de recidiva publicadas variam de acordo com as definições e os métodos diagnósticos empregados. Alguns relatos baseiam-se nos eventos sintomáticos, enquanto outros baseiam-se nos exames de imagem. A maioria dos especialistas concorda com o fato de que a evidência radiográfica de um segundo cálculo deve ser considerada como recidiva, mesmo se o cálculo ainda não produzir sintomas.

CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

A nefrolitíase é um distúrbio sistêmico. Várias condições predispõem à formação de cálculos, incluindo má absorção gastrintestinal (p. ex., doença de Crohn, cirurgia de derivação gástrica), hiperparatireoidismo primário, obesidade, diabetes melito tipo II e acidose tubular renal distal. Diversas outras condições clínicas têm mais tendência a estar presentes em indivíduos com história de nefrolitíase, incluindo hipertensão arterial, gota, colelitíase, diminuição da densidade mineral óssea e doença renal crônica.

Os indivíduos com rim esponja medular (REM), uma condição designada por uma descrição anatômica, costumam apresentar anormalidades metabólicas, como níveis mais elevados de cálcio urinário e níveis mais baixos de citrato urinário, e têm mais tendência a formar cálculos de fosfato de cálcio. Hoje, utiliza-se raramente a urografia intravenosa, de modo que o diagnóstico de REM tornou-se menos frequente. Felizmente, o diagnóstico de REM não modifica a avaliação nem as recomendações de tratamento; portanto, não é essencial na investigação do diagnóstico de nefrolitíase.

Embora a nefrolitíase não provoque diretamente infecções do trato urinário (ITU) superior, a ocorrência de ITU na presença de cálculo obstrutivo constitui uma emergência urológica ("pus sob pressão") e exige intervenção urgente para restabelecer a drenagem.

PATOGÊNESE

Na análise dos processos envolvidos na formação de cristais, é conveniente considerar a urina como uma solução complexa. Um conceito clinicamente útil é a *supersaturação* (o ponto a partir do qual a concentração do produto ultrapassa a sua solubilidade). Entretanto, embora a urina na maioria dos indivíduos esteja supersaturada com um ou mais tipos de cristais, a presença de inibidores da cristalização impede a formação contínua de cálculos na maior parte da população. O inibidor de cálculos que contém cálcio mais importante clinicamente é o citrato urinário. Embora a supersaturação seja um valor calculado (e não um valor diretamente medido) e não tenha a capacidade de prever de maneira acurada a formação de cálculos, trata-se de um guia útil, uma vez que integra os múltiplos fatores medidos em uma coleta de urina de 24 horas.

Estudos recentes modificaram o paradigma relacionado com o local de início da formação de cálculos. As biópsias renais de indivíduos que formam cálculos revelaram a presença de fosfato de cálcio no interstício renal. Foi formulada a hipótese de que esse fosfato de cálcio estende-se até a papila e provoca erosão do epitélio papilar, onde fornece um local para o depósito de cristais de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio. A maioria dos cálculos de oxalato de cálcio cresce sobre o fosfato de cálcio na extremidade da papila renal (*placa de Randall*). Por conseguinte, o processo de formação de cálculos pode começar vários anos antes da identificação de um cálculo clinicamente detectável. Os processos envolvidos na deposição intersticial estão sendo ativamente pesquisados.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a nefrolitíase podem ser classificados em dietéticos, não dietéticos e urinários. Esses fatores de risco variam de acordo com o tipo de cálculo e as características clínicas.

Fatores de risco dietéticos Os pacientes que desenvolvem cálculos muitas vezes modificam a sua dieta; como consequência, os estudos que avaliam retrospectivamente a dieta podem ser dificultados por viés de memória. Alguns estudos examinaram a relação entre a dieta e mudanças na composição litogênica da urina, utilizando frequentemente a supersaturação calculada. Todavia, a composição da urina não fornece uma previsão perfeita do risco, e nem todos os componentes que modificam o risco estão incluídos no cálculo da supersaturação. Por esse motivo, as associações dietéticas foram mais bem investigadas por estudos prospectivos que examinam a formação efetiva de cálculos como o desfecho. Os fatores dietéticos que estão associados a um risco aumentado de nefrolitíase incluem proteína animal, oxalato, sódio, sacarose e frutose. Os fatores dietéticos associados a redução do risco incluem cálcio, potássio e fitato.

CÁLCIO O papel do cálcio dietético merece atenção especial. Embora no passado houvesse a suspeita de que o cálcio dietético pudesse aumentar o risco de doença calculosa, vários estudos observacionais prospectivos e um ensaio clínico controlado randomizado demonstraram que um maior aporte nutricional de cálcio está relacionado com um *menor* risco de formação de cálculos. A redução do risco associada a um maior aporte de cálcio pode ser devida a uma diminuição da absorção intestinal de oxalato dietético, resultando em nível urinário mais baixo de oxalato. Uma baixa ingestão de cálcio está contraindicada, visto que aumenta o risco de formação de cálculos e pode contribuir para uma menor densidade óssea nos indivíduos que formam cálculos.

Apesar de sua biodisponibilidade semelhante, o cálcio suplementar pode aumentar o risco de formação de cálculos. A discrepância entre o risco do cálcio dietético e o risco dos suplementos de cálcio pode ser devida ao momento apropriado de ingestão de cálcio suplementar ou a um maior consumo de cálcio total, resultando em excreção urinária mais alta de cálcio.

OXALATO O oxalato urinário origina-se da produção endógena e da absorção do oxalato dietético. Em razão de sua biodisponibilidade baixa e muitas vezes variável, grande parte do oxalato nos alimentos pode não ser prontamente absorvida. Todavia, a absorção pode ser maior nos indivíduos que formam cálculos. Embora os estudos observacionais tenham demonstrado que o oxalato dietético é apenas um fator de risco fraco para a formação de cálculos, o oxalato urinário representa um forte fator de risco para a formação de cálculos de oxalato de cálcio, e os esforços para evitar uma alta ingestão de oxalato devem ser, portanto, benéficos.

OUTROS NUTRIENTES Vários outros nutrientes foram estudados e implicados na formação de cálculos. Uma ingestão mais elevada de proteína animal pode levar à excreção aumentada de cálcio e ácido úrico, bem como a uma diminuição na excreção urinária de citrato, que aumentam o risco de formação de cálculos. Uma ingestão maior de sódio e de sacarose aumenta a excreção de cálcio, independentemente de seu aporte. Uma ingestão mais alta de potássio diminui a excreção de cálcio, e muitos alimentos ricos em potássio aumentam a excreção urinária de citrato, em razão de seu conteúdo alcalino. Outros fatores dietéticos que foram associados de modo inconsistente a um menor risco de formação de cálculos incluem magnésio e fitato.

Os suplementos de vitamina C estão associados a um risco aumentado de formação de cálculos de oxalato de cálcio, possivelmente devido aos níveis elevados de oxalato na urina. Por conseguinte, os indivíduos que formam cálculos de oxalato de cálcio devem ser aconselhados a evitar o uso de suplementos de vitamina C. Embora suplementos de vitamina B_6 em altas doses possam ser benéficos em pacientes selecionados com hiperoxalúria primária do tipo 1, o benefício da vitamina B_6

suplementar é incerto em outros pacientes.

LÍQUIDOS E BEBIDAS O risco de formação de cálculos aumenta à medida que o volume de urina diminui. Quando o débito urinário é inferior a 1 L/dia, o risco de formação de cálculos aumenta em mais de duas vezes. A ingestão de líquidos constitui o principal determinante do volume de urina, e a importância da ingestão de líquidos na prevenção da formação de cálculos foi demonstrada em estudos observacionais e em um ensaio clínico controlado randomizado. Estudos observacionais constataram que o café, o chá, a cerveja e o vinho estão associados a um risco reduzido de formação de cálculos. O consumo de refrigerantes açucarados pode aumentar o risco.

Fatores de risco não dietéticos A idade, a raça, o tamanho corporal e o ambiente constituem fatores de risco importantes para a nefrolitíase. A incidência de doença calculosa é maior em homens brancos de meia-idade, porém pode ocorrer formação de cálculos tanto em lactentes quanto nos idosos. Existe uma variabilidade geográfica, com maior prevalência observada no sudeste dos Estados Unidos (EUA). O ganho de peso aumenta o risco de formação de cálculos, e a prevalência crescente da nefrolitíase nos EUA pode resultar, em parte, da prevalência crescente da obesidade. As influências ambientais e ocupacionais que podem levar a uma diminuição do volume de urina, como trabalhar em ambiente quente ou não ter fácil acesso à água ou a um banheiro, constituem considerações importantes.

Fatores de risco urinários • ***VOLUME DE URINA*** Conforme assinalado antes, um volume de urina menor resulta em concentrações aumentadas de fatores litogênicos e representa um fator de risco comum e facilmente modificável. Um ensaio clínico randomizado demonstrou a efetividade de um incremento no aporte de líquidos para aumentar o volume de urina e reduzir o risco de recidiva de cálculos.

CÁLCIO URINÁRIO Uma excreção mais elevada de cálcio urinário aumenta a probabilidade de formação de cálculos de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio. Embora o termo *hipercalciúria* seja bastante empregado, não existe nenhum ponto de corte amplamente aceito que distinga entre excreção urinária normal e anormal de cálcio. De fato, a relação entre o cálcio urinário e o risco de formação de cálculos parece ser contínua; por esse motivo, deve-se evitar o uso de um limiar arbitrário. Os níveis urinários de cálcio são mais elevados em indivíduos com história de nefrolitíase; entretanto, os mecanismos envolvidos estão pouco elucidados. Uma absorção gastrintestinal maior de cálcio constitui um fator contribuinte importante, e outro fator pode consistir em maior remodelamento ósseo (com consequente redução na densidade mineral óssea). A perda de cálcio renal primária, com concentrações séricas mais baixas de cálcio e níveis séricos elevados de paratormônio (PTH) (e nível normal de

25-hidroxi vitamina D), é rara.

OXALATO URINÁRIO A excreção urinária mais elevada de oxalato aumenta a probabilidade de formação de cálculos de oxalato de cálcio. Como no caso do cálcio urinário, nenhuma definição de excreção urinária “anormal” de oxalato está amplamente aceita. Como a relação entre o oxalato urinário e o risco de formação de cálculos é contínua, uma dicotomização simples da excreção urinária de oxalato não é útil na avaliação dos riscos. As duas fontes de oxalato urinário consistem na sua produção endógena e no aporte dietético. O oxalato dietético é o principal fator contribuinte e também constitui uma fonte passível de ser modificada. De modo notável, uma ingestão maior de cálcio dietético diminui a absorção gastrintestinal de oxalato e, portanto, reduz o oxalato urinário.

CITRATO URINÁRIO O citrato urinário é um inibidor natural dos cálculos que contêm cálcio; portanto, uma menor excreção de citrato urinário aumenta o risco de formação de cálculos. A reabsorção do citrato é influenciada pelo pH intracelular das células tubulares proximais. A acidose metabólica leva a uma redução da excreção de citrato ao aumentar a reabsorção de citrato filtrado. Todavia, uma proporção notável de pacientes apresenta níveis urinários mais baixos de citrato por motivos ainda não esclarecidos.

ÁCIDO ÚRICO URINÁRIO São encontrados níveis urinários mais elevados de ácido úrico – um fator de risco para a formação de cálculos de ácido úrico – em indivíduos com consumo excessivo de purinas e condições genéticas raras que levam à superprodução de ácido úrico. Essa característica não parece estar associada ao risco de formação de cálculos de oxalato de cálcio.

pH URINÁRIO O pH da urina influencia a solubilidade de alguns tipos de cristais. Os cálculos de ácido úrico só se formam quando o pH da urina é consistentemente ≤5,5 ou mais baixo, enquanto os cálculos de fosfato de cálcio têm mais tendência a se formar quando o pH da urina é de ≥6,5 ou mais. A cistina é mais solúvel em pH urinário mais elevado. Os cálculos de oxalato de cálcio não são influenciados pelo pH urinário.

Fatores de risco genéticos O risco de nefrolitíase é mais de duas vezes maior em indivíduos com história familiar de doença calculosa. Essa associação deve-se, provavelmente, a uma combinação de predisposição genética e exposições ambientais semelhantes. Embora vários dos distúrbios monogênicos causem nefrolitíase, os fatores genéticos contribuintes para formas comuns de doença calculosa ainda não foram determinados.

Os dois distúrbios monogênicos raros mais comuns e bem caracterizados que levam à formação de cálculos são a hiperoxalúria primária e a cistinúria. A *hiperoxalúria* *primária* é um distúrbio autossômico recessivo que causa uma produção endógena excessiva de oxalato pelo fígado, com consequente formação de cálculos de oxalato de cálcio e depósito de cristais nos órgãos. O depósito intraparenquimatoso de oxalato de cálcio no rim pode, às vezes, levar à insuficiência renal. A *cistinúria* é um distúrbio autossômico recessivo que causa reabsorção anormal de aminoácidos dibásicos filtrados. A excreção urinária excessiva de cistina, que é pouco solúvel, leva à formação de cálculos de cistina. Os cálculos de cistina são visíveis em radiografias simples e, com frequência, manifestam-se como cálculos coraliformes ou múltiplos cálculos bilaterais. Episódios repetidos de obstrução e instrumentação podem causar comprometimento renal crônico.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Nefrolitíase

No momento, não existem diretrizes baseadas em evidências e amplamente aceitas para a avaliação e o tratamento da nefrolitíase. Entretanto, há abordagens padronizadas para pacientes com apresentações agudas e crônicas, as quais podem orientar razoavelmente a avaliação clínica.

Em geral, é necessário um período de várias semanas a meses (e, com frequência, muito mais tempo) para que um cálculo renal cresça e alcance um tamanho clinicamente detectável. Embora a passagem de um cálculo seja um evento dramático, a formação e o crescimento de cálculos caracterizam-se por serem clinicamente silenciosos. Assim, um cálculo pode permanecer assintomático no rim durante anos ou até mesmo décadas antes do aparecimento de sinais (p. ex., hematúria) ou sintomas (p. ex., dor). Por conseguinte, é importante lembrar que o início dos sintomas, geralmente atribuível ao deslocamento de um cálculo no ureter, não fornece dados sobre o momento em que ocorreu efetivamente a formação do cálculo. Os fatores que levam ao deslocamento dos cálculos não são conhecidos.

Apresentação clínica e diagnóstico diferencial São observadas duas apresentações comuns nos indivíduos com episódio agudo de cálculos: cólica renal e hematúria macroscópica indolor. A *cólica renal* é um termo impróprio, visto que em geral a dor não desaparece por completo; na verdade, ela varia na sua intensidade. Quando um cálculo se desloca pelo ureter, o desconforto costuma começar com o aparecimento súbito de dor unilateral no flanco. A intensidade da dor pode aumentar rapidamente, e não existem fatores que produzam alívio. Essa dor, que muitas vezes é acompanhada de náusea e, em certas ocasiões, vômitos, pode irradiar-se, dependendo da localização do cálculo. Quando o cálculo se aloja na parte superior do ureter, a dor pode irradiar-se anteriormente; se o cálculo estiver na parte inferior do ureter, a dor pode irradiar-se para o testículo ipsilateral dos homens ou para o lábio ipsilateral nas mulheres. Às vezes, um paciente pode apresentar hematúria macroscópica sem dor.

Outros diagnósticos podem ser confundidos com cólica renal aguda. Se o cálculo estiver alojado na junção ureteropélvica direita, os sintomas podem simular os da colecistite aguda. Se o cálculo bloquear o ureter ao cruzar a abertura superior direita da pelve, os sintomas podem simular a apendicite aguda, enquanto o bloqueio na borda superior esquerda da pelve pode ser confundido com diverticulite aguda. Quando o cálculo se aloja no ureter, na junção ureterovesical, o paciente pode apresentar urgência urinária e polaciúria. Nas mulheres, esses últimos sintomas podem levar a um diagnóstico incorreto de cistite bacteriana; a urina irá conter hemácias e leucócitos, porém a sua cultura será negativa. Um cálculo que causa obstrução com infecção proximal pode se manifestar como pielonefrite aguda. A ITU na presença de obstrução ureteral é uma emergência médica que exige restabelecimento imediato da drenagem por meio de um *stent* ureteral ou tubo de nefrostomia percutânea. Outras condições a considerar no diagnóstico diferencial incluem dor muscular ou esquelética, herpes-zóster, úlcera duodenal, aneurisma da aorta abdominal, condições ginecológicas, estenose ureteral e obstrução ureteral por materiais diferentes, como coágulo sanguíneo ou papila descamada. Os processos extraluminais podem levar à compressão e obstrução ureterais; todavia, em função de seu início gradual, essas condições em geral não se manifestam com cólica renal.

Diagnóstico e intervenção Os achados da bioquímica do soro costumam ser normais, porém a contagem de leucócitos pode estar elevada. O exame do sedimento urinário em geral revela a presença de hemácias e leucócitos e, em certas ocasiões, cristais **(Figura 342.1)**. A ausência de hematúria não descarta a possibilidade de cálculo, sobretudo quando o fluxo urinário está totalmente obstruído por um cálculo.

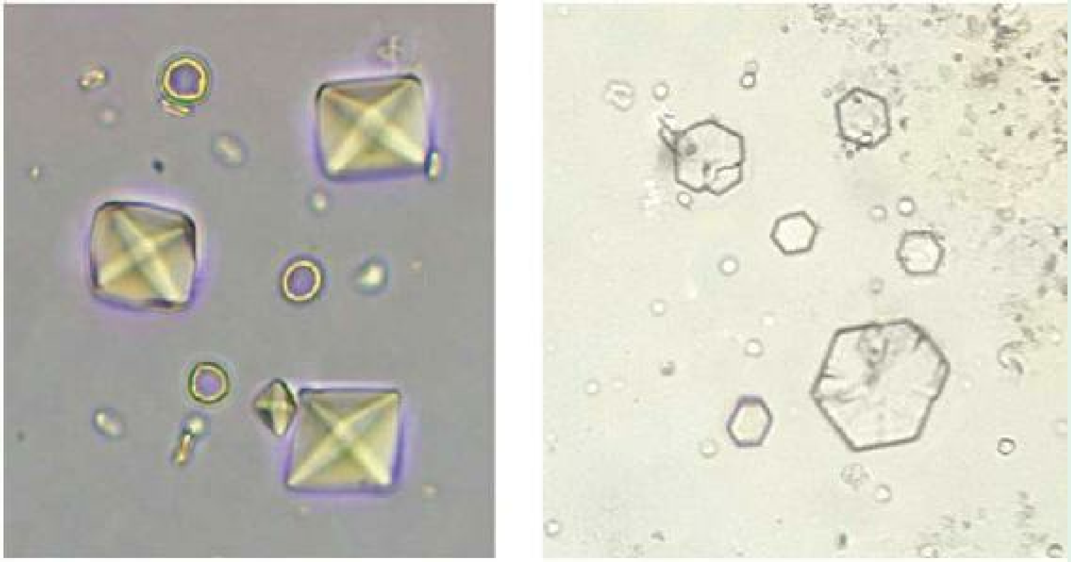

FIGURA 342.1 Sedimento urinário de paciente com cálculos de oxalato de cálcio (*à esquerda*) e de um paciente com cálculos de cistina (*à direita*). Os cristais de oxalato de cálcio di-hidratados têm formato bipiramidal, enquanto os cristais de cistina são hexagonais. (*Painel da esquerda cortesia do Dr. John Lieske, Mayo Clinic.*)

O diagnóstico costuma ser estabelecido com base na anamnese, no exame físico e no exame de urina. Logo, pode não ser necessário aguardar uma confirmação radiográfica para tratar os sintomas. O diagnóstico é confirmado por um exame de imagem apropriado – de preferência TC helicoidal, que é altamente sensível, possibilita a visualização de cálculos de ácido úrico (tradicionalmente considerados “radiotransparentes”) e capaz de evitar o uso de radiocontraste (Figura 342.2). A TC helicoidal detecta cálculos pequenos, de apenas 1 mm, que podem passar despercebidos por outras modalidades de imagem. A TC helicoidal costuma revelar a presença de cálculo ureteral ou evidência de passagem recente (p. ex., retenção perinéfrica ou hidronefrose), enquanto uma radiografia simples de abdome (rim/ureter/bexiga) pode não detectar a presença de cálculo no ureter ou no rim, mesmo se for radiopaco, e não fornece informações sobre uma possível obstrução. A ultrassonografia do abdome oferece a vantagem de evitar a radiação e fornece informações sobre a presença de hidronefrose, porém não é tão sensível quanto a TC e proporciona apenas uma imagem dos rins e, possivelmente, do segmento proximal do ureter; por conseguinte, a maioria dos cálculos ureterais não é detectada pela ultrassonografia.

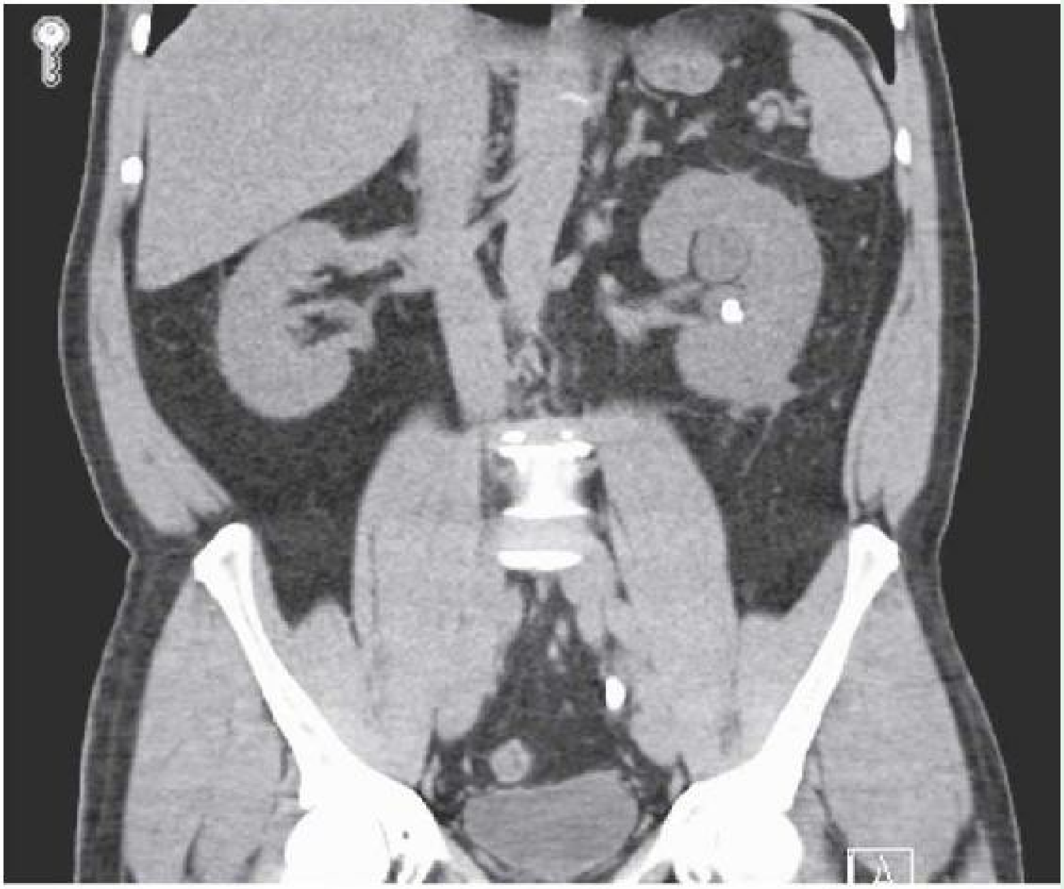

FIGURA 342.2 Imagem de TC coronal sem contraste de um paciente que apresentou cólica renal do lado esquerdo. Um cálculo que causou obstrução encontra-se na parte distal do ureter esquerdo, em nível de S1, e mede 10 mm em sua dimensão máxima. Há hidroureteronefrose esquerda grave e retenção de gordura perinéfrica esquerda associada. Além disso, existe um cálculo renal não-obstrutivo à esquerda de 6 mm na região interpolar. (*Cortesia do Dr. Stuart Silverman, Brigham and Women's Hospital.*)

Muitos pacientes que apresentam o seu primeiro episódio de cólica procuram assistência médica de emergência. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que os anti-inflamatórios não esteroides (como o cetorolaco) administrados por via parenteral são tão efetivos quanto os opioides no alívio dos sintomas e apresentam menos efeitos colaterais. A administração de líquido em excesso não demonstrou ser benéfica; portanto, a meta deve ser manter a euvolemia. Se a dor for adequadamente controlada, e o paciente for capaz de ingerir líquidos por via oral, pode-se evitar a hospitalização. O uso de um bloqueador alfa pode aumentar a taxa de passagem espontânea do cálculo.

A intervenção urológica deve ser adiada, a não ser que existam evidências de ITU, baixa probabilidade de passagem espontânea do cálculo (p. ex., cálculo de ≥6 mm ou presença de anormalidade anatômica) ou dor refratária. Pode-se colocar um *stent* ureteral por meio de cistoscópio, porém esse procedimento exige anestesia geral, e o *stent* pode ser bastante desconfortável, podendo provocar hematúria macroscópica e aumentar o risco de ITU.

Se for indicada alguma intervenção, a seleção da intervenção mais apropriada é determinada pelo tamanho, localização e composição do cálculo; pela anatomia do trato urinário; e pela experiência do urologista. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque, que é a opção menos invasiva, utiliza ondas de choque geradas fora do corpo para fragmentar o cálculo. Uma abordagem endourológica pode remover um cálculo por extração por cesto ou fragmentação a *laser*. Para os grandes cálculos no trato superior, a nefrostolitotomia percutânea tem maior probabilidade de eliminar os cálculos do paciente. Os avanços nas abordagens e instrumentos urológicos quase eliminaram a necessidade de procedimentos cirúrgicos abertos, como a ureterolitotomia ou pielolitotomia.

Avaliação para prevenção de cálculos Mais da metade dos indivíduos que apresentam cálculos pela primeira vez sofre recidiva dentro de 10 anos. Indica-se uma avaliação cuidadosa para identificar os fatores predisponentes, os quais podem ser então modificados para reduzir o risco de formação de novos cálculos. É apropriado proceder a uma avaliação mesmo após o primeiro cálculo, visto que as recidivas são comuns e habitualmente passíveis de prevenção com modificações no estilo de vida ou outros tratamentos de baixo custo.

Anamnese Uma anamnese detalhada, obtida do paciente e a partir de uma revisão detalhada dos registros médicos, deve incluir o número e a frequência de episódios (devendo-se distinguir a passagem de cálculos da formação de cálculos) e exames de imagem, intervenções, avaliações e tratamentos anteriores. A pesquisa da história médica do paciente deve incluir ITU, cirurgia bariátrica, gota, hipertensão arterial e diabetes melito. Uma história familiar de doença calculosa pode revelar uma predisposição genética. É essencial obter uma lista completa dos medicamentos atuais adquiridos com prescrição e de venda médica livre, bem como dos suplementos vitamínicos e minerais. A revisão dos sistemas deve concentrar-se na identificação de possíveis fatores etiológicos relacionados com um baixo volume de urina (p. ex., perdas insensíveis excessivas; baixa ingestão de líquidos) e má absorção gastrintestinal, bem como averiguar a frequência de micção do paciente durante o dia e a noite.

Numerosas evidências convincentes demonstraram o papel importante da dieta na doença calculosa. Portanto, a história dietética deve incluir informações sobre hábitos dietéticos usuais (refeições e lanches), aporte de cálcio, consumo de alimentos ricos em oxalato (espinafre, ruibarbo, batatas) e ingestão de líquidos (incluindo bebidas específicas geralmente consumidas).

Exame físico O exame físico deve avaliar o peso, a pressão arterial, a presença de hipersensibilidade no ângulo costovertebral e a ocorrência de edema nos membros inferiores, bem como sinais de outras condições sistêmicas, como hiperparatireoidismo primário e gota.

Avaliação laboratorial Caso não tenham sido recentemente obtidos, devem-se determinar os seguintes níveis séricos: eletrólitos (para detectar a presença de hipopotassemia ou acidose tubular renal), creatinina, cálcio e ácido úrico. O nível de PTH deve ser medido, quando indicado, na presença de concentrações séricas e urinárias normais altas ou elevadas de cálcio. Com frequência, a 25-hidroxi vitamina D é determinada junto com o PTH para pesquisar o possível papel de uma elevação secundária dos níveis de PTH na presença de deficiência de vitamina D.

O exame de urina, incluindo o exame do sedimento, pode fornecer informações úteis. Nos indivíduos com cálculos renais residuais assintomáticos, observa-se com frequência a presença de hemácias e leucócitos na urina. Se houver preocupação quanto à possibilidade de infecção, deve-se realizar uma cultura de urina. O sedimento também pode revelar cristais **(Fig. 342.1)**, que podem ajudar a identificar o tipo de cálculo e também fornecer informações sobre o prognóstico, visto que a cristalúria constitui um forte fator de risco para a formação de novos cálculos.

Os resultados das coletas de urina de 24 horas servem de base para as recomendações terapêuticas. As recomendações quanto à necessidade de modificação do estilo de vida devem ser adiadas até que a coleta de urina esteja completa. Como avaliação basal, o paciente deve coletar pelo menos duas amostras de urina de 24 horas enquanto consome a sua dieta usual e volume habitual de líquidos. Os seguintes fatores devem ser determinados: volume total, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, sódio, potássio, fósforo, pH e creatinina. Quando disponível, o cálculo da supersaturação também fornece informações. Há uma variabilidade substancial de um dia para outro na excreção de muitos fatores relevantes na urina de 24 horas; portanto, é importante obter os valores de duas coletas antes de tomar qualquer decisão quanto a mudanças a longo prazo no estilo de vida do paciente ou no uso de medicamentos. A interpretação dos resultados obtidos na urina de 24 horas deve levar em consideração que essas coletas costumam ser realizadas no fim de semana, quando o paciente está em casa, e os hábitos de um indivíduo podem diferir acentuadamente (de modo benéfico ou prejudicial) no trabalho ou fora de casa. Não se recomenda a realização de testes especializados, como carga ou restrição de cálcio, visto que os resultados não influenciam as recomendações clínicas.

A análise da composição dos cálculos é essencial se houver disponibilidade de um cálculo ou fragmentos; os pacientes devem ser incentivados a recuperar os cálculos eliminados. O tipo de cálculo não pode ser determinado com certeza a partir dos resultados obtidos na urina de 24 horas.

Exames de imagem O exame complementar de referência é a TC helicoidal sem contraste. Se não foi realizada durante um episódio agudo, a TC deve ser considerada para estabelecer definitivamente o número basal de cálculos. Um exame de imagem não ideal pode não detectar um cálculo residual que, se for eliminado mais tarde, pode ser confundido com um novo cálculo. Nesse caso, o esquema clínico preventivo pode ser desnecessariamente modificado em consequência de um cálculo preexistente.

As recomendações para exame de imagem de acompanhamento devem ser individualizadas. Embora a TC forneça as melhores informações, a dose de radiação é substancialmente mais alta do que a de outras modalidades; por conseguinte, a TC só deve ser realizada se os resultados levarem a uma mudança nas recomendações clínicas. Embora sejam menos sensíveis, a ultrassonografia renal ou a radiografia simples de abdome costumam ser realizadas para reduzir ao máximo a exposição à radiação, tendo em mente suas limitações.

Prevenção da formação de novos cálculos As recomendações para a prevenção da formação de cálculos dependem do tipo de cálculo e dos resultados da avaliação metabólica. Uma vez descartadas as causas secundárias remediáveis da formação de cálculos (p. ex., hiperparatireoidismo primário), o foco deve ser direcionado para a modificação da composição da urina, a fim de reduzir o risco de formação de novos cálculos. Os constituintes urinários são variáveis contínuas, e o risco associado é contínuo; dessa forma, não existe nenhum limiar definitivo. A dicotomização em “normal” e “anormal” pode ser enganosa e deve ser evitada.

Para todos os tipos de cálculos, a urina constantemente diluída diminui a probabilidade de cristais. O volume de urina deve ser de pelo menos 2 L/dia. Devido a diferenças nas perdas insensíveis e no aporte de líquidos de fontes alimentares, a ingestão total de líquido necessária irá variar de indivíduo para indivíduo. Em vez de especificar a quantidade de líquidos ingerida, é mais útil orientar os pacientes sobre a quantidade *adicional* que eles precisam ingerir tendo em vista o seu volume de urina de 24 horas. Por exemplo, se o volume urinário diário for de 1,5 L, o paciente deve ser orientado a ingerir pelo menos uma quantidade adicional de 0,5 L por dia para aumentar o volume urinário até o valor desejado de 2 L/dia.

RECOMENDAÇÕES PARA TIPOS DE CÁLCULOS ESPECÍFICOS

Oxalato de cálcio Os fatores de risco para cálculos de oxalato de cálcio incluem níveis mais elevados de cálcio e oxalato na urina e níveis menores de citrato na urina. Esse tipo de cálculo não é sensível ao pH dentro da faixa fisiológica.

Os indivíduos com excreção urinária mais elevada de cálcio tendem a absorver uma porcentagem maior do cálcio ingerido. Entretanto, a restrição dietética de cálcio não é benéfica e, na verdade, tende a ser prejudicial (ver “Fatores de Risco Dietéticos”, anteriormente). Em um ensaio clínico randomizado de homens com cálcio urinário elevado e cálculos recorrentes de oxalato de cálcio, uma dieta contendo 1.200 mg de cálcio e uma baixa ingestão de sódio e de proteína animal reduziram de forma significativa a formação subsequente de cálculos em comparação com uma dieta pobre em cálcio (400 mg/dia). Deve-se evitar um aporte excessivo de cálcio (>1.200 mg/dia).

Um diurético tiazídico, em doses acima daquelas usadas para o tratamento da hipertensão arterial, pode diminuir substancialmente a excreção urinária de cálcio. Vários ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram que os diuréticos tiazídicos podem reduzir a recidiva dos cálculos de oxalato de cálcio em cerca de 50%. Quando se prescreve um diurético tiazídico, é fundamental restringir o sódio da dieta, a fim de obter a redução desejada na excreção urinária de cálcio. Embora os bisfosfonatos possam reduzir a excreção urinária de cálcio em alguns indivíduos, não existem dados sobre a capacidade dessa classe de fármacos de reduzir a formação de cálculos; por conseguinte, no momento atual, não se pode recomendar o uso de bisfosfonatos exclusivamente para a prevenção de cálculos.

Por sua vez, uma redução do oxalato urinário irá reduzir a supersaturação de oxalato de cálcio. Em pacientes com a forma comum de nefrolitíase, a única estratégia conhecida que reduz a produção endógena de oxalato consiste em evitar suplementos de vitamina C em altas doses.

O oxalato é um produto metabólico final; portanto, qualquer oxalato dietético que seja absorvido será excretado na urina. A redução da absorção do oxalato exógeno envolve duas abordagens. Em primeiro lugar, é prudente evitar o consumo de alimentos que contenham altas quantidades de oxalato, como espinafre, ruibarbo e batatas. Entretanto, não foi demonstrado que a restrição extrema de oxalato possa reduzir a recidiva de cálculos, e ela pode ser prejudicial para a saúde global, tendo em vista outros benefícios de muitos alimentos para a saúde, que são erroneamente considerados como alimentos ricos em oxalato. Há controvérsias sobre a medida clinicamente mais relevante do conteúdo de oxalato dos alimentos (p. ex., biodisponibilidade). De modo notável, a absorção de oxalato é reduzida por uma ingestão maior de cálcio; como consequência, os indivíduos com nível urinário de oxalato mais alto do que o desejado devem ser aconselhados a consumir quantidades adequadas de cálcio. A absorção de oxalato pode ser influenciada pela microbiota intestinal, dependendo da presença de bactérias que degradam o oxalato. Entretanto, no momento atual, não existe nenhuma terapia disponível para alterar a microbiota que possa afetar de modo benéfico a excreção urinária de oxalato a longo prazo.

O citrato é um inibidor natural dos cálculos de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio. Um maior consumo de alimentos ricos em álcalis (i.e., frutas e vegetais) pode aumentar o citrato urinário. Para pacientes com nível urinário mais baixo de citrato, nos quais a modificação da dieta não aumenta adequadamente o citrato urinário, a adição de álcali suplementar (em geral, citrato de potássio) irá levar a um aumento na excreção urinária de citrato. Os sais de sódio, como o bicarbonato de sódio, embora sejam capazes de elevar o citrato urinário, geralmente devem ser evitados em razão dos efeitos adversos do sódio sobre a excreção urinária de cálcio.

Relatos anteriores sugeriram que os níveis mais elevados de ácido úrico na urina podem aumentar o risco de cálculos de oxalato de cálcio; no entanto, estudos mais recentes não sustentam tal associação. Todavia, o alopurinol reduziu a recidiva de cálculos em um ensaio clínico randomizado em pacientes com cálculos de oxalato de cálcio e níveis urinários elevados de ácido úrico. A falta de associação entre o nível urinário de ácido úrico e os cálculos de oxalato de cálcio sugere um mecanismo diferente subjacente ao efeito benéfico observado do alopurinol.

Outras modificações dietéticas podem ser benéficas na redução da recidiva dos cálculos. A restrição de proteína animal sem incluir produtos derivados do leite (p. ex., carne, frango, frutos do mar) constitui uma abordagem razoável que pode resultar em maior excreção de citrato e menor excreção de cálcio. Além disso, a redução da ingestão de sódio para <2,5 g/dia pode diminuir a excreção urinária de cálcio. A ingestão de sacarose e frutose deve ser reduzida ao máximo.

Para uma adesão a um padrão dietético que seja mais viável para os pacientes, em vez de manipular nutrientes individuais, a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) fornece uma opção apropriada e facilmente disponível. Os ensaios clínicos randomizados demonstraram de modo conclusivo que a dieta DASH reduz a pressão arterial. Atualmente, dispõe-se apenas de dados de estudos observacionais, porém eles demonstram uma forte associação inversa e consistente entre a dieta DASH e o risco de formação de cálculos.

Fosfato de cálcio Os cálculos de fosfato de cálcio compartilham fatores de risco com os cálculos de oxalato de cálcio, incluindo concentrações urinárias mais elevadas de cálcio e menores concentrações urinárias de citrato, porém outros fatores merecem atenção. Os níveis urinários mais elevados de fosfato e um pH urinário mais alto (em geral ≥6,5) estão associados a uma probabilidade maior de formação de cálculos de fosfato de cálcio. Os cálculos de fosfato de cálcio são mais comuns em pacientes com acidose tubular distal e hiperparatireoidismo primário.

Não existem ensaios clínicos randomizados para orientar as recomendações preventivas para indivíduos que formam cálculos de fosfato de cálcio, de modo que as intervenções devem concentrar-se na modificação dos fatores de risco reconhecidos. Podem ser usados diuréticos tiazídicos (com restrição de sódio) para reduzir o cálcio urinário, conforme descrito antes para os cálculos de oxalato de cálcio. Em pacientes com baixos níveis urinários de citrato, podem ser usados suplementos de álcali (p. ex., citrato de potássio) para aumentar essas concentrações. Todavia, o pH urinário desses pacientes deve ser cuidadosamente monitorado, visto que o álcali suplementar pode elevar o pH da urina, aumentando potencialmente o risco de formação de cálculos. A redução do fosfato dietético pode ser benéfica ao diminuir a excreção urinária de fosfato.

Ácido úrico Os dois principais fatores de risco para a formação de cálculos de ácido úrico consistem em pH da urina persistentemente baixo e maior excreção de ácido úrico. O pH urinário constitui a influência predominante na solubilidade do ácido úrico; por conseguinte, a base da prevenção da formação de cálculos de ácido úrico consiste em aumentar o pH da urina. Enquanto a acidificação da urina não é facilmente obtida, pode-se alcalinizar prontamente a urina aumentando a ingestão de alimentos ricos em álcali (p. ex., frutas e vegetais) e reduzindo a ingestão de alimentos que produzem ácido (p. ex., carne). Quando necessário, pode-se usar uma suplementação com sais de bicarbonato ou de citrato (de preferência, citrato de potássio) para alcançar o valor recomendado de pH de 6 a 7 durante o dia e a noite.

A excreção de ácido úrico na urina é determinada pela sua produção. O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas; portanto, uma redução no consumo de alimentos que contêm purinas pode diminuir a excreção urinária de ácido úrico. Convém ressaltar que o nível sérico de ácido úrico depende da excreção fracional de ácido úrico e, portanto, não fornece informações sobre a excreção urinária de ácido úrico. Por exemplo, um indivíduo com alta produção de ácido úrico e excreção fracional concomitantemente elevada de ácido úrico irá apresentar uma excreção urinária elevada de ácido úrico, com nível sérico normal (ou até mesmo baixo) de ácido úrico. Se a alcalinização da urina por si só não for bem-sucedida, ou se as modificações da dieta não reduzirem o suficiente o ácido úrico da urina, o uso de um inibidor da xantina oxidase, como alopurinol ou febuxostate, pode reduzir a excreção urinária de ácido úrico em 40 a 50%.

Cistina A excreção de cistina não é facilmente modificada. A restrição prolongada da cistina dietética não é possível e tem pouca probabilidade de ser bem-sucedida; por conseguinte, o enfoque para a prevenção dos cálculos de cistina consiste em aumentar sua solubilidade. Essa meta pode ser alcançada com o uso de medicamentos que se ligam de modo covalente à cistina (tiopronina e penicilamina) ou um medicamento capaz de elevar o pH da urina. A tiopronina é o fármaco de escolha, em virtude de seu melhor perfil de efeitos adversos. O agente alcalinizante preferido é o citrato de potássio, visto que os sais de sódio podem aumentar a excreção de cistina. À semelhança de todos os tipos de cálculos, e particularmente em pacientes com cistinúria, a manutenção de um alto volume de urina constitui um componente essencial do esquema de prevenção.

Estruvita Os cálculos de estruvita, também conhecidos como *cálculos de infecção* ou *cálculos de fosfato triplo,* formam-se apenas quando o trato urinário superior é infectado por bactérias produtoras de urease, como *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* ou espécies de *Providencia.* A urease produzida por essas bactérias hidrolisa a ureia e pode elevar o pH da urina para um nível suprafisiológico (>8,0). Os cálculos de estruvita podem crescer rapidamente e preencher a pelve renal (*cálculos coraliformes*).

Os cálculos de estruvita exigem remoção completa por um urologista. Pode-se evitar a formação de novos cálculos pela prevenção de ITU. Em pacientes com ITU superior recorrente (p. ex., alguns indivíduos com drenagem urinária cirurgicamente alterada ou lesão da medula espinal), pode-se considerar o uso do inibidor da urease, o ácido aceto-hidroxâmico; todavia, esse agente deve ser utilizado com cautela, devido aos efeitos colaterais potenciais.

ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

Em geral, os esquemas preventivos antes descritos não curam o processo fisiopatológico subjacente. Portanto, costuma ser necessário que o paciente siga essas recomendações durante toda a vida, e é fundamental individualizar tais recomendações de modo que sejam aceitáveis para o paciente. Como a memória de um episódio agudo de cálculo apaga-se com o tempo, e os pacientes frequentemente retornam a seus antigos hábitos (p. ex., ingestão insuficiente de líquidos), o acompanhamento a longo prazo é importante para assegurar que o esquema preventivo seja implementado e possa resultar na redução desejada do risco de formação de novos cálculos.

Os exames de imagem de acompanhamento devem ser planejados com cuidado. Muitos pacientes com episódios recorrentes de cólica renal que procuram a emergência são frequentemente submetidos a exames repetidos de TC. Embora a TC possa fornecer a melhor informação, a dose de radiação é substancialmente mais alta do que a da radiografia simples de abdome. Os cálculos pequenos podem passar despercebidos na radiografia de abdome, e a ultrassonografia tem uma capacidade limitada de determinar o tamanho e o número de cálculos. A redução ao máximo da exposição à radiação deve ser uma das metas no plano de acompanhamento a longo prazo e precisa ser ponderada em relação à obtenção de informações diagnósticas.

343

Obstrução do trato urinário

Julian L. Seifter

A obstrução ao fluxo de urina, com estase concomitante e elevação da pressão no trato urinário, compromete as funções renal e dos canais urinários e constitui uma causa comum de doença renal aguda e crônica (nefropatia obstrutiva). Com o alívio precoce da obstrução, os defeitos na função costumam desaparecer completamente. Entretanto, a obstrução crônica pode produzir perda permanente de massa renal (atrofia renal) e da capacidade excretória, assim como maior suscetibilidade às infecções locais e à formação de cálculos. O diagnóstico precoce e a terapia imediata são, portanto, essenciais para minimizar os efeitos em geral devastadores da obstrução sobre a estrutura e a função dos rins.

ETIOLOGIA

A obstrução ao fluxo de urina pode resultar de um *bloqueio mecânico intrínseco* ou *extrínseco*, assim como de *defeitos funcionais* que não estão associados a uma oclusão fixa do sistema de drenagem urinária. A obstrução mecânica pode ocorrer em qualquer nível do trato urinário, desde os cálices renais até o meato externo da uretra. Os pontos de estreitamento normais, como as junções ureteropélvica e ureterovesical, o colo da bexiga e o meato da uretra, são locais comuns de obstrução. Quando a obstrução está acima do nível da bexiga, ocorre dilatação unilateral do ureter (*hidroureter*) e do sistema pielocalicial renal (*hidronefrose*); as lesões na bexiga ou abaixo de seu nível causam comprometimento bilateral.

As formas comuns de obstrução estão listadas no **Quadro 343.1**. As causas na criança incluem *malformações congênitas*, como estenose da junção ureteropélvica e inserção anormal do ureter na bexiga, que constitui a causa mais comum. O refluxo vesicoureteral na ausência de infecção do trato urinário ou de obstrução do colo da bexiga frequentemente sofre resolução com a idade. A reinserção do ureter na bexiga está indicada se o refluxo for intenso e se não houver probabilidade de melhora espontânea, se houver deterioração da função renal ou infecções recorrentes do trato urinário, apesar da terapia antimicrobiana crônica. O refluxo vesicoureteral pode causar hidronefrose pré-natal e, se for significativo, resultar em infecções urinárias recorrentes e fibrose renal na infância. As valvas de uretra posterior constituem a causa mais comum de hidronefrose bilateral em meninos. Nos adultos, a obstrução do trato urinário (OTU) é decorrente principalmente de *defeitos adquiridos*. Os tumores pélvicos, os cálculos e a estenose uretral predominam. A ligadura do ureter ou a sua lesão durante uma cirurgia pélvica ou colônica podem levar à hidronefrose que, se for unilateral, pode permanecer sem ser detectada. A uropatia obstrutiva também pode resultar de distúrbios neoplásicos extrínsecos (carcinoma do colo do útero ou do cólon) ou inflamatórios. Os linfomas e as neoplasias pélvicas ou colônicas com comprometimento retroperitoneal constituem causas de obstrução ureteral. Até 50% dos homens com mais de 40 anos de idade podem apresentar sintomas do trato urinário inferior associados à hipertrofia prostática benigna, porém esses sintomas podem ser observados sem obstrução da via de saída da bexiga.

QUADRO 343.1 **CAUSAS MECÂNICAS COMUNS DE OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO**

Ureter	Via de saída vesical	Uretra
Congênitas		
Estenose ou obstrução da junção ureteropélvica Estenose ou obstrução da junção ureterovesical e refluxo Ureterocele Ureter retrocava	Obstrução do colo da bexiga Ureterocele	Valvas de uretra posterior Valvas de uretra anterior Estreitamento Estenose meatal Fimose
Defeitos intrínsecos adquiridos		
Cálculos Inflamação Infecção Traumatismos Papilas desprendidas Tumor Coágulos sanguíneos	Hiperplasia prostática benigna Câncer de próstata Câncer de bexiga Cálculos Neuropatia diabética Doença da medula espinal Agentes anticolinérgicos e antagonistas α-adrenérgicos	Estreitamento Tumor Cálculos Traumatismos Fimose
Defeitos extrínsecos adquiridos		
Útero gravídico Fibrose retroperitoneal Aneurisma aórtico Leiomiomas uterinos Carcinoma de útero, próstata, bexiga, cólon, reto Linfoma Doença inflamatória pélvica, endometriose Ligadura cirúrgica acidental	Carcinoma de colo do útero, cólon Traumatismos	Traumatismos

O *comprometimento funcional do fluxo de urina* ocorre quando a micção é alterada por alguma anormalidade dos centros pontino ou sacral de controle da micção. Pode ser assintomático ou pode estar associado a sintomas do trato urinário inferior, como frequência, urgência, urge-incontinência e incontinência pós-miccional, noctúria, necessidade de esforço para urinar, jato lento, hesitação ou sensação de esvaziamento incompleto. Deve-se investigar uma história de traumatismo, trauma lombar, cirurgia, diabetes, condições neurológicas ou psiquiátricas e uso de medicamentos. As causas incluem bexiga neurogênica, frequentemente com ureter adinâmico, e refluxo vesicoureteral. O refluxo em crianças pode resultar em hidroureter e hidronefrose unilaterais ou bilaterais. A retenção urinária pode ser a consequência da administração de agentes α-adrenérgicos e anticolinérgicos, bem como opiáceos. A hidronefrose durante a gravidez é devida aos efeitos de relaxamento da progesterona sobre o músculo liso da pelve renal, bem como à compressão ureteral pelo útero aumentado.

As ferramentas diagnósticas usadas para a identificação de obstrução anatômica incluem medições do fluxo urinário e urina residual pós-miccional. A cistouretroscopia e os exames urodinâmicos podem ser reservados para o paciente sintomático, a fim de avaliar a fase de enchimento (cistometria), a relação pressão-volume da bexiga, bem como a complacência e capacidade vesicais. O estudo pressão-fluxo avalia a contratilidade vesical e a resistência da via de saída da bexiga durante a micção. A obstrução vesical caracteriza-se por altas pressões nas mulheres, enquanto nos homens um diagnóstico de obstrução da via de saída da bexiga baseia-se na taxa de fluxo e pressões de micção. A cistouretrografia miccional pode ser útil na avaliação de esvaziamento incompleto e patologia do colo da bexiga e da uretra.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia e as manifestações clínicas da OTU estão resumidas no **Quadro 343.2**. A *dor*, o sintoma que mais leva à procura por assistência médica, é devida à distensão do sistema coletor ou da cápsula renal. A intensidade da dor é influenciada mais pela velocidade de desenvolvimento da distensão do que pelo grau da própria distensão. A obstrução supravesical aguda, como aquela provocada por um cálculo alojado em um ureter **(Cap. 342)**, está associada a dor excruciante, conhecida como *cólica renal*. Essa dor irradia-se frequentemente para o abdome inferior, os testículos ou os grandes lábios. Em contrapartida, as causas mais insidiosas de obstrução, como a estenose crônica da junção ureteropélvica, podem produzir pouca ou nenhuma dor e, assim mesmo, resultar em destruição total do rim acometido. A dor no flanco que ocorre apenas com a micção é patognomônica do refluxo vesicoureteral.

QUADRO 343.2 **FISIOPATOLOGIA DA OBSTRUÇÃO URETERAL BILATERAL**

Efeitos hemodinâmicos	Efeitos sobre os túbulos	Características clínicas
Aguda		

↑ Fluxo sanguíneo renal ↓ TFG ↓ Fluxo sanguíneo medular ↑ Prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico	↑ Pressões ureterais e tubulares ↑ Reabsorção de Na^+, ureia, água	Dor (distensão da cápsula) Azotemia Oligúria ou anúria
Crônica		
↓ Fluxo sanguíneo renal ↓↓ TFG ↑ Prostaglandinas vasoconstritoras ↑ Produção de renina-angiotensina	↓ Osmolaridade medular ↓ Capacidade de concentração Dano estrutural; atrofia parenquimal ↓ Funções de transporte para Na^+, K^+, H^+	Azotemia Hipertensão Poliúria insensível à AVP Natriurese Acidose hiperpotassêmica hiperclorêmica
Alívio da obstrução		
↑ Lenta na TFG (variável)	↓ Pressão tubular ↑ Carga de soluto para cada néfron (ureia, NaCl) Fatores natriuréticos presentes	Diurese pós-obstrutiva Potencial para depleção volêmica e desequilíbrio eletrolítico em razão das perdas de Na^+, K^+, PO_4^{2-}, Mg^{2+} e água

Abreviações: AVP, arginina-vasopressina; TFG, taxa de filtração glomerular.

A obstrução ao fluxo de urina resulta em elevação das pressões hidrostáticas proximais ao local de obstrução. É esse acúmulo de pressão que leva à dor associada, distensão do sistema coletor do rim e pressões intratubulares elevadas que iniciam a disfunção tubular. Como a elevação da pressão hidrostática é exercida no espaço urinário dos glomérulos, a filtração diminui ou cessa por completo.

A *azotemia* se instala quando a função excretória global é prejudicada, frequentemente na presença de obstrução da via de saída vesical, obstrução bilateral das pelves renais ou dos ureteres, ou doença unilateral em um paciente com um rim solitário funcionante. Deve-se suspeitar de obstrução bilateral completa quando a insuficiência renal aguda é acompanhada de anúria. Qualquer paciente com insuficiência renal de causa inexplicável ou com história de nefrolitíase, hematúria, diabetes melito, aumento da próstata, cirurgia pélvica, traumatismo ou tumor deve ser avaliado para OTU.

Na situação aguda, a obstrução bilateral parcial pode simular uma azotemia pré-renal, com urina concentrada e retenção de sódio. Entretanto, na presença de obstrução mais prolongada, a OTU parcial é comumente acompanhada de sintomas de *poliúria* e *noctúria*, que resultam da diminuição da capacidade de concentração renal. O comprometimento da reabsorção transcelular de sal no túbulo proximal, no ramo ascendente espesso medular da alça de Henle e nas células dos ductos coletores deve-se à infrarregulação das proteínas de transporte, incluindo a Na^+, K^+ adenosina trifosfatase (ATPase), o cotransportador de NaK2Cl (NKCC) no ramo ascendente espesso e o canal epitelial de Na^+ (CENa) nas células dos ductos coletores. As consequências incluem incapacidade de produzir uma urina sem sal (natriurese) e perda da hipertonicidade medular, produzindo um defeito na concentração da urina. Além dos efeitos diretos sobre os mecanismos de transporte renais, os aumentos da prostaglandina E_2 (PGE_2) (devido à indução da cicloxigenase 2 [COX-2]), da angiotensina II (com a sua infrarregulação dos transportadores de Na^+) e dos peptídeos natriuréticos atrial ou do tipo B (ANP ou BNP) (devido à expansão do volume no paciente com azotemia) contribuem para diminuição da reabsorção de sal ao longo do néfron.

A desregulação dos canais de água de aquaporina-2 no ducto coletor contribui para a poliúria. O defeito em geral não melhora com a administração de vasopressina e, portanto, constitui uma forma adquirida de diabetes insípido nefrogênico.

A ocorrência de flutuações amplas do débito urinário em um paciente com azotemia deve apontar sempre para a possibilidade de OTU intermitente ou parcial. Se a ingestão de líquidos for inadequada, pode haver desenvolvimento de desidratação grave e hipernatremia. Entretanto, à semelhança de outras causas de deterioração da função renal, o excesso no aporte de sal e de água pode resultar em edema e hiponatremia.

A OTU bilateral parcial resulta frequentemente em *acidose tubular renal distal adquirida*, *hiperpotassemia* e *perda renal de sal*. A H^+-ATPase, situada na membrana apical das células intercaladas do ducto coletor, é fundamental para a secreção de H^+ distal. A transferência das bombas de H^+ intracelulares do citoplasma para a membrana celular é interrompida na OTU. A função diminuída do CENa na membrana apical das células principais dos ductos coletores adjacentes contribui para a diminuição da reabsorção de Na^+ (perda de sal), a diminuição da eletronegatividade do lúmen tubular e, portanto, a redução da secreção de K^+ via canais de K^+ (hiperpotassemia) e da secreção de H^+ via H^+-ATPases (acidose tubular renal [ATR] distal). A amoniagênese tubular proximal, que é importante na eliminação do H^+ na forma de NH_4^+, está comprometida. Esses defeitos na função tubular costumam ser acompanhados de lesão tubulointersticial renal. A azotemia com hiperpotassemia e acidose metabólica deve levar a uma consideração imediata de OTU.

O interstício renal torna-se edematoso e infiltrado com células inflamatórias mononucleares nos estágios iniciais da OTU. Posteriormente, ocorre fibrose intersticial e atrofia das papilas e da medula, que precedem esses processos no córtex. O aumento da angiotensina II observado na OTU contribui para a resposta inflamatória e o acúmulo de fibroblastos por meio de mecanismos que envolvem citocinas pró-fibróticas. Com o passar do tempo, esse processo leva à lesão renal crônica.

A OTU deve ser sempre considerada em pacientes com infecções do trato urinário ou urolitíase. A estase urinária favorece o crescimento de microrganismos. As bactérias desdobradoras de ureia estão associadas a cálculos de fosfato de amônio e magnésio (estruvita). A *hipertensão* é frequente na obstrução unilateral aguda e subaguda e, em geral, representa uma consequência da liberação aumentada de renina pelo rim acometido. A doença renal crônica em consequência de OTU bilateral, frequentemente associada a uma expansão do volume extracelular, pode resultar em hipertensão significativa. A *eritrocitose*, uma complicação rara da uropatia obstrutiva, é secundária à produção aumentada de eritropoetina.

DIAGNÓSTICO

Uma história de dificuldade na micção, dor, infecção ou alteração do volume urinário é comum. Com frequência, pode-se obter uma evidência de distensão do rim ou da bexiga por palpação e percussão do abdome. Um exame retal e genital cuidadoso pode revelar aumento de tamanho ou nodularidade da próstata, anormalidade do tônus do esfincter retal ou presença de massa retal ou pélvica.

O exame de urina pode revelar hematúria, piúria e bacteriúria. O sedimento está frequentemente normal, mesmo quando a obstrução leva ao desenvolvimento de azotemia pronunciada e lesão estrutural extensa. Uma radiografia simples do abdome pode detectar a existência de nefrocalcinose ou cálculo radiopaco. Conforme indicado na **Figura 343.1**, se houver suspeita de OTU, deve-se inserir um cateter vesical. Deve-se efetuar uma ultrassonografia abdominal para avaliar o tamanho dos rins e da bexiga, bem como o contorno pielocalicial. A ultrassonografia tem uma especificidade e sensibilidade de cerca de 90% para a detecção de hidronefrose. Os resultados falso-positivos estão associados a diurese, cistos renais ou presença de pelve extrarrenal, que é uma variante congênita normal. A obstrução da junção ureteropélvica (JUP) congênita pode ser confundida com doença cística renal. A hidronefrose pode estar ausente na ultrassonografia quando a obstrução tem menos de 48 horas de duração ou está associada a contração do volume, cálculos coraliformes, fibrose retroperitoneal ou doença renal infiltrativa. A ultrassonografia com Doppler duplex pode detectar um índice de resistência aumentado na obstrução urinária.

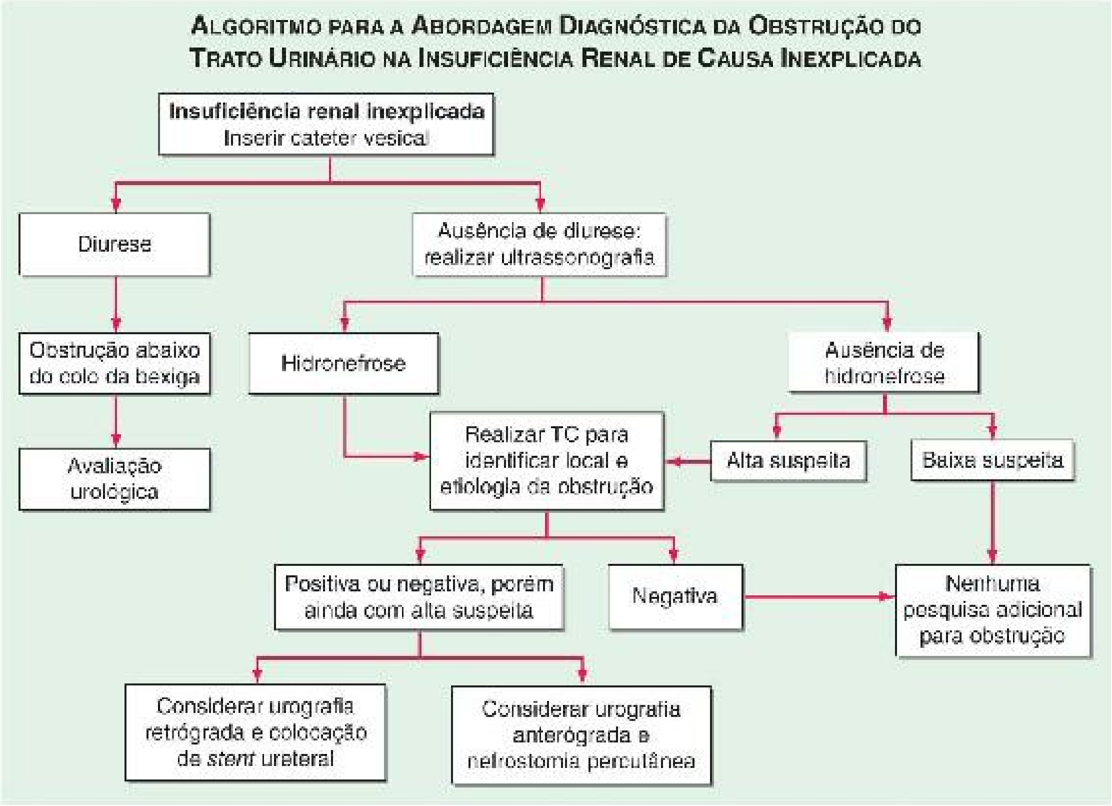
ALGORITMO PARA A ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL DE CAUSA INEXPLICADA
Insuficiência renal inexplicada
Inserir cateter vesical
Diurese
Ausência de diurese: realizar ultrassonografia
Obstrução abaixo do colo da bexiga
Avaliação urológica
Hidronefrose
Ausência de hidronefrose
Realizar TC para identificar local e etiologia da obstrução
Alta suspeita
Baixa suspeita
Positiva ou negativa, porém ainda com alta suspeita
Negativa
Nenhuma pesquisa adicional para obstrução
Considerar urografia retrógrada e colocação de *stent* ureteral
Considerar urografia anterógrada e nefrostomia percutânea

FIGURA 343.1 Abordagem diagnóstica para obstrução do trato urinário na insuficiência renal inexplicável. TC, tomografia computadorizada.

Os recentes progressos na tecnologia levaram a alternativas e substituíram, em grande parte, a urografia intravenosa outrora padrão na avaliação complementar da OTU. A tomografia computadorizada (TC) com multidetectores de alta resolução, em particular, tem a vantagem de visualizar o retroperitônio, bem como identificar os locais intrínsecos e extrínsecos de obstrução. A TC sem contraste melhora a visualização do trato urinário no paciente com comprometimento renal e mostra-se mais segura para aqueles que correm risco de nefropatia induzida pelo contraste. A urografia por ressonância magnética é uma técnica promissora; entretanto, no momento atual, não é superior à TC e está associada ao risco de certos agentes contendo gadolínio em pacientes com insuficiência renal, por exemplo, fibrose sistêmica nefrogênica. A urografia intravenosa pode definir o local de obstrução e demonstrar a dilatação dos cálices, da pelve renal e do ureter acima da obstrução. O ureter pode ser tortuoso na obstrução crônica. As cintilografias com radionuclídeos são capazes de informar a função renal diferencial, porém fornecem menos detalhes anatômicos do que a TC ou a urografia intravenosa (UIV).

Para facilitar a visualização de uma lesão suspeita em um ureter ou pelve renal, deve-se tentar a *urografia retrógrada* ou *anterógrada*. Esses procedimentos não estão associados ao risco de insuficiência renal aguda induzida pelo contraste em pacientes com insuficiência renal. A abordagem retrógrada envolve a cateterização do ureter acometido sob controle cistoscópico, enquanto a técnica anterógrada requer a colocação percutânea de um cateter na pelve renal. Embora a abordagem anterógrada possa proporcionar uma descompressão imediata de lesão obstrutiva unilateral, muitos urologistas tentam inicialmente a abordagem retrógrada, a não ser que a cateterização não seja bem-sucedida.

A cistouretrografia miccional é valiosa no diagnóstico do refluxo vesicoureteral e nas obstruções do colo da bexiga e da uretra. As radiografias pós-miccionais revelam a presença de urina residual. A visualização endoscópica pelo urologista em geral possibilita a identificação precisa das lesões que acometem a uretra, a próstata, a bexiga e os óstios ureterais.

TRATAMENTO OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO

A OTU complicada por infecção exige imediato alívio da obstrução, a fim de impedir o desenvolvimento de sepse generalizada e lesão renal progressiva. A presença de sepse indica intervenção urológica imediata. A drenagem pode ser obtida por nefrostomia, ureterostomia ou cateterização ureteral, uretral ou suprapúbica. Pode haver necessidade de tratamento prolongado com antibióticos. As infecções crônicas ou recorrentes em um rim obstruído com função precária podem exigir nefrectomia. Na ausência de infecção, a cirurgia costuma ser adiada até a restauração do equilíbrio acidobásico e do estado hidreletrolítico. Entretanto, o local de obstrução deve ser estabelecido o mais rápido possível. O alívio eletivo da obstrução em geral é recomendado em pacientes com retenção urinária, infecções recorrentes do trato urinário, dor persistente ou perda progressiva da função renal. A hipertrofia prostática benigna pode ser tratada clinicamente com bloqueadores α-adrenérgicos e com inibidores da 5α-redutase. A obstrução funcional secundária à bexiga neurogênica pode ser reduzida com a combinação de micção frequente e agentes colinérgicos.

PROGNÓSTICO

Com o alívio da obstrução, o prognóstico acerca do retorno da função renal depende de ter ou não ocorrido algum dano renal irreversível. Quando a obstrução não é aliviada, a evolução dependerá principalmente de a obstrução ser completa ou incompleta e bilateral ou unilateral, assim como da presença ou ausência de infecção do trato urinário. A obstrução completa com infecção pode resultar em destruição total do rim em poucos dias. O retorno parcial da taxa de filtração glomerular pode acompanhar o alívio de uma obstrução completa com duração de uma e duas semanas, porém após 8 semanas de obstrução, a recuperação torna-se improvável. Na ausência de evidência definitiva de irreversibilidade, devem ser envidados todos os esforços destinados a descomprimir a obstrução na esperança de restaurar a função renal pelo menos parcialmente. Uma cintilografia renal com radionuclídeos, realizada após um período prolongado de descompressão, pode ser utilizada para predizer a reversibilidade da disfunção renal.

DIURESE PÓS-OBSTRUTIVA

O alívio de uma obstrução completa bilateral, porém não daquela unilateral, resulta comumente em poliúria, que pode ser maciça. Em geral, a urina é hipotônica e pode conter grandes quantidades de cloreto de sódio, potássio, fosfato e magnésio. A natriurese é devida, em parte, à correção normal da expansão do volume extracelular, ao aumento de fatores natriuréticos acumulados durante o período da insuficiência renal e à reabsorção diminuída de sal e de água quando o fluxo de urina é restabelecido. A ureia retida é excretada com a melhora da TFG, resultando em diurese osmótica que aumenta o volume de urina de água livre de eletrólitos. Na maioria dos pacientes, essa diurese resulta em uma excreção *apropriada* do excesso de sal e de água retidos. Quando o volume e a composição do líquido extracelular se normalizam, a diurese costuma regredir de modo espontâneo. Em certas ocasiões, a expansão iatrogênica do volume extracelular é responsável pela ocorrência ou manutenção da diurese observada no período pós-obstrutivo. A reposição com líquidos intravenosos em quantidades menores do que as perdas urinárias em geral evita essa complicação. É necessária uma administração mais agressiva de líquidos no contexto da hipovolemia, hipotensão ou distúrbios nas concentrações dos eletrólitos séricos.

A perda de água livre de eletrólitos com ureia pode resultar em hipernatremia. Os níveis séricos e urinários de sódio e as concentrações osmolares devem orientar a utilização de uma reposição intravenosa apropriada. Com frequência, é necessária uma reposição com solução salina a 0,45%. O alívio da obstrução pode ser seguido de perdas urinárias de sal e de água intensas o suficiente para provocar desidratação profunda e colapso vascular. Nesses pacientes, a diminuição da capacidade reabsortiva tubular é provavelmente responsável pela diurese pronunciada. Em tais pacientes, a terapia apropriada consiste na administração intravenosa de soluções salinas para repor os déficits de sódio e de volume.

Parte 14: Distúrbios do sistema gastrintestinal

SEÇÃO 1

DISTÚRBIOS DO TRATO ALIMENTAR

344

Abordagem ao paciente com doença gastrintestinal

William L. Hasler, Chung Owyang

CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS

O trato gastrintestinal (GI) estende-se da boca ao ânus e é formado por vários órgãos com funções distintas. Esses órgãos são separados por esfincteres especializados espessados e controlados independentemente, os quais contribuem para a separação do intestino em compartimentos. A parede intestinal é organizada em camadas bem definidas que contribuem para as atividades funcionais em cada região. A mucosa é uma barreira para o conteúdo luminal ou funciona como local para a transferência de líquidos ou nutrientes. A musculatura lisa intestinal em associação com o sistema nervoso entérico faz a propulsão de uma região para a próxima. Muitos órgãos GI possuem camada serosa que fornece uma estrutura de apoio, mas que também permite a transmissão de estímulos externos.

As interações com outros sistemas do organismo atendem às necessidades tanto do intestino quanto do corpo. Canais pancreatobiliares conduzem a bile e as enzimas para o interior do duodeno. A atividade do trato GI modula sua irrigação profusa. Os canais linfáticos ajudam nas atividades imunes do intestino. Os nervos intrínsecos da parede intestinal proporcionam os controles básicos para a propulsão e a regulação dos líquidos. Os estímulos neurais extrínsecos asseguram o controle voluntário ou involuntário em níveis específicos de cada região intestinal.

FUNÇÕES DO TRATO GASTRINTESTINAL

O trato GI desempenha duas funções principais – assimilação de nutrientes e eliminação dos detritos metabólicos. A anatomia intestinal é organizada de forma a desempenhar essas funções. Na boca, o alimento é processado, misturado com a amilase salivar e liberado no lúmen do trato GI. O esôfago impulsiona o bolo alimentar até o estômago, e o esfincter esofágico inferior impede o refluxo oral do conteúdo gástrico. A mucosa esofágica possui um tecido escamoso protetor, que não permite difusão ou absorção significativa. As atividades propulsoras do esôfago são exclusivamente aborais e são coordenadas com o relaxamento dos esfincteres esofágicos superior e inferior na deglutição.

O estômago também contribui para a preparação do alimento por trituração e mistura do bolo alimentar com pepsina e ácido. O ácido gástrico esteriliza também o intestino proximal. O estômago proximal desempenha a função de armazenamento e relaxa para acomodar o bolo alimentar. O estômago distal tem contrações fásicas que impulsionam os resíduos alimentares sólidos na direção do piloro, onde são impelidos repetidamente na direção proximal para completar a mistura antes de serem lançados no duodeno. Por fim, o estômago secreta o fator intrínseco que permite a absorção da vitamina B_{12}.

O intestino delgado desempenha a maior parte da função de absorção dos nutrientes do intestino. A mucosa intestinal tem arquitetura vilosa que lhe proporciona superfície máxima para a absorção, além de ser dotada de enzimas e transportadores especializados. O alimento triturado no estômago mistura-se com o suco pancreático e a bile no duodeno proximal para facilitar a digestão. O suco pancreático contém as principais enzimas para a digestão dos carboidratos, das proteínas e das gorduras, assim como bicarbonato para otimizar o pH para a ativação dessas enzimas. A bile secretada pelo fígado e armazenada na vesícula biliar é essencial à digestão intestinal dos lipídeos. O intestino proximal é especializado para a absorção rápida dos produtos de desintegração dos nutrientes e da maioria dos minerais, enquanto o íleo é mais apropriado à absorção da vitamina B_{12} e dos ácidos biliares. O intestino delgado ajuda também na eliminação dos detritos metabólicos. A bile contém subprodutos da degradação dos eritrócitos, toxinas, fármacos metabolizados e inalterados, além de colesterol. A função motora do intestino delgado conduz os resíduos alimentares indigeríveis e os enterócitos descamados até o intestino grosso para serem submetidos a processamento adicional. O intestino delgado termina na junção ileocecal, uma estrutura esfincteriana que impede o refluxo coloileal e mantém a esterilidade do intestino delgado.

O intestino grosso prepara os detritos metabólicos para a evacuação controlada. A mucosa colônica desidrata as fezes, reduzindo o volume fecal diário de 1.000 a 1.500 mL provenientes do íleo para 100 a 200 mL expelidos pelo reto. O lúmen colônico possui densa colonização bacteriana que fermenta os carboidratos e os ácidos graxos de cadeia curta que ainda não foram digeridos. Embora os tempos de trânsito no esôfago sejam de alguns segundos e os do estômago e intestino delgado de minutos a algumas horas, a propagação pelo intestino grosso demora mais de um dia na maioria dos indivíduos. A atividade motora do intestino grosso tem um padrão de propulsão e retrocesso que facilita a desidratação fecal lenta. O cólon proximal serve para misturar e absorver os líquidos, enquanto o cólon distal tem contrações peristálticas e ações em massa cuja finalidade consiste em expelir as fezes. O intestino grosso termina no ânus, uma estrutura com controle voluntário e involuntário que permite a retenção do bolo fecal até que possa ser eliminado em condições socialmente convenientes.

MODULAÇÃO EXTRÍNSECA DA FUNÇÃO INTESTINAL

A função GI é modificada por estímulos originados fora do intestino. Ao contrário de outros sistemas do organismo, o intestino está em continuidade física com o ambiente externo. Desse modo, os mecanismos protetores mantêm-se em alerta contra os efeitos deletérios dos alimentos, dos fármacos, das toxinas e dos agentes infecciosos. Os mecanismos imunes da mucosa incluem populações de linfócitos e plasmócitos residentes na camada epitelial e na lâmina própria, que recebem auxílio de cadeias de linfonodos destinadas a impedir que agentes nocivos penetrem na circulação. Peptídeos antimicrobianos secretados pelas células de Paneth no intestino também contribuem para os mecanismos de defesa contra patógenos no lúmen. Todas as substâncias absorvidas para a corrente sanguínea são filtradas pelo fígado através da circulação venosa porta. No fígado, muitos fármacos e toxinas são detoxificados por vários mecanismos. Embora os nervos intrínsecos controlem a maioria das atividades intestinais básicas, os estímulos neurais extrínsecos modulam algumas funções. As duas atividades sob controle voluntário são a deglutição e defecação. Muitos reflexos GI normais envolvem as vias vagais extrínsecas e os nervos esplâncnicos. O eixo cerebrointestinal também altera a função nas regiões que não estão sob regulação voluntária. Por exemplo, o estresse produz efeitos potentes nas funções motora, secretora e sensorial do intestino.

VISÃO GERAL DAS DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

As doenças GI desenvolvem-se como resultado de anormalidades dentro ou fora do intestino, e sua gravidade varia dos distúrbios que causam sintomas leves e nenhuma morbidade de longa duração até aqueles com sintomas incontroláveis ou prognósticos desfavoráveis. As doenças podem estar localizadas em um único órgão ou exibir acometimento difuso de várias estruturas.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

As doenças GI são manifestações de alterações da assimilação dos nutrientes ou da eliminação dos restos alimentares, ou das atividades que sustentam essas funções básicas.

Distúrbios da digestão e da absorção As doenças do estômago, do intestino, da árvore biliar e do pâncreas podem afetar a digestão e a absorção. A síndrome de má digestão intestinal mais comum – deficiência de lactase – causa flatulência e diarreia após ingestão de laticínios, mas não apresenta efeitos adversos. Outras deficiências de enzimas intestinais causam sintomas semelhantes após ingestão de outros açúcares simples. Por outro lado, a doença celíaca, a proliferação bacteriana excessiva, a enterite infecciosa, a doença de Crohn e a enterite causada por irradiação, que afetam a digestão e/ou absorção de maneira mais difusa, causam anemia, desidratação, distúrbios eletrolíticos ou desnutrição. Os distúrbios caracterizados pelo aumento da secreção gástrica, inclusive lesão da mucosa intestinal associada à síndrome de Zollinger-Ellison, afetam a ativação das enzimas pancreáticas e aceleram o trânsito em consequência da acidez gástrica excessiva. A obstrução das vias biliares por estenose ou neoplasia interfere com a digestão das gorduras. Na pancreatite crônica ou no câncer de pâncreas, a redução da secreção das enzimas pancreáticas diminui a digestão intraluminal e pode causar desnutrição.

Secreção alterada Algumas doenças GI resultam da desregulação da secreção intestinal. A hipersecreção de ácido gástrico ocorre na síndrome de Zollinger-Ellison, na hiperplasia das células G, na síndrome do antro retido e em alguns pacientes com úlceras duodenais. Por outro lado, os pacientes com gastrite atrófica ou anemia perniciosa secretam pouco ou nenhum ácido gástrico. As doenças inflamatórias e infecciosas do intestino delgado e do cólon acarretam perda de líquidos em razão da absorção prejudicada ou da secreção aumentada. Os distúrbios de hipersecreção intestinal e colônica causam diarreia e incluem infecções bacterianas ou virais agudas, infecções crônicas por *Giardia* ou *Cryptosporidium*, proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado, diarreia devida aos sais biliares, colite microscópica, diarreia diabética e uso abusivo de certos laxantes. As causas menos comuns incluem os grandes adenomas vilosos do cólon e as neoplasias endócrinas com produção excessiva de transmissores secretagogos pelo tumor, como o polipeptídeo intestinal vasoativo.

Trânsito intestinal alterado A redução do trânsito intestinal pode ser secundária à obstrução mecânica. A obstrução do esôfago costuma ser causada por estenose ou neoplasia. A obstrução da via de saída do estômago é causada por doença ulcerosa péptica ou câncer gástrico. A obstrução do intestino delgado resulta com mais frequência de aderências, mas pode ocorrer também na doença de Crohn, nas estenoses induzidas por irradiação ou fármacos e, menos provavelmente, no câncer. A causa mais comum da obstrução do intestino grosso é câncer, mas estenoses inflamatórias ocorrem nos pacientes com doença inflamatória intestinal, após certas infecções (p. ex., diverticulite) ou com alguns fármacos.

O retardo da propulsão também ocorre quando a função motora está anormal. A acalasia caracteriza-se por uma redução da peristalse do corpo do esôfago e um relaxamento incompleto do esfincter esofágico inferior. Gastroparesia é o prolongamento sintomático do esvaziamento gástrico das refeições em consequência da motilidade gástrica prejudicada. A pseudo-obstrução intestinal prolonga acentuadamente o trânsito do intestino delgado em razão de lesão do nervo entérico ou do músculo liso intestinal. A constipação com trânsito lento é causada por uma alteração difusa da propulsão do intestino grosso. A constipação também é causada por anormalidades dos segmentos distais do intestino, incluindo prolapso retal, intussuscepção ou dissinergia, ou seja, incapacidade de relaxar o músculo puborretal quando o indivíduo tenta evacuar.

Os distúrbios caracterizados por propulsão rápida são menos comuns do que os secundários ao trânsito demorado. O esvaziamento gástrico rápido ocorre na síndrome do *dumping* pós-vagotomia, na hipersecreção gástrica e em alguns casos de dispepsia funcional e síndrome de vômitos cíclicos. Os padrões motores intestinais ou colônicos exagerados podem ser responsáveis pela diarreia da síndrome do cólon irritável. O trânsito acelerado com hiperdefecação é observado no hipertireoidismo.

Alterações imunes Muitos distúrbios GI inflamatórios são causados pelas anormalidades da função imune do intestino. A inflamação da mucosa associada à doença celíaca resulta da ingestão dietética de grãos que contêm glúten. Alguns pacientes com alergia alimentar também têm alterações dos subtipos de células imunes. A esofagite e a gastrenterite eosinofílicas são distúrbios inflamatórios com proeminência de eosinófilos na mucosa. A retocolite ulcerativa e a doença de Crohn são distúrbios de etiologia desconhecida que produzem lesão da mucosa, principalmente do intestino distal. As colites microscópicas, representadas pelas colites linfocítica e colagenosa, causam infiltrados subepiteliais colônicos sem dano visível da mucosa. Bactérias, vírus e protozoários podem causar ileíte ou colite em determinadas populações de pacientes.

Fluxo sanguíneo intestinal anormal As diferentes regiões do trato GI têm riscos variáveis de lesão isquêmica em consequência da redução da circulação sanguínea. Casos raros de gastroparesia resultam da obstrução das artérias celíaca e mesentérica superior. As apresentações mais comuns são de isquemia dos intestinos delgado e grosso, que são causadas por embolia ou trombose arterial, trombose venosa ou hipoperfusão secundária à desidratação, à sepse, à hemorragia ou à diminuição do débito cardíaco. Essas condições podem causar lesão da mucosa, hemorragia ou mesmo perfuração. A isquemia crônica pode resultar em estenose intestinal. Alguns casos de enterocolite actínica exibem redução do fluxo sanguíneo da mucosa.

Degeneração neoplásica Todas as regiões do trato GI são suscetíveis, em graus variáveis, à degeneração maligna. Nos Estados Unidos (EUA), o câncer colorretal é mais comum e costuma se evidenciar após a quinta década de vida. Mundialmente, o câncer de estômago é comum, sobretudo em determinadas regiões da Ásia. O câncer de esôfago está associado ao refluxo crônico das secreções ácidas ou ocorre nos indivíduos com história de uso excessivo de álcool ou fumo. As neoplasias do intestino delgado são raras e estão associadas à doença inflamatória intestinal coexistente. Os cânceres anais desenvolvem-se após infecções ou inflamação. Os carcinomas do pâncreas e das vias biliares causam dor intensa, emagrecimento e icterícia e seu prognóstico é desfavorável. Em geral, o carcinoma hepatocelular está associado à hepatite viral crônica ou à cirrose secundária a outras causas. A maioria dos cânceres GI tem histologia de carcinoma; contudo, linfomas e outros tipos celulares também são observados.

Distúrbios sem anormalidades orgânicas evidentes Os distúrbios GI mais comuns não causam anormalidades nos exames bioquímicos ou estruturais e incluem síndrome do cólon irritável, dispepsia funcional, dor torácica funcional e pirose funcional. Esses distúrbios evidenciam-se por alterações da função motora intestinal; contudo, a relevância patogênica dessas anormalidades não está definida. Com esses distúrbios, a resposta sensorial visceral exagerada aos estímulos nocivos pode causar desconforto. Em outros casos, os sintomas são causados pelo processamento anormal dos estímulos dolorosos viscerais no sistema nervoso central. Os pacientes com distúrbios intestinais funcionais e sintomas graves podem ter transtornos emocionais significativos evidenciados nos testes psicométricos. Anormalidades imunológicas sutis também podem contribuir para os sintomas funcionais.

Influências genéticas Embora muitas doenças GI resultem de fatores ambientais, outras têm componentes hereditários. Os familiares de pacientes com doença inflamatória intestinal estão mais predispostos geneticamente a desenvolver essa doença. As neoplasias malignas do esôfago e do intestino grosso estão associadas a alguns distúrbios hereditários. Também foram descritas síndromes raras evidenciadas por distúrbios da motilidade. A concentração do distúrbio em determinadas famílias também foi evidenciada nos distúrbios intestinais funcionais, embora isso possa ser atribuído ao comportamento familiar aprendido, mais do que a algum fator realmente hereditário.

SINTOMAS DE DOENÇA GASTRINTESTINAL

Os sinais e sintomas GI mais comuns são dor abdominal, pirose, náusea e vômitos, alterações do hábito intestinal, hemorragia digestiva e icterícia **(Quadro 344.1)**. Outros sintomas são disfagia, anorexia, emagrecimento, fadiga e queixas extraintestinais.

QUADRO 344.1 CAUSAS COMUNS DOS SINTOMAS GASTRINTESTINAIS (GI) MAIS FREQUENTES

Dor abdominal	Náusea e vômitos	Diarreia	Hemorragia digestiva	Icterícia obstrutiva
Apendicite Doença da vesícula biliar Pancreatite Diverticulite Doença ulcerosa Esofagite Obstrução GI Doença inflamatória intestinal Distúrbio intestinal funcional Doença vascular Causas ginecológicas Cálculo renal	Fármacos Obstrução GI Distúrbios motores Distúrbio intestinal funcional Infecção entérica Gestação Doença endócrina Cinetose Doença do sistema nervoso central	Infecção Açúcares mal-absorvidos Doença inflamatória intestinal Colite microscópica Distúrbio intestinal funcional Doença celíaca Insuficiência pancreática Hipertireoidismo Isquemia Tumor endócrino	Doença ulcerosa Esofagite Varizes Lesões vasculares Neoplasia Divertículos Hemorroidas Fissuras Doença inflamatória intestinal Colite infecciosa	Cálculos dos ductos biliares Colangiocarcinoma Colangite Colangite esclerosante Estenose da ampola Carcinoma da ampola Pancreatite Tumor pancreático

Dor abdominal A dor abdominal é causada por doenças GI e distúrbios extraintestinais que afetam o trato geniturinário, a parede abdominal, o tórax ou a coluna vertebral. Em geral, a dor visceral localiza-se na linha média e é difusa, enquanto a dor parietal é bem delimitada e descrita com precisão. As doenças inflamatórias que comumente causam dor incluem úlcera péptica, apendicite, diverticulite, doença inflamatória intestinal e enterocolite infecciosa. Outras causas intra-abdominais de dor são doença da vesícula biliar e pancreatite. As causas viscerais não inflamatórias incluem isquemia mesentérica e câncer. As causas mais comuns de dor abdominal são síndrome do cólon irritável e dispepsia funcional.

Pirose A pirose, uma sensação de ardência subesternal, é uma queixa intermitente que acomete no mínimo 40% dos indivíduos. Nos casos clássicos, a pirose parece ser causada pelo refluxo gastresofágico excessivo de ácido. No entanto, alguns casos exibem exposição esofágica normal ao ácido e podem resultar do refluxo de material não ácido ou da sensibilidade exacerbada dos nervos da mucosa esofágica.

Náusea e vômitos A náusea e os vômitos são causados por doença GI, fármacos, toxinas, infecções agudas e crônicas, distúrbios endócrinos, distúrbios do labirinto e doenças do sistema nervoso central. As etiologias GI mais bem caracterizadas estão relacionadas com a obstrução mecânica do intestino proximal; no entanto, os distúrbios da propulsão, que incluem gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal, também causam sintomas proeminentes. Náusea e vômitos também são relatados comumente pelos pacientes com síndrome do cólon irritável e distúrbios funcionais do intestino proximal (incluindo náusea idiopática crônica e vômitos funcionais).

Alterações do hábito intestinal As alterações do hábito intestinal são queixas comuns dos pacientes com doença GI. A constipação é descrita como evacuações infrequentes, esforço para evacuar, eliminação de fezes duras ou sensação de evacuação incompleta. As causas de constipação incluem obstrução, distúrbios motores do intestino grosso, fármacos e doenças endócrinas como hipotireoidismo e hiperparatireoidismo. A diarreia é relatada como evacuação frequente, eliminação de fezes moles ou aquosas, urgência fecal ou sensação semelhante de evacuação incompleta. O diagnóstico diferencial de diarreia é muito amplo e inclui infecções, causas inflamatórias, má absorção e fármacos. A síndrome do cólon irritável causa constipação, diarreia ou um padrão intestinal alternante. O muco fecal é comum nos pacientes com essa síndrome, enquanto o pus caracteriza doença inflamatória. Há desenvolvimento de esteatorreia em casos de má absorção.

Hemorragia digestiva A hemorragia pode ter origem em qualquer órgão intestinal. Na maioria dos casos, a hemorragia digestiva alta evidencia-se por melena ou hematêmese, enquanto a hemorragia digestiva baixa acarreta eliminação de fezes vermelho-brilhantes ou de coloração marrom. Contudo, os locais de hemorragia ativa no trato digestivo superior podem causar hemorragias retais volumosas com sangue vermelho-vivo, enquanto as áreas de sangramento lento no cólon ascendente podem produzir melena. A hemorragia digestiva crônica e lenta pode manifestar-se com anemia ferropriva. As causas GI altas mais comuns de sangramento são doença ulcerosa, gastroduodenite e esofagite. Outras etiologias incluem hipertensão portal, lesões malignas, lacerações da junção gastresofágica e lesões vasculares. As fontes GI baixas mais prevalentes de hemorragia são hemorroidas, fissuras anais, divertículos, colite isquêmica e malformações arteriovenosas. Outras causas incluem neoplasias, doença inflamatória intestinal, colite infecciosa, colite induzida por fármacos e outras lesões vasculares.

Icterícia A icterícia é causada por doença pré-hepática, intra-hepática ou pós-hepática. As causas extra-hepáticas da icterícia incluem doenças biliares como coledocolitíase, colangite aguda, colangite esclerosante primária, outras estenoses e neoplasias e distúrbios pancreáticos como pancreatites aguda e crônica, estenose e câncer.

Outros sintomas Outros sintomas podem ser indícios de doença GI. Disfagia, odinofagia e dor torácica inexplicável sugerem doença do esôfago. A sensação de um bolo na garganta é referida pelos pacientes com distúrbios faringoesofágicos, mas também ocorre nos distúrbios GI funcionais. Emagrecimento, anorexia e fadiga são sintomas inespecíficos de distúrbios neoplásicos, inflamatórios, pancreáticos, da motilidade intestinal, da mucosa do intestino delgado e de transtornos psiquiátricos. Os pacientes com doença inflamatória têm febre, mas as neoplasias malignas também podem desencadear reações febris. Os distúrbios GI também causam sintomas extraintestinais. A doença inflamatória intestinal está associada à disfunção hepatobiliar, às lesões cutâneas e oculares e à artrite. A doença celíaca pode evidenciar-se por dermatite herpetiforme. A icterícia pode causar prurido. Por outro lado, doenças sistêmicas podem ter consequências GI. O lúpus sistêmico pode causar isquemia intestinal, que se evidencia por dor ou sangramento. Estresse incontrolável ou queimaduras graves podem resultar na formação de úlceras gástricas.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DOENÇA GASTRINTESTINAL

A avaliação do paciente com doença GI começa com a anamnese e o exame físico detalhados. A investigação subsequente com várias modalidades destinadas a avaliar a estrutura ou a função do intestino está indicada para casos selecionados. Alguns pacientes têm resultados normais nos testes diagnósticos. Nesses casos, são usados perfis sintomáticos validados para chegar a um diagnóstico confiável de distúrbio intestinal funcional.

ANAMNESE

A história clínica do paciente sob suspeita de doença GI tem vários componentes. A evolução temporal dos sintomas sugere determinadas etiologias. Sintomas de curta duração geralmente são causados por infecções agudas, exposição a toxinas ou inflamação ou isquemia súbita. Sintomas de longa duração indicam condições inflamatórias crônicas ou neoplásicas, ou distúrbios intestinais funcionais. Os sinais e os sintomas causados por obstrução mecânica, isquemia, doença inflamatória intestinal e distúrbios intestinais inflamatórios são agravados pela ingestão alimentar. Por outro lado, os sintomas das úlceras podem ser atenuados pela ingestão de alimentos ou antiácidos. Os padrões e a duração dos sintomas podem sugerir a etiologia subjacente. A dor da úlcera ocorre a intervalos intermitentes de semanas ou meses, enquanto a cólica biliar tem início súbito e persiste por várias horas. A dor da inflamação aguda (p. ex., pancreatite aguda) é grave e persiste por dias ou semanas. A ingestão alimentar provoca diarreia em alguns pacientes com doença inflamatória intestinal e síndrome do cólon irritável. A evacuação atenua o desconforto dos pacientes com essas duas condições citadas antes. Os distúrbios intestinais funcionais são agravados pelo estresse. O despertar repentino de um sono tranquilo sugere doença orgânica em vez de funcional. Em geral, a diarreia causada pela má absorção melhora com o jejum, enquanto a diarreia secretora persiste mesmo quando não há ingestão oral.

A relação dos sintomas com outros fatores reduz a lista de possibilidades diagnósticas. Sintomas obstrutivos após uma cirurgia abdominal sugerem aderências, enquanto fezes pastosas após gastrectomia ou remoção da vesícula biliar sugerem síndrome do *dumping* ou diarreia pós-colecistectomia. O início dos sintomas após uma viagem deve levar a uma investigação detalhada para infecções entéricas. Alguns fármacos podem causar dor, alterações do hábito intestinal ou hemorragia digestiva. A hemorragia digestiva alta provavelmente é causada por neoplasias, divertículos ou lesões vasculares nos pacientes idosos e por anormalidades anorretais ou doença inflamatória intestinal nas faixas etárias mais jovens. A doença celíaca é prevalente entre os descendentes do norte da Europa, enquanto a doença inflamatória intestinal é mais comum em algumas populações judaicas. A anamnese sexual pode sugerir a existência de doenças sexualmente transmissíveis ou imunodeficiência.

Ao longo de mais de duas décadas, foram convocados grupos de trabalho para elaborar critérios sintomatológicos capazes de facilitar o diagnóstico mais confiável dos distúrbios intestinais funcionais e minimizar o número de testes diagnósticos desnecessários realizados. Os critérios sintomáticos mais amplamente aceitos são os critérios de Roma. Quando foram comparados com os resultados dos exames estruturais, esses critérios tiveram especificidade diagnóstica acima de 90% para muitos dos distúrbios intestinais funcionais.

EXAME FÍSICO

O exame físico complementa as informações obtidas pela história clínica. Os sinais vitais anormais fornecem indícios diagnósticos e determinam a necessidade de realizar uma intervenção imediata. Febre sugere inflamação ou neoplasia. A hipotensão ortostática ocorre quando há perda significativa de sangue, desidratação, sepse ou neuropatia autonômica. Anormalidades cutâneas, oculares ou articulares podem apontar para diagnósticos específicos. O exame do pescoço com avaliação da deglutição permite avaliar disfagia. A doença cardiopulmonar pode manifestar-se com dor abdominal ou náuseas; desse modo, os exames dos pulmões e do coração são importantes. O exame pélvico avalia se a dor abdominal tem etiologia ginecológica. O toque retal pode detectar sangue e sugerir lesão da mucosa ou neoplasia intestinal, ou demonstrar massa inflamatória palpável na apendicite. Os distúrbios metabólicos e da função motora do intestino têm associação com neuropatia periférica.

A inspeção do abdome pode detectar distensão secundária à obstrução, tumor ou ascite, ou a presença de anormalidades vasculares quando há doença hepática. A pancreatite grave causa equimoses. A ausculta pode detectar sopros ou atritos da doença vascular ou dos tumores hepáticos. O desaparecimento dos ruídos peristálticos indica íleo paralítico, enquanto os sons hiperativos agudos caracterizam obstrução intestinal. A percussão permite determinar o tamanho do fígado e pode detectar macicez móvel produzida por ascite. A palpação avalia hepatoesplenomegalia assim como massas neoplásicas ou inflamatórias. O exame abdominal é útil para avaliar dor inexplicável. A isquemia intestinal causa dor intensa, mas pouca hipersensibilidade. Os pacientes com dor visceral podem referir desconforto generalizado, enquanto os indivíduos com dor parietal ou peritonite relatam dor bem delimitada, a maioria das vezes com defesa muscular involuntária, rigidez ou rebote. Os pacientes com dor musculoesquelética na parede abdominal podem referir hipersensibilidade exacerbada pelas manobras de Valsalva ou de elevação da perna estendida.

FERRAMENTAS PARA A AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Os exames laboratoriais, radiográficos e funcionais podem ajudar a estabelecer o diagnóstico quando há suspeita de doença GI. O trato GI também pode ser avaliado internamente por endoscopia alta ou baixa e exame do conteúdo intraluminal. O exame histopatológico do tecido GI complementa esses exames.

Exames laboratoriais Alguns exames laboratoriais selecionados facilitam o diagnóstico da doença GI. A anemia ferropriva sugere perda de sangue pela mucosa, enquanto a deficiência de vitamina B_{12} resulta de doença do intestino delgado, estômago ou pâncreas. Ambas podem ser causadas pela ingestão oral inadequada. Leucocitose, velocidade de hemossedimentação elevada e proteína C-reativa aumentada são observadas nos distúrbios inflamatórios, enquanto leucopenia ocorre nas doenças virêmicas. Vômitos ou diarreia grave causam distúrbios eletrolíticos, distúrbios acidobásicos e elevação da ureia sanguínea. Valores elevados de enzimas pancreáticas ou hepáticas sugerem doença pancreatobiliar ou hepática. Exames bioquímicos relacionados com a tireoide, assim como níveis de cortisol e cálcio, devem ser solicitados para excluir causas endócrinas dos sintomas GI. O teste de gravidez deve ser considerado para mulheres com náuseas inexplicáveis. Existem testes sorológicos para raastreamento de doença celíaca, doença inflamatória intestinal, doenças reumáticas (p. ex., lúpus e esclerodermia) e síndromes de dismotilidade paraneoplásicas. Os níveis hormonais devem ser dosados quando há suspeita de neoplasia endócrina. As neoplasias malignas intra-abdominais produzem outros marcadores tumorais, inclusive antígeno carcinoembrionário, CA 19-9 e alfafetoproteína. As dosagens sanguíneas também monitoram o tratamento farmacológico de algumas doenças, por exemplo, níveis dos metabólitos das tiopurinas usadas para tratar doença inflamatória intestinal. Outros líquidos corporais são analisados em algumas situações específicas. O líquido ascítico é analisado quando há suspeita de infecção, câncer ou anormalidades causadas pela hipertensão portal. O líquido cerebrospinal é examinado quando se suspeita que os vômitos sejam causados por um distúrbio do sistema nervoso central. As amostras de urina são úteis para o rastreamento de tumor carcinoide, porfiria e intoxicação por metais pesados.

Conteúdo intraluminal O conteúdo intraluminal pode ser examinado a fim de obter indícios diagnósticos. As amostras de fezes são semeadas em cultura para patógenos bacterianos, examinadas quanto à presença de leucócitos e parasitas, ou testadas para o antígeno da *Giardia*. Os aspirados duodenais podem ser analisados quantitativamente para avaliar supercrescimento bacteriano. A gordura fecal é quantificada quando há possibilidade de má absorção. Os eletrólitos fecais podem ser dosados nos pacientes com distúrbios diarreicos. O rastreamento para laxantes é realizado em caso de suspeita de uso abusivo desses fármacos. O ácido gástrico pode ser quantificado para excluir a síndrome de Zollinger-Ellison. A dosagem do pH esofágico é realizada quando há sintomas refratários de refluxo ácido, enquanto as técnicas de impedância avaliam a possibilidade de refluxo não ácido. O suco pancreático é analisado quanto às concentrações de enzimas ou bicarbonato para excluir insuficiência pancreática exócrina.

Endoscopia O intestino é acessível à endoscopia, que pode estabelecer o diagnóstico das causas de sangramento, dor, náuseas e vômitos, perda de peso, função intestinal alterada e febre. O **Quadro 344.2** enumera as indicações mais comuns dos principais procedimentos endoscópicos. A endoscopia alta avalia o esôfago, o estômago e o duodeno, enquanto a colonoscopia avalia o cólon e o íleo distal. A endoscopia alta é recomendada como exame inicial realizado nos pacientes com suspeita de doença ulcerosa, esofagite, neoplasia, má absorção e metaplasia da doença de Barrett, tendo em vista que permite a inspeção visual direta e também a biópsia das lesões detectadas. A colonoscopia é o procedimento preferível para rastreamento e vigilância do câncer de intestino grosso, assim como para o diagnóstico de colite secundária a infecção, isquemia, irradiação e doença inflamatória intestinal. A sigmoidoscopia examina o intestino grosso até o ângulo esplênico e, hoje, é realizada para excluir inflamação ou obstrução colônica distal em pacientes jovens que não têm risco significativo de câncer do cólon. Para a hemorragia digestiva intermitente devido às malformações arteriovenosas ou às úlceras superficiais, o exame do intestino delgado deve ser feito com enteroscopia de propulsão, endoscopia capsular ou enteroscopia com duplo balão. O exame da cápsula endoscópica também pode detectar doença de Crohn do intestino delgado em pacientes com radiografias contrastadas negativas. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) estabelece os diagnósticos das doenças pancreáticas e biliares. A ultrassonografia endoscópica é útil à avaliação da gravidade das neoplasias malignas GI e também para excluir coledocolitíase, avaliar pancreatite, drenar pseudocistos pancreáticos e examinar a continuidade anal.

QUADRO 344.2 INDICAÇÕES COMUNS DOS PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

Endoscopia alta	Colonoscopia	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	Ultrassonografia endoscópica	Endoscopia capsular	Endoscopia por balão duplo
Dispepsia, apesar do tratamento Dispepsia com sinais de doença orgânica Vômitos refratários Disfagia Hemorragia digestiva alta Anemia Perda de peso Má absorção Biópsia de uma anormalidade detectada a partir de exame de imagem Polipectomia Realização de gastrostomia Vigilância da doença de Barrett Tratamento paliativo do câncer Obtenção de amostras de tecidos/líquidos do duodeno Remoção de corpo estranho	Rastreamento do câncer Hemorragia digestiva baixa Anemia Diarreia Polipectomia Obstrução Biópsia de uma anormalidade detectada a partir de exame de imagem Vigilância do câncer: história familiar de pólipo/câncer ou colite Tratamento paliativo do câncer Remoção de corpo estranho Colocação de *stents* em estenoses	Icterícia Queixas após cirurgias biliares Colangite Pancreatite biliar Tumor de pâncreas/vias biliares/ampola Pancreatite de causa indefinida Pancreatite com dor persistente Fístulas Biópsia de uma anormalidade detectada a partir de exame de imagem Drenagem pancreatobiliar Coleta de amostra de bile Manometria do esfincter de Oddi	Estadiamento das neoplasias malignas Definir e biopsiar massas da submucosa Cálculos dos ductos biliares Pancreatite crônica Drenagem de pseudocistos Avaliação da continuidade anal	Hemorragia digestiva sem causa definida Suspeita de doença de Crohn do intestino delgado	Ablação de lesões hemorrágicas do intestino delgado Biópsia de massas/úlceras suspeitas do intestino delgado

Ressecção endoscópica da mucosa ou ablação da mucosa displásica de Barrett Colocação de *stents* em estenoses

Radiografia/medicina nuclear Os exames radiográficos avaliam as doenças do intestino e das estruturas extraluminais. Os contrastes orais ou retais como o bário tornam possível obter uma definição da mucosa do esôfago até o reto. A radiografia contrastada avalia também o trânsito intestinal e a disfunção do soalho pélvico. A esofagogastroduodenografia contrastada é o procedimento inicial para avaliar disfagia e excluir a existência de anéis ou estenoses sutis, bem como avaliar uma possível acalasia, enquanto as radiografias contrastadas do intestino delgado permitem diagnosticar confiavelmente os tumores e a ileíte de Crohn. Os enemas contrastados são realizados quando a colonoscopia não é bem-sucedida ou está contraindicada. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada (TC) avaliam as regiões inacessíveis à endoscopia ou aos exames contrastados, como fígado, pâncreas, vesícula biliar, rins e retroperitônio. Esses exames são úteis ao diagnóstico de lesões expansivas (tipo massa), coleções líquidas, aumento de volume dos órgãos e no caso de cálculos biliares visualizados pela ultrassonografia. A colonografia por TC e ressonância magnética (RM) estão sendo avaliadas como alternativas à colonoscopia no rastreamento do câncer colônico. A RM avalia os ductos pancreáticos biliares para excluir neoplasia, cálculos e colangite esclerosante e o fígado para caracterizar os tumores benignos e malignos. A enterografia especializada por TC ou RM pode avaliar a gravidade da doença inflamatória intestinal. A angiografia exclui isquemia mesentérica e detecta disseminação de uma neoplasia maligna. As técnicas angiográficas permitem acessar também a árvore biliar dos pacientes com icterícia obstrutiva. A TC e a RM podem ser usadas como rastreamento para obstrução mesentérica e, desse modo, evitam a exposição aos contrastes angiográficos. A tomografia por emissão de pósitrons pode facilitar a diferenciação entre doenças benignas e malignas em vários sistemas do organismo.

A cintilografia avalia anormalidades estruturais e quantifica o trânsito luminal. A cintilografia sanguínea localiza as áreas de sangramento dos pacientes com hemorragias profusas e, desse modo, permite orientar o tratamento por endoscopia, angiografia ou intervenção cirúrgica. A cintilografia com leucócitos marcados pode detectar abscessos intra-abdominais que passaram despercebidos à TC. A cintilografia biliar complementa a ultrassonografia na avaliação da colecistite. A cintilografia realizada para quantificar o esvaziamento gastresofágico está bem estabelecida, mas as técnicas para medir o trânsito dos intestinos delgado e grosso são menos utilizadas.

Histopatologia As biópsias da mucosa intestinal realizadas durante a endoscopia avaliam as doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. As biópsias retais profundas ajudam a estabelecer o diagnóstico de doença de Hirschsprung ou amiloidose. A biópsia hepática está indicada nos pacientes com anormalidades das enzimas hepáticas, icterícia inexplicável, após transplante de fígado para excluir a ocorrência de rejeição e para caracterizar o grau de inflamação em pacientes com hepatite viral crônica antes de iniciar o tratamento antiviral. As biópsias obtidas por TC ou ultrassonografia permitem avaliar outras anormalidades intra-abdominais que não podem ser alcançadas pela endoscopia.

Testes funcionais Os testes da função intestinal fornecem dados importantes quando os exames estruturais não são diagnósticos. Além dos testes para função pancreática e secreção de ácido gástrico, os testes funcionais da atividade motora podem ser realizados com técnicas manométricas. A manometria esofágica é útil quando há suspeita de acalasia, enquanto a manometria do intestino delgado avalia a possibilidade de pseudo-obstrução. Hoje, existe uma cápsula sem fio que permite avaliar o trânsito e a atividade contrátil do estômago, do intestino delgado e do cólon em um único procedimento. A manometria anorretal com teste de expulsão do balão é utilizada para avaliar incontinência inexplicável ou constipação secundária à disfunção dos segmentos distais. A manometria e a eletromiografia anorretais também avaliam a função anal dos pacientes com incontinência fecal. A manometria biliar avalia a existência de disfunção do esfincter de Oddi nos casos de dor biliar inexplicável. As dosagens do hidrogênio expirado em jejum e após ingestão de monossacarídeo ou oligossacarídeo podem detectar intolerância aos carboidratos e proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado.

TRATAMENTO DOENÇA GASTRINTESTINAL

As opções terapêuticas para o paciente com doença GI dependem da causa dos sintomas. Os tratamentos disponíveis incluem modificações da ingestão dietética, fármacos, técnicas de endoscopia ou radiologia intervencionista, cirurgia e tratamentos voltados para fatores externos.

MANIPULAÇÃO NUTRICIONAL

As modificações dietéticas para doença GI incluem tratamentos que apenas atenuam os sintomas, intervenções terapêuticas que corrigem os distúrbios patológicos e medidas que normalizam a ingestão alimentar com preparações enterais ou parenterais. As alterações que atenuam os sintomas, mas não eliminam a anormalidade orgânica, incluem restrição de lactose nos casos de deficiência de lactase, refeições líquidas para gastroparesia, restrições de carboidratos quando há síndrome do *dumping* e dietas pobres em oligossacarídeo, dissacarídeo, monossacarídeo e poliol fermentáveis (*FODMAP – fermentable oligo-di-monosaccharides and polyols*) para a síndrome do cólon irritável. A dieta sem glúten para doença celíaca é um exemplo de modificação dietética usada como tratamento primário para reduzir a inflamação da mucosa. A administração enteral dos triglicerídeos de cadeia média repõe as gorduras normais nos casos da síndrome do intestino curto ou de doença ileal grave. A administração de refeições líquidas por uma gastrostomia é usada quando os pacientes não conseguem deglutir adequadamente. A alimentação enteral por jejunostomia pode ser usada nas síndromes de dismotilidade gástrica que impeçam a alimentação oral. A hiperalimentação intravenosa é usada nos pacientes com disfunção intestinal generalizada que não possam tolerar ou ser mantidos com nutrição enteral.

FARMACOTERAPIA

Existem vários fármacos para tratar doenças GI. Os fármacos vendidos sem prescrição consomem parcelas significativas dos gastos com a saúde. Algumas classes de fármacos estão disponíveis para tratamento de curto prazo ou prolongado das doenças GI. Inúmeros tratamentos alternativos conquistaram popularidade nos distúrbios GI para os quais os tratamentos tradicionais oferecem pouco alívio.

Agentes vendidos sem prescrição médica Os fármacos comercializados sem prescrição devem ser usados apenas para tratar sintomas GI leves. Antiácidos e antagonistas histamínicos H_2 reduzem os sintomas de refluxo gastresofágico e dispepsia, enquanto agentes contra flatulência e adsorventes reduzem os sintomas relacionados a gases. Inibidores mais potentes da acidez, como os inibidores da bomba de prótons, estão atualmente disponíveis sem receita médica para o tratamento da doença do refluxo gastresofágico (DRGE) crônica. Suplementos de fibras, emolientes fecais, enemas e laxantes são usados para tratar constipação. Os laxantes são classificados como estimulantes, agentes osmóticos (inclusive preparações isotônicas que contêm polietilenoglicol) e açúcares mal-absorvidos. Os agentes antidiarreicos que podem ser obtidos sem prescrição médica são o subsalicilato de bismuto, as combinações de caolim-pectina e a loperamida. Os suplementos enzimáticos incluem as pílulas de lactase para intolerância à lactose e de α-galactosidase bacteriana para o tratamento do excesso de gases. Em geral, o uso de uma preparação que possa ser obtida sem prescrição médica por um período curto para atenuar sintomas crônicos persistentes deve ser supervisionado por um profissional de saúde.

Fármacos vendidos com prescrição Os fármacos comercializados sob prescrição para tratar doenças GI constituem um dos principais focos de atenção das empresas farmacêuticas. Os supressores potentes da secreção ácida, que incluem os fármacos que inibem a bomba de prótons, são recomendados para tratar refluxo ácido quando as preparações comercializadas sem prescrição são ineficazes. Os fármacos citoprotetores raramente são usados para tratar úlceras do intestino proximal. Os agentes procinéticos estimulam a propulsão nos casos de gastroparesia e pseudo-obstrução. Os agentes pró-secretores são prescritos para tratar constipação refratária aos outros fármacos. Os antidiarreicos vendidos sob prescrição incluem opiáceos, anticolinérgicos, antiespasmódicos, tricíclicos, captadores de sais biliares e antagonistas da serotonina. Os antiespasmódicos e os antidepressivos também são usados para tratar dor abdominal funcional, enquanto os narcóticos são recomendados para controlar a dor dos distúrbios orgânicos como câncer e pancreatite crônica. Várias classes de antieméticos reduzem a náusea e os vômitos. As enzimas pancreáticas potentes atenuam a má absorção e a dor associadas à doença pancreática. Os agentes antissecretórios como o análogo da somatostatina conhecido como octreotida tratam os distúrbios caracterizados por hipersecreção. Os antibióticos tratam doença ulcerosa secundária a *Helicobacter pylori*, diarreia infecciosa, diverticulite, proliferação bacteriana intestinal excessiva e doença de Crohn. Alguns casos da síndrome do cólon irritável (sobretudo quando há diarreia) melhoram com o tratamento usando antibióticos inabsorvíveis. Os anti-inflamatórios e os imunossupressores são usados para tratar retocolite ulcerativa, doença de Crohn, colite microscópica, doença celíaca refratária e vasculite intestinal. A quimioterapia com ou sem radioterapia é usada para tratar neoplasias malignas do trato GI. A maioria dos carcinomas GI não responde satisfatoriamente a esse tratamento, enquanto os linfomas podem ser curados com tal intervenção.

Terapias alternativas Terapias alternativas são comercializadas para tratar determinados sintomas GI. Gengibre, acupressão e *acustimulation* (técnica da acupuntura) foram recomendados para tratar náuseas, enquanto a piridoxina foi investigada para as náuseas do primeiro trimestre de gestação. Os probióticos que contêm culturas bacterianas ativas são usados como coadjuvantes em alguns casos de diarreia infecciosa e síndrome do cólon irritável. Os probióticos que nutrem seletivamente as bactérias intraluminais benignas podem, por fim, produzir efeitos benéficos também nos distúrbios funcionais. As preparações de enzimas pancreáticas de baixa potência são comercializadas como coadjuvantes digestivos gerais, mas existem poucas evidências que sustentem sua eficácia.

TERAPIAS ENTÉRICAS/ENDOSCOPIA INTERVENCIONISTA E

RADIOLOGIA

Intervenções luminais simples são realizadas comumente para tratar doenças GI. A aspiração por sonda nasogástrica (NG) descomprime o trato GI superior nos casos de íleo paralítico ou obstrução mecânica. No paciente com hemorragia GI alta, a lavagem NG com solução salina ou água determina a velocidade do sangramento e ajuda a remover o sangue antes da endoscopia. A alimentação enteral pode ser iniciada por meio de uma sonda NG ou nasoentérica. Os enemas aliviam a impacção fecal ou facilitam a evacuação dos gases na pseudo-obstrução colônica aguda. Uma sonda retal pode ser deixada no local para drenar o cólon distal na pseudo-obstrução colônica e em outros distúrbios com distensão do intestino grosso.

Além de sua utilidade diagnóstica, a endoscopia oferece recursos terapêuticos em alguns distúrbios. As técnicas de cauterização conseguem interromper a hemorragia proveniente de úlceras, malformações vasculares e tumores. A injeção de substâncias vasoconstritoras ou esclerosantes é usada para tratar úlceras sangrantes, malformações vasculares, varizes e hemorroidas. A cerclagem endoscópica das varizes e das hemorroidas com faixas constritoras interrompe a hemorragia proveniente dessas estruturas, enquanto os clipes colocados endoscopicamente podem obstruir os locais de sangramento arterial. A endoscopia consegue remover pólipos ou reduzir tumores malignos que obstruem o lúmen do trato GI. A ressecção endoscópica da mucosa e as técnicas de radiofrequência podem remover ou eliminar alguns casos de esôfago de Barrett com displasia. A esfincterotomia da ampola de Vater atenua os sintomas da coledocolitíase. As obstruções do lúmen intestinal e da árvore pancreatobiliar são tratadas por dilatação endoscópica ou colocação de *stents* plásticos ou metálicos expansíveis. Nos casos de pseudo-obstrução, a colonoscopia é realizada para eliminar os gases luminais. Por fim, a endoscopia é realizada comumente para colocar sondas de alimentação.

As intervenções radiológicas também são úteis no tratamento das doenças GI. A embolização ou vasoconstrição angiográfica reduz o sangramento proveniente de locais inacessíveis à intervenção endoscópica. A dilatação ou a colocação de *stent* sob visão radioscópica alivia as estenoses luminais. Os enemas contrastados conseguem reduzir o volvo e remover o ar na pseudo-obstrução colônica aguda. A TC e a ultrassonografia ajudam a drenar as coleções líquidas abdominais e, em muitos casos, evitam a necessidade de cirurgia. A colangiografia trans-hepática percutânea alivia a obstrução biliar quando a CPRE está contraindicada. A litotripsia consegue fragmentar os cálculos biliares dos pacientes que não são candidatos a cirurgia. Em algumas circunstâncias, as abordagens radiológicas são mais vantajosas que a endoscopia para fazer uma gastrenterostomia. Por fim, os cateteres venosos centrais para nutrição parenteral podem ser colocados utilizando técnicas radiográficas.

CIRURGIA

O tratamento cirúrgico é realizado para curar doenças GI, controlar os sintomas dos pacientes incuráveis, preservar a nutrição ou proporcionar paliação nas neoplasias inoperáveis. Os casos de retocolite ulcerativa refratária ao tratamento farmacológico, diverticulite, colecistite, apendicite e abscesso intra-abdominal podem ser curados cirurgicamente, enquanto que somente o controle sintomático sem cura é possível na doença de Crohn. A intervenção cirúrgica é obrigatória para as complicações da úlcera como sangramento, obstrução ou perfuração e as obstruções intestinais que persistem apesar do tratamento conservador. A fundoplicatura da junção gastresofágica é realizada nos casos de esofagite ulcerativa grave e refluxo ácido sintomático refratário ao tratamento farmacológico. A acalasia responde às cirurgias destinadas a aliviar a pressão do esfincter esofágico inferior. Recentemente, foram desenvolvidas cirurgias para tratar distúrbios da motilidade, inclusive estimuladores elétricos implantáveis para gastroparesia e dispositivos elétricos e esfincteres artificiais para incontinência fecal. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para fazer jejunostomia para alimentação enteral prolongada. O limiar para a realização de intervenções cirúrgicas depende do contexto clínico. Em todos os casos, os benefícios do tratamento cirúrgico devem ser comparados com as complicações pós-operatórias potenciais.

TERAPIAS DIRECIONADAS A INFLUÊNCIAS EXTERNAS

Em algumas condições, os sintomas GI melhoram com os tratamentos dirigidos às estruturas extraintestinais. Terapias psicológicas como psicoterapia, modificação comportamental, hipnose e *biofeedback* têm eficácia comprovada nos distúrbios intestinais funcionais. Os pacientes com disfunção psicológica significativa e os que apresentam resposta inadequada aos tratamentos que têm como alvo o trato GI podem ser beneficiados por esse tipo de terapia.

345

Endoscopia gastrintestinal

Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

A endoscopia gastrintestinal foi tentada por mais de 200 anos, mas a introdução dos gastroscópios semirrígidos na metade do século XX marcou o início da fase moderna da endoscopia. Desde então, os avanços rápidos da tecnologia endoscópica resultaram em mudanças significativas no diagnóstico e no tratamento de muitas doenças digestivas. Os dispositivos endoscópicos inovadores e as novas modalidades de tratamento endoscópico continuam ampliando a utilização da endoscopia no cuidado aos pacientes.

Os endoscópios flexíveis atuais fornecem uma imagem em vídeo eletrônico gerada por um dispositivo acoplado à ponta do endoscópio. Os controles do operador permitem a deflexão da ponta do endoscópio; os feixes de fibras ópticas ou os diodos emissores de luz levam a luz até a ponta do endoscópio; e os canais funcionais permitem a lavagem, a aspiração e a passagem dos instrumentos. As alterações progressivas do diâmetro e da rigidez dos endoscópios aumentaram o conforto e a tolerância da endoscopia por parte dos pacientes.

PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

ENDOSCOPIA ALTA

A endoscopia digestiva alta (EDA), também conhecida como esofagogastroduodenoscopia (EGD), consiste em introduzir um endoscópio flexível pela boca até o esôfago, o estômago e o duodeno. Esse procedimento é o melhor método para examinar a mucosa do trato gastrintestinal superior. Embora a seriografia gastrintestinal alta tenha precisão semelhante no diagnóstico da úlcera duodenal **(Fig. 345.1)**, a EGD é mais sensível para detectar úlceras gástricas **(Fig. 345.2)** e lesões mucosas planas como o esôfago de Barrett **(Fig. 345.3)**, além de permitir a realização de biópsia dirigida e tratamentos endoscópicos. Nos Estados Unidos (EUA), a sedação consciente intravenosa é administrada à maioria dos pacientes para reduzir a ansiedade e o desconforto do procedimento, mas em muitos países a EGD é realizada rotineiramente apenas com anestesia tópica da faringe. A tolerância do paciente à EGD sem sedação aumenta com a utilização de um endoscópio ultrafino de 5 mm de diâmetro, o qual pode ser introduzido por via transoral ou transnasal.

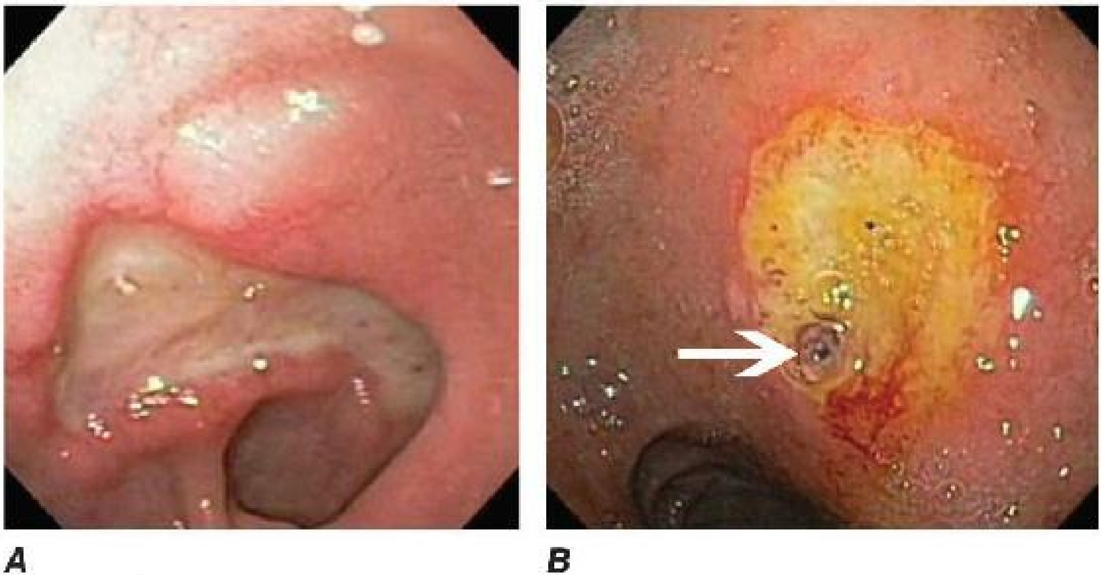

FIGURA 345.1 **Úlceras duodenais.** ***A.*** Úlcera com base limpa. ***B.*** Úlcera com vaso visível (*seta*) em um paciente com hemorragia recente.

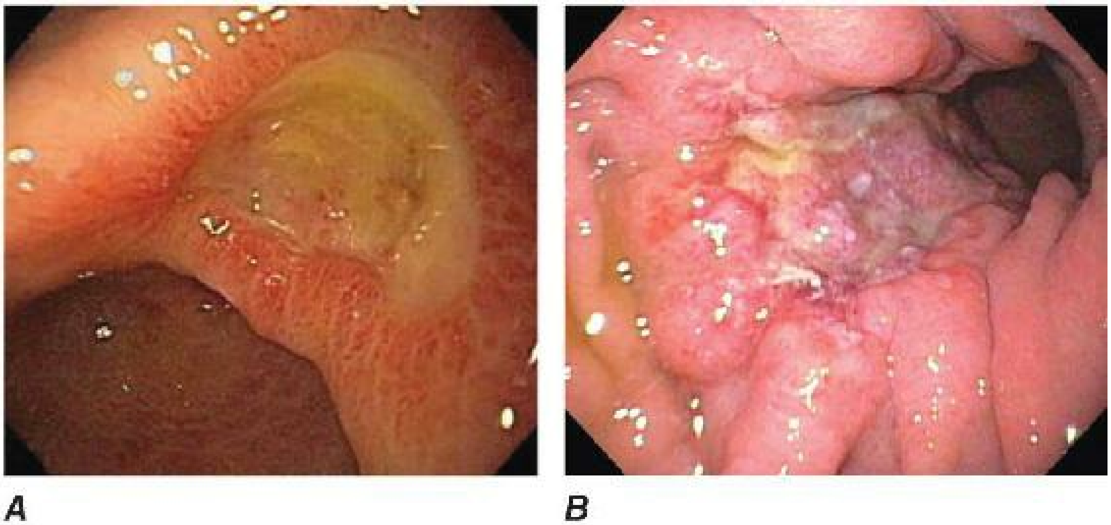

FIGURA 345.2 **Úlceras gástricas.** ***A.*** Úlcera gástrica benigna. ***B.*** Úlcera gástrica maligna envolvendo a grande curvatura do estômago.

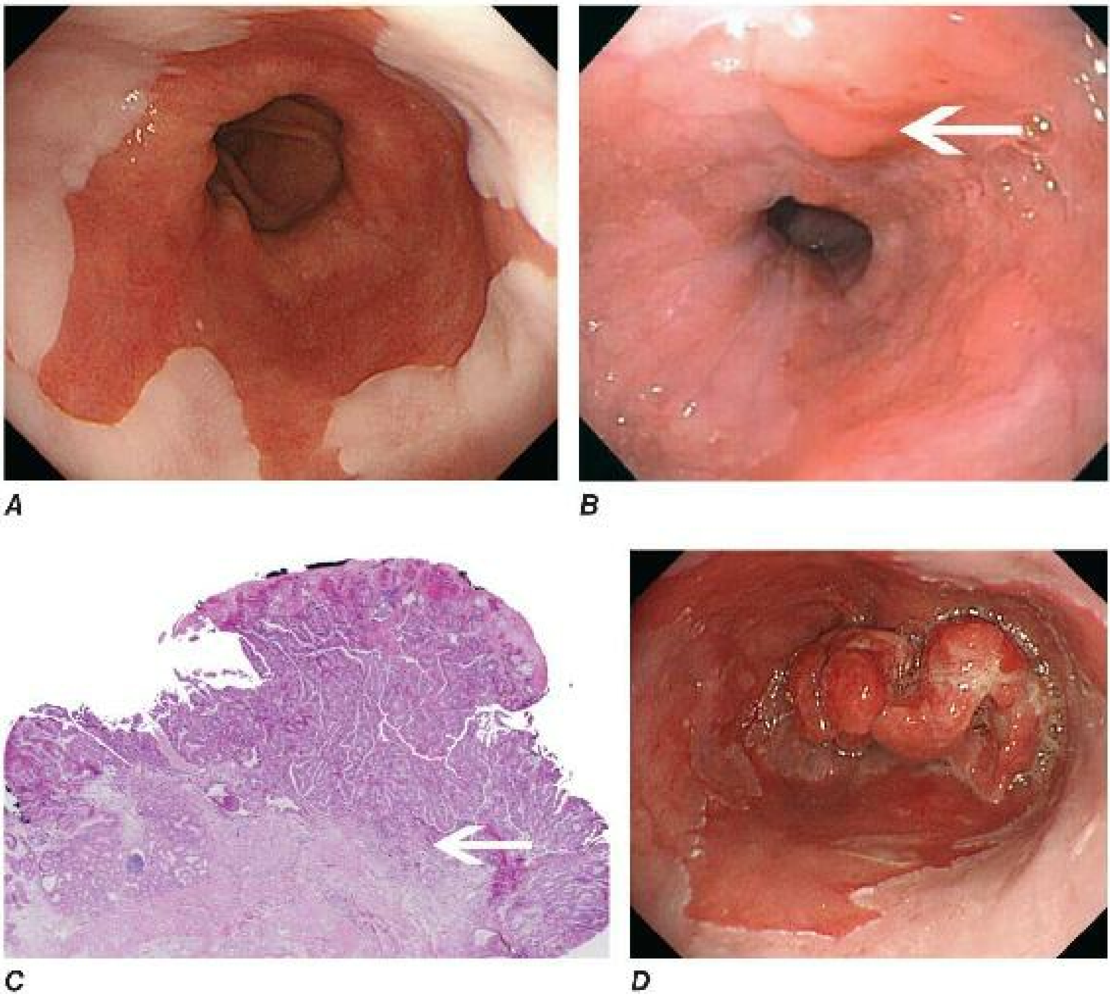

FIGURA 345.3 **Esôfago de Barrett.** ***A.*** Línguas rosadas de mucosa de Barrett estendem-se em direção proximal a partir da junção gastresofágica. ***B.*** Esôfago de Barrett com um nódulo suspeito (*seta*) identificado durante a endoscopia de controle. ***C.*** Diagnóstico histológico de adenocarcinoma intramucoso no nódulo removido por endoscopia. O tumor estendia-se até a submucosa esofágica (*seta*). ***D.*** Esôfago de Barrett com adenocarcinoma localmente avançado.

COLONOSCOPIA

A colonoscopia é realizada mediante introdução de um colonoscópio flexível pelo canal anal até chegar ao reto e cólon. O ceco é alcançado em mais de 95% das vezes e, em muitos casos, o íleo terminal pode ser examinado. A colonoscopia é o padrão de referência do diagnóstico por imagem das doenças da mucosa do intestino grosso. A colonoscopia tem sensibilidade maior que o enema opaco para diagnosticar colite (Fig. 345.4), pólipos (Fig. 345.5) e câncer (Fig. 345.6). A colonografia por tomografia computadorizada (TC) é uma tecnologia emergente que rivaliza com a acurácia da colonoscopia para a detecção de alguns pólipos e câncer, embora possa não ser sensível para a detecção de lesões planas, como pólipos serrilhados (Fig. 345.7). Em geral, nos EUA utiliza-se sedação consciente antes da colonoscopia, embora um paciente motivado e um examinador habilidoso consigam completar o procedimento sem sedação em muitos casos.

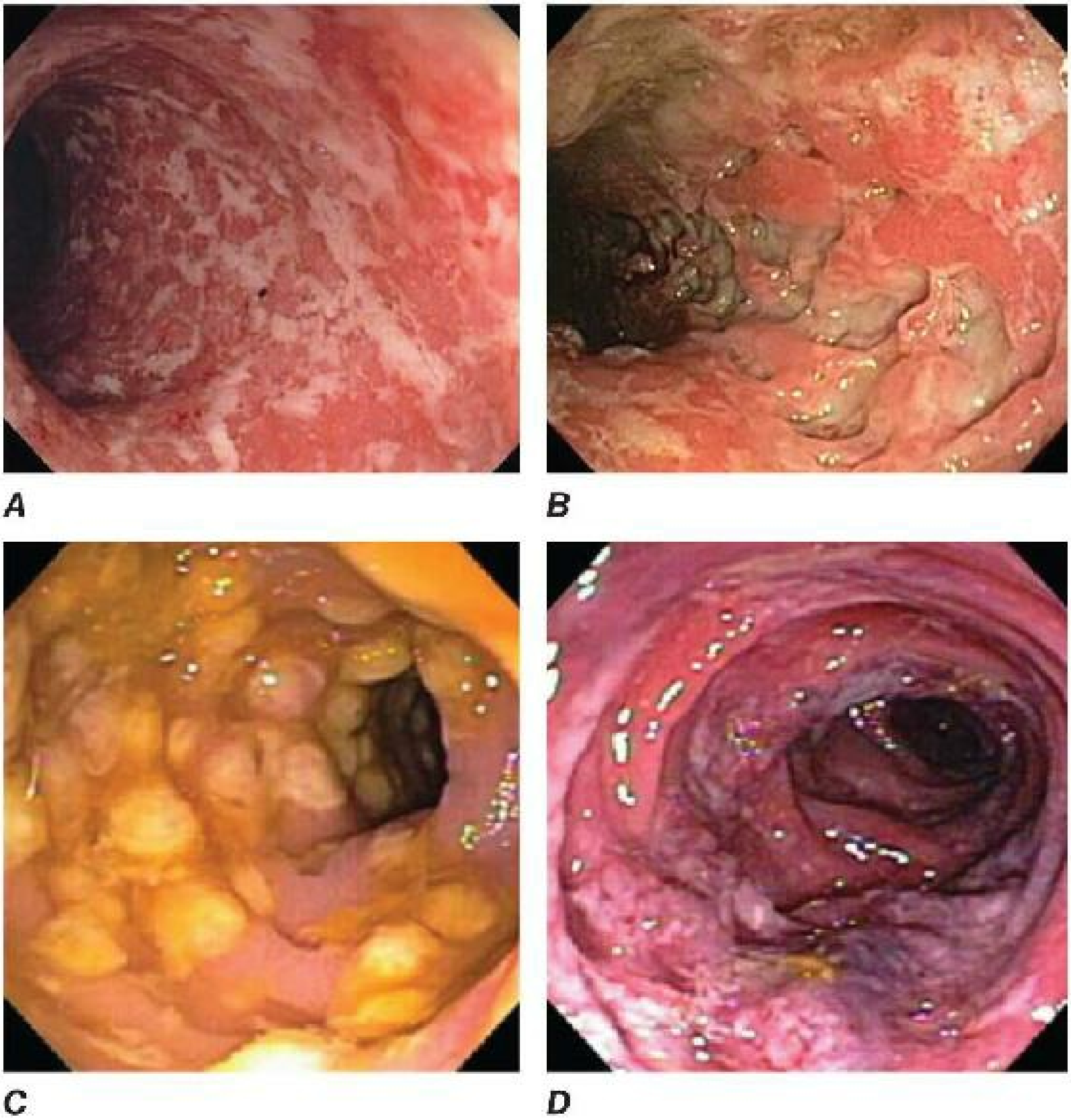

FIGURA 345.4 Causas de colite. ***A.*** Retocolite ulcerativa crônica com exsudato e ulcerações difusas. ***B.*** Colite de Crohn grave com úlceras profundas. ***C.*** Colite pseudomembranosa com pseudomembranas amareladas aderentes, amarelas. ***D.*** Colite isquêmica com edema mucoso desigual, hemorragia subepitelial e cianose.

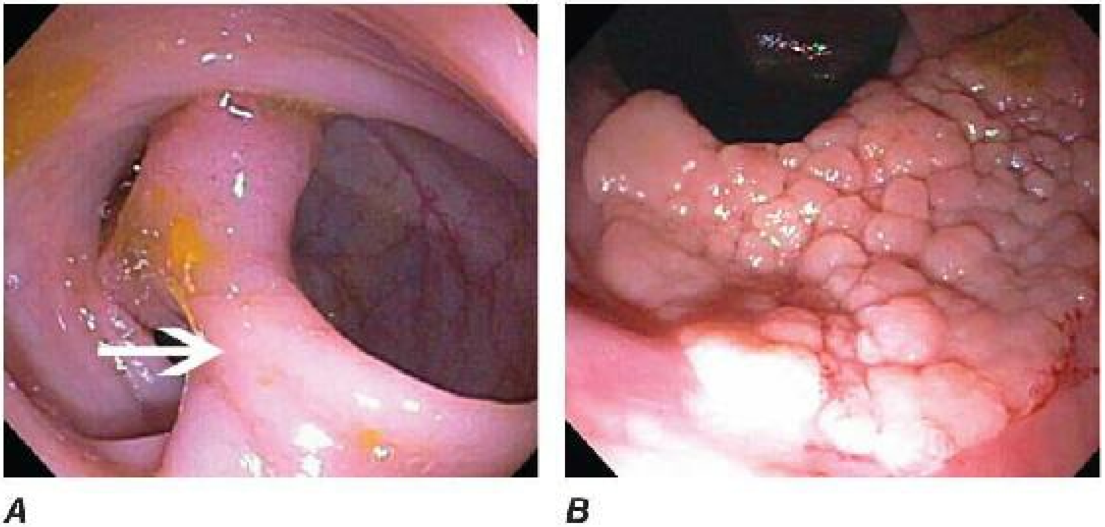

FIGURA 345.5 Pólipos do intestino grosso. ***A.*** Pólipo colônico pedunculado com um pedículo espesso revestido por mucosa normal (*seta*). ***B.*** Pólipo retal séssil.

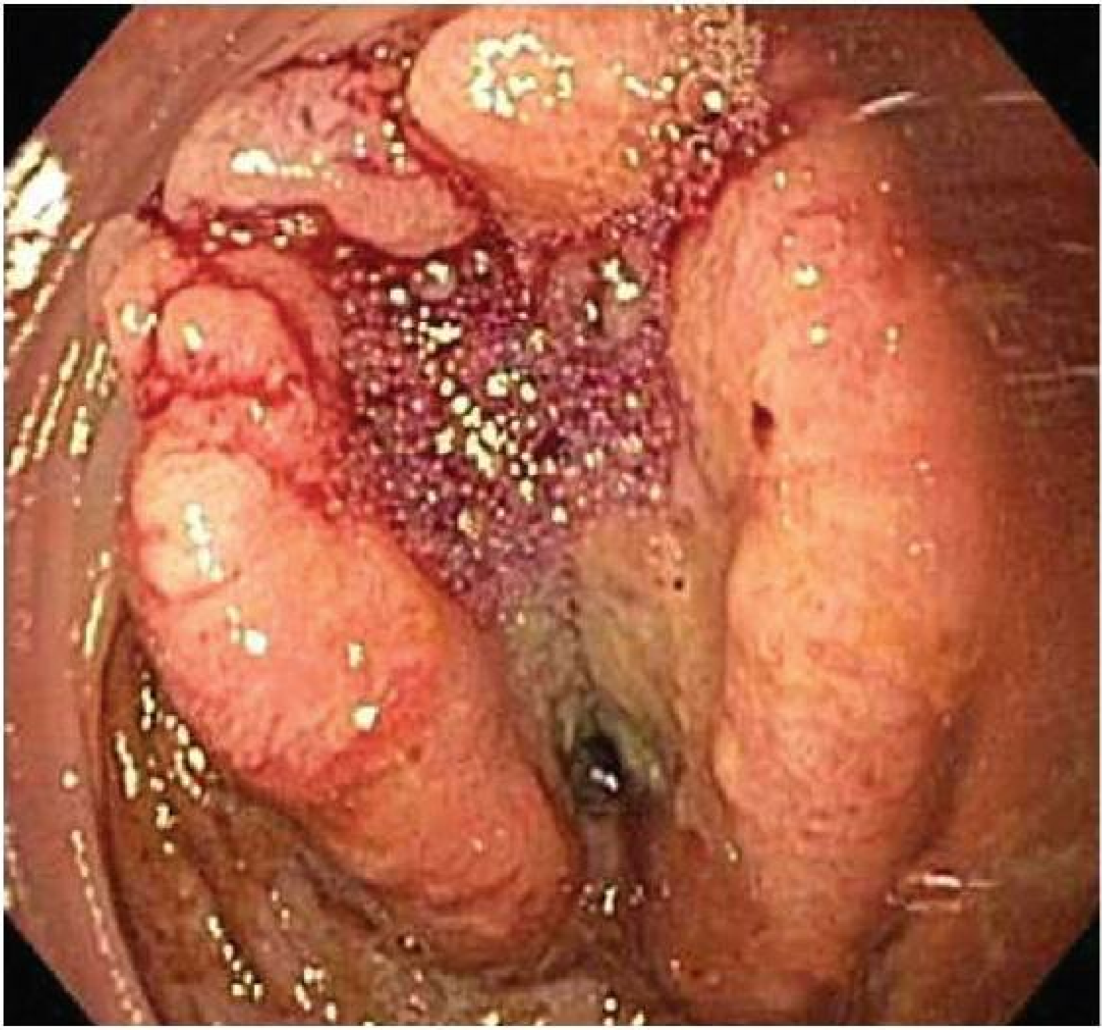

FIGURA 345.6 Adenocarcinoma do intestino grosso com invasão do lúmen.

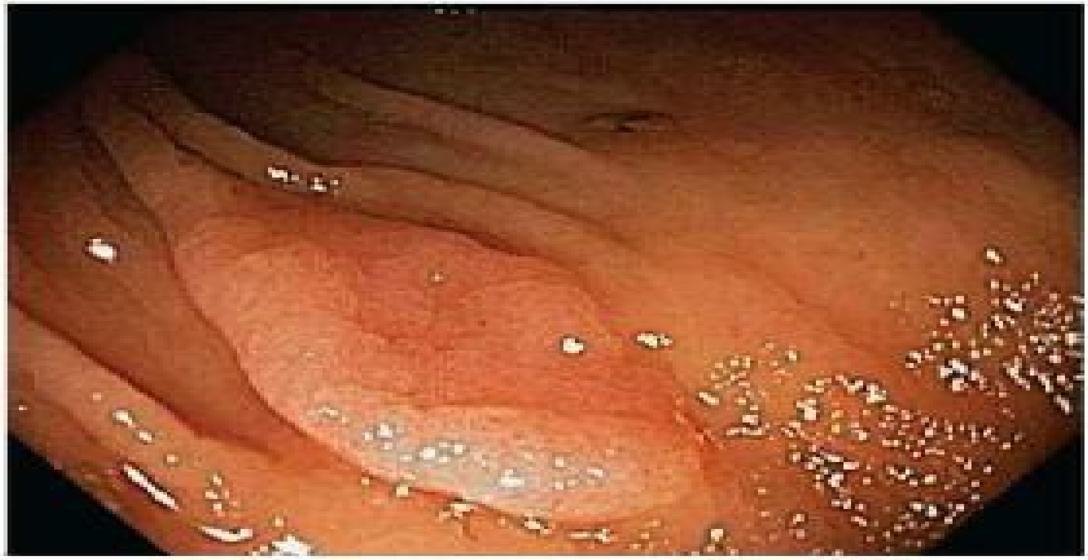

A

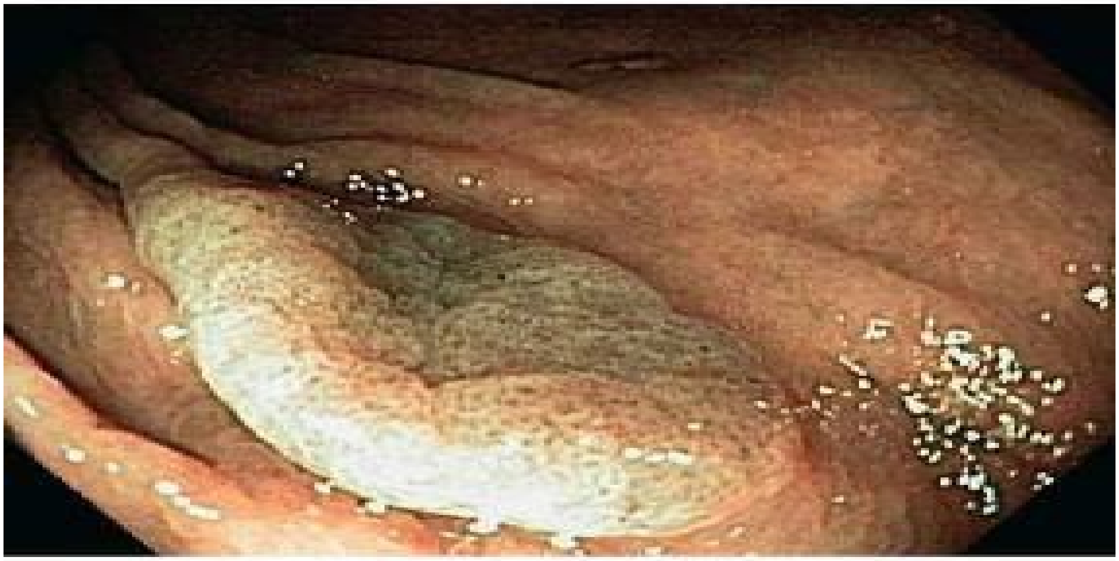

B

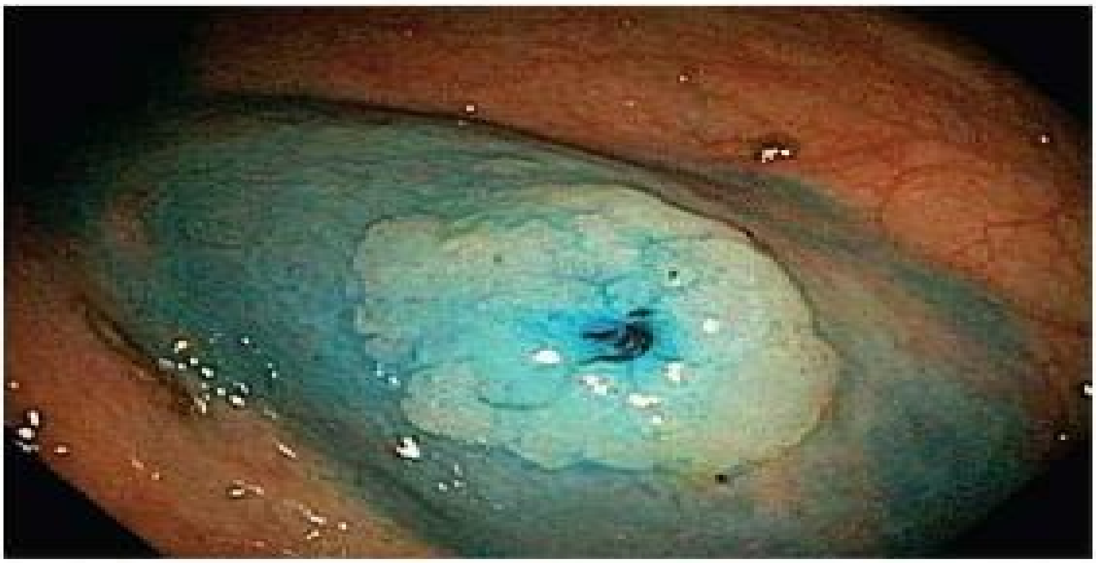

C

FIGURA 345.7 **Pólipo plano serrilhado no ceco.** ***A.*** Aspecto da lesão com exame por luz convencional branca. ***B.*** Padrões da mucosa e limites da lesão reforçados por imagem de faixa estreita. ***C.*** Elevação submucosa da lesão com injeção de contraste (azul de metileno) antes da ressecção.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXÍVEL

A sigmoidoscopia flexível é semelhante à colonoscopia, mas permite examinar apenas o reto e uma porção variável do cólon esquerdo, geralmente até 60 cm da borda anal. Esse procedimento causa cólicas abdominais suaves, mas é rápido e costuma ser realizado sem sedação. A sigmoidoscopia flexível é usada principalmente para avaliação de diarreia e sangramento retal.

ENDOSCOPIA DE INTESTINO DELGADO

Hoje, existem três técnicas endoscópicas utilizadas para avaliar o intestino delgado, na maioria das vezes em pacientes que se apresentam com sangramento presumivelmente originado deste segmento do intestino. Com o exame da *cápsula endoscópica*, o paciente deglute uma cápsula descartável que contém uma câmera metálica complementar com um *chip* de óxido de silício. As imagens estáticas coloridas **(Fig. 345.8)** são transmitidas sem fio para um receptor externo em vários quadros por segundo, até que a bateria da cápsula fique esgotada ou ela tenha sido eliminada no vaso sanitário. A cápsula endoscópica permite a visualização da mucosa do intestino delgado além do que é possível com endoscópio convencional e, no momento, é apenas um procedimento diagnóstico.

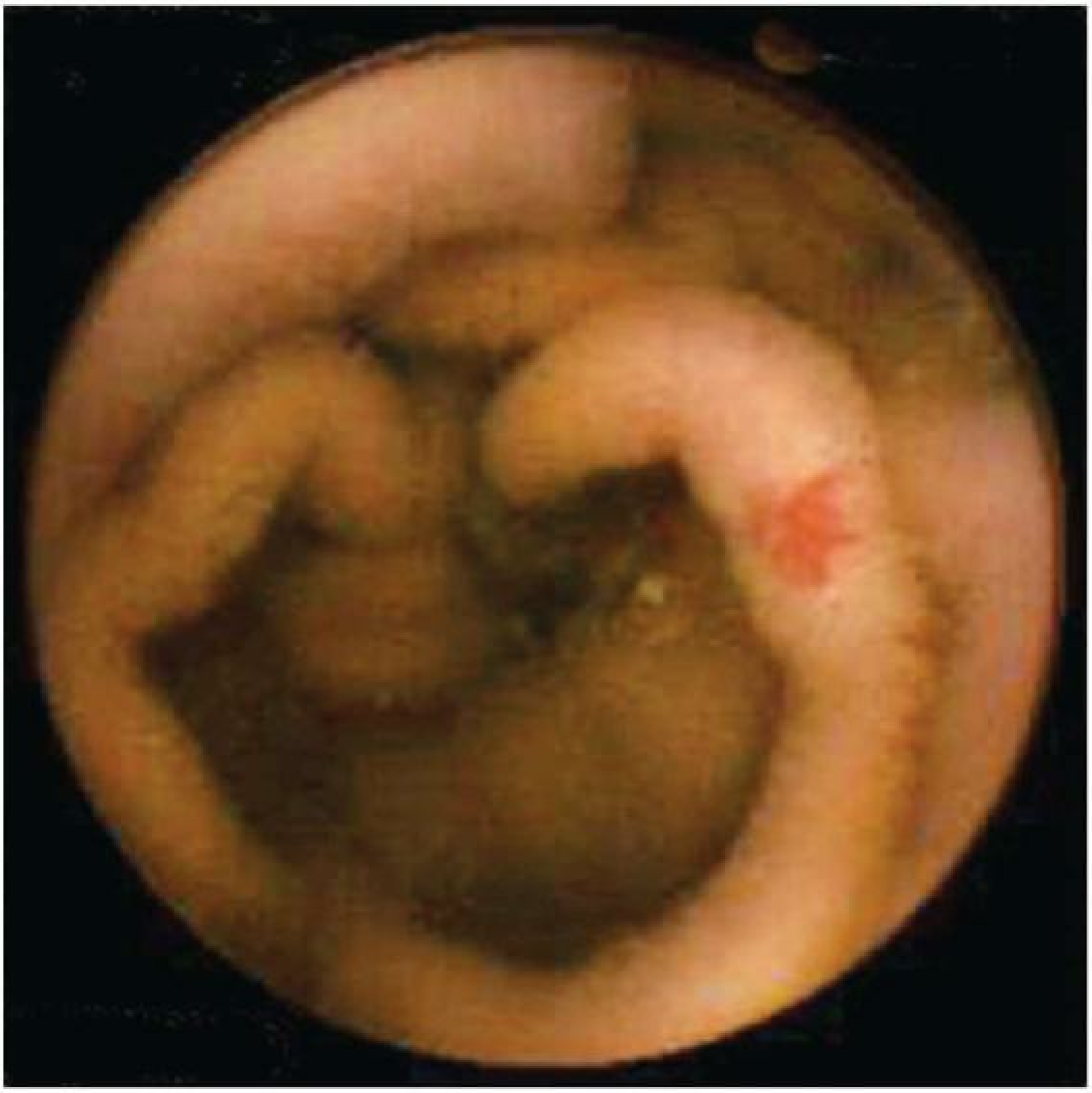

FIGURA 345.8 **Imagem da endoscopia de cápsula** demonstrando ectasia vascular do jejuno.

A *enteroscopia de propulsão* é realizada com um endoscópio longo de configuração semelhante a um endoscópio para o trato gastrintestinal superior. O enteroscópio é avançado ao longo do intestino delgado, às vezes com a ajuda de um cilindro de reforço que se estende desde a boca até o intestino delgado. Em geral, é possível alcançar o segmento proximal ou intermediário do jejuno, e o canal de instrumentos do endoscópio permite a realização de biópsias ou tratamentos endoscópicos.

A inserção mais profunda no intestino delgado pode ser conseguida por *enteroscopia de balão duplo* ou *enteroscopia helicoidal* **(Fig. 345.9)**. Esses instrumentos permitem dobrar o intestino delgado sobre um tubo de suporte **(ver Vídeo 346e.1)**. Com a enteroscopia auxiliada por balão, é possível examinar todo o trato intestinal de alguns pacientes quando as vias oral e nasal são usadas para a inserção. As biópsias e os tratamentos endoscópicos podem ser realizados em toda a extensão do intestino delgado visualizado **(Fig. 345.10)**.

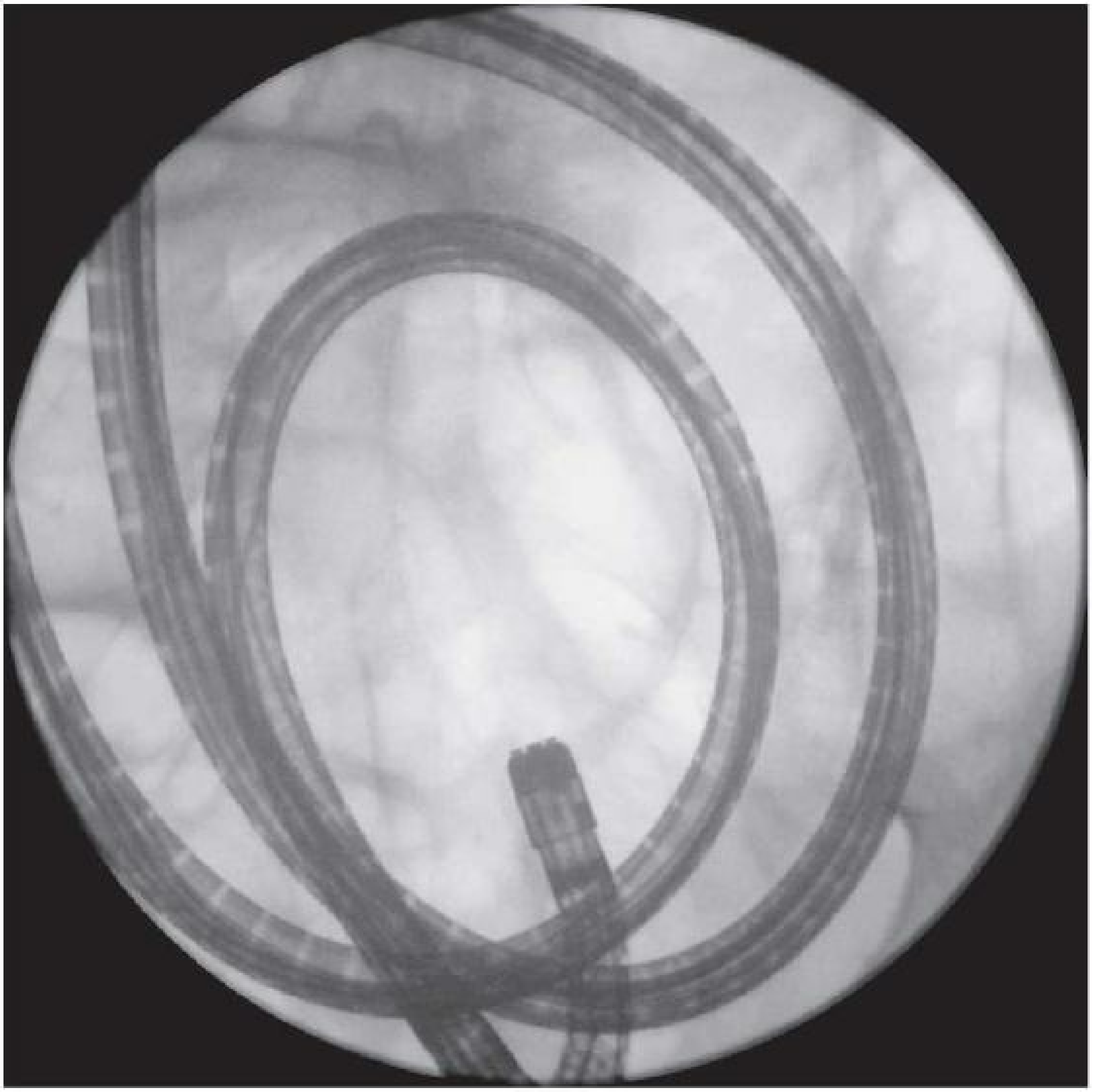

FIGURA 345.9 Radiografia de um enteroscópio de balão duplo no intestino delgado.

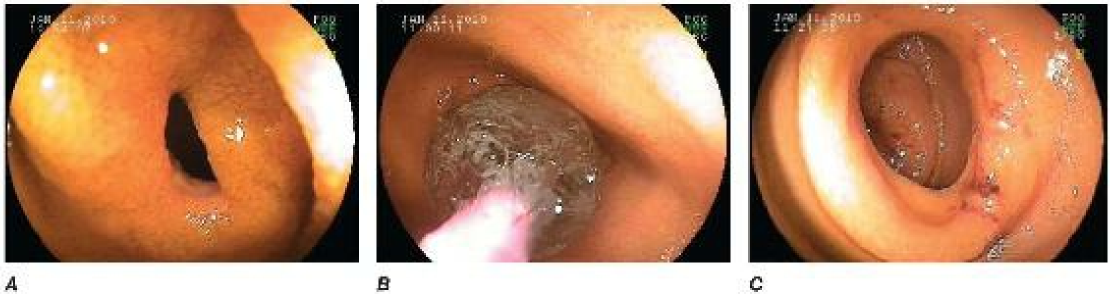

FIGURA 345.10 Estenose do íleo proximal induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), diagnosticada por endoscopia de balão duplo. ***A.*** Estenose ileal causando sintomas obstrutivos. ***B.*** Dilatação da estenose ileal pelo balão. ***C.*** Aspecto da estenose após dilatação.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

Durante a CPRE, um endoscópio com visor lateral é introduzido pela boca até o duodeno, a ampola de Vater é identificada e cateterizada com um cateter plástico fino e o contraste radiográfico é injetado no ducto biliar e no ducto pancreático sob visão radioscópica (Fig. 345.11). Quando indicado, o esfincter de Oddi pode ser aberto usando técnica de esfincterotomia endoscópica (Fig. 345.12). Os cálculos podem ser recuperados dos ductos (ver Vídeo 346e.15), biópsias podem ser realizadas, estenoses podem ser dilatadas e/ou aliviadas com *stent* (Fig. 345.13) e vazamentos ductais podem receber *stents* (Fig. 345.14). A CPRE costuma ser realizada para tratamento, mas permanece sendo importante no diagnóstico, especialmente para disfunção do esfincter de Oddi e para coleta de tecido de estenoses ductais.

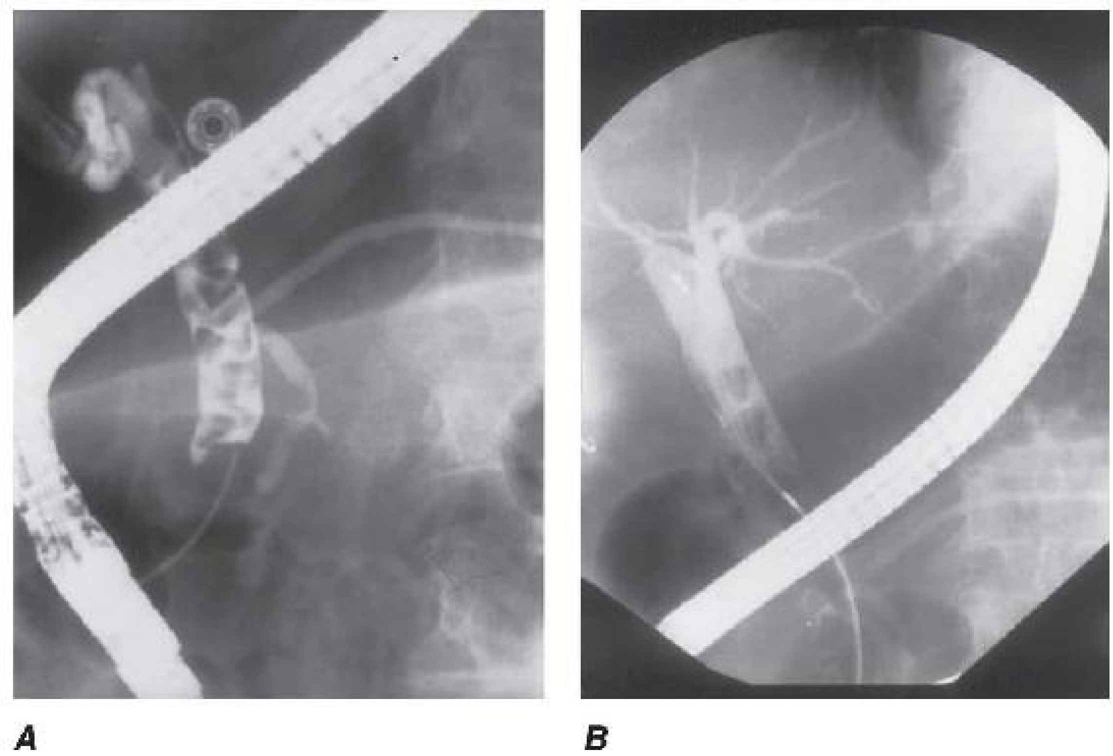

FIGURA 345.11 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para remover cálculos dos ductos biliares com colangite. ***A.*** Os cálculos facetados do ducto biliar são demonstrados no ducto colédoco. ***B.*** Após a esfincterotomia endoscópica, os cálculos foram extraídos com uma cesta de Dormia. Um pequeno abscesso comunica-se com o ducto hepático esquerdo.

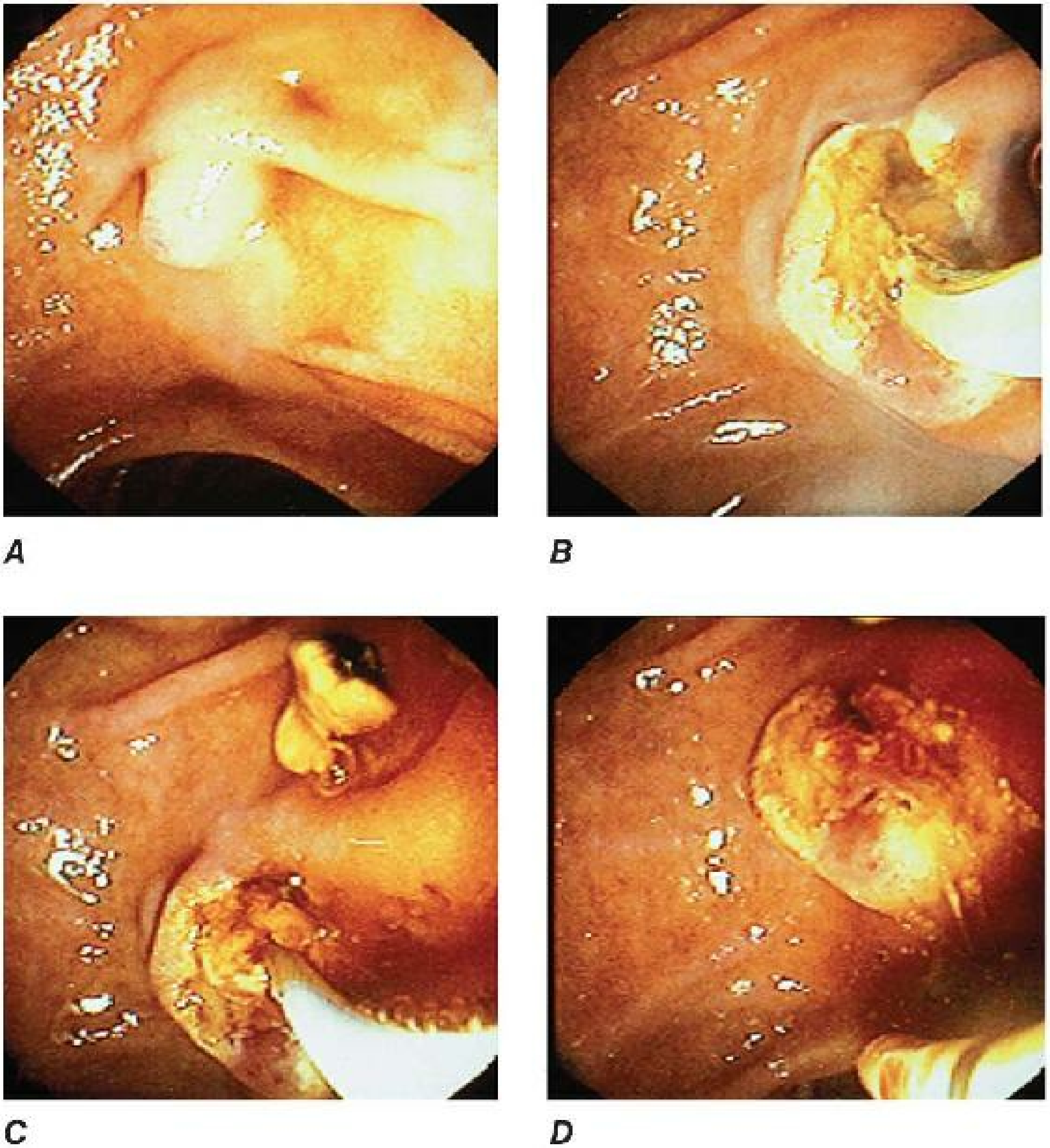

FIGURA 345.12 Esfincterotomia endoscópica. ***A.*** Ampola de Vater com aspecto normal. ***B.*** A esfincterotomia é realizada com eletrocautério. ***C.*** Os cálculos do ducto biliar são extraídos com um cateter com balão. ***D.*** Aspecto final da esfincterotomia.

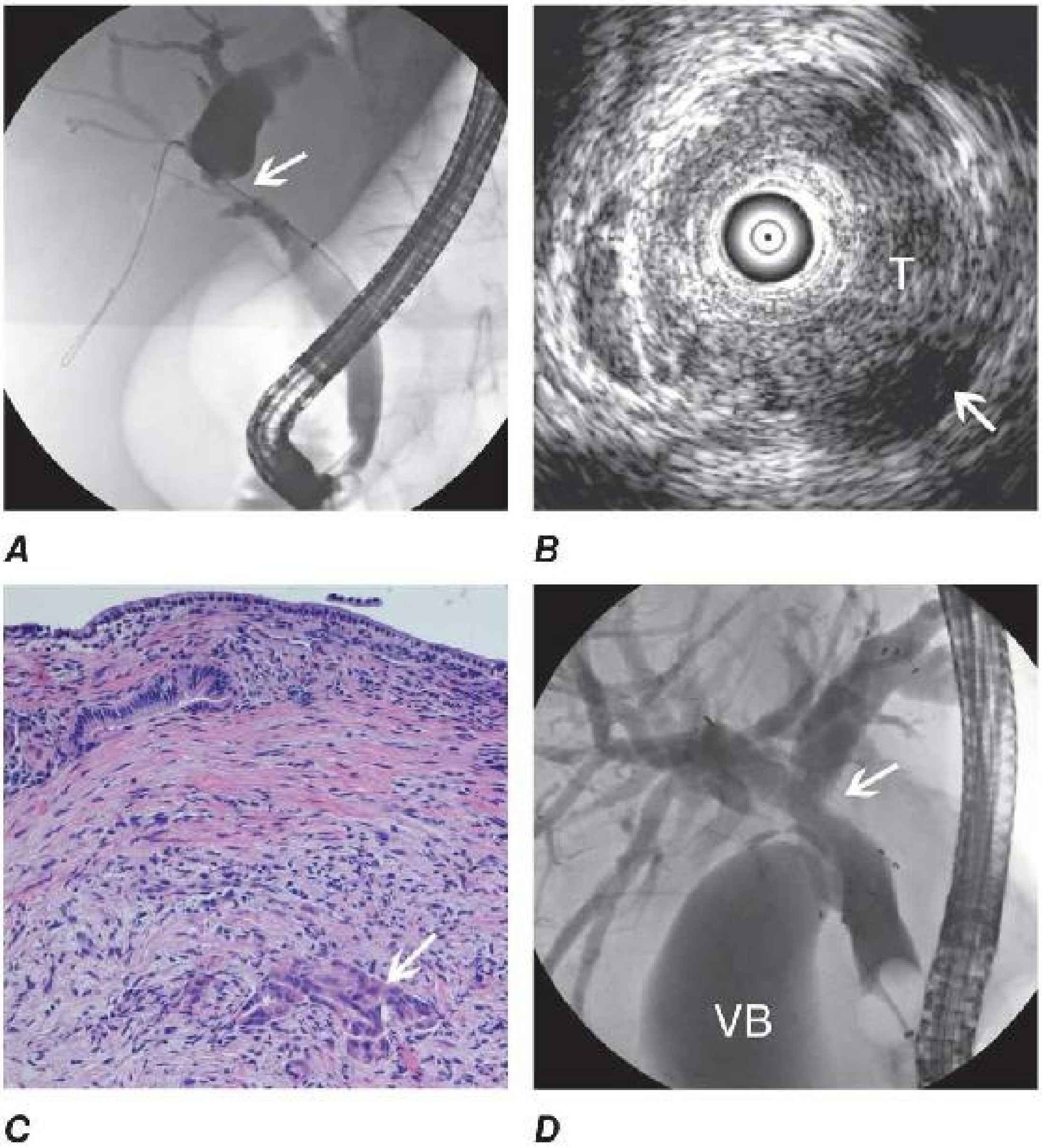

FIGURA 345.13 **Diagnóstico endoscópico, estadiamento e paliação de colangiocarcinoma hilar.** ***A.*** A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) de um paciente com icterícia obstrutiva demonstra estenose com aspecto maligno na confluência biliar, que se estendia aos ductos intra-hepáticos esquerdo e direito. ***B.*** A ultrassonografia intraductal da estenose biliar demonstra espessamento acentuado da parede dos ductos devido ao tumor (T) com envolvimento parcial da artéria hepática (*seta*). ***C.*** A biópsia intraductal realizada durante a CPRE demonstra células malignas que infiltram a submucosa da parede do ducto biliar (*seta*) . ***D.*** A colocação endoscópica bilateral de *stents* metálicos autoexpansíveis alivia a obstrução biliar. VB, vesícula biliar. *(Imagem C cortesia do Dr. Thomas Smyrk; com autorização.)*

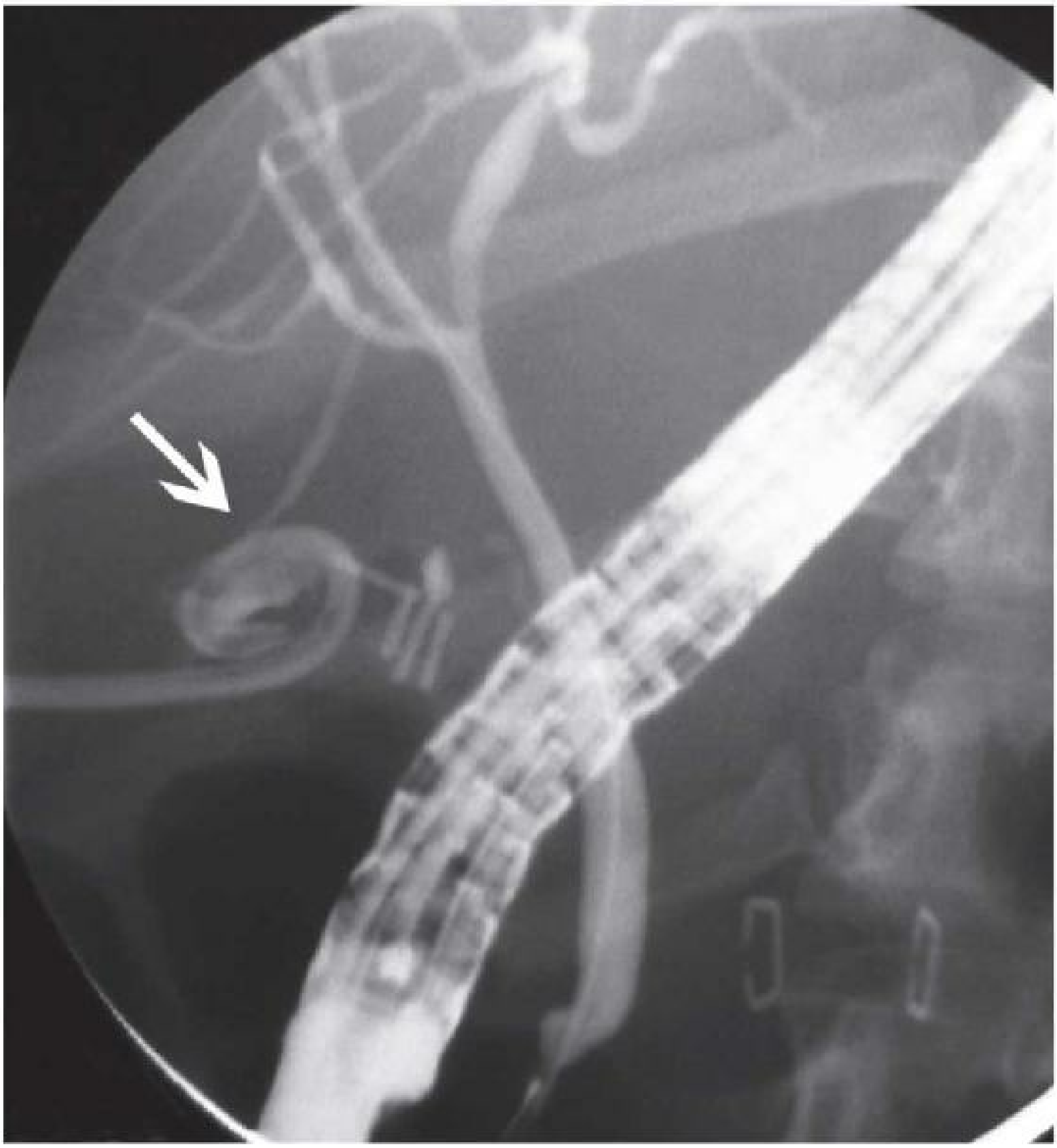

FIGURA 345.14 **Vazamento de bile (*seta*) proveniente de um ducto de Luschka após colecistectomia laparoscópica.** O contraste vaza a partir de um pequeno ducto intra-hepático direito e penetra na fossa vesicular, fluindo a seguir para dentro da abertura de um cateter de drenagem percutânea.

ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA (USE)

A USE utiliza transdutores ultrassônicos de alta frequência incorporados à ponta de um endoscópio flexível. As imagens ultrassônicas são obtidas da parede intestinal e dos órgãos adjacentes, dos vasos sanguíneos e dos linfonodos. Ao sacrificar a profundidade da penetração do ultrassom e trazer o transdutor ultrassônico para perto da área de maior interesse por meio da endoscopia, são obtidas imagens de altíssima resolução. A USE permite o estadiamento local pré-operatório mais preciso das neoplasias malignas do esôfago, do pâncreas e do reto **(Fig. 345.15)**, mas não detecta as metástases mais distantes. A USE também é útil para o diagnóstico dos cálculos do ducto biliar, da doença da vesícula biliar, das lesões gastrintestinais submucosas e da pancreatite crônica. A aspiração por agulha fina e as biópsias com agulha oca das massas e dos linfonodos no mediastino posterior, abdome, pâncreas, retroperitônio e pelve podem ser realizadas sob a orientação da USE (Fig. 345.16). Os procedimentos terapêuticos guiados por USE são cada vez mais realizados, incluindo a drenagem de abscessos, pseudocistos e necrose pancreática para dentro do lúmen intestinal (ver Vídeo 346e.2), a neurólise do plexo celíaco para tratamento de dor pancreática, a ablação com etanol para tumores neuroendócrinos do pâncreas, o tratamento de hemorragia gastrintestinal e a drenagem de ductos biliares e pancreáticos obstruídos.

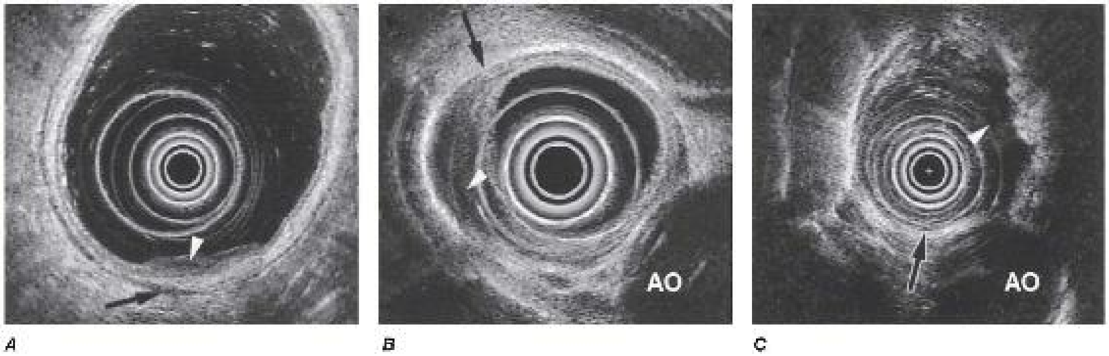

FIGURA 345.15 Estadiamento local dos cânceres gastrintestinais com ultrassonografia endoscópica. Em cada exemplo, a *ponta de seta branca* marca o tumor primário e a *seta preta* indica a muscular própria da parede intestinal. ***A.*** Câncer gástrico T1. O tumor não invade a muscular própria. ***B.*** Câncer esofágico T2. O tumor invade a muscular própria. ***C.*** Câncer esofágico T3. O tumor estende-se através da muscular própria e penetra no tecido circundante, entrando em contato focal com a aorta. AO, aorta.

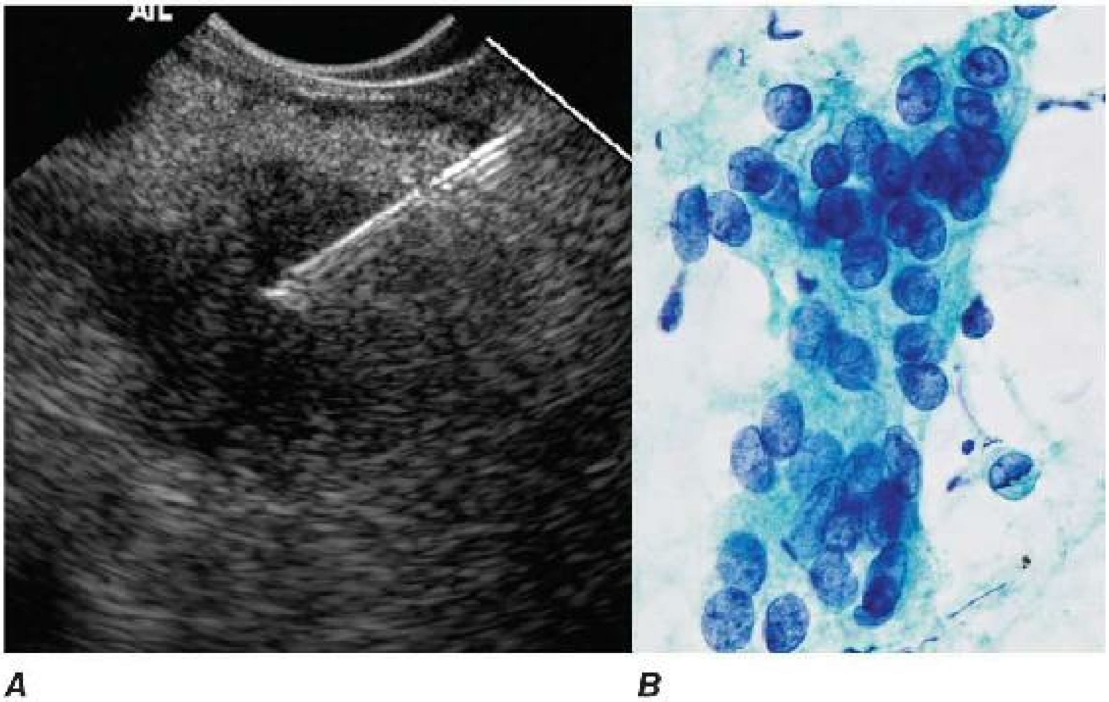

FIGURA 345.16 **Aspiração por agulha fina (AAF) orientada por ultrassonografia endoscópica (USE).** ***A.*** Imagem ultrassonográfica de uma agulha calibre 22 introduzida através da parede duodenal e posicionada em uma massa hipoecoica da cabeça do pâncreas. ***B.*** Fotomicrografia das células malignas aspiradas. *(Imagem B cortesia do Dr. Michael R. Henry; com autorização.)*

CIRURGIA ENDOSCÓPICA TRANSLUMINAL POR ORIFÍCIO NATURAL (NOTES)

A NOTES consiste em um conjunto de técnicas endoscópicas em aperfeiçoamento que permitem a passagem de um endoscópio ou seus acessórios pela parede do trato gastrintestinal para realizar intervenções diagnósticas ou terapêuticas. Alguns procedimentos de NOTES, como a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) ou a necrosectomia endoscópica de necrose pancreática, são procedimentos clínicos bem estabelecidos (**ver Vídeo 346e.2**); outros, como a miotomia endoscópica por via oral (POEM) e a ressecção endoscópica de toda a espessura de lesões murais gastrintestinais (Fig. 345.17, **ver Vídeo 346e.3**), estão surgindo como opções terapêuticas clinicamente viáveis; e outros procedimentos ainda, como a apendicectomia, colecistectomia ou ligadura tubária endoscópicas, estão em desenvolvimento e sua real aplicação clínica ainda não está clara. Atualmente, a NOTES é uma área de inovação e pesquisas endoscópicas intensas.

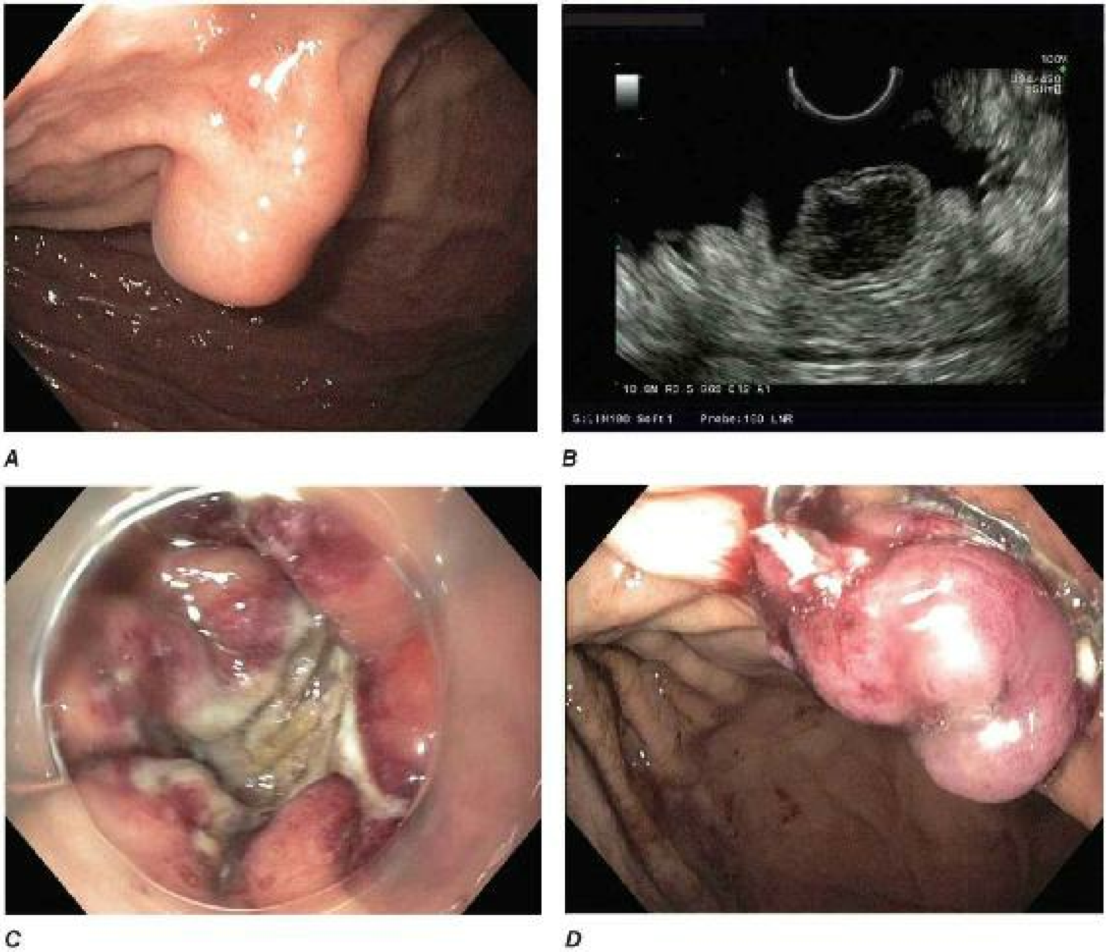

FIGURA 345.17 Ressecção endoscópica de toda a espessura de tumor estromal gastrintestinal. ***A.*** Lesão subepitelial no estômago proximal. ***B.*** Lesão hipoecoica surgindo da quarta camada (muscular própria) na ultrassonografia endoscópica. ***C.*** Defeito pela ressecção de toda a espessura. ***D.*** Fechamento do defeito com o uso de clipe *over-the-scope*.

RESSECÇÃO ENDOSCÓPICA E TÉCNICAS DE FECHAMENTO

A ressecção endoscópica de mucosa (REM) **(ver Vídeo 346e.4)** e a dissecção endoscópica de submucosa (DES) **(Fig. 345.18, ver Vídeo 346e.5)** são duas técnicas comumente usadas para a ressecção de neoplasias gastrintestinais benignas e malignas em estágios iniciais. Além de fornecer amostras maiores para avaliação e diagnóstico histopatológico mais acurado, essas técnicas podem ser potencialmente curativas para determinadas lesões displásicas e carcinomas intramucosos focais envolvendo esôfago, estômago e cólon. Vários dispositivos também estão disponíveis para fechamento de defeitos por REM e DES, bem como fístulas e perfurações gastrintestinais. Os clipes endoscópicos colocados pelo canal de trabalho de um endoscópio têm sido usados há muitos anos para o tratamento de lesões sangrantes, mas o desenvolvimento de clipes *over-the-scope* mais robustos facilitou o fechamento endoscópico de fístulas e perfurações gastrintestinais que antes não podiam ser fechadas com terapia endoscópica **(ver Vídeo 346e.6)**. A sutura endoscópica também é possível, e a técnica pode ser usada para fechar perfurações e defeitos grandes **(Fig. 345.19, ver Vídeo 346e.7)**, vazamentos anastomóticos e fístulas. Outras potenciais indicações para a sutura endoscópica incluem a fixação de *stents* para evitar sua migração **(Fig. 345.20)** e procedimentos bariátricos endoscópicos. É provável que essas tecnologias tenham seu papel aumentado no cuidado dos pacientes.

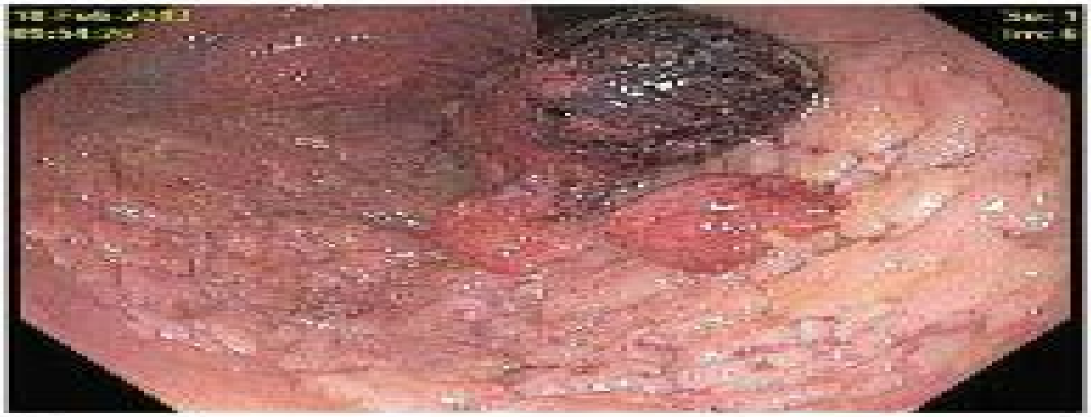

A

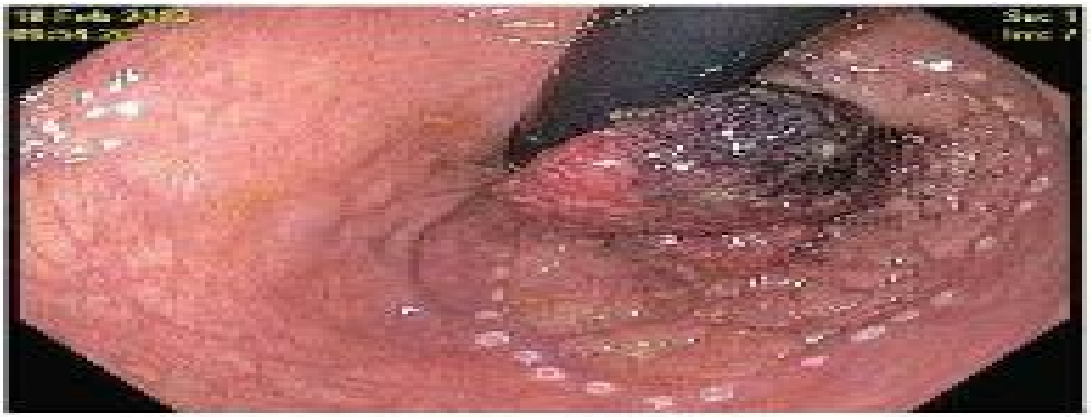

B

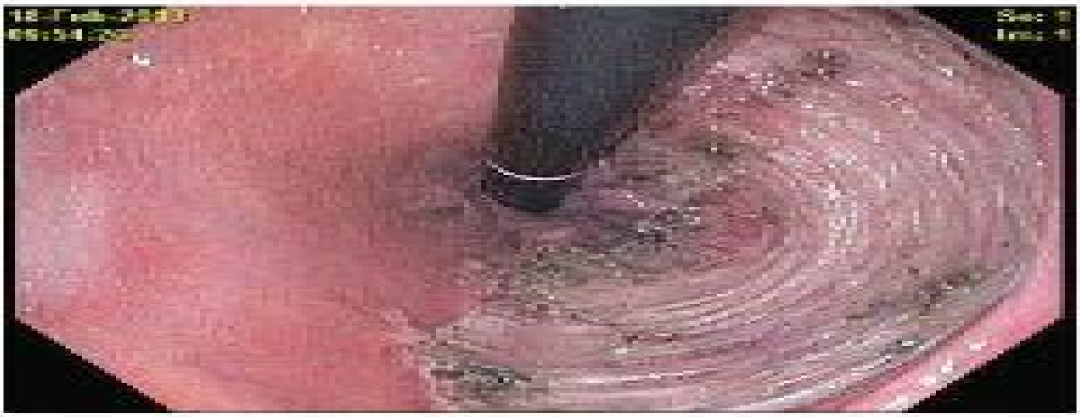

C

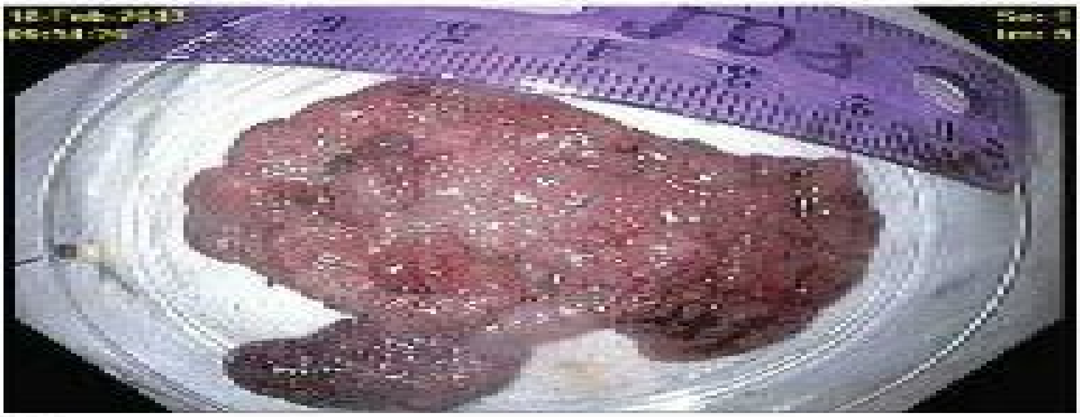

D

FIGURA 345.18 **Ressecção submucosa endoscópica.** ***A.*** Grande adenoma retal plano distal com lobulação central. ***B.*** Marcação da periferia da lesão com pontos de coagulação. ***C.*** Úlcera retal após dissecção endoscópica submucosa. ***D.*** Material ressecado em bloco.

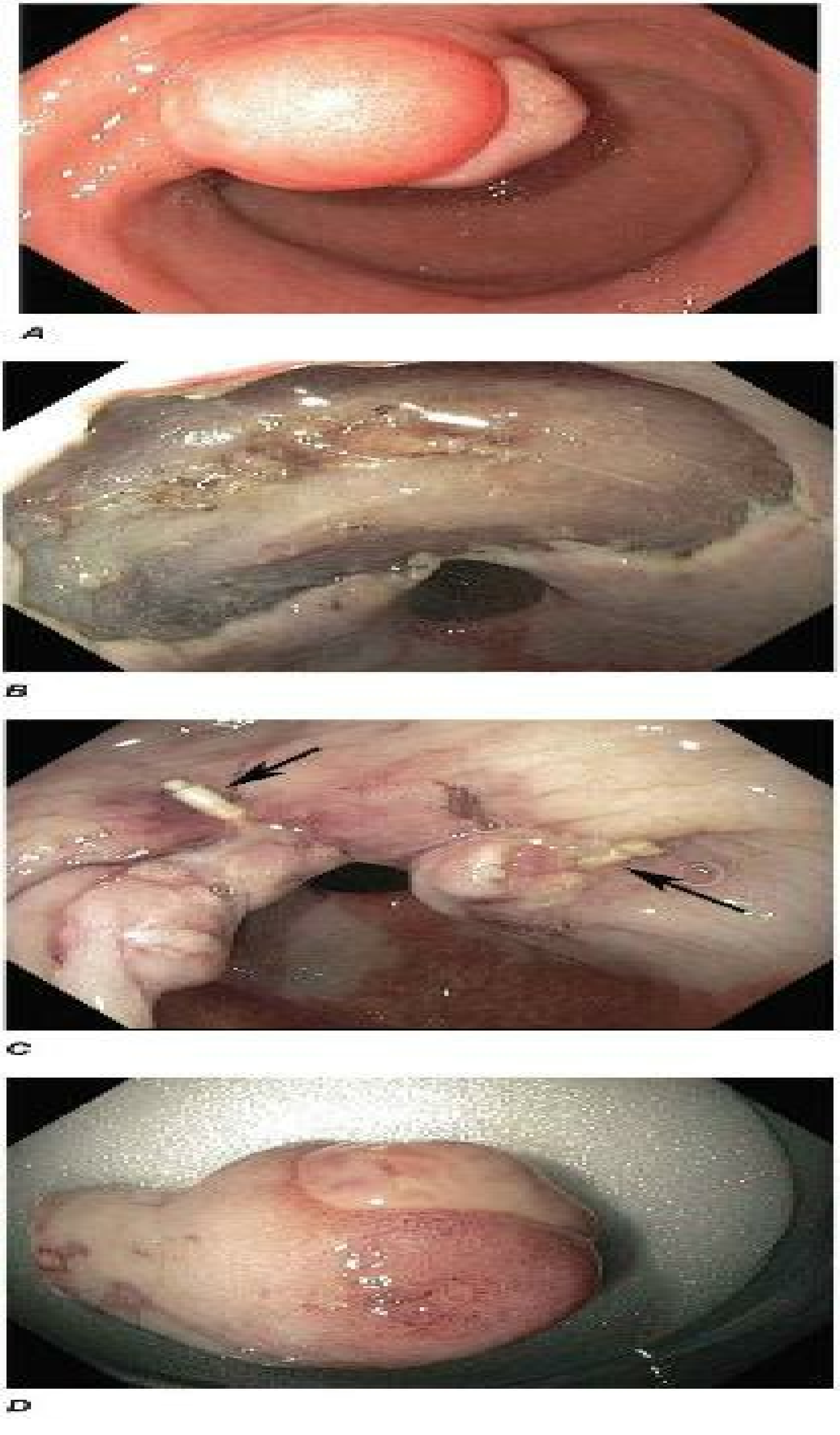
A
B
C
D

FIGURA 345.19 Fechamento de úlcera grande com uso de dispositivo de sutura endoscópica. ***A.*** Pólipo inflamatório fibroide ulcerado no antro. ***B.*** Grande úlcera após dissecção endoscópica submucosa da lesão. ***C.*** Fechamento da úlcera usando suturas endoscópicas (*setas*). ***D.*** Material ressecado.

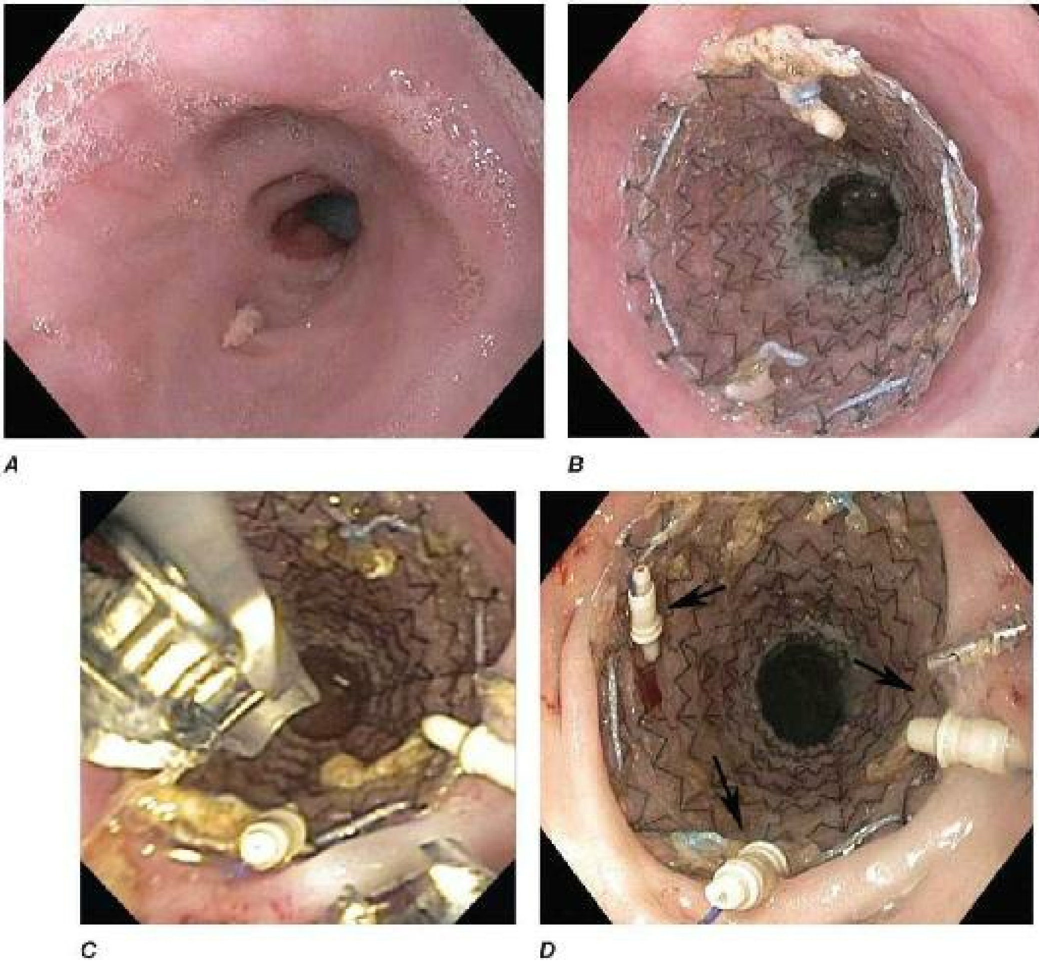

FIGURA 345.20 Prevenção de migração de *stent* usando suturas endoscópicas. ***A.*** Estenose anastomótica esofagogástrica refratária à dilatação com balão. ***B.*** Colocação temporária de *stent* esofágico coberto. ***C.*** Dispositivo de sutura endoscópica para ancorar o *stent* na parede esofágica. ***D.*** Fixação do *stent* com suturas endoscópicas (*setas*).

RISCOS DA ENDOSCOPIA

Os fármacos usados na sedação consciente podem causar depressão respiratória ou reações alérgicas. Todos os procedimentos endoscópicos acarretam algum risco de sangramento e perfuração gastrintestinal. O risco é pequeno com o uso diagnóstico da endoscopia alta e da colonoscopia (<1:1.000 procedimentos), mas varia de 0,5 a 5% quando são realizados procedimentos terapêuticos, como REM e DES, controle de hemorragia ou dilatação de estenose. Sangramento e perfuração são eventos adversos raros com a sigmoidoscopia flexível. O risco de eventos adversos com a USE diagnóstica (sem aspiração com agulha) é semelhante àquele da endoscopia alta diagnóstica.

As complicações infecciosas são incomuns na maioria dos procedimentos endoscópicos. Alguns procedimentos estão associados à incidência mais alta de bacteremia subsequente, e antibióticos profiláticos podem ser indicados **(Quadro 345.1)**. O manejo de agentes antitrombóticos antes de procedimentos endoscópicos deve levar em conta o risco de hemorragia do procedimento, o agente e a condição do paciente, conforme resumido no **Quadro 345.2**.

QUADRO 345.1 **PROFILAXIA ANTIBIÓTICA PARA PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS**

Condição do paciente	Procedimento planejado	Objetivo da profilaxia	Profilaxia antibiótica periprocedimento
Qualquer doença cardíaca	Qualquer procedimento endoscópico	Profilaxia da endocardite infecciosa	Não indicada
Obstrução do ducto biliar sem colangite	CPRE com drenagem completa	Profilaxia da colangite	Não recomendada
Obstrução do ducto biliar sem colangite	CPRE com drenagem incompleta esperada (p. ex., colangite esclerosante, estenoses hilares)	Profilaxia da colangite	Recomendada; manter os antibióticos após o procedimento
Coleção líquida pancreática estéril (p. ex., pseudocisto, necrose) em comunicação com o ducto pancreático	CPRE	Profilaxia da infecção do cisto	Recomendada; manter os antibióticos após o procedimento
Coleção líquida pancreática estéril	Drenagem transmural	Profilaxia da infecção do cisto	Recomendada
Lesão sólida no trato GI alto	USE-AAF	Profilaxia da infecção local	Não recomendada[a]
Lesão sólida no trato GI baixo	USE-AAF	Profilaxia da infecção local	Não existem dados suficientes para fazer uma recomendação segura[b]
Lesão cística do trato GI (inclusive mediastino)	USE-AAF	Profilaxia da infecção do cisto	Recomendada
Todos os pacientes	Colocação endoscópica percutânea de tubo para alimentação	Profilaxia da infecção periostomal	Recomendada
Cirrose com hemorragia digestiva aguda	Necessário para todos os pacientes, independentemente dos procedimentos endoscópicos	Profilaxia das complicações infecciosas e redução da mortalidade	Recomendada por ocasião da internação hospitalar[c]
Enxerto vascular sintético e outros dispositivos cardiovasculares não	Qualquer procedimento endoscópico	Profilaxia da infecção do enxerto	Não recomendada[d]

valvares		ou do dispositivo	
Próteses articulares	Qualquer procedimento endoscópico	Profilaxia da artrite séptica	Não recomendada[e]

[a] Índices baixos de bacteremia e infecção local.
[b] O endoscopista pode optar em cada caso.
[c] O risco de infecção bacteriana associada à cirrose com hemorragia digestiva está bem demonstrado.
[d] Não existem casos publicados de infecção associada à endoscopia.
[e] Risco muito pequeno de infecção.
Abreviações: CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GI, gastrintestinal; USE-AAF, ultrassonografia endoscópica–aspiração por agulha fina.
Fonte: Adaptado de S Banerjee et al: Gastrointest Endosc 67:719, 2008; com autorização de Elsevier.

QUADRO 345.2 MANEJO DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS ANTES DE PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

Fármaco	Risco de sangramento do procedimento	Manejo	Intervalo entre a última dose e o procedimento	Comentários
Varfarina	Baixo[a]	Continuar	N/A	Garantir que a INR não esteja supraterapêutica
	Alto[b]	Suspender	3-7 dias (geralmente 5), INR deve estar ≤1,5 para o procedimento	Considerar terapia de transição com heparina[c]
Novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana)	Baixo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Suspender	Varia de 1 a 5 dias, dependendo do fármaco e da função renal do paciente	A terapia de transição não costuma ser necessária
Heparina	Baixo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Suspender	4-6 h para heparina não fracionada	Pular uma dose se usar heparina de baixo peso molecular
Ácido acetilsalicílico	Qualquer	Continuar	N/A	O ácido acetilsalicílico em dose baixa não aumenta substancialmente o risco de procedimentos endoscópicos
Ácido acetilsalicílico com dipiridamol	Baixo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Suspender	2-7 dias	Considerar a continuação de monoterapia com ácido acetilsalicílico
Tienopiridinas	Baixo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Suspender	5 dias (clopidogrel ou ticagrelor), 7 dias (prasugrel), 10-14 dias (ticlopidina)	Considerar terapia de transição com ácido acetilsalicílico

[a] Procedimentos endoscópicos de baixo risco incluem esofagogastroduodenoscopia (EGD) ou colonoscopia com ou sem biópsia, ultrassonografia endoscópica (USE) sem aspiração por agulha fina (AAF) e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com troca de *stent*.

[b]Procedimentos endoscópicos de alto risco incluem EGD ou colonoscopia com dilatação, polipectomia ou ablação térmica; gastrostomia endoscópica percutânea; USE com AAF; e CPRE com esfincterotomia ou drenagem de pseudocisto.

[c]A terapia de transição com heparina pode ser considerada para pacientes que suspendem a varfarina e que têm alto risco para tromboembolismo, incluindo aqueles com prótese de valva mitral ou aórtica com outros fatores de risco; aqueles com fibrilação atrial não valvular com história de acidente vascular encefálico (AVE), evento embólico, trombo cardíaco ou escore $CHADS_2 \geq 4$; e aqueles com tromboembolismo venoso nos últimos 3 meses ou com trombofilia subjacente grave.

Abreviações: INR, razão normalizada internacional; N/A, não aplicável.

Fonte: TH Baron et al: N Engl J Med 368:2113, 2013; MA Anderson et al: Gastrointest Endosc 70:1060, 2009; MJ Zuckerman et al: Gastrointest Endosc 61:189, 2005.

A CPRE traz riscos adicionais. Ocorre pancreatite em cerca de 5% dos pacientes submetidos ao procedimento e em até 30% dos pacientes com disfunção do esfincter de Oddi. Pacientes jovens anictéricos com ductos normais correm risco maior. Em geral, a pancreatite pós-CPRE é leve e autolimitada, mas, quando grave, pode causar internação hospitalar prolongada, intervenção cirúrgica, diabetes ou morte. O sangramento ocorre em 1% das esfincterotomias endoscópicas. Colangite ascendente, infecção de pseudocisto, perfuração retroperitoneal e formação de abscesso podem ocorrer como consequência da CPRE.

A colocação percutânea do tubo de gastrostomia durante a EGD está associada a uma incidência de 10 a 15% de eventos adversos, na maioria das vezes infecções da ferida. Fasceíte, pneumonia, sangramento, *buried bumper syndrome* e lesão do cólon podem resultar da colocação da sonda de gastrostomia.

ENDOSCOPIA DE URGÊNCIA

HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA

A endoscopia é uma técnica diagnóstica e terapêutica importante para os pacientes com hemorragia digestiva aguda. Embora a maioria dos casos de hemorragia digestiva pare espontaneamente, alguns pacientes têm hemorragia persistente ou recidivante com risco potencial à vida. Os previsores clínicos de recidiva da hemorragia ajudam a definir os pacientes que têm mais chances de serem beneficiados pela endoscopia de urgência e pela hemostasia endoscópica, angiográfica ou cirúrgica.

Avaliação inicial A avaliação inicial do paciente com sangramento ativo concentra-se na gravidade da hemorragia conforme refletida pelos sinais vitais posturais, pela frequência da hematêmese ou da melena e (em alguns casos) pelas alterações evidenciadas no lavado nasogástrico. As reduções do hematócrito e da hemoglobina são observadas mais tardiamente durante a evolução clínica e não são indicadores confiáveis da magnitude do sangramento agudo. Essa avaliação inicial, completada bem antes de ter sido identificada com segurança a origem da hemorragia, determina as medidas de suporte imediatas ao paciente, faz a triagem para enfermaria ou unidade de terapia intensiva e ajuda a escolher o momento mais apropriado à realização da endoscopia. A gravidade da hemorragia inicial é a indicação mais importante para a endoscopia de urgência, porque um sangramento inicial profuso aumenta as chances de ocorrer hemorragia persistente ou recidivante. Os pacientes com hipotensão em repouso ou com alterações ortostáticas nos sinais vitais, hematêmese repetida ou aspirado nasogástrico sanguinolento que não fica claro com lavagem usando grande volume de líquido ou aqueles que necessitam de transfusões de sangue devem ser considerados para endoscopia urgente. Além disso, os pacientes com cirrose, coagulopatia ou insuficiência respiratória ou renal e os indivíduos com mais de 70 anos estão mais sujeitos a ter hemorragias significativas.

A avaliação realizada à beira do leito também sugere uma fonte gastrintestinal alta ou baixa para os sangramentos da maioria dos pacientes. Mais de 90% dos pacientes com melena sangram acima do ligamento de Treitz, e cerca de 85% dos pacientes com hematoquezia têm sangramento originado do intestino grosso. A melena pode resultar do sangramento do intestino delgado ou do cólon direito, especialmente nos pacientes idosos com trânsito colônico lento. Por outro lado, alguns pacientes com hematoquezia maciça podem ter uma fonte GI alta para o sangramento, inclusive lesão gástrica de Dieulafoy ou úlcera duodenal com trânsito intestinal rápido. A endoscopia alta precoce deve ser considerada nesses pacientes.

A endoscopia deve ser realizada depois que o paciente tiver sido reanimado com líquidos intravenosos e transfusões conforme necessário. Em geral, a coagulopatia ou a trombocitopenia significativa são tratadas antes da endoscopia, porque a correção de tais anormalidades pode resultar na resolução do sangramento e porque as técnicas para a hemostasia endoscópica são limitadas nesses pacientes. Os distúrbios metabólicos também devem ser corrigidos. A intubação traqueal para proteger as vias respiratórias deve ser considerada antes da endoscopia alta dos pacientes com hematêmese recente repetida, encefalopatia e sob suspeita de hemorragia por varizes.

A maioria dos pacientes com hematoquezia significativa pode ser submetida à colonoscopia após limpeza rápida do cólon com solução de polietilenoglicol; o líquido para a preparação pode ser administrado por uma sonda nasogástrica. A colonoscopia tem positividade diagnóstica mais alta que a cintilografia radionuclídica ou a angiografia nos casos de hemorragia digestiva baixa, e o tratamento endoscópico pode ser realizado em alguns casos. Em uma pequena minoria dos pacientes, a avaliação endoscópica é dificultada pela visualização precária decorrente do sangramento vigoroso persistente com instabilidade hemodinâmica recorrente e, nesses casos, outras técnicas (como a angiografia ou a colectomia subtotal de emergência) devem ser usadas. Em tais pacientes, o sangramento maciço originado de uma fonte gastrintestinal alta também deve ser considerado e excluído pela endoscopia alta. As mucosas anal e retal devem ser visualizadas endoscopicamente no início da evolução do sangramento retal maciço, porque podem ser identificadas lesões sangrantes dentro ou próximo do canal anal que são passíveis de tratamento por técnicas hemostáticas transanais endoscópicas ou cirúrgicas.

Úlcera péptica O aspecto endoscópico das úlceras pépticas proporciona informação prognóstica útil e determina a necessidade de realizar tratamento endoscópico dos pacientes com hemorragia aguda **(Fig. 345.21)**. Uma úlcera com base limpa está associada a um risco baixo (3 a 5%) de voltar a sangrar; os pacientes com melena e úlcera com base limpa em geral recebem alta do setor de emergência ou da sala de endoscopia e voltam para casa quando são jovens, confiáveis e saudáveis sob outros aspectos. Manchas pigmentadas planas e coágulos aderentes recobrindo a base da úlcera acarretam risco de recidiva do sangramento em 10% e 20% dos casos, respectivamente. O tratamento endoscópico costuma ser considerado para as úlceras com coágulo aderente. Quando se observa um tampão de fibrina saindo pela parede de um vaso da base da úlcera (o chamado trombo sentinela ou vaso visível), o risco de recidiva do sangramento da úlcera é de 40%. Em geral, a detecção desse sinal indica a necessidade de realizar tratamento endoscópico para reduzir o índice de recidiva da hemorragia. Em alguns casos, são detectados jatos ativos de sangramento na úlcera e o risco de persistência da hemorragia é > 90% sem tratamento.

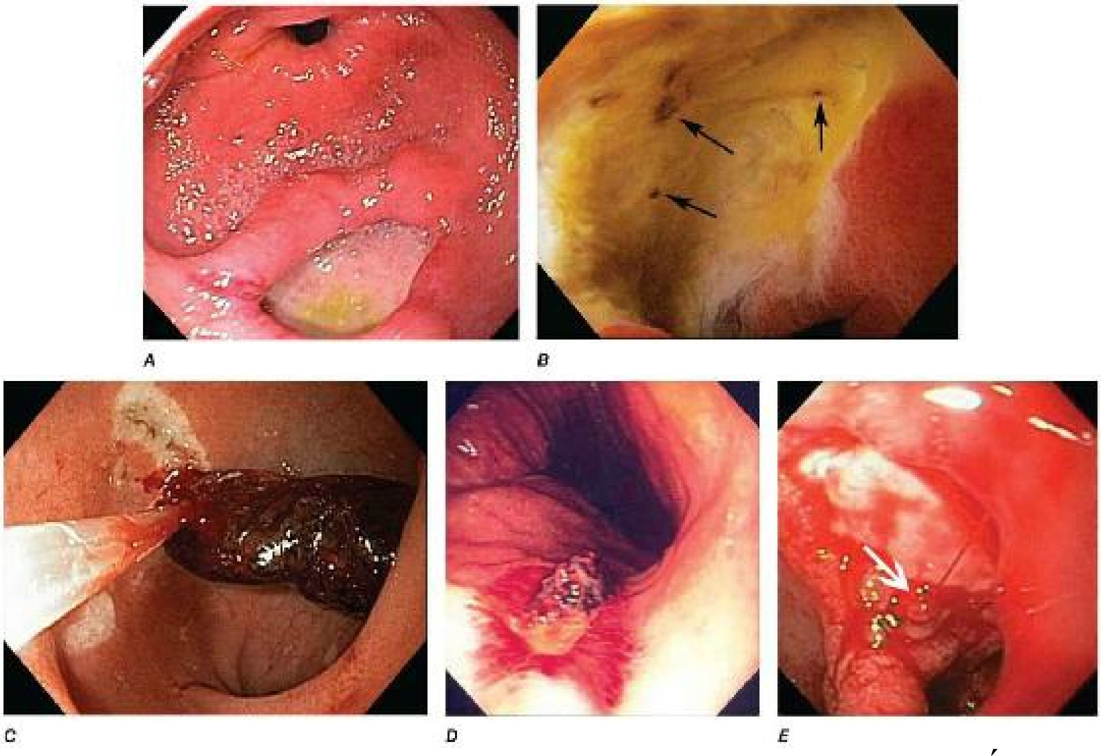

FIGURA 345.21 Sinais de hemorragia das úlceras pépticas. ***A.*** Úlcera do antro gástrico com base limpa. ***B.*** Úlcera duodenal com manchas pigmentadas planas (*setas*). ***C.*** Úlcera duodenal com coágulo denso aderente. ***D.*** Úlcera gástrica com um vaso pigmentado proeminente/visível. ***E.*** Úlcera duodenal com esguichos de sangue (*seta*).

O tratamento endoscópico das úlceras com sinais de alto risco geralmente reduz o índice de recidiva do sangramento para 5 a 10%. Existem várias técnicas hemostáticas, inclusive injeção de epinefrina ou um agente esclerosante dentro e ao redor do vaso; “coagulação por coaptação” do vaso da base da úlcera utilizando uma sonda térmica pressionada contra o ponto de sangramento; aplicação de hemoclipes **(Fig. 345.22)**; ou uma combinação dessas modalidades **(ver Vídeo 346e.8)**. Em combinação com o tratamento endoscópico, a administração de um inibidor da bomba de prótons reduz o risco de recidiva do sangramento e melhora o prognóstico dos pacientes.

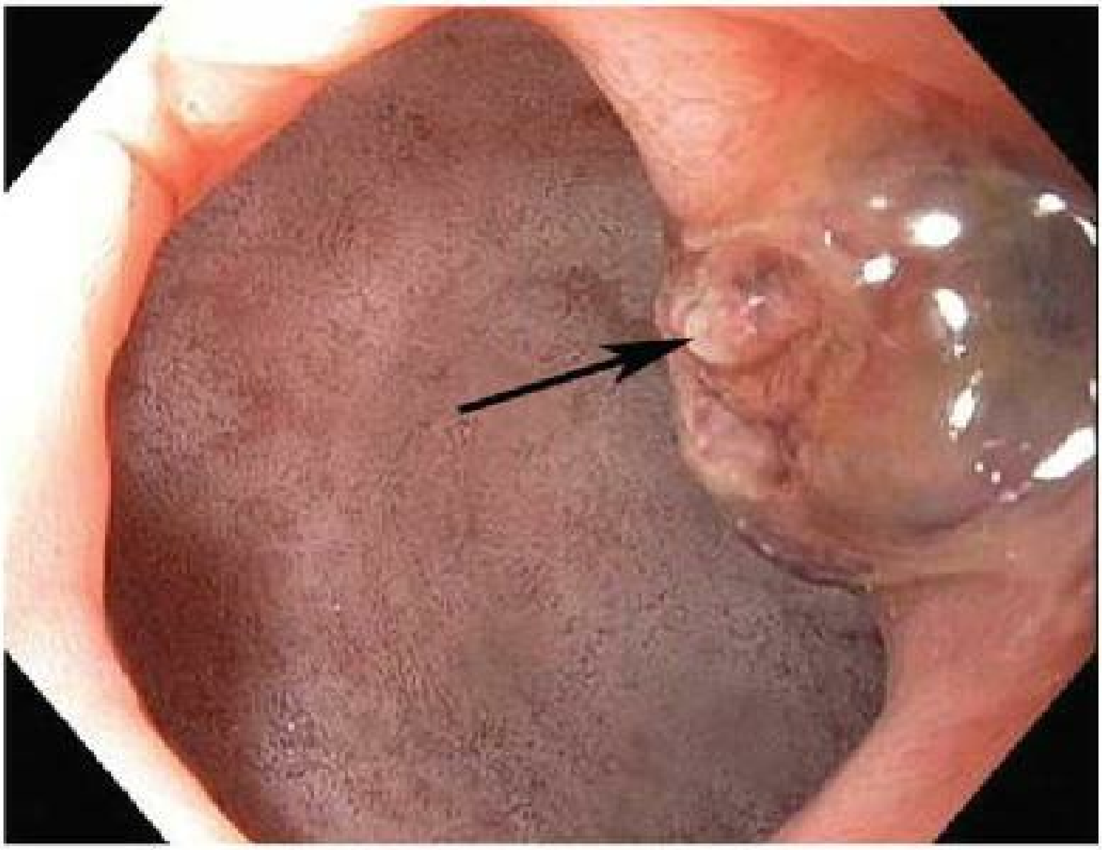

A

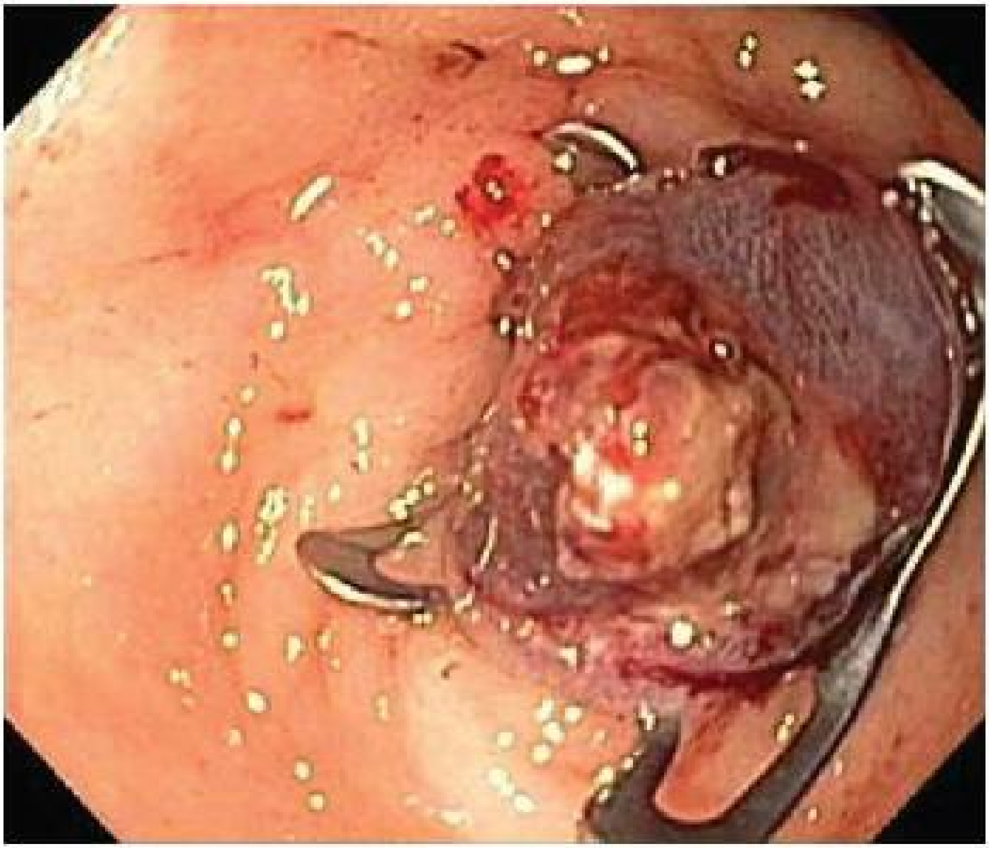

B

FIGURA 345.22 Hemostasia endoscópica de úlcera sangrante. ***A.*** Úlcera de canal pilórico com vaso visível (*seta*). ***B.*** Hemostasia de úlcera com colocação de um clipe *over-the-scope*.

Varizes Duas estratégias complementares orientam o tratamento das varizes sangrantes: tratamento local das varizes e controle da hipertensão portal subjacente. Os tratamentos locais como a ligadura elástica endoscópica das varizes, a escleroterapia endoscópica das varizes e o tamponamento com balão de Sengstaken-Blakemore controlam de maneira eficaz as hemorragias agudas da maioria dos pacientes, enquanto os tratamentos que reduzem a pressão porta (fármacos, *shunts* cirúrgicos ou *shunts* portossistêmicos intra-hepáticos introduzidos por abordagens radiológicas) também desempenham funções importantes.

A ligadura endoscópica de varizes (LEV) está indicada para a prevenção de um primeiro sangramento (profilaxia primária) por varizes esofágicas grandes **(Figs. 345.23 e 345.24)**, particularmente em pacientes nos quais os betabloqueadores estão contraindicados ou não são tolerados. A LEV também é o tratamento endoscópico preferido para controlar sangramentos ativos das varizes esofágicas e para a erradicação subsequente dessas varizes (profilaxia secundária). Durante a LEV, a variz é aspirada para dentro de uma cúpula acoplada à ponta do endoscópio, e uma faixa de borracha é liberada pela cúpula de forma a produzir ligadura do vaso **(Fig. 345.24, ver Vídeo 346e.9)**. A LEV controla as hemorragias agudas de até 90% dos pacientes. As complicações desse procedimento, como sangramento após aplicação da faixa elástica e estenose do esôfago, não são comuns. A escleroterapia endoscópica das varizes (EEV) consiste na injeção de uma solução esclerosante e trombogênica dentro ou nas proximidades das varizes esofágicas. A EEV também controla a hemorragia aguda na maioria dos pacientes, mas costuma ser usada como terapia de resgate quando a ligadura elástica falha devido à sua taxa maior de complicações em comparação com a LEV. Essas técnicas são usadas quando as varizes têm sangramento ativo durante a endoscopia ou (mais comumente) quando as varizes são as únicas causas detectáveis do sangramento agudo. O sangramento originado das varizes do fundo gástrico **(Fig. 345.25)** é tratado mais facilmente pela injeção endoscópica de cianoacrilato (“cola”) **(ver Vídeo 346e.10)**, porque a LEV ou a EEV dessas varizes está associada a um índice elevado de recidiva do sangramento. As complicações da injeção de cianoacrilato incluem infecção e embolia da cola para outros órgãos, inclusive pulmões, cérebro e baço.

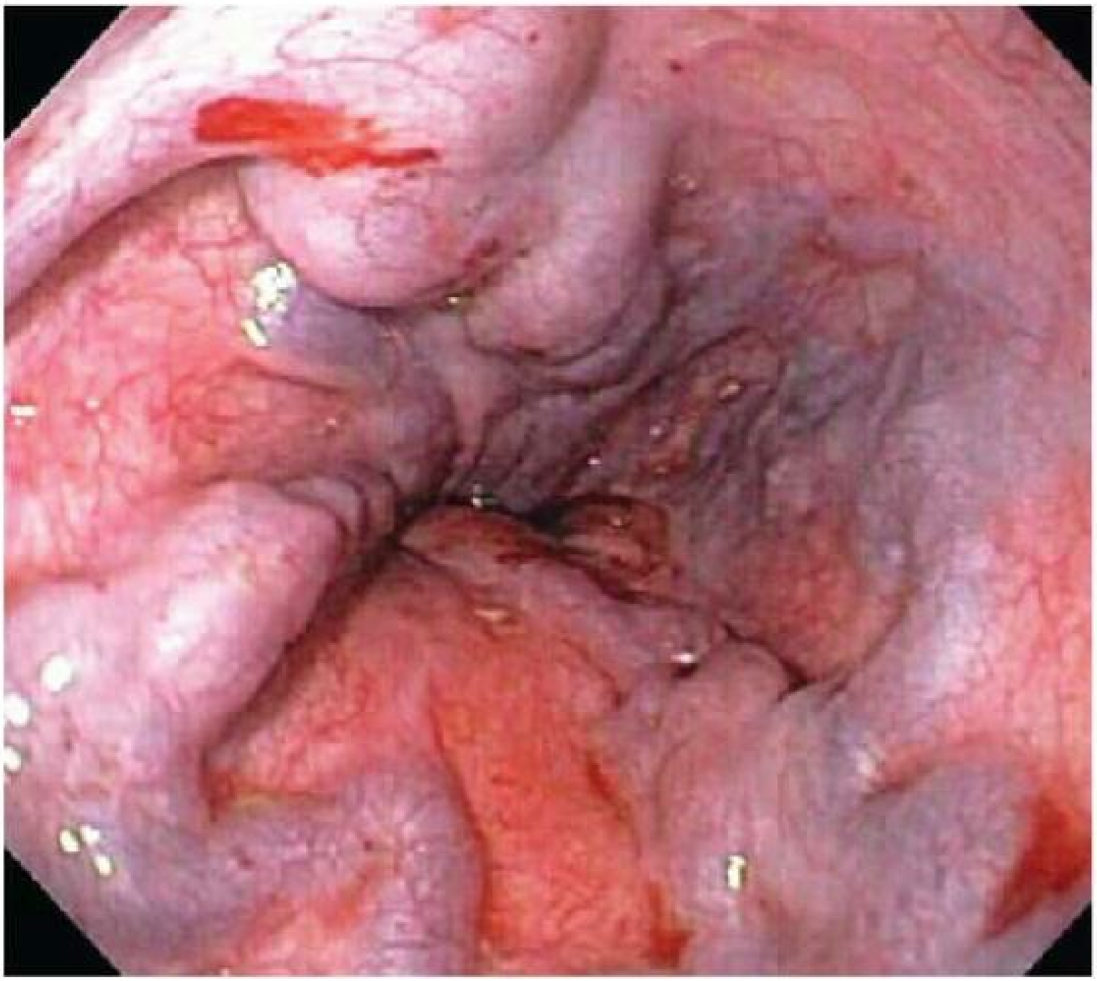

FIGURA 345.23 Varizes esofágicas.

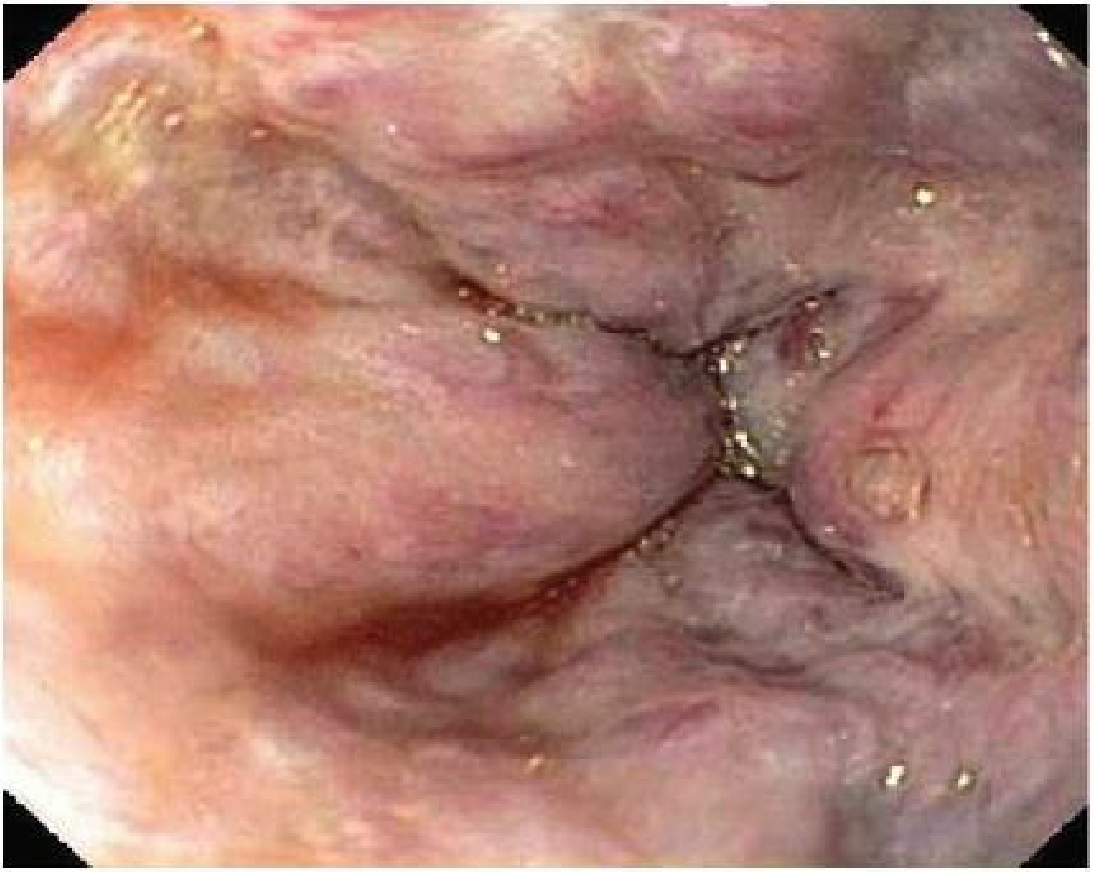

A

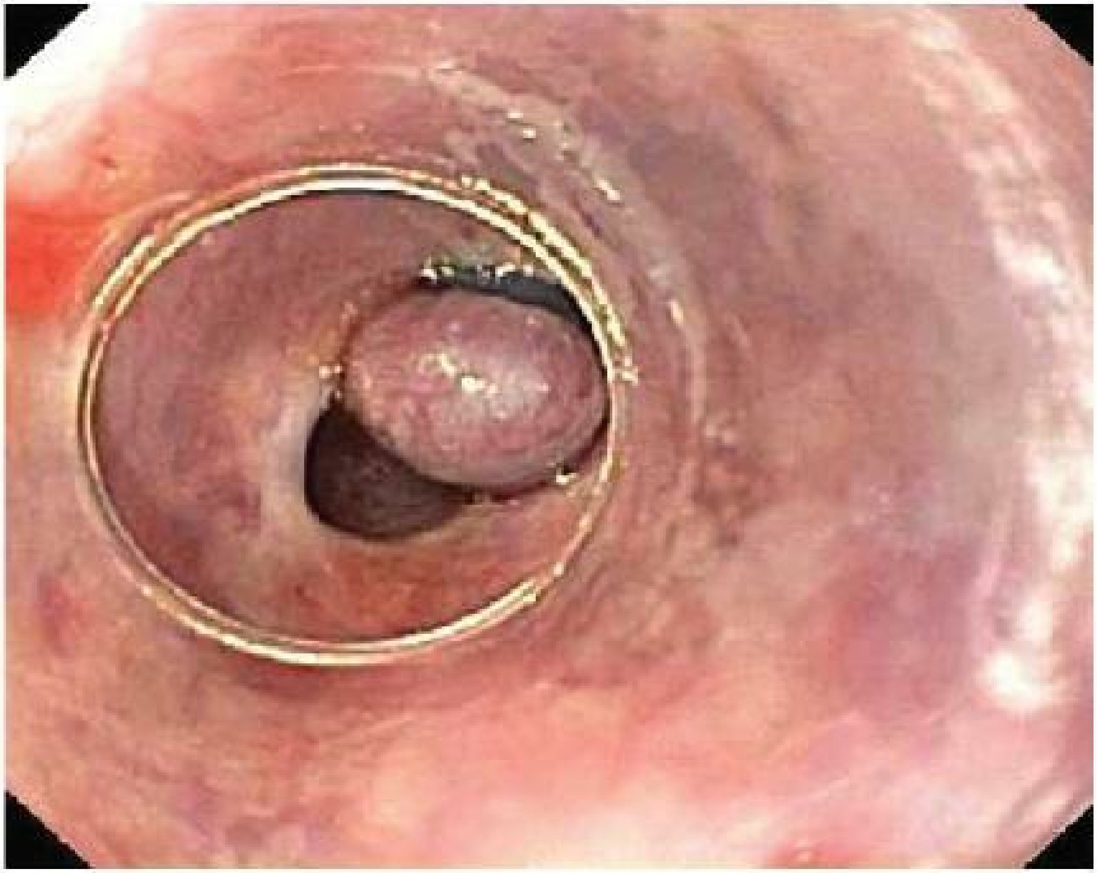

FIGURA 345.24 Ligadura elástica endoscópica de varizes esofágicas. ***A.*** Grandes varizes esofágicas com estigmas de sangramento recente. ***B.*** Ligadura elástica de varizes.

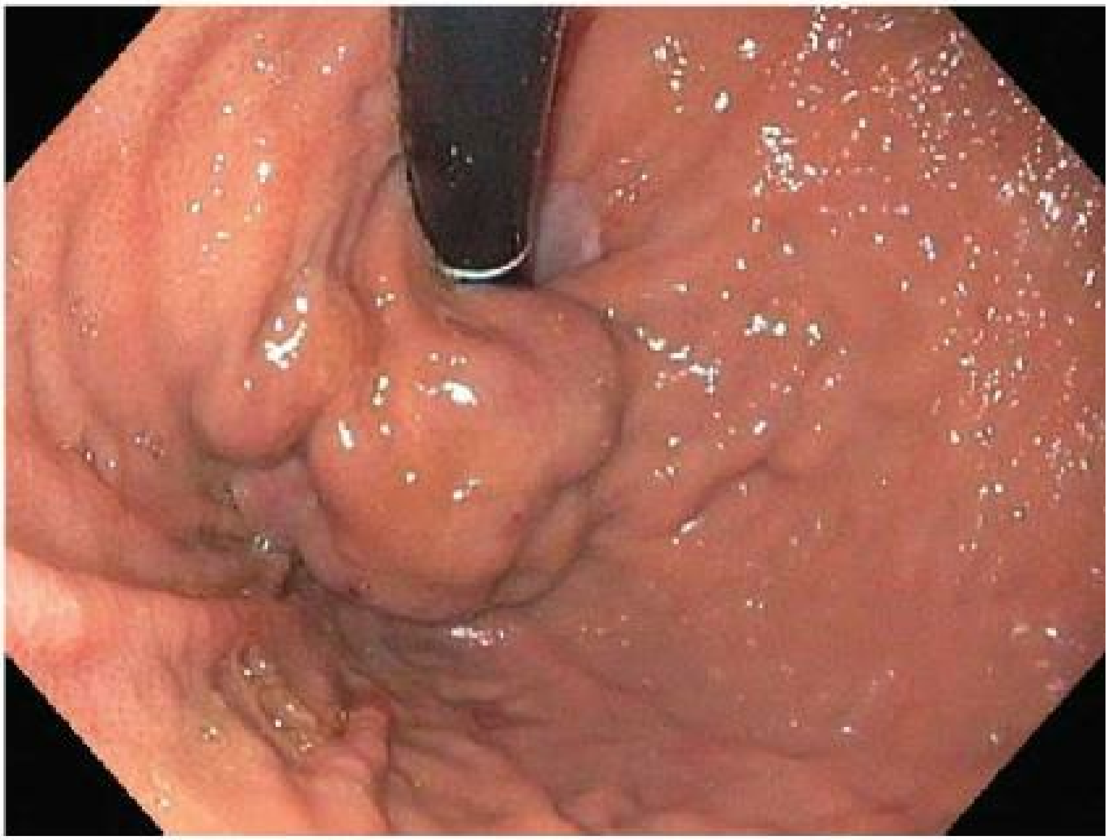

A

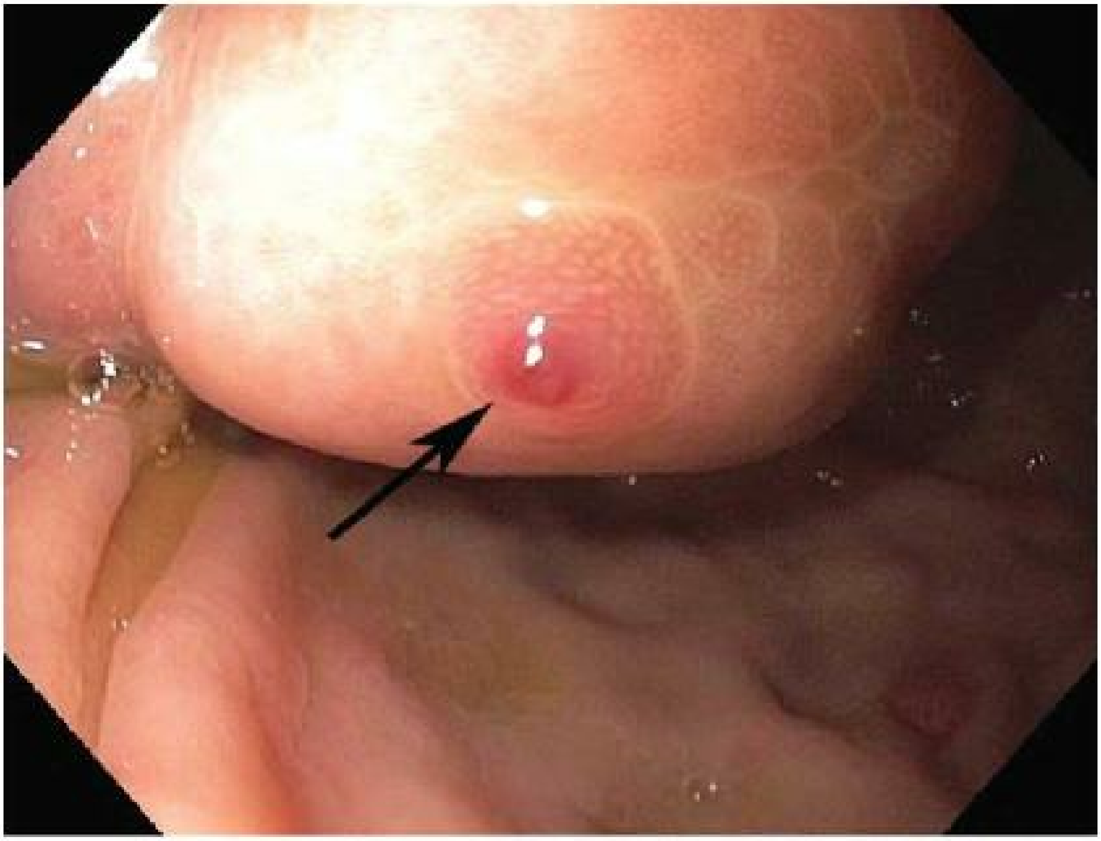

B

FIGURA 345.25 Varizes gástricas. ***A.*** Grandes varizes de fundo gástrico. ***B.*** Estigmas de sangramento recente das mesmas varizes gástricas (*seta*).

Após o tratamento da hemorragia aguda, pode-se realizar um ciclo eletivo de tratamento endoscópico com o objetivo de erradicar as varizes esofágicas e evitar recidiva do sangramento por meses ou anos. Contudo, esse tratamento crônico não é tão eficaz e, a longo prazo, evita recidivas do sangramento em cerca de 50% dos pacientes. Os tratamentos farmacológicos que reduzem a pressão porta têm eficácia semelhante, e essas duas modalidades podem ser combinadas.

Lesão de Dieulafoy Essa lesão, também denominada *artéria de calibre persistente,* é uma arteríola de grande calibre localizada imediatamente abaixo da mucosa gastrintestinal e que sangra por uma erosão mucosa puntiforme (Fig. 345.26). A lesão de Dieulafoy é observada com mais frequência na curvatura menor do estômago proximal, causa hemorragia arterial maciça e pode ser difícil de diagnosticar; em muitos casos, essa lesão é detectada apenas após endoscopia repetida para investigar hemorragia recidivante. O tratamento endoscópico (p. ex., termocoagulação ou ligadura elástica) geralmente é eficaz para controlar o sangramento e produzir ablação do vaso subjacente quando a lesão é identificada **(ver Vídeo 346e.11)**. Os tratamentos de resgate como a embolização endoscópica ou a sutura cirúrgica são considerados para os casos nos quais o tratamento endoscópico falha.

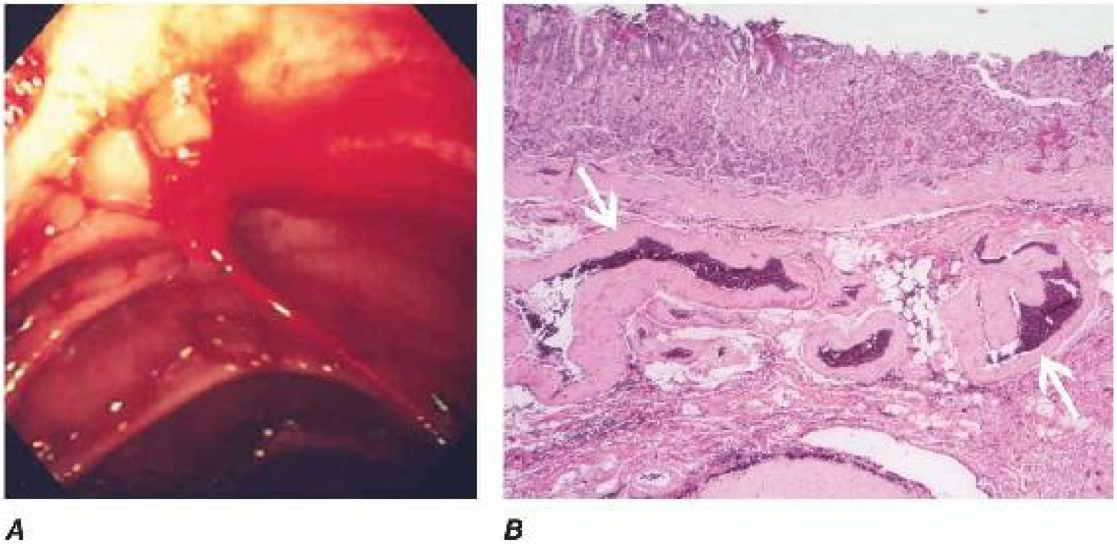

FIGURA 345.26 Lesão de Dieulafoy. ***A.*** Lesão de Dieulafoy jejunal com jato de sangramento ativo. Não existe lesão da mucosa subjacente. ***B.*** Histologia de lesão gástrica de Dieulafoy. A artéria de calibre persistente (*setas*) está presente na submucosa gástrica, imediatamente abaixo da mucosa.

Laceração de Mallory-Weiss A laceração de Mallory-Weiss é uma ruptura linear da mucosa nas proximidades ou na própria junção gastresofágica, em geral associada aos esforços vigorosos para vomitar ou aos vômitos repetidos (Fig. 345.27). Quando a laceração rompe uma arteríola da submucosa, o resultado pode ser hemorragia ativa. A endoscopia é o melhor método diagnóstico, e uma laceração que sangra pode ser tratada por endoscopia com injeção de epinefrina, coagulação com coaptação, ligadura elástica ou hemoclipes (ver Vídeo 346e.12). Ao contrário da úlcera péptica, a laceração de Mallory-Weiss com um coágulo sentinela que não sangra em sua base raramente volta a sangrar e, por essa razão, não requer tratamento endoscópico.

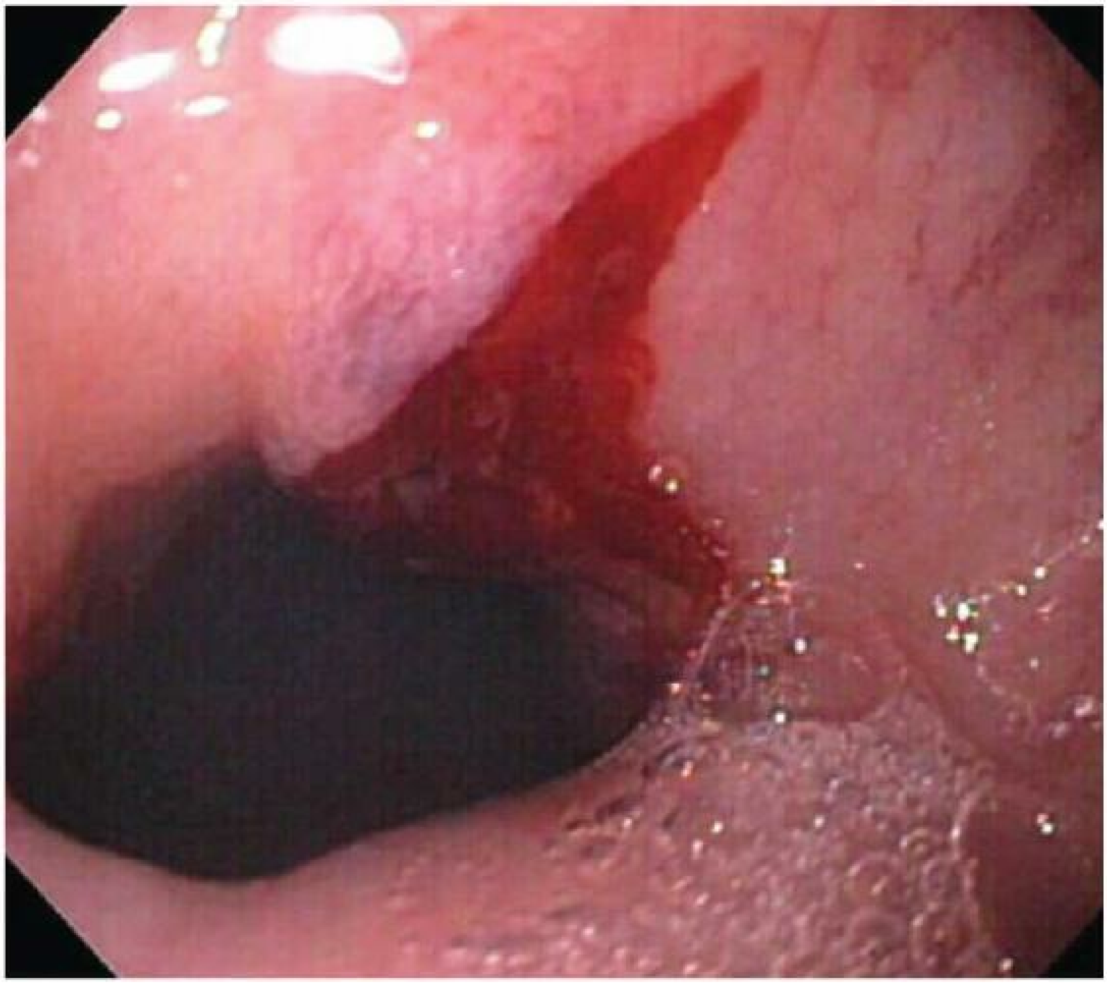

FIGURA 345.27 Laceração de Mallory-Weiss na junção gastresofágica.

Ectasias vasculares As dilatações (ectasias) vasculares são anomalias planas da mucosa diagnosticadas mais facilmente por endoscopia. Em geral, essas lesões causam hemorragia digestiva lenta e ocorrem esporadicamente ou com um padrão de distribuição bem definido [p. ex., ectasias vasculares do antro gástrico (EVAG) ou "estômago de melancia"] (Fig. 345.28). As ectasias vasculares cecais, as EVAG e as ectasias retais induzidas pela radiação costumam melhorar com o tratamento endoscópico de ablação local, inclusive coagulação com plasma de argônio (ver Vídeo 346e.13). Os pacientes com ectasias vasculares difusas do intestino delgado (associadas à insuficiência renal crônica e à telangiectasia hemorrágica hereditária) podem ter sangramento persistente, apesar do tratamento endoscópico das lesões facilmente acessíveis à endoscopia convencional. Esses pacientes podem melhorar com a enteroscopia profunda seguida de tratamento endoscópico, tratamento farmacológico com octreotida ou estrogênio/progesterona, ou enteroscopia intraoperatória.

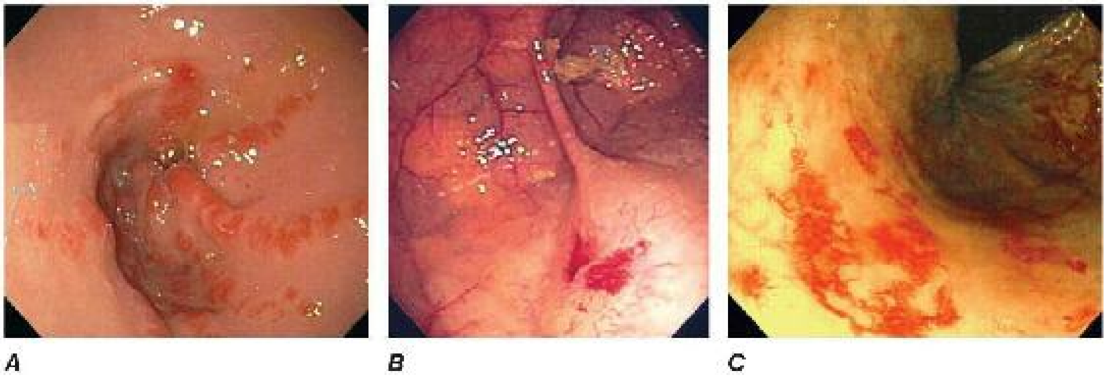

FIGURA 345.28 **Ectasias vasculares gastrintestinais.** ***A.*** Ectasias vasculares do antro gástrico ("estômago em melancia") caracterizadas por estrias angioectásicas achatadas e proeminentes. ***B.*** Ectasias vasculares cecais. ***C.*** Ectasias vasculares induzidas por irradiação do reto de um paciente tratado no passado para câncer de próstata.

Divertículos do intestino grosso Os divertículos formam-se nos pontos em que as artérias nutrientes penetram na parede muscular do cólon em seu trajeto para a mucosa colônica **(Fig. 345.29)**. A artéria encontrada na base de um divertículo pode sangrar e causar hematoquezia profusa indolor. A colonoscopia está indicada nos pacientes com hematoquezia e suspeita de hemorragia diverticular, porque será necessário excluir outras causas de sangramento (inclusive ectasias vasculares, colite e câncer do cólon). Além disso, um divertículo com sangramento ativo pode ser visualizado e tratado durante a colonoscopia **(Fig. 345.30, ver Vídeo 346e.14)**.

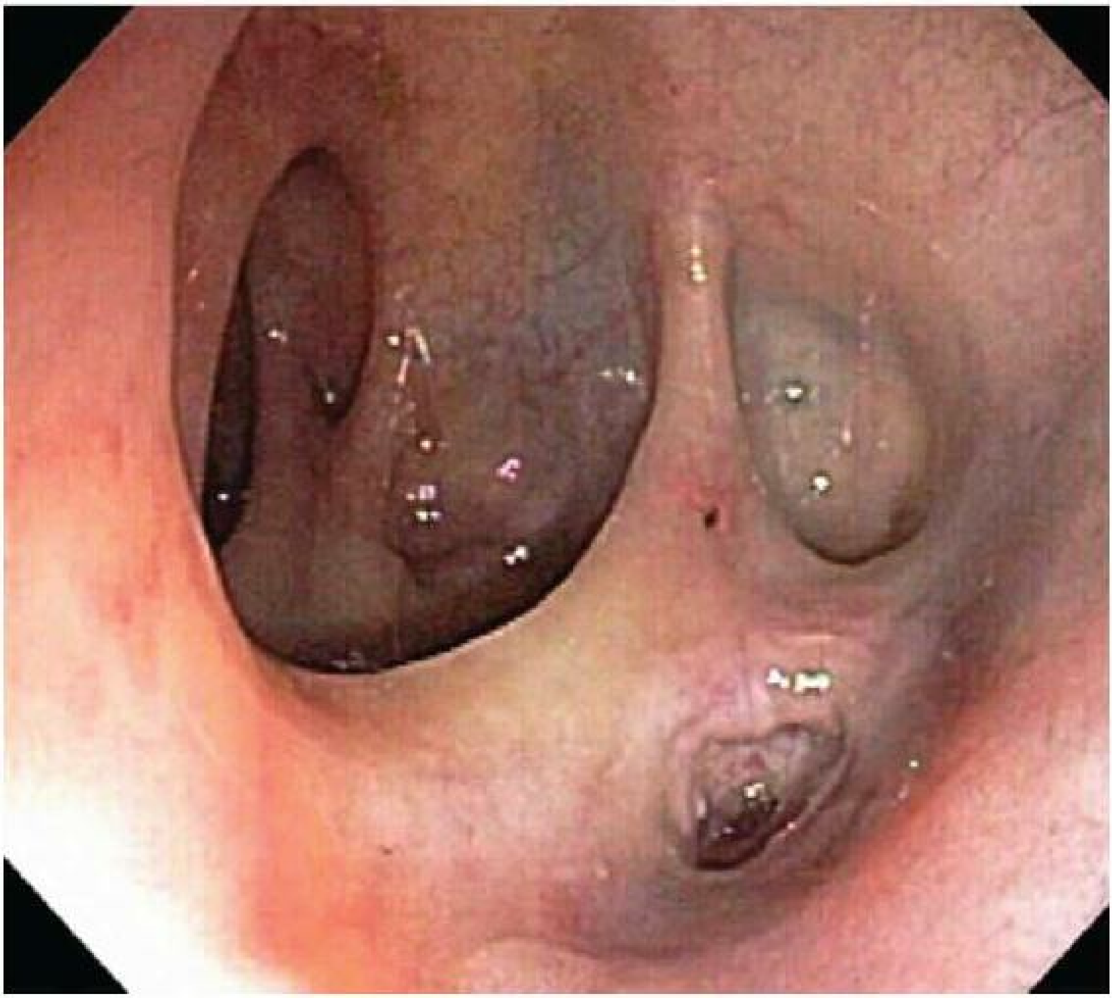

FIGURA 345.29 Divertículos do intestino grosso.

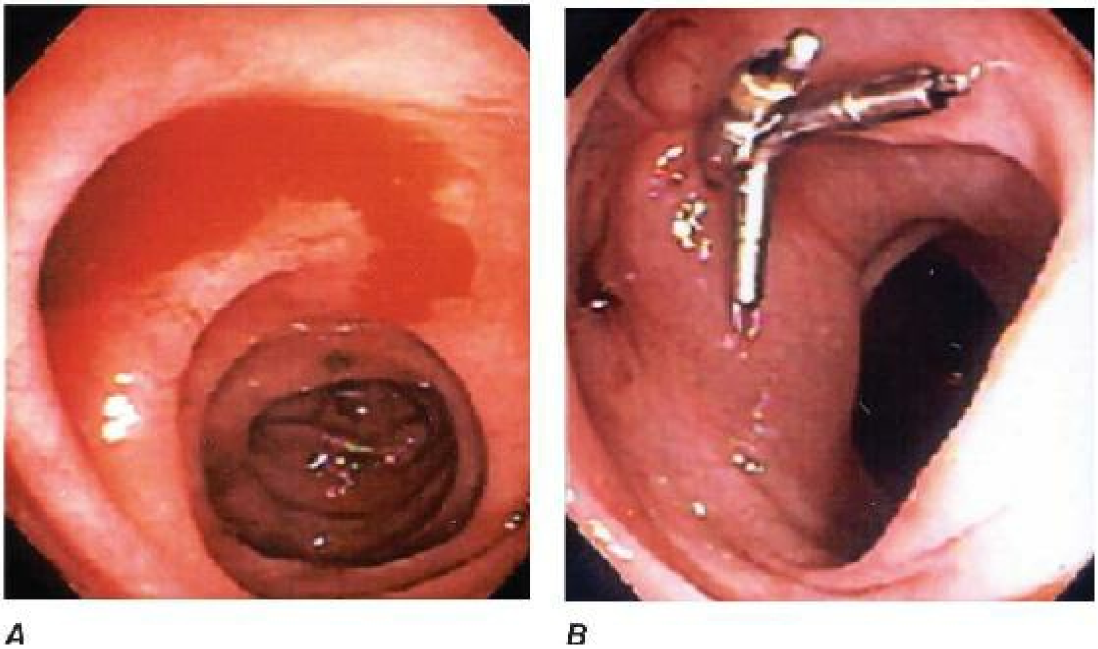

FIGURA 345.30 Hemorragia diverticular. ***A.*** Sangramento ativo de divertículo de sigmoide. ***B.*** Hemostasia obtida com clipes endoscópicos.

OBSTRUÇÃO E PSEUDO-OBSTRUÇÃO GASTRINTESTINAL

A endoscopia é útil à avaliação e ao tratamento de algumas causas de obstrução gastrintestinal. Uma exceção importante é a obstrução do intestino delgado decorrente de aderências cirúrgicas, que em geral não são diagnosticadas ou tratadas por endoscopia. As obstruções ou pseudo-obstruções esofágicas, gastroduodenais e colônicas podem ser diagnosticadas e, com frequência, manejadas endoscopicamente.

Obstrução esofágica aguda A obstrução esofágica por alimento impactado **(Fig. 345.31)** ou um corpo estranho ingerido é um evento potencialmente fatal e representa uma emergência endoscópica. Se não receber tratamento, o paciente poderá desenvolver ulceração, isquemia e perfuração do esôfago. Os pacientes com obstrução esofágica persistente costumam ter hipersalivação e não conseguem engolir água; em geral, a endoscopia é o melhor exame inicial nesses pacientes, porque a remoção endoscópica do material que causa a obstrução geralmente é possível e a existência de uma patologia esofágica subjacente pode ser detectada em muitos casos. As radiografias de tórax e pescoço devem ser aventadas antes da realização da endoscopia nos pacientes com febre, obstrução com duração ≥24 horas, ou ingestão de um objeto perfurante (p. ex., uma espinha de peixe). Os exames radiográficos contrastados interferem na endoscopia subsequente e não são aconselháveis à maioria dos pacientes com quadro clínico de obstrução esofágica. Goles de bebidas carbonatadas, nifedipina ou nitratos sublinguais, ou glucagon intravenoso, podem eliminar uma impactação esofágica de alimento, mas na maioria dos pacientes há uma membrana, um anel ou uma estenose subjacente e a remoção endoscópica do bolo alimentar obstrutivo é necessária.

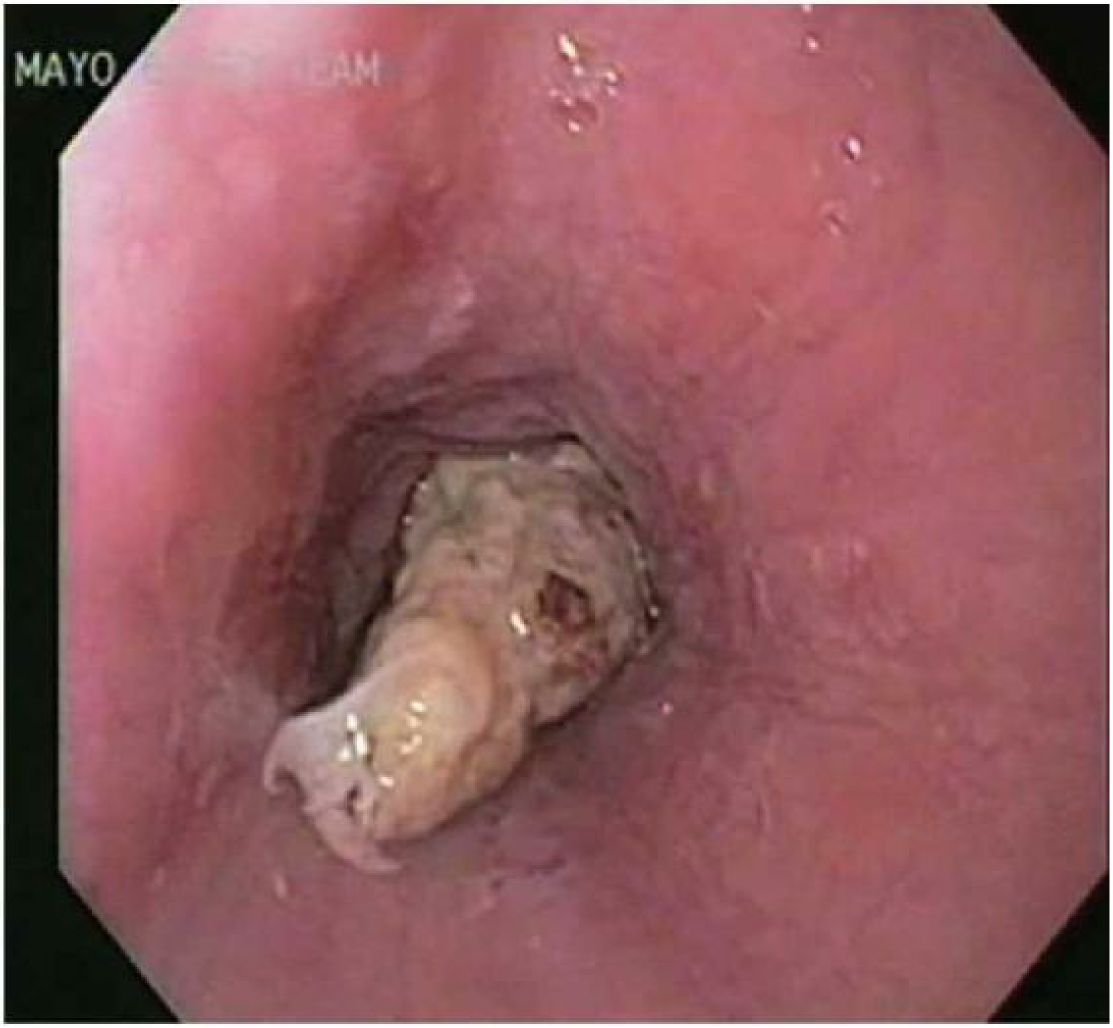

FIGURA 345.31 Impactação de alimento (carne) no esôfago.

Obstrução do trato de saída do estômago A obstrução da saída gástrica é causada comumente por um tumor maligno do estômago, do duodeno ou do pâncreas, ou por uma úlcera péptica crônica com estenose pilórica **(Fig. 345.32)**. Os pacientes vomitam alimento parcialmente digerido muitas horas após sua ingestão. A descompressão gástrica com uma sonda nasogástrica e a lavagem subsequente para remover o material retido constituem a primeira etapa do tratamento. A seguir, se for necessário, o diagnóstico pode ser confirmado por um teste de sobrecarga com solução salina. A endoscopia é útil ao diagnóstico e ao tratamento. Os pacientes com estenose pilórica benigna podem ser tratados por dilatação endoscópica do piloro com um balão, e uma sequência de dilatações endoscópicas resulta em alívio prolongado dos sintomas em cerca de 50% dos pacientes. A obstrução maligna da via de saída gástrica pode ser aliviada com *stents* expansíveis colocados endoscopicamente em pacientes com câncer inoperável **(Fig. 345.33)**.

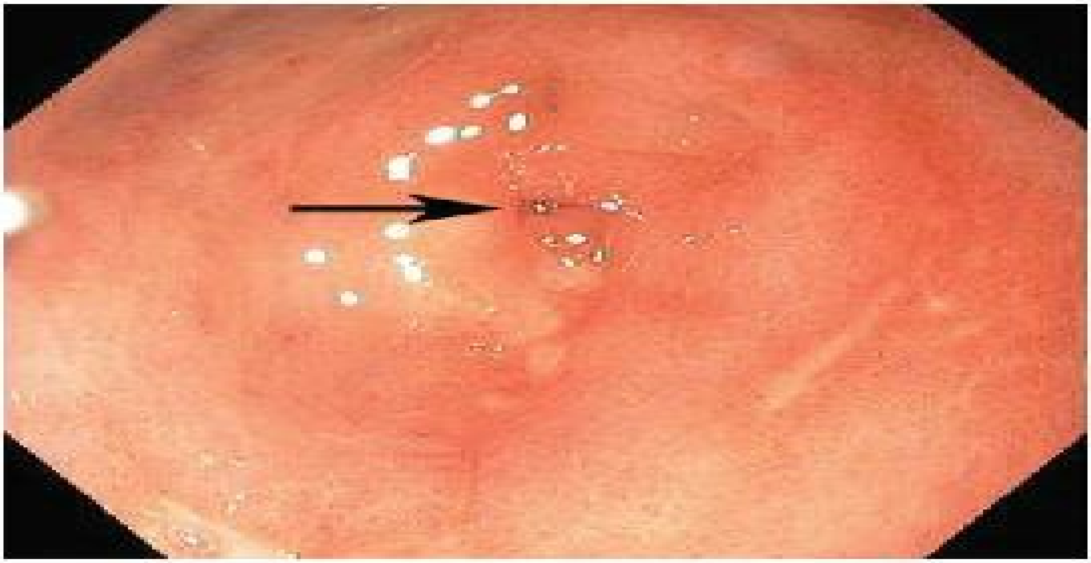

A

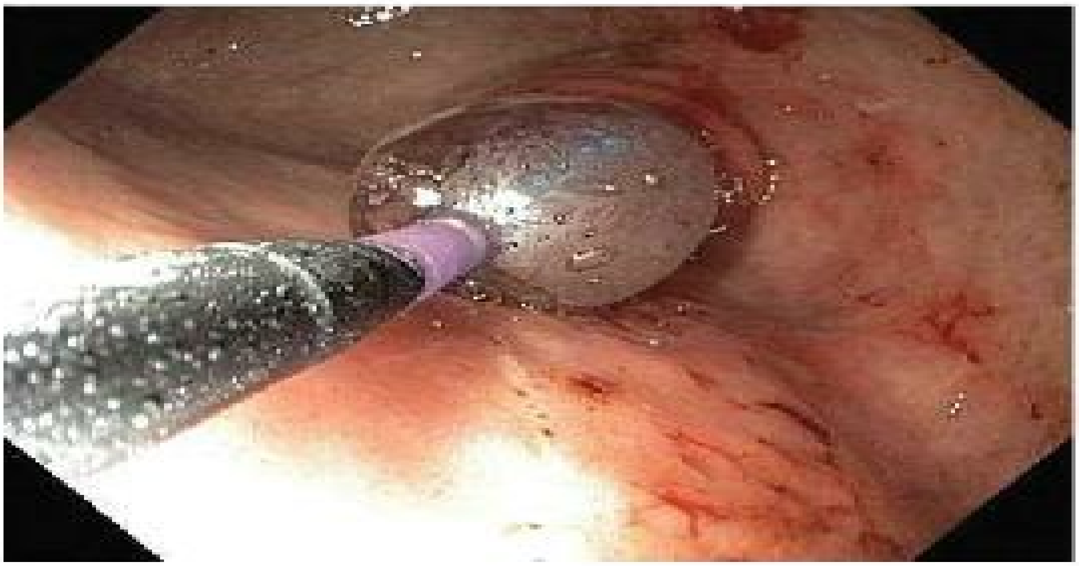

B

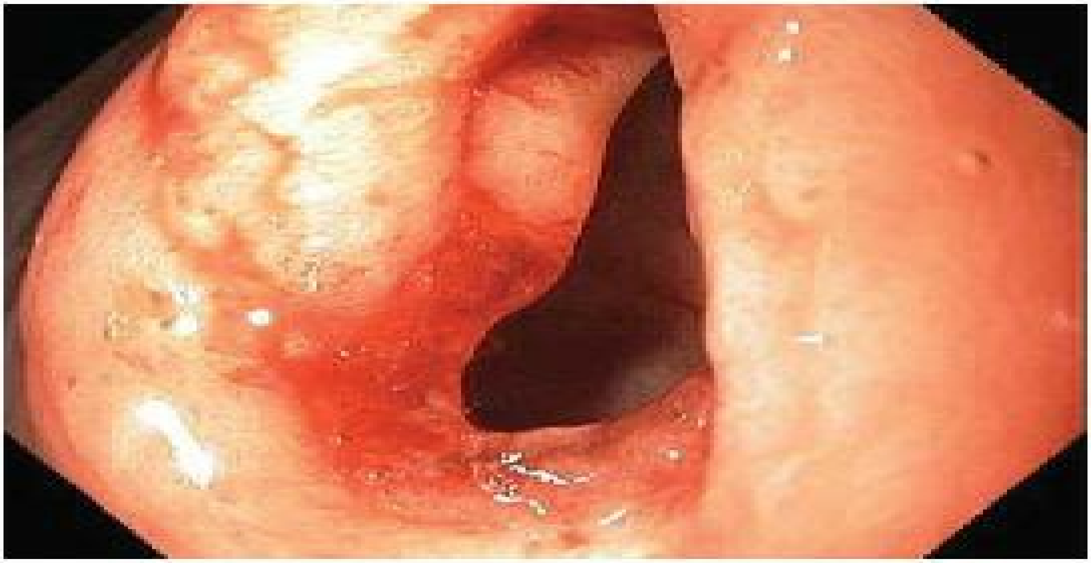

C

FIGURA 345.32 **Obstrução da via de saída gástrica por estenose pilórica.** ***A.*** Sequela de anti-inflamatório não esteroide (AINE) – úlcera induzida com estenose pilórica grave (*seta*). ***B.*** Dilatação com balão da estenose. ***C.*** Aspecto do anel pilórico após a dilatação.

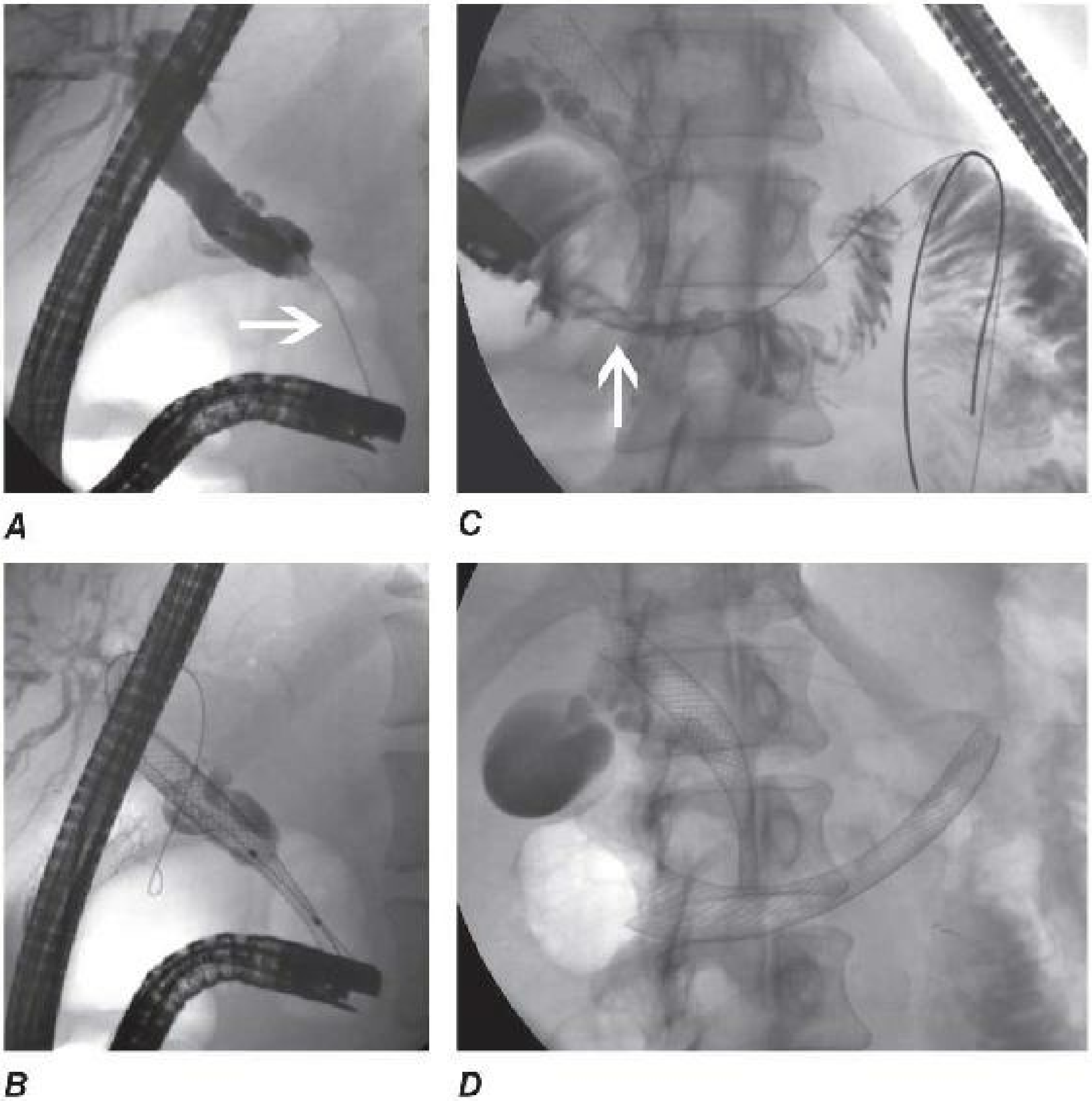

FIGURA 345.33 ***Stents* metálicos autoexpansíveis (SMAE) no duodeno e nas vias biliares para obstrução causada por câncer do pâncreas.** ***A.*** A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) demonstra estenose do ducto biliar distal (*seta*). ***B.*** SMAE biliar colocado. ***C.*** A injeção de contraste demonstra estenose do duodeno (*seta*). ***D.*** SMAE biliar e duodenal colocados.

Obstrução e pseudo-obstrução colônica Essas duas condições evidenciam-se por distensão e desconforto abdominais; hipertimpanismo; e cólon dilatado e repleto de ar nas radiografias simples do abdome. O aspecto radiográfico pode ser típico de uma causa específica como o volvo do sigmoide **(Fig. 345.34)**. A obstrução e a pseudo-obstrução estruturais podem evoluir para perfuração colônica quando não tratadas. A pseudo-obstrução colônica aguda é uma forma de íleo do intestino grosso e, em geral, pode ser atribuída aos distúrbios eletrolíticos, à administração de narcóticos e anticolinérgicos, à imobilidade (p. ex., pós-operatório) e à hemorragia ou às massas retroperitoneais. Múltiplos fatores causais costumam estar presentes. Colonoscopia, enema com contraste hidrossolúvel ou TC podem ser realizados para avaliar uma lesão obstrutiva e diferenciar entre obstrução e pseudo-obstrução. Um desses exames diagnósticos deve ser cuidadosamente considerado quando o paciente não tem fatores de risco inequívocos para pseudo-obstrução, se as radiografias não demonstrarem ar no reto, ou se o paciente não melhorar depois da eliminação das causas coexistentes de pseudo-obstrução. O risco de perfuração do ceco nos casos de pseudo-obstrução aumenta quando o diâmetro cecal passa de 12 cm, e a descompressão do cólon pode ser realizada com neostigmina intravenosa ou por descompressão colonoscópica **(Fig. 345.35)**. A maioria dos pacientes deve fazer uma tentativa de tratamento conservador (com correção dos distúrbios eletrolíticos, interrupção dos fármacos desencadeantes e ampliação da mobilização) antes de realizar um procedimento descompressivo invasivo para tratar a pseudo-obstrução do cólon.

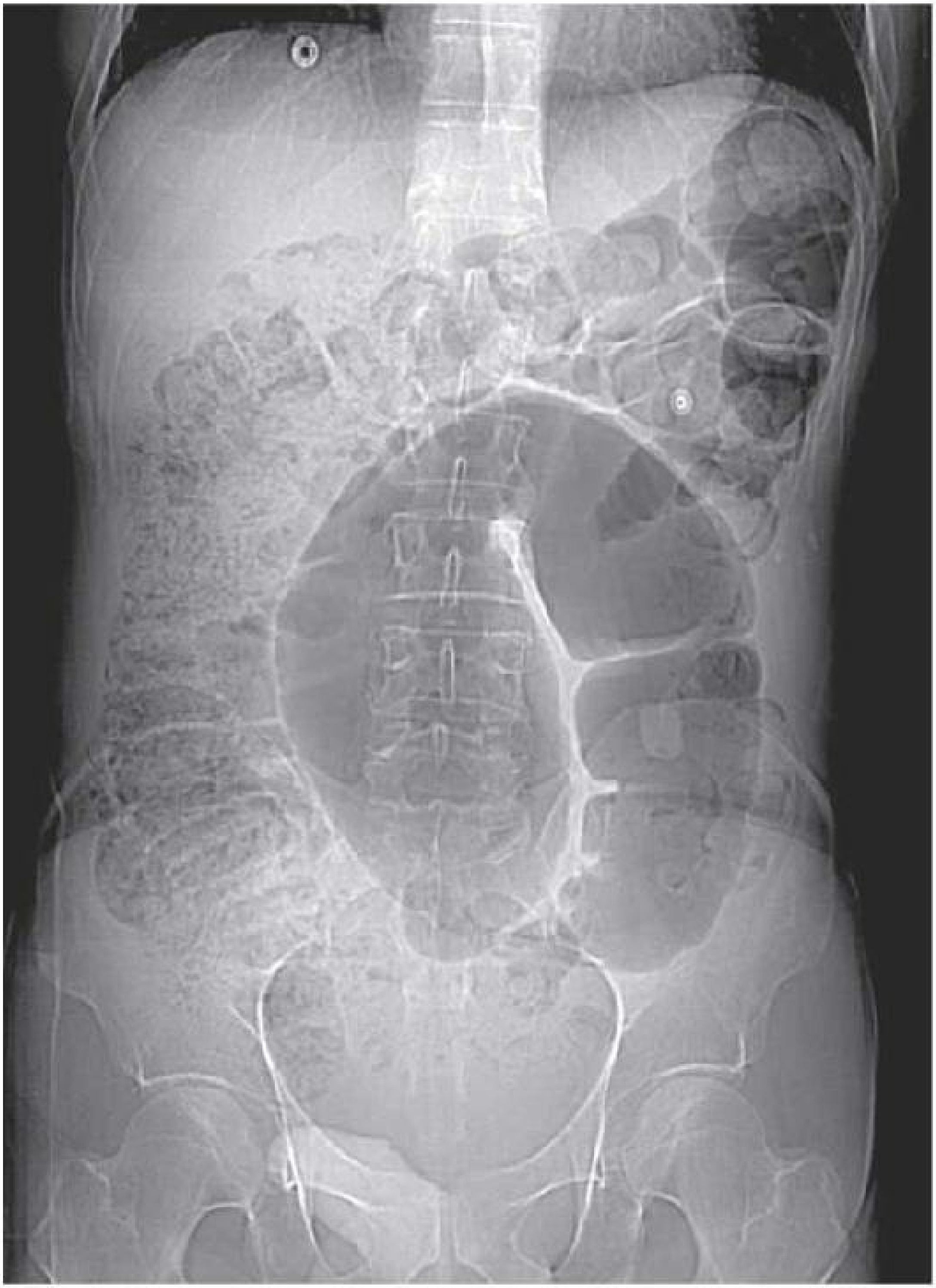

FIGURA 345.34 Volvo do sigmoide com o aspecto radiológico característico de um “tubo dobrado para dentro”.

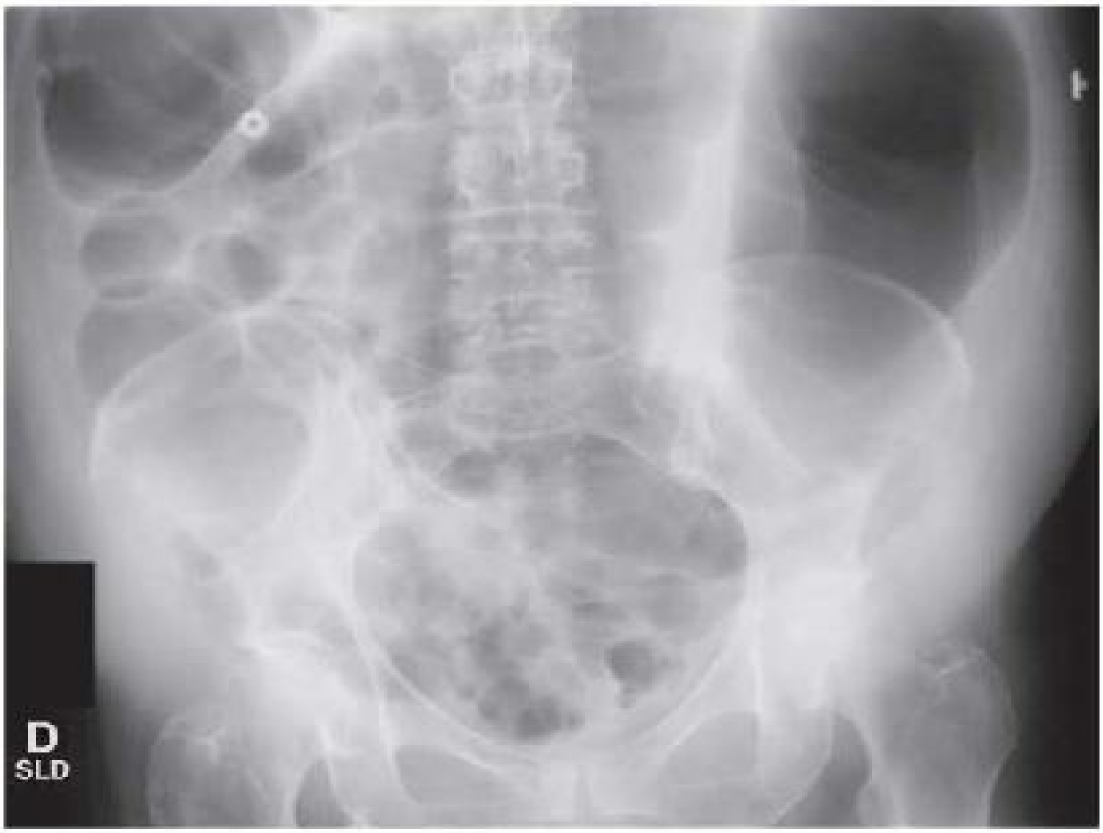

A

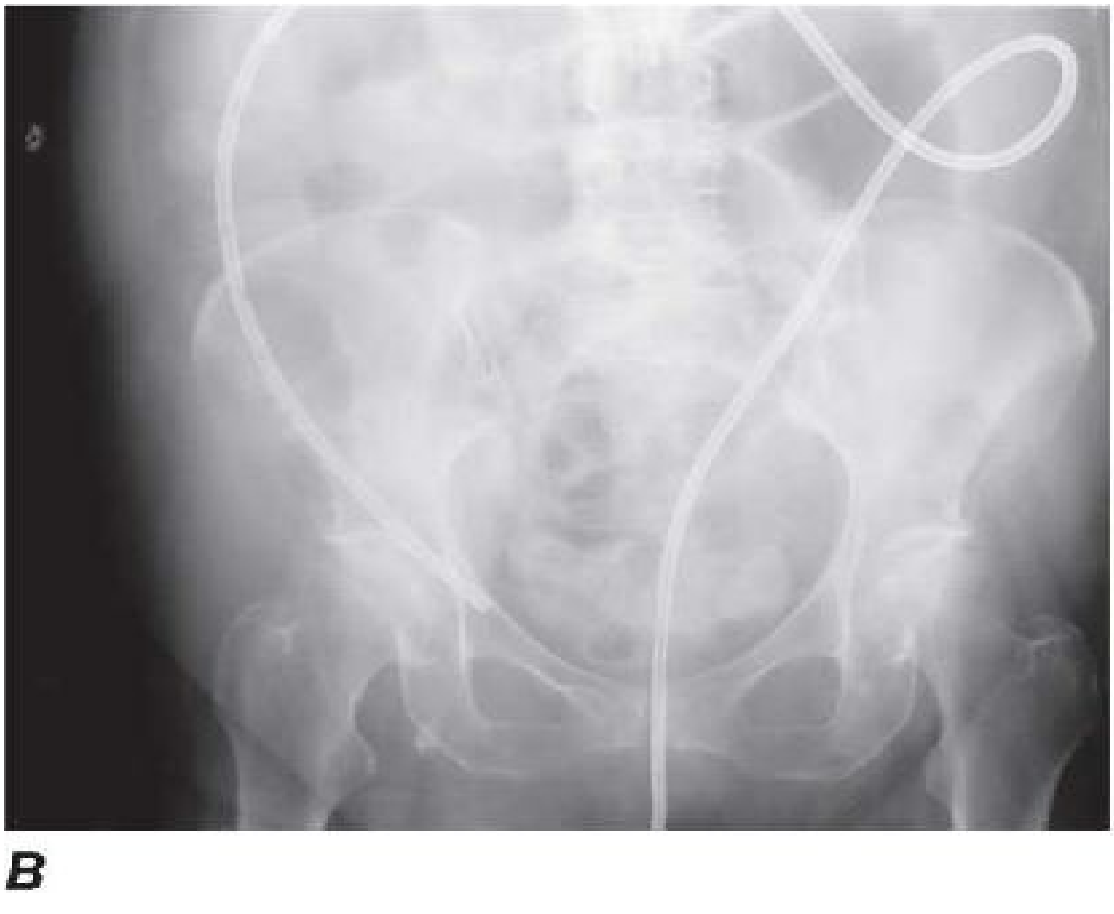

B

FIGURA 345.35 **Pseudo-obstrução aguda do intestino grosso.** ***A.*** Dilatação aguda do intestino grosso de um paciente, logo após cirurgia de joelho. ***B.*** Colocação de um tubo de descompressão por colonoscopia com melhora acentuada da dilatação do cólon.

A obstrução do cólon é uma indicação de intervenção urgente. No passado, a derivação por colostomia em regime de emergência costumava ser realizada e, em seguida, uma segunda cirurgia após preparação intestinal para tratar a causa responsável pela obstrução. A colocação de um *stent* expansível por colonoscopia é agora uma alternativa amplamente usada e capaz de aliviar a obstrução colônica maligna sem intervenção cirúrgica de emergência e permite a preparação do intestino para uma cirurgia eletiva em uma única etapa **(Fig. 345.36, ver Vídeo 346e.15)**.

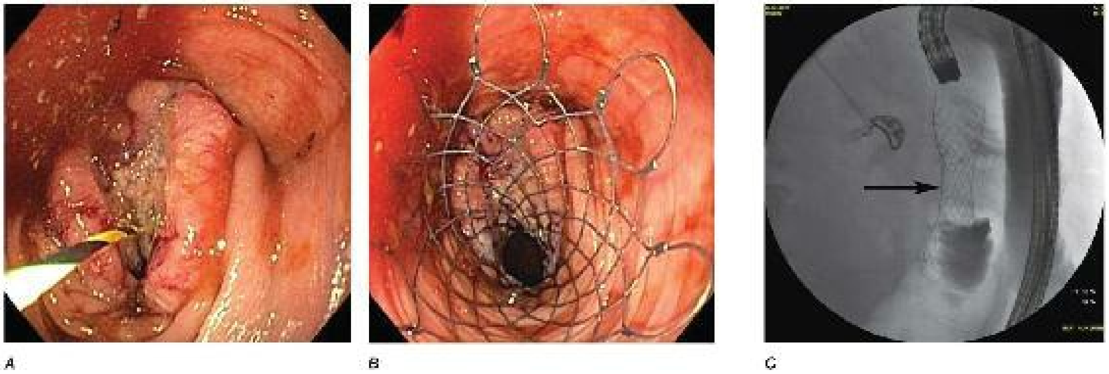

FIGURA 345.36 **Carcinoma obstrutivo do cólon.** ***A.*** Adenocarcinoma do intestino grosso causando estreitamento luminar acentuado do cólon transverso distal. ***B.*** Colocação endoscópica de um *stent* metálico autoexpansível. ***C.*** Radiografia do *stent* expandido dentro do tumor obstrutivo com uma parte central mais estreita residual (*seta*).

OBSTRUÇÃO BILIAR AGUDA

A dor intensa e constante que ocorre quando um cálculo biliar obstrui subitamente o colédoco costuma levar os pacientes ao hospital. O diagnóstico de um cálculo ductal deve ser considerado quando o paciente tem icterícia ou quando as dosagens dos marcadores hepáticos séricos ou das enzimas pancreáticas estão elevadas; esta hipótese é confirmada por USE, colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou colangiografia direta (realizada por via endoscópica, percutânea ou durante a intervenção cirúrgica). Hoje, a CPRE é o principal método usado para diagnosticar e tratar cálculos do ducto colédoco na maioria dos hospitais nos EUA **(Figs. 345.11 e 345.12)**.

Imagem dos ductos biliares Enquanto a ultrassonografia transabdominal diagnostica apenas uma minoria de cálculos do ducto biliar, a CPRM e a USE têm precisão >90% e desempenham um papel importante no diagnóstico. A **Figura 345.37** ilustra exemplos dessas modalidades diagnósticas.

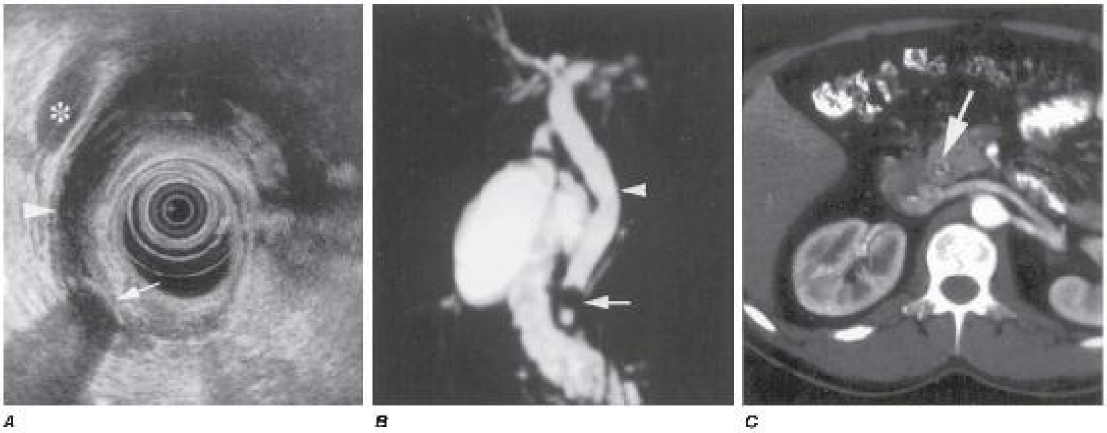

FIGURA 345.37 Métodos de imagem dos ductos biliares. As *setas* assinalam os cálculos nos ductos biliares. As *pontas de seta* indicam o ducto colédoco, enquanto o *asterisco* assinala a veia porta. ***A.*** Ultrassonografia endoscópica (USE). ***B.*** Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM). ***C.*** Tomografia computadorizada (TC) helicoidal.

Quando a suspeita de um cálculo do ducto biliar é alta e o tratamento de urgência é necessário (p. ex., paciente com icterícia obstrutiva e sepse biliar), a CPRE é o procedimento preferido porque ainda é o padrão de referência para o diagnóstico e possibilita o tratamento imediato do paciente **(ver Vídeo 346e.16)**. Se houver relativamente pouca chance de cálculo persistente em ductos biliares (como em um paciente com pancreatite biliar), a CPRE pode ser substituída por técnicas de imagem menos invasivas, como USE, CPRM ou colangiografia intraoperatória realizada durante a colecistectomia, poupando os pacientes do risco e desconforto da CPRE.

Colangite ascendente A tríade de Charcot – icterícia, dor abdominal e febre – está presente em cerca de 70% dos pacientes com colangite ascendente e sepse biliar. Esses pacientes são tratados inicialmente com reposição de líquidos e antibióticos intravenosos. A ultrassonografia abdominal costuma ser realizada para avaliar se há cálculos na vesícula e dilatação do ducto biliar. Contudo, o ducto biliar pode não estar dilatado nos estágios iniciais da obstrução biliar aguda. Em geral, o tratamento clínico melhora as condições do paciente e oferece um intervalo de cerca de 24 horas, durante o qual a drenagem biliar deve ser estabelecida, normalmente por CPRE. O retardo desnecessário pode resultar no agravamento da sepse e aumentar as taxas de morbidade e mortalidade. Além da tríade de Charcot, a coexistência de choque e confusão mental (pêntade de Reynold) está associada a uma taxa de mortalidade alta e deve levar a uma intervenção de urgência para restabelecer a drenagem biliar.

Pancreatite biliar Os cálculos biliares podem causar pancreatite aguda quando passam pela ampola de Vater. A ocorrência de pancreatite biliar geralmente significa a eliminação de um cálculo para o duodeno, e apenas cerca de 20% dos pacientes têm cálculos persistentes na ampola ou no ducto colédoco. Os cálculos retidos são mais frequentes nos pacientes com icterícia, níveis crescentes das provas de função hepática após internação hospitalar, pancreatite grave ou colangite ascendente superposta.

A CPRE de urgência reduz a taxa de morbidade da pancreatite biliar em um subgrupo de pacientes com cálculos retidos no ducto biliar. Ainda não está claro se o efeito benéfico da CPRE é atribuível principalmente ao tratamento e à profilaxia da colangite ascendente, ou ao alívio da obstrução do ducto pancreático. A CPRE está indicada em uma fase precoce da evolução da pancreatite biliar quando há suspeita de colangite ascendente, sobretudo quando o paciente tem icterícia. A CPRE de urgência também pode ser benéfica nos pacientes considerados portadores de pancreatite grave com base na utilização de um indicador clínico de gravidade (p. ex., escala de Glasgow ou Ranson). Como o efeito benéfico da CPRE limita-se aos pacientes com cálculos retidos no ducto biliar, a estratégia de realizar inicialmente a CPRM ou a USE para diagnosticar este problema reduz a utilização da CPRE na pancreatite biliar e melhora o prognóstico clínico porque limita a ocorrência dos eventos adversos associados a este último procedimento.

ENDOSCOPIA ELETIVA

DISPEPSIA

A dispepsia caracteriza-se por desconforto ou dor em ardência crônica ou recidivante no abdome superior, que pode ser causada por diversos processos como refluxo gastresofágico, doença ulcerosa péptica e “dispepsia não ulcerosa”, uma categoria heterogênea que inclui distúrbios da motilidade, sensibilidade e somatização. As neoplasias malignas gástricas e esofágicas são causas menos comuns de dispepsia. A anamnese minuciosa possibilita fazer o diagnóstico diferencial preciso da dispepsia apenas em cerca da metade dos pacientes. Nos demais casos, a endoscopia pode ser um instrumento de diagnóstico útil, especialmente nos pacientes cujos sintomas não regrediram após um teste terapêutico empírico de tratamento sintomático. A endoscopia deve ser realizada desde o início nos pacientes com dispepsia e sinais de alarme, inclusive emagrecimento ou anemia ferropriva.

DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO (DRGE)

Quando há sintomas clássicos de refluxo gastresofágico, como azia e pirose subesternal, o diagnóstico presuntivo e o tratamento empírico geralmente são suficientes. A endoscopia é um exame sensível ao diagnóstico de esofagite **(Fig. 345.38)**, mas pode deixar de identificar casos de doença com refluxo não erosivo

(DRNE), porque alguns pacientes têm refluxo sintomático sem esofagite. O exame mais sensível ao diagnóstico da DRGE é a monitoração ambulatorial do pH durante um período de 24 horas. A endoscopia está indicada para os pacientes com sintomas de refluxo refratários ao tratamento de bloqueio da secreção ácida; para os indivíduos com sinais e sintomas de alarme, inclusive disfagia, emagrecimento ou hemorragia digestiva; e para os pacientes com dispepsia recidivante após o tratamento que não possa ser claramente atribuída ao refluxo unicamente com base nos sinais clínicos. A endoscopia pode ser considerada para os pacientes com DRGE de longa duração (≥10 anos), porque o risco de desenvolver esôfago de Barrett é seis vezes maior em comparação com os indivíduos com sintomas de refluxo há menos de um ano. Os pacientes com esôfago de Barrett (Fig. 345.3) em geral são incluídos em um programa de vigilância com endoscopias periódicas e biópsias para detectar displasia ou carcinoma em fase inicial.

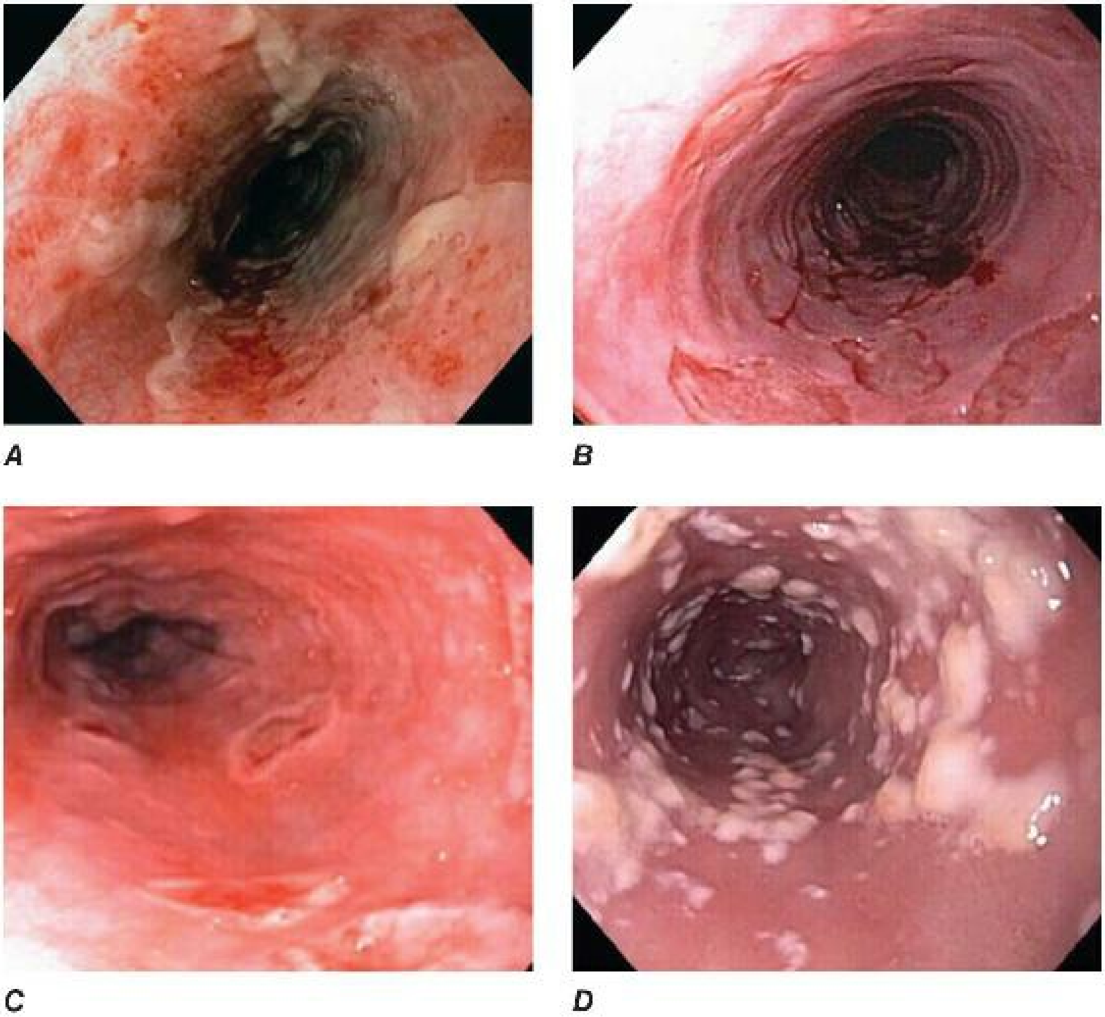

FIGURA 345.38 **Causas de esofagite.** ***A.*** Esofagite de refluxo grave com ulceração e friabilidade da mucosa. ***B.*** Esofagite por citomegalovírus. ***C.*** Esofagite por herpes-vírus simples com numerosas úlceras superficiais semelhantes a alvos. ***D.*** Esofagite por

Candida com placas brancas aderidas à mucosa esofágica.

Esôfago de Barrett O esôfago de Barrett consiste em metaplasia colunar especializada, que substitui a mucosa escamosa normal do esôfago distal de alguns pacientes com DRGE. O epitélio de Barrett é um fator de risco importante para adenocarcinoma do esôfago e é facilmente detectado pelo exame endoscópico, tendo em vista o deslocamento proximal da junção escamocolunar **(Fig. 345.3)**. A endoscopia de rastreamento para esôfago de Barrett deve ser considerada para os pacientes com história prolongada (≥ 10 anos) de sintomas de DRGE. A biópsia endoscópica é o padrão de referência para confirmar a existência do esôfago de Barrett e displasia ou câncer originado da mucosa de Barrett.

ÚLCERA PÉPTICA

Nos casos clássicos, a úlcera péptica causa sensação de corrosão ou ardência epigástrica, que ocorre com mais frequência à noite e é aliviada prontamente pela ingestão de alimentos ou antiácidos. Embora a endoscopia seja o exame diagnóstico mais sensível para úlcera péptica, ela não representa uma estratégia com boa relação custo-benefício para pacientes jovens com sintomas dispépticos sugestivos de úlcera, a menos que a endoscopia esteja disponível a um custo reduzido. Os pacientes sob suspeita de úlcera péptica devem ser avaliados quanto à existência de infecção por *Helicobacter pylori*. A sorologia (infecção pregressa ou atual), o teste da ureia no ar expirado (infecção atual) e os testes fecais não são invasivos e são menos dispendiosos que a endoscopia com biópsia. Os pacientes com sinais e sintomas de alarme e os indivíduos com sintomas persistentes apesar do tratamento devem fazer endoscopia para excluir neoplasia maligna gástrica e outras etiologias.

DISPEPSIA NÃO ULCEROSA

A dispepsia não ulcerosa pode estar associada à distensão abdominal e, ao contrário da úlcera péptica, não tende a regredir e recidivar. A maioria dos pacientes refere pouco alívio com o tratamento com agentes redutores da acidez, procinéticos ou antibióticos contra *Helicobacter*; este grupo de pacientes é encaminhado para endoscopia para excluir a existência de úlcera refratária e investigar outras razões. Embora a endoscopia ajude a excluir outras causas, seu impacto no tratamento dos pacientes com dispepsia não ulcerosa é limitado.

DISFAGIA

Cerca de 50% dos pacientes que se apresentam com dificuldade de deglutir têm obstrução mecânica; os demais têm distúrbios da motilidade, como acalasia ou espasmo esofágico difuso. A anamnese minuciosa geralmente sugere o diagnóstico e orienta a utilização apropriada dos exames diagnósticos. Nos casos típicos, as estenoses esofágicas (Fig. 345.39) causam disfagia progressiva, primeiro aos sólidos e, a seguir, aos líquidos; os distúrbios da motilidade comumente causam disfagia intermitente tanto aos sólidos quanto aos líquidos. Alguns distúrbios subjacentes têm achados característicos na anamnese: o anel de Schatzki (Fig. 345.40) causa disfagia transitória aos sólidos, em geral no início de uma refeição; os distúrbios da motilidade orofaríngea costumam se evidenciar por dificuldade de iniciar a deglutição (*disfagia de transferência*) e refluxo nasal ou tosse ao engolir; e a acalasia pode causar regurgitação noturna do alimento não digerido.

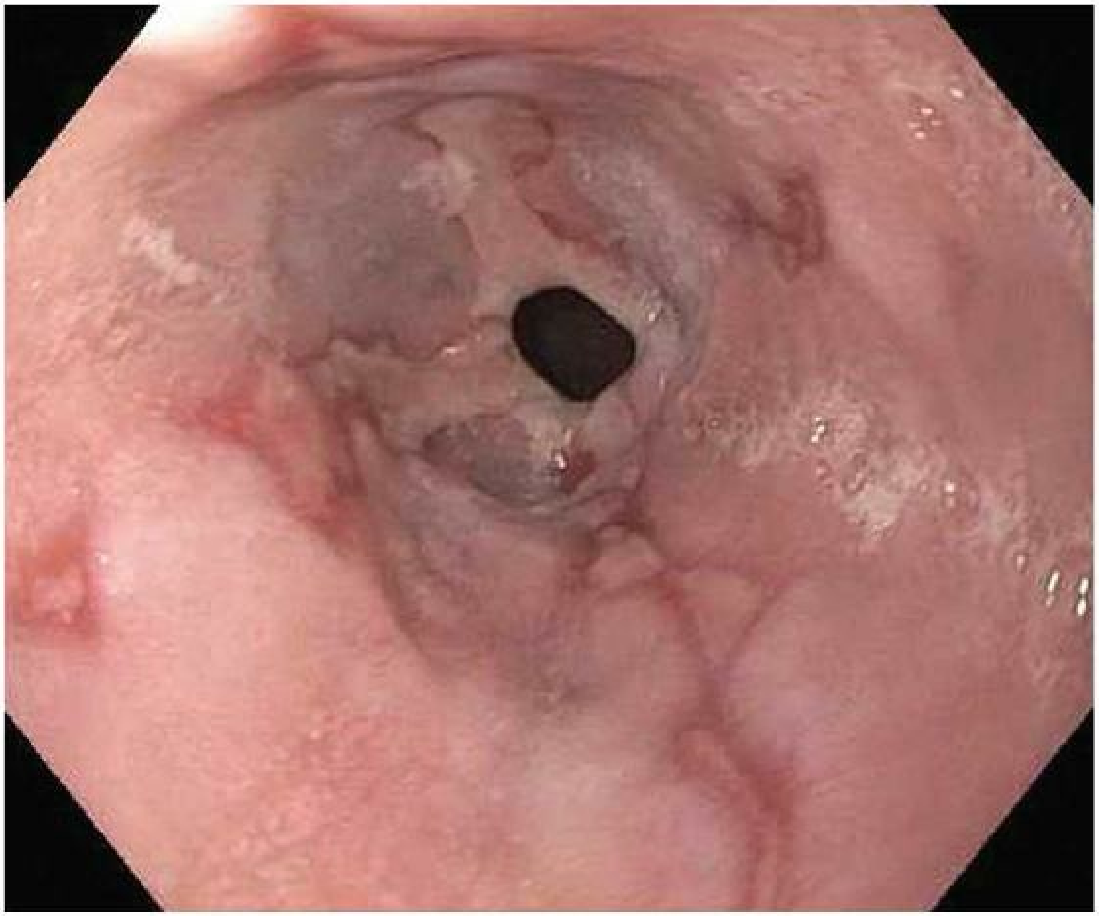

FIGURA 345.39 Estenose péptica do esôfago associada com esofagite.

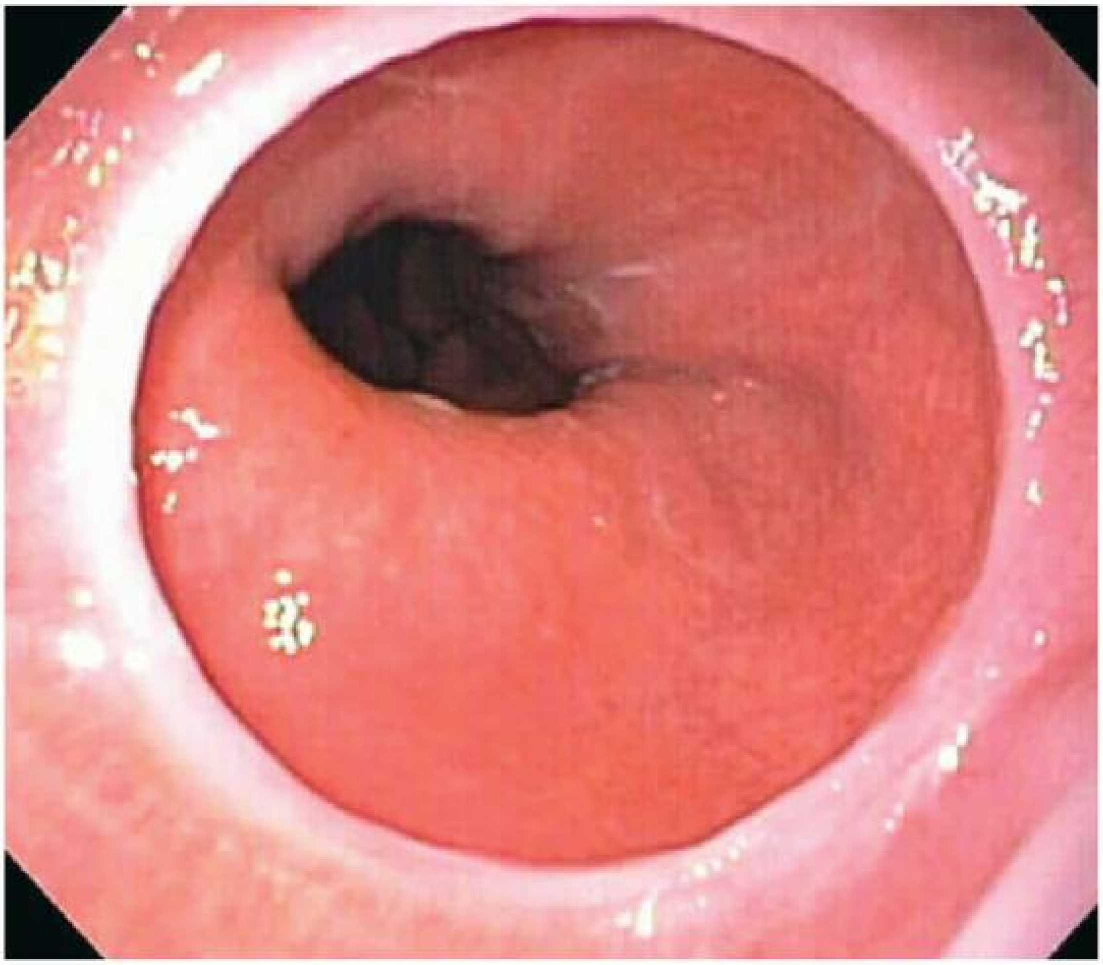

FIGURA 345.40 **Anel de Schatzki** na junção gastresofágica.

Quando se suspeita de obstrução mecânica, a endoscopia é um exame diagnóstico inicial útil porque permite a biópsia e/ou a dilatação imediata de estenoses, massas ou anéis. A presença de depressões lineares e vários anéis corrugados em toda a extensão do esôfago estreitado (*esôfago felino*) deve sugerir a possibilidade de esofagite eosinofílica, que é uma causa de disfagia e impactação alimentar recidivantes reconhecida com frequência crescente **(Fig. 345.41)**. A introdução forçada ou às cegas do endoscópio pode causar perfuração no paciente com estenose do esôfago cervical ou divertículo de Zenker, mas a introdução suave do endoscópio sob visão direta é relativamente segura. A endoscopia pode não detectar uma estenose ou um anel sutil em alguns pacientes.

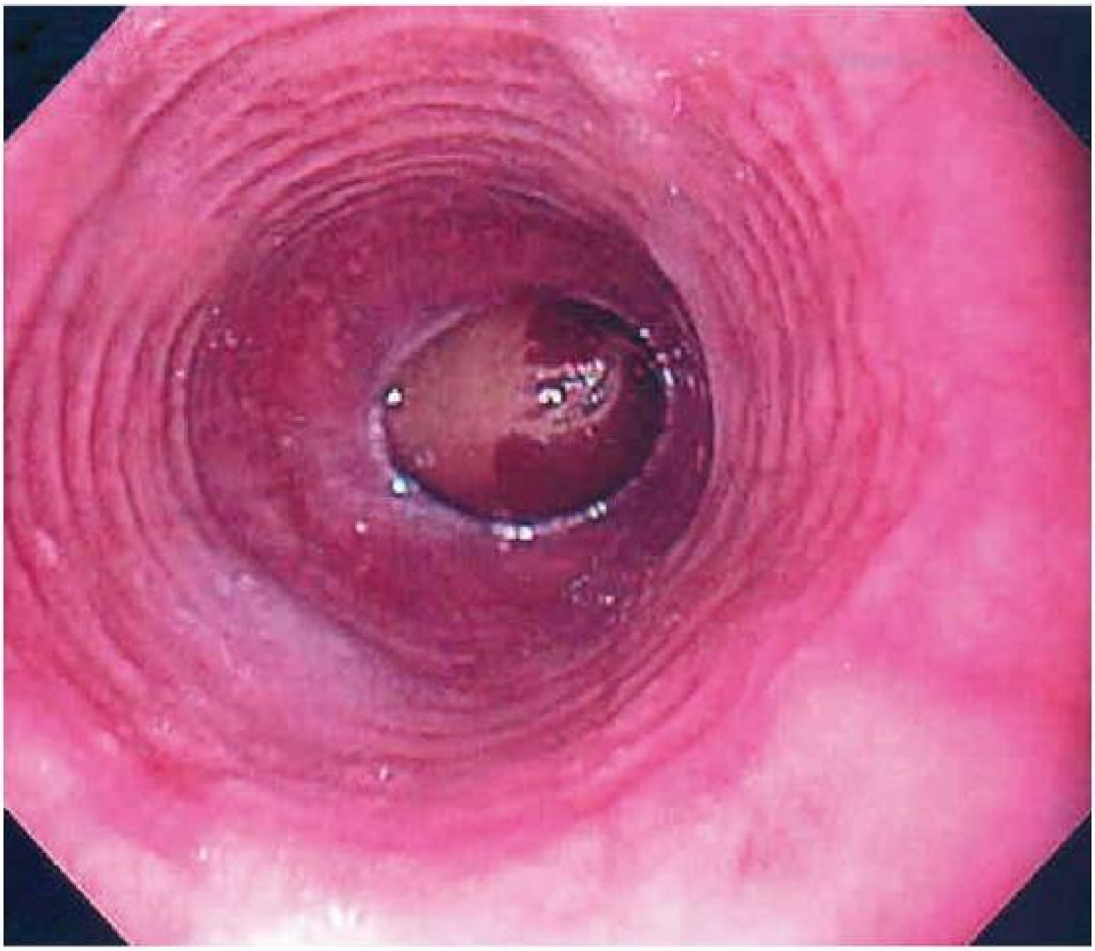

FIGURA 345.41 **Esofagite eosinofílica com vários anéis circulares do esôfago que produzem um aspecto corrugado,** e um aglomerado impactado na junção esofagogástrica estreitada. Para fazer o diagnóstico, é necessária uma biópsia com demonstração histológica de >15-20 eosinófilos/campo de grande aumento.

Quando há indícios de disfagia de transferência ou suspeita de um distúrbio da motilidade, a radiografia do esôfago e/ou o estudo da deglutição por vídeo são os exames diagnósticos iniciais mais apropriados. O mecanismo de deglutição orofaríngea, a peristalse esofágica e o esfincter esofágico inferior podem ser avaliados. Em alguns distúrbios, a manometria esofágica subsequente também pode ser importante para o diagnóstico.

TRATAMENTO DO CÂNCER

A endoscopia é importante no tratamento do câncer gastrintestinal. O câncer inicial limitado às camadas superficiais da mucosa gastrintestinal pode ser ressecado com o uso de técnicas de ressecção endoscópica de mucosa (REM) **(ver Vídeo 346e.4)** ou dissecção endoscópica de submucosa (DES) **(ver Vídeo 346e.5)**. A terapia fotodinâmica (PDT) e a ablação por radiofrequência (ARF) são modalidades efetivas para o tratamento ablativo de displasia de alto grau e câncer intramucoso no esôfago de

Barrett. Os tumores estromais gastrintestinais podem ser removidos em bloco por ressecção endoscópica de toda a espessura **(ver Vídeo 346e.3)**. Em geral, as técnicas endoscópicas oferecem a vantagem de uma abordagem terapêutica minimamente invasiva, mas dependem de outras técnicas de imagem (como TC, ressonância magnética [RM], tomografia por emissão de pósitrons [PET] e USE) para excluir metástases distantes ou doença localmente avançada, as quais são mais bem tratadas por cirurgia ou outras modalidades. A decisão de tratar um câncer gastrintestinal em estágio inicial endoscopicamente costuma ser tomada em colaboração com um cirurgião e/ou oncologista.

A paliação endoscópica de cânceres gastrintestinais alivia os sintomas e, em muitos casos, prolonga a sobrevida. A obstrução maligna pode ser aliviada pela colocação endoscópica de *stents* **(Figs. 345.13, 345.33 e 345.36; ver Vídeo 346e.15)**, e a hemorragia digestiva também costuma ser passível de paliação endoscópica. A neurólise do plexo celíaco guiada por USE pode aliviar a dor do câncer de pâncreas.

ANEMIA E SANGUE OCULTO NAS FEZES

A anemia ferropriva pode ser atribuída à absorção precária de ferro (como ocorre no espru celíaco) ou, mais comumente, à perda sanguínea crônica. O sangramento intestinal deve ser considerado enfaticamente nos homens e nas mulheres pós-menopausa com anemia ferropriva, e a colonoscopia está indicada para esses pacientes, mesmo na ausência de sangue oculto detectável nas fezes. Cerca de 30% dos pacientes têm pólipos colônicos volumosos, 10% têm câncer colorretal e outros poucos pacientes têm lesões vasculares do intestino grosso. Quando não se encontra no cólon uma razão convincente para a perda sanguínea, deve ser aventada a realização de endoscopia digestiva alta; se nenhuma lesão for identificada, deverão ser obtidas biópsias duodenais para excluir a presença de espru **(Fig. 345.42)**. A avaliação do intestino delgado com cápsula endoscópica **(Fig. 345.43)**, enterografia por TC ou RM ou enteroscopia assistida por balão pode ser apropriada se a EGD e a colonoscopia não revelarem anormalidades.

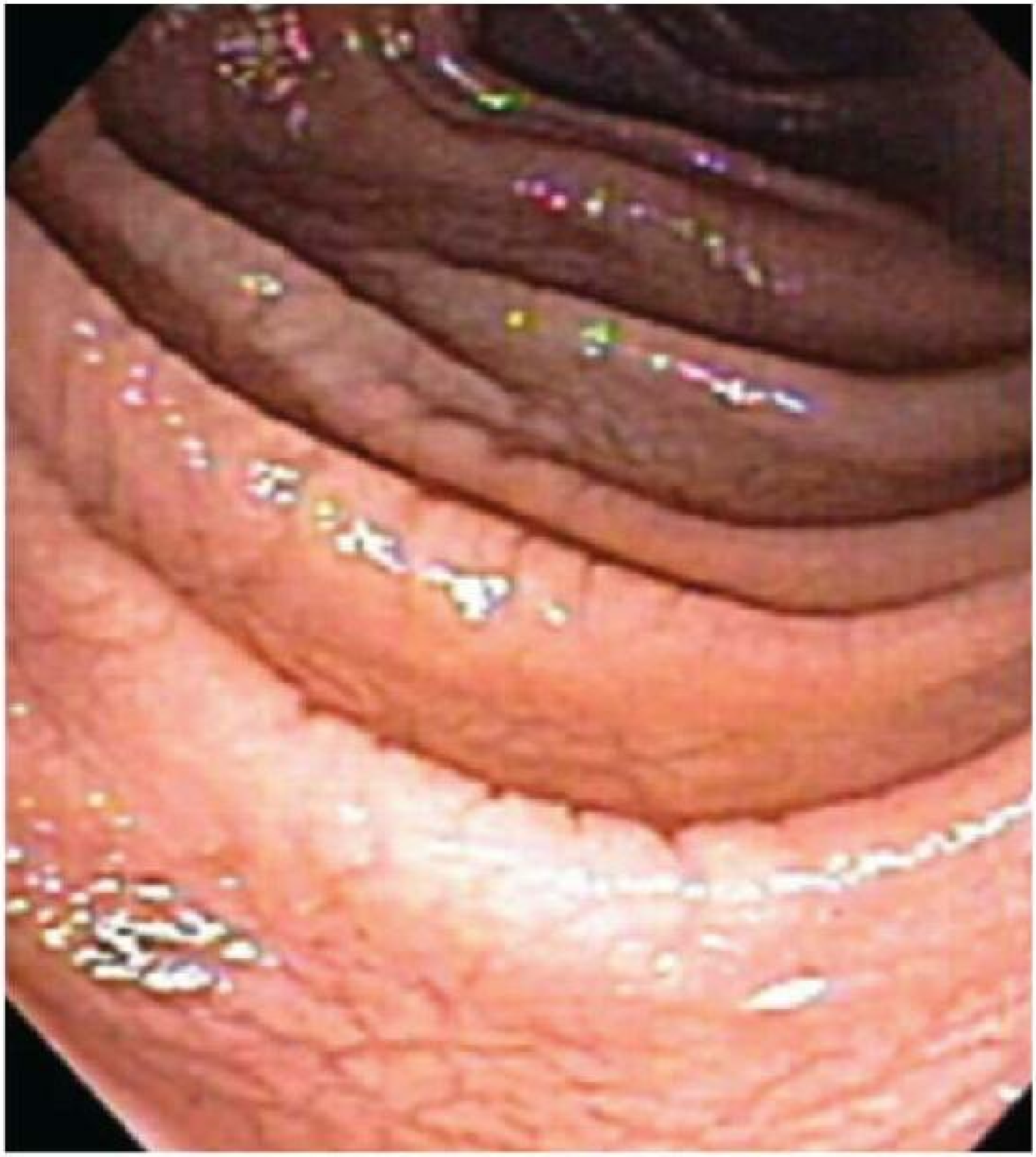

FIGURA 345.42 **Dobras duodenais entalhadas** em um paciente com espru celíaco.

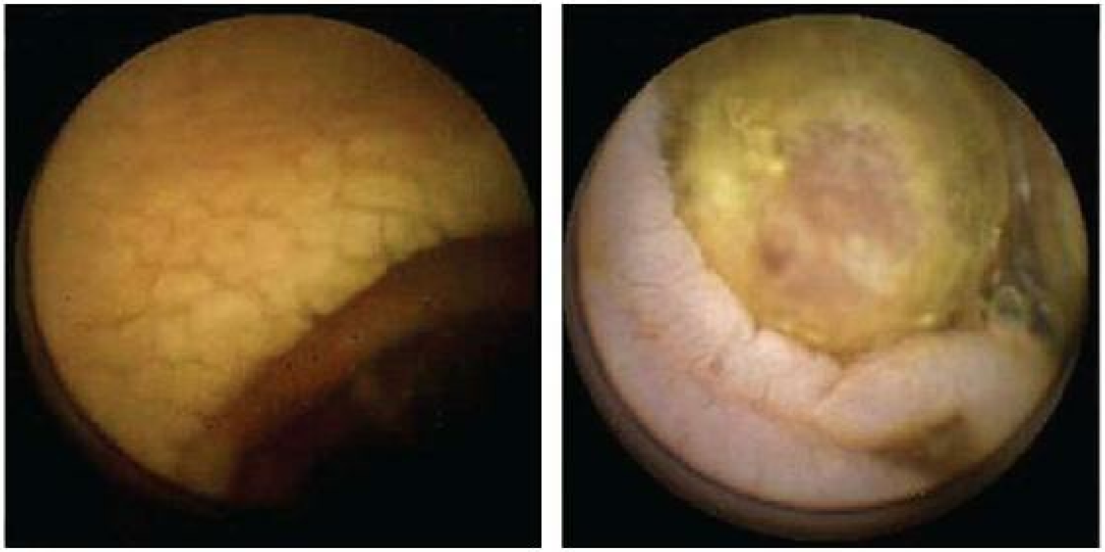

FIGURA 345.43 Imagens obtidas pela endoscopia de cápsula de uma dobra jejunal ligeiramente entalhada (*à esquerda*) e um tumor ileal (*à direita*) em um paciente com espru celíaco. *(Imagens cortesia da Dra. Elizabeth Rajan, com autorização.)*

Os exames para pesquisa de sangue oculto nas fezes identificam a hemoglobina ou o componente heme e são extremamente sensíveis para a perda sanguínea colônica, porém também detectam quantidades maiores de hemorragia digestiva alta. Os pacientes com mais de 50 anos de idade que têm sangue oculto nas fezes com aspecto normal devem ser submetidos a colonoscopia a fim de diagnosticar ou excluir neoplasia colorretal. A positividade ao diagnóstico é menor que na anemia ferropriva. A indicação concomitante da endoscopia alta depende dos sintomas do paciente.

O intestino delgado pode ser a fonte do sangramento intestinal crônico, especialmente quando a colonoscopia e endoscopia alta não são diagnósticas. A utilidade da avaliação do intestino delgado varia de acordo com a situação clínica e é mais importante naqueles pacientes nos quais o sangramento causa anemia crônica ou recidivante. Ao contrário da positividade diagnóstica baixa das radiografias do intestino delgado, a endoscopia de cápsula detecta resultados positivos em 50 a 70% dos pacientes com suspeita de sangramento originado do intestino delgado. A anormalidade detectada com mais frequência são as dilatações (ectasias) dos vasos sanguíneos da mucosa. A enterografia por TC ou RM detecta de forma acurada massas e inflamação no intestino delgado e também é útil para a avaliação inicial do intestino delgado. A enteroscopia profunda pode ser realizada após a endoscopia de cápsula para biopsiar as lesões ou realizar tratamento específico, inclusive coagulação com plasma de argônio das ectasias vasculares (Fig. 345.44).

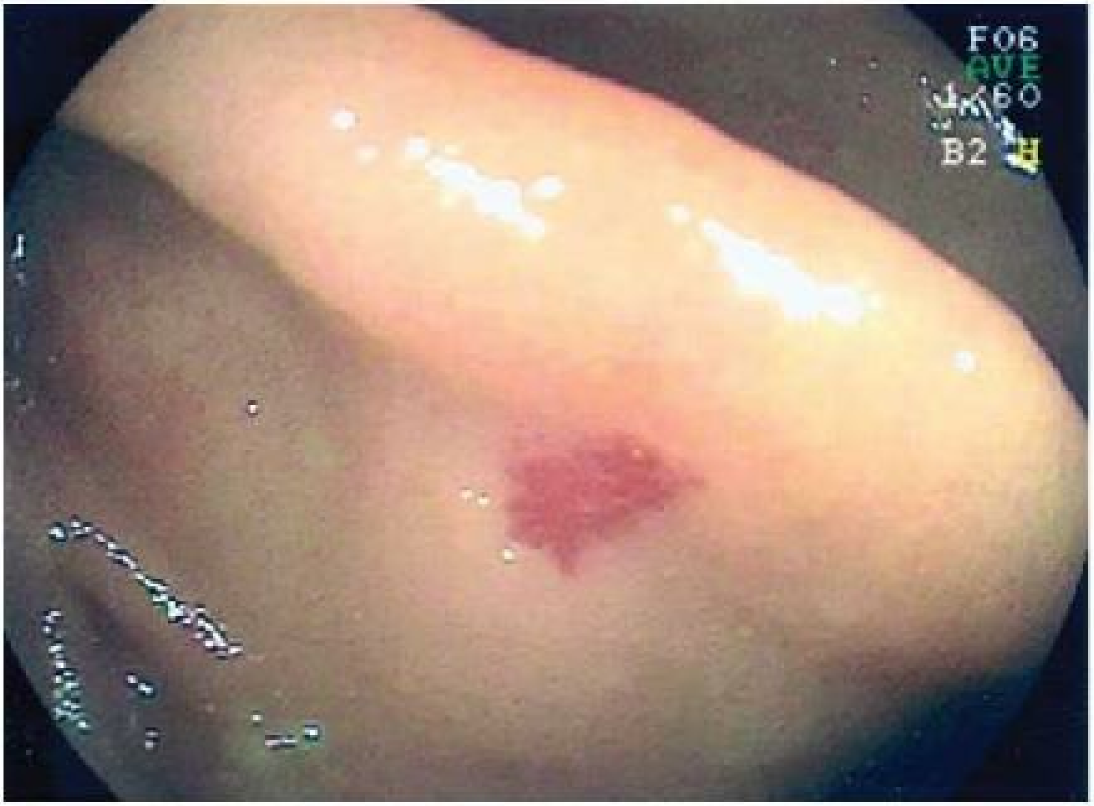
F06
AVE
1/60
B2 H

A

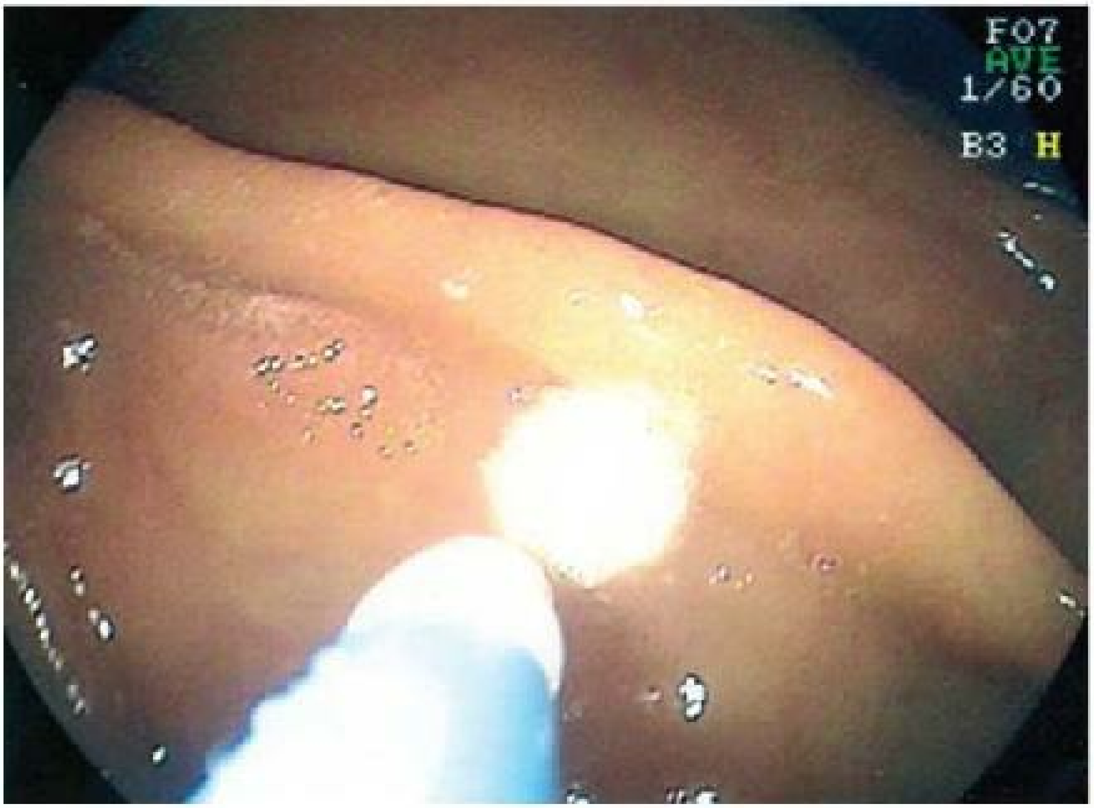
F07
AVE
1/60
B3 H

B

FIGURA 345.44 ***A.*** Ectasia vascular no terço médio do jejuno, diagnosticada por endoscopia com balão duplo. ***B.*** Ablação da ectasia vascular mediante coagulação com plasma de argônio.

RASTREAMENTO DE CÂNCER COLORRETAL

A maioria dos cânceres de cólon origina-se dos adenomas colônicos preexistentes, e o câncer colorretal pode ser evitado, em grande parte, pela detecção e remoção dos pólipos adenomatosos **(ver Vídeo 346e.17)**. A escolha da estratégia de rastreamento para um indivíduo assintomático depende de sua história pessoal e familiar. Os indivíduos com doença inflamatória intestinal, história de pólipos colorretais, membros da família com pólipos adenomatosos ou câncer, ou certas síndromes neoplásicas familiares **(Fig. 345.45)** estão mais sujeitos a desenvolver câncer colorretal. O indivíduo sem esses fatores geralmente é considerado como de risco médio.

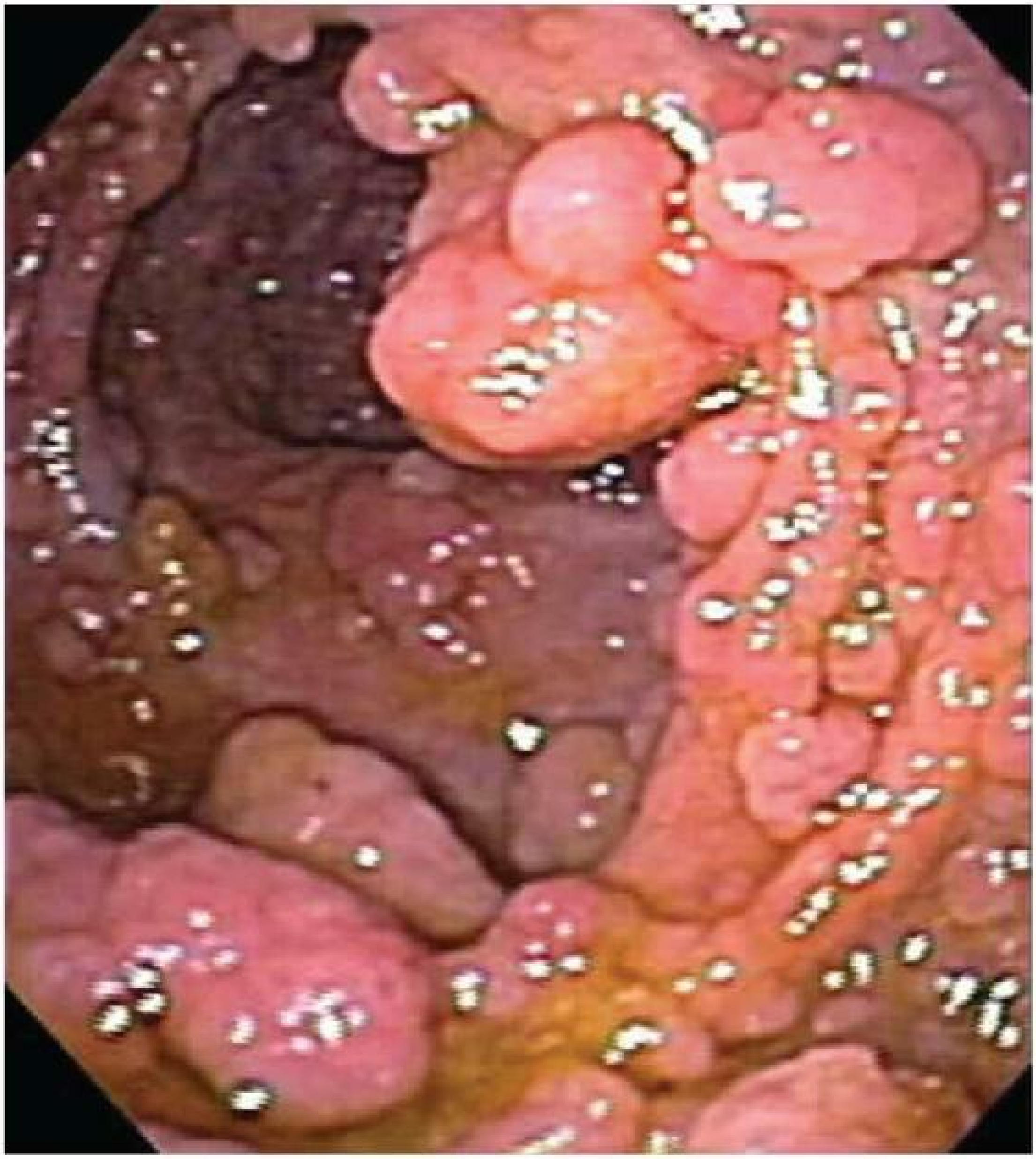

FIGURA 345.45 Pólipos colônicos incontáveis de vários tamanhos em um paciente com síndrome da polipose adenomatosa familiar.

As estratégias de rastreamento estão resumidas no Quadro 345.3. Embora alguns estudos tenham demonstrado que os testes para pesquisa de sangue oculto nas fezes reduziram a taxa de mortalidade pelo câncer colorretal, tais testes não detectam alguns cânceres e muitos pólipos, sendo o exame visual direto do cólon uma estratégia de rastreamento mais eficaz. A sigmoidoscopia ou a colonoscopia pode ser usada como rastreamento do câncer nos indivíduos assintomáticos de risco intermediário. A utilização da sigmoidoscopia baseava-se na comprovação histórica de que a maioria dos cânceres colorretais ocorria no reto e no cólon esquerdo e que os pacientes com cânceres do lado direito do cólon tinham pólipos no lado esquerdo. Ao longo das últimas décadas, contudo, a distribuição dos cânceres colorretais modificou-se nos

EUA e o número de cânceres do cólon esquerdo e do reto é proporcionalmente menor que no passado. Estudos de grande porte nos EUA sobre colonoscopia como método de rastreamento para indivíduos de risco intermediário demonstraram que os cânceres tinham distribuição praticamente homogênea entre os cólons direito e esquerdo e que metade dos pacientes com lesões do cólon direito não tinham pólipos no lado esquerdo. Desse modo, o exame visual de todo o intestino grosso parece ser a estratégia ideal para o rastreamento e a prevenção do câncer colorretal.

QUADRO 345.3 **ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL**

	Opções/recomendações	Comentários
Pacientes de risco médio		
Indivíduos assintomáticos ≥ 50 anos (≥ 45 anos para afro-americanos)	Colonoscopia a cada 10 anos[a]	Estratégia preferida como prevenção do câncer
	Teste imunoquímico fecal (FIT) anual ou pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), vários métodos para coleta domiciliar de material	Estratégia de detecção de câncer; não detecta a maioria dos pólipos; colonoscopia se os resultados forem positivos
	Colonografia por TC a cada 5 anos	Colonoscopia se os resultados forem positivos
	Sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos	Não consegue detectar pólipos e cânceres do cólon proximal
	Enema opaco (duplo contraste) a cada 5 anos	Menos sensível que a colonoscopia ou a colonografia por TC; não detecta alguns pólipos e cânceres
História pessoal de pólipos ou câncer colorretal		
1 ou 2 adenomas pequenos (<1 cm) com displasia de grau baixo	Repetir a colonoscopia em 5-10 anos	Presumindo a ressecção completa do pólipo; o intervalo pode variar conforme a história prévia ou história familiar
3 a 9 adenomas ou qualquer adenoma de alto risco[b]	Repetir a colonoscopia em 3 anos; colonoscopia subsequente de acordo com os resultados	Supondo que o pólipo tenha sido retirado por inteiro
≥10 adenomas	Repetir a colonoscopia em menos de 3 anos, de acordo com o critério clínico	Considerar investigação para PAF ou HNPCC; ver recomendações adiante
Remoção de um pólipo séssil aos pedaços	Exame em 2-6 meses para confirmar a ressecção completa	
Pólipos hiperplásicos pequenos (<1 cm) do sigmoide e do reto	Repetir colonoscopia em 10 anos	Os pacientes com síndrome da polipose hiperplásica merecem acompanhamento mais frequente
Adenoma/pólipo serrilhado séssil <10 mm, sem displasia	Repetir colonoscopia em 5 anos	
Adenoma/pólipo serrilhado séssil ≥10 mm ou com displasia ou ≥2 pólipos serrilhados	Repetir colonoscopia em 3 anos	A síndrome da polipose serrilhada merece acompanhamento mais frequente

Pólipo serrilhado removido parcialmente e ≥1 cm	Exame em 2-6 meses para confirmar a ressecção completa	
Câncer colorretal	Examinar todo o intestino grosso por ocasião da ressecção e repetir a colonoscopia em 1 ano	Colonoscopia subsequente em 3 anos se o exame em 1 ano for normal
Doença inflamatória intestinal		
Pancolite ulcerativa ou colite de Crohn de longa duração (> 8 anos), ou retocolite ulcerativa do lado esquerdo com duração > 15 anos	Colonoscopia com biópsias a cada 1-3 anos	
História familiar de pólipos ou câncer colorretal		
Parentes de primeiro grau apenas com adenomas tubulares pequenos	Igual ao grupo de risco médio	
Um único parente de primeiro grau com CCR ou adenoma avançado a partir da idade de 60 anos	Colonoscopia a cada 10 anos começando aos 40 anos	
Um único parente de primeiro grau com CCR ou adenoma avançado antes da idade de 60 anos, OU dois parentes de primeiro grau com CCR ou adenoma avançado em qualquer idade	Colonoscopia a cada 5 anos a partir da idade de 40 anos, ou 10 anos antes da idade do diagnóstico do parente mais jovem afetado	
PAF	Sigmoidoscopia ou colonoscopia anual a partir da idade de 10-12 anos	Considerar aconselhamento e testes genéticos
HNPCC	Colonoscopia a cada 2 anos iniciando com idade de 20-25 anos (ou 10 anos menos que o parente de primeiro grau mais jovem afetado) até os 40 anos e, depois, anualmente	Considerar exame histológico para instabilidade de microssatélite nos espécimes do tumor dos pacientes que preenchem os critérios de Bethesda; considerar aconselhamento e testes genéticos

[a] Pressupõe a preparação adequada do intestino grosso e o exame completo até o ceco.

[b] Adenoma de alto risco: qualquer adenoma ≥1 cm ou contendo displasia de alto grau ou características vilosas.

Abreviações: HNPCC, câncer de cólon hereditário sem polipose; CCR, câncer colorretal; PAF, polipose adenomatosa familiar.

Fonte: Adaptado de DA Lieberman et al: Gastroenterology 143:844, 2012; B Levin et al: CA Cancer J Clin 58:130, 2008; American Cancer Society Guidelines (*http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-acs-recommendations*), acesso em 15 de novembro de 2013.

A *colonoscopia virtual* (CV) é uma técnica radiológica que fornece imagens do cólon com TC após insuflação retal do lúmen colônico. A construção computadorizada das imagens da TC gera uma exibição eletrônica de “percurso” virtual ao longo do lúmen colônico, simulando a colonoscopia **(Fig. 345.46)**. A maioria dos estudos comparando a CV com a colonoscopia tradicional demonstrou resultados conflitantes, mas os avanços técnicos melhoraram os parâmetros de desempenho da CV. O uso da CV como rastreamento do câncer colorretal poderá ser mais difundido no futuro, principalmente nas instituições com habilidade comprovada com essa técnica. Em geral, as alterações detectadas pela colonoscopia virtual precisam ser confirmadas e tratadas pela colonoscopia convencional.

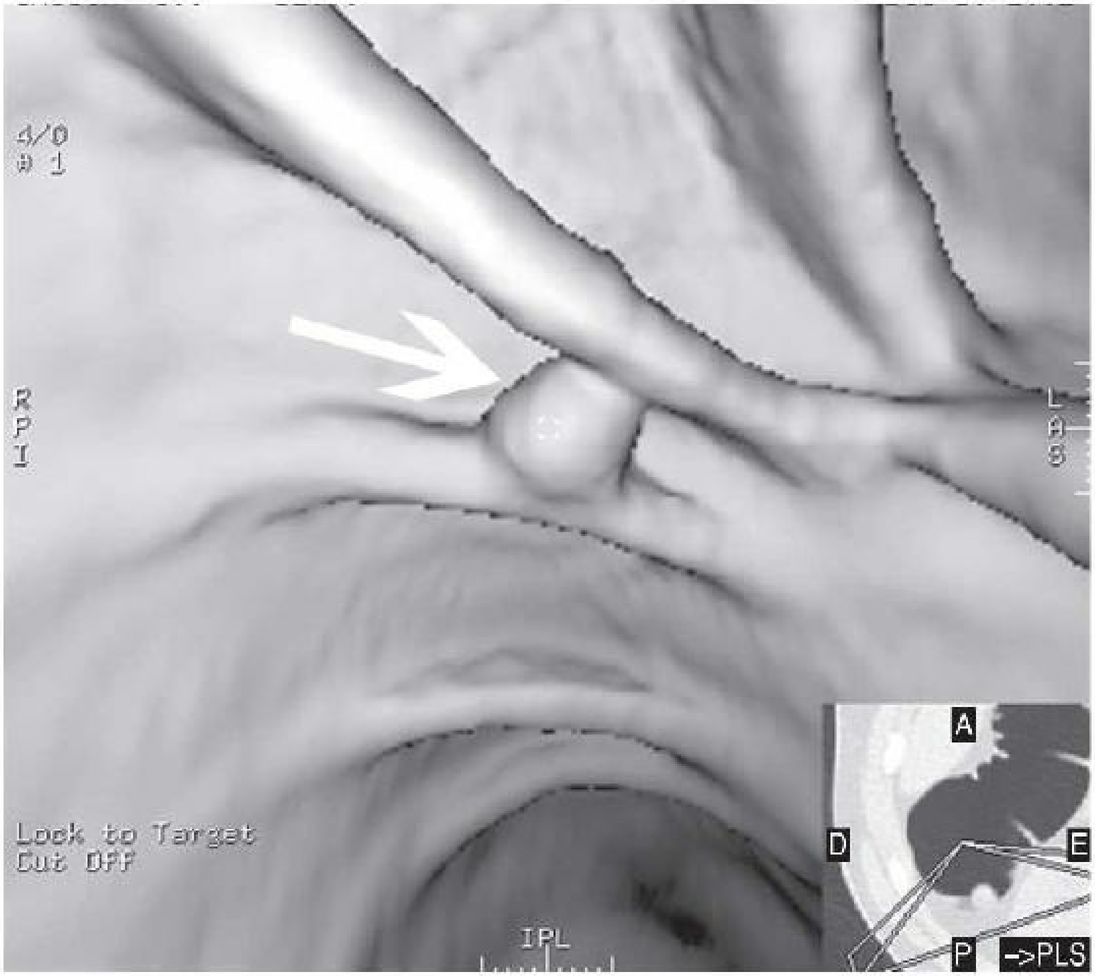

FIGURA 345.46 **Imagem de colonoscopia virtual de um pólipo do intestino grosso** *(seta). (Imagem cortesia do Dr. Jeff Fidler; com autorização.)*

DIARREIA

A maioria dos casos de diarreia é aguda, autolimitada e decorrente de infecções ou fármacos. A diarreia crônica (com duração superior a seis semanas) é causada mais frequentemente por distúrbios inflamatórios primários, má absorção ou distúrbios da motilidade; sua regressão espontânea é menos provável; e, em geral, torna necessária uma avaliação diagnóstica. Os pacientes com diarreia crônica ou diarreia aguda grave e inexplicável são submetidos com frequência à endoscopia quando os exames de fezes realizados para detectar patógenos nada revelam. A indicação de endoscopia depende da situação clínica.

Os pacientes com sintomas colônicos e sinais como diarreia sanguinolenta, tenesmo, febre ou leucócitos nas fezes geralmente são submetidos à sigmoidoscopia ou colonoscopia para investigar colite (Fig. 345.4). A sigmoidoscopia é um exame inicial apropriado à maioria dos casos. Por outro lado, os pacientes com sintomas e sinais sugestivos de doença do intestino delgado, inclusive fezes líquidas e volumosas, emagrecimento considerável e má absorção de ferro, cálcio ou gorduras podem fazer endoscopia alta com aspiração duodenal para investigar a possibilidade de proliferação bacteriana excessiva e biópsias para avaliar doenças da mucosa (p. ex., espru celíaco).

Muitos pacientes com diarreia crônica não se enquadram nesses padrões. Quando há história de longa duração de alternância de constipação e diarreia que remonta ao início da vida adulta, sem presença de sangue nas fezes ou anemia, o diagnóstico da síndrome do cólon irritável pode ser estabelecido sem necessidade de visualização direta do intestino. A esteatorreia e a dor abdominal alta podem justificar a investigação imediata do pâncreas em vez do intestino. Os pacientes cuja diarreia crônica não pode ser facilmente classificada em geral fazem colonoscopia inicial para examinar todo o intestino grosso e o íleo terminal em busca de doença inflamatória ou neoplásica **(Fig. 345.47)**.

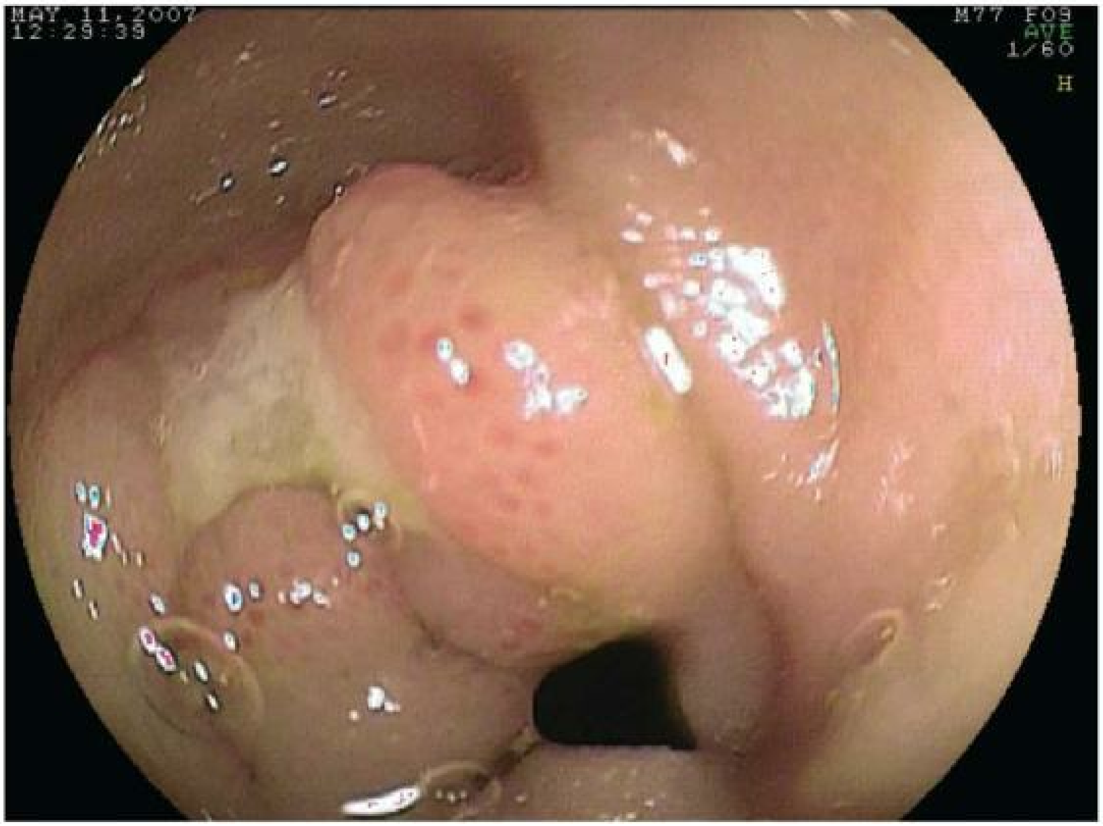

FIGURA 345.47 Tumor carcinoide ulcerado do íleo.

HEMATOQUEZIA MENOR

A eliminação de sangue vermelho-rutilante junto ou sobre fezes marrons bem formadas costuma ter origem retal, anal ou sigmóidea distal **(Fig. 345.48)**. Os pacientes com qualquer volume de hematoquezia devem ser avaliados por sigmoidoscopia flexível e anuscopia para excluir pólipos ou cânceres do cólon distal. Os pacientes que referem eliminação de sangue rutilante apenas no papel higiênico, sem sangue no vaso sanitário ou nas fezes, geralmente têm lesões sangrantes no canal anal. A inspeção externa cuidadosa, o toque retal e a proctoscopia com anuscopia são suficientes para estabelecer o diagnóstico na maioria dos casos.

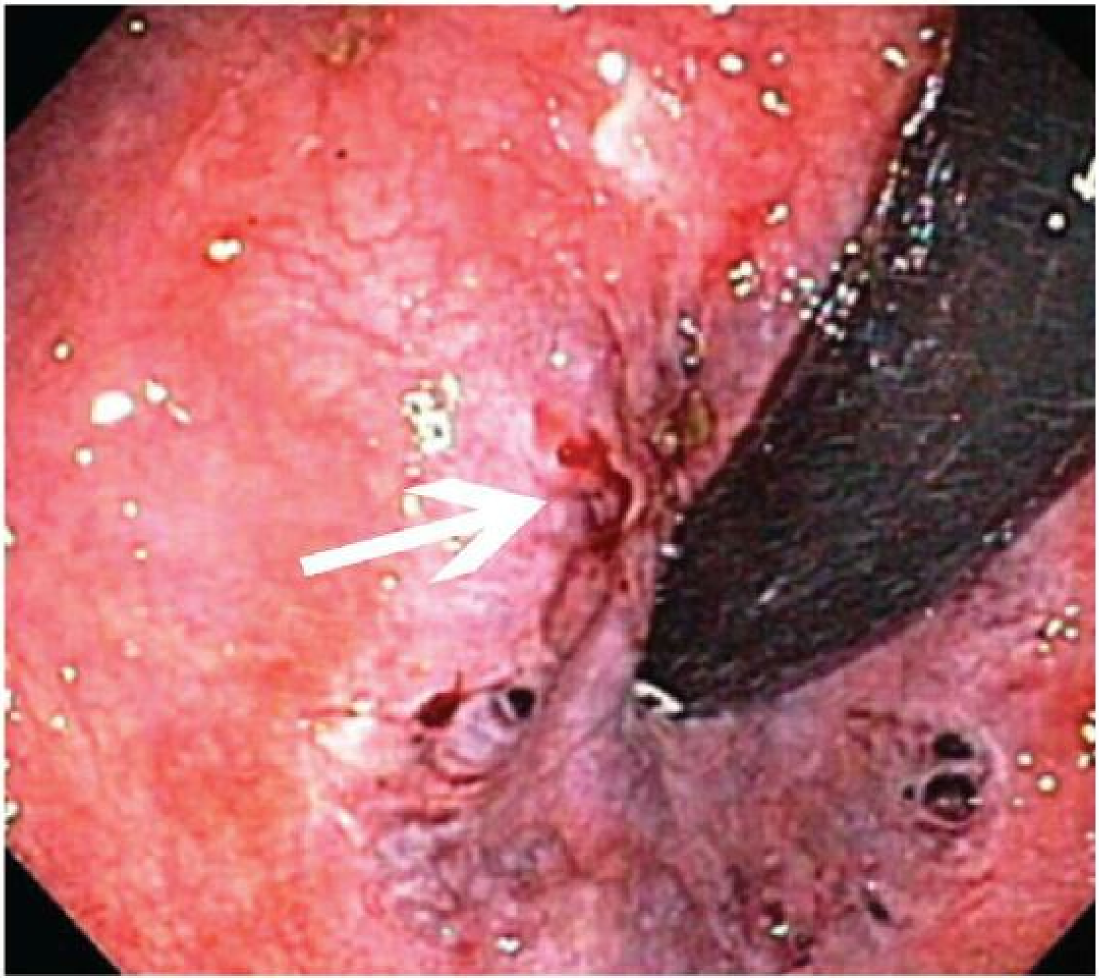

FIGURA 345.48 Hemorroidas internas com sangramento (*seta*) detectado em uma imagem retrofletida do reto.

PANCREATITE

Cerca de 20% dos pacientes com pancreatite não têm qualquer causa detectável após investigação clínica rotineira (inclusive revisão dos fármacos usados e da ingestão de álcool, dosagens dos níveis séricos de triglicerídeos e cálcio, ultrassonografia e TC do abdome). A avaliação endoscópica estabelece o diagnóstico específico na maioria desses casos e, em geral, altera seu tratamento clínico. A avaliação endoscópica é particularmente apropriada quando o paciente já apresentou mais de um episódio de pancreatite.

A microlitíase, ou presença de cristais microscópicos na bile, é uma causa importante de pancreatite aguda previamente inexplicável e, em alguns casos, é detectada à ultrassonografia abdominal como depósitos de lama ou pontilhados de material ecogênico flutuando na vesícula biliar. A bile da vesícula pode ser recolhida para análise microscópica após administração de um análogo da colecistoquinina durante a endoscopia, pois esse fármaco causa contração da vesícula biliar. A bile é aspirada do duodeno à medida que drena pela papila, e a fração mais escura é examinada quanto à presença de cristais de colesterol ou grânulos de bilirrubinato. A combinação da USE da vesícula biliar com a microscopia da bile provavelmente é a abordagem mais sensível para o diagnóstico da microlitíase.

A CPRE ou a USE pode diagnosticar pancreatite crônica, câncer de pâncreas ou *pancreas divisum* até então não detectados. A disfunção ou a estenose do esfíncter de Oddi é uma causa potencial de pancreatite e pode ser diagnosticada pelos estudos manométricos realizados durante a CPRE. O diagnóstico de pancreatite autoimune pode exigir realização de uma biópsia do pâncreas dirigida por USE para confirmar o diagnóstico histológico.

Em geral, a pancreatite grave é causada por coleções líquidas do pâncreas. Os pseudocistos e as áreas de necrose pancreática sem parede limitante podem ser drenados para o estômago ou o duodeno por via endoscópica utilizando as técnicas endoscópicas transpapilar e transmural. A necrose do pâncreas pode ser tratada por necrosectomia endoscópica direta **(ver Vídeo 346e.2)**.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER

O estadiamento local dos cânceres de esôfago, estômago, pâncreas, ducto biliar e reto pode ser realizado por USE **(Fig. 345.15)**. Atualmente, a USE com aspiração por agulha fina **(Fig. 345.16)** possibilita a avaliação pré-operatória mais precisa do tumor local e o estadiamento dos linfonodos, mas não detecta a maioria das metástases distantes. Os detalhes do estágio do tumor podem orientar as decisões terapêuticas, inclusive operabilidade e necessidade de tratamento neoadjuvante. A USE com biópsia por agulha transesofágica também pode ser usada para investigar a existência de câncer pulmonar de células não pequenas nos linfonodos mediastinais.

ENDOSCOPIA COM LIVRE ACESSO

O agendamento direto dos procedimentos endoscópicos pelos médicos da atenção básica, sem necessidade de uma consulta prévia com gastrenterologista, ou *endoscopia de livre acesso*, é comum. Quando as indicações para a realização da endoscopia são inequívocas e apropriadas, os riscos associados ao procedimento são pequenos e o paciente sabe o que esperar, a endoscopia de livre acesso facilita a assistência prestada ao paciente e reduz custos.

Os pacientes encaminhados para endoscopia de livre acesso devem ter história, exame físico e revisão dos fármacos realizados recentemente. Uma cópia dessa avaliação deve estar disponível quando o paciente chega ao setor de endoscopia. Os pacientes com distúrbios cardiovasculares ou respiratórios instáveis não devem ser encaminhados diretamente para endoscopia de livre acesso. Os pacientes com determinadas doenças e submetidos a certos procedimentos devem receber antibióticos profiláticos antes da endoscopia **(Quadro 345.1)**. Além disso, os pacientes que usam anticoagulantes e/ou antiplaquetários podem precisar ajustar as doses desses fármacos antes da endoscopia, dependendo do risco de sangramento do procedimento e do risco de acidente tromboembólico associado à doença **(Quadro 345.2)**.

As indicações comuns da endoscopia de livre acesso incluem dispepsia resistente a uma experiência de tratamento apropriado; disfagia; hemorragia digestiva; e anorexia ou saciedade precoce persistente. Em geral, a colonoscopia de livre acesso é solicitada para homens ou mulheres na pós-menopausa com anemia ferropriva; pacientes com mais de 50 anos e sangue oculto nas fezes; indivíduos com história pregressa de pólipos adenomatosos ou câncer colorretal; e como rastreamento do câncer colorretal. A sigmoidoscopia flexível é realizada comumente como procedimento de livre acesso.

Quando os pacientes são encaminhados para fazer colonoscopia de livre acesso, o médico da atenção básica pode precisar optar por uma preparação do intestino grosso. As preparações orais usadas comumente incluem solução para lavagem de polietilenoglicol com ou sem ácido cítrico. O esquema de “dose fracionada” melhora a qualidade da preparação do cólon. Os purgantes com fosfato de sódio podem causar distúrbios hidreletrolíticos e toxicidade renal, sobretudo nos pacientes com disfunção renal ou insuficiência cardíaca congestiva e nos indivíduos com mais de 70 anos.

346e

Vídeo atlas de endoscopia gastrintestinal

Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

A endoscopia gastrintestinal é um método cada vez mais importante de diagnóstico e tratamento de doenças. Este atlas demonstra os achados endoscópicos em uma variedade de distúrbios gastrintestinais infecciosos, inflamatórios, vasculares e neoplásicos. O rastreamento e prevenção do câncer são indicações comuns para endoscopia gastrintestinal, e as condições pré-malignas do esôfago de Barrett e dos pólipos colônicos são ilustradas. As modalidades de tratamento endoscópico para hemorragia digestiva, pólipos e cálculos biliares são demonstradas nos vídeos. As imagens mostradas neste atlas também são encontradas no **Capítulo 345** do livro.

Vídeo 346e.1 **Métodos de enteroscopia profunda.** *(Animações cortesia de Dr. Mark Stark e Dr. Jonathan Leighton; com autorização.)*

Vídeo 346e.2 **Necrose pancreática** tratada por drenagem e necrosectomia endoscópica transduodenal.

Vídeo 346e.3 **Ressecção endoscópica de espessura total** de uma lesão subepitelial gástrica.

Vídeo 346e.4 **Dissecção submucosa endoscópica de um adenoma retal grande.**

Vídeo 346e.5 **Fechamento com clipe** ***over-the-scope*** de uma perfuração esofágica espontânea.

Vídeo 346e.6 **Sutura endoscópica** para fixação de *stent*.

Vídeo 346e.7 **Úlcera duodenal com sangramento ativo** tratada com injeção diluída de epinefrina, aplicação com sonda térmica e hemoclipes. *(Vídeo cortesia de Dr. Navtej Buttar; com autorização.)*

Vídeo 346e.8 **Varizes esofágicas com sangramento ativo** tratadas com ligadura endoscópica.

Vídeo 346e.9 **Varizes gástricas grandes com sangramento** tratadas com injeção endoscópica de cianoacrilato.

Vídeo 346e.10 Lesão de Dieulafoy tratada endoscopicamente.

Vídeo 346e.11 Laceração de Mallory-Weiss com sangramento tratada com colocação de hemoclipe.

Vídeo 346e.12 Proctopatia devida a radiação tratada com coagulação plasmática com argônio.

Vídeo 346e.13 Divertículo colônico com sangramento ativo tratado com injeção diluída de epinefrina e ligadura.

Vídeo 346e.14 Colocação de *stent* para paliação de obstrução colônica maligna.

Vídeo 346e.15 Cálculos biliares removidos após esfincterotomia endoscópica.

Vídeo 346e.16 Esôfago de Barrett com alto grau de displasia tratado com ressecção endoscópica da mucosa.

Vídeo 346e.17 Pólipos colônicos pediculados e sésseis removidos com cautério durante colonoscopia.

347

Doenças do esôfago

Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular oco que atravessa o mediastino posterior e interliga a hipofaringe ao estômago com um esfincter em cada extremidade. A função do esôfago é transportar alimentos e líquidos entre essas duas extremidades, e o órgão permanece vazio nas demais situações. A fisiologia da deglutição, da motilidade esofágica e da disfagia orofaríngea está descrita no **Capítulo 53**. As doenças esofágicas podem ser evidenciadas por disfunção ou dor. Os principais distúrbios funcionais são problemas da deglutição e refluxo gastresofágico excessivo. A dor, algumas vezes indistinguível da dor torácica de origem cardíaca, pode ser causada por inflamação, infecção, distúrbios da motilidade ou neoplasia.

SINTOMAS DE DOENÇA ESOFÁGICA

A história clínica ainda é essencial à investigação dos sintomas esofágicos. Uma anamnese clínica completa geralmente acelera o tratamento. Detalhes importantes são aumento ou redução do peso, hemorragia digestiva, hábitos dietéticos (inclusive horários das refeições), tabagismo e ingestão de álcool. Os principais sintomas esofágicos são pirose, regurgitação, dor torácica, disfagia, odinofagia e sensação de bolo retrosternal.

A *pirose* (azia) – sintoma esofágico mais comum – caracteriza-se por sensação de desconforto ou ardência por trás do esterno, que começa no epigástrio e pode irradiar-se na direção do pescoço. A pirose é um sintoma intermitente percebido mais comumente após a ingestão de alimentos, durante a realização de exercícios físicos e enquanto deitado. O desconforto é aliviado pela ingestão de água ou antiácido, mas pode ocorrer com bastante frequência e interferir nas atividades habituais, inclusive no sono. A associação entre pirose e doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é tão evidente que o tratamento empírico desta última condição tornou-se o manejo mais aceito. Contudo, o termo “pirose” costuma ser usado de forma inadequada e/ou utilizado como sinônimo de outros termos como “indigestão” ou “regurgitação”, razão pela qual é importante esclarecer o significado pretendido.

Regurgitação é o retorno involuntário dos alimentos ou dos líquidos para a faringe sem náuseas ou ânsia de vômito. Os pacientes referem a presença de líquido amargo ou ardente na garganta ou na boca, que também pode conter partículas alimentares não digeridas. A regurgitação pode ser provocada por atividades como se abaixar, arrotar ou outras manobras que aumentem a pressão intra-abdominal.

O médico deve ser capaz de diferenciar entre regurgitação, vômitos e ruminação. O *vômito* é precedido de náuseas e acompanhado de ânsia de vomitar. A *ruminação* é um comportamento no qual o alimento recém-deglutido é regurgitado e, em seguida, novamente deglutido repetidas vezes por até uma hora. Embora exista alguma correlação entre ruminação e transtorno mental, esse comportamento também ocorre em indivíduos mentalmente normais que, em alguns casos, consideram-no até agradável.

A *dor torácica* é um sintoma esofágico comum e tem características semelhantes às da dor de origem cardíaca, tornando sua diferenciação difícil em alguns casos. Em geral, a dor esofágica é percebida como um tipo de sensação de pressão na região intermediária do tórax com irradiação para a região dorsal, os braços ou as mandíbulas. A semelhança com a dor de origem cardíaca é provável porque o coração e o esôfago compartilham do mesmo plexo nervoso e as terminações nervosas da parede esofágica têm pouca capacidade de discriminar estímulos. A distensão do esôfago ou mesmo a estimulação química (p. ex., com ácido) frequentemente é percebida como dor torácica. O refluxo gastresofágico é a causa mais comum de dor torácica esofágica.

A *disfagia* esofágica **(Cap. 53)** costuma ser descrita como uma sensação de que o alimento "gruda" ou até mesmo fica retido no tórax. É importante diferenciar entre a disfagia unicamente para alimentos sólidos e a disfagia para sólidos e líquidos; disfagia transitória *versus* constante; e disfagia progressiva *versus* estável. Quando a disfagia ocorre com líquidos e alimentos sólidos, sugere um distúrbio da motilidade como a acalasia. Por outro lado, a disfagia unicamente para alimentos sólidos sugere estenose, anel ou tumor. É importante salientar que a localização da retenção do alimento no esôfago pelo paciente é notoriamente imprecisa. Cerca de 30% das obstruções esofágicas distais são percebidas como disfagia cervical. Nesses casos, a inexistência de outros sintomas em geral associados à disfagia orofaríngea, inclusive aspiração, regurgitação nasofaríngea, tosse, ato de babar ou disfunção neuromuscular evidente, deve sugerir uma etiologia esofágica.

Odinofagia é a dor causada ou agravada pela deglutição. Embora seja normalmente considerada distinta da disfagia, a odinofagia pode se manifestar junto com a disfagia. A odinofagia é mais comum com a esofagite farmacogênica ou infecciosa do que com a esofagite de refluxo e deve suscitar uma investigação imediata para confirmar esses distúrbios. Quando o paciente com DRGE tem odinofagia, tal sintoma provavelmente está relacionado com uma úlcera ou erosão profunda no esôfago.

A *sensação de bolo*, também conhecida como "globo histérico", é a percepção de uma massa ou de plenitude na garganta, sentida independentemente da deglutição. Embora esses pacientes comumente sejam encaminhados para investigar disfagia, a sensação de bolo costuma ser aliviada pela deglutição. Como seu próprio nome alternativo sugere (globo histérico), a sensação de bolo ocorre muitas vezes nos indivíduos com ansiedade ou transtornos obsessivo-compulsivos. A experiência clínica ensina que esse sintoma é comumente atribuível à DRGE.

Water brash é a salivação excessiva resultante de um reflexo vagal ativado pela acidificação da mucosa esofágica. Esse sintoma não é comum. Os indivíduos afetados descrevem a sensação desagradável de que a boca enche rapidamente com líquido fino e salgado, em geral na presença de pirose associada.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

ENDOSCOPIA

A endoscopia, também conhecida como esofagogastroduodenoscopia (EGD), é o melhor exame para investigar o trato gastrintestinal proximal. Os instrumentos modernos geram imagens coloridas e de excelente qualidade do interior do esôfago, do estômago e do duodeno. Os endoscópios também têm canais de instrumentação por meio dos quais podem ser utilizados pinças de biópsia, cateteres de injeção para agentes terapêuticos, dilatadores de balão ou dispositivos hemostáticos. As principais vantagens da endoscopia em comparação com as radiografias contrastadas com bário são: (1) sensibilidade maior para detectar lesões da mucosa; (2) sensibilidade extremamente maior para detectar anormalidades identificáveis sobretudo por cores, inclusive metaplasia de Barrett ou lesões vasculares; (3) possibilidade de obter espécimes de biópsia para exame histológico das anormalidades suspeitas; e (4) possibilidade de dilatar estenoses durante o exame. As principais desvantagens da endoscopia são o custo e a utilização de sedativos ou anestésicos.

RADIOGRAFIA

As radiografias contrastadas do esôfago, do estômago e do duodeno podem demonstrar refluxo do meio de contraste, hérnia de hiato, granulações da mucosa, erosões, úlceras e estenoses. Em comparação com a endoscopia, a sensibilidade da radiografia para detectar esofagite de refluxo varia entre 22 e 95% de acordo com alguns estudos, embora os graus mais avançados de esofagite (i.e., ulceração ou estenose) tenham índices mais altos de detecção. Por outro lado, a sensibilidade das radiografias contrastadas para detectar estenoses esofágicas é maior que a da endoscopia, principalmente quando o exame é realizado em combinação com a ingestão de pão embebido em bário ou um comprimido de bário de 13 mm. Os exames contrastados também possibilitam avaliar a função e a morfologia esofágicas, que podem passar despercebidas à endoscopia. Fístula traqueoesofágica, alterações pós-operatórias da anatomia e compressão extrínseca do esôfago são condições em que os exames radiográficos complementam a avaliação endoscópica. As doenças da hipofaringe e os distúrbios do músculo cricofaríngeo são mais bem avaliados pelas radiografias do que por endoscopia, sobremaneira quando se utiliza registro de sequência rápida ou videofluoroscopia. O principal inconveniente da radiografia contrastada com bário é que ela raramente evita a necessidade de realizar endoscopia. Em geral, os exames positivos ou negativos são seguidos da avaliação endoscópica para obter biópsias, fornecer tratamento ou esclarecer os resultados (quando as radiografias são positivas) ou aumentar o grau de certeza dos resultados (quando as radiografias são negativas).

ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA

Os instrumentos de ultrassonografia endoscópica (USE) combinam um endoscópio com um transdutor ultrassônico para gerar imagens transparietais dos tecidos localizados ao redor da ponta do endoscópio. A principal vantagem da USE, quando comparada com as técnicas radiológicas alternativas, é a resolução muito maior atribuível à proximidade do transdutor ultrassônico da área a ser examinada. Os aparelhos hoje disponíveis podem gerar imagens radiais (360 graus, corte transversal) ou uma imagem linear curva que pode orientar a aspiração por agulha fina das estruturas representadas (p. ex., linfonodos ou tumores). As principais aplicações esofágicas da USE são o estadiamento do câncer de esôfago, a avaliação da displasia do esôfago de Barrett e a investigação de lesões submucosas.

MANOMETRIA ESOFÁGICA

A manometria esofágica (ou estudo da motilidade do esôfago) consiste em posicionar um cateter com sensor de pressão dentro do esôfago e, em seguida, observar a contratilidade depois da deglutição. Os esfincteres esofágicos superior e inferior aparecem como zonas de alta pressão, que relaxam durante a deglutição, enquanto o esôfago interesfinctérico apresenta contrações peristálticas. A manometria é usada para diagnosticar distúrbios da motilidade (acalasia, espasmo esofágico difuso) e avaliar a integridade peristáltica antes de uma cirurgia para doença do refluxo. Avanços tecnológicos promoveram a manometria esofágica, que passou a ser chamada de topografia da pressão esofágica de alta resolução **(Fig. 347.1)**. A manometria também pode ser combinada com a monitoração da impedância intraluminal. Os registros da impedância utilizam um cateter com uma série de eletrodos pareados. O conteúdo do lúmen esofágico em contato com os eletrodos diminui (líquido) ou aumenta (ar) a impedância do sinal, permitindo o estudo do trânsito anterógrado ou retrógrado do bolo esofágico.

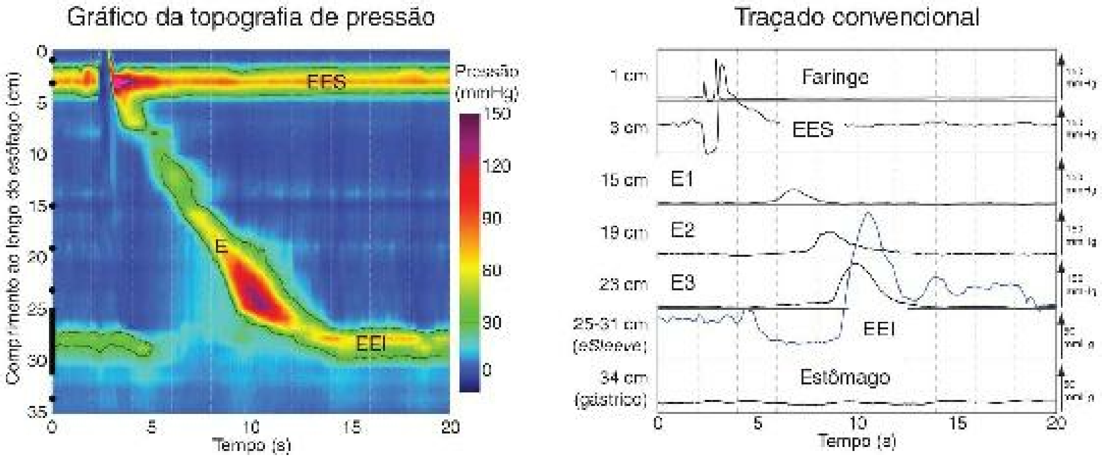
Gráfico da topografia de pressão

Traçado convencional

FIGURA 347.1 Topografia da pressão esofágica de alta resolução (*à esquerda*) e manometria convencional (*à direita*) de um indivíduo com deglutição normal. E, esôfago; EEI, esfincter esofágico inferior; EES, esfincter esofágico superior.

TESTE DE REFLUXO

A DRGE é bastante diagnosticada nos pacientes sem esofagite detectável endoscopicamente que, nos demais casos, seria utilizada para definir a doença. Isso ocorre nos pacientes com doença parcialmente tratada, mucosa esofágica anormalmente sensível, ou sem qualquer explicação evidente. Nesses casos, os testes para refluxo podem demonstrar a exposição excessiva do esôfago ao suco gástrico refluído, que é a anormalidade fisiológica da DRGE. Isso pode ser conseguido com o registro ambulatorial do pH esofágico por 24 a 48 horas utilizando um transmissor sem fio sensível ao pH, que é fixado à mucosa esofágica, ou com um eletrodo com fio posicionado por via transnasal, cuja ponta é estacionada no esôfago distal. De qualquer forma, o resultado é expresso como porcentagem do dia na qual o pH esteve abaixo de 4 (indicando refluxo ácido recente) – valores acima de 5% indicam DRGE. O teste em repouso ajuda a investigar sintomas atípicos ou uma resposta inexplicavelmente insatisfatória ao tratamento. A monitoração da impedância intraluminal pode ser acrescentada à monitoração do pH para detectar episódios de refluxo, independentemente de o material refluído ser ácido ou não, aumentando potencialmente a sensibilidade do exame.

DISTÚRBIOS ESTRUTURAIS

HÉRNIA DE HIATO

Hérnia de hiato é uma herniação das vísceras (estômago, na maioria dos casos) para dentro do mediastino através do hiato esofágico do diafragma. Existem quatro tipos de hérnia de hiato, mas o tipo I (hérnia de hiato por deslizamento) representa no mínimo

95% de todos os casos. A hérnia de hiato por deslizamento é aquela na qual a junção gastresofágica e a cárdia do estômago sofrem translocação cefálica em consequência do enfraquecimento do ligamento frenoesofágico que fixa a junção gastresofágica ao hiato diafragmático e da dilatação do hiato diafragmático. A incidência da hérnia deslizante aumenta com a idade. Como o próprio nome indica, as hérnias por deslizamento aumentam com a elevação da pressão intra-abdominal, a deglutição e a respiração. Conceitualmente, as hérnias de hiato resultam do desgaste e da laceração: elevação da pressão intra-abdominal secundária à obesidade abdominal, gestação, etc., junto de fatores hereditários que predispõem a essa condição. O principal significado das hérnias de hiato por deslizamento é que elas predispõem os indivíduos acometidos à DRGE.

As hérnias de hiato dos tipos II, III e IV representam subtipos da hérnia paraesofágica, na qual a herniação para dentro do mediastino inclui outra estrutura visceral diferente da cárdia gástrica. Com as hérnias paraesofágicas dos tipos II e III, o fundo gástrico também sofre herniação, com a diferença de que, no tipo II, a junção gastresofágica permanece fixada ao hiato, enquanto no tipo III há uma hérnia mista (paraesofágica e por deslizamento). Com as hérnias do tipo IV, outras vísceras além do estômago sofrem herniação para dentro do mediastino, mais comumente o intestino grosso. Com as hérnias paraesofágicas dos tipos II e III, o estômago se inverte à medida que sofre herniação e as hérnias paraesofágicas volumosas podem causar inversão completa do estômago, volvo gástrico e até mesmo estrangulamento do estômago. Em razão desse risco, o reparo cirúrgico costuma ser recomendado para as hérnias paraesofágicas grandes.

ANÉIS E MEMBRANAS

O anel mucoso esofágico inferior, também conhecido como *anel B*, é um estreitamento membranoso fino localizado na junção escamocolunar da mucosa **(Fig. 347.2)**. Sua origem é desconhecida, mas os anéis B são detectáveis em cerca de 10 a 15% da população geral e costumam ser assintomáticos. Quando o diâmetro do lúmen esofágico é menor que 13 mm, os anéis distais costumam estar associados a episódios de disfagia para alimentos sólidos e são conhecidos como *anéis de Schatzki*. Os pacientes em geral têm mais de 40 anos e isso é compatível com uma etiologia adquirida, e não congênita. O anel de Schatzki é uma das causas mais comuns de impactação alimentar intermitente, também conhecida como “síndrome da churrascaria”, porque a carne é um alimento desencadeante frequente. Os anéis sintomáticos são tratados facilmente por dilatação.

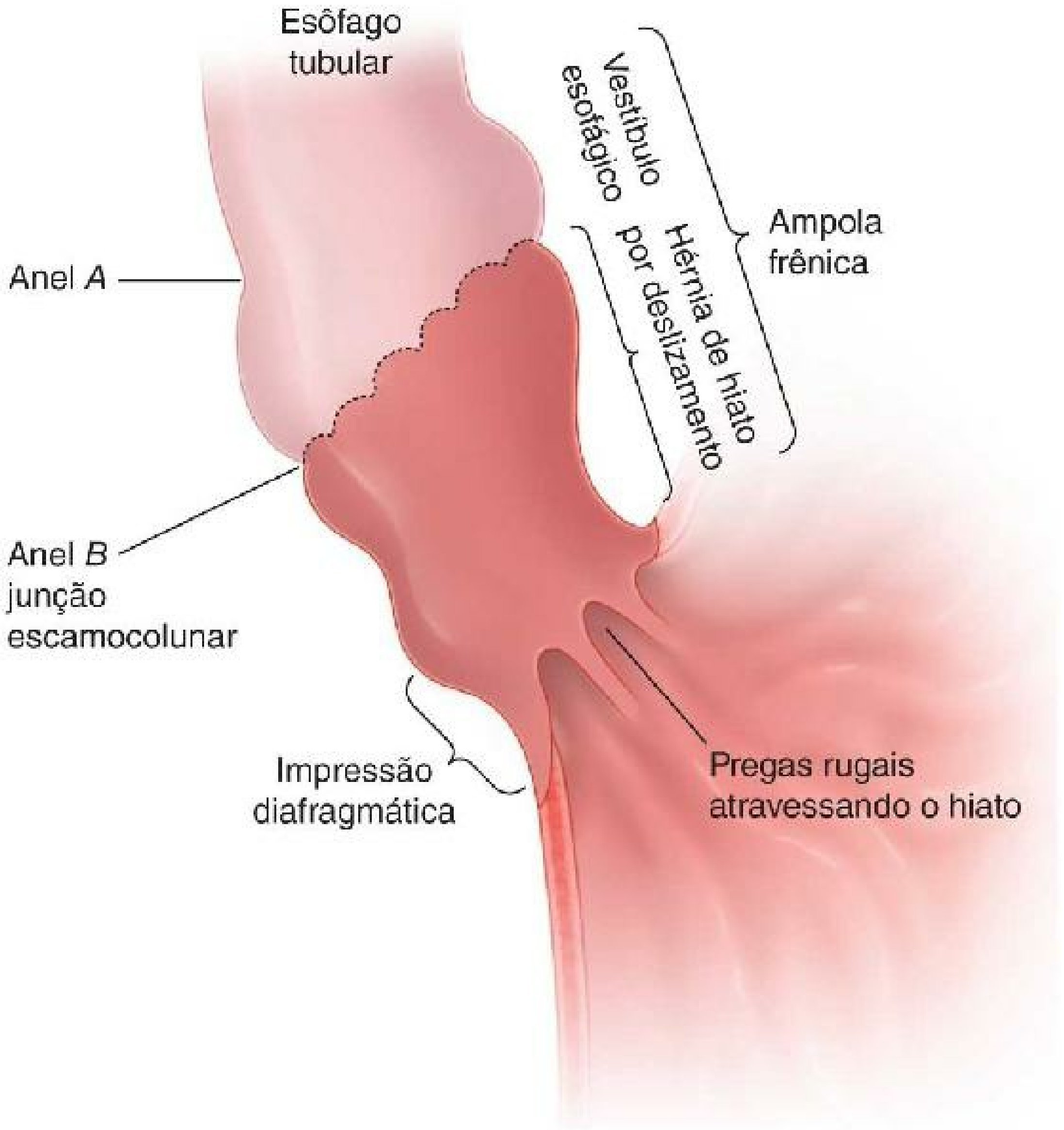
Esôfago tubular
Vestíbulo esofágico
Ampola frênica
Hérnia de hiato por deslizamento
Anel A
Anel B junção escamocolunar
Impressão diafragmática
Pregas rugais atravessando o hiato

FIGURA 347.2 **Anatomia radiográfica da junção gastresofágica.**

As contrições membranosas situadas nos segmentos mais proximais do esôfago podem ser congênitas ou inflamatórias. As membranas esofágicas cervicais assintomáticas são detectadas em cerca de 10% dos indivíduos e, nos casos típicos, originam-se da superfície anterior do esôfago. Quando são circunferenciais, essas constrições podem causar disfagia intermitente aos alimentos sólidos, semelhante ao que ocorre com os anéis de Schatzki; o tratamento também é por dilatação. A combinação de membranas esofágicas proximais sintomáticas com anemia ferropriva em mulheres de meia-idade constitui a síndrome de Plummer-Vinson.

DIVERTÍCULOS

Os divertículos esofágicos são classificados com base em sua localização, e os mais comuns são epifrênicos, hipofaríngeos (divertículo de Zenker) e mesoesofágicos. Os divertículos epifrênico e de Zenker são pseudodivertículos e consistem na herniação da mucosa e da submucosa por meio da camada muscular do esôfago. Essas lesões resultam da elevação da pressão intraluminal associada à obstrução distal. No caso do divertículo de Zenker, a obstrução é o músculo cricofaríngeo (esfincter esofágico superior) estenótico e a herniação hipofaríngea ocorre mais comumente em uma área de fraqueza natural proximal ao músculo cricofaríngeo e conhecida como *triângulo de Killian* **(Fig. 347.3)**. Os divertículos de Zenker pequenos costumam ser assintomáticos, mas, quando crescem a ponto de reter alimentos e saliva, podem causar disfagia, halitose e aspiração. O tratamento consiste em diverticulectomia cirúrgica e miotomia cricofaríngea, ou uma cirurgia de marsupialização na qual um dispositivo de grampeamento endoscópico é usado para cortar este músculo.

Os divertículos epifrênicos geralmente estão associados à acalasia ou a uma estenose esofágica distal. Os divertículos mesoesofágicos podem ser causados pela tração produzida por uma inflamação adjacente (tuberculose nos casos clássicos) e, nesses casos, são divertículos verdadeiros porque incluem todas as camadas da parede esofágica; outro mecanismo é a pulsão associada aos distúrbios motores do esôfago. Os divertículos mesoesofágicos e epifrênicos em geral são assintomáticos, até que crescem a ponto de reter alimentos e causar disfagia e regurgitação. Os sinais e sintomas atribuíveis aos divertículos tendem a correlacionar-se mais com o distúrbio esofágico coexistente do que com as dimensões dos divertículos. Os divertículos volumosos podem ser removidos por cirurgia, em geral com miotomia simultânea quando a causa subjacente é acalasia. A diverticulose esofágica intraparietal difusa é um distúrbio raro resultante da dilatação dos ductos excretores das glândulas esofágicas submucosas **(Fig. 347.4)**. Candidíase esofágica e estenoses esofágicas proximais estão comumente associadas a esse distúrbio.

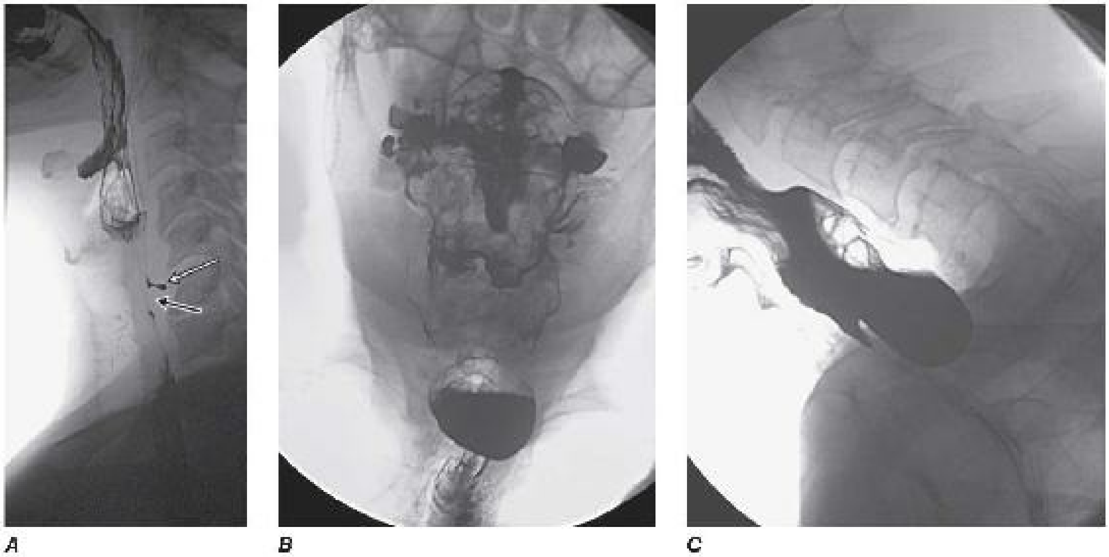

FIGURA 347.3 Exemplos de divertículos de Zenker pequeno (*A*) e grande (*B*, *C*)

originados do triângulo de Killian na hipofaringe distal. Os divertículos menores ficam aparentes apenas durante a deglutição, enquanto os grandes retêm alimentos e líquidos.

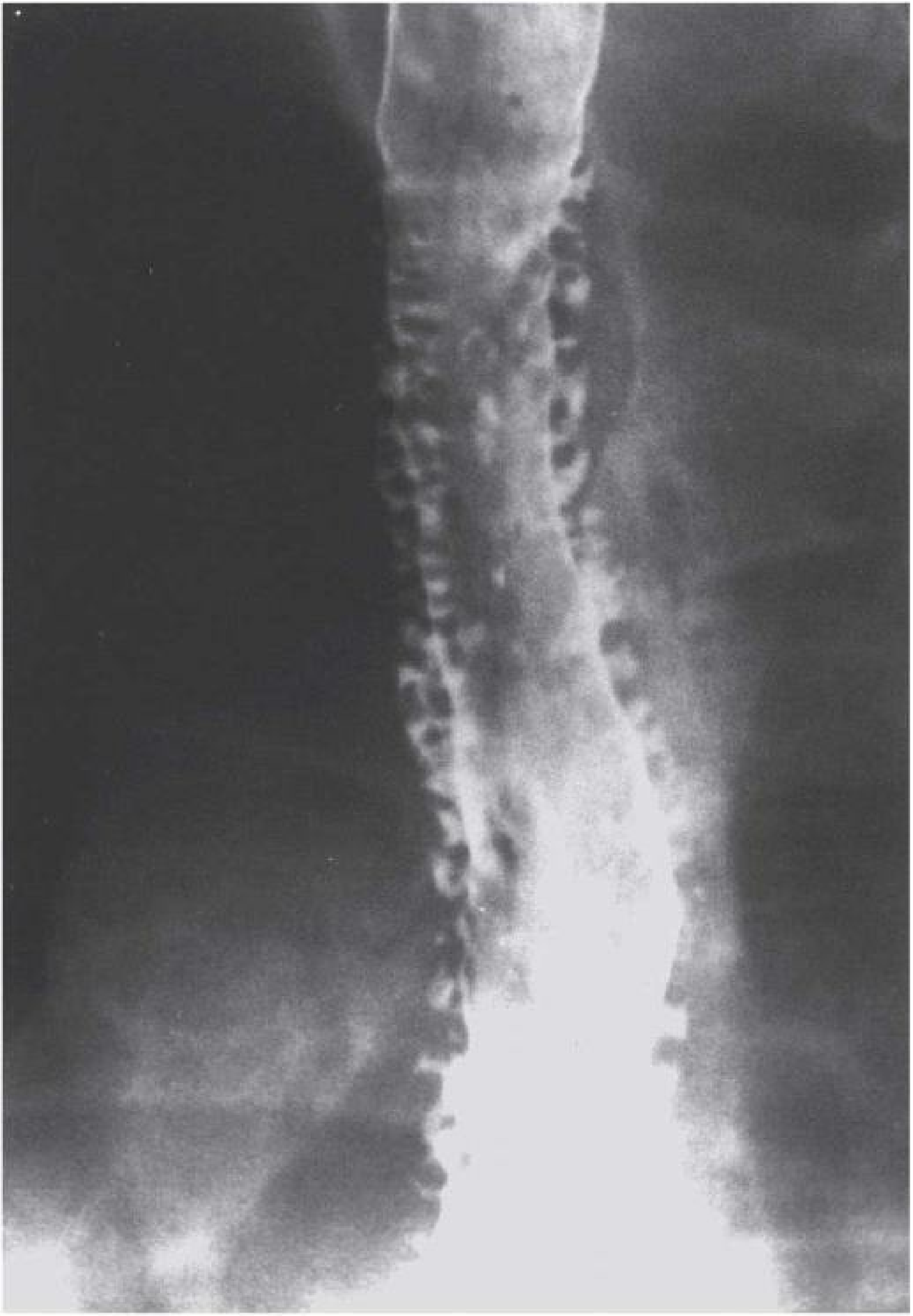

FIGURA 347.4 Pseudodiverticulose esofágica intramural associada à obstrução

crônica. As invaginações do contraste na parede esofágica delineiam glândulas esofágicas profundas.

TUMORES

Nos EUA, o câncer de esôfago ocorre em cerca de 4,5:100.000 habitantes, com seu coeficiente de mortalidade sendo ligeiramente menor (4,4:100.000). Esse tipo de câncer é cerca de 10 vezes menos frequente do que o câncer colorretal, mas constitui a causa de morte em um número de pacientes que é de 25% daquele do câncer colorretal. Essas estatísticas enfatizam a raridade e a letalidade do câncer esofágico. Uma tendência notável é a alteração do tipo predominante de câncer esofágico (células escamosas para adenocarcinoma), que está diretamente relacionada com a DRGE e a metaplasia de Barrett. Outras diferenças entre os tipos celulares são a propensão do adenocarcinoma de acometer o esôfago distal em homens brancos e das células escamosas de afetar o esôfago mais proximal em homens negros com outros fatores de risco como tabagismo, ingestão de álcool, lesão cáustica e infecção por papilomavírus humano **(Cap. 109)**.

A apresentação típica do câncer de esôfago é de disfagia progressiva aos alimentos sólidos e emagrecimento. Os sinais e sintomas associados podem incluir odinofagia, deficiência de ferro e rouquidão causada pela lesão do nervo laríngeo recorrente esquerdo (tumores do terço médio do esôfago). Em geral, essas manifestações clínicas são indícios de doença localmente invasiva ou até metastática evidenciada por fístulas traqueoesofágicas e paralisia das pregas vocais. Mesmo quando é detectada uma lesão tumoral pequena, o câncer de esôfago apresenta sobrevida curta porque existem linfáticos esofágicos abundantes que possibilitam metástases para linfonodos regionais.

Os tumores esofágicos benignos não são comuns e, em geral, são detectados acidentalmente. Em ordem decrescente de frequência, os tipos celulares são leiomiomas, pólipos fibrovasculares, papilomas escamosos, tumores de células granulosas, lipomas, neurofibromas e pólipos fibroides inflamatórios. Em geral, esses tumores causam sintomas apenas quando estão associados à disfagia e devem ser retirados apenas nessas mesmas circunstâncias.

ANOMALIAS CONGÊNITAS

A atresia esofágica é a anomalia congênita mais comum deste órgão e ocorre em cerca de 1 em 5.000 nascidos vivos. A atresia pode ocorrer em diversas variações, mas o denominador comum é uma falha de desenvolvimento durante a fusão entre os esôfagos proximal e distal associada a uma fístula traqueoesofágica, mas comumente com segmento distal excluído. Em outros casos, pode haver uma configuração do tipo “H”, na qual a fusão esofágica ocorreu, mas há uma fístula traqueoesofágica. Em geral, a atresia esofágica é diagnosticada e corrigida cirurgicamente nos primeiros dias de vida. As complicações mais tardias incluem disfagia causada pelas estenoses anastomóticas ou ausência de peristalse com refluxo, que podem ser graves. As anomalias do desenvolvimento menos comuns incluem estenose esofágica congênita, membranas e duplicações.

A disfagia também pode ser causada por anormalidades congênitas que causam compressão extrínseca do esôfago. Com a disfagia lusória, o esôfago é comprimido por uma artéria subclávia direita anômala, que se origina do segmento descendente da aorta e passa por trás do esôfago. Em outros casos, anéis vasculares podem circundar e comprimir o esôfago.

A mucosa gástrica heterotópica, também conhecida como placa da entrada esofágica, é um foco de epitélio gástrico situado no esôfago cervical proximal com prevalência estimada de 4,5%. Essa placa parece resultar da substituição incompleta do epitélio colunar embrionário pelo epitélio escamoso. A maioria das placas é assintomática, mas a secreção de ácido pode ocorrer porque a maioria delas contém epitélio típico do fundo gástrico com células parietais.

DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE ESOFÁGICA

Os distúrbios da motilidade esofágica são doenças atribuíveis à disfunção neuromuscular do esôfago e, em geral, causam disfagia, dor torácica ou pirose. As três doenças principais são acalasia, espasmo esofágico difuso (EED) e DRGE. Os distúrbios da motilidade também podem ser secundários a doenças mais difusas como pseudoacalasia, doença de Chagas e esclerodermia. Nessa descrição, não estão incluídas as doenças que afetam a faringe e o esôfago proximal, cuja disfunção quase sempre faz parte de um processo patológico neuromuscular mais generalizado.

ACALASIA

A acalasia é uma doença rara causada pela perda das células ganglionares existentes no plexo mioentérico do esôfago, com incidência populacional de cerca de 1:100.000 e geralmente evidenciada entre as idades de 25 e 60 anos. Na doença de longa duração, observa-se aganglionose. A doença envolve neurônios ganglionares excitatórios (colinérgicos) e inibitórios (óxido nítrico). Do ponto de vista funcional, os neurônios inibitórios são responsáveis pelo relaxamento do esfincter esofágico inferior (EEI) durante a deglutição e pela propagação sequencial da peristalse. A ausência desses neurônios é responsável pela falha de relaxamento do EEI durante a deglutição e pela ausência de peristalse. Evidências crescentes sugerem que a causa básica da degeneração das células ganglionares dos pacientes com acalasia seja um processo autoimune atribuível a uma infecção latente pelo herpes-vírus humano tipo 1 nos indivíduos geneticamente predispostos.

A acalasia crônica caracteriza-se por dilatação progressiva e deformidade sigmóidea do esôfago com hipertrofia do EEI. As manifestações clínicas podem incluir disfagia, regurgitação, dor torácica e emagrecimento. A maioria dos pacientes refere disfagia aos alimentos sólidos e aos líquidos. A regurgitação ocorre quando os alimentos, os líquidos e as secreções ficam retidos no esôfago dilatado. Os pacientes com acalasia avançada podem desenvolver bronquite, pneumonia ou abscesso pulmonar secundário à regurgitação e à aspiração crônicas. Dor torácica é comum nos estágios iniciais da acalasia e parece ser causada pelo espasmo do esôfago. Os pacientes queixam-se de dor retroesternal opressiva e em aperto, algumas vezes com irradiação para pescoço, braços, mandíbula e dorso. Paradoxalmente, alguns pacientes queixam-se de pirose, que pode ser um equivalente da dor torácica. O tratamento da acalasia é menos eficaz no alívio da dor torácica do que na melhora da disfagia ou da regurgitação.

O diagnóstico diferencial da acalasia inclui EED, doença de Chagas e pseudoacalasia. A doença de Chagas é endêmica nas regiões centrais do Brasil, na Venezuela e no norte da Argentina, sendo propagada pela picada do reduvídeo (barbeiro) que transmite o protozoário *Trypanosoma cruzi*. A fase crônica da doença de Chagas começa vários anos após a infecção e resulta da destruição das células ganglionares autonômicas de todo o corpo, inclusive coração, intestino, trato urinário e vias respiratórias. A infiltração tumoral, mais comumente por carcinoma do fundo gástrico ou do esôfago distal, pode simular a acalasia idiopática. A “pseudoacalasia” resultante é responsável por 5% dos casos suspeitos e mais provável nos indivíduos idosos; os sintomas começam repentinamente (menos de 1 ano) e há emagrecimento. Por essa razão, a endoscopia deve fazer parte da investigação da acalasia. Quando a suspeita de pseudoacalasia é grande e a endoscopia não confirma o diagnóstico, a tomografia computadorizada (TC) ou a USE podem ser úteis. Em casos raros, a pseudoacalasia pode ser causada por uma síndrome paraneoplásica evidenciada por anticorpos antineuronais circulantes.

A acalasia é diagnosticada pela radiografia de deglutição de bário e/ou pela manometria esofágica; a endoscopia desempenha um papel relativamente secundário, exceto pelo fato de que pode excluir a existência de pseudoacalasia. Nas radiografias contrastadas da deglutição, o aspecto é de dilatação do esôfago com esvaziamento incompleto, nível hidroaéreo e afilamento na região do EEI, resultando no aspecto semelhante ao de um bico de pássaro **(Fig. 347.5)**. Em alguns casos, observa-se um divertículo epifrênico. Nos casos crônicos de acalasia, o esôfago pode adquirir uma configuração sigmóidea. Com a manometria esofágica, os critérios diagnósticos de acalasia incluem relaxamento reduzido do EEI e ausência de peristalse. A manometria de alta resolução facilitou de certa forma esse diagnóstico; três subtipos de acalasia podem ser diferenciados com base no padrão de pressurização do esôfago aperistáltico (Fig. 347.6). Como a manometria detecta a doença em uma fase precoce, antes que haja dilatação do esôfago e retenção de alimentos, este é o exame diagnóstico mais sensível.

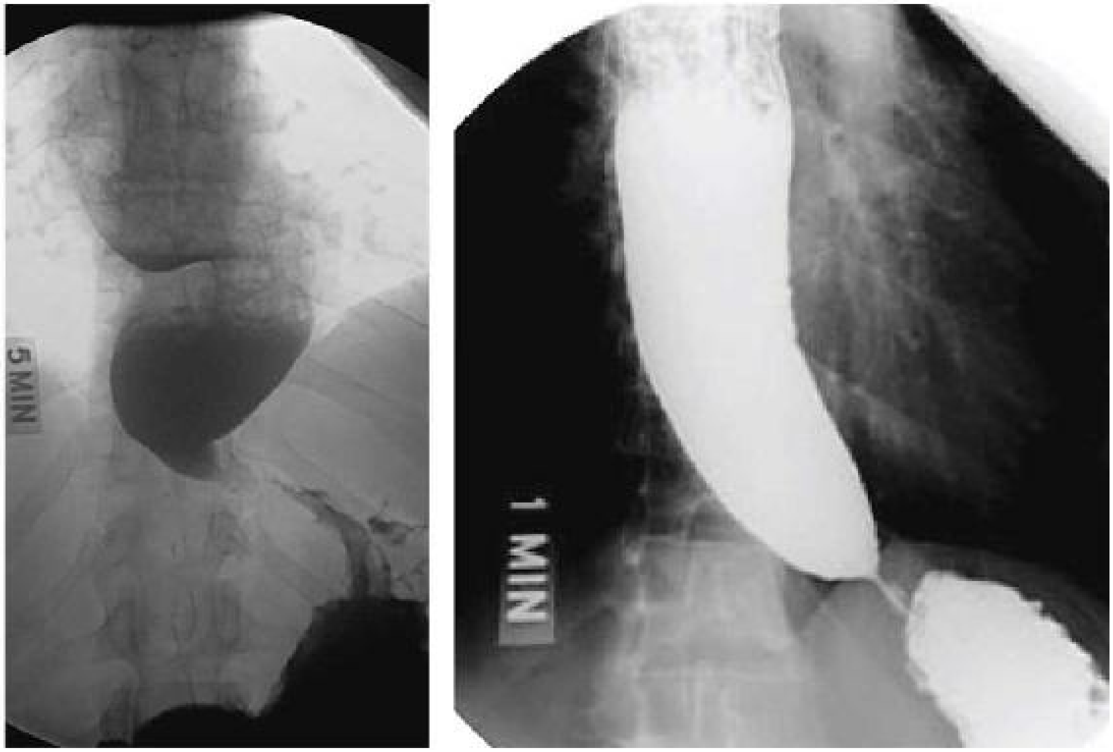

FIGURA 347.5 Acalasia com dilatação do esôfago, afilamento na junção gastresofágica e um nível hidroaéreo intraesofágico. A imagem à *esquerda* demonstra uma deformidade sigmóidea com doença muito avançada.

***A.* Acalasia clássica**

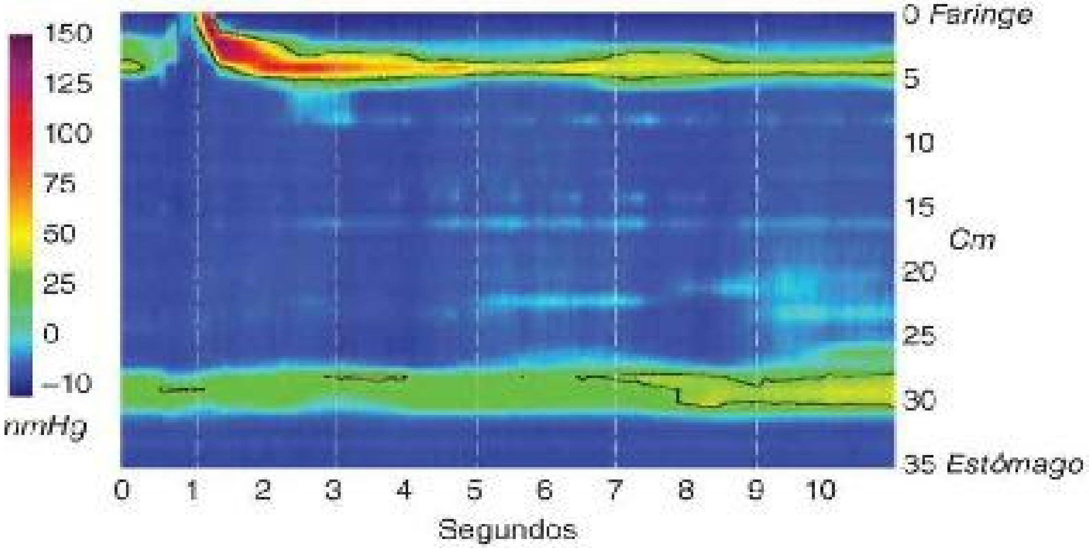

***B.* Acalasia com compressão**

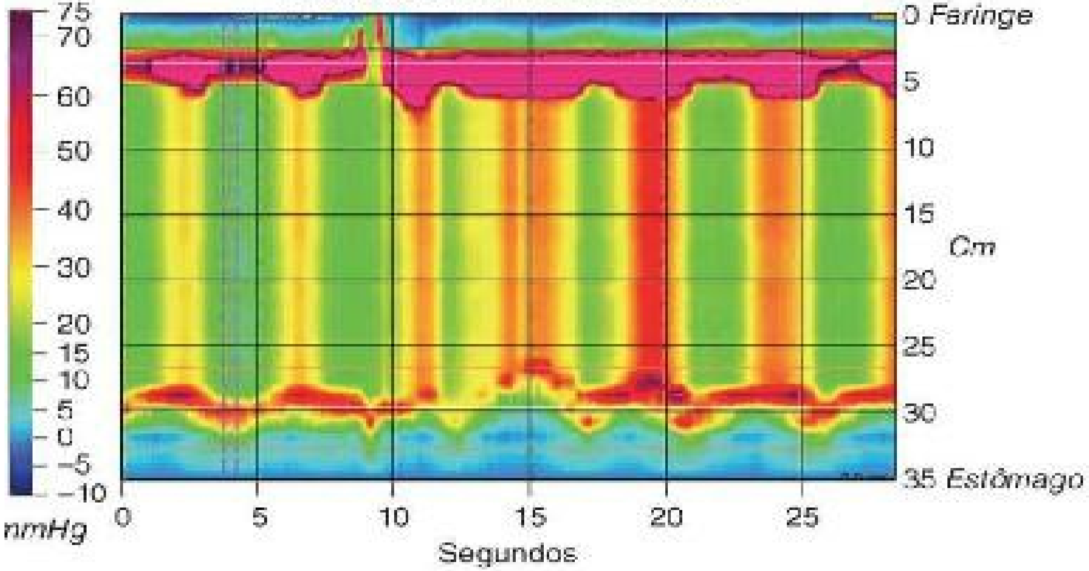

***C.* Acalasia espástica**

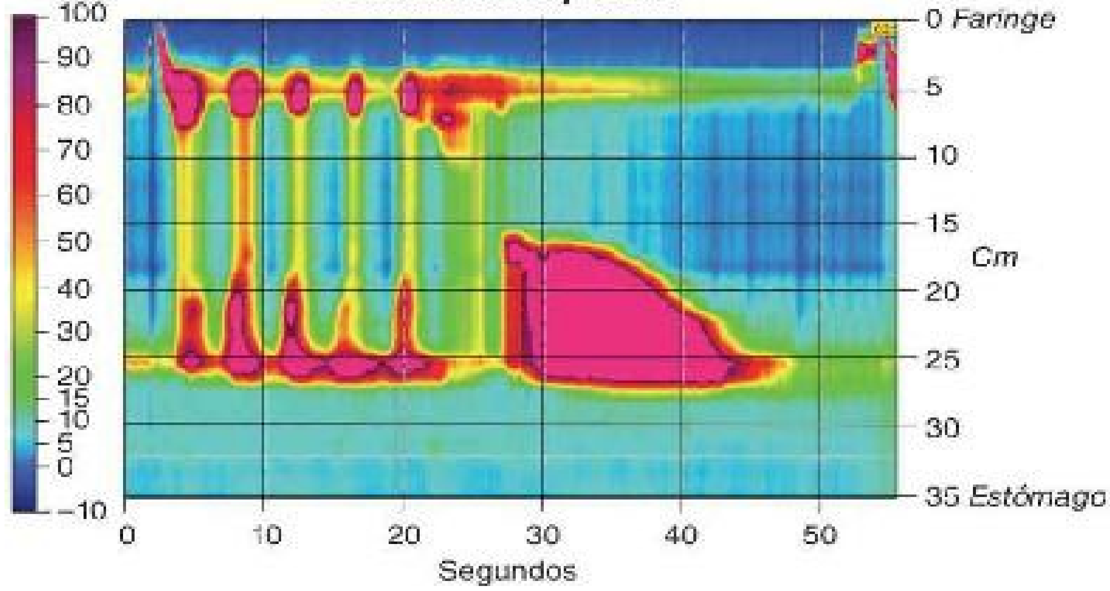

FIGURA 347.6 Três subtipos de acalasia: clássica (*A*), com compressão esofágica (*B*) e espástica (*C*) com imagens da topografia de pressão. Todos os três caracterizam-se pela redução do relaxamento do esfincter esofágico inferior (EEI) e ausência de peristalse. Entretanto, a acalasia clássica evidencia-se por pressurização mínima do corpo esofágico, mas há pressurização líquida significativa na acalasia com compressão esofágica, enquanto a acalasia espástica caracteriza-se pelas contrações espásticas do esôfago.

A acalasia não pode ser evitada ou revertida por qualquer intervenção terapêutica. O tratamento tem como objetivo reduzir a pressão do EEI, de forma que a gravidade e a pressurização esofágica promovam o esvaziamento do esôfago. A peristalse raramente ou nunca volta ao normal. Porém, em muitos casos, resquícios de peristalse mascarados pela pressurização e dilatação esofágica antes do tratamento são demonstráveis após o tratamento efetivo. A pressão do EEI pode ser reduzida por tratamento farmacológico, dilatação com balão pneumático ou miotomia cirúrgica. Nenhum estudo controlado de grande porte avaliou as alternativas terapêuticas, e existem controvérsias quanto à abordagem mais eficaz. Os tratamentos farmacológicos são relativamente ineficazes, mas em geral são usados como medida temporizadora. Os nitratos ou os bloqueadores do canal de cálcio são administrados antes das refeições, mas recomenda-se cautela em razão dos seus efeitos na pressão arterial. A toxina botulínica injetada no EEI durante a endoscopia inibe a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas e melhora a disfagia em cerca de 66% dos casos por pelo menos 6 meses. A sildenafila ou outros inibidores da fosfodiesterase reduzem, de modo eficaz, a pressão do EEI, mas questões práticas limitam sua eficácia clínica na acalasia.

Os únicos tratamentos duradouros para a acalasia são a dilatação pneumática e a miotomia de Heller. A dilatação pneumática, cuja eficácia relatada varia de 32 a 98%, é uma técnica endoscópica que utiliza um balão dilatador cilíndrico não complacente, que é posicionado ao longo do EEI e inflado até um diâmetro entre 3 e 4 cm. A principal complicação é perfuração, com uma incidência relatada de 0,5 a 5%. O procedimento cirúrgico mais realizado nos pacientes com acalasia é a miotomia laparoscópica de Heller, em geral combinada com uma cirurgia antirrefluxo (fundoplicatura parcial); resultados bons a excelentes são relatados em 62 a 100% dos casos. Um ensaio controlado e randomizado europeu demonstrou uma taxa de resposta equivalente de cerca de 90% para a dilatação pneumática e a miotomia laparoscópica de Heller com 2 anos de seguimento. Ocasionalmente, os pacientes com doença avançada não respondem à dilatação pneumática ou à miotomia de Heller.

Nesses casos refratários, a ressecção do esôfago com tração do estômago ou interposição de um segmento do cólon transverso pode ser a única opção antes da alimentação por gastrostomia.

Foi introduzida uma abordagem endoscópica para a miotomia do EEI, chamada de miotomia esofágica por via oral. Essa técnica envolve a criação de um túnel dentro da parede esofágica por meio do qual é feita uma transecção do músculo circular do EEI e do esôfago distal com eletrocautério. Os estudos de curto prazo sobre a eficácia mostraram resultados favoráveis. As potenciais vantagens em relação à abordagem laparoscópica convencional incluem a evitação da ruptura cirúrgica do hiato diafragmático e uma recuperação mais rápida.

Nos pacientes que não são tratados ou fazem tratamento inadequado, a dilatação do esôfago predispõe à esofagite de estase. A esofagite de estase prolongada é a explicação provável da associação entre acalasia e carcinoma de células escamosas do esôfago. Os tumores desenvolvem-se vários anos após a acalasia, em geral no esôfago acentuadamente dilatado; o risco global de desenvolver carcinoma de células escamosas é 17 vezes maior, quando comparado com os controles.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO (EED)

O EED evidencia-se por episódios de disfagia e dor torácica atribuível às contrações esofágicas anormais com relaxamento normal do EEI durante a deglutição. Exceto por essa definição, há pouco consenso quanto às demais características. A fisiopatologia e a história natural do EED não estão bem definidas. Radiograficamente, o EED caracteriza-se por contrações terciárias ou “esôfago em saca-rolhas” **(Fig. 347.7)**, mas em muitos casos tais anormalidades na verdade representam acalasia. Do ponto de vista da manometria, alguns autores sugeriram várias características definidoras, inclusive atividade descoordenada (“espástica”) do esôfago distal; contrações espontâneas e repetitivas; ou contrações prolongadas de amplitude alta. O consenso atual, derivado de estudos de manometria de alta resolução, é definir o espasmo pela ocorrência de contrações no esôfago distal com latência curta em relação ao tempo de contração faríngea, uma disfunção indicativa de déficit dos neurônios inibitórios no plexo mioentérico. Quando definido dessa maneira restritiva **(Fig. 347.8)**, o EED é na realidade muito menos comum do que a acalasia.

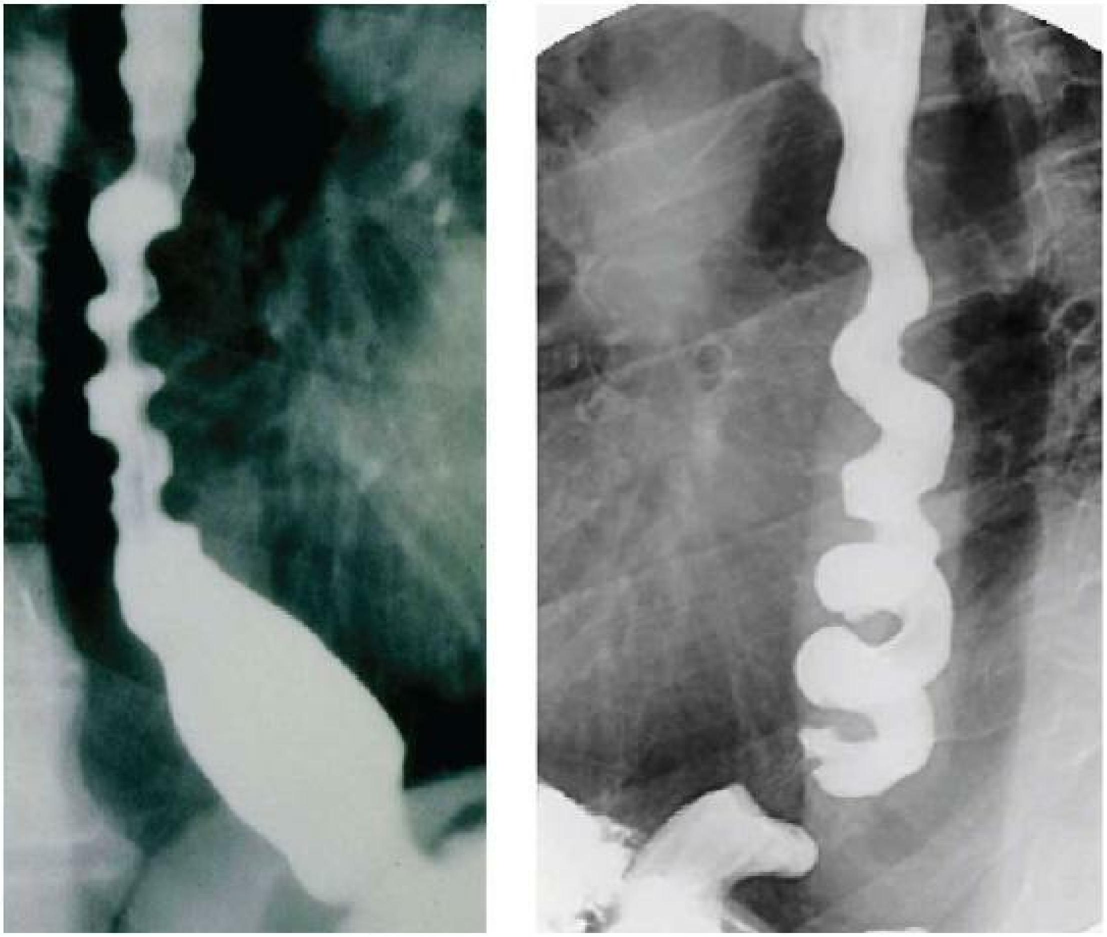

FIGURA 347.7 Espasmo esofágico difuso. O esôfago típico em "saca-rolha" é resultado da contração espástica da musculatura circular da parede esofágica; na verdade, essa musculatura é formada por músculos em disposição helicoidal. Tais anormalidades também são encontradas na acalasia espástica.

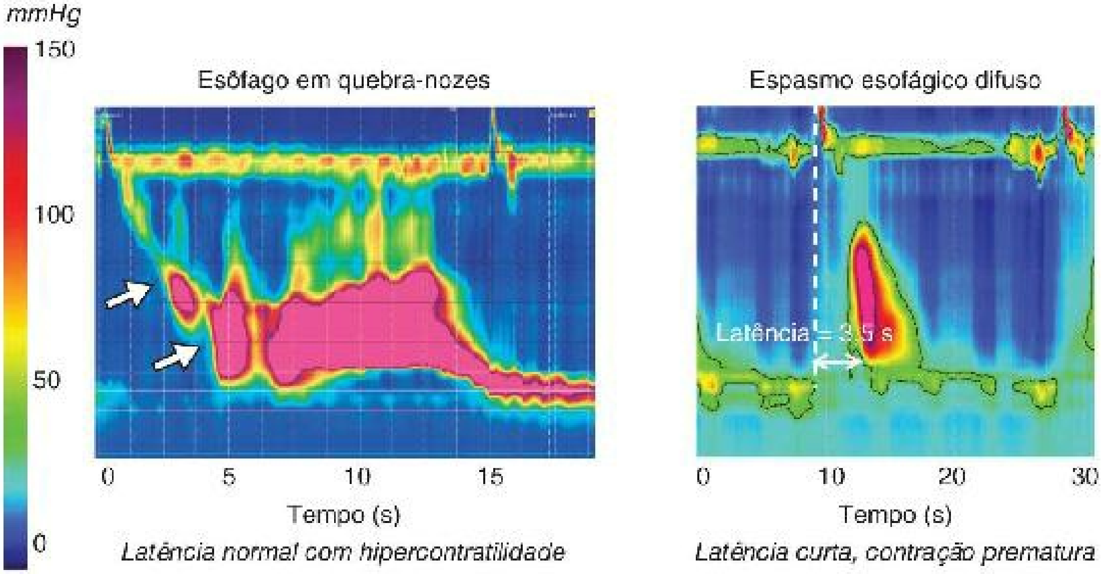

FIGURA 347.8 Topografia das pressões esofágicas das duas variantes principais de espasmo esofágico: "quebra-nozes" espástico (*à esquerda*) e espasmo esofágico

difuso (*à direita*). O "quebra-nozes" espástico é definido por contrações repetitivas e extraordinariamente vigorosas com início normal da peristalse e latência normal da contração. O espasmo esofágico difuso é semelhante, mas primariamente definido por uma contração de latência curta (prematura).

A dor torácica de origem esofágica é muito semelhante à angina do peito. Os indícios sugestivos de dor esofágica incluem dor sem relação com esforço, prolongada, que interrompe o sono, tem relação com as refeições, é aliviada por antiácidos e acompanha-se de pirose, disfagia ou regurgitação. Contudo, todas essas características podem também se sobrepor à dor torácica, que sempre deve ser a primeira hipótese diagnóstica. Além disso, mesmo dentro do espectro das doenças esofágicas, a dor torácica e a disfagia também são típicas da esofagite péptica ou infecciosa. O diagnóstico do EED deve ser firmado apenas após a exclusão desses distúrbios clínicos mais comuns por investigação diagnóstica e/ou tratamento.

Embora os critérios definidores ainda não estejam claros, o EED é diagnosticado por manometria. A endoscopia ajuda a detectar outras lesões estruturais e inflamatórias que podem causar dor torácica. Ao exame radiográfico, os indícios de EED incluem "esôfago em saca-rolhas", "esôfago em conta de rosário", pseudodivertículos ou ondulações do esôfago, mas todas essas configurações também podem ser encontradas na acalasia espástica. Em vista dessas imprecisões na definição do EED e da heterogeneidade resultante dos pacientes selecionados para inclusão em testes terapêuticos, não é surpreendente que os resultados das pesquisas sejam desapontadores. Existem apenas estudos não controlados de pequeno porte que demonstraram melhora com nitratos, bloqueadores do canal de cálcio, hidralazina, toxina botulínica e ansiolíticos. As únicas experiências controladas que demonstraram eficácia utilizaram um ansiolítico. O tratamento cirúrgico (miotomia longitudinal ou até mesmo esofagectomia) deve ser considerado apenas quando há emagrecimento extremo ou dor insuportável. Essas indicações são extremamente raras.

ACHADOS INESPECÍFICOS NA MANOMETRIA

Os exames manométricos realizados para investigar dor torácica e/ou disfagia comumente detectam anormalidades leves (p. ex., peristalse hipertensiva ou hipotensiva, EEI hipertensivo), as quais não são suficientes para diagnosticar acalasia ou EED. O significado dessas anormalidades não está esclarecido. Refluxo e diagnósticos psiquiátricos (sobretudo ansiedade e depressão) são comuns entre esses pacientes. Um limiar mais baixo para dor visceral e sintomas da síndrome do cólon irritável são detectados em mais de 50% desses pacientes. Por essa razão, o tratamento de tais pacientes deve ser voltado para o distúrbio esofágico mais comum – DRGE – ou para doenças mais sistêmicas como depressão ou neurose de somatização que porventura sejam encontradas.

DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO (DRGE)

A definição atual de DRGE engloba um conjunto de distúrbios que têm em comum o fato de que são causados pelo refluxo gastresofágico, que causa sintomas incômodos ou diversas manifestações esofágicas e extraesofágicas potenciais. Algumas estimativas sugeriram que 15% dos americanos adultos sejam afetados pela DRGE, embora tais estimativas tenham sido baseadas unicamente em estudos populacionais sobre pirose crônica autorreferida. Com relação ao esôfago, o espectro das lesões inclui esofagite, estenose, esôfago de Barrett e adenocarcinoma **(Fig. 347.9)**. Um fator particularmente preocupante é a incidência crescente do adenocarcinoma de esôfago, representando uma tendência epidemiológica compatível com a incidência crescente da DRGE. Nos EUA, no ano de 2013, houve cerca de 8.000 casos novos de adenocarcinoma de esôfago (a metade de todos os cânceres do esôfago); alguns estudos sugeriram que a carga gerada por essa doença tenha aumentado em 2 a 6 vezes nos últimos 20 anos.

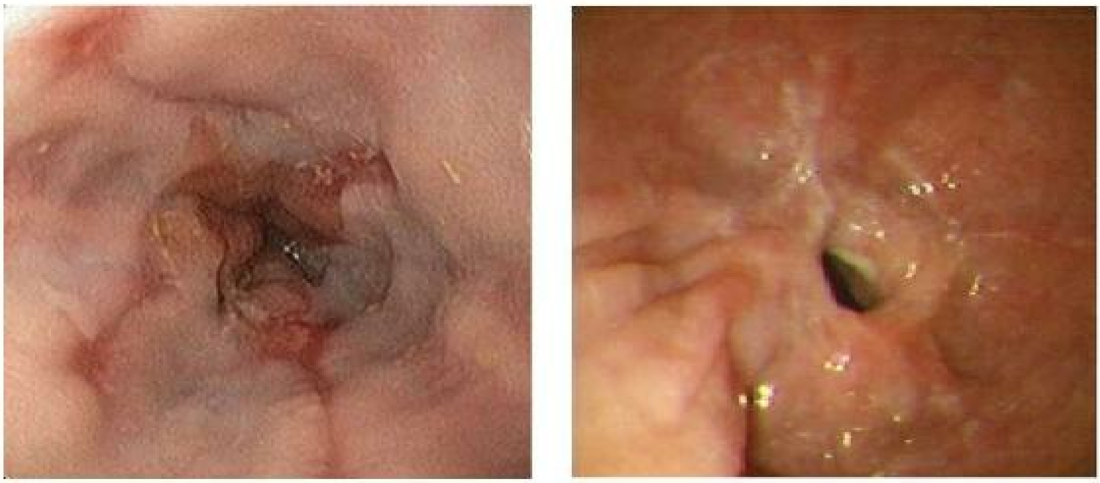

A Esofagite erosiva

B Estenose do esôfago com esofagite erosiva crônica

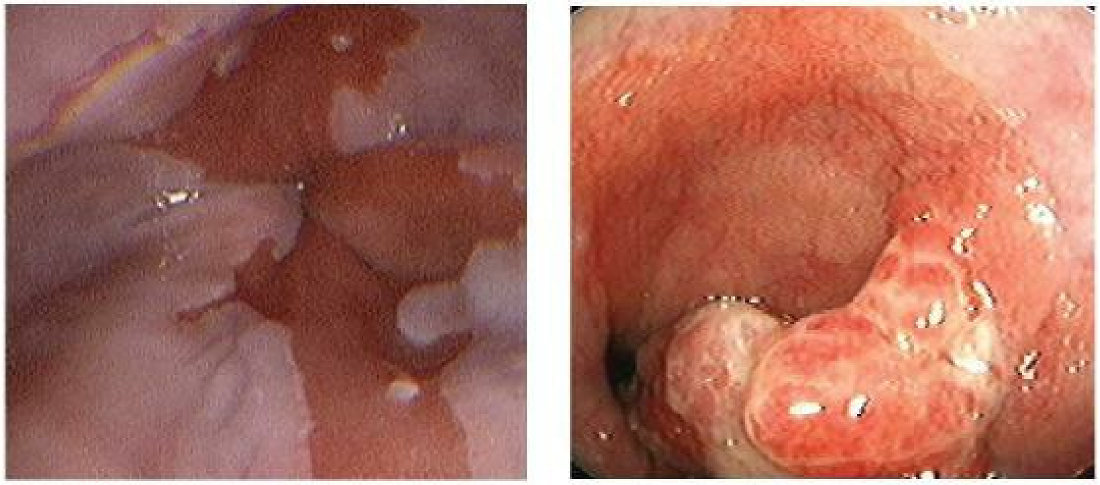

C Esôfago de Barrett

D Adenocarcinoma esofágico com esôfago de Barrett

FIGURA 347.9 Aspectos endoscópicos da esofagite péptica (***A***), da estenose péptica (***B***), da metaplasia de Barrett (***C***) e do adenocarcinoma desenvolvido em uma área do esôfago de Barrett (***D***).

FISIOPATOLOGIA

O subgrupo mais bem definido de pacientes com DRGE, embora represente a minoria dos casos totais, tem esofagite. A esofagite ocorre quando o ácido gástrico e a pepsina refluídos causam necrose da mucosa esofágica, que acarreta erosões e úlceras. É importante salientar que é normal encontrar algum grau de refluxo gastresofágico, que fisiologicamente está associado ao mecanismo da eructação (relaxamento transitório do EEI), mas a esofagite resulta do refluxo excessivo, em geral acompanhado de eliminação reduzida do suco gástrico refluído. A limitação do refluxo a um nível fisiologicamente desejável depende da integridade anatômica e fisiológica da junção esofagogástrica, um esfincter complexo formado pelo EEI e o diafragma crural circundante. Existem descritos três mecanismos principais responsáveis pela incompetência da junção esofagogástrica: (1) relaxamentos transitórios do EEI (reflexo vasovagal no qual o relaxamento do EEI é estimulado pela distensão do estômago); (2) hipotensão do EEI; ou (3) distorção anatômica da junção esofagogástrica, inclusive por hérnia de hiato. É importante ressaltar que o terceiro fator – distorção anatômica da junção esofagogástrica – é significativo por si mesmo e também porque interage com os dois primeiros mecanismos. Os relaxamentos transitórios do EEI são responsáveis por cerca de 90% do refluxo dos indivíduos normais ou dos pacientes com DRGE sem hérnia de hiato, mas os pacientes com hérnias de hiato têm um perfil de mecanismos mais heterogêneo. Entre os fatores que tendem a agravar o refluxo, independentemente do seu mecanismo, estão obesidade abdominal, gravidez, estados de hipersecreção gástrica, retardo do esvaziamento gástrico, supressão da peristalse esofágica e a glutonaria.

Depois do refluxo ácido, a peristalse devolve o líquido refluído ao estômago e sua eliminação é concluída com a neutralização do ácido residual pelo bicarbonato existente na saliva deglutida. Desse modo, duas causas de eliminação ácida mais lenta são peristalse anormal e salivação reduzida. O esvaziamento peristáltico reduzido pode ser atribuído à peristalse anormal ou ao refluxo coexistente associado a uma hérnia de hiato. Quando há refluxo coexistente, o líquido retido dentro de uma hérnia de hiato por deslizamento reflui de volta para o esôfago durante o relaxamento do EEI induzido pela deglutição, um fenômeno que não ocorre normalmente.

Um elemento intrínseco ao modelo fisiopatológico da DRGE é que o suco gástrico é deletério ao epitélio do esôfago. Contudo, a hipersecreção de ácido gástrico em geral não é o fator predominante da patogênese da esofagite. Uma exceção evidente é a síndrome de Zollinger-Ellison, que está associada à esofagite grave em cerca de 50% dos pacientes. Outra exceção é a gastrite crônica causada por *Helicobacter pylori*, que pode conferir um efeito protetor ao induzir gastrite atrófica com hipoacidez associada. A pepsina, a bile e as enzimas pancreáticas das secreções gástricas também podem lesar o epitélio esofágico, mas suas propriedades deletérias são atenuadas sem o meio ácido ou dependem da acidez para serem ativadas. A bile requer atenção porque persiste no material refluído, apesar do uso dos agentes supressores da acidez gástrica.

A bile pode atravessar a membrana celular e causar lesão celular grave em um meio pouco ácido e também foi implicada como cofator da patogênese da metaplasia de Barrett e do adenocarcinoma. Por essa razão, a causticidade do material gástrico refluído é atribuída a outros fatores além do ácido clorídrico.

SINTOMAS

Pirose e regurgitação são os sintomas típicos da DRGE. Disfagia e dor torácica são manifestações clínicas um pouco menos comuns. Em cada caso, vários mecanismos potenciais atuam de forma a produzir os sintomas e estendem-se muito além dos conceitos básicos de erosão da mucosa e ativação dos nervos sensoriais aferentes. Especificamente, a hipersensibilidade e a dor funcional são cada vez mais reconhecidas como cofatores. No entanto, a abordagem clínica predominante é o tratamento empírico com inibidores da acidez, reservando-se os exames complementares aos casos que não respondem. Exceções importantes a essa regra são os pacientes com dor torácica ou disfagia persistente, que pode indicar a existência de distúrbios mais graves. Quando há dor torácica, é importante considerar cuidadosamente a existência de doença cardíaca. No caso da disfagia persistente, o refluxo crônico pode resultar no desenvolvimento de estenose péptica ou adenocarcinoma, que se beneficiam quando diagnosticados precocemente e/ou tratados especificamente.

As síndromes extraesofágicas comprovadamente associadas à DRGE incluem tosse crônica, laringite, asma e erosões dentárias. Vários outros distúrbios, inclusive faringite, bronquite crônica, fibrose pulmonar, rinossinusite crônica, arritmias cardíacas, apneia do sono e pneumonia de aspiração repetida, também foram supostamente associados à DRGE. Entretanto, nos dois casos é importante enfatizar o termo “associação” em vez de “causalidade”. Em muitos casos, os distúrbios provavelmente coexistem porque os mecanismos patogênicos são semelhantes, embora não haja uma relação causal estrita. Os mecanismos potenciais das manifestações extraesofágicas da DRGE são regurgitação com contato direto entre o material refluído e as estruturas supraesofágicas, ou um reflexo vasovagal por meio do qual a ativação dos nervos aferentes esofágicos pelo refluxo desencadeia reflexos vagais eferentes, inclusive broncospasmo, tosse e arritmias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora costumem ser muito característicos, os sinais e os sintomas causados pela DRGE devem ser diferenciados dos sintomas associados às esofagites (infecciosa, farmacogênica ou eosinofílica), à doença ulcerosa péptica, à dispepsia, à cólica biliar, à doença arterial coronariana e aos distúrbios da motilidade esofágica. É de especial importância que a primeira consideração seja excluir doença arterial coronariana, em vista de suas implicações potencialmente fatais. As outras possibilidades do diagnóstico diferencial podem ser investigadas por endoscopia, radiografias contrastadas do trato gastrintestinal alto ou ultrassonografia das vias biliares, conforme a necessidade. Em geral, a diferenciação das causas de esofagite é conseguida facilmente por endoscopia com biópsias da mucosa, que são necessárias para detectar infecção ou inflamação eosinofílica. Quanto ao seu aspecto endoscópico, a esofagite infecciosa é difusa e tende a afetar muito mais o esôfago proximal do que a esofagite de refluxo. As úlceras associadas à esofagite péptica costumam ser isoladas e distais, enquanto as ulcerações infecciosas são puntiformes e difusas. Nos casos típicos, a esofagite eosinofílica apresenta vários anéis esofágicos, depressões lineares ou exsudato branco com distribuição puntiforme. As úlceras esofágicas causadas por fármacos geralmente são isoladas e profundas nos pontos de estreitamento do lúmen esofágico, sobretudo nas proximidades da carina, com preservação do esôfago distal.

COMPLICAÇÕES

As complicações da DRGE estão relacionadas com a esofagite crônica (sangramento e estenose) e com a relação entre DRGE e adenocarcinoma do esôfago. Contudo, a esofagite e as estenoses pépticas tornaram-se progressivamente mais raras após a introdução dos fármacos potentes que bloqueiam a secreção ácida. Por outro lado, a consequência histológica mais grave da DRGE é a metaplasia de Barrett, que está associada ao risco de adenocarcinoma esofágico; a incidência dessas lesões tem aumentado, em vez de diminuir, apesar da supressão ácida potente. A metaplasia de Barrett, reconhecida endoscopicamente por “línguas” de mucosa avermelhada estendendo-se dos segmentos proximais da junção gastresofágica **(Fig. 347.9)** ou, ao exame histopatológico, pela demonstração de metaplasia colunar especializada, está associada ao aumento substancial do risco de desenvolver adenocarcinoma do esôfago.

A metaplasia de Barrett pode evoluir para adenocarcinoma pelos estágios intermediários de displasia de graus baixo e alto **(Fig. 347.10)**. Em vista desse risco, as áreas de metaplasia de Barrett e em particular quaisquer áreas incluídas com irregularidade da mucosa devem ser cuidadosamente biopsiadas. O índice de malignização foi estimado em 0,1 a 0,3% ao ano, mas as variações da definição e da extensão da metaplasia de Barrett necessárias para firmar tal diagnóstico têm contribuído para a variabilidade e a inconsistência dessa estimativa de risco. O grupo sob risco mais alto é formado por homens brancos obesos em sua sexta década de vida. Contudo, embora seja realizada comumente, a utilidade do rastreamento endoscópico e dos programas de vigilância implantados para controlar o risco de desenvolver adenocarcinoma não está comprovada. Também é importante salientar que nenhuma evidência de alto nível confirma que o tratamento agressivo de supressão da secreção ácida ou as cirurgias antirrefluxo resultem na regressão do esôfago de Barrett ou impeçam o desenvolvimento do adenocarcinoma.

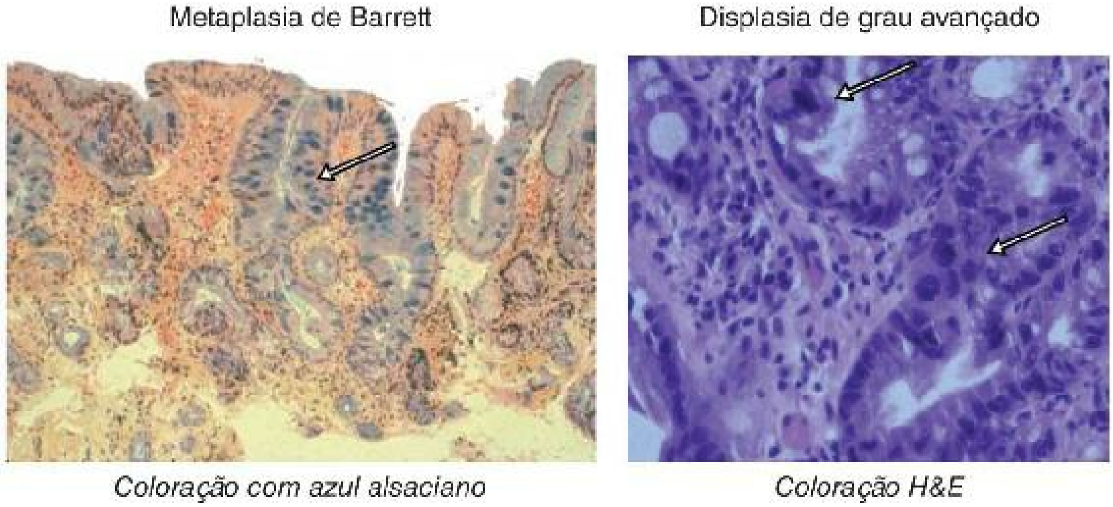
Metaplasia de Barrett

Displasia de grau avançado

Coloração com azul alsaciano

Coloração H&E

FIGURA 347.10 Histopatologia da metaplasia de Barrett e esôfago de Barrett com displasia de grau avançado. H&E, hematoxilina e eosina.

Embora ainda existam controvérsias quanto ao tratamento dos pacientes com esôfago de Barrett, a demonstração de displasia (principalmente quando é de grau avançado) requer alguma intervenção adicional. Além do índice elevado de progressão para adenocarcinoma, também há prevalência alta de câncer coexistente não diagnosticado com displasia avançada. No entanto, o tratamento ainda é controvertido. Esofagectomia, vigilância endoscópica intensiva e ablação da mucosa são defendidas como formas de tratamento. Atualmente, a esofagectomia é o padrão de referência no tratamento da displasia de alto grau em pacientes saudáveis sob outros aspectos com mínimo risco cirúrgico. Contudo, a taxa de mortalidade da esofagectomia tem oscilado entre 3 e 10%, além de causar morbidade expressiva. Esse fato, combinado com as evidências crescentes de eficácia do tratamento endoscópico com dispositivos de ablação por radiofrequência especialmente desenvolvidos, tem levado muitos especialistas a optar por esse tratamento como estratégia de manejo preferível.

TRATAMENTO

DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO (DRGE)

As modificações do estilo de vida são recomendadas rotineiramente como tratamento para a DRGE. De modo geral, elas recaem em três categorias: (1) evitar alimentos que diminuem a pressão do EEI, razão pela qual são “refluxogênicos” (isso costuma incluir alimentos gordurosos, álcool, hortelã, pimenta, alimentos derivados do tomate e, possivelmente, café e chá); (2) evitar alimentos ácidos que, intrinsecamente, causam irritação; e (3) adotar comportamentos que atenuem o refluxo e/ou a pirose. Em geral, existem evidências mínimas de eficácia dessas medidas. Contudo, a experiência clínica demonstra que alguns subgrupos de pacientes são beneficiados por certas recomendações específicas, dependendo da sua história singular e do seu perfil sintomatológico. Um paciente com distúrbio do sono causado por pirose noturna provavelmente seria beneficiado com a elevação da cabeceira do leito e evitando ingerir alimentos antes de deitar-se, mas tais recomendações seriam supérfluas para outro paciente sem sintomas noturnos. A recomendação aplicável mais amplamente é reduzir o peso. Ainda que não seja possível confirmar seu efeito benéfico no refluxo, há uma relação epidemiológica clara entre índice de massa corporal e DRGE; além disso, os benefícios secundários à saúde advindos da redução do peso são inquestionáveis.

A abordagem farmacológica principal para o tratamento da DRGE é a utilização dos inibidores da secreção ácida gástrica, e existem dados abundantes demonstrando sua eficácia. A redução farmacológica da acidez do suco gástrico não impede o refluxo, mas atenua os sintomas causados pelo refluxo e possibilita a cicatrização da esofagite. A hierarquia de eficácia entre os diversos fármacos corresponde à sua potência como antissecretores. Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são mais eficazes que os antagonistas do receptor 2 de histamina (AR_2H) e ambos são superiores a um placebo. Não existem diferenças entre os IBP, e o aumento das doses produz apenas benefícios modestos.

Paradoxalmente, a frequência e a gravidade percebidas da pirose não se correlacionam diretamente com a presença ou a gravidade da esofagite. Quando os tratamentos para DRGE são avaliados em termos de controle da pirose, a eficácia e as diferenças entre os fármacos são menos nítidas do que quando se pretende cicatrizar a esofagite. Embora a mesma hierarquia geral de eficácia seja aplicável, os índices de eficácia observados são menores e variam bastante, e isso provavelmente reflete a heterogeneidade dos pacientes tratados.

Os sintomas do refluxo tendem a ser crônicos, independentemente da esofagite. Desse modo, uma abordagem terapêutica comum é recomendar tratamento por tempo indefinido com IBP ou AR_2H, conforme a necessidade de forma a controlar os sintomas. Os efeitos colaterais do tratamento com IBP costumam ser mínimos. A absorção de vitamina B_{12} e ferro pode ser comprometida, e a suscetibilidade às infecções entéricas (principalmente colite por *Clostridium difficile*) aumenta com o tratamento. Estudos populacionais também sugeriram uma discreta elevação no risco de fratura óssea com o uso crônico de IBP, sugerindo um prejuízo da absorção de cálcio, mas estudos prospectivos não corroboraram essa hipótese. Contudo, como com qualquer medicamento, a dose do IBP deve ser a mínima necessária para a indicação clínica.

A fundoplicatura laparoscópica de Nissen, na qual o estômago proximal é envolvido em torno do esôfago distal de maneira a formar uma barreira antirrefluxo, é uma alternativa cirúrgica para o tratamento da DRGE crônica. Assim como ocorre com o tratamento à base de IBP, as evidências quanto à utilidade da fundoplicatura são mais evidentes para o tratamento da esofagite, e ensaios controlados sugeriram que sua eficácia seja semelhante à do tratamento com IBP. Entretanto, os efeitos benéficos da fundoplicatura devem ser contrapostos aos efeitos deletérios potenciais, inclusive morbimortalidade operatória, disfagia pós-operatória, insucesso ou recidiva com necessidade de uma segunda intervenção, incapacidade de eructar e acentuação da distensão, da flatulência e das queixas intestinais após a cirurgia.

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

No mundo, a esofagite eosinofílica (EE) tem sido diagnosticada com frequência crescente em adultos e crianças. As estimativas atuais de prevalência identificaram 4 a 6 casos por 10.000 com predileção por homens brancos. A prevalência crescente da EE é atribuível a uma combinação de incidência e reconhecimento crescentes desse problema. Embora não esteja totalmente esclarecida, também há superposição entre EE e DRGE, o que dificulta o diagnóstico da doença.

A EE é diagnosticada com base na combinação de sintomas esofágicos típicos e biópsias da mucosa esofágica demonstrando inflamação do epitélio escamoso do esôfago com predomínio de eosinófilos. As etiologias alternativas da eosinofilia esofágica incluem DRGE, hipersensibilidade aos fármacos, doenças do tecido conectivo, síndrome hipereosinofílica e infecção. As evidências disponíveis hoje indicam que a EE seja um distúrbio imunológico induzido pela sensibilização antigênica dos indivíduos suscetíveis. Há um papel importante dos fatores dietéticos na patogênese e no tratamento da EE. Alérgenos respiratórios também podem contribuir, mas essas evidências são mais fracas. A história natural da EE não está clara, mas foi observado um risco aumentado de estenose esofágica conforme a duração da doença não tratada.

A EE deve ser fortemente considerada em crianças e adultos com disfagia e impactação de alimento no esôfago. Em pré-adolescentes, a apresentação dos sintomas de EE inclui dor torácica ou abdominal, náuseas, vômitos e aversão a alimentos. Outros sintomas em adultos podem ser dor torácica atípica e pirose, sobretudo quando esta última queixa é refratária ao tratamento com IBP. A maioria dos pacientes tem história de atopia, inclusive alergia alimentar, asma, eczema ou rinite alérgica. A eosinofilia em sangue periférico é demonstrável em até 50% dos pacientes, mas a especificidade desse achado é problemática em casos de atopia concomitante. Os achados característicos no esôfago à endoscopia são a perda de marcas vasculares (edema), múltiplos anéis esofágicos, depressões mucosas com orientação longitudinal e exsudato puntiforme **(Fig. 347.11)**. A confirmação histológica é conseguida com a demonstração de eosinofilia na mucosa esofágica (em geral, ±15 eosinófilos por campo de grande aumento) (Fig. 347.12).

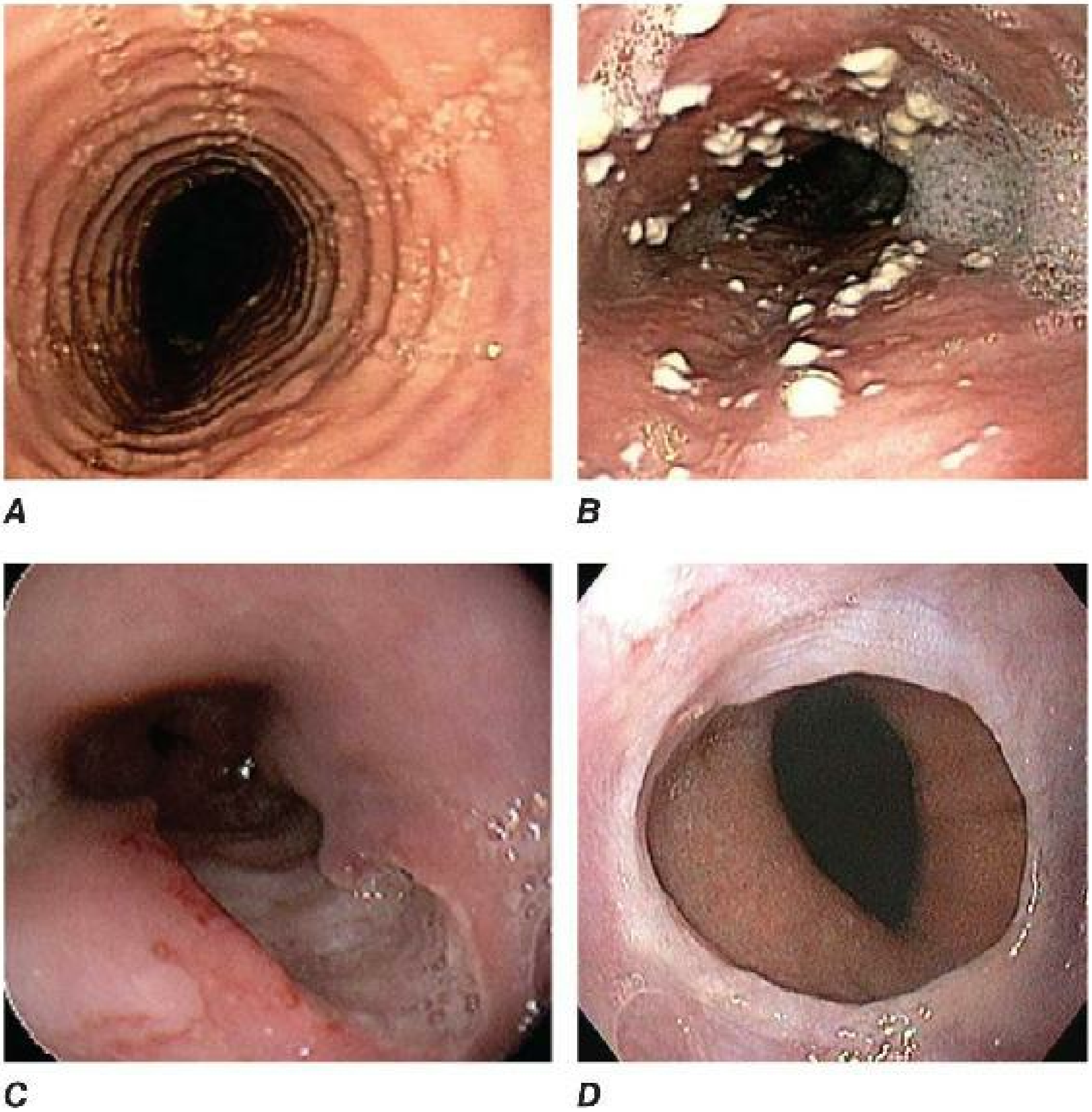

FIGURA 347.11 Aspectos endoscópicos da esofagite eosinofílica (EE) (*A*), da esofagite por *Candida* (***B***), de uma úlcera gigante associada ao HIV (***C***) e de um anel de Schatzki (***D***).

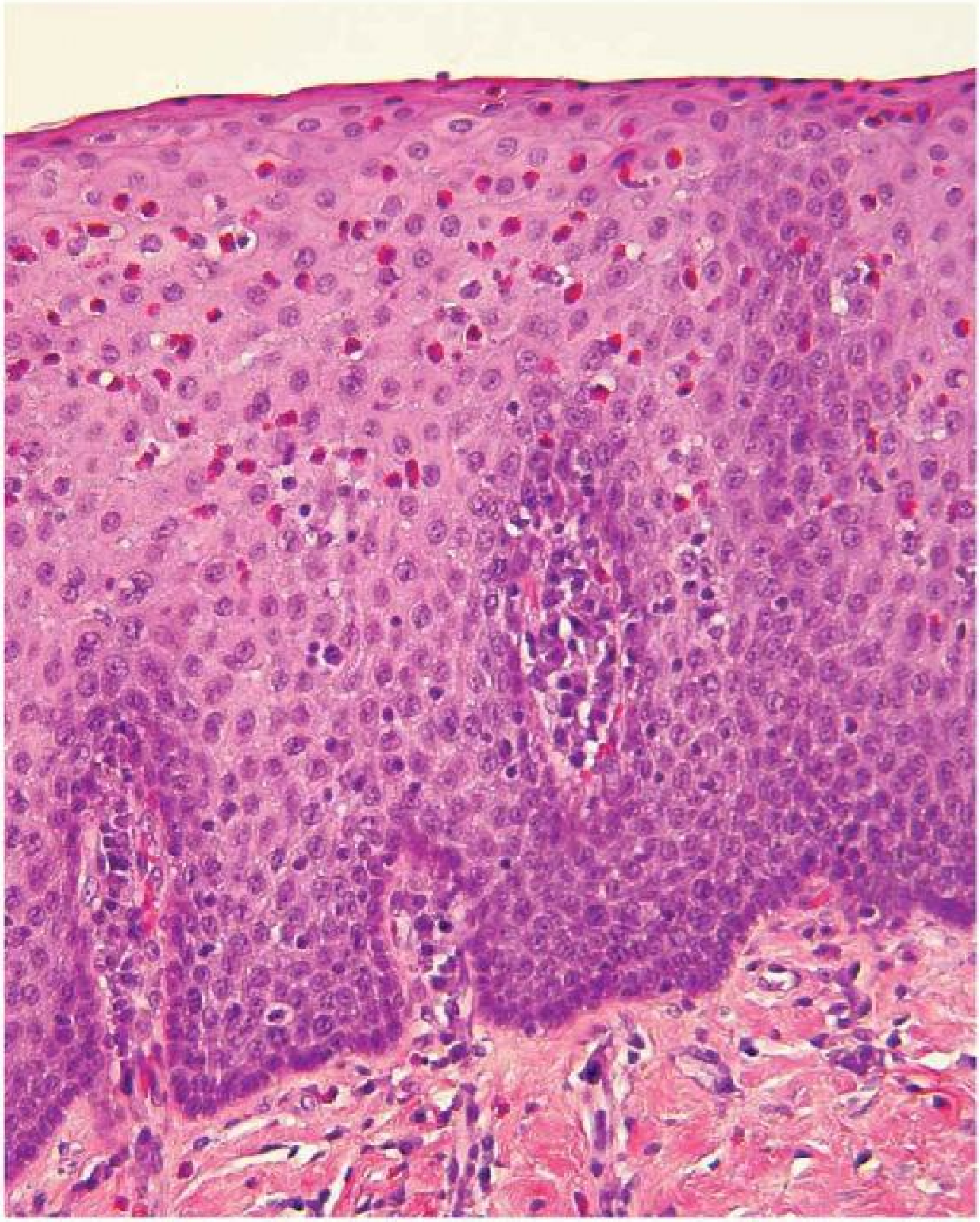

FIGURA 347.12 Histopatologia da esofagite eosinofílica (EE) demonstrando infiltração densa do epitélio escamoso do esôfago por eosinófilos. Estão presentes outras características de hiperplasia de células basais e fibrose da lâmina própria. A inflamação eosinofílica também pode ser vista na doença do refluxo gastresofágico.

As complicações da EE incluem estenose esofágica, estreitamento do calibre esofágico, impactação de alimentos e perfuração esofágica.

Os objetivos do manejo da EE são o controle dos sintomas e a prevenção das complicações. Após a demonstração de eosinofilia esofágica, os pacientes costumam receber um teste terapêutico com IBP como medida para excluir uma contribuição da

DRGE para a inflamação da mucosa esofágica. A eosinofilia esofágica responsiva ao IBP, caracterizada por eliminação da eosinofilia mucosa, ocorre em 30 a 50% dos casos suspeitos de EE. Os pacientes com sintomas persistentes de inflamação eosinofílica após a terapia com IBP são subsequentemente considerados para tratamentos da EE, como dietas de eliminação ou glicocorticoides tópicos deglutidos. Dietas com fórmulas elementares são uma terapia altamente efetiva estudada primariamente em crianças, mas têm limitações devido à palatabilidade. Deve-se observar que a testagem de alergia por meio de IgE sérica ou testes cutâneos tem demonstrado pouca sensibilidade e especificidade na identificação dos alimentos que incitam a resposta inflamatória esofágica. Os testes de alergia combinando testes de punção cutânea e testes oclusivos têm sido efetivos em crianças com EE, mas há necessidade de validação adicional. A eliminação empírica de alergias alimentares comuns (leite, ovos, soja, nozes e frutos do mar) seguida pela reintrodução sistemática tem sido uma terapia dietética efetiva em crianças e adultos com EE. O objetivo da abordagem da dieta de eliminação é a identificação de um único desencadeante alimentar ou de um pequeno número de desencadeantes alimentares. Os glicocorticoides tópicos deglutidos (propionato de fluticasona ou budesonida) são altamente efetivos, mas a recorrência da doença é comum após a cessação da terapia. Os glicocorticoides sistêmicos são reservados aos pacientes graves com sintomas refratários às medidas terapêuticas menos agressivas. A dilatação esofágica é muito efetiva para alívio da disfagia em pacientes com fibroestenose. A dilatação deve ser realizada de maneira conservadora devido ao risco de laceração mural profunda ou perfuração do esôfago de paredes rígidas como é característico da doença.

ESOFAGITE INFECCIOSA

Com a utilização crescente da imunossupressão para transplantes de órgãos, doenças inflamatórias crônicas e quimioterapia, além da epidemia de Aids, as infecções por espécies *Candida*, herpes-vírus e citomegalovírus (CMV) tornaram-se relativamente comuns. Embora seja rara, a esofagite infecciosa também ocorre nos pacientes imunocompetentes e, entre eles, os patógenos mais comuns são herpes-vírus simples e *Candida albicans*. Entre os pacientes com Aids, a esofagite infecciosa torna-se mais comum à medida que a contagem de células CD4 declina; essa condição é rara quando a contagem de CD4 é >200, mas é comum quando a contagem é <100. O próprio HIV também pode estar associado a uma síndrome autolimitada de ulceração esofágica aguda com úlceras orais e erupção cutânea maculopapulosa por ocasião da soroconversão. Além disso, alguns pacientes com doença avançada têm úlceras esofágicas profundas e persistentes durante o tratamento com glicocorticoides orais ou talidomida. Entretanto, com a utilização generalizada dos inibidores de protease, tem ocorrido redução dessas complicações da infecção pelo HIV.

Independentemente do agente infeccioso, odinofagia é um sintoma típico da esofagite infecciosa, embora também seja comum encontrar disfagia, dor torácica e hemorragia. A odinofagia não é comum com a esofagite de refluxo e, por essa razão, sua ocorrência sempre deve sugerir a possibilidade de outra etiologia.

ESOFAGITE POR *CANDIDA*

A *Candida* é encontrada normalmente na garganta, mas pode tornar-se patogênica e causar esofagite nos indivíduos imunossuprimidos; a espécie mais comum é *C. albicans*. A esofagite por *Candida* também ocorre quando há estase esofágica secundária aos distúrbios da motilidade esofágica e aos divertículos. Os pacientes queixam-se de odinofagia e disfagia. Quando há candidíase oral, o tratamento empírico é suficiente, mas é comum ocorrer coinfecção, e a persistência dos sintomas deve indicar a necessidade de endoscopia imediata com biópsia, que é o exame diagnóstico mais útil. A esofagite por *Candida* tem aspecto característico de placas brancas friáveis. Em casos raros, esse tipo de esofagite é complicado por sangramento, perfuração, estenose ou disseminação sistêmica. O fluconazol oral (200 a 400 mg no primeiro dia e, em seguida, 100 a 200 mg/dia) por 14 a 21 dias é o tratamento preferido. Os pacientes resistentes ao fluconazol podem responder ao itraconazol, voriconazol ou posaconazol. Como alternativa, os pacientes que não respondem satisfatoriamente ou que não conseguem deglutir fármacos orais podem ser tratados com uma equinocandina intravenosa (caspofungina 50 mg/dia, durante 7 a 21 dias).

ESOFAGITE HERPÉTICA

O herpes-vírus simples tipo 1 ou 2 pode causar esofagite. Vesículas no nariz e nos lábios podem coexistir, o que sugere uma etiologia herpética. O vírus varicela-zóster também pode causar esofagite nas crianças infectadas por varicela ou nos adultos com herpes-zóster. As anormalidades endoscópicas características incluem vesículas e pequenas úlceras em saca-bocado. Como as infecções causadas pelos herpes-vírus simples limitam-se ao epitélio escamoso, as biópsias retiradas das bordas das úlceras quase certamente demonstram os típicos núcleos em vidro fosco, corpúsculos de inclusão eosinofílica do tipo A de Cowdry e células gigantes. A cultura ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) ajudam a detectar cepas resistentes ao aciclovir. O aciclovir (200 mg VO 5 vezes ao dia por 7 a 10 dias) pode ser usado em hospedeiros imunocompetentes, embora a doença seja geralmente autolimitada após um período de 1 a 2 semanas em tais pacientes. Os pacientes imunocomprometidos são tratados com aciclovir (400 mg VO 5 vezes ao dia por 14 a 21 dias), fanciclovir (500 mg VO 3 vezes ao dia) ou valaciclovir (1 g VO 3 vezes ao dia). Em pacientes com odinofagia grave, o aciclovir intravenoso (5 mg/kg a cada 8 h por 7 a 14 dias) reduz a morbidade.

CITOMEGALOVÍRUS

A esofagite por CMV ocorre primariamente nos pacientes imunossuprimidos, sobretudo nos receptores de transplantes de órgãos. O CMV costuma ser ativado a partir de um estado latente. Ao exame endoscópico, as lesões desse tipo de esofagite evidenciam-se por úlceras serpiginosas sobre mucosa oral normal sob outros aspectos, principalmente no esôfago distal. As biópsias das bases das úlceras têm positividade diagnóstica mais alta porque demonstram os corpúsculos de inclusão nucleares ou citoplasmáticos grandes, que são patognomônicos da doença. A imuno-histologia com anticorpos monoclonais contra o CMV e os testes de hibridização *in situ* são úteis à confirmação precoce do diagnóstico. Os dados sobre o tratamento da esofagite por CMV são limitados. Os estudos sobre o tratamento da doença gastrintestinal pelo CMV mostraram eficácia com ganciclovir (5 mg/kg a cada 12 h IV) e foscarnet (90 mg/kg a cada 12 h IV). O valganciclovir (900 mg 2 vezes ao dia), uma formulação oral do ganciclovir, também pode ser usado. O tratamento deve ser mantido até que haja cicatrização, o que pode demorar 3 a 6 semanas. A terapia de manutenção pode ser necessária em pacientes com doença recidivante.

TRAUMA MECÂNICO E LESÃO IATROGÊNICA

PERFURAÇÃO ESOFÁGICA

A maioria dos casos de perfuração esofágica é causada por instrumentação ou traumatismo. Em outros casos, vômitos violentos ou ânsia de vômito podem causar ruptura espontânea na junção gastresofágica (síndrome de Boerhaave). Em casos mais raros, a perfuração é causada por esofagite corrosiva ou neoplasias malignas. A perfuração por instrumentação durante a endoscopia ou a colocação de tubos nasogástricos geralmente ocorre na hipofaringe ou na junção gastresofágica. A perfuração também pode ocorrer em uma área de estenose durante a dissolução endoscópica de impactação alimentar ou a dilatação do esôfago. A perfuração esofágica causa dor retrosternal pleurítica, que pode estar associada a pneumomediastino e enfisema subcutâneo. Mediastinite é uma complicação significativa da perfuração esofágica, e seu reconhecimento imediato é essencial à otimização do prognóstico. A TC do tórax é mais sensível para detectar ar no mediastino. A perfuração esofágica é confirmada por um exame contrastado da deglutição; em geral, o contraste Gastrografin é administrado antes da solução diluída de bário. O tratamento consiste em aspiração nasogástrica e antibióticos parenterais de espectro amplo com drenagem e reparo cirúrgico imediatos quando os vazamentos não estão contidos. O tratamento conservador com dieta zero e antibióticos (sem intervenção cirúrgica) pode ser suficiente nos casos de perfuração contida detectada precocemente. A aplicação endoscópica de grampos ou a colocação de um *stent* pode ser indicada para as perfurações iatrogênicas ou para os pacientes inoperáveis (p. ex., tumores perfurados).

LACERAÇÃO DE MALLORY-WEISS

Vômitos, ânsia de vômito ou tosse vigorosa podem provocar uma laceração parcial da junção gastresofágica, causa comum de hemorragia digestiva alta. A maioria dos pacientes apresenta hematêmese. A história de vômitos é esperada, mas nem sempre está evidente. Em geral, o sangramento regride de forma espontânea, mas os casos persistentes podem melhorar com aplicação tópica de epinefrina ou cauterização, aplicação endoscópica de grampos ou embolização angiográfica. A cirurgia raramente é necessária.

ESOFAGITE PÓS-IRRADIAÇÃO

A esofagite pós-irradiação pode complicar o tratamento dos cânceres torácicos, principalmente de mama e pulmão, e o risco é proporcional à dose de radiação. Os fármacos radiossensibilizantes como a doxorrubicina, a bleomicina, a ciclofosfamida e a cisplatina também aumentam o risco. A disfagia e a odinofagia podem persistir por semanas ou meses após o tratamento. A mucosa esofágica torna-se eritematosa, edemaciada e friável. Fibrose submucosa e alterações teciduais degenerativas com formação de estenoses podem ocorrer anos após a exposição à radiação. A exposição a doses de radiação acima de 5.000 cGy foi associada a risco mais elevado de estenose esofágica. O tratamento da esofagite aguda pós-irradiação consiste em medidas de suporte. As estenoses crônicas são manejadas com dilatação esofágica.

ESOFAGITE CORROSIVA

A lesão cáustica do esôfago após a ingestão de álcali ou, menos comumente, de ácidos pode ser acidental ou intencional como tentativa de suicídio. A inexistência de lesões orais não exclui a possibilidade de acometimento do esôfago. Desse modo, o exame endoscópico imediato é recomendável para avaliar e graduar a lesão da mucosa esofágica. A lesão corrosiva grave pode causar perfuração do esôfago, sangramento, estenose e morte. Nenhum estudo demonstrou que os glicocorticoides melhorem o prognóstico clínico da esofagite corrosiva aguda, e esses fármacos não são recomendados. A cicatrização das lesões cáusticas mais graves em geral está associada à formação de estenoses graves que, em geral, requerem dilatações repetidas.

ESOFAGITE POR COMPRIMIDOS

A esofagite por comprimidos ocorre quando um comprimido deglutido não consegue atravessar todo o esôfago e aloja-se em seu interior. Em geral, essa condição é atribuída aos hábitos inadequados de ingestão de comprimidos: beber pouco líquido com o comprimido ou deitar-se logo após ingerir um comprimido. A localização mais comum de retenção do comprimido é o terço médio do esôfago nas proximidades do cruzamento da aorta ou da carina. A compressão extrínseca causada por essas estruturas impede a passagem do comprimido ou da cápsula. Descrita inicialmente na década de 1970, existem relatados mais de 1.000 casos de esofagite por comprimidos, sugerindo que essa ocorrência seja comum. Vários fármacos foram implicados, porém os mais comuns são doxiciclina, tetraciclina, quinidina, fenitoína, cloreto de potássio, sulfato ferroso, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e bifosfonatos. Entretanto, praticamente qualquer fármaco pode causar esse tipo de esofagite se for ingerido de forma inadequada.

Os sintomas típicos da esofagite por comprimidos são dor torácica e odinofagia de início súbito. Nos casos típicos, a dor começa algumas horas após a ingestão ou desperta o indivíduo que dorme. A história clássica de ingestão de comprimidos dos fármacos reconhecidamente causadores desse problema evita a necessidade de realizar exames diagnósticos na maioria dos casos. Quando a endoscopia é realizada, evidencia-se ulceração ou inflamação localizada. Ao exame histológico, o quadro típico é de inflamação aguda. Em alguns casos, a TC do tórax demonstra espessamento do esôfago compatível com inflamação transmural. Embora esse tipo de esofagite costume regredir depois de alguns dias ou semanas, os sintomas podem persistir por meses e podem formar-se estenoses nos casos graves. Nenhum tratamento específico acelera comprovadamente o processo de cicatrização, mas os fármacos que bloqueiam a secreção ácida do estômago são prescritos comumente para aliviar o refluxo coexistente, que é um fator agravante. Quando a cicatrização resulta na formação de estenoses, a dilatação está indicada.

CORPO ESTRANHO E IMPACTAÇÃO DE ALIMENTOS

Alimentos ou corpos estranhos podem alojar-se no esôfago e causar obstrução total, o que, por sua vez, resulta em incapacidade de eliminar as secreções (espuma na boca) e dor torácica grave. A impactação alimentar pode ser causada por estenose, carcinoma, anel de Schatzki, esofagite eosinofílica ou simplesmente pela ingestão alimentar desatenta. Quando a impactação não regride de maneira espontânea, o alimento impactado pode ser removido por endoscopia. A administração de enzimas amaciantes de carne para facilitar a eliminação do bolo alimentar não é recomendável porque pode causar lesão do esôfago. Em alguns casos, o glucagon (1 mg por via IV) pode ser administrado antes da realização da desobstrução endoscópica. Após o tratamento de emergência, os pacientes devem ser avaliados quanto às possíveis causas de impactação e tratados conforme a indicação.

MANIFESTAÇÕES ESOFÁGICAS DE DOENÇA SISTÊMICA

ESCLERODERMIA E DOENÇAS VASCULARES DO COLÁGENO

A esofagite esclerodérmica (hipotensão do EEI e peristalse esofágica ausente) foi descrita inicialmente como manifestação clínica da esclerodermia ou outras doenças do colágeno vascular e parecia ser específica desses distúrbios. Entretanto, mais tarde, ficou evidente que tal termo não era apropriado, tendo sido descartado porque cerca de metade dos pacientes não tinham doença sistêmica detectável e, em geral, a doença do refluxo gastresofágico era a única associação demonstrável. Quando a esofagite esclerodérmica ocorre como manifestação de uma doença do colágeno vascular, as anormalidades histopatológicas consistem em infiltração e destruição da muscular própria do esôfago com deposição de colágeno e fibrose. A patogênese da peristalse suprimida e da hipotensão do EEI quando não há uma doença do colágeno vascular não está definida. Independentemente da causa subjacente, as anormalidades manométricas predispõem os pacientes à DRGE grave em consequência da disfunção da barreira formada pelo EEI e da eliminação dificultada do ácido refluído para o esôfago. Também pode haver disfagia, mas ela costuma ser leve e atenuada pela ingestão de alimentos na posição ereta e de líquidos para facilitar a passagem dos alimentos.

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

Vários distúrbios dermatológicos (pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, síndrome de Behçet e epidermólise bolhosa) podem afetar a orofaringe e o esôfago, principalmente o terço proximal com formação de vesículas, bolhas, membranas e estenoses. Em geral, o tratamento com glicocorticoide é eficaz. Líquen plano erosivo, síndrome de Stevens-Johnson e doença do enxerto *versus* hospedeiro também podem afetar o esôfago. A dilatação do esôfago pode ser necessária para tratar as estenoses.

348

Doença ulcerosa péptica e distúrbios relacionados

John Del Valle

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

A dor epigástrica em queimação que é exacerbada por jejum e que melhora com as refeições é um complexo de sintomas associado à doença ulcerosa péptica (DUP). Uma *úlcera* é definida como a ruptura da integridade da mucosa do estômago e/ou do duodeno, que resulta em defeito local ou uma escavação em razão de inflamação ativa. As úlceras ocorrem dentro do estômago e/ou do duodeno e, com frequência, são de natureza crônica. Os distúrbios ácido-pépticos são muito comuns nos Estados Unidos (EUA), e 4 milhões de indivíduos (entre casos novos e recidivas) são acometidos todo ano. Nos EUA, a prevalência da DUP ao longo da vida é de cerca de 12% nos homens e 10% nas mulheres. A DUP afeta de maneira significativa a qualidade de vida, visto que prejudica o bem-estar geral do paciente e contribui substancialmente para o absenteísmo no trabalho. Além disso, ocorrem cerca de 15.000 mortes por ano em consequência de DUP complicada. O impacto financeiro desses distúrbios comuns tem sido substancial, com um ônus estimado sobre os custos diretos e indiretos da assistência à saúde estimado em cerca de 6 bilhões de dólares por ano nos EUA, com 3 bilhões de dólares gastos em hospitalizações, 2 bilhões de dólares em consultas médicas e 1 bilhão de dólares em menor produtividade e dias perdidos de trabalho.

FISIOLOGIA GÁSTRICA

Apesar do ataque constante da mucosa gastroduodenal por inúmeros agentes nocivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas, fármacos e bactérias), a integridade é mantida por um complexo sistema que proporciona defesa e reparo da mucosa.

Anatomia gástrica O revestimento epitelial do estômago consiste em pregas que contêm fovéolas gástricas microscópicas, cada uma das quais se ramifica em quatro ou cinco glândulas gástricas constituídas por células epiteliais altamente especializadas. A composição das glândulas gástricas varia de acordo com a sua localização anatômica. As glândulas dentro da cárdia compreendem <5% da área glandular gástrica e contêm células mucosas e endócrinas. Cerca de 75% das glândulas gástricas são encontradas dentro da mucosa oxíntica e contêm células mucosas do cólon, parietais, principais, endócrinas, enterocromafins e tipo enterocromafim (ECL) **(Fig. 348.1)**. As glândulas pilóricas contêm células mucosas e endócrinas (incluindo as células produtoras de gastrina) e são encontradas no antro.

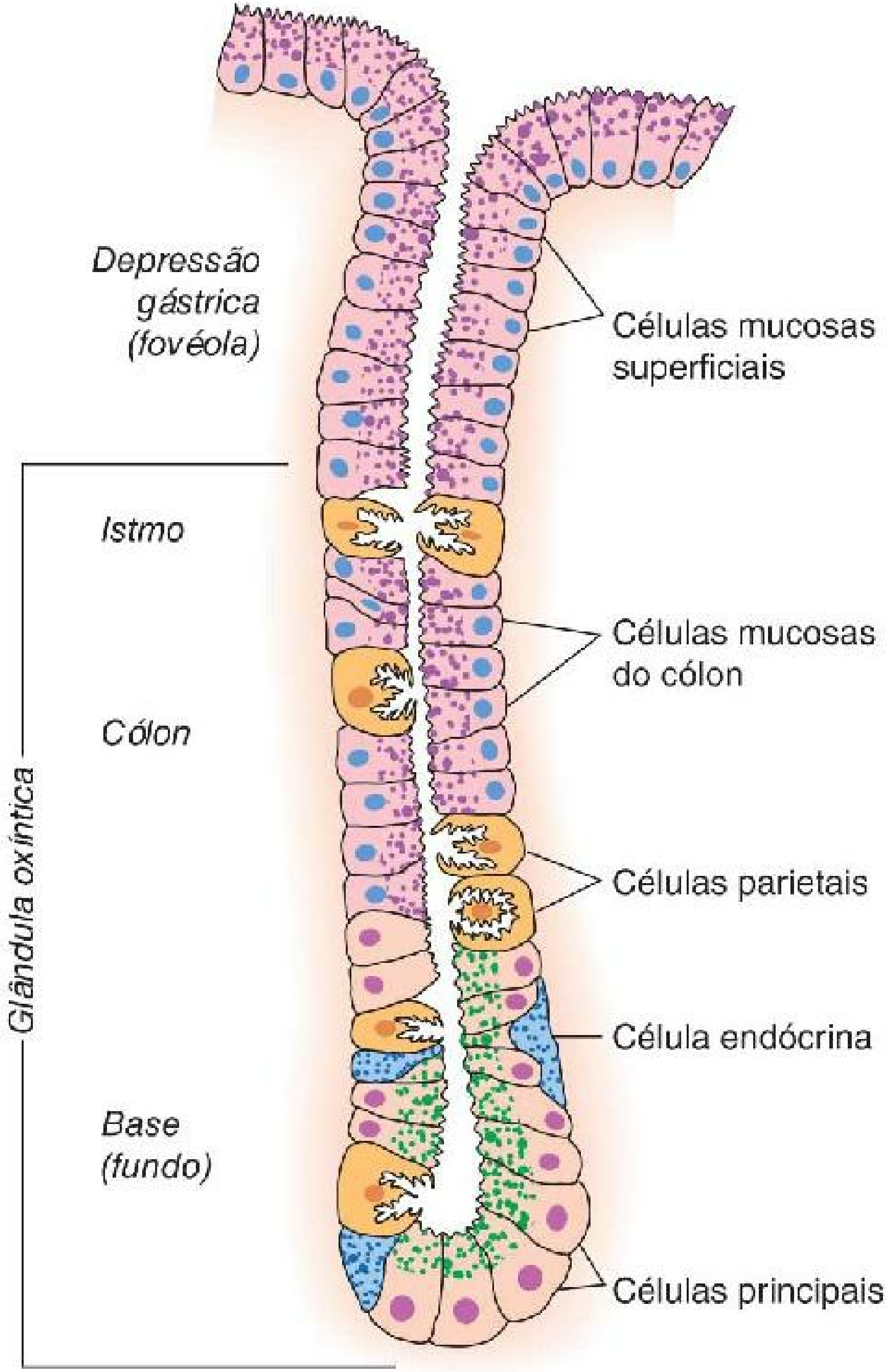
Depressão gástrica (fovéola)
Istmo
Cólon
Base (fundo)
Glândula oxíntica
Células mucosas superficiais
Células mucosas do cólon
Células parietais
Célula endócrina
Células principais

FIGURA 348.1 Representação diagramática da glândula gástrica oxíntica. *(Adaptada de S Ito, RJ Winchester: J Cell Biol 16:541, 1963.*

doi:10.1083/jcb.16.3.541. © 1963 Ito and Winchester.)

A célula parietal, também conhecida como célula oxíntica, geralmente é encontrada no cólon ou no istmo ou na glândula oxíntica. A célula parietal em repouso ou não estimulada possui tubulovesículas citoplasmáticas proeminentes e canalículos intracelulares que contêm microvilosidades curtas ao longo de sua superfície apical **(Fig. 348.2)**. A H^+,K^+-adenosina trifosfatase (ATPase) é expressa na membrana tubulovesicular; com a estimulação da célula, essa membrana, junto com as membranas apicais, transforma-se em uma densa rede de canalículos intracelulares apicais que contém microvilosidades longas. A secreção ácida, um processo que necessita de alta quantidade de energia, ocorre na superfície canalicular apical. Numerosas mitocôndrias (30 a 40% do volume celular total) geram a energia necessária para a secreção.

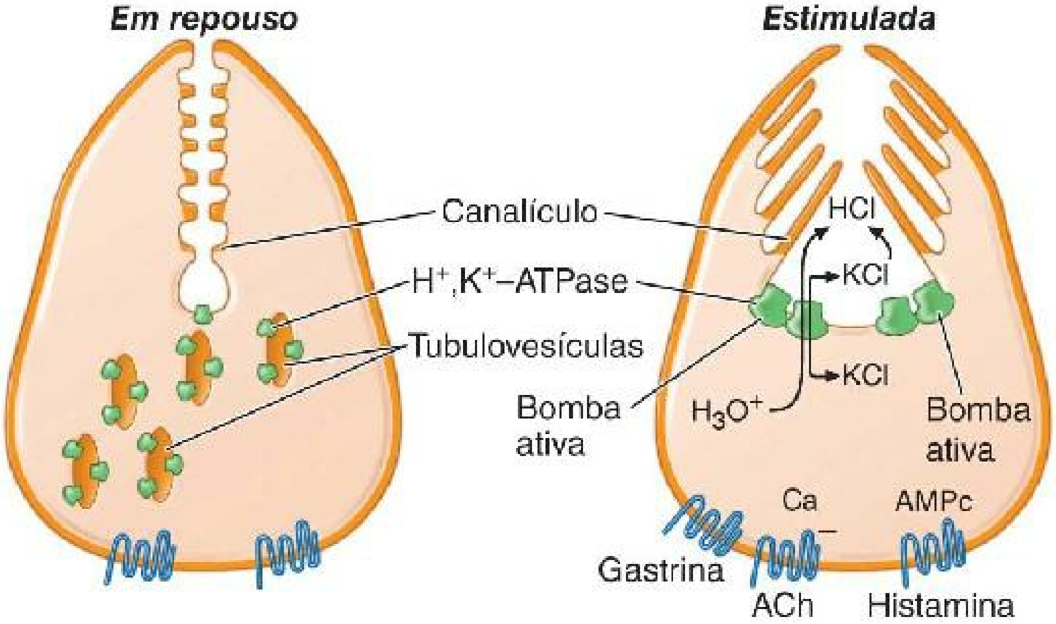

FIGURA 348.2 Célula parietal gástrica sendo transformada após a estimulação mediada por secretagogos. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico. *(Adaptada de SJ Hersey, G Sachs: Physiol Rev 75:155, 1995.)*

Defesa da mucosa gastroduodenal O epitélio gástrico é constantemente agredido por uma série de fatores nocivos endógenos, inclusive ácido clorídrico (HCl), pepsinogênio/pepsina e sais biliares. Além disso, um fluxo constante de substâncias exógenas, como medicações, álcool e bactérias, alcança a mucosa gástrica. Um sistema biológico altamente complexo atua para proporcionar a defesa necessária contra a lesão da mucosa e para proceder ao reparo de qualquer lesão que possa ocorrer.

O sistema de defesa da mucosa pode ser visto como uma barreira de três níveis, constituída por elementos pré-epiteliais, epiteliais e subepiteliais **(Fig. 348.3)**. A primeira linha de defesa é uma camada de muco e bicarbonato, que funciona como uma barreira físico-química para inúmeras moléculas, incluindo íons hidrogênio. O muco é secretado de maneira regulada pelas células epiteliais da superfície gastroduodenal. Consiste principalmente em água (95%) e em uma mistura de fosfolipídeos e glicoproteínas (mucina). O gel mucoso funciona como uma camada hídrica imóvel que dificulta a difusão de íons e moléculas, como a pepsina. O bicarbonato, que é secretado de maneira regulada pelas células epiteliais superficiais da mucosa gastroduodenal e liberado no gel mucoso, forma um gradiente de pH que varia de 1 a 2 na superfície luminal gástrica e que alcança 6 a 7 ao longo da superfície das células epiteliais.

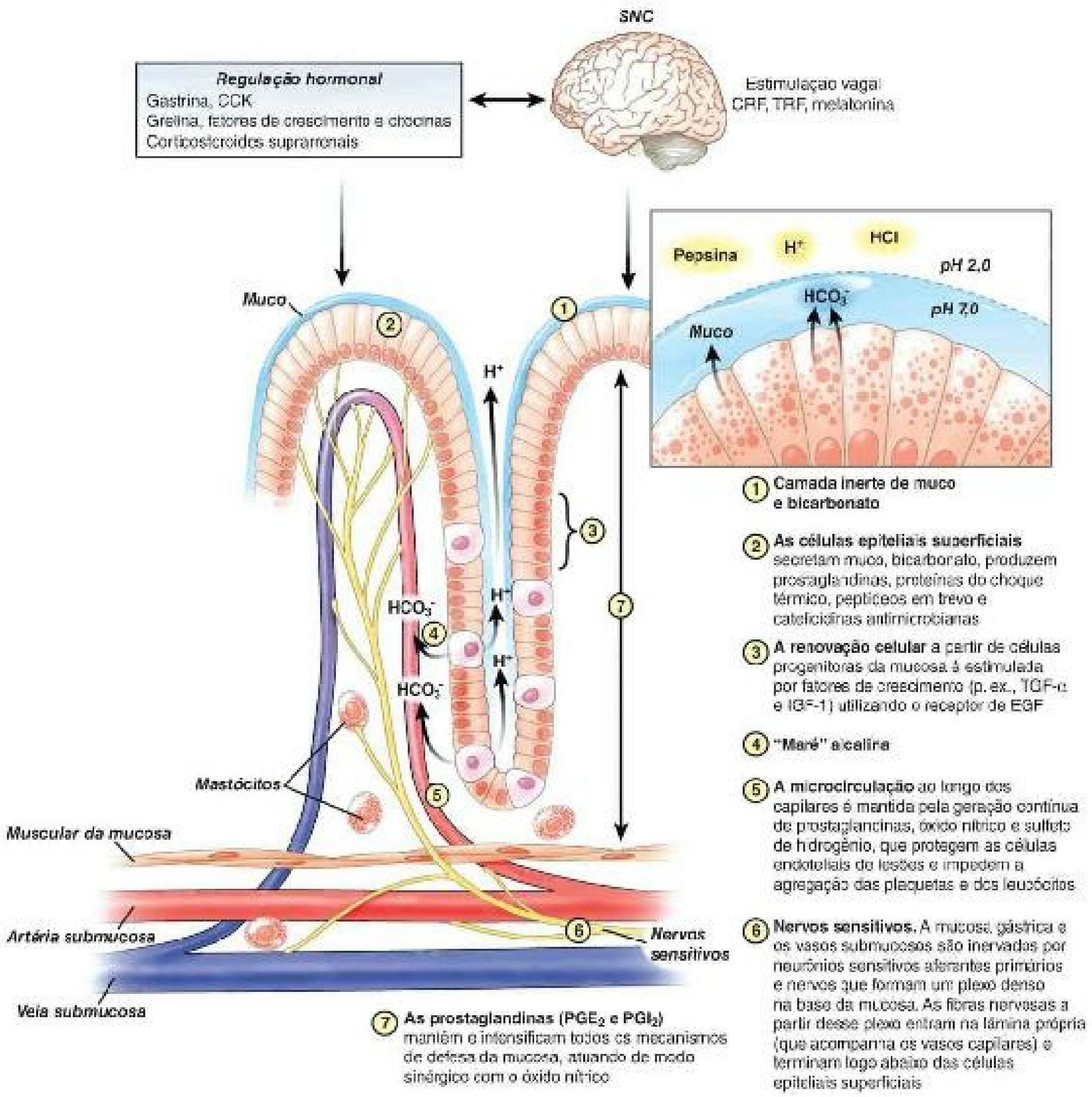
SNC
Regulação hormonal
Gastrina, CCK
Grelina, fatores de crescimento e citocinas
Corticosteroides suprarrenais
Estimulação vagal
CRF, TRF, melatonina
Pepsina
H^+
HCl
pH 2,0
HCO_3^-
pH 7,0
Muco
Muco
①
②
H^+
③
⑦
HCO_3^-
④
H^+
H^+
HCO_3^-
Mastócitos
⑤
Muscular da mucosa
Artéria submucosa
⑥
Nervos sensitivos
Veia submucosa

① **Camada inerte de muco e bicarbonato**

② **As células epiteliais superficiais** secretam muco, bicarbonato, produzem prostaglandinas, proteínas do choque térmico, peptídeos em trevo e catelicidinas antimicrobianas

③ **A renovação celular** a partir de células progenitoras da mucosa é estimulada por fatores de crescimento (p. ex., TGF-α e IGF-1) utilizando o receptor de EGF

④ **"Maré" alcalina**

⑤ **A microcirculação** ao longo dos capilares é mantida pela geração contínua de prostaglandinas, óxido nítrico e sulfeto de hidrogênio, que protegem as células endoteliais de lesões e impedem a agregação das plaquetas e dos leucócitos

⑥ **Nervos sensitivos.** A mucosa gástrica e os vasos submucosos são inervados por neurônios sensitivos aferentes primários e nervos que formam um plexo denso na base da mucosa. As fibras nervosas a partir desse plexo entram na lâmina própria (que acompanha os vasos capilares) e terminam logo abaixo das células epiteliais superficiais

⑦ **As prostaglandinas (PGE_2 e PGI_2)** mantêm e intensificam todos os mecanismos de defesa da mucosa, atuando de modo sinérgico com o óxido nítrico

FIGURA 348.3 Componentes envolvidos no processo de defesa e reparo da mucosa gastroduodenal. CCK, colecistocinina; CRF, fator liberador da corticotrofina; EGF, fator de crescimento epidérmico; HCl, ácido clorídrico; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; SNC, sistema nervoso central; TGF-α, fator de crescimento transformador α; TRF, fator liberador da tireotropina. *(Modificada e atualizada de Tarnawski A. Cellular and molecular mechanisms of mucosal defense and repair. In: Yoshikawa T, Arakawa T. Bioregulation and Its Disorders in the Gastrintestinal*

Tract. Tokyo, Japan: Blackwell Science, 1998:3–17.)

As células epiteliais superficiais proporcionam a linha de defesa seguinte por intermédio de vários fatores, incluindo produção de muco, transportadores iônicos das células epiteliais que mantêm o pH intracelular e a produção de bicarbonato, bem como junções firmes intracelulares. As células epiteliais superficiais produzem proteínas de choque térmico que impedem a desnaturação das proteínas e protegem as células de certos fatores, como aumento da temperatura, agentes citotóxicos ou estresse oxidativo. As células epiteliais também produzem peptídeos da família dos fatores em trevo e catelicidinas, que também desempenham um papel na proteção e na regeneração das células de superfície. Se a barreira pré-epitelial sofrer ruptura, as células epiteliais gástricas que delimitam um local de lesão poderão migrar a fim de restaurar a região danificada (*restituição*). Esse processo ocorre independentemente da divisão celular e requer um fluxo sanguíneo ininterrupto, bem como um pH alcalino no ambiente circundante. Vários fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento transformador (TGF) α e o fator de crescimento do fibroblasto (FGF) básico, modulam o processo de restituição. Os defeitos mais extensos que não são reparados efetivamente pelo processo de restituição tornam necessária a proliferação celular. A regeneração das células epiteliais é regulada por prostaglandinas e fatores do crescimento, como EGF e TGF-α. Junto com a renovação de células epiteliais, ocorre a formação de novos vasos (*angiogênese*) no leito microvascular danificado. Tanto o EGF quanto o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) são importantes na regulação da angiogênese na mucosa gástrica.

Um sistema microvascular elaborado dentro da camada submucosa gástrica constitui o componente-chave do sistema de defesa/reparo subepitelial, proporcionando HCO_3^-, que neutraliza o ácido produzido pela célula parietal. Além disso, esse leito microcirculatório fornece um suprimento adequado de nutrientes e oxigênio, enquanto remove os subprodutos metabólicos tóxicos.

As prostaglandinas desempenham papel central na defesa/reparo do epitélio gástrico **(Fig. 348.4)**. A mucosa gástrica contém altos níveis de prostaglandinas que regulam a liberação de muco e bicarbonato pela mucosa, inibem a secreção das células parietais e são importantes na manutenção do fluxo sanguíneo mucoso e na restituição das células epiteliais. As prostaglandinas derivam do ácido araquidônico esterificado, que é formado a partir de fosfolipídeos (membrana celular) pela ação da fosfolipase A_2. Uma enzima-chave que controla a etapa responsável pela limitação da velocidade na síntese das prostaglandinas é a cicloxigenase (COX), que está presente em duas isoformas (COX-1, COX-2), cada qual possuindo características distintas no que concerne à estrutura, distribuição tecidual e expressão. A COX-1 é expressa em inúmeros tecidos, incluindo estômago, plaquetas, rins e células endoteliais. Essa isoforma é expressa de maneira constitutiva e desempenha um importante papel na manutenção da integridade da função renal, na agregação plaquetária e na integridade da mucosa gastrintestinal (GI). Em contrapartida, a expressão da COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios, sendo expressa em macrófagos, leucócitos, fibroblastos e células sinoviais. Os efeitos benéficos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) sobre a inflamação tecidual são decorrentes da inibição da COX-2, e a toxicidade desses medicamentos (p. ex., ulceração da mucosa GI e disfunção renal) está relacionada com a inibição da isoforma COX-1. Os AINE altamente seletivos para COX-2 têm o potencial de proporcionar os efeitos benéficos de reduzir a inflamação tecidual, enquanto minimizam a toxicidade no trato GI. Os inibidores seletivos da COX-2 exerceram efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, acarretando maior risco de infarto do miocárdio. Por esse motivo, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) retirou do mercado dois desses agentes (valdecoxibe e rofecoxibe) (ver adiante).

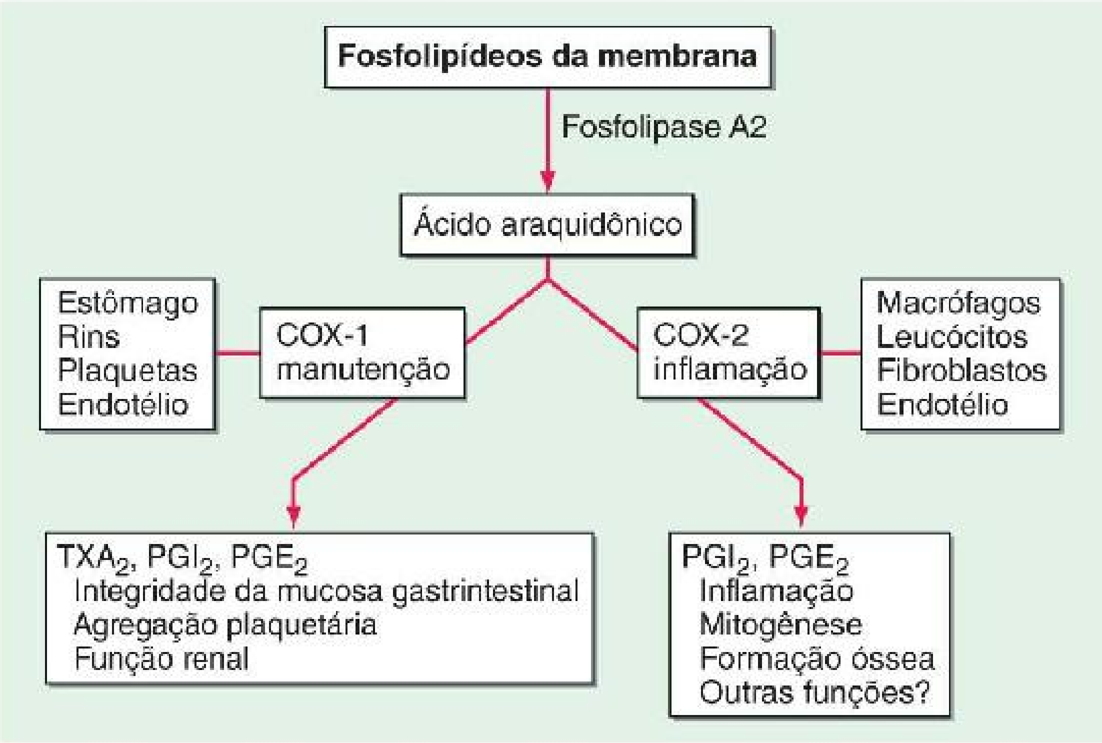
Fosfolipídeos da membrana
Fosfolipase A2
Ácido araquidônico
Estômago
Rins
Plaquetas
Endotélio
COX-1
manutenção
COX-2
inflamação
Macrófagos
Leucócitos
Fibroblastos
Endotélio
TXA$_2$, PGI$_2$, PGE$_2$
Integridade da mucosa gastrintestinal
Agregação plaquetária
Função renal
PGI$_2$, PGE$_2$
Inflamação
Mitogênese
Formação óssea
Outras funções?

FIGURA 348.4 Representação esquemática das etapas envolvidas na síntese de prostaglandina E$_2$ (PGE$_2$) e prostaciclina (PGI$_2$) . São mostradas também as características e a distribuição das enzimas cicloxigenase (COX) 1 e 2. TXA$_2$, tromboxano A$_2$.

O óxido nítrico (NO) é importante na manutenção da integridade da mucosa gástrica. A enzima-chave NO sintetase é expressa constitutivamente na mucosa e contribui para a citoproteção, uma vez que estimula a produção de muco gástrico, aumenta o fluxo sanguíneo mucoso e mantém a função de barreira das células epiteliais. O sistema nervoso central (SNC) e os fatores hormonais também desempenham um papel na regulação da defesa da mucosa por meio de múltiplas vias **(Fig. 348.3)**.

Fisiologia da secreção gástrica O ácido clorídrico e o pepsinogênio são os dois principais produtos secretórios gástricos capazes de induzir uma lesão da mucosa. O ácido gástrico e o pepsinogênio desempenham um papel fisiológico na digestão das proteínas; na absorção de ferro, cálcio, magnésio e vitamina B_{12}; e na destruição das bactérias ingeridas. Deve-se considerar a secreção ácida como ocorrendo em condições basais e estimuladas. A produção ácida basal ocorre segundo um padrão circadiano, com níveis mais altos durante a noite e mais baixos durante a manhã. O estímulo colinérgico por meio do nervo vago e o estímulo histaminérgico proveniente de fontes gástricas locais constituem os principais elementos que contribuem para a secreção ácida basal. A secreção ácida gástrica estimulada ocorre principalmente em três fases, com base no local em que o sinal tem origem (cefálica, gástrica e intestinal). A visão, o olfato e o sabor do alimento são os componentes da fase cefálica, que estimula a secreção gástrica por meio do nervo vago. A fase gástrica é ativada depois que o alimento penetra no estômago. Esse componente da secreção é acionado pelos nutrientes (aminoácidos e aminas) que estimulam diretamente as células G para liberar gastrina, que, por sua vez, ativa a célula parietal por mecanismos diretos e indiretos. A distensão do estômago também resulta em liberação de gastrina e produção de ácido. A última fase da secreção ácida gástrica é iniciada quando o alimento penetra no intestino e é mediada pela distensão luminal e assimilação dos nutrientes. Uma série de vias que inibem a produção de ácido gástrico também entra em ação durante essas fases. O hormônio GI somatostatina é liberado pelas células endócrinas existentes na mucosa gástrica (células D) em resposta ao HCl. A somatostatina pode inibir a produção ácida por mecanismos tanto diretos (célula parietal) quando indiretos (menor liberação de histamina pelas células ECL e liberação de gastrina pelas células G). Outros fatores neurais (centrais e periféricos) e humorais (amilina, peptídeo natriurético atrial [ANP], colecistocinina, grelina, interleucina 11 [IL-11], obestatina, secretina e serotonina) desempenham um papel ao contrabalançar a secreção ácida. Em circunstâncias fisiológicas, essas fases ocorrem simultaneamente. A grelina, o hormônio que regula o apetite, expresso nas células Gr do estômago, pode aumentar a secreção de ácido gástrico pela estimulação da liberação de histamina das células ECL, porém esse processo ainda precisa ser confirmado.

A célula parietal secretora de ácido está localizada na glândula oxíntica, adjacente a outros elementos celulares (ECL, célula D) importantes no processo secretório gástrico **(Fig. 348.5)**. Essa célula singular também secreta fator intrínseco (FI) e IL-11. A célula parietal expressa receptores para vários estimulantes da secreção ácida, incluindo histamina (H_2), gastrina (colecistocinina B/receptor de gastrina) e acetilcolina (muscarínica, M_3). A ligação da histamina ao receptor H_2 leva à ativação da adenilato ciclase e a um aumento do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico. A ativação da gastrina e dos receptores muscarínicos resulta em ativação da via de sinalização proteína-quinase C/fosfoinositídeo. Por sua vez, cada uma dessas vias de sinalização regula uma série de cascatas de quinases distais, que controlam a bomba secretora de ácido, H^+,K^+-ATPase. A descoberta de que diferentes ligantes e seus receptores correspondentes resultam em ativação de diferentes vias sinalizadoras explica a potencialização da secreção ácida que ocorre quando a histamina e a gastrina ou a acetilcolina se combinam. Ainda mais importante, essa observação explica por que o bloqueio de um receptor tipo (H_2) diminui a secreção ácida estimulada por agentes que ativam uma via diferente (gastrina, acetilcolina). As células parietais também expressam receptores para os ligantes que inibem a produção ácida (prostaglandinas, somatostatinas e EGF). A histamina também estimula a secreção de ácido gástrico indiretamente por meio da ativação do receptor de histamina H_3 nas células D, inibindo a liberação de somatostatina.

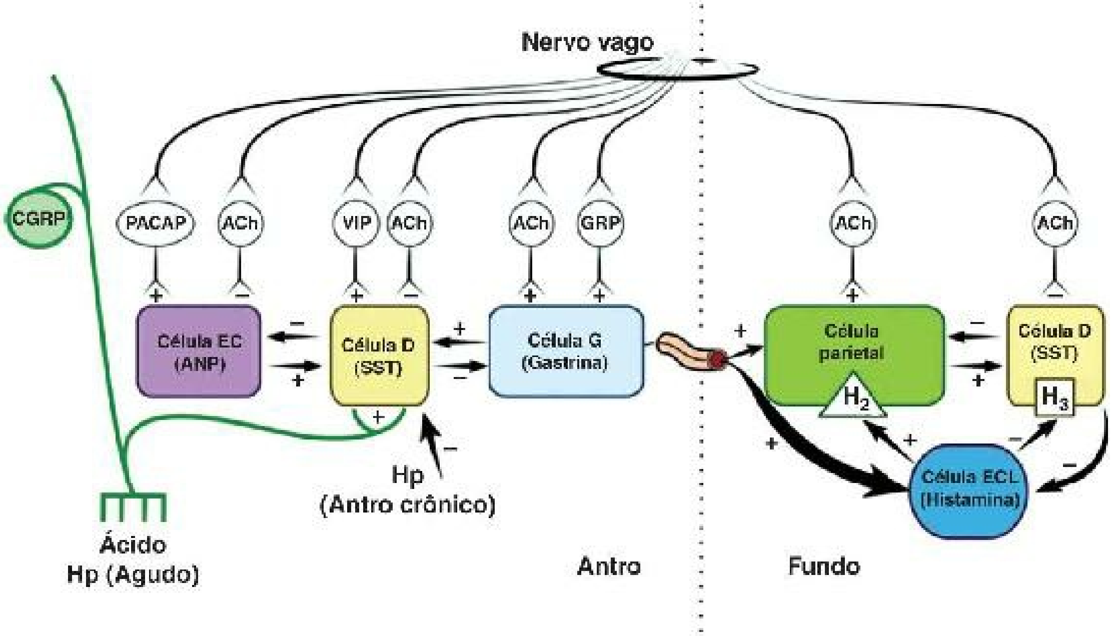

FIGURA 348.5 Regulação da secreção de ácido gástrico em nível celular. ACh, acetilcolina; ANP, peptídeo natriurético atrial; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; EC, enterocromafim; ECL, célula tipo enterocromafim; GRP, peptídeo liberador de gastrina; PACAP, peptídeo hipofisário ativador da adenilato-ciclase; SST, somatostatina; VIP, peptídeo intestinal vasoativo; Hp, *H. pylori*.

A enzima H^+,K^+-ATPase é responsável pela geração da alta concentração de H^+. Trata-se de uma proteína ligada à membrana que consiste em duas subunidades, α e β.

O local catalítico ativo fica dentro da subunidade α; a função da subunidade β é obscura. Essa enzima utiliza a energia química do trifosfato de adenosina (ATP) para transferir íons H^+ do citoplasma da célula parietal para os canalículos secretores, em troca de K^+. A H^+,K^+-ATPase está localizada dentro do canalículo secretor e em tubulovesículas citoplasmáticas não secretoras. As tubulovesículas são impermeáveis ao K^+, resultando em uma bomba inativa nessa localização. A distribuição das bombas entre as vesículas não secretórias e o canalículo secretor varia em conformidade com a atividade da célula parietal **(Fig. 348.2)**. As bombas de prótons são recicladas de volta ao estado inativo nas vesículas citoplasmáticas, após cessação da ativação da célula parietal. Acredita-se que as pequenas proteínas G da família Rab e as proteínas de membrana carreadoras secretoras (SCAMPS) participem na translocação da membrana da célula parietal. Além disso, a secreção de ácido exige vários canais de cloreto e de potássio apicais e basolaterais na membrana da célula parietal.

A célula parietal, que é encontrada principalmente no fundo gástrico, sintetiza e secreta pepsinogênio, o precursor inativo da enzima proteolítica, pepsina. O ambiente ácido dentro do estômago induz a clivagem do precursor inativo para pepsina e proporciona o pH baixo (<2) necessário para a atividade da pepsina. A atividade da pepsina sofre uma redução significativa em um pH de 4 e é inativada irreversivelmente e desnaturada em pH ≥7. Muitos dos secretagogos que estimulam a secreção ácida também estimulam a liberação de pepsinogênio. O papel preciso da pepsina na patogênese da DUP ainda não foi estabelecido.

BASE FISIOPATOLÓGICA DA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

A DUP inclui úlceras tanto gástricas quanto duodenais. As *úlceras* são definidas como rupturas na superfície mucosa com tamanho >5 mm e profundidade que vai até a submucosa. As úlceras duodenais (UD) e as úlceras gástricas (UG) têm muitas características em comum em termos de patogênese, diagnóstico e tratamento, porém vários fatores as diferenciam umas das outras. O *Helicobacter pylori* e os AINE constituem os fatores de risco mais comuns para a DUP, com *odds ratios* (razão de chance) estimadas nos EUA de 3,7 e 3,3, respectivamente. Outros fatores de risco (*odds ratio*, razão de chance) incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (2,34), insuficiência renal crônica (2,29), uso atual de tabaco (1,99), uso prévio de tabaco (1,55), idade avançada (1,67), três ou mais consultas médicas em um ano (1,49), coronariopatia (1,46), uso prévio de álcool (1,29), raça afro-americana (1,20), obesidade (1,18) e diabetes melito (1,13). Os mecanismos pelos quais alguns desses fatores de risco levam à doença ulcerosa são ressaltados adiante.

Epidemiologia • ***ÚLCERAS DUODENAIS*** Estima-se que as UD ocorram em 6 a 15% da população do Ocidente. A incidência de UD diminuiu uniformemente de 1960 a

1980 e manteve-se estável desde então. As taxas de morte, a necessidade de se realizar uma cirurgia e as consultas médicas diminuíram em >50% ao longo dos últimos 30 anos. A explicação para a redução na frequência de UD está provavelmente relacionada com a menor frequência de *H. pylori.* Antes da descoberta de *H. pylori,* a história natural das UD era representada pelas recidivas frequentes após a terapia inicial. A erradicação do *H. pylori* reduziu acentuadamente essas taxas de recidiva.

ÚLCERAS GÁSTRICAS As UG tendem a ocorrer em idades mais avançadas do que as lesões duodenais, com uma incidência máxima relatada na sexta década. Mais de 50% das UG ocorrem em homens e são menos comum que as UD, talvez em função da maior probabilidade de as UG serem silenciosas e se manifestarem somente após a ocorrência de complicações. Estudos de necropsia sugerem uma incidência semelhante de UD e de UG.

Patologia • ***ÚLCERAS DUODENAIS*** As UD ocorrem com mais frequência na primeira porção do duodeno (>95%), e cerca de 90% localizam-se a uma distância de até 3 cm do piloro. Em geral têm ≤1 cm de diâmetro, mas podem alcançar 3 a 6 cm (úlcera gigante). As úlceras são nitidamente demarcadas, às vezes com uma profundidade que alcança a muscular própria. Na maioria das vezes, a base da úlcera consiste em uma zona de necrose eosinofílica com fibrose circundante. As UD malignas são extremamente raras.

ÚLCERAS GÁSTRICAS Ao contrário das UD, as UG podem representar uma neoplasia maligna e devem ser submetidas a biópsia por ocasião de sua descoberta. As UG benignas são mais frequentemente distais à junção entre o antro e a mucosa que secreta ácido. As UG benignas são bastante raras no fundo gástrico e histologicamente semelhantes às UD. As UG benignas associadas ao *H. pylori* estão associadas também com gastrite antral. Em contrapartida, as UG relacionadas com os AINE não são acompanhadas de gastrite ativa crônica, mas, pelo contrário, podem mostrar evidência de uma gastropatia química, representada por hiperplasia foveolar, edema da lâmina própria e regeneração epitelial na ausência de *H. pylori.* Pode ocorrer também extensão das fibras musculares lisas para dentro das porções superiores da mucosa, onde não costumam ser encontradas.

Fisiopatologia • ***ÚLCERAS DUODENAIS*** *H. pylori* e lesão induzida por AINE são responsáveis pela maioria das UD. Muitas anormalidades da secreção ácida foram descritas em pacientes com UD. Dessas, a secreção de ácido gástrico basal média e noturna parece estar aumentada nos pacientes com UD, em comparação com os controles; todavia, o nível de superposição entre os pacientes com UD e os controles é substancial. O motivo desse processo secretório alterado é obscuro, porém a infecção pelo *H. pylori* pode contribuir. A secreção de bicarbonato está bastante reduzida no bulbo duodenal de pacientes com uma UD ativa, em comparação com os controles. A infecção por *H. pylori* também pode desempenhar um papel nesse processo (ver adiante).

ÚLCERAS GÁSTRICAS Assim como acontece nas UD, a maioria das UG pode ser atribuída tanto a *H. pylori* quanto a dano da mucosa induzido por AINE. As UG que ocorrem na área pré-pilórica ou aquelas localizadas no corpo gástrico e associadas a uma UD ou a uma cicatriz duodenal demonstram uma patogênese semelhante àquela das UD. A produção ácido-gástrica (basal e estimulada) tende a ser normal ou reduzida nos pacientes com UG. Quando as UG se instalam na presença de níveis mínimos de ácido, pode haver uma deficiência nos fatores de defesa da mucosa. As UG foram classificadas com base na sua localização: as do tipo I ocorrem no corpo gástrico e tendem a estar associadas a uma baixa produção de ácido gástrico; as do tipo II localizam-se no antro, e a produção de ácido gástrico pode variar de baixa a normal; as do tipo III ocorrem a uma distância de 3 cm do piloro e são comumente acompanhadas de UD e produção normal ou elevada de ácido gástrico; e as do tipo IV são encontradas na cárdia e estão associadas a uma baixa produção de ácido gástrico.

H. PYLORI ***E DISTÚRBIOS ÁCIDO-PÉPTICOS*** A infecção gástrica pela bactéria *H. pylori* é responsável pela maioria dos casos de DUP **(Cap. 188)**. Esse microrganismo desempenha também um papel no desenvolvimento do linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) gástrica e do adenocarcinoma gástrico. Embora todo o genoma do *H. pylori* tenha sido sequenciado, ainda não foi esclarecido como esse microrganismo, que reside no estômago, provoca ulceração no duodeno, ou se a sua erradicação irá resultar em diminuição do câncer gástrico.

A bactéria A bactéria, denominada inicialmente *Campylobacter pyloridis*, é um bastonete Gram-negativo microaerofílico encontrado com mais frequência nas porções mais profundas do gel mucoso que reveste a mucosa gástrica ou entre a camada mucosa e o epitélio gástrico. Pode fixar-se no epitélio gástrico, porém em circunstâncias normais não parece invadir as células. Sua organização estratégica lhe permite viver dentro do ambiente agressivo do estômago. Tem um formato em S (cerca de 0,5 a 3 μm de tamanho) e contém múltiplos flagelos envolvidos por bainha. Inicialmente, o *H. pylori* reside no antro, porém com o passar do tempo migra para os segmentos mais proximais do estômago. O organismo é capaz de transformar-se em uma forma cocoide, que representa um estado adormecido que pode facilitar a sobrevida em condições adversas. O genoma do *H. pylori* (1,65 milhão de pares de bases) codifica cerca de 1.500 proteínas. Entre essa enorme quantidade de proteínas, existem fatores que são determinantes essenciais da patogênese e da colonização mediadas por *H. pylori*, como a proteína da membrana externa (proteínas Hop), urease e a citotoxina responsável pela formação de vacúolos (Vac A). Além disso, a maioria das cepas de *H. pylori* contém um fragmento genômico que codifica a ilha da patogenicidade cag (cag-PAI). Vários dos genes que compõem o cag-PAI codificam os componentes de uma ilha de secreção tipo IV, que transloca o Cag A para as células hospedeiras. Após penetrar na célula, o Cag A ativa uma série de eventos celulares importantes no crescimento celular e na produção de citocinas. O *H. pylori* também exibe uma extensa diversidade genética que, por sua vez, aumenta a sua capacidade de promover doença. A primeira etapa na infecção pelo *H. pylori* depende da motilidade das bactérias e de sua capacidade de produzir urease. A urease produz amônia a partir da ureia, uma etapa essencial na alcalinização do pH circundante. Outros fatores bacterianos incluem catalase, lipase, adesinas, fator ativador das plaquetas e pic B (induz as citocinas). Existem muitas cepas de *H. pylori* que se caracterizam pela capacidade de expressar vários desses fatores (Cag A, Vac A, etc.). É possível que as diferentes doenças relacionadas com a infecção pelo *H. pylori* possam ser atribuídas a diferentes cepas do microrganismo com características patogênicas distintas.

Epidemiologia A prevalência do *H. pylori* varia em todo o mundo e depende, em grande parte, do padrão global de vida em cada região. Nas áreas mundiais em desenvolvimento, 80% dos indivíduos podem estar infectados aos 20 anos de idade, enquanto a prevalência é de 20 a 50% nos países industrializados. Em contrapartida, nos EUA, esse organismo é raro na infância. A prevalência global do *H. pylori* nos EUA é de cerca de 30%, evidenciando uma taxa mais alta de infecção nos indivíduos nascidos antes de 1950 do que naqueles nascidos em épocas subsequentes. Cerca de 10% dos norte-americanos com <30 anos de idade são colonizados pela bactéria. A taxa de infecção pelo *H. pylori* nos países industrializados diminuiu substancialmente nas últimas décadas. O crescimento contínuo na prevalência de *H. pylori* observado à medida que a idade aumenta deve-se sobremaneira a um efeito tipo coorte, refletindo uma transmissão mais alta durante um período no qual as coortes precedentes eram crianças. Foi calculado, por meio de modelos matemáticos, que a melhora no saneamento durante a segunda metade do século XIX reduziu drasticamente a transmissão de *H. pylori*. Além disso, com o atual ritmo de intervenção, o microrganismo acabará sendo eliminado dos EUA. Dois fatores que predispõem a taxas de colonização mais altas incluem condição socioeconômica precária e baixo nível de instrução. Esses fatores, e não a raça, são responsáveis pelo motivo de a taxa de infecção por *H. pylori* em negros e hispano-americanos ser o dobro daquela observada em brancos de idade comparável. Outros fatores de risco para infecção pelo *H. pylori* incluem (1) nascimento ou residência em um país em desenvolvimento, (2) aglomeração doméstica, (3) condições sanitárias precárias, (4) alimentos ou água sujos e (5) exposição ao conteúdo gástrico de um indivíduo infectado.

A transmissão de *H. pylori* ocorre de uma pessoa para outra, via oral-oral ou orofecal. A taxa de infecção nos EUA caiu para >50% em comparação com 30 anos atrás.

Fisiopatologia A infecção por *H. pylori* está quase sempre associada a uma gastrite crônica ativa, mas somente 10 a 15% dos indivíduos infectados desenvolvem ulceração péptica óbvia. Não se conhece a base para essa diferença, mas é provável que ela se dev a uma combinação de fatores do hospedeiro e bacterianos, alguns dos quais estão delineados adiante. Os estudos iniciais sugeriram que >90% de todas as UD estavam associadas a *H. pylori*, porém essa bactéria está presente em apenas 30 a 60% dos indivíduos com UG e em 50 a 70% dos pacientes com UD. A fisiopatologia das úlceras não associadas a *H. pylori* or ou à ingestão de AINE (ou à rara síndrome de Zollinger-Ellison [SZE]) está se tornando mais relevante à medida que a incidência de *H. pylori* está caindo, particularmente no mundo ocidental (ver adiante).

O resultado final específico da infecção pelo *H. pylori* (gastrite, DUP, linfoma MALT gástrico, câncer gástrico) é determinado por uma complexa interação entre fatores bacterianos e fatores do hospedeiro **(Fig. 348.6)**.

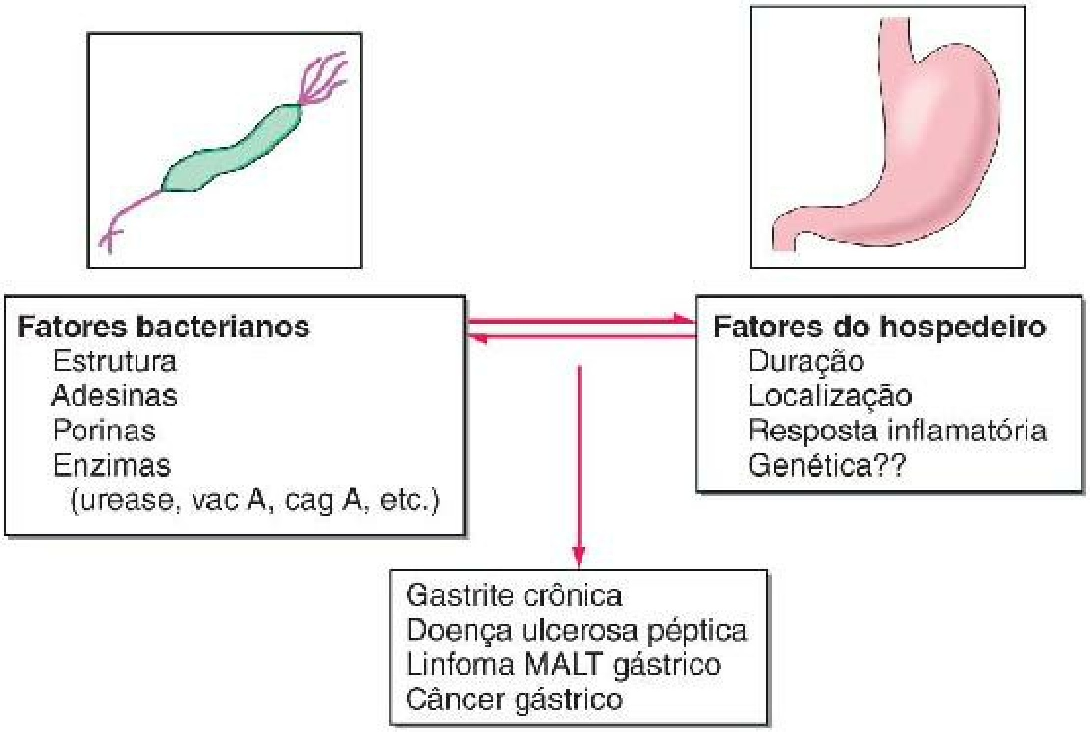
Fatores bacterianos
Estrutura
Adesinas
Porinas
Enzimas
(urease, vac A, cag A, etc.)
Fatores do hospedeiro
Duração
Localização
Resposta inflamatória
Genética??
Gastrite crônica
Doença ulcerosa péptica
Linfoma MALT gástrico
Câncer gástrico

FIGURA 348.6 Resumo dos fatores bacterianos e do hospedeiro importantes na determinação da doença gastrintestinal induzida por *H. pylori*. MALT, tecido linfoide associado à mucosa.

1. *Fatores bacterianos: H. pylori* é capaz de facilitar a fixação no estômago, induzir

lesão da mucosa e evitar a defesa do hospedeiro. Diferentes cepas de *H. pylori* produzem diferentes fatores de virulência. Uma região específica do genoma bacteriano, a ilha da patogenicidade (cag-PAI), codifica os fatores de virulência Cag A e pic B. O Vac A também contribui para a patogenicidade, apesar de não ser codificado dentro da ilha de patogenicidade. Esses fatores de virulência, junto com outros componentes bacterianos, podem causar lesão da mucosa, em parte por meio de sua capacidade de atuar sobre as células imunes do hospedeiro. Por exemplo, o Vac A tem como alvo as células T CD4, inibindo a sua proliferação; além disso, pode afetar a função normal das células B, das células T CD8, dos macrófagos e dos mastócitos. Diversos estudos demonstraram que as cepas de *H. pylori* que são positivas para cag-PAI estão associadas a um risco mais elevado de DUP, lesões gástricas pré-malignas e câncer gástrico do que as cepas que carecem de cag-PAI. Além disso, o *H. pylori* pode inibir diretamente a atividade de H^+,K^+-ATPase das células parietais por meio de um mecanismo dependente de Cag A, resultando, em parte, na baixa produção de ácido observada após a infecção aguda por esse microrganismo. A urease, que possibilita a residência das bactérias no estômago ácido, gera NH_3, que pode danificar as células epiteliais. As bactérias produzem fatores de superfície que são quimiotáxicos para neutrófilos e monócitos, que, por sua vez, contribuem para a lesão das células epiteliais (ver adiante). O *H. pylori* produz proteases e fosfolipases que desintegram o complexo glicoproteína-lipídeo do gel mucoso, reduzindo, assim, a eficácia dessa primeira linha de defesa da mucosa. O *H. pylori* expressa adesinas (proteínas de membrana externa [PMEs], como BabA), que facilitam a fixação das bactérias nas células epiteliais gástricas. Embora o lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram-negativas frequentemente desempenhe um papel importante na infecção, o LPS do *H. pylori* exibe baixa atividade imunológica em comparação com aquela de outros microrganismos. Pode promover uma inflamação crônica indolente.

2. *Fatores do hospedeiro:* estudos realizados em gêmeos sugerem que pode existir uma predisposição genética para adquirir o *H. pylori*. A resposta inflamatória ao *H. pylori* inclui o recrutamento de neutrófilos, linfócitos (T e B), macrófagos e plasmócitos. O patógeno produz uma lesão local por meio de sua ligação a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II, que se expressam nas células epiteliais gástricas, induzindo a morte celular (*apoptose*). Além disso, as cepas bacterianas que codificam cag-PAI podem introduzir o Cag A nas células hospedeiras, resultando em maior lesão celular e ativação das vias celulares envolvidas na produção de citocinas e repressão dos genes supressores tumorais. Concentrações elevadas de várias citocinas são encontradas no epitélio gástrico dos indivíduos infectados por *H. pylori*, incluindo interleucina (IL) 1α/β,

IL-2, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF) α e interferon γ (IFN-γ). A infecção pelo *H. pylori* induz também uma resposta humoral tanto mucosa quanto sistêmica, que não acarreta a erradicação das bactérias, mas complica ainda mais a lesão das células epiteliais. Outros mecanismos pelos quais o *H. pylori* pode causar lesão das células epiteliais incluem (1) produção ativada mediada por neutrófilos de espécies reativas de oxigênio ou de nitrogênio e renovação intensificada das células epiteliais e (2) apoptose relacionada com a interação com células T (células T auxiliares 1 ou T_H1) e IFN-γ. Por fim, o estômago dos humanos pode ser colonizado por inúmeros microrganismos comensais que podem afetar a probabilidade de lesão da mucosa mediada pelo *H. pylori*.

Ainda não foi esclarecida a razão da ulceração duodenal mediada por *H. pylori*. Os estudos realizados sugerem que o *H. pylori* associado à ulceração duodenal pode ser mais virulento. Além disso, determinados fatores bacterianos específicos, como o gene A promotor de UD (*dupA*), podem estar associados ao desenvolvimento de UD. Outro fator de contribuição potencial é o fato de que a metaplasia gástrica observada no duodeno de pacientes com UD, que pode ser devida à alta exposição ao ácido (ver adiante), possibilita ao *H. pylori* fixar-se nele e produzir uma lesão local secundária à resposta do hospedeiro. Outra hipótese é que a infecção antral por *H. pylori* poderia acarretar maior produção de ácido, aumento da quantidade de ácido no duodeno e lesão da mucosa. A liberação de gastrina basal e estimulada (refeição, peptídeo liberador de gastrina [GRP]) aumenta nos indivíduos infectados por *H. pylori*, e pode haver uma diminuição no número de células D secretoras de somatostatina. A infecção por *H. pylori* pode induzir maior secreção ácida por meio de ações tanto diretas quanto indiretas do *H. pylori* e das citocinas pró-inflamatórias (IL-8, TNF e IL-1) sobre as células G, D e parietais **(Fig. 348.7)**. Por outro lado, as UG estão associadas à pangastrite induzida por *H. pylori* e a uma secreção normal ou baixa de ácido gástrico. A infecção por *H. pylori* também esteve associada a menor produção de bicarbonato pela mucosa duodenal. Já foram mostrados dados que corroboram e que contradizem cada uma dessas interessantes teorias. Por conseguinte, ainda não foi estabelecido o mecanismo pelo qual a infecção do estômago por *H. pylori* leva à formação de úlcera duodenal.

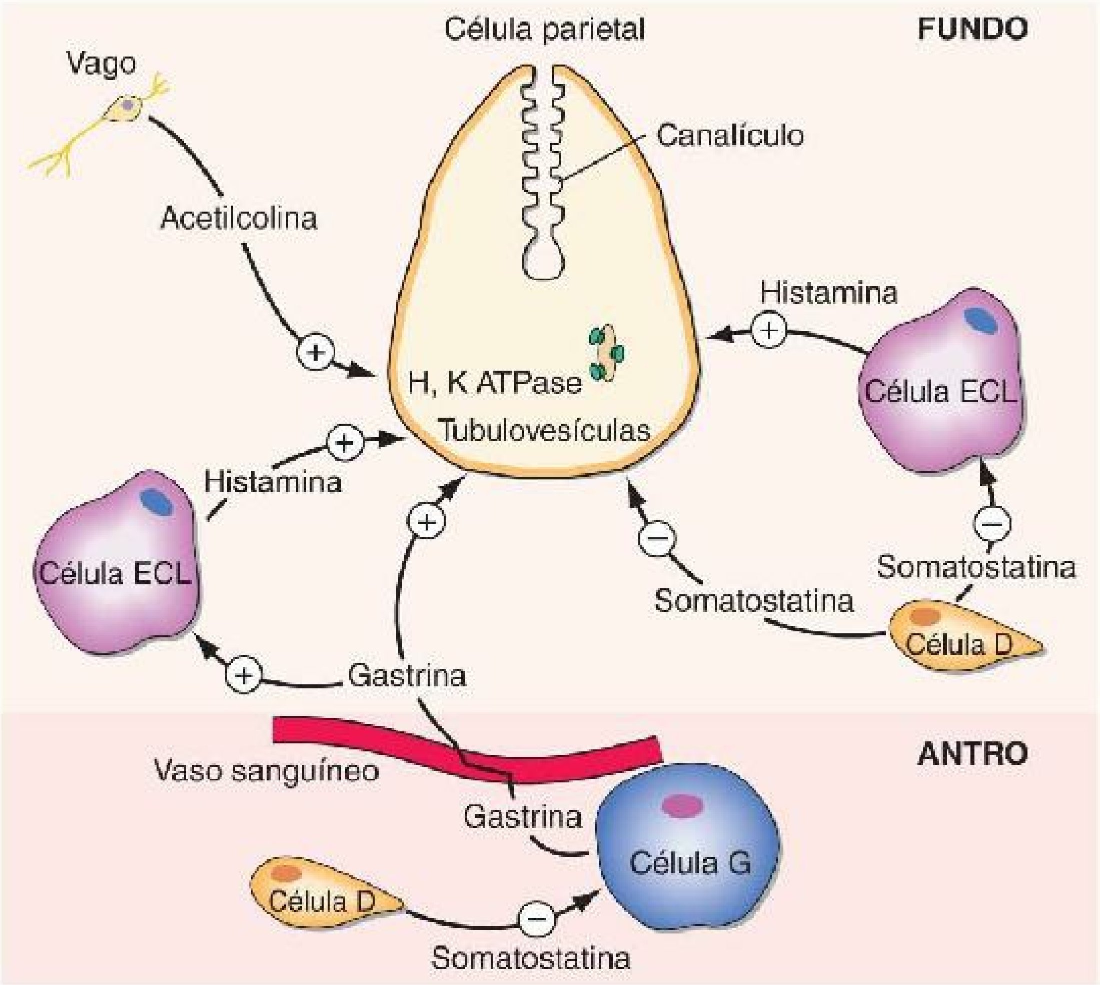
Célula parietal
FUNDO
Vago
Canalículo
Acetilcolina
Histamina
+
+
H, K ATPase
Célula ECL
Tubulovesículas
+
Histamina
+
−
Somatostatina
Célula ECL
Somatostatina
Célula D
+
Gastrina
ANTRO
Vaso sanguíneo
Gastrina
Célula G
Célula D
−
Somatostatina

FIGURA 348.7 Resumo dos mecanismos potenciais pelos quais o *H. pylori* pode resultar em anormalidades secretórias gástricas. D, célula de somatostatina; ECL, célula tipo enterocromafim. *(Adaptada de J Calam et al: Gastroenterology 113:543, 1997.)*

Em suma, o efeito final de *H. pylori* sobre o trato GI é variável e determinado por fatores microbianos e relacionados com o hospedeiro. O tipo e a distribuição da gastrite se correlacionam com a patologia gástrica e duodenal final observada. Mais especificamente, a presença de uma gastrite predominantemente antral está associada à formação de UD; a gastrite que envolve sobretudo o corpo predispõe ao surgimento de úlceras gástricas (UG, atrofia gástrica e, por fim, carcinoma gástrico (Fig. 348.8).

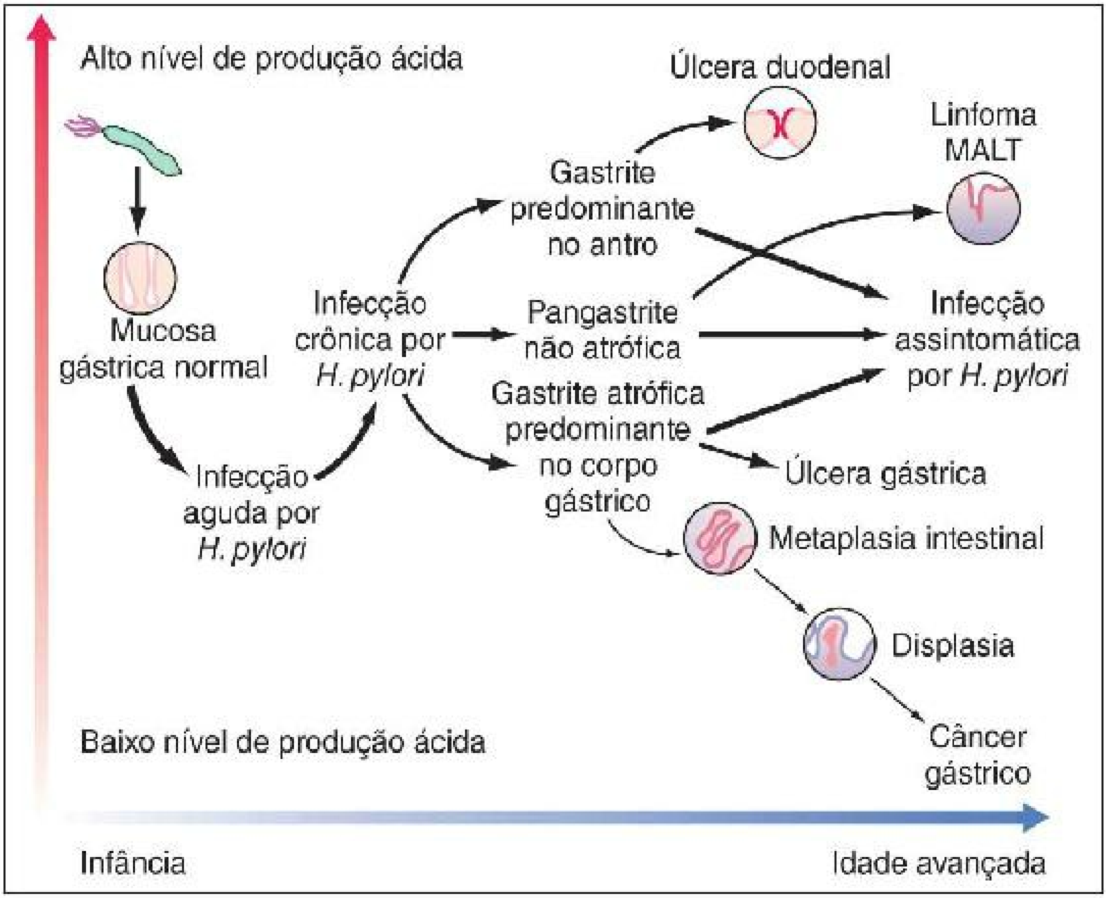
Alto nível de produção ácida
Úlcera duodenal
Linfoma MALT
Gastrite predominante no antro
Mucosa gástrica normal
Infecção crônica por H. pylori
Pangastrite não atrófica
Infecção assintomática por H. pylori
Gastrite atrófica predominante no corpo gástrico
Úlcera gástrica
Infecção aguda por H. pylori
Metaplasia intestinal
Displasia
Baixo nível de produção ácida
Câncer gástrico
Infância
Idade avançada

FIGURA 348.8 História natural da infecção por *H. pylori*. MALT, tecido linfoide associado à mucosa. *(Usada, com autorização, de S Suerbaum, P Michetti: N Engl J Med 347:1175, 2002.)*

DOENÇA INDUZIDA POR AINE

Epidemiologia Os AINE representam um grupo das medicações mais usadas nos EUA. Mais de 30 bilhões de comprimidos obtidos sem receita médica e mais de 100 milhões de prescrições são vendidos todo ano apenas nos EUA. De fato, após a introdução dos inibidores da COX-2 em 2000, o número de prescrições de AINE foi >111 milhões, a um custo de 4,8 bilhões de dólares. Os efeitos colaterais e as complicações causados pelos AINE são considerados as toxicidades medicamentosas mais comuns nos Estados Unidos. O espectro de morbidade induzida pelos AINE varia de náuseas e dispepsia (com uma prevalência relatada de até 50 a 60%) a uma complicação GI grave, como ulceração péptica documentada por endoscopia (15 a 30% dos indivíduos que tomam AINE regularmente) complicada por sangramento ou perfuração em até 1,5% dos usuários por ano. Segundo estimativas, a hemorragia digestiva induzida por AINE é responsável por 60.000 a 120.000 internações por ano, e as mortes relacionadas com a toxicidade induzida por esses fármacos podem alcançar 16.000 por ano nos EUA. Cerca de 4 a 5% dos pacientes desenvolvem úlceras sintomáticas dentro de 1 ano. Infelizmente, os sintomas dispépticos não se correlacionam com a patologia induzida por AINE. Mais de 80% dos pacientes com complicações sérias relacionadas com os AINE não relatavam dispepsia precedente. Diante dessa ausência de sinais de alerta, é importante identificar os pacientes que correm maior risco de morbidade e mortalidade relacionadas com o uso de AINE. Até mesmo 75 mg/dia de ácido acetilsalicílico podem dar origem a ulceração GI séria; assim sendo, nenhuma dose de AINE é completamente segura. De fato, a incidência de lesão da mucosa (úlceras e erosões) em pacientes fazendo uso de ácido acetilsalicílico em dose baixa (75 a 325 mg) foi estimada em uma faixa de apenas 8% até 60%. Parece que a infecção pelo *H. pylori* aumenta o risco de hemorragia digestiva associada à DUP em usuários crônicos de ácido acetilsalicílico em baixa dose. Os fatores de risco estabelecidos incluem idade avançada, história de úlcera, uso concomitante de glicocorticoides, altas doses de AINE, vários AINE, uso concomitante de anticoagulantes, clopidogrel e doença grave ou de vários sistemas. Os possíveis fatores de risco incluem infecção concomitante pelo *H. pylori*, tabagismo e consumo de álcool.

Fisiopatologia As prostaglandinas desempenham importante papel na manutenção da integridade e no reparo da mucosa gastroduodenal. Portanto, depreende-se que a interrupção da síntese das prostaglandinas pode prejudicar a defesa e o reparo da mucosa, facilitando, assim, a lesão da mucosa por meio de um mecanismo sistêmico. Estudos realizados em animais demonstraram que a aderência dos neutrófilos à microcirculação gástrica desempenha um papel essencial no processo de iniciar a lesão da mucosa induzida por AINE. Um resumo das vias patogênicas pelas quais os AINE administrados sistemicamente podem dar origem a uma lesão mucosa é apresentado na **Figura 348.9**. Foram encontrados polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em vários genes, incluindo os que codificam determinados subtipos de citocromo P450 (ver adiante), interleucina-1β (*IL-1*β), angiotensinogênio (*AGT*) e um polipeptídeo de transporte de íons orgânicos (*SLCO1B1*); todavia, esses achados precisam ser confirmados em estudos de maior escala.

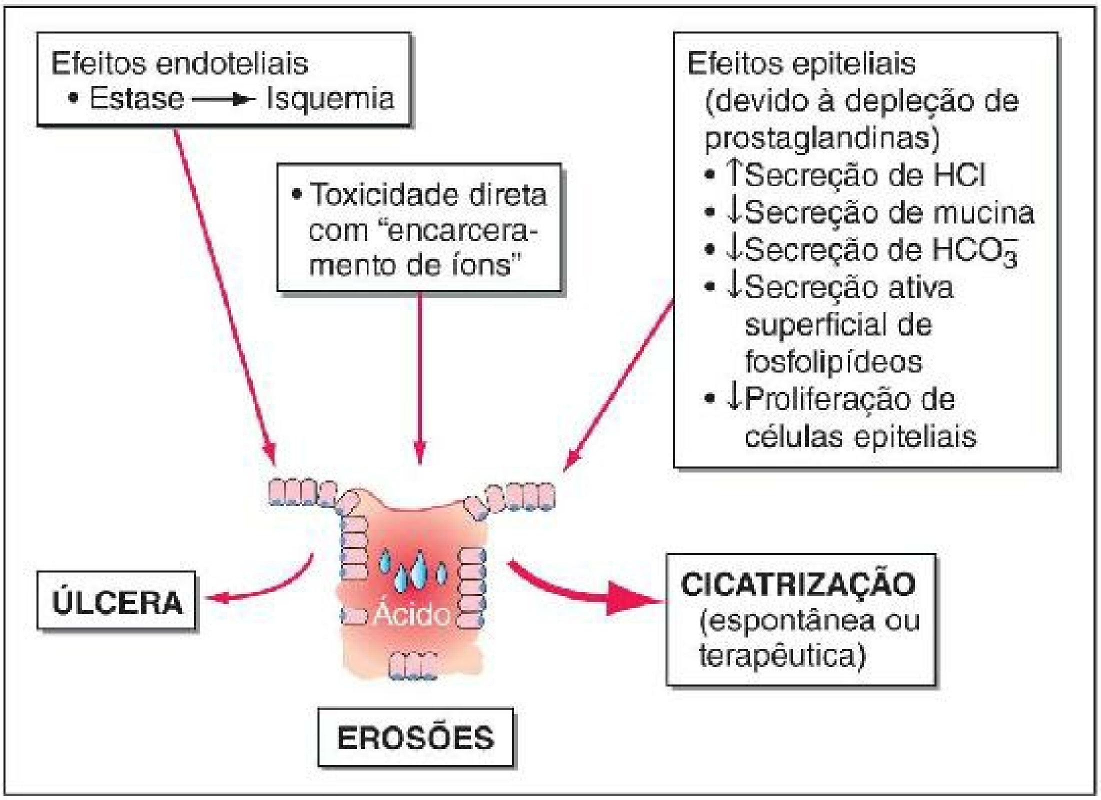
Efeitos endoteliais
• Estase → Isquemia
• Toxicidade direta com "encarceramento de íons"
Efeitos epiteliais (devido à depleção de prostaglandinas)
• ↑Secreção de HCl
• ↓Secreção de mucina
• ↓Secreção de HCO3−
• ↓Secreção ativa superficial de fosfolipídeos
• ↓Proliferação de células epiteliais
ÚLCERA
Ácido
CICATRIZAÇÃO (espontânea ou terapêutica)
EROSÕES

FIGURA 348.9 Mecanismos pelos quais os anti-inflamatórios não esteroides podem induzir lesão da mucosa. *(Adaptada de J Scheiman et al: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996. Copyright 2003 Turner White Communications, Inc., www.turner-white.com. Usada com autorização.)*

Lesão da mucosa ocorre também em decorrência de contato tópico com AINE. O ácido acetilsalicílico e muitos AINE são ácidos fracos que permanecem em uma forma lipofílica não ionizada quando se encontram no ambiente ácido do estômago. Nessas condições, os AINE migram através da membrana lipídica das células epiteliais, dando origem a uma lesão celular quando encarcerados dentro da célula em uma forma ionizada. Os AINE tópicos também podem alterar a camada mucosa superficial, possibilitando a difusão retrógrada de H^+ e de pepsina, resultando em maior dano das células epiteliais. Além disso, as formulações de revestimento entérico ou tamponadas também estão associadas a um risco de ulceração péptica.

A interação entre *H. pylori* e a patogênese da DUP é complexa. As metanálises confirmam a conclusão de que cada um desses fatores agressivos são fatores de risco independentes e sinérgicos para DUP e suas complicações, como hemorragia digestiva. Por exemplo, a erradicação do *H.pylori* diminui a probabilidade de complicações GI em indivíduos de alto risco para os níveis observados em indivíduos com risco médio de complicações induzidas por AINE.

FATORES PATOGÊNICOS NÃO RELACIONADOS COM **H. PYLORI** *E COM O*

USO DE AINE NA DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA O tabagismo foi implicado na patogênese da DUP. Constatou-se que os fumantes sofrem de úlceras mais frequentemente do que os não fumantes e, além disso, parece que o fumo reduz as taxas de cicatrização, prejudica a resposta à terapia e aumenta as complicações relacionadas com úlcera, como perfuração. O mecanismo responsável pela maior diátese ulcerosa em fumantes é desconhecido. As teorias incluíram esvaziamento gástrico alterado, menor produção de bicarbonato pelo duodeno proximal, maior risco de infecção pelo *H. pylori* e geração – induzida por cigarro – de radicais livres nocivos à mucosa. A predisposição genética pode desempenhar algum papel no desenvolvimento da úlcera. Parentes de primeiro grau de pacientes com UD têm probabilidade três vezes maior de vir a desenvolver úlcera; no entanto, o possível papel da infecção por *H. pylori* nos contatos constitui uma consideração significativa. A maior frequência do grupo sanguíneo O e do estado não secretor também foram implicados como fatores de risco genéticos para a diátese péptica. Contudo, o *H. pylori* fixa-se preferencialmente aos antígenos do grupo O. Foram postulados outros fatores genéticos capazes de predispor certos indivíduos ao desenvolvimento de DUP e/ou hemorragia digestiva superior. Em particular, os genes que codificam as enzimas do metabolismo dos AINE, citocromo P450 2C9 e 2C8 (CYP2C9 e CYP2C8) são genes de suscetibilidade potenciais para a DUP induzida por AINE; todavia, infelizmente, os estudos realizados não foram consistentes na demonstração dessa associação. Em um estudo conduzido no Reino Unido, o polimorfismo com ganho de função da *CYP2C19*17* foi associado à DUP em uma coorte branca, independentemente da etiologia da úlcera. Esses achados precisam ser confirmados por estudos em maior escala. Acreditava-se que o estresse psicológico contribuía para a DUP, porém os estudos que examinaram o papel dos fatores psicológicos em sua patogênese geraram resultados conflitantes. A DUP está associada a certos traços da personalidade (neuroticismo), mas esses mesmos traços estão presentes também em indivíduos com dispepsia sem úlcera (DSU) e outros distúrbios funcionais e orgânicos.

Também se considerou que a dieta tem um papel nas doenças pépticas. Certos alimentos e bebidas podem causar dispepsia, porém nenhum estudo convincente indica uma associação entre a formação de úlcera e uma dieta específica. Foi demonstrado que distúrbios crônicos específicos apresentam uma forte associação à DUP: (1) idade avançada, (2) doença pulmonar crônica, (3) insuficiência renal crônica, (4) cirrose, (5) nefrolitíase, (6) deficiência de α_1-antitripsina e (7) mastocitose sistêmica. Os distúrbios com possível associação incluem (1) hiperparatireoidismo, (2) doença arterial coronariana, (3) policitemia vera, (4) pancreatite crônica, (5) uso anterior de álcool, (6) obesidade, (7) raça afro-americana e (8) três ou mais consultas médicas em um ano.

Vários fatores desempenham algum papel na patogênese da DUP. As duas causas predominantes são infecção pelo *H. pylori* e ingestão de AINE. A DUP sem qualquer relação com *H. pylori* ou com AINE está aumentando. Outras causas menos comuns de DUP são mostradas no **Quadro 348.1**. Esses agentes etiológicos devem ser considerados porque a incidência de *H. pylori* está diminuindo. Independentemente do agente desencadeante ou lesivo, as úlceras pépticas ocorrem devido a um desequilíbrio entre os fatores de proteção/reparo de mucosa e os fatores agressivos. O ácido gástrico desempenha um importante papel na lesão da mucosa.

QUADRO 348.1 **ETIOLOGIA DAS ÚLCERAS NÃO CAUSADAS POR *HELICOBACTER PYLORI* E AINE**

Patogênese da doença ulcerosa não Hp e não AINE
Infecção
Citomegalovírus
Herpes-vírus
Helicobacter heilmannii
Medicamento/toxina
Bifosfonatos
Quimioterapia
Clopidogrel
Crack/cocaína
Glicocorticoides (quando combinados com AINE)
Micofenolato de mofetil
Cloreto de potássio
Outras
Basofilia na doença mieloproliferativa
Obstrução duodenal (p. ex., pâncreas anular)
Doença infiltrativa
Isquemia
Radioterapia
Infiltração eosinofílica
Sarcoidose
Doença de Crohn
Estado hipersecretório idiopático

Abreviações: AINE, anti-inflamatórios não esteroides; Hp, *H. pylori*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Anamnese A dor abdominal é comum em muitos distúrbios GI, incluindo UD e UG, mas tem um valor preditivo baixo, seja para a presença de UD ou de UG. Até 10% dos pacientes com doença da mucosa induzida por AINE podem se apresentar com uma complicação (sangramento, perfuração e obstrução) sem sintomas antecedentes. Apesar dessa fraca correlação, uma anamnese cuidadosa e um exame físico detalhado constituem componentes essenciais da abordagem a um paciente com suspeita de úlcera péptica.

A dor epigástrica descrita como um desconforto em queimação ou corrosivo pode estar presente tanto na UD quanto na UG. O desconforto também é descrito como uma sensação maldefinida de dolorimento ou como dor de fome. O padrão típico de dor na UD ocorre 90 minutos a 3 horas após uma refeição e é aliviado com frequência pelos antiácidos ou alimentos. A dor que desperta o paciente do sono (entre meia-noite e três horas da madrugada) constitui o sintoma mais discriminativo, e dois terços dos pacientes com UD apresentam essa queixa. Infelizmente, esse sintoma também é observado em um terço dos pacientes com DSU (ver adiante). Os pacientes idosos têm menos tendência a apresentar dor abdominal como manifestação de DUP e podem, na realidade, apresentar uma complicação, como sangramento ou perfuração da úlcera. O padrão da dor nos pacientes com UG pode ser diferente daquele observado nos pacientes com UD, em que o desconforto pode, na verdade, ser desencadeado pelo alimento. Náuseas e perda de peso ocorrem mais comumente nos pacientes com UG. A endoscopia detecta úlceras em <30% dos pacientes que apresentam dispepsia.

O mecanismo pelo qual surge a dor abdominal em pacientes com úlcera permanece desconhecido. Várias explicações possíveis incluem ativação induzida pelo ácido dos receptores químicos no duodeno, maior sensibilidade duodenal aos ácidos biliares e à pepsina ou alteração da motilidade gastroduodenal.

A variação na intensidade ou na distribuição da dor abdominal, assim como o início dos sintomas associados, como náuseas e/ou vômitos, pode ser indicativa de uma complicação da úlcera. A dispepsia que se torna constante, que não é mais aliviada por alimentos nem por antiácidos, ou que se irradia para as costas pode indicar uma úlcera penetrante (para o pâncreas). O início brusco de dor abdominal generalizada intensa pode indicar perfuração. Dor que piora com as refeições, náuseas e vômitos de alimento não digerido sugerem obstrução da saída gástrica. As fezes alcatroadas ou os vômitos em borra de café indicam sangramento.

Exame físico A hipersensibilidade epigástrica é o achado mais frequente nos pacientes com UG ou UD. A dor pode ser observada à direita da linha média em 20% dos pacientes. Infelizmente, o valor preditivo desse achado é bastante baixo. O exame físico é extremamente importante para se descobrir a evidência de uma complicação da úlcera. Taquicardia e ortostase sugerem desidratação secundária aos vômitos ou perda sanguínea GI ativa. Um abdome acentuadamente sensível, semelhante a uma tábua, sugere perfuração. A presença de ruído à sucussão indica líquido retido no estômago, sugerindo obstrução pilórica.

Complicações relacionadas com a DUP • ***HEMORRAGIA DIGESTIVA*** A hemorragia digestiva constitui a complicação mais comum observada na DUP. Estima-se que ocorra sangramento em 19,4 a 57 por 100.000 indivíduos na população geral, ou em aproximadamente 15% dos pacientes. O sangramento e as complicações da doença ulcerosa ocorrem mais frequentemente em indivíduos com >60 anos de idade. A taxa de mortalidade em 30 dias alcança 5 a 10%. A incidência mais alta em idosos provavelmente se deve ao uso mais frequente de AINE nesse grupo. Além disso, até

80% da taxa de mortalidade de pacientes com sangramento relacionado com DUP são devidos a causas não hemorrágicas, como falência múltipla de órgãos (24%), complicações pulmonares (24%) e neoplasias malignas (34%).

Até 20% dos pacientes com hemorragia relacionada com úlcera sangram sem quaisquer sinais ou sintomas de alerta precedentes.

PERFURAÇÃO A segunda complicação mais comum relacionada com úlcera consiste na perfuração, que é relatada em até 6 a 7% dos pacientes com DUP, com taxa de mortalidade estimada em 30 dias de mais de 20%. Como no caso do sangramento, a incidência de perfuração parece ser mais alta em idosos em função do uso mais frequente de AINE. A penetração é uma forma de perfuração na qual o leito da úlcera forma um túnel e penetra em um órgão adjacente. As UD tendem a penetrar posteriormente no pâncreas, dando origem a uma pancreatite, enquanto as UG tendem a penetrar no lobo hepático esquerdo. Foram também descritas fístulas gastrocólicas associadas a UG.

OBSTRUÇÃO PILÓRICA A obstrução pilórica é a complicação menos comum da úlcera e ocorre em 1 a 2% dos pacientes. Um paciente pode ter uma obstrução relativa em consequência de inflamação e edema relacionados com a úlcera na região peripilórica. Esse processo costuma regredir com a cicatrização da úlcera. Uma obstrução mecânica fixa secundária à cicatrização nas áreas peripilóricas também é possível. Essa última complicação exige intervenção endoscópica (dilatação por balão) ou cirúrgica. Sinais e sintomas relativos a uma obstrução mecânica podem instalar-se insidiosamente. O início recente de saciedade precoce, náuseas, vômitos, aumento da dor abdominal pós-prandial e perda de peso sugerem a possibilidade de diagnóstico de obstrução pilórica.

Diagnóstico diferencial A lista de distúrbios GI e não GI passíveis de simular uma ulceração do estômago ou do duodeno é bastante extensa. O diagnóstico estabelecido mais comumente entre os pacientes atendidos em razão de um desconforto abdominal alto é dispepsia sem úlcera (DSU). A DSU, também conhecida como *dispepsia funcional* ou *dispepsia essencial,* refere-se a um grupo de distúrbios heterogêneos caracterizados por dor abdominal alta sem a presença de úlcera. A ocorrência de dispepsia foi relatada em até 30% da população norte-americana. Até 60% dos pacientes que procuram assistência médica para dispepsia acabam tendo uma avaliação diagnóstica negativa. A etiologia da DSU não está estabelecida, e o papel potencial do *H. pylori* na DSU continua controverso.

Vários outros processos patológicos que podem se manifestar com sintomas “semelhantes aos da úlcera” incluem tumores GI proximais, refluxo gastresofágico, doença vascular, doença pancreaticobiliar (cólica biliar, pancreatite crônica) e doença de Crohn gastroduodenal.

Avaliação diagnóstica Tendo em vista o baixo valor preditivo da dor abdominal para a possível presença de úlcera gastroduodenal e dos inúmeros processos patológicos que podem simular essa doença, o clínico depara-se frequentemente com a necessidade de estabelecer a presença de uma úlcera. A documentação de uma úlcera requer um procedimento radiográfico (estudo baritado) ou endoscópico. Todavia, uma elevada porcentagem de pacientes com sintomas sugestivos de úlcera apresenta DSU; a realização de um teste para *H. pylori* e a antibioticoterapia (ver adiante) são apropriados para indivíduos sadios nos demais aspectos e com < 45 anos de idade antes de iniciar uma avaliação diagnóstica **(Cap. 54)**.

Exames baritados do trato GI proximal ainda são realizados em certas ocasiões como primeiro teste para se documentar uma úlcera. A sensibilidade na identificação da úlcera duodenal (UD) dos exames baritados antigos com um único contraste chega a 80%, e com um estudo de duplo contraste as taxas de identificação chegam a 90%. A sensibilidade para a identificação diminui nas úlceras pequenas (<0,5 cm), na presença de fibrose prévia ou nos pacientes pós-operatórios. A UD aparece como cratera bem demarcada, observada com mais frequência no bulbo **(Fig. 348.10*A*)**. A UG pode representar uma doença benigna ou maligna. Em geral, a UG benigna também pode aparecer como cratera distinta, com pregas mucosas que se irradiam a partir da margem da úlcera **(Fig. 348.10*B*)**. As úlceras de tamanho >3 cm ou aquelas associadas a uma massa são mais frequentemente malignas. Infelizmente, até 8% das UG que parecem ser benignas pelo aspecto radiológico são malignas pela endoscopia ou cirurgia. Os exames radiográficos que demonstram a presença de UG devem ser seguidos de endoscopia e biópsia.

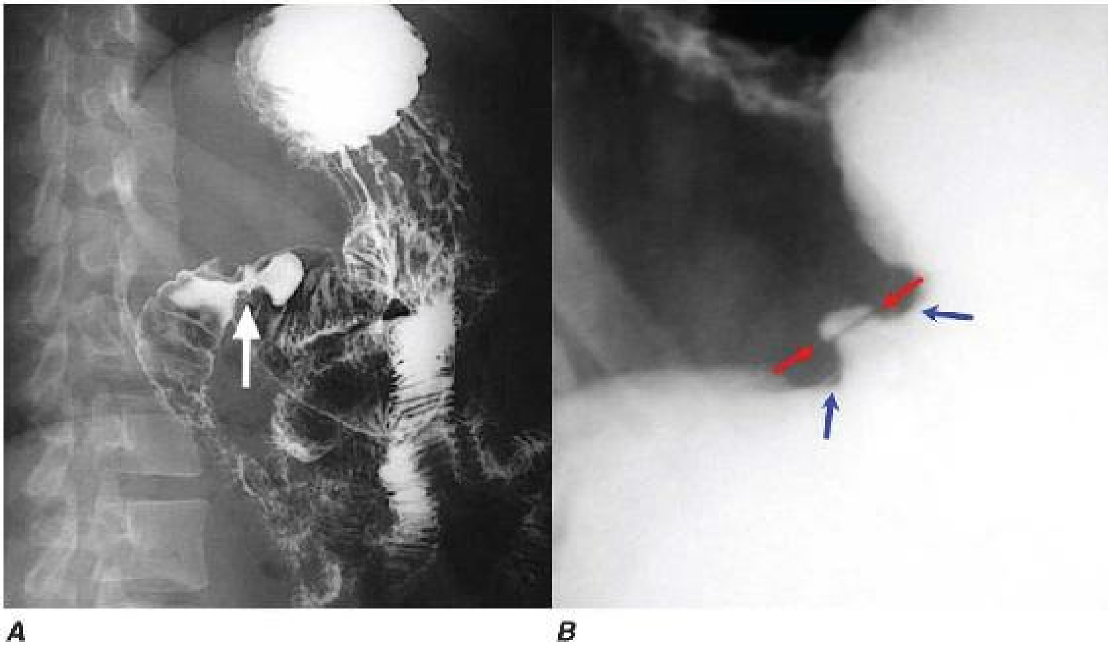

FIGURA 348.10 Exame baritado mostrando (*A*) uma úlcera duodenal benigna e (***B***) uma úlcera gástrica benigna.

A endoscopia é a abordagem mais sensível e específica no exame do trato GI superior **(Fig. 348.11)**. Além de possibilitar a visualização direta da mucosa, a endoscopia facilita a documentação fotográfica de um defeito da mucosa assim como a obtenção de uma biópsia tecidual que possibilite excluir a presença de malignidade (UG) ou de *H. pylori*. O exame endoscópico é particularmente útil para identificar lesões demasiado pequenas para serem detectadas ao exame radiográfico, para avaliar a presença de anormalidades radiográficas atípicas ou para determinar se uma úlcera constitui uma fonte de sangramento.

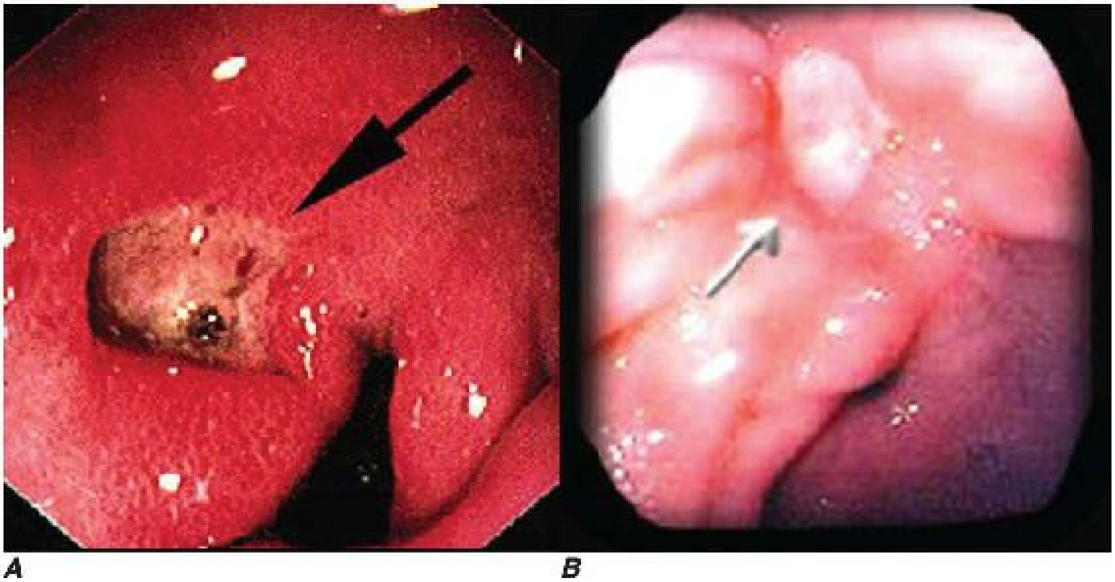

FIGURA 348.11 Endoscopia mostrando (*A*) uma úlcera duodenal benigna e (***B***) uma úlcera gástrica benigna.

Embora os métodos para diagnóstico de *H. pylori* estejam delineados no **Capítulo 181**, será incluído aqui um breve resumo **(Quadro 348.2)**. Foram desenvolvidos vários testes de urease com biópsia (PyloriTek, CLOtest, Hpfast, Pronto Dry) que têm sensibilidade e especificidade >90 a 95%. Foram desenvolvidos também vários métodos não invasivos para se detectar esse organismo. Três tipos de exames realizados rotineiramente incluem testes sorológicos, o teste respiratório com ureia marcada com C^{13} ou C^{14} e a pesquisa de antígeno de *H. pylori* (Hp) fecal. Uma pesquisa para o antígeno Hp urinário, bem como uma pesquisa aprimorada do antígeno fecal com anticorpo monoclonal, parece ser promissora.

QUADRO 348.2 **TESTES PARA A IDENTIFICAÇÃO DE *H. PYLORI***

Testes	Sensibilidade/especificidade, %	Comentários

Invasivos (necessidade de endoscopia/biópsia)		
Urease rápida	80-95/95-100	Simples, falso-negativo com o uso recente de IBP, antibióticos ou compostos de bismuto
Histologia	80-90/>95	Requer processamento de patologia e coloração; fornece informação histológica
Cultura	—/—	Muito demorada, dispendiosa, depende da experiência; possibilita a determinação da sensibilidade a antibióticos
Não invasivos		
Sorologia	>80/>90	Barata, conveniente; não é útil para o acompanhamento inicial
Teste respiratório com ureia	>90/>90	Simples, rápido; útil para o acompanhamento inicial; resultados falso-negativos com terapia recente (ver teste rápido com urease); exposição a pequenas doses de radiação no teste com C^{14}
Antígeno fecal	>90/>90	Barato, conveniente

Abreviação: IBP, inibidores da bomba de próton.

Ocasionalmente, testes especializados como a gastrina sérica e a análise do ácido gástrico ou uma refeição simulada poderão ser necessários em indivíduos com DUP complicada ou refratária (ver “Síndrome de Zollinger-Ellison [SZE]”, adiante). O rastreamento para ácido acetilsalicílico ou AINE (no sangue ou na urina) também pode ser necessário em pacientes com DUP refratária e negativos para *H. pylori*.

TRATAMENTO DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Antes da descoberta do *H. pylori*, a terapia da DUP concentrava-se no ditado de Schwartz: “sem ácido, não há úlcera”. Apesar de a secreção ácida ainda ser importante na patogênese da DUP, a erradicação do *H. pylori* e a terapia/prevenção da doença induzida por AINE constituem a base do tratamento. Um resumo dos agentes comumente utilizados no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos é mostrado no **Quadro 348.3**.

QUADRO 348.3 FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Tipo de fármaco/mecanismo	Exemplos	Dose
Fármacos supressores de ácido		
Antiácidos	Mylanta, Maalox, Tums, Gaviscon	100-140 mEq/L 1 e 3 h após as refeições e ao deitar
Antagonistas dos receptores H_2	Cimetidina	400 mg 2x/dia
	Ranitidina	300 mg ao deitar
	Famotidina	40 mg ao deitar
	Nizatidina	300 mg ao deitar
Inibidores da bomba de próton	Omeprazol	20 mg/dia
	Lansoprazol	30 mg/dia

	Rabeprazol	20 mg/dia
	Pantoprazol	40 mg/dia
	Esomeprazol	20 mg/dia
	Dexlansoprazol	30 mg/dia
Agentes protetores da mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g 4x/dia
Análogo da prostaglandina	Misoprostol	200 μg 4x/dia
Compostos contendo bismuto	Subsalicilato de bismuto (BSS)	Ver esquemas anti-*H. pylori* **(Quadro 348.4)**

FÁRMACOS NEUTRALIZADORES/INIBIDORES DE ÁCIDO

Antiácidos Antes de compreendermos o importante papel da histamina no sentido de estimular a atividade das células parietais, a neutralização do ácido secretado com antiácidos constituía a principal forma de terapia para as úlceras pépticas. Hoje eles raramente são usados, se é que são usados, como agentes terapêuticos principais, porém são administrados com frequência aos pacientes para alívio sintomático da dispepsia. Os agentes mais usados são misturas de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio. O hidróxido de alumínio pode produzir constipação intestinal e depleção de fosfato; o hidróxido de magnésio pode produzir fezes moles. Muitos dos antiácidos comumente utilizados contêm uma combinação do hidróxido, tanto de alumínio quanto de magnésio, com a finalidade de evitar esses efeitos colaterais. O preparado contendo magnésio não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal crônica devido à possível hipermagnesemia, e o alumínio pode causar neurotoxicidade crônica nesses pacientes.

O carbonato de cálcio e o bicarbonato de sódio são antiácidos potentes com níveis variáveis de problemas potenciais. O uso prolongado de carbonato de cálcio (que é transformado em cloreto de cálcio no estômago) pode resultar em síndrome leite-álcali (hipercalcemia, hiperfosfatemia com possível calcinose renal e progressão para insuficiência renal). O bicarbonato de sódio pode induzir alcalose sistêmica.

Antagonistas dos receptores H_2 Estão disponíveis atualmente quatro desses agentes (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), e suas estruturas compartilham homologia com a histamina. Apesar de cada um ter uma potência diferente, todos inibem a secreção ácida basal e estimulada em níveis comparáveis quando usados em doses terapêuticas. Além disso, taxas semelhantes de cicatrização das úlceras são conseguidas com cada fármaco quando usado na posologia correta. Hoje, essa classe de fármacos é frequentemente usada no tratamento de úlceras ativas (4 a 6 semanas) em combinação com antibióticos destinados a erradicar o *H. pylori* (ver adiante).

A cimetidina foi o primeiro antagonista dos receptores H_2 usados para tratamento dos distúrbios ácido-pépticos. O perfil posológico inicial recomendado para a cimetina era de 300 mg 4 vezes ao dia. Estudos subsequentes documentaram a eficácia do uso de 800 mg ao deitar para o tratamento da úlcera ativa, com taxas de cicatrização próximas de 80% após 4 semanas. A cimetidina pode exercer efeitos colaterais antiandrogênicos fracos que resultam em ginecomastia e impotência reversíveis, principalmente nos pacientes que recebem altas doses por períodos prolongados (meses a anos, como acontece na SZE). Tendo em vista a capacidade da cimetidina de inibir o citocromo P450, o monitoramento minucioso de medicamentos como varfarina, fenitoína e teofilina está indicado para uso prolongado. Outros efeitos adversos raros e reversíveis relatados com a cimetidina incluem confusão e níveis elevados de aminotransferases séricas, creatinina e prolactina. A ranitidina, a famotidina e a nizatidina são antagonistas dos receptores H_2 mais potentes do que a cimetidina. Todas podem ser usadas uma única vez ao dia ao deitar para a prevenção de úlcera, o que era feito comumente antes da descoberta de *H. pylori* e da elaboração dos inibidores da bomba de próton (IBP). Os pacientes podem desenvolver tolerância aos bloqueadores H_2, um evento raro com os IBP (ver adiante). Esquemas posológicos noturnos comparáveis incluem ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg e nizatidina 300 mg.

Outras toxicidades sistêmicas raras e reversíveis relatadas com os antagonistas dos receptores H_2 incluem pancitopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia, com uma taxa de prevalência que varia de 0,01 a 0,2%. A cimetidina e a ranitidina (em menor grau) podem ligar-se ao citocromo P450 hepático, o que não ocorre com a famotidina e a nizatidina.

Inibidores da bomba de próton ($H^{\dagger}$,$K^{\dagger}$-ATPase) O omeprazol, o esomeprazol, o lansoprazol, o rabeprazol e o pantoprazol são derivados benzimidazóis substituídos que se ligam de modo covalente à H^+,K^+-ATPase, inibindo-a irreversivelmente. O esomeprazol, um dos membros mais recentes dessa classe de fármacos, é o enantiômero S do omeprazol, que é uma mistura racêmica dos isômeros ópticos tanto S quanto R. O isômero R do lansoprazol, o dexlansoprazol, é o mais novo IBP aprovado para uso clínico. Sua vantagem consiste em um duplo sistema de liberação prolongada, com a finalidade de melhorar o tratamento da doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Trata-se dos agentes mais potentes inibidores de ácido disponíveis.

O omeprazol e o lansoprazol são os IBP que foram usados por mais tempo. Ambos são ácido-lábeis e administrados como grânulos com revestimento entérico em uma cápsula de liberação contínua que se dissolve no intestino delgado com um pH de 6. O lansoprazol está disponível como comprimido de desintegração oral que pode ser tomado com ou sem água, o que representa uma vantagem para os indivíduos que sofrem de disfagia significativa. A cinética de absorção é semelhante àquela da cápsula. Além disso, um preparado com uma combinação de lansoprazol-naproxeno que agora está disponível destina-se a reduzir a lesão GI relacionada com o uso de

AINE (ver adiante). O omeprazol está disponível em forma de grânulos sem revestimento entérico misturados com bicarbonato de sódio em forma de pó, que pode ser administrado por via oral ou sonda gástrica. O bicarbonato de sódio tem duas finalidades: proteger o omeprazol da degradação ácida e promover a alcalinização gástrica rápida e subsequente ativação da bomba de prótons, o que facilita a ação rápida do IBP. O pantoprazol e o rabeprazol estão disponíveis como comprimidos com revestimento entérico. O pantoprazol está disponível também como formulação parenteral para administração intravenosa. Esses agentes são compostos lipofílicos; após penetrarem na célula parietal, são protonados e encarcerados no ambiente ácido dos sistemas tubulovesicular e canalicular e inibem poderosamente todas as fases da secreção ácida gástrica.

O início de ação é rápido, com efeito inibidor de ácido máximo entre 2 e 6 horas após a administração e duração da inibição de até 72 a 96 horas. Com doses diárias repetidas, são observados efeitos inibitórios progressivos do ácido, com inibição da produção ácida basal e estimulada por secretagogos de >95% após 1 semana de terapia. A meia-vida dos IBP varia em torno de 18 horas; assim sendo, pode levar entre 2 e 5 dias para que a secreção ácida gástrica retorne aos níveis normais após a interrupção do uso de tais medicamentos. Levando-se em conta que as bombas deverão ser ativadas para que esses agentes sejam efetivos, sua eficácia é maximizada quando administrados antes de uma refeição (exceto para a formulação de liberação imediata do omeprazol) (p. ex., pela manhã antes do desjejum). Foi observada uma hipergastrinemia leve a moderada em pacientes que tomam esses medicamentos. Alguns animais que receberam esses fármacos em ensaios pré-clínicos desenvolveram tumores carcinoides; no entanto, uma extensa experiência não conseguiu demonstrar o surgimento de tumores carcinoides gástricos em humanos. Os níveis séricos de gastrina retornam aos níveis normais 1 a 2 semanas após a interrupção do uso do medicamento. Foi descrita uma hipersecreção de rebote de ácido gástrico em indivíduos *H. pylori*-negativos após a suspensão dos IBP. Ela ocorre até mesmo após o seu uso relativamente de curto prazo (2 meses) e pode durar até 2 meses após a interrupção do IBP. O mecanismo envolve a ocorrência de hiperplasia e hipertrofia induzidas por gastrina das células ECL secretoras de histamina. A importância clínica dessa observação é a de que os indivíduos podem apresentar agravamento dos sintomas da DRGE ou da dispepsia com a interrupção da IBP. A redução gradual do IBP e a sua substituição por um antagonista dos receptores H_2 podem impedir esse evento. A inflamação induzida pelo *H. pylori* e a redução concomitante da produção de ácido podem explicar por que isso não ocorre em pacientes positivos para *H. pylori.* A produção de FI também é inibida, porém a anemia por deficiência de vitamina B_{12} é incomum, provavelmente em razão das grandes reservas dessa vitamina.

Como acontece com qualquer agente que produz hipocloridria significativa, os IBP podem interferir na absorção de medicamentos como cetoconazol, ampicilina, ferro e digoxina. O citocromo P450 hepático pode ser inibido pelos IBP mais antigos (omeprazol, lansoprazol). O rabeprazol, o pantoprazol e o esomeprazol não parecem interagir de maneira significativa com os medicamentos metabolizados pelo sistema do citocromo P450. O significado clínico geral dessa observação ainda não foi estabelecido de modo definitivo. Convém ter cautela ao utilizar teofilina, varfarina, diazepam, atazanavir e fenitoína concomitantemente com IBP. A supressão ácida a longo prazo, sobretudo quando conseguida com os IBP, esteve associada a uma incidência mais alta de pneumonia contraída na comunidade, bem como de doença associada a *Clostridium difficile* adquirida na comunidade e em hospital. Essas observações precisam ser confirmadas, mas devem alertar o profissional quanto à necessidade de cautela ao recomendar o uso prolongado desses fármacos, particularmente em pacientes idosos que correm risco de desenvolver pneumonia ou infecção por *C. difficile.* Um estudo populacional revelou que o uso a longo prazo dos IBP esteve associado à ocorrência de fraturas de quadril em mulheres idosas. O risco absoluto de fratura permaneceu baixo, apesar de um aumento observado em associação à dose e duração da supressão ácida. O mecanismo envolvido não está bem esclarecido, e esse achado precisa ser confirmado antes de fazer recomendações gerais relativas à interrupção desses fármacos em pacientes que se beneficiam de seu uso. O uso a longo prazo de IBP também foi implicado no desenvolvimento da deficiência de ferro e de magnésio; todavia, nesse caso também, os estudos são limitados e inconclusivos. Os IBP podem exercer um efeito negativo sobre o efeito antiplaquetário do clopidogrel. Embora as evidências sejam mistas e inconclusivas, em estudos anteriores, foi observado um pequeno aumento na taxa de mortalidade e de readmissão para eventos coronarianos em pacientes fazendo uso de IBP enquanto estavam recebendo clopidogrel. Subsequentemente, três metanálises relataram uma correlação inversa entre o clopidogrel e o uso de IBP; por conseguinte, a influência dessa interação medicamentosa sobre a mortalidade não está claramente estabelecida. O mecanismo envolve a competição do IBP e do clopidogrel pelo mesmo citocromo P450 (CYP2C19). Não foi estabelecido se isso representa um efeito de classe dos IBP; parece haver pelo menos uma vantagem teórica do pantoprazol em relação aos outros IBP, porém isso não foi confirmado. Essa interação medicamentosa é particularmente relevante tendo-se em vista o uso comum do ácido acetilsalicílico e do clopidogrel na prevenção de eventos coronarianos e a eficácia dos IBP na prevenção da hemorragia digestiva nesses pacientes. A FDA fez várias recomendações enquanto aguarda outras evidências para esclarecer o impacto do tratamento com IBP sobre o uso do clopidogrel. Os profissionais de saúde devem continuar prescrevendo o clopidogrel a pacientes que necessitam dele e devem reavaliar a necessidade de iniciar ou de prosseguir o tratamento com um IBP.

Do ponto de vista prático, outras recomendações a considerar incluem as seguintes: os pacientes em uso de clopidogrel com ácido acetilsalicílico, particularmente com outros fatores de risco de hemorragia digestiva, devem receber uma terapia protetora para o trato GI. Embora os bloqueadores H_2 em altas doses tenham sido considerados como opção, esses fármacos não parecem ser tão efetivos quanto os IBP. Se houver necessidade de administrar IBP, algumas autoridades recomendaram um intervalo de 12 horas entre a administração do IBP e o clopidogrel para reduzir ao máximo a competição dos fármacos pelo citocromo P450 envolvido. Uma opção consiste em administrar o IBP 30 minutos antes do desjejum, e o clopidogrel, ao deitar. Dispõe-se de dados insuficientes para recomendar firmemente um IBP específico em relação a outro. Pacientes com 65 anos de idade ou mais estão em maior risco para alguns dos efeitos colaterais a longo prazo dos IBP citados antes devido, em parte, à maior prevalência de doenças crônicas concomitantes. Portanto, é importante proceder a uma cuidadosa seleção dos indivíduos, em particular entre idosos, que requerem terapia a longo prazo com IBP e interrompê-los naqueles que não necessitam desses fármacos.

Estão sendo desenvolvidas duas novas formulações de agentes inibitórios dos ácidos. O tenatoprazol é um IBP que contém um anel imidazopiridina em vez de um anel benzimidazol, que promove a inibição irreversível da bomba de prótons. Esse agente tem meia-vida mais longa que os outros IBP e pode ser benéfico na inibição da secreção ácida noturna, o que tem uma relevância significativa na DRGE. Uma segunda nova classe desses agentes é representada pelos antagonistas da bomba ácida que competem com o potássio (P-CAB). Esses compostos inibem a secreção de ácido gástrico por meio da ligação competitiva da H^+,K^+-ATPase pelo potássio.

AGENTES CITOPROTETORES

Sucralfato O sucralfato é um sal de sacarose complexo no qual os grupos hidroxila foram substituídos por hidróxido de sulfato de alumínio e sulfato. Esse composto é insolúvel em água e transforma-se em uma pasta viscosa dentro do estômago e do duodeno, fixando-se principalmente nos locais de ulceração ativa. O sucralfato pode atuar por vários mecanismos: funcionando como uma barreira físico-química, promovendo uma ação trófica pela sua ligação aos fatores de crescimento, como EGF, acelerando a síntese das prostaglandinas, estimulando a secreção de muco e de bicarbonato bem como melhorando a defesa e o reparo da mucosa. A toxicidade desse medicamento é rara, sendo a constipação intestinal a mais comum (2 a 3%). Deve ser evitado nos pacientes com insuficiência renal crônica a fim de prevenir a neurotoxicidade induzida pelo alumínio. Hipofosfatemia e a formação de bezoares gástricos foram relatadas raramente. A posologia-padrão do sucralfato é de 1 g 4 vezes ao dia.

Preparados que contêm bismuto Sir William Osler considerava os compostos que contêm bismuto os medicamentos de escolha para o tratamento da DUP. O ressurgimento da utilização desses agentes deve-se aos seus efeitos contra *H. pylori*. O subcitrato de bismuto coloidal (CBS) e o subsalicilato de bismuto (BSS, Pepto-Bismol) são os preparados mais extensamente usados. Continua obscuro o mecanismo pelo qual esses agentes induzem a cicatrização da úlcera. Os efeitos adversos com a administração a curto prazo incluem fezes escuras, constipação intestinal e escurecimento da língua. O uso prolongado em altas doses, sobretudo com o CBS absorvido avidamente, pode resultar em neurotoxicidade. Esses compostos são usados comumente como um dos agentes em um esquema anti-*H. pylori* (ver adiante).

Análogos das prostaglandinas Em função de seu papel fundamental na manutenção da integridade da mucosa e de seu reparo, foram desenvolvidos análogos estáveis das prostaglandinas para o tratamento da DUP. O mecanismo pelo qual esses medicamentos rapidamente absorvidos proporcionam seu efeito terapêutico é por meio do aumento da defesa e do reparo da mucosa. A toxicidade mais comum observada com o uso desses medicamentos é a diarreia (incidência de 10 a 30%). Outras toxicidades significativas incluem sangramento e contrações uterinas; o misoprostol está contraindicado para mulheres grávidas, e aquelas em idade fértil deverão estar claramente cientes dessa toxicidade medicamentosa potencial. A dose terapêutica padrão é de 200 μg 4 vezes ao dia.

Outros fármacos Diversos fármacos, incluindo agentes anticolinérgicos e antidepressivos tricíclicos, foram usados no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, porém, tendo em vista a sua toxicidade e o desenvolvimento de agentes antissecretores potentes, eles raramente ou nunca são usados hoje.

TERAPIA PARA O *H. PYLORI*

No tratamento da DUP, o médico tem como meta aliviar os sintomas (dor ou dispepsia), promover a cicatrização da úlcera e, finalmente, prevenir sua recidiva e complicações. O maior impacto na compreensão do papel do *H. pylori* na doença péptica foi a capacidade de prevenir a recidiva. A erradicação documentada de *H. pylori* nos pacientes com DUP está associada a uma redução drástica na recidiva da úlcera para <10 a 20% em comparação com 59% nos pacientes com UG e 67% nos pacientes com UD quando o microrganismo não é eliminado. A erradicação do microrganismo pode resultar em diminuição do sangramento recorrente da úlcera. O efeito de sua erradicação sobre a perfuração da úlcera não está bem esclarecido.

Foram feitos grandes esforços para determinar quem, entre os muitos indivíduos com infecção pelo *H. pylori*, deve ser tratado. A conclusão comum a que se chegou em várias conferências de consenso em todo o mundo estabeleceu que o *H. pylori* deve ser erradicado nos pacientes com DUP documentada. Isso é válido independentemente do momento da apresentação (primeiro episódio ou não), da gravidade dos sintomas, da presença de fatores intercorrentes como a ingestão de AINE, ou se a úlcera está ou não em remissão. Alguns aconselharam o tratamento dos pacientes com história de DUP documentada nos quais a sorologia ou o teste respiratório revelam que são *H. pylori*-positivos. Mais de metade dos pacientes com linfoma MALT gástrico experimentam remissão completa do tumor em resposta à erradicação de *H. pylori*. O Maastricht IV/Florence Consensus Report recomenda uma abordagem de exame e tratamento para pacientes com dispepsia não avaliada se a incidência local de *H. pylori* for superior a 20%. Além disso, as recomendações desse relato de consenso incluem a realização de teste e erradicação do *H. pylori* em pacientes que irão tomar AINE (incluindo ácido acetilsalicílico em dose baixa) por um tempo prolongado, particularmente se houver história pregressa de DUP. Esses indivíduos irão necessitar de tratamento contínuo com IBP, bem como tratamento para erradicação, visto que a erradicação do microrganismo apenas não elimina o risco de úlceras gastroduodenais em pacientes que já estejam recebendo AINE a longo prazo. Continua controverso o tratamento de pacientes com DSU, para prevenir o câncer gástrico, ou dos pacientes com DRGE que necessitam de supressão ácida a longo prazo. As diretrizes do American College of Gastroenterology sugerem a erradicação do *H. pylori* em pacientes que foram submetidos a ressecção de câncer gástrico de estágio inicial. O Maastricht IV/Florence Consensus Report também avaliou o tratamento do *H. pylori* na prevenção do câncer gástrico e recomenda que a erradicação seja considerada nas seguintes situações: parentes de primeiro grau de familiares com câncer gástrico; pacientes com neoplasia gástrica prévia tratados por meio de ressecção endoscópica ou subtotal; indivíduos com risco de gastrite (pangastrite grave ou gastrite predominante no corpo gástrico) ou atrofia grave; pacientes com inibição do ácido gástrico há mais de 1 ano; indivíduos com fatores de risco ambientais fortes para câncer gástrico (tabagismo intenso; alta exposição a poeira, carvão, quartzo ou cimento; e/ou trabalho em pedreiras); e pacientes positivos para *H. pylori* preocupados com a possibilidade de câncer gástrico.

Foram avaliados vários fármacos na terapia de *H. pylori*. Nenhum agente isolado se revelou eficaz na erradicação desse microrganismo. A terapia combinada durante 14 dias produz maior eficácia, embora esquemas baseados na administração sequencial de antibióticos também pareçam ser promissores (ver adiante). Um ciclo mais curto de administração (7 a 10 dias), apesar de atraente, não demonstrou ser tão bem-sucedido quanto os esquemas de 14 dias. Os agentes usados com maior frequência incluem amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina e compostos de bismuto.

Os esquemas terapêuticos sugeridos para *H. pylori* são esboçados no **Quadro 348.4**. A escolha de um determinado esquema será influenciada por vários fatores, incluindo eficácia, tolerância do paciente, resistência do paciente aos antibióticos existentes e custo dos medicamentos. A meta para as taxas iniciais de erradicação é de 85 a 90%. A terapia dupla (IBP mais amoxicilina, IBP mais claritromicina, citrato de bismuto e ranitidina [Tritec] mais claritromicina) não é recomendada com base nos estudos que mostram taxas de erradicação <80 a 85%. A combinação de bismuto, metronidazol e tetraciclina foi o primeiro esquema tríplice que se revelou eficaz contra *H. pylori*. A combinação de dois antibióticos mais um IBP, bloqueador H_2 ou composto de bismuto apresenta taxas de sucesso comparáveis. A adição de supressão ácida ajuda a proporcionar alívio precoce dos sintomas e acelera a erradicação das bactérias.

QUADRO 348.4 **ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA A ERRADICAÇÃO DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI***

Fármaco	**Dose**
Terapia tríplice	
1. Subsalicilato de bismuto *mais*	2 comprimidos 4x/dia
Metronidazol *mais*	250 mg 4x/dia
Tetraciclina[a]	500 mg 4x/dia
2. Ranitidina e citrato de bismuto *mais*	400 mg 2x/dia
Tetraciclina *mais*	500 mg duas vezes ao dia
Claritromicina ou metronidazol	500 mg 2x/dia
3. Omeprazol (lansoprazol) *mais*	20 mg 2x/dia (30 mg 2x/dia)
Claritromicina *mais*	250 ou 500 mg 2x/dia
Metronidazol[b] *ou*	500 mg 2x/dia
Amoxicilina[c]	1 g 2x/dia
Terapia quádrupla	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) diariamente
Subsalicilato de bismuto	2 comprimidos 4x/dia
Metronidazol	250 mg 4x/dia
Tetraciclina	500 mg 4x/dia

[a] Alternativa: utilizar Helidac previamente acondicionado (ver texto).
[b] Alternativa: utilizar Prevpac previamente acondicionado (ver texto).
[c] Utilizar metronidazol ou amoxicilina, porém não ambos.

A terapia tríplice, apesar de eficaz, tem vários inconvenientes, incluindo a possibilidade de baixa adesão do paciente e os efeitos colaterais induzidos pelos medicamentos. A adesão está sendo abordada pela simplificação dos esquemas, de modo que os pacientes possam tomar as medicações duas vezes ao dia. Os esquemas mais simples (terapia dupla) e mais curtos (7 e 10 dias) não são tão efetivos quanto a terapia tríplice por 14 dias. Dois esquemas anti-*H. pylori* estão disponíveis em uma formulação previamente acondicionada: Prevpac (lansoprazol, claritromicina e amoxicilina) e Helidac (BSS, tetraciclina e metronidazol). O conteúdo de Prevpac deve ser tomado duas vezes ao dia, durante 14 dias, enquanto os componentes do Helidac são tomados quatro vezes ao dia com um agente antissecretório (IBP ou bloqueador H_2), também por um período de pelo menos 14 dias. A terapia tríplice à base de claritromicina deve ser evitada nos contextos em que a resistência do *H. pylori* a esse agente ultrapassa 10 a 20%.

Foram relatados efeitos colaterais em até 20 a 30% dos pacientes que recebem terapia tríplice. O bismuto pode conferir às fezes uma coloração escura, produzir constipação intestinal ou escurecimento da língua. A complicação mais temida com o uso de amoxicilina é a colite pseudomembranosa, que ocorre em <1 a 2% dos pacientes. A amoxicilina pode produzir também diarreia associada aos antibióticos, náuseas, vômitos, erupção cutânea e reação alérgica. O uso concomitante de probióticos pode melhorar alguns dos efeitos colaterais dos antibióticos (ver adiante). Foi relatado que a tetraciclina provoca erupções cutâneas e, raramente, hepatotoxicidade e anafilaxia.

Uma preocupação importante quando se tratam pacientes que poderiam não necessitar dessa terapia é o potencial de desenvolvimento de cepas resistentes aos antibióticos. A incidência e o tipo de cepas de *H. pylori* resistentes aos antibióticos variam em todo o mundo. Cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina e tetraciclina já foram descritas, e as duas últimas são incomuns. As cepas resistentes aos antibióticos constituem a causa mais comum de insucesso do tratamento nos pacientes que aderem ao tratamento. Infelizmente, a resistência *in vitro* não permite prever o resultado nos pacientes. A cultura e o teste de sensibilidade para *H. pylori* não são realizados como rotina. Apesar de a resistência ao metronidazol ter sido observada em até 30% dos isolados na América do Norte e 80% nos países em desenvolvimento, a terapia tríplice é eficaz na erradicação do microrganismo em mais de 50% dos pacientes infectados por uma cepa resistente. Nos EUA, a resistência à claritromicina é observada em 13% dos indivíduos, enquanto ocorre resistência à amoxicilina em <1%; a resistência tanto ao metronidazol quanto à claritromicina situa-se na faixa de 5%.

A incapacidade de erradicar *H. pylori* com a terapia tríplice em um paciente que adere ao tratamento em geral se deve à infecção por um microrganismo resistente. A terapia quádrupla **(Quadro 348.4)**, na qual o metronidazol é substituído por claritromicina (ou vice-versa), deve ser a próxima etapa. A combinação de pantoprazol, amoxicilina e rifabutina por 10 dias também foi utilizada com sucesso (taxa de cura de 86%) em pacientes infectados por cepas resistentes. Outros esquemas considerados para uma terapia de segunda linha incluem a terapia tríplice à base de levofloxacino (levofloxacino, amoxicilina, IBP) por 10 dias e a terapia tríplice à base de furazolidona (furazolidona, amoxicilina e IBP) por 14 dias. Infelizmente, não existe um esquema de tratamento aceito universalmente que possa ser recomendado aos pacientes que não responderam a dois ciclos de antibióticos. Se a erradicação ainda não tiver sido conseguida em um paciente que não adere ao tratamento, deve-se pensar na realização de culturas e teste de sensibilidade para o microrganismo. Outros fatores que podem reduzir as taxas de erradicação incluem o país de origem do paciente (ocorrência mais alta no norte da Ásia do que em outras partes desse continente ou na Europa) e tabagismo. Além disso, uma metanálise sugere que até mesmo os esquemas mais efetivos (terapia quádrupla incluindo IBP, bismuto, tetraciclina e metronidazol, e terapia tríplice, incluindo IBP, claritromicina e amoxicilina) podem ter taxas subótimas de erradicação (<80%), demonstrando, assim, a necessidade de desenvolver tratamentos mais eficazes.

Diante da observação de que 15 a 20% dos pacientes tratados com terapia de primeira linha ainda poderão continuar infectados por esse microrganismo, foram exploradas novas abordagens ao tratamento. Uma abordagem promissora é a terapia sequencial. Os esquemas examinados consistem em 5 dias de amoxicilina e IBP, seguidos de 5 dias adicionais de IBP mais tinidazol e claritromicina ou levofloxacino. Um esquema promissor que tem a vantagem de ser mais curto, mais fácil de tomar e de menor custo consiste em 5 dias de terapia concomitante (IBP duas vezes ao dia, amoxicilina 1 g duas vezes ao dia, levofloxacino 500 mg duas vezes ao dia e tinidazol 500 mg duas vezes ao dia). Os estudos iniciais mostraram taxas de erradicação de >90% com boa tolerância por parte dos pacientes. É necessário obter uma confirmação desses achados e da aplicabilidade dessa abordagem nos EUA, embora alguns especialistas recomendem abandonar a terapia tríplice à base de claritromicina nos EUA pela terapia concomitante ou pelas terapias sequenciais alternativas mencionadas antes.

Foram exploradas abordagens inovadoras não mediadas por antibióticos no esforço de melhorar as taxas de erradicação do *H. pylori*. O tratamento prévio de pacientes com *N*-acetilcisteína como agente mucolítico para destruir o biofilme de *H. pylori* e, portanto, reduzir a resistência aos antibióticos foi examinado; entretanto, são necessários mais estudos para confirmar a aplicabilidade dessa abordagem. Estudos *in vitro* sugerem que determinados probióticos, como *Lactobacillus* ou seus metabólitos, podem inibir o *H. pylori*. A administração de probióticos foi tentada em vários estudos clínicos, em um esforço de maximizar a erradicação de microrganismos mediada por antibióticos, com resultados variáveis. De modo global, parece que o uso de determinados probióticos, como *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Bacillus clausii*, não alterou as taxas de erradicação, porém diminuiu os efeitos colaterais associados aos antibióticos, incluindo náuseas, disgeusia, diarreia e desconforto/dor abdominal, com consequente aumento da tolerabilidade dos pacientes aos tratamentos para *H. pylori*. São necessários estudos adicionais para confirmar os benefícios potenciais dos probióticos nessa situação.

A reinfecção após a erradicação bem-sucedida do *H. pylori* é rara nos EUA (<1% por ano). Se houver infecção recorrente no decorrer dos primeiros 6 meses após completar a terapia, a explicação mais provável consiste em recrudescência, e não em reinfecção.

TRATAMENTO DA LESÃO GÁSTRICA OU DUODENAL RELACIONADA COM O USO DE AINE

A intervenção médica para lesão da mucosa relacionada com o uso de AINE inclui o tratamento de uma úlcera ativa e a prevenção primária de lesão futura. As recomendações para o tratamento e a prevenção primária da lesão da mucosa relacionada com AINE são listadas no **Quadro 348.5**. Em condições ideais, o uso do agente que causa a lesão deve ser suspenso como primeira etapa na terapia de uma úlcera ativa induzida por AINE. Se isso for possível, indica-se então o tratamento com um dos agentes inibidores de ácido (bloqueadores H_2, IBP). A suspensão do uso dos AINE nem sempre é possível, por causa da doença grave subjacente do paciente. Apenas os IBP são capazes de cicatrizar as UG ou UD, independentemente da interrupção ou não dos AINE.

QUADRO 348.5 **RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA LESÃO DA MUCOSA RELACIONADA COM O USO DE AINE**

Situação clínica	Recomendação
Úlcera ativa	
AINE interrompido	Antagonista dos receptores H_2 ou IBP
AINE continuado	IBP
Terapia profilática	Misoprostol IBP Inibidor seletivo da COX-2
Infecção por *H. pylori*	Erradicação se estiver presente uma úlcera ativa ou se houver história anterior de doença ulcerosa péptica

Abreviações: AINE, anti-inflamatório não esteroide; COX-2, isoenzima das cicloxigenases; IBP, inibidor da bomba de próton.

A abordagem para prevenção primária tem incluído a decisão de evitar o medicamento, o uso da menor dose possível do agente, a administração de AINE que teoricamente são menos lesivos, o uso de preparações tópicas mais recentes de AINE e/ou a instituição de terapia clínica concomitante para evitar a lesão induzida por

AINE. Vários AINE não seletivos, que estão associados a uma menor probabilidade de toxicidade GI, incluem diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno, embora o efeito benéfico possa ser eliminado se forem administradas doses mais altas desses fármacos. A prevenção primária da ulceração produzida por AINE pode ser conseguida com misoprostol (200 μg 4 vezes ao dia) ou um IBP. Os bloqueadores H_2 em altas doses (famotidina, 40 mg 2 vezes ao dia) também demonstraram alguma promessa na prevenção de úlceras documentadas por endoscopia, embora os IBP sejam superiores. Os inibidores da COX-2 altamente seletivos, o celecoxibe e o rofecoxibe, são 100 vezes mais inibidores seletivos da COX-2 do que os AINE padronizados, resultando em lesão da mucosa gástrica ou duodenal que é comparável à do placebo; sua utilização deu origem a um aumento de eventos cardiovasculares, e esses fármacos acabaram sendo retirados do mercado. Foi gerado um alerta adicional quando o estudo CLASS mostrou que a vantagem do celecoxibe na prevenção de complicações GI era eliminada quando se utilizava simultaneamente uma pequena dose de ácido acetilsalicílico. Portanto, é necessária uma terapia de proteção gástrica nos indivíduos que tomam inibidores de COX-2 e realizam profilaxia com ácido acetilsalicílico. Por fim, grande parte do trabalho para demonstrar o benefício dos inibidores da COX-2 e dos IBP sobre a lesão GI foi realizada em indivíduos de risco médio; não ficou claro se o mesmo nível de benefício seria conseguido em pacientes de alto risco. Por exemplo, o uso concomitante de varfarina e um inibidor da COX-2 esteve associado a taxas de hemorragia digestiva semelhantes àquelas observadas nos pacientes que tomam AINE não seletivos. Uma combinação de fatores, incluindo a retirada do mercado da maioria dos inibidores da COX-2, a observação de que o ácido acetilsalicílico em pequenas doses parece reduzir o efeito benéfico dos inibidores seletivos da COX-2 e a utilização cada vez maior de ácido acetilsalicílico como profilaxia dos eventos cardiovasculares, alterou bastante a abordagem da terapia protetora gástrica durante a utilização de AINE. Um conjunto de diretrizes para a abordagem ao uso de AINE, publicadas pelo American College of Gastroenterology, é mostrado no **Quadro 348.6**. Os indivíduos que não correm risco de eventos cardiovasculares, que não utilizam ácido acetilsalicílico e não têm qualquer risco de complicações GI podem receber AINE não seletivos sem proteção gástrica. Nos indivíduos sem fatores de risco cardiovasculares, porém com alto risco potencial (hemorragia digestiva prévia ou múltiplos fatores de risco GI) de toxicidade GI induzida por AINE, recomenda-se o uso cauteloso de um inibidor seletivo da COX-2 e coterapia com misoprostol ou IBP em alta dose. Os indivíduos com risco GI moderado sem fatores de risco cardíacos podem ser tratados com um inibidor da COX-2, isoladamente ou com um AINE não seletivo junto com misoprostol ou um IBP. Os indivíduos com fatores de risco cardiovasculares que necessitam de ácido acetilsalicílico em pequenas doses e que têm baixo potencial de toxicidade induzida por AINE devem ser considerados para o uso de um agente não AINE ou para a utilização de um AINE tradicional em combinação com proteção gástrica, quando essa conduta se justifica. Finalmente, os indivíduos com riscos cardiovasculares e GI que necessitam de ácido acetilsalicílico não devem ser considerados para a terapia com AINE; todavia, se essa não for uma opção apropriada, deve-se pensar então em proteção gástrica com qualquer tipo de AINE. Qualquer paciente, independentemente do tipo de risco, que esteja sendo considerado para tratamento tradicional a longo prazo com AINE, também deve ser considerado para a realização de teste para *H. pylori* e o seu tratamento caso o resultado seja positivo. É difícil garantir o uso de agentes protetores GI com os AINE, até mesmo em pacientes de alto risco. Isso se deve, em parte, à prescrição insuficiente do agente protetor apropriado; outras vezes, a dificuldade está relacionada com a adesão do paciente ao tratamento. Essa última situação pode ser devida ao esquecimento do paciente de tomar vários comprimidos ou à sua preferência em não tomar o comprimido extra, em particular quando o indivíduo não apresenta nenhum sintoma GI. Atualmente, dispõe-se no comércio de várias associações contendo AINE e um agente gastroprotetor, incluindo dupla dose de famotidina com ibuprofeno, diclofenaco com misoprostol e naproxeno com esomeprazol. Embora os estudos iniciais tenham sugerido uma melhor adesão ao tratamento e uma vantagem de custo quando se prescrevem essas associações de fármacos, o seu benefício clínico em relação ao uso de comprimidos separados ainda não foi estabelecido. Esforços continuam sendo feitos para desenvolver AINE mais seguros, incluindo AINE de liberação de NO, AINE de liberação de sulfeto, duplos inibidores de COX/5-LOX, pró-fármacos de AINE ou agentes capazes de sequestrar efetivamente os AINE não ligados, sem interferir na sua eficácia.

QUADRO 348.6 **GUIA PARA A TERAPIA COM AINE**

	Risco GI nulo/baixo do AINE	Risco GI do AINE
Nenhum risco CV (sem ácido acetilsalicílico)	AINE tradicional	Coxibe *ou* AINE tradicional + IBP *ou* misoprostol Considerar terapia sem AINE
Risco CV (considerar o uso de ácido acetilsalicílico)	AINE tradicional + IBP *ou* misoprostol quando justificado pelo risco GI para gastroproteção Considerar terapia sem AINE	Deve-se acrescentar um agente gastroprotetor se for prescrito um AINE tradicional Considerar terapia sem AINE

Abreviações: AINE, anti-inflamatórios não esteroides; CV, cardiovascular; GI, gastrintestinal; IBP, inibidor da bomba de próton.
Fonte: Adaptado de AM Fendrick: Am J Manag Care 10:740, 2004. Reproduzido, com autorização, de INTELLISPHERE, LLC via Copyright Clearance Center.

ABORDAGEM E TERAPIA: RESUMO

Continua havendo controvérsia acerca da melhor abordagem ao paciente que se apresenta com dispepsia (**Cap. 54**). A descoberta de *H. pylori* e de seu papel na patogênese das úlceras acrescentou uma nova variável a essa equação. Previamente, se um paciente com <50 anos de idade se apresentava com dispepsia e sem sinais e sintomas de alarme sugestivos de uma complicação da úlcera ou de neoplasia maligna, comumente se recomendava um teste terapêutico empírico com supressão ácida. Apesar de tal abordagem ser adotada ainda hoje por alguns profissionais, uma abordagem que está obtendo aprovação para o tratamento dos pacientes com dispepsia é esboçada na **Figura 348.12**. O encaminhamento a um gastrenterologista tem por objetivo a possível necessidade de endoscopia e avaliação subsequente, bem como tratamento se a endoscopia for negativa.

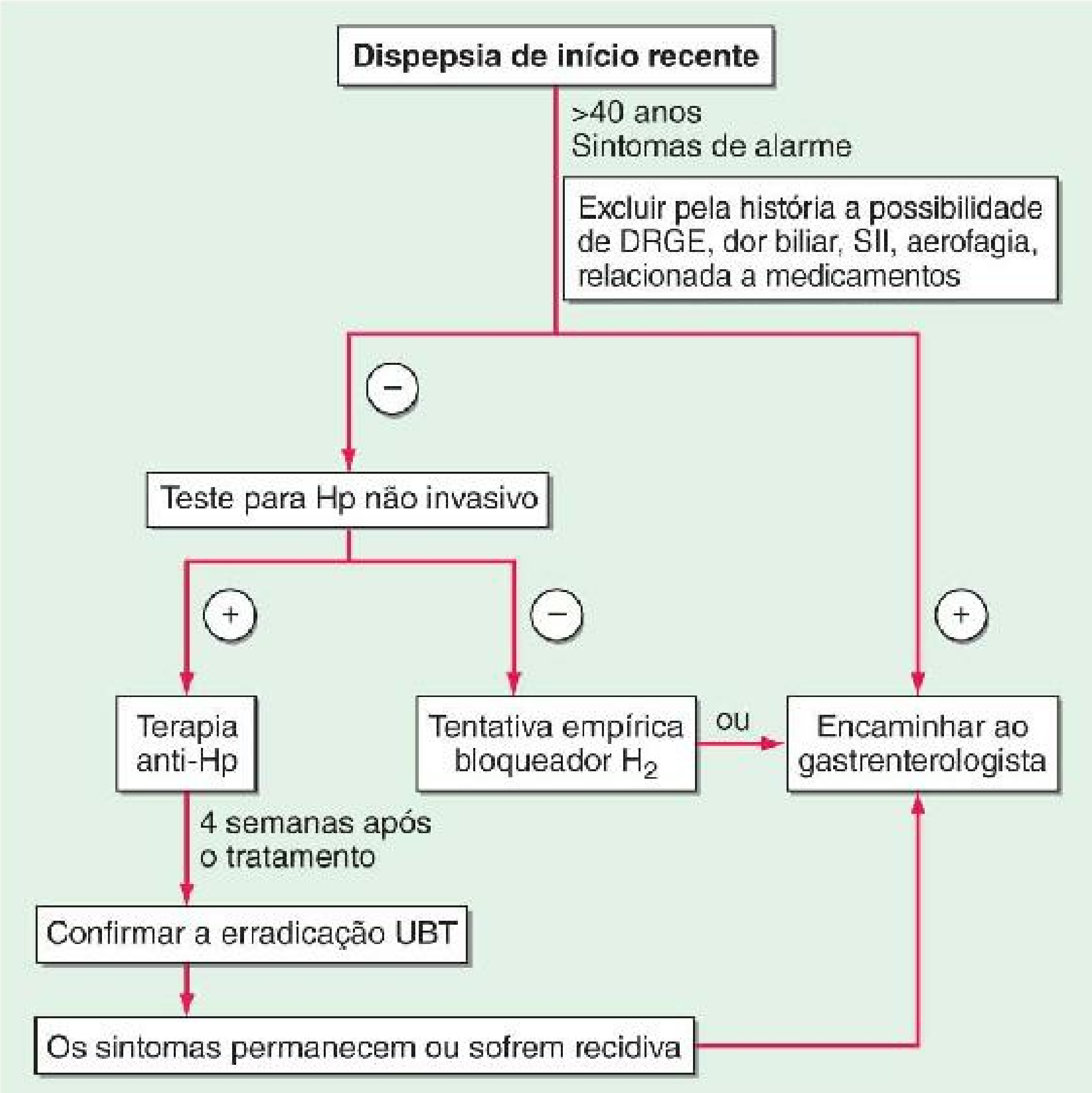
Dispepsia de início recente
>40 anos
Sintomas de alarme
Excluir pela história a possibilidade de DRGE, dor biliar, SII, aerofagia, relacionada a medicamentos
−
Teste para Hp não invasivo
+
−
+
Terapia anti-Hp
Tentativa empírica bloqueador H_2
ou
Encaminhar ao gastrenterologista
4 semanas após o tratamento
Confirmar a erradicação UBT
Os sintomas permanecem ou sofrem recidiva

FIGURA 348.12 Visão geral da dispepsia de início recente. DRGE, doença do refluxo gastresofágico; Hp, *Helicobacter pylori*; SII, síndrome do intestino irritável; UBT, teste respiratório com ureia. *(Adaptada de BS Anand e DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.)*

Depois que uma úlcera (UG ou UD) é documentada, o principal assunto em jogo é se o responsável é *H. pylori* ou um AINE. Com *H. pylori* presente, independentemente de estar sendo ou não utilizado um AINE, a terapia tríplice é recomendada por 14 dias, seguida de administração contínua de agentes supressores do ácido (antagonista do receptor H_2 ou IBP) por um total de 4 a 6 semanas. A seleção dos pacientes para documentação da erradicação de *H. pylori* (os microrganismos desaparecem pelo menos 4 semanas após completar os antibióticos) é uma área em que existe algum debate. O exame de escolha para documentar a erradicação é a pesquisa de antígeno fecal com anticorpo monoclonal validada ou o teste respiratório com ureia (UBT). O paciente não deverá estar tomando agentes antissecretórios antes de realizar o UBT ou a pesquisa de antígeno fecal para avaliar a erradicação do *H. pylori*. Os testes sorológicos não são úteis para documentar a erradicação, pois os títulos dos anticorpos caem lentamente e, com frequência, não alcançam níveis indetectáveis. Existem duas abordagens para se documentar a erradicação: (1) testar a erradicação somente nos indivíduos com evolução complicada ou naqueles que são excessivamente frágeis ou com doença multissistêmica que teriam muitos problemas com uma recidiva de úlcera e (2) testar todos os pacientes para verificar se a erradicação foi bem-sucedida. Há quem recomende que os pacientes com doença ulcerosa complicada ou muito frágeis devam ser tratados com supressão ácida a longo prazo, o que transforma em um ponto discutível a documentação da erradicação do *H. pylori*. Tendo em vista a discrepância na prática, seria preferível discutir com o paciente as diferentes opções disponíveis.

Vários tópicos diferenciam a abordagem de uma UG da abordagem de uma UD. As UG, sobretudo do corpo e do fundo, têm o potencial de serem malignas. Inicialmente, devem-se obter várias biópsias de uma UG; até mesmo quando estas são negativas para neoplasia, deve-se repetir a endoscopia para documentar a cicatrização com 8 a 12 semanas, com uma nova biópsia se a úlcera ainda estiver presente. Cerca de 70% das UG por fim consideradas malignas sofrem cicatrização significativa (em geral incompleta). Justifica-se a repetição da endoscopia em pacientes com UD quando os sintomas persistem, apesar do tratamento clínico, ou quando há suspeita de complicação.

A maioria (>90%) das UG e das UD cicatrizam com a terapia convencional esboçada antes. Uma UG que não cicatriza após 12 semanas e uma UD que não cicatriza após 8 semanas de terapia devem ser consideradas refratárias. Após terem sido excluídas adesão precária ao tratamento e persistência da infecção pelo *H. pylori*, deve ser excluído o uso de AINE, tanto inadvertido quanto não prescrito. Além disso, o tabagismo deve ser eliminado. Para uma UG, deve-se excluir meticulosamente a possibilidade de neoplasia maligna. Em seguida, deve-se pensar em um estado com hipersecreção de ácido gástrico, como SZE (ver "Síndrome de Zollinger-Ellison", adiante) ou a forma idiopática, que pode ser excluída com a análise do ácido gástrico.

Um subgrupo de pacientes sofre de hipersecreção ácida gástrica de etiologia obscura como um fator que contribui para úlceras mais refratárias, porém a SZE deve ser excluída com um teste de estimulação da gastrina ou secretina em jejum (ver adiante). Mais de 90% das úlceras refratárias (tanto UD quanto UG) cicatrizam após 8 semanas de tratamento com doses mais altas de IBP (omeprazol 40 mg/dia; lansoprazol 30 a 60 mg/dia). Essa dose mais alta é efetiva também na manutenção da remissão. A intervenção cirúrgica pode ser considerada nesse ponto; no entanto, outras causas raras de úlceras refratárias deverão ser excluídas antes de se recomendar a cirurgia. As etiologias raras de úlceras refratárias que podem ser diagnosticadas por biópsias gástricas ou duodenais incluem isquemia, doença de Crohn, amiloidose, sarcoidose, linfoma, gastrenterite eosinofílica ou infecção (citomegalovírus [CMV], tuberculose ou sífilis).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A intervenção cirúrgica na DUP pode ser vista como eletiva, no tratamento da doença clinicamente refratária, ou como urgente/emergencial, no tratamento de uma complicação relacionada com úlcera. O desenvolvimento de abordagens farmacológicas e endoscópicas para o tratamento da doença péptica e suas complicações levou a uma redução substancial no número de cirurgias necessárias para esse distúrbio, com queda de mais de 90% para a cirurgia de úlcera eletiva nas últimas quatro décadas. As úlceras refratárias representam uma ocorrência extremamente rara. Com mais frequência, a cirurgia é necessária para o tratamento de uma complicação relacionada com a úlcera.

A hemorragia constitui a complicação mais comum de uma úlcera, ocorrendo em cerca de 15 a 25% dos pacientes. O sangramento pode ocorrer em qualquer grupo etário, porém é observado com mais frequência em pacientes mais idosos (sexta década ou além). Na maioria dos pacientes, o sangramento cessa espontaneamente, porém há necessidade de terapia endoscópica **(Cap. 345)** em alguns casos. Os IBP parenterais e orais também reduzem o risco de um novo sangramento da úlcera nos pacientes que foram submetidos a terapia endoscópica. Os pacientes que não respondem ou que são refratários à intervenção endoscópica necessitam de cirurgia (cerca de 5% dos pacientes que necessitam de transfusão).

Ocorre perfuração peritoneal livre em cerca de 2 a 3% dos pacientes com UD. Assim como no sangramento, até 10% desses pacientes não terão sintomas antecedentes de úlcera. O sangramento concomitante pode ocorrer em até 10% dos pacientes com perfuração, o que representa um aumento substancial na mortalidade. A úlcera péptica também pode penetrar em órgãos adjacentes, particularmente no caso da UD posterior, que pode penetrar no pâncreas, no cólon, no fígado ou na árvore biliar.

As úlceras do canal pilórico ou UD podem resultar em obstrução pilórica em cerca de 2 a 3% dos pacientes. Isso pode resultar de cicatrização crônica ou de motilidade alterada, devido à inflamação e/ou edema com pilorospasmo. Os pacientes podem apresentar-se com saciedade precoce, náuseas, vômitos de alimento não digerido e perda ponderal. A conduta conservadora com aspiração nasogástrica, hidratação/nutrição intravenosa e agentes antissecretórios está indicada por um período de 7 a 10 dias com a esperança de que uma obstrução funcional possa regredir. Se a obstrução mecânica persiste, a intervenção endoscópica com dilatação por balão pode ser eficaz. Deve-se considerar a cirurgia se todas as demais medidas falham.

CIRURGIAS ESPECÍFICAS PARA ÚLCERAS DUODENAIS

O tratamento cirúrgico era originalmente destinado a diminuir a secreção de ácido gástrico. As cirurgias mais realizadas incluem (1) vagotomia e drenagem (por piloroplastia, gastroduodenostomia ou gastrojejunostomia); (2) vagotomia altamente seletiva (que não requer um procedimento de drenagem), e (3) vagotomia com antrectomia. O procedimento específico realizado é determinado pelas circunstâncias subjacentes: eletiva *versus* emergencial, grau e extensão da ulceração duodenal, etiologia da úlcera (*H. pylori*, AINE, neoplasia maligna) e experiência do cirurgião. Além disso, a tendência observada tem sido uma redução notável da necessidade de cirurgia para o tratamento da DUP refratária, e, quando necessário, são preferidas as cirurgias minimamente invasivas e com preservação da anatomia.

A vagotomia é um componente de cada um desses procedimentos e destina-se a reduzir a secreção ácida por meio da ablação do estímulo colinérgico dirigido ao estômago. Infelizmente, a vagotomia tanto troncular quanto seletiva (preservando os ramos celíacos e hepáticos) resulta em atonia gástrica, não obstante a redução bem-sucedida tanto do débito ácido basal (DAB, reduzido em 85%), quanto do débito ácido máximo (DAM, reduzido em 50%). A drenagem por piloroplastia ou gastroduodenostomia é necessária na tentativa de compensar o distúrbio da motilidade gástrica induzido por vagotomia. Tal procedimento tem uma taxa de complicação intermediária e uma taxa de recidiva da úlcera de 10%. Para reduzir ao máximo a dismotilidade gástrica, foi desenvolvida a vagotomia altamente seletiva (também conhecida como vagotomia de células parietais, superseletiva ou proximal). Apenas as fibras vagais que inervam a porção do estômago que contém as células parietais são seccionadas, preservando, assim, fibras importantes para regular a motilidade gástrica intacta. Esse procedimento induz uma redução imediata tanto no DAB quanto no débito ácido estimulado, porém a secreção ácida recupera-se com o passar do tempo. No final do primeiro ano pós-operatório, os débitos ácidos basal e estimulado são de cerca de 30 e 50%, respectivamente, dos níveis pré-operatórios. As taxas de recidiva da úlcera são mais altas com a vagotomia altamente seletiva (≥10%), embora as taxas de complicações globais sejam as menores dos três procedimentos.

O procedimento que proporciona as taxas mais baixas de recidiva da úlcera (1%) porém apresenta as taxas mais altas de complicações é a vagotomia (troncular ou seletiva) junto com antrectomia. A antrectomia destina-se a eliminar um estimulante adicional da secreção ácida gástrica, a gastrina. Dois tipos principais de reanastomoses são usados após uma antrectomia: gastroduodenostomia (Billroth I) ou gastrojejunostomia (Billroth II) **(Fig. 348.13)**. Apesar de Billroth I ser com frequência preferido ao Billroth II, inflamação ou fibrose duodenal acentuadas podem impedir sua execução. Estudos randomizados prospectivos confirmaram que a gastrectomia parcial seguida de reconstrução em Y de Roux leva a um resultado clínico, endoscópico e histológico significativamente superior à reconstrução de Billroth II.

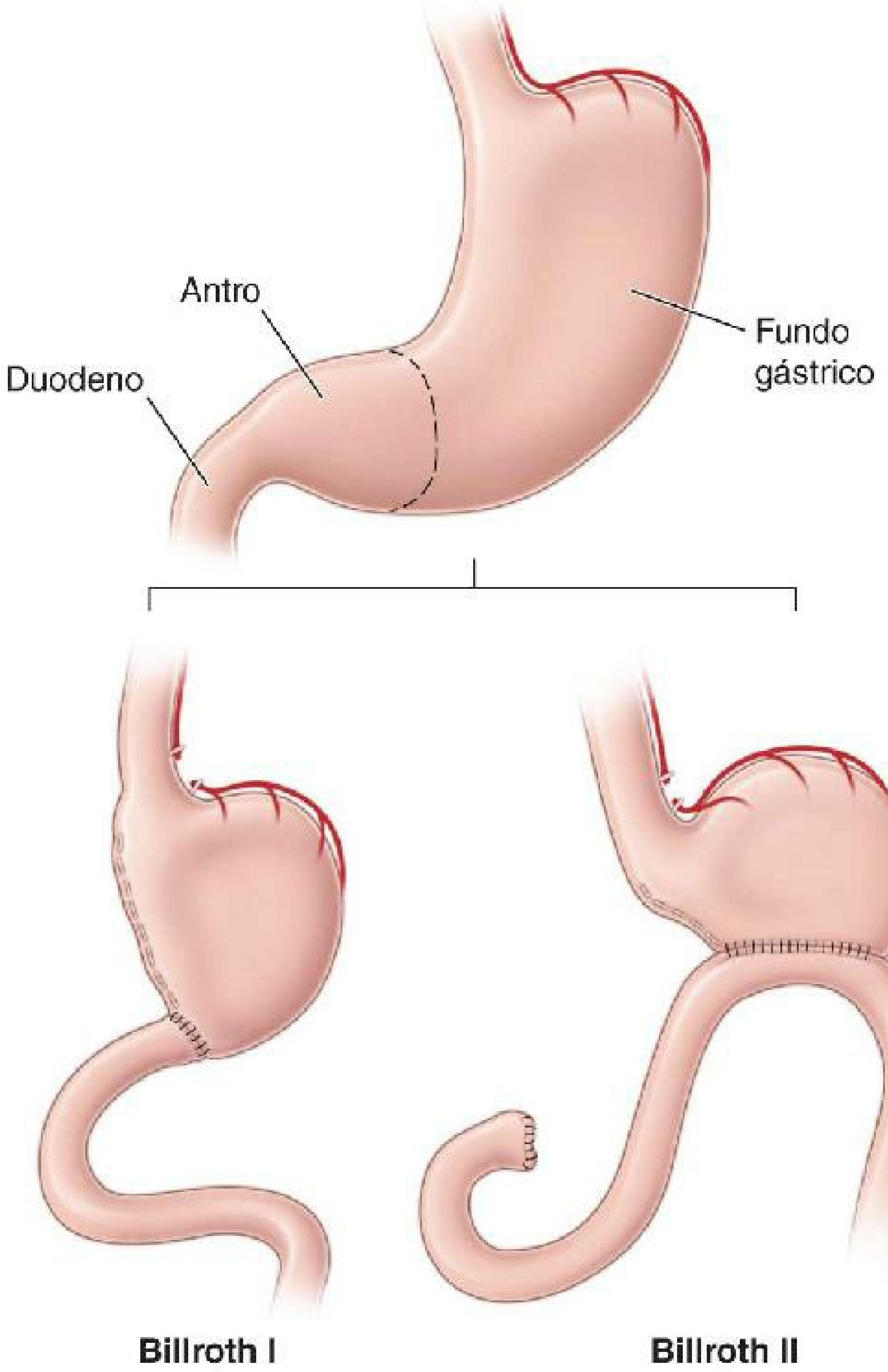
Antro
Duodeno
Fundo gástrico
Billroth I
Billroth II

FIGURA 348.13 **Representação esquemática dos procedimentos Billroth I e II.**

Desses procedimentos, a vagotomia altamente seletiva pode ser aquela escolhida no ambiente eletivo, exceto nas situações em que as taxas de recidiva da úlcera são altas (úlceras pré-pilóricas e aquelas refratárias à terapia clínica). A escolha de vagotomia e antrectomia pode ser mais apropriada nessas circunstâncias.

Esses procedimentos vinham sendo realizados tradicionalmente por meio da uma laparotomia padronizada. O advento da cirurgia laparoscópica fez com que várias equipes cirúrgicas tivessem sucesso na realização de vagotomia altamente seletiva, vagotomia troncular/piloroplastia e vagotomia troncular/antrectomia por meio dessa abordagem. Houve um aumento no número de procedimentos laparoscópicos para o tratamento da DUP. O reparo laparoscópico de úlceras pépticas perfuradas é seguro, exequível para o cirurgião experiente e está associado a uma redução da dor pós-operatória, embora leve mais tempo do que uma cirurgia aberta. Além disso, não foi constatada nenhuma diferença entre as duas abordagens no que concerne às complicações pós-operatórias ou ao tempo de internação hospitalar.

Cirurgias específicas para úlceras gástricas A localização e a presença de uma UD concomitante determinam o procedimento cirúrgico a ser realizado para uma UG. A antrectomia (com inclusão da úlcera) com uma anastomose Billroth I é o tratamento de escolha para uma úlcera antral. A vagotomia é realizada somente quando existe uma UD. Já foi proposta a excisão da úlcera com vagotomia e um procedimento de drenagem, porém a incidência mais alta de recidiva da úlcera faz essa abordagem ser menos desejável. As úlceras localizadas perto da junção esofagogástrica podem exigir uma abordagem mais radical, uma gastrectomia subtotal com uma esofagogastrojejunostomia em Y de Roux (procedimento de Csendes). Uma abordagem menos agressiva, que inclua antrectomia, biópsia intraoperatória da úlcera e vagotomia (procedimento de Kelling-Madlener), pode estar indicada para pacientes frágeis com UG alta. A recidiva da úlcera aproxima-se de 30% com esse procedimento.

Complicações relacionadas com a cirurgia As complicações observadas após uma cirurgia para DUP estão relacionadas principalmente com a extensão da modificação anatômica realizada. Uma alteração mínima (vagotomia altamente seletiva) está associada a taxas mais altas de recidiva da úlcera e a menos distúrbios GI. Os procedimentos cirúrgicos mais agressivos apresentam uma taxa de recidiva da úlcera mais baixa, porém uma incidência maior de disfunção GI. Em síntese, a morbidade e a mortalidade relacionadas com esses procedimentos são bastante baixas. A morbidade associada à vagotomia e antrectomia ou piloroplastia é de ≤5%, com taxa de mortalidade de cerca de 1%. A vagotomia altamente seletiva apresenta taxas mais baixas de morbidade e de mortalidade, de 1 e 0,3%, respectivamente.

Além das possíveis consequências iniciais de qualquer procedimento intra-abdominal (sangramento, infecção, tromboembolismo), podem ocorrer gastroparesia, deiscência do coto duodenal e obstrução da alça eferente.

ÚLCERA RECORRENTE O risco de recidiva da úlcera está relacionado diretamente com o procedimento realizado. As úlceras que recidivam após ressecção gástrica parcial tendem a localizar-se na altura da anastomose (úlcera estomal ou marginal). A dor abdominal epigástrica é a queixa inicial mais frequente (>90%). A intensidade e a duração da dor tendem a ser mais progressivas do que aquelas observadas na UD antes da cirurgia.

As úlceras podem recidivar por várias razões, incluindo vagotomia incompleta, drenagem inadequada, antro retido e, menos provavelmente, infecção persistente ou recorrente pelo *H. pylori*. A SZE deve ter sido excluída no pré-operatório. O uso sub-reptício de AINE é uma razão importante para as úlceras que recidivam após a cirurgia, sobretudo quando o procedimento inicial havia sido realizado para uma úlcera induzida por AINE. Uma vez excluídos o *H. pylori* e os AINE como possíveis fatores etiológicos, deverá ser explorada a questão de uma vagotomia incompleta ou de antro gástrico retido. Para esse último, devem-se determinar os níveis plasmáticos de gastrina em jejum. Se estiverem elevados, deve-se considerar a possibilidade de antro retido ou SZE (ver adiante). A vagotomia incompleta pode ser excluída pela análise do ácido gástrico juntamente com uma refeição simulada. Nesse teste, a produção de ácido gástrico é medida enquanto o paciente olha, cheira e mastiga uma refeição (sem degluti-la). Com esse estudo, está sendo avaliada a fase cefálica da secreção gástrica, que é mediada pelo vago. Um aumento na produção de ácido gástrico em resposta a uma refeição simulada constitui evidência de que o nervo vago está intacto. Uma elevação nos níveis séricos de polipeptídeo pancreático de >50% dentro de 30 minutos após uma refeição simulada também sugere a integridade do nervo vago.

O tratamento clínico com bloqueadores H_2 irá cicatrizar a ulceração pós-operatória em 70 a 90% dos pacientes. A eficácia dos IBP não foi avaliada plenamente nesse grupo, mas é possível prever taxas de cicatrização da úlcera mais altas em comparação àquelas obtidas com bloqueadores H_2. A repetição da cirurgia (vagotomia completa, gastrectomia parcial) pode ser necessária em um pequeno subgrupo de pacientes que não responderam ao tratamento clínico agressivo.

SÍNDROMES DA ALÇA AFERENTE Embora hoje raramente ocorram como resultado de uma diminuição na realização da anastomose Billroth II, podem ser observados dois tipos de síndrome da alça aferente em pacientes que foram submetidos a esse tipo de ressecção gástrica parcial. O mais comum dos dois é a proliferação bacteriana excessiva na alça aferente devido a estase. Os pacientes podem apresentar dor abdominal pós-prandial, distensão abdominal e diarreia, com má absorção concomitante de gorduras e vitamina B_{12}. Os casos refratários aos antibióticos podem tornar necessária a revisão cirúrgica da alça. A síndrome de alça aferente menos comum pode manifestar-se com dor abdominal intensa e distensão, que surgem dentro de 20 a 60 minutos após as refeições. A dor costuma ser acompanhada de náuseas e vômitos de material que contém bile. A dor e a distensão podem melhorar com os vômitos. Teoricamente, admite-se que a causa desse quadro clínico seja a drenagem incompleta da bile e das secreções pancreáticas a partir de uma alça aferente que se apresente parcialmente obstruída. Os casos refratários às medidas dietéticas podem demandar revisão cirúrgica ou conversão da anastomose Billroth II para uma gastrojejunostomia em Y de Roux.

SÍNDROME DO ESVAZIAMENTO RÁPIDO A síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*) consiste em uma série de sinais e sintomas vasomotores e GI que ocorrem em pacientes que foram submetidos a vagotomia e drenagem (em especial os procedimentos de Billroth). Podem ocorrer duas fases de esvaziamento rápido, precoce e tardio. O esvaziamento rápido precoce manifesta-se 15 a 30 minutos após as refeições e consiste em desconforto abdominal em cólica, náuseas, diarreia, eructações, taquicardia, palpitações, transpiração, tontura e, raramente, síncope. Esses sinais e sintomas são decorrentes do esvaziamento rápido do conteúdo gástrico hiperosmolar e sua penetração no intestino delgado, resultando em um desvio de líquidos dentro do lúmen do trato gastrintestinal com contração do volume plasmático e distensão intestinal aguda. Foi também sugerido teoricamente que a liberação de hormônios GI vasoativos (polipeptídeo intestinal vasoativo, neurotensina, motilina) pode desempenhar um papel no esvaziamento rápido precoce.

A fase tardia do esvaziamento rápido ocorre 90 minutos a 3 horas após uma refeição. Os sintomas vasomotores (tontura, transpiração, palpitações, taquicardia e síncope) predominam durante essa fase. Acredita-se que esse componente do esvaziamento rápido seja secundário à hipoglicemia decorrente da liberação excessiva de insulina.

A síndrome de esvaziamento rápido é mais perceptível após refeições ricas em carboidratos simples (especialmente sacarose) e com uma alta osmolaridade. A ingestão de grandes quantidades de líquidos também pode contribuir. Até 50% dos pacientes pós-vagotomia e com drenagem irão apresentar certo grau de síndrome do esvaziamento rápido. Com frequência, os sinais e os sintomas melhoram com o passar do tempo, porém pode ocorrer um quadro grave e prolongado em até 1% dos casos.

A modificação dietética constitui a base da terapia nos pacientes com a síndrome de esvaziamento rápido. É importante a adoção de pequenas e várias (seis) refeições desprovidas de carboidratos simples, juntamente com a eliminação de líquidos às refeições. Os agentes antidiarreicos e anticolinérgicos funcionam como elementos complementares para a dieta. A goma guar e a pectina, que aumentam a viscosidade do conteúdo intraluminal, podem ser benéficas na maioria dos indivíduos sintomáticos. A acarbose, um inibidor de α-glicosidase que retarda a digestão dos carboidratos ingeridos, também se revelou benéfica no tratamento das fases tardias do esvaziamento rápido. O análogo da somatostatina, o octreotídeo foi bem-sucedido nos casos refratários à dieta. Esse fármaco é administrado por via subcutânea (50 µg 3x/dia), sendo titulado em conformidade com a resposta clínica. Uma formulação de depósito de ação prolongada do octreotídeo pode ser administrado uma vez a cada 28 dias e proporciona alívio sintomático comparável ao do agente de ação rápida. Além disso, o ganho de peso e a qualidade de vida do paciente parecem ser superiores com a fórmula de ação prolongada.

DIARREIA PÓS-VAGOTOMIA Até 10% dos pacientes podem procurar assistência médica para o tratamento da diarreia pós-vagotomia. Essa complicação é mais observada após vagotomia troncular, que raramente é realizada hoje. Os pacientes podem queixar-se de diarreia intermitente que em geral ocorre 1 a 2 horas após as refeições. Em certas ocasiões, os sintomas podem ser graves e inexoráveis. Isso se deve a um distúrbio da motilidade, em consequência da interrupção das fibras vagais que inervam o intestino luminal. Outros fatores que contribuem podem ser menor absorção de nutrientes (ver adiante), maior excreção de ácidos biliares e liberação de fatores luminais que promovem a secreção. O difenoxilato ou a loperamida costumam ser úteis no controle sintomático. A colestiramina, um agente de ligação dos sais biliares, pode ser útil nos casos graves. A reversão cirúrgica de um segmento de jejuno de 10 cm pode produzir melhora substancial na frequência das evacuações em um subgrupo de pacientes.

GASTROPATIA DEVIDO A REFLUXO BILIAR Um subgrupo de pacientes pós-gastrectomia parcial que se apresentam com dor abdominal, saciedade precoce, náuseas e vômitos terá o eritema da mucosa do estômago remanescente como único achado. O exame histológico da mucosa gástrica revela inflamação mínima, mas a presença de lesão das células epiteliais. Esse quadro clínico é classificado como gastropatia/gastrite devido a refluxo de bile ou alcalina. Apesar de o refluxo de bile ser implicado como causa desse distúrbio, o mecanismo é desconhecido. Os agentes procinéticos, a colestiramina e o sucralfato representam tratamentos bastante efetivos. Os sintomas intensos e refratários podem tornar necessária a utilização seja de uma cintilografia nuclear com Tc-99m-HIDA para documentar o refluxo, seja de um teste com sobrecarga alcalino, no qual se infunde NaOH a 0,1 *N* dentro do estômago na tentativa de reproduzir os sintomas do paciente. O desvio cirúrgico das secreções pancreotobiliares para longe do remanescente gástrico com gastrojejunostomia em Y de Roux, que consiste em uma longa alça de Roux (50 a 60 cm), tem sido usado nos casos graves. O vômito bilioso melhora, porém a saciedade precoce e a distensão abdominal podem persistir em até 50% dos pacientes.

MÁ DIGESTÃO E MÁ ABSORÇÃO A perda de peso pode ser observada em até 60% dos pacientes após ressecção gástrica parcial. Os pacientes podem apresentar uma perda de peso de 10%, que se estabiliza no terceiro mês pós-operatório. Um componente significativo dessa redução ponderal é decorrente da menor ingestão oral. Entretanto, pode manifestar-se também uma ligeira esteatorreia. Os motivos da má digestão/má absorção incluem produção diminuída de ácido gástrico, esvaziamento gástrico rápido, menor dispersão dos alimentos no estômago, concentração luminal reduzida de bile, diminuição da resposta secretora pancreática aos alimentos e trânsito intestinal rápido.

Podem ser observados níveis séricos diminuídos de vitamina B_{12} após gastrectomia parcial. Em geral, isso não é causado por uma deficiência de FI, visto que foi removida uma quantidade mínima de células parietais (que constituem a fonte de FI) durante a antrectomia. Os níveis reduzidos de vitamina B_{12} podem ser devidos à competição da proliferação bacteriana por essa vitamina, ou à incapacidade de clivar a vitamina de sua fonte ligada à proteína em razão da hipocloridria.

A anemia ferropriva pode ser uma consequência da menor absorção do ferro da dieta nos pacientes com uma gastrojejunostomia Billroth II. A absorção dos sais de ferro é normal nesses indivíduos; assim sendo, pode-se prever uma resposta favorável à suplementação oral de ferro. Nesses pacientes, pode ocorrer também deficiência de folato com anemia concomitante. Essa deficiência pode ser secundária a uma diminuição na absorção ou na ingestão oral.

A má absorção de vitamina D e de cálcio que resulta em osteoporose e osteomalacia é comum após gastrectomia parcial e gastrojejunostomia (Billroth II). Pode ocorrer osteomalacia como complicação tardia em até 25% dos pacientes pós-gastrectomia parcial. As fraturas ósseas ocorrem duas vezes mais em homens após cirurgia gástrica do que em uma população controle. Poderão ser necessários vários anos até que os achados radiográficos demonstrem uma densidade óssea reduzida. Fosfatase alcalina elevada, cálcio sérico reduzido, dor óssea e fraturas patológicas podem ser observados nos pacientes com osteomalacia. A alta incidência dessas anormalidades em um subgrupo de pacientes justifica o seu tratamento pelo resto da vida com vitamina D e suplementação de cálcio. A terapia é particularmente importante nas mulheres. Foi também relatada a ocorrência de deficiência de cobre em pacientes submetidos a cirurgias com *bypass* do duodeno, em que o cobre é primeiramente absorvido. Os pacientes podem apresentar uma rara síndrome caracterizada por ataxia, mielopatia e neuropatia periférica.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO A incidência de adenocarcinoma no coto gástrico aumenta 15 anos após a ressecção. Alguns autores relataram aumento de quatro a cinco vezes no câncer gástrico 20 a 25 anos após a ressecção. A patogênese é obscura, mas pode envolver refluxo alcalino, proliferação bacteriana ou hipocloridria. O papel do rastreamento endoscópico não é claro e a maioria das diretrizes não apoia sua utilização.

OUTRAS COMPLICAÇÕES Foi relatada a ocorrência de esofagite de refluxo e maior incidência de cálculos biliares e colecistite em pacientes submetidos a gastrectomia subtotal. Acredita-se que isso seja devido à diminuição da contratilidade da vesícula biliar associada à vagotomia e *bypass* do duodeno, resultando em diminuição da liberação pós-prandial de colecistocinina.

CONDIÇÕES RELACIONADAS

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

A diátese ulcerosa péptica grave secundária à hipersecreção de ácido gástrico decorrente da liberação desregulada de gastrina por parte de um tumor endócrino de células não β (gastrinoma) define os componentes da SZE. Inicialmente, a SZE era caracterizada por ulceração agressiva e refratária na qual a gastrectomia total proporcionava a única possibilidade de prolongar a sobrevida. Hoje, é possível obter a cura por meio de ressecção cirúrgica em até 40% dos pacientes.

Epidemiologia A incidência de SZE varia de 0,1 a 1% dos indivíduos que se apresentam com DUP. Os homens são afetados mais comumente do que as mulheres, e a maioria dos pacientes é diagnosticada entre 30 e 50 anos de idade. Os gastrinomas são classificados como tumores esporádicos (mais comuns) e tumores associados à neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo I (ver adiante). A ampla disponibilidade e o uso dos IBP levaram a uma redução do encaminhamento de pacientes para avaliação de gastrinoma, atraso no estabelecimento do diagnóstico e aumento de diagnósticos falso-positivos de SZE. De fato, o diagnóstico pode ser estabelecido tardiamente dentro de seis ou mais anos após o aparecimento de sintomas compatíveis com a SZE.

Fisiopatologia A hipergastrinemia com origem em uma neoplasia autônoma é a força propulsora responsável pelas manifestações clínicas na SZE. A gastrina estimula a secreção ácida por meio de seus receptores existentes nas células parietais e pela indução da liberação de histamina por parte das células ECL (tipo enterocromafim). A gastrina exerce também uma ação trófica sobre as células epiteliais. A hipergastrinemia de longa duração resulta em uma secreção extremamente aumentada de ácido gástrico tanto por meio da estimulação das células parietais quanto de uma maior massa dessas células. O maior débito de ácido gástrico resulta em diátese ulcerosa péptica, esofagite erosiva e diarreia.

Distribuição dos tumores Os primeiros estudos sugeriram que a grande maioria dos gastrinomas ocorria dentro do pâncreas, mas um número significativo dessas lesões é extrapancreática. Mais de 80% desses tumores são encontrados dentro do hipotético triângulo dos gastrinomas (confluência do canal cístico e colédoco superiormente, junção da segunda e terceira porções do duodeno inferiormente e junção do cólon e corpo do pâncreas medialmente). Os tumores duodenais constituem a lesão não pancreática mais comum; entre 50 e 75% dos gastrinomas são encontrados nessa localização. Os tumores duodenais são menores, de crescimento mais lento e têm menor probabilidade de metastatizar do que as lesões pancreáticas. As áreas extrapancreáticas menos comuns incluem estômago, ossos, ovários, coração, fígado e linfonodos. Mais de 60% dos tumores são considerados malignos, e até 30 a 50% dos pacientes têm inúmeras lesões ou doença metastática por ocasião da apresentação. Ao exame histológico, as células produtoras de gastrina aparecem bem diferenciadas, expressando marcadores habitualmente encontrados em neoplasias endócrinas (cromogranina, enolase específica de neurônios).

Manifestações clínicas A hipersecreção de ácido gástrico é responsável pelos sinais e sintomas observados nos pacientes com SZE. A úlcera péptica é a manifestação clínica mais comum e ocorre em >90% dos pacientes com gastrinoma. A apresentação inicial e a localização da úlcera (bulbo duodenal) podem ser indiferenciáveis daquelas da DUP mais comum. As situações clínicas que podem gerar suspeita acerca de um possível gastrinoma são úlceras em localizações incomuns (segunda parte do duodeno e além), úlceras refratárias à terapia clínica padronizada, recidiva da úlcera após uma cirurgia redutora de ácido, úlceras que se manifestam com complicações óbvias (sangramento, obstrução e perfuração), ou úlceras na ausência de *H. pylori* ou de ingestão de AINE. Verifica-se a presença de sintomas de origem esofágica em até dois terços dos pacientes com SZE, com um espectro que inclui desde esofagite leve até ulceração franca com estenose e mucosa de Barrett.

A diarreia, a segunda manifestação clínica mais comum, é observada em até 50% dos pacientes. Apesar de ocorrer, com frequência, concomitantemente com a doença ácido-péptica, a diarreia pode ocorrer também independentemente da úlcera. A etiologia da diarreia é multifatorial, resultando de uma acentuada sobrecarga de volume imposta ao intestino delgado, da inativação das enzimas pancreáticas pelo ácido e do dano à superfície do epitélio intestinal induzido pelo ácido. O dano epitelial pode resultar em um ligeiro grau de má digestão e má absorção dos nutrientes. A diarreia pode ter também um componente secretório devido ao efeito estimulante direto da gastrina sobre os enterócitos ou à secreção concomitante de outros hormônios pelo tumor, como o peptídeo intestinal vasoativo.

Em cerca de 25% dos pacientes, pode haver desenvolvimento de gastrinomas na presença da síndrome de NEM 1 **(Caps. 113 e 408)**. Esse distúrbio autossômico dominante envolve principalmente três órgãos: as glândulas paratireoides (80 a 90%), o pâncreas (40 a 80%) e a hipófise (30 a 60%). A síndrome é causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral *MEN1* encontrado no braço longo do cromossomo 11q13. O gene codifica a Menina, que desempenha um importante papel na regulação da replicação do DNA e transcrição. Um diagnóstico genético é obtido pelo sequenciamento do gene *MEN1*, que pode revelar mutações em 70 a 90% dos casos típicos de NEM 1. Uma família pode apresentar uma mutação desconhecida, tornando impossível estabelecer um diagnóstico genético, de modo que certos indivíduos irão necessitar de um diagnóstico clínico, que é determinado pela presença de tumores em dois dos três órgãos endócrinos (paratireoides, pâncreas/duodeno ou hipófise) ou por uma história familiar de NEM 1 e um dos tumores endócrinos. Em vista do efeito estimulante do cálcio sobre a secreção gástrica, o hiperparatireoidismo e a hipercalcemia observados nos pacientes com NEM 1 podem exercer um efeito direto sobre a doença ulcerosa. O tratamento da hipercalcemia por paratireoidectomia reduz a produção de gastrina e de ácido gástrico nos pacientes com gastrinomas. Outra característica diferencial entre os pacientes com SZE associada a NEM 1 é a maior incidência de tumores carcinoides gástricos (em comparação com os pacientes com gastrinomas esporádicos). A SZE manifesta-se e é diagnosticada mais precocemente em pacientes com NEM 1, e esses casos exibem uma evolução mais indolente, em comparação com pacientes portadores de gastrinoma esporádico. Os gastrinomas tendem a ser menores, vários e localizados na parede duodenal mais frequentemente do que aqueles observados nos pacientes com SZE esporádica. O estabelecimento do diagnóstico de NEM 1 é de importância crítica para fornecer um aconselhamento genético ao paciente e sua família e também para determinar a abordagem cirúrgica recomendada.

Diagnóstico As determinações bioquímicas da gastrina e secreção ácida em pacientes com suspeita de SZE desempenham um importante papel no estabelecimento desse diagnóstico raro. Com frequência, pacientes com suspeita de SZE serão tratados com IBP, em um esforço de melhorar os sintomas e diminuir a probabilidade de possíveis complicações relacionadas com o ácido. A presença do IBP, que diminui a secreção ácida e eleva potencialmente os níveis de gastrina em jejum de indivíduos normais, dificulta de certo modo a abordagem diagnóstica nesses indivíduos. Foi descrita uma morbidade significativa relacionada com diátese péptica quando se interrompe o uso de IBP em pacientes com gastrinoma; por esse motivo, justifica-se uma abordagem sistêmica para a interrupção desses fármacos (ver adiante). A primeira etapa na avaliação de um paciente com suspeita de SZE consiste em obter o nível de gastrina em jejum. Uma lista de situações clínicas que devem gerar suspeita desse diagnóstico é mostrada no **Quadro 348.7**. Os níveis de gastrina em jejum obtidos durante um ensaio confiável são habitualmente <150 pg/mL. A obtenção de um nível normal de gastrina em jejum, em duas ocasiões separadas, em particular quando o paciente está fazendo uso de IBP, praticamente descarta a possibilidade desse diagnóstico. Quase todos os pacientes com gastrinoma terão um nível de gastrina >150 a 200 pg/mL. Deve-se repetir a determinação da gastrina em jejum para confirmar a suspeita clínica. Alguns dos ensaios bioquímicos comerciais usados para medir o nível sérico de gastrina podem não ser acurados. A especificidade variável dos anticorpos empregados levou à obtenção de resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos dos níveis em gastrina em jejum, comprometendo a capacidade de estabelecer um diagnóstico acurado de SZE.

QUADRO 348.7 **QUANDO OBTER UM NÍVEL DE GASTRINA SÉRICA EM JEJUM**

Múltiplas úlceras

Úlceras em localizações incomuns; associadas a esofagite grave; resistentes à terapia com recidivas frequentes; na ausência de ingestão de anti-inflamatórios não esteroides ou de infecção por *H. pylori*

Pacientes com úlcera à espera de cirurgia

Extensa história familiar de doença ulcerosa péptica

Recidiva pós-operatória da úlcera

Hipercloridria basal

Diarreia ou esteatorreia inexplicáveis

Hipercalcemia

História familiar de tumor das ilhotas pancreáticas, da hipófise ou das paratireoides

Pregas gástricas ou duodenais proeminentes

Vários processos podem levar a uma elevação do nível de gastrina em jejum, dos quais os mais frequentes consistem em hipocloridria e acloridria gástricas, com ou sem anemia perniciosa. O ácido gástrico induz inibição da liberação de gastrina por *feedback*. Uma redução na produção de ácido acarretará subsequentemente uma falha da via inibitória por *feedback*, resultando em hipergastrinemia global. Assim sendo, os níveis de gastrina serão altos nos pacientes que utilizam agentes antissecretórios para o tratamento de distúrbios ácido-pépticos e de dispepsia. A infecção por *H. pylori* também pode causar hipergastrinemia. Outras causas de elevação dos níveis de gastrina incluem antro gástrico retido; hiperplasia de células G; obstrução pilórica; insuficiência renal; obstrução maciça do intestino delgado; e condições como artrite reumatoide, vitiligo, diabetes melito e feocromocitoma. Embora um nível de gastrina em jejum >10 vezes o normal seja altamente sugestivo de SZE, dois terços dos pacientes irão apresentar níveis de gastrina em jejum que se sobrepõem aos níveis encontrados nos distúrbios mais comuns delineados antes, em particular se o paciente estiver tomando IBP. O efeito do IBP sobre os níveis de gastrina e sobre a secreção ácida prolonga-se por vários dias após a sua interrupção; por esse motivo, o IBP deve ser suspenso por um período mínimo de 7 dias antes da realização do teste. Durante esse período, o paciente deve receber um antagonista da histamina H_2, como famotidina, duas a três vezes ao dia. Embora esse tipo de agente tenha um efeito a curto prazo sobre a gastrina e a secreção ácida, ele só precisa ser interrompido 24 horas antes de repetir os níveis de gastrina em jejum ou de realizar alguns dos exames descritos adiante. O paciente pode tomar antiácidos até o último dia, interrompendo-os cerca de 12 horas antes da realização do exame. É de suma importância ter uma percepção maior das complicações relacionadas com a hipersecreção de ácido gástrico durante o período de interrupção do IBP.

A etapa seguinte para se estabelecer um diagnóstico bioquímico de gastrinoma consiste em avaliar a secreção ácida. Nenhuma outra medida é necessária se for observada uma redução do débito ácido na ausência de IBP. Pode-se medir o pH do líquido gástrico obtido durante a endoscopia ou por meio de aspiração nasogástrica; um pH <3 é sugestivo de gastrinoma, porém um pH >3 não é valioso para descartar a possibilidade do diagnóstico. Nas situações em que o pH é >3, deve-se realizar uma análise formal do ácido gástrico, quando disponível. O DAB normal em pacientes sem cirurgia gástrica costuma ser de <5 mEq/hora. Um DAB de >15 mEq/hora na presença de hipergastrinemia é considerado patognomônico da SZE, porém até 12% dos pacientes com DUP comum podem ter um DAB elevado em menor grau, que pode se sobrepor aos níveis observados em pacientes com SZE. Em um esforço para melhorar a sensibilidade e a especificidade das análises de secreção gástrica, for estabelecida uma razão DAB/DAM utilizando uma infusão de pentagastrina como maneira de estimular ao máximo a produção de ácido; a obtenção de uma razão DAB/DAM de >0,6 é altamente sugestiva de SZE. A pentagastrina não está mais disponível nos EUA, o que torna quase impossível a mensuração do DAM. Foi desenvolvido um método endoscópico para medir a produção de ácido gástrico, mas ele ainda depende de uma validação adicional.

Foram desenvolvidos testes de estímulo de gastrina na tentativa de estabelecer a diferença entre as causas de hipergastrinemia, os quais são particularmente úteis nos pacientes com estudos indeterminados da secreção ácida. Esses são o teste de estimulação com secretina e o estudo com infusão de cálcio. O teste de estímulo de gastrina mais sensível e específico no diagnóstico de gastrinoma é o estudo da secretina. Um aumento do nível de gastrina de ≥120 pg dentro de 15 minutos após a injeção de secretina tem uma sensibilidade e especificidade de >90% para a SZE. A hipocloridria ou a acloridria induzidas por IBP podem levar a um resultado falso-positivo do teste de secretina; por conseguinte, esse agente deve ser interrompido uma semana antes da realização do teste.

O estudo com infusão de cálcio é menos sensível e específico do que o teste da secretina; além disso, por ser um exame mais incômodo e com maior potencial de efeitos adversos, a sua rara utilização fica restrita a casos em que as características clínicas do paciente são altamente sugestivas de SZE, porém a estimulação com secretina é inconclusiva.

Localização do tumor Uma vez confirmado o diagnóstico bioquímico de gastrinoma, o tumor deve ser localizado. Vários exames de imagem foram utilizados na tentativa de melhorar a localização do tumor **(Quadro 348.8)**. A ampla variedade de sensibilidades é decorrente das taxas de sucesso variáveis alcançadas pelos diferentes grupos de pesquisa. A ultrassonografia endoscópica (USE) permite a imagem do pâncreas com um alto grau de resolução (<5 mm). Essa modalidade é particularmente útil para descartar a possibilidade de pequenas neoplasias dentro do pâncreas, assim como para avaliar a presença de linfonodos circundantes e de acometimento vascular, mas não é muito sensível para a identificação de lesões duodenais. Vários tipos de tumores endócrinos expressam receptores de superfície celular para a somatostatina. Isso possibilita a localização dos gastrinomas por meio da determinação da captação do análogo estável da somatostatina, o pentreotídeo-^{111}In (OctreoScan), com taxas de sensibilidade e de especificidade de >85%.

QUADRO 348.8 **SENSIBILIDADE DOS EXAMES DE IMAGEM NA SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON**

	Sensibilidade (%)	
Exame	**Gastrinoma primário**	**Gastrinoma metastático**
Ultrassonografia	21-28	14
TC	55-70	>85
Angiografia seletiva	35-68	33-86
Amostragem de sangue venoso portal	70-90	N/A
SASI	55-78	41
RM	55-70	>85
OctreoScan	67-86	80-100
USE	80-100	N/A

Abreviações: N/A, não aplicável; OctreoScan, exame de imagem com pentreotídeo-^{111}In; RM, ressonância magnética; SASI, injeção arterial seletiva de secretina; TC, tomografia computadorizada; USE, ultrassonografia endoscópica.

Até 50% dos pacientes têm doença metastática quando se estabelece o diagnóstico. O sucesso no controle da hipersecreção de ácido gástrico desviou a ênfase da terapia para uma cura cirúrgica. A identificação do tumor primário e a exclusão da doença metastática são de primordial importância em vista dessa mudança de paradigma. Uma vez confirmado o diagnóstico bioquímico, o paciente deve ser inicialmente submetido a tomografia computadorizada (TC) do abdome, ressonância magnética (RM) ou OctreoScan (dependendo da disponibilidade) para descartar a possibilidade de doença metastática. Além disso, o emissor de pósitrons ^{68}Ga tem sido usado para marcar análogos da somatostatina na tomografia por emissão de pósitrons (PET), com algum sucesso. Além disso, alguns centros especializados também dispõem de *scanners* híbridos combinando TC com PET. Uma vez excluída a doença metastática, um cirurgião endocrinológico experiente pode optar pela laparotomia exploradora com ultrassonografia ou transiluminação intraoperatória. Em outros centros, o exame minucioso da área peripancreática com USE, acompanhado de exploração endoscópica do duodeno para possíveis tumores primários, é realizado antes da cirurgia. A injeção arterial seletiva de secretina pode constituir um adjuvante útil para a localização de tumores em um subgrupo de pacientes. A extensão da abordagem diagnóstica e cirúrgica precisa ser cuidadosamente ponderada, levando-se em conta a condição fisiológica geral do paciente e a história natural de gastrinoma de crescimento lento.

TRATAMENTO SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

O tratamento dos tumores endócrinos funcionais tem por finalidade a diminuição dos sinais e sintomas relacionados com o aumento de produção hormonal, a ressecção curativa da neoplasia e a tentativa de controle do crescimento tumoral na doença metastática.

Os IBP constituem o tratamento de escolha e reduziram a necessidade de gastrectomia total. As doses iniciais dos IBP costumam ser mais altas do que aquelas utilizadas para o tratamento da DRGE ou da DUP. A dose inicial de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol ou esomeprazol deve ficar na ordem de 60 mg em doses fracionadas durante um período de 24 horas. O esquema posológico pode ser ajustado de modo a conseguir um DAB <10 mEq/hora (com a quantidade mínima do medicamento) nos pacientes virgens de cirurgia e para <5 mEq/hora nos indivíduos que já foram submetidos a uma cirurgia redutora de ácido. Apesar de o análogo da somatostatina ter efeitos inibitórios sobre a liberação de gastrina por tumores que têm receptores e inibir, até certo ponto, a secreção de ácido gástrico, os IBP têm a vantagem de reduzir em maior grau a atividade das células parietais. Apesar disso, a octreotida pode ser considerada como terapia adjuvante ao IBP em pacientes com tumores que expressam receptores de somatostatina e que apresentam sintomas pépticos de difícil controle com IBP em altas doses.

O objetivo máximo da cirurgia é proporcionar a cura definitiva. A melhor compreensão da distribuição dos tumores levou a taxas elevadas de cura de até 60%, com um intervalo livre de doença em 10 anos de até 34% em pacientes com gastrinoma esporádico submetidos a cirurgia. Um resultado positivo depende essencialmente da experiência da equipe cirúrgica responsável pelo tratamento desses tumores raros. O tratamento cirúrgico dos pacientes com gastrinoma e com NEM 1 continua sendo controverso, devido à dificuldade em tornar esses pacientes livres da doença apenas com a cirurgia. Ao contrário dos animadores resultados pós-operatórios observados nos pacientes com doença esporádica, apenas 6% dos pacientes com NEM 1 estão livres da doença 5 anos após a cirurgia. Além disso, diferentemente dos pacientes com SZE esporádica, a evolução clínica dos pacientes com NEM 1 é benigna e raras vezes leva à mortalidade relacionada com a doença, recomendando que a cirurgia precoce seja adiada. Alguns grupos sugerem a realização da cirurgia somente quando uma lesão não metastática claramente identificável é documentada pelos estudos estruturais. Outros defendem uma abordagem mais agressiva, pela qual todos os pacientes livres de metástase hepática são explorados e todos os tumores identificados no duodeno são ressecados; realiza-se em seguida a enucleação das lesões na cabeça do pâncreas, que poderá ser acompanhada de pancreatectomia distal. O resultado das duas abordagens não foi definido claramente. As intervenções cirúrgicas laparoscópicas podem proporcionar uma abordagem interessante no futuro; todavia, no momento atual, essas intervenções parecem ter benefício limitado em pacientes com gastrinoma, visto que uma porcentagem significativa dos tumores pode ser de localização extrapancreática, dificultando a sua identificação com uma abordagem laparoscópica. Por fim, os pacientes selecionados para cirurgia devem ser indivíduos cujo estado de saúde possibilite a sua tolerância a um procedimento mais agressivo, com obtenção de benefícios a longo prazo dessa cirurgia agressiva, os quais costumam ser observados após 10 anos.

A terapia dos tumores endócrinos metastáticos em geral ainda não alcançou um padrão ideal; os gastrinomas não são uma exceção. Tendo como base a observação de que, em muitos casos, o crescimento do tumor é indolente, e que muitos indivíduos com doença metastática permanecem relativamente estáveis por períodos significativos de tempo, muitas autoridades recomendam não instituir um tratamento sistêmico contra o tumor até haver evidências de progressão do tumor ou observação de sintomas refratários que não são controlados com IBP. As abordagens clínicas, incluindo terapia biológica (IFN-α, análogos da somatostatina de ação longa, radionuclídeos receptores de peptídeos), quimioterapia sistêmica (estreptozotocina, 5-fluoruracila e doxorrubicina) e embolização da artéria hepática, podem produzir uma toxicidade significativa sem melhora substancial na sobrevida global. A pentetreotida-^{111}In tem sido usada na terapia de tumores neuroendócrinos metastáticos, porém ainda há necessidade de mais estudos. Várias terapias mais recentes estão sendo exploradas, incluindo ablação por radiofrequência ou crioablação das lesões hepáticas e uso de agentes que bloqueiam a via do receptor do crescimento endotelial vascular (bevacizumabe, sunitinibe) ou o alvo da rapamicina em mamíferos **(Cap. 113)**.

As abordagens cirúrgicas, incluindo a citorredução e o transplante de fígado para metástases hepáticas, também proporcionaram benefício limitado.

As taxas de sobrevida global em 5 e 10 anos para pacientes com gastrinoma são de 62 a 75% e de 47 a 53%, respectivamente. Os indivíduos cujo tumor foi totalmente ressectado ou aqueles com laparotomia negativa têm taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de >90%. Os pacientes com tumores ressecados incompletamente têm taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de 43 e 25%, respectivamente. Os pacientes com metástase hepática têm sobrevida de < 20% em 5 anos. Os indicadores de prognóstico favorável incluem tumores primários da parede duodenal, tumor isolado de linfonodo, presença de NEM 1 e tumor indetectável na exploração cirúrgica. O prognóstico é ruim nos pacientes com duração mais curta da doença; níveis mais altos de gastrina (>10.000 pg/mL); grandes tumores pancreáticos primários (> 3 cm); doença metastática para linfonodos, fígado e osso; e síndrome de Cushing. O rápido crescimento de metástases hepáticas também é preditivo de um desfecho ruim.

LESÃO DA MUCOSA RELACIONADA COM ESTRESSE

Os pacientes vítimas de choque, sepse, queimaduras extensas, traumatismo grave ou lesão cranioencefálica podem desenvolver alterações erosivas agudas da mucosa gástrica ou ulceração franca com sangramento. Classificada como gastrite ou úlcera induzida por estresse, a lesão é mais observada nas porções do estômago produtoras de ácido (fundo e corpo). A manifestação mais comum é hemorragia digestiva, que em geral é mínima, mas ocasionalmente pode representar risco a vida. A insuficiência respiratória que exige ventilação mecânica e a coagulopatia subjacente constituem fatores de risco para sangramento, que tende a ocorrer dentro de 48 a 72 horas após a lesão ou agressão aguda.

Ao exame histológico, a lesão por estresse não apresenta inflamação nem *H. pylori*; assim sendo, “gastrite” é uma designação incorreta. Embora a secreção elevada de ácido gástrico possa ser observada em pacientes com ulceração por estresse após traumatismo cranioencefálico (úlcera de Cushing) e queimaduras extensas (úlcera de Curling), a isquemia da mucosa, a desintegração das barreiras protetoras normais do estômago, a liberação sistêmica de citocinas, a motilidade GI deficiente e o estresse oxidativo também desempenham um importante papel na patogênese. O ácido deve contribuir para a lesão, tendo em vista a queda significativa observada no sangramento quando são usados inibidores do ácido como profilaxia para a gastrite de estresse.

A melhora no atendimento geral dos pacientes nas unidades de terapia intensiva resultou em queda significativa na incidência de hemorragia digestiva devido a ulceração de estresse. A redução estimada no sangramento é de 20 a 30% para < 5%. Essa melhora gerou algum debate sobre a necessidade de terapia profilática. A alta taxa de mortalidade associada à hemorragia digestiva clinicamente importante (> 40%)

induzida por estresse e o benefício limitado da terapia clínica (endoscópica, angiográfica) e do tratamento cirúrgico em um paciente com sangramento responsável pelo comprometimento hemodinâmico e associado a úlcera/gastrite de estresse sustentam o uso de medidas preventivas nos pacientes de alto risco (com ventilação mecânica, coagulopatia, falência múltipla de órgãos ou queimaduras graves). A manutenção de um pH gástrico >3,5 com a infusão contínua de bloqueadores H_2 ou antiácidos líquidos administrados a cada 2 a 3 horas constituem opções viáveis. É provável que haja desenvolvimento de tolerância ao bloqueador H_2; portanto, o cuidadoso monitoramento do pH gástrico e o ajuste das doses são importantes quando são administrados bloqueadores H_2. A suspensão semifluida de sucralfato (1 g a cada 4 a 6 h) também se revelou bem-sucedida, mas requer uma sonda gástrica e pode causar constipação intestinal e toxicidade pelo alumínio. O uso de sucralfato nos pacientes com intubação endotraqueal esteve associado a pneumonia por aspiração. Uma metanálise que comparou bloqueadores H_2 com IBP para a prevenção de hemorragia digestiva clinicamente importante e franco associado ao estresse demonstrou a superioridade destes últimos fármacos sem aumentar o risco de infecções hospitalares, sem aumentar a taxa de mortalidade nem prolongar o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva. Por conseguinte, os IBP constituem o tratamento de escolha para a profilaxia do estresse. O IBP oral representa a melhor opção quando o paciente consegue tolerar a administração enteral. O pantoprazol está disponível em uma formulação intravenosa para os indivíduos nos quais a administração enteral não é possível. Caso ocorra sangramento apesar dessas medidas, as opções consistem em endoscopia, administração de vasopressina intra-arterial e embolização. Se todas as medidas falharem, deve-se considerar então a cirurgia. Embora a vagotomia e a antrectomia possam ser usadas, a melhor abordagem consiste em gastrectomia total, que apresenta uma taxa de mortalidade extremamente alta nessa situação.

GASTRITE

O termo *gastrite* deve ficar reservado à inflamação da mucosa gástrica documentada histologicamente. Gastrite não é o eritema da mucosa observado durante a endoscopia e não é sinônimo de “dispepsia”. Os fatores etiológicos que resultam em gastrite são amplos e heterogêneos. A gastrite tem sido classificada com base na sua evolução temporal (aguda vs. crônica), nas características histológicas e na distribuição anatômica ou mecanismo patogênico proposto **(Quadro 348.9)**.

QUADRO 348.9 **CLASSIFICAÇÃO DA GASTRITE**

I. Gastrite aguda
  A. Infecção aguda pelo *H. pylori*
  B. Outras gastrites infecciosas agudas
    1. Bacteriana (diferente de *H. pylori)*

    2. *H. heilmanni*
    3. Flegmonosa
    4. Micobacteriana
    5. Sifilítica
    6. Viral
    7. Parasitária
    8. Fúngica

II. Gastrite atrófica crônica

  A. Tipo A: autoimune, predominante no corpo gástrico
  B. Tipo B: relacionado com o *H. pylori*, predominante no antro pilórico
  C. Indeterminada

III. Formas incomuns de gastrite

  A. Linfocítica
  B. Eosinofílica
  C. Doença de Crohn
  D. Sarcoidose
  E. Gastrite granulomatosa isolada
  F. Gastrite com corpúsculos de Russell

A correlação entre os achados histológicos de gastrite, o quadro clínico de dor abdominal ou dispepsia e os achados endoscópicos assinalados pela inspeção macroscópica da mucosa gástrica é precária. Portanto, não existe nenhuma manifestação clínica típica de gastrite.

Gastrite aguda As causas mais comuns de gastrite aguda são infecciosas. A infecção aguda por *H. pylori* induz gastrite. Entretanto, a gastrite aguda do *H. pylori* não foi estudada extensamente. É relatada como manifestação de início súbito de dor epigástrica, náuseas e vômitos, e alguns estudos histológicos da mucosa, embora limitados, mostraram um acentuado infiltrado de neutrófilos com edema e hiperemia. Se não tratado, esse quadro evoluirá para um quadro de gastrite crônica. A infecção aguda por *H. pylori* pode ser seguida de hipocloridria com duração de até 1 ano.

A infecção bacteriana do estômago ou gastrite flegmonosa é um distúrbio raro e potencialmente ameaçador caracterizado por infiltrados inflamatórios agudos marcantes e difusos de toda a parede gástrica, às vezes acompanhados de necrose. Os indivíduos idosos, os alcoolistas e os pacientes com Aids podem ser afetados. As causas iatrogênicas potenciais incluem polipectomia e injeção da mucosa com tinta nanquim. Os microrganismos associados a essa entidade incluem estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* e espécies de *Haemophilus*. O fracasso das medidas de suporte e dos antibióticos pode levar à necessidade de gastrectomia.

Outros tipos de gastrite infecciosa podem ocorrer nos indivíduos imunocomprometidos, como ocorre nos pacientes com Aids. Exemplos incluem gastrite herpética (herpes simples) ou induzida pelo CMV. Nessa última, deve-se observar o achado histológico de inclusões intranucleares.

Gastrite crônica A gastrite crônica é identificada histologicamente por um infiltrado de células inflamatórias que consiste principalmente em linfócitos e plasmócitos, com participação muito escassa de neutrófilos. A distribuição da inflamação pode ser desigual e irregular, acometendo a princípio as porções superficiais e glandulares da mucosa gástrica. Esse quadro pode progredir para uma destruição glandular mais acentuada, com atrofia e metaplasia. A gastrite crônica tem sido classificada de acordo com as características histológicas, que incluem alterações atróficas superficiais e atrofia gástrica. A associação da gastrite atrófica com o desenvolvimento de câncer gástrico levou ao desenvolvimento de marcadores endoscópicos e sorológicos de gravidade. Alguns desses marcadores incluem exame macroscópico e classificação das anormalidades da mucosa durante a endoscopia convencional, endoscopia de magnificação, endoscopia com imagem de banda estreita e/ou imagem de autofluorescência e determinação de vários biomarcadores séricos, incluindo níveis de pepsinogênio I e II, gastrina-17 e sorologia anti-*H. pylori*. A utilidade clínica dessas ferramentas está sendo atualmente explorada.

A fase inicial da gastrite crônica é representada por uma *gastrite superficial*. As alterações inflamatórias se limitam à lâmina própria da mucosa superficial, com edema e infiltrados celulares que separam glândulas gástricas intactas. O estágio seguinte é a *gastrite atrófica*. O infiltrado inflamatório se estende mais profundamente para dentro da mucosa, com distorção progressiva e destruição das glândulas. O estágio final da gastrite crônica é a *atrofia gástrica*. As estruturas glandulares são perdidas, e existe escassez de infiltrados inflamatórios. Na endoscopia, a mucosa pode estar substancialmente fina, possibilitando uma visualização clara dos vasos sanguíneos subjacentes.

As glândulas gástricas podem sofrer transformação morfológica na gastrite crônica. A metaplasia intestinal denota a transformação das glândulas gástricas para um fenótipo próprio do intestino delgado com glândulas mucosas intestinais contendo células caliciformes. As alterações metaplásicas podem variar de distribuição de um acometimento gástrico desigual e irregular a razoavelmente extenso. A metaplasia intestinal é um importante fator predisponente para câncer gástrico **(Cap. 109)**.

A gastrite crônica também é classificada de acordo com o local predominante de acometimento. O tipo A refere-se à forma que predomina no corpo do estômago (autoimune), e o tipo B é a forma com predomínio antral (relacionada com *H. pylori*). Essa classificação é artificial em vista da dificuldade na diferenciação dessas duas entidades. O termo *gastrite AB* tem sido usado para referir-se a um quadro misto de antro/corpo gástrico.

GASTRITE TIPO A A menos comum das duas formas acomete sobretudo o fundo e o corpo, com preservação antral. Tradicionalmente, essa forma de gastrite tem sido associada à anemia perniciosa **(Cap. 128)**, na presença de anticorpos circulantes contra células parietais e FI; por conseguinte, é também denominada *gastrite autoimune*. A infecção por *H. pylori* pode levar a uma distribuição semelhante da gastrite. As características de um quadro autoimune nem sempre estão presentes.

Foram detectados anticorpos contra as células parietais em >90% dos pacientes com anemia perniciosa e em até 50% dos pacientes com gastrite tipo A. O anticorpo contra as células parietais é dirigido contra a H^+,K^+-ATPase. As células T também estão implicadas no padrão de lesão dessa forma de gastrite. Um subgrupo de pacientes infectados por *H. pylori* desenvolve anticorpos dirigidos contra a H^+,K^+-ATPase, levando potencialmente ao padrão de gastrite atrófica observado em alguns pacientes infectados por esse microrganismo. Acredita-se que o mecanismo envolva um mimetismo molecular entre o LPS do *H. pylori* e a H^+,K^+-ATPase.

São observados anticorpos contra as células parietais e gastrite atrófica em familiares de pacientes com anemia perniciosa. Esses anticorpos ocorrem em até 20% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade e em cerca de 20% com vitiligo e doença de Addison. Cerca de 50% dos pacientes com anemia perniciosa possuem anticorpos contra antígenos tireóideos, e cerca de 30% daqueles que têm doença da tireoide apresentam anticorpos circulantes anticélula parietal. Os anticorpos anti-FI são mais específicos do que os anticorpos contra células parietais na gastrite tipo A, e a sua presença é observada em cerca de 40% dos pacientes com anemia perniciosa. Outro parâmetro condizente com essa forma de gastrite de origem autoimune é a maior incidência de haplótipos de histocompatibilidade familiares específicos, como HLA-B8 e HLA-DR3.

A glândula gástrica que contém células parietais representa o alvo preferencial nessa forma de gastrite, resultando em acloridria. As células parietais constituem a fonte de FI, cuja ausência leva à deficiência de vitamina B_{12} e suas sequelas (anemia megaloblástica, disfunção neurológica).

O ácido gástrico desempenha um importante papel na inibição da liberação de gastrina das células G por *feedback*. A acloridria, associada à preservação relativa da mucosa antral (local das células G), resulta em hipergastrinemia. Os níveis de gastrina podem estar acentuadamente elevados (>500 pg/mL) nos pacientes com anemia perniciosa. A hiperplasia das células ECL com o desenvolvimento franco de tumores carcinoides gástricos pode resultar dos efeitos tróficos da gastrina. A hipergastrinemia e a acloridria também podem ser observadas na gastrite tipo A não associada à anemia perniciosa.

GASTRITE TIPO B A gastrite tipo B ou com predomínio antral é a forma mais comum de gastrite crônica. A infecção por *H. pylori* é a causa dessa entidade. Apesar de ser descrita como “predominante no antro”, é provável que esta seja uma designação incorreta em vista dos estudos que documentam a progressão do processo inflamatório na direção do corpo e do fundo dos indivíduos infectados. A conversão em pangastrite depende do tempo, e estima-se que leve 15 a 20 anos. Essa forma de gastrite aumenta com a idade e está presente em até 100% das pessoas com mais de 70 anos. A histologia melhora após a erradicação do *H. pylori*. O número de microrganismos *H. pylori* diminui drasticamente com a progressão para atrofia gástrica, e o grau de inflamação correlaciona-se com o número de microrganismos. No início, com achados predominantemente no antro, a quantidade de *H. pylori* é mais alta, e observa-se um infiltrado inflamatório crônico e denso da lâmina própria, acompanhado de infiltração das células epiteliais com leucócitos polimorfonucleares **(Fig. 348.14)**.

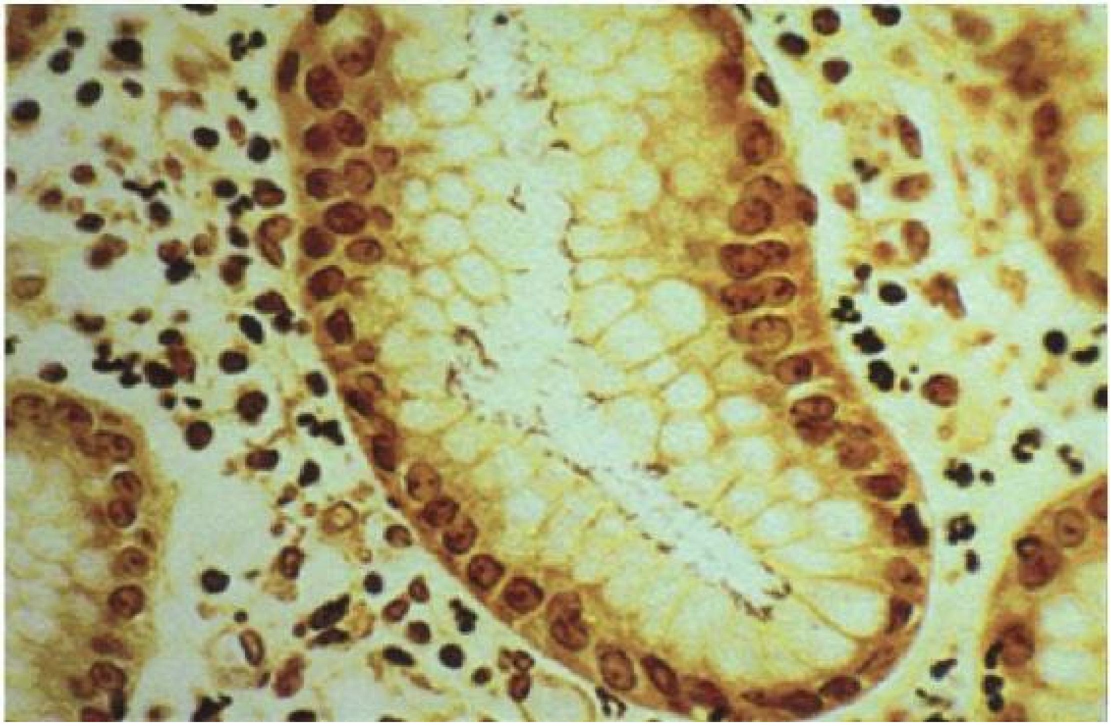

FIGURA 348.14 Gastrite crônica e microrganismos *H. pylori*. Coloração pela prata de Steiner da mucosa gástrica superficial, mostrando abundantes microrganismos de coloração escura formando camadas sobre a porção apical do epitélio superficial. Observe que não há invasão tecidual.

Foi observada ocorrência de gastrite atrófica multifocal, atrofia gástrica com metaplasia subsequente, na gastrite crônica induzida por *H. pylori*. Isso pode evoluir finalmente para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico **(Fig. 348.8; Cap. 109)**. A infecção por *H. pylori* é hoje considerada um fator de risco independente para câncer gástrico. Estudos epidemiológicos em âmbito mundial documentaram uma incidência mais alta de infecção por *H. pylori* nos pacientes com adenocarcinoma do estômago, em comparação com os indivíduos de controle. A soropositividade para *H. pylori* está associada a um risco três a seis vezes maior de câncer gástrico. Esse risco pode ser até nove vezes maior após realizarem-se os ajustes para a inexatidão dos testes sorológicos nos idosos. O mecanismo pelo qual a infecção por *H. pylori* resulta em câncer é desconhecido, mas parece estar relacionado com a inflamação crônica induzida pelo microrganismo. A erradicação do *H. pylori* como medida preventiva geral para o câncer gástrico está sendo avaliada, porém ainda não é recomendada.

A infecção pelo *H. pylori* também está associada ao desenvolvimento de um linfoma de células B de baixo grau, o linfoma MALT gástrico **(Cap. 134)**. A estimulação crônica das células T causada pela infecção leva à produção de citocinas que promovem o desenvolvimento do tumor de células B. Deve-se realizar inicialmente um estadiamento do tumor com TC do abdome e USE. O crescimento do tumor continua dependendo da presença de *H. pylori*, e sua erradicação está com frequência associada à regressão completa do tumor. O tumor pode levar mais de 1 ano para regredir após o tratamento da infecção. Esses pacientes devem ser acompanhados por USE a cada 2 a 3 meses. Se o tumor se mostrar estável ou estiver diminuindo de tamanho, nenhuma outra terapia será necessária. Se o tumor tiver crescido, poderá ter-se transformado em um linfoma de células B de alto grau. Quando o tumor se transforma histologicamente em linfoma agressivo de alto grau, ele perde a sua responsividade à erradicação do *H. pylori*.

TRATAMENTO GASTRITE CRÔNICA

O tratamento na gastrite crônica é dirigido às sequelas, e não à inflamação subjacente. Os pacientes com anemia perniciosa irão necessitar de suplementação parenteral de vitamina B_{12} em longo prazo. Com frequência, recomenda-se a erradicação do *H. pylori*, mesmo na ausência de DUP ou de linfoma MALT de baixo grau.

Outras formas de gastrite A *gastrite linfocítica* caracteriza-se histologicamente por intensa infiltração do epitélio superficial com linfócitos. O processo infiltrativo localiza-se principalmente no corpo do estômago e consiste em células T maduras e plasmócitos. A etiologia dessa forma de gastrite crônica não é conhecida. Foi descrita em pacientes com espru celíaco, porém não se sabe se existe algum fator comum associado a essas duas entidades. Não existem sintomas específicos sugestivos de gastrite linfocítica. Um subgrupo de pacientes possui pregas espessadas observadas por endoscopia, as quais são recobertas com frequência por pequenos nódulos que contêm uma depressão central ou erosão; essa forma da doença é denominada *gastrite varioliforme*. Provavelmente, o *H. pylori* não desempenha nenhum papel significativo na gastrite linfocítica. A terapia com glicocorticoides ou com cromoglicato sódico obteve resultados duvidosos.

Uma acentuada infiltração eosinofílica envolvendo qualquer camada do estômago (mucosa, muscular própria e serosa) é característica de *gastrite eosinofílica*. Com frequência, os indivíduos afetados terão eosinofilia circulante com manifestações clínicas de alergia sistêmica. O acometimento pode variar de doença gástrica isolada a gastrenterite eosinofílica difusa. O acometimento antral predomina, e a endoscopia evidencia pregas proeminentes edemaciadas. Essas pregas antrais proeminentes podem resultar em obstrução gástrica. Os pacientes podem apresentar desconforto epigástrico, náuseas e vômitos. O tratamento com glicocorticoides tem sido bem-sucedido.

Vários distúrbios sistêmicos podem estar associados à *gastrite granulomatosa*. O acometimento gástrico foi observado na doença de Crohn. O acometimento pode variar desde infiltrados granulomatosos observados somente nas biópsias gástricas a uma ulceração franca e formação de estreitamento. A doença de Crohn gástrica em geral ocorre na presença de doença no intestino delgado. Vários processos infecciosos raros podem dar origem a uma gastrite granulomatosa, incluindo histoplasmose, candidíase, sífilis e tuberculose. Outras causas incomuns dessa forma de gastrite incluem sarcoidose, gastrite granulomatosa idiopática e granulomas eosinofílicos que acometem o estômago. A determinação do agente etiológico específico dessa forma de gastrite pode ser difícil, e às vezes torna necessário repetir a endoscopia com biópsia e citologia. Em certas ocasiões, pode ser necessária uma biópsia do estômago em toda a sua espessura obtida cirurgicamente para descartar a possibilidade de neoplasia maligna.

A gastrite com corpúsculos de Russell (GCR) é uma lesão da mucosa de etiologia desconhecida, que apresenta um aspecto pseudotumoral na endoscopia. Histologicamente, é definida pela presença de numerosos plasmócitos contendo corpúsculos de Russell (CR), que expressam cadeias leves kappa e lambda. Foram relatados apenas 10 casos, dos quais 7 foram associados à infecção por *H. pylori*. A lesão pode ser confundida com um processo neoplásico, porém é de natureza benigna, e a história natural da lesão não é conhecida. Houve casos de resolução da lesão com a erradicação do *H. pylori*.

DOENÇA DE MÉNÉTRIER

A doença de Ménétrier (DM) é uma gastropatia muito rara caracterizada por grandes pregas sinuosas da mucosa. A idade média de início da DM é de 40 a 60 anos, com predomínio do sexo masculino. O diagnóstico diferencial das grandes pregas gástricas inclui SZE, neoplasia maligna (linfoma, carcinoma infiltrativo), etiologias infecciosas (CMV, histoplasmose, sífilis, tuberculose), gastrite poliposa profunda e distúrbios infiltrativos, como sarcoidose. A DM é mais comumente confundida com pólipos gástricos grandes ou múltiplos (uso prolongado de IBP) ou síndromes de polipose familiar. As pregas da mucosa na DM costumam ser mais proeminentes no corpo e no fundo gástrico, com preservação do antro. Ao exame histológico, observa-se a presença de hiperplasia foveolar maciça (hiperplasia das células mucosas superficiais e glandulares) e acentuada redução das glândulas oxínticas e células parietais e principais. Essa hiperplasia produz as pregas proeminentes observadas. As fovéolas das glândulas gástricas alongam-se e podem tornar-se extremamente dilatadas e sinuosas. Embora a lâmina própria possa conter um infiltrado inflamatório crônico discreto, incluindo eosinófilos e plasmócitos, a DM não é considerada uma forma de gastrite. A etiologia desse quadro clínico incomum em crianças consiste frequentemente no CMV, porém a etiologia nos adultos não é conhecida. A hiperexpressão do fator de crescimento TGF-α foi demonstrada em pacientes com DM. Por sua vez, a hiperexpressão do TGF-α resulta em estimulação excessiva da via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e proliferação aumentada de células da mucosa, resultando na hiperplasia foveolar observada.

Nos adultos, a apresentação clínica é habitualmente insidiosa e progressiva. A dor epigástrica, as náuseas, vômitos, anorexia, edema periférico e perda de peso constituem sinais e sintomas observados em pacientes com DM. Pode ocorrer hemorragia digestiva oculta, porém o sangramento franco é incomum e, quando presente, decorre de erosões mucosas superficiais. De fato, o sangramento é observado com mais frequência em uma das condições que comumente simulam a DM, a polipose gástrica. Cerca de 20 a 100% dos pacientes (dependendo do momento da apresentação) desenvolvem gastropatia perdedora de proteínas devido à hipersecreção de muco gástrico acompanhada de hipoalbuminemia e edema. Em geral, a secreção de ácido gástrico está reduzida ou ausente, devido à diminuição das células parietais. As grandes pregas gástricas podem ser prontamente identificadas por métodos tanto radiográficos (refeição baritada) quanto endoscópicos. A endoscopia com biópsia profunda da mucosa, de preferência em sua espessura total com técnica de laço, é necessária para estabelecer o diagnóstico e descartar a possibilidade de outras entidades que podem se manifestar de modo semelhante. Uma biópsia não diagnóstica pode levar à necessidade de biópsia cirúrgica de espessura total para excluir a possibilidade de neoplasia maligna. Embora a DM seja considerada pré-maligna por alguns especialistas, o risco de progressão neoplásica não está definido. Como parte da avaliação inicial de pacientes com grandes pregas gástricas, devem-se obter um hemograma completo, níveis séricos de gastrina e albumina, sorologia para CMV e *H. pylori* e teste de pH do aspirado gástrico durante a endoscopia.

TRATAMENTO DOENÇA DE MÉNÉTRIER

A terapia clínica com agentes anticolinérgicos, prostaglandinas, IBP, prednisona, análogos da somatostatina (octreotídeo) e antagonistas dos receptores H_2 produz resultados variáveis. As úlceras devem ser tratadas com abordagem padronizada. A descoberta de que a DM está associada a uma estimulação excessiva da via do EGFR levou ao uso bem-sucedido do anticorpo inibidor do EGF, o cetuximabe, nesses pacientes. Especificamente, quatro de sete pacientes que completaram um teste terapêutico de 1 mês com esse agente demonstraram uma remissão histológica quase completa e melhora dos sintomas. Atualmente, o cetuximabe é considerado como tratamento de primeira linha para a DM, reservando-se a gastrectomia total para doença grave com perda persistente e substancial de proteínas, apesar da terapia com esse fármaco.

349

Distúrbios da absorção

Henry J. Binder

Os distúrbios da absorção constituem um amplo espectro de condições com múltiplas etiologias e manifestações clínicas variadas. Quase todos esses problemas clínicos estão associados a uma absorção intestinal *reduzida* de um ou mais nutrientes da dieta e, com frequência, recebem a designação de *síndrome de má absorção.* Essa expressão não é ideal, pois representa um estágio fisiopatológico, não indica a etiologia do problema subjacente e não se pode considerar que defina um diagnóstico final adequado. As únicas condições clínicas nas quais a absorção está *aumentada* consistem na hemocromatose e na doença de Wilson, em que a absorção de ferro e de cobre, respectivamente, está elevada.

As síndromes de má absorção estão associadas, em sua maioria, à *esteatorreia*, que consiste em aumento na excreção de gordura fecal para >6% da ingestão dietética de gordura. Alguns distúrbios de má-absorção não estão associados à esteatorreia: a deficiência primária de lactase, que se caracteriza pela ausência congênita da enzima dissacaridase da borda em escova do intestino delgado, a lactase, está associada à “má absorção” de lactose, enquanto a anemia perniciosa está associada a uma redução acentuada na absorção intestinal de cobalamina (vitamina B_{12}), devido à ausência do fator intrínseco das células parietais gástricas, que é necessário para a absorção de cobalamina.

Os distúrbios da absorção precisam ser incluídos no diagnóstico diferencial da diarreia **(Cap. 55)**. Em primeiro lugar, a diarreia com frequência está associada à e/ou representa uma consequência da menor absorção de um ou mais nutrientes da dieta. A diarreia pode ser secundária ao processo intestinal que é responsável pela esteatorreia, ou à própria esteatorreia. Assim sendo, a doença celíaca (ver adiante) está associada a extensas alterações morfológicas na mucosa do intestino delgado e a uma menor absorção de vários nutrientes; em contrapartida, a diarreia da esteatorreia representa o resultado do efeito dos ácidos graxos da dieta que não foram absorvidos sobre o transporte iônico intestinal (em geral colônico). Por exemplo, o ácido oleico e o ácido ricinoleico (um ácido graxo produzido pela hidroxilação bacteriana que é também o ingrediente ativo no óleo de rícino, um laxante bastante usado) induzem a secreção colônica ativa do íon Cl, mais provavelmente como um fenômeno secundário ao aumento de Ca intracelular. Além disso, por si só a diarreia pode resultar em ligeira esteatorreia (<11 g de excreção de gordura quando é adotada uma dieta com 100 g de gordura). Segundo, a maioria dos pacientes relatará que sofre de diarreia, e não que é vítima de má absorção de gorduras. Em terceiro lugar, muitos distúrbios intestinais que apresentam diarreia como sintoma proeminente (p. ex., retocolite ulcerativa, diarreia do viajante em consequência de uma enterotoxina produzida por *Escherichia coli*) não têm necessariamente uma absorção diminuída de qualquer nutriente.

A diarreia como *sintoma* (i.e., quando o termo é utilizado pelos pacientes para descrever seu padrão de evacuação) pode refletir diminuição na consistência das fezes, aumento do volume fecal, aumento no número de evacuações ou qualquer combinação dessas três alterações. Em contrapartida, a diarreia como *sinal* constitui um aumento quantitativo da água ou do peso das fezes de >200 a 225 mL ou g por 24 horas, quando está sendo consumida uma dieta do tipo ocidental. Os indivíduos que consomem uma dieta com um teor mais alto de fibras podem produzir normalmente uma quantidade de fezes de até 400 g/24 horas. Assim sendo, o clínico deverá elucidar qual é o significado de diarreia para um determinado paciente. Cerca de 10% dos pacientes encaminhados a gastrenterologistas para avaliação adicional de diarreia inexplicável não apresentam aumento da água fecal quando essa variável é determinada quantitativamente. Esses pacientes podem apresentar evacuações frequentes, de pequeno volume e fezes levemente moles, com urgência fecal, sugerindo proctite, porém sem qualquer aumento no peso ou no volume das fezes.

É também de importância crítica estabelecer se a diarreia do paciente é secundária a uma absorção diminuída de um ou mais nutrientes, e não resultado de secreção de líquidos e eletrólitos do intestino delgado e/ou intestino grosso. A primeira costuma ser denominada *diarreia osmótica*, enquanto a última tem sido denominada *diarreia secretória*. Infelizmente, poderão existir de maneira simultânea elementos tanto secretórios quanto osmóticos no mesmo distúrbio; assim sendo, tal separação nem sempre é precisa. Todavia, dois exames – determinação dos eletrólitos das fezes e observação do efeito do jejum sobre o débito de fezes – podem ajudar a fazer essa distinção.

A demonstração do efeito de um jejum prolongado (>24 horas) sobre o débito de fezes pode sugerir um *nutriente* dietético como responsável pela diarreia do paciente. A diarreia secretória associada à diarreia do viajante induzida por enterotoxina pode não ser afetada por um jejum prolongado, pois a estimulação da secreção intestinal de líquidos e eletrólitos induzida pela enterotoxina não é alterada pela alimentação. Em contrapartida, a diarreia secundária à má absorção de lactose na deficiência primária de lactase pode ser certamente eliminada durante um jejum prolongado. Por conseguinte, uma redução substancial no débito de fezes com o jejum durante uma coleta quantitativa de fezes de pelo menos 24 horas fornece uma evidência presuntiva de que a diarreia está relaciona com a má absorção de determinado nutriente. A persistência do débito fecal durante o jejum indica que a diarreia é provavelmente secretória e que a sua causa *não* consiste em nutriente da dieta. Um secretagogo luminal (p. ex., enterotoxina de *E. coli*) ou circulante (p. ex., peptídeo intestinal vasoativo) pode ser responsável pela persistência inalterada da diarreia de um paciente durante um jejum prolongado. Os efeitos observados do jejum podem ser comparados e correlacionados com as determinações dos eletrólitos e da osmolalidade nas fezes.

A determinação dos eletrólitos e da osmolalidade das fezes exige a comparação das concentrações de Na^+ e K^+ nas fezes líquidas com a osmolalidade fecal, a fim de estabelecer a presença ou ausência do denominado hiato osmótico fecal. Utiliza-se a seguinte fórmula:

$$2 \times ([Na^+]\ \text{fecal} + [K^+]\ \text{fecal}) \leq \text{osmolalidade fecal}$$

As concentrações de cátions são multiplicadas por dois para se estimarem as concentrações fecais de ânions. A presença de um hiato osmótico significativo sugere a presença na água fecal de uma substância (ou substâncias) diferente dos ânions Na/K que se presume ser responsável pela diarreia do paciente. Originalmente, a osmolalidade fecal era medida; todavia, é quase sempre superior ao valor necessário de 290 a 300 mOsmol/kg H_2O, refletindo uma degradação bacteriana dos carboidratos não absorvidos imediatamente antes da defecação ou no frasco de amostra de fezes, enquanto se aguarda a realização da análise química, mesmo quando a amostra é refrigerada. Em consequência, a osmolalidade fecal deve ser considerada como 300 mOsmol/kg H_2O. Uma osmolalidade fecal baixa (< 290 mOsmol/kg H_2O) reflete a presença de urina diluída ou de água, indicando tanto coleta simultânea de urina e fezes quanto a chamada diarreia artificial, que representa uma forma da síndrome de Münchausen. Quando a diferença calculada na fórmula anterior é > 50, existe um hiato osmótico; a sua presença sugere que a diarreia é causada por um nutriente da dieta não absorvido – por exemplo, um ácido graxo e/ou um carboidrato. Quando essa diferença é < 25, presume-se que nenhum nutriente seja responsável pela diarreia. Tendo em vista a possível presença de elementos de diarreia tanto osmótica (i.e., devido à má absorção de um nutriente da dieta) quanto secretória, essa distinção algumas vezes é menos clara na prática do que quando é usada como exemplo para ensino. Em condições ideais, a presença de um hiato osmótico está associada a uma acentuada redução do débito fecal durante um jejum prolongado, enquanto o hiato osmótico provavelmente estará ausente no indivíduo cujo débito fecal não diminui de maneira substancial durante o período de jejum.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES

Os comprimentos do intestino delgado e do cólon são de cerca de 300 cm e 80 cm, respectivamente. Todavia, a área de superfície funcional efetiva é aproximadamente 600 vezes maior que a de um tubo oco em consequência da presença de pregas, vilosidades (no intestino delgado) e microvilosidades. A área superficial funcional do intestino delgado é ligeiramente maior que a área de uma quadra de tênis para duplas. Além da digestão e da absorção de nutrientes, o epitélio intestinal desempenha várias outras funções:

1. *Barreira e defesa imune.* O intestino é exposto a um grande número de antígenos potenciais e microrganismos entéricos e invasivos, sendo extremamente eficaz na prevenção da entrada de quase todos esses agentes. A mucosa intestinal sintetiza e secreta também a IgA secretória.
2. *Absorção e secreção de líquidos e eletrólitos.* O intestino absorve cerca de 7 a 8 L de líquido por dia, um volume que inclui a ingestão de líquidos (1 a 2 L/dia) e os líquidos salivar, gástrico, pancreático, biliar e intestinal (6 a 7 L/dia). Diversos estímulos, particularmente bactérias e suas enterotoxinas, induzem a secreção de líquidos e eletrólitos, podendo resultar em diarreia **(Cap. 160)**.
3. *Síntese e secreção de várias proteínas.* A mucosa intestinal é um importante local para a produção de proteínas, incluindo as apolipoproteínas.
4. *Produção de várias aminas bioativas e peptídeos.* O intestino é um dos maiores órgãos endócrinos do corpo e produz várias aminas (p. ex., 5-hidroxitriptofano) e peptídeos que atuam como mediadores parácrinos e hormonais da função intestinal.

Os intestinos delgado e grosso são distintos com relação à anatomia (as vilosidades estão presentes no intestino delgado, mas ausentes no cólon) e às suas funções (a digestão e a absorção dos nutrientes se processam no intestino delgado, porém não no cólon). Nenhuma característica anatômica óbvia separa o duodeno, o jejuno e o íleo, apesar de certos nutrientes serem absorvidos exclusivamente em áreas específicas do intestino delgado. Entretanto, as células vilosas no intestino delgado (as células epiteliais superficiais no cólon) e as células das criptas têm características anatômicas e funcionais distintas. As células do epitélio intestinal sofrem renovação contínua; as novas células epiteliais em proliferação na base da *cripta migram* durante um período de 48 a 72 horas para a ponta da vilosidade (ou para a superfície do cólon), onde aparecem como células epiteliais bem desenvolvidas com função digestiva e absortiva. Essa alta taxa de renovação celular explica a resolução relativamente rápida da diarreia, assim como de outros efeitos colaterais do trato digestivo durante a quimioterapia à medida que são produzidas novas células que não são expostas a esses agentes tóxicos. O paradigma da separação das funções das células vilosas/superficiais e das células da cripta é igualmente importante. As enzimas hidrolíticas digestivas são encontradas sobretudo na borda em escova das células epiteliais vilosas. As funções de absorção e de secreção também são separadas: as células vilosas/superficiais constituem o local principal, mas não exclusivo, da função absortiva, enquanto a função secretora está localizada nas criptas tanto do intestino delgado quanto do intestino grosso.

Os nutrientes, os minerais e as vitaminas são absorvidos por um ou mais mecanismos de transporte ativo. Esses mecanismos são dependentes de energia e mediados por proteínas de transporte da membrana. Esses processos resultarão no movimento *efetivo* de uma substância contra um gradiente de concentração eletroquímica, ou na ausência desse gradiente. A absorção intestinal de aminoácidos e monossacarídeos (p. ex., glicose) também é uma forma especializada de transporte ativo – *transporte ativo secundário*. O movimento desses nutrientes transportados ativamente contra um gradiente de concentração é dependente de Na^+ e deve-se a um gradiente de Na^+ ao longo da membrana apical. O gradiente de Na^+ é mantido pela Na^+,K^+-adenosina trifosfatase (ATPase), a denominada bomba de Na^+ localizada na membrana basolateral, que expele Na^+ e mantém uma baixa [Na] intracelular, bem como o gradiente de Na^+ ao longo da membrana apical. Em consequência, a absorção ativa de glicose e a absorção de Na^+ estimulada pela glicose exigem tanto a proteína de transporte da membrana apical SGLT1 quanto a Na^+,K^+-ATPase basolateral. Além da presença de Na^+ para sua absorção, a glicose estimula a absorção de Na^+ e líquidos; esse efeito constitui a base fisiológica da terapia de reidratação oral para o tratamento da diarreia (**Cap. 55**). **Os mecanismos de absorção e secreção intestinais de líquidos e eletrólitos são abordados no Capítulo 55.**

Embora as células do epitélio intestinal sejam mediadores essenciais da absorção e do fluxo de íons e de água, os vários tipos de células na lâmina própria (p. ex., mastócitos, macrófagos, miofibroblastos) e o sistema nervoso entérico interagem com o epitélio para regular a função das células mucosas. A função intestinal resulta das respostas integradas e interações das células epiteliais intestinais e do músculo intestinal.

CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Os ácidos biliares não estão presentes na dieta, mas são sintetizados no fígado por uma série de etapas enzimáticas que incluem também o catabolismo do colesterol. Na verdade, a interrupção da circulação êntero-hepática de ácidos biliares pode reduzir os níveis séricos de colesterol em 10% antes que seja estabelecido um novo estado de equilíbrio dinâmico. Os ácidos biliares são primários ou secundários. Os ácidos biliares primários são sintetizados no fígado a partir do colesterol, e os ácidos biliares secundários são sintetizados a partir de ácidos biliares primários no intestino por enzimas bacterianas colônicas. Os dois ácidos biliares primários nos humanos são o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico; os dois ácidos biliares secundários mais abundantes são o ácido desoxicólico e o ácido litocólico. O fígado sintetiza cerca de 500 mg de ácidos biliares por dia. Esses ácidos biliares são conjugados com taurina ou glicina (para formar ácidos biliares tauroconjugados e glicoconjugados, respectivamente) e são secretados no duodeno com a bile. As principais funções dos ácidos biliares consistem em (1) promover o fluxo de bile; (2) solubilizar o colesterol e os fosfolipídeos na vesícula biliar pela formação de micelas mistas, e (3) intensificar a digestão e absorção dos lipídeos da dieta pela formação de micelas mistas na parte proximal do intestino delgado.

Os ácidos biliares são absorvidos principalmente por um processo ativo dependente de Na^+, que ocorre exclusivamente no íleo; em menor grau, são absorvidos por processos de transporte não mediados por carreadores no jejuno, íleo e cólon. Os ácidos biliares conjugados que entram no cólon são desconjugados por enzimas bacterianas do cólon. Os ácidos biliares não conjugados sofrem rápida absorção por difusão não iônica. As enzimas bacterianas colônicas também desidroxilam os ácidos biliares em ácidos biliares secundários.

Os ácidos biliares absorvidos a partir do intestino retornam ao fígado pela veia porta e, em seguida, são secretados outra vez **(Fig. 349.1)**. A síntese dos ácidos biliares é autorregulada essencialmente pela 7α-hidroxilase, a enzima inicial na degradação do colesterol. Uma diminuição na quantidade de ácidos biliares que retornam ao fígado a partir do intestino está associada a um aumento na síntese de ácidos biliares/catabolismo do colesterol, o que ajuda a manter relativamente constante o tamanho do reservatório de ácidos biliares. Todavia, a capacidade de aumentar a síntese de ácidos biliares limita-se a cerca de 2 a 2,5 vezes (ver adiante). O tamanho do reservatório de ácidos biliares fica em torno de 4 g. O reservatório circula cerca de duas vezes via circulação êntero-hepática durante cada refeição, ou seis a oito vezes durante um período de 24 horas. Uma quantidade relativamente pequena de ácidos biliares não é absorvida e será excretada diariamente nas fezes; essa perda fecal é igualada à síntese hepática de ácidos biliares.

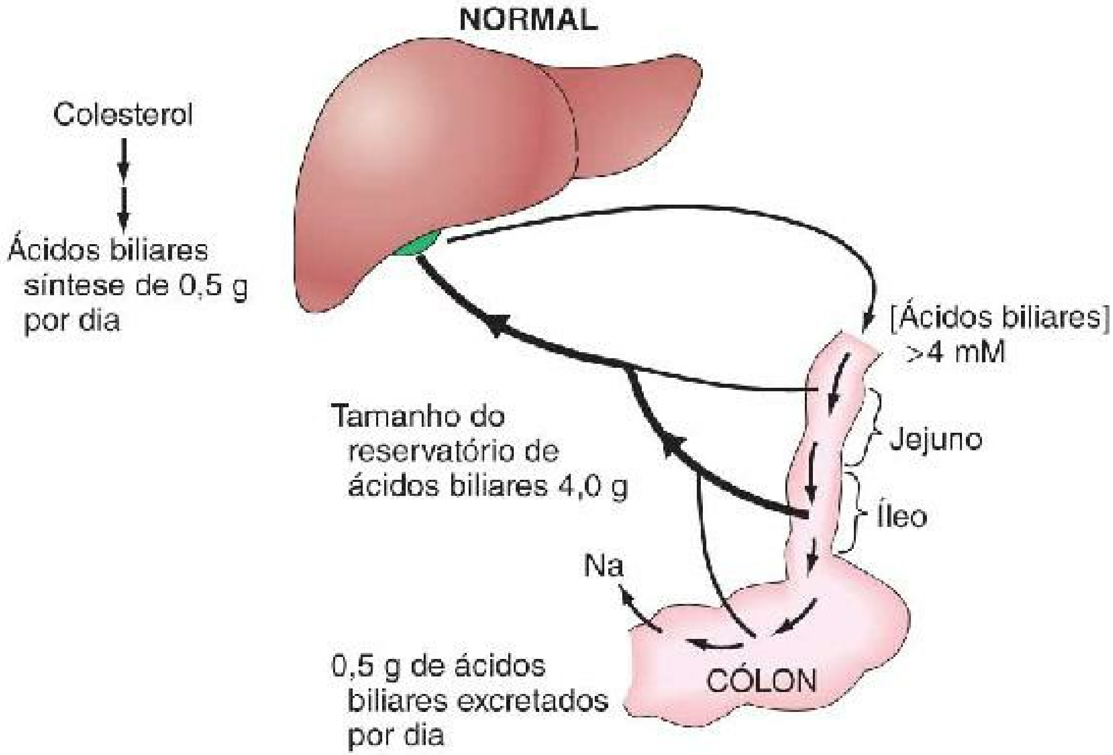
NORMAL
Colesterol
Ácidos biliares síntese de 0,5 g por dia
[Ácidos biliares] >4 mM
Jejuno
Tamanho do reservatório de ácidos biliares 4,0 g
Íleo
Na
0,5 g de ácidos biliares excretados por dia
CÓLON

FIGURA 349.1 Representação esquemática da circulação êntero-hepática de ácidos biliares. A síntese de ácidos biliares inclui o catabolismo do colesterol e se processa no fígado. Os ácidos biliares são secretados na bile e armazenados na vesícula biliar entre as refeições e durante a noite. O alimento no duodeno induz a liberação de colecistocinina, que é um poderoso estímulo para a contração da vesícula biliar, resultando na entrada de ácidos biliares no duodeno. Os ácidos biliares são absorvidos principalmente por um processo de transporte dependente de Na localizado apenas no íleo. Uma quantidade relativamente pequena de ácidos biliares (cerca de 500 mg) não é absorvida em um período de 24 horas, sendo eliminada nas fezes. As perdas fecais de ácidos biliares são igualadas pela síntese de ácidos biliares. O reservatório de ácidos biliares (a quantidade total de ácidos biliares no corpo), que é de cerca de 4 g, circula duas vezes durante cada refeição, ou seis a oito vezes em um período de 24 horas.

Defeitos em qualquer uma das etapas da circulação êntero-hepática dos ácidos biliares podem resultar em diminuição da concentração duodenal de ácidos biliares conjugados e, portanto, no desenvolvimento de esteatorreia. Assim, a esteatorreia pode ser causada por anormalidades na síntese e na excreção de ácidos biliares, no seu estado físico no lúmen intestinal e na sua reabsorção (Quadro 349.1).

QUADRO 349.1 DEFEITOS NA CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA DE SAIS BILIARES

Processo	Defeito fisiopatológico	Exemplo de doença
Síntese	Função hepática reduzida	Cirrose

Secreção biliar	Função canalicular alterada	Cirrose biliar primária
Manutenção dos ácidos biliares conjugados	Supercrescimento bacteriano	Diverticulose jejunal
Reabsorção	Função ileal anormal	Doença de Crohn

Síntese Foi demonstrada a ocorrência de síntese diminuída de ácidos biliares e esteatorreia na doença hepática crônica; todavia, com frequência, a esteatorreia não é um componente importante de doença nesses pacientes.

Secreção Embora a secreção de ácidos biliares possa estar reduzida ou ausente na obstrução biliar, a esteatorreia apenas raramente constitui um problema clínico significativo nesses pacientes. Em contrapartida, a cirrose biliar primária representa um defeito na excreção canalicular de ânions orgânicos, incluindo ácidos biliares, e costuma estar associada à esteatorreia e às suas consequências (p. ex., doença óssea crônica). Por conseguinte, a osteopenia/osteomalacia e outras anormalidades ósseas crônicas manifestam-se frequentemente em pacientes com cirrose biliar primária, e outras síndromes colestáticas são secundárias à esteatorreia que, em seguida, leva ao desenvolvimento de má absorção de cálcio e de vitamina D, bem como aos efeitos da colestase (p. ex., ácidos biliares e citocinas inflamatórias).

Manutenção dos ácidos biliares conjugados Nas síndromes de supercrescimento bacteriano associadas a diarreia, esteatorreia e anemia macrocítica, um tipo colônico de flora bacteriana aumenta no intestino delgado. A esteatorreia resulta principalmente de redução dos ácidos biliares conjugados secundária à sua desconjugação por bactérias tipo colônicas. Duas explicações complementares são responsáveis pela deterioração resultante na formação de micelas: (1) os ácidos biliares não conjugados sofrem rápida absorção no jejuno por difusão não iônica, resultando em concentração reduzida de ácidos biliares duodenais; (2) a concentração micelar crítica (CMC) dos ácidos biliares não conjugados é mais alta que a dos ácidos biliares conjugados; portanto, os ácidos biliares não conjugados são menos efetivos do que os ácidos biliares conjugados na formação de micelas.

Reabsorção A disfunção ileal causada pela doença de Crohn ou por uma ressecção cirúrgica resulta em redução da reabsorção de ácidos biliares no íleo e em *aumento* do fornecimento de ácidos biliares ao intestino grosso. As consequências clínicas resultantes – diarreia com ou sem esteatorreia – são determinadas pelo *grau* de disfunção ileal e pela *resposta* da circulação êntero-hepática às perdas de ácidos biliares **(Quadro 349.2)**. Os pacientes com doença ou ressecção ileal limitada frequentemente apresentam diarreia, mas não esteatorreia. A diarreia, que resulta da estimulação da secreção ativa de Cl pelos ácidos biliares existentes no cólon, recebeu a designação de *diarreia induzida por ácidos biliares* ou *enteropatia colerética*, e responde prontamente à colestiramina, uma resina fixadora de ânions. Não ocorre esteatorreia, visto que a síntese hepática de ácidos biliares aumenta para compensar a taxa de perdas de ácidos biliares nas fezes, com consequente manutenção tanto do tamanho do reservatório de ácidos biliares quando das concentrações intraduodenais de ácidos biliares. Em contrapartida, os pacientes com maiores graus de doença e/ou ressecção ileal terão com frequência diarreia e esteatorreia que não respondem à colestiramina. Nessa situação, a doença ileal está associada também a maiores quantidades de ácidos biliares penetrando no cólon; entretanto, a síntese hepática não consegue mais aumentar em um nível suficiente que possibilite manter o tamanho do reservatório de ácidos biliares. Em consequência, a concentração intraduodenal de ácidos biliares é reduzida para menos que a CMC, resultando em comprometimento na formação de micelas e esteatorreia. Esta segunda situação é com frequência denominada *diarreia induzida por ácidos graxos*. A colestiramina pode não ser efetiva (e pode até mesmo exacerbar a diarreia, causando maior depleção da concentração intraduodenal de ácidos biliares); todavia, uma dieta pobre em gorduras para reduzir a entrada de ácidos graxos no cólon pode ser efetiva. Duas características clínicas – o comprimento do íleo removido e o grau de esteatorreia – podem prever se determinado paciente irá responder à colestiramina. Infelizmente, esses preditores são imperfeitos, e um teste terapêutico com colestiramina torna-se com frequência necessário para estabelecer se determinado paciente será beneficiado pela colestiramina. O **Quadro 349.2** mostra as diferenças entre as características da diarreia induzida por ácidos biliares (pequena disfunção ileal) e a diarreia induzida por ácidos graxos (grande disfunção ileal).

QUADRO 349.2 COMPARAÇÃO ENTRE A DIARREIA INDUZIDA POR ÁCIDOS BILIARES E POR ÁCIDOS GRAXOS

	Diarreia induzida por ácidos biliares	Diarreia induzida por ácidos graxos
Extensão da doença ileal	Limitada	Extensa
Absorção ileal de ácidos biliares	Reduzida	Reduzida
Excreção fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Perda fecal de ácidos biliares compensada pela síntese hepática	Sim	Não
Tamanho do reservatório dos ácidos biliares	Normal	Reduzido
Intraduodenal (ácido biliar)	Normal	Reduzido
Esteatorreia	Ausente ou leve	>20 g
Resposta à colestiramina	Sim	Não
Resposta a uma dieta pobre em gordura	Não	Sim

A diarreia induzida por ácidos biliares também pode ocorrer na ausência de inflamação e/ou ressecção do íleo e caracteriza-se pela retenção anormal de ^{75}SeHCAT e redução da liberação ileal do fator de crescimento do fibroblasto 19, um regulador negativo da síntese de ácidos biliares, com consequente aumento na síntese e na secreção de ácidos biliares, que ultrapassa a capacidade de absorção ileal dos ácidos biliares. Nesses pacientes, a diarreia também responde à colestiramina.

LIPÍDEOS

A esteatorreia é causada por um ou mais defeitos na digestão e na absorção da gordura da dieta. Nos EUA, a ingestão média de gordura na dieta fica em torno de 120 a 150 g/dia, e a absorção de gordura é linear em relação à sua ingestão na dieta. A carga total de gordura apresentada ao intestino delgado é consideravelmente maior, visto que quantidades substanciais de lipídeos são secretadas na bile todos os dias (ver "Circulação Êntero-Hepática de Ácidos Biliares", anteriormente). Três tipos de ácidos graxos compõem as gorduras: ácidos graxos de cadeia longa (AGCL), ácidos graxos de cadeia média (AGCM) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) **(Quadro 349.3)**. A gordura da dieta é constituída exclusivamente por triglicerídeos de cadeia longa (TCL) – i.e., glicerol ligado a três AGCL por meio de ligações éster. Enquanto a maioria dos AGCL da dieta tem comprimentos das cadeias de carbono de 16 a 18, todos os ácidos graxos com um comprimento da cadeia de carbono >12 são metabolizados da mesma maneira; os ácidos graxos saturados e não saturados são manipulados de modo idêntico.

QUADRO 349.3 **COMPARAÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE ÁCIDOS GRAXOS**

	De cadeia longa	De cadeia média	De cadeia curta
Comprimento da cadeia de carbono	>12	8-12	<8
Presentes na dieta	Em grandes quantidades	Em pequenas quantidades	Não
Origem	Na dieta como triglicerídeos	Apenas em pequenas quantidades na dieta como triglicerídeos	Degradação bacteriana dos carboidratos não absorvidos em ácidos graxos no cólon
Local primário da absorção	Intestino delgado	Intestino delgado	Cólon
Depende da lipólise pancreática	Sim	Não	Não
Depende da formação de micelas	Sim	Não	Não
Presença nas fezes	Mínima	Não	Substancial

A assimilação dos lipídeos da dieta requer três processos integrados: (1) uma fase intraluminal ou digestiva; (2) uma fase mucosa ou absortiva; e (3) uma fase de aporte ou pós-absortiva. A ocorrência de anormalidade em qualquer local envolvido nesses processos pode causar esteatorreia **(Quadro 349.4)**. Por conseguinte, é essencial que todo paciente com esteatorreia seja avaliado para identificar o defeito fisiológico específico na digestão/absorção globais de lipídeos, visto que a terapia será determinada pela etiologia específica.

QUADRO 349.4 **DEFEITOS NA DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS NA ESTEATORREIA**

Fase, processo	Defeito fisiopatológico	Exemplo de doença
Digestivo		
Formação da lipólise	Diminuição da secreção de lipase	Pancreatite crônica
Formação de micelas	Ácidos biliares intraduodenais reduzidos	Ver **Quadro 349.1**
Absortivo		
Captação pela mucosa e reesterificação	Disfunção da mucosa	Doença celíaca
Pós-absortivo		
Formação de quilomícrons	Betalipoproteínas ausentes	Abetalipoproteinemia
Aporte a partir do intestino	Linfáticos anormais	Linfangiectasia intestinal

A fase digestiva possui dois componentes, a *lipólise* e a *formação de micelas*. Embora os lipídeos da dieta estejam na forma de TCL, a mucosa intestinal não absorve triglicerídeos, os quais precisam ser inicialmente hidrolisados **(Fig. 349.2)**. A etapa inicial na digestão dos lipídeos é a formação de emulsões de lipídeos delicadamente dispersos, o que é conseguido pela mastigação e pelas contrações gástricas. A lipólise, que representa a hidrólise dos triglicerídeos a ácidos graxos livres, monoglicerídeos e glicerol pela lipase, é iniciada no estômago pelas lipases lingual e gástrica que têm um pH ótimo de 4,5 a 6,0. Cerca de 20 a 30% da lipólise total ocorrem no estômago. A lipólise é completada no duodeno e no jejuno pela lipase pancreática, que é inativada por um pH <7,0. A lipólise pancreática é significativamente acelerada pela presença de uma segunda enzima pancreática, a colipase, que facilita o movimento da lipase para o triglicerídeo.

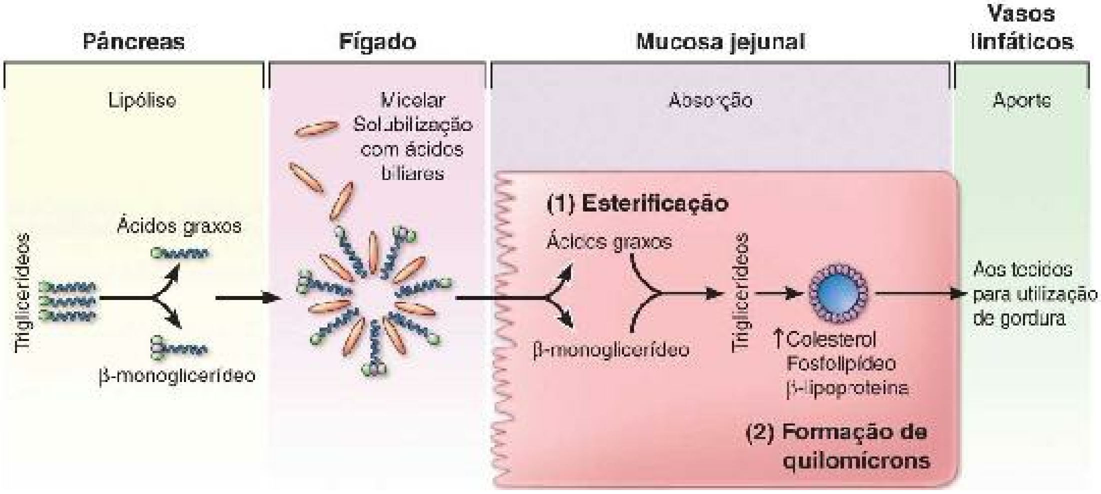
Pâncreas
Fígado
Mucosa jejunal
Vasos linfáticos
Lipólise
Micelar
Solubilização
com ácidos
biliares
Absorção
Aporte
Triglicerídeos
Ácidos graxos
β-monoglicerídeo
(1) Esterificação
Ácidos graxos
β-monoglicerídeo
Triglicerídeos
↑Colesterol
Fosfolipídeo
β-lipoproteína
(2) Formação de
quilomícrons
Aos tecidos
para utilização
de gordura

FIGURA 349.2 **Representação esquemática da digestão e da absorção dos lipídeos.** O lipídeo da dieta encontra-se na forma de triglicerídeos de cadeia longa. O processo global pode ser dividido em (1) uma fase digestiva que inclui tanto a lipólise quanto a formação de micelas e que depende da lipase pancreática e dos ácidos biliares conjugados, respectivamente, no duodeno; (2) uma fase absortiva para a captação mucosa e a reesterificação; e (3) uma fase pós-absortiva que inclui a formação de quilomícrons e a saída da célula epitelial intestinal via linfáticos. *(Cortesia de John M. Dietschy, MD, com autorização.)*

Uma lipólise prejudicada pode resultar em esteatorreia e pode ocorrer na presença de insuficiência pancreática devido à pancreatite crônica em adultos ou fibrose cística em crianças e adolescentes. A lipólise normal pode ser mantida com aproximadamente 5% da secreção máxima de lipase pancreática; assim sendo, a esteatorreia constitui uma manifestação tardia desses distúrbios. Uma redução no pH intraduodenal também pode resultar em lipólise alterada, pois a lipase pancreática é inativada em um pH <7. Portanto, cerca de 15% dos pacientes que apresentam gastrinoma **(Cap. 348)**, com aumentos substanciais na secreção de ácido gástrico em decorrência da produção ectópica de gastrina (em geral por adenoma de células das ilhotas), têm diarreia, e alguns exibem esteatorreia que se acredita seja secundária à inativação ácida da lipase pancreática. De modo semelhante, os pacientes com pancreatite crônica (com redução da secreção de lipase) costumam apresentar uma diminuição na secreção pancreática de bicarbonato, que também irá resultar em queda do pH intraduodenal e inativação da lipase pancreática endógena ou da lipase administrada terapeuticamente.

A membrana microvilosa do intestino delgado é recoberta pela chamada camada de água estática, uma fase aquosa relativamente estagnada que deve ser atravessada pelos produtos da lipólise, que são essencialmente insolúveis em água. As micelas mistas hidrossolúveis proporcionam um mecanismo pelo qual os produtos da lipólise insolúveis em água podem alcançar a membrana plasmática luminal das células epiteliais vilosas – o local de absorção dos lipídeos. As micelas mistas são agregados moleculares formados por ácidos graxos, monoglicerídeos, fosfolipídeos, colesterol e ácidos biliares conjugados. São formadas quando a concentração de ácidos biliares conjugados é maior que sua CMC, que difere entre os vários ácidos biliares presentes no lúmen do intestino delgado. Os ácidos biliares conjugados, sintetizados no fígado e excretados e lançados no duodeno junto com a bile, são regulados pela circulação êntero-hepática (ver anteriormente). A esteatorreia pode resultar de movimento alterado dos ácidos graxos ao longo da camada aquosa estática em duas situações: (1) um aumento na espessura relativa da camada aquosa estática que ocorre na síndrome de supercrescimento bacteriano (ver adiante) secundária à estase funcional (p. ex., esclerodermia); e (2) uma redução na concentração *duodenal* de ácidos biliares conjugados abaixo de sua CMC, resultando em menor formação de micelas. Por conseguinte, a esteatorreia pode ser causada por um ou mais defeitos na circulação êntero-hepática de ácidos biliares.

A captação e a reesterificação constituem a *fase absortiva* da digestão/absorção de lipídeos. Apesar de a difusão passiva ter sido considerada responsável, um processo mediado por carreador pode medir a captação de ácidos graxos e monoglicerídeos. Independentemente do processo de captação, os ácidos graxos e os monoglicerídeos são reesterificados por uma série de etapas enzimáticas no retículo endoplasmático para formar triglicerídeos, por meio dos quais os lipídeos saem da célula epitelial intestinal. O comprometimento da absorção de lipídeos em consequência de inflamação da mucosa (p. ex., doença celíaca) e/ou de ressecção intestinal também pode levar ao desenvolvimento de esteatorreia.

Os triglicerídeos reesterificados necessitam da formação de *quilomícrons* para possibilitar a sua saída da célula epitelial do intestino delgado e sua entrada no fígado via linfáticos. Os quilomícrons são constituídos por β-lipoproteína e contêm triglicerídeos, colesterol, ésteres do colesterol e fosfolipídeos, penetrando nos linfáticos, e não na veia porta. Os defeitos na *fase pós-absortiva* da digestão-absorção dos lipídeos também podem resultar em esteatorreia, mas esses distúrbios são incomuns. A abetalipoproteinemia ou acantocitose é um distúrbio raro de comprometimento da síntese de β-lipoproteína associado a eritrócitos anormais (acantócitos), problemas neurológicos e esteatorreia **(Cap. 421)**. Lipólise, formação de micelas e captação de lipídeos são normais nos pacientes com abetalipoproteinemia, porém o triglicerídeo reesterificado não consegue sair da célula epitelial por causa da incapacidade de produzir quilomícrons. As amostras de biópsia do intestino delgado desses raros pacientes no estado pós-prandial revelam células epiteliais do intestino delgado repletas de lipídeos, as quais adquirem uma aparência perfeitamente normal após um jejum de 72 a 96 horas. De modo semelhante, as anormalidades dos linfáticos intestinais (p. ex., linfangiectasia intestinal) também podem estar associadas a esteatorreia, bem como à perda de proteínas (ver adiante). A esteatorreia pode resultar de defeitos em qualquer uma das várias etapas no processo de digestão/absorção dos lipídeos.

O mecanismo de digestão/absorção dos lipídeos esboçado antes é limitado ao lipídeo *da dieta* que existe quase exclusivamente em forma de TCL **(Quadro 349.3)**. Os triglicerídeos de cadeia média (TCM), constituídos de ácidos graxos com comprimentos das cadeias de carbono de 8 a 12, estão presentes em grandes quantidades no óleo de coco e são usados como suplemento nutricional. Os TCM podem ser digeridos e absorvidos por uma via diferente daquela envolvida na digestão e absorção dos TCL; em determinado momento, os TCM foram promissores como tratamento importante da esteatorreia de quase todas as etiologias. Infelizmente, eles se tornaram terapeuticamente menos efetivos do que o esperado porque, por motivos ainda não bem elucidados, seu uso em geral não está associado a um aumento do peso corporal.

Diferentemente dos TCL, os TCM não exigem lipólise pancreática, visto que podem ser absorvidos em sua forma intacta pelas células epiteliais intestinais. Além disso, não há necessidade de formação de micelas para a absorção dos TCM (ou dos AGCM, quando hidrolisados pela lipase pancreática). Os TCM são absorvidos de maneira mais eficiente do que os TCL pelos seguintes motivos: (1) a taxa de absorção dos TCM é maior que a dos AGCL; (2) após a sua absorção, os AGCM não são reesterificados; (3) após a sua absorção, os TCM são hidrolisados a AGCM; (4) os TCM não necessitam da formação de quilomícrons para sair das células epiteliais intestinais e (5) a via de saída dos TCM ocorre pela veia porta, e não pelos linfáticos. Assim, a absorção de TCM é maior que a dos TCL na insuficiência pancreática, em condições com concentrações intraduodenais reduzidas de ácidos biliares, na doença da mucosa do intestino delgado, na abetalipoproteinemia e na linfangiectasia intestinal.

Os AGCC não são lipídeos da dieta, porém são sintetizados por enzimas das bactérias colônicas a partir dos carboidratos não absorvidos e constituem os ânions presentes em concentrações maiores nas fezes (80 a 130 m*M*). Os AGCC presentes nas fezes existem principalmente em forma de acetato, propionato e butirato, cujos comprimentos das cadeias de carbono são de 2, 3 e 4, respectivamente. O butirato é o nutriente primário para as células epiteliais colônicas, e sua deficiência pode estar associada a uma ou mais colites. Os AGCC conservam calorias e carboidratos: os carboidratos que não são totalmente absorvidos no intestino delgado não serão absorvidos no intestino grosso, devido à ausência de dissacaridases e da SGLT1, a proteína de transporte que medeia a absorção dos monossacarídeos. Em contrapartida, os AGCC sofrem rápida absorção e estimulam a absorção colônica de NaCl e de líquido. A maioria dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos, não causada por *Clostridium difficile*, deve-se à supressão da microbiota colônica pelos antibióticos, com consequente redução na produção da AGCC. Como o *C. difficile* é responsável por apenas cerca de 15 a 20% de todos os casos de diarreia associada a antibióticos, uma diminuição relativa na produção colônica de AGCC provavelmente constitui a causa da maioria dos casos de diarreia associada a antibióticos.

As manifestações clínicas da esteatorreia representam uma consequência do distúrbio subjacente responsável pelo seu desenvolvimento e da própria esteatorreia. Dependendo do grau de esteatorreia e do nível de ingestão dietética, a má absorção significativa de gorduras pode resultar em perda de peso. Por si só, a esteatorreia pode ser responsável pela diarreia; se a causa primária da esteatorreia não tiver sido identificada, com bastante frequência uma dieta pobre em gordura reduz a diarreia graças a uma menor excreção de gordura fecal. A esteatorreia está comumente associada à deficiência de vitaminas lipossolúveis, exigindo uma reposição com preparações hidrossolúveis dessas vitaminas.

Os distúrbios da absorção também podem estar associados a má absorção de outros nutrientes da dieta – mais frequentemente carboidratos –, com ou sem diminuição na digestão e absorção dos lipídeos da dieta. Por conseguinte, o conhecimento dos mecanismos de digestão e absorção dos carboidratos, das proteínas e de outros minerais e vitaminas é útil na avaliação de pacientes com alteração na absorção intestinal de nutrientes.

CARBOIDRATOS

Os carboidratos na dieta estão presentes em forma de amido, dissacarídeos (sacarose e lactose) e glicose. Os carboidratos são absorvidos apenas no intestino delgado e somente em forma de monossacarídeos. Portanto, antes de sua absorção, o amido e os dissacarídeos devem ser digeridos primeiro pela amilase pancreática e pelas dissacaridases da borda em escova intestinal em monossacarídeos. A absorção dos monossacarídeos ocorre por um processo dependente de Na, mediado pela proteína de transporte da borda em escova, SGLT1.

A má absorção de lactose é o único distúrbio clinicamente importante da absorção dos carboidratos. A lactose, que é o dissacarídeo presente no leite, requer a digestão pela lactase da borda em escova em dois monossacarídeos que a compõem, a glicose e a galactose. A lactase está presente em quase todas as espécies no período pós-natal, mas em seguida desaparece em todo o reino animal, com exceção dos humanos. A atividade da lactase persiste em muitos indivíduos ao longo da vida. Existem dois tipos diferentes de deficiência de lactase – primária e secundária. Na *deficiência de lactase primária*, observa-se uma redução ou ausência determinada geneticamente de lactase, enquanto todos os outros aspectos da absorção intestinal e das enzimas da borda em escova são normais. Em diversos grupos de indivíduos não brancos, a deficiência primária de lactase é comum na vida adulta. Com efeito, os indivíduos brancos da Europa Setentrional e da América do Norte constituem os únicos grupos que mantêm a atividade da lactase do intestino delgado durante toda a vida adulta. O **Quadro 349.5** apresenta a incidência de deficiência de lactase primária em vários grupos étnicos. A persistência da lactase nos adultos é uma anormalidade decorrente de um defeito na regulação de sua maturação. Em contrapartida, a *deficiência de lactase secundária* ocorre em associação com doença da mucosa do intestino delgado com anormalidades tanto na estrutura quanto na função de outras enzimas da borda em escova e nos processos de transporte. A deficiência de lactase secundária é observada com frequência na doença celíaca.

QUADRO 349.5 **DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE LACTASE EM GRUPOS ÉTNICOS ADULTOS**

Grupo étnico	Prevalência da deficiência de lactase, %
Europa Setentrional	5-15
Mediterrâneo	60-85
Negro africano	85-100
Negro americano	45-80
Americano branco	10-25
Americano nativo	50-95
Mexicano americano	40-75
Asiático	90-100

Fonte: De FJ Simoons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

Uma vez que a digestão de lactose é responsável pela limitação da velocidade em comparação com a absorção de glicose/galactose, a deficiência de lactase está associada a uma má absorção significativa de lactose. Alguns indivíduos com má absorção de lactose desenvolvem sintomas como diarreia, dor abdominal, cólicas e/ou flatulência. A maioria dos indivíduos com deficiência de lactase primária não exibe sintomas. Como a intolerância à lactose pode estar associada a sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável, a persistência desses sintomas em um indivíduo com intolerância à lactose enquanto estiver recebendo uma dieta estrita sem lactose sugere que os sintomas apresentados estão relacionados com a síndrome do intestino irritável.

O desenvolvimento de sintomas de intolerância à lactose está relacionado com vários fatores:

1. *Quantidade de lactose na dieta.*
2. *Velocidade de esvaziamento gástrico.* Os sintomas são mais prováveis quando o

esvaziamento gástrico é rápido do que quando é mais lento. Portanto, o leite desnatado tem mais tendência a estar associado a sintomas de intolerância à lactose do que o leite integral, visto que a velocidade de esvaziamento gástrico após a ingestão de leite desnatado é mais rápida. De modo semelhante, a diarreia que ocorre após gastrectomia subtotal resulta, com frequência, de intolerância à lactose, visto que o esvaziamento gástrico está acelerado em pacientes com gastrojejunostomia.
3. *Tempo de trânsito no intestino delgado.* Embora os intestinos delgado e grosso contribuam para o desenvolvimento dos sintomas, muitos sintomas da deficiência de lactase estão relacionados com a interação das bactérias colônicas e da lactose não absorvida. O trânsito mais rápido no intestino delgado torna os sintomas mais prováveis.
4. *Compensação colônica pela produção de AGCC a partir da lactose não absorvida.* Os níveis reduzidos de microflora colônica, que podem ser subsequentes ao uso de antibióticos, estão associados a um maior número de sintomas após a ingestão de lactose, particularmente no indivíduo com deficiência de lactase.

A má absorção de glicose-galactose ou de monossacarídeos também pode estar associada a diarreia e é devida à ausência congênita de SGLT1. Ocorre diarreia quando os indivíduos com esse distúrbio ingerem carboidratos que contêm monossacarídeos transportados ativamente (p. ex., glicose, galactose), mas não quando ingerem monossacarídeos que não são transportados ativamente (p. ex., frutose). A frutose é absorvida pela proteína de transporte da borda em escova GLUT 5, um processo de difusão facilitada que não depende de Na, além de ser distinto de SGLT1. Em contrapartida, alguns indivíduos desenvolvem diarreia em consequência do consumo de grandes quantidades de sorbitol, um açúcar utilizado em diabéticos; o sorbitol sofre absorção apenas mínima, devido à ausência de um mecanismo de transporte absortivo intestinal para esse açúcar.

PROTEÍNAS

As proteínas estão presentes nos alimentos quase exclusivamente como polipeptídeos e exigem uma extensa hidrólise a dipeptídeos, tripeptídeos e aminoácidos antes de sua absorção. Ocorre proteólise tanto no estômago quanto no intestino delgado; ela é mediada pela pepsina, que é secretada na forma de pepsinogênio pelas células gástricas principais e na forma de tripsinogênio e outras peptidases pelas células acinares do pâncreas. As pró-enzimas pepsinogênio e tripsinogênio precisam ser ativadas a pepsina (pela pepsina em pH <5) e a tripsina (pela enzima da borda em escova intestinal, enteroquinase, e depois pela tripsina), respectivamente. As proteínas são absorvidas por sistemas de transporte separados para dipeptídeos e tripeptídeos e para diferentes tipos de aminoácidos – por exemplo, neutros e dibásicos. Alterações na digestão e na absorção de proteínas ou aminoácidos raras vezes são observadas na clínica, até mesmo na presença de extensa inflamação da mucosa do intestino delgado. Entretanto, três distúrbios genéticos raros envolvem a digestão/absorção de proteínas: (1) A *deficiência de enteroquinase* é causada pela ausência da enzima da borda em escova que transforma a proenzima tripsinogênio em tripsina e está associada a diarreia, retardo no crescimento e hipoproteinemia. (2) A *síndrome de Hartnup,* um defeito no transporte dos aminoácidos neutros, caracteriza-se por uma erupção cutânea semelhante a pelagra e sintomas neuropsiquiátricos. (3) A *cistinúria*, um defeito no transporte de aminoácidos dibásicos, está associada a cálculos renais e a pancreatite crônica.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Má absorção

Os indícios proporcionados pela anamnese, pelos sintomas e por observações preliminares iniciais servirão para limitar os exames de laboratório ou de imagem, que são extensos, mal focados e caros. Por exemplo, o médico que está avaliando um paciente que apresenta sintomas sugestivos de má absorção e que recentemente foi submetido a ressecção extensa do intestino delgado para isquemia mesentérica deve orientar a avaliação inicial quase exclusivamente de modo a definir se uma síndrome do intestino curto pode explicar todo o quadro clínico. De modo semelhante, o desenvolvimento de um padrão de evacuações sugestivo de esteatorreia em um paciente com abuso prolongado de álcool e pancreatite crônica deve levar a uma avaliação da função pancreática exócrina.

Hoje, o quadro clássico de má absorção é observado apenas raramente na maioria das regiões dos EUA. Em consequência, deve-se suspeitar de doenças com má absorção em indivíduos que apresentam sinais e sintomas menos graves e evidências sutis de absorção alterada de apenas um *único* nutriente, em lugar de evidência óbvia de má absorção de vários nutrientes.

Embora a diarreia possa ser causada por alterações no movimento de líquidos e eletrólitos tanto no intestino delgado quanto no intestino grosso, os nutrientes da dieta são absorvidos quase exclusivamente no intestino delgado.

Portanto, a demonstração de uma absorção reduzida de um nutriente proporciona evidência inequívoca de doença do intestino delgado, apesar de poder também estar associada a uma disfunção colônica (p. ex., a doença de Crohn pode acometer tanto o intestino delgado quanto o intestino grosso). A absorção de nutrientes pode ser segmentar ou difusa ao longo do intestino delgado e ser específica para determinados locais. Assim sendo, por exemplo, o cálcio, o ferro e o ácido fólico são absorvidos exclusivamente por processos de transporte ativo no intestino delgado proximal, em especial no duodeno; em contrapartida, os mecanismos de transporte ativo tanto para a cobalamina quanto para os ácidos biliares estão presentes apenas no íleo. Por conseguinte, em um indivíduo que, há vários anos, foi submetido a uma ressecção intestinal, cujos detalhes não estão atualmente disponíveis, uma apresentação com evidências de má absorção de cálcio, ácido fólico e/ou ferro, porém sem deficiência de cobalamina, torna provável uma ressecção prévia do duodeno e jejuno proximal, e não do íleo.

Alguns nutrientes – por exemplo, glicose, aminoácidos e lipídeos – são absorvidos em todo o intestino delgado, embora a sua velocidade de absorção seja maior nos segmentos proximais do que nos distais. Entretanto, após ressecção segmentar do intestino delgado, os segmentos restantes sofrem uma "adaptação" tanto morfológica quanto funcional destinada a acelerar a absorção. Essa adaptação é secundária à presença de nutrientes luminais e de estímulos hormonais e pode não ser completa nos humanos durante vários meses após a ressecção. A adaptação é de importância crítica para a sobrevida dos indivíduos que foram submetidos a ressecção maciça do intestino delgado e/ou do cólon.

Costuma ser bastante difícil estabelecer a presença de esteatorreia e identificar sua causa específica. O "padrão-ouro" continua sendo a determinação quantitativa da gordura fecal. Em bases práticas, as coletas de fezes são sempre difíceis e, com frequência, incompletas, visto que ninguém quer manusear fezes. Um teste qualitativo – a coloração pelo Sudan III – está disponível há muito tempo para documentar a ocorrência de aumento da gordura fecal. Esse teste é rápido e barato; no entanto, por se tratar de um teste qualitativo, não estabelece o grau de má absorção das gorduras e deve ser utilizado de preferência como estudo preliminar de rastreamento. Muitos dos exames de sangue, respiratórios e isotópicos que foram desenvolvidos (1) não medem diretamente a absorção de gordura; (2) exibem excelente sensibilidade quando a esteatorreia é óbvia e grave, porém baixa sensibilidade quando a esteatorreia é discreta (p. ex., determinações da quimiotripsina e elastase nas fezes, que podem diferenciar potencialmente a etiologia pancreática da esteatorreia das etiologias não pancreáticas); ou (3) não conseguiram sobreviver à transição do laboratório de pesquisa para a aplicação comercial.

Entretanto, os exames laboratoriais de rotina (i.e., hemograma completo, tempo de protrombina, determinação das proteínas séricas, fosfatase alcalina) podem sugerir a presença de depleção de nutrientes da dieta, particularmente deficiências de ferro, folato, cobalamina e vitaminas D e K. Outros exames incluem a determinação dos níveis séricos de caroteno, colesterol, albumina, ferro, folato e cobalamina. O nível sérico de caroteno também pode estar reduzido quando o consumo dietético de vegetais folhosos é precário.

Se houver suspeita de esteatorreia e/ou alteração na absorção de outros nutrientes, a anamnese, as observações clínicas e os exames laboratoriais podem ajudar a detectar a deficiência de um nutriente, em particular de uma vitamina lipossolúvel (A, D, E, ou K). Portanto, evidências de doença óssea metabólica com concentrações elevadas de fosfatase alcalina e/ou níveis séricos reduzidos de cálcio sugerem má absorção de vitamina D. A deficiência de vitamina K é sugerida pelo prolongamento do tempo de protrombina em um indivíduo sem doença hepática que não está tomando anticoagulantes. A anemia macrocítica requer uma avaliação quanto à possibilidade de má absorção de cobalamina ou de ácido fólico. A anemia ferropriva na ausência de sangramento oculto do trato gastrintestinal em um homem ou em uma mulher que não está menstruando requer uma avaliação para má absorção de ferro e exclusão da possibilidade de doença celíaca, visto que o ferro é absorvido exclusivamente na parte proximal do intestino delgado.

Todavia, algumas vezes, é preciso obter uma coleta de fezes quantitativa programada (72 horas), de preferência com uma dieta definida, para determinar o conteúdo de gordura fecal e estabelecer o diagnóstico de esteatorreia. A presença de esteatorreia torna necessária uma avaliação adicional destinada a estabelecer o(s) processo(s) fisiopatológico(s) responsável(eis) pelo defeito na digestão/absorção de lipídeos dietéticos **(Quadro 349.4)**. Outros exames incluem o teste de Schilling **(Cap. 350e)**, o teste de D-xilose, a biópsia de mucosa duodenal, o exame radiológico do intestino delgado e provas de função pancreática exócrina.

TESTE DE SCHILLING

Esse teste **(Cap. 350e)** é realizado para estabelecer a causa de má absorção de cobalamina. A compreensão da fisiologia e da fisiopatologia da absorção de cobalamina é muito valiosa, aumentando o entendimento dos aspectos da função gástrica, pancreática e ileal. Infelizmente, o teste de Schilling não está mais disponível comercialmente nos EUA há alguns anos.

TESTE DE D-XILOSE URINÁRIA

O teste da D-xilose urinária para a absorção de carboidratos proporciona uma avaliação da função da mucosa da parte proximal do intestino delgado. A D-xilose, que é uma pentose, é absorvida quase exclusivamente na parte proximal do intestino delgado. Em geral, o teste de D-xilose consiste na administração de 25 g de D-xilose e na coleta de urina por um período de 5 horas. A obtenção de um resultado anormal (excreção de <4,5 g) reflete sobretudo a presença de doença da mucosa duodenal/jejunal. O teste da D-xilose também pode ser anormal nos pacientes com síndrome da alça cega (em razão principalmente de uma mucosa intestinal anormal) e, como exame falso-positivo, nos pacientes com grandes acúmulos de líquido no terceiro espaço (i.e., ascite, líquido pleural). A facilidade de obter uma biópsia da mucosa do intestino delgado por endoscopia e a taxa de resultados falso-negativos do teste da D-xilose levaram a grande redução em sua utilização. Quando há suspeita de doença da mucosa do intestino delgado, deve-se efetuar uma biópsia dessa mucosa.

EXAME RADIOLÓGICO

O exame radiológico do intestino delgado com a utilização de contraste baritado (seriografia ou trânsito intestinal) pode proporcionar importante informação na avaliação do paciente com má absorção presumida ou suspeitada. Esse exame é mais realizado em combinação com um exame do esôfago, estômago e bulbo duodenal. Como se administra ao paciente uma quantidade insuficiente de bário para possibilitar um exame adequado da mucosa do intestino delgado, particularmente no íleo, muitos radiologistas gastrintestinais alteram o procedimento, realizando uma seriografia do intestino delgado, na qual se administra uma grande quantidade de bário por via oral, sem exame concomitante do esôfago e do estômago, ou uma enteróclise, na qual se introduz uma grande quantidade de bário no duodeno por um tubo colocado sob orientação fluoroscópica. Além disso, muitas das características diagnósticas descritas inicialmente pelos radiologistas a fim de indicar a presença de doença do intestino delgado (p. ex., floculação, segmentação) são observadas apenas raramente com as atuais suspensões de bário. Não obstante, em mãos habilidosas, o exame com contraste baritado do intestino delgado pode proporcionar informação muito importante. Por exemplo, na presença de doença extensa da mucosa, pode-se visualizar uma dilatação do intestino como diluição do bário, devido à secreção aumentada de líquido intestinal **(Fig. 349.3)**. Um exame baritado normal *não* exclui a possibilidade de doença do intestino delgado. Todavia, uma seriografia do intestino delgado continua sendo útil na pesquisa de anormalidades anatômicas, como estenoses e fístulas (conforme observado na doença de Crohn) ou síndrome da alça cega (p. ex., múltiplos divertículos jejunais), e na definição da extensão de uma ressecção cirúrgica prévia. Outros exames de imagem que avaliam a integridade da morfologia do intestino delgado são a enterografia por TC e a enterografia por ressonância magnética. A endoscopia com cápsula e a endoscopia com balão duplo são outros exames complementares úteis na avaliação diagnóstica de uma patologia do intestino delgado.

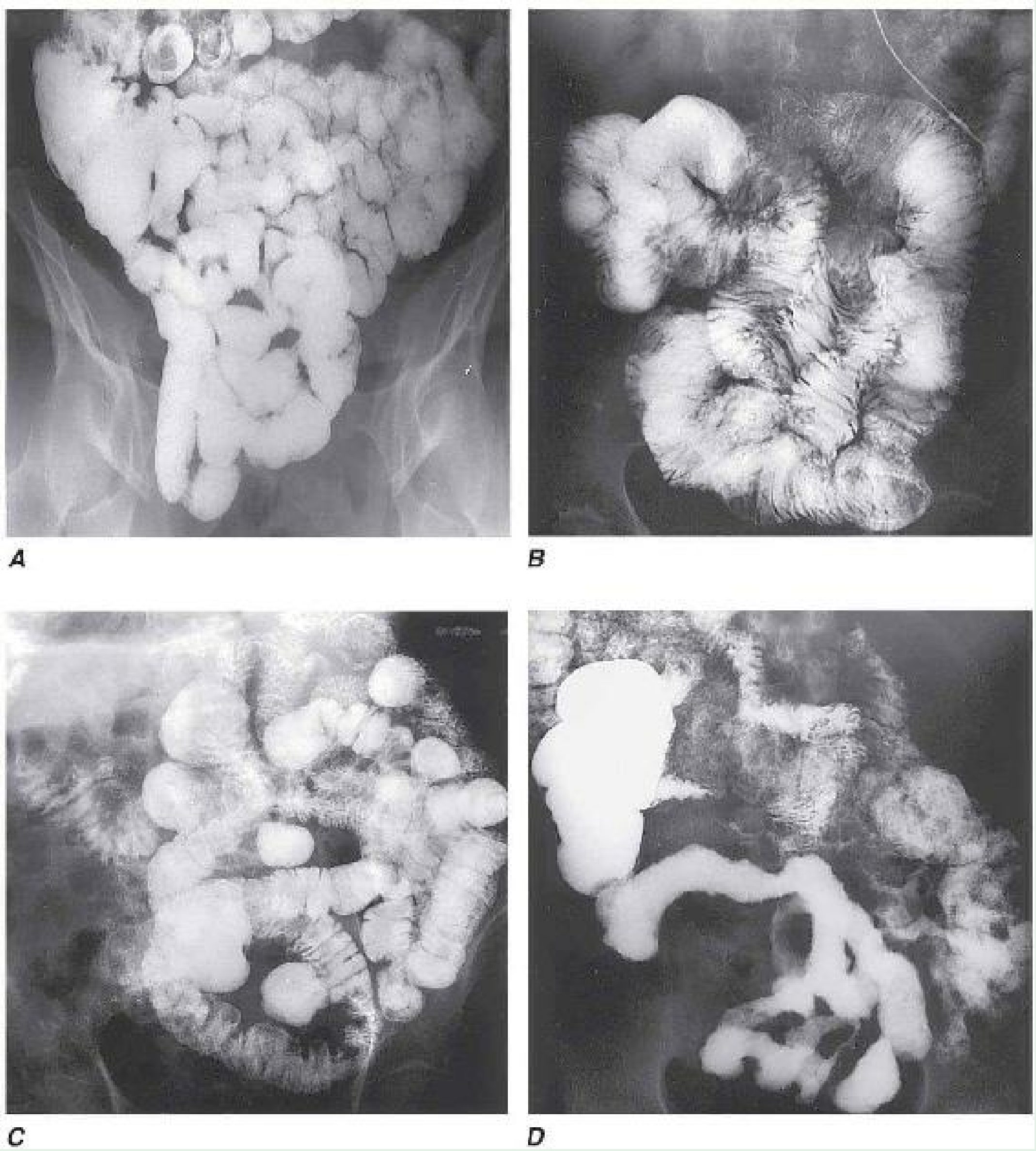

FIGURA 349.3 **Exames radiológicos do intestino delgado com contraste baritado.** ***A.*** Indivíduo normal. ***B.*** Espru celíaco. ***C.*** Diverticulose jejunal. ***D.*** Doença de Crohn. *(Cortesia de Morton Burrell, MD, Yale University, com autorização.)*

BIÓPSIA DA MUCOSA DO INTESTINO DELGADO

É essencial realizar uma biópsia do intestino delgado na avaliação de um paciente com esteatorreia ou diarreia crônica documentadas (i.e., com duração >3 semanas) (Cap. 55). A pronta disponibilidade de equipamento endoscópico para examinar o estômago e o duodeno levou a seu uso quase uniforme como método preferido para obtenção de material histológico da mucosa da parte proximal do intestino delgado. As indicações primárias para uma biópsia do intestino delgado são (1) avaliação de um paciente com esteatorreia documentada ou suspeitada ou com diarreia crônica e (2) anormalidades difusas ou focais do intestino delgado definidas em uma seriografia intestinal. As lesões identificadas na biópsia do intestino delgado podem ser classificadas em três categorias (Quadro 349.6):

QUADRO 349.6 DOENÇAS QUE PODEM SER DIAGNOSTICADAS POR BIÓPSIAS DAS MUCOSAS DO INTESTINO DELGADO

Lesões	Achados patológicos
Difusas, específicas	
Doença de Whipple	A lâmina própria inclui macrófagos contendo material positivo na coloração pelo ácido periódico de Schiff
Agamaglobulinemia	Ausência de células plasmáticas; vilosidades normais ou ausentes (“mucosa plana”)
Abetalipoproteinemia	Vilosidades normais; células epiteliais vacuoladas com gordura no período pós-prandial
Irregulares, específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas na lâmina própria e na submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vilosidades claviformes
Gastrenterite eosinofílica	Infiltração eosinofílica da lâmina própria e da mucosa
Amiloidose	Depósito de amiloide
Doença de Crohn	Granulomas não caseosos
Infecção por um ou mais microrganismos (ver texto)	Microrganismos específicos
Mastocitose	Infiltração da lâmina própria por mastócitos
Difusas, inespecíficas	
Doença celíaca	Vilosidades curtas ou ausentes; infiltrado mononuclear; dano das células epiteliais; hipertrofia das criptas
Espru tropical	Semelhante à doença celíaca
Supercrescimento bacteriano	Dano irregular das vilosidades; infiltração de linfócitos
Deficiência de folato	Vilosidades curtas; mitose aumentada nas criptas; megalocitose
Deficiência de vitamina B_{12}	Semelhantes à deficiência de folato
Enterite actínica	Semelhantes à deficiência de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceração mucosa e erosão induzida por ácido
Desnutrição proteico-calórica	Atrofia vilosa; supercrescimento bacteriano secundário
Enterite induzida por fármacos	Histologia variável

1. *Lesões difusas e específicas.* Relativamente poucas doenças associadas a uma alteração na absorção de nutrientes apresentam anormalidades histopatológicas específicas na biópsia da mucosa do intestino delgado, e essas doenças são incomuns. A *doença de Whipple* caracteriza-se pela presença de macrófagos

com coloração positiva para ácido periódico de Schiff (PAS) na lâmina própria; os bacilos que também estão presentes podem exigir um exame com microscopia eletrônica para a sua identificação **(Fig. 349.4)**. A *abetalipoproteinemia* caracteriza-se por um aspecto normal da mucosa, exceto pela presença de células absortivas mucosas que contêm lipídeos no período pós-prandial e que desaparecem após um período prolongado de ingestão isenta de gordura ou de jejum. A *deficiência de imunoglobulina* está associada a uma variedade de achados histopatológicos na biópsia de mucosa do intestino delgado. O elemento característico é a ausência ou redução substancial no número de plasmócitos na lâmina própria; a arquitetura da mucosa pode ser perfeitamente normal ou plana (i.e., atrofia vilosa). Como os pacientes com deficiência de imunoglobulina costumam estar infectados por *Giardia lamblia*, pode-se observar também a presença de trofozoítas de *Giardia* na biópsia.

2. *Lesões específicas irregulares.* Várias doenças apresentam uma mucosa anormal do intestino delgado com distribuição irregular. Em consequência, as amostras de biópsia obtidas de modo aleatório ou na ausência de anormalidades visualizadas por endoscopia podem não revelar características diagnósticas. O *linfoma intestinal* pode ser algumas vezes diagnosticado a partir de uma biópsia de mucosa pela identificação de células de linfoma malignas na lâmina própria e na submucosa **(Cap. 134)**. A presença de linfáticos dilatados na submucosa e, algumas vezes, na lâmina própria indica *linfangiectasia* associada a hipoproteinemia em consequência da perda de proteínas no intestino. A *gastrenterite eosinofílica* engloba um grupo heterogêneo de distúrbios com um espectro de apresentações e sintomas, com infiltrado eosinofílico da lâmina própria, com ou sem eosinofilia periférica. A natureza irregular do infiltrado e a sua presença na submucosa em geral levam a uma ausência de achados histopatológicos na biópsia de mucosa. Como o comprometimento do duodeno na *doença de Crohn* também é submucoso e não necessariamente contínuo, as biópsias de mucosa não constituem a abordagem mais direta para o diagnóstico de doença de Crohn duodenal **(Cap. 351)**. A deposição de amiloide pode ser identificada pela coloração com Vermelho-Congo em alguns pacientes com *amiloidose* que acomete o duodeno **(Cap. 136)**.
3. *Lesões inespecíficas difusas.* A *doença celíaca* manifesta-se por um aspecto característico da mucosa na biópsia de mucosa duodenal/jejunal proximal que *não* é diagnóstico da doença. O diagnóstico de doença celíaca é estabelecido pela resposta clínica, histológica e imunológica a uma dieta sem glúten. O *espru tropical* (ver adiante) está associado a achados histológicos semelhantes àqueles da doença celíaca após exposição a regiões tropicais ou subtropicais, mas não

responde à restrição do glúten, e, na maioria das vezes, os sintomas melhoram com a administração de antibióticos e folato.

Vários microrganismos podem ser identificados em amostras de biópsia do intestino delgado, estabelecendo um diagnóstico correto. Algumas vezes, a biópsia é realizada especificamente para o diagnóstico de infecção (p. ex., doença de Whipple ou giardíase). Na maioria das outras circunstâncias, a infecção é detectada de modo incidental durante a pesquisa de diarreia ou outros sintomas abdominais. Muitas dessas infecções ocorrem em pacientes imunocomprometidos com diarreia; os agentes etiológicos incluem *Cryptosporidium, Isospora belli,* microsporídeos, *Cyclospora, Toxoplasma*, citomegalovírus, adenovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *G. lamblia.* Nos pacientes imunocomprometidos, quando são observados microrganismos do gênero *Candida, Aspergillus, Cryptococcus* ou *Histoplasma* na biópsia duodenal, a sua presença costuma refletir uma infecção sistêmica. Além da doença de Whipple e das infecções no hospedeiro imunocomprometido, a biópsia do intestino delgado raras vezes é usada como principal forma de estabelecer o diagnóstico de infecção. Mesmo a giardíase é mais facilmente diagnosticada pela pesquisa do antígeno nas fezes e/ou aspirado duodenal, e não pela biópsia duodenal.

Os pacientes com esteatorreia necessitam de uma avaliação da *função pancreática exócrina*, que é muitas vezes anormal na pancreatite crônica. O teste da secretina que coleta as secreções pancreáticas por intubação duodenal após a administração intravenosa de secretina constitui o único teste capaz de medir diretamente a função pancreática exócrina, porém só está disponível em alguns centros especializados. As abordagens endoscópicas (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, ultrassonografia endoscópica) proporcionam uma excelente avaliação da anatomia dos ductos pancreáticos, porém *não* avaliam a função exócrina **(Cap. 370)**.

O **Quadro 349.7** fornece um resumo dos resultados do teste de D-xilose, teste de Schilling e biópsia da mucosa do intestino delgado em pacientes com esteatorreia de várias etiologias.

QUADRO 349.7 RESULTADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES NA ESTEATORREIA DE VÁRIAS ETIOLOGIAS

	Teste de D-xilose	Teste de Schilling	Biópsia da mucosa duodenal
Pancreatite crônica	Normal	50% anormal; se for anormal, normaliza-se com tratamento com enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de	Normal ou apenas	Frequentemente anormal; se for anormal,	Em geral

supercrescimento bacteriano	modestamente anormal	normaliza-se após tratamento com antibióticos	normal
Doença ileal	Normal	Anormal	Normal
Doença celíaca	Diminuído	Normal	Anormal: provavelmente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal: "linfáticos dilatados"

ENTIDADES PATOLÓGICAS ESPECÍFICAS

DOENÇA CELÍACA

A *doença celíaca* constitui uma causa comum de má absorção de um ou mais nutrientes. Embora a doença celíaca tenha sido originalmente considerada, em grande parte, uma doença que acomete indivíduos brancos, em particular aqueles de ascendência europeia, observações recentes estabeleceram que se trata de uma doença comum com uma diversidade de manifestações, distribuição mundial e incidência estimada nos EUA de até 1 em cada 113 pessoas. Sua incidência aumentou no decorrer dos últimos 50 anos. A doença celíaca recebeu várias outras designações, incluindo espru não tropical, espru celíaco, doença celíaca do adulto e enteropatia sensível ao glúten. A etiologia da doença celíaca não é conhecida, porém os fatores ambientais, imunológicos e genéticos são importantes. A doença celíaca é considerada uma doença "*iceberg*". Um pequeno número de indivíduos apresenta sintomas clássicos e manifestações relacionadas com a má absorção de nutrientes, juntamente com história natural variada. O início dos sintomas pode ser observado a qualquer momento desde o primeiro ano de vida até a oitava década. Um número muito maior de indivíduos apresenta "doença celíaca atípica", com manifestações que não estão obviamente relacionadas com má absorção intestinal (p. ex., anemia, osteopenia, infertilidade e sintomas neurológicos). Por fim, um número ainda maior de indivíduos apresenta "doença celíaca silenciosa"; essas pessoas são essencialmente assintomáticas, apesar de uma histopatologia do intestino delgado e sorologia anormais (ver adiante).

A característica distintiva da doença celíaca consiste em biópsia anormal do intestino delgado (Fig. 349.4) e resposta do distúrbio (incluindo sintomas e alterações histológicas na biópsia do intestino delgado) à eliminação do glúten da dieta. As alterações histológicas exibem uma variação quanto à sua gravidade da região proximal para a distal do intestino, o que provavelmente reflete a exposição da mucosa intestinal a quantidades variáveis de glúten da dieta. Os sintomas não se correlacionam necessariamente com as alterações histológicas, visto que, em particular, muitos pacientes com diagnóstico recente de doença celíaca podem ser assintomáticos ou podem apresentar apenas sintomas mínimos (em geral na ausência de sintomas gastrintestinais).

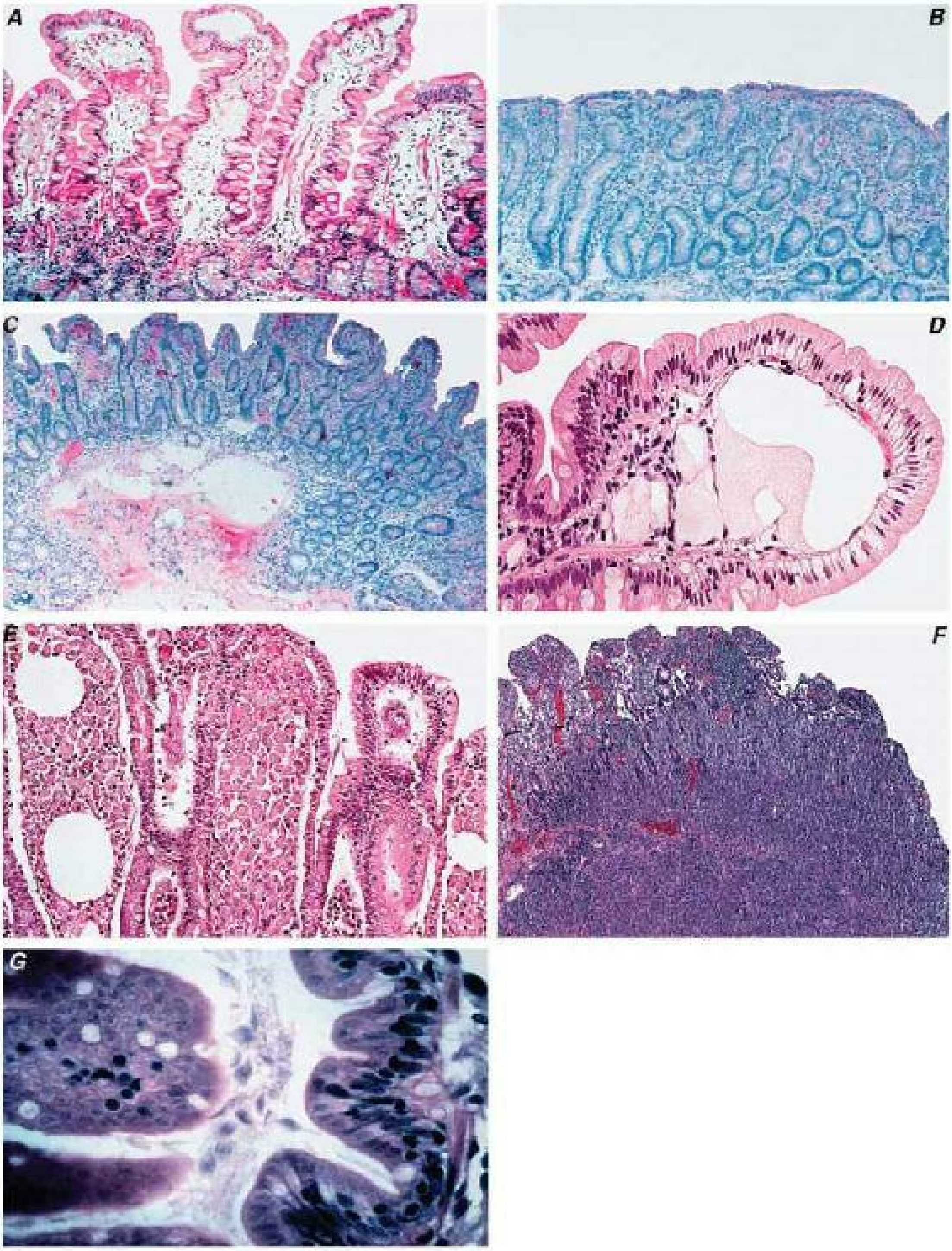

FIGURA 349.4 **Biópsias de mucosas do intestino delgado.** ***A.*** Indivíduo normal. ***B.*** Espru celíaco não tratado. ***C.*** Espru celíaco tratado. ***D.*** Linfangiectasia intestinal. ***E.*** Doença de Whipple. ***F.*** Linfoma. ***G.*** Giardíase. *(Cortesia de Marie Robert, MD, Yale University, com autorização.)*

Os sintomas da doença celíaca podem ter início com a introdução de cereais na dieta de um lactente, apesar de as remissões espontâneas ocorrerem com frequência durante a segunda década da vida e poderem ser permanentes ou reaparecerem após vários anos. Como alternativa, os sintomas da doença celíaca podem tornar-se evidentes pela primeira vez quase em qualquer idade durante todo o transcorrer da vida adulta. Em muitos pacientes ocorrem remissões e exacerbações espontâneas frequentes. Os sintomas variam desde má absorção significativa de vários nutrientes, com diarreia, esteatorreia, perda de peso e as consequências da depleção nutricional (i.e., anemia e doença óssea metabólica), até ausência de quaisquer sintomas gastrintestinais, mas com evidência de depleção de um único nutriente (p. ex., deficiência de ferro ou de folato, osteomalacia, edema devido à perda de proteínas). Em parentes assintomáticos de pacientes com doença celíaca, essa doença foi identificada por biópsia do intestino delgado ou por testes sorológicos (p. ex., anticorpos antiendomisiais, transglutaminase tecidual [tTG], peptídeo gliadina desaminado). A disponibilidade dessas "sorologias celíacas" levou a um aumento substancial no diagnóstico de doença celíaca, e, hoje, esse diagnóstico está sendo estabelecido principalmente em pacientes sem sintomas "clássicos", porém com apresentações atípicas e subclínicas.

Etiologia A etiologia da doença celíaca é desconhecida, porém fatores ambientais, imunológicos e genéticos parecem contribuir para essa doença. Um fator *ambiental* é a associação clara da doença com a gliadina, um componente do glúten que está presente no trigo, na cevada e no centeio. Além do papel da restrição do glúten no tratamento, a instilação de glúten no reto de aspecto normal e no íleo distal de pacientes com doença celíaca resulta em alterações morfológicas dentro de poucas horas.

Um componente *imunológico* na patogênese da doença celíaca é crítico e envolve respostas imunes tanto inatas quanto adaptativas. Verifica-se a presença de anticorpos séricos – anticorpos IgA antigliadina, antiendomisiais e anti-tTG – porém não se sabe se esses anticorpos são primários ou secundários ao dano tecidual. A pesquisa de anticorpo antiendomisial tem uma sensibilidade e especificidade de 90 a 95%; o antígeno reconhecido pelo anticorpo antiendomisial é tTG, que desamina a gliadina, que é apresentada ao HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (ver adiante). A pesquisa dos anticorpos é usada com frequência para identificar pacientes com doença celíaca; os pacientes com esses anticorpos devem ser submetidos a uma biópsia duodenal. Esse autoanticorpo não foi relacionado com um mecanismo patogênico (ou mais) responsável pela doença celíaca. Não obstante, esse anticorpo é útil para se estabelecer a prevalência verdadeira da doença celíaca na população geral. Um ciclo de quatro semanas de tratamento com prednisolona induz uma remissão no paciente com doença celíaca que continua consumindo glúten e transforma a biópsia duodenal anormal "plana" em uma estrutura de aparência mais normal. Além disso, os peptídeos da gliadina interagem com células T específicas de gliadina, que medeiam a lesão tecidual e induzem a liberação de uma ou mais citocinas (p. ex., interferon gama) que provocam lesão tecidual.

Fatores *genéticos* também estão envolvidos na doença celíaca. A incidência de doença celíaca sintomática varia amplamente em diferentes grupos populacionais (alta entre indivíduos brancos, porém baixa entre negros e asiáticos) e alcança 10% entre parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca. Todavia, os testes sorológicos fornecem evidências claras de que a doença celíaca tem distribuição mundial. Além disso, todos os pacientes com doença celíaca expressam o alelo HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, apesar de apenas uma pequena minoria das pessoas que expressam DQ2/DQ8 sofrer de doença celíaca. A ausência de DQ2/DQ8 descarta a possibilidade de diagnóstico dessa doença.

Diagnóstico É necessária uma biópsia do intestino delgado para se estabelecer o diagnóstico de doença celíaca **(Fig. 349.4)**. Deve-se efetuar uma biópsia em pacientes que apresentam sintomas e achados laboratoriais sugestivos de má absorção e/ou deficiência de nutrientes, bem como teste de anticorpo anti-tTG positivo. Como a apresentação da doença celíaca costuma ser sutil, sem evidências francas de má absorção ou de deficiência de nutrientes, é importante ter um limiar relativamente baixo para o desempenho da biópsia. É mais prudente realizar uma biópsia do que solicitar outro teste de absorção intestinal, que pode não ser capaz de descartar completamente ou estabelecer esse diagnóstico.

O diagnóstico de doença celíaca requer a presença de alterações histológicas características na biópsia do intestino delgado, junto com uma resposta clínica e histológica imediata após a instituição de uma dieta sem glúten. Nos casos em que foram detectados anticorpos IgA antiendomisiais ou anti-tTG nos exames sorológicos, eles também devem desaparecer após o início de uma dieta sem glúten. Com o aumento no número de pacientes com diagnóstico de doença celíaca (em sua maior parte, por testes sorológicos), o espectro de alterações histológicas observadas na biópsia duodenal também aumentou e inclui achados que não são tão graves quanto as alterações clássicas mostradas na **Figura 349.4**. As alterações clássicas visualizadas na biópsia duodenal/jejunal restringem-se à mucosa e incluem (1) aumento no número de linfócitos intraepiteliais; (2) ausência ou altura reduzida das vilosidades, produzindo um aspecto plano com aumento da proliferação de células das criptas, resultando em hiperplasia das criptas e perda da estrutura vilosa, com consequente atrofia vilosa, mas não mucosa; (3) aspecto cuboide e núcleos que não exibem mais uma orientação basal nas células epiteliais superficiais; e (4) aumento no número de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria **(Fig. 349.4*B*)**. Apesar de serem característicos da doença celíaca, esses aspectos *não* são diagnósticos, pois um aspecto semelhante pode ser visualizado no espru tropical, na enterite eosinofílica e na intolerância às proteínas do leite em crianças e, ocasionalmente, no linfoma, no supercrescimento bacteriano, na doença de Crohn e no gastrinoma com hipersecreção ácida. Todavia, um aspecto histológico característico que se normaliza após o início de uma dieta sem glúten estabelece o diagnóstico de doença celíaca **(Fig. 349.4*C*)**. A readministração de glúten, com ou sem biópsia adicional do intestino delgado, não é necessária.

Diversos pacientes exibem *sensibilidade ao glúten*, isto é, apresentam sintomas gastrintestinais que respondem à restrição de glúten, porém não são portadores de doença celíaca. A base dessa sensibilidade ao glúten não é conhecida.

Ausência de resposta à restrição do glúten A causa mais comum de persistência de sintomas em um paciente que satisfaz todos os critérios para o diagnóstico de doença celíaca é a *ingestão continuada de glúten*. Esta substância é ubíqua, e é necessário fazer esforços significativos para excluir todo o glúten da dieta. O uso de arroz no lugar da farinha de trigo é extremamente útil, e vários grupos de apoio proporcionam uma ajuda importante aos pacientes com doença celíaca e às suas famílias. Mais de 90% dos pacientes que exibem os achados característicos de doença celíaca responderão à restrição completa do glúten da dieta. Os demais pacientes constituem um grupo heterogêneo (cuja condição costuma ser denominada *doença celíaca refratária* ou *espru refratário*), o qual inclui alguns pacientes que (1) respondem à restrição de outras proteínas da dieta (p. ex., soja); (2) respondem ao tratamento com glicocorticoides; (3) são “temporários” (i.e., cujos achados clínicos e morfológicos desaparecem depois de vários meses ou anos); ou (4) não respondem a todas as medidas e apresentam uma evolução fatal, com ou sem complicações documentadas da doença celíaca, como desenvolvimento de linfoma intestinal de células T ou enteropatia autoimune.

Abordagens terapêuticas que não incluem uma dieta sem glúten estão sendo elaboradas e incluem o uso de peptidases para inativar os peptídeos de gliadina tóxicos e de pequenas moléculas para bloquear a captação de peptídeo tóxico ao longo das junções estreitas do intestino.

Mecanismo da diarreia A diarreia da doença celíaca tem vários mecanismos patogênicos. A diarreia pode ser secundária à (1) esteatorreia, que representa essencialmente o resultado de alterações na função da mucosa jejunal; (2) deficiência de lactase secundária, uma consequência das mudanças na função enzimática da borda em escova jejunal; (3) má absorção de ácidos biliares, resultando em secreção de líquidos induzida por ácidos biliares no cólon (nos casos com doença mais extensa que acomete o íleo); e (4) secreção de líquidos endógenos que resulta de hiperplasia das criptas. Os pacientes com doença celíaca que apresentam comprometimento mais grave podem ter uma melhora temporária com *restrição de lactose e de gordura da dieta* enquanto são aguardados os efeitos totais da restrição total de glúten, que constitui a terapia primária.

Doenças associadas A doença celíaca está associada a dermatite herpetiforme (DH), porém tal associação ainda não foi explicada. Os pacientes com DH apresentam lesões papulovesiculosas características que respondem à dapsona. Quase todos os pacientes com DH exibem alterações histológicas no intestino delgado compatíveis com doença celíaca, mas em geral com uma distribuição muito mais leve e menos difusa. A maioria dos pacientes com DH relata sintomas gastrintestinais leves ou ausentes. Por outro lado, relativamente poucos pacientes com doença celíaca apresentam DH.

A doença celíaca está associada também com diabetes melito tipo 1, deficiência de IgA, síndrome de Down e síndrome de Turner. A importância clínica da associação com diabetes melito é a de que, embora a diarreia aquosa intensa sem evidência de má absorção seja mais frequentemente diagnosticada como "diarreia diabética" **(Cap. 417)**, a pesquisa de anticorpos antiendomisiais e/ou a biópsia do intestino delgado devem ser consideradas para descartar a possibilidade de doença celíaca.

Complicações A complicação mais importante da doença celíaca é o surgimento de câncer. A incidência de neoplasias tanto gastrintestinais quanto não gastrintestinais, bem como a do linfoma intestinal, apresenta-se elevada entre pacientes com doença celíaca. Por motivos inexplicados, a frequência de linfoma nos pacientes com doença celíaca é mais alta na Irlanda e no Reino Unido do que nos EUA. A possibilidade da existência de um linfoma deve ser considerada sempre que um paciente com doença celíaca que até então vinha evoluindo muito bem com uma dieta sem glúten não consegue mais responder à restrição de glúten, ou quando um paciente que se apresenta com características clínicas e histológicas compatíveis com doença celíaca não responde a uma dieta sem glúten. Outras complicações da doença celíaca incluem o surgimento de ulceração intestinal independente de linfoma e o denominado espru refratário (ver anteriormente) e espru colagenoso. No *espru colagenoso*, existe uma camada de material semelhante ao colágeno abaixo da membrana basal; os pacientes com espru colagenoso em geral não respondem a uma dieta sem glúten e, com frequência, apresentam prognóstico ruim.

ESPRU TROPICAL

O *espru tropical* é uma síndrome pouco compreendida que afeta tanto expatriados quanto nativos em certas áreas tropicais, mas não em todas, e que se manifesta por diarreia crônica, esteatorreia, perda de peso e deficiências nutricionais, incluindo deficiências tanto de folato quanto de cobalamina. A doença acomete 5 a 10% da população em algumas regiões tropicais.

A diarreia crônica em um ambiente tropical é mais frequentemente causada por agentes infecciosos, incluindo *G. lamblia, Yersinia enterocolitica, C. difficile, Cryptosporidium parvum* e *Cyclospora cayetanensis.* O espru tropical não deve ser cogitado como possível diagnóstico até que a presença de cistos e trofozoítas tenha sido excluída em três amostras fecais. **As infecções crônicas do trato gastrintestinal e a diarreia em pacientes com ou sem Aids são discutidas nos Capítulos 160, 161 e 226.**

A mucosa do intestino delgado em indivíduos que vivem em áreas tropicais não é idêntica àquela dos indivíduos que residem em climas temperados. Em indivíduos residentes em áreas tropicais, as biópsias revelam uma alteração discreta da arquitetura vilosa, com aumento moderado das células mononucleares na lâmina própria que, em certas ocasiões, pode ser tão acentuado quanto aquele observado na doença celíaca. Essas alterações são observadas tanto em residentes nativos quanto em expatriados que vivem em regiões tropicais e estão geralmente associadas a ligeiras reduções na função absortiva, mas revertem ao "normal" quando o indivíduo se desloca ou retorna para uma área temperada. Alguns pesquisadores sugeriram que as alterações observadas na enteropatia tropical e no espru tropical representam diferentes extremos do espectro de uma única entidade, embora faltem evidências convincentes para sustentar esse conceito.

Etiologia Como o espru tropical responde a antibióticos, o consenso estabelece que esta doença pode ser causada por um ou mais agentes infecciosos. Não obstante, a etiologia e a patogênese do espru tropical são obscuras. Primeiro, sua ocorrência não se distribui de maneira uniforme em todas as áreas tropicais; pelo contrário, o espru tropical é encontrado em localizações específicas, incluindo o sul da Índia, Filipinas e várias ilhas do Caribe (p. ex., Porto Rico, Haiti), mas é observado raramente na África, na Jamaica ou no Sudeste Asiático. Segundo, alguns indivíduos só terão sintomas de espru tropical muito tempo após terem deixado uma área endêmica. Por esse motivo, a doença celíaca (com frequência designada como espru celíaco) foi originalmente denominada *espru não tropical* para diferenciá-la do espru tropical. Terceiro, vários microrganismos foram identificados no aspirado jejunal com relativamente pouca consistência entre os estudos. *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* ou *E. coli* foram implicados em alguns estudos de espru tropical, enquanto outros estudos apontaram para um possível papel de uma toxina produzida por uma ou mais dessas bactérias. Quarto, a incidência de espru tropical parece ter diminuído de modo substancial durante as últimas duas ou três décadas, talvez como consequência de melhores condições de saneamento em muitos países tropicais naquela época. Algumas autoridades especularam que a ocorrência reduzida pode ser atribuída ao uso mais extenso de antibióticos na diarreia aguda, em particular nas pessoas de países temperados que viajam para áreas tropicais. Quinto, o papel da deficiência de ácido fólico na patogênese do espru tropical deve ser esclarecido. O ácido fólico é absorvido exclusivamente no duodeno e no jejuno proximal, e a maioria dos pacientes com espru tropical tem evidências de má absorção e depleção de folato. Embora a deficiência de folato possa causar alterações na mucosa do intestino delgado, que não são corrigidas com reposição de folato, vários estudos anteriores, relatando uma possível cura do espru tropical com ácido fólico, não forneceram qualquer explicação para a "agressão" inicialmente responsável pela má absorção de folato.

O padrão clínico do espru tropical varia em diferentes áreas do mundo (p. ex., Índia *versus* Porto Rico). Com certa frequência, os indivíduos no sul da Índia relatam inicialmente a ocorrência de enterite aguda antes do aparecimento de esteatorreia e má absorção. Em contrapartida, em Porto Rico, observa-se um início mais insidioso dos sintomas, bem como uma resposta mais notável aos antibióticos, em comparação com algumas outras áreas. O espru tropical em diferentes áreas do mundo pode não ser a mesma doença, e entidades clínicas semelhantes podem apresentar etiologias diferentes.

Diagnóstico O diagnóstico de espru tropical baseia-se, de preferência, em uma biópsia anormal da mucosa do intestino delgado em um indivíduo com diarreia crônica e evidências de má absorção que está residindo ou que viveu recentemente em um país tropical. A biópsia do intestino delgado no espru tropical não apresenta características patognomônicas, porém é semelhante e, com frequência, pode ser indiferenciável da biópsia observada na doença celíaca **(Fig. 349.4)**. A amostra de biópsia no espru tropical revela uma menor alteração da arquitetura vilosa e maior infiltrado de células mononucleares na lâmina própria. Diferentemente da doença celíaca, as características histológicas do espru tropical manifestam-se com grau semelhante de intensidade ao longo de todo o intestino delgado, e a instituição de uma dieta sem glúten não resulta em melhora clínica ou histológica no espru tropical.

TRATAMENTO ESPRU TROPICAL

Os antibióticos de largo espectro e o ácido fólico são curativos com mais frequência, sobretudo quando o paciente deixa a área tropical e a ela não retorna. As tetraciclinas devem ser usadas por até 6 meses e podem estar associadas a uma melhora em 1 a 2 semanas. O ácido fólico isoladamente induz remissão hematológica, bem como melhora do apetite, ganho de peso e algumas alterações morfológicas na biópsia do intestino delgado. Em razão da acentuada deficiência de folato, o ácido fólico é administrado mais frequentemente com antibióticos.

SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

A *síndrome do intestino curto* é um termo descritivo para referir-se aos inúmeros problemas clínicos que surgem após ressecção de comprimentos variáveis do intestino delgado ou, em raras ocasiões, que são congênitos (p. ex., doença de inclusão microvilosa). Os fatores que determinam tanto o tipo quanto o grau de sintomas incluem (1) o segmento específico (jejuno *versus* íleo) ressecado; (2) o comprimento do segmento ressecado, (3) a integridade da papila ileal; (4) se foi realizada também alguma remoção do intestino grosso; (5) doença residual no intestino delgado e/ou no intestino grosso restante (p. ex., doença de Crohn, doença da artéria mesentérica) e (6) o grau de adaptação no intestino restante. Pode ocorrer síndrome do intestino curto em indivíduos de qualquer idade, desde recém-nascidos até indivíduos idosos.

Três situações diferentes em adultos exigem ressecção intestinal: (1) doença vascular mesentérica, incluindo aterosclerose, fenômenos trombóticos e vasculite; (2) doença primária da mucosa e da submucosa (p. ex., doença de Crohn); e (3) cirurgias sem doença preexistente do intestino delgado (p. ex., após traumatismo).

Após a ressecção do intestino delgado, o segmento residual sofre adaptação tanto na sua estrutura quanto na sua função que pode durar até 6 a 12 meses. A ingestão continuada de nutrientes e calorias é necessária para estimular a adaptação por meio de contato direto com a mucosa intestinal, a liberação de um ou mais hormônios intestinais e secreções pancreáticas e biliares. Assim sendo, a nutrição enteral com administração de calorias deve ser continuada, especialmente no período pós-operatório imediato, até mesmo quando foi realizada uma extensa ressecção intestinal que torna necessária a nutrição parenteral (NP). A capacidade subsequente desses pacientes de absorver nutrientes não será conhecida por vários meses, até que a adaptação seja completa.

Vários fatores, além da ausência de mucosa intestinal (necessária para a absorção de lipídeos, líquidos e eletrólitos), contribuem para a diarreia e a esteatorreia nesses pacientes. A remoção do íleo e em especial da papila ileal está frequentemente associada a uma diarreia mais acentuada que a ressecção jejunal. Na ausência de parte do íleo ou de toda a sua extensão, a diarreia pode ser causada por um aumento dos ácidos biliares que entram no cólon; esses ácidos estimulam a secreção colônica de líquidos e eletrólitos. A ausência da papila ileal também está associada a uma redução no tempo de trânsito intestinal e supercrescimento bacteriano no cólon. A presença do cólon (ou de grande parte dele) está associada à ocorrência de diarreia substancialmente menor e a uma menor probabilidade de *insuficiência intestinal* (incapacidade de manter a nutrição sem suporte parenteral) em consequência da fermentação dos carboidratos não absorvidos em AGCC. Esses últimos são absorvidos no cólon e estimulam a absorção de Na e água, melhorando o equilíbrio hídrico global. A intolerância à lactose em consequência da remoção da mucosa que contém lactase, assim como a hipersecreção gástrica, também podem contribuir para a diarreia.

Além da diarreia e/ou da esteatorreia, também se observa uma variedade de sintomas não intestinais em alguns pacientes. A frequência de cálculos renais de oxalato de cálcio aumenta de forma significativa em pacientes submetidos a ressecção do intestino delgado e que apresentam cólon intacto; essa maior frequência deve-se a um aumento na absorção de oxalato pelo intestino grosso, com *hiperoxalúria entérica* subsequente. Foram sugeridos dois mecanismos possíveis para o aumento na absorção de oxalato no cólon: (1) ácidos biliares e ácidos graxos aumentados, que aumentam a permeabilidade da mucosa colônica, resultando em maior absorção de oxalato; e (2) aumento dos ácidos graxos que se ligam ao cálcio, resultando em maior quantidade de oxalato solúvel que, em seguida, é absorvido. Como relativamente poucos alimentos apresentam alto conteúdo de oxalato (p. ex., espinafre, ruibarbo, chá), as restrições dietéticas isoladamente não constituem um tratamento adequado. A colestiramina (uma resina de ligação aniônica) e o cálcio demonstraram ser úteis para reduzir a hiperoxalúria. De modo semelhante, um aumento nos cálculos biliares de colesterol está relacionado com diminuição no tamanho do reservatório de ácidos biliares, o que resulta na geração de supersaturação de colesterol na bile da vesícula biliar. A hipersecreção gástrica de ácido ocorre em muitos pacientes após grandes ressecções do intestino delgado. A etiologia é obscura, mas pode estar relacionada com uma inibição hormonal reduzida da secreção ácida ou com maiores níveis de gastrina decorrentes do catabolismo reduzido da gastrina circulante pelo intestino delgado. A secreção de ácido gástrico resultante pode ser um fator importante que contribui para a diarreia e a esteatorreia. Um pH reduzido no duodeno pode inativar a lipase pancreática e/ou acarretar a precipitação dos ácidos biliares duodenais, aumentando assim a esteatorreia, enquanto um aumento na secreção gástrica pode induzir uma sobrecarga volêmica em relação à capacidade absortiva reduzida do intestino delgado. A inibição da secreção de ácido gástrico com inibidores da bomba de prótons pode ajudar a reduzir a diarreia e a esteatorreia, porém apenas nos primeiros 6 meses.

TRATAMENTO SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

O tratamento da síndrome do intestino curto depende da intensidade dos sintomas e se o indivíduo é capaz de manter um equilíbrio calórico e eletrolítico apenas com a ingestão oral. O tratamento inicial inclui a utilização criteriosa de opiáceos (incluindo codeína) para reduzir o volume fecal e estabelecer uma dieta efetiva. Se o cólon estiver *in situ*, a dieta inicial deve ser pobre em gorduras e rica em carboidratos, a fim de reduzir ao máximo a diarreia em consequência da estimulação da secreção colônica de líquidos pelos ácidos graxos. Deve-se tentar também um tratamento com TCM (ver **Quadro 349.3**), dieta pobre em lactose e várias dietas contendo fibras solúveis. Na ausência de papila ileal, a possibilidade de supercrescimento bacteriano deve ser considerada e tratada. Se a hipersecreção de ácido gástrico estiver contribuindo para a diarreia e a esteatorreia, poderá ser útil um inibidor da bomba de prótons. Em geral, nenhuma dessas abordagens terapêuticas proporciona uma solução imediata, porém cada uma delas pode contribuir para a redução da diarreia incapacitante.

O estado do paciente em termos de vitaminas e minerais também deve ser monitorado; deve-se iniciar terapia de reposição, quando indicada. Vitaminas lipossolúveis, folato, cobalamina, cálcio, ferro, magnésio e zinco são os fatores mais importantes a serem monitorados de modo regular. Se essas abordagens não forem bem-sucedidas, a NP domiciliar constitui uma terapia bem-estabelecida que pode ser mantida por muitos anos. O transplante de intestino delgado está sendo estabelecido como possível abordagem para indivíduos com ressecção intestinal extensa que não podem ser mantidos sem NP – isto é, aqueles com insuficiência intestinal. Um análogo recombinante do peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2; teduglutida) foi aprovado para uso em pacientes com síndrome do intestino curto dependente de NP, com base na sua capacidade de aumentar o crescimento intestinal e melhorar a absorção.

SÍNDROMES DE SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO

As *síndromes de supercrescimento bacteriano* compreendem um grupo de distúrbios com diarreia, esteatorreia e anemia macrocítica, cuja característica comum é a proliferação de bactérias do tipo colônicas no intestino delgado. Essa proliferação bacteriana é decorrente da estase causada por peristalse alterada (*estase funcional*), de alterações na anatomia intestinal (*estase anatômica*) ou de uma comunicação direta entre os intestinos delgado e grosso. Essas condições foram denominadas também *síndrome do intestino estagnante* ou *síndrome da alça cega.*

Patogênese As manifestações das síndromes de supercrescimento bacteriano representam uma consequência direta da presença de maiores quantidades de bactérias da flora do tipo colônica, como aquela representada por *E. coli* ou *Bacteroides*, no intestino delgado. A *anemia macrocítica* é causada pela deficiência de cobalamina, e não de folato. A maioria das bactérias necessita de cobalamina para o seu crescimento, e as concentrações cada vez maiores de bactérias esgotam as quantidades relativamente pequenas de cobalamina da dieta. A *esteatorreia* é causada pela formação prejudicada de micelas em função de uma concentração intraduodenal reduzida de ácidos biliares conjugados e da presença de ácidos biliares não conjugados. Certas bactérias, incluindo *Bacteroides*, desconjugam os ácidos biliares conjugados a ácidos biliares não conjugados. Os ácidos biliares não conjugados são absorvidos mais rapidamente do que os ácidos biliares conjugados; em consequência, a concentração intraduodenal de ácidos biliares apresenta-se reduzida. Além disso, a CMC dos ácidos biliares não conjugados é mais alta que a dos ácidos biliares conjugados, resultando em diminuição da formação de micelas. A *diarreia* deve-se, pelo menos em parte, à esteatorreia, quando presente. Todavia, alguns pacientes manifestam diarreia *sem* esteatorreia, e acredita-se que as bactérias de tipo colônico nesses pacientes produzam uma ou mais enterotoxinas responsáveis pela secreção de líquidos e pela diarreia.

Etiologia A etiologia desses diferentes distúrbios é a proliferação bacteriana no lúmen do intestino delgado secundária à estase anatômica ou funcional ou a uma comunicação entre o intestino delgado relativamente estéril e o cólon com seus altos níveis de bactérias aeróbias e anaeróbias. Já foram identificados vários exemplos de estase *anatômica*: (1) um ou mais divertículos (tanto duodenais quanto jejunais) **(Fig. 349.3*C*)**; (2) fístulas e estenoses relacionadas com a doença de Crohn **(Fig. 349.3*D*)**; (3) alça aferente da parte proximal do duodeno após gastrectomia subtotal e gastrojejunostomia; (4) *bypass* do intestino (p. ex., *bypass* jejunoileal para a obesidade); e (5) dilatação no local de anastomose intestinal prévia. Esses distúrbios anatômicos estão associados com frequência à presença de um segmento (ou segmentos) de intestino fora de continuidade com a peristalse propagada, resultando em estase e proliferação bacteriana. As síndromes de supercrescimento bacteriano também podem ocorrer na *ausência* de uma alça cega anatômica quando existe estase *funcional*. O comprometimento da peristalse e o supercrescimento bacteriano na ausência de alça cega ocorrem na esclerodermia, caracterizada por anormalidades da motilidade tanto do esôfago quanto do intestino delgado **(Cap. 382)**. Além disso, pode-se observar o desenvolvimento de estase funcional e supercrescimento bacteriano em associação ao diabetes melito e no intestino delgado, quando existe uma conexão direta entre os intestinos delgado e grosso, incluindo ressecção ileocolônica, ou, em certas ocasiões, após anastomose enterocólica que possibilita a entrada de bactérias no intestino delgado, em consequência do desvio da papila ileal.

Diagnóstico Pode-se suspeitar do diagnóstico devido a uma combinação de baixo nível sérico de cobalamina e nível sérico elevado de folato, pois as bactérias entéricas produzem com frequência compostos do folato que são absorvidos no duodeno. Em condições ideais, as síndromes de supercrescimento bacteriano são diagnosticadas pela demonstração de níveis aumentados de bactérias aeróbias e/ou anaeróbias de tipo colônico em um aspirado jejunal obtido por intubação. Todavia, esse exame especializado raramente está disponível. O teste respiratório de hidrogênio com administração de lactulose (um dissacarídeo não digerível) também tem sido usado para detectar a ocorrência de supercrescimento bacteriano. O teste de Schilling pode diagnosticar a presença de supercrescimento bacteriano (ver **Cap. 350e**), porém não está disponível rotineiramente. Com frequência, o diagnóstico é suspeito clinicamente e confirmado pela resposta do paciente ao tratamento.

TRATAMENTO SÍNDROMES DE SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO

O tratamento primário deve ter como meta, sempre que possível, a correção cirúrgica de uma alça cega anatômica. Na ausência de estase funcional, é importante definir as relações anatômicas responsáveis pela estase e pelo supercrescimento bacteriano. Por exemplo, o supercrescimento bacteriano secundário a estenoses, a um ou mais divertículos ou a uma alça aferente proximal pode ser potencialmente curado pela correção cirúrgica do estado anatômico. Em contrapartida, a estase funcional da esclerodermia ou de certos estados de estase anatômica (p. ex., vários divertículos jejunais) não pode ser corrigida cirurgicamente, e essas condições devem ser tratadas com antibióticos de largo espectro. A tetraciclina costumava ser o fármaco inicial de escolha; entretanto, tendo em vista a resistência cada vez maior, foram empregados outros antibióticos, como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulânico, rifaximina e cefalosporinas. O antibiótico deve ser administrado durante cerca de 3 semanas ou até o desaparecimento dos sintomas. Apesar de a história natural dessas condições ser crônica, os antibióticos não devem ser administrados continuamente. Os sintomas costumam desaparecer 2 a 3 semanas após a antibioticoterapia inicial. O tratamento não precisa ser repetido até haver recidiva dos sintomas. Para as recidivas frequentes, existem várias estratégias de tratamento, porém o uso de antibióticos por 1 semana a cada mês, na presença ou ausência de sintomas, costuma ser mais efetivo.

Infelizmente, a terapia para as síndromes de supercrescimento bacteriano é, em grande parte, empírica, e não há ensaios clínicos disponíveis nos quais se possa basear a tomada de decisões racionais acerca da escolha do antibiótico, da duração do tratamento e/ou da melhor abordagem ao tratamento das recidivas. O supercrescimento bacteriano também pode ocorrer como componente de outra doença crônica, como doença de Crohn, enterite por irradiação ou síndrome do intestino curto. O tratamento do supercrescimento bacteriano nessas circunstâncias não irá curar o problema subjacente, mas poderá ser muito importante no combate de um subgrupo de problemas clínicos que estão relacionados com o supercrescimento bacteriano.

DOENÇA DE WHIPPLE

A doença de Whipple é uma enfermidade multissistêmica crônica associada a diarreia, esteatorreia, perda de peso, artralgias e problemas relacionados com o sistema nervoso central (SNC) e coração, e é causada pela bactéria *Tropheryma whipplei.* Até o advento da identificação de *T. whipplei* pela reação em cadeia da polimerase, a característica distintiva da doença de Whipple era a presença de macrófagos PAS-positivos no intestino delgado **(Fig. 349.4*E*)** e em outros órgãos com evidência de doença.

Etiologia O *T. whipplei*, um pequeno bacilo (50 a 500 nm) Gram-positivo do grupo Actinobacteria, tem baixa virulência, porém alta infectividade. Os sintomas da doença de Whipple são relativamente mínimos em comparação com a carga bacteriana observada em vários tecidos.

Manifestações clínicas O início da doença de Whipple é insidioso e caracteriza-se por diarreia, esteatorreia, dor abdominal, perda de peso, artropatia migratória das grandes articulações e febre, assim como sintomas oftalmológicos e do SNC. A demência é um sintoma relativamente tardio e um sinal de prognóstico extremamente ruim, sobretudo em pacientes que sofrem recidiva após indução de uma remissão com antibióticos. Por motivos inexplicados, a doença ocorre principalmente em homens brancos de meia-idade. Nesses pacientes, acredita-se que a esteatorreia seja secundária a uma lesão da mucosa do intestino delgado e à obstrução linfática em decorrência do número aumentado de macrófagos PAS-positivos na lâmina própria do intestino delgado.

Diagnóstico O diagnóstico de doença de Whipple é sugerido por uma doença multissistêmica em um paciente que apresente diarreia e esteatorreia. A principal abordagem consiste na obtenção de biópsia tecidual do intestino delgado e/ou de outros órgãos que possam estar acometidos (p. ex., fígado, linfonodos, coração, olhos, SNC ou membrana sinovial), tendo em vista os sintomas do paciente. A presença de macrófagos PAS-positivos contendo os pequenos bacilos característicos sugere esse diagnóstico. Todavia, os macrófagos contendo *T. whipplei* podem ser confundidos com macrófagos PAS-positivos contendo o complexo *M. avium*, que pode constituir uma causa de diarreia na Aids. A presença do bacilo *T. whipplei* fora dos macrófagos constitui um indicador mais importante de doença ativa do que sua presença dentro dos macrófagos. Atualmente, consegue-se o crescimento bem-sucedido do *T. whipplei* em cultura.

TRATAMENTO DOENÇA DE WHIPPLE

O tratamento da doença de Whipple consiste na utilização prolongada de antibióticos. O esquema de escolha atual consiste em sulfametoxazol-trimetoprima de concentração dupla durante cerca de 1 ano. Os macrófagos PAS-positivos podem persistir após o tratamento bem-sucedido, e a presença de bacilos fora dos macrófagos é indicativa de infecção persistente ou constitui um sinal precoce de recidiva. A recidiva da atividade da doença, em especial com demência, é um sinal prognóstico extremamente ruim e torna necessária a administração de um antibiótico capaz de atravessar a barreira hematencefálica. Se a associação sulfametoxazol-trimetoprima não for bem tolerada, o cloranfenicol constitui uma segunda escolha apropriada.

ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

A *enteropatia perdedora de proteínas* não é uma doença específica, mas, ao contrário, constitui um grupo de distúrbios gastrintestinais e não gastrintestinais com hipoproteinemia e edema na ausência tanto de proteinúria quanto de defeitos na síntese proteica (p. ex., hepatopatia crônica). Essas doenças caracterizam-se por perda excessiva de proteínas no trato gastrintestinal. Normalmente, cerca de 10% do catabolismo proteico total ocorrem pelo trato gastrintestinal. A evidência de perda proteica aumentada pelo trato gastrintestinal é observada em mais de 65 doenças diferentes, que podem ser classificadas em três grupos: (1) ulceração da mucosa, de modo que a perda de proteína representa principalmente uma exsudação através da mucosa lesionada (p. ex., retocolite ulcerativa, carcinomas gastrintestinais e úlcera péptica); (2) mucosa não ulcerada, porém com evidência de dano da mucosa, de modo que a perda de proteínas representa a perda através dos epitélios com permeabilidade alterada (p. ex., doença celíaca no intestino delgado e doença de Ménétrier no estômago); e (3) disfunção linfática, que representa uma doença linfática primária ou secundária a uma obstrução linfática parcial que pode ocorrer como resultado de linfonodos hipertrofiados ou doença cardíaca.

Diagnóstico O diagnóstico de enteropatia perdedora de proteínas é sugerido pela presença de edema periférico e baixos níveis séricos de albumina e globulina, na ausência de doença renal e hepática. Um indivíduo com enteropatia perdedora de proteínas somente raras vezes apresenta perda seletiva *apenas* de albumina ou *apenas* de globulina. Portanto, uma redução acentuada do nível sérico de albumina com níveis séricos normais de globulinas não deve levar a uma avaliação para a possibilidade de enteropatia perdedora de proteínas, mas deve sugerir a presença de doença renal e/ou hepática. Da mesma forma, globulinas séricas reduzidas com níveis séricos normais de albumina resultam mais provavelmente de uma síntese reduzida de globulinas do que de maior perda de globulinas para dentro do intestino. Foi documentado um aumento na perda de proteínas no trato gastrintestinal pela administração de uma das várias proteínas radiomarcadas e sua quantificação nas fezes durante um período de 24 ou 48 horas. Infelizmente, nenhuma dessas proteínas radiomarcadas está disponível para uso clínico de rotina. A α_1-antitripsina, uma proteína que responde por cerca de 4% das proteínas séricas totais, mostra-se resistente à proteólise; essa proteína pode ser usada para detectar taxas aumentadas de perda das proteínas séricas no trato intestinal, mas não pode ser usada para avaliar uma perda gástrica de proteína, em decorrência de sua degradação em meio ácido. A depuração da α_1-antitripsina é medida pela determinação do volume fecal, bem como pelas concentrações de α_1-antitripsina tanto nas fezes quanto no plasma. Além da perda de proteínas pelos linfáticos anormais e distendidos, os linfócitos periféricos também podem ser perdidos via linfáticos, com consequente desenvolvimento de linfopenia relativa. Portanto, a linfopenia em um paciente com hipoproteinemia indica uma perda aumentada de proteínas pelo trato gastrintestinal.

Os pacientes com maior perda proteica pelo trato gastrintestinal em razão de obstrução linfática exibem com frequência esteatorreia e diarreia. A esteatorreia resulta de um fluxo linfático alterado, pois os quilomícrons que contêm lipídeos saem das células epiteliais intestinais via linfáticos intestinais **(Quadro 349.4; Fig. 349.4)**. Na ausência de obstrução linfática anatômica ou mecânica, a disfunção linfática intestinal intrínseca – com ou sem disfunção linfática nas extremidades periféricas – foi designada como *linfangiectasia intestinal*. De modo semelhante, cerca de 50% dos indivíduos com doença linfática periférica intrínseca (doença de Milroy) também apresentam linfangiectasia intestinal e hipoproteinemia. Além da esteatorreia e da perda aumentada de proteínas no trato gastrintestinal, todos os outros aspectos da função de absorção intestinal estão normais na linfangiectasia intestinal.

Outras causas Os pacientes que parecem ter enteropatia perdedora de proteínas idiopática, sem qualquer evidência de doença gastrintestinal, devem ser examinados quanto à possibilidade de doença cardíaca – particularmente doença valvar do lado direito e pericardite crônica **(Caps. 284 e 288)**. Em certas ocasiões, a hipoproteinemia pode constituir a única manifestação inicial nesses dois tipos de doença cardíaca. A doença de Ménétrier (também denominada *gastropatia hipertrófica*) é uma entidade rara, que acomete o corpo e o fundo do estômago e que se caracteriza por grandes pregas gástricas, secreção reduzida de ácido gástrico e, algumas vezes, perda aumentada de proteínas no estômago.

TRATAMENTO ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Levando-se em conta que a perda excessiva de proteínas pelo trato gastrintestinal é mais frequentemente secundária a uma doença específica, o tratamento deve ser dirigido sobretudo ao processo patológico subjacente, e não à hipoproteinemia. Por exemplo, se a hipoproteinemia significativa com consequente edema periférico for secundária à doença celíaca ou à retocolite ulcerativa, o tratamento inicial deve consistir, respectivamente, em dieta sem glúten e administração de mesalazina. Quando a maior perda proteica é secundária a uma obstrução linfática, é fundamental estabelecer a natureza dessa obstrução. A identificação de linfonodos mesentéricos ou de um linfoma pode ser possível por meio dos exames de imagem. De modo semelhante, é importante descartar a possibilidade de doença cardíaca como causa da enteropatia perdedora de proteínas por meio de ecocardiografia ou, em certas ocasiões, cateterismo do coração direito.

A perda proteica aumentada que ocorre na linfangiectasia intestinal representa o resultado de linfáticos distendidos associados à má absorção lipídica. O tratamento da hipoproteinemia consiste em dieta pobre em gorduras e administração de TCM **(Quadro 349.3)**, os quais não saem das células epiteliais intestinais via linfáticos, mas que são fornecidos ao corpo pela veia porta.

RESUMO

As diversas condições passíveis de produzir má absorção são classificadas com base na sua fisiopatologia no **Quadro 349.8**. O **Quadro 349.9** fornece um resumo da fisiopatologia das várias manifestações clínicas de má absorção.

QUADRO 349.8 **CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES DE MÁ ABSORÇÃO**

- Digestão inadequada
  - Pós-gastrectomia[a]
  - Deficiência ou inativação da lipase pancreática
    - Insuficiência pancreática exócrina
      - Pancreatite crônica
      - Carcinoma do pâncreas
      - Fibrose cística
      - Insuficiência pancreática – congênita ou adquirida
  - Gastrinoma – inativação da lipase por ácido
  - Medicamentos – orlistate
- Concentração intraduodenal reduzida de ácidos biliares/formação prejudicada de micelas
  - Doença hepática
    - Doença hepática parenquimatosa
    - Doença hepática colestática
  - Supercrescimento bacteriano no intestino delgado:

Estase anatômica	Estase funcional
Alça aferente	Diabetes[a]
Estase/alça cega	Esclerodermia[a]
Estenose/fístulas	Pseudo-obstrução intestinal

- Circulação êntero-hepática interrompida de ácidos biliares
- Ressecção ileal

- Doença de Crohn[a]
  - Fármacos (de ligação ou precipitação dos ácidos biliares) – neomicina, colestiramina, carbonato de cálcio
- Absorção mucosa prejudicada/perda ou defeito da mucosa
  - Ressecção ou *bypass* intestinal[a]
  - Inflamação, infiltração ou infecção:
    - Doença de Crohn[a]
    - Amiloidose
    - Esclerodermia[a]
    - Linfoma[a]
    - Enterite eosinofílica
    - Mastocitose
    - Espru tropical
    - Doença celíaca
    - Espru colagenoso
    - Doença de Whipple[a]
    - Enterite actínica[a]
    - Deficiência de folato e de vitamina B_{12}
    - Infecções – giardíase
    - Doença de enxerto *versus* hospedeiro
  - Distúrbios genéticos
    - Deficiência de dissacaridase
    - Agamaglobulinemia
    - Abetalipoproteinemia
    - Doença de Hartnup
    - Cistinúria
- Aporte de nutrientes prejudicado para e/ou a partir do intestino:
  - Obstrução linfática
    - Linfoma[a]
    - Linfangiectasia
  - Distúrbios circulatórios
    - Insuficiência cardíaca congestiva
    - Pericardite constritiva
    - Aterosclerose da artéria mesentérica
    - Vasculite
- Distúrbios endócrinos e metabólicos
  - Diabetes[a]
  - Hipoparatireoidismo
  - Insuficiência da suprarrenal
  - Hipertireoidismo
  - Síndrome carcinoide

[a] Má absorção causada por mais de um mecanismo.

QUADRO 349.9 FISIOPATOLOGIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS DISTÚRBIOS DE MÁ ABSORÇÃO

Sinal ou sintoma	Mecanismo
Perda de peso/má nutrição	Anorexia, má absorção de nutrientes
Diarreia	Absorção ou secreção prejudicada de água e eletrólitos; secreção colônica de líquidos secundária a ácidos biliares e ácidos graxos di-hidroxi não absorvidos
Flatulência	Fermentação bacteriana dos carboidratos não absorvidos

Glossite, queilose, estomatite	Deficiência de ferro, vitamina B_{12}, folato e vitamina A
Dor abdominal	Distensão ou inflamação intestinal, pancreatite
Dor óssea	Má absorção de cálcio e de vitamina D, deficiência de proteínas, osteoporose
Tetania, parestesia	Má absorção de cálcio e de magnésio
Fraqueza	Anemia, depleção de eletrólitos (particularmente K^+)
Azotemia, hipotensão	Depleção hidreletrolítica
Amenorreia, redução da libido	Depleção proteica, calorias reduzidas, hipopituitarismo secundário
Anemia	Comprometimento da absorção de ferro, folato, vitamina B_{12}
Sangramento	Má absorção de vitamina K, hipoprotrombinemia
Cegueira noturna/xeroftalmia	Má absorção de vitamina A
Neuropatia periférica	Deficiência de vitamina B_{12} e tiamina
Dermatite	Deficiência de vitamina A, zinco e ácidos graxos essenciais

350e

Teste de Schilling

Henry J. Binder

O teste de Schilling é realizado para determinar a causa da má absorção de cobalamina. Infelizmente, esse teste não esteve comercialmente disponível nos Estados Unidos nos últimos anos. Uma vez que o entendimento da fisiologia e fisiopatologia da absorção de cobalamina é muito útil para aumentar a compreensão sobre aspectos da função gástrica, pancreática e ileal, a discussão do teste de Schilling é fornecida de forma suplementar ao **Capítulo 349**. Como a absorção de cobalamina necessita de múltiplas etapas, incluindo processos gástricos, pancreáticos e ileais, o teste de Schilling também pode ser usado para avaliar a integridade dos órgãos envolvidos nesses processos **(Cap. 128)**.

A cobalamina está presente primariamente na carne. Com exceção dos veganos radicais, a deficiência *dietética* de cobalamina é extremamente incomum. A cobalamina da dieta se liga no estômago a uma glicoproteína chamada *proteína ligadora R*, a qual é sintetizada no estômago e nas glândulas salivares. Este complexo de cobalamina-proteína ligadora R é formado no ambiente ácido do estômago. A absorção de cobalamina tem uma necessidade absoluta de *fator intrínseco*, outra glicoproteína sintetizada e liberada pelas células parietais gástricas, para promover a sua captação por parte de receptores específicos de cobalamina na borda em escova de enterócitos ileais. As proteases pancreáticas quebram o complexo cobalamina-proteína ligadora R para liberar a cobalamina no intestino delgado proximal, onde ela se liga ao fator intrínseco.

Como consequência, a absorção de cobalamina pode ser anormal nas seguintes situações:

1. *Anemia perniciosa.* Nessa doença, a atrofia imunologicamente mediada das células parietais gástricas leva à ausência de secreção de ácido gástrico e de fator intrínseco.
2. Na *pancreatite crônica* ela pode resultar de uma deficiência de proteases pancreáticas para romper o complexo cobalamina-proteína ligadora R. Embora seja relatado que 50% dos pacientes com pancreatite crônica tenham um teste de Schilling anormal que é corrigido pela reposição de enzimas pancreáticas, a anemia macrocítica responsiva à cobalamina é extremamente rara na pancreatite crônica.

Apesar de isso provavelmente refletir uma diferença na digestão/absorção de cobalamina nos alimentos *versus* aquela na forma cristalina, o teste de Schilling ainda pode ser usado para avaliar a função exócrina pancreática.

3. *Acloridria* é a ausência de ácido clorídrico; o fator intrínseco também é secretado com ácido, o qual é responsável por separar a cobalamina das proteínas às quais está ligada nos alimentos. Até um terço das pessoas > 60 anos tem absorção marginal de vitamina B_{12} em função da incapacidade de liberar a cobalamina dos alimentos; essas pessoas não têm defeitos na absorção da vitamina B_{12} cristalina.
4. *Síndromes de supercrescimento bacteriano*, as quais costumam ser secundárias à estase no intestino delgado, levando à utilização da cobalamina pelas bactérias (também chamada de *síndrome de estase intestinal*; ver adiante).
5. *Disfunção ileal* (como resultado de inflamação ou ressecção intestinal prévia) por prejuízo no mecanismo de captação de cobalamina-fator intrínseco pelas células epiteliais ileais.

No teste de Schilling, administra-se oralmente cobalamina marcada com ^{58}Co, e a urina é coletada por 24 horas. O teste depende de função normal dos rins e da bexiga. A excreção urinária de cobalamina refletirá a absorção de cobalamina desde que os locais intra-hepáticos de ligação da cobalamina estejam completamente ocupados. Para assegurar a saturação desses sítios de ligação da cobalamina de forma que toda a cobalamina radiomarcada absorvida seja excretada na urina, administra-se 1 mg de cobalamina por via intramuscular 1 hora antes da ingestão da cobalamina radiomarcada. O teste de Schilling pode ser anormal (em geral definido como < 10% de excreção em 24 horas) em casos de anemia perniciosa, pancreatite crônica, síndrome da alça cega e doença ileal **(Quadro 350e.1)**. Assim, sempre que for encontrado um teste de Schilling anormal, a cobalamina marcada com ^{58}Co deve ser administrada em outra ocasião ligada ao fator intrínseco, com enzimas pancreáticas ou após um curso de 5 dias de antibióticos (em geral tetraciclina). Uma variação do teste de Schilling pode detectar falhas na separação entre a cobalamina e as proteínas dos alimentos. A cobalamina marcada é cozida junto com um ovo mexido e administrada por via oral. As pessoas com acloridria irão excretar < 10% da cobalamina marcada na urina. Além de estabelecer a etiologia da deficiência de cobalamina, o teste de Schilling pode ajudar a delinear o processo patológico responsável pela esteatorreia ao avaliar as funções do íleo, pâncreas e lúmen do intestino delgado. Infelizmente, o teste de Schilling é realizado com pouca frequência em função da falta de disponibilidade de fator intrínseco humano.

QUADRO 350e.1 **RESULTADOS DIFERENCIAIS DO TESTE DE SCHILLING EM VÁRIAS DOENÇAS ASSOCIADAS COM MÁ ABSORÇÃO DE COBALAMINA**

	Cobalamina marcada com ^{58}Co	Com fator intrínseco	Com enzimas pancreáticas	Após 5 dias de antibióticos
Anemia perniciosa	Reduzido	Normal	Reduzido	Reduzido
Pancreatite crônica	Reduzido	Reduzido	Normal	Reduzido
Supercrescimento bacteriano	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Normal
Doença ileal	Reduzido	Reduzido	Reduzido	Reduzido

351

Doença inflamatória intestinal

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição intestinal crônica de mediação imune. A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são os dois tipos principais de DII.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS: EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência de DII são maiores nas nações ocidentalizadas, com as estimativas de incidência de RCU variando de 0,6 a 24,3 por 100.000 na Europa, 0 a 19,2 por 100.000 na América do Norte e 0,1 a 6,3 por 100.000 no Oriente Médio e na Ásia, enquanto as estimativas de DC variam de 0,3 a 12,7 por 100.000 na Europa, 0 a 20,2 por 100.000 na América do Norte e 0,04 a 5,0 por 100.000 no Oriente Médio e na Ásia **(Quadro 351.1)**. Quanto às taxas de prevalência, as estimativas de RCU variam de 4,9 a 505 por 100.000 na Europa, 37,5 a 248,6 por 100.000 na América do Norte e 4,9 a 168,3 por 100.000 no Oriente Médio e na Ásia, enquanto as estimativas de DC variam de 0,6 a 322 por 100.000 na Europa, 16,7 a 318,5 por 100.000 na América do Norte e 0,88 a 67,9 por 100.000 na Ásia e no Oriente Médio. As taxas de incidência mais altas relatadas são no Canadá (19,2 por 100.000 para RCU e 20,2 por 100.000 para DC), com aproximadamente 0,6% da população canadense apresentando DII. Os países do Pacífico, incluindo Nova Zelândia e Austrália, que compartilham muitos possíveis fatores de risco ambientais e características genéticas semelhantes aos do noroeste da Europa e América do Norte, têm altas taxas de incidência de DII.

QUADRO 351.1 **EPIDEMIOLOGIA DA DII**

	Retocolite ulcerativa	Doença de Crohn
Incidência (América do Norte) por pessoas-ano	0-19,2 por 100.000	0-20,2 por 100.000
Idade por ocasião do início	Segunda a quarta décadas e sétima a nona décadas	Segunda a quarta décadas e sétima a nona décadas
Etnia	Judeu > branco não judeu > afro-americano > hispânico > asiático	
Relação mulheres/homens	0,51-1,58	0,34-1,65
Tabagismo	Pode prevenir a doença (razão de chance 0,58)	Pode causar a doença (razão de chance 1,76)

Contraceptivos orais	Nenhum aumento do risco	Razão de chance de 1,4
Apendicectomia	Protetora (redução de risco de 13-26%)	Não protetora
Gêmeos monozigóticos	Concordância de 6-18%	Concordância de 38-58%
Gêmeos dizigóticos	Concordância de 0-2%	Concordância de 4%
Uso de antibióticos no primeiro ano de vida	2,9 × o risco de desenvolver DII na infância	

Abreviação: DII, doença inflamatória intestinal.

Em países que estão se tornando mais ocidentalizados, incluindo China, Coreia do Sul, Índia, Líbano, Irã, Tailândia e países das Índias Francesas Ocidentais e Norte da África, a DII parece estar aumentando, o que enfatiza a importância de fatores ambientais na patogênese da doença. No Japão, a prevalência de DC aumentou rapidamente de 2,9 casos por 100.000 em 1986 para 13,5 por 100.000 em 1998, enquanto na Coreia do Sul, a prevalência de RCU quadruplicou de 7,6 por 100.000 em 1997 para 30,9 por 100.000 em 2005. Em Hong Kong, a prevalência de RCU quase triplicou de 2,3 em 1997 para 6,3 por 100.000 em um período de 9 anos. Em Singapura, a prevalência de DC aumentou de 1,3 em 1990 para 7,2 por 100.000 em 2004. Na China, o número de casos de RCU aumentou 4 vezes entre 1981-1990 e 1991-2000.

A crescente imigração para sociedades ocidentais também tem impacto na incidência e prevalência da DII. A prevalência de RCU entre pessoas do sul da Ásia que imigraram para o Reino Unido (RU) foi maior em comparação com a população europeia do RU (17 casos por 100.000 pessoas vs. 7 por 100.000). Pacientes espanhóis que emigraram dentro da Europa, mas não aqueles que imigraram para a América Latina, desenvolveram DII com maior frequência que os controles. As pessoas que imigraram para países ocidentalizados e depois retornaram para seu país natal também continuam a demonstrar aumento no risco de desenvolver DII.

O pico de incidência de RCU e DC está entre a segunda e a quarta décadas de vida, com 78% dos estudos de DC e 51% dos estudos de RCU relatando a maior incidência entre as pessoas com idade entre 20 e 29 anos. Uma segunda elevação modesta na incidência ocorre entre a sétima e a nona décadas de vida. A proporção entre mulheres e homens varia de 0,51 a 1,58 para estudos de RCU e 0,34 a 1,65 para estudos de DC, sugerindo que o diagnóstico de DII não é específico para gêneros. A maior incidência de DII ocorre entre brancos e judeus, mas a incidência de DII em hispânicos e asiáticos está aumentando, conforme observado antes. As áreas urbanas apresentam maior prevalência de DII do que as áreas rurais, e as classes socioeconômicas mais elevadas apresentam prevalência mais alta do que as classes socioeconômicas mais baixas.

Estudos epidemiológicos identificaram vários potenciais fatores ambientais associados ao risco da doença **(Fig. 351.1)**. Entre populações brancas, o tabagismo é um fator de risco importante na DII com efeitos opostos na RCU (razão de chance [*odds ratio* – OR] 0,58) e na DC (OR 1,76), enquanto em outros grupos étnicos com diferentes suscetibilidades genéticas, o tabagismo pode ser menos importante. Há um efeito protetor da apendicectomia prévia com apendicite confirmada (redução de 13 a 26%), particularmente em pacientes mais jovens, sobre o desenvolvimento de RCU em várias populações e regiões geográficas diferentes. Há uma modesta associação com o desenvolvimento de DC. O uso de contraceptivos orais está associado com o risco de DC (RC 1,4). A associação entre o uso de contraceptivos orais e a RCU se limita a mulheres com história de tabagismo. Há uma associação entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento de DII infantil, sendo que as crianças que recebem uma ou mais prescrições de antibióticos durante o primeiro ano de vida têm um aumento de 2,9 vezes no risco de desenvolver DII durante a infância. A amamentação também pode proteger contra o desenvolvimento de DII. Esses fatores são consistentes com o rápido aumento na incidência de DII recentemente notado durante a primeira década de vida. A gastrenterite infecciosa com patógenos (p. ex., *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*) aumenta o risco de DII em duas a três vezes. As dietas ricas em proteínas animais, açúcares, doces, óleos, peixe e frutos do mar e gorduras, em especial os ácidos graxos ω-6, e pobres em ácidos graxos ω-3 foram implicadas no aumento do risco de DII.

A DII é uma doença familiar em 5 a 10% dos pacientes **(Fig. 351.2)**. Em alguns desses pacientes, pode haver início precoce da doença durante a primeira década de vida, e, na DC, observa-se uma concordância nos locais anatômicos e tipos clínicos dentro das famílias. Nos demais pacientes, a DII é observada na ausência de história familiar (i.e., doença esporádica). Se um paciente apresenta DII, o risco vitalício de um parente de primeiro grau ser afetado é de cerca de 10%. Se ambos os pais apresentam DII, cada filho terá uma probabilidade de 36% de ser afetado. Em estudos de gêmeos, 38 a 58% dos gêmeos monozigóticos são concordantes para a DC, e 6 a 18% para a RCU, enquanto 4% dos gêmeos dizigóticos são concordantes para a DC e 0 a 2% são concordantes para a RCU em coortes da Suécia e Dinamarca. Os riscos de desenvolver DII são mais altos em parentes de primeiro grau de pacientes judeus vs. não judeus: 7,8% vs. 5,2% para a DC e 4,5% vs. 1,6% para a RCU.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS: FENÓTIPOS DE DII

Existem diferenças raciais na localização e no comportamento da DII que podem refletir variações genéticas subjacentes e ter implicações importantes para o diagnóstico e manejo da doença. Por exemplo, pacientes afro-americanos têm maior chance do que os brancos não hispânicos de desenvolver DC esofagogastroduodenal, doença colorretal e doença perianal, apresentando menor chance de envolvimento ileal.

Eles também têm maior risco de uveíte e sacroiliíte. Os hispânicos têm maior prevalência de DC perianal e eritema nodoso e maior extensão proximal da doença. A DC fistulizante foi relatada em quase um terço dos pacientes hispânicos, até um quarto dos pacientes afro-americanos e até metade dos pacientes asiáticos. Os pacientes afro-americanos e hispânicos com DC, mas não os pacientes com RCU, tiveram menor prevalência de história familiar de DII em comparação com os pacientes brancos. Há poucos dados sobre todos os aspectos da doença em hispânicos, a incidência e prevalência de DII em afro-americanos e em asiáticos com DII fora da Ásia. Essas variações étnicas implicam a importância de diferentes fatores genéticos e/ou ambientais na patogênese do distúrbio.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Sob condições fisiológicas, costuma haver homeostase entre a microbiota comensal, as células epiteliais que recobrem o interior dos intestinos (células epiteliais intestinais [CEIs]) e as células imunes dentro dos tecidos **(Fig. 351.1)**. Uma hipótese de consenso é de que cada um desses três compartimentos do hospedeiro que funcionam em conjunto como um “supraorganismo” integrado (microbiota, CEIs e células imunes) é afetado por fatores específicos ambientais (p. ex., tabagismo, antibióticos, enteropatógenos) e genéticos que, em um hospedeiro suscetível, rompem de forma cumulativa e interativa a homeostase, culminando em um estado crônico de inflamação desregulada; isso é a DII. Embora a ativação crônica do sistema imune da mucosa possa representar uma resposta apropriada a um agente infeccioso, uma pesquisa desse agente não foi, até o momento, gratificante na DII. Assim, a DII é atualmente considerada uma resposta imune inapropriada à microbiota comensal endógena (autóctone) no intestino, com ou sem algum componente de autoimunidade. Ainda mais importante, o intestino normal não inflamado contém um grande número de células imunes em um estado único de ativação, em que o intestino é impedido de elaborar respostas imunológicas completas à microbiota comensal e antígenos da dieta por meio de vias reguladoras muito potentes, que atuam dentro do sistema imune (p. ex., células reguladoras T que expressam o fator de transcrição FoxP3 e suprimem a inflamação). Durante a evolução das infecções ou outros estímulos ambientais no hospedeiro normal, a ativação integral dos tecidos linfoides associados ao intestino ocorre, porém é rapidamente sobrepujada pela atenuação da resposta imune e reparo tecidual. Na DII, esses processos podem não estar normalmente regulados.

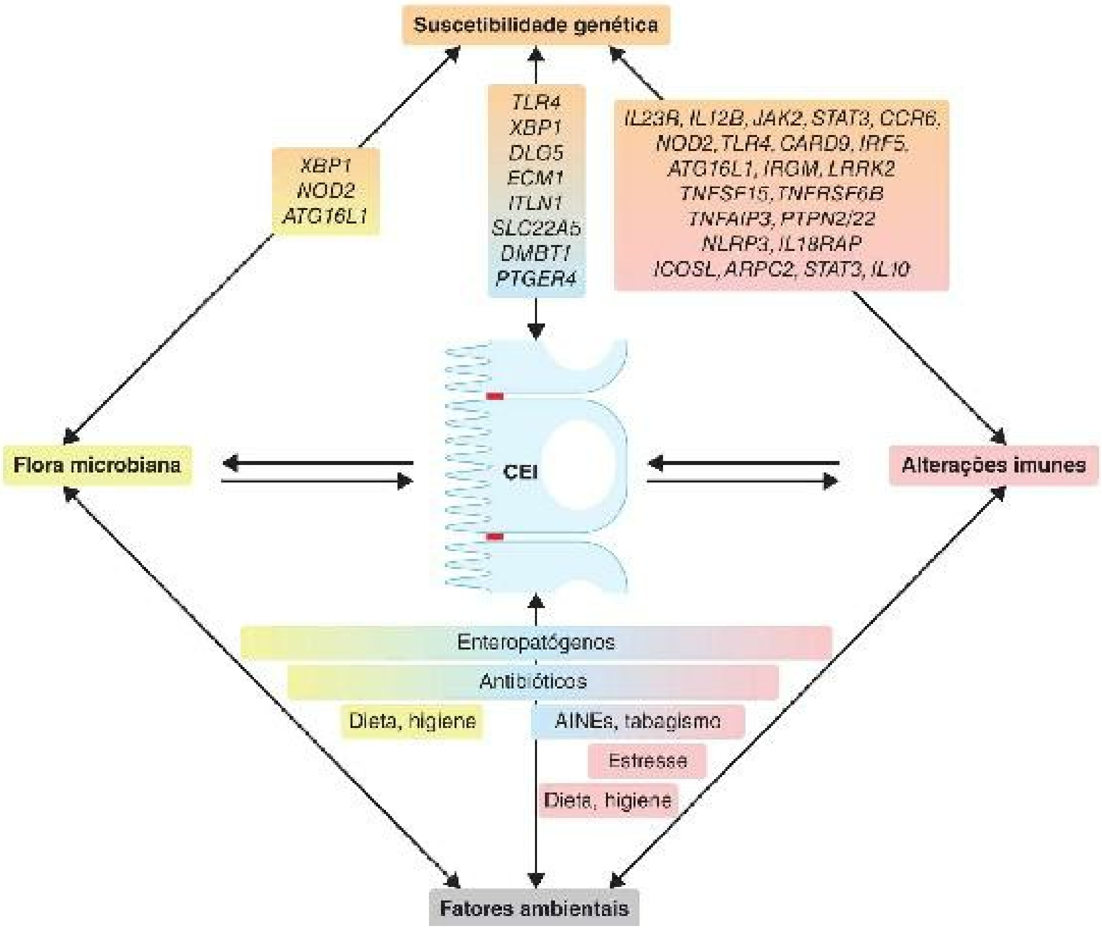
Suscetibilidade genética
XBP1
NOD2
ATG16L1
TLR4
XBP1
DLG5
ECM1
ITLN1
SLC22A5
DMBT1
PTGER4
IL23R, IL12B, JAK2, STAT3, CCR6,
NOD2, TLR4, CARD9, IRF5,
ATG16L1, IRGM, LRRK2
TNFSF15, TNFRSF6B
TNFAIP3, PTPN2/22
NLRP3, IL18RAP
ICOSL, ARPC2, STAT3, IL10
Flora microbiana
CEI
Alterações imunes
Enteropatógenos
Antibióticos
Dieta, higiene
AINEs, tabagismo
Estresse
Dieta, higiene
Fatores ambientais

FIGURA 351.1 **Patogênese da doença inflamatória intestinal (DII).** Na DII, a relação tridirecional entre a flora comensal (microbiota), as células epiteliais intestinais (CEI) e o sistema imunológico da mucosa está desregulada, levando à inflamação crônica. Cada um desses três fatores é afetado por fatores genéticos e ambientais que determinam o risco da doença. AINEs, anti-inflamatórios não esteroides. *(Adaptada de A Kaser et al: Annu Rev Immunol 28:573, 2010.)*

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A genética subjacente à DII é conhecida por sua ocorrência no contexto de várias síndromes genéticas e no desenvolvimento de DII grave e refratária precocemente em casos de defeitos genéticos simples que afetam o sistema imune **(Quadro 351.2)**. Além disso, a DII tem origem familiar em pelo menos 10% dos pacientes afetados **(Fig. 351.2)**. Na maioria dos pacientes a DII é considerada um distúrbio poligênico, que dá origem a múltiplos subgrupos clínicos na RCU e DC. Diversas abordagens genéticas incluindo estudos de genes candidatos, análises de ligações e estudos de associação genômica ampla (GWASs) que se concentram na identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à doença dentro do genoma humano e, mais recentemente, o sequenciamento de todo o genoma elucidaram muitos dos fatores genéticos que afetam o risco dessas doenças. Os GWASs identificaram até o momento 163 *loci* genéticos, com 100 destes estando associados com ambos os fenótipos da doença **(Quadro 351.3)**. Os restantes são específicos para DC (30 *loci*) ou RCU (20 *loci*). Essas semelhanças genéticas são responsáveis pela superposição da imunopatogênese e, como consequência, pelas observações epidemiológicas de ambas as doenças nas mesmas famílias e respostas semelhantes às terapias. Como as variantes causais específicas de cada gene ou *locus* identificado são, em sua maior parte, desconhecidas, ainda não foi esclarecido se as semelhanças dos fatores de risco genéticos associados à DC e RCU observadas são compartilhadas em nível estrutural ou funcional. O risco conferido por gene ou *locus* identificado é desigual e geralmente pequeno, de forma que apenas cerca de 20% dessa variação genética é considerada como explicada pela informação genética atual. De modo semelhante, muitos dos fatores de risco genéticos identificados também são observados em associação a um risco de outras doenças imunologicamente mediadas, sugerindo que vias imunogenéticas relacionadas estão envolvidas na patogênese de múltiplos distúrbios diferentes, explicando a responsividade comum a tipos semelhantes de terapias biológicas (p. ex., terapia antifator de necrose tumoral) e, possivelmente, a ocorrência simultânea desses distúrbios. As doenças e os fatores de risco genéticos que são compartilhados com a DII incluem artrite reumatoide (*TNFAIP3*), psoríase (*IL23R, IL12B*), espondilite anquilosante (*IL23R*), diabetes melito tipo 1 (*IL10, PTPN2*), asma (*ORMDL3*) e lúpus eritematoso sistêmico (*TNFAIP3, IL10*), entre outras.

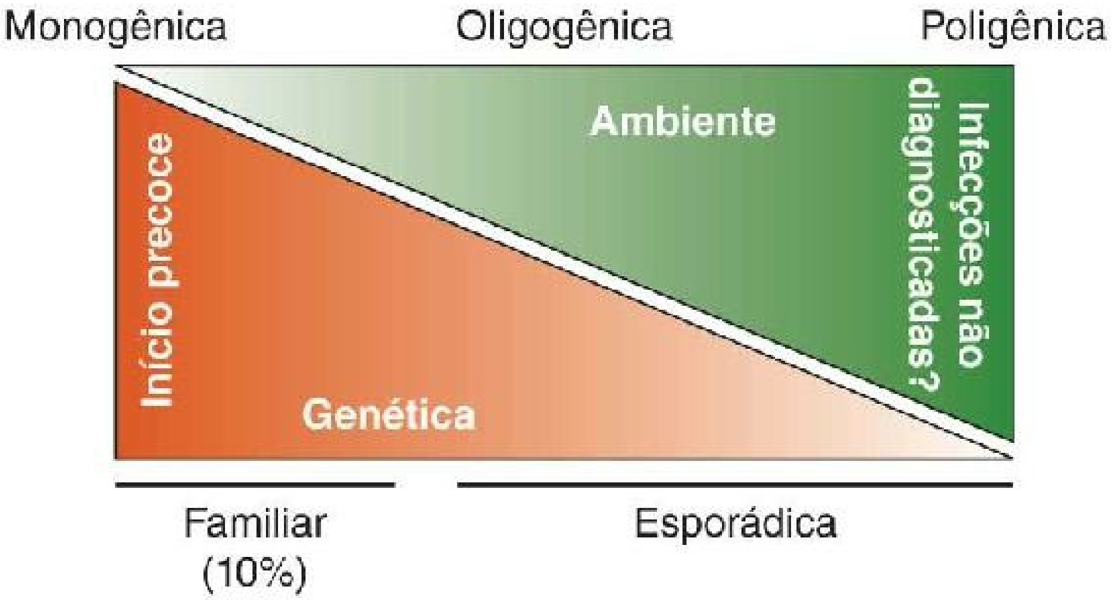

FIGURA 351.2 Um modelo para a natureza sindrômica da doença inflamatória intestinal. Fatores genéticos e ambientais influenciam de maneira variável o desenvolvimento e as manifestações fenotípicas da DII. Em um extremo, a DII é exemplificada como um distúrbio mendeliano simples como observado na “DII de

início precoce” por defeitos em um único gene como *IL10*, *IL10RA* e *IL10RB*; e em outro extremo, ela pode ser exemplificada como doenças infecciosas que estão surgindo e ainda não foram descritas. *(Adaptada de A Kaser et al: Dig Dis 28:395, 2010.)*

QUADRO 351.2 DISTÚRBIOS GENÉTICOS PRIMÁRIOS ASSOCIADOS À DII

Nome	Associação genética	Fenótipo
Síndrome de Turner	Perda de todo o cromossomo X ou de parte dele	Associada à RCU e DC colônica
Hermansky-Pudlak	Cromossomo 10q23 autossômico recessivo	Colite granulomatosa, albinismo oculocutâneo, disfunção plaquetária, fibrose pulmonar
Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA)	Distúrbio recessivo ligado ao X, perda da função da proteína SWA	Colite, imunodeficiência, plaquetas com grave disfunção e trombocitopenia
Doença do depósito de glicogênio	Deficiência da proteína de transporte de glicose 6-fosfato tipo B1	Colite granulomatosa, manifestada no lactente com hipoglicemia, parada de crescimento, hepatomegalia e neutropenia
Poliendocrinopatia com desregulação imune, enteropatia ligada ao X (IPEX)	Perda do fator de transcrição FoxP3 e da função celular reguladora T	Enteropatia autoimune semelhante à RCU, com endocrinopatia (diabetes neonatal tipo 1 ou tireoidite), dermatites
DII de início precoce	Deficiência de IL-10 e da função do receptor de IL-10	DII refratária grave no início da vida

Abreviações: DC, doença de Crohn; DII, doença inflamatória intestinal; IL, interleucina; RCU, retocolite ulcerativa; SWA, síndrome de Wiskott-Aldrich.

Os fatores genéticos definidos até o momento que comprovadamente medeiam o risco de DII ressaltaram a importância de vários mecanismos comuns de doença **(Quadro 351.3)**. Isso inclui o seguinte: aqueles genes associados com processos biológicos celulares fundamentais como retículo endoplasmático (RE) e estresse metabólico (p. ex., *XBP1*, *ORMDL3*, *OCTN*), que servem como reguladores da atividade secretora das células envolvidas nas respostas à microbiota comensal, como células de Paneth e caliciformes e da maneira como as células intestinais respondem aos produtos metabólicos bacterianos; aqueles associados com imunidade inata e autofagia (p. ex., *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM, JAK2, STAT3*) que funcionam em células imunes inatas (parenquimatosas e hematopoiéticas) para responder e efetivamente eliminar bactérias, micobactérias e vírus; aqueles associados com a regulação da imunidade adaptativa (p. ex., *IL23R, IL12B, IL10, PTPN2*), que regulam o equilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias (reguladoras); e, por fim, aqueles envolvidos no desenvolvimento e na resolução da inflamação (p. ex., *MST1, CCR6, TNFAIP3, PTGER4*) e no consequente recrutamento de leucócitos e produção de mediadores inflamatórios. Alguns desses *loci* estão associados a subtipos específicos de doença, como a associação entre polimorfismos *NOD2* e DC fibroestenosante ou *ATG16L1* e doença fistulizante, em particular no íleo. Todavia, a utilidade clínica desses fatores de risco genéticos para o diagnóstico ou a determinação do prognóstico e das respostas terapêuticas ainda não foi definida.

QUADRO 351.3 **EXEMPLO DE *LOCI* GENÉTICOS ASSOCIADOS À DC E/OU RCU**

Cromossomos	Gene suposto	Nome do gene	Função da proteína	DC	RCU
Estresse do RE e metabolismo					
5q31	*SLC22A5*	Família 22 de transportador de solutos, membro 5	Transportador de carnitina β	+	
7p21	*AGR2*	Gradiente anterior 2	Estresse do RE	+	+
17q21	*ORMDL3*	3 semelhante ao membro relacionado com orosomucoide 1	Estresse do RE e síntese de lipídeos	+	+
22q12	*XBP1*	Proteína de ligação de boxe X 1	Estresse do RE	+	+
1q23	*ITLN1*	Intelectina 1	Ligação bacteriana	+	
2q37	*ATG16L1*	ATG16 semelhante a 16 relacionado com autofagia 1	Autofagia	+	
5q33	*IRGM*	Família da GTPase relacionada com imunidade, M	Autofagia	+	
9p24	*JAK2*	Janus quinase 2	Sinalização IL-6R e IL-23R	+	+
12q12	*LRRK2*	Quinase repetida 2 rica em leucina	Autofagia?	+	
16q12	*NOD2*	Domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeo contendo 2	Sensibilização bacteriana e ativação da autofagia	+	
17q21	*STAT3*	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3	Sinalização IL-6R, IL-23R e IL-10R	+	+
Imunidade adaptativa					
1p31	*IL23R*	Receptor de interleucina 23	Estimulação da célula Th17	+	+
1q32	*IL10*	Interleucina 10	Citocina associada à Treg		+
5q33	*IL12B*	Interleucina 12B	Cadeia p40 de IL-12 da IL-12/IL-23	+	+
18p11	*PTPN2*	Proteína tirosinofosfatase, não receptor tipo 2	Regulação das células T	+	
Inflamação					
3p21	*MST1*	Estimulador de macrófago 1	Ativação do macrófago	+	+
5p13	*PTGER4*	Receptor de prostaglandina E 4	Receptor de PGE_2	+	+
6q23	*TNFAIP3*	Proteína induzida por fator de necrose tumoral α 3 (A20)	Regulador do receptor semelhante ao *Toll*	+	
6q27	*CCR6*	Receptor de quimiocina (motivo C-C) 6	Migração das células dendríticas	+	

Abreviações: DC, doença de Crohn; GTPase, guanosina trifosfatase; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2; RE, retículo endoplasmático; RCU, retocolite ulcerativa.
Fonte: Adaptado de A Kaser et al: Ann Rev Immunol 28:573, 2010; B Khor et al: Nature 474:307, 2011; e L Jostins et al: Nature 491:119, 2012.

MICROBIOTA COMENSAL E DII

A microbiota comensal endógena dentro dos intestinos desempenha um papel central na patogênese da DII. Os humanos nascem estéreis e adquirem sua microbiota comensal inicialmente da mãe durante a saída pelo canal do parto e mais tarde por fontes ambientais. Uma configuração estável de até 1.000 espécies de bactérias que alcançam uma biomassa de cerca de 10^{12} unidades formadoras de colônias por grama de fezes é alcançada aos 3 anos de idade e provavelmente persiste até a idade adulta, com cada indivíduo possuindo uma combinação exclusiva de espécies. Além disso, os intestinos contêm outras formas de vida microbiana, incluindo arqueias, vírus e protistas. Assim, a microbiota é considerada um componente fundamental e sustentador do organismo. O estabelecimento e manutenção da composição e função da microbiota intestinal está sob controle do hospedeiro (p. ex., respostas imunes e epiteliais), do ambiente (p. ex., dieta e antibióticos) e provavelmente de fatores genéticos (p. ex., *NOD2*) **(Fig. 351.1)**. Por sua vez, a microbiota, mediante seus componentes estruturais e atividade metabólica, tem influências importantes sobre a função epitelial e imune do hospedeiro, as quais, por meio de efeitos epigenéticos, podem ter consequências duradouras. Durante o início da vida, quando a microbiota comensal está sendo estabelecida, esses efeitos microbianos sobre o hospedeiro podem ser particularmente importantes na determinação do risco posterior de DII. Componentes específicos da microbiota podem promover ou proteger contra a doença. A microbiota comensal em pacientes com RCU e DC é demonstravelmente diferente daquela de pessoas não acometidas, um estado de disbiose que sugere 1) a presença de microrganismos que desencadeiam a doença (p. ex., proteobactérias como a *Escherichia coli* enteroinvasiva ou aderente) e para os quais a resposta imune é direcionada, e/ou 2)a ausência de microrganismos que reduzem a inflamação (p. ex., Firmicutes como o *Faecalibacterium prausnitzii*). Muitas das alterações na microbiota comensal ocorrem como consequência da inflamação. Além disso, os agentes que alteram a microbiota intestinal, como o metronidazol, o ciprofloxacino e dietas elementares, podem melhorar a DC. A DC também responde ao desvio fecal, demonstrando a capacidade do conteúdo luminal de exacerbar a doença.

DEFEITOS NA REGULAÇÃO IMUNE NA DII

O sistema imune da mucosa normalmente não é reativo ao conteúdo luminal devido à tolerância oral (mucosa). Quando se administram antígenos solúveis por via oral, e não por via cutânea ou intramuscular, isso induz uma ausência de responsividade antígeno-específica. Múltiplos mecanismos estão envolvidos na indução da tolerância oral e incluem deleção ou anergia das células T reativas a antígenos ou indução de células T CD4+, que suprimem a inflamação intestinal (p. ex., células T reguladoras que expressam o fator de transcrição FoxP3), que secretam citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina (IL) 10, IL-35 e o fator de crescimento transformador β (TGF-β). A tolerância oral pode ser responsável pela falta de responsividade imune a antígenos dietéticos e à microbiota comensal no lúmen intestinal. Na DII, essa supressão da inflamação é alterada, resultando em inflamação descontrolada. Os mecanismos dessa imunossupressão regulada não estão totalmente elucidados.

Os modelos de DII em camundongos com *knockout* gênico ($^{-/-}$) ou transgênico (Tg), incluindo aqueles direcionados para genes manifestadamente associados com risco de doença em humanos, revelaram que a deleção de citocinas específicas (p. ex., IL-2, IL-10, TGF-β) ou de seus receptores, a deleção de moléculas associadas ao reconhecimento de antígenos das células T (p. ex., receptores de antígenos das células T) ou a interferência na função de barreira das CEIs e a regulação das respostas a bactérias comensais (p. ex., XBP1, N-caderina, glicoproteína do muco ou fator nuclear κB [NF-κB]) levam à colite ou enterite espontâneas. Na maioria das circunstâncias, a inflamação intestinal nesses animais exige a presença da microbiota comensal. Por conseguinte, uma variedade de alterações específicas pode resultar em ativação imune pela microbiota comensal e inflamação dirigida ao intestino nos camundongos. Ainda não foi definido como esses processos estão relacionados com a DII humana, porém são compatíveis com respostas inapropriadas do hospedeiro geneticamente suscetível à microbiota comensal.

Tanto na RCU quanto na DC, uma via inflamatória tende, portanto, a emergir da predisposição genética que está associada ao reconhecimento e reatividade epiteliais inapropriados do sistema imune inato a bactérias comensais que secretam mediadores inflamatórios, junto com vias reguladoras inadequadas que levam à ativação das células T CD4+ e CD8+ na lâmina própria, as quais secretam quantidades excessivas de citocinas inflamatórias em relação às citocinas anti-inflamatórias. Algumas citocinas ativam outras células inflamatórias (macrófagos e células B), e outras atuam indiretamente, recrutando outros linfócitos, leucócitos inflamatórios e células mononucleares da corrente sanguínea para o intestino, por meio de interações entre receptores de guiamento (*homing*) nos leucócitos (p. ex., integrina α4β7) e adressinas no endotélio vascular (p. ex., MadCAM1). De maneira consistente com isso, a neutralização do fator de necrose tumoral (TNF) ou da integrina α4β7 demonstra eficácia terapêutica na DII. As células T CD4+ auxiliares (T_H) que promovem a inflamação são de três tipos principais, todos eles associados com colite em modelos animais e, talvez, humanos: células T_H1 (secretam interferon [IFN] γ), células T_H2 (secretam IL-4, IL-5, IL-13) e células T_H17 (secretam IL-17, IL-21). As células T_H1 induzem inflamação granulomatosa transmural que lembra a DC; as células T_H2 e as células T *natural killer* relacionadas que secretam IL-13 induzem inflamação mucosa superficial que lembra a RCU em modelos animais; e as células T_H17 podem ser responsáveis pelo recrutamento dos neutrófilos. Porém, a neutralização das citocinas produzidas por essas células, como IFN-γ ou IL-17, ainda não demonstrou eficácia em estudos terapêuticos. Cada um desses subgrupos de células T exerce uma regulação cruzada entre elas. A via da citocina T_H1 é iniciada pela IL-12, uma citocina essencial na patogênese de modelos experimentais de inflamação mucosa. IL-4 e IL-23, junto com IL-6 e TGF-β, induzem as células T_H2 e T_H17, respectivamente, e IL-23 inibe a função supressora das células T reguladoras. Os macrófagos ativados secretam TNF e IL-6. Essas características da resposta imune na DII explicam os efeitos terapêuticos benéficos de anticorpos que bloqueiam as citocinas pró-inflamatórias ou a sinalização de seus receptores (p. ex., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL-6 ou inibidores da Janus quinase [JAK]) ou de moléculas associadas ao recrutamento de leucócitos (p. ex., anti-α4β7), ou a utilização de citocinas que inibem a inflamação e promovem as células T reguladoras (p. ex., IL-10) ou promovem a função de barreira intestinal e podem ser benéficos para humanos com inflamação intestinal.

A CASCATA INFLAMATÓRIA NA DII

Depois de iniciada na DII por anormalidades no reconhecimento imune inato de bactérias pelas células parenquimatosas (p. ex., CEIs) e hematopoiéticas (p. ex., células dendríticas), a resposta inflamatória imune é perpetuada pela ativação de células T. Uma cascata sequencial de mediadores inflamatórios aumenta a resposta; cada etapa é um alvo potencial para a terapia. As citocinas inflamatórias, como a IL-1, a IL-6 e o TNF, exercem efeitos diversificados sobre os tecidos. Promovem a fibrogênese, a produção de colágeno, a ativação das metaloproteinases teciduais e a produção de outros mediadores inflamatórios; ativam também a cascata da coagulação nos vasos sanguíneos locais (p. ex., produção aumentada do fator de von Willebrand). Essas citocinas são normalmente produzidas em resposta à infecção, porém costumam ser eliminadas ou inibidas no momento apropriado para limitar a lesão tecidual. Na DII, a sua atividade não é regulada, resultando em um desequilíbrio entre os mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Certos tratamentos como compostos de ácido aminossalicílico (5-ASA) e glicocorticoides são potentes inibidores desses mediadores inflamatórios, por meio da inibição de fatores de transcrição, como o NF-κB, que regulam a sua expressão.

PATOLOGIA

RETOCOLITE ULCERATIVA: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

RCU é uma doença da mucosa, que costuma acometer o reto e estende-se proximalmente até atingir parte do cólon ou a sua totalidade. Cerca de 40 a 50% dos pacientes apresentam doença limitada ao reto e retossigmoide; já em 30 a 40%, a doença estende-se além do sigmoide, porém sem comprometer todo o cólon, e, em 20%, ocorre colite total. A disseminação proximal ocorre em continuidade, sem qualquer área de mucosa preservada. Quando todo o cólon é acometido, a inflamação estende-se por 2 a 3 cm no íleo terminal em 10 a 20% dos pacientes. As alterações endoscópicas da *ileíte por contracorrente* são superficiais e discretas e têm pouco significado clínico. Embora as variações na atividade macroscópica possam sugerir áreas preservadas, as biópsias da mucosa de aspecto normal estão em geral anormais. Por conseguinte, é importante obter múltiplas biópsias da mucosa aparentemente não acometida, tanto proximal quanto distal, durante a endoscopia. Uma ressalva é o fato de que o tratamento clínico efetivo pode modificar o aspecto da mucosa, de modo que áreas preservadas ou até mesmo o cólon em sua totalidade podem ter aspecto microscópico normal.

Com inflamação leve, a mucosa fica eritematosa e possui superfície delicadamente granulosa que se assemelha a uma lixa. Na doença mais grave, a mucosa é hemorrágica, edematosa e ulcerada **(Fig. 351.3)**. Na doença de longa evolução, pólipos inflamatórios (pseudopólipos) podem estar presentes como resultado de regeneração epitelial. Em remissão, a mucosa pode evidenciar um aspecto normal – porém, nos pacientes com muitos anos de doença, tem um aspecto atrófico e indistinto, e o cólon inteiro fica estreitado e encurtado. Os pacientes com doença fulminante podem desenvolver uma colite tóxica ou megacólon em que a parede intestinal se torna mais fina, e a mucosa apresenta-se extremamente ulcerada, o que pode resultar em perfuração.

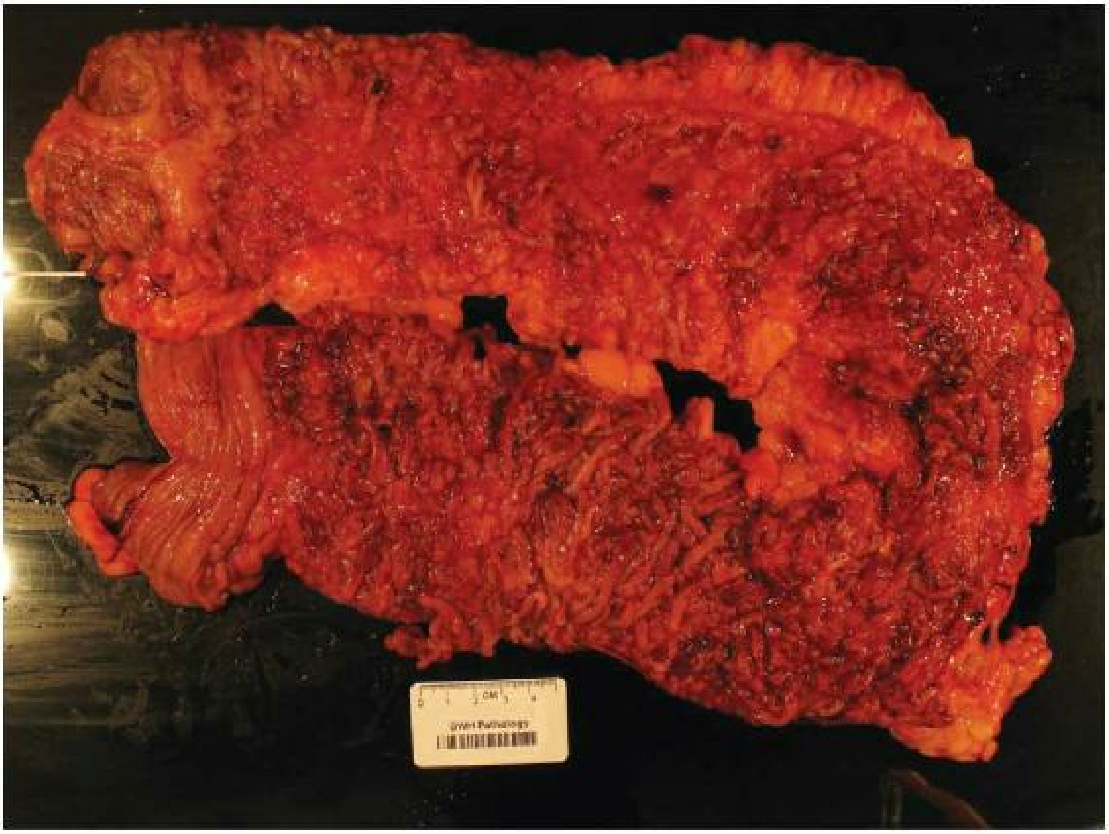

FIGURA 351.3 Retocolite ulcerativa. Doença da mucosa difusa (não segmentada), com amplas áreas de ulceração. Não há espessamento da parede intestinal, nem aspecto de "calçamento". *(Cortesia do Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

RETOCOLITE ULCERATIVA: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Os achados histológicos se correlacionam muito bem com o aspecto endoscópico e a evolução clínica da RCU. O processo fica limitado à mucosa e à submucosa superficial, sem acometimento das camadas mais profundas, exceto na doença fulminante. Na RCU, duas características histológicas principais sugerem cronicidade e ajudam a diferenciá-la da colite infecciosa ou autolimitada aguda. Primeiro, a arquitetura das criptas no cólon é distorcida; as criptas podem ser bífidas e seu número reduzido, na maioria das vezes com uma lacuna entre as bases das criptas e a muscular da mucosa. Segundo, alguns pacientes possuem plasmócitos basais e múltiplos agregados linfoides basais. Pode haver congestão vascular mucosa, com edema e hemorragia focal, assim como infiltrado de células inflamatórias de neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os neutrófilos invadem o epitélio, em geral nas criptas, dando origem a uma criptite e, finalmente, evoluindo para abscessos das criptas **(Fig. 351.4)**. As alterações ileais em pacientes com ileíte por contracorrente incluem atrofia vilosa e regeneração das criptas com inflamação aumentada, aumento da inflamação por neutrófilos e mononucleares na lâmina própria e criptite focal e abscessos das criptas.

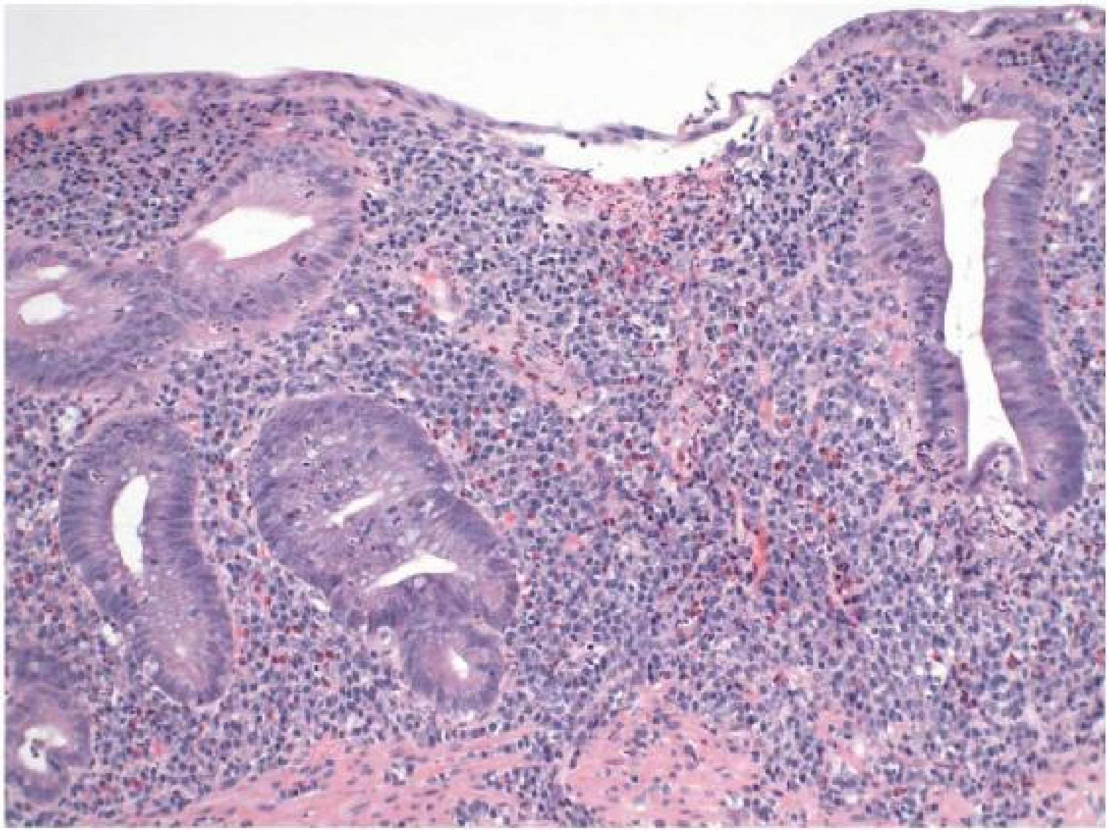

FIGURA 351.4 Vista com ampliação média da mucosa colônica na retocolite ulcerativa, mostrando inflamação mista difusa, linfoplasmocitose basal, atrofia das criptas e irregularidade com erosão superficial. Essas características são típicas da retocolite ulcerativa ativa crônica. *(Cortesia do Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

DOENÇA DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

A DC pode afetar qualquer parte do trato gastrintestinal (GI) desde a boca até o ânus. Cerca de 30 a 40% dos pacientes exibem apenas doença do intestino delgado, 40 a 55% sofrem de doença com acometimento dos intestinos delgado e grosso, e 15 a 25% sofrem apenas de colite. Nos 75% dos pacientes com doença do intestino delgado, o íleo terminal é acometido em 90% dos casos. Ao contrário da RCU, que acomete quase sempre o reto, este segmento frequentemente é poupado na DC. A DC é segmentar com áreas poupadas no meio do intestino doente **(Fig. 351.5)**. Fístulas perirretais, fissuras, abscessos e estenose anal estão presentes em um terço dos pacientes com DC, sobretudo naqueles com envolvimento colônico. Embora raramente, a DC pode acometer também o fígado e o pâncreas.

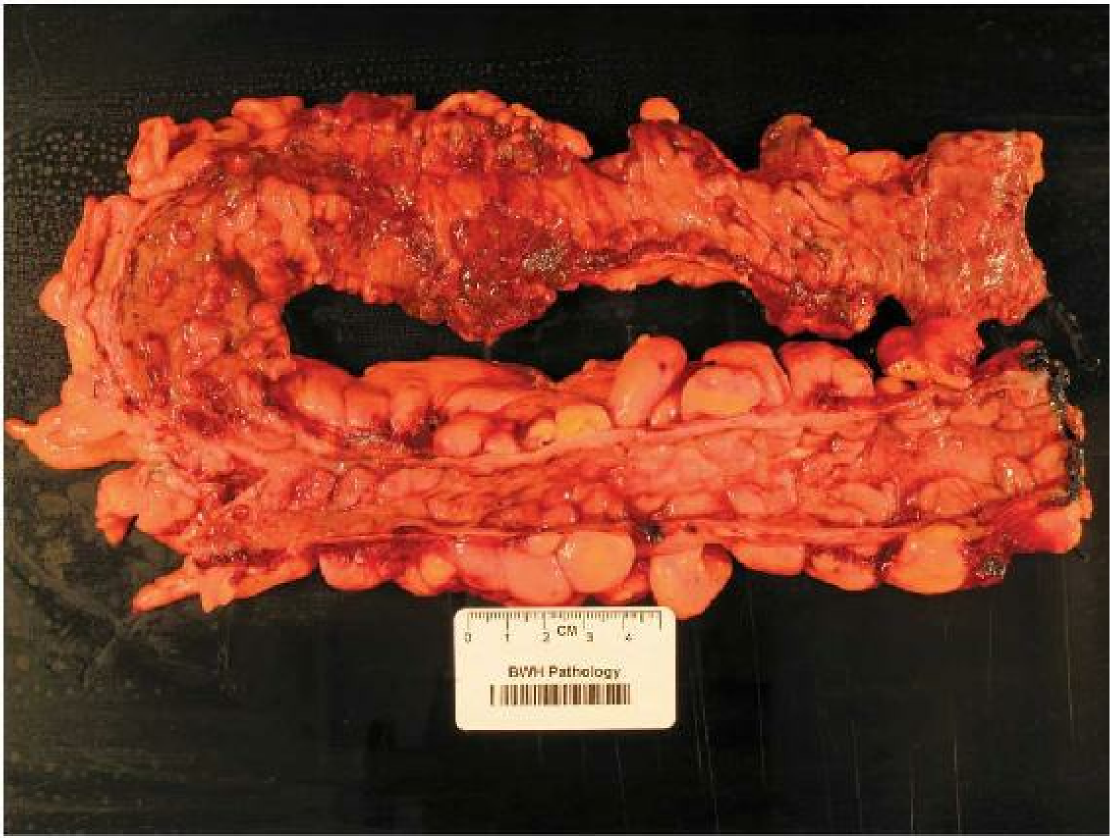

FIGURA 351.5 Doença de Crohn do cólon, mostrando o espessamento da parede, com estenose, úlceras serpiginosas lineares e aspecto de "calçamento" da mucosa. *(Cortesia do Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

Diferentemente da RCU, a DC é um processo transmural. Ao exame endoscópico, ulcerações aftosas ou pequenas e superficiais caracterizam a doença leve; na doença mais ativa, ulcerações estreladas se fundem longitudinal e transversalmente a fim de demarcar ilhas de mucosa, com bastante frequência histologicamente normais. Esse aspecto de "calçamento" é característico da DC tanto ao exame endoscópico quanto na radiografia baritada. Como acontece na RCU, podem formar-se pseudopólipos na DC.

A DC ativa caracteriza-se por inflamação focal e formação de trajetos fistulosos que desaparecem devido à fibrose e ao estreitamento do intestino. A parede intestinal sofre espessamento e torna-se estreitada e fibrótica, resultando em obstruções intestinais crônicas e recorrentes. As projeções do mesentério espessado circundam o intestino ("gordura rastejante"), e a inflamação serosa e mesentérica facilita o surgimento de aderências e a formação de fístulas.

DOENÇA DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

As lesões mais precoces são ulcerações aftoides e abscessos das criptas focais com agregados indefinidos de macrófagos que formam granulomas não caseosos em todas as camadas da parede intestinal (Fig. 351.6). Os granulomas podem ser visualizados nos linfonodos, mesentério, fígado e pâncreas. Apesar de os granulomas serem um elemento patognomônico da DC, são encontrados apenas raramente nas biópsias da mucosa. A ressecção cirúrgica revela granulomas em cerca de metade dos casos. Outras características histológicas da DC incluem agregados linfoides submucosos ou subserosos, em particular longe das áreas de ulceração, áreas poupadas macroscópicas e microscópicas, bem como inflamação transmural acompanhada por fissuras que penetram profundamente na parede intestinal e, às vezes, formam trajetos fistulosos ou abscessos locais.

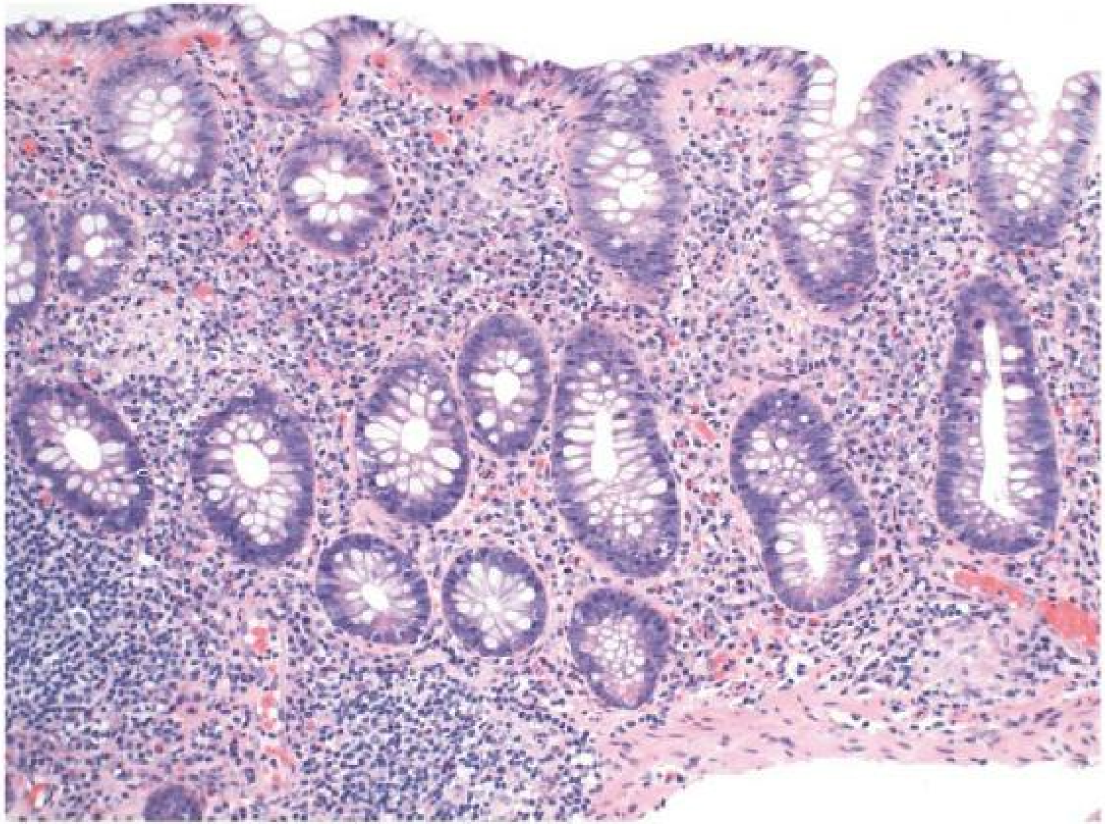

FIGURA 351.6 Vista com ampliação média da colite de Crohn mostrando inflamação mista aguda e crônica, atrofia das criptas e múltiplos pequenos granulomas epitelioides na mucosa. *(Cortesia do Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

RETOCOLITE ULCERATIVA

Sinais e sintomas Os principais sintomas de RCU são diarreia, sangramento retal, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal em cólica. A intensidade dos sintomas se correlaciona com a extensão da doença. A RCU pode manifestar-se agudamente, mas em geral os sintomas já estiveram presentes por semanas a meses. Ocasionalmente, a diarreia e o sangramento são tão intermitentes e leves que o paciente não procura assistência médica.

Os pacientes com proctite costumam eliminar habitualmente sangue vivo ou secreção mucossanguinolenta, tanto misturada com fezes quanto formando estrias sobre a superfície de fezes normais ou duras. Relatam também tenesmo ou urgência com sensação de evacuação incompleta, porém apenas raras vezes referem dor abdominal. Com a proctite ou proctossigmoidite, o trânsito proximal torna-se mais lento, o que pode ser responsável pela constipação observada comumente nos pacientes com doença distal.

Quando a doença se estende para além do reto, o sangue costuma estar misturado com as fezes, ou pode ser observada diarreia macroscopicamente sanguinolenta. A motilidade colônica é alterada pela inflamação com trânsito rápido pelo intestino inflamado. Quando a doença é grave, os pacientes eliminam fezes líquidas que contêm sangue, pus e material fecal. Com frequência, a diarreia é noturna e/ou pós-prandial. Apesar de a dor intensa não ser um sintoma proeminente, alguns pacientes com doença ativa podem experimentar desconforto vago no baixo-ventre ou ligeira cólica abdominal central. Cólica e dor abdominal intensas podem ocorrer nas crises mais graves da doença. Outros sintomas na doença moderada a grave incluem anorexia, náuseas, vômitos, febre e redução ponderal.

Os sinais físicos de proctite incluem um canal anal hipersensível e a presença de sangue ao exame retal. Na doença mais extensa, os pacientes exibem hipersensibilidade à palpação direta do cólon. Os pacientes com colite tóxica relatam dor intensa e sangramento, e aqueles com megacólon evidenciam timpanismo hepático. Ambos podem ter sinais de peritonite caso tenha ocorrido perfuração. A classificação da atividade da doença é mostrada no **Quadro 351.4**.

QUADRO 351.4 **RETOCOLITE ULCERATIVA: APRESENTAÇÃO DA DOENÇA**

	Leve	Moderada	Grave
Evacuações	< 4 por dia	4 a 6 por dia	> 6 por dia
Sangue nas fezes	Pouco	Moderado	Intenso
Febre	Nenhuma	Média < 37,5°C	Média > 37,5°C
Taquicardia	Nenhuma	Pulso médio <90	Pulso médio >90
Anemia	Leve	> 75%	≤ 75%
Velocidade de hemossedimentação	< 30 mm		> 30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, padrão vascular reduzido,	Eritema acentuado, granularidade grosseira, marcações vasculares ausentes, sangramento ao	Sangramento espontâneo,

	granularidade fina	contato, ausência de ulcerações	ulcerações

Características laboratoriais, endoscópicas e radiográficas A doença ativa pode estar associada a uma elevação nos reagentes da fase aguda (proteína C-reativa [PCR], contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação [VHS]), assim como a uma redução da hemoglobina. A lactoferrina fecal é um marcador altamente sensível e específico para a detecção de inflamação intestinal. Os níveis fecais de calprotectina se correlacionam muito bem com a inflamação histológica, permitem prever as recaídas e a identificação de bolsite. A lactoferrina e a calprotectina fecais estão se tornando parte integral do manejo da DII e são frequentemente usadas para descartar inflamação ativa *versus* sintomas de intestino irritável ou supercrescimento bacteriano. Nos pacientes gravemente enfermos, o nível sérico de albumina sofre uma queda bastante rápida. Pode haver leucocitose, porém este não é um indicador específico de atividade da doença. Proctite ou proctossigmoidite apenas raramente causam elevação da PCR. O diagnóstico baseia-se na história (anamnese) do paciente; nos sintomas clínicos; no exame de fezes negativo para bactérias, toxina de *C. difficile,* bem como ovos e parasitas; no aspecto sigmoidoscópico (ver **Fig. 345.4*A***); e na histologia dos espécimes de biópsias retal ou colônica.

A sigmoidoscopia é utilizada para determinar a atividade da doença, sendo em geral realizada antes do tratamento. Se o paciente não está tendo uma exacerbação aguda, a colonoscopia é usada para determinar a extensão e atividade da doença **(Fig. 351.7)**. A doença leve ao exame endoscópico caracteriza-se por eritema, diminuição do padrão vascular e friabilidade discreta. A doença moderada caracteriza-se por eritema acentuado, ausência de padrão vascular, friabilidade e erosões, e a doença grave, por sangramento espontâneo e ulcerações. As características histológicas se modificam mais lentamente do que as clínicas, porém também podem ser usadas para classificar a atividade da doença.

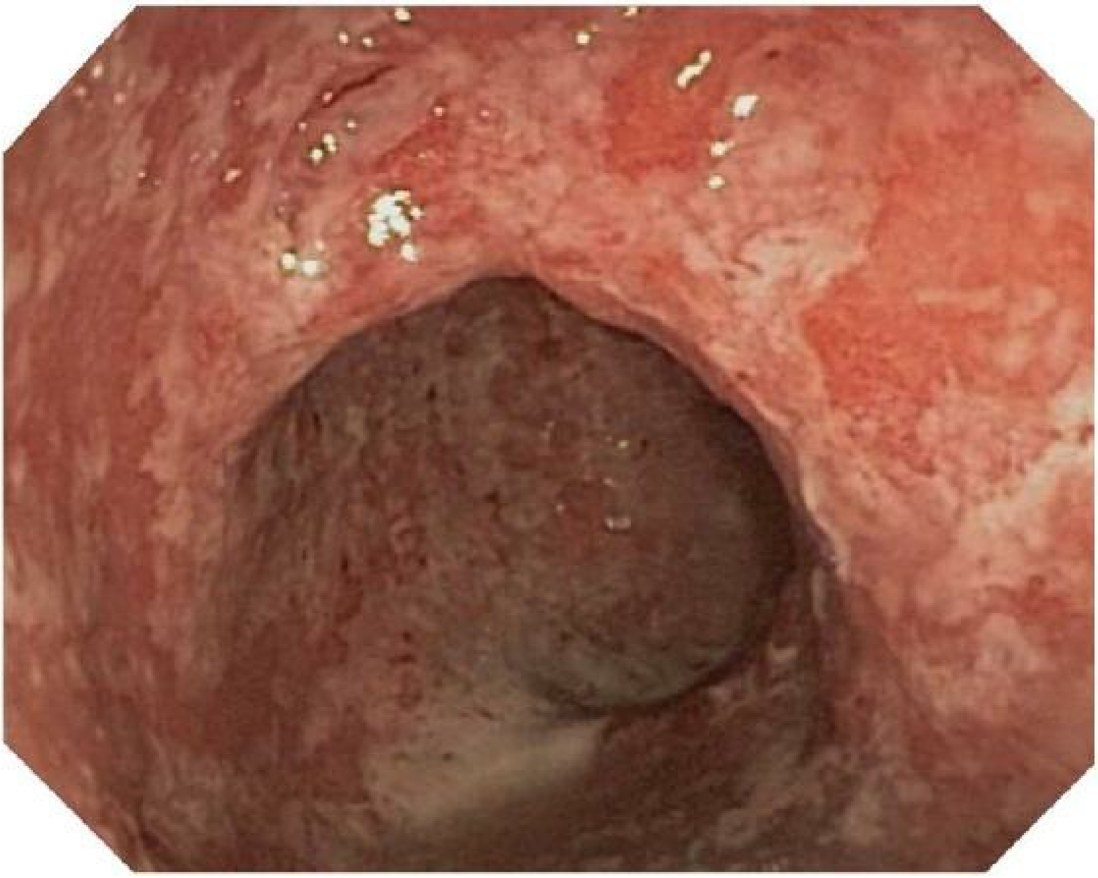

FIGURA 351.7 Colonoscopia com retocolite ulcerativa aguda: inflamação grave do cólon com eritema, friabilidade e exsudatos. *(Cortesia do Dr. M. Hamilton, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

A alteração radiográfica mais precoce da RCU, visualizada no enema baritado, é uma delicada granularidade mucosa. Com o aumento progressivo da gravidade, a mucosa torna-se espessada, e acabam sendo visualizadas úlceras superficiais. As ulcerações profundas podem aparecer como úlceras tipo "botão de camisa", as quais indicam que a ulceração penetrou na mucosa. As pregas haustrais podem ser normais na doença leve – porém, à medida que a atividade progride, tornam-se edemaciadas e espessadas. Pode ocorrer o desaparecimento das haustrações, especialmente nos pacientes com doença de longa duração. Além disso, o cólon fica encurtado e estreitado. Os pólipos no cólon podem ser pólipos ou pseudopólipos pós-inflamatórios, pólipos adenomatosos ou carcinoma.

A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) não são tão úteis quanto a endoscopia para fazer o diagnóstico de RCU, porém os achados típicos incluem ligeiro espessamento mural (<1,5 cm), ausência de homogeneidade na densidade da parede, ausência de espessamento do intestino delgado, maior quantidade de gorduras perirretal e pré-sacral, aspecto característico em alvo do reto e adenopatia.

Complicações Apenas 15% dos pacientes com RCU se apresentam inicialmente com enfermidade catastrófica. A hemorragia maciça ocorre nas crises mais graves da doença em 1% dos pacientes, e o tratamento da doença costuma interromper o sangramento. No entanto, se determinado paciente necessita de 6 a 8 unidades de sangue em um período de 24 a 48 horas, a colectomia está indicada. O *megacólon tóxico* é definido como um cólon transverso ou direito com diâmetro > 6 cm, com desaparecimento das haustrações nos pacientes com ataques graves de RCU. Ocorre em cerca de 5% das crises e pode ser induzido por anormalidades eletrolíticas e narcóticos. Cerca de 50% das dilatações agudas desaparecem apenas com a terapia clínica, porém a colectomia urgente é necessária nos casos que não melhoram. A perfuração é a mais perigosa das complicações locais, e os sinais físicos de peritonite podem não ser óbvios, sobremaneira se o paciente estiver recebendo corticosteroides. Apesar de a perfuração ser rara, a taxa de mortalidade para as perfurações que complicam um megacólon tóxico é de aproximadamente 15%. Além disso, os pacientes podem desenvolver colite tóxica e ulcerações tão extensas que o intestino pode perfurar sem que tenha ocorrido primeiro qualquer dilatação.

Os estreitamentos ocorrem em 5 a 10% dos pacientes e representam sempre uma preocupação na RCU por causa da possibilidade de neoplasia subjacente. Os estreitamentos benignos podem formar-se a partir da inflamação e fibrose da RCU, porém os estreitamentos que não podem ser ultrapassados pelo endoscópio devem ser considerados malignos até prova em contrário. Um estreitamento que impede a introdução do colonoscópio constitui indicação para a cirurgia. Ocasionalmente, os pacientes com RCU desenvolvem fissuras anais, abscessos perianais ou hemorroidas, porém a ocorrência de lesões perianais extensas deve sugerir a DC.

DOENÇA DE CROHN

Sinais e sintomas Embora a DC se manifeste habitualmente como inflamação intestinal aguda ou crônica, o processo inflamatório evolui para um dos dois padrões da doença: um padrão fibroestenótico obstrutivo ou um padrão penetrante-fistuloso, cada qual com tratamentos e prognósticos diferentes. O local da doença influencia as manifestações clínicas.

ILEOCOLITE Levando em conta que o local mais comum de inflamação é o íleo terminal, a manifestação habitual da ileocolite é uma história crônica de episódios recorrentes de dor no quadrante inferior direito e diarreia. Às vezes, a manifestação inicial simula apendicite aguda com acentuada dor no quadrante inferior direito, massa palpável, febre e leucocitose. Em geral, a dor manifesta-se como cólica; ela precede e é aliviada pela defecação. Costuma ser observada uma febrícula. Os altos picos de febre sugerem a formação de um abscesso intra-abdominal. A perda de peso é comum –

10 a 20% do peso corporal – e manifesta-se como consequência de diarreia, anorexia e medo de comer.

Pode ser palpada massa inflamatória no quadrante inferior direito do abdome. A massa é composta de intestino inflamado, mesentério aderido e endurecido e linfonodos abdominais aumentados de tamanho. A extensão da massa pode causar a obstrução do ureter direito ou inflamação vesical, que se manifestam por disúria e febre. Edema, espessamento da parede intestinal e fibrose dessa parede dentro da massa são responsáveis pelo "sinal do barbante" radiográfico de um lúmen intestinal estreitado.

A obstrução intestinal pode assumir várias formas. Nos estágios mais precoces da doença, o edema e o espasmo da parede intestinal produzem manifestações obstrutivas intermitentes bem como agravamento dos sintomas de dor pós-prandial. Ao longo de vários anos, a inflamação persistente progride gradualmente para estreitamento fibroestenótico e estenose circunscrita. A diarreia diminui e é substituída por obstrução intestinal crônica. Os episódios agudos de obstrução também ocorrem, sendo desencadeados por inflamação e espasmo intestinais ou, ocasionalmente, pela impactação de alimento não digerido ou da medicação. Esses episódios costumam melhorar com líquidos intravenosos e descompressão gástrica.

A inflamação mais acentuada da região ileocecal pode evoluir para espessamento parietal localizado, com microperfuração e formação de fístula para o intestino adjacente, pele ou bexiga, ou para a cavidade de abscesso no mesentério. As fístulas enterovesicais se manifestam como disúria ou infecções vesicais recorrentes, ou, menos comumente, como pneumatúria ou fecalúria. As fístulas enterocutâneas seguem os planos teciduais de menor resistência, drenando em geral por meio de cicatrizes cirúrgicas abdominais. As fístulas enterovaginais são raras e se manifestam como dispareunia ou na forma de descarga vaginal feculenta ou de odor pútrido, normalmente dolorosa. Seu surgimento é improvável sem uma histerectomia prévia.

JEJUNOILEÍTE A doença inflamatória extensa está associada à perda da superfície digestiva e absortiva, resultando em má absorção e esteatorreia. As deficiências nutricionais também podem resultar de ingestão precária assim como de perdas entéricas de proteínas e outros nutrientes. A má absorção intestinal pode causar anemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatia e hiperoxalúria com nefrolitíase nos pacientes com um cólon intacto. Muitos pacientes necessitam de ferro oral e, com frequência, intravenoso. As fraturas vertebrais são causadas por uma combinação de deficiência de vitamina D, hipocalcemia e uso prolongado de glicocorticoides. A pelagra secundária à deficiência de niacina pode ocorrer na doença extensa do intestino delgado, e a má absorção de vitamina B_{12} pode resultar em anemia megaloblástica e sintomas neurológicos. Outros nutrientes importantes para avaliar e proceder à sua reposição, se estiverem em baixos níveis, incluem o folato e as vitaminas A, E e K. Com frequência, os níveis de minerais, como zinco, selênio, cobre e magnésio, estão baixos em pacientes com inflamação ou ressecção extensas do intestino delgado, de modo que eles também necessitam de reposição. A maioria dos pacientes deve tomar suplementos multivitamínicos, de cálcio e de vitamina D diariamente.

A diarreia é característica da doença ativa; suas causas incluem (1) crescimento bacteriano excessivo na estase por obstrução ou fistulização; (2) má absorção dos ácidos biliares em razão da doença no íleo terminal ou após sua ressecção; e (3) inflamação intestinal com menor absorção de água e maior secreção de eletrólitos.

COLITE E DOENÇA PERIANAL Os pacientes com colite se apresentam com febrícula, mal-estar, diarreia, dor abdominal em cólica e, às vezes, hematoquezia. O sangramento macroscópico não é tão comum quanto na RCU e aparece em cerca de metade dos pacientes com doença exclusivamente colônica. Apenas 1 a 2% sangram maciçamente. A dor é causada pela passagem do material fecal por meio de segmentos estreitados e inflamados do intestino grosso. A complacência retal diminuída é outra causa da diarreia nos pacientes com colite de Crohn. O megacólon tóxico é raro, mas pode ser observado nos casos de inflamação acentuada e com doença de curta duração.

O estreitamento pode ocorrer no cólon em 4 a 16% dos pacientes e produz sintomas de obstrução intestinal. Se o endoscopista for incapaz de atravessar um estreitamento na colite de Crohn, a ressecção cirúrgica deverá ser considerada, especialmente se o paciente apresentar sintomas de obstrução crônica. A doença colônica pode fistulizar para dentro do estômago ou duodeno, acarretando vômitos fecaloides, ou para o intestino delgado proximal ou médio, causando má absorção em decorrência da presença de “curtos-circuitos” e de supercrescimento bacteriano. Entre as mulheres com colite de Crohn, 10% têm fístula retovaginal.

A doença perianal afeta cerca de 33% dos pacientes com colite de Crohn, manifestando-se por incontinência, grandes dilatações hemorroidárias, estreitamentos anais, fístulas anorretais e abscessos perirretais. Nem todos os pacientes com fístula perianal têm evidência endoscópica de inflamação colônica.

DOENÇA GASTRODUODENAL Os sinais e sintomas de doença do trato GI superior consistem em náusea, vômitos e dor epigástrica. Os pacientes têm habitualmente gastrite *Helicobacter pylori*-negativa. A segunda porção do duodeno é mais acometida que o bulbo. As fístulas que acometem o estômago ou duodeno têm origem no intestino delgado ou grosso e não significam necessariamente a presença de acometimentos do trato GI superior. Os pacientes com DC gastroduodenal avançada podem desenvolver uma obstrução crônica da saída gástrica.

Características laboratoriais, endoscópicas e radiográficas As anormalidades laboratoriais incluem VHS e PCR elevadas. Na doença mais grave, os achados consistem em hipoalbuminemia, anemia e leucocitose.

As características endoscópicas da DC incluem preservação retal, ulcerações aftosas e fístulas entre áreas normais. A colonoscopia possibilita o exame e a biópsia de lesões expansivas ou estenoses e a biópsia do íleo terminal. A endoscopia alta mostra-se útil para o diagnóstico de comprometimento gastroduodenal em pacientes com sintomas do trato superior. Os estreitamentos ileais ou colônicos podem ser dilatados com balões introduzidos através do colonoscópio. As estenoses de 4 cm ou menos e aquelas situadas em locais de anastomose respondem melhor à dilatação endoscópica. A taxa de perfuração é de até 10%. A maioria dos endoscopistas dilata apenas as estenoses fibróticas, mas não aquelas associadas com inflamação ativa. A endoscopia com cápsula sem fio (WCE, de *wireless capsule endoscopy*) torna possível a visualização direta de toda a mucosa do intestino delgado **(Fig. 351.8)**. A acurácia diagnóstica na identificação das lesões sugestivas de DC ativa é mais alta com a WCE do que com a enterografia por TC ou RM ou seriografia do intestino delgado. A WCE não pode ser usada na vigência de estreitamento do intestino delgado. A retenção da cápsula ocorre em menos de 1% dos pacientes com suspeita de DC, porém taxas de retenção de 4 a 6% são observadas em pacientes com DC já estabelecida. É útil administrar em pacientes com DC uma cápsula feita de bário que começa a se dissolver 30 horas após a ingestão. Pode ser realizada uma radiografia abdominal por volta de 30 horas após a ingestão para ver se a cápsula ainda está presente no intestino delgado, o que indicaria uma estenose.

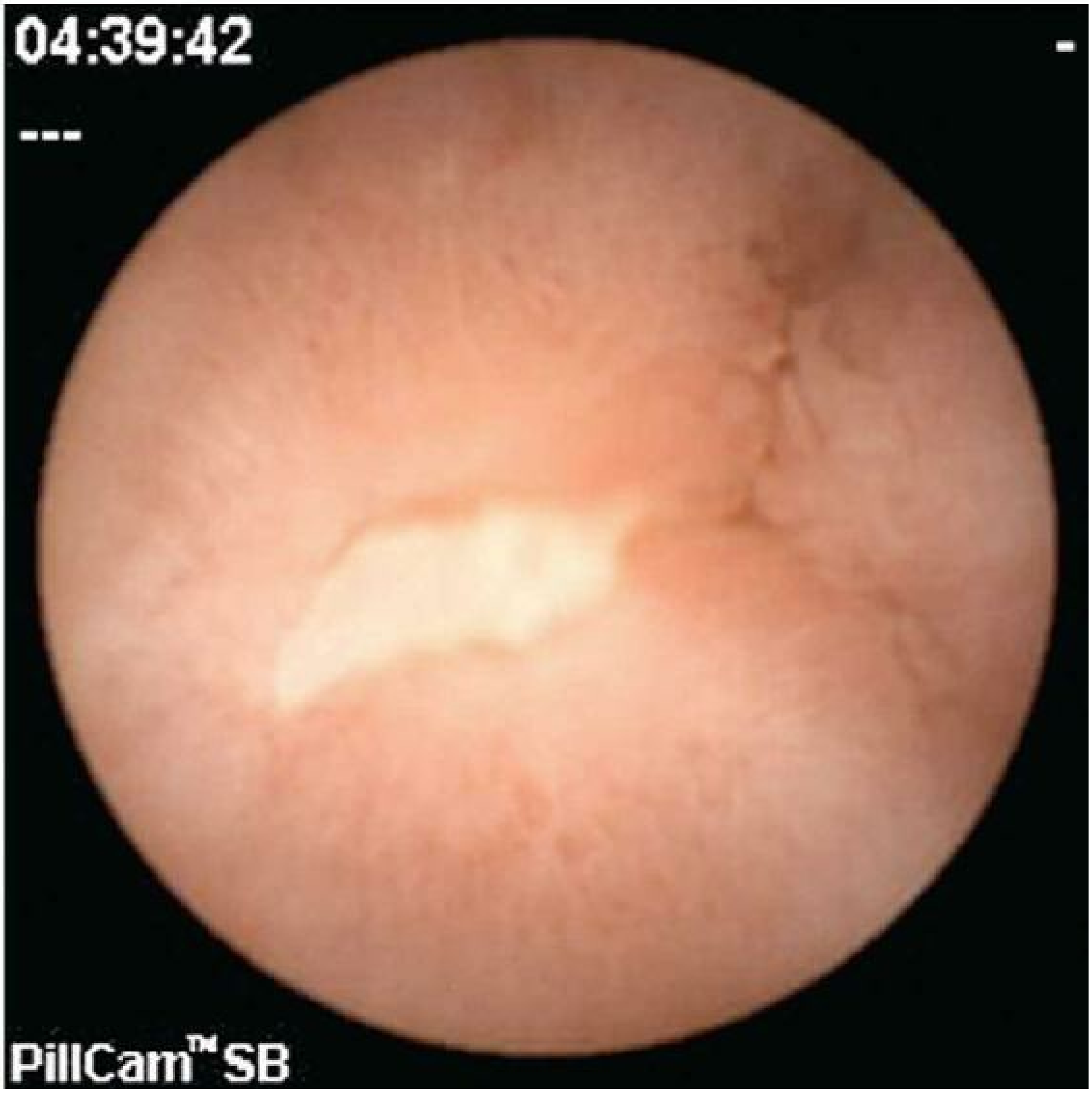

FIGURA 351.8 Imagem obtida por meio de cápsula endoscópica sem fio de paciente com doença de Crohn do íleo, mostrando ulcerações e estreitamento do lúmen intestinal. *(Cortesia do Dr. S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

Na DC, os achados radiográficos mais precoces no intestino delgado incluem pregas espessadas e ulcerações aftosas. O aspecto de "calçamento", induzido por ulcerações longitudinais e transversais, envolve mais frequentemente o intestino delgado. Na doença mais avançada, podem ser detectados estreitamentos, fístulas, massas inflamatórias e abscessos. Os achados macroscópicos mais precoces da DC colônica são as úlceras aftosas. Essas pequenas úlceras são, com bastante frequência, múltiplas e separadas por mucosa interposta normal. Com a progressão da doença, as úlceras aftosas tornam-se mais extensas, mais profundas e, às vezes, conectam-se mutuamente, formando úlceras estreladas longitudinais, serpiginosas e lineares (ver **Fig. 345.4*B***).

A inflamação transmural da DC dá origem a um diâmetro luminal reduzido e a uma distensibilidade limitada. À medida que as úlceras se tornam mais profundas, podem resultar na formação de fístulas. O “sinal do barbante” radiográfico representa longas áreas de inflamação e fibrose circunferenciais, resultando em longos segmentos de estreitamento luminal. A natureza segmentar da DC resulta em extensas lacunas de intestino normal ou dilatado entre os segmentos afetados.

A TC e a RM do intestino delgado podem ser realizadas por enterografia (ETC ou ERM), usando contraste oral ou IV, bem como por enteróclise. Embora a seleção da técnica seja guiada pela preferência da instituição, a ETC e a ERM tendem a ser preferidas em relação à enteróclise devido à facilidade e preferência do paciente. Apesar de ter sido demonstrado que a ETC, a ERM e as radiografias seriadas de intestino delgado (RSID) sejam igualmente acuradas na identificação de inflamação ativa do intestino delgado, a ETC e a ERM se mostraram superiores à RSID na detecção de complicações extraluminais, incluindo fístulas, tratos sinusais e abscessos. Atualmente, o uso da TC é mais comum que o da RM devido à disponibilidade e experiência das instituições. Porém, acredita-se que a RM ofereça melhor definição de tecidos moles e tenha a vantagem de evitar as alterações pela exposição à radiação **(Figs. 351.9 e 351.10)**. A ausência da radiação ionizante é particularmente adequada para pacientes mais jovens e quando se monitora a resposta à terapia e imagens seriadas serão obtidas. A ETC ou a ERM estão se tornando os testes de primeira linha na avaliação de suspeita de DC e de suas complicações. A RM pélvica mostra-se superior à TC para demonstrar lesões pélvicas, como abscessos isquiorretais e fístulas perianais **(Fig. 351.11)**.

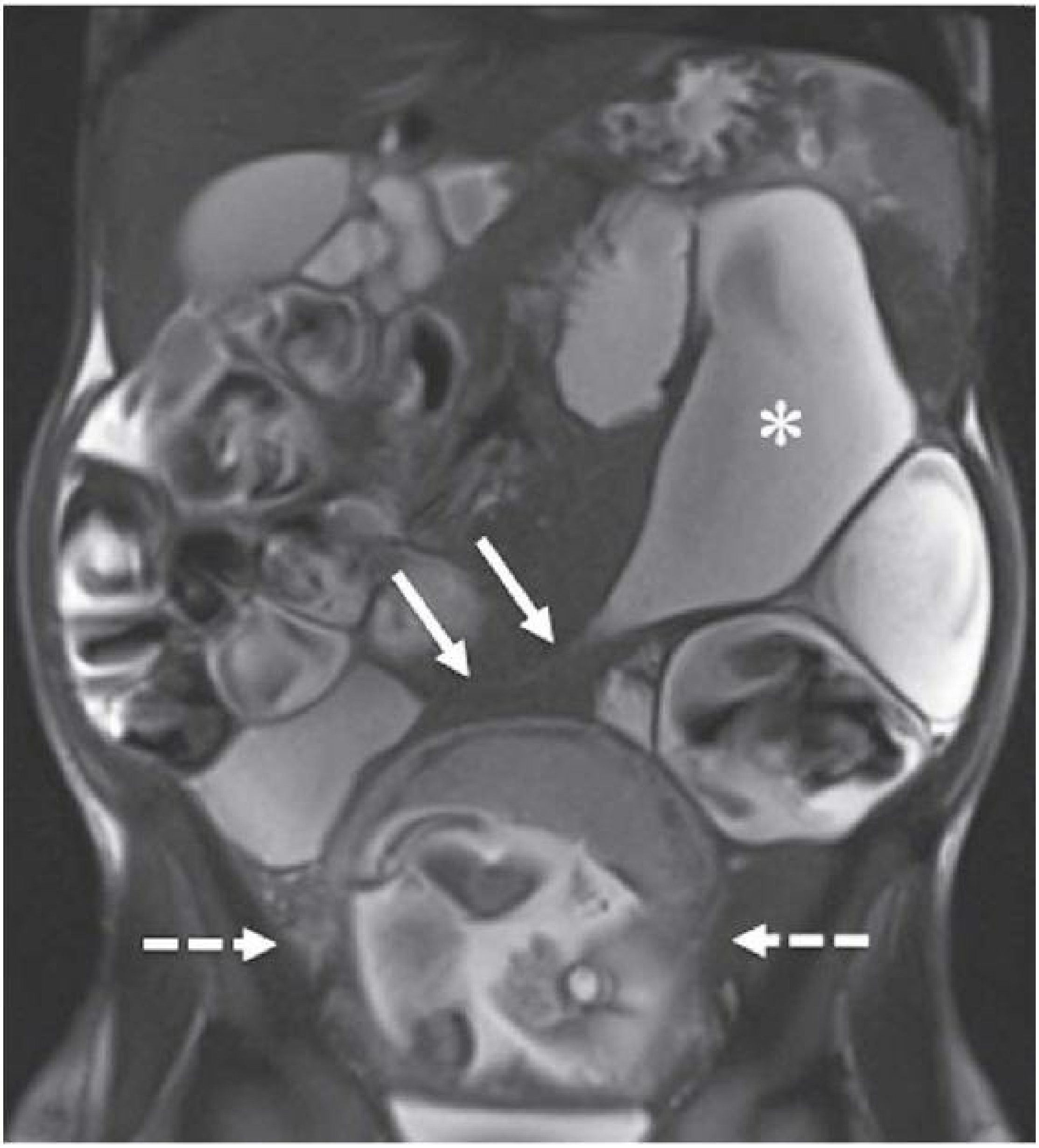

FIGURA 351.9 Uma ressonância magnética coronal foi obtida usando aquisição *half Fourier single-shot* ponderada em T2 com saturação de gordura em uma gestante de 27 anos (23 semanas de gestação). A paciente tinha doença de Crohn e foi mantida em tratamento com 6-mercaptopurina e prednisona. Ela apresentava dor abdominal, distensão, vômitos e obstrução de intestino delgado. A imagem revela uma estenose longa de 7 a 10 cm no íleo terminal (*setas brancas*) causando obstrução e dilatação significativa do intestino delgado proximal (*asterisco branco*). Um feto é visto no útero (*setas brancas tracejadas*). *(Cortesia dos Drs. J. F. B. Chick e P. B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

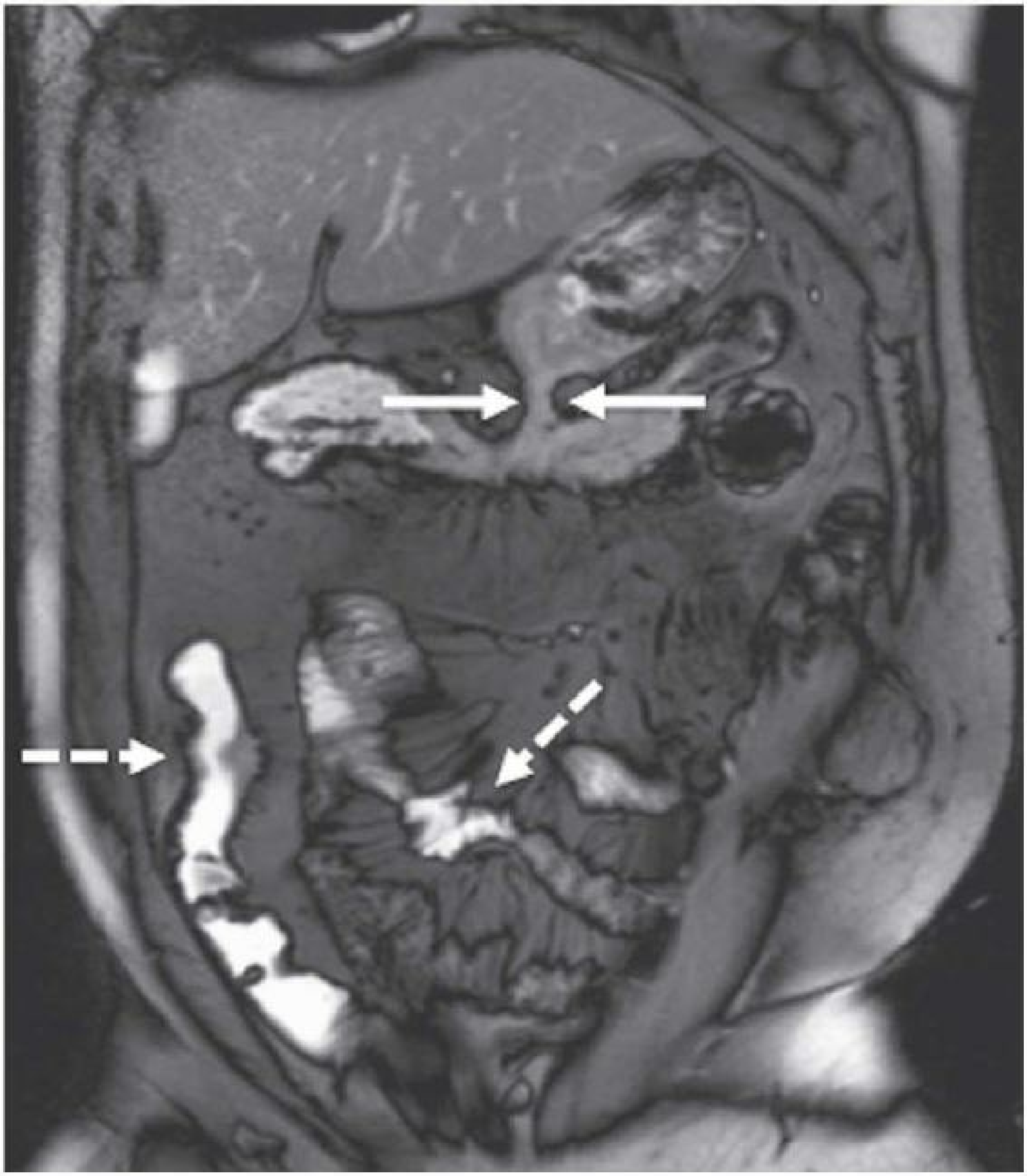

FIGURA 351.10 Uma imagem coronal balanceada em precessão livre no estado estacionário ponderada em T2 com saturação de gordura foi obtida em um homem de 32 anos com doença de Crohn e episódios prévios de obstrução intestinal, fístulas e abscessos. Ele estava sendo tratado com 6-mercaptopurina e apresentou distensão abdominal e diarreia. A imagem demonstra uma nova fístula gastrocólica (*setas brancas sólidas*). Também há envolvimento multifocal do intestino delgado e do íleo terminal (*setas brancas tracejadas*). *(Cortesia dos Drs. J. F. B. Chick e P. B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

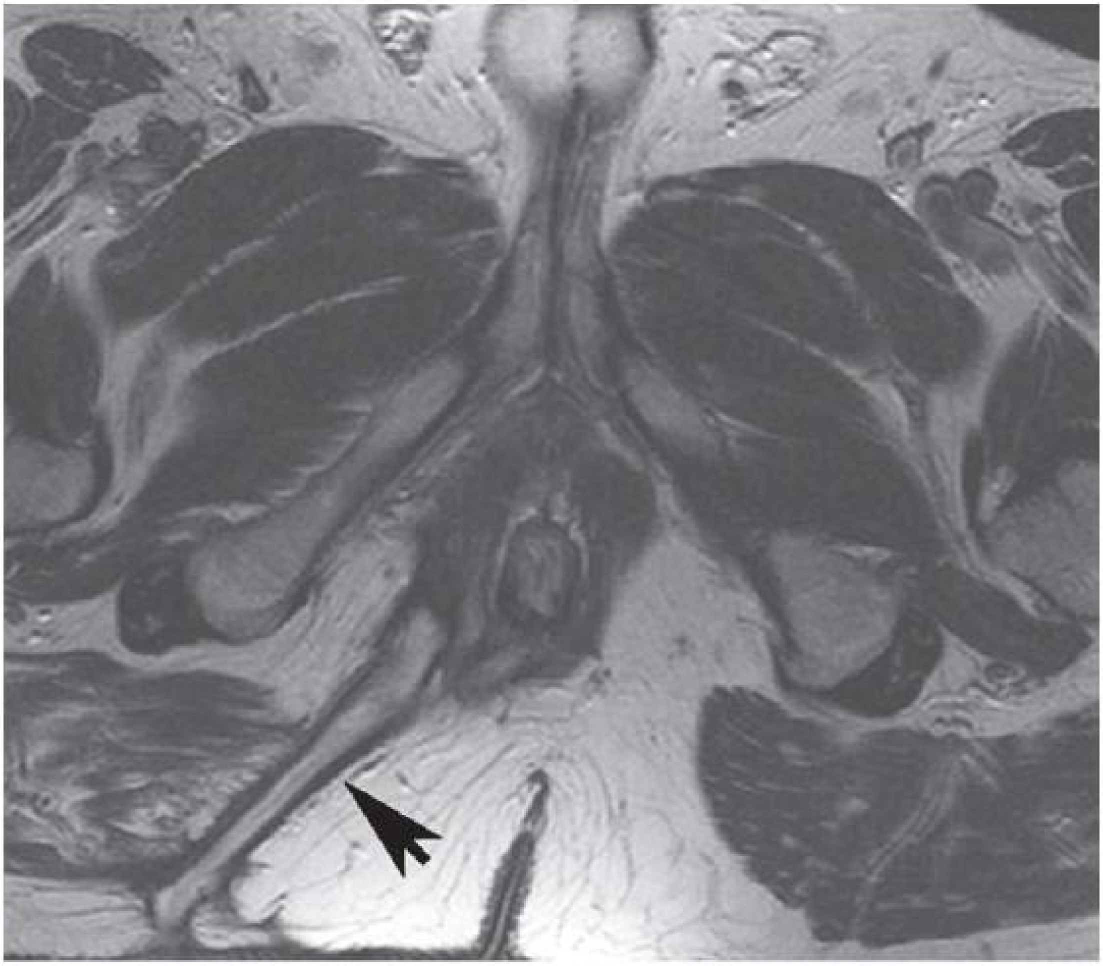

FIGURA 351.11 Imagem axial de RM ponderada em T2 obtida de um homem de 37 anos de idade com doença de Crohn, mostrando uma fístula perianal linear preenchida de líquido (*seta*) na fossa isquioanal direita. *(Cortesia do Dr. K. Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

Complicações Como a DC é um processo transmural, formam-se aderências serosas que proporcionam vias diretas para a formação de fístulas e reduzem a incidência de perfuração livre. A perfuração ocorre em 1 a 2% dos pacientes, em geral no íleo, porém ocasionalmente no jejuno ou então como complicação do megacólon tóxico. A peritonite da perfuração livre, sobretudo colônica, pode ser fatal. Os abscessos intra-abdominais e pélvicos ocorrem em 10 a 30% dos pacientes com a DC em alguma época durante a evolução de sua enfermidade. A drenagem percutânea do abscesso orientada por TC é a base da terapia. Mesmo com a drenagem adequada, a maioria dos pacientes necessita de ressecção do segmento intestinal enfermo. A drenagem percutânea apresenta taxa de insucesso especialmente alta nos abscessos da parede abdominal. A terapia com glicocorticoides sistêmicos eleva o risco de abscessos intra-abdominais e pélvicos nos pacientes com DC que nunca foram submetidos a cirurgia. Outras complicações incluem obstrução intestinal em 40%, hemorragia maciça, má absorção e doença perianal grave.

Marcadores sorológicos Os pacientes com DC exibem ampla variação quanto ao modo de apresentação e evolução com o passar do tempo. Alguns pacientes apresentam doença de atividade leve e permanecem bem com medicações geralmente seguras e leves; entretanto, muitos outros exibem doença mais grave e podem desenvolver sérias complicações, exigindo a realização de cirurgia. As terapias biológicas atuais e em fase de desenvolvimento podem ajudar a interromper a progressão da doença e proporcionam uma melhor qualidade de vida aos pacientes com DC moderada a grave. As terapias biológicas têm riscos potenciais, como infecção e neoplasia maligna, e o ideal seria determinar, por ocasião do diagnóstico, quais os pacientes que irão necessitar de tratamento clínico mais agressivo. Esse mesmo argumento aplica-se também a pacientes com RCU.

Subgrupos de pacientes com diferentes respostas imunes a antígenos microbianos têm sido descritos, e a sorologia costuma ser feita para anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA) e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs). Infelizmente, esses marcadores sorológicos são apenas marginalmente úteis para ajudar a estabelecer o diagnóstico de RCU ou DC e na previsão da evolução da doença. Para o sucesso no diagnóstico da DII e na diferenciação entre DC e RCU, a eficácia desses testes sorológicos depende da prevalência da DII em uma população específica. Verifica-se uma positividade para p-ANCA em cerca de 60 a 70% dos pacientes com RCU e 5 a 10% dos pacientes com DC; 5 a 15% dos parentes de primeiro grau de pacientes com RCU são p-ANCA-positivos, enquanto 2 a 3% da população geral são p-ANCA-positivos. De 60 a 70% dos pacientes com DC, 10 a 15% dos pacientes com RCU e até 5% dos controles sem DII são ASCA-positivos. Em uma população de pacientes com prevalência combinada de RCU e DC de 62%, a sorologia de p-ANCA/ASCA mostrou uma sensibilidade de 64% e especificidade de 94%. Os valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN) para p-ANCA/ASCA também variam com base na prevalência da DII em determinada população. Para a população de pacientes com prevalência de DII de 62%, o VPP é de 94%, e o VPN, de 63%.

Outros testes sorológicos incluem anticorpos contra proteína porina C da membrana externa (OmpC) da *Escherichia coli*, que é encontrada em 55% dos pacientes com DC; anticorpos contra I_2, um homólogo das famílias do fator de transcrição bacteriano de uma sequência associada à *Pseudomonas fluorescens* que é encontrado em 50 a 54% dos pacientes com DC; e anticorpos antiflagelina (anti-CBir1), que foram identificados em cerca de 50% dos pacientes com DC.

As crianças com DC positiva para todas as quatro respostas imunes (ASCA+, OmpC+, I_2+ e anti-Cbir1+) podem ter uma doença mais agressiva e um período mais curto de evolução para a doença com perfuração interna e/ou estenose. Entretanto, estudos prospectivos de maior porte tanto em crianças quanto em adultos ainda não foram conduzidos e comparados com a PCR e outros marcadores.

Os fatores clínicos descritos por ocasião do diagnóstico são mais úteis do que a sorologia para prever a história natural da DC. A necessidade inicial de administração de glicocorticoides, idade inferior a 40 anos por ocasião do diagnóstico e presença de doença perianal no diagnóstico demonstraram estar associadas independentemente a uma DC incapacitante após 5 anos. Exceto em circunstâncias especiais (p. ex., antes de considerar uma anastomose com bolsa íleo-anal [ABIA] em um paciente com colite indeterminada), os marcadores sorológicos têm utilidade clínica apenas mínima.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RCU E DC

A RCU e a DC possuem características semelhantes a muitas outras doenças. Na ausência de um exame complementar chave, utiliza-se uma combinação de características **(Quadro 351.5)**. Uma vez estabelecido o diagnóstico de DII, a diferenciação entre RCU e DC é inicialmente impossível em até 15% dos casos. Esses são denominados *colite indeterminada*. Felizmente, na maioria das vezes, a verdadeira natureza da colite subjacente torna-se mais tarde evidente na evolução da doença do paciente. Em cerca de 5% (variação de 1 a 20%) das amostras de ressecção de cólon, é difícil classificar a RCU ou DC, visto que ambas exibem características histológicas superpostas.

QUADRO 351.5 **DIFERENTES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ENDOSCÓPICAS E RADIOGRÁFICAS**

	Retocolite ulcerativa	Doença de Crohn
Clínicas		
Sangue macroscópico nas fezes	Sim	Ocasionalmente
Muco	Sim	Ocasionalmente
Sintomas sistêmicos	Ocasionalmente	Frequentemente
Dor	Ocasionalmente	Frequentemente
Massa abdominal	Raramente	Sim
Doença perineal significativa	Não	Frequentemente
Fístulas	Não	Sim
Obstrução do intestino delgado	Não	Frequentemente
Obstrução colônica	Raramente	Frequentemente
Resposta aos antibióticos	Não	Sim
Recidiva após a cirurgia	Não	Sim
Endoscópicas		

O reto é poupado	Raramente	Frequentemente
Doença contínua	Sim	Ocasionalmente
“Calçamento”	Não	Sim
Granuloma na biópsia	Não	Ocasionalmente
Radiográficas		
Intestino delgado significativamente anormal	Não	Sim
Íleo terminal anormal	Não	Sim
Colite segmentar	Não	Sim
Colite assimétrica	Não	Sim
Estreitamento	Ocasionalmente	Frequentemente

DOENÇAS INFECCIOSAS

Infecções do intestino delgado e do cólon podem simular DC e RCU. Elas podem ter origem bacteriana, fúngica, viral ou por protozoários **(Quadro 351.6)**. A colite induzida por *Campylobacter* pode reproduzir o aspecto endoscópico de uma RCU grave e acarretar uma recaída de RCU já existente. A *Salmonella* pode causar diarreia aquosa ou sanguinolenta, náusea e vômitos. A shiguelose causa diarreia aquosa, dor abdominal e febre seguidas por tenesmo retal bem como eliminação de sangue e muco pelo reto. Em geral, as três são autolimitadas, porém 1% dos pacientes infectados com *Salmonella* torna-se portador assintomático. A infecção por *Yersinia enterocolitica* ocorre principalmente no íleo terminal e acarreta ulceração mucosa, invasão de neutrófilos e espessamento da parede ileal. Outras infecções bacterianas que podem simular a DII incluem *C. difficile,* o qual se apresenta com diarreia, tenesmo, náusea e vômitos; e *E. coli,* três categorias da qual podem causar colite. São elas a *E. coli* entero-hemorrágica, enteroinvasiva e enteroaderente, todas as quais podendo causar diarreia sanguinolenta e dor abdominal. O diagnóstico de colite bacteriana é feito enviando amostras de fezes para cultura bacteriana e análise da toxina do *C. difficile.* Gonorreia, clamídia e sífilis também podem causar proctite.

QUADRO 351.6 DOENÇAS QUE SIMULAM A DII

Etiologias infecciosas

Bacteriana
- *Salmonella*
- *Shigella*
- Toxigênica
- *Escherichia coli*
- *Campylobacter*
- *Yersinia*
- *Clostridium difficile*
- Gonorreia
- *Chlamydia trachomatis*

Micobacteriana
- Tuberculose
- *Mycobacterium avium*

Parasitária
- Amebíase
- *Isospora*
- *Trichuris trichiura*
- Ancilostomose
- *Strongyloides*

Viral
- Citomegalovírus
- Herpes simples
- HIV

Fúngica
- Histoplasmose
- *Candida*
- *Aspergilus*

Etiologias não infecciosas		
Inflamatória	**Neoplasias**	**Fármacos e produtos químicos**
Apendicite	Linfoma	AINEs
Diverticulite	Metastática	Fosfossoda
Colite por desvio	Carcinoma	Cólon catártico
Colite colagenosa/linfocítica	Carcinoma do íleo	Ouro
Colite isquêmica	Carcinoide	Contraceptivos orais
Colite actínica/enterite	Polipose familiar	Cocaína
Síndrome da úlcera retal solitária		Ipilimumabe
Gastrenterite eosinofílica		Micofenolato de mofetil
Colite neutropênica		
Síndrome de Behçet		
Doença do enxerto *versus* hospedeiro		

Abreviações: AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; DII, doença inflamatória intestinal.

O acometimento GI por infecção micobacteriana ocorre principalmente no paciente imunossuprimido, mas pode ocorrer em pacientes com imunidade normal. O acometimento do íleo distal e ceco predomina, e os pacientes apresentam sintomas de obstrução do intestino delgado e massa abdominal hipersensível. O diagnóstico é feito por colonoscopia com biópsia e cultura. A infecção pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* ocorre nos estágios mais avançados da infecção pelo HIV, assim como em outros estados imunocomprometidos; manifesta-se habitualmente como infecção sistêmica com diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre e má absorção. O diagnóstico é estabelecido pelo esfregaço álcool-ácido-resistente e cultura das biópsias de mucosas.

A maioria dos pacientes com colite viral é imunocomprometida, porém a colite por citomegalovírus (CMV) e herpes simples pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes. O CMV ocorre mais comumente no esôfago, cólon e reto, mas pode acometer também o intestino delgado. Os sintomas incluem dor abdominal, diarreia sanguinolenta, febre e perda de peso. Com a doença grave, podem ocorrer necrose e perfuração. O diagnóstico é feito pela identificação de inclusões intranucleares características nas células mucosas pela biópsia. A infecção por herpes simples do trato GI se limita à orofaringe bem como às áreas anorretais e perianais. Os sintomas incluem dor anorretal, tenesmo, constipação, adenopatia inguinal, dificuldade miccional e parestesias sacrais. O diagnóstico é feito pela biópsia retal, com identificação de inclusões celulares características e cultura viral. O próprio HIV pode causar diarreia, náuseas, vômitos e anorexia. As biópsias do intestino delgado mostram atrofia parcial das vilosidades; o crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e a má absorção de gorduras também podem ser observados.

Os parasitas protozoários incluem *Isospora belli,* que pode causar infecção autolimitada em hospedeiros sadios, mas acarreta diarreia aquosa crônica e profusa, assim como perda de peso nos pacientes aidéticos. *Entamoeba histolytica* ou espécies relacionadas infectam cerca de 10% da população mundial; os sintomas incluem dor abdominal, tenesmo, evacuações moles e frequentes com fezes que contêm sangue e muco, bem como hipersensibilidade abdominal. A colonoscopia revela úlceras pontilhadas focais com mucosa de permeio normal; o diagnóstico é feito pela biópsia ou pelos anticorpos amebianos séricos. A colite amebiana fulminante é rara, porém tem uma taxa de mortalidade superior a 50%.

Outras infecções parasitárias que podem simular a DII incluem os ancilostomídeos (*Necator americanus*), os nematódeos (*Trichuris trichiura*) e *Strongyloides stercoralis*. Nos pacientes profundamente imunocomprometidos, *Candida* ou *Aspergillus* podem ser identificados na submucosa. A histoplasmose disseminada pode envolver a área ileocecal.

DOENÇAS NÃO INFECCIOSAS

A diverticulite pode ser confundida com DC clínica e radiograficamente. Ambas as doenças causam febre, dor abdominal, massa abdominal hipersensível, leucocitose, VHS elevada, obstrução parcial e fístulas. Tanto a doença perianal quanto a ileíte em uma seriografia do intestino delgado falam a favor do diagnóstico de DC. Anormalidades endoscópicas significativas da mucosa são mais prováveis na DC do que na diverticulite. A recidiva endoscópica ou clínica após ressecção segmentar fala a favor de DC. A colite diverticular-associada é semelhante à DC, porém as anormalidades mucosas estão limitadas ao sigmoide e cólon descendente.

A colite isquêmica é confundida comumente com a DII. O processo isquêmico pode ser crônico e difuso, como acontece na RCU, ou segmentar, como na DC. A inflamação colônica decorrente da isquemia pode regredir rapidamente ou persistir e resultar em fibrose transmural bem como formação de estreitamento. A doença intestinal isquêmica deve ser considerada no idoso após reparo de aneurisma aórtico abdominal ou quando o paciente apresenta um estado hipercoagulável ou distúrbio cardíaco ou vascular periférico grave. Os pacientes se apresentam habitualmente com dor de início súbito no quadrante inferior esquerdo, urgência para defecar e eliminação de sangue vermelho-vivo pelo reto. O exame endoscópico demonstra com frequência um reto de aspecto normal e transição nítida para área de inflamação no cólon descendente e flexura esplênica do cólon.

Os efeitos da radioterapia sobre o trato GI podem ser difíceis de distinguir da DII. Os sintomas agudos podem ocorrer 1 a 2 semanas após o início da radioterapia. Quando o reto e o sigmoide são irradiados, os pacientes desenvolvem uma diarreia mucossanguinolenta e tenesmo, como acontece na RCU distal. Com o acometimento do intestino delgado, a diarreia é comum. Os sintomas tardios consistem em má absorção e perda de peso. Pode ocorrer a formação de estreitamento com obstrução e supercrescimento bacteriano. As fístulas podem penetrar na bexiga, vagina ou parede abdominal. A sigmoidoscopia flexível revela granularidade mucosa, friabilidade, numerosas telangiectasias e, ocasionalmente, ulcerações distintas. A biópsia pode fazer o diagnóstico.

A síndrome de úlcera retal solitária é incomum, podendo ser confundida com DII. Ocorre em pessoas de todas as idades e pode ser causada por evacuação difícil bem como incapacidade de relaxamento do músculo puborretal. As ulcerações únicas ou múltiplas podem resultar da hiperatividade do esfincter anal, de pressões intrarretais mais altas durante a defecação e da retirada digital das fezes. Os pacientes queixam-se de constipação com esforço exagerado para defecar, assim como eliminam sangue e muco pelo reto. Outros sintomas incluem dor abdominal, diarreia, tenesmo e dor perineal. Ulceração com até 5 cm de diâmetro é observada habitualmente na superfície anterior ou anterolateral, a uma distância de 3 a 15 cm da margem anal. As biópsias podem confirmar o diagnóstico.

Vários tipos de colite estão associados aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como a colite de novo, a reativação da DII e a proctite causada pelo uso de supositórios. A maioria dos pacientes com colite relacionada com AINEs se apresenta com diarreia e dor abdominal, e as complicações incluem estreitamento, sangramento, obstrução, perfuração e fistulização. A suspensão desses agentes é fundamental, e, nos casos de DII reativada, estão indicadas as terapias padronizadas.

Há complicações de dois fármacos usados em ambiente hospitalar que podem simular a DII. O primeiro é o ipilimumabe, um fármaco dirigido contra o antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e que reverte a inibição de células T, sendo usado para tratar o melanoma metastático; o ipilimumabe tem uma incidência de DII de 0,0017 casos por 100 pessoas-anos. A colite induzida por ipilimumabe costuma ser tratada com glicocorticoides ou infliximabe. O segundo é o micofenolato de mofetil (MFM), um agente imunossupressor comumente usado para evitar a rejeição após transplante. A colite associada ao MFM é comum e pode ocorrer em mais de um terço dos pacientes que usam o fármaco. O tratamento é a redução da dose ou a suspensão do fármaco.

COLITES ATÍPICAS

Duas colites atípicas – colite colagenosa e colite linfocítica – têm aspectos endoscópicos completamente normais. A colite colagenosa tem dois componentes histológicos principais: maior deposição de colágeno subepitelial e colite com aumento no número de linfócitos intraepiteliais. A relação mulheres:homens é de 9:1, apresentando-se a maioria dos pacientes na sexta ou sétima décadas de vida. O principal sintoma é uma diarreia aquosa crônica. Os tratamentos variam de sulfassalazina ou mesalazina e difenoxilato/atropina a bismuto a budesonida a prednisona ou azatioprina/6-mercaptopurina na doença refratária. Os fatores de risco incluem tabagismo; uso de AINEs, inibidores da bomba de próton ou betabloqueadores; e uma história de doença autoimune.

A colite linfocítica possui características semelhantes às da colite colagenosa, como a idade por ocasião do início e a apresentação clínica, porém com uma incidência quase igual em homens e mulheres e sem deposição subepitelial de colágeno do corte patológico. Entretanto, o número de linfócitos intraepiteliais mostra-se aumentado. O uso de sertralina (mas não de betabloqueadores) é um fator de risco adicional. A frequência de doença celíaca aumenta na colite linfocítica e oscila de 9 a 27%. A doença celíaca deve ser excluída em todos os pacientes com colite linfocítica, particularmente quando a diarreia não responde à terapia convencional. O tratamento é semelhante ao da colite colagenosa, com exceção de uma dieta sem glúten para os que sofrem de doença celíaca.

A colite induzida por um desvio do trânsito é um processo inflamatório que se instala nos segmentos do intestino grosso excluídos da corrente fecal. Ocorre em geral nos pacientes com ileostomia ou colostomia por ocasião da reabilitação da fístula mucosa ou bolsa de Hartmann. Clinicamente, os pacientes exibem descarga mucosa ou sanguinolenta pelo reto. Eritema, granularidade, friabilidade e, nos casos mais graves, ulceração podem ser observados na endoscopia. A histopatologia mostra áreas de inflamação ativa com focos de criptite e abscesso das criptas. A arquitetura das criptas é normal, o que serve para diferenciá-la da RCU. Pode ser impossível diferenciá-la da DC. Os enemas com ácidos graxos de cadeia curta podem ajudar na colite por desvio, porém a terapia definitiva consiste em reanastomose cirúrgica.

MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS

Até 33% dos pacientes com DII apresentam pelo menos uma manifestação extraintestinal da doença.

DERMATOLÓGICAS

O eritema nodoso (EN) ocorre em até 15% dos pacientes com DC e 10% dos pacientes com RCU. As crises se correlacionam habitualmente com a atividade intestinal; as lesões cutâneas surgem após o início dos sintomas intestinais, e os pacientes sofrem com frequência de artrite periférica ativa concomitante. As lesões do EN são nódulos quentes, vermelhos e hipersensíveis que medem 1 a 5 cm de diâmetro, sendo encontrados na superfície anterior das pernas, nos tornozelos, nas panturrilhas, nas coxas e nos braços. O tratamento tem como objetivo controlar a doença intestinal subjacente.

O pioderma gangrenoso (PG) é observado em 1 a 12% dos pacientes com RCU e menos comumente na colite de Crohn. Manifesta-se em geral após ter sido feito o diagnóstico de DII, porém o PG pode ocorrer anos antes do início dos sintomas intestinais, ter uma evolução independente da doença intestinal, responder pouco a colectomia e manifestar-se mesmo anos após a proctocolectomia. Costuma estar associado a doença grave. As lesões são encontradas comumente na superfície dorsal dos pés e das pernas, porém pode ocorrer nos braços, no tórax, no estoma e mesmo na face. O PG começa em geral como uma pústula e, a seguir, espalha-se concentricamente para corroer com rapidez a pele sadia. A seguir, as lesões ulceram, com bordas violáceas circundadas por margem de eritema. Na parte central, elas contêm tecido necrótico com sangue e exsudato. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e crescem até alcançar um diâmetro de 30 cm. Às vezes, são difíceis de tratar e, com bastante frequência, exigem antibióticos IV, glicocorticoides IV, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina IV ou infliximabe.

Outras manifestações dermatológicas consistem em piodermite vegetante, que ocorre nas áreas intertriginosas; piostomatite vegetante, que acomete as membranas mucosas; síndrome de Sweet, uma dermatose neutrofílica; e DC metastática, distúrbio raro definido pela formação de granulomas cutâneos. A psoríase afeta 5 a 10% dos pacientes com DII e não está relacionada com a atividade intestinal, em concordância com a base imunogenética compartilhada potencial dessas doenças. As proeminências cutâneas perianais são encontradas em 75 a 80% dos pacientes com DC, sobretudo naqueles com acometimento colônico. As lesões mucosas orais, observadas com frequência na DC e apenas raramente na RCU, incluem estomatite aftosa e lesões com aspecto de “calçamento” na mucosa bucal.

REUMATOLÓGICAS

A artrite periférica se instala em 15 a 20% dos pacientes com DII, é mais comum na DC e piora com as exacerbações da atividade intestinal. É assimétrica, poliarticular e migratória, além de afetar, com bastante frequência, as grandes articulações das extremidades superiores e inferiores. O tratamento visa reduzir a inflamação intestinal. Na RCU grave, a colectomia muitas vezes cura a artrite.

A espondilite anquilosante (EA) ocorre em cerca de 10% dos pacientes com DII, sendo mais comum na DC do que na RCU. Cerca de 33% dos pacientes com DII que sofrem também de EA expressam o antígeno HLA-B27. A atividade da EA não está relacionada com a atividade intestinal e não cede com os glicocorticoides ou a colectomia. Afeta mais comumente a coluna vertebral e a pelve, produzindo sintomas de lombalgia difusa, dor nas nádegas e rigidez matinal. A evolução é contínua e progressiva, evoluindo para dano esquelético permanente e deformidade. A terapia anti-TNF reduz a inflamação espinal e melhora o estado funcional e a qualidade de vida.

A sacroiliíte é simétrica, ocorre igualmente na RCU e na DC, é assintomática com bastante frequência, não se correlaciona com a atividade intestinal e nem sempre progride para EA. Outras manifestações reumáticas incluem osteoartropatia hipertrófica, osteomielite pélvica/femoral e policondrite recorrente.

OCULARES

A incidência de complicações oculares nos pacientes com DII é de 1 a 10%. As mais comuns são conjuntivite, uveíte anterior/irite e episclerite. A uveíte está associada tanto à RCU quanto à colite de Crohn, pode ser encontrada durante os períodos de remissão e manifestar-se nos pacientes após ressecção intestinal. Os sintomas consistem em dor ocular, fotofobia, visão embotada e cefaleia. A intervenção imediata, às vezes com glicocorticoides sistêmicos, é necessária para prevenir a formação de tecido cicatricial e a deterioração visual. A episclerite é um distúrbio benigno que se manifesta com sintomas de leve queimação ocular. Ocorre em 3 a 4% dos pacientes com DII, mais comumente na colite de Crohn, e é tratada com glicocorticoides tópicos.

HEPATOBILIARES

Nos pacientes com DC e RCU, a esteatose hepática pode ser identificada em cerca de metade das biópsias hepáticas anormais; os pacientes costumam se apresentar com hepatomegalia. O fígado gorduroso resulta habitualmente de uma combinação de enfermidade debilitante crônica, má nutrição e uso de glicocorticoides. A colelitíase ocorre em 10 a 35% dos pacientes portadores de DC com ileíte ou ressecção ileal. A formação de cálculos biliares é causada pela má absorção de ácidos biliares, resultando em depleção do reservatório de sais biliares e na secreção de bile litogênica.

A colangite esclerosante primária (CEP) é um distúrbio caracterizado por inflamação dos ductos tanto intra-hepáticos quanto extra-hepáticos e fibrose, levando frequentemente ao desenvolvimento de cirrose biliar e insuficiência hepática; cerca de 5% dos pacientes com RCU apresentam CEP, porém 50 a 75% dos pacientes com CEP sofrem de DII. A CEP ocorre com menos frequência em pacientes com DC. Embora possa ser reconhecida após o diagnóstico de DII, a CEP pode ser detectada mais precocemente ou até mesmo anos após a proctocolectomia. De acordo com esses achados, a base imunogenética da CEP parece sobrepor-se à da RCU, apesar de distinta, baseando-se em GWAS, embora tanto a DII quanto a CEP sejam comumente positivas para p-ANCA. A maioria dos pacientes não apresenta sintomas por ocasião do diagnóstico; quando presentes, consistem em fadiga, icterícia, dor abdominal, febre, anorexia e mal-estar. O exame complementar padronizado tradicional é a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), porém a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) também é sensível e específica. A CPRM é razoável como exame complementar inicial em crianças e pode visualizar irregularidades, estenoses multifocais e dilatações em todos os níveis da árvore biliar. Nos pacientes com CEP, tanto a CPRE quanto a CPRM demonstram múltiplas estenoses dos ductos biliares alternando-se com segmentos relativamente normais.

O ácido biliar conhecido como ácido ursodesoxicólico (ursodiol) pode reduzir a fosfatase alcalina e os níveis séricos de aminotransferase, porém a melhora histológica tem sido marginal. A administração de altas doses (25 a 30 mg/kg/dia) pode diminuir o risco de displasia e câncer colorretais em pacientes com RCU e CEP. O uso de *stent* endoscópico pode ser paliativo para a colestase secundária à obstrução dos ductos biliares. Os pacientes com doença sintomática desenvolvem cirrose e insuficiência hepática no decorrer de 5 a 10 anos e, por fim, necessitam de transplante hepático. Os pacientes com CEP apresentam um risco vitalício de 10 a 15% de desenvolver colangiocarcinoma e, então, não podem ser transplantados. Os pacientes com DII e CEP correm risco aumentado de câncer colônico e devem ser avaliados anualmente com colonoscopia e biópsia.

Além disso, a colangiografia apresenta-se normal em uma pequena porcentagem de pacientes que exibem uma variante de CEP, conhecida como *colangite esclerosante primária de pequenos ductos.* Essa variante (algumas vezes designada como “pericolangite”) constitui, provavelmente, uma forma de CEP que acomete os ductos biliares de pequeno calibre. Possui características bioquímicas e histológicas semelhantes às da CEP clássica. Parece ter um prognóstico significativamente melhor do que a CEP clássica, embora possa evoluir para esta última. A hepatite granulomatosa e a amiloidose hepática constituem manifestações extraintestinais muito mais raras da DII.

UROLÓGICAS

As complicações geniturinárias mais frequentes são os cálculos, a obstrução ureteral e as fístulas vesicais ileais. A frequência mais alta de nefrolitíase (10 a 20%) ocorre nos pacientes com DC após ressecção do intestino delgado. Os cálculos de oxalato de cálcio são secundários à hiperoxalúria, que resulta do aumento da absorção de oxalato dietético. Normalmente, o cálcio dietético combina-se com o oxalato luminal para formar oxalato de cálcio insolúvel, eliminado nas fezes. Porém, nos pacientes com disfunção ileal, os ácidos graxos não absorvidos fixam o cálcio e deixam livre o oxalato. O oxalato livre é levado, a seguir, até o cólon, a partir do qual será absorvido prontamente, sobretudo na presença de inflamação.

DISTÚRBIOS ÓSSEOS METABÓLICOS

A massa óssea baixa ocorre em 3 a 30% dos pacientes com DII. O risco é aumentado por glicocorticoides, ciclosporina, metotrexato e nutrição parenteral total (NPT). Má absorção e inflamação mediadas por IL-1, IL-6, TNF e outros mediadores inflamatórios também contribuem para a densidade óssea mais baixa. Foi observada maior incidência de fraturas do quadril, coluna vertebral, punho e costelas: 36% na DC e 45% na RCU. O risco absoluto de fratura osteoporótica é de cerca de 1% por pessoa por ano. As taxas de fratura, particularmente na coluna vertebral e no quadril, são mais altas entre os idosos (idade acima de 60 anos). Um estudo observou uma OR de 1,72 para fratura vertebral e uma OR de 1,59 para fratura de quadril. A gravidade da doença permitia prever o risco de sofrer uma fratura. Apenas 13% dos pacientes com DII que sofriam uma fratura estavam sendo submetidos a algum tipo de tratamento antifratura. Até 20% da massa óssea podem ser perdidos a cada ano com o uso crônico de glicocorticoides. O efeito depende da dose. A budesonida também pode suprimir o eixo hipofisário-suprarrenal e, por causa disso, apresenta alto risco de causar osteoporose.

A osteonecrose caracteriza-se por morte dos osteócitos, adipócitos, bem como colapso ósseo eventual. A dor é agravada pela movimentação da tumefação das articulações. Afeta os quadris mais do que os joelhos e ombros e, em uma série, 4,3% dos pacientes desenvolveram osteonecrose 6 meses após o início dos glicocorticoides. O diagnóstico é feito por cintilografia óssea ou RM, e o tratamento consiste em controle da dor, descompressão da medula espinal, osteotomia e substituição articular.

DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS

Os pacientes com DII correm maior risco de trombose tanto venosa quanto arterial mesmo quando a doença não é ativa. Os fatores responsáveis pelo estado hipercoagulável consistem em anormalidades da interação plaquetário-endotelial, hiper-homocisteinemia, alterações na cascata da coagulação, fibrinólise prejudicada, acometimento das microvesículas responsáveis pela produção do fator tecidual, ruptura do sistema normal da coagulação pelos autoanticorpos, assim como predisposição genética. Foi também observado amplo espectro de vasculites envolvendo vasos de pequeno, médio e grande calibre.

OUTROS DISTÚRBIOS

As manifestações cardiopulmonares mais comuns incluem endocardite, miocardite, pleuropericardite e doença pulmonar intersticial. A amiloidose secundária ou reativa pode ocorrer nos pacientes com DII de longa duração, em especial naqueles com DC. O material amiloide é depositado sistemicamente, podendo causar diarreia, constipação e insuficiência renal. O tratamento da doença renal com colchicina pode ser bem-sucedido. A pancreatite é uma manifestação extraintestinal rara da DII e resulta de fístulas duodenais; DC ampular; cálculos biliares; CEP; medicamentos, como 6-mercaptopurina, azatioprina ou, muito raramente, agentes 5-ASA; pancreatite autoimune; e DC primária do pâncreas.

TRATAMENTO

TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

AGENTES 5-ASA

A base da terapia para a RCU leve a moderada é a sulfassalazina e outros agentes 5-ASA. Esses agentes mostram-se efetivos para induzir remissão e mantê-la na RCU. Podem ter utilidade limitada na indução da remissão da DC, porém não apresentam papel bem definido na sua manutenção. Preparados mais recentes de aminossalicilato sem sulfa fornecem maiores quantidades do ingrediente farmacologicamente ativo de sulfassalazina (5-ASA, mesalazina) ao local de doença intestinal ativa ao mesmo tempo em que limitam a toxicidade sistêmica. O receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo γ (PPARγ) pode mediar a ação terapêutica de 5-ASA ao diminuir a localização nuclear do NF-κB. As formulações de aminossalicilatos livres de sulfa incluem transportadores alternativos ligados ao azo, dímeros 5-ASA e preparações de liberação tardia e liberação controlada. Cada uma delas possui a mesma eficácia da sulfassalazina quando são utilizadas concentrações equimolares.

A *sulfassalazina* foi desenvolvida originalmente para levar tanto a terapia antibacteriana (sulfapiridina) quanto anti-inflamatória (5-ASA) até os tecidos conectivos das articulações e da mucosa colônica. A estrutura molecular proporciona um sistema de fornecimento conveniente ao cólon por permitir que a molécula intacta passe pelo intestino delgado após sua absorção apenas parcial, e que seja desintegrada no cólon pelas redutases azo bacterianas que clivam a ligação azo que une os componentes sulfa e 5-ASA. A sulfassalazina é um tratamento efetivo para a RCU de leve a moderada e é ocasionalmente usada na colite de Crohn, porém sua alta taxa de efeitos colaterais limita-lhe a utilização. Apesar de a sulfassalazina ser mais efetiva em doses mais altas, de 6 ou 8 g/dia, até 30% dos pacientes experimentam reações alérgicas ou efeitos colaterais intoleráveis, como cefaleia, anorexia, náuseas e vômitos, que podem ser atribuídos ao componente sulfapiridina. As reações de hipersensibilidade, que independem dos níveis de sulfapiridina, consistem em erupção cutânea, febre, hepatite, agranulocitose, pneumonite de hipersensibilidade, pancreatite, agravamento da colite e anormalidades reversíveis dos espermatozoides. A sulfassalazina pode prejudicar também a absorção de folato, razão pela qual os pacientes devem receber suplementos de ácido fólico.

A *balsalazida* contém uma ligação azo que une a mesalazina à molécula carreadora

4-aminobenzoil-β-alanina; ela é eficaz no cólon.

A *olsalazina* é constituída por dois radicais 5-ASA unidos por uma ligação azo, clivada no cólon pela redução bacteriana com a liberação de duas moléculas de 5-ASA. Em termos de eficácia, a olsalazina é semelhante à sulfassalazina no tratamento da RCU, porém em até 17% dos pacientes observa-se diarreia sem sangue causada pela maior secreção de líquido no intestino delgado.

O *Delzicol* e o *Asacol* HD (*high dose*) também são formas de liberação entérica da mesalazina, sendo o 5-ASA liberado em um pH >7,0. A sua desintegração ocorre com a dissolução completa do comprimido em muitas áreas diferentes do trato gastrintestinal, desde o intestino delgado até a flexura esquerda (ângulo esplênico); eles evidenciam um maior período de permanência no estômago quando ingeridos com uma refeição. O Asacol foi recentemente suspenso e substituído pelo Delzicol, o qual não apresenta o dibutil ftalato (DBP), um ingrediente inativo na cobertura entérica do Asacol. O DBP foi associado com efeitos adversos no sistema reprodutor masculino de animais com doses muito elevadas. O Asacol HD com a mesma substância química em sua cobertura ainda é comercializado, mas as doses humanas de DBP estão dentro dos limites aceitáveis de toxicidade.

Lialda é uma formulação de mesalazina administrada uma vez ao dia [Multi-Matrix System (MMX)], planejada para liberar o fármaco no cólon. A tecnologia MMX incorpora a mesalazina em uma matriz lipofílica dentro de uma matriz hidrofílica encapsulada em um polímero resistente à degradação em pH baixo (<7) para retardar a sua liberação no cólon. O perfil de segurança parece ser comparável ao de outras formulações de 5-ASA.

O *Apriso* é uma formulação contendo grânulos encapsulados de mesalazina que a libera no íleo terminal e no cólon por um mecanismo de liberação prolongada do fabricante (Intellicor). O revestimento externo (Eudragit L) dissolve-se em pH > 6. Além disso, existe um núcleo de matriz de polímero que ajuda a liberação prolongada em todo o cólon. Como a Lialda e o Apriso são administrados uma vez ao dia, um benefício antecipado é a melhora da adesão do paciente ao tratamento, em comparação com a necessidade de usar duas a quatro doses ao dia com as outras preparações de mesalazina.

Pentasa é outra formulação da mesalazina que utiliza um revestimento de etilcelulose para tornar possível a absorção da água para dentro de pequenas gotas que contêm a mesalazina. A água dissolve o 5-ASA, que a seguir se difunde para fora da gota e penetra no lúmen. A desintegração da cápsula ocorre no estômago. As microesferas se dispersam então por todo o trato GI, desde o intestino delgado até o cólon distal, tanto em jejum quanto no estado alimentado.

O *Salofalk® Granu-Stix*, uma versão não encapsulada da mesalazina, foi utilizado na Europa para a indução e manutenção da remissão por vários anos.

As doses apropriadas dos compostos de 5-ASA são fornecidas no **Quadro 351.7**. Cerca de 50 a 75% dos pacientes com RCU leve a moderada melhoram quando tratados com doses de 5-ASA equivalentes a 2 g/dia de mesalazina; a resposta à dose continua até pelo menos 4,8 g/dia. Como regra, os agentes de 5-ASA atuam dentro de 2 a 4 semanas. Doses de 5-ASA equivalentes a 1,5 a 4 g/dia de mesalazina resultam em uma remissão em 50 a 75% dos pacientes com RCU.

QUADRO 351.7 PREPARAÇÕES ORAIS COM 5-ASA

Preparação	Formulação	Aporte (fornecimento)	Posologia diária
Ligação azo			
Sulfassalazina (500 mg)	Sulfapiridina–5-ASA	Intestino grosso	3 a 6 g (aguda) 2 a 4 g (manutenção)
Olsalazina (250 mg)	5-ASA–5-ASA	Intestino grosso	1 a 3 g
Balsalazida (750 mg)	Aminobenzoil-alanina–5-ASA	Intestino grosso	6,75 a 9 g
Liberação tardia			
Mesalazina (400, 800 mg)	Eudragit S (pH 7)	Íleo distal-intestino grosso	2,4 a 4,8 g (aguda) 1,6 a 4,8 g (manutenção)
Mesalazina (1,2 g)	Mesalazina MMX (SPD476)	Íleo-intestino grosso	2,4 a 4,8 g
Liberação controlada			
Mesalazina (250, 500, 1.000 mg)	Microgrânulos de etilcelulose	Estômago-intestino grosso	2 a 4 g (aguda) 1,5 a 4 g (manutenção)
Liberação retardada e prolongada			
Mesalazina (0,375 g)	Mecanismo de liberação prolongada Intellicor	Íleo-intestino grosso	1,5 g (manutenção)

Os efeitos colaterais mais comuns dos fármacos 5-ASA incluem cefaleia, náuseas, alopecia e dor abdominal. Os efeitos colaterais raros dos fármacos 5-ASA incluem lesão renal, hematúria, pancreatite e piora paradoxal da colite. Os exames de função renal e de urina devem ser verificados anualmente.

Os enemas tópicos *Rowasa* são compostos de mesalazina efetivos na RCU distal leve a moderada. A resposta clínica é observada em até 80% dos pacientes com RCU e com colite distal à flexura esplênica. A terapia combinada com mesalazina tanto na forma oral quanto de enema é mais efetiva que qualquer tratamento isoladamente para a RCU distal ou extensa.

Os supositórios *Canasa* compostos de mesalazina são efetivos no tratamento da proctite (no Brasil, Asalit).

GLICOCORTICOIDES

A maioria dos pacientes com RCU moderada a grave é beneficiada pelos glicocorticoides orais ou parenterais. Em geral, a prednisona é iniciada com posologias de 40 a 60 mg/dia na RCU ativa que não responde à terapia com 5-ASA. Os glicocorticoides parenterais podem ser administrados como hidrocortisona, 300 mg/dia, ou metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia. Um novo glicocorticoide para a RCU, a budesonida, é completamente liberado no cólon e tem pouco ou nenhum dos efeitos colaterais dos glicocorticoides. A dose é de 9 mg/dia por 8 semanas, e não há necessidade de redução gradual. A aplicação tópica de glicocorticoides também se revelou eficaz para a colite distal e pode funcionar como um coadjuvante nos indivíduos com acometimento retal além de doença mais proximal. Os enemas ou a espuma de hidrocortisona podem controlar a doença ativa, apesar de não se ter comprovado qualquer papel como terapia de manutenção. Esses glicocorticoides sofrem significativa absorção a partir do reto e podem resultar em supressão suprarrenal com a administração prolongada. A terapia tópica com 5-ASA é mais efetiva do que a terapia com esteroides no tratamento da RCU distal.

Os glicocorticoides são efetivos também no tratamento da DC moderada a grave e induzem a uma taxa de remissão de 60 a 70%, em comparação com 30% de resposta a um placebo. Os efeitos sistêmicos das formulações padronizadas de glicocorticoides deram origem ao desenvolvimento de formulações mais potentes que sofrem menor absorção e exibem maior metabolismo por ocasião da primeira passagem. A budesonida com liberação ileal controlada se revelou quase igual à prednisona para a DC ileocólica, tendo menos efeitos colaterais que os glicocorticoides. Ela é usada por 2 a 3 meses em uma dose de 9 mg/dia, que a seguir deverá ser reduzida progressivamente. Na posologia de 6 mg/dia, consegue reduzir as taxas de recidivas em 3 a 6 meses, porém não em 12 meses nos pacientes que sofrem de DC com remissão induzida clinicamente.

Os glicocorticoides não desempenham qualquer papel na terapia de manutenção da RCU ou DC. Após remissão clínica, sua posologia deve ser reduzida progressivamente em conformidade com a atividade clínica, normalmente com um ritmo nunca superior a 5 mg/semana. Essa posologia em geral pode ser reduzida para 20 mg/dia em 4 a 5 semanas, porém costuma ser necessário um período de vários meses para sua retirada completa. Os efeitos colaterais são diversos, incluindo retenção hídrica, estrias abdominais, redistribuição da gordura, hiperglicemia, catarata subcapsular, osteonecrose, osteoporose, miopatia, distúrbios emocionais e sintomas de privação. A maioria desses efeitos colaterais, com exceção da osteonecrose, está relacionada com a dose e duração da terapia.

ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos não desempenham qualquer papel no tratamento da RCU ativa ou quiescente. No entanto, a bolsite, que ocorre em cerca de 33% dos pacientes com RCU após colectomia e anastomose com bolsa íleo-anal (ABIA), costuma responder ao tratamento com metronidazol e/ou ciprofloxacino.

O *metronidazol* é eficaz na DC inflamatória ativa, fistulosa e perianal, podendo prevenir a recidiva após ressecção ileal. A dose mais efetiva é de 15 a 20 mg/kg/dia em três doses fracionadas; é mantida habitualmente por vários meses. Os efeitos colaterais comuns incluem náuseas, gosto metálico e reação semelhante ao dissulfiram. Uma neuropatia periférica pode ocorrer com a administração prolongada (vários meses) e, em ocasiões raras, é permanente apesar da interrupção do medicamento. O ciprofloxacino (500 mg 2x/dia) também é benéfico para a DC inflamatória, perianal e fistulosa; entretanto, foi associado à ocorrência de tendinite e ruptura do tendão do calcâneo. Tanto o ciprofloxacino quanto o metronidazol podem ser usados como fármacos de primeira linha por curtos períodos de tempo na DC inflamatória ativa, fistulosa e perianal.

AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA

A azatioprina e a 6-mercaptopurina (6-MP) são análogos das purinas comumente utilizados no tratamento da DII dependente de glicocorticoides. A azatioprina sofre rápida absorção e é convertida em 6-MP, que é então metabolizada ao produto final ativo, o ácido tioinosínico, um inibidor da síntese de ribonucleotídeos de purinas e da proliferação celular. Esses agentes também inibem a resposta imune. A eficácia já pode ser observada dentro de apenas 3 a 4 semanas, mas pode levar até 4 a 6 meses. A adesão ao tratamento pode ser monitorada pela determinação dos níveis de 6-tioguanina e 6-metilmercaptopurina, os produtos finais do metabolismo da 6-MP. A azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia) e a 6-MP (1 a 1,5 mg/kg/dia) foram utilizadas com sucesso como agentes poupadores de glicocorticoides em até 66% dos pacientes com RCU e DC que até então se mostravam dependentes dos glicocorticoides. Elas também são usadas como terapia de manutenção na RCU e DC, bem como para o tratamento da doença perianal ativa e das fístulas na DC. Além disso, 6-MP ou azatioprina são eficazes na profilaxia pós-operatória da DC.

A azatioprina e a 6-MP costumam ser bem toleradas, porém ocorre pancreatite em 3 a 4% dos pacientes, a qual se manifesta ao longo das primeiras semanas de terapia, sendo completamente reversível quando o fármaco é suspenso. Outros efeitos colaterais incluem náusea, febre, erupção cutânea e hepatite. A supressão da medula óssea (particularmente leucopenia) está relacionada com a dose e, às vezes, constitui um fenômeno mais tardio, tornando necessário o monitoramento regular com hemograma completo. Além disso, 1 em 300 indivíduos carece da metiltransferase da tiopurina, a enzima responsável pelo metabolismo dos medicamentos para a inativação dos produtos finais (6-metilmercaptopurina); outros 11% da população são heterozigotos com atividade enzimática intermediária. Em ambos os casos, há maior risco de toxicidade por causa do maior acúmulo dos metabólitos da tioguanina. Os níveis de 6-tioguanina e 6-mercaptopurina podem ser acompanhados com a finalidade de determinar a posologia correta dos medicamentos e reduzir a toxicidade, porém a posologia baseada no peso constitui alternativa igualmente aceitável. Os hemogramas completos e as provas da função hepática devem ser monitorados com frequência, seja qual for a estratégia posológica. Os pacientes com DII tratados com azatioprina/6-MP correm um risco cerca de quatro vezes maior de virem a desenvolver um linfoma. Esse risco aumentado pode ser decorrente das medicações, da doença subjacente ou de ambas.

METOTREXATO

O metotrexato (MTX) inibe a di-hidrofolato redutase, resultando em menor síntese do DNA. As outras propriedades anti-inflamatórias podem estar relacionadas com menor produção de IL-1. O MTX intramuscular (IM) ou o subcutâneo (SC) (25 mg/semana) conseguem induzir a remissão e permitem reduzir a dose de glicocorticoide; 15 mg/semana são efetivos na manutenção da remissão na DC ativa. As toxicidades potenciais incluem leucopenia e fibrose hepática, tornando necessária uma avaliação periódica dos hemogramas completos e das enzimas hepáticas. O papel da biópsia hepática nos pacientes medicados com MTX por períodos prolongados é duvidoso, porém limita-se, provavelmente, àqueles com aumento das enzimas hepáticas. A pneumonite de hipersensibilidade constitui complicação rara, porém grave, da terapia.

CICLOSPORINA

A ciclosporina (CSA) é um peptídeo lipofílico com efeitos inibitórios sobre os sistemas imunes tanto celular quanto humoral. A CSA bloqueia a produção de IL-2 pelos linfócitos T auxiliares. Une-se à ciclofilina, complexo que inibe a calcineurina, enzima fosfatase citoplasmática que participa na ativação das células T. Inibe também indiretamente a função das células B por bloquear as células T auxiliares. O início de sua ação é mais rápido que para a 6-MP e azatioprina.

A CSA é mais efetiva quando administrada na posologia de 2 a 4 mg/kg/dia IV na RCU grave refratária aos glicocorticoides IV, com 82% dos pacientes respondendo a esse fármaco. Ela pode ser uma alternativa à colectomia. O sucesso a longo prazo da

CSA oral não é tão fantástico, porém, se os pacientes começarem a tomar 6-MP ou azatioprina por ocasião da alta hospitalar, a remissão poderá ser mantida. Para a posologia de 2 mg/kg, os níveis medidos pelo radioimunoensaio monoclonal ou ensaio da cromatografia líquida de alto desempenho devem ser mantidos entre 150 e 350 ng/mL.

A CSA pode acarretar significativa toxicidade. A função renal deve ser monitorada com frequência. Hipertensão, hiperplasia gengival, hipertricose, parestesias, tremores, cefaleias e anormalidades eletrolíticas são efeitos colaterais comuns. Uma elevação da creatinina torna necessária a redução da dose ou suspensão da medicação. As crises convulsivas também podem complicar a terapia, sobretudo se o paciente sofrer de hipomagnesemia ou se os níveis séricos de colesterol forem <3,1 mmol/L (<120 mg/dL). As infecções oportunistas, mais notavelmente a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, podem ocorrer com o tratamento imunossupressivo combinado, razão pela qual deve ser realizada a profilaxia. Em um estudo de grande porte, ocorreram reações adversas importantes em 15% dos pacientes, incluindo nefrotoxicidade, que não respondeu ao ajuste da dose, infecções graves, convulsões, anafilaxia e morte de dois pacientes. Essa alta incidência sugere que pode ser necessária uma monitoração rigorosa por médicos experientes em unidades de cuidados terciários. Para comparar a ciclosporina IV com o infliximabe, um grande estudo foi conduzido na Europa pelo grupo GETAID. Os resultados indicaram taxas de resposta em 7 dias idênticas entre ciclosporina 2 mg/kg (com doses ajustadas para níveis de 150 a 250 ng/mL) e infliximabe 5 mg/kg, com ambos os grupos alcançando taxas de resposta de 85%. Infecções graves ocorreram em 5 de 55 pacientes do grupo da ciclosporina e em 4 de 56 pacientes do grupo do infliximabe. As taxas de resposta foram semelhantes nos dois grupos no dia 98 entre os pacientes tratados com ciclosporina oral *versus* infliximabe na dose habitual de indução e no regime de dose de manutenção (40% e 46%, respectivamente). Considerando os dados mostrando eficácia igual da CSA e do infliximabe na RCU grave, mais médicos estão utilizando o infliximabe em vez da CSA nesses pacientes.

TACROLIMO

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo com propriedades imunomoduladoras semelhantes às da CSA. Ele é 100 vezes mais potente do que a CSA e não depende da bile nem da integridade da mucosa para sua absorção. Devido a essas propriedades farmacológicas, o tacrolimo apresenta boa absorção oral, apesar do comprometimento do intestino delgado proximal pela doença de Crohn. Ele demonstrou ser eficaz em crianças com DII refratária e em adultos com extenso comprometimento do intestino delgado. O tacrolimo também é efetivo em adultos com RCU e DC dependentes de glicocorticoides ou refratárias, bem como na DC com fistulização refratária.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

A terapia biológica era tradicionalmente reservada para pacientes moderada a gravemente enfermos com DC que não responderam a outros tratamentos. Porém, ela é agora comumente administrada como terapia inicial para pacientes com DC moderada a grave a fim de evitar futuras complicações da doença. Os pacientes que respondem às terapias biológicas apresentam uma melhora dos sintomas clínicos, melhor qualidade de vida, menos incapacidade, fadiga e depressão e menor número de cirurgias e hospitalizações.

Terapias anti-TNF A primeira terapia biológica aprovada para DC foi o *infliximabe*, um anticorpo IgG1 quimérico dirigido contra o TNF α, que atualmente está aprovado para o tratamento da RCU moderada a gravemente ativa. Entre os pacientes com DC ativa refratária aos glicocorticoides, a 6-MP ou 5-ASA, 65% irão responder ao infliximabe IV (5 mg/kg); um terço terá remissão completa. O estudo ACCENT I (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) mostrou que, dos pacientes que apresentam uma resposta inicial, 40% irão manter uma remissão durante pelo menos 1 ano com infusões repetidas de infliximabe a cada 8 semanas.

O *infliximabe* também é efetivo em pacientes com DC que apresentam fístulas perianais e enterocutâneas refratárias, e o ensaio clínico ACCENT II mostrou uma taxa de resposta de 68% (redução de 50% na drenagem da fístula) e taxa de remissão completa de 50%. A reinfusão, a cada 8 semanas, é necessária para manter os benefícios terapêuticos em muitos pacientes.

O ensaio clínico SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator-Naive Patients with Crohn's Disease) comparou o infliximabe mais azatioprina, o infliximabe isoladamente e a azatioprina também isoladamente em pacientes portadores de DC moderada a grave, virgens de tratamento com imunomoduladores e agentes biológicos. Em um ano, o grupo de infliximabe mais azatioprina exibiu uma taxa de remissão livre de glicocorticoides de 46% em comparação com 35% (infliximabe isoladamente) e 24% (azatioprina isoladamente). Houve também cicatrização completa da mucosa na semana 26 com a abordagem combinada, em comparação com o infliximabe ou a azatioprina isoladamente (44% vs. 30% vs. 17%). Os eventos adversos foram iguais entre os grupos.

Dois grandes estudos de infliximabe na RCU moderada a grave também demonstraram a eficácia com uma taxa de resposta de 37 a 49%, com cerca de um quinto dos pacientes mantendo a remissão após 54 semanas. As doses para RCU e DC são idênticas, com doses de indução em 0, 2 e 6 semanas e, depois disso, a cada 8 semanas. Há um estudo semelhante ao SONIC em pacientes com RCU moderada a grave. Após 16 semanas de terapia, os pacientes com RCU que usaram azatioprina mais infliximabe apresentaram uma taxa de remissão livre de glicocorticoides de 40% em comparação com 24% (artigo agora publicado) e 22% daqueles que receberam azatioprina e infliximabe de forma isolada, respectivamente. Isso reforça a evidência para a terapia mais agressiva em casos de DC e RCU moderados a graves.

O *adalimumabe* é um anticorpo IgG1 monoclonal humano recombinante, contendo apenas sequências peptídicas humanas, injetado por via subcutânea. O adalimumabe liga-se ao TNF e neutraliza a sua função, bloqueando a interação entre o TNF e seu receptor de superfície celular. Por conseguinte, parece ter um mecanismo de ação semelhante ao do infliximabe, porém com menos imunogenicidade. O adalimumabe foi aprovado para o tratamento da DC moderada a grave. O ensaio clínico CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Adalimumab for Remission Maintenance) é um estudo de manutenção com adalimumabe, conduzido em pacientes que responderam à terapia de indução com adalimumabe. Nesse ensaio clínico, cerca de 50% dos pacientes tinham sido previamente tratados com infliximabe. As taxas de remissão variaram de 42 a 48% dos pacientes sem tratamento prévio com infliximabe dentro de 1 ano, em comparação com taxas de remissão de 31 a 34% nos pacientes que anteriormente receberam o fármaco. Outro estudo mostrou uma taxa de remissão de 21% em 4 semanas nos pacientes que tinham inicialmente respondido e, depois, deixaram de responder ao infliximabe. Na prática clínica, a taxa de remissão em pacientes que recebem adalimumabe aumenta com um aumento da dose para 40 mg por semana, em lugar de sua administração em semanas alternadas. O adalimumabe está atualmente aprovado para o tratamento de RCU com atividade moderada a grave.

O *certolizumabe pegol* é uma forma peguilada da porção Fab de um anticorpo anti-TNF administrado por via SC, uma vez ao mês. O certolizumabe pegol por via SC foi efetivo para a indução de uma resposta clínica em pacientes com DC inflamatória ativa. No ensaio clínico PRECISE II (Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease) de terapia de manutenção com certolizumabe em pacientes que responderam à indução com esse fármaco, os resultados foram semelhantes ao ensaio clínico CHARM. Na semana 26, o subgrupo de pacientes virgens para o infliximabe tiveram uma resposta de 69%, em comparação com 44% em pacientes que previamente receberam infliximabe.

O *golimumabe* é outro anticorpo IgG1 totalmente humano contra o TNF-α e está atualmente aprovado para o tratamento de RCU com atividade moderada a grave. Nenhum paciente no estudo do golimumabe havia recebido infliximabe. Assim como o adalimumabe e o certolizumabe, o golimumabe é injetado por via SC.

Efeitos colaterais das terapias anti-TNF • ***DESENVOLVIMENTO DE***

ANTICORPOS O desenvolvimento de anticorpos contra o infliximabe (ATI) está associado a um risco aumentado de reações à infusão e resposta diminuída ao tratamento. A prática atual não inclui a administração de infusões episódicas ou quando necessárias, em lugar de infusões periódicas (a cada 8 semanas), visto que os pacientes têm mais tendência a desenvolver ATI. Em geral, verifica-se a presença de ATI quando a qualidade da resposta ou a duração da resposta à infusão de infliximabe diminuem. A diminuição do intervalo entre as doses ou o aumento da dose para 10 mg/kg podem restaurar a eficácia do fármaco. Há testes comerciais para anticorpos contra infliximabe e adalimumabe, e também para os níveis de vale para a determinação da dose ideal. Se um paciente tem altas taxas de ATI e um baixo nível de vale do infliximabe, é melhor trocar para outra terapia anti-TNF. A maioria das reações de infusão e doença do soro podem ser manejadas com glicocorticoides e anti-histamínicos. Algumas reações podem ser graves e necessitariam de mudança na terapia, especialmente se um paciente apresenta ATI.

LINFOMA NÃO HODGKIN (LNH) O risco basal de LNH em pacientes com DC é de 2:10.000, o qual é um pouco maior do que na população geral. A azatioprina e/ou a 6-MP aumentam o risco para cerca de 4:10.000. O risco mais alto de LNH associado à tiopurina ocorre em pacientes com mais de 65 anos, com risco moderado naqueles com idade entre 50 e 65 anos. A terapia anti-TNF aumenta o risco para cerca de 6:10.000.

LINFOMA DE CÉLULAS T HEPATOESPLÊNICO (LCTH) O LCTH é um linfoma quase sempre fatal em pacientes com ou sem DC. Em pacientes com DC, os eventos relatados ao Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FDA AERS) e a pesquisa nos relatos de casos do PubMed e do Embase demonstram um total de 37 casos exclusivos. Ocorreram 86% dos casos em homens, com uma média de idade de 26 anos. Os pacientes tinham DC por uma média de 10 anos antes do diagnóstico de LCTH. Trinta e seis casos tinham usado 6-MP ou azatioprina e 28 casos tinham usado infliximabe. Desses 28 casos, 27 tinham também usado 6-MP ou azatioprina. O outro caso tinha uma história de exposição a infliximabe e adalimumabe.

LESÕES CUTÂNEAS Ocorrem lesões cutâneas tipo psoríase de início recente em quase 5% dos pacientes com DII tratados com terapia anti-TNF. Na maioria dos casos, elas podem ser tratadas topicamente e, raras vezes, a terapia anti-TNF deve ser reduzida, trocada ou suspensa. O risco de melanoma está aumentado quase duas vezes com a terapia anti-TNF sem tiopurinas. O risco de cânceres de pele não melanoma está aumentado com tiopurinas e biológicos, em especial com 1 ano ou mais de acompanhamento. Os pacientes que recebem esses medicamentos devem ser submetidos a um exame completo da pele ao menos uma vez por ano.

INFECÇÕES Todos os fármacos anti-TNF estão associados a um risco aumentado de infecções, particularmente reativação da tuberculose latente e infecções fúngicas oportunistas, incluindo histoplasmose disseminada e coccidioidomicose. Recomenda-se que os pacientes realizem um teste com derivado proteico purificado (PPD) ou um teste QuantiFERON-TB e uma radiografia de tórax antes de iniciarem a terapia com anti-TNF. Os pacientes com mais de 65 anos têm uma taxa maior de infecções e morte ao receberem infliximabe ou adalimumabe em comparação com aqueles pacientes com menos de 65 anos.

OUTROS Foi relatada lesão hepática aguda devido à reativação do vírus da hepatite B e efeitos autoimunes ou colestase. Raramente, o infliximabe e outros fármacos anti-TNF foram associados a neurite óptica, convulsões, início recente ou exacerbação de sintomas clínicos e evidências radiográficas de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla. Eles podem exacerbar os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca da classe funcional III/IV da New York Heart Association.

ANTI-INTEGRINAS As integrinas são expressas na superfície celular de leucócitos e servem como mediadores da adesão leucocitária no endotélio vascular. A integrina α4 e sua subunidade β1 ou β7 interagem com ligantes do endotélio chamados de moléculas de adesão. A interação entre α4β7 e a molécula de adesão celular da adressina-1 da mucosa (MAdCAM-1) é importante na migração dos linfócitos até a mucosa intestinal.

O *natalizumabe* é um anticorpo IgG4 humanizado recombinante contra a integrina α4 que demonstrou eficácia na indução e manutenção de pacientes com DC. Ele está aprovado desde fevereiro de 2008 para o tratamento de pacientes portadores de DC refratários ou intolerantes à terapia com anti-TNF. As taxas de resposta e remissão em 3 meses são de cerca de 60% e 40%, respectivamente, com uma taxa de remissão sustentada de cerca de 40% em 36 semanas.

Um caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) após 8 infusões de natalizumabe foi observado entre 1.043 pacientes nos estudos clínicos para DC, e dois pacientes desenvolveram LMP nos estudos de esclerose múltipla (EM) após uma média de 120 semanas. Houve 410 casos pós-comercialização de LMP, 408 na EM e 2 na DC. O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de LMP é a exposição ao poliomavírus John Cunningham (JC), vista em 50 a 55% da população adulta. Os outros dois fatores de risco para o desenvolvimento de LMP são a duração mais longa do tratamento, especialmente além de 2 anos, e o tratamento prévio com um medicamento imunossupressor. Os pacientes com todos os três fatores de risco têm um risco estimado de 11:1.000.

A FDA aprovou um *kit* de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) para testar anticorpos contra o vírus JC (Stratify JCV Antibody ELISA; Focus Diagnostics, Cypress, CA) no início de 2012. O teste tem acurácia de 99% na estratificação do risco de LMP. Recomenda-se que todos os pacientes sejam testados antes de iniciar a terapia com natalizumabe. As sorologias para o vírus JC são então medidas a cada 6 meses, pois 1 a 2% dos pacientes apresentarão soroconversão anualmente. Todos os pacientes que usam natalizumabe e os profissionais envolvidos devem participar do programa de vigilância farmacológica TOUCH (Tysabri Outreach Unified Commitment for Health). O natalizumabe é administrado IV, 300 mg a cada 4 semanas. As exigências de rotulagem determinam que ele não seja usado em combinação com qualquer medicamento imunossupressor.

O *vedolizumabe*, outro inibidor da migração leucocitária, está indicado para pacientes que tiveram resposta inadequada ou que perderam a resposta, ou para aqueles que não toleram um imunomodulador ou bloqueador de TNF; também está indicado para os pacientes com resposta inadequada, não toleraram ou demonstraram dependência de glicocorticoides. Ele é uma opção para pacientes com anticorpos anti-JC, pois não atravessa a barreira hematencefálica. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra a integrina $\alpha 4\beta 7$ especificamente e tem a capacidade de fazer imunossupressão seletiva do intestino.

TERAPIAS EM DESENVOLVIMENTO

O *ustekinumabe*, um anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano, bloqueia a atividade biológica de IL-12 e IL-23 por meio de sua subunidade comum p40 inibindo a interação dessas citocinas com seus receptores nas células T, células *natural killer* e células de apresentação de antígenos. Ele mostra eficácia na DC moderada a grave em estudos clínicos.

O *tofacitinibe* é um inibidor oral das Janus quinases 1, 3 e, em menor grau, 2. Espera-se que ele bloqueie a sinalização que envolve citocinas que contêm cadeias gama, incluindo IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Essas citocinas são fundamentais para a ativação, função e proliferação de linfócitos. Ele é efetivo na RCU moderada a grave em estudos clínicos.

TERAPIAS NUTRICIONAIS

Os antígenos dietéticos podem estimular a resposta imune da mucosa. Os pacientes com DC ativa respondem ao repouso intestinal, juntamente com NPT. O repouso intestinal e a NPT são tão efetivos quanto os glicocorticoides para induzir a remissão da DC ativa, porém não são tão eficazes como terapia de manutenção. A nutrição enteral, na forma de preparados elementares ou à base de peptídeos, também é tão efetiva quanto os glicocorticoides ou a NPT, porém essas dietas não são palatáveis. As dietas enterais podem fornecer ao intestino delgado nutrientes vitais para o crescimento das células e não apresentam as complicações da NPT. Ao contrário do que ocorre na DC, a intervenção dietética não reduz a inflamação na RCU. O manejo clínico padrão da RCU e da DC é mostrado na **Figura 351.12**.

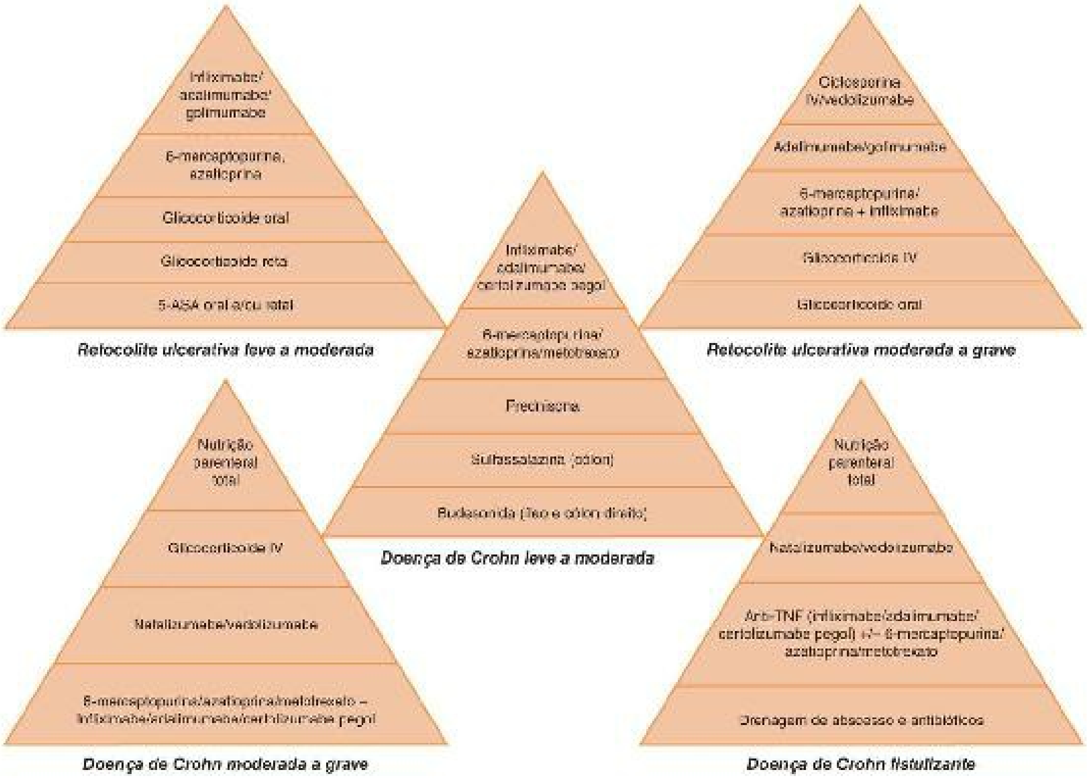
Infliximabe/
adalimumabe/
golimumabe
6-mercaptopurina,
azatioprina
Glicocorticoide oral
Glicocorticoide reto
5-ASA oral e/ou retal
Retocolite ulcerativa leve a moderada
Ciclosporina
IV/vedolizumabe
Adalimumabe/golimumabe
6-mercaptopurina/
azatioprina + infliximabe
Glicocorticoide IV
Glicocorticoide oral
Retocolite ulcerativa moderada a grave
Infliximabe/
adalimumabe/
certolizumabe pegol
6-mercaptopurina/
azatioprina/metotrexato
Prednisona
Sulfassalazina (cólon)
Budesonida (íleo e cólon direito)
Doença de Crohn leve a moderada
Nutrição
parenteral
total
Glicocorticoide IV
Natalizumabe/vedolizumabe
6-mercaptopurina/azatioprina/metotrexato –
infliximabe/adalimumabe/certolizumabe pegol
Doença de Crohn moderada a grave
Nutrição
parenteral
total
Natalizumabe/vedolizumabe
Anti-TNF (infliximabe/adalimumabe/
certolizumabe pegol) +/– 6-mercaptopurina/
azatioprina/metotrexato
Drenagem de abscesso e antibióticos
Doença de Crohn fistulizante

FIGURA 351.12 Manejo clínico da doença inflamatória intestinal. 5-ASA, ácido 5-aminossalicílico; TNF, fator de necrose tumoral; IV, intravenosa.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Retocolite ulcerativa Quase metade dos pacientes com RCU crônica extensa é submetida a uma cirurgia no transcorrer dos 10 primeiros anos de sua enfermidade. As indicações para a cirurgia são enumeradas no **Quadro 351.8**. A morbidade é de aproximadamente 20% nas proctocolectomias eletivas, de 30% nas urgentes e de 40% nas emergenciais. Os riscos consistem em hemorragia primária, contaminação e sepse, bem como lesão neural. A cirurgia de escolha é uma ABIA (anastomose com bolsa íleo-anal).

Sabendo que a RCU é uma doença da mucosa, a mucosa retal pode ser dissecada e removida até a linha denteada do ânus ou cerca de 2 cm acima desse limite. O íleo é confeccionado em uma bolsa que funciona como um neorreto. A seguir, essa bolsa ileal é suturada circunferencialmente ao ânus pela técnica terminoterminal. Se for realizada com os devidos cuidados, esta cirurgia preservará o esfincter anal e manterá a continência. A morbidade operatória global é de 10%, sendo a principal complicação a obstrução intestinal. A falência da bolsa, que torna necessária a conversão em uma ileostomia, ocorre em 5 a 10% dos pacientes. Parte da mucosa retal inflamada costuma ser deixada no local, e, assim, a vigilância endoscópica torna-se indispensável. A displasia primária da mucosa ileal da bolsa ocorre apenas raramente.

Os pacientes com ABIA em geral apresentam 6 a 10 evacuações diárias. Pelos índices validados de qualidade de vida, relatam melhor desempenho nos esportes e nas atividades sexuais que os pacientes com uma ileostomia. A complicação mais frequente da ABIA é a bolsite em cerca de 30 a 50% dos pacientes com RCU. Esta síndrome consiste em maior frequência defecatória, fezes aquosas, cólicas, urgência, perda noturna de fezes, artralgia, mal-estar e febre. As biópsias da bolsa podem distinguir uma bolsite verdadeira da DC subjacente. Em geral, a bolsite responde aos antibióticos, porém 3 a 5% dos pacientes continuam sendo refratários e podem necessitar de glicocorticoides, imunomoduladores, terapia anti-TNF ou até mesmo remoção da bolsa. Uma preparação probiótica altamente concentrada, com quatro cepas de *Lactobacillus*, três cepas de *Bifidobacterium* e uma cepa de *Streptococcus salivarius*, pode prevenir a recidiva da bolsite quando tomada diariamente.

Doença de Crohn A maioria dos pacientes com DC precisa de pelo menos uma cirurgia no transcorrer de sua vida. A necessidade de realizar uma cirurgia está relacionada com a duração da doença e o local de acometimento. Os pacientes com doença do intestino delgado têm 80% de chance de precisar de cirurgia. Aqueles com colite isolada têm uma chance de 50%. A cirurgia constitui uma opção somente quando o tratamento clínico falhou ou se as complicações determinam sua necessidade. As indicações para a cirurgia são mostradas no **Quadro 351.8**.

QUADRO 351.8 INDICAÇÕES PARA CIRURGIA

Retocolite ulcerativa	Doença de Crohn
Doença refratária	Intestino delgado
Doença fulminante	Estenose e obstrução não responsivas à terapia
Megacólon tóxico	Hemorragia maciça
Perfuração colônica	Fístula refratária
Hemorragia colônica maciça	Abscesso
Doença extracolônica	Cólon e reto
Obstrução colônica	Doença refratária
Profilaxia do câncer de cólon	Doença fulminante
Displasia ou câncer de cólon	Doença perianal que não responde à terapia clínica
	Fístula refratária
	Obstrução colônica
	Profilaxia do câncer
	Displasia ou câncer de cólon

DOENÇA DO INTESTINO DELGADO Sabendo que a DC é uma enfermidade crônica e recorrente, sem cura cirúrgica óbvia, deve ser ressecada a menor quantidade possível de intestino. As atuais alternativas cirúrgicas para o tratamento da DC obstrutiva incluem a ressecção do segmento enfermo e a intervenção plástica com a ampliação do estreitamento. A ressecção cirúrgica do segmento doente é o procedimento mais realizado, podendo, na maioria dos casos, ser feita a anastomose primária para restaurar a continuidade. Se já foi ressecada uma grande parte do intestino delgado, e os estreitamentos são curtos, com áreas interpostas de mucosa normal, as plásticas com ampliação dos estreitamentos devem ser realizadas a fim de evitar um comprimento de intestino funcionalmente insuficiente. A área estreitada do intestino é submetida a incisão longitudinal e suturada transversalmente, ampliando, assim, a área estreitada. As complicações da plástica com a ampliação do estreitamento incluem íleo paralítico prolongado, hemorragia, fístulas, abscesso, vazamento e recidiva do estreitamento.

Há evidências de que a mesalazina, os antibióticos nitroimidazólicos, a 6-MP/azatioprina, o infliximabe e o adalimumabe são todos superiores ao placebo na prevenção da recidiva da DC no pós-operatório. A mesalazina é a menos efetiva, e os efeitos colaterais dos antibióticos nitroimidazólicos limitam o seu uso. Os fatores de risco para a recidiva precoce da doença incluem tabagismo, doença penetrante (fístulas internas, abscessos e outras evidências de penetração através da parede intestinal), recidiva precoce desde uma cirurgia prévia, múltiplas cirurgias ou idade jovem por ocasião da primeira cirurgia. Deve-se considerar o tratamento pós-operatório agressivo com 6-MP/azatioprina, infliximabe ou adalimumabe para esse grupo de pacientes. Recomenda-se também avaliar a possibilidade de recidiva endoscópica da DC por colonoscopia, se possível, dentro de 6 meses após a cirurgia.

DOENÇA COLORRETAL Um maior percentual de pacientes com colite de Crohn necessita de cirurgia por refratariedade, doença fulminante e doença anorretal. Estão disponíveis várias alternativas que vão desde uma ileostomia em alça temporária até a ressecção dos segmentos colônicos doentes ou mesmo de todo o cólon e reto. Para os pacientes com acometimento segmentar, pode-se realizar uma ressecção segmentar do cólon com anastomose primária. Em 20 a 25% dos pacientes com colite extensa, o reto pode ser poupado o suficiente para pensar em preservação retal. A maioria dos cirurgiões acredita que uma ABIA está contraindicada na DC por causa da alta incidência de falência da bolsa. Uma colostomia com desvio do trânsito pode ajudar na cicatrização da doença perianal grave ou das fístulas retovaginais, porém a doença recidiva quase sempre após a reanastomose. Com bastante frequência, esses pacientes necessitam de uma proctocolectomia total e ileostomia.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E

GESTAÇÃO

As pacientes com RCU e DC quiescentes apresentam taxas de fertilidade normais; as tubas uterinas podem ficar fibrosadas em função do processo inflamatório da DC, especialmente no lado direito, por causa da proximidade com o íleo terminal. Além disso, os abscessos e as fístulas perirretais, perineais e retovaginais podem resultar em dispareunia. A infertilidade em homens pode ser causada pela sulfassalazina, porém reverte quando o tratamento é interrompido. Em mulheres que tiveram cirurgia de anastomose íleo-anal com bolsa em J, a maioria dos estudos mostra que houve redução da taxa de fertilidade em cerca de 50 a 80% do normal. Isso se deve à cicatrização ou oclusão das tubas uterinas secundariamente à inflamação pélvica.

Na RCU e DC leves ou quiescentes, o resultado é quase sempre normal para o feto. Os abortos espontâneos, natimortos e defeitos de desenvolvimento aumentam com a exacerbação da atividade da doença, porém não com os medicamentos. As evoluções de DC e RCU durante a gestação se correlacionam principalmente com a atividade da doença no momento da concepção. As pacientes deveriam ficar em remissão durante 6 meses antes de conceberem. A maioria das pacientes com DC pode ter um parto vaginal, porém a cesariana é o método preferido de parto para as pacientes com abscessos bem como fístulas anorretais e perirretais a fim de reduzir a probabilidade do surgimento ou prolongamento das fístulas para dentro da cicatriz da episiotomia. A menos que desejem ter vários filhos, as pacientes com RCU portadoras de ABIA devem considerar uma cesariana devido a um risco aumentado de incontinência fecal no futuro.

Sulfassalazina, Lialda, Apriso, Delzicol e balsalazida podem ser administradas com segurança durante a gestação e amamentação, porém deve ser fornecida suplementação adicional de folato com a sulfassalazina. Asacol HD e olsalazina são considerados agentes da classe C pela FDA na gestação e, assim, não são recomendados. Os agentes 5-ASA tópicos também são seguros durante a gestação e amamentação. Em geral, a administração de glicocorticoides é segura durante a gestação, sendo indicada às pacientes com atividade moderada a grave da doença. A quantidade de glicocorticoides recebida pelo bebê que está sendo amamentado é mínima. Os antibióticos mais seguros a serem utilizados para a DC na gravidez por curto período de tempo (semanas, porém não meses) são a ampicilina e cefalosporinas. O metronidazol pode ser administrado nos segundo ou terceiro trimestres. O ciprofloxacino causa lesões cartilaginosas em animais imaturos, devendo ser evitado por causa da ausência de dados acerca de seus efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento em humanos.

O risco infligido pela 6-MP e azatioprina durante a gestação é mínimo ou nulo, porém a experiência com tais fármacos é limitada. Se a paciente não puder ser "desmamada" desse fármaco ou se sofrer uma exacerbação que requeira 6-MP/azatioprina durante a gestação, deverá continuar recebendo o medicamento após um consentimento informado. Foi demonstrado que o leite materno contém níveis insignificantes de 6-MP/azatioprina quando medido em um número limitado de pacientes.

Existem poucos dados acerca da ciclosporina (CSA) na gestação. Em um pequeno número de pacientes com DII grave tratadas com CSA IV durante a gestação, 80% das gestações foram completadas com sucesso sem o surgimento de toxicidade renal ou de malformações congênitas. Entretanto, por causa da ausência de dados, a CSA talvez devesse ser evitada, a menos que a paciente fosse necessitar de cirurgia se não a usasse.

O MTX está contraindicado na gestação e amamentação. Em um grande estudo prospectivo, não foi observado nenhum risco aumentado de natimortos, abortamentos ou abortos espontâneos com infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe, os quais são fármacos de classe B. Infliximabe e adalimumabe são anticorpos IgG1 e são ativamente transportados através da placenta no final do segundo e no terceiro trimestres. Os lactentes podem ter níveis séricos de infliximabe e adalimumabe até os 7 meses de idade, e as vacinas com vírus vivo devem ser evitadas nesse período. O certolizumabe cruza a placenta por difusão passiva, e os níveis séricos e no sangue do cordão do lactente são mínimos. Os fármacos anti-TNF são relativamente seguros na amamentação. Níveis mínimos de infliximabe e adalimumabe, mas não de certolizumabe, foram relatados no leite materno. Esses níveis não têm significância clínica. Recomenda-se que os fármacos não sejam trocados durante a gestação a menos que seja necessário pela condição clínica da DII. O natalizumabe é considerado um fármaco de classe C, pois há dados limitados na gestação.

A cirurgia na RCU deve ser realizada somente nas indicações emergenciais, como hemorragia significativa, perfuração e megacólon refratário à terapia clínica. A colectomia total com ileostomia apresenta um risco de 50% de aborto espontâneo pós-operatório. A mortalidade fetal também é alta na DC que requer cirurgia. Pacientes com uma ABIA demonstram maior frequência noturna de evacuações durante a gestação que regride após o parto. A obstrução transitória do intestino delgado, ou o íleo paralítico, foi observada em até 8% das pacientes com ileostomia.

CÂNCER NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

RETOCOLITE ULCERATIVA

Os pacientes com RCU de longa duração correm maior risco de vir a desenvolver displasia e carcinoma epiteliais colônicos **(Fig. 351.13)**.

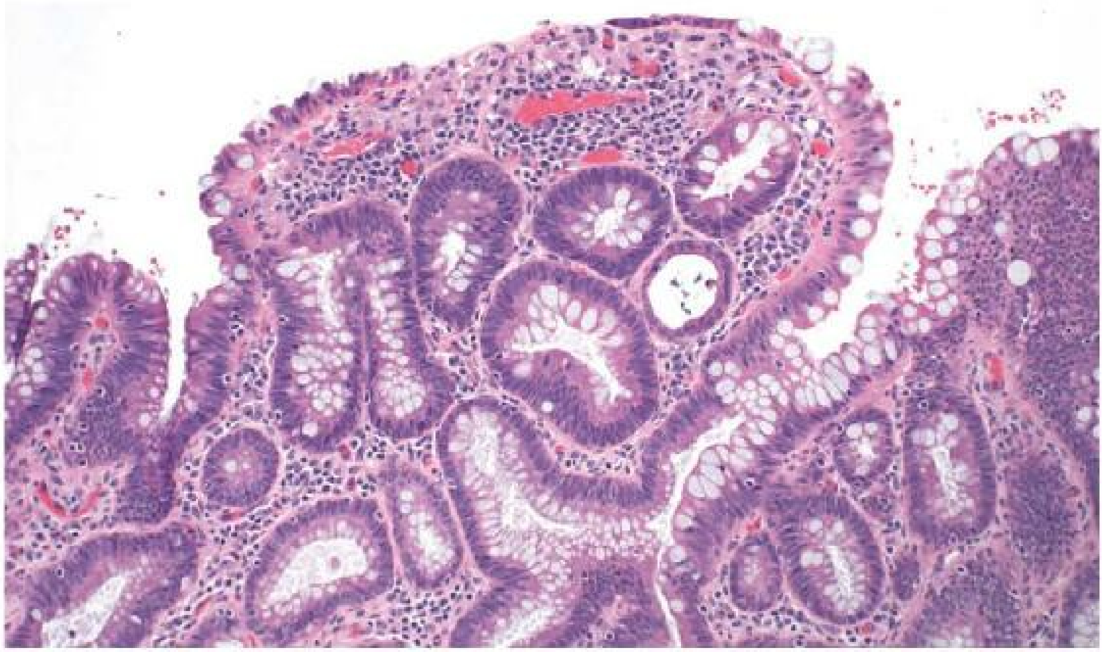

FIGURA 351.13 **Displasia de baixo grau com ampliação média em um paciente com retocolite ulcerativa crônica.** As criptas displásicas de baixo grau estão espalhadas entre criptas em processo de regeneração. *(Cortesia do Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; com autorização.)*

O risco de neoplasia na RCU crônica aumenta com a duração e extensão da doença. Em uma grande metanálise, o risco de câncer em pacientes com RCU foi estimado em 2% após 10 anos, 8% após 20 anos e 18% após 30 anos de doença. Os dados de um programa de vigilância de 30 anos no Reino Unido permitiram calcular o risco de câncer colorretal em 7,7% com 20 anos e 15,8% com 30 anos de doença. As taxas de câncer do cólon são mais altas que na população geral, e a vigilância colonoscópica constitui o padrão de assistência.

A colonoscopia anual ou bianual com múltiplas biópsias é recomendada para pacientes com >8 a 10 anos de colite extensa (mais de um terço do cólon envolvido) ou com 12 a 15 anos de proctossigmoidite (menos de um terço, porém mais do que apenas o reto), e ela tem sido amplamente usada para rastreamento e vigilância de displasia e carcinoma subsequente. Os fatores de risco para câncer na RCU incluem doença de longa duração, doença extensa, história familiar de câncer colônico, CEP, estreitamento do cólon e a presença de pseudopólipos pós-inflamatórios na colonoscopia.

DOENÇA DE CROHN

Os fatores de risco para o surgimento do câncer na colite de Crohn são doença extensa e de longa duração, derivações de segmentos colônicos e estreitamentos colônicos, CEP e história familiar de câncer do cólon. Os riscos de câncer na DC e RCU provavelmente são equivalentes para a extensão e duração semelhantes da doença. No estudo CESAME, uma coorte observacional prospectiva de pacientes com DII na França, as razões de incidência padronizadas de câncer colorretal foram de 2,2 para todos os pacientes com DII (intervalo de confiança [IC] 95%, 1,5–3,0; p <0,001) e 7,0 para pacientes com colite extensa de longa duração (DC e RCU) (IC 95%, 4,4–10,5; p <0,001). Assim, a mesma estratégia de vigilância endoscópica utilizada para a RCU é recomendada aos pacientes com colite de Crohn crônica. Um colonoscópio pediátrico pode ser usado para ultrapassar os estreitamentos mais significativos nos pacientes com DC, porém a cirurgia deve ser considerada nos pacientes sintomáticos com estreitamentos intransponíveis.

MANEJO DE DISPLASIA E CÂNCER

A displasia pode ser plana ou polipoide. Se for encontrada uma displasia de alto grau plana pela vigilância colonoscópica, o tratamento habitual para a RCU será a colectomia e, para a DC, colectomia ou ressecção segmentar. Sendo encontrada uma displasia de baixo grau plana **(Fig. 351.13)**, a maioria dos pesquisadores recomenda a colectomia imediata. Os adenomas podem ocorrer simultaneamente nos pacientes com RCU e DC com colite crônica, podendo ser removidos endoscopicamente, desde que as biópsias da mucosa circundante estejam livres de displasia. Colonoscopias de alta definição e magnificação e *sprays* de corantes aumentaram a taxa de detecção de displasias.

Os pacientes com DII também apresentam maior risco de outras doenças malignas. Os pacientes com DC têm maior risco de linfoma não Hodgkin, leucemia e síndromes mielodisplásicas. A doença perianal grave, crônica e complicada nos pacientes com DC pode ser associada a risco maior de câncer no segmento inferior do reto e no canal anal (cânceres das células escamosas). Apesar de o risco absoluto de adenocarcinoma do intestino delgado na DC ser baixo (2,2% aos 25 anos em um estudo), deve-se considerar a triagem de pacientes com doença de longa duração e extensa do intestino delgado.

352

Síndrome do intestino irritável

Chung Owyang

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio intestinal funcional caracterizado por dor ou desconforto abdominal e alterações do hábito intestinal na ausência de anormalidades estruturais identificáveis. Não existe um marcador diagnóstico específico para a SII, razão pela qual o diagnóstico do distúrbio baseia-se na manifestação clínica. Em 2006, os critérios de Roma II para o diagnóstico da SII foram revistos **(Quadro 352.1)**. No mundo, cerca de 10 a 20% dos adultos e adolescentes relatam sintomas condizentes com SII, com uma predominância feminina demonstrada na maioria dos estudos. Os sintomas da SII tendem a aparecer e desaparecer ao longo do tempo e, com frequência, sobrepõem-se aos de outros distúrbios funcionais, como fibromialgia, cefaleia, lombalgia e sintomas geniturinários. A intensidade dos sintomas varia e pode afetar acentuadamente a qualidade de vida, resultando em altos custos para a assistência à saúde. Os avanços nas pesquisas básicas, mecanísticas e clínicas ampliaram nossa compreensão desse distúrbio e de seus determinantes fisiológicos e psicossociais. Motilidade gastrintestinal (GI) alterada, hiperalgesia visceral, distúrbio da interação encefalointestinal, processamento central anormal, eventos autônomos e hormonais, fatores genéticos e ambientais e transtornos psicossociais estão envolvidos de maneira variável, dependendo de cada indivíduo. Esse progresso pode resultar em melhores métodos de tratamento.

QUADRO 352.1 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL**[a]

Dor ou desconforto abdominal recorrente[b] pelo menos 3 dias por mês nos últimos 3 meses, em associação a dois ou mais dos seguintes:

1. Melhora com a defecação
2. Início associado a uma mudança na frequência das evacuações
3. Início associado a uma mudança no formato (aspecto) das fezes

[a] Critérios preenchidos para os últimos 3 meses com o início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. [b] Desconforto significa uma sensação desagradável que não pode ser descrita como dor. Na pesquisa fisiopatológica e nos ensaios clínicos, uma frequência de dor/desconforto de pelo menos 2 dias/semana durante a avaliação de triagem é necessária para a elegibilidade do indivíduo.

Fonte: Adaptado de GF Longstreth et al: Gastroenterology 130:1480, 2006.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SII é um distúrbio que acomete indivíduos de todas as idades, apesar de a maioria dos pacientes ter seus primeiros sintomas antes dos 45 anos. Os indivíduos mais velhos relatam sintomas com menor frequência. As mulheres são diagnosticadas com SII duas a três vezes mais frequentemente do que os homens e representam 80% da população com SII grave. Como indica o **Quadro 352.1**, dor e desconforto abdominal são sintomas-chave para se fazer o diagnóstico de SII. Esses sintomas devem melhorar com a defecação e/ou ter seu início associado a uma mudança na frequência das evacuações ou no formato das fezes. Diarreia ou constipação indolor não satisfazem os critérios diagnósticos para serem classificadas como SII. Os sintomas de confirmação que não fazem parte dos critérios diagnósticos incluem esforço na defecação, urgência ou sensação de evacuação incompleta, eliminação de muco e distensão abdominal.

Dor abdominal Em conformidade com os atuais critérios diagnósticos para SII, a dor ou o desconforto abdominal constituem uma característica clínica indispensável da SII. A dor abdominal na SII é altamente variável em termos de intensidade e localização. A dor costuma ser episódica e do tipo em cólica, mas pode sobrepor-se a um quadro precedente de dolorimento constante. A dor pode ser suficientemente leve a ponto de ser ignorada, ou pode até mesmo interferir nas atividades da vida diária. Não obstante, a desnutrição devida a uma ingesta calórica inadequada é extremamente rara na SII. A privação de sono também é incomum, pois quase sempre a dor abdominal só está presente durante as horas de vigília. No entanto, os pacientes com SII grave costumam ser acordados repetidamente durante a noite; assim sendo, a dor noturna é um fator discriminante inadequado entre doença intestinal orgânica e funcional. Na maior parte das vezes, a dor é exacerbada quando o paciente come ou por estresse emocional e melhora com a eliminação de gases ou de fezes. Além disso, as mulheres com SII relatam comumente um agravamento dos sintomas durante as fases pré-menstrual e menstrual.

Alterações do hábito intestinal As alterações no hábito intestinal são a característica clínica mais consistente na SII. O padrão mais comum é uma alternância entre constipação e diarreia, em geral com a predominância de um desses sintomas. Inicialmente, a constipação pode ser episódica, mas acabará por tornar-se contínua e cada vez mais refratária ao tratamento com laxativos. Em geral, as fezes são duras e de calibre estreitado, refletindo possivelmente a desidratação excessiva causada pela retenção colônica prolongada e pelo espasmo. A maioria dos pacientes experimenta também uma sensação de evacuação incompleta, o que acaba implicando tentativas repetidas de defecar em um curto espaço de tempo. Os pacientes cujo sintoma predominante é a constipação poderão ter semanas ou meses de constipação interrompidos por curtos períodos de diarreia. Em outros pacientes, a diarreia pode ser o sintoma predominante. A diarreia que resulta da SII geralmente consiste em pequenos volumes de fezes moles. Na maioria dos pacientes, os volumes fecais são <200 mL. A diarreia noturna não ocorre na SII. A diarreia pode ser agravada por estresse emocional ou ao comer. As fezes podem ser acompanhadas da eliminação de grandes quantidades de muco. O sangramento não representa uma característica da SII, a não ser na presença de hemorroidas, e não há má absorção nem perda de peso.

Os subtipos dos padrões intestinais são altamente instáveis. Em uma população de pacientes com taxas de prevalência de cerca de 33% com predominância de SII-diarreia (SII-D), com predominância de SII-constipação intestinal (SII-CI) e com formas SII-mistas (SII-M), 75% dos pacientes mudam de subtipos e 29% oscilam entre SII-CI e SII-D ao longo de 1 ano. A heterogeneidade e a história natural variável do hábito intestinal na SII aumentam a dificuldade de realização de estudos fisiopatológicos e ensaios clínicos.

Gases e flatulência Os pacientes com SII queixam-se com frequência de distensão abdominal e maior eructação ou flatulência, que contribuem todas para uma quantidade maior de gases. Na verdade, alguns pacientes com esses sintomas podem ter maior quantidade de gases, porém as mensurações quantitativas revelam que a maioria dos pacientes que se queixam de aumento dos gases não gera mais que a quantidade normal de gases intestinais. A maioria dos pacientes com SII apresenta alteração do trânsito e de tolerância às cargas de gases intestinais. Além disso, os pacientes com SII tendem a apresentar refluxo de gás da parte distal do intestino para os segmentos mais proximais, o que pode explicar as eructações.

Alguns pacientes com inchaço na barriga também podem apresentar distensão visível, com aumento da cintura abdominal. Ambos os sintomas são mais comuns em mulheres e naquelas com maior pontuação global do Somatic Symptom Checklist. Foi constatado que pacientes com SII que apresentam apenas inchaço da barriga têm limiares mais baixos para dor e vontade de defecar, em comparação com os que apresentam distensão concomitante, independentemente do hábito intestinal. Quando os pacientes foram agrupados de acordo com o limiar sensitivo, os indivíduos hipossensíveis tiveram uma distensão significativamente maior do que aqueles com hipersensibilidade, e esse dado foi observado mais no subgrupo de indivíduos com constipação intestinal. Isso sugere que a patogênese do inchaço e da distensão pode não ser a mesma.

Sintomas gastrintestinais altos Entre 25 e 50% dos pacientes com SII queixam-se de dispepsia, pirose (azia), náuseas e vômitos. Isso sugere que outras áreas do trato gastrintestinal além do cólon podem ser afetadas. Os registros ambulatoriais prolongados da motilidade do intestino delgado nos pacientes com SII mostram alta incidência de anormalidades no intestino delgado durante o período diurno (acordado); os padrões motores noturnos não são diferentes daqueles dos controles sadios. A sobreposição entre dispepsia e SII é grande. A prevalência da SII é mais alta entre pacientes com dispepsia (31,7%) do que entre aqueles que não relatam sintomas de dispepsia (7,9%). Inversamente, entre os pacientes com SII, 55,6% relatam sintomas de dispepsia. Além disso, os sintomas abdominais funcionais podem modificar-se com o passar do tempo. Aqueles que têm dispepsia ou SII predominante podem oscilar entre as duas. Embora a prevalência de distúrbios gastrintestinais funcionais permaneça estável com o passar do tempo, a mudança no estado dos sintomas é elevada. Muitos episódios de desaparecimento dos sintomas decorrem mais da mudança de sintomas dos indivíduos do que de uma resolução total desses sintomas. Assim sendo, pode-se conceber que a dispepsia funcional e a SII são duas manifestações de um único distúrbio mais extenso do tubo digestivo. Além disso, os sintomas de SII são prevalentes em pacientes com dor torácica não cardíaca, sugerindo uma sobreposição com outros distúrbios intestinais de natureza funcional.

FISIOPATOLOGIA

A patogênese da SII é pouco compreendida, embora tenham sido propostos alguns papéis para uma atividade intestinal motora e sensorial normal, disfunção neural central, transtornos psicológicos, inflamação da mucosa, estresse e fatores luminais.

Anormalidades motoras gastrintestinais Os estudos da atividade colônica mioelétrica e motora sem estímulo não evidenciaram anormalidades consistentes na SII. Em contrapartida, as anormalidades motoras colônicas são mais proeminentes durante estímulo na SII. Os pacientes com essa síndrome podem exibir maior atividade motora do retossigmoide por um período de até 3 horas após a ingestão de alimentos. De maneira semelhante, a insuflação de balões retais nos pacientes tanto com SII-D quanto SII-CI resulta em atividade contrátil acentuada e prolongada evocada pela distensão. Registros do cólon transverso, descendente e sigmoide mostraram que o índice de motilidade e a amplitude máxima das contrações propagadas de alta amplitude (CPAA) em pacientes com SII e propensão à diarreia eram acentuadamente aumentados em comparação com aqueles de indivíduos sadios e estavam associados a um trânsito colônico rápido, acompanhado de dor abdominal.

Hipersensibilidade visceral Tal como nos estudos da atividade motora, os pacientes com SII exibem com frequência respostas sensoriais exageradas à estimulação visceral. A frequência de percepção de intolerância ao alimento é pelo menos duas vezes mais comum do que na população geral. A dor pós-prandial mostrou uma relação temporal com a entrada do bolo alimentar no ceco em 74% dos pacientes. Por outro lado, o jejum prolongado em pacientes com SII frequentemente está associado a uma melhora significativa dos sintomas. A insuflação de balões retais produz sensações com e sem dor nos pacientes com SII com volumes menores do que nos controles sadios sem alterar a tensão retal, o que é sugestivo de uma disfunção aferente visceral na SII. Estudos semelhantes mostram hipersensibilidade gástrica e esofágica nos pacientes com dispepsia sem úlcera e dor torácica não cardíaca, suscitando a possibilidade de que essas condições possam ter uma base fisiopatológica semelhante. Os lipídeos baixam os limiares para a primeira sensação de gás, desconforto e dor nos pacientes com SII. Como consequência, os sintomas pós-prandiais dos pacientes com SII podem ser explicados em parte por um componente sensorial exagerado da resposta gastrocólica que depende dos nutrientes. Ao contrário da sensibilidade intestinal exacerbada, os pacientes com SII não exibem uma sensibilidade aumentada em outros locais do corpo. Assim sendo, os distúrbios da via aferente na SII parecem ser seletivos para a inervação visceral, com preservação das vias somáticas. Os mecanismos responsáveis pela hipersensibilidade visceral ainda estão sendo investigados, tendo sido proposto que essas respostas exageradas podem ser devidas: (1) à sensibilidade aumentada dos órgãos-alvos com recrutamento de nociceptores "silenciosos"; (2) à hiperexcitabilidade espinal com ativação do óxido nítrico e, possivelmente, de outros neurotransmissores; (3) à modulação endógena (cortical e do centro cerebral) da transmissão nociceptiva caudal; e (4) com o passar do tempo, à possível instalação de hiperalgesia a longo prazo, em razão do desenvolvimento de neuroplasticidade, resultando em alterações permanentes ou semipermanentes nas respostas neurais à estimulação visceral crônica ou recorrente **(Quadro 352.2)**.

QUADRO 352.2 MECANISMOS PROPOSTOS PARA HIPERSENSIBILIDADE VISCERAL

- Sensibilidade do órgão-alvo
- Nociceptores "silenciosos"
- Modulação do SNC
  - Córtex
  - Tronco encefálico
- Hiperalgesia em longo prazo
- Regulação cortical tônica
- Neuroplasticidade

Abreviação: SNC, sistema nervoso central.

Desregulação neural central O papel de fatores relacionados com o sistema nervoso central (SNC) na patogênese da SII é sugerido enfaticamente pela associação clínica de transtornos emocionais e estresse com exacerbação sintomática e pela resposta terapêutica às terapias que atuam sobre áreas do córtex cerebral. Os exames de imagem funcionais do cérebro, como ressonância magnética (RM), mostraram que, em resposta à estimulação colônica distal, o córtex singulado médio – uma região encefálica relacionada com os processos de atenção e seleção de resposta – mostra uma ativação maior nos pacientes com SII. A modulação dessa região está associada a mudanças na sensação subjetiva não prazerosa da dor. Além disso, os pacientes com SII mostram também uma ativação preferencial do lobo pré-frontal, que contém uma rede de vigilância dentro do encéfalo que induz um aumento no estado de alerta. Esses eventos podem representar uma forma de disfunção cerebral, levando a uma percepção aumentada da dor visceral.

Características psicológicas anormais Elementos psiquiátricos anormais são registrados em até 80% dos pacientes com SII, sobretudo nos centros de encaminhamento; entretanto, não existe predominância de um único diagnóstico psiquiátrico. A maioria desses pacientes demonstrou sintomas exagerados em resposta à distensão visceral, e essa anormalidade persistiu, mesmo após a exclusão de fatores psicológicos.

Os fatores psicológicos influenciam os limiares da dor nos pacientes com SII, pois o estresse altera os limiares sensoriais. Foi relatada uma associação entre abuso sexual ou físico prévio e o surgimento de SII. O abuso está associado ao maior relato de transtorno psicológico e a consequências negativas para a saúde. Estudos de RM funcional do cérebro mostram uma ativação maior da parte posterior e dorsal média do córtex singulado, que está implicado no processamento do afeto em pacientes com SII que apresentam história pregressa de abuso sexual.

Assim, os pacientes com SII demonstram com frequência uma reatividade motora aumentada do cólon e do intestino delgado a uma grande variedade de estímulos, assim como uma sensação visceral alterada associada a limiares de sensibilidade mais baixos. Isso pode resultar de uma desregulação entre o SNC e o sistema nervoso entérico **(Fig. 352.1)**.

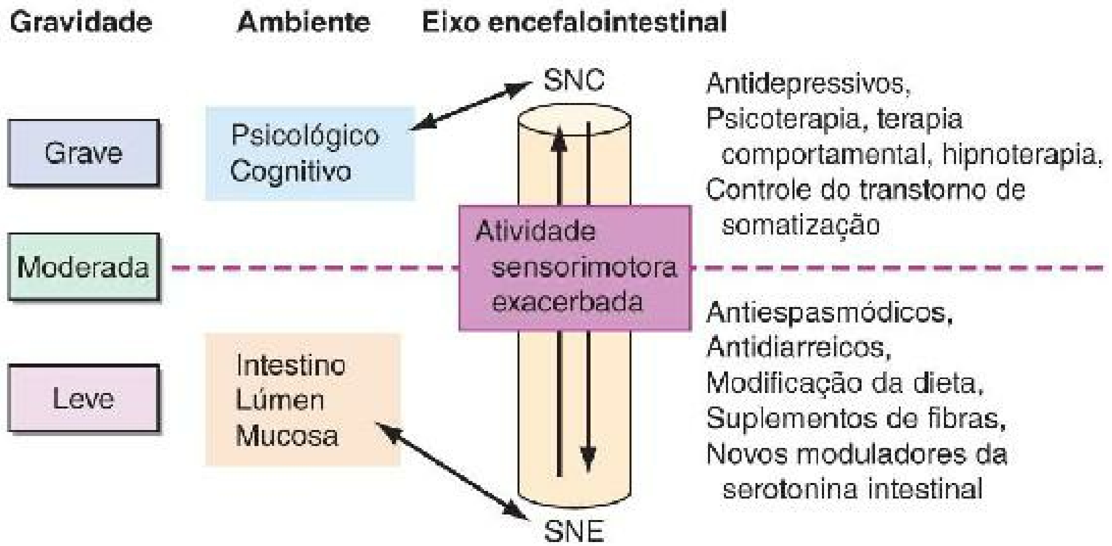
Gravidade
Ambiente
Eixo encefalointestinal
SNC
Grave
Psicológico
Cognitivo
Antidepressivos,
Psicoterapia, terapia comportamental, hipnoterapia,
Controle do transtorno de somatização
Moderada
Atividade sensorimotora exacerbada
Antiespasmódicos,
Antidiarreicos,
Modificação da dieta,
Suplementos de fibras,
Novos moduladores da serotonina intestinal
Leve
Intestino
Lúmen
Mucosa
SNE

FIGURA 352.1 Alvos terapêuticos para a síndrome do intestino irritável. Os pacientes com sintomas leves a moderados em geral exibem sintomas intermitentes que se correlacionam com a fisiologia intestinal alterada. Os tratamentos incluem agentes farmacológicos que atuam no intestino, como antiespasmódicos, antidiarreicos, suplementos de fibras e moduladores da serotonina intestinal. Os pacientes com

sintomas graves costumam relatar dor constante e dificuldades psicossociais. Esse grupo de pacientes deve ser manejado preferencialmente com antidepressivos e outros tratamentos psicossociais. SNC, sistema nervoso central; SNE, sistema nervoso entérico.

SII pós-infecciosa A SII pode ser induzida por infecção GI. Em uma investigação de 544 pacientes com gastrenterite bacteriana confirmada, 25% desenvolveram SII nos períodos subsequentes. Inversamente, cerca de 33% dos pacientes com SII experimentaram uma enfermidade aguda "semelhante à gastrenterite" no início de sua sintomatologia crônica de SII. Esse grupo de SII "pós-infecciosa" ocorre mais em mulheres e acomete pacientes mais jovens do que de idade mais avançada. Os fatores de risco para o desenvolvimento da SII pós-infecciosa incluem, por ordem de importância, duração prolongada da doença inicial, toxicidade da cepa bacteriana infectante, tabagismo, marcadores da mucosa de inflamação, sexo feminino, depressão, hipocondria e eventos adversos da vida nos 3 meses precedentes. A idade acima de 60 anos pode proteger contra a SII pós-infecciosa, enquanto o tratamento com antibióticos tem sido associado a um risco aumentado. Os microrganismos envolvidos na infecção inicial são *Campylobacter, Salmonella* e *Shigella*. Os pacientes com infecção por *Campylobacter* que são positivos para a toxina têm maior probabilidade de virem a desenvolver SII pós-infecciosa. Células enteroendócrinas aumentadas da mucosa retal, linfócitos T e aumento da permeabilidade intestinal constituem alterações agudas após a enterite por *Campylobacter* que podem persistir por mais de 1 ano, podendo contribuir para a SII pós-infecciosa.

Ativação imune e inflamação da mucosa Alguns pacientes com SII exibem sinais persistentes de inflamação de baixo grau da mucosa, com linfócitos ativados, mastócitos e expressão exacerbada de citocinas pró-inflamatórias. Essas anormalidades podem contribuir para a secreção epitelial anormal e a hipersensibilidade visceral. Há evidências crescentes de que alguns membros da superfamília dos canais de cátions de receptor transitório de potencial (TRP), como os canais de TRPV1 (vaniloides), têm importância central no início e na persistência da hipersensibilidade visceral. A inflamação da mucosa pode levar a uma expressão aumentada do TRPV1 no sistema nervoso entérico. Foi observada uma expressão aumentada de canais TRPV1 nos neurônios sensitivos do intestino, e essa expressão parece estar correlacionada com a hipersensibilidade visceral e a dor abdominal. É interessante assinalar que os estudos clínicos realizados demonstraram um aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com SII-D. O estresse psicológico e a ansiedade podem aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que, por sua vez, pode alterar a permeabilidade intestinal. Isso fornece uma ligação funcional entre o estresse psicológico, a ativação imune e a produção de sintomas em pacientes com SII.

Alteração da flora intestinal Foi observada uma alta prevalência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado de pacientes com SII com base no teste positivo do hidrogênio no ar expirado com lactulose. Entretanto, esse achado foi contestado por vários outros estudos que não verificaram nenhuma incidência aumentada de supercrescimento bacteriano com base na cultura de aspirado jejunal. Um teste anormal do H_2 no ar expirado pode ocorrer devido a um rápido trânsito do intestino delgado, podendo levar a uma interpretação incorreta. Por conseguinte, o papel do teste realizado para supercrescimento bacteriano no intestino delgado de pacientes com SII ainda não está bem esclarecido.

Estudos utilizando abordagens independentes de cultura, como a análise baseada em genes do rRNA 16S, constataram a existência de diferenças significativas entre o perfil molecular da microbiota fecal de pacientes com SII, em comparação com a de indivíduos saudáveis. Os pacientes com SII apresentaram proporções diminuídas dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e razão aumentada de Firmicutes:Bacterioidetes. Foi sugerido que essas alterações podem estar relacionadas com o estresse e a dieta. Foi relatada uma redução temporária de lactobacilos em modelos animais de estresse no início da vida. Por outro lado, Firmicutes constitui o filo dominante em adultos que consomem uma dieta rica em gordura e proteína de origem animal. Entretanto, ainda não foi esclarecido se essas alterações na microbiota fecal são causais, se elas representam uma consequência ou se resultam meramente da constipação intestinal e diarreia. Além disso, é preciso determinar a estabilidade das alterações na microbiota.

Vias anormais da serotonina As células enterocromafins que contêm serotonina (5-HT) no cólon estão aumentadas em um subgrupo de pacientes com SII-D, em comparação com os indivíduos sadios ou com os pacientes que têm retocolite ulcerativa. Ademais, os níveis plasmáticos pós-prandiais de 5-HT estão acentuadamente mais altos nesse grupo de pacientes, em comparação com controles sadios. Como a serotonina desempenha um importante papel na regulação da motilidade GI e da percepção visceral, a sua liberação aumentada pode contribuir para os sintomas pós-prandiais desses pacientes e proporcionar uma base lógica para o uso de antagonistas da serotonina no tratamento desse distúrbio.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Síndrome do intestino irritável

Levando-se em conta que a SII é um distúrbio para o qual ainda não foram identificadas anormalidades patognomônicas, seu diagnóstico baseia-se no reconhecimento de características clínicas positivas e na exclusão de outras doenças orgânicas. Foram desenvolvidos critérios baseados nos sintomas com a finalidade de diferenciar pacientes com SII daqueles com doenças orgânicas, os quais incluem os critérios de Manning, Roma I, Roma II e Roma III **(Quadro 352.1)**. O valor diagnóstico desses critérios é mostrado no **Quadro 352.3**. Em um estudo de validação, os critérios de Roma III tiveram menor desempenho do que os critérios de Roma I e Roma II, e todos os critérios estudados até o momento mostraram valores preditivos positivos de <50%, o que ressalta a necessidade de desenvolver estratégias diagnósticas para a SII que sejam mais custo-efetivas do que as abordagens atuais. Uma anamnese e um exame físico cuidadosos costumam ajudar a estabelecer o diagnóstico. As características clínicas sugestivas de SII incluem as seguintes: recidiva da dor no baixo-ventre com alteração do hábito intestinal ao longo de um tempo sem deterioração progressiva, início dos sintomas durante os períodos de estresse ou de perturbação emocional, ausência de outros sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso, e pequenos volumes fecais sem sangue.

QUADRO 352.3 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVOS E NEGATIVOS E RAZÕES DE PROBABILIDADE POSITIVAS E NEGATIVAS PARA OS CRITÉRIOS DE ROMA E MANNING PARA A SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL[a]

	Sensibilidade, % (IC 95%)	**Especificidade, % (IC 95%)**	**Valor preditivo positivo, % (IC 95%)**	**Valor preditivo negativo, % (IC 95%)**	**Razão de probabilidade positiva (IC 95%)**	**Razão de probabilidade negativa (IC 95%)**
Critérios de Roma III	17,4 (13,9-21,5)	95,6 (94,4-96,5)	49,6 (42,0-58,7)	82,1 (80,0-83,6)	3,92 (2,85-5,38)	0,86 (0,83-0,91)
Critérios de Roma II	23,3 (19,4-27,8)	94,5 (93,2-95,5)	51,7 (44,9-59,5)	82,9 (80,8-84,4)	4,21 (3,20-5,53)	0,81 (0,77-0,86)
Critérios de Roma I	24,3 (20,3-28,8)	93,9 (92,6-95,0)	50,5 (44,0-58,1)	83,0 (80,9-84,4)	4,01 (3,08-5,22)	0,81 (0,76-0,85)
Critérios de Manning (3 critérios)	13,7 (10,6-17,6)	97,1 (96,1-97,8)	54,1 (45,3-64,6)	81,6 (79,6-83,1)	4,66 (3,18-6,82)	0,89 (0,85-0,93)

[a] Excluindo os indivíduos que relatam sintomas de alarme do trato gastrintestinal inferior com base na definição da síndrome do intestino irritável.

Fonte: Adaptado de AC Ford et al: Gastroenterology 145:1262, 2013.

Por outro lado, o aparecimento do distúrbio pela primeira vez em uma idade avançada, uma evolução progressiva desde a época da primeira manifestação, diarreia persistente após um jejum de 48 horas e a presença de diarreia noturna ou de fezes esteatorreicas vão contra o diagnóstico de SII.

Levando-se em conta que os principais sintomas de SII – dor e distensão abdominais e alteração do hábito intestinal – são queixas comuns a muitos distúrbios orgânicos GI, a lista de diagnósticos diferenciais é muito longa. A qualidade, a localização e a época de aparecimento da dor podem ajudar a sugerir distúrbios específicos. A dor devida à SII que ocorre na área epigástrica ou periumbilical deve ser diferenciada da doença do trato biliar, dos distúrbios relacionados com úlcera péptica, da isquemia intestinal e do carcinoma de estômago e pâncreas. Se a dor se localiza principalmente no baixo-ventre, deve ser considerada a possibilidade de doença diverticular do cólon, doença inflamatória intestinal (incluindo retocolite ulcerativa e doença de Crohn) e carcinoma do cólon. A dor pós-prandial acompanhada de distensão, náuseas e vômitos sugere gastroparesia ou obstrução intestinal parcial. A infestação intestinal por *Giardia lamblia* ou outros parasitas pode causar sintomas semelhantes. Quando a diarreia representa a queixa principal, deverá ser excluída a possibilidade de deficiência de lactase, uso abusivo de laxativos, má absorção, espru celíaco, hipertireoidismo, doença inflamatória intestinal e diarreia infecciosa. Por outro lado, a constipação intestinal pode ser um efeito colateral de muitos fármacos diferentes, como medicações anticolinérgicas, anti-hipertensivas e antidepressivas. Endocrinopatias como hipotireoidismo e hipoparatireoidismo devem ser levadas em conta no diagnóstico diferencial de constipação intestinal, particularmente na presença de outros sinais ou sintomas sistêmicos dessas endocrinopatias. Ademais, a porfiria intermitente aguda e a intoxicação por chumbo podem manifestar-se de maneira semelhante àquela da SII, com constipação dolorosa como queixa principal. Essas possibilidades são consideradas com base nas manifestações clínicas e são confirmadas por testes séricos e urinários apropriados.

São necessários poucos exames para os pacientes que relatam sintomas típicos de SII e nenhuma característica de alarme. Investigações desnecessárias poderão ser dispendiosas e até mesmo prejudiciais. A American Gastroenterological Association delineou os fatores que devem ser levados em conta quando se pretende determinar a agressividade da avaliação diagnóstica. Esses fatores incluem duração dos sintomas, mudança nos sintomas ao longo do tempo, idade e sexo do paciente, estado de encaminhamento do paciente, exames diagnósticos prévios, história familiar de câncer colorretal e grau de disfunção psicossocial. Assim sendo, um indivíduo mais jovem com sintomas leves requer uma avaliação diagnóstica mínima, enquanto uma pessoa mais velha ou um indivíduo com sintomas rapidamente progressivos deve ser submetida a uma exclusão mais abrangente das doenças orgânicas. A maioria dos pacientes deve fazer um hemograma completo e um exame sigmoidoscópico; além disso, amostras de fezes devem ser examinadas quanto à possível presença de ovos e parasitas naqueles que sofrem de diarreia. Em pacientes com diarreia persistente que não respondem a agentes antidiarreicos simples, deve-se efetuar uma biópsia do cólon sigmoide para descartar a possibilidade de colite microscópica. Em pacientes com mais de 40 anos, deve-se realizar também um enema baritado contrastado com ar ou uma colonoscopia. Se os principais sintomas forem diarreia e maior quantidade de gases, a possibilidade de deficiência de lactase deve ser excluída com um teste respiratório com hidrogênio ou uma avaliação após dieta isenta de lactose por 3 semanas. Alguns pacientes com SII-D podem ter espru celíaco não diagnosticado. Sabendo-se que os sintomas de espru celíaco respondem a uma dieta sem glúten, os testes para espru celíaco na SII podem evitar anos de morbidade assim como os custos inerentes. Estudos de análises decisórias mostram que os testes sorológicos para espru celíaco em pacientes com SII-D comportam um custo aceitável quando a prevalência de espru celíaco é >1% e constituem a estratégia dominante quando a prevalência é >8%. Nos pacientes com sintomas concomitantes de dispepsia, poderão ser aconselháveis radiografias GI altas ou esofagogastroduodenoscopia. Nos pacientes com dor pós-prandial no quadrante superior direito, deve-se solicitar uma ultrassonografia da vesícula biliar. Os achados laboratoriais que vão contra a SII incluem evidência de anemia, velocidade de hemossedimentação elevada, presença de leucócitos ou de sangue nas fezes e volume fecal >200 a 300 mL/dia. Esses achados indicam a necessidade de outras considerações diagnósticas.

TRATAMENTO SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

ACONSELHAMENTO DO PACIENTE E ALTERAÇÕES DIETÉTICAS

A tranquilização e uma explicação minuciosa acerca da natureza funcional do distúrbio e de como evitar os desencadeantes alimentares óbvios constituem as primeiras etapas mais importantes no aconselhamento do paciente e nas modificações dietéticas. Ocasionalmente, uma história dietética meticulosa pode revelar substâncias (como café, dissacarídeos, legumes e repolho) que agravam os sintomas. A frutose excessiva e os adoçantes artificiais, como sorbitol ou manitol, podem causar diarreia, distensão abdominal, cólicas ou flatulência. Como teste terapêutico, os pacientes devem ser incentivados a eliminar todos os gêneros alimentícios que pareçam produzir os sintomas. No entanto, os pacientes devem evitar também dietas com depleção de nutrientes. Uma dieta pobre em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP) **(Quadro 352.4)** demonstrou ser útil em pacientes com SII. Os FODMAP são pouco absorvidos pelo intestino delgado e fermentados por bactérias no cólon, produzindo gás e carboidratos osmoticamente ativos. Os estudos clínicos conduzidos demonstraram que, em pacientes com SII, a ingestão de FODMAP, como lactose, frutose ou sorbitol, isoladamente ou em combinação, produz sintomas intestinais, como gases e diarreia. Por outro lado, um estudo controlado e randomizado mostrou que uma dieta pobre em FODMAP reduziu os sintomas em pacientes com SII. Essa abordagem pode ser usada em pacientes com SII com predomínio de diarreia, que apresentam flatulência e distensão intensas. Pode-se esperar uma adesão duradoura em até 75% dos pacientes.

QUADRO 352.4 ALGUMAS FONTES ALIMENTARES COMUNS DE FODMAP

Tipo de alimento	Frutose livre	Lactose	Frutanos	Galacto-oligossacarídeos	Polióis
Frutas	Maçã, cereja, manga, pera, melancia		Pêssego, caqui, melancia		Maçã, damasco, pera, abacate, amora, cereja, nectarina, ameixa, ameixa seca
Vegetais	Aspargo, alcachofra, ervilha de vagem		Alcachofra, beterraba, couve-de-bruxelas, chicória, funcho, alho, alho-poró, cebola, ervilhas		Couve-flor, cogumelos, ervilhas
Grãos e cereais			Trigo, centeio, cevada		
Nozes e sementes			Pistache		
Leite e derivados do leite		Leite, iogurte, sorvete, creme, requeijão			
Leguminosas			Leguminosas, lentilhas, grão-de-bico	Leguminosas, grão-de-bico, lentilhas	
Outros	Mel, xarope de milho rico em frutose		Suco de chicória		
Aditivos			Inulina, FOS		Sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, isomalte

Abreviações: FODMAP, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis; FOS, fruto-oligossacarídeos.
Fonte: Adaptado de PR Gibson et al: Am J Gastroenterol 107:657, 2012.

Agentes formadores de massa fecal Dietas ricas em fibras e agentes que podem aumentar a massa fecal, como farelo e coloide hidrofílico, são usados com frequência no tratamento da SII. A ação das fibras, que consiste em reter água, pode contribuir para volume fecal aumentado, por causa da capacidade das fibras de aumentar o débito fecal das bactérias. As fibras aceleram também o trânsito colônico na maioria das pessoas. Nos pacientes propensos a diarreia, o trânsito colônico total é mais rápido que a média; entretanto, as fibras dietéticas podem retardar o trânsito. Ademais, por causa de suas propriedades hidrofílicas, os agentes capazes de aumentar a massa fecal retêm a água e, dessa forma, impedem tanto a hidratação excessiva quanto a desidratação das fezes. A última observação pode explicar a experiência clínica segundo a qual uma dieta rica em fibras alivia a diarreia em alguns pacientes com SII. Foi constatado que a suplementação de fibras com *psyllium* reduz a percepção de distensão retal, indicando que as fibras podem exercer um efeito positivo sobre a função aferente visceral.

Os efeitos benéficos das fibras dietéticas sobre a fisiologia colônica sugerem que as fibras dietéticas devem ser um tratamento eficaz para os pacientes com SII, porém ensaios controlados com fibras dietéticas produziram resultados variáveis. Isso não surpreende, pois a SII é um distúrbio heterogêneo, com alguns pacientes apresentando constipação intestinal e outros com predomínio de diarreia. A maioria das investigações relata aumento no peso das fezes, redução no tempo de trânsito colônico e melhora na constipação intestinal. Outros assinalaram benefícios nos pacientes com alternância de diarreia e constipação intestinal, dor e distensão abdominal. Entretanto, a maioria dos estudos não observou respostas nos pacientes cuja SII evidencia predominância de diarreia ou de dor. É possível que diferentes preparados de fibras possam exercer efeitos diversos sobre determinados sintomas da SII. Uma comparação cruzada de diferentes preparados de fibras constatou que o *psyllium* produzia uma melhora mais acentuada no padrão fecal e na dor abdominal do que o farelo. Ademais, os preparados de *psyllium* tendem a produzir menos flatulência e distensão. Apesar dos dados duvidosos acerca da eficácia, a maioria dos gastrenterologistas é da opinião de que os agentes formadores de massa fecal devem ser tentados em pacientes com SII-CI. A fibra deve ser iniciada em uma dose nominal e titulada lentamente até uma dose tolerada durante um ciclo de várias semanas, até alcançar uma dose estabelecida de 20 a 30 g de fibra dietética e suplementar total por dia. Mesmo quando usadas de modo criterioso, as fibras podem exacerbar a distensão, a flatulência, a constipação intestinal e a diarreia.

Antiespasmódicos Os clínicos observaram que os agentes anticolinérgicos podem proporcionar alívio temporário dos sintomas, como as cólicas relacionadas com espasmo intestinal. Ensaios clínicos controlados produziram resultados mistos, porém em geral a evidência confirma os efeitos benéficos dos agentes anticolinérgicos para alívio da dor. Uma metanálise de 26 ensaios clínicos duplo-cegos de agentes antiespasmódicos na SII relatou melhora geral mais acentuada (62%) e redução da dor abdominal (64%) em comparação com o placebo (35 e 45%, respectivamente), o que sugere sua eficácia em alguns pacientes. Os medicamentos são mais efetivos quando prescritos como prevenção da dor previsível. Estudos de fisiologia mostram que os agentes anticolinérgicos inibem o reflexo gastrocólico; em consequência, a dor pós-prandial é controlada mais facilmente quando os antiespasmódicos são administrados 30 minutos antes das refeições, para que possam ser alcançados níveis sanguíneos efetivos imediatamente antes do início previsto da dor. A maioria dos anticolinérgicos contém alcaloides naturais da beladona, que podem causar xerostomia, hesitação e retenção urinárias, visão embotada e sonolência. Devem ser usados com cautela no paciente idoso. Alguns médicos preferem utilizar anticolinérgicos sintéticos, como a diciclomina, que apresentam menos efeitos sobre a secreção das mucosas e que produzem menos efeitos colaterais indesejáveis.

Agentes antidiarreicos Os agentes opiáceos com atuação periférica constituem a terapia inicial de escolha para a SII-D. Estudos de fisiologia mostram aumento das contrações colônicas de segmentação, retardo no débito fecal, aumento nas pressões anais e redução na percepção retal com esses fármacos. Quando a diarreia é grave, em especial na variante de diarreia indolor da SII, podem ser prescritas pequenas doses de loperamida, 2 a 4 mg a cada 4 a 6 horas até um máximo de 12 g/dia. Esses agentes produzem menos dependência do que o paregórico, a codeína ou a tintura de ópio. Em geral, o intestino não fica tolerante ao efeito antidiarreico dos opiáceos, razão pela qual não será necessário aumentar as doses para preservar a potência antidiarreica. Esses agentes são mais úteis quando ingeridos antes dos eventos estressantes previstos que sabidamente causam diarreia. Entretanto, não raramente a administração de uma alta dose de loperamida pode causar cólicas devido a um aumento nas contrações colônicas de segmentação. Outro agente antidiarreico que pode ser usado em pacientes com SII é a resina de colestiramina fixadora de ácidos biliares.

Agentes antidepressivos Além de seus efeitos que consistem em melhorar o estado de humor, os antidepressivos exercem vários efeitos fisiológicos sugestivos de que possaem ser benéficos na SII. Nos pacientes com SII-D, o antidepressivo tricíclico imipramina torna mais lenta a propagação jejunal do trânsito migratório dos complexos motores e retarda o trânsito orocecal e intestinal total, o que é indicativo de um efeito inibitório motor. Alguns estudos também sugerem que os agentes tricíclicos podem alterar a função neural aferente visceral.

Alguns estudos indicam que os antidepressivos tricíclicos podem ser efetivos em alguns pacientes com SII. Em um estudo de 2 meses com desipramina, a dor abdominal melhorou em 86% dos pacientes, em comparação com 59% dos que receberam placebo. Outro estudo com desipramina em 26 pacientes com SII mostrou melhora na frequência das evacuações, na diarreia, na dor e na depressão. Quando estratificada em conformidade com os sintomas predominantes, a melhora foi observada nos pacientes com SII-D, porém sem qualquer melhora nos pacientes com SII-CI. Os efeitos benéficos dos compostos tricíclicos no tratamento da SII parecem ser independentes de seus efeitos sobre a depressão. Os benefícios terapêuticos para os sintomas intestinais ocorrem mais rapidamente e com uma posologia mais baixa. A eficácia dos agentes antidepressivos pertencentes a outras classes químicas no tratamento da SII foi menos bem avaliada. Ao contrário dos agentes tricíclicos, o inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) paroxetina acelera o trânsito orocecal, elevando a possibilidade de que essa classe de medicamentos possa ser útil nos pacientes com SII-CI. O ISRS citalopram reduz a percepção de distensão retal assim como a magnitude da resposta gastrocólica nos voluntários sadios. Um pequeno estudo controlado por placebo realizado com citalopram em pacientes com SII relatou reduções na dor. Todavia, não foi possível confirmar esses achados em outro ensaio clínico controlado randomizado que não mostrou a superioridade do citalopram, em uma dose de 20 mg/dia, durante 4 semanas, em relação ao placebo no tratamento de pacientes com SII não deprimidos. Por conseguinte, a eficácia dos ISRS no tratamento da SII ainda necessita de confirmação.

Terapia antiflatulência O controle do excesso de gases somente raras vezes é satisfatório, exceto quando há aerofagia óbvia ou deficiência de dissacaridase. Os pacientes devem ser aconselhados a comer lentamente e a não mascar chicletes nem beber bebidas carbonatadas. A distensão pode ser reduzida se for conseguida melhora de uma síndrome intestinal associada, como SII ou constipação intestinal. Se a distensão abdominal for acompanhada de diarreia e piora após a ingestão de leite e seus derivados, frutas frescas, vegetais ou sucos, poderá estar indicada uma investigação adicional ou um ensaio com exclusões dietéticas. A exclusão de alimentos flatogênicos, o exercício, a redução do peso corporal excessivo e a ingestão de carvão vegetal ativado são remédios seguros, mas que ainda não foram comprovados. Os dados acerca da utilização de surfactantes, como a simeticona, são conflitantes. Os antibióticos podem ser úteis em um subgrupo de pacientes com SII que apresentam distensão como sintoma predominante. O beano, uma solução oral de β-glicosidase de venda livre, pode reduzir a eliminação retal de gases sem diminuir a distensão abdominal e a dor. As enzimas pancreáticas reduzem a distensão abdominal, a quantidade de gases e a sensação de plenitude durante e após a ingestão de uma refeição rica em gorduras e calorias.

Modulação da flora intestinal O tratamento com antibióticos beneficia um subgrupo de pacientes com SII. Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, a neomicina, em uma dose de 500 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias, foi mais efetiva do que o placebo na melhora dos escores dos sintomas entre pacientes com SII. O antibiótico oral não absorvido rifaximina é o antibiótico mais extensamente estudado para o tratamento da SII. Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, os pacientes que receberam rifaximina em uma dose de 550 mg, duas vezes ao dia, durante duas semanas, tiveram uma melhora substancial dos sintomas globais de SII em comparação com o placebo. A rifaximina é o único antibiótico com benefício duradouro demonstrado após interrupção do tratamento em pacientes com SII. O fármaco exibe um perfil de segurança e tolerabilidade favorável em comparação com os antibióticos sistêmicos. Uma revisão sistemática e uma metanálise de cinco estudos de pacientes com SII constataram que a rifaximina é mais efetiva do que o placebo para os sintomas globais e a distensão (razão de probabilidade de 1:57) com um número necessário para tratar (NNT) de 10,2. O ganho terapêutico modesto foi semelhante àquele obtido com outras terapias atuais disponíveis para SII. Todavia, no momento ainda não existem dados suficientes para recomendar o uso rotineiro desse antibiótico no tratamento da SII.

O fato de a alteração da flora colônica poder contribuir para a patogênese da SII despertou um grande interesse pelo uso de probióticos para alterar naturalmente a flora. Uma metanálise de 10 estudos com probióticos em pacientes com SII encontrou alívio significativo da dor e distensão com o uso das espécies *Bifidobacterium breve*, *B. longum* e *Lactobacillus acidophilus*, em comparação com placebo. Entretanto, não houve nenhuma alteração na frequência ou consistência das evacuações. São necessários estudos em larga escala de pacientes portadores de SII com fenótipo bem definido para estabelecer a eficácia desses probióticos.

Agonistas e antagonistas dos receptores da serotonina Os antagonistas dos receptores da serotonina foram avaliados como terapia para SII-D. A serotonina, atuando sobre os receptores 5-HT$_3$, exacerba a sensibilidade dos neurônios aferentes que se projetam a partir do trato gastrintestinal. Em humanos, a administração de um antagonista do receptor 5-HT$_3$, como alosetrona, diminui a percepção da estimulação visceral dolorosa na SII. Reduz também o relaxamento retal, aumenta a complacência retal e retarda o trânsito colônico. Uma metanálise de 14 estudos clínicos controlados e randomizados da alosetrona ou cilansetrona mostrou que esses agonistas são mais efetivos do que o placebo na obtenção de uma melhora global dos sintomas da SII e alívio da dor e desconforto abdominais. Esses fármacos têm mais tendência a causar constipação intestinal em pacientes com SII, com diarreia alternando com constipação. Além disso, em 0,2% dos pacientes fazendo uso de antagonistas 5-HT$_3$, foi constatado o desenvolvimento de colite isquêmica, em comparação com a sua ausência no grupo de controle. No entanto, em um processo de vigilância após a liberação do medicamento, foram observados 84 casos de colite isquêmica, incluindo 44 casos que necessitaram de cirurgia e 4 mortes. Em consequência, a medicação foi retirada voluntariamente pelo fabricante em 2000. A alosetrona foi reintroduzida em um novo programa de manejo dos riscos, em que os pacientes precisam assinar um acordo com o médico. Isso limitou de maneira significativa a sua utilização.

Novos agonistas do receptor 5-HT_4, como o tegaserode, exibem atividade pró-cinética ao estimular a peristalse. Nos pacientes com SII e constipaçãointestinal, o tegaserode acelera o trânsito intestinal e colônico ascendente. Ensaios clínicos envolvendo >4.000 pacientes com SII-CI relataram redução no desconforto e melhora na constipação intestinal e na distensão abdominal, em comparação com o placebo. A diarreia constitui o principal efeito colateral. Todavia, o tegaserode foi retirado do mercado; uma metanálise revelou um aumento de eventos cardiovasculares graves.

Ativadores dos canais de cloreto A lubiprostona é um ácido graxo bicíclico que estimula os canais do cloro na membrana apical das células do epitélio intestinal. A secreção de cloro induz a movimentação passiva do sódio e da água para dentro do lúmen intestinal e melhora a função do intestino delgado. A lubiprostona oral foi efetiva no tratamento de pacientes com SII com predomínio de constipação em estudos clínicos multicêntricos de grande porte, duplo-cegos controlados por placebo e randomizados, de fase II e fase III. As respostas obtidas foram significativamente maiores em pacientes tratados com lubiprostona, em uma dose de 8 μg, duas vezes ao dia, durante 3 meses, do que naqueles que receberam placebo. Em geral, o fármaco foi muito bem tolerado. Os principais efeitos colaterais consistem em náuseas e diarreia. A lubiprostona é uma nova classe de compostos para o tratamento da constipação intestinal crônica com ou sem SII.

Agonista da guanilato ciclase-C O linaclotide é um peptídeo de 14 aminoácidos, agonista da guanilato ciclase-C (GC-C), de absorção mínima, que se liga à GC-C e a ativa na superfície luminal do epitélio intestinal. A ativação da GC-C resulta na produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que desencadeia a secreção de líquido, sódio e bicarbonato. Em modelos animais, o linaclotide acelera o trânsito GI e diminui a nocicepção visceral. A ação analgésica do linaclotide parece ser mediada pela ação do GMPc sobre as fibras de dor aferentes que inervam o trato GI. Um ensaio clínico controlado duplo-cego, de fase III, mostrou que o linaclotide, quando administrado em uma dose de 290 μg uma vez ao dia, melhorou significativamente a dor abdominal, a distensão e a evacuação espontânea. O único efeito colateral significativo foi a diarreia, que ocorreu em 4,5% dos pacientes. O fármaco foi aprovado para o tratamento da constipação intestinal em pacientes com SII-CI.

RESUMO

A estratégia terapêutica para a SII depende da gravidade do distúrbio **(Quadro 352.5)**. A maioria dos pacientes com SII apresenta sintomas leves. Em geral, esses pacientes são atendidos em ambientes de atenção primária, exibem poucas ou nenhuma dificuldade psicossocial e não procuram assistência médica com demasiada frequência. O tratamento geralmente envolve educação, tranquilização e alterações dietéticas/no estilo de vida. Uma proporção menor relata sintomas moderados que costumam ser intermitentes e se correlacionam com a fisiologia intestinal alterada – por exemplo, são agravados ao comer ou por estresse e aliviados pela defecação. Para pacientes com SII-D, os tratamentos incluem agentes farmacológicos que atuam sobre o intestino, como antiespasmódicos, antidiarreicos, agentes de ligação de ácidos biliares e os moduladores intestinais da serotonina mais recentes **(Quadro 352.6)**. Nos pacientes com SII-CI, o aumento da ingestão de fibras e o uso de agentes osmóticos, como polietilenoglicol, podem produzir resultados satisfatórios. Para pacientes com constipação intestinal mais grave, pode-se considerar o uso de um fármaco que abre os canais de cloreto (lubiprostona) ou um agonista da GC-C (linaclotide). Para pacientes com SII com flatulência e distensão abdominal predominantes, uma dieta pobre em FODMAP pode proporcionar alívio significativo. Alguns pacientes podem beneficiar-se dos probióticos e do tratamento com rifaximina. Uma pequena proporção de pacientes com SII sofre de sintomas graves e refratários; em geral esses pacientes são atendidos em centros de encaminhamento e, com frequência, relatam dor constante e dificuldades psicossociais **(Fig. 352.1)**. Esse grupo de pacientes deve ser tratado preferencialmente com antidepressivos e outras terapias psicológicas **(Quadro 352.6)**.

QUADRO 352.5 ESPECTRO DE GRAVIDADE NA SII

	Leve	Moderada	Grave
Características clínicas			
Prevalência	70%	25%	5%
Correlações com a fisiologia intestinal	+++	++	+
Sintomas constantes	0	+	+++
Dificuldades psicossociais	0	+	+++
Problemas com a saúde	+	++	+++
Tipo de clínica	Primária	Especializada	De encaminhamento

QUADRO 352.6 POSSÍVEIS MEDICAMENTOS PARA UM SINTOMA DOMINANTE NA SII

Sintoma	Medicamento	Dose
Diarreia	Loperamida	2 a 4 mg quando necessário/máximo de 12 g/dia

	Resina de colestiramina	4 g com as refeições
	Alosetrona[a]	0,5 a 1 mg 2x/dia (para SII grave, em mulheres)
Constipação	Casca de *psyllium*	3 a 4 g 2x/dia com as refeições, em seguida ajustar
	Metilcelulose	2 g 2x/dia com as refeições, em seguida ajustar
	Policarbofila cálcica	1 g 1 a 4x/dia
	Xarope de lactulose	10 a 20 g 2x/dia
	Sorbitol a 70%	15 mL 2x/dia
	Polietilenoglicol 3350	17 g em 250 mL de água 1x/dia
	Lubiprostona	24 mg 2x/dia
	Hidróxido de magnésio	30 a 60 mL 1x/dia
	Linaclotide	290 μg 1x/dia
Dor abdominal	Relaxante do músculo liso	1 a 4x/dia antes das refeições
	Antidepressivos tricíclicos	Começar com 25 a 50 mg ao deitar, em seguida ajustar
	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Começar com dose pequena, aumentar conforme a necessidade
Flatulência e distensão	Dieta com baixo teor de FODMAP	
	Probióticos	1x/dia
	Rifaximina	550 mg 2x/dia

[a] Disponível apenas nos EUA.

Abreviação: FODMAP, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis.

Fonte: Adaptado de GF Longstreth et al: Gastroenterology 130:1480, 2006.

353

Doença diverticular e distúrbios anorretais comuns

Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart

DOENÇA DIVERTICULAR

Incidência e epidemiologia Nos Estados Unidos (EUA), a diverticulose acomete 70% da população com mais de 80 anos. Felizmente, apenas 20% dos pacientes com diverticulose desenvolvem doença sintomática, 1 a 2% necessitam de hospitalização e <1% precisarão de cirurgia. A doença diverticular se tornou o quinto distúrbio gastrintestinal mais dispendioso nos EUA. Antes subestimada, a maioria dos pacientes com doença diverticular relata uma qualidade de vida relacionada à saúde mais baixa e mais depressão em comparação com controles pareados, o que aumenta os custos com cuidados de saúde. A doença diverticular costumava estar restrita aos países desenvolvidos; porém, com a adoção de dietas ocidentalizadas em países subdesenvolvidos, a diverticulose está aumentando no mundo todo. As pessoas que imigram para os EUA desenvolvem doença diverticular com a mesma taxa de nativos deste país. A prevalência entre mulheres e homens é semelhante, porém os homens costumam apresentar-se em uma idade mais jovem. A média de idade na apresentação da doença é de 59 anos e está atualmente mudando para afetar populações mais jovens.

Anatomia e fisiopatologia Ocorrem dois tipos de divertículos no intestino: verdadeiros e falsos (ou pseudodivertículos). Um divertículo verdadeiro é uma herniação sacular de toda a parede intestinal, enquanto um pseudodivertículo consiste apenas em uma protrusão da mucosa e submucosa através da muscular própria do cólon **(Fig. 353.1)**. O tipo de divertículo que afeta o cólon é o pseudodivertículo. Os divertículos costumam acometer o cólon esquerdo e o sigmoide; o reto sempre é poupado. Porém, em populações asiáticas, 70% dos divertículos são vistos no cólon direito e ceco, também. A *diverticulite refere-se à* inflamação de um divertículo. A compreensão prévia da patogênese da diverticulose atribuía a culpa exclusivamente a uma dieta com baixo teor de fibras, e o início da diverticulite ocorreria de forma aguda quando esses divertículos eram obstruídos. Porém, as evidências atuais sugerem que a patogênese é mais complexa e multifatorial. Os divertículos ocorrem no ponto em que as artérias nutrientes, ou *vasos retos*, penetram na muscular própria, dando origem a uma ruptura na integridade da parede colônica. Essa restrição anatômica pode resultar da zona de pressão relativamente alta dentro da camada muscular do cólon sigmoide. Assim sendo, as contrações de maior amplitude, combinadas com as fezes endurecidas e ricas em gorduras dentro do lúmen sigmoide em uma área de fraqueza da parede colônica, resultam na criação desses divertículos. Como consequência, os vasos retos são comprimidos ou sofrem erosão, resultando em perfuração ou sangramento. Acredita-se que a inflamação crônica de baixo grau seja um fator importante. Além disso, a melhor compreensão da microbiota intestinal sugere que a disbiose é um aspecto importante da doença.

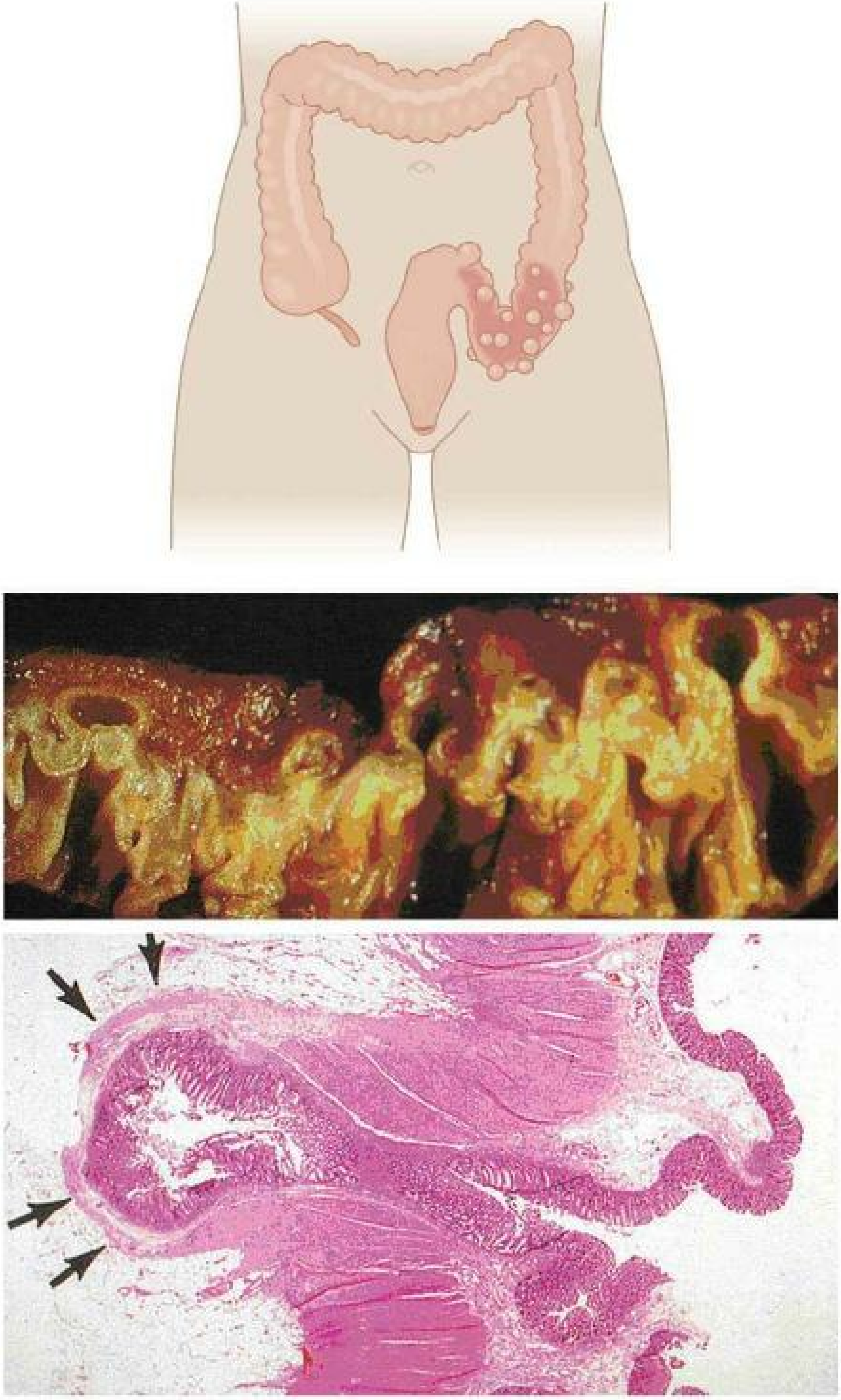

FIGURA 353.1 Vista macroscópica e microscópica da doença diverticular do sigmoide. As *setas* demarcam um divertículo inflamado com a parede diverticular constituída apenas por mucosa.

Apresentação, avaliação e manejo do sangramento diverticular A hemorragia proveniente de um divertículo colônico é a causa mais comum de hematoquezia nos pacientes com mais de 60 anos de idade, porém apenas 20% dos pacientes com diverticulose terão hemorragia digestiva. Os pacientes que correm um maior risco de sangramento costumam ser hipertensos, ter aterosclerose e utilizar regularmente ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides. A maioria dos sangramentos é autolimitada e para espontaneamente com o repouso intestinal. O risco vitalício de ressangramento é de 25%.

A localização inicial do sangramento diverticular pode incluir colonoscopia, angiografia por tomografia computadorizada (TC) multiplanar ou cintilografia nuclear com hemácias marcadas. Quando o paciente apresenta-se estável, o sangramento continuado deve ser manejado preferencialmente por angiografia. Se a angiografia mesentérica consegue identificar o local do sangramento, o vaso que está sangrando pode ser ocluído com sucesso com uma espiral em 80% dos casos. A seguir, o paciente pode ser acompanhado, se necessário, com colonoscopias de repetição, na busca de uma possível isquemia colônica. Como alternativa, uma ressecção segmentar do cólon pode ser realizada para eliminar o risco de qualquer sangramento adicional. Isso pode ser vantajoso nos pacientes que estão recebendo medicações crônicas anticoagulantes. Contudo, com a embolização com espirais altamente seletivas, a taxa de isquemia colônica é inferior a 10% e o risco de um novo sangramento agudo é menor que 25%. Os resultados a longo prazo (40 meses) indicam que mais de 50% dos pacientes com sangramento diverticular agudo tratados com angiografia altamente seletiva receberam tratamento definitivo. Como alternativa adicional, pode ser realizada uma infusão seletiva de vasopressina destinada a parar a hemorragia, embora esta conduta esteja associada a complicações significativas, incluindo infarto do miocárdio e isquemia intestinal. Além disso, o sangramento recidiva em 50% dos pacientes depois que a infusão é interrompida.

Quando o paciente apresenta-se instável ou teve um sangramento equivalente a 6 unidades de sangue no período de 24 horas, recomenda-se atualmente a realização de uma cirurgia. Se o sangramento tiver sido localizado, pode ser realizada uma ressecção segmentar. Se não for possível identificar de forma definitiva o local de sangramento, pode haver necessidade de colectomia subtotal. Nos pacientes sem comorbidades graves, a ressecção cirúrgica pode ser realizada com anastomose primária. Uma taxa mais alta de fístula anastomótica foi relatada nos pacientes que receberam mais de 10 unidades de sangue.

Apresentação, avaliação e estadiamento da diverticulite A diverticulite aguda sem complicações manifesta-se caracteristicamente com febre, anorexia, dor no quadrante inferior esquerdo do abdome e obstipação **(Quadro 353.1)**. Em menos de 25% dos casos, os pacientes podem apresentar peritonite generalizada que é indicativa da presença de perfuração diverticular. Caso tenha havido formação de abscesso pericolônico, o paciente pode apresentar distensão abdominal e sinais de peritonite localizada. A investigação laboratorial demonstrará leucocitose. Raramente, o paciente pode apresentar nível hidroaéreo no quadrante inferior esquerdo à radiografia simples do abdome. Neste caso, trata-se de um divertículo gigante do cólon sigmoide e deve ser tratado com ressecção a fim de evitar uma perfuração iminente.

O diagnóstico de diverticulite deve ser feito preferencialmente por TC com os seguintes achados: divertículos no sigmoide, parede colônica espessada >4 mm e inflamação na gordura pericólica, com maior ou menor quantidade de acúmulo de material de contraste ou de líquido. Em 16% dos pacientes, pode estar presente um abscesso abdominal. Os sintomas de síndrome do intestino irritável **(Cap. 352)** podem simular aqueles da diverticulite aguda. Portanto, uma suspeita de diverticulite que não satisfaz os critérios tomográficos ou que não está associada a leucocitose ou febre não corresponde de fato à doença diverticular. Outras condições que podem simular doença diverticular incluem cisto ovariano, endometriose, apendicite aguda e doença inflamatória pélvica.

Embora o benefício da colonoscopia na avaliação de pacientes com doença diverticular tenha sido questionado, seu uso ainda é considerado importante na exclusão de câncer colorretal. A epidemiologia paralela de câncer colorretal e doença diverticular fornece evidência suficiente para uma avaliação endoscópica antes do manejo cirúrgico. Por conseguinte, deve-se realizar uma colonoscopia cerca de 6 semanas após a crise de doença diverticular.

A *doença diverticular complicada* é definida como doença diverticular associada a um abscesso ou a uma perfuração e, menos comumente, a uma fístula **(Quadro 353.1)**. A doença diverticular perfurada é estadiada usando o sistema de classificação Hinchey **(Fig. 353.2)**. Esse sistema de estadiamento foi desenvolvido para predizer os desfechos após o manejo cirúrgico da doença diverticular complicada. Na doença diverticular complicada com formação de fístula, as localizações comuns são as fístulas cutâneas, vaginais ou vesicais. Essas condições se manifestam seja com a eliminação de fezes através da pele ou da vagina, seja com a presença de ar no jato urinário (pneumatúria). As fístulas colovaginais são mais comuns em mulheres que já foram submetidas a histerectomia.

QUADRO 353.1 **APRESENTAÇÃO DA DOENÇA DIVERTICULAR**

Doença diverticular não complicada – 75%

Dor abdominal
Febre
Leucocitose
Anorexia/obstipação
Doença diverticular complicada – 25%
Abscesso 16%
Perfuração 10%
Estreitamento 5%
Fístula 2%

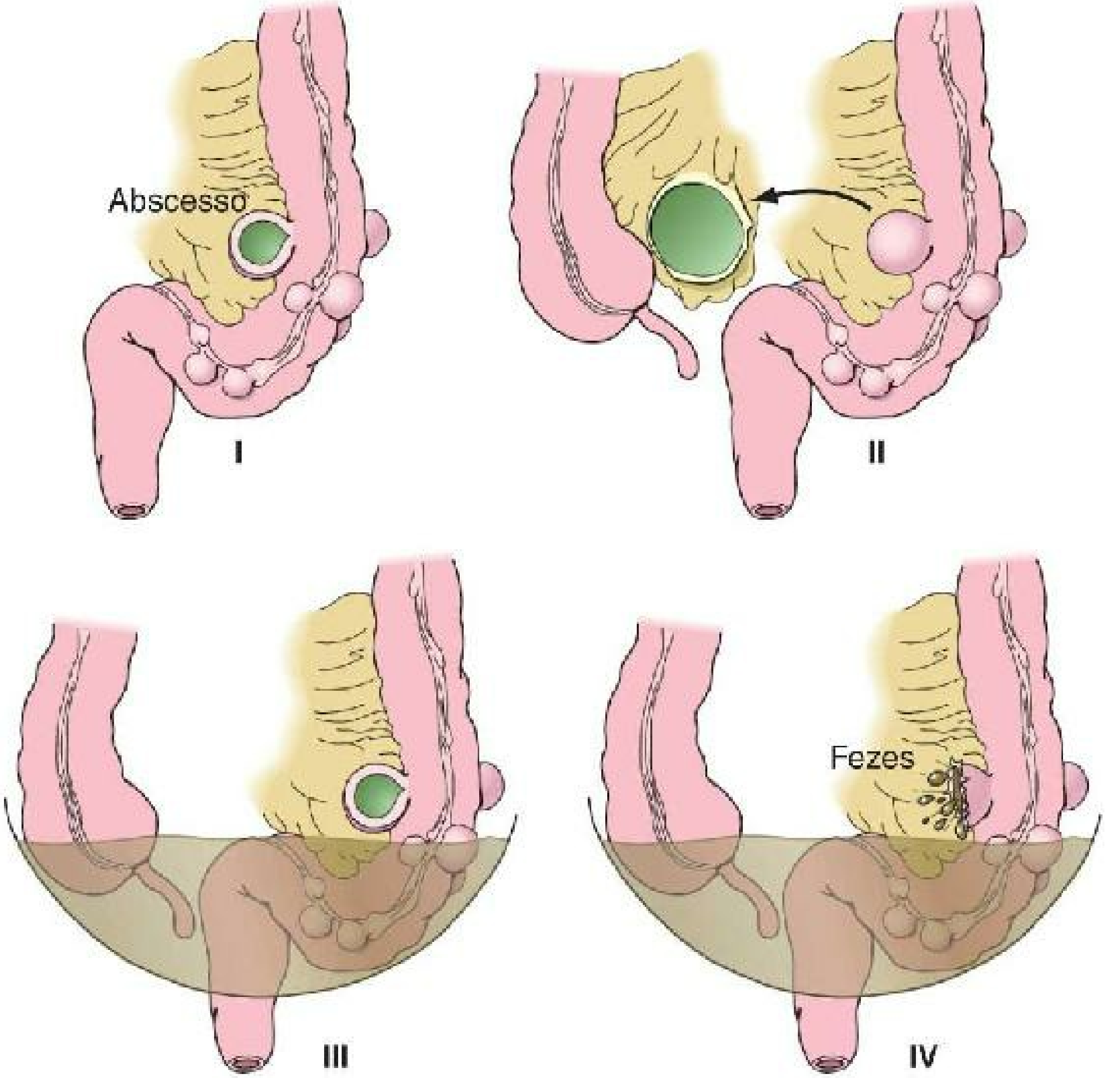

FIGURA 353.2 Classificação de Hinchey para diverticulite. Estágio I: Diverticulite perfurada com abscesso paracólico confinado. Estágio II: Diverticulite perfurada que fechou espontaneamente com a formação de um abscesso distante. Estágio III: Diverticulite perfurada não comunicante com peritonite fecal (o cólon do divertículo está fechado e, portanto, o contraste não será expelido livremente nas imagens

radiográficas). Estágio IV: Perfuração e comunicação livre com o peritônio, resultando em peritonite fecal.

TRATAMENTO DOENÇA DIVERTICULAR

MANEJO CLÍNICO

A doença diverticular assintomática descoberta nos exames radiográficos ou por ocasião de uma colonoscopia deve ser controlada preferencialmente por alterações dietéticas. Os pacientes devem ser orientados a adotarem uma dieta enriquecida com fibras que inclua 30 g de fibras ao dia. Os produtos suplementares ricos em fibras, como Metamucil, Fibercon ou Citrucel, são úteis. A incidência de doença diverticular parece estar aumentada em pacientes que fumam. Portanto, os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar. A recomendação histórica de evitar a ingestão de nozes baseia-se apenas em dados sem comprovação científica.

A doença diverticular sintomática não complicada, com confirmação radiográfica e hematológica de inflamação e infecção dentro do cólon, deve ser tratada inicialmente com antibióticos e repouso intestinal. Cerca de 75% dos pacientes hospitalizados para diverticulite aguda respondem ao tratamento conservador (não cirúrgico) com esquema antimicrobiano apropriado. A atual cobertura antimicrobiana recomendada consiste em sulfametoxazol-trimetoprima ou ciprofloxacino e metronidazol, cujo alvo são os bastonetes Gram-negativos aeróbios e as bactérias anaeróbias. Infelizmente, esses agentes não fornecem cobertura para os enterococos e, assim sendo, recomenda-se o acréscimo de ampicilina a esse esquema para os indivíduos que não respondem. Como alternativa, a terapia de um único agente como uma penicilina de terceira geração, a piperacilina IV ou o composto penicilina/ácido clavulânico oral, pode ser efetiva. O curso habitual dos antibióticos é de 7 a 10 dias, embora essa duração esteja sendo investigada. Os pacientes devem continuar adotando uma dieta limitada até a resolução da dor.

A base do manejo clínico da doença diverticular para evitar sintomas evoluiu nos casos de tratamento após a crise aguda. As novas orientações visam à inflamação colônica e à disbiose. A doença diverticular é atualmente considerada um distúrbio intestinal funcional associado com inflamação de baixo grau. Assim, o uso de medicamentos anti-inflamatórios como a mesalazina se tornou popular. Os pacientes tratados com mesalazina têm menor recorrência de doença sintomática. Estudos randomizados com medicamentos anti-inflamatórios estão em andamento.

As estratégias de tratamentos que visam à disbiose na doença diverticular também são benéficas. O uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de fezes de pessoas que consomem dietas ricas em fibras mostrou diferentes conteúdos bacterianos em comparação com aquelas que consomem dietas pobres em fibras e ricas em gorduras. Os probióticos são cada vez mais usados por gastrenterologistas para vários distúrbios intestinais, sendo demonstrado que eles evitam a recorrência da diverticulite. Especificamente os probióticos que contêm cepas de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* se mostraram benéficos. Além disso, a rifaximina (um antibiótico de amplo espectro pouco absorvido), quando comparada com o uso exclusivo de fibra, está associada a uma frequência 30% menor de sintomas recorrentes de doença diverticular não complicada.

MANEJO CIRÚRGICO

Os fatores de risco pré-operatórios que influenciam as taxas de mortalidade pós-operatórias incluem classe de estado físico mais alta da American Society of Anesthesiologists (ASA) **(Quadro 353.2)** e falência orgânica preexistente. Nos pacientes de baixo risco (P1 e P2 da ASA), o tratamento cirúrgico pode estar indicado para aqueles que não tiveram melhora rápida com a terapia clínica. No caso da doença diverticular não complicada, o tratamento clínico pode ser continuado por mais de duas crises, sem aumento no risco de perfuração exigindo colostomia. Entretanto, os pacientes submetidos a terapia imunossupressora, com insuficiência renal crônica ou com doença vascular do colágeno correm um risco cinco vezes maior de perfuração durante crises recorrentes. O tratamento cirúrgico está indicado em todos os pacientes que apresentam um risco cirúrgico baixo com doença diverticular complicada.

QUADRO 353.2 **SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DA AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS**

P1	Paciente saudável normal
P2	Paciente com doença sistêmica leve
P3	Paciente com doença sistêmica grave
P4	Paciente com doença sistêmica grave com constante risco de vida
P5	Paciente moribundo sem expectativa de sobrevida sem a cirurgia
P6	Paciente com morte cerebral declarada, cujos órgãos estão sendo removidos para doação

As metas do tratamento cirúrgico da doença diverticular incluem o controle da sepse, a eliminação de complicações como fístula ou obstrução, a remoção do segmento colônico enfermo e a restauração da continuidade intestinal. Essas metas devem ser alcançadas ao mesmo tempo em que se minimiza a taxa de morbidade, a duração da hospitalização e o custo, além de se maximizar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. O **Quadro 353.3** enumera as cirurgias mais indicadas com base na classificação de Hinchey assim como nas taxas de morbidade e de mortalidade previstas. Os objetivos cirúrgicos incluem a remoção do sigmoide doente até a junção retossigmóidea. Se isso não for feito, a doença poderá recidivar. As opções atuais para a doença diverticular sem complicações incluem a ressecção sigmóidea aberta (convencional) ou a ressecção sigmóidea laparoscópica. Os benefícios da ressecção laparoscópica em relação às técnicas cirúrgicas abertas são alta mais precoce (em pelo menos 1 dia), menor utilização de narcóticos, menos complicações pós-operatórias e retorno mais rápido ao trabalho.

QUADRO 353.3 **RESULTADOS APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA DOENÇA DIVERTICULAR COMPLICADA**

Estágio de Hinchey	Procedimento cirúrgico	Taxa de vazamento anastomótico, %	Taxa de morbidade global, %
I	Ressecção com anastomose primária sem estoma de desvio	3,8	22
II	Ressecção com anastomose primária +/– desvio	3,8	30
III	Cirurgia de Hartmann vs. colostomia de desvio e enxerto pediculado omental	—	Mortalidade de 0 vs. 6
IV	Cirurgia de Hartmann vs. colostomia para desvio e enxerto pediculado omental	—	Mortalidade de 6 vs. 2

As opções para o tratamento cirúrgico da doença diverticular complicada (Fig. 353.3) incluem as seguintes: (1) desvio proximal do trânsito fecal com uma ileostomia ou colostomia e anastomose omental suturada com drenagem, (2) ressecção com colostomia e fístula mucosa ou fechamento do intestino distal com formação de uma bolsa de Hartmann, (3) ressecção com anastomose (coloproctostomia) ou (4) ressecção com anastomose e desvio (coloproctostomia com ileostomia em alça ou colostomia). No entanto, quando as técnicas laparoscópicas são utilizadas na doença diverticular complicada, altas taxas de conversão para cirurgia aberta são relatadas.

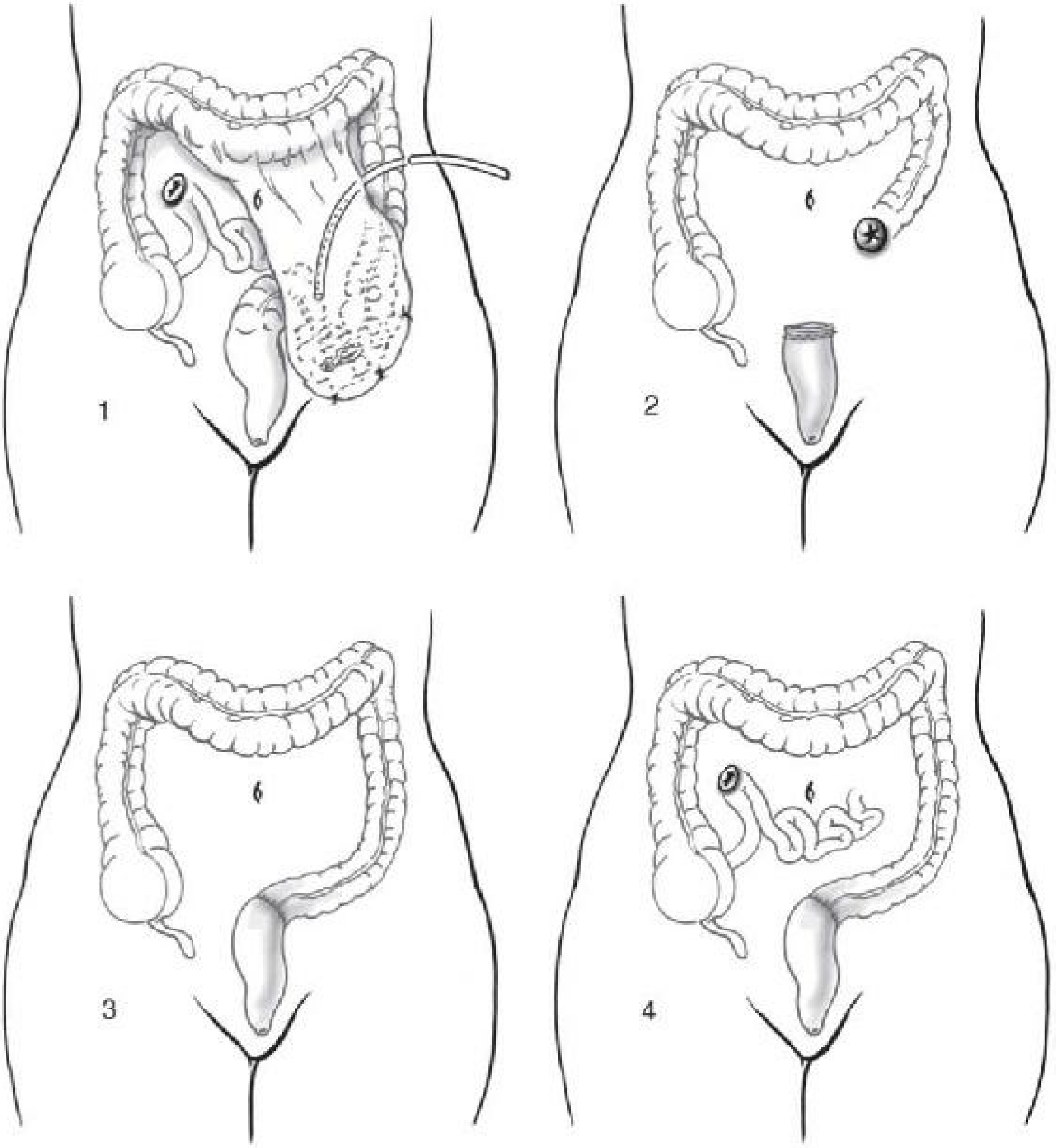

FIGURA 353.3 Métodos de tratamento cirúrgico da doença diverticular complicada. (*1*) Drenagem, enxerto omental pediculado e desvio proximal. (*2*) Procedimento de Hartmann. (*3*) Ressecção sigmóidea com coloproctostomia. (*4*) Ressecção sigmóidea com coloproctostomia e desvio proximal.

Os pacientes com doença nos estágios I e II de Hinchey devem ser tratados com drenagem percutânea seguida de ressecção e anastomose cerca de 6 semanas depois. As diretrizes atuais da American Society of Colon and Rectal Surgeons sugerem, além da terapia antibiótica, a drenagem percutânea guiada por TC de abscessos diverticulares com mais de 3 cm e com parede bem definida. Os abscessos com menos de 3 cm podem melhorar apenas com a terapia antibiótica. As contraindicações para a drenagem percutânea consistem em inexistência de uma via de acesso percutânea, presença de pneumoperitônio ou peritonite fecal. A intervenção cirúrgica urgente é realizada quando os pacientes desenvolvem peritonite generalizada, e a maioria deles deverá ser tratada com cirurgia de Hartmann (ressecção do sigmoide com colostomia terminal e coto retal). Em casos selecionados, pode ser considerada a terapia não cirúrgica. Em um estudo não randomizado, o tratamento conservador de abscessos paracólicos isolados (estágio I de Hinchey) teve uma taxa de recidiva de apenas 20% após dois anos. Mais de 80% dos pacientes com abscessos distantes (estágio II de Hinchey) necessitaram de ressecção cirúrgica para sintomas recorrentes.

A doença no estágio III de Hinchey deve ser tratada com cirurgia de Hartmann ou anastomose primária e desvio proximal. Se o paciente sofre de comorbidades significativas, que tornam a intervenção cirúrgica mais arriscada, pode ser realizado um procedimento limitado que inclua a lavagem peritoneal intraoperatória (irrigação), a aplicação de um enxerto com o omento na perfuração chuleada e o desvio proximal do trânsito fecal com ileostomia ou colostomia com o transverso. Nenhuma anastomose, seja de que tipo for, deve ser tentada na doença no estágio IV de Hinchey. Uma abordagem limitada a esses pacientes está associada a uma taxa de mortalidade reduzida.

Sintomas recorrentes Os sintomas abdominais recorrentes após ressecção cirúrgica para doença diverticular ocorrem em 10% dos pacientes. A doença diverticular recorrente se instala nos pacientes após uma ressecção cirúrgica inadequada. Um segmento restante de cólon retossigmoide doente está associado a uma incidência de recidiva duas vezes maior. A presença de síndrome do intestino irritável também pode causar recorrências dos sintomas iniciais. Os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica para uma possível diverticulite com sintomas crônicos de cólicas abdominais e evacuações irregulares de fezes amolecidas compatíveis com síndrome do intestino irritável têm resultados funcionalmente mais precários.

DOENÇAS ANORRETAIS COMUNS

PROLAPSO RETAL (PROCIDÊNCIA)

Incidência e epidemiologia O prolapso retal é seis vezes mais comum em mulheres do que em homens. A incidência de prolapso retal é maior em mulheres com mais de 60 anos. As mulheres com prolapso retal apresentam uma incidência mais alta de distúrbios associados do soalho pélvico, incluindo incontinência urinária, retocele, cistocele e enterocele. Cerca de 20% das crianças com prolapso retal terão fibrose cística. Por isso, todas as crianças que se apresentam com prolapso devem ser submetidas a um teste de cloro no suor. As associações menos comuns incluem síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome da úlcera retal solitária, hipotireoidismo congênito, doença de Hirschsprung, demência, deficiência intelectual e esquizofrenia.

Anatomia e fisiopatologia O prolapso retal (procidência) é uma protrusão circunferencial de espessura total da parede retal através do orifício anal. Em geral está associado a um cólon sigmoide redundante, frouxidão pélvica e um septo retovaginal profundo (saco de Douglas). Inicialmente, admitia-se que o prolapso retal resultava de uma intussuscepção retal interna precoce, que ocorre do segmento retal superior para o segmento médio. Essa era considerada a primeira etapa em uma progressão inevitável para prolapso externo de espessura total. No entanto, apenas 1 de 38 pacientes com prolapso interno acompanhados por um período >5 anos desenvolviam um prolapso de espessura total. Outros sugeriram que o prolapso de espessura total representa o resultado de um possível dano da inervação para os músculos do soalho pélvico ou dos nervos pudendos em razão do estiramento repetido com o esforço excessivo para defecar. O dano dos nervos pudendos poderia enfraquecer os músculos do soalho pélvico, incluindo os músculos do esfincter anal externo. A lesão bilateral dos nervos pudendos demonstra uma associação mais significativa com o prolapso e a incontinência do que a lesão unilateral.

Apresentação e avaliação No prolapso externo, a maioria dos pacientes se queixa de massa anal, sangramento pelo reto e higiene perianal precária. O prolapso do reto costuma ocorrer após a defecação e sofrerá redução espontânea ou exigirá que o paciente realize a redução manual do prolapso. A constipação ocorre em cerca de 30 a 67% dos pacientes com prolapso retal. Diferentes graus de incontinência fecal ocorrem em 50 a 70% dos pacientes. Os pacientes com prolapso retal interno apresentam tanto sintomas de constipação quanto de incontinência. Outros achados associados incluem defecação obstruída (*anismus*) em 30%, inércia colônica em 10% e síndrome da úlcera retal solitária em 12%.

A avaliação no consultório deve ser feita preferencialmente depois que o paciente recebeu um enema, que torna possível a protrusão do prolapso. Deve ser feita uma importante distinção entre o prolapso retal de espessura total e o prolapso isolado da mucosa associado a doença hemorroidária **(Fig. 353.4)**. O prolapso mucoso é reconhecido muito mais pelos sulcos radiais do que pelas pregas circunferenciais ao redor do ânus e é devido à maior frouxidão do tecido conectivo entre a submucosa e o músculo subjacente do canal anal. A avaliação do prolapso inclui também a cistoproctografia e a colonoscopia. Esses exames têm por finalidade avaliar os distúrbios associados do soalho pélvico e excluir a presença de câncer ou pólipo como ponto-guia para o prolapso. Se o prolapso retal estiver associado a constipação crônica, o paciente deve ser submetido a um proctograma defecatório e a um estudo das marcas de assento. Isso irá avaliar a possível presença de *anismus* ou inércia colônica

O *anismus* é o resultado de tentativas de defecação contra um soalho pélvico fechado e também é conhecido como *puborretal não relaxante*. Isso pode ser visto quando não há alinhamento do reto na fluoroscopia quando o paciente tenta defecar. Na inércia colônica, um estudo das marcas de assento demonstrará a retenção de mais de 20% dos marcadores na radiografia abdominal após 5 dias da deglutição. Para os pacientes com incontinência fecal, a ultrassonografia endoanal e a avaliação manométrica, incluindo os testes dos nervos pudendos dos seus músculos esfincterianos anais, podem ser realizadas antes da cirurgia para prolapso (ver “Incontinência Fecal”, adiante).

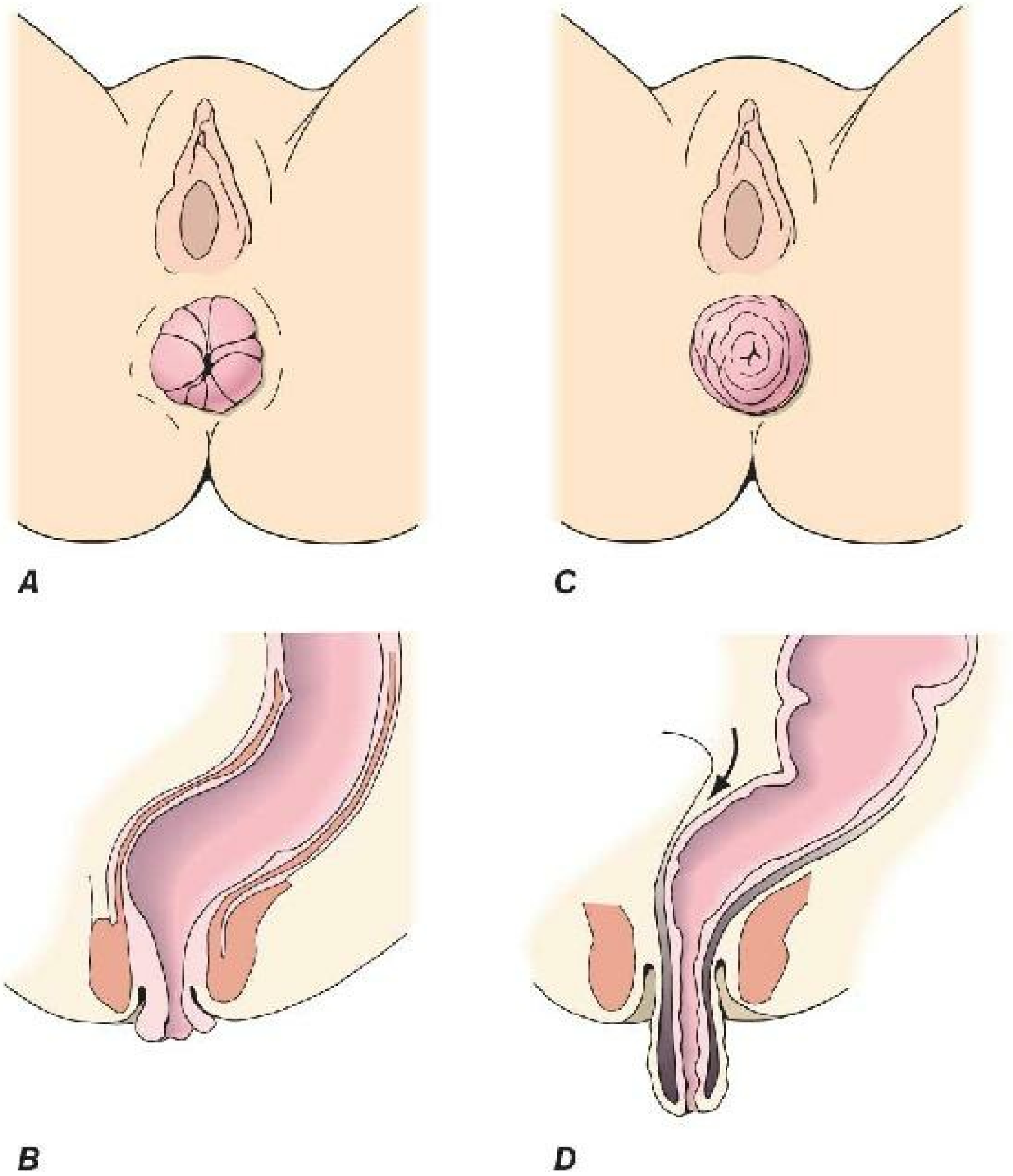

FIGURA 353.4 Grau do prolapso retal. Apenas prolapso mucoso (***A***, ***B***, vista sagital). Prolapso de espessura total associada a um retossigmoide redundante e bolsa de Douglas profunda (***C***, ***D***, vista sagital).

TRATAMENTO PROLAPSO RETAL

A abordagem clínica ao controle do prolapso retal é limitada e inclui os agentes destinados a aumentar a massa fecal ou os suplementos de fibras capazes de facilitar o processo da evacuação. A correção cirúrgica do prolapso retal constitui a base da terapia. Duas abordagens são comumente consideradas: a transabdominal e a transperineal. As abordagens transabdominais estão associadas a baixas taxas de recidiva, porém alguns pacientes com comorbidades significativas conseguem melhores resultados com uma abordagem transperineal.

As abordagens transperineais comuns incluem a proctectomia transanal (procedimento de Altmeier), a proctectomia mucosa (procedimento de Delorme) ou a colocação de um fio metálico de Tirsch circundando o ânus. A abordagem transperineal tem como meta remover o cólon retossigmoide redundante. As abordagens transabdominais comuns incluem a sutura pré-sacra ou a retopexia com malha (Ripstein) com ressecção (Frykman-Goldberg) ou não do sigmoide redundante. Em geral, a ressecção colônica fica reservada para os pacientes com constipação e obstrução de saída. A retopexia ventral é um método efetivo para o reparo abdominal do prolapso de toda a espessura que não necessita de ressecção do sigmoide (ver descrição adiante). Esse reparo pode ter melhores resultados funcionais em relação a outros reparos abdominais. Os procedimentos transabdominais podem ser realizados efetivamente com técnicas laparoscópicas e, mais recentemente, robóticas, sem qualquer aumento na incidência de recidiva. A abordagem transabdominal tem como objetivo restaurar a anatomia normal pela remoção do intestino redundante e reinserindo o tecido de apoio do reto na fáscia pré-sacral. A alternativa final é a proctectomia abdominal com colostomia sigmóidea terminal. Se houver inércia colônica total, conforme definida por uma história de constipação e um estudo das marcas em uma banheira para banho de assento positivo, uma colectomia subtotal com uma anastomose ileossigmóidea ou retal poderá ser necessária por ocasião da retopexia.

Antes, a presença de prolapso retal interno identificado em exames de imagem era considerada um distúrbio não cirúrgico, e recomendava-se a técnica de *biofeedback*. Entretanto, apenas um terço dos pacientes apresenta resolução bem-sucedida dos sintomas com *biofeedback*. Dois procedimentos cirúrgicos mais efetivos que o *biofeedback* são a Stapled Transanal Rectal Resection (STARR) e a Laparoscopic Ventral Rectopexy (LVR). A técnica STARR (ressecção transanal do reto por grampeamento) **(Fig. 353.5)** é realizada através do ânus em pacientes com prolapso interno. Um dispositivo de grampeamento circular é introduzido pelo ânus; o prolapso interno é identificado e ligado ao dispositivo de grampeamento. A técnica LVR (retopexia ventral laparoscópica) **(Fig. 353.6)** é realizada por abordagem abdominal. É criada uma abertura no peritônio no lado esquerdo da junção retossigmóidea, e essa abertura continua para baixo anteriormente ao reto na bolsa de Douglas. Não se efetua nenhuma mobilização do reto, evitando, assim, qualquer lesão nervosa autonômica. A malha é fixada à porção anterior e lateral do reto, fórnice da vagina e promontório da base do sacro, possibilitando o fechamento do septo retovaginal e a correção do prolapso interno. Em ambas as técnicas, a recidiva dentro de 1 ano foi baixa (<10%), e houve melhora dos sintomas em mais de 75% dos pacientes.

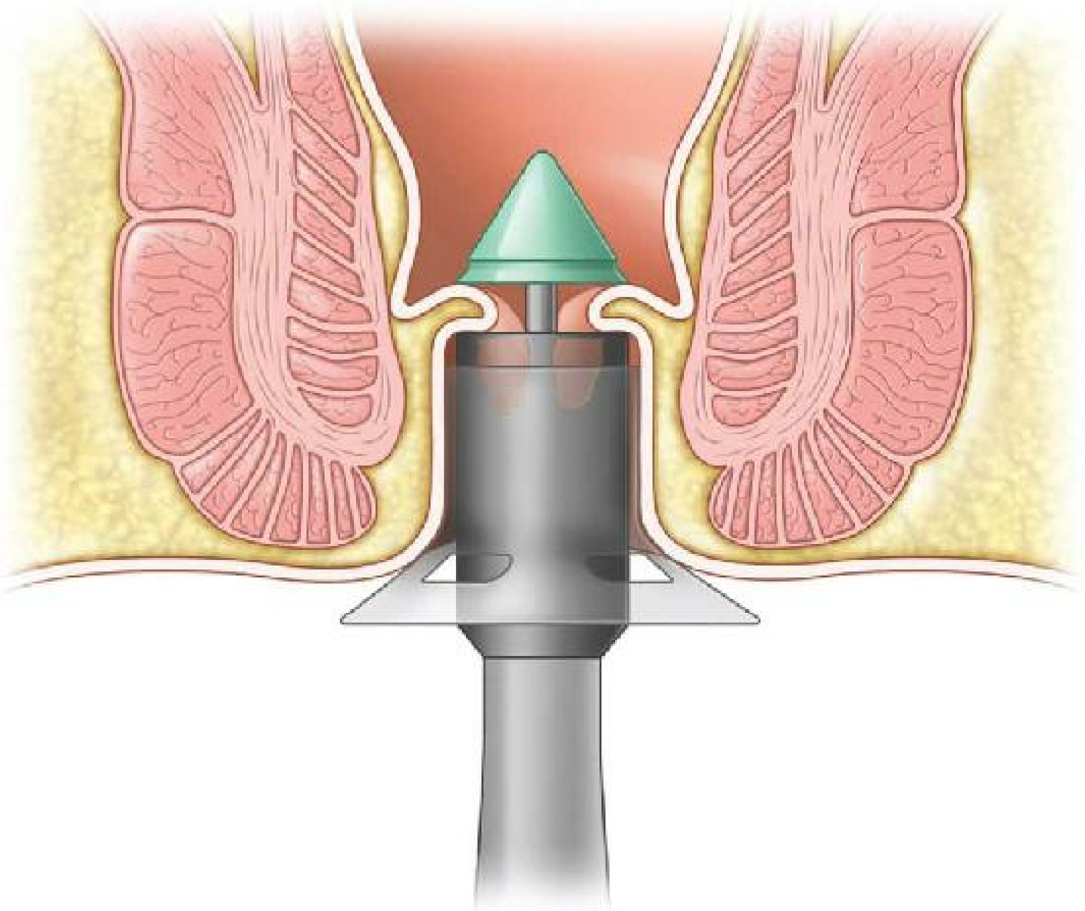

FIGURA 353.5 Ressecção transanal do reto por grampeamento. Esquema da colocação do dispositivo de grampeamento circular.

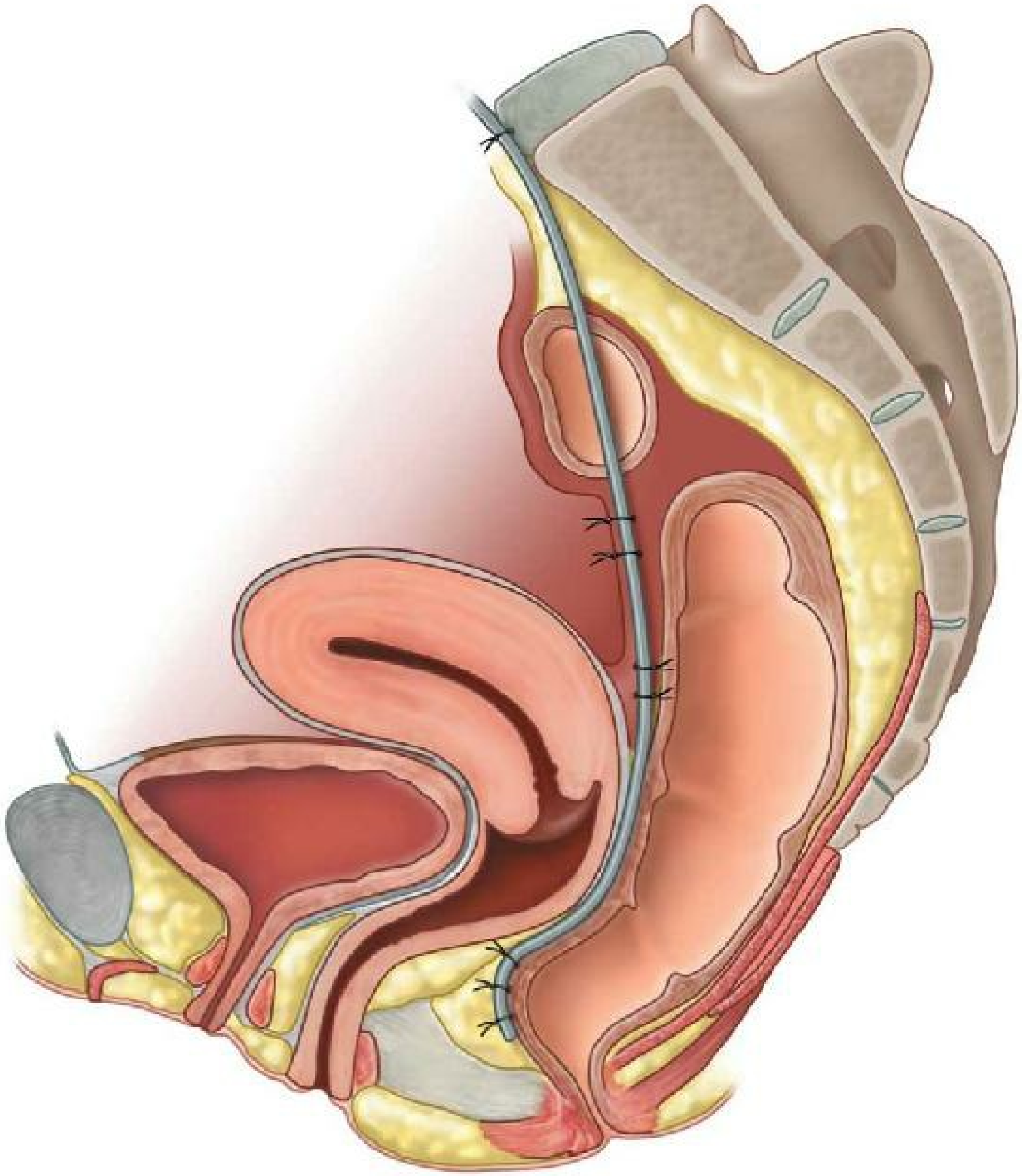

FIGURA 353.6 Retopexia ventral laparoscópica (LVR). Para reduzir o prolapso interno e fechar qualquer defeito septal retovaginal, a bolsa de Douglas é aberta e a malha é fixada à parte anterolateral do reto, fórnice da vagina e sacro. *(De A D'Hoore et al: Br J Surg 91:1500, 2004.)*

INCONTINÊNCIA FECAL

Incidência e epidemiologia A incontinência fecal é a passagem involuntária de material fecal por pelo menos 1 mês em uma pessoa com uma idade de desenvolvimento de pelo menos 4 anos. A prevalência de incontinência fecal nos EUA é de 0,5 a 11%. A maioria dos pacientes são mulheres com mais de 65 anos de idade. É observada maior incidência de incontinência entre mulheres multíparas. Metade das pacientes com incontinência fecal sofre também de incontinência urinária. A maioria dos casos de incontinência resulta de uma lesão obstétrica do soalho pélvico, seja durante a gestação por causa da presença do feto, seja durante o trabalho de parto. Pode ocorrer um defeito anatômico do esfincter em até 32% das mulheres após o parto, independentemente da lesão visível do períneo. Os fatores de risco por ocasião do parto incluem o uso de fórceps e a necessidade de realizar uma episiotomia. Os sintomas de incontinência podem apresentar-se duas ou mais décadas após uma lesão obstétrica. As condições clínicas que contribuem comprovadamente para o desenvolvimento de incontinência fecal estão listadas no **Quadro 353.4**.

QUADRO 353.4 CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE CONTRIBUEM PARA OS SINTOMAS DE INCONTINÊNCIA FECAL

Distúrbios neurológicos

- Demência
- Tumor cerebral
- Acidente vascular encefálico
- Esclerose múltipla
- *Tabes dorsalis*
- Lesões da cauda equina

Distúrbios da musculatura esquelética

- *Miastenia gravis*
- Miopatias, distrofia muscular

Outras

- Hipotireoidismo
- Síndrome do intestino irritável
- Diabetes
- Diarreia intensa
- Esclerodermia

Anatomia e fisiopatologia O esfincter anal é constituído pelos esfincteres anais interno e externo. O esfincter interno é constituído por músculo liso e representa uma continuação das fibras circulares da parede retal. É inervado pelo plexo mioentérico intestinal e, portanto, não está sob controle voluntário. O esfincter anal externo é formado em continuação com os músculos levantadores do ânus e está sob controle voluntário. O nervo pudendo é responsável pela inervação motora do esfincter anal externo. Uma lesão obstétrica pode resultar em laceração das fibras musculares anteriores durante o parto. Isso resulta em defeito anterior visto por ultrassonografia endoanal. A lesão também pode ser o resultado do estiramento dos nervos pudendos durante a gestação ou passagem do feto pelo canal do parto.

Apresentação e avaliação Os pacientes podem sofrer graus variáveis de incontinência fecal. A incontinência menor inclui a incontinência para flatos e perda ocasional de fezes líquidas. A incontinência maior é representada pela incapacidade frequente de controlar as excretas sólidas. Como resultado da incontinência fecal, os pacientes sofrem de uma higiene perianal precária. Além dos problemas imediatos associados à incontinência fecal, com bastante frequência esses pacientes são introvertidos e sofrem de depressão. Por esse motivo, a avaliação da qualidade de vida é importante na avaliação dos pacientes com incontinência fecal.

A avaliação da incontinência fecal deve incluir anamnese e exame físico abrangentes, incluindo toque retal (TR). A redução do tônus esfincteriano ao TR e a perda do reflexo de "piscada" anal (controle em S1) pode indicar uma disfunção neurogênica. Pode haver cicatrizes perianais em casos de lesão cirúrgica. Outros exames úteis no diagnóstico de incontinência fecal incluem manometria anal, latência motora terminal do nervo pudendo (LMTNP) e ultrassonografia endoanal. Os centros que cuidam de pacientes com incontinência fecal terão um laboratório de fisiologia anorretal que utiliza métodos padronizados para avaliar a fisiologia anorretal. A manometria anorretal (MAR) mede as pressões em repouso e de esmagamento dentro do canal anal utilizando um cateter intraluminal perfundido com água. Os métodos atuais de MAR incluem o uso de um sistema tridimensional de alta resolução com um sistema de perfusão com cateter de 12 canais, o que permite o delineamento fisiológico das anormalidades anatômicas. Os estudos dos nervos pudendos avaliam a função dos nervos que inervam o canal anal utilizando um eletrodo digital colocado nesse canal. As lesões por estiramento dos nervos resultarão em uma resposta retardada do músculo esfincteriano a um determinado estímulo, indicando a existência de uma latência prolongada. Por fim, a ultrassonografia endoanal avaliará a extensão da lesão dos músculos esfincterianos antes do reparo cirúrgico. Infelizmente, todas essas investigações são dependentes do usuário e muito poucos estudos demonstram que esses exames predizem desfechos após uma intervenção. A ressonância magnética (RM) tem sido usada, mas o seu emprego rotineiro para a avaliação de incontinência fecal não está bem estabelecido.

Raras vezes existe um distúrbio isolado do soalho pélvico. A maioria dos pacientes com incontinência fecal terá certo grau de incontinência urinária. Da mesma forma, a incontinência fecal faz parte do espectro do prolapso dos órgãos pélvicos. Por esse motivo, os pacientes podem apresentar-se com sintomas de defecação obstruída assim como de incontinência fecal. Deve ser realizada uma avaliação minuciosa que inclua a RM dinâmica e a cinedefecografia para tentar evidenciar outros defeitos associados. O reparo cirúrgico da incontinência sem a devida atenção aos outros defeitos pode reduzir o sucesso do reparo.

TRATAMENTO INCONTINÊNCIA FECAL

O manejo clínico da incontinência fecal inclui estratégias para aumentar o volume fecal, o que ajuda a aumentar a sensibilidade fecal. Isso inclui a suplementação com fibras, loperamida, difenoxilato e ligantes de sais biliares. Esses agentes deixam as fezes mais duras e diminuem a frequência das evacuações, sendo úteis em pacientes com sintomas mínimos ou leves. Além disso, os pacientes podem usar uma forma de fisioterapia chamada *biofeedback*. Essa terapia ajudar a fortalecer o músculo esfincter externo enquanto treina o paciente para relaxar na defecação, evitando esforço desnecessário e lesão adicional dos músculos esfincteres. O *biofeedback* tem apresentado sucesso variável e depende da motivação do paciente. Pelo menos, o *biofeedback* é isento de riscos e seguro. A maioria dos pacientes apresenta alguma melhora. Por essa razão, ele deve ser incorporado na recomendação inicial de todos os pacientes com incontinência fecal.

O "padrão-ouro" para o tratamento da incontinência fecal com um defeito esfincteriano isolado tem sido a esfincteroplastia com superposição. O músculo do esfincter anal externo e o tecido cicatricial assim como qualquer músculo identificável do esfincter interno são dissecados e separados do tecido adiposo e conectivo circundante e, a seguir, realiza-se o reparo com superposição na tentativa de reconstituir o anel muscular e de restaurar sua função. Os resultados a longo prazo após esfincteroplastia com superposição (imbricação) demonstram uma taxa de insucesso de aproximadamente 50% em 5 anos. Os piores desfechos são vistos em pacientes com latência motora terminal do nervo pudendo prolongada.

Neuromodulação sacral, injeções de aumento do colágeno, terapia de radiofrequência e esfincter intestinal artificial são outras opções. Tanto a estimulação dos nervos sacros quanto o esfincter intestinal artificial são adaptações dos procedimentos desenvolvidos para o tratamento da incontinência urinária. A estimulação dos nervos sacros é perfeitamente apropriada para os pacientes com um esfincter anal intacto porém fraco. Um estimulador temporário do nervo é colocado sobre o terceiro nervo sacro. Se houver uma melhora de pelo menos 50% nos sintomas, um estimulador permanente do nervo será colocado debaixo da pele. O esfincter intestinal artificial é um manguito e um dispositivo tipo reservatório que torna possível a insuflação manual de um manguito colocado ao redor do ânus, aumentando o tônus anal. Isso permite ao paciente fechar e isolar manualmente o canal anal até que a defecação seja necessária. Os resultados a longo prazo com a estimulação sacral têm sido promissores, com quase 80% dos pacientes apresentando redução de pelo menos 50% nos episódios de incontinência. Essa redução tem sido sustentada em estudos de até 5 anos. Infelizmente, o esfincter intestinal artificial tem sido associado com uma taxa de infecção de 30%. Assim, o implante é pouco realizado.

As injeções para aumento do colágeno já existem há muitos anos. O maior estudo aberto envolveu 115 pacientes incontinentes tratados com gel de ácido hialurônico estabilizado não animal (NASHA/DX). Nesse estudo, os pacientes receberam injeções de NASHA/DX na mucosa anal e foram acompanhados por 12 meses. Os resultados foram promissores, com mais de 50% alcançando redução maior que 50% nos episódios de incontinência, e esses resultados se mantiveram por até 2 anos. Esse método é outra terapia menos invasiva para os pacientes com incontinência fecal.

A energia de radiofrequência sobre o canal anal em pacientes com incontinência fecal auxilia no desenvolvimento e reestruturação das fibras de colágeno, fornecendo força tênsil aos músculos esfincteres. A radiofrequência é aplicada como procedimento ambulatorial com sedação. Os resultados têm sido variáveis, com 20 a 50% dos pacientes apresentando redução sustentada nos episódios de incontinência por 5 anos.

Por fim, o uso de células-tronco para aumentar o volume dos músculos esfincteres está sendo testado. As células-tronco podem ser obtidas a partir de músculos do próprio paciente, sendo cultivadas e, depois, implantadas em seu complexo esfincteriano. Preocupações relacionadas ao custo e necessidade de um procedimento adicional reduziram o entusiasmo. Aguardam-se os resultados dos testes clínicos.

DOENÇA HEMORROIDÁRIA

Incidência e epidemiologia As hemorroidas sintomáticas afetam >1 milhão de indivíduos a cada ano no mundo ocidental. A prevalência de doença hemorroidária não é seletiva para idade ou sexo. Porém, sabe-se que a idade é um fator de risco. A prevalência de doença hemorroidária é menor nos países subdesenvolvidos. A dieta ocidental típica pobre em fibras e rica em gorduras está associada à constipação, ao esforço excessivo para defecar e ao desenvolvimento de hemorroidas sintomáticas.

Anatomia e fisiopatologia Os coxins hemorroidários são uma parte normal do canal anal. As estruturas vasculares contidas nesse tecido ajudam na continência prevenindo o dano do músculo esfincteriano. Três complexos hemorroidários principais atravessam o canal anal – o lateral esquerdo, o anterior direito e o posterior direito. O ingurgitamento e o esforço excessivo para defecar levam ao prolapso desse tecido para dentro do canal anal. Com o passar do tempo, o sistema de apoio anatômico do complexo hemorroidário se enfraquece, expondo esse tecido ao segmento externo do canal anal onde é suscetível a uma possível lesão. As hemorroidas são classificadas comumente como internas ou externas. As hemorroidas externas se originam abaixo da linha denteada e são cobertas por epitélio escamoso, estando associadas com um componente interno. As hemorroidas externas são dolorosas quando há trombose. As hemorroidas internas se originam acima da linha denteada e são cobertas por mucosas e epitélio da zona de transição, representando a maioria das hemorroidas. A classificação padronizada da doença hemorroidária baseia-se na progressão da doença, de sua localização interna normal para a posição externa com prolapso **(Quadro 353.5)**.

QUADRO 353.5 ESTADIAMENTO E TRATAMENTO DAS HEMORROIDAS

Estágio	Descrição e classificação	Tratamento
I	Aumento de volume com sangramento	Suplementação com fibras Supositório de cortisona Escleroterapia
II	Protrusão com redução espontânea	Suplementação com fibras Supositório de cortisona
III	Protrusão que torna necessária a redução manual	Suplementação com fibras Supositório de cortisona Ligaduras elásticas Hemorroidectomia operatória
IV	Protrusão irredutível	Suplementação com fibras Supositório de cortisona Hemorroidectomia operatória

Apresentação e avaliação Os pacientes se apresentam comumente ao médico por dois motivos: sangramento e protrusão. A dor é menos comum quando comparada às fissuras e, se estiver presente, é descrita como uma dor vaga e imprecisa devido ao ingurgitamento do tecido hemorroidário. A dor intensa pode indicar uma trombose hemorroidária. O sangramento hemorroidário é descrito como sangue vermelho-brilhante de forma indolor na privada ou no papel higiênico. Alguns pacientes podem ter um sangramento significativo, que pode ser causa da anemia; contudo, a presença de uma neoplasia colônica deve ser excluída nos pacientes anêmicos. Os pacientes que se apresentam com massa proeminente queixam-se da incapacidade de manter a higiene perianal e, com frequência, estão preocupados com a presença de um câncer.

O diagnóstico de doença hemorroidária é feito pelo exame físico. Realiza-se a inspeção da região perianal para a possível evidência de trombose ou escoriação, seguida por um exame digital minucioso. A anuscopia é feita com a devida atenção à posição conhecida da doença hemorroidária. Pede-se que o paciente realize um esforço significativo. Se isso for difícil para o paciente, a manobra pode ser executada com o paciente sentado no vaso sanitário. O médico observa o prolapso tecidual. É importante diferenciar o aspecto circunferencial de um prolapso retal de espessura total da natureza radial das hemorroidas que sofreram prolapso (ver “Prolapso Retal”, anteriormente). São definidos o estágio e a localização dos complexos hemorroidários.

TRATAMENTO DOENÇA HEMORROIDÁRIA

O tratamento para as hemorroidas sangrantes baseia-se no estágio da doença **(Quadro 353.5)**. Em todos os pacientes com sangramento, deve ser considerada a possibilidade de outras causas. Nos pacientes jovens sem história familiar de câncer colorretal, a doença hemorroidária pode ser tratada primeiro, e realiza-se um exame colonoscópico caso o sangramento continue. Os pacientes mais velhos que ainda não foram submetidos a uma triagem para câncer colorretal devem fazer uma colonoscopia ou uma sigmoidoscopia flexível.

Com raras exceções, as tromboses hemorroidárias agudas podem ser retiradas no transcorrer das primeiras 72 horas realizando-se uma excisão elíptica. São prescritos os banhos de assento, os suplementos de fibras e os emolientes fecais. A terapia adicional para hemorroidas sangrantes inclui os procedimentos ambulatoriais de ligadura e escleroterapia. A sensibilidade começa ao nível da linha denteada; portanto, a ligadura elástica ou a escleroterapia podem ser realizadas sem qualquer desconforto no consultório. As ligaduras elásticas são colocadas ao redor do tecido ingurgitado, acarretando isquemia e fibrose. Isso ajuda a fixar o tecido proximalmente no canal anal. Os pacientes podem queixar-se de uma dor vaga e imprecisa durante 24 horas após a aplicação das ligaduras elásticas. Durante a escleroterapia, 1 a 2 mL de um esclerosante (em geral tetradecil sulfato de sódio) são injetados utilizando uma agulha calibre 25 dentro da submucosa do complexo hemorroidário. Deve-se tomar cuidado para não injetar o canal anal circunferencialmente, pois isso poderia resultar em estenose.

Para o manejo cirúrgico da doença hemorroidária, os procedimentos de escolha são hemorroidectomia excisional, desarterialização trans-hemorroidária (THD, *transhemorrhoidal dearterialization*) ou hemorroidectomia com grampeador ("o procedimento para prolapso ou hemorroidas"). Todos os métodos cirúrgicos são igualmente efetivos no tratamento das hemorroidas sintomáticas de terceiro e quarto graus. No entanto, levando-se em conta que a hemorroidectomia suturada envolve a remoção do tecido redundante até a margem anal, devem ser removidos também os pólipos cutâneos anais de aspecto desagradável. A hemorroidectomia grampeada está associada a menos desconforto; entretanto, esse procedimento não remove os pólipos cutâneos anais. A THD é guiada por ultrassonografia para a ligação do suprimento sanguíneo para o tecido anal, reduzindo o ingurgitamento hemorroidário. Nenhum procedimento nas hemorroidas deve ser realizado em pacientes imunocomprometidos ou que sofrem de proctite ativa. Além disso, a hemorroidectomia emergencial para hemorroidas sangrantes está associada a uma taxa de complicações mais altas.

As complicações agudas associadas ao tratamento das hemorroidas incluem dor, infecção, recidiva do sangramento e retenção urinária. Deve-se tomar cuidado em colocar as ligaduras elásticas na posição correta assim como em evitar a hiper-hidratação nos pacientes que vão ser submetidos a uma hemorroidectomia operatória. As complicações tardias incluem incontinência fecal como resultado da lesão do esfincter durante a dissecção. A estenose anal pode ser devida a uma excisão minuciosa demais, com perda das pontes cutaneomucosas para a reepitelização. Finalmente, pode haver a formação de um *ectrópio* (prolapso da mucosa retal a partir do canal anal). Os pacientes com um ectrópio queixam-se de um ânus "úmido" como resultado da incapacidade de evitar a perda de pequena quantidade de fezes depois que a mucosa retal fica exposta abaixo da linha denteada.

ABSCESSO ANORRETAL

Incidência e epidemiologia O surgimento de um abscesso perianal é mais comum em homens do que em mulheres, em uma relação de 3:1. A incidência máxima é observada entre a terceira e a quinta décadas de vida. A dor perianal associada à presença de um abscesso é responsável por 15% das consultas no consultório de um cirurgião proctologista. A doença é mais prevalente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com diabetes, distúrbios hematológicos ou doença inflamatória intestinal e indivíduos HIV-positivos. Esses distúrbios devem ser considerados nos pacientes com infecções perianais recorrentes.

Anatomia e fisiopatologia O abscesso anorretal é uma cavidade anormal que contém líquido na região anorretal. Esse abscesso resulta de uma infecção que acomete as glândulas que circundam o canal anal. Em geral, essas glândulas liberam muco para dentro do canal anal, que irá ajudar na defecação. Quando as fezes penetram acidentalmente nas glândulas anais, essas glândulas acabam sendo infectadas e forma-se um abscesso. Os abscessos anorretais são perianais em 40 a 50% dos pacientes, isquiorretais em 20 a 25%, interesfincterianos em 2 a 5% e supralevantadores em 2,5% **(Fig. 353.7)**.

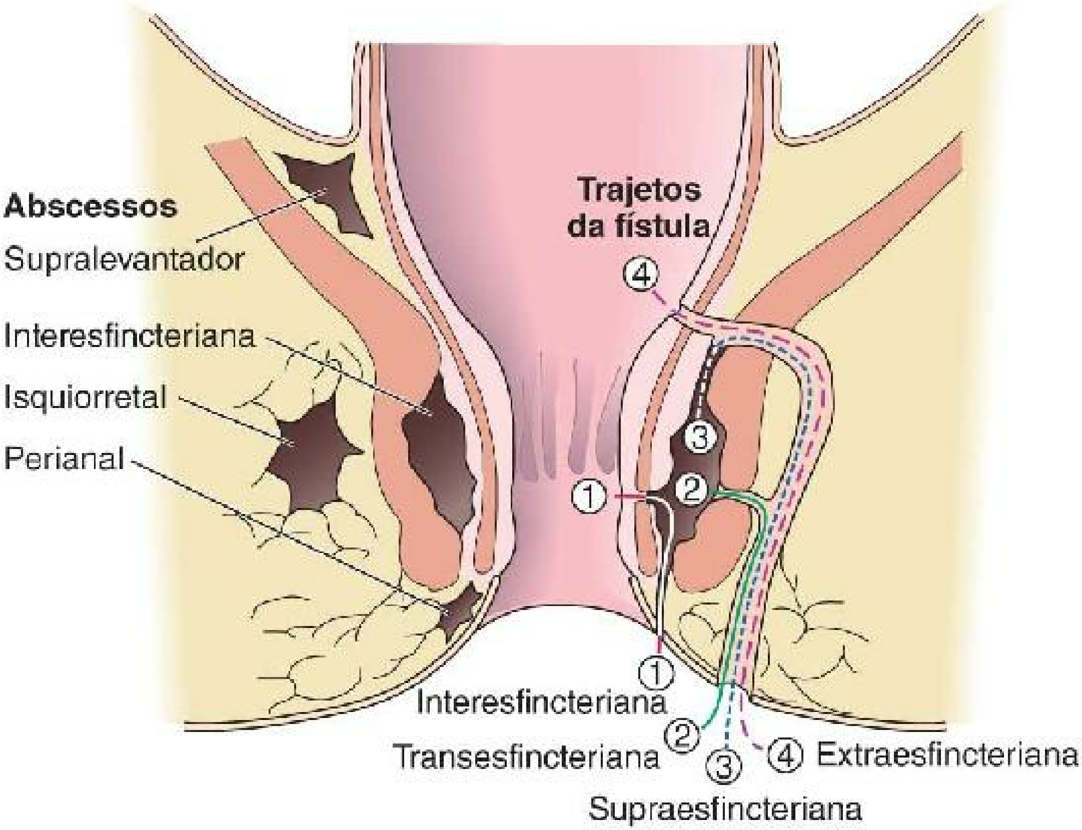
Abscessos
Supralevantador
Interesfincteriana
Isquiorretal
Perianal
Trajetos da fístula
④
③
②
①
① Interesfincteriana
② Transesfincteriana
③ Supraesfincteriana
④ Extraesfincteriana

FIGURA 353.7 **Localizações comuns do abscesso anorretal** (à *esquerda*) e da fístula anal (à *direita*).

Apresentação e avaliação Dor perianal e febre são os elementos mais característicos de um abscesso. Os pacientes podem ter dificuldade em evacuar e evidenciam sangue nas fezes. Um abscesso prostático pode manifestar-se com queixas semelhantes, incluindo disúria. Com frequência, os pacientes com abscesso prostático relatam uma história de doenças sexualmente transmissíveis recorrentes. Ao exame físico, costuma ser vista uma grande área flutuante. Exames laboratoriais de rotina mostram leucocitose. Os procedimentos diagnósticos são necessários apenas raramente, a não ser quando está sendo avaliado um abscesso recorrente. TC ou RM têm uma acurácia de 80% em determinar a drenagem incompleta. Se houver preocupação acerca da presença de doença inflamatória intestinal, a sigmoidoscopia rígida ou flexível pode ser realizada por ocasião da drenagem a fim de avaliar a possível presença de inflamação dentro da região retossigmóidea. Uma avaliação mais completa para afastar doença de Crohn inclui uma colonoscopia completa e uma seriografia do intestino delgado.

TRATAMENTO ABSCESSO ANORRETAL

Como em todos os abscessos, o “padrão-ouro” é a drenagem. A drenagem no consultório de um abscesso anorretal não complicado pode ser suficiente. É feita uma pequena incisão próximo da margem anal e um dreno de Mallenkot é colocado dentro da cavidade do abscesso. Para os pacientes que possuem um abscesso complicado ou que são diabéticos ou imunocomprometidos, a drenagem deve ser realizada na sala de cirurgia com anestesia. Esses pacientes correm maior risco de desenvolverem fasceíte necrosante. Os antibióticos têm papel limitado no manejo de abscessos anorretais. Os antibióticos só são necessários nos pacientes imunocomprometidos ou que têm valvas cardíacas protéticas, próteses articulares, diabetes ou doença inflamatória intestinal.

FÍSTULA ANAL

Incidência e epidemiologia A incidência e prevalência da doença perianal com fistulização é proporcional à incidência do abscesso anorretal, sendo estimada em 1 em cada 10.000 pessoas. Cerca de 30 a 40% dos abscessos darão origem a uma fístula anal. Enquanto a maioria das fístulas é de origem criptoglandular, 10% delas estão associadas a DII, tuberculose, câncer e radioterapia.

Anatomia e fisiopatologia Uma fístula anal é definida como uma comunicação da cavidade de um abscesso com uma abertura interna identificável dentro do canal anal. Essa abertura identificável está localizada mais comumente ao nível da linha denteada, onde as glândulas anais penetram no canal anal. Os pacientes que experimentam uma drenagem contínua após o tratamento de um abscesso perianal sofrem provavelmente de uma fístula anal. Essas fístulas são classificadas por sua relação com os músculos esfincterianos anais, com 70% sendo interesfincterianas, 23% transesfincterianas, 5% supraesfincterianas e 2% extraesfincterianas **(Fig. 353.7)**.

Apresentação e avaliação O paciente com fístula anal se queixa de drenagem constante proveniente da região perianal associada com uma massa de consistência firme. A drenagem pode aumentar com a defecação. Será difícil manter a higiene perianal. O exame sob anestesia constitui a melhor maneira de avaliar a fístula. Durante o exame, a anuscopia é realizada para tentar identificar uma abertura interna. O peróxido de hidrogênio diluído ajudará na identificação dessa abertura. Em vez da anestesia, a RM com uma bobina endoanal também identificará os trajetos em 80% dos casos. Após a drenagem de um abscesso com a introdução de um cateter de Mallenkot, uma fistulografia através do cateter pode ser realizada na busca de um trajeto oculto da fístula. A regra de Goodsall estabelece que uma fístula externa posterior penetrará no canal anal na linha média posterior, enquanto uma fístula anterior penetrará ao nível da cripta mais próxima. Uma fístula que sai a uma distância >3 cm da margem anal pode ter um prolongamento ascendente complicado e pode não obedecer à regra de Goodsall.

TRATAMENTO FÍSTULA ANAL

Uma fístula com drenagem recém-diagnosticada deve ser tratada preferencialmente com a colocação de um sedenho, uma alça vascular ou uma laçada de seda colocada através do trajeto da fístula, que irá manter o trajeto aberto além de acalmar a inflamação circundante que ocorre em função do bloqueio repetido do trajeto fistuloso. Quando a inflamação se torna menos acentuada, poderá ser determinada a relação exata do trajeto da fístula com os esfincteres anais. Uma fistulotomia simples pode ser realizada para as fístulas interesfincterianas e transesfincterianas baixas (menos de 33% do músculo) sem comprometer a continência. Para uma fístula transesfincteriana mais alta, pode ser utilizado um retalho de avanço anorretal em combinação com um cateter de drenagem ou cola de fibrina. Os trajetos muito longos (>2 cm) e estreitos respondem melhor à cola de fibrina do que os trajetos mais curtos. A ligadura simples do trajeto fistuloso interno (procedimento LIFT) também tem sido usada com sucesso no tratamento da fístula simples.

Os pacientes devem ser mantidos com agentes capazes de aumentar a massa fecal, medicação analgésica não narcótica e banhos de assento após cirurgia para fístula. As complicações precoces devidas a esses procedimentos incluem retenção urinária e sangramento. As complicações tardias são raras (menos de 10%) e incluem incontinências temporária e permanente. A taxa de recorrência é de 0 a 18% após fistulotomia e 20 a 30% após retalho de avanço anorretal e procedimento LIFT.

FISSURA ANAL

Incidência e epidemiologia As fissuras anais ocorrem em todas as idades, porém são mais comuns entre a terceira e a quinta décadas. Uma fissura é a causa mais comum de sangramento retal na primeira infância. A prevalência é igual em homens e mulheres. Ela está associada a constipação, diarreia, etiologias infecciosas, traumatismo perianal e doença de Crohn.

Anatomia e fisiopatologia O traumatismo do canal anal ocorre após a defecação. Essa lesão ocorre no canal anal anterior ou, mais comumente, posterior. A irritação causada pelo traumatismo do canal anal resulta em pressão de repouso aumentada do esfincter interno. O suprimento sanguíneo para o esfincter e a mucosa anal penetra lateralmente. Portanto, um tônus aumentado do esfincter anal resulta em isquemia relativa na região da fissura e será responsável por uma cicatrização precária da lesão anal. Uma fissura cuja posição não é posterior nem anterior deve levantar a suspeita de outras causas, incluindo tuberculose, sífilis, doença de Crohn e câncer.

Apresentação e avaliação Uma fissura pode ser diagnosticada facilmente apenas pela anamnese. A queixa clássica é a dor, que está fortemente associada à defecação e é implacável. O sangramento vermelho rutilante que pode estar associado a uma fissura é menos abundante do que aquele associado às hemorroidas. Ao exame, a maioria das fissuras estão localizadas na posição posterior ou anterior. Uma fissura lateral é preocupante, pois pode ter uma natureza menos benigna, razão pela qual os distúrbios sistêmicos deverão ser excluídos. Uma fissura crônica é indicada pela presença de uma papila anal hipertrofiada na extremidade proximal da fissura e um espessamento circunscrito da mucosa ou um apêndice cutâneo na extremidade distal. Com frequência, as fibras circulares do esfincter interno hipertrofiado são visíveis na base da fissura. Se for realizada a manometria anal, a elevação na pressão anal de repouso e uma deformidade tipo dente de serra com contrações paradoxais dos músculos esfincterianos são patognomônicas.

TRATAMENTO FISSURA ANAL

O tratamento da fissura aguda é conservador. Os emolientes fecais para aqueles com constipação, o aumento na quantidade de fibras na dieta, os anestésicos tópicos, os glicocorticoides e os banhos de assento são prescritos e conseguirão cicatrizar 60 a 90% das fissuras. As fissuras crônicas são aquelas presentes por >6 semanas. Estas podem ser tratadas com modalidades destinadas a reduzir a pressão em repouso do canal anal e incluem nifedipina ou pomada de nitroglicerina aplicada 3 vezes ao dia, e toxina botulínica tipo A, até 20 unidades, injetada no esfincter interno de cada lado da fissura. O tratamento cirúrgico inclui dilatação e esfincterotomia interna lateral. Em geral, 33% do músculo esfincteriano interno é seccionado; ele é identificado facilmente por estar hipertrofiado. As taxas de recidiva após terapia clínica são mais altas, porém isso é compensado pelo risco de incontinência após a esfincterotomia. A esfincterotomia interna lateral pode levar à incontinência mais comumente em mulheres.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Cory Sandore por algumas ilustrações para este capítulo. Gregory Bulkley, MD, contribuiu para este capítulo em uma edição anterior, e parte do material foi mantida na edição atual.

354

Insuficiência vascular mesentérica

Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas

ISQUEMIA INTESTINAL

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A isquemia intestinal ocorre quando a perfusão esplâncnica não consegue suprir as demandas metabólicas dos intestinos, resultando em lesão tecidual isquêmica. A isquemia mesentérica afeta 2 a 3 pessoas por 100.000, e sua incidência está ligada ao aumento da população idosa. O atraso no diagnóstico e manejo resulta em elevada mortalidade, e intervenções imediatas podem salvar vidas. A isquemia intestinal ainda é classificada com base na etiologia, a qual dita o manejo: (1) isquemia mesentérica arterial obstrutiva; (2) isquemia mesentérica não obstrutiva; e (3) trombose venosa mesentérica.

Os fatores de risco para isquemia mesentérica arterial obstrutiva em geral têm início agudo e incluem fibrilação atrial, infarto do miocárdio recente, cardiopatia valvar e cateterismo cardíaco ou vascular recente, todos eles resultando na embolia de coágulos que alcançam a circulação mesentérica. A isquemia mesentérica não obstrutiva, também chamada de "angina intestinal", costuma ser mais insidiosa, sendo vista com maior frequência na população idosa afetada por doença aterosclerótica. Os pacientes com doença aterosclerótica crônica também poderiam sofrer uma lesão aguda por êmbolos causando a oclusão completa. A isquemia mesentérica não obstrutiva também é vista em pacientes que recebem altas doses de vasopressores por infusão, pacientes com choque cardiogênico ou séptico e pacientes com *overdose* de cocaína. A isquemia mesentérica não obstrutiva é a doença gastrintestinal mais prevalente como complicação de cirurgia cardiovascular. A incidência de colite isquêmica após reparo aórtico eletivo é de 5 a 9% e triplica nos pacientes operados em situação de emergência. A trombose venosa mesentérica é menos comum e está associada à existência de um estado de hipercoagulabilidade, inclusive deficiência de proteína C ou S, deficiência de antitrombina III, policitemia vera e carcinoma.

ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

A irrigação sanguínea dos intestinos está ilustrada na **Figura 354.1**. Como forma de evitar lesão isquêmica, desenvolve-se uma extensa colateralização entre os principais troncos mesentéricos e os ramos das arcadas mesentéricas. Os vasos colaterais dentro do intestino delgado são numerosos e encontram-se no duodeno e no leito do pâncreas. Os vasos colaterais do intestino grosso estão no ângulo esplênico e no cólon descendente/sigmoide. Essas áreas, que se encontram sob risco intrinsecamente alto de redução do fluxo sanguíneo, são conhecidas como *pontos de Griffiths* e *de Sudeck*, respectivamente, e são as localizações mais comuns da isquemia do intestino grosso (**Fig. 354.1**, áreas sombreadas). A circulação esplâncnica pode receber até 30% do débito cardíaco. As respostas protetoras destinadas a evitar isquemia intestinal incluem a colateralização abundante, a autorregulação do fluxo sanguíneo e a capacidade de aumentar a extração de oxigênio do sangue.

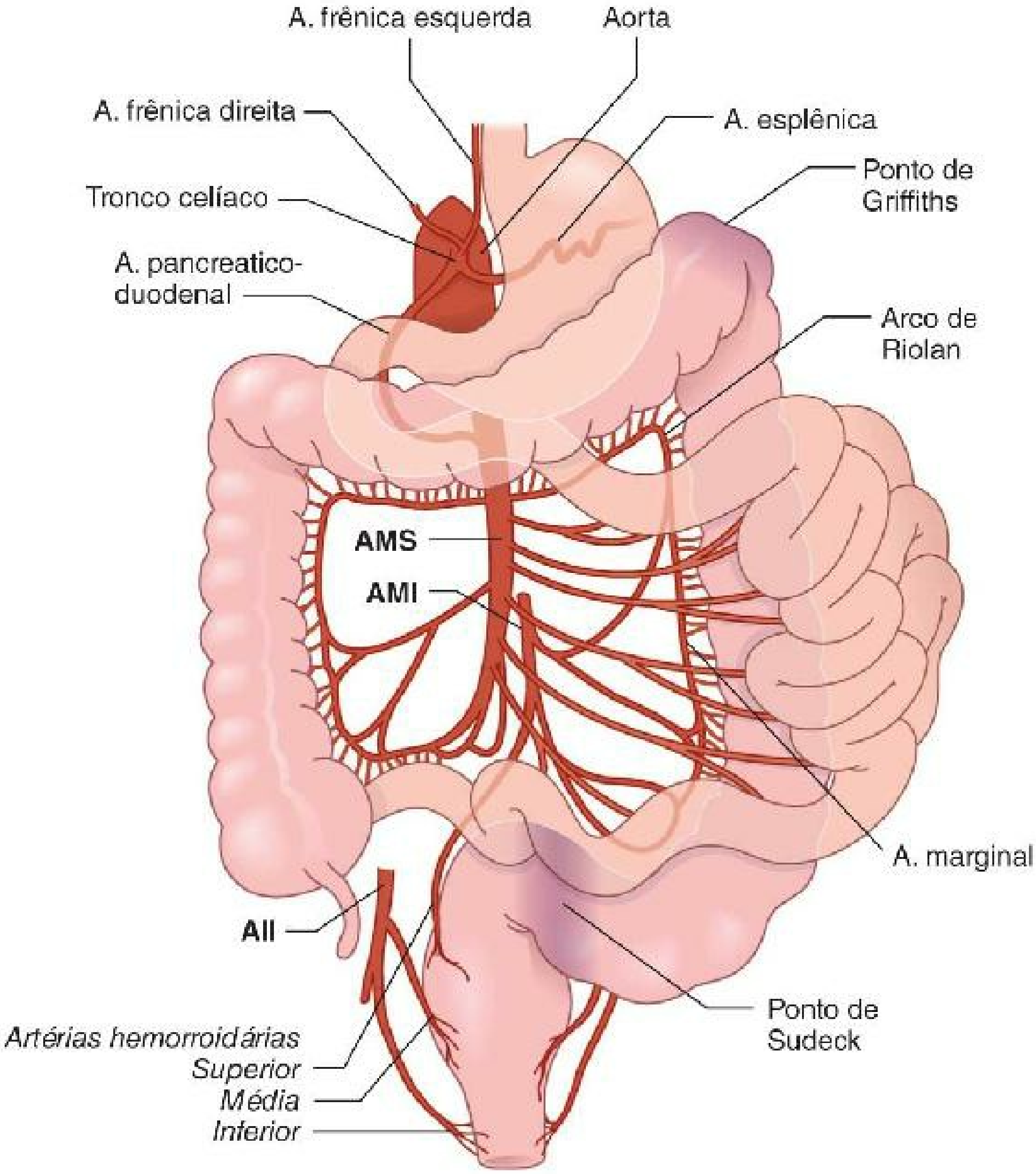
A. frênica esquerda
Aorta
A. frênica direita
A. esplênica
Ponto de Griffiths
Tronco celíaco
A. pancreatico-duodenal
Arco de Riolan
AMS
AMI
A. marginal
AII
Ponto de Sudeck
Artérias hemorroidárias
Superior
Média
Inferior

FIGURA 354.1 A irrigação sanguínea dos intestinos inclui a artéria celíaca, a artéria

mesentérica superior (AMS), a artéria mesentérica inferior (AMI) e os ramos da artéria ilíaca interna (AII). Os pontos de Sudeck e de Griffiths, indicados pelas áreas sombreadas, são as regiões limítrofes da irrigação sanguínea do intestino grosso e as localizações comuns da isquemia.

A isquemia obstrutiva resulta da interrupção do fluxo sanguíneo por um êmbolo ou trombose progressiva de uma artéria calibrosa que irriga o intestino. Os êmbolos se originam no coração em mais de 75% dos casos e se alojam preferencialmente na artéria mesentérica superior logo distalmente à origem da artéria cólica média. A trombose progressiva de pelo menos dois dos vasos calibrosos que irrigam o intestino é necessária para a ocorrência de angina intestinal crônica. A isquemia não obstrutiva caracteriza-se por vasoconstrição mesentérica desproporcional (vasospasmo arteriolar) em resposta a um estresse fisiológico intenso, como o choque. Se não tratada, a ulceração de estresse inicial da mucosa evolui para uma lesão com envolvimento de todas as camadas da parede intestinal. Mesmo nos estágios iniciais de isquemia, há translocação de bactérias através da mucosa intestinal, resultando em bacteremia que pode levar a sepse.

APRESENTAÇÃO, AVALIAÇÃO E MANEJO

A isquemia intestinal ainda é um dos diagnósticos mais desafiadores. A taxa de mortalidade é superior a 50%. O indicador mais significativo de sobrevida é a realização oportuna do diagnóstico e do tratamento. O Quadro 354.1 revisa o diagnóstico e o tratamento de todos os tipos de isquemia intestinal.

QUADRO 354.1 RESUMO DO TRATAMENTO DA ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA

Condição	Elemento essencial ao diagnóstico precoce	Tratamento da causa subjacente	Tratamento da lesão específica	Tratamento das consequências sistêmicas
Isquemia mesentérica arterial obstrutiva 1. Embolia arterial	Angiografia por tomografia computadorizada (TC) Laparotomia precoce	Anticoagulação Cardioversão Trombectomia proximal	Laparotomia Embolectomia *Bypass* vascular Avaliar a viabilidade e remover o intestino inviável	Garantir a hidratação Administrar antibióticos Reverter a acidose Otimizar o fornecimento de oxigênio Evitar vasoconstritores
2. Trombose arterial	Ecodoppler Angiografia	Anticoagulação Hidratação	Abordagem endovascular: trombólise, angioplastia e colocação de *stent* Endarterectomia/trombectomia ou *bypass* vascular	Administrar antibióticos Reverter a acidose Otimizar o

			Avaliar a viabilidade e remover o intestino inviável	fornecimento de oxigênio Preservar o débito cardíaco Evitar vasoconstritores
Trombose venosa mesentérica Trombose venosa	TC helicoidal Angiografia com fase venosa	Anticoagulação Hidratação profusa	Anticoagulação ± laparotomia/trombectomia/trombólise direcionada por cateter Avaliar a viabilidade e remover o intestino inviável	Administrar antibióticos Reverter a acidose Otimizar o fornecimento de oxigênio Preservar o débito cardíaco Evitar vasoconstritores
Isquemia mesentérica não obstrutiva	Vasospasmo: Angiografia Hipoperfusão: TC helicoidal ou colonoscopia	Garantir a hidratação Preservar o débito cardíaco Evitar vasoconstritores	Vasospasmo Vasodilatadores intra-arteriais Hipoperfusão Laparotomia retardada Avaliar a viabilidade e remover o intestino inviável	Garantir a hidratação Administrar antibióticos Reverter a acidose Otimizar o fornecimento de oxigênio Preservar o débito cardíaco Evitar vasoconstritores

Fonte: Modificado de GB Bulkley, in JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2nd ed. Toronto, BC Decker, 1986.

A isquemia mesentérica aguda resultante da embolia ou trombose arterial manifesta-se como dor abdominal aguda intensa e constante, que é claramente desproporcional às anormalidades do exame físico. Os sinais e os sintomas associados podem incluir náuseas e vômitos, diarreia transitória, anorexia e fezes sanguinolentas. Com exceção da distensão abdominal mínima e dos ruídos peristálticos hipoativos, o exame abdominal inicial nada revela de importante. Em seguida, o exame físico detecta peritonite e colapso cardiovascular. Na avaliação da isquemia intestinal aguda, devem ser solicitados exames laboratoriais de rotina, inclusive hemograma completo, bioquímica sérica, perfil da coagulação, gasometria, amilase, lipase, ácido láctico, tipo sanguíneo e prova cruzada e enzimas cardíacas. Independentemente da necessidade de realizar uma cirurgia de urgência, a internação imediata com a colocação do paciente em um leito monitorado ou na unidade de terapia intensiva é recomendada para que se possa realizar a reanimação e uma avaliação mais detalhada. Quando se considera o diagnóstico de isquemia intestinal, é necessário solicitar o parecer da equipe de cirurgia. A decisão sobre a realização de cirurgia costuma ser feita com base em um alto índice de suspeição a partir da história e do exame físico apesar de achados laboratoriais normais.

Outras modalidades diagnósticas que podem ser úteis ao estabelecimento do diagnóstico, mas que não devem postergar a intervenção cirúrgica, incluem eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia, radiografias abdominais, tomografia computadorizada (TC) e angiografia mesentérica. Mais recentemente, o ecodoppler mesentérico e a espectroscopia de luz visível durante a colonoscopia mostraram-se benéficas. O ECG pode demonstrar arritmia, indicando a possível fonte dos êmbolos. As radiografias simples de abdome podem mostrar evidência de ar intraperitoneal livre, indicando perfuração visceral e necessidade de realizar uma exploração emergencial. Um dos indícios mais precoces de isquemia intestinal nas radiografias do abdome é o edema da parede intestinal ("impressões de polegares"). Quando a isquemia progride, pode aparecer ar dentro da parede intestinal (*pneumatose intestinal*) e no sistema venoso porta. Outros indícios são calcificações da aorta e dos seus tributários, sugerindo doença aterosclerótica. Com a administração de contrastes orais e IV, a angiografia por TC dinâmica com reconstrução tridimensional é um exame extremamente sensível para isquemia intestinal. Nos casos de doença embólica aguda, a angiografia mesentérica é realizada de maneira eficaz durante a intervenção cirúrgica. O ecodoppler mesentérico demonstrando aumento da velocidade de pico do fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior (AMS) está associado a um valor preditivo positivo de cerca de 80% para isquemia mesentérica. Mais importante ainda, um ecodoppler negativo praticamente exclui o diagnóstico de isquemia mesentérica. O exame com Doppler serve como ferramenta de rastreamento; há necessidade de investigação adicional com angiografia. A maior limitação do exame com Doppler é a compleição física do paciente; nos pacientes obesos o exame é de difícil realização. Porém, em pacientes com doença crônica, o "medo de comida" costuma levar à redução do apetite e, assim, a menos gordura abdominal, melhorando muito a realização do exame com Doppler. As técnicas endoscópicas que utilizam espectroscopia de luz visível podem ser usadas no diagnóstico de isquemia crônica. Na suspeita de isquemia mesentérica envolvendo o cólon, é muito útil a realização de uma colonoscopia para avaliação até a flexura esplênica. Esta costuma ser uma excelente ferramenta diagnóstica em pacientes com insuficiência renal crônica que não toleram o contraste IV.

O "padrão-ouro" para o diagnóstico de doença arterial oclusiva é a angiografia, e o manejo é a laparotomia. A exploração cirúrgica não deve ser protelada quando a suspeita de isquemia mesentérica obstrutiva aguda for grande, ou quando há evidência de deterioração clínica ou de peritonite franca. A exploração cirúrgica tem como metas remover o intestino comprometido e restaurar a circulação sanguínea. Deve ser avaliado todo o comprimento dos intestinos delgado e grosso, começando no ligamento de Treitz. O padrão da isquemia intestinal pode indicar o nível da obstrução arterial. No caso de obstrução da AMS, quando o êmbolo em geral se localiza um pouco acima da origem da artéria cólica média, o jejuno proximal comumente está preservado, enquanto o restante do intestino delgado até o cólon transverso estão isquêmicos. O manejo cirúrgico da isquemia mesentérica aguda do intestino delgado é a embolectomia por arteriotomia; uma pequena incisão é feita na artéria através da qual o coágulo é retirado. Outro modo de manejar a trombose aguda é a terapia trombolítica e a angioplastia com colocação de *stent*. Porém, essa abordagem é aplicada com mais frequência para tratar a isquemia mesentérica crônica. Se isso não obtiver sucesso, realiza-se um *bypass* da aorta ou artéria ilíaca para a AMS.

A isquemia mesentérica não obstrutiva ou vasospástica evidencia-se por dor abdominal generalizada, anorexia, fezes sanguinolentas e distensão abdominal. Com frequência, esses pacientes estão obnubilados e os resultados do exame físico podem não ajudar a estabelecer o diagnóstico. A presença de leucocitose, acidose metabólica, níveis elevados de amilase ou de creatina-fosfoquinase e/ou acidose láctica são úteis para conformar o diagnóstico de isquemia intestinal avançada; contudo, estes marcadores podem não ser indicativos de isquemia reversível ou necrose avançada. Os marcadores experimentais para isquemia intestinal incluem dímeros-D, glutationa-S-transferase, fator de ativação plaquetária (FAP) e monitoramento do pH da mucosa. Independentemente da necessidade de realizar uma cirurgia de urgência, a internação imediata com a colocação do paciente em um leito monitorado ou na unidade de terapia intensiva é recomendada para que se possa realizar a reanimação e uma avaliação mais detalhada. A primeira manifestação da isquemia intestinal é o sequestro de líquidos dentro da parede intestinal, resultando na perda de volume do compartimento intersticial. Nesses casos, pode ser necessário repor líquidos em quantidades abundantes. De forma a melhorar a oxigenação, pode-se administrar O_2 nasal e transfusões sanguíneas. Os antibióticos de espectro amplo devem ser administrados para assegurar cobertura suficiente contra patógenos entéricos, inclusive bactérias Gram-negativas e anaeróbias. A monitoração frequente dos sinais vitais, do débito urinário, da gasometria arterial e dos níveis do lactato do paciente é fundamental, assim como os exames abdominais frequentes. Todos os agentes vasoconstritores devem ser evitados; a reposição de líquidos é a intervenção de escolha para manter a hemodinâmica.

Quando há suspeita de colite isquêmica, uma colonoscopia deve ser realizada para determinar a integridade da mucosa do intestino grosso. A visualização da região retossigmóidea pode demonstrar perda da integridade da mucosa associada mais comumente à isquemia mesentérica não obstrutiva ou, ocasionalmente, à doença obstrutiva resultante da perda aguda da irrigação da artéria mesentérica inferior após cirurgia aórtica. A isquemia da mucosa do cólon é classificada como *leve* quando há eritema mínimo da mucosa, ou *moderada* quando há úlceras da mucosa e indícios de aprofundamento da isquemia até à camada muscular da parede intestinal. A colite isquêmica *grave* evidencia-se por úlceras graves, que conferem à mucosa uma coloração enegrecida ou esverdeada e são compatíveis com necrose de todas as camadas da parede intestinal. O grau de reversibilidade pode ser previsto com base nas anormalidades da mucosa: eritema leve indica reversão em quase 100% dos casos; eritema moderado, cerca de 50% de reversibilidade; e necrose avançada indica simplesmente tecidos intestinais inviáveis. A colonoscopia de seguimento pode ser realizada para excluir a progressão da colite isquêmica.

A laparotomia para isquemia mesentérica não obstrutiva está justificada quando há sinais de peritonite ou agravamento dos achados endoscópicos e quando a condição do paciente não melhora com a reanimação agressiva. O tratamento ideal para colite isquêmica consiste na ressecção do intestino isquêmico e realização de um estoma proximal. A anastomose primária não deve ser realizada em pacientes com isquemia intestinal aguda.

Os pacientes com trombose de veia mesentérica podem ter evolução clínica gradativa ou aguda. Os sintomas incluem dor abdominal vaga, náuseas e vômitos. Os sinais ao exame clínico incluem distensão abdominal com hipersensibilidade leve a moderada e desidratação. O diagnóstico de trombose mesentérica frequentemente é estabelecido pela TC helicoidal do abdome com contrastes oral e IV. Na angiografia por TC com fase venosa, as anormalidades detectadas incluem espessamento da parede intestinal e ascite. O contraste intravenoso demonstra retardo da fase arterial e trombos dentro da veia mesentérica superior. Os objetivos do tratamento são estabilizar a hemodinâmica e corrigir os distúrbios eletrolíticos com reposição profusa de líquidos. Os antibióticos e os anticoagulantes intravenosos devem ser iniciados. Quando a laparotomia é realizada e há suspeita de trombose venosa mesentérica, a anticoagulação com heparina deve ser iniciada imediatamente e os segmentos intestinais afetados devem ser removidos. De todos os distúrbios intestinais agudos, a insuficiência venosa mesentérica está associada ao melhor prognóstico.

A isquemia intestinal crônica evidencia-se por angina intestinal ou dor abdominal pós-prandial associada à necessidade de aumentar a irrigação sanguínea do intestino após as refeições. Os pacientes relatam cólicas e dores abdominais após a ingestão de uma refeição. Também pode haver emagrecimento e diarreia crônica. Dor abdominal sem perda de peso não sugere angina mesentérica crônica. Em muitos casos, o exame físico detecta um paciente desnutrido com um sopro abdominal e outros indícios de aterosclerose. O ecodoppler dos vasos mesentéricos tem conquistado popularidade. É importante realizar o teste em jejum, pois a presença de muito gás intestinal impede a visualização adequada de distúrbios do fluxo dentro de vasos ou a falta de resposta vasodilatadora à alimentação durante o teste. Essa técnica é bastante usada como teste de triagem para pacientes com sinais e sintomas sugestivos de isquemia mesentérica crônica. O padrão-ouro para confirmar a existência de obstrução arterial mesentérica é a angiografia mesentérica. Esse exame permite identificar e, possivelmente, intervir terapeuticamente na aterosclerose intravascular, além de permitir a avaliação da patência dos vasos mesentéricos restantes. A utilidade da angiografia mesentérica pode ser limitada quando há insuficiência renal ou alergia aos contrastes. A angiografia por ressonância magnética é uma alternativa quando há contraindicação ao uso de contrastes.

O manejo da isquemia intestinal crônica inclui controle clínico da doença aterosclerótica com exercícios, cessação do tabagismo e medicamentos antiplaquetários e hipolipemiantes. Antes da intervenção na isquemia mesentérica crônica, deve ser realizada uma avaliação cardiológica completa. Os procedimentos endovasculares mais modernos podem evitar uma intervenção cirúrgica em determinados grupos de pacientes. A angioplastia com colocação de *stents* endovasculares para o tratamento da isquemia mesentérica crônica está associada a um índice de sucesso a longo prazo de 80%. Nos pacientes que necessitam de exploração cirúrgica, a abordagem usada é determinada pelos resultados da angiografia mesentérica. É importante avaliar todos os segmentos dos intestinos delgado e grosso, a começar pelo ligamento de Treitz. A recuperação da irrigação sanguínea por ocasião da laparotomia é conseguida por endarterectomia ou *bypass* mesentérico.

A determinação da viabilidade do intestino durante a intervenção cirúrgica realizada nos pacientes sob suspeita de isquemia intestinal pode ser difícil. Após a revascularização, a parede intestinal deve ser examinada para verificar se houve retorno da coloração rósea e da peristalse. A palpação das artérias mesentéricas principais pode ser realizada, assim como um exame Doppler do fluxo na borda antimesentérica da parede intestinal, mas nenhuma dessas técnicas indica definitivamente a viabilidade intestinal. Nos casos duvidosos, deve-se administrar 1 g de fluoresceína sódica por via IV, e o padrão de reperfusão intestinal deve ser observado sob iluminação ultravioleta com uma lâmpada de Wood padronizada (3.600 A). As áreas sem fluorescência > 5 mm de diâmetro sugerem inviabilidade. Se a dúvida persistir, a reexploração realizada dentro de 24 a 48 horas após a primeira cirurgia permite demarcar as áreas inviáveis do intestino. A anastomose intestinal primária dos pacientes com isquemia intestinal sempre é preocupante e, assim, a reconstrução intestinal retardada e a reanastomose devem ser postergadas até a laparotomia de reavaliação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Cory Sandore por fornecer a ilustração para este capítulo. Susan Gearhart contribuiu para este capítulo na 18ª edição.

355

Obstrução intestinal aguda

Danny O. Jacobs

EPIDEMIOLOGIA

A morbidade e a mortalidade por obstrução intestinal aguda têm diminuído nas últimas décadas. Contudo, o diagnóstico ainda é difícil, e o tipo de complicações que o paciente sofre não mudou muito. A extensão da obstrução mecânica costuma ser descrita como parcial, de alto grau ou completa – geralmente em correlação com o risco de complicações e a urgência com que o processo subjacente deve ser abordado. A obstrução também costuma ser descrita como "simples" ou, de modo alternativo, "estrangulada", se houver evidências de insuficiência vascular e isquemia intestinal.

A obstrução intestinal aguda ocorre de forma *mecânica* por bloqueio ou por dismotilidade intestinal quando não há bloqueio. Nesse último caso, a anormalidade é descrita como *funcional*. A obstrução intestinal mecânica pode ser causada por processos extrínsecos, anormalidades intrínsecas da parede abdominal ou anormalidades intraluminais **(Quadro 355.1)**. Dentro de cada uma dessas categorias existem muitas doenças que podem impedir a propulsão intestinal. As doenças intrínsecas que podem causar obstrução intestinal costumam ter origem congênita, inflamatória, neoplásica ou traumática, embora a intussuscepção e a lesão por irradiação também possam ocorrer. Os cânceres primários do intestino delgado raramente causam obstrução aguda.

QUADRO 355.1 **CAUSAS MAIS COMUNS DE OBSTRUÇÃO INTESTINAL AGUDA**

Doença extrínseca
Aderências (especialmente por cirurgia abdominal prévia), hérnias internas ou externas, neoplasias (incluindo carcinomatose e doenças malignas extraintestinais, mais comumente de ovário), endometriose ou abscessos intraperitoneais e esclerose idiopática
Doença Intrínseca
Congênita (p. ex., má rotação, atresia, estenose, duplicação intestinal, formação de cisto e bandas congênitas – esta última raramente em adultos)
Inflamação (p. ex., doença inflamatória intestinal, especialmente doença de Crohn, mas também diverticulite, irradiação, tuberculose, linfogranuloma venéreo e esquistossomose)
Neoplasia (nota: cânceres primários de intestino delgado são raros; o câncer de cólon obstrutivo pode simular obstrução de intestino delgado se a válvula ileocecal for incompetente)
Traumática (p. ex., formação de hematoma, estenoses anastomóticas)

Outras, incluindo intussuscepção (quando o ponto principal em geral é um pólipo ou tumor em adultos), volvo, obstrução duodenal pela artéria mesentérica superior, irradiação ou lesão isquêmica e aganglionose, que é a doença de Hirschsprung
Anormalidades intraluminais
Bezoares, fezes, corpos estranhos incluindo bário espessado, cálculos biliares (entrando no lúmen por fístula colecistoentérica), enterólitos

A obstrução intestinal aguda é responsável por cerca de 1 a 3% de todas as hospitalizações e por um quarto de todas as internações em cirurgia geral de urgência ou emergência. Cerca de 80% dos casos envolvem o intestino delgado e em torno de um terço desses pacientes mostram evidências de isquemia significativa. A taxa de mortalidade para pacientes com estrangulamento que são operados dentro de 24 a 30 horas do início dos sintomas é de aproximadamente 8%, mas triplica logo depois disso.

As doenças extrínsecas causam mais comumente obstrução mecânica do intestino delgado. Nos Estados Unidos (EUA) e na Europa, quase todos os casos são causados por aderências pós-operatórias (> 50%), carcinomatose ou herniação da parede abdominal anterior. A carcinomatose se origina com maior frequência de ovário, pâncreas, estômago ou cólon, embora, raramente, metástases de órgãos distantes como mama ou pele possam ocorrer. As aderências são responsáveis por > 90% dos casos de obstrução pós-operatória precoce necessitando de intervenção.

As cirurgias do abdome inferior, incluindo apendicectomia e procedimentos colorretais ou ginecológicos, têm particular propensão a criar aderências que podem causar obstrução intestinal **(Quadro 355.2)**. Em geral, a obstrução de intestino delgado é mais comum em mulheres. O risco de herniação interna aumenta em procedimentos abdominais como o *bypass* em Y de Roux laparoscópico ou aberto. Embora os procedimentos laparoscópicos possam gerar menos aderências pós-operatórias em comparação com a cirurgia aberta, o risco de formação de aderências obstrutivas não é eliminado.

QUADRO 355.2 **INCIDÊNCIAS DE OBSTRUÇÃO AGUDA DE INTESTINO DELGADO E CÓLON**

Causa	Incidência
Aderências pós-operatórias	> 50%
Neoplasias	~ 20%
Hérnias (especialmente do tipo ventral ou interno, quando o risco de estrangulamento é maior)	~ 10%
Doença inflamatória intestinal, outra inflamação (a obstrução pode melhorar se houver resolução da inflamação aguda e do edema)	~ 5%
Intussuscepção, volvo, outras doenças variadas	< 15%

Em muitos pacientes tratados de forma bem-sucedida para obstrução do intestino delgado por aderências, a obstrução irá recorrer. A taxa varia conforme o manejo inicial dos pacientes. Cerca de 20% dos pacientes tratados de forma conservadora e entre 5 e 30% dos pacientes manejados com cirurgia necessitarão de reinternação dentro de 10 anos.

O volvo, que ocorre quando o intestino é torcido sobre seu eixo mesentérico, pode causar obstrução parcial ou completa e insuficiência vascular. O cólon sigmoide é mais comumente afetado, sendo responsável por cerca de dois terços de todos os casos de volvo e 4% de todos os casos de obstrução do intestino grosso. O ceco e o íleo terminal também podem sofrer volvo ou o ceco sozinho pode ser envolvido como uma báscula cecal. Os fatores de risco incluem institucionalização, presença de problemas neuropsiquiátricos que necessitem de medicamentos psicotrópicos, constipação crônica e idade avançada; os pacientes costumam ser acometidos na oitava ou nona décadas de vida. O volvo colônico é mais comum na Europa oriental, Rússia e África em comparação com os EUA. É raro que aderências ou hérnias causem obstrução do cólon. O câncer de cólon descendente ou reto é responsável por cerca de dois terços de todos os casos, senso seguido por diverticulite e volvo.

A obstrução funcional, também chamada de *íleo* e *pseudo-obstrução*, está presente quando a dismotilidade impede que o conteúdo intestinal progrida distalmente mesmo sem bloqueio mecânico. O íleo que ocorre após cirurgia abdominal é a forma mais comumente identificada de obstrução intestinal funcional, embora existam muitas outras causas **(Quadro 355.3)**. Embora o íleo pós-operatório costume ser transitório, ele é a razão mais comum para retardo da alta hospitalar. A pseudo-obstrução do cólon, também chamada de síndrome de Ogilvie, é uma doença relativamente rara. Alguns pacientes com síndrome de Ogilvie apresentam dismotilidade colônica por anormalidades em seu sistema nervoso autônomo que podem ser hereditárias.

QUADRO 355.3 **CAUSAS MAIS COMUNS DE ÍLEO (OBSTRUÇÃO FUNCIONAL OU PSEUDO-OBSTRUÇÃO INTESTINAL)**

Procedimentos intra-abdominais, lesões espinais lombares ou procedimentos cirúrgicos em coluna lombar ou pelve
Anormalidades metabólicas ou eletrolíticas, especialmente hipopotassemia e hipomagnesemia, mas também hiponatremia, uremia e hiperglicemia grave
Fármacos, como opioides, anti-histamínicos e alguns psicotrópicos (p. ex., haloperidol, antidepressivos tricíclicos) e agentes anticolinérgicos
Isquemia intestinal
Inflamação ou hemorragia intra-abdominal ou retroperitoneal
Pneumonias em lobos inferiores
Irradiação intraoperatória (provavelmente por lesão muscular)
Sepse sistêmica
Hiperparatireoidismo
Pseudo-obstrução (síndrome de Ogilvie)

Íleo secundário a miopatias e neuropatias viscerais hereditárias ou adquiridas que alteram a coordenação neural miocelular
Algumas doenças vasculares do colágeno, como lúpus eritematoso ou esclerodermia

FIISOPATOLOGIA

As manifestações da obstrução intestinal aguda dependem da natureza do processo patológico subjacente, sua localização e alterações no fluxo sanguíneo (Fig. 355.1). A contratilidade intestinal aumentada, que ocorre proximal e distalmente à obstrução, é uma resposta característica. Subsequentemente, a peristalse intestinal diminui à medida que há dilatação do intestino ou estômago proximais ao ponto da obstrução com enchimento por secreções e ar deglutido. Embora o ar deglutido seja o principal contribuinte para a distensão intestinal, o ar intraluminal também pode se acumular por fermentação, produção local de dióxido de carbono e alteração da difusão de gases.

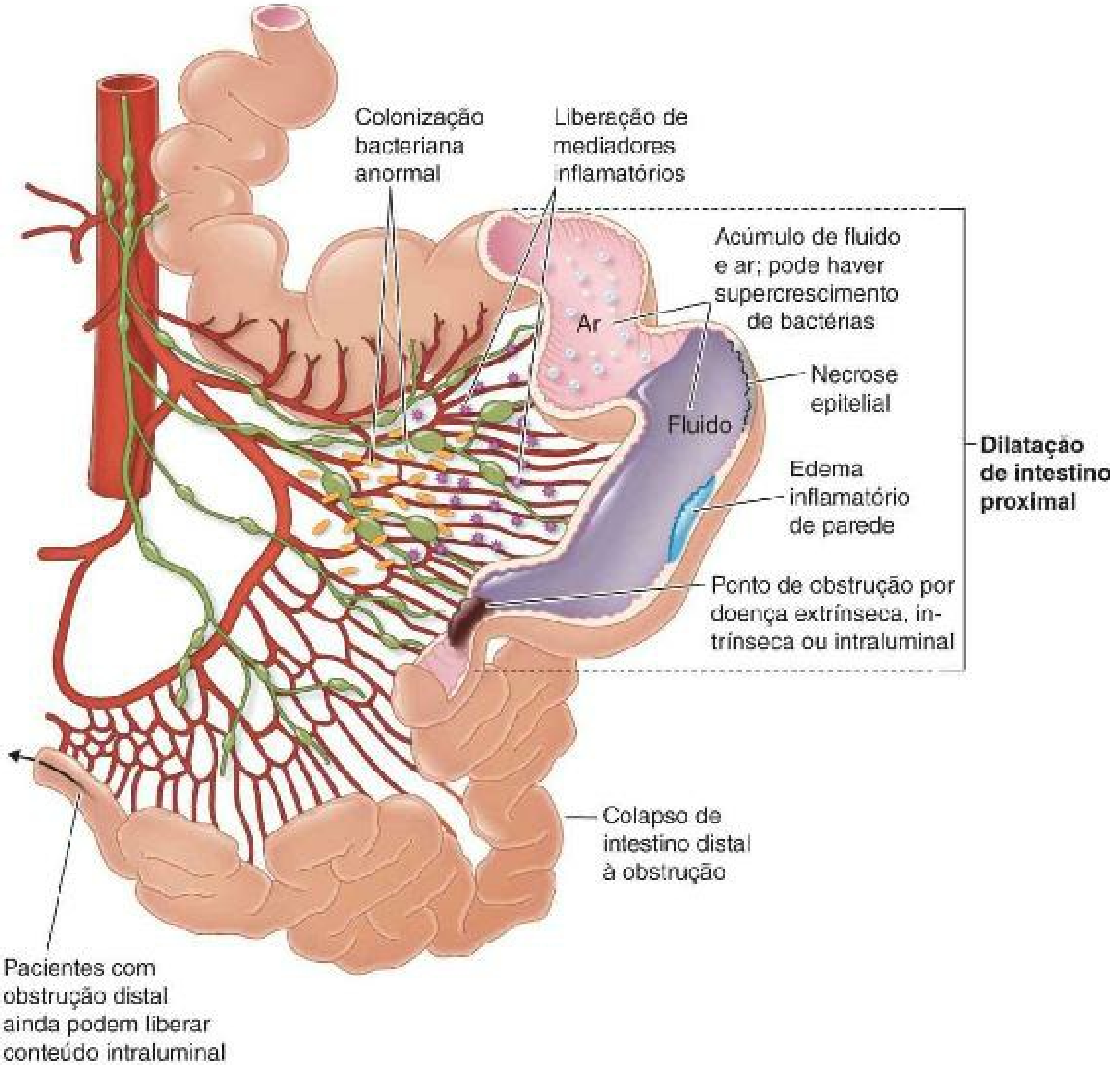
Colonização bacteriana anormal
Liberação de mediadores inflamatórios
Acúmulo de fluido e ar; pode haver supercrescimento de bactérias
Ar
Necrose epitelial
Fluido
Dilatação de intestino proximal
Edema inflamatório de parede
Ponto de obstrução por doença extrínseca, intrínseca ou intraluminal
Colapso de intestino distal à obstrução
Pacientes com obstrução distal ainda podem liberar conteúdo intraluminal

FIGURA 355.1 Alterações fisiopatológicas da obstrução de intestino delgado.

A dilatação intraluminal também aumenta a pressão intraluminal. Quando a pressão intraluminal excede a pressão venosa, há impedimento da drenagem venosa e linfática. Surge o edema, e a parede intestinal proximal ao local do bloqueio pode sofrer hipoxemia. A necrose epitelial pode ser identificada dentro de 12 horas da obstrução. Por fim, o suprimento sanguíneo arterial pode ficar tão comprometido que há isquemia de toda a espessura da parede intestinal, necrose e perfuração resultante. A estase aumenta o conteúdo de bactérias dentro do jejuno e do íleo. Os microrganismos intraluminais mais encontrados são *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* e *Klebsiella*, os quais também podem ser encontrados em linfonodos mesentéricos e outros locais distantes.

Outras manifestações dependem do grau de hipovolemia, da resposta metabólica do paciente e da presença ou ausência de isquemia intestinal associada. O edema inflamatório termina aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e ativando neutrófilos e macrófagos, que se acumulam dentro da parede intestinal. Seu acúmulo, junto com alterações na imunidade inata, alteram os processos secretórios e neuromotores. A desidratação é causada por perda da capacidade absortiva intestinal normal bem como acúmulo de líquidos na parede gástrica ou intestinal e no espaço intraperitoneal.

Anorexia e vômitos tendem a exacerbar a depleção de volume intravascular. No pior dos cenários, o qual é mais comumente identificado após obstruções distais, os vômitos levam a perdas gástricas de potássio, hidrogênio e cloreto, enquanto a desidratação estimula a reabsorção de bicarbonato pelos túbulos renais proximais. O acúmulo intraperitoneal de líquido, sobretudo em pacientes com obstrução intestinal distal grave, pode aumentar suficientemente a pressão intra-abdominal a ponto de elevar o diafragma e inibir a respiração, impedindo também o retorno venoso sistêmico e promovendo instabilidade vascular. O comprometimento hemodinâmico grave pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica e extravasamento microvascular generalizado.

A obstrução em alça fechada ocorre quando as aberturas proximal e distal de um determinado segmento intestinal estão ocluídas, por exemplo, por volvo ou hérnia. Ela é o precursor mais comum do estrangulamento, mas nem toda alça fechada causa estrangulamento. O risco de insuficiência vascular, inflamação sistêmica, comprometimento hemodinâmico e isquemia intestinal irreversível é muito maior em pacientes com obstrução em alça fechada. As alterações patológicas podem ocorrer mais rapidamente, estando indicada a intervenção de emergência. A isquemia intestinal irreversível progride para necrose transmural mesmo com a reversão da obstrução. Também é importante lembrar que os pacientes com obstrução colônica distal de alto grau com valva ileocecal competente podem apresentar obstrução em alça fechada. Nesse último caso, o ceco pode sofrer dilatação progressiva de tal forma que resulta em necrose isquêmica e perfuração cecal. Esse risco costuma ser maior quando o diâmetro cecal é maior que 12 cm, conforme informa a lei de Laplace. Os pacientes com obstrução colônica distal cujas válvulas ileocecais são incompetentes tendem a se apresentar mais tarde no curso da doença e simulam pacientes com obstrução de intestino delgado distal.

ANAMNESE E ACHADOS FÍSICOS

Mesmo que os sinais e sintomas de apresentação possam ser enganosos, muitos pacientes com obstrução aguda podem ser acuradamente diagnosticados após a realização de uma anamnese completa e um exame físico. O reconhecimento precoce permite o tratamento mais antecipado que reduz o risco de progressão ou outro excesso de morbidade. A obstrução de intestino delgado com estrangulamento pode ser especialmente difícil de diagnosticar imediatamente.

Os sinais cardinais são dor abdominal em cólica, distensão abdominal, vômitos e constipação. Há mais acúmulo de líquido intraluminal em pacientes com obstrução distal, o que em geral leva a maior distensão, mais desconforto e vômitos mais tardios. Esses vômitos tendem a ser fecaloides quando há crescimento excessivo de bactérias. Os pacientes com obstrução mais proximal comumente apresentam menos distensão abdominal, mas os vômitos são mais pronunciados. Os elementos da história clínica que podem ser úteis incluem qualquer história de cirurgia prévia, incluindo herniorrafia, bem como qualquer história de câncer ou doença inflamatória intestinal.

A maioria dos pacientes, mesmo com obstruções simples, parecem criticamente enfermos. Muitos podem apresentar oligúria, hipotensão e taquicardia devido à depleção grave do volume intravascular. A febre é preocupante quanto à presença de estrangulamento ou alterações inflamatórias sistêmicas. Os ruídos intestinais e a atividade funcional intestinal são notoriamente difíceis de interpretar. Classicamente, muitos pacientes com obstrução inicial do intestino delgado apresentarão sons intestinais de alta frequência “musicais” e movimentos peristálticos em “surtos” conhecidos como borborigmo. Mais tarde no curso da doença, os sons intestinais podem estar ausentes ou hipoativos, à medida que diminui a atividade peristáltica. Isso contrasta com os achados comuns em pacientes com íleo ou pseudo-obstrução, quando os sons intestinais costumam estar ausentes ou hipoativos desde o início. Por fim, os pacientes com bloqueio parcial podem continuar eliminando flatos e fezes, e aqueles com bloqueio podem evacuar conteúdo intestinal presente além da obstrução.

Todas as incisões cirúrgicas devem ser examinadas. A presença de uma massa dolorosa no abdome ou virilha sugere fortemente que uma hérnia encarcerada pode ser a causa da obstrução. A presença de dor deve aumentar a suspeita da existência de complicações, como isquemia, necrose ou peritonite. Dor intensa com localização ou sinais de irritação peritoneal aumenta a suspeita de obstrução estrangulada ou em alça fechada. É importante lembrar que o desconforto pode ser desproporcional aos achados físicos, simulando as queixas de pacientes com isquemia mesentérica aguda. O toque retal deve ser realizado em todos os pacientes. Os pacientes com volvo colônico apresentam as manifestações clássicas de obstrução em alça fechada: dor abdominal intensa, vômitos e constipação. Pode haver distensão abdominal assimétrica e massa timpânica.

Os pacientes com íleo ou pseudo-obstrução intestinal podem ter sinais e sintomas semelhantes àqueles da obstrução intestinal. Embora haja distensão abdominal, a dor abdominal em cólica costuma estar ausente e os pacientes podem não apresentar náuseas e vômitos. A eliminação continuada de fezes ou flatos pode algumas vezes ajudar a diferenciar os pacientes com íleo daqueles com obstrução intestinal mecânica completa.

EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Os exames laboratoriais devem incluir um hemograma completo e medidas séricas de eletrólitos e creatinina. As avaliações seriadas costumam ser úteis. Costuma ocorrer hemoconcentração leve e elevação discreta da contagem de leucócitos após uma obstrução intestinal simples. Vômitos e desidratação podem causar hipopotassemia, hipocloremia, elevação da relação entre ureia e creatinina e alcalose metabólica. Os pacientes podem apresentar hiponatremia na internação devido a tentativas de reidratação feitas com fluidos hipotônicos. A presença de teste fecal guáiaco-positivo e anemia ferropriva sugerem fortemente a possibilidade de câncer.

As leucocitoses maiores com presença de formas imaturas ou a presença de acidose metabólica são preocupantes quanto à depleção severa de volume ou necrose isquêmica com sepse. Nesse ponto, não há exames laboratoriais especialmente úteis para a identificação da presença de obstrução simples ou estrangulada, embora elevações nos níveis séricos de D-lactato, isoenzimas bb da creatina-quinase ou da proteína ligadora de ácidos graxos intestinais possam ser sugestivas de estrangulamento.

Em todos os casos, ao considerar exames de imagem diagnósticos, o ponto fundamental é não retardar a consultoria cirúrgica e a intervenção operatória quando os sinais e sintomas do paciente sugerem fortemente que uma obstrução de alto grau ou completa ou comprometimento intestinal estão presentes. As radiografias simples de abdome, que devem incluir incidências em ortostatismo e em posição supina com raios laterais, devem ser realizadas rapidamente e podem confirmar a suspeita clínica em 60% das vezes. A interpretação é difícil logo após uma cirurgia. Um padrão em “escadaria” de alças dilatadas de intestino delgado com ar e líquido > 2,5 cm em diâmetro com pouco ou nenhum ar sendo visto no cólon é um achado clássico em pacientes com obstrução de intestino delgado, embora os achados possam ser duvidosos em alguns pacientes com doença documentada. Pouco gás intestinal aparece em pacientes com obstrução intestinal proximal ou em pacientes cuja luz intestinal está preenchida por líquido. As radiografias do abdome em ortostatismo de pacientes com obstrução de intestino grosso costumam mostrar dilatação colônica. Níveis hidroaéreos no intestino delgado não serão aparentes se a válvula ileocecal for competente. Embora possa ser difícil diferenciar do íleo, a obstrução do intestino delgado é mais provável quando níveis hidroaéreos são vistos sem distensão colônica significativa. A presença de ar livre sugere a ocorrência de perfuração em pacientes que não tenham sido submetidos recentemente a procedimentos cirúrgicos. Podem ser visualizados enterólitos ou corpos estranhos radiopacos. Uma sombra dilatada com gás em formato de "grão de café" pode ser vista em pacientes com volvo.

Exames de imagem mais sofisticados podem ser benéficos quando o diagnóstico não está claro. A ressonância magnética tem sido usada para diagnosticar obstrução de intestino delgado, mas seu custo é maior e, em geral, fornece menor resolução espacial. Avaliações ultrassonográficas são especialmente difíceis de interpretar, mas podem ser exames sensíveis e adequados para pacientes gestantes ou para os quais a exposição aos raios X é considerada contraindicada ou inadequada.

A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de imagem mais usada. Sua sensibilidade para a detecção de obstrução intestinal é de cerca de 95% (78 a 100%) em pacientes com obstrução de alto grau, com uma especificidade de 96% e uma acurácia de ≥95%. A sua acurácia para diagnóstico de obstrução em alça fechada é muito menor (60%). Alguns exemplos de imagens de TC estão reproduzidos na **Figura 355.2**. Ela também pode fornecer informações úteis sobre a localização ou identificar circunstâncias particulares em que a intervenção cirúrgica é urgentemente necessária. Espera-se que os pacientes com evidência de contraste aparecendo no ceco dentro de 4 a 24 horas da administração oral melhorem com alta sensibilidade e especificidade (cerca de 95% cada). Por exemplo, os exames contrastados por TC podem demonstrar uma deformidade em "bico de pássaro", uma "alça em C" ou em "espiral" no local em que a torção obstrui o lúmen em casos de volvo colônico.

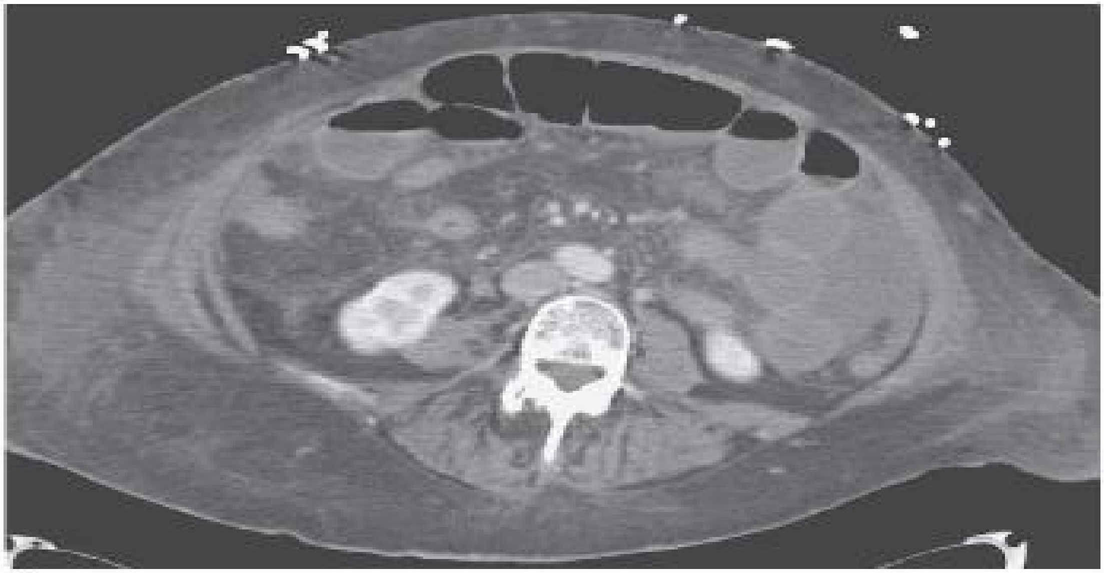

A

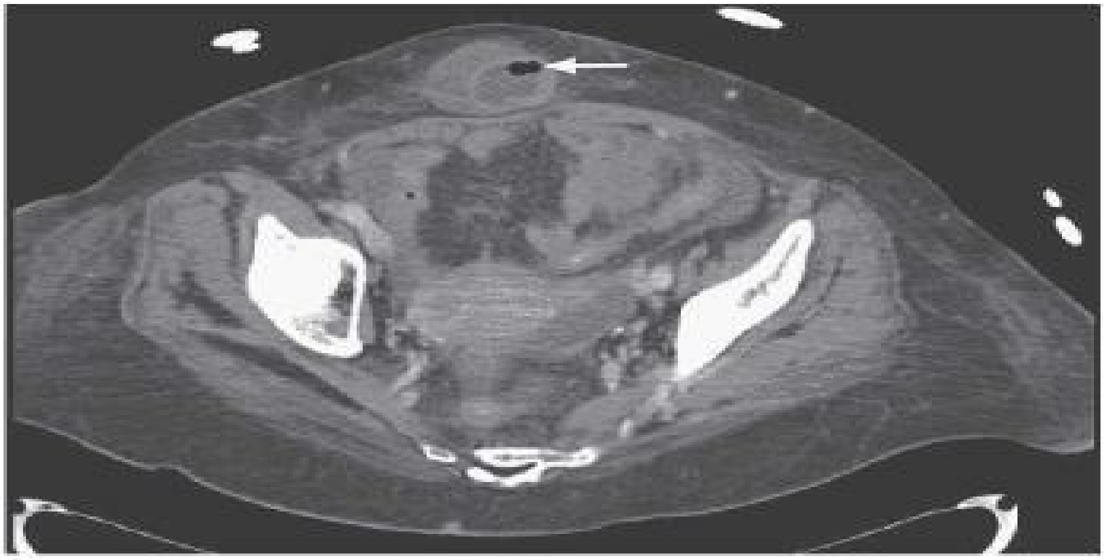

B

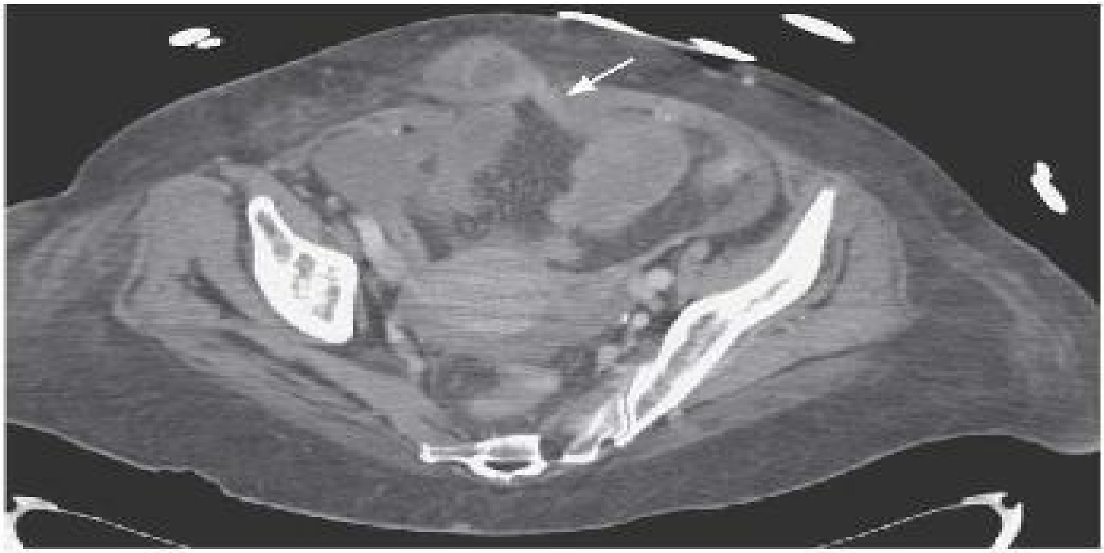

C

FIGURA 355.2 Tomografia computadorizada com contrastes oral e intravenoso demonstrando (***A***). evidência de dilatação do intestino delgado com níveis hidroaéreos compatíveis com obstrução do intestino delgado; (***B***). obstrução parcial do intestino delgado decorrente de hérnia abdominal encarcerada (*seta*); e (***C***). intestino descomprimido visualizado distalmente à hérnia (*seta*). *(De W Silen: Acute intestinal obstruction, in DL Longo et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.)*

A TC com contraste enteral ou IV também pode identificar isquemia. A alteração do reforço de contraste na parede intestinal é o achado inicial mais específico, mas sua sensibilidade é baixa. Gás em veia mesentérica, pneumoperitônio e pneumatose intestinal são achados tardios que indicam a presença de necrose intestinal. A TC após enema com contraste hidrossolúvel pode ajudar a diferenciar íleo ou pseudo-obstrução de obstrução de intestino grosso distal em pacientes com evidências de distensão de intestino delgado e cólon. A TC com enteróclise pode acuradamente identificar neoplasia como causa de obstrução intestinal. Enemas contrastados ou colonoscopia são quase sempre necessários para identificar causas de obstrução colônica aguda.

Exames com bário estão geralmente contraindicados em pacientes com firme evidência de obstrução intestinal de alto grau ou completa, sobretudo com apresentação aguda. O bário nunca deve ser administrado por via oral para um paciente com possibilidade de obstrução até que o diagnóstico tenha sido excluído. Em todos os outros casos, tais investigações só devem ser realizadas em circunstâncias excepcionais e com grande cuidado, pois os pacientes com obstrução significativa podem desenvolver concreções de bário como fonte adicional de bloqueio e alguns que de outro modo teriam se recuperado acabam necessitando de intervenção cirúrgica. A opacificação pelo bário também impede a interpretação de exames de imagem transversais ou de angiografia.

TRATAMENTO OBSTRUÇÃO INTESTINAL AGUDA

É provável que uma melhor compreensão da fisiopatologia da obstrução intestinal e da importância da ressuscitação com líquidos, reposição de eletrólitos, descompressão intestinal e uso seletivo de antibióticos tenham contribuído para uma redução na mortalidade por obstrução intestinal aguda. Todos os pacientes devem ser estabilizados o mais rapidamente possível. A aspiração por sonda nasogástrica descomprime o estômago, minimiza a distensão adicional pelo ar deglutido, melhora o conforto do paciente e reduz o risco de aspiração. O débito urinário deve ser avaliado com o uso de um cateter de Foley. Em alguns casos, como nos pacientes com doença cardíaca, as pressões venosas centrais devem ser monitoradas. O uso de antibióticos é controverso, embora a administração profilática seja necessária em caso de cirurgia. A obstrução intestinal completa é uma indicação cirúrgica. A colocação de *stent* pode ser possível e necessária para alguns pacientes com obstrução de alto grau devido a câncer irressecável em estágio IV. A colocação de *stent* também pode permitir a preparação mecânica eletiva do intestino antes da cirurgia. Como as opções terapêuticas são tão variáveis, é útil estabelecer um diagnóstico o mais preciso possível antes da cirurgia.

ÍLEO

Os pacientes com íleo são tratados com suporte de líquidos intravenosos e descompressão nasogástrica enquanto se trata a patologia subjacente. Ainda não foi comprovado que a terapia farmacológica seja eficaz ou custo-efetiva. Porém, os antagonistas do receptor opioide μ perifericamente ativos (p. ex., alvimopan ou metilnaltrexona) podem acelerar a recuperação gastrintestinal em alguns pacientes submetidos a cirurgia abdominal.

PSEUDO-OBSTRUÇÃO COLÔNICA (SÍNDROME DE OGILVIE)

A neostigmina é um inibidor da acetilcolinesterase que aumenta a atividade colinérgica (parassimpática), o que pode estimular a motilidade colônica. Alguns estudos demonstraram que ela é moderadamente efetiva para alívio da pseudo-obstrução colônica aguda. Ela é a abordagem terapêutica mais comum e pode ser usada quando está certo que não há obstrução mecânica. Há necessidade de monitoramento cardíaco e a atropina deve estar imediatamente disponível. A administração intravenosa induz defecação e flatos dentro de 10 minutos na maioria dos pacientes que respondem ao tratamento. O bloqueio simpático por anestesia peridural pode ter sucesso na melhora da pseudo-obstrução em alguns pacientes.

VOLVO

Em geral, os pacientes com volvo de sigmoide podem ser descomprimidos usando-se um tubo flexível inserido através de um proctoscópio rígido ou usando-se um sigmoidoscópio flexível. A descompressão bem-sucedida resulta em saída imediata de gás e líquido com evidências de redução na distensão abdominal, permitindo que a correção definitiva seja feita eletivamente. O volvo de ceco em geral demanda correção por laparotomia ou laparoscopia.

ESTRATÉGIAS INTRAOPERATÓRIAS

Cerca de 60 a 80% dos pacientes selecionados com obstrução intestinal mecânica podem ser tratados com sucesso por meio de medidas conservadoras. Na verdade, a maioria dos casos de obstrução induzida por irradiação deve ser manejada sem cirurgia sempre que possível. Na maioria das circunstâncias, a consultoria precoce com um cirurgião geral é prudente quando há suspeita de obstrução com estrangulamento ou outra anormalidade que exija abordagem urgente. A deterioração clínica significa necessidade de intervenção. Nesse momento, a decisão sobre se o paciente pode continuar a ser tratado sem cirurgia só pode se basear no julgamento clínico, embora, conforme descrito antes, os exames de imagem possam algumas vezes ser úteis. A frequência de complicações maiores após a cirurgia varia de 12 a 47%, com o maior risco sendo atribuído às terapias de ressecção e ao estado geral de saúde do paciente. O risco é maior em pacientes com classe III ou mais na escala da American Society of Anesthesiologists (ASA).

Na cirurgia, a dilatação proximal até o local de bloqueio com colapso distal é um achado definitivo de obstrução intestinal. As estratégias intraoperatórias dependem do problema subjacente e variam desde a lise de aderências até a ressecção com ou sem derivação por ostomia ou ressecção primária com anastomose. A ressecção é necessária quando há dúvidas sobre a viabilidade intestinal após o alívio do processo obstrutivo. As abordagens laparoscópicas podem ser úteis para pacientes com obstrução precoce quando não se espera que haja aderências extensas. Alguns pacientes com obstrução de alto grau secundária a doença maligna que não pode ser ressecada se beneficiam de procedimentos de derivação.

INTUSSUSCEPÇÃO EM ADULTOS E ÍLEO BILIAR

A ressecção primária é prudente. A redução manual cuidadosa de qualquer porção envolvida do intestino pode limitar a quantidade de intestino que precisa ser removida. Pode haver necessidade de uma ostomia proximal em caso de envolvimento de cólon sem preparo. Apenas 60% dos pacientes com íleo biliar fazem obstrução do íleo. O local mais comum de obstrução intestinal em pacientes com “íleo” biliar é o íleo (60% dos pacientes). O cálculo biliar costuma entrar no trato intestinal por uma fístula colecistoduodenal. Em geral ele pode ser removido por uma enterolitotomia cirúrgica. Não se recomenda a abordagem da doença da vesícula biliar durante uma cirurgia de urgência ou emergência.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL PÓS-OPERATÓRIA

A obstrução intestinal mecânica pós-operatória precoce é aquela que ocorre dentro das primeiras 6 semanas de cirurgia. A maioria dos casos é parcial e costuma melhorar espontaneamente. Ela tende a responder e se comportar de maneira diferente da obstrução mecânica clássica e pode ser muito difícil de diferenciar do íleo pós-operatório. Há necessidade de um índice maior de suspeição para um local definitivo de obstrução no caso dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos laparoscópicos. Os pacientes que apresentaram íleo e subsequentemente desenvolveram sintomas obstrutivos após um retorno inicial da função intestinal normal têm mais chances de apresentar uma obstrução pós-operatória verdadeira de intestino delgado. Quanto mais tempo demora para os sintomas obstrutivos do paciente melhorarem após a hospitalização, maior é a chance de que o paciente necessite de intervenção cirúrgica.

AGRADECIMENTOS

Somos muito gratos pela sabedoria e experiência do Dr. William Silen.

356

Apendicite aguda e peritonite

Danny O. Jacobs

APENDICITE AGUDA

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A apendicite ocorre mais frequentemente nas sociedades ocidentalizadas. Embora a sua incidência esteja diminuindo por motivos incertos, a apendicite aguda permanece sendo a emergência cirúrgica abdominal geral mais comum, com uma taxa de cerca de 100 por 100.000 pessoas-anos na Europa e nas Américas ou de cerca de 11 casos por 10.000 pessoas ao ano. Cerca de 9% dos homens e 7% das mulheres experimentarão um episódio durante sua vida. A apendicite ocorre com mais frequência entre 10 e 19 anos de idade, embora a média de idade no diagnóstico pareça estar aumentando gradualmente, assim como a frequência da doença em afro-americanos, asiáticos e nativos americanos. Em geral, 70% dos pacientes têm menos de 30 anos e a maioria é de homens; a relação entre homens e mulheres é de 1,4:1.

Uma das complicações mais comuns e uma das mais importantes causas de excesso de morbidade e mortalidade é a perfuração, seja ela contida e localizada ou não restrita e dentro da cavidade peritoneal. Ao contrário da tendência observada para a apendicite e a apendicectomia, a incidência de apendicite perfurada (cerca de 20 casos por 100.000 pessoas-anos) está aumentando. A explicação para esse fenômeno não está clara. Aproximadamente 20% de todos os pacientes têm evidências de perfuração no momento da apresentação, mas o risco é muito maior em pacientes com menos de 5 ou mais de 65 anos de idade.

PATOGÊNESE DA APENDICITE E PERFURAÇÃO DO APÊNDICE

A apendicite foi descrita pela primeira vez em 1886 por Reginald Fitz. A sua etiologia ainda não é completamente compreendida. Fecalitos, resíduos alimentares incompletamente digeridos, hiperplasia linfoide, fibrose intraluminal, tumores, bactérias, vírus e doença inflamatória intestinal já foram todos associados com inflamação do apêndice e apendicite.

Embora não esteja provado, a obstrução do lúmen do apêndice é considerada uma etapa importante no desenvolvimento da apendicite. Em alguns casos, a obstrução leva ao supercrescimento bacteriano e distensão luminal, com um aumento na pressão intraluminal que pode inibir o fluxo de linfa e sangue em alguns casos. Assim, pode ocorrer trombose vascular e necrose isquêmica com perfuração do apêndice distal. Qualquer perfuração que ocorra próximo da base do apêndice deve levantar a suspeita de outro processo patológico. A maioria dos pacientes que apresentarão perfuração o fazem antes de serem avaliados por cirurgiões.

Fecalitos apendiculares (ou apendicólitos) são encontrados em cerca de 50% dos pacientes com apendicite gangrenosa com perfuração, mas são raramente identificados naqueles com doença simples. Conforme citado antes, a incidência de apendicite perfurada (mas não da forma simples) está aumentando. A taxa de apendicite perfurada e não perfurada está correlacionada em homens, mas não em mulheres. Juntas, essas observações sugerem que os processos fisiopatológicos subjacentes são diferentes e que a apendicite simples nem sempre progride para perfuração. Além disso, alguns casos de apendicite aguda simples podem melhorar de forma espontânea ou com terapia antibiótica, e a doença recorrente é remotamente possível. A frequência relativa desses eventos é desconhecida.

Quando ocorre perfuração, o vazamento resultante pode ser contido pelo omento ou outro tecido adjacente, formando um abscesso. A perfuração livre geralmente causa peritonite grave. Esses pacientes também podem desenvolver trombose supurativa infecciosa da veia porta e suas tributárias junto com abscessos intra-hepáticos. O prognóstico dos pacientes que desenvolvem essa temida complicação é muito ruim.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

É provável que abordagens diagnósticas, cuidados de suporte e intervenções cirúrgicas mais refinadas sejam responsáveis pela importante redução no risco de morte por apendicite simples até os atuais níveis de 1%. Contudo, ainda é importante identificar os pacientes que podem ter apendicite o mais cedo possível para minimizar o seu risco de complicações. Os pacientes com sintomas por mais de 48 horas têm mais chance de apresentar perfuração.

A apendicite deve ser incluída no diagnóstico diferencial de dor abdominal em qualquer faixa etária, a menos que se tenha certeza de que o órgão já foi retirado **(Quadro 356.1)**.

QUADRO 356.1 **ALGUMAS CONDIÇÕES QUE SIMULAM APENDICITE**

Doença de Crohn
Colecistite ou outra doença da vesícula biliar
Diverticulite
Gravidez ectópica
Endometriose
Gastrenterite ou colite
Ulceração gástrica ou duodenal
Hepatite
Diverticulite de Meckel
Mittelschmerz
Adenite mesentérica
Torção de omento
Pancreatite
Pneumonia de lobo inferior
Doença inflamatória pélvica
Cisto ovariano roto ou outra doença cística dos ovários

Doença renal, incluindo nefrolitíase
Abscesso hepático
Obstrução de intestino delgado
Infecção do trato urinário

A localização anatômica do apêndice, a qual é variável, influencia diretamente a maneira como o paciente busca cuidados. O local onde o apêndice pode ser “encontrado” varia conforme diferenças locais na forma como o corpo e a ponta do apêndice se encontram em relação à sua ligação ao ceco **(Figs. 356.1 e 356.2)**, e conforme a real localização do apêndice na cavidade peritoneal – por exemplo, de sua localização típica no quadrante inferior direito até a pelve, flanco direito, quadrante superior direito (como pode ser observado durante a gestação) ou mesmo no lado esquerdo do abdome em pacientes com má rotação ou com cólon severamente redundante.

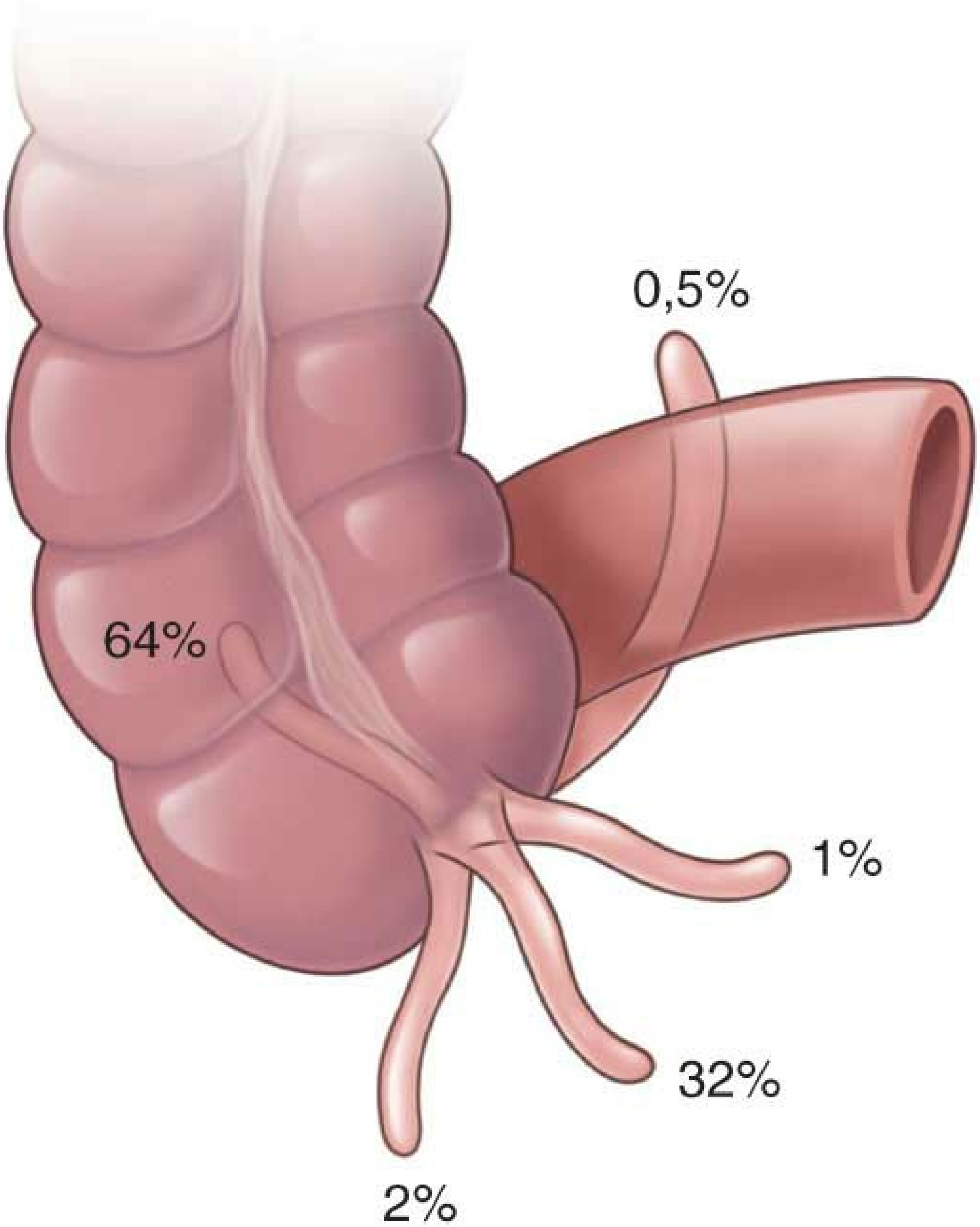

FIGURA 356.1 **Variações anatômicas regionais** do apêndice.

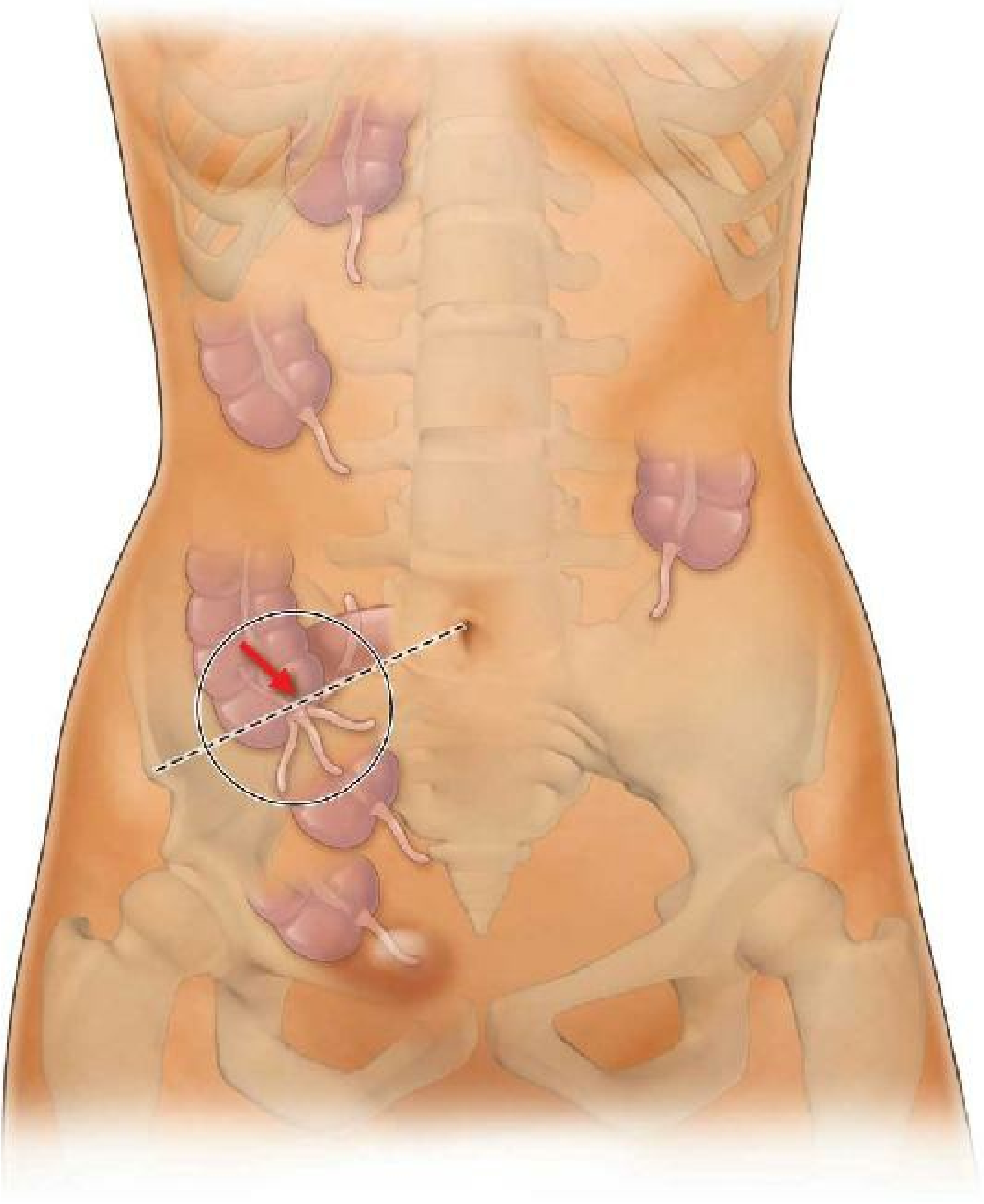

FIGURA 356.2 **Localizações do apêndice** e do ceco.

Como o diagnóstico diferencial de apendicite é muito extenso, a decisão sobre se o paciente tem apendicite pode ser difícil **(Quadro 356.2)**. Uma anamnese adequada exige a detecção de sintomas que possam sugerir diagnósticos alternativos. Os pacientes com apendicite podem não ter nenhum desconforto abdominal no início da doença. Além disso, muitos pacientes não apresentam a história e os achados físicos classicamente descritos.

QUADRO 356.2 **FREQUÊNCIA RELATIVA DOS SINTOMAS DE APRESENTAÇÃO COMUNS**

Sintomas	Frequência
Dor abdominal	> 95%

Anorexia	> 70%
Constipação	4-16%
Diarreia	4-16%
Febre	10-20%
Migração da dor para o quadrante inferior direito	50-60%
Náuseas	> 65%
Vômitos	50-75%

Qual é a história clássica? Queixas inespecíficas ocorrem inicialmente. Os pacientes observam alterações no hábito intestinal ou mal-estar e dor abdominal vaga, talvez intermitente ou em cólicas no epigástrio ou região periumbilical. A dor subsequentemente migra para o quadrante inferior direito em 12 a 24 horas, onde fica mais aguda e pode ser bem localizada como inflamação transmural quando o apêndice irrita o peritônio parietal. A irritação do peritônio parietal pode estar associada com rigidez muscular local. Os pacientes com apendicite irão mais frequentemente observar que a náusea, quando presente, ocorre depois de surgir a dor abdominal, o que pode ajudar a diferenciar dos casos de gastrenterite, por exemplo, quando a náusea ocorre primeiro. Os vômitos, quando presentes, também ocorrem após o início da dor e costumam ser leves e escassos. Assim, o momento do início dos sintomas e as características da dor do paciente e de qualquer achado associado devem ser rigorosamente avaliados. A anorexia é tão comum que o diagnóstico deve ser questionado na sua ausência.

Chegar a um diagnóstico correto é ainda mais difícil quando o apêndice não está localizado no quadrante inferior direito, em mulheres em idade fértil e nos pacientes muito jovens ou idosos. Como o diagnóstico diferencial de apendicite é tão amplo, a principal questão a ser respondida prontamente é se o paciente tem apendicite ou alguma outra condição que necessite de intervenção cirúrgica imediata. Uma grande preocupação é que a possibilidade de atraso no diagnóstico é maior se o apêndice não estiver na posição habitual. O toque retal deve ser realizado em todos os pacientes. Um apêndice inflamado localizado atrás do ceco ou abaixo da borda pélvica pode gerar muito pouca dor na parede abdominal anterior.

Os pacientes com apendicite pélvica têm mais chance de apresentar disúria, frequência urinária, diarreia ou tenesmo. Eles podem apresentar somente dor na região suprapúbica à palpação ou no exame retal ou pélvico. Um exame pélvico em mulheres é mandatório para descartar condições que afetem órgãos uroginecológicos e possam causar dor abdominal simulando apendicite, como doença inflamatória pélvica, gestação ectópica e torção de ovário. A frequência relativa de alguns sinais de apresentação é mostrada no **Quadro 356.3**.

QUADRO 356.3 FREQUÊNCIA RELATIVA DE ALGUNS SINAIS DE APRESENTAÇÃO

Sinais	Frequência (%)
Dor abdominal	> 95%
Dor em quadrante inferior direito	> 90%
Dor à descompressão	30-70%
Dor retal	30-40%
Dor à mobilização cervical	30%
Rigidez	~10%
Sinal do psoas	3-5%
Sinal do obturador	5-10%
Sinal de Rovsing	5%
Massa palpável	< 5%

Os pacientes com apendicite simples costumam parecer apenas levemente enfermos, com pulso e temperatura apenas um pouco acima do normal. O profissional deve estar atento para outras doenças além de apendicite ou para a presença de complicações, como perfuração, flegmão ou formação de abscesso se a temperatura for >38,3°C e se houver calafrios.

Os pacientes com apendicite serão encontrados deitados imóveis a fim de evitar a irritação peritoneal causada pelo movimento, e alguns relatarão desconforto causado por um solavanco do carro no caminho até o hospital ou consultório, por tosse, espirros ou outras ações que repitam a manobra de Valsalva. Todo o abdome deve ser examinado sistematicamente, começando pela área em que o paciente não refere desconforto, quando possível. Classicamente, a dor máxima é identificada no quadrante inferior direito no ponto de McBurney ou perto dele, que se localiza a cerca de um terço do caminho ao longo de uma linha que se origina na espinha ilíaca anterior e vai até o umbigo. Uma pressão suave no quadrante inferior esquerdo pode desencadear dor no quadrante inferior direito se o apêndice estiver localizado ali. Esse é o sinal de Rovsing **(Quadro 356.4)**. A evidência de irritação parietal é mais bem desencadeada por percussão abdominal delicada, balançando a maca ou leito do paciente ou batendo levemente os pés.

QUADRO 356.4 SINAIS CLÁSSICOS DE APENDICITE EM PACIENTES COM DOR ABDOMINAL

Manobra	Achados
Sinal de Rovsing	A palpação do quadrante inferior esquerdo causa dor no quadrante inferior direito
Sinal do obturador	A rotação interna do quadril causa dor, sugerindo a possibilidade de um apêndice inflamado localizado na pelve
Sinal do	A extensão do quadril direito causa dor ao longo do dorso posterolateral e quadril, sugerindo

iliopsoas	apendicite retrocecal

A apresentação e padrões de dor atípicos são comuns, sobretudo em pacientes muito idosos ou muito jovens. O diagnóstico de apendicite em crianças pode ser especialmente difícil, pois elas tendem a responder de forma muito dramática à estimulação, e a obtenção de uma história acurada pode ser difícil. Além disso, é importante lembrar que o omento menor encontrado nas crianças tem menos chance de bloquear uma perfuração de apêndice. A observação da criança em um ambiente tranquilo pode ser útil.

Os sinais e sintomas de apendicite podem ser sutis em idosos, que podem não reagir tão vigorosamente à apendicite quanto pacientes mais jovens. A dor, quando observada, pode ser mínima e se originar no quadrante inferior direito ou, caso contrário, onde se localizar o apêndice. Ela pode não ocorrer ou ser intermitente, ou pode haver apenas desconforto significativo com a palpação profunda. Náuseas, anorexia e vômitos podem ser queixas proeminentes. Raros casos podem apresentar sinais e sintomas de obstrução intestinal distal secundária à inflamação do apêndice e formação de flegmão ou abscesso.

EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais não identificam pacientes com apendicite, mas podem ajudar o médico a fazer o diagnóstico diferencial. A contagem de leucócitos está apenas moderadamente elevada em cerca de 70% dos pacientes com apendicite simples (com leucocitose de 10.000 a 18.000 células/μL). Um “desvio à esquerda” em direção a formas imaturas de polimorfonucleares está presente em >95% dos casos. Uma preparação para pesquisa de anemia falciforme pode ser prudente em pacientes com descendência africana, espanhola, mediterrânea ou indiana. Os níveis séricos de amilase e lipase devem ser medidos.

O exame comum de urina está indicado para excluir condições geniturinárias que podem simular apendicite aguda, mas poucos eritrócitos e leucócitos podem estar presentes como um achado inespecífico. Porém, um apêndice inflamado em contato com o ureter ou bexiga pode causar piúria estéril ou hematúria. Todas as mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez. As culturas cervicais estão indicadas se houver suspeita de doença inflamatória pélvica. Anemia e fezes positivas no teste de guáiaco devem levantar a suspeita de presença de outras doenças ou complicações, como câncer.

EXAMES DE IMAGEM

As radiografias simples de abdome raramente são úteis e não devem ser solicitadas como rotina, a menos que o médico esteja preocupado com outras condições, como obstrução intestinal, perfuração de víscera ou ureterolitíase. Menos de 5% dos pacientes apresentarão um fecalito opaco no quadrante inferior direito. A presença de um fecalito não faz o diagnóstico de apendicite, embora a sua presença na localização apropriada em que o paciente refere dor seja sugestiva.

A eficácia da ultrassonografia como ferramenta diagnóstica para a apendicite depende muito do operador. Mesmo em mãos muito experientes, o apêndice pode não ser visualizado. Sua sensibilidade geral é de 0,86, com uma especificidade de 0,81. A ultrassonografia, especialmente com técnicas intravaginais, parece ser mais útil para a identificação de patologia pélvica em mulheres. Os achados ultrassonográficos que sugerem a presença de apendicite incluem espessamento de parede, aumento no diâmetro do apêndice e presença de líquido livre.

A sensibilidade e a especificidade da tomografia computadorizada (TC) são de 0,94 e 0,95, respectivamente. Assim, considerando o seu alto valor preditivo negativo, a TC pode ser útil se o diagnóstico estiver em dúvida, embora estudos realizados no início do curso da doença possam não mostrar os achados radiográficos típicos. Os achados sugestivos na TC incluem dilatação >6 mm com espessamento de parede, um lúmen que não se enche de conteúdo de contraste entérico e espessamento de gordura ou ar ao redor do apêndice, sugerindo inflamação **(Figs. 356.3 e 356.4)**. A presença de ar ou contraste luminal não é consistente com o diagnóstico de apendicite. Além disso, a não visualização do apêndice é um achado inespecífico que não deve ser usado para descartar a presença de apendicite ou inflamação periapendicular.

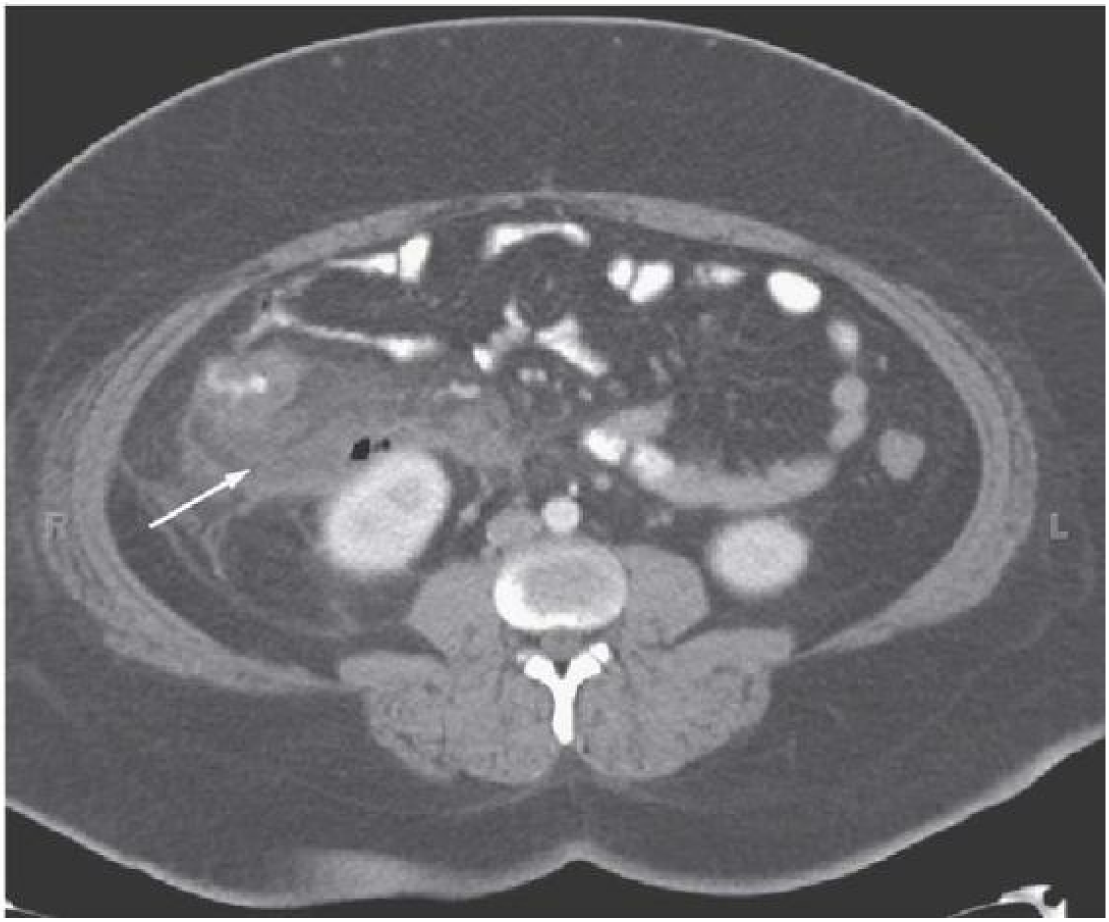

FIGURA 356.3 Tomografia computadorizada com contraste oral e intravenoso de apendicite aguda. Há espessamento da parede do apêndice e espessamento periapendicular (*seta*).

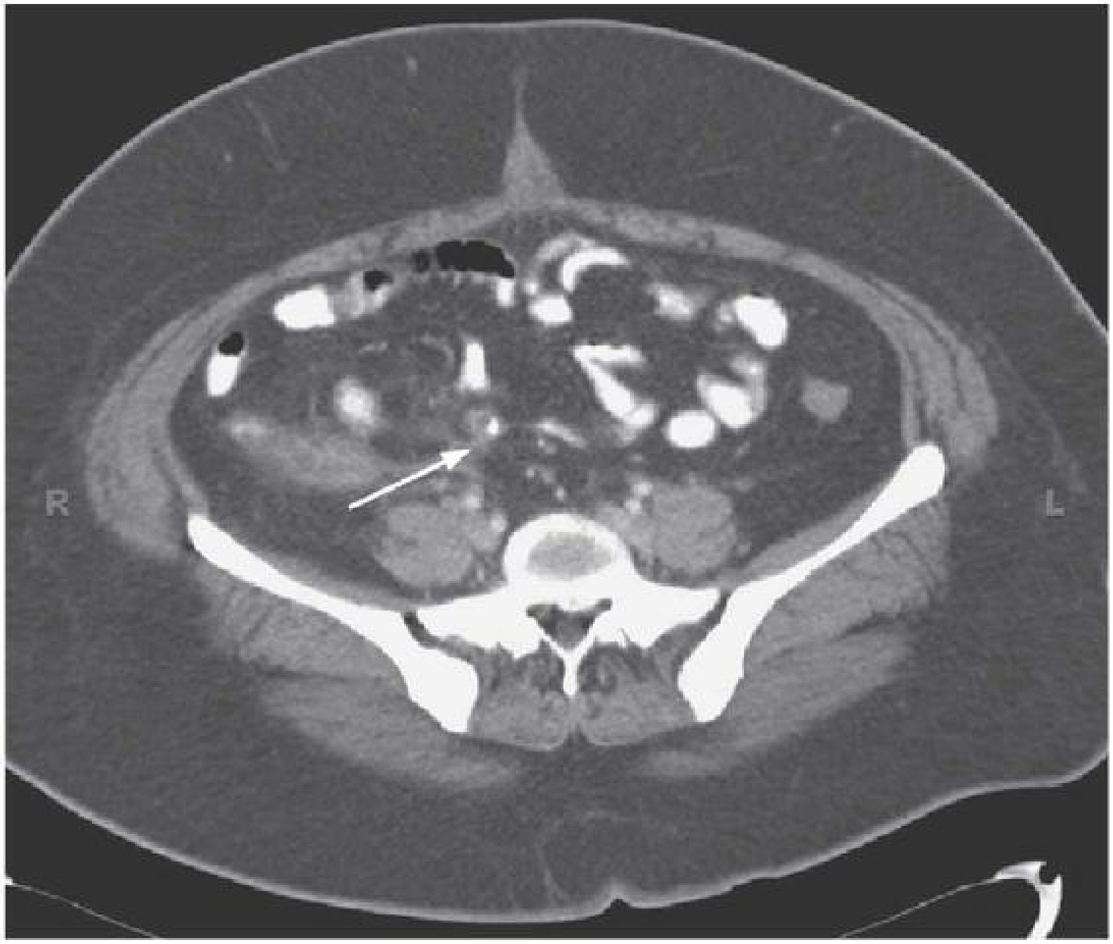

FIGURA 356.4 Fecalito apendicular (*seta*).

POPULAÇÕES DE PACIENTES ESPECIAIS

A apendicite é a emergência cirúrgica geral extrauterina mais observada durante a gestação. Os sintomas iniciais de apendicite, como náuseas e anorexia, podem não ser valorizados. O diagnóstico de apendicite em gestantes pode ser especialmente difícil, pois, à medida que o útero aumenta de tamanho, ele pode empurrar o apêndice mais para cima no flanco direito ou até o quadrante superior direito, e o útero gravídico pode obscurecer os achados físicos típicos. A ultrassonografia pode facilitar o diagnóstico precoce. Há necessidade de um alto índice de suspeição devido aos efeitos de uma apendicite não reconhecida e não tratada sobre o feto. Por exemplo, a taxa de mortalidade fetal é quatro vezes maior (de 5 para 20%) em pacientes com perfuração.

Os pacientes imunocomprometidos podem apresentar apenas dor leve, podendo ter muitas outras doenças no diagnóstico diferencial, como infecções atípicas por micobactérias, citomegalovírus ou outros fungos. A enterocolite é uma preocupação e pode estar presente em pacientes com dor abdominal, febre e neutropenia devido a quimioterapia. A TC pode ser muito útil, embora seja importante não retardar a intervenção cirúrgica para a realização de exames em pacientes com suspeita de apendicite.

TRATAMENTO APENDICITE AGUDA

Na ausência de contraindicações, um paciente com história clínica e exame físico fortemente sugestivos e com achados laboratoriais que sustentem o diagnóstico deve ser submetido com urgência à apendicectomia. Nessa situação, não há necessidade de exames de imagem. Em pacientes cuja avaliação é sugestiva, mas não convincente, é apropriado realizar exames de imagem e outros estudos. A ultrassonografia pélvica está indicada nas mulheres em idade fértil. Depois disso, a TC pode indicar acuradamente a presença de apendicite ou outros processos intra-abdominais que necessitem de intervenção. Sempre que houver dúvidas quanto ao diagnóstico, é prudente observar o paciente e repetir o exame abdominal em 6 a 8 horas. Qualquer evidência de progressão é uma indicação para a cirurgia. Podem ser administrados narcóticos para pacientes com desconforto intenso, sobretudo se o primeiro exame abdominal estiver completo antes da administração do fármaco.

Todos os pacientes devem ser completamente preparados para a cirurgia, corrigindo-se qualquer anormalidade de líquidos e eletrólitos. Tanto a apendicectomia laparoscópica quanto a aberta são opções satisfatórias para pacientes com apendicite não complicada. O manejo dos pacientes que se apresentam com uma massa representando um flegmão ou abscesso pode ser mais difícil. Tais pacientes devem ser tratados com antibióticos de amplo espectro, drenagem se o abscesso tiver mais de 3 cm de diâmetro e líquidos parenterais e repouso intestinal se parecerem responder ao manejo conservador. O apêndice pode ser removido com mais segurança 6 a 12 semanas mais tarde após a diminuição da inflamação.

A apendicectomia laparoscópica é agora responsável por cerca de 60% de todas as apendicectomias. A apendicectomia laparoscópica está associada com menos dor perioperatória e, possivelmente, com menor permanência hospitalar e retorno mais rápido às atividades normais. Os pacientes submetidos à apendicectomia laparoscópica também parecem ter menos infecções de ferida operatória, embora o risco de formação de abscesso intra-abdominal possa ser maior. Uma abordagem laparoscópica também pode ser útil quando o diagnóstico exato está em dúvida, havendo necessidade de visualização direta e exploração do abdome. Uma abordagem laparoscópica pode também facilitar a exposição nos pacientes muito obesos. Está indicado um exame completo do abdome se o apêndice parecer normal à cirurgia, o que pode ser esperado ocorrer em 15 a 20% dos casos.

Não havendo complicações, a maioria dos pacientes pode ser liberada dentro de 24 a 40 horas da cirurgia. As complicações cirúrgicas mais comuns são febre e leucocitose. A continuação desses achados além de 5 dias deve levantar a suspeita da presença de abscesso intra-abdominal. A taxa de mortalidade da apendicite não complicada e sem perfuração é de 0,1 a 0,5%, o que se aproxima do risco da anestesia geral. A taxa de mortalidade da apendicite perfurada ou de outras doenças complicadas é muito maior, variando de 3% em geral a até 15% em idosos.

PERITONITE AGUDA

A peritonite aguda, ou inflamação do peritônio visceral e parietal, é mais comumente (mas nem sempre) de origem infecciosa, resultando de perfuração de víscera oca. Isso se chama *peritonite secundária*, em oposição à *peritonite primária ou espontânea,* quando não se pode identificar uma fonte específica intra-abdominal. Em todos os casos, a inflamação pode ser localizada ou difusa.

ETIOLOGIA

Os microrganismos infecciosos podem contaminar a cavidade peritoneal após a perfuração de uma víscera oca, por uma ferida penetrante na parede abdominal ou pela introdução de um objeto estranho, como um cateter de diálise peritoneal que se torna infectado. A peritonite secundária resulta mais comumente de perfuração do apêndice, de divertículos colônicos ou do estômago e duodeno. Ela também pode ocorrer como complicação de infarto ou encarceramento intestinal, câncer, doença inflamatória intestinal e obstrução ou volvo intestinal. As condições que podem causar peritonite bacteriana secundária e o seu mecanismo estão listadas no **Quadro 356.5**. Mais de 90% dos casos de peritonite bacteriana primária ou espontânea ocorrem em pacientes com ascite ou hipoproteinemia (<1 g/L).

QUADRO 356.5 CONDIÇÕES QUE CAUSAM PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Perfuração intestinal
- Apendicite traumática (trauma fechado ou penetrante)
- Vazamento anastomótico
- Aderência
- Diverticulite
- Iatrogênica (incluindo perfuração endoscópica)
- Ingestão de corpo estranho
- Inflamação
- Intussuscepção
- Neoplasias
- Obstrução
- Doença ulcerosa péptica
- Hérnia estrangulada
- Vascular (incluindo isquemia ou embolia)

Perfuração ou vazamento de outros órgãos
- Vazamento biliar (p. ex., após biópsia hepática)
- Colecistite
- Sangramento intraperitoneal
- Pancreatite
- Salpingite
- Ruptura traumática ou de outro tipo da bexiga urinária

Perda da integridade peritoneal
- Quimioterapia intraperitoneal Iatrogênica (p. ex., corpo estranho pós-operatório)
- Abscesso perirrenal
- Diálise peritoneal ou outros dispositivos de longa permanência
- Traumatismos

A peritonite asséptica é causada com maior frequência pela presença anormal de líquidos fisiológicos, como suco gástrico, bile, enzimas pancreáticas, sangue ou urina.

Ela também pode ser causada pelos efeitos de corpos estranhos normalmente estéreis, como esponjas e instrumentos cirúrgicos. Mais raramente, ela ocorre como complicação de doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso, porfiria e febre familiar do Mediterrâneo. A irritação química causada pelo ácido gástrico e por enzimas pancreáticas ativadas é extrema e pode haver infecção bacteriana secundária.

ACHADOS CLÍNICOS

Os sinais e sintomas cardinais de peritonite são dor abdominal aguda e geralmente intensa com defesa muscular e febre. As queixas do paciente em relação à dor dependem de sua saúde física global e de a inflamação ser difusa ou localizada. Pacientes idosos e imunocomprometidos podem não responder de maneira tão agressiva à irritação. A peritonite difusa generalizada é mais comumente reconhecida como dor abdominal difusa à palpação com defesa muscular local, rigidez e outras evidências de irritação peritoneal parietal. Os achados clínicos podem ser identificados apenas em uma região específica do abdome se o processo inflamatório intraperitoneal estiver limitado ou contido, como pode ocorrer na apendicite ou diverticulite não complicadas. Os ruídos intestinais costumam estar ausentes ou hipoativos.

A maioria dos pacientes apresenta taquicardia e sinais de depleção de volume com hipotensão. Os exames laboratoriais costumam revelar leucocitose significativa e os pacientes podem ter acidose grave. Os exames radiológicos podem mostrar dilatação intestinal e edema associado da parede intestinal. A presença de ar livre ou outra evidência de vazamento exige atenção e pode representar uma emergência cirúrgica. Em pacientes estáveis e com ascite, está indicada a paracentese diagnóstica, na qual o líquido é avaliado quanto a proteínas, lactato desidrogenase e contagem de células.

TERAPIA E PROGNÓSTICO

Apesar de as taxas de mortalidade poderem ser menores que 10% em pacientes razoavelmente saudáveis e com peritonite localizada e relativamente não complicada, as taxas de mortalidade podem ser >40% em idosos e pacientes imunocomprometidos. O tratamento bem-sucedido depende da correção de quaisquer anormalidades eletrolíticas, da restauração do volume de líquidos e da estabilização do sistema cardiovascular, de terapia antibiótica apropriada e da correção cirúrgica de qualquer anormalidade subjacente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos muito pela sabedoria e experiência do Dr. William Silen neste capítulo atualizado sobre apendicite aguda e peritonite.

SEÇÃO 2

DOENÇAS DO FÍGADO E DO TRATO BILIAR

357

Abordagem ao paciente com doença hepática

Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle

Um diagnóstico de doença hepática pode ser habitualmente estabelecido de maneira acurada por meio de uma cuidadosa anamnese, exame físico e aplicação de alguns exames laboratoriais. Em algumas circunstâncias, os exames radiológicos são úteis ou, de fato, diagnósticos. A biópsia hepática é considerada o critério-padrão na avaliação da doença hepática, sendo, porém, agora menos necessária para fazer o diagnóstico do que para a classificação e o estadiamento da doença. Este capítulo fornece uma introdução ao diagnóstico e tratamento da doença hepática, com breve revisão da estrutura e função do fígado; das principais manifestações clínicas da doença hepática; e do uso da história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exames de imagem e biópsia hepática.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO FÍGADO

O fígado é o maior órgão do corpo, pesando 1 a 1,5 kg e representando 1,5 a 2,5% da massa corporal magra. O tamanho e o formato do fígado variam e costumam ajustar-se ao formato geral do corpo – comprido e magro ou gordo e atarracado. O fígado fica localizado no quadrante superior direito do abdome, debaixo da parte inferior da caixa torácica direita, encostado ao diafragma e projetando-se por uma extensão variável no quadrante superior esquerdo. É mantido em seu local por inserções ligamentares ao diafragma, peritônio, grandes vasos e órgãos gastrintestinais superiores. O fígado recebe um duplo suprimento sanguíneo; cerca de 20% do fluxo sanguíneo consistem em sangue rico em oxigênio proveniente da artéria hepática, enquanto 80% consistem em sangue rico em nutrientes proveniente da veia porta a partir do estômago, intestinos, pâncreas e baço.

A maioria das células no fígado é constituída por hepatócitos, que representam dois terços da massa do fígado. Os demais tipos celulares são as células de Kupffer (membros do sistema reticuloendotelial), as células estreladas (células de Ito ou de armazenamento de lipídeos), as células endoteliais e dos vasos sanguíneos, as células dos ductos biliares e estruturas de suporte. Quando visualizado à microscopia óptica, o fígado parece estar organizado em lóbulos, com áreas portais na periferia e veias centrais no centro de cada lóbulo. Entretanto, do ponto de vista funcional, o fígado é organizado em ácinos, com o sangue hepático tanto arterial quanto portal penetrando no ácino a partir das áreas portais (zona 1) e, a seguir, fluindo através dos sinusoides até as veias hepáticas terminais (zona 3). Os hepatócitos intercalados constituem a zona 2. A vantagem de considerar o ácino como a unidade fisiológica do fígado é que essa perspectiva ajuda a explicar os padrões morfológicos e a zonalidade de muitas doenças vasculares e biliares que não podem ser explicadas pela organização lobular.

Os espaços-porta do fígado consistem em pequenas veias, artérias, ductos biliares e linfáticos organizados em um estroma frouxo de matriz de sustentação e pequenas quantidades de colágeno. O sangue que flui para dentro das áreas portais se distribui através dos sinusoides, passando da zona 1 para a zona 3 do ácino e drenando para as veias hepáticas terminais ("veias centrais"). A bile secretada flui na direção oposta – isto é, em um padrão de contracorrente da zona 3 para a zona 1. Os sinusoides são revestidos por células endoteliais específicas que possuem janelas proeminentes de tamanho variável, o que torna possível o fluxo livre do plasma, porém não dos elementos celulares. Por conseguinte, o plasma está em contato direto com os hepatócitos no espaço subendotelial de Disse.

Os hepatócitos possuem uma polaridade distinta. O lado basolateral do hepatócito reveste o espaço de Disse, sendo guarnecido ricamente por microvilosidades; demonstra uma atividade de endocitose e de pinocitose, com captação passiva e ativa de nutrientes, proteínas e outras moléculas. O polo apical do hepatócito forma as membranas canaliculares por meio das quais são secretados os componentes da bile. Os canalículos dos hepatócitos formam uma rede delicada, que se funde com os elementos dos dúctulos biliares próximo das áreas portais. Em geral, as células de Kupffer estão localizadas dentro do espaço vascular sinusoidal e representam o maior grupo de macrófagos fixos no organismo. As células estreladas estão localizadas no espaço de Disse, porém em geral não são proeminentes, a menos que tenham sido ativadas, quando passam a produzir colágeno e matriz. Os eritrócitos permanecem no espaço sinusoidal, enquanto o sangue flui através dos lóbulos; todavia, os leucócitos podem migrar ao longo ou ao redor das células endoteliais para dentro do espaço de Disse e, a partir daí, para as áreas portais, a partir das quais podem retornar à circulação por meio dos linfáticos.

Os hepatócitos desempenham numerosas funções vitais na manutenção da homeostase e saúde. Essas funções incluem a síntese da maioria das proteínas séricas essenciais (albumina, proteínas carreadoras, fatores da coagulação, muitos fatores hormonais e de crescimento), a produção de bile e seus carreadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolipídeos), a regulação dos nutrientes (glicose, glicogênio, lipídeos, colesterol, aminoácidos) e o metabolismo e conjugação dos compostos lipofílicos (bilirrubina, ânions, cátions, fármacos) para excreção na bile ou na urina. A mensuração de tais atividades para avaliar a função hepática é complicada pela multiplicidade e variabilidade dessas funções. As provas de "função" hepática mais usadas consistem nas determinações dos níveis séricos de bilirrubina e albumina e tempo de protrombina. O nível sérico de bilirrubina constitui uma medida da conjugação e excreção hepáticas, enquanto o nível sérico de albumina e o tempo de protrombina são medidas da síntese proteica. As anormalidades da bilirrubina, albumina e tempo de protrombina são típicas da disfunção hepática. A insuficiência hepática franca é incompatível com a vida, e as funções do fígado são complexas e diversificadas demais para que possam ser desempenhadas com eficiência por uma bomba mecânica, membrana de diálise ou combinação de hormônios, proteínas e fatores de crescimento infundidos.

DOENÇAS HEPÁTICAS

Apesar da existência de numerosas causas para as doenças hepáticas **(Quadro 357.1)**, esses distúrbios em geral se manifestam clinicamente em poucos padrões distintos e costumam ser classificados em hepatocelulares, colestáticos (obstrutivos) ou mistos. Nas *doenças hepatocelulares* (como hepatite viral ou hepatopatia alcoólica), as características da lesão hepática, inflamação e necrose predominam. Nas *doenças colestáticas* (como obstrução biliar ou maligna, cirrose biliar primária, algumas doenças do fígado induzidas por medicamentos), predominam as características de inibição do fluxo biliar. Em um padrão misto, estão presentes as características das lesões tanto hepatocelular quanto colestática (como ocorre nas formas colestáticas da hepatite viral e em muitas hepatopatias induzidas por medicamentos). O padrão da manifestação inicial e a proeminência dos sintomas podem sugerir rapidamente um diagnóstico, sobretudo quando são levados em conta os principais fatores de risco, como idade e sexo do paciente, além de história de exposição ou comportamentos de risco.

QUADRO 357.1 **DOENÇAS HEPÁTICAS**

Hiperbilirrubinemia hereditária
  Síndrome de Gilbert
  Síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II

  - Síndrome de Dubin-Johnson
  - Síndrome de Rotor
- **Hepatite viral**
  - Hepatite A
  - Hepatite B
  - Hepatite C
  - Hepatite D
  - Hepatite E
  - Outras (hepatite por vírus Epstein-Barr [mononucleose], herpes-vírus e adenovírus)
  - Hepatite criptogênica
- **Doenças hepáticas imunes e autoimunes**
  - Cirrose biliar primária
  - Hepatite autoimune
  - Colangite esclerosante
  - Síndromes de superposição
  - Doença de enxerto *versus* hospedeiro
  - Rejeição a aloenxerto
- **Doenças hepáticas genéticas**
  - Deficiência de α_1-antitripsina
  - Hemocromatose
  - Doença de Wilson
  - Colestase intra-hepática recorrente benigna
  - Colestase intra-hepática familiar progressiva, tipos I–III
  - Outras (galactosemia, tirosinemia, fibrose cística, doença de Newman-Pick, doença de Gaucher)
- **Doença hepática alcoólica**
  - Esteatose hepática aguda
  - Hepatite aguda alcoólica
  - Cirrose de Laënnec
- **Esteatose hepática não alcoólica**
  - Esteatose
  - Esteato-hepatite
- **Esteatose hepática aguda da gravidez**

- **Acometimento hepático na doença sistêmica**
  - Sarcoidose
  - Amiloidose
  - Doenças do depósito do glicogênio
  - Doença celíaca
  - Tuberculose
  - Infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare*
- **Síndromes colestáticas**
  - Colestase pós-operatória benigna
  - Icterícia da sepse
  - Icterícia induzida por nutrição parenteral total
  - Colestase da gravidez
  - Colangite e colecistite
  - Obstrução biliar extra-hepática (cálculo, estenose, câncer)
  - Atresia biliar
  - Doença de Caroli
  - Criptosporidíase
- **Doença hepática induzida por medicamentos**
  - Padrões hepatocelulares (isoniazida, paracetamol)
  - Padrões colestáticos (metiltestosterona)
  - Padrões mistos (sulfonamidas, fenitoína)
  - Esteatose microvesicular e macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
- **Lesão vascular**
  - Doença venoclusiva
  - Síndrome de Budd-Chiari

- Hepatite isquêmica
- Congestão passiva
- Trombose da veia porta
- Hiperplasia regenerativa nodular

Lesões expansivas

- Carcinoma hepatocelular
- Colangiocarcinoma
- Adenoma
- Hiperplasia nodular focal
- Tumores metastáticos
- Abscesso
- Cistos
- Hemangioma

Os sintomas iniciais típicos da doença hepática incluem icterícia, fadiga, prurido, dor no quadrante superior direito, náuseas, falta de apetite, distensão abdominal e sangramento intestinal. Entretanto, agora são diagnosticados com doença hepática pacientes sem quaisquer sintomas e cujas anormalidades foram reveladas por provas de função bioquímica do fígado realizadas como parte de exame físico de rotina ou como rastreamento para a doação de sangue ou para as finalidades de seguro ou emprego. Em razão da ampla disponibilidade de baterias de provas hepáticas, é relativamente simples demonstrar a presença de lesão hepática, bem como excluí-la em alguém com suspeita de hepatopatia.

A avaliação dos pacientes com doença do fígado deve ser dirigida para (1) estabelecer o diagnóstico etiológico, (2) estimar a gravidade (grau) da doença e (3) estabelecer o estágio da doença (estadiamento). O *diagnóstico* deve concentrar-se na categoria de doença (lesão hepatocelular, colestática ou mista), bem como no diagnóstico etiológico específico. A *graduação* refere-se à determinação da gravidade ou atividade da doença – ativa ou inativa, bem como leve, moderada ou grave. O *estadiamento* refere-se a uma estimativa do momento na evolução da história natural da doença, podendo ser de estágio inicial ou tardio, ou pré-cirrótico, cirrótico ou de estágio terminal. Este capítulo introduz conceitos importantes e gerais na avaliação de pacientes com doença hepática que ajudam a estabelecer os diagnósticos discutidos nos capítulos subsequentes.

HISTÓRIA CLÍNICA

A história clínica deve concentrar-se nos sintomas da doença hepática – sua natureza, padrões de início e progressão – e nos possíveis fatores de risco para hepatopatia. Os sintomas de doença hepática incluem sintomas gerais como fadiga, fraqueza, náuseas, apetite precário e mal-estar, assim como os sintomas hepáticos mais específicos de icterícia, urina escura, fezes claras, prurido, dor abdominal e distensão abdominal. Os sintomas também podem sugerir cirrose, doença hepática terminal ou complicações da cirrose, como hipertensão portal. Em geral, a constelação de sintomas e seus padrões de manifestação inicial, mais do que um sintoma específico, apontam para determinada etiologia.

A fadiga constitui o sintoma mais comum e mais característico de doença hepática. A fadiga é descrita, de maneira variada, como letargia, fraqueza, apatia, mal-estar, maior necessidade de sono, falta de vigor e pouca energia. A fadiga da doença hepática costuma surgir após uma atividade ou exercício e raramente está presente ou é intensa depois de um repouso adequado, ou seja, é uma fadiga "vespertina", e não "matinal". A fadiga na hepatopatia costuma ser intermitente e de intensidade variável de uma hora para outra e de um dia para outro. Em alguns pacientes, pode não estar evidente se a fadiga é causada pela doença hepática ou por outros problemas, como estresse, ansiedade, distúrbios do sono ou doença concomitante.

As náuseas ocorrem na presença de doença hepática mais grave e podem acompanhar a fadiga ou podem ser provocadas por odores de alimentos ou pela ingestão de alimentos gordurosos. Os vômitos podem ocorrer, porém apenas raramente são persistentes ou intensos. O apetite precário com perda de peso é observado comumente nas doenças hepáticas agudas, mas é raro na doença crônica, exceto na presença de cirrose em fase avançada. A diarreia é incomum na doença hepática, exceto na presença de icterícia grave, quando a ausência de ácidos biliares no intestino pode levar à esteatorreia.

O desconforto ou a dor no quadrante superior direito ("dor no fígado") ocorrem em muitas doenças hepáticas e, em geral, caracterizam-se por hipersensibilidade sobre a área hepática. A dor resulta do estiramento ou irritação da cápsula de Glisson, que circunda o fígado e é rica em terminações nervosas. A dor intensa é mais típica da doença da vesícula biliar, do abscesso hepático e da doença venoclusiva grave, mas também acompanha ocasionalmente a hepatite aguda.

O prurido ocorre na doença hepática aguda, aparecendo precocemente na icterícia obstrutiva (devido à obstrução biliar ou colestase induzida por medicamentos) e em uma fase ligeiramente mais tardia na doença hepatocelular (hepatite aguda). O prurido também ocorre nas doenças hepáticas crônicas – em geral as formas colestáticas, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante, em que constitui frequentemente o sintoma inicial, precedendo o início da icterícia. Todavia, o prurido pode ocorrer em qualquer doença hepática, sobretudo após o desenvolvimento de cirrose.

A icterícia é o sintoma mais característico da doença hepática e talvez o marcador mais confiável de sua gravidade. Os pacientes costumam relatar o escurecimento da urina antes de perceberem a icterícia das escleras. Apenas raramente a icterícia pode ser detectada com um nível de bilirrubina < 43 μmol/L (2,5 mg/dL). Com uma colestase acentuada, haverá também clareamento da cor das fezes e esteatorreia. A icterícia sem urina escura em geral indica hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) e é típica da anemia hemolítica e dos distúrbios genéticos da conjugação da bilirrubina, sendo a forma mais comum e benigna a síndrome de Gilbert, e a forma rara e grave a síndrome de Crigler-Najjar. A síndrome de Gilbert acomete até 5% da população geral; nessa condição, a icterícia é mais perceptível após o jejum e na presença de estresse.

Os principais fatores de risco para doença hepática a serem pesquisados na história clínica incluem detalhes acerca do consumo de álcool, uso de medicações (incluindo fitoterápicos, anticoncepcionais orais e medicações de venda livre), hábitos pessoais, atividade sexual, viagens, exposição a indivíduos ictéricos ou com outros fatores de alto risco, uso de drogas ilícitas injetáveis, cirurgia recente, transfusão antiga ou recente de sangue ou de hemoderivados, ocupação, exposição acidental ao sangue ou a picadas de agulha e história familiar de doença hepática.

Para determinar o risco de hepatite viral, uma história minuciosa da atividade sexual é de particular importância, devendo incluir o número de parceiros sexuais da vida inteira e, para os homens, declaração de terem feito sexo com outros homens. A exposição sexual é uma modalidade comum de propagação da hepatite B, sendo, porém, rara para a hepatite C. História familiar de hepatite, doença hepática e câncer de fígado também é importante. A transmissão da mãe para o lactente ocorre tanto com a hepatite B quanto com a C. A propagação vertical da hepatite B pode ser prevenida agora pela imunização passiva e ativa do lactente ao nascimento. A propagação vertical da hepatite C é incomum, porém não existem meios confiáveis de prevenção. A transmissão é mais comum nas mães coinfectadas pelo HIV, sendo relacionada também a trabalho de parto prolongado e difícil, ruptura precoce das membranas e monitoramento fetal interno. Uma história de uso de drogas ilícitas injetáveis, mesmo no passado remoto, é de primordial importância ao avaliar o risco para as hepatites B e C. O uso de drogas ilícitas injetáveis constitui atualmente o fator de risco isolado mais comum para hepatite C. A transmissão com sangue ou hemocomponentes não é mais um fator de risco importante para hepatite viral aguda. Todavia, as transfusões de sangue recebidas antes da introdução de imunoensaios enzimáticos sensíveis para anticorpo contra o vírus da hepatite C, em 1992, constituem um importante fator de risco para hepatite C crônica. A transfusão de sangue antes de 1986, quando foi introduzida a triagem para anticorpo contra o antígeno do core da hepatite B, também representa um fator de risco para hepatite B. As viagens para uma área do mundo em desenvolvimento, a exposição a indivíduos com icterícia e o contato com crianças pequenas em creches constituem fatores de risco para hepatite A. Tatuagem e *piercing* corporal (para hepatites B e C) e ingestão de moluscos (para hepatite A) são bastante mencionados; todavia, constituem, na realidade, tipos de exposição que muito raramente levam à aquisição de hepatite.

A hepatite E constitui uma das causas mais comuns de icterícia na Ásia e na

África, porém é incomum nos países desenvolvidos. Recentemente, foram descritos casos de hepatite E não relacionados com viagens (*autóctones*) em países desenvolvidos, inclusive nos EUA. Esses casos parecem ser devidos a cepas do vírus da hepatite E que são endêmicas em suínos e em alguns animais silvestres (genótipos 3 e 4). Embora casos ocasionais estejam associados ao consumo de carne de porco ou de caça (cervo e javali) crua ou inadequadamente cozida, a maioria dos casos de hepatite E ocorre sem exposição conhecida, predominantemente em homens idosos sem fatores de risco típicos para hepatite viral. A infecção pelo vírus da hepatite E pode tornar-se crônica em indivíduos imunossuprimidos (como receptores de transplantes, pacientes submetidos a quimioterapia ou pacientes com infecção pelo HIV), nos quais ela se manifesta com níveis anormais de enzimas séricas na ausência de marcadores da hepatite B ou C.

A história de consumo de álcool é importante ao avaliar a causa da doença hepática e planejar o tratamento bem como as recomendações. Nos EUA, por exemplo, pelo menos 70% dos adultos bebem alguma quantidade de álcool, porém a ingestão significativa dessa substância é menos comum; nos levantamentos com base populacional, apenas 5% bebem mais de duas doses por dia, com uma ingestão média de 11 a 15 g de álcool. O consumo de álcool associado à maior taxa de hepatopatia alcoólica corresponde provavelmente a mais de duas doses (22 a 30 g) por dia em mulheres e três doses (33 a 45 g) em homens. Muitos dos pacientes com cirrose alcoólica relatam ingestão diária muito mais alta e que beberam excessivamente por ≥10 anos antes do início da doença hepática. Ao avaliar o consumo de álcool, a história deverá esclarecer também se existe abuso ou dependência de álcool. O alcoolismo é habitualmente definido pelos padrões comportamentais e pelas consequências do consumo de álcool, e não pela quantidade ingerida. O *abuso* é definido por um padrão repetitivo de ingerir álcool que produz efeitos adversos sobre o estado social, familiar, ocupacional e da saúde. A *dependência* é definida pelo comportamento de procurar o álcool não obstante seus efeitos adversos. Muitos alcoólicos demonstram tanto dependência quanto abuso, sendo a primeira considerada a forma mais grave e avançada de alcoolismo. Uma abordagem clinicamente útil ao diagnóstico e dependência de abuso de álcool consiste no uso do questionário CAGE **(Quadro 357.2)**, que é recomendado em todas as anamneses clínicas.

QUADRO 357.2 **QUESTIONÁRIO CAGE**[a]

Acrônimo	Questões
C	Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? (*cut down*)
A	As pessoas o(a) aborrecem por criticarem o seu hábito de beber? (*annoyed*)
G	Já se sentiu culpado(a) ou mal com relação a seu hábito de beber? (*guilty*)
E	Já bebeu pela manhã para diminuir o nervosismo ou curar-se de uma ressaca? (*eye-opener*)

[a]Uma única resposta “sim” deve levantar a suspeita de um problema relacionado com o uso de álcool, e mais de uma resposta afirmativa constitui uma forte indicação de abuso ou dependência.

A história familiar pode ser útil ao avaliar a doença hepática. As causas familiares de doença hepática incluem doença de Wilson; hemocromatose e deficiência de α_1-antitripsina; e as doenças hepáticas pediátricas hereditárias mais comuns – isto é, colestase intra-hepática familiar, colestase intra-hepática recorrente benigna e síndrome de Alagille. O início da hepatopatia grave na infância ou adolescência, com história familiar de doença hepática ou de distúrbios neuropsiquiátricos, induz a realizar uma investigação para a possível presença da doença de Wilson. Uma história familiar de cirrose, diabetes melito ou insuficiência endócrina e o aparecimento de doença hepática na vida adulta sugerem hemocromatose e devem levar a uma investigação sobre o estado do ferro. Exames de ferro anormais em pacientes adultos justificam uma genotipagem do gene *HFE* para as mutações C282Y e H63D típicas da hemocromatose genética. Em crianças e adolescentes com sobrecarga de ferro, devem-se pesquisar outras causas não *HFE* de hemocromatose. A obtenção de uma história familiar de enfisema deve levar a uma investigação dos níveis de α_1-antitripsina e, se os valores forem baixos, para o genótipo do inibidor da protease.

EXAME FÍSICO

O exame físico raramente demonstra evidência de disfunção hepática em um paciente sem sintomas ou achados laboratoriais e, além disso, a maioria dos sinais de hepatopatia não é específica para um único diagnóstico. Assim, o exame físico serve muito mais para complementar do que para substituir a necessidade de realizar outras abordagens diagnósticas. Em muitos pacientes, o exame físico é normal, a menos que a doença seja aguda ou grave e em uma fase avançada. Todavia, o exame físico é importante, visto que pode proporcionar a primeira evidência de insuficiência hepática, hipertensão portal e descompensação hepática. Além disso, o exame físico pode revelar sinais – relacionados com fatores de risco ou com doenças ou achados associados – que apontam para um diagnóstico específico.

Os achados típicos do exame físico na doença hepática são icterícia, hepatomegalia, hipersensibilidade hepática, esplenomegalia, angiomas aracniformes, eritema palmar e escoriações. Os sinais de doença em fase avançada incluem desgaste muscular, ascite, edema, veias abdominais dilatadas, hálito hepático, asterixe, confusão mental, estupor e coma. Nos homens com cirrose, particularmente quando relacionada com o uso de álcool, podem ser observados sinais de hiperestrogenemia, como ginecomastia, atrofia testicular e perda do padrão masculino de distribuição dos pelos.

A icterícia é mais bem reconhecida pela inspeção das escleras com luz natural. Nos indivíduos de pele clara, pode ser óbvia uma coloração amarelada da pele. Nos indivíduos de pele escura, o exame da mucosa abaixo da língua pode demonstrar a icterícia. A icterícia raramente é detectável quando o nível sérico de bilirrubina é <43 μmol/L (2,5 mg/dL), mas pode continuar sendo detectável abaixo desse nível durante a recuperação da icterícia (devido à ligação da bilirrubina conjugada às proteínas e aos tecidos).

Ocorrem angiomas aracniformes e eritema palmar na doença hepática tanto aguda quanto crônica; essas manifestações podem ser particularmente proeminentes em indivíduos com cirrose, mas podem surgir em indivíduos normais e, com frequência, são observadas durante a gravidez. Os angiomas aracniformes consistem em arteríolas superficiais e tortuosas que – diferentemente das telangiectasias simples – costumam encher-se a partir do centro para a periferia. Os angiomas aracniformes só ocorrem nos braços, na face e na parte superior do tronco; podem ser pulsáteis, e a sua detecção pode ser difícil nos indivíduos de pele escura.

A hepatomegalia não é um sinal muito confiável de doença hepática, devido à variabilidade no tamanho e formato do fígado, bem como às dificuldades físicas para avaliar o tamanho do fígado por percussão e palpação. A hepatomegalia acentuada é típica da cirrose, da doença venoclusiva, de distúrbios infiltrativos, como a amiloidose, de cânceres primários ou metastáticos do fígado e da hepatite alcoólica. A avaliação cuidadosa da borda do fígado também pode demonstrar uma firmeza incomum, irregularidade da superfície ou nódulos óbvios. Talvez o achado físico mais confiável no exame do fígado seja a hipersensibilidade hepática. O desconforto com o toque ou a pressão aplicada ao fígado deve ser cuidadosamente pesquisado comparando a percussão dos quadrantes superiores direito e esquerdo.

A esplenomegalia, que ocorre em muitas condições clínicas, pode ser um achado físico sutil, porém significativo, na doença hepática. A disponibilidade de métodos de ultrassonografia para avaliação do baço possibilita a confirmação do achado físico.

Os sinais de hepatopatia avançada consistem em desgaste muscular e perda de peso, assim como hepatomegalia, surgimento fácil de equimoses, ascite e edema. A ascite é reconhecida mais facilmente pelas tentativas de identificar a macicez móvel de decúbito pela percussão minuciosa. O exame com ultrassonografia confirma o achado de ascite nos casos duvidosos. Pode ocorrer edema periférico, com ou sem ascite. Nos pacientes com doença hepática avançada, outros fatores frequentemente contribuem para a formação do edema, como hipoalbuminemia, insuficiência venosa, insuficiência cardíaca e medicações.

A insuficiência hepática é definida como a ocorrência de sinais ou sintomas de encefalopatia hepática em uma pessoa com doença hepática grave aguda ou crônica. Os primeiros sinais de encefalopatia hepática podem ser sutis e inespecíficos – mudança nos padrões de sono, na personalidade, irritabilidade e embotamento mental. Por isso, constatam-se, a seguir, confusão, desorientação, estupor e, por fim, coma. Na insuficiência hepática aguda, pode haver excitabilidade e mania. Os achados físicos incluem asterixe e tremor adejante do corpo e da língua. O *hálito hepático* refere-se ao odor amoniacal ligeiramente adocicado que pode ser observado nos pacientes com insuficiência hepática, sobretudo se houver *shunt* entre a veia porta e as veias ao redor do fígado. As outras causas de coma e de desorientação devem ser excluídas, principalmente desequilíbrios eletrolíticos, uso de sedativos e insuficiência renal ou respiratória. O aparecimento de encefalopatia hepática durante a hepatite aguda é o principal critério para fazer o diagnóstico de hepatite fulminante e indica um prognóstico sombrio. Na hepatopatia crônica, a encefalopatia costuma ser desencadeada por uma complicação clínica, como hemorragia digestiva, diurese excessiva, uremia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico, infecção, constipação intestinal ou uso de analgésicos narcóticos.

Uma mensuração útil da encefalopatia hepática é um exame minucioso do estado mental e a utilização do teste para completar um traçado, o qual consiste em ligar uma série de 25 pontos numerados o mais rapidamente possível, utilizando um lápis. A faixa normal para o teste de ligar os pontos é de 15 a 30 segundos, sendo consideravelmente maior nos pacientes com encefalopatia hepática em fase inicial. Outros testes incluem desenhar objetos abstratos ou fazer uma comparação de uma assinatura com exemplos anteriores. Os testes mais sofisticados – por exemplo, com eletrencefalografia e potenciais evocados visuais – são capazes de detectar formas leves de encefalopatia, porém raras vezes têm utilidade clínica.

Outros sinais de doença hepática avançada incluem hérnia umbilical secundária à ascite, hidrotórax, veias proeminentes no abdome e *cabeça de medusa*, uma condição que consiste em veias colaterais que se irradiam do umbigo e que resulta da recanalização da veia umbilical. Podem ocorrer alargamento da pressão do pulso e sinais de circulação hiperdinâmica em pacientes com cirrose como resultado da retenção de líquidos e sódio, maior débito cardíaco e resistência periférica reduzida. Os pacientes com cirrose e hipertensão portal de longa duração mostram-se propensos ao surgimento da síndrome hepatopulmonar, definida pela tríade de doença hepática, hipoxemia e *shunt* pulmonar arteriovenoso. A síndrome hepatopulmonar caracteriza-se por platipneia e ortodexia: falta de ar e dessaturação de oxigênio que ocorrem paradoxalmente quando o indivíduo assume uma posição ereta. A determinação da saturação de oxigênio por oximetria de pulso constitui um exame de triagem confiável para a síndrome hepatopulmonar.

Vários distúrbios e alterações da pele são comuns na doença hepática. A hiperpigmentação é típica das doenças colestáticas crônicas avançadas, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante. Nessas mesmas condições, xantelasma e xantomas tendinosos ocorrem como resultado da retenção e dos altos níveis séricos de lipídeos e colesterol. Observa-se também uma pigmentação cinza-ardósia da pele na hemocromatose, quando os níveis de ferro apresentam-se elevados por um período prolongado. A vasculite mucocutânea com púrpura palpável, particularmente nos membros inferiores, é típica da crioglobulinemia da hepatite C crônica, mas também pode ocorrer na hepatite B crônica.

Alguns sinais físicos apontam para doenças hepáticas específicas. Os anéis de Kayser-Fleischer ocorrem na doença de Wilson e consistem em um pigmento de cobre com coloração amarelo-acastanhada depositado na membrana de Descemet na periferia da córnea; esses anéis são visualizados mais facilmente pelo exame com lâmpada de fenda. A contratura de Dupuytren e o aumento de volume da parótida são sugestivos de alcoolismo crônico e de hepatopatia alcoólica. Na doença hepática metastática ou no carcinoma hepatocelular primário, os sinais de caquexia e debilidade, bem como a hepatomegalia firme e um sopro hepático, podem ser proeminentes.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA

As principais causas de doença hepática e as características diagnósticas essenciais estão delineadas no **Quadro 357.3**, e um algoritmo para a avaliação do paciente com suspeita de doença hepática é apresentado na **Figura 357.1**. Os elementos específicos do diagnóstico são abordados nos capítulos subsequentes. As causas mais comuns da doença hepática aguda são hepatite viral (particularmente as hepatites A, B e C), lesão hepática induzida por medicamentos, colangite e hepatopatia alcoólica. A biópsia do fígado não costuma ser necessária no diagnóstico e tratamento da doença hepática aguda, consistindo as exceções nas situações em que o diagnóstico continua sendo obscuro não obstante a investigação clínica e laboratorial abrangente. A biópsia de fígado pode ser útil no diagnóstico de doença hepática induzida por fármacos e na hepatite alcoólica aguda.

As causas mais comuns de hepatopatia crônica, na ordem geral de frequência, são hepatite C crônica, hepatopatia alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, hepatite B crônica, hepatite autoimune, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, hemocromatose e doença de Wilson. O vírus da hepatite E é uma causa rara de hepatite crônica, e esses casos são observados principalmente em indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes. Ainda não foram elaborados critérios diagnósticos estritos para a maioria das doenças hepáticas, porém a biópsia de fígado desempenha um importante papel no diagnóstico da hepatite autoimune, cirrose biliar primária, esteato-hepatite não alcoólica e alcoólica e doença de Wilson (com nível hepático quantitativo de cobre nesta última condição).

QUADRO 357.3 **TESTES DIAGNÓSTICOS IMPORTANTES NAS DOENÇAS HEPÁTICAS COMUNS**

Doença	**Teste diagnóstico**
Hepatite A	IgM anti-HAV
Hepatite B	
Aguda	HBsAg e IgM anti-HBc
Crônica	HBsAg e HBeAg e/ou DNA do HBV
Hepatite C	Anti-HCV e RNA do HCV
Hepatite D (delta)	HBsAg e anti-HDV
Hepatite E	IgM Anti-HEV e RNA do HEV
Hepatite autoimune	FAN ou AML, níveis IgG elevados e histologia compatível
Cirrose biliar primária	Anticorpo antimitocondrial, níveis elevados de IgM e histologia compatível
Colangite esclerosante primária	p-ANCA, colangiografia
Doença hepática induzida por medicamentos	História de ingestão de medicamentos
Doença hepática alcoólica	História de ingestão excessiva de álcool e histologia compatível
Esteato-hepatite não alcoólica	Evidência ultrassonográfica ou TC de esteatose hepática e histologia compatível
Doença por deficiência de α_1-antitripsina	Níveis reduzidos de α_1-antitripsina, fenótipo PiZZ ou PiSZ
Doença de Wilson	Ceruloplasmina sérica reduzida e cobre urinário aumentado; nível hepático elevado de cobre
Hemocromatose	Saturação de ferro e ferritina sérica elevadas; teste genético para as mutações do gene *HFE*
Câncer hepatocelular	Nível elevado de α-fetoproteína (para > 500 ng/mL); imagem de massa na ultrassonografia ou TC

Abreviações: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: vírus das hepatites A, B, C, D e E; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; anti-HBc, anticorpo do core da hepatite B (antígeno); HBeAg, antígeno e da hepatite B; FAN, fatores antinucleares; AML, anticorpo antimúsculo liso; p-ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear.

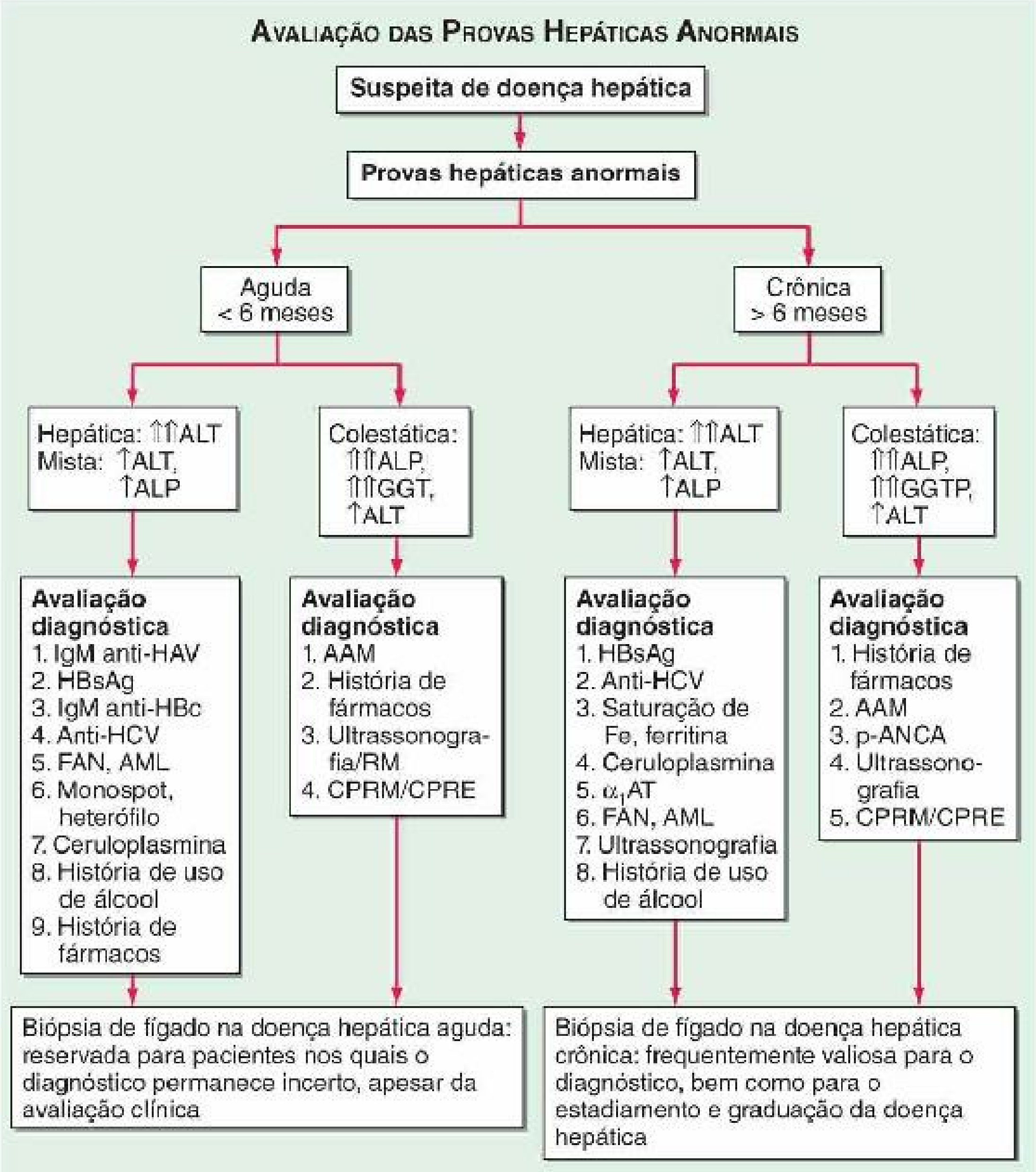
AVALIAÇÃO DAS PROVAS HEPÁTICAS ANORMAIS
Suspeita de doença hepática
Provas hepáticas anormais
Aguda
< 6 meses
Crônica
> 6 meses
Hepática: ⇈ALT
Mista: ↑ALT,
↑ALP
Colestática:
⇈ALP,
⇈GGT,
↑ALT
Hepática: ⇈ALT
Mista: ↑ALT,
↑ALP
Colestática:
⇈ALP,
⇈GGTP,
↑ALT
Avaliação diagnóstica
1. IgM anti-HAV
2. HBsAg
3. IgM anti-HBc
4. Anti-HCV
5. FAN, AML
6. Monospot, heterófilo
7. Ceruloplasmina
8. História de uso de álcool
9. História de fármacos
Avaliação diagnóstica
1. AAM
2. História de fármacos
3. Ultrassonografia/RM
4. CPRM/CPRE
Avaliação diagnóstica
1. HBsAg
2. Anti-HCV
3. Saturação de Fe, ferritina
4. Ceruloplasmina
5. α_1AT
6. FAN, AML
7. Ultrassonografia
8. História de uso de álcool
Avaliação diagnóstica
1. História de fármacos
2. AAM
3. p-ANCA
4. Ultrassonografia
5. CPRM/CPRE
Biópsia de fígado na doença hepática aguda: reservada para pacientes nos quais o diagnóstico permanece incerto, apesar da avaliação clínica
Biópsia de fígado na doença hepática crônica: frequentemente valiosa para o diagnóstico, bem como para o estadiamento e graduação da doença hepática

FIGURA 357.1 **Algoritmo para avaliação das provas hepáticas anormais.** Para pacientes com suspeita de doença hepática, uma abordagem apropriada para a avaliação consiste em provas hepáticas iniciais de rotina – por exemplo, determinação do nível sérico de bilirrubina, albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP). Esses resultados (às vezes, complementados pelo teste da gama-glutamiltranspeptidase; GGTP) estabelecerão se o padrão das anormalidades é hepático, colestático ou misto. Além disso, a duração dos sintomas ou das anormalidades mostrará se a doença é aguda ou crônica. Se a doença é aguda e se a história, os exames laboratoriais e os de imagem não revelam um diagnóstico, a biópsia do fígado é apropriada para ajudar a estabelecer o diagnóstico. Sendo a doença crônica, a biópsia do fígado poderá ser útil não apenas para fazer o diagnóstico, mas também para determinar o grau de atividade e estágio de progressão

da doença. Essa abordagem geralmente pode ser aplicada a pacientes sem imunodeficiência. Nos pacientes com infecção pelo HIV ou em receptores de transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos, a avaliação diagnóstica também deve incluir uma pesquisa de infecções oportunistas (p. ex., por adenovírus, citomegalovírus, *Coccidioides*, vírus da hepatite E) bem como para condições vasculares e imunológicas (doença venoclusiva, doença de enxerto *versus* hospedeiro). HAV, vírus da hepatite A; HCV, vírus da hepatite C; HBsAg antígeno de superfície da hepatite B; anti-HBc, anticorpo do core da hepatite B (antígeno); FAN, fator antinuclear; AML, anticorpo antimúsculo liso; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; α_1AT, α_1-antitripsina; AAM; anticorpo antimitocondrial; p-ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear.

Exames de laboratório O diagnóstico na doença hepática é grandemente facilitado pela disponibilidade de provas confiáveis e sensíveis de lesão e função hepática. Uma bateria típica de exames de sangue usados para a avaliação inicial de doença hepática inclui a determinação dos níveis séricos de alanina e aspartato aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubina sérica direta e total e albumina, bem como tempo de protrombina. Em geral, o padrão das anormalidades aponta para uma doença hepatocelular *versus* hepática colestática e ajuda a determinar se a doença é aguda ou crônica, ou se existe cirrose ou insuficiência hepática. Com base nesses resultados, poderão ser necessários outros exames com o passar do tempo. Outros exames de laboratório podem ser úteis, como gama-glutamiltranspeptidase, para definir se as elevações da fosfatase alcalina são decorrentes de doença hepática; sorologia da hepatite para definir o tipo de hepatite viral; e marcadores autoimunes para diagnosticar a cirrose biliar primária (anticorpo antimitocondrial), colangite esclerosante (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear) e hepatite autoimune (fator antinuclear, antimúsculo liso e microssômico de fígado-rins). Um esboço simples das anormalidades laboratoriais e das doenças hepáticas comuns é fornecido no **Quadro 357.3**.

O uso e a interpretação das provas de função hepática estão resumidos no Capítulo 358.

Diagnóstico por imagem Foram realizados grandes avanços nos exames de imagem hepatobiliar, embora nenhum método seja adequadamente acurado para demonstrar a presença de cirrose subjacente. Entre as muitas modalidades disponíveis para exame de imagem do fígado, a ultrassonografia, a TC e a RM são as mais utilizadas e mutuamente complementares. Em geral, a ultrassonografia e a TC são altamente sensíveis para a identificação de dilatação dos ductos biliares e constituem as opções de primeira linha para pesquisar casos de suspeita de icterícia obstrutiva. Todas as três modalidades são capazes de identificar uma esteatose hepática, que aparece como estrutura brilhante nos exames de imagem. Podem ser usadas modificações da TC e da RM para quantificar a gordura hepática, e essa informação pode ser, em última análise, valiosa no monitoramento da terapia em pacientes com esteatose hepática. A colangiopancreatografia com ressonância magnética (CPRM) e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) são os procedimentos de escolha para a visualização da árvore biliar. A CPRM apresenta várias vantagens em relação à CPRE: não há necessidade de meios de contraste nem radiação ionizante, as imagens podem ser conseguidas com maior rapidez, o exame depende muito menos do operador e não traz qualquer risco de pancreatite. A CPRM é superior à ultrassonografia e TC para a detecção de coledocolitíase, porém é menos específica. A CPRM é útil para estabelecer o diagnóstico de obstrução dos ductos biliares e das anormalidades biliares congênitas, porém a CPRE é mais valiosa para avaliar as lesões ampulares e a colangite esclerosante primária. A CPRE possibilita a realização de biópsia, visualização direta da ampola e do ducto colédoco e ultrassonografia intraductal. Proporciona também várias opções terapêuticas nos pacientes com icterícia obstrutiva, como esfincterotomia, extração dos cálculos bem como colocação de cateteres nasobiliares e de endopróteses (*stents*) biliares. O ultrassom com Doppler e a RM são utilizados para avaliar a vascularização e a hemodinâmica hepáticas, bem como para monitorar *shunts* vasculares colocados por meios cirúrgicos ou radiográficos, incluindo *shunts* portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares. A TC com multidetectores ou helicoidal e a RM com contraste constituem os procedimentos de escolha para a identificação e a avaliação de massas hepáticas, o estadiamento de tumores hepáticos e a avaliação pré-operatória. No que concerne às lesões expansivas, a sensibilidade das imagens hepáticas continua aumentando; lamentavelmente, a especificidade continua representando um problema, sendo, com frequência, necessário fazer dois e, às vezes, três exames para chegar a um diagnóstico. Recentemente, foi aprovada a elastografia por ultrassom para a determinação da rigidez hepática – proporcionando uma medida indireta de cirrose; essa técnica pode eliminar a necessidade de biópsia hepática se a única indicação for a avaliação do estágio da doença. No momento atual, a elastografia por ressonância magnética está sendo avaliada pela sua capacidade de identificar diferentes graus de fibrose hepática. Existem estudos em andamento para determinar se a elastografia hepática constitui um método apropriado de monitoração da fibrose e progressão da doença. Por fim, as técnicas radiológicas intervencionistas possibilitam a realização de biópsia de lesões solitárias, a ablação por radiofrequência e quimioembolização de lesões cancerosas, a introdução de drenos em abscessos hepáticos, a medição da pressão portal e a criação de *shunts* vasculares em pacientes com hipertensão portal. A modalidade a ser utilizada depende de vários fatores, como disponibilidade, custo e experiência do radiologista com cada técnica.

Biópsia hepática A biópsia hepática continua sendo o critério-padrão na avaliação de pacientes com doença hepática, particularmente doença hepática crônica. A biópsia de fígado é necessária para o estabelecimento do diagnóstico em situações específicas, porém é valiosa, com mais frequência, para determinar a gravidade (grau) e o estágio da lesão hepática, prever o prognóstico e monitorar a resposta ao tratamento. O tamanho da biópsia hepática é um importante determinante na sua confiabilidade; é necessário um comprimento de 1,5 a 2 cm para uma avaliação acurada de fibrose. No futuro, métodos não invasivos de avaliação da atividade da doença (baterias de exames de sangue) e da fibrose (elastografia e marcadores de fibrose) poderão substituir a biópsia hepática no estadiamento e na graduação da doença.

GRADUAÇÃO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA

A graduação refere-se a uma avaliação da gravidade ou atividade da doença hepática, se é aguda ou crônica; ativa ou inativa; e leve, moderada ou grave. A biópsia de fígado é o meio mais preciso para determinar a gravidade, sobretudo na doença hepática crônica. Os níveis séricos de aminotransferases constituem marcadores convenientes e não invasivos de atividade da doença, porém nem sempre refletem de modo confiável a gravidade da doença. Assim, níveis séricos normais de aminotransferases em pacientes com antígeno de superfície da hepatite B no soro podem indicar o estado de portador inativo ou podem refletir hepatite B crônica leve ou hepatite B com atividade flutuante da doença. Testes séricos para o antígeno e da hepatite B, bem como o DNA do vírus da hepatite B, podem ajudar a diferenciar esses padrões, porém tais marcadores também podem flutuar e sofrer modificações com o passar do tempo. De modo semelhante, na hepatite C crônica, os níveis séricos de aminotransferases podem ser normais, apesar de uma atividade moderada da doença. Finalmente, na esteato-hepatite alcoólica e na não alcoólica, os níveis de aminotransferases não são suficientemente confiáveis como reflexo da gravidade da doença. Nessas condições, a biópsia de fígado é valiosa para orientar o manejo e identificar a terapia apropriada, sobretudo se o tratamento for difícil, prolongado e dispendioso, como costuma ocorrer na hepatite viral crônica. Das várias escalas numéricas bem documentadas para a graduação da atividade da doença hepática crônica, as mais usadas são o índice de atividade histológica e a escala histológica de Ishak.

A biópsia do fígado também é o meio mais acurado para determinar o estágio da doença como precoce ou avançado, pré-cirrótico ou cirrótico. O estadiamento da doença relaciona-se, em grande parte, com doenças hepáticas crônicas, nas quais a progressão para a cirrose e a doença terminal pode ocorrer, mas pode levar anos ou décadas. As características clínicas, os testes bioquímicos e os exames de imagem do fígado são úteis para determinar o estágio, porém geralmente só se tornam anormais nos estágios médios a tardios da cirrose. Os exames não invasivos que sugerem fibrose em fase avançada consistem em ligeiras elevações da bilirrubina, prolongamento do tempo de protrombina, ligeiras reduções na albumina sérica e trombocitopenia leve (que constitui, com frequência, a primeira indicação de agravamento da fibrose). As combinações dos resultados dos exames de sangue foram utilizadas para criar modelos que permitem prever a doença hepática em fase avançada, porém não são confiáveis o suficiente para serem usadas de modo regular, servindo apenas para distinguir a doença em fase avançada da forma precoce. Recentemente, a elastografia e os testes respiratórios não invasivos utilizando compostos marcados com C^{13} foram propostos como meios de identificar os estágios iniciais da fibrose e disfunção hepática, porém a sua confiabilidade e reprodutibilidade ainda não foram comprovadas. Assim, atualmente, os estágios leves a moderados de fibrose hepática são identificáveis apenas pela biópsia do fígado. Na determinação do estágio, o grau de fibrose costuma ser utilizado como medida quantitativa. A quantidade de fibrose em geral é graduada em uma escala de 0 a 4+ (escala de Metavir) ou de 0 a 6+ (escala de Ishak). A importância do estadiamento se relaciona principalmente com o prognóstico e o tratamento adequado das complicações. Os pacientes com cirrose são candidatos a rastreamento e vigilância para varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular. Os pacientes sem fibrose avançada não precisam se submeter a esse rastreamento.

O estágio da cirrose também pode ser determinado clinicamente. Um sistema de estadiamento confiável é a classificação modificada de Child-Pugh com um sistema de escores de 5 a 15: os escores 5 e 6 representam a classe A de Child-Pugh (compatível com “cirrose compensada”), os escores 7 a 9 representam a classe B, e os escores 10 a 15, a classe C **(Quadro 357.4)**. Esse sistema de escore foi inicialmente planejado para estratificar os pacientes em grupos de risco antes de realizar uma cirurgia de descompressão portal. O escore de Child-Pugh é um preditor razoavelmente confiável de sobrevida em muitas doenças hepáticas e permite prever a probabilidade de complicações significativas da cirrose, como sangramento de varizes e peritonite bacteriana espontânea. Esse esquema de classificação foi utilizado para determinar o prognóstico na cirrose e fornecer critérios padronizados para considerar um paciente como candidato a transplante de fígado (classe B de Child-Pugh). Recentemente, o sistema de Child-Pugh foi substituído pelo sistema Model for End-Stage Liver Disease (MELD) para esta última finalidade. O escore MELD é um sistema derivado prospectivamente, desenvolvido para prever o prognóstico de pacientes com doença hepática e hipertensão portal. Esse escore é calculado a partir de três variáveis não invasivas: o tempo de protrombina expresso como razão normalizada internacional

(INR), o nível sérico de bilirrubina e a concentração sérica de creatinina *(http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98)*.

QUADRO 357.4 **CLASSIFICAÇÃO DA CIRROSE DE CHILD-PUGH**

		Pontos em relação ao escore total		
Fator	**Unidades**	**1**	**2**	**3**
Bilirrubina sérica	µmol/L	< 34	34-51	> 51
	mg/dL	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumina sérica	g/L	> 35	30-35	< 30
	g/dL	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Tempo de protrombina	Segundos prolongados	< 4	4-6	> 6
	INR[a]	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite		Nenhuma	Facilmente controlada	Pouco controlada
Encefalopatia hepática		Nenhuma	Mínima	Avançada

[a] Razão normalizada internacional.

Nota: O escore Child-Pugh é calculado somando os escores dos cinco fatores e pode variar de 5 a 15. A classe resultante de Child-Pugh pode ser A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (≥10). A ocorrência de descompensação indica cirrose com escore de Child-Pugh de ≥7 (classe B). Esse nível tem sido o critério aceito para a inclusão de um paciente na lista de transplante de fígado.

O sistema MELD proporciona um meio mais objetivo de determinar a gravidade da doença e apresenta menos variação do que o escore Child-Pugh entre diferentes centros, bem como uma faixa mais ampla de valores. É usado atualmente para estabelecer a lista de prioridades para o transplante de fígado nos EUA. Um sistema semelhante, PELD (doença hepática terminal pediátrica), baseia-se no nível de bilirrubina, INR, albumina sérica, idade e estados nutricional e é utilizado para crianças com <12 anos de idade.

Assim, a biópsia de fígado é útil não apenas para fazer o diagnóstico, mas também para determinar o tratamento da hepatopatia crônica e o prognóstico. Como a biópsia de fígado é um procedimento invasivo não desprovido de complicações, ela só deve ser realizada quando irá efetivamente contribuir para as decisões sobre o manejo e o tratamento.

PROBLEMAS INESPECÍFICOS NO MANEJO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA

Os aspectos específicos do manejo de diferentes formas de doença hepática aguda ou crônica são apresentados nos capítulos subsequentes, porém certos problemas são aplicáveis a qualquer paciente com doença hepática. Essas questões incluem aconselhamento sobre o consumo de álcool, uso de medicamentos, vacinação e vigilância para possíveis complicações da doença hepática. O álcool deve ser consumido com parcimônia ou não deve ser usado de modo algum pelos pacientes com doença hepática. A abstinência de álcool deve ser incentivada em todos os pacientes com doença hepática relacionada com o uso de álcool, nos pacientes com cirrose e naqueles que recebem terapia à base de interferon para a hepatite B ou C. Quanto às vacinações, todos os pacientes com doença hepática devem receber vacina contra hepatite A, e aqueles com fatores de risco também devem receber vacina contra hepatite B. A vacinação contra *influenza* e pneumocócica também deve ser incentivada, seguindo as recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention. Os pacientes com doença hepática devem ter muita cautela com o uso de quaisquer medicações além daquelas de maior necessidade. A hepatotoxicidade induzida por medicamentos pode simular muitas formas de doença hepática e pode acarretar exacerbações de hepatite e cirrose crônicas; deve-se suspeitar dos medicamentos em qualquer situação em que a causa da exacerbação seja desconhecida. Finalmente, deve ser levada em conta a vigilância para possíveis complicações da doença hepática crônica, como hemorragia por varizes e carcinoma hepatocelular. A cirrose justifica a realização de endoscopia alta para avaliar a presença de varizes, e o paciente deve receber terapia crônica com betabloqueadores ou ser submetido a obliteração endoscópica caso seja constatada a presença de grandes varizes. Além disso, a cirrose também justifica rastreamento e vigilância a longo prazo para o possível desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Apesar de ainda não ter sido estabelecido o esquema ideal para esse tipo de vigilância, uma abordagem apropriada é a ultrassonografia do fígado com intervalos de 6 a 12 meses.

358

Avaliação da função hepática

Daniel S. Pratt

Vários exames bioquímicos são úteis na avaliação e no manejo de pacientes com disfunção hepática. Esses exames podem ser usados para (1) identificar a presença de doença hepática, (2) distinguir os diferentes tipos de distúrbios hepáticos, (3) estimar a extensão do dano hepático conhecido e (4) acompanhar a resposta ao tratamento.

As provas hepáticas possuem seus inconvenientes. Podem ser normais nos pacientes com doença hepática grave e anormais nos pacientes com doenças que não afetam o fígado. As provas hepáticas raramente sugerem um diagnóstico específico; na verdade, sugerem uma categoria geral de doença hepática, como hepatocelular ou colestática, quando fornecem uma orientação adicional para a avaliação.

O fígado realiza milhares de funções bioquímicas, a maioria das quais não pode ser medida facilmente pelos exames de sangue. Os exames de laboratório medem apenas um número limitado dessas funções. De fato, muitos exames, como as aminotransferases ou a fosfatase alcalina, não medem de modo algum a função hepática. Na verdade, esses exames identificam a presença de dano das células hepáticas ou interferência no fluxo biliar. Por conseguinte, nenhum exame isolado possibilita ao médico avaliar de maneira acurada a capacidade funcional total do fígado.

Para aumentar tanto a sensibilidade quanto a especificidade dos exames laboratoriais na identificação de uma hepatopatia, é preferível utilizá-los na forma de uma bateria. Os exames utilizados habitualmente na prática clínica incluem a bilirrubina, as aminotransferases, a fosfatase alcalina, a albumina e o tempo de protrombina. Quando mais de um desses exames apresentar resultados anormais, ou se os resultados forem persistentemente anormais nas determinações seriadas, a probabilidade de existir uma doença hepática será alta. Quando todos os resultados dos exames são normais, a probabilidade de uma doença hepática oculta passar despercebida é baixa.

Ao avaliar pacientes com distúrbios hepáticos, é conveniente agrupar esses exames em categorias gerais, conforme delineado adiante.

EXAMES BASEADOS NAS FUNÇÕES DE DESTOXIFICAÇÃO E EXCREÇÃO

Bilirrubina sérica (Ver também **Cap. 58**.) A bilirrubina, um produto da decomposição química do anel de porfirina das proteínas que contêm heme, é encontrada no sangue em duas frações – conjugada e não conjugada. A fração não conjugada, também denominada *fração indireta*, é insolúvel na água e está acoplada à albumina no sangue. A fração da bilirrubina conjugada (direta) é hidrossolúvel, podendo, portanto, ser excretada pelos rins. Quando medidos por modificações do método original de van den Bergh, os valores normais relatados da bilirrubina sérica total situam-se entre 1 e 1,5 mg/dL, estando entre 0,2 e 0,9 mg/dL em 90% de uma população normal. Se a fração de ação direta for inferior a 15% do total, toda a bilirrubina pode ser considerada indireta. O limite superior da normalidade mais frequentemente relatado para a bilirrubina conjugada é de 0,3 mg/dL.

A elevação da fração da bilirrubina não conjugada raramente se deve a doença hepática. A elevação isolada da bilirrubina não conjugada é observada principalmente em distúrbios hemolíticos, bem como em várias condições genéticas, como as síndromes de Crigler-Najjar e de Gilbert **(Cap. 58)**. A hiperbilirrubinemia não conjugada isolada (bilirrubina elevada, porém < 15% de bilirrubina direta) deve levar a uma investigação quanto à possível presença de hemólise **(Fig. 358.1)**. Na ausência de hemólise, uma hiperbilirrubinemia não conjugada isolada em um paciente sadio quanto ao restante pode ser atribuída à síndrome de Gilbert, e nenhuma avaliação adicional será necessária.

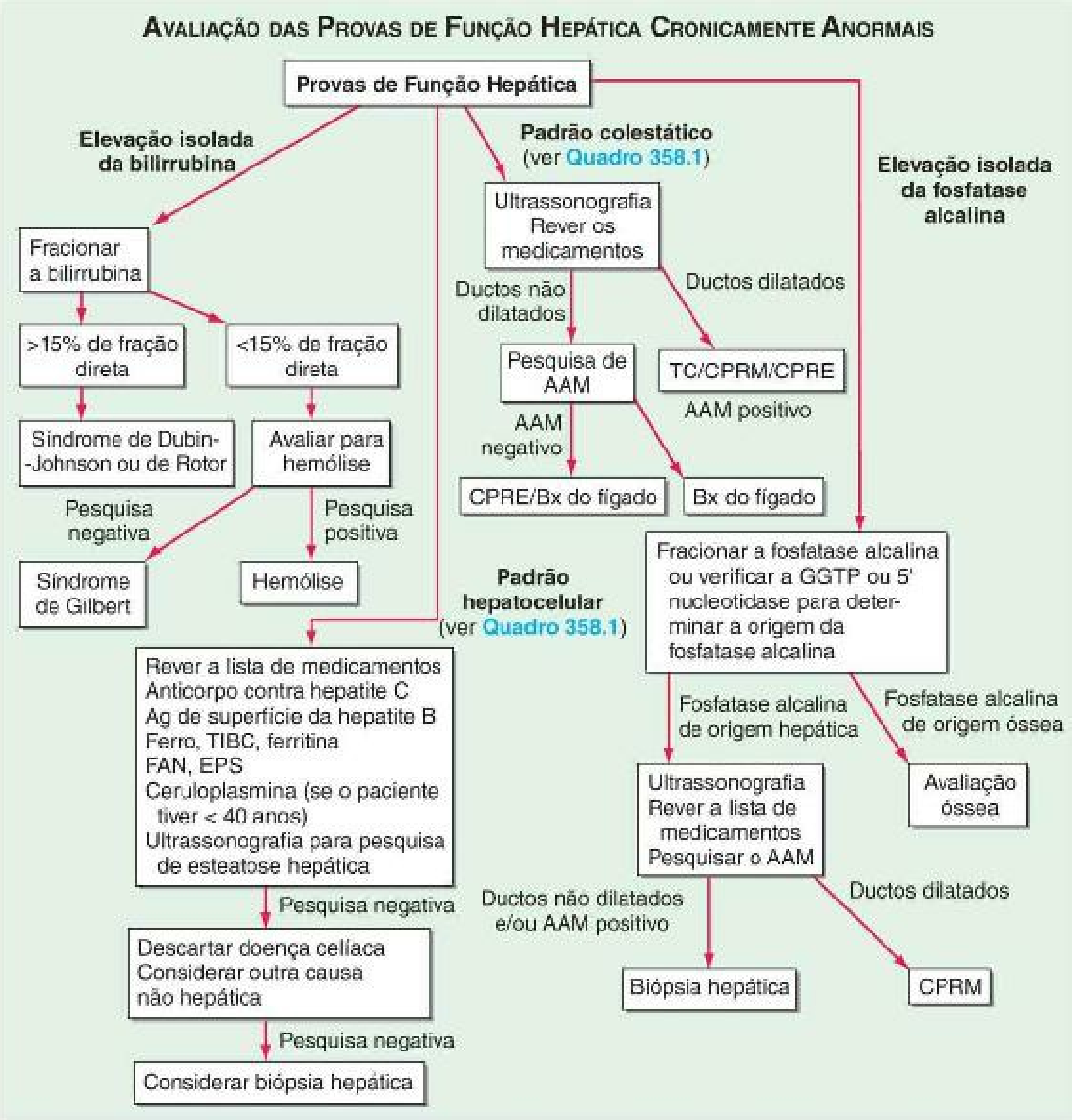
AVALIAÇÃO DAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA CRONICAMENTE ANORMAIS
Provas de Função Hepática
Elevação isolada da bilirrubina
Padrão colestático (ver Quadro 358.1)
Elevação isolada da fosfatase alcalina
Fracionar a bilirrubina
>15% de fração direta
<15% de fração direta
Síndrome de Dubin--Johnson ou de Rotor
Avaliar para hemólise
Pesquisa negativa
Pesquisa positiva
Síndrome de Gilbert
Hemólise
Ultrassonografia Rever os medicamentos
Ductos não dilatados
Ductos dilatados
Pesquisa de AAM
TC/CPRM/CPRE
AAM negativo
AAM positivo
CPRE/Bx do fígado
Bx do fígado
Padrão hepatocelular (ver Quadro 358.1)
Rever a lista de medicamentos
Anticorpo contra hepatite C
Ag de superfície da hepatite B
Ferro, TIBC, ferritina
FAN, EPS
Ceruloplasmina (se o paciente tiver < 40 anos)
Ultrassonografia para pesquisa de esteatose hepática
Pesquisa negativa
Descartar doença celíaca
Considerar outra causa não hepática
Pesquisa negativa
Considerar biópsia hepática
Fracionar a fosfatase alcalina ou verificar a GGTP ou 5' nucleotidase para determinar a origem da fosfatase alcalina
Fosfatase alcalina de origem hepática
Fosfatase alcalina de origem óssea
Ultrassonografia
Rever a lista de medicamentos
Pesquisar o AAM
Avaliação óssea
Ductos não dilatados e/ou AAM positivo
Ductos dilatados
Biópsia hepática
CPRM

FIGURA 358.1 Algoritmo para a avaliação de provas de função hepática cronicamente anormais. AAM, anticorpo antimitocondrial; FAN, fator antinuclear; Bx, biópsia; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; EPS, eletroforese das proteínas séricas; GGTP, gama-glutamiltranspeptidase; TC, tomografia computadorizada; TIBC, capacidade total de ligação do ferro.

Em contrapartida, a hiperbilirrubinemia conjugada implica quase sempre doença do fígado ou do trato biliar. A etapa que limita o ritmo no metabolismo da bilirrubina não é sua conjugação, mas sim o transporte da bilirrubina conjugada para dentro dos canalículos biliares. Assim, a elevação da fração conjugada pode ser observada em qualquer tipo de hepatopatia. Na maioria das doenças hepáticas, as frações tanto conjugada quanto não conjugada da bilirrubina tendem a estar elevadas. Exceto na presença de hiperbilirrubinemia puramente não conjugada, o fracionamento da bilirrubina raramente tem utilidade para determinar a etiologia da icterícia.

Embora o grau de elevação da bilirrubina sérica não tenha sido criticamente avaliado como marcador prognóstico, ele é importante em várias condições. Na hepatite viral, quanto mais elevado o nível sérico de bilirrubina, maior a lesão hepatocelular. A bilirrubina sérica total correlaciona-se com resultados insatisfatórios na hepatite alcoólica. Além disso, trata-se de um componente de importância crítica do escore do Model for End-Stage Liver Disease (MELD), um instrumento utilizado para estimar a sobrevida dos pacientes com doença hepática terminal e avaliar o risco cirúrgico de pacientes com cirrose. A obtenção de um valor elevado da bilirrubina sérica total em pacientes com doença hepática induzida por fármacos indica uma lesão mais grave.

Bilirrubina urinária A bilirrubina não conjugada está sempre ligada à albumina no soro e não é filtrada pelo rim. Por isso, qualquer bilirrubina encontrada na urina é representada por bilirrubina conjugada; a presença de bilirrubinúria implica a presença de doença hepática. Teoricamente, um exame de urina com fita reagente pode proporcionar a mesma informação conseguida com o fracionamento da bilirrubina sérica. Esse teste tem acurácia de quase 100%. As fenotiazinas podem acarretar uma leitura falso-positiva com o comprimido de Ictotest. Nos pacientes que estão se recuperando de icterícia, a bilirrubina urinária normaliza-se antes da bilirrubina sérica.

Amônia sanguínea A amônia é produzida no corpo durante o metabolismo normal das proteínas e pelas bactérias intestinais, principalmente as existentes no cólon. O fígado desempenha um importante papel na destoxificação da amônia por transformá-la em ureia, que é excretada pelos rins. O músculo estriado também desempenha um papel na destoxificação da amônia, visto que se combina com o ácido glutâmico para formar glutamina. Os pacientes com doença hepática em fase avançada exibem um desgaste muscular significativo, que contribui provavelmente para a hiperamonemia nesses pacientes. Alguns médicos utilizam a amônia sanguínea para identificar uma encefalopatia ou para monitorar a função de síntese hepática, porém sua utilização para essas duas indicações apresenta problemas. Existe pouca correlação entre a presença ou a gravidade da encefalopatia aguda e a elevação da amônia sanguínea, a qual pode ser útil ocasionalmente para identificar uma doença hepática oculta nos pacientes com alterações no estado mental. Há também uma correlação precária entre a amônia sanguínea e a função hepática. A amônia pode estar elevada nos pacientes com hipertensão portal grave e *shunt* do sangue portal ao redor do fígado, mesmo na presença de função hepática normal ou quase normal. Foi mostrado que níveis arteriais elevados de amônia se correlacionam com o resultado na insuficiência hepática fulminante.

Enzimas séricas O fígado contém milhares de enzimas, algumas das quais estão presentes também no soro em concentrações muito baixas. Essas enzimas não desempenham nenhuma função conhecida no soro e se comportam como outras proteínas séricas. Distribuem-se no plasma e no líquido intestinal, e possuem meias-vidas características, medidas habitualmente em dias. Sabe-se muito pouco acerca do catabolismo das enzimas séricas, porém são provavelmente depuradas pelas células no sistema reticuloendotelial. Acredita-se que a elevação de determinada atividade enzimática no soro reflete principalmente a sua taxa aumentada de entrada no soro a partir das células hepáticas lesionadas.

Os testes para o estudo das enzimas séricas podem ser agrupados em três categorias: (1) enzimas cuja elevação no soro reflete dano dos hepatócitos; (2) enzimas cuja elevação no soro reflete colestase e (3) testes enzimáticos que não se enquadram precisamente em nenhum desses padrões.

ENZIMAS QUE REFLETEM LESÃO DOS HEPATÓCITOS As aminotransferases (transaminases) constituem indicadores sensíveis de lesão das células hepáticas e são extremamente úteis para a identificação de doenças hepatocelulares agudas como a hepatite. Incluem a asparto aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). A AST é encontrada no fígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões, leucócitos e eritrócitos, em ordem decrescente de concentração. A ALT é encontrada principalmente no fígado e, portanto, constitui um indicador mais específico de lesão hepática. As aminotransferases estão presentes normalmente no soro em baixas concentrações. Tais enzimas são liberadas e lançadas no sangue em maiores quantidades quando há algum dano à membrana das células hepáticas, resultando em maior permeabilidade. Não é necessária a necrose dos hepatócitos para haver a liberação das aminotransferases, e existe uma correlação precária entre o grau de dano aos hepatócitos e o nível das aminotransferases. Por conseguinte, a elevação absoluta das aminotransferases não tem nenhum significado prognóstico nos distúrbios hepatocelulares agudos.

A faixa normal para as aminotransferases varia amplamente entre os laboratórios, porém geralmente é de 10 a 40 UI/L. A variação interlaboratorial dentro da faixa normal deve-se a motivos técnicos; não existe nenhum padrão de referência para estabelecer os limites superiores da normalidade para a ALT e a AST. Alguns especialistas recomendaram revisões dos limites normais das aminotransferases para ajuste quanto ao sexo e índice de massa corporal, enquanto outros assinalaram os custos potenciais e os benefícios incertos da implementação dessa modificação.

Qualquer tipo de lesão dos hepatócitos pode causar elevações moderadas nas aminotransferases séricas. Níveis séricos de até 300 UI/L são inespecíficos, podendo ser encontrados em qualquer tipo de distúrbio hepático. Elevações mínimas da ALT em doadores de sangue assintomáticos raramente indicam doença hepática grave. Estudos mostraram que a esteatose hepática constitui a explicação mais plausível. Elevações notáveis – isto é, aminotransferases > 1.000 UI/L – ocorrem quase exclusivamente em distúrbios associados a lesão hepatocelular extensa, como (1) hepatite viral, (2) lesão hepática isquêmica (hipotensão prolongada ou insuficiência cardíaca aguda) ou (3) lesão hepática induzida por toxinas ou por fármacos.

O padrão de elevação das aminotransferases pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. Na maioria dos distúrbios hepatocelulares agudos, a ALT é mais alta que ou é igual à AST. Embora a razão AST:ALT seja em geral de < 1 em pacientes com hepatite viral crônica e esteatose hepática não alcoólica, vários grupos assinalaram que, com o desenvolvimento da cirrose, essa razão aumenta para > 1. Uma razão AST:ALT > 2:1 é sugestiva, enquanto uma razão > 3:1 é altamente sugestiva de hepatopatia alcoólica. A AST na hepatopatia alcoólica só raramente alcança níveis > 300 UI/L, e a ALT é normal com frequência. Um baixo nível sérico de ALT resulta de deficiência de fosfato de piridoxal induzida pelo álcool.

Em geral, as aminotransferases não estão acentuadamente elevadas na icterícia obstrutiva. Observa-se uma exceção notável durante a fase aguda da obstrução biliar causada pela passagem de um cálculo biliar no ducto colédoco. Nessas circunstâncias, por um curto período as aminotransferases podem ficar entre 1.000 e 2.000 UI/L. Todavia, os níveis de aminotransferases declinam rapidamente, e as provas de função hepática evoluem rapidamente para os valores observados na colestase.

ENZIMAS QUE REFLETEM A COLESTASE As atividades de três enzimas – fosfatase alcalina, 5′-nucleotidase e gama-glutamiltranspeptidase (GGTP) – em geral s mostram elevadas na colestase. A fosfatase alcalina e a 5′-nucleotidase são encontradas dentro ou perto da membrana dos canalículos biliares dos hepatócitos, enquanto a GGTP fica localizada no retículo endoplásmico e nas células epiteliais dos ductos biliares. Refletindo sua localização mais difusa no fígado, a elevação da GGTP no soro é menos específica para a colestase do que as elevações da fosfatase alcalina ou da 5′-nucleotidase. Alguns pesquisadores aconselharam utilizar a GGTP para identificar os pacientes que não informam ter usado álcool. Em razão de sua falta de especificidade, o seu uso é questionável nessa situação.

A fosfatase alcalina sérica normal é constituída por muitas isoenzimas distintas encontradas no fígado, osso, placenta e, menos comumente, intestino delgado. Os pacientes com mais de 60 anos de idade possuem fosfatase alcalina ligeiramente elevada (1 a 1½ vez o valor normal), enquanto os indivíduos com os tipos sanguíneos O e B podem evidenciar elevação da fosfatase alcalina sérica após a ingestão de refeição gordurosa, devido ao influxo da fosfatase alcalina intestinal para dentro do sangue. Além disso, não está patologicamente elevada em crianças e adolescentes com rápido crescimento ósseo, devido à fosfatase alcalina óssea, e na fase avançada da gestação normal, devido ao influxo da fosfatase alcalina placentária.

A elevação da fosfatase alcalina proveniente do fígado não é totalmente específica da colestase, podendo uma elevação de menos de 3 vezes ser observada em quase qualquer tipo de doença hepática. As elevações da fosfatase alcalina superiores a 4 vezes o valor normal ocorrem principalmente em pacientes com distúrbios hepáticos colestáticos, doenças hepáticas infiltrativas, como câncer e amiloidose, bem como afecções dos ossos caracterizadas por uma rápida renovação óssea (p. ex., doença de Paget). Nas doenças dos ossos, a elevação é causada por maiores quantidades das isoenzimas ósseas. Nas doenças hepáticas, a elevação deve-se, quase sempre, a quantidades aumentadas da isoenzima hepática.

Se a fosfatase alcalina sérica elevada constitui o único achado anormal em uma pessoa aparentemente sadia, ou se o grau de elevação é mais alto do que o que poderia ser esperado diante da situação clínica, torna-se útil identificar a fonte das isoenzimas elevadas **(Fig. 358.1)**. Esse problema pode ser abordado de duas maneiras. A primeira delas, e a mais precisa, consiste no fracionamento da fosfatase alcalina por eletroforese. A segunda abordagem, mais bem substanciada e mais amplamente disponível, envolve a mensuração de 5′-nucleotidase ou GGTP séricas. Essas enzima raramente estão elevadas em outras condições além da doença hepática.

Na ausência de icterícia ou aminotransferases elevadas, a fosfatase alcalina elevada de origem hepática sugere com frequência, porém nem sempre, colestase em fase inicial e, ainda menos comumente, infiltração hepática por tumor ou granulomas. Outras condições que causam elevações isoladas da fosfatase alcalina incluem doença de Hodgkin, diabetes melito, hipertireoidismo, insuficiência cardíaca congestiva, amiloidose e doença inflamatória intestinal.

O nível de elevação da fosfatase alcalina sérica não ajuda a diferenciar a colestase intra-hepática da extra-hepática. Praticamente, não existem diferenças entre os valores encontrados na icterícia obstrutiva provocada por câncer, cálculo coledociano, colangite esclerosante ou estreitamento dos ductos biliares. Os valores mostram aumentos semelhantes nos pacientes com colestase intra-hepática causada por hepatite induzida por medicamentos; cirrose biliar primária; rejeição de fígado transplantado; e, raramente, esteato-hepatite induzida por álcool. Os valores também estão acentuadamente elevados nos distúrbios hepatobiliares observados em pacientes com Aids (p. ex., colangiopatia da Aids devido à infecção por citomegalovírus ou criptosporídios e tuberculose com comprometimento hepático).

EXAMES QUE MEDEM A FUNÇÃO DE BIOSSÍNTESE DO FÍGADO

Albumina sérica A albumina sérica é sintetizada exclusivamente pelos hepatócitos. A albumina sérica tem uma meia-vida longa: 18 a 20 dias, com degradação de cerca de

4% por dia. Por causa dessa renovação lenta, a albumina sérica não constitui um bom indicador da disfunção hepática aguda ou leve; são observadas alterações apenas mínimas na albumina sérica nas afecções hepáticas agudas, como hepatite viral, hepatotoxicidade relacionada com medicamentos e icterícia obstrutiva. Na hepatite, níveis de albumina < 3 g/dL devem apontar para a possibilidade de hepatopatia crônica. A hipoalbuminemia é mais comum nos distúrbios hepáticos crônicos, como cirrose, e reflete habitualmente um dano hepático acentuado e menor síntese da albumina. Uma exceção é representada pelo paciente com ascite no qual a síntese pode ser normal ou mesmo aumentada, porém cujos níveis são baixos em razão do maior volume de distribuição. Entretanto, a hipoalbuminemia não é específica da doença hepática, podendo ocorrer na desnutrição proteica de qualquer causa assim como nas enteropatias perdedoras de proteína, síndrome nefrótica e infecções crônicas associadas a aumentos prolongados nos níveis de interleucina 1 sérica e/ou fator de necrose tumoral, citocinas que inibem a síntese da albumina. A albumina sérica não deve ser medida para rastreamento nos pacientes sem suspeita de terem uma doença hepática. Um estudo geral de clínica médica em pacientes nos quais não havia indicações para determinação da albumina mostrou que, embora 12% dos pacientes tivessem resultados anormais dos exames, o achado foi de importância clínica em apenas 0,4%.

Globulinas séricas As globulinas séricas são um grupo de proteínas constituídas por γ-globulinas (imunoglobulinas) produzidas por linfócitos B, bem como globulinas α e β produzidas principalmente nos hepatócitos. As γ-globulinas mostram-se aumentadas na doença hepática crônica, como a hepatite crônica e cirrose. Na cirrose, a maior concentração sérica de γ-globulina é decorrente da maior síntese de anticorpos, alguns dos quais dirigidos contra as bactérias intestinais. Isso ocorre porque o fígado cirrótico é incapaz de eliminar os antígenos bacterianos que normalmente alcançam o fígado a partir da circulação hepática.

Os aumentos na concentração de isótipos específicos de γ-globulinas costumam ser úteis no reconhecimento de certas doenças hepáticas crônicas. Os aumentos policlonais difusos nos níveis de IgG são comuns na hepatite autoimune; aumentos de > 100% devem alertar o clínico para essa possibilidade. É comum a ocorrência de elevações dos níveis de IgM na cirrose biliar primária, enquanto ocorrem aumentos dos níveis de IgA na hepatopatia alcoólica.

FATORES DA COAGULAÇÃO

Com exceção do fator VIII, que é produzido pelas células endoteliais vasculares, os fatores da coagulação sanguínea são produzidos exclusivamente nos hepatócitos. A meia-vida sérica desses fatores é muito mais curta que a da albumina, oscilando entre 6 h para o fator VII e 5 dias para o fibrinogênio. Por causa de sua rápida renovação, a mensuração dos fatores da coagulação constitui a melhor medida aguda isolada da função da síntese hepática, além de ser útil tanto para o diagnóstico quanto para determinar o prognóstico da doença hepática aguda do parênquima. Com essa finalidade, é útil o *tempo de protrombina sérico*, que mede coletivamente os fatores II, V, VII e X. A biossíntese dos fatores II, VII, IX e X depende da vitamina K. A razão normalizada internacional (INR) é utilizada para expressar o grau de anticoagulação durante a terapia com varfarina. A INR padroniza a medida do tempo de protrombina de acordo com as características do reagente de tromboplastina empregado em determinado laboratório, que é expresso como Índice de Sensibilidade Internacional (ISI); o ISI é então utilizado para calcular a INR.

O tempo de protrombina pode estar elevado na hepatite e na cirrose, assim como nos distúrbios que resultam em deficiência de vitamina K, como a icterícia obstrutiva ou má absorção de gorduras de qualquer tipo. Um prolongamento acentuado do tempo de protrombina > 5 s acima do valor de controle e que não é corrigido pela administração parenteral de vitamina K constitui um sinal prognóstico sombrio na hepatite viral aguda, assim como em outras doenças agudas e crônicas do fígado. A INR, juntamente com a bilirrubina sérica total e a creatinina, constitui um dos componentes do escore MELD, que é utilizado como medida de descompensação hepática e para alocar órgãos para transplante de fígado.

OUTROS EXAMES DIAGNÓSTICOS

Embora os exames possam orientar o médico para uma determinada categoria de doença hepática, muitas vezes são necessários exames e procedimentos radiológicos adicionais para fazer o diagnóstico correto, como mostrado na **Figura 358.1**. Uma revisão dos exames complementares mais usados é apresentada aqui, assim como os exames não invasivos disponíveis para avaliação da fibrose hepática.

Biópsia hepática percutânea A biópsia percutânea do fígado é um procedimento seguro que pode ser realizado facilmente à cabeceira do leito com anestesia local e orientação da ultrassonografia. A biópsia do fígado tem valor comprovado nas seguintes situações: (1) doença hepatocelular de causa incerta; (2) hepatite prolongada com possibilidade de hepatite autoimune; (3) hepatomegalia inexplicável; (4) esplenomegalia inexplicável; (5) defeitos de enchimento hepático na imagem radiológica; (6) febre de origem indeterminada; e (7) estadiamento de linfoma maligno. A biópsia do fígado é mais acurada nos distúrbios que acarretam alterações difusas em todo o fígado e está sujeita a erros de amostragem nos distúrbios infiltrativos focais, como metástases hepáticas. A biópsia do fígado não deve ser o procedimento inicial no diagnóstico de colestase. A árvore biliar deve ser avaliada primeiro para sinais de obstrução. As contraindicações para a realização de biópsia hepática percutânea consistem em ascite significativa e INR prolongada. Nessas circunstâncias, a biópsia pode ser realizada por abordagem transjugular.

Exames não invasivos para a detecção de fibrose hepática Embora a biópsia hepática seja o exame-padrão para avaliação da fibrose hepática, foram desenvolvidas medidas não invasivas de fibrose hepática que se mostram promissoras. Essas medidas incluem testes de múltiplos parâmetros destinados à detecção e estadiamento do grau de fibrose hepática e técnicas de imagem. O FibroTest (comercializado nos Estados Unidos como FibroSure) é o exame mais bem avaliado dos exames de sangue de múltiplos parâmetros. O exame incorpora haptoglobina, bilirrubina, GGTP, apolipoproteína A-I e α2-macroglobulina e demonstrou ter um alto valor preditivo tanto positivo quanto negativo para o diagnóstico de fibrose avançada em pacientes com hepatite C crônica, hepatite B crônica e hepatopatia alcoólica, bem como em pacientes que recebem metotrexato para o tratamento da psoríase. A elastografia transitória (ET), comercializada como FibroScan, e a elastografia por ressonância magnética (ERM) tiveram aprovação da U.S. Food and Drug Administration para uso no manejo de pacientes com doença hepática. A ET utiliza ondas de ultrassom para medir a rigidez hepática de modo não invasivo. A ET demonstrou ser acurada para a identificação de fibrose avançada em pacientes com hepatite crônica C, cirrose biliar primária, hemocromatose, esteatose hepática não alcoólica e hepatite crônica recorrente após transplante de fígado. A ERM demonstrou ser superior à ET para o estadiamento da fibrose hepática em pacientes com uma variedade de doenças hepáticas crônicas, porém exige acesso a um aparelho de ressonância magnética.

Ultrassonografia A ultrassonografia é o primeiro exame diagnóstico a ser utilizado em pacientes cujos testes hepáticos sugerem colestase, para pesquisar a presença de árvore biliar intra-hepática ou extra-hepática dilatada, ou identificar a presença de cálculos biliares. Além disso, demonstra a presença de lesões expansivas dentro do fígado, permite ao clínico estabelecer a diferença entre massas císticas e sólidas, bem como ajuda a orientar as biópsias percutâneas. A ultrassonografia com Doppler consegue identificar a permeabilidade da veia porta, da artéria hepática e das veias hepáticas, assim como determinar a direção do fluxo sanguíneo. Trata-se do primeiro exame solicitado para pacientes com suspeita de síndrome de Budd-Chiari.

UTILIZAÇÃO DAS PROVAS HEPÁTICAS

Conforme já assinalado, a melhor maneira de aumentar a sensibilidade e a especificidade dos exames laboratoriais na identificação da doença hepática consiste em utilizar uma bateria de testes que incluem as aminotransferases, a fosfatase alcalina, a bilirrubina, a albumina e o tempo de protrombina, juntamente com a utilização criteriosa dos outros exames descritos neste capítulo. O **Quadro 358.1** mostra como os padrões das provas hepáticas podem orientar o clínico para um grupo de doenças que exigirá avaliação adicional. No entanto, é importante lembrar que nenhum conjunto isolado de provas hepáticas fornece necessariamente um diagnóstico. Com demasiada frequência, é necessário repetir essas provas em várias ocasiões, ao longo de dias a semanas, para que possa emergir um padrão diagnóstico. A **Figura 358.1** fornece um algoritmo para avaliação das provas de função hepática cronicamente anormais.

QUADRO 358.1 **PADRÕES DOS TESTES HEPÁTICOS NOS DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES**

Tipo de distúrbio	Bilirrubina	Aminotransferases	Fosfatase alcalina	Albumina	Tempo protron
Hemólise/síndrome de Gilbert	Normal até 86 μmol/L (5 mg/dL) 85% devido a frações indiretas Ausência de bilirrubina	Normal	Normal	Normal	Normal
Necrose hepatocelular aguda (hepatites viral e medicamentosa, hepatotoxinas, insuficiência cardíaca aguda)	Ambas as frações podem estar elevadas O pico acompanha geralmente as aminotransferases Bilirrubinúria	Elevadas, com frequência > 500 UI, ALT > AST	Normal até uma elevação de < 3× o valor normal	Normal	Geralme normal. > 5× ac valor de controle for corr pela vita parenter sugere u prognós sombrio
Distúrbios hepatocelulares crônicos	Ambas as frações podem estar elevadas Bilirrubinúria	Elevadas, porém em geral < 300 UI	Normal até uma elevação de < 3× o valor normal	Frequentemente diminuída	Frequen prolonga Ausênci correçã vitamina parenter
Hepatite alcoólica, cirrose	Ambas as frações podem estar elevadas Bilirrubinúria	AST:ALT > 2 sugere hepatite alcoólica ou cirrose	Normal até uma elevação de < 3× o valor normal	Frequentemente diminuída	Frequen prolonga Ausênci correçã vitamina parenter
Colestase intra e extra-hepática	Ambas as frações podem estar elevadas	Normais até elevação moderada	Elevada, frequentemente com elevação de > 4× o valor normal	Normal, a não ser que o distúrbio seja crônico	Normal Se for prolonga será cor pela vita parenter
(Icterícia obstrutiva)	Bilirrubinúria Geralmente	Raramente > 500 UI Normais a ligeira	Elevada, frequentemente com	Normal	Normal

Doenças infiltrativas (tumor, granulomas); obstrução parcial dos ductos biliares	normal	elevação	elevação de > 4× o valor normal Fracionar ou confirmar a origem hepática com 5′-nucleotidase ou gama-glutamiltranspeptidase

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Os exames e princípios apresentados neste capítulo são aplicáveis no mundo inteiro. As causas das anormalidades das provas hepáticas variam de acordo com a região. Nos países em desenvolvimento, as doenças infecciosas constituem mais comumente a etiologia dos exames séricos anormais, em comparação com os países desenvolvidos.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo representa uma versão revisada de um capítulo de edições anteriores do Harrison, em que Marshall M. Kaplan foi coautor.

359

Hiperbilirrubinemias

Allan W. Wolkoff

METABOLISMO DA BILIRRUBINA

Os detalhes do metabolismo da bilirrubina são apresentados no **Capítulo 58**. Entretanto, as hiperbilirrubinemias são mais facilmente compreendidas em termos de alterações dos aspectos específicos do metabolismo e do transporte da bilirrubina, revistos aqui de modo resumido conforme ilustrado na **Figura 359.1**.

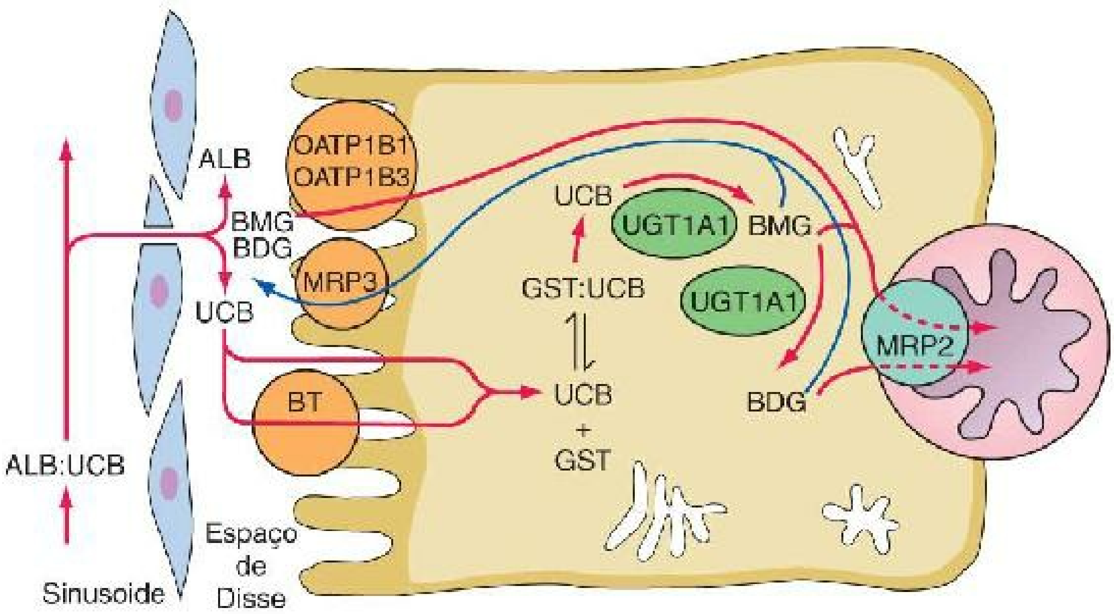

FIGURA 359.1 **Transporte hepatocelular da bilirrubina.** A bilirrubina ligada à albumina no sangue sinusoidal passa pelas janelas da célula endotelial para alcançar a superfície do hepatócito, penetrando na célula por meio de processos de difusão facilitada e simples. Dentro da célula, está ligada às glutationa-S-transferases e é conjugada pela bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase (UGT1A1) a mono e diglicuronídeos, que são transportados ativamente através da membrana canalicular e lançados na bile. Além dessa excreção direta de glicuronídeos de bilirrubina, uma parte é transportada na circulação-porta pela MRP3 e está sujeita a recaptação no hepatócito pela OATP1B1 e OATP1B3. ALB, albumina; BDG, glicuronídeo de bilirrubina; BMG, monoglicuronídeo de bilirrubina; BT, transportador proposto de bilirrubina; GST, glutationa-S-transferase; MRP2 e MRP3, proteínas associadas à resistência a múltiplos

fármacos 2 e 3; OATP1B1 e OATP1B3, proteínas transportadoras de ânions orgânicos 1B1 e 1B3; UCB, bilirrubina não conjugada; UGT1A1, bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase.

A bilirrubina é o produto final da degradação do heme. Cerca de 70 a 90% da bilirrubina derivam da degradação da hemoglobina das hemácias senescentes. A bilirrubina produzida na periferia é transportada até o fígado no plasma, onde, por causa de sua insolubilidade em soluções aquosas, é acoplada firmemente à albumina. Em circunstâncias normais, a bilirrubina é removida da circulação com rapidez e eficiência pelos hepatócitos. A transferência da bilirrubina do sangue para a bile envolve quatro etapas distintas, porém inter-relacionadas **(Fig. 359.1)**.

1. *Captação hepatocelular:* a captação da bilirrubina pelo hepatócito adota uma cinética mediada por carreador. Apesar de já terem sido propostos numerosos candidatos ao transporte da bilirrubina, o transportador real continua sendo desconhecido.
2. *Ligação intracelular:* no interior do hepatócito, a bilirrubina é mantida em solução pela ligação, como ligante sem substrato, a várias das glutationa-S-transferases, antes denominadas ligandinas.
3. *Conjugação:* a bilirrubina é conjugada com um ou dois fragmentos de ácido glicurônico por uma UDP-glicuronosiltransferase para formar mono e diglicuronídeo de bilirrubina, respectivamente. A conjugação rompe a ligação interna de hidrogênio que limita a solubilidade aquosa da bilirrubina, e os conjugados de glicuronídeo resultantes são altamente solúveis na água. A conjugação é indispensável para que possa ocorrer a excreção da bilirrubina através da membrana dos canalículos biliares e sua penetração na bile. As UDP-glicuronosiltransferases foram classificadas em famílias gênicas com base no grau de homologia entre os mRNA das várias isoformas. As que conjugam a bilirrubina e alguns outros substratos foram designadas como família *UGT1*. São expressas a partir de um único complexo gênico pelo uso alternativo do promotor. Esse complexo gênico contém múltiplos primeiros éxons específicos para cada substrato, designados A1, A2, etc. **(Fig. 359.2)**, cada um com seu próprio promotor, e codificando a metade aminoterminal de uma isoforma específica. Além disso, existem quatro éxons comuns (éxons 2-5) que codificam a metade carboxilaterminal compartilhada de todas as isoformas de *UGT1*. Os vários primeiros éxons codificam os locais de ligação específicos do substrato aglicona para cada isoforma, enquanto os éxons compartilhados codificam o local de ligação para o doador de açúcar UDP-ácido glicurônico, e o domínio transmembrana. O éxon A1 e os quatro éxons comuns compõem coletivamente o gene *UGT1A1* **(Fig. 359.2)** e

codificam a enzima fisiologicamente importante bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase (UGT1A1). Um corolário funcional da organização do gene *UGT1* estabelece que uma mutação em um dos primeiros éxons afeta apenas uma única isoforma da enzima. Em contrapartida, uma mutação nos éxons 2-5 altera todas as isoformas codificadas pelo complexo gênico *UGT1*.

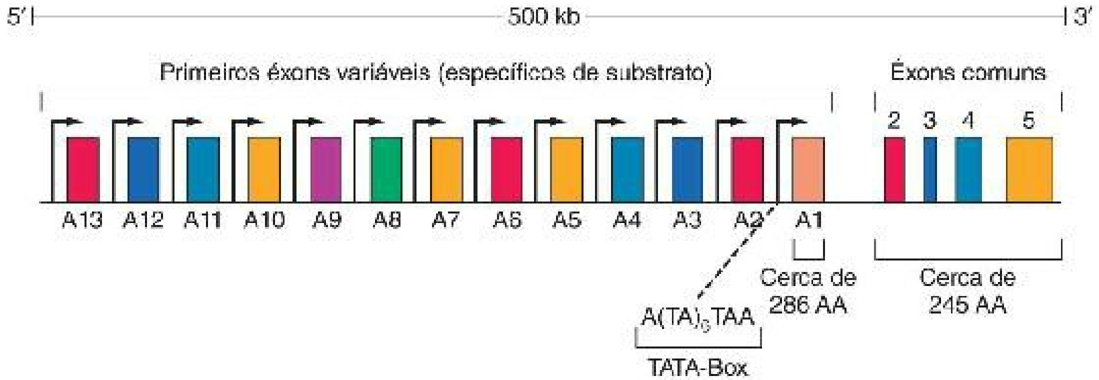

FIGURA 359.2 Organização estrutural do complexo gênico *UGT1* humano. Este grande complexo no cromossomo 2 contém pelo menos 13 primeiros éxons específicos de cada substrato (A1, A2, etc.). Como quatro deles são pseudogenes, expressam-se nove isoformas de UGT1 com diferentes especificidades de substrato. Cada éxon 1 possui seu próprio promotor e codifica o aminoterminal substrato-específico com aproximadamente 286 aminoácidos das várias isoformas codificadas por *UGT1*, e os éxons comuns 2-5 que codificam os 245 aminoácidos de carboxilaterminal comuns a todas as isoformas. Os mRNA para isoformas específicas são reunidos pelo *splicing* de um primeiro éxon em particular, como o éxon específico da bilirrubina A1 para os éxons 2 a 5. A mensagem resultante codifica uma enzima completa, neste caso em particular a bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase (UGT1A1). As mutações em um primeiro éxon afetam apenas uma única isoforma. Aquelas nos éxons 2 a 5 afetam todas as enzimas codificadas pelo complexo UGT1. TATA-Box, seis repetições dos pares de bases TA.

4. *Excreção biliar:* até recentemente, acreditava-se que os mono e diglicuronídeos de bilirrubina eram excretados diretamente através da membrana plasmática canalicular para dentro do canalículo biliar por um processo de transporte dependente de ATP, mediado por uma proteína de membrana canalicular, denominada *proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 2* (MRP2). A ocorrência de mutações de MRP2 resulta na síndrome de Dubin-Johnson (ver adiante). Todavia, estudos realizados em pacientes com síndrome de Rotor (ver adiante) indicam que, após a sua formação, parte dos glicuronídeos é transportada na circulação-porta por uma proteína de membrana sinusoidal, denominada *proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 3* (MRP3) e sujeita à recaptação no

hepatócito pelos transportadores de captação da membrana sinusoidal, a *proteína transportadora de ânions orgânicos 1B1* (OATP1B1) e OATP1B3.

ASPECTOS EXTRA-HEPÁTICOS DO PROCESSAMENTO DA BILIRRUBINA

Bilirrubina no intestino Após a secreção na bile, a bilirrubina conjugada alcança o duodeno e desce pelo trato gastrintestinal sem reabsorção pela mucosa intestinal. Uma fração apreciável é convertida, pelo metabolismo bacteriano no intestino, no composto hidrossolúvel incolor urobilinogênio. O urobilinogênio passa pelo ciclo êntero-hepático. O urobilinogênio não captado pelo fígado alcança a circulação sistêmica, a partir da qual uma parte é eliminada pelos rins. Em geral, a bilirrubina não conjugada não alcança o intestino, exceto nos recém-nascidos ou, por meio de vias alternativas ainda precariamente definidas, na presença de hiperbilirrubinemia não conjugada grave (p. ex., síndrome de Crigler-Najjar tipo I [CN-I]). A bilirrubina não conjugada que alcança o intestino é reabsorvida em parte, intensificando qualquer hiperbilirrubinemia subjacente. Relatos recentes sugerem que a administração oral de fosfato de cálcio, com ou sem o inibidor da lipase orlistate, pode ser um meio eficiente de interromper o ciclo êntero-hepático da bilirrubina para reduzir os níveis séricos de bilirrubina nesta situação. Embora a administração de orlistate durante 4 a 6 semanas a pacientes com síndrome de Crigler-Najjar tenha sido associada a uma diminuição de 10 a 20% nos níveis séricos de bilirrubina em 7 desses pacientes, o custo e os efeitos colaterais (i.e., diarreia) podem anular o pequeno benefício obtido com esse tratamento.

Excreção renal dos conjugados de bilirrubina A bilirrubina não conjugada não é excretada na urina, pois se encontra ligada muito firmemente à albumina para que possa ocorrer uma filtração glomerular efetiva, além de não existir qualquer mecanismo tubular para sua secreção renal. Em contrapartida, os conjugados de bilirrubina são filtrados prontamente no glomérulo e podem aparecer na urina nos distúrbios caracterizados por maior quantidade de conjugados de bilirrubina na circulação.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA QUE LEVAM À HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA

PRODUÇÃO AUMENTADA DE BILIRRUBINA

Hemólise A maior destruição de eritrócitos resulta em maior renovação de bilirrubina assim como em hiperbilirrubinemia não conjugada; em geral, a hiperbilirrubinemia é moderada na presença de função hepática normal. Em particular, somente a medula óssea é capaz de um aumento sustentado de 8 vezes na produção de eritrócitos em resposta a um estresse hemolítico. Por isso, apenas a hemólise não pode resultar em hiperbilirrubinemia sustentada, superior a cerca de 68 μmol/L (4 mg/dL). Valores mais altos implicam disfunção hepática concomitante. Quando a hemólise constitui a única anormalidade em um indivíduo no restante sadio, o resultado é uma hiperbilirrubinemia puramente não conjugada, sendo a fração de reação direta, quando medida em laboratório clínico típico, ≤15% da bilirrubina sérica total. Na presença de doença sistêmica, que pode incluir certo grau de disfunção hepática, a hemólise pode produzir um componente de hiperbilirrubinemia conjugada além de elevada concentração de bilirrubina não conjugada. A hemólise prolongada pode resultar na precipitação dos sais de bilirrubina dentro da vesícula biliar ou árvore biliar, resultando na formação de cálculos biliares nos quais a bilirrubina, em vez do colesterol, representa o principal componente. Esses cálculos pigmentares podem resultar em colecistite aguda ou crônica, obstrução biliar ou qualquer outra consequência da doença calculosa no trato biliar.

Eritropoiese ineficaz Durante a maturação das células eritroides, pequenas quantidades de hemoglobina podem ser perdidas por ocasião da extrusão nuclear, e uma pequena fração das células eritroides em desenvolvimento será destruída dentro da medula óssea. Tais processos são responsáveis normalmente por pequena proporção da bilirrubina que acaba sendo produzida. Em vários distúrbios, incluindo talassemia *major*, anemias megaloblásticas causadas pela deficiência de folato ou de vitamina B_{12}, porfiria eritropoiética congênita, intoxicação por chumbo e várias anemias diseritropoiéticas congênitas e adquiridas, a fração da produção total de bilirrubina derivada da eritropoiese ineficaz está aumentada, alcançando até 70% do total. Isso pode ser suficiente para produzir graus modestos de hiperbilirrubinemia não conjugada.

Outros A degradação da hemoglobina dos acúmulos extravasculares de eritrócitos, como aqueles observados em infartos teciduais maciços ou grandes hematomas, pode levar transitoriamente ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia não conjugada.

DEPURAÇÃO HEPÁTICA DIMINUÍDA DA BILIRRUBINA

Menor captação hepática Acredita-se que a menor captação hepática de bilirrubina contribua para a hiperbilirrubinemia não conjugada da síndrome de Gilbert (SG), apesar de ainda não ter sido esclarecida a base molecular desse achado (ver adiante). Foi relatado que vários fármacos, incluindo o ácido flavaspídico, a novobiocina e a rifampicina, bem como vários agentes de contraste colecistográficos, inibem a captação da bilirrubina. A hiperbilirrubinemia não conjugada resultante regride com a interrupção do medicamento.

Comprometimento da conjugação • ***ICTERÍCIA NEONATAL FISIOLÓGICA*** A bilirrubina produzida pelo feto é depurada pela placenta e eliminada pelo fígado materno. Imediatamente após o nascimento, o fígado neonatal terá que assumir a responsabilidade pela depuração e excreção da bilirrubina. No entanto, muitos processos fisiológicos hepáticos ainda carecem de um desenvolvimento completo por ocasião do nascimento. Os níveis de UGT1A1 estão baixos, e as vias excretórias alternativas permitem a passagem da bilirrubina não conjugada para dentro do trato gastrintestinal. Levando em conta que ainda não ocorreu o desenvolvimento apropriado da flora que transforma a bilirrubina em urobilinogênio, instala-se um ciclo de circulação êntero-hepática da bilirrubina não conjugada. Como consequência, a maioria dos recém-nascidos desenvolve hiperbilirrubinemia não conjugada leve entre os dias 2 e 5 após o nascimento. Os níveis máximos são < 85 a 170 μmol/L (5 a 10 mg/dL) e declinam para concentrações adultas normais em duas semanas, à medida que amadurecem os mecanismos necessários à eliminação da bilirrubina. A prematuridade, com frequência associada a uma imaturidade mais profunda da função hepática, e a hemólise podem resultar em níveis mais altos de hiperbilirrubinemia não conjugada. Uma elevação rápida na concentração de bilirrubina não conjugada ou níveis absolutos > 340 μmol/L (20 mg/dL) impõem ao lactente maior risco de ter encefalopatia induzida pela bilirrubina ou *kernicterus*. Nessas circunstâncias, a bilirrubina atravessa a barreira hematencefálica imatura e sofre precipitação nos núcleos da base, bem como em outras áreas do cérebro. As consequências variam de déficits neurológicos apreciáveis até a morte. As opções terapêuticas consistem em fototerapia, que transforma a bilirrubina em fotoisômeros hidrossolúveis excretados diretamente na bile, e exsanguineotransfusão. Os mecanismos canaliculares responsáveis pela excreção da bilirrubina também são imaturos por ocasião do nascimento, e a sua maturação pode ser mais lenta que a da UGT1A1, podendo resultar em hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitória, sobretudo em lactentes com hemólise.

DEFEITOS ADQUIRIDOS DA CONJUGAÇÃO Pode-se observar uma redução moderada na capacidade de conjugação da bilirrubina na hepatite ou na cirrose em fase avançada. Contudo, nessas circunstâncias, a conjugação é mais bem preservada que os outros aspectos da eliminação da bilirrubina, como a excreção canalicular. Vários medicamentos, como o pregnanediol, a novobiocina, o cloranfenicol e a gentamicina, podem produzir hiperbilirrubinemia não conjugada por inibirem a atividade de UGT1A1. A conjugação da bilirrubina pode ser inibida por certos aminoácidos presentes no leite materno, mas que inexistem no soro das mães cujos bebês exibem uma hiperbilirrubinemia neonatal excessiva (*icterícia do leite materno*). Alternativamente, pode ocorrer aumento da circulação êntero-hepática da bilirrubina nesses lactentes. Um estudo recente estabeleceu uma correlação entre o conteúdo de fator de crescimento epidérmico (EGF) do leite materno e os níveis elevados de bilirrubina nesses lactantes; entretanto, ainda não foi estabelecida uma relação de causa e efeito. A patogênese da icterícia do leite materno parece diferir daquela da hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória (síndrome Lucey-Driscoll), na qual se verifica a presença de um inibidor de UGT1A1 no soro materno.

DEFEITOS HEREDITÁRIOS NA CONJUGAÇÃO DA BILIRRUBINA

Três distúrbios familiares, caracterizados por diferentes graus de hiperbilirrubinemia não conjugada, são conhecidos há muito tempo. As características clínicas definidas de cada um deles são descritas adiante **(Quadro 359.1)**. Embora se saiba, há várias décadas, que esses distúrbios refletem diferentes graus de deficiência na capacidade de conjugar a bilirrubina, os avanços mais recentes na biologia molecular do complexo gênico *UGT1* elucidaram suas inter-relações e esclareceram aspectos previamente enigmáticos.

QUADRO 359.1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS DAS SÍNDROMES DE GILBERT E DE CRIGLER-NAJJAR

	Síndrome de Crigler-Najjar		
Aspecto	**Tipo I**	**Tipo II**	**Síndrome de Gilbert**
Bilirrubina sérica total, μmol/L (mg/dL)	310-755 (geralmente >345) (18-45 [geralmente >20])	100-430 (geralmente ≤345) (6-25 [geralmente ≤20])	Em geral ≤ 70 μmol/L (≤4 mg/dL) na ausência de jejum ou hemólise
Provas de função hepática de rotina	Normais	Normais	Normais
Resposta ao fenobarbital	Nenhuma	Bilirrubina reduzida em >25%	A bilirrubina cai para um nível normal
Kernicterus	Usual	Raro	Não
Histologia hepática	Normal	Normal	Em geral normal; pigmento lipofuscina aumentado em alguns casos
Características da bile			
Cor	Pálida ou incolor	Pigmentada	Coloração escura normal
Frações de bilirrubina	>90% não conjugada	Maior fração (média: 57%) de monoconjugados	Principalmente biconjugados, porém monoconjugados aumentados (média: 23%)
Atividade de bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase	Ausente; traços em alguns pacientes	Acentuadamente reduzida: 0-10% do normal	Reduzida: 10-33% do normal
Herança (todos os casos são autossômicos)	Recessiva	Predominantemente recessiva	Mutação do promotor: recessiva Mutações *missense*: 7 de 8 dominantes; 1 relato como recessivo

Síndrome de Crigler-Najjar, tipo I A síndrome de CN-I caracteriza-se por impressionante hiperbilirrubinemia não conjugada de aproximadamente 340 a 765 μmol/L (20 a 45 mg/dL) que se manifesta no período neonatal e persiste por toda a vida. Outros testes bioquímicos hepáticos convencionais, como os níveis séricos de aminotransferases e de fosfatase alcalina, são normais, não havendo qualquer evidência de hemólise. A histologia hepática também é essencialmente normal, com exceção da presença ocasional de tampões biliares dentro dos canalículos. Os glicuronídeos da bilirrubina estão praticamente ausentes da bile, e não há qualquer expressão constitutiva identificável de atividade da UGT1A1 no tecido hepático. A atividade da UGT1A1 e a concentração sérica de bilirrubina não respondem à administração de fenobarbital ou outros indutores enzimáticos. Na ausência de conjugação, a bilirrubina não conjugada acumula-se no plasma, a partir do qual é eliminada de forma muito lenta por vias alternativas que incluem a passagem direta para a bile e o intestino delgado. Essas vias são responsáveis pelas pequenas quantidades de urobilinogênio encontradas nas fezes. Nenhuma bilirrubina é encontrada na urina. Descrito pela primeira vez em 1952, o distúrbio é raro (prevalência estimada de 0,6 a 1,0 por milhão). Muitos pacientes pertencem a comunidades geográfica ou socialmente isoladas, nas quais a consanguinidade é comum, e as análises genealógicas mostram um padrão de herança autossômica recessivo. A maioria dos pacientes (tipo IA) exibe defeitos na conjugação dos glicuronídeos de amplo espectro de substratos além da bilirrubina, incluindo vários medicamentos e outros xenobióticos. Esses indivíduos possuem mutações em um dos éxons comuns (2-5) do gene *UGT1* **(Fig. 359.2)**. Em um subgrupo menor (tipo IB), o defeito limita-se essencialmente à conjugação da bilirrubina, e a mutação causal fica no éxon específico da bilirrubina A1. A glicuronidação do estrogênio é mediada por UGT1A1 e está deficiente em todos os pacientes com CN-I. Foram identificadas mais de 30 lesões genéticas diferentes de *UGT1A1* responsáveis pela CN-I, incluindo deleções, inserções, alterações nos locais doadores e receptores de junção (*splice*) de íntrons, salto de éxons e mutações pontuais que introduzem códons de interrupção prematura ou que alteram aminoácidos de importância crítica. Sua característica comum é que todos codificam proteínas com ausência ou, no máximo, traços de atividade enzimática da bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase.

Antes da disponibilidade da fototerapia, a maioria dos pacientes com CN-I morria devido à encefalopatia induzida por bilirrubina (*kernicterus*) na lactância ou no início da infância. Uns poucos viviam até alcançar o início da vida adulta sem qualquer dano neurológico óbvio, apesar de os testes mais sutis indicarem habitualmente um dano cerebral leve, porém progressivo. Na ausência de transplante hepático, a morte ocorria em razão da encefalopatia decorrente da hiperbilirrubinemia, que acompanhava com frequência um estado febril inespecífico. Embora o transplante isolado de hepatócitos tenha sido usado em um pequeno número de casos de CN-I, o transplante de fígado precoce **(Cap. 368)** continua sendo a melhor esperança para prevenir a ocorrência de lesão cerebral e a morte.

Síndrome de Crigler-Najjar, tipo II (CN-II) Esta condição foi reconhecida como entidade distinta em 1962 e caracteriza-se por intensa bilirrubinemia não conjugada na ausência de anormalidades em outros testes bioquímicos hepáticos convencionais, histologia hepática ou hemólise. Difere da CN-I em vários aspectos específicos **(Quadro 359.1)**: (1) apesar de existir considerável superposição, as concentrações médias de bilirrubina são mais baixas na CN-II; (2) como consequência, a CN-II só raramente está associada ao *kernicterus*; (3) a bile apresenta-se fortemente corada, e existem glicuronídeos de bilirrubina com acentuado aumento característico na proporção de monoglicuronídeos; (4) os níveis de UGT1A1 no fígado são normalmente baixos (em geral ≤ 10% do normal), mas podem ser indetectáveis em testes de menor sensibilidade, mais antigos; (5) apesar de ser identificada em geral na lactância, em alguns casos a hiperbilirrubinemia só era reconhecida nos períodos subsequentes da vida e, em um caso, aos 34 anos de idade. Como acontece com a CN-I, a maioria dos casos de CN-II exibe anormalidades na conjugação de outros compostos, como salicilamida e mentol, porém em alguns casos o defeito parece limitar-se à bilirrubina. A redução nas concentrações séricas de bilirrubina > 25% em resposta aos indutores enzimáticos, como o fenobarbital, permite diferenciar a CN-II da CN-I, apesar de existir a possibilidade de tal resposta não ser induzida no início da primeira infância e, com frequência, não é acompanhada de indução mensurável de UGT1A1. As concentrações de bilirrubina durante a administração de fenobarbital não retornam aos níveis normais, mas permanecem entre 51 e 86 µmol/L (3 a 5 mg/dL). Apesar de a incidência de *kernicterus* na CN-II ser baixa, já ocorreram casos não apenas em lactentes, mas também em adolescentes e adultos, a maioria das vezes na vigência de enfermidade intercorrente, jejum ou algum outro fator, nos quais se constatam elevações temporárias na concentração sérica de bilirrubina até acima do valor basal e redução dos níveis séricos de albumina. Por esse motivo, a terapia com fenobarbital é bastante recomendada, e, com frequência, é suficiente uma dose única ao deitar para manter concentrações séricas de bilirrubina clinicamente seguras.

Já foram identificadas mais de 77 mutações diferentes no gene *UGT1* capazes de causar CN-I ou CN-II. Constatou-se que as mutações no sentido incorreto são mais comuns nos pacientes com CN-II do que se poderia esperar nesse fenótipo menos grave. Sua característica comum é que elas codificam uma bilirrubina-UDP-glicuronosiltransferase com atividade enzimática acentuadamente reduzida, porém detectável. O espectro de atividade enzimática residual explica o espectro da gravidade fenotípica da hiperbilirrubinemia resultante. A análise molecular estabeleceu que a grande maioria dos pacientes com CN-II consiste em homozigotos ou heterozigotos compostos para as mutações de CN-II, e que os indivíduos portadores de um alelo com mutação e de um alelo totalmente normal apresentam concentrações normais de bilirrubina.

Síndrome de Gilbert (SG) Esta síndrome caracteriza-se por ligeira hiperbilirrubinemia não conjugada, valores normais dos testes bioquímicos hepáticos padronizados e histologia hepática normal, com exceção de aumento moderado do pigmento lipofuscina em alguns pacientes. As concentrações séricas de bilirrubina na maioria das vezes são <51 μmol/L (<3 mg/dL), apesar de serem frequentes valores tanto mais altos quanto mais baixos. O espectro clínico da hiperbilirrubinemia passa gradualmente para o da CN-II com níveis séricos de bilirrubina de 86 a 136 μmol/L (5 a 8 mg/dL). Na outra extremidade da escala, a distinção entre casos leves de SG e um estado normal é, com frequência, indefinida. As concentrações de bilirrubina podem flutuar substancialmente em qualquer indivíduo, e pelo menos 25% dos pacientes exibem valores temporariamente normais durante um acompanhamento prolongado. Valores mais elevados estão associados a estresse, fadiga, uso de álcool, ingesta calórica reduzida e enfermidade intercorrente, enquanto uma ingesta calórica maior ou a administração de agentes indutores enzimáticos produzem níveis mais baixos de bilirrubina. A SG é diagnosticada com mais frequência por ocasião da puberdade ou logo após ela, ou na vida adulta durante exames de rotina que incluem análises bioquímicas de múltiplos canais. A atividade da UGT1A1 costuma estar reduzida para 10 a 35% do normal, e os pigmentos biliares demonstram um aumento característico nos monoglicuronídeos da bilirrubina. Os estudos da cinética da radiobilirrubina indicam que a depuração hepática da bilirrubina é reduzida para, em média, 33% do normal. A administração de fenobarbital normaliza tanto a concentração sérica de bilirrubina quanto sua depuração hepática; entretanto, a ausência de melhora na atividade da UGT1A1 em muitos desses casos sugere a possível coexistência de um defeito adicional. A análise compartimental dos dados da cinética da bilirrubina sugere que os pacientes com SG possuem um defeito na captação da bilirrubina, assim como em sua conjugação. Defeito(s) na captação hepática de outros ânions orgânicos que compartilham pelo menos em parte um mecanismo de captação com a bilirrubina, como sulfobromoftaleína e verde de indocianina (ICG), é(são) observado(s) em uma pequena minoria dos pacientes. O metabolismo e o transporte dos ácidos biliares, que não utilizam o mecanismo de captação da bilirrubina, são normais. A magnitude das mudanças na concentração plasmática de bilirrubina induzidas por testes provocativos, como 48 horas de jejum ou administração IV de ácido nicotínico, foi relatada como útil para distinguir os pacientes com SG dos indivíduos normais. Outros estudos contestam essa afirmação. Além disso, em bases teóricas, os resultados de tais estudos poderiam não proporcionar mais informações que as mensurações simples da concentração plasmática basal de bilirrubina. Os estudos familiares indicam que a SG e as anemias hemolíticas hereditárias, como esferocitose hereditária, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e traço da β-talassemia, classificam-se de maneira independente. Acredita-se que os relatos de hemólise em até 50% dos pacientes com SG possam refletir um melhor achado de casos, visto que os pacientes com SG e hemólise apresentam concentrações mais altas de bilirrubina e têm mais tendência a apresentar icterícia do que os pacientes com apenas um dos defeitos.

A SG é comum, muitas séries referindo prevalência de ≥8%. Há predominância nos homens em comparação com as mulheres, com relações que variam de 1,5:1 a >7:1. Contudo, essas relações podem apresentar um grande componente artificial, pois alguns homens normais possuem níveis médios mais altos de bilirrubina do que as mulheres normais, porém o diagnóstico de SG se baseia com frequência em uma comparação com as faixas normais estabelecidas em homens. A alta prevalência de SG na população geral pode explicar a frequência relatada de ligeira hiperbilirrubinemia não conjugada nos receptores de transplante de fígado. A eliminação da maioria dos xenobióticos metabolizados por glicuronidação parece estar normal na SG, o mesmo acontecendo com o metabolismo oxidativo dos medicamentos na maioria dos estudos relatados. A principal exceção é o metabolismo do agente antitumoral irinotecano (CPT-11), cujo metabólito ativo (SN-38) sofre um processo específico de glicuronidação pela bilirrubina-UDP-glicuroniltransferase. A administração de CPT-11 aos pacientes com SG resultou em várias toxicidades, como diarreia refratária e mielossupressão. Alguns relatos sugerem também a eliminação anormal de metanol, benzoato de estradiol, paracetamol, tolbutamida e rifamicina SV. Apesar de alguns desses estudos terem sido contestados e não existirem relatos de complicações clínicas decorrentes do uso de tais agentes na SG, convém ser prudente ao prescrevê-los nesta condição, cuidado a ser adotado com todos os agentes metabolizados principalmente por glicuronidação. Além disso, deve-se assinalar que os inibidores da protease do HIV, o indinavir e o atazanavir **(Cap. 226)**, podem inibir a UGT1A1, resultando em hiperbilirrubinemia que é mais pronunciada em pacientes com SG preexistente.

A maioria dos estudos genealógicos mais antigos de SG foram consistentes com uma herança autossômica dominante com expressividade variável. No entanto, os estudos do gene *UGT1* na SG indicaram ampla variedade de bases genéticas moleculares para o quadro fenotípico, assim como vários padrões diferentes de herança. Estudos realizados na Europa e nos EUA constataram que quase todos os pacientes tinham regiões de codificação normais para UGT1A1, porém eram homozigotos para a inserção de TA extra (i.e., A[TA]$_7$TAA em lugar de A[TA]$_6$TAA) na região promotora do primeiro éxon. Isso parece ser necessário, porém não o suficiente, para a expressão clínica da SG, visto que 15% dos controles normais também eram homozigotos para essa variante. Apesar de serem normais em relação a tais critérios, esses indivíduos às vezes possuíam concentrações de bilirrubina ligeiramente mais altas que o restante dos controles estudados. Os heterozigotos para essa anormalidade tinham concentrações de bilirrubina idênticas àquelas dos homozigotos para o alelo A[TA]$_6$TAA normal. A prevalência do alelo A[TA]$_7$TAA em uma população ocidental geral é de 30%, sendo

9% homozigotos. Esse percentual é ligeiramente mais alto que a prevalência de SG com base em parâmetros puramente fenotípicos. Foi sugerido que outras variáveis, como hemólise discreta ou defeito na captação de bilirrubina, poderiam estar entre os fatores que intensificam a expressão fenotípica do defeito.

A expressão fenotípica da SG decorrente exclusivamente da anormalidade do promotor A[TA] $_7$TAA é herdada como traço autossômico recessivo. Foram identificados diversos parentes com CN-II, nos quais existe também um alelo contendo uma região de codificação normal, porém com a anormalidade do promotor A[TA]$_7$TAA. Os heterozigotos com CN-II que apresentam o promotor A[TA] $_6$TAA são fenotipicamente normais, enquanto aqueles com o promotor A[TA] $_7$TAA expressam o quadro fenotípico da SG. Nessas famílias, a SG também pode resultar da homozigosidade para a anormalidade do promotor A[TA] $_7$TAA. Sete diferentes mutações *missense* no gene UGT1 que causam sabidamente SG com herança dominante foram encontradas em indivíduos japoneses. Outra paciente japonesa com ligeira hiperbilirrubinemia não conjugada era homozigota para uma mutação *missense* no éxon 5. A SG em sua família parecia ser recessiva. As mutações *missense* que causam SG não foram relatadas fora de certas populações asiáticas.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA QUE LEVAM À HIPERBILIRRUBINEMIA MISTA OU PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

Na hiperbilirrubinemia causada por hepatopatia adquirida (p. ex., hepatite aguda, cálculo coledociano), existem habitualmente elevações nas concentrações séricas da bilirrubina tanto conjugada quanto não conjugada. Embora a obstrução do trato biliar ou a lesão colestática hepatocelular possam se manifestar, em certas ocasiões, com hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, não costuma ser possível diferenciar as causas intra-hepáticas das extra-hepáticas da icterícia com base nos níveis séricos ou nas proporções relativas de bilirrubina não conjugada e conjugada. O principal motivo para determinar as quantidades de bilirrubina conjugada e não conjugada no soro consiste na diferenciação inicial dos distúrbios parenquimatosos e obstrutivos hepáticos (hiperbilirrubinemia mista conjugada e não conjugada) dos distúrbios hereditários e hemolíticos discutidos antes, que estão associados à hiperbilirrubinemia não conjugada.

DEFEITOS FAMILIARES NA FUNÇÃO EXCRETORA HEPÁTICA

Síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) Esse distúrbio benigno e relativamente raro caracteriza-se por hiperbilirrubinemia de baixo grau, predominantemente conjugado

(Quadro 359.2). As concentrações totais de bilirrubina ficam entre 34 e 85 µmol/L (2 e 5 mg/dL), porém às vezes podem situar-se na faixa normal ou alcançar níveis de até 340 a 430µmol/L (20 a 25 mg/dL), podendo flutuar extensamente em determinado paciente. O nível de hiperbilirrubinemia pode aumentar por enfermidade intercorrente, uso de contraceptivos orais e gravidez. Como a hiperbilirrubinemia deve-se à elevação predominante de bilirrubina conjugada, é característica a presença de bilirrubinúria. Além dos níveis séricos elevados de bilirrubina, os outros exames laboratoriais de rotina são normais. O exame físico costuma ser normal, com exceção da icterícia, apesar de alguns pacientes poderem ter hepatoesplenomegalia.

QUADRO 359.2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS DOS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA DOS CANALÍCULOS BILIARES

	SDJ	Rotor	CIFP1	CIRB1	CIFP2	CIRB2	C
Gene	*ABCCA*	*SLCO1B1/SLCO1B3*	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	A
Proteína	MRP2	OATP1B1/1B3	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	N
Colestase	Não	Não	Sim	Episódica	Sim	Episódica	S
GGT sérica	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑
Ácidos biliares séricos	Normais	Normais	↑↑	↑↑ durante os episódios	↑↑	↑↑ durante os episódios	↑
Características clínicas	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; função hepática normal nos demais aspectos; pigmento escuro no fígado; padrão característico de coproporfirinas urinárias	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; função hepática normal nos demais aspectos; fígado sem pigmentação anormal	Colestase grave com início na infância	Episódios recorrentes de colestase com início em qualquer idade	Colestase grave com início na infância	Episódios recorrentes de colestase com início em qualquer idade	C g i i c c f r

Abreviações: BSEP, proteína excretora de sais biliares; CIFP, colestase intra-hepática familiar progressiva; CIRB, colestase intra-hepática recorrente gama-glutamiltransferase; MRP2, proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 2; OATP1A/1B, proteínas transportadoras de ânions orgânic SDJ, síndrome de Dubin-Johnson; ↑↑, aumento.

Os pacientes com SDJ costumam ser assintomáticos, porém alguns podem ter sintomas constitucionais vagos. Estes últimos pacientes foram submetidos habitualmente a extensos exames complementares com frequência desnecessários para uma icterícia inexplicável e apresentam altos níveis de ansiedade. Nas mulheres, a condição pode ser subclínica até que a paciente engravide ou receba contraceptivos orais, quando então a hiperbilirrubinemia química se transforma em icterícia franca. Mesmo nessas situações, outras provas de função hepática de rotina, incluindo a atividade da fosfatase alcalina sérica e transaminase, estão normais.

Uma característica proeminente da SDJ é o acúmulo nos lisossomos dos hepatócitos centrolobulares de um pigmento escuro grosseiramente granuloso. Como consequência, o fígado pode adquirir um aspecto macroscópico escuro. Acredita-se que esse pigmento deriva dos metabólitos da epinefrina não excretados normalmente. O pigmento pode desaparecer durante episódios de hepatite viral, apenas para voltar a acumular-se lentamente após a recuperação.

A excreção biliar de diversos compostos aniônicos está comprometida na SDJ. Incluem vários agentes colecistográficos, bem como a sulfobromoftaleína (Bromsulphalein, BSP), um corante sintético antigamente usado em uma prova de função hepática. Nesse teste, a velocidade de desaparecimento da BSP do plasma era determinada após a administração IV direta. A BSP é conjugada com a glutationa no hepatócito; o conjugado resultante é excretado normalmente com rapidez no canalículo biliar. Os pacientes com SDJ exibem elevações características das concentrações plasmáticas dentro de 90 minutos após a injeção, devido ao refluxo da BSP conjugada para dentro da circulação a partir do hepatócito. Os corantes, como ICG, que são captados pelos hepatócitos, mas que não sofrem qualquer metabolismo adicional antes da excreção biliar, não demonstram esse fenômeno de refluxo. Estudos com infusão contínua de BSP sugerem uma redução no tempo de concentração plasmática máxima ($t_{\text{máx.}}$) para a excreção biliar. O destino dos ácidos biliares, incluindo captação hepatocelular e excreção biliar, é normal na SDJ. Esses pacientes apresentam concentrações séricas e biliares normais de ácidos biliares e não se queixam de prurido.

Por analogia com os achados observados em várias cepas murinas mutantes, constatou-se que o defeito seletivo na excreção biliar dos conjugados de bilirrubina e de certas outras classes de compostos orgânicos, porém não dos ácidos biliares, o que caracteriza a SDJ em humanos, reflete uma expressão defeituosa de MRP2, um transportador da membrana canalicular que depende do ATP. Várias mutações diferentes no gene *MRP2* produzem o fenótipo de Dubin-Johnson, que possui um padrão de herança autossômico recessivo. Apesar de MRP2 se mostrar certamente importante na excreção biliar da bilirrubina conjugada, o fato de tal pigmento continuar sendo excretado na ausência de MRP2 sugere que outras proteínas transportadoras, ainda não caracterizadas, podem desempenhar um papel secundário neste processo.

Os pacientes com SDJ possuem também uma anormalidade diagnóstica na excreção urinária de coproporfirina. Existem dois isômeros de coproporfirina que ocorrem naturalmente: I e III. Em geral, cerca de 75% da coproporfirina na urina são representados pelo isômero III. Na urina dos pacientes com SDJ, o conteúdo total de coproporfirina é normal, porém >80% são representados pelo isômero I. Os heterozigotos para a síndrome mostram um padrão intermediário. A base molecular desse fenômeno permanece obscura.

Síndrome de Rotor Este distúrbio recessivo autossômico benigno é clinicamente semelhante à SDJ **(Quadro 359.2)**, sendo, porém, observado com frequência ainda menor. A principal diferença fenotípica é que o fígado nos pacientes com a síndrome de Rotor não possui uma pigmentação aumentada e exibe um aspecto totalmente normal. A única anormalidade nos exames laboratoriais de rotina consiste em uma elevação da bilirrubina sérica total, devido a um aumento predominante da bilirrubina conjugada. Isso é acompanhado de bilirrubinúria. Várias outras características diferenciam a síndrome de Rotor da SDJ. Na síndrome de Rotor, a vesícula biliar costuma ser visualizada na colecistografia oral, o que se diferencia da ausência de visualização típica da SDJ. O padrão da excreção urinária da coproporfirina também difere. O padrão na síndrome de Rotor é semelhante ao de muitos distúrbios adquiridos da função hepatobiliar, nos quais a coproporfirina I, o principal isômero da coproporfirina na bile, reflui do hepatócito para a circulação e acaba sendo excretada na urina. Assim, a excreção urinária total da coproporfirina aumenta substancialmente na síndrome de Rotor, diferente dos níveis normais observados na SDJ. A fração de coproporfirina I na urina está elevada, porém costuma ser <70% do total, em comparação com ≥80% na SDJ. Os distúrbios podem ser diferenciados também pelo seu padrão de excreção de BSP. Apesar de a depuração da BSP a partir do plasma ser retardada na síndrome de Rotor, não existe qualquer refluxo de BSP conjugada de volta para a circulação, como se observa na SDJ. A análise cinética dos estudos de infusão de BSP no plasma sugere a presença de um defeito no armazenamento intra-hepatocelular desse composto. Essa anormalidade nunca foi demonstrada diretamente. Estudos recentes indicam que a base molecular da síndrome de Rotor resulta da deficiência simultânea dos transportadores de membrana plasmática, OATP1B1 e OATP1B3. Isso resulta em recaptação diminuída da bilirrubina conjugada que foi bombeada da célula para a circulação-porta pela MRP3 **(Fig. 359.1)**.

Colestase intra-hepática recorrente benigna (CIRB) Este distúrbio raro caracteriza-se por episódios recorrentes de prurido e icterícia. O episódio típico começa com ligeiro mal-estar e elevações nos níveis séricos de aminotransferases, seguidas rapidamente por aumentos na fosfatase alcalina e bilirrubina conjugada, bem como pelo surgimento de icterícia e prurido. O primeiro ou os dois episódios iniciais podem ser diagnosticados erroneamente como hepatite viral aguda. Os episódios colestáticos, que podem começar na infância ou na vida adulta, podem ter duração variável de várias semanas a meses, seguidos de resolução clínica e bioquímica completa. Os intervalos entre as crises podem variar de meses a anos. Entre os episódios, o exame físico é normal, o mesmo ocorrendo com os níveis séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminases e fosfatase alcalina. O distúrbio é familiar, possuindo um padrão de herança autossômica recessiva. A CIRB é considerada um distúrbio benigno porque não evolui para cirrose nem para hepatopatia terminal. No entanto, os episódios de icterícia e prurido podem ser prolongados e debilitantes, tendo alguns pacientes sido submetidos a transplante de fígado para aliviar os sintomas refratários e incapacitantes. O tratamento durante os episódios colestáticos é sintomático; não existe nenhum tratamento específico para prevenir ou reduzir a ocorrência dos episódios.

Foi identificado recentemente um gene denominado *FIC1*, e constatou-se que ele sofre mutação nos pacientes com CIRB. Curiosamente, tal gene se expressa de forma poderosa no intestino delgado, porém apenas fracamente no fígado. A proteína codificada pelo *FIC1* mostra pouca semelhança com aquelas que demonstraram desempenhar um papel na excreção canalicular biliar de vários compostos. Pelo contrário, parece ser um membro de uma família ATPase tipo P que transporta os aminofosfolipídeos do folheto externo para o interno de uma variedade de membranas celulares. Sua relação com a patobiologia desse distúrbio ainda não foi esclarecida. Uma segunda forma fenotipicamente idêntica de CIRB, denominada CIRB tipo 2, foi descrita como resultando de mutações na proteína excretora dos sais biliares (BSEP), proteína defeituosa na colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 2 **(Quadro 359.2)**. Não se sabe como algumas mutações dessa proteína resultam no fenótipo de CIRB episódico.

Colestase intra-hepática familiar (CIF) progressiva Esta designação é aplicada a três síndromes relacionadas fenotipicamente **(Quadro 359.2)**. A CIF progressiva tipo 1 (doença de Byler) manifesta-se no início da lactância como colestase que, a princípio, pode ser episódica. Contudo, diferente da CIRB, a doença de Byler progride para desnutrição, retardo do crescimento e hepatopatia terminal durante a infância. Esse distúrbio também representa uma consequência da mutação de *FIC1*. A relação funcional da proteína FIC1 com a patogênese da colestase em tais distúrbios é desconhecida. Outros dois tipos de CIF progressiva (tipos 2 e 3) já foram descritos. A CIF progressiva tipo 2 está associada a uma mutação na proteína originalmente denominada *irmã da p-glicoproteína*, atualmente conhecida como proteína excretora de sais biliares, que é o principal exportador canalicular biliar de sais biliares. Como assinalado antes, algumas mutações dessa proteína estão associadas à CIRB tipo 2 e não ao fenótipo tipo 2 da CIF progressiva. A CIF progressiva tipo 3 esteve associada à mutação de MDR3, uma proteína essencial à excreção hepatocelular normal dos fosfolipídeos através do canalículo biliar. Apesar dos três tipos de CIF progressiva apresentarem fenótipos clínicos semelhantes, apenas o tipo 3 está associado a altos níveis séricos de atividade de gama-glutamiltransferase. Em contrapartida, a atividade dessa enzima está normal ou apenas ligeiramente elevada na CIRB sintomática e na CIF progressiva tipos 1 e 2.

360

Hepatite viral aguda

Jules L. Dienstag

A hepatite viral aguda é uma infecção sistêmica que afeta predominantemente o fígado. Quase todos os casos de hepatite viral aguda são causados por um destes cinco agentes virais: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), o agente delta associado ao HBV ou vírus da hepatite D (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). Todos os vírus das hepatites humanas são vírus de RNA, exceto o da hepatite B, um vírus de DNA, mas que se replica como um retrovírus. Esses agentes podem ser diferenciados por suas propriedades moleculares e antigênicas, porém todos os tipos de hepatite viral produzem doenças clinicamente semelhantes. Variam, por um lado, desde infecções assintomáticas e inaparentes até infecções agudas fulminantes e fatais comuns a todos os tipos, e, por outro lado, desde infecções subclínicas persistentes até doença hepática crônica rapidamente progressiva com cirrose e até mesmo carcinoma hepatocelular, comuns a todos os tipos hematogênicos (HBV, HCV e HDV).

VIROLOGIA E ETIOLOGIA

Hepatite A O vírus da hepatite A é um vírus de RNA sem envoltório, de 27 nm de comprimento, resistente ao calor, ácido e éter, do gênero *Hepatovirus* da família picornavírus **(Fig. 360.1)**. Seu vírion contém quatro polipeptídeos do capsídeo, designados VP1 a VP4, que são clivados após a tradução do produto poliproteico de um genoma com 7.500 nucleotídeos. A inativação da atividade viral pode ser conseguida por fervura durante 1 minuto, pelo contato com formaldeído e cloro, ou pela radiação ultravioleta. A despeito de uma variação na sequência de nucleotídeos de até 20% entre os isolados de HAV, e apesar do reconhecimento de quatro genótipos que acometem os humanos, todas as cepas desse vírus são imunologicamente indiferenciáveis e pertencem a um único sorotipo. A hepatite A possui um período de incubação de cerca de quatro semanas. Sua replicação ocorre exclusivamente no fígado, porém o vírus está presente no fígado, na bile, nas fezes e no sangue durante o período subsequente de incubação e a fase pré-ictérica/pré-sintomática aguda da enfermidade. Embora o vírus persista por um tempo um pouco maior no fígado, a eliminação viral nas fezes, a viremia e a infectividade diminuem rapidamente depois que a icterícia se torna evidente. O HAV pode ser cultivado de forma reprodutível *in* *vitro*.

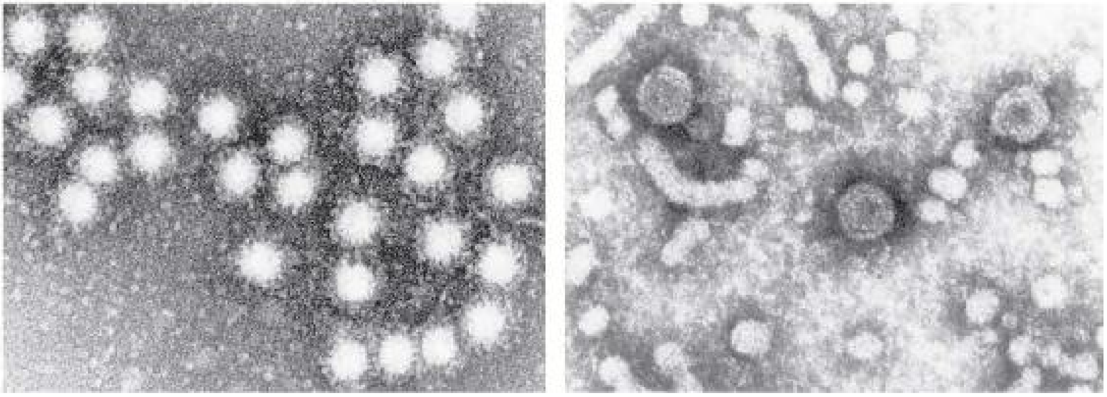

FIGURA 360.1 Micrografias eletrônicas de partículas do vírus da hepatite A e soro de um paciente com hepatite B. ***À esquerda:*** Partículas purificadas do vírus da hepatite A de 27 nm das fezes de um paciente com hepatite A aguda e agregadas por anticorpo contra o vírus da hepatite A. ***À direita:*** Soro concentrado de paciente com hepatite B, demonstrando os vírions com 42 nm de comprimento, as formas tubulares e partículas esféricas de 22 nm do antígeno de superfície da hepatite B. Aumento de 132.000×. (O vírus da hepatite D é semelhante aos vírions de 42 nm da hepatite B, porém menor, com 35 a 37 nm; o vírus da hepatite E é semelhante ao vírus da hepatite A, porém ligeiramente maior, com 32 a 34 nm; o vírus da hepatite C foi visualizado como uma partícula de 55 nm.)

Os anticorpos dirigidos contra o HAV (anti-HAV) podem ser identificados durante a doença aguda quando a atividade das aminotransferases séricas é elevada e a eliminação fecal do HAV ainda está ocorrendo. Essa resposta precoce dos anticorpos ocorre predominantemente na classe IgM e dura vários meses (cerca de três), raras vezes persistindo por 6 a 12 meses. Porém, durante a convalescença, o anti-HAV da classe IgG passa a ser o anticorpo predominante **(Fig. 360.2)**. Por isso, o diagnóstico de hepatite A é feito durante a enfermidade aguda pela demonstração da presença de anti-HAV da classe IgM. Após a doença aguda, o anti-HAV da classe IgG continua identificável indefinidamente, e os pacientes com anti-HAV sérico se mostram imunes à reinfecção. A atividade neutralizadora dos anticorpos mantém paralelismo com o aparecimento de anti-HAV, e a IgG anti-HAV presente na imunoglobulina é responsável pela proteção que proporciona contra a infecção pelo HAV.

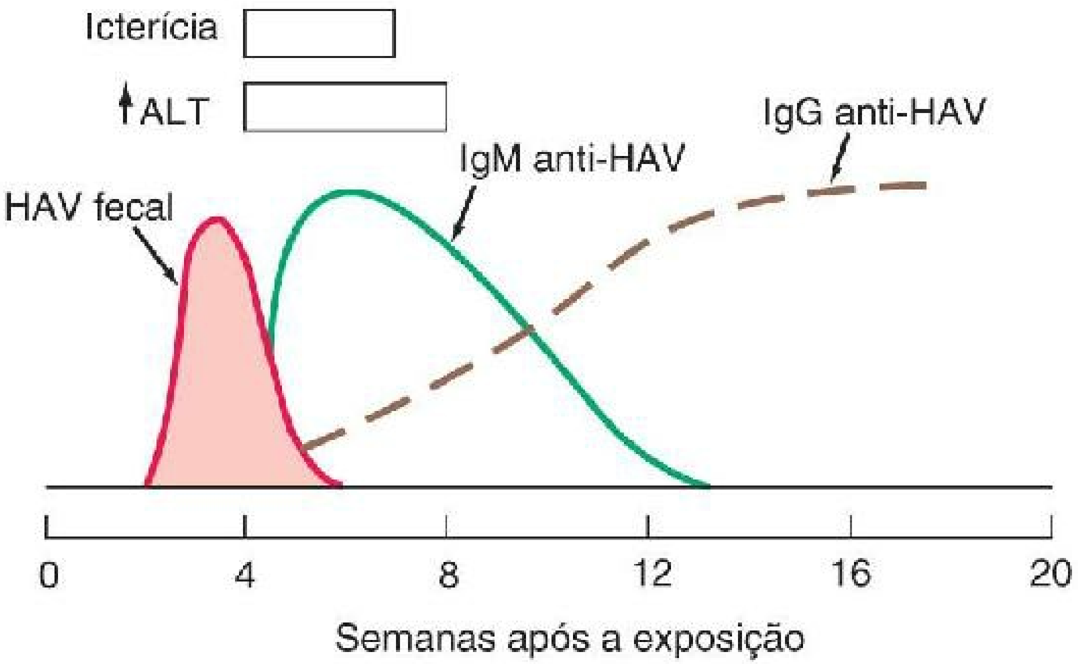

FIGURA 360.2 Esquema das características clínicas e laboratoriais típicas do vírus da hepatite A (HAV). ALT, alanina aminotransferase.

Hepatite B O HBV é um vírus de DNA com uma estrutura genômica extremamente compacta; apesar de seu pequeno tamanho circular com 3.200 pares de bases (pb), o DNA do HBV codifica quatro conjuntos de produtos virais com uma estrutura complexa de múltiplas partículas. O HBV consegue sua economia genômica com uma estratégia eficiente de proteínas codificadas por quatro genes superpostos: S, C, P e X **(Fig. 360.3)**, como mostrado em detalhes adiante. Considerado antigamente ímpar entre os vírus, o HBV é reconhecido agora como pertencente a uma família de vírus animais, os hepadnavírus (vírus de DNA hepatotrópicos), sendo classificado como hepadnavírus tipo 1. Vírus semelhantes infectam certas espécies de marmotas, esquilos do solo e das árvores, bem como patos de Pequim, para mencionar apenas aqueles caracterizados com maior exatidão. Como o HBV, todos apresentam as mesmas três formas morfológicas distintivas, têm cópias para o envoltório e os antígenos virais do núcleo capsídeo do HBV, replicam-se no fígado mas existem em locais extra-hepáticos, contêm sua própria DNA polimerase endógena, possuem genomas parcialmente de fita dupla e parcialmente de fita simples, estão associados às hepatites aguda e crônica, bem como ao carcinoma hepatocelular, e têm uma estratégia de replicação ímpar entre os vírus de DNA, porém típica dos retrovírus. Em vez da replicação do DNA diretamente a partir de um modelo de DNA, os hepadnavírus dependem da transcrição reversa (efetuada pela DNA polimerase) do DNA de fita negativa de um RNA “pré-genômico” intermediário. A seguir, o DNA de fita positiva é transcrito a partir do molde do DNA de fita negativa pela DNA polimerase dependente de DNA, sendo transformado no núcleo do hepatócito para um DNA circular fechado de modo covalente, que funciona como um modelo para o RNA mensageiro e o RNA pré-genômico. As proteínas virais são codificadas pelo RNA mensageiro, e as proteínas e o genoma são acondicionados em vírions e secretados pelo hepatócito. Apesar de ser difícil cultivar *in vitro* o HBV no sentido convencional a partir de algum material clínico, várias linhas celulares sofreram transfecção com o DNA do HBV. Essas células "transfectadas" sustentam a replicação *in vitro* do vírus intacto e de suas proteínas componentes.

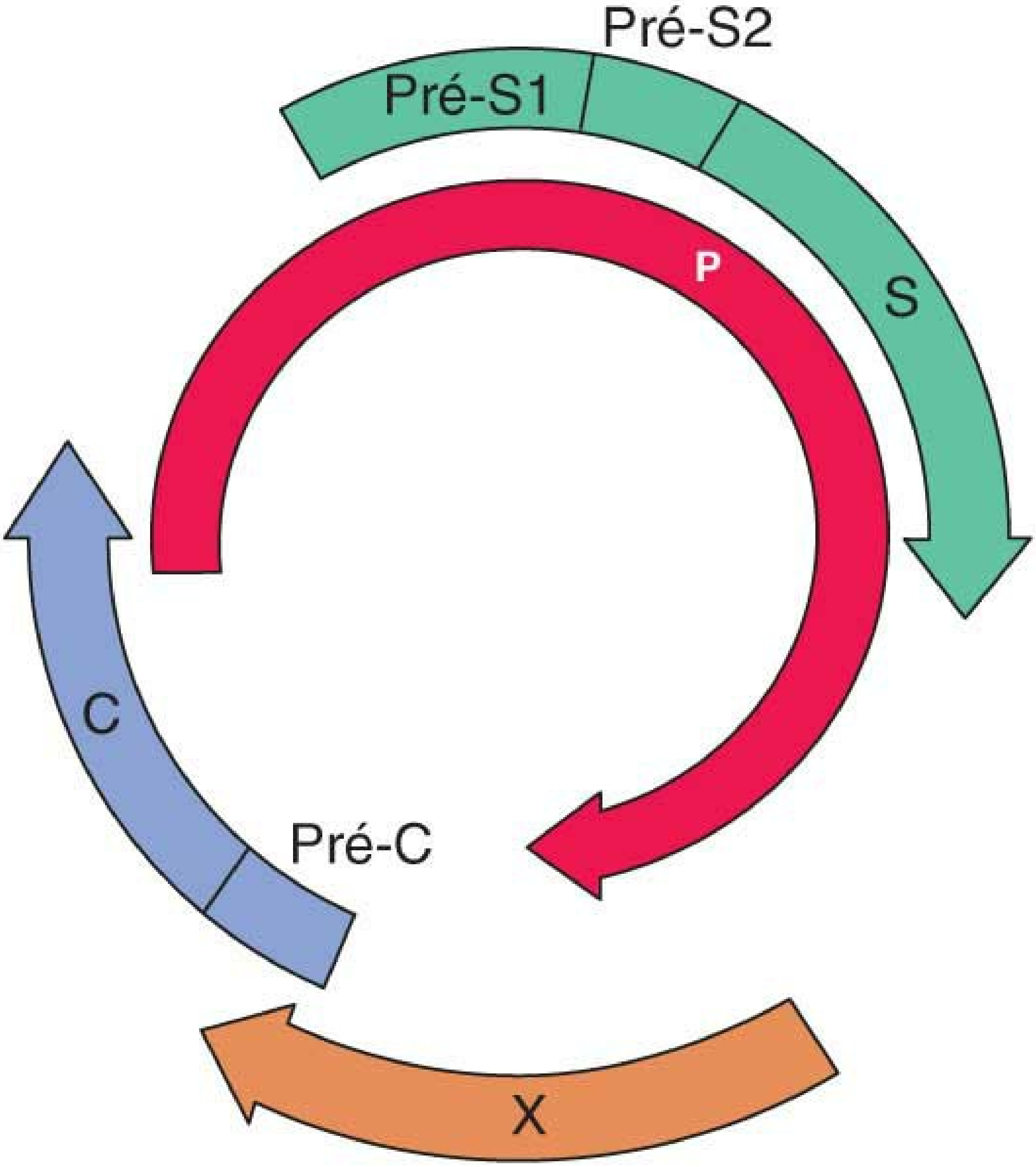

FIGURA 360.3 Estrutura genômica compacta do vírus da hepatite B (HBV). Essa estrutura, com genes superpostos, permite ao HBV codificar múltiplas proteínas. O gene S codifica a proteína "principal" do envoltório, HBsAg. O pré-S1 e o pré-S2, em

direção ascendente em relação a S, combinam-se com S para codificar duas proteínas maiores, a proteína "média", o produto do pré-S2 + S, e a proteína "grande", o produto de pré-S1 + pré-S2 + S. O gene maior, P, codifica a DNA polimerase. O gene C codifica duas proteínas do nucleocapsídeo, HBeAg, uma proteína solúvel secretada (iniciação da região pré-C do gene), e HBcAg, a proteína do *core* intracelular (iniciação após pré-C). O gene X codifica HBxAg, que pode transativar a transcrição dos genes celulares e virais; sua relevância clínica é desconhecida, mas pode contribuir para a carcinogênese pela ligação a p53.

PROTEÍNAS E PARTÍCULAS VIRAIS Das três formas particuladas de HBV **(Quadro 360.1)**, as mais numerosas são as partículas com 22 nm, que aparecem como formas esféricas ou filamentares longas, antigenicamente indiferenciáveis da superfície externa ou da proteína do envoltório do HBV, sendo consideradas como representando o excesso de proteína de revestimento viral. Ultrapassando em unidades no soro por um fator de 100 ou 1.000 para 1 em comparação com as esferas e os túbulos, existem grandes partículas esféricas com dupla proteção e 42 nm de comprimento, que representam o vírion intacto da hepatite B **(Fig. 360.1)**. A proteína do envoltório que se expressa na superfície externa do vírion, bem como nas estruturas esféricas e tubulares menores, recebe a designação de *antígeno de superfície da hepatite B* (HBsAg). A concentração de HBsAg e de partículas virais no sangue pode alcançar 500 μg/mL e 10 trilhões de partículas por mililitro, respectivamente. A proteína do envoltório, HBsAg, é o produto do gene S do HBV.

QUADRO 360.1 **NOMENCLATURA E CARACTERÍSTICAS DOS VÍRUS DAS HEPATITES**

Tipo de hepatite	Partícula viral, nm	Morfologia	Genoma^a	Classificação	Antígeno(s)	Anticorpos	Come
HAV	27	Icosaédrico sem envoltório	RNA com 7,5 kb, linear, fs, +	Hepatovírus	HAV	Anti-HAV	Elimin fecal Diagn IgM a Infecç prévia anti-H
HBV	42	Vírion esférico de duplo invólucro (superfície e *core*)	DNA com 3,2 kb, circular, fs/fd	Hepadnavírus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Vírus pelo s estado portad Diagn agudo IgM a Diagn crônic anti-H HBsA Marca

							replica HBeAg do HB Fígado linfóci outros
	27	*Core* do nucleocapsídeo			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	O nucleo contém DNA polime presen núcleo hepató HBcAg circula (solúv particu DNA c circula correla com a infecti os víri compl
	22	Esférica e filamentar; representa excesso de material de revestimento viral			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg identif mais d dos pa com h aguda; encon soro, l corpor citopla hepató anti-H aparec infecç antico protet
HCV	Aproximadamente 50 a 80	Com envoltório	RNA com 9,4 kb, linear, fs, +	Hepacivírus	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-HCV	Agent veicul sangue rotulad previa hepatit não B Diagn agudo HCV (C22-3 RNA c Diagn crônic HCV (

							C33c, NS5) do HC localiz citopla nos he
HDV	35 a 37	Partícula híbrida com envoltório e revestimento de HBsAg e *core* de HDV	RNA de 1,7 kb, circular, fs, –	Semelhante aos viroides e vírus-satélites das plantas (Deltavírus)	HBsAg HDAg	Anti-HBs Anti-HDV	Vírus defeitu depend função do HB (hepad antíge (HDAg presen núcleo hepató Diagno anti-H do HD coinfe HBV/H IgM a anti-H superi pelo H IgG an anti-H
HEV	32 a 34	Icosaédrico sem envoltório	RNA com 7,6 kb, linear, fs, +	Hepevírus	Antígeno HEV	Anti-HEV	Agente hepatit transm via ent raro n Estado Unidos na Ási países medite na Am Centra Diagno IgM/Ig HEV (ensaio sendo desenv vírus na bile citopla hepató

[a] fs, fita simples; fs/fd, parcialmente fita simples, parcialmente fita dupla; –, fita negativa; +, fita positiva.
Nota: Ver abreviações no texto.

Subdeterminantes HBsAg do envoltório incluem um antígeno comum grupo-reativo, *a*, compartilhado por todos os isolados de HBsAg e um dos vários antígenos subtipoespecíficos – *d* ou *y*, *w* ou *r* – bem como outras especificidades. Os isolados de hepatite B se enquadram em um de pelo menos oito subtipos e dez genótipos (A-J). A distribuição geográfica dos genótipos e subtipos varia; os genótipos A (correspondentes ao subtipo *adw*) e D (*ayw*) predominam nos EUA e na Europa, enquanto os genótipos B (*adw*) e C (*adr*) predominam na Ásia. A evolução clínica e o resultado independem do subtipo, porém o genótipo B parece estar associado a uma hepatopatia menos rapidamente progressiva e cirrose e a uma menor probabilidade, ou ao aparecimento tardio, do carcinoma hepatocelular do que o genótipo C ou D. Os pacientes com genótipo A têm maior probabilidade de eliminar a viremia circulante e conseguir a soroconversão de HBeAg e HBsAg tanto espontaneamente quanto em resposta à terapia antiviral. Além disso, as mutações “pré-core” são preferidas por certos genótipos (ver adiante).

Proximalmente ao gene S, existem os genes pré-S **(Fig. 360.3)**, que codificam os produtos gênicos pré-S, incluindo os receptores de superfície do HBV para a albumina sérica humana polimerizada e para as proteínas das membranas dos hepatócitos. Na realidade, a região pré-S consiste tanto em pré-S1 quanto pré-S2. Dependendo de onde é iniciada a tradução, são sintetizados três produtos gênicos HBsAg potenciais. O produto proteico do gene S é HBsAg (*proteína principal*), o produto da região S mais a região pré-S2 adjacente é a *proteína média*, e o produto das regiões pré-S1 mais pré-S2 é a *proteína grande*. Em comparação com as partículas esféricas e tubulares menores do HBV, os vírions completos de 42 mm são enriquecidos na proteína grande. As proteínas pré-S e seus respectivos anticorpos podem ser detectados durante a infecção pelo HBV, e o período de antigenemia pré-S parece coincidir com outros marcadores de replicação viral, conforme detalhado adiante; porém, as proteínas pré-S têm pouca relevância clínica e não são incluídas no repertório de exames sorológicos de rotina.

O vírion intacto de 42 nm contém uma partícula central de nucleocapsídeo com 27 nm. As proteínas do nucleocapsídeo são codificadas pelo gene C. O antígeno expresso na superfície do *core* do nucleocapsídeo recebe a designação de *antígeno do core da hepatite B* (HBcAg), e seu anticorpo correspondente é o anti-HBc. Um terceiro antígeno do HBV é o *antígeno e da hepatite B* (HBeAg), uma proteína do nucleocapsídeo solúvel não particulada, que é imunologicamente distinta do HBcAg intacto, mas que é um produto do mesmo gene C. O gene C possui dois códons de iniciação, uma região pré-*core* e outra no *core* **(Fig. 360.3)**. Se a tradução for iniciada na região pré-cerne, o produto proteico será o HBeAg, o qual possui um peptídeo sinalizador que o conecta ao retículo endosplasmático liso, o aparato secretor da célula, bem como acarreta sua secreção e lançamento na circulação. Se a tradução começa na região do *core*, o HBcAg é o produto proteico e não possui um peptídeo sinalizador nem é secretado, mas se agrega em partículas nucleocapsídicas, que se conectam com e incorporam o RNA e que, enfim, contêm o DNA do HBV. Dentro do *core* do nucleocapsídeo está também acondicionada uma DNA polimerase, que direciona a replicação e o reparo do DNA do HBV. Quando o acondicionamento dentro das proteínas virais está concluído, a síntese do ligamento positivo incompleto para, o que é responsável pela lacuna na fita única e pelas diferenças no tamanho da lacuna. As partículas de HBcAg permanecem no hepatócito, onde podem ser identificadas prontamente pela coloração imuno-histoquímica, sendo exportadas após a encapsulação por um invólucro de HBsAg. Por isso, as partículas centrais sem revestimento não circulam no soro. A proteína nucleocapsídica secretada, o HBeAg, é um conveniente marcador qualitativo e prontamente identificável de replicação e infectividade do HBV.

É mais provável que o soro HBsAg positivo que contém HBeAg seja altamente infeccioso e esteja associado à presença de vírions da hepatite B (e DNA do HBV identificável, ver adiante) do que o soro HBeAg negativo ou anti-HBe-positivo. Por exemplo, as mães positivas para HBsAg que são HBeAg-positivas quase invariavelmente (>90%) transmitem a infecção da hepatite B aos seus filhos, enquanto as mães positivas para HBsAg com anti-HBe apenas raras vezes (10 a 15%) infectam sua prole.

Em um período inicial durante a evolução da hepatite B aguda, o HBeAg aparece transitoriamente; seu desaparecimento pode ser um prenúncio de melhora clínica e resolução da infecção. A persistência de HBeAg no soro após os três primeiros meses de infecção aguda pode ser preditiva do surgimento de infecção crônica, e a presença de HBeAg durante a hepatite B crônica tende a estar associada à replicação viral contínua, infectividade e lesão hepática inflamatória (exceto durante as décadas iniciais após a infecção pelo HBV adquirida no período perinatal; ver adiante).

O terceiro e maior dos genes do HBV, o gene P **(Fig. 360.3)**, codifica a DNA polimerase; como assinalado antes, essa enzima exerce atividades tanto da DNA polimerase dependente de DNA quanto da transcriptase reversa dependente de RNA. O quarto gene, X, codifica uma pequena proteína não particulada, o *antígeno X da hepatite B* (HBxAg), capaz de ativar a transcrição dos genes tanto virais quanto celulares **(Fig. 360.3)**. No citoplasma, o HBxAg realiza a liberação do cálcio (possivelmente a partir das mitocôndrias), o qual ativa as vias de transdução dos sinais que resultam na estimulação da transcrição reversa do HBV e replicação do DNA do HBV. Essa ativação pode acelerar a replicação do HBV, acarretando a associação clínica observada entre a expressão de HBxAg e dos anticorpos dirigidos a ele nos pacientes com hepatite crônica grave e carcinoma hepatocelular. A atividade de ativação pode acelerar a transcrição e replicação de outros vírus além do HBV, como o HIV. Os processos celulares ativados por X consistem no gene do interferon γ humano e os genes da histocompatibilidade principal classe I; potencialmente, esses efeitos podem contribuir para a maior suscetibilidade dos hepatócitos HBV-infectados às células T citolíticas. A expressão de X pode induzir também à morte celular programada (apoptose). Porém, a relevância clínica do HBxAg é limitada, e a testagem para ele não é parte da prática clínica rotineira.

MARCADORES SOROLÓGICOS E VIROLÓGICOS Depois que uma pessoa é infectada pelo HBV, o primeiro marcador virológico identificável no soro em 1 a 12 semanas, em geral entre 8 e 12 semanas, é o HBsAg **(Fig. 360.4)**. O HBsAg circulante precede as elevações da atividade das aminotransferases séricas e os sintomas clínicos em 2 a 6 semanas, continuando identificável mesmo após a fase ictérica ou sintomática da hepatite B aguda. Nos casos típicos, o HBsAg deixa de ser identificável 1 a 2 meses após o início da icterícia e, raras vezes, persiste por mais de 6 meses. Após o desaparecimento do HBsAg, o anticorpo para o HBsAg (anti-HBs) torna-se identificável no soro e continua detectável indefinidamente depois disso. Levando em conta que HBcAg é intracelular e, quando no soro, fica sequestrado dentro de uma capa de HBsAg, as partículas do *core* desnudas não circulam no soro e, por isso, o HBcAg não é identificável de modo rotineiro no soro dos pacientes com infecção pelo HBV. Em contrapartida, o anti-HBc é prontamente demonstrável no soro, começando 1 a 2 semanas após o aparecimento de HBsAg e precedendo os níveis identificáveis do anti-HBs por semanas a meses. Por existir grande variabilidade entre o momento do aparecimento do anti-HBs e da infecção pelo HBV, ocasionalmente uma lacuna de várias semanas ou ainda mais longa pode separar o desaparecimento do HBsAg e o aparecimento do anti-HBs. Durante esse período de "lacuna" ou "janela", o anti-HBc pode representar a única evidência sorológica de infecção atual ou recente pelo HBV, e o sangue que contém o anti-HBc na ausência do HBsAg e anti-HBs tem sido implicado na hepatite B transfusional. Entretanto, em parte porque a sensibilidade dos imunoensaios para o HBsAg e anti-HBs aumentou, esse período de janela é observado raramente. Em algumas pessoas, anos após uma infecção pelo HBV, o anti-HBc pode persistir na circulação por um período mais longo do que o anti-HBs. Portanto, o anti-HBc isolado não indica necessariamente replicação viral ativa; a maioria dos casos de anti-HBc isolado representa infecção por hepatite B em um passado remoto. Raras vezes, porém, o anti-HBc isolado representa baixos níveis de viremia para hepatite B, com HBsAg abaixo do limiar de identificação, e ocasionalmente o anti-HBc isolado representa uma especificidade imunológica de reação cruzada ou falso-positiva. A infecção recente ou remota pelo HBV pode ser diferenciada pela determinação da classe de imunoglobulina de anti-HBc. O anti-HBc da classe IgM (IgM anti-HBc) predomina durante os primeiros seis meses após a infecção aguda, enquanto a IgG anti-HBc é a classe de anti-HBc que predomina além dos seis meses. Por isso, os pacientes com hepatite B aguda atual ou recente, incluindo aqueles na janela anti-HBc, possuem IgM anti-HBc em seu soro. Nos pacientes que já se recuperaram da hepatite B no passado remoto assim como naqueles com infecção pelo HBV crônica, o anti-HBc é predominantemente da classe IgG. Raras vezes, em ≤5% dos pacientes com infecção aguda pelo HBV, os níveis de HBsAg são excessivamente baixos para serem detectados; nesses casos, a presença de IgM anti-HBc estabelece o diagnóstico de hepatite B aguda. Quando o anti-HBc isolado ocorre nos raros pacientes com hepatite B crônica cujo nível de HBsAg fica abaixo do limiar de sensibilidade dos imunoensaios contemporâneos (um portador de nível baixo), o anti-HBc é da classe IgG. Em geral, nas pessoas que se recuperaram de uma hepatite B, o anti-HBs e o anti-HBc persistem indefinidamente.

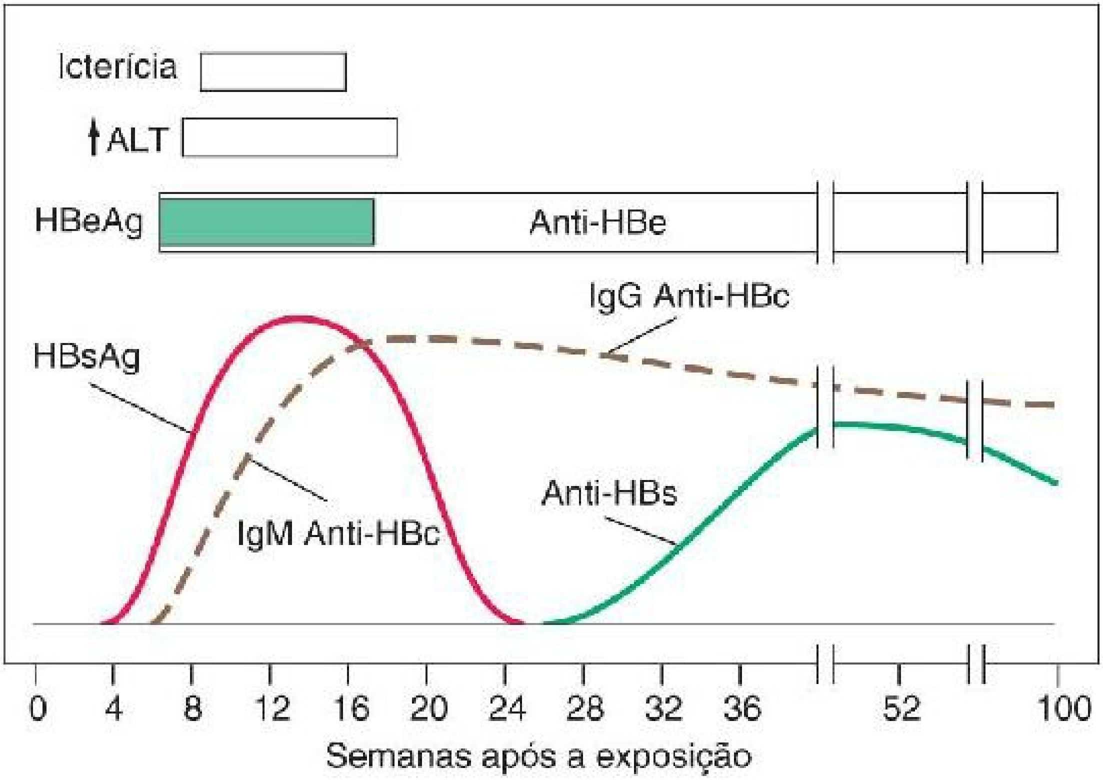

FIGURA 360.4 Esquema das características clínicas e laboratoriais típicas da hepatite B aguda. ALT, alanina aminotransferase.

A associação temporal entre o aparecimento do anti-HBs e a resolução da infecção pelo HBV, assim como a observação de que as pessoas com anti-HBs no soro são protegidas contra a reinfecção pelo HBV, sugerem que o *anti-HBs é o anticorpo protetor*. Por isso, as estratégias para a prevenção da infecção pelo HBV se destinam a proporcionar aos indivíduos suscetíveis anti-HBs circulante (ver adiante). Ocasionalmente, em cerca de 10% dos pacientes com hepatite B crônica, pode ser detectado anti-HBs em baixos níveis e com baixa afinidade. Esse anticorpo é dirigido contra um subtipo determinante diferente do representado pelo HBsAg do paciente;

admite-se que sua presença reflita a estimulação de um clone correlato de células formadoras de anticorpos, porém não tem relevância clínica nem assinala o desaparecimento iminente da hepatite B. Tais pacientes com HBsAg e esse anti-HBs não neutralizador devem ser categorizados como sofrendo de infecção crônica pelo HBV.

O HBeAg é outro marcador sorológico prontamente identificável na infecção pelo HBV e aparece simultaneamente com ou logo após o HBsAg. Seu aparecimento coincide no tempo com os altos níveis de replicação viral, refletindo a presença de vírions intactos circulantes e do DNA do HBV detectável (com a notável exceção dos pacientes com mutações pré-*core* que não conseguem sintetizar HBeAg – ver "Variantes moleculares"). As proteínas pré-S1 e pré-S2 também se expressam durante os períodos de replicação máxima, porém os ensaios para esses produtos gênicos nem sempre estão disponíveis. Nas infecções HBV autolimitadas, o HBeAg deixa de ser identificável logo após as elevações máximas na atividade das aminotransferases, antes do desaparecimento de HBsAg, e o anti-HBe torna-se então identificável, coincidindo com o período de infectividade relativamente mais baixa **(Fig. 360.4)**. Como os marcadores da replicação do HBV aparecem transitoriamente durante a infecção aguda, os testes para a identificação desses marcadores têm pouca utilidade clínica nos casos típicos de infecção aguda pelo HBV. Em contrapartida, os marcadores de replicação do HBV proporcionam valiosa informação nos pacientes com infecções prolongadas.

Diferentemente do padrão típico da infecção aguda pelo HBV, na infecção crônica pelo HBV o HBsAg continua identificável após seis meses, o anti-HBc é principalmente da classe IgG, e o anti-HBs ou não é detectável ou é detectável apenas em baixos níveis (ver "Características Laboratoriais") **(Fig. 360.5)**. Durante a fase inicial da infecção crônica pelo HBV, o DNA do HBV pode ser identificado tanto no soro quanto nos núcleos dos hepatócitos, onde está presente na forma livre ou epissômica. Esse *estágio replicativo* relativamente alto da infecção pelo HBV é a época de infectividade e lesão hepática máximas; o HBeAg é um marcador qualitativo, e o DNA do HBV um marcador quantitativo da fase replicativa, durante a qual as três formas de HBV circulam, incluindo os vírions intactos. Com o tempo, a fase relativamente replicativa da infecção crônica pelo HBV desaparece, surgindo uma *fase relativamente não replicativa*. Isso ocorre com uma frequência de cerca de 10% ao ano, sendo acompanhada pela soroconversão de HBeAg para anti-HBe. Em muitos casos, essa soroconversão coincide com uma elevação aguda transitória e em geral leve, semelhante à da hepatite, na atividade das aminotransferases, considerada como refletindo a depuração imune de mediação celular dos hepatócitos infectados pelo vírus. Na fase não replicativa da infecção crônica, quando o DNA do HBV pode ser demonstrado nos núcleos dos hepatócitos, ele tende a ser integrado ao genoma do hospedeiro. Nessa fase, circulam apenas as formas esféricas e tubulares do HBV, e *não os vírions intactos*, e a lesão hepática tende a regredir. A maioria desses pacientes poderia ser caracterizada como *portadora inativa do HBV*. Na verdade, as designações *replicativa* e *não replicativa* são apenas relativas; mesmo na denominada fase não replicativa, a replicação do HBV pode ser identificada em níveis de cerca de $\leq 10^3$ vírions com sondas de amplificação altamente sensíveis, como a reação em cadeia da polimerase (PCR); abaixo desse limiar de replicação, a lesão hepática e a infectividade do HBV são limitadas ou negligenciáveis. Todavia, as distinções são fisiopatológica e clinicamente significativas. Por vezes, a infecção não replicativa pelo HBV se transforma em infecção replicativa. Essas reativações espontâneas são acompanhadas por uma nova expressão do HBeAg e do DNA do HBV, e, ocasionalmente, da IgM anti-HBc, assim como por exacerbações da lesão hepática. Levando em conta que os altos títulos de IgM anti-HBc podem reaparecer durante as exacerbações agudas da hepatite B crônica, nem sempre será confiável depender da IgM anti-HBc *versus* IgG anti-HBc para estabelecer a diferença entre infecção aguda e crônica da hepatite B, respectivamente; nesses casos, a história do paciente é extremamente valiosa, ajudando a distinguir a infecção aguda recente pela hepatite B da exacerbação aguda da infecção crônica pela hepatite B.

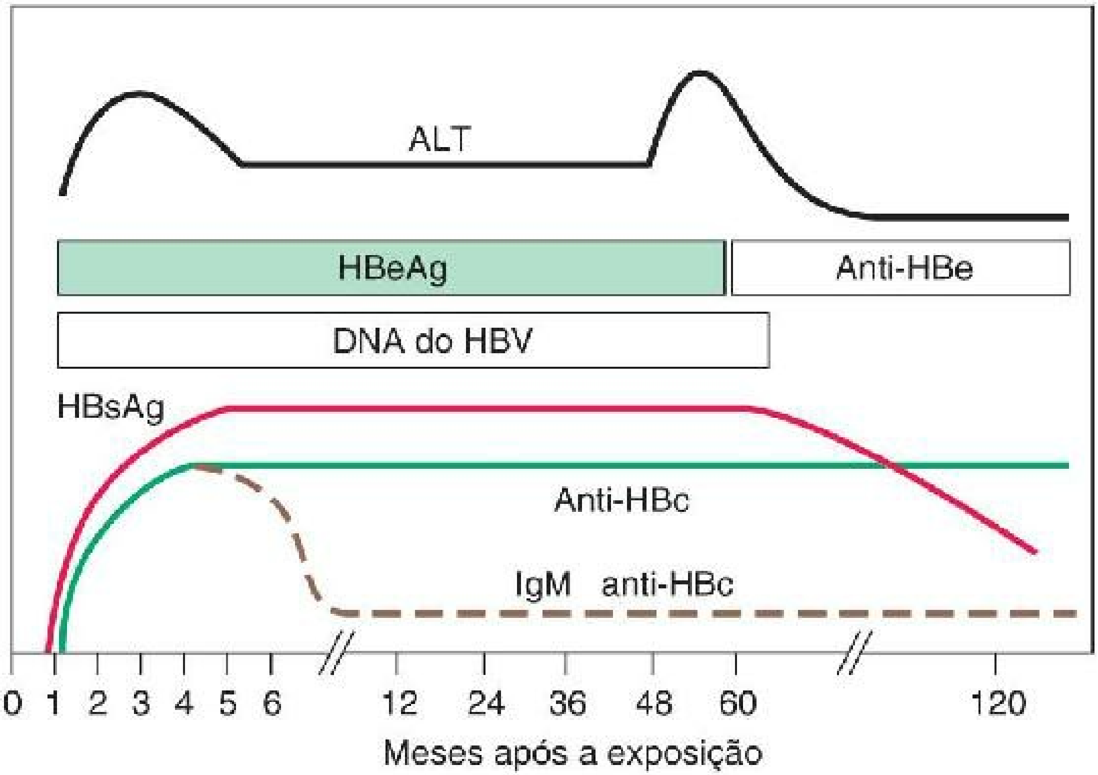

FIGURA 360.5 Esquema das características laboratoriais típicas da hepatite B crônica "tipo selvagem". O HBeAg e o DNA do vírus da hepatite B (HBV) podem ser identificados no soro durante a *fase relativamente replicativa* da infecção crônica,

associada à infectividade e lesão hepática. A soroconversão da fase replicativa na *fase relativamente não replicativa* ocorre com uma taxa de cerca de 10% ao ano, sendo prenunciada por uma elevação aguda semelhante à da hepatite na atividade da alanina aminotransferase (ALT); durante a fase não replicativa, a infectividade e a lesão hepática são limitadas. Na hepatite B crônica HBeAg-negativa associada a mutações na região pré-*core* do genoma do HBV, a hepatite B crônica replicativa ocorre na ausência de HBeAg.

VARIANTES MOLECULARES Ocorrem variações em todo o genoma do HBV, e os isolados clínicos de HBV que não expressam as proteínas virais típicas foram atribuídos a mutações em localizações gênicas individuais ou mesmo múltiplas. Por exemplo, foram descritas variantes que carecem das proteínas nucleocapsídicas (comumente), das proteínas de revestimento (muito raramente) ou de ambas. Duas categorias de variantes de HBV de ocorrência natural têm atraído mais atenção. Uma delas foi inicialmente identificada em países do Mediterrâneo entre pacientes com infecção crônica grave pelo HBV e DNA do HBV detectável, mas com anti-HBe em vez de HBeAg. Constatou-se que esses pacientes estavam infectados por um mutante do HBV que continha uma alteração na região pré-*core* que tornava o vírus incapaz de codificar o HBeAg. Apesar de existirem vários locais de mutações potenciais na região pré-C, a região do gene C necessária à expressão do HBeAg (ver “Virologia e etiologia”, anteriormente), a mais encontrada nesses pacientes é a substituição de uma única base, de G para A, no segundo para o último códon do gene pré-C no nucleotídeo 1896. Essa substituição resulta na troca do códon do triptofano TGG por um códon de parada (TAG), que impede a tradução de HBeAg. Outra mutação, na região *core*-promotora, impede a transcrição da região codificadora para HBeAg e produz um fenótipo HBeAg-negativo. Os pacientes com essas mutações na região pré-*core* e que são incapazes de secretar HBeAg podem ter uma doença hepática grave que progride mais rápido para cirrose ou, de modo alternativo, são identificados clinicamente em uma fase mais tardia na evolução da história natural da hepatite B crônica, quando a doença está mais avançada. Tanto o HBV “tipo selvagem” quanto o HBV mutante pré-*core* podem existir no mesmo paciente, ou então o HBV mutante pode manifestar-se mais tardiamente durante a infecção pelo HBV “tipo selvagem”. Além disso, aglomerados de hepatite B fulminante em Israel e no Japão foram atribuídos a uma infecção de fonte comum com mutante pré-*core*. Porém, a hepatite B fulminante na América do Norte e na Europa ocidental ocorre nos pacientes infectados pelo HBV “tipo selvagem”, na ausência de mutantes pré-*core*, e tanto os mutantes pré-*core* quanto outras mutações em todo o genoma do HBV ocorrem comumente mesmo nos pacientes com as formas mais leves autolimitadas e típicas da infecção pelo HBV. A hepatite crônica HBeAg-negativa com mutações na região pré-*core* é agora a forma mais encontrada de hepatite B nos países mediterrâneos e na Europa. Nos EUA, onde o HBV genótipo A (menos propenso à mutação G1896A) é prevalente, o HBV mutante pré-core é menos comum; entretanto, como resultado da imigração proveniente da Ásia e da Europa, a proporção de indivíduos HBeAg-negativos infectados por hepatite B aumentou nos EUA, e tais indivíduos representam agora cerca de 30 a 40% dos pacientes com hepatite B crônica. As características dessa hepatite B crônica HBeAg-negativa são níveis mais baixos de DNA do HBV (em geral $\leq 10^5$ UI/mL) e um dentre vários padrões de atividade das aminotransferases – elevações persistentes, flutuações periódicas acima da variação normal e flutuações periódicas entre a variação normal e elevada.

A segunda categoria importante de mutantes HBV consiste em *mutantes de escape,* nos quais uma única substituição de aminoácidos, de glicina para arginina, ocorre na posição 145 do determinante *a* imunodominante comum a todos os subtipos de HBsAg. Essa mudança no HBsAg acarreta uma mudança conformacional crítica que resulta na perda de atividade neutralizadora por parte de anti-HBs. Esse mutante HBV/*a* específico foi observado em duas situações, na imunização ativa e na passiva, nas quais a pressão imunológica humoral pode favorecer mudança evolucionária (“escape”) no vírus – em um pequeno número de receptores de vacina para hepatite B que contraíam a infecção pelo HBV apesar do aparecimento prévio de anti-HBs neutralizador e em receptores de transplante de fígado infectados pelo HBV tratados com um preparado anti-HBs monoclonal humano de alta potência. Esses mutantes não foram reconhecidos com muita frequência, porém sua existência gera a preocupação de que poderão complicar as estratégias de vacinação assim como o diagnóstico sorológico.

Diferentes tipos de mutações emergem durante a terapia ativa da hepatite B crônica com análogos dos nucleosídeos; essas mutações “YMDD” e semelhantes na polimerase do HBV são descritas no Capítulo 362.

LOCAIS EXTRA-HEPÁTICOS Os antígenos da hepatite B e o DNA do HBV foram identificados em locais extra-hepáticos, como linfonodos, medula óssea, linfócitos circulantes, baço e pâncreas. Parece que o vírus não está associado a uma lesão tecidual em qualquer um desses locais extra-hepáticos, porém sua presença em tais reservatórios “remotos” foi invocada (porém não necessariamente) para explicar a recidiva da infecção pelo HBV após transplante ortotópico de fígado. A relevância clínica desse HBV extra-hepático é limitada.

Hepatite D O agente da hepatite delta, ou HDV, o único membro do gênero *Deltavirus,* é um vírus de RNA defeituoso, que coinfecta e depende da função auxiliar do HBV (ou de outros hepadnavírus) para sua replicação e expressão. Ligeiramente menor que o HBV, o HDV é um vírus sensível à formalina, de 35 a 37 nm, com estrutura híbrida. Seu nucleocapsídeo expressa o antígeno HDV (HDAg), que não exibe homologia antigênica com qualquer um dos antígenos HBV e contém o genoma viral. O *core* do HDV é “encapsulado” por um envoltório externo de HBsAg, indiferenciável daquele do HBV, exceto em suas composições relativas de proteínas componentes do HBsAg maior, média e grande. O genoma é um pequeno RNA de fita simples, circular e com 1.700 nucleotídeos de polaridade negativa, não homólogo com o DNA do HBV (exceto para uma pequena área do gene da polimerase), mas que possui características e o modelo de círculo giratório de replicação comuns aos genomas dos vírus-satélites das plantas ou viroides. O RNA do HDV contém muitas áreas de complementaridade interna; portanto, pode dobrar-se sobre si mesmo por pareamento de bases internas, a fim de formar uma estrutura muito estável e incomum semelhante a um bastonete, que contém uma ribozima muito estável, de autoclivagem e autoligação. O RNA do HDV requer a RNA-polimerase II do hospedeiro para a sua replicação no núcleo do hepatócito por meio de síntese de RNA dirigida pelo RNA por transcrição do RNA genômico para um RNA antigenômico complementar (fita positiva); o RNA antigenômico, por sua vez, serve como modelo para a síntese subsequente de RNA genômico efetuada pela RNA-polimerase I do hospedeiro. O RNA do HDV tem apenas uma fase de leitura aberta, e o HDAg, um produto da fita antigenômica, é a única proteína conhecida do HDV; o HDAg existe de duas formas: uma espécie pequena de 195 aminoácidos, que é importante na facilitação da replicação do RNA do HDV, e uma espécie grande de 214 aminoácidos, que parece suprimir a replicação porém é necessária para a montagem do antígeno nos vírions. Foi mostrado que os antígenos HDV se unem diretamente à polimerase II do RNA, resultando em estimulação da transcrição. Apesar de os vírions completos da hepatite D e a lesão hepática exigirem a função auxiliar cooperadora do HBV, a replicação intracelular do RNA do HDV pode ocorrer sem HBV. Já foi descrita a heterogeneidade genômica entre os isolados do HDV; entretanto, ainda não foram reconhecidas as consequências fisiopatológicas e clínicas dessa diversidade genética. O espectro clínico da hepatite D é comum a todos os oito genótipos identificados, dos quais o predominante é o genótipo 1.

O HDV pode tanto infectar uma pessoa simultaneamente com HBV (*coinfecção*) quanto superinfectar uma pessoa já infectada com HBV (*superinfecção*); quando a infecção pelo HDV é transmitida de um doador com um subtipo HBsAg para um receptor HBsAg-positivo com um subtipo diferente, o HDV assume o subtipo do HBsAg do receptor, e não o do doador. Levando em conta que o HDV depende de forma absoluta do HBV, a duração da infecção pelo HDV é determinada pela duração da infecção pelo HBV (e não pode ultrapassá-la). A replicação do HDV tende a suprimir a replicação do HBV; assim, os pacientes com hepatite D tendem a apresentar níveis mais baixos de replicação do HBV. O antígeno HDV se expressa principalmente nos núcleos dos hepatócitos, podendo ser identificado às vezes no soro. Durante a infecção aguda pelo HDV , há predomínio de anti-HDV da classe IgM, e podem passar 30 a 40 dias do aparecimento dos sintomas até que o anti-HDV venha a ser detectado. Na infecção autolimitada, o título de anti-HDV é baixo e sua existência transitória, raramente continuando identificável após a eliminação do HBsAg e do antígeno HDV. Na infecção crônica pelo HDV, o anti-HDV circula em altos títulos, podendo ser identificado tanto na forma IgM quanto na IgG. O antígeno HDV no fígado e o RNA do HDV no soro e no fígado podem ser detectados durante a replicação do HDV.

Hepatite C O vírus da hepatite C, que antes de sua identificação era rotulado de "hepatite não A, não B", é um vírus RNA linear, de fita simples, de sentido positivo e com 9.600 nucleotídeos, cujo genoma possui uma organização semelhante à dos flavivírus e pestivírus; o HCV é o único membro do gênero *Hepacivirus* na família Flaviviridae. O genoma do HCV contém uma única e grande fase de leitura aberta (gene), que codifica uma poliproteína viral de cerca de 3.000 aminoácidos, que é clivada após tradução para produzir 10 proteínas virais. A extremidade 5′ do genoma consiste em uma região sem translação (que contém um sítio de acesso interno para o ribossomo, IRES) adjacente aos genes para três proteínas estruturais, a proteína central do nucleocapsídeo, C, e duas glicoproteínas de revestimento, E1 e E2. A região sem translação 5′ e o gene do *core* são altamente conservados entre os genótipos, porém as proteínas de revestimento são codificadas pela região hipervariável, que varia de um isolado para outro e pode permitir a evasão do vírus apesar da contenção imunológica dirigida às proteínas acessíveis do invólucro viral. A extremidade 3′ do genoma inclui também uma região sem translação e contém os genes para sete proteínas não estruturais (NS), p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. p7 é uma proteína do canal iônico da membrana necessária para a eficiente montagem e liberação do HCV. A protease cisteína NS2 cliva NS3 a partir de NS2, e a protease serina NS3-4A cliva todas as proteínas a jusante a partir da poliproteína. Proteínas NS importantes envolvidas na replicação viral incluem a helicase NS3; a serina protease NS3-4A; a fosfoproteína multifuncional associada à membrana NS5A, um componente essencial da membrana de replicação viral (junto com NS4B); e a RNA polimerase dependente de RNA NS5B **(Fig. 360.6)**. Visto que o HCV não se replica por meio de um DNA intermediário, ele não se integra dentro do genoma hospedeiro. Como o HCV tende a circular com títulos relativamente baixos, de 10^3 a 10^7 vírions/mL, a visualização das partículas virais de 50 a 80 nm de diâmetro continua sendo difícil. Além disso, a taxa de replicação do HCV é muito alta, 10^{12} vírions por dia; sua meia-vida é de 2,7 horas. O chimpanzé é um modelo animal útil, mas problemático. Embora esteja faltando um modelo animal pequeno, adequado e reprodutível, a replicação do HCV foi documentada em um modelo em camundongo imunodeficiente que continha explantes de fígado humano assim como em um camundongo transgênico e em modelos com murinos. Embora a replicação *in vitro* seja difícil, replicons em linhagens celulares derivadas de carcinoma hepatocelular suportam a replicação do RNA do HCV geneticamente modificado, truncado ou inteiro (mas não vírions intactos); foi demonstrado que partículas retrovirais do HCV pseudotipadas infecciosas geram proteínas funcionantes do envoltório. Em 2005, a replicação completa do HCV e dos vírions intactos com 55 nm de comprimento foi descrita em sistemas de cultura celular. O HCV consegue penetrar no hepatócito via receptor CD81 não específico do fígado e via proteína de junção firme específica do fígado, a claudina-1. Uma lista crescente de receptores adicionais do hospedeiro aos quais o HCV se liga na entrada celular inclui ocludina, receptores de lipoproteínas de baixa densidade, glicosaminoglicanos, receptor *scavenger* B1 e receptor do fator de crescimento epidérmico, entre outros. Ao depender da mesma via de montagem e secreção das lipoproteínas de baixa densidade e de muito baixa densidade, o HCV é uma "lipoviropartícula" e se disfarça de lipoproteína, o que pode limitar a sua visibilidade para o sistema imune adaptativo e o que também pode explicar a sua capacidade de evadir-se do controle e de sua eliminação pelo sistema imune. Após a entrada viral e sua dispersão (*uncoating*), a translação é iniciada por IRES na membrana do retículo endoplasmático e a poliproteína HCV é clivada durante a translação e depois disso pelas proteases celulares do hospedeiro, bem como pelas proteases NS2-3 e NS3-4A do HCV. Os cofatores do hospedeiro envolvidos na replicação do HCV incluem a ciclofilina A, a qual se liga a NS5A e gera as mudanças de conformação necessárias para a replicação viral, e o micro-RNA do hospedeiro específico do fígado miR-122.

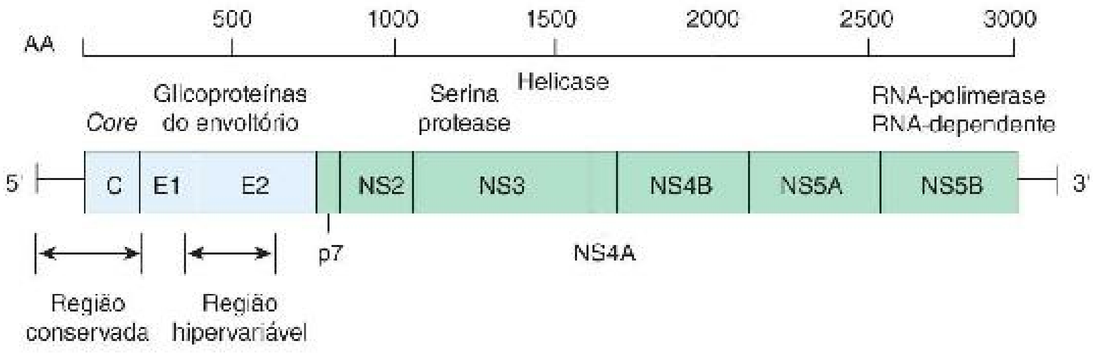

FIGURA 360.6 Organização do genoma do vírus da hepatite C e suas proteínas associadas a 3.000 aminoácidos (AA). Os três genes estruturais na extremidade 5' são a região *core*, C, que codifica o nucleocapsídeo, e as regiões de revestimento, E1 e E2, que codificam as glicoproteínas do envoltório. A região não traduzida 5′ e a região C são altamente conservadas entre os vírus isolados, enquanto o domínio de revestimento E2 contém a região hipervariável. Na extremidade 3' existem sete regiões não estruturais (NS) – p7, uma proteína de membrana adjacente às proteínas estruturais que

parece funcionar como um canal de íons; NS2, que codifica uma cisteína protease; NS3, que codifica uma serina protease e uma RNA helicase; NS4 e NS4B; NS5A, uma fosfoproteína multifuncional associada à membrana, um componente essencial da rede membranosa de replicação viral; e NS5B, que codifica uma RNA-polimerase dependente de RNA. Após a tradução de toda a poliproteína, as proteínas são clivadas pelas proteases tanto do hospedeiro quanto virais.

Pelo menos seis genótipos principais distintos (e um genótipo 7 menor) assim como mais de 50 subtipos dentro dos genótipos do HCV foram identificados no sequenciamento dos nucleotídeos. Os genótipos diferem entre si em homologia de sequência em ≥30%, e os subtipos diferem em cerca de 20%. Levando em conta que a divergência dos isolados de HCV dentro de um genótipo ou de subtipo, bem como dentro do mesmo hospedeiro, pode não variar o suficiente para permitir que se defina um genótipo distinto, essas diferenças intragenotípicas são designadas como “quase-espécies” e diferem em sua homologia de sequência apenas por uns poucos pontos percentuais. A diversidade do genótipo das “quase-espécies” do HCV, que resulta de seu alto ritmo de mutações, interfere na imunidade humoral efetiva. Já foram demonstrados anticorpos neutralizantes do HCV, mas que costumam ser de curta duração, e a infecção pelo HCV não induz uma imunidade permanente contra a reinfecção por diferentes isolados virais ou mesmo pelo mesmo isolado viral. Assim, a imunidade *heteróloga* ou *homóloga* não parece manifestar-se comumente após uma infecção aguda pelo HCV. Alguns genótipos do HCV exibem distribuição mundial, enquanto outros são geograficamente mais limitados (ver “Epidemiologia e Características Globais”). Além disso, há diferenças entre os genótipos quanto à responsividade à terapia antiviral, mas não em termos de patogenicidade ou progressão clínica (exceto pelo genótipo 3, no qual a esteatose hepática e a progressão clínica são mais prováveis).

Imunoensaios de terceira geração atualmente disponíveis, que incorporam as proteínas do núcleo, NS3, e as regiões NS5, identificam os anticorpos anti-HCV durante a infecção aguda. O indicador mais sensível de infecção pelo HCV é a presença do RNA do HCV, que requer a amplificação molecular por PCR ou amplificação mediada por transcrição (TMA) **(Fig. 360.7)**. Para tornar possível a padronização da quantificação do RNA do HCV entre os laboratórios e ensaios comerciais, o RNA do HCV é relatado em unidades internacionais (UI) por mililitro; estão disponíveis ensaios quantitativos com ampla variação dinâmica que permitem a identificação do RNA do HCV com sensibilidade de apenas 5 UI/mL. O RNA do HCV pode ser detectado poucos dias depois da exposição ao HCV – bem antes do aparecimento do anti-HCV – e tende a persistir por toda a duração da infecção pelo HCV. A aplicação de sondas moleculares sensíveis para o RNA do HCV revelou a presença de HCV replicativo nos linfócitos do sangue periférico de pessoas infectadas; contudo, como acontece com o HBV nos linfócitos, a relevância clínica da infecção dos linfócitos pelo HCV não é conhecida.

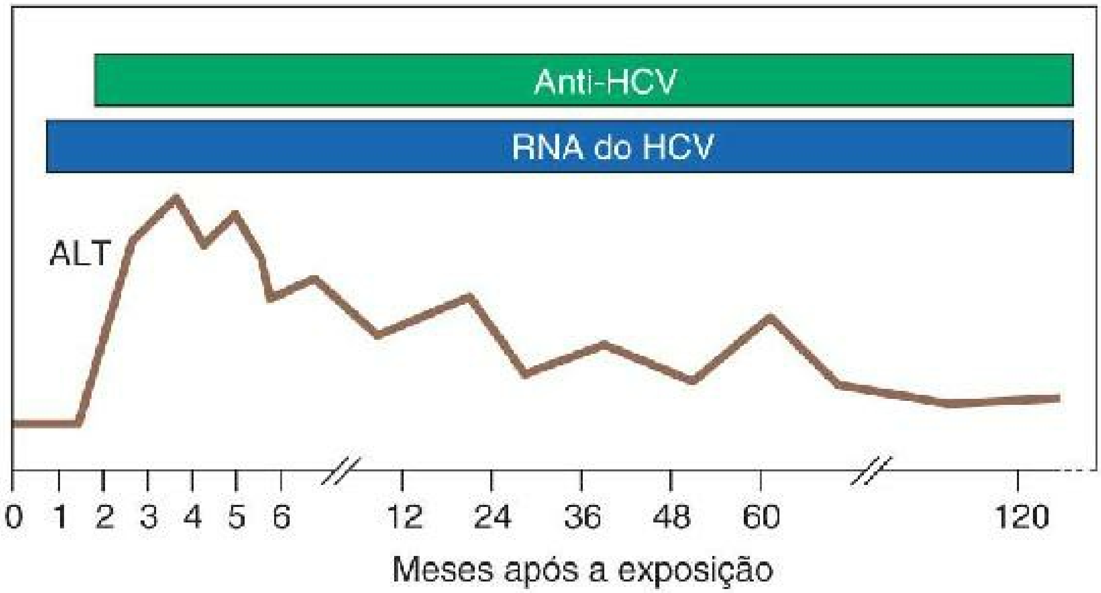

FIGURA 360.7 Esquema das características laboratoriais típicas durante a hepatite C aguda que progride para cronicidade. O RNA do vírus da hepatite C (HCV) é o primeiro evento identificável, precedendo a elevação da alanina aminotransferase (ALT) e o aparecimento de anti-HCV.

Hepatite E Antes rotulado *de hepatite não A, não B epidêmica* ou de *transmissão entérica*, o HEV é um vírus transmitido pela via entérica que causa hepatite clinicamente aparente sobretudo na Índia, Ásia, África e América Central; em tais áreas geográficas, o HEV é a causa mais comum de hepatite aguda; um terço da população global parece ter sido infectada. Esse agente, com características epidemiológicas semelhantes às da hepatite A, é um vírus análogo ao HAV sem invólucro, com 27 a 34 nm de comprimento e um genoma RNA de sentido positivo, com fita simples e 7.200 nucleotídeos. O HEV possui três fases de leitura aberta (ORF) (genes), a maior das quais, ORF1, codifica as proteínas não estruturais envolvidas na replicação viral. Um gene de tamanho médio, *ORF2*, codifica a proteína do nucleocapsídeo, a principal proteína não estrutural, e o menor, *ORF3,* codifica uma proteína estrutural cuja função ainda não foi determinada. Todos os isolados HEV parecem pertencer a um único sorotipo; apesar da heterogeneidade genômica de até 25% e da existência de cinco genótipos, apenas quatro deles foram identificados em humanos; os genótipos 1 e 2 parecem ser mais virulentos, enquanto os genótipos 3 e 4 são mais atenuados e responsáveis por infecções subclínicas. Existem reservatórios animais que contribuem para a perpetuação desse vírus, mais particularmente em suínos. Entretanto, não há homologia genômica nem antigênica entre HEV e HAV nem entre outros picornavírus; e o HEV, apesar de semelhante aos calicivírus, é suficientemente distinto de qualquer agente conhecido para merecer uma nova classificação própria como um gênero ímpar, *Hepevirus*, dentro da família Hepeviridae. O vírus já foi detectado nas fezes, na bile e no fígado e é excretado nas fezes durante o período de incubação tardio. IgM anti-HEV durante a infecção aguda inicial e IgG anti-HEV predominantemente após os primeiros três meses podem ser detectadas. Hoje, a disponibilidade e a confiabilidade da testagem sorológica/virológica para a infecção pelo HEV é limitada, mas pode ser feita em laboratórios especializados (p. ex., Centers for Disease Control and Prevention).

PATOGÊNESE

Em circunstâncias comuns, nenhum dos vírus da hepatite é conhecido como diretamente citopático para os hepatócitos. A evidência sugere que as manifestações clínicas e os desfechos após lesão hepática aguda associada a hepatite viral são determinadas pelas respostas imunológicas do hospedeiro. Entre as hepatites virais, a imunopatogênese das hepatites B e C foi a mais extensamente estudada.

Hepatite B Para o HBV, a existência de portadores ativos da hepatite B com histologia e função hepáticas normais sugere que o vírus não é diretamente citopático. O fato de que pacientes com defeitos na competência imune celular têm mais chance de permanecerem cronicamente infectados em vez de eliminarem o HBV sustenta o papel das respostas imunes celulares na patogênese da lesão hepática relacionada à hepatite B. O modelo com mais suporte experimental envolve células T citolíticas sensibilizadas especificamente para reconhecimento de antígenos virais da hepatite B e do hospedeiro na superfície de células hepáticas. As proteínas do nucleocapsídeo (HBcAg e, possivelmente, HBeAg), presentes na membrana celular em quantidades minúsculas, são os antígenos virais alvo que, com os antígenos do hospedeiro, convidam as células T citolíticas a destruírem os hepatócitos infectados pelo HBV. Diferenças na potência e ampla clonalidade da responsividade de células T CD8+ citolíticas; no nível de células T CD4+ auxiliares HBV-específicas; na atenuação, depleção e exaustão de células T vírus-específicas; em mutações de escape em epítopos de células T virais que permitem que o vírus fuja das células T; e na elaboração de citocinas antivirais por células T foram citadas para explicar as diferenças nos desfechos entre aqueles que se recuperam após hepatite aguda e aqueles que progridem para hepatite crônica ou entre aqueles com infecção aguda leve ou grave (fulminante) pelo HBV.

Embora uma resposta vigorosa das células T citolíticas ocorra e elimine as células hepáticas infectadas pelo vírus durante a hepatite B aguda, constatou-se em chimpanzés infectados experimentalmente que mais de 90% do DNA do HBV desaparece do fígado e do sangue antes da infiltração máxima com células T do fígado e antes da maior parte das evidências bioquímicas e histológicas de lesão hepática. Tal observação sugere que os componentes do sistema imune inato e as citocinas inflamatórias, independentemente dos mecanismos antivirais citopáticos, participam na resposta imune inicial à infecção pelo HBV; foi demonstrado que esse efeito representa a eliminação de intermediários replicativos do HBV do citoplasma e de DNA viral circular covalentemente fechado do núcleo de hepatócitos infectados. Por sua vez, a resposta imune inata à infecção pelo HBV é mediada em grande parte pela citotoxicidade de células *natural killer* (NK), ativadas por citocinas imunossupressoras (p. ex., interleucina [IL] 10 e fator de crescimento transformador [TGF] β), sinais reduzidos pela expressão de receptores inibitórios (p. ex., complexo de histocompatibilidade principal) ou sinais aumentados pela expressão de receptores ativadores em hepatócitos infectados. Além disso, as células NK reduzem as células CD4+ auxiliares, o que resulta em redução de células CD8+ e exaustão da resposta de células T vírus-específica à infecção pelo HBV. Por fim, admite-se que as respostas das células T citolíticas HBV-HLA-específicas do sistema imune adaptativo são responsáveis pela recuperação após infecção pelo HBV.

Continua o debate acerca da importância relativa dos fatores virais e do hospedeiro na patogênese da lesão hepática associada ao HBV, bem como de suas consequências. Como descrito antes, os mutantes genéticos pré-*core* do HBV estiveram associados a quadros mais graves de infecção pelo HBV (hepatite crônica grave e fulminante), sugerindo que, em certas circunstâncias, a patogenicidade relativa representa uma propriedade do vírus, e não do hospedeiro. O fato de que infecções concomitantes por HDV e HBV estão associadas com lesão hepática mais grave do que com a infecção isolada por HBV e o fato de que células transfectadas *in vitro* com o gene para o antígeno HDV expressem o antígeno HDV e depois se tornem necróticas na ausência de qualquer influência imunológica também são consistentes com um efeito viral na patogenicidade. Da mesma forma, em pacientes submetidos a transplante hepático para hepatite B crônica em estágio terminal, algumas vezes ocorre lesão hepática rapidamente progressiva no fígado novo. Esse padrão clínico está associado com um padrão histológico incomum no novo fígado, *hepatite colestática fibrosante*, a qual, do ponto de vista ultraestrutural, parece representar um sufocamento da célula por quantidades enormes de HBsAg. Essa observação sugere que, sob a influência dos poderosos agentes imunossupressivos necessários para prevenir a rejeição do aloenxerto, o HBV pode exercer um efeito citopático direto sobre as células hepáticas independentemente do sistema imune.

O mecanismo preciso da lesão hepática na infecção pelo HBV continua indeterminado, porém os estudos das proteínas nucleocapsídicas lançaram alguma luz sobre a profunda tolerância imunológica ao HBV por parte de bebês nascidos de mães com infecção crônica altamente replicativa pelo HBV (HBeAg-positivas). Em camundongos transgênicos que expressam HBeAg, a exposição intrauterina ao HBeAg, o qual é suficientemente pequeno para atravessar a placenta, induz tolerância de células T em ambas as proteínas do nucleocapsídeo. Isso pode explicar por que, quando a infecção ocorre tão precocemente na vida, a depuração imunológica não se processa, e instala-se infecção vitalícia e protraída.

Deve ser feita uma distinção importante entre a infecção pelo HBV contraída por ocasião do nascimento, comum em áreas endêmicas, como a Ásia oriental, e a infecção contraída na vida adulta, comum no Ocidente. A infecção no período neonatal está associada à aquisição de alto nível de tolerância imunológica ao HBV e à ausência de doença semelhante à hepatite aguda, porém ao estabelecimento quase invariável de infecção crônica frequentemente vitalícia. A infecção pelo HBV contraída no período neonatal pode culminar, décadas mais tarde, em cirrose e carcinoma hepatocelular (ver "Complicações e Sequelas"). Em contrapartida, quando a infecção pelo HBV é contraída durante a adolescência ou o início da vida adulta, a resposta imune do hospedeiro aos hepatócitos infectados pelo HBV tende a ser vigorosa, uma doença aguda semelhante à hepatite constitui a regra, e a ausência de recuperação é a exceção. Após a infecção contraída na vida adulta, a cronicidade é incomum, e o risco de carcinoma hepatocelular é muito baixo. Com base nessas observações, algumas autoridades classificam a infecção pelo HBV em uma fase "imunotolerante", uma fase "imunorreativa" e uma fase "inativa". Tal formulação bastante simplista não se aplica, de forma alguma, ao adulto no Ocidente com hepatite B aguda autolimitada, no qual não existe um período de tolerância imunológica. Mesmo entre aqueles com infecção pelo HBV contraída no período neonatal, em quem a tolerância imunológica é estabelecida definitivamente, surtos intermitentes de atividade necroinflamatória hepática entremeiam as primeiras décadas da vida durante as quais a lesão hepática parece estar quiescente (rotulada por alguns como fase "imunotolerante"). Além disso, mesmo quando uma lesão hepática clinicamente aparente e uma fibrose progressiva emergem durante as décadas subsequentes (a denominada fase imunorreativa ou imunotolerante), o nível de tolerância imunológica ao HBV continua sendo substancial. De maneira mais exata, nos pacientes com infecção pelo HBV contraída no período neonatal, existe um equilíbrio dinâmico entre tolerância e intolerância, cujo resultado irá determinar a expressão clínica da infecção crônica. Os indivíduos infectados quando recém-nascidos apresentam um nível relativamente mais alto de tolerância imunológica durante as primeiras décadas de vida e um nível relativamente baixo (porém raramente uma perda) da tolerância nas décadas subsequentes de vida.

Hepatite C As respostas imunes mediadas por células e a elaboração por células T de citocinas antivirais contribuem para as respostas imunes multicelulares inatas e adaptativas envolvidas na contenção da infecção e na patogênese da lesão hepática associada com a hepatite C. O fato de que o HCV é tão eficiente para fugir desses mecanismos imunes atesta para sua capacidade altamente desenvolvida de romper as respostas imunes do hospedeiro em vários níveis. Após a exposição ao HCV, a célula do hospedeiro identifica motivos de produtos virais (receptores de reconhecimento de padrões) que diferenciam o vírus de "si próprio", resultando na elaboração de interferons e outras citocinas que resultam na ativação de respostas imunes inatas e adaptativas. Células T citolíticas intra-hepáticas, limitadas aos HLA classe 1, dirigidas ao nucleocapsídeo, ao invólucro e aos antígenos das proteínas virais não estruturais, foram demonstradas em pacientes com hepatite C crônica; entretanto, essas respostas específicas do vírus das células T citolíticas não se correlacionam de modo adequado com o grau de lesão hepática nem com a recuperação. Contudo, emergiu um consenso que apoia um papel proeminente na patogênese da lesão hepática associada ao HCV das células T auxiliares CD4 ativadas pelo vírus e que estimulam, por meio das citocinas por elas elaboradas, as células T citotóxicas CD8+ HCV-específicas. Essas respostas parecem ser mais vigorosas (maiores em número, mais diversas em termos de sua especificidade antigênica viral, funcionalmente mais efetivas e mais duradouras) naqueles que se recuperam do HCV do que naqueles que sofrem de infecção crônica. Contribuem para infecções crônicas defeitos proliferativos de CD4+ que resultam em rápida contração de respostas de CD4+, mutações em epítopos virais direcionados a células T CD8+ que permitem que o HCV escape da eliminação pelo sistema imune e a suprarregulação de receptores inibitórios em células T funcionalmente defeituosas e exauridas. Embora a atenção tenha sido concentrada na imunidade adaptativa, foi constatado que as proteínas do HCV interferem na imunidade inata pelo fato de resultarem em bloqueio das respostas do interferon tipo 1 bem como inibirem as moléculas sinalizadoras e efetoras do interferon na cascata de sinalização de tal substância. Vários alelos HLA foram relacionados com a hepatite C autolimitada, dos quais o mais convincente é o haplótipo CC do gene *IL28B*, o qual codifica o interferon λ3, um componente da defesa antiviral imune inata. A associação com *IL28B* é ainda mais forte quando combinada com o HLA classe II *DQB1*03:01*. A ligação entre os polimorfismos não-CC *IL28B* e a falha na eliminação da infecção pelo HCV foi explicada por uma variante em moldura diferente (*frameshift*) no cromossomo 19q13.13 adiante de *IL28B*, o polimorfismo ΔG do qual cria uma ORF em um novo gene de interferon (*IFN-λ4*) associado com dificuldade de eliminação do HCV. Foi mostrado também que ocorre uma contribuição para limitar a infecção pelo HCV por parte das células NK do sistema imune inato, as quais funcionam quando as moléculas HLA classe 1 necessárias para uma imunidade adaptativa bem-sucedida demonstram expressão inadequada. A citotoxicidade de células NK periféricas e intra-hepáticas é disfuncional na infecção persistente pelo HCV. Para aumentar a complexidade da resposta imune, foi demonstrado que o *core* do HCV, NS4B e NS5B suprimem a via imunorreguladora do fator nuclear (NF)-κB, resultando na redução de proteínas antiapoptóticas e na vulnerabilidade aumentada à morte celular mediada pelo fator de necrose tumoral α (TNF). Foi demonstrado que os pacientes com hepatite C e alelos *IL28B* desfavoráveis (não CC, associados com eliminação reduzida do HCV) têm função deprimida de células NK/imunidade inata. Deve ser assinalado que o surgimento de uma diversidade substancial das quase-espécies virais e a variação de sequências do HCV permitem ao vírus esquivar-se das tentativas elaboradas pelo hospedeiro de conter a infecção pelo HCV pela imunidade tanto celular quanto humoral.

Por fim, a reatividade cruzada entre antígenos virais (NS3 e NS5A do HCV) e os autoantígenos do hospedeiro (citocromo P450 2D6) foi invocada para explicar a associação entre hepatite C e um subgrupo de pacientes com hepatite autoimune bem como anticorpos para o antígeno microssômico fígado-rim (anti-LKM) **(Cap. 362)**.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

O dano tecidual mediado por imunocomplexos parece desempenhar um papel na patogênese das manifestações extra-hepáticas da hepatite B aguda. A síndrome prodrômica ocasional semelhante à doença do soro, observada na hepatite B aguda, parece estar relacionada com a deposição nas paredes dos vasos sanguíneos teciduais de imunocomplexos circulantes HBsAg-anti-HBs, resultando em ativação do sistema do complemento e em níveis séricos deprimidos do complemento.

Nos pacientes com hepatite B crônica, podem ser observados outros tipos de doenças induzidas por imunocomplexos. A glomerulonefrite com a síndrome nefrótica é observada ocasionalmente; foi constatada a deposição de HBsAg, imunoglobulina e C3 na membrana basal glomerular. Embora a vasculite generalizada (poliarterite nodosa) se instale em muito menos de 1% dos pacientes com infecção crônica pelo HBV, 20 a 30% dos pacientes com poliarterite nodosa possuem HBsAg no soro **(Cap. 385)**. Nesses pacientes, as arteríolas de tamanhos pequeno e médio afetadas contêm HBsAg, imunoglobulinas e componentes do complemento. Outra manifestação extra-hepática da hepatite viral, a crioglobulinemia mista essencial (CME), a princípio foi relatada como estando associada à hepatite B. O distúrbio caracteriza-se clinicamente por artrite, vasculite cutânea (púrpura palpável) e, por vezes, glomerulonefrite, e sorologicamente pela presença de imunocomplexos crioprecipitáveis circulantes de mais de uma classe de imunoglobulinas **(Caps. 338 e 385)**. Muitos pacientes com essa síndrome sofrem de hepatopatia crônica, porém a associação com a infecção pelo HBV é limitada; pelo contrário, uma proporção substancial apresenta infecção crônica pelo HCV, com imunocomplexos circulantes contendo o RNA do HCV. A glomerulonefrite induzida por imunocomplexos é outra manifestação extra-hepática reconhecida da hepatite C crônica.

PATOLOGIA

As lesões morfológicas típicas de todos os tipos de hepatite viral são semelhantes e consistem em infiltração panlobular com células mononucleares, necrose das células hepáticas, hiperplasia das células de Kupffer e graus variáveis de colestase. Ocorre regeneração dos hepatócitos, conforme evidenciada por numerosas figuras mitóticas, células multinucleadas e formação de "rosetas" ou "pseudoacinares". A infiltração mononuclear consiste principalmente em pequenos linfócitos, apesar da presença ocasional de plasmócitos e eosinófilos. O dano às células hepáticas consiste em degeneração e necrose dessas células, desaparecimento de células, células com formato de balão e degeneração acidofílica dos hepatócitos (formando os denominados corpúsculos de Councilman ou apoptóticos). Grandes hepatócitos com aspecto de vidro fosco do citoplasma podem ser visualizados na infecção crônica, porém não na infecção aguda pelo HBV; essas células contêm HBsAg, podendo ser identificadas histoquimicamente com orceína ou fucsina aldeído. Na hepatite viral sem complicações, o arcabouço de reticulina é preservado.

Na hepatite C, a lesão histológica se caracteriza frequentemente pela escassez relativa de inflamação, aumento significativo na ativação das células do revestimento sinusoidal, agregados linfoides, presença de gordura (mais frequente no genótipo 3 e associada a maior grau de fibrose) e, às vezes, lesões dos ductos biliares nos quais as células epiteliais biliares parecem estar empilhadas sem a interrupção da membrana basal. Ocasionalmente, ocorre esteatose microvesicular na hepatite D. Na hepatite E, uma característica histológica comum é colestase significativa. Foi descrita também uma variante colestática de hepatite A aguda que involui lentamente.

Uma lesão histológica mais grave, a *necrose hepática em ponte*, também denominada *necrose subaguda* ou *confluente*, ou *hepatite da interface*, é observada ocasionalmente na hepatite aguda. As "pontes" entre os lóbulos resultam de grandes áreas de desaparecimento de células hepáticas, com colapso do arcabouço de reticulina. Caracteristicamente, as pontes consistem em retículo condensado, detritos inflamatórios e hepatócitos em processo de degeneração que se estendem sobre áreas portais adjacentes, das veias portais para as centrais ou da veia central para a veia central. Acreditava-se que essa lesão tivesse um significado prognóstico; em muitos dos pacientes descritos originalmente com tal lesão, uma evolução subaguda terminava em morte em algumas semanas a meses, ou se instalavam hepatite crônica e cirrose. Entretanto, a associação entre a necrose em ponte e um prognóstico ruim nos pacientes com hepatite aguda não foi sustentada. Assim, embora a demonstração dessa lesão em pacientes com hepatite crônica tenha significância prognóstica **(Cap. 362)**, a sua demonstração durante a hepatite aguda é menos importante, e biópsias hepáticas para identificar essa lesão não são mais realizadas como rotina em pacientes com hepatite aguda. Na necrose hepática maciça (hepatite fulminante, “atrofia amarela aguda”), a característica marcante ao exame da necropsia é o achado de um fígado pequeno, contraído e macio. O exame histológico revela necrose maciça e desaparecimento das células hepáticas na maioria dos lóbulos com colapso extenso e condensação do arcabouço de reticulina. Quando é necessária a documentação histológica no tratamento da hepatite fulminante ou muito grave, pode ser feita uma biópsia pela via transjugular orientada angiograficamente, que permite a realização desse procedimento invasivo na presença de coagulopatia grave.

Os estudos imuno-histoquímicos e de microscopia eletrônica localizaram o HBsAg no citoplasma e na membrana plasmática de hepatócitos infectados. Em contrapartida, o HBcAg predomina no núcleo, porém ocasionalmente pequenas quantidades são visualizadas também no citoplasma e na membrana celular. O antígeno para HDV localiza-se no núcleo do hepatócito, enquanto os antígenos para HAV, HCV e HEV estão localizados no citoplasma.

EPIDEMIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS GLOBAIS

Antes da disponibilidade dos testes sorológicos para os vírus das hepatites, todos os casos de hepatite viral eram rotulados ou como “infecciosos” ou como de hepatite “sérica”. No entanto, as modalidades de transmissão se superpõem, e *uma distinção clara entre os diferentes tipos de hepatite viral não pode ser feita exclusivamente com base nas características clínicas ou epidemiológicas* **(Quadro 360.2)**. O meio mais acurado de distinguir os vários tipos de hepatite viral envolve testes sorológicos específicos.

QUADRO 360.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA HEPATITE VIRAL

Aspecto	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubação (dias)	15-45, média de 30	30-180, média de 60-90	15-160, média de 50	30-180, média de 60-90	14-60, média de 40
Início	Agudo	Insidioso ou agudo	Insidioso	Insidioso ou agudo	Agudo
Preferência etária	Crianças, adultos jovens	Adultos jovens (sexual e percutânea), bebês, crianças pequenas	Qualquer idade, porém mais comum em adultos	Qualquer idade (semelhante ao HBV)	Casos epidêmicos: adultos jovens (20-40 anos); casos esporádicos: adultos mais velhos (>60)
Transmissão	+++	–	–	–	+++
Fecal-oral	Incomum	+++	+++	+++	–
Percutânea	–	+++	±[a]	+	–
Perinatal	±	++	±[a]	++	–

Sexual					
Clínica Gravidade	Leve	Ocasionalmente grave	Moderada	Ocasionalmente grave	Leve
Fulminante	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progressão para cronicidade	Nenhuma	Ocasional (1-10%) (90% de recém-nascidos)	Comum (85%)	Comum[d]	Nenhuma[f]
Portador	Nenhum	0,1-30%[c]	1,5-3,2%	Variável[g]	Nenhum
Câncer	Nenhum	+ (infecção neonatal)	+	±	Nenhum
Prognóstico	Excelente	Pior com a idade, debilidade	Moderado	Aguda, bom Crônica, ruim	Bom
Profilaxia	Ig, vacina inativada	HBIG, vacina recombinante	Nenhum	Vacina para HBV (nenhuma para os portadores de HBV)	Vacina
Terapia	Nenhuma	Interferon Lamivudina Adefovir Interferon peguilado Entecavir Telbivudina Tenofovir	Interferon peguilado mais ribavirina, telaprevir, boceprevir	Interferon peguilado ±	Nenhuma[h]

[a] Principalmente com coinfecção pelo HIV e altos níveis de viremia no caso original; risco de cerca de 5%. [b] Até 5% na coinfecção aguda por HBV/HDV; até 20% na superinfecção pelo HDV da infecção crônica pelo HBV. [c] Varia consideravelmente em todo o mundo e nas subpopulações de determinados países; ver texto. [d] Na coinfecção aguda por HBV/HDV, a frequência de cronicidade é a mesma que a observada para o HBV; na superinfecção pelo HDV, a cronicidade é invariável. [e] 10 a 20% em mulheres grávidas. [f] Exceto como observado em receptores de aloenxerto hepático imunossuprimidos ou outros hospedeiros imunossuprimidos. [g] Comum em países mediterrâneos, raro na América do Norte e na Europa ocidental. [h] Relatos de casos e estudos retrospectivos sugerem que o interferon peguilado e/ou ribavirina são efetivos no tratamento da hepatite E crônica, observada em pessoas imunocomprometidas.

Abreviação: HBIG, imunoglubulina anti-hepatite B. Ver texto para outras abreviações.

Hepatite A *Este agente é transmitido quase exclusivamente pela via fecal-oral*. A propagação de pessoa para pessoa do HAV é intensificada por higiene pessoal precária e grandes aglomerações; grandes surtos, assim como casos esporádicos, foram atribuídos a produtos contaminados, como alimentos, água, leite, framboesas e morangos congelados, cebolas verdes importadas do México e moluscos. Também é comum haver disseminação intrafamiliar e intrainstitucional. As primeiras observações epidemiológicas apontaram para certa propensão da hepatite A ocorrer no final do outono e início do inverno. Nas zonas temperadas, ondas epidêmicas foram registradas a cada 5 a 20 anos à medida que apareciam novos segmentos de populações não imunes; contudo, nos países desenvolvidos, a incidência de hepatite A declinou, presumivelmente em função de melhorias no saneamento, não sendo mais observados esses padrões cíclicos. Nenhum estado de portador do HAV foi identificado após a hepatite A aguda; a perpetuação do vírus na natureza depende, presumivelmente, da infecção subclínica inaparente não epidêmica, da ingestão de água ou alimentos contaminados importados de áreas endêmicas ou nessas próprias áreas e/ou da contaminação relacionada com os reservatórios ambientais.

Na população geral, o anti-HAV, um marcador para infecção prévia pelo HAV, exibe maior prevalência em razão do aumento da idade e da redução do nível socioeconômico. Na década de 1970, a evidência sorológica de infecção prévia por hepatite A era observada em cerca de 40% das populações urbanas nos EUA, e a maioria desses membros nunca se lembrou de ter ocorrido um caso sintomático de hepatite. Nas décadas subsequentes, porém, a prevalência de anti-HAV foi declinando naquele país. Nas nações em desenvolvimento, a exposição, infecção e imunidade subsequente são quase universais na infância. À medida que a frequência de infecções subclínicas na infância diminui nos países desenvolvidos, surge um grupo suscetível de adultos. A hepatite A tende a ser mais sintomática em adultos; por isso, e paradoxalmente, à medida que a frequência de infecção pelo HAV declina, a probabilidade de infecção por HAV clinicamente aparente e mesmo grave aumenta na população adulta suscetível. As viagens para áreas endêmicas representam uma fonte comum de infecção para adultos provenientes de áreas não endêmicas. Focos epidemiológicos mais recentemente reconhecidos de infecção pelo HAV incluem creches, unidades de terapia intensiva neonatal, homens promíscuos que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e contatos próximos não vacinados de crianças de outros países recentemente adotadas, a maioria das quais provém de países com endemicidade intermediária a alta para a hepatite A. A hepatite A raras vezes é veiculada pelo sangue, porém vários surtos foram reconhecidos em receptores de concentrados dos fatores da coagulação. Nos EUA, a introdução dos programas de vacinação para hepatite A entre as crianças dos estados com alta incidência resultou em redução de mais de 70% na incidência anual de novas infecções pelo HAV e transferiu a carga de novas infecções das crianças para os adultos jovens. Na mais recente análise do U.S. Public Health Service (1999-2006) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a prevalência de anti-HAV na população dos EUA era de 35%, representando (em comparação com a análise de 1988 a 1994) uma frequência estável de infecção e imunidade natural em adultos >19 anos, porém um aumento na imunidade induzida pela vacina para crianças com idade de 6 a 19 anos.

Hepatite B A inoculação percutânea vem sendo reconhecida há muito tempo como a principal fonte de transmissão da hepatite B, porém a designação obsoleta “hepatite sérica” é um rótulo inadequado para o espectro epidemiológico de infecção pelo HBV reconhecido atualmente. Como descrito adiante com mais detalhes, a maioria dos casos de hepatite transmitida por transfusão de sangue não é causada pelo HBV; além disso, em cerca de 66% dos pacientes com hepatite aguda tipo B, não se consegue evidenciar história de exposição percutânea identificável. Hoje se sabe que muitos casos de hepatite B resultam de modalidades menos óbvias de transmissão não percutânea ou percutânea dissimulada. O HBsAg foi identificado em quase todos os líquidos corporais de pessoas infectadas, e pelo menos alguns desses líquidos – mais particularmente sêmen e saliva – são infecciosos, embora um pouco menos que o soro, quando se realiza a administração percutânea ou não percutânea em animais de laboratório. Entre as modalidades não percutâneas de transmissão do HBV, a ingestão oral foi documentada como uma via potencial, porém ineficiente, de exposição. Em contrapartida, as duas vias não percutâneas consideradas de maior impacto são o contato íntimo (especialmente sexual) e a transmissão perinatal.

Na África subsaariana, o contato íntimo entre crianças com 1 a 3 anos (engatinhadores) é considerado fundamental para a manutenção da alta frequência de hepatite B na população. A transmissão perinatal ocorre principalmente em recém-nascidos de mães com hepatite B crônica ou (raramente) de mães com hepatite B aguda durante o terceiro trimestre da gravidez ou no período pós-parto imediato. A transmissão perinatal é incomum na América do Norte e na Europa ocidental, mas ocorre com grande frequência e constitui a modalidade mais importante de perpetuação do HBV na Ásia oriental e nos países em desenvolvimento. Embora a modalidade precisa de transmissão perinatal seja desconhecida e cerca de 10% das infecções possam ser contraídas *in utero*, as evidências epidemiológicas sugerem que a maioria das infecções ocorre aproximadamente na época do parto e não está relacionada com a amamentação. A probabilidade de transmissão perinatal do HBV correlaciona-se com a presença de HBeAg e alto nível de replicação viral; 90% das mães HBeAg-positivas, mas apenas 10 a 15% das mães anti-HBe-positivas, transmitem a infecção pelo HBV aos seus descendentes. Na maioria dos casos, a infecção aguda no recém-nascido é clinicamente assintomática, sendo, porém, muito provável que a criança permaneça cronicamente infectada.

Mais de 350 a 400 milhões de portadores de HBsAg em todo o mundo constituem o principal reservatório de hepatite B nos humanos. Embora o HBsAg sérico não seja frequente (0,1 a 0,5%) nas populações normais dos EUA e da Europa ocidental, uma prevalência de até 5 a 20% foi observada na Ásia oriental assim como em alguns países tropicais; nas pessoas com síndrome de Down, hanseníase lepromatosa, leucemia, doença de Hodgkin ou poliarterite nodosa; nos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise; e nos usuários de drogas injetáveis.

Outros grupos com altas taxas de infecção pelo HBV consistem em cônjuges de pessoas infectadas agudamente, pessoas sexualmente promíscuas (sobretudo homossexuais masculinos), trabalhadores da saúde em contato com sangue, pessoas que necessitam de transfusões repetidas, especialmente com concentrados de hemocomponentes estocados (p. ex., hemofílicos), residentes e funcionários de instituições de custódia para indivíduos com deficiências desenvolvimentais, prisioneiros e, em menor grau, membros das famílias de pacientes cronicamente infectados. Entre os doadores de sangue voluntários, a prevalência de anti-HBs, que constitui um reflexo de infecção prévia pelo HBV, varia de 5 a 10%, porém a prevalência é mais alta nas camadas socioeconômicas mais baixas, nas faixas etárias mais altas e nas pessoas – incluindo aquelas mencionadas antes – expostas aos hemocomponentes. Graças ao rastreamento virológico altamente sensível do sangue doado, o risco de contrair a infecção pelo HBV a partir de uma transfusão de sangue é de 1 em 230.000.

A prevalência de infecção, as modalidades de transmissão e o comportamento humano apontam para padrões epidemiológicos geograficamente diferentes da infecção pelo HBV. Na Ásia oriental e na África, a hepatite B é uma doença do recém-nascido e das crianças pequenas, sendo perpetuada por um ciclo de propagação materno-neonatal. Na América do Norte e na Europa ocidental, a hepatite B é essencialmente uma doença da adolescência e do início da vida adulta, época na qual tendem a ocorrer contato sexual íntimo, assim como exposições percutâneas recreativas e ocupacionais. Todavia, em certo grau, essa dicotomia entre regiões geográficas de alta e de baixa prevalência foi minimizada pela imigração de áreas de alta prevalência para áreas de baixa prevalência. A introdução da vacina para hepatite B no início da década de 1980 e a adoção das políticas universais de vacinação infantil em muitos países resultaram em um declínio impressionante, de cerca de 90%, na incidência de novas infecções pelo HBV nesses países assim como nas terríveis consequências da infecção crônica, incluindo carcinoma hepatocelular. As populações e os grupos para os quais se recomenda a triagem para a infecção pelo HBV estão listados no **Quadro 360.3**.

QUADRO 360.3 **POPULAÇÕES DE ALTO RISCO PARA AS QUAIS SE RECOMENDA O RASTREAMENTO PARA INFECÇÃO PELO HBV**

Indivíduos nascidos em países/regiões com prevalência alta (≥8%) e intermediária (≥2%) da infecção pelo HBV, incluindo imigrantes e crianças adotadas e pessoas nascidas nos EUA que não foram vacinadas quando lactentes e cujos pais emigraram de áreas com alta endemicidade do HBV
Contatos domiciliares e sexuais de indivíduos com hepatite B
Bebês nascidos de mães HBsAg-positivas
Indivíduos que fizeram uso de drogas injetáveis
Indivíduos com múltiplos contatos sexuais ou história de doença sexualmente transmissível
Homens que fazem sexo com homens
Companheiros de instituições prisionais
Indivíduos com níveis elevados de alanina ou aspartato aminotransferase
Doadores de sangue/plasma/órgãos/tecidos/sêmen
Indivíduos com infecção pelo HCV ou HIV
Pacientes em hemodiálise
Mulheres grávidas
Pessoas que são a fonte de sangue ou fluidos corporais que seriam uma indicação para profilaxia pós-exposição (p. ex., picada de agulha, exposição mucosa, agressão sexual)
Pessoas que necessitam de terapia imunossupressora ou citotóxica (incluindo terapia antifator de necrose tumoral α para distúrbios reumatológicos ou doença inflamatória intestinal)

Hepatite D A infecção pelo HDV demonstra uma distribuição mundial, porém existem dois padrões epidemiológicos. Nos países mediterrâneos (África do Norte, sul da Europa e Oriente Médio), a infecção pelo HDV é endêmica entre aqueles que têm hepatite B, sendo a doença transmitida predominantemente por meios não percutâneos, sobretudo pelo contato pessoal íntimo. Nas áreas não endêmicas, como EUA e norte da Europa, a infecção pelo HDV está limitada às pessoas expostas frequentemente a sangue e hemocomponentes, sobretudo usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. A infecção pelo HDV pode ser introduzida em uma população por meio dos usuários de drogas ou pela migração de pessoas de áreas endêmicas para não endêmicas. Assim, os padrões de migração populacional e de comportamento humano que facilitam o contato percutâneo desempenham importantes papéis na introdução e amplificação da infecção pelo HDV. Ocasionalmente, a epidemiologia migrante da hepatite D se traduz em surtos explosivos de hepatite grave, como os que ocorreram em aldeias sul-americanas afastadas assim como em centros urbanos nos EUA. Por fim, esses surtos de hepatite D – seja de coinfecção por hepatite B aguda, seja de superinfecção nos já infectados pelo HBV – podem dificultar a distinção entre as áreas endêmicas e aquelas não endêmicas. Em escala global, a infecção pelo HDV declinou no final da década de 1990. Mesmo na Itália, em uma área endêmica do HDV, as medidas de saúde pública introduzidas para controlar essa infecção resultaram, durante a década de 1990, em uma redução de 1,5% por ano na prevalência de infecção pelo HDV. Contudo, a frequência de infecção pelo HDV durante a primeira década do século XXI não declinou abaixo dos níveis alcançados durante a década de 1990; o reservatório foi sustentado pelos sobreviventes infectados durante 1970 a 1980 e pelos imigrantes recentes de países ainda endêmicos para países menos endêmicos.

Hepatite C O rastreamento de rotina dos doadores de sangue para HBsAg e a eliminação das fontes de sangue comerciais no início da década de 1970 reduziram a frequência da hepatite transfusional, porém sem eliminá-la. Durante essa década, a probabilidade de contrair hepatite pós-transfusional de sangue doado voluntariamente com rastreamento para HBsAg era de cerca de 10% por paciente (de até 0,9% por unidade transfundida); 90 a 95% desses casos eram classificados, com base na exclusão sorológica das hepatites A e B, como hepatite “não A, não B”. Para os pacientes que necessitavam de transfusão de produtos estocados, como os concentrados dos fatores da coagulação, o risco era ainda mais alto: de até 20 a 30%.

Durante a década de 1980, a autoexclusão voluntária dos doadores de sangue com fatores de risco para Aids e, a seguir, a introdução do rastreamento de doadores para anti-HIV reduziram ainda mais a probabilidade de hepatite transfusional para <5%. Durante o fim da década de 1980 e o início da década de 1990, a introdução primeiro dos testes de triagem “substitutivos” para hepatite não A, não B (alanina aminotransferase [ALT] e anti-HBc, ou ambos, tendo-se revelado capazes de identificar os doadores de sangue com uma probabilidade mais alta de transmitirem a hepatite não A, não B aos pacientes] e, subsequentemente, após a descoberta do HCV, os imunoensaios de primeira geração para anti-HCV reduziram ainda mais a frequência de hepatite transfusional. Uma análise prospectiva da hepatite transfusional realizada entre 1986 e 1990 mostrou que a frequência de hepatite associada à transfusão, em um hospital universitário urbano, diminuiu de um nível basal de 3,8% por paciente (0,45% por unidade transfundida) para 1,5% por paciente (0,19% por unidade) após a introdução dos testes substitutivos e para 0,6% por paciente (0,03% por unidade) após a introdução dos ensaios anti-HCV de primeira geração. A introdução dos ensaios anti-HCV de segunda geração reduziu a frequência de hepatite C transfusional para níveis quase imperceptíveis − de 1 em 100.000 −, e esses ganhos foram reforçados pela aplicação de ensaios de terceira geração para anti-HCV e de testes automatizados de PCR do sangue doado para o RNA do HCV, o que resultou em uma redução no risco de infecção pelo HCV associada à transfusão para 1 em 2,3 milhões de transfusões.

Além de ser transmitida por transfusão, a hepatite C pode ser transmitida por outras vias percutâneas, como uso de drogas injetáveis. Além disso, tal vírus pode ser transmitido por exposição ocupacional ao sangue, aumentando a probabilidade de infecção nas unidades de hemodiálise. Apesar de a frequência da hepatite C transfusional ter caído como resultado do rastreamento dos doadores de sangue, a frequência global da hepatite C continuou sendo a mesma até o início da década de 1990, quando a frequência global diminuiu em 80% paralelamente com uma redução do número de novos casos de usuários de drogas injetáveis. Após a exclusão das unidades de plasma anti-HCV-positivas do reservatório doador, ocorreram casos raros e esporádicos de hepatite C entre os receptores de preparados de imunoglobulina (Ig) para uso intravenoso (porém não intramuscular).

Evidência sorológica para infecção pelo HCV ocorre em 90% dos pacientes com história de hepatite associada à transfusão (sendo que todos os casos ocorreram antes de 1992, quando foram introduzidos os testes de rastreamento para HCV de segunda geração); hemofílicos e outros tratados com fatores da coagulação; usuários de drogas injetáveis; 60 a 70% dos pacientes com hepatite “não A, não B” esporádica sem fatores de risco identificáveis; 0,5% dos doadores de sangue voluntários; e, no levantamento realizado nos EUA entre 1999 e 2002, 1,6% da população geral norte-americana, o que corresponde a 4,1 milhões de pessoas (3,2 milhões com viremia), a maioria das quais sem conhecimento de suas infecções. Além disso, tais análises populacionais não incluem grupos de maior risco, como prisioneiros e usuários de drogas injetáveis, indicando que a prevalência real é ainda maior. Frequências comparáveis de infecção pelo HCV ocorrem na maioria dos países em todo o mundo, com 170 milhões de pessoas infectadas em âmbito mundial, porém prevalências extraordinariamente altas de infecção pelo HCV ocorrem em certos países, como o Egito, onde mais de 20% da população (até 50% das pessoas nascidas antes de 1960) em algumas cidades estão infectados. A alta frequência no Egito é atribuível aos equipamentos contaminados usados para procedimentos médicos e a práticas não seguras de injeções nas décadas de 1950 a 1980 (durante uma campanha para erradicar a esquistossomose com tártaro emético intravenoso). Nos EUA, os afro-americanos e mexicano-americanos exibem frequências mais altas de infecção pelo HCV do que os brancos. Entre 1988 e 1994, os homens adultos com 30 a 40 anos de idade tinham a prevalência mais alta de infecção pelo HCV; no entanto, em um levantamento realizado entre 1999 e 2002, a década de idade mais afetada foi a de 40 a 49 anos; um aumento na taxa de mortalidade relacionada à hepatite C acompanhou essa tendência secular, crescendo desde 1995, predominantemente no grupo etário de 45 a 65 anos. Assim, apesar da redução de 80% nas novas infecções pelo HCV durante a década de 1990, a prevalência dessa infecção na população foi mantida por um grupo envelhecido que havia contraído sua infecção 3 a 4 décadas antes, durante as décadas de 1960 e 1970, como resultado predominantemente da autoinoculação com drogas ilícitas. Como a morte pela infecção por HIV caiu após 1999, a mortalidade ajustada por idade em associação com a infecção pelo HCV superou aquela da infecção pelo HIV em 2007; >70% das mortes associadas ao HCV ocorreram na coorte nascida entre 1945 e 1965 (“*baby boomer*”). Em comparação com a prevalência de 1,6% da infecção pelo HCV na população em geral, a prevalência na coorte nascida entre 1945 e 1965 foi de 3,2%, representando três quartos de todas as pessoas infectadas. Assim, em 2012, o Centers for Disease Control and Prevention recomendou que todas as pessoas nascidas entre 1945 e 1965 fossem triadas para hepatite C, sem a definição de risco, uma recomendação que se mostrou custo-efetiva e que pode predizer a identificação de 800.000 pessoas infectadas. Tendo em vista a disponibilidade da terapia antiviral altamente efetiva, tal rastreamento teria o potencial de evitar 200.000 casos de cirrose e 47.000 casos de carcinoma hepatocelular, evitando 120.000 mortes relacionadas à hepatite.

A hepatite C é a causa de 40% das hepatopatias crônicas, constitui a indicação mais frequente para transplante de fígado e admite-se que seja responsável por 8.000 a 10.000 mortes por ano nos EUA. A distribuição dos genótipos do HCV varia nas diferentes partes do mundo. Em âmbito mundial, o genótipo 1 é o mais comum. Nos EUA, o genótipo 1 é responsável por 70% das infecções pelo HCV, enquanto os genótipos 2 e 3 são responsáveis pelos 30% restantes; entre os afro-americanos, a frequência do genótipo 1 é ainda mais alta (i.e., 90%). O genótipo 4 predomina no Egito; o genótipo 5 localiza-se na África do Sul; o genótipo 6, em Hong Kong e o genótipo 7, na África Central. A maioria dos doadores de sangue assintomáticos nos quais se constata a presença de anti-HCV e cerca de 20 a 30% das pessoas com casos relatados de hepatite C aguda não se enquadram em um grupo de risco reconhecido; contudo, muitos desses doadores se lembram de comportamentos associados a algum risco quando interrogados minuciosamente.

Por se tratar de infecção veiculada pelo sangue, potencialmente o HCV pode ser transmitido sexualmente e no período perinatal; contudo, essas duas modalidades de transmissão são ineficientes para a hepatite C. Apesar de 10 a 15% dos pacientes com hepatite C aguda relatarem potenciais contatos sexuais de infecção, a maioria dos estudos não conseguiu identificar a transmissão sexual desse agente. As probabilidades de transmissão sexual e perinatal foram estimadas em cerca de 5%, mas foram de apenas 1% em um estudo prospectivo entre parceiros sexuais monogâmicos, bem abaixo quando comparadas às infecções pelo HIV e HBV. Além disso, a transmissão sexual parece estar restrita a certos subgrupos de pessoas com múltiplos parceiros sexuais e doenças sexualmente transmitidas. A amamentação não eleva o risco de infecção pelo HCV entre uma mãe infectada e seu bebê. A infecção dos que trabalham na área da saúde não é significativamente mais alta do que entre a população geral; no entanto, é mais provável que esses trabalhadores possam contrair infecção pelo HCV por picadas acidentais com agulhas, cuja eficiência é de cerca de 3%. A infecção em contatos domiciliares também é rara.

Além das pessoas nascidas entre 1945 e 1965, outros grupos com frequência aumentada de infecção pelo HCV são listados no **Quadro 360.4**. Nos indivíduos imunossuprimidos, os níveis de anti-HCV podem ser indetectáveis e, para fazer o diagnóstico, poderá ser necessário realizar testes para o RNA do HCV. Os novos casos agudos de hepatite C são raros, porém os casos recém-diagnosticados são comuns entre pessoas no restante sadias que tiveram experiências, embora curtas, com drogas injetáveis, como já assinalado, 3 ou 4 décadas antes. Em geral, esses casos não são reconhecidos por muitos anos, até serem revelados por uma triagem laboratorial feita em função de exames médicos de rotina, solicitações de seguro e tentativas de doação de sangue. Embora a incidência anual de novas infecções pelo HCV em geral continue a cair, a taxa de novas infecções aumentou desde 2002 em uma nova coorte de jovens usuários de drogas injetáveis com idade de 15 a 24 anos (respondendo por mais de dois terços de todos os casos agudos), os quais, diferentemente das coortes mais velhas, não aprendeu a tomar precauções para evitar infecções transmitidas pelo sangue.

QUADRO 360.4 **POPULAÇÕES DE ALTO RISCO PARA AS QUAIS SE RECOMENDA RASTREAMENTO PARA INFECÇÃO PELO HCV**

Pessoas nascidas entre 1945 e 1965
Pessoas que fizeram uso de drogas injetáveis
Indivíduos com infecção pelo HIV
Hemofílicos tratados com concentrados de fatores da coagulação antes de 1987

Pessoas que já fizeram hemodiálise por longo prazo
Indivíduos com elevações inexplicadas dos níveis de aminotransferase
Receptores de transfusões ou de transplantes antes de julho de 1992
Receptores de sangue e órgãos de um doador positivo para hepatite C
Crianças nascidas de mães com hepatite C
Profissionais de saúde, segurança pública e equipes de emergência após picada com agulha ou exposição da mucosa a sangue contaminado por HCV
Parceiros(as) sexuais de indivíduos com infecção pelo vírus da hepatite C

Hepatite E Este tipo de hepatite, identificado na Índia, África, Ásia, Oriente Médio e América Central, é semelhante à hepatite A em sua modalidade principalmente entérica de propagação. Os casos comumente reconhecidos ocorrem após a contaminação dos reservatórios de água, como acontece após as inundações da época das monções, mas podem ocorrer também casos isolados esporádicos. Uma característica epidemiológica que diferencia o HEV dos outros agentes entéricos é a raridade de disseminação secundária de pessoa a pessoa de indivíduos infectados para seus contatos íntimos. Grandes surtos em áreas endêmicas estão ligados aos genótipos 1 e 2, surgem em populações imunes ao HAV, predominam em adultos jovens e são responsáveis pelas prevalências de anticorpos de 30 a 80%. Em regiões não endêmicas do mundo, como os EUA, a hepatite E aguda clinicamente aparente é muito rara; porém, durante a análise NHANES 1988-1994 conduzida pelo U.S. Public Health Service, a prevalência de anti-HEV foi de 21%, refletindo infecções subclínicas, infecções com genótipos 3 e 4, predominando em homens mais velhos (>60 anos). Nas áreas não endêmicas, o HEV raras vezes é responsável pelos casos esporádicos de hepatite; entretanto, casos importados de áreas endêmicas foram encontrados nos EUA. As evidências sustentam um reservatório zoonótico para o HEV primariamente em suínos, os quais podem ser responsáveis pela maioria das infecções subclínicas em áreas não endêmicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Sinais e sintomas A hepatite viral aguda ocorre após um período de incubação que varia de acordo com o agente responsável. Em geral, o período de incubação para a hepatite A varia de 15 a 45 dias (média de 4 semanas), para as hepatites B e D varia de 30 a 180 dias (média de 8 a 12 semanas), para a hepatite C, de 15 a 160 dias (média de 7 semanas) e para a hepatite E, de 14 a 60 dias (média de 5 a 6 semanas). Os *sintomas prodrômicos* de hepatite viral aguda são sistêmicos e bastante variáveis. Os sintomas constitucionais de anorexia, náuseas e vômitos, fadiga, mal-estar, artralgias, mialgias, cefaleia, fotofobia, faringite, tosse e coriza podem preceder o surgimento da icterícia em 1 a 2 semanas. As náuseas, os vômitos e a anorexia estão associados em geral a alterações no olfato e no paladar. A febre entre 38 e 39°C está presente com mais frequência nas hepatites A e E do que nas hepatites B e C, exceto quando a hepatite B é antecedida por uma síndrome semelhante à doença do soro; raramente, uma febre de

39,5 a 40°C pode acompanhar os sintomas clínicos. Urina escura e fezes cor de massa de vidraceiro podem ser observadas pelo paciente 1 a 5 dias antes do início da icterícia clínica.

Com o início da *icterícia clínica*, observa-se habitualmente redução nos sintomas prodrômicos constitucionais, porém em alguns pacientes é comum uma ligeira perda de peso (2,5 a 5 kg) que pode continuar durante toda a fase ictérica. O fígado aumenta de volume e torna-se hipersensível, podendo estar associado a dor e desconforto no quadrante superior direito. Raras vezes, os pacientes se apresentam com um quadro colestático, sugerindo obstrução biliar extra-hepática. Esplenomegalia e adenopatia cervical estão presentes em 10 a 25% dos pacientes com hepatite aguda. Aparecem raramente poucos angiomas aracniformes durante a fase ictérica, desaparecendo durante a convalescença. No decorrer da *fase de recuperação*, os sintomas clínicos desaparecem, porém em geral certo grau de aumento do fígado e as anormalidades nos testes bioquímicos hepáticos ainda são evidentes. A duração da fase pós-ictérica é variável, oscilando entre 2 e 12 semanas, sendo geralmente mais prolongada nas hepatites B e C agudas. A recuperação clínica e bioquímica completa pode ser esperada entre 1 e 2 meses após todos os casos das hepatites A e E, bem como 3 a 4 meses após o início da icterícia em 75% dos casos autolimitados sem complicações das hepatites B e C (entre os adultos saudáveis, a hepatite B aguda é autolimitada em 95 a 99% dos casos, enquanto a hepatite C é autolimitada apenas em cerca de 15%). Nos demais casos, a recuperação bioquímica pode ser retardada. Uma proporção substancial de pacientes com hepatite viral nunca apresenta icterícia.

A infecção pelo HDV pode ocorrer na presença de infecção pelo HBV aguda ou crônica; a duração da infecção pelo HBV determina a duração da infecção pelo HDV. Quando as infecções pelos HDV e HBV agudas ocorrem de modo simultâneo, as características clínicas e bioquímicas podem ser indiferenciáveis das observadas quando existe apenas infecção pelo HBV, apesar de às vezes poderem ser mais graves. Diferentemente dos pacientes com infecção *aguda* pelo HBV, os pacientes com infecção *crônica* pelo HBV podem sustentar a replicação do HDV indefinidamente, como quando a infecção aguda pelo HDV ocorre na presença de uma infecção aguda sem resolução pelo HBV ou, mais comumente, quando a hepatite D aguda está sobreposta à hepatite B crônica subjacente. Em tais casos, a superinfecção pelo HDV parece uma exacerbação clínica ou um episódio que lembra a hepatite viral aguda em uma pessoa já cronicamente infectada com o HBV. A superinfecção pelo HDV em um paciente com hepatite B crônica resulta com frequência em deterioração clínica (ver adiante).

Além das superinfecções com outros agentes das hepatites, eventos clínicos semelhantes aos da hepatite aguda em pessoas com hepatite B crônica podem acompanhar a soroconversão espontânea do HBeAg no anti-HBe ou a reativação espontânea (i.e., reversão de infecção relativamente não replicativa em replicativa). Tais reativações podem ocorrer também em pacientes imunossuprimidos terapeuticamente com infecção pelo HBV crônica quando os agentes citotóxicos/imunossupressivos são interrompidos; nesses casos, admite-se que a restauração da competência imune torna possível o reinício da citólise imune de mediação celular previamente controlada dos hepatócitos HBV-infectados. Por vezes, as exacerbações clínicas agudas da hepatite B crônica podem representar a emergência de um mutante pré-*core* (ver “Virologia e etiologia” anteriormente), e, nesses pacientes, a evolução subsequente pode caracterizar-se por exacerbações periódicas. A quimioterapia citotóxica pode também levar à reativação da hepatite C crônica, e a terapia anti-TNF-α pode levar à reativação das hepatites B e C.

Características laboratoriais As aminotransferases séricas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (designadas antes TGO e TGP) aumentam em grau variável durante a fase prodrômica da hepatite viral aguda e precedem a elevação no nível de bilirrubina **(Figs. 360.2 e 360.4)**. No entanto, o nível dessas enzimas não se correlaciona muito bem com o grau de dano às células hepáticas. Os níveis máximos variam de 400 a 4.000 UI ou mais, sendo alcançados em geral quando o paciente fica clinicamente ictérico e diminuem progressivamente durante a fase de recuperação da hepatite aguda. O diagnóstico de hepatite anictérica baseia-se nas características clínicas e elevações das aminotransferases.

A icterícia torna-se visível habitualmente nas escleras ou na pele quando o valor sérico da bilirrubina é >43 μmol/L (2,5 mg/dL). Quando aparece a icterícia, a bilirrubina sérica sobe até níveis que variam de 85 a 340 μmol/L (5 a 20 mg/dL). A bilirrubina sérica pode continuar a aumentar apesar da queda nos níveis de aminotransferases. Na maioria dos casos, a bilirrubina total é dividida igualmente entre a fração conjugada e a não conjugada. Níveis de bilirrubina >340 μmol/L (20 mg/dL) que se prolongam e persistem ao longo das fases subsequentes da evolução da hepatite viral estão associados mais provavelmente a uma doença grave. Entretanto, em certos pacientes com anemia hemolítica subjacente, como deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e anemia falciforme, um alto nível sérico de bilirrubina é comum e resulta da hemólise superposta. Nesses pacientes, níveis de bilirrubina >513 μmol/L (30 mg/dL) foram observados, não estando associados necessariamente a pior prognóstico.

A neutropenia e a linfopenia são transitórias e acompanhadas por uma linfocitose relativa. Linfócitos atípicos (que variam entre 2 e 20%) são comuns durante a fase aguda. A determinação do tempo de protrombina (TP) é importante nos pacientes com hepatite viral aguda, pois um valor prolongado pode refletir um defeito grave da síntese hepática, significando necrose hepatocelular extensa, e indicar um pior prognóstico. Ocasionalmente, um TP prolongado pode ocorrer com aumentos apenas leves nos níveis séricos de bilirrubina e das aminotransferases. Náuseas e vômitos prolongados, ingestão inadequada de carboidratos e reservas hepáticas insuficientes de glicogênio podem contribuir para a hipoglicemia por vezes observada nos pacientes com hepatite viral grave. A fosfatase alcalina sérica pode ser normal ou apenas ligeiramente elevada, enquanto uma queda na albumina sérica é incomum na hepatite viral aguda sem complicações. Em alguns pacientes, foram observadas esteatorreia leve e transitória assim como hematúria microscópica e proteinúria mínima.

Elevação difusa, porém leve, da fração de gamaglobulina é comum durante a hepatite viral aguda. Níveis séricos de IgG e IgM mostram-se elevados em cerca de 33% dos pacientes durante a fase aguda da hepatite viral, porém o nível sérico de IgM encontra-se elevado mais caracteristicamente durante a hepatite A aguda. Durante a fase aguda da hepatite viral, podem estar presentes anticorpos para o músculo liso bem como outros componentes celulares, e os baixos títulos do fator reumatoide, anticorpo nuclear e anticorpo heterófilo também podem ser encontrados ocasionalmente. Nas hepatites C e D, podem ocorrer anticorpos para LKM; entretanto, as espécies de anticorpos LKM nos dois tipos de hepatite são diferentes uma da outra assim como das espécies de anticorpos LKM características da hepatite autoimune tipo 2 **(Cap. 362)**. Os autoanticorpos na hepatite viral não são específicos, podendo estar associados também a outras doenças virais e sistêmicas. Em contrapartida, os anticorpos vírus-específicos, que aparecem durante e após a infecção pelos vírus das hepatites, são marcadores sorológicos com importância diagnóstica.

Como descrito antes, estão rotineiramente disponíveis testes sorológicos com os quais se pode estabelecer o diagnóstico das hepatites A, B, D e C. Mas nem sempre estão disponíveis testes para HAV fecal ou sérico. Por isso, o diagnóstico de hepatite A baseia-se na identificação da IgM anti-HAV durante a enfermidade aguda **(Fig. 360.2)**. O fator reumatoide pode dar origem a resultados falso-positivos nesse teste.

O diagnóstico de infecção pelo HBV em geral pode ser feito pela identificação de HBsAg no soro. Raramente, os níveis de HBsAg são baixos demais para serem detectados durante a infecção aguda pelo HBV, mesmo com os imunoensaios contemporâneos altamente sensíveis. Em tais casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pela presença de IgM anti-HBc.

O título de HBsAg tem pouca relação com a gravidade da doença clínica. Na verdade, existe uma correlação inversa entre a concentração sérica de HBsAg e o grau de dano às células hepáticas. Por exemplo, os títulos são mais altos nos pacientes imunossuprimidos, mais baixos nos pacientes com hepatopatia crônica (porém mais altos na hepatite crônica leve do que na forma crônica grave) e muito baixos nos pacientes com hepatite aguda fulminante. Essas observações sugerem que, na hepatite B, o grau de dano às células hepáticas e a evolução clínica estão relacionados com variações na resposta imune do paciente ao HBV, e não à quantidade de HBsAg circulante. Porém, nas pessoas imunocompetentes, existe uma correlação entre os marcadores de *replicação* do HBV e a lesão hepática (ver adiante).

Outro importante marcador sorológico em pacientes com hepatite B é o HBeAg. Sua principal utilidade clínica é ser um indicador relacionado à infectividade. Como está presente no início da hepatite B aguda, a dosagem do HBeAg é indicada primariamente na infecção crônica.

Nos pacientes com antigenemia de superfície da hepatite B com duração desconhecida (p. ex., doadores de sangue, quando se constata que são HBsAg-positivos), os testes para IgM anti-HBc podem ser úteis com a finalidade de estabelecer a diferença entre infecção aguda ou recente (IgM anti-HBc-positivo) e infecção por HBV crônica (IgM anti-HBc-negativo, IgG anti-HBc-positivo). Um teste falso-positivo para IgM anti-HBc pode ser observado nos pacientes com altos títulos do fator reumatoide. Além disso, a IgM anti-HBc pode ser novamente expresso durante a reativação da hepatite B crônica.

O anti-HBs raramente é identificável na presença de HBsAg nos pacientes com hepatite B *aguda*, porém 10 a 20% dos pacientes com infecção pelo HBV *crônica* podem apresentar baixos níveis de anti-HBs. Tal anticorpo não é dirigido contra o grupo comum determinante, *a,* mas sim contra o determinante do subtipo heterotípico (p. ex., HBsAg do subtipo *ad* com anti-HBs do subtipo *y*). Na maioria dos casos, esse padrão sorológico não pode ser atribuído à infecção por dois subtipos diferentes de HBV, e a presença do referido anticorpo não constitui um precursor de eliminação iminente do HBsAg. Quando esse anticorpo é identificado, sua presença não tem significado clínico reconhecido (ver “Virologia e etiologia” anteriormente).

Após imunização com a vacina para hepatite B, que consiste apenas em HBsAg, o anti-HBs é o único marcador sorológico que aparece. Os padrões sorológicos encontrados comumente na hepatite B e sua interpretação são resumidos no **Quadro 360.5**. Estão disponíveis agora testes para a identificação do DNA do HBV no fígado e no soro. Como o HBeAg, o DNA do HBV no soro é um indicador de replicação do HBV, porém os testes para o DNA do HBV são mais sensíveis e quantitativos. Os ensaios de hibridização de primeira geração para o DNA do HBV possuíam sensibilidade de 10^5 a 10^6 vírions/mL, limiar relativo abaixo do qual a infectividade e lesão hepática são limitadas, bem como, em geral, não existe HBeAg identificável. Atualmente, o teste para o DNA do HBV se deslocou dos ensaios de hibridização insensíveis para os ensaios de amplificação, como, por exemplo, o ensaio baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR), que consegue identificar uma quantidade de apenas 10 ou 100 vírions/mL; entre os ensaios comercialmente disponíveis para PCR, os mais úteis são aqueles com mais alta sensibilidade (5 a 10 UI/mL) e maior gama dinâmica (10^0 a 10^9 UI/mL). Com maior sensibilidade, os ensaios de amplificação continuam sendo reativos bem abaixo do limiar atual de 10^3 a 10^4 UI/mL para infectividade e lesão hepática. Esses marcadores são úteis para acompanhar a evolução da replicação do HBV nos pacientes com hepatite B crônica que estão recebendo quimioterapia antiviral **(Cap. 362)**. Com exceção das primeiras décadas de vida após a infecção pelo HBV adquirida no período perinatal (ver anteriormente), em adultos imunocompetentes com hepatite B crônica, existe uma correlação geral entre o nível de replicação do HBV, refletido pelo nível de DNA do HBV sérico, e o grau de lesão hepática. Altos níveis séricos do DNA do HBV, maior expressão dos antígenos virais e atividade necroinflamatória no fígado andam sempre juntos, a não ser quando a imunossupressão interfere nas respostas das células T citolíticas às células infectadas pelo vírus; a redução da replicação do HBV com os agentes antivirais costuma ser acompanhada por melhora na histologia hepática. Entre os pacientes com hepatite B crônica, altos níveis do DNA do HBV elevam o risco de cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (ver "Complicações e Sequelas").

QUADRO 360.5 PADRÕES SOROLÓGICOS DA HEPATITE B ENCONTRADOS COMUMENTE

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretação
+	−	IgM	+	−	Hepatite B aguda, alta infectividade[a]
+	−	IgG	+	−	Hepatite B crônica, alta infectividade
+	−	IgG	−	+	1. Hepatite B aguda tardia ou crônica, baixa infectividade 2. Hepatite B HBeAg-negativa ("mutante pré-*core*") (crônica ou, raramente, aguda)
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg de um único subtipo e anti-HBs heterotípico (comum) 2. Processo de soroconversão de HBsAg em anti-HBs (raro)
−	−	IgM	+/–	+/–	1. Hepatite B aguda[a] 2. "Janela" anti-HBc
−	−	IgG	−	+/–	1. Portador de hepatite B de baixo grau 2. Hepatite B no passado remoto
−	+	IgG	−	+/–	Recuperação da hepatite B
−	+	−	−	−	1. Imunização com HBsAg (após vacinação) 2. Hepatite B no passado remoto (?) 3. Falso-positivo

[a] IgM anti-HBc pode reaparecer durante reativação aguda da hepatite B crônica.
Nota: Ver texto para abreviações.

Nos pacientes com hepatite C, é comum um padrão episódico de elevação das aminotransferases. Um diagnóstico sorológico específico de hepatite C pode ser feito ao demonstrar a presença no soro de anti-HCV. Quando são usados os imunoensaios contemporâneos, o anti-HCV pode ser identificado na hepatite C aguda durante a fase inicial da atividade elevada das aminotransferases, permanecendo detectável após a recuperação (rara) e durante a infecção crônica (comum). A ausência de especificidade pode complicar os imunoensaios para anti-HCV, em especial nas pessoas com baixa probabilidade prévia de infecção, como os doadores de sangue voluntários, ou nas pessoas com fator reumatoide circulante, o qual pode unir-se inespecificamente aos reagentes do ensaio. O RNA do HCV pode ser usado quando se pretende estabelecer a diferença entre as determinações do anti-HCV verdadeiro-positivas e as falso-positivas. Ensaios para o RNA do HCV são os testes mais sensíveis para a infecção pelo HCV e representam o padrão-ouro que permite estabelecer o diagnóstico de hepatite C. O RNA do HCV pode ser detectado mesmo antes de ocorrer uma elevação aguda na atividade das aminotransferases e antes do aparecimento de anti-HCV nos pacientes com hepatite C aguda. Além disso, o RNA do HCV continua sendo identificável indefinidamente, de forma contínua na maioria, porém de modo intermitente em alguns, nos pacientes com hepatite C crônica (identificável também em alguns pacientes com provas de função hepática normais, ou seja, portadores inativos). Em uma minoria muito pequena de pacientes com hepatite C que carecem de anti-HCV, o diagnóstico pode ser facilitado pela identificação do RNA do HCV. Se todos esses testes forem negativos e o paciente apresentar um caso bem caracterizado de hepatite após exposição percutânea ao sangue ou aos hemocomponentes, poderá ser considerado um diagnóstico de hepatite causada por um agente não identificado.

As técnicas de amplificação são necessárias para identificar o RNA do HCV, e dois tipos estão disponíveis. Um deles é o ensaio do DNA complementar com cadeia ramificada (bDNA), no qual o sinal de identificação (uma enzima que pode ser detectada por colorimetria ligada a uma sonda de DNA complementar) é amplificado. O outro envolve a amplificação do alvo, isto é, a síntese de múltiplas cópias do genoma viral por PCR ou TMA, em que o RNA viral sofre transcrição reversa em DNA complementar e, a seguir, é amplificado por ciclos repetidos de síntese do DNA. Ambos os tipos podem ser usados como ensaios quantitativos e mensuração da “carga viral” relativa; PCR e TMA, com uma sensibilidade de 10 a 10^2 UI/mL, são mais sensíveis do que o bDNA, com sensibilidade de 10^3 UI/mL; estão disponíveis ensaios com ampla gama dinâmica (10 a 10^7 UI/mL). A determinação do RNA do HCV não é um marcador confiável de gravidade da doença nem do prognóstico, sendo, porém, útil porque permite prever a resposta relativa à terapia antiviral. O mesmo é válido para as determinações do genótipo do HCV **(Cap. 362)**.

Alguns pacientes com hepatite C possuem anti-HBc isolado em seu sangue, o que reflete um risco comum em certas populações de exposição a múltiplos agentes da hepatite veiculados pelo sangue. Nesses casos, o anti-HBc é quase invariavelmente da classe IgG e costuma representar uma infecção pelo HBV no passado remoto (DNA do HBV não identificável); raramente representa infecção atual pelo HBV com estado de carreador do vírus de baixo nível.

A presença de infecção pelo HDV pode ser identificada ao demonstrar o antígeno do HDV intra-hepático ou, de maneira mais prática, uma soroconversão anti-HDV (elevação no título de anti-HDV ou aparecimento *de novo* do anti-HDV). O antígeno HDV circulante, também diagnóstico de infecção aguda, é identificável apenas brevemente, se é que chega a ser identificável. Levando em conta que, com demasiada frequência, o anti-HDV não é identificável depois que desaparece o HBsAg, o diagnóstico sérico retrospectivo de infecção pelo HBV e pelo HDV aguda autolimitada e simultânea é difícil. O diagnóstico precoce de infecção aguda pode ser dificultado por um atraso de até 30 a 40 dias no aparecimento de anti-HDV.

Quando um paciente se apresenta com hepatite aguda e possui HBsAg e anti-HDV no soro, a determinação da classe de anti-HBc é útil para estabelecer a relação entre infecção pelo HBV e HDV. Apesar de a IgM anti-HBc não permitir que se faça uma distinção *absoluta* entre a infecção pelo HBV aguda e a crônica, sua presença constitui um indicador confiável de infecção recente, e sua ausência é um indicador confiável de infecção no passado remoto. Nas infecções pelo HBV e HDV agudas e simultâneas, a IgM anti-HBc será identificável, enquanto na infecção pelo HDV aguda sobreposta à infecção por HBV crônica, o anti-HBc será da classe IgG. Os testes para a presença do RNA do HDV são úteis para determinar a presença de replicação contínua do HDV e da infectividade relativa.

A evolução sorológica/virológica durante a hepatite E aguda é totalmente análoga àquela da hepatite A aguda, com breve disseminação fecal do vírus e viremia e uma resposta inicial da IgM anti-HEV que predomina durante aproximadamente os primeiros três meses, mas é obscurecida depois disso pela IgG anti-HEV de longa duração. Os testes diagnósticos de confiabilidade variável para hepatite E estão disponíveis comercialmente, mas são usados como rotina principalmente fora dos EUA; nos Estados Unidos, os ensaios diagnósticos sorológicos/virológicos podem ser realizados nos Centers for Disease Control and Prevention ou em outros laboratórios de referência especializados.

A biópsia do fígado só raramente é necessária ou indicada na hepatite viral aguda, exceto quando o diagnóstico é questionável ou a evidência clínica sugere o diagnóstico de hepatite crônica.

Um algoritmo diagnóstico pode ser aplicado na avaliação dos casos de hepatite viral aguda. O paciente com hepatite aguda deve ser submetido a quatro testes sorológicos: HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc e anti-HCV **(Quadro 360.6)**. A presença de HBsAg, com ou sem IgM anti-HBc, representa infecção pelo HBV. Se estiver presente IgM anti-HBc, a infecção pelo HBV deverá ser considerada aguda; se IgM anti-HBc estiver ausente, a infecção pelo HBV deverá ser considerada crônica. O diagnóstico de hepatite B aguda poderá ser feito na ausência de HBsAg quando a IgM anti-HBc for identificável. O diagnóstico de hepatite A aguda baseia-se na presença de IgM anti-HAV. Se a IgM anti-HAV coexistir com o HBsAg, poderá ser feito um diagnóstico de infecções pelo HAV e HBV simultâneas; se a IgM anti-HBc (com ou sem HBsAg) for identificável, o paciente estará sofrendo das hepatites A e B agudas simultâneas; se a IgM anti-HBc não for identificável, o paciente sofrerá de hepatite A aguda sobreposta à infecção por HBV crônica. A presença de anti-HCV confirma o diagnóstico de hepatite C aguda. Ocasionalmente, os testes para o RNA do HCV ou os testes repetidos para anti-HCV em um período subsequente durante a evolução da doença são necessários para estabelecer o diagnóstico. A ausência de todos os marcadores sorológicos será compatível com um diagnóstico de hepatites “não A, não B, não C” se as circunstâncias epidemiológicas forem apropriadas.

QUADRO 360.6 **ABORDAGEM DIAGNÓSTICA SIMPLIFICADA AOS PACIENTES QUE SE APRESENTAM COM HEPATITE AGUDA**

Testes sorológicos no soro do paciente				
HBsAg	**IgM anti-HAV**	**IgM anti-HBc**	**Anti-HCV**	**Interpretação diagnóstica**
+	−	+	−	Hepatite B aguda
+	−	−	−	Hepatite B crônica
+	+	−	−	Hepatite A aguda sobreposta à hepatite B crônica
+	+	+	−	Hepatites agudas A e B
−	+	−	−	Hepatite A aguda
−	+	+	−	Hepatites agudas A e B (HBsAg abaixo do limiar de identificação)
−	−	+	−	Hepatite B aguda (HBsAg abaixo do limiar de identificação)
−	−	−	+	Hepatite C aguda

Nota: Ver abreviações no texto.

Nos pacientes com hepatite crônica, os testes iniciais devem consistir em HBsAg e anti-HCV. O anti-HCV sugere e o RNA do HCV configura o diagnóstico de hepatite C crônica. Se for feito um diagnóstico sorológico de hepatite B crônica, os testes para HBeAg e anti-HBe serão indicados para avaliar a infectividade relativa. Os testes para o DNA do HBV nesses pacientes proporcionam medida mais quantitativa e sensível do nível de replicação viral, sendo, por isso, úteis durante a terapia antiviral **(Cap. 362)**. Nos pacientes com hepatite B crônica e atividade normal das aminotransferases na ausência de HBeAg, os testes seriados realizados com o passar do tempo costumam ser necessários para estabelecer a diferença entre o estado de portador inativo e a hepatite

B crônica HBeAg-negativa com atividade virológica e necroinflamatória flutuante. Nos indivíduos com hepatite B, os testes para anti-HDV são úteis naqueles com doença grave e fulminante, com doença crônica grave, com hepatite B crônica e exacerbações semelhantes à hepatite aguda, com exposições percutâneas frequentes e provenientes de áreas onde a infecção pelo HDV é endêmica.

PROGNÓSTICO

Quase todos os pacientes previamente sadios com hepatite A se recuperam por completo sem quaisquer sequelas clínicas. De forma semelhante, na hepatite B aguda, 95 a 99% dos adultos antes sadios exibem uma evolução favorável e se recuperam completamente. Porém, certas características clínicas e laboratoriais sugerem uma evolução mais complicada e prolongada. Os pacientes com idade avançada e distúrbios clínicos subjacentes graves podem apresentar uma evolução prolongada e têm maior probabilidade de desenvolver hepatite grave. As características da apresentação inicial, como ascite, edema periférico e sintomas de encefalopatia hepática, sugerem um prognóstico mais reservado. Além disso, TP prolongado, nível sérico baixo de albumina, hipoglicemia e valores séricos muito altos de bilirrubinas sugerem doença hepatocelular grave. Os pacientes com essas características clínicas e laboratoriais devem ser hospitalizados imediatamente. A taxa de mortalidade dos casos de hepatites A e B é muito baixa (cerca de 0,1%), porém aumenta com a idade avançada e com os distúrbios subjacentes debilitantes. Entre os pacientes suficientemente enfermos para serem hospitalizados por hepatite B aguda, a taxa de mortalidade é de 1%. A hepatite C é menos grave durante a fase aguda do que a hepatite B e tem maior probabilidade de ser anictérica. As fatalidades são raras, porém a taxa precisa de mortalidade dos casos não é conhecida. Nos surtos de hepatite E veiculada pela água na Índia e na Ásia, a taxa de mortalidade dos casos é de 1 a 2%, podendo chegar a até 10 a 20% nas mulheres grávidas. Contribuem para a hepatite E fulminante em países endêmicos os casos de hepatite E aguda sobreposta a hepatopatia crônica subjacente (hepatopatia “aguda sobre crônica”). Os pacientes com hepatites B e D agudas simultâneas não experimentam necessariamente uma taxa de mortalidade mais alta do que aqueles apenas com hepatite B aguda; entretanto, em vários surtos de infecção aguda simultânea pelo HBV e HDV entre usuários de drogas injetáveis, a taxa de mortalidade dos casos foi de cerca de 5%. No caso de superinfecção pelo HDV em uma pessoa com hepatite B crônica, a probabilidade de hepatite fulminante e morte aumenta de maneira substancial. Apesar de a taxa de mortalidade dos casos para a hepatite D não ser definitivamente conhecida, nos surtos de superinfecção por HDV grave em populações isoladas com alta taxa de portador da hepatite B, foi registrada uma taxa de mortalidade superior a 20%.

COMPLICAÇÕES E SEQUELAS

Uma pequena proporção de pacientes com hepatite A é acometida por *hepatite recidivante* semanas a meses após a recuperação aparente da hepatite aguda. As recaídas se caracterizam pela recidiva dos sintomas, elevações das aminotransferases, ocasionalmente icterícia e excreção fecal de HAV. Outra variante incomum da hepatite A aguda é a *hepatite colestática*, caracterizada por icterícia colestática prolongada e prurido. Raras vezes, as anormalidades nas provas de função hepática persistem por muitos meses, mesmo por até 1 ano. Mesmo quando ocorrem essas complicações, a hepatite A continua sendo autolimitada e não progride para hepatopatia crônica. Durante a fase prodrômica da hepatite B aguda, uma síndrome semelhante à doença do soro caracterizada por artralgia ou artrite, erupção cutânea, angioedema e, raramente, hematúria e proteinúria pode manifestar-se em 5 a 10% dos pacientes. Essa síndrome ocorre antes do início da icterícia clínica, e, com frequência, tais pacientes são diagnosticados erroneamente como tendo doença reumatológica. O diagnóstico pode ser estabelecido devido aos níveis séricos das aminotransferases, quase invariavelmente elevados, assim como o HBsAg sérico. Como assinalado antes, a CME é uma doença por imunocomplexos que pode complicar a hepatite C crônica e faz parte de um espectro de distúrbios linfoproliferativos da célula B que, em circunstâncias raras, podem evoluir para linfoma de célula B **(Cap. 134)**. A atenção se concentrou também na associação entre hepatite C e certos distúrbios cutâneos, como porfiria cutânea tardia e líquen plano. O mecanismo dessa associação é desconhecido. Por fim, com base na dependência das vias de secreção de lipoproteínas e de montagem observada no HCV, bem como nas interações do vírus com o metabolismo da glicose, a infecção pelo HCV pode ser complicada por esteatose hepática, hipercolesterolemia, resistência à insulina (e outras manifestações da síndrome metabólica) e diabetes melito tipo 2; tanto a esteatose hepática quanto a resistência à insulina parecem acelerar a fibrose hepática e atenuar a responsividade à terapia antiviral **(Cap. 362)**.

A complicação mais temida da hepatite viral é a *hepatite fulminante* (necrose hepática maciça), felizmente um evento raro. A hepatite fulminante é observada sobretudo nas hepatites B, D e E, porém casos fulminantes raros de hepatite A ocorrem principalmente em adultos mais velhos e nas pessoas com hepatopatia crônica subjacente, incluindo, de acordo com alguns relatos, as hepatites B e C crônicas. A hepatite B é responsável por mais de 50% dos casos fulminantes de hepatite viral, estando uma proporção considerável deles associada à infecção pelo HDV, e outra proporção à hepatite C crônica subjacente. A hepatite fulminante é observada apenas muito raramente na hepatite C, porém a hepatite E, como assinalado antes, pode ser complicada por hepatite fulminante fatal em 1 a 2% dos casos e em até 20% dos casos em mulheres grávidas. Os pacientes costumam se apresentar com sinais e sintomas de encefalopatia que pode evoluir para coma profundo. Em geral, o fígado é pequeno, e o

TP excessivamente prolongado. A combinação de um fígado que está diminuindo em tamanho rapidamente com a elevação muito rápida no nível de bilirrubina e acentuado prolongamento do TP, mesmo quando os níveis das aminotransferases caem, junto de sinais clínicos de confusão, desorientação, sonolência, ascite e edema, indica que o paciente tem insuficiência hepática com encefalopatia. O edema cerebral é comum; a compressão do tronco encefálico, a hemorragia digestiva, a sepse, a insuficiência respiratória, o colapso cardiovascular e a insuficiência renal são eventos terminais. A taxa de mortalidade é extremamente alta (de mais de 80% nos pacientes em coma profundo), porém os pacientes que sobrevivem podem ter uma recuperação bioquímica e histológica completa. Se um doador de fígado puder ser localizado a tempo, o transplante de fígado poderá salvar a vida dos pacientes com hepatite fulminante (**Cap. 368**).

É de particular importância documentar o desaparecimento do HBsAg após a recuperação clínica aparente de uma hepatite B aguda. Antes de estarem disponíveis métodos laboratoriais para estabelecer a diferença entre hepatite aguda e exacerbações agudas semelhantes a uma hepatite (*reativações espontâneas*) da hepatite B crônica, as observações sugeriam que cerca de 10% dos pacientes antes sadios continuavam sendo HBsAg-positivos por mais de 6 meses após o início de hepatite B aguda clinicamente aparente. Metade dessas pessoas eliminava o antígeno de sua circulação durante os próximos meses, porém os outros 5% continuavam cronicamente HBsAg-positivos. As observações mais recentes sugerem que a verdadeira taxa de infecção crônica após hepatite B aguda clinicamente aparente é de apenas 1% nos adultos jovens normais imunocompetentes. Antigamente, estimativas mais altas podem ter sido deturpadas pela inclusão involuntária de exacerbações agudas nos pacientes cronicamente infectados; tais pacientes, cronicamente HBsAg-positivos antes da exacerbação, dificilmente sofreriam soroconversão para HBsAg-negativo daí em diante. Independentemente de a taxa de cronicidade ser de 10 ou de 1%, esses pacientes possuem IgG anti-HBc no soro; o anti-HBs ou não é detectado, ou é detectado com um baixo título contra a especificidade do subtipo oposto do antígeno (ver “Características Laboratoriais” anteriormente). Esses pacientes podem (1) ser portadores inativos; (2) ter um baixo grau de hepatite crônica leve; ou (3) possuir hepatite crônica de moderada a grave com ou sem cirrose. A probabilidade de continuar infectado cronicamente após uma infecção pelo HBV é particularmente alta entre recém-nascidos, pessoas com síndrome de Down, pacientes em hemodiálise crônica e pacientes imunossuprimidos, incluindo pessoas com infecção pelo HIV.

A *hepatite crônica* é uma importante complicação tardia da hepatite B aguda que ocorre em uma pequena proporção de pacientes com doença aguda, sendo, porém, mais comum naqueles que se apresentam com infecção crônica sem terem experimentado uma enfermidade aguda, como acontece após infecção neonatal ou infecção em hospedeiro imunossuprimido **(Cap. 362)**. As seguintes características clínicas e laboratoriais sugerem a progressão da hepatite aguda para hepatite crônica: (1) ausência de resolução completa dos sintomas clínicos de anorexia, perda de peso, fadiga e persistência da hepatomegalia; (2) presença de necrose hepática coalescente/de interface ou multilobular na biópsia hepática durante a hepatite viral aguda grave prolongada; (3) ausência de normalização dos níveis séricos das aminotransferases, da bilirrubina e da globulina 6 a 12 meses após a doença aguda; e (4) se a persistência do HBeAg for superior a 3 meses ou a do HBsAg for maior que 6 meses após hepatite aguda.

A infecção pela hepatite B aguda não eleva a probabilidade de cronicidade da hepatite B aguda simultânea, porém a hepatite D tem um potencial de contribuir para a gravidade da hepatite B crônica. A superinfecção com hepatite D pode transformar a hepatite B crônica inativa ou leve em hepatite crônica progressiva grave e cirrose; pode também acelerar a evolução da hepatite B crônica. Algumas superinfecções pelo HDV nos pacientes com hepatite B crônica resultam em hepatite fulminante. Conforme definido em estudos longitudinais durante três décadas, as taxas anuais de cirrose e de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite D crônica são de 4% e de 2,8%, respectivamente. Apesar de as infecções pelo HDV e HBV estarem associadas a hepatopatia grave, a hepatite leve e mesmo o estado de portador inativo já foram identificados em alguns pacientes, podendo a doença tornar-se indolente por um período que vai além dos primeiros anos da infecção.

Após a infecção aguda pelo HCV, a probabilidade de o indivíduo continuar cronicamente *infectado* aproxima-se de 85 a 90%. Apesar de muitos pacientes com hepatite C crônica não terem sintomas, a cirrose pode manifestar-se em até 20% dos casos 10 a 20 anos após a enfermidade aguda; em algumas séries de casos relatados pelos centros de encaminhamento, a cirrose foi assinalada em até 50% dos pacientes com hepatite C crônica. Esta última é responsável por pelo menos 40% dos casos de hepatopatia crônica e pelos pacientes submetidos a transplante de fígado para doença hepática em estágio terminal nos EUA e na Europa – porém, na maioria dos pacientes com hepatite C crônica, a morbidade e mortalidade são limitadas durante os 20 anos iniciais após o início da infecção. A progressão da hepatite C crônica pode ser influenciada pela idade avançada na qual a doença foi contraída, longa duração da infecção, imunossupressão, uso excessivo de álcool coexistente, esteatose hepática concomitante, outra infecção pelo vírus da hepatite ou coinfecção pelo HIV. De fato, casos de hepatites B e C crônicas graves e rapidamente progressivas estão sendo reconhecidos com uma frequência cada vez maior nos pacientes com infecção pelo HIV **(Cap. 226)**. Por outro lado, nem o HAV ou o HEV causam hepatopatia crônica em hospedeiros imunocompetentes; porém, casos de hepatite E crônica foram observados em receptores de transplantes de órgãos imunossuprimidos, pessoas que recebem quimioterapia citotóxica e indivíduos infectados pelo HIV.

As *complicações raras* da hepatite viral consistem em pancreatite, miocardite, pneumonia atípica, anemia aplásica, mielite transversa e neuropatia periférica. As pessoas com hepatite B crônica, sobretudo aquelas infectadas na fase de lactentes ou no início da infância e em especial aquelas com HBeAg e/ou altos níveis de DNA do HBV, têm risco aumentado de carcinoma hepatocelular. O risco de carcinoma hepatocelular também está aumentado em pacientes com hepatite C crônica, quase exclusivamente em pacientes com cirrose e quase sempre depois de pelo menos várias décadas de doença (em geral após três décadas) **(Cap. 111)**. Nas crianças, a hepatite B pode manifestar-se raramente com hepatite anictérica, uma erupção papulosa não pruriginosa da face, das nádegas e dos membros, bem como linfadenopatia (acrodermatite papulosa da infância ou síndrome de Gianotti-Crosti).

Raras vezes, a hepatite autoimune **(Cap. 362)** pode ser desencadeada por uma crise de hepatite aguda de outro modo autolimitada, conforme relatado após as hepatites A, B e C agudas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças virais como a mononucleose infecciosa, as provocadas por citomegalovírus, herpes simples e vírus Coxsackie assim como a toxoplasmose podem compartilhar certas características clínicas com a hepatite viral e acarretar elevações nos níveis séricos das aminotransferases e, menos comumente, das bilirrubinas. Exames como os testes diferenciais heterófilos e sorológicos para esses agentes podem ser úteis no diagnóstico diferencial quando as determinações de HBsAg, anti-HBC, IgM anti-HAV e anti-HCV são negativas. As elevações das aminotransferases podem acompanhar quase qualquer infecção viral sistêmica; outras causas raras de lesão hepática confundida com hepatite viral são as infecções por *Leptospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* e *Pneumocystis*. Uma história medicamentosa completa é de particular importância, pois muitos fármacos e certos agentes anestésicos podem produzir um quadro de hepatite aguda ou de colestase **(Cap. 361)**. Igualmente importante é uma história pregressa de “episódios repetidos” inexplicáveis de hepatite aguda. Essa história deve alertar o médico para a possibilidade de que o distúrbio subjacente seja uma hepatite crônica. A hepatite alcoólica também deve ser considerada, porém em geral os níveis séricos das aminotransferases não se mostram acentuadamente elevados, podendo estar presentes outros estigmas de alcoolismo. O achado na biópsia do fígado de infiltração gordurosa, uma reação inflamatória neutrofílica e “hialina alcoólica” devem ser mais compatíveis com lesão induzida pelo álcool do que com lesão hepática viral. Como a hepatite aguda pode manifestar-se com dor abdominal no quadrante superior direito, náusea e vômitos, febre e icterícia, é muitas vezes confundida com colecistite aguda, cálculo coledociano ou colangite ascendente. Os pacientes com hepatite viral aguda podem tolerar precariamente uma cirurgia; por isso, é importante excluir esse diagnóstico, e, nos casos mais confusos, uma biópsia hepática percutânea poderá ser necessária antes de realizar uma laparotomia. A hepatite viral é diagnosticada erroneamente com bastante frequência no idoso com icterícia obstrutiva que resulta de cálculo coledociano ou de carcinoma de pâncreas. Levando em conta que a hepatite aguda no idoso pode ser bastante grave e que a mortalidade operatória é alta, uma avaliação abrangente que inclua testes bioquímicos, exames radiográficos da árvore biliar e até uma biópsia do fígado poderá ser necessária para excluir uma hepatopatia parenquimatosa primária. Outra constelação clínica que pode simular a hepatite aguda é a insuficiência ventricular direita com congestão hepática passiva ou síndromes de hipoperfusão, como as associadas ao choque, à hipotensão grave e a uma insuficiência ventricular esquerda grave. Nessa categoria geral, deve ser incluído também qualquer distúrbio que interfira no retorno venoso ao coração, como um mixoma atrial direito, pericardite constritiva, oclusão da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) ou doença venoclusiva. As características clínicas costumam ser suficientes para estabelecer a diferença entre esses distúrbios vasculares e uma hepatite viral. O fígado gorduroso agudo da gestação, colestase da gestação, eclâmpsia e síndrome HELLP (*h*emólise, provas de função hepática [“*l*iver”] *e*levadas e *p*laquetas baixas [*l*ow]) podem ser confundidos com uma hepatite viral durante a gravidez. Muito raramente, neoplasias metastáticas para o fígado podem simular hepatite viral aguda ou mesmo fulminante. Por vezes, distúrbios hepáticos genéticos ou metabólicos (p. ex., doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina) assim como esteatose hepática não alcoólica são confundidos com hepatite viral aguda.

TRATAMENTO HEPATITE VIRAL AGUDA

Na hepatite B, entre adultos antes sadios que se apresentam com hepatite aguda clinicamente evidente, a recuperação ocorre em cerca de 99% dos casos; por isso, é improvável que a terapia antiviral possa aumentar a taxa de recuperação, razão pela qual não é necessária. Nos casos raros de hepatite B aguda grave, o tratamento com um análogo dos nucleosídeos em doses orais usadas para tratar a hepatite B crônica **(Cap. 362)** foi administrado com bastante sucesso. Embora não tenham sido realizados estudos para estabelecer a eficácia ou duração dessa abordagem, a maioria das autoridades recomendaria a instituição da terapia antiviral com um análogo nucleosídeo (entecavir ou tenofovir, os agentes mais potentes e menos propensos à resistência) para a hepatite B aguda grave, mas não para casos leves a moderados. O tratamento deve continuar até 3 meses depois da soroconversão do HBsAg ou 6 meses após a soroconversão do HBeAg.

Em casos típicos de hepatite C aguda a recuperação é rara, a progressão para hepatite crônica é a regra e as metanálises de ensaios clínicos pequenos sugerem que a terapia antiviral com monoterapia de interferon α (3 milhões de unidades SC 3 vezes por semana) é benéfica, reduzindo consideravelmente a taxa de cronicidade por meio da indução de respostas sustentadas em 30 a 70% dos pacientes. Em um estudo multicêntrico alemão com 44 pacientes com hepatite C sintomática aguda, a adoção da terapia intensiva com interferon α (5 milhões de unidades subcutâneas diariamente por 4 semanas, a seguir 3 vezes por semana por outras 20 semanas) durante um período médio de 3 meses após a infecção resulta em uma taxa de resposta viral sustentada de 98%. Apesar de o tratamento da hepatite C aguda ser recomendado, o esquema ideal, a duração da terapia e o momento mais apropriado para iniciá-la ainda não foram determinados. Muitos autores optam atualmente por uma sequência de 24 semanas (começando 2 a 3 meses após o início) de interferon peguilado de ação prolongada mais o análogo de nucleosídeos ribavirina, embora o valor de acrescentar ribavirina não tenha sido demonstrado (ver **Cap. 362** para doses). Os pacientes com icterícia e as mulheres têm mais chance de se recuperarem da hepatite C aguda e, agora que foram definidos os marcadores genéticos associados à recuperação espontânea (haplótipo CC *IL28B*) *versus* persistência (haplótipos não CC), esses testes genéticos podem ajudar a determinar a necessidade e a urgência de tratar a hepatite C aguda – mantendo-se um limiar elevado para o tratamento em pacientes com genótipo CC e um limiar muito baixo para a intervenção precoce em pacientes com genótipos não CC. A terapia antiviral baseada em inibidor da protease com telaprevir ou boceprevir, hoje aprovada para hepatite C crônica com genótipo 1 (**Cap. 362**), não foi aprovada para hepatite C aguda. Além disso, considerando a eficácia elevada da terapia baseada em interferon peguilado para a hepatite C aguda, é muito provável que a adição de um inibidor de protease aumentasse os custos e efeitos colaterais sem melhorar a eficácia. Porém, após 2014, quando os regimes antivirais totalmente orais de duração curta e de baixa resistência substituírem o padrão de cuidados atual, as novas abordagens serão aplicadas à hepatite C aguda e, potencialmente (dependendo dos resultados dos ensaios clínicos), poderiam mesmo ser usadas imediatamente após a exposição (p. ex., ocupacional) para evitar a infecção e o início da hepatite. Por causa da enorme redução observada durante as últimas duas décadas na frequência de hepatite C aguda, as oportunidades de identificar e tratar os pacientes com essa doença são raras, exceto nos usuários de drogas injetáveis e em profissionais de saúde que sofrem acidentes com agulhas contaminadas pela hepatite C. Após esses acidentes ocupacionais, quando o monitoramento para elevações de ALT e a presença de RNA do HCV identificam a hepatite C aguda (risco de apenas cerca de 3%), a terapia deve ser iniciada.

Não obstante essas considerações terapêuticas específicas, na maioria dos casos de hepatite viral aguda típica o tratamento específico em geral não é necessário. A hospitalização pode ser conveniente para a doença clinicamente grave, porém a maioria dos pacientes não necessita de cuidados hospitalares. O repouso no leito forçado e prolongado não é essencial para que ocorra uma recuperação plena, porém muitos pacientes se sentem bem com uma atividade física restrita. Uma dieta rica em calorias é desejável, e, pelo fato de muitos pacientes poderem ter náuseas no final do dia, a maior parte da ingesta calórica é mais bem tolerada pela manhã. A alimentação intravenosa é necessária no estágio agudo quando o paciente tem vômitos persistentes e não consegue manter a ingestão oral. Os medicamentos capazes de produzir reações adversas como colestase e os fármacos metabolizados pelo fígado devem ser evitados. Se houver prurido intenso, o uso da resina capaz de sequestrar os sais biliares, a colestiramina, será útil. A terapia com glicocorticoides não tem qualquer valor na hepatite viral aguda mesmo nos casos graves associados à *necrose em ponte*, podendo ser deletéria, aumentando inclusive o risco de cronicidade (p. ex., de hepatite B aguda).

O isolamento físico dos pacientes com hepatite em um único quarto e banheiro é necessário apenas raramente, exceto no caso de incontinência fecal para as hepatites A e E ou de sangramento volumoso e descontrolado para a hepatite B (com ou sem hepatite D concomitante) e hepatite C. Levando em conta que a maioria dos pacientes hospitalizados com hepatite A excreta pouco ou nenhum HAV, a probabilidade de transmissão desse vírus por parte de tais pacientes durante sua hospitalização é pequena. Por isso, as penosas *precauções entéricas não são mais recomendadas*. As luvas devem ser usadas quando há manipulação das comadres ou de algum material fecal dos pacientes com hepatite A, porém essas precauções não representam um afastamento do procedimento sensato e das precauções universais contemporâneas para todos os pacientes hospitalizados. Para os pacientes com hepatites B e C, devem ser enfatizadas as precauções relacionadas com o sangue (i.e., evitar o contato manual direto sem luvas com o sangue ou outros líquidos corporais). As precauções entéricas são desnecessárias. Nunca é demais enfatizar a importância das precauções higiênicas simples, como a lavagem das mãos. As precauções universais adotadas para todos os pacientes se aplicam àqueles com hepatite viral. Os pacientes hospitalizados podem receber alta após melhora sintomática substancial, queda significativa nos valores séricos das aminotransferases e bilirrubinas, bem como a normalização do TP. Leves elevações das aminotransferases não devem ser consideradas contraindicação ao reinício gradual das atividades normais.

Na *hepatite fulminante*, a meta da terapia consiste em dar suporte ao paciente para manter o equilíbrio hídrico, fornecer suporte à circulação e respiração, controlar o sangramento, corrigir a hipoglicemia e tratar as outras complicações do estado comatoso enquanto se espera pela regeneração e pelo reparo do fígado. A ingestão de proteínas deve ser limitada, e lactulose ou neomicina oral devem ser administradas. Foi mostrado, em ensaios controlados, que a terapia com glicocorticoides é ineficaz. Da mesma forma, a exsanguineotransfusão, a plasmaférese, a circulação cruzada humana, a perfusão cruzada com fígado porcino, a hemoperfusão e os dispositivos de assistência hepática extracorpórea não se revelaram capazes de prolongar a sobrevida. O tratamento intensivo meticuloso, que inclui a cobertura antibiótica profilática, é um dos fatores que parecem prolongar de fato a sobrevida. Está se recorrendo com frequência cada vez maior ao transplante ortotópico de fígado, com excelentes resultados, nos pacientes com hepatite fulminante **(Cap. 368)**.

PROFILAXIA

Como a aplicação de terapia para a hepatite viral aguda é limitada e como a terapia antiviral para a hepatite viral crônica é problemática, cara e não efetiva em todos os pacientes **(Cap. 362)**, coloca-se ênfase na prevenção por meio da imunização. A abordagem profilática difere para cada um dos tipos de hepatite viral. No passado, a imunoprofilaxia confiava exclusivamente na imunização passiva com preparados de globulina que continham anticorpos purificados pelo fracionamento com etanol a frio a partir do plasma de centenas de doadores normais. Hoje, para as hepatites A, B e E, a imunização ativa com vacinas constitui a abordagem preferida para a prevenção.

Hepatite A Estão disponíveis tanto a imunização passiva com IG quanto a imunização ativa com vacinas inativadas. Todos os preparados de IG contêm concentrações anti-HAV suficientes para serem protetoras. Quando administrada antes da exposição ou durante o período de incubação inicial, a IG é eficaz na prevenção da hepatite A clinicamente evidente. Para a profilaxia pós-exposição dos contatos íntimos (domiciliares, sexuais, institucionais) das pessoas com hepatite A, a administração de 0,02 mL/kg é recomendada o mais precocemente possível após a exposição; pode ser eficaz mesmo quando administrada duas semanas após a exposição. A profilaxia não é necessária para aqueles que já receberam a vacina para hepatite A, os contatos casuais (escritório, fábrica, escola ou hospital), para a maioria das pessoas idosas, que têm alta probabilidade de serem imunes, ou para aqueles que possuem sabidamente o anti-HAV em seu soro. Nas creches, o reconhecimento da hepatite A em crianças ou nos funcionários deveria servir como estímulo à imunoprofilaxia na instituição e nos membros das famílias dessas crianças. Na época em que a maioria dos surtos de fontes comuns de hepatite A for reconhecida, já terá sido alcançada uma fase muito tardia no período de incubação para que a IG possa ser eficaz; no entanto, a profilaxia pode limitar a frequência de casos secundários. Para aqueles que viajam para países tropicais, países em desenvolvimento e outras áreas fora dos trajetos turísticos padronizados, a profilaxia com IG vinha sendo recomendada antes de se tornar disponível a vacina. Quando essa viagem tinha uma duração menor que três meses, administrava-se uma dose de 0,02 mL/kg; para uma viagem mais longa ou a permanência nessas áreas, recomendava-se uma dose de 0,06 mL/kg a cada 4 a 6 meses. A administração da globulina derivada do plasma é segura; os atuais lotes de IG são submetidos a etapas de inativação viral, devendo estar livres do RNA do HCV conforme determinado pelos testes de PCR. A administração de lotes IM de IG não esteve associada à transmissão de HBV, HCV nem HIV.

Foi mostrado que as vacinas inativadas por formalina produzidas a partir de cepas de HAV atenuadas em cultura tecidual são seguras, imunogênicas e efetivas na prevenção da hepatite A. As vacinas para hepatite A são aprovadas para serem utilizadas em pessoas com pelo menos 1 ano de idade e parecem proporcionar uma proteção adequada a partir de 4 semanas após uma inoculação primária. Se puder ser administrada em 4 semanas de uma exposição esperada, como uma viagem para área endêmica, a vacina para hepatite A constituirá a abordagem preferida para a imunoprofilaxia pré-exposição. Se a viagem for mais iminente, a IG (0,02 mL/kg) deverá ser administrada em um local de injeção diferente, junto da primeira dose da vacina. Sabendo que a vacinação proporciona uma proteção prolongada (os níveis protetores de anti-HAV devem durar até 20 anos após a vacinação), as pessoas cujo risco seja permanente (p. ex., viajantes frequentes ou aqueles que permanecem em áreas endêmicas por períodos prolongados) precisam ser vacinadas, devendo a vacina suplantar a necessidade de recorrer a injeções repetidas de IG. Logo após sua introdução, a vacina para hepatite A era recomendada para as crianças que viviam em comunidades com alta incidência de infecção pelo HAV; em 1999, essa recomendação foi ampliada de modo a incluir todas as crianças que viviam em estados, condados e comunidades com altas taxas de infecção pelo HAV. Até 2006, o Advisory Committee on Immunization Practices do U.S. Public Health Service recomendou a *vacinação de rotina para hepatite A para todas as crianças.* Outros grupos considerados de maior risco para infecção pelo HAV e candidatos à vacinação para hepatite A são os militares, as populações com surtos cíclicos de hepatite A (p. ex., nativos do Alasca), empregados dos centros de assistência diurna, manipuladores de primatas, funcionários de laboratório expostos à hepatite A ou a amostras fecais, e os pacientes com hepatopatia crônica. Por causa de um maior risco de hepatite A fulminante – observado em algumas experiências, porém não confirmado em outras – entre os pacientes com hepatite C crônica, os pacientes com essa doença são candidatos à vacinação contra hepatite A, assim como os indivíduos com hepatite B crônica. Outras populações cujo risco reconhecido de hepatite A é maior também devem ser vacinadas, como homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis, indivíduos com distúrbios da coagulação que necessitam da administração frequente de concentrados dos fatores da coagulação, pessoas que viajam dos EUA para países de endemicidade alta ou intermediária de hepatite A, profilaxia pós-exposição para contatos de indivíduos com hepatite A e membros da família e outros contatos íntimos de crianças adotadas provenientes de países com endemicidade alta e moderada para hepatite A. As recomendações quanto à dose e frequência diferem para os dois preparados aprovados de vacina **(Quadro 360.7)**; todas as injeções são IM. Foi relatado que a vacina da hepatite A é efetiva na prevenção de casos secundários e associados a centros de cuidados diurnos de hepatite A aguda. Como a vacina fornece proteção duradoura e é de uso mais simples, em 2006 o Immunization Practices Advisory Committee of the U.S. Public Health Service deu preferência à vacina para a hepatite A em lugar da IG para a profilaxia pós-exposição em pessoas saudáveis com idade de 2 a 40 anos; para pessoas mais jovens ou idosas, para pacientes imunossuprimidos e pacientes com hepatopatia crônica, a IG deve continuar a ser usada. Nos EUA, a taxa de mortalidade relatada da hepatite A declinou paralelamente com as reduções associadas à vacina contra hepatite A na incidência anual de novas infecções.

QUADRO 360.7 ESQUEMAS DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A

Idade, anos	Número de doses	Dose	Esquema, meses
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0,5 mL)	0,6-12
≥19	2	1.440 ELU (1 mL)	0,6-12
VAQTA (Merck)			
1-18	2	25 unidades (0,5 mL)	0,6-18
≥19	2	50 unidades (1 mL)	0,6-18

[a] A combinação desta vacina contra hepatite A e de uma vacina contra hepatite B, TWINRIX, foi aprovada para a proteção simultânea contra esses dois vírus entre adultos (idade ≥18 anos). Cada dose de 1 mL contém 720 ELU de vacina contra hepatite A e 20 μg de vacina contra hepatite B. Essas doses são recomendadas para os meses 0, 1 e 6

[b] Unidades de imunoensaio ligado a enzima.

Abreviação: ELU, unidade de imunoensaio ligado a enzima.

Hepatite B Até 1982, a prevenção da hepatite B baseava-se na imunoprofilaxia *passiva*, seja com Ig padronizada, contendo níveis moderados de anti-HBs, seja com imunoglobulina anti-hepatite B (HBIG), contendo altos títulos de anti-HBs. A eficácia da IG padronizada nunca foi estabelecida e continua sendo questionável; mesmo a eficácia da HBIG, demonstrada em vários ensaios clínicos, foi contestada, e sua contribuição parece consistir em uma redução na frequência da *doença* clínica, e não na prevenção da *infecção*. A primeira vacina para imunização *ativa,* introduzida em 1982, era preparada a partir de formas esféricas purificadas, não infecciosas, com 22 nm de comprimento, de partículas de HBsAg derivado do plasma de portadores sadios de HBsAg. Em 1987, a vacina derivada do plasma foi suplantada por uma vacina produzida por engenharia genética derivada de uma levedura recombinante. A última vacina consiste em partículas de HBsAg não glicosiladas mas, quanto ao restante, indiferenciáveis de HBsAg natural; duas vacinas recombinantes foram licenciadas para serem utilizadas nos EUA. As recomendações atuais podem ser divididas naquelas para a profilaxia pré-exposição e pós-exposição.

Para a profilaxia *pré-exposição* contra a hepatite B nos ambientes de exposição frequente (trabalhadores da área de saúde expostos a sangue; profissionais de segurança pública de primeiros socorros; pacientes em hemodiálise e equipe responsável; residentes e funcionários de instituições de custódia para indivíduos com deficiências de desenvolvimento; usuários de drogas injetáveis; reclusos de instituições prisionais a longo prazo; pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou que já apresentaram doença sexualmente transmissível; homens que fazem sexo com homens; pessoas, como os hemofílicos, que necessitam de terapia a longo prazo e de alto volume com derivados do sangue; contatos domiciliares e sexuais de pessoas com infecção crônica pelo HBV; pessoas que vivem em áreas endêmicas ou que viajam frequentemente para essas áreas; indivíduos não vacinados com menos de 18 anos de idade; e crianças não vacinadas nativas do Alasca, das ilhas do Pacífico ou residentes em lares de imigrantes de primeira geração de países endêmicos; pessoas nascidas em países com prevalência de infecção pelo HBV ≥2%; pacientes com hepatopatia crônica; pessoas <60 anos com diabetes melito [aqueles ≥60 conforme avaliação de seus médicos]; pessoas com doença renal em estágio terminal; pessoas com infecção pelo HIV), três doses IM (deltoide, e não glútea) da vacina para hepatite B são recomendadas com 0, 1 e 6 meses (outros esquemas opcionais são resumidos no **Quadro 360.8**). A gestação *não* constitui contraindicação para a vacinação. Nas áreas com baixa endemicidade de HBV, como os EUA, apesar da disponibilidade de vacinas seguras e eficazes para a hepatite B, uma estratégia que consistia em vacinar as pessoas nos grupos de alto risco não se revelou eficaz. A incidência de novos casos de hepatite B continua aumentando nos EUA após a introdução das vacinas; <10% das pessoas consideradas alvo nos grupos de alto risco foram de fato vacinadas, e cerca de 30% das pessoas com hepatite B aguda esporádica não se enquadram em qualquer categoria dos grupos de alto risco. Por isso, para ter algum impacto sobre a frequência da infecção pelo HBV em área de baixa endemicidade, como os EUA, foi recomendada a vacinação universal para hepatite B na infância. Para as crianças não vacinadas nascidas após a implementação da vacinação infantil universal, foi recomendada a vacinação durante o início da adolescência, aos 11 a 12 anos, recomendação ampliada de forma a incluir todos os indivíduos não vacinados com 0 a 19 anos. Nas áreas HBVhiperendêmicas (p. ex., Ásia), a vacinação universal das crianças resultou em acentuado declínio da hepatite B entre 10 e 15 anos, bem como de suas complicações, incluindo carcinoma hepatocelular.

QUADRO 360.8 **ESQUEMAS DE VACINAÇÃO PARA A HEPATITE B PRÉ-EXPOSIÇÃO**

Grupo-alvo	Número de doses	Dose	Esquema, meses
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Lactentes, crianças (<1-10 anos)	3	5 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6
Adolescentes (11-19 anos)	3 ou 4	5 µg (0,5 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *ou* 0, 12, 24 *ou* 0, 1, 2, 12
Adultos (≥20 anos)	*Ou*	10 µg (1 mL)	0, 4 a 6 (idade de 11-15 anos)
Pacientes em hemodiálise[b]	2	10 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6
<20 anos	3	5 µg (0,5 mL)	0, 1, 6
≥20 anos	3	40 µg (4 mL)	0, 1, 6
	3		
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)[c]			
Lactentes, crianças (<1-10 anos)	3 ou 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *ou* 0, 1, 2, 12
Adolescentes (10-19 anos)	3 ou 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *ou* 0, 12, 24, *ou* 0, 1, 2, 12
Adultos (≥20 anos)	3 ou 4	20 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *ou* 0, 1, 2, 12
Pacientes em hemodiálise[b]	4	10 µg (0,5 mL)	0, 1, 2, 6
<20 anos	4	40 µg (2 mL)	0, 1, 2, 6
≥20 anos			

[a] O fabricante produz uma combinação licenciada de vacina contra hepatite B e vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*, Comvax, para utilização em lactentes e crianças pequenas. Consulte a bula do produto para doses e esquemas.

[b] Este grupo inclui também outras pessoas imunocomprometidas.

[c] Este fabricante produz duas combinações licenciadas contra hepatite B: (1) Twinrix, vacina recombinante contra hepatite B mais vacina inativada contra hepatite A, liberada para proteção simultânea contra esses dois vírus entre adultos (idade ≥18 anos). Cada dose de 1 mL contém 720 ELU de vacina contra hepatite A e 20 µg de vacina contra hepatite B. As doses são recomendadas para os meses 0, 1 e 6. (2) Pediatrix, vacina recombinante contra hepatite B mais toxoide contra difteria e tétano, pertússis e poliovírus inativado, está aprovada para uso em lactentes e crianças pequenas. Consulte a bula do produto para doses e esquemas.

As duas vacinas recombinantes disponíveis contra hepatite B são comparáveis: uma delas contém 10 µg de HBsAg (Recombivax-HB), e a outra 20 µg de HBsAg (Engerix-B); as doses recomendadas para cada injeção variam para cada preparado **(Quadro 360.8)**. Estão disponíveis também combinações de vacina contra hepatite B com outras vacinas infantis **(Quadro 360.8)**.

Para as pessoas não vacinadas vítimas de exposição ao HBV, recomenda-se a profilaxia *pós-exposição* com uma combinação de HBIG (para conseguir rapidamente um alto título de anti-HBs circulante) e vacina para hepatite B (para obter imunidade duradoura, além de contar com sua aparente eficácia para atenuar a doença clínica após a exposição). Para a exposição *perinatal* de bebês de mães HBsAg-positivas, deve ser administrada uma única dose de 0,5 mL de HBIG pela via intramuscular no músculo da coxa *imediatamente após o nascimento*, seguida pela administração completa de três injeções de vacina recombinante para hepatite B (ver doses anteriormente) a ser iniciada nas primeiras 12 horas de vida. Para vítimas de inoculação percutânea direta ou exposição transmucosa ao sangue ou líquidos corporais HBsAg-positivos (p. ex., *picada de agulha* acidental, outros tipos de penetração mucosa, ou ingestão), uma única dose IM de HBIG, de 0,06 mL/kg, administrada logo que possível após a exposição, deve ser seguida por uma sequência completa de vacina para hepatite B a ser iniciada ao longo da primeira semana. Para pessoas expostas por contato *sexual* com um paciente com hepatite B aguda, uma dose única IM de HBIG, 0,06 mL/kg, deve ser administrada dentro de 14 dias da exposição, sendo acompanhada por um curso completo de vacinação para hepatite B. Quando a HBIG e a vacina para a hepatite B estão recomendadas, elas podem ser administradas ao mesmo tempo, mas em locais diferentes. A testagem de adultos para anti-HBs após um curso de vacinação é aconselhável para documentar a aquisição de imunidade, mas, como a imunogenicidade da vacina contra a hepatite B é praticamente universal em lactentes, a testagem pós-vacinação de crianças não é recomendada.

A duração precisa da proteção proporcionada pela vacina para hepatite B é desconhecida; entretanto, cerca de 80 a 90% dos adultos vacinados imunocompetentes conservam níveis protetores de anti-HBs por pelo menos 5 anos, e 60 a 80% por 10 anos, sendo que a duração dos anticorpos protetores foi documentada pelo menos duas décadas após a vacinação de lactentes. Após isso e mesmo depois que o anti-HBs deixa de ser identificável, persiste a proteção contra hepatite B clínica, antigenemia de superfície da hepatite B e infecção crônica pelo HBV. Atualmente, as imunizações de *reforço* não são recomendadas como rotina, exceto nas pessoas imunossuprimidas que perderam o anti-HBs identificável ou imunocompetentes que sofreram inoculação percutânea HBsAg-positiva após terem perdido o anticorpo identificável. Mais especificamente, para os pacientes em hemodiálise, o teste anual anti-HBs é recomendado após a vacinação; as doses de reforço são recomendadas quando os níveis anti-HBs caem para <10 mUI/mL. Como assinalado antes, para as pessoas com risco tanto de hepatite A quanto de hepatite B, está disponível uma vacina combinada que contém 720 unidades de imunoensaio ligado a enzima (ELU) de HAV inativado e 20 μg de HBsAg recombinante (com 0, 1 e 6 meses).

Hepatite D A infecção pela hepatite D pode ser evitada pela vacinação de pessoas suscetíveis com a vacina da hepatite B. Não há produto disponível para a imunoprofilaxia destinada a prevenir a superinfecção pelo HDV nos portadores HBsAg; para eles, recomenda-se evitar as exposições percutâneas e limitar o contato íntimo com pessoas que sofrem de infecção pelo HDV.

Hepatite C A IG é ineficaz na prevenção da hepatite C e não é mais recomendada para a profilaxia pós-exposição nos casos de exposição perinatal, por picada de agulha ou sexual. Apesar de terem sido desenvolvidos protótipos de vacinas que induzem a formação de anticorpos para as proteínas de revestimento do HCV, atualmente a vacinação para a hepatite C não é exequível na prática. A heterogeneidade dos genótipos e das quase-espécies virais, assim como a rápida evasão dos anticorpos neutralizantes por parte desse vírus que sofrem rápidas mutações, conspiram para tornar o HCV um alvo difícil para a imunoprofilaxia com uma vacina. A prevenção da hepatite C transfusional foi conseguida pelas seguintes medidas adotadas sucessivamente: exclusão dos doadores de sangue profissionais e confiança em um suprimento de sangue proporcionado por voluntários; rastreamento do sangue doador com marcadores substitutos, como ALT (não mais recomendada) e anti-HBc, marcadores que identificam segmentos da população doadora de sangue com maior risco de infecções veiculadas pelo sangue; exclusão dos doadores de sangue incluídos nos grupos de alto risco para Aids e introdução dos testes de rastreamento anti-HIV; e testes de rastreamento sorológicos e virológicos progressivamente mais sensíveis para a infecção pelo HCV.

Na ausência de imunização ativa ou passiva, a prevenção da hepatite C inclui alterações comportamentais e precauções destinadas a limitar as exposições a pessoas infectadas. As recomendações destinadas a identificar os pacientes com hepatite clinicamente inaparente como candidatos para o tratamento clínico têm como objetivo secundário a identificação de pessoas cujos contatos poderiam correr o risco de serem infectados. O programa chamado “Olhe para Trás”[1] foi recomendado para identificar as pessoas transfundidas antes de 1992 com sangue proveniente de doadores cuja análise subsequente revelou que tinham hepatite C. Além disso, o teste anti-HCV é recomendado para pessoas que nasceram entre 1945 e 1965, que receberam uma transfusão de sangue ou um órgão transplantado antes da introdução dos testes de triagem de segunda geração em 1992, que em alguma época utilizaram drogas injetáveis (ou tomaram outras drogas ilícitas por vias não injetáveis), pacientes em hemodiálise crônica, pessoas com distúrbios da coagulação que receberam fatores da coagulação produzidos antes de 1987 a partir de hemocomponentes estocados, pessoas com níveis elevados de aminotransferases, trabalhadores da área de saúde expostos a sangue HCV-positivo ou a agulhas contaminadas, receptores de sangue ou órgãos de um doador descoberto como positivo para hepatite C, indivíduos com infecção pelo HIV, profissionais de saúde e da segurança pública após picada de agulha ou outra exposição não percutânea a material infectado pelo HCV, parceiros sexuais de indivíduos com hepatite C e crianças nascidas de mães HCV-positivas **(Quadro 360.4)**.

Para os parceiros sexuais monogâmicos estáveis, a transmissão sexual da hepatite C é improvável, e as precauções sexuais tipo barreira não são recomendadas. Para as pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com doenças sexualmente transmissíveis, o risco de transmissão sexual da hepatite C aumenta, e as precauções com barreira (preservativos de látex) passam a ser recomendadas. Uma pessoa com hepatite C não deve compartilhar objetos como lâminas, escova de dentes e cortador de unhas com parceiros sexuais e membros da família. Nenhuma precaução especial é recomendada para os bebês nascidos de mães com hepatite C, e a amamentação materna não deverá ser restrita.

Hepatite E Ainda não foi determinado se a IG evita a hepatite E. Foram desenvolvidas vacinas recombinantes seguras e efetivas com o genótipo 1, que protegem também contra outros genótipos, e estão disponíveis em regiões endêmicas, mas não nos Estados Unidos.

---

[1] N. de R.T. Do inglês, “*look back*”.

361

Hepatite tóxica e induzida por medicamentos

William M. Lee, Jules L. Dienstag

A lesão hepática é uma possível consequência da ingestão de qualquer xenobiótico, incluindo toxinas industriais, agentes farmacológicos e medicamentos complementares e alternativos (MCAs). Entre os pacientes com insuficiência hepática aguda, a lesão hepática induzida por medicamentos é a causa mais comum, e evidências de hepatotoxicidade detectadas durante ensaios clínicos para o desenvolvimento de fármacos são a razão mais comum para que compostos não sejam aprovados. A lesão hepática induzida por medicamentos necessita de anamnese cuidadosa para identificar exposição não reconhecida a substâncias químicas usadas no trabalho ou em casa, fármacos usados com ou sem prescrição médica e suplementos homeopáticos ou dietéticos. Os medicamentos hepatotóxicos podem causar dano diretamente ao hepatócito, como, por exemplo, por meio de um radical livre ou intermediário metabólico que produz a peroxidação dos lipídeos da membrana e que resulta em lesão das células hepáticas. De modo alternativo, um fármaco ou seu metabólito pode ativar componentes do sistema imune inato ou adaptativo, estimular vias de apoptose ou iniciar o dano às vias excretoras de bile **(Fig. 361.1)**. A interferência com bombas canaliculares de bile pode permitir que ácidos biliares endógenos, os quais podem danificar o fígado, se acumulem. Essa lesão secundária, por sua vez, pode resultar em necrose dos hepatócitos; lesões dos ductos biliares, produzindo colestase; ou bloquear as vias do movimento dos lipídeos, inibir a síntese proteica ou prejudicar a oxidação mitocondrial de ácidos graxos, resultando em acidose láctica e acúmulo intracelular de triglicerídeos (que se expressa histologicamente como esteatose microvesicular). Em outras situações, metabólitos de fármacos sensibilizam os hepatócitos a citocinas tóxicas. As diferenças observadas entre receptores de fármacos suscetíveis e não suscetíveis pode ser atribuída a haplótipos HLA que determinam a ligação de haptenos relacionados aos fármacos na superfície celular bem como a polimorfismos na elaboração de citocinas protetoras que competem, conforme sugerido para a toxicidade pelo paracetamol (ver adiante). Os mecanismos imunes podem incluir linfócitos citotóxicos ou a citotoxicidade celular mediada por anticorpos. Além disso, foi demonstrada uma função para a ativação dos transportadores nucleares, como o receptor de androstano constitutivo (RAC) ou, mais recentemente, o receptor de pregnano X (PXR), na indução da hepatotoxicidade medicamentosa.

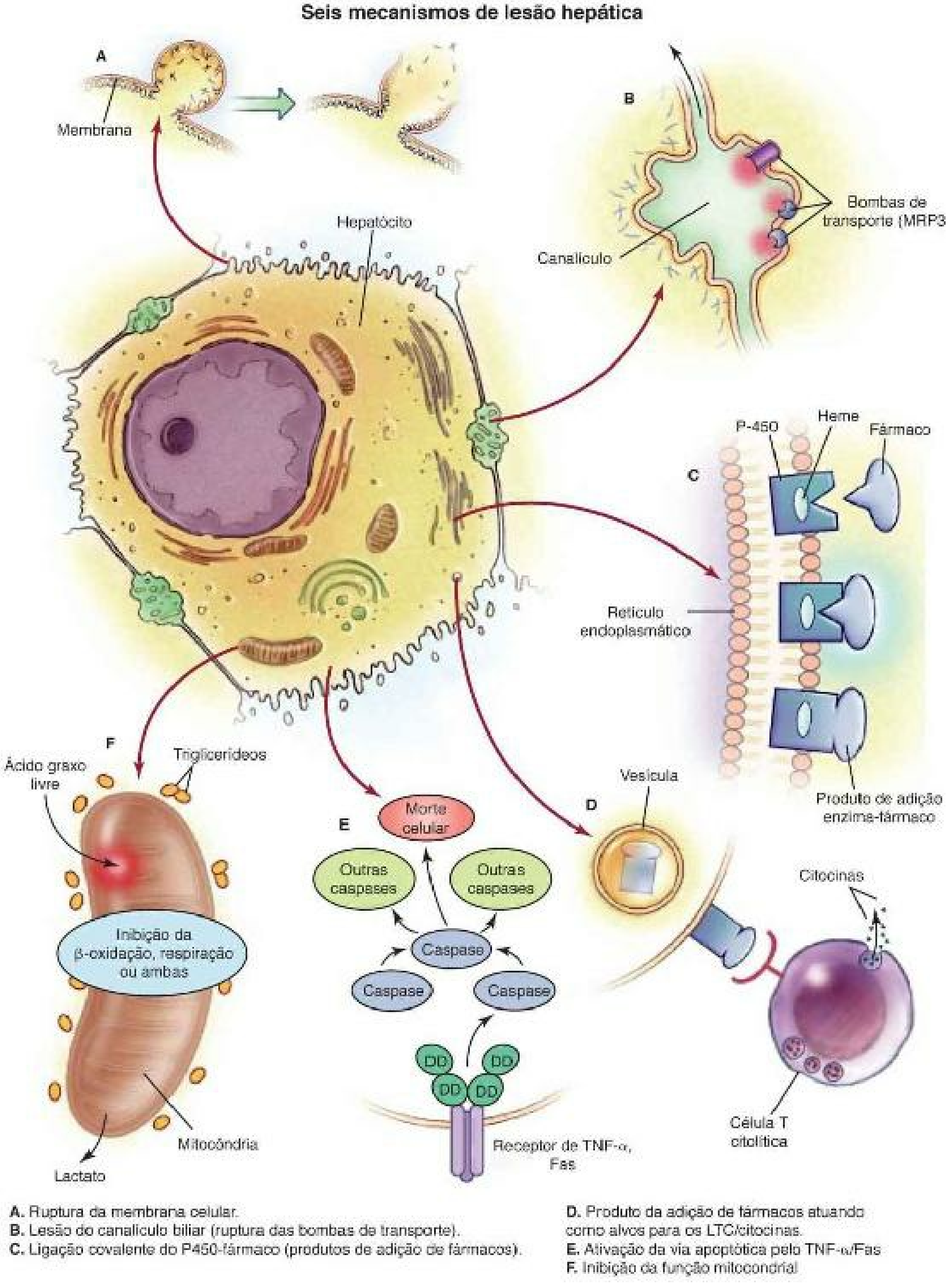
Seis mecanismos de lesão hepática
A
Membrana
B
Bombas de transporte (MRP3
Canalículo
Hepatócito
C
P-450
Heme
Fármaco
Retículo endoplasmático
Produto de adição enzima-fármaco
D
Vesícula
Citocinas
Célula T citolítica
E
Morte celular
Outras caspases
Outras caspases
Caspase
Caspase
Caspase
DD
DD
DD
DD
Receptor de TNF-α, Fas
F
Ácido graxo livre
Triglicerídeos
Inibição da β-oxidação, respiração ou ambas
Mitocôndria
Lactato
A. Ruptura da membrana celular.
B. Lesão do canalículo biliar (ruptura das bombas de transporte).
C. Ligação covalente do P450-fármaco (produtos de adição de fármacos).
D. Produto da adição de fármacos atuando como alvos para os LTC/citocinas.
E. Ativação da via apoptótica pelo TNF-α/Fas
F. Inibição da função mitocondrial

FIGURA 361.1 **Mecanismos potenciais de lesão hepática induzida por medicamentos.** O hepatócito normal pode ser afetado de modo adverso por fármacos em decorrência de (***A***) ruptura da homeostase intracelular do cálcio, que leva à desorganização das fibrilas de actina na superfície do hepatócito, resultando na formação de uma vesícula da membrana celular, ruptura e lise da célula; (***B***) ruptura dos filamentos de actina próximo ao canalículo (a porção especializada da célula responsável pela expressão da bile), com consequente perda dos processos vilosos e

interrupção das bombas de transporte, como a proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 3 (MRP3), o que, por sua vez, impede a excreção de bilirrubina e de outros compostos orgânicos; (***C***) ligação covalente da enzima do citocromo P450 contendo heme ao fármaco, criando, assim, produtos de adição não funcionais; (***D***) migração desses produtos de adição enzima-fármaco dentro de vesículas até a superfície celular, atuando como imunógenos-alvo para ataque citolítico pelas células T, com consequente estimulação de uma resposta imune que envolve as células T citolíticas e citocinas; (***E***) ativação das vias apoptóticas pelo receptor do fator de necrose tumoral α (TNF-α) ou Fas (DD indica domínio de morte), deflagrando a cascata de caspases intercelulares com consequente morte celular programada; ou (***F***) inibição da função mitocondrial por um duplo efeito sobre a β-oxidação e as enzimas da cadeia respiratória, levando à falência do metabolismo dos ácidos graxos livres, ausência de respiração aeróbia e acúmulo de lactato e espécies de oxigênio reativas (que podem causar ruptura do DNA mitocondrial). Os metabólitos tóxicos excretados na bile podem causar lesão do epitélio dos ductos biliares (não ilustrado). LTC, linfócitos T citolíticos. *(Reproduzida de WM Lee: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 349:474, 2003, com autorização.)*

METABOLISMO DE MEDICAMENTOS

A maioria dos medicamentos que são insolúveis na água sofre uma série de etapas metabólicas, culminando em uma forma hidrossolúvel apropriada à excreção renal ou biliar. Esse processo começa com a oxidação ou metilação, mediada inicialmente pelas oxigenases de função microssômica mista do citocromo P450 (reação da fase I), seguida pela glicuronidação ou sulfatação (reação da fase II) ou inativação da glutationa. A maior parte da hepatotoxicidade medicamentosa é mediada por um metabólito tóxico da fase I, porém a depleção de glutationa, que impede a inativação dos compostos prejudiciais pela glutationa S-transferase, também pode contribuir.

LESÃO HEPÁTICA CAUSADA POR MEDICAMENTOS

Em geral, foram reconhecidos dois tipos principais de hepatotoxicidade química: (1) o tipo tóxico direto e (2) o tipo idiossincrásico. Como mostra o **Quadro 361.1**, a hepatite tóxica direta ocorre com previsível regularidade nos indivíduos expostos ao agente agressor e depende da dose. O período latente entre a exposição e a lesão hepática costuma ser curto (em geral algumas horas), embora as manifestações clínicas possam demorar 24 a 48 horas. Agentes que produzem hepatite tóxica costumam ser venenos sistêmicos ou são convertidos no fígado em metabólitos tóxicos. As hepatotoxinas diretas resultam em anormalidades morfológicas razoavelmente características e reprodutíveis para cada toxina. Por exemplo, o tetracloreto de carbono e o tricloroetileno produzem caracteristicamente uma necrose zonal centrolobular, enquanto o envenenamento pelo fósforo amarelo resulta em lesão periportal. Os octapeptídeos hepatotóxicos de *Amanita phalloides* costumam produzir uma necrose hepática maciça; a dose letal da toxina é de cerca de 10 mg, a quantidade encontrada em um único cogumelo agárico (espécie de cogumelo venenoso). A lesão hepática, que representa com frequência apenas uma faceta da toxicidade produzida pelas hepatotoxinas diretas, pode passar despercebida até o aparecimento da icterícia.

QUADRO 361.1 **ALGUMAS CARACTERÍSTICAS DA LESÃO HEPÁTICA TÓXICA E INDUZIDA POR MEDIC**

	Efeito tóxico direto[a]		Idiossincrasia[a]			
Características	**Tetracloreto de carbono**	**Paracetamol**	**Amoxicilina--clavulanato**	**Isoniazida**	**Ciprofloxacino**	**Estr andr**
Toxicidade previsível e relacionada com a dose	+	+	0	0	0	+
Período latente	Curto	Curto	Início tardio	Variável	Pode ser curto	Variá
Artralgia, febre, erupção cutânea, eosinofilia	0	0	0	0	0	0
Morfologia hepática	Necrose, infiltração gordurosa	Necrose centrolobular	Hepatocelular mista/colestática	Lesão hepatocelular que lembra a hepatite viral	Lesão hepatocelular que lembra a hepatite viral	Coles infla

[a] Os medicamentos listados constituem exemplos típicos.

Nas reações medicamentosas idiossincrásicas, a ocorrência de hepatite costuma ser rara (um em 10^3 a 10^5 pacientes) e imprevisível; a resposta não é tão claramente dependente da dose quanto a lesão associada a hepatotoxinas diretas, e a lesão hepática pode ocorrer em qualquer momento durante ou logo após a exposição ao fármaco. Dito isso, dados recentes sugerem que a maioria dos agentes que causam toxicidade idiossincrásica são administrados em doses diárias de mais de 100 mg, sugerindo um papel para a dose – fármacos com baixa potência devem ser administrados em doses maiores que têm mais chances de efeitos “fora do alvo”. A dificuldade de prever ou identificar a hepatotoxicidade medicamentosa idiossincrásica é maior ainda pela ocorrência de elevações ligeiras, transitórias e não progressivas das aminotransferases séricas que regridem apesar de se continuar utilizando o medicamento. Essa “adaptação”, cujo mecanismo é desconhecido, é bem reconhecida em fármacos como isoniazida, valproato, fenitoína e inibidores de HMG-CoA redutase (estatinas). As manifestações extra-hepáticas de hipersensibilidade, como erupção cutânea, artralgias, febre, leucocitose e eosinofilia, ocorrem em cerca de um quarto dos pacientes com reações medicamentosas hepatotóxicas idiossincrásicas, mas são características de determinados medicamentos e não de outros. A lesão imunológica primária e a hepatotoxicidade direta relacionada a diferenças idiossincrásicas na geração de metabólitos tóxicos têm sido citadas para explicar as reações medicamentosas idiossincrásicas. Os dados mais atuais parecem implicar o sistema imune adaptativo que responde pela formação de compostos de estimulação imune a partir da ativação metabólica de fase I do fármaco agressor. As diferenças de suscetibilidade do hospedeiro podem resultar de variações na cinética da geração de metabólitos tóxicos e polimorfismos genéticos em fase posterior das vias de metabolização de fármacos ou ativação de citocinas; além disso, determinados haplótipos HLA têm sido associados com hepatotoxicidade a certos medicamentos, como amoxicilina-clavulanato e flucloxacilina. Ocasionalmente, porém, é difícil ignorar as características clínicas de uma reação alérgica (eosinofilia tecidual proeminente, autoanticorpos, etc.), sugerindo a ativação de vias da IgE. Alguns casos de hepatotoxicidade medicamentosa estão associados ao aparecimento de autoanticorpos, incluindo uma classe de anticorpos para os microssomos de fígado-rim, anti-LKM2 (liver-kidney microsomes), dirigidos contra uma enzima citocromo P450.

As reações idiossincrásicas resultam em um padrão morfológico mais variável que os produzidos por toxinas diretas; com frequência, um único agente é capaz de causar ampla variedade de lesões, não obstante a tendência de certos padrões predominarem. Dependendo do agente envolvido, a hepatite idiossincrásica pode resultar em um quadro clínico e morfológico indistinguível daquele da hepatite viral (p. ex., isoniazida ou ciprofloxacino). A chamada lesão hepatocelular é a forma mais comum, apresentando focos de necrose no lóbulo hepático com infiltrado predominantemente linfocítico que lembra aquele observado na hepatite aguda A, B ou C. A colestase induzida por fármacos varia de leve a cada vez mais grave: (1) colestase leve com lesão hepatocelular limitada (p. ex., estrogênios, 17,α-androgênios substitutivos); (2) colestase inflamatória [p. ex., amoxicilina-ácido clavulânico (o antibiótico mais implicado entre os casos de lesão hepática induzida por medicamentos), oxacilina, estolato de eritromicina); (3) colangite esclerosante (p. ex., após quimioterapia intra-hepática com floxuridina para metástases hepáticas provenientes de um carcinoma de cólon primário); e (4) desaparecimento dos ductos biliares, colestase "ductopênica" semelhante à observada na rejeição crônica **(Cap. 368)** após transplante hepático (p. ex., carbamazepina, levofloxacino). A colestase pode resultar da fixação de medicamentos aos transportadores da membrana canalicular, do acúmulo de ácidos biliares tóxicos que resultam da falência da bomba canalicular ou de defeitos genéticos nas proteínas transportadoras canaliculares. Clinicamente, a distinção entre reação hepatocelular e colestática é indicada pelo valor de R, a relação entre os valores de alanina aminotransferase (ALT) e de fosfatase alcalina, ambos expressos como múltiplos do limite superior da normalidade. Um valos de R >5,0 está associado com lesão hepatocelular, R <2,0 com lesão colestática e R entre 2,0 e 5,0 com lesão mista hepatocelular e colestática.

As alterações morfológicas podem incluir também a necrose hepática coalescente (em ponte) (p. ex., metildopa) ou, raramente, os granulomas hepáticos (p. ex., sulfonamidas). Alguns fármacos resultam em esteatose macro ou microvesicular ou em esteato-hepatite, em alguns casos relacionada com disfunção mitocondrial e peroxidação lipídica. A hepatotoxicidade grave associada com esteato-hepatite, mais provavelmente resultante de toxicidade mitocondrial, é cada vez mais reconhecida em pacientes que recebem terapia antirretroviral com inibidores da transcriptase reversa para a infecção pelo HIV (p. ex., zidovudina, didanosina), embora muitos desses fármacos tenham sido abandonados devido à hepatotoxicidade **(Cap. 226)**. Em geral, essa hepatotoxicidade mitocondrial dos agentes antirretrovirais é reversível, mas a hepatotoxicidade dramática associada com lesão mitocondrial (inibição da DNA polimerase γ) foi a causa de insuficiência hepática aguda encontrada durante estudos clínicos iniciais da atualmente abandonada fialuridina, um análogo da pirimidina fluorada com potente atividade antiviral contra o vírus da hepatite B. Outro alvo potencial para a hepatotoxicidade medicamentosa idiossincrásica são as células de revertimento sinusoidal; quando elas são lesadas, como por agentes quimioterápicos em altas doses (p. ex., ciclofosfamida, melfalano, bussulfano) administrados antes de transplante de medula óssea, pode haver doença venoclusiva. A hiperplasia nodular regenerativa, uma forma sutil de hipertensão portal, também pode resultar de lesão vascular ao endotélio venoso portal após quimioterapia sistêmica, como a oxaliplatina, como parte do tratamento adjuvante do câncer de cólon.

Nem todas as reações medicamentosas hepáticas adversas podem ser classificadas como tóxicas ou idiossincrásicas. Por exemplo, os contraceptivos orais, que combinam compostos estrogênicos e progestacionais, podem resultar em deterioração dos testes hepáticos e, ocasionalmente, em icterícia; no entanto, não produzem necrose nem degeneração gordurosa, as manifestações de hipersensibilidade em geral são ausentes, e a suscetibilidade ao surgimento de colestase induzida por contraceptivos orais parece ser determinada geneticamente. Essa colestase induzida por estrogênios é mais comum em mulheres com colestase da gestação, um distúrbio ligado a defeitos genéticos nas proteínas transportadoras canaliculares com resistência associada a múltiplos medicamentos.

Qualquer reação idiossincrásica que ocorra em <1:10.000 receptores não será reconhecida na maioria dos estudos clínicos, os quais envolvem apenas alguns milhares de receptores. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) e companhias farmacêuticas aprenderam a procurar indicações sutis de toxicidade grave e monitorar regularmente o número de sujeitos no estudo em que há qualquer elevação de aminotransferases, como um possível substituto de toxicidade mais grave. Ainda mais válido como preditor de hepatotoxicidade grave é a ocorrência de icterícia em pacientes que participam de um ensaio clínico com fármacos, a chamada “Lei de Hy” em homenagem a Hyman Zimmerman, um dos pioneiros no campo da hepatotoxicidade medicamentosa. Ele reconheceu que, se ocorresse icterícia durante um estudo de fase III, era provável a lesão hepática mais grave, com uma relação 10:1 entre casos de icterícia e insuficiência hepática – 10 pacientes com icterícia para 1 paciente com insuficiência hepática aguda. Assim, o achado de casos da Lei de Hy durante o desenvolvimento de fármacos costuma levar à falha na aprovação, sobretudo se algum paciente tiver desfecho ruim. A troglitazona, um agonista do receptor γ ativado do proliferador de peroxissomos, foi o primeiro em sua classe de agentes sensibilizadores à insulina tiazolidinedionas. Embora de maneira retrospectiva, casos da Lei de Hy com icterícia ocorreram durante testes de fase III, nenhum caso de insuficiência hepática foi reconhecido até bem depois da introdução do fármaco, o que reforça a importância da vigilância pós-comercialização na identificação de medicamentos tóxicos e na sua retirada do mercado. Felizmente, essa hepatotoxicidade não é característica dos agentes sensibilizadores da insulina de segunda geração de tiazolidinedionas representados pela rosiglitazona e pioglitazona. Nos ensaios clínicos, a frequência de elevações das aminotransferases nos pacientes tratados com essas medicações não difere da observada nos receptores de placebo, sendo os relatos isolados de lesão hepática entre os receptores extremamente raros.

Na maioria dos casos, é difícil provar que um episódio de lesão hepática foi causado por um fármaco. A lesão hepática induzida por medicamentos é quase sempre um diagnóstico presuntivo, e muitos outros distúrbios podem causar um quadro clínico-patológico semelhante. Assim, pode ser difícil estabelecer a causalidade, havendo necessidade de se avaliar diversas variáveis em separado para se chegar a um alto nível de certeza, incluindo associação temporal (tempo de início, tempo de resolução), características clínico-bioquímicas, tipo de lesão (hepatocelular *versus* colestática), características extra-hepáticas, probabilidade de que um determinado agente seja culpado com base em seu registro prévio e exclusão de outras causas potenciais. Sistemas de escore como o Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) apresentam incertezas residuais e não são amplamente adotados. Hoje, o U.S. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) se baseia em um processo estruturado de opinião de especialistas que exige a análise de dados detalhados de cada caso e uma revisão abrangente por três especialistas que chegam a um consenso em uma escala de cinco graus de probabilidade (definitivo, altamente provável, provável, possível, improvável); porém, essa abordagem não é prática para a aplicação clínica rotineira.

Em geral, a hepatotoxicidade medicamentosa não é mais frequente em pessoas com hepatopatia crônica subjacente, embora a gravidade do desfecho possa ser amplificada. As exceções relatadas incluem hepatotoxicidade por ácido acetilsalicílico, metotrexato, isoniazida (apenas em algumas experiências), terapia antirretroviral para o HIV e determinados fármacos como regimes de condicionamento para o transplante de medula óssea na presença de hepatite C.

TRATAMENTO HEPATOPATIA TÓXICA E INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

O tratamento consiste essencialmente em medidas de apoio, exceto na hepatotoxicidade do paracetamol (ver adiante). Nos pacientes com hepatite fulminante por hepatotoxicidade medicamentosa, o transplante de fígado pode salvar a vida **(Cap. 368)**. A suspensão do agente suspeito é indicada ao primeiro sinal de reação adversa. Vários estudos sugeriram a ocorrência de desfechos fatais após o uso continuado de um agente na presença de sintomas e sinais de lesão hepática. No caso das toxinas diretas, o acometimento do fígado não deve desviar a atenção do possível acometimento renal ou de outros órgãos, que também pode ameaçar a sobrevida. Vários agentes são ocasionalmente usados, mas têm valor questionável: os glicocorticoides para a hepatotoxicidade medicamentosa com características alérgicas, a silibinina para o envenenamento com cogumelos hepatotóxicos e o ácido ursodesoxicólico para a hepatotoxicidade medicamentosa colestática nunca se revelaram efetivos, razão pela qual não são recomendados.

No **Quadro 361.2**, são listadas várias classes de agentes químicos junto de exemplos do padrão de lesão hepática por eles produzida. Certos fármacos parecem ser responsáveis pelo surgimento de lesão hepática crônica assim como de aguda. Por exemplo, nitrofurantoína, minociclina, hidralazina e metildopa têm sido associadas com hepatite crônica moderada a grave com características autoimunes. Metotrexato, tamoxifeno e amiodarona têm sido implicados no desenvolvimento de cirrose. A hipertensão portal na ausência de cirrose pode resultar de alterações na arquitetura hepática produzidas pela vitamina A ou pela intoxicação com arsênico, exposição industrial ao cloreto vinílico ou administração de dióxido de tório. Os três últimos agentes estiveram associados também ao angiossarcoma do fígado. Os contraceptivos orais foram implicados no surgimento de adenoma hepático e, raramente, de carcinoma hepatocelular e oclusão da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari). Outra lesão incomum, a peliose hepática (cistos de sangue do fígado), foi observada em alguns pacientes tratados com esteroides anabólicos ou contraceptivos. A existência desses distúrbios hepáticos amplia o espectro de lesões hepáticas induzidas por agentes químicos e enfatiza a necessidade de obter uma história medicamentosa completa em todos os pacientes com disfunção hepática. A página de internet LiverTox contém informações atualizadas sobre lesão hepática medicamentosa e é disponibilizada pelo National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases e pela National Library of Medicine (*www.livertox.nih.gov*).

A seguir, são apresentados padrões de reações hepáticas adversas para alguns agentes prototípicos.

QUADRO 361.2 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA MORFOLOGIA HEPÁTICA PRODUZIDAS POR MEDICAMENTOS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS MAIS USADOS[a]

Principal alteração morfológica	Classe de agente	Exemplo
Colestase	Esteroide anabolizante	Metil testosterona, muitos outros suplementos para aumento dos músculos
	Antibiótico	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulânico, oxacilina
	Anticonvulsivante	Carbamazepina
	Antidepressivo	Duloxetina, mirtazapina, antidepressivos tricíclicos
	Anti-inflamatório	Sulindaco
	Antiplaquetário	Clopidogrel
	Anti-hipertensivo	Irbesartana, fosinopril
	Antitireóideo	Metimazol
	Bloqueador dos canais de cálcio	Nifedipino, verapamil
	Imunossupressivo	Ciclosporina
	Hipolipemiante	Ezetimiba
	Terapia oncológica	Esteroides anabólicos, bussulfano, tamoxifeno, irinotecano, citarabina, temozolomida
	Contraceptivo oral	Noretinodrel com mestranol
	Hipoglicemiante oral	Clorpropamida
	Tranquilizante	Clorpromazina[b]
Esteatose hepática	Antiarrítmico	Amiodarona
	Antibiótico	Tetraciclina (em altas doses, IV)
	Anticonvulsivante	Ácido valproico
	Antiviral	Didesoxinucleosídeos (p. ex., zidovudina), inibidores da protease (p. ex., indinavir, ritonavir)
	Terapia oncológica	Asparaginase, metotrexato, tamoxifeno
Hepatite	Anestésico	Halotano, fluotano
	Antiandrogênio	Flutamida
	Antibiótico	Isoniazida,[c] rifampicina, nitrofurantoína, telitromicina, minociclina,[d] pirazinamida, trovafloxacino[e]
	Anticonvulsivante	Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital
	Antidepressivo	Iproniazida, amitriptilina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona[e]
	Antifúngico	Cetoconazol, fluconazol, itraconazol
	Anti-hipertensivo	Metildopa,[c] captopril, enalapril, lisinopril, losartana
	Anti-inflamatório	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bronfenaco
	Antipsicótico	Risperidona
	Antiviral	Zidovudina, didanosina, estavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir,
	Bloqueador dos canais de cálcio	

	Inibidor da colinesterase Diurético Laxativo Inibidor da recaptação da norepinefrina Hipoglicemiante oral	tipranavir, zalcitabina Nifedipina, verapamil, diltiazem Tacrina Clorotiazida Oxifenisatina[c,e] Atomoxetina Troglitazona,[e] acarbose
Hepatite mista/colestática	Antibiótico Antibacteriano Antifúngico Anti-histamínico Imunossupressivo Hipolipemiante	Amoxicilina-ácido clavulânico, sulfametoxazol-trimetoprima Clindamicina Terbinafina Cipro-heptadina Azatioprina Ácido nicotínico, lovastatina, ezetimiba
Tóxica (necrose)	Analgésico Hidrocarboneto Metal Cogumelo Solvente	Paracetamol Tetracloreto de carbono Fósforo amarelo *Amanita phalloides* Dimetilformamida
Granulomas	Antiarrítmico Antibiótico Anticonvulsivante Anti-inflamatório Inibidor de xantina oxidase	Quinidina, diltiazem Sulfonamidas Carbamazepina Fenilbutazona Alopurinol
Lesão vascular	Quimioterápico	Oxaliplatina, melfalano

[a] Vários agentes produzem mais que um tipo de lesão hepática e aparecem em mais de uma categoria.
[b] Raramente associada a lesão semelhante à cirrose biliar primária.
[c] Ocasionalmente associado a hepatite crônica ou necrose hepática coalescente ou cirrose.
[d] Associado a uma síndrome semelhante à hepatite autoimune.
[e] Sua utilização foi proibida devido a hepatotoxicidade grave.

HEPATOTOXICIDADE POR PARACETAMOL (TOXINA DIRETA)

O paracetamol representa a causa mais prevalente de insuficiência hepática aguda no mundo ocidental; até 72% dos pacientes com hepatotoxicidade pelo paracetamol na Escandinávia – frequências um pouco menores no Reino Unido e nos EUA – progridem para encefalopatia e coagulopatia. O paracetamol causa necrose hepática centrolobular relacionada à dose após ingestões ocasionais, como automutilação intencional ou ao longo de períodos maiores, com sobredoses não intencionais, quando múltiplos fármacos ou quantidades inadequadas de fármacos são usados diariamente por vários dias, por exemplo, para alívio de dor ou febre. Nessas situações, 8 g/dia, o dobro da dose máxima diária recomendada, por vários dias pode levar rapidamente à insuficiência hepática. O uso de combinações de opioides-paracetamol parece ser particularmente prejudicial, pois a habituação ao opioide pode ocorrer com um aumento gradual na dose da combinação de opioide-paracetamol ao longo de dias ou semanas. Uma única dose de 10 a 15 g, por vezes até menor, pode produzir evidência clínica de lesão hepática. A doença fulminante e fatal costuma estar associada (porém não invariavelmente) à ingestão ≥25 g. Os níveis sanguíneos do paracetamol se correlacionam com a gravidade da lesão hepática (níveis >300 μg/mL 4 horas após a ingestão são preditivos do surgimento de dano significativo; níveis <150 μg/mL sugerem que a lesão hepática é altamente improvável). Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e choque são manifestações precoces que ocorrem 4 a 12 horas após a ingestão. A seguir, 24 a 48 horas depois, quando essas características estão desaparecendo, a lesão hepática torna-se evidente. As anormalidades máximas e a insuficiência hepática são evidentes apenas 3 a 5 dias após a ingestão, e os níveis das aminotransferases acima de 10.000 UI/L não são incomuns (i.e., níveis muito superiores aos observados nos pacientes com hepatite viral). Pode haver também insuficiência renal e lesão do miocárdio. Independente de se obter uma história clara de *overdose*, a suspeita clínica de hepatotoxicidade pelo paracetamol deve ser levantada pela presença de níveis extremamente elevados de aminotransferases em associação com níveis baixos de bilirrubinas que são característicos dessa lesão hiperaguda. Essa particularidade bioquímica deve levar a questionamento adicional do paciente, quando possível; porém, a negação e a confusão mental podem dificultar o diagnóstico. Nesses casos, um diagnóstico presuntivo é razoável, e o antídoto comprovado (*N*-acetilcisteína, o qual é seguro e presumivelmente efetivo mesmo quando a lesão já está em evolução) deve ser instituído.

O paracetamol é metabolizado predominantemente por uma reação da fase II para metabólitos inócuos de sulfato e de glicuronídeo; entretanto, uma pequena proporção de paracetamol é metabolizada por uma reação da fase I em um metabólito hepatotóxico formado a partir do composto original pelo citocromo P450 CYP2E1. Esse metabólito, *N*-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), é detoxificado por sua ligação à glutationa “hepatoprotetora” para transformar-se no ácido mercaptúrico hidrossolúvel e inócuo, que sofre excreção renal. Quando são formadas quantidades excessivas de NAPQI, ou quando os níveis de glutationa são baixos, os níveis de glutationa são depletados e esgotados, permitindo a ligação covalente às macromoléculas nucleofílicas dos hepatócitos, formando o composto paracetamol-proteína. Esses adutos, que podem ser medidos no soro por cromatografia líquida de alto desempenho, são promissores como marcadores diagnósticos da hepatotoxicidade do paracetamol, e um teste para adutos Cis do paracetamol para uso no próprio local de cuidados está sendo desenvolvido. Admite-se que a ligação do paracetamol às macromoléculas dos hepatócitos acarreta a necrose destes últimos; a sequência e o mecanismo preciso são desconhecidos. A lesão hepática pode ser potencializada por ingestão prévia de álcool, fenobarbital, isoniazida ou outros fármacos; condições que estimulam o sistema da oxidase de função mista; ou condições como a inanição (incluindo a incapacidade de manter a ingesta oral durante doenças febris agudas) que reduzem os níveis hepáticos de glutationa. O álcool induz o citocromo P450 CYP2E1; como consequência, níveis aumentados do metabólito tóxico

NAPQI podem ser produzidos em alcoolistas crônicos após a ingestão de paracetamol, mas o papel do álcool na potencialização da lesão aguda pelo paracetamol ainda é motivo de debate. Além disso, o álcool suprime a produção hepática de glutationa. Por isso, nos alcoolistas crônicos, a dose tóxica de paracetamol pode ser de apenas 2 g, devendo os pacientes alcoolistas ser alertados especificamente acerca dos perigos decorrentes mesmo de doses padronizadas desse medicamento bastante usado. Em um estudo realizado em 2006, foram identificadas elevações das aminotransferases em 31 a 44% dos indivíduos normais tratados por 14 dias com a dose máxima recomendada de paracetamol, de 4 g/dia (administrada isoladamente ou como parte de uma combinação de paracetamol/opioide); como essas alterações foram transitórias e nunca estiveram associadas a uma elevação da bilirrubina, a relevância clínica desses achados ainda precisa ser estabelecida. Embora se tenha constatado que a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) subjacente está associada a um risco aumentado de lesão hepática aguda em pacientes hospitalizados para *overdose* de paracetamol, em geral, nos pacientes com hepatopatia não alcoólica, o paracetamol administrado nas doses recomendadas é bem tolerado. O uso do paracetamol em pacientes cirróticos não tem sido associado a descompensação hepática. Por outro lado, devido à ligação entre o uso de paracetamol e o desenvolvimento de lesão hepática, e tendo em vista a margem de segurança limitada entre doses seguras e tóxicas, a FDA recomendou que a dose diária de paracetamol seja reduzida de 4 para 3 g (e até mesmo para uma dose mais baixa para indivíduos com consumo crônico de álcool), que todos os produtos contendo paracetamol tenham, em seu rótulo, a informação bem visível de que contêm paracetamol, e que o potencial de lesão hepática esteja indicado de maneira evidente na embalagem do paracetamol e dos produtos contendo paracetamol. Em produtos combinados com opioides, o limite para o componente paracetamol foi reduzido para 325 mg por comprimido.

TRATAMENTO *OVERDOSE* DE PARACETAMOL

O tratamento consiste em lavagem gástrica, medidas de suporte e administração oral de carvão vegetal ativado ou de colestiramina para evitar a absorção do medicamento residual. Nem o carvão vegetal nem a colestiramina parecem ser eficazes quando administrados mais de 30 minutos após a ingestão de paracetamol; se forem utilizados, a lavagem gástrica deverá ser realizada antes da administração oral de outros agentes. As probabilidades de hepatotoxicidade possível, provável e de alto risco podem ser avaliadas por meio de um nomograma gráfico **(Fig. 361.2)**, prontamente disponível nos setores de emergência, em função da determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol 8 horas após sua ingestão. Nos pacientes com altos níveis sanguíneos de paracetamol (>200 μg/mL medidos em 4 horas ou >100 μg/mL 8 horas após a ingestão), a administração de *N*-acetilcisteína reduz a gravidade da necrose hepática. Esse agente fornece grupos doadores de sulfidrila para a reposição da glutationa, a qual é necessária para inativar metabólitos tóxicos que de outro modo se ligariam de maneira covalente por meio de ligações de sulfidrila às proteínas celulares, resultando na formação de adutos metabólitos-proteínas. A terapia deve ser iniciada ao longo das primeiras 8 horas após a ingestão, mas pode ser ao menos parcialmente eficaz se realizada até 24 a 36 horas após uma *overdose*. A administração subsequente dos compostos sulfidrila tem valor duvidoso. O uso sistemático de *N*-acetilcisteína reduz de maneira substancial a ocorrência de hepatotoxicidade fatal do paracetamol. A *N*-acetilcisteína pode ser administrada por via oral, mas é comumente usada como solução IV com dose de ataque de 140 mg/kg em 1 hora, seguida por 70 mg/kg a cada 4 horas por 15 a 20 doses. Frente a um paciente com possível hepatotoxicidade pelo paracetamol, um centro de controle de intoxicações deve ser contatado. O tratamento pode ser interrompido quando os níveis plasmáticos de paracetamol indicarem que o risco de dano hepático é baixo. Se os sinais de insuficiência hepática (p. ex., icterícia progressiva, coagulopatia, confusão) ocorrerem não obstante a terapia com *N*-acetilcisteína para a hepatotoxicidade do paracetamol, o transplante de fígado poderá ser a única opção. Os níveis iniciais de lactato no sangue arterial entre esses pacientes com insuficiência hepática aguda podem diferenciar os pacientes com alta probabilidade de necessitar de um transplante de fígado (níveis de lactato >3,5 mmol/L) daqueles com probabilidade de sobreviver sem substituição do fígado. A lesão renal aguda ocorre em quase 75% dos pacientes com lesão grave por paracetamol, mas é quase sempre autolimitada.

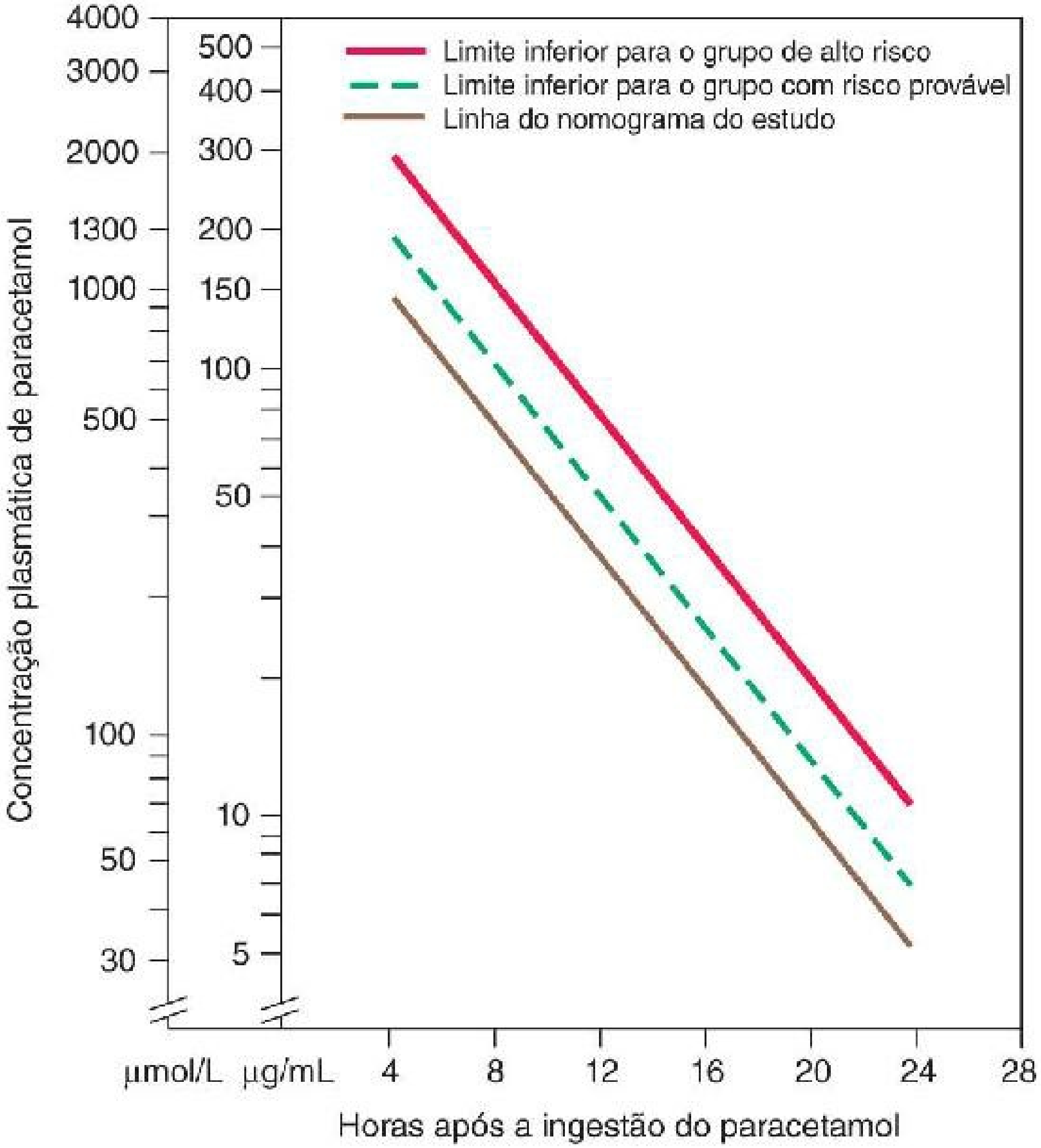

FIGURA 361.2 **Nomograma para definir o risco de hepatotoxicidade do paracetamol** em conformidade com a concentração plasmática inicial desta substância. *(De BH Rumack, H Matthew: Pediatrics 55:871, 1975.)*

Os sobreviventes de *overdose* aguda por paracetamol raramente, ou nunca, apresentam lesão hepática continuada ou sequelas.

HEPATOTOXICIDADE POR ISONIAZIDA (REAÇÃO TÓXICA E IDIOSSINCRÁSICA)

A isoniazida (INH) permanece importante na maioria dos regimes terapêuticos e profiláticos contra a tuberculose, apesar de ser há muito tempo reconhecida como hepatotoxina. Em 10% dos pacientes tratados com INH, há elevação das aminotransferases séricas durante as primeiras semanas de terapia; porém, essas elevações na maioria dos casos são autolimitadas, leves (valores para ALT <200 UI/L) e melhoram apesar do uso continuado do fármaco. Essa resposta adaptativa permite a continuação do agente se não houver sintomas e elevação progressiva das enzimas. A lesão hepática hepatocelular aguda induzida por fármaco secundária à INH é evidente com período de latência variável de até 6 meses e é mais frequente em alcoolistas e em pacientes que usam determinados medicamentos, como barbitúricos, rifampicina e pirazinamida. Se o limiar clínico de encefalopatia for alcançado, é provável que a lesão hepática grave seja fatal ou exija transplante hepático. A biópsia hepática revela alterações morfológicas semelhantes às da hepatite viral ou necrose hepática em ponte. Uma lesão hepática importante parece estar relacionada com a idade, aumentando substancialmente após os 35 anos; a frequência mais alta é observada nos pacientes com mais de 50 anos, e a mais baixa, em pacientes com menos de 20 anos. Mesmo para os pacientes com mais de 50 anos de idade monitorados com extremo cuidado durante a terapia, a hepatotoxicidade ocorre apenas em cerca de 2%, bem abaixo do risco estimado com base nas experiências iniciais. Febre, erupção cutânea, eosinofilia e outras manifestações de alergia medicamentosa são claramente incomuns. Recentemente, anticorpos contra a INH foram detectados em receptores de INH, mas uma ligação com causalidade em relação à lesão hepática não está clara. Um quadro clínico que lembra a hepatite crônica foi observado em alguns pacientes. Muitos programas de saúde pública que necessitam de profilaxia com INH para a positividade em teste cutâneo com tuberculina ou Quantiferon incluem monitoramento mensal dos níveis de aminotransferase, embora essa prática tenha sido questionada. Ainda mais efetivo para limitar desfechos graves pode ser o encorajamento para que os pacientes estejam atentos a sintomas como náusea, fadiga ou icterícia, pois muitas fatalidades ocorrem em casos de uso continuado da INH apesar de doença clinicamente aparente.

HEPATOTOXICIDADE POR VALPROATO DE SÓDIO (REAÇÃO TÓXICA E IDIOSSINCRÁSICA)

O valproato de sódio, um anticonvulsivante útil no tratamento do pequeno mal e de outros distúrbios convulsivos, está associado ao surgimento de acentuada toxicidade hepática e, raramente, mortes, de modo predominante em crianças, porém também em adultos. Entre as crianças consideradas candidatas a transplante de fígado, o valproato constitui o agente antiepiléptico mais implicado. As elevações assintomáticas dos níveis séricos das aminotransferases foram reconhecidas em até 45% dos pacientes tratados. Contudo, essas alterações “adaptativas” parecem não ter importância clínica, pois a hepatotoxicidade mais acentuada não é observada na maioria dos pacientes apesar da continuação da terapia medicamentosa. Nos raros pacientes nos quais são observadas icterícia, encefalopatia e evidência de insuficiência hepática, o exame do tecido hepático revela gordura microvesicular e necrose hepática em ponte, predominantemente na zona centrolobular. A lesão dos ductos biliares também pode ser evidente. Mais provavelmente, o valproato de sódio não é uma hepatotoxina direta, porém seu metabólito, o ácido 4-pentenoico, pode ser responsável pela lesão hepática. A hepatotoxicidade do valproato é mais comum nas pessoas com deficiências das enzimas mitocondriais, podendo ser diminuída pela administração por via IV de carnitina, que pode ser depletada pela terapia com valproato. Recentemente, a toxicidade pelo valproato foi ligada aos haplótipos HLA (*DR4* e *B*1502*) e a mutações na DNA polimerase gama 1 mitocondrial.

HEPATOTOXICIDADE POR NITROFURANTOÍNA (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA)

Esse antibiótico comumente usado para infecções do trato urinário pode causar hepatite aguda com desfecho fatal ou, com mais frequência, hepatite crônica de intensidade variável, porém indistinguível da hepatite crônica autoimune. Esses dois cenários podem refletir o uso e reuso frequentes do fármaco para tratamento de cistite recorrente em mulheres. Embora os agentes mais tóxicos manifestem lesão dentro de 6 meses da primeira ingestão, a nitrofurantoína pode ter um período de latência maior, talvez em parte devido a seu uso intermitente e recorrente. Autoanticorpos contra componentes nucleares, como músculo liso e mitocôndria, são vistos e podem desaparecer após a resolução da infecção; porém, pode haver necessidade de glicocorticoides ou outros medicamentos imunossupressivos para resolver a lesão imune, tendo sido visto casos de cirrose que não foram rapidamente reconhecidos. Pode haver fibrose pulmonar intersticial que se apresenta como tosse crônica e dispneia e que melhora lentamente com a suspensão do medicamento. Os achados histológicos são idênticos àqueles da hepatite autoimune. Um padrão de doença semelhante pode ser observado com a minociclina usada repetidamente para tratamento de acne em adolescentes, bem como a hidralazina e a alfametildopa.

HEPATOTOXICIDADE POR AMOXICILINA-CLAVULANATO (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA MISTA)

Atualmente, o agente mais implicado como causa de lesão hepática induzida por fármacos nos EUA e na Europa é a amoxicilina-clavulanato (nome comercial mais conhecido: Clavulin). Esse medicamento causa uma síndrome muito específica de lesão colestática mista ou primária. Como pode ocorrer hepatotoxicidade por amoxicilina-clavulanato após um período de latência relativamente longo, a lesão hepática pode começar a se manifestar no momento da suspensão do medicamento ou depois disso. A alta prevalência de hepatotoxicidade reflete em parte o uso muito frequente desse fármaco para infecções do trato respiratório, incluindo a pneumonia adquirida na comunidade. O mecanismo da hepatotoxicidade não está claro, mas acredita-se que a lesão hepática seja causada por toxicidade da amoxicilina que é potencializada de alguma forma pelo clavulanato, o qual não parece ser tóxico isoladamente. Os sintomas incluem náusea, anorexia, fadiga e icterícia – a qual pode ser prolongada – com prurido. A erupção cutânea é muito incomum. Algumas vezes a amoxicilina-clavulanato, como outros fármacos hepatotóxicos colestáticos, causa lesão permanente nos pequenos ductos biliares, levando à chamada “síndrome dos ductos biliares evanescentes”. Na síndrome dos ductos biliares evanescentes, inicialmente, a lesão hepática é mínima, exceto pela colestase intensa; porém, com o tempo a evidência histológica de anormalidades nos ductos biliares é substituída por uma escassez e eventual ausência de ductos discerníveis em biópsias subsequentes.

HEPATOTOXICIDADE POR FENITOÍNA (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA)

A fenitoína, antes denominada difenilidantoína, um dos pilares no tratamento dos distúrbios convulsivos, está associada em casos raros ao surgimento de lesão hepática grave semelhante à hepatite que evolui para insuficiência hepática fulminante. Em muitos pacientes, a hepatite provoca picos febris, linfadenopatia, erupção cutânea (síndrome de Stevens-Johnson ou dermatite esfoliativa), leucocitose e eosinofilia, sugerindo um mecanismo de hipersensibilidade de mediação imunológica. Apesar dessas observações, a evidência sugere que a idiossincrasia metabólica pode ser responsável pela lesão hepática. No fígado, a fenitoína é transformada pelo citocromo P450 em metabólitos, incluindo óxidos de areno eletrofílicos altamente reativos. Em geral, esses metabólitos são metabolizados ainda mais por epóxido hidrolases. Um defeito (genético ou adquirido) na atividade de epóxido hidrolases permite a ligação covalente dos óxidos aromáticos às macromoléculas hepáticas, resultando assim em lesão hepática. A lesão hepática costuma manifestar-se no transcorrer dos dois primeiros meses após o início da terapia com fenitoína. Com exceção de uma grande quantidade de eosinófilos no fígado, os quadros clínico, bioquímico e histológico são semelhantes aos da hepatite viral. Em casos raros, a lesão dos ductos biliares pode ser a característica mais proeminente da hepatotoxicidade da fenitoína, com impressionantes elementos de colestase intra-hepática. As elevações assintomáticas nos níveis das aminotransferases e da fosfatase alcalina foram observadas em uma proporção significativa de pacientes que vinham recebendo fenitoína a longo prazo. Alguns autores admitem que essas alterações hepáticas representam as poderosas propriedades indutoras de enzimas hepáticas da fenitoína e são acompanhadas histologicamente por tumefação dos hepatócitos na ausência de atividade necroinflamatória ou evidência de hepatopatia crônica.

HEPATOTOXICIDADE POR AMIODARONA (REAÇÃO TÓXICA E IDIOSSINCRÁSICA)

A terapia com esse poderoso fármaco antiarrítmico é acompanhada em 15 a 50% dos pacientes por elevações moderadas nos níveis séricos das aminotransferases que podem permanecer estáveis ou diminuir apesar da continuação do medicamento. Essas anormalidades podem aparecer dias a muitos meses após o início da terapia. Certa proporção daqueles com níveis elevados de aminotransferases exibe hepatomegalia identificável, com a doença hepática clinicamente importante manifestando-se em menos de 5% dos pacientes. As características que representam um efeito direto do medicamento sobre o fígado e que se mostram comuns à maioria dos receptores a longo prazo são a fosfolipidose ultraestrutural, não acompanhada por hepatopatia clínica, e a interferência no metabolismo hepático de outros fármacos por parte das oxidases de função mista. O medicamento anfifílico catiônico e seu principal metabólito desetilamiodarona se acumulam nos lisossomos e nas mitocôndrias dos hepatócitos, assim como no epitélio dos ductos biliares. As elevações relativamente comuns nos níveis de aminotransferases também são consideradas um efeito hepatotóxico direto, previsível e dependente da dose. Por outro lado, nos raros pacientes com doença hepática sintomática clinicamente evidente, observa-se lesão hepática semelhante à testemunhada na hepatopatia alcoólica. A denominada lesão hepática pseudoalcoólica pode variar de esteatose, passando por infiltração neutrofílica semelhante a uma hepatite alcoólica e transformação hialina de Mallory, chegando até a cirrose. A demonstração por microscopia eletrônica de corpúsculos lamelares lisossômicos repletos de fosfolipídeos pode ajudar a distinguir entre a hepatotoxicidade da amiodarona e a da hepatite alcoólica típica. Essa categoria de lesão hepática parece ser uma idiossincrasia metabólica que torna possível a regeneração dos metabólitos hepatotóxicos. Raramente, ocorre lesão hepatocelular idiossincrásica aguda semelhante à hepatite viral ou hepatite colestática. Granulomas hepáticos foram observados ocasionalmente. Sabendo que a amiodarona possui meia-vida longa, a lesão hepática pode persistir por meses após a suspensão do medicamento.

HEPATOTOXICIDADE POR ERITROMICINA (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA COLESTÁTICA)

O efeito adverso mais importante associado à eritromicina, mais comum em crianças do que em adultos, é a rara ocorrência de reação colestática. A maioria dessas reações está associada ao estolato de eritromicina, porém outras eritromicinas também podem ser responsáveis. A reação começa em geral durante as primeiras 2 ou 3 semanas de terapia e consiste em náuseas, vômitos, febre, dor abdominal no quadrante superior direito, icterícia, leucocitose e níveis moderadamente elevados de aminotransferases e fosfatase alcalina. O quadro clínico pode ser semelhante ao de colecistite aguda ou colangite bacteriana. A biópsia de fígado revela colestase variável; uma inflamação portal que consiste em linfócitos, leucócitos polimorfonucleares e eosinófilos; e focos esparsos de necrose dos hepatócitos. Os sintomas e achados laboratoriais costumam regredir no transcorrer de poucos dias após a retirada do medicamento, não tendo o acompanhamento demonstrado evidência de hepatopatia crônica. O mecanismo preciso ainda não foi devidamente definido.

HEPATOTOXICIDADE POR CONTRACEPTIVOS ORAIS (REAÇÃO COLESTÁTICA)

A administração de combinações de contraceptivos orais de esteroides estrogênicos e progestacionais resulta em colestase intra-hepática com prurido e icterícia em um pequeno número de pacientes semanas a meses após a administração desses agentes. Parecem particularmente suscetíveis as pacientes com icterícia idiopática recorrente da gravidez, prurido acentuado da gravidez ou uma história familiar desses distúrbios. Com exceção dos testes bioquímicos hepáticos, os exames de laboratório são normais e as manifestações extra-hepáticas de hipersensibilidade estão ausentes. A biópsia de fígado revela colestase com tampões biliares e canalículos dilatados, assim como uma coloração acentuada das células hepáticas pela bilirrubina. Diferente da colestase induzida pela clorpromazina, a inflamação portal está ausente. A lesão é reversível após a retirada desse agente. Os dois componentes esteroides parecem agir sinergicamente sobre a função hepática, porém o estrogênio pode ser o responsável primário. Os contraceptivos orais são contraindicados às pacientes com história de icterícia recorrente da gravidez. As neoplasias do fígado – sobretudo as benignas, mas raramente também as malignas —, a oclusão da veia hepática e a dilatação sinusoisal periférica estão associadas à terapia com contraceptivos orais. A hiperplasia nodular focal do fígado não é mais frequente entre as usuárias de contraceptivos orais.

ESTEROIDES ANABÓLICOS (REAÇÃO COLESTÁTICA)

A forma mais comum de lesão hepática causada por medicamentos complementares e alternativos é a colestase profunda associada com esteroides anabólicos usados por fisiculturistas. Agentes não regulados vendidos em academias e lojas de alimentos saudáveis como suplementos nutricionais e que são tomados por atletas para melhora do desempenho podem conter esteroides anabólicos. A icterícia em homem jovem acompanhada por perfil laboratorial colestático em vez de hepatítico, quase sempre é causada pelo uso de algum dos vários andrógenos. Tais agentes têm o potencial de lesar as bombas de transporte biliar e causar colestase intensa; o momento de início é variável e a resolução, que é a regra, pode demorar semanas a meses. Inicialmente pode haver anorexia, náuseas e mal-estar, seguidos por prurido em alguns pacientes. Os níveis séricos de aminotransferases em geral estão <100 UI/L, e os níveis séricos de fosfatase alcalina costumam estar moderadamente elevados com níveis de bilirrubina muitas vezes acima de 342 μmol/L (20 mg/dL). O exame do tecido hepático revela colestase sem inflamação substancial nem necrose. Os esteroides anabólicos também têm sido usados com prescrição médica para tratar a insuficiência da medula óssea. Nesses casos, houve relato de dilatação de sinusoides hepáticos e peliose hepática em raros pacientes, bem como de adenomas hepáticos e carcinoma hepatocelular.

HEPATOTOXICIDADE POR SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA)

Esta combinação antibiótica é usada como rotina para as infecções do trato urinário nas pessoas imunocompetentes e para a profilaxia contra *Pneumocystis carinii* e terapia da pneumonia por esse patógeno nas pessoas imunossuprimidas (receptores de transplante, pacientes com Aids). Com a crescente utilização, sua hepatotoxicidade ocasional está sendo reconhecida com frequência cada vez maior. Sua probabilidade é imprevisível – porém, quando ocorre, a hepatotoxicidade do combinado sulfametoxazol-trimetoprima acompanha um período de latência relativamente uniforme de várias semanas, sendo acompanhada muitas vezes por eosinofilia, erupção cutânea e outras características da reação de hipersensibilidade. Dos pontos de vista bioquímico e histológico, a necrose hepatocelular aguda predomina, porém as características colestáticas são bastante frequentes. Por vezes, ocorre colestase sem necrose, e muito raramente observa-se um padrão colangiolítico grave de lesão hepática. Na maioria dos casos, a lesão hepática é autolimitada, porém já foram registradas algumas raras mortes. A hepatotoxicidade pode ser atribuída ao componente sulfametoxazol do medicamento, e as características são semelhantes às verificadas com outras sulfonamidas, podendo observar-se eosinofilia tecidual e granulomas. O risco de hepatotoxicidade do combinado sulfametoxazol-trimetoprima aumenta nas pessoas com infecção pelo HIV.

INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE (ESTATINAS) (REAÇÃO IDIOSSINCRÁSICA MISTA HEPATOCELULAR E COLESTÁTICA)

Entre 1 e 2% dos pacientes que tomam lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina ou uma das estatinas mais recentes para o tratamento da hipercolesterolemia experimentam elevações assintomáticas reversíveis (>3 vezes) na atividade das aminotransferases. Alterações histológicas semelhantes às da hepatite aguda, necrose centrolobular e colestase centrolobular foram descritas em um número muito pequeno de casos. Em maior proporção, elevações menores das aminotransferases aparecem durante as primeiras semanas de terapia. O cuidadoso monitoramento laboratorial consegue estabelecer a diferença entre os pacientes com pequenas alterações transitórias, que podem continuar a terapia, e aqueles com anormalidades mais profundas e sustentadas, que devem suspender a terapia. Como as elevações clinicamente significativas das aminotransferases são muito raras após o uso das estatinas e não diferem, nas metanálises, da frequência dessas anormalidades laboratoriais em indivíduos que recebem placebo, um grupo de especialistas em hepatologia informou à National Lipid Association's Safety Task Force que o monitoramento das provas de função hepática não é necessário nos pacientes tratados com estatinas e que a terapia com esses fármacos não precisa ser suspensa nos pacientes que revelam possuir elevações assintomáticas isoladas das aminotransferases durante a terapia. A hepatotoxicidade das estatinas não aumenta em pacientes com hepatite C crônica, esteatose hepática ou outras doenças hepáticas subjacentes, podendo as estatinas ser utilizadas com segurança nesses pacientes.

NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (ESTEATOSE, COLESTASE)

A nutrição parenteral total (NPT) é complicada com frequência por hepatite colestática que pode ser atribuída à esteatose, colestase ou cálculos biliares (ou à presença de lama na vesícula biliar). A esteatose ou esteato-hepatite pode resultar de calorias excessivas provenientes dos carboidratos nesses suprimentos nutricionais e representa a forma predominante de distúrbio hepático associado à NPT em adultos. A frequência de tal complicação foi reduzida substancialmente pela introdução de fórmulas balanceadas de NPT que dependem dos lipídeos como fonte calórica alternativa. Colestase e colelitíase, causadas pela ausência de estimulação do fluxo e secreção de bile como resultado da ausência de ingestão oral, são as formas predominantes de doença hepática associada à NPT em lactentes, em especial nos recém-nascidos prematuros. Com bastante frequência, a colestase nesses recém-nascidos é multifatorial, recebendo a contribuição de outros fatores, como sepse, hipoxemia e hipotensão; ocasionalmente, a colestase induzida pela NPT em recém-nascidos culmina em doença hepática crônica e insuficiência hepática. Quando ocorrem anormalidades nas provas de função hepática associadas à NPT em adultos, o balanceamento da fórmula de NPT com mais lipídeos constitui a intervenção de primeira escolha. Nos lactentes com colestase associada à NPT, o acréscimo de refeições orais pode diminuir o problema. As intervenções terapêuticas sugeridas, cujo benefício ainda não foi comprovado, consistem em colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, S-adenosil metionina e taurina.

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS E COMPLEMENTARES (HEPATITE IDIOSSINCRÁSICA, ESTEATOSE)

Medicamentos fitoterápicos sem eficácia cientificamente comprovada e que não têm vigilância prospectiva de segurança por agências reguladoras são hoje responsáveis por mais de 20% dos casos de lesão hepática aguda por fármacos nos EUA. Além dos esteroides anabólicos, a categoria mais comum de produtos dietéticos ou fitoterápicos são os agentes para perda de peso. Entre os remédios representados por ervas com propriedades medicinais, associados a hepatite tóxica, estão incluídos o Jin Bu Huan, *xiao-chai-hu-tang*, uma espécie de carvalho (germander), chaparral, sene, visco, planta do gênero Scutellaria, genciana, confrei (contendo os alcaloides da pirrolizidina), Ma huang, pólen de abelha, raiz de valeriana, óleo de poejo, cava, celidônia, Impila (*Callilepis laureola*), LipoKinetix, Hydroxycut, suplementos nutricionais e chás de ervas contendo *Camellia sinensis* (extrato de chá verde). Já foram bem caracterizadas as lesões histológicas semelhantes à hepatite aguda após o uso de Jin Bu Huan: necrose hepatocelular focal, infiltração mononuclear mista da tríade portal, necrose coagulativa, degeneração apoptótica dos hepatócitos, eosinofilia tecidual e esteatose microvesicular. As megadoses de vitamina A podem lesar o fígado, o mesmo ocorrendo com os alcaloides da pirrolizidina, os quais contaminam com frequência os preparados chineses de ervas medicinais e podem causar lesão venoclusiva que pode evoluir para obstrução da veia hepática sinusoidal. Sabendo que alguns remédios alternativos induzem toxicidade por meio dos metabólitos ativos, o álcool e os fármacos que estimulam as enzimas do citocromo P450 podem exacerbar a toxicidade de alguns desses produtos. Inversamente, certos remédios alternativos estimulam também o citocromo P450, podendo resultar na toxicidade de hepatotoxinas medicamentosas reconhecidas ou intensificar essa toxicidade. Diante da utilização generalizada de tais preparados de ervas medicinais, é provável que a hepatotoxicidade venha a ser observada com frequência cada vez maior; por isso, nos pacientes com hepatopatias aguda e crônica, a anamnese relativa aos medicamentos deve incluir o uso de “remédios alternativos” e outros preparados obtidos sem prescrição médica vendidos nas denominadas lojas de alimentos saudáveis.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) ALTAMENTE ATIVA PARA INFECÇÃO PELO HIV (TOXICIDADE MITOCONDRIAL, IDIOSSINCRÁSICA, ESTEATOSE; HEPATOCELULAR, COLESTÁTICA E MISTA)

O reconhecimento da hepatotoxicidade medicamentosa nas pessoas com infecção pelo HIV é complicado nessa população pelas muitas causas alternativas de lesão hepática (hepatite viral crônica, infiltração gordurosa, distúrbios infiltrativos, infecções micobacterianas, etc.), porém a hepatotoxicidade medicamentosa associada à TARV é um tipo comum e emergente de lesão hepática nas pessoas infectadas pelo HIV (**Cap. 226**). Apesar de nenhum agente antiviral específico ser reconhecido como uma poderosa hepatotoxina, alguns esquemas combinados que incluem os inibidores da transcriptase reversa e das proteases causam hepatotoxicidade em cerca de 10% dos pacientes tratados. Mais frequentemente implicados estão os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, a zidovudina, a didanosina e, em menor grau, a estavudina; os inibidores das proteases, o ritonavir e o indinavir (e o amprenavir quando usado junto com ritonavir), bem como o tipranavir; e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa nevirapina e, em menor grau, o efavirenz. Esses fármacos causam predominantemente lesão hepatocelular, porém também lesão colestática, estando o uso prolongado (mais de 6 meses) dos inibidores da transcriptase reversa associado a lesão mitocondrial, esteatose e acidose láctica. A hiperbilirrubinemia indireta, que resulta da inibição direta da atividade de conjugação da bilirrubina pela UDP-glicuronosiltransferase, em geral sem elevação das atividades das aminotransferases ou da fosfatase alcalina, ocorre em cerca de 10% dos pacientes tratados com o inibidor da protease indinavir. A discriminação do impacto da hepatotoxicidade da TARV nos pacientes com coinfecção pelo HIV e pelo vírus da hepatite torna-se desafiadora pelos seguintes motivos: (1) tanto a hepatite B crônica quanto a hepatite C podem afetar a história natural da infecção pelo HIV assim como a resposta à TARV, e (2) a TARV pode exercer um alto impacto sobre a hepatite viral crônica. Por exemplo, a reconstituição imunológica com a TARV pode resultar em lesão hepatocelular de mediação imunológica nos pacientes com coinfecção por hepatite B crônica quando o tratamento com um agente antiviral para a hepatite B, como, por exemplo, o análogo dos nucleosídeos lamivudina, é interrompido ou quando surge resistência aos análogos dos nucleosídeos. Foi relatado que a infecção pelo HIV, especialmente com baixas contagens de células T CD4+, aumenta a taxa de fibrose hepática associada com a hepatite C crônica, e a terapia TARV pode aumentar os níveis séricos de aminotransferases e RNA do HCV em pacientes coinfectados pela hepatite C. Didanosina ou estavudina não devem ser usadas com a ribavirina em pacientes coinfectados por HIV/HCV devido a um risco aumentado de toxicidade mitocondrial grave e acidose láctica.

AGRADECIMENTOS

Kurt J. Isselbacher, MD, contribuiu para este capítulo nas edições anteriores desta obra.

362

Hepatite crônica

Jules L. Dienstag

A hepatite crônica representa uma série de distúrbios hepáticos com causas e gravidade variáveis na qual a inflamação e a necrose do fígado continuam por pelo menos seis meses. As formas mais leves não são progressivas ou são apenas lentamente progressivas, enquanto as formas mais graves podem estar associadas a fibrose e organização arquitetural que, se forem avançadas, acabam resultando em cirrose. Várias categorias de hepatite crônica foram reconhecidas. Isso inclui hepatite viral crônica, hepatite crônica induzida por fármacos **(Cap. 361)** e hepatite crônica autoimune. Em muitos casos, as características clínicas e laboratoriais são insuficientes para permitir sua inclusão em uma dessas três categorias; admite-se, também, que tais casos "idiopáticos" representam uma hepatite crônica autoimune. Por fim, achados clínicos e laboratoriais de hepatite crônica são algumas vezes observados em pacientes com distúrbios hereditários/metabólicos como doença de Wilson (sobrecarga de cobre), deficiência de α_1-antitripsina **(Caps. 365 e 429)** e esteatose hepática não alcoólica **(Cap. 367e)** e mesmo ocasionalmente em pacientes com lesão hepática alcoólica **(Cap. 363)**. Embora todos os tipos de hepatite crônica compartilhem certas características clínicas, laboratoriais e histopatológicas, a hepatite viral crônica e a hepatite autoimune crônica são distintas o suficiente para merecer uma discussão separada. **Para uma descrição da hepatite aguda, ver Capítulo 360.**

CLASSIFICAÇÃO DA HEPATITE CRÔNICA

São comuns a todas as formas de hepatite crônica as distinções histopatológicas baseadas na localização e extensão da lesão hepática. Isso varia desde formas mais leves, antes chamadas de *hepatite crônica persistente* e *hepatite crônica lobular*, até formas mais graves, anteriormente chamadas de *hepatite crônica ativa*. Quando definidas pela primeira vez, acreditava-se que essas designações comportavam implicações prognósticas, o que não foi corroborado pelas observações subsequentes. A classificação da hepatite crônica baseada principalmente em elementos histopatológicos foi substituída por uma classificação mais informativa com base em uma combinação de variáveis clínicas, sorológicas e histológicas. A classificação da hepatite crônica baseia-se em: (1) sua *causa*; (2) sua atividade histológica ou *grau*; e

(3) seu grau de progressão ou *estágio*. Assim, isoladamente nem as características clínicas nem as características histológicas – que tornam necessária uma biópsia hepática – são suficientes para caracterizar e estabelecer a diferença entre as várias categorias de hepatite crônica.

CLASSIFICAÇÃO PELA CAUSA

As características clínicas e sorológicas permitem estabelecer o diagnóstico de *hepatite viral crônica*, causada por hepatite B, hepatite B mais D ou hepatite C; *hepatite autoimune*, incluindo várias subcategorias, I e II (e talvez III), com base na distinção sorológica; *hepatite crônica associada a medicamentos*; e uma categoria com causa desconhecida, ou *hepatite crônica criptogênica* **(Quadro 362.1)**. Estas são abordadas com mais detalhes adiante.

QUADRO 362.1 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA HEPATITE CRÔNICA**

Tipo de hepatite	Testes diagnósticos	Autoanticorpos	Terapia
Hepatite B crônica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, DNA do HBV	Incomuns	IFN-α, PEG IFN-α Agentes orais: Primeira linha: entecavir, tenofovir Segunda linha: lamivudina, adefovir, telbivudina
Hepatite C crônica	Anti-HCV, RNA do HCV	Anti-LKM1[a]	PEG IFN-α mais ribavirina Telaprevir[b] Boceprevir[b]
Hepatite D crônica	Anti-HDV, RNA do HDV, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
Hepatite autoimune	FAN[d] (homogêneo), anti-LKM1 (±) Hiperglobulinemia	FAN, anti-LKM1 anti-SLA[e]	Prednisona, azatioprina
Associada a fármacos	—	Incomuns	Suspender o medicamento
Criptogênica	Todos negativos	Nenhum	Prednisona (?), azatioprina (?)

[a] Anticorpos contra os microssomos do fígado-rim tipo I (hepatite autoimune tipo II e em alguns casos de hepatite C).
[b] Administração como combinação tripla de fármacos com PEG IFN e ribavirina. Entre a redação e a publicação deste capítulo, dois novos fármacos foram aprovados para a hepatite C (ver *www.hcvguidelines.org*).
[c] Os ensaios clínicos iniciais sugeriam benefício da terapia com IFN-α; o PEG IFN-α é tão efetivo, se não mais do que o IFN-α, que o substituiu.
[d] Fator antinuclear (hepatite autoimune tipo I).
[e] Anticorpos contra o antígeno hepático solúvel (hepatite autoimune tipo III).
Abreviações: HBc, core da hepatite B; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HDV, vírus da hepatite D; IFN-α, interferon α; IgG, imunoglobulina G; LKM, microssomo fígado-rins; PEG IFN-α, interferon peguilado α; SLA, antígeno hepático solúvel.

CLASSIFICAÇÃO PELO GRAU

O grau, uma determinação histológica da atividade necroinflamatória, baseia-se no exame da biópsia hepática. Uma determinação das características histológicas mais importantes inclui o grau de *necrose periportal* e a ruptura da placa limitante dos hepatócitos periportais pelas células inflamatórias (denominada *necrose em saca-*

bocado ou *hepatite da interface*); o grau de necrose confluente que conecta ou forma pontes entre as estruturas vasculares – entre um espaço porta e outro porta ou, ainda mais importante, pontes entre um espaço portal e a veia central —, denominada *necrose coalescente*; o grau de degeneração dos hepatócitos e de necrose focal dentro do lóbulo; e o grau de *inflamação portal*. Foram elaborados vários sistemas de escore que levam em conta essas características histológicas, sendo os mais populares o índice de atividade histológica (IAH), usado comumente nos Estados Unidos (EUA), e o escore METAVIR, empregado na Europa **(Quadro 362.2)**. Com base na presença e no grau desses elementos de atividade histológica, a hepatite crônica pode ser classificada como leve, moderada ou grave.

QUADRO 362.2 GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA E ESTADIAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA

		Índice de atividade histológica (IAH)[a]		**METAVIR[b]**	
Característica histológica		**Gravidade**	**Escore**	**Gravidade**	**Escore**
Atividade necroinflamatória (grau)					
Necrose periportal, incluindo necrose em saca-bocado e/ou necrose confluente (NC)		Nenhuma Leve Leve/moderada Moderada Grave	0 1 2 3 4	Nenhuma Leve Moderada Grave	0 1 2 3
				Necrose confluente	Sim Não
Necrose intralobular	Confluente	—Nenhuma —Focal —Zona 3 alguma —Zona 3 maioria —Zona 3 + NC pouca —Zona 3 + NC múltipla — Pan- acinar/multiacinar	0 1 2 3 4 5 6	Ausente ou leve Moderada Grave	0 1 2
	Focal	—Nenhuma —≤1 foco/campo 10× —2-4 focos/campo 10× —5-10 focos/campo 10× —>10 focos/campo 10×	0 1 2 3 4		
Inflamação portal		Nenhum Leve Moderada Moderada/marcada Marcada	0 1 2 3 4		
		Total	0-18		A0-

		A3[c]
Fibrose (estágio)		
Nenhuma	0	F0
Fibrose portal – alguma	1	F1
Fibrose portal – a maior parte	2	F1
Fibrose confluente – pouca	3	F2
Fibrose confluente – muita	4	F3
Cirrose incompleta	5	F4
Cirrose	6	F4
Total	6	4

[a] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al: Histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995.

[b] Bedossa P, Poynard T, French METAVIR Cooperative Study Group: An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 24:289, 1996.

[c] Grau necroinflamatório: A0 = nenhum; A1 = leve; A2 = moderado; A3 = acentuado.

CLASSIFICAÇÃO POR ESTÁGIO

O estágio da hepatite crônica, que reflete o nível de progressão da doença, baseia-se no grau de fibrose hepática. Quando a fibrose é tão extensa a ponto de os septos fibrosos circundarem os nódulos parenquimatosos e alterarem a arquitetura normal do lóbulo hepático, a lesão histológica é definida como *cirrose*. O estadiamento baseia-se no grau de fibrose quando categorizada em uma escala numérica de 0 a 6 (IAH) ou de 0 a 4 (METAVIR) **(Quadro 362.2)**. Diversas abordagens não invasivas foram introduzidas para fornecer aproximações do estágio histológico hepático, incluindo biomarcadores séricos de fibrose e determinações por imagem da elasticidade hepática.

HEPATITE VIRAL CRÔNICA

Ambas as formas de hepatite viral transmitidas por via entérica (hepatites A e E) são autolimitadas e não causam hepatite crônica (não obstante alguns raros relatos nos quais a hepatite A aguda funciona como um desencadeante para o início da hepatite autoimune em pacientes geneticamente suscetíveis ou nos quais a hepatite E **[Cap. 360]** pode causar doença hepática crônica em hospedeiros imunossuprimidos, p. ex., após transplante hepático). Em contrapartida, todo o espectro clínico-patológico da hepatite crônica é observado nos pacientes com hepatites B e C virais crônicas assim como naqueles com hepatite D crônica sobreposta a hepatite B crônica.

HEPATITE B CRÔNICA

A probabilidade de cronicidade após hepatite B aguda varia em função da idade. A infecção por ocasião do nascimento está associada a uma infecção aguda clinicamente silenciosa, porém a uma probabilidade de 90% de infecção crônica, enquanto a infecção no início da vida adulta em pessoas imunocompetentes está associada a uma hepatite aguda clinicamente aparente, mas a um risco de cronicidade de apenas cerca de 1%. Entretanto, a maioria dos casos de hepatite B crônica entre adultos ocorre em pacientes que nunca tiveram um episódio reconhecido de hepatite viral aguda clinicamente aparente. O grau de lesão hepática nos pacientes com hepatite B crônica é variável, oscilando de nenhum acometimento nos portadores inativos até um grau leve a moderado a grave. Entre os adultos com hepatite B crônica, as características histológicas têm importância prognóstica. Em um estudo de longa duração com pacientes portadores de hepatite B crônica, os pesquisadores constataram uma taxa de sobrevida em 5 anos de 97% para os pacientes com hepatite crônica leve, de 86% para os pacientes com hepatite crônica moderada a grave e de apenas 55% para os pacientes com hepatite crônica e cirrose pós-necrótica. A sobrevida após 15 anos nesses grupos foi de 77%, 66% e 40%, respectivamente. Por outro lado, observações mais recentes não permitem que sejamos otimistas acerca do prognóstico para os pacientes com hepatite crônica leve; entre esses pacientes acompanhados por 1 a 13 anos, a progressão para hepatite crônica mais grave e cirrose foi observada em mais de 25% dos casos.

Mais importante do que apenas a histologia dos pacientes com hepatite B crônica é o grau de replicação do vírus da hepatite B (HBV). Como foi revisto no **Capítulo 360**, a infecção crônica pelo HBV pode ocorrer na presença ou ausência do antígeno e da hepatite B no soro (HBeAg), e, em geral, para a hepatite B crônica tanto HBeAg-reativa quanto HBeAg-negativa, o nível de DNA do HBV se correlaciona com o nível de lesão hepática e o risco de progressão. Na *hepatite B crônica HBeAg-reativa*, foram reconhecidas duas fases com base no nível relativo de replicação do HBV. A *fase de replicação* reativa caracteriza-se pela presença no soro de HBeAg e de níveis de DNA do HBV bem acima de 10^3 a 10^4 UI/mL, presença no fígado de antígenos identificáveis de nucleocapsídeos intra-hepatocíticos [principalmente do antígeno do core da hepatite B (HBcAg)], alta infectividade e lesão hepática subsequente. Em contrapartida, a *fase não replicativa* relativa caracteriza-se por ausência do marcador sérico convencional de replicação do HBV (HBeAg), aparecimento de anti-HBe, níveis de DNA do HBV abaixo de um limiar de cerca de 10^3 UI/mL, ausência de HBcAg intra-hepatocítico, infectividade limitada e lesão hepática mínima. Os pacientes em fase replicativa costumam apresentar hepatite crônica mais grave, enquanto aqueles na fase não replicativa costumam apresentar hepatite crônica mínima ou leve ou tendem a ser portadores inativos da hepatite B. Em um paciente com hepatite B crônica HBeAg-reativa, a probabilidade de conversão espontânea de uma infecção relativamente replicativa em outra não replicativa é de cerca de 10 a 15% por ano. As distinções na replicação do HBV e na categoria histológica, porém, nem sempre coincidem. Nos pacientes com infecção HBV crônica HBeAg-reativa, sobretudo quando contraída por ocasião do nascimento ou no início da segunda infância, conforme geralmente observado em países asiáticos, é comum uma dicotomia entre os níveis muito altos de replicação do HBV durante as primeiras décadas de vida (quando o nível de tolerância do hospedeiro ao HBV é relativamente alto) e os níveis negligenciáveis de lesão hepática. Apesar da natureza relativamente imediata e aparentemente benigna da doença hepática por muitas décadas nessa população, nas décadas intermediárias, a ativação da lesão hepática surge à medida que a tolerância relativa do hospedeiro ao HBV diminui e esses pacientes com infecção pelo HBV adquirida na infância têm risco aumentado mais tarde de cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) **(Cap. 111)** e morte relacionada ao fígado. **Uma discussão sobre a patogênese da lesão hepática nos pacientes com hepatite B crônica aparece no Capítulo 360.**

A *hepatite B crônica HBeAg-negativa* (i.e., a infecção crônica pelo HBV com replicação viral ativa, de DNA do HBV prontamente identificável, porém sem HBeAg) é mais comum do que a hepatite B crônica HBeAg-reativa dos países mediterrâneos e europeus assim como da Ásia (e correspondem aos genótipos do HBV diferentes daqueles do tipo A). Comparados aos pacientes com hepatite B crônica HBeAg-reativa, os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa possuem níveis de DNA do HBV várias ordens de magnitude mais baixos (no máximo 10^5 a 10^6 UI/mL) do que aqueles observados no subgrupo HBeAg-reativo. A maioria desses casos representa mutações pré-*core* ou *core*-promotoras contraídas nas fases mais avançadas da história natural da doença (sobretudo com início nas fases iniciais da vida; variação etária de 40 a 55 anos, mais velha do que aquela para a hepatite B crônica HBeAg-reativa); essas mutações impedem a translação de HBeAg a partir do componente pré-*core* do genoma HBV (mutantes pré-*core*) ou se caracterizam por uma transcrição com regulação descendente do mRNA pré-*core* (mutantes *core*-promotores; **Cap. 360**). Seus níveis de DNA do HBV (tendem a ser mais baixos do que entre os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-reativa, porém os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa podem ter uma lesão hepática progressiva (complicada por cirrose e CHC) e experimentam uma reativação episódica da hepatopatia refletida em níveis flutuantes da atividade das aminotransferases ("exacerbações"). A atividade bioquímica e histológica da doença HBeAg-negativa tende a correlacionar-se intimamente com os níveis de replicação do HBV, diferentemente do caso mencionado antes de pacientes asiáticos com hepatite B crônica HBeAg-reativa durante as primeiras décadas de sua infecção pelo HBV. Um ponto importante que merece ser reiterado é a observação de que o nível de replicação do HBV constitui o fator de risco mais importante para o possível surgimento de cirrose e de CHC nos pacientes tanto HBeAG-reativos quanto HBeAg-negativos. Embora os níveis de DNA do HBV sejam mais baixos e mais prontamente suprimidos pelo tratamento até níveis indetectáveis na hepatite B crônica HBeAg-negativa (em comparação com a hepatite HBeAg-reativa), a obtenção de respostas sustentadas que permitam a interrupção da terapia antiviral é menos provável nos pacientes HBeAg-negativos (ver adiante). Os portadores inativos são pacientes com antígeno de superfície da hepatite B circulante (HBsAg), níveis séricos normais de aminotransferases, HBeAg impossível de detectar e níveis de DNA do HBV indetectáveis ou com valores ≤10^3 UI/mL. Esse perfil sorológico pode ocorrer não apenas em portadores inativos, mas também em pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa durante os períodos de inatividade reativa; a distinção entre os dois torna necessário o monitoramento bioquímico e virológico sequencial ao longo de muitos meses.

O espectro de *características clínicas* da hepatite B crônica é amplo, variando de infecção assintomática até doença debilitante ou mesmo insuficiência hepática fatal em estágio terminal. Como já assinalado, o início da doença tende a ser insidioso na maioria dos pacientes, com exceção dos pouquíssimos casos nos quais a doença crônica se instala após a ausência de resolução da hepatite B aguda clinicamente evidente. **As características clínicas e laboratoriais associadas à progressão da hepatite B aguda para crônica são abordadas no Capítulo 360.**

A *fadiga* é um sintoma comum, e a *icterícia* persistente ou intermitente constitui também uma característica comum nos casos graves ou avançados. A piora intermitente da icterícia e a recidiva de mal-estar e anorexia, assim como o agravamento da fadiga, são elementos reminiscentes da hepatite aguda; essas exacerbações podem ocorrer espontaneamente, na maioria das vezes coincidindo com a evidência de reativação virológica; podem resultar em lesão hepática progressiva; e, quando se sobrepõem a uma cirrose bem-estabelecida, podem causar descompensação hepática. As complicações da cirrose ocorrem na hepatite crônica em estágio terminal e incluem ascite, edema, varizes gastresofágicas sangrantes, encefalopatia hepática, coagulopatia ou hiperesplenismo. Ocasionalmente, essas complicações são a causa da busca por atenção médica pelo paciente. As complicações extra-hepáticas da hepatite B crônica, semelhantes àquelas vistas durante a fase prodrômica da hepatite B aguda, estão associadas com a deposição de complexos imunes de antígenos-anticorpos da hepatite B circulantes. Isso inclui artralgias e artrite, as quais são comuns, e as mais raras lesões cutâneas purpúricas (vasculite leucocitoclástica), glomerulonefrite por imunocomplexos e vasculite generalizada (poliarterite nodosa) **(Caps. 360 e 385)**.

As *características laboratoriais* da hepatite B crônica não permitem estabelecer uma diferença adequada entre hepatite histologicamente leve e grave. As elevações das aminotransferases tendem a ser moderadas para a hepatite B crônica, mas podem flutuar entre 100 e 1.000 unidades. Como acontece na hepatite B viral aguda, a alanina aminotransferase (ALT) tende a ser mais elevada do que a aspartato aminotransferase (AST); entretanto, após o estabelecimento da cirrose, a AST tende a ultrapassar a ALT. Os níveis de fosfatase alcalina costumam ser normais ou ligeiramente elevados. Nos casos graves, ocorrem elevações moderadas de bilirrubina sérica [51,3 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/dL)]. Hipoalbuminemia e prolongamento do tempo de protrombina verificam-se nos casos graves ou em estágio terminal. Hiperglobulinemia e autoanticorpos circulantes identificáveis estão claramente ausentes na hepatite B crônica (ao contrário da hepatite autoimune). **Os marcadores virais da infecção crônica pelo HBV são abordados no Capítulo 360**.

TRATAMENTO HEPATITE B CRÔNICA

A progressão para cirrose é mais provável na hepatite B crônica grave do que nas formas leve ou moderada, porém todas as formas de hepatite B crônica podem ser progressivas, e a progressão ocorre principalmente nos pacientes com replicação ativa do HBV. Além disso, em populações de pacientes com hepatite B crônica com risco para CHC **(Cap. 111)**, o risco é maior para aqueles com altos níveis de replicação contínua do HBV e mais baixo para indivíduos nos quais os níveis inicialmente altos de DNA do HBV caem de modo espontâneo com o passar do tempo. Por conseguinte, o tratamento da hepatite B crônica é direcionado para suprimir o nível de replicação viral. Embora a tendência dos estudos clínicos realizados seja de concentrar-se nos parâmetros finais clínicos alcançados no decorrer de 1 a 2 anos (p. ex., supressão dos níveis de DNA do HBV para valores indetectáveis, desaparecimento de HBeAg/HBsAg, melhora da histologia, normalização da ALT), esses ganhos de curto prazo se traduzem em reduções do risco de progressão clínica, descompensação hepática e morte. Até o momento, sete fármacos foram aprovados para o tratamento da hepatite B crônica: o interferon (IFN) α injetável; o interferon peguilado (IFN de ação longa ligado ao polietilenoglicol [PEG] [PEG INF]); e os agentes orais lamivudina, adefovir dipivoxila, entecavir, telbivudina e tenofovir.

A terapia antiviral para hepatite B evoluiu rapidamente desde meados da década de 1990, assim como a sensibilidade dos testes para o DNA do HBV. Quando o IFN e a lamivudina foram avaliados em ensaios clínicos, o DNA do HBV foi medido por ensaios de hibridização insensíveis, com limiares de detecção de 10^5 a 10^6 UI/mL; quando o adefovir, o entecavir, a telbivudina, o tenofovir e o PEG IFN foram estudados em ensaios clínicos, o DNA do HBV foi medido por ensaios de amplificação sensíveis [reação em cadeia da polimerase (PCR)], com limiares de detecção de 10^1 a 10^3 cópias virais/mL ou UI/mL. O reconhecimento dessas distinções é útil quando se comparam os resultados dos ensaios clínicos que estabeleceram a eficácia dessas terapias (revistas adiante, por ordem cronológica de publicação desses ensaios clínicos de eficácia).

INTERFERON

O IFN-α foi a primeira terapia aprovada para a hepatite B crônica. Embora não seja mais usado para o tratamento da hepatite B, o IFN padrão é historicamente importante, tendo fornecido lições importantes sobre a terapia antiviral em geral. Para adultos imunocompetentes com hepatite B crônica HBeAg-reativa [que tendem a apresentar níveis elevados de DNA do HBV (>10^5 a 10^6 vírions/mL) e evidências histológicas de hepatite crônica na biópsia hepática], a administração de um ciclo de 16 semanas de IFN por via subcutânea, em uma dose diária de 5 milhões de unidades, ou três vezes por semana, em uma dose de 10 milhões de unidades, resulta em desaparecimento do HBeAg e do DNA do HBV detectável por hibridização (i.e., redução para níveis inferiores a 10^5 a 10^6 vírions/mL) em cerca de 30% dos pacientes, com melhora concomitante da histologia hepática. A soroconversão de HBeAg em anti-HBe ocorreu em cerca de 20% dos casos, e, nos primeiros ensaios, em torno de 8% perderam o HBsAg. A terapia bem-sucedida com IFN e a soroconversão são acompanhadas frequentemente por uma elevação semelhante à da hepatite aguda na atividade das aminotransferases, que se admite resultar da depuração aumentada dos hepatócitos infectados por HBV pelas células T citolíticas. A recaída após uma terapia bem-sucedida é rara (1 ou 2%). A probabilidade de responder ao IFN é maior nos pacientes com níveis mais baixos de DNA do HBV e elevações substanciais de ALT. As crianças podem responder tão bem quanto os adultos, porém a terapia com IFN não se revelou eficaz em crianças muito pequenas infectadas por ocasião do nascimento. De maneira semelhante, a terapia com IFN não foi eficaz nas pessoas imunossuprimidas, em pacientes asiáticos com aquisição neonatal da infecção e elevações mínimas a leves de ALT ou nos pacientes com hepatite B crônica descompensada (nos quais essa terapia pode, na verdade, ser prejudicial, às vezes desencadeando uma descompensação, na maioria das vezes associada a efeitos adversos significativos). Entre os pacientes com desaparecimento de HBeAg durante a terapia, o acompanhamento a longo prazo demonstrou que 80% experimentam desaparecimento eventual de HBsAg, isto é, todos os marcadores sorológicos de infecção assim como normalização da ALT durante um período pós-tratamento de 9 anos. Além disso, entre os que responderam ao interferon, observaram-se maior sobrevida a longo prazo isenta de complicações, assim como redução na frequência de CHC, sustentando a conclusão de que a terapia antiviral bem-sucedida melhora a história natural de hepatite B crônica.

Os ensaios clínicos iniciais de curta duração de terapia com IFN nos pacientes com *hepatite B crônica HBeAg-negativa* foram desapontadores, suprimindo transitoriamente a replicação do HBV durante a terapia, porém quase nunca resultando em respostas antivirais sustentadas. Entretanto, em ensaios subsequentes do IFN entre os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa, foi relatado que o uso de ciclos mais longos, com duração de até 1,5 anos, resultou em remissões sustentadas, cuja duração documentada foi de vários anos, com supressão do DNA do HBV e da atividade das aminotransferases em cerca de 20% dos casos.

As complicações da terapia com IFN consistem em sintomas sistêmicos de “tipo gripal”; supressão da medula óssea; labilidade emocional (irritabilidade, depressão, ansiedade); reações autoimunes (em particular tireoidite autoimune); e efeitos colaterais diversos, como alopecia, exantemas, diarreia e dormência e formigamento das extremidades. Com a possível exceção da tireoidite autoimune, todos esses efeitos colaterais são reversíveis com a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Embora não seja mais competitiva com a geração mais nova de fármacos antivirais, o IFN representou, efetivamente, a primeira abordagem antiviral bem-sucedida, e representa um padrão para avaliar os fármacos subsequentes na produção de respostas virológicas, sorológicas, bioquímicas e histológicas duráveis; na consolidação dos benefícios virológicos e bioquímicos nos anos subsequentes após a terapia; e na melhora da história natural da hepatite B crônica. O IFN padrão foi suplantado pelo PEG IFN de ação longa (ver adiante), e, hoje, os indivíduos que não respondem ao IFN são tratados com um dos mais recentes análogos de nucleosídeos orais.

LAMIVUDINA

O primeiro dos análogos dos nucleosídeos a ser aprovado, o didesoxinucleosídeo lamivudina, inibe a atividade da transcriptase reversa tanto do HIV quanto do HBV e constitui um agente poderoso e eficaz nos pacientes com hepatite B crônica. Embora tenha sido geralmente suplantada por agentes mais recentes e mais potentes, a lamivudina continua sendo usada em regiões do mundo onde agentes mais novos ainda não foram aprovados ou não podem ser oferecidos. Nos ensaios clínicos entre os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-reativa, a terapia com lamivudina em doses diárias de 100 mg durante 48 a 52 semanas suprime o DNA do HBV em uma mediana de cerca de 5,5 $\log_{10}$ cópias/mL e para níveis impossíveis de serem identificados, conforme mensuração feita pelos ensaios de amplificação por PCR, em aproximadamente 40% dos pacientes. A terapia está associada com desaparecimento de HBeAg em 32 a 33% dos casos; soroconversão de HBeAg (i.e., conversão de HBeAg-reativo em anti-HBe-reativo) em 16 a 21% dos casos; normalização de ALT em 40 a 75%; melhora na histologia em 50 a 60%; retardo no surgimento de fibrose em 20 a 30%; e prevenção da progressão para cirrose. As respostas de HBeAg podem ocorrer mesmo nos subgrupos resistentes ao IFN (p. ex., aqueles com altos níveis de DNA do HBV) ou que não responderam a esse fármaco no passado. Como é válido na terapia com IFN da hepatite B crônica, os pacientes com ALT quase normal costumam não elaborar respostas do HBeAg (apesar da supressão do DNA do HBV), e aqueles com níveis de ALT acima de cinco vezes o limite superior da referência poderão esperar taxas de soroconversão de HBeAg após 1 ano de 50 a 60%. Em geral, a soroconversão do HBeAg se restringe aos pacientes que conseguem a supressão do DNA do HBV para $<10^4$ cópias/mL (equivalente a cerca de 10^3 UI/mL). As respostas do HBeAg associadas à lamivudina se acompanham de uma taxa de soroconversão do HBsAg pós-tratamento comparável àquela vista após as respostas do HBeAg induzidas pelo IFN. Entre os pacientes ocidentais que elaboram respostas do HBeAg durante o período de 1 ano de terapia e nos quais a resposta é sustentada por 4 a 6 meses após a interrupção da terapia, a resposta é durável em mais de 80%; por isso, a elaboração de uma resposta do HBeAg representa um ponto de interrupção viável na terapia. Foi relatada a durabilidade reduzida em pacientes asiáticos; assim, para sustentar a durabilidade das respostas do HBeAg, os pacientes devem receber um período de consolidação de ≥6 meses para pacientes ocidentais e ≥1 ano para pacientes asiáticos após a soroconversão do HBeAg. O monitoramento cuidadoso após o tratamento é necessário para identificar a reativação do HBV prontamente e reiniciar a terapia. Se o HBeAg não for afetado pela terapia com lamivudina, a abordagem atual consistirá em continuar a terapia até que ocorra uma resposta do HBeAg, porém uma terapia a longo prazo poderá ser necessária para suprimir a replicação do HBV e, por sua vez, limitar a lesão hepática; as soroconversões de HBeAg podem aumentar até um nível de 50% após 5 anos de terapia. A melhora histológica continua aumentando com a terapia além do primeiro ano; após uma sequência cumulativa de 3 anos de terapia com lamivudina, a atividade necroinflamatória é reduzida na maioria dos pacientes e foi mostrado que mesmo a cirrose regride para estágios pré-cirróticos em até 75% dos pacientes.

Houve poucos casos de desaparecimento do HBsAg durante o primeiro ano de terapia com lamivudina, e essa observação foi citada como vantagem da terapia com IFN em relação à lamivudina; contudo, nas comparações mais aprofundadas entre o IFN convencional e a monoterapia com lamivudina, os desaparecimentos de HBsAg foram raros em ambos os grupos. Os ensaios nos quais a lamivudina e o IFN foram administrados em combinação não evidenciaram qualquer benefício da terapia combinada sobre a monoterapia com lamivudina tanto para os pacientes sem qualquer tratamento precedente quanto para os que não haviam respondido ao IFN.

Nos pacientes com *hepatite B crônica HBeAg-negativa* (i.e. naqueles com mutações pré-*core* e *core*-promotoras de HBV), 1 ano de terapia com lamivudina resulta em supressão do DNA do HBV e normalização de ALT em 75% dos pacientes, assim como em melhora histológica em cerca de 66%. Foi mostrado que a terapia suprime o DNA do HBV em aproximadamente 4,5 $\log_{10}$ cópias/mL (os níveis basais do DNA do HBV são mais baixos do que nos pacientes com hepatite B HBeAg-reativa) e para níveis impossíveis de detectar em cerca de 70%, quando medidos pelos ensaios sensíveis de amplificação por PCR. Pelo fato de carecerem de HBeAg desde o início, os pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa não conseguem elaborar uma resposta de

HBeAg – um ponto de interrupção nos pacientes HBeAg-reativos; quase invariavelmente, quando a terapia é interrompida, a reativação constitui a regra. Por isso, tais pacientes necessitam de terapia a longo prazo; ao longo de anos sucessivos, a proporção com supressão do DNA do HBV e com ALT normal aumenta.

Os efeitos colaterais clínicos e laboratoriais da lamivudina são mínimos, indiferenciáveis dos observados nos receptores de placebo. Mesmo assim, as doses de lamivudina devem ser reduzidas em pacientes com depuração diminuída da creatinina. Durante a terapia com lamivudina, elevações transitórias de ALT, semelhantes às observadas na terapia com IFN e durante as soroconversões espontâneas de HBeAg em anti-HBe, ocorrem em 25% dos pacientes. Essas alterações de ALT podem resultar da ativação restaurada das células T citolíticas que foi permitida pela supressão da replicação do HBV. No entanto, elevações semelhantes de ALT ocorrem com uma frequência idêntica nos receptores de placebo, porém as elevações de ALT associadas à soroconversão de HBeAg se limitam aos pacientes tratados com lamivudina. Quando a terapia é interrompida após 1 ano, ocorrem elevações de ALT de 2 a 3 vezes em 20 a 30% dos pacientes tratados com lamivudina, o que representa uma lesão hepatocelular renovada à medida que reaparece a replicação do HBV. Apesar de tais exacerbações pós-tratamento serem quase sempre transitórias e leves, já foram observadas exacerbações raras, porém graves, especialmente em pacientes cirróticos, o que torna indispensável o monitoramento clínico e virológico atento e minucioso após a interrupção do tratamento. Muitas autoridades alertam contra a interrupção da terapia nos pacientes com cirrose, nos quais as exacerbações pós-tratamento poderiam induzir uma descompensação.

A monoterapia em longo prazo com lamivudina está associada a mutações com substituição de metionina por valina (M204V) ou metionina por isoleucina (M204I), principalmente ao nível do aminoácido 204 na sequência tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) da DNA polimerase do HBV, análogas às mutações que ocorrem nos pacientes infectados pelo HIV tratados com esse fármaco. Durante 1 ano de terapia, as mutações YMDD ocorrem em 15 a 30% dos pacientes; a frequência aumenta a cada ano de terapia, alcançando 70% no quinto ano. Por fim, os pacientes com mutantes YMDD exibem um declínio das respostas clínicas, bioquímicas e histológicas. Por conseguinte, se o tratamento for iniciado com monoterapia com lamivudina, o aparecimento de resistência a esse fármaco, que se reflete clinicamente por uma elevação dos níveis suprimidos de DNA do HBV e da ALT, é tratado acrescentando outro antiviral ao qual as variantes YMDD são sensíveis (p. ex., adefovir, tenofovir; ver adiante).

Hoje, apesar de a lamivudina ser bastante segura e ainda extensamente utilizada em outras partes do mundo, nos EUA e na Europa seu uso foi superado pelos antivirais mais novos que possuem perfis de resistência superiores (ver adiante); ela não é mais recomendada como terapia de primeira linha. Entretanto, tendo sido o primeiro agente antiviral oral bem-sucedido a ser utilizado na hepatite B, a lamivudina serviu para comprovar o conceito de que os inibidores da polimerase podem proporcionar benefícios virológicos, sorológicos, bioquímicos e histológicos. Além disso, foi mostrado que a lamivudina é eficaz no tratamento dos pacientes com hepatite B descompensada (para os quais o IFN é contraindicado), em alguns dos quais a descompensação pode ser revertida. E, entre os pacientes com cirrose ou fibrose avançadas, constatou-se que a lamivudina consegue reduzir o risco de progressão para descompensação hepática e, marginalmente, o risco de CHC. Nos 5 anos posteriores à introdução nos EUA da terapia com lamivudina para a hepatite B, o encaminhamento de pacientes com hepatopatia terminal associada ao HBV para transplante hepático foi reduzido em cerca de 30%, sustentando ainda mais o impacto benéfico da terapia antiviral oral na história natural da hepatite B crônica.

Levando em conta que a monoterapia com lamivudina pode resultar universalmente no surgimento rápido de variantes YMDD nas pessoas com infecção pelo HIV, os pacientes com hepatite B crônica devem ser testados para anti-HIV antes da terapia; se for identificada a infecção pelo HIV, a monoterapia com lamivudina na dose diária para HBV de 100 mg será contraindicada. Esses pacientes devem ser tratados tanto para o HIV quanto para o HBV com um esquema de fármacos anti-HIV, que inclui ou é suplementado por pelo menos dois fármacos ativos contra o HBV; a terapia antirretroviral (TARV) frequentemente contém dois fármacos com atividade antiviral contra o HBV (p. ex., tenofovir e entricitabina); todavia, se a lamivudina fizer parte do esquema, a dose diária deve ser de 300 mg **(Cap. 226)**. A segurança da lamivudina durante a gravidez não foi estabelecida; contudo, o fármaco não é teratogênico em roedores e tem sido usado com segurança em mulheres grávidas com infecção pelo HIV e pelo HBV. Dados limitados até mesmo sugerem que a administração de lamivudina durante os últimos meses de gravidez a mães com altos níveis de viremia da hepatite B ($\geq 10^8$ UI/mL) pode reduzir a probabilidade de transmissão perinatal da hepatite B.

ADEFOVIR DIPIVOXILA

Quando administrado em uma dose diária oral de 10 mg, o análogo de nucleotídeo acíclico, o adefovir dipivoxila, o pró-fármaco do adefovir reduz os níveis de DNA do HBV em cerca de 3,5-4 $\log_{10}$ cópias/mL e é igualmente efetivo em pacientes virgens de tratamento e naqueles que não responderam ao IFN. Na hepatite B crônica HBeAg-reativa, foi constatado que um ciclo de 48 semanas de adefovir dipivoxila produz melhora histológica (e reduz a progressão da fibrose) e normalização da ALT em mais da metade dos pacientes, soroconversão de HBeAg em 12%, desaparecimento do

HBeAg em 23% e supressão do DNA do HBV para um nível indetectável em 13 a 21%, quando determinado pela PCR. À semelhança do IFN e da lamivudina, o adefovir dipivoxila tem mais tendência a produzir uma resposta ao HBeAg em pacientes com níveis basais elevados de ALT (p. ex., entre os pacientes tratados com adefovir que apresentam níveis de ALT >5 vezes o limite superior da normalidade), ocorrendo soroconversão de HBeAg em 25% dos casos. A durabilidade das respostas induzidas pelo adefovir no HBeAg é alta (91% em um estudo); por conseguinte, pode-se basear na resposta ao HBeAg como ponto de interrupção para a terapia com adefovir depois de um período de terapia de consolidação, conforme delineado antes. Apesar de serem limitados os dados acerca do impacto de uma terapia adicional por um período superior a 1 ano, os resultados bioquímicos, sorológicos e virológicos melhoram progressivamente com a continuação da terapia.

Nos pacientes com *hepatite B crônica HBeAg-negativa*, um ciclo de 48 semanas de 10 mg/dia de adefovir dipivoxila resultou em melhora histológica em 66%, normalização da ALT em 75% e supressão do DNA do HBV para níveis indetectáveis pela PCR em 50 a 66% dos casos. Como era verdadeiro para a lamivudina, uma vez que as respostas ao HBeAg – um ponto de interrupção potencial do tratamento – não podem ser alcançadas nesse grupo, a reativação constitui a regra quando a terapia com adefovir é interrompida, tornando necessária a terapia de longo prazo indefinida. O tratamento além do primeiro ano consolida o ganho do primeiro ano; depois de 5 anos de terapia, foram observadas melhora na inflamação hepática e regressão da fibrose em 75% dos pacientes, a ALT estava normal em 70%, e o nível de DNA do HBV não era identificável em quase 70%. Em um estudo, a interrupção do adefovir após 5 anos foi seguida por supressão sustentada do DNA do HBV e da ALT, mas a maioria dos pacientes HBeAg-negativos são tratados indefinidamente, a menos que o desaparecimento do HBsAg, embora muito raro, seja alcançado.

O adefovir contém um ligador acíclico flexível em lugar do anel L-nucleosídeo da lamivudina, evitando assim o bloqueio éster por parte dos aminoácidos que sofreram mutação. Além disso, a estrutura molecular do adefovir fosforilado é muito semelhante à de seu substrato natural; as mutações para adefovir poderiam afetar também a ligação do substrato natural dATP. Hipoteticamente, esses são alguns dos motivos pelos quais a resistência ao adefovir dipivoxila é muito menos provável do que a resistência à lamivudina; nenhuma resistência foi observada em 1 ano de terapia em ensaios clínicos. Porém, nos anos subsequentes, a resistência ao adefovir começa a aparecer [aspargina por treonina ao nível do aminoácido 236 (N236T) e alanina por valina ou treonina ao nível do aminoácido 181 (A181V/T) principalmente], ocorrendo em 25% após 2 anos, porém em 29% após 5 anos de terapia (relatada em pacientes HBeAg-negativos). Entre os pacientes coinfectados pelo HBV e pelo HIV e que apresentam contagens normais de células T CD4+, o adefovir dipivoxila mostra-se efetivo na supressão drástica do HBV (em 5 $\log_{10}$, em um estudo). Além disso, o adefovir dipovoxila é efetivo contra o HBV YMDD mutante resistente à lamivudina e pode ser usado quando surgem essas variantes induzidas pela lamivudina. Quando ocorre resistência à lamivudina, a adição de adefovir (i.e., mantendo a lamivudina para prevenir a emergência de resistência ao adefovir) é superior à substituição pelo adefovir. Quase invariavelmente, os pacientes com HBV mutante para o adefovir respondem à lamivudina (ou a agentes mais recentes, como o entecavir, ver adiante). Quando, no passado, o adefovir foi avaliado como terapia para a infecção pelo HIV, doses de 60 a 120 mg eram necessárias para suprimir o HIV, e nessas doses o medicamento era nefrotóxico. Mesmo com 30 mg/dia, ocorreram elevações na creatinina de 44 μmol/L (0,5 mg/dL) em 10% dos pacientes; contudo, na posologia eficaz para o HBV de 10 mg, essas elevações da creatinina raras vezes são observadas. Caso venha a ocorrer alguma nefrotoxicidade, esta dificilmente aparece antes de 6 a 8 meses de terapia. Apesar de a lesão tubular renal ser um efeito colateral potencial, porém raro, e embora o monitoramento da creatinina seja recomendado durante o tratamento, o índice terapêutico de adefovir dipivoxila é alto, e a nefrotoxicidade observada nos ensaios clínicos com posologias mais altas foi reversível. Para os pacientes com doença renal subjacente, a frequência de administração do adefovir dipivoxila deve ser reduzida a cada 48 horas nas depurações de creatinina de 30 a 49 mL/min, para a cada 72 horas nas depurações de creatinina de 10 a 29 mL/min e 1 vez por semana, após a diálise, nos pacientes que estão sendo submetidos à hemodiálise. O adefovir dipivoxila é muito bem tolerado, e as elevações de ALT durante e após a supressão da terapia são semelhantes às observadas e descritas antes nos ensaios clínicos de lamivudina. Uma vantagem do adefovir é seu perfil de resistência relativamente favorável; no entanto, ele não é tão potente quanto os outros agentes orais aprovados, não suprime o DNA do HBV tão rapidamente ou com a mesma uniformidade dos outros, é o que tem menos probabilidade, entre todos os agentes, de resultar em soroconversão do HBeAg, e 20 a 50% dos pacientes não conseguem suprimir o DNA do HBV em 2 $\log_{10}$ ("não respondedores primários"). Por essas razões, o adefovir, que foi suplantado em pacientes tanto virgens de tratamento quanto resistentes à lamivudina pelo análogo de nucleotídeo mais potente e menos sujeito a resistência – o tenofovir (ver adiante) –, não é mais recomendado como terapia de primeira linha.

INTERFERON PEGUILADO

Após ter sido demonstrado que o PEG IFN de ação prolongada é eficaz no tratamento da hepatite C (ver adiante), este fármaco mais conveniente foi avaliado no tratamento da hepatite B crônica. O PEG IFN administrado uma vez por semana é mais efetivo do que o IFN padrão administrado mais frequentemente, e vários ensaios clínicos em grande escala sobre o PEG IFN *versus* análogos de nucleosídeos orais foram conduzidos entre pacientes com hepatite B crônica HBeAg-reativa e HBeAg-negativa.

Na hepatite B crônica HBeAg-reativa, foram realizados dois estudos de larga escala. Um estudo avaliou o PEG IFN-α2b (100 μg/semana por 32 semanas, depois 50 μg/semana por mais 20 semanas até um total de 52 semanas, com um braço de comparação de PEG IFN com lamivudina oral) em 307 pacientes. O outro estudo envolveu PEG IFN-α2a (180 μg/semana por 48 semanas) em 814 pacientes primariamente asiáticos, 75% dos quais tinham ALT ≥2 × o limite superior da normalidade, com braços de comparação de monoterapia com lamivudina e combinação de PEG IFN mais lamivudina. No final da terapia (48 a 52 semanas), nos subgrupos tratados com monoterapia com PEG IFN, o desaparecimento de HBeAg ocorreu em cerca de 30%, a soroconversão de HBeAg em 22 a 27%, o DNA do HBV não identificável (<400 cópias/mL por PCR) em 10 a 25%, a ALT normal em 34 a 39%, e uma redução média do DNA do HBV de 2 $\log_{10}$ cópias/mL (PEG IFN-α2b) a 4,5 $\log_{10}$ cópias/mL (PEG IFN-α2a). Seis meses após o final da monoterapia com PEG IFN nesses estudos, o desaparecimento do HBeAg ainda ocorria em aproximadamente 35%, a soroconversão do HBeAg em cerca de 30%, níveis indetectáveis do DNA do HBV em 7 a 14%, ALT normal em 32 a 41%, e uma redução média no DNA do HBV de 2 a 2,4 $\log_{10}$ cópias/mL. Apesar de a combinação de PEG IFN e lamivudina ser superior no final da terapia em um ou mais dos resultados sorológicos, virológicos ou bioquímicos, nem o subgrupo da combinação (em ambos os estudos) nem o ramo da monoterapia com lamivudina (no ensaio com PEG IFN-α2a) demonstraram qualquer benefício em combinação com os ramos da monoterapia com PEG IFN 6 meses após a terapia. Além disso, a soroconversão de HBsAg ocorreu em 3 a 7% dos que receberam PEG IFN (com ou sem lamivudina); algumas dessas soroconversões foram identificadas no final da terapia, porém muitas foram identificadas durante o período de acompanhamento pós-tratamento. A probabilidade de desaparecimento de HBeAg nos pacientes com HBeAg-reativo tratados com PEG IFN está associada ao genótipo HBV A > B > C > D (mostrado para o PEG IFN-α2b, mas não para α2a).

Com base em tais resultados, alguns autores concluíram que a monoterapia com PEG IFN deve ser a terapia de escolha de primeira linha na hepatite B crônica HBeAg-reativa; contudo, essa conclusão foi contestada. Apesar de uma sequência finita de 1 ano de PEG IFN resultar em uma taxa mais alta de resposta sustentada (6 meses após o tratamento) do que a obtida pela terapia oral com análogo de nucleosídeo/nucleotídeo, a comparação é dificultada pelo fato de que os agentes orais não são suspensos ao final de 1 ano. Pelo contrário, administrada oralmente e isenta de efeitos colaterais, a terapia com agentes orais pode ser prolongada indefinidamente ou até a ocorrência de uma resposta do HBeAg. A taxa de respostas do HBeAg após 2 anos de terapia com análogos de nucleosídeos orais é pelo menos tão alta, ou até mais alta, do que aquela obtida com PEG IFN após 1 ano. Os agentes orais são preferidos por causa da ausência de injeções, efeitos colaterais difíceis de tolerar e monitoramento ambulatorial, assim como de custos de cuidados médicos diretos e indiretos mais baixos e menor inconveniência. A associação de respostas do HBsAg com PEG IFN ocorre em uma proporção tão pequena de pacientes que seria questionável submeter alguém ao PEG IFN pelo ganho marginal de respostas do HBsAg durante ou imediatamente após a terapia nessa minoria tão reduzida. Além disso, as respostas ao HBsAg ocorrem em uma proporção comparável de pacientes tratados com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos de geração inicial durante os anos após a terapia e, com os análogos de nucleosídeos mais recentes e mais potentes, a frequência de desaparecimento do HBsAg durante o primeiro ano de terapia é igual àquela observada com o PEG IFN, sendo ultrapassada durante o segundo ano e depois disso (ver adiante). Naturalmente, a resistência não constitui um problema na terapia com PEG IFN, porém o risco de resistência é muito mais baixo com os novos agentes (≤1% até 3 a 6 anos em pacientes previamente virgens de tratamento, tratados com entecavir e com tenofovir; ver adiante). Por fim, o nível de inibição do DNA do HBV que pode ser obtido com os agentes mais recentes, e mesmo com a lamivudina, ultrapassa o que pode ser obtido com PEG IFN, em alguns casos por várias ordens de magnitude.

Na hepatite B crônica HBeAg-negativa, um ensaio clínico com PEG IFN-α2a (180 μg/semana durante 48 semanas *versus* um subgrupo de monoterapia com lamivudina e outro de terapia combinada) em 564 pacientes mostrou que a monoterapia com PEG IFN resultava, ao final da terapia, em supressão do DNA do HBV em média de 4,1 $\log_{10}$ cópias/mL, DNA do HBV não identificável (<400 cópias/mL pela PCR) em 63%, ALT normal em 38% e desaparecimento do HBsAg em 4%. Apesar de a monoterapia com lamivudina e a terapia combinada de lamivudina-PEG IFN terem sido superiores à PEG IFN no final da terapia, nenhuma vantagem da monoterapia com lamivudina ou da terapia combinada foi evidenciada em relação à monoterapia com PEG IFN 6 meses após a terapia – supressão do DNA do HBV por uma média de 2,3 $\log_{10}$ cópias/mL ou do DNA do HBV não identificável em 19% e ALT normal em 59%. Nos indivíduos envolvidos nesse ensaio clínico, seguidos por um período de até 5 anos, entre os 66% que foram tratados inicialmente com PEG IFN, 17% mantiveram a supressão do DNA do HBV em <400 cópias/mL, enquanto a ALT permaneceu normal em apenas 22%; houve um aumento gradual do desaparecimento do HBsAg para 12%. Entre os 50% que foram acompanhados e tratados inicialmente com monoterapia com lamivudina, o DNA do HBV permaneceu em <400 cópias/mL em 7%, com níveis normais de ALT em 16%; depois de 5 anos, houve desaparecimento do HBsAg em 3,5%. Como no caso da terapia com IFN padrão em pacientes HBeAg-negativos, apenas um pequeno subgrupo manteve a resposta após completar a terapia com PEG IFN, levantando dúvidas sobre o valor relativo de um período estabelecido de administração de PEG IFN *versus* um ciclo mais longo com um análogo de nucleosídeo oral potente e de baixa resistência nesses pacientes. Além disso, o valor do PEG IFN para a hepatite B crônica HBeAg-negativa não foi confirmado. No único outro ensaio clínico controlado de PEG IFN para a hepatite B crônica HBeAg-negativa, o regime para hepatite C de PEG IFN mais ribavirina foi comparado com a monoterapia de PEG IFN. Nesse estudo, a supressão do DNA do HBV (<400 cópias/mL) ocorreu em apenas 7,5% dos dois grupos combinados e nenhum paciente perdeu o HBsAg.

Em pacientes tratados com PEG IFN, as respostas de HBeAg e HBsAg foram associadas com o genótipo CC *IL28B*, o genótipo favorável identificado em estudos de PEG IFN para a hepatite C crônica. Além disso, as reduções em níveis quantitativos de HBsAg foram demonstradas como relacionadas e preditivas de responsividade ao PEG IFN na hepatite B crônica. Se os níveis de HBsAg não caírem nas primeiras 12 a 24 semanas ou não alcançarem <20.000 UI/mL com 24 semanas, é improvável que a terapia com PEG IFN seja efetiva e ela deve ser suspensa.

ENTECAVIR

O entecavir, um inibidor da polimerase oral, análogo da ciclopentil guanosina, parece ser o mais potente dos antivirais contra o HBV, além de ser tão bem tolerado quanto a lamivudina. Em um ensaio clínico com 709 indivíduos entre pacientes HBeAg-reativos, o entecavir oral, 0,5 mg/dia, foi comparado à lamivudina, 100 mg/dia. Com 48 semanas, o entecavir era superior à lamivudina na supressão do DNA do HBV (média de 6,9 *versus* 5,5 $\log_{10}$ cópias/mL), no percentual do DNA do HBV não identificável (<300 cópias/mL pela PCR; 67% *versus* 36%), na melhora histológica (dois pontos ou mais no escore do IAH necroinflamatório; 72% *versus* 62%) e ALT normal (68% *versus* 60%). Os dois tratamentos foram iguais no desaparecimento de HBeAg (22% *versus* 20%) e soroconversão (21% *versus* 18%). Entre os pacientes tratados com entecavir durante 96 semanas, o DNA do HBV foi cumulativamente imperceptível em 80% (*versus* 39% para a lamivudina), e as soroconversões de HBeAg ocorreram em 31% (*versus* 26% para a lamivudina). Após 3 a 6 anos de entecavir, a taxa de soroconversão de HBeAg foi observada em 39 a 44%, e o desaparecimento do HBsAg, em 5 a 6%. De modo semelhante, em um ensaio clínico com 638 indivíduos entre pacientes HBeAg-negativos, na semana 48, o entecavir oral, em uma dose de 0,5 mg ao dia, foi superior à lamivudina, 100 mg/dia, na supressão do DNA do HBV, com média de 5,0 *versus* 4,5 $\log_{10}$ cópias/mL e no percentual com DNA do HBV indetectável, de 90% *versus* 72%, melhora histológica, de 70% *versus* 61%, e ALT normal, de 78%

versus 71%. Não foram encontradas mutações de resistência nos pacientes previamente virgens de tratamento, tratados com entecavir durante 96 semanas de terapia, e, em uma coorte de indivíduos tratados por um período de até 6 anos, houve desenvolvimento de resistência em apenas 1,2%. As soroconversões do HBeAg induzidas pelo entecavir foram tão duráveis quanto aquelas obtidas com outros antivirais. Em razão de sua alta barreira à resistência, associada à sua elevada potência, o entecavir constitui um fármaco de primeira linha para pacientes com hepatite B crônica.

O entecavir também é efetivo contra a infecção pelo HBV resistente à lamivudina. Em um ensaio clínico de 286 pacientes resistentes à lamivudina, o entecavir, em uma dose diária mais alta de 1 mg, foi superior à lamivudina, quando as mensurações foram feitas na semana 48, para produzir supressão do DNA do HBV (média de 5,1 *versus* 0,48 $\log_{10}$ cópias/mL); níveis indetectáveis de DNA do HBV, em 72% *versus* 19%; ALT normal, em 61% *versus* 15%; desaparecimento do HBeAg, em 10% *versus* 3%; e soroconversão do HBeAg, em 8% *versus* 3%. Entretanto, nessa população de pacientes expostos à lamivudina, ocorre resistência ao entecavir em 7% dentro de 48 semanas. Embora a resistência ao entecavir exija tanto uma mutação YMDD quanto uma segunda mutação em um de vários outros sítios (p. ex., T184A, S202G/I ou M250V), foi relatado um aumento progressivo da resistência ao entecavir para 43% dentro de 4 anos na hepatite B crônica resistente à lamivudina; por conseguinte, o entecavir não constitui uma escolha tão atraente quanto o adefovir ou o tenofovir para pacientes com hepatite B resistente à lamivudina.

Em estudos clínicos, o entecavir tem um excelente perfil de segurança; além disso, as elevações da ALT durante e após o tratamento são relativamente incomuns e leves nos pacientes tratados com entecavir. As doses de lamivudina devem ser reduzidas em pacientes com depuração diminuída da creatinina. O entecavir apresenta baixo nível de atividade antiviral contra o HIV e não pode ser usado como monoterapia para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes coinfectados por HIV-HBV.

TELBIVUDINA

A telbivudina, um análogo da citosina, tem eficácia semelhante à do entecavir; entretanto, é ligeiramente menos potente na supressão do DNA do HBV (redução mediana ligeiramente menos pronunciada de 6,4 $\log_{10}$ na doença HBeAg-reativa, redução semelhante de 5,2 $\log_{10}$ na doença HBeAg-negativa). Em seu ensaio clínico para registro, a telbivudina, em uma dose oral diária de 600 mg, suprimiu o DNA do HBV para <300 cópias/mL em 60% dos pacientes HBeAg-positivos e em 88% dos pacientes HBeAg-negativos, reduziu a ALT para valores normais em 77% dos pacientes HBeAg-positivos e em 74% dos pacientes HBeAg-negativos e melhorou a histologia em 65% dos pacientes HBeAg-positivos e em 67% daqueles HBeAg-negativos. Embora a resistência à telbivudina (mutações M204I, mas não M204V) tenha sido menos frequente do que a resistência à lamivudina no final de 1 ano, ocorreram mutações de resistência depois de 2 anos de tratamento em até 22% dos casos. A telbivudina, que costuma ser bem tolerada, foi associada a uma baixa frequência de elevações assintomáticas da creatina-quinase e a uma frequência muito baixa de neuropatia periférica; a sua frequência de administração deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da depuração de creatinina. Apesar de sua excelente potência, o perfil de resistência inferior da telbivudina limitou a sua aceitação; a telbivudina não é recomendada como terapia de primeira linha nem amplamente utilizada.

TENOFOVIR

O fumarato de tenofovir desoproxila, um análogo de nucleotídeo acíclico e potente agente antirretroviral usado no tratamento da infecção pelo HIV, é semelhante ao adefovir, porém mais potente na supressão do DNA do HBV e na indução de respostas ao HBeAg; mostra-se altamente ativo contra o HBV de tipo selvagem e resistente à lamivudina e também é ativo em pacientes com resposta lenta e/ou limitada ao adefovir. O tenofovir, em uma dose única diária de 300 mg por via oral, durante 48 semanas, suprimiu o DNA do HBV em 6,2 $\log_{10}$ [em níveis indetectáveis (<400 cópias/mL) em 76%] nos pacientes HBeAg-positivos e em 4,6 $\log_{10}$ (para níveis indetectáveis em 93%) nos pacientes HBeAg-negativos; reduziu a ALT para valores normais em 68% dos pacientes HBeAg-positivos e em 76% dos pacientes HBeAg-negativos; e melhorou a histologia em 74% dos pacientes com HBeAg-positivos e em 72% dos pacientes com HBeAg-negativos. Em pacientes HBeAg-positivos, ocorreu soroconversão de HBeAg em 21% no final do primeiro ano de tratamento com tenofovir, 27% no final do segundo ano, em 34% no final do terceiro ano e em 40% após 5 anos de tratamento com tenofovir; houve desaparecimento do HBsAg em 3% no final do primeiro ano, em 6% no final do segundo ano e em 8% no quinto ano. Após 5 anos de terapia com tenofovir, 87% dos pacientes experimentaram melhora histológica, incluindo redução do escore de fibrose (51%) e regressão da cirrose (71%). O perfil de segurança (toxicidade renal insignificante em 1% e redução leve da densidade óssea em cerca de 0,5%) e o perfil de resistência (nenhuma resistência registrada durante 5 anos) do tenofovir também são muito favoráveis; por conseguinte, o tenofovir suplantou o adefovir tanto como terapia de primeira linha para a hepatite B crônica quanto como terapia adicional para a hepatite B crônica resistente a lamivudina. A frequência de administração do tenofovir deve ser reduzida para pacientes com comprometimento da depuração de creatinina.

O Quadro 362.3 fornece uma comparação das seis terapias antivirais de uso atual; suas relativas potências na supressão do DNA do HBV são mostradas na Figura 362.1.

QUADRO 362.3 COMPARAÇÃO DA TERAPIA COM INTERFERON PEGUILADO (PEG IFN), LAMIVUDINA, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINA E TENOFOVIR PARA A HEPATITE B CRÔNICA[a]

Aspecto	PEG IFN[b]	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Via de administração	Injeção subcutânea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duração da terapia[c]	48-52 semanas	≥ 52 semanas	≥ 48 semanas	≥ 48 semanas	≥ 52 semanas	≥ 48 semanas
Tolerabilidade	Precariamente tolerado	Bem tolerada	Bem tolerado; recomenda-se a monitoração da creatinina	Bem tolerado	Bem tolerada	Bem tolerado; recomenda-se a monitoração da creatinina
Soroconversão do HBeAG						
1 ano de tratamento	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
>1 ano de tratamento	NA	Até 50% em 5 anos	43% em 3 anos[d]	31% em 2 anos 44% em 6 anos	30% em 2 anos	40% em 5 anos
Redução $\log_{10}$ do DNA do HBV (número médio de cópias/mL)						
HBeAg-reativa	4,5	5,5	Mediana de 3,5-5	6,9	6,4	6,2
HBeAg-negativa	4,1	4,4-4,7	Mediana de 3,5-3,9	5,0	5,2	4,6
PCR negativa para o DNA do HBV (<300-400 cópias/mL; <1.000 cópias/mL para o adefovir) no final do primeiro ano						
HBeAg-reativa	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91% em 4 anos)	60%	76%
HBeAg-negativa	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalização da ALT no final de primeiro ano						
HBeAg-reativa	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
HBeAg-negativa	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Desaparecimento do HBsAg no primeiro ano	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
>ano 1	12% 5 anos após 1 ano de tratamento	Nenhum dado	5% em 5 anos	6% em 6 anos	Nenhum dado	8% em 5 anos
Melhora histológica (redução de ≥2 pontos no IAH) no ano 1						

HBeAg-reativa HBeAg-negativa	38% 6 meses depois 48% 6 meses depois	49-62% 61-66%	53-68% 64%	72% 70%	65% 67%	74% 72%
Resistência viral	Nenhuma	15-30% em 1 ano 70% em 5 anos	Nenhuma em 1 ano 29% em 5 anos	≤1% em 1 ano[e] 1,2% em 6 anos[e]	Até 5% em ano 1 Até 22% em ano 2	0% em ano 1 0% até o ano 5
Categoria na gestação	C	C[f]	C	C	B	B
Custo (US$) por 1 ano	~18.000	~2.500	~6.500	~8.700[g]	~6.000	~6.000

[a] Em geral, essas comparações se baseiam em dados acerca de cada medicamento testado individualmente *versus* placebo nos ensaios clínicos para o registro; uma vez que, com raras exceções, tais comparações não se baseiam em testes comparativos desses fármacos, as vantagens e desvantagens relativas devem ser interpretadas com cautela.

[b] Embora o interferon α padrão administrado diariamente ou 3x/semana seja aprovado como terapia para a hepatite B crônica, foi suplantado pelo PEG IFN, que é administrado 1x/semana e mais efetivo. O interferon padrão não tem nenhuma vantagem em relação ao PEG IFN.

[c] Duração da terapia nos ensaios de eficácia clínica; o uso na prática clínica pode variar.

[d] Devido a um erro de randomização gerado pelo computador, que resultou em alocação incorreta do fármaco *versus* placebo durante o segundo ano de tratamento do ensaio clínico, a frequência de soroconversão de HBeAg depois do primeiro ano é uma estimativa (análise de Kaplan-Meier) baseada no pequeno subgrupo no qual o adefovir foi administrado corretamente.

[e] 7% durante 1 ano de terapia (43% no ano 4) nos pacientes resistentes à lamivudina.

[f] Apesar de sua designação como classe C, a lamivudina tem um extenso registro de segurança na gestação em mulheres com HIV/Aids.

[g] Aproximadamente 17.400 dólares para pacientes refratários à lamivudina.

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; IAH, índice de atividade histológica; NA, não aplicável; PEG IFN, interferon peguilado; PCR, reação em cadeia da polimerase.

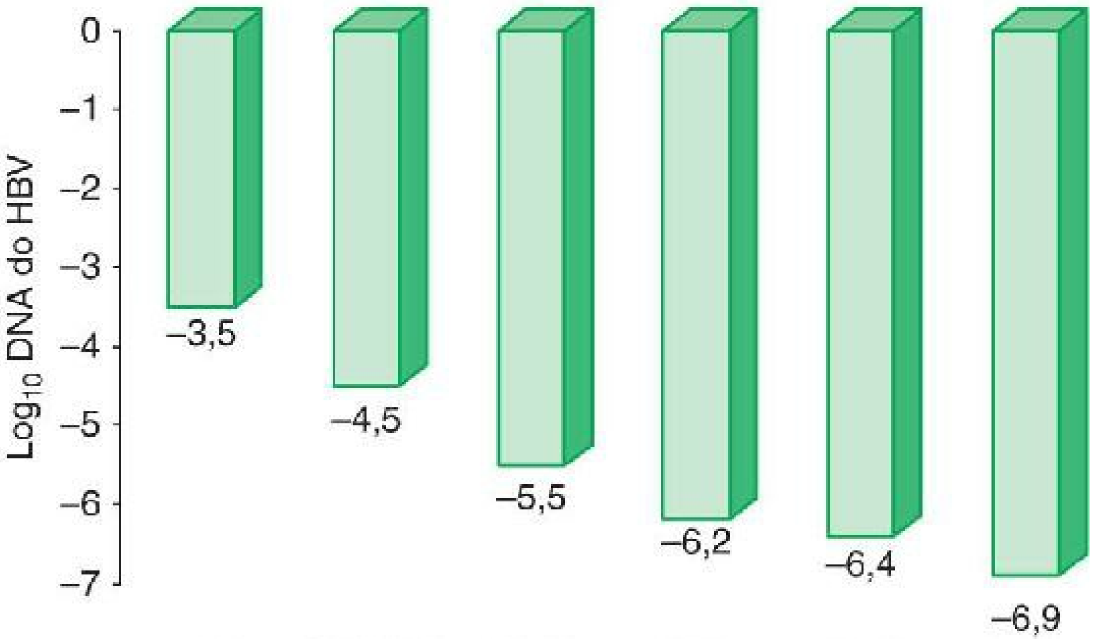

FIGURA 362.1 Potência relativa dos fármacos antivirais para hepatite B, refletida pelo $\log_{10}$ mediano de redução do DNA do HBV na hepatite B crônica HBeAg-positiva. Esses dados provêm de relatos individuais de ensaios clínicos controlados e randomizados, de grande porte, para registro de fármaco, que constituíram a base para a aprovação dos fármacos. Na maioria dos casos, esses dados não representam comparações diretas entre os fármacos, visto que as populações dos estudos foram diferentes, as variáveis basais dos pacientes nem sempre foram uniformes, e houve variação na sensibilidade e diversidade dinâmica dos ensaios para DNA do HBV.

ADV, adefovir dipivoxila; ETV, entecavir; LAM, lamivudina; PEG IFN, interferon peguilado α2a; TBV, telbivudina; TDF, fumarato de tenofovir desoproxila.

TERAPIA COMBINADA

Embora a combinação de lamivudina e PEG IFN produza supressão mais profunda do DNA do HBV durante a terapia do que a monoterapia com qualquer um desses medicamentos isoladamente (e tenha com muito menos probabilidade de estar associada à resistência à lamivudina), essa combinação, quando usada por 1 ano, não é melhor do que 1 ano de PEG IFN para obter respostas sustentadas. Até agora, as combinações de agentes nucleosídeos/nucleotídeos orais não proporcionaram maior eficácia virológica, sorológica ou bioquímica em comparação com a obtida pelos mais potentes dos medicamentos combinados administrados individualmente. Em um estudo de 2 anos de combinação com entecavir e tenofovir *versus* monoterapia com entecavir, para um pequeno subgrupo de pacientes com níveis muito altos de DNA do HBV ($\geq 10^8$ UI/mL), uma redução do DNA do HBV para <50 UI/mL foi maior no grupo de terapia combinada (79% *versus* 62%); porém, não foram observadas diferenças nas respostas do HBeAg ou em qualquer outro desfecho entre a terapia combinada e o grupo de monoterapia, mesmo no grupo com DNA do HBV elevado. Por outro lado, a combinação de agentes que não exibem resistência cruzada (p. ex., lamivudina e adefovir ou tenofovir) comporta o potencial de reduzir o risco ou talvez prevenir inteiramente o surgimento de resistência medicamentosa. No futuro, o paradigma de tratamento pode mudar da abordagem atual de monoterapia sequencial para a terapia combinada preventiva, talvez não para todos os pacientes, mas para subgrupos (p. ex., pacientes com níveis muito altos de DNA do HBV, pacientes imunossuprimidos); contudo, o delineamento e a execução de ensaios clínicos que demonstrem melhor eficácia e perfil de resistência da terapia combinada em relação à monoterapia com entecavir ou tenofovir permanecerá sendo um desafio.

NOVOS ANTIVIRAIS E ESTRATÉGIAS

Além dos sete fármacos antivirais aprovados para a hepatite B, a entricitabina, um análogo da citosina fluorado, muito semelhante à lamivudina na sua estrutura, eficácia e perfil de resistência, não oferece nenhuma vantagem em relação à lamivudina. Uma combinação de entricitabina e tenofovir foi aprovada para o tratamento da infecção pelo HIV e constitui uma terapia de combinação atraente para a hepatite B, sobretudo na doença resistente à lamivudina; todavia, nem a entricitabina nem a combinação foram aprovadas para a hepatite B até o momento. Vários agentes antivirais inicialmente promissores foram abandonados, em razão de sua toxicidade (p. ex., a clevudina, que foi associada à ocorrência de miopatia durante o seu desenvolvimento clínico). Como os antivirais de ação direta tiveram tanto sucesso no manejo da hepatite B crônica, é improvável que as abordagens menos convencionais – por exemplo, imunológicas (p. ex., agonistas do receptor toll) ou manipulação genética (p. ex., interferência em RNA – silenciamento de genes – para reduzir a transcrição do DNA do HBV) – sejam competitivas, a menos que se mostre que elas superam os antivirais atuais na obtenção de recuperação (soroconversão do HBsAg) da infecção pelo HBV. Por fim, a ênfase inicial no desenvolvimento da terapia antiviral para a hepatite B foi concentrada na monoterapia; ainda não foi estabelecido se os esquemas de combinação irão proporcionar uma eficácia aditiva ou sinérgica.

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

Várias sociedades e grupos qualificados de médicos experientes elaboraram recomendações para o tratamento de pacientes com hepatite B crônica; as mais importantes e atualizadas (e isentas de apoio financeiro pelas companhias farmacêuticas) são as da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e da European Association for the Study of the Liver (EASL). Embora haja pequenas diferenças nessas recomendações, surgiu um consenso na maioria dos pontos importantes **(Quadro 362.4)**. Nenhum tratamento é recomendado ou está disponível para os portadores de hepatite B inativa “não replicativa” (HBeAg indetectável, com níveis normais de ALT e de DNA do HBV <10^3 UI/mL, documentados de modo seriado ao longo do tempo). Em pacientes com HBeAg detectável e níveis de DNA do HBV >2 × 10^4 UI/mL, o tratamento é recomendado pela AASLD para aqueles com níveis de ALT acima de 2 × o limite superior da normalidade. (A EASL recomenda o tratamento em pacientes HBeAg-positivos para níveis de DNA do HBV >2 × 10^3 UI/mL e com ALT acima do limite superior da normalidade.) Para pacientes HBeAg-positivos com nível de ALT >2x o limite superior da normalidade, nos quais não existe a probabilidade de respostas sustentadas e que poderiam necessitar de terapia durante muitos anos, a terapia antiviral não é atualmente recomendada. Esse padrão é comum durante as primeiras décadas de vida entre pacientes asiáticos infectados ao nascimento; mesmo neste grupo, a terapia seria considerada para aqueles com >40 anos de idade, níveis de ALT persistentemente na extremidade alta de duas vezes a faixa e/ou com história familiar de CHC, em particular se a biópsia hepática demonstrar a existência de atividade necroinflamatória moderada a grave ou fibrose. Neste grupo, a terapia antiviral deve ser instituída quando, por fim, a ALT torna-se elevada emuma fase subsequente da vida. Para pacientes com hepatite B crônica HBeAg-negativa, nível de ALT >2x o limite superior de normalidade (acima do limite superior da normalidade, de acordo com a EASL) e DNA do HBV de >2 × 10^3 UI/mL, recomenda-se a terapia antiviral. Se o nível de DNA do HBV for >2 × 10^3 UI/mL e a ALT estiver 1 a >2x o limite superior da normalidade, deve-se considerar a biópsia hepática para ajudar a tomar uma decisão quanto ao tratamento se houver lesão hepática substancial (o tratamento nesse subgrupo deve ser recomendado de acordo com as diretrizes da EASL, visto que os níveis de ALT estão elevados).

QUADRO 362.4 RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA[a]

Estado do HBeAg	Clínica	DNA do HBV (UI/mL)	ALT	Recomendação
HBeAg-reativa	[b] Hepatite crônica Cirrose compensada Cirrose descompensada	$>2 \times 10^4$ $>2 \times 10^4$[d] $>2 \times 10^3$ $<2 \times 10^3$ Detectável Indetectável	≤2 × LSN[c,d] >2 × LSN[d] < ou >LSN >LSN < ou >LSN < ou >LSN	Nenhum tratamento; monitorar. Em pacientes >40, com história familiar de carcinoma hepatocelular, e/ou ALT persistentemente na extremidade alta de duas vezes a faixa, a biópsia hepática pode ajudar na decisão quanto ao tratamento Tratar[e] Tratar[e] com agentes orais e não com PEG IFN Considerar o tratamento[f] Tratar[e] com agentes orais[g] e não PEG IFN; encaminhar para transplante de fígado Observar; encaminhar para transplante de fígado
HBeAg-negativa	[b] Hepatite crônica Hepatite crônica Cirrose compensada Cirrose descompensada	$\leq 2 \times 10^3$ $>10^3$ $>10^4$ $>2 \times 10^3$ $<2 \times 10^3$ Detectável Indetectável	≤LSN 1 a >2 × LSN[d] >2 × LSN[d] < ou >LSN >LSN < ou >LSN < ou >LSN	Portador inativo; não há necessidade de tratamento Considerar a biópsia hepática; tratar[h] se a biópsia mostrar a presença de inflamação moderada a grave ou fibrose Tratar[h,i] Tratar[e] com agentes orais e não com PEG IFN Considerar o tratamento[f] Tratar[h] com agentes orais[g] e não com PEG IFN; encaminhar para transplante de fígado Observar; encaminhar para transplante de fígado

[a] Com base nas diretrizes práticas da American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Exceto quando indicado em rodapés, essas diretrizes assemelham-se àquelas publicadas pela European Association for the Study of the Liver (EASL).

[b] A doença hepática tende a ser leve ou clinicamente inativa; a maioria desses pacientes não é submetida a biópsia hepática.

[c] Esse padrão é comum durante as primeiras décadas de vida em pacientes asiáticos infectados ao nascimento.

[d] De acordo com as diretrizes da EASL, tratar se o DNA do HBV for $>2 \times 10^3$ UI/mL e a ALT > LSN.

[e] Um dos potentes fármacos orais com maior barreira à resistência (entecavir ou tenofovir) ou o PEG IFN podem ser usados como terapia de primeira linha (ver texto). Esses agentes orais, mas não o PEG IFN, devem ser usados para pacientes imunocomprometidos e refratários/intolerantes ao interferon. O PEG IFN é administrado semanalmente por injeção subcutânea durante 1 ano; os agentes orais são administrados diariamente, durante pelo menos 1 ano, e continuados indefinidamente ou até pelo menos 6 meses após soroconversão do HBeAg.

[f] De acordo com as diretrizes da EASL, os pacientes com cirrose compensada e DNA do HBV detectável em qualquer nível, mesmo com ALT normal, são candidatos à terapia. A maioria das autoridades trata indefinidamente, mesmo na doença HBeAg-positiva, após soroconversão de HBeAg.

[g] Como a emergência de resistência pode levar à perda do benefício dos agentes antivirais e a maior deterioração na cirrose descompensada, recomenda-se um esquema de baixa resistência – monoterapia com entecavir ou tenofovir ou terapia de combinação com a lamivudina mais sujeita a resistência (ou telbivudina) mais adefovir. A terapia deve ser instituída de modo urgente.

[h] Como a soroconversão de HBeAg não é uma opção, a terapia tem por objetivo suprimir o DNA do HBV e manter um nível normal de ALT. O PEG IFN é administrado por injeção subcutânea semanalmente durante um ano; é necessário ter cautela em basear-se em um intervalo de 6 meses pós-tratamento para definir uma resposta sustentada, visto que ocorre perda subsequente da maioria dessas respostas. Os agentes orais, entecavir ou tenofovir, são administrados diariamente, em geral indefinidamente ou, como ocorre muito raramente, até que as respostas virológicas e bioquímicas sejam acompanhadas de soroconversão de HBsAg.

[i] Para pacientes idosos e aqueles com fibrose avançada, considerar a redução do limiar do DNA do HBV para $>2 \times 10^3$ UI/mL.

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; LSN, limites superiores da normalidade; PEG IFN, interferon peguilado.

Para pacientes com cirrose compensada, nos quais foi demonstrado que a terapia antiviral retarda a progressão clínica, recomenda-se o tratamento, independentemente do estado do HBeAg e do nível de ALT, contanto que o nível de DNA do HBV seja detectável em $>2 \times 10^3$ UI/mL (detectável em qualquer nível, de acordo com a EASL); recomenda-se a monitoração sem terapia para aqueles com níveis de DNA do HBV de $<2 \times 10^3$ UI/mL, a não ser que a ALT esteja elevada. Para os pacientes com cirrose descompensada, recomenda-se o tratamento, independentemente do estado sorológico e bioquímico, desde que o DNA do HBV seja detectável. Os pacientes com cirrose descompensada devem ser avaliados como candidatos para transplante de fígado.

Entre os sete fármacos disponíveis para a hepatite B, o PEG IFN suplantou o IFN padrão, o entecavir suplantou a lamivudina, e o tenofovir suplantou, por sua vez, o adefovir. O PEG IFN, o entecavir ou o tenofovir são recomendados como terapia de primeira linha **(Quadro 362.3)**. O PEG IFN requer terapia de duração limitada, produz a maior taxa de respostas do HBeAg depois de 1 ano de terapia e não sustenta a ocorrência de mutações virais; entretanto, demanda injeções subcutâneas e está associado a inconveniência, monitoramento clínico e laboratorial mais intensivo e intolerabilidade. Os análogos de nucleosídeos orais exigem terapia de longo prazo na maioria dos pacientes, e, quando usadas isoladamente, a lamivudina e a telbivudina promovem o surgimento de mutações virais, enquanto o adefovir o faz ligeiramente menos, e o entecavir (exceto em pacientes que já receberam lamivudina) e o tenofovir o fazem raramente ou nunca. Os agentes orais não exigem injeções nem o monitoramento laboratorial problemático, são muito bem tolerados, levam a uma melhora da histologia em 50 a 90% dos pacientes, suprimem mais profundamente o DNA do HBV do que o PEG IFN e são efetivos mesmo em pacientes que não respondem à terapia baseada no IFN. Embora os agentes orais tenham menos tendência a resultar em respostas do HBeAg durante o primeiro ano de terapia, em comparação com o PEG IFN, o tratamento com agentes orais tende a se estender além do primeiro ano e, no final do segundo ano, produz respostas do HBeAg (e até mesmo respostas do HBsAg) com frequência comparável àquela obtida depois de 1 ano de tratamento com PEG IFN (e sem os efeitos colaterais associados) **(Quadro 362.5)**. Apesar da segurança do adefovir e do tenofovir, recomenda-se a monitoração da creatinina. Uma experiência substancial com a lamivudina durante a gestação (ver anteriormente) não identificou nenhuma teratogenicidade. Embora os interferons não pareçam causar anomalias congênitas, eles possuem propriedades antiproliferativas e não devem ser usados durante a gravidez. O adefovir durante a gravidez não foi associado a defeitos congênitos; entretanto, pode haver um risco aumentado de abortamento espontâneo. Ainda não foram publicados dados sobre a segurança do entecavir durante a gravidez. Dados suficientes em animais e dados limitados em humanos sugerem que a telbivudina e o tenofovir podem ser usados com segurança durante a gravidez. Em geral, exceto talvez para a lamivudina, e até que se disponha de dados adicionais, os outros agentes antivirais para a hepatite B devem ser evitados ou usados com extrema cautela durante a gravidez.

QUADRO 362.5 INTERFERON PEGUILADO *VERSUS* ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS ORAIS PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA

	PEG IFN	**Análogos de nucleosídeos**
Administração	Injeção semanal	Diária, VO
Tolerabilidade	Pouco tolerado, monitoração intensiva	Bem tolerados, monitoração limitada
Duração da terapia	Término em 48 semanas	≥1 ano, indefinida na maioria dos pacientes
Supressão média máxima do DNA do HBV	$4,5\ \log_{10}$	$6,9\ \log_{10}$
Efetivos no DNA do HBV em altos níveis (≥10^9 UI/mL)	Não	Sim
Soroconversão para HBeAG	Cerca de 30%	Cerca de 20%
Durante 1 ano de terapia	Não aplicável	30% (ano 2) a até 50% (ano 5)
Durante >1 ano de terapia		
Supressão do DNA do HBV HBeAg-negativo pós-tratamento	17% em 5 anos	7% em 4 anos (lamivudina)
Desaparecimento do HBsAg		
Durante 1 ano de terapia	3 a 4%	0-3%
Durante >1 ano de terapia	Não aplicável	3 a 8% em 5 anos de terapia
Depois de 1 ano de terapia – HBeAg-negativo	12% em 5 anos	3,5% em 5 anos
Resistência aos antivirais	Nenhuma	Lamivudina: cerca de 30% no ano 1, cerca de 70% no ano 5 Adefovir: 0% no ano 1, cerca de 30% no ano 5 Telbivudina: até 4% no ano 1, 22% no ano 2 Entecavir: ≤1,2% até o ano 6 Tenofovir: 0% até o ano 5
Uso na cirrose, transplante, imunossuprimido	Não	Sim
Custo, 1 ano de terapia	++++	+ a ++

Abreviações: HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; PEG IFN, interferon peguilado; UI/mL, unidades internacionais por mililitro.

Como assinalado antes, alguns médicos preferem começar com PEG IFN, enquanto outros médicos e pacientes preferem os agentes orais como terapia de primeira linha. Para os pacientes com cirrose descompensada, o surgimento de resistência pode resultar em deterioração adicional e perda da eficácia antiviral. Por isso, nesse subgrupo de pacientes, é baixo o limiar para confiar na terapia com um perfil de resistência muito favorável (p. ex., entecavir ou tenofovir) ou na terapia combinada. O

PEG IFN não deve ser usado nos pacientes com cirrose compensada ou descompensada.

Para os pacientes com hepatite B crônica em estágio terminal submetidos a transplante de fígado, a reinfecção do novo fígado é quase universal na ausência de terapia antiviral. A maioria dos pacientes se transforma em portadores virêmicos de alto nível com lesão hepática mínima. Antes da disponibilidade da terapia antiviral, uma proporção imprevisível sofria de lesão hepática grave relacionada com a hepatite B, às vezes de hepatite tipo fulminante, ocasionalmente de recapitulação rápida da hepatite B crônica grave original **(Cap. 360)**. Porém, hoje a prevenção da hepatite B recorrente após transplante de fígado foi conseguida definitivamente pela *combinação* de imunoglobulina para hepatite B com um dos análogos orais dos nucleosídeos ou nucleotídeos **(Cap. 368)**; dados preliminares sugerem que os agentes orais mais novos, potentes e menos propensos à resistência podem ser usados em vez da imunoglobulina contra hepatite B na terapia pós-transplante.

Os pacientes com coinfecção por HBV-HIV podem ter doença hepática progressiva associada ao HBV e, às vezes, exacerbação acentuada da hepatite B que resulta da reconstituição imunológica após a TARV. A lamivudina nunca deve ser utilizada como monoterapia nos pacientes com infecção por HBV-HIV, devido ao rápido surgimento de resistência em ambos os vírus. O adefovir tem sido usado com sucesso para tratar a hepatite B crônica em pacientes coinfectados por HBV-HIV, porém não é mais considerado como agente de primeira linha para o HBV. O entecavir exibe baixo nível de atividade contra o HIV e pode resultar em seleção de resistência no HIV; por esse motivo, seu uso deve ser evitado na coinfecção por HBV-HIV. O tenofovir e a combinação de tenofovir e entricitabina em um comprimido constituem terapias aprovadas para o HIV e representam escolhas excelentes para o tratamento da infecção pelo HBV em pacientes coinfectados por HBV-HIV. Em geral, mesmo para pacientes coinfectados por HBV-HIV que ainda não preenchem os critérios de tratamento para a infecção pelo HIV, recomenda-se o tratamento para ambos os vírus.

Os pacientes com hepatite B crônica submetidos a quimioterapia citotóxica para o tratamento de neoplasias malignas, bem como os pacientes tratados com terapia imunossupressora, anticitocinas ou fator de necrose tumoral apresentam uma replicação aumentada do HBV e expressão viral nas membranas dos hepatócitos durante a quimioterapia acoplada com supressão da imunidade celular. Quando se suspende a quimioterapia, esses pacientes correm alto risco de reativação da hepatite B, na maioria das vezes grave e ocasionalmente fatal. Essa reativação de rebote representa a restauração da função das células T citolíticas contra um órgão-alvo enriquecido na expressão do HBV. Foi mostrado que o tratamento prévio com lamivudina antes do início da quimioterapia reduz o risco de tal reativação. Os agentes antivirais orais mais novos e potentes são ainda mais efetivos na prevenção de reativação da hepatite B e com um risco menor de resistência aos fármacos antivirais. A duração ideal da terapia antiviral após completar a quimioterapia não é conhecida, porém uma abordagem sugerida consiste em 6 meses para portadores de hepatite B inativa e terapia de maior duração em pacientes com níveis basais de DNA do HBV de >2 × 10^3 UI/mL, até que sejam preenchidos os parâmetros finais clínicos padrões **(Quadro 362.4)**.

HEPATITE D CRÔNICA (HEPATITE DELTA)

O vírus da hepatite D (HDV) crônica pode acompanhar uma coinfecção aguda com HBV, porém com um ritmo nunca mais alto do que o da cronicidade da hepatite B aguda. Isto é, apesar de a coinfecção por HDV poder aumentar a gravidade da hepatite B aguda, o HDV não aumenta a probabilidade de progressão para hepatite B crônica. Entretanto, quando ocorre uma superinfecção por HDV em uma pessoa já infectada cronicamente pelo HBV, a infecção por HDV a longo prazo constitui a regra, e um agravamento da doença hepática será a consequência esperada. Exceto no que concerne à gravidade, a hepatite B mais D crônica comporta características clínicas e laboratoriais semelhantes às observadas na hepatite B crônica isolada. A hepatite crônica relativamente grave e progressiva, com ou sem cirrose, constitui a regra, sendo uma hepatite crônica leve a exceção. Contudo, às vezes ocorre, nos pacientes com hepatite B mais D crônica, uma hepatite leve ou até mesmo o estado de portador inativo (embora raramente), podendo a doença tornar-se indolente após vários anos de infecção. Uma característica sorológica diferencial da hepatite D crônica é a presença na circulação de anticorpos para os microssomos de fígado-rim (anti-LKM); entretanto, o anti-LKM observado na hepatite D, anti-LKM3, é dirigido contra a uridina difosfato glicuronosiltransferase, sendo distinto do anti-LKM1 observado nos pacientes com hepatite autoimune e em um subgrupo de pacientes com hepatite C crônica (ver adiante). **As características clínicas e laboratoriais da infecção crônica pelo HDV são resumidas no Capítulo 360.**

TRATAMENTO HEPATITE D CRÔNICA

A conduta terapêutica não foi bem-definida. Os glicocorticoides são ineficazes e não são usados. Os ensaios experimentais preliminares com IFN-α sugeriram que as doses convencionais e durações da terapia reduzem os níveis de RNA do HDV e a atividade das aminotransferases apenas transitoriamente durante o tratamento, porém não exercem qualquer impacto sobre a história natural da doença. Em contrapartida, o IFN-α em altas doses (9 milhões de unidades 3x/semana) durante 12 meses pode estar associado a uma perda sustentada da replicação de HDV e melhora clínica em até 50% dos pacientes. Além disso, observou-se que o impacto benéfico do tratamento persiste por 15 anos e está associado a uma redução no grau de necrose hepática e inflamação, reversão da fibrose avançada (estágio melhorado) e depuração do RNA do HDV em alguns pacientes. Uma abordagem sugerida é a terapia com IFN em altas doses e a longo prazo por pelo menos 1 ano, e, nos indivíduos que respondem, o prolongamento da terapia até ocorrer depuração do RNA do HDV e do HBsAg. Também foi demonstrado que o PEG IFN é efetivo no tratamento da hepatite D crônica (p. ex., após 48 semanas de terapia em associação com RNA do HDV indetectável durável por pelo menos 24 semanas após o tratamento em 25% dos pacientes) e é um substituto mais conveniente para o IFN padrão. Nenhum dos agentes antivirais análogos de nucleosídeos para a hepatite B é eficaz na hepatite D. Nos pacientes com hepatopatia em estágio terminal secundária à hepatite D crônica, o transplante de fígado tem sido efetivo. Se a hepatite D recidivar no novo fígado sem a expressão de hepatite B (um perfil sorológico incomum nas pessoas imunocompetentes, porém frequente nos pacientes transplantados), a lesão hepática será limitada. De fato, o resultado do transplante para hepatite D crônica é superior ao obtido para a hepatite B crônica; nesses pacientes, indica-se a combinação de imunoglobulina anti-hepatite B e terapia com análogos de nucleosídeos para a hepatite B (**Cap. 368**).

HEPATITE C CRÔNICA

Independentemente da modalidade epidemiológica de aquisição da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), a hepatite crônica acompanha a hepatite C aguda em 50 a 70% dos casos; a infecção crônica é comum mesmo naqueles com normalização dos níveis das aminotransferases após hepatite C aguda, ampliando para 85% a probabilidade de infecção crônica pelo HCV após a hepatite C aguda. Até recentemente, havia poucos indícios para explicar as diferenças associadas à infecção crônica, no hospedeiro, quando foi identificada uma variação em um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no cromossomo 19, o *IL28B* (que codifica o interferon-λ3), que distingue entre indivíduos que respondem e aqueles não respondem à terapia antiviral (ver adiante). As mesmas variantes tiveram uma correlação com a resolução espontânea após a infecção aguda: 53% no genótipo C/C, 30% no genótipo C/T, porém apenas 23% no genótipo T/T. A associação com a eliminação do HCV após a infecção aguda é ainda mais forte quando o haplótipo *IL28B* é combinado com o haplótipo G/G de um SNP próximo do HLA de classe II *DBQ1*03:01*.

Em pacientes com hepatite C crônica acompanhados durante 20 anos, ocorre progressão para cirrose em cerca de 20 a 25%. Isso acontece mesmo em pacientes com hepatite crônica e quadro clínico relativamente leve, incluindo aqueles sem sintomas, apenas com elevações modestas da atividade das aminotransferases e com hepatite crônica leve na biópsia hepática. Mesmo em coortes de pacientes bem compensados com hepatite C crônica encaminhados para ensaios de pesquisa clínica (sem complicações da doença hepática crônica e com função hepática de síntese normal), a prevalência de cirrose pode atingir 50%. Os casos de hepatite C são, em sua maioria, identificados inicialmente em pacientes assintomáticos que não apresentam história de hepatite C aguda (p. ex., aqueles descobertos quando tentavam doar sangue, quando estavam realizando exames de laboratório como parte do rastreamento para seguro de vida, ou como resultado de exames laboratoriais de rotina). A fonte de infecção pelo HCV em muitos desses casos não é definida, porém uma exposição percutânea (p. ex., uso de drogas injetáveis) já esquecida em um passado remoto pode ser evidenciada em uma proporção substancial e, provavelmente, é responsável pela maioria das infecções; a maior parte dessas infecções foi contraída nas décadas de 1960 e 1970, acabando por chamar a atenção clínica décadas mais tarde.

Cerca de 33% dos pacientes com hepatite C crônica possuem atividade das aminotransferases normal ou quase normal; 33 a 50% desses pacientes sofrem de hepatite crônica à biópsia hepática, porém o grau de lesão hepática e o estágio de fibrose tendem a ser leves na grande maioria. Em alguns casos, foi relatada lesão hepática mais grave – até mesmo cirrose (embora raramente), mais provavelmente como resultado de atividade histológica prévia. Entre os pacientes com atividade persistente normal das aminotransferases demonstrada por um período ≥5 a 10 anos, foi constatado que a progressão histológica é rara; contudo, cerca de 25% dos pacientes com atividade normal das aminotransferases experimentam elevações subsequentes dessas enzimas, podendo a lesão histológica ser progressiva após o reinício da atividade bioquímica anormal. Por isso, o monitoramento clínico contínuo é indicado mesmo nos pacientes com atividade normal das aminotransferases.

Não obstante essa velocidade substancial de progressão da hepatite C crônica e o fato de que a insuficiência hepática pode resultar da hepatite C crônica em estágio terminal, o prognóstico a longo prazo para a hepatite C crônica na maioria dos pacientes é relativamente benigno. Foi demonstrado que a mortalidade em 10 a 20 anos entre pacientes com hepatite C crônica associada a transfusões não é diferente da mortalidade em uma população pareada de pacientes transfundidos nos quais não houve desenvolvimento de hepatite C. Embora a morte no grupo da hepatite tenha mais chance de resultar de insuficiência hepática e embora a descompensação hepática possa ocorrer em cerca de 15% desses pacientes ao longo de uma década, a maioria (quase 60%) dos pacientes permanece assintomática e bem compensada, sem sequelas clínicas de hepatopatia crônica. De modo global, a hepatite C crônica tende a ser muito lenta e insidiosamente progressiva, ou não evidencia qualquer progressão, na grande maioria dos pacientes – enquanto, em cerca de 25% dos casos, a hepatite C crônica progredirá para cirrose em estágio terminal. De fato, sabendo que a infecção pelo HCV é tão prevalente e que uma alta proporção dos pacientes progride inexoravelmente para hepatopatia em estágio terminal, a hepatite C constitui a indicação mais frequente para transplante de fígado **(Cap. 368)**. Nos EUA, a hepatite C é responsável por até 40% de todos os casos de hepatopatia crônica e, em 2007, a mortalidade causada pela hepatite C superou aquela associada com HIV/Aids. Além disso, como a prevalência da infecção pelo HCV é tão maior na coorte nascida entre 1945 e 1965, 75% da mortalidade associada com a hepatite C ocorre nessa coorte de idade. O viés de encaminhamento pode ser responsável pelos piores resultados descritos nos grupos de pacientes relatados a partir de centros de assistência terciários (progressão em 20 anos de ≥20%) *versus* os resultados mais benignos demonstrados em grupos de pacientes monitorados desde a hepatite aguda inicial associada aos hemocomponentes ou identificados em instituições comunitárias (progressão em 20 anos em apenas 4 a 7%). Entretanto, ainda são inexplicadas as enormes variações na progressão relatada para cirrose, de 2% ao longo de 17 anos em uma população de mulheres com infecção pela hepatite C contraída por meio de imunoglobulina anti-D contaminada até 30% durante ≤11 anos em receptores de imunoglobulina intravenosa contaminada.

A progressão da doença hepática nos pacientes com hepatite C crônica foi relatada como mais provável em pacientes com idade mais avançada, duração mais prolongada da infecção, estágio e grau histológico avançados, diversidade quase-espécie mais complexa, maior quantidade de ferro hepático, outros distúrbios hepáticos concomitantes (hepatopatia alcoólica, hepatite B crônica, hemocromatose, deficiência de α_1-antitripsina e esteato-hepatite), infecção pelo HIV e obesidade. Entre essas variáveis, porém, a duração da infecção parece ser a mais importante, e algumas das outras refletem provavelmente, até certo ponto, a duração da doença (p. ex., diversidade das quase-espécies, acúmulo hepático de ferro). Nenhuma outra característica epidemiológica ou clínica da hepatite C crônica (p. ex., gravidade da hepatite aguda, nível de atividade das aminotransferases, nível de RNA do HCV, presença ou ausência de icterícia durante a hepatite aguda) é preditiva do desfecho. Apesar da natureza relativamente benigna da hepatite C crônica ao longo do tempo em muitos pacientes, a cirrose após a hepatite C crônica foi associada com o desenvolvimento tardio (após várias décadas) de CHC **(Cap. 111)**; a taxa anual de CHC em pacientes cirróticos com hepatite C é de 1 a 4%, ocorrendo primariamente em pacientes que tiveram infecção pelo HCV por 30 anos ou mais.

Talvez o melhor indicador prognóstico da hepatite C crônica seja a histologia hepática; o ritmo de fibrose hepática pode ser lento, moderado ou rápido. Os pacientes com necrose e inflamação leve, assim como aqueles com fibrose limitada, apresentam excelente prognóstico e progressão limitada para cirrose. Em contrapartida, entre os pacientes com atividade necroinflamatória ou fibrose moderada a grave, incluindo necrose septal ou confluente, a progressão para fibrose é altamente provável ao longo de um período de 10 a 20 anos. A velocidade de progressão da fibrose pode ser acelerada por fatores como infecção concomitante pelo HIV, outras causas de doença hepática, uso excessivo de álcool e esteatose hepática. Entre os pacientes com cirrose compensada associada à hepatite C, a taxa de sobrevida de 10 anos aproxima-se de 80%; a mortalidade ocorre com um ritmo de 2 a 6% ao ano, a descompensação com um ritmo de 4 a 5% ao ano, e, como já assinalado, o CHC com um ritmo de 1 a 4% ao ano. **Uma discussão da patogênese da lesão hepática em pacientes com hepatite C crônica aparece no Capítulo 360.**

As *características clínicas* da hepatite C crônica são semelhantes às descritas antes para a hepatite B crônica. Em geral, a fadiga é o sintoma mais comum; a icterícia é rara. As complicações extra-hepáticas mediadas por imunocomplexos da hepatite C crônica são menos comuns do que na hepatite B crônica (apesar do fato de que os ensaios para imunocomplexos costumam ser positivos em pacientes com hepatite C crônica), com exceção da crioglobulinemia mista essencial **(Cap. 360)**, a qual está ligada a vasculite cutânea e glomerulonefrite membranoproliferativa, assim como distúrbios linfoproliferativos como linfoma de células B e gamopatia monoclonal inexplicada. Além disso, a hepatite C crônica foi associada com complicações extra-hepáticas não relacionadas a lesão por imunocomplexos. Isso inclui síndrome de Sjögren, líquen plano, porfiria cutânea tardia, diabetes melito tipo 2 e síndrome metabólica (incluindo resistência à insulina e esteato-hepatite).

As *características laboratoriais* da hepatite C crônica são semelhantes às dos pacientes com hepatite B crônica, porém os níveis das aminotransferases tendem a flutuar mais (o padrão episódico característico de atividade das aminotransferases) e a ser mais baixos, em especial nos pacientes com doença de longa duração. Um achado interessante e ocasionalmente confundidor nos pacientes com hepatite C crônica é a presença de autoanticorpos. Raramente os pacientes com hepatite autoimune (ver adiante) e hiperglobulinemia possuem imunoensaios falso-positivos para anti-HCV. Por outro lado, alguns pacientes com hepatite C crônica confirmada sorologicamente possuem anti-LKM circulante. Esses anticorpos são anti-LKM1, conforme visualizados nos pacientes com hepatite autoimune tipo 2 (ver adiante), sendo dirigidos contra uma sequência com 33 aminoácidos do citocromo P450 IID6. A ocorrência de anti-LKM1 em alguns pacientes com hepatite C crônica pode resultar da homologia de sequência parcial entre o epítopo reconhecido por anti-LKM1 e dois segmentos da poliproteína do HCV. Além disso, a presença desse autoanticorpo em alguns pacientes com hepatite C crônica sugere que a autoimunidade pode desempenhar um papel proeminente na patogênese da hepatite C crônica.

As características histopatológicas da hepatite C crônica, especialmente as que diferenciam a hepatite C da hepatite B, são descritas no Capítulo 360.

TRATAMENTO HEPATITE C CRÔNICA

A terapia para a hepatite C crônica evoluiu substancialmente nessas duas décadas, desde a introdução do IFN-α para essa indicação. O armamentário terapêutico cresceu para incluir PEG IFN com ribavirina e, em 2011, a introdução dos inibidores da protease telaprevir e boceprevir usados em combinação com PEG IFN e ribavirina em pacientes com HCV genótipo 1. Por ocasião de sua aprovação inicial, o IFN-α foi administrado por injeção subcutânea, 3 vezes por semana, durante 6 meses, porém alcançou uma resposta virológica sustentada (RVS) **(Fig. 362.2)** (redução do RNA do HCV para níveis indetectáveis por PCR quando medidos dentro de ≥6 meses após o término da terapia) inferior a 10%. A duplicação da duração da terapia – porém sem aumentar a dose, nem modificar os preparados de IFN – aumentou a taxa de RVS para cerca de 20%, e a adição, a esse esquema, de ribavirina diária, um nucleosídeo da guanosina oral, aumentou a taxa de RVS para 40%. Quando usada isoladamente, a ribavirina é ineficaz e não reduz de forma apreciável os níveis de RNA do HCV; entretanto, esse fármaco aumenta a eficácia do IFN ao reduzir a probabilidade de recidiva virológica após a obtenção de uma resposta no final do tratamento **(Fig. 362.2)** (resposta medida durante o tratamento e mantida até o final). Os mecanismos propostos para explicar o papel da ribavirina consistem em redução direta sutil da replicação do HCV, inibição da atividade da inosina monofosfato desidrogenase do hospedeiro (e depleção associada das reservas de guanosina), modulação imune, indução de catástrofe mutacional virológica e aumento da expressão gênica estimulada pelo IFN. A terapia com IFN resulta em ativação da via de transdução de sinal JAK-STAT, que culmina na elaboração intracelular de genes e seus produtos gênicos, que possuem propriedades antivirais. As proteínas da hepatite C inibem a sinalização JAK-STAT em várias etapas ao longo da via, e o IFN exógeno restaura a expressão dos genes estimulados pelo IFN e seus efeitos antivirais.

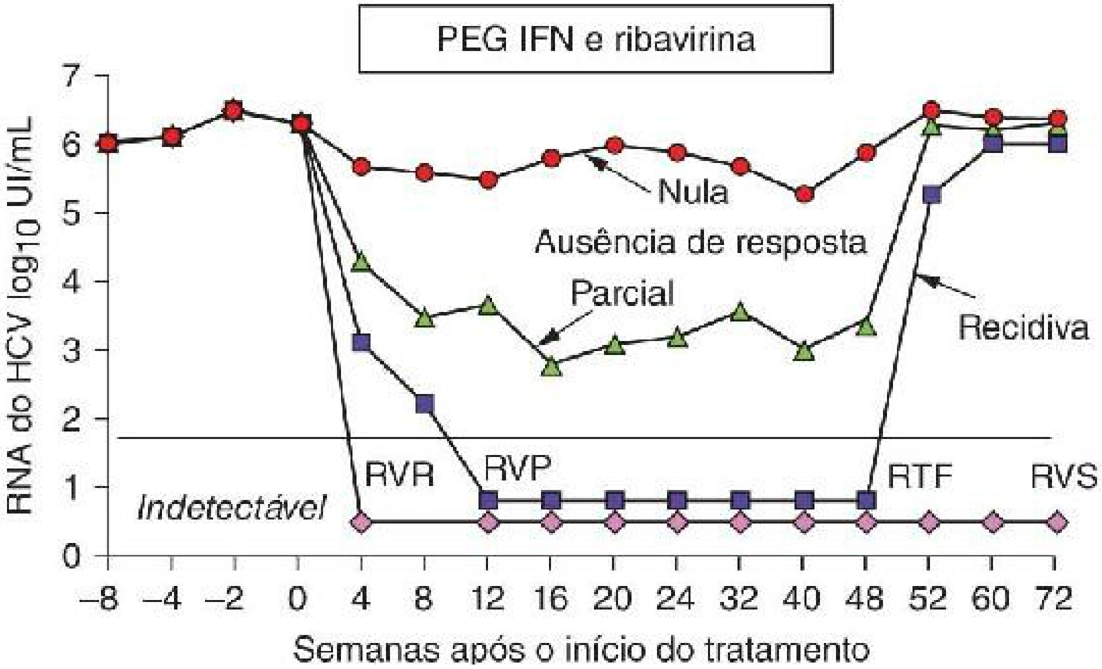

FIGURA 362.2 Classificação das respostas virológicas com base nos desfechos durante um ciclo de terapia antiviral de 48 semanas com interferon peguilado (PEG IFN) mais ribavirina em pacientes com hepatite C, de genótipo 1 ou 4 (para os genótipos 2 ou 3, o ciclo deve ser 24 semanas). Os pacientes que não respondem podem ser classificados em indivíduos com resposta nula (redução do RNA do vírus da hepatite C (HCV) <2 $\log_{10}$ UI/mL) ou resposta parcial (redução do RNA do HCV de ≥2 $\log_{10}$ UI/mL, porém não suprimida até níveis indetectáveis) com 24 semanas de terapia. Nos indivíduos que respondem, o RNA do HCV pode tornar-se indetectável, conforme demonstrado por ensaios de amplificação sensíveis, dentro de 4 semanas (RVR, resposta virológica rápida); pode ser reduzido em ≥2 $\log_{10}$ UI/mL dentro de 12 semanas (resposta virológica precoce, RVP; se o nível de RNA do HCV for indetectável dentro de 12 semanas, a designação é de RVP “completa”); ou no final da terapia, com 48 semanas (RTF, resposta ao tratamento final). Nos indivíduos que respondem, se o nível de RNA do HCV permanecer indetectável por 24 semanas após uma RTF, na semana 72, o paciente apresenta resposta virológica sustentada (RVS); entretanto, se o RNA do HCV novamente se tornar detectável, considera-se a ocorrência de recidiva. Em pacientes tratados com terapia baseada em inibidor da protease, vários outros parâmetros são monitorados: (1) nos pacientes tratados com boceprevir, o nível de redução no RNA do HCV (>1 $\log_{10}$ ou ≥1 $\log_{10}$ UI/mL) durante 4 semanas iniciais de PEG IFN-ribavirina; (2) durante a terapia com boceprevir, níveis indetectáveis de RNA do HCV na semana 8 (semana 4 para terapia tripla; RVR); e (3)em pacientes tratados com telaprevir, níveis indetectáveis de RNA do HCV nas semanas 4 e 12 (RVR estendida). *(Reproduzida com autorização, cortesia de Marc G. Ghany, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes*

of Health and the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 49:1335, 2009.)

O tratamento com a combinação de PEG IFN e ribavirina aumentou a responsividade (frequência da RVS) para até 55% de modo global, >40% nos genótipos 1 e 4 e >80% nos genótipos 2 e 3. Entretanto, muitas lições importantes sobre a terapia antiviral para a hepatite C crônica foram aprendidas a partir da experiência com a monoterapia com IFN e a terapia combinada com IFN-ribavirina. Mesmo na ausência de respostas bioquímicas e virológicas, ocorre melhora histológica em cerca de 75% dos pacientes tratados. Na hepatite C crônica, diferentemente do que ocorre na hepatite B, as respostas à terapia não são acompanhadas por elevações transitórias das aminotransferases semelhantes às da hepatite aguda. Pelo contrário, os níveis de ALT caem acentuadamente durante a terapia. Até 90% das respostas virológicas são obtidas ao longo das 12 primeiras semanas de terapia; daí em diante, as respostas são raras. A maioria das recidivas ocorre nas primeiras 12 semanas após o tratamento; assim, uma RVS em 12 semanas pós-tratamento costuma equivaler a uma RVS com 24 semanas. As RVSs são bastante duráveis; ALT normal, melhora da histologia e ausência do RNA do HCV no soro e no fígado foram documentadas uma década após a terapia bem-sucedida, e as "recidivas" dentro de 2 anos após a obtenção de respostas sustentadas são quase desconhecidas. Por conseguinte, uma RVS à terapia antiviral para a hepatite C crônica é equivale a uma cura.

As variáveis relacionadas com o paciente que tendem a se correlacionar com uma responsividade virológica sustentada à terapia baseada no IFN incluem genótipo favorável (genótipos 2 e 3 em oposição aos genótipos 1 e 4), baixo nível basal de RNA do HCV (<2 milhões de cópias/mL, o que equivale a cerca de 800.000 UI/mL, a atual convenção de quantificação), hepatite histologicamente leve e fibrose mínima, idade <40 anos, sexo feminino e ausência de obesidade, resistência à insulina e diabetes melito tipo II. Os pacientes com cirrose podem responder, porém eles têm menos tendência a fazê-lo. Para pacientes tratados com a combinação de IFN-ribavirina, a terapia para aqueles com genótipo 1 deve durar 48 semanas completas, enquanto naqueles com os genótipos 2 e 3, um curso de 24 semanas costuma ser suficiente (embora o ajuste refinado da duração do tratamento possa estar indicado com base na rapidez da resposta ou em fatores associados, ver adiante). A taxa de resposta em afro-americanos é desapontadoramente baixa por motivos que não estão totalmente elucidados. Uma proporção maior com o genótipo 1, uma cinética viral inicial mais lenta durante a terapia, o comprometimento da imunidade específica contra o HCV e diferenças genéticas recentemente identificadas nos alelos *IL28B* do hospedeiro, descritas adiante, contribuem potencialmente para a baixa responsividade observada nos afro-americanos, sem contudo explicá-la por inteiro. A taxa de resposta em pacientes latinos também é baixa, apesar do fato de que a frequência do alelo *IL28B* favorável é tão comum nos pacientes hispânicos quanto nos brancos. Além disso, a probabilidade de uma resposta sustentada é maior se a adesão ao esquema de tratamento for alta (i.e., quando os pacientes recebem ≥80% das doses de IFN e de ribavirina e continuam o tratamento durante ≥80% da duração prevista da terapia). Outras variáveis relatadas que se correlacionam com um aumento da responsividade incluem curta duração da infecção, baixa diversidade de quase-espécies de HCV, imunocompetência, ausência de esteatose hepática e baixos níveis hepáticos de ferro. Os níveis elevados de RNA do HCV, a presença de doença hepática histologicamente mais avançada e a alta diversidade de quase-espécies estão sempre associados a uma duração avançada da infecção, que pode constituir a única variável clínica mais importante para determinar a responsividade ao IFN. O fato irônico, portanto, é que os pacientes cuja doença tem menos probabilidade de progredir são os que têm *maior* probabilidade de responder ao IFN, e vice-versa.

Alterações genéticas no vírus podem explicar as diferenças observadas na responsividade ao tratamento em alguns pacientes (p. ex., entre os pacientes com genótipo 1b, a responsividade ao IFN é intensificada naqueles com mutações de substituição de aminoácidos no gene 5A das proteínas não estruturais). Conforme descrito antes na discussão sobre a recuperação espontânea da hepatite C aguda, foi constatado que as variantes gênicas de IFN descobertas recentemente em estudos de ampla associação gênica possuem impacto substancial sobre a responsividade dos pacientes com genótipo 1 à terapia antiviral. Em estudos de pacientes tratados com PEG IFN e ribavirina, as variantes do *IL28B* SNP que codificam a IFN-λ3 (um IFN tipo III, cujos receptores estão distribuídos mais distintamente do que os receptores de IFN-α e mais concentrados nos hepatócitos) correlacionam-se significativamente com a responsividade. Os pacientes homozigóticos para o alelo C nesse *locus* apresentam maior frequência de obter uma RVS (cerca de 80%), enquanto os homozigotos para o alelo T nesse *locus* tem menos tendência a obter uma RVS (cerca de 25%) e aqueles heterozigotos nesse *locus* (C/T) exibem um nível intermediário de responsividade (RVS em cerca de 35%). A constatação de que C/C é comum nos brancos de descendência europeia e ainda mais nos japoneses, porém raro nos afro-americanos ajuda a explicar as diferenças observadas na responsividade entre esses grupos populacionais.

Os efeitos colaterais da terapia com IFN foram descritos antes, na seção sobre tratamento da hepatite B crônica. O efeito colateral mais pronunciado da terapia com ribavirina é a hemólise; pode ser prevista uma redução na hemoglobina em até 2 a 3 g ou no hematócrito em 5 a 10%. Uma proporção pequena e imprevisível de pacientes experimenta hemólise ativa e profunda, resultando em anemia sintomática; por isso, o monitoramento cuidadoso dos exames de sangue é crucial, devendo a ribavirina ser evitada nos pacientes com anemia ou hemoglobinopatias e naqueles com coronariopatia ou doença vascular encefálica, nos quais a anemia pode desencadear um evento isquêmico. Quando ocorre anemia sintomática, podem ser necessárias reduções na dose de ribavirina ou o acréscimo de eritropoetina para elevar os níveis de eritrócitos; foi constatado que a eritropoetina melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas não a probabilidade de atingir uma RVS. Se a ribavirina for interrompida durante a terapia, as taxas de RVS declinam, porém a responsividade pode ser mantida enquanto a ribavirina não for interrompida e contanto que a dose de ribavirina total ultrapasse 60% da dose planejada. Além disso, a ribavirina, que é excretada pelos rins, não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal; o fármaco é teratogênico, impedindo a sua utilização durante a gravidez e exigindo o uso escrupuloso de contracepção eficiente durante a terapia (os IFNs estão também contraindicados durante a gravidez devido às suas propriedades antiproliferativas).

A ribavirina pode causar também congestão nasal e torácica, prurido e desencadeamento de gota. A terapia combinada com IFN-ribavirina é mais difícil de ser tolerada do que a monoterapia com IFN. Em um grande ensaio clínico de terapia combinada *versus* monoterapia, entre aqueles incluídos no grupo de tratamento de 1 ano, 21% do grupo combinado (apenas 14% do grupo da monoterapia) tiveram de suspender o tratamento, enquanto 26% do grupo combinado (porém apenas 9% do grupo da monoterapia) necessitaram de reduções nas doses.

Os estudos de cinética viral mostraram que, não obstante a meia-vida dos vírions no soro ser de apenas 2 a 3 horas, o nível de HCV é mantido por uma alta taxa de replicação de 10^{12} vírions da hepatite C por dia. O IFN-α bloqueia a produção ou liberação de vírions com uma eficácia que se torna maior quando as doses do medicamento são aumentadas; além disso, a taxa de morte calculada para as células infectadas durante a terapia com IFN está inversamente relacionada com a carga viral de RNA do HCV; os pacientes com taxa de morte mais rápida dos hepatócitos infectados têm mais tendência a obter níveis indetectáveis de RNA do HCV em 3 meses; na prática, a incapacidade de obter uma resposta virológica precoce (RVP), uma redução de $\geq 2\text{-}\log_{10}$ do RNA do HCV na semana 12, antecipa uma incapacidade de atingir uma RVS subsequente. De forma semelhante, os pacientes nos quais o RNA do HCV torna-se indetectável dentro de 4 semanas [i.e., que obtêm uma resposta virológica rápida (RVR)] têm uma probabilidade muito alta de obter uma RVS **(Fig. 362.2)**. Por conseguinte, para atingir uma rápida depuração viral do soro e do fígado, foi recomendada a *terapia de indução em altas doses*. Todavia, na prática, a indução com terapia baseada no IFN em alta dose não tem produzido taxas de resposta sustentada mais elevadas.

Para o tratamento da hepatite C crônica, os IFNs-padrão foram suplantados, na atualidade, pelos PEG IFNs. Os PEG IFNs apresentam tempos de eliminação até sete vezes mais longos do que o dos IFNs convencionais (i.e., meia-vida substancialmente mais longa) e alcançam concentrações prolongadas, permitindo a sua administração uma única vez (em lugar de três vezes) por semana. Em vez dos frequentes picos do fármaco (associados a efeitos colaterais) e dos vales (quando o fármaco está ausente), associados à administração frequente dos IFNs de ação curta, a administração de PEG IFN resulta em concentrações mais estáveis e sustentadas do fármaco ao longo do tempo. A monoterapia com PEG IFN uma vez por semana é duas vezes mais efetiva do que a monoterapia com o seu equivalente IFN-padrão, aproxima-se da eficácia da combinação de IFN-padrão mais ribavirina e é tão bem tolerada quanto os IFNs convencionais, sem apresentar trombocitopenia e leucopenia de tratamento mais difícil do que os IFNs convencionais. Na maior parte da década anterior a 2011, quando os inibidores da protease foram introduzidos para o HCV genótipo 1 (ver adiante), o padrão de cuidados era uma combinação de PEG IFN mais ribavirina para todos os genótipos de HCV.

Há dois PEG IFNs disponíveis: PEG IFN-α2b e α-2a. O PEG IFN-α2b consiste em uma molécula de PEG linear de 12 kD ligada ao IFN-α2b, enquanto o PEG IFN-α2a consiste em uma molécula de PEG ramificada maior, de 40 kD, ligada ao IFN-α2a; devido a seu maior tamanho e menor volume de distribuição extravascular, o PEG IFN-α2a pode ser administrado em uma dose uniforme, independentemente do peso, enquanto a dose do PEG IFN-α2a menor, que apresenta um volume de distribuição muito maior, precisa ser baseada no peso **(Quadro 362.6)**. No ensaio clínico para obtenção do registro para o PEG IFN-α2b mais ribavirina, o melhor esquema foi de 48 semanas de 1,5 μg/kg de PEG IFN 1x/semana mais 800 mg de ribavirina diariamente. Uma análise *post hoc* sugeriu que a posologia baseada no peso corporal para a ribavirina poderia ser mais eficaz do que a dose fixa de 800 mg utilizada no estudo (uma maior variação de dose/peso foi subsequentemente aprovada; ver adiante). No primeiro ensaio para registro do PEG IFN-α2a mais ribavirina, o melhor esquema foi o de 48 semanas de 180 μg de PEG IFN mais 1.000 mg (para os pacientes <75 kg) a 1.200 mg (para os pacientes ≥75 kg) de ribavirina. RVSs de 54 e 56% foram relatadas nesses dois estudos, respectivamente. Um estudo subsequente de PEG IFN-α2a mais ribavirina mostrou que, para os pacientes com os genótipos 2 e 3, uma duração de 24 semanas e uma dose de ribavirina de 800 mg foram suficientes. Entre os três estudos, para pacientes no braço de tratamento ideal, as taxas de RVS para pacientes com o genótipo 1 foram de 42 a 51%, e, para os pacientes com genótipos 2 e 3, as taxas foram de 76 a 82%. Entre os genótipos 2 e 3, o genótipo 3 é mais refratário, e alguns autores prolongariam a terapia por um período pleno de 48 semanas nos pacientes com esse genótipo, especialmente se já demonstram fibrose ou cirrose hepática avançada e/ou altos níveis de RNA do HCV.

Nos ensaios iniciais para obter o registro da combinação de PEG IFN mais ribavirina, ambos os esquemas combinados de PEG IFN foram comparados ao IFN-α2b convencional mais ribavirina. Os efeitos colaterais da combinação do esquema com PEG IFN-α2b eram comparáveis aos do esquema da combinação de IFN convencional; no entanto, quando o esquema da combinação de PEG IFN-α2a era comparado ao esquema combinado de IFN-α2b convencional, os sintomas semelhantes à gripe e a depressão eram menos comuns no grupo da combinação com PEG IFN. Embora a determinação dos efeitos colaterais tenha sido diferente entre os estudos dos dois medicamentos, quando cada um deles foi testado contra o IFN-α2b padrão mais ribavirina, a combinação de PEG IFN-α2a mais ribavirina pareceu ser mais bem tolerada. Em um ensaio clínico comparativo dos dois PEG IFN (o ensaio clínico "IDEAL"), foi constatado que os dois PEG IFNs são comparáveis na sua eficácia (obtenção de RVS) e tolerabilidade, embora a cefaleia, náuseas, a febre, a mialgia, a depressão e a interrupção do fármaco por qualquer motivo tenham sido menos frequentes nos pacientes tratados com PEG IFN-α2a do que naqueles que receberam uma dose padrão de PEG IFN-α2b. Por outro lado, a neutropenia e o exantema foram mais frequentes nos pacientes tratados com PEG IFN-α2a do que com PEG IFN-α2b em dose-padrão. Em dois ensaios clínicos comparativos subsequentes e em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, o PEG IFN-α2a foi mais efetivo do que o α2b (RVS no genótipo 1 a 4: 48 a 55% *versus* 32 a 40%, respectivamente). Em ensaios clínicos do PEG IFN-α2b entre pacientes com genótipo 1 do HCV, foi validada uma gama mais ampla de doses diárias de ribavirina baseadas no peso: 800 mg para peso <65 kg, 1.000 mg para peso de 65 a 85 kg, 1.200 mg para peso >85 a 105 kg, e 1.400 mg para peso >105 kg. As doses recomendadas para os dois PEG IFNs mais ribavirina e outras comparações entre as duas terapias são mostradas no **Quadro 362.6**.

QUADRO 362.6 **INTERFERON PEGUILADO (PEG IFN) α2a E α2b PARA A HEPATITE CRÔNICA C**

	PEG IFN-α2b	**PEG IFN-α2a**
Tamanho do PEG	Linear de 12 kD	Ramificado de 40 kD
Meia-vida de eliminação	54 h	65 h
Depuração	725 mL/h	60 mL/h
Dose	1,5 µg/kg (com base no peso corporal)	180 µg
Armazenamento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dose de ribavirina	800-1.400 mg[a]	1.000-1.200 mg[b]
Genótipo 1	800 mg	800 mg
Genótipos 2/3		
Duração da terapia	48 semanas	48 semanas

Genótipo 1	48 semanas[c]	24 semanas
Genótipos 2/3		
Eficácia do tratamento de combinação[d]	54%	56%
Genótipo 1	40-42%	41-51%
Genótipos 2/3	82%	76-78%

[a] No ensaio clínico para obtenção de registro para o PEG IFN-α2b mais ribavirina, o esquema ideal foi de 1,5 μg de PEG IFN mais 800 mg de ribavirina; entretanto, uma análise *post hoc* desse estudo sugeriu que as doses mais altas de ribavirina são melhores. Em ensaios clínicos subsequentes de PEG IFN-α2b com ribavirina em pacientes com genótipo 1, foram validadas as seguintes doses diárias de ribavirina: 800 mg para pacientes com peso <65 kg, 1.000 mg para pacientes com peso >65 a 85 kg, 1.200 para pacientes com peso >85 a 105 kg, e 1.400 mg para pacientes com peso >105 kg.

[b] 1.000 mg para pacientes com peso <75 kg; 1.200 mg para pacientes com peso ≥75 kg.

[c] No ensaio clínico para obtenção de registro para PEG IFN-α2b mais ribavirina, todos os pacientes foram tratados durante 48 semanas; entretanto, os dados de outros ensaios clínicos de interferons convencionais e do outro PEG IFN demonstraram que 24 semanas são suficientes para os pacientes com os genótipos 2 e 3. Para os pacientes com genótipo 3 que apresentam fibrose avançada/cirrose e/ou níveis elevados do RNA do HCV, é preferível um período completo de 48 semanas.

[d] As tentativas de comparar os dois preparados de PEG IFN com base nos resultados de ensaios clínicos para obtenção de registro são dificultadas pelas diferenças entre os ensaios clínicos dos dois agentes em seus detalhes metodológicos (doses diferentes de ribavirina, métodos diversos para registrar a depressão e outros efeitos colaterais) e pela composição das populações do estudo (diferente proporção com fibrose confluente/cirrose, proporção de indivíduos nos EUA *versus* internacionais, peso corporal médio, proporção com genótipo 1 e proporção com níveis elevados de RNA do HCV). Na comparação dos dois preparados de PEG IFN no ensaio clínico "IDEAL" publicado em 2009, os dois fármacos foram comparáveis quanto à tolerabilidade e eficácia. O PEG IFN-α2b foi administrado em uma dose semanal baseada no peso corporal de 1,0 μg/kg ou 1,5 μg/kg, enquanto o PEG IFN-α2a foi administrado em uma dose fixa semanal de 180 μg. Para o PEG IFN-α2b, as doses diárias de ribavirina com base no peso variaram de 800 a 1.400 mg, com base em critérios de peso corporal (ver a nota de rodapé *a*, acima), enquanto que, para o PEG IFN-α2a, as doses diárias de ribavirina com base no peso variaram de 1.000 a 1.200 mg (ver a nota de rodapé *b*, acima). Para os dois braços do estudo com PEG IFN-α2b, as reduções nas doses de ribavirina para os efeitos adversos associados à ribavirina foram feitas em decréscimos de 200 a 400 mg; para o PEG IFN-α2a, a dose de ribavirina foi reduzida para 600 mg, devido à intolerabilidade. Ocorreram respostas virológicas sustentadas em 38,0% do grupo do PEG IFN-α2b em baixa dose, em 39,8% do grupo com dose padrão e integral de PEG IFN-α2b, e em 40,9% do grupo do PEG IFN-α2a.

Abreviações: PEG, polietilenoglicol; RNA do HCV, RNA do vírus HCV.

Até a introdução dos inibidores da protease em 2011, a não ser que a ribavirina estivesse contraindicada (ver anteriormente), a combinação PEG IFN mais ribavirina constituía o ciclo recomendado de terapia – 24 semanas para os genótipos 2 e 3 e 48 semanas para o genótipo 1. Para pacientes com genótipo 1 e 4, o padrão de cuidados agora inclui os inibidores da protease ou outros antivirais de ação direta (ver adiante); porém, PEG IFN mais ribavirina continuava sendo o padrão de cuidados para pacientes com os genótipos 2 e 3 até o final de 2013. Para pacientes tratados com a combinação de PEG IFN-ribavirina, a determinação dos níveis quantitativos de RNA do HCV com 12 semanas é útil para orientar a terapia; se, por essa ocasião, não for obtida uma queda de 2 $\log_{10}$ nos níveis de RNA do HCV, a probabilidade de uma RVS é insignificante e a terapia adicional não é útil. Se o RNA do HCV em 12 semanas tiver caído 2 $\log_{10}$ (RVP), a probabilidade de obter uma RVS no final da terapia é de aproximadamente 66%; se o RNA do HCV em 12 semanas for indetectável (RVP "completa"), a probabilidade de obter uma RVS ultrapassa 80% **(Fig. 362.2)**. Como a ausência de uma RVP constitui um forte preditor da ausência de uma RVS final, a incapacidade de obter uma queda de 2-$\log_{10}$ do RNA do HCV em 12 semanas (RVP) leva à suspensão da terapia.

Os estudos sugeriram que a frequência de uma RVS à terapia com PEG IFN-ribavirina pode ser aumentada em pacientes com variáveis basais que pesam contra uma resposta (p. ex., RNA do HCV >8 x 10^5 UI/mL, peso >85 kg) por meio de um aumento na dose de PEG IFN (p. ex., até 270 μg de PEG IFN-α2a) e/ou a dose de ribavirina para até 1.600 mg ao dia (se for tolerada ou suplementada por eritropoetina) ou ao ajustar o tratamento com base na resposta viral, de modo a prorrogar a duração da depuração viral antes de interromper a terapia, ou seja, estendendo a terapia de 48 para 72 semanas em pacientes com o genótipo 1 e com resposta virológica lenta, isto é, naqueles cujo RNA do HCV não caiu rapidamente para níveis indetectáveis dentro de 4 semanas (ausência de RVR). O ajuste da terapia com base na cinética de redução do RNA do HCV também tem sido aplicado para abreviar a duração da terapia em pacientes com o genótipo 1 (e 4). Os resultados de vários ensaios clínicos sugerem que, em pacientes com o genótipo 1 (e 4) que apresentam RVR de 4 semanas (que ocorre em ≤20%), em particular no subgrupo com baixo nível basal do RNA do HCV, a terapia de 24 semanas de duração com PEG IFN e com ribavirina baseada no peso corporal é suficiente, produzindo taxas de RVS de cerca de 90%, comparáveis àquelas obtidas nessa coorte com 48 semanas de terapia. Embora os relatos iniciais tenham sugerido que, para pacientes com genótipo 2 e (ligeiramente menos) com genótipo 3, nos indivíduos com resposta virológica rápida e níveis indetectáveis de RNA do HCV na semana 4, a duração total da terapia necessária para obter uma RVS pode ser de apenas 12 a 16 semanas; um ensaio clínico subsequente definitivo e de grande porte mostrou que a recidiva aumenta quando a duração do tratamento é reduzida, e que um total de 24 semanas é superior para esses genótipos (exceto para a minoria com níveis basais muito baixos de RNA do HCV).

Foi constatado que os indivíduos com infecção crônica pelo HCV apresentam uma taxa aumentada de mortalidade relacionada ao fígado. Por outro lado, a terapia antiviral bem-sucedida da hepatite C crônica resultando em RVS demonstrou melhorar a sobrevida (e reduzir a necessidade de transplante hepático), diminuir o risco de insuficiência hepática e de morte relacionada ao fígado e morte por todas as causas, retardar a progressão da hepatite C crônica e reverter a fibrose e até mesmo a cirrose. Embora o tratamento bem-sucedido reduza a mortalidade nos pacientes cirróticos (e naqueles com fibrose avançada) e diminua a probabilidade de CHC, o risco de morte relacionada ao fígado e de CHC persiste, ainda que em um nível muito mais reduzido, exigindo monitoração clínica e vigilância contínuas para o câncer após a obtenção da RVS em pacientes cirróticos. Por outro lado, na ausência de RVS, a terapia baseada no IFN de rotina em relação a dose/duração não reduz o risco de CHC. De forma semelhante, para os pacientes que não respondem à terapia com PEG IFN-ribavirina, três ensaios clínicos de terapia de manutenção de longo prazo com PEG IFN não demonstraram qualquer benefício na redução do risco de progressão histológica ou descompensação clínica, incluindo desenvolvimento de CHC. Para aqueles que não respondem ao PEG IFN-ribavirina, que receberam um ciclo adequado e completo de terapia, o benefício de um retratamento – com doses mais altas ou com um ciclo mais longo do esquema original de PEG IFN ou com o esquema alternativo de PEG IFN ou com um tipo diferente de preparado de IFN (p. ex., IFN de consenso) – é, quando muito, marginal. Felizmente, esses pacientes que não respondem podem agora ser tratados novamente com a terapia baseada em inibidor da protease (ver adiante).

INIBIDORES DA PROTEASE DE PRIMEIRA GERAÇÃO (2011 A 2013)

O genoma do RNA do HCV codifica uma única poliproteína, a qual é clivada durante e após a translação por proteases codificadas pelo hospedeiro e pelo vírus. Uma protease envolvida na clivagem da poliproteína viral é uma proteína viral NS3-4A que tem atividade de serina protease. Telaprevir e boceprevir são inibidores da serina protease que têm como alvo a NS3-4A. Em 2011, telaprevir e boceprevir usados em combinação com PEG IFN e ribavirina foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da hepatite C genótipo 1 em adultos com doença hepática estável, tanto em pacientes sem tratamento prévio ou nos quais o tratamento prévio havia falhado. Como os inibidores da protease do HCV atualmente disponíveis não foram estudados de maneira abrangente em pacientes com genótipos que não o 1, o seu uso nessas populações não é recomendado.

Como há rápido desenvolvimento de resistência, telaprevir e boceprevir devem ser usados em combinação com um regime baseado em PEG IFN e ribavirina e nunca devem ser usados sozinhos. Em especial a ribavirina parece reduzir as taxas de recidiva de maneira significativa nos regimes baseados em inibidores da protease, de forma que é improvável que os pacientes que não podem usar ou são intolerantes à ribavirina se beneficiem da adição desses agentes. Todos os atuais regimes com telaprevir e boceprevir consistem em períodos de terapia tripla (inibidor da protease mais PEG IFN mais ribavirina) e períodos de terapia dupla (PEG IFN mais ribavirina). Os regimes de telaprevir começam com 12 semanas de terapia tripla seguidas por terapia dupla de uma duração baseada no estado do RNA do HCV em 4 e 12 semanas ("terapia guiada pela resposta") e estado de tratamento prévio. Os regimes baseados em boceprevir consistem em um período inicial de 4 semanas de terapia dupla (PEG IFN-ribavirina) seguido por terapia tripla e, em algumas situações, uma extensão adicional de terapia dupla, com duração de terapia baseada na resposta com base no estado do RNA do HCV nas semanas 4, 8 e 24 e estado de tratamento prévio **(Quadro 362.7)**.

QUADRO 362.7 **INDICAÇÕES E RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPIA ANTIVIRAL DA HEPATITE C CRÔNICA**[a]

Indicações padronizadas para a terapia
RNA do HCV detectável (com ou sem ALT elevada)
Fibrose portal/confluente ou hepatite moderada a grave na biópsia hepática (a necessidade de biópsia pré-tratamento

não é mais adotada universalmente)

As indicações para a terapia baseada em IFN-ribavirina se aplicam também a crianças com idade de 2 a 17 anos, nas quais o tratamento pode ser considerado em doses reduzidas baseadas no peso (ver bulas dos produtos); os inibidores da protease não são recomendados para crianças <18 anos

Novo tratamento recomendado

Genótipo 1

Pacientes com recidiva, resposta parcial ou ausência de resposta após tratamento prévio de monoterapia com IFN padrão ou combinação de IFN padrão/ribavirina ou PEG IFN-ribavirina

Um curso de PEG IFN-ribavirina mais inibidor da protease, conforme adiante

Genótipos 2, 3, 4

Recidiva após um ciclo prévio de monoterapia com IFN padrão ou terapia de combinação com IFN padrão-ribavirina

Um curso de PEG IFN mais ribavirina

Indivíduos que não responderam a um ciclo prévio de monoterapia com IFN padrão ou terapia de combinação com IFN padrão-ribavirina

Ciclo de PEG IFN mais ribavirina – maior probabilidade de obter uma resposta virológica sustentada em pacientes brancos sem terapia prévia com ribavirina, com baixos níveis basais de RNA do HCV, com uma redução de $\geq 2 \log_{10}$ do RNA do HCV durante a terapia prévia, com genótipos 2 e 3, e sem redução na dose de ribavirina

Terapia antiviral com decisões terapêuticas tomadas em bases individuais

Crianças (idade <18 anos)—inibidores da protease não recomendados

Idade >70 (em estudos de inibidores da protease, os estudos com telaprevir incluíram pacientes com 18 a 70 anos; os estudos com boceprevir incluíram pacientes >18 anos de idade [sem limite superior para a idade])

Hepatite leve na biópsia hepática

Pessoas com insuficiência renal grave (exigem doses reduzidas de PEG IFN e ribavirina)

Terapia de manutenção de longo prazo recomendada

Vasculite cutânea e glomerulonefrite associadas à hepatite C crônica

Terapia de manutenção de longo prazo não recomendada em indivíduos que não respondem

Terapia antiviral não recomendada

Cirrose descompensada (exceto, talvez, em centros de transplante com experiência no tratamento em doses baixas com escalonamento graduado para obter níveis indetectáveis de RNA do HCV antes do transplante; os resultados são mistos)

Gravidez (teratogenicidade da ribavirina)

Contraindicações ao uso de medicamentos antivirais

Regimes terapêuticos

HCV genótipo 1

SEM TRATAMENTO PRÉVIO (telaprevir e boceprevir) e RECIDIVA PRÉVIA (telaprevir)

PEG IFN-α2a 180 μg semanal mais ribavirina baseada no peso 1.000 mg/dia (<75 kg) a 1.200 mg/d (≥75 kg) ou

PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg semanal mais ribavirina baseada no peso 800 mg/dia (≤65 kg), 1.000 mg/dia (>65 a 85 kg), 1.200 mg/dia (>85 a 105 kg) ou 1.400 mg/dia (>105 kg)

Mais terapia guiada pela resposta com um inibidor da protease consistindo em um dos seguintes:

Boceprevir 800 mg 3 vezes ao dia com alimento iniciando após um tratamento inicial de 4 semanas com PEG IFN-ribavirina

- Pacientes com RNA do HCV indetectável com 8 e 24 semanas devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até a semana 28 (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 24 semanas de terapia tripla). Se o RNA do HCV for detectável com 4 semanas, a terapia continuada até 48 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 44 semanas de terapia tripla) pode aumentar a taxa de resposta sustentada

- Pacientes com RNA do HCV detectável com 8 semanas e indetectável com 24 semanas devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até 36 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 32 semanas de terapia tripla) seguidas por um retorno para PEG IFN-ribavirina por mais 12 semanas, até um tratamento com duração total de 48 semanas
- Pacientes com cirrose e sem tratamento prévio com RNA do HCV indetectável nas semanas 8 e 24 devem continuar a terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até 48 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 44 semanas de terapia tripla)
- Regras de suspensão do tratamento por futilidade: RNA do HCV ≥100 UI/mL na semana 12 ou qualquer RNA de HCV detectável na semana 24

ou

Telaprevir 750 mg 3 vezes ao dia com alimentos gordurosos iniciado no começo da terapia sem uma fase inicial de PEG IFN-ribavirina

- Pacientes com RNA do HCV indetectável nas semanas 4 e 12 devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) por 12 semanas e, depois, PEG IFN e ribavirina por mais 12 semanas, até um total de 24 semanas
- Pacientes com RNA do HCV detectável nas semanas 4 ou 12 e indetectável com 24 semanas devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) por 12 semanas e, depois, PEG IFN-ribavirina por outras 36 semanas, até uma duração total do tratamento de 48 semanas
- Pacientes com cirrose e sem tratamento prévio com RNA do HCV indetectável com 4 e 12 semanas devem receber terapia tripla por 12 semanas e, depois, PEG IFN-ribavirina por outras 36 semanas, até uma duração total do tratamento de 48 semanas
- Regras de suspensão do tratamento por futilidade: RNA do HCV >1.000 UI/mL na semana 4 ou 12 ou qualquer RNA de HCV detectável na semana 24

TRATAMENTO PRÉVIO

PEG IFN-α2a 180 µg semanal mais ribavirina baseada no peso 1.000 mg/dia (<75 kg) a 1.200 mg/dia (≥75 kg) ou

PEG IFN-α2b 1,5 µg/kg semanal mais ribavirina baseada no peso 800 mg/dia (≤65kg), 1.000 mg/dia (>65 a 85 kg), 1.200 mg/dia (>85 a 105 kg) ou
1.400 mg/dia (>105 kg)

Mais um inibidor da protease consistindo em um dos seguintes:

Terapia guiada pela resposta com boceprevir 800 mg 3 vezes ao dia com as refeições começada após um tratamento inicial de 4 semanas com PEG IFN-ribavirina

- Para pacientes com recidiva prévia e com resposta parcial (redução do RNA do HCV ≥2 $\log_{10}$ durante terapia prévia), seguir o algoritmo guiado pela resposta adiante; para pacientes com resposta prévia nula (redução do RNA do HCV <2 $\log_{10}$ durante terapia prévia), recomenda-se um curso completo de 48 semanas de terapia (4 semanas iniciais com PEG IFN-ribavirina, seguidas por 44 semanas de terapia tripla [PEG IFN, ribavirina, boceprevir])
- Pacientes com RNA do HCV indetectável com 8 e 24 semanas devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até 36 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 32 semanas de terapia tripla). Se o RNA do HCV for detectável com 4 semanas, a continuação da terapia até 48 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 44 semanas de terapia tripla) pode aumentar a taxa de resposta sustentada

- Pacientes com RNA do HCV detectável com 8 semanas e indetectável com 24 semanas devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até 36 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 32 semanas de terapia tripla), seguida por um retorno com PEG IFN-ribavirina por 12 semanas mais, até uma duração total do tratamento de 48 semanas
- Pacientes com cirrose e com tratamento prévio que têm RNA do HCV indetectável com 8 e 24 semanas devem continuar a terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) até 48 semanas (4 semanas de PEG IFN-ribavirina e, depois, 44 semanas de terapia tripla)

- Regras de suspensão do tratamento por futilidade: RNA do HCV ≥100 UI/mL com 12 semanas ou qualquer RNA de HCV detectável com 24 semanas

ou

Telaprevir 750 mg 3 vezes ao dia com alimentos gordurosos iniciado no começo da terapia sem uma fase inicial de PEG IFN-ribavirina e sem uma abordagem guiada pela resposta, isto é., todos os pacientes recebem um curso completo de 48 semanas, independentemente da responsividade inicial

- Para pacientes com recidiva prévia, seguir as diretrizes anteriores para pacientes sem tratamento prévio
- Pacientes com resposta prévia parcial e pacientes com resposta prévia nula devem receber terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) por 12 semanas e, depois, PEG IFN e ribavirina por outras 36 semanas, até um total de 48 semanas
- Regras de suspensão do tratamento por futilidade: RNA do HCV >1.000 UI/mL com 4 ou 12 semanas ou qualquer RNA de HCV detectável com 24 semanas

HCV genótipo 1, mas inibidores da protease indisponíveis ou contraindicados: 48 semanas de terapia

PEG IFN-α2a 180 µg semanal mais ribavirina baseada no peso 1.000 mg/dia (<75 kg) a 1.200 mg/dia (≥75 kg) ou

PEG IFN-α2b 1,5 µg/kg semanal mais ribavirina baseada no peso 800 mg/dia (≤65 kg), 1.000 mg/dia (>65 a 85 kg), 1.200 mg/dia (>85 a 105 kg) ou
1.400 mg/dia (>105 kg)

HCV genótipo 4: 48 semanas de terapia com PEG IFN-ribavirina

PEG IFN-α2a 180 µg semanal mais ribavirina baseada no peso 1.000 mg/dia (<75 kg) a 1.200 mg/dia (≥75 kg) ou

PEG IFN-α2b 1,5 µg/kg semanal mais ribavirina baseada no peso 800 mg/dia (≤65 kg), 1.000 mg/dia (>65 a 85 kg), 1.200 mg/dia (>85 a 105 kg) ou
1.400 mg/dia (>105 kg)

- O tratamento deve ser suspenso em pacientes que não alcançam uma resposta virológica precoce na semana 12
- Os pacientes que alcançam uma resposta virológica precoce devem ser retestados na semana 24, e o tratamento deve ser suspenso se o RNA do HCV permanecer detectável

Genótipos 2 e 3 do HCV: 24 semanas de terapia

PEG IFN-α2a 180 µg semanal mais ribavirina 800 mg/dia ou

PEG IFN-α2b 1,5 µg/kg semanal mais ribavirina 800 mg/dia (para pacientes com genótipo 3 e com fibrose avançada e/ou alto nível de RNA do HCV, pode ser preferível um curso completo de 48 semanas de terapia)

Para pacientes coinfectados por HCV/HIV: 48 semanas, independentemente do genótipo, de PEG IFN-α2a (180 µg) ou PEG IFN-α2b (1,5 µg/kg) semanal mais dose diária de ribavirina de pelo menos 600 a 800 mg, até uma dose totalmente baseada no peso de 1.000 a 1.400 mg, se tolerada. Os inibidores da protease podem ser usados para o genótipo 1; porém, devido ao potencial para interações medicamentosas entre inibidores da protease do HCV e fármacos antirretrovirais do HIV, os inibidores da protease do HCV devem ser usados com cautela em pacientes coinfectados por HCV/HIV. Se os inibidores da protease forem usados, recomenda-se um curso completo de 48 semanas sem terapia guiada pela resposta. Para o boceprevir, 4 semanas de fase inicial com PEG IFN-ribavirina, seguidas por 44 semanas de terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir). Para o telaprevir, 12 semanas de terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, telaprevir), seguidas por 36 semanas de terapia com PEG IFN-ribavirina. As regras de suspensão do tratamento por futilidade são as mesmas citadas anteriormente

Características associadas a uma redução da responsividade
Alelo T de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) (em oposição ao alelo C) no *locus IL28B*
Genótipo 1a (comparado com 1b)
Alto nível de RNA do HCV (>800.000 UI/mL)[b]
Fibrose avançada (fibrose confluente, cirrose)
Doença de longa duração

Idade > 40[b]
Alta diversidade das quase-espécies de HCV
Imunossupressão
Etnia afro-americana
Etnia latina
Obesidade
Esteatose hepática
Resistência à insulina, diabetes melito tipo 2[b]
Adesão reduzida ao tratamento (doses mais baixas do medicamento e redução da duração da terapia)
Para o boceprevir, redução <1 log$_{10}$ no RNA do HCV durante a fase inicial de 4 semanas com PEG IFN-ribavirina
Para a terapia com inibidor da protease, ausência de resposta virológica rápida estendida (eRVR), isto é., RNA do HCV detectável nas semanas 4 e 12 para o telaprevir; nas semanas 8 e 24 para o boceprevir

[a]Na época da finalização deste capítulo, dois outros fármacos foram aprovados para a hepatite C: simeprevir e sofosbuvir. As novas recomendações de rápida evolução estão substituindo as recomendações neste quadro; para recomendações atualizadas sobre o tratamento, por favor veja *www.hcvguidelines.org*. [b]Menos importante em pacientes tratados com inibidores da protease.

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; HCV, vírus da hepatite C; IFN, interferon; PEG IFN, interferon peguilado; UI, unidades internacionais (1 UI/mL é equivalente a cerca de 2,5 cópias/mL).

Para pacientes com HCV genótipo 1, os inibidores da protease melhoram significativamente a frequência de RVR e RVS em comparação com apenas PEG IFN mais ribavirina. Em pacientes sem tratamento prévio tratados com telaprevir, uma RVS foi vista em até 79% dos pacientes que receberam 12 semanas de terapia tripla seguida por 12 a 36 semanas de terapia dupla, e entre aqueles com RVP (RNA do HCV indetectável nas semanas 4 e 12) e terapia guiada pela resposta interrompida na semana 24 (12 semanas de terapia tripla e, depois, 12 semanas de terapia dupla), a taxa de RVS foi de 83 a 89% (92% em um estudo subsequente). Em estudos com boceprevir no tratamento de pacientes sem tratamento prévio, as RVSs foram vistas em 59 a 66% dos pacientes, e entre aqueles com RNA do HCV indetectável em 8 semanas, a taxa de RVS aumentou para 86 a 88%.

Os inibidores da protease também foram estudados em pacientes previamente tratados sem sucesso com PEG IFN mais ribavirina. Em estudos com telaprevir, as RVSs foram vistas em 83 a 88% dos pacientes com uma recidiva prévia, 54 a 59% dos pacientes com resposta parcial (RNA do HCV reduzido em ≥2 log$_{10}$ UI/mL, mas não para níveis indetectáveis) e 29 a 33% dos pacientes sem resposta alguma (RNA do HCV reduzido em <2 log$_{10}$ UI/mL). Com o boceprevir, as RVSs ocorreram em 75% dos pacientes com recidivas prévias e em 40 a 52% dos pacientes com resposta prévia parcial; as taxas de resposta em pacientes sem resposta prévia nula são semelhantes àquelas obtidas com a terapia baseada em telaprevir. Em uma proporção substancial de pacientes que não respondem a inibidores da protease, podem ser identificadas variantes associadas a resistência, mas essas variantes não são arquivadas e o HCV de tipo selvagem reaparece em quase todos os casos dentro de 1,5 a 2 anos. As RVSs a esses inibidores da protease são maiores em pacientes com recidiva prévia e naqueles sem tratamento prévio (etnia branca > negra), menores em pacientes com resposta parcial, ainda menores em pacientes com resposta prévia nula e as menores de todas em pacientes cirróticos com resposta prévia nula (Fig. 362.3). As respostas aos regimes triplos com inibidores da protease são maiores em pacientes com genótipos C *IL28B* em relação aos genótipos não C, no HCV genótipo 1b em relação ao genótipo 1a, estágio de fibrose menos avançado em relação a mais avançado, brancos em relação a negros, índice de massa corporal (IMC) menor em relação a IMC mais elevado e, no caso do boceprevir, obtenção de redução no RNA do HCV >1 $\log_{10}$ durante 4 semanas de terapia inicial com PEG IFN-ribavirina. A idade e o nível de RNA do HCV são menos influentes, e a resistência à insulina não tem influência na resposta a esses agentes antivirais.

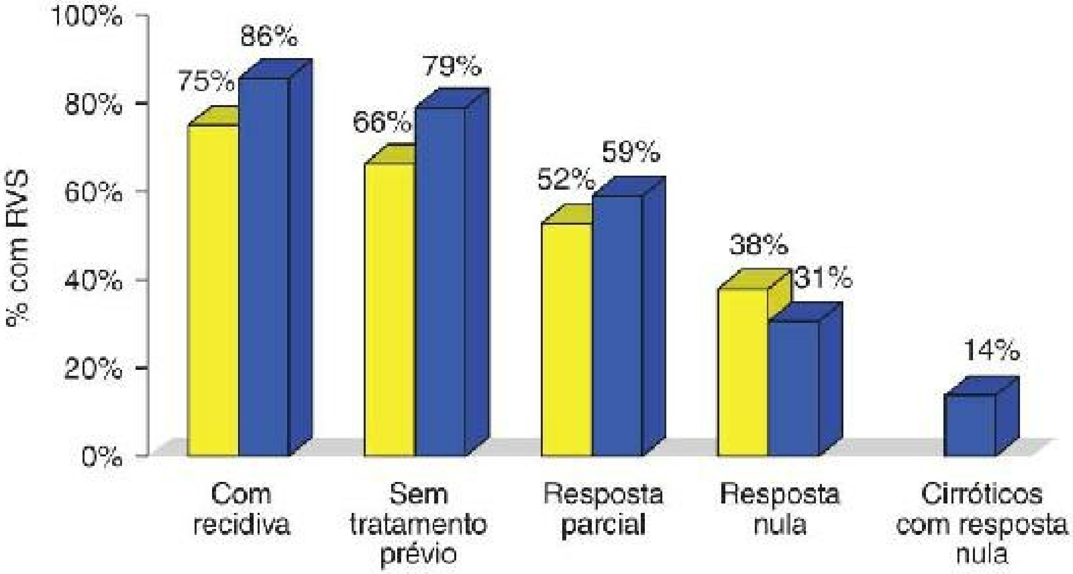

FIGURA 362.3 **Eficácia máxima (resposta virológica sustentada, RVS) do telaprevir (*barras azuis*) e do boceprevir (*barras amarelas*) relatada em ensaios clínicos de fase III.** *(Figura criada com dados de Bacon BR et al: N Engl J Med 364:1207, 2011; Jacobson IM et al: N Engl J Med 364:2405, 2011; Poordad F et al: N Engl J Med 364:1195, 2011; Zeuzem S et al: N Engl J Med 364:2417, 2011; Vierling JM et al: Hepatology 54 [Suppl 1]:796A-797A, 2011; Ghany MG et al: Hepatology 54:1433, 2011.)*

Ambos os inibidores de protease têm toxicidades potenciais. O telaprevir está associado com erupção maculopapular pruriginosa severa e generalizada (tronco e extremidades), em geral confluente em cerca de 6% dos pacientes tratados. Outros efeitos colaterais comuns incluem prurido, queimação retal, náuseas, diarreia, fadiga e anemia, a qual pode ser relativamente refratária e por vezes exigir transfusão. Hemogramas completos devem ser obtidos no início do tratamento e, depois, em 2, 4, 8 e 12 semanas após o início do telaprevir. Pode ocorrer anemia em metade dos pacientes tratados com boceprevir, da mesma forma que neutropenia em até 30% e trombocitopenia em 3 a 4%. Hemogramas completos devem ser obtidos no início do tratamento e, depois, em 4, 8 e 12 semanas após iniciar o boceprevir. Outros efeitos colaterais do boceprevir incluem fadiga, náuseas, cefaleia, disgeusia (paladar alterado ou desagradável), boca seca, vômitos e diarreia.

O uso de inibidores da protease é ainda complicado por várias interações medicamentosas. Como o telaprevir e o boceprevir são eliminados pelo CYP3A4 e o inibem, esses agentes não devem ser administrados com outros medicamentos que induzem o CYP3A4 ou que dependem dele para a sua eliminação. Deve-se ter o cuidado de examinar quaisquer interações potenciais entre inibidores da protease e outros medicamentos que o paciente esteja usando, pois podem ocorrer eventos adversos graves. Uma página de internet útil para verificar essas interações medicamentosas está disponível (*www.hep-druginteractions.org*).

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO[1]

Antes da terapia, deve-se determinar o genótipo do HCV, que irá definir a duração da terapia e os potenciais agentes a serem usados. O PEG IFN mais ribavirina representa a base do tratamento para todos os genótipos de HCV; os pacientes infectados pelo genótipo 1 também devem receber um inibidor da protease (telaprevir ou boceprevir) quando estiverem disponíveis e não forem contraindicados **(Quadro 362.7)**. Para a infecção crônica pelo HCV genótipo 1, a AASLD e a EASL publicaram diretrizes de tratamento em 2011 refletindo as indicações aprovadas pela FDA para os novos inibidores de protease e em 2012 foram publicadas as diretrizes de consenso do Reino Unido e da França. Para os pacientes sem tratamento prévio ou com recidivas prévias, a terapia guiada pela resposta com telaprevir ou boceprevir é recomendada. Para o telaprevir, o regime consiste em 12 semanas de terapia tripla, seguidas por 12 ou 36 semanas de consolidação com PEG IFN-ribavirina, dependendo de se alcançar os parâmetros de RVR estendida (RNA do HCV indetectável em 4 e 12 semanas). Para o boceprevir, o regime consiste em um período inicial de 4 semanas de PEG IFN-ribavirina, seguidas por 24 a 32 semanas de terapia tripla, dependendo de se terem alcançado os parâmetros de RNA do HCV (indetectável em 8 e 24 semanas); se o RNA do HCV for detectável na semana 8, mas indetectável na semana 24, após 36 semanas de terapia (4 semanas iniciais de PEG IFN-ribavirina mais 32 semanas de terapia tripla), recomenda-se a consolidação com mais 12 semanas de PEG IFN-ribavirina. Para os pacientes com resposta parcial ou nula, recomenda-se um curso completo de 48 semanas de telaprevir (sem o período inicial e sem terapia guiada pela resposta); para o boceprevir, um período inicial de 4 semanas de PEG IFN-ribavirina é seguido pela terapia guiada pela resposta (32 semanas de terapia tripla se o RNA do HCV for indetectável nas semanas 8 e 24 ou, se o RNA do HCV ainda for detectável na semana 8 [mas indetectável na semana 24], 32 semanas de terapia tripla seguidas por 12 semanas de consolidação com PEG IFN-ribavirina. Para pacientes cirróticos (e para qualquer paciente tratado com boceprevir cujo RNA do HCV não cair >1 $\log_{10}$ na semana 4), deve ser considerado um curso de terapia com 48 semanas completas de terapia guiada pela resposta.

O monitoramento do RNA do HCV plasmático é fundamental para avaliar a resposta à terapia. O objetivo do tratamento é erradicar o RNA do HCV, o que é previsto pela ausência de RNA do HCV por PCR 6 meses após a interrupção do tratamento (RVS). Quando a terapia se baseia em PEG IFN e ribavirina, a impossibilidade de alcançar uma queda de 2-$\log_{10}$ no RNA do HCV na semana 12 de terapia (RVP) torna improvável que a terapia adicional resulte em RVS. Quando PEG IFN e ribavirina são parte do regime de inibidor da protease, o RNA do HCV deve ser medido no início do tratamento e nas semanas 4, 8 (para o boceprevir), 12 e 24 para avaliar a resposta ao tratamento e auxiliar nas decisões sobre a duração do tratamento (terapia guiada pela resposta), bem como nas semanas 12 e 24 após o tratamento. As regras de interrupção são importantes para evitar a emergência de resistência; se o RNA do HCV for >1.000 UI/mL nas semanas 4 ou 12 de telaprevir (ou ainda detectável na semana 24), ou se o RNA do HCV for ≥100 UI/mL na semana 12 de boceprevir (ou detectável na semana 24), todo o tratamento deve ser interrompido.

INDICAÇÕES PARA TERAPIA ANTIVIRAL[1]

Os pacientes com hepatite C crônica que apresentam níveis detectáveis de RNA do HCV no soro, independentemente de os níveis de aminotransferases estarem ou não elevados, e com hepatite crônica de grau e estágio pelo menos moderados (fibrose portal ou coalescente) são candidatos à terapia antiviral com PEG IFN mais ribavirina. A maioria das autoridades recomenda 800 mg de ribavirina para pacientes com os genótipos 2 e 3 para ambos os tipos de PEG IFN e 1.000 a 1.200 mg de ribavirina com base no peso corporal (quando usada com PEG IFN-α2a) ou 800 a 1.400 mg (quando usada com PEG IFN-α2b) para pacientes com o genótipo 1 (e 4), a não ser que a ribavirina seja contraindicada **(Quadro 362.7)**. Essas doses de PEG IFN e ribavirina são usadas com inibidores da protease para pacientes com o genótipo 1 **(Quadro 362.7)**. Embora os pacientes com atividade persistentemente normal da ALT tenham tendência a uma progressão histológica muito lenta ou a nenhuma progressão, eles respondem à terapia antiviral tão bem quanto os pacientes com níveis elevados de ALT; por conseguinte, enquanto a observação sem qualquer terapia constitui uma opção, esses pacientes são candidatos potenciais à terapia antiviral. Conforme assinalado antes, foi constatado que a terapia com IFN prolonga a sobrevida e melhora a sobrevida sem complicações, além de retardar a progressão da fibrose (e revertê-la).

O genótipo do HCV determina a duração da terapia com PEG IFN e ribavirina: 24 semanas para aqueles com genótipos 2 e 3 e 48 semanas para pacientes com genótipos 4 e1 (em pacientes para os quais os inibidores da protease não estão disponíveis ou estão contraindicados). Para pacientes com genótipo 4, o tratamento deve ser suspenso naqueles que não alcançam uma RVP na semana 12. Para pacientes com genótipos 2 e 3, um curso completo de 24 semanas é mais efetivo, embora a duração possa ser reduzida para 12 a 16 semanas para pacientes com genótipo 2, nível basal de viremia baixo e RVR, especialmente a ser considerado para pacientes que toleram mal a terapia. Além disso, deve-se considerar o aumento da duração do tratamento para 48 semanas em pacientes com genótipo 3 com fibrose avançada e/ou alto nível basal de viremia. Conforme observado antes, a ausência de uma queda de 2-$\log_{10}$ no RNA do HCV na semana 12 (RVP) pesa muito contra a probabilidade de uma RVS; portanto, recomenda-se medir, como rotina, o RNA do HCV com 12 semanas **(Fig. 362.2)**, e a terapia pode ser interrompida se não for obtida uma RVP. Entre os pacientes com genótipo 4 e que alcançaram uma RVP (redução de ≥2 $\log_{10}$ no RNA do HCV), mas nos quais o nível de RNA do HCV permanece detectável na semana 24, é pouco provável obter uma RVS, e a terapia pode ser interrompida. Embora as taxas de resposta sejam mais baixas em pacientes com determinadas variáveis pré-tratamento, a escolha do tratamento não deve se basear nos sintomas, no genótipo, no nível de RNA do HCV, no modo de aquisição da hepatite C ou na fibrose hepática avançada. Os pacientes com cirrose podem responder e não devem ser excluídos como candidatos à terapia. Para os pacientes em tratamento com telaprevir e boceprevir, os médicos assistentes devem explicar o impacto negativo do genótipo não C *IL28B* e da fibrose avançada nos desfechos clínicos.

Os pacientes que apresentaram recidiva após ou que não responderam **(Fig. 362.2)** a um curso de monoterapia com IFN são candidatos potenciais para o retratamento com PEG IFN mais ribavirina (i.e., há necessidade de um regime de tratamento mais efetivo), e essa abordagem permanece atual para pacientes com os genótipos 2,3 ou 4; porém, para os pacientes com genótipo 1, a combinação de inibidor da protease-PEG IFN-ribavirina está indicada. Para pacientes com genótipos 2, 3, ou 4 que não responderam a um curso prévio de monoterapia com IFN, o retratamento com monoterapia com IFN ou uma combinação de IFN mais ribavirina tem pouca chance de obter uma RVS; porém, uma tentativa com a combinação de PEG IFN mais ribavirina pode ser tentada, embora uma RVS seja o desfecho em <15 a 20% dos pacientes. As RVSs a um novo tratamento nos indivíduos que não haviam respondido são mais frequentes nos que nunca haviam recebido ribavirina no passado, naqueles com genótipos 2 e 3, naqueles com baixos níveis de RNA do HCV pré-tratamento e nos que não sofrem de cirrose, porém são menos frequentes em afro-americanos, nos que não conseguiram redução substancial do RNA do HCV durante sua sequência precedente de terapia (indivíduos com resposta nula, **Fig. 362.2**) e naqueles que necessitaram de reduções na dose de ribavirina. As abordagens potenciais visando melhorar a responsividade ao PEG IFN-ribavirina nos pacientes com resposta prévia incluem duração mais longa do tratamento; doses mais altas de PEG IFN, ribavirina ou ambos; ou mudança para uma preparação de IFN diferente; entretanto, conforme já assinalado, nenhuma dessas abordagens produz mais do que um benefício marginal. O tratamento com um regime baseado em inibidor da protease deve ser tentado nos pacientes com genótipo 1 que apresentaram recidiva após ou que não responderam ao tratamento prévio com monoterapia de IFN ou com PEG IFN mais ribavirina, a menos que esses inibidores da protease não estejam disponíveis ou sejam contraindicados **(Quadro 362.7)**.

O tratamento precoce com PEG IFN está indicado para pessoas com hepatite C aguda; não foi demonstrado que a ribavirina, a qual é frequentemente usada em tais situações, melhora a eficácia em relação ao PEG IFN de forma isolada, e os novos inibidores da protease não foram aprovados para a hepatite C aguda **(Cap. 360)**. Nos pacientes com hepatite C crônica bioquímica e histologicamente leve, o ritmo de progressão é lento e o monitoramento sem qualquer terapia constitui uma opção; entretanto, esses pacientes respondem à terapia combinada com PEG IFN mais ribavirina ou à terapia tripla baseada em inibidor da protease (para genótipo 1) tão bem quanto os pacientes com ALT elevada e hepatite histologicamente mais grave. Por isso, a terapia para tais pacientes deve ser considerada, e a decisão será tomada com base em fatores como motivação do paciente, genótipo, estágio da fibrose, idade e condições comórbidas. Uma biópsia hepática antes do tratamento para estabelecer o grau histológico e o estágio proporciona informação substancial acerca da progressão da hepatite C no passado, tem valor prognóstico para a progressão futura e pode identificar determinados fatores histológicos, como esteatose e estágio da fibrose, que podem influenciar a responsividade à terapia. Tendo em vista a melhoria da terapia para pacientes com uma ampla gama de gravidade histológica, e como os marcadores laboratoriais não invasivos e imagens indicativas de fibrose ganharam popularidade, algumas autoridades, particularmente na Europa, atribuíram menos valor às biópsias hepáticas antes do tratamento e não as recomendam. Por outro lado, os marcadores séricos de fibrose não são considerados acurados o suficiente, e os achados histológicos fornecem informações prognósticas importantes para o médico e para o paciente. Por conseguinte, embora o papel atual de uma biópsia hepática antes do tratamento não chegue a um consenso, ela ainda fornece informações úteis e deveria ser considerada.

Os pacientes com cirrose compensada podem responder à terapia, embora a probabilidade de obter uma resposta sustentada seja menor do que nos não cirróticos; além disso, foi constatada uma melhora da sobrevida após terapia antiviral bem-sucedida em pacientes cirróticos. De forma semelhante, embora vários estudos retrospectivos tenham sugerido que a terapia antiviral em cirróticos com hepatite C crônica, independentemente do resultado do tratamento em si, reduz a frequência de CHC, a presença de doença menos avançada nos cirróticos tratados, e não o próprio tratamento (i.e., viés de tempo ganho), pode ter sido responsável pela frequência reduzida de CHC observada nas coortes tratadas nesses relatos; os estudos prospectivos voltados para essa questão não conseguiram demonstrar qualquer benefício, a menos que seja obtida uma RVS. Os pacientes com cirrose descompensada não são candidatos à terapia antiviral com base na IFN, mas devem ser encaminhados para transplante de fígado. Alguns centros de transplante de fígado avaliaram a terapia antiviral em baixa dose progressivamente escalonada em uma tentativa de erradicar a viremia da hepatite C antes do transplante; entretanto, essa terapia demonstrou reduzir, mas não evitar, o risco de reinfecção pelo HCV após o transplante. Após o transplante de fígado para doença hepática terminal causada pela hepatite C, a hepatite C recorrente constitui a regra, e a velocidade de progressão da doença é mais acelerada do que nos pacientes imunocompetentes **(Cap. 368)**. A terapia atual com PEG IFN e ribavirina após transplante de fígado não é satisfatória na maioria dos pacientes, porém as tentativas de minimizar a imunossupressão são benéficas. A experiência inicial com inibidores da protease é encorajadora, mas a inibição de CYP3A4 pelos inibidores da protease pode levar a níveis marcadamente elevados dos imunossupressores inibidores da calcineurina (em especial tacrolimo), o que exige monitoramento intensivo e pode ser muito complicado. A vasculite cutânea e renal da crioglobulinemia mista essencial associada ao HCV **(Cap. 360)** pode responder à terapia antiviral, mas as respostas sustentadas são raras após a suspensão da terapia; assim, o tratamento prolongado e, talvez, por tempo indefinido (conforme relatado na terapia baseada em IFN) é recomendado nesse grupo (sem indicação atual para terapia prolongada com inibidor de protease). Relatos de casos sugerem que a terapia antiviral pode ser eficaz na porfiria cutânea tardia ou no líquen plano associado à hepatite C.

Nos pacientes que têm coinfecção por HCV/HIV, a hepatite C é mais progressiva e mais grave do que naqueles monoinfectados pelo HCV. Os pacientes que têm coinfecção por HCV/HIV respondem à terapia antiviral para hepatite C, porém não tão bem quanto os pacientes apenas com infecção por HCV. Quatro grandes ensaios nacionais e internacionais com terapia antiviral nos pacientes que têm coinfecção por HCV/HIV mostraram que o PEG IFN (tanto α2a quanto α2b) mais ribavirina (doses diárias que variam da posologia nivelada por baixo de 600 a 800 mg até aquela baseada no peso de 1.000 a 1.200 mg) foi superior aos esquemas com o IFN convencional; contudo, as taxas de RVS foram mais baixas do que nos pacientes monoinfectados pelo HCV, variando de 14 a 38% para os pacientes com genótipos 1 e 4, bem como de 44 a 73% para aqueles com genótipos 2 e 3. Nos três ensaios mais extensos, todos os pacientes, incluindo aqueles com os genótipos 2 e 3, foram tratados por um período pleno de 48 semanas. Além disso, a tolerabilidade da terapia foi mais baixa do que nos pacientes monoinfectados por HCV; a terapia foi interrompida por causa dos efeitos colaterais em 12 a 39% dos pacientes nesses ensaios clínicos. Com base em tais ensaios, o PEG IFN semanal mais ribavirina diária, em uma posologia de pelo menos 600 a 800 mg, até serem alcançadas as doses plenas baseadas no peso, em doses recomendadas para pacientes monoinfectados pelo HCV, quando toleradas, é recomendado por um período completo de 48 semanas, independentemente do genótipo. Uma recomendação alternativa para as doses de ribavirina foi elaborada pela European Consensus Conference e consistiu em 1.000 a 1.200 mg com base no peso corporal para os genótipos 1 e 4, porém de 800 mg para os genótipos 2 e 3. Um estudo comparativo direto da combinação de PEG IFN-ribavirina na coinfecção por HCV/HIV demonstrou eficácia estatisticamente indiferenciável dos dois tipos de PEG IFN, apesar de pequena vantagem para o PEG IFN-α2a: Para o PEG IFN-α2b e α2a, ocorreram RVSs em 28% *versus* 32%, respectivamente, dos pacientes com genótipos 1 e 4 e em 62% *versus* 71%, respectivamente, dos pacientes com genótipos 2 e 3.

Embora os dados sejam limitados e as recomendações ainda pendentes, os inibidores da protease podem ser usados para o genótipo 1; porém, devido ao potencial para interações medicamentosas entre inibidores da protease do HCV e fármacos antirretrovirais para o HIV (especialmente para inibidores da protease do HIV com reforço de ritonavir), os inibidores da protease do HCV devem ser usados com cautela em pacientes coinfectados por HCV/HIV. Se os inibidores da protease forem usados, recomenda-se um curso de 48 semanas completas sem a terapia guiada pela resposta: para o boceprevir, 4 semanas iniciais de PEG IFN-ribavirina, seguidas por 44 semanas de terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, boceprevir), e para o telaprevir, 12 semanas de terapia tripla (PEG IFN, ribavirina, telaprevir), seguidas por 36 semanas de terapia com PEG IFN-ribavirina. Em estudos preliminares de pacientes coinfectados por HIV/HCV, a terapia tripla baseada em telaprevir (independentemente de estarem recebendo terapia antirretroviral [sem fármacos antirretrovirais, efavirenz-tenofovir-entricitabina, ou atazanavir-tenofovir-entricitabina ou lamivudina com reforço de ritonavir]) resultou em RVS em 28 de 38 pacientes (74%), em comparação com 10 de 22 pacientes do grupo controle (45%) tratados com PEG IFN-ribavirina (60 pacientes no estudo); a terapia tripla baseada em boceprevir (todos estavam recebendo também a terapia antirretroviral) resultou em RVS em 40 de 64 pacientes (63%), em comparação com 10 de 34 pacientes do grupo controle (29%) tratados com PEG IFN-ribavirina (98 pacientes no estudo). Assim, para o padrão de cuidados anterior, PEG IFN mais ribavirina, embora a probabilidade de uma RVS seja menor para pacientes coinfectados por HIV/HCV em relação aos pacientes monoinfectados pelo HCV, para os regimes baseados em inibidor da protease, as taxas de RVS são comparáveis nos pacientes coinfectados por HIV/HCV e naqueles monoinfectados por HCV.

Nos pacientes infectados por HCV/HIV, a ribavirina pode potencializar a toxicidade da didanosina (p. ex. acidose láctica) e a lipoatrofia da estavudina, enquanto a zidovudina pode exacerbar a anemia hemolítica associada a ribavirina; por esse motivo, essas combinações de fármacos devem ser evitadas.

Os pacientes com história de uso de drogas injetáveis e alcoolismo podem ser tratados com sucesso para hepatite C crônica, de preferência em combinação com os programas especializados para tratamento das drogas e do álcool. Sabendo que a ribavirina é excretada pelos rins, os pacientes com doença renal em estágio terminal, incluindo os que estão sendo submetidos à diálise (que não depura a ribavirina) não são candidatos ideais à terapia com esse fármaco. Relatos raros sugerem que pode ser usada a ribavirina em doses reduzidas, porém a frequência de anemia é muito alta, sendo os dados acerca da eficácia limitados. Quando pacientes com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular <60 mL/min) são tratados, a dose de PEG IFN-α2a deve ser reduzida de 180 para 135 μg por semana, e a dose de PEG IFN-α2b deve ser reduzida de 1,5 para 1 μg/kg por semana; de forma semelhante, a dose diária de ribavirina nessa população deve ser reduzida para 200 a 800 mg (porém não usada ou usada cautelosamente em doses muito baixas) se houver necessidade de hemodiálise. Nem o esquema ideal nem a eficácia da terapia estão bem estabelecidos nessa população.

NOVOS ANTIVIRAIS[1]

Até o momento, as tentativas de desenvolver sucessores da ribavirina mais bem tolerados ou tipos de IFN-α melhores ou IFN de ação mais longa do que o PEG IFN não tiveram sucesso. A demonstração de que a responsividade à terapia antiviral é influenciada pela variação genética em *IL28B*, que codifica o IFN-λ (conforme assinalado antes), levanta a possibilidade de que o IFN-λ poderia ser um IFN efetivo ou até mesmo mais efetivo para o tratamento da hepatite C, e existem ensaios clínicos iniciais em andamento, mas as elevações nos níveis de aminotransferases nos pacientes tratados causaram preocupação e atrasaram o desenvolvimento. Além do telaprevir e do boceprevir, outros antivirais diretos direcionados a polimerase, protease ou NS5A (um componente fosfoproteico da membrana do complexo de replicação viral) do HCV estão sendo investigados, assim como agentes que podem ser direcionados a proteínas codificadas pelo hospedeiro. Entre os novos antivirais estão fármacos com melhor farmacocinética e perfil de resistência, menos complexidade do tratamento, atividade pangenotípica, menos efeitos colaterais e menos interações medicamentosas.* Tem aumentado a velocidade de aparecimento de estudos bem-sucedidos com regimes totalmente orais. As combinações totalmente orais de um inibidor da protease de segunda geração (asunaprevir) mais um inibidor de NS5A (daclatasvir); de um inibidor da polimerase uridina nucleosídeo (sofosbuvir)* mais ribavirina; de um inibidor da polimerase (sofosbuvir) mais um inibidor de NS5A (ledipasvir ou daclatasvir) e ribavirina; e de uma combinação de um inibidor da protease com reforço de ritonavir (ABT-450) mais um inibidor da polimerase não-nucleosídeo (ABT-333) mais um inibidor de NS5A (ABT-267) com ou sem ribavirina foram estudadas em ensaios clínicos. Várias dessas combinações alcançaram taxas de RVS acima de 90%, chegando até a 100%, para pacientes sem tratamento prévio ou com tratamento prévio (incluindo pacientes que não responderam aos inibidores da protease de primeira geração), em todos os genótipos de HCV e independentemente do genótipo *IL28B* do hospedeiro e com durações de tratamento de 12 a 24 semanas ou até menos (8 semanas). Potencialmente, em 2015, essas combinações de agentes antivirais diretos serão usadas com coquetéis de drogas, que poderão substituir totalmente os esquemas baseados no IFN.

Menos avançado está o desenvolvimento de inibidores das proteínas do hospedeiro, como inibidores orais não imunossupressores da ciclofilina A (que interage com a NS5A durante a replicação do HCV) e antagonistas de uso subcutâneo antisenso do micro-RNA-122 expresso no fígado (que promove a replicação do HCV). Considerando o progresso acelerado dos antivirais de ação direta totalmente orais, com tratamento de curta duração e de alta eficácia, essas abordagens alternativas podem não ser práticas nem competitivas.

HEPATITE AUTOIMUNE

DEFINIÇÃO

A hepatite autoimune é um distúrbio crônico caracterizado por necrose hepatocelular contínua e inflamação, habitualmente com fibrose, que pode progredir para cirrose e insuficiência hepática. Quando satisfaz os critérios de gravidade, esse tipo de hepatite crônica, se não tratado, pode apresentar mortalidade em 6 meses de até 40%. Com base nas estimativas contemporâneas da história natural da hepatite autoimune, a sobrevida em 10 anos é de 80 a 98% para os casos tratados e 67% para os pacientes não tratados. A proeminência de características extra-hepáticas da autoimunidade assim como das anormalidades soroimunológicas nesse distúrbio apontam para um processo autoimune em sua patogênese; tal conceito se reflete nos rótulos anteriores de *hepatite lupoide* e *de plasmócitos*. Entretanto, os autoanticorpos e outras características típicas da autoimunidade não ocorrem em todos os casos; entre as categorias mais amplas de hepatite crônica "idiopática" ou criptogenética, muitos (talvez a maioria) são talvez de origem autoimune. Os casos em que os vírus hepatotrópicos, desarranjos metabólicos/genéticos (incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica) e drogas hepatotóxicas foram excluídos representam um espectro de distúrbios hepáticos heterogêneos de causa desconhecida, sendo uma alta proporção deles constituída provavelmente por hepatite autoimune.

IMUNOPATOGÊNESE

A maior parte da evidência sugere que a lesão hepática progressiva nos pacientes com hepatite autoimune resulta de um ataque imunológico de mediação celular dirigido contra os hepatócitos. Muito provavelmente, a predisposição à autoimunidade é hereditária, enquanto a especificidade do fígado para essa lesão é desencadeada por fatores ambientais (p. ex., químicos, farmacológicos [p. ex., minociclina] ou virais). Por exemplo, já foram descritos pacientes nos quais casos aparentemente autolimitados de hepatites A, B ou C ainda evoluíram para uma hepatite autoimune presumivelmente por causa da suscetibilidade ou predisposição genética. A evidência a favor de uma patogênese autoimune nesse tipo de hepatite consiste no seguinte: (1) no fígado, as lesões histopatológicas são constituídas predominantemente por células T citotóxicas e plasmócitos; (2) autoanticorpos circulantes (nucleares, do músculo liso, tireóideos, etc.; ver adiante), fator reumatoide e hiperglobulinemia são comuns; (3) outros distúrbios autoimunes – como tireoidite, artrite reumatoide, anemia hemolítica autoimune, retocolite ulcerativa, glomerulonefrite membranoproliferativa, diabetes melito juvenil, doença celíaca e síndrome de Sjögren – ocorrem com maior frequência nos pacientes e seus parentes que sofrem de hepatite autoimune; (4) os haplótipos de histocompatibilidade associados a doenças autoimunes, como HLA-B1,-B8,-DR3 e-DR4 assim como os alelos *DRB1*0301* e *DRB1*0401* de haplótipos mais extensos, são comuns nos pacientes com hepatite autoimune; e (5) esse tipo de hepatite crônica responde à terapia com glicocorticoides/imunossupressivos, eficaz em ampla variedade de distúrbios autoimunes.

Os mecanismos imunes celulares parecem importantes na patogênese da hepatite autoimune. Estudos *in vitro* sugerem que, nos pacientes com esse distúrbio, os linfócitos T CD4+ são capazes de se tornar sensibilizados para as proteínas das membranas dos hepatócitos e de destruir as células hepáticas. O mimetismo molecular por antígenos de reação cruzada contendo epítopos semelhantes a antígenos hepáticos é postulado como ativador dessas células T, as quais infiltram e resultam em lesão no fígado. As anormalidades do controle imunorregulador sobre os linfócitos citotóxicos (influências reguladoras deterioradas das células T CD4+ CD25+) também podem desempenhar algum papel. Estudos de predisposição genética para a hepatite autoimune demonstram que determinados haplótipos estão associados com o distúrbio, conforme citado antes, da mesma forma que polimorfismos em antígenos de linfócitos T citotóxicos (*CTLA-4*) e fator de necrose tumoral α (*TNFA*2*). Os fatores desencadeantes precisos, as influências genéticas bem como os mecanismos citotóxicos e imunorreguladores envolvidos nesse tipo de lesão hepática continuam sendo incompletamente definidos.

Indícios curiosos acerca da patogênese da hepatite autoimune são proporcionados pela observação de que os autoanticorpos circulantes mostram-se prevalentes nos pacientes com tal distúrbio. Entre os autoanticorpos descritos nesses pacientes, estão os anticorpos dirigidos contra os núcleos [os denominados fatores antinucleares (FAN), principalmente em um padrão homogêneo] e o músculo liso (denominados anticorpos antimúsculo liso, dirigidos contra a actina, a vimentina e a esqueletina), anticorpos contra a F-actina, anticorpos contra microssomo fígado-rim (anti-LKM, ver adiante), anticorpos contra o "antígeno hepático solúvel" (dirigidos contra uma proteína supressora do RNA de transferência para a uracila-guanina-adenina), anticorpos contra a α-actinina e anticorpos contra o receptor da assialoglicoproteína fígado-específico (ou "lectina hepática") e outras proteínas das membranas dos hepatócitos. Apesar de alguns deles representarem marcadores diagnósticos úteis, sua participação na patogênese da hepatite autoimune ainda não foi estabelecida.

Foi mostrado que mecanismos imunes humorais desempenham algum papel nas manifestações extra-hepáticas das hepatites autoimune e idiopática. Artralgia, artrite, vasculite cutânea e glomerulonefrite que ocorrem em pacientes com hepatite autoimune parecem ser mediadas pela deposição de imunocomplexos circulantes nos vasos dos tecidos afetados, seguida pela ativação do complemento e inflamação de lesão tecidual. Os complexos antígeno-anticorpos virais específicos podem ser identificados na hepatite viral aguda e crônica, porém a natureza dos imunocomplexos na hepatite autoimune ainda não foi definida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Muitas das *características clínicas* da hepatite autoimune são semelhantes às descritas para a hepatite viral crônica. O início da doença pode ser insidioso ou brusco; a doença pode manifestar-se inicialmente como e ser confundida com a hepatite viral aguda; uma história de episódios recorrentes do que foi rotulado como *hepatite aguda* não é incomum. Em cerca de 25% dos pacientes, o diagnóstico é feito na ausência de sintomas, com base em testes de função hepática anormais. Um subgrupo de pacientes com hepatite autoimune apresenta características distintas. Tais pacientes são predominantemente mulheres jovens ou de meia-idade com acentuada hiperglobulinemia e altos títulos circulantes de FAN. Este é o grupo com preparados positivos para lúpus eritematoso (LE) (rotulado inicialmente de hepatite "*lupoide*") no qual são comuns outras características autoimunes. Fadiga, mal-estar, anorexia, amenorreia, acne, artralgia e icterícia são comuns. Por vezes, artrite, erupções maculopapulares (como a vasculite cutânea), eritema nodoso, colite, pleurite, pericardite, anemia, azotemia e síndrome "sicca" (ceratoconjuntivite, xerostomia) podem ocorrer. Em alguns pacientes, as complicações da cirrose, como ascite e edema (associados a hipertensão portal e hipoalbuminemia), encefalopatia, hiperesplenismo, coagulopatia ou sangramento varicoso podem ser responsáveis pela busca de atenção médica inicial por parte do paciente.

A evolução da hepatite autoimune pode ser variável. Em pacientes com doença leve ou lesões histológicas limitadas (p. ex., necrose em saca-bocados sem alterações confluentes), a progressão para cirrose é limitada, mas, mesmo nesse subgrupo, o monitoramento clínico é importante para identificar a progressão; até metade dos pacientes não tratados podem progredir para cirrose ao longo de 15 anos. Na América do Norte, a cirrose na apresentação clínica inicial é mais comum em afro-americanos do que em brancos. Naqueles com hepatite autoimune sintomática grave (níveis de aminotransferases mais de 10 vezes o valor normal, acentuada hiperglobulinemia, lesões histológicas "agressivas" – necrose confluente ou colapso multinodular e cirrose), a mortalidade em 6 meses sem terapia pode ser de até 40%. Essa doença tão grave engloba apenas 20% dos casos; a história natural de doença mais leve é variável, caracterizada muitas vezes por remissões espontâneas e exacerbações. Os sinais prognósticos particularmente ruins consistem na presença histológica de colapso multilobular por ocasião da apresentação inicial e nenhuma melhora nos níveis das bilirrubinas após duas semanas de terapia. A morte pode resultar da insuficiência hepática, do coma hepático ou de outras complicações da cirrose (p. ex., hemorragia por varizes) e de infecção intercorrente. Em pacientes com cirrose estabelecida, o CHC pode ser uma complicação tardia **(Cap. 111)**, mas ocorre com menor frequência do que na cirrose associada com hepatite viral.

As *características laboratoriais* da hepatite autoimune são semelhantes às observadas na hepatite viral crônica. As provas bioquímicas de função hepática são invariavelmente anormais, porém podem não se correlacionar com a gravidade clínica ou as características histológicas em determinados casos. Muitos pacientes com hepatite autoimune possuem níveis séricos normais de bilirrubina, fosfatase alcalina e globulina com elevações apenas mínimas das aminotransferases. Os níveis séricos de

AST e ALT mostram-se aumentados e flutuam na faixa de 100 a 1.000 unidades. Nos casos graves, o nível sérico das bilirrubinas está moderadamente elevado [51 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/dL)]. A hipoalbuminemia ocorre nos pacientes com doença muito ativa ou avançada. Os níveis séricos da fosfatase alcalina podem se encontrar moderadamente elevados ou próximos dos valores normais. Em uma pequena proporção de pacientes, ocorrem elevações acentuadas na atividade da fosfatase alcalina; nesses pacientes, as características clínicas e laboratoriais se confundem com as da cirrose biliar primária **(Cap. 365)**. O tempo de protrombina costuma se mostrar prolongado, particularmente nas fases subsequentes da doença ou durante as fases ativas.

A hipergamaglobulinemia (>2,5 g/dL) é comum na hepatite autoimune, assim como o fator reumatoide. Conforme citado antes, os anticorpos circulantes também são prevalentes, mais caracteristicamente FAN em padrão homogêneo. Os anticorpos para o músculo liso são menos específicos, sendo tão frequentes quanto na hepatite viral crônica. Por causa dos altos níveis de globulinas presentes na circulação de alguns pacientes com hepatite autoimune, por vezes as globulinas podem acoplar-se inespecificamente nos imunoensaios com fixação da fase sólida para os anticorpos virais. Isso foi reconhecido mais comumente nos testes para os anticorpos dirigidos contra o vírus da hepatite C, como assinalado antes. De fato, os estudos dos autoanticorpos na hepatite autoimune resultaram no reconhecimento de novas categorias de hepatite autoimune. A *hepatite autoimune tipo I* é a síndrome clássica prevalente na América do Norte e na Europa e que ocorre em mulheres jovens, associada a hiperglobulinemia acentuada, características lupoides, FAN circulantes e HLA-DR3 ou HLA-DR4 (em particular *B8-DRB1*03*). Igualmente associados à hepatite autoimune tipo 1 são os autoanticorpos contra a actina assim como os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) atípicos.

A *hepatite autoimune tipo II*, observada com frequência em crianças, mais comum nas populações mediterrâneas e ligada aos haplótipos HLA-DRB1 e HLA-DQB1, não está associada ao FAN, mas ao anti-LKM. Na verdade, o anti-LKM representa um grupo heterogêneo de anticorpos. Na hepatite autoimune tipo II, o anticorpo é anti-LKM1, dirigido contra o citocromo P450 2D6. Esse é o mesmo anti-LKM visto em alguns pacientes com hepatite C crônica. O anti-LKM2 é observado na hepatite medicamentosa, e o anti-LKM3 (dirigido contra uridina difosfatase glicuroniltransferases), nos pacientes com hepatite D crônica. Outro autoanticorpo observado na hepatite autoimune tipo II é dirigido pela formiminotransferase ciclodesaminase do citosol hepático (anticitosol hepático 1). Mais controversa é a existência ou não de uma terceira categoria de hepatite autoimune, a *hepatite autoimune tipo III*. Esses pacientes carecem de FAN e anti-LKM1, mas possuem anticorpos circulantes contra o antígeno hepático solúvel. A maioria desses pacientes é constituída por mulheres e exibe características clínicas semelhantes (porém mais graves) às dos pacientes com hepatite autoimune tipo I. A hepatite autoimune tipo III não parece representar uma categoria distinta, mas parece, em lugar disso, fazer parte do espectro da hepatite autoimune tipo I; essa subcategoria não foi adotada por um consenso de especialistas internacionais.

As anormalidades evidenciadas na biópsia hepática são semelhantes às descritas para a hepatite viral crônica. Existe um infiltrado de células mononucleares invadindo os tratos portais e estendendo-se além da placa de hepatócitos periportais, bem como penetrando o parênquima (que recebe a designação de *hepatite da interface* ou *necrose em saca-bocado*), que, na hepatite autoimune, pode incluir a presença de plasmócitos. A atividade necroinflamatória caracteriza o parênquima lobular, e a evidência de regeneração hepatocelular se reflete pela formação de "rosetas", ocorrência de placas espessadas de células hepáticas e "pseudolóbulos" regenerativos. Fibrose septal, fibrose confluente e cirrose são frequentes. Em pacientes com hepatite autoimune inicial que se apresenta como uma doença do tipo hepatite aguda, foi relatada necrose lobular e centrolobular (em oposição à periportal, mais comum). A lesão dos ductos biliares e os granulomas são incomuns; contudo, um subgrupo de pacientes com hepatite autoimune exibe características histológicas, bioquímicas e sorológicas que se confundem com as da cirrose biliar primária **(Cap. 365)**.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Um grupo internacional sugeriu um conjunto de critérios para estabelecer um diagnóstico de hepatite autoimune. A exclusão das doenças hepáticas causadas por distúrbios genéticos, hepatite viral, hepatotoxicidade medicamentosa e álcool está relacionada com critérios diagnósticos inclusivos como hiperglobulinemia, autoanticorpos e aspectos histológicos característicos. O grupo internacional sugeriu também um sistema abrangente de escores diagnósticos que, sendo necessário apenas raramente para os casos típicos, poderá ser útil quando não estiverem presentes os elementos típicos. Os fatores que falam a favor do diagnóstico consistem em sexo feminino; elevação predominante das aminotransferases; presença e nível de elevação das globulinas; presença dos autoanticorpos nucleares, do músculo liso, LKM1 e outros; outras doenças autoimunes concomitantes; aspectos histológicos característicos (hepatite de interface, plasmócitos, rosetas); marcadores de HLA-DR3 ou DR4; resposta ao tratamento (ver adiante). Um sistema de escore mais simplificado e específico se baseia em quatro variáveis: autoanticorpos, nível sérico de IgG, características histológicas típicas ou compatíveis e ausência de marcadores de hepatite viral. Falam contra esse diagnóstico uma elevação predominante da fosfatase alcalina, anticorpos mitocondriais, marcadores de hepatite viral, história de drogas hepatotóxicas ou de uso excessivo de álcool, evidência histológica de lesão dos ductos biliares ou elementos histológicos atípicos, como infiltração gordurosa, sobrecarga de ferro e inclusões virais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em suas primeiras fases durante a evolução da hepatite crônica, a hepatite autoimune pode-se assemelhar à *hepatite viral aguda* típica **(Cap. 360)**. Sem avaliação histológica, a hepatite crônica grave não pode ser prontamente diferenciada da hepatite crônica leve com base em critérios clínicos ou bioquímicos. Na adolescência, a *doença de Wilson* **(Caps. 365 e 429)** pode apresentar-se com características de hepatite crônica muito antes das manifestações neurológicas se tornarem aparentes e antes da formação dos anéis de Kayser-Fleischer (deposição de cobre na membrana de Descemet na periferia da córnea). Nesse grupo etário, as determinações da ceruloplasmina sérica e do cobre sérico e urinário mais a mensuração dos níveis hepáticos de cobre permitem estabelecer o correto diagnóstico. *A cirrose pós-necrótica* ou *criptogenética* e a *cirrose biliar primária* **(Cap. 365)** compartilham características clínicas com a hepatite autoimune, e a hepatite alcoólica **(Cap. 363)** e a esteato-hepatite não alcoólica **(Cap. 367e)** podem apresentar-se com muitas características comuns da hepatite autoimune; a anamnese e as avaliações bioquímica, sorológica e histológica costumam ser suficientes para permitir que essas entidades sejam diferenciadas da hepatite autoimune. Evidentemente, a distinção entre hepatite viral autoimune e crônica nem sempre é tão simples, sobretudo quando surgem anticorpos virais nos pacientes com doença autoimune ou quando surgem autoanticorpos nos pacientes com doença viral. Além disso, a presença de elementos extra-hepáticos, como artrite, vasculite cutânea ou pleurite – para não mencionar a presença de autoanticorpos circulantes –, pode gerar confusão com os *distúrbios reumatológicos* tipo artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. A existência de elementos clínicos e bioquímicos de hepatopatia necroinflamatória progressiva permite distinguir a hepatite crônica desses outros distúrbios, que não estão associados a uma doença hepática grave. Raramente, a obstrução do fluxo venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari) pode apresentar-se com características sugestivas de hepatite autoimune, mas hepatomegalia dolorosa, ascite e exames de imagem vasculares fornecem pistas para diferenciar o diagnóstico. Outras considerações diagnósticas incluiriam doença celíaca e hepatopatia isquêmica, as quais seriam prontamente diferenciáveis pelas características clínicas laboratoriais em relação à hepatite autoimune.

Por fim, algumas vezes, os achados da hepatite autoimune se sobrepõem aos achados de distúrbios biliares autoimunes, como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária (Caps. 365 e 369), ou, ainda mais raramente, colangite autoimune com anticorpo mitocondrial negativo. É difícil categorizar essas síndromes de sobreposição, e, com frequência, a resposta à terapia pode ser o fator diferencial que permite estabelecer o diagnóstico.

TRATAMENTO HEPATITE AUTOIMUNE

A base do tratamento na hepatite autoimune é a terapia com glicocorticoides. Vários ensaios clínicos controlados documentaram que essa terapia resulta em melhora sintomática, clínica, bioquímica e histológica, assim como em prolongamento da sobrevida. Pode ser esperada uma resposta terapêutica em até 80% dos pacientes. Infelizmente, não foi demonstrado em ensaios clínicos que a terapia evite a progressão para cirrose; porém, foram relatados casos de reversão da fibrose e da cirrose em pacientes que respondem ao tratamento, e respostas rápidas ao tratamento dentro de 1 ano se traduzem em redução na progressão para cirrose. Apesar de alguns autores defenderem o uso da prednisolona (o metabólito hepático da prednisona), a prednisona é tão eficaz quanto ela, sendo preferida pela maioria das autoridades. A terapia pode ser iniciada com 20 mg/dia, porém um esquema popular nos EUA consiste em uma dose de ataque de 60 mg/dia. Essa dose mais alta deve ser reduzida sucessivamente ao longo de um período de 1 mês até um nível de manutenção de 20 mg/dia. Uma abordagem alternativa, porém igualmente eficaz, consiste em começar com metade da dose de prednisona (30 mg/dia) junto com azatioprina (50 mg/dia). Mantendo a azatioprina em 50 mg/dia, a dose de prednisona deve ser reduzida ao longo de um período de 1 mês até um nível de manutenção de 10 mg/dia. A vantagem da abordagem combinada é uma redução de 66% para menos de 20% ao longo de uma sequência de terapia de 18 meses, nas complicações sérias e ameaçadoras da terapia esteroide (p. ex., características cushingoides, hipertensão, diabetes, osteoporose). As análises genéticas para variantes alélicas da tiopurina S-metiltransferase não se correlacionam com citopenias associadas com a azatioprina ou com a eficácia, não sendo rotineiramente avaliadas em pacientes com hepatite autoimune. Nos esquemas combinados, a 6-mercaptopurina pode substituir o promedicamento azatioprina, porém isso raras vezes é necessário. Entretanto, apenas a azatioprina não consegue induzir uma remissão, o mesmo ocorrendo com a terapia glicocorticoide em dias alternados. A experiência limitada com a budesonida em pacientes não cirróticos sugere que esse fármaco poupador de efeitos colaterais esteroides pode ser efetivo. Foi mostrado que a terapia é eficaz para a hepatite autoimune grave (AST ≥10 vezes o limite superior de normalidade ou ≥ 5vezes o limite superior de normalidade juntamente com globulina sérica maior ou igual a duas vezes o valor normal; necrose confluente ou necrose multilobular evidenciada na biópsia hepática; presença de sintomas), porém a terapia não é indicada para as formas leves de hepatite crônica, e sua eficácia na hepatite autoimune leve ou assintomática ainda não foi estabelecida.

Uma melhora de fadiga, anorexia, mal-estar e icterícia tende a ocorrer em alguns dias a várias semanas; a melhora bioquímica ocorre ao longo de várias semanas a meses, com uma queda nos níveis séricos da bilirrubina e globulina, bem como aumento na albumina sérica. Os níveis séricos das aminotransferases costumam cair prontamente, porém as melhoras observadas na AST e na ALT isoladamente não parecem constituir marcadores confiáveis de recuperação em determinados pacientes; a melhora histológica, caracterizada por uma redução na infiltração de mononucleares e na necrose hepatocelular, pode levar 6 a 24 meses. Contudo, se forem interpretados com cautela, os níveis das aminotransferases são indicadores extremamente valiosos da atividade relativa da doença, e muitos autores não defendem a realização de biópsias hepáticas seriadas com o intuito de determinar o sucesso terapêutico ou orientar a tomada de decisões destinadas a alterar ou interromper a terapia. A rapidez da resposta é mais comum em pacientes idosos (≥69 anos) e naqueles com HLA *DBR1*04*; embora os pacientes que respondem rapidamente possam progredir de forma mais lenta para cirrose e transplante de fígado, eles não têm menos tendência do que aqueles que respondem mais lentamente a sofrer recidiva após a terapia. A terapia deve ser continuada durante pelo menos 12 a 18 meses. Após a redução progressiva da posologia e interrupção da terapia, a probabilidade de recaída é de pelo menos 50% mesmo quando a histologia pós-tratamento melhorou a ponto de evidenciar uma hepatite crônica leve, razão pela qual a maioria dos pacientes necessita de terapia indefinidamente com doses de manutenção. Ao continuar apenas com azatioprina (2 mg/kg do peso corporal ao dia) após a interrupção da terapia com prednisona, consegue-se reduzir a frequência das recaídas. Também foi demonstrado que a manutenção por longo prazo com prednisona em baixas doses (≤10 mg ao dia) mantém a hepatite autoimune sob controle, porém a manutenção com azatioprina é mais efetiva na manutenção da remissão.

Nos casos clinicamente refratários, deve-se tentar intensificar o tratamento pela monoterapia com altas doses de glicocorticoides (60 mg/dia) ou uma combinação de glicocorticoides (30 mg/dia), mais altas doses de azatioprina (150 mg/dia). Após 1 mês, as doses de prednisona podem ser reduzidas em 10 mg a cada mês, podendo as doses de azatioprina ser reduzidas em 50 mg a cada mês até serem alcançadas as doses de manutenção convencionais definitivas. Os pacientes refratários a esse esquema podem ser tratados com ciclosporina, tacrolimo ou micofenolato de mofetila; contudo, até agora apenas relatos de casos limitados apoiam essas abordagens. Se a terapia clínica falhar ou quando a hepatite crônica progride para cirrose e está associada com complicações que ameaçam a vida por descompensação hepática, o transplante hepático é o único recurso (**Cap. 368**); a falha na melhora da bilirrubina após duas semanas de terapia deve levar à consideração precoce do paciente para o transplante hepático. A recidiva da hepatite autoimune no fígado novo raramente ocorre na maioria das experiências, mas em até 35 a 40% dos casos em outras séries.

Como todos os pacientes com hepatopatia crônica, os pacientes com hepatite autoimune devem ser vacinados contra hepatite A e B, idealmente antes de iniciar a terapia imunossupressora, se isso for possível.

AGRADECIMENTOS

Kurt J. Isselbacher, MD, contribuiu para este capítulo nas edições anteriores do Harrison.

---

[1] Na época da finalização deste capítulo, dois outros fármacos antivirais, um inibidor da protease de segunda geração (simeprevir) e um inibidor da polimerase análogo de nucleosídeos (sofosbuvir) foram aprovados para o tratamento da hepatite C. O simeprevir, o qual é efetivo para o genótipo 1, deve ser administrado, como os inibidores da protease de primeira geração, por 12 semanas com PEG IFN e ribavirina, seguidas por mais 12 semanas de PEG IFN e ribavirina (sem terapia guiada pela resposta). O sofosbuvir, o mais conveniente e mais amplamente aplicável dos dois novos fármacos, deve ser administrado com PEG IFN e ribavirina, mas por apenas 12 semanas em pacientes com genótipos 1, 4-6; para pacientes com genótipos 2 e 3, não há necessidade de PEG IFN. Sofosbuvir mais ribavirina são administrados por 12 semanas no genótipo 2 e por 24 semanas no genótipo 3. A terapia antiviral está evoluindo muito rapidamente; no final de 2014, as combinações totalmente orais e sem interferon (p. ex., sofosbuvir mais o inibidor de NS5a ledipasvir) passaram a suplantar os regimes terapêuticos anteriores. Para recomendações terapêuticas atualizadas, consulte www.hcvguidelines.org.

363

Doença hepática alcoólica

Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

O consumo crônico e excessivo de álcool constitui uma das principais causas de doença hepática. A patologia da doença hepática alcoólica consiste em três lesões principais, raramente existindo lesão em uma forma única: (1) esteatose hepática, (2) hepatite alcoólica e (3) cirrose. A esteatose hepática está presente em >90% dos etilistas crônicos e compulsivos. Um percentual muito menor de etilistas pesados progride para hepatite alcoólica, considerada um precursor da cirrose. O diagnóstico de hepatopatia alcoólica grave é desanimador; a mortalidade dos pacientes com hepatite alcoólica concomitante com cirrose aproxima-se de 60% após 4 anos. Apesar de o álcool ser considerado uma hepatotoxina direta, apenas entre 10 e 20% dos etilistas desenvolvem hepatite alcoólica. A explicação para esse aparente paradoxo é obscura, mas envolve a complexa interação de fatores facilitadores, como padrões de ingestão, dieta, obesidade e sexo. Não há ferramentas diagnósticas que possam predizer a suscetibilidade individual para doença hepática alcoólica.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

O álcool é o terceiro maior fator de risco para carga de doença no mundo. O uso prejudicial de álcool resulta em 2,5 milhões de mortes todos os anos. A maior parte da mortalidade atribuída ao álcool é secundária à cirrose. A mortalidade por cirrose está diminuindo na maioria dos países ocidentais, paralelamente com uma redução no consumo de álcool, com exceção do Reino Unido, Rússia, Romênia e Hungria. Essas elevações na cirrose e suas complicações estão intimamente relacionadas com o aumento do volume de álcool consumido *per capita* e não dependem de gênero.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A quantidade e a duração da ingestão de álcool são os fatores de risco mais importantes envolvidos no surgimento da hepatopatia alcoólica **(Quadro 363.1)**. Os papéis do(s) tipo(s) de bebida, isto é, vinho, cerveja ou bebidas com concentrações alcoólicas muito mais altas, assim como o padrão de consumo (ingestão diária *versus* ingestão compulsiva) são menos claros. A progressão para além do estágio de esteatose hepática parece exigir a presença de fatores de risco adicionais que ainda não estão totalmente definidos. Embora existam predisposições genéticas para o alcoolismo **(Cap. 467)**, o gênero é um forte determinante para a doença hepática alcoólica. As mulheres são mais suscetíveis à lesão hepática alcoólica quando comparadas aos homens. Elas desenvolvem uma hepatopatia em fase avançada com ingestão alcoólica substancialmente menor. Em geral, o tempo que deve transcorrer para o desenvolvimento da doença hepática está diretamente relacionado com a quantidade de álcool consumida. Para estimar o consumo de álcool, é útil saber que uma cerveja, 113 mL de vinho ou 28 mL de uma bebida com teor alcoólico de 80% contêm cerca de 12 g de álcool. O limiar para desenvolver hepatopatia alcoólica é maior nos homens, enquanto as mulheres correm maior risco de vir a desenvolver graus semelhantes de lesão hepática ao consumirem significativamente menos. As diferenças que dependem do sexo resultam de efeitos pouco compreendidos do estrogênio, proporção de gordura corporal e metabolismo gástrico do álcool. A obesidade, uma dieta rica em gorduras e o efeito protetor do café foram postulados como importantes no desenvolvimento do processo patogênico.

QUADRO 363.1 **FATORES DE RISCO PARA HEPATOPATIA ALCOÓLICA**

Fator de risco	Comentário
Quantidade	Em homens, 40-80 g/dia de etanol produzem esteatose hepática; 160 g/dia durante 10-20 anos causam hepatite ou cirrose hepática. Apenas 15% dos etilistas desenvolvem hepatopatia alcoólica.
Sexo	As mulheres exibem maior suscetibilidade à hepatopatia alcoólica para quantidades >20 g/dia; provavelmente, duas doses por dia são seguras.
Hepatite C	A infecção pelo HCV concomitante à hepatopatia alcoólica está associada à idade mais jovem em termos de gravidade, histologia mais avançada e sobrevida reduzida.
Genética	A proteína 3 contendo o domínio da fosfolipase tipo patatina (PNPLA3) tem sido associada com cirrose alcoólica.
Esteatose hepática	A lesão hepática não necessita de desnutrição, mas a obesidade e a esteatose hepática não alcoólica são fatores de risco. Os pacientes devem receber uma atenção vigorosa ao suporte nutricional.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) **(Cap. 362)** é uma importante comorbidade na progressão da hepatopatia alcoólica para a cirrose nos etilistas crônicos e excessivos. Mesmo uma ingestão moderada de álcool de 20 a 50 g/dia eleva o risco de cirrose e câncer hepatocelular nos indivíduos HCV-infectados. Os pacientes tanto com lesão hepática alcoólica quanto com infecção pelo HCV desenvolvem uma doença hepática descompensada em uma idade mais jovem e têm uma sobrevida global mais precária. Os depósitos de ferro aumentados no fígado e, raramente, a porfiria cutânea tardia podem ocorrer como consequências dos processos lesivos superpostos secundários ao abuso de álcool e à infecção pelo HCV. Além disso, uma ingestão de álcool >50 g/dia pelos pacientes infectados com HCV reduz a eficácia da terapia antiviral baseada no interferon.

A patogênese da lesão hepática alcoólica não está clara. O conceito atual é de que o álcool age como hepatotoxina direta e de que a desnutrição não é um fator importante. A ingestão de álcool inicia uma cascata inflamatória por sua metabolização em acetaldeído, resultando em uma variedade de respostas metabólicas. A esteatose causada por lipogênese, síntese de ácidos graxos e redução da oxidação de ácidos graxos parece secundária em relação aos efeitos sobre o fator de transcrição regulador do esterol e o receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo α (PPAR-α). A endotoxina derivada do intestino começa um processo patogênico por meio do receptor tipo toll 4 e do fator de necrose tumoral α (TNF-α), facilitando a apoptose de hepatócitos e a necrose. A lesão celular e a liberação de endotoxina iniciadas pelo etanol e seus metabólitos também ativam vias de imunidade inata e adaptativa liberando citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF-α), quimiocinas e proliferação de células T e B. A produção de adutos tóxicos de proteína-aldeído, a geração de equivalentes redutores e o estresse oxidativo também contribuem para a lesão hepática. A lesão dos hepatócitos e o defeito na regeneração após a ingestão alcoólica crônica estão associados com ativação de células estreladas e produção de colágeno, os quais são eventos fundamentais na fibrogênese. A fibrose resultante do uso continuado de álcool determina o desarranjo da arquitetura hepática e a fisiopatologia associada.

PATOLOGIA

O fígado possui um repertório limitado em resposta a lesão. A esteatose hepática é a resposta histológica inicial e mais comum aos estímulos hepatotóxicos, incluindo a ingestão excessiva de álcool. O acúmulo de gordura dentro dos hepatócitos perivenulares coincide com a localização da desidrogenase alcoólica, a principal enzima responsável pelo metabolismo do álcool. A ingestão contínua de álcool resulta em acúmulo de gordura ao longo de todo o lóbulo hepático. Não obstante a extensa degeneração gordurosa e distorção dos hepatócitos com gordura macrovesicular, a interrupção da bebida resulta em normalização da arquitetura hepática e do conteúdo de gordura. A esteatose alcoólica tem sido tradicionalmente considerada como totalmente benigna, mas, da mesma forma que o espectro da esteatose não alcoólica **(Cap. 367e)**, o aparecimento de esteato-hepatite e determinadas características patológicas, como mitocôndrias gigantes, fibrose perivenular e gordura macrovesicular, pode estar associado com lesão hepática progressiva.

A transição entre a esteatose hepática e o surgimento de hepatite alcoólica é obscura. O elemento mais característico da hepatite alcoólica é uma lesão dos hepatócitos que se caracteriza por degeneração em balão, necrose salpicada (irregular), infiltrado de polimorfonucleares e fibrose dos espaços perivenular e perissinusoidal de Disse. Os corpúsculos de Mallory-Denk estão presentes com frequência nos casos mais exuberantes, porém não são específicos nem necessários para que se possa estabelecer um diagnóstico. Admite-se que a hepatite alcoólica seja um precursor para o desenvolvimento da cirrose. Entretanto, à semelhança da esteatose hepática, é potencialmente reversível com a cessação do consumo de álcool. A cirrose está presente em até 50% dos pacientes com hepatite alcoólica comprovada por biópsia, e sua regressão é duvidosa mesmo após a abstenção.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As manifestações clínicas da esteatose hepática alcoólica são sutis e acabam sendo identificadas caracteristicamente como uma consequência de consulta do paciente para um assunto aparentemente sem qualquer conexão. Uma hepatomegalia até então não suspeitada costuma ser o único achado clínico. Às vezes, os pacientes com esteatose hepática se apresentam com desconforto no quadrante superior direito, náuseas e, raramente, icterícia. É difícil diferenciar a esteatose hepática alcoólica da variedade não alcoólica, a não ser quando se apura uma história relacionada com a bebida. Em todos os casos em que ocorre hepatopatia, deve ser obtida uma história abrangente e específica relacionada com o uso de bebidas alcoólicas. Perguntas padronizadas e já validadas identificam com exatidão os problemas relacionados com o álcool **(Cap. 467)**. A hepatite alcoólica está associada a uma extensa gama de características clínicas. A febre, os nevos aracniformes, a icterícia e a dor abdominal que simula um abdome agudo representam um final extremo do espectro, enquanto muitos pacientes se apresentam inteiramente assintomáticos. Podem ocorrer hipertensão portal, ascite ou sangramento varicoso na ausência de cirrose. O reconhecimento das características clínicas da hepatite alcoólica é essencial para que possa ser iniciada uma estratégia diagnóstica e terapêutica efetiva e apropriada. É importante reconhecer que os pacientes com cirrose alcoólica exibem com frequência características clínicas idênticas às de outras causas de cirrose.

ACHADOS LABORATORIAIS

Os pacientes com hepatopatia alcoólica são identificados com frequência por meio dos testes de rastreamento de rotina. As anormalidades laboratoriais típicas observadas na esteatose hepática são inespecíficas e consistem em elevações moderadas de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamiltranspeptidase (GGTP), em geral acompanhadas por hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia. Na hepatite alcoólica, e em contraste com outras causas de esteatose, AST e ALT costumam estar duas a sete vezes acima do valor normal. Elas raramente estão >400 UI, e a relação AST/ALT é >1 **(Quadro 363.2)**. A hiperbilirrubinemia está acompanhada por aumentos moderados no nível da fosfatase alcalina. Um distúrbio na função de síntese dos hepatócitos indica doença mais grave. Hipoalbuminemia e coagulopatia são comuns na lesão hepática avançada. A ultrassonografia (US) é útil para a identificação da infiltração gordurosa do fígado e para determinar suas dimensões. A demonstração pela US de reversão do fluxo da veia portal, ascite e colaterais venosas intra-abdominais indica lesão hepática grave com menos potencial para a reversão completa.

QUADRO 363.2 **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ESTEATOSE HEPÁTICA ALCOÓLICA E DA HEPATITE ALCOÓLICA**

Teste	Comentário
AST	Aumentada 2-7x, <400 UI/L, maior que a ALT
ALT	Aumentada 2-7x, <400 UI/L
AST/ALT	Em geral >1
GGTP	Não é específica do álcool, facilmente indutível, elevada em todas as formas de esteatose hepática
Bilirrubina	Pode estar extremamente aumentada na hepatite alcoólica apesar da elevação moderada da fosfatase alcalina

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGTP, gama-glutamiltranspeptidase.

PROGNÓSTICO

Os pacientes gravemente enfermos com hepatite alcoólica apresentam taxas de mortalidade a curto prazo (30 dias) >50%. A hepatite alcoólica grave é prenunciada por coagulopatia (tempo de protrombina aumentado >5 s), anemia, concentrações séricas de albumina <25 g/L (2,5 mg/dL), níveis séricos de bilirrubina >137 μmol/L (8 mg/dL), insuficiência renal e ascite. Uma função discriminante, calculada como 4,6 × [prolongamento do tempo de protrombina acima do controle (segundos)] + bilirrubina sérica (mg/dL), pode identificar os pacientes com prognóstico sombrio (função discriminante >32). Um escore do Modelo para Doença Hepática Terminal (Model for End-Stage Liver Disease – MELD) **(Cap. 368)** ≥21 também está associado com mortalidade significativa na hepatite alcoólica. A presença de ascite, hemorragia por varizes, encefalopatia profunda ou síndrome hepatorrenal prediz um prognóstico reservado. O estágio patológico da lesão pode ajudar a prever o prognóstico. A biópsia hepática deve ser realizada sempre que possível para estabelecer o diagnóstico e guiar as decisões terapêuticas.

TRATAMENTO DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

A abstinência completa do álcool constitui a base do tratamento da hepatopatia alcoólica. Maior sobrevida e um potencial para a reversão da lesão histológica independente da manifestação clínica inicial estão associados à cessação total da ingestão de álcool. O encaminhamento dos pacientes a conselheiros experientes e/ou a programas de tratamento relacionados com o álcool deve constituir uma rotina no tratamento dos pacientes com hepatopatia alcoólica. A atenção deve ser dirigida aos estados nutricional e psicossocial durante os períodos de avaliação e tratamento. Em razão de dados sugerindo que os mecanismos patogênicos na hepatite alcoólica envolvem a liberação das citocinas e a perpetuação da lesão por processos imunológicos, os glicocorticoides foram avaliados extensamente no tratamento da hepatite alcoólica. Os pacientes com hepatite alcoólica grave, definida por uma função discriminante de >32 ou por MELD >20, devem receber prednisona, 40 mg/dia, ou prednisolona, 32 mg/dia, durante 4 semanas seguidas por um período de redução progressiva dos esteroides **(Fig. 363.1)**. Os critérios de exclusão incluem hemorragia digestiva ativa, insuficiência renal ou pancreatite. As mulheres com encefalopatia devido à hepatite alcoólica grave podem ser particularmente boas candidatas aos glicocorticoides. Um escore de Lille >0,45 (*http://www.lillemodel.com*) utiliza variáveis de pré-tratamento, mais a alteração da bilirrubina total no dia sete de administração de glicocorticoides para identificar pacientes que não respondem à terapia.

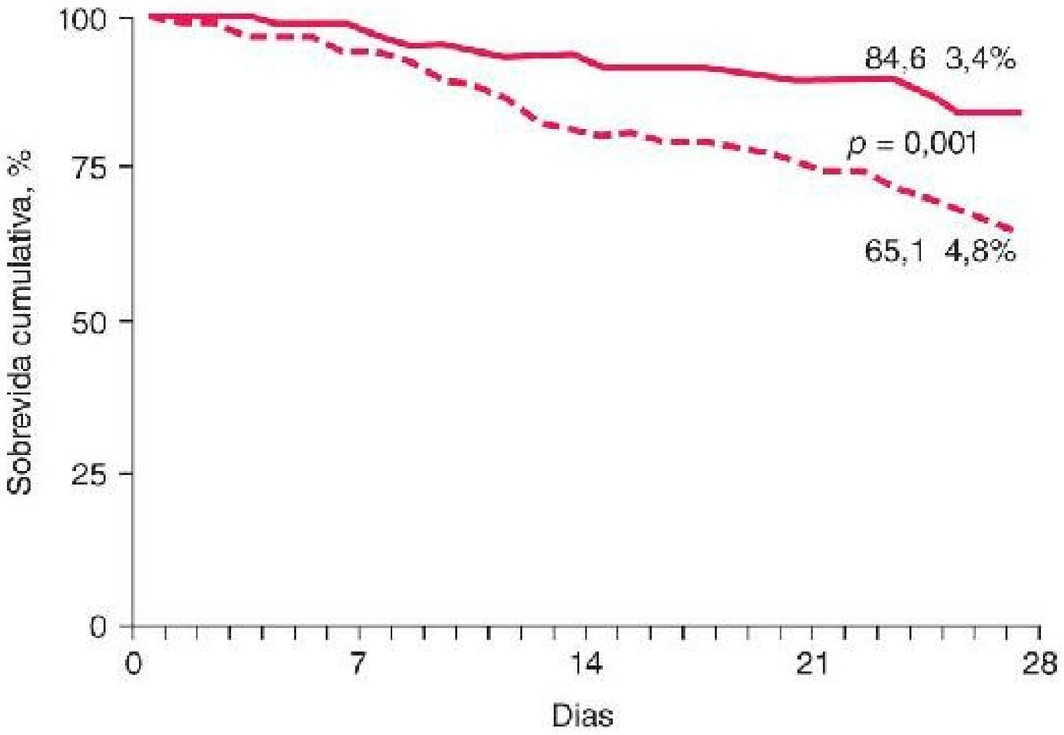

FIGURA 363.1 Efeito da terapia com glicocorticoides na sobrevida de curto prazo na hepatite alcoólica grave: o resultado de uma metanálise de dados individuais de três estudos. Prednisolona, *linha contínua*; placebo, *linha tracejada. (Adaptada de P Mathurin et al: J Hepatol 36:480, 2002, com autorização de Elsevier Science.)*

O papel da expressão do TNF-α e da atividade dos receptores na lesão hepática alcoólica deu origem a um teste de inibição do TNF como alternativa aos glicocorticoides para a hepatite alcoólica grave. O inibidor inespecífico do TNF, pentoxifilina, demonstrou maior sobrevida no tratamento da hepatite alcoólica grave, primariamente pela redução na síndrome hepatorrenal (Fig. 363.2). Os anticorpos monoclonais que neutralizam o TNF sérico não devem ser usados na hepatite alcoólica, pois estudos recentes relataram um maior número de mortes secundárias à infecção e insuficiência renal.

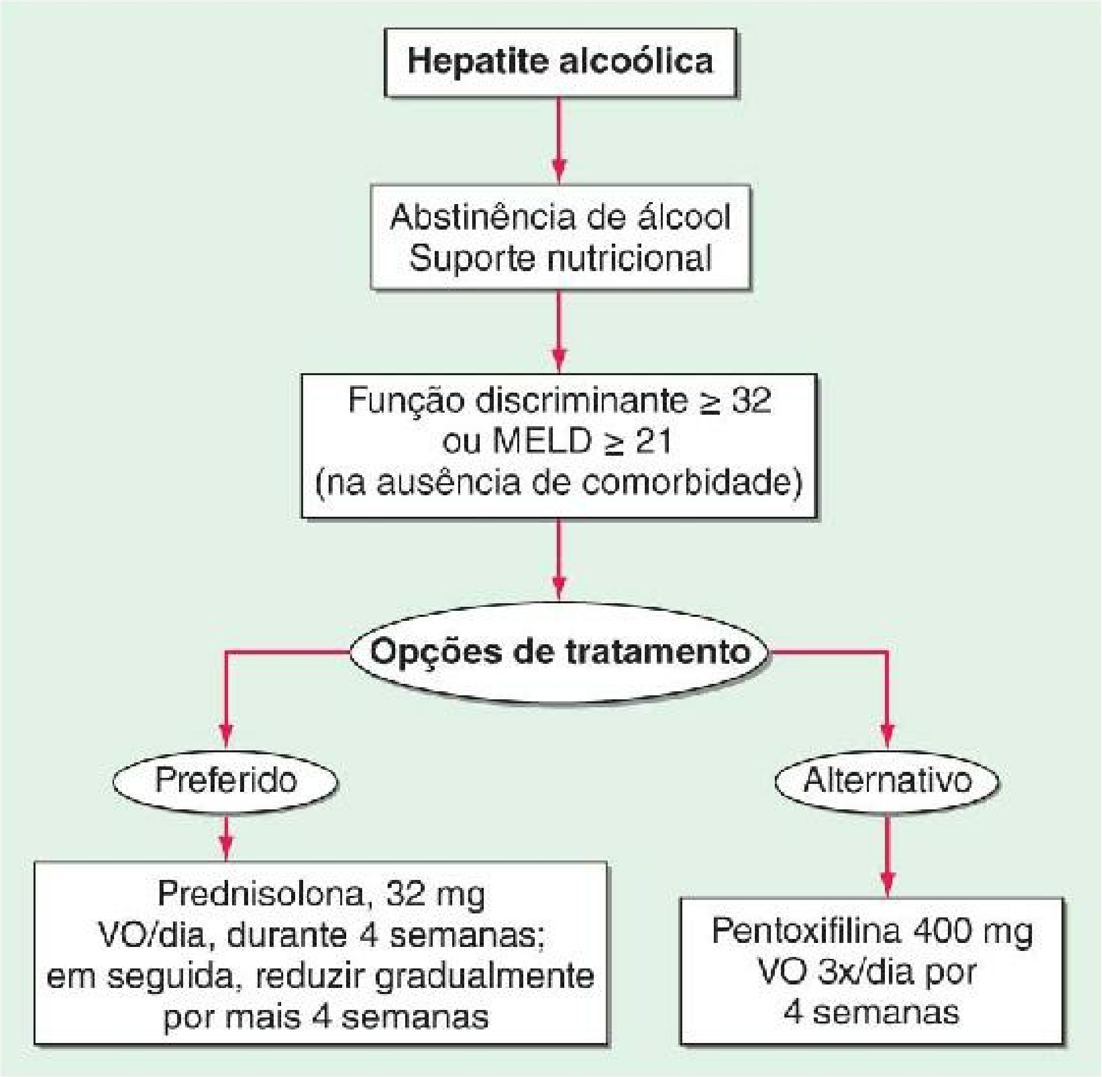
Hepatite alcoólica
Abstinência de álcool
Suporte nutricional
Função discriminante ≥ 32
ou MELD ≥ 21
(na ausência de comorbidade)
Opções de tratamento
Preferido
Alternativo
Prednisolona, 32 mg
VO/dia, durante 4 semanas;
em seguida, reduzir gradualmente
por mais 4 semanas
Pentoxifilina 400 mg
VO 3x/dia por
4 semanas

FIGURA 363.2 Algoritmo para o tratamento da hepatite alcoólica. Conforme identificado por uma função discriminante calculada >32 (ver texto), os pacientes com hepatite alcoólica grave, na ausência de hemorragia digestiva ou infecção, seriam candidatos à administração de glicocorticoides ou pentoxifilina.

O transplante hepático é uma indicação aceitável para tratamento em pacientes selecionados e motivados com cirrose em fase terminal. Os desfechos são iguais ou superiores em relação a outras indicações de transplante. Em geral, a condição de candidato a transplante deve ser reavaliada após um período definido de abstinência. Os pacientes que apresentam hepatite alcoólica têm sido geralmente excluídos de listas de transplante devido ao risco percebido de maior mortalidade cirúrgica e altas taxas de recidiva após o transplante. Recentemente, um grupo europeu multidisciplinar relatou excelentes desfechos clínicos a longo prazo em pacientes altamente selecionados com hepatite alcoólica florida. A aplicação generalizada de transplantes nesses pacientes ainda aguarda a confirmação dos desfechos de outros estudos.

364

Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica

Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E HISTÓRIA NATURAL

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática crônica mais comum em muitas partes do mundo, incluindo os Estados Unidos (EUA). Estudos populacionais por imagem do abdome têm demonstrado fígado gorduroso em pelo menos 25% dos adultos americanos. Como a grande maioria desses indivíduos nega o consumo de níveis perigosos de álcool (definido como mais de uma dose ao dia em mulheres e duas doses ao dia em homens), eles são considerados portadores de DHGNA. A DHGNA é fortemente associada com sobrepeso/obesidade e resistência à insulina. Contudo, ela também pode ocorrer em indivíduos magros e é particularmente comum naqueles com escassez de depósitos adiposos (i.e., lipodistrofia). Fatores étnicos/raciais também parecem influenciar o acúmulo de gordura; a prevalência documentada de DHGNA é mais baixa em afro-americanos (cerca de 25%), mais alta em americanos de origem hispânica (em torno de 50%) e intermediária em americanos brancos (aproximadamente 33%).

A DHGNA engloba um espectro de patologias hepáticas com prognósticos clínicos diferentes. O simples acúmulo de triglicerídeos dentro dos hepatócitos (esteatose hepática) está no extremo mais clinicamente benigno do espectro. No lado oposto, o extremo mais clinicamente nefasto, estão a cirrose **(Cap. 365)** e o câncer hepático primário **(Cap. 111)**. O risco de desenvolver cirrose é extremamente baixo em indivíduos com esteatose hepática crônica, mas aumenta à medida que a esteatose se torna complicada pela morte e inflamação clinicamente evidentes dos hepatócitos (i.e., esteato-hepatite não alcoólica [EHNA]). A EHNA é também uma condição heterogênea; às vezes ela melhora para esteatose ou histologia normal, às vezes permanece relativamente estável por anos, mas às vezes resulta em acúmulo progressivo de cicatriz fibrosa que termina em cirrose. Quando a cirrose relacionada à DHGNA se desenvolve, a incidência anual de câncer primário do fígado é de 1%.

A imagem abdominal não é capaz de determinar quais indivíduos com DHGNA têm morte e inflamação das células hepáticas associadas (i.e., EHNA), e os testes sanguíneos específicos para diagnosticar EHNA ainda não estão disponíveis. Contudo, estudos populacionais que têm usado ALT sérica elevada como marcador de lesão hepática indicam que cerca de 6 a 8% dos adultos americanos têm elevações de ALT sérica que não podem ser explicadas por consumo excessivo de álcool, outras causas conhecidas de doença gordurosa hepática **(Quadro 364.1)**, hepatite viral ou doenças hepáticas congênitas ou induzidas por drogas. Como a prevalência de tais elevações "criptogênicas" de ALT aumenta com o índice de massa corporal, presume-se que seja devido à EHNA. Por conseguinte, em qualquer momento, a EHNA está presente em aproximadamente 25% dos indivíduos que têm DHGNA (i.e., cerca de 6% da população americana adulta em geral tem EHNA). Estudos transversais menores nos quais foram realizadas biópsias hepáticas em pacientes com EHNA em centros de referência terciária demonstraram consistentemente fibrose avançada ou cirrose em cerca de 25% dessa coorte. Por extrapolação, portanto, a cirrose se desenvolve em aproximadamente 6% dos indivíduos com DHGNA (i.e., em cerca de 1,5 a 2% da população americana em geral). O risco de fibrose hepática avançada é maior em indivíduos com EHNA que têm mais de 45 a 50 anos de idade e têm sobrepeso/obesidade ou diabetes tipo 2.

QUADRO 364.1 **CAUSAS ALTERNATIVAS DE ESTEATOSE HEPÁTICA**

- Doença hepática alcoólica
- Hepatite C (particularmente genótipo 3)
- Erros inatos do metabolismo
  - Abetalipoproteinemia
  - Doença de depósito de éster de colesterol
  - Galactosemia
  - Doença de depósito de glicogênio
  - Intolerância hereditária à frutose
  - Homocistinúria
  - Deficiência sistêmica de carnitina
  - Tirosinemia
  - Síndrome de Weber-Christian
  - Doença de Wilson
  - Doença de Wolman
- Medicações (ver **Quadro 364.2**)
- Outras
  - Exposição industrial aos petroquímicos
  - Doença inflamatória intestinal
  - Lipodistrofia
  - Supercrescimento bacteriano
  - Fome
  - Nutrição parenteral
- Procedimentos cirúrgicos
  - Desvio bileopancreático
  - Ressecção extensa do intestino delgado
  - Derivação gástrica
  - Derivação jejunoileal
- Síndrome de Reye
- Doença hepática gordurosa aguda da gravidez
- Síndrome HELLP (anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas)

Para colocar esses dados em perspectiva, é útil lembrar que a prevalência de cirrose relacionada à hepatite C nos Estados Unidos é de cerca de 0,5%. Assim, a cirrose relacionada à DHGNA é cerca de três a quatro vezes mais comum do que a cirrose causada pela infecção crônica por hepatite C. Consistente com esses dados, os especialistas previram que a DHGNA irá ultrapassar a hepatite C como a principal indicação para transplante hepático nos EUA na próxima década. Similar à cirrose causada por outras doenças hepáticas, a cirrose causada por DHGNA aumenta o risco de câncer hepático primário. O carcinoma hepatocelular e o colangiocarcinoma intra-hepático (CCI) também foram relatados em pacientes com DHGNA sem cirrose, sugerindo que a DHGNA em si pode ser uma condição pré-maligna. A DHGNA, a EHNA e a cirrose relacionada à DHGNA não são limitadas aos adultos. Todas foram bem documentadas em crianças. Assim como em adultos, a obesidade e a resistência à insulina são os principais fatores de risco de DHGNA pediátrica. Assim, a incidência e a prevalência crescentes de obesidade infantil sugerem que a DHGNA provavelmente se torne um contribuinte ainda maior para o ônus da doença hepática da sociedade no futuro.

PATOGÊNESE

Os mecanismos subjacentes da patogênese e da progressão da DHGNA não são totalmente claros. Os mecanismos mais bem compreendidos pertencem à esteatose hepática. Essa condição resulta de quando mecanismos do hepatócito para síntese de triglicerídeos (p. ex., captação de lipídeos e nova lipogênese) superam os mecanismos para eliminação de triglicerídeos (p. ex., metabolismo de degradação e exportação de lipoproteínas), levando ao acúmulo de gorduras (i.e., triglicerídeos) dentro dos hepatócitos. A obesidade estimula o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos por alterar a microbiota intestinal para melhorar a recuperação de energia de fontes dietéticas e a permeabilidade intestinal. A redução da função de barreira intestinal aumenta a exposição hepática aos produtos derivados do intestino, que estimulam as células hepáticas a gerar mediadores inflamatórios que inibem as ações da insulina. Os depósitos adiposos de obesos também produzem fatores solúveis em excesso (adipocinas) que inibem a sensibilidade tissular à insulina. A resistência à insulina promove hiperglicemia. Isso estimula o pâncreas a produzir mais insulina para manter a homeostase da glicose. Contudo, a hiperinsulinemia também promove a captação de lipídeos, a síntese de gorduras e o depósito de gorduras. O resultado líquido é o acúmulo de triglicerídeos hepáticos (i.e., esteatose).

Os triglicerídeos em si não são hepatotóxicos. Contudo, seus precursores (p. ex., os ácidos graxos e diacilgliceróis) e os subprodutos metabólicos (p. ex., espécies reativas do oxigênio) podem danificar os hepatócitos, levando à lipotoxicidade dos hepatócitos.

A lipotoxicidade também desencadeia a geração de outros fatores (p. ex., citocinas inflamatórias, mediadores hormonais) que desregulam os sistemas que normalmente mantêm a viabilidade dos hepatócitos. Os hepatócitos que estão morrendo, por sua vez, liberam vários fatores que deflagram respostas de cicatrização que pretendem substituir (regenerar) os hepatócitos perdidos. Esse reparo envolve a expansão transitória de outros tipos de células, como os miofibroblastos e células progenitoras, que produzem e degradam a matriz, remodelam a vasculatura e geram hepatócitos de substituição, bem como o recrutamento de células imunes que liberam fatores que modulam a lesão e o reparo do fígado. A EHNA é a manifestação morfológica de lipotoxicidade e respostas resultantes de cicatrização de ferimentos. Como a gravidade e a duração da lesão hepática lipotóxica ditam a intensidade e a duração do reparo, as características histológicas e o desfecho de EHNA são variáveis. Cirrose e câncer hepático são desfechos potenciais de EHNA crônica. A cirrose resulta de reparo inútil, isto é, acúmulo progressivo de células cicatriciais, matriz fibrosa e vasculatura anormal (cicatriciais) em vez de reconstrução/regeneração eficiente de parênquima hepático saudável. Os cânceres hepáticos primários se desenvolvem quando as células hepáticas transformadas em células malignas escapam dos mecanismos que normalmente controlam o crescimento regenerativo. Os mecanismos responsáveis pelo reparo insuficiente (cirrose) e carcinogênese hepática não são bem compreendidos. Como a regeneração hepática normal é um processo muito complexo, há múltiplas oportunidades para desregulação e, assim, heterogeneidade patogênica. Até agora, essa heterogeneidade tem confundido o desenvolvimento dos testes diagnósticos e tratamentos para reparo hepático defeituoso/desregulado (i.e., cirrose e câncer). Por conseguinte, as estratégias atuais se concentram em evitar os reparos errados e prevenir e/ou reduzir a lesão lipotóxica do fígado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DHGNA requer a demonstração de aumento da gordura hepática na ausência de níveis perigosos de consumo de álcool. Os limiares para ingestão potencialmente perigosa de álcool foram determinados em mais de uma dose por dia em mulheres e duas doses por dia em homens com base em evidência epidemiológica de que a prevalência de elevações na aminotransferase sérica aumenta quando o consumo de álcool habitualmente excede esses níveis. Naqueles estudos, uma dose foi definida como tendo 10 g de etanol e, assim, é equivalente a uma lata de cerveja, 120 mL de vinho ou 45 mL de destilados. Outras causas de acúmulo de gordura hepática (particularmente a exposição a certas drogas; **Quadro 364.2**) e de lesão hepática (p. ex., hepatite viral, doença hepática autoimune, sobrecarga de ferro ou cobre, deficiência de α_1 antitripsina) também devem ser excluídas. Assim, estabelecer o diagnóstico de DHGNA não exige teste invasivo: ele pode ser obtido mediante história e exame físico, imagem hepática (a ultrassonografia é um teste de primeira linha aceitável; a tomografia computadorizada [TC] ou a ressonância magnética [RM] melhoram a sensibilidade para detecção de gordura hepática, mas aumentam o custo) e testes sanguíneos para excluir outras doenças hepáticas. É importante enfatizar que o fígado pode não estar aumentado, e as aminotransferases séricas e provas de função hepática (p. ex., bilirrubina, albumina e tempo de protrombina) podem ser completamente normais em indivíduos com DHGNA. Como ainda não há um teste sanguíneo específico para DHGNA, a confiança no diagnóstico da DHGNA aumenta com a identificação dos fatores de risco da doença. Esses incluem aumento do índice de massa corporal, resistência à insulina/diabetes melito tipo 2, e outros parâmetros indicativos de síndrome metabólica (p. ex., hipertensão sistêmica, dislipidemia, hiperuricemia/gota, doença cardiovascular; **Cap. 422**) no paciente ou em membros da família.

QUADRO 364.2 **MEDICAÇÕES ASSOCIADAS COM ESTEATOSE HEPÁTICA**

- Drogas citotóxicas e citostáticas
  - L-asparaginase
  - Azacitidina
  - Azasserina
  - Bleomicina
  - Metotrexato
  - Puromicina
  - Tetraciclina
  - Doxiciclina
- Metais
  - Antimônio
  - Sais de bário
  - Cromatos
  - Fósforo
  - Terras raras de número atômico baixo
  - Compostos de tálio
  - Compostos de urânio
- Outras drogas e toxinas
  - Amiodarona
  - 4,4'-dietilaminoetoxiexesterol
  - Etionina
  - Etil brometo
  - Estrogênios
  - Glicocorticoides
  - Terapia antirretroviral altamente ativa
  - Hidralazina
  - Hipoglicina
  - Orotato
  - Maleato de perexilina
  - Safrol
  - Tamoxifeno

Estabelecer a gravidade da lesão hepática relacionada à DHGNA e cicatrizes relacionadas (i.e., estadiamento da DHGNA) é mais difícil do que simplesmente diagnosticar DHGNA. O estadiamento é criticamente importante, contudo, porque é necessário definir o prognóstico e assim determinar as recomendações de tratamento. O objetivo do estadiamento é distinguir pacientes com EHNA daqueles com simples esteatose e identificar quais dos pacientes com EHNA têm fibrose avançada. A probabilidade em 10 anos de desenvolver morbidade ou mortalidade relacionada ao fígado na esteatose é negligenciável, e então esse subgrupo de pacientes com DHGNA tende a ser manejado de forma conservadora (ver adiante). Em contrapartida, o acompanhamento e terapia mais intensiva são justificados em pacientes com EHNA, e o subgrupo com fibrose avançada merece o escrutínio e a intervenção mais intensivos porque o risco em 10 anos de morbidade e mortalidade relacionados ao fígado é claramente aumentado.

As abordagens ao estadiamento podem ser separadas em testes não invasivos (i.e., testes sanguíneos, exame físico e imagem) e abordagens invasivas (i.e., biópsia hepática). A evidência no teste sanguíneo de disfunção hepática (p. ex., hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, aumento do tempo de protrombina) ou hipertensão portal (p. ex., trombocitopenia) e estigma de hipertensão portal no exame físico (p. ex., aranhas vasculares, eritema palmar, esplenomegalia, ascite, baqueteamento, encefalopatia) sugerem um diagnóstico de DHGNA avançada. Atualmente, contudo, a biópsia hepática é o padrão-ouro para estabelecer a gravidade da lesão hepática e fibrose porque é mais sensível e específica do que estes outros testes para estabelecer a gravidade da DHGNA. Embora invasiva, a biópsia hepática raramente é complicada por sequelas adversas graves como sangramento significativo, dor ou punção inadvertida de outros órgãos, e assim é relativamente segura. Todavia, a biópsia está sujeita a potencial erro de amostragem a não ser que sejam obtidas amostras tissulares de 2 cm ou mais. Do mesmo modo, o exame de tecido em um único momento não é confiável para determinar se o processo patológico está progredindo ou regredindo. O risco de biópsias hepáticas seriadas dentro de curtos intervalos de tempo geralmente é considerado inaceitável fora de estudos de pesquisa. Essas limitações da biópsia hepática estimularam esforços para desenvolver abordagens não invasivas para estadiar a DHGNA. Como é verdadeiro para muitos outros tipos de doença hepática crônica, na DHGNA os níveis de aminotransferases séricas (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) não refletem de forma confiável a gravidade da lesão da célula hepática, a extensão da morte da célula hepática ou inflamação e fibrose hepática relacionadas. Assim, elas são imperfeitas para determinar quais indivíduos com DHGNA têm EHNA. Isso estimulou a pesquisa para identificar marcadores superiores de lesão hepática. Os níveis séricos de queratina 8 e queratina 18 parecem ser substitutos promissores. As queratinas 8 e 18 (K8/18) são proteínas citoesqueléticas epiteliais que sofrem clivagem durante a morte celular programada (apoptose). K8/18 clivadas e completas são liberadas no sangue à medida que os hepatócitos morrem, e os estudos sugerem que os níveis séricos de K8/18 diferenciam os indivíduos com EHNA daqueles com simples esteatose ou fígados normais de forma mais confiável do que os níveis séricos de aminotransferase. Além do mais, os níveis de K8/18 parecem se comparar com a gravidade da fibrose hepática, com níveis mais altos marcando indivíduos com maior probabilidade de ter pior cicatrização (i.e., fibrose ou cirrose hepática avançada). Embora promissor, o teste para K8/18 ainda não se tornou a prática clínica padrão. Outros testes sanguíneos e abordagens por imagem que quantificam a fibrose hepática também estão sendo desenvolvidos. Recentemente, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou um teste ultrassonográfico que mede a rigidez hepática como um marcador substituto para a fibrose (FibroScan®) **(Cap. 358)**. Essa nova ferramenta provavelmente será usada de forma seriada para monitorar a progressão e a regressão da fibrose em pacientes com DHGNA. Estudos que comparam as características do receptor operador de K8/18 mais FibroScan® *versus* biópsia hepática para monitorar a evolução da DHGNA estão a caminho.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DHGNA

Muitos dos indivíduos com DHGNA são assintomáticos. O diagnóstico frequentemente é feito quando aminotransferases hepáticas anormais ou características do fígado gorduroso são observadas durante uma avaliação realizada por outros motivos. A DHGNA também pode ser diagnosticada durante investigação de dor abdominal vaga no quadrante superior direito, hepatomegalia ou um fígado que aparece anormal no momento de uma cirurgia abdominal. A obesidade está presente em 50 a 90% dos indivíduos. A maioria dos pacientes com DHGNA também tem outras características de síndrome metabólica **(Cap. 422)**. Alguns têm estigmas sutis de doença hepática crônica, como aranhas vasculares, eritema palmar ou esplenomegalia. Em uma pequena minoria com DHGNA avançada, complicações da doença hepática terminal (p. ex., icterícia, características de hipertensão portal como ascite ou varizes hemorrágicas) podem ser os achados iniciais.

A associação de DHGNA com obesidade, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensão e doença cardiovascular é bem conhecida. Outras associações incluem fadiga crônica, alterações de humor, apneia obstrutiva do sono, disfunção da tireoide e síndrome dolorosa crônica. A DHGNA é um fator de risco independente de síndrome metabólica **(Cap. 422)**. Estudos longitudinais sugerem que os pacientes com EHNA têm um risco duas a três vezes maior de desenvolver síndrome metabólica. Do mesmo modo, estudos têm mostrado que os pacientes com EHNA apresentam um maior risco de desenvolver hipertensão e diabetes melito. A presença de DHGNA também está associada independentemente com disfunção endotelial, aumento da espessura da íntima carotídea e o número de placas nas artérias carótida e coronária. Tais dados indicam que a DHGNA tem muitos efeitos deletérios sobre a saúde em geral.

TRATAMENTO DA DHGNA

O tratamento da DHGNA pode ser dividido em três componentes: (1) terapia específica da doença hepática relacionada à DHGNA; (2) tratamento das comorbidades associadas à DHGNA; e (3) tratamento das complicações da DHGNA avançada. A discussão subsequente se concentra em terapias específicas para DHGNA, com alguma menção do seu impacto nas comorbidades maiores da DHGNA (resistência à insulina/diabetes, obesidade e dislipidemia). O tratamento das complicações da DHGNA avançada envolve o manejo das complicações da cirrose e da hipertensão portal, incluindo o câncer hepático primário. As abordagens para atingir esses objetivos são similares àquelas usadas em outras doenças hepáticas crônicas e são discutidas em outra parte deste livro **(Caps. 365 e 111)**.

No momento, não há terapias aprovadas pela FDA para o tratamento da DHGNA. Assim, a abordagem atual ao manejo da DHGNA se concentra no tratamento para melhorar os fatores de risco de EHNA (i.e., obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica, dislipidemia). Com base em nossa compreensão da história natural da DHGNA, apenas pacientes com EHNA ou aqueles com características de fibrose hepática na biópsia do fígado são considerados atualmente para terapias farmacológicas dirigidas. Essa abordagem pode se alterar à medida que nossa compreensão da fisiopatologia da doença melhora e os alvos potenciais da terapia evoluem.

Dieta e exercício As alterações no estilo de vida e as modificações dietéticas são a base no tratamento da DHGNA. Muitos estudos indicam que a modificação no estilo de vida pode melhorar as aminotransferases séricas e a esteatose hepática, com a perda de pelo menos 3 a 5% do peso corporal melhorando a esteatose, embora uma perda de peso maior (até 10%) seja necessária para melhorar a esteato-hepatite. Os benefícios de diferentes conteúdos macronutrientes da dieta (p. ex., dietas pobres em carboidratos *versus* pobres em gordura, dietas com gordura saturada *versus* não saturada) e diferentes intensidades da restrição calórica parecem ser comparáveis. Em adultos com DHGNA, os esquemas de exercício que melhoram o condicionamento podem ser suficientes para reduzir a esteatose hepática, mas o seu impacto em outros aspectos da histologia hepática permanece desconhecido. Infelizmente, a maioria dos pacientes com DHGNA é incapaz de atingir uma perda de peso sustentada. Embora as terapias farmacológicas como orlistat, topiramato e fentermina para facilitar a perda de peso estejam disponíveis, o seu papel no tratamento da DHGNA permanece experimental.

Terapias farmacológicas Várias terapias medicamentosas foram tentadas em situações de pesquisa e clínica. Nenhum agente foi aprovado ainda pela FDA para o tratamento da DHGNA. Assim, esta permanece uma área de pesquisa ativa. Como a DHGNA está fortemente associada com a síndrome metabólica e o diabetes tipo 2 **(Caps. 417 e 418)**, a eficácia de vários agentes sensibilizantes para a insulina tem sido examinada. A *metformina*, um agente que melhora a sensibilidade hepática à insulina, tem sido avaliada em vários estudos pequenos abertos e um estudo maior, mais recente, randomizado, prospectivo em crianças (chamado de estudo TONIC). Embora vários dos estudos sobre EHNA em adultos tenham sugerido melhoras nas aminotransferases e/ou histologia hepática, a metformina não melhorou a histologia do fígado no estudo TONIC de crianças com EHNA. Então, o fármaco não é recomentado atualmente como tratamento para EHNA. Estudos pequenos abertos não controlados também investigaram as *tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona*) em adultos com EHNA. Essa classe de fármacos é conhecida por melhorar a resistência sistêmica à insulina. A pioglitazona e a rosiglitazona reduziram as aminotransferases e melhoraram algumas características histológicas da EHNA em pequenos estudos não controlados. Um grande estudo clínico randomizado, controlado por placebo, patrocinado pelo National Institutes of Health, o estudo PIVENs (Pioglitazona vs. Vitamina E vs Placebo para o tratamento de 247 adultos não diabéticos com EHNA), demonstrou que a resolução da EHNA histológica ocorreu mais frequentemente em indivíduos tratados com pioglitazona (30 mg/d) do que com placebo por 18 meses (47% vs. 21%, p = 0,001). Contudo, muitos indivíduos no grupo da pioglitazona ganharam peso e a fibrose hepática não melhorou. Do mesmo modo, deve ser observado que a segurança e a eficácia a longo prazo da tiazolidinediona em pacientes com EHNA não foram estabelecidas. O acompanhamento de cinco anos de indivíduos tratados com rosiglitazona não demonstrou redução na fibrose hepática, e a rosiglitazona tem sido associada com aumento do risco de mortalidade cardiovascular a longo prazo. Por conseguinte, ela não é recomendada como tratamento para DHGNA. A pioglitazona pode ser mais segura porque em uma grande metanálise recente ela foi associada com uma redução global de mortalidade, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Todavia, deve-se ter cuidado ao considerar o seu uso em pacientes com comprometimento da função miocárdica.

Os *antioxidantes* também foram avaliados para o tratamento da DHGNA porque o estresse oxidativo parece contribuir para a patogênese da EHNA. A *vitamina E*, um antioxidante de baixo custo embora potente, tem sido examinada em vários estudos pequenos em crianças e adultos com resultados variáveis. Em todos esses estudos, a vitamina E foi bem tolerada, e a maioria mostrou melhora modesta nos níveis de aminotransferase, características radiográficas da esteatose hepática e/ou características histológicas de EHNA. A vitamina E (800 UI/d) também foi comparada com placebo nos estudos PIVENs e TONIC. No PIVENs, a vitamina E foi o único agente que atingiu o desfecho primário predeterminado (i.e., melhora na esteato-hepatite, inflamação lobular e escore de esteatose, sem um aumento no escore de fibrose). Esse desfecho foi atingido em 43% dos pacientes no grupo da vitamina E (p = 0,001 vs. placebo), 34% no grupo da pioglitazona (p = 0,04 vs. placebo) e 19% no grupo placebo. A vitamina E também melhorou a histologia da EHNA em pacientes pediátricos com essa condição (estudo TONIC). Contudo, um estudo populacional recente sugeriu que a terapia crônica com vitamina E pode aumentar o risco de mortalidade cardiovascular. Assim, a vitamina E deve ser considerada apenas como farmacoterapia de primeira linha em pacientes não diabéticos com EHNA. Do mesmo modo, devido aos seus efeitos negativos potenciais na saúde cardiovascular, deve-se ter cuidado até que a razão risco:benefício e a eficácia terapêutica a longo prazo da vitamina E sejam mais bem definidos. O ácido ursodesoxicólico (um ácido biliar que melhora certas doenças colestáticas hepáticas) e a *betaína* (metabólito da colina que eleva os níveis de SAM e diminui o dano oxidativo celular) não oferecem benefício histológico em relação ao placebo em pacientes com EHNA. Existem evidências experimentais para apoiar o uso de *ácidos graxos ômega-3* na DHGNA; contudo, um grande estudo multicêntrico, recente, controlado por placebo não conseguiu demonstrar um benefício histológico. Outras farmacoterapias também estão sendo avaliadas na DHGNA (p. ex., *probióticos, agonistas do receptor farnesoid X, agentes anticitocina, agonistas peptídeos do tipo glucagon, antagonistas do dipeptidil IV*); contudo, ainda não há dados suficientes para justificar o seu uso como tratamento de EHNA na prática clínica padrão.

As *estatinas* são uma importante classe de agentes para tratar a dislipidemia e reduzir o risco cardiovascular. Não há evidência para sugerir que as estatinas causem insuficiência hepática em pacientes com doença hepática crônica, incluindo DHGNA. A incidência de elevação das enzimas hepáticas em pacientes com DHGNA em uso de estatinas também não é diferente da de controles saudáveis ou de pacientes com outras doenças hepáticas crônicas. Além do mais, vários estudos têm sugerido que as estatinas podem melhorar as aminotransferases e a histologia em pacientes com EHNA. Ainda assim, há uma relutância continuada ao uso de estatinas em pacientes com DHGNA. A falta de evidência de que as estatinas danificam o fígado em pacientes com DHGNA, combinada com o aumento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DHGNA, indica o uso de estatinas para tratar dislipidemia em pacientes com DHGNA/EHNA.

Cirurgia bariátrica Embora haja interesse na cirurgia bariátrica como tratamento da DHGNA, uma revisão Cochrane publicada recentemente concluiu que a ausência de estudos clínicos randomizados ou estudos clínicos adequados impede a avaliação definitiva dos benefícios e danos da cirurgia bariátrica como tratamento da EHNA. A maioria dos estudos de cirurgia bariátrica tem mostrado que esse tipo de cirurgia geralmente é seguro em indivíduos com doença hepática crônica bem compensada e melhora a esteatose hepática e a necroinflamação (i.e., as características de DHGNA/EHNA); contudo, os efeitos sobre a fibrose hepática têm sido variáveis. As preocupações permanecem porque alguns dos maiores estudos prospectivos sugerem que a fibrose hepática pode progredir após a cirurgia bariátrica. Assim, a revisão Cochrane considerou prematuro recomendar a cirurgia bariátrica como tratamento primário para EHNA. Há também uma concordância geral de que pacientes com cirrose relacionada com DHGNA e hipertensão portal devem ser excluídos como candidatos à cirurgia bariátrica. No entanto, considerando a evidência crescente para os benefícios da cirurgia bariátrica sobre as complicações da síndrome metabólica em indivíduos com obesidade refratária, a cirurgia não é contraindicada em pacientes elegíveis em outros aspectos, portadores de DHGNA ou EHNA.

Transplante hepático Pacientes com DHGNA nos quais a doença hepática terminal se desenvolve devem ser avaliados para transplante hepático **(Cap. 368)**. Os desfechos do transplante hepático em pacientes bem selecionados com DHGNA geralmente são bons, mas condições clínicas comórbidas associadas com DHGNA, como diabetes melito, obesidade e doença cardiovascular, frequentemente limitam a eligibilidade ao transplante. A DHGNA pode recidivar após o transplante hepático. Os fatores de risco de DHGNA recorrente ou nova após transplante de fígado são multifatoriais e incluem hipertrigliceridemia, obesidade, diabetes melito e terapias imunossupressoras, particularmente glicocorticoides.

CONSIDERAÇÕES DE SAÚDE GLOBAL

A epidemia de obesidade é atualmente um fenômeno global e em aceleração. Em todo o mundo, há mais de um bilhão de adultos com sobrepeso, dos quais pelo menos 300 milhões são obesos. No rastro da epidemia de obesidade, acontecem inúmeras comorbidades, incluindo a DHGNA. A DHGNA é a doença hepática identificada mais comumente nos países ocidentais e a forma de doença hepática crônica que mais cresce em todo o mundo. A compreensão atual da história natural da DHGNA baseia-se principalmente em estudos com pacientes brancos que apresentam sobrepeso/obesidade e desenvolveram a síndrome metabólica na idade adulta. O impacto da epidemia global de obesidade infantil sobre a patogênese/progressão de DHGNA é desconhecido. As evidências emergentes demonstram que a doença avançada, incluindo cirrose e câncer hepático primário, pode ocorrer em crianças, levando à preocupação de que a DHGNA de início na infância pode seguir um curso mais agressivo do que a doença típica adquirida na idade adulta. Algumas das partes mais populosas do mundo estão no meio de uma revolução industrial, e certos poluentes ambientais parecem exacerbar a DHGNA. Alguns estudos também sugerem que o risco de EHNA e de cirrose relacionadas à DHGNA pode ser maior em certos grupos étnicos, como os asiáticos, hispânicos e nativos americanos, e mais baixos em outros, como os afro-americanos, em comparação com brancos. Embora todas essas variáveis confundam os esforços em prever o impacto da doença hepática relacionada à obesidade sobre a saúde global, parece provável que a DHGNA permaneça uma causa maior de doença hepática crônica em todo o mundo no futuro.

365

Cirrose e suas complicações

Bruce R. Bacon

A cirrose é uma condição definida por sua histopatologia e que tem ampla variedade de manifestações clínicas e complicações, algumas delas podendo ameaçar a vida. No passado, acreditava-se que a cirrose não era reversível; contudo, ficou claro que, quando o insulto subjacente que causou a cirrose é removido, pode haver reversão da fibrose. Isso é mais evidente no tratamento bem-sucedido da hepatite C crônica; no entanto, a reversão da fibrose também é observada em pacientes com hemocromatose cujo tratamento foi bem-sucedido, assim como em pacientes com hepatopatia alcoólica que cessaram o uso de álcool.

Independentemente da causa da cirrose, as características patológicas consistem no desenvolvimento de fibrose até o ponto em que se observa distorção arquitetônica com formação de nódulos regenerativos. Isso resulta na diminuição da massa hepatocelular e, portanto, em sua função, assim como em uma alteração do fluxo sanguíneo. A indução da fibrose ocorre com a ativação de células estreladas hepáticas, resultando na formação de maior quantidade de colágeno e outros componentes da matriz extracelular.

As características clínicas da cirrose representam o resultado das alterações patológicas e espelham a gravidade da hepatopatia. A maioria dos patologistas hepáticos, ao avaliar as amostras de biópsia do fígado, procura uma determinação da graduação e do estadiamento. Esses esquemas de graduação e estadiamento variam entre os estados da doença e foram desenvolvidos para a maioria das condições, incluindo hepatite viral crônica, esteatose hepática não alcoólica e cirrose biliar primária. A fibrose em fase avançada designada como estágio 3 inclui habitualmente a fibrose em ponte com nodularidade, e a cirrose é designada como estágio 4. Os pacientes que sofrem de cirrose têm graus variáveis de função hepática compensada, e os clínicos deverão estabelecer a diferença entre aqueles que sofrem de cirrose estável compensada e aqueles com cirrose descompensada. Os pacientes que desenvolveram complicações de sua hepatopatia e que se tornaram descompensados devem ser avaliados para um possível transplante de fígado. Muitas das complicações da cirrose exigirão terapia específica. A *hipertensão portal* é um fator de complicação significativo da cirrose descompensada, sendo responsável pelo surgimento de ascite e sangramento de varizes esofágicas, duas complicações que indicam a existência de cirrose descompensada. A perda de função hepatocelular resulta em icterícia, distúrbios da coagulação e hipoalbuminemia e contribui para as causas de encefalopatia portossistêmica. As complicações da cirrose são essencialmente as mesmas, independentemente da etiologia. No entanto, é útil classificar os pacientes em conformidade com a causa da doença hepática **(Quadro 365.1)**; os pacientes podem ser divididos em amplos grupos com cirrose alcoólica, cirrose decorrente de hepatite viral crônica, cirrose biliar e outras causas menos comuns, como cirrose cardíaca, cirrose criptogênica e outras.

QUADRO 365.1 **CAUSAS DE CIRROSE**

- Alcoolismo
- Hepatite viral crônica
  - Hepatite B
  - Hepatite C
- Hepatite autoimune
- Esteato-hepatite não alcoólica
- Cirrose biliar
  - Cirrose biliar primária
  - Colangite esclerosante primária
  - Colangiopatia autoimune
- Cirrose cardíaca
- Doença hepática metabólica hereditária
  - Hemocromatose
  - Doença de Wilson
  - Deficiência de α_1-antitripsina
  - Fibrose cística
- Cirrose criptogênica

CIRROSE ALCOÓLICA

O uso crônico e excessivo de álcool pode causar vários tipos diferentes de hepatopatia crônica, incluindo esteatose hepática alcoólica, hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. Além disso, a ingestão de quantidades excessivas de álcool pode contribuir para danos hepáticos em pacientes com outras hepatopatias como hepatite C e hemocromatose e esteatose hepática relacionada com a obesidade. A ingestão crônica de álcool pode produzir fibrose na ausência de inflamação associada e/ou necrose concomitante. A fibrose pode ser centrolobular, pericelular ou periportal. Quando a fibrose alcança um determinado grau, ocorre ruptura da arquitetura normal do fígado e substituição de células hepáticas por nódulos regenerativos. Na cirrose alcoólica, os nódulos têm em geral um diâmetro <3 mm; essa forma de cirrose recebe a designação de *micronodular*. Com a cessação do uso de álcool, poderão formar-se nódulos maiores, resultando em uma cirrose micronodular e macronodular mista.

Patogênese O álcool é a droga mais usada nos Estados Unidos (EUA), e mais de 66% dos adultos ingerem álcool a cada ano. Cerca de 30% participaram de uma "bebedeira" no transcorrer do último mês e mais de 7% dos adultos consomem regularmente mais de duas doses por dia. Infelizmente, mais de 14 milhões de adultos nos EUA satisfazem os critérios diagnósticos para abuso ou dependência em relação ao álcool. Nos EUA, a hepatopatia crônica é a décima causa mais comum de morte de adultos, sendo a cirrose alcoólica responsável por cerca de 40% das mortes por cirrose.

O etanol é absorvido principalmente pelo intestino delgado e, em menor grau, pelo estômago. A desidrogenase alcoólica (ADH) gástrica inicia o metabolismo do álcool. Três sistemas enzimáticos são responsáveis pelo metabolismo do álcool no fígado. Isso inclui a ADH do citosol, o sistema microssomal de oxidação de etanol (MEOS) e a catalase do peroxissomo. A maior parte da oxidação do etanol ocorre por meio da ADH para formar acetaldeído, que é uma molécula altamente reativa capaz de induzir múltiplos efeitos. Por fim, o acetaldeído é metabolizado em acetato pela aldeído desidrogenase (ALDH). A ingestão de etanol acarreta maior acúmulo intracelular de triglicerídeos por aumentar a captação de ácidos graxos e reduzir sua oxidação, assim como a secreção de lipoproteínas. A síntese, a glicosilação e a secreção de proteínas são afetadas. O dano oxidativo das membranas dos hepatócitos ocorre em razão da formação de espécies reativas de oxigênio; o acetaldeído é uma molécula altamente reativa que se combina com proteínas para formar complexos de inclusão de proteína-acetaldeído. Esses complexos de inclusão podem interferir na atividade de enzimas específicas, incluindo a formação microtubular e a movimentação (o trânsito) das proteínas hepáticas. Com o dano dos hepatócitos mediado pelo acetaldeído, algumas espécies reativas de oxigênio podem resultar em ativação das células de Kupffer. Como resultado, serão produzidas citocinas pró-fibrogênicas que iniciam e perpetuam a ativação das células estreladas, com a produção subsequente de quantidades excessivas de colágeno e matriz extracelular. O tecido conectivo aparece nas zonas tanto periportal quanto pericentral e, por fim, acaba conectando as tríades portais com as veias centrais, formando nódulos regenerativos. Ocorre perda de hepatócitos e, com uma produção e deposição cada vez maiores de colágeno, junto com a destruição contínua de hepatócitos, o fígado se contrai e diminui de tamanho. Em geral, esse processo leva de anos a décadas para acontecer e requer agressões repetidas.

Características clínicas O diagnóstico de hepatopatia alcoólica exige uma anamnese minuciosa acerca tanto da duração quanto da quantidade de álcool consumida. Os pacientes com hepatopatia alcoólica podem apresentar-se com sintomas inespecíficos, como dor abdominal imprecisa no quadrante superior direito, febre, náuseas e vômitos, diarreia, anorexia e mal-estar. Alternativamente, podem apresentar-se com complicações mais específicas da hepatopatia crônica, incluindo ascite, edema ou hemorragia gastrintestinal (GI) alta. Muitos casos são reconhecidos incidentalmente por ocasião da necropsia ou de uma cirurgia eletiva. As outras manifestações clínicas incluem o surgimento de icterícia ou encefalopatia. O início súbito de qualquer uma dessas complicações pode ser o primeiro evento que leva o paciente a procurar assistência médica. Outros pacientes podem ser identificados no transcorrer de uma avaliação de exames laboratoriais de rotina que se revelam anormais. Ao exame físico, o fígado e o baço podem estar aumentados de volume, com a borda do fígado sendo resistente e nodular. Outros achados frequentes incluem icterícia das escleróticas, eritema palmar **(Fig. 365.1)**, angiomas aracniformes **(Fig. 365.2)**, aumento de volume das parótidas, baqueteamento digital, atrofia muscular ou surgimento de edema e ascite. Os homens podem evidenciar redução dos pelos corporais e ginecomastia, assim como atrofia testicular, que pode ser consequência de anormalidades hormonais ou um efeito tóxico direto do álcool sobre os testículos. Nas mulheres com cirrose alcoólica em fase avançada, costumam ocorrer irregularidades menstruais, e algumas delas podem ter amenorreia. Com frequência, essas mudanças são reversíveis após a cessação do uso de álcool.

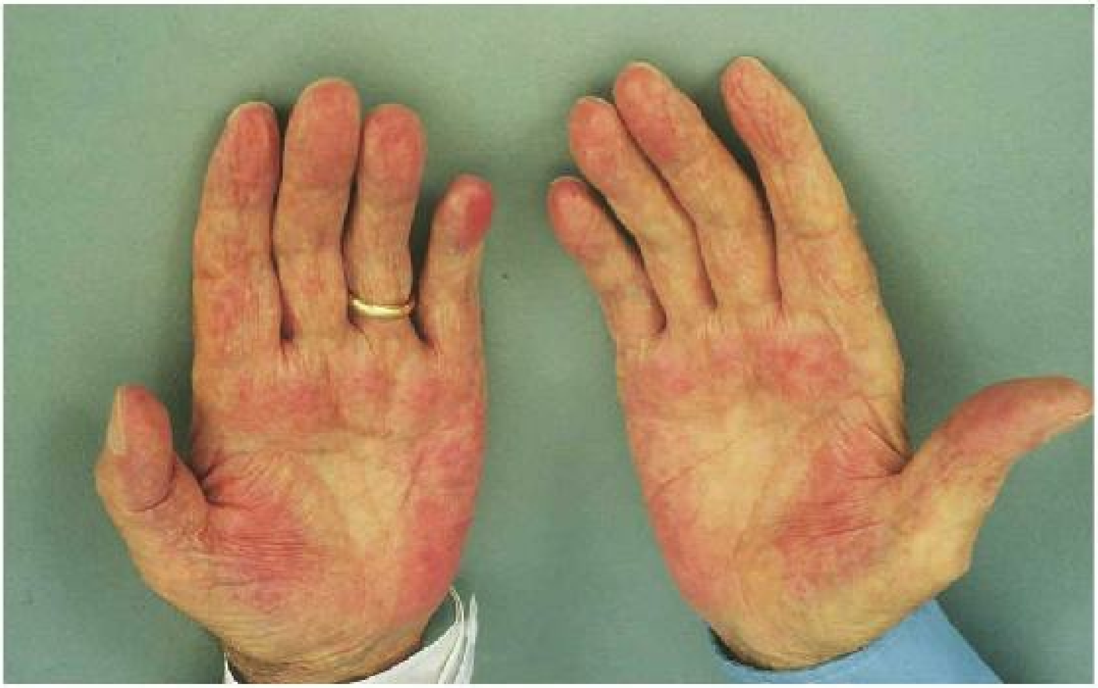

FIGURA 365.1 Eritema palmar. Esta figura mostra o eritema palmar em um paciente com cirrose alcoólica. O eritema é periférico na palma das mãos, com palidez central.

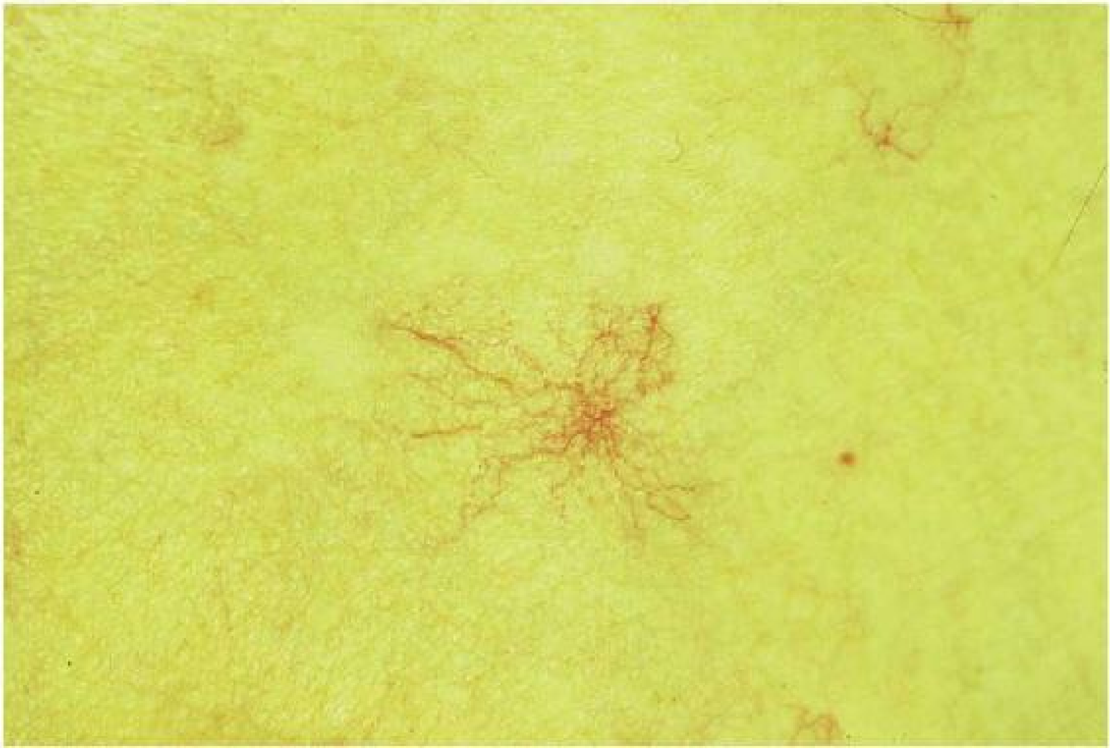

FIGURA 365.2 **Angioma aracniforme.** Esta figura mostra um angioma aracniforme em um paciente com cirrose por hepatite C. Com a liberação da compressão central, a arteríola se enche a partir do centro em direção à periferia.

Os exames de laboratório podem ser completamente normais nos pacientes com cirrose alcoólica inicial compensada. Já na hepatopatia avançada costumam existir muitas anormalidades. Os pacientes podem ser anêmicos seja em razão de perda sanguínea crônica por meio do trato GI, deficiências nutricionais ou hiperesplenismo relacionado com a hipertensão portal, ou como efeito supressivo direto do álcool sobre a medula óssea. Uma forma ímpar de anemia hemolítica (com hemácias espiculadas e acantócitos), denominada *síndrome de Zieve*, pode ocorrer nos pacientes com hepatite alcoólica grave. Com frequência, as contagens de plaquetas são reduzidas no início da doença, como um reflexo da hipertensão portal com hiperesplenismo. A bilirrubina sérica total pode ser normal ou estar elevada na doença em fase avançada. Existe muitas vezes uma ligeira elevação da bilirrubina direta nos pacientes com bilirrubina total normal, porém essa anormalidade progride com o agravamento da doença. Os tempos de protrombina são com frequência prolongados e, em geral, não respondem à administração de vitamina K parenteral. Os níveis séricos de sódio costumam estar normais, a não ser quando os pacientes apresentam ascite e, a seguir, podem ficar reduzidos, essencialmente em função da ingestão de quantidades excessivas de água pura. A alanina e a aspartato aminotransferases séricas (ALT, AST) estão elevadas, sobretudo nos pacientes que continuam a beber, com os níveis de AST sendo mais altos do que os níveis de ALT, habitualmente em uma relação de 2:1.

Diagnóstico Os pacientes que têm qualquer uma das características clínicas, achados do exame físico ou exames de laboratório antes mencionados devem ser considerados como portadores de uma hepatopatia alcoólica. Entretanto, o diagnóstico requer um conhecimento preciso de que o paciente continua usando e abusando do álcool. Além disso, outras formas de doença hepática crônica (p. ex., hepatite viral crônica ou doenças hepáticas metabólicas ou autoimunes) devem ser consideradas ou excluídas ou, se presentes, deverá ser feita uma estimativa da causalidade relativa, juntamente com o uso de álcool. A biópsia do fígado pode ser útil para confirmar o diagnóstico, porém, quando os pacientes se apresentam com hepatite alcoólica e ainda estão bebendo, a biópsia hepática costuma ser protelada até que a abstinência tenha sido mantida durante pelo menos 6 meses para determinar a doença irreversível residual.

Nos pacientes que tiveram complicações da cirrose e que continuam bebendo, observa-se sobrevida de 5 anos em menos de 50%. Em contrapartida, nos pacientes que conseguem continuar em abstinência, constata-se uma melhora significativa do prognóstico. Nos pacientes com hepatopatia em fase avançada, o prognóstico continua sendo reservado; contudo, nos indivíduos que conseguem manter-se em abstinência, o transplante de fígado constitui uma opção viável.

TRATAMENTO CIRROSE ALCOÓLICA

A abstinência constitui a base da terapia para os pacientes com hepatopatia alcoólica. Além disso, os pacientes necessitam de uma boa nutrição e de supervisão médica de longo prazo para controlar as complicações subjacentes que possam surgir. Complicações como surgimento de ascite e edema, hemorragia por varizes ou encefalopatia portossistêmica exigem controle e tratamento específicos. Os glicocorticoides são usados ocasionalmente nos pacientes com hepatite alcoólica grave na ausência de infecção. Em alguns estudos, foi mostrado que a sobrevida melhora. O tratamento se restringe aos pacientes com um valor da função discriminante (FD) >32. A FD é calculada pela soma da bilirrubina sérica total mais a diferença entre o tempo de protrombina do paciente comparado ao controle (em segundos) multiplicado por 4,6. Nos pacientes para os quais esse valor é >32, observa-se maior sobrevida após 28 dias com o uso de glicocorticoides.

Outras terapias utilizadas incluem a pentoxifilina oral, que reduz a produção do fator de necrose tumoral α (TNF-α) e de outras citocinas pró-inflamatórias. Ao contrário dos glicocorticoides, com os quais podem ocorrer complicações, a pentoxifilina é relativamente fácil de administrar e tem pouco ou nenhum efeito colateral. Já foi tentada uma ampla variedade de terapias nutricionais com alimentação parenteral ou enteral; no entanto, não ficou claro se qualquer uma dessas modalidades induz uma melhora significativa na sobrevida.

Estudos recentes usaram a administração parenteral de inibidores do TNF-α, como infliximabe ou etanercepte. Os resultados iniciais não mostraram eventos adversos; porém, não houve melhora clara na sobrevida. Esteroides anabólicos, propiltiouracila, antioxidantes, colchicina e penicilamina já foram utilizados, porém não evidenciaram quaisquer benefícios incontestáveis e não são recomendados.

Como mencionado antes, a base para o tratamento é a cessação do uso de álcool. A experiência recente com medicações que reduzem a necessidade incontida de álcool, como acamprosato de cálcio, foi favorável. Os pacientes podem tomar outras medicações necessárias até mesmo na presença de cirrose. A utilização de paracetamol com frequência é desencorajada nos pacientes com hepatopatia; entretanto, se não forem consumidos mais de 2 g de paracetamol por dia, em geral não haverá problemas.

CIRROSE POR HEPATITE VIRAL B OU C CRÔNICA

Dos pacientes expostos ao vírus da hepatite C (HCV), cerca de 80% desenvolvem hepatite C crônica e, destes, cerca de 20 a 30% desenvolverão cirrose ao longo de 20 a 30 anos. Muitos desses pacientes relatam o uso concomitante de álcool, e a verdadeira incidência de cirrose devida apenas à hepatite C é desconhecida. Apesar disso, esse grupo representa um número significativo de pacientes. Acredita-se que um percentual ainda mais alto acabará desenvolvendo cirrose ao longo de períodos mais longos. Nos EUAA, cerca de 5 a 6 milhões de pessoas foram expostas ao HCV, com cerca de 4 milhões tendo viremia crônica. Em âmbito mundial, cerca de 170 milhões de indivíduos sofrem de hepatite C, com algumas áreas do mundo (p. ex., Egito) tendo até 15% da população infectados. O HCV é um vírus não citopático e, provavelmente, o dano hepático é de mediação imune. A progressão da doença hepática devida à hepatite C crônica caracteriza-se por fibrose portal com fibrose em ponte e desenvolvimento de nódulos que acaba por culminar no surgimento de cirrose. Na cirrose devida à hepatite C crônica, o fígado é pequeno e contraído, com elementos característicos de cirrose micronodular e macronodular mista observados na biópsia do fígado. Além da fibrose aumentada que é observada na cirrose devida à hepatite C, observa-se um infiltrado inflamatório nas áreas portais com hepatite de interface e, ocasionalmente, alguma lesão hepatocelular lobular e inflamação. Nos pacientes com o genótipo 3 do HCV, é frequente a presença de esteatose.

Achados semelhantes são observados em pacientes com cirrose devido à hepatite B crônica. Dos pacientes expostos à hepatite B, cerca de 5% desenvolvem hepatite B crônica, e cerca de 20% desses pacientes acabam desenvolvendo cirrose. Colorações especiais para o antígeno do core da hepatite B (HBc) e antígeno de superfície da hepatite B (HBs) serão positivas, e podem estar presentes hepatócitos do tipo vidro opaco que significam a possível presença do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Nos EUA, existem cerca de 2 milhões de portadores de hepatite B, enquanto em outras regiões do mundo, onde o vírus da hepatite B (HBV) é endêmico (i.e., Ásia, sudeste da Ásia, África subsaariana), até 15% da população podem estar infectados pelo fato de terem contraído a infecção verticalmente por ocasião do nascimento. Assim sendo, admite-se que mais de 300 a 400 milhões de indivíduos sofram de hepatite B em todo o mundo. Aproximadamente 25% desses indivíduos podem acabar desenvolvendo cirrose.

Manifestações clínicas e diagnóstico Os pacientes com cirrose decorrente de hepatite crônica tanto C quanto B podem apresentar-se com os sintomas e sinais habituais de hepatopatia crônica. Fadiga, mal-estar, dor vaga no quadrante superior direito e anormalidades laboratoriais são características frequentes na apresentação. Para fazer o diagnóstico, será necessária uma avaliação laboratorial abrangente que inclua testes quantitativos para o RNA do HCV e a análise para o genótipo do HCV, ou sorologias da hepatite B que incluam HBsAg, anti-HBs, HBeAg (antígeno E da hepatite B), anti-HBe e os níveis quantitativos do DNA do HBV.

TRATAMENTO CIRROSE POR HEPATITE VIRAL B OU C CRÔNICA

O manejo das complicações da cirrose gira em torno da terapia para o tratamento de todas as complicações que possam ocorrer (p. ex., hemorragia por varizes esofágicas, surgimento de ascite e edema, ou encefalopatia). Nos pacientes com hepatite B crônica, vários estudos evidenciaram efeitos benéficos da terapia antiviral, que é efetiva na supressão dos vírus, conforme evidenciado pelas reduções dos níveis das aminotransferases e do DNA do HBV, assim como na melhora da histologia pelo fato de reduzir a inflamação e a fibrose. Vários ensaios clínicos e séries de casos demonstraram que os pacientes com doença hepática descompensada podem tornar-se compensados com o uso da terapia antiviral dirigida contra a hepatite B. A terapia atualmente disponível inclui lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir e tenofovir. O interferon-α pode ser usado no tratamento da hepatite B, mas não deve ser utilizado em cirróticos.

O tratamento dos pacientes com cirrose devida à hepatite C é um pouco mais difícil, pois os efeitos colaterais da terapia com interferon peguilado e ribavirina costumam ser difíceis de controlar. As citopenias que limitam a dose (plaquetas, leucócitos, hemácias) ou os efeitos colaterais significativos podem resultar na interrupção do tratamento. Mesmo assim, se os pacientes conseguirem tolerar o tratamento e se ele for bem-sucedido, o benefício será importante e a progressão da doença será reduzida.

Estudos recentes mostraram que, se as plaquetas forem <100.000, a albumina for <3,5 g/dL e o escore Modelo para Doença Hepática Terminal (Model for End-Stage Liver Disease – MELD) for >10, o risco de complicações graves com a terapia antiviral baseada em interferon é significativo. A recente aprovação dos antivirais de ação direta (AADs) levou a melhoras na eficácia do tratamento com regimes seguros e bem tolerados.

CIRROSE POR HEPATITE AUTOIMUNE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

As outras causas de cirrose pós-hepática incluem a hepatite autoimune e a cirrose devida à esteato-hepatite não alcoólica. Muitos pacientes com hepatite autoimune (HAI) se apresentam com cirrose já estabelecida. Esses pacientes não serão beneficiados pela terapia imunossupressora com glicocorticoides ou azatioprina, visto que a HAI já foi "extinta". Em tal situação, a biópsia do fígado não mostra um infiltrado inflamatório significativo. Nessas circunstâncias, o diagnóstico terá de se basear em marcadores autoimunes, como o fator antinuclear (FAN) ou o anticorpo antimúsculo liso (AML). Quando os pacientes com HAI se apresentam com cirrose e inflamação ativa acompanhada por enzimas hepáticas elevadas, a terapia imunossupressora poderá proporcionar um benefício considerável.

Tem sido constatado com frequência cada vez maior que pacientes com esteato-hepatite não alcoólica progrediram para cirrose. Com a epidemia de obesidade que continua nos países ocidentais, cada vez mais pacientes estão sendo identificados com esteatose hepática não alcoólica **(Cap. 364)**. Destes, um subgrupo significativo apresenta esteato-hepatite não alcoólica e pode progredir para aumento da fibrose e da cirrose. Nos últimos anos, reconheceu-se cada vez mais frequentemente que muitos pacientes considerados portadores de cirrose criptogênica sofriam, na verdade, de esteato-hepatite não alcoólica. À medida que sua cirrose progride, eles se tornam catabólicos e, a seguir, perdem os sinais reveladores de esteatose observados à biópsia. O tratamento das complicações da cirrose devida à HAI ou à esteatose não alcoólica é semelhante àquele adotado para as outras formas de cirrose.

CIRROSE BILIAR

A cirrose biliar tem características patológicas que diferem tanto da cirrose alcoólica quanto da cirrose pós-hepática, apesar de as manifestações de hepatopatia em estágio terminal serem as mesmas. A doença hepática colestática pode resultar de lesões necroinflamatórias, processos congênitos ou metabólicos ou compressão externa dos ductos biliares. Assim sendo, duas amplas categorias refletem os locais anatômicos de retenção anormal da bile: *intra-hepática* e *extra-hepática*. Essa distinção é importante por motivos terapêuticos óbvios. A obstrução extra-hepática pode ser beneficiada pela descompressão cirúrgica ou endoscópica do trato biliar, enquanto os processos colestáticos intra-hepáticos não serão solucionados com esse tipo de intervenção, sendo necessária uma abordagem diferente.

As principais causas das síndromes colestáticas crônicas são a cirrose biliar primária (CBP), a colangite autoimune (CAI), a colangite esclerosante primária (CEP) e a ductopenia idiopática dos adultos. Em geral, essas síndromes podem ser clinicamente diferenciadas umas das outras por testes de anticorpos, achados colangiográficos e manifestação clínica. Entretanto, todas elas compartilham as características histopatológicas da colestase crônica, como estase dos colatos, deposição de cobre, transformação xantomatosa dos hepatócitos e a assim chamada fibrose biliar irregular. Além disso, pode haver inflamação portal crônica, atividade na interface e inflamação lobular crônica. A ductopenia resulta dessa doença progressiva e se instala à medida que os pacientes desenvolvem um quadro de cirrose.

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

A CBP é observada em cerca de 100 a 200 indivíduos por milhão, com forte preponderância feminina e idade mediana de aproximadamente 50 anos na época do diagnóstico. A causa da CBP é desconhecida; ela caracteriza-se por inflamação portal e necrose dos colangiócitos nos ductos biliares de dimensões pequenas e médias.

As características colestáticas prevalecem, e a cirrose biliar caracteriza-se por um nível elevado de bilirrubina e insuficiência hepática progressiva. O transplante de fígado constitui o tratamento de escolha dos pacientes com cirrose descompensada devida à CBP. Já foram propostas várias terapias, porém o ácido ursodesoxicólico (AUDC) é o único tratamento aprovado que demonstra certo grau de eficácia por tornar mais lento o ritmo de progressão da doença.

Anticorpos antimitocondriais (AAM) estão presentes em cerca de 90% dos pacientes com CBP. Esses autoanticorpos reconhecem as proteínas das membranas intermitocondriais que são enzimas do complexo piruvato desidrogenase (PDC), do complexo 2-oxoácido (cetoácido) desidrogenase e do complexo 2-oxoglutarato desidrogenase de cadeias ramificadas. A maioria está relacionada com a piruvato desidrogenase. Esses autoanticorpos não são patogênicos; ao contrário, são marcadores úteis que permitem fazer o diagnóstico de CBP.

Patologia As análises histopatológicas das biópsias do fígado de pacientes com CBP resultaram na identificação de quatro estágios distintos da doença ao longo de sua progressão. A lesão mais precoce é denominada *colangite destrutiva não supurativa* *crônica* e constitui um processo inflamatório necrosante dos tratos portais. Os ductos biliares de pequeno e médio calibres são infiltrados com linfócitos e destruídos. Pode ocorrer fibrose leve e, algumas vezes, estase biliar. Com a progressão, o infiltrado inflamatório torna-se menos proeminente, porém o número de ductos biliares é reduzido e observa-se a proliferação de dúctulos biliares menores. A seguir, a fibrose aumenta com a expansão da fibrose periportal para fibrose coalescente (em ponte). Por fim, instala-se um quadro de cirrose, que pode ser micronodular ou macronodular.

Características clínicas Atualmente, a maioria dos pacientes com CBP é diagnosticada muito antes de apresentarem as manifestações do estágio terminal da doença e, assim sendo, a maioria dos pacientes é assintomática. Quando existem sintomas, o mais proeminente é um grau significativo de fadiga desproporcional em relação ao que poderia ser esperado com base na gravidade da doença hepática ou na idade do paciente. O prurido é observado em cerca de 50% dos pacientes por ocasião do diagnóstico e pode ser debilitante. Pode ser intermitente e, em geral, é mais incômodo ao anoitecer. Em algumas pacientes, o prurido pode manifestar-se no final da gestação, e há exemplos de pacientes que foram diagnosticadas com colestase da gravidez em vez de CBP. O prurido que se manifesta antes do surgimento de icterícia indica doença grave e prognóstico ruim.

O exame físico pode mostrar icterícia e outras complicações da hepatopatia crônica incluindo hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e edema. As outras características que são exclusivas da CBP incluem hiperpigmentação, xantelasma e xantomas, que estão relacionados com o metabolismo alterado do colesterol observado nessa doença. A hiperpigmentação é evidente no tronco e nos braços e pode ser observada em áreas de esfoliação e liquenificação associadas a arranhaduras progressivas relacionadas com o prurido. A dor óssea que resulta da osteopenia ou da osteoporose é observada ocasionalmente no momento do diagnóstico.

Achados laboratoriais Os achados laboratoriais da CBP mostram anormalidades colestáticas das enzimas hepáticas com uma elevação da gama-glutamiltranspeptidase e da fosfatase alcalina (ALP) junto com elevações leves das aminotransferases (ALT e AST). As imunoglobulinas, particularmente a IgM, estão aumentadas. A hiperbilirrubinemia costuma ser observada após o desenvolvimento de cirrose. Trombocitopenia, leucopenia e anemia podem ser observadas nos pacientes com hipertensão portal e hiperesplenismo. A biópsia hepática mostra aspectos característicos, conforme descrito antes, e que deverão ser evidentes para qualquer hepatologista experiente. Até 10% dos pacientes com CBP característica terão também elementos de HAI e são definidos como portadores da síndrome “de superposição”. Esses pacientes em geral são tratados como aqueles com CBP e podem evoluir para cirrose com a mesma frequência que os pacientes com CBP típica. Alguns pacientes também necessitam de medicamentos imunossupressores.

Diagnóstico A CBP deve ser considerada nos pacientes com anormalidades colestáticas crônicas das enzimas hepáticas. Essa entidade é observada mais em mulheres de meia-idade. Os testes para AAM podem ser negativos, devendo ser lembrado que até 10% dos pacientes com CBP podem ser AAM-negativos. A biópsia do fígado é extremamente importante nessas circunstâncias de CBP AAM-negativa. Nos pacientes que são AAM-negativos com enzimas hepáticas colestáticas, a CEP deve ser excluída por uma colangiografia.

TRATAMENTO CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

O tratamento das manifestações típicas da cirrose da CBP não é diferente daquele adotado para as outras formas de cirrose. Foi mostrado que o AUDC induz uma melhora nas características tanto bioquímicas quanto histológicas da doença. A melhora é mais acentuada quando a terapia é iniciada precocemente; a probabilidade de uma melhora significativa com AUDC é baixa nos pacientes com CBP que se apresentam com manifestações de cirrose. O AUDC é administrado em doses de 13 a 15 mg/kg/dia; a medicação costuma ser bem tolerada, apesar de alguns pacientes terem agravamento do prurido após o início da terapia. Uma pequena proporção de pacientes pode ter diarreia ou cefaleia como efeito colateral desse fármaco. Foi mostrado que o AUDC torna mais lento o ritmo de progressão da CBP, porém sem conseguir reverter ou curar a doença. Os pacientes com CBP necessitam de acompanhamento a longo prazo por parte de um médico experiente nessa doença. Em alguns deles poderá ser necessário considerar o transplante de fígado no caso de descompensação de sua hepatopatia.

Os principais sintomas da CBP são fadiga e prurido, cujo controle sintomático é importante. Várias terapias foram tentadas para o tratamento da fadiga, porém nenhuma se revelou bem-sucedida; cochilos frequentes devem ser encorajados. O prurido é tratado com anti-histamínicos, antagonistas dos receptores narcóticos (naltrexona) e rifampicina. A colestiramina, um agente capaz de sequestrar os sais biliares, tem sido útil em alguns pacientes, porém sua administração é bastante tediosa e difícil. A plasmaférese tem sido usada raramente em pacientes com prurido refratário e intenso. Observa-se maior incidência de osteopenia e osteoporose nos pacientes com hepatopatia colestática, razão pela qual devem ser realizados testes para a determinação da densidade óssea. O tratamento com um bisfosfonato deve ser instituído após a identificação da doença óssea.

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

À semelhança da CBP, a causa da CEP continua sendo desconhecida. A CEP é uma síndrome colestática crônica que se caracteriza por inflamação e fibrose difusas que acometem toda a árvore biliar, resultando em colestase crônica. Esse processo patológico acaba resultando em obliteração tanto intra-hepática quanto extra-hepática da árvore biliar, evoluindo para cirrose biliar, hipertensão portal e insuficiência hepática. A causa da CEP permanece desconhecida apesar da extensa pesquisa acerca de vários mecanismos relacionados com infecções bacterianas e virais, toxinas, predisposição genética e mecanismos imunológicos, todos eles tendo sido postulados como possíveis contribuintes para a patogênese e a progressão dessa síndrome.

As alterações patológicas que podem ocorrer na CEP mostram proliferação dos ductos biliares, assim como ductopenia e colangite fibrosa (pericolangite). Com frequência, as alterações evidenciadas pela biópsia do fígado na CEP não são patognomônicas, e a confirmação de seu diagnóstico deverá envolver exames de imagem da árvore biliar. A fibrose periductal é observada ocasionalmente nas amostras de biópsia e pode ser muito útil para o diagnóstico. À medida que a doença progride, a cirrose biliar passa a constituir a manifestação do estágio final da CEP.

Características clínicas As manifestações clínicas usuais da CEP são aquelas observadas na hepatopatia colestática, com fadiga, prurido, esteatorreia, deficiências das vitaminas lipossolúveis e as consequências associadas. Como acontece na CBP, a fadiga é profunda e inespecífica. Com frequência, o prurido pode ser debilitante e está relacionado com a colestase. A gravidade do prurido não se correlaciona com a gravidade da doença. A doença óssea metabólica, como observada na CBP, pode ocorrer com a CEP e deve ser tratada (ver anteriormente).

Achados laboratoriais Os pacientes com CEP são identificados no transcorrer de uma avaliação de enzimas hepáticas anormais. A maioria dos pacientes exibe um aumento de pelo menos duas vezes na ALP e também pode ter aminotransferases elevadas. Os níveis de albumina podem estar reduzidos, e os tempos de protrombina são prolongados em uma proporção substancial dos pacientes por ocasião do diagnóstico. Certo grau de correção do tempo de protrombina prolongado pode ocorrer com a vitamina K parenteral. Um pequeno subgrupo de pacientes demonstra elevações das aminotransferases superiores a cinco vezes o limite superior do normal e pode evidenciar características de HAI na biópsia. Acredita-se que esses indivíduos tenham uma síndrome de superposição entre CEP e HAI. Os autoanticorpos são com frequência positivos nos pacientes com a síndrome de superposição, porém são negativos nos pacientes que sofrem apenas de CEP. Um autoanticorpo, o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA) é positivo em cerca de 65% dos pacientes com CEP.

Mais de 50% dos pacientes com CEP também sofrem de retocolite ulcerativa (RCU); consequentemente, uma vez estabelecido o diagnóstico de CEP, deve-se realizar uma colonoscopia em busca de possíveis evidências de RCU.

Diagnóstico O diagnóstico definitivo de CEP torna necessário exame de imagem colangiográfico. Ao longo dos últimos anos, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) foi usada como técnica de imagem de escolha para a avaliação inicial. Depois que os pacientes são submetidos a esse tipo de rastreamento, alguns pesquisadores acreditam que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) também deve ser realizada para se ter certeza da presença ou não de um estreitamento dominante. Os achados colangiográficos típicos da CEP consistem em estreitamentos multifocais e numerosas projeções arredondadas (contas de um rosário) que acometem a árvore biliar tanto intra-hepática quanto extra-hepática. Entretanto, apesar de o acometimento poder ser apenas dos ductos biliares intra-hepáticos ou apenas dos ductos biliares extra-hepáticos, é mais comum o acometimento de ambos. Esses estreitamentos são curtos e com segmentos interpostos de ductos biliares normais ou ligeiramente dilatados que se distribuem difusamente, produzindo o aspecto clássico de contas de um rosário. A vesícula biliar e o ducto cístico podem ser acometidos em até 15% dos casos. Os pacientes com estreitamentos difusos de alto grau dos ductos biliares intra-hepáticos têm um prognóstico global ruim. Gradualmente, instala-se uma cirrose biliar e os pacientes progredirão para hepatopatia descompensada com todas as manifestações de ascite, hemorragia por ruptura de varizes esofágicas e encefalopatia.

TRATAMENTO COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Não há tratamento específico comprovado para a CEP. Um estudo recentemente completado com altas doses de AUDC (20 mg/kg/dia) foi considerado prejudicial. Alguns médicos usam o AUDC em “doses de CBP” de 13 a 15 mg/kg/dia com relatos de melhora. A dilatação endoscópica dos estreitamentos dominantes pode ser útil, mas o tratamento definitivo é o transplante de fígado. Uma complicação temida da CEP é o surgimento de um colangiocarcinoma, que constitui uma contraindicação relativa para o transplante de fígado. Os sintomas de prurido são comuns e a abordagem é aquela mencionada antes para esse problema nos pacientes com CBP (ver anteriormente).

CIRROSE CARDÍACA

Definição Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva direita de longa duração podem desenvolver lesão hepática crônica e cirrose cardíaca. Esta é uma causa cada vez mais incomum, ou até mesmo rara, de hepatopatia crônica graças aos avanços feitos na assistência aos pacientes com insuficiência cardíaca.

Etiologia e patologia No caso de insuficiência cardíaca direita de longa duração, existe uma pressão venosa elevada que é transmitida pela veia cava inferior e pelas veias hepáticas até os sinusoides do fígado, que ficam dilatados e ingurgitados com sangue. O fígado aumenta de volume e torna-se tumefeito e, com a congestão passiva prolongada e a isquemia relativa devida a uma circulação precária, os hepatócitos centrolobulares podem tornar-se necróticos, evoluindo para fibrose pericentral. Esse padrão fibrótico pode estender-se até a periferia do lóbulo até que possa ocorrer um padrão ímpar de fibrose que acaba causando cirrose.

Características clínicas Os pacientes demonstram sinais de insuficiência cardíaca congestiva e manifestarão ao exame físico um fígado aumentado de volume e firme. Os níveis de ALP estão caracteristicamente elevados, e as aminotransferases podem ser normais ou ligeiramente aumentadas, com a AST sendo em geral mais alta do que a ALT. É improvável que os pacientes venham a desenvolver hemorragia por varizes ou encefalopatia.

Diagnóstico O diagnóstico é feito habitualmente em alguém com doença cardíaca óbvia que possui ALP elevada e fígado aumentado de volume. A biópsia do fígado mostra um padrão de fibrose que pode ser reconhecido por um patologista hepático experiente. A diferenciação da síndrome de Budd-Chiari (SBC) pode ser feita ao visualizar o extravasamento de hemácias na SBC, porém não na hepatopatia cardíaca. A doença venoclusiva também pode afetar o fluxo anterógrado hepático e apresenta elementos característicos na biópsia do fígado. A doença venoclusiva pode ser observada na circunstância de condicionamento para a realização de um transplante de medula óssea com radioterapia e quimioterapia; também pode ser observada com a ingestão de certos chás de ervas medicinais e de alcaloides da pirrolizidina. Isso é visto em países do Caribe e apenas raramente nos Estados Unidos. O tratamento baseia-se no controle da cardiopatia subjacente.

OUTROS TIPOS DE CIRROSE

Existem várias outras causas comuns de doença hepática crônica que pode evoluir para cirrose. Elas incluem hepatopatias metabólicas hereditárias como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina (α_1AT) e fibrose cística. Para todos esses distúrbios, as manifestações da cirrose são semelhantes, com algumas pequenas variações em relação àquelas observadas em outros pacientes com outras causas de cirrose.

A *hemocromatose* é um distúrbio hereditário do metabolismo do ferro que resulta em um aumento progressivo da deposição de ferro hepático que, com o passar do tempo, pode evoluir para fibrose portal que progride para cirrose, insuficiência hepática e câncer hepatocelular. Enquanto a frequência de hemocromatose é relativamente comum, com a suscetibilidade genética ocorrendo em 1 em 250 indivíduos, a frequência de manifestações de estágio terminal devidas a essa doença é relativamente baixa, com menos de 5% dos pacientes genotipicamente suscetíveis acabando por desenvolver hepatopatia grave em razão da hemocromatose. O diagnóstico é feito com base em estudos do ferro sérico mostrando uma saturação elevada de transferrina e níveis elevados de ferritina, junto com anormalidades identificadas pela análise das mutações *HFE*. O tratamento é simples, com flebotomia terapêutica regular.

A *doença de Wilson* é um distúrbio hereditário da homeostase do cobre, com incapacidade de excretar as quantidades excessivas de cobre, resultando em um acúmulo no fígado. Esse distúrbio é relativamente incomum, afetando 1 em 30.000 indivíduos. A doença de Wilson afeta adolescentes e adultos jovens. O diagnóstico imediato, antes de as manifestações em estágio terminal se tornarem irreversíveis, pode resultar em uma melhora clínica significativa. O diagnóstico depende da determinação dos níveis de ceruloplasmina, que são baixos; dos níveis urinários de cobre durante um período de 24 horas, que são elevados; de achados típicos ao exame físico, incluindo os anéis corneanos de Kayser-Fleischer; e dos achados característicos da biópsia hepática. O tratamento consiste em medicamentos quelantes do cobre.

A *deficiência de* $\alpha_1 AT$ se origina de um distúrbio hereditário que acarreta a dobradura anormal da proteína α_1AT, resultando em falha da secreção dessa proteína pelo fígado. Não se sabe de que maneira a proteína retida resulta em doença hepática. Os pacientes com deficiência de α_1AT em maior risco de desenvolver hepatopatia crônica têm o fenótipo ZZ, porém apenas cerca de 10 a 20% desses indivíduos desenvolverão doença hepática crônica. O diagnóstico é feito pela determinação dos níveis de α_1AT e do fenótipo. Glóbulos característicos ácido periódico de Schiff (PAS)-positivos e resistentes à diástase são visualizados na biópsia de fígado. O único tratamento efetivo é o transplante de fígado, que é curativo.

A *fibrose cística* é um distúrbio hereditário incomum que afeta indivíduos brancos descendentes do norte da Europa. Pode ocorrer cirrose de tipo biliar, e alguns pacientes são beneficiados pelo uso crônico de AUDC.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

A evolução clínica dos pacientes com cirrose avançada costuma ser complicada por inúmeras sequelas importantes que podem ocorrer independentemente da causa subjacente da doença hepática. Elas incluem hipertensão portal e suas consequências de hemorragia por varizes gastresofágicas, esplenomegalia, ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome hepatorrenal e carcinoma hepatocelular **(Quadro 365.2)**.

QUADRO 365.2 **COMPLICAÇÕES DA CIRROSE**

- Hipertensão portal
  - Varizes gastresofágicas
  - Gastropatia hipertensiva portal
  - Esplenomegalia, hiperesplenismo
  - Ascite
    - Peritonite bacteriana espontânea
- Síndrome hepatorrenal
  - Tipo 1
  - Tipo 2
- Encefalopatia hepática
- Síndrome hepatopulmonar
- Hipertensão portopulmonar
- Desnutrição

- Coagulopatia
  - Deficiência de fatores da coagulação
  - Fibrinólise
  - Trombocitopenia
- Doença óssea
  - Osteopenia
  - Osteoporose
  - Osteomalacia
- Anormalidades hematológicas
  - Anemia
  - Hemólise
  - Trombocitopenia
  - Neutropenia

HIPERTENSÃO PORTAL

A *hipertensão portal* é definida como a elevação do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) para >5 mmHg. A hipertensão portal é causada por uma combinação de dois processos hemodinâmicos que ocorrem de forma simultânea: (1) resistência intra-hepática aumentada à passagem do fluxo sanguíneo pelo fígado em função da cirrose e dos nódulos regenerativos e (2) fluxo sanguíneo esplâncnico aumentado secundário à vasodilatação dentro do leito vascular esplâncnico. A hipertensão portal é diretamente responsável pelas duas principais complicações da cirrose, a hemorragia por varizes e a ascite. A *hemorragia por varizes* é um problema imediato e ameaçador com taxa de mortalidade associada de 20 a 30% a cada episódio de sangramento. O sistema venoso portal drena normalmente o sangue proveniente do estômago, dos intestinos, do baço, do pâncreas e da vesícula biliar, com a veia portal sendo formada pela confluência das veias mesentérica superior e esplênica. O sangue desoxigenado proveniente do intestino delgado drena para dentro da veia mesentérica superior junto com o sangue proveniente da cabeça do pâncreas, do cólon ascendente e de parte do cólon transverso. Inversamente, a veia esplênica drena o baço e o pâncreas e se conecta com a veia mesentérica inferior, que traz sangue proveniente dos cólons transverso e descendente assim como dos dois terços superiores do reto. Assim sendo, a veia portal recebe normalmente sangue proveniente de quase todo o trato GI.

As causas de hipertensão portal costumam ser subclassificadas como pré-hepáticas, intra-hepáticas e pós-hepáticas **(Quadro 365.3)**. As causas pré-hepáticas de hipertensão portal são aquelas que afetam o sistema venoso portal antes de penetrar no fígado; elas incluem trombose da veia porta e trombose da veia esplênica. As causas pós-hepáticas englobam aquelas que afetam as veias hepáticas e a drenagem venosa para o coração; elas incluem SBC, doença venoclusiva e congestão cardíaca crônica do lado direito. As causas intra-hepáticas são responsáveis por mais de 95% dos casos de hipertensão portal e são representadas pelas principais formas de cirrose. As causas intra-hepáticas de hipertensão portal podem ser subdivididas em causas pré-sinusoidais, sinusoidais e pós-sinusoidais. As causas pós-sinusoidais incluem doença venoclusiva, enquanto as causas pré-sinusoidais incluem fibrose hepática congênita e esquistossomose. As causas sinusoidais estão relacionadas com a cirrose de várias causas.

QUADRO 365.3 **CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTAL**

- Pré-hepática
  - Trombose da veia porta
  - Trombose da veia esplênica
  - Esplenomegalia maciça (síndrome de Banti)
- Hepática
  - Pré-sinusoidal
    - Esquistossomose
    - Fibrose hepática congênita
  - Sinusoidal
    - Cirrose – múltiplas causas
    - Hepatite alcoólica
  - Pós-sinusoidal
    - Obstrução sinusoidal hepática (síndrome venoclusiva)
- Pós-hepática
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Membranas na veia cava inferior
  - Causas cardíacas
    - Miocardiopatia restritiva
    - Pericardite constritiva

Insuficiência cardíaca congestiva grave

A cirrose constitui a causa mais comum de hipertensão portal nos EUA, e uma hipertensão portal clinicamente significativa está presente em >60% dos pacientes com cirrose. A obstrução da veia porta pode ser idiopática ou ocorrer em associação com cirrose ou com infecção, pancreatite ou traumatismo abdominal.

Os distúrbios da coagulação que podem resultar no surgimento de trombose da veia porta incluem policitemia vera; trombocitose essencial; deficiências de proteína C, proteína S, antitrombina 3 e fator V de Leiden; e anormalidades do gene que regula a produção de protrombina. Alguns pacientes podem ter um distúrbio mieloproliferativo subclínico.

Características clínicas As três complicações primárias da hipertensão portal são as varizes gastresofágicas com hemorragia, a ascite e o hiperesplenismo. Assim sendo, os pacientes podem apresentar-se com hemorragia digestiva alta, que ao exame endoscópico demonstra ser devido a varizes esofágicas ou gástricas; com surgimento de ascite juntamente com edema periférico; ou com baço aumentado de volume com redução associada das plaquetas e dos leucócitos nos exames laboratoriais de rotina.

VARIZES ESOFÁGICAS No transcorrer da última década, tornou-se prática comum realizar o rastreamento de cirróticos conhecidos com endoscopia em busca de varizes esofágicas. Esses estudos mostraram que cerca de 33% dos pacientes com cirrose histologicamente confirmada têm varizes. A cada ano, cerca de 5 a 15% dos cirróticos desenvolvem varizes, e foi estimado que a maioria dos pacientes com cirrose desenvolverá varizes no decorrer de sua vida. Além disso, admite-se que um terço dos pacientes com varizes acabarão tendo algum sangramento. Vários fatores permitem prever o risco de sangramento, incluindo a gravidade da cirrose (classificação de Child, escore MELD); a medida da pressão da veia hepática ocluída; o tamanho da variz; a localização da variz e certos estigmas endoscópicos, incluindo sinais de vergões avermelhados, manchas hematocísticas, eritema difuso, coloração azul, manchas vermelho-cereja, ou áreas com mamilos esbranquiçados. Os pacientes com ascite tensa também correm maior risco de sangramento pelas varizes.

Diagnóstico Nos pacientes com cirrose que estão sendo acompanhados cronicamente, o desenvolvimento de hipertensão portal costuma ser revelado pela presença de trombocitopenia; pelo aparecimento de um baço aumentado de volume; ou pelo desenvolvimento de ascite, encefalopatia e/ou varizes esofágicas com ou sem sangramento. Nos pacientes ainda não diagnosticados, qualquer uma dessas características deve induzir uma avaliação adicional destinada a determinar a presença de hipertensão portal e hepatopatia. As varizes devem ser identificadas por endoscopia.

O estudo por imagem do abdome, seja tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), pode ser útil para demonstrar um fígado nodular e para evidenciar alterações decorrentes da hipertensão portal com circulação colateral intra-abdominal. Se necessário, procedimentos radiológicos intervencionistas podem ser realizados para determinar as pressões na veia hepática ocluída e livre que permitirão fazer o cálculo de um gradiente de ocluída-para-livre que é equivalente à pressão portal. O gradiente médio normal entre a ocluída-e-livre é de 5 mmHg, e os pacientes com um gradiente >12 mmHg correm o risco de sofrer hemorragia por varizes.

TRATAMENTO HEMORRAGIA POR VARIZES

O tratamento para a hemorragia por varizes que representa uma complicação da hipertensão portal é dividido em duas categorias principais: (1) profilaxia primária e (2) prevenção de um novo sangramento após ter ocorrido uma hemorragia por varizes inicial. A profilaxia primária torna necessário o rastreamento de rotina por endoscopia de todos os pacientes com cirrose. Após terem sido identificadas as varizes em maior risco de sangramento, a profilaxia primária pode ser conseguida a seguir por meio do bloqueio beta não seletivo ou pela ligadura das varizes com faixa elástica. Foram relatados na literatura muitos ensaios clínicos controlados por placebo para propranolol ou nadolol. Os estudos mais rigorosos foram aqueles que incluíram somente pacientes com varizes de grande calibre ou com gradientes de pressão da veia hepática >12 mmHg. Os pacientes tratados com betabloqueadores têm menor risco de hemorragia por varizes do que aqueles tratados com placebo ao longo de 1 e 2 anos de acompanhamento. Observa-se também uma redução da mortalidade relacionada com a hemorragia por varizes. Infelizmente, a sobrevida global foi maior apenas em um estudo. Outros estudos demonstraram que o grau de redução da pressão portal constitui um elemento significativo que permite determinar o sucesso da terapia. Portanto, foi sugerido que mensurações repetidas dos gradientes de pressão na veia hepática podem ser utilizadas para orientar a terapia farmacológica; no entanto, os custos dessa conduta podem ser proibitivos. Vários estudos avaliaram a ligadura das varizes com faixa elástica e a escleroterapia das varizes como métodos capazes de proporcionar uma profilaxia primária.

A ligadura endoscópica das varizes (LEV) alcançou um nível de sucesso e conforto para a maioria dos gastrenterologistas que atendem pacientes com essas complicações da hipertensão portal. Assim sendo, nos pacientes com cirrose que são submetidos a uma triagem para hipertensão portal e nos quais se constata a existência de varizes grandes, recomenda-se que recebam bloqueio beta ou a profilaxia primária com LEV.

A abordagem aos pacientes após terem apresentado um sangramento varicoso consiste em tratar primeiro o sangramento agudo, que pode ameaçar a vida, e a seguir prevenir qualquer sangramento adicional. A prevenção de um novo sangramento é realizada habitualmente com ligadura repetida das varizes com faixa elástica até serem obliteradas. O tratamento do sangramento agudo torna necessária a reposição tanto de líquidos quanto de hemocomponentes, assim como a prevenção de qualquer sangramento subsequente com LEV.

A conduta clínica na hemorragia por varizes aguda inclui o uso de agentes vasoconstritores, em geral somatostatina ou octreotida. A vasopressina foi utilizada no passado, porém não é mais usada comumente. O tamponamento por balão (tubo de Sengstaken-Blakemore ou tubo de Minnesota) pode ser utilizado em pacientes que não têm acesso imediato à terapia endoscópica ou que precisam de estabilização antes da terapia endoscópica. O controle do sangramento pode ser conseguido na grande maioria dos casos; entretanto, o sangramento recidiva na maioria dos pacientes se não tiver sido instituída uma terapia endoscópica definitiva. A octreotida, um vasoconstritor esplâncnico direto, é administrada na posologia de 50 a 100 μg/hora por infusão contínua. A intervenção endoscópica é utilizada como tratamento de primeira linha para controlar agudamente o sangramento. Alguns endoscopistas utilizarão a terapia de esclerose das varizes (escleroterapia) como terapia inicial, em particular quando o sangramento é vigoroso. A ligadura das varizes com faixa elástica é utilizada para controlar o sangramento agudo em mais de 90% dos casos e deverá ser repetida até conseguir-se a obliteração de todas as varizes. Quando as varizes esofágicas se estendem para dentro do estômago proximal, a ligadura por faixa elástica é menos bem-sucedida. Nessas situações, quando o sangramento continua a partir das varizes gástricas, deverá ser considerado um *shunt* intra-hepático transjugular peritoneal (TIPS). Essa técnica cria um *shunt* portossistêmico graças a uma abordagem percutânea utilizando um *stent* metálico expansível que é avançado sob orientação angiográfica até as veias hepáticas e, a seguir, ao longo da própria substância do fígado a fim de criar um *shunt* portocava direto. Essa conduta representa uma alternativa à cirurgia na descompressão aguda da hipertensão portal. Pode ocorrer encefalopatia em até 20% dos pacientes após TIPS, sendo a conduta particularmente problemática nos pacientes mais idosos e naqueles com encefalopatia preexistente. O TIPS deve ficar reservado aos indivíduos cujos controles endoscópico ou médico falharam ou que apresentam altos riscos cirúrgicos. O TIPS pode ser utilizado por vezes como uma ponte enquanto se espera pelo transplante. A transecção cirúrgica do esôfago é um procedimento usado apenas raramente e, em geral, associado a um desfecho ruim.

PREVENÇÃO DE SANGRAMENTO RECORRENTE (FIG. 365.3)

Depois que os pacientes já tiveram um sangramento agudo e foram controlados com sucesso, a atenção deve ser dirigida à prevenção do sangramento recorrente. Isso costuma exigir a ligadura repetida das varizes com faixa elástica até que todas elas tenham sido obliteradas. O bloqueio beta pode ser um coadjuvante benéfico nos pacientes cuja ligadura de varizes com faixa elástica está sendo repetida; no entanto, depois que as varizes tiverem sido obliteradas, diminui a necessidade de bloqueio beta. Apesar da obliteração bem-sucedida das varizes, muitos pacientes ainda terão uma gastropatia hipertensiva portal que poderá ser responsável pela ocorrência de um novo sangramento. O bloqueio beta não seletivo pode ser útil para prevenir qualquer sangramento adicional proveniente da gastropatia hipertensiva portal depois que as varizes forem obliteradas.

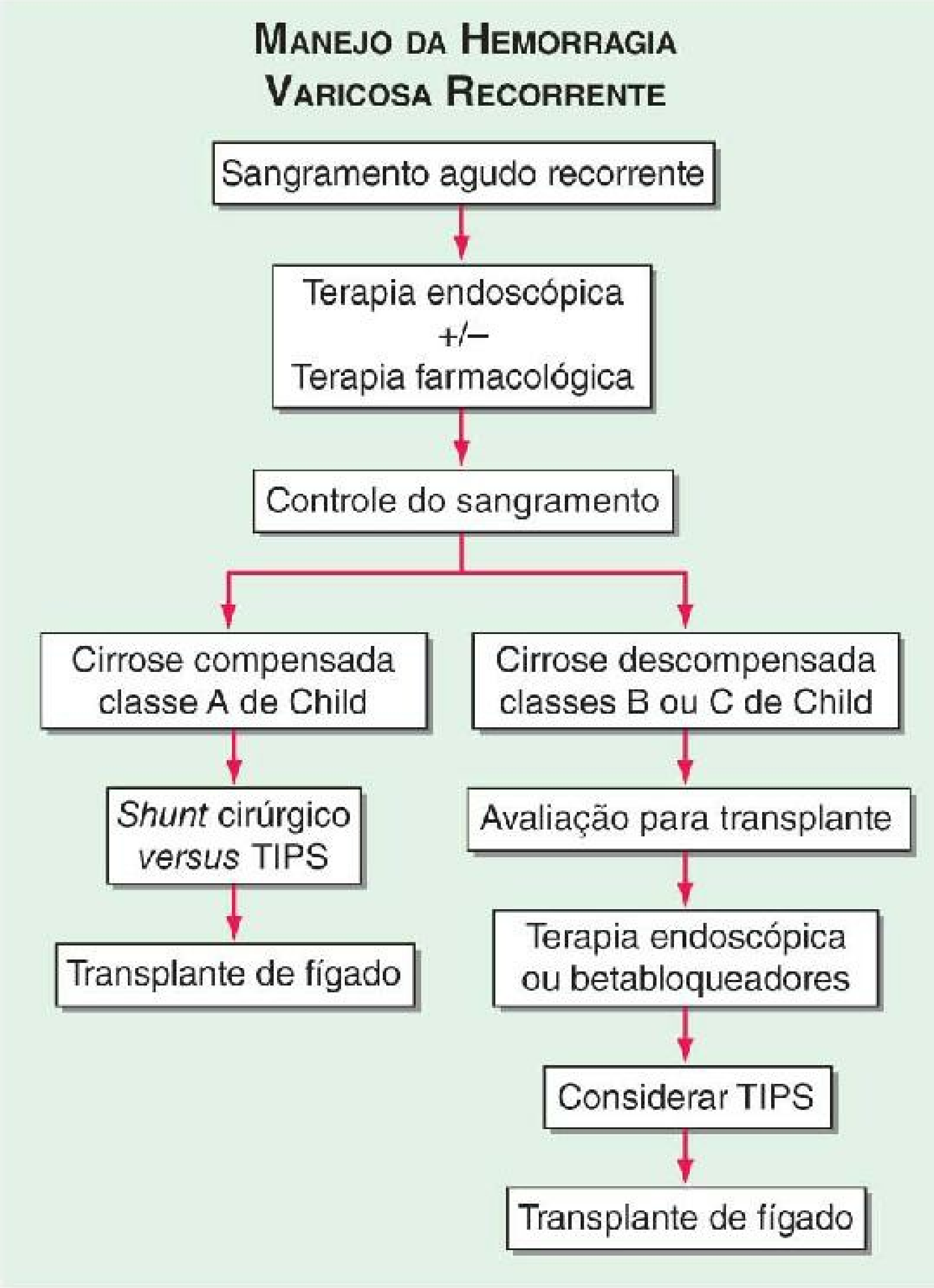
MANEJO DA HEMORRAGIA VARICOSA RECORRENTE
Sangramento agudo recorrente
Terapia endoscópica +/− Terapia farmacológica
Controle do sangramento
Cirrose compensada classe A de Child
Cirrose descompensada classes B ou C de Child
Shunt cirúrgico *versus* TIPS
Avaliação para transplante
Transplante de fígado
Terapia endoscópica ou betabloqueadores
Considerar TIPS
Transplante de fígado

FIGURA 365.3 **Manejo da hemorragia varicosa recorrente.** Este algoritmo descreve uma abordagem ao manejo dos pacientes com sangramento recorrente proveniente de varizes esofágicas. Em geral, o tratamento inicial consiste em terapia endoscópica frequentemente suplementada por terapia farmacológica. Com o controle do sangramento, deverá ser tomada uma decisão acerca de se os pacientes deverão ser submetidos a um *shunt* cirúrgico ou TIPS (quando se enquadram na classe A de Child) e ser considerados para transplante, ou se devem receber um TIPS e ser considerados

para transplante (quando se enquadram na classe B ou C de Child). TIPS, *shunt* intra-hepático transjugular peritoneal.

A cirurgia para um *shunt* portossistêmico é realizada menos comumente após o advento do TIPS; ainda assim, esse procedimento deve ser considerado nos pacientes com boa função sintética do fígado que poderiam ser beneficiados quando submetidos a uma cirurgia de descompressão portal.

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

A esplenomegalia congestiva é comum em pacientes com hipertensão portal. As características clínicas incluem a presença de baço aumentado ao exame físico e o surgimento de trombocitopenia e leucopenia nos pacientes que sofrem de cirrose. Alguns pacientes terão dor abdominal bastante significativa no lado esquerdo e no quadrante superior esquerdo relacionada com baço aumentado de volume e ingurgitado. A esplenomegalia em si não costuma exigir qualquer tratamento específico, porém a esplenectomia poderá ser realizada com sucesso em circunstâncias muito especiais.

O hiperesplenismo com desenvolvimento de trombocitopenia constitui uma característica comum nos pacientes com cirrose e em geral representa a primeira indicação de hipertensão portal.

ASCITE

Definição A ascite refere-se ao acúmulo de líquido na cavidade peritoneal. Incontestavelmente, a causa mais comum de ascite é a hipertensão portal relacionada com a cirrose; contudo, os clínicos deverão lembrar-se de que também pode haver causas malignas ou infecciosas de ascite, sendo obviamente importante para a assistência ao paciente a diferenciação minuciosa dessas outras causas.

Patogênese A presença de hipertensão portal contribui para o desenvolvimento de ascite nos pacientes que sofrem de cirrose **(Fig. 365.4)**. Ocorre um aumento da resistência intra-hepática que é responsável por uma pressão portal aumentada, mas há também vasodilatação do sistema arterial esplâncnico que, por sua vez, resulta em um aumento do influxo venoso portal. Essas duas anormalidades resultam em maior produção de linfa esplâncnica. Fatores vasodilatadores, como o óxido nítrico, são responsáveis pelo efeito vasodilatador. As alterações hemodinâmicas resultam em retenção de sódio pelo fato de acarretarem a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o surgimento de hiperaldosteronismo. Os efeitos renais das quantidades maiores de aldosterona que acarretam retenção de sódio também contribuem para o surgimento de ascite. A retenção de sódio causa um acúmulo de líquido e a expansão do volume líquido extracelular, que resulta na formação de edema periférico e ascite. A retenção de sódio representa a consequência de uma resposta homeostática causada pelo enchimento insuficiente da circulação arterial devido à vasodilatação arterial no leito vascular esplâncnico. Como o líquido retido vasa constantemente e sai do compartimento intravascular para a cavidade peritoneal, a sensação de enchimento vascular não é alcançada e o processo continua. A hipoalbuminemia e a pressão oncótica reduzida do plasma também contribuem para a perda de líquido pelo compartimento vascular e para sua penetração na cavidade peritoneal. A hipoalbuminemia se deve a uma função sintética diminuída no fígado cirrótico.

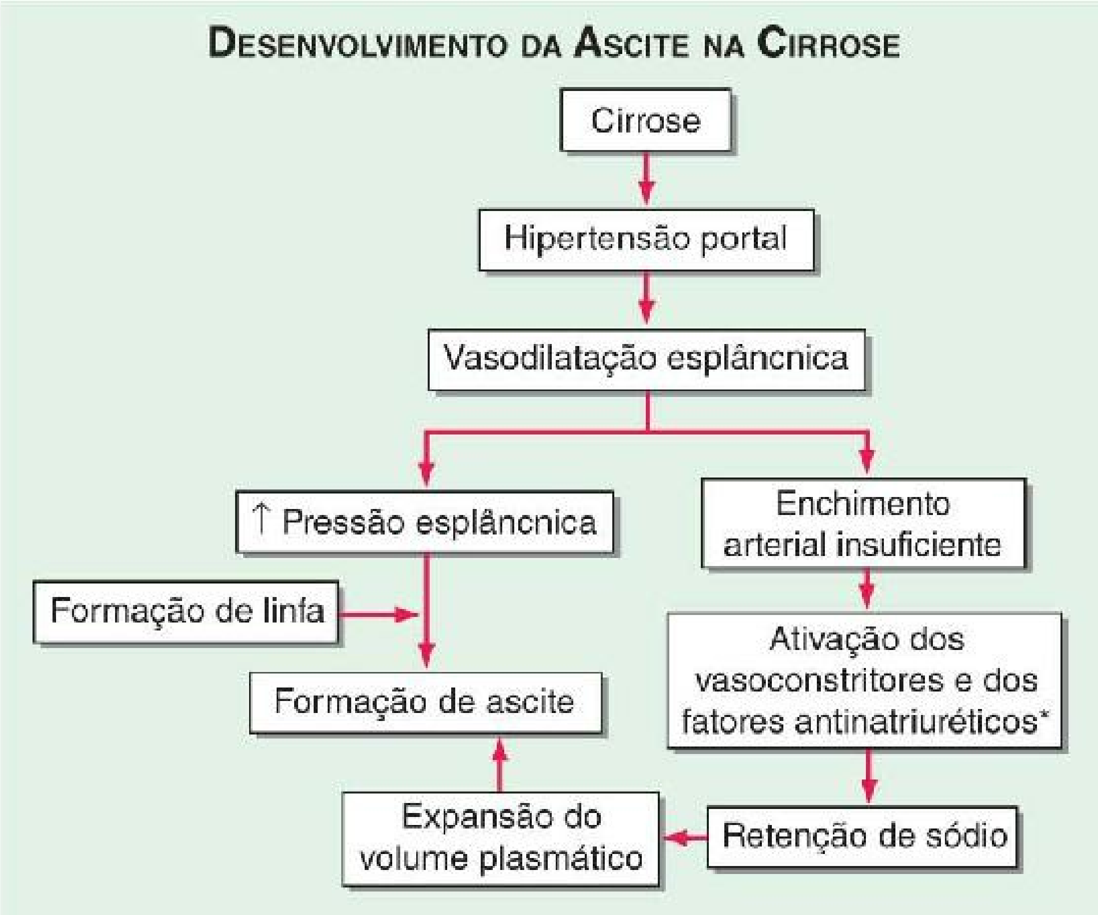
DESENVOLVIMENTO DA ASCITE NA CIRROSE
Cirrose
Hipertensão portal
Vasodilatação esplâncnica
↑ Pressão esplâncnica
Enchimento arterial insuficiente
Formação de linfa
Ativação dos vasoconstritores e dos fatores antinatriuréticos*
Formação de ascite
Expansão do volume plasmático
Retenção de sódio

FIGURA 365.4 **Desenvolvimento de ascite na cirrose.** Este fluxograma ilustra a importância da hipertensão portal com vasodilatação esplâncnica no desenvolvimento da ascite. *Os fatores antinatriuréticos incluem o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático.

Características clínicas Os pacientes observam um aumento da circunferência abdominal, acompanhado com frequência pelo desenvolvimento de edema periférico. A instalação da ascite costuma ser insidiosa, e é surpreendente que alguns pacientes esperem por períodos tão longos e se tornem tão distendidos antes de procurar assistência médica. Os pacientes em geral têm pelo menos 1 a 2 L de líquido no abdome antes de ficarem cientes de que houve um aumento. Se o líquido ascítico for maciço, a função respiratória poderá ser comprometida e os pacientes se queixarão de falta de ar. Nessas circunstâncias, poderá ocorrer também um hidrotórax hepático, que contribui para os sintomas respiratórios. Com grande frequência, os pacientes com ascite maciça estão desnutridos e exibem atrofia muscular, assim como fadiga e fraqueza excessivas.

Diagnóstico O diagnóstico de ascite é feito pelo exame físico e, muitas vezes complementado por exames de imagem do abdome. Os pacientes terão flancos proeminentes, podem evidenciar uma onda líquida, ou podem demonstrar a presença de macicez móvel de decúbito. Isso é determinado passando-se o paciente da posição supina para os decúbitos laterais esquerdo ou direito e observando a movimentação da macicez à percussão. Quantidades menores de ascite podem ser detectadas por ultrassonografia ou TC. O hidrotórax hepático é mais comum no lado direito e implica uma fenda no diafragma com fluxo livre do líquido ascítico para dentro da cavidade torácica.

Quando os pacientes se apresentam com ascite pela primeira vez, recomenda-se realizar uma paracentese diagnóstica a fim de caracterizar o líquido. Ela deve incluir a determinação do conteúdo total de proteínas e albumina, contagens de células sanguíneas, assim como a contagem diferencial e a cultura. Nos casos apropriados, pode-se medir a amilase e realizar a citologia. Nos pacientes com cirrose, a concentração de proteínas no líquido ascítico é bastante baixa, com a maioria dos pacientes tendo uma concentração de proteínas no líquido ascítico <1 g/dL. A elaboração do gradiente de albumina soro-ascite (GASA) substituiu a descrição do líquido exsudativo ou transudativo. Quando o gradiente entre o nível sérico de albumina e o nível de albumina no líquido ascítico é >1,1 g/dL, a causa da ascite é mais provavelmente devida à hipertensão portal; isso costuma ocorrer na vigência de cirrose. Quando o gradiente é <1,1 g/dL, devem ser consideradas causas infecciosas ou malignas de ascite. Quando os níveis de proteínas no líquido ascítico são muito baixos, os pacientes correm maior risco de desenvolver peritonite bacteriana espontânea (PBE). Um nível alto de hemácias no líquido ascítico significa que foi realizada uma punção traumática, ou talvez que exista um câncer hepatocelular ou uma variz omental que sofreu ruptura. Quando o nível absoluto de leucócitos polimorfonucleares é >250/µL, deve então ser considerada enfaticamente a questão de uma possível infecção do líquido ascítico. As culturas do líquido ascítico devem ser obtidas utilizando a inoculação dos meios de cultura à beira do leito.

TRATAMENTO ASCITE

Os pacientes com pequenas quantidades de ascite em geral podem ser controlados apenas com restrição do sódio dietético. A maioria das dietas comuns nos EUA contém de 6 a 8 g de sódio por dia e, se os pacientes comem em restaurantes ou em estabelecimentos de refeições rápidas, a quantidade de sódio de sua dieta poderá ultrapassar esse valor. Assim sendo, com frequência é extremamente difícil que mudem seus hábitos dietéticos de forma a ingerir <2 g de sódio por dia, que é a quantidade recomendada. Os pacientes muitas vezes ficam surpresos ao reconhecer a enorme quantidade de sódio existente na dieta norte-americana convencional; por conseguinte, é importante que tenham acesso a panfletos educacionais. Com frequência, uma recomendação simples consiste em orientá-los a comer alimentos frescos ou congelados e evitar alimentos enlatados ou processados, que costumam ser preservados com sódio. Quando existe uma quantidade moderada de ascite, em geral será necessária a terapia diurética. Tradicionalmente, inicia-se uma única dose de 100 a 200 mg/dia de espironolactona, e a furosemida pode ser acrescentada na posologia de 40 a 80 mg/dia, em particular nos pacientes com edema periférico. Nos pacientes que nunca receberam diuréticos, o insucesso das posologias recém-mencionadas sugere que eles não estão respeitando a dieta com baixo conteúdo de sódio. Se a adesão for confirmada e o líquido ascítico não estiver sendo mobilizado, a espironolactona pode ser aumentada para 400 a 600 mg/dia e a furosemida aumentada para 120 a 160 mg/dia. Se a ascite ainda persistir com essas doses de diuréticos nos pacientes que estão se submetendo a uma dieta pobre em sódio, eles devem então ser definidos como tendo *ascite refratária*, e deverão ser consideradas modalidades terapêuticas alternativas incluindo a repetição de uma paracentese de grande volume ou um procedimento TIPS **(Fig. 365.5)**. Estudos recentes mostraram que o TIPS, embora sendo capaz de controlar a ascite, não prolonga a sobrevida desses pacientes. Infelizmente, o TIPS está associado muitas vezes a uma incidência maior de encefalopatia hepática e deverá ser analisado com extremo cuidado em bases individuais. O prognóstico para os pacientes com cirrose e ascite é ruim, e alguns estudos demonstraram que <50% deles sobrevivem por dois anos após o início da ascite. Assim sendo, deve-se pensar em transplante de fígado para os pacientes com início de ascite.

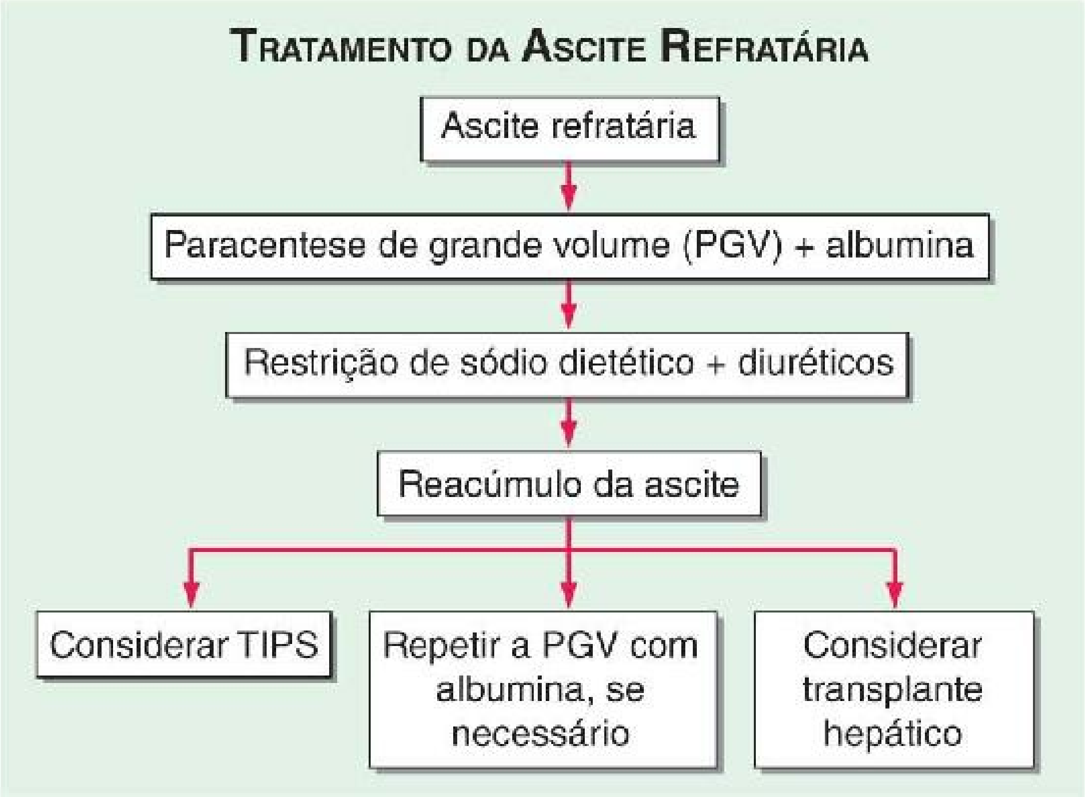
TRATAMENTO DA ASCITE REFRATÁRIA
Ascite refratária
Paracentese de grande volume (PGV) + albumina
Restrição de sódio dietético + diuréticos
Reacúmulo da ascite
Considerar TIPS
Repetir a PGV com albumina, se necessário
Considerar transplante hepático

FIGURA 365.5 Tratamento da ascite refratária. Dos pacientes que desenvolvem azotemia enquanto estão recebendo diuréticos no tratamento de sua ascite, alguns deles irão necessitar de uma paracentese de grande volume (PGV) repetida, alguns podem ser considerados para um *shunt* intra-hepático transjugular peritoneal (TIPS) e outros poderão ser bons candidatos ao transplante de fígado. Todas essas decisões são individualizadas.

PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

A PBE é uma complicação comum e grave da ascite caracterizada por infecção espontânea do líquido ascítico sem uma fonte intra-abdominal. Nos pacientes com cirrose e ascite suficientemente graves para justificarem a hospitalização, a PBE pode ocorrer em até 30% dos indivíduos e apresentar uma taxa de mortalidade hospitalar de 25%. Admite-se que a translocação bacteriana seja o mecanismo para a instalação da PBE, com a flora intestinal atravessando o intestino e penetrando nos linfonodos mesentéricos, resultando em bacteremia e semeadura do líquido ascítico. Os organismos mais comuns são *Escherichia coli* e outras bactérias intestinais; no entanto, bactérias Gram-positivas, incluindo *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* e espécies de *Enterococcus*, também podem ser encontradas. Se forem identificados mais de dois organismos, deverá ser considerada uma peritonite bacteriana secundária devida a uma víscera perfurada. O diagnóstico de PBE é feito quando a amostra do líquido evidencia uma contagem absoluta de neutrófilos >250/µL. Culturas à beira do leito devem ser obtidas quando o líquido ascítico for puncionado. Os pacientes com ascite podem apresentar-se com febre, estado mental alterado, leucocitose e dor ou desconforto abdominal, ou podem apresentar-se sem qualquer uma dessas características. Portanto, é necessário ter um alto grau de suspeita clínica, e as punções peritoneais são importantes para se fazer o diagnóstico. O tratamento consiste em uma cefalosporina de segunda geração, com a cefotaxima sendo o antibiótico mais usado. Nos pacientes com hemorragia por varizes, a frequência da PBE aumenta acentuadamente, e a profilaxia contra a PBE quando o paciente se apresenta com hemorragia digestiva alta é recomendada. Além disso, nos pacientes que tiveram um ou mais episódios de PBE e se recuperaram, a administração de antibióticos uma vez por semana é realizada como profilaxia para a PBE recorrente.

SÍNDROME HEPATORRENAL

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma forma de insuficiência renal funcional sem qualquer patologia renal que ocorre em cerca de 10% dos pacientes com cirrose em fase avançada ou insuficiência hepática aguda. Existem distúrbios significativos na circulação renal arterial dos pacientes com SHR; estes incluem um aumento da resistência vascular renal acompanhado por uma redução da resistência vascular sistêmica. A razão para a vasoconstrição renal é mais provavelmente multifatorial, além de ser pouco compreendida. O diagnóstico costuma ser feito na presença de uma grande quantidade de ascite nos pacientes que demonstram um aumento progressivo por etapas na creatinina. A SHR tipo 1 caracteriza-se por uma deterioração progressiva da função renal e uma redução significativa da depuração da creatinina dentro de 1 a 2 semanas após a apresentação. A SHR tipo 2 caracteriza-se por uma redução da taxa de filtração glomerular e uma elevação do nível sérico de creatinina, porém é razoavelmente estável e está associada a um melhor desfecho do que aquele da SHR tipo 1.

A SHR é observada com frequência em pacientes com ascite refratária e torna necessária a exclusão de outras causas de insuficiência renal aguda. O tratamento tem sido sistematicamente difícil e, no passado, análogos da dopamina ou da prostaglandina foram utilizados como medicações vasodilatadoras renais. Estudos realizados com extremo cuidado não conseguiram evidenciar um benefício óbvio dessas abordagens terapêuticas. Atualmente, os pacientes são tratados com midodrina, um α-agonista, junto com octreotida e albumina intravenosa. A melhor terapia para a SHR é o transplante de fígado. A recuperação da função renal é típica nessas circunstâncias. Nos pacientes com SHR tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, o prognóstico é ruim, a menos que o transplante possa ser realizado dentro de um período muito curto.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A encefalopatia portossistêmica é uma complicação grave da doença hepática crônica, sendo definida amplamente como uma alteração do estado mental e da função cognitiva que ocorre na presença de insuficiência hepática. Na lesão hepática aguda com insuficiência hepática fulminante, a instalação da encefalopatia constitui uma exigência para que o diagnóstico de insuficiência fulminante possa ser feito. A encefalopatia é observada muito mais comumente nos pacientes com doença hepática crônica. As neurotoxinas que derivam do intestino e que não são removidas pelo fígado em razão de um *shunt* vascular e da massa hepática reduzida chegam ao cérebro e produzem os sintomas que conhecemos como encefalopatia hepática. Os níveis de amônia estão elevados nos pacientes com encefalopatia hepática, porém a correlação entre a gravidade da doença hepática e a intensidade dos níveis de amônia costuma ser precária, razão pela qual a maioria dos hepatologistas não confia nos níveis de amônia para fazer o diagnóstico. Outros compostos e metabólicos que podem contribuir para a instalação da encefalopatia incluem alguns falsos neurotransmissores e mercaptanos.

Características clínicas Na insuficiência hepática aguda, as mudanças no estado mental podem ocorrer dentro de semanas a meses. O edema cerebral pode ser observado nesses pacientes, com encefalopatia grave associada à tumefação da substância cinzenta. A herniação cerebral é uma complicação temida do edema cerebral na insuficiência hepática aguda, e o tratamento tem por finalidade reduzir o edema com manitol e o uso criterioso de líquidos intravenosos.

Nos pacientes com cirrose, a encefalopatia é observada com frequência como resultado de certos eventos desencadeantes, como hipopotassemia, infecção, carga aumentada de proteínas dietéticas ou distúrbios eletrolíticos. Os pacientes podem estar confusos ou exibir uma mudança na personalidade. Na verdade, podem ficar bastante violentos e difíceis de controlar; ou, ao contrário, podem ficar muito sonolentos e difíceis de despertar. Já que os eventos desencadeantes são encontrados com tanta frequência, eles devem ser procurados com extremo cuidado. Se os pacientes apresentam ascite, esta deve ser puncionada para excluir a possível presença de infecção. Deverá ser pesquisada a evidência de hemorragia digestiva, e os pacientes devem receber hidratação apropriada. Os eletrólitos devem ser medidos e as anormalidades, corrigidas. Nos pacientes com encefalopatia, o asterixe com frequência está presente. O asterixe pode ser evidenciado pedindo-se que os pacientes realizem a extensão de seus braços e dobrem seus punhos para trás. Nessa manobra, os pacientes com encefalopatia exibem o *flapping* – um movimento súbito do punho para frente. Para tanto, os pacientes precisam ser capazes de cooperar com o examinador e, obviamente, tal manobra não poderá ser induzida nos pacientes com encefalopatia profunda ou em coma hepático.

O diagnóstico de encefalopatia hepática é clínico e exige um médico experiente capaz de reconhecer e juntar todas essas várias características. Muitas vezes, quando os pacientes apresentam encefalopatia pela primeira vez, não estão cientes do que está acontecendo, porém, após passarem por essa primeira experiência, poderão identificá-la quando estiver se manifestando nas situações subsequentes e com frequência poderão se automedicar para impedir o desenvolvimento ou o agravamento da encefalopatia.

TRATAMENTO ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

O tratamento é multifatorial e consiste no manejo dos fatores desencadeantes mencionados antes. Às vezes, é necessário apenas hidratação e correção do desequilíbrio eletrolítico. No passado, a restrição da proteína dietética era considerada nos pacientes com encefalopatia; entretanto, admite-se que o impacto negativo dessa manobra sobre a nutrição global supere o benefício quando uma encefalopatia está sendo tratada e, assim sendo, essa conduta é desencorajada. Pode haver algum benefício em substituir a proteína de base animal pela proteína de base vegetal em alguns pacientes com encefalopatia difícil de controlar. A base do tratamento da encefalopatia, além da correção dos fatores desencadeantes, reside em utilizar a lactulose, um dissacarídeo não absorvível, que resulta em acidificação colônica. Haverá a seguir um período de catarse, que contribui para a eliminação dos produtos nitrogenados existentes no intestino e que são responsáveis pela instalação da encefalopatia. A terapia com lactulose tem como meta promover 2 a 3 evacuações amolecidas por dia. Pede-se que os pacientes titulem a quantidade de lactulose ingerida de modo a conseguir o efeito desejado. Os antibióticos pouco absorvidos são usados com frequência como terapias coadjuvantes nos pacientes que não toleraram a lactulose. A administração alternativa de neomicina e metronidazol é realizada com frequência a fim de reduzir os efeitos colaterais individuais de cada antibiótico: insuficiência renal e ototoxicidade pela neomicina e neuropatia periférica pelo metronidazol. Mais recentemente, a rifaximina, em uma dose de 550 mg duas vezes ao dia, tem sido muito efetiva no tratamento da encefalopatia sem os efeitos colaterais conhecidos da neomicina ou do metronidazol. A suplementação com zinco às vezes é útil nos pacientes com encefalopatia, além de ser relativamente inofensiva. A instalação da encefalopatia nos pacientes com doença hepática crônica constitui um sinal prognóstico ruim, porém essa complicação pode ser controlada na grande maioria dos pacientes.

DESNUTRIÇÃO NA CIRROSE

Sabendo-se que o fígado participa sobretudo da regulação do metabolismo proteico e energético do corpo, não é de surpreender que os pacientes com doença hepática avançada estejam comumente desnutridos. Depois que os pacientes ficam cirróticos, passam a ser mais catabólicos, e a proteína muscular é metabolizada. Existem múltiplos fatores que contribuem para a desnutrição dos cirróticos, incluindo ingesta dietética precária, alterações na absorção intestinal de nutrientes e alterações no metabolismo das proteínas. A suplementação dietética para os pacientes com cirrose é útil para impedir que os pacientes fiquem catabólicos.

ANORMALIDADES DA COAGULAÇÃO

A coagulopatia é quase universal nos pacientes com cirrose. Há menor síntese dos fatores da coagulação e depuração prejudicada dos anticoagulantes. Além disso, os pacientes podem ter trombocitopenia secundária ao hiperesplenismo devido à hipertensão portal. Os fatores da coagulação que dependem da vitamina K são os fatores II, VII, IX e X. A vitamina K depende da excreção biliar para sua subsequente absorção; assim sendo, nos pacientes com síndromes colestáticas crônicas, observa-se com frequência uma absorção reduzida da vitamina K. A vitamina K intravenosa ou intramuscular consegue corrigir rapidamente essa anormalidade. Com mais frequência, a síntese dos fatores da coagulação que dependem da vitamina K diminui em função de uma redução da massa hepática e, nessas circunstâncias, a administração de vitamina K parenteral não consegue corrigir os fatores da coagulação nem o tempo de protrombina. A função plaquetária com bastante frequência é anormal nos pacientes com hepatopatia crônica, além das reduções dos níveis plaquetários devido ao hiperesplenismo.

DOENÇA ÓSSEA NA CIRROSE

A osteoporose é comum nos pacientes com doença colestática crônica do fígado por causa da má absorção de vitamina D e da menor ingestão de cálcio. O ritmo de reabsorção óssea ultrapassa aquele de formação de osso novo nos pacientes com cirrose, que resulta em perda óssea. A absortometria de raios X de dupla energia (DEXA) é um método útil para determinar a osteoporose ou a osteopenia de pacientes com hepatopatia crônica. Quando um exame de DEXA mostra massa óssea reduzida, o tratamento deve ser realizado com bisfosfonatos que sejam eficazes e capazes de inibir a reabsorção do osso e efetivos no tratamento da osteoporose.

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS NA CIRROSE

Estão presentes diversas manifestações hematológicas na cirrose, incluindo a anemia decorrente de uma ampla variedade de causas, entre as quais hiperesplenismo, a hemólise, a deficiência de ferro e, talvez, a deficiência de folato por má nutrição. A macrocitose é uma anormalidade comum na morfologia das hemácias observadas nos pacientes com hepatopatia crônica, enquanto a neutropenia pode ser observada como resultado do hiperesplenismo.

366e

Atlas de biópsias hepáticas

Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

Embora as características laboratoriais e clínicas forneçam pistas sobre a extensão dos processos inflamatórios (grau de atividade da doença), o grau de insuficiência e da distorção da arquitetura (estágio da doença), bem como a natureza do processo, a biópsia do fígado é considerada o padrão-ouro para avaliar o grau de comprometimento hepático e de fibrose. Um exame histológico do fígado fornece não somente uma base para a avaliação quantitativa da atividade e da progressão da doença, como também uma profusão de informações qualitativas que poderão direcionar e informar o diagnóstico e o tratamento.

Um lobo hepático normal consiste nas zonas porta (zona 1), lobular (zona média ou zona 2) e central (zona 3). O trato portal contém a artéria hepática (AH) e a veia porta (VP), que representam o suprimento vascular duplo para o fígado e o ducto colédoco (DC). A área lobular contém cordões de células hepáticas envolvidas por sinusoides vasculares, e a zona central consiste na veia central (VC), o ramo terminal da veia hepática (ver figura abaixo).

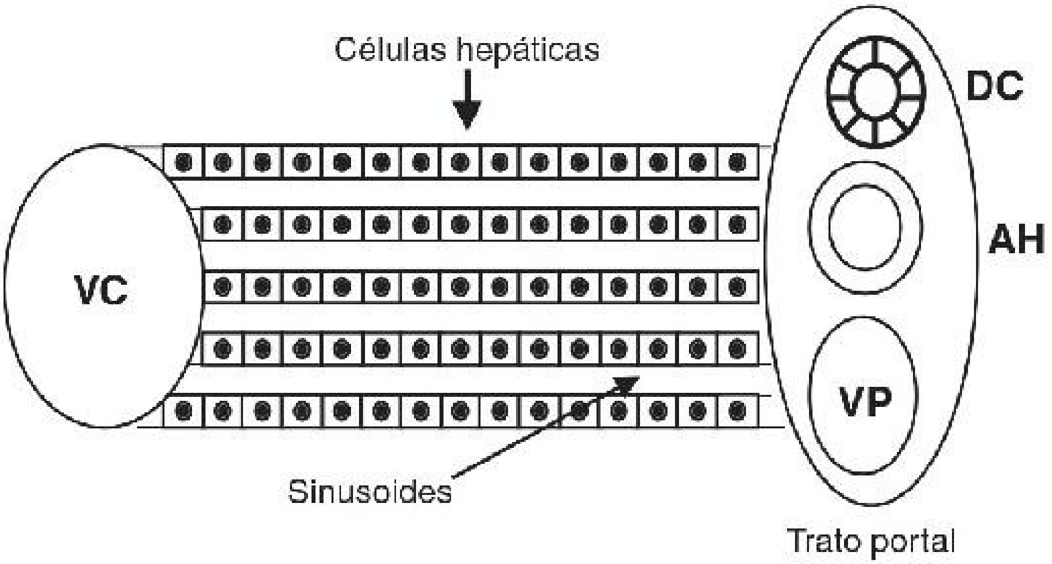

Incluídos neste atlas de biópsias hepáticas, encontram-se exemplos de características morfológicas comuns dos distúrbios hepáticos agudos e crônicos, alguns envolvendo as áreas lobulares (p. ex., alterações inflamatórias lobulares da hepatite aguda, degeneração apoptótica dos hepatócitos nas hepatites aguda e crônica, localização de antígeno viral no citoplasma e/ou núcleo do hepatócito, corpos de inclusão viral, depósito de cobre ou de ferro, outros corpúsculos de inclusão) e outros envolvendo os tratos portais (p. ex., o infiltrado mononuclear portal que se expande e invade os hepatócitos periportais na hepatite C crônica, hepatite autoimune, rejeição de aloenxerto hepático) ou áreas centrizonais (p. ex., hepatotoxicidade aguda por paracetamol). Outras características histológicas de importância incluem a esteatose hepática (observada no comprometimento hepático pelo álcool, em distúrbios gordurosos do fígado não relacionados ao álcool, em distúrbios metabólicos – incluindo comprometimento mitocondrial – e em pacientes com hepatite viral crônica); a lesão dos ductos biliares no trato portal, um importante traço diagnóstico da cirrose biliar primária e da colangite esclerosante primária, bem como da rejeição de aloenxerto hepático; a colestase na obstrução biliar intra ou extra-hepática ou em distúrbios infiltrativos; a proliferação dos dúctulos no contexto da necrose hepatocelular acentuada; a infiltração de plasmócitos comum na hepatite autoimune; a inflamação que afeta as veias portais ("endotelialite") na rejeição de aloenxerto hepático; e a fibrose leve a grave, de distribuição e padrão variáveis, em consequência de lesão hepática comum a muitos distúrbios. (Todos os aumentos refletem a lente objetiva empregada.)

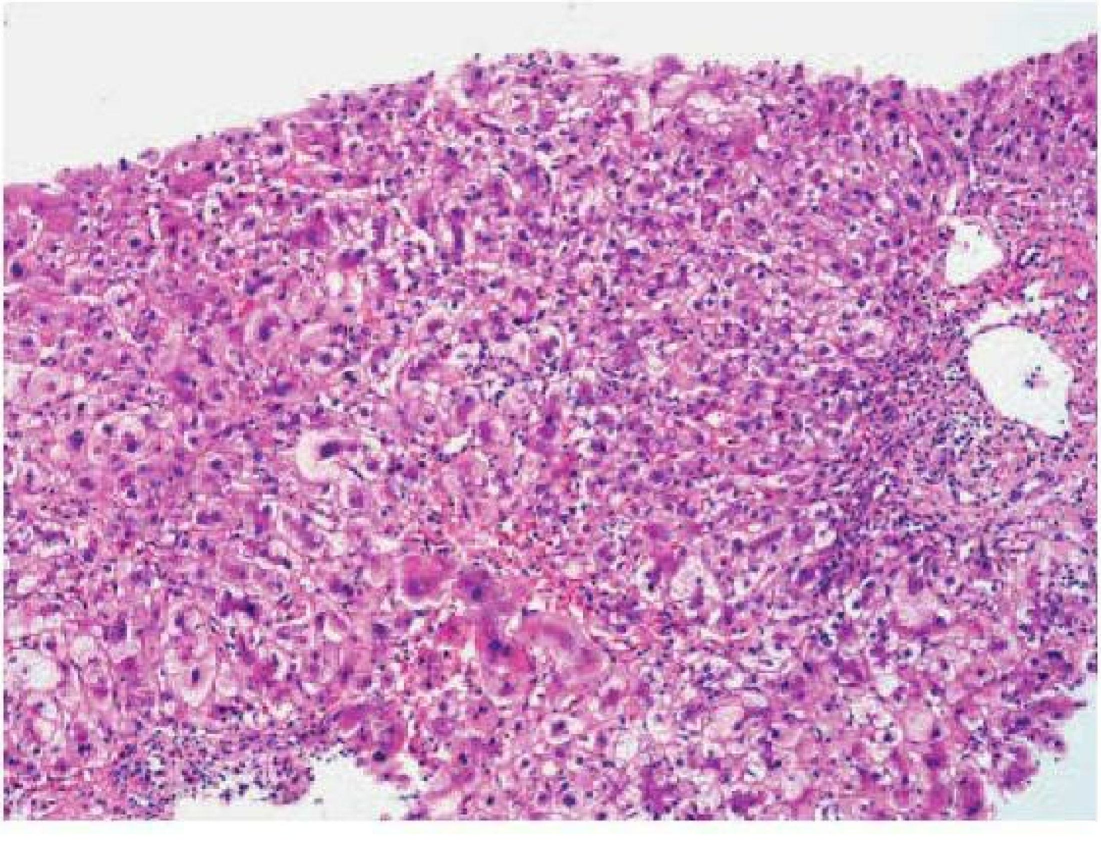

FIGURA 366e.1 Hepatite aguda com inflamação lobular e turgência hepatocelular

(hematoxilina e eosina [H&E], 10×).

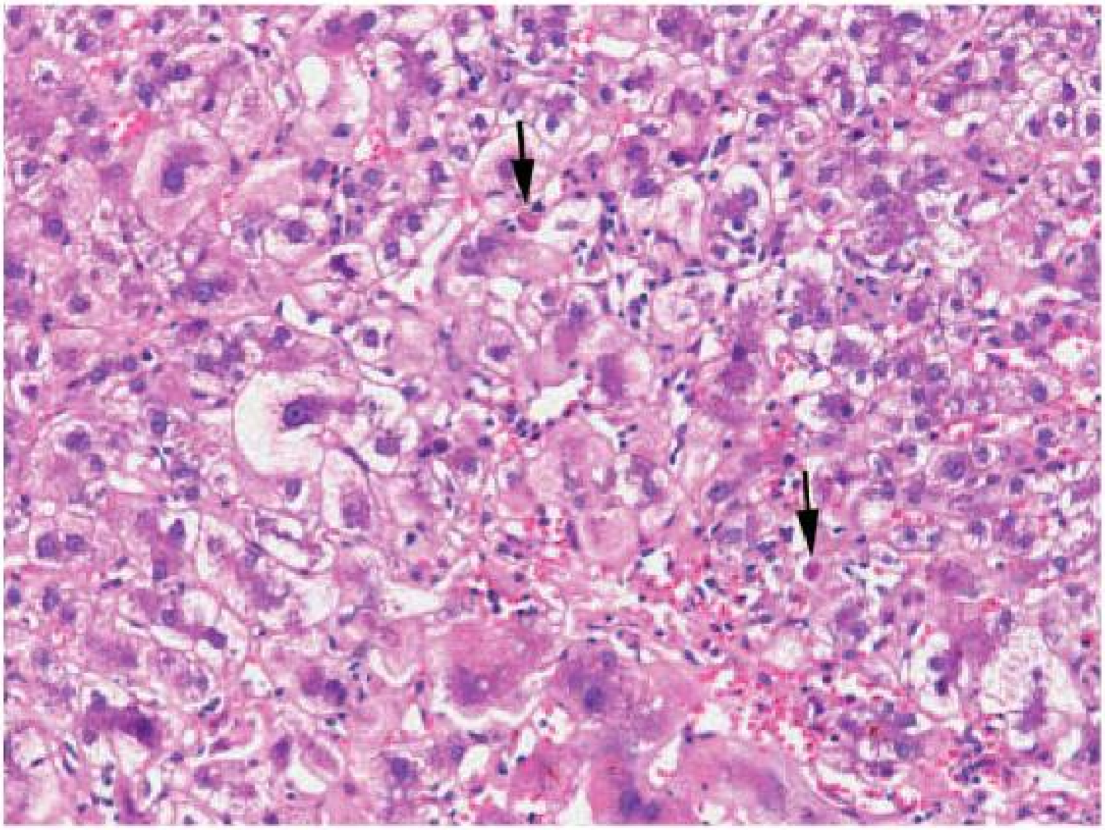

FIGURA 366e.2 Hepatite aguda em maior aumento, mostrando inflamação lobular, turgência hepatocelular e corpos acidofílicos (*setas*) (H&E, 20×).

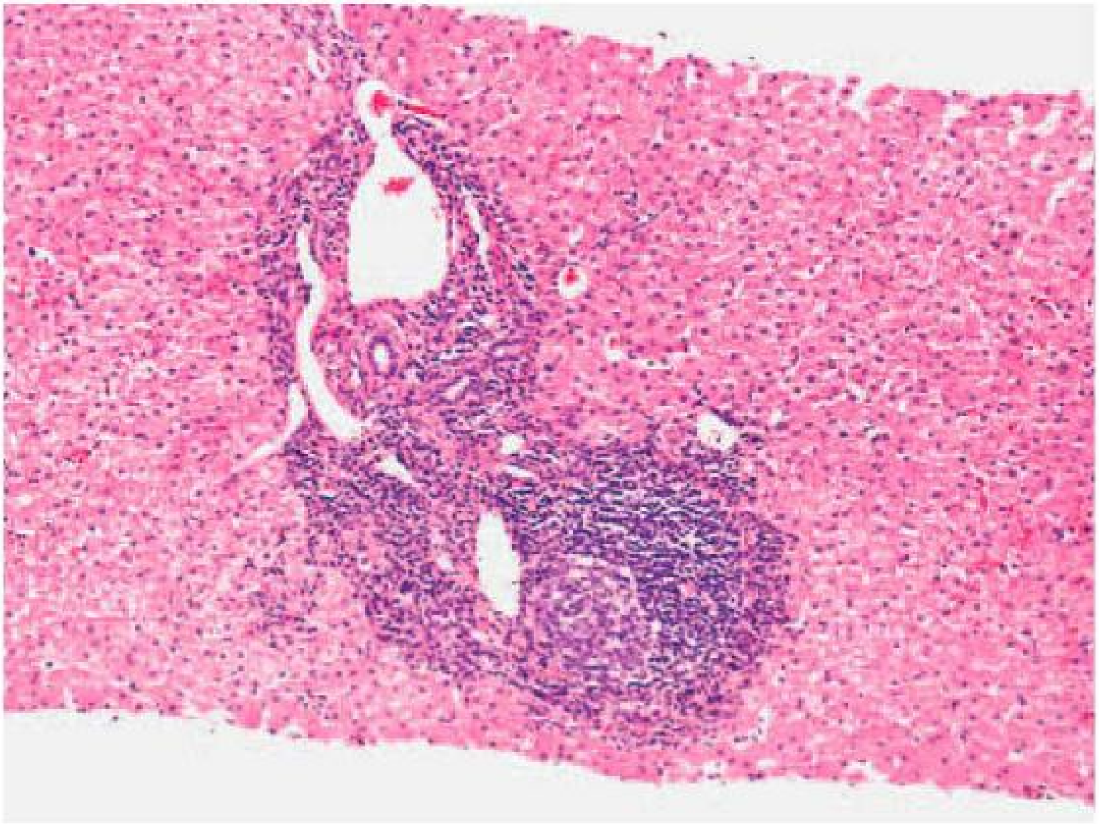

FIGURA 366e.3 Hepatite C crônica com infiltrado linfoide portal e folículo linfoide que contém centro germinativo (H&E, 10×).

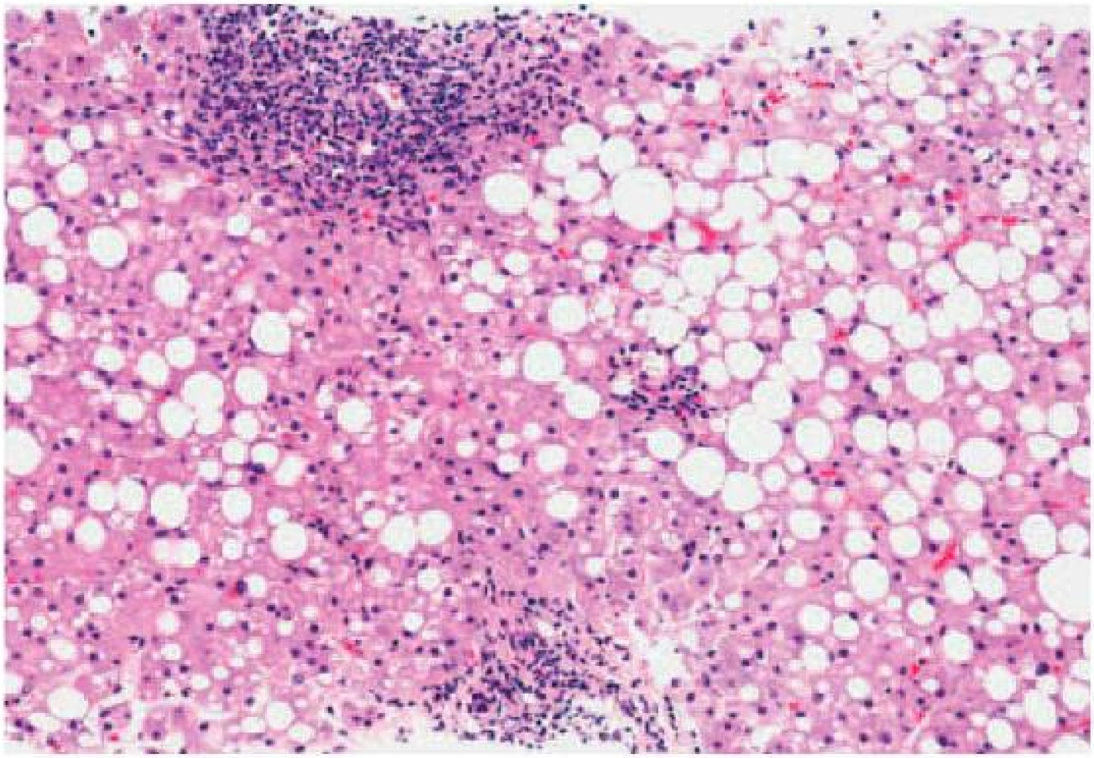

FIGURA 366e.4 Hepatite C crônica com inflamação portal e lobular e esteatose (H&E, 10×).

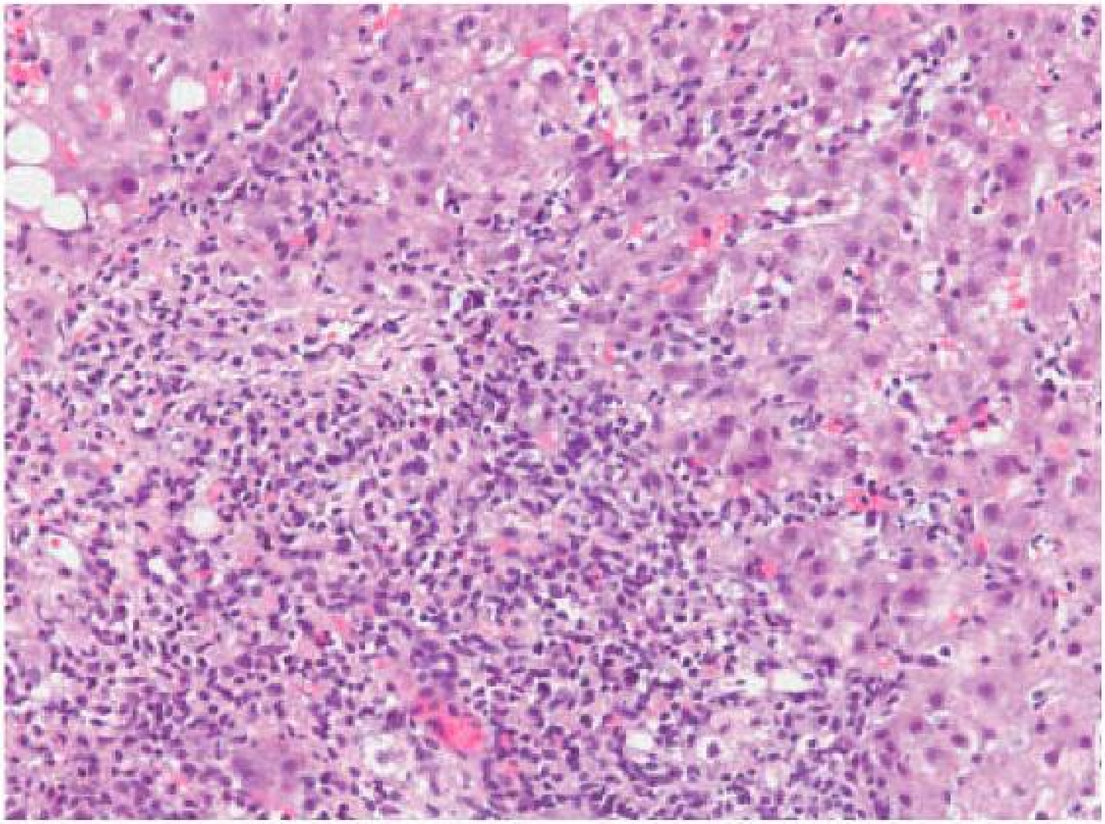

FIGURA 366e.5 Hepatite C crônica com inflamação portal e hepatite de interface (erosão da placa limitante de hepatócitos periportais por células mononucleares infiltrantes) (H&E, 20×).

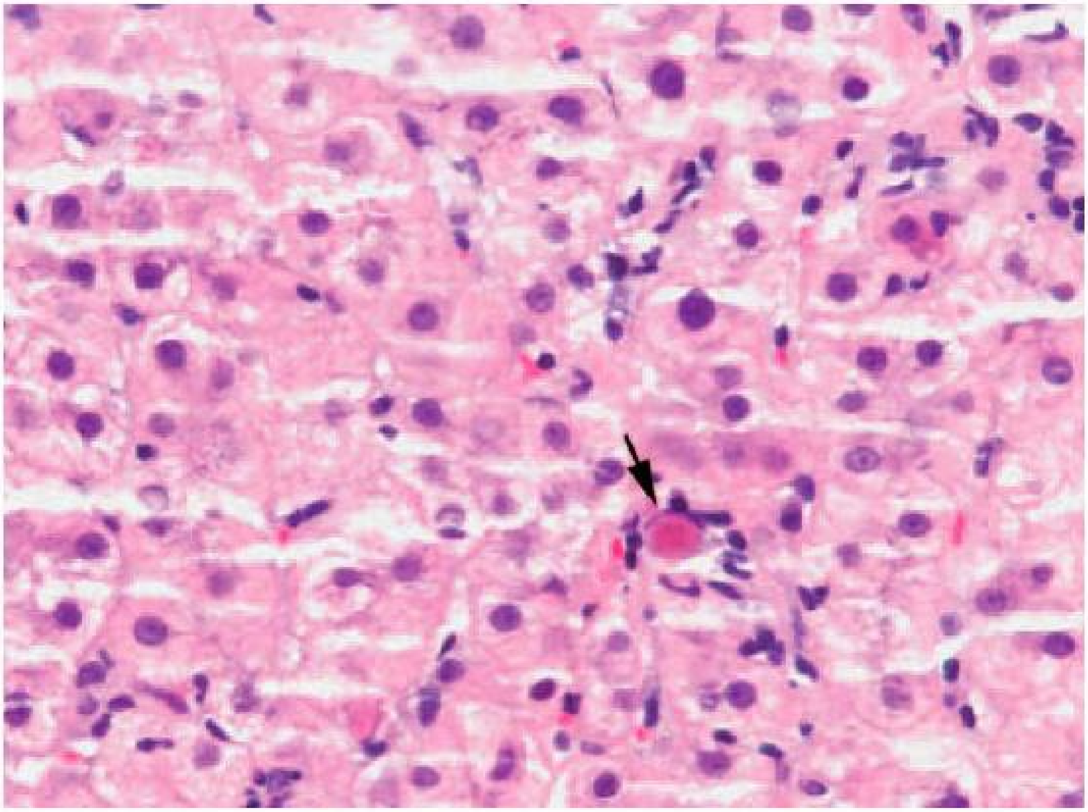

FIGURA 366e.6 Inflamação lobular com corpo acidofílico (corpo apoptótico) envolvido por células linfoides (H&E, 40×).

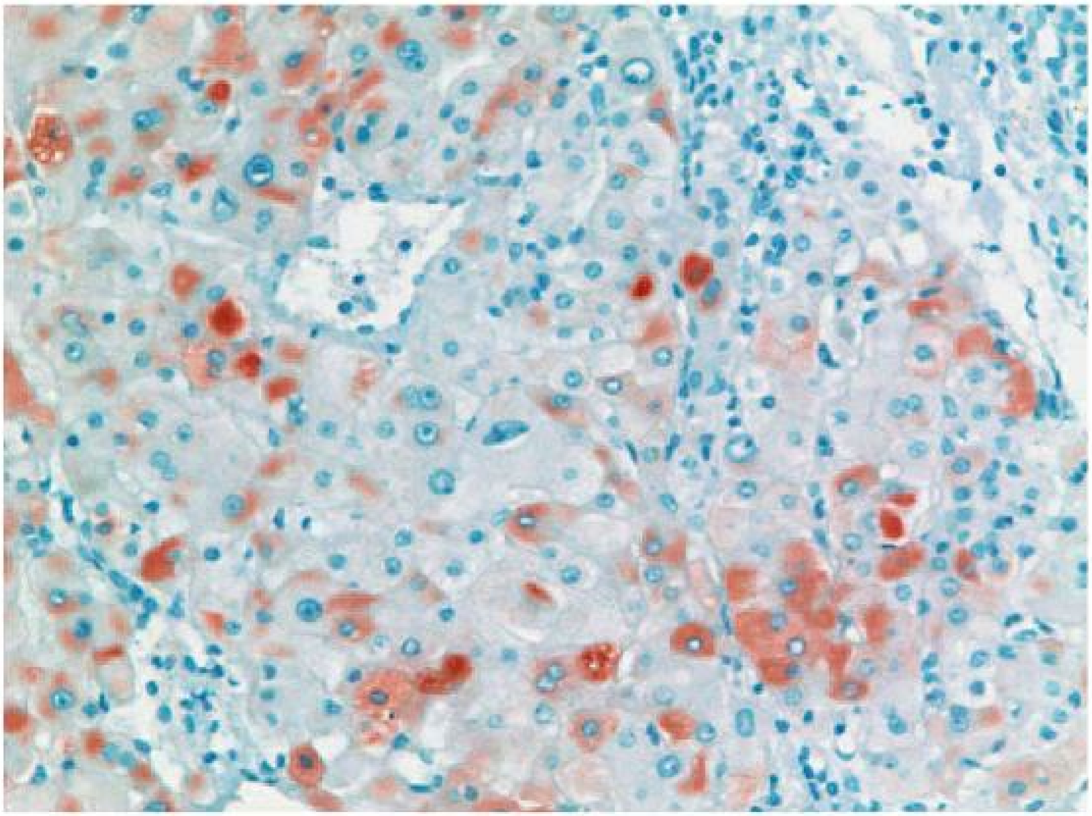

FIGURA 366e.7 Hepatite B crônica com coloração citoplasmática hepatocelular para o antígeno de superfície da hepatite B (imunoperoxidase, 20×).

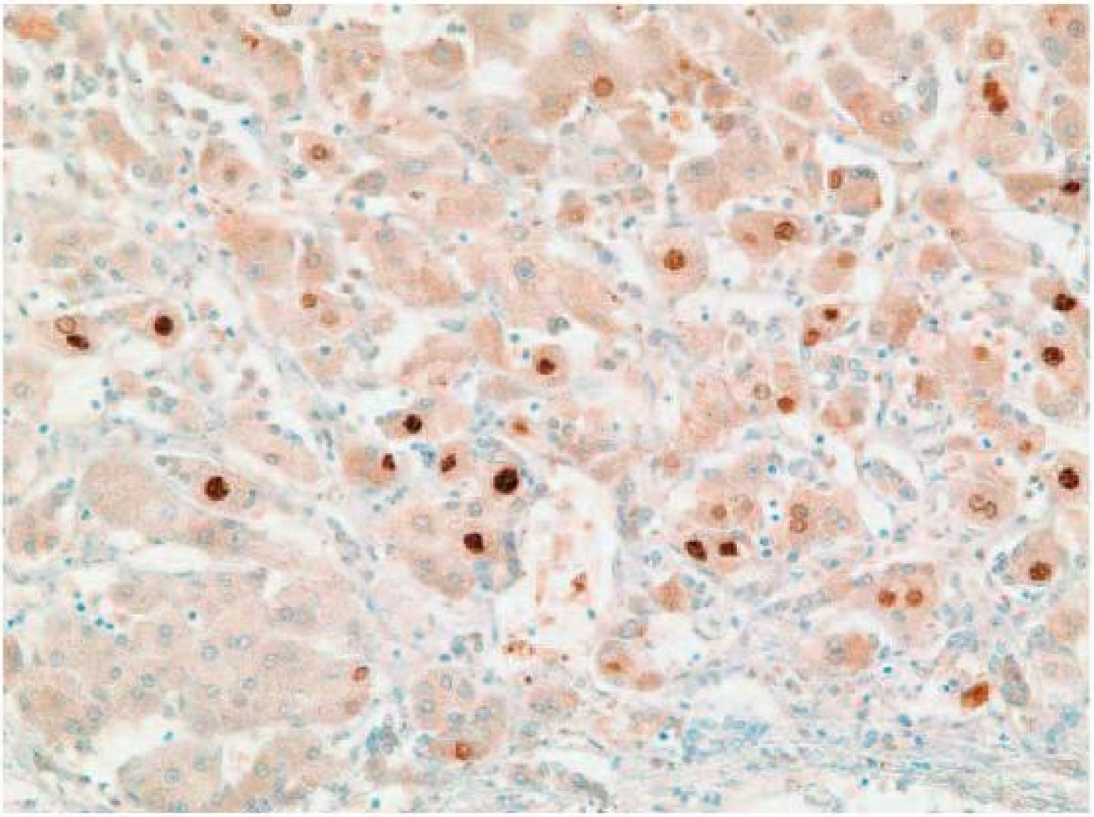

FIGURA 366e.8 **Hepatite B crônica** com coloração nuclear hepatocelular para o antígeno central da hepatite B (imunoperoxidase, 20×).

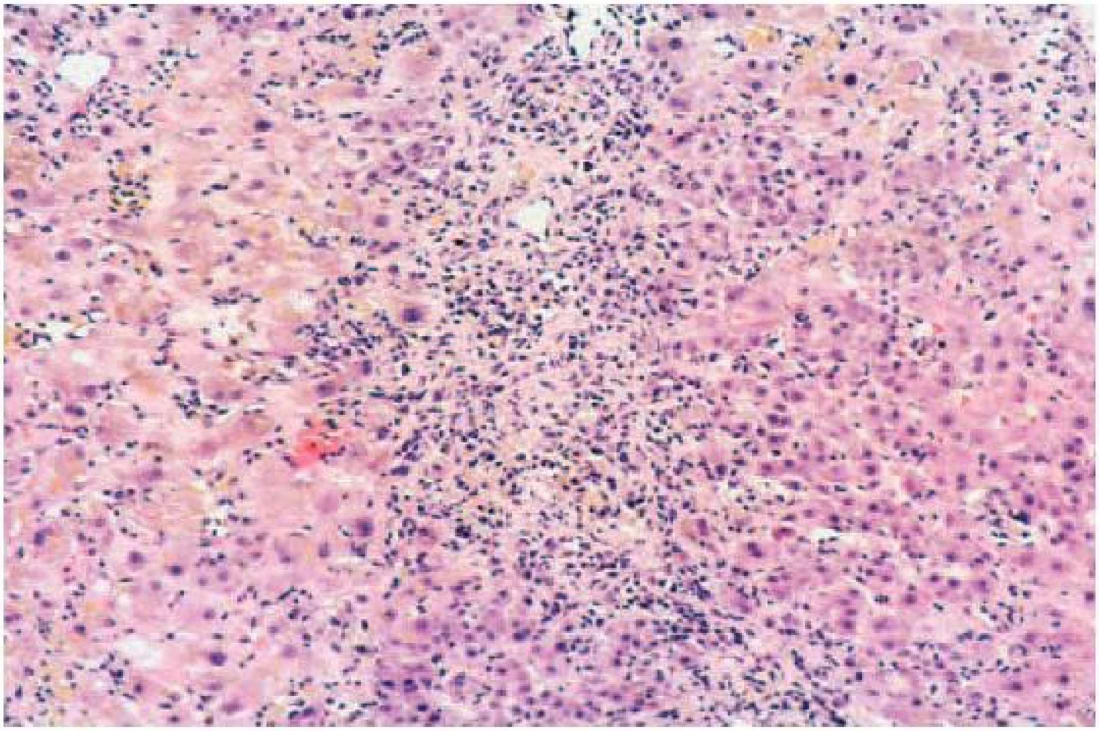

FIGURA 366e.9 **Hepatite autoimune** com inflamação portal e lobular, hepatite de interface e colestase (H&E, 10×).

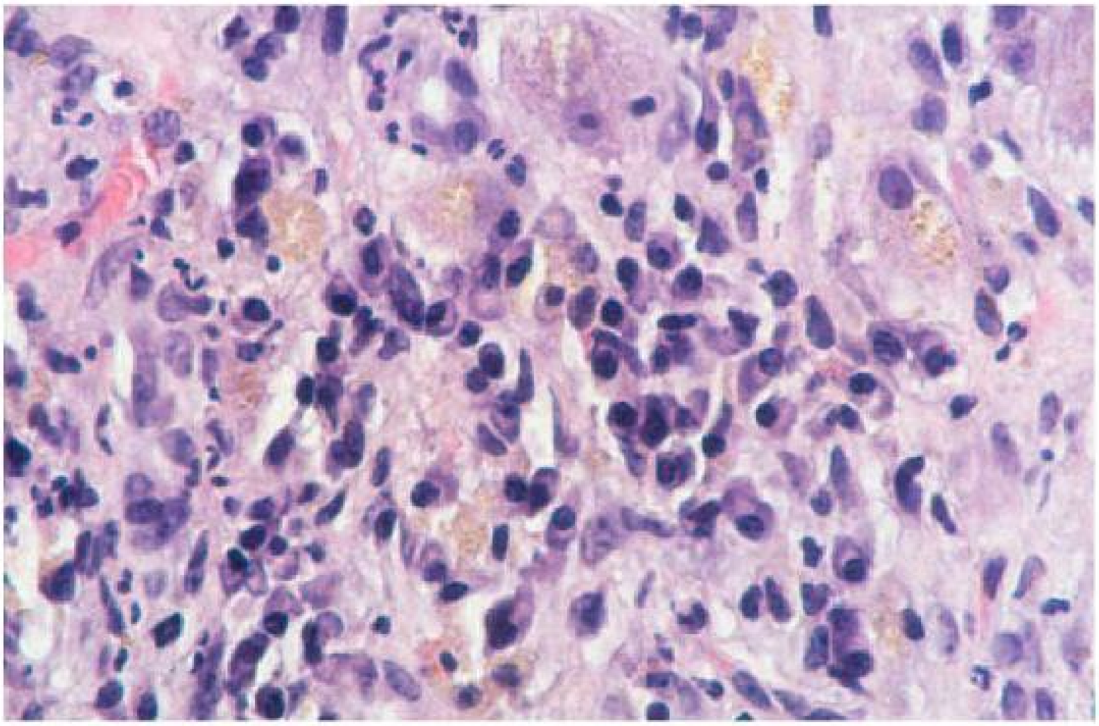

FIGURA 366e.10 Hepatite autoimune em maior aumento, mostrando denso infiltrado de plasmócitos nas regiões portal e periportal (H&E, 40×).

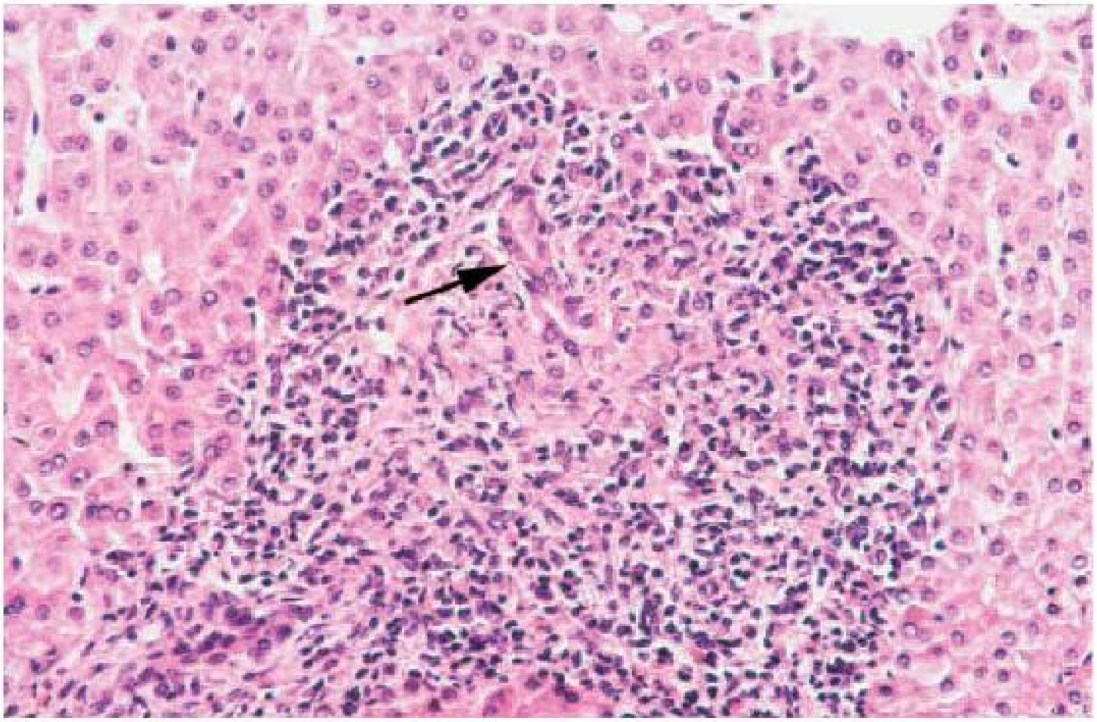

FIGURA 366e.11 Cirrose biliar primária com o epitélio do ducto biliar degenerado (“lesão florida do ducto”) (*seta*) envolvido por uma reação granulomatosa epitelioide e infiltrado linfoplasmacítico (H&E, 40×).

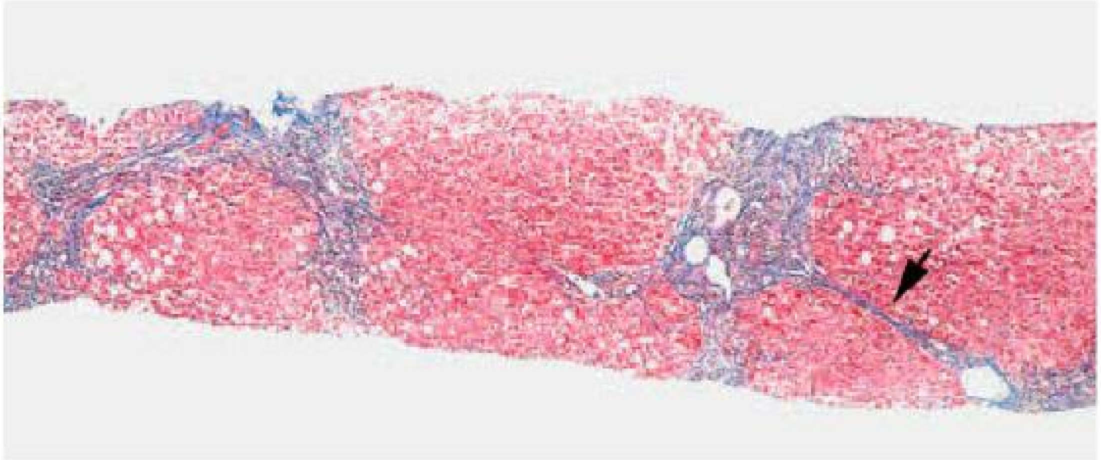

FIGURA 366e.12 Hepatite C crônica com fibrose em pontes (*seta*) (tricromo de Masson, 10×).

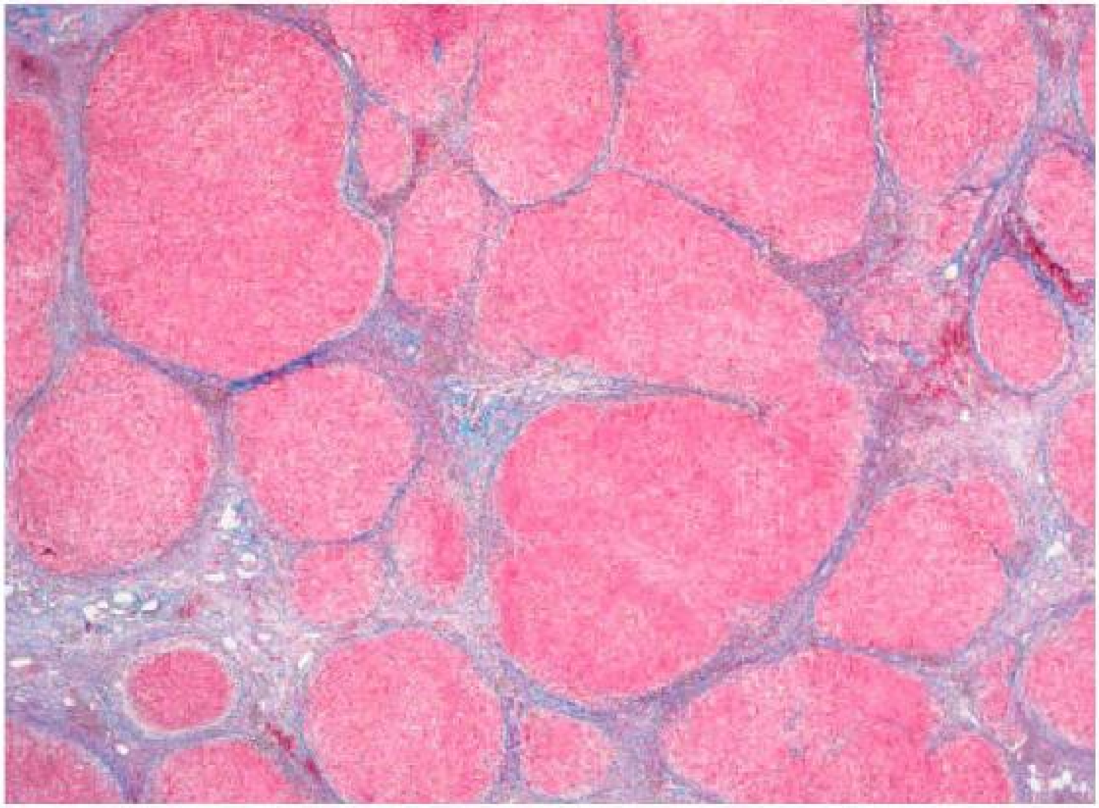

FIGURA 366e.13 Cirrose e alteração da arquitetura resultante da fibrose e da regeneração hepatocelular nodular (tricromo de Masson, 2×).

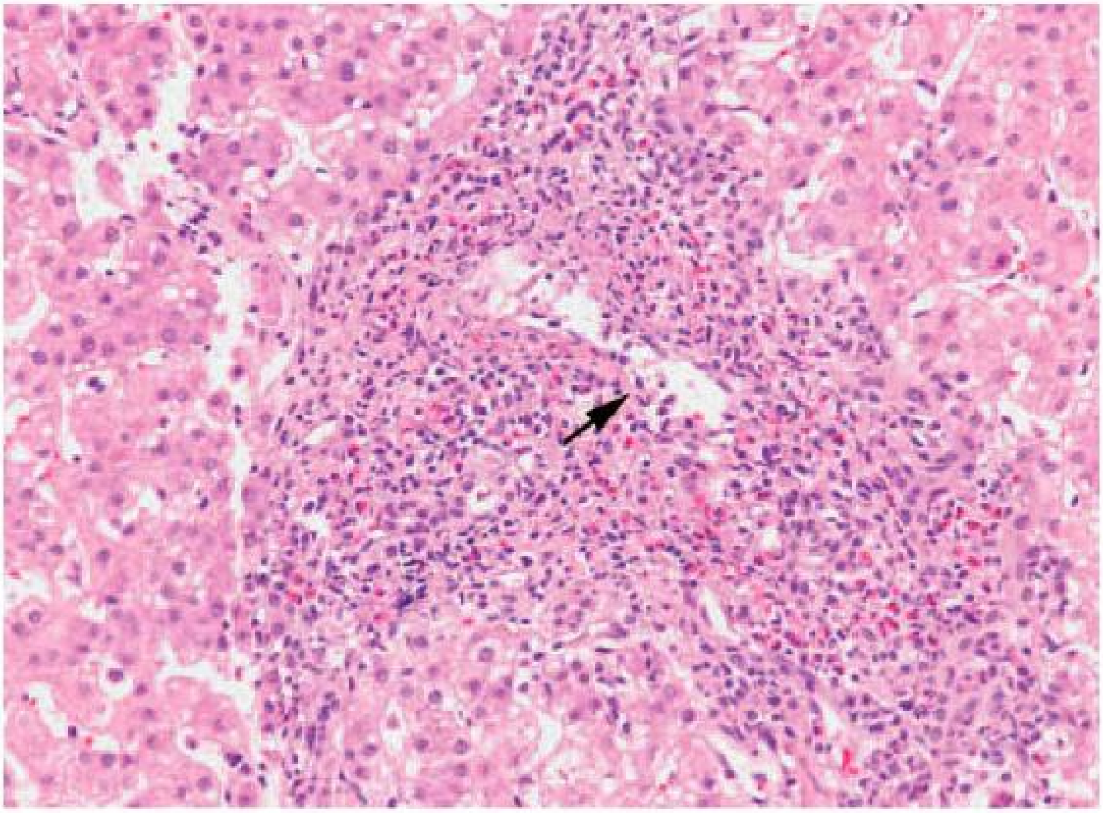

FIGURA 366e.14 Rejeição celular aguda de aloenxerto hepático ortotópico demonstrando um infiltrado misto de células inflamatórias (células linfoides, eosinófilos, neutrófilos) do trato portal bem como endotelialite da veia porta (*seta*) e lesão do ducto biliar (H&E, 10×).

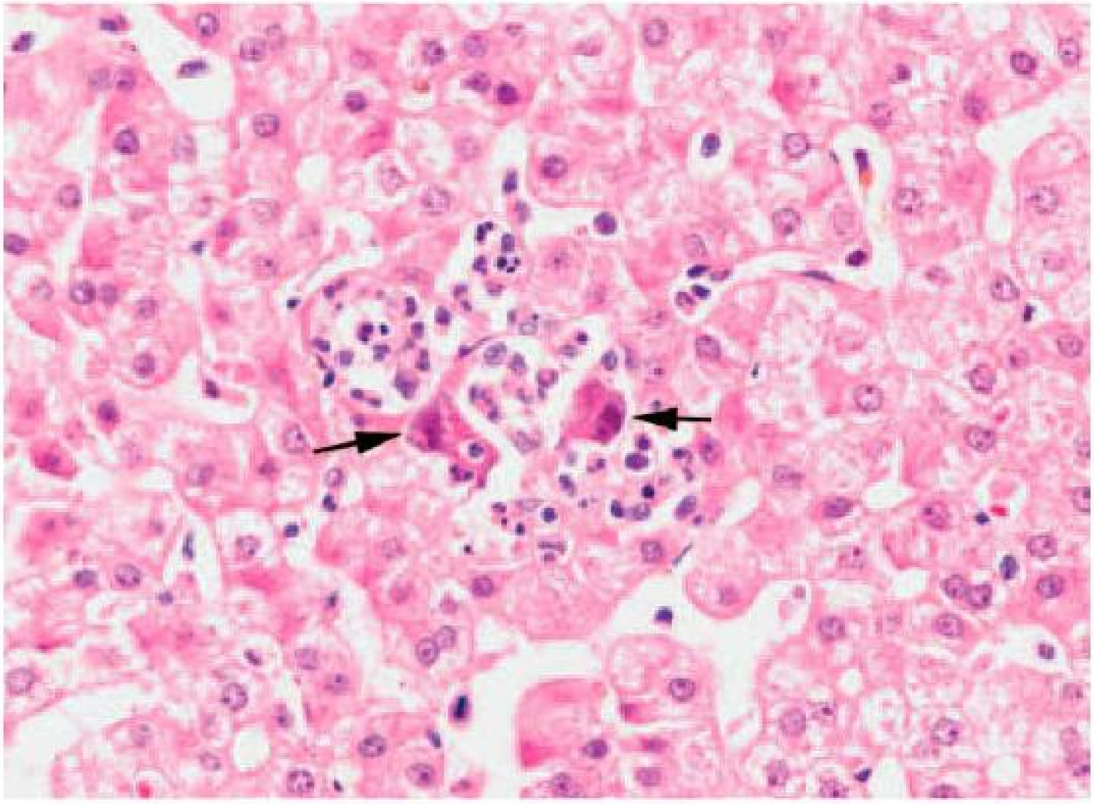

FIGURA 366e.15 Aloenxerto hepático com infecção por citomegalovírus mostrando hepatócitos com inclusões nucleares (*setas*) envolvidos por um infiltrado linfoide e neutrofílico (H&E, 10×).

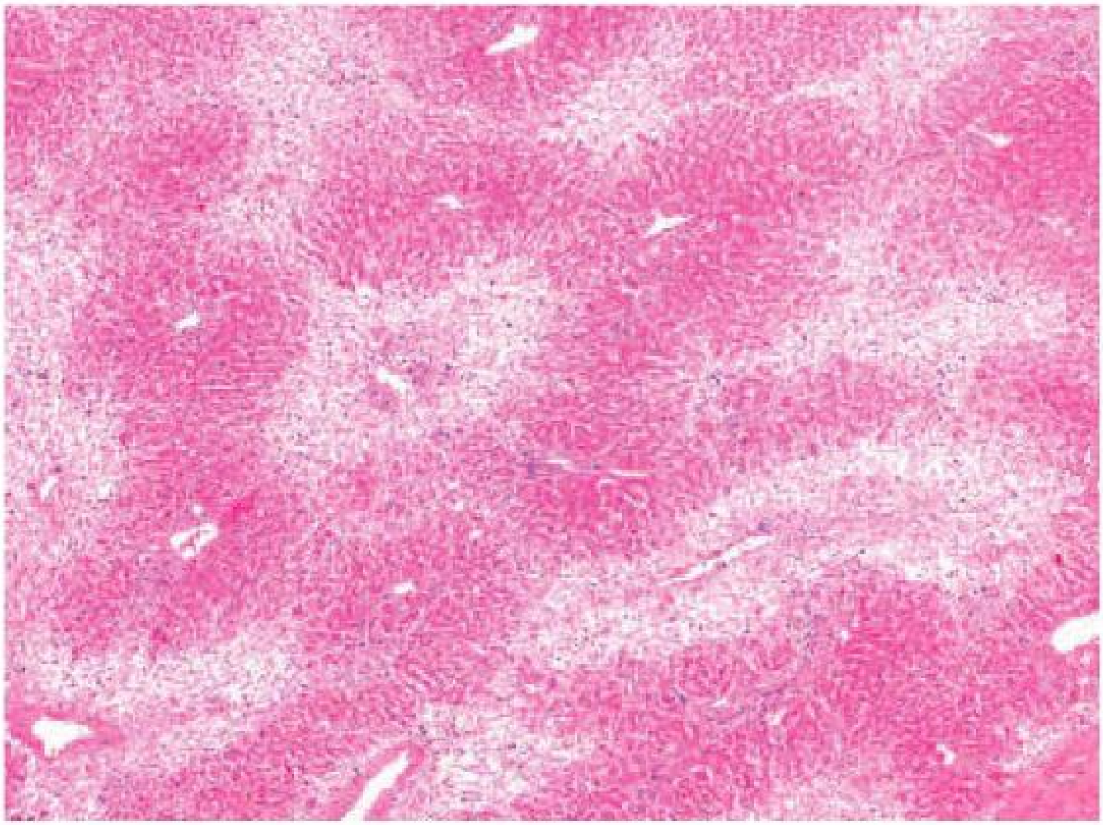

FIGURA 366e.16 **Hepatotoxicidade causada pelo paracetamol** associada a lesão hepática causada pelo álcool com extensa área de necrose centrolobular (H&E, 4×).

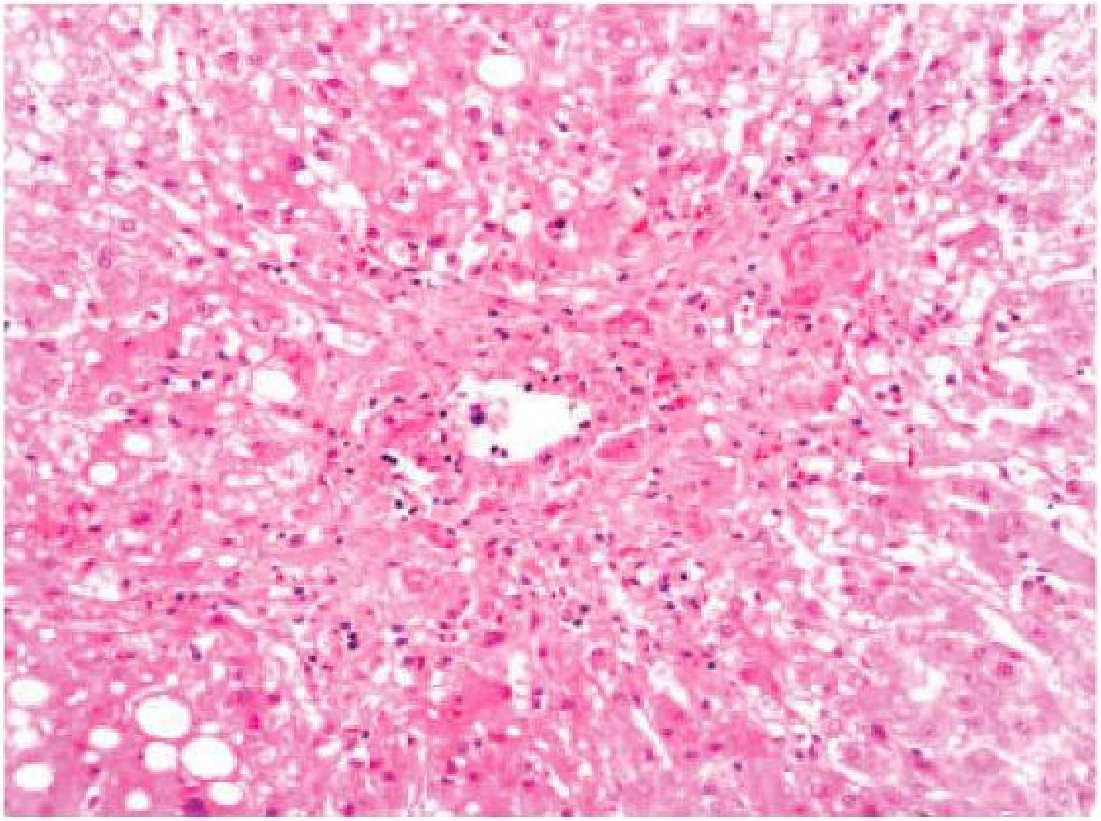

FIGURA 366e.17 **Hepatotoxicidade causada pelo paracetamol associada a lesão hepática causada pelo álcool** com extensa área de necrose centrolobular em maior aumento com corpúsculos de Mallory (H&E, 20×).

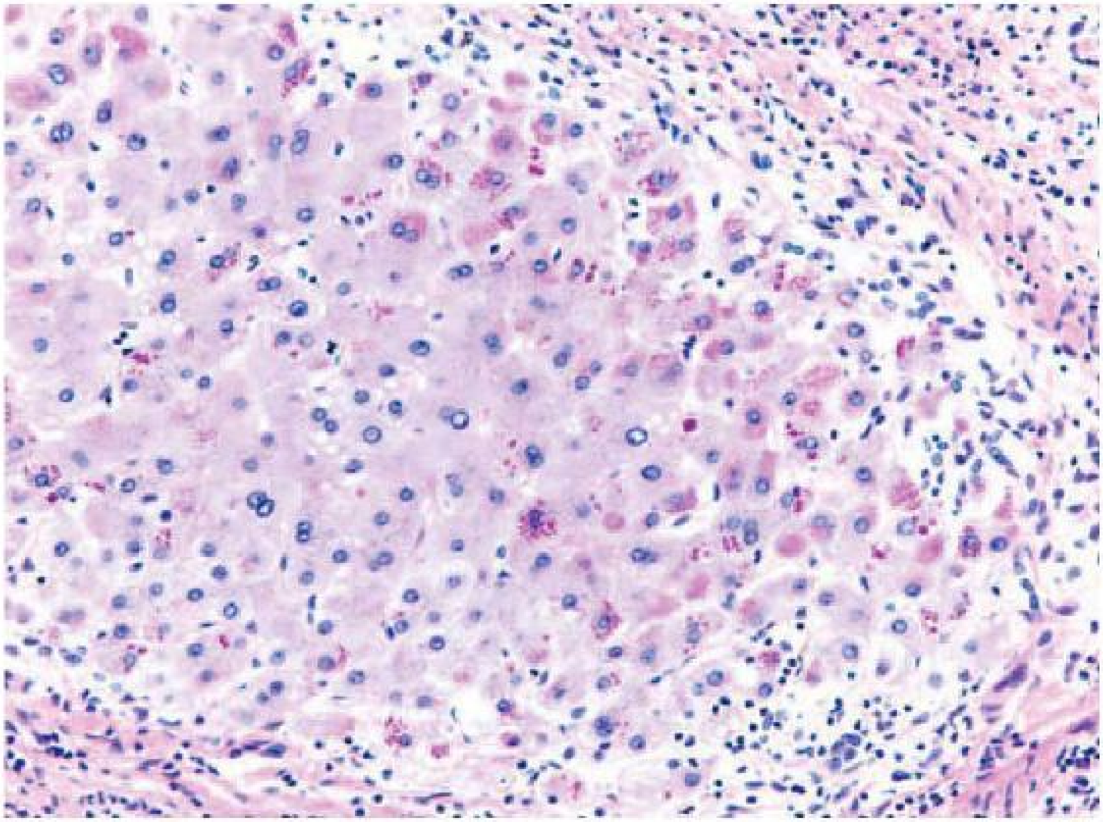

FIGURA 366e.18 Deficiência de α_1-antitripsina com citoplasma positivo para ácido periódico de Schiff (PAS-positivo), glóbulos resistentes a diástase em vários hepatócitos, predominantemente na periferia do nódulo cirrótico (PAS, 20×).

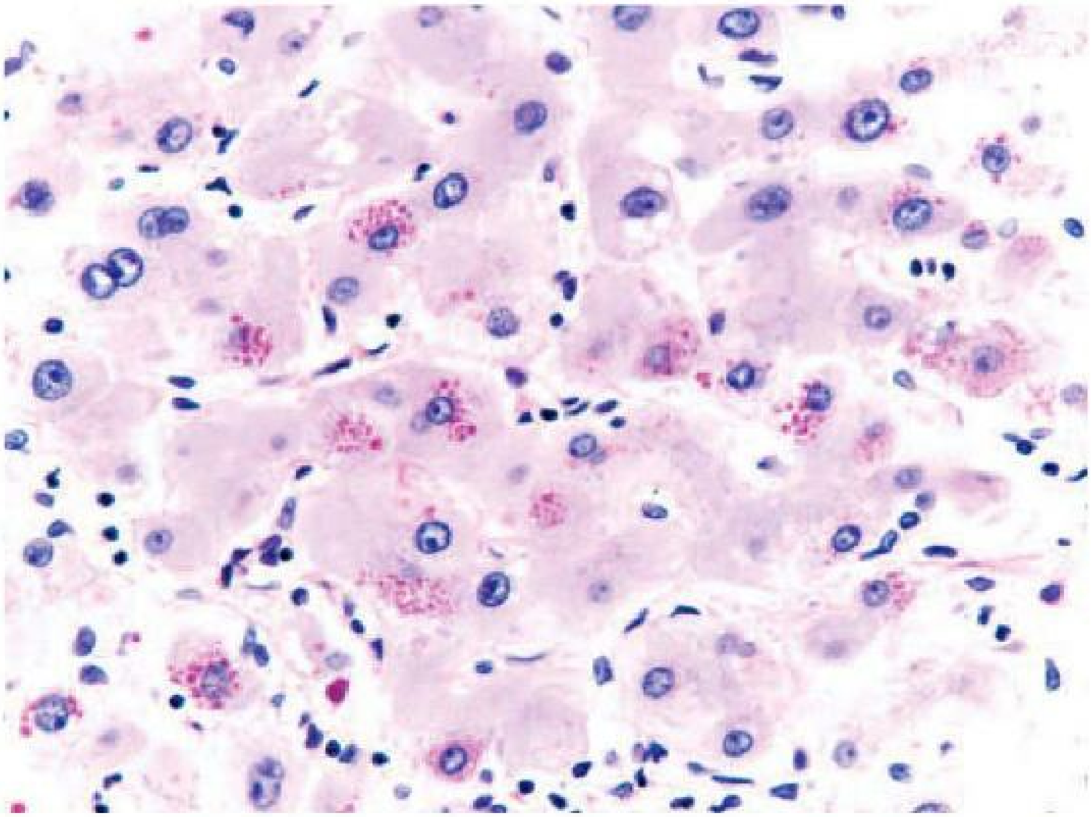

FIGURA 366e.19 Deficiência de α_1-antitripsina com glóbulos resistentes a diástase PAS-positivo em maior aumento (PAS, 40×).

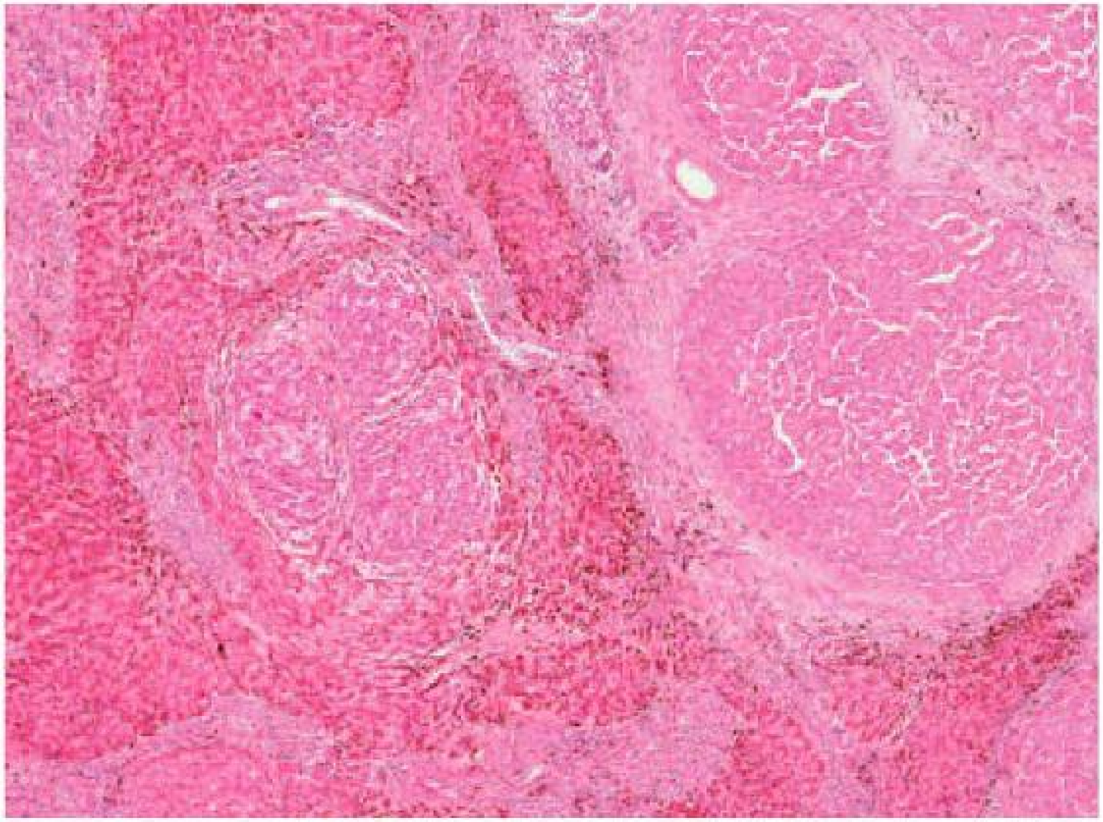

FIGURA 366e.20 Cirrose secundária a hemocromatose com carcinoma hepatocelular; o pigmento marrom de hemossiderina (ferro) está presente no fígado cirrótico, enquanto os nódulos do carcinoma hepatocelular estão livres de hemossiderina (H&E, 4×).

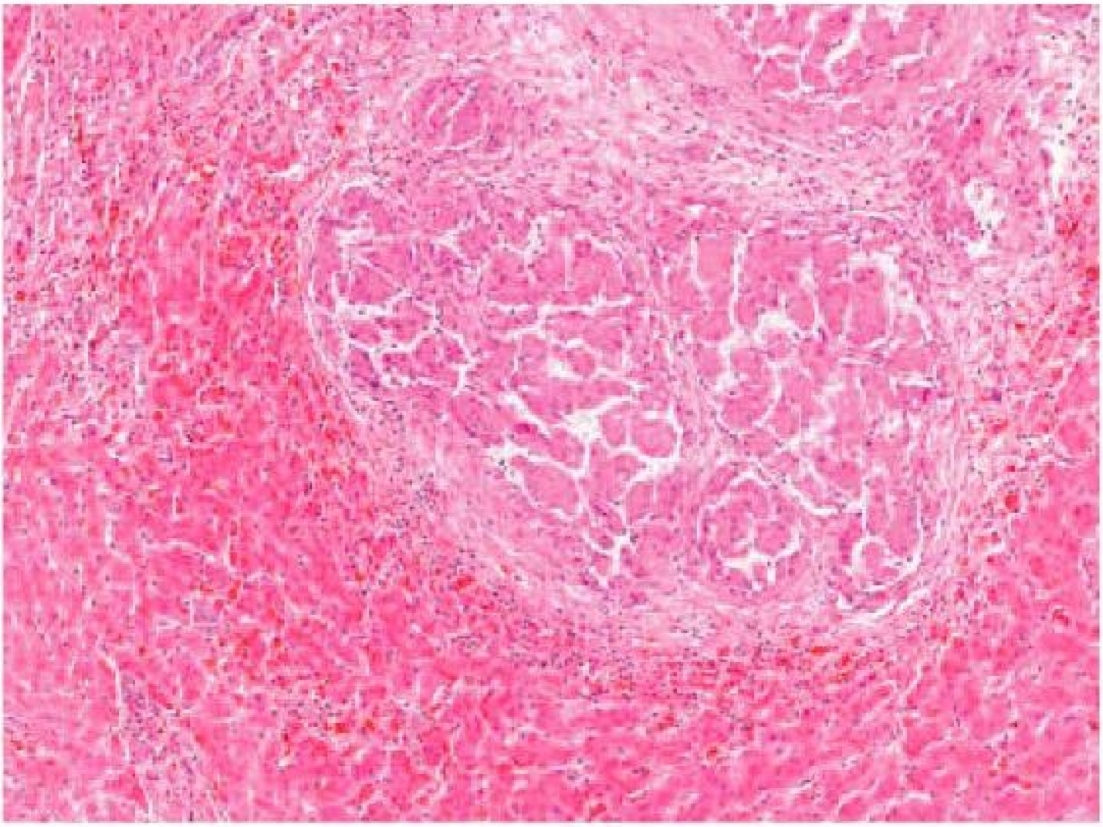

FIGURA 366e.21 Cirrose secundária a hemocromatose com carcinoma hepatocelular em maior aumento, evidenciando grandes nódulos de células malignas com arquitetura muito desorganizada. (H&E, 10×).

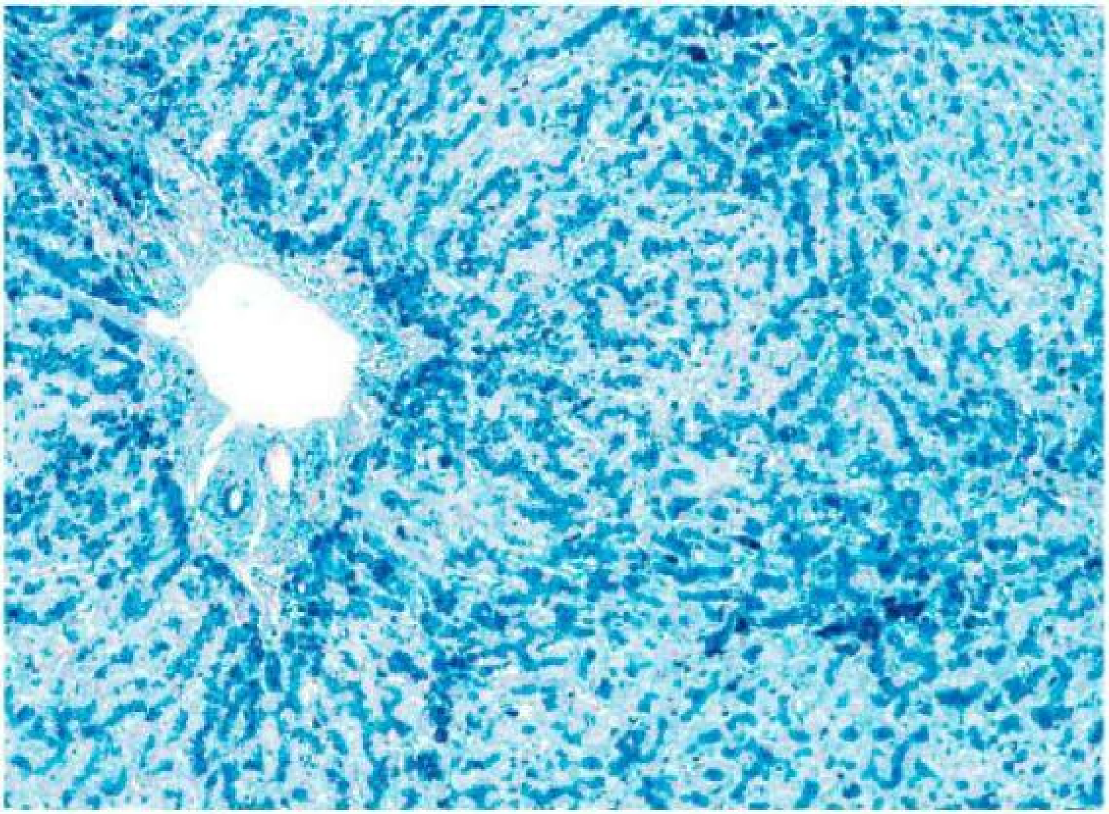

FIGURA 366e.22 Hemocromatose com coloração para ferro evidenciando extensa deposição de ferro com característica distribuição pericanalicular do ferro (coloração para ferro, 10×).

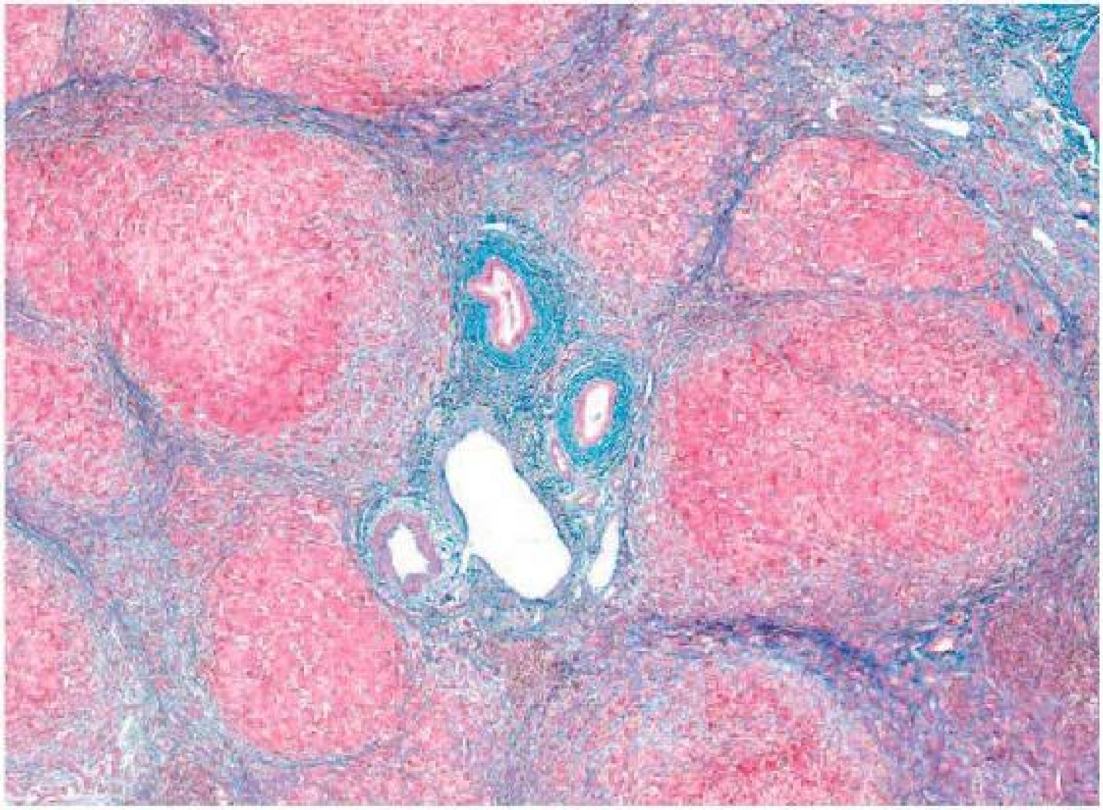

FIGURA 366e.23 Colangite esclerosante primária evidenciando cirrose e fibrose periductular (tricromo de Masson, 4×).

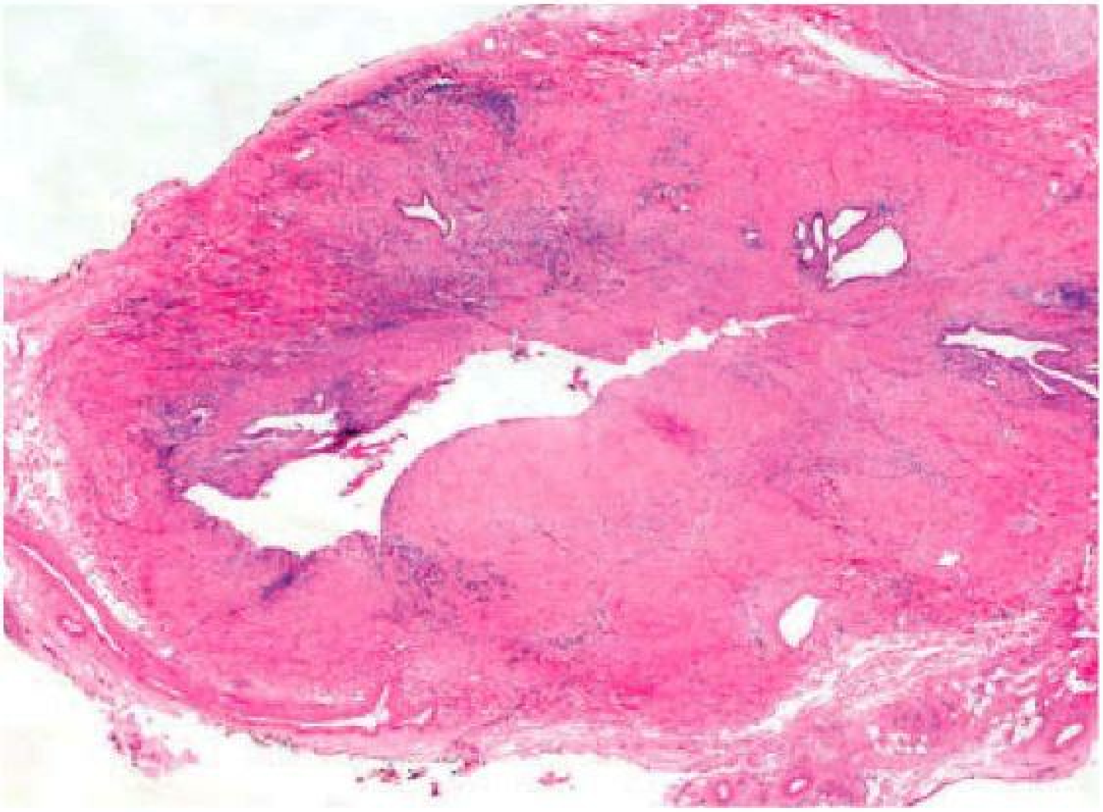

FIGURA 366e.24 Colangite esclerosante primária evidenciando o ducto biliar extra-hepático (em um fígado explantado obtido no momento da hepatectomia para transplante hepático ortotópico) com inflamação crônica mural e fibrose, assim como glândulas peribiliares (H&E, 2×).

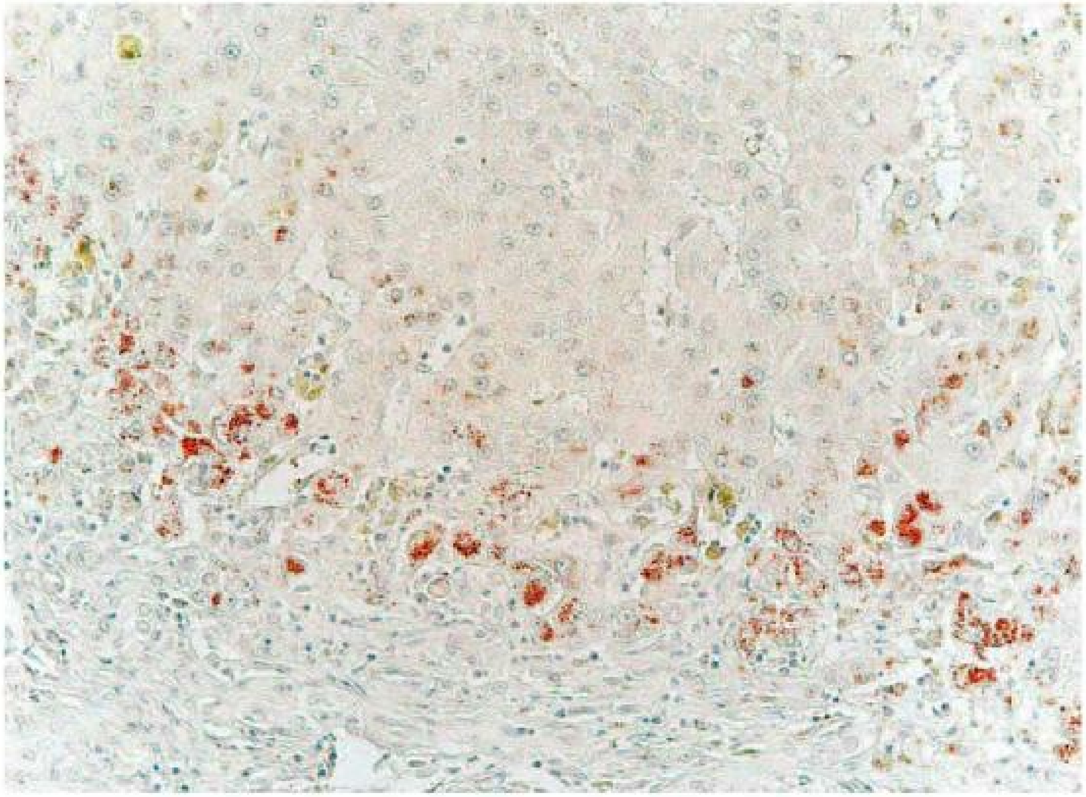

FIGURA 366e.25 Colangite esclerosante primária evidenciando colestase periférica (*verde*) e coloração citoplasmática granular vermelha dos hepatócitos para o cobre (marcação para cobre pela rodamina, 20×).

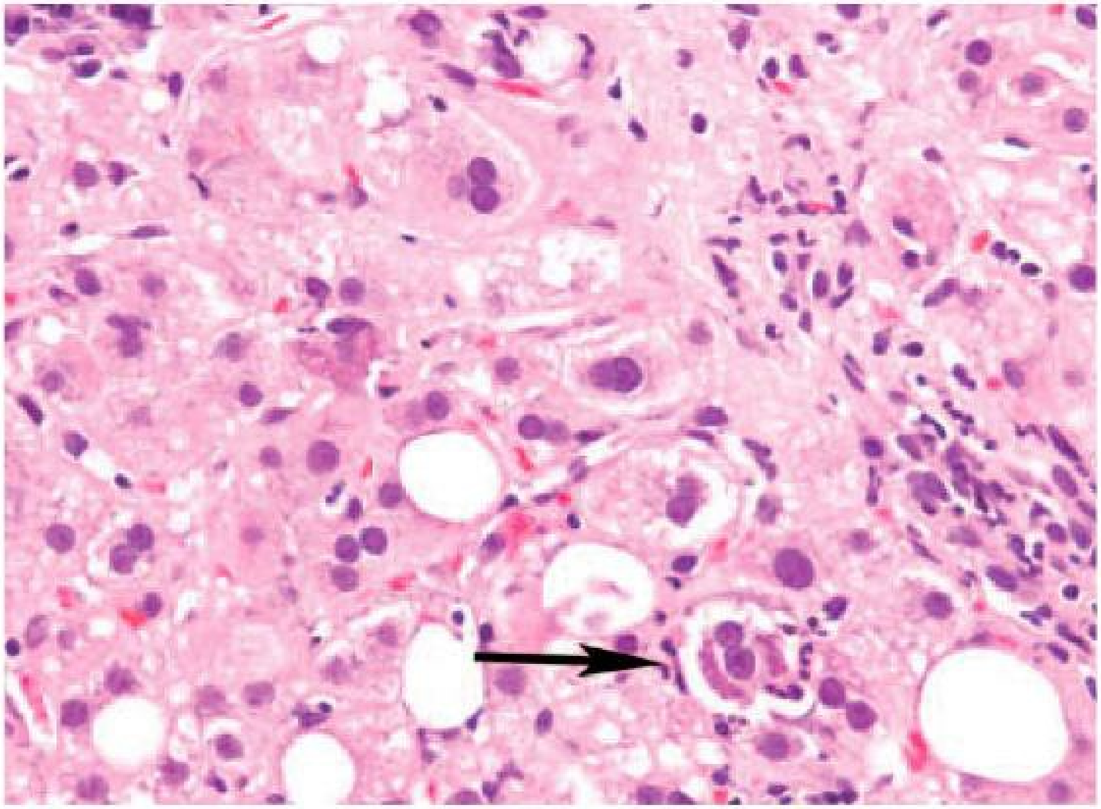

FIGURA 366e.26 Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) evidenciando turgência de hepatócitos, corpúsculos de Mallory e leucócitos polimorfonucleares circundantes (*seta*) (H&E, 20×).

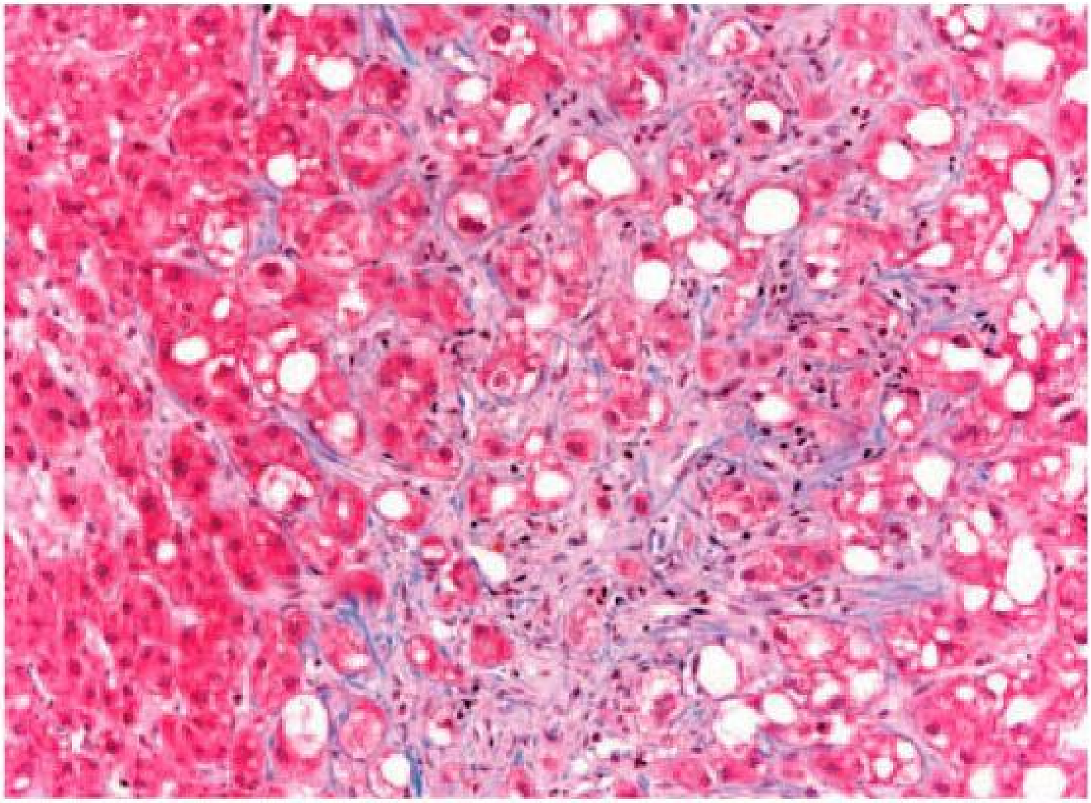

FIGURA 366e.27 Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) evidenciando esteatose com fibrose perissinusoidal e pericelular (H&E, 20×).

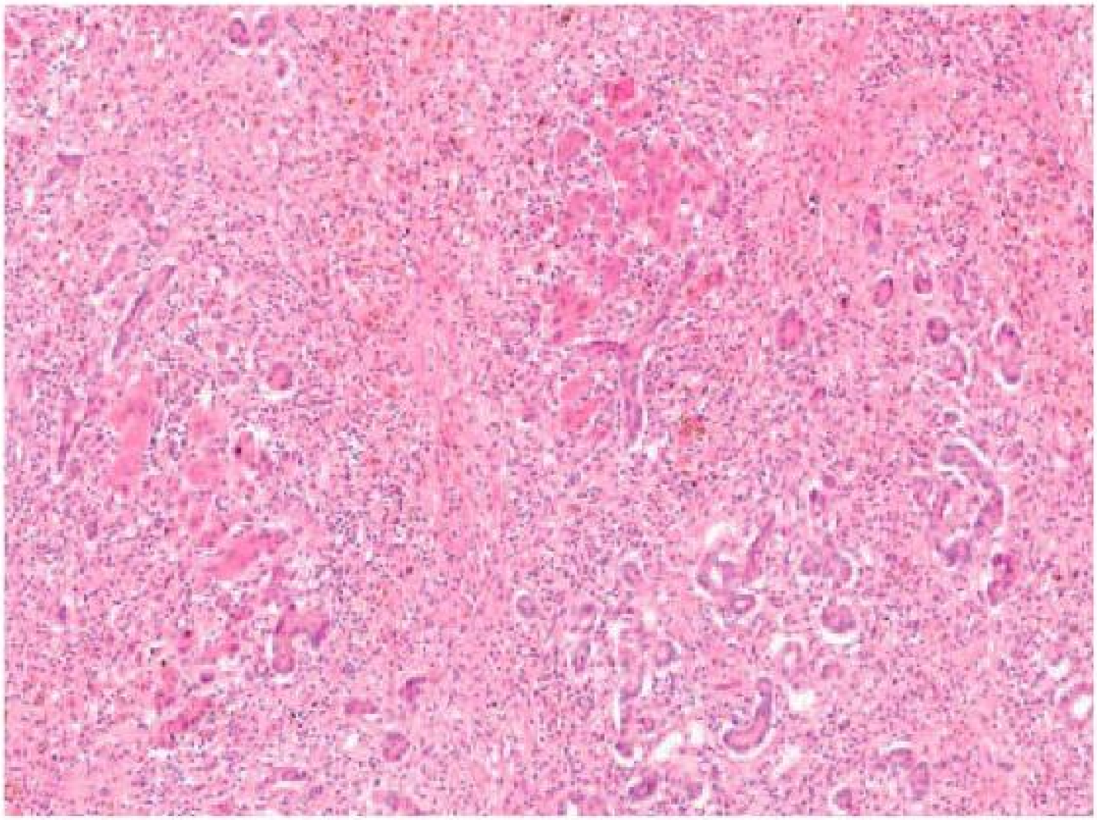

FIGURA 366e.28 Hepatite aguda com necrose hepática submaciça com acentuado

colapso parenquimatoso, ilhas de hepatócitos normais remanescentes e acentuada reação ductular (H&E, 10×).

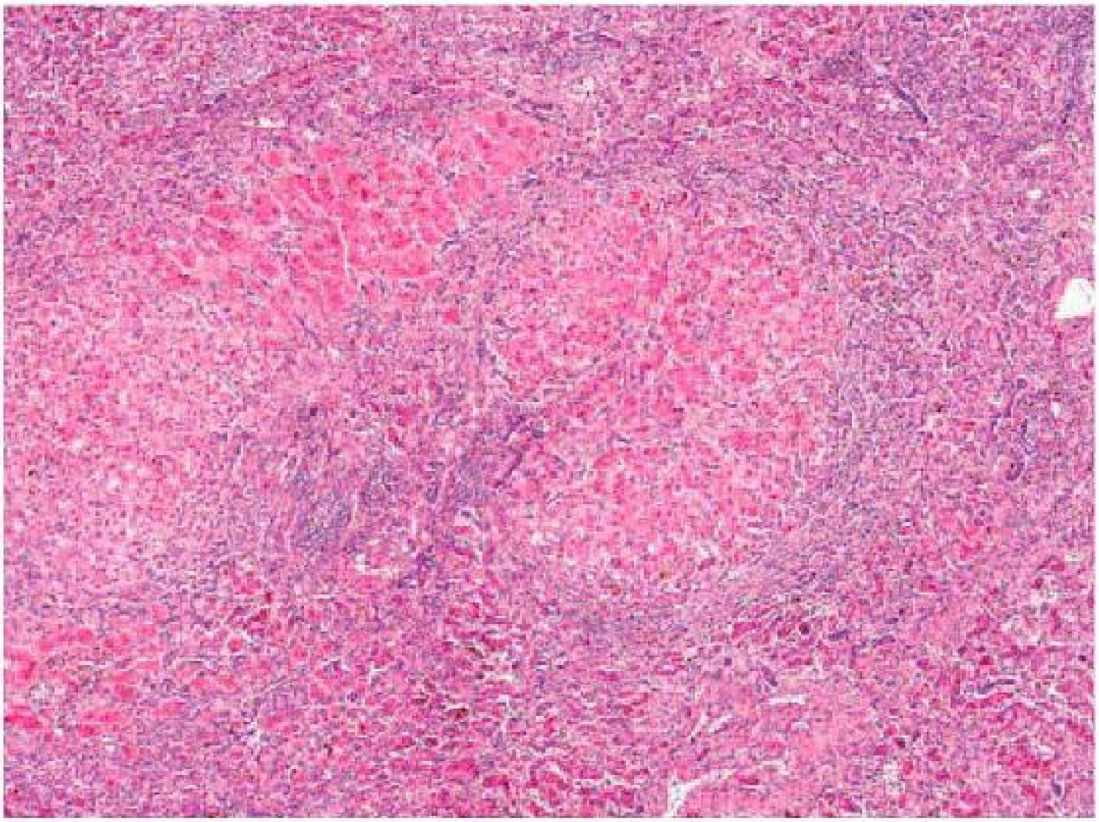

FIGURA 366e.29 Doença de Wilson evidenciando cirrose, colapso extenso e reação ductular em adolescente com apresentação aguda (H&E, 4×).

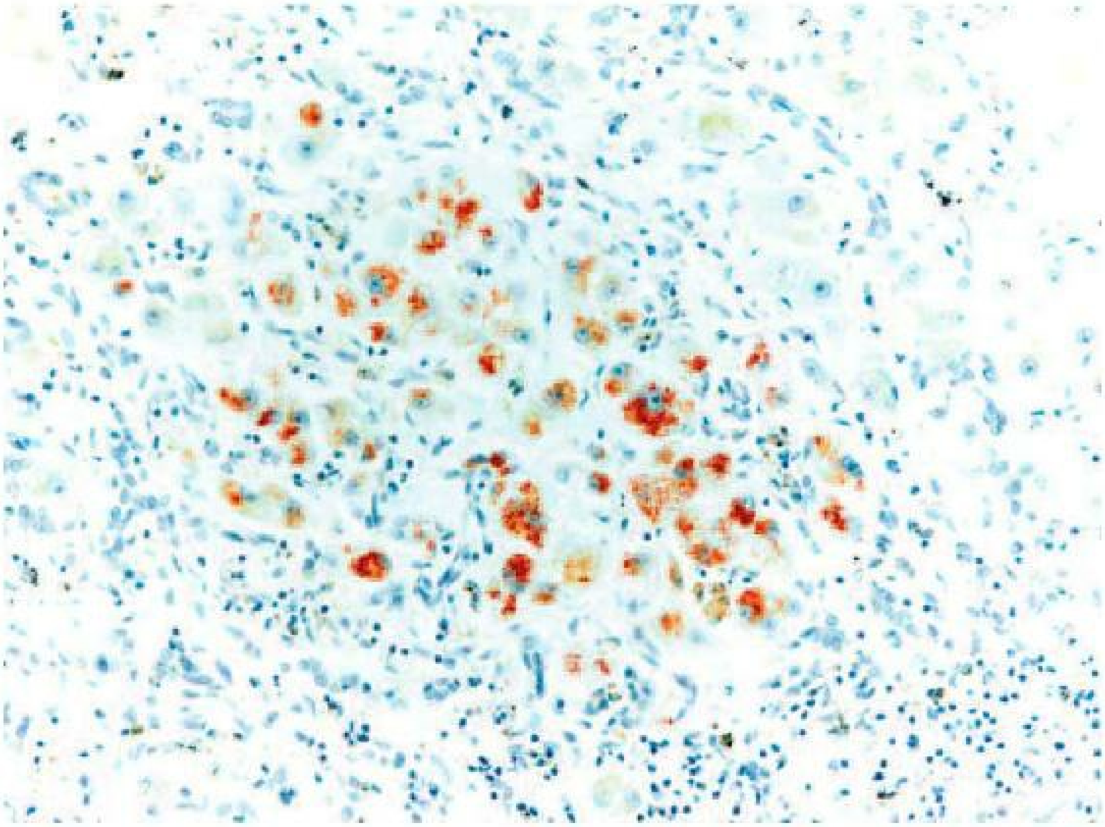

FIGURA 366e.30 Doença de Wilson evidenciando extensa coloração citoplasmática granular vermelha para cobre dos hepatócitos em um nódulo cirrótico (marcação de cobre pela rodamina, 20×).

367e

Doenças genéticas, metabólicas e infiltrativas que afetam o fígado

Bruce R. Bacon

Existem inúmeras doenças do fígado que se enquadram nas categorias de distúrbios genéticos, metabólicos e infiltrativos **(Quadro 367e.1)**. Os distúrbios hereditários incluem hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina (α_1AT) e fibrose cística (FC). A hemocromatose é o distúrbio herdado mais comum que afeta as populações brancas, com a suscetibilidade genética para a doença sendo identificada em 1 a cada 250 indivíduos. No transcorrer dos últimos 15 anos, ficou cada vez mais evidente que a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a causa mais comum de enzimas hepáticas elevadas na população norte-americana. Esse distúrbio é discutido em mais detalhes no **Capítulo 364**. Os distúrbios infiltrativos do fígado são relativamente raros.

QUADRO 367e.1 DOENÇAS GENÉTICAS, METABÓLICAS E INFILTRATIVAS QUE AFETAM O FÍGADO

Genéticas
- Hemocromatose hereditária
- Doença de Wilson
- Deficiência de α_1-antitripsina
- Fibrose cística

Metabólicas
- Doença hepática gordurosa não alcoólica
- Doenças por depósito de lipídeos
  - Gaucher
  - Niemann-Pick
  - Tangier
  - Fabry
- Porfirias
  - Porfiria cutânea tarda

Distúrbios infiltrativos
- Amiloidose
- Granulomas
- Sarcoidose
- Linfoma

DOENÇAS HEPÁTICAS GENÉTICAS

Hemocromatose hereditária A hemocromatose hereditária (HH) é um distúrbio hereditário comum do metabolismo do ferro **(Cap. 428)**. Nosso conhecimento acerca da doença e de sua expressão fenotípica mudou desde 1996, quando o gene da HH, denominado *HFE*, foi identificado, tornando possível a realização de testes genéticos para as duas principais mutações (C282Y e H63D) que são responsáveis pela HH relacionada com o *HFE*. Subsequentemente, foram identificados vários genes/proteínas adicionais envolvidos na regulação da homeostase do ferro, contribuindo para uma melhor compreensão da captação e liberação celulares do ferro, assim como para a caracterização das causas adicionais da sobrecarga hereditária de ferro **(Quadro 367e.2)**.

QUADRO 367e.2 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES DE SOBRECARGA DE FERRO

Hemocromatose hereditária (HH)

- Relacionada com o *HFE* (tipo 1)
  - C282Y/C282Y
  - C282Y/H63D
  - Outras mutações de *HFE*
- Não relacionadas com o *HFE*
  - HH juvenil
    - HJV – hemojuvelina (tipo 2a)
    - HAMP – hepcidina (tipo 2b)
  - HH relacionada com TfR2 (tipo 3)
  - HH relacionada com a ferroportina (tipo 4)
  - Sobrecarga de ferro africana

Sobrecarga de ferro secundária

- Anemias com sobrecarga de ferro
- Sobrecarga de ferro parenteral
- Hepatopatia crônica

Outras

- Sobrecarga de ferro neonatal
- Aceruloplasminemia
- Atransferrinemia congênita

Abreviações: HAMP, hepcidina; HJV, hemojuvelina; TfR2, receptor 2 da transferrina.

A maioria dos pacientes com HH é assintomática; no entanto, quando os pacientes se apresentam com sintomas, estes costumam ser inespecíficos e incluem fraqueza, fadiga, letargia e perda de peso. Os sintomas específicos relacionados com determinados órgãos incluem dor abdominal, artralgias e sinais e sintomas de hepatopatia crônica. Com uma frequência cada vez maior, os pacientes estão sendo identificados agora antes de apresentarem sintomas, seja por meio de estudos familiares ou pela realização de exames de triagem relacionados com o ferro. Vários estudos populacionais prospectivos mostraram que a homozigosidade C282Y é observada em cerca de 1 a cada 250 indivíduos de descendência norte-europeia, com a frequência de heterozigotos sendo verificada em cerca de 1 em 10 indivíduos. É importante considerar a possibilidade de HH em pacientes que apresentam sinais e sintomas que ocorrem sabidamente na HH estabelecida. Ao se depararem com exames anormais do ferro sérico, os clínicos não devem esperar pelo aparecimento de sintomas ou achados típicos de HH para considerar esse diagnóstico. Entretanto, uma vez considerado o diagnóstico de HH, seja por uma avaliação de exames de rastreamento anormais relacionados com o ferro no contexto de estudos familiares de um paciente com um teste genético anormal, seja pela avaliação de um paciente com qualquer um dos sintomas **(Quadro 367e.3)** ou achados clínicos **(Quadro 367e.4)** típicos, o diagnóstico definitivo será relativamente simples. A saturação da transferrina [ferro sérico dividido pela capacidade total de ligação ao ferro (TIBC) ou transferrina, vezes 100%] e os níveis de ferritina deverão ser obtidos. Essas duas substâncias estarão elevadas em um paciente sintomático. Convém relembrar que a ferritina é um reagente da fase aguda e pode estar elevada em muitos outros distúrbios inflamatórios, como artrite reumatoide, ou em várias doenças neoplásicas, como linfoma ou outros cânceres. Além disso, a ferritina sérica está elevada em uma maioria dos pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), hepatite C e hepatopatia alcoólica na ausência de sobrecarga de ferro.

QUADRO 367e.3 SINTOMAS DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Sintoma	%
Fraqueza, letargia, fadiga	40-85
Apatia, falta de interesse	40-85
Dor abdominal	30-60
Emagrecimento	30-60
Artralgias	40-60
Perda da libido, impotência	30-60
Amenorreia	20-60
Sintomas de insuficiência cardíaca congestiva	0-40

QUADRO 367e.4 ACHADOS FÍSICOS NA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Achado	%
Hepatomegalia	60-85
Cirrose	50-95
Pigmentação cutânea	40-80
Artrite (segunda e terceira articulações metacarpofalângicas)	40-60
Diabetes clínico	10-60

Esplenomegalia	10-40
Perda de pelos corporais	10-30
Atrofia testicular	10-30
Miocardiopatia dilatada	0-30

Atualmente, se os pacientes têm elevação da saturação de transferrina ou do nível de ferritina, deverão ser realizados testes genéticos; se eles forem homozigotos C282Y ou heterozigotos compostos (C282Y/H63D), o diagnóstico é confirmado. Se as enzimas hepáticas (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]) estiverem elevadas ou se a ferritina for >1.000 µg/L, o paciente deve ser considerado candidato à biópsia hepática, pois existe uma frequência maior de fibrose avançada nesses indivíduos. Se for realizada uma biópsia hepática, a deposição do ferro tem uma distribuição periportal com um gradiente da região periportal para a pericentral; o ferro é encontrado predominantemente nas células parenquimatosas, e as células de Kupffer são poupadas.

TRATAMENTO HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

O tratamento da HH é relativamente simples, com flebotomia semanal destinada a reduzir os depósitos de ferro, reconhecendo-se que cada unidade de sangue contém 200 a 250 mg de ferro. Se os pacientes são diagnosticados e tratados antes da instalação da fibrose hepática, todas as complicações dessa doença poderão ser evitadas. Flebotomias de repetição são necessárias na maioria dos pacientes e, em geral, são realizadas com a retirada de uma unidade de sangue a cada 2 a 3 meses. Os exames nos membros da família devem ser realizados em todos os parentes de primeiro grau com saturação de transferrina, ferritina e testes genéticos.

Doença de Wilson A doença de Wilson é um distúrbio hereditário da homeostase do cobre, tendo sido descrita pela primeira vez em 1912 **(Cap. 429)**. O gene da doença de Wilson foi descoberto em 1993, com a identificação do *ATP7B*. Essa ATPase tipo P participa do transporte do cobre e é necessária para que o cobre possa ser "exportado" pelo hepatócito. Assim sendo, nos pacientes com mutações no *ATP7B*, o cobre é retido no fígado, originando um maior armazenamento e, finalmente, resultando em hepatopatia.

A manifestação clínica da doença de Wilson é variável e inclui hepatite crônica, esteatose hepática e cirrose em adolescentes e adultos jovens. As manifestações neurológicas indicam a presença de doença hepática e incluem distúrbios da fala e vários distúrbios do movimento. O diagnóstico inclui a demonstração de um nível reduzido de ceruloplasmina, maior que a excreção urinária de cobre, a presença dos anéis de Kayser-Fleischer na córnea dos olhos e um nível elevado de cobre hepático, no ambiente clínico apropriado. O diagnóstico genético da doença de Wilson é difícil, pois mais de 500 mutações do *ATP7B* já foram descritas, com diferentes graus de frequência e de penetração em certas populações.

TRATAMENTO DOENÇA DE WILSON

O tratamento consiste em medicações quelantes do cobre, como D-penicilamina e trientina. Foi também estabelecido um papel para o acetato de zinco. O tratamento clínico é permanente, e podem ocorrer recidivas graves que levam à insuficiência hepática e morte com a interrupção da terapia. O transplante de fígado é curativo para o defeito metabólico subjacente e restaura o fenótipo normal no que concerne à homeostase do cobre.

Deficiência de α_1-antitripsina A deficiência de α_1AT foi descrita pela primeira vez no final da década de 1960 em pacientes com doença pulmonar grave. A α_1AT é uma glicoproteína de 52 kDa produzida nos hepatócitos, fagócitos e células epiteliais nos pulmões, a qual inibe as proteases de serina, primariamente a elastase de neutrófilos. Na deficiência de α_1AT, as quantidades aumentadas de elastase dos neutrófilos podem resultar em lesão pulmonar progressiva devido à degradação da elastina, resultando em enfisema prematuro. Na década de 1970, a deficiência de α_1AT foi descoberta como causa de doença hepática neonatal, a chamada “hepatite neonatal”. Agora se sabe que ela é uma causa de doença hepática em lactentes, na primeira infância, na adolescência e em adultos.

Na deficiência de α_1AT, variantes do gene do inibidor da proteinase (Pi) localizado no cromossomo 14 alteram a estrutura da α_1AT, interferindo na exportação hepatocelular. Ocorre acúmulo de polímeros de α_1AT deformados e agregados no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Existem mais de 75 variantes diferentes de α_1AT. A nomenclatura convencional identifica as variantes normais como PiMM; esses indivíduos apresentam níveis sanguíneos normais de α_1AT. As variantes anormais mais comuns são denominadas S e Z. Os indivíduos homozigóticos para a mutação Z (PiZZ) apresentam baixos níveis de α_1AT (cerca de 15% do normal), e esses pacientes são suscetíveis à doença hepática e/ou pulmonar; todavia, apenas uma proporção (cerca de 25%) dos pacientes portadores de PiZZ desenvolvem manifestações da doença. As variantes nulas apresentam níveis indetectáveis de α_1AT e demonstram suscetibilidade à doença pulmonar prematura.

A deficiência de α_1AT foi identificada em todas as populações; entretanto, o distúrbio é mais comum em pacientes do norte da Europa e em descendentes ibéricos. Na América do Norte, o distúrbio acomete cerca de 1 em 1.500 a 2.000 indivíduos. A história natural da deficiência de α_1AT é muito variável, visto que muitos indivíduos com a variante PiZZ nunca desenvolvem a doença, enquanto outros podem desenvolver cirrose na infância, levando à necessidade de transplante de fígado.

Nos adultos, o diagnóstico costuma ser estabelecido durante a avaliação de pacientes com anormalidades das provas hepáticas ou durante uma avaliação para cirrose. Uma dica para o diagnóstico pode ser a coexistência de doença pulmonar em uma idade relativamente jovem, ou uma história familiar de doença hepática e/ou pulmonar. Os pacientes podem exibir sintomas de doença pulmonar, com tosse e dispneia. A doença hepática pode ser assintomática, com exceção da fadiga, ou os pacientes podem apresentar complicações de doença hepática descompensada.

O diagnóstico de deficiência de α_1AT é confirmado por exames de sangue, que mostram níveis séricos reduzidos de α_1AT, acompanhados de determinações do Pi. A maioria dos pacientes com doença hepática apresenta PiZZ ou PiSZ; em certas ocasiões, pacientes com PiMZ apresentam níveis reduzidos de α_1AT; entretanto, esses níveis em geral não são baixos o suficiente para causar doença. Com frequência, uma biópsia hepática é realizada para definir o estágio da fibrose hepática e revela glóbulos característicos, resistentes à diástase e PAS-positivos na periferia do lóbulo hepático.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE α_1-ANTITRIPSINA

O tratamento da deficiência de α_1AT costuma ser inespecífico e de suporte. Para pacientes com comprometimento hepático, devem-se evitar outras fontes de lesão hepática, como consumo de álcool. Evidências de outras doenças hepáticas (p. ex., hepatites B e C virais, hemocromatose, DHGNA) devem ser investigadas e tratadas, se possível. O tabagismo pode agravar a progressão da doença pulmonar na α_1AT e deve ser abandonado. O paciente com doença pulmonar pode ser elegível para receber infusões de α_1AT, o que demonstrou deter a lesão adicional dos pulmões. Caso a doença hepática se torne descompensada, deve-se realizar transplante, o qual é curativo. Após o transplante, os pacientes expressam o fenótipo Pi do doador. Por fim, o risco de carcinoma hepatocelular está significativamente aumentado em pacientes com cirrose devido à deficiência de α_1AT.

Fibrose cística A FC também deve ser considerada uma forma hereditária de doença hepática crônica, apesar das principais manifestações de FC incluírem doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática **(Cap. 313)**. Um pequeno percentual de pacientes com FC que sobrevivem até a vida adulta tem uma forma de cirrose biliar caracterizada por anormalidades colestáticas das enzimas hepáticas e pelo surgimento de hepatopatia crônica. Por vezes, o ácido ursodesoxicólico é útil por induzir uma melhora das anormalidades das provas de função hepática e reduzir os sintomas. A doença é lentamente progressiva.

DOENÇAS HEPÁTICAS METABÓLICAS

Doença hepática gordurosa não alcoólica A DHGNA e a EHNA são doenças hepáticas comuns que causam anormalidades nos resultados das provas hepáticas e progridem para cirrose. **A DHGNA e a EHNA são discutidas em detalhes no Capítulo 364.**

Doenças por depósito de lipídeos Existem diversas doenças raras por depósito de lipídeos que acometem o fígado, incluindo os distúrbios hereditários das doenças de Gaucher e de Niemann-Pick **(Cap. 433e)**. Outros distúrbios raros incluem a abetalipoproteinemia, a doença de Tangier, a doença de Fabry e as hiperlipoproteinemias tipo I e V **(Quadro 367e.5)**. A hepatomegalia está presente devido ao aumento na deposição de gordura, e há aumento de glicogênio no fígado.

Porfirias As porfirias são um grupo de distúrbios metabólicos nos quais existem defeitos na biossíntese do heme necessário para a incorporação dentro de inúmeras hemoproteínas, como a hemoglobina, mioglobina, catalase e os citocromos **(Cap. 430)**. As porfirias podem manifestar-se como doenças agudas ou crônicas, com o distúrbio agudo acarretando episódios recorrentes de dor abdominal e os distúrbios crônicos caracterizando-se por lesões cutâneas dolorosas. A porfiria cutânea tarda (PCT) é a porfiria mais comumente encontrada. Os pacientes se apresentam com lesões vesiculares características nas áreas da pele expostas ao sol, sobretudo o dorso das mãos, as pontas das orelhas ou as bochechas. Cerca de 40% dos pacientes com PCT têm mutações no gene para a hemocromatose (*HFE*) e aproximadamente 50% têm hepatite C; assim, os estudos do ferro e a análise da mutação de *HFE,* bem como o teste para a hepatite C, devem ser considerados em todos os pacientes que apresentam PCT. A PCT também está associada com uso excessivo de álcool e alguns medicamentos, principalmente os estrogênios.

TRATAMENTO PORFIRIAS

A base do tratamento da PCT reside na redução do ferro por flebotomia terapêutica, que é bem-sucedida no sentido de reverter as lesões cutâneas da maioria dos pacientes. Na presença concomitante de hepatite C, esta também deve ser tratada. A porfiria intermitente aguda manifesta-se com dor abdominal, com o diagnóstico sendo feito quando são evitados certos fatores desencadeantes, como a inanição ou certas dietas.

Para o tratamento, tem sido utilizado o heme intravenoso sob a forma de hematina.

DISTÚRBIOS INFILTRATIVOS

Amiloidose A amiloidose é uma doença de depósito (armazenamento) metabólico que resulta da deposição de proteínas insolúveis que sofrem um processo aberrante de dobramento e montagem e, a seguir, são depositadas em vários tecidos **(Cap. 136)**. A amiloidose é dividida em dois tipos, primária e secundária, com base nos amplos conceitos de associação com o mieloma (tipo primário) ou com enfermidades inflamatórias crônicas (tipo secundário). Em geral, a doença é considerada rara, porém em alguns estados patológicos ou em certas populações, ela pode ser mais comum. Por exemplo, quando associada à febre familiar do Mediterrâneo, é observada com elevada frequência em judeus sefarditas e armênios que vivem na Armênia, e menos frequentemente em judeus asquenaze, turcos e árabes. A amiloidose afeta com frequência os pacientes que sofrem de tuberculose e hanseníase e pode ser observada em mais de 10 a 15% dos pacientes com espondilite anquilosante, artrite reumatoide ou doença de Crohn. Em uma série de patologia cirúrgica, o amiloide foi encontrado em menos de 1% dos casos. O fígado costuma ser acometido nos casos de amiloidose sistêmica, mas com frequência o acometimento não se manifesta clinicamente e será documentado apenas pela necropsia. Os achados patológicos no fígado incluem coloração positiva com o corante histoquímico vermelho congo, em que existe uma birrefrigência verde-maçã que pode ser observada com luz polarizada.

Granulomas Os granulomas são encontrados com frequência no fígado quando os pacientes estão sendo avaliados quanto a anormalidades colestáticas das enzimas hepáticas. Os granulomas podem ser observados na cirrose biliar primária, porém existem outros achados clínicos (p. ex., prurido, fadiga) e laboratoriais (testes hepáticos para colestase, anticorpo antimitocondrial) característicos, que permitem fazer um diagnóstico definitivo desse distúrbio. A infiltração granulomatosa também pode ser visualizada como a principal manifestação hepática da sarcoidose, sendo esta a apresentação mais comum dos granulomas hepáticos **(Cap. 390)**. A esmagadora maioria desses pacientes não necessita de qualquer tratamento específico, além daquele que seria utilizado normalmente para o tratamento de sua sarcoidose. Um pequeno subgrupo, no entanto, pode desenvolver uma reação desmoplásica particularmente incômoda com aumento significativo da fibrose, que pode progredir para cirrose e insuficiência hepática. Esses pacientes podem necessitar de tratamento com terapia imunossupressora, assim como de transplante de fígado. Nos pacientes que têm granulomas no fígado sem associação com a sarcoidose, o tratamento é necessário apenas raramente.

O diagnóstico depende de uma biópsia do fígado e sua confirmação é importante, para que possa ser identificada a causa das enzimas hepáticas elevadas. Alguns medicamentos podem causar infiltração granulomatosa do fígado, sendo o alopurinol o mais notável.

Linfoma O acometimento do fígado por linfoma às vezes pode processar-se com lesões expansivas volumosas, porém também pode ocorrer como um distúrbio infiltrativo difícil de diagnosticar que não demonstra qualquer achado característico nos exames de imagem abdominal **(Cap. 134)**. Os pacientes podem apresentar-se com hepatopatia grave, icterícia, hipoalbuminemia, aminotransferases leve ou moderadamente elevadas e fosfatase alcalina elevada.

A biópsia do fígado é necessária para fazer o diagnóstico e deve ser considerada quando os exames de sangue de rotina não permitem fazer um diagnóstico da disfunção hepática.

368

Transplante de fígado

Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag

O transplante de fígado – a substituição do fígado nativo enfermo por um órgão normal (aloenxerto) – evoluiu de um procedimento experimental reservado para pacientes desesperadamente enfermos até se tornar uma cirurgia aceita e capaz de salvar vidas, aplicada mais favoravelmente na história natural de doença hepática terminal. A abordagem preferida e tecnicamente mais avançada é o *transplante ortotópico*, no qual o órgão nativo é removido e o órgão doador é colocado na mesma localização anatômica. O transplante de fígado teve como pioneiros na década de 1960 Thomas Starzl, na Universidade do Colorado e, a seguir, na Universidade de Pittsburgh, e Roy Calne em Cambridge, na Inglaterra, sendo hoje realizado como procedimento de rotina em todo o mundo. O sucesso medido como a sobrevida em 1 ano melhorou de cerca de 30% na década de 1970 para aproximadamente 90% na atualidade. Esse panorama favorável para uma sobrevida prolongada resultou de aperfeiçoamentos da técnica operatória, melhorias na obtenção e preservação do órgão, avanços na terapia imunossupressora e, talvez ainda mais significativamente, uma seleção mais esclarecida dos pacientes e do momento mais apropriado para a intervenção. Apesar da morbidade e mortalidade perioperatórias, dos desafios técnicos e operacionais do procedimento e de seus custos, o transplante de fígado passou a ser a abordagem de escolha para pacientes selecionados cuja hepatopatia crônica ou aguda é progressiva, representa uma ameaça para a vida e não responde à terapia clínica. Com base no nível atual de sucesso, o número de transplantes de fígado continua aumentando a cada ano; em 2012, 6.256 pacientes receberam aloenxertos hepáticos nos Estados Unidos (EUA). Entretanto, a demanda de novos fígados continua superando a disponibilidade; em meados de 2013, 15.806 pacientes nos EUA estavam em lista de espera de um fígado. Em resposta a essa drástica escassez de órgãos doadores, muitos centros de transplante começaram a suplementar o transplante de fígado de doadores cadavéricos com o transplante de doadores vivos.

INDICAÇÕES

Os candidatos potenciais para o transplante de fígado são crianças e adultos que, na ausência de contraindicações (ver adiante), sofrem de hepatopatia grave e irreversível para a qual os tratamentos alternativos clínicos ou cirúrgicos foram esgotados ou são indisponíveis. *O momento mais apropriado para a cirurgia é de primordial importância.* De fato, admite-se que a escolha do momento mais oportuno e a melhor seleção dos pacientes contribuíram mais para o aumento do sucesso do transplante de fígado na década de 1980 do que todos os impressionantes avanços técnicos e imunológicos combinados. Não obstante a exigência de que a doença deva ser classificada como avançada e embora seja necessário proporcionar oportunidades para a estabilização espontânea ou induzida clinicamente, ou para a recuperação, o procedimento deve ser realizado em um período suficientemente precoce para conferir a essa cirurgia uma probabilidade razoável de sucesso. O ideal seria que o transplante fosse considerado nos pacientes com doença hepática em estágio terminal que estão experimentando ou que já experimentaram uma complicação ameaçadora da descompensação hepática, ou cuja qualidade de vida se deteriorou até níveis inaceitáveis. Os pacientes com cirrose bem compensada podem sobreviver por vários anos, porém muitos pacientes com hepatopatia crônica quase estável sofrem de uma doença muito mais avançada do que aquela revelada pelo quadro clínico. Como visto adiante, quanto melhor o estado do paciente antes do transplante, mais alta será a sua taxa de sucesso antecipada. A decisão acerca de *quando* transplantar é complexa e depende do julgamento combinado de uma equipe experiente de hepatologistas, cirurgiões de transplante, anestesiologistas e especialistas em serviços de suporte, para não mencionar o consentimento bem informado do paciente e de sua família.

TRANSPLANTE EM CRIANÇAS

As indicações para o transplante em crianças são listadas no **Quadro 368.1**. A mais comum é a *atresia biliar*. Os *distúrbios hereditários ou genéticos do metabolismo* associados à insuficiência hepática constituem outra importante indicação para o transplante em crianças e adolescentes. Na doença de Crigler-Najjar tipo I e em alguns distúrbios hereditários do ciclo da ureia e do metabolismo dos aminoácidos ou do lactato-piruvato, o transplante pode ser a única maneira de prevenir uma deterioração iminente da função do sistema nervoso central, não obstante o fato de que o fígado nativo é estruturalmente normal. O transplante combinado de coração e fígado produziu uma melhora importante na função cardíaca e nos níveis de colesterol de crianças com hipercolesterolemia familiar homozigota; o transplante combinado de fígado e rim foi bem-sucedido em pacientes com hiperoxalúria primária tipo I. Nos hemofílicos com hepatite transfusional e insuficiência hepática, o transplante de fígado esteve associado à recuperação da síntese normal do fator VIII.

QUADRO 368.1 **INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Crianças	Adultos

- Atresia biliar
- Hepatite neonatal
- Fibrose hepática congênita
- Síndrome de Alagille[a]
- Doença de Byler[b]
- Deficiência de α_1-antitripsina
- Distúrbios hereditários do metabolismo
  - Doença de Wilson
  - Tirosinemia
  - Doenças do depósito do glicogênio
  - Doenças de armazenamento lisossomais
  - Protoporfiria
  - Doença de Crigler-Najjar tipo I
  - Hipercolesterolemia familiar
  - Hiperoxalúria primária tipo I
  - Hemofilia
- Cirrose biliar primária
- Cirrose biliar secundária
- Colangite esclerosante primária
- Hepatite autoimune
- Doença de Caroli[c]
- Cirrose criptogênica
- Hepatite crônica com cirrose
- Trombose da veia hepática
- Hepatite fulminante
- Cirrose alcoólica
- Hepatite viral crônica
- Câncer hepatocelular primário
- Adenomas hepáticos
- Esteato-hepatite não alcoólica
- Polineuropatia amiloide familiar

[a] Displasia da artéria hepática com escassez de ductos biliares e malformações congênitas, incluindo estenose pulmonar.
[b] Colestase intra-hepática, insuficiência hepática progressiva, deficiência intelectual e do crescimento.
[c] Múltiplas dilatações císticas da árvore biliar intra-hepática.

TRANSPLANTE EM ADULTOS

O transplante de fígado está indicado para a *cirrose* em estágio terminal decorrente de todas as causas **(Quadro 368.1)**. Na *colangite esclerosante* e na *doença de Caroli* (múltiplas dilatações císticas da árvore biliar intra-hepática), as infecções recorrentes e a sepse associada à obstrução inflamatória e fibrótica da árvore biliar podem ser uma indicação para o transplante. Levando-se em conta que uma cirurgia biliar prévia se complica e constitui uma contraindicação relativa para o transplante de fígado, o desvio cirúrgico da árvore biliar foi quase abandonado para os pacientes com colangite esclerosante. Nos pacientes que são submetidos ao transplante para a *trombose da veia hepática* (*síndrome de Budd-Chiari*), a anticoagulação pós-operatória é essencial; pode ser necessário tratar os distúrbios mieloproliferativos subjacentes, mas que não constituem uma contraindicação para o transplante de fígado. Se um órgão doador puder ser localizado rapidamente antes de terem início as complicações ameaçadoras à vida – incluindo o edema cerebral –, os pacientes com insuficiência hepática aguda são candidatos ao transplante. Os candidatos habituais ao transplante de fígado são pacientes com *cirrose alcoólica, hepatite viral crônica* e *tumores hepatocelulares primários*. Apesar de todas essas três categorias serem consideradas de alto risco, o transplante de fígado pode ser oferecido a pacientes cuidadosamente selecionados. Hoje, a hepatite C crônica e a hepatopatia alcoólica são as indicações mais comuns para o transplante de fígado, englobando mais de 40% de todos os candidatos adultos que são submetidos a esse procedimento. Os pacientes com cirrose alcoólica podem ser considerados candidatos ao transplante quando satisfazem critérios rígidos de abstinência e reeducação; entretanto, esses critérios ainda não previnem a recidiva em até 25% dos casos. Em casos altamente selecionados em um número limitado de centros, o transplante para a hepatite alcoólica *aguda* grave tem sido realizado com sucesso; porém, como os pacientes com hepatite alcoólica aguda ainda estão usando álcool ativamente e como o abuso continuado de álcool permanece sendo uma preocupação, a hepatite alcoólica não é uma indicação rotineira para o transplante hepático. Os pacientes com hepatite C crônica têm sobrevida do enxerto e do paciente comparável àquela dos outros subgrupos de pacientes após transplante; contudo, a reinfecção do órgão doado é universal, a hepatite C recorrente é insidiosamente progressiva, a cirrose do aloenxerto se instala em 20 a 30% em 5 anos e a cirrose e a falência orgânica subsequente ocorrem com maior frequência após um período de 5 anos. Com a introdução de agentes antivirais de ação direta altamente ativos contra o HCV, espera-se que os desfechos dos aloenxertos melhorem de maneira significativa nos próximos anos. Nos pacientes com hepatite B crônica, na ausência de medidas destinadas a prevenir a hepatite B recorrente, a sobrevida após o transplante é reduzida em cerca de 10 a 20%; contudo, o uso profilático da imunoglobulina anti-hepatite B (HBIg) durante e após o transplante faz aumentar o sucesso do transplante até um nível comparável àquele observado em pacientes com causas não virais de descompensação hepática. Fármacos antivirais orais específicos (p. ex., entecavir, fumarato de tenofovir desoproxila) **(Cap. 362)** podem ser usados tanto para a profilaxia quanto para o tratamento da hepatite B recorrente, facilitando ainda mais o controle dos pacientes submetidos a transplante de fígado para hepatite B em estágio terminal. A maioria dos centros de transplante utiliza fármacos antivirais com ou sem HBIg para o tratamento dos pacientes com hepatite B. Os problemas de recidiva da doença são abordados com mais detalhes adiante. Pacientes com tumores hepatobiliares primários não metastáticos – carcinoma hepatocelular (CHC) primário, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, hemangioendotelioma epitelioide e adenomas hepáticos múltiplos ou maciços – foram submetidos a transplante de fígado; entretanto, para algumas malignidades hepatobiliares, a sobrevida global é significativamente mais baixa do que aquela para outras categorias de hepatopatia. A maioria dos centros de transplante relatou taxas de sobrevida em 5 anos isentas de recidiva comparáveis àquelas observadas em pacientes submetidos a transplante para indicações não malignas, nos pacientes com CHC irressecável com tumores únicos <5 cm de diâmetro ou para três ou menos lesões, todas elas <3 cm. Como consequência, o transplante de fígado deve hoje restringir-se aos pacientes cujos tumores hepáticos satisfazem esses critérios. Continuam sendo avaliados critérios mais amplos para os pacientes com CHC. Já que a probabilidade de colangiocarcinoma recorrente é muito elevada, apenas pacientes muito selecionados, com doença limitada, estão sendo avaliados para transplante após quimioterapia e radioterapia intensivas.

CONTRAINDICAÇÕES

As *contraindicações absolutas* para o transplante incluem doenças sistêmicas que ameaçam a vida, infecções bacterianas ou fúngicas extra-hepáticas não controladas, doenças cardiovascular ou pulmonar preexistentes em fase avançada, múltiplas anomalias congênitas potencialmente fatais e incorrigíveis, neoplasia maligna metastática e abuso ativo de drogas ou de álcool **(Quadro 368.2)**. Sabendo-se que pacientes cuidadosamente selecionados em sua sétima e até mesmo oitava décadas de vida foram submetidos a transplante com sucesso, por si só a idade avançada não é mais considerada uma contraindicação absoluta; no entanto, nos pacientes mais idosos deve ser realizada uma avaliação pré-operatória mais abrangente a fim de excluir doença cardíaca isquêmica e outras condições comórbidas. A idade avançada (mais de 70 anos), porém, deve ser considerada uma *contraindicação relativa* – isto é, um fator a ser levado em conta junto de outras contraindicações relativas. Outras contraindicações relativas incluem trombose da veia porta, infecção pelo HIV, doença renal preexistente não associada à doença hepática (que pode levar a considerar um transplante combinado de fígado e rim), sepse intra-hepática ou biliar, hipoxemia acentuada (P_{O_2} <50 mmHg) que resulta de *shunts* intrapulmonares direita-esquerda, hipertensão portopulmonar com pressões médias altas na artéria pulmonar (>35 mmHg), cirurgia hepatobiliar extensa prévia, qualquer transtorno psiquiátrico grave não controlado e ausência de suporte social suficiente. Por si só, qualquer uma dessas contraindicações relativas não é suficiente para impedir a realização do transplante. Por exemplo, o problema da trombose da veia porta pode ser superado por um enxerto a partir da veia porta do fígado doador até a veia mesentérica superior do receptor. Agora que a terapia antirretroviral altamente ativa melhorou drasticamente a sobrevida das pessoas com infecção pelo HIV **(Cap. 226)**, e sabendo-se que a hepatopatia em estágio terminal causada pelas hepatites C e B crônicas emergiu como uma importante fonte de morbidade e mortalidade na população infectada pelo HIV, o transplante de fígado passou a ser realizado com sucesso em pessoas selecionadas HIV-positivas com um excelente controle da infecção pelo HIV. Pacientes selecionados com contagens de células T CD4+ de >100/μL e com supressão farmacológica da viremia do HIV foram submetidos a transplante para doença hepática terminal. Os indivíduos infectados pelo HIV que receberam aloenxertos hepáticos para doença hepática terminal em consequência de hepatite B crônica apresentaram taxas de sobrevida comparáveis àquelas de indivíduos HIV-negativos submetidos a transplante para a mesma indicação. Por outro lado, o vírus da hepatite C (HCV) recorrente no aloenxerto teve sucesso de longo prazo limitado em pacientes com doença hepática terminal relacionada ao HCV. Novamente, espera-se que a disponibilidade dos antivirais de ação direta contra o HCV melhorem de forma significativa os desfechos do aloenxerto.

QUADRO 368.2 **CONTRAINDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Absolutas	Relativas
Infecção extra-hepatobiliar descontrolada	Idade >70 anos
Sepse ativa não tratada	Cirurgia hepatobiliar extensa prévia
Anomalias congênitas incorrigíveis capazes de limitar a vida	Trombose da veia porta
Abuso ativo de substâncias ou álcool	Insuficiência renal não atribuível a doença hepática
Doença cardiopulmonar avançada	Neoplasia maligna extra-hepática prévia (sem incluir o câncer de pele não melanoma)
Neoplasia maligna extra-hepatobiliar (sem incluir câncer de pele não melanoma)	Obesidade grave
Neoplasia maligna metastática para o fígado	Desnutrição/debilidade grave
Colangiocarcinoma	Não adesão às orientações médicas
Aids	Soropositividade HIV com incapacidade de controlar a viremia do HIV ou células CD4 <100/μL
Doenças sistêmicas que ameaçam a vida	Sepse intra-hepática Hipoxemia grave secundária a *shunts* intrapulmonares direita-esquerda (Po_2 <50 mmHg) Hipertensão pulmonar grave (pressão arterial pulmonar média >35 mmHg) Transtorno psiquiátrico descontrolado

CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

SELEÇÃO DE DOADOR CADAVÉRICO

Os fígados de doadores cadavéricos para transplante são obtidos principalmente de vítimas de traumatismo cranioencefálico. Os órgãos dos doadores de até 60 anos de idade com morte cerebral são aceitáveis se forem preenchidos os seguintes critérios: estabilidade hemodinâmica, oxigenação adequada, ausência de infecção bacteriana ou fúngica, ausência de traumatismo abdominal, ausência de disfunção hepática e exclusão sorológica dos vírus das hepatites B (HBV) e C e do HIV. Por vezes, são usados órgãos de doadores com hepatites B e C (p. ex., para receptores com hepatites B e C prévias, respectivamente). Os órgãos de doadores com anticorpos do core da hepatite B (anti-HBc) também podem ser usados quando a necessidade é particularmente urgente, e os receptores desses órgãos são tratados profilaticamente com fármacos antivirais. As funções cardiovascular e respiratória são mantidas artificialmente até que o fígado possa ser removido. O transplante de órgãos de doadores que tiveram morte cardíaca pode ser realizado com sucesso em circunstâncias selecionadas, quando o tempo isquêmico é minimizado e a histologia hepática é preservada. A compatibilidade do grupo sanguíneo ABO e do tamanho do órgão entre doador e receptor são considerações importantes na escolha do doador; entretanto, transplantes de fígado dividido e ABO-incompatível ou de órgãos doadores reduzidos podem ser realizados em emergências ou na escassez acentuada de doadores. Não há necessidade de tipagem tecidual para compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA), e os anticorpos HLA citotóxicos pré-formados não impedem a realização do transplante de fígado. Após a perfusão com solução eletrolítica fria, o fígado doador é removido e acondicionado em gelo. O uso da solução da Universidade de Wisconsin (UW), rica em lactobionato e rafinose, tornou possível o prolongamento do tempo isquêmico frio para até 20 horas; no entanto, 12 horas podem ser um limite mais razoável. As técnicas melhoradas para a coleta de múltiplos órgãos do mesmo doador aumentaram a disponibilidade de fígados doadores, porém sua disponibilidade é grandemente sobrepujada pela demanda. Hoje, nos Estados Unidos, todos os fígados doadores são distribuídos por meio de uma rede nacional de compartilhamento de órgãos (United Network for Organ Sharing [UNOS]), destinada a alocar os órgãos disponíveis com base em considerações regionais e na gravidade do estado do receptor. Os receptores com a mais alta gravidade da doença em geral recebem a mais alta prioridade, mas as estratégias de alocação que equilibram a maior urgência contra os melhores resultados continuam evoluindo com a finalidade de distribuir mais efetivamente os órgãos de doadores cadavéricos. A alocação baseada no escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variáveis clínicas (presença de encefalopatia, ascite, bilirrubina, albumina e tempo de protrombina) e o tempo de espera, foi substituída pela alocação baseada apenas na urgência, calculada pelo escore do Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD, Model for End-Stage Liver Disease). O escore MELD baseia-se em um modelo matemático que inclui bilirrubina, creatinina e tempo de protrombina expresso como razão normalizada internacional (INR) **(Quadro 368.3)**. Nem o tempo de espera (exceto como um elemento de desempate entre dois receptores potenciais com os mesmos escores MELD), nem o resultado pós-transplante são levados em conta, porém foi demonstrado que o uso do escore MELD reduz a mortalidade na lista de espera, bem como o tempo de espera antes do transplante, constitui o melhor índice prognóstico de mortalidade pré-transplante, satisfaz a opinião predominante de que a necessidade médica deve ser o determinante decisivo e elimina tanto a subjetividade inerente do sistema de escore CTP (presença e grau de ascite e encefalopatia hepática) quanto as diferenças nos tempos de espera entre as diferentes regiões do país. Dados recentes indicam que os receptores de transplante de fígado com escores MELD <15 apresentaram taxas de mortalidade pós-transplante mais altas do que os pacientes classificados de modo semelhante que permaneceram na lista de espera. Essa observação levou à modificação da política da UNOS para alocação de órgãos de doadores a candidatos com escores MELD que ultrapassam 15 dentro da organização de procura local ou regional antes de oferecer o órgão a pacientes de regiões locais com escores <15. Além disso, o nível sérico de sódio, outro preditor importante de sobrevida nos candidatos a transplante de fígado, está sendo considerado na alocação de fígados de doadores.

A mais alta prioridade (estado 1) continua sendo reservada para os pacientes com insuficiência hepática fulminante ou não funcionamento do enxerto primário. Levando-se em conta que os candidatos a transplante de fígado que têm CHC podem não estar suficientemente descompensados para poderem competir pelos órgãos doadores com base apenas nos critérios de urgência, e tendo em vista que a espera prolongada por órgãos de doadores cadavéricos muitas vezes resulta em crescimento do tumor além de quaisquer limites aceitáveis para o transplante, são atribuídos a esses pacientes pontos MELD específicos para cada doença **(Quadro 368.3)**. Outras exceções MELD específicas para doenças incluem hipertensão portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, polineuropatia amiloide familiar, hiperoxalúria primária (exigindo transplante de fígado-rim), fibrose cística com doença hepática e casos altamente selecionados de colangiocarcinoma hilar.

QUADRO 368.3 CRITÉRIOS DA LISTA DE ESPERA DA UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS) PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO

<table>
<tr><td>Estado 1</td><td>Insuficiência hepática fulminante (incluindo ausência de função primária do enxerto e trombose da artéria hepática dentro de 7 dias após o transplante, bem como doença de Wilson aguda descompensada)[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">O escore do Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD, Model for End-Stage Liver Disease), em uma escala contínua,[b] determina a alocação do restante dos órgãos de doadores. Esse modelo baseia-se no seguinte cálculo:</td></tr>
<tr><td colspan="2">3,78 × $\log_e$ bilirrubina (mg/100 mL) ± 11,2 × $\log_e$ razão normalizada internacional (INR) ± 9,57 × $\log_e$ creatinina (mg/100 mL) ± 6,43 (v 0 para doença hepática alcoólica e colestática, × 1 para todos os outros tipos de doença hepática).[c,d,e]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Dispõe-se de calculadoras <i>online</i> para determinar os escores MELD, como a seguinte: <i>http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionalresources.asp?index=9.</i></td></tr>
</table>

[a] Para crianças <18 anos de idade, o Estado 1 inclui insuficiência hepática aguda ou crônica mais hospitalização em uma unidade de terapia intensiva ou erros inatos do metabolismo. O Estado 1 é mantido para as pessoas com insuficiência hepática fulminante e substitui o escore MELD.

[b] A escala MELD é contínua, com 34 níveis que variam entre 6 e 40. Em geral, os órgãos doadores só se tornam disponíveis quando o escore MELD ultrapassa 20.

[c] Os pacientes com carcinoma hepatocelular no estágio T2 recebem 22 pontos específicos para essa doença.

[d] A creatinina é incluída, visto que a função renal é um preditor validado de sobrevida em pacientes com hepatopatia. Para adultos submetidos a diálise duas vezes por semana, a creatinina na equação é ajustada para 4 mg/100 mL.

[e] Para crianças <18 anos de idade, utiliza-se a escala Doença Hepática Terminal Pediátrica (Pediatric End-Stage Liver Disease – PELD). Essa escala baseia-se na albumina, bilirrubina, INR, retardo do crescimento e idade. O Estado 1 é mantido.

TRANSPLANTE DE DOADOR VIVO

Às vezes, em particular para o transplante de fígado em crianças, um órgão cadavérico pode ser dividido entre dois receptores (um adulto e uma criança). Uma alternativa mais viável, o transplante do lobo direito do fígado de um adulto sadio para um receptor adulto, alcançou maior popularidade. O transplante do lobo esquerdo (segmento lateral esquerdo) de um doador vivo, introduzido no início da década de 1990 para reduzir a extrema escassez de órgãos doadores para crianças pequenas, é atualmente responsável por cerca de 33% de todos os procedimentos de transplante de fígado em crianças. Impulsionado pela escassez de órgãos de doadores cadavéricos, o transplante de doador vivo que envolve o lobo direito relativamente maior está sendo considerado com uma frequência cada vez maior em adultos; entretanto, não se pode esperar que o transplante de fígado de doador vivo venha a solucionar a escassez de doadores de órgãos. Foram realizados 246 desses procedimentos em 2012, representando apenas cerca de 4% de todas as cirurgias de transplante de fígado feitas nos Estados Unidos.

O transplante de doador vivo pode reduzir o tempo de espera e o tempo de isquemia fria; é realizado em circunstâncias eletivas em vez de emergenciais; e pode salvar a vida de receptores que não podem se permitir esperar por um órgão de doador cadavérico. Evidentemente, o aspecto adverso é o risco para o doador sadio (uma média de 10 semanas de incapacitação médica; complicações biliares em cerca de 5%; complicações pós-operatórias como infecção da ferida; obstrução do intestino delgado e hérnias incisionais em 9 a 19%; e até mesmo a morte, em 0,2 a 0,4%), assim como a maior frequência de complicações biliares (15 a 32%) e vasculares (10%) no receptor. Os doadores potenciais devem participar voluntariamente, sem coerção, e as equipes de transplante devem envidar todos os esforços capazes de excluir os fatores coercitivos mais sutis ou psicológicos impróprios, além de delinear com extremo cuidado tanto para o doador quanto para o receptor os possíveis benefícios e riscos do procedimento. Os doadores para o procedimento devem ter de 18 a 60 anos de idade; ter um tipo sanguíneo compatível com o do receptor; não ter problemas médicos crônicos nem história de cirurgia abdominal extensa; ser genética ou emocionalmente aparentados ao receptor; e ser aprovados em uma série exaustiva de avaliações clínicas, biológicas e sorológicas destinadas a revelar a presença de possíveis distúrbios médicos desqualificadores. O receptor deve preencher os mesmos critérios UNOS para o transplante de fígado exigidos dos receptores de um aloenxerto de doador cadavérico. Estão sendo coletados dados abrangentes acerca dos resultados do transplante de fígado com doador vivo de adulto para adulto (*www.nih-a2all.org*).

TÉCNICA CIRÚRGICA

A retirada do fígado nativo do receptor é tecnicamente difícil, sobretudo na presença de hipertensão portal com sua circulação colateral associada e varizes extensas e, em particular, na presença de cicatriz decorrente de cirurgias abdominais prévias. A combinação de hipertensão portal e coagulopatia (tempo elevado de protrombina e trombocitopenia) pode dar origem a grandes necessidades de transfusão de hemocomponentes. Após a dissecção da veia porta e da veia cava inferior infra-hepática e supra-hepática, realiza-se a dissecção da artéria hepática e do colédoco. A seguir, o fígado nativo é removido e é introduzido o órgão do doador. Durante a fase anepática, observam-se coagulopatia, hipoglicemia, hipocalcemia e hipotermia, que deverão ser controladas pela equipe da anestesiologia. As anastomoses da veia cava, da veia porta, da artéria hepática e do colédoco são realizadas em série, a última por uma sutura término-terminal dos colédocos doador e receptor **(Fig. 368.1)** ou por uma coledocojejunostomia com alça em Y de Roux se o colédoco do receptor não puder ser usado para reconstrução (p. ex., na colangite esclerosante). Uma cirurgia típica de transplante dura 8 horas, com uma variação de 6 a 18 horas. Devido ao sangramento excessivo, grandes volumes de sangue, derivados de sangue e expansores de volume podem ser necessários durante a cirurgia; todavia, as necessidades de sangue diminuíram muito com as melhorias na técnica cirúrgica, intervenções para reaproveitamento de sangue e experiência.

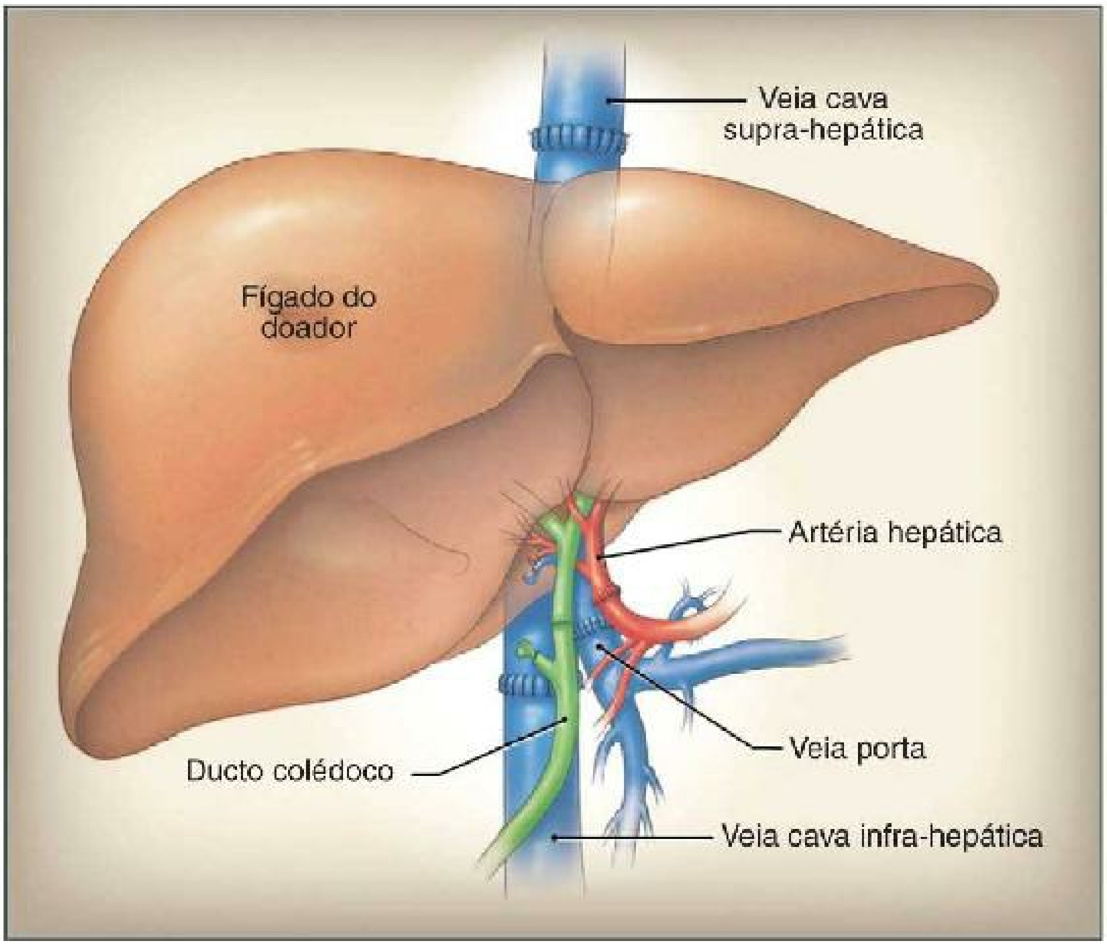

FIGURA 368.1 As anastomoses no transplante ortotópico de fígado. As anastomoses são realizadas na seguinte sequência: (1) veia cava supra-hepática e infra-hepática, (2) veia porta, (3) artéria hepática e (4) ducto para ducto colédoco. *(Adaptada de JL Dienstag, AB Cosimi: N Engl J Med 367:1483, 2012.)*

Conforme assinalado antes, as alternativas emergentes para o transplante ortotópico do fígado incluem os enxertos de fígado dividido, nos quais um órgão doador é dividido e introduzido em dois receptores; e os procedimentos com um doador vivo, em que parte do lobo esquerdo (para crianças), o lobo esquerdo (para crianças e adultos de constituição pequena) ou o lobo direito (para adultos) do fígado é retirado de um doador vivo para ser transplantado no receptor. No procedimento realizado em adultos, depois que o lobo direito é removido do doador, a veia hepática direita doadora é anastomosada à veia hepática direita remanescente do receptor, seguida pelas anastomoses de doador para receptor da veia porta e, a seguir, da artéria hepática. Por fim, realiza-se a anastomose biliar, de ducto para ducto se factível, ou via anastomose em Y de Roux. O transplante de fígado heterotópico, no qual o fígado doador é introduzido sem a retirada do fígado nativo, foi recebido com sucesso e aceitação muito limitados, exceto em um pequeno número de centros. Na tentativa de apoiar pacientes desesperadamente enfermos até que um órgão doador apropriado possa ser identificado, vários centros de transplante estão estudando a perfusão extracorpórea com cartuchos de fígados bioartificiais construídos a partir de hepatócitos conectados a sistemas de fibras ocas e usados como dispositivos temporários de assistência hepática, porém sua eficácia ainda não foi confirmada. As áreas de pesquisa com o potencial de superar a escassez de órgãos doadores incluem o transplante de hepatócitos e o xenotransplante com órgãos geneticamente modificados de origem não humana (p. ex., suínos).

EVOLUÇÃO E MANEJO PÓS-OPERATÓRIO

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A introdução, em 1980, da ciclosporina como agente imunossupressor contribuiu substancialmente para o prolongamento da sobrevida após o transplante de fígado. A ciclosporina, um inibidor da calcineurina, bloqueia a ativação inicial das células T e é específica para as funções dessas células que resultam da interação da célula T com seu receptor e que envolvem a via de transdução dos sinais que depende do cálcio. Como resultado, a atividade da ciclosporina acarreta a inibição da ativação do gene das linfocinas, bloqueando as interleucinas 2, 3 e 4, o fator de necrose tumoral α e outras linfocinas. A ciclosporina também inibe as funções das células B. Esse processo ocorre sem afetar as células que estão se dividindo rapidamente na medula óssea, o que pode ser responsável pela menor frequência de infecções sistêmicas pós-transplante. O efeito colateral mais comum e importante da terapia com ciclosporina é a nefrotoxicidade. A ciclosporina causa lesão tubular renal dependente da dose, assim como espasmo direto da artéria renal. Portanto, o acompanhamento da função renal é importante no monitoramento da terapia com ciclosporina, sendo talvez um indicador ainda mais confiável do que os níveis sanguíneos desse medicamento. A nefrotoxicidade é reversível e pode ser controlada com uma redução posológica. Os outros efeitos adversos da terapia com ciclosporina incluem hipertensão, hiperpotassemia, tremores, hirsutismo, intolerância à glicose e hiperplasia gengival.

O tacrolimo, um antibiótico macrolídeo da família da lactona isolado de um fungo do solo no Japão, *Streptomyces tsukubaensis*, tem o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina, porém é de 10 a 100 vezes mais potente. Aplicado inicialmente como terapia “de resgate” em pacientes nos quais a rejeição ocorreu apesar do uso de ciclosporina, foi demonstrado que o tacrolimo está associado a uma menor frequência de rejeição aguda, refratária e crônica. Embora a sobrevida do paciente e a do enxerto sejam as mesmas com esses dois fármacos, a vantagem do tacrolimo no sentido de minimizar os episódios de rejeição, reduzir a necessidade de administrar doses adicionais de corticosteroides e diminuir a probabilidade de infecção bacteriana ou por citomegalovírus (CMV) simplificou o controle dos pacientes submetidos ao transplante de fígado. Além disso, a absorção oral do tacrolimo é mais previsível do que a da ciclosporina, sobretudo durante o período pós-operatório inicial, quando a drenagem pelo tubo em T interfere na circulação êntero-hepática da ciclosporina. Como resultado, na maioria dos centros de transplante, o tacrolimo já suplantou a ciclosporina para a imunossupressão primária, com muitos centros confiando muito mais na administração oral do que IV desde o início. Para os centros de transplante que preferem a ciclosporina, está agora disponível um preparado com microemulsão mais bem absorvido.

Apesar de ser mais potente do que a ciclosporina, o tacrolimo também é mais tóxico e tem maior probabilidade de ser interrompido em razão de eventos adversos. A toxicidade do tacrolimo é semelhante àquela da ciclosporina; nefrotoxicidade e neurotoxicidade são os efeitos adversos mais observados, e a neurotoxicidade (tremores, crises convulsivas, alucinações, psicoses, coma) é mais provável e mais grave nos pacientes tratados com tacrolimo. Ambos os fármacos podem causar diabetes melito, porém o tacrolimo não causa hirsutismo nem hiperplasia gengival. Por causa da toxicidade sobreposta entre ciclosporina e tacrolimo, especialmente a nefrotoxicidade, e sabendo-se que o tacrolimo reduz a depuração da ciclosporina, esses dois fármacos não devem ser usados juntos. Como 99% do tacrolimo é metabolizado pelo fígado, a disfunção hepática reduz sua depuração; na ausência primária de função do enxerto (quando, por motivos técnicos ou em razão de dano isquêmico sofrido antes de sua introdução, o aloenxerto é defeituoso e não funciona normalmente desde o início), as doses de tacrolimo devem ser substancialmente reduzidas, sobretudo em crianças. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimo são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 IIIA e, portanto, os medicamentos que induzem o citocromo P450 (p. ex., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) reduzem os níveis disponíveis de ciclosporina e tacrolimo; os medicamentos que inibem o citocromo P450 (p. ex., eritromicina, fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamil, diltiazem, danazol, metoclopramida, o inibidor da protease do HIV ritonavir e os inibidores da protease do HCV telaprevir e boceprevir) elevam os níveis sanguíneos de ciclosporina e tacrolimo. Na verdade, o itraconazol é usado ocasionalmente para ajudar a elevar os níveis de tacrolimo. Como a azatioprina, a ciclosporina e o tacrolimo parecem estar associados a um risco maior de tumores linfoproliferativos (ver adiante), que podem ocorrer mais cedo após a administração de ciclosporina ou tacrolimo do que após a terapia com azatioprina. Devido a esses efeitos colaterais, as combinações de ciclosporina ou tacrolimo com prednisona e um antimetabólito (azatioprina ou ácido micofenólico, ver adiante) – todas em doses reduzidas – são esquemas preferidos para a terapia imunossupressora.

O ácido micofenólico, um inibidor não nucleosídeo do metabolismo das purinas, derivado de um produto de fermentação de várias espécies de *Penicillium*, é outro agente imunossupressor que está sendo utilizado em pacientes submetidos a transplante de fígado. Foi constatado que o micofenolato é melhor do que a azatioprina, quando usado com outros agentes imunossupressores padronizados, na prevenção da rejeição após transplante renal, e também foi amplamente adotado para uso no transplante de fígado. Os efeitos adversos mais comuns do micofenolato consistem em supressão da medula óssea e queixas gastrintestinais.

Nos pacientes com disfunção renal pré-transplante ou deterioração renal que ocorre no intraoperatório ou no pós-operatório imediato, a terapia com tacrolimo ou ciclosporina pode não ser prática; nessas circunstâncias, pode ser apropriada a indução ou manutenção da imunossupressão com globulina antitimócito (ATG, timoglobulina) ou com anticorpos monoclonais dirigidos contra as células T, o OKT3. A terapia com esses agentes revelou-se particularmente efetiva para reverter a rejeição aguda no período pós-transplante e constitui o tratamento padronizado para a rejeição aguda que não responde a injeções de metilprednisolona. Os dados disponíveis sustentam o uso de indução com timoglobulina para retardar a administração de inibidores da calcineurina e sua nefrotoxicidade associada. As infusões IV de timoglobulina podem ser complicadas por febre e calafrios, que podem ser aliviados com pré-medicação com antipiréticos e baixa dose de glicocorticoides. As infusões de OKT3 podem ser complicadas por febre, calafrios e diarreia, ou por edema pulmonar, que pode ser fatal. Como o OKT3 é um potente agente imunossupressor, seu uso também tem mais probabilidade de ser complicado por infecções oportunistas ou distúrbios linfoproliferativos; por conseguinte, devido à disponibilidade de agentes imunossupressores alternativos, o OKT3 é hoje usado com menos frequência.

O sirolimo, um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), bloqueia eventos mais tardios na ativação das células T e foi aprovado para ser utilizado no transplante de rim, mas não teve aprovação para uso em receptores de transplantes hepáticos devido à associação relatada de maior frequência de trombose da artéria hepática no primeiro mês após o transplante. Em pacientes com nefrotoxicidade relacionada ao uso de inibidores da calcineurina, foi demonstrado que a conversão em sirolimo é efetiva na prevenção da rejeição, com melhora concomitante da função renal. Por causa de seus profundos efeitos antiproliferativos, também foi sugerido que o sirolimo é um agente imunossupressor útil nos pacientes com história prévia ou atual de câncer, como CHC. Os efeitos colaterais consistem em hiperlipidemia, edema periférico, úlceras orais e pneumonite intersticial. O everolimo é um derivado hidroxietílico do sirolimo que, quando usado em conjunto com baixas doses de tacrolimo, também fornece proteção adequada contra rejeição aguda, com menos comprometimento renal em comparação com aquele associado a doses padronizadas de tacrolimo. Everolimo e sirolimo compartilham um perfil semelhante de eventos adversos; assim, nenhum desses agentes é aprovado para uso rotineiro em receptores de aloenxerto hepático.

O princípio mais importante da imunossupressão estabelece que a abordagem ideal deve tentar encontrar um ponto de equilíbrio entre a imunossupressão e a competência imunológica. Em geral, se for administrada uma imunossupressão suficiente, a rejeição aguda do aloenxerto é quase sempre reversível. Por um lado, a rejeição aguda tratada incompletamente predispõe ao surgimento de rejeição crônica, que pode ameaçar a sobrevida do enxerto. Por outro lado, se a dose cumulativa da terapia imunossupressora for alta demais, o paciente poderá sucumbir a uma infecção oportunista. Na hepatite C, os pulsos de glicocorticoides ou o uso de OKT3 aceleram a hepatite recorrente no aloenxerto. Para complicar ainda mais as coisas, pode ser difícil distinguir histologicamente a rejeição aguda da hepatite C recorrente. Portanto, os agentes imunossupressores devem ser usados com critério, com atenção rígida às consequências infecciosas dessa terapia e uma confirmação cuidadosa do diagnóstico de rejeição aguda. Com esse objetivo, foram realizados esforços destinados a minimizar o uso dos glicocorticoides, que constituem a base dos esquemas imunossupressores, e, em algumas circunstâncias, a imunossupressão pode ser conseguida sem utilizar esteroides. Os pacientes submetidos a transplante de fígado para doenças autoimunes, como cirrose biliar primária, hepatite autoimune e colangite esclerosante primária, têm menos probabilidade de se livrarem dos glicocorticoides.

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

As complicações do transplante de fígado podem ser divididas nas categorias não hepática e hepática **(Quadros 368.4 e 368.5)**. Além disso, são observadas complicações pós-operatórias tanto imediatas quanto tardias. Como regra, os pacientes submetidos a transplante de fígado estiveram cronicamente enfermos por períodos prolongados e podem estar desnutridos e debilitados. O impacto dessas enfermidades crônicas e a falência de múltiplos sistemas que acompanha a insuficiência hepática continuam a exigir muita atenção no período pós-operatório. Por causa das perdas maciças de líquidos e dos desvios de líquidos que ocorrem durante a cirurgia, os pacientes podem continuar tendo uma sobrecarga hídrica durante o período pós-operatório imediato, o que acaba sobrecarregando a reserva cardiovascular; esse efeito pode ser exacerbado na vigência de disfunção renal transitória e de maior permeabilidade dos capilares pulmonares. O monitoramento contínuo das funções cardiovascular e pulmonar, as medidas destinadas a manter a integridade do compartimento intravascular e a tratar a sobrecarga volêmica extravascular, bem como a atenção escrupulosa às possíveis fontes e locais de infecção são de primordial importância. A instabilidade cardiovascular também pode resultar do desequilíbrio eletrolítico que, às vezes, acompanha a reperfusão do fígado do doador, assim como da restauração da resistência vascular sistêmica após a implantação. A função pulmonar pode ser comprometida ainda mais pela paralisia do hemidiafragma direito associada à lesão do nervo frênico. O estado hiperdinâmico com um débito cardíaco aumentado, característico dos pacientes com insuficiência hepática, é rapidamente reversível após um transplante de fígado bem-sucedido.

QUADRO 368.4 **COMPLICAÇÕES NÃO HEPÁTICAS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Sobrecarga de líquidos	
Instabilidade cardiovascular	Arritmias Insuficiência cardíaca congestiva Miocardiopatia
Comprometimento pulmonar	Pneumonia Permeabilidade vascular dos capilares pulmonares Sobrecarga de líquidos
Disfunção renal	Azotemia pré-renal Lesão por hipoperfusão (necrose tubular aguda) Nefrotoxicidade medicamentosa ↓ Fluxo sanguíneo renal em função de pressão intra-abdominal ↑
Hematológicas	Anemia secundária a hemorragia digestiva e/ou intra-abdominal Anemia hemolítica, anemia aplásica Trombocitopenia
Infecção	Bacteriana: infecções pós-operatórias comuns precoces Fúngica/parasitária: infecções oportunistas subsequentes Viral: infecções oportunistas subsequentes, hepatite recorrente

Neuropsiquiátricas	Crises epilépticas
	Encefalopatia metabólica
	Depressão
	Adaptação psicossocial difícil
Doenças do doador	Infecciosas
	Malignas
Câncer	Linfoma de células B (distúrbios linfoproliferativos pós-transplante)
	Neoplasias *de novo* (particularmente carcinoma de células escamosas da pele)

QUADRO 368.5 COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Disfunção hepática comum após cirurgia de grande porte	
Pré-hepática	Sobrecarga de pigmento
	Hemólise
	Acúmulos de sangue (hematomas, coleções abdominais)
Intra-hepática	
Precoce	Medicamentos hepatotóxicos e anestesia
	Hipoperfusão (hipotensão, choque, sepse)
	Colestase pós-operatória benigna
Tardia	Hepatite transfusional
	Exacerbação de doença hepática primária
Pós-hepática	Obstrução biliar
	↓ Depuração renal da bilirrubina conjugada (disfunção renal)
Disfunção hepática exclusiva do transplante de fígado	
Ausência de função primária do enxerto	
Comprometimento vascular	Obstrução da veia porta
	Trombose da artéria hepática
	Vazamento anastomótico com sangramento intra-abdominal
Distúrbio dos ductos biliares	Estenoses, obstrução, extravasamento
Rejeição	
Doença hepática primária recorrente	

Os outros problemas terapêuticos imediatos incluem a disfunção renal. A azotemia pré-renal, a lesão renal aguda associada à hipoperfusão (necrose tubular aguda) e a toxicidade renal causada por antibióticos, tacrolimo ou ciclosporina são observadas com frequência no período pós-operatório, tornando ocasionalmente necessária a realização de diálise. A síndrome hemolítico-urêmica pode estar associada com ciclosporina, tacrolimo ou OKT3. Às vezes, o sangramento intraperitoneal pós-operatório pode ser suficiente para elevar a pressão intra-abdominal que, por sua vez, pode reduzir o fluxo sanguíneo renal; esse efeito é rapidamente reversível quando a distensão abdominal é aliviada por laparotomia exploradora para identificar e ligar o local de sangramento e para remover coágulos intraperitoneais.

A anemia também pode resultar de uma hemorragia digestiva aguda alta ou de uma anemia hemolítica transitória, que pode ser autoimune, especialmente quando fígados do grupo sanguíneo O são transplantados em receptores dos grupos sanguíneos A ou B. Essa anemia hemolítica autoimune é mediada pelos linfócitos intra-hepáticos doadores, que reconhecem os antígenos das hemácias A ou B nos eritrócitos do receptor. Sendo de natureza transitória, esse processo regride depois que o fígado doador é repovoado por linfócitos derivados da medula óssea do receptor; a hemólise pode ser tratada pela transfusão de hemácias do grupo sanguíneo O e/ou pela administração de doses mais altas de glicocorticoides. A trombocitopenia transitória também é observada comumente. A anemia aplásica, uma ocorrência tardia, é rara, mas foi relatada em quase 30% dos pacientes submetidos a transplante de fígado para hepatite aguda grave de causa desconhecida.

As infecções bacterianas, fúngicas ou virais são comuns e podem ameaçar a vida no pós-operatório. Logo após a cirurgia do transplante, predominam as infecções pós-operatórias comuns – pneumonia, infecções da ferida, acúmulos intra-abdominais infectados, infecções do trato urinário e infecções das linhas IV – em vez das infecções oportunistas; essas infecções podem acometer a árvore biliar, assim como o fígado. Após o primeiro mês de pós-operatório, as consequências da imunossupressão tornam-se evidentes e passam a predominar as infecções oportunistas – CMV, herpes vírus, infecções fúngicas (*Aspergillus, Candida,* doença criptocócica), infecções micobacterianas, infecções parasitárias (*Pneumocystis, Toxoplasma*), infecções bacterianas (*Nocardia, Legionella e Listeria*). Raramente as infecções iniciais representam aquelas transmitidas com o fígado doador, sejam infecções presentes no doador, sejam infecções contraídas durante o processo de obtenção do enxerto. As novas infecções do tipo hepatite viral contraídas a partir do órgão doador ou – o que é quase nulo na atualidade – dos hemocomponentes transfundidos ocorrem após os períodos típicos de incubação desses agentes (bem além do primeiro mês). Obviamente, as infecções de um hospedeiro imunossuprimido exigem o reconhecimento precoce e o tratamento imediato; a antibioticoterapia profilática é administrada sistematicamente no pós-operatório imediato. A administração de sulfametoxazol-trimetoprima reduz a incidência de pneumonia pós-operatória por *Pneumocystis carinii*. A profilaxia antiviral para CMV com ganciclovir deve ser administrada aos pacientes de alto risco (p. ex., quando um órgão doador soropositivo para CMV é implantado em um receptor CMV-soronegativo).

As complicações neuropsiquiátricas incluem crises convulsivas (comumente associadas à toxicidade da ciclosporina e do tacrolimo), encefalopatia metabólica, depressão e adaptação psicossocial difícil. Raras vezes, as doenças são transmitidas pelo aloenxerto do doador para o receptor. Além das infecções virais e bacterianas, ocorrem doenças malignas com origem no doador. Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, sobretudo o linfoma de células B, são uma complicação reconhecida associada a agentes imunossupressores como azatioprina, tacrolimo e ciclosporina (ver anteriormente). Foi demonstrado que o vírus Epstein-Barr contribui para alguns desses tumores, que podem regredir quando a terapia imunossupressora é reduzida. As neoplasias *de novo* aparecem com maior frequência após transplante de fígado, em particular os carcinomas de células escamosas da pele. Deve ser realizada a triagem de rotina.

As complicações a longo prazo após o transplante de fígado que podem ser atribuídas principalmente a medicações imunossupressoras incluem o diabetes melito e a osteoporose (associados aos glicocorticoides e inibidores da calcineurina), assim como a hipertensão, a hiperlipidemia e a insuficiência renal crônica (associada à ciclosporina e ao tacrolimo). O monitoramento e o tratamento desses distúrbios constituem a rotina da assistência pós-transplante; em alguns casos, eles respondem a mudanças no esquema imunossupressor, enquanto em outros será introduzido o tratamento específico do distúrbio. Dados de um grande banco de dados dos Estados Unidos mostraram que a prevalência de insuficiência renal foi de 18% em 5 anos e de 25% em 10 anos após transplante de fígado. Da mesma forma, a alta frequência de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e síndrome metabólica deixa os pacientes suscetíveis a doenças cardiovasculares após o transplante de fígado; embora as complicações hepáticas sejam responsáveis pela maior parte da mortalidade após o transplante de fígado, insuficiência renal e doença cardiovascular são as outras causas principais de mortalidade tardia pós-transplante de fígado.

COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS

A disfunção hepática após o transplante de fígado é semelhante às complicações hepáticas observadas após uma grande cirurgia abdominal e cardiotorácica; entretanto, além disso, as complicações hepáticas incluem insuficiência primária do enxerto, comprometimento vascular, falência ou estreitamento das anastomoses biliares e rejeição. Como acontece em uma cirurgia sem transplante, a icterícia pós-operatória pode resultar de fontes pré-hepáticas, intra-hepáticas e pós-hepáticas. As fontes *pré-hepáticas* representam a carga maciça do pigmento hemoglobina proveniente de transfusões, hemólises, hematomas, equimoses e outros acúmulos de sangue. A *lesão intra-hepática* precoce inclui os efeitos dos agentes hepatotóxicos e da anestesia; a lesão por hipoperfusão associada à hipotensão, sepse e choque; e a colestase pós-operatória benigna. As fontes *intra-hepáticas tardias* de lesão hepática incluem a exacerbação da doença primária. As *fontes pós-hepáticas* de disfunção hepática incluem a obstrução biliar e a depuração renal reduzida da bilirrubina conjugada. As complicações hepáticas exclusivas do transplante de fígado incluem a falência primária do enxerto associada a uma lesão isquêmica do órgão durante sua obtenção; o comprometimento vascular associado a trombose ou estenose da veia porta ou as anastomoses da artéria hepática; a deiscência anastomótica vascular; a estenose, obstrução ou vazamento do colédoco anastomosado; a recidiva do distúrbio hepático primário (ver adiante) e a rejeição.

REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE

Apesar do uso de agentes imunossupressores, a rejeição do fígado transplantado ainda ocorre em certa proporção de pacientes, começando 1 a 2 semanas após a cirurgia. Os sinais clínicos sugestivos de rejeição são febre, dor no quadrante superior direito e redução do volume de bile, assim como de sua pigmentação. Pode ocorrer leucocitose, porém os indicadores mais confiáveis consistem no aumento dos níveis séricos da bilirrubina e das aminotransferases. Sabendo-se que esses testes carecem de especificidade, pode ser difícil estabelecer a diferença entre rejeição e obstrução biliar, ausência de função primária do enxerto, comprometimento vascular, hepatite viral, infecção pelo CMV, hepatotoxicidade medicamentosa e doença primária recorrente. A visualização radiográfica da árvore biliar e/ou a biópsia percutânea de fígado ajudam, com frequência, a estabelecer o diagnóstico correto. As características morfológicas da rejeição aguda incluem um infiltrado celular periportal misto, lesão dos ductos biliares e/ou inflamação endotelial (“endotelialite”); alguns desses achados são reminiscências da doença enxerto *versus* hospedeiro, da cirrose biliar primária ou da hepatite C recorrente no aloenxerto. Logo após a suspeita de rejeição do transplante, o tratamento consiste em metilprednisolona IV em injeções repetidas; se essa conduta não consegue abortar a rejeição, muitos centros utilizam timoglobulina ou OKT3. Convém ter cautela quando a rejeição aguda está sendo tratada com pulsos de glicocorticoides ou OKT3 em pacientes com infecção pelo HCV por causa do alto risco de desencadear uma recidiva da hepatite C no aloenxerto.

A rejeição crônica é um efeito relativamente raro que pode acompanhar as crises repetidas de rejeição aguda, ou que ocorre sem qualquer relação com os episódios precedentes de rejeição. Morfologicamente, a rejeição crônica caracteriza-se por colestase progressiva, necrose parenquimal focal, infiltração mononuclear, lesões vasculares (fibrose da íntima, células espumosas debaixo da íntima, necrose fibrinoide) e fibrose. Esse processo pode se refletir como ductopenia – a síndrome dos ductos biliares evanescentes, a qual é mais comum em pacientes submetidos a transplante de fígado por doença hepática autoimune. A reversibilidade da rejeição crônica é limitada; nos pacientes com rejeição crônica resistente à terapia, o retransplante produziu resultados encorajadores.

DESFECHO

SOBREVIDA

A taxa de sobrevida para os pacientes submetidos a transplante de fígado aumentou uniformemente desde 1983. As taxas de sobrevida em 1 ano aumentaram de cerca de 70% no início da década de 1980 para 85 a 90% de 2003 até agora. Hoje, a taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 60%. Uma observação importante é a relação entre o estado clínico antes do transplante e o resultado. Para os pacientes submetidos ao transplante de fígado quando ainda bem compensados (p. ex., ainda trabalhando ou apenas parcialmente incapacitados), é comum uma taxa de sobrevida em 1 ano superior a 85%. Para aqueles com descompensação hepática que torna necessária a assistência intra-hospitalar contínua antes do transplante, a taxa de sobrevida em 1 ano é de cerca de 70%, enquanto para aqueles com descompensação tão acentuada que necessitam de suporte vital em uma unidade de terapia intensiva, a taxa de sobrevida em 1 ano é de cerca de 50%. Desde a adoção pela UNOS, em 2002, do sistema MELD para a alocação de órgãos, constatou-se que a sobrevida pós-transplante estava sendo negativamente afetada pelos candidatos com escores MELD >25, considerados como de alta gravidade da doença. Assim sendo, independentemente do esquema de alocação, a alta gravidade da doença pré-transplante corresponde a uma menor sobrevida pós-transplante. Outra distinção importante na sobrevida foi evidenciada entre as categorias de pacientes de alto risco e de baixo risco. Para os pacientes que não se encaixam em qualquer categoria de "alto risco" foram relatadas taxas de sobrevida em 1 e em 5 anos de 85 e 80%, respectivamente. Em contrapartida, entre os pacientes nas categorias de alto risco – câncer, hepatite fulminante, idade superior a 65 anos, insuficiência renal concomitante, dependência de respirador, trombose da veia porta e história de *shunt* portocava ou de múltiplas cirurgias no quadrante superior direito –, as estatísticas de sobrevida se enquadram na variação de 60% em 1 ano e de 35% em 5 anos. A sobrevida após um retransplante por ausência de função primária do enxerto fica em torno de 50%. As causas de falência do transplante de fígado variam com o tempo. As falências ocorridas no transcorrer dos três primeiros meses resultam sobremaneira de complicações técnicas, infecções pós-operatórias ou hemorragia. As falências do transplante após os três primeiros meses resultam mais provavelmente de infecção, rejeição ou doença recorrente (como câncer ou hepatite viral).

RECORRÊNCIA DA DOENÇA PRIMÁRIA

As características da hepatite autoimune, da colangite esclerosante primária e da cirrose biliar primária se sobrepõem àquelas da rejeição ou da lesão dos ductos biliares pós-transplante. É controverso se a hepatite autoimune e a colangite esclerosante recidivam após um transplante de fígado; os dados que apoiam a hepatite autoimune recorrente (em até 33% dos pacientes de algumas séries) são mais convincentes do que aqueles que apoiam a colangite esclerosante recorrente. De modo semelhante, apareceram relatos de cirrose biliar primária recorrente após transplante de fígado; entretanto, as características histológicas da cirrose biliar primária e da rejeição crônica são praticamente indiferenciáveis e ocorrem com a mesma frequência nos pacientes com cirrose biliar primária e naqueles submetidos a transplante por outros motivos. A presença de uma lesão inflamatória exuberante dos ductos biliares é altamente sugestiva de recidiva da cirrose biliar primária, porém até mesmo essa lesão pode ser observada na rejeição aguda. Os distúrbios hereditários, como a doença de Wilson e a deficiência de α_1-antitripsina, não recidivaram após o transplante de fígado; contudo, a recidiva do metabolismo desordenado do ferro foi observada em alguns pacientes com hemocromatose. A trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) pode recidivar; isso pode ser minimizado pelo tratamento dos distúrbios mieloproliferativos subjacentes e pela anticoagulação. Sabendo-se que o colangiocarcinoma recidiva quase invariavelmente, poucos centros oferecem hoje o transplante a esses pacientes; contudo, uns poucos pacientes altamente selecionados com colangiocarcinoma em estágios 1 ou 2 confirmado cirurgicamente submetidos a transplante de fígado combinado com quimioirradiação neoadjuvante podem ter excelentes resultados. Nos pacientes com CHC intra-hepático que satisfazem os critérios para transplante, as sobrevidas em 1 e em 5 anos são semelhantes àquelas observadas nos pacientes submetidos a transplante de fígado por doenças não malignas. Por fim, os distúrbios metabólicos como a esteato-hepatite não alcoólica recidivam com frequência, em especial quando a predisposição metabólica subjacente não é alterada. A síndrome metabólica ocorre comumente após transplante de fígado, em consequência de esteatose hepática não alcoólica recorrente, agentes imunossupressores e/ou em pacientes com hepatite C relacionada ao impacto da infecção pelo HCV sobre a resistência à insulina, diabetes e esteatose hepática.

A hepatite A pode recidivar após transplante por hepatite A fulminante, porém essa reinfecção aguda não apresenta sequelas clínicas graves. Na hepatite B fulminante, a recidiva não constitui a regra; entretanto, na ausência de medidas profiláticas, a hepatite B costuma recidivar após transplante para hepatite B crônica em estágio terminal. Antes da introdução da terapia antiviral profilática, uma terapia imunossupressora suficiente para prevenir a rejeição do aloenxerto acarretava inevitavelmente grandes aumentos na viremia da hepatite B, independentemente dos níveis pré-transplante. As sobrevidas globais do enxerto e do paciente eram precárias, e alguns pacientes experimentavam uma rápida recapitulação da lesão grave – hepatite crônica grave ou até mesmo hepatite fulminante – após o transplante. Foi reconhecida, também na era que precedeu a disponibilidade de esquemas antivirais, a *hepatite colestática fibrosante*, uma lesão hepática rapidamente progressiva associada a hiperbilirrubinemia, prolongamento substancial do tempo de protrombina (ambos fora de proporção com as elevações relativamente moderadas da atividade das aminotransferases) e insuficiência hepática rapidamente progressiva. Foi sugerido que essa lesão representava um "sufocamento" do hepatócito por uma esmagadora densidade das proteínas do HBV. Complicações como sepse e pancreatite também foram observadas com maior frequência nos pacientes submetidos a transplante de fígado por hepatite B antes da introdução da terapia antiviral. A introdução da profilaxia a longo prazo com HBIg revolucionou o transplante de fígado para hepatite B crônica. Não foi demonstrada a eficácia da vacinação pré-operatória contra a hepatite B e da terapia com interferon (IFN) pré-operatória ou pós-operatória, nem da profilaxia a curto prazo (≤2 meses) com HBIg, porém uma análise retrospectiva dos dados de várias centenas de pacientes europeus acompanhados por 3 anos após o transplante mostrou que a profilaxia a longo prazo (≥6 meses) com HBIg está associada a uma redução do risco de reinfecção pelo HBV de cerca de 75% para 35% e a uma redução da mortalidade de cerca de 50% para 20%.

Melhoras semelhantes no resultado foram observadas nos EUA, com taxas de sobrevida em 1 ano entre 75 e 90% como resultado do uso a longo prazo de HBIg após transplante de fígado para hepatite B crônica. Atualmente, com a profilaxia com HBIg, o resultado do transplante de fígado para hepatite B crônica é indiferenciável daquele conseguido para hepatopatia crônica sem qualquer associação com a hepatite B crônica; com isso, as preocupações médicas acerca do transplante de fígado para hepatite B crônica foram eliminadas. A imunoprofilaxia passiva com HBIg é iniciada durante o estágio anepático da cirurgia, sendo repetida diariamente no transcorrer dos seis primeiros dias pós-operatórios, prosseguindo a seguir com infusões que são realizadas seja a intervalos regulares de 4 a 6 semanas, seja, como alternativa, quando os níveis de antiantígeno de superfície da hepatite B (HBs) caem abaixo de um limiar de 100 mUI/mL. A abordagem atual na maioria dos centros consiste em prosseguir indefinidamente com a HBIg, o que pode acarretar um aumento de cerca de 20.000 dólares por ano nos custos da assistência; alguns centros estão avaliando os esquemas que são modificados para a administração menos frequente ou para a administração IM no período pós-transplante tardio ou, em pacientes de baixo risco, manutenção apenas com terapia antiviral (ver adiante). Entretanto, ocorre ocasionalmente uma infecção pelo HBV como "ruptura das linhas de defesa".

O resultado do transplante de fígado para a hepatite B crônica foi melhorado ainda mais pela disponibilidade atual de agentes antivirais como lamivudina, adefovir, entecavir e fumarato de tenofovir desoproxila **(Cap. 362)**. Quando esses fármacos são administrados a pacientes com hepatopatia descompensada, certa proporção melhora o suficiente a ponto de ser possível protelar o transplante de fígado iminente. Além disso, a terapia antiviral pode ser usada para prevenir a recidiva da infecção pelo HBV quando administrada *antes* do transplante; para tratar a hepatite B que recidiva após o transplante, inclusive nos pacientes com ruptura eventual da profilaxia pela HBIg; e para reverter a evolução de hepatite colestática fibrosante que poderia ser fatal. Ensaios clínicos demonstraram que a terapia antiviral com lamivudina reduz substancialmente o nível de replicação do HBV, às vezes resultando até mesmo em depuração do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg); reduz os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e melhora as características histológicas da necrose e da inflamação. O uso a longo prazo de lamivudina é seguro e eficaz, porém, após alguns meses, certa proporção dos pacientes torna-se resistente à lamivudina, como resultado de mutações YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) no motivo da polimerase do HBV **(Cap. 362)**. Em cerca de 50% desses pacientes resistentes, pode sobrevir uma deterioração hepática. Felizmente, o adefovir ou o fumarato de tenofovir desoproxila também estão disponíveis e podem ser usados para tratar as variantes YMDD associadas à lamivudina, “resgatando” de modo efetivo os pacientes que estão tendo descompensação hepática após a ruptura das defesas criadas pela lamivudina. Atualmente, a maioria dos centros de transplante combina a HBIg mais lamivudina, adefovir, entecavir ou fumarato de tenofovir desoproxila. Em pacientes de baixo risco sem viremia detectável por hepatite B no momento do transplante, vários ensaios clínicos sugeriram que a profilaxia antiviral pode ser suficiente, sem HBIg ou com duração limitada da HBIg, para evitar a recorrência da infecção pelo HBV no aloenxerto. As abordagens profiláticas antivirais adotadas nos pacientes submetidos a transplante de fígado para a hepatite B crônica estão sendo usadas também nos pacientes sem hepatite B que recebem órgãos de doadores com anticorpos contra o antígeno do core da hepatite B (HBc). Os pacientes que são submetidos ao transplante de fígado para as hepatites crônicas B mais D têm menos probabilidade de experimentar lesão hepática recorrente do que os pacientes submetidos ao transplante de fígado apenas para hepatite B; entretanto, a esses pacientes coinfectados também deverá ser oferecida a terapia profilática pós-transplante padronizada para hepatite B.

Sendo responsável por até 40% de todos os procedimentos de transplante de fígado, a indicação mais comum para esse transplante é a hepatopatia em estágio terminal que resulta da hepatite C crônica. A recidiva da infecção pelo HCV após transplante de fígado pode ser documentada em quase todos os pacientes. As consequências clínicas da hepatite C recorrente são limitadas durante os primeiros cinco anos após o transplante. Contudo, apesar da benignidade clínica relativa da hepatite C recorrente nos primeiros anos após o transplante de fígado, e apesar do impacto mínimo na sobrevida dos pacientes durante esses primeiros anos, os estudos histológicos documentam a presença de hepatite crônica de moderada a grave em mais de 50% de todos os pacientes e cirrose em cerca de 20% em 5 anos. A cirrose do aloenxerto é ainda mais comum, surgindo em até 66% dos pacientes em 5 anos se for identificada uma hepatite moderada na biópsia realizada com 1 ano. Assim sendo, não é de surpreender que, para os pacientes submetidos a um transplante de fígado para hepatite C, as sobrevidas do aloenxerto e do paciente sejam substancialmente reduzidas entre 5 e 10 anos após o transplante.

Em certa proporção de pacientes, até mesmo durante o período pós-transplante inicial, a hepatite C recorrente pode ser suficientemente grave do ponto de vista bioquímico e histológico para merecer terapia antiviral. O tratamento com IFN peguilado pode *suprimir* a lesão hepática associada ao HCV, porém apenas raras vezes produz um benefício *sustentado*. As respostas virológicas sustentadas representam a exceção, e a tolerabilidade reduzida costuma ser limitante da dose. A combinação antecipada de terapia antiviral com IFN peguilado e o análogo de nucleosídeo ribavirina imediatamente após o transplante não parece ter qualquer vantagem sobre a terapia administrada após a ocorrência de hepatite clínica. De modo semelhante, apesar de a terapia antiviral baseada no IFN não ser recomendada para os pacientes com hepatopatia descompensada, alguns centros realizaram experiências com a terapia antiviral pré-transplante na tentativa de erradicar a replicação do HCV antes do procedimento; os resultados preliminares são promissores, porém o tratamento com IFN em pacientes com hepatopatia em estágio terminal pode resultar em agravamento da descompensação hepática, e a infecção pelo HCV recidivou após o transplante em alguns desses receptores. Os ensaios clínicos com preparados de imunoglobulina para hepatite C destinados a prevenir a recidiva dessa hepatite após o transplante não foram bem-sucedidos. Da mesma forma, um estudo com altas doses de anticorpo monoclonal contra a glicoproteína do envoltório E2 do HCV retardou, mas não impediu, o reaparecimento da viremia.

Embora o padrão de cuidados atual para o tratamento da hepatite C no aloenxerto seja IFN peguilado e ribavirina, em vários estudos foram examinadas a segurança e a eficácia da adição dos inibidores aprovados da protease do HCV telaprevir ou boceprevir ao IFN peguilado e ribavirina em pacientes infectados com genótipo 1 e com hepatite C recorrente. Devido aos efeitos inibitórios profundos dos inibidores da protease do HCV sobre o metabolismo dos inibidores da calcineurina (aumentando os níveis de ciclosporina em quase 5 vezes e os níveis de tacrolimo em 70 vezes), as doses do inibidor de calcineurina devem ser reduzidas para níveis seguros nesses pacientes. Em um estudo multicêntrico, o tratamento com regime triplo baseado em telaprevir ou boceprevir (com IFN peguilado e ribavirina) alcançou taxas de eliminação do HCV semelhantes àquelas obtidas em pacientes com hepatite C crônica não submetidos a transplante. Infelizmente, a tolerabilidade desses regimes baseados em inibidores da protease permanece problemática nessa população, sobretudo em pessoas com cirrose no aloenxerto, nas quais a frequência de descompensação hepática está aumentada. A aprovação de vários novos agentes antivirais de ação direta (AADs) e de regimes de AAD sem IFN contra o HCV terá um importante impacto no manejo e desfecho da infecção pré e pós-transplante pelo HCV. Tais abordagens terapêuticas (1) permitem a eliminação da viremia em uma substancial proporção de cirróticos descompensados, evitando assim a infecção recorrente do aloenxerto e, possivelmente, até melhorando o estado clínico desses pacientes, retardando ou evitando a necessidade de substituição do fígado; e (2) alcançam respostas virológicas sustentadas em proporção muito maior de pessoas com infecção do aloenxerto pelo HCV, devido a melhoras na eficácia e tolerabilidade do tratamento antiviral.

Um pequeno número de receptores de aloenxerto sucumbe à lesão hepática inicial associada ao HCV, e foi observada, ainda que raras vezes, uma síndrome que lembra a hepatite colestática fibrosante (ver anteriormente). Sabendo-se que os pacientes com mais episódios de rejeição recebem mais terapia imunossupressora e levando-se em conta que essa terapia acelera a replicação do HCV, os pacientes com episódios graves ou múltiplos de rejeição têm maior probabilidade de desenvolver uma recidiva precoce da hepatite C após o transplante. Tanto os níveis elevados de vírus quanto a idade mais avançada do doador estiveram associados à doença hepática recorrente induzida pelo HCV, assim como a uma recidiva mais precoce da doença após o transplante.

Os pacientes que são submetidos a transplante de fígado por cirrose alcoólica em estágio terminal correm o risco de recorrer novamente à bebida após o transplante, o que constitui uma fonte potencial de hepatopatia alcoólica recorrente. Atualmente, a hepatopatia alcoólica é uma das indicações mais comuns para o transplante de fígado, sendo responsável por 20 a 25% de todos esses procedimentos, razão pela qual os centros de transplante realizam uma triagem minuciosa dos candidatos para a identificação de fatores que possam prever a abstinência contínua. O retorno ao etilismo é mais provável nos pacientes cuja sobriedade antes do transplante era inferior a 6 meses. Para os pacientes abstinentes com cirrose alcoólica, o transplante de fígado pode ser realizado com sucesso, com resultados comparáveis àqueles conseguidos por outras categorias de pacientes com doença hepática crônica, quando coordenado por uma abordagem de equipe que inclui o aconselhamento acerca do uso abusivo de substâncias.

QUALIDADE DE VIDA APÓS O TRANSPLANTE

A reabilitação plena é conseguida pela maioria dos pacientes que sobrevivem aos primeiros meses pós-transplante e que conseguem evitar a rejeição crônica ou uma infecção refratária. O desajuste psicossocial interfere com a adesão às orientações médicas em um pequeno número de pacientes, porém a maioria se esforça para aderir aos esquemas imunossupressores, que deverão ser mantidos indefinidamente. Em um estudo, 85% dos pacientes que sobreviveram às suas cirurgias de transplante voltaram a realizar suas atividades diárias. Inclusive, algumas mulheres engravidaram e conseguiram levar suas gestações a termo após o transplante sem que qualquer lesão tenha sido identificada em seus bebês.

369

Doenças da vesícula biliar e dos ductos biliares

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

FISIOLOGIA DA PRODUÇÃO E FLUXO DA BILE

SECREÇÃO E COMPOSIÇÃO DA BILE

A bile formada nos lóbulos hepáticos é secretada para dentro de uma complexa rede de canalículos, pequenos dúctulos biliares e ductos biliares maiores que se deslocam juntamente com linfáticos e ramos da veia porta e da artéria hepática nos tratos portais localizados entre os lóbulos hepáticos. Esses ductos biliares interlobulares coalescem para formar ductos biliares septais maiores que se unem para formar os ductos hepáticos direito e esquerdo, os quais, por sua vez, se unem para formar o ducto hepático comum. Este último é alcançado pelo ducto cístico da vesícula biliar para formar o ducto colédoco (DC), que penetra no duodeno (na maioria das vezes, após unir-se ao ducto pancreático principal) pela ampola de Vater.

A bile hepática é um líquido isotônico com uma composição eletrolítica semelhante à do plasma. A composição eletrolítica da bile vesicular difere daquela da bile hepática, pois a maioria dos ânions inorgânicos, cloreto e bicarbonato, já foi removida pela reabsorção por meio do epitélio da vesícula. Como resultado da reabsorção da água, a concentração total de solutos na bile aumenta de 3 a 4 g/dL na bile hepática para 10 a 15 g/dL na bile da vesícula.

Os principais solutos da bile, por moles percentuais, consistem em ácidos biliares (80%), lecitina e traços de outros fosfolipídeos (16%), além de colesterol não esterificado (4%). No estado litogênico, o valor do colesterol pode alcançar níveis de até 8 a 10%. Outros componentes incluem a bilirrubina conjugada, proteínas (todas as imunoglobulinas, a albumina, os metabólitos de hormônios e outras proteínas metabolizadas no fígado), eletrólitos, muco e, com frequência, medicamentos e seus metabólitos.

A secreção basal diária total de bile hepática é de cerca de 500 a 600 mL. Muitas substâncias captadas ou sintetizadas pelos hepatócitos são secretadas nos canalículos biliares. A membrana canalicular forma microvilosidades e está associada a microfilamentos de actina, microtúbulos e outros elementos contráteis. Antes de sua secreção para dentro da bile, muitas substâncias são captadas e penetram o hepatócito, enquanto outras, como os fosfolipídeos, parte dos ácidos biliares primários e do colesterol, são sintetizadas *de novo* no hepatócito. Três mecanismos são importantes na regulação do fluxo da bile: (1) transporte ativo dos ácidos biliares dos hepatócitos para dentro dos canalículos biliares, (2) transporte ativo de outros ânions orgânicos e (3) secreção colangiocelular. Esta última é um mecanismo mediado pela secretina e depende do AMP cíclico, resultando na secreção de um líquido rico em sódio e bicarbonato que é lançado nos ductos biliares.

A secreção vetorial ativa dos componentes biliares do sangue portal para o interior dos canalículos é acionada por um conjunto de sistemas de transporte polarizados ao nível dos domínios das membranas plasmáticas basolateral (sinusoidal) e apical canalicular do hepatócito. Dois sistemas de captação dos sais biliares sinusoidais foram clonados em humanos, o cotransportador de Na^+/taurocolato (NTCP, de *Na^+/taurocholate cotransporter*, SLC10A1) e as proteínas transportadoras de ânions orgânicos (OATP, de *organic anion transporting proteins*), que transportam também uma grande variedade de ânions orgânicos diferentes dos sais biliares. Foram identificados diversos sistemas de transporte canaliculares dependentes de ATP, as denominadas “bombas de exportação” (proteínas de transporte de cassetes de ligação de ATP, também conhecidas como transportadores ABC), das quais as mais importantes são a bomba de exportação de sais biliares (BSEP, ABCB11); a bomba de exportação de conjugados aniônicos (MRP2, ABCC2), que medeia a excreção canalicular de vários conjugados anfifílicos formados pela conjugação da fase II (p. ex., mono e diglucuronídeos de bilirrubina e medicamentos); a bomba de exportação de múltiplos fármacos (MDR1, ABCB1) para os compostos catiônicos hidrofóbicos; e a bomba de exportação de fosfolipídeos (MDR3, ABCB4). Dois hemitransportadores ABCG5/G8, funcionando como uma dupla, constituem o transportador canalicular de colesterol e de fitosterol. F1C1 (ATP8B1) é uma aminofosfolipídeo transferase (“flipase”) essencial para a manutenção da assimetria lipídica da membrana canalicular. A membrana canalicular também contém sistemas de transporte independentes de ATP, como a isoforma 2 trocadora de ânions Cl/HCO_3 (AE2, SLC4A2) para a secreção canalicular de bicarbonato. Para a maioria desses transportadores, foram identificados defeitos genéticos associados a várias formas de colestase ou a defeitos da excreção biliar. A F1C1 está deficiente na colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 1 (CIFP1) e na colestase intra-hepática recorrente benigna tipo 1 (CIRB1) e resulta em ablação de todas as outras funções transportadoras dependentes de ATP. A BSEP está deficiente na CIFP2 e na CIRB2. As mutações de MRP2 (ABCC2) causam a síndrome de Dubin-Johnson, uma forma hereditária de hiperbilirrubinemia conjugada **(Cap. 359)**. Uma alteração de MDR3 (ABCB4) resulta em CIFP3. Os ABCG5/G8, os hemitransportadores canaliculares para o colesterol e outros esteróis neutros, são defeituosos na sitosterolemia. O regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR, ABCC7), localizado sobre as células epiteliais dos ductos biliares, porém não sobre as membranas canaliculares, está alterado na fibrose cística, que está associada a um comprometimento da regulação do pH colangiocelular durante a formação da bile ductular e à doença hepática colestática crônica, resultando ocasionalmente em cirrose biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Os ácidos biliares primários, ácido cólico e ácido quenodesoxicólico (AQDC), são sintetizados a partir do colesterol no fígado, conjugados com glicina ou taurina e secretados para dentro da bile. Os ácidos biliares secundários, como o desoxicolato e litocolato, são formados no cólon como metabólitos bacterianos dos ácidos biliares primários. No entanto, o ácido litocólico é absorvido de maneira muito menos eficiente no cólon do que o ácido desoxicólico. Outro ácido biliar secundário, encontrado em baixas concentrações, é o ursodesoxicólico (AUDC), um estereoisômero de AQDC. Nos indivíduos sadios, a relação dos conjugados de glicina para taurina na bile é de cerca de 3:1.

Os ácidos biliares são moléculas semelhantes a detergentes que, em solução aquosa e acima de uma concentração crítica em torno de 2 m*M*, formam agregados moleculares denominados *micelas*. O colesterol isoladamente é muito pouco solúvel nos ambientes aquosos, e sua solubilidade na bile depende tanto da concentração lipídica total quanto dos percentuais molares relativos de ácidos biliares e de lecitina. As relações normais desses componentes favorecem a formação de micelas mistas que promovem a solubilização, enquanto as relações anormais promovem a precipitação dos cristais de colesterol na bile por meio de uma fase intermediária de cristais líquidos.

Além de facilitar a excreção biliar de colesterol, os ácidos biliares facilitam a absorção intestinal normal de gorduras da dieta, principalmente colesterol e vitaminas lipossolúveis, mediante um mecanismo de transporte micelar **(Cap. 349)**. Os ácidos biliares também servem como um estímulo fisiológico importante para o fluxo de bile hepática e ajudam no transporte de água e eletrólitos no intestino delgado e cólon.

CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

Em condições normais, há uma conservação eficiente de ácidos biliares. Os ácidos biliares não conjugados, e em menor grau também os conjugados, são absorvidos por *difusão passiva* ao longo de todo o trato gastrintestinal. Porém, para a recirculação dos sais biliares, é quantitativamente mais importante o mecanismo de transporte ativo para os ácidos biliares conjugados no íleo distal **(Cap. 349)**. Os ácidos biliares reabsorvidos penetram a corrente sanguínea portal e são captados rapidamente pelos hepatócitos, reconjugados, voltando a ser secretados e lançados na bile (circulação êntero-hepática).

O tamanho normal do reservatório de ácidos biliares tem cerca de 2 a 4 g. Durante a digestão, após uma refeição, o reservatório de ácidos biliares sofre pelo menos um ou mais ciclos êntero-hepáticos, dependendo do tamanho e da composição da refeição. Em geral, o reservatório de ácidos biliares circula cerca de 5 a 10 vezes diariamente. A reabsorção intestinal desse reservatório é cerca de 95% eficiente; portanto, a perda fecal dos ácidos biliares fica na variação de 0,2 a 0,4 g/dia. No estado estável, tal perda fecal é compensada por uma síntese diária igual de ácidos biliares por parte do fígado, e, assim, o tamanho do reservatório de ácidos biliares é preservado. Os ácidos biliares no intestino liberam o fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF19) na circulação, o qual é transportado para o fígado, onde suprime a síntese de ácidos biliares a partir do colesterol pela inibição da enzima limitadora da velocidade do citocromo P450 7A1 (CYP7A1) e também promove o relaxamento da vesícula biliar. Enquanto a perda de sais biliares nas fezes é compensada habitualmente por maior síntese hepática, a velocidade máxima de síntese é de cerca de 5 g/dia, que pode ser insuficiente para recompor o tamanho do reservatório de ácidos biliares quando existe uma diminuição pronunciada da reabsorção intestinal de sais biliares.

A expressão dos transportadores ABC na circulação êntero-hepática e a das enzimas limitadoras de velocidade da síntese de ácidos biliares e colesterol são reguladas de maneira coordenada pelos receptores nucleares, que são fatores de transcrição ativados por ligantes. A BSEP hepática (ABCB11) hepática é suprarregulada pelo receptor X farnesoide (FXR), um sensor de ácidos biliares que também reprime a síntese de ácidos biliares. A expressão do transportador de colesterol, ABCG5/G8, é suprarregulada pelo receptor X hepático (LXR), que é um sensor de oxisterol.

FUNÇÕES DA VESÍCULA BILIAR E ESFINCTERES

No estado de jejum, o esfincter de Oddi representa uma zona de alta pressão de resistência ao fluxo de bile do colédoco para dentro do duodeno. Essa contração tônica serve para (1) evitar o fluxo do conteúdo duodenal para dentro dos ductos pancreáticos e biliares e (2) promover o enchimento da vesícula biliar. O principal fator que controla a evacuação da vesícula biliar é o hormônio peptídico colecistocinina (CCK), que é liberado pela mucosa duodenal em resposta à ingestão de gorduras e aminoácidos. A CCK produz (1) poderosa contração da vesícula biliar, (2) menor resistência do esfincter de Oddi e (3) fluxo acelerado do conteúdo biliar para dentro do duodeno.

A bile hepática é “concentrada” dentro da vesícula biliar pela absorção transmucosa de água e eletrólitos graças a um mecanismo que depende de energia.

Quase todo o reservatório de ácidos biliares pode ficar sequestrado na vesícula após um jejum noturno para ser lançado no duodeno com a primeira refeição do dia. A capacidade normal da vesícula biliar é de cerca de 30 mL de bile.

DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR

ANOMALIAS CONGÊNITAS

As anomalias do trato biliar não são incomuns e incluem anormalidades no número, tamanho e formato (p. ex., agenesia da vesícula biliar, duplicação, vesículas biliares rudimentares ou "gigantes" de dimensões avantajadas, e divertículos). O *barrete* frígio é uma entidade clinicamente inócua na qual um septo parcial ou completo (ou uma prega) separa o fundo do corpo. As anomalias de posição ou suspensão não são incomuns, consistindo em vesícula biliar do lado esquerdo, vesícula biliar intra-hepática, deslocamento posterior da vesícula biliar e vesícula "flutuante". Esta última condição predispõe à torção aguda, volvo ou herniação da vesícula biliar.

CÁLCULOS BILIARES

Epidemiologia e patogênese Os cálculos biliares são bastante prevalentes na maioria dos países ocidentais. A formação de cálculos biliares aumenta após 50 anos de idade. Nos EUA, o terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) revelou uma prevalência global de cálculos biliares de 7,9% nos homens e de 16,6% nas mulheres. A prevalência é alta nos mexicano-americanos (8,9% nos homens, 26,7% nas mulheres), intermediária nos brancos não hispânicos (8,6% nos homens, 16,6% nas mulheres) e baixa nos afro-americanos (5,3% nos homens, 13,9% nas mulheres).

Os cálculos biliares são formados devido a uma composição anormal da bile. Eles se dividem em dois tipos principais: cálculos de colesterol e cálculos pigmentares. Os cálculos de colesterol são responsáveis por mais de 90% de todos os cálculos nos países ocidentais industrializados. Os cálculos de colesterol costumam conter >50% de monoidrato de colesterol mais uma mistura de sais de cálcio, pigmentos biliares, proteínas e ácidos graxos. Os cálculos pigmentares são constituídos principalmente por bilirrubinato de cálcio; contêm <20% de colesterol e são classificados em tipos "pretos" e "marrons", sendo os últimos formados em razão de infecção biliar crônica.

CÁLCULOS DE COLESTEROL E LAMA BILIAR O colesterol é essencialmente insolúvel na água e depende de sua dispersão aquosa dentro de micelas ou vesículas, sendo em ambos os casos necessária a presença de um segundo lipídeo para solubilizar o colesterol. O colesterol e os fosfolipídeos são secretados e lançados na bile como vesículas unilamelares formando duas camadas, que são transformadas em micelas mistas que consistem em ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol pela ação dos ácidos biliares. Se houver excesso de colesterol em relação aos fosfolipídeos e ácidos biliares, observa-se a persistência de vesículas instáveis ricas em colesterol, que se agregam em grandes vesículas multilamelares a partir das quais ocorre a precipitação dos cristais do colesterol (Fig. 369.1).

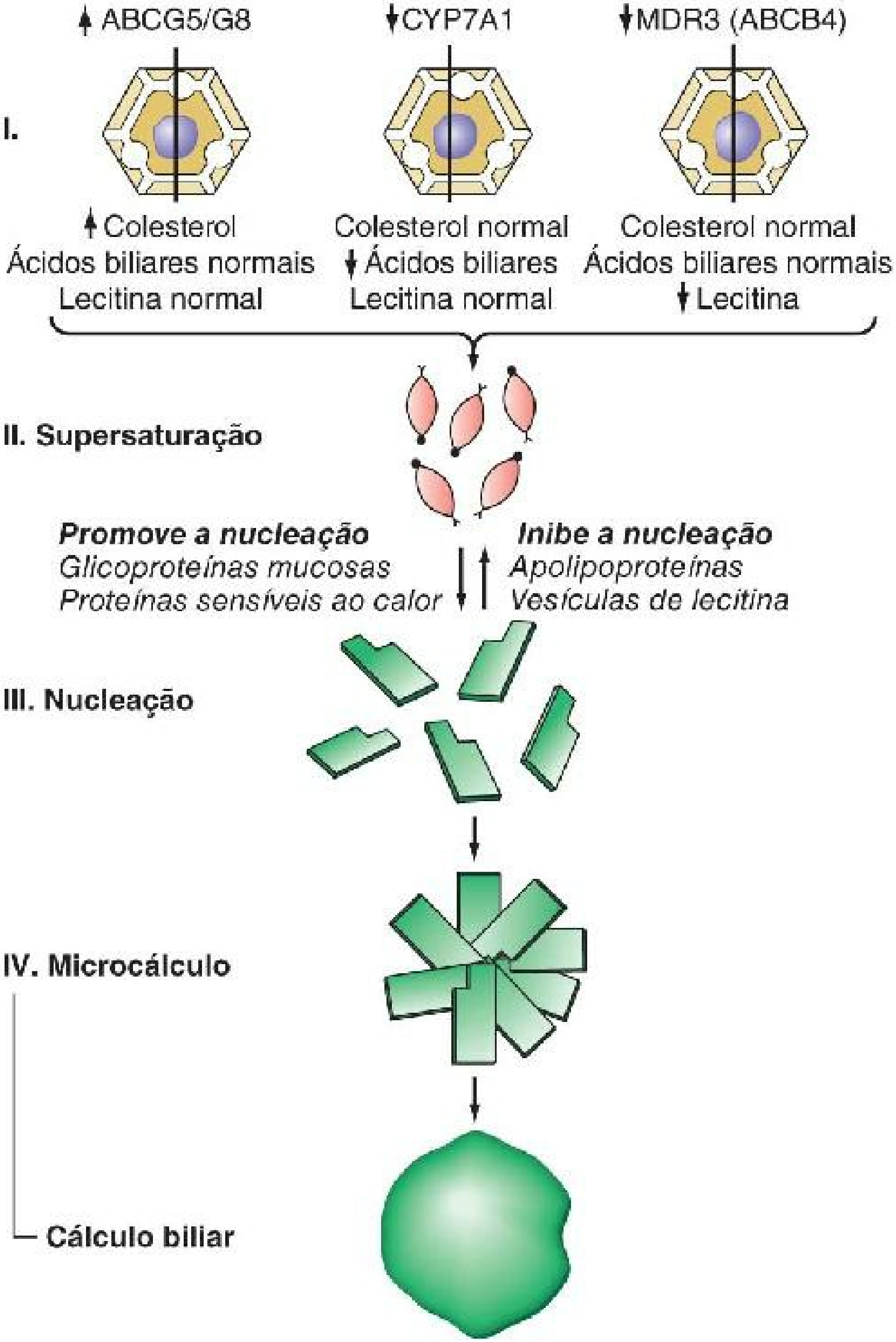

↑ ABCG5/G8
↓CYP7A1
↓MDR3 (ABCB4)
I.
↑ Colesterol
Ácidos biliares normais
Lecitina normal
Colesterol normal
↓ Ácidos biliares
Lecitina normal
Colesterol normal
Ácidos biliares normais
↓ Lecitina
II. Supersaturação
Promove a nucleação
Glicoproteínas mucosas
Proteínas sensíveis ao calor
Inibe a nucleação
Apolipoproteínas
Vesículas de lecitina
III. Nucleação
IV. Microcálculo
Cálculo biliar

FIGURA 369.1 Esquema mostrando a patogênese da formação de cálculos biliares de colesterol. As condições ou os fatores que fazem aumentar a relação entre o colesterol e os ácidos biliares e fosfolipídeos (lecitina) favorecem a formação de cálculos biliares. ABCB4, transportador de cassetes de ligação de ATP; ABCG5/8, transportador G5/8 de cassetes de ligação de ATP (ABC); CYP7A1, citocromo P450 7A1; MDR3, proteína de resistência a múltiplos fármacos 3, também denominada bomba de exportação dos fosfolipídeos.

Existem vários mecanismos importantes na formação da bile litogênica (formadora de cálculos). O mais importante é a secreção biliar aumentada de colesterol. Isso pode ocorrer em associação com obesidade, síndrome metabólica, dietas com alto conteúdo calórico e ricas em colesterol ou medicamentos (p. ex., clofibrato) e pode resultar do aumento de atividade da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima limitadora de velocidade da síntese hepática de colesterol, e da captação hepática aumentada de colesterol a partir do sangue. Em pacientes com cálculos biliares, o colesterol da dieta *aumenta* a secreção biliar de colesterol. Isso não ocorre nos pacientes sem cálculos com dietas ricas em colesterol. Além dos fatores ambientais, como as dietas com alto conteúdo calórico e ricas em colesterol, os fatores genéticos desempenham um papel importante na doença calculosa biliar. Um grande estudo de cálculos biliares sintomáticos em gêmeos suecos proporcionou fortes evidências favoráveis a um papel dos fatores genéticos na patogênese dos cálculos biliares. Os fatores genéticos foram responsáveis por 25%, os fatores ambientais compartilhados por 13%, e os fatores ambientais individuais por 62% da variação fenotípica entre os gêmeos monozigóticos. Foi encontrado um polimorfismo de nucleotídeo único do gene que codifica o transportador de colesterol hepático ABCG5/G8 em 21% dos pacientes com cálculos biliares, porém em apenas 9% da população geral. Acredita-se que ele produza um ganho de função do transportador de colesterol e contribua para a hipersecreção de colesterol. Uma alta prevalência de cálculos biliares é observada entre parentes de primeiro grau de portadores de cálculos biliares, assim como em certas populações étnicas, como índios norte-americanos, índios chilenos e chileno-hispânicos. Um traço genético comum foi identificado para algumas dessas populações pela análise do DNA mitocondrial. Em alguns pacientes, a transformação hepática prejudicada do colesterol em ácidos biliares também pode ocorrer, resultando em um aumento da relação colesterol litogênico/ácidos biliares. A maioria dos cálculos de colesterol possui uma base poligênica, porém existem raras causas monogênicas (mendelianas). Recentemente, foi descrita uma mutação no gene *CYP7A1* que resulta em deficiência da enzima colesterol 7-hidroxilase, a qual catalisa a etapa inicial do catabolismo do colesterol e da síntese dos ácidos biliares. O estado homozigoto está associado à hipercolesterolemia e aos cálculos biliares. Sabendo-se que o fenótipo se expressa no estado heterogizoto, as mutações no gene *CYP7A1* podem contribuir para a suscetibilidade à doença caracterizada por cálculos biliares de colesterol na população. As mutações no gene *MDR3* (ABCB4), que codifica a bomba de exportação dos fosfolipídeos na membrana canalicular do hepatócito, podem causar alteração na secreção dos fosfolipídeos que irão penetrar a bile, resultando em supersaturação de colesterol na bile e formação de cálculos biliares de colesterol na vesícula biliar e nos ductos biliares. Assim, um excesso de colesterol biliar em relação aos ácidos biliares e fosfolipídeos é devido principalmente à hipersecreção de colesterol, porém a hipossecreção de ácidos biliares ou fosfolipídeos também pode contribuir. Um distúrbio adicional do metabolismo dos ácidos biliares que contribui provavelmente para a supersaturação da bile com colesterol é a transformação acelerada do ácido cólico em ácido desoxicólico, com a substituição do reservatório de ácido cólico por um reservatório ampliado de ácido desoxicólico. Isso pode resultar da desidroxilação exacerbada do ácido cólico e maior absorção do ácido desoxicólico recém-formado. Uma secreção maior de desoxicolato está associada à hipersecreção de colesterol e seu lançamento na bile.

Embora a supersaturação da bile com colesterol seja um importante pré-requisito para a formação de cálculos biliares, em geral isso não é suficiente, por si só, para produzir a precipitação do colesterol *in vivo*. A maioria dos indivíduos com bile supersaturada não desenvolve cálculos, pois o tempo necessário para que os cristais de colesterol possam sofrer nucleação e crescer é maior do que o período durante o qual a bile permanece na vesícula biliar.

Um mecanismo importante é a *nucleação* dos cristais de monoidrato de colesterol, muito acelerada na bile litogênica humana. A nucleação acelerada do monoidrato de colesterol na bile pode ser devida a *excesso de fatores pronucleação* ou à *deficiência dos fatores antinucleação.* A mucina e certas glicoproteínas não mucina, principalmente as imunoglobulinas, parecem ser fatores pronucleação, enquanto as apolipoproteínas A-I e A-II, assim como outras glicoproteínas, parecem ser fatores antinucleação. É possível que partículas pigmentares sejam importantes como fatores de nucleação. Em uma análise genômica ampla de níveis séricos de bilirrubina, a variante genética da síndrome de Gilbert uridina difosfato-glicuroniltransferase 1A1 (*UGT1A1*) foi associada com a presença de doença da vesícula biliar. Como a maioria dos cálculos biliares associados com a variante *UGT1A1* era de cálculos de colesterol, esse achado aponta para o papel de partículas pigmentares na patogênese de cálculos da vesícula biliar. A nucleação dos cristais de monoidrato de colesterol e o crescimento dos cristais ocorrem provavelmente dentro da camada de gel de mucina. A fusão das vesículas dá origem aos cristais líquidos, os quais sofrem nucleação e se transformam em cristais sólidos de monoidrato de colesterol. O crescimento contínuo dos cristais ocorre por nucleação direta das moléculas de colesterol a partir das vesículas biliares uni ou multilamelares supersaturadas.

Um terceiro mecanismo importante na formação dos cálculos biliares de colesterol é a *hipomotilidade da vesícula biliar*. Se a vesícula descarregasse completamente toda a bile supersaturada ou que contém cristais, não poderia haver crescimento de cálculos. Um alto percentual dos pacientes com cálculos biliares exibe anormalidades do esvaziamento da vesícula. Os estudos ultrassonográficos mostram que os pacientes com cálculos biliares exibem um aumento do volume da vesícula durante o jejum e após uma refeição-teste (volume residual) e que o esvaziamento fracional após estimulação da vesícula é reduzido. A incidência de cálculos biliares está aumentada em condições associadas com esvaziamento infrequente ou reduzido da vesícula biliar, como jejum, nutrição parenteral ou gestação e em pacientes que usam fármacos que inibem a motilidade da vesícula biliar.

A lama biliar é um material mucoso espesso que, ao exame microscópico, revela cristais líquidos de lecitina-colesterol, cristais de monoidrato de colesterol, bilirrubinato de cálcio e géis de mucina. A lama biliar forma uma camada semelhante a um crescente na porção mais baixa da vesícula biliar, sendo reconhecida por ecos característicos na ultrassonografia (ver adiante). A presença de lama biliar sugere duas anormalidades: (1) desarranjo do equilíbrio normal entre a secreção de mucina pela vesícula biliar e sua eliminação, bem como (2) ocorrência de nucleação dos solutos biliares. Várias observações que evidenciam a lama biliar pode ser uma forma precursora de doença calculosa. Em um estudo, 96 pacientes com lama biliar foram acompanhados prospectivamente por estudos ultrassônicos seriados. Em 18%, a lama biliar desapareceu e não recidivou por pelo menos dois anos. Em 60%, desapareceu e reapareceu; em 14%, houve o surgimento de cálculos biliares (8% assintomáticos, 6% sintomáticos), e em 6% ocorreu cólica biliar intensa com ou sem pancreatite aguda. Foram realizadas colecistectomias em 12 pacientes, seis para dor biliar associada aos cálculos e três em pacientes sintomáticos com lama biliar porém sem cálculos que haviam tido episódios precedentes de pancreatite, a qual não recidivou após a colecistectomia. Deve ser enfatizado que a lama biliar pode formar-se nos distúrbios que causam hipomotilidade de vesícula, isto é, cirurgia, queimaduras, nutrição parenteral total, gravidez e contraceptivos orais – todos associados à formação de cálculos biliares. Contudo, a presença de lama biliar indica supersaturação da bile com colesterol ou bilirrubinato de cálcio.

Outras duas condições estão associadas à formação de cálculos de colesterol ou lama biliar: gravidez e uma rápida redução de peso mediante dieta com teor calórico muito baixo. Parece haver duas mudanças fundamentais durante a gravidez que contribuem para o “estado colelitogênico”: (1) aumento acentuado na saturação de colesterol da bile durante o terceiro trimestre e (2) lenta contração da vesícula em resposta a uma refeição padronizada, resultando em menor esvaziamento da vesícula biliar. Vários estudos confirmam que essas alterações estão relacionadas à gravidez em si e mostram a reversão dessas anormalidades rapidamente após o parto. Durante a gravidez, observa-se o surgimento de lama biliar em 20 a 30% das mulheres e de cálculos biliares em 5 a 12%. Apesar de a lama biliar ser um achado comum durante a gravidez, costuma ser assintomática e, na maioria das vezes, regride espontaneamente após o parto. Os cálculos biliares, menos comuns do que a lama e muitas vezes associados a cólica biliar, também podem desaparecer após o parto em razão da dissolução espontânea relacionada com o fato de a bile deixar de ser saturada com colesterol no período pós-parto.

Cerca de 10 a 20% das pessoas com rápida redução do peso corporal conseguida por dieta calórica muito baixa desenvolvem cálculos biliares. Em um estudo envolvendo 600 pacientes que completaram uma dieta com 520 kcal/dia durante um período de três meses, o AUDC na posologia de 600 mg/dia revelou-se altamente eficaz na prevenção da formação de cálculos biliares; os cálculos surgiram apenas em 3% dos que haviam recebido AUDC em comparação com 28% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes obesos tratados com banda gástrica, 500 mg/dia de AUDC reduziram o risco de formação de cálculos biliares de 30% para 8% no acompanhamento de 6 meses.

Para resumir, a doença com cálculos biliares de colesterol ocorre em função de várias alterações, que consistem em (1) supersaturação da bile com colesterol; (2) nucleação do monoidrato de colesterol com subsequente retenção de cristais e crescimento do cálculo; e (3) função motora anormal da vesícula biliar com esvaziamento retardado e estase. Outros fatores importantes que sabidamente predispõem à formação de cálculos de colesterol são resumidos no **Quadro 369.1**.

CÁLCULOS PIGMENTARES Cálculos pigmentares pretos são compostos de bilirrubinato de cálcio puro ou de complexos tipo polímeros com cálcio e glicoproteínas mucinas. Eles são mais comuns em pacientes com estados hemolíticos crônicos (com aumento da bilirrubina conjugada na bile), cirrose hepática, síndrome de Gilbert ou fibrose cística. Os cálculos de vesícula nos pacientes com doenças ileais, ressecção ileal ou *bypass* ileal geralmente são cálculos pigmentares pretos. A reciclagem êntero-hepática da bilirrubina nos estados de doença ileal contribui para sua patogênese. Cálculos pigmentares marrons são compostos de sais de cálcio de bilirrubina não conjugada com quantidades variáveis de colesterol e proteínas. Eles são o resultado da presença de quantidades aumentadas de bilirrubina insolúvel não conjugada na bile, a qual se precipita e forma cálculos. A desconjugação de um excesso de mono e diglicuronatos de bilirrubina solúveis pode ser mediada por β-glicuronidase endógena, embora possa ocorrer também por hidrólise espontânea. Às vezes, a enzima é produzida também quando a bile é infectada cronicamente por bactérias, caso em que esses cálculos são marrons. A formação de cálculos pigmentares é frequente na Ásia e costuma estar associada a infecções na vesícula e na árvore biliar **(Quadro 369.1)**.

QUADRO 369.1 **FATORES PREDISPONENTES À FORMAÇÃO DE CÁLCULOS BILIARES DE COLESTEROL E PIGMENTARES**

Cálculos de colesterol

1. Fatores demográficos/genéticos: prevalência mais alta em indígenas norte-americanos, índios chilenos e chileno-hispânicos, maior no norte da Europa e na América do Norte do que na Ásia, mais baixa no Japão; disposição familiar; aspectos hereditários
2. Obesidade, síndrome metabólica: reservatório e secreção normais de ácidos biliares, porém secreção biliar aumentada de colesterol
3. Perda de peso: A mobilização do colesterol tecidual resulta em aumento da secreção biliar de colesterol, enquanto a circulação êntero-hepática dos ácidos biliares é reduzida
4. Hormônios sexuais femininos
   a. Os estrogênios estimulam os receptores de lipoproteínas hepáticos, aumentam a captação do colesterol dietético, assim como a secreção de colesterol biliar
   b. Os estrogênios naturais, outros estrogênios e os contraceptivos orais resultam em diminuição da secreção de sais biliares e conversão reduzida do colesterol em ésteres do colesterol
5. Gestação: menor esvaziamento da vesícula biliar causado pela progesterona em combinação com a influência de estrogênios, que aumentam a secreção biliar de colesterol
6. Idade avançada: secreção biliar aumentada de colesterol, tamanho reduzido do reservatório de ácidos biliares, secreção de sais biliares diminuída
7. A hipomobilidade vesicular resulta em estase e formação de lama
   a. Nutrição parenteral prolongada
   b. Jejum
   c. Gestação
   d. Medicamentos como octreotida
8. Terapia com clofibrato: secreção biliar aumentada de colesterol
9. Secreção de ácidos biliares diminuída
   a. Cirrose biliar primária
   b. Defeito genético do gene *CYP7A1*
10. Diminuição da secreção de fosfolipídeos: defeito genético do gene *MDR3*
11. Outras
   a. Dieta rica em calorias e rica em gorduras
   b. Lesão medular

Cálculos pigmentares

1. Fatores demográficos/genéticos: Ásia, ambientes rurais
2. Hemólise crônica
3. Cirrose hepática alcoólica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrose cística
6. Infecção crônica do trato biliar, infecções parasitárias
7. Aumento da idade
8. Doença ileal, ressecção ou *bypass* ileal

Diagnóstico Os procedimentos que podem ser utilizados para fazer o diagnóstico de colelitíase e outras doenças da vesícula biliar são apresentados com detalhes no **Quadro 369.2.** A ultrassonografia da vesícula biliar é muito precisa na identificação da colelitíase, tendo substituído o colecistograma oral **(Fig. 369.2*A*)**. Cálculos com apenas

1,5 mm de diâmetro podem ser identificados de forma confiável, desde que sejam utilizados critérios rígidos [p. ex., "sombreado" acústico de opacidades que estão dentro do lúmen vesicular e que se modificam com a posição do paciente (pela gravidade)]. Nos principais centros médicos, os percentuais de falso-negativos e falso-positivos para a ultrassonografia nos pacientes com cálculos biliares são de cerca de 2 a 4%. A lama biliar é representada por um material com baixa atividade ecogênica que forma uma camada na posição mais baixa da vesícula biliar. Tal camada se desloca com as mudanças posturais, porém não produz sombreado acústico; essas duas características distinguem a lama dos cálculos biliares. A ultrassonografia pode ser também usada para determinar a função de esvaziamento da vesícula biliar.

QUADRO 369.2 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DA VESÍCULA BILIAR

Vantagens diagnósticas	Limitações diagnósticas	Comentário
Ultrassonografia da vesícula biliar		
Rápida Identificação precisa dos cálculos biliares (>95%) Exame simultâneo de VB, fígado, ductos biliares, pâncreas O exame "em tempo real" permite fazer a avaliação do volume e da contratilidade da vesícula biliar Não é limitada por icterícia, gravidez Pode identificar cálculos muito pequenos	Gás intestinal Obesidade mórbida Ascite	Procedimento de escolha para a identificação dos cálculos
Radiografia simples de abdome		
Baixo custo Facilmente disponível	Rendimento relativamente baixo ? Contraindicada durante a gravidez	Achados patognomônicos em: cálculos biliares calcificados Bile tipo leite de cálcio, vesícula em porcelana Colecistite enfisematosa Íleo biliar
Cintilografias radioisotópicas (HIDA, DIDA, etc.)		
Identificação precisa da obstrução do ducto cístico Avaliação simultânea dos ductos biliares	? Contraindicada durante a gravidez Bilirrubina sérica >103 a 205 μmol/L (6 a 12 mg/dL)	Indicadas para a confirmação de suspeita de colecistite aguda; menos sensíveis e menos específicas na colecistite crônica; úteis para fazer o diagnóstico de colecistopatia acalculosa, especialmente quando realizadas com CCK para determinar o esvaziamento da vesícula biliar

	Colecistograma de baixa resolução

Abreviações: CCK, colecistocinina; VB, vesícula biliar.

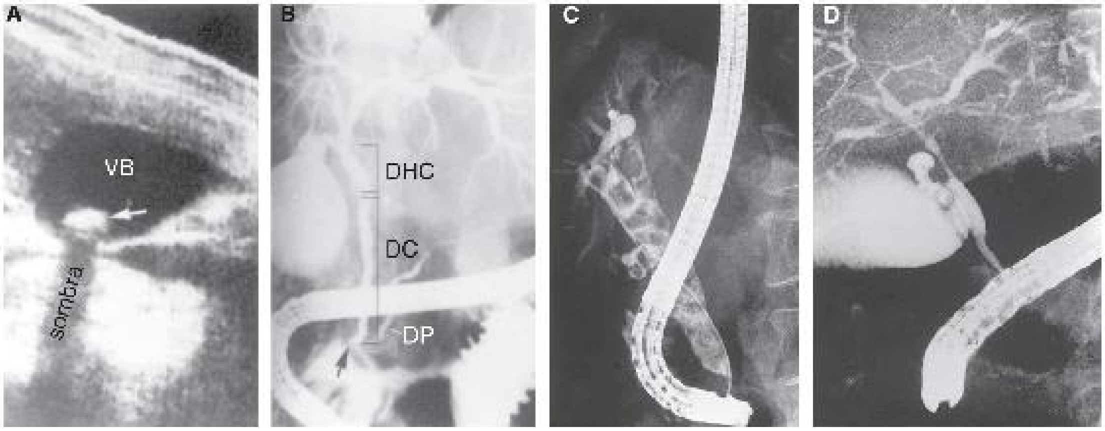

FIGURA 369.2 Exemplos de exames do trato biliar por ultrassonografia e radiografia. ***A.*** Ultrassonografia mostrando uma vesícula biliar (VB) distendida contendo um grande cálculo (*seta*), que produz uma sombra acústica. ***B.*** Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) mostrando a anatomia normal do trato biliar. Além do endoscópio e da grande vesícula biliar vertical preenchida com meio de contraste, são visualizados o ducto hepático comum (DHC), o ducto colédoco (DC) e o ducto pancreático (DP). A *seta* indica a ampola de Vater. ***C.*** Colangiografia retrógrada endoscópica (CRE) mostrando colelitíase. O trato biliar está dilatado e contém múltiplos cálculos radiotransparentes. ***D.*** CPRE mostrando colangite esclerosante. O ducto colédoco possui áreas apresentando estenose e estreitamento.

A radiografia simples de abdome pode detectar os cálculos biliares que contêm quantidades suficientes de cálcio a ponto de se tornarem radiopacos (10 a 15% de colesterol e cerca de 50% de cálculos pigmentares). Ela também pode ser usada para fazer o diagnóstico de colecistite enfisematosa, vesícula em porcelana, bile calcificada e íleo biliar.

O colecistograma oral (CGO) tem sido historicamente um procedimento útil para o diagnóstico de cálculos biliares, mas foi substituído pela ultrassonografia e é considerado obsoleto. Pode ser usado para determinar a permeabilidade do ducto cístico e a função de esvaziamento da vesícula biliar. Além disso, o CGO pode delinear também o tamanho e número de cálculos biliares, bem como determinar se estão calcificados.

Os radiofármacos, como os ácidos iminodiacéticos com substituição de *N* e marcados com ^{99m}Tc (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.), são extraídos rapidamente do sangue e excretados e lançados na árvore biliar em altas concentrações mesmo na presença de elevações séricas leves a moderadas de bilirrubina. A ausência de imagem da vesícula biliar na presença de visualização dos ductos biliares pode indicar obstrução do ducto cístico, colecistite aguda ou crônica ou ausência cirúrgica do órgão. Esses exames comportam alguma aplicação no diagnóstico de colecistite aguda.

Sintomas de doença biliar Os cálculos biliares produzem habitualmente seus sintomas porque causam inflamação ou obstrução após sua migração para dentro do ducto cístico ou DC. O sintoma mais específico e característico de doença vesicular é a cólica biliar, uma dor constante e, na maioria das vezes, duradoura (ver adiante). A obstrução do ducto cístico ou do DC por um cálculo produz elevação da pressão intraluminal e distensão da víscera que não podem ser aliviadas pelas contrações biliares repetitivas. A dor visceral resultante é caracteristicamente uma plenitude ou dolorimento intenso e constante no epigástrio ou quadrante superior direito (QSD) do abdome com frequente irradiação para a área interescapular, a escápula direita ou o ombro.

A cólica biliar começa bruscamente e pode persistir com alta intensidade por 15 minutos a 5 horas, desaparecendo de modo gradual ou rápido. É muito mais constante que intermitente, como poderia sugerir a palavra *cólica*, que deve ser considerada uma designação incorreta, apesar de sua ampla utilização. Um episódio de dor biliar que persiste por mais de 5 horas deve despertar a suspeita de colecistite aguda (ver adiante). Náusea e vômitos acompanham com frequência os episódios de dor biliar. Um nível elevado de bilirrubina sérica e/ou de fosfatase alcalina sugere um cálculo coledociano. Febre ou calafrios (arrepios) com dor biliar sugerem habitualmente uma complicação, isto é, colecistite, pancreatite ou colangite. As queixas com curta duração de plenitude epigástrica indefinida, dispepsia, eructações ou flatulência, especialmente após uma refeição gordurosa, não devem ser confundidas com dor biliar. Esses sintomas são induzidos com frequência em pacientes com ou sem doença calculosa biliar, porém sem serem específicos de cálculos biliares. A cólica biliar pode ser desencadeada pela ingestão de refeição gordurosa, pelo consumo de grande refeição após um período de jejum prolongado ou pela ingestão de refeição normal; é mais frequentemente noturna, ocorrendo poucas horas após deitar-se.

História natural A doença calculosa biliar descoberta em um paciente assintomático ou cujos sintomas não podem ser atribuídos a uma colelitíase constitui um problema clínico comum. De 60 a 80% das pessoas com cálculos biliares assintomáticos permanecem assintomáticas ao longo de períodos de até 25 anos. A probabilidade de desenvolver sintomas dentro de 5 anos após o diagnóstico é de 2 a 4% por ano e diminui depois disso para 1 a 2%. A incidência anual de complicações é de cerca de 0,1 a 0,3%. É improvável que os pacientes que permaneceram assintomáticos por 15 anos venham a desenvolver sintomas durante qualquer período de acompanhamento adicional, sendo que a maioria dos pacientes que desenvolveram complicações em razão de seus cálculos biliares experimentou sintomas *prévios* de alerta. Conclusões semelhantes se aplicam aos pacientes diabéticos com cálculos biliares silenciosos. Uma análise decisória sugeriu que (1) o risco cumulativo de morte devido à doença calculosa biliar enquanto está sendo adotada uma conduta expectante é pequeno e (2) a colecistectomia profilática não se justifica.

As complicações que tornam necessária uma colecistectomia são muito mais comuns nos pacientes com cálculos biliares que já desenvolveram sintomas de dor biliar. Pacientes jovens com cálculo biliar têm maior probabilidade de desenvolver sintomas devido a uma colelitíase do que os pacientes com mais de 60 anos na época em que é feito o diagnóstico inicial. Os pacientes com diabetes melito e cálculos biliares podem ser ligeiramente mais suscetíveis às complicações sépticas, porém ainda não foi definida a magnitude do risco de complicações biliares sépticas nos pacientes diabéticos.

TRATAMENTO CÁLCULOS BILIARES

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Nos pacientes assintomáticos com cálculos biliares, o risco de virem a desenvolver sintomas ou complicações que tornem necessária uma cirurgia é bastante pequeno (ver anteriormente). Assim, a recomendação para realizar uma colecistectomia em um paciente com cálculos biliares deveria basear-se provavelmente na avaliação de três fatores: (1) presença de sintomas suficientemente frequentes ou suficientemente intensos a ponto de interferir na rotina geral do paciente; (2) presença de complicação prévia da doença calculosa biliar, isto é, história de colecistite aguda, pancreatite, fístula biliar, etc.; ou (3) presença de condição subjacente que predisponha o paciente a maior risco de complicações devidas aos cálculos biliares (p. ex., vesícula biliar calcificada ou em porcelana e/ou um ataque prévio de colecistite aguda apesar do atual estado assintomático). Pacientes com cálculos biliares muito volumosos (>3 cm de diâmetro) e aqueles com cálculos biliares em vesícula biliar com alguma anomalia congênita também podem ser considerados para uma colecistectomia profilática. A idade jovem constitui um fator preocupante nos pacientes com cálculos biliares assintomáticos, porém poucos autores recomendam hoje colecistectomia de rotina em todos os pacientes jovens com cálculos silenciosos. A colecistectomia laparoscópica é uma abordagem de acesso mínimo para a retirada da vesícula biliar juntamente com seus cálculos. Suas vantagens consistem em redução da permanência hospitalar, incapacitação mínima, assim como menor custo, constituindo o procedimento de escolha na maioria dos pacientes encaminhados para uma colecistectomia eletiva.

A partir de vários estudos envolvendo >4.000 pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, surgem os seguintes pontos importantes: (1) as complicações ocorrem em cerca de 4% dos pacientes, (2) a conversão para laparotomia ocorre em 5%, (3) a taxa de morte é muito baixa (i.e., <0,1%) e (4) a taxa de lesões de ductos biliares é baixa (i.e., 0,2 a 0,6%) e comparável com a colecistectomia aberta. Esses dados indicam por que a colecistectomia laparoscópica está se tornando o "padrão-ouro" para o tratamento da colelitíase sintomática.

TRATAMENTO CLÍNICO – DISSOLUÇÃO DOS CÁLCULOS BILIARES

Em pacientes cuidadosamente selecionados com vesícula biliar funcionante e cálculos radiotransparentes <10 mm de diâmetro, a completa dissolução pode ser conseguida em cerca de 50% dos pacientes dentro de 6 meses a 2 anos. Para a obtenção de bons resultados dentro de um período de tempo razoável, essa terapia deve ser limitada aos cálculos radiotransparentes com menos de 5 mm de diâmetro. A dose de AUDC deve ser de 10 a 15 mg/kg ao dia. Os cálculos cujo tamanho ultrapassa 10 mm raras vezes se dissolvem. Os cálculos pigmentares não respondem à terapia com AUDC. Provavelmente, ≤10% dos pacientes com colelitíase *sintomática* são candidatos a esse tipo de tratamento. No entanto, além do irritante problema dos cálculos recorrentes (30 a 50% ao longo de 3 a 5 anos de acompanhamento), existe o fator adicional de se tomar um medicamento extremamente caro por até 2 anos. As vantagens e o sucesso da colecistectomia laparoscópica reduziram, em grande parte, o papel da dissolução dos cálculos nos pacientes que desejam evitar ou que não são candidatos a colecistectomia eletiva. Contudo, os pacientes com doença induzida por cálculos biliares de colesterol que sofrem episódios recorrentes de coledocolitíase após colecistectomia devem receber tratamento a longo prazo com AUDC.

COLECISTITE AGUDA E CRÔNICA

Colecistite aguda A inflamação aguda da parede da vesícula em geral acompanha a obstrução do ducto cístico por um cálculo. A resposta inflamatória pode ser induzida por três fatores: (1) *inflamação mecânica* produzida por pressão e distensão intraluminais aumentadas com subsequente isquemia da mucosa e da parede da vesícula biliar, (2) *inflamação química* causada pela liberação de lisolecitina (devido à ação da fosfolipase sobre a lecitina na bile) e por outros fatores teciduais locais, assim como (3) *inflamação bacteriana*, que pode desempenhar algum papel em 50 a 85% dos pacientes com colecistite aguda. Os organismos frequentemente isolados por cultura da bile da vesícula nesses pacientes incluem *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp e *Clostridium* spp.

A colecistite aguda costuma começar como uma crise de dor biliar que piora progressivamente. Cerca de 60 a 70% dos pacientes relatam já haver experimentado crises precedentes que regrediram espontaneamente. Porém, à medida que o episódio progride, a dor da colecistite aguda torna-se mais generalizada no quadrante superior direito do abdome. Como acontece com a cólica biliar, a dor da colecistite pode irradiar-se para a área interescapular, a escápula direita ou o ombro. Os sinais peritoneais de inflamação, como o agravamento da dor com a movimentação ou a respiração profunda, podem ser evidentes. O paciente apresenta-se anorético e, na maioria das vezes, nauseado. Os vômitos são relativamente comuns, podendo produzir sintomas e sinais de depleção volêmica vascular e extravascular. A icterícia é incomum no início da evolução da colecistite aguda, mas pode ocorrer quando as alterações inflamatórias edematosas acometem os ductos biliares e linfonodos circundantes.

Caracteristicamente, a febre é baixa, porém os calafrios ou os arrepios não são incomuns. O QSD do abdome apresenta-se quase invariavelmente hipersensível à palpação. Uma vesícula biliar tensa e aumentada de volume é palpável em 25 a 50% dos pacientes. A respiração profunda ou tosse durante a palpação subcostal do QSD costuma produzir aumento da dor e parada inspiratória (sinal de Murphy). A descompressão dolorosa com hipersensibilidade localizada no QSD é comum, o mesmo ocorrendo com distensão abdominal e ruídos intestinais hipoativos em função do íleo paralítico, porém em geral faltam sinais peritoneais generalizados e rigidez abdominal na ausência de perfuração.

O diagnóstico de colecistite aguda é feito habitualmente com base em uma anamnese característica e um bom exame físico. A tríade de início súbito de hipersensibilidade no QSD, febre e leucocitose é altamente sugestiva. A leucocitose fica entre 10.000 e 15.000 células por microlitro com um desvio para a esquerda na contagem diferencial. A bilirrubina sérica torna-se levemente elevada [<85,5 μmol/L (5 mg/dL)] em menos da metade dos pacientes, enquanto cerca de 25% evidenciam elevações moderadas das aminotransferases séricas (em geral, elevação inferior a 5 vezes). A ultrassonografia demonstra a presença de cálculos em 90 a 95% dos casos, sendo útil na identificação dos sinais de inflamação da vesícula, como espessamento da parede, líquido pericolecístico e dilatação do ducto biliar. A cintilografia biliar com radionuclídeo (p. ex., HIDA) poderá confirmar o diagnóstico se for vista a imagem do ducto biliar sem a visualização da vesícula biliar.

Cerca de 75% dos pacientes tratados clinicamente obtêm a remissão dos sintomas agudos dentro de 2 a 7 dias após a hospitalização. Porém, em 25% dos casos, uma complicação da colecistite aguda ocorre apesar do tratamento conservador (ver adiante). Nestas circunstâncias, é necessária uma intervenção cirúrgica imediata. Dos 75% dos pacientes com colecistite aguda que conseguem a remissão dos sintomas, cerca de 25% têm recidiva da colecistite dentro de 1 ano, e 60% têm pelo menos um episódio recorrente dentro de 6 anos. Diante da história natural da doença, a colecistite aguda deve ser tratada preferencialmente com cirurgia precoce sempre que possível.

A síndrome de Mirizzi é uma complicação rara na qual um cálculo biliar fica impactado no ducto cístico ou colo da vesícula biliar, causando compressão do colédoco, resultando em obstrução coledociana e icterícia. A ultrassonografia mostra cálculo(s) biliar(es) fora do ducto hepático. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) **(Fig. 369.2B)** ou a colangiografia transepática percutânea (CTP) ou a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) costumam demonstrar a compressão extrínseca característica do colédoco. A cirurgia consiste em remover o ducto cístico, a vesícula biliar doente e o cálculo impactado. O diagnóstico pré-operatório da síndrome de Mirizzi é importante para evitar uma lesão do colédoco.

COLECISTITE ACALCULOSA Em 5 a 10% dos pacientes com colecistite aguda, não se encontram cálculos obstruindo o ducto cístico durante a cirurgia. Em >50% desses casos não se encontra uma explicação plausível para a inflamação acalculosa. Um maior risco para o surgimento de colecistite acalculosa está associado especialmente a traumatismo grave ou queimaduras, ao período pós-parto subsequente a um trabalho de parto prolongado e ao pós-operatório de grandes intervenções cirúrgicas ortopédicas e de outra natureza não biliar. Ela pode complicar períodos de hiperalimentação parenteral prolongada. Para alguns desses casos, a lama biliar no ducto cístico pode ser o fator responsável. Outros fatores desencadeantes são vasculite, adenocarcinoma obstrutivo da vesícula biliar, diabetes melito, torção da vesícula biliar, infecções bacterianas "incomuns" da vesícula biliar (p. ex., *Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o u *Vibrio cholerae*) e infestação parasitária da vesícula biliar. A colecistite acalculosa pode ser observada também com ampla variedade de outros processos patológicos sistêmicos (sarcoidose, doença cardiovascular, tuberculose, sífilis, actinomicose).

As manifestações clínicas da colecistite acalculosa são indiferenciáveis daquelas da colecistite calculosa, porém a presença de inflamação aguda da vesícula biliar que complica uma enfermidade subjacente grave é característica da doença acalculosa. Exames de ultrassonografia ou tomografia computadorizada demonstrando uma grande vesícula tensa e estática sem cálculos e com evidência de esvaziamento precário durante um período prolongado podem ter alta utilidade diagnóstica em alguns casos. A taxa de complicações na colecistite acalculosa é mais alta do que na colecistite calculosa. O tratamento bem-sucedido da colecistite acalculosa aguda parece depender principalmente do diagnóstico e da intervenção cirúrgica precoces, com atenção meticulosa aos cuidados pós-operatórios.

COLECISTOPATIA ACALCULOSA A motilidade desordenada da vesícula biliar pode produzir dor biliar recorrente nos pacientes sem cálculos biliares. A infusão de um octapeptídeo de CCK pode ser realizada para medir a fração de ejeção vesicular durante a colecintilografia. Os achados cirúrgicos incluem anormalidades como colecistite crônica, hipertrofia da camada muscular da vesícula biliar e/ou ducto cístico extremamente estreitado. Alguns desses pacientes podem apresentar também antecedente de doença da vesícula. Os seguintes critérios podem ser usados para identificar os pacientes com colecistopatia acalculosa: (1) episódios recorrentes de dor típica no QSD característica da dor do trato biliar, (2) colecintilografia com CCK anormal demonstrando uma fração de ejeção vesicular de <40% e (3) infusão de CCK que reproduz a dor do paciente. Um indício adicional pode ser a identificação de vesícula biliar volumosa ao exame ultrassonográfico. Por fim, deve ser assinalado que uma disfunção do esfincter de Oddi também pode dar origem a um quadro de dor recidivante no QSD e anormalidades cintilográficas após a administração de CCK.

COLECISTITE ENFISEMATOSA Acredita-se que a denominada colecistite enfisematosa tenha início com uma colecistite aguda (calculosa ou acalculosa) seguida por isquemia ou gangrena da parede vesicular e infecção por organismos produtores de gases. As bactérias mais cultivadas nestas circunstâncias consistem em anaeróbios, como *Clostridium welchii* ou *Clostridium perfringens*, e aeróbios, como *E. coli.* Esta condição ocorre com mais frequência em homens idosos, assim como em pacientes com diabetes melito. As manifestações clínicas são essencialmente indiferenciáveis das da colecistite não gasosa. O diagnóstico costuma ser feito pela radiografia simples de abdome graças ao achado de gás dentro do lúmen da vesícula, infiltrando-se no interior da parede da vesícula para formar um anel gasoso, ou nos tecidos pericolecísticos. As taxas de morbidade e mortalidade na colecistite enfisematosa são consideráveis. A intervenção cirúrgica imediata combinada com antibióticos adequados é a conduta mandatória.

Colecistite crônica A inflamação crônica da parede da vesícula está quase sempre associada à presença de cálculos biliares, e admite-se que resulta de episódios repetidos de colecistite subaguda ou aguda ou de irritação mecânica persistente da parede por cálculos biliares. Bactérias na bile são observadas em >25% dos pacientes com colecistite crônica. A presença de bile infectada em um paciente com colecistite crônica submetido a uma colecistectomia eletiva aumenta muito pouco o risco operatório. A colecistite crônica pode ser assintomática por vários anos, pode progredir para doença vesicular sintomática ou colecistite aguda ou manifestar-se com complicações (ver adiante).

Complicações da colecistite • ***EMPIEMA E HIDROPSIA*** O empiema da vesícula biliar resulta habitualmente da progressão de colecistite aguda com obstrução persistente do ducto cístico para superinfecção da bile estagnada com um organismo bacteriano formador de pus. O quadro clínico é semelhante ao da colangite com febre alta, dor intensa no QSD, leucocitose acentuada e, com frequência, prostração. O empiema da vesícula biliar tem alto risco de sepse Gram-negativa e/ou perfuração. A intervenção cirúrgica emergencial com cobertura antibiótica apropriada é necessária logo após suspeitar desse diagnóstico.

A hidropsia ou mucocele da vesícula biliar também pode resultar da obstrução prolongada do ducto cístico, em geral por um grande cálculo solitário. Nesse caso, o lúmen vesicular obstruído é distendido progressivamente, durante um longo período, por muco (mucocele) ou por um transudato claro (hidropsia) produzido pelas células epiteliais mucosas. Ao exame físico é possível identificar massa visível, facilmente palpável e indolor que se estende por vezes desde o QSD até a fossa ilíaca direita. O paciente com hidropsia da vesícula biliar costuma permanecer assintomático, embora possa ocorrer também dor crônica no QSD. A colecistectomia está indicada, visto que o empiema, a perfuração ou a gangrena podem complicar essa condição.

GANGRENA E PERFURAÇÃO A gangrena da vesícula biliar resulta da isquemia da parede e da necrose tecidual segmentar ou completa. As condições subjacentes costumam consistir em acentuada distensão da vesícula biliar, vasculite, diabetes melito, empiema ou torção que resulta em oclusão arterial. Em geral, a gangrena predispõe à perfuração da vesícula biliar, embora esta última possa ocorrer também na colecistite crônica sem sintomas premonitórios de alerta. As *perfurações localizadas* costumam ser contidas pelo omento ou pelas aderências produzidas pela inflamação recorrente da vesícula biliar. A superinfecção bacteriana do conteúdo da vesícula bloqueado resulta na formação de um abscesso. A maioria dos pacientes deve ser tratada de forma preferencial com colecistectomia, porém alguns pacientes gravemente enfermos podem ser controlados com colecistostomia e drenagem do abscesso. A perfuração livre é menos comum, porém está associada a uma taxa de mortalidade de cerca de 30%. Esses pacientes podem experimentar um alívio transitório brusco da dor no QSD quando ocorre a descompressão da vesícula distendida, o que é acompanhado por sinais de peritonite generalizada.

FORMAÇÃO DE FÍSTULA E ÍLEO BILIAR A formação de fístula para o interior de um órgão adjacente aderido à parede da vesícula pode resultar da inflamação e formação de aderências. As fístulas para o duodeno são extremamente comuns, seguidas em frequência por aquelas que acometem a flexura hepática do cólon, o estômago ou duodeno, a parede abdominal e a pelve renal. As fístulas bilioentéricas clinicamente “silenciosas” que ocorrem como complicação da colecistite aguda são encontradas em até 5% dos pacientes submetidos à colecistectomia. Às vezes, as fístulas colecistoentéricas assintomáticas podem ser diagnosticadas ao se identificar a presença de gás na árvore biliar nas radiografias simples de abdome. Os exames contrastados com bário ou a endoscopia do trato gastrintestinal alto ou do cólon podem demonstrar a fístula. O tratamento do paciente sintomático consiste habitualmente em colecistectomia, exploração coledociana e fechamento do trajeto fistuloso.

Íleo biliar refere-se à obstrução intestinal mecânica que resulta da passagem de um cálculo biliar volumoso e sua penetração no lúmen intestinal. O cálculo em geral penetra no duodeno a partir de uma fístula colecistoentérica nesse nível. O local da obstrução pelo cálculo impactado fica habitualmente ao nível da valva ileocecal, desde que o intestino delgado mais proximal seja de calibre normal. A maioria dos pacientes não relata história de sintomas precedentes relacionados com o trato biliar ou queixas sugestivas de colecistite aguda ou formação de fístula. Admite-se que os cálculos volumosos, >2,5 cm de diâmetro, predisponham à formação de fístula em função da erosão gradual através do fundo da vesícula. A confirmação diagnóstica pode ser ocasionalmente obtida pela radiografia simples de abdome (p. ex., obstrução do intestino delgado com gás na árvore biliar e cálculo biliar ectópico calcificado) ou após seriografia gastrintestinal alta (fístula colecistoduodenal com obstrução do intestino delgado no nível da valva ileocecal). A laparotomia com extração do cálculo (ou propulsão para dentro do cólon) continua sendo o procedimento de escolha destinado a eliminar a obstrução. Deve ser realizada também a evacuação de grandes cálculos existentes dentro da vesícula biliar. Em geral, a vesícula biliar e suas aderências aos intestinos devem ser deixadas como estão.

BILE TIPO LEITE DE CÁLCIO E VESÍCULA EM PORCELANA Os sais no lúmen da vesícula biliar, quando presentes em uma concentração suficiente, podem produzir precipitação do cálcio e opacificação difusa e nebulosa da bile ou efeito de superposição de camadas na radiografia simples de abdome. Essa denominada bile tipo leite de cálcio costuma ser clinicamente inócua, apesar de a colecistectomia ser recomendada, sobretudo quando ocorre em vesícula biliar hidrópica. Na entidade denominada *vesícula em porcelana*, a deposição de sais de cálcio dentro da parede da vesícula biliar cronicamente inflamada pode ser identificada na radiografia simples de abdome. A colecistectomia é aconselhada em todos os pacientes com vesícula em porcelana, pois em um alto percentual dos casos esse achado parece estar associado ao surgimento de carcinoma da vesícula biliar.

TRATAMENTO COLECISTITE AGUDA

TRATAMENTO CLÍNICO

Apesar de a intervenção cirúrgica continuar sendo a base da terapia da colecistite aguda e suas complicações, um período de estabilização intra-hospitalar pode ser necessário antes da colecistectomia. A ingestão oral deve ser eliminada, a aspiração nasogástrica pode estar indicada, e a depleção do volume extracelular bem como as anormalidades eletrolíticas são corrigidas. Meperidina ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são utilizados habitualmente para obter analgesia, pois esses fármacos podem produzir menos espasmo do esfíncter de Oddi do que medicamentos como a morfina. A antibioticoterapia intravenosa costuma ser indicada aos pacientes com colecistite aguda grave, embora seja possível que a infecção bacteriana da bile não tenha ocorrido nos estágios iniciais do processo inflamatório. A antibioticoterapia deve ser orientada pelos organismos mais comuns que costumam estar presentes: *E. coli, Klebsiella* spp. *e Streptococcus spp.* Os antibióticos efetivos consistem nas ureidopenicilinas, como piperacilina ou mezlocilina, ampicilina sulbactam, ciprofloxacina, moxifloxacina e as cefalosporinas de terceira geração. A cobertura anaeróbia proporcionada por medicamentos como o metronidazol deve ser acrescentada quando se suspeita de colecistite gangrenosa ou enfisematosa. Imipenem/meropenem representam antibióticos parenterais potentes que proporcionam cobertura contra todo o espectro de bactérias que causam colangite ascendente. Entretanto, esses fármacos devem ficar reservados às infecções mais graves e ameaçadoras quando outros esquemas falharam **(Cap. 186)**. As complicações pós-operatórias de infecção da ferida, formação de abscesso e sepse são reduzidas nos pacientes tratados com antibióticos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O momento ideal da intervenção cirúrgica nos pacientes com colecistite aguda depende da estabilização do paciente. A tendência é clara para a cirurgia mais precoce, o que se deve em parte às exigências de permanências hospitalares mais curtas. A colecistectomia ou colecistostomia urgente (emergencial) é provavelmente apropriada na maioria dos pacientes nos quais há suspeita ou confirmação de complicação da colecistite aguda, como empiema, colecistite enfisematosa ou perfuração. Os pacientes com colecistite aguda sem complicações devem ser submetidos a colecistectomia laparoscópica eletiva precoce, de preferência dentro de 48 a 72 horas após o diagnóstico. A taxa de complicações não está aumentada nos pacientes submetidos a colecistectomia precoce em comparação com a intervenção mais tardia (>6 semanas após o estabelecimento do diagnóstico). A intervenção cirúrgica postergada deve ficar reservada provavelmente aos (1) pacientes cuja condição médica global impõe um risco inaceitável para a cirurgia precoce e (2) pacientes cujo diagnóstico de colecistite aguda é duvidoso. Assim, a colecistectomia precoce (dentro de 72 horas) constitui o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com colecistite aguda. Na maioria dos centros, as taxas de mortalidade para colecistectomia emergencial variam de 1 a 3%, enquanto o risco de mortalidade para colecistectomia precoce eletiva é de cerca de 0,5% nos pacientes com menos de 60 anos. Evidentemente, o risco operatório aumenta nas doenças relacionadas com a idade de outros sistemas orgânicos e na presença de complicações a longo ou a curto prazo da doença vesicular. Os pacientes gravemente doentes ou debilitados com colecistite podem ser manejados com colecistostomia e drenagem por tubo da vesícula biliar. A colecistectomia eletiva pode então ser realizada mais tarde.

Complicações pós-colecistectomia As complicações precoces após colecistectomia incluem atelectasia e outros distúrbios pulmonares, formação de abscesso (na maioria das vezes, subfrênico), hemorragia externa ou interna, fístula bilioentérica e vazamentos de bile. A icterícia pode indicar absorção de bile a partir de um acúmulo intra-abdominal após vazamento biliar ou obstrução mecânica do colédoco devido a cálculos retidos, coágulos sanguíneos intraductais ou compressão extrínseca.

Em síntese, a colecistectomia é uma cirurgia muito bem-sucedida que proporciona alívio total ou quase total dos sintomas pré-operatórios em 75 a 90% dos pacientes. A causa mais comum dos sintomas pós-colecistectomias persistentes é um distúrbio sintomático que passou despercebido fora da árvore biliar (p. ex., esofagite de refluxo, ulceração péptica, pancreatite ou, mais frequentemente, síndrome do intestino irritável). Porém, em um pequeno percentual de pacientes, um distúrbio dos ductos biliares extra-hepáticos pode resultar em sintomatologia persistente. Essas denominadas síndromes pós-colecistectomia podem ser devidas a (1) estreitamentos biliares, (2) cálculos biliares retidos, (3) síndrome do coto do ducto cístico, (4) estenose ou discinesia do esfincter de Oddi e (5) diarreia ou gastrite induzida por sais biliares.

SÍNDROME DO COTO DO DUCTO CÍSTICO Na ausência de cálculos retidos demonstrados pela colangiografia, os sintomas que se assemelham à dor biliar ou a uma colecistite no paciente pós-colecistectomia foram atribuídos com frequência a doença em um resíduo longo (>1 cm) do ducto cístico (síndrome do coto do ducto cístico). Entretanto, uma análise minuciosa revela que as queixas pós-colecistectomia podem ser atribuídas a outras causas em quase todos os pacientes cujo complexo sintomático foi originalmente considerado como resultando da existência de um longo coto do ducto cístico. Como consequência, convém pesquisar com muito cuidado o possível papel de outros fatores na produção dos sintomas pós-colecistectomia antes de atribuí-los à síndrome do coto do ducto cístico.

DISFUNÇÃO PAPILAR, ESTENOSE PAPILAR, ESPASMO DO ESFINCTER DE ODDI E DISCINESIA BILIAR Os sintomas de cólica biliar acompanhados por sinais de obstrução biliar recorrente ou intermitente podem ser produzidos por colecistopatia acalculosa, estenose papilar, disfunção papilar, espasmo do esfincter de Oddi e discinesia biliar. Admite-se que a estenose papilar resulte da inflamação aguda ou crônica da papila de Vater ou da hiperplasia glandular do segmento papilar. Cinco critérios foram utilizados para definir a estenose papilar: (1) dor abdominal alta, habitualmente no QSD ou epigástrica; (2) provas de função hepática anormais; (3) dilatação do DC evidenciada pelo exame CPRE; (4) drenagem retardada (>45 minutos) do material de contraste a partir do ducto; e (5) pressão basal aumentada do esfincter de Oddi, achado que pode ter apenas um pequeno significado. Uma alternativa à CPRE é a colangiorressonância magnética (CRM) quando a CPRE e/ou a manometria biliar não estão disponíveis ou são inexequíveis. Após a exclusão de colecistopatia acalculosa, o tratamento consiste em esfincteroplastia endoscópica ou cirúrgica destinada a garantir ampla permeabilidade das porções distais dos ductos tanto biliares quanto pancreáticos. Quanto maior o número dos critérios precedentes presentes, maior a probabilidade de um paciente ter um grau de estenose papilar suficiente para justificar sua correção. Os fatores geralmente considerados como indicações para esfincteromia consistem na (1) duração prolongada dos sintomas, (2) ausência de resposta ao tratamento sintomático, (3) incapacitação acentuada e (4) escolha da esfincterotomia pelo paciente em vez da cirurgia (graças a uma compreensão clara, da sua parte, sobre os riscos envolvidos em ambos os procedimentos).

Os critérios para diagnosticar a discinesia do esfincter de Oddi são ainda mais controversos do que os para a estenose papilar. Os mecanismos propostos são espasmo do esfincter, desnervação da sensibilidade que resulta em hipertonicidade, bem como anormalidades do sequenciamento ou dos ritmos de frequência das ondas de contração esfincteriana. Quando uma avaliação abrangente não conseguiu demonstrar outra causa para a dor e os critérios colangiográficos e manométricos sugerem um diagnóstico de discinesia biliar, é proposto o tratamento clínico com nitritos ou anticolinérgicos para tentar o relaxamento farmacológico do esfincter. A esfincterotomia biliar endoscópica (EBE) ou a esfincteroplastia cirúrgica podem ser indicadas aos pacientes que não respondem a teste de 2 a 3 meses de terapia clínica, especialmente quando as pressões basais do esfincter de Oddi estão elevadas. A EBE tornou-se o procedimento de escolha para remover os cálculos nos ductos biliares, assim como para outros problemas biliares e pancreáticos.

DIARREIA E GASTRITE INDUZIDA POR SAIS BILIARES Os pacientes pós-colecistectomia podem evidenciar sintomas de dispepsia, que têm sido atribuídos ao refluxo duodenogástrico de bile. Entretanto, faltam dados concretos capazes de relacionar tais sintomas a uma gastrite biliar após a remoção cirúrgica da vesícula biliar. A colecistectomia induz modificações persistentes no trânsito intestinal, as quais acarretam perceptível modificação nos hábitos intestinais. A colecistectomia reduz o tempo de trânsito intestinal por acelerar a passagem do bolo fecal pelo cólon com acentuada aceleração no cólon direito, acarretando dessa forma um aumento no débito colônico de ácidos biliares assim como um desvio na composição de ácidos biliares para suas formas secundárias causadoras de diarreia (i.e., ácido desoxicólico). Uma diarreia suficientemente grave, ou seja, com três ou mais evacuações aquosas por dia, pode ser classificada como diarreia pós-colecistectomia, a qual ocorre em 5 a 10% dos pacientes submetidos a uma colecistectomia eletiva. O tratamento com agentes capazes de sequestrar os ácidos biliares, como a colestiramina ou o colestipol, é com bastante frequência eficaz, conseguindo aliviar a diarreia extremamente incômoda.

COLECISTOSES HIPERPLÁSICAS

O termo *colecistoses hiperplásicas* é usado para denotar um grupo de distúrbios da vesícula biliar caracterizados pela proliferação excessiva dos componentes teciduais normais.

A *adenomiomatose* caracteriza-se pela proliferação benigna do epitélio da superfície da vesícula com formações semelhantes a glândulas, seios extramurais, estreitamentos transversos e/ou formação de nódulos fúndicos (“adenoma” ou “adenomioma”).

A *colesterolose* caracteriza-se pela deposição anormal de lipídeo, sobretudo ésteres do colesterol dentro de macrófagos na lâmina própria da parede da vesícula. Em sua forma difusa (“vesícula em morango”), a mucosa vesicular tem uma coloração de tijolo vermelho e fica manchada com um mosqueado amarelo-brilhante de lipídeos. A forma localizada mostra “pólipos de colesterol” múltiplos ou solitários deformando a parede da vesícula. Os cálculos de colesterol da vesícula biliar são encontrados em cerca de metade dos casos. A colecistectomia é indicada tanto para a adenomiomatose quanto para a colesterolose se forem sintomáticas ou existir colelitíase.

A presença de pólipos vesiculares na população adulta é de cerca de 5%, com acentuada predominância masculina. Poucas alterações significativas foram observadas durante um período de 5 anos em pacientes assintomáticos com pólipos vesiculares <10 mm de diâmetro. A colecistectomia é recomendada aos pacientes sintomáticos assim como aos assintomáticos com >50 anos, ou àqueles cujos pólipos têm >10 mm de diâmetro ou estão associados a cálculos ou ao crescimento de pólipos nas ultrassonografias seriadas.

DOENÇAS DOS DUCTOS BILIARES

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Atresia e hipoplasia biliar As lesões atrésicas e hipoplásicas dos ductos biliares extra e intra-hepáticos volumosos são as anomalias biliares mais comuns com relevância clínica encontradas na primeira infância. O quadro clínico é de intensa icterícia obstrutiva durante o primeiro mês de vida, com fezes pálidas. Quando se suspeita de atresia biliar com base em achados clínicos, laboratoriais e de imagem, o diagnóstico é confirmado pela exploração cirúrgica e colangiografia operatória. Cerca de 10% dos casos de atresia biliar podem ser tratados com coledocojejunostomia em Y de Roux, sendo o procedimento de Kasai (portoenterostomia hepática) tentado nos demais casos para restaurar algum fluxo biliar. A maioria dos pacientes, mesmo aqueles submetidos a anastomoses bilioentéricas bem-sucedidas, acaba desenvolvendo colangite crônica, fibrose hepática extensa e hipertensão portal.

Cistos coledocianos A dilatação cística pode acometer a porção livre do DC, isto é, formar um cisto coledociano, ou manifestar-se com a formação de um divertículo no segmento intraduodenal. Nesta última situação, o refluxo crônico de suco pancreático para a árvore biliar pode produzir inflamação e estenose dos ductos biliares extra-hepáticos, resultando em colangite ou obstrução biliar. Pelo fato de tal processo poder ser gradual, cerca de 50% dos pacientes se apresentam com o início dos sintomas após os 10 anos de idade. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia, TC abdominal, CRM ou colangiografia. Apenas 33% dos pacientes mostram a tríade clássica de dor abdominal, icterícia e massa abdominal. A identificação ultrassonográfica de um cisto separado da vesícula biliar sugere o diagnóstico de cisto coledociano, que pode ser confirmado ao se demonstrar a penetração dos ductos biliares extra-hepáticos no cisto. O tratamento cirúrgico envolve a excisão do “cisto” e anastomose bilioentérica. Os pacientes com cistos coledocianos correm maior risco de desenvolver colangiocarcinoma.

Ectasia biliar congênita A dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos pode acometer as principais radículas intra-hepáticas (doença de Caroli), os ductos inter e intralobulares (fibrose hepática congênita) ou ambos. Na doença de Caroli, as manifestações clínicas consistem em colangite recorrente, formação de abscesso dentro e ao redor dos ductos afetados, bem como, muitas vezes, formação de cálculos biliares de pigmento marrom na porção das radículas biliares intra-hepáticas ectáticas. Ultrassonografia, CRM e TC têm grande valor diagnóstico para demonstrar a dilatação cística dos ductos biliares intra-hepáticos. O tratamento com antibioticoterapia contínua costuma ser realizado na tentativa de limitar a frequência e a gravidade dos episódios recorrentes de colangite. A progressão para cirrose biliar secundária com hipertensão portal, obstrução biliar extra-hepática, colangiocarcinoma ou episódios recorrentes de sepse com formação de abscessos hepáticos é comum.

COLEDOCOLITÍASE

Fisiopatologia e manifestações clínicas A passagem de cálculos biliares e sua penetração no colédoco ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes com colelitíase. A incidência de cálculos coledocianos aumenta com a idade mais avançada do paciente, de forma que até 25% dos pacientes idosos podem apresentar cálculos no colédoco por ocasião da colecistectomia. Cálculos nos ductos que não são detectados são deixados em cerca de 1 a 5% dos pacientes colecistectomizados. A grande maioria de cálculos ductais é representada pelos cálculos de colesterol formados na vesícula biliar, que a seguir migram para a árvore biliar extra-hepática através do ducto cístico. Os cálculos primários com origem *de novo* nos ductos em geral são cálculos pigmentares marrons que se manifestam em pacientes com (1) parasitismo hepatobiliar ou colangite recorrente crônica; (2) anomalias congênitas dos ductos biliares (em especial a doença de Caroli); (3) ductos dilatados, esclerosados ou estreitados; ou (4) um defeito do gene MDR3 (ABCB4) que acarreta a secreção biliar alterada de fosfolipídeos (colelitíase de colesterol associada a baixos níveis de fosfolipídeos). Os cálculos coledocianos podem permanecer assintomáticos por anos, ser eliminados espontaneamente e penetrar o duodeno ou (na maioria das vezes) manifestar-se com cólica biliar ou uma complicação.

Complicações • ***COLANGITE*** A colangite pode ser aguda ou crônica, e os sintomas resultam de inflamação, que é causada em geral por obstrução pelo menos parcial ao fluxo da bile. As bactérias estão presentes na cultura da bile em cerca de 75% dos pacientes com colangite aguda logo no início da evolução sintomática. A manifestação característica da colangite aguda envolve dor biliar, icterícia e picos febris com calafrios (tríade de Charcot). As culturas de sangue são positivas com frequência, e a leucocitose é típica. A *colangite aguda não supurativa* é extremamente comum, podendo responder com relativa rapidez às medidas de suporte e ao tratamento com antibióticos. Porém, na *colangite aguda supurativa*, a presença de pus sob pressão em um sistema ductal completamente obstruído dá origem a sintomas decorrentes da toxicidade acentuada – confusão mental, bacteremia e choque séptico. A resposta ao tratamento realizado apenas com antibióticos nestas circunstâncias é relativamente precária, múltiplos abscessos hepáticos estão presentes com frequência, e a taxa de mortalidade aproxima-se de 100%, a não ser quando se consegue o alívio endoscópico ou cirúrgico imediato da obstrução e a drenagem da bile infectada. O controle endoscópico da colangite bacteriana é tão eficaz quanto a intervenção cirúrgica. A CPRE com esfincterotomia endoscópica é segura e representa o procedimento inicial preferido tanto para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo quanto para proporcionar uma terapia efetiva.

ICTERÍCIA OBSTRUTIVA A obstrução gradual do colédoco durante um período de semanas ou meses induz habitualmente manifestações iniciais de icterícia ou prurido sem sintomas associados de cólica biliar ou colangite. A icterícia indolor pode ocorrer nos pacientes com coledocolitíase, porém é muito mais característica da obstrução biliar secundária a uma malignidade da cabeça do pâncreas, dos ductos biliares ou da ampola de Vater.

Nos pacientes cuja obstrução é secundária à coledocolitíase, a colecistite crônica calculosa associada é muito comum, e a vesícula biliar, nessas circunstâncias, pode ser incapaz de distender. A ausência de vesícula biliar palpável na maioria dos pacientes com obstrução biliar devida a cálculos ductais constitui a base para a lei de Courvoisier, isto é, que a presença de vesícula biliar aumentada de volume e palpável sugere que a obstrução biliar seja secundária muito mais a uma doença maligna subjacente do que a uma doença calculosa. A obstrução da via biliar causa dilatação progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos à medida que as pressões intrabiliares aumentam. O fluxo de bile hepático é suprimido, e a reabsorção e a regurgitação da bilirrubina conjugada com sua penetração na corrente sanguínea resultam em icterícia acompanhada por urina escura (bilirrubinúria) e fezes de coloração clara (acólicas).

A hipótese de cálculos coledocianos deve ser levantada em qualquer paciente com colecistite cujo nível sérico de bilirrubina seja >85,5 μmol/L (5 mg/dL). O nível máximo de bilirrubina apenas raramente será >256,5 μmol/L (15 mg/dL) nos pacientes com coledocolitíase, a não ser quando exista hepatopatia ou nefropatia concomitante ou algum outro fator que resulte em hiperbilirrubinemia acentuada. Os níveis séricos de bilirrubina ≥342 μmol/L (20 mg/dL) devem sugerir a possibilidade de obstrução neoplásica. O nível sérico de fosfatase alcalina mostra-se quase sempre elevado na obstrução biliar. A elevação da fosfatase alcalina costuma preceder a icterícia clínica, podendo ser a única anormalidade nas provas de função hepática de rotina. Pode haver também uma elevação de 2 a 10 vezes nas aminotransferases séricas, sobremaneira em associação com obstrução aguda. Após o alívio do processo obstrutivo, as elevações séricas das aminotransferases costumam normalizar-se rapidamente, enquanto o nível sérico de bilirrubina pode levar 1 a 2 semanas para retornar ao normal. O nível de fosfatase alcalina costuma cair de forma lenta, levando mais tempo do que a redução na bilirrubina sérica.

PANCREATITE A entidade associada mais observada em pacientes com pancreatite não alcoólica é a doença do trato biliar. A evidência bioquímica de inflamação pancreática complica a colecistite aguda em 15% dos casos e a coledocolitíase em mais de 30%, com o fator comum parecendo ser a passagem de cálculos biliares pelo colédoco. Uma pancreatite coexistente deve ser suspeitada nos pacientes com sintomas de colecistite que manifestam (1) dor nas costas ou à esquerda da linha média abdominal, (2) vômitos prolongados com íleo paralítico ou (3) derrame pleural, sobretudo no lado esquerdo. O tratamento cirúrgico da doença calculosa biliar está habitualmente associado à resolução da pancreatite.

CIRROSE BILIAR SECUNDÁRIA A cirrose biliar secundária pode complicar a obstrução ductal prolongada ou intermitente com ou sem colangite recorrente. Embora essa complicação possa ser vista em pacientes com coledocolitíase, ela é mais comum em casos de obstrução prolongada por estenose ou neoplasia. Uma vez estabelecida, a cirrose biliar secundária pode ser progressiva mesmo após a correção do processo obstrutivo, e a cirrose hepática cada vez mais grave pode evoluir para hipertensão portal ou insuficiência hepática e morte. A obstrução biliar prolongada pode estar associada também a deficiências clinicamente relevantes das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K.

Diagnóstico e tratamento O diagnóstico de coledocolitíase costuma ser feito pela colangiografia **(Quadro 369.3)**, seja no pré-operatório com colangiografia retrógrada endoscópica (CRE) **(Fig. 369.2*C*)** ou CPRM, seja no intraoperatório durante a colecistectomia. Até 15% dos pacientes submetidos a colecistectomia têm cálculos coledocianos. Quando há suspeita de cálculos coledocianos antes de colecistectomia laparoscópica, a abordagem preferida é a realização pré-operatória de CPRE com papilotomia endoscópica e extração do cálculo. Isso não apenas faz a eliminação do cálculo, como também define a anatomia da árvore biliar em relação ao ducto cístico. Os cálculos coledocianos devem ser suspeitados nos pacientes com cálculos biliares que apresentam qualquer um dos seguintes fatores de risco: (1) história de icterícia ou pancreatite ou (2) testes anormais da função hepática e (3) evidência ultrassonográfica ou por CPRM de colédoco dilatado ou cálculos no ducto. Como alternativa, se a colangiografia intraoperatória revelar cálculos retidos, poderá ser realizada CPRE pós-operatória. Espera-se que a necessidade de realizar CPRE pré-operatória diminua à medida que as técnicas laparoscópicas de exploração dos ductos biliares melhorem.

QUADRO 369.3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DOS DUCTOS BILIARES

Vantagens diagnósticas	Limitações diagnósticas	Contraindicações	Complicações	Comentário
Ultrassonografia hepatobiliar				
Rápida Exame simultâneo de VB, fígado, ductos biliares, pâncreas Identificação precisa dos ductos biliares dilatados Não é limitada por icterícia, gravidez Orientação para biópsia com agulha fina	Gás intestinal Obesidade maciça Ascite Bário Obstrução parcial dos ductos biliares	Nenhuma	Nenhuma	Procedimento inicial de escolha para investigar possível obstrução do trato biliar

	Visualização precária do DC distal			
Tomografia computadorizada				
Exame simultâneo de VB, fígado, ductos biliares, pâncreas Identificação precisa de ductos biliares dilatados, massas Não é limitada por icterícia, gás, obesidade, ascite Imagens de alta resolução Orientação para biópsia com agulha fina	Caquexia extrema Artefato induzido por movimento Íleo Obstrução parcial dos ductos biliares	Gestação	Reação ao contraste iodado, se usado	Indicada para avaliação de massas hepáticas ou pancreáticas Procedimento para investigar possível obstrução biliar quando as limitações diagnósticas impedem a realização da USHB
Colangiopancreatografia por ressonância magnética				
Modalidade útil para visualizar os ductos pancreáticos e biliares Tem excelente sensibilidade para a dilatação dos ductos biliares, estreitamento biliar e anormalidades intraductais Consegue identificar a dilatação ou o estreitamento dos ductos pancreáticos, a estenose do ducto pancreático e o pâncreas dividido (pâncreas bífido)	Não oferece intervenção terapêutica Altos custos	Claustrofobia Certos metais (ferro)	Nenhuma	
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica				
Pancreatografia simultânea Melhor visualização do trato biliar distal Citologia biliar ou pancreática Esfincterotomia endoscópica e retirada dos cálculos Manometria biliar	Obstrução gastroduodenal ? Anastomose biliar-entérica em Y de Roux	Gestação ? Pancreatite aguda ? Doença cardiopulmonar grave	Pancreatite Colangite, sepse Pseudocisto pancreático infectado Perfuração (rara) Hipoxemia, aspiração	Colangiograma de escolha em: Ausência de ductos dilatados ? Doença pancreática, ampular ou gastroduodenal Cirurgia biliar prévia Esfincterotomia endoscópica como possibilidade terapêutica
Colangiografia transepática percutânea				
Extremamente útil quando os ductos biliares estão dilatados Melhor visualização da árvore biliar proximal Citologia/cultura da bile	Ductos não dilatados ou esclerosados	Gestação Coagulopatia não passível de correção Ascite maciça	Sangramento Hemobilia Peritonite biliar Bacteremia,	Indicada quando a CPRE é contraindicada ou falhou

Drenagem transepática percutânea	? Abscesso hepático	sepse
Ultrassonografia endoscópica		
Método mais sensível para detectar cálculos ampulares		

Abreviações: CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; DC, ducto colédoco; USHB, ultrassonografia hepatobiliar; VB, vesícula biliar.

A utilização generalizada da colecistectomia laparoscópica e CPRE reduziu a incidência de doença complicada do trato biliar assim como a necessidade de realizar uma coledocolitotomia e drenagem por tubo em T dos ductos biliares. A EBE seguida por passagem espontânea ou extração do cálculo constitui o tratamento de escolha no atendimento dos pacientes com cálculos coledocianos, especialmente nos pacientes idosos ou de alto risco.

TRAUMATISMO, ESTREITAMENTOS E HEMOBILIA

A maioria dos estreitamentos benignos dos ductos biliares extra-hepáticos resulta de traumatismo cirúrgico e ocorre em cerca de uma em 500 colecistectomias. Os estreitamentos podem manifestar-se com vazamento de bile ou formação de abscesso no período pós-operatório imediato ou com obstrução biliar ou colangite até dois anos ou mais após o traumatismo desencadeante. O diagnóstico é estabelecido pela colangiografia percutânea ou endoscópica. O escovado endoscópico dos estreitamentos biliares pode ser útil para estabelecer a natureza da lesão, além de ser mais preciso do que apenas a citologia da bile. Quando for obtida uma citologia esfoliativa positiva, será confirmado o diagnóstico de estreitamento neoplásico. Esse procedimento é de particular importância nos pacientes com colangite esclerosante primária (CEP) predispostos ao surgimento de colangiocarcinoma. A correção operatória bem-sucedida dos estreitamentos dos ductos biliares não CEP por um cirurgião altamente habilidoso com anastomose entre o ducto e o intestino em geral é possível, apesar de serem altas as taxas de mortalidade devidas a complicações cirúrgicas, colangite recorrente ou cirrose biliar secundária.

A hemobilia pode acompanhar uma lesão traumática ou operatória do fígado ou dos ductos biliares, uma ruptura intraductal de abscesso hepático ou de aneurisma da artéria hepática, uma hemorragia de tumor biliar ou hepático ou complicações mecânicas da coledocolitíase ou do parasitismo hepatobiliar. Os procedimentos diagnósticos, como biópsia hepática, CTP e colocação de cateteres para a drenagem biliar transepática, também podem ser complicados por hemobilia. Com muita frequência, os pacientes se apresentam com uma tríade clássica de dor biliar, icterícia obstrutiva e melena ou sangue oculto nas fezes. Às vezes, o diagnóstico é feito pela evidência colangiográfica de coágulo sanguíneo na árvore biliar, embora possa ser necessária a confirmação angiográfica seletiva. Os pequenos episódios de hemobilia podem regredir sem qualquer intervenção operatória, porém a ligadura cirúrgica do vaso sangrante é necessária com bastante frequência.

COMPRESSÃO EXTRÍNSECA DOS DUCTOS BILIARES

A obstrução biliar parcial ou completa pode ser produzida pela compressão extrínseca dos ductos. A causa mais comum dessa forma de icterícia obstrutiva é o carcinoma da cabeça do pâncreas. A obstrução biliar também pode ocorrer como complicação de pancreatite aguda ou crônica ou por envolvimento de linfonodos no *porta hepatis* por linfoma ou carcinoma metastático. Este último deve ser diferenciado da colestase resultante da substituição maciça do fígado pelo tumor.

PARASITISMO HEPATOBILIAR

A infestação do trato biliar por helmintos adultos ou seus ovos pode produzir colangite piogênica crônica recorrente com ou sem múltiplos abscessos hepáticos, cálculos ductais ou obstrução biliar. Essa condição é relativamente rara, mas ocorre nos habitantes do sul da China e de outras regiões do Sudeste Asiático. Os organismos mais envolvidos são os trematódeos ou fascíolas, como *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* ou *Opisthorchis felineus* e *Fasciola hepatica.* O trato biliar pode ser acometido também pela migração intraductal de *Ascaris lumbricoides* adultos a partir do duodeno ou pela ruptura intrabiliar de cistos hidáticos do fígado produzidos por *Echinococcus* spp. O diagnóstico é feito pela colangiografia e pela presença de ovos característicos no exame de fezes. Quando existe obstrução, o tratamento de escolha é a laparotomia sob cobertura antibiótica, com exploração coledociana e procedimento para drenagem biliar.

COLANGITE ESCLEROSANTE

A colangite esclerosante primária ou idiopática caracteriza-se por um processo esclerosante, obliterativo e inflamatório progressivo que afeta os ductos biliares extra e/ou intra-hepáticos. O distúrbio ocorre em até 75% dos casos em associação com doença inflamatória intestinal, especialmente retocolite ulcerativa. Pode estar associado também com pancreatite autoimune; síndromes de fibrosclerose multifocal, como fibrose retroperitoneal, mediastinal e/ou periureteral; tireoidite (struma) de Riedel; ou pseudotumor da órbita.

A colangite associada à imunoglobulina G4 (IgG4) é uma doença biliar recentemente descrita, de etiologia desconhecida, que apresenta características bioquímicas e colangiográficas indistiguíveis daquelas da CEP; com frequência, está associada a pancreatite autoimune e outras condições fibrosantes e caracteriza-se por níveis séricos elevados de IgG4 e infiltração por plasmócitos IgG4-positivos nos ductos biliares e no tecido hepático. Diferentemente da CEP, não está associada a doença inflamatória intestinal, e deve-se suspeitar de sua presença quando associada a níveis séricos aumentados de IgG4 e doença pancreática inexplicável. Os glicocorticoides são considerados o tratamento inicial de escolha. A recidiva é comum após a suspensão dos esteroides, sobretudo com estenoses proximais. O tratamento a longo prazo com glicocorticoides e/ou azatioprina pode ser necessário após recidiva ou em caso de resposta inadequada **(Cap. 371)**.

Os pacientes com colangite esclerosante primária se apresentam frequentemente com sinais e sintomas de obstrução biliar crônica ou intermitente: dor no QSD do abdome, prurido, icterícia ou colangite aguda. Nas fases subsequentes de sua evolução, podem ocorrer obstrução biliar completa, cirrose biliar secundária, insuficiência hepática ou hipertensão portal com varizes sangrantes. O diagnóstico costuma ser estabelecido graças ao achado de estreitamentos multifocais distribuídos difusamente com segmentos de permeio de ductos normais ou dilatados, produzindo um aspecto de conta de rosário na colangiografia **(Fig. 369.2*D*)**. Nos casos suspeitos, as técnicas colangiográficas de escolha consistem em CPRM e CPRE. Quando o diagnóstico de colangite esclerosante já tiver sido estabelecido, deve ser empreendida uma busca de possíveis doenças associadas, em especial doença inflamatória intestinal crônica.

Um recente estudo descreve a história natural e o desfecho de 311 pacientes de descendência sueca com colangite esclerosante primária; 134 (44%) dos pacientes eram assintomáticos por ocasião do diagnóstico e, o que não surpreende, evidenciaram sobrevida muito mais alta. Os fatores independentes de um prognóstico reservado foram idade avançada, concentração sérica da bilirrubina e alterações histológicas no fígado. Foi encontrado colangiocarcinoma em 24 pacientes (8%). A doença inflamatória intestinal esteve intimamente associada à colangite esclerosante primária com prevalência de 81% na população estudada.

A CEP dos pequenos ductos é definida pela presença de colestase crônica e histologia hepática compatível com CEP, porém com achados normais na colangiografia. A CEP dos pequenos ductos é encontrada em cerca de 5% dos pacientes com CEP, podendo representar um estágio mais precoce da CEP associada a um prognóstico muito melhor a longo prazo. No entanto, esses pacientes podem progredir para CEP clássica e/ou hepatopatia em estágio terminal com subsequente necessidade de um transplante de fígado.

Nos pacientes aidéticos, a colangiopancreatografia pode demonstrar uma ampla gama de alterações dos tratos biliares assim como obstrução do ducto pancreático e, ocasionalmente, pancreatite **(Cap. 226)**. Além disso, as lesões dos tratos biliares na Aids consistem em infecção e alterações colangiopancreatográficas semelhantes às da CEP. As modificações observadas são: (1) acometimento difuso apenas dos ductos biliares intra-hepáticos, (2) acometimento dos ductos biliares tanto intra quanto extra-hepáticos, (3) estenose ampular, (4) estreitamento da porção intrapancreática do DC e (5) acometimento do ducto pancreático. Os organismos infecciosos associados incluem *Cryptosporidium, Mycobacterium avium-intracellulare,* citomegalovírus, *Microsporidia* e *Isospora.* Além disso, a colecistite acalculosa ocorre em até 10% dos pacientes. A esfincterotomia orientada por CPRE, apesar de não ser isenta de risco, proporciona uma redução significativa da dor nos pacientes com estenose papilar associada à Aids. A colangite esclerosante secundária pode ocorrer como complicação a longo prazo da coledocolitíase, do colangiocarcinoma, da lesão biliar operatória ou traumática ou dos processos inflamatórios contíguos.

TRATAMENTO COLANGITE ESCLEROSANTE

A terapia com colestiramina pode ajudar a controlar os sintomas de prurido, e os antibióticos são úteis quando a colangite complica o quadro clínico. A suplementação com vitamina D e cálcio pode ajudar a prevenir a perda de massa óssea observada com frequência nos pacientes que têm colestase crônica. Os glicocorticoides, o metotrexato e a ciclosporina não se revelaram eficazes na CEP. O AUDC em altas doses (20 mg/kg) induz uma melhora nas provas de função hepática, porém ainda não foi documentado qualquer efeito na sobrevida. Nos casos em que já ocorreu obstrução biliar de alto grau (com estreitamentos dominantes), a dilatação por balão ou a colocação de endoprótese (*stent*) podem ser apropriadas. Apenas raramente é indicada uma intervenção cirúrgica. Entretanto, os esforços para a realização de anastomose bilioentérica ou colocação de endoprótese podem ser complicados pela colangite recorrente e progressão adicional do processo estenosante. O prognóstico é desfavorável, com sobrevida mediana de 9 a 12 anos após ter sido feito o diagnóstico, independentemente da terapia. Quatro variáveis (idade, nível sérico de bilirrubina, estágio histológico e esplenomegalia) permitem prever a sobrevida dos pacientes com CEP e funcionam como base para determinar um escore do risco. A CEP é uma das indicações mais comuns para transplante de fígado.

SEÇÃO 3

DISTÚRBIOS DO PÂNCREAS

370

Abordagem ao paciente com doença pancreática

Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Conforme assinalado no **Capítulo 371**, tanto as etiologias quanto as manifestações clínicas da pancreatite são muito variadas. Embora já esteja bem estabelecido que a pancreatite frequentemente é secundária à doença do trato biliar e ao abuso de álcool, ela também pode ser causada por fármacos, mutações genéticas, traumatismo e infecções virais, além de estar associada a distúrbios metabólicos e do tecido conectivo. Em cerca de 30% dos pacientes com pancreatite aguda e em 25 a 40% dos pacientes com pancreatite crônica, a etiologia pode ser inicialmente obscura.

A incidência da pancreatite aguda é de cerca de 5 a 35/100.000 novos casos por ano no mundo todo, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 3%. A incidência da pancreatite crônica é de cerca de 4 a 8 novos casos por 100.000 por ano, com uma prevalência de 26 a 42 casos por 100.000. O número de pacientes hospitalizados com pancreatite aguda e crônica nos Estados Unidos tem aumentado muito e estima-se que seja de 274.119 para pancreatite aguda e 19.724 para pancreatite crônica. A pancreatite aguda é hoje o diagnóstico gastrintestinal mais comum necessitando de hospitalização nos Estados Unidos (EUA). A doença pancreática aguda e crônica tem custo estimado de 3 bilhões de dólares por ano em gastos com cuidados de saúde. Esses números podem subestimar a verdadeira incidência e prevalência, visto que a pancreatite não induzida por álcool foi, em grande parte, ignorada. Na necropsia, a prevalência de pancreatite crônica varia de 0,04 a 5%.

O diagnóstico de pancreatite aguda costuma ser claramente definido com base em uma combinação de exames de laboratório e imagem e sintomas clínicos. O diagnóstico de pancreatite crônica, sobretudo em casos leves, é dificultado pela relativa dificuldade de acesso do pâncreas ao exame direto e pela inespecificidade da dor abdominal associada com a pancreatite crônica. Muitos pacientes com pancreatite crônica não possuem níveis sanguíneos elevados de amilase ou lipase. Alguns pacientes com pancreatite crônica demonstram sinais e sintomas de insuficiência exócrina pancreática, e assim a evidência objetiva de doença pancreática pode ser demonstrada. Entretanto, existe uma enorme reserva de função exócrina pancreática. Deve ocorrer um dano superior a 90% do pâncreas para que se manifeste um quadro de má digestão de gorduras e proteínas. As provas indiretas não invasivas de função exócrina do pâncreas (elastase fecal) têm muito mais tendência a fornecer resultados anormais em pacientes com doença pancreática avançada óbvia (i.e., calcificação pancreática, esteatorreia ou diabetes melito, em comparação com pacientes com doença oculta). Testes diretos invasivos da função secretora do pâncreas (teste de secretinas) são os exames mais sensíveis e específicos para a detecção da doença pancreática crônica inicial quando os exames de imagem são normais ou duvidosos.

EXAMES ÚTEIS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA PANCREÁTICA

Vários exames demonstraram ser valiosos na avaliação da doença pancreática. O **Quadro 370.1** e a **Figura 370.1** fornecem um resumo de exemplos de exames específicos e sua utilidade no diagnóstico de pancreatite aguda e crônica. Em algumas instituições, os exames da função pancreática estão disponíveis e são realizados se o diagnóstico de doença pancreática continuar sendo uma possibilidade quando os exames não invasivos (ultrassonografia, tomografia computadorizada [TC], colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM]) ou os exames invasivos (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE], ultrassonografia endoscópica [USE]) fornecem resultados normais ou inconclusivos. Nesse respeito, os exames que utilizam a estimulação *direta* do pâncreas com secretinas são os mais sensíveis.

QUADRO 370.1 **EXAMES ÚTEIS NO DIAGNÓSTICO DE PANCREATITE AGUDA E CRÔNICA E TUMORES PANCREÁTICOS**

Exame	Princípio	Comentário
Enzimas pancreáticas nos líquidos corporais		
Lipase sérica	A inflamação pancreática resulta em níveis enzimáticos séricos aumentados	Medida enzimática de escolha para diagnóstico de pancreatite aguda
Amilase		
1. Soro	A inflamação pancreática resulta em níveis enzimáticos séricos aumentados	Simples; confiável se os resultados do teste forem três vezes acima do limite superior do normal
2. Urina	A depuração renal da amilase aumenta na pancreatite aguda	Não usada frequentemente

3. Líquido ascítico	Uma ruptura da glândula ou do ducto pancreático principal resulta em maior concentração de amilase	Pode ajudar a estabelecer a origem da ascite; ocorrem falso-positivos com obstrução intestinal e úlcera perfurada; também se pode medir a lipase
4. Líquido pleural	Derrame pleural exsudativo com pancreatite	Falso-positivos ocorrem com carcinoma de pulmão e perfuração do esôfago
Estudos relacionados à estrutura pancreática		
Testes radiológicos e com radionuclídeos		
1. Radiografia simples de abdome	Pode ser anormal na pancreatite aguda e crônica	Não usada frequentemente
2. Radiografias gastrintestinais altas		Não usada frequentemente
3. Ultrassonografia (US)	Pode proporcionar informação sobre edema, inflamação, calcificação, pseudocistos e lesões expansivas	Simples, não invasiva; exames sequenciais bastante exequíveis; útil no diagnóstico de cálculos biliares; visualização do pâncreas limitada pela interferência do gás intestinal
4. Tomografia computadorizada (TC)	Permite uma visualização detalhada do pâncreas e das estruturas circundantes, coleção de líquido pancreático, pseudocisto; avaliação de necrose ou doença intestinal	Útil no diagnóstico de calcificação pancreática, ductos pancreáticos dilatados e tumores pancreáticos; pode não ser capaz de distinguir as lesões inflamatórias das neoplásicas expansivas
5. Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM)	O exame tridimensional é usado para produzir excelentes imagens do sistema ductal pancreático-biliar com uma técnica não invasiva	Substituiu a CPRE como exame complementar; não invasivo
6. Ultrassonografia endoscópica (USE)	O transdutor de alta frequência utilizado na USE pode produzir imagens de alta resolução e identificar com grandes detalhes a presença de alterações no ducto pancreático e no parênquima	Pode ser usada para avaliar cálculos biliares, pancreatite crônica e carcinoma de pâncreas
7. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)	A canulação do ducto pancreático e ducto colédoco possibilita a visualização do sistema ductal pancreático-biliar	Primariamente um procedimento terapêutico; invasiva
Biópsia pancreática com orientação de US ou TC	Biópsia aspirativa percutânea de lesões expansivas do pâncreas	Alto rendimento diagnóstico; evita a laparotomia; pode ser realizada com USE para avaliação de pancreatite crônica, pancreatite autoimune e carcinoma pancreático
Testes de função pancreática exócrina		
Estimulação direta do pâncreas com análise do conteúdo duodenal		
1. Teste de secretina	A secretina acarreta maior produção de suco pancreático e HCO_3^-; a resposta secretória pancreática está relacionada com a massa funcional de	Suficientemente sensível para identificar uma doença oculta; envolve a intubação duodenal e colocação fluoroscópica de tubo duodenal; resposta enzimática normal pouco definida; superposição na pancreatite crônica; grande capacidade de reserva secretória do

	tecido pancreático	pâncreas; atualmente realizada apenas em alguns centros médicos
2. Teste de secretina por endoscopia	Substitui a necessidade de colocação de sonda no duodeno	Sensível o suficiente para detectar doença oculta; valor preditivo negativo alto; evita a intubação e fluoroscopia; requer sedação
Mensuração dos produtos da digestão intraluminal		
1. Determinação quantitativa da gordura fecal	A ausência de enzimas lipolíticas é responsável pela menor digestão das gorduras	Confiável, padrão de referência para definir a intensidade da má absorção; não consegue estabelecer a diferença entre má digestão e má absorção
Mensuração das enzimas pancreáticas nas fezes		
1. Elastase	Secreção pancreática de enzimas proteolíticas; não degradada no intestino	A acurácia diagnóstica aumenta com valores <100 µg/g em fezes sólidas

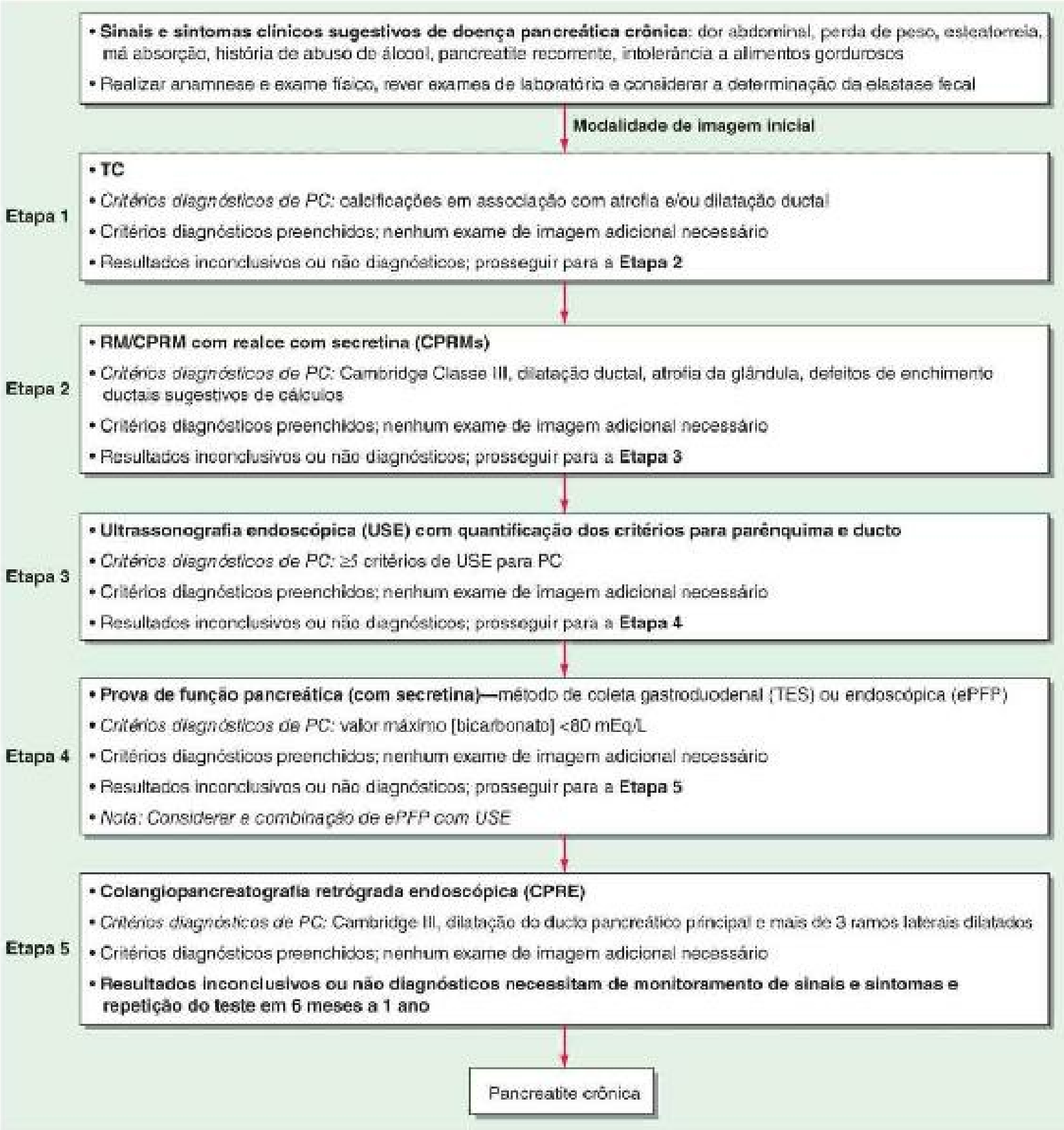
• Sinais e sintomas clínicos sugestivos de doença pancreática crônica: dor abdominal, perda de peso, esteatorreia, má absorção, história de abuso de álcool, pancreatite recorrente, intolerância a alimentos gordurosos
• Realizar anamnese e exame físico, rever exames de laboratório e considerar a determinação da elastase fecal
Modalidade de imagem inicial
Etapa 1
• TC
• Critérios diagnósticos de PC: calcificações em associação com atrofia e/ou dilatação ductal
• Critérios diagnósticos preenchidos; nenhum exame de imagem adicional necessário
• Resultados inconclusivos ou não diagnósticos; prosseguir para a Etapa 2
Etapa 2
• RM/CPRM com realce com secretina (CPRMs)
• Critérios diagnósticos de PC: Cambridge Classe III, dilatação ductal, atrofia da glândula, defeitos de enchimento ductais sugestivos de cálculos
• Critérios diagnósticos preenchidos; nenhum exame de imagem adicional necessário
• Resultados inconclusivos ou não diagnósticos; prosseguir para a Etapa 3
Etapa 3
• Ultrassonografia endoscópica (USE) com quantificação dos critérios para parênquima e ducto
• Critérios diagnósticos de PC: ≥5 critérios de USE para PC
• Critérios diagnósticos preenchidos; nenhum exame de imagem adicional necessário
• Resultados inconclusivos ou não diagnósticos; prosseguir para a Etapa 4
Etapa 4
• Prova de função pancreática (com secretina)—método de coleta gastroduodenal (TES) ou endoscópica (ePFP)
• Critérios diagnósticos de PC: valor máximo [bicarbonato] <80 mEq/L
• Critérios diagnósticos preenchidos; nenhum exame de imagem adicional necessário
• Resultados inconclusivos ou não diagnósticos; prosseguir para a Etapa 5
• Nota: Considerar a combinação de ePFP com USE
Etapa 5
• Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)
• Critérios diagnósticos de PC: Cambridge III, dilatação do ducto pancreático principal e mais de 3 ramos laterais dilatados
• Critérios diagnósticos preenchidos; nenhum exame de imagem adicional necessário
• Resultados inconclusivos ou não diagnósticos necessitam de monitoramento de sinais e sintomas e repetição do teste em 6 meses a 1 ano
Pancreatite crônica

FIGURA 370.1 **Abordagem diagnóstica escalonada ao paciente com suspeita de pancreatite crônica (PC).** A ultrassonografia endoscópica (USE) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM/CPRMs) são alternativas

diagnósticas apropriadas para a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). TC, tomografia computadorizada.

Enzimas pancreáticas nos líquidos corporais Os níveis séricos de amilase e lipase são extensamente usados como testes de rastreamento para a pancreatite aguda nos pacientes com dor abdominal aguda ou dor nas costas. Valores acima de três vezes o limite superior ao normal em combinação com dor epigástrica sugerem fortemente o diagnóstico se tiverem sido excluídos perfuração ou infarto intestinal. Na pancreatite aguda, a amilase e a lipase séricas costumam estar elevadas dentro de 24 horas após o início e assim permanecem por 3 a 7 dias. Em geral, os níveis se normalizam dentro de 7 dias, a não ser que ocorram ruptura do ducto pancreático, obstrução ductal ou formação de pseudocisto. Cerca de 85% dos pacientes com pancreatite aguda exibem uma elevação de três vezes ou mais nos níveis séricos de lipase e amilase. Os valores podem ser normais se (1) houver alguma demora (2 a 5 dias) antes da obtenção das amostras de sangue, (2) o distúrbio subjacente consiste em pancreatite crônica, em lugar de pancreatite aguda, ou (3) existe hipertrigliceridemia. Foi constatado que os pacientes com hipertrigliceridemia e pancreatite comprovada apresentam níveis falsamente baixos de amilase e, talvez, de atividade da lipase. Na ausência de evidências objetivas de pancreatite por ultrassonografia, TC, CPRM ou USE do abdome, as elevações discretas a moderadas dos níveis de amilase e/ou lipase não são úteis para estabelecer um diagnóstico de pancreatite crônica.

A amilase sérica pode estar elevada em outras condições **(Quadro 370.2)**, em parte porque a enzima é encontrada em muitos órgãos. Além do pâncreas e das glândulas salivares, são encontradas pequenas quantidades de amilase nos tecidos das tubas uterinas, pulmões, tireoide e tonsilas, podendo ser produzidas por vários tumores (carcinomas de pulmão, esôfago, mama e ovário). As determinações de isoamilase não diferenciam de modo acurado os níveis sanguíneos elevados de amilase devido à pancreatite genuína dos níveis sanguíneos também elevados de amilase devido a uma fonte não pancreática da enzima, em particular quando o nível sanguíneo de amilase está apenas moderadamente elevado. Em pacientes com hiperamilasemia não explicada, a medida da macroamilase pode evitar testes numerosos em pacientes com esse distúrbio raro.

QUADRO 370.2 **CAUSAS DE HIPERAMILASEMIA E HIPERAMILASÚRIA**

Doença pancreática
I. Pancreatite
A. Aguda
B. Crônica: obstrução ductal
C. Complicações da pancreatite
1. Pseudocisto pancreático
2. Ascite causada por ruptura de ducto pancreático

    3. Necrose pancreática
II. Traumatismo pancreático
III. Carcinoma do pâncreas

Distúrbios não pancreáticos

I. Insuficiência renal
II. Lesão das glândulas salivares
  A. Caxumba
  B. Cálculos
  C. Sialadenite por irradiação
  D. Cirurgia maxilofacial
III. Hiperamilasemia “tumoral”
  A. Carcinoma de pulmão, esôfago, mama ou ovário
IV. Macroamilasemia
V. Queimaduras
VI. Cetoacidose diabética
VII. Gestação
VIII. Transplante renal
IX. Traumatismo cerebral
X. Fármacos: opioides

Outros distúrbios abdominais

I. Doença do trato biliar: colecistite, coledocolitíase
II. Doença intra-abdominal
  A. Úlcera péptica perfurada ou penetrante
  B. Obstrução ou inflamação intestinal
  C. Gestação ectópica rota
  D. Peritonite
  E. Aneurisma aórtico
  F. Hiperamilasemia pós-operatória

A elevação da amilase no líquido ascítico ocorre na pancreatite aguda, bem como (1) na ascite decorrente da ruptura do ducto pancreático principal ou de vazamento de um pseudocisto e (2) em outros distúrbios abdominais que simulam a pancreatite (p. ex., obstrução intestinal, infarto intestinal ou úlcera péptica perfurada). Pode ocorrer elevação da amilase no líquido pleural na pancreatite aguda, na pancreatite crônica, no carcinoma de pulmão e na perfuração do esôfago. A lipase é a melhor enzima isolada a ser medida para fazer o diagnóstico de pancreatite aguda. Nenhum exame de sangue exclusivo é confiável para fazer o diagnóstico de pancreatite aguda nos pacientes com insuficiência renal. As elevações de enzimas pancreáticas costumam estar elevadas menos de três vezes acima do limite da normalidade. Continua sendo um problema clínico extremamente difícil determinar se um paciente com insuficiência renal e dor abdominal sofre de pancreatite. Um estudo constatou que os níveis séricos de amilase elevaram-se nos pacientes com disfunção renal apenas quando a depuração da creatinina foi <0,8 mL/s (<50 mL/min). Nesses pacientes, o nível sérico de amilase era invariavelmente <500 UI/L na ausência de evidência objetiva de pancreatite aguda. No estudo, os níveis séricos de lipase e tripsina mantinham paralelismo com os valores séricos de amilase. Tendo em mente essas limitações, a prova de triagem recomendada para a pancreatite aguda na doença renal consiste nos níveis séricos de lipase.

Estudos relacionados à estrutura pancreática • ***EXAMES RADIOLÓGICOS*** As radiografias simples de abdome, que outrora forneceram informações úteis em pacientes com pancreatite aguda e crônica, foram suplantadas por outros exames de imagem mais detalhados (ultrassonografia, USE, TC, CPRM).

A *ultrassonografia* (US) pode proporcionar informações importantes em pacientes com pancreatite aguda, pancreatite crônica, pseudocistos e carcinoma pancreático. Os aspectos ecográficos podem indicar a presença de edema, inflamação e calcificação (que não são óbvios em radiografias simples de abdome), bem como pseudocistos, lesões expansivas e cálculos biliares. Na pancreatite aguda, o pâncreas costuma estar aumentado. No pseudocisto pancreático, o aspecto habitual consiste principalmente em uma coleção de líquido uniforme e de formato arredondado. O carcinoma pancreático distorce os limites habituais, e em geral as lesões expansivas >3 cm são identificadas como lesões sólidas e localizadas. A US constitui muitas vezes a investigação inicial para a maioria dos pacientes com suspeita de doença pancreática. Entretanto, a obesidade e o excesso de gás nos intestinos delgado e grosso podem interferir nos exames de imagem do pâncreas por US.

A *tomografia computadorizada* (TC) é o melhor exame de imagem para a avaliação inicial de suspeita de distúrbio pancreático, bem como para avaliação das complicações da pancreatite aguda e crônica. É particularmente útil na identificação dos acúmulos de líquido agudos pancreáticos e peripancreáticos, lesões contendo líquido, como os pseudocistos, necrose encapsulada, depósitos de cálcio **(ver Cap. 371, Figs. 371.1, 371.2 e 371.4)** e neoplasias pancreáticas. A pancreatite aguda caracteriza-se por (1) delineação aumentada do pâncreas, (2) distorção do contorno do pâncreas e/ou (3) enchimento de líquido que apresenta um coeficiente de atenuação diferente daquele do pâncreas normal. São utilizados agentes de contraste hidrossolúveis orais para opacificar o estômago e o duodeno durante a TC; essa estratégia permite uma delineação mais precisa de vários órgãos, bem como das lesões expansivas. A TC dinâmica (que utiliza a administração IV rápida de meio de contraste) mostra-se útil para estimar a extensão da necrose pancreática e prever a morbidade e a mortalidade. A TC fornece imagens claras muito mais rápido e elimina essencialmente os artefatos causados pela movimentação do paciente. Se a pancreatite aguda for confirmada com sorologia e achados de exame físico, a TC nos primeiros três dias não é recomendada a fim de evitar seu uso excessivo e minimizar os custos.

A *ultrassonografia endoscópica* (USE) produz imagens de alta resolução do parênquima do pâncreas e do ducto pancreático com um transdutor fixado a um endoscópio, que pode ser dirigido para a superfície do pâncreas através do estômago e do duodeno. A USE e a CPRM substituíram, em grande, a CPRE para fins diagnósticos em muitos centros. A USE permite a obtenção de informações sobre o ducto pancreático bem como sobre o parênquima e tem poucas complicações associadas ao procedimento, em contraste com a observação de 5 a 10% de casos de pancreatite após a CPRE. A USE também é útil para detectar cálculos no colédoco na pancreatite aguda. Lesões expansivas pancreáticas também podem ser biopsiadas por USE em casos suspeitos de câncer de pâncreas, e pode-se realizar bloqueio de nervos por meio de injeção com agulha fina por USE em pacientes que sofrem de dor pancreática por pancreatite crônica ou câncer. A USE tem sido estudada como modalidade diagnóstica para a pancreatite crônica. Foram desenvolvidos critérios para as anormalidades evidenciadas pela USE na doença pancreática crônica grave. Há consenso geral de que a presença de cinco ou mais dos nove critérios listados no **Quadro 370.3** é altamente preditiva de pancreatite crônica. Estudos recentes comparando a USE e a CPRE com o teste de secretina em pacientes com dor abdominal inexplicável com suspeita de pancreatite crônica mostraram uma acurácia diagnóstica equivalente na detecção de alterações precoces da pancreatite crônica. O papel exato da USE *versus* TC, CPRE ou outros testes funcionais no diagnóstico precoce de pancreatite crônica ainda não está claramente definido.

QUADRO 370.3 **CRITÉRIOS ULTRASSONOGRÁFICOS ENDOSCÓPICOS PARA A PANCREATITE CRÔNICA (CRITÉRIOS TOTAIS = 9)**

Ductal	Parenquimal
Cálculos	Filamentos ecogênicos
Margens hiperecoicas em ducto principal	Focos ecogênicos
Irregularidade de ducto principal	Contorno lobular
Dilatação de ducto principal	Cisto
Ramos laterais visíveis	

A *ressonância magnética* (RM) e a *colangiopancreatografia por ressonância magnética* (CPRM) estão sendo atualmente utilizadas para a visualização de ductos biliares, ducto pancreático e parênquima pancreático na pancreatite aguda e crônica. Para exames de imagem diagnósticos na pancreatite crônica, as técnicas sem apneia e spin-eco turbo tridimensionais estão sendo usadas para produzir imagens excelentes na CPRM. O ducto pancreático principal e o ducto colédoco podem ser bem visualizados, porém ainda existem dúvidas quanto à possibilidade de identificar consistentemente alterações nos ductos secundários. Os ductos secundários não são visualizados no pâncreas normal. A CPRM estimulada pela secretina está em fase de investigação, porém está surgindo como método para avaliar melhor a presença de alterações ductais. Na incidência anteroposterior, as imagens das coleções de líquidos em T2 podem diferenciar debris necróticos de líquido na suspeita de necrose livre, enquanto as imagens em T1 podem diagnosticar hemorragia em casos suspeitos de ruptura de pseudoaneurisma.

A USE e a CPRM em grande parte substituíram a CPRE na avaliação diagnóstica da doença pancreática. À medida que essas técnicas vão sendo aperfeiçoadas, sobretudo com a administração de secretina, elas poderão ser usadas como exames complementares de escolha para avaliação do ducto pancreático. A CPRE continua sendo necessária para o tratamento das lesões do ducto biliar e ducto pancreático. A CPRE tem principalmente um valor terapêutico após a detecção de anormalidades por TC, USE ou CPRM, que exigem tratamento endoscópico invasivo. A CPRE também pode ser útil para esclarecer achados duvidosos detectados por outras técnicas de imagem **(ver Cap. 371, Fig. 371.1)**. O carcinoma pancreático caracteriza-se por estenose ou obstrução do ducto pancreático ou do colédoco; esses dois sistemas ductais são anormais com bastante frequência (sinal do ducto duplo). Na pancreatite crônica, as anormalidades da CPRE no ducto pancreático principal e ramos laterais foram definidas pela classificação de Cambridge. A presença de estenoses e irregularidades ductais pode tornar difícil distinguir a pancreatite crônica do carcinoma. É importante estar ciente de que as alterações da CPRE interpretadas como pancreatite crônica na verdade podem ser devidas aos efeitos do envelhecimento sobre o ducto pancreático ou sequelas de uma crise recente de pancreatite aguda. O envelhecimento pode induzir alterações ductais impressionantes, porém não afeta os resultados dos testes de função pancreática (i.e., o teste de secretina). Foram relatados níveis séricos elevados de amilase após CPRE na maioria dos pacientes, bem como a ocorrência de pancreatite clínica em 5 a 10% dos pacientes. Dados recentes sugerem que a colocação de *stent* no ducto pancreático e a indometacina por via retal podem diminuir a incidência de pancreatite induzida pela CPRE. Apenas raramente a CPRE deve ser realizada para diagnóstico, e ela deve ser especialmente evitada nos pacientes de alto risco.

BIÓPSIA PANCREÁTICA GUIADA POR RADIOLOGIA A biópsia por aspiração percutânea ou uma biópsia com *trucut* de uma massa pancreática frequentemente diferenciam uma massa inflamatória pancreática de uma neoplasia pancreática.

TESTES DA FUNÇÃO PANCREÁTICA EXÓCRINA

Os testes de função pancreática **(Quadro 370.1)** podem ser divididos nos seguintes:

1. *Estimulação direta do pâncreas* por infusão IV de secretina seguida de coleta e mensuração do conteúdo duodenal

O teste de secretina, usado para detectar doença pancreática difusa, baseia-se no princípio fisiológico de que a resposta secretória pancreática está relacionada diretamente com a massa funcional de tecido pancreático. No ensaio padronizado, a secretina é administrada por via IV, em uma dose de 0,2 μg/kg de secretina humana sintética, na forma de injeção direta. Os valores normais para o teste de secretina padronizado são (1) volume de débito >2 mL/kg por hora, (2) concentração de bicarbonato (HCO_3^-) >80 mmol/L e (3) débito de HCO_3^- >10 mmol/L em 1 hora. A medida mais reprodutível, gerando o maior nível de discriminação entre pessoas normais e pacientes com insuficiência pancreática exócrina crônica, parece ser a concentração máxima de bicarbonato. Um ponto de corte abaixo de 80 mmol/L é considerado anormal e sugestivo de função secretora anormal que é comumente observada na pancreatite crônica inicial.

Pode haver uma dissociação entre os resultados do teste de secretina e outras provas de função absortiva. Por exemplo, os pacientes com pancreatite crônica exibem com frequência débitos anormalmente baixos de HCO_3^- após a administração de secretina, com excreção normal de gordura fecal. Assim, o teste de secretina mede a capacidade secretória do epitélio ductular, enquanto a excreção de gordura fecal reflete indiretamente a atividade lipolítica intraluminal. A esteatorreia só ocorrerá depois de os níveis intraluminais de lipase sofrerem uma redução acentuada, salientando que são necessárias apenas pequenas quantidades de enzimas para manter as atividades digestivas intraluminais. É preciso enfatizar que um resultado anormal do teste de secretina sugere apenas a presença de lesão pancreática crônica.

2. *Mensuração das enzimas pancreáticas fecais,* como a elastase

A mensuração dos *produtos de digestão intraluminal* (i.e., fibras musculares não digeridas, gordura fecal e nitrogênio fecal) é discutida no **Capítulo 349**. A quantidade de elastase humana nas fezes reflete o débito pancreático dessa enzima proteolítica. A diminuição da atividade da elastase 1 (FE-1) nas fezes é um teste excelente para a detecção de insuficiência exócrina pancreática (IEP) grave em pacientes com pancreatite crônica e fibrose cística. Níveis de FE-1 >200 μg/g são normais; níveis de 100 a 200 μg/g são considerados insuficiência leve e níveis <100 μg/g são considerados IEP grave. Embora o teste seja simples e não invasivo, ele pode gerar resultados falso-positivos e tem baixa sensibilidade. Níveis fecais <50 μg/g são definitivos para IEP desde que a amostra de fezes seja sólida.

Os testes úteis para fazer o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina e o diagnóstico diferencial de má absorção também são abordados nos Capítulos 349 e 371.

371

Pancreatites aguda e crônica

Darwin L. Conwell, Peter Banks, Norton J. Greenberger

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DA SECREÇÃO EXÓCRINA PANCREÁTICA

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O pâncreas secreta 1.500 a 3.000 mL por dia de um líquido isosmótico alcalino (pH >8) que contém cerca de 20 enzimas. As secreções pancreáticas fornecem as enzimas e o bicarbonato necessários para a principal atividade digestiva do trato gastrintestinal e proporcionar um pH ótimo para a função dessas enzimas.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO PANCREÁTICA

O pâncreas exócrino é influenciado pela íntima interação entre os sistemas hormonal e neural. O *ácido gástrico* constitui o estímulo para a liberação da secretina a partir da mucosa duodenal (células S), que estimula a secreção de água e eletrólitos pelas células dos ductos pancreáticos. A liberação de colecistocinina (CCK) pela mucosa duodenal e jejunal proximal é desencadeada, em grande parte, pelos ácidos graxos de cadeia longa, aminoácidos essenciais (triptofano, fenilalanina, valina, metionina) e pelo próprio ácido gástrico. A CCK induz uma secreção rica em enzimas a partir das células acinares do pâncreas. O *sistema nervoso parassimpático* (via nervo vago) exerce um controle significativo sobre a secreção pancreática. A secreção estimulada por secretina e CCK depende dos papéis permissivos das vias vagais aferentes e eferentes. Isso é particularmente verdadeiro para a secreção enzimática, enquanto as secreções de água e bicarbonato são altamente dependentes dos efeitos hormonais da secretina e, em menor grau, da CCK. Além disso, a estimulação vagal induz a liberação do peptídeo intestinal vasoativo (VIP), um agonista da secretina. A secreção exócrina pancreática também é influenciada pelos neuropeptídeos inibitórios, como somatostatina, polipeptídeo pancreático, peptídeo YY, neuropeptídeo Y, encefalina, pancreastatina, peptídeos relacionados com o gene da calcitonina, glucagon e galanina. O polipeptídeo pancreático e o peptídeo YY podem atuar principalmente sobre os nervos localizados fora do pâncreas, porém a somatostatina atua em múltiplos locais. O óxido nítrico (NO) também é um importante neurotransmissor.

SECREÇÃO DE ÁGUA E ELETRÓLITOS

O bicarbonato é o íon de principal importância fisiológica na secreção pancreática. As células ductais secretam bicarbonato, que deriva predominantemente do plasma (93%), mais do que do metabolismo intracelular (7%). O bicarbonato penetra na luz ductal pelo cotransportador do bicarbonato de sódio com a despolarização causada pelo efluxo do cloro por meio do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR, de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). A secretina e o VIP ligam-se na superfície basolateral e causam aumento do mensageiro intracelular AMP cíclico, agindo na superfície apical das células ductais para abrir o CFTR para promover a secreção. A CCK, agindo como um neuromodulador, potencializa acentuadamente os efeitos estimulantes da secretina. A acetilcolina também desempenha um papel importante na secreção das células ductais. O bicarbonato intraluminal secretado pelas células ductais ajuda a neutralizar o ácido gástrico e cria o pH apropriado para a atividade das enzimas pancreáticas e sais biliares sobre o alimento ingerido.

SECREÇÃO ENZIMÁTICA

A célula acinar é altamente compartimentalizada e está relacionada com a secreção de enzimas pancreáticas. As proteínas sintetizadas pelo retículo endoplasmático rugoso são processadas no aparelho de Golgi e, a seguir, dirigidas para o local apropriado, independentemente de se tratar de zimogênio, grânulos, lisossomos ou outros compartimentos celulares. Os grânulos de zimogênio migram para a região apical da célula acinar aguardando a resposta estimuladora adequada neural ou hormonal. O pâncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas e proteolíticas no lúmen ductal. As *enzimas amilolíticas,* como a amilase, hidrolisam o amido em oligossacarídeos e no dissacarídeo maltose. As *enzimas lipolíticas* consistem em lipase, fosfolipase A_2 e colesterol esterase. Os sais biliares inibem a lipase isolada; no entanto, a colipase, outro componente da secreção pancreática, une-se à lipase e evita essa inibição. Os sais biliares ativam a fosfolipase A e a colesterol esterase. As *enzimas proteolíticas* consistem nas endopeptidases (tripsina, quimiotripsina), que atuam sobre as ligações peptídicas internas das proteínas e dos polipeptídeos; exopeptidases (carboxipeptidases, aminopeptidases), que atuam, respectivamente, sobre as extremidades livres carbóxi e aminoterminais dos peptídeos; e elastase. As enzimas proteolíticas são secretadas como precursores inativos zimogênicos. As ribonucleases (desoxirribonucleases, ribonuclease) também são secretadas. A *enteroquinase*, uma enzima encontrada na mucosa duodenal, cliva a ligação lisina-isoleucina do tripsinogênio para formar tripsina. Em seguida, a tripsina ativa os outros zimogênios proteolíticos e a fosfolipase A_2 em um fenômeno em cascata. Todas as enzimas pancreáticas possuem pH ótimos na variação alcalina. O sistema nervoso inicia a secreção das enzimas pancreáticas. A estimulação neurológica é colinérgica, envolvendo inervação extrínseca pelo nervo vago e subsequente inervação pelos nervos colinérgicos intrapancreáticos. Os neurotransmissores estimuladores são a acetilcolina e os peptídeos liberadores de gastrina. Esses neurotransmissores ativam o sistema do segundo mensageiro que depende do cálcio, resultando na liberação de zimogênio no ducto pancreático. O VIP está presente nos nervos intrapancreáticos e potencializa o efeito da acetilcolina. Diferentemente de outras espécies, não existem receptores para a CCK nas células acinares dos humanos. A CCK em concentrações fisiológicas estimula a secreção pancreática ao estimular os nervos vagais aferentes e intrapancreáticos.

AUTOPROTEÇÃO DO PÂNCREAS

A autodigestão do pâncreas é evitada (1) pelo armazenamento das proteases pancreáticas na forma de precursores (pré-enzimas), (2) pela homeostase do cálcio intracelular (o cálcio intracelular reduzido no citosol da célula acinar promove a destruição da tripsina espontaneamente ativada), (3) pelo equilíbrio acidobásico e (4) pela síntese de inibidores da protease protetores (inibidor da tripsina secretória pancreática [PSTI] ou SPINK1), o qual pode se ligar e inativar cerca de 20% da atividade da tripsina intracelular. A quimiotripsina C também pode lisar e inativar a tripsina. Esses inibidores das proteases são encontrados na célula acinar, nas secreções pancreáticas e nas frações plasmáticas de α_1 e α_2-globulina do plasma. A perda de qualquer um desses quatro mecanismos protetores leva à ativação prematura das enzimas, autodigestão e pancreatite aguda.

EIXO ENTEROPANCREÁTICO E *FEEDBACK* INIBITÓRIO

A secreção de enzimas pancreáticas é controlada, pelo menos em parte, por um mecanismo de *feedback* negativo induzido pela presença de serina proteases ativas no duodeno. Para ilustrar, a perfusão do lúmen duodenal com fenilalanina (estimula a digestão precoce) produz um aumento imediato nos níveis plasmáticos de CCK, bem como aumento da secreção de quimiotripsina e outras enzimas pancreáticas. Entretanto, a perfusão simultânea com tripsina (estimula a digestão tardia) reduz ambas as respostas. Inversamente, a perfusão do lúmen duodenal com inibidores das proteases na verdade resulta em hipersecreção enzimática. A evidência disponível apoia o conceito de que o duodeno contém um peptídeo denominado *fator liberador de CCK* (CCK-FL) que participa na estimulação à liberação de CCK. Parece que as serina-proteases inibem a secreção pancreática ao inativar um peptídeo de liberação da CCK no lúmen do intestino delgado. Por conseguinte, o resultado integrativo da secreção tanto de bicarbonato quanto de enzimas depende de um processo de *feedback* para o bicarbonato e as enzimas pancreáticas. A acidificação do duodeno libera secretina, que estimula a via vagal e outras vias neurais para ativar as células dos ductos pancreáticos, que secretam bicarbonato. Em seguida, esse bicarbonato neutraliza o ácido duodenal, e a alça de *feedback* é completada. As proteínas nutricionais ligam-se às proteases, levando, assim, a um aumento de CCK-FL livre. Em seguida, a CCK é liberada no sangue em concentrações fisiológicas, atuando principalmente por meio das vias neurais (vagal-vagal). Isso leva à secreção de enzimas pancreáticas mediada pela acetilcolina. As proteases continuam sendo secretadas pelo pâncreas até ocorrer digestão da proteína no duodeno. Neste momento, a secreção de proteases pancreáticas diminui para níveis basais, completando, assim, essa etapa no processo de *feedback*.

PANCREATITE AGUDA

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Estimativas recentes dos EUA a partir de relato do National Inpatient Sample apontam que a pancreatite aguda é o diagnóstico gastrintestinal principal mais comum em pacientes hospitalizados. A incidência de pancreatite aguda também varia em diferentes países e depende da etiologia [p. ex., álcool, cálculos biliares, fatores metabólicos e fármacos **(Quadro 371.1)**]. A incidência anual varia de 13 a 45/100.000 pessoas. A pancreatite aguda resulta em >250.000 hospitalizações por ano. A média de permanência hospitalar é de 4 dias, com custo hospitalar médio de 6.096 dólares e uma mortalidade de 1%. O custo anual estimado se aproxima de 2,6 bilhões de dólares. As taxas de hospitalização aumentam com a idade, são 88% maiores em negros e mais altas em homens. A taxa ajustada pela idade de alta hospitalar com diagnóstico de pancreatite aguda aumentou 62% entre 1988 e 2004. De 2000 a 2009, a taxa aumentou 30%. Assim, a pancreatite aguda está aumentando e é uma carga significativa sobre os custos dos cuidados de saúde e utilização de recursos.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Existem muitas causas de pancreatite aguda **(Quadro 371.1)**, porém os mecanismos pelos quais essas condições desencadeiam inflamação pancreática ainda não foram totalmente elucidados. Os cálculos biliares continuam sendo a principal causa de pancreatite aguda na maioria das séries (30 a 60%). O risco de pancreatite aguda em pacientes com pelo menos um cálculo biliar <5 mm de diâmetro é quatro vezes maior do que o de pacientes com cálculos maiores. O álcool é a segunda causa mais comum, sendo responsável por 15 a 30% dos casos nos EUA. A incidência de pancreatite em alcoolistas é surpreendentemente baixa (5/100.000), indicando que, além da quantidade de álcool ingerido, outros fatores afetam a suscetibilidade de uma pessoa à lesão pancreática, como o tabagismo. Ocorre pancreatite aguda em 5 a 10% dos pacientes após colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Foi demonstrado que o uso profilático de um *stent* em ducto pancreático e de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) por via retal reduz a pancreatite após CPRE. Os fatores de risco para pancreatite pós-CPRE incluem esfincterotomia da papila menor, disfunção do esfincter de Oddi, história pregressa de pancreatite pós-CPRE, idade <60 anos, >2 injeções de meio de contraste no ducto pancreático e participação de estagiários em endoscopia.

A hipertrigliceridemia é a causa de pancreatite aguda em 1,3 a 3,8% dos casos; os níveis séricos de triglicerídeos em geral são >11,3 mmol/L (>1.000 mg/dL). A maioria dos pacientes com hipertrigliceridemia, quando examinados subsequentemente, mostra evidência de distúrbio subjacente do metabolismo lipídico, provavelmente sem qualquer relação com a pancreatite. Esses pacientes são propensos a episódios recorrentes de pancreatite. Qualquer fator (p. ex., fármacos ou álcool) capaz de provocar uma elevação abrupta dos triglicerídeos séricos pode precipitar um episódio de pancreatite aguda. Os pacientes com deficiência de apolipoproteína CII apresentam uma incidência aumentada de pancreatite; a apolipoproteína CII ativa a lipoproteína lipase, que é importante na eliminação dos quilomícrons da corrente sanguínea. Os pacientes com diabetes melito que desenvolveram cetoacidose e aqueles em uso de certas medicações, como contraceptivos orais, também podem desenvolver níveis elevados de triglicerídeos. Aproximadamente 0,1 a 2% dos casos de pancreatite aguda estão relacionados a fármacos. Os medicamentos causam pancreatite por uma reação de hipersensibilidade ou pela geração de um metabólito tóxico, apesar de em alguns casos não ter ficado claro qual desses mecanismos entra em ação **(Quadro 371.1)**.

QUADRO 371.1 CAUSAS DE PANCREATITE AGUDA

Causas comuns
Cálculos biliares (incluindo microlitíase)
Álcool (alcoolismo agudo e crônico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), particularmente após manometria biliar
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrogênios, tetraciclina, ácido valproico, medicamentos anti-HIV, ácido 5-aminossalicílico [5-ASA])
Traumatismo (em particular traumatismo abdominal fechado)
Pós-operatório (cirurgias abdominais e não abdominais)
Causas incomuns
Causas vasculares e vasculite (estados isquêmicos e de hipoperfusão após cirurgia cardíaca)
Distúrbios do tecido conectivo e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
Câncer de pâncreas
Hipercalcemia
Divertículo periampular

Pâncreas dividido (pâncreas bífido)
Pancreatite hereditária
Fibrose cística
Insuficiência renal
Infecções (caxumba, vírus Coxsackie, citomegalovírus, echovírus, parasitas)
Autoimune (p. ex., tipo 1 e tipo 2)
Causas a considerar em pacientes com crises recorrentes de pancreatite aguda sem etiologia óbvia
Doença oculta da árvore biliar ou dos ductos pancreáticos, particularmente microlitíase, lama biliar
Fármacos
Abuso de álcool
Distúrbios metabólicos: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
Anatômicas: pâncreas dividido (pâncreas bífido)
Câncer pancreático
Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)
Pancreatite hereditária
Fibrose cística
Autoimune
Idiopática

Patologicamente, a pancreatite aguda varia desde *pancreatite intersticial* (suprimento sanguíneo do pâncreas mantido), a qual costuma ser autolimitada, até *pancreatite necrosante* (suprimento sanguíneo do pâncreas interrompido), na qual a extensão da necrose pode estar relacionada com a gravidade da crise e suas complicações sistêmicas. A autodigestão é uma teoria patogênica atualmente aceita; de acordo com essa teoria, ocorre pancreatite quando as enzimas proteolíticas (p. ex., tripsinogênio, quimiotripsinogênio, proelastase e enzimas lipolíticas, como a lipase A_2) são ativadas nas células acinares do pâncreas em vez do lúmen intestinal. Acredita-se que diversos fatores (p. ex., endotoxinas, exotoxinas, infecções virais, isquemia, estresse oxidativo, cálcio lisossômico e traumatismo direto) facilitam a ativação da tripsina. As enzimas proteolíticas ativadas, em particular a tripsina, não apenas digerem os tecidos pancreáticos e peripancreáticos, como também podem ativar outras enzimas, como a elastase e a fosfolipase A_2. Pode também ocorrer ativação espontânea da tripsina.

ATIVAÇÃO DAS ENZIMAS PANCREÁTICAS NA PATOGÊNESE DA PANCREATITE AGUDA

Vários estudos recentes sugeriram que a pancreatite é uma doença que evolui em três fases. A *fase inicial* caracteriza-se pela ativação intrapancreática das enzimas digestivas e por uma lesão das células acinares. A ativação da tripsina parece ser mediada por hidrolases lisossômicas, como a catepsina B, que passam a se localizar juntamente com as enzimas digestivas em organelas intracelulares; na atualidade, acredita-se que a lesão das células acinares seja consequência da ativação da tripsina. A *segunda fase* da pancreatite envolve a ativação, a quimioatração e o sequestro dos neutrófilos e macrófagos no pâncreas, resultando em reação inflamatória intrapancreática aumentada. Foi mostrado que a depleção de neutrófilos induzida pela administração prévia de um soro antineutrofílico reduz a gravidade da pancreatite induzida experimentalmente. Existe também evidência sustentando o conceito de que os neutrófilos podem ativar o tripsinogênio. Por conseguinte, a ativação intrapancreática do tripsinogênio pelas células acinares pode ser um processo em duas etapas (i.e., uma fase inicial independente dos neutrófilos e uma fase posterior dependente dos neutrófilos). A *terceira fase* da pancreatite é devida aos efeitos das enzimas proteolíticas ativadas e das citocinas, liberadas pelo pâncreas inflamado, sobre órgãos distantes. As enzimas proteolíticas ativadas, em especial a tripsina, não apenas digerem os tecidos pancreáticos e peripancreáticos, mas também ativam outras enzimas, como elastase e fosfolipase A_2. Em seguida, as enzimas ativas e as citocinas digerem as membranas celulares e causam proteólise, edema, hemorragia intersticial, dano vascular, necrose por coagulação, necrose gordurosa e necrose das células parenquimais. A lesão celular e a morte resultam na liberação dos peptídeos da bradicinina, das substâncias vasoativas e da histamina que podem produzir vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema com profundos efeitos sobre muitos órgãos. A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), assim como a falência de múltiplos órgãos, podem ocorrer como resultado dessa cascata de efeitos locais e distantes.

Vários fatores genéticos podem aumentar a suscetibilidade e/ou modificar a intensidade da lesão pancreática na pancreatite aguda, pancreatite recorrente e pancreatite crônica. Todos os principais fatores de suscetibilidade genética se concentram no controle da atividade da tripsina dentro da célula acinar pancreática, em parte porque foram identificados como genes candidatos ligados ao controle intrapancreático da tripsina. Foram identificadas cinco variantes genéticas associadas com a suscetibilidade à pancreatite. Os genes identificados incluem (1) gene do tripsinogênio catiônico (*PRSS1*), (2) inibidor da tripsina secretória pancreática (*SPINK1*), (3) gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*), (4) gene C da quimiotripsina (*CTRC*) e (5) receptor sensor de cálcio (*CASR*). Investigações de outras variantes genéticas estão em andamento e novos genes serão acrescentados a essa lista no futuro. Quando esses genes são descobertos, surgem várias questões clínicas, éticas e psicológicas, sendo recomendado o acompanhamento para aconselhamento genético.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Dor abdominal

A *dor abdominal* é o principal sintoma da pancreatite aguda. A dor pode variar desde um desconforto leve a um sofrimento intenso, constante e incapacitante. A dor, que é constante e de natureza lancinante, localiza-se no epigástrio e na região periumbilical e, com frequência, irradia-se para as costas, o tórax, os flancos e a parte inferior do abdome. As náuseas, os vômitos e a distensão abdominal, devido à hipomotilidade gástrica e intestinal e à peritonite química, também são queixas frequentes.

O *exame físico* costuma revelar um paciente angustiado e ansioso. Febre de baixo grau, taquicardia e hipertensão são razoavelmente comuns. O choque não é incomum e pode resultar de (1) hipovolemia secundária à exsudação de sangue e de proteínas plasmáticas para dentro do espaço retroperitoneal; (2) maior formação e liberação de peptídeos tipo cininas, que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular; e (3) efeitos sistêmicos das enzimas proteolíticas e lipolíticas liberadas e lançadas na circulação. A icterícia raramente ocorre; quando presente, deve-se em geral ao edema da cabeça do pâncreas com compressão da porção intrapancreática do colédoco ou à passagem de um cálculo ou lama biliar. Raras vezes podem ocorrer nódulos cutâneos eritematosos devidos à necrose da gordura subcutânea. Em 10 a 20% dos pacientes, há achados pulmonares, como estertores nas bases, atelectasia e derrame pleural, este último mais frequentemente no lado esquerdo. A hipersensibilidade abdominal e a rigidez muscular estão presentes em graus variáveis; no entanto, em comparação com a intensa dor, esses sinais podem ser menos significativos. Os ruídos intestinais costumam estar reduzidos ou ausentes. Um pâncreas aumentado com coleção aguda de líquidos, necrose encapsulada ou pseudocisto pode ser palpável na parte superior do abdome em uma fase avançada da doença (i.e., 4 a 6 semanas). Pode-se observar uma coloração azul pálido ao redor do umbigo (sinal de Cullen), em consequência do hemoperitônio, enquanto uma coloração azul-vermelho-púrpura ou verde-castanha dos flancos (sinal de Turner) reflete o catabolismo tecidual da hemoglobina pela pancreatite necrosante severa com hemorragia.

DADOS LABORATORIAIS

Valores séricos de lipase e amilase três ou mais vezes acima da normalidade praticamente confirmam o diagnóstico se for excluída a presença de perfuração, isquemia e infarto do intestino. A lipase sérica é o exame preferido. Entretanto, deve ser observado que não há nenhuma correlação definida entre a gravidade da pancreatite e o grau de elevação dos níveis séricos de lipase e amilase. Depois de 3 a 7 dias, mesmo com evidências contínuas de pancreatite, os valores séricos totais de amilase tendem a se normalizar. Entretanto, os níveis de isoamilase e lipase pancreáticas podem permanecer elevados por 7 a 14 dias. É preciso lembrar que ocorrem elevações da amilase no soro e na urina em muitas condições diferentes da pancreatite **(ver Cap. 370, Quadro 370.2)**. Deve-se assinalar que os pacientes com *acidose* (pH arterial ≤7,32) podem exibir elevações espúrias dos níveis séricos de amilase. Esse achado explica por que os pacientes com cetoacidose diabética podem apresentar enormes elevações na amilase sérica sem outra evidência de pancreatite aguda. A atividade sérica da lipase aumenta em paralelo com a atividade da amilase e é mais específica do que a amilase. Uma medida de lipase sérica pode ser útil para diferenciar entre causas pancreáticas e não pancreáticas de hiperamilasemia. A *leucocitose* (15.000 a 20.000 leucócitos por µL) ocorre com frequência. Os pacientes com doença mais grave podem apresentar hemoconcentração, com valores do hematócrito >44% e/ou azotemia com nível sanguíneo de ureia >45 mg/dL devido à perda de plasma no espaço retroperitoneal e na cavidade peritoneal.

A *hemoconcentração* pode ser um precursor de doença mais grave (i.e., necrose pancreática), enquanto a azotemia constitui um fator de risco significativo de mortalidade. A *hiperglicemia* é comum e causada por múltiplos fatores, incluindo liberação diminuída de insulina, liberação aumentada de glucagon e débito elevado de glicocorticoides e catecolaminas suprarrenais. Ocorre *hipocalcemia* em cerca de 25% dos pacientes, e a sua patogênese não está totalmente elucidada. Embora estudos anteriores tenham sugerido que a resposta das glândulas paratireoides a uma diminuição do cálcio sérico encontra-se comprometida, observações subsequentes não confirmaram esse fenômeno. A saponificação intraperitoneal do cálcio pelos ácidos graxos nas áreas de necrose gordurosa ocorre ocasionalmente, com grandes quantidades (de até 6 g) dissolvidas ou suspensas no líquido ascítico. Essa "formação de sabões" pode ser significativa também nos pacientes com pancreatite, hipocalcemia ligeira e pouca ou nenhuma ascite óbvia. A *hiperbilirrubinemia* [bilirrubina sérica >68 µmol/L (>4 mg/dL)] ocorre em cerca de 10% dos pacientes. Entretanto, a icterícia é transitória, e os níveis séricos de bilirrubina se normalizam em 4 a 7 dias. Os níveis séricos de fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase também estão transitoriamente elevados e acompanham os valores séricos da bilirrubina, podendo apontar para uma doença relacionada à vesícula biliar ou inflamação na cabeça do pâncreas. Ocorre *hipertrigliceridemia* em 5 a 10% dos pacientes, e os níveis séricos de amilase nesses indivíduos estão, com frequência, espuriamente normais **(Cap. 370)**. Cerca de 5 a 10% dos pacientes apresentam *hipoxia* (Po_2 arterial ≤60 mmHg), o que pode prenunciar o início de SARA. Por fim, o eletrocardiograma está, em certas ocasiões, anormal na pancreatite aguda, com anormalidades do segmento ST e da onda T simulando isquemia do miocárdio.

Recomenda-se uma ultrassonografia abdominal na emergência como exame de imagem inicial, sendo mais útil para a avaliação de doença biliar e da cabeça do pâncreas.

Os critérios de Atlanta revisados descreveram de maneira clara as características morfológicas da pancreatite aguda na tomografia computadorizada (TC) da seguinte forma: (1) pancreatite intersticial; (2) pancreatite necrosante; (3) coleção líquida pancreática aguda; (4) pseudocisto pancreático; (5) coleção necrótica aguda (CNA) e (6) necrose encapsulada (NE) **(Quadro 371.2 e Fig. 371.1)**. **Os exames radiológicos úteis no diagnóstico de pancreatite aguda são discutidos no Capítulo 370 e listados no Quadro 370.1.**

QUADRO 371.2 DEFINIÇÕES DE ATLANTA REVISADAS PARA CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA PANCREATITE AGUDA

Característica morfológica	Definição	Critérios na tomografia computadorizada
Pancreatite intersticial	Inflamação aguda do parênquima pancreático e dos tecidos peripancreáticos, mas sem necrose tecidual reconhecível	Contraste do parênquima pancreático pelo contraste IV Sem achados de necrose peripancreática
Pancreatite necrosante	Inflamação associada com necrose parenquimatosa pancreática e/ou necrose peripancreática	Ausência de contraste do parênquima pancreático pelo agente de contraste IV e/ou presença de achados de necrose peripancreática (ver abaixo – CNA e NE)
Coleção líquida pancreática aguda	Líquido peripancreático associado com pancreatite edematosa intersticial sem necrose peripancreática associada. Esse termo se aplica apenas a áreas de líquido peripancreático vistas dentro das primeiras 4 semanas após o início de pancreatite edematosa intersticial e sem os achados de um pseudocisto	Ocorre em casos de pancreatite edematosa intersticial Coleção homogênea com densidade líquida Limitada por planos de fáscia peripancreática normais Sem parede definida encapsulando a coleção Adjacente ao pâncreas (sem extensão intrapancreática)
Pseudocisto pancreático	Uma coleção encapsulada de líquido com uma parede inflamatória bem definida geralmente fora do pâncreas com necrose mínima ou ausente. Essa entidade costuma ocorrer >4 semanas após o início da pancreatite edematosa intersticial	Bem circunscrito, em geral redondo ou oval Densidade líquida homogênea Sem componente não líquido Parede bem definida; isto é, completamente encapsulado A maturação costuma exigir >4 semanas após o início da pancreatite aguda; ocorre após pancreatite edematosa

		intersticial
Coleção necrótica aguda (CNA)	Uma coleção contendo quantidades variáveis de líquido e necrose associada com pancreatite necrosante; a necrose pode envolver o parênquima pancreático e/ou os tecidos peripancreáticos	Ocorre apenas em casos de pancreatite necrosante aguda Densidade heterogênea e não líquida com graus variáveis em diferentes localizações (algumas parecem homogêneas no início do quadro) Sem parede definida encapsulando a coleção Localização – intrapancreática e/ou extrapancreática
Necrose encapsulada (NE)	Uma coleção madura encapsulada de necrose pancreática e/ou peripancreática que desenvolveu uma parede inflamatória bem definida. A NE costuma ocorrer >4 semanas após o início da pancreatite necrosante	Heterogênea com densidade líquida e não líquida com graus variáveis de loculação (algumas podem parecer homogêneas) Parede bem definida; isto é, completamente encapsulada Localização – intrapancreática e/ou extrapancreática A maturação costuma exigir 4 semanas após o início da pancreatite necrosante aguda

Fonte: Modificado de P Banks et al: Gut 62:102, 2013.

DIAGNÓSTICO

Qualquer dor aguda intensa no abdome ou nas costas deve sugerir a possibilidade de pancreatite aguda. O diagnóstico é estabelecido pela presença de dois dos três critérios a seguir: (1) dor abdominal típica no epigástrio que pode se irradiar para o dorso; (2) elevação de três vezes ou mais nos níveis séricos de lipase e/ou amilase, e (3) achados confirmatórios de pancreatite aguda em exames de imagem abdominais com cortes. Os pacientes também podem apresentar náuseas, vômitos, febre, taquicardia e achados anormais no exame abdominal. Os exames laboratoriais podem revelar leucocitose, hipocalcemia e hiperglicemia. Embora não sejam necessários para o diagnóstico, os marcadores de gravidade podem incluir hemoconcentração (hematócrito >44%), azotemia (ureia >45 mg/dL) na hospitalização, SIRS e sinais de falência orgânica (Quadro 371.3).

QUADRO 371.3 PANCREATITE AGUDA GRAVE

Fatores de risco para gravidade

- >60 anos de idade
- Obesidade, IMC >30
- Comorbidade (Charlson Comorbidity Index)

Marcadores de gravidade na internação ou dentro de 24 horas

- SIRS—definida pela presença de dois ou mais critérios:
- Temperatura central <36° ou >38°C
- Frequência cardíaca >90 bpm

- Respirações >20/min ou Pco_2 <32 mmHg
- Contagem de leucócitos >12.000/µL, <4.000/µL ou 10% bastonados
- APACHE II
- Hemoconcentração (hematócrito >44%)
- Ureia na internação (>45 mg/dL)
- Escore BISAP
  - (B) Ureia >50 mg/dL
  - (I) Comprometimento do estado mental (*I*mpairment mental status)
  - (S) SIRS: ≥2 de 4 presentes
  - (A) Idade >60 anos (*A*ge)
  - (P) Derrame pleural (*P*leural effusion)
- Falência de órgãos (Modified Marshall Score)
- Cardiovascular: PA sistólica <90 mmHg, frequência cardíaca >130 bpm
- Pulmonar: Pao_2 <60 mmHg
- Renal: creatinina sérica >2,0 mg%

Marcadores de gravidade durante a hospitalização

- Falência orgânica persistente
- Necrose pancreática

Abreviações: APACHE II, Avaliação de Saúde Crônica e Fisiológica – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BISAP, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; SIRS, síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

O *diagnóstico diferencial* deve incluir os seguintes distúrbios: (1) víscera perfurada, sobretudo úlcera péptica; (2) colecistite aguda e cólica biliar; (3) obstrução intestinal aguda; (4) oclusão vascular mesentérica; (5) cólica renal; (6) infarto do miocárdio inferior; (7) aneurisma dissecante da aorta; (8) distúrbios do tecido conectivo com vasculite; (9) pneumonia; e (10) cetoacidose diabética. Pode ser difícil diferenciar a colecistite aguda da pancreatite aguda, visto que podem ser encontrados níveis séricos elevados de amilase em ambos os distúrbios. A dor com origem no trato biliar tem uma localização mais no lado direito ou epigástrica do que periumbilical ou no quadrante superior esquerdo e pode ser mais intensa; o íleo costuma estar ausente. A ultrassonografia mostra-se útil para estabelecer o diagnóstico de colelitíase e colecistite. A obstrução intestinal devido a fatores mecânicos pode ser diferenciada da pancreatite pela história de dor em crescendo-decrescendo, achados ao exame e TC do abdome, mostrando alterações características de obstrução mecânica. Em geral há suspeita de oclusão vascular mesentérica aguda em pacientes idosos e debilitados com leucocitose acentuada, distensão abdominal e diarreia sanguinolenta, confirmada por TC ou angiografia por ressonância magnética. Vasculite secundária a lúpus eritematoso sistêmico e poliarterite nodosa podem ser confundidas com pancreatite, porque a pancreatite pode manifestar-se como uma complicação dessas doenças. A cetoacidose diabética é acompanhada com frequência por dor abdominal e níveis séricos totais elevados de amilase, sendo, por isso, muito semelhante a uma pancreatite aguda. Contudo, o nível sérico de lipase não se mostra elevado na cetoacidose diabética.

EVOLUÇÃO CLÍNICA, DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES

A Classificação de Atlanta Revisada (1) define as fases da pancreatite aguda, (2) define a gravidade da pancreatite aguda e (3) esclarece as definições das imagens conforme descrito adiante.

Fases da pancreatite aguda Foram definidas duas fases da pancreatite aguda, inicial (<2 semanas) e tardia (>2 semanas), que descrevem primariamente a evolução hospitalar da doença. Na *fase inicial* da pancreatite aguda, com duração de uma a duas semanas, a gravidade é definida mais pelos parâmetros clínicos do que pelos achados morfológicos. A maioria dos pacientes apresenta SIRS e, caso isso persista, os pacientes estão predispostos à falência orgânica. Três sistemas orgânicos devem ser avaliados para a definição de falência de órgãos: respiratório, cardiovascular e renal. A falência de órgãos é definida como um escore de 2 ou mais para um desses três sistemas orgânicos usando o sistema de escore modificado de Marshall. A falência orgânica persistente (>48 horas) é o achado clínico mais importante em relação à intensidade do episódio de pancreatite aguda. A falência de órgãos que afeta mais de um órgão é considerada falência de múltiplos órgãos. A TC não costuma ser necessária nem recomendada nas primeiras 48 horas da admissão por pancreatite aguda.

A *fase tardia* se caracteriza por evolução protraída da doença e pode exigir exames de imagem para avaliação de complicações locais. O parâmetro clínico importante de gravidade, como na fase inicial, é a falência orgânica persistente. Esses pacientes podem necessitar de medidas de suporte, como diálise renal, suporte ventilatório ou necessidade de nutrição suplementar por via nasojejunal ou parenteral. A característica radiográfica de maior importância para reconhecimento nessa fase é o desenvolvimento da pancreatite necrosante na TC. A necrose costuma prolongar a hospitalização e, quando infectada, pode demandar intervenção cirúrgica, endoscópica ou percutânea.

Gravidade da pancreatite aguda Três classificações de gravidade da pancreatite aguda também foram definidas: leve, moderadamente grave e grave. A *pancreatite aguda leve* não apresenta complicações locais nem falência de órgãos. A maioria dos pacientes com pancreatite aguda intersticial tem pancreatite leve. Na pancreatite aguda leve, a doença é autolimitada e regride de modo espontâneo, em geral dentro de 3 a 7 dias após a instituição do tratamento. A ingesta oral pode ser reinstituída se o paciente estiver faminto, apresentar função intestinal normal e não tiver náusea ou vômitos. Recomenda-se uma dieta clara ou totalmente líquida como refeição inicial, porém uma dieta sólida com baixo teor de gordura constitui uma escolha razoável após recuperação da pancreatite aguda leve.

A *pancreatite aguda moderadamente grave* se caracteriza por falência de órgãos transitória (melhora em <48 horas) ou complicações locais ou sistêmicas na ausência de falência orgânica persistente. Esses pacientes podem ou não apresentar necrose, mas podem desenvolver uma complicação local como coleção líquida que exige a hospitalização prolongada por mais de uma semana.

A *pancreatite aguda grave* se caracteriza por falência orgânica persistente (>48 horas). A falência orgânica pode ser única ou múltipla. A TC ou a ressonância magnética (RM) podem ser obtidas para avaliar necrose e/ou complicações. Se for encontrada uma complicação local, o manejo é ditado pelos sintomas clínicos, evidência de infecção, maturidade da coleção líquida e estabilidade clínica do paciente. Os antibióticos profiláticos não são recomendados.

Exames de imagem na pancreatite aguda Dois tipos de pancreatite são reconhecidos nos exames de imagem como *intersticial* ou *necrosante* com base na perfusão pancreática. A TC pode ser mais útil 3 a 5 dias após a hospitalização quando os pacientes não estão respondendo ao tratamento de suporte para a pesquisa de complicações locais, como necrose. Estudos recentes relatam a utilização excessiva da TC na pancreatite aguda e a sua incapacidade de ser melhor que o julgamento clínico nos dias iniciais do manejo da pancreatite aguda. Os critérios revisados também descrevem a terminologia para as complicações locais e coleções líquidas junto com modelos de TC para guiar o relato dos achados. As características morfológicas locais estão resumidas no **Quadro 371.1**. *A pancreatite intersticial* ocorre em 90 a 95% das internações por pancreatite aguda e se caracteriza por aumento difuso da glândula, reforço homogêneo do contraste e alterações inflamatórias leves ou presença de bandas peripancreáticas. Os sintomas geralmente melhoram dentro de uma semana da hospitalização. A *pancreatite necrosante* ocorre em 5 a 10% das internações por pancreatite aguda e não é evidente até vários dias após a hospitalização. Ela se caracteriza por ausência de reforço do parênquima pancreático pelo contraste intravenoso e/ou pela presença de achados de necrose peripancreática. Conforme os critérios revisados de Atlanta, a história natural da necrose pancreática e peripancreática é variável, pois ela pode permanecer sólida ou líquida, permanecer estéril ou tornar-se infectada e persistir ou desaparecer com o tempo. A identificação de complicações locais na TC, em particular necrose, é de suma importância em pacientes que não respondem à terapia, visto que os pacientes com necrose infectada e estéril correm maior risco de mortalidade **(Figs. 371.1B, 371.2 e 371.3)**. A prevalência mediana de falência orgânica é de 54% na pancreatite necrosante. A prevalência de falência orgânica é, talvez, ligeiramente maior na necrose infectada *versus* estéril. Na presença de falência de um único sistema orgânico, a taxa de mortalidade é de 3 a 10%, porém aumenta para 47% na falência de múltiplos órgãos.

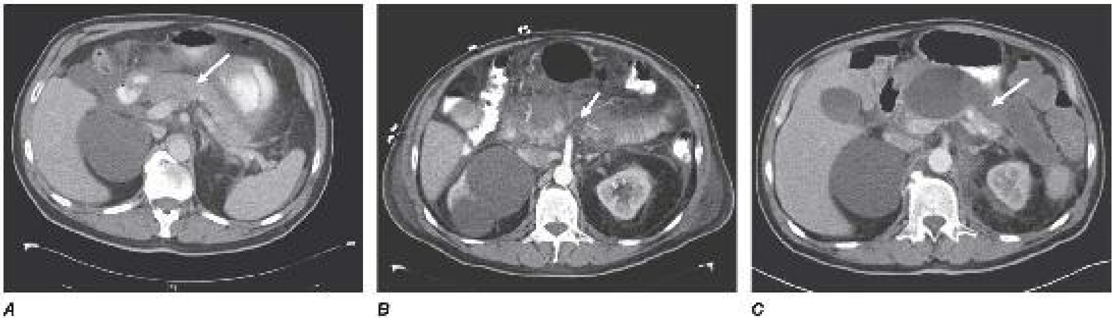

FIGURA 371.1 Pancreatite aguda: evolução na tomografia computadorizada (TC). ***A.*** TC contrastada do abdome realizada por ocasião da admissão de um paciente com parâmetros clínicos e bioquímicos sugestivos de pancreatite aguda. Observe o realce anormal do parênquima pancreático (*seta*), sugestivo de pancreatite intersticial. ***B.*** TC contrastada do abdome realizada no mesmo paciente seis dias depois devido à febre persistente e síndrome de resposta inflamatória sistêmica. O pâncreas agora demonstra áreas significativas de ausência de realce, compatível com o desenvolvimento de necrose, particularmente na região do corpo e do colo (*seta*). Observe que uma TC obtida nas primeiras 48 horas de hospitalização pode subestimar ou omitir a presença de necrose. ***C.*** TC contrastada do abdome realizada no mesmo paciente dois meses após o episódio inicial de pancreatite aguda. Neste momento, a TC demonstra evidências de acúmulo de líquido compatível com necrose pancreática encapsulada (*seta*). *(Cortesia do Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; com autorização.)*

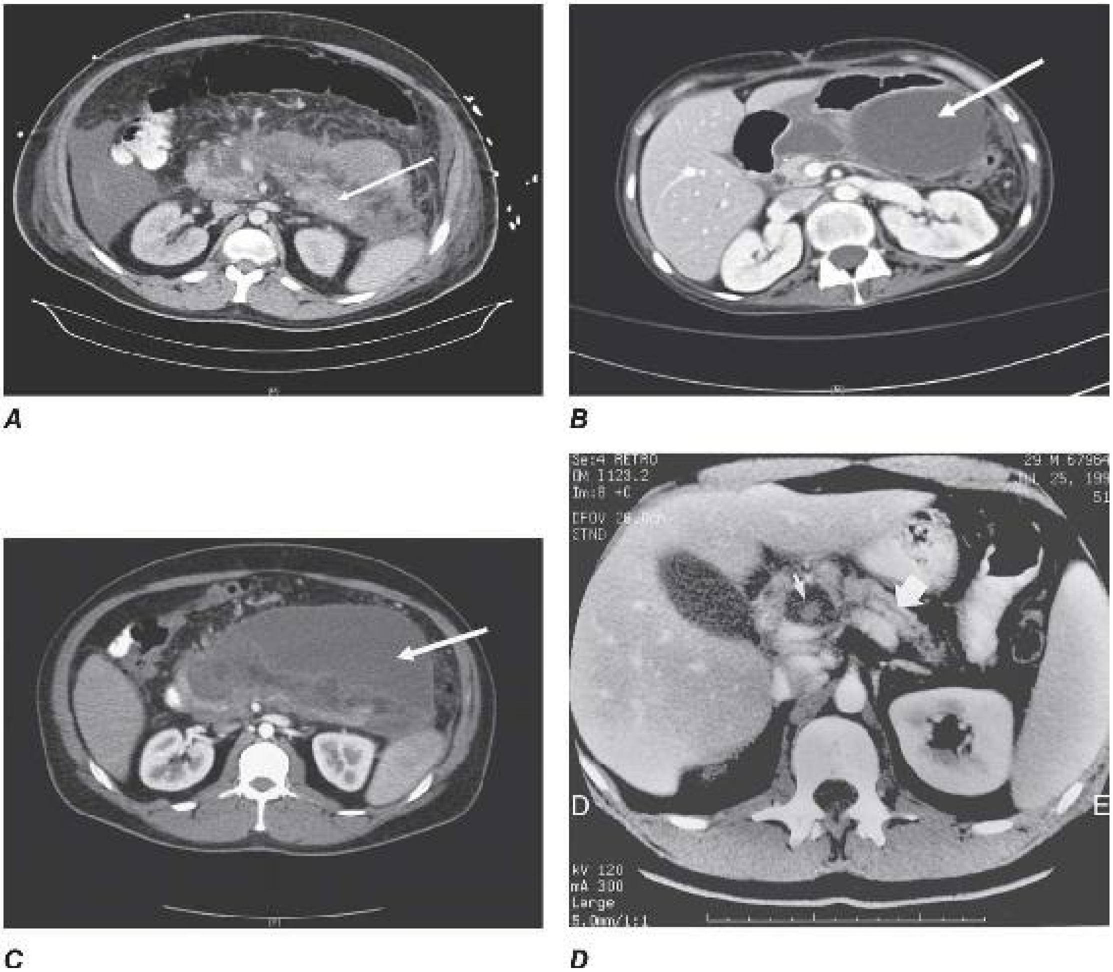

FIGURA 371.2 ***A.*** Pancreatite necrosante aguda: tomografia computadorizada (TC). TC contrastada mostrando pancreatite aguda com necrose. A *seta* indica o corpo/cauda do pâncreas parcialmente contrastados, circundados por líquido, com diminuição do realce no colo/corpo do pâncreas. ***B.*** Coleção aguda de líquido: TC. TC contrastada mostrando acúmulo de líquido no retroperitônio (*seta*), comprimindo o estômago repleto de ar a partir do pâncreas de um paciente com pancreatite necrosante aguda induzida por asparaginase. ***C.*** Necrose pancreática encapsulada: TC. TC mostrando necrose encapsulada acentuada do pâncreas e área peripancreática (*seta*) em um paciente com pancreatite necrosante. Adendo: Nos últimos anos, ambos os achados na TC **(Figs. 371.2*B* e 371.2*C*)** seriam erradamente interpretados como pseudocistos. ***D.*** TC espiralada mostrando pseudocisto (*seta pequena*) com pseudoaneurisma (*área clara no pseudocisto*). Observe a demonstração do ducto pancreático principal (*seta grande*), embora esse ducto seja minimamente dilatado pela colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. *(A, B, C, cortesia do Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; D, cortesia de Dr. PR Ros, Brigham and Women's Hospital, com autorização.)*

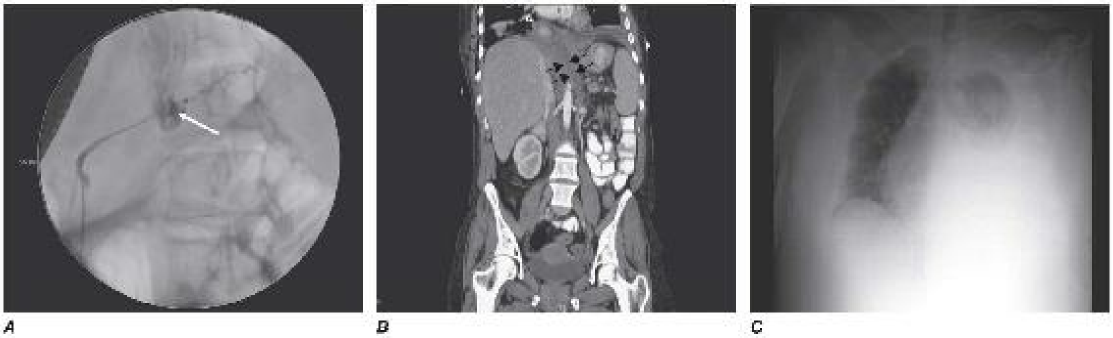

FIGURA 371.3 ***A.*** Fístula pancreático-pleural: vazamento do ducto pancreático na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Vazamento do ducto pancreático (*seta*) por ocasião da pancreatografia retrógrada em um paciente com exacerbação aguda da pancreatite aguda ou crônica induzida por álcool. ***B.*** Fístula pancreático-pleural: tomografia computadorizada (TC). TC contrastada (visão coronal) com *setas* mostrando o trajeto fistuloso devido à ruptura do ducto pancreático na fístula pancreático-pleural. ***C.*** Fístula pancreático-pleural: radiografia de tórax. Grande derrame pleural no hemitórax esquerdo devido à ruptura do ducto pancreático. A análise do líquido pleural revelou uma concentração elevada de amilase. *(Cortesia do Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; com autorização.)*

MANEJO DA PANCREATITE AGUDA

Será descrito de maneira sucinta o manejo de pacientes com pancreatite aguda desde o momento do diagnóstico na emergência até a hospitalização e, por fim, até a alta hospitalar, reforçando as características importantes com base na gravidade e nas complicações. É importante observar que 85 a 90% dos casos de pancreatite aguda são autolimitados e melhoram de forma espontânea, geralmente dentro de 3 a 7 dias após o início do tratamento, não exibindo falência de órgãos ou complicações locais.

O manejo da pancreatite aguda começa no setor de emergência. Após a confirmação do diagnóstico, é iniciada a ressuscitação agressiva com fluidos, são administrados analgésicos intravenosos, a gravidade é avaliada e se começa uma busca pelas etiologias que podem ter impacto no cuidado agudo. Os pacientes que não respondem à ressuscitação agressiva com fluidos no setor de emergência devem ser considerados para internação em unidade de cuidados intermediários ou intensivos para ressuscitação agressiva com fluidos, monitoramento hemodinâmico e manejo de necrose e falência de órgãos.

Ressuscitação com fluidos e monitoramento da resposta à terapia A intervenção terapêutica mais importante na pancreatite aguda é a ressuscitação segura e agressiva com fluidos intravenosos. O paciente deve ficar em NPO para repouso do pâncreas, e é administrada analgesia com narcóticos intravenosos para controle da dor abdominal e oxigênio suplementar (2 L) por cânula nasal.

Inicia-se com fluidos intravenosos na forma de Ringer lactato ou soro fisiológico em bolos de 15 a 20 mL/kg (1.050 a 1.400 mL), seguidos por infusão de 3 mL/kg por hora (200 a 250 mL/hora), para manter um débito urinário >0,5 mL/kg por hora. Há necessidade de avaliações à beira do leito a cada 6 a 8 horas para avaliação de sinais vitais, saturação de oxigênio e mudanças no exame físico. Foi demonstrado que a solução de Ringer lactato diminui a inflamação sistêmica e pode ser um cristaloide melhor do que o soro fisiológico. Recomenda-se uma *estratégia de ressuscitação dirigida* com medidas do hematócrito e da ureia a cada 8 a 12 horas para garantir que a ressuscitação com fluidos é adequada e para monitorar a resposta à terapia, observando que pode haver necessidade de uma estratégia de ressuscitação menos agressiva nas formas mais leves de pancreatite. Uma ureia crescente durante a hospitalização está não apenas associada com hidratação inadequada, mas também com maior mortalidade hospitalar.

Uma diminuição do hematócrito e da ureia sanguínea durante as primeiras 12 a 24 horas constitui uma forte evidência de que estão sendo administrados líquidos em quantidades suficientes. As medidas seriadas e as avaliações à beira do leito para a sobrecarga de volume são continuadas e as taxas de líquidos são mantidas na velocidade atual. Pode haver necessidade de ajustes na ressuscitação com fluidos em pacientes com doença cardíaca, pulmonar ou renal. Uma elevação no hematócrito e na ureia durante medidas seriadas deve ser tratada com um novo desafio com fluidos por meio de um bolo de 2 litros de cristaloides seguido por aumento da taxa de infusão de líquidos de 1,5 mL/kg por hora. Se não houver resposta da ureia e do hematócrito (i.e., permanecendo elevados ou sem redução) a esse desafio com bolo e aumento da taxa de infusão, recomenda-se fortemente a transferência para uma unidade de terapia intensiva para monitoramento hemodinâmico.

Avaliação da gravidade e triagem hospitalar A gravidade da pancreatite aguda deve ser determinada no setor de emergência com o objetivo de auxiliar na triagem para uma enfermaria ou unidade intermediária ou na admissão direta para uma unidade de terapia intensiva. O Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) incorpora cinco parâmetros clínicos e laboratoriais obtidos nas primeiras 24 horas de hospitalização **(Quadro 371.3)** – ureia >50 mg/dL, alteração do estado mental (escore na escala de coma de Glasgow <15), SIRS, idade >60 anos e derrame pleural na radiografia – que podem ser úteis na avaliação da gravidade. A presença de três ou mais desses fatores esteve associada a um aumento substancial do risco de mortalidade hospitalar entre pacientes com pancreatite aguda. Além disso, um hematócrito elevado >44% e uma ureia na internação >45 mg/dL também estão associados com pancreatite aguda mais grave. A incorporação desses índices à resposta global do paciente à ressuscitação inicial com fluidos no setor de emergência pode ser útil para fazer a triagem dos pacientes para o ambiente hospitalar adequado de cuidados agudos.

Em geral, os pacientes com menores escores BISAP, hematócrito e ureia na internação tendem a responder ao manejo inicial e são colocados em enfermaria comum para a continuação dos cuidados. Se não houver SIRS nas primeiras 24 horas, é improvável que o paciente desenvolva falência de órgãos ou necrose. Assim, os pacientes com SIRS persistente em 24 horas ou com comorbidades subjacentes (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva) devem ser considerados para internação em unidade de cuidados intermediários, quando disponível. Os pacientes com escores BISAP mais altos e elevações no hematócrito e na ureia no momento da internação que não respondem à ressuscitação inicial com fluidos e exibem evidências de falência respiratória, hipotensão ou falência de órgãos devem ser considerados para internação em unidade de terapia intensiva.

Considerações especiais com base na etiologia Anamnese cuidadosa, revisão dos medicamentos, exames laboratoriais selecionados (perfil hepático, triglicerídeos séricos, cálcio sérico) e ultrassonografia abdominal estão recomendados no setor de emergência para avaliar etiologias que possam ter impacto no manejo agudo. Uma ultrassonografia abdominal é a modalidade de imagem inicial de escolha e avaliará a vesícula biliar e o ducto colédoco, avaliando ainda a cabeça do pâncreas.

PANCREATITE BILIAR Os pacientes com evidências de colangite ascendente (elevação na contagem de leucócitos, aumento de enzimas hepáticas) devem ser submetidos à CPRE dentro de 24 a 48 horas da admissão. Os pacientes com pancreatite biliar têm risco aumentado de recorrência, e deve ser considerada a realização de colecistectomia durante a mesma internação ou dentro de 4 a 6 semanas da alta. Uma alternativa para pacientes que não são candidatos cirúrgicos seria a esfincterotomia biliar endoscópica antes da alta.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Triglicerídeos séricos >1.000 mg/dL estão associados com pancreatite aguda. A terapia inicial pode incluir insulina, heparina ou plasmaférese. As terapias ambulatoriais incluem controle do diabetes quando presente, administração de agentes hipolipemiantes, perda de peso e evitação de fármacos que aumentam os níveis de lipídeos.

Outras etiologias potenciais que podem ter impacto nos cuidados hospitalares agudos incluem *hipercalcemia*, *pancreatite autoimune*, *pancreatite pós-CPRE* e *pancreatite induzida por fármacos*. O tratamento do hiperparatireoidismo ou do câncer é efetivo para a redução do cálcio sérico. A pancreatite autoimune responde à administração de glicocorticoides. A colocação de *stent* em ducto pancreático e a administração de indometacina retal são efetivas para a diminuição da pancreatite após CPRE. Devem ser suspensos os fármacos que causam pancreatite. Muitos fármacos foram implicados, mas apenas cerca de 30 foram testados (Classe 1A) e considerados causadores.

Terapias nutricionais Uma dieta sólida pobre em gorduras pode ser administrada a pessoas com pancreatite aguda leve após a melhora da dor abdominal. A nutrição enteral deve ser considerada 2 a 3 dias após a admissão em pessoas com pancreatite mais grave em lugar da nutrição parenteral total (NPT). A alimentação enteral mantém a integridade da barreira intestinal, limita a translocação bacteriana, tem menor custo e menos complicações do que a NPT. Atualmente se investiga a escolha entre alimentação enteral gástrica *versus* jejunal.

Manejo de complicações locais (Quadro 371.4) Os pacientes que exibem sinais de deterioração clínica apesar de ressuscitação agressiva com fluidos e monitoramento hemodinâmico devem ser avaliados para complicações locais, as quais podem incluir necrose, formação de pseudocistos, ruptura de ducto pancreático, complicações vasculares peripancreáticas e infecções extrapancreáticas. É recomendada uma abordagem multidisciplinar incluindo gastrenterologia, cirurgia, radiologia intervencionista e especialistas em terapia intensiva, considerando-se também a transferência para um centro especializado em doenças pancreáticas.

QUADRO 371.4 COMPLICAÇÕES DA PANCREATITE AGUDA

Locais

- Necrose
  - Estéril
  - Infectada
- Necrose encapsulada
- Coleções de líquido pancreático
- Pseudocisto pancreático
- Ruptura do ducto pancreático principal ou ramos secundários
- Ascite pancreática
- Acometimento de órgãos contíguos pela pancreatite necrosante
- Trombose de vasos sanguíneos (veia esplênica, veia porta)
- Fístula pancreático-entérica
- Infarto intestinal
- Icterícia obstrutiva

Sistêmicas

- Pulmonares
  - Derrame pleural
  - Atelectasia
  - Líquido mediastinal
  - Pneumonite
  - Síndrome da angústia respiratória aguda
  - Hipoxemia (não reconhecida)
- Cardiovasculares
  - Hipotensão
  - Hipovolemia
  - Alterações ST-T inespecíficas no eletrocardiograma que simulam infarto do miocárdio

- Derrame pericárdico
- Hematológicas
    - Coagulação intravascular disseminada
- Hemorragia digestiva
    - Doença ulcerosa péptica
    - Gastrite erosiva
    - Necrose pancreática hemorrágica com erosão dos principais vasos sanguíneos
    - Trombose de veia porta, trombose de veia esplênica, hemorragia de varizes
- Renais
    - Oligúria (<300 mL/dia)
    - Azotemia
    - Trombose da artéria renal e/ou da veia renal
    - Necrose tubular aguda
- Metabólicas
    - Hiperglicemia
    - Hipertrigliceridemia
    - Hipocalcemia
    - Encefalopatia
    - Cegueira súbita (retinopatia de Purtscher)
- Sistema nervoso central
    - Psicose
    - Êmbolos gordurosos
- Necrose gordurosa
    - Tecidos subcutâneos (nódulos eritematosos)
    - Ossos
    - Diversas (mediastino, pleura, sistema nervoso)

NECROSE O manejo da necrose inclui uma abordagem multidisciplinar. A aspiração percutânea da necrose com coloração pelo método de Gram e cultura deve ser efetuada se houver sinais vigentes de possível infecção pancreática, como leucocitose sustentada, febre ou falência orgânica. Na atualidade, os antibióticos profiláticos não desempenham nenhum papel na pancreatite necrosante. É razoável iniciar os antibióticos de amplo espectro em um paciente aparentemente séptico enquanto se aguardam os resultados da coloração de Gram e das culturas. Se forem negativas, os antibióticos devem ser interrompidos para minimizar o risco de desenvolvimento de superinfecção oportunista ou fúngica. Aspirações repetidas com agulha fina podem ser realizadas com coloração de Gram e culturas da necrose pancreática a cada 5 a 7 dias na presença de febre persistente. TC ou RM repetidas também devem ser consideradas com qualquer alteração na evolução clínica para a monitoração de complicações (p. ex., tromboses, hemorragia, síndrome de compartimento abdominal).

Em geral, a *necrose estéril* é manejada de maneira conservadora a menos que surjam complicações. Quando se estabelece um diagnóstico de *necrose infectada* e um microrganismo é identificado, devem ser instituídos antibióticos dirigidos. O desbridamento pancreático (necrosectomia) deve ser considerado para tratamento definitivo da *necrose infectada*, mas as decisões clínicas costumam ser influenciadas pela resposta ao tratamento antibiótico e pela condição clínica global. As complicações locais sintomáticas conforme descritas nos critérios revisados de Atlanta podem demandar tratamento definitivo.

Uma abordagem escalonada (drenagem percutânea ou endoscópica transgástrica seguida, se necessário, por necrosectomia aberta) tem sido relatada com bem-sucedida em alguns centros de doenças pancreáticas. Em cerca de 33% dos pacientes tratados com sucesso pela abordagem escalonada, não houve necessidade de cirurgia abdominal de grande porte. Um ensaio randomizado recente relatou vantagens com uma abordagem endoscópica inicial em comparação com uma abordagem de necrosectomia cirúrgica inicial em pacientes selecionados que necessitavam de intervenção por NE sintomática. Consideradas em conjunto, uma abordagem mais conservadora para o manejo da necrose pancreática infectada evoluiu ao longo dos anos sob a cuidadosa supervisão de uma equipe multidisciplinar. Se a terapia conservadora puder ser implementada com segurança por 4 a 6 semanas, a fim de permitir que as coleções pancreáticas desapareçam ou se “organizem”, a intervenção cirúrgica ou endoscópica costuma ser muito mais segura e mais bem tolerada pelo paciente.

PSEUDOCISTOS A incidência de pseudocistos é baixa, e a maioria das coleções agudas desaparece com o tempo. Menos de 10% dos pacientes apresentam coleções líquidas persistentes após 6 semanas, as quais preencheriam os critérios para um pseudocisto. Apenas as coleções sintomáticas devem ser drenadas com cirurgia ou endoscopia ou por via percutânea.

RUPTURA DE DUCTO PANCREÁTICO A ruptura de ducto pancreático pode se apresentar com sintomas de dor abdominal crescente ou dispneia em casos de aumento da coleção líquida. O diagnóstico pode ser confirmado com colangiopancreatografia por ressonância magnética ou CPRE. A colocação de um *stent* pancreático que atravessa a lesão (*bridging*) por pelo menos 6 semanas tem efetividade >90% para a resolução de um vazamento. *Stents* que não atravessam a área da lesão (*nonbridging*) são menos efetivos.

COMPLICAÇÕES PERIVASCULARES As complicações perivasculares podem incluir *trombose de veia esplênica* com varizes gástricas e pseudoaneurismas. As *varizes gástricas* sangram em menos de 5% dos casos. O sangramento potencialmente fatal por um *pseudoaneurisma* roto pode ser diagnosticado e tratado com angiografia mesentérica e embolização.

INFECÇÕES EXTRAPANCREÁTICAS Ocorrem infecções nosocomiais em até 20% dos pacientes com pancreatite aguda. Os pacientes devem ser continuamente monitorados quanto ao desenvolvimento de pneumonia, infecção do trato urinário e infecção do acesso vascular. Culturas repetidas de urina, monitoramento das radiografias de tórax e troca rotineira de acessos vasculares são importantes durante a hospitalização.

Acompanhamento As hospitalizações por pancreatite aguda moderadamente grave ou grave podem durar semanas ou meses e costumam incluir um período de internação em unidade de terapia intensiva e a reabilitação ambulatorial ou cuidados de enfermagem subagudos. O acompanhamento deve avaliar o desenvolvimento de diabetes, insuficiência exócrina, colangite recorrente ou desenvolvimento de coleções líquidas infectadas. Conforme citado antes, a colecistectomia deve ser realizada dentro de 4 a 6 semanas da alta se possível para pacientes com pancreatite biliar não complicada.

PANCREATITE RECORRENTE

Cerca de 25% dos pacientes que tiveram um ataque de pancreatite aguda sofrem recidiva. Os dois fatores etiológicos mais comuns são o álcool e a colelitíase. Nos pacientes com pancreatite recorrente sem causa óbvia, o diagnóstico diferencial deve englobar uma doença oculta do trato biliar, incluindo microlitíase, hipertrigliceridemia, drogas, câncer pancreático, pâncreas dividido e fibrose cística **(Quadro 371.1)**. Em uma série de 31 pacientes com diagnóstico inicial de pancreatite aguda idiopática ou recorrente, foi constatada a presença de doença oculta por cálculos biliares em 23 deles. Por conseguinte, aproximadamente 66% dos pacientes com pancreatite aguda recorrente sem causa óbvia apresentam, na realidade, uma doença oculta com cálculos biliares devido à microlitíase. Os defeitos genéticos, como os que ocorrem na pancreatite hereditária e nas mutações da fibrose cística, podem resultar em pancreatite recorrente. Outras doenças da árvore biliar e dos ductos pancreáticos que podem causar pancreatite aguda incluem coledococele, tumores ampulares, pâncreas bífido e cálculos, estenose e tumor de ductos pancreáticos. Cerca de 2 a 4% dos pacientes com carcinoma pancreático apresentam-se com pancreatite aguda.

PANCREATITE EM PACIENTES COM AIDS

A incidência de pancreatite aguda aumenta em pacientes com Aids por duas razões: (1) alta incidência de infecções que acometem o pâncreas, como infecções por citomegalovírus, por *Cryptosporidium* e pelo complexo *Mycobacterium avium;* e (2) uso frequente de medicações pelo pacientes com Aids, como didanosina, pentamidina, sulfametoxazol-trimetoprima e inibidores da protease. A incidência foi marcadamente reduzida pelos avanços no tratamento **(Cap. 226)**.

PANCREATITE CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

FISIOPATOLOGIA

A pancreatite crônica é um processo patológico caracterizado por dano irreversível do pâncreas, diferentemente das alterações reversíveis observadas na pancreatite aguda **(Quadro 371.4)**. Os eventos que dão início e perpetuam o processo inflamatório no pâncreas estão se tornando mais claros. Independentemente do mecanismo da lesão, está ficando claro que a ativação das células estreladas, o que resulta em expressão de citocinas e produção de proteínas da matriz extracelular, causa inflamação aguda e crônica e deposição de colágeno no pâncreas. Assim, a condição é definida pela presença de anormalidades histológicas, como inflamação crônica, fibrose e destruição progressiva do tecido tanto exócrino quanto, por fim, endócrino (atrofia). Várias etiologias foram associadas com a pancreatite crônica resultando nas manifestações cardinais da doença, como dor abdominal, esteatorreia, perda de peso e diabetes melito **(Quadro 371.5)**.

Embora se acreditasse que o álcool fosse a causa primária da pancreatite crônica, outros fatores contribuem para a doença, pois nem todos os etilistas pesados desenvolvem doença pancreática. Existe também uma forte associação entre tabagismo e pancreatite crônica. O tabagismo leva a um aumento da suscetibilidade à autodigestão pancreática e predispõe a uma desregulação da função do CFTR das células ductais. O tabagismo constitui um fator de risco independente e dependente de dose para a pancreatite crônica e a pancreatite aguda recorrente. A exposição continuada ao álcool ou ao tabaco está associada com fibrose pancreática, calcificações e progressão da doença.

A recente caracterização das células estreladas pancreáticas (CEPs) aumentou a compreensão das respostas celulares subjacentes por trás do desenvolvimento da pancreatite crônica. Especificamente, acredita-se que as CEPs desempenhem um papel na manutenção da arquitetura pancreática normal, que pode se desviar para a fibrogênese no caso da pancreatite crônica. A hipótese do evento de pancreatite aguda sentinela (SAPE) descreve uniformemente os eventos na patogênese da pancreatite crônica. Acredita-se que o álcool ou estímulo adicional levem à destruição mediada por metaloproteinase da matriz do colágeno normal presente no parênquima pancreático, permitindo, mais tarde, o remodelamento pancreático. As citocinas pró-inflamatórias, o fator de necrose tumoral α (TNF-α), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6), bem como complexos oxidantes, são capazes de induzir a atividade das CEPs, com síntese subsequente de novo colágeno. Além de serem estimuladas por citocinas, oxidantes ou fatores de crescimento, as CEPs também possuem vias autócrinas autoativadoras mediadas pelo fator de crescimento transformador β (TGF-β), o que pode explicar a progressão da doença na pancreatite crônica, mesmo após a remoção dos estímulos nocivos.

CONSIDERAÇÕES ETIOLÓGICAS

Entre os adultos nos EUA, o alcoolismo é a causa mais comum de pancreatite crônica clinicamente evidente, enquanto a fibrose cística é a causa mais frequente em crianças. Até 25% dos adultos com pancreatite crônica nos EUA têm a forma *idiopática*. Investigações recentes indicaram que até 15% dos pacientes com pancreatite idiopática podem ter uma pancreatite devida a defeitos genéticos **(Quadro 371.5)**.

QUADRO 371.5 PANCREATITE CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA: SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO TIGAR-O

Tóxico-metabólica

- Alcoólica
- Tabagismo
- Hipercalcemia
- Hiperlipidemia
- Insuficiência renal crônica
- Medicamentos – abuso de fenacetina
- Toxinas – compostos de organotina (p. ex., dicloreto de dibutilina, DBTC)

Idiopática

- Início precoce
- Início tardio
- Tropical

Genética

- Tripsinogênio catiônico (*PRSS1*)
- Gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*)
- Receptor sensível ao cálcio (*CASR*)
- Gene C da quimiotripsina (*CTRC*)
- Gene inibidor da tripsina secretória pancreática (*SPINK1*)

Autoimune

- Pancreatite crônica autoimune tipo 1
- IgG4 sistêmica
- Pancreatite crônica autoimune tipo 2

Pancreatite aguda recorrente e grave

- Pós-necrótica (pancreatite aguda grave)
- Pancreatite aguda recorrente
- Doenças vasculares/isquemia
- Induzida pela radiação

Obstrutiva

- Pâncreas dividido (pâncreas bífido)
- Obstrução ductal (p. ex., tumor)

Cistos da parede duodenal pré-ampulares

Cicatrizes pós-traumáticas do ducto pancreático

Abreviações: DBTC, cloridrato de dibutilina; TIGAR-O, *t*óxico-metabólica, *i*diopática, *g*enética, *a*utoimune, pancreatite *r*ecorrente e aguda grave, *o*bstrutiva.

Whitcomb e colaboradores estudaram várias grandes famílias com pancreatite crônica hereditária e conseguiram identificar um defeito genético que afeta o gene que codifica o tripsinogênio. Foram descritos também vários defeitos adicionais desse gene. O defeito impede a destruição da tripsina ativada prematuramente e permite que ela resista ao efeito protetor intracelular do inibidor da tripsina. Foi levantada a hipótese de que essa ativação contínua das enzimas digestivas dentro da glândula resulta em lesão aguda e, por fim, pancreatite crônica. Desde a descoberta da mutação defeituosa *PRSS1*, outras doenças genéticas foram detectadas **(Quadro 371.5)**.

Vários outros grupos de pesquisadores documentaram mutações de *CFTR*. Este gene funciona como um canal do cloreto regulado pelo AMP cíclico. Nos pacientes com fibrose cística, a alta concentração de macromoléculas pode bloquear os ductos pancreáticos. No entanto, deve ser reconhecido que existe muitíssima heterogeneidade na relação com o defeito do gene para *CFTR*. Mais de 1.000 hipotéticas mutações do gene para *CFTR* já foram identificadas. As tentativas de elucidar a relação entre o genótipo e as manifestações pancreáticas foram dificultadas pelo número de mutações. A capacidade de detectar mutações de *CFTR* deu origem ao reconhecimento de que o espectro clínico da doença é mais amplo do que se admitia previamente. Dois estudos esclareceram a associação entre as mutações do gene para *CFTR* e outra forma monossintomática de fibrose cística (i.e., pancreatite crônica). Estima-se que, nos pacientes com pancreatite idiopática, a frequência de uma única mutação de *CFTR* seja 11 vezes maior do que a frequência esperada e que a frequência de dois alelos mutantes seja 80 vezes maior do que a frequência esperada. Nesses estudos, os pacientes eram adultos quando foi feito o diagnóstico de pancreatite; nenhum deles apresentava qualquer evidência clínica de doença pulmonar, e os resultados do teste do suor não eram diagnósticos de fibrose cística. A prevalência de tais mutações é obscura, e certamente será necessária a realização de estudos adicionais. Além disso, as implicações terapêuticas e prognósticas desses achados no que concerne ao tratamento da pancreatite ainda não foram determinadas. É necessário um acompanhamento a longo prazo dos pacientes afetados. As mutações de *CFTR* são comuns na população geral. Ainda não foi esclarecido se apenas a mutação de *CFTR* pode dar origem a uma pancreatite como doença autossômica recessiva. Um estudo recente avaliou 39 pacientes com pancreatite crônica idiopática a fim de determinar o risco associado a essas mutações. Os pacientes com duas mutações *CFTR* (heterozigotos compostos) demonstraram a função de *CFTR* em um nível entre aquele observado na fibrose cística típica e os portadores de fibrose cística, tendo evidenciado um aumento de 40 vezes no risco de pancreatite. A presença de mutação de *N34S SPINK1* eleva o risco em 20 vezes. A combinação de duas mutações de *CFTR* e uma mutação de *N34S SPINK1* aumenta o risco de pancreatite em 900 vezes. O conhecimento dos defeitos genéticos e de alterações posteriores na expressão de proteínas levou ao desenvolvimento de novas terapias genéticas em crianças com fibrose cística, as quais potencializam o canal CFTR e resultam em melhora da função pulmonar, qualidade de vida e ganho ponderal. O **Quadro 371.5** lista as causas reconhecidas de pancreatite crônica e insuficiência exócrina pancreática.

PANCREATITE AUTOIMUNE (QUADRO 371.6)

A pancreatite autoimune (PAI) é um distúrbio incomum de suposta causa autoimune, com achados laboratoriais, histológicos e morfológicos característicos. Na PAI tipo 1, o pâncreas é envolvido como parte de uma doença sistêmica IgG4 **(Cap. 391e)** e preenche os critérios HISORt definidos adiante. Os achados histopatológicos característicos no pâncreas incluem infiltrado linfoplasmocitário, fibrose estoriforme e células IgG4 abundantes. A PAI tipo 2 é a pancreatite ductal central idiopática histologicamente confirmada com infiltrado de granulócitos na parede ductal (chamado GEL – *granulocytic epithelial lesion*), mas sem células positivas para IgG4 ou envolvimento sistêmico. Embora a PAI tenha sido inicialmente descrita como um distúrbio pancreático primário, hoje se reconhece que ela está associada a outros distúrbios de presumível etiologia autoimune, e isso tem sido chamado de doença sistêmica IgG4 **(Cap. 391e)**. Os achados clínicos incluem colangite associada a IgG4, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, retocolite ulcerativa, adenopatia e fibrose mediastinal, tireoidite autoimune, nefrite tubulointersticial, fibrose retroperitoneal, periaortite crônica, sialadenite esclerosante crônica e doença de Mikulicz. Sintomas leves, geralmente dor abdominal, e pancreatite aguda recorrente são incomuns. Além disso, a PAI constitui uma causa comum de pancreatite recorrente idiopática.

QUADRO 371.6 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA PANCREATITE AUTOIMUNE (PAI)**

- Sintomas leves, em geral dor abdominal, porém sem crises frequentes de pancreatite aguda
- Edema e aumento de volume difuso do pâncreas
- Dois terços dos pacientes apresentam icterícia obstrutiva ou "massa" na cabeça do pâncreas, simulando um carcinoma
- Estreitamento difuso e irregular do ducto pancreático (CPRM ou CPRE)
- Níveis aumentados das gamaglobulinas séricas, especialmente IgG4
- Presença de outros autoanticorpos (FAN), fator reumatoide (FR)
- Pode ocorrer com outras doenças autoimunes: síndrome de Sjögren, colangite esclerosante primária, retocolite ulcerativa, artrite reumatoide

- Alterações do ducto biliar extrapancreático, como estreitamento do colédoco e dos ductos intra-hepáticos
- Calcificações pancreáticas (raras)
- As biópsias pancreáticas revelam extensa fibrose e infiltração linfoplasmocitária
- Os glicocorticoides são efetivos no alívio dos sintomas, reduzindo o tamanho do pâncreas e revertendo as alterações histopatológicas

Abreviações: CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética

Além disso, pode ocorrer perda de peso e início recente de diabetes. É comum a observação de um padrão obstrutivo nas provas de função hepática (i.e., nível sérico desproporcionalmente elevado de fosfatase alcalina e elevação mínima dos níveis séricos de aminotransferases). Os níveis séricos elevados de IgG4 fornecem um marcador para a doença, sobretudo em populações ocidentais. Normalmente, a IgG4 sérica representa apenas 5 a 6% da IgG4 total em pacientes sadios, porém exibe uma elevação para valores >280 mg/dL naqueles com PAI. A TC revela anormalidades na maioria dos pacientes, incluindo aumento difuso, aumento focal e aumento distinto da cabeça do pâncreas. A CPRE ou a CPRM revelam estreitamentos do ducto biliar em mais de um terço dos pacientes com PAI; isso pode incluir estenoses do ducto colédoco, ducto biliar intra-hepático ou ducto biliar proximal, acompanhadas de estreitamento da porção pancreática do ducto biliar. Essa condição foi denominada colangite autoimune IgG4. Os achados histológicos característicos consistem em infiltrados linfoplasmocitários extensos, com fibrose densa ao redor dos ductos pancreáticos, bem como infiltração linfoplasmocitária, resultando em flebite obliterativa.

Os critérios HISORTt da Clínica Mayo indicam que a PAI pode ser diagnosticada com a presença de pelo menos duas das seguintes: (1) *h*istologia; (2) exames de *i*magem; (3) *s*orologia (elevação dos níveis séricos de IgG4); (4) *o*utros órgãos envolvidos; e (5) *r*esposta à terapia com glicocorticoides, com melhora nas manifestações pancreáticas e extrapancreáticas.

Os glicocorticoides demonstraram ser eficazes no alívio dos sintomas, diminuindo o tamanho do pâncreas e revertendo as manifestações histopatológicas em pacientes com PAI. Os pacientes podem ter uma resposta notável à terapia com glicocorticoides dentro de um período de duas a quatro semanas. Em geral, a prednisona é administrada em uma dose inicial de 40 mg/dia, durante quatro semanas, seguida de redução gradual da dose diária em 5 mg/semana, com base na monitoração dos parâmetros clínicos. Os parâmetros a serem seguidos incluem alívio dos sintomas, mudanças seriadas nas imagens abdominais do pâncreas e dos ductos biliares, diminuição dos níveis séricos de γ-globulina e IgG4 e melhora nas provas de função hepática. Uma resposta insatisfatória aos glicocorticoides durante um período de duas a quatro semanas deve levantar a suspeita de câncer pancreático ou de outras formas de pancreatite crônica. Um estudo internacional multicêntrico recente revisou 1.064 pacientes com PAI. A remissão clínica com esteroides foi alcançada em 99% dos pacientes com PAI tipo 1 e em 92% dos pacientes com tipo 2. Porém, a doença recorreu em 31% dos pacientes com PAI tipo 1 e em 9% no tipo 2. Para o tratamento de recidivas da doença na PAI tipo 1, os glicocorticoides obtiveram sucesso em 201 de 295 pacientes (68%), e a azatioprina foi bem-sucedida em 52 de 58 pacientes (85%). Um pequeno número de pacientes respondeu de maneira favorável a 6-mercaptopurina, rituximabe, ciclosporina e ciclofosfamida. As PAIs tipo 1 e 2 são altamente responsivas ao tratamento inicial com glicocorticoides. A recidiva é comum nos pacientes com o tipo 1, em especial naqueles com estenoses da via biliar. A maioria das recidivas ocorre após a suspensão dos glicocorticoides. Os pacientes com sintomas refratários e estenoses costumam necessitar de terapia imunomoduladora, conforme observado antes. O surgimento de cânceres nos intervalos após um diagnóstico de PAI é incomum.

Manifestações clínicas da pancreatite crônica Os pacientes com pancreatite crônica procuram assistência médica predominantemente devido a dois sintomas: dor abdominal ou má digestão e perda de peso. A dor abdominal pode ser muito variável na sua localização, intensidade e frequência. A dor pode ser constante ou intermitente, com intervalos frequentes sem dor. A ingestão de alimentos pode exacerbar a dor, dando origem ao temor de comer com consequente perda de peso. O espectro da dor abdominal varia de leve a bastante intensa, sendo a dependência em relação aos narcóticos uma consequência frequente. A má digestão manifesta-se como diarreia crônica, esteatorreia, perda de peso e fadiga. Os pacientes com dor abdominal crônica podem ou não progredir para má digestão, e cerca de 20% deles se apresentam com sintomas de má digestão sem história de dor abdominal. Os pacientes com pancreatite crônica apresentam morbidade e mortalidade significativas, bem como utilizam consideráveis quantidades de recursos sociais. Apesar da esteatorreia, as deficiências clinicamente evidentes de vitaminas lipossolúveis são extremamente incomuns. Os achados físicos nesses pacientes costumam ser pouco impressionantes, razão pela qual existe uma disparidade entre a intensidade da dor abdominal e os sinais físicos, que consistem habitualmente em alguma hipersensibilidade leve.

O diagnóstico da pancreatite crônica inicial ou leve pode ser difícil, pois não há um biomarcador para a doença. Diferente da pancreatite aguda, os níveis séricos de amilase e de lipase em geral não estão acentuadamente elevados na pancreatite crônica. A elevação dos níveis séricos de bilirrubina e de fosfatase alcalina pode indicar colestase secundária à estenose do colédoco causada pela inflamação crônica. Muitos pacientes apresentam alteração da tolerância à glicose, com níveis elevados de glicemia em jejum. A elastase-1 fecal e a biópsia do intestino delgado mostram-se úteis na avaliação de pacientes com suspeita de esteatorreia pancreática. O nível de elastase fecal está anormal, enquanto a histologia do intestino delgado apresenta-se normal nesses pacientes. A diminuição do nível de elastase fecal para <100 μg por grama de fezes sugere fortemente a presença de grave insuficiência pancreática exócrina.

A avaliação radiográfica de um paciente com suspeita de pancreatite crônica costuma partir de uma abordagem não invasiva para uma mais invasiva. A TC de abdome **(Fig. 371.4*A*,*B*)** é a modalidade de escolha inicial, seguida pela RM **(Fig. 371.4*C*)**, pela ultrassonografia endoscópica e pelas provas de função pancreática. Além de excluir a possibilidade de pseudocisto e câncer pancreático, a TC poder revelar calcificação, ductos dilatados e pâncreas atrófico. Embora a TC de abdome e a CPRM auxiliem muito no diagnóstico de doença pancreática, o exame diagnóstico com a melhor sensibilidade e especificidade é o teste de estimulação hormonal usando secretina. O teste de secretina torna-se anormal quando houver perda ≥60% da função exócrina do pâncreas. Isso se correlaciona habitualmente bem com o início da dor abdominal crônica. O papel da ultrassonografia endoscópica (USE) no diagnóstico da pancreatite crônica em fase inicial ainda está sendo definido. No total, foram descritas nove características da pancreatite crônica na ultrassonografia endoscópica. A presença de cinco ou mais é considerada diagnóstica de pancreatite crônica. A USE não é suficientemente sensível para a detecção de pancreatite crônica inicial de forma isolada **(Cap. 370)** e pode mostrar achados positivos em pacientes com dispepsia ou mesmo em pessoas idosas normais. Dados recentes sugerem que a USE pode ser combinada com a prova de função pancreática endoscópica (USE-PFPe) durante uma endoscopia para triagem de pancreatite crônica em pacientes com dor abdominal crônica. Calcificações difusas observadas na radiografia simples de abdome costumam indicar dano significativo do pâncreas e são patognomônicas de pancreatite crônica **(Fig. 371.4*A*).** Embora o álcool seja, sem dúvida alguma, a causa mais comum de calcificação pancreática, essas calcificações também podem ser observadas na pancreatite hereditária, na pancreatite pós-traumática, na pancreatite hipercalcêmica, na pancreatite crônica idiopática e na pancreatite tropical.

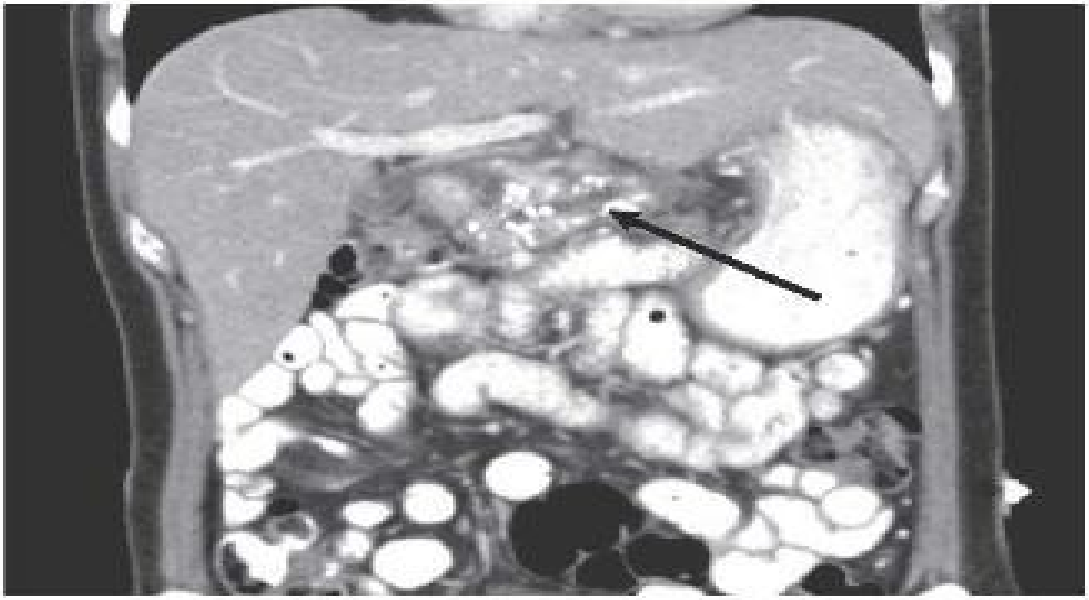

A

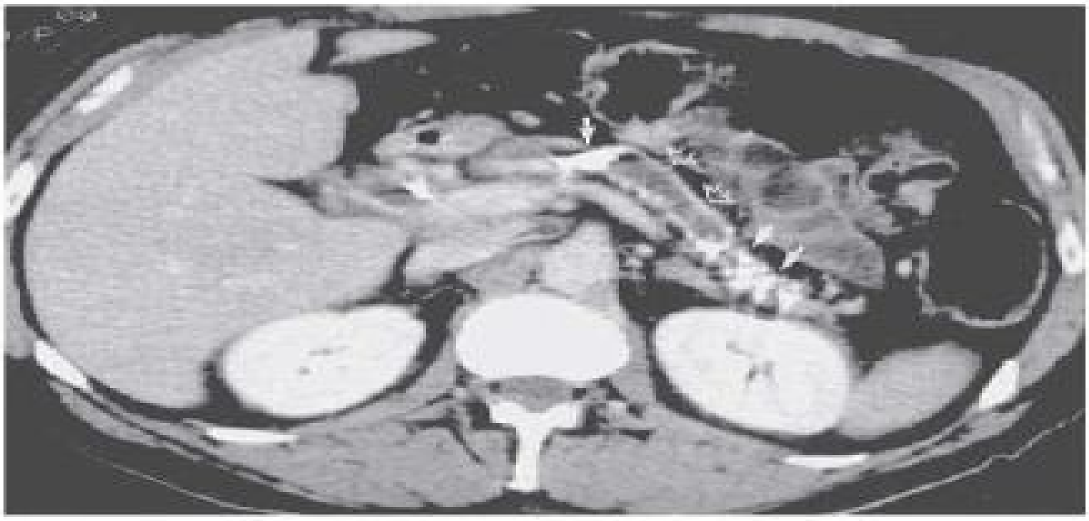

B

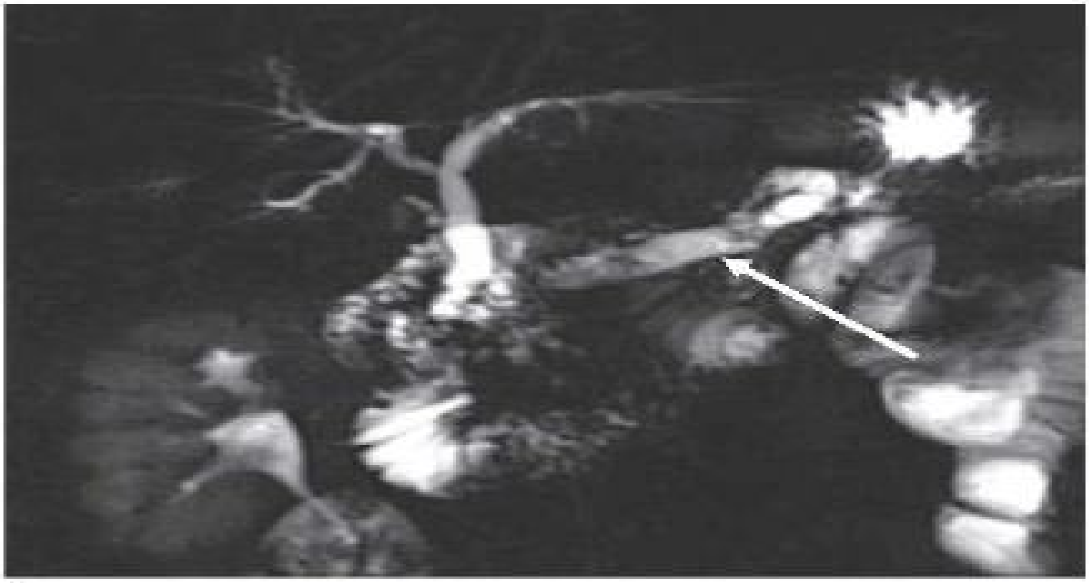

C

FIGURA 371.4 ***A.*** Pancreatite crônica e cálculos pancreáticos: tomografia computadorizada (TC): Nesta TC realçada por contraste do abdome, há evidências de pâncreas atrófico com múltiplas calcificações e cálculos no parênquima e dilatação do ducto pancreático (*seta*) . ***B.*** Nesta TC contrastada do abdome, há evidências de pâncreas atrófico com múltiplas calcificações (*setas*). Observe o ducto pancreático acentuadamente dilatado, visualizado neste corte através do corpo e da cauda (*setas abertas*). ***C.*** Pancreatite crônica na colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM): Dilatação do ducto com defeitos de enchimento. A ressonância magnética contrastada com gadolínio/CPRM revela um ducto pancreático dilatado (*seta*) na pancreatite crônica, com múltiplos defeitos de enchimento sugestivos de cálculos no ducto pancreático. *(A, C, cortesia do Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; com autorização.)*

Complicações da pancreatite crônica As complicações da pancreatite crônica são multiformes e estão relacionadas no **Quadro 371.7**. Embora a maioria dos pacientes tenha comprometimento da tolerância à glicose, a cetoacidose diabética e o coma diabético são incomuns. De forma semelhante, a lesão de órgãos-alvo (retinopatia, neuropatia, nefropatia) também é incomum. A retinopatia não diabética pode ser devida à deficiência de vitamina A e/ou de zinco. Pode ocorrer hemorragia digestiva em consequência de ulceração péptica, gastrite, pseudocisto causando erosão no duodeno, sangramento arterial para dentro do ducto pancreático (*hemosuccus pancreaticus*) ou ruptura de varizes secundariamente à trombose da veia esplênica, devido à inflamação crônica da cauda do pâncreas. Podem ocorrer icterícia, colestase e cirrose biliar em função da reação inflamatória crônica ao redor da porção intrapancreática do colédoco. Vinte anos após o diagnóstico de pancreatite crônica calcificada, o risco cumulativo de carcinoma pancreático é de 4%. Os pacientes com pancreatite hereditária correm risco 10 vezes maior de câncer pancreático.

QUADRO 371.7 **COMPLICAÇÕES DA PANCREATITE CRÔNICA**

- Dor abdominal crônica
- Adição a narcóticos
- Diabetes melito/intolerância à glicose
- Gastroparesia
- Má absorção/má digestão
- Icterícia
- Retinopatia
- Estenose biliar e/ou cirrose biliar
- Pseudocisto
- Doença óssea metabólica
- Câncer pancreático

TRATAMENTO PANCREATITE CRÔNICA

ESTEATORREIA

O tratamento da esteatorreia com enzimas pancreáticas é simples, embora a sua correção completa seja incomum. A terapia enzimática controla habitualmente a diarreia e restaura a absorção das gorduras até um nível aceitável e produz ganho de peso. Por conseguinte, a reposição das enzimas pancreáticas tornou-se a base da terapia. No tratamento da esteatorreia, é importante utilizar uma formulação pancreática potente, capaz de fornecer lipase em quantidade suficiente ao duodeno para corrigir a má digestão e diminuir a esteatorreia. Em uma tentativa de padronizar a atividade, a potência e a biodisponibilidade das enzimas, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos exigiu que todas as enzimas pancreáticas usadas como medicamentos naquele país obtivessem uma New Drug Application (NDA) até abril de 2008. O **Quadro 371.8** fornece uma lista das formulações utilizadas com frequência, porém a disponibilidade será baseada na adesão à ordem da FDA. Dados recentes sugerem que doses de até 80.000 a 100.000 unidades de lipase tomadas durante a refeição podem ser necessárias para normalizar parâmetros nutricionais em pacientes desnutridos com pancreatite crônica, e alguns necessitam da supressão do ácido com inibidores da bomba de prótons.

QUADRO 371.8 PREPARAÇÕES DE ENZIMAS PANCREÁTICAS (PANCRELIPASE) APROVADAS PELA FDA

	Conteúdo de enzimas/dose por unidade, USP[a]		
Produto	**Lipase[a]**	**Amilase[a]**	**Protease[a]**
Cápsula de liberação imediata			
Sem revestimento entérico			
Viokace 10.440	10.440	391.550	39.150
Viokace 20.880	20.880	78.300	78.300
Cápsulas de liberação tardia			
Mini-microesferas com revestimento entérico			
Creon 3.000	3.000	15.000	9.500
Creon 6.000	6.000	30.000	19.000
Creon 12.000	12.000	60.000	38.000
Creon 24.000	24.000	120.000	76.000
Mini-comprimidos com revestimento entérico			
Ultresa 13.800	13.800	27.600	27.600
Ultresa 20.700	20.700	41.400	41.400
Ultresa 23.000	23.000	46.000	46.000
Pérolas com revestimento entérico			
Zenpep 3.000	3.000	16.000	10.000
Zenpep 5.000	5.000	27.000	17.000
Zenpep 10.000	10.000	55.000	34.000

Zenpep 15.000	15.000	82.000	51.000
Zenpep 20.000	20.000	109.000	68.000
Zenpep 25.000	25.000	136.000	85.000
Microcomprimidos com revestimento entérico			
Pancreaze 4.200	4.200	17.500	10.000
Pancreaze 10.500	10.500	43.750	25.000
Pancreaze 16.800	16.800	70.000	40.000
Pancreaze 21.000	21.000	61.000	37.000
Microesferas com revestimento entérico tamponadas com bicarbonato			
Pertzye 8.000	8.000	30.250	28.750
Pertzye 16.000	16.000	60.500	57.500

[a] Unidades por comprimido ou cápsula na USP (U.S. Pharmacopeia), farmacopeia dos EUA.

Observação: A FDA determinou que todos os fabricantes de enzimas sejam submetidos às New Drug Applications (NDAs) para todos os produtos farmacológicos com extratos pancreáticos após revisar dados mostrando variações substanciais entre os produtos atualmente comercializados. Diversos fabricantes têm pesquisas em andamento buscando a aprovação da FDA para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina devido à fibrose cística ou outras condições nas novas diretrizes para essa classe de fármacos (*www.fda.gov*).

DOR ABDOMINAL

O controle da dor nos pacientes com pancreatite crônica é problemático.

Metanálises recentes não demonstraram qualquer benefício consistente da *terapia com enzimas* para reduzir a dor na pancreatite crônica. Em alguns pacientes com pancreatite crônica idiopática, os preparados enzimáticos convencionais, sem revestimento entérico, contendo altas concentrações de serina proteases podem aliviar a dor ou o desconforto abdominais leves. O alívio da dor obtido nesses pacientes pode ser devido, na realidade, a uma melhora na dispepsia decorrente da má digestão.

A gastroparesia também é muito comum em pacientes com pancreatite crônica. É importante reconhecê-la e tratá-la com fármacos procinéticos, pois o tratamento com as enzimas pode falhar simplesmente porque a dismotilidade gástrica está interferindo com a liberação das enzimas no intestino superior. Um estudo prospectivo recente relatou que a pregabalina pode melhorar a dor na pancreatite crônica e reduzir a necessidade de analgésicos.

O *tratamento endoscópico* da dor pancreática crônica pode envolver esfincterotomia, colocação de endoprótese (*stent*), extração dos cálculos e drenagem de pseudocisto pancreático. A terapia dirigida ao ducto pancreático pode parecer mais apropriada na vigência de um estreitamento dominante, especialmente se um cálculo ductal resultou em obstrução. O uso de *stent* endoscópico para pacientes com dor crônica, porém sem estenose dominante, não foi submetido a qualquer estudo clínico controlado. Na atualidade, sabe-se que podem ocorrer complicações significativas em consequência do uso de *stent* (i.e., sangramento, colangite, migração e obstrução do *stent*). Em pacientes com doença dos grandes ductos, geralmente devido à pancreatite crônica induzida por álcool, a descompressão ductal *cirúrgica* tem sido o tratamento de escolha. Entre esses pacientes, 80% parecem obter alívio imediato; entretanto, no final de três anos, metade sofre recidiva da dor. Dois estudos clínicos prospectivos randomizados, comparando a terapia endoscópica com o tratamento cirúrgico para a pancreatite crônica, demonstraram que o tratamento cirúrgico é superior à endoscopia para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida em pacientes selecionados com dilatação de ductos e dor abdominal. Isso sugere a necessidade de considerar uma intervenção cirúrgica para pacientes com pancreatite crônica que apresentam ductos dilatados e dor. O papel da colocação pré-operatória de *stent* antes da cirurgia como preditor de resposta ainda não foi comprovado.

Um procedimento de Whipple, a pancreatectomia total e o transplante de células das ilhotas autólogas têm sido utilizados em pacientes selecionados com pancreatite crônica e dor abdominal refratária à terapia convencional. Os pacientes que obtiveram maior benefício da pancreatectomia total tinham pancreatite crônica sem cirurgia pancreática prévia nem evidência de insuficiência das células das ilhotas. O papel desse procedimento ainda não está totalmente definido, mas pode ser uma opção no lugar da cirurgia de descompressão ductal ou da ressecção pancreática em pacientes com doença dolorosa e refratária dos pequenos ductos, sobretudo tendo em vista que os procedimentos cirúrgicos padronizados tendem a diminuir a produção de células das ilhotas. O bloqueio do plexo celíaco não resultou em analgesia duradoura.

PANCREATITE HEREDITÁRIA

A pancreatite hereditária é uma doença rara semelhante à pancreatite crônica, exceto pela idade mais baixa por ocasião do início e pela evidência de fatores hereditários. Uma busca genômica ampla utilizando a análise da acoplagem genética identificou o gene da pancreatite hereditária no cromossomo 7. As mutações nos códons dos íons 29 (éxon 2) e 122 (éxon 3) do gene do tripsinogênio catiônico causam formas autossômicas dominantes de pancreatite hereditária. As mutações no códon 22 dão origem a uma substituição da arginina correspondente por outro aminoácido, em geral a histidina. Essa substituição, quando ocorre, elimina o local de autodestruição da tripsina à prova de falhas necessário para eliminar a tripsina ativada prematuramente dentro da célula acinar. Esses pacientes sofrem crises recorrentes de dor abdominal intensa que podem durar desde uns poucos dias até algumas semanas. Os níveis séricos de amilase e lipase podem ficar elevados durante as crises agudas, porém costumam ser normais. Com frequência, os pacientes desenvolvem calcificação pancreática, diabetes melito e esteatorreia; além disso, demonstram maior incidência de carcinoma pancreático, podendo a incidência cumulativa ser de até 40% por volta dos 70 anos de idade. Um recente estudo da história natural da pancreatite hereditária em mais de 200 pacientes na França relatou que a dor abdominal começou na infância, aos 10 anos de idade, a esteatorreia apareceu aos 29 anos de idade, o diabetes aos 38 anos, e o carcinoma pancreático, aos 55 anos. Esses pacientes frequentemente necessitam de descompressão ductal cirúrgica para obter alívio da dor. As queixas abdominais em parentes de pacientes com pancreatite hereditária deve levantar a suspeita de doença pancreática.

O PSTI, ou SPINK1, é um peptídeo com 56 aminoácidos que inibe especificamente a tripsina por bloquear fisicamente seu local ativo. SPINK1 atua como a primeira linha de defesa contra o pepsinogênio ativado prematuramente na célula acinar. Recentemente, foi mostrado que a frequência de mutações de SPINK1 nos pacientes com pancreatite crônica idiopática está grandemente aumentada, sugerindo que essas mutações podem estar associadas à pancreatite.

TUMORES ENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Os tumores endócrinos pancreáticos são abordados no Capítulo 113.

OUTRAS CONDIÇÕES

PÂNCREAS ANULAR

Quando o primórdio pancreático ventral deixa de migrar corretamente para entrar em contato com o primórdio dorsal, o resultado pode ser um anel de tecido pancreático que circunda o duodeno. Esse pâncreas anular pode acarretar obstrução intestinal no recém-nascido ou no adulto. Os sintomas de plenitude pós-prandial, dor epigástrica, náuseas e vômitos podem ocorrer durante vários anos antes de ser considerado esse diagnóstico. Os achados radiográficos são a dilatação simétrica do duodeno proximal com proeminência dos recessos em cada lado da faixa anular, apagamento porém sem destruição da mucosa duodenal, acentuação dos achados na posição oblíqua anterior direita e ausência de modificação nos exames repetidos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com membranas duodenais, tumores do pâncreas ou duodeno, úlcera péptica pós-bulbar, enterite regional e aderências. Os pacientes com pâncreas anular exibem maior incidência de pancreatite e úlcera péptica. Por causa dessas e de outras complicações potenciais, o tratamento deve ser cirúrgico mesmo quando a condição esteve presente por vários anos. A duodenojejunostomia retrocólica constitui o procedimento de escolha, porém alguns cirurgiões defendem uma gastrectomia à Billroth II, gastroenterostomia e vagotomia.

PÂNCREAS DIVIDIDO

O pâncreas dividido (pâncreas bífido) está presente em 7 a 10% da população e ocorre quando os primórdios pancreáticos embrionários ventral e dorsal não se fundem, de forma que a drenagem pancreática é realizada principalmente por meio da papila acessória. Ele é a variante anatômica congênita mais comum do pâncreas humano.

Evidências atuais indicam que essa anomalia não predispõe ao surgimento de pancreatite na grande maioria dos pacientes acometidos. Entretanto, a combinação de pâncreas dividido e de um pequeno orifício acessório pode resultar em obstrução do ducto dorsal. O desafio consiste em identificar esse subgrupo de pacientes com patologia no ducto dorsal. A canulação do ducto dorsal por CPRE não é realizada tão facilmente quanto a canulação do ducto ventral. Os pacientes com pancreatite e pâncreas dividido demonstrado por CPRM ou CPRE devem ser tratados com medidas conservadoras. Em muitos desses pacientes, a pancreatite é idiopática e não está relacionada ao pâncreas bífido. A intervenção endoscópica ou cirúrgica só está indicada se houver recidiva da pancreatite, e se não for identificada nenhuma outra causa. Se for possível demonstrar uma dilatação pronunciada do ducto dorsal, deve-se realizar uma descompressão ductal cirúrgica. É preciso ressaltar que a aparência do pâncreas bífido na CPRE/CPRM (i.e., um ducto ventral de pequeno calibre com padrão de arborização) pode ser confundida como representando um ducto pancreático principal obstruído, secundário a uma lesão expansiva.

MACROAMILASEMIA

Na macroamilasemia, a amilase circula no sangue na forma de um polímero excessivamente grande para ser excretado facilmente pelos rins. Os pacientes com essa condição demonstram um valor elevado de amilase sérica e um valor baixo de amilase urinária. A presença de macroamilase pode ser documentada pela cromatografia do soro. A prevalência de macroamilasemia é de 1,5% na população geral de adultos não alcoolistas hospitalizados. Em geral, a macroamilasemia constitui um achado incidental, não estando relacionada com uma doença do pâncreas ou de outros órgãos. A macrolipasemia já foi documentada em poucos pacientes com cirrose ou linfoma não Hodgkin. Nesses pacientes, o pâncreas parece normal à ultrassonografia e TC. Foi mostrado que a lipase estava combinada com a imunoglobulina A. Assim, a possibilidade tanto de macroamilasemia quanto de macrolipasemia deve ser considerada nos pacientes com níveis sanguíneos elevados dessas enzimas.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo representa uma versão revisada dos capítulos dos Drs. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes e Bechien Wu publicados nas edições anteriores do Harrison.

Parte 15: Distúrbios imunomediados, inflamatórios e reumatológicos

SEÇÃO 1

O SISTEMA IMUNE NA SAÚDE E NA DOENÇA

372e

Introdução ao sistema imune

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

DEFINIÇÕES

- *Sistema imune adaptativo* – sistema de respostas imunes recentemente evoluído mediado por linfócitos T e B. As respostas imunes mediadas por essas células são baseadas no reconhecimento de um antígeno específico por receptores clonotípicos que são produtos de genes que se rearranjam durante o desenvolvimento e durante toda a vida do organismo. Outras células do sistema imune adaptativo incluem vários tipos de células apresentadoras de antígeno.
- *Anticorpo* – moléculas produzidas por célula B codificadas por genes que se rearranjam durante o desenvolvimento da célula B consistindo de cadeias de imunoglobulina pesada e leve que, em conjunto, formam o componente central do receptor da célula B para o antígeno. O anticorpo pode existir como moléculas de reconhecimento do antígeno na superfície da célula B ou como moléculas secretadas no plasma e em outros fluidos corporais.
- *Antígenos* – moléculas estranhas ou próprias que são reconhecidas pelos sistemas imunes adaptativo e inato, resultando na ativação das células imunes, na ativação

das células T e/ou na produção de anticorpos pelas células B.

- *Peptídeos antimicrobianos* – pequenos peptídeos com < 100 aminoácidos de comprimento que são produzidos por células do sistema imune inato e apresentam atividade contra o agente infeccioso.
- *Apoptose* – processo de *morte celular programada* pelo qual a sinalização por meio de vários “receptores de morte” da superfície celular (p. ex., receptores do fator de necrose tumoral [TNF, de *tumor necrosis factor*], CD95) leva a uma cascata de sinalização, que envolve a ativação das moléculas da família de caspases e leva à clivagem do DNA e à morte celular. A apoptose, que não leva à indução de inflamação desordenada, deve ser distinguida da *necrose celular*, que causa a indução de respostas inflamatórias.
- *Doenças autoimunes* – doenças como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide, nas quais as células do sistema imune adaptativo, como as células T e B autorreativas, tornam-se superativas e produzem células T autorreativas e respostas por anticorpos.
- *Doenças autoinflamatórias* – distúrbios hereditários, como as febres periódicas hereditárias (HPFs, de *hereditary periodic fevers*), caracterizadas pelos episódios recorrentes de inflamação severa e febre, devidos a mutações em regiões que controlam a resposta inflamatória inata, ou seja, o inflamassoma (ver adiante e **Quadro 372e.6**). Pacientes com HPFs também apresentam erupções e inflamações articulares e serosas, e alguns podem apresentar sintomas neurológicos. Doenças autoinflamatórias são diferentes de doenças autoimunes no que se refere à ausência de evidência de ativação das células imunes adaptativas, como as células B autorreativas.
- *Receptor da célula B para o antígeno* – complexo de moléculas de superfície que se rearranjam durante o desenvolvimento pós-natal da célula B, constituído de imunoglobulina (Ig) de superfície e das moléculas associadas às cadeias αβ de Ig que reconhecem o antígeno nominal via regiões variáveis das cadeias leve e pesada da Ig, e sinalizam a diferenciação terminal da célula B para a produção de anticorpos antígeno-específicos.
- *Linfócitos B* – linfócitos derivados da medula óssea ou equivalentes da bursa que expressam Igs de superfície (receptor de antígeno da célula B) e secretam anticorpos específicos após sua interação com antígenos.
- *Classificação CD dos antígenos de diferenciação dos linfócitos humanos* – o desenvolvimento da tecnologia de anticorpos monoclonais levou à descoberta de um grande número de novas moléculas de superfície dos leucócitos. Em 1982, foi realizado o First International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens, para estabelecer uma nomenclatura das moléculas de superfície celular dos

leucócitos humanos. A partir desse e de outros seminários subsequentes sobre a diferenciação dos leucócitos, surgiu a classificação do *cluster de diferenciação* (CD) dos antígenos leucocitários.

- *Quimiocinas* – moléculas solúveis que direcionam e determinam o movimento de células imunes e as vias de circulação.
- *Complemento* – série de enzimas plasmáticas e proteínas efetoras em cascata cuja função é lisar patógenos e/ou marcá-los como alvos para serem fagocitados por neutrófilos e células da linhagem dos monócitos/macrófagos do sistema reticuloendotelial.
- *Moléculas coestimuladoras* – moléculas de células apresentadoras de antígenos (como B7-1 e B7-2 ou CD40) que levam à ativação das células T quando ligadas por ligantes das células T ativadas (como o ligante CD28 ou CD40).
- *Citocinas* – proteínas solúveis que interagem com receptores celulares específicos, envolvidos na regulação do crescimento e na ativação das células imunes, e que medeiam as respostas inflamatórias e imunes normais e patológicas.
- *Células dendríticas* – células apresentadoras de antígeno das linhagens mieloide e/o linfoide do sistema imune adaptativo. As células dendríticas imaturas ou os precursores de células dendríticas são componentes-chave do sistema imune inato, visto que respondem às infecções por meio da produção de altos níveis de citocinas. As células dendríticas são iniciadoras fundamentais da resposta imune inata mediante a produção de citocinas, bem como da resposta imune adaptativa por meio da apresentação de antígenos aos linfócitos T.
- *Receptores Fc da Ig* – receptores encontrados na superfície de determinadas células incluindo células B, células *natural killer*, macrófagos, neutrófilos e mastócitos. Os receptores Fc ligam-se aos anticorpos que foram adsorvidos para invadir as células infectadas por patógenos. Eles estimulam as células citotóxicas a destruir as células infectadas por microrganismos por meio de um mecanismo conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA). Exemplos de receptores Fc importantes incluem CD16 (FcγRIIIa), CD23 (FcεR), CD32 (FcγRII), CD64 (FcγRI) e CD89 (FcαR).
- *Inflamassoma* – grandes complexos citoplasmáticos de proteínas intracelulares que ligam o reconhecimento de produtos microbianos e o estresse celular à ativação proteolítica das citocinas inflamatórias interleucina (IL) IL-1β e IL-18. A ativação das moléculas do inflamassoma é o passo-chave na resposta do sistema imune inato para o reconhecimento intracelular de microrganismos e outros sinais de perigo, nos estados patológico e saudável.
- *Sistema imune inato* – sistema antigo de reconhecimento imunológico das células do hospedeiro que possuem receptores de reconhecimento de padrões codificados pela

linhagem germinativa, que reconhecem os patógenos e desencadeiam uma variedade de mecanismos de eliminação dos patógenos. As células do sistema imune inato incluem os linfócitos *natural killer*, os monócitos/macrófagos, as células dendríticas, os neutrófilos, os basófilos, os eosinófilos, os mastócitos teciduais e as células epiteliais.

- *Grandes linfócitos granulosos* – linfócitos do sistema imune inato com grânulos citotóxicos azurofílicos que exibem atividade da célula *natural killer* capaz de destruir células estranhas e células do hospedeiro com poucas ou nenhuma molécula do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) de classe I próprio.
- *Células* natural killer *(NK)* – grandes linfócitos granulosos que destroem células-alv que expressam poucas ou nenhuma molécula do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) de classe I, como as células malignas que sofreram transformação e aquelas infectadas por vírus. As células NK expressam receptores que inibem a função de morte quando o MHC de classe I próprio está presente.
- *Células T NK* – linfócitos semelhantes aos inatos que usam uma cadeia invariável do receptor de célula T (TCR, de *T cell receptor*)-α combinada a um conjunto limitado de cadeias TCR-β e coexpressam receptores comumente encontrados nas células NK. As células T NK reconhecem antígenos lipídicos de agentes infecciosos de bactérias, vírus, fungos e protozoários.
- *Padrões moleculares associados aos patógenos* (PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*) – estruturas moleculares invariáel expressas por grandes grupos de microrganismos que são reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrões da célula hospedeira na mediação da imunidade inata.
- *Receptores de reconhecimento de padrões* (PRRs, de *pattern recognition receptors* – receptores codificados pela linhagem germinativa expressos pelas células do sistema imune inato que reconhecem PAMPs.
- *Anticorpos naturais polirreativos* – anticorpos preexistentes de baixa afinidade produzidos pelas células B que fazem reação cruzada com múltiplos antígenos e estão disponíveis no momento da infecção para se ligar e cobrir o patógeno invasor e protagonizar respostas inatas, a fim de reduzir a infecção até que seja produzida uma resposta adaptativa com anticorpo protetor de alta afinidade.
- *Exaustão da célula T* – estado das células T quando a persistência de antígeno perturba a função da célula T de memória, acarretando defeitos nas suas respostas. Essa situação ocorre com maior frequência nas neoplasias e nas infecções virais crônicas como nos casos do HIV-1 e da hepatite C.
- *Receptor de antígeno da célula T (TCR)* – complexo de moléculas de superfície que sofrem rearranjo durante o desenvolvimento pós-natal da célula T, constituído por

cadeias α e β do TCR clonotípico, associadas ao complexo CD3 composto das cadeias invariáveis γ, δ, ε, ζ e η. As cadeias α e β do TCR reconhecem fragmentos peptídicos do antígeno proteico, fisicamente ligados às moléculas do MHC das classes I ou II das células apresentadoras de antígenos, levando à sinalização pelo complexo CD3 para mediar as funções efetoras.

- *Células T auxiliares foliculares (*TfH*, de T follicular helper)* – células T CD4 nos centros germinativos do folículo da célula B que produzem IL-4 e IL-21 e modulam o desenvolvimento e a maturação da afinidade da célula B nos tecidos linfoides periféricos como os linfonodos e o baço.
- *Células T* T_H17 – células T CD4 que secretam IL-17, IL-22 e IL-26 e desempenham papéis nos distúrbios inflamatórios autoimunes, assim como na defesa contra patógenos bacterianos e fúngicos.
- *Linfócitos T* – linfócitos derivados do timo que medeiam as respostas imunes celulares adaptativas, incluindo as funções celulares efetoras dos linfócitos T auxiliares, T reguladores e T citotóxicos.
- *Tolerância* – irresponsividade das células B e T a antígenos, que resulta do contato com antígenos estranhos ou próprios pelos linfócitos B e T na ausência de expressão de moléculas coestimuladoras nas células apresentadoras de antígeno. A tolerância a antígenos pode ser induzida e mantida por múltiplos mecanismos, central (no timo para células T ou na medula óssea para células B) ou perifericamente, em locais de todo o sistema imune periférico.

INTRODUÇÃO

O sistema imune humano evoluiu durante milhões de anos, a partir dos organismos invertebrados e vertebrados, para desenvolver mecanismos de defesa sofisticados com o objetivo de proteger o hospedeiro contra microrganismos e seus fatores de virulência. O sistema imune normal tem três propriedades fundamentais: um repertório altamente diverso de receptores de antígenos que possibilita o reconhecimento de uma variedade quase infinita de patógenos, memória imunológica para reativar respostas imunes rápidas, e tolerância imunológica para evitar danos aos próprios tecidos normais. Dos invertebrados, os humanos herdaram o *sistema imune inato*, um sistema de defesa antigo que utiliza proteínas codificadas pela linhagem germinativa para reconhecer os patógenos. As células do sistema imune inato, como os macrófagos, as células dendríticas e os linfócitos NK, reconhecem os PAMPs que são altamente conservados entre inúmeros microrganismos e utilizam um conjunto diverso de moléculas PRR. Os componentes importantes para o reconhecimento dos microrganismos pelo sistema imune inato incluem o reconhecimento por moléculas do hospedeiro codificadas pela linhagem germinativa, o reconhecimento dos fatores de virulência fundamentais dos microrganismos, mas não o reconhecimento de moléculas próprias, e o não reconhecimento de moléculas estranhas ou microrganismos benignos. Ao entrar em contato com patógenos, os macrófagos e as células NK podem destruir diretamente os patógenos ou, em conjunto com as células dendríticas, ativar uma série de eventos que retardam a infecção e recrutam o braço mais recentemente desenvolvido do sistema imune humano, o *sistema imune adaptativo*.

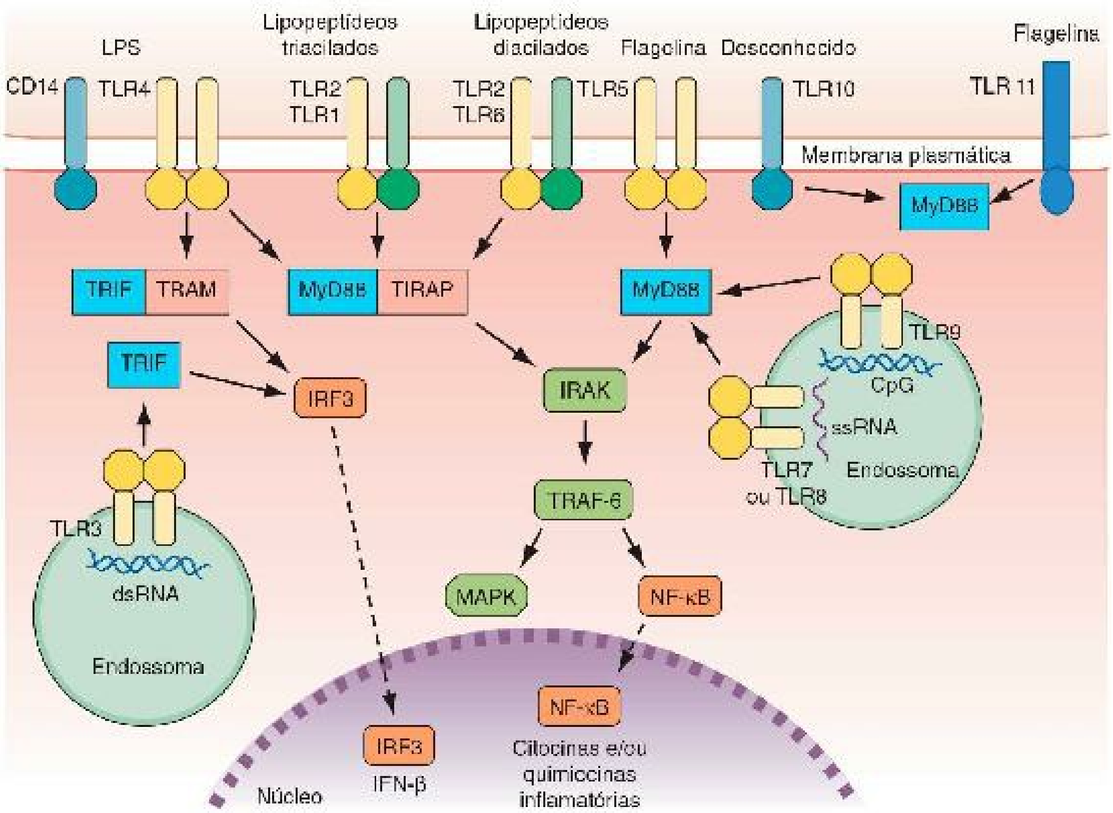
LPS
Lipopeptídeos triacilados
Lipopeptídeos diacilados
Flagelina
Desconhecido
Flagelina
CD14
TLR4
TLR2
TLR1
TLR2
TLR6
TLR5
TLR10
TLR 11
Membrana plasmática
MyD88
TRIF
TRAM
MyD88
TIRAP
MyD88
TLR9
TRIF
IRF3
IRAK
CpG
ssRNA
TLR7 ou TLR8
Endossoma
TRAF-6
TLR3
dsRNA
Endossoma
MAPK
NF-κB
NF-κB
IRF3
IFN-β
Citocinas e/ou quimiocinas inflamatórias
Núcleo

FIGURA 372e.1 Visão geral das principais vias sinalizadoras dos TLRs. Todos os TLRs sinalizam por meio do MyD88, com exceção de TLR3. A subfamília de TLR4 e TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6) também inclui a TIRAP. TLR3 sinaliza por meio de TRIF. A proteína TRIF também é usada em conjunto com TRAM na via independente de TLR4-MyD88. As *setas tracejadas* indicam a translocação para o núcleo. dsRNA, RNA de fita dupla de *double-strand RNA*; IFN, interferon; IRF3, fator 3 regulador do interferon, de *interferon regulatory factor 3*; LPS, lipopolissacarídeo; MAPKs, proteína-quinases ativadoras de mitógenos, de *mitogen-activated protein kinases*; NF-κB, fator nuclear-κB, de *nuclear factor-κB*; ssRNA, RNA de fita simples, de *single-strand RNA*; TLR, receptor semelhante ao *Toll*. *(Adaptada de D van Duin et al.: Trends Immunol 27:49, 2006, com permissão.)*

A imunidade adaptativa é encontrada apenas nos vertebrados e baseia-se na geração de receptores de antígenos nos linfócitos T e B por rearranjos de genes da linhagem germinativa, de modo que as células T ou B individuais expressam receptores únicos de antígenos específicos em sua superfície, capazes de reconhecer especificamente diversos antígenos dos incontáveis agentes infecciosos presentes no ambiente. Em conjunto com os mecanismos de reconhecimento específicos primorosamente sintonizados que mantêm a tolerância (não reatividade) aos antígenos próprios, os linfócitos T e B respondem pela *especificidade* e pela *memória imunológica* nas defesas do hospedeiro vertebrado.

Este capítulo descreve os componentes celulares, as moléculas-chave **(Quadro 372e.1)** e os mecanismos que compõem os sistemas imunes inato e adaptativo e descreve como a imunidade adaptativa é recrutada para a defesa do hospedeiro por meio de respostas imunes inatas. O conhecimento das bases celulares e moleculares das respostas imunes inata e adaptativa é de suma importância para se compreender a patogênese das doenças inflamatórias, autoimunes, infecciosas e causadas por imunodeficiência.

QUADRO 372e.1 ANTÍGENOS DE SUPERFÍCIE DOS LEUCÓCITOS HUMANOS: A CLASSIFICAÇÃO CD DOS ANTÍGENOS DE DIFERENCIAÇÃO DOS LEUCÓCITOS

Antígeno de superfície (outras denominações)	Família	Massa molecular, kDa	Distribuição	Ligante(s)	Função
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, timócitos corticais, células dendríticas tipo Langerhans	Células T TCRγδ	As moléculas CD1 apresentam antígenos lipídicos de bactérias intracelulares como *Mycobacterium leprae* e *M. tuberculosis* para as células T TCR-γδ
CD1b	Ig	45	CD, timócitos corticais, células dendríticas tipo Langerhans	Células T TCR-γδ	
CD1c	Ig	43	Células dendríticas, timócitos corticais, subpopulação de células B, células dendríticas tipo Langerhans	Células T TCR-γδ	
CD1d	Ig	37	Timócitos corticais, epitélio intestinal, células dendríticas tipo Langerhans	Células T TCR-γδ	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Ativação alternativa de célula T, anergia da célula T, produção de citocina pela célula T, citólise mediada por T ou NK,

					apoptose da célula T, adesão celular
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ:25-28, δ:21-28, ε:20-25, η:21-22, ζ:16	T	Associa-se ao TCR	Ativação e função de célula T; ζ é o componente que faz a transdução de sinal do complexo CD3
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	T, mieloide	MHC-II, HIV, gp120, IL-16, SABP	Seleção de célula T, ativação de célula T, transdução do sinal com p56*lck*, receptor primário para o HIV
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK	K-12 (CD7L)	Transdução do sinal de célula T e NK e regulação do IFN-γ, produção de TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T	MHC-I	Seleção de célula T, ativação de célula T, transdução do sinal com p56*lck*
CD14 (receptor de LPS)	LRG	53-55	M, G (fraca), não por progenitores mieloides	Endotoxina (lipopolissacarídeo), ácido lipoteicoico, PI	Modula TLR4 com LPS e outra ativação de PAMP da imunidade inata
CD16 (FcγRIIIa)	Ig	50-80	NK, macrófagos, neutrófilos	Porção Fc da IgG	Modula fagocitose e CCDA
CD19 B4	Ig	95	B (exceto células plasmáticas), CDF	Não conhecido	Associa-se a CD21 e CD81 para formar um complexo envolvido na transdução do sinal no desenvolvimento, na ativação e na diferenciação da célula B
CD20 (B1)	Não atribuído	33-37	B (exceto plasmócitos)	Não conhecido	Sinalização celular, pode ser importante para a ativação e a proliferação da célula B
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	B madura, CDF, subpopulação de timócitos	C3d, C3dg, C3b, CD23, EBV	Associa-se a CD19 e CD81 para formar um complexo envolvido na transdução do sinal no desenvolvimento, na ativação e na diferenciação da célula B; receptor do vírus Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	B madura	CDw75	Adesão celular, sinalização mediante associação com p72*sky*, p53/56*lyn*, PI3K, SHP1, fLCγ
CD23 (FcεRII, B6, Leu-20,	Lectina do tipo	45	B, M, CDF	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regula a síntese de IgE, liberação de citocinas

BLAST-2)	C				pelos monócitos
CD28	Ig	44	T, plasmócitos	CD80, CD86	Coestimulador para a ativação da célula T; envolvido na decisão entre a ativação e a anergia da célula T
CD32 (FcγRII)	Ig	40	NK, macrófagos, neutrófilos	Porção Fc da IgG	Modula fagocitose e CCDA
CD40	TNFR	48-50	B, células dendríticas, CE, epitélio do timo, MF, cânceres	CD154	Ativação, proliferação e diferenciação de célula B, formação de CGs, troca de isótipo, resgate da apoptose
CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200 210, 220	Todos os leucócitos	Galectina 1, CD2, CD3, CD4	Ativação de células T e B, desenvolvimento do timócito, transdução de sinal, apoptose
CD45RA	PTP	210, 220	Subpopulação T, timócitos medulares, T “virgens”	Galectina 1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 contendo éxon 4 (A), restritas a uma subpopulação de células T
CD45RB	PTP	200, 210, 220	Todos os leucócitos	Galectina 1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 contendo éxon 5 (B)
CD45RC	PTP	210, 220	Subpopulação T, timócitos medulares, T “virgens”	Galectina 1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 contendo éxon 6 (C), restritas a uma subpopulação de células T
CD45RO	PTP	180	Subpopulação T, timócitos corticais, T de “memória”	Galectina 1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 sem éxons processados diferencialmente, restritas a uma subpopulação de células T
CD64 (FcγRI)	Ig	45-55	Macrófagos e monócitos	Porção Fc da IgG	Modula fagocitose e CCDA
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	B e T ativadas, MF, células dendríticas	CD28, CD152	Corregulador da ativação de célula T; a sinalização pelo CD28 estimula e, por meio do CD152, inibe a ativação da célula T
CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	Subpopulação B, células dendríticas, CE, T ativada, epitélio tímico	CD28, CD152	Corregulador da ativação de célula T; a sinalização pelo CD28 estimula e, por meio do CD152, inibe a ativação da célula T
CD89 (FCαR)	Ig	55-100	Neutrófilos, eosinófilos, monócitos e MF	Porção Fc da IgG	Modula fagocitose e CCDA de patógenos cobertos com IgA
CD95 (APO-1,	TNFR	43	T e B ativadas	Ligante Fas	Modula a apoptose

Fas)					
CD152 (CTLA-4)	Ig	30-33	T ativada	CD80, CD86	Inibe a proliferação da célula T
CD154 (CD40L)	TNF	33	T CD4+ ativada, subpopulação de T CD8+, NK, M, basófilo	CD40	Coestimulador da ativação da célula T, da proliferação e da diferenciação da célula B
CD279 (PD-1)	Ig	50-55	B, T, TfH	PD-L1, PD-L2	Inibe a proliferação da célula T

Abreviações: CCDA, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; CTLA, proteína associada ao linfócito T citotóxico, de *cytotoxic T lymphocyte-associated*; EBV, vírus Epstein-Barr, de *Epstein-Barr virus*; CE, célula endotelial; MEC, matriz extracelular; FcγRIIIA, isoforma A do receptor de IgG de baixa afinidade; CDF, célula dendrítica folicular; G, granulócitos; CG, centro germinativo; GPI, glicosilfosfatidilinositol, de *glycosyl phosphatidylinositol*; MHC-III, completo de histocompatibilidade principal de classe III; HTA, antígeno de timócito humano; IgG, imunoglobulina G; LCA, antígeno leucocitário comum; LPS, lipopolissacarídeo; MHC-I, complexo de histocompatibilidade principal de classe I; MF, macrófago; Mr, massa molecular relativa; NK, células *natural killer*; P, plaquetas; PBT, célula T do sangue periférico, de *peripheral blood T cell*; PI, fosfatidilinositol; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase, de *phosphatidylinositol 3-kinase*; PLC, fosfolipase C, de *phospholipase C*; PTP, proteína tirosina-fosfatase, de *protein tyrosine phosphatase*; TCR, receptor de célula T; TfH, células auxiliares foliculares; TNF, fator de necrose tumoral; TNFR, receptor do fator de necrose tumoral. Ver uma lista maior do grupo de diferenciação (CD) dos antígenos humanos em *http://www.accessmedicine.com*; para uma lista completa dos antígenos CD humanos do mais recente *Human Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens* (VII), ver *http://mpr.nci.nih.gov/prow/*.

Fonte: Compilado de T Kishimoto et al. (eds): *Leukocyte Typing VI*. New York: *Garland Publishing*, 1997; R Brines et al.: *Immunology Today* 18S:1, 1997; e S Shaw (ed): Protein Reviews on the Web. *http://mpr.nci.nih.gov/prow/*.

O SISTEMA IMUNE INATO

Todos os organismos multicelulares, incluindo dos humanos, desenvolveram o uso de um número limitado de moléculas de superfície e intracelulares codificadas pela linhagem germinativa que reconhecem grandes grupos de patógenos. Devido aos incontáveis patógenos humanos existentes, as moléculas do sistema imune inato do hospedeiro humano percebem “sinais de perigo” e reconhecem os PAMPs, como as estruturas moleculares comuns compartilhadas por inúmeros patógenos, ou reconhecem as moléculas das células do hospedeiro produzidas em resposta à infecção, como as proteínas do choque térmico e fragmentos da matriz extracelular. Os PAMPs devem ser estruturas conservadas vitais para a virulência e a sobrevivência dos patógenos, como a endotoxina bacteriana, de modo que os patógenos não possam induzir mutações nas moléculas de PAMPs para escapar das respostas imunes inatas humanas. Os PRRs são proteínas do sistema imune inato do hospedeiro que reconhecem os PAMPs como moléculas de sinalização de perigo ao hospedeiro **(Quadros 372e.2 e 372e.3)**. Por conseguinte, o reconhecimento de moléculas de patógenos por tipos celulares hematopoiéticos e não hematopoiéticos leva à ativação/produção da cascata do complemento, de citocinas e peptídeos antimicrobianos como moléculas efetoras. Além disso, os PAMPs dos patógenos, como moléculas de sinalização de perigo ao hospedeiro, ativam as células dendríticas a sofrerem maturação e expressar moléculas na superfície celular que otimizam a apresentação do antígeno em resposta a antígenos estranhos.

QUADRO 372e.2 **PRINCIPAIS COMPONENTES DO SISTEMA IMUNE INATO**

Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs)	Receptores semelhantes ao Toll (TLRs), receptores da lectina tipo C (CLRs), receptores semelhantes ao gene indutível pelo ácido retinoico (RIG)-1 (RLRs) e receptores semelhantes ao *NOD* (NLRs)
Peptídeos antimicrobianos	Defensinas α e β, catelina, protegrina, granulisina, histatina, inibidor da leucoprotease secretora e probióticos
Células	Macrófagos, células dendríticas, células NK e NK-T, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, basófilos e células epiteliais
Componentes do complemento	Vias clássica e alternativa do complemento, e proteínas que se ligam aos componentes do complemento
Citocinas	Citocinas autócrinas, parácrinas e endócrinas que modulam a defesa do hospedeiro e a inflamação, bem como recrutam, direcionam e regulam as respostas imunes adaptativas

Abreviação: NK, *natural killer.*

QUADRO 372e.3 RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES (PRRs) E SEUS LIGANTES

PRRs	Localização	Ligante	Origem do ligante
TLR			
TLR1	Membrana plasmática	Lipoproteína triacil	Bactérias
TLR2	Membrana plasmática	Lipoproteína	Bactéria, vírus, parasita, próprio
TLR3	Endolisossoma	dsRNA	Vírus
TLR4	Membrana plasmática	LPS	Bactéria, vírus, próprio
TLR5	Membrana plasmática	Flagelina	Bactérias
TLR6	Membrana plasmática	Lipoproteína diacil	Bactéria, vírus
TLR7 (TLR8 humano)	Endolisossoma	ssRNA	Vírus, bactéria, próprio
TLR9	Endolisossoma	DNA CpG	Vírus, bactéria, protozoário, próprio
TLR10	Endolisossoma	Desconhecido	Desconhecida
TLR11	Membrana plasmática	Molécula semelhante à profilina	Protozoário
RLR			
RIG-I	Citoplasma	dsRNA curto, dsRNA trifosfato	Vírus de RNA, vírus de DNA
MDA5	Citoplasma	dsRNA longo	Vírus de RNA (*Picornaviridae*)
LGP2	Citoplasma	Desconhecido	Vírus de RNA
NLR			
NOD1	Citoplasma	iE-DAP	Bactérias
NOD2	Citoplasma	MDP	Bactérias
CLR			
Dectina-1	Membrana	β^2-glicano	Fungos

	plasmática		
Dectina-2	Membrana plasmática	β^2-glicano	Fungos
MINCLE	Membrana plasmática	SAP130	Próprio, fungos

Abreviações: CLR, receptor da lectina tipo C; dsRNA, RNA de fita dupla; iE-DAP, peptídeo γ-D-meso-glutamil-ácido diaminopimélico; LGP2, proteína do Laboratory of Genetics and Physiology 2 codificada pelo gene *DHX58*; LPS, lipopolissacarídeo; MDA5, proteína 5 associada à diferenciação do melanoma, de *melanoma differentiation-associated protein 5*; MDP, MurNAc-L-Ala-D-isoGln, também conhecido como muramil dipeptídeo; MINCLE, lectina do tipo C indutível pelo macrófago, de *macrophage-inducible C-type lectin*; NLR, receptor semelhante ao *NOD*; NOD, domínio da proteína NOTCH, de *NOTCH protein domain*; RIG-1, gene indutível pelo ácido retinoico; RLR, receptor de RIG-1; TLR, receptor semelhante ao *Toll;* ssRNA, RNA de fita simples.
Fonte: Adaptado de O Takeuchi, S Akira: *Cell* 140:805, 2010, com permissão.

RECONHECIMENTO DE PADRÃO

As principais famílias de proteínas PRR incluem proteínas transmembrana como os receptores semelhante ao *Toll* (TLRs, de *Toll-like receptors*) e os receptores da lectina tipo C (CLRs, de *C-type lectin receptors*), e proteínas citoplasmáticas, como os receptores semelhantes ao gene 1 indutível pelo ácido retinoico (RIG-1, de *retinoic acid-inducible gene*), os receptores de RIG-1 (RLRs, de *RIG-1-like receptors*), e os receptores semelhantes ao NOD (NLRs, de *NOD-like receptors*) **(Quadro 372e.3)**. O principal grupo das glicoproteínas colajenosas PRR com domínios de lectina tipo C são denominados *colectinas* e incluem a proteína sérica lectina de ligação da manose (MBL, de *mannose-binding lectin*). A MBL e outras colectinas, bem como duas outras famílias de proteínas – as pentraxinas (como a proteína C-reativa e o amiloide P sérico) e os receptores *tipo scavenger* de macrófagos –, possuem a propriedade de opsonizar (revestir) as bactérias para fagocitose pelos macrófagos; além disso, também podem ativar a cascata do complemento para lise bacteriana. As integrinas são moléculas de adesão da superfície celular que afetam a ligação entre as células e a matriz extracelular e modulam a transdução de sinal que refletirá a composição química do ambiente celular. Por exemplo, as integrinas sinalizam após a ligação do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano nas células e ativam as células fagocíticas a ingerir patógenos.

QUADRO 372e.4 PAPEL DOS RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES (PRRS) NA MODULAÇÃO DAS RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS

Família de PRR	PRRs	Ligante	Resposta da citocina da CD ou do macrófago	Resposta imune adaptativa
TLRs	TLR2 (heterodímero com TLR1 ou 6)	Lipopeptídeos	IL-12p70 baixa	T_H1
		Pam-3-cis (TLR 2/1)	IL-10 alta	T_H2
		MALP (TLR 2/6)	IL-6	T reguladora
	TLR3	dsRNA	IL-12p70	T_H1
			IFN-α	

			IL-6	
	TLR4	LPS de *Escherichia coli*	IL-12p70 alta	T_H1
			IL-10 intermediária	
			IL-6	
	TLR5	Flagelina	IL-12p70 alta	T_H1
			IL-12p70 baixa	T_H2
	TLR7/8	ssRNA	IL-12p70 alta	T_H1
		Imidazoquinolinas	IFN-α	
			IL-6	
	TLR9	DNA CpG	alta IL-12p70	T_H1
			IL-10 baixa	
			IL-6	
			IFN-α	
	TLR10	?	?	?
	TLR11	Molécula semelhante à profilina de bactéria uropatogênica	?	?
Lectinas do tipo C	DC-SIGN	Env do HIV; proteína do *core* do HCV; componentes do *Mycobacterium tuberculosis*; *Helicobacter pylori*, antígeno Lewis	*H. pylori*, antígeno Lewis	T_H2
			Suprime IL-12p70	T reguladora
			Suprime sinalização do TLR nas CDs	
NOD	NOD2	Dipeptídeo muramil da proteoglicana de bactéria	Induz IL-10 nas CDs	Resposta fraca de célula T (tolerogênica?)
Receptor de manose	Receptor de manose	Lipoarabinomananos manosilados do bacilo de Calmette-Guérin e do *M. tuberculosis*	Suprime IL-12 e sinalização de TLR nas CDs	Resposta fraca de célula T? (tolerogênica?)

Abreviações: CpG, sequências no DNA reconhecidas por TLR9; CD, célula dendrítica; DC-SIGN, lectina do tipo C específica da CD; de *DC-specific C-type lectin;* dsRNA, RNA de fita dupla; HCV, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana; LPS, lipopolissacarídeo; MALP, lipopeptídeo ativador de macrófago, ; NOD, domínio da proteína NOTCH; ssRNA, RNA de fita simples; T_H1, célula T auxiliar 1; T_H2, célula T auxiliar 2; TLR, receptor semelhante ao *Toll*.

Fonte: B Pulendran: *J Immunol* 174:2457, 2005. Copyright 2005 *The American Association of Immunologists*, Inc., com permissão.

Existem múltiplas conexões entre os sistemas imunes inato e adaptativo, tais como: (1) uma proteína plasmática, a proteína ligadora de LPS, que se liga e transfere o LPS para o receptor de LPS dos macrófagos, o CD14; (2) uma família de proteínas humanas, denominadas proteínas TLRs, algumas associadas ao CD14, que se ligam ao LPS e sinalizam as células epiteliais, as células dendríticas e os macrófagos para a produção de citocinas e a regulação positiva das moléculas de superfície celular que sinalizam o início das respostas imunes adaptativas **(Fig. 372e.1, Quadros 372e.3 e 372e.4)**, e (3) famílias de sensores microbianos intracelulares chamadas de NLRs e RLRs. As proteínas da família Toll podem ser expressas nos macrófagos, nas células dendríticas e nas células B, bem como em vários tipos celulares não hematopoiéticos, incluindo as células epiteliais respiratórias. Foram identificados 11 TLRs em humanos, e 13 TLRs foram identificados em camundongos **(Quadros 372e.4 e 372e.5)**. Após sua ligação, os TLRs ativam uma série de eventos intracelulares que levam à destruição das células infectadas por bactérias e vírus, bem como ao recrutamento e à ativação final dos linfócitos T e B antígeno-específicos **(Fig. 372e.1)**. É importante observar que a sinalização por grandes quantidades de LPSs ligados ao TLR4 leva à liberação de grandes quantidades de citocinas que modulam o choque induzido por LPS. As mutações nas proteínas TLR4 em camundongos protegem contra o choque induzido por LPS, e as mutações no TLR dos humanos proporcionam proteção contra as doenças inflamatórias induzidas por LPS, como a asma induzida por LPS **(Fig. 372e.1)**.

Duas outras famílias de PRRs citoplasmáticos são os NLRs e os RLRs. Essas famílias, diferentemente dos TLRs, são compostas primariamente de proteínas intracelulares solúveis que vasculham o citoplasma da célula hospedeira à procura de patógenos intracelulares **(Quadros 372e.2 e 372e.3)**.

Os sensores microbianos intracelulares, os NLRs, após serem ativados, formam grandes complexos citoplasmáticos conhecidos como *inflamassomas*, que são agregados de moléculas incluindo os receptores semelhantes ao NOD com domínio pirina (NLRPs, de *NOD-like receptors pyrin*) que são membros da família NLR **(Quadro 372e.3)**. Os inflamassomas ativam as caspases inflamatórias e IL-1β na presença de sinais de perigo não bacterianos (estresse celular) e de PAMPs bacterianos. Mutações nas proteínas do inflamassoma podem levar à inflamação crônica em um grupo de doenças febris periódicas chamadas de *síndromes autoinflamatórias* **(Quadro 372e.6)**.

CÉLULAS EFETORAS DA IMUNIDADE INATA

No **Quadro 372e.5** há uma relação das células do sistema imune inato e de suas funções na primeira linha de defesa do hospedeiro. Tão importante quanto seu papel na modulação das respostas imunes inatas são as funções que cada tipo celular desempenha no recrutamento dos linfócitos T e B do sistema imune adaptativo para atuar nas respostas específicas contra patógenos.

QUADRO 372e.5 **CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE INATO E SUAS PRINCIPAIS FUNÇÕES NA ATIVAÇÃO DA IMUNIDADE ADAPTATIVA**

Tipo de célula	Principal papel na imunidade inata	Principal papel na imunidade adaptativa
Macrófagos	Fagocitose e morte de bactérias; produção de peptídeos antimicrobianos; ligação ao LPS;	Produzem IL-1 e TNF-α para regular positivamente a adesão dos linfócitos a moléculas e quimiocinas para atrair linfócitos específicos do antígeno. Produzem IL-12 para recrutar

	produção de citocinas inflamatórias.	respostas das células T auxiliares T_H1; regulam positivamente moléculas coestimuladoras e do MHC para facilitar o reconhecimento e a ativação dos linfócitos T e B. Macrófagos e células dendríticas após sinalização do LPS regulam positivamente moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) necessárias para a ativação de células T antipatógeno específicas do antígeno. Também há proteínas semelhante ao *Toll* nas células B e dendríticas que, após ligação ao LPS, induzem o CD80 e o CD86 nessas células para apresentação do antígeno à célula T.
Células dendríticas plasmocitoides da linhagem linfoide	Produzem grandes quantidades de interferon α (IFN-α), que tem atividades antitumoral e antiviral, e são encontradas nas zonas de célula T de órgãos linfoides; elas circulam no sangue.	O IFN-α é um ativador potente de macrófagos e células dendríticas maduras para fagocitar patógenos invasores e apresentar antígenos de patógenos às células T e B.
As células dendríticas mieloides são de dois tipos: intersticiais e derivadas das células de Langerhans	As células dendríticas intersticiais são potentes produtoras de IL-12 e IL-10 e localizam-se nas zonas de células T dos órgãos linfoides, circulam no sangue e estão presentes nos interstícios pulmonares, cardíacos e renais; as células dendríticas de Langerhans são potentes produtoras de IL-12, localizam-se nas zonas de células T dos linfonodos, epitélios da pele e medula do timo; circulam no sangue.	As células dendríticas intersticiais são potentes ativadoras de macrófagos e células dendríticas maduras para fagocitar patógenos invasores e apresentar antígenos de patógenos às células T e B.
Células *natural killer* (NK)	Matam células estranhas e do hospedeiro que tenham níveis baixos de peptídeos próprios +MHC. Expressam receptores de NK que inibem a função NK na presença de alta expressão de MHC próprio.	Produzem TNF-α e IFN-γ, que recrutam respostas de células T auxiliares T_H1.
Células T-NK	Linfócitos com marcadores de superfície de células T e NK que reconhecem antígenos lipídicos de bactérias intracelulares como o *Mycobacterium tuberculosis* por moléculas CD1 e matam células do hospedeiro infectadas com bactérias intracelulares.	Produzem IL-4 para recrutar respostas T_H2 da célula T auxiliares, produção de IgG1 e IgE.
Neutrófilos	Fagocitam e matam bactérias, produzem peptídeos antimicrobianos.	Produzem óxido nítrico-sintase e óxido nítrico, que inibem a apoptose nos linfócitos e podem prolongar as respostas imunes adaptativas.
Eosinófilos	Matam parasitas invasores.	Produzem IL-5, que recruta respostas de anticorpo Ig-específicas.
Mastócitos e basófilos	Liberam IFN-α, IL-6 e IFN-γ em resposta a uma variedade de PAMPs bacterianos.	Produzem IL-4, que recruta respostas T_H2 da célula T auxiliares, e recrutam respostas de anticorpos IgG1- e IgE-específicas.

Células epiteliais	Produzem peptídeos antimicrobianos; epitélios teciduais específicos produzem mediador da imunidade inata local; por exemplo, as células epiteliais dos pulmões produzem proteínas surfactantes (proteínas da família da colectina), que ligam e promovem a eliminação de microrganismos invasores pulmonares.	Produzem IL-5, que induz respostas de anticorpo IgA-específicas.

Abreviações: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-12, interleucinas 4, 5, 6, 10 e 12, respectivamente; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; LPS, lipopolissacarídeo; PAMPs, padrões moleculares associados aos patógenos; T_H, célula T auxiliares; TNF-α, fator de necrose tumoral α.

Fonte: Adaptado de R Medzhitov, CA Janeway: *Curr Opinion Immunol* 9:4, 1997. Copyright 1997, com permissão de Elsevier.

Monócitos-macrófagos Os monócitos originam-se de células precursoras no interior da medula óssea **(Fig. 372e.2)** e circulam com meia-vida variável de 1 a 3 dias. Eles deixam a circulação periférica através dos capilares e pela migração para um grande reservatório celular extravascular. Os macrófagos teciduais originam-se dos monócitos que migraram a partir da circulação e da proliferação *in situ* de precursores de macrófagos nos tecidos. Os locais comuns em que se encontram os macrófagos teciduais (e algumas de suas formas especializadas) são os linfonodos, o baço, a medula óssea, o tecido conectivo perivascular, as cavidades serosas, como o peritônio, a pleura, o tecido conectivo cutâneo, os pulmões (macrófagos alveolares), o fígado (células de Kupffer), os ossos (osteoclastos), o sistema nervoso central (células da micróglia) e a sinóvia (células de revestimento tipo A).

Em geral, os monócitos-macrófagos encontram-se na primeira linha de defesa, associados à imunidade inata, e ingerem e destroem microrganismos mediante a liberação de produtos tóxicos como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*). Mediadores inflamatórios produzidos por macrófagos atraem outras células efetoras, como neutrófilos, para o local da infecção. Os mediadores macrofágicos incluem prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador de plaquetas, citocinas como IL-1, TNF-α, IL-6 e IL-12 e quimiocinas **(Quadros 372e.7, 372e.8 e 372e.9)**.

Embora se acreditasse originalmente que os monócitos-macrófagos fossem as principais células apresentadoras de antígeno (APCs, de *antigen-presenting cells*) do sistema imune, hoje se sabe que tipos celulares chamados de *células dendríticas* constituem as APCs mais potentes e eficazes no organismo (ver adiante). Os monócitos-macrófagos modulam as funções efetoras imunes inatas, como a destruição de bactérias recobertas por anticorpos, das células tumorais ou mesmo de células hematopoiéticas normais em certos tipos de citopenias autoimunes. Os monócitos-macrófagos ingerem bactérias ou são infectados por vírus e, ao fazê-lo, com frequência sofrem morte celular programada ou *apoptose*. Os macrófagos infectados por agentes infecciosos intracelulares são reconhecidos pelas células dendríticas como células infectadas e apoptóticas, sendo fagocitados por essas células dendríticas. Dessa forma, as células dendríticas fazem a "apresentação cruzada" dos antígenos do agente infeccioso dos macrófagos para as células T. Os macrófagos ativados também podem modular a atividade lítica antígeno-inespecífica e eliminar tipos celulares como células tumorais na ausência de anticorpo. Essa atividade é mediada, em grande parte, por citocinas (i.e., TNF-α e IL-1). Os monócitos-macrófagos expressam moléculas específicas da linhagem (p. ex., o receptor de LPS de superfície celular, CD14), bem como receptores de superfície para diversas moléculas, incluindo a região Fc da IgG, componentes ativados do complemento e várias citocinas **(Quadro 372e.7)**.

Células dendríticas As células dendríticas (CDs) humanas contêm diversas subpopulações, incluindo as CDs mieloides e as CDs plasmocitoides. As mieloides podem diferenciar-se em monócitos-macrófagos ou CDs específicas de tecidos. Em contraste com as CDs mieloides, as CDs plasmacitoides são APCs ineficientes, porém potentes produtoras de interferon (IFN) do tipo I (p. ex., IFN-α) em resposta a infecções virais. A maturação das CDs é regulada pelo contato célula a célula e por fatores solúveis, e elas atraem efetores imunes pela secreção de quimiocinas. Quando as CDs entram em contato com produtos bacterianos, proteínas virais ou proteínas do hospedeiro liberadas como sinais de perigo pelas células do hospedeiro sob estresse **(Figs. 372e.2 e 372e.3)**, as moléculas do agente infeccioso se ligam a vários TLRs e ativam as CDs a liberar citocinas e quimiocinas, que levam as células do sistema imune inato a reagir ao organismo invasor, e recrutam as células T e B do sistema imune adaptativo para responder. As CDs plasmocitoides produzem IFN-α antiviral que ativa a célula NK para destruir as células infectadas pelo patógeno; o IFN-α ativa também a maturação das células T em células T citotóxicas antipatógeno (*killer*). Após contato com os patógenos, tanto as CDs plasmocitoides quanto as mieloides produzem quimiocinas que atraem as células T auxiliares e citotóxicas, células B, células poliformonucleares e células T virgens e de memória, bem como células T reguladoras, para que ao final inibam a resposta imune assim que o patógeno for controlado. O comprometimento dos TLRs nas CDs regula positivamente o MHC de classe II, B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), que intensificam a apresentação do antígeno específico da CD e induzem a produção de citocina **(Quadro 372e.7)**. Por conseguinte, as CDs atuam como pontes importantes entre as imunidades precoce (inata) e tardia (adaptativa). Elas também modulam e determinam os tipos de respostas imunes induzidas pelos patógenos via TLRs expressos nas CDs (TLR7-9 nas CDs plasmocitoides, TLR4 nas CDs monocitoides) e via proteínas adaptadoras de TLR que são induzidas a se associar aos TLRs **(Fig. 372e.1, Quadro 372e.4)**. Além disso, outros PRRs, como as lectinas tipo C, os NLRs e os receptores de manose, quando ligados a produtos de patógenos, ativam as células do sistema imune adaptativo e, como a estimulação dos TLRs por uma variedade de fatores, determinam o tipo e a qualidade da resposta imune adaptativa desencadeada **(Quadro 372e.4)**.

QUADRO 372e.6 **DOENÇAS ASSOCIADAS À ATIVIDADE DO INFLAMASSOMA**

Doença	**Características clínicas**	**Gene mutado**	**Agente etiológico**	**Envolvimento do inflamassoma**	**Resposta de anakinra**[a]
Síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS, de *familial cold autoinflammatory syndrome*)	Febre, artralgia, urticária induzida pelo frio	*NAPL3*		Superativo	Sim
Síndrome de Muckle-Wells (MWS, de *Muckle-Wells syndrome*)	Febre, artralgia, urticária, surdez sensorineural, amiloidose	*NAPL3*		Superativo	Sim
Síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA, de *chronic infantile neurologic cutaneous and articular*, NOMID)	Febre, artralgia severa, urticária, problemas neurológicos, amiloidose severa	*NAPL3*		Superativo	Sim
Febre familiar do mediterrâneo (FMF, de *familial mediterranean fever*)	Febre, peritonite, pleurite, amiloidose	Pirina		Superativo	Parcial
Síndrome de artrite estéril piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA, de *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*)	Artrite estéril piogênica	*PSTPIP1*		Superativo	Sim
Síndrome de hiperimunoglobulinemia D (HIDS, de *hyperimmunoglobulin D syndrome*)	Artralgia, dor abdominal, linfadenopatia	Mevalonato-quinase		A ser demonstrado	Sim
Síndrome associada ao receptor 1 do fator de necrose tumoral (TRAPS, de *tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome*)	Febre, dor abdominal, lesões cutâneas	*TNF-R1*		A ser demonstrado	Sim
Artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico (SOJIA, de *systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*)	Inflamação articular crônica		Desconhecido	A ser demonstrado	Sim
Doença de Still de aparecimento em adultos	Artralgia, febre		Desconhecido	A ser demonstrado	Sim

(AOSD, de *adult-onset Still's disease*)					
Doença de Behçet	Artralgia, uveíte, úlcera		Desconhecido	A ser demonstrado	Sim
Síndrome de Schnitzler	Urticária, febre, artralgia		Desconhecido	A ser demonstrado	Sim
Gota	Artrite metabólica, dor		Ácido úrico (MSU)	Ativado	Sim
Pseudogota	Artrite		CPPD	Ativado	Sim
Dermatite de contato	Urticária		Irritantes	Ativado	Desconhecido
Síndrome da febre	Febre	*NAPL12*		Desconhecido	Desconhecido
Mola hidatiforme	Mola hidátide	*NAPL7*		Desconhecido	Desconhecido
Vitiligo	Despigmentação cutânea, autoimunidade	*NLRP1*		Superativo	Desconhecido
Doença de Crohn		*NLRP3*		Subativo	Desconhecido
Esclerose múltipla		*NLPR3*		Ativado	Desconhecido
Artrite psoriasítica		*NLRP3*		Ativado	Sim

[a] Anakinra é um antagonista recombinante do receptor de interleucina 1 (IL-1) que atua bloqueando a atividade biológica da IL-1 nativa.
Abreviação: CPPD, di-hidrato de pirofosfato de cálcio, de *calcium pyrophosphate dehydrate*.
Fonte: Adaptado de F Martinon et al.: *Ann Rev Immunol* 27:229, 2009. Copyright 2009. Reproduzido, com permissão, do *Annual Reviews Inc.*

Grandes linfócitos granulosos/células *natural killer* Os grandes linfócitos granulosos (GLGs) ou células NK representam cerca de 5 a 15% dos linfócitos do sangue periférico. As células NK não são aderentes nem fagocitárias e contêm grandes grânulos citoplasmáticos azurofílicos. Elas expressam receptores de superfície para a porção Fc da IgG (FcR) (CD16) e para NCAM-I (CD56), e muitas expressam marcadores da linhagem T, em particular CD8, e proliferam em resposta à IL-2. As células NK originam-se nos microambientes da medula óssea e do timo.

Do ponto de vista funcional, as células NK compartilham características com os monócitos-macrófagos e com os neutrófilos, visto que elas modulam tanto a CCDA quanto a atividade da célula NK. A CCDA refere-se à ligação de uma célula-alvo opsonizada (recoberta por anticorpos) a uma célula efetora portadora de um receptor de Fc pela região Fc do anticorpo, resultando na lise do alvo pela célula efetora. A citotoxicidade da célula NK consiste na destruição não imune (i.e., a célula efetora jamais teve contato prévio com o alvo), sem restrição ao MHC e sem morte mediada por anticorpos das células-alvo, que em geral consistem em tipos celulares malignos, células estranhas transplantadas ou células infectadas por vírus. Por conseguinte, a citotoxicidade da célula NK pode exercer um papel importante na vigilância imune e na destruição de células hospedeiras malignas e infectadas por vírus. Observa-se também hiporresponsividade das células NK nos pacientes com a *síndrome de Chédiak-Higashi*, uma doença autossômica recessiva associada à fusão de grânulos citoplasmáticos e desgranulação deficiente dos lisossomos dos neutrófilos.

As células NK apresentam uma variedade de receptores de superfície que possuem funções inibidoras ou ativadoras e pertencem a duas famílias estruturais. Essas famílias incluem a superfamília das Igs e as proteínas transmembrana semelhantes à lectina do tipo II. Os receptores das células NK da superfamília das Igs incluem os receptores inibidores ou ativadores semelhantes à imunoglobulina da célula *killer* (KIRs, de *killer cell immunoglobulin-like receptors*), muitos dos quais mostraram expressar ligantes HLA de classe I. Os KIRs são proteínas constituídas de dois (KIR2D) ou três (KIR3D) domínios extracelulares de Ig (D). Além disso, sua nomenclatura designa sua função, sejam KIRs inibidores com uma cauda longa citoplasmática (L) e um motivo inibidor baseado no imunorreceptor de tirosina (ITIM, de *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*) (KIRDL) ou KIRs ativadores com uma cauda curta citoplasmática (S, de *short*) (KIRDS). A inativação da célula NK pelos KIRs é um mecanismo central para prevenir a lesão das células hospedeiras normais. Estudos genéticos demonstraram a associação dos KIRs com o aparecimento da infecção viral e a doença autoimune **(Quadro 372e.10)**.

Além dos KIRs, um segundo conjunto de receptores da superfamília das Igs inclui os receptores de citotoxicidade naturais (NCRs, de *natural cytotoxicity receptors*), que abrangem NKp46, NKp30 e NKp44. Esses receptores ajudam a modular a ativação da célula NK contra as células-alvo. Os ligantes dos NCRs nas células-alvo foram recentemente compreendidos como constituídos de moléculas de patógenos, tais como os vírus *influenza*, vacínia e o parasita da malária, assim como de moléculas do hospedeiro expressas nas células tumorais.

A sinalização da célula NK é, portanto, uma série de eventos altamente coordenados de sinais inibidores e ativadores que impedem as células NK de responder às células próprias que não estejam infectadas nem sejam malignas; entretanto, elas são ativadas para atacar células malignas e infectadas por vírus **(Fig. 372e.4)**. Evidências recentes sugerem que as células NK, embora não sofram rearranjos dos genes de reconhecimento, podem ser capazes de mediar novas respostas das células NK aos vírus e certas respostas imunes, como a hipersensibilidade de contato.

Algumas células NK expressam CD3 e as cadeias α invariáveis do TCR e são chamadas de *células T NK*. Os TCRs das células T NK reconhecem moléculas lipídicas de bactérias intracelulares quando apresentadas no contexto de moléculas CD1d nas APCs. Sob ativação, as células T NK secretam citocinas efetoras como a IL-4 e o IFN-γ. Esse modo de reconhecimento das bactérias intracelulares, como *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis*, pelas células T NK leva à indução da ativação das células dendríticas e acredita-se que seja um mecanismo importante de defesa inata contra tais microrganismos.

Os receptores para a porção Fc da IgG (FcγRs) estão presentes em células NK, células B, macrófagos, neutrófilos e mastócitos e modulam interações da IgG com as células-alvo opsonizadas com o anticorpo, tais como células infectadas por vírus. A interação anticorpo-NK via Fc do anticorpo e FcR da célula NK faz uma ponte entre os sistemas imunes adaptativo e inato e regula a modulação de funções efetoras do anticorpo IgG, tal como a CCDA. Existem FcγRs tanto inibidores quanto ativadores. FcRs ativadores, como FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) e FcγRIII (CD64), são caracterizados pela presença de uma sequência de motivos ativadores baseados nos imunurreceptores de tirosina (ITAM, de *immunoreceptor tyrosine-based activating motif*), enquanto FcRs inibidores, como o FcγRIIb, contêm uma sequência de um motivo de inibição baseado nos imunorreceptores de tirosina (ITIM). Existem evidências de que o distúrbio nas interações IgG-FcγR desempenhe um papel na artrite, na esclerose múltipla e no lúpus eritematoso sistêmico.

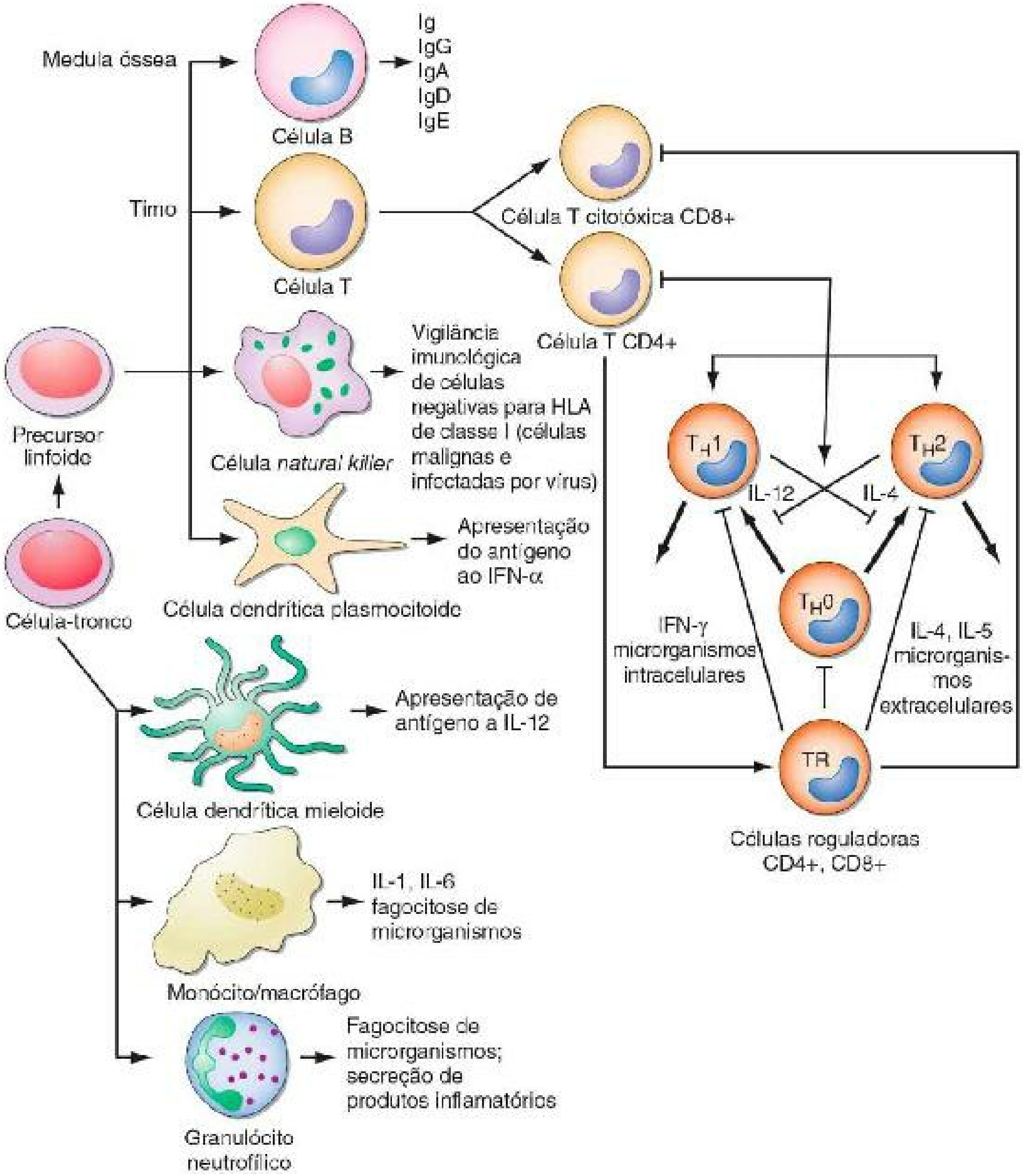
Medula óssea
Ig
IgG
IgA
IgD
IgE
Célula B
Timo
Célula T
Célula T citotóxica CD8+
Célula T CD4+
Precursor linfoide
Célula *natural killer*
Vigilância imunológica de células negativas para HLA de classe I (células malignas e infectadas por vírus)
Célula-tronco
Apresentação do antígeno ao IFN-α
Célula dendrítica plasmocitoide
T_H1
T_H2
IL-12
IL-4
T_H0
IFN-γ microrganismos intracelulares
IL-4, IL-5 microrganismos extracelulares
TR
Células reguladoras CD4+, CD8+
Apresentação de antígeno a IL-12
Célula dendrítica mieloide
IL-1, IL-6 fagocitose de microrganismos
Monócito/macrófago
Fagocitose de microrganismos; secreção de produtos inflamatórios
Granulócito neutrofílico

FIGURA 372e.2 Modelo esquemático de interações intercelulares das células do sistema imune adaptativo. As *setas* desta figura mostram que as células se desenvolvem a partir de células precursoras ou produzem citocinas ou anticorpos; as *linhas que terminam em barras* indicam interações intercelulares supressoras. As células progenitoras se diferenciam em células T ou em células dendríticas apresentadoras de antígeno, células *natural killer*, macrófagos, granulócitos ou células B. O antígeno estranho é processado pelas células dendríticas e seus fragmentos peptídicos são apresentados às células T CD4+ e/ou CD8+. A ativação da célula T CD8+ leva à indução de linfócitos T citotóxicos (LTCs) ou à geração de célula T NK, bem como à indução de células T citotóxicas CD8+ produtoras de citocina. Para a produção de anticorpo contra o mesmo antígeno, o antígeno ativo liga-se a lgs dentro do complexo do receptor de célula B e determina a maturação da célula B nas células

plasmáticas que secretam Ig. As células T CD4+ T_H1 ou T_H2, produzindo interleucina (IL)-4, IL-5 ou interferon (IFN)-γ, regulam a troca de classe de Ig e determinam o tipo de anticorpo produzido. As células T_H17 secretam IL-17, IL-22, IL-26, que contribuem para a defesa do hospedeiro contra bactérias extracelulares e fungos, em particular nas superfícies mucosas. As células T reguladoras CD4+ e CD25+ produzem IL-10 e regulam negativamente as respostas de células T e B assim que o microrganismo tiver sido eliminado. GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito e macrófago; TNF, fator de necrose tumoral.

Neutrófilos, eosinófilos e basófilos Os granulócitos estão presentes em quase todas as formas de inflamação e atuam como amplificadores e efetores das respostas imunes inatas **(Figs. 372e.2 e 372e.3)**. O acúmulo desenfreado e a ativação dos granulócitos podem acarretar lesão dos tecidos do hospedeiro, conforme observado na *vasculite necrosante sistêmica* mediada por neutrófilos e eosinófilos. Os granulócitos originam-se de células-tronco presentes na medula óssea. Cada tipo de granulócito (neutrófilo, eosinófilo ou basófilo) deriva de uma subclasse diferente de célula progenitora, cuja proliferação é estimulada por fatores estimuladores de colônias **(Quadro 372e.7)**. Durante a maturação terminal dos granulócitos, a morfologia nuclear específica da classe e os grânulos citoplasmáticos permitem a identificação histológica do tipo de granulócito.

QUADRO 372e.7 **CITOCINAS E RECEPTORES DE CITOCINAS**

Citocina	Receptor	Fonte celular	Célula-alvo	Atividade biológica
IL-1α, β	IL-1r tipo I, IL-1r tipo II	Monócitos/macrófagos, células B, fibroblastos, maioria das células epiteliais, inclusive epitélio do timo, células endoteliais	Todas as células	Regula positivamente a expressão de moléculas de adesão, emigração de neutrófilos e macrófagos; simula choque, febre; regula positivamente a produção da proteína hepática de fase aguda; facilita a hematopoiese
IL-2	IL-2r α, β, γ comum	Células T	Células T, células B, células NK, monócitos-macrófagos	Promove a ativação e a proliferação da célula T, o crescimento da célula B, a proliferação e a ativação da célula NK; intensifica a atividade citolítica de monócitos/macrófagos
IL-3	IL-3r, β comum	Células T, células NK, mastócitos	Monócitos-macrófagos, mastócitos, eosinófilos, células progenitoras da medula óssea	Estimula progenitores hematopoiéticos

IL-4	IL-4r α, γ comum	Células T, mastócitos, basófilos	Células T, células B, células NK, monócitos-macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliais, fibroblastos	Estimula a diferenciação e a proliferação da célula T auxiliar T_H2; estimula a troca de classe de Ig para IgG1 na célula B e a ação anti-inflamatória de IgE nas células T, monócitos; produzida pelas células T auxiliares foliculares nos centros germinativos da célula B que estimulam sua maturação
IL-5	IL-5r α, γ comum	Células T, mastócitos, eosinófilos	Eosinófilos, basófilos, células B murinas	Regula a migração e a ativação de eosinófilos
IL-6	IL-6r, gp130	Monócitos-macrófagos, células B, fibroblastos, maioria das células epiteliais, inclusive epitélio do timo, células endoteliais	Células T, células B, células epiteliais, hepatócitos, monócitos-macrófagos	Induz a produção da proteína de fase aguda, a diferenciação e o crescimento de células T e B, o crescimento da célula de mieloma, o crescimento e a ativação de osteoclastos
IL-7	IL-7r α, γ comum	Medula óssea, células epiteliais do timo	Células T, células B, células da medula óssea	Diferencia precursores das células B, T e NK; ativa células T e NK
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monócitos-macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliais, células epiteliais	Neutrófilos, células T, monócitos-macrófagos, células endoteliais, basófilos	Induz a migração de neutrófilos, monócitos e células T, a aderência de neutrófilos às células endoteliais e a liberação de histamina dos basófilos; estimula a angiogênese; diminui a proliferação de precursores hepáticos
IL-9	IL-9r α, γ comum	Células T	Progenitores de medula óssea, células B, células T, mastócitos	Induz a proliferação e a função dos mastócitos; é sinérgica com IL-4 na produção de IgG e IgE, no crescimento, na ativação e na diferenciação da célula T
IL-10	IL-10r	Monócitos-macrófagos, células T, B, queratinócitos, mastócitos	Monócitos-macrófagos, células T, células B, células NK, mastócitos	Inibe a produção de citocina pró-inflamatória no macrófago; regula negativamente o antígeno de classe II de citocina e a expressão de B7-1 e B7-2; inibe a diferenciação das células T auxiliares T_H1 e da função das células NK; estimula a proliferação e

				a função dos mastócitos, a ativação e a diferenciação da célula B
IL-11	IL-11r α, gp130	Células do estroma da medula óssea	Megacariócitos, células B, hepatócitos	Induz a formação e a maturação de colônias de megacariócitos; intensifica as respostas de anticorpo; estimula a produção da proteína de fase aguda
IL-12 (subunidade de 35 kDa e 40 kDa)	IL-12r	Macrófagos ativados, células dendríticas, neutrófilos	Células T e células NK	Induz a formação de célula T auxiliares T_H1 e a formação de célula *killer* ativada por linfocina; aumenta a atividade citolítica de LTC CD8+; ↓ IL-17, ↑ IFN-γ
IL-13	IL-13r/IL-4r α	Células T (T_H2)	Monócitos-macrófagos, células B, células endoteliais, queratinócitos	Regula positivamente a VCAM-1 e a expressão da quimiocina C-C nas células endoteliais e a ativação e a diferenciação de célula B; inibe a produção de citocina pró-inflamatória de macrófago
IL-14	Desconhecido	Células T	Células B normais e malignas	Induz a proliferação de célula B; inibe a secreção de anticorpo e expande as subpopulações de célula B selecionadas
IL-15	IL-15r α, γ comum, IL2r β	Monócitos-macrófagos, células epiteliais, fibroblastos	Células T, células NK	Promove a ativação e a proliferação da célula T, a angiogênese e células NK
IL-16	CD4	Mastócitos, eosinófilos, células T CD8+, epitélio respiratório	Células T CD4+, monócitos-macrófagos, eosinófilos	Promove a quimioatração de células T CD4+, monócitos e eosinófilos; inibe a replicação de HIV; inibe a ativação da célula T pelo receptor CD3
IL-17	IL-17r	Células T CD4+	Fibroblastos, endotélio, epitélio, macrófagos	Aumenta a secreção de citocina/quimiocina; promove reações do tipo retardada
IL-18	IL-18r (proteína relacionada com IL-1R)	Queratinócitos, macrófagos	Células T, células B, células NK	Regula positivamente a produção de IFN-γ; intensifica a citotoxicidade da célula NK

IL-21	Cadeia IL-δγ/IL-21R	Células T CD4	Células NK	Modula negativamente as moléculas ativadoras da célula NK, NKG2D/DAP10; produzida pelas células T auxiliares foliculares nos centros germinativos da célula B que estimulam sua maturação
IL-22	IL-22 R1/IL-10R2	Células dendríticas, células T	Células epiteliais	Respostas inatas contra patógenos bacterianos; promove a sobrevivência do hepatócito
IL-23	IL-12Rb1/IL23R	Macrófagos, outros tipos celulares	Células T	Efeitos opostos de IL-12 (↑ IL-17, ↑ IFN-γ)
IL-24	IL-20 R1/IL-20R2	Macrófagos	Células não hematopoiéticas como os fibroblastos	Promove a cicatrização de feridas
	IL-22R1/IL-20 R2	Células T_H2		
IL-25 (também chamada IL-17E)	IL-17RB	Células T CD4+, mastócitos	Fibroblastos, endotélio, epitélio, macrófagos	Pró-inflamatória; induz a produção de citocinas
IL-26	IL-20 R1/IL-10R2	Células T_H1, T_H17 T, células sinoviais	Células epiteliais	Pró-inflamatória; induz a produção de citocinas
IFN-α	Receptor de interferon tipo I	Todas as células	Todas as células	Promove atividade antiviral; estimula a atividade de célula T, macrófago e célula NK; efeitos antitumorais diretos; regula positivamente a expressão do antígeno de MHC classe I; usado terapeuticamente em condições virais e autoimunes
IFN-β	Receptor de interferon tipo I	Todas as células	Todas as células	Promove atividade antiviral; estimula a atividade de célula T, macrófago e célula NK; efeitos antitumorais diretos; regula positivamente a expressão do antígeno de MHC classe I; usado terapeuticamente em condições virais e autoimunes
IFN-γ	Receptor de interferon tipo II	Células T, células NK	Todas as células	Regula as ativações do macrófago e da célula NK; estimula a secreção de imunoglobulina pelas

				células B; induz antígenos de histocompatibilidade de classe II; diferencia célula T para o perfil T_H1
TNF-α	TNFrI, TNFrII	Monócitos-macrófagos, mastócitos, basófilos, eosinófilos, células NK, células B, células T, queratinócitos, fibroblastos, células epiteliais do timo	Todas as células, exceto eritrócitos	Febre, anorexia, choque, síndrome do extravasamento capilar; promove a citotoxicidade acentuada de leucócitos e da função da célula NK, síntese de proteína da fase aguda, indução de citocina pró-inflamatória
TNF-β	TNFrI, TNFrII	Células T, células B	Todas as células, exceto eritrócitos	Citotoxicidade celular; desenvolvimento de linfonodos e do baço
LT-β	LTβR	Células T	Todas as células, exceto eritrócitos	Citotoxicidade celular; desenvolvimento normal de linfonodos
G-CSF	G-CSFr; gp130	Monócitos-macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, células epiteliais do timo, células do estroma	Células mieloides, células endoteliais	Regula mielopoiese; aumenta a sobrevida e a função dos neutrófilos; uso clínico na reversão da neutropenia após quimioterapia citotóxica
GM-CSF	GM-CSFr, β comum	Células T, monócitos-macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, células epiteliais do timo	Monócitos-macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células endoteliais	Regula mielopoiese; aumenta a atividade bactericida e tumoricida do macrófago; mediador da maturação e da função da célula dendrítica; regula positivamente a função da célula NK; uso clínico na reversão da neutropenia após quimioterapia citotóxica
M-CSF	M-CSFr (proto-oncogene *c-fms*)	Fibroblastos, células endoteliais, monócitos-macrófagos, células T, B, epiteliais, inclusive do epitélio do timo	Monócitos-macrófagos	Regula a produção e a função de monócitos-macrófagos
LIF	LIFr-α; gp130	Células T ativadas, células do estroma da medula óssea, epitélio do timo	Megacariócitos, monócitos, hepatócitos, possivelmente subpopulações de linfócitos	Induz a produção hepática da proteína de fase aguda; estimula a diferenciação do macrófago; promove o crescimento de células do mieloma e de progenitores hematopoiéticos;

				estimula a trombopoiese
OSM	OSMr, LIFr; gp 130	Monócitos-macrófagos ativados e células T, células do estroma da medula óssea, algumas linhagens celulares do carcinoma de mama, células de mieloma	Neurônios, hepatócitos, monócitos-macrófagos, adipócitos, células epiteliais alveolares, células-tronco embrionárias, melanócitos, células endoteliais, fibroblastos, células de mieloma	Induz a produção hepática da proteína de fase aguda; estimula a diferenciação do macrófago; promove o crescimento de células do mieloma e de progenitores hematopoiéticos; estimula a trombopoiese; estimula o crescimento das células do sarcoma de Kaposi
SCF	SCFr (proto-oncogene *c-kit*)	Células do estroma da medula óssea e fibroblastos	Células-tronco embrionárias, precursoras mieloides e linfoides, mastócitos	Estimula o crescimento da célula progenitora hematopoiética e de mastócitos; promove a migração da célula-tronco embrionária
TGFβ (três isoformas)	Receptor de TGF-β tipos I, II, III	Maioria das células	Maioria das células	Regula negativamente as respostas de célula T, macrófago e granulócito; estimula a síntese de proteínas da matriz; estimula a angiogênese
Linfotactina/SCM-1	XCR1	Células NK, mastócitos, timócitos duplo-negativos, células T CD8+ ativadas	Células T, células NK	Quimiotáticos para linfócitos; única quimiocina conhecida de classe C
MCP-1	CCR2	Fibroblastos, células musculares lisas, PBMCs ativadas	Monócitos-macrófagos, células NK, células T de memória, basófilos	Quimiotática para monócitos, células T de memória ativadas e células NK; induz a liberação de grânulos das células T CD8+ e das células NK; potente fator de liberação de histamina para basófilos; suprime a proliferação de precursores hematopoiéticos; regula a produção de protease do monócito
MCP-2	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMCs ativadas	Monócitos-macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, células NK	Quimiotática para monócitos, células T de memória e virgens, eosinófilos, células NK(?); ativa basófilos e eosinófilos; regula a produção de protease do monócito
MCP-3	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMCs	Monócitos-	Quimiotática para

		ativadas	macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, células NK, células dendríticas	monócitos, células T de memória e virgens, células dendríticas, eosinófilos, células NK(?); ativa basófilos e eosinófilos; regula a produção de protease do monócito
MCP-4	CCR2, CCR3	Células epiteliais dos pulmões, do cólon e do intestino delgado, células endoteliais ativadas	Monócitos-macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos	Quimiotática para monócitos, células T, eosinófilos e basófilos
Eotaxina	CCR3	Células epiteliais pulmonares, coração	Eosinófilos, basófilos	Potente quimiotático para eosinófilos e basófilos; induz a doença alérgica das vias respiratórias; atua em conjunto com IL-5 para ativar eosinófilos; anticorpos antieotaxina inibem a inflamação das vias aéreas
TARC	CCR4	Timo, células dendríticas, células T ativadas	Células T, células NK	Quimiotática para células T e células NK
MDC	CCR4	Monócitos-macrófagos, células dendríticas, timo	Células T ativadas	Quimiotática para células T ativadas; inibe a infecção pelo HIV trópico para célula T
MIP-1α	CCR1, CCR5	Monócitos-macrófagos, células T	Monócitos-macrófagos, células T, células dendríticas, células NK, eosinófilos, basófilos	Quimiotático para monócitos, células T, células dendríticas e células NK, e quimiotático fraco para eosinófilos e basófilos; ativa a função da célula NK; suprime a proliferação de precursores hematopoiéticos; necessário à miocardite associada à infecção pelo coxsackievírus; inibe a infecção pelo HIV monocitotrópico
MIP-1β	CCR5	Monócitos-macrófagos, células T	Monócitos-macrófagos, células T, células NK, células dendríticas	Quimiotático para monócitos, células T e células NK; ativa a função da célula NK; inibe a infecção pelo HIV monocitotrópico
RANTES	CCR1, CCR2, CCR5	Monócitos-macrófagos, células T,	Monócitos/macrófagos, células T, células NK,	Quimiotático para monócitos-macrófagos,

		fibroblastos, eosinófilos	células dendríticas, eosinófilos, basófilos	células T CD4+, CD45Ro+, células T CD8+, células NK, eosinófilos e basófilos; induz a liberação de histamina dos basófilos; inibe infecções pelo HIV monocitotrópico
LARC/MIP-3α/Exodus-1	CCR6	Células dendríticas, células hepáticas fetais, células T ativadas	Células T, células B	Quimiotático para linfócitos
ELC/MIP-3β	CCR7	Timo, linfonodos, apêndice	Células T e B ativadas	Quimiotáticos para células T e B; receptor regulado positivamente nas células B infectadas pelo EBV e nas células T infectadas pelo HSV
I-309/TCA-3	CCR8	Células T ativadas	Monócitos-macrófagos, células T	Quimiotáticos para monócitos; impedem a apoptose induzida por glicocorticoide em algumas linhagens de células T
SLC/TCA-4/Exodus-2	CCR7	Células epiteliais do timo, linfonodos, apêndice e baço	Células T	Quimiotáticos para linfócitos T; inibem a hematopoiese
DC-CK1/PARC	Desconhecido	Células dendríticas nos tecidos linfoides secundários	Células T virgens	Podem ter um papel na indução das respostas imunes
TECK	CCR9	Células dendríticas, timo, fígado, intestino delgado	Células T, monócitos-macrófagos, células dendríticas	Citocina derivada da célula dendrítica do timo, possivelmente envolvida no desenvolvimento da célula T
GRO-α/MGSA	CXCR2	Granulócitos ativados, monócitos-macrófagos e células epiteliais	Neutrófilos, células epiteliais, células endoteliais (?)	Quimiotático e ativador de neutrófilo; mitogênico para algumas linhagens de células de melanoma; suprime a proliferação de precursores hematopoiéticos; atividade angiogênica
GRO-β/MIP-2α	CXCR2	Granulócitos e monócitos-macrófagos ativados	Neutrófilos e células endoteliais (?)	Quimiotático e ativador de neutrófilos; atividade angiogênica
NAP-2	CXCR2	Plaquetas	Neutrófilos, basófilos	Derivado da proteína básica da plaqueta; quimiotático e ativador do neutrófilo
IP-10	CXCR3	Monócitos-macrófagos, células T, fibroblastos, células	Células T ativadas, linfócitos de infiltração tumoral, células	Proteína induzível pelo IFN-γ que é quimiotática para células T; suprime

		endoteliais e epiteliais	endoteliais (?), células NK (?)	a proliferação de precursores hematopoiéticos
MIG	CXCR3	Monócitos-macrófagos, células T, fibroblastos	Células T ativadas, linfócitos de infiltração tumoral	Proteína induzível pelo IFN-γ que é quimiotática para células T; suprime a proliferação de precursores hematopoiéticos
SDF-1	CXCR4	Fibroblastos	Células T, células dendríticas, basófilos (?), células endoteliais (?)	Quimiotático de baixa potência e alta eficácia para células T; necessário para o desenvolvimento do linfócito B; impede a infecção de células CD4+ e CXCR4+ pelo HIV trópico pela célula T

Fractalcina	CX3CR1	Células endoteliais ativadas	Células NK, células T, monócitos-macrófagos	Molécula híbrida de quimiocina/mucina da superfície celular que funciona como quimiotática e ativadora para leucócitos e como molécula de adesão celular
PF-4	Desconhecido	Plaquetas, megacariócitos	Fibroblastos, células endoteliais	Quimiotático para fibroblastos; suprime a proliferação de precursores hematopoiéticos; inibe a proliferação da célula endotelial e a angiogênese

Abreviações: B7-1, CD80; B7-2, CD86; CCR, receptor de quimiocina do tipo CC, de *CC-type chemokine receptor*; CXCR, receptor de quimiocina do tipo CXC, de *CXC-type chemokine receptor*; DC-CK, quimiocina da célula dendrítica, de *dendritic cell chemokine*; EBV, vírus Epstein-Barr; ELC, quimiocina ligante de EB11, de *Epstein-Barr 11 ligand chemokine* (MIP-1b); G-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito, de *granulocyte colony-stimulating factor*; GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito e macrófago; GRP, peptídeo relacionado com o crescimento, de *growth-related peptide*; HSV, vírus do herpes simples, de *herpes simplex virus*; IFN, interferon; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; IP-10, proteína 10 induzível pelo IFN-γ; LARC, quimiocina hepática regulada pela ativação, de *liver- and activation-regulated chemokine*; LIF, fator inibidor da leucemia, de *leukemia inhibitory factor*; MCP, proteína quimiotática dos monócitos, de *monocyte chemotactic protein*; M-CSF, fator estimulador das colônias de macrófago, de *macrophage colony-stimulating factor*; MDC, quimiocina derivada dos macrófagos, de *macrophage-derived chemokine*; MGSA, atividade estimuladora do crescimento do melanoma, de *melanoma growth-stimulating activity*; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; MIG, monocina induzida pelo IFN-γ; MIP, proteína inflamatória dos macrófagos, de *macrophage inflammatory protein*; NAP, proteína ativadora de neutrófilos, de *neutrophil-activating protein*; NK, *natural killer*; OSM, oncostatina M; PARC, quimiocina pulmonar regulada pela ativação; PBMCs, células mononucleares do sangue periférico, de *peripheral blood mononuclear cells*; PF, fator de plaquetas, de *platelet factor*; RANTES, regulada pela ativação normalmente expressa e secretada pela célula T, de *regulated on activation, normally T cell-expressed and -secreted*; SCF, fator de célula-tronco; SDF, fator derivado da célula estromal, de *stromal cell-derived factor*; SLC, quimiocina secundária do tecido linfoide, de *secondary lymphoid tissue chemokine*; TARC, quimiocina da timo regulada pela ativação, de *thymus- and activation-regulated chemokine*; TCA, proteína de ativação da célula T, de *T cell activation protein*; TECK, quimiocina expressa no timo, de *thymus expressed chemokine*; TGF, fator de crescimento transformador, de *transforming growth factor*; T_H1 e T_H2, subpopulações de células T auxiliares; TNF, fator de necrose tumoral, de *tumor necrosis factor*; VCAM, molécula de adesão celular vascular, de *vascular cell adhesion molecule*.
Fonte: Dados de JS Sundy et al.: Apêndice B, em *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates,* 3ª ed, J Gallin e R Snyderman (eds). Philadelphia, *Lippincott Williams and Wilkins*, 1999.

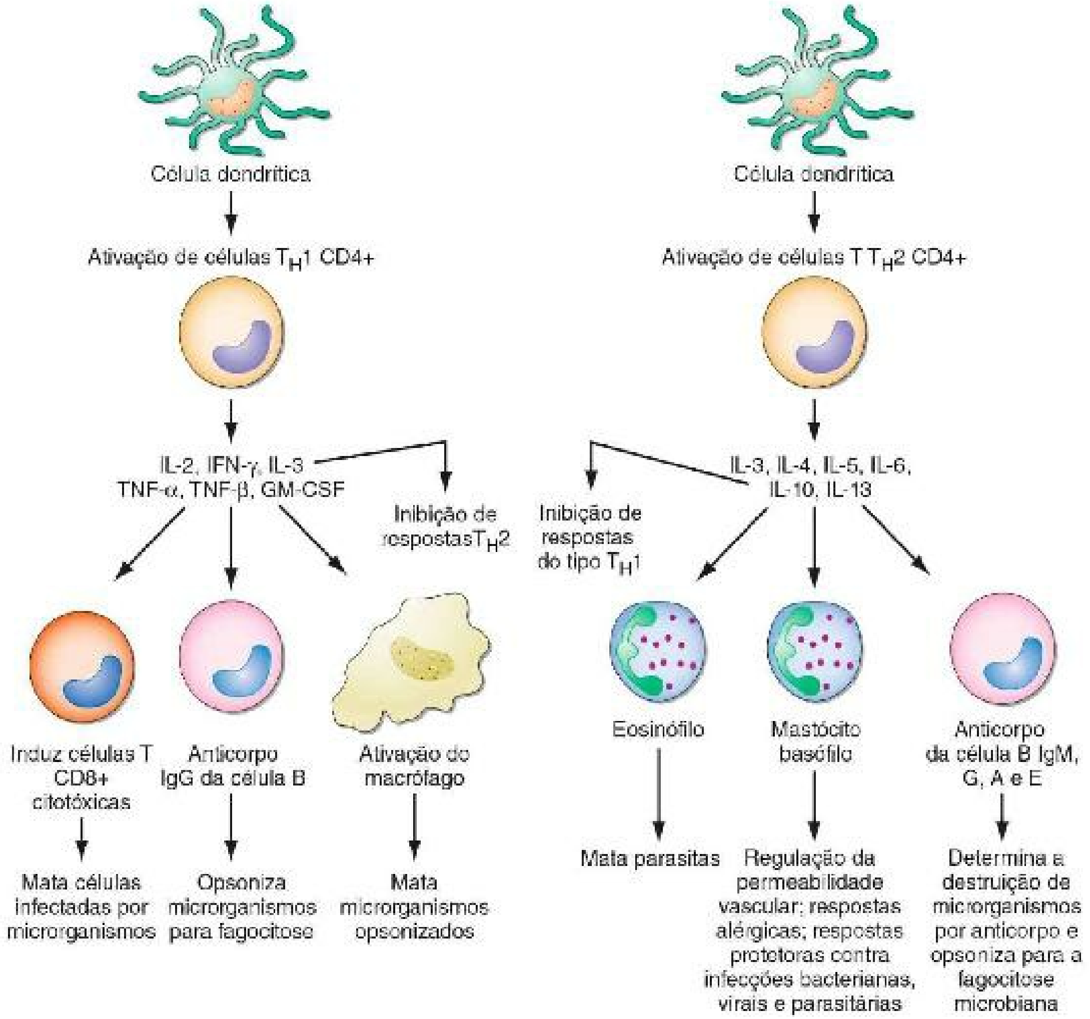
Célula dendrítica
Ativação de células T_H1 CD4+
IL-2, IFN-γ, IL-3
TNF-α, TNF-β, GM-CSF
Inibição de respostasT_H2
Induz células T CD8+ citotóxicas
Mata células infectadas por microrganismos
Anticorpo IgG da célula B
Opsoniza microrganismos para fagocitose
Ativação do macrófago
Mata microrganismos opsonizados
Célula dendrítica
Ativação de células T T_H2 CD4+
IL-3, IL-4, IL-5, IL-6,
IL-10, IL-13
Inibição de respostas do tipo T_H1
Eosinófilo
Mata parasitas
Mastócito basófilo
Regulação da permeabilidade vascular; respostas alérgicas; respostas protetoras contra infecções bacterianas, virais e parasitárias
Anticorpo da célula B IgM, G, A e E
Determina a destruição de microrganismos por anticorpo e opsoniza para a fagocitose microbiana

FIGURA 372e.3 Células auxiliares CD4+ T1 (T_H1) e T_H2 secretam conjuntos de citocinas distintas, porém de ação superposta. As células CD4+ T_H1 em geral são ativadas nas reações imunes e inflamatórias contra bactérias ou vírus intracelulares, enquanto as células CD4+ T_H2 costumam ser ativadas por determinados tipos de produção de anticorpos contra parasitas e bactérias encapsuladas extracelulares; elas também são ativadas nas doenças alérgicas. GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito e macrófago; IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral. *(Adaptada de S Romagnani: CD4 effector cells, em Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3ª ed, J Gallin, R Snyderman [eds]. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 177; com permissão.)*

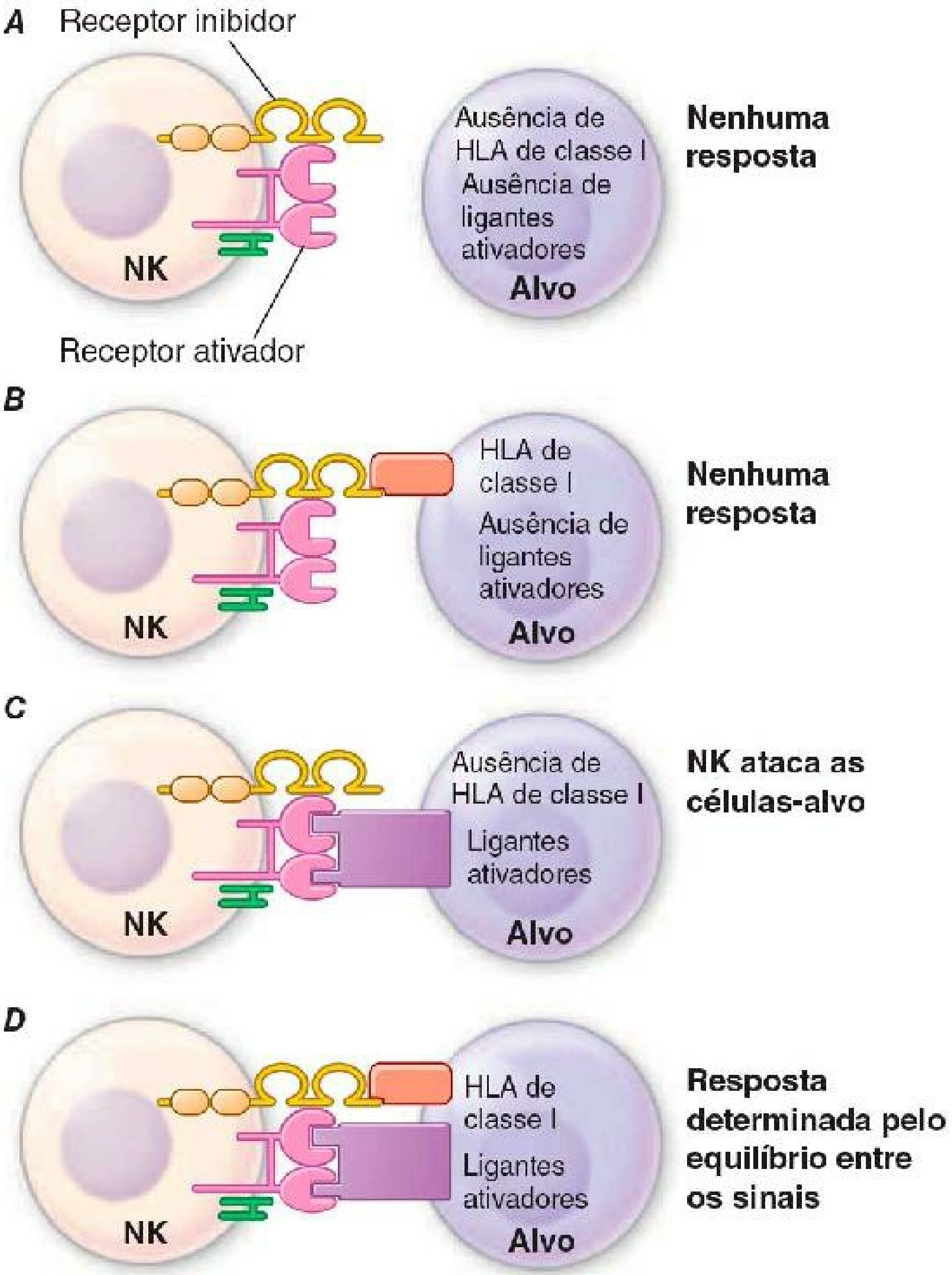
A
Receptor inibidor
NK
Ausência de HLA de classe I
Ausência de ligantes ativadores
Alvo
Nenhuma resposta
Receptor ativador
B
NK
HLA de classe I
Ausência de ligantes ativadores
Alvo
Nenhuma resposta
C
NK
Ausência de HLA de classe I
Ligantes ativadores
Alvo
NK ataca as células-alvo
D
NK
HLA de classe I
Ligantes ativadores
Alvo
Resposta determinada pelo equilíbrio entre os sinais

FIGURA 372e.4 **Interações entre células NK: alvos potenciais e possíveis respostas.** A quantidade de receptores ativadores e inibidores nas células NK e a quantidade de ligantes na célula-alvo, assim como as diferenças quantitativas dos sinais transduzidos, determinam a extensão da resposta NK. ***A.*** Quando as células não expressam HLA de classe I nem ligantes ativadores, as células NK não podem destruir as células-alvo. ***B.*** Quando as células-alvo expressam HLA próprio, as células NK não podem destruir os alvos. ***C.*** Quando as células-alvo são infectadas por patógenos e não

expressam HLA, e sim ligantes ativadores, as células NK destruir as células-alvo. ***D.*** Quando as células NK encontram alvos que expressam tanto HLA próprio quanto receptores ativadores, nesse caso o nível de morte do alvo é determinado pelo equilíbrio dos sinais inibidores e ativadores para a célula NK. HLA, antígeno leucocitário humano; NK, *natural killer. (Adaptada de L Lanier: Annu Rev Immunol 23:225, 2005; reproduzida com permissão do Annual Reviews Inc. Copyright 2011 por Annual Reviews Inc.)*

Os neutrófilos expressam receptor Fc IIIa para a IgG (CD16), assim como receptores para componentes do complemento ativados (C3b ou CD35). Mediante a interação dos neutrófilos com bactérias cobertas com anticorpo (opsonizadas) ou imunocomplexos, grânulos azurofílicos (que contêm mieloperoxidase, lisozima, elastase e outras enzimas) e específicos (que contêm lactoferrina, lisozima, colagenase e outras enzimas) são liberados, sendo gerados radicais de superóxido (O_2^-) microbicidas na superfície dos neutrófilos. A geração de superóxido resulta em inflamação por lesão direta do tecido e alteração de macromoléculas, como colágeno e DNA.

QUADRO 372e.8 **FAMÍLIAS DE QUIMIOCINAS CC, CXC$_1$, CX$_3$, C$_1$ E XC E RECEPTORES DE QUIMIOCINAS**

Receptor da quimiocina	Ligantes da quimiocina	Tipos celulares	Relação com a doença
CCR1	CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL14 (HCC1)	Células T, monócitos, eosinófilos, basófilos	Artrite reumatoide, esclerose múltipla
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL16 (HCC4)	Monócitos, células dendríticas (imaturas), células T de memória	Aterosclerose, artrite reumatoide, esclerose múltipla, resistência a patógenos intracelulares, diabetes melito tipo 2
CCR3	CCL11 (eotaxina), CCL13 (eotaxina 2), CCL7 (MCP-3), CCL5 (RANTES), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)	Eosinófilos, basófilos, mastócitos, T_H2, plaquetas	Asma alérgica e rinite
CCR4	CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)	Células T (T_H2), dendríticas (maduras), basófilos, macrófagos, plaquetas	Infecção parasitária, rejeição a enxerto, alojamento da célula T para a pele
CCR5	CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1β), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina), CCL14 (HCC1), CCL16 (HCC4)	Células T, monócitos	Correceptor do HIV-1 (cepas com tropismo pelas células T), rejeição a transplantes
CCR6	CCL20 (MIP-3α, LARC)	Células T (reguladoras e de memória), células B, células dendríticas	Imunidade humoral nas mucosas, asma alérgica, alojamento da célula T para o intestino
CCR7	CCL19 (ELC), CCL21 (SLC)	Células T, células	Transporte de células T e células

		dendríticas (maduras)	dendríticas para linfonodos, apresentação de antígeno e imunidade celular
CCR8	CCL1 (1309)	Células T (T_H2), monócitos, células dendríticas	Migração de célula dendrítica para linfonodo, imunidade celular tipo 2, formação de granuloma
CCR9	CCL25 (TECK)	Células T, plasmócitos IgA+	Alojamento de células T e de plasmócitos IgA+ para o intestino, doença inflamatória intestinal
CCR10	CCL27 (CTACK), CCL28 (MEC)	Células T	Alojamento de células T para o intestino e a pele
CXCR1	CXCL8 (interleucina 8), CXCL6 (GCP2)	Neutrófilos, monócitos	Doença inflamatória pulmonar, DPOC
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GROα), CXCL2 (GROα), CXCL3 (GROα), CXCL5 (ENA-78), CXCL6	Neutrófilos, monócitos, células endoteliais microvasculares	Doença inflamatória pulmonar, DPOC, angiogênico para crescimento tumoral
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células auxiliares tipo 1, mastócitos, células mesangiais	Doença inflamatória cutânea, esclerose múltipla, rejeição a transplante
CXCR3-B	CXCL4 (PF4), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células endoteliais microvasculares, células neoplásicas	Angiostático para crescimento tumoral
CXCR4	CXCL12 (SDF-1)	Expressa em várias células	Correceptor do HIV-1 (cepas com tropismo pelas células T), metástases tumorais, hematopoiese
CXCR5	CXCL13 (BCA-1)	Células B, células T auxiliares foliculares	Formação de folículos de células B
CXCR6	CXCL16 (SR-PSOX)	Células T CD8+, células NK e células T CD4+ de memória	Doença inflamatória hepática, aterosclerose (CXCL16)
CX_3CR1	CX3CL1 (fractalcina)	Macrófagos, células endoteliais, células de músculo liso	Aterosclerose
XCR1	XCL1 (linfotactina), XCL2	Células T, células NK	Artrite reumatoide, nefropatia por IgA, resposta tumoral

Abreviações: BCA-1, proteína 1 quimiotática de célula B, de *B-cell chemoattractant 1*; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; CTACK, quimiocina cutânea atrativa de célula T, de *cutaneous T cell-attracting chemokine*; ELC, quimiocina ligante de Epstein-Barr 11; ENA, peptídeo ativador de neutrófilos epiteliais, de *epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide*; GCP, proteína quimiotática do granulócito, de *granulocyte chemotactic protein*; GRO, oncogene regulado pelo crescimento, de *growth-regulated oncogene*; HCC, quimiocina do hemofiltrado, de *hemofiltrate chemokine*; IP-10, proteína 10 induzida pelo IFN; I-TAC, quimiocina alfa de célula T induzida por interferon, de *interferon-inducible T cell alpha chemoattractant*; LARC, quimiocina hepática regulada pela ativação; MCP, proteína quimiotática dos monócitos; MDC, quimiocina derivada dos macrófagos; MEC, quimiocina mamária enriquecida, *mammary-enriched chemokine*; MIG, monocina induzida pelo interferon-γ; MIP, proteína inflamatória dos macrófagos; PF, fator plaquetário; SDF, fator derivado da célula estromal; SLC, quimiocina secundária do tecido linfoide; SR-PSOX, receptor *scavenger* para lipídeos oxidados ligados à fosfatidilserina, de *scavenger receptor for phosphatidylserine-containing oxidized lipids*; TARC, quimiocina do timo regulada pela ativação; TECK, quimiocina expressa no timo; T_H2, células T auxiliares do tipo 2.

Fonte: De IF Charo, RM Ranshohoff: *N Engl J Med* 354:610, 2006, com permissão. *Copyright Massachusetts Medical Society*. Todos os direitos reservados.

Os eosinófilos expressam receptor Fc II para a IgG (CD32) e são potentes células efetoras citotóxicas para vários microrganismos parasitários. Na infecção pelo helminto *Nippostrongylus brasiliensis*, os eosinófilos constituem as células efetoras citotóxicas fundamentais para a remoção desses parasitas. Na regulação da citotoxicidade dos eosinófilos contra os vermes *N. brasiliensis*, as células T auxiliares antígeno-específicas que produzem IL-4 são essenciais, fornecendo, assim, um exemplo de regulação das respostas imunes inatas por células T antígeno-específicas da imunidade adaptativa. O conteúdo intracitoplasmático dos eosinófilos, como a proteína básica principal, a proteína catiônica dos eosinófilos e a neurotoxina derivada dos eosinófilos, é capaz de provocar lesão tecidual direta, podendo ser responsável, em parte, pela disfunção dos sistemas orgânicos nas *síndromes hipereosinofílicas* (**Cap. 80**). Como os grânulos dos eosinófilos contêm tipos de enzimas anti-inflamatórias (histaminase, arilsulfatase, fosfolipase D), os eosinófilos podem regular negativamente ou interromper respostas inflamatórias contínuas homeostaticamente.

Os basófilos e os mastócitos teciduais são potentes reservatórios de citocinas, como a IL-4, e podem responder a bactérias e vírus com a produção de citocina antipatógeno mediante múltiplos TLRs expressos em sua superfície. Os mastócitos e os basófilos também podem modular a imunidade pela ligação de anticorpos antipatógeno. Este é um mecanismo de defesa do hospedeiro particularmente importante contra as parasitoses. Os basófilos expressam receptores de superfície de alta afinidade para a IgE (FcεRII) (CD23) e, com a ligação cruzada pelo antígeno da IgE ligada ao basófilo, podem liberar histamina, fator quimiotático dos eosinófilos da anafilaxia e protease neutra – todos mediadores da resposta alérgica de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) **(Quadro 372e.11)**. Além disso, os basófilos expressam receptores de superfície para os componentes do complemento ativados (C3a, C5a), por meio dos quais a liberação de mediadores pode ser efetuada diretamente. Portanto, os basófilos, como a maioria das células do sistema imune, podem ser ativados para atuar na defesa do hospedeiro contra patógenos ou podem ser ativados para mediar a liberação e causar respostas patogênicas nas doenças alérgicas e inflamatórias. **Para discussões complementares sobre mastócitos teciduais, ver Capítulo 376.**

O sistema complemento O sistema complemento, um importante componente solúvel do sistema imune inato, compreende uma série de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras e proteínas ativadas em forma de cascata, que levam à lise celular. Existem quatro vias do sistema complemento: a via de ativação clássica ativada por imunocomplexos antígeno/anticorpo; a via de ativação da lectina de ligação da manose (MBL) (uma colectina sérica; **Quadro 372e.3**), ativada por microrganismos com grupos de manose terminais; a via de ativação alternativa, ativada por microrganismos ou células tumorais, e a via terminal, comum às primeiras três vias, que leva ao complexo de ataque à membrana, que lisa as células **(Fig. 372e.5)**. As séries de enzimas do sistema complemento consistem em serina-proteases.

A ativação da via clássica do complemento pela ligação de imunocomplexos a C1q conecta os sistemas imunes inato e adaptativo por meio de anticorpos específicos no imunocomplexo. A via alternativa de ativação do complemento independe de anticorpos, sendo ativada pela ligação de C3 diretamente a patógenos e "células próprias alteradas", como as células tumorais. Na doença inflamatória glomerular renal, a *nefropatia por IgA*, a IgA ativa a via alternativa do complemento e provoca lesão glomerular, bem como diminuição da função renal. A ativação da via clássica do complemento por C1, C4 e C2, assim como a da via alternativa pelo fator D, por C3 e pelo fator B, leva à clivagem e à ativação de C3. Os fragmentos de ativação de C3, quando ligados a superfícies-alvo, como bactérias e outros antígenos estranhos, são fundamentais para a opsonização (revestimento por anticorpos e complemento) na preparação para a fagocitose. A via da MBL substitui as serina-proteases associadas à MBL (MASPs) 1 e 2 por C1q, C1r e C1s para a ativação de C4. A via de ativação da MBL é ativada pela manose na superfície de bactérias e vírus.

As três vias de ativação do complemento convergem para a via terminal comum final. A clivagem de C3 por cada via resulta na ativação de C5, C6, C7, C8 e C9, formando o complexo de ataque à membrana que se insere fisicamente nas membranas das células-alvo ou bactérias e causa sua lise.

Por conseguinte, a ativação do complemento representa um componente fundamental da imunidade inata como resposta à infecção microbiana. As consequências funcionais da ativação do complemento pelas três vias iniciadoras e pela via terminal são apresentadas na **Figura 372e.5**. Em geral, os produtos de clivagem dos componentes do complemento facilitam a remoção de microrganismos ou células lesionadas (C1q, C4, C3), promovem a ativação e a intensificação da inflamação (anafilatoxinas, C3a, C5a), bem como a lise de microrganismos ou células opsonizadas (complexo de ataque à membrana).

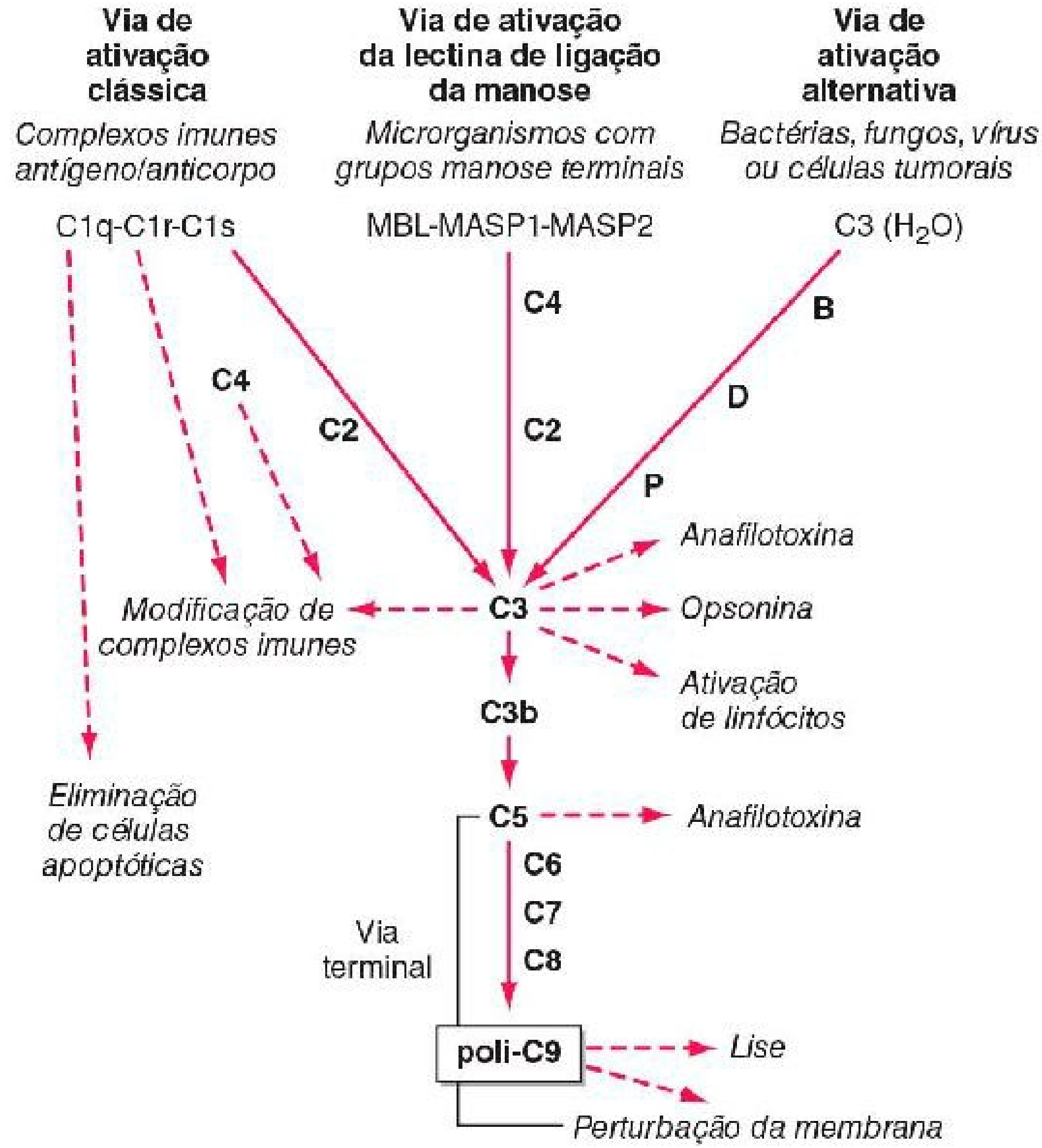
Via de ativação clássica
Complexos imunes antígeno/anticorpo
C1q-C1r-C1s
Via de ativação da lectina de ligação da manose
Microrganismos com grupos manose terminais
MBL-MASP1-MASP2
Via de ativação alternativa
Bactérias, fungos, vírus ou células tumorais
C3 (H2O)
C4
C2
C4
C2
B
D
P
Anafilotoxina
Modificação de complexos imunes
C3
Opsonina
Ativação de linfócitos
C3b
Eliminação de células apoptóticas
C5
Anafilotoxina
C6
C7
C8
Via terminal
poli-C9
Lise
Perturbação da membrana

FIGURA 372e.5 As quatro vias e os mecanismos efetores do sistema complemento. As *setas tracejadas* indicam as funções dos componentes de via. *(De BJ Morley, MJ Walport: The Complement Facts Books. London, Academic Press, 2000, Chap. 2; com permissão. Copyright Academic Press, London, 2000.)*

CITOCINAS

As citocinas são proteínas solúveis produzidas por uma ampla variedade de tipos celulares **(Quadros 372e.7,372e.8 e 372e.9)**. Elas são fundamentais para as respostas imunes inata e adaptativa, e sua expressão poderá ser alterada na maioria das condições de doenças imunes, inflamatórias e infecciosas.

As citocinas estão envolvidas na regulação do crescimento, do desenvolvimento e da ativação das células do sistema imune, bem como na mediação da resposta inflamatória. Em geral, caracterizam-se por considerável redundância, de modo que diferentes citocinas possuem funções semelhantes. Além disso, muitas citocinas são pleiotrópicas, visto que são capazes de atuar sobre muitos tipos celulares diferentes. Esse pleiotropismo resulta da expressão, em muitos tipos celulares, de receptores para a mesma citocina (ver adiante), levando à formação de "redes de citocinas". A ação das citocinas pode ser: (1) autócrina, quando a célula-alvo é a mesma que secreta citocina, (2) parácrina, quando a célula-alvo é vizinha, e (3) endócrina, quando a citocina é secretada na circulação e atua distalmente à fonte.

QUADRO 372e.9 FAMÍLIAS DE CITOCINAS AGRUPADAS POR SEMELHANÇA ESTRUTURAL

Hematopoetinas	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, LIF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNTF, GH e TPO
	TNF-α, LT-α, LT-β, CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG e FasL
IL-1	IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF e ECGF
PDGF	PDGF A, PDGF B e M-CSF
TGF-β	TGF-β e BMPs (1, 2, 4, etc.)
Quimiocinas C-X-C	IL-8, Gro-α/β/γ, NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, MIG e IP-10
Quimiocinas C-C	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES

Abreviações: aFGF, fator de crescimento de fibroblastos ácido, de *acidic fibroblast growth factor*; 4-1BBL, ligante 401 BB; bFGF, fator de crescimento de fibroblastos básico, de *basic fibroblast growth factor*; BMPs, proteínas morfogenéticas da medula óssea, de *bone marrow morphogenetic proteins*; C-C, cisteína-cisteína; CD, *cluster* de diferenciação; CNTF, fator neurotrófico ciliar, de *ciliary neurotrophic factor*; CTAP, peptídeo ativador do tecido conectivo, de *connective tissue-activating peptide*; C-X-C, cisteína-x-cisteína; ECGF, fator de crescimento da célula endotelial, de *endothelial cell growth factor*; EPO, eritropoetina; FasL, ligante Fas; GCP-2, proteína quimiotática do granulócito 2; G-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito; GH, hormônio do crescimento, de *growth hormone*; GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócito e macrófago; Gro, produtos gênicos relacionados com o crescimento; IFN, interferon; IL, interleucina; IP, proteína induzida pelo interferon γ; LIF, fator inibidor da leucemia; LT, linfotoxina; MCP, proteína quimiotática dos monócitos; M-CSF, fator estimulador das colônias de macrófago; MIG, monocina induzida pelo interferon-γ; MIP, proteína inflamatória de macrófagos; NAP-2, proteína ativadora de neutrófilos 2; OPG, osteoprotegerina; OSM, oncostatina M; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas, de *platelet-derived growth factor*; PF, fator plaquetário; R, receptor; RANTES, quimiocina relacionada sob ativação, expressa e secretada por celulas T normais; TGF, fator de crescimento transformador; TNF, fator de necrose tumoral; TPO, peroxidase tireoidiana.

QUADRO 372e.10 ASSOCIAÇÃO DOS RECEPTORES SEMELHANTES À IMUNOGLOBULINA DA CÉLULA *KILLER* COM A DOENÇA

Doença	Associação ao KIR	Observação
Artrite psoriásica	KIR2DS1/KIR2DS2; homozigose do grupo HLA-Cw	Suscetibilidade
Espondiloartrite	Expressão aumentada de KIR3DL2	Pode contribuir para a patologia da doença
	Interação de homodímeros HLA-B27 com KIR3DL1/KIR3DL2; independente de peptídeo	Pode contribuir para a patogênese da doença
Espondilite anquilosante	KIR3DL1/3DS1; genótipos HLA-B27	Suscetibilidade
Vasculite reumatoide	KIR2DS2; HLA-Cw*03	Suscetibilidade
	KIR2DL2/2DS2 aumentada em pacientes com manifestações extra-articulares	Manifestações clínicas podem ter diferentes constituições genéticas em relação ao genótipo KIR
Artrite reumatoide	KIR2DS1/3DS1 diminuída em pacientes	Suscetibilidade

	sem erosões ósseas	
	KIR2DS4; HLA-Cw4	Suscetibilidade
Escleroderma	KIR2DS2+/KIR2DL2–	Suscetibilidade
Doença de Behçet	Expressão de KIR3DL1 alterada	Associada com doença ocular grave
Psoríase vulgar	2DS1; HLA-Cw*06	Suscetibilidade
	2DS1; 2DL5; haplótipo B	Suscetibilidade
DMID	KIR2DS2; HLA-C1	Suscetibilidade
Diabetes tipo 1	KIR2DS2; HLA-C1 e ausência de HLA-C2 e de HLA-Bw4	Aumento da progressão da doença
Pré-eclâmpsia	KIR2DL1 com menos KIR2DS (mãe); HLA-C2 (feto)	Aumento da progressão da doença
Aids	KIR3DS1; HLA-Bw4Ile80	Diminuição da progressão da doença
	Homozigoto KIR3DS1; ausência de HLA-Bw4Ile^{80}	Aumento da progressão da doença
Infecção por HCV	KIR2DL3 homozigoto; HLA-C1 homozigoto	Diminuição da progressão da doença
Neoplasia de colo uterino (induzida por HPV)	KIR3DS1;HLA-C1 homozigoto e ausência de HLA-Bw4	Aumento da progressão da doença
Melanoma maligno	KIR2DL2 e/ou KIR2DL3; HLA-C1	Aumento da progressão da doença

Abreviações: HCV, vírus da hepatite C; HLA, antígeno leucocitário humano, de *human leukocyte antigen*; HPV, papilomavírus humano; DMID, diabetes melito insulino-dependente; KIR, receptor semelhante à imunoglobulina da célula *killer*.
Fonte: Adaptado de R Diaz-Pena et al.: *Adv Exp Med Biol* 649:286, 2009.

QUADRO 372e.11 EXEMPLOS DE MEDIADORES LIBERADOS DE CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE E BASÓFILOS

Mediador	Ações
Histamina	Contração do músculo liso, aumento da permeabilidade vascular
Substância de reação lenta da anafilaxia (SRSA, de *slow reacting substance of anaphylaxis*) (leucotrieno C$_4$, D$_4$, E$_4$)	Contração do músculo liso
Fator quimiotático eosinofílico da anafilaxia (ECF-A, de *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*)	Atração quimiotática de eosinófilos
Fator de ativação plaquetária	Ativação da secreção de serotonina e outros mediadores pelas plaquetas; contração do músculo liso; indução da permeabilidade vascular
Fator quimiotáxico de neutrófilos (NCF, de *neutrophil chemotactic factor*)	Atração quimiotáxica de neutrófilos
Atividade leucotáxica (leucotrieno B$_4$)	Atração quimiotáxica de neutrófilos
Heparina	Anticoagulante
Calicreína de basófilos da anafilaxia (BK-A, de *basophil kallikrein of anaphylaxis*)	Clivagem do cininogênio para formar bradicinina

As citocinas receberam designações com base nos supostos alvos ou em suas prováveis funções. Aquelas que se acredita terem como alvos primários os leucócitos foram denominadas *interleucinas* (IL-1, 2, 3, etc.). Muitas citocinas originalmente descritas com base em determinada função mantiveram seus nomes (p. ex., fator estimulador das colônias de granulócito [G-CSF]). Em geral, as citocinas pertencem a três famílias estruturais principais: a família da hematopoetina; as famílias do TNF, da IL-1, do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e do fator de crescimento e transforma (TGF)-β; por fim, as famílias das quimiocinas CXC e C-C **(Quadro 372e.9)**. As quimiocinas são citocinas que regulam o movimento e o deslocamento das células; elas atuam por meio de receptores acoplados à proteína G e possuem uma estrutura tridimensional distinta. A IL-8 é a única quimiocina que recebeu inicialmente a designação de uma IL **(Quadro 372e.7)**.

Em geral, as citocinas exercem seus efeitos influenciando a ativação gênica que resulta em ativação celular, crescimento, diferenciação, expressão funcional das moléculas de superfície celular e função efetora celular. Nesse aspecto, as citocinas podem exercer efeitos notáveis sobre a regulação das respostas imunes e a patogênese de uma variedade de doenças. De fato, as células T têm sido classificadas com base no padrão de citocinas por elas secretadas, o qual resulta em uma resposta imune humoral (T_H2) ou mediada por células (T_H1). Um terceiro tipo de célula T auxiliar é a célula T_H17 que contribui para a defesa do hospedeiro contra bactérias extracelulares e fungos, em particular em sítios mucosos **(Fig. 372e.2)**.

Os *receptores de citocinas* podem ser agrupados em cinco famílias gerais com base na semelhança de suas sequências de aminoácidos extracelulares e domínios estruturais conservados. A *superfamília de imunoglobulinas* (Igs) representa um grande número de proteínas secretadas e de superfície celular. Os receptores de IL-1 (tipo 1, tipo 2) são exemplos de receptores de citocinas com domínios Ig extracelulares.

A característica da família do *receptor do fator de crescimento hematopoiético (tipo 1)* é que as regiões extracelulares de cada receptor contêm dois motivos conservados. Um motivo, localizado na região N-terminal, é rico em resíduos de cisteína. O outro motivo se localiza na região C-terminal próxima à região transmembrana e compreende cinco resíduos de aminoácidos, triptofano-serina-X-triptofano-serina (WSXWS). Essa família pode ser agrupada com base no número de subunidades de receptores presentes e na utilização de subunidades compartilhadas. Diversos receptores de citocinas, ou seja, IL-6, IL-11, IL-12 e o fator inibidor da leucemia, são pareados com gp130. Existe também uma subunidade de 150 kDa comum compartilhada por IL-3 e IL-5 e pelos receptores do GM-CSF. A cadeia gama (γ_c) do receptor de IL-2 é comum aos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por conseguinte, o receptor específico de citocina é responsável pela ligação específica ao ligante, enquanto as subunidades, como gp130, a de 150 kDa e γ_c, são importantes na transdução de sinais. O gene γ_c situa-se no cromossomo X, e a ocorrência de mutações na proteína γ_c resulta na *forma ligada ao X da síndrome de imunodeficiência combinada severa (X-SCID, de X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome)* **(Cap. 374)**.

Os membros da família do *receptor do interferon (tipo II)* incluem os receptores de IFN-γ e β, que compartilham um domínio de ligação semelhante de 210 aminoácidos, com pares de cisteína conservados nas extremidades aminoterminal e carboxiterminal. Os membros da *família do receptor do TNF (tipo III)* compartilham um domínio de ligação comum, constituído por regiões repetidas ricas em cisteína. Os membros dessa família incluem os receptores p55 e p75 do TNF (TNF-R1 e TNF-R2, respectivamente); o antígeno CD40, um importante marcador de superfície de célula B envolvido na troca de isótipos da imunoglobulina; fas/Apo-1, cuja ativação induz apoptose; CD27 e CD30, encontrados em células T e B ativadas, e o receptor do fator de crescimento neural.

O motivo comum para a *família de sete hélices transmembrana* foi originalmente encontrado em receptores associados a proteínas que se ligam a GTP. Essa família inclui receptores de quimiocinas **(Quadro 372e.8)**, receptores β-adrenérgicos e rodopsina retiniana. É importante salientar que dois membros da família de receptores de quimiocinas, o receptor de quimiocina CXC tipo 4 (CXCR4) e o receptor de quimiocina β tipo 5 (CCR5), atuam como os dois principais correceptores para a ligação e a entrada do HIV em células do hospedeiro que expressam CD4 **(Cap. 226)**.

Foram feitos avanços significativos na definição das vias de sinalização por meio das quais as citocinas exercem seus efeitos intracelulares. A família Janus de proteínas tirosina-quinases (JAK) é um elemento fundamental envolvido na sinalização pelos receptores de hematopoetina. Quatro quinases da família JAK, JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2, ligam-se preferencialmente a diferentes subunidades do receptor de citocinas. A ligação da citocina a seu receptor faz as subunidades do receptor ficarem em aposição e permitem a duas JAKs transfosforilar e ativar uma à outra. A seguir, as JAKs fosforilam o receptor nos resíduos de tirosina e permitem a ligação de moléculas sinalizadoras ao receptor, onde as essas moléculas se tornam fosforiladas. As moléculas de sinalização ligam-se ao receptor em virtude da presença de domínios (SH2, ou domínios de homologia src 2) que podem se ligar a resíduos de tirosina fosforilados. Existem várias dessas moléculas sinalizadoras importantes que se ligam ao receptor, como a molécula adaptadora SHC, que pode acoplar o receptor à ativação da via da proteína-quinase ativada por mitógeno. Além disso, uma importante classe de substrato das JAKs é constituída pela família de fatores de transcrição denominada de transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs, de *signal transducers and activators of transcription*). Os STATs possuem domínios SH2 que permitem sua ligação a receptores fosforilados, onde são, então, fosforilados pelas JAKs. Parece que diferentes STATs exibem especificidade para diferentes subunidades do receptor. A seguir, os STATs dissociam-se do receptor e translocam-se para o núcleo, ligando-se a motivos de DNA onde reconhecem e regulam a expressão gênica. Os STATs ligam-se preferencialmente a motivos de DNA que diferem ligeiramente uns dos outros e, portanto, controlam a transcrição de genes específicos. A importância dessa via é particularmente relevante para o desenvolvimento linfoide. As mutações em JAK3 também resultam em um distúrbio idêntico à X-SCID; entretanto, como a JAK3 é encontrada no cromossomo 19, e não no X, sua deficiência ocorre em ambos os sexos (**Cap. 374**).

O SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

A imunidade adaptativa caracteriza-se por respostas antígeno-específicas a um antígeno estranho ou a um patógeno. Uma característica fundamental da imunidade adaptativa reside no fato de que, após contato inicial com determinado antígeno (*instrução imunológica)*, a exposição subsequente ao mesmo antígeno acarreta respostas imunes mais rápidas e vigorosas (*memória imunológica*). O sistema imune adaptativo é constituído por dois braços, a imunidade celular e a humoral. Os principais efetores da imunidade celular são os linfócitos T, enquanto os principais efetores da imunidade humoral são os linfócitos B. Ambos os linfócitos B e T derivam de uma célula progenitora comum **(Fig. 372e.6)**.

A proporção e a distribuição das células imunocompetentes nos vários tecidos refletem a circulação das células, seus padrões de alojamento e suas capacidades funcionais. A medula óssea é o principal local de maturação das células B, dos monócitos-macrófagos, das células dendríticas e dos granulócitos, contendo células-tronco pluripotentes que, sob a influência de vários fatores estimuladores de colônias, são capazes de dar origem a todos os tipos de células hematopoiéticas. Os precursores das células T também têm sua origem a partir de células-tronco hematopoiéticas e se estabelecem no timo para maturação. Os linfócitos T maduros, os linfócitos B, os monócitos e as células dendríticas penetram na circulação e migram para os órgãos linfoides periféricos (linfonodos, baço) e para o tecido linfoide associado à superfície das mucosas (intestino, tratos geniturinário e respiratório), bem como para a pele e as membranas mucosas, aguardando sua ativação por antígenos estranhos.

Células T O reservatório de células T efetoras estabelece-se no timo, no início da vida, e é mantido durante toda a vida pela produção de novas células T no timo e pela expansão, coordenada por antígenos, de células T periféricas virgens em células T de “memória” que residem nos órgãos linfoides periféricos. O timo exporta cerca de 2% do número total de timócitos por dia durante toda a vida, com redução de cerca de 3%

do número total de emigrantes tímicos diários por ano durante as primeiras quatro décadas de vida.

Os linfócitos T maduros constituem 70 a 80% dos linfócitos do sangue periférico normal (apenas 2% dos linfócitos totais do corpo estão no sangue periférico), 90% dos linfócitos do ducto torácico, 30 a 40% das células dos linfonodos e 20 a 30% das células linfoides do baço. Nos linfonodos, as células T ocupam áreas paracorticais profundas ao redor dos centros germinativos de células B, e, no baço, localizam-se em áreas periarteriolares da polpa branca **(Cap. 79)**. As células T são as principais efetoras da imunidade celular, e determinados subgrupos de células T maturam em células T citotóxicas CD8+, capazes de lisar células infectadas por vírus ou células estranhas (células T efetoras de vida curta), e em células T CD4+, capazes de auxiliar a célula T no desenvolvimento da célula T CD8+ e da célula B. Duas populações de células T de memória de vida longa são ativadas por infecções: as células T de memória efetora e as células T de memória central. As células T de memória efetora residem em órgãos não linfoides e respondem rapidamente a infecções patogênicas repetidas com a produção de citocinas e funções citotóxicas para matar as células infectadas por vírus. As células T de memória central localizam-se nos órgãos linfoides, onde substituem as células T de memória efetora de vida longa e curta conforme o necessário.

Em geral, as células T CD4+ são as células reguladoras primárias da função dos linfócitos T e B e dos monócitos por meio da produção de citocinas e do contato celular direto **(Fig. 372e.2)**. Além disso, as células T regulam a maturação das células eritroides na medula óssea e, por meio do contato celular (ligante CD40), desempenham um papel importante na ativação das células B e na indução da troca de isótipos de Ig. Atualmente existem evidências consideráveis de que a colonização do intestino por bactérias comensais (o microbioma intestinal) é responsável pela expansão do compartimento periférico de células T CD4+ em crianças e adultos normais.

As células T humanas expressam proteínas de superfície celular que definem os estágios de maturação intratímica das células T ou identificam subpopulações funcionais específicas de células T maduras. Muitas dessas moléculas modulam ou participam em importantes funções das células T **(Quadro 372e.1, Fig. 372e.6)**.

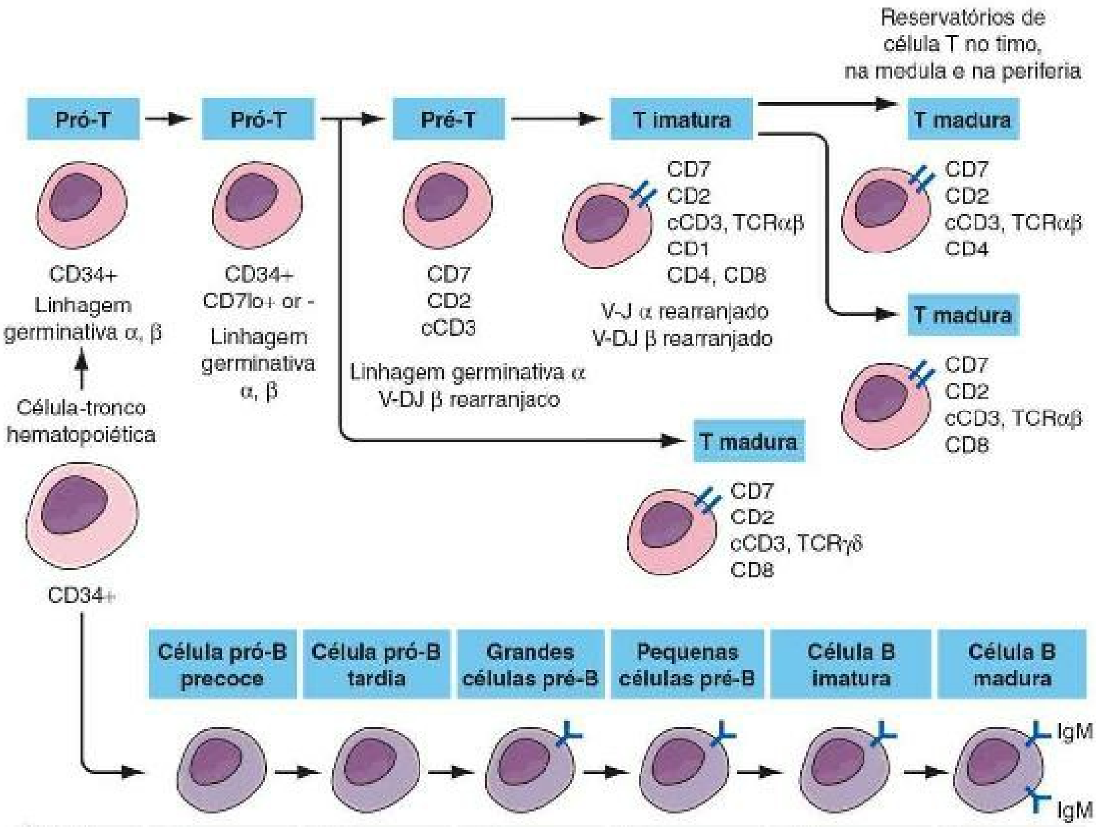
Reservatórios de célula T no timo, na medula e na periferia
Pró-T
Pró-T
Pré-T
T imatura
T madura
T madura
T madura
CD34+
Linhagem germinativa α, β
Célula-tronco hematopoiética
CD34+
CD34+
CD7lo+ or -
Linhagem germinativa α, β
CD7
CD2
cCD3
Linhagem germinativa α
V-DJ β rearranjado
CD7
CD2
cCD3, TCRαβ
CD1
CD4, CD8
V-J α rearranjado
V-DJ β rearranjado
CD7
CD2
cCD3, TCRαβ
CD4
CD7
CD2
cCD3, TCRαβ
CD8
CD7
CD2
cCD3, TCRγδ
CD8
Célula pró-B precoce
Célula pró-B tardia
Grandes células pré-B
Pequenas células pré-B
Célula B imatura
Célula B madura
IgM
IgM

	Célula pró-B precoce	Célula pró-B tardia	Grandes células pré-B	Pequenas células pré-B	Célula B imatura	Célula B madura
Genes de cadeia pesada	DJ rearranjado	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado
Genes de cadeia leve	Linhagem germinativa	Linhagem germinativa	Linhagem germinativa	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado	VDJ rearranjado
Ig de superfície	Ausente	Ausente	Cadeia Hμ na superfície como parte do receptor préβ	Cadeia Hμ no citoplasma e na superfície	IgM expressa na superfície celular	IgD e IgM produzidas a partir do processamento alternativo dos transcritos de cadeia H
Proteínas marcadoras de superfície	CD34 CD10 CD19 CD38	CD10 CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD40	CD19 CD20 CD21 CD40

FIGURA 372e.6 Estágios do desenvolvimento das células T e B. Os elementos do receptor de antígenos de células T e B em desenvolvimento são mostrados de forma esquemática. A classificação nos vários estágios do desenvolvimento da célula B é definida primariamente pelo rearranjo dos genes de imunoglobulina (Ig) e das cadeias pesada (H, de *heavy*) e leve (L, de *light*) e pela ausência ou presença de marcadores de superfície específicos. A classificação dos estágios do desenvolvimento da célula T é definida primariamente pela expressão da proteína marcadora da superfície celular (sCD3, expressão de CD3 na superfície; cCD3, expressão de CD3 citoplasmática; TCR, receptor de célula T). *(Adaptada de CA Janeway et al. [eds]: Immunobiology. The Immune Systemic Health and Disease, 4ª ed. New York, Garland, 1999; com permissão.)*

Os primeiros precursores das células T identificáveis na medula óssea são células pró-T CD34+ (i.e., células cujos genes de TCR não estão rearranjados nem expressos). No timo, os precursores de células T CD34+ começam a síntese citoplasmática (c) de componentes do complexo CD3 de moléculas associadas ao TCR **(Fig. 372e.6)**. Entre os precursores de células T, o rearranjo gênico do TCR para os antígenos produz duas linhagens de células T, expressando cadeias TCR-αβ ou cadeias TCR-γδ. As células T que expressam as cadeias TCR-αβ constituem a maioria das células T periféricas no sangue, nos linfonodos e no baço, sofrendo diferenciação terminal em células CD4+ ou CD8+. As células que expressam cadeias TCR-γδ circulam como uma população menor no sangue; apesar de não estarem totalmente elucidadas, foi proposto que suas funções incluem vigilância imunológica nas superfícies epiteliais e defesa celular contra microrganismos micobacterianos, bem como outras bactérias intracelulares mediante o reconhecimento dos lipídeos bacterianos.

No timo, o reconhecimento de peptídeos próprios em células epiteliais tímicas, macrófagos tímicos e células dendríticas exerce um papel importante na formação do repertório de células T para o reconhecimento de antígenos estranhos (*seleção positiva*) e a eliminação de células T altamente autorreativas (*seleção negativa*). À medida que os timócitos corticais imaturos começam a expressar o TCR de superfície para o antígeno, os timócitos autorreativos são destruídos (seleção negativa), os timócitos com TCRs capazes de interagir com peptídeos antigênicos estranhos no contexto dos antígenos MHC próprios são ativados e desenvolvem-se até atingir a maturidade (seleção positiva), e os timócitos com TCRs incapazes de se ligar a antígenos MHC próprios morrem por desgaste (*ausência de seleção*). Os timócitos maduros que são selecionados positivamente são células T auxiliares CD4+ ou células T citotóxicas (*killer*) restritas pelo MHC de classe II, ou são células T CD8+ destinadas a se tornar células T citotóxicas restritas pelo MHC de classe I. A *restrição ao MHC de classe I ou de classe II* significa que as células T reconhecem fragmentos peptídicos antigênicos apenas quando apresentados no sítio de reconhecimento de antígeno de uma molécula de classe I ou de classe II, respectivamente **(Cap. 373e)**.

Após maturação e seleção, os timócitos CD4 e CD8 abandonam o timo e migram para o sistema imune periférico. O timo continua sendo um elemento de contribuição para o sistema imune periférico mesmo na vida adulta, tanto em condições normais quanto em situações de dano ao reservatório de células T periféricas, como ocorre na Aids e na quimioterapia do câncer.

BASES MOLECULARES DO RECONHECIMENTO DO ANTÍGENO PELA CÉLULA T O TCR para antígenos é um complexo de moléculas constituídas por um heterodímero de ligação do antígeno contendo cadeias αβ ou γδ, unidas de forma não covalente a cinco subunidades CD3 (γ, δ, ε, ζ e η) **(Fig. 372e.7)**. As cadeias ζ CD3 são homodímeros ligados por pontes dissulfeto (CD3-ζ_2) ou heterodímeros ligados por pontes dissulfeto compostos por uma cadeia ζ e uma cadeia η. As moléculas de TCR-αβ ou TCR-γδ devem estar associadas a moléculas CD3 para serem inseridas na superfície da membrana da célula T, levando ao emparelhamento do TCR-α com o TCR-β e do TCR-γ com o TCR-δ. As moléculas do complexo CD3 modulam a transdução dos sinais de ativação da célula T por meio dos TCRs, enquanto as moléculas TCR-α e β ou γ e δ se combinam para formar o sítio de ligação do antígeno no TCR.

Os TCRs α, β, γ e δ para as moléculas antigênicas possuem uma homologia com a sequência de aminoácidos, bem como semelhanças estruturais com as cadeias pesadas e leves de Ig, sendo membros das moléculas da *superfamília de genes de Igs*. Os genes que codificam as moléculas de TCR são codificados como *clusters* de segmentos gênicos que se rearranjam durante a maturação da célula T. Esse fato cria um mecanismo eficiente e compacto para abrigar as exigências de diversidade das moléculas do receptor de antígeno. A cadeia TCR-α situa-se no cromossomo 14 e consiste em uma série de regiões V (variáveis), J (juncionais) e C (constantes). A cadeia TCR-β é codificada no cromossomo 7 e consiste em múltiplos *loci* V, D (diversidade), J e TCR-β C. A cadeia TCR-γ está no chromosomo 7, e a cadeia TCR-δ está no meio do *locus* TCR-α no cromossomo 14. Por conseguinte, as moléculas TCR para antígenos possuem regiões constantes (estrutura) e variáveis, e os segmentos gênicos que codificam as cadeias α, β, γ e δ dessas moléculas são recombinados e selecionados no timo, culminando na síntese da molécula completa. Nos precursores das células B e T (ver adiante), os rearranjos do DNA dos genes dos receptores de antígenos envolvem as mesmas enzimas, o gene de ativação da recombinase (RAG, de *recombinase activating gene*) 1 e RAG2, ambas proteína-quinases dependentes de DNA.

A diversidade do TCR é criada pelos diferentes segmentos V, D e J possíveis para cada cadeia de receptor mediante inúmeras permutações de combinações dos segmentos V, D e J, pela "diversificação da região N" devida à adição de nucleotídeos na junção de segmentos gênicos rearranjados e pelo emparelhamento de cadeias individuais para formar um dímero de TCR. À medida que as células T amadurecem no timo, o repertório de células T reativas a antígenos é modificado por processos de seleção que eliminam muitas células T autorreativas, intensificam a proliferação de células que funcionam apropriadamente com moléculas de MHC próprio e antígeno e permitem a morte das células T com rearranjos de TCR improdutivos.

As células com TCR-αβ não reconhecem os antígenos de proteína ou de carboidrato nativos. Na verdade, as células T reconhecem apenas fragmentos peptídicos curtos (cerca de 9-13 aminoácidos) derivados de antígenos proteicos capturados ou produzidos nas APCs. Os antígenos estranhos podem ser capturados por endocitose para o interior das vesículas intracelulares acidificadas ou por fagocitose, e degradados em pequenos peptídeos que se associam às moléculas do MHC de classe II (via de apresentação de antígenos exógenos). Outros antígenos estranhos surgem endogenamente no citossol (p. ex., a partir de vírus em replicação) e sofrem degradação em pequenos peptídeos que se associam às moléculas do MHC de classe I (via de apresentação de antígenos endógenos). Por conseguinte, as APCs degradam proteoliticamente as proteínas estranhas e apresentam os fragmentos peptídicos envolvidos no sítio de reconhecimento do antígeno do MHC de classe I ou II, na superfície da molécula do MHC, onde os fragmentos peptídicos estranhos estão disponíveis para se ligar às cadeias TCR-αβ ou TCR-γδ das células T reativas. As moléculas CD4 atuam como adesivo e, pela ligação direta às moléculas do MHC de classe II (DR, DQ ou DP), estabilizam a interação do TCR com o antígeno peptídico **(Fig. 372e.7)**. De modo semelhante, as moléculas CD8 atuam como adesivos para estabilizar a interação TCR-antígeno pela ligação direta da molécula CD8 às moléculas do MHC de classe I (A, B ou C).

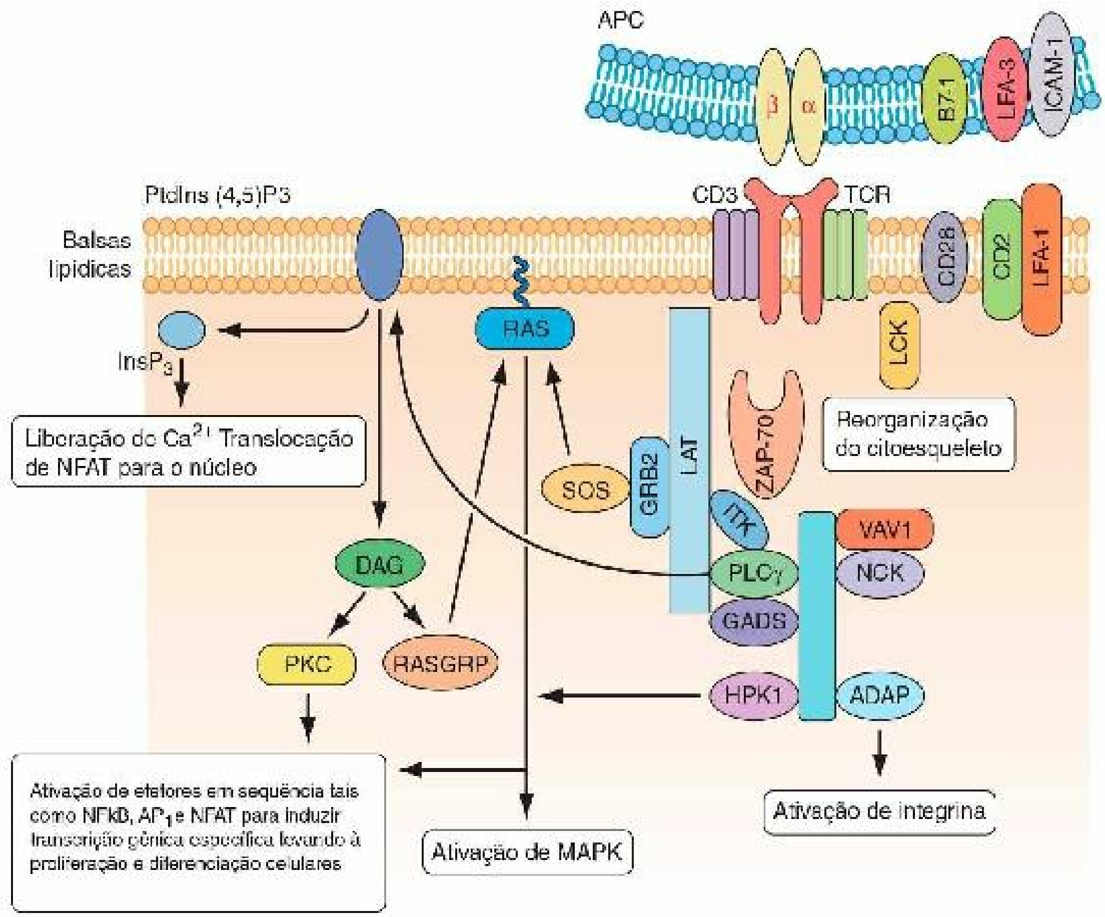
APC
β
α
B7-1
LFA-3
ICAM-1
PtdIns (4,5)P3
Balsas lipídicas
CD3
TCR
CD28
CD2
LFA-1
RAS
InsP3
LCK
Liberação de Ca2+ Translocação de NFAT para o núcleo
ZAP-70
Reorganização do citoesqueleto
SOS
GRB2
LAT
ITK
VAV1
NCK
DAG
PLCγ
GADS
PKC
RASGRP
HPK1
ADAP
Ativação de efetores em sequência tais como NFkB, AP1 e NFAT para induzir transcrição gênica específica levando à proliferação e diferenciação celulares
Ativação de MAPK
Ativação de integrina

FIGURA 372e.7 Sinalização via receptor de célula T. Os sinais de ativação são mediados via sequências dos motivos de ativação com base em imunorreceptores de tirosina (ITAMs) nas cadeias LAT e CD3 (*barras azuis*), que se ligam a enzimas e transduzem sinais de ativação para o núcleo pelas vias de ativação intracelulares

indicadas. A ligação ao receptor de célula T (TCR) pelo complexo do MHC com o antígeno resulta na ativação sequencial de LCK e da proteína-quinase associada à cadeia γ de 70 kDa (ZAP70). A ZAP70 fosforila vários alvos a seguir, incluindo LAT (ligador para a ativação de células T, de *linker for activation of T cells*) e SLP76 (proteína de leucócito de 76 kDa que contém o domínio de homologia SRC 2, de *SCR homology 2 [SH2] domain-containing leukocyte protein of 76 kDa*). A SLP76 é recrutada para o LAT ligado à membrana mediante sua interação constitutiva com GADS (proteína adaptadora relacionada com GRB2, de *GRB2-related adaptor protein*). Em conjunto, a SLP76 e o LAT formam um complexo sinalizador multimolecular que induz uma variedade de respostas sequenciais, que incluem fluxo de cálcio, ativação da proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK, de *mitogen-activated protein kinase*), ativação da integrina e reorganização do citoesqueleto. APC, célula apresentadora de antígeno. *(Adaptada de GA Koretzky et al.: Nat Rev Immunol 6:67, 2006; com permissão, de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2006.)*

Os antígenos que aparecem no citoplasma e são processados pela via endógena de apresentação de antígenos são clivados em pequenos peptídeos por um complexo de proteases chamado de *proteassoma*. A partir do proteassoma, os fragmentos peptídicos antigênicos são transportados do citoplasma para o lúmen do retículo endoplasmático por um complexo heterodimérico chamado de *transportadores associados ao processamento de antígenos*, ou proteínas TAP (de *transporters associated with antigen processing*). As moléculas do MHC de classe I na membrana do retículo endoplasmático associam-se fisicamente aos peptídeos citossólicos processados. Após a associação do peptídeo a moléculas de classe I, os complexos peptídeo-classe I são exportados para o aparelho de Golgi e, em seguida, até a superfície celular para serem reconhecidos por células T CD8+.

Os antígenos capturados do espaço extracelular por endocitose em vesículas acidificadas intracelulares são degradados por proteases vesiculares em fragmentos peptídicos. As vesículas intracelulares que contêm moléculas do MHC de classe II se fundem com vesículas contendo peptídeos, permitindo, assim, a ligação física dos fragmentos peptídicos às moléculas do MHC de classe II. Os complexos peptídeo-MHC de classe II são então transportados até a superfície celular para serem reconhecidos pelas células T CD4+ **(Cap. 373e)**.

Ainda que em geral se acredite que o receptor TCR-αβ reconhece os antígenos peptídicos no contexto das moléculas do MHC das classes I ou II, os lipídeos da parede celular de bactérias intracelulares, como *M. tuberculosis*, também podem ser apresentados a uma ampla variedade de células T, incluindo subgrupos de células T TCR-γδ e um subgrupo de células T TCR-αβ CD8+. É importante assinalar que os antígenos lipídicos bacterianos não são apresentados no contexto das moléculas do

MHC das classes I ou II, porém por moléculas CD1 relacionadas com o MHC. Algumas células T γδ que reconhecem antígenos lipídicos por meio de moléculas CD1 apresentam uso muito restrito do TCR, não necessitam de preparação do antígeno para responder aos lipídeos bacterianos e, na verdade, podem constituir uma forma de imunidade inata, e não adquirida, contra as bactérias intracelulares.

Assim como os antígenos estranhos são degradados e seus fragmentos peptídicos são apresentados no contexto de moléculas do MHC das classes I ou II das APCs, as proteínas próprias endógenas também são degradadas e os fragmentos peptídicos próprios são apresentados às células T no contexto de moléculas do MHC das classes I ou II sobre as APCs. Nos órgãos linfoides periféricos, as células T presentes são capazes de reconhecer fragmentos de proteína próprios, porém normalmente são *anérgicas* ou *tolerantes*, ou seja, não respondem à estimulação por antígenos próprios devido à ausência de *moléculas coestimuladoras* nas APCs que regulam positivamente os antígenos próprios, como B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) (ver adiante).

Quando ocorre a interação do TCR da célula T madura com um peptídeo estranho no contexto de moléculas das classes I ou II do MHC próprio, a ligação de pares de ligantes de adesão inespecíficos do antígeno, como CD54-CD11/CD18 e CD58-CD2, estabiliza a ligação MHC-peptídeo-TCR, e a expressão dessas moléculas de adesão é regulada positivamente **(Fig. 372e.7)**. Após ocorrer ligação do antígeno ao TCR, a membrana da célula T divide-se em *microdomínios da membrana lipídica* ou *balsas lipídicas*, que coalescem as principais moléculas de sinalização do complexo TCR/CD3, CD28, CD2, LAT, proteínas tirosina-quinases (PTKs, de *protein tyrosine kinases*) da família src ativadas (desfosforiladas) intracelulares e a principal PTK, a proteína 70 associada ao CD3ζ (ZAP-70) **(Fig. 372e.7)**. É importante assinalar que, durante a ativação da célula T, a molécula CD45, com atividade de proteína tirosina-fosfatase, é separada do complexo do TCR, permitindo a ativação dos eventos de fosforilação. A coalescência de moléculas de sinalização dos linfócitos T ativados em *microdomínios* tem sugerido que as interações célula T-APC podem ser consideradas *sinapses imunológicas*, análogas, em sua função, às sinapses neuronais.

Após a estabilização da ligação TCR-MHC, os sinais de ativação são transmitidos pela célula até o núcleo, levando à expressão de produtos gênicos importantes na mediação da ampla diversidade de funções da célula T, como a secreção de IL-2. O TCR não possui atividade de sinalização intrínseca, porém está ligado a uma variedade de vias de sinalização por meio de ITAMs, expressos nas várias cadeias CD3 que se ligam a proteínas envolvidas na mediação da transdução de sinais. Cada uma das vias resulta na ativação de fatores de transcrição específicos que controlam a expressão dos genes de citocinas e receptores de citocinas. Portanto, a ligação do complexo antígeno-MHC ao TCR induz a ativação da família src das PTKs, fyn e lck (lck está associada às moléculas coestimuladoras CD4 ou CD8); a fosforilação da cadeia CD3ζ; a ativação das tirosina-quinases relacionadas ZAP-70 e syk, e a ativação posterior da via da calcineurina dependente de cálcio, da via de ras e da via da proteína-quinase C. Cada uma dessas vias leva à ativação de famílias específicas de fatores de transcrição (incluindo NF-AT, fos e jun, e rel/NF-κB) que formam heteromultímeros capazes de induzir a expressão de IL-2, do receptor de IL-2, de IL-4, de TNF-α e de outros mediadores da célula T.

Além dos sinais transportados até a célula T por meio do complexo TCR e CD4 e CD8, certas moléculas na célula T, como a CD28 e o coestimulador induzível (ICOS, de *inducible co-stimulator*), e moléculas das células dendríticas, como a B7-1 (CD80) e a B7-2 (CD86), também emitem importantes sinais coestimuladores que regulam positivamente a produção de citocinas pela célula T, sendo essenciais para a ativação pelas células T. Caso não ocorra a sinalização por meio de CD28 ou ICOS, ou se CD28 for bloqueado, a célula T torna-se anérgica em vez de ativada (ver "Imunotolerância e Autoimunidade" adiante). CTLA-4 (CD152) é semelhante à CD28 em sua capacidade de ligação a CD80 e CD86. Ao contrário de CD28, CTLA-4 transmite um sinal inibidor às células T, atuando como um interruptor a ser desligado.

EXAUSTÃO DA CÉLULA T EM INFECÇÕES VIRAIS E CÂNCER Nas infecções virais como por HIV-1, vírus da hepatite C e vírus da hepatite B e em neoplasias crônicas, a persistência do antígeno perturba a função da célula T de memória, causando distúrbios nas suas respostas. Essa situação tem sido definida como *exaustão da célula T* e está associada à expressão da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (CD279). As células T exaustas têm sua proliferação comprometida e perdem a capacidade de produzir moléculas efetoras, como IL-2, TNF-α e IFN-γ. A PD-1 regula negativamente as respostas da célula T e está associada à exaustão da célula T e à progressão de doença. Por esse motivo, a inibição da atividade de PD-1 da célula T com o objetivo de aumentar sua função efetora está sendo explorada como um alvo para a imunoterapia das infecções virais e de certas neoplasias.

SUPERANTÍGENOS DE CÉLULA T Os antígenos convencionais ligam-se às moléculas do MHC das classes I ou II no sulco do heterodímero αβ e às células T por meio das regiões V das cadeias α e β do TCR. Já os superantígenos ligam-se diretamente à parte lateral da cadeia TCR-β e da cadeia β do MHC da classe II, e estimulam as células T apenas com base no segmento gênico Vβ utilizado independentemente das sequências D, J e Vα presentes. Os *superantígenos* são moléculas de proteína capazes de ativar até 20% do reservatório de células T periféricas, enquanto os antígenos convencionais ativam menos de 1 em 10.000 células T. Os superantígenos de células T incluem as enterotoxinas estafilocócicas e outros produtos bacterianos. A estimulação de células T periféricas humanas por superantígenos ocorre no contexto clínico da *síndrome do choque tóxico estafilocócico*, resultando em superprodução maciça de citocinas de células T, o que acarreta hipotensão e choque **(Cap. 172)**.

CÉLULAS B As células B maduras representam 10 a 15% dos linfócitos humanos no sangue periférico, 20 a 30% das células dos linfonodos, 50% dos linfócitos esplênicos e cerca de 10% dos leucócitos da medula óssea. As células B expressam na superfície moléculas de imunoglobulina (Ig) transmembrana que funcionam como receptores de célula B (BCR, de *B cell receptor*) para antígenos, em um complexo de moléculas de sinalização α e β associadas a Ig com propriedades semelhantes às descritas para as células T **(Fig. 372e.8)**. Ao contrário das células T, que só reconhecem fragmentos peptídicos processados de antígenos convencionais mergulhados nas fendas dos antígenos do MHC das classes I e II das APCs, as células B têm a capacidade de reconhecer antígenos nativos inteiros não processados mediante a ligação do antígeno aos receptores de Ig de superfície (sIg) da célula B, proliferando em resposta a esse reconhecimento. As células B também expressam receptores de superfície para a região Fc das moléculas de IgG (CD32), bem como receptores de componentes do complemento ativados (C3d ou CD21, C3b ou CD35). A função primária das células B é a produção de anticorpos. As células B também atuam como APCs e são altamente eficientes no processamento de antígenos. Sua função apresentadora de antígeno é intensificada por uma variedade de citocinas. As células B maduras derivam de células precursoras da medula óssea que surgem continuamente durante toda a vida **(Fig. 372e.6)**.

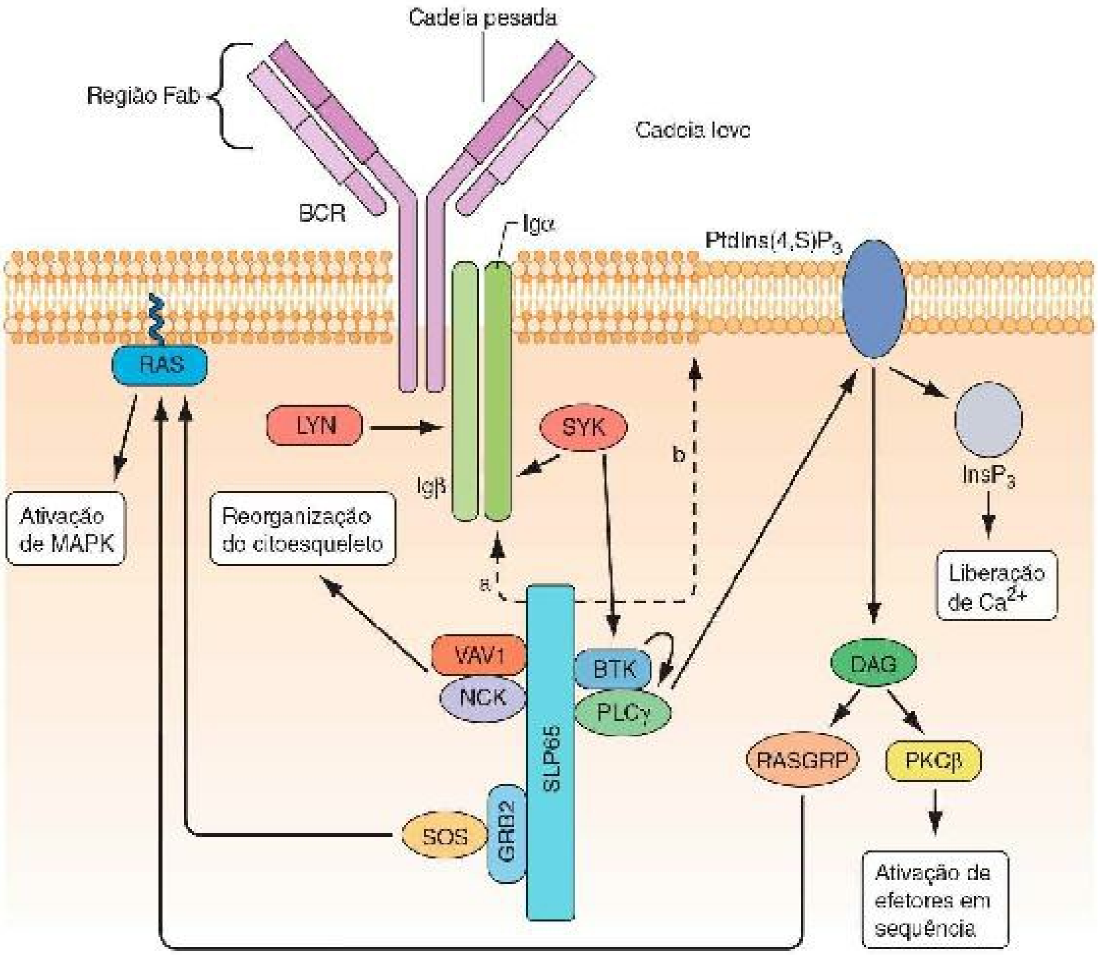
Cadeia pesada
Região Fab
Cadeia leve
BCR
Igα
PtdIns(4,5)P$_3$
RAS
LYN
SYK
Igβ
b
a
InsP$_3$
Ativação de MAPK
Reorganização do citoesqueleto
Liberação de Ca^{2+}
VAV1
NCK
BTK
PLCγ
DAG
RASGRP
PKCβ
SLP65
SOS
GRB2
Ativação de efetores em sequência

FIGURA 372e.8 **A ativação do receptor de célula B (BCR)** leva à ativação sequencial de proteínas tirosina-quinases, que resulta na formação de um complexo sinalizador e na ativação de vias posteriores, como ilustrado. A SLP76 é recrutada para a membrana por meio de GADS e LAT, mas o mecanismo de recrutamento da SLP65 não está esclarecido. Estudos têm indicado dois mecanismos: (a) ligação direta pelo domínio SH2 da SLP65 à imunoglobulina (Ig) do complexo BCR ou (b) recrutamento para a membrana mediante um zíper leucina na terminação amino da SLP65 e um parceiro ligante desconhecido. ADAP, proteína adaptadora promotora de adesão e degranulação, de *adhesion- and degranulation-promoting adaptor protein*; AP1, proteína ativadora 1, de *activator protein 1*; BTK, tirosina-quinase de Bruton, de *Bruton's tyrosine kinase*; DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína de ligação do receptor do fator de crescimento 2, de *growth factor receptor-bound protein 2*; HPK1, quinase-1 progenitora hematopoiética, de *hematopoietic progenitor kinase 1*; InsP$_3$, inositol-1,4,5-trifosfato; ITK, quinase de célula T induzível pela interleucina 2, de *interleukin-2-inducible T cell kinase*; NCK, região não catalítica da tirosina-quinase, de *noncatalytic region of tyrosine kinase*; NF-B, fator nuclear B, de *nuclear factor B*; PKC, proteína-quinase C, de *protein kinase C*; PLC, fosfolipase C, de *phospholipase C*; Ptdlns(4,5)P2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; RASGRP, proteína RAS liberadora

de guanil, de *RAS guanyl-releasing protein*; SOS, homólogo *son of sevenless*; SYK, tirosina-quinase esplênica, de *spleen tyrosine kinase*. *(Adaptada de GA Koretzky et al.: Nat Rev Immunol 6:67, 2006; com permissão de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2006.)*

O desenvolvimento dos linfócitos B divide-se nas fases independente e dependente do antígeno. O desenvolvimento da célula B independente do antígeno ocorre nos órgãos linfoides primários e abrange todos os estágios de maturação da célula B até a célula B madura sIg+. A maturação da célula B dependente do antígeno é impulsionada pela interação do antígeno com a célula B madura sIg, levando a indução de células B de memória, troca de classe de Ig e formação de plasmócitos. Os estágios de maturação da célula B que dependem de antígeno ocorrem nos órgãos linfoides secundários, como os linfonodos, o baço e as placas de Peyer no intestino. Ao contrário do repertório de células T que é gerado no interior do timo antes de haver contato com qualquer antígeno estranho, o repertório de células B que expressam diversos sítios reativos a antígenos é modificado por alterações posteriores dos genes de Ig após estimulação por antígenos – processo denominado *hipermutação somática* –, que ocorre nos centros germinativos dos linfonodos.

Durante o desenvolvimento das células B, a diversidade da região variável da Ig de ligação a antígenos é gerada por uma série ordenada de rearranjos dos genes de Ig, que se assemelham aos rearranjos sofridos pelos genes α, β, γ e δ do TCR. No caso da cadeia pesada, ocorre inicialmente um rearranjo dos segmentos D para segmentos J, seguido de um segundo rearranjo entre um segmento do gene V e a sequência D-J recém-formada; o segmento C é alinhado com o complexo V-D-J para produzir um gene de cadeia pesada de Ig funcional (V-D-J-C). Nos estágios tardios, ocorre a produção de um gene funcional de cadeias leves κ ou λ por rearranjo de um segmento V em um segmento J, produzindo, por fim, uma molécula de Ig intacta composta de cadeias pesadas e leves.

O processo de rearranjo dos genes de Ig é regulado e resulta na produção de anticorpos de uma única especificidade por cada célula B, e cada molécula de Ig é constituída por um tipo de cadeia pesada e um tipo de cadeia leve. Embora cada célula B contenha duas cópias de genes de cadeias leves e pesadas, apenas um gene de cada tipo sofre rearranjo produtivo e é expresso em cada célula B, processo denominado *exclusão alélica.*

Existem cerca de 300 genes V_κ e 5 genes J_κ, resultando no pareamento dos genes V_κ e J_κ para criar > 1.500 combinações diferentes de cadeias leves kappa. Existem cerca de 70 genes V_λ e 4 genes J_λ para > 280 combinações diferentes de cadeias leve lambda. O número de cadeias leves distintas que podem ser geradas é aumentado por mutações somáticas dentro dos genes V e J, criando assim um grande número de especificidades possíveis a partir de uma quantidade limitada de informações genéticas da linhagem germinativa. Conforme assinalado anteriormente, no rearranjo dos genes Ig de cadeia pesada, o domínio VH é criado pela união de três tipos de genes de linhagem germinativa, denominados V_H, D_H e J_H, o que propicia uma diversidade ainda maior na região variável das cadeias pesadas do que das cadeias leves.

A maioria dos precursores de células B imaturas (células pró-B iniciais) carece de Ig citoplasmática (cIg) e de sIg **(Fig. 372e.6)**. A grande célula pré-B caracteriza-se pela aquisição do pré-BCR de superfície composto de cadeias pesadas (H) μ e de uma cadeia leve pré-B, denominada ψLC. A ψLC é um receptor de cadeia leve substituta, codificado pelo *locus* da cadeia leve λ5 e pré-B V não rearranjado (o pré-BCR). As células pró-B e pré-B são induzidas a proliferar e amadurecer por meio de sinais provenientes do estroma da medula óssea – em particular da IL-7. O rearranjo das cadeias leves ocorre no estágio de célula pré-B pequena, de modo que o BCR integral é expresso no estágio de célula B imatura. As células B imaturas possuem genes de cadeia leve de Ig rearranjados e expressam sIgM. À medida que as células B imaturas se desenvolvem em células B maduras, ocorre a expressão da sIgD, bem como da sIgM. Nesse ponto, o desenvolvimento da linhagem B na medula óssea está completo, e as células B passam para a circulação periférica e migram para os órgãos linfoides secundários para entrar em contato com antígenos específicos.

Rearranjos aleatórios dos genes de Ig às vezes geram anticorpos autorreativos, e os mecanismos devem ser capazes de corrigir tais erros. Um desses mecanismos é a edição do BCR, por meio da qual os BCRs autorreativos sofrem mutação para não reagir aos autoantígenos. Se a edição do receptor não tiver êxito na eliminação das células B autorreativas, tais células sofrerão seleção negativa na medula óssea graças à indução de apoptose, após a ocupação do BCR pelo autoantígeno.

Após deixar a medula óssea, as células B acumulam-se nos sítios periféricos, tais como linfonodos e baço, esperando entrar em contato com antígenos estranhos que reagem com cada receptor clonotípico da célula B. A ativação da célula B desencadeada pelo antígeno ocorre por BCR, e observa-se um processo conhecido como *hipermutação somática*, pelo qual mutações pontuais nos genes H- e L-rearranjados dão origem a moléculas de sIg mutantes, algumas das quais se ligam melhor ao antígeno do que as moléculas sIg originais. Por conseguinte, a hipermutação somática é um processo pelo qual as células B de memória dos órgãos linfáticos periféricos exibem melhor ligação ou anticorpos de maior afinidade. Esse processo global de geração dos melhores anticorpos é denominado *maturação da afinidade do anticorpo*.

Os linfócitos que sintetizam IgG, IgA e IgE derivam de células B maduras sIgM+ e sIgD+. Ocorre mudança de classe de Ig nos linfonodos e em outros centros germinativos dos tecidos linfoides periféricos. O CD40 nas células B e o ligante de CD40 nas células T formam um par receptor-ligante coestimulador importante de moléculas imunoestimuladoras. Pares de células B CD40+ e ligantes de células T CD40+ ligam-se e modulam o troca de classe de Ig da célula B por meio de citocinas produzidas pela célula T, como a IL-4 e o TGF-β. As ILs 1, 2, 4, 5 e 6 atuam de modo sinérgico para induzir as células B maduras a proliferar e diferenciar em células secretoras de Ig.

Mediadores humorais da imunidade adaptativa: imunoglobulinas As Igs são os produtos das células B diferenciadas que modulam o braço humoral da resposta imune. As principais funções dos anticorpos são ligar-se especificamente aos antígenos e levar à inativação ou à remoção da toxina agressora, do microrganismo, do parasita ou de outra substância estranha ao corpo. A base estrutural da função das moléculas de Ig e a organização dos genes de Ig elucidaram o papel dos anticorpos na imunidade protetora normal, na lesão patológica imunologicamente mediada por imunocomplexos e na formação de autoanticorpos contra determinantes do hospedeiro.

Todas as Igs apresentam uma estrutura básica de duas cadeias pesadas e duas cadeias leves **(Fig. 372e.8)**. O isótipo da Ig (i.e., G, M, A, D, E) é determinado pelo tipo de cadeia pesada da Ig presente. Os isótipos IgG e IgA podem ser divididos ainda em subclasses (G1, G2, G3, G4, e A1, A2) com base na presença de determinantes antigênicos específicos nas cadeias pesadas de Ig. As características das Igs humanas estão resumidas no **Quadro 372e.12**. As quatro cadeias são ligadas de forma covalente por pontes dissulfeto. Cada cadeia é constituída por uma região V e regiões C (também denominadas *domínios*), compostas de unidades de cerca de 110 aminoácidos. As cadeias leves possuem uma unidade variável (V_L) e uma constante (C_L); as cadeias pesadas têm uma unidade variável (V_H) e três ou quatro constantes (C_H), dependendo do isótipo. Conforme sugerido por seu nome, as regiões constantes ou C das moléculas de Ig são constituídas por sequências homólogas e compartilham a mesma estrutura primária de todas as outras cadeias Ig do mesmo isótipo e subclasse. As regiões constantes estão envolvidas nas funções biológicas das moléculas de Ig. O domínio C_H2 da IgG e as unidades C_H4 da IgM encontram-se envolvidos na ligação da porção C1q do componente C1 durante a ativação do complemento. A região C_H na extremidade carboxiterminal da molécula de Ig, a região Fc, liga-se a receptores Fc da superfície (CD16, CD32, CD64) de macrófagos, células dendríticas, células NK, células B, neutrófilos e eosinófilos. A porção Fc de IgA liga-se ao FcαR (CD89), e o Fc de IgE liga-se ao FcεR (CD23).

QUADRO 372e.12 PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DAS IMUNOGLOBULINAS HUMANAS

Propriedade	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE

Forma molecular habitual	Monômero	Monômero, dímero	Pentâmero, hexâmero	Monômero	Monômero
Outras cadeias	Nenhuma	Cadeia J, SC	Cadeia J	Nenhuma	Nenhuma
Subclasses	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Alótipos de cadeia pesada	Gm (= 30)	Não A1, A2m (2)	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Massa molecular, kDa	150	160, 400	950, 1.150	175	190
Média do nivel sérico no adulto, mg/mL	9,5-12,5	1,5-2,6	0,7-1,7	0,04	0,0003
Porcentagem da Ig sérica total	75-85	7-15	5-10	0,3	0,019
Meia-vida sérica, dias	23	6	5	3	2,5
Taxa de síntese, mg/kg/dia	33	65	7	0,4	0,016
Valência do anticorpo	2	2, 4	10, 12	2	2
Ativação da via clássica do complemento	+(G1, 2?, 3)	–	++	–	–
Ativação da via alternativa do complemento	+(G4)	+	–	+	–
Ligação das células via Fc	Macrófagos, neutrófilos, grandes linfócitos granulosos	Linfócitos	Linfócitos	Nenhuma	Mastócitos, basófilos, células B
Propriedades biológicas	Transferência placentária, Ab secundário para a maioria das respostas antipatógeno	Imunoglobulina secretora	Respostas primárias do Ab	Marcador para células B maduras	Alergia, respostas antiparasitárias

Fonte: De L Carayannopoulos, JD Capra, in WE Paul (ed): *Fundamental Immunology*, 3rd ed. New York, Raven, 1993; com permissão.

As regiões variáveis (V_L e V_H) constituem a região da molécula (Fab) de ligação ao anticorpo. Dentro das regiões V_L e V_H encontram-se regiões hipervariáveis (extrema variabilidade de sequência) que constituem o sítio de ligação ao antígeno específico para cada molécula de Ig. O idiotipo é definido como a região específica da porção Fab da molécula de Ig à qual se liga o antígeno. Os anticorpos dirigidos contra a parte idiotípica de uma molécula de anticorpo são denominados *anticorpos anti-idiotípicos*. A formação desses anticorpos *in vivo* durante uma resposta normal das células B pode gerar um sinal negativo (ou “*off*”) de término da produção de anticorpos pelas células B.

A IgG representa cerca de 75 a 85% das Igs séricas totais. As quatro subclasses de IgG são numeradas de acordo com seu nível sérico, sendo a IgG1 encontrada em maiores quantidades e a IgG4 em menores quantidades. As subclasses de IgG possuem relevância clínica com relação à sua capacidade variável de se ligar aos receptores Fc dos macrófagos e neutrófilos, bem como de ativar o complemento **(Quadro 372e.12)**. Além disso, a ocorrência de deficiências seletivas de certas subclasses de IgG resulta em síndromes clínicas nas quais o paciente se torna excessivamente suscetível a infecções bacterianas. Os anticorpos IgG representam, com frequência, o anticorpo predominante produzido após nova exposição do hospedeiro a antígenos (resposta humoral secundária).

Os anticorpos IgM circulam normalmente como um pentâmero de 950 kDa com monômeros bivalentes de 160 kDa unidos por uma molécula denominada *cadeia J*, uma molécula de origem não Ig de 15 kDa que também realiza a polimerização das moléculas de IgA. A IgM é a primeira Ig a aparecer na resposta imune (resposta primária de anticorpo), sendo o tipo inicial de anticorpo sintetizado pelos recém-nascidos. A IgM de membrana na forma monomérica também atua como importante receptor de antígeno na superfície das células B maduras **(Quadro 372e.12)**. A IgM é um componente importante dos imunocomplexos nas doenças autoimunes. Por exemplo, altos títulos de anticorpos IgM estão presentes contra moléculas de IgG (fatores reumatoides) na *artrite reumatoide*, em outras doenças do colágeno e em algumas doenças infecciosas (*endocardite bacteriana subaguda*).

A IgA responde por apenas 7 a 15% das Igs séricas totais, porém constitui a classe predominante de Ig nas secreções. A IgA nas secreções (lágrimas, saliva, secreções nasais, líquido do trato gastrintestinal e leite humano) encontra-se na forma de IgA secretora (sIgA), um polímero constituído por dois monômeros de IgA, uma molécula juncional, também chamada de cadeia J, e uma glicoproteína, denominada *proteína secretora*. Das duas subclasses de IgA, a IgA1 é encontrada principalmente no soro, enquanto IgA2 constitui a forma mais prevalente nas secreções. A IgA fixa o complemento por meio da via alternativa do complemento e tem atividade antiviral potente nos humanos impedindo a ligação dos vírus às células epiteliais respiratórias e gastrintestinais.

A IgD é encontrada em quantidades mínimas no soro e, em conjunto com a IgM, é um importante receptor de antígeno na superfície da célula B virgem. A IgE, que está presente no soro em concentrações muito baixas, é a principal classe de Ig envolvida na preparação de mastócitos e basófilos ligando-se a essas células via porção Fc. A ligação cruzada do antígeno com as moléculas de IgE nas superfícies dos basófilos e dos mastócitos leva à liberação de mediadores da resposta de hipersensibilidade imediata (alérgica) **(Quadro 372e.12)**.

INTERAÇÕES CELULARES NA REGULAÇÃO DE RESPOSTAS IMUNES NORMAIS

O resultado da ativação dos braços humoral (células B) e celular (células T) do sistema imune adaptativo por antígenos estranhos é a eliminação do antígeno diretamente por células T efetoras específicas ou em conjunto com anticorpos específicos. Na **Figura 372e.2** há um diagrama esquemático simplificado das respostas das células T e B, indicando algumas dessas interações celulares.

A expressão da função celular imune adaptativa resulta de uma série complexa de eventos imunorreguladores, que ocorrem em fases. Os linfócitos T e B modulam funções imunológicas, e cada um desses tipos celulares, ao receber sinais apropriados, passa por diversos estágios, de ativação e indução, passando por proliferação, diferenciação e, por fim, desempenho de funções efetoras. A função efetora expressa pode ocorrer no ponto final de uma resposta, como a secreção de anticorpos por plasmócitos diferenciados, ou pode atuar como uma função reguladora que modula outras funções, como se observa com os linfócitos T CD4+ e CD8+ que modulam tanto a diferenciação das células B quanto a ativação das células T citotóxicas CD8+.

As células T auxiliares CD4 podem ser subdivididas com base nas citocinas produzidas **(Fig. 372e.2)**. As células T auxiliares do tipo T_H1 ativadas secretam IL-2, IFN-γ, IL-3, TNF-α, GM-CSF e TNF-β, enquanto as células T auxiliares do tipo T_H2 ativadas secretam IL-3, -4, -5, -6, -10 e -13. As células T CD4+ T_H1, mediante a produção de IFN-γ, desempenham um papel fundamental na mediação da destruição intracelular de uma variedade de patógenos. Elas também auxiliam a célula T na produção de células T citotóxicas e alguns tipos de anticorpos opsonizantes, e em geral respondem a antígenos, que levam a respostas imunes de hipersensibilidade do tipo tardia contra muitos vírus e bactérias intracelulares (como HIV ou *M. tuberculosis*). Por outro lado, as células T_H2 desempenham um papel primário na imunidade humoral reguladora e na troca de isótipo. Além disso, as células T_H2, por meio da produção de IL-4 e IL-10, exercem um papel regulador limitando as respostas pró-inflamatórias mediadas pelas células T_H1 **(Fig. 372e.2)**. As células T CD4+ T_H2 também auxiliam as células B na produção de Ig específica e respondem aos antígenos estranhos que exigem altos níveis de anticorpos para sua eliminação (bactérias encapsuladas extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae*, e certas infecções parasitárias). Uma nova subpopulação da família T_H tem sido descrita como T_H17, caracterizada como células que secretam citocinas como IL-17, -22 e -26. Tem sido demonstrado importante papel das células T_H17 nos distúrbios inflamatórios autoimunes, além da defesa contra bactérias extracelulares e fungos, em particular nas superfícies mucosas. Em resumo, o tipo de resposta da célula T gerado em uma resposta imune é determinado pelos PAMPs do microrganismo apresentados às células dendríticas, pelos TLRs das células dendríticas que se tornam ativados, pelos tipos de células dendríticas ativadas e pelas citocinas produzidas **(Quadro 372e.4)**. Em geral, as células dendríticas mieloides produzem IL-12 e ativam as respostas das células T T_H1 que levam à indução de IFN-γ e das células T citotóxicas, e as células dendríticas plasmocitoides produzem IFN-α e levam a respostas T_H2 que resultam em produção de IL-4 e aumento das respostas humorais.

Como mostrado nas **Figuras 372e.2 e 372e.3**, ativadas pelas células dendríticas, as subpopulações de células T que produzem IL-2, IL-3, IFN-γ e/ou IL-4, -5, -6, -10 e -13 são geradas e exercem influências positivas e negativas sobre as células B e T efetoras. No caso das células B, os efeitos tróficos são mediados por uma variedade de citocinas, em particular as ILs 3, 4, 5 e 6 derivadas das células T, que atuam nos estágios sequenciais da maturação da célula B, resultando na proliferação e na diferenciação das células B e, por fim, na secreção de anticorpos. No caso das células T citotóxicas, os fatores tróficos incluem a secreção de IL-2, IFN-γ e IL-12 pela célula T indutora.

As *células T reguladoras CD4+ e CD8+* representam um tipo importante de célula T imunomoduladora que controla as respostas imunes. Essas células expressam constitutivamente a cadeia α do receptor de IL-2 (CD25), produzem grandes quantidades de IL-10 e podem suprimir as respostas celulares T e B. As células T reguladoras são induzidas pelas células dendríticas imaturas e desempenham funções importantes na manutenção da tolerância a autoantígenos na periferia. A perda das células T reguladoras é a causa de doenças autoimunes órgão-específicas em camundongos, como tireoidite autoimune, adrenalite e ooforite (ver "Imunotolerância e Autoimunidade", adiante). As células T reguladoras também desempenham funções fundamentais ao controlar a magnitude e a duração das respostas imunes a microrganismos. Normalmente, após a eliminação do invasor pela resposta imune inicial a determinado microrganismo, as células T reguladoras são ativadas para suprimir a resposta antimicrobiana e impedir a lesão do hospedeiro. Alguns microrganismos adaptaram-se para induzir a ativação das células T reguladoras no local da infecção, promovendo a infecção e a sobrevida dos parasitas. Na infecção por *Leishmania*, o parasito induz localmente o acúmulo de células T reguladoras na infecção cutânea, atenuando as respostas das células T contra *Leishmania* e evitando a eliminação do parasita. Acredita-se que muitas infecções crônicas, como por *M. tuberculosis*, estejam associadas a uma ativação anormal das células T reguladoras, impedindo assim a eliminação do microrganismo.

Apesar de reconhecerem o antígeno nativo por meio de receptores Ig de superfície, as células B necessitam do auxílio das células T para produzir anticorpos de alta afinidade com múltiplos isótipos, notavelmente eficazes na eliminação dos antígenos estranhos. Essa dependência das células T provavelmente atua na regulação da resposta das células B e na proteção contra a produção excessiva de autoanticorpos. As interações célula T-célula B que levam à produção de anticorpos de alta afinidade exigem (1) processamento de antígeno nativo pelas células B e expressão dos fragmentos peptídicos na superfície da célula B para apresentação às células T_H, (2) ligação das células B pelo complexo TCR e ligante de CD40, (3) indução do processo denominado *troca de isótipo do anticorpo* em clones de células B específicos do antígeno e (4) indução do processo de maturação da afinidade do anticorpo nos centros germinativos dos folículos das células B dos linfonodos e do baço.

As células B virgens expressam IgD e IgM na superfície celular, e o contato inicial das células B virgens com o antígeno ocorre pela ligação antígeno nativo da célula B-IgM de superfície. As citocinas da célula T, liberadas após o contato da célula T_H2 com as células B ou por um efeito "expectador", induzem alterações na conformação gênica da Ig que promovem a recombinação de genes Ig. Esses eventos resultam na troca da expressão dos éxons de cadeia pesada em uma célula B ativada, com a consequente secreção de anticorpos IgG, IgA ou, em alguns casos, IgE com a mesma especificidade antigênica da região V do anticorpo IgM original, em resposta à ampla variedade de bactérias extracelulares, protozoários e helmintos. A expressão do ligante CD40 por células T ativadas é essencial para a indução da troca do isótipo de anticorpos das células B e a responsividade da célula B às citocinas. Os pacientes com mutações no ligante CD40 das células T possuem células B incapazes de sofrer *troca* de isótipo, levando à ausência de geração de células B de memória e à síndrome de imunodeficiência denominada *síndrome de hiper-IgM ligada ao X* **(Cap. 374)**.

IMUNOTOLERÂNCIA E AUTOIMUNIDADE

A *imunotolerância* é definida como a ausência de ativação da autorreatividade patogênica. As *doenças autoimunes* são síndromes causadas pela ativação das células T ou B, ou de ambas, sem qualquer evidência de outras causas, como infecções ou neoplasias malignas **(Cap. 377e)**. Uma vez consideradas como mutuamente exclusivas, a imunotolerância e a autoimunidade são hoje reconhecidas como processos normalmente presentes na saúde; em situação anormal, elas representam extremos do estado normal. Por exemplo, sabe-se hoje que a presença de baixos níveis de autorreatividade das células T e B a autoantígenos na periferia é fundamental para sua sobrevida. De modo semelhante, baixos níveis de autorreatividade e reconhecimento de autoantígenos no timo por timócitos são mecanismos pelos quais (1) as células T normais são selecionadas positivamente para sobreviver e deixar o timo, a fim de responder a microrganismos estranhos presentes na periferia, e (2) as células T altamente reativas a autoantígenos sofrem seleção negativa e morrem para impedir o acesso de células T francamente autorreativas à periferia (tolerância central). Entretanto, nem todos os autoantígenos são expressos no timo para deletar células T altamente autorreativas, e também existem mecanismos para a indução de tolerância na periferia das células T. Ao contrário da apresentação de antígenos microbianos pelas células dendríticas maduras, a apresentação de autoantígenos pelas células dendríticas imaturas não induz ativação e nem maturação das células dendríticas para que expressem níveis elevados de moléculas coestimuladoras como B7-1 (CD80) ou B7-2 (CD86). Quando células T periféricas são estimuladas por células dendríticas que expressam autoantígenos no contexto de moléculas do HLA, ocorre estimulação suficiente das células T para mantê-las vivas; no entanto, permanecem anérgicas ou irresponsivas até entrarem em contato com uma célula dendrítica com níveis elevados de moléculas coestimuladoras que expressem antígenos microbianos. No último contexto, as células T normais tornam-se ativadas para responder aos microrganismos. Se as células B expressarem níveis elevados de BCR de autorreatividade, normalmente sofrerão deleção na medula óssea ou edição de receptores para expressar um receptor de menor autorreatividade. Embora muitas doenças autoimunes se caracterizem pela produção de autoanticorpos anormais ou patogênicos **(Quadro 372e.13)**, a maioria das doenças autoimunes é causada por uma combinação do excesso de reatividade das células T e B.

QUADRO 372e.13 AUTOANTÍGENOS RECOMBINANTES OU PURIFICADOS RECONHECIDOS POR AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS A DISTÚRBIOS AUTOIMUNES HUMANOS

Autoantígeno	Doenças autoimunes	Autoantígeno	Doenças autoimunes
Autoimunidade específica da célula ou do órgão			
Receptor de acetilcolina	*Miastenia gravis*	Receptor de insulina	Resistência à insulina tipo B, acantose, lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Actina	Hepatite crônica ativa, cirrose biliar primária	Fator intrínseco tipo 1	Anemia perniciosa
Tradutor do nucleotídeo da adenina (ANT, de *adenine nucleotide translator*)	Miocardiopatia dilatada, miocardite	Antígeno associado à função leucocitária (LFA-1)	Artrite de Lyme resistente ao tratamento
β-Adrenorreceptor	Miocardiopatia dilatada		
Descarboxilase do L-aminoácido aromático	Síndrome poliendócrina autoimune tipo 1 (SPA-1)	Glicoproteína associada à mielina (MAG, de *myelin-associated glycoprotein*)	Polineuropatia
Receptor da assialoglicoproteína	Hepatite autoimune	Proteína básica da mielina	Esclerose múltipla, doenças desmielinizantes
Proteína bactericida/aumento da permeabilidade (Bpi, de *bactericidal/permeability-*	Vasculites da fibrose cística	Glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG, de *myelin oligodendrocyte*	Esclerose múltipla

increasing protein)		*glycoprotein*)	
Receptor sensível ao cálcio	Hipoparatireoidismo adquirido	Miosina	Febre reumática
Enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYPIIa)	Síndrome poliglandular autoimune 1	p-80-colina	Dermatite atópica
Cadeia α3 do colágeno tipo IV	Síndrome de Goodpasture	Complexo E2 da piruvato-desidrogenase (PDC-E2, de *pyruvate dehydrogenase complex-E2*)	Cirrose biliar primária
Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	Hepatite autoimune		
Desmina	Doença de Crohn, coronariopatia	Cotransportador de sódio-iodeto (NIS)	Doença de Graves, hipotireoidismo autoimune
Desmogleína 1	Pênfigo foliáceo		
Desmogleína 3	Pênfigo vulgar	SOX-10	Vitiligo
F-actina	Hepatite autoimune	Proteína compartilhada da tireoide e músculo ocular	Oftalmopatia associada à tireoide
Gangliosídeos GM	Síndrome Guillain-Barré		
Glutamato-descarboxilase (GAD65)	Diabetes tipo 1, síndrome do homem rígido	Tireoglobulina	Tireoidite autoimune
Receptor de glutamato (GLUR)	Encefalite de Rasmussen	Peroxidase da tireoide	Tireoidite de Hashimoto autoimune
H/K ATPase	Gastrite autoimune	Receptor de tireotropina	Doença de Graves
17-α-hidroxilase (CYP17)	Síndrome poliglandular autoimune 1	Transglutaminase tecidual	Doença celíaca
21-hidroxilase (CYP21)	Doença de Addison	Coativador de transcrição p75	Dermatite atópica
IA-2 (ICA512)	Diabetes tipo 1	Triptofano-hidroxilase	Síndrome poliglandular autoimune 1
Insulina	Diabetes tipo 1, síndrome insulínica hipoglicêmica (doença de Hirata)	Tirosinase Tirosina-hidroxilase	Vitiligo, melanoma metastático Síndrome poliglandular autoimune 1
Autoimunidade sistêmica			
ACTH	Deficiência de ACTH	Histona H2A-H2B-DNA	Lúpus eritematoso sistêmico
Aminoacil-tRNA-histidil-sintetase	Miosite, dermatomiosite	Receptor de IgE	Urticária idiopática crônica
Aminoacil-tRNA-sintetase (diversas)	Polimiosite, dermatomiosite	Queratina	Artrite reumatoide
Cardiolipina	Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome	Ku-DNA-proteína-quinase	Lúpus eritematoso sistêmico

	antifosfolipídeo		
Anidrase carbônica II	Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica	Nucleoproteína Ku fosfoproteína La (La 55-B)	Síndrome do tecido conectivo, síndrome de Sjögren
Colágeno (múltiplos tipos)	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva	Mieloperoxidase	Glomerulonefrite necrosante e crescente (GNNC), vasculite sistêmica
Proteínas associadas ao centrômero	Esclerose sistêmica	Proteinase 3 (PR3)	Granulomatose com poliangite (de Wegener), síndrome de Churg-Strauss
ATPase DNA-dependente estimulada por nucleosídeo	Dermatomiosite	RNA-polimerase I-III (RNP)	Esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico
Fibrilarina	Escleroderma	Proteína de reconhecimento de sinal (SRP54)	Polimiosite
Fibronectina	Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, morfeia	Topoisomerase-1 (Scl-70)	Escleroderma, síndrome de Raynaud
Glicose-6-fosfato-isomerase	Artrite reumatoide	Tubulina	Doença hepática crônica, leishmaniose visceral
β2-Glicoproteína I (B2-GPI)	Síndrome primária do antifosfolipídeo		
Golgina (95, 97, 160, 180) Proteína de choque térmico	Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide Vários distúrbios relacionados imunes	Vimentina	Doença autoimune sistêmica
Proteína hemidesmossômica 180	Penfigoide bolhoso, herpes gestacional, penfigoide cicatricial		
Proteína plasmática e autoimunidade de citocinas			
Inibidor C1	Deficiência autoimune de C1	Glicoproteína IIb/IIIg e Ib/IX	Púrpura trombocitopênica autoimune
C1q	Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)	IgA	Imunodeficiência associada ao lúpus eritematoso sistêmico, anemia perniciosa, tireoidite, síndrome de Sjögren e hepatite crônica ativa
Citocinas (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, LIF)	Artrite reumatoide, esclerose sistêmica, indivíduos normais		
Fator II, fator V, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X, fator XI, trombina FVW	Tempo de coagulação prolongado	LDL oxidada (LDLOx)	Aterosclerose

Câncer e autoimunidade paraneoplásica			
Anfifisina	Neuropatia, câncer pulmonar de pequenas células	p62 (proteína de ligação ao mRNA de IGF-II)	Carcinoma hepatocelular (China)
Ciclina B1	Carcinoma hepatocelular	Recoverina	Retinopatia associada ao câncer
DNA-topoisomerase II	Câncer hepático	Proteína Ri	Ataxia paraneoplásica opsoclônica mioclônica
Desmoplaquina	Pênfigo paraneoplásico		
Gefirina	Síndrome paraneoplásica do homem rígido	Espectrina βIV	Síndrome do neurônio motor inferior
Proteínas Hu	Encefalomielite paraneoplásica	Sinaptotagmina	Síndrome miastênica de Lambert-Eaton
Receptor nicotínico neuronal de acetilcolina	Neuropatia autonômica subaguda, câncer	Canais de cálcio controlados por voltagem	Síndrome miastênica de Lambert-Eaton
p53	Câncer, lúpus eritematoso sistêmico	Proteína Yo	Degeneração cerebelar paraneoplásica

Fonte: De A Lernmark et al.: J Clin Invest 108:1091, 2001; com permissão.

Múltiplos fatores contribuem para a gênese das síndromes clínicas de doença autoimune, incluindo suscetibilidade genética **(Quadro 372e.13)**, imunoestimulantes ambientais como os fármacos (p. ex., procainamida e fenitoína no lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos), agentes infecciosos estimuladores (como o vírus Epstein-Barr e a produção de autoanticorpos contra eritrócitos e plaquetas) e perda das células T reguladoras (levando à tireoidite, adrenalite e ooforite).

Imunidade nas superfícies mucosas A mucosa que reveste os tratos respiratório, digestivo e urogenital, as conjuntivas oculares, a orelha interna e os ductos de todas as glândulas exócrinas contêm células dos sistemas imunes inato e adaptativo de mucosa que protegem tais superfícies contra os patógenos. No adulto sadio, o tecido linfoide associado à mucosa (MALT, de *mucosa-associated lymphoid tissue*) contém 80% de todas as células imunes do corpo e constitui o maior sistema de órgão linfoide dos mamíferos.

O MALT desempenha três funções principais: (1) proteger as mucosas contra patógenos invasores; (2) impedir a captura de antígenos estranhos dos alimentos, microrganismos comensais, patógenos e material particulado presente no ar, e (3) prevenir respostas imunes patológicas de antígenos estranhos, no caso de atravessarem as barreiras mucosas do corpo **(Fig. 372e.9)**.

O MALT é um sistema compartimentalizado de células imunes que atua independentemente dos órgãos imunes sistêmicos. Embora tais órgãos sejam praticamente estéreis em condições normais e respondam com vigor aos patógenos, as células imunes do MALT estão continuamente banhadas por proteínas estranhas e bactérias comensais, e têm que selecionar os antígenos patogênicos que precisam eliminar. O MALT contém focos anatomicamente definidos de células imunes nos intestinos, nas tonsilas, no apêndice e em áreas peribrônquicas, que são locais indutores para respostas imunes da mucosa. Células imunes T e B migram desses locais para os locais efetores no parênquima da mucosa e glândulas exócrinas, onde as células imunes da mucosa eliminam as células infectadas por patógenos. Além das respostas imunes, todos os sítios da mucosa apresentam fortes barreiras mecânicas e químicas e funções de limpeza para repelir patógenos.

Os principais componentes do MALT incluem células epiteliais especializadas denominadas células da "membrana" ou "M", que capturam os antígenos e os liberam para células dendríticas ou outras APCs. As células efetoras do MALT incluem células B que produzem anticorpos neutralizantes antipatógenos de isótipo IgA secretor, bem como de IgG, células T produtoras de citocinas semelhantes às da resposta do sistema imune, e células T auxiliares e citotóxicas que respondem às células infectadas por patógenos.

A IgA secretora é produzida em quantidades > 50 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas e funciona inibindo a aderência bacteriana, inibindo a absorção de macromoléculas no intestino, neutralizando vírus e facilitando a eliminação de antígeno no tecido, mediante a ligação a IgA e o transporte de imunocomplexos mediado por receptor através de células epiteliais.

Estudos recentes demonstraram a importância de bactérias comensais do intestino e de outras mucosas para a saúde do sistema imune humano. A flora comensal normal induz eventos anti-inflamatórios no intestino e protege as células epiteliais contra patógenos mediante sinalização dos TLRs e outros PRRs. Quando o intestino perde a flora comensal normal, o sistema imune torna-se anormal, com perda da função T_H1 da célula T. O restabelecimento da flora intestinal normal pode restaurar o equilíbrio nas proporções de células T auxiliares características do sistema imune normal. Quando a barreira intestinal está íntegra, ou os antígenos não atravessam o epitélio intestinal ou, na presença de patógenos, uma resposta imune MALT protetora e autolimitada elimina o patógeno **(Fig. 372e.9)**. Entretanto, quando a barreira intestinal se rompe, as respostas imunes aos antígenos da flora comensal podem causar doenças inflamatórias intestinais como a *doença de Crohn* e, talvez, a *retocolite ulcerativa* **(Fig. 372e.9)** **(Cap. 351)**. Respostas imunes de MALT não controladas, a antígenos alimentares como o glúten, podem causar *doença celíaca* **(Cap. 351)**.

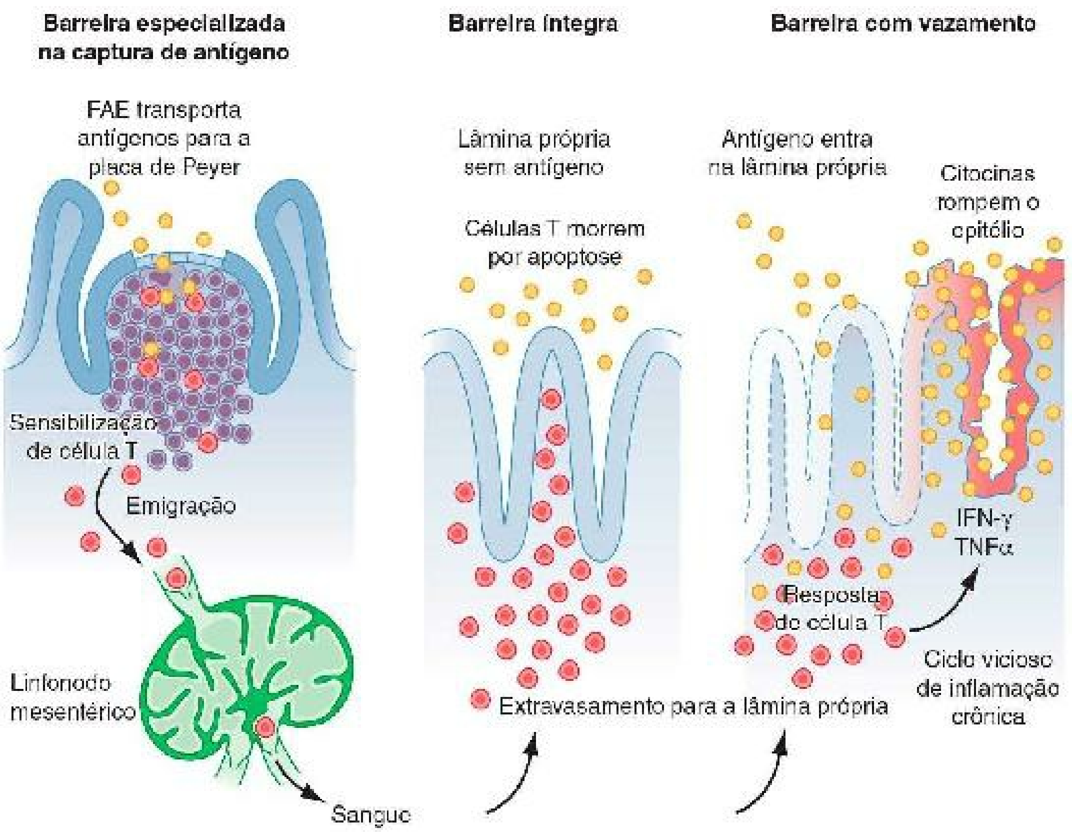
Barreira especializada na captura de antígeno
FAE transporta antígenos para a placa de Peyer
Sensibilização de célula T
Emigração
Linfonodo mesentérico
Sangue
Barreira íntegra
Lâmina própria sem antígeno
Células T morrem por apoptose
Extravasamento para a lâmina própria
Barreira com vazamento
Antígeno entra na lâmina própria
Citocinas rompem o epitélio
IFN-γ
TNFα
Resposta de célula T
Ciclo vicioso de inflamação crônica

FIGURA 372e.9 O aumento da permeabilidade epitelial pode ser importante no desenvolvimento de inflamação crônica intestinal mediada pela célula T. As células T CD4 ativadas pelos antígenos intestinais nas placas de Peyer migram para a lâmina própria (LP). Nos indivíduos sadios, essas células morrem por apoptose. A maior permeabilidade epitelial pode permitir a entrada de antígeno suficiente na LP para desencadear a ativação da célula T, acabando com a tolerância mediada por citocinas imunossupressoras e talvez pelas células T reguladoras. As citocinas pró-inflamatórias, então, aumentam ainda mais a permeabilidade epitelial, estabelecendo um ciclo vicioso de inflamação crônica. FAE, folículo epitélio-associado; IFN-γ, interferon γ; TNF α, fator de necrose tumoral α. *(De TT MacDonald et al.: Science 307:1920, 2005; com autorização.)*

O CONTROLE CELULAR E MOLECULAR DA MORTE CELULAR PROGRAMADA

O processo de apoptose (morte celular programada) desempenha um papel crucial na regulação das respostas imunes normais a antígenos. Em geral, uma ampla variedade de estímulos desencadeia uma das várias vias apoptóticas existentes, para eliminar as células infectadas por microrganismos, células com DNA danificado ou células imunes ativadas que não são mais necessárias **(Fig. 372e.10)**. A maior família conhecida de “receptores de morte” é a família do receptor de TNF (TNF-R) (TNF-R1, TNF-R2, Fas

[CD95], receptor de morte 3 [DR3], receptor de morte 4 [DR4; receptor 1 do ligante indutor da apoptose relacionado com o TNF, ou TRAIL-R1, de *TNF-related apoptosis-including ligand receptor 1*] e receptor de morte 5 [DR5, TRAIL-R2]); seus ligantes pertencem todos à família do TNF-α. A ligação de moléculas a esses receptores de morte desencadeia uma cascata de sinalização que envolve a ativação de moléculas da família das *caspases*, levando à clivagem do DNA e consequente morte celular. Duas outras vias de morte celular programada envolvem a *p53* nuclear na eliminação de células com DNA anormal e o *citocromo c mitocondrial*, que induz a morte celular de células lesadas **(Fig. 372e.10)**. Diversas doenças humanas que resultam de mutação dos genes de apoptose ou estão associadas a essas mutações já foram descritas **(Quadro 372e.14)**, incluindo mutações nos genes que codificam Fas e o ligante Fas nas síndromes autoimunes e de linfoproliferação, bem como múltiplas associações de mutações em genes da via apoptótica com síndromes malignas.

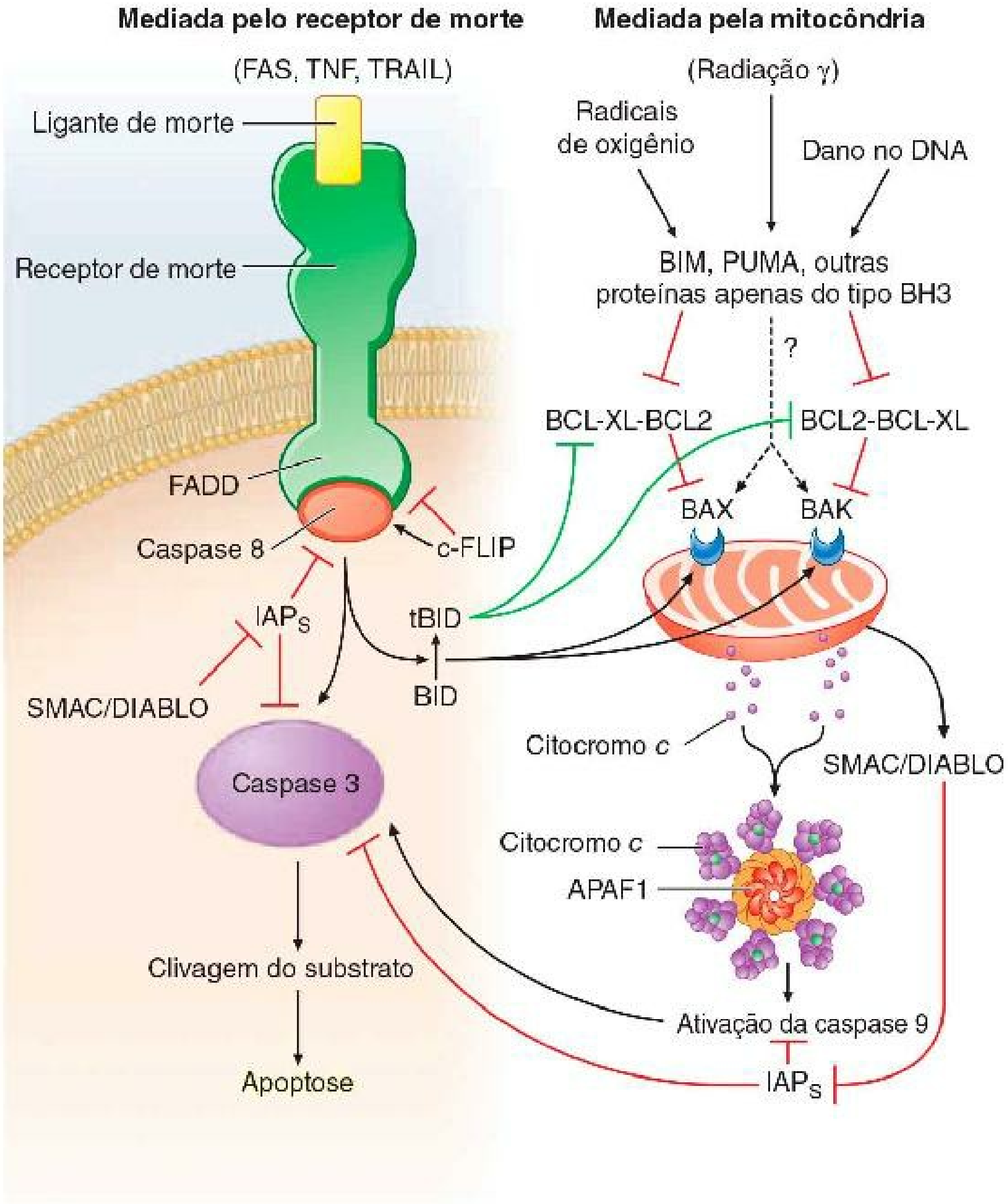

Mediada pelo receptor de morte
(FAS, TNF, TRAIL)
Mediada pela mitocôndria
(Radiação γ)
Ligante de morte
Radicais de oxigênio
Dano no DNA
Receptor de morte
BIM, PUMA, outras proteínas apenas do tipo BH3
?
BCL-XL-BCL2
BCL2-BCL-XL
FADD
BAX
BAK
Caspase 8
c-FLIP
IAPs
tBID
SMAC/DIABLO
BID
Citocromo c
SMAC/DIABLO
Caspase 3
Citocromo c
APAF1
Clivagem do substrato
Ativação da caspase 9
Apoptose
IAPs

FIGURA 372e.10 Vias de apoptose celular. Existem duas principais vias de apoptose: a via do receptor de morte, que é mediada pela ativação dos receptores de morte, e a via mitocondrial regulada por BCL-2, que é mediada pelo estímulo nocivo que, ao final, induz a lesão mitocondrial. A ligação dos receptores de morte recruta a proteína adaptadora domínio de morte associado ao Fas (FADD, de *FAS-associated death domain*). A FADD, por sua vez, recruta a caspase 8, que ao final ativa a caspase 3, a principal caspase "executora". A proteína inibidora de FLICE celular (c-FLIP, de *cellular FLICE-inhibitory protein*) pode inibir ou potencializar a ligação de FADD à caspase 8, dependendo de sua concentração. Na via intrínseca, as proteínas pró-apoptóticas BH3 são ativadas pelos estímulos nocivos, que interagem e inibem BCL2 ou BCL-XL. Assim, BAX e BAK estão livres para induzir a permeabilização

mitocondrial com a liberação do citocromo c, que ao final leva à ativação da caspase 9 pelo apoptossoma. A caspase 9, em seguida, ativa a caspase 3. SMAC/DIABLO também é liberado após a permeabilização mitocondrial e age bloqueando a ação de proteínas inibidoras da apoptose (IAPs, de *inhibitors of apoptosis proteins*), que inibem a ativação da caspase. Existe um intercâmbio potencial entre as duas vias, mediado pela forma truncada de BID (BIDt), que é produzida pela clivagem mediada pela caspase 8; BIDt age inibindo a via BCL2-BCL-XL e ativando BAX e BAK. Existem dúvidas (indicadas pelo *ponto de interrogação*) se as moléculas pró-apoptóticas BH3 (p. ex., BIM e PUMA) agem diretamente sobre BAX e BAK para induzir a permeabilidade mitocondrial ou se atuam apenas sobre BCL2-BCL-XL. APAF1, fator ativador da protease apoptótica 1, de *apoptotic protease-activating factor 1*; BH3, homólogo de BCL; TNF, fator de necrose tumoral; TRAIL, ligante indutor da apoptose relacionado com o TNF. *(De RS Hotchkiss et al.: N Engl J Med 361:1570, 2009; com permissão.)*

QUADRO 372e.14 DISTÚRBIOS MOLECULARES NO SISTEMA IMUNE EM ANIMAIS OU HUMANOS QUE CAUSAM SÍNDROMES AUTOIMUNES OU MALIGNAS

Proteína	**Distúrbio**	**Doença ou síndrome**	**Observação em modelos animais ou humanos**
Citocinas e proteínas sinalizadoras			
TNF-α	Superexpressão	DII, artrite, vasculite	Camundongos
TNF-α	Subexpressão	LES	Camundongos
Antagonista do receptor de interleucina (IL)-1	Subexpressão	Artrite	Camundongos
IL-2	Superexpressão	DII	Camundongos
IL-7	Superexpressão	DII	Camundongos
IL-10	Superexpressão	DII	Camundongos
Receptor de IL-2	Superexpressão	DII	Camundongos
Receptor de IL-10	Superexpressão	DII	Camundongos
IL-3	Superexpressão	Síndrome desmielinizante	Camundongos
Interferon-δ	Superexpressão na pele	LES	Camundongos
STAT-3	Subexpressão	DII	Camundongos
STAT-4	Superexpressão	DII	Camundongos
Fator de crescimento transormandor (TGF)-β	Subexpressão	Síndrome debilitante sistêmica e DII	Camundongos
Receptor do TGF-β nas células T	Subexpressão	LES	Camundongos

Morte programada (CD279, PD-1)	Subexpressão	Síndrome semelhante ao LES	Camundongos
Linfócito T citotóxico, antígeno 4 (CTLA-4)	Subexpressão	Doença linfoproliferativa sistêmica	Camundongos
IL-10	Subexpressão	DII (murina), diabetes tipo 1, doença da tireoide, primária (humana)	Camundongos e humanos
Moléculas do *locus* de histocompatibilidade principal[a]			
HLA-B27	Expressão alélica ou superexpressão	Doença inflamatória intestinal	Ratos e humanos
Deficiência de complemento de C1, 2, 3 ou 4	Subexpressão		Humanos
LIGHT (superfamília TNF 14)	Superexpressão	Linfoproliferativa sistêmica (murina) e autoimunidade	Camundongos
HLA classe II DBQ10301, DBQ10302	Expressão alélica	Diabetes de aparecimento juvenil	Humanos
HLA classe II DBQ10401, DBQ10402	Expressão alélica	Artrite reumatoide	Humanos
HLA classe I B27	Expressão alélica	Espondilite anquilosante, DII	Humanos
Proteínas da apoptose			
Receptor 1 do TNF (R1-TNF)	Subexpressão	Síndrome da febre periódica familiar	Humanos
Fas (CD95; Apo-1)	Subexpressão	Síndrome linfoproliferativa autoimune tipo 1 (SLPA 1); linfoma maligno; câncer da bexiga	Humanos
Ligante Fas	Subexpressão	LES (apenas um caso identificado)	Humanos
Perforina	Subexpressão	Linfoistiocitose hemofagocítica familiar (LHF)	Humanos
Caspase 10	Subexpressão	Síndrome linfoproliferativa autoimune tipo II (SLPA II)	Humanos
Bcl-10	Subexpressão	Linfoma não Hodgkin	Humanos
P53	Subexpressão	Várias neoplasias malignas	Humanos
Bax	Subexpressão	Câncer de cólon; malignidades hematopoiéticas	Humanos
Bcl-2	Subexpressão	Linfoma não Hodgkin	Humanos
IAP2-c	Subexpressão	Linfoma de MALT de baixo grau	Humanos
NAIP1	Subexpressão	Atrofia muscular espinal	Humanos

[a] Muitas doenças autoimunes estão associadas a uma miríade de tipos de alelos dos genes do complexo de histocompatibilidade principal (HLA). Eles são apresentados aqui como exemplos.

Abreviação: MALT, tecido linfoide associado à mucosa; DII, doença inflamatória intestinal; TNF α, fator de necrose tumoral α; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Fonte: Adaptado de L Mullauer: *Mutat Res* 488:211, 2001, e *A Davidson, B Diamond*: *N Engl J Med* 345:340, 2001.

MECANISMOS DE LESÃO IMUNOMEDIADA AOS MICRORGANISMOS OU TECIDOS DO HOSPEDEIRO

Várias respostas dos sistemas imunes do hospedeiro, inato e adaptativo, contra microrganismos estranhos culminam na eliminação rápida e eficiente desses microrganismos. Nesse cenário, as armas clássicas do sistema imune adaptativo (células T, células B) entram em contato com outras células (macrófagos, células dendríticas, células NK, neutrófilos, eosinófilos, basófilos) e com produtos solúveis (peptídeos microbianos, pentraxinas, sistemas do complemento e da coagulação) do sistema imune inato **(Caps. 80 e 376)**.

Existem cinco fases gerais de defesa do hospedeiro: (1) migração dos leucócitos para os sítios de localização do antígeno; (2) reconhecimento dos patógenos independente do antígeno, pelos macrófagos e por outras células do sistema imune inato; (3) reconhecimento específico de antígenos estranhos mediado por linfócitos T e B; (4) amplificação da resposta inflamatória com recrutamento de células efetoras específicas e inespecíficas pelos componentes do complemento, citocinas, quininas, metabólitos do ácido aracdônico e produtos de mastócitos e basófilos, e (5) participação dos linfócitos, macrófagos e neutrófilos na destruição do antígeno com a remoção final de seus resíduos por fagocitose (por macrófagos ou neutrófilos) ou por mecanismos citotóxicos diretos (envolvendo macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e linfócitos). Em circunstâncias normais, a progressão ordenada das defesas do hospedeiro por meio dessas fases resulta em uma resposta imune e inflamatória bem controlada que protege o hospedeiro contra o antígeno agressor. Todavia, a disfunção de qualquer um dos sistemas de defesa do hospedeiro pode lesionar seus tecidos e provocar doença clínica. Além disso, no caso de certos patógenos ou antígenos, a própria resposta imune normal pode contribuir consideravelmente para a lesão tecidual. Por exemplo, as respostas imunológica e inflamatória do cérebro, contra determinados patógenos, como *M. tuberculosis*, podem ser responsáveis por grande parte da taxa de morbidade da doença no referido sistema orgânico **(Cap. 202)**. Além disso, a morbidade associada a certas pneumonias, como a causada por *Pneumocystis jiroveci*, pode estar mais associada a infiltrados inflamatórios do que aos efeitos teciduais destrutivos do próprio microrganismo **(Cap. 244)**.

Base molecular das interações linfócito-célula endotelial O controle dos padrões de circulação dos linfócitos entre a corrente sanguínea e os órgãos linfoides periféricos opera em nível de interações do linfócito com a célula endotelial, para controlar a especificidade das subpopulações de linfócitos que penetram nos órgãos. De modo semelhante, as interações linfócito-célula endotelial regulam a entrada dos linfócitos no tecido inflamado. A expressão das moléculas de adesão nos linfócitos e nas células endoteliais regula a retenção e a subsequente saída dos linfócitos dos sítios teciduais de estimulação antigênica, retardando a saída da célula do tecido e impedindo sua reentrada no reservatório de linfócitos circulantes (Fig. 372e.11). Todos os tipos de migração dos linfócitos se iniciam com a ligação do linfócito a regiões especializadas dos vasos, denominadas *vênulas endoteliais altas* (HEVs, de *high endothelial venules*). Um conceito importante é o fato de que as moléculas de adesão em geral não se ligam ao seu receptor até que ocorra uma alteração conformacional (ativação do ligante) na molécula de adesão, permitindo a interação com o ligante. A indução de um determinante dependente da conformação da molécula de adesão pode ser efetuada por citocinas ou pela ligação de outras moléculas de adesão na célula.

O primeiro estágio das interações do linfócito com a célula endotelial, *adesão e rolamento*, ocorre quando os linfócitos deixam o fluxo de células sanguíneas em uma vênula pós-capilar e rolam ao longo das células endoteliais venulares (Fig. 372e.11). O rolamento dos linfócitos é mediado pela molécula de L-selectina (LECAM-1, LAM-1, CD62L) e diminui a velocidade de trânsito da célula através da vênula, proporcionando tempo suficiente para a ativação de células aderentes.

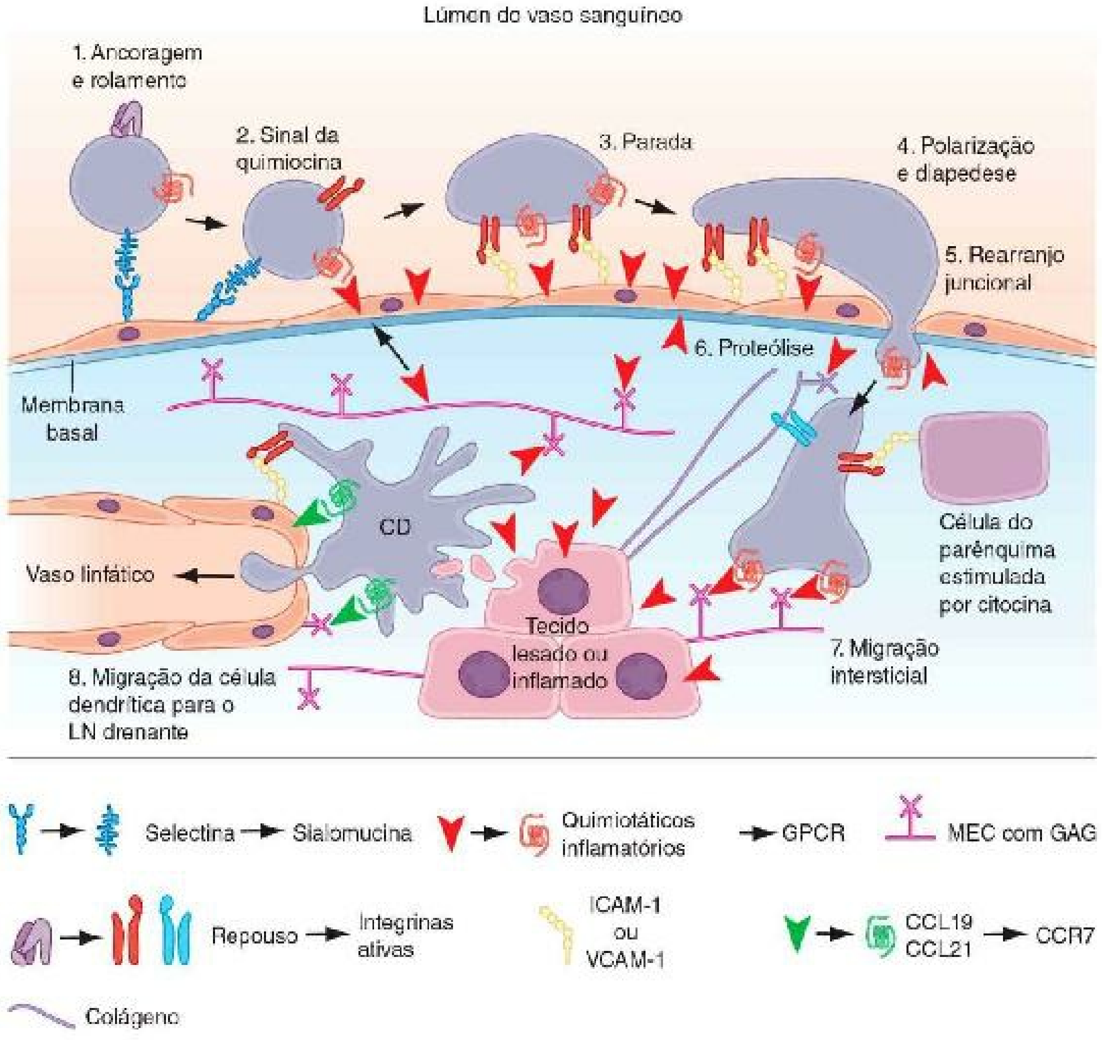
Lúmen do vaso sanguíneo
1. Ancoragem e rolamento
2. Sinal da quimiocina
3. Parada
4. Polarização e diapedese
5. Rearranjo juncional
6. Proteólise
Membrana basal
CD
Vaso linfático
Tecido lesado ou inflamado
Célula do parênquima estimulada por citocina
7. Migração intersticial
8. Migração da célula dendrítica para o LN drenante
Selectina
Sialomucina
Quimiotáticos inflamatórios
GPCR
MEC com GAG
Repouso
Integrinas ativas
ICAM-1 ou VCAM-1
CCL19
CCL21
CCR7
Colágeno

FIGURA 372e.11 Principais etapas da migração de células imunes nos locais de

inflamação. A inflamação decorrente de lesão tecidual ou infecção induz a liberação de citocinas (não ilustrada) e quimiotáticos inflamatórios (*pontas de setas vermelhas*) a partir de células do estroma danificadas e sentinelas "profissionais", como mastócitos e macrófagos (não mostrados). Os sinais inflamatórios induzem a regulação positiva das selectinas endoteliais e membros da "superfamília" das Igs, em particular ICAM-1 e/ou VCAM-1. Os quimiotáticos, em particular as quimiocinas, são produzidos ou atravessam as células endoteliais venulares (*seta vermelha*) e surgem no lúmen para a rolagem em leucócitos. Os leucócitos que expressam o conjunto apropriado de moléculas de trânsito sofrem uma cascata de adesão de múltiplos passos (etapas 1-3) e então polarizam e movem-se por diapedese através das paredes venulares (etapas 4 e 5). A diapedese envolve a dissociação transitória das junções epiteliais e a penetração através da membrana basal subjacente (etapa 6). Uma vez no espaço extravascular (intersticial), a célula em migração usa diferentes integrinas para adquirir "posições seguras" nas fibras de colágeno e de outras moléculas da MEC (matriz extracelular), como a laminina e a fibronectina, bem como na ICAM-1 induzida pela inflamação na superfície das células parenquimatosas (etapa 7). A célula em migração recebe orientação de conjuntos distintos de quimiotáticos, em particular quimiocinas, que podem ser imobilizadas em glicosaminoglicanos (GAGs) que "decoram" muitas moléculas da MEC e células do estroma. Os sinais inflamatórios também induzem a maturação de células dendríticas (CDs) teciduais. Assim que as células dendríticas processam o material proveniente de tecidos lesados e de patógenos invasores, regulam positivamente CCR7, que lhes permite a entrada nos vasos linfáticos de drenagem que expressam o ligante de CCR7, CCL21 (e CCL19). Nos linfonodos (LNs), essas células dendríticas maduras carregadas de antígeno ativam as células T virgens e expandem os compartimentos de linfócitos efetores, que entram no sangue e migram de volta para o local de inflamação. As células T do tecido também usam essa via dependente de CCR7 para migrar de locais periféricos para os linfonodos de drenagem através de linfáticos aferentes. *(Adaptada de AD Luster et al.: Nat Immunol 6:1182, 2005; com permissão, de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2005.)*

O segundo estágio das interações do linfócito com a célula endotelial, a *parada estável dependente da ativação com firme adesão*, requer a estimulação dos linfócitos por quimiotáticos ou citocinas derivadas da célula endotelial. As citocinas que se acredita terem participação na ativação das células aderentes incluem membros da família da IL-8, o fator de ativação plaquetária, o leucotrieno B_4 e C5a. Além disso, as HEVs expressam quimiocinas, SLC (CCL21) e ELC (CCL19), que participam desse processo. Após ativação por quimiotáticos, os linfócitos liberam a L-selectina da superfície celular e regulam positivamente as moléculas celulares CD11b/18 (MAC-1) ou CD11a/18 (LFA-1), resultando na firme adesão dos linfócitos às HEVs.

O alojamento dos linfócitos nos linfonodos periféricos envolve a aderência da L-selectina aos ligantes glicoproteicos das HEVs, conhecidos coletivamente como *adressina dos linfonodos* periféricos (PNAd, de *peripheral node addressin*), enquanto o alojamento dos linfócitos nas placas de Peyer do intestino envolve primariamente a adesão da integrina α4β7 à molécula de adesão celular da adressina-1 da mucosa (MAdCAM-1, de *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) nas HEVs das placas de Peyer. Todavia, para sua migração até os agregados linfoides das placas de Peyer da mucosa, os linfócitos *virgens* utilizam primariamente a L-selectina, enquanto os linfócitos de memória usam a integrina α4β7. As interações da integrina α4β1 (CD49d/CD29, VLA-4) com VCAM-1 são importantes na interação inicial dos linfócitos de memória com as HEVs de múltiplos órgãos nos sítios de inflamação **(Quadro 372e.15)**.

QUADRO 372e.15 **MOLÉCULAS DE TRÁFEGO ENVOLVIDAS NOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS PATOLÓGICOS**

		Receptores leucocitários propostos para sinais de tráfego endotelial		
Doença	**Célula efetora chave**	**L-selectina, ligante**	**GPCR**	**Integrina**[a]
Inflamação Aguda				
Infarto do miocárdio	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Acidente vascular encefálico	Neutrófilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Isquemia-reperfusão	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Inflamação T_H1				
Aterosclerose	Monócito	PSGL-1	CCR1, CCR2, BLT1, CXCR2, CXCR1	VLA-4
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CCR5	VLA-4
Esclerose múltipla	T_H1	PSGL-1 (?)	CXCR3, CXCR6	VLA-4, LFA-1
	Monócito	PSGL-1 (?)	CCR2, CCR1	VLA-4, LFA-1
Artrite reumatoide	Monócito	PSGL-1	CCR1, CCR2	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CXCR6	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	Neutrófilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR2, BLT1	LFA-1[b]
Psoríase	Alojamento para a pele T_H1	ALC	CCR4, CCR10, CXCR3	VLA-4[c], LFA-1
Doença de Crohn	Alojamento para o intestino T_H1	PSGL-1	CCR9, CXCR3	α4β7, LFA-1
Diabetes tipo 1	T_H1	PSGL-1 (?)	CCR4, CCR5	VLA-4, LFA-1

	CD8	L-selectina-I (?), PSGL-1 (?)	CXCR3	VLA-4, LFA-1
Rejeição a aloenxerto	CD8	PSGL-1	CXCR3, CX3CR1, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Célula B	L-selectina, PSGL-1	CXCR5, CXCR4	VLA-4, LFA-1
Hepatite	CD8	PSGL-1	CXCR3, CCR5, CXCR6	VLA-4
Lúpus	T_H1	Nenhum	CXCR6	VLA-4[d]
	Célula dendrítica plasmocitoide	L-selectina, ALC	CCR7, CXCR3, ChemR23	LFA-1, Mac-1
	Célula B	ALC (?)	CXCR5, CXCR4	LFA-1
Inflamação T_H2				
Asma	T_H2	PSGL-1	CCR4, CCR8, BLT-1	LFA-1
	Eosinófilo	PSGL-1	CCR3, PAFR, BLT-1	VLA-4, LFA-1
	Mastócitos	PSGL-1	CCR2, CCR3, BLT-1	VLA-4, LFA-1
Dermatite atópica	Alojamento para a pele T_H2	ALC	CCR4, CCR10	VLA-4, LFA-1

[a] Várias integrinas β1 ligam-se de maneiras diferentes na lâmina basal e há migração intersticial de diferentes tipos celulares em contextos inflamatórios distintos.

[b] Em algumas situações, a Mac-1 foi associada à transmigração.

[c] O CD44 pode agir em conjunto com VLA-4 em modelos particulares de parada leucocitária.

[d] As células T_H2 requerem VAP-1 para chegar ao fígado inflamado.

Fonte: De *AD Luster* et al.: Nat Immunol 6:1182, 2005; com permissão, de *Macmillan Publishers Ltd.* Copyright 2005.

O terceiro estágio da emigração dos leucócitos nas HEVs consiste em *adesão e parada*. A adesão do linfócito às células endoteliais e sua parada no local de adesão são mediadas predominantemente pela ligação da integrina α1β2 LFA-1 à integrina ligante ICAM-1 nas HEVs. Enquanto os três primeiros estágios de fixação do linfócito às HEVs levam apenas alguns segundos, o quarto estágio de emigração dos linfócitos, a *migração transendotelial*, leva cerca de 10 minutos. Embora os mecanismos moleculares que controlam a migração transendotelial dos linfócitos não estejam totalmente caracterizados, acredita-se que a molécula CD44 das HEVs e as moléculas do glicocálice (matriz extracelular) das HEVs desempenhem papéis reguladores importantes nesse processo **(Fig. 372e.11)**. Por fim, a expressão das metaloproteases da matriz capazes de digerir a membrana basal subendotelial, rica em colágeno não fibrilar, parece ser necessária para a penetração das células linfoides em locais extravasculares.

A indução anormal da formação das HEVs e o uso das moléculas discutidas anteriormente foram implicados na indução e na manutenção da inflamação em várias doenças inflamatórias crônicas. Em modelos animais de diabetes melito tipo 1, constatou-se a elevada expressão de MAdCAM-1 e GlyCAM-1 nas HEVs nas ilhotas pancreáticas inflamadas, e o tratamento desses animais com inibidores da função da L-selectina e da integrina α4 bloqueou o desenvolvimento de diabetes melito tipo 1 **(Cap. 417)**. Sugeriu-se um papel semelhante para a indução anormal das moléculas de adesão na migração dos linfócitos na *artrite reumatoide* **(Cap. 380)**, na *tireoidite de Hashimoto* **(Cap. 405)**, na *doença de Graves* **(Cap. 405)**, na *esclerose múltipla* **(Cap. 458)**, na *doença de Crohn* **(Cap. 351)** e na *retocolite ulcerativa* **(Cap. 351)**.

Formação do imunocomplexo A eliminação do antígeno por meio da formação de imunocomplexos entre antígeno, complemento e anticorpo é um mecanismo altamente eficaz de defesa do hospedeiro. Entretanto, conforme o nível de imunocomplexos formados e de suas propriedades físico-químicas, os imunocomplexos podem ou não levar à lesão das células estranhas e do hospedeiro. Após exposição ao antígeno, certos tipos de complexos antígeno-anticorpo solúveis circulam livremente e, se não forem eliminados pelo sistema reticuloendotelial, poderão depositar-se nas paredes dos vasos sanguíneos e em outros tecidos, como os glomérulos renais, causando síndromes de *vasculite* ou *glomerulonefrite* **(Caps. 338 e 385)**. As deficiências dos componentes da fase inicial da via do complemento estão associadas ao *clearance* ineficiente dos complexos imunes e da lesão tecidual mediada por estes nas síndromes autoimunes, enquanto as deficiências dos componentes da fase final da via estão associadas à suscetibilidade das infecções recorrentes por *Neisseria* **(Quadro 372e.16)**.

QUADRO 372e.16 **DEFICIÊNCIAS DO COMPLEMENTO E DOENÇAS ASSOCIADAS**

Componente	Doenças associadas
Via clássica	
C1q, C1r, C1s, C4	Síndromes do imunocomplexo,[a] infecções piogênicas
C2	Síndromes do imunocomplexo,[a] poucas com infecções piogênicas
Inibidor C1	Doença de imunocomplexo rara, algumas com infecções piogênicas
C3 e via alternativa do C3	
C3	Síndromes do imunocomplexo,[a] infecções piogênicas
D	Infecções piogênicas
Properdina	Infecções por *Neisseria*
I	Infecções piogênicas
H	Síndrome hemolítico-urêmica
Complexo de ataque à membrana	
C5, C6, C7, C8	Infecções recorrentes por *Neisseria*, doença de imunocomplexo
C9	Infecções raras por *Neisseria*

[a] As síndromes do imunocomplexo incluem o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e as síndromes semelhantes ao LES, glomerulonefrite e síndromes de vasculite.

Fonte: De *JA Schifferli, DK Peters*: *Lancet* 322:957, 1983. Copyright 1983, com permissão, de Elsevier.

Hipersensibilidade do tipo imediata As células T auxiliares que direcionam as respostas de IgE contra os alergênios em geral consistem em células T indutoras do tipo T_H2 que secretam IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Os mastócitos e os basófilos possuem receptores de alta afinidade para a porção Fc da IgE (FcRI), e a IgE antialergênio ligada à célula proporciona uma "arma" eficaz para os basófilos e os mastócitos. A liberação de mediador é desencadeada pela interação do antígeno (alergênio) com a IgE ligada ao receptor Fc, e os mediadores liberados são responsáveis pelas alterações fisiopatológicas das *doenças alérgicas* **(Quadro 372e.11)**. Os mediadores liberados pelos mastócitos e basófilos dividem-se em três grandes grupos funcionais: (1) aqueles que aumentam a permeabilidade vascular e causam a contração do músculo liso (histamina, fator de ativação plaquetária, SRS-A, BK-A), (2) aqueles que são quimiotáticos para ou que ativam outras células inflamatórias (ECF-A, NCF, leucotrieno B_4) e (3) aqueles que modulam a liberação de outros mediadores (BK-A, fator de ativação plaquetária) **(Cap. 376)**.

Reações citotóxicas do anticorpo Nesse tipo de lesão imune, os anticorpos fixadores do complemento (de ligação ao C1) contra células ou tecidos normais ou estranhos (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) ligam-se ao complemento pela via clássica e dão início a uma sequência de eventos semelhantes aos iniciados pelo depósito de imunocomplexos, resultando em lise celular ou lesão tecidual. Os exemplos de reações citotóxicas mediadas por anticorpos incluem a lise de eritrócitos nas *reações de transfusão*, a *síndrome de Goodpasture* com a formação de anticorpos antimembrana basal glomerular e o *pênfigo vulgar* com anticorpos antiepidérmicos que induzem doença cutânea bolhosa.

Reações clássicas de hipersensibilidade do tipo tardia As reações inflamatórias iniciadas por leucócitos mononucleares, e não apenas por anticorpos, foram denominadas *reações de hipersensibilidade do tipo tardia*. O termo *tardio* tem sido utilizado para diferenciar uma resposta celular secundária que aparece 48 a 72 horas após exposição ao antígeno de uma resposta de hipersensibilidade *imediata* em geral observada 12 horas após exposição ao antígeno e iniciada pela liberação de mediadores dos basófilos ou por anticorpos pré-formados. Por exemplo, em um indivíduo previamente infectado por *M. tuberculosis*, a administração intradérmica de derivado proteico purificado de tuberculina como teste cutâneo desafiador resulta em uma área de pele endurecida em 48 a 72 horas, indicando exposição prévia à tuberculose.

Os eventos celulares que resultam nas respostas de hipersensibilidade clássica do tipo tardia se concentram em torno das células T (predominantemente, porém não exclusivamente, células T auxiliares do tipo T_H1 secretoras de IFN-γ, IL-2 e TNF-α) e dos macrófagos. Recentemente, sugeriu-se que as células NK desempenhem um papel importante na forma de hipersensibilidade tardia que ocorre após contato cutâneo com imunógenos. Em primeiro lugar, as reações imunes e inflamatórias locais onde se encontra o antígeno estranho regulam positivamente a expressão das moléculas de adesão das células endoteliais, promovendo o acúmulo de linfócitos no sítio tecidual. Nos esquemas gerais mostrados nas **Figuras 372e.2 e 372e.3**, o antígeno é processado por células dendríticas e apresentado a um pequeno número de células T CD4+ que expressam TCR específico para o antígeno. A IL-12 produzida pelas APCs induz a síntese de IFN-γ pelas células T (resposta T_H1). Os macrófagos frequentemente sofrem transformação celular epitelioide e fundem-se, formando células gigantes multinucleadas em resposta ao IFN-γ. Esse tipo de infiltrado de células mononucleares é denominado *inflamação granulomatosa*. Entre os exemplos de doenças nas quais a hipersensibilidade tardia desempenha um papel importante se destacam as infecções fúngicas (*histoplasmose*; **Cap. 236**), as infecções micobacterianas (*tuberculose*, *hanseníase*; **Caps. 202 e 203**), as infecções por clamídias (*lymphogranuloma venereum*; **Cap. 213**), as infecções por helmintos (*esquistossomose*; **Cap. 259**), as reações a toxinas (*beriliose*; **Cap. 311**) e as reações de hipersensibilidade a poeiras orgânicas (*pneumonite por hipersensibilidade*; **Cap. 310**). Além disso, as respostas de hipersensibilidade tardia têm um papel importante na lesão tecidual de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, a arterite temporal e a granulomatose com poliangite (de Wegener) **(Caps. 380 e 385)**.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO IMUNE

A avaliação clínica da imunidade requer a investigação dos quatro principais componentes do sistema imune que participam na defesa do hospedeiro e na patogênese das doenças autoimunes: (1) imunidade humoral (células B); (2) imunidade celular (células T, monócitos); (3) células fagocitárias do sistema reticuloendotelial (macrófagos), bem como leucócitos polimorfonucleares, e (4) complemento. Os problemas clínicos que exigem a avaliação da imunidade consistem em infecções crônicas, infecção recorrente, agentes infecciosos incomuns e certas síndromes autoimunes. O tipo de síndrome clínica em avaliação pode fornecer informações sobre os possíveis defeitos imunológicos **(Cap. 374)**. Os defeitos na imunidade celular em geral resultam em infecções virais, micobacterianas e fúngicas. A Aids é um exemplo extremo de deficiência da imunidade celular **(Cap. 226)**. As deficiências de anticorpos levam a infecções bacterianas recorrentes, com frequência por microrganismos, como *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* **(Cap. 374)**. Os distúrbios da função fagocitária manifestam-se frequentemente por infecções cutâneas recorrentes, muitas vezes causadas por *Staphylococcus aureus* **(Cap. 80)**. Por fim, as deficiências dos componentes iniciais e tardios do complemento estão associadas a fenômenos autoimunes e infecções recorrentes por *Neisseria* **(Quadro 372e.16)**. **Para discussões complementares sobre os testes de rastreamento iniciais úteis na avaliação da função imune, ver Capítulo 374.**

IMUNOTERAPIA

Diversas terapias para as doenças autoimunes e inflamatórias envolvem o uso de agentes imunomoduladores ou imunossupressores inespecíficos, como os glicocorticoides ou agentes citotóxicos. O objetivo do desenvolvimento de novos tratamentos para as doenças mediadas imunologicamente é planejar meios de interromper especificamente as respostas imunes patológicas, deixando as respostas imunes não patológicas intactas. As novas maneiras para interromper as respostas imunes patológicas, atualmente em fase de investigação, incluem o uso de citocinas anti-inflamatórias ou inibidores específicos das citocinas como agentes anti-inflamatórios, o uso de anticorpos monoclonais contra os linfócitos T ou B como agentes terapêuticos, o uso de Ig intravenosa para certas infecções e doenças mediadas por imunocomplexos, a utilização de citocinas específicas para reconstituir os componentes do sistema imune e o transplante de medula óssea para substituir o sistema imune patogênico por um sistema imune mais normal **(Caps. 80, 374 e 226)**. Em particular, o uso de um anticorpo monoclonal contra as células B (rituximabe, MAb anti-CD20) está aprovado nos EUA para o tratamento do linfoma não Hodgkin **(Cap. 134)** e, em combinação com o metotrexato, para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide grave resistente aos inibidores de TNF-α **(Cap. 380)**. A Food and Drug Administration (FDA) norte-americana aprovou o uso de anticorpos CTLA-4 no ano de 2010 para bloquear a anergia da célula T na imunoterapia do câncer, e esse foi o primeiro agente a demonstrar benefícios na sobrevida de pacientes com melanoma avançado. Ensaios clínicos em estágio inicial mostraram agora que o bloqueio de PD-1 para reverter a exaustão da célula T pode induzir a regressão do tumor.

As terapias celulares foram estudadas por muitos anos, incluindo a ativação *ex vivo* de células NK para a reinfusão em pacientes com neoplasias e a terapia da instrução *ex vivo* de células dendríticas para aumentar a apresentação de antígenos cancerígenos, com reinfusão de células dendríticas primadas no paciente. Tal estratégia para a terapia de célula dendrítica foi aprovada pela FDA para o tratamento de câncer de próstata avançado.

Citocinas e inibidores de citocinas Vários inibidores de TNF são usados como terapia biológica no tratamento da artrite reumatoide; estes incluem anticorpos monoclonais, proteínas de fusão TNF-R Fc e fragmentos Fab. O uso da terapia com anticorpos anti-TNF-α como o adalimumabe, o infliximabe e o golimumabe proporcionou melhora clínica aos pacientes com essas doenças e abriu caminho para o uso do TNF-α como alvo no tratamento de outras formas graves de doenças autoimune e/ou inflamatória. O bloqueio do TNF-α tem sido eficaz na *artrite reumatoide*, na *psoríase*, na *doença de Crohn* e na *espondilite anquilosante*. Outros inibidores de citocinas são o receptor (R) de TNF-α solúvel recombinante fusionado com Ig humana e anakinra (*antagonista do receptor de IL-1* solúvel, ou IL-1 ra). O tratamento de síndromes autoinflamatórias **(Quadro 372e.6)** com o antagonista do receptor de IL-1 recombinante pode prevenir os sintomas dessas síndromes, já que a superprodução de IL-1β é uma característica dessas doenças.

A proteína de fusão TNF-αR-Fc (etanercepte) e o IL-1 ra atuam inibindo a atividade das citocinas patogênicas na artrite reumatoide, ou seja, o TNF-α e a IL-1, respectivamente. De modo semelhante, o anti-IL-6, o IFN-β e a IL-11 atuam inibindo as citocinas pró-inflamatórias patogênicas. O anti-IL-6 (tocilizumabe) inibe a atividade de IL-6, enquanto o IFN-β e a IL-11 diminuem a produção de IL-1 e TNF-α.

De particular importância tem sido o uso bem-sucedido do IFN-γ no tratamento do distúrbio de células fagocitárias na *doença granulomatosa crônica* **(Cap. 80)**.

Anticorpos monoclonais contra as células T e B O MAb OKT3 contra as células T humanas vem sendo utilizado há vários anos como agente imunossupressor específico das células T que pode substituir a globulina antitimócito (ATG, de *antithymocyte globulin*) equina no tratamento da rejeição a órgãos sólidos transplantados. O OKT3 provoca menos reações alérgicas que a ATG, porém induz a produção de anticorpos humanos anti-Ig de camundongo – limitando, portanto, seu uso. A terapia com o MAb anti-CD4 tem sido utilizada em estudos clínicos para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide. Além de provocar imunossupressão profunda, o tratamento com MAb anti-CD4 também induz suscetibilidade a infecções graves. O tratamento dos pacientes com MAb contra o ligante de CD40 (CD154) da célula T está em fase de investigação para induzir tolerância a órgãos transplantados, com resultados promissores em estudos feitos com animais. Anticorpos monoclonais para o receptor de CD25 (IL-2α) (basiliximabe) estão sendo usados no tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro no transplante de medula óssea, e o MAb anti-CD20 (rituximabe) está sendo usado para o tratamento de neoplasias hematológicas, doenças autoimunes e rejeição do transplante de rim. O anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) é usado para bloquear a IgE antígeno-específica que causa a *febre do feno* e a *rinite alérgica* **(Cap. 376)**; entretanto, os efeitos colaterais do anti-IgE incluem risco aumentado de anafilaxia. Estudos têm mostrado que as células T_H17, além da T_H1, são mediadoras da inflamação na doença de Crohn, e a terapia com o anticorpo anti-IL-12/IL-23p40 tem sido estudada como um tratamento.

É importante conhecer os riscos potenciais desses anticorpos monoclonais imunossupressores. O natalizumabe é um anticorpo IgG humanizado dirigido contra uma integrina α4 que inibe a migração do leucócito para os tecidos e foi aprovado para o tratamento da esclerose múltipla nos EUA. Tanto ele quanto o anti-CD20 (rituximabe) têm sido associados ao aparecimento da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) – uma infecção séria e, em geral, fatal do SNC causada pelo poliomavírus JC. O efalizumabe, um anticorpo monoclonal IgG humanizado previamente aprovado para o tratamento da psoríase em placa, foi agora retirado do mercado devido à reativação do vírus JC, levando à LMP fatal. Portanto, o uso de qualquer imunoterapia imunossupressora atualmente aprovada deve ser feito com cuidado e com rígido monitoramento dos pacientes de acordo com as normas da FDA.

Indução de tolerância A imunoterapia específica passou para uma nova era com a introdução da proteína CTLA-4 solúvel em estudos clínicos. O uso dessa molécula para bloquear a ativação das células T mediante a ligação TCR/CD28 durante o transplante de órgãos ou de medula óssea forneceu resultados promissores em animais e em estudos clínicos preliminares em humanos. Especificamente, o tratamento da medula óssea com a proteína CTLA-4 reduz a rejeição do enxerto no transplante de medula óssea HLA-incompatível. Além disso, foram relatados resultados promissores com CTLA-4 solúvel na modulação negativa das respostas de células T autoimunes no tratamento da psoríase, e está sendo estudada para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico **(Cap. 378)**.

Imunoglobulina intravenosa (IgIV) A IgIV tem sido utilizada com sucesso para bloquear a função das células reticuloendoteliais e eliminar imunocomplexos em várias citopenias imunes, como a trombocitopenia imune **(Cap. 140)**. Além disso, a IgIV é útil na prevenção de lesão tissular em certas síndromes inflamatórias como a doença de Kawasaki **(Cap. 385)** e como terapia de substituição em certos tipos de deficiências de Ig **(Cap. 374)**. Ademais, estudos clínicos controlados apoiam o uso da IgIV em pacientes selecionados com doença do enxerto *versus* hospedeiro, esclerose múltipla, *miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante crônica.

Transplante de células-tronco O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) está sendo estudado atualmente de modo abrangente no tratamento de várias doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose múltipla e a esclerodermia. A reconstituição imune nas síndromes de doença autoimune tem por objetivo substituir um sistema imune disfuncional por um repertório de células imunes de reatividade normal. Os resultados preliminares em pacientes com esclerodermia e lúpus foram alentadores. Estudos clínicos controlados com essas três doenças estão sendo realizados nos EUA e na Europa para comparar a toxicidade e a eficácia da terapia convencional com imunossupressores com o TCTH autólogo mieloablativo. Recentemente, o TCTH tem sido usado no contexto da infecção por HIV-1. A infecção de células T CD4+ por HIV-1 requer a presença do receptor de superfície CD4 e do correceptor do receptor da quimiocina 5 (CCR5). Estudos demonstraram que pacientes homozigotos para uma deleção de 32 pb no alelo CCR5 não expressam CCR5 na célula CD4+ e, portanto, são resistentes à infecção pelo HIV-1 por cepas que utilizam esse correceptor. Células-tronco de um doador homozigoto para CCR5 delta32 foram transplantadas para um paciente infectado por HIV após o condicionamento-padrão para esse procedimento, e o paciente manteve um controle prolongado do vírus sem receber medicamentos antirretrovirais. Assim, vários avanços recentes na compreensão da função do sistema imune levaram ao desenvolvimento de um novo campo de imunoterapia intervencionista e ampliaram a perspectiva do desenvolvimento de terapias específicas e atóxicas para as doenças imunológicas e inflamatórias.

373e

Complexo de histocompatibilidade principal

Gerald T. Nepom

O COMPLEXO DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO E SEUS PRODUTOS

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) humano, comumente denominado complexo do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*), é uma região de 4 megabases (Mb) no cromossomo 6 (6p21.3) densamente empacotada com genes expressos. Os mais bem conhecidos são os genes das classes I e II do HLA, cujos produtos são fundamentais para a especificidade imunológica e para a histocompatibilidade dos transplantes e, além disso, exercem papel importante na suscetibilidade a uma série de doenças autoimunes. Muitos outros genes na região do HLA também são essenciais para o funcionamento do sistema imune, tanto inato quanto dependente de antígeno. A região do HLA apresenta grandes semelhanças com o MHC de outros mamíferos no que diz respeito à organização genômica, sequência gênica e estrutura e função de proteínas.

Os genes do *HLA de classe I* estão localizados em uma extensão de 2 Mb do DNA na extremidade telomérica da região do HLA **(Fig. 373e.1)**. Os *loci* clássicos (classe Ia do MHC) HLA-A, B e C, cujos produtos são participantes essenciais na resposta imune a infecções intracelulares, tumores e aloenxertos, estão expressos em todas as células nucleadas e são altamente polimórficos na população. O termo *polimorfismo* refere-se a um grau elevado de variação alélica dentro de um *locus* gênico, levando a grande variação entre diferentes indivíduos expressando alelos distintos. Foram identificados mais de 2.000 alelos em HLA-A, 3.000 em HLA-B e 1.700 em HLA-C em diferentes populações humanas, tornando este o segmento mais polimórfico conhecido do genoma humano. Cada um dos alelos nesses *loci* codifica uma *cadeia pesada* (também conhecida como *cadeia* α) que se associa de maneira não covalente à cadeia leve não polimórfica β_2-microglobulina, codificada no cromossomo 15.

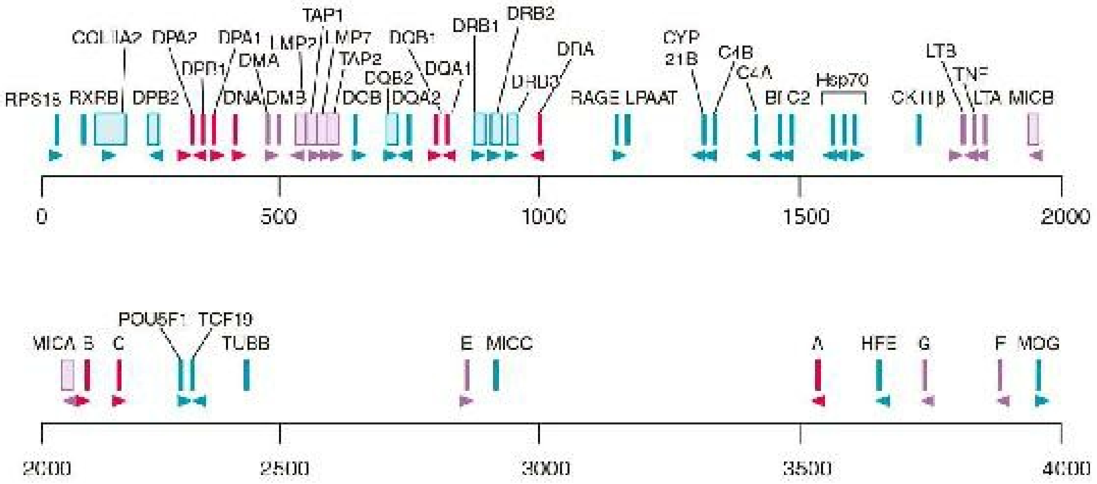
TAP1
DRB1
DRB2
COL11A2
DPA2
DPA1
LMP2
LMP7
DQB1
DNA
CYP 21B
C4B
LTB
DPB1
DMA
TAP2
DQB2
DQA1
DRB3
C4A
Hsp70
TNF
RPS18
RXRB
DPB2
DNA
DMB
DOB
DQA2
RAGE
LPAAT
BF
C2
CK II β
LTA
MICB
0
500
1000
1500
2000
POU5F1
TCF19
MICA
B
C
TUBB
E
MICC
A
HFE
G
F
MOG
2000
2500
3000
3500
4000

FIGURA 373e.1 Mapa físico da região do HLA, mostrando os *loci* das classes I e II, outros *loci* imunologicamente importantes e uma amostra de outros genes mapeados nessa região. A orientação dos genes é indicada pelas *pontas de setas*. A escala está em quilobase (kb). A distância genética aproximada entre DP e A é de 3,2 cM. Isso inclui 0,8 cM entre A e B (incluindo 0,2 cM entre C e B), 0,4 a 0,8 cM entre B e DR-DQ, e 1,6 a 2,0 cM entre DR-DQ e DP.

A nomenclatura dos genes do HLA e seus produtos tem como base a nomenclatura revisada da Organização Mundial da Saúde (OMS), na qual os alelos recebem uma designação única que indica *locus*, alotipo e subtipo com base na sequência. Por exemplo, *HLA-A*02:01* indica subtipo 1 de um grupo de alelos que codifica moléculas HLA-A2. Os subtipos que diferem uns dos outros no nível do nucleotídeo, mas não na sequência de aminoácidos, são designados por um numeral extra (p. ex., *HLA-B*07:02:01* e *HLA-B*07:02:02* são duas variantes do subtipo *HLA-B*07:02*, ambas codificando a mesma molécula do HLA-B7). A nomenclatura dos genes da classe II, discutida adiante, é mais complicada pelo fato de ambas as cadeias das moléculas de classe II serem codificadas por *loci* do HLA que estão estreitamente ligados, podendo ser polimórficos, e pela presença de números distintos de *loci* DRB isotípicos nos diferentes indivíduos. Atualmente sabe-se que a genotipagem precisa do HLA requer a análise da sequência do DNA, e a identificação dos alelos na sequência do DNA contribuiu sobremodo para a compreensão do papel das moléculas do HLA como ligantes que se ligam a peptídeos, para a análise da associação entre os alelos HLA e determinadas doenças, para o estudo da genética populacional do HLA e para uma melhor compreensão acerca da relação entre as diferenças observadas no HLA e a rejeição de aloenxertos e doença do enxerto *versus* hospedeiro. Os dados atualizados das sequências das classes I e II do HLA podem ser acessados na internet (p. ex., do banco de dados IMGT/HLA em *http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla*). Atualizações frequentes das listas de genes do HLA são publicadas em diversos periódicos.

O significado biológico dessa diversidade genética do MHC, que resulta em uma variação extrema na população humana, fica evidente a partir da análise da estrutura de suas moléculas. Como mostra a **Figura 373e.2**, os genes do MHC de classes I e II codificam moléculas que se ligam a pequenos peptídeos, e o conjunto desse complexo (pMHC; peptídeo-MHC) forma o ligante a ser reconhecido pelos linfócitos T, por meio do receptor das células T (TCR, de *T cell receptor*) antígeno-específico. Há uma relação direta entre a variação genética e essa interação estrutural: as alterações alélicas na sequência genética resultam na diversificação das possibilidades de relação aos peptídeos para cada molécula do MHC e em diferenças quanto às ligações aos TCR específicos. Assim, complexos pMHC diferentes se ligam a antígenos diferentes e são os alvos a serem reconhecidos por diferentes células T.

As estruturas do MHC de classe I e de classe II, apresentadas nas **Figuras 373e.2*B* *e C***, são estruturalmente muito relacionadas; entretanto, há algumas diferenças-chave. Embora ambas se liguem a peptídeos e os apresentem às células T, as bolsas de ligação têm formatos diferentes, o que influencia no tipo de resposta imune resultante (discutido adiante). Além disso, há locais de contato estruturais para as moléculas das células T conhecidas como CD8 e CD4, expressos, respectivamente, nos domínios proximais da membrana nas classes I ou II. Com isso, garante-se que, quando os antígenos peptídicos forem apresentados por moléculas de classe I, as células T responsivas serão predominantemente da classe CD8 e, da mesma forma, as células T que responderão aos complexos pMHC da classe II serão predominantemente tipo CD4.

As moléculas do MHC não clássicas, ou das classes Ib, HLA-E, F e G, são muito menos polimórficas do que o MHC Ia e parecem ter funções distintas. A molécula HLA-E tem um repertório peptídico que manifesta peptídeos sinalizadores clivados das moléculas clássicas de classe I do MHC e é o principal alvo de autorreconhecimento para os receptores inibidores da célula *natural killer* (NK), NKG2A ou NKG2C, pareados com CD94 (ver adiante e **Cap. 372e**). Isso parece ser uma função de vigilância imune, uma vez que a perda de peptídeos sinalizadores do MHC de classe I serve como marcador substituto para células lesadas ou infectadas, levando à liberação de sinal inibitório e à ativação subsequente de células NK. A molécula HLA-E também pode se ligar e apresentar peptídeos às células T CD8, embora com escopo limitado, uma vez que apenas 3 alelos HLA-E são conhecidos. O HLA-G é expresso principalmente em células-tronco e em trofoblastos extravilosos, a população de células fetais diretamente em contato com tecidos maternos. Ele se liga a uma ampla gama de peptídeos, é expresso em seis formas alternativamente combinadas e produz sinais inibidores às células NK e T, presumivelmente a serviço de manter a tolerância maternofetal. A expressão patológica em casos de câncer e de infecções talvez também implique função imunológica inibidora semelhante; foram identificados 16 alelos HLA-G . O produto proteico de HLA-F é encontrado principalmente no interior da célula, e a função desse *locus*, que codifica quatro alelos, mas com múltiplas variações transcricionais, permanece em grande parte desconhecida.

Foram identificados outros genes semelhantes aos da classe I, alguns ligados ao HLA e alguns codificados em outros cromossomos, que apresentam homologia distante às moléculas de classes Ia e Ib, mas que compartilham a estrutura tridimensional da classe I. Os genes no cromossomo 6p21 incluem MIC-A e MIC-B, que são codificados centroméricos ao HLA-B, e HLA-HFE, localizado 3 a 4 cM (centi-Morgan) telomérico ao HLA-F. O MIC-A e o MIC-B não se ligam a peptídeos, mas são expressos no intestino e em outros epitélios de maneira induzível pelo estresse e servem como sinais de ativação para determinadas células T γδ, células NK, células T CD8 e macrófagos ativados, atuando por meio da ativação de receptores NKG2D. São conhecidos 91 alelos de MIC-A e 40 alelos de MIC-B, e a diversidade adicional é conferida pela variabilidade de sequências repetidas de alanina no domínio transmembrana. Em razão dessa diversidade estrutural, o MIC-A pode ser reconhecido como um tecido estranho alvo em casos de órgãos transplantados, contribuindo para o insucesso do enxerto. O HLA-HFE codifica o gene defeituoso na hemocromatose hereditária **(Cap. 428)**. Entre os genes semelhantes à classe I não pertencentes ao HLA, o CD1 refere-se a uma família de moléculas que apresentam glicolipídeos ou outros ligantes não peptídicos a determinadas células T, incluindo as células T com atividade NK; o FcRn liga-se à IgG dentro dos lisossomos e protege-a do catabolismo **(Cap. 372e)**, e a Zn-α_2-glicoproteína 1 liga-se a um ligante não peptídico e promove o catabolismo de triglicerídeos no tecido adiposo. Tal como as cadeias pesadas de HLA-A, B, C, E, F e G, cada uma das quais forma um heterodímero com a β_2-microglobulina **(Fig. 373e.2)**, as moléculas semelhantes à classe I HLA-HFE, FcRn e CD1 também se ligam à β_2-microglobulina, mas o MIC-A, o MIC-B e a Zn-α_2-glicoproteína 1 não o fazem.

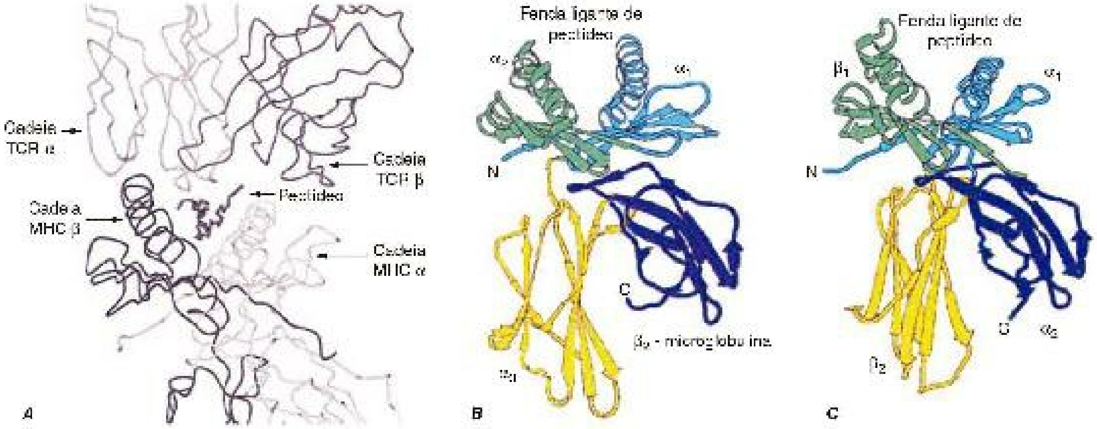

FIGURA 373e.2 ***A.*** O complexo trimolecular do TCR (*acima*), a molécula do MHC (*abaixo*) e um peptídeo ligado formam o determinante estrutural para o reconhecimento de um antígeno específico. Outros painéis (***B*** e ***C***) mostram a estrutura do domínio das moléculas de classe I (***B***) e II (***C***) do MHC. Os domínios α_1 e α_2 da classe I e os

domínios α_1 e β_1 da classe II formam uma plataforma de lâminas β que compõe o soalho do sulco de ligação a peptídeos, e hélices α que compõem as laterais do sulco. Os domínios α_3 (***B***) e β_2 (***C***) projetam-se na superfície celular e formam os locais de contato para CD8 e CD4, respectivamente. *(Adaptada de EL Reinherz et al.: Science 286:1913, 1999; e C Janeway et al.: Immunobiology Bookshelf, 2nd ed. Garland Publishing, New York, 1997; com autorização.)*

A *região de classe II do HLA* também está ilustrada na **Figura 373e.1**. Múltiplos genes de classe II estão dispostos no espaço de 1 Mb centromérico à região do HLA, formando haplótipos distintos. Um *haplótipo* refere-se a uma série de alelos nos *loci* polimórficos ao longo de um segmento cromossômico. Múltiplos genes da classe II estão presentes em um único haplótipo, agrupado em três subregiões principais: HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Cada uma dessas subregiões contém pelo menos um *locus* α (A) e um *locus* β (B) funcionais. Juntos, eles codificam proteínas que formam as cadeias polipeptídicas α e β de uma molécula madura de classe II do HLA. Assim, os genes DRA e DRB codificam uma molécula HLA-DR; os genes DQA e DQB codificam moléculas HLA-DQ, e os genes DPA e DPB codificam moléculas HLA-DP. Há vários genes DRB (*DRB1*, *DRB2*, *DRB3*, etc.), de modo que duas moléculas DR expressas são codificadas na maioria dos haplótipos pela combinação do produto da cadeia α do gene DRA com cadeias β separadas. Mais de 1.000 alelos foram identificados no *locus* do HLA-DRB1, com a maior parte da variação ocorrendo dentro de segmentos limitados que codificam resíduos de interação com antígenos. A análise detalhada das sequências e da distribuição populacional desses alelos sugere fortemente que essa diversidade seja ativamente selecionada por pressões ambientais associadas à diversidade de patógenos. Na região DQ, DQA1 e DQB1 são polimórficos, com 50 alelos DQA1 e mais de 300 alelos DQB1. A nomenclatura atual é basicamente análoga àquela discutida anteriormente para a classe I, usando-se a convenção "*locus**alelo".

Além do polimorfismo alélico, produtos de diferentes alelos DQA podem, com algumas limitações, parear com produtos de diferentes alelos DQB por meio de ligações *cis* e *trans* para criar complexidade combinatória e expandir o número de moléculas de classe II expressas. Em razão da enorme diversidade alélica na população geral, a maioria dos indivíduos é heterozigota em todos os *loci* das classes I e II. Assim, a maioria dos indivíduos expressa seis moléculas clássicas de classe I (duas de cada HLA, A, B e C) e muitas moléculas de classe II – duas DP, duas a quatro DR, e múltiplas DQ (dímeros *cis* e *trans*).

OUTROS GENES NO COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL

Além dos próprios genes das classes I e II, existem muitos outros entremeados com os *loci* do HLA que têm funções imunológicas importantes e interessantes. O conceito atual da função dos genes do MHC agora engloba muitos desses genes adicionais, alguns dos quais são também altamente polimórficos. De fato, a comparação direta da sequência completa do DNA para oito regiões do MHC de 4 Mb de diferentes haplótipos mostra mais de 44.000 variações de nucleotídeos, codificando um potencial de diversidade biológica extremamente elevado, e sabe-se que pelo menos 97 genes localizados nessa região codificam variações de sequências regionais. São exemplos específicos os genes TAP e LMP, discutidos em mais detalhes adiante, que codificam moléculas participantes em etapas intermediárias na via de biossíntese da classe I do HLA. Outro conjunto de genes HLA, DMA e DMB, tem função análoga para a via da classe II. Esses genes codificam uma molécula intracelular que facilita a formação dos complexos das moléculas de classe II do HLA com os antígenos (ver adiante). A expressão *região de classe III do HLA* é a denominação dada a um grupo de genes entre os complexos das classes I e II, incluindo genes das duas citocinas estreitamente relacionadas, fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) α e linfotoxina (TNF-β); os componentes do complemento C2, C4 e Bf; a proteína do choque térmico (HSP, de *heat shock protein*) 70 e a enzima 21-hidroxilase.

Os genes de classe I HLA-A, B e C são expressos em todas as células nucleadas, embora em geral em um grau muito maior nos leucócitos do que em outras células. Por outro lado, os genes de classe II têm distribuição mais restrita: os genes HLA-DR e HLA-DP são expressos constitutivamente na maioria das células da linhagem mieloide, enquanto as três famílias de genes de classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP) são induzidas por determinados estímulos fornecidos por citocinas inflamatórias como o interferon γ. Dentro da linhagem linfoide, a expressão desses genes de classe II é constitutiva nas células B e induzível nas células T humanas. A maioria das células endoteliais e epiteliais no organismo, incluindo o endotélio vascular e o epitélio intestinal, também é induzível para expressão gênica da classe II, e algumas células demonstram expressão especializada, como de HLA-DQA2 e HLA-DQB2 nas células de Langerhans. Enquanto esses tecidos somáticos em geral expressam apenas os genes de classe I e não os de classe II, durante episódios de inflamação localizada eles são recrutados por estimulação das citocinas para expressar os genes de classe II, tornando-os, desse modo, participantes ativos nas respostas imunes em curso. A expressão de classe II é controlada principalmente ao nível transcricional por meio de um grupo de elementos promotores conservados que interage com uma proteína conhecida como *CIITA*. A indução da CIITA mediada por citocinas é um método importante por meio do qual a expressão dos genes do HLA é controlada em tecidos específicos. Outros genes do HLA envolvidos na resposta imune, como o TAP e o LMP, também são suscetíveis a regulação positiva por meio de sinalizadores como o interferon γ.

DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO

Além do grande polimorfismo nos *loci* das classes I e II, outra característica peculiar do complexo HLA é o *desequilíbrio de ligação*. Trata-se, segundo a definição formal, de um desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg para alelos de *loci* ligados. Isso se reflete nas taxas de recombinação muito baixas entre certos *loci* dentro do complexo HLA. Por exemplo, a recombinação entre os *loci* DR e DQ quase nunca é observada nos estudos de famílias, e são encontrados haplótipos característicos com séries particulares de alelos DR e DQ em todas as populações. De forma semelhante, os componentes do complemento C2, C4 e Bf são quase sempre herdados em conjunto, e os alelos nesses *loci* são encontrados em haplótipos característicos. Em contrapartida, há um ponto preferencial para a recombinação entre DQ e DP, separados por 1 a 2 cM de distância genética, a despeito de sua proximidade física. Determinados haplótipos estendidos que incluem do intervalo DQ à região de classe I são encontrados com frequência, sendo o mais notável o haplótipo DR3B8-A1, observado, total ou parcialmente, em 10 a 30% dos brancos da Europa Setentrional. Formulou-se a hipótese de que pressões seletivas possam manter o desequilíbrio de ligação no HLA, mas isso ainda não foi demonstrado. Conforme discutiremos adiante quando tratarmos do HLA e das doenças imunológicas, uma consequência do fenômeno de desequilíbrio de ligação é a dificuldade que temos tido para determinar as associações HLA-doença a um único alelo em um único *locus*.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL

As moléculas de classe I e II apresentam uma arquitetura estrutural distintiva, que contém domínios funcionais especializados responsáveis pelas propriedades imunológicas e genéticas singulares do complexo HLA. A principal função conhecida das moléculas de classe I e II do HLA é ligar-se a peptídeos antigênicos de modo a apresentá-los a uma célula T adequada. A capacidade de um peptídeo específico de se ligar satisfatoriamente a uma dada molécula do HLA é uma função direta da adequação molecular entre os resíduos de aminoácidos do peptídeo e os resíduos de aminoácidos da molécula do HLA. O peptídeo ligado forma uma estrutura terciária denominada *complexo MHC-peptídeo* que se comunica com os linfócitos T por meio da ligação à molécula do TCR. O primeiro local de interação TCR-MHC-peptídeo na vida de uma célula T ocorre no timo, onde peptídeos próprios são apresentados aos timócitos em desenvolvimento por moléculas do MHC expressas no epitélio tímico e por células apresentadoras de antígenos derivadas do sistema hematopoiético, primariamente responsáveis, respectivamente, pelas seleções positiva e negativa **(Cap. 372e)**. Assim, a população dos complexos MHC-células T expressos no timo determina o repertório dos TCRs. Células T maduras encontram moléculas do MHC na periferia tanto para manutenção da tolerância **(Cap. 377e)** quanto para início da resposta imune. A interação MHC-peptídeo-TCR é o evento central para o início de grande parte das respostas imunes específicas, uma vez que é o determinante estrutural da especificidade. Para os peptídeos potencialmente imunogênicos, a capacidade de um dado peptídeo de ser gerado e se ligar a uma molécula do HLA é a principal característica que irá determinar se uma resposta imune para aquele peptídeo será produzida ou não, e o repertório de peptídeos com os quais as moléculas do HLA de determinado indivíduo são capazes de se ligar tem papel fundamental na especificidade da resposta imune desse indivíduo.

Quando uma molécula do TCR se liga a um complexo HLA-peptídeo, ela forma contatos intermoleculares com o peptídeo antigênico e com a própria molécula do HLA. O resultado desse evento de reconhecimento depende da densidade e da duração da interação de ligação, em razão da demanda de dupla especificidade para ativação de células T. Ou seja, o TCR deve ser específico tanto para o peptídeo antigênico quanto para a molécula do HLA. A natureza polimórfica das moléculas apresentadoras e sua influência sobre o repertório de peptídeos de cada molécula produzem o fenômeno da *restrição do MHC* para a especificidade da célula T a determinado peptídeo. A ligação das moléculas CD8 ou CD4, respectivamente, às moléculas de classe I e II também contribui para a interação da célula T com o complexo HLA-peptídeo, produzindo a ativação seletiva da célula T apropriada.

ESTRUTURA DA CLASSE I

(Fig. 373e.2*B*.) Conforme mencionado anteriormente, as moléculas de classe I do MHC garantem a exposição na superfície celular de peptídeos oriundos de proteínas intracelulares, além de fornecerem o sinal de autorreconhecimento para as células NK. As moléculas de classe I expressas na superfície são formadas por uma cadeia pesada de glicoproteína de 44 kD codificada pelo MHC, uma cadeia leve de β_2-microglobulina de 12 kD não codificada pelo MHC e um peptídeo antigênico, em geral com 8 a 11 aminoácidos de comprimento, derivado de uma proteína produzida no meio intracelular. A cadeia pesada exibe um proeminente sulco de ligação do peptídeo. Nas moléculas HLA-A e B, esse sulco tem cerca de 3 nm de comprimento por 1,2 nm de largura máxima (30 Å × 12 Å), enquanto na molécula HLA-C o sulco aparentemente é um pouco mais largo. Os peptídeos antigênicos se ligam de maneira não covalente em uma conformação estendida dentro do sulco de ligação do peptídeo, com as extremidades N e C-terminais ancoradas nos bolsos localizados dentro do sulco (bolsos A e F, respectivamente) e, em muitos casos, com uma angulação proeminente, ou arco, aproximadamente a um terço de distância da porção N-terminal e que eleva a principal cadeia peptídica do soalho do sulco.

Uma propriedade notável da ligação do peptídeo pelas moléculas do MHC é a capacidade de formar complexos altamente estáveis com uma ampla variedade de sequências peptídicas. Isso pode ser obtido por meio de uma combinação de ligações independentes e dependentes da sequência de peptídeos. As primeiras são formadas por pontes de hidrogênio e interações de van der Waals entre os resíduos conservados no sulco de ligação do peptídeo e átomos polares ou carregados ao longo do arcabouço peptídico. As segundas dependem dos seis bolsos laterais formados pela superfície irregular produzida pela protrusão das cadeias laterais de aminoácidos do interior do sulco de ligação. As cadeias laterais que revestem os bolsos interagem com algumas das cadeias laterais dos peptídeos. O polimorfismo da sequência entre diferentes alelos da classe I e os isotipos afeta predominantemente os resíduos que revestem esses bolsos, e as interações desses resíduos com os dos peptídeos constituem uma ponte dependente da sequência, conferindo um “motivo” da sequência específica para o conjunto de peptídeos capazes de ligar uma dada molécula do MHC.

BIOSSÍNTESE DA CLASSE I

(Fig. 373e.3*A*.) A biossíntese das moléculas clássicas do MHC de classe I reflete seu papel na apresentação dos peptídeos endógenos. A cadeia pesada é inserida na membrana do retículo endoplasmático (RE) durante o processo de tradução, onde é glicosilada e associada sequencialmente às proteínas chaperona calnexina e ERp57. Forma-se, então, um complexo com a β_2-microglobulina, e esse complexo associa-se à chaperona calreticulina e à molécula codificada pelo MHC, tapasina, que faz a ligação física entre o complexo da classe I e o TAP, o transportador associado ao processamento de antígenos codificado pelo MHC. Enquanto isso, os peptídeos gerados dentro do citosol, a partir da clivagem de proteínas intracelulares pelas multisubunidades do complexo proteossômico multicatalítico, são transportados ativamente para dentro do RE pelo TAP, onde são aparados por enzimas conhecidas como aminopeptidases do RE. Nesse ponto, os peptídeos com sequência complementar apropriada se ligam às moléculas específicas de classe I formando complexos triméricos completos da cadeia pesada dobrada β_2-microglobulina-peptídeo. Esses complexos são rapidamente transportados do RE através do Golgi *cis* e *trans*, onde é finalizado o processamento do oligossacarídeo ligado à porção N-terminal, sendo daí transportados para a superfície celular.

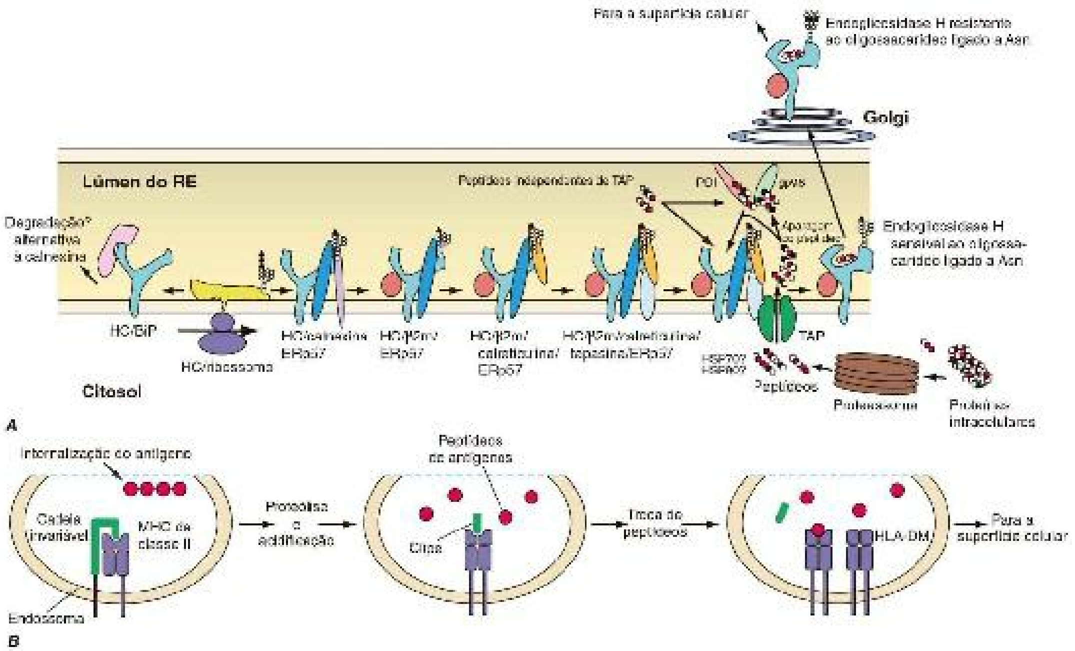
Para a superfície celular
Endoglicosidase H resistente ao oligossacarídeo ligado a Asn
Golgi
Lúmen do RE
Peptídeos independentes de TAP
PDI
gp96
Degradação? alternativa à calnexina
Aparagem do peptídeo
Endoglicosidase H sensível ao oligossacarídeo ligado a Asn
HC/BiP
HC/ribossoma
HC/calnexina ERp57
HC/β2m/ ERp57
HC/β2m/ calreticulina/ ERp57
HC/β2m/calreticulina/ tapasina/ERp57
TAP
HSP70? HSP90?
Peptídeos
Proteassoma
Proteínas intracelulares
Citosol
A
Internalização do antígeno
Peptídeos de antígenos
Cadeia invariável
MHC de classe II
Proteólise e acidificação
Clips
Troca de peptídeos
HLA-DM
Para a superfície celular
Endossoma
B

FIGURA 373e.3 **Biossíntese das moléculas de classe I (*A*) e II (*B*).** ***A.*** Uma cadeia pesada (HC, de *heavy chain*) nascente associa-se à β_2-microglobulina (β2m) e ao peptídeo por meio de interações com uma série de chaperonas. Os peptídeos gerados pelo proteassoma são transportados para o retículo endoplasmático (RE) pelo TAP. Os peptídeos são aparados na extremidade N no RE e se associam a proteínas chaperonas, incluindo a gp96 e a PDI. Depois que o peptídeo é ligado ao HC-β2m, o complexo trimérico HC-β2m-peptídeo deixa o RE e é transportado pela via secretora à superfície celular. No complexo de Golgi, o oligossacarídeo ligado à porção N-terminal sofre maturação com o acréscimo de resíduos de ácido siálico. As moléculas não estão necessariamente desenhadas em escala. ***B.*** Via de montagem das moléculas de classe II do HLA e processamento de antígenos. Após o transporte pelo compartimento de Golgi e pós-Golgi, o complexo classe II-cadeia invariável se move para um endossoma ácido, onde a cadeia invariável é clivada proteoliticamente em fragmentos e deslocada pelos peptídeos antigênicos, facilitada por interações com a proteína chaperona DMA-DMB. Esse complexo molécula de classe II-peptídeo é então transportado para a superfície celular.

A maior parte dos peptídeos transportados pelo TAP é produzida no citosol por clivagem proteolítica de proteínas intracelulares pelo proteossoma multissubunidades e multicatalítico, e os inibidores do proteossoma reduzem dramaticamente a expressão dos peptídeos antigênicos da classe I. A ERp57, uma oxidorredutase dependente de tiol, mediadora de rearranjos de ligações dissulfídicas, também parece ter participação importante na dobra do complexo de peptídeos classe I em uma molécula multicomponente estável. As subunidades LMP2 e LMP7 do proteossoma codificado pelo MHC podem influenciar o espectro de peptídeos produzidos, porém não são essenciais à função do proteossoma.

FUNÇÃO DA CLASSE I

Apresentação de antígenos peptídicos Em qualquer célula, uma molécula de classe I ocorre em 100.000 a 200.000 cópias e se liga a várias centenas ou a milhares de espécies peptídicas diferentes. A imensa maioria desses peptídeos é formada por peptídeos próprios, para os quais o sistema imune do hospedeiro é tolerante por um ou mais mecanismos que servem para manter essa tolerância (p. ex., deleção clonal no timo ou anergia clonal ou ignorância clonal na periferia **[Caps. 372e e 377e]**). Contudo, as moléculas de classe I que exibem peptídeos estranhos expressos em um contexto imunológico permissivo ativam as células T CD8, que, quando virgens, irão se diferenciar em linfócitos T citotóxicos (LTCs). Essas células T e sua progenitura, por meio de seus TCRs αβ, passam então a ter propriedade citotóxica mediada por Fas/CD95- e/ou perforina e/ou de secreção de citocina **(Cap. 372e)** por contato adicional com a combinação de peptídeos de classe I que originalmente as ativou, ou com outros complexos de peptídeos de classe I estruturalmente relacionados. Conforme já mencionado, esse fenômeno por meio do qual as células T reconhecem antígenos estranhos no contexto de alelos específicos do MHC é denominado *restrição ao MHC*, e a molécula específica do MHC é denominada *elemento de restrição.* A fonte mais comum de peptídeos estranhos apresentados por moléculas de classe I é infecção viral, no curso da qual peptídeos de proteínas virais entram na via da classe I. A geração de uma forte resposta de LTC capaz de destruir células infectadas por vírus representa uma defesa importante contra antígenos específicos de muitas infecções virais **(Cap. 372e)**. No caso de algumas infecções virais – por exemplo, a hepatite B –, acredita-se que a apoptose da célula-alvo induzida pelo LTC seja o mecanismo mais importante de lesão tecidual do que qualquer efeito citopático direto do próprio vírus. A importância da via da classe I na defesa contra infecções virais é destacada pela identificação de uma série de produtos virais que interferem na via da biossíntese normal da classe I bloqueando, assim, a expressão imunogenética dos antígenos virais.

Há outros exemplos de peptídeos gerados no meio intracelular e que podem ser apresentados de forma imunogênica pelas moléculas de classe I, como peptídeos derivados de agentes infecciosos intracelulares não virais (p. ex., *Listeria, Plasmodium*), antígenos tumorais, antígenos menores de histocompatibilidade e alguns autoantígenos. Também há situações nas quais as moléculas de classe I expressas na membrana plasmática parecem adquirir e apresentar peptídeos exógenos.

Receptores de classe I do antígeno leucocitário humano e reconhecimento da célula *natural killer* **(Cap. 372e.)** As células NK, que exercem um papel importante nas respostas imunes inatas, são ativadas para se tornarem citotóxicas e para secreção de citocinas por meio do contato com células que não expressam a classe I do MHC e, ao contrário, são inibidas por aquelas que expressam a classe I do MHC. Nos seres humanos, o reconhecimento das moléculas de classe I pelas células NK é realizado por três classes de famílias de receptores: a família de receptores da célula inibidora da célula *killer* (KIR, de *killer cell-inhibitory cell receptor*), a de receptores semelhantes a Ig dos leucócitos (LIR, de *leukocyte Ig-like receptor*) e a CD94/NKG2. A família KIR, também chamada de CD158, é codificada no cromossomo 19q13.4. A nomenclatura dos genes KIR é baseada no número de domínios (2D ou 3D) e na presença de domínios citoplasmáticos longos (L) ou curtos (S, de *short*). As moléculas KIR2DL1 e S1 reconhecem principalmente alelos do HLA-C, que possuem uma lisina na posição 80 (HLA-Cw2, 4, 5 e 6), enquanto as famílias KIR2DL2/S2 e KIR2DL3/S3 reconhecem principalmente alelos do HLA-C com asparagina nessa posição (HLA-Cw1, 3, 7 e 8). As moléculas KIR3DL1 e S1 reconhecem predominantemente alelos do HLA-B que se enquadrem na classe HLA-Bw4 determinada pelos resíduos 77 a 83 no domínio α_1 da cadeia pesada, enquanto a molécula KIR3DL2 é um receptor inibidor para HLA-A*03. Um dos produtos KIR, o KIR2DL4, é conhecido por ser um receptor ativador para HLA-G. O haplótipo KIR mais comum em brancos contém um gene KIR ativador e seis genes KIR inibidores, embora haja um alto grau de diversidade na população, com mais de 100 combinações diferentes. Parece que a maioria dos indivíduos possui pelo menos um KIR inibidor para uma molécula de classe I do HLA próprio, provendo uma base estrutural para a especificidade das células NK contra as células-alvo, o que ajuda a impedir que ataquem células normais. A importância das interações KIR-HLA para muitas respostas imunológicas é ilustrada por estudos que associaram KIR3DL1 ou S1 com esclerose múltipla **(Cap. 458)**, uma doença autoimune, mas também com proteção parcial contra o HIV **(Cap. 226)**, ambos os casos consistentes com participação de HLA-KIR na ativação mediada de NK. Há trabalhos que demonstraram uma associação de KIR2DS1 com proteção contra recidiva após transplante alogênico de medula óssea em caso de leucemia mieloide aguda, quando esses receptores inibidores no doador não reconhecem o HLA-C do receptor.

A família dos genes LIR (CD85, também chamados de ILT) é codificada em posição centromérica ao *locus* de KIR em 19q13.4 e codifica uma variedade de receptores inibidores semelhantes a imunoglobulinas expressos em muitos linfócitos e outras linhagens hematopoiéticas. A interação de LIR-1 (ILT2) com células NK ou T inibe a ativação e a citotoxicidade mediada por muitas moléculas diferentes de classe I do HLA, incluindo HLA-G. O HLA-F também parece interagir com moléculas LIR, embora o contexto funcional dessa interação não seja conhecido.

A terceira família de receptores NK para o HLA é codificada no complexo NK no cromossomo 12p12.3-13.1, sendo formada por CD94 e cinco genes NKG2, A/B, C, E/H, D e F. Essas moléculas são lectinas tipo C (ligadoras de cálcio), e a maioria atua como heterodímeros ligados a dissulfeto entre CD94 e uma das glicoproteínas NKG2. O principal ligante dos receptores CD94/NKG2A é a molécula HLA-E, em um complexo formado com um peptídeo derivado da sequência de sinais das moléculas clássicas de classe I do HLA e HLA-G. Assim, de forma análoga ao modo como os receptores KIR reconhecem o HLA-C, o receptor NKG2 monitora a expressão da classe I própria, embora indiretamente por meio do reconhecimento de peptídeos no contexto do HLA-E. NKG2C, E e H parecem ter especificidades semelhantes, mas atuam como receptores ativadores. O NKG2D é expresso como um homodímero e atua como receptor ativador expresso nas células NK, células T com TCR γδ e células T CD8 ativadas. Quando é formado um complexo com um adaptador denominado DAP10, o NKG2D reconhece moléculas MIC-A e MIC-B e ativa a resposta citolítica. O NKG2D também se liga a uma classe de moléculas conhecidas como *ULBP*, estruturalmente relacionadas com as moléculas de classe I, mas não codificadas no MHC. **Para uma abordagem mais completa sobre a função das células NK nas respostas imunes, ver Capítulo 372e.**

ESTRUTURA DA CLASSE II

(Fig. 373e.2*C*.) Uma estrutura funcional especializada semelhante àquela das moléculas de classe I é apresentada no exemplo da molécula de classe II representada na **Figura 373e.2*C***, com uma fenda de ligação do antígeno disposto sobre uma plataforma de suporte que estende a fenda na direção do meio extracelular. Entretanto, diferentemente da estrutura das moléculas de classe I do HLA, a β_2-microglobulina não está associada às moléculas de classe II. Ao contrário, a molécula de classe II é um heterodímero composto por uma cadeia β de 34 kD e por uma cadeia α de 29 kD. Os domínios aminoterminais de cada cadeia formam os elementos de ligação antigênica, os quais, assim como as moléculas de classe I, encaixam um peptídeo ligado à fenda circundada por alças helicoidais α estendidas, uma codificada pelo gene A (cadeia α) e a outra pelo gene B (cadeia β). A exemplo do sulco da classe I, o sulco de ligação dos antígenos de classe II é interrompido por bolsos que fazem contato com as cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos do peptídeo ligado, mas, ao contrário daquele, as duas extremidades permanecem abertas. Portanto, os peptídeos ligados por moléculas de classe II variam muito em comprimento, já que suas extremidades N e C-terminais podem se estender pelas terminações abertas desse sulco. Cerca de 11 aminoácidos dentro do peptídeo ligado mantêm contato estreito com a molécula de classe II, com pontes de hidrogênio do arcabouço e interações específicas da cadeia lateral se combinando para fornecer estabilidade e especificidade, respectivamente, à ligação **(Fig. 373e.4)**.

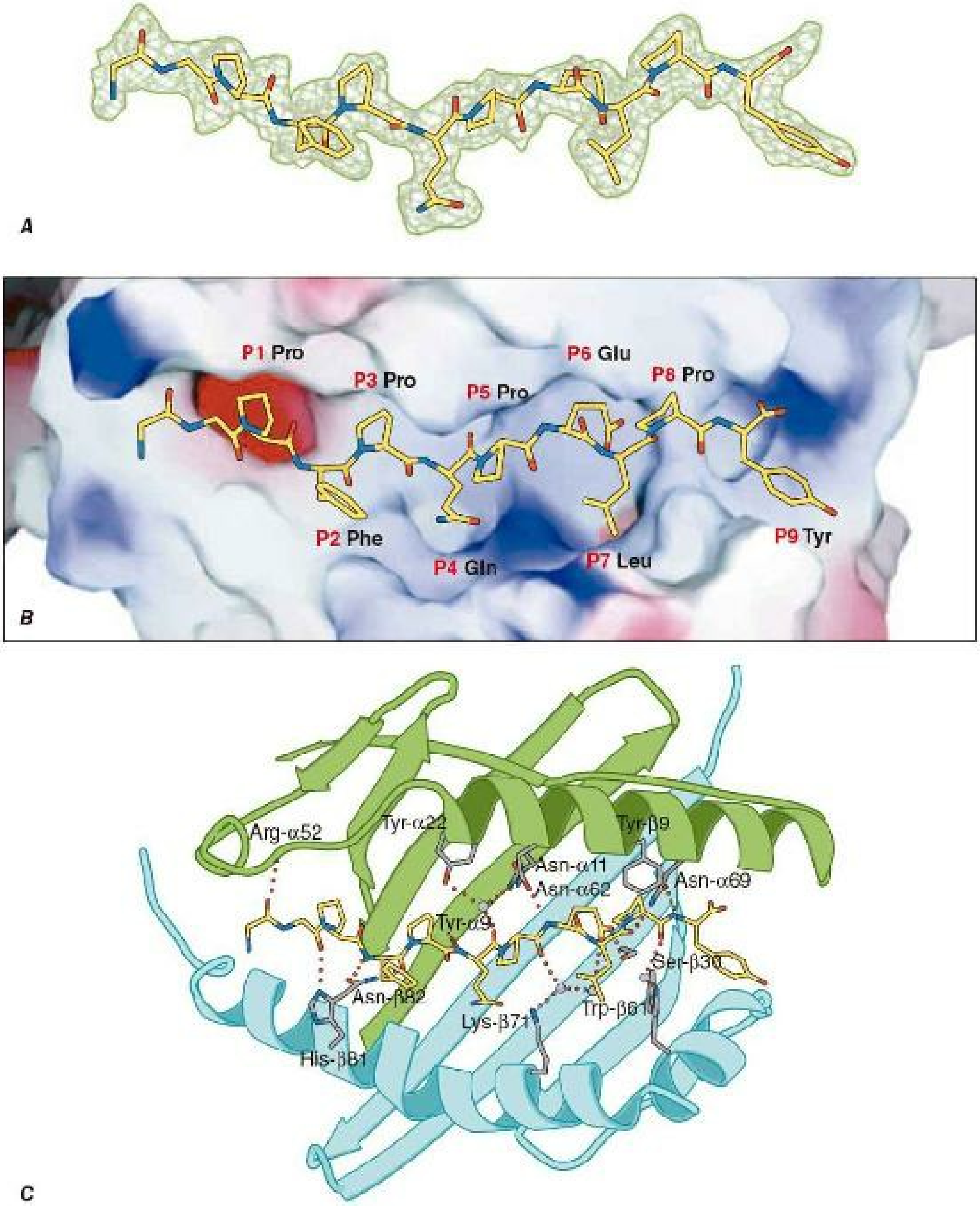
A
P1 Pro
P3 Pro
P5 Pro
P6 Glu
P8 Pro
P2 Phe
P4 Gln
P7 Leu
P9 Tyr
B
Arg-α52
Tyr-α22
Tyr-β9
Asn-α11
Asn-α62
Asn-α69
Tyr-α9
Ser-β30
Asn-β82
Lys-β71
Trp-β61
His-β81
C

FIGURA 373e.4 Interações intermoleculares específicas determinam a ligação do peptídeo às moléculas de classe II do MHC. Uma sequência curta de peptídeos derivada da α-gliadina (***A***) é acomodada dentro do sulco de ligação de classe II do MHC por interações específicas entre as cadeias laterais dos peptídeos (os resíduos P1-P9 ilustrados em ***B***) e os bolsos correspondentes na estrutura de classe II do MHC. Esses últimos são determinados pelos polimorfismos genéticos do gene do MHC, neste caso codificando uma molécula HLA-DQ2 (***C***)**.** Isso mostra a extensa rede formada por pontes de hidrogênio e ligações salinas que mantém o complexo pMHC fortemente ligado e apresenta o complexo antígeno e elemento de restrição ao reconhecimento da célula T CD4. *(De C Kim et al.: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation*

of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 101:4175, 2004.)

Os polimorfismos genéticos que distinguem diferentes genes de classe II correspondem a alterações na composição de aminoácidos da molécula de classe II, e esses locais variáveis estão agrupados predominantemente ao redor das estruturas dos bolsos dentro do sulco de ligação do antígeno. Assim como na classe I, este é um aspecto muito importante da molécula de classe II capaz de explicar como indivíduos geneticamente diferentes apresentam moléculas do HLA funcionalmente diferentes.

BIOSSÍNTESE E FUNÇÃO DAS MOLÉCULAS DE CLASSE II

(Fig. 373e.3*B*) A montagem intracelular das moléculas de classe II ocorre dentro de uma via compartimentalizada e especializada que difere bastante da via de classe I descrita anteriormente. Como mostra a **Figura 373e.3*B***, a molécula de classe II é montada no RE em associação a uma molécula chaperona, conhecida como *cadeia invariável.* A cadeia invariável realiza pelo menos duas funções. Primeiro, liga-se à molécula de classe II e bloqueia o sulco de ligação peptídica, prevenindo assim a ligação de peptídeos antigênicos. Essa função da cadeia invariável parece ser responsável por uma das diferenças importantes entre as vias MHC das classes I e II, uma vez que pode explicar por que as moléculas de classe I apresentam peptídeos endógenos a partir de proteínas recém-sintetizadas no RE, enquanto as moléculas de classe II geralmente não o fazem. Segundo, a cadeia invariável contém sinais de localização molecular que direcionam a molécula de classe II a transitar por dentro dos compartimentos pós-Golgi conhecidos como *endossomas*, que se desenvolvem em compartimentos ácidos especializados nos quais as proteases clivam a cadeia invariável, permitindo que os peptídeos antigênicos ocupem o sulco de classe II. A especificidade e a distribuição tecidual dessas proteases parecem ser um meio importante pelo qual o sistema imune regula o acesso para o sulco de ligação do peptídeo e as células T são expostas a antígenos próprios específicos. Diferenças na expressão de proteases no timo e na periferia podem em parte determinar que sequências específicas de peptídeos formam o repertório periférico para reconhecimento por células T. É nesse estágio na via intracelular, após a clivagem da cadeia invariável, que a molécula DM codificada no MHC cataliticamente facilita a troca de peptídeos no interior do sulco da classe II a fim de auxiliar na otimização de especificidade e estabilidade do complexo MHC-peptídeo.

Assim que tiver sido depositado na membrana celular externa, o complexo MHC-peptídeo torna-se alvo para o reconhecimento da célula T via um TCR específico expresso nos linfócitos. Como o ambiente do endossoma contém proteínas intrínsecas recuperadas do ambiente extracelular, o complexo classe II-peptídeo com frequência contém antígenos ligados derivados originalmente de proteínas extracelulares. Nesse caso, a via de carregamento do peptídeo de classe II forma um mecanismo para a vigilância imune do espaço extracelular. Este aspecto parece ser importante, pois permite que a molécula de classe II se ligue a peptídeos estranhos, ao contrário da via endógena de apresentação mediada pela classe I.

PAPEL DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO NO TRANSPLANTE

O desenvolvimento dos transplantes modernos a partir da década de 1950 proporcionou um grande estímulo para a elucidação do sistema HLA, uma vez que a sobrevida do aloenxerto é maior quando o doador e o receptor são HLA-idênticos. Embora diversos eventos moleculares participem da rejeição ao transplante, as diferenças alogênicas nos *loci* das classes I e II exercem um papel importante. As moléculas de classe I podem promover respostas das células T de formas diferentes. Nos casos de aloenxertos nos quais hospedeiro e doador são incompatíveis em um ou mais *loci* da classe I, as células T do hospedeiro podem ser ativadas por *alorreatividade direta* clássica, na qual os receptores antigênicos das células T do hospedeiro reagem com a molécula de classe I estranha expressa no aloenxerto. Nessa situação, a resposta de qualquer TCR pode ser dominada pela molécula do MHC alogênica, pelo peptídeo ligado a ele ou por uma combinação dos dois. Outro tipo de resposta da célula T do hospedeiro contra o enxerto envolve a captura e o processamento de antígenos do MHC do doador pelas células apresentadoras de antígenos do hospedeiro e a subsequente apresentação dos peptídeos resultantes pelas moléculas do MHC do hospedeiro. Esse mecanismo é denominado *alorreatividade indireta*.

No caso de aloenxertos em que as moléculas de classe I são compartilhadas pelo hospedeiro e pelo doador, ainda é possível uma resposta da célula T do hospedeiro em razão dos peptídeos apresentados pelas moléculas de classe I do enxerto, mas não do hospedeiro. A causa mais comum para a existência desses peptídeos antigênicos endógenos, chamados de *antígenos menores de histocompatibilidade*, é uma diferença genética entre doador e hospedeiro em um *locus* não MHC que codifique o gene estrutural para a proteína a partir da qual o peptídeo se origina. Esses *loci* são denominados *loci menores de histocompatibilidade*, e indivíduos não idênticos em geral diferem em muitos deles. As células T CD4 reagem à variação análoga de classe II, tanto direta quanto indiretamente, e as diferenças exclusivamente de classe II são suficientes para levar à rejeição do aloenxerto.

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALELOS DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO E SUSCETIBILIDADE ÀS DOENÇAS

Há muito tem sido postulado que os agentes infecciosos seriam a força propulsora para a diversificação alélica encontrada no sistema HLA. Um corolário importante dessa hipótese é o fato de a resistência a patógenos específicos ser diferente em indivíduos distintos, de acordo com o genótipo do HLA. As observações de determinados genes do HLA associados à resistência à malária ou à dengue, à persistência da hepatite B e à progressão da doença na infecção pelo HIV são coerentes com esse modelo. Por exemplo, a impossibilidade de eliminar de forma persistente as hepatites virais V ou C pode refletir a incapacidade de moléculas particulares do HLA apresentarem antígenos virais efetivamente às células T. De forma semelhante, foram descritas associações alélicas protetoras e de suscetibilidade para a neoplasia do colo uterino associada ao papilomavírus humano, implicando o MHC como uma influência na mediação da depuração viral nessa forma de câncer.

A diversidade dos patógenos provavelmente também é o principal fator de pressão seletiva favorecendo a heterozigosidade do HLA. O alcance extraordinário da diversidade alélica do HLA aumenta a probabilidade de que a maioria dos novos patógenos seja reconhecida por algumas moléculas do HLA, ajudando a garantir a aptidão imune do hospedeiro. Contudo, outra consequência da diversificação é que alguns alelos podem se tornar capazes de reconhecer moléculas “espectadoras inocentes”, incluindo fármacos, moléculas do ambiente e antígenos derivados de tecidos próprios. Em alguns poucos casos, alelos do HLA isolados apresentam uma forte seletividade para ligação de um agente particular que seja responsável por uma resposta geneticamente determinada: A hipersensibilidade ao abacavir, um medicamento antirretroviral, está diretamente associada à sua ligação em bolsos ligantes de antígenos do HLA-B*57:01, onde fica oculto sob peptídeos antigênicos e distorce a paisagem, alterando a especificidade do reconhecimento por células T; uma reação adversa ao abacavir é 500 vezes mais provável de ocorrer em indivíduos com HLA-B*57:01 do que naqueles sem esse alelo do HLA. Outro exemplo é a toxicidade crônica ao berílio por moléculas HLA-DP com resíduo polimórfico de ácido glutâmico na cadeia β de classe II. Mesmo no caso de doenças mais complexas, alelos particulares do HLA apresentam forte associação a certos estados de doença imunomediados, sobretudo alguns distúrbios autoimunes comuns **(Cap. 377e)**. Comparando as frequências de alelos nos pacientes de uma dada doença e nas populações usadas para controle, identificaram-se numerosas associações, > 100 delas identificadas, algumas das quais citadas no **Quadro 373e.1**. A força da associação genética é refletida no conceito do *risco relativo*, a *odds ratio* (razão de chance) estatística que representa o risco de haver doença em um indivíduo portador de determinado marcador genético comparado com o risco nos indivíduos daquela população que não apresentam o marcador. A nomenclatura mostrada no **Quadro 373e.1** reflete o sorotipo do HLA (p. ex., DR3, DR4) e o genótipo do HLA (p. ex., *DRB1*03:01*, *DRB1*04:01*). É bastante provável que os próprios alelos das classes I e

II sejam os verdadeiros alelos da suscetibilidade para a maioria dessas associações. Entretanto, conforme discutido adiante, em razão do extremo desequilíbrio de ligação entre os *loci* DR e DQ, em alguns casos tem sido difícil determinar o *locus* específico ou a combinação dos *loci* da classe II implicados. Em alguns casos, o gene de suscetibilidade pode ser um dos genes ligados ao HLA localizados próximo à região das classes I ou II, mas não o próprio gene do HLA, e, em outros casos, o gene de suscetibilidade pode ser um gene não HLA, como o TNF-α localizado na proximidade. De fato, uma vez que o desequilíbrio da ligação de alguns haplótipos se estende por grandes segmentos da região do MHC, é bastante provável que combinações de genes possam ser responsáveis pelas associações particulares entre haplótipos do HLA e determinadas doenças. Por exemplo, sobre alguns haplótipos associados à artrite reumatoide, tanto os alelos HLA-DRB1 quanto um polimorfismo específico associado ao *locus* TNF podem contribuir para o risco da doença. Outros possíveis candidatos a efeitos epistáticos semelhantes são o gene IKBL e o *locus* MICA, potencialmente quando combinados com alelos de risco clássicos da classe II do HLA.

Como seria esperado, dada a função conhecida dos produtos gênicos das classes I e II, quase todas as doenças associadas a alelos específicos do HLA apresentam um componente imunológico em sua patogênese. O desenvolvimento recente de moléculas recombinantes solúveis de peptídeos-HLA como sondas biológicas da função das células T, com frequência em complexos multivalentes denominados “tetrâmeros MHC”, representa uma oportunidade de utilizar as associações genéticas do HLA para desenvolver biomarcadores para detecção de doenças em estágio inicial. Contudo, deve-se enfatizar que até mesmo as fortes associações do HLA às doenças (aquelas associações com risco relativo ≥ 10) implicam alelos normais em vez de defeituosos. A maioria dos indivíduos que possuem esses genes de suscetibilidade não expressa a doença associada; desse modo, o gene do HLA específico é permissivo para a doença, mas requer outros fatores ambientais (p. ex., a presença de determinados antígenos) ou genéticos para sua penetrância plena. Em cada caso estudado, inclusive nas doenças com associações muito fortes ao HLA, a concordância da doença em gêmeos monozigotos é mais alta do que nos dizigotos ou em outros pares de irmãos que sejam HLA-idênticos, indicando que os genes não pertencentes ao HLA contribuem para a suscetibilidade e podem modificar significativamente o risco atribuível ao HLA.

Há outras doenças ligadas geneticamente ao HLA, não em razão da função imune dos alelos do HLA, mas sim porque são causadas por alelos anormais autossômicos recessivos ou dominantes em *loci* que casualmente se situam dentro ou próximo à região do HLA. São exemplos a deficiência da 21-hidroxilase **(Cap. 406)**, a hemocromatose **(Cap. 428)** e a ataxia espinocerebelar **(Cap. 452)**.

ASSOCIAÇÕES ENTRE CLASSE I E DOENÇA

Ainda que as associações de doenças humanas a alelos ou haplótipos HLA específicos envolvam principalmente a região de classe II, há também diversas doenças importantes associadas aos alelos da classe I. Aqui estão incluídas a associação da doença de Behçet **(Cap. 387)** com HLA-B51, da psoríase vulgar **(Cap. 71)** com HLA-Cw6 e, em especial, da espondiloartrite **(Cap. 384)** com HLA-B27. Vinte e cinco alelos de *locus* HLA, designados *HLA-B*27:01 a B*27:25*, codificam a família das moléculas B27 da classe I. Todos os subtipos compartilham um bolso B comum no sulco ligante de peptídeo – um bolso profundo carregado negativamente que demonstra uma forte preferência por ligação à cadeia lateral de arginina. Além disso, o B27 está entre as cadeias pesadas de classe I do HLA de carga mais negativa, e a preferência geral é por peptídeos com carga positiva. O *HLA-B*27:05* é o subtipo predominante em brancos e na maioria das populações asiáticas, e esse subtipo está altamente associado à espondilite anquilosante (EA) **(Cap. 384)**, tanto em sua forma idiopática quanto na associada à doença inflamatória intestinal crônica ou à psoríase vulgar. Também está associado à artrite reativa (ARe) **(Cap. 384)**, com outras formas idiopáticas de artrite periférica (espondiloartropatia indiferenciada) e com uveíte anterior recorrente aguda. O B27 é encontrado em 50 a 90% dos indivíduos com esses distúrbios comparados à prevalência de cerca de 7% observada em brancos norte-americanos.

Pode-se concluir que a própria molécula B27 está envolvida na patogênese da doença, com base em fortes evidências da epidemiologia clínica e na ocorrência de uma doença semelhante à espondiloartropatia em ratos transgênicos HLA-B27. É possível que a associação do B27 com essas doenças tenha origem na especificidade de determinado peptídeo ou família de peptídeos ligados ao B27 ou esteja ligada a outro mecanismo que independa da especificidade peptídica do B27. Especificamente, foi comprovado que o HLA-B27, na ausência de β_2-microglobulina, forma homodímeros de cadeias pesadas utilizando os resíduos de cisteína na posição 67 da cadeia α do B57. Tais homodímeros são expressos na superfície dos linfócitos e monócitos de pacientes com EA, e receptores como KIR3DL1, KIR3DL2 e ILT4 (LILRB2) são capazes de ligarem-se, promovendo a ativação e a sobrevivência das células que expressam esses receptores. Alternativamente, essa dimerização malformada do B27 pode dar início a uma reação sinalizadora de estresse intracelular denominada resposta a proteínas mal enoveladas (UPR, de *unfolded protein response*), capaz de modular a função da célula imune, possivelmente em células T entesiais que atuam como sensores de dano e de estresse ambiental.

DOENÇAS ASSOCIADAS À CLASSE II

Como mostra o **Quadro 373e.1**, a maioria das associações entre o HLA e doenças é com alelos da classe II. Diversas doenças apresentam associações genéticas com o complexo HLA.

QUADRO 373e.1 ASSOCIAÇÕES SIGNIFICATIVAS ENTRE HLA DAS CLASSES I E II E DOENÇAS

	Marcador	Gene	Força da Associação
Espondiloartropatias			
Espondilite anquilosante	B27	*B*27:02, -04, -05*	++++
Artrite reativa (de Reiter)	B27		++++
Uveíte anterior aguda	B27		+++
Artrite reativa (*Yersinia, Salmonella, Shigella,*	B27		+++
Chlamydia)	B27		+++
Espondilite psoriásica			
Doenças do colágeno vascular			
Artrite juvenil, pauciarticular	DR8	*DRB1*04:01, -04, -05*	++
Artrite reumatoide	DR5		++
Síndrome de Sjögren	DR4		+++
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3		++
Brancos	DR3		+
Japoneses	DR2		++
Doenças autoimunes no trato gastrintestinal e na pele			
Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)	DQ2	*DQA1*05:01*	+++
Hepatite ativa crônica	DR3	*DQB1*02:01*	++
Dermatite herpetiforme	DR3	*DRB1*04:02*	+++
Psoríase vulgar	Cw6	*DQB1*05:03*	++
Pênfigo vulgar	DR4	*DQB1*03:01*	+++
Variante penfigoide bolhosa	DQ1		+
	DQ7		
Doenças endócrinas autoimunes			
Diabetes melito tipo 1	DQ8	*DQB1*03:02*	+++
Hipertireoidismo (doença de Graves)	DR4	*DRB1*04:01, -04*	++
Hipertireoidismo (japoneses)	DR3	*DQB1*06:02*	—[a]
Insuficiência suprarrenal	DR2		+
	B8		+
	DR3		+
	B35		++
	DR3		
Doenças neurológicas autoimunes			
Miastenia gravis	B8	*DRB1*15:01*	+
Esclerose múltipla	DR2	*DRB5*01:01*	+
	DR2		++
Outros			
Doença de Behçet	B51	*21-OH (Cyp21B)*	++
Hiperplasia suprarrenal congênita	B47	*DQB1*06:02*	+++
Narcolepsia	DR2	*B*57:01*	++++
Síndrome de Goodpasture (anti-MBG)	DR2		++
Hipersensibilidade ao abacavir	B57		++++

[a] Forte associação negativa, isto é, associação genética com proteção contra o diabetes.
Abreviação: MBG, membrana basal glomerular.

Doença celíaca No caso da doença celíaca **(Cap. 349)**, é provável que os genes HLA-DQ sejam a base original na associação à doença. Os genes HLA-DQ, presentes nos haplótipos DR3 e DR7, ambos associados à doença celíaca, incluem o gene *DQB1*02:01*, e estudos mais detalhados comprovaram um dímero αβ específico de classe II codificado pelos genes *DQA1*05:01* e *DQB1*02:01*, o que parece explicar boa parte da contribuição genética do HLA para a suscetibilidade à doença celíaca. Essa associação específica entre HLA e doença celíaca pode ter uma explicação direta: peptídeos derivados da gliadina, um dos componentes do glúten, ligam-se a moléculas codificadas pelos genes *DQA1*05:01* e *DQB1*02:01* e são apresentados às células T. Os peptídeos derivados de gliadina que estão implicados nessa ativação imune se ligam melhor ao dímero DQ da classe II quando contêm uma substituição de glutamina por ácido glutâmico. Propôs-se que a transglutaminase tecidual, uma enzima presente em níveis aumentados nas células intestinais dos pacientes celíacos, converteria a glutamina em ácido glutâmico na gliadina, criando peptídeos capazes de ligação à molécula DQ2 para apresentação às células T.

Pênfigo vulgar No caso do pênfigo vulgar **(Cap. 73)**, há dois genes HLA associados à doença, *DRB1*04:02* e *DQB1*05:03*. Peptídeos derivados da desmogleína 3, um autoantígeno epidérmico, ligam-se às moléculas do HLA codificadas por *DRB1*04:02*- e *DQB1*05:03*, e essa combinação entre ligações peptídicas específicas e molécula de classe II associada à doença é suficiente para estimular células T específicas para a desmogleína. Comprovou-se que uma variante clínica penfigoide bolhosa, que não envolve o reconhecimento da desmogleína, está associada ao *HLA-DQB1*03:01*.

Artrite juvenil A artrite juvenil pauciarticular **(Cap. 380)** é uma doença autoimune associada a genes no *locus* DRB1 e também a genes no *locus* DPB1. Os pacientes com *DPB1*02:01* e um alelo de suscetibilidade para DRB1 (em geral *DRB1*08* ou **05*) apresentam risco relativo maior do que seria esperado para o efeito aditivo de cada um desses genes isolados. Nos pacientes juvenis com doença poliarticular e fator reumatoide positivo, os heterozigotos portadores de ambos *DRB1*04:01* e **04:04* apresentam risco relativo superior a 100, o que reflete uma aparente sinergia nos indivíduos que herdam ambos os genes de suscetibilidade.

Diabetes melito tipo 1 O diabetes melito tipo 1 (autoimune) **(Cap. 417)** está associado a genes MHC em mais de um haplótipo. A presença de ambos os haplótipos DR3 e DR4 em um mesmo indivíduo confere risco 20 vezes maior para diabetes tipo 1; a associação individualmente mais forte é aquela com *DQB1*03:02*, e todos os haplótipos portadores de um gene *DQB1*03:02* estão associados ao diabetes tipo 1, enquanto os haplótipos relacionados que portem um outro gene DQB1 não estão. No entanto, o risco relativo associado à herança desse gene pode ser modificado, dependendo da presença de outros genes do HLA no mesmo haplótipo ou de um segundo haplótipo. Por exemplo, a presença de um haplótipo DR2 positivo contendo um gene *DQB1*06:02* está associada a risco reduzido. Esse gene *DQB1*06:02* é considerado "protetor" contra o diabetes tipo 1. Mesmo alguns genes DRB1 que ocorram no mesmo haplótipo que o *DQB1*03:02* podem modular o risco, de modo que os indivíduos com haplótipo DR4 que contém o *DRB1*04:03* são menos suscetíveis ao diabetes tipo 1 do que aqueles com outros haplótipos DR4-DQB1*03:02. Há algumas peculiaridades estruturais características da molécula DQ associada ao diabetes codificada pelo DQB1*03:02, em particular a capacidade de se ligar a peptídeos que tenham aminoácidos carregados negativamente na proximidade do C-terminal. Isso talvez indique participação de peptídeos antigênicos específicos ou interações com células T na resposta imunológica a proteínas associadas às ilhotas.

Embora a combinação de um haplótipo DR3 com um haplótipo DR4-DQB1*03:02 implique risco muito elevado para suscetibilidade ao diabetes, o gene específico no haplótipo DR3 responsável por essa sinergia ainda não foi identificado.

Artrite reumatoide Os genes do HLA associados à artrite reumatoide (AR) **(Cap. 380)** codificam uma sequência específica de aminoácidos dos códons 67 a 74 da molécula DRβ: as moléculas de classe II associadas à AR carregam a sequência LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla ou LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla nessa região, enquanto os genes não associados à AR portam uma ou mais diferenças nessa região. Esses resíduos formam uma parte da molécula localizada no meio da porção α-hélice da molécula de classe II codificada pelo DRB1, o chamado *epitopo compartilhado.*

O maior risco de suscetibilidade à AR ocorre nos indivíduos portadores de ambos os genes *DRB1*04:01* e *DRB1*04:04.* Esses alelos DR4-positivos com o *epitopo compartilhado* associados à AR são mais frequentes entre os pacientes com doença erosiva e mais grave. Diversos mecanismos têm sido propostos ligando o epitopo compartilhado à reatividade imune na AR. Essa porção da molécula de classe II talvez promova a ligação preferencial de um peptídeo artritogênico, talvez favoreça a expansão de um tipo de linfócito T autorreativo, ou talvez seja, ela própria, parte do ligante pMHC reconhecido pelo TCR e que inicia o reconhecimento do tecido sinovial.

MECANISMOS MOLECULARES PARA DOENÇAS ASSOCIADAS AO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO

Como observado anteriormente, as moléculas do HLA exercem um papel central na seleção e no estabelecimento do repertório de células T específicas para os antígenos e um papel importante na ativação subsequente dessas células T no momento em que uma resposta imune é desencadeada. Os polimorfismos genéticos precisos que caracterizam alelos individuais ditam a especificidade dessas interações e, desse modo, instruem e guiam os eventos imunes específicos para antígenos. Portanto, essas mesmas vias geneticamente determinadas estão envolvidas na patogênese de doenças quando genes específicos do HLA são responsáveis pela suscetibilidade à doença autoimune.

O destino das células T em desenvolvimento dentro do timo é determinado pela afinidade da interação entre o TCR e as moléculas do HLA que são portadoras de peptídeos próprios e, assim, os tipos particulares de HLA de cada indivíduo controlam a especificidade exata do repertório de células T **(Cap. 372e)**. A base principal da suscetibilidade às doenças associadas ao HLA talvez esteja localizada dentro dessa via tímica de maturação. A seleção positiva de células T potencialmente autorreativas, com base na presença de genes específicos de suscetibilidade do HLA, talvez determine o limiar para risco de doença em determinado indivíduo.

Ao iniciar uma resposta imune subsequente, o papel principal da molécula do HLA é ligar o peptídeo e apresentá-lo às células T específicas para o antígeno. Portanto, o complexo do HLA pode ser visto como um determinante genético para a codificação de eventos precisos de ativação imunológica. Peptídeos antigênicos que se ligam a moléculas específicas do HLA são capazes de estimular respostas imunes das células T; os peptídeos que não se ligam não são apresentados às células T e não são imunogênicos. Esse controle genético da resposta imune é mediado pelos sítios polimórficos dentro do sulco de ligação do antígeno do HLA que interagem com os peptídeos ligados. Nas doenças autoimunes e imunomediadas, é provável que os antígenos residuais específicos que são alvos para linfócitos patogênicos formem complexos com moléculas do HLA codificadas por determinados alelos de suscetibilidade. Nas doenças autoimunes com etiologia infecciosa, é provável que as respostas imunes a peptídeos derivados do patógeno inicial sejam ligadas e apresentadas por moléculas do HLA específicas a fim de ativar os linfócitos T que exerceriam um papel desencadeante ou de contribuição na patogênese da doença. A ideia de que os eventos precoces no curso da doença sejam desencadeados por complexos HLA-peptídeos específicos faz surgir algumas perspectivas para intervenções terapêuticas, já que talvez seja possível projetar compostos que interfiram na formação ou na função das interações específicas HLA-peptídeos-TCR.

Quando se consideram os mecanismos das associações de HLA com a resposta imune e com as doenças, é bom lembrar que, assim como a genética do HLA é complexa, os mecanismos provavelmente heterogêneos também o são. As doenças imunomediadas ocorrem por meio de um processo em múltiplas etapas no qual uma das funções do HLA é estabelecer um repertório de células T potencialmente reativas, enquanto outra função do HLA é garantir a especificidade de ligação a peptídeos essencial para o reconhecimento pela célula T. Para as doenças com múltiplas associações genéticas com o HLA, é possível que ocorram ambas as interações e que elas ajam de forma sinérgica no desenvolvimento de uma via acelerada da doença.

374

Imunodeficiências primárias

Alain Fischer

A imunidade é intrínseca à vida e uma ferramenta importante na luta pela sobrevivência contra microrganismos patogênicos. O sistema imune humano pode ser dividido em dois componentes principais: o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo **(Cap. 372e)**. O sistema imune inato proporciona a rápida ativação das respostas inflamatórias com base no reconhecimento (na superfície ou no interior das células) de moléculas expressas pelos microrganismos ou de moléculas que funcionam como "sinais de perigo" liberados pelas células quando atacadas. Essas interações ligante/receptor desencadeiam eventos de sinalização que no final levam à inflamação. Praticamente todas as linhagens celulares (não apenas as células imunes) estão envolvidas nas respostas imunes inatas; entretanto, as células mieloides (i.e., neutrófilos e macrófagos) desempenham um papel fundamental devido à sua capacidade fagocítica. O sistema imune adaptativo opera por reconhecimento clonal de antígenos, seguido por uma expansão dramática de células que respondem ao antígeno e pela execução de um programa efetor imune. A maioria das células efetoras morre rapidamente, enquanto as células de memória persistem. Embora tanto os linfócitos T quanto os B reconheçam porções químicas distintas e executem respostas imunes adaptativas distintas, os últimos são amplamente dependentes dos primeiros na geração de imunidade humoral de longa duração. Respostas adaptativas utilizam componentes do sistema imune inato; por exemplo, a capacidade das células dendríticas de apresentar antígenos ajuda a determinar o tipo de resposta efetora. As respostas imunes são controladas por diversos mecanismos reguladores.

Centenas de produtos gênicos foram caracterizados como efetores ou mediadores do sistema imune **(Cap. 372e)**. Sempre que a expressão ou a função de um desses produtos estiver geneticamente comprometida (desde que sua função não seja redundante) irá ocorrer uma imunodeficiência primária (IDP).

As IDPs são doenças genéticas com uma herança primariamente mendeliana. Mais de 250 condições foram descritas, e foram identificadas mutações deletérias em cerca de 210 genes. A prevalência total de IDPs tem sido estimada em vários países como de 5 para cada 100.000 indivíduos; entretanto, considerando a dificuldade do diagnóstico dessas doenças raras e complexas, essa estatística está provavelmente subestimada. As IDPs podem envolver todos os aspectos possíveis da resposta imune, da inata até a adaptativa, da diferenciação celular e das funções efetoras e reguladoras. Para melhor esclarecimento, as IDPs devem ser classificadas de acordo com (1) o braço do sistema imune que é deficiente e (2) o mecanismo do defeito (quando conhecido). O **Quadro 374.1** classifica as IDPs mais prevalentes de acordo com esse modo de classificação; entretanto, deve-se ter em mente que a classificação de IDPs algumas vezes envolve uma decisão arbitrária em função da sobreposição e, em alguns casos, da ausência de dados.

QUADRO 374.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA**

Deficiências do sistema imune inato	
• Células fagocíticas	
- Produção comprometida: neutropenia congênita severa (NCS)	
- Asplenia	
- Adesão comprometida: deficiência de adesão do leucócito (DAL)	
- Atividade citocida comprometida: doença granulomatosa crônica (DGC)	
• Receptores e transdução de sinal da imunidade inata	
- Defeitos na sinalização do receptor semelhante ao *Toll*	
- Suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana	
• Deficiências do complemento	
- Vias clássica, alternativa e da lectina	
- Fase lítica	
Deficiências do sistema imune adaptativo	
• Linfócitos T	
- Desenvolvimento comprometido	Imunodeficiências combinadas severas (IDCS) Síndrome de DiGeorge
- Comprometimento da sobrevida, migração e função	Imunodeficiências combinadas Síndrome de hiper-IgE (autossômica dominante) Deficiência de DOCK8 Deficiência do ligante CD40 Síndrome de Wiskott-Aldrich Ataxia-telangiectasia e outras deficiências no reparo de DNA
• Linfócitos B	
- Desenvolvimento comprometido	Agamaglobulinemia LX e AR
- Função comprometida	Síndrome hiper-IgM Imunodeficiência variável comum (IDVC) Deficiência de IgA
Defeitos reguladores	
• Imunidade inata	Síndromes autoinflamatórias (fora do escopo deste capítulo) Colite severa
• Imunidade adaptativa	Linfoistiocitose hemofagocítica familiar (LHF) Síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) Doenças inflamatórias e autoimunes (IPEX, APECED)

Abreviações: APECED, poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica, de *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia*; AR, autossômica recessiva; IPEX, síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X, de *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*; LX, ligada ao X.

As consequências das IDPs variam amplamente de acordo com a função das moléculas que apresentam deficiências. Esse conceito é traduzido em múltiplos níveis de vulnerabilidade à infecção por microrganismos patogênicos e oportunistas, oscilando desde as extremamente amplas (como na imunodeficiência combinada severa [IDCS]) àquelas restritas a um único microrganismo (como na suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana [SMDM]). A identificação dos sítios de infecção e dos microrganismos etiológicos envolvidos irá, portanto, ajudar aos médicos a estabelecer diagnósticos corretos. As IDPs também podem levar a respostas imunopatológicas, tais como alergias (como na síndrome de Wiskott-Aldrich), linfoproliferação e autoimunidade. Uma combinação de infecções recorrentes, inflamação e autoimunidade pode ser observada em diversas IDPs, criando, assim, desafios terapêuticos óbvios. Por fim, algumas IDPs aumentam o risco de câncer, principalmente, porém não exclusivamente, de neoplasias linfocíticas como o linfoma.

DIAGNÓSTICO DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

O sintoma mais frequente que indica o diagnóstico de uma IDP é a presença de infecções recorrentes ou raramente severas. Como já mencionado, manifestações recorrentes alérgicas ou autoimunes também podem chamar a atenção do médico para um possível diagnóstico de IDP. Nesses casos, devem-se obter informações detalhadas da história médica pessoal e familiar do paciente. É muito importante reunir a maior quantidade possível de informações médicas sobre os parentes e até várias gerações anteriores. Além do foco evidente nos sintomas primários, o exame clínico deve avaliar o tamanho dos órgãos linfoides e, quando adequado, procurar por sinais característicos de várias síndromes complexas que podem estar associadas à IDP.

O desempenho dos testes laboratoriais deve ser guiado, até certo ponto, pelos achados clínicos. Infecções do trato respiratório (brônquios, seios) sugerem principalmente uma resposta deficiente de anticorpo. Em geral, infecções bacterianas invasivas podem advir de deficiências do complemento, defeitos de sinalização das respostas imunes inatas, asplenia ou respostas deficientes de anticorpo. As infecções virais, as infecções recorrentes por *Candida* e as infecções oportunistas em geral sugerem deficiência de imunidade de células T. As infecções cutâneas e os abscessos profundos refletem principalmente defeitos da imunidade inata (tais como doença granulomatosa crônica); entretanto, elas também podem aparecer na síndrome de hiper-IgE autossômica dominante. O **Quadro 374.2** resume os testes laboratoriais que são usados com mais frequência no diagnóstico da IDP. Testes mais específicos (principalmente os testes genéticos) são então utilizados para o diagnóstico definitivo.

As IDPs que são discutidas adiante podem ser agrupadas de acordo com as células afetadas e os mecanismos envolvidos **(Quadro 374.1, Fig. 374.1)**.

QUADRO 374.2 TESTES MAIS FREQUENTEMENTE UTILIZADOS PARA DIAGNOSTICAR UMA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA (IDP)

Teste	Informação	Doença IDP
• Contagens das células sanguíneas e morfologia celular	Contagem de neutrófilos[a] Contagem de linfócitos[a] Eosinofilia Corpúsculos de Howell-Jolly	↓Neutropenia congênita severa, ↑↑ DAL ID de células T WAS, síndrome de Hiper-IgE Asplenia
• Radiografia de tórax	Sombra tímica Junções costocondrais	IDCS, síndrome de DiGeorge Deficiência da adenosina-desaminase
• Radiografia dos ossos	Extremidades das metáfises	Hipoplasia cartilagem-cabelo
• Níveis séricos de imunoglobulinas (Igs)	IgG, IgA, IgM IgE	ID de células B Síndrome de hiper-IgE, WAS, ID de células T
• Fenótipo do linfócito	Contagens dos linfócitos T e B	ID de células T, agamaglobulinemia
• Ensaio de fluorescência da di-hidrorrodamina (DHR) • Teste do tetrazólio nitroazul (NBT)	Produção de espécies reativas de oxigênio por PMNs	Doença granulomatosa crônica
• CH50, AP50	Vias clássica e alternativa do complemento	Deficiências do complemento
• Ultrassonografia do abdome	Tamanho do baço	Asplenia

[a] Contagens normais variam com a idade. Por exemplo, a contagem de linfócitos oscila entre 3.000 e 9.000/μL de sangue abaixo dos 3 meses e entre 1.500 e 2.500/μL em adultos.

Abreviações: ID, imunodeficiência; DAL, deficiência de adesão do leucócito; PMNs, neutrófilos polimorfonucleares; IDCS, imunodeficiência combinada severa; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich, de *Wiskott-Aldrich syndrome*.

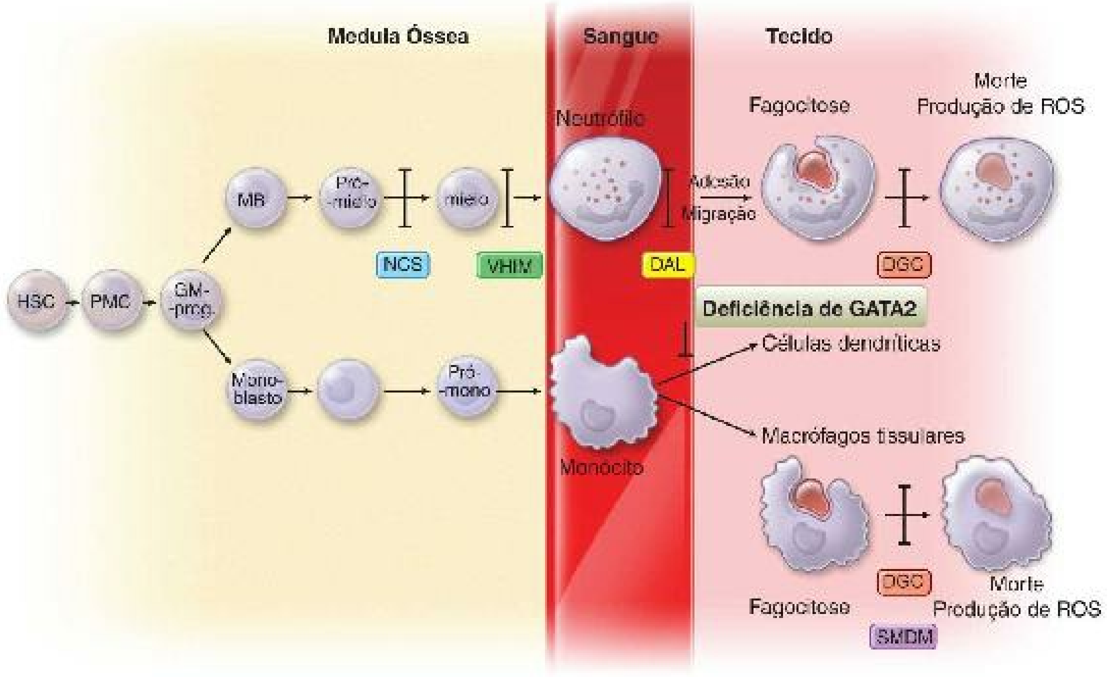
Medula Óssea
Sangue
Tecido
Neutrófilo
Fagocitose
Morte
Produção de ROS
MB
Pró-mielo
mielo
Adesão
Migração
NCS
VHIM
DAL
DGC
HSC
PMC
GM-prog.
Deficiência de GATA2
Células dendríticas
Mono-blasto
Pró-mono
Macrófagos tissulares
Monócito
DGC
Fagocitose
Morte
Produção de ROS
SMDM

FIGURA 374.1 Diferenciação de células fagocíticas e imunodeficiências primárias

(IDPs) relacionadas. Células-tronco hematopoiéticas (HSCs) diferenciam-se em progenitores mieloides comuns (PMCs) e, em seguida, em progenitores de granulócitos e monócitos (GM-prog.) que, por sua vez, diferenciam-se em neutrófilos (MB, mieloblastos; Pró-mielo, pró-mielócitos; mielo, mielócitos) ou monócitos (monoblastos e pró-monócitos). Sob ativação, os neutrófilos aderem ao endotélio vascular, transmigram e fagocitam os alvos. As espécies reativas de oxigênio (ROS) são liberadas para os fagossomos que abrigam os microrganismos. Os macrófagos tissulares matam utilizando mecanismo semelhante. Após ativação por interferon γ (não mostrada aqui), os macrófagos estarão prontos para matar patógenos intracelulares, como as micobactérias. Para simplificar, não são mostrados todos os estágios da diferenciação celular. As abreviações das IDPs estão em quadros localizados nos estágios correspondentes da via. DGC, doença granulomatosa crônica; GATA2, fator de transcrição com dedo de zinco; DAL, deficiência de adesão do leucócito; SMDM, suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana; NCS, neutropenia congênita severa; VHIM, verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia.

IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA IMUNE INATO

As IDPs do sistema imune inato são relativamente raras e são responsáveis por cerca de 10% de todas as IDPs.

NEUTROPENIA CONGÊNITA SEVERA

A neutropenia congênita severa (NCS) consiste em um grupo de doenças hereditárias que são caracterizadas pela contagem de neutrófilos severamente comprometida (< 500 leucócitos polimorfonucleares [PMNs] por μL de sangue). A condição em geral se manifesta no nascimento. A NCS pode ser cíclica (com uma periodicidade de três semanas), mas outras síndromes neutropênicas podem ser intermitentes. Embora o padrão de hereditariedade mais frequente da NCS seja autossômico dominante, as condições autossômica recessiva e ligada ao X recessiva também ocorrem. Infecções bacterianas na interface entre o corpo e o meio externo (p. ex., os orifícios, feridas e o trato respiratório) também são manifestações comuns. As infecções bacterianas podem rapidamente progredir pelos tecidos moles e são seguidas pela disseminação pela corrente sanguínea. Infecções fúngicas viscerais severas também podem aparecer. A ausência de pus é uma característica dessa condição.

O diagnóstico da NCS requer o exame da medula óssea. A maioria das NCSs está associada a um bloqueio da granulopoiese no estágio pró-mielocítico **(Fig. 374.1)**. A NCS apresenta múltiplas etiologias e, até o momento, mutações em 11 genes diferentes já foram identificadas. A maioria dessas mutações resulta em NCS isolada, enquanto outras são sindrômicas (**Cap. 80**). A maior parte das formas frequentes da NCS é causada pela morte celular prematura de precursores granulocíticos, como observado nas deficiências de GFI1, HAX1 e elastase 2 (*ELANE*), com a última representando 50% dos possuidores de NCS. Algumas mutações *ELANE* provocam a síndrome neutropênica cíclica. Uma mutação com ganho de função no gene *WASP* (ver seção "Síndrome de Wiskott-Aldrich" adiante) causa uma NCS ligada ao X, que também está associado à monocitopenia.

Como já mencionado, a NCS expõe o paciente às infecções fúngicas e bacterianas disseminadas e potencialmente fatais. O tratamento requer medidas higiênicas cuidadosas, principalmente em bebês. Em um período tardio da vida, é essencial o cuidado especial dentário e oral, em conjunto com a prevenção de infecção bacteriana pela administração profilática de sulfametoxazol/trimetoprima. A injeção subcutânea da citocina fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) em geral aumenta o desenvolvimento de neutrófilos e, portanto, previne infecções na maioria das doenças da NCS. Entretanto, existem duas situações agravantes: (1) alguns casos de NCS com mutação *ELANE* são refratários ao G-CSF e podem necessitar de tratamento curativo pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e (2) um subconjunto de pacientes tratados com G-CSF que carreiam mutações *ELANE* está em maior risco de desenvolvimento de leucemia mielogênica aguda associada (na maioria dos casos) a mutações somáticas com ganho de função do gene do receptor de G-CSF.

ASPLENIA

A deficiência primária do desenvolvimento do baço é uma doença extremamente rara que pode ser sindrômica (na síndrome de Ivemark) ou isolada, com uma expressão autossômica dominante; no último caso, foram encontradas recentemente mutações no gene da proteína ribossomal SA. Devido à ausência de filtração natural de microrganismos do sangue, a asplenia predispõe indivíduos afetados a infecções fulminantes por bactérias encapsuladas. Embora a maioria das infecções ocorra nos primeiros anos de vida, também podem aparecer casos na vida adulta. O diagnóstico é confirmado pela ultrassonografia abdominal e pela detecção de corpúsculos de Howell-Jolly nas hemácias. Medidas profiláticas efetivas (penicilina oral duas vezes ao dia e programas apropriados de vacinação) em geral impedem casos fatais.

DEFICIÊNCIA DE GATA2

Recentemente uma imunodeficiência combinada de monocitopenia e deficiência celular dendrítica e linfoide (deficiência celular B e *natural killer* [NK]) (DCML), também chamada de monocitopenia com infecções micobacterianas não tuberculosas (mono-MAC), foi descrita como a consequência de uma mutação dominante no gene *GATA2*, um fator de transcrição envolvido na hematopoiese. Essa condição também predispõe a linfedema, mielodisplasia e leucemia mieloide aguda. As infecções (bacterianas e virais) são potencialmente fatais, indicando, portanto, em conjunto com o risco de malignidade, TCTH.

DEFICIÊNCIA DE ADESÃO DO LEUCÓCITO (DAL)

A deficiência de adesão do leucócito (DAL) consiste em três condições autossômicas recessivas (DAL I, II e III) **(Cap. 80)**. A condição mais frequente (DAL I) é causada por mutações no gene que codifica a integrina β2; após a ativação do leucócito, as integrinas β2 medeiam a adesão ao endotélio inflamado expressando ligantes cognatos. A DAL III resulta de um defeito em uma proteína reguladora (kindlina, também conhecida como Fermt 3) envolvida na ativação da afinidade do ligante das integrinas β2. A condição extremamente rara DAL II é o resultado de um defeito no rolamento do leucócito mediado por selectina que ocorre antes da ligação à integrina β2. Há um defeito primário no transportador de fucose, de modo que os ligantes oligossacarídeos de selectina são perdidos nessa condição sindrômica.

Considerando que os neutrófilos não são capazes de alcançar os tecidos infectados, a DAL deixa o indivíduo suscetível às infecções bacterianas e fúngicas de uma forma semelhante aos pacientes com NCS. A DAL também compromete a cicatrização de feridas e leva a um atraso na perda do cordão umbilical. Pode-se suspeitar desse diagnóstico em casos de infecções da pele/tecidos sem pus e hiperleucocitose maciça (> 30.000/μL) no sangue. Pacientes com DAL III também apresentam hemorragia porque a integrina β2 das plaquetas não é funcional. O uso de ensaios funcionais e de imunofluorescência para detectar a integrina β2 pode ajudar a estabelecer um diagnóstico. Formas severas de DAL podem necessitar de TCTH, embora a terapia gênica também possa ser considerada atualmente. A deficiência de grânulos neutrófilo-específicos (uma condição muito rara causada pela mutação no gene para o fator de transcrição C/EBPα) resulta em uma condição clinicamente semelhante à DAL.

DOENÇAS GRANULOMATOSAS CRÔNICAS

As doenças granulomatosas crônicas (DGCs) são caracterizadas por deficiências na fagocitose de microrganismos pelos neutrófilos e macrófagos **(Cap. 80)**. A incidência é de cerca de 1 para cada 200.000 nascimentos vivos. Cerca de 70% dos casos estão associados à herança recessiva ligada ao X *versus* a herança autossômica, observada nos 30% restantes. A DGC causa abscessos fúngicos e bacterianos em tecidos profundos de órgãos ricos em macrófagos como os linfonodos, o fígado e os pulmões. Infecções cutâneas recorrentes (como a foliculite) são comuns e podem levar a um diagnóstico precoce de DGC. Os agentes infecciosos normalmente são bactérias catalase-positivas (como *Staphylococcus aureus* e *Serratia marcescens*), mas também incluem *Burkholderia cepacia*, micobactérias patogênicas (em algumas regiões do mundo) e fungos (principalmente os filamentosos, como *Aspergillus*).

A DGC é causada pela deficiência na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) na membrana do fagolisossomo após a fagocitose de microrganismos. Ela resulta da falta de um componente da NADPH-oxidase (gp91phox ou p22phox) ou das proteínas adaptadora/ativadora associadas (p47phox, p67phox ou p40phox) que medeiam o transporte de elétrons no interior do fagolisossomo para originar as ROS por interação com o O_2. Em circunstâncias normais, essas ROS matam diretamente os microrganismos fagocitados ou possibilitam a elevação do pH necessário à ativação das proteases do fagossomo que contribuem para a morte microbiana. O diagnóstico de DGC tem como base ensaios da produção de ROS em neutrófilos e monócitos **(Quadro 374.2)**. Como seu nome sugere, a DGC também é uma doença granulomatosa. Granulomas ricos em macrófagos em geral podem surgir no baço, no fígado e em outros órgãos. Esses são granulomas estéreis que causam doença por obstrução (bexiga, piloro, etc.) ou inflamação (colite, doença pulmonar restritiva).

O controle de infecções em pacientes com DGC pode ser um processo complexo. O tratamento de infecções bacterianas em geral tem como base a terapia de combinação com antibióticos que são capazes de penetrar nas células. O tratamento de infecções fúngicas requer o uso agressivo de antifúngicos de longo prazo. Lesões inflamatórias/granulomatosas normalmente são sensíveis a esteroides; entretanto, glicocorticoides costumam contribuir para a disseminação das infecções. Portanto, há uma grande necessidade de novas opções terapêuticas, uma vez que ainda é uma doença pouco compreendida.

O tratamento da DGC reside principalmente na prevenção de infecções. Foi demonstrado, de forma não ambígua, que o uso profilático de trimetoprima/sulfametoxazol é bem tolerado e altamente eficiente em reduzir o risco de infecção bacteriana. A administração diária de derivados de azol (notavelmente intraconazol) também reduz a frequência de complicações fúngicas. Vem sendo sugerido, há algum tempo, que a administração de interferon γ é de grande ajuda, embora profissionais da área médica continuem a discordar sobre esse tema controverso. Os pacientes podem ficar razoavelmente bem com profilaxia e tratamento cuidadoso. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem infecções fúngicas severas e persistentes e/ou complicações inflamatórias crônicas que, no final, irão necessitar de TCTH. Essa última abordagem representa uma estratégia curativa para a DGC; entretanto, a proporção risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada caso a caso. A terapia gênica também está sendo avaliada atualmente.

SUSCETIBILIDADE MENDELIANA À DOENÇA MICOBACTERIANA (SMDM)

Esse grupo de doença é caracterizado por um defeito no eixo da interleucina-12 (IL-12)-interferon (IFN) γ (incluindo as deficiências de IL-12p40, receptor [R] de IL-12 β_1, IFN-γ R_1 e R_2, STAT1, IRF8 e ISG515), que por fim leva à deficiência da ativação de macrófagos dependente de IFN-γ. Ambas as formas de herança, recessiva e dominante, têm sido observadas. A característica dessa IDP é uma variabilidade específica e estreita às micobactérias tuberculosas e não tuberculosas. O fenótipo mais severo (como observado na deficiência completa do receptor de IFN-γ) é caracterizado pela infecção disseminada que pode ser fatal, mesmo com o uso de terapia antimicrobiana agressiva e apropriada. Além das infecções micobacterianas, os pacientes com SMDM (e particularmente aqueles com uma deficiência de IL-12/IL-12R) estão propensos a desenvolver infecções por *Salmonella*. Embora as SMDMs sejam muito raras, devem ser consideradas em qualquer paciente com infecção micobacteriana persistente. O tratamento com IFN-γ pode corrigir de maneira eficiente a deficiência de IL-12/IL-12R.

DEFICIÊNCIAS NA VIA DO RECEPTOR SEMELHANTE AO *TOLL*(TLR)

Em certo grupo de pacientes com infecções invasivas de aparecimento precoce pelo *Streptococcus pneumoniae* ou (menos frequentemente) pelo *Staphylococcus aureus* ou outras infecções piogênicas, a pesquisa convencional das IDPs não identifica a causa do defeito na defesa do hospedeiro. Foi estabelecido que esses pacientes são portadores de mutações recessivas nos genes que codificam moléculas adaptadoras essenciais (IRAK4 e MYD88) envolvidas nas vias de sinalização da maioria dos receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs, de *Toll-like receptors*) conhecidos **(Cap. 372e)**. É importante mencionar que a suscetibilidade às infecções parece diminuir após os primeiros anos de vida – talvez uma indicação de que a imunidade adaptativa (uma vez desencadeada por um desafio microbiano inicial) já esteja apta a impedir infecções recorrentes.

Alguns TLRs (TLR 3, 7, 8 e 9) estão envolvidos no reconhecimento do RNA e do DNA e em geral atuam durante infecções virais. A suscetibilidade muito específica para encefalite pelo vírus herpes simples foi descrita em pacientes com deficiência de Unc93b (uma molécula associada aos TLRs 3, 7, 8 e 9, necessária para localização subcelular correta), TLR 3 ou associada a moléculas sinalizadoras TRIF, TBK1 e TRAF3, resultando em uma produção defeituosa de IFN tipo I. O fato de que não foi encontrada qualquer outra deficiência nos TLRs – apesar da extensa seleção de pacientes com infecções recorrentes não explicadas – sugere fortemente que esses receptores sejam funcionalmente redundantes. Mutações hipomórficas em NEMO/IKK-γ (um membro do complexo NF-κB, que é ativado após os TLRs) levam a uma imunodeficiência complexa e variável e a diversas características associadas. A suscetibilidade a infecções piogênicas invasivas e a infecções por micobactérias pode ser observada nesse quadro específico.

DEFICIÊNCIA DE COMPLEMENTO

O sistema complemento é composto de uma cascata complexa de proteínas plasmáticas **(Cap. 372e)** que levam à deposição de fragmentos C3b na superfície das partículas e à formação de imunocomplexos que podem culminar na ativação de um complexo lítico na superfície bacteriana. A clivagem de C3 pode ser mediada por três vias: a clássica, a alternativa e a da lectina. C3b cobre as partículas como parte do processo de opsonização que facilita a fagocitose seguida de ligação aos receptores cognatos. Uma deficiência em qualquer componente da via clássica (C1q, C1r, C1s, C4 e C2) pode predispor um indivíduo a infecções bacterianas invasoras de tecidos ou que ocorrem no trato respiratório. Dessa forma, uma deficiência de C3 ou uma deficiência do fator I (uma proteína que regula o consumo de C3, levando a uma deficiência de C3 devido a sua ausência) também resulta no mesmo tipo de vulnerabilidade à infecção. Foi reportado recentemente que uma deficiência muito rara em ficolina-3 predispõe os indivíduos afetados às infecções bacterianas. Deficiências na via alternativa (fatores D e properdina) estão associadas à ocorrência de infecções invasivas por *Neisseria*.

Por fim, deficiências em qualquer componente do sistema complemento envolvidas na fase lítica (C5, C6, C7, C8 e, em menor grau, C9) predispõem indivíduos afetados à infecção sistêmica por *Neisseria*. Isso pode ser explicado pelo papel fundamental do complemento na lise da parede celular espessa dessa classe de bactérias.

O diagnóstico de uma deficiência no complemento baseia-se principalmente no teste de funcionalidade das vias clássica e alternativa por ensaios funcionais, isto é, os testes de CH50 e AP50, respectivamente. Quando qualquer uma das vias estiver seriamente comprometida, a determinação da condição dos componentes relevantes daquela via possibilita um diagnóstico preciso. As vacinações apropriadas e a administração diária de penicilina oral são meios eficientes de prevenir infecções recorrentes. Sabe-se que diversas deficiências do complemento (na via clássica e na fase lítica) também podem predispor indivíduos afetados às doenças autoimunes (notavelmente lúpus eritematoso sistêmico; **Cap. 378**).

IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS T (QUADRO 374.1, FIGS. 374.2, 374.3)

Em função do papel central dos linfócitos T nas respostas imunes adaptativas **(Cap. 372e)**, as IDPs envolvendo as células T geralmente apresentam consequências patológicas graves; isso explica o prognóstico geral ruim e a necessidade de diagnóstico e intervenção precoces para uma terapia adequada. Diversas vias de diferenciação de células T efetoras têm sido descritas, cada uma das quais ou todas podendo ser afetadas por determinada IDP **(Fig. 374.2)**. As células T auxiliares CD4+ foliculares dos centros germinais são necessárias para a produção de anticorpos dependentes de células T, incluindo a geração de anticorpos de alta afinidade que já sofreram a troca de classe de Ig. As células T_H1 CD4+ dependentes de citocinas (a maioria dependente de IFN-γ) auxiliam os macrófagos na morte intracelular de vários microrganismos, incluindo micobactérias e *Salmonella*. As células T_H2 CD4+ produzem IL-4, IL-5 e IL-13 e, portanto, recrutam e ativam eosinófilos e outras células necessárias contra infecções por helmintos. As células T_H17 CD4+ produzem citocinas IL-17 e IL-22 que recrutam neutrófilos para pele e pulmões contra infecções bacterianas e fúngicas. As células T CD8+ citotóxicas podem matar células infectadas, principalmente no contexto de infecções virais. Além disso, certas deficiências de célula T predispõem indivíduos afetados a infecções pulmonares por *Pneumocystis jiroveci* no início da vida e a infecções crônicas do intestino/ducto biliar/fígado por *Cryptosporidium* e gêneros relacionados em um período mais tardio da vida. Por fim, células T reguladoras naturais ou induzidas são essenciais para o controle da inflamação (principalmente reatividade a bactérias comensais no intestino) e da autoimunidade. O papel de outras subpopulações de células T com diversidade limitada do receptor de antígeno de célula T (TCR, de *T cell receptor*) (como as células T TCRγδ ou as células T NK) nas IDPs é menos conhecido; entretanto, essas subpopulações podem estar defeituosas em certas IDPs e tal achado pode algumas vezes contribuir para o diagnóstico (p. ex., deficiência da célula T NK na síndrome proliferativa ligada ao X). As deficiências de células T são responsáveis por cerca de 20% de todos os casos de IDPs.

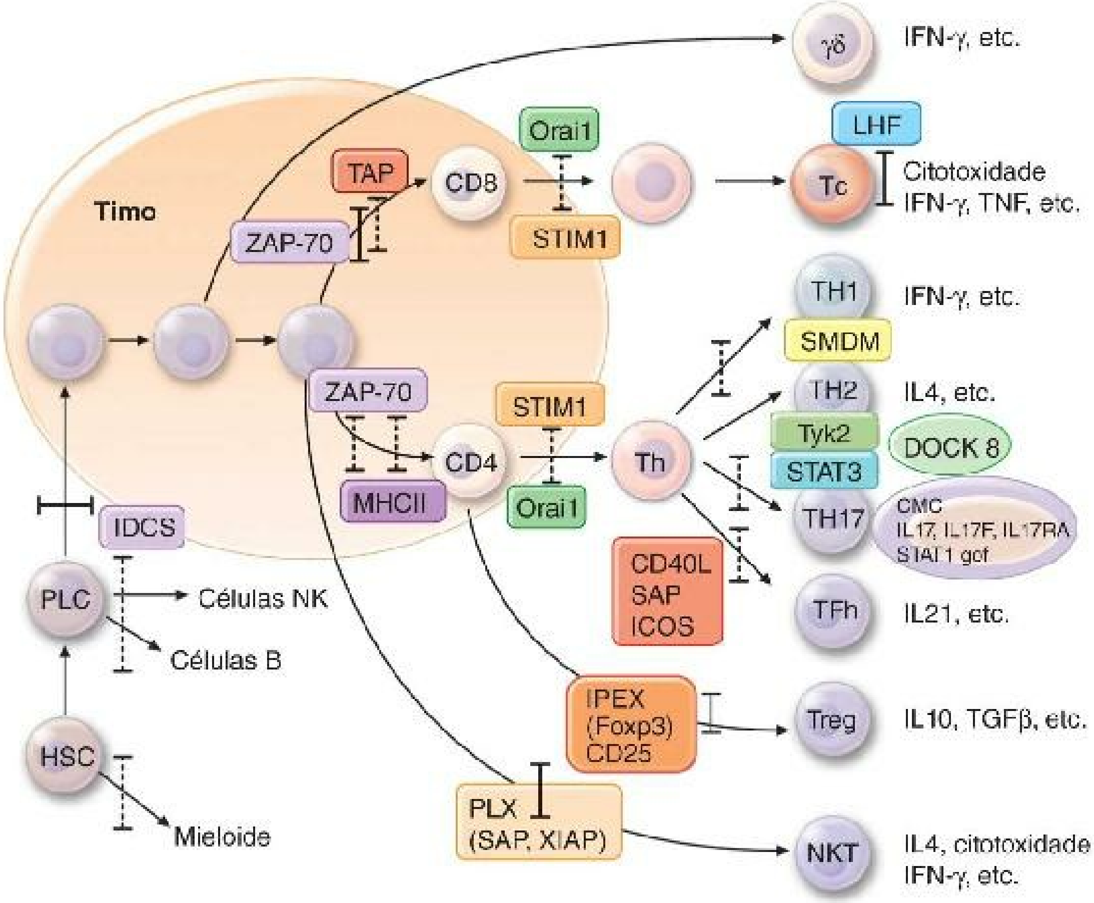
γδ
IFN-γ, etc.
Orai1
LHF
TAP
CD8
Tc
Citotoxidade
IFN-γ, TNF, etc.
Timo
ZAP-70
STIM1
TH1
IFN-γ, etc.
SMDM
ZAP-70
STIM1
TH2
IL4, etc.
Tyk2
DOCK 8
CD4
Th
STAT3
MHCII
Orai1
TH17
CMC
IL17, IL17F, IL17RA
STAT1 gof
IDCS
CD40L
SAP
ICOS
PLC
Células NK
TFh
IL21, etc.
Células B
IPEX
(Foxp3)
CD25
Treg
IL10, TGFβ, etc.
HSC
PLX
(SAP, XIAP)
Mieloide
NKT
IL4, citotoxidade
IFN-γ, etc.

FIGURA 374.2 Diferenciação da célula T, vias efetoras e imunodeficiências primárias (IDPs) relacionadas. As células-tronco hematopoiéticas (HSCs) diferenciam-se em progenitores linfoides comuns (PLCs) que, por sua vez, dão origem aos precursores da célula T que migram para o timo. O desenvolvimento das células T CD4+ e CD8+ é mostrado. As vias efetoras de células T conhecidas são indicadas, isto é, células γδ, células T citotóxicas (Tc), T_H1, T_H2, T_H17, TFh (auxiliar folicular), células T efetoras CD4, células T reguladoras (Treg) e células T *natural killer* (NKTs); abreviações para IDPs estão contidas nos quadros. As barras verticais indicam uma deficiência completa; as barras interrompidas, uma deficiência parcial. IDCS, imunodeficiência combinada severa; ZAP-70, deficiência da proteína 70 associada a zeta; MHCII, deficiência do complexo de histocompatibilidade principal classe II, de *major histocompatibility complex class II*; TAP, deficiências de TAP1 e TAP2; Orai1, deficiências de STIM1; LHF, linfoistiocitose hematopoiética; SMDM, suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana; Tyk2, DOCK8, forma autossômica recessiva da síndrome de hiper-IgE; STAT3, forma autossômica dominante da síndrome de hiper-IgE; IL17F, IL17RA, STAT1 (gf: ganho de função); CMC, candidíase mucocutânea crônica; deficiências de CD40L, ICOS, SAP; IPEX, síndrome de imunodesregulação poliendocrinopatia enteropatia ligada ao X, de *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*; PLX,

síndromes proliferativas ligadas ao X.

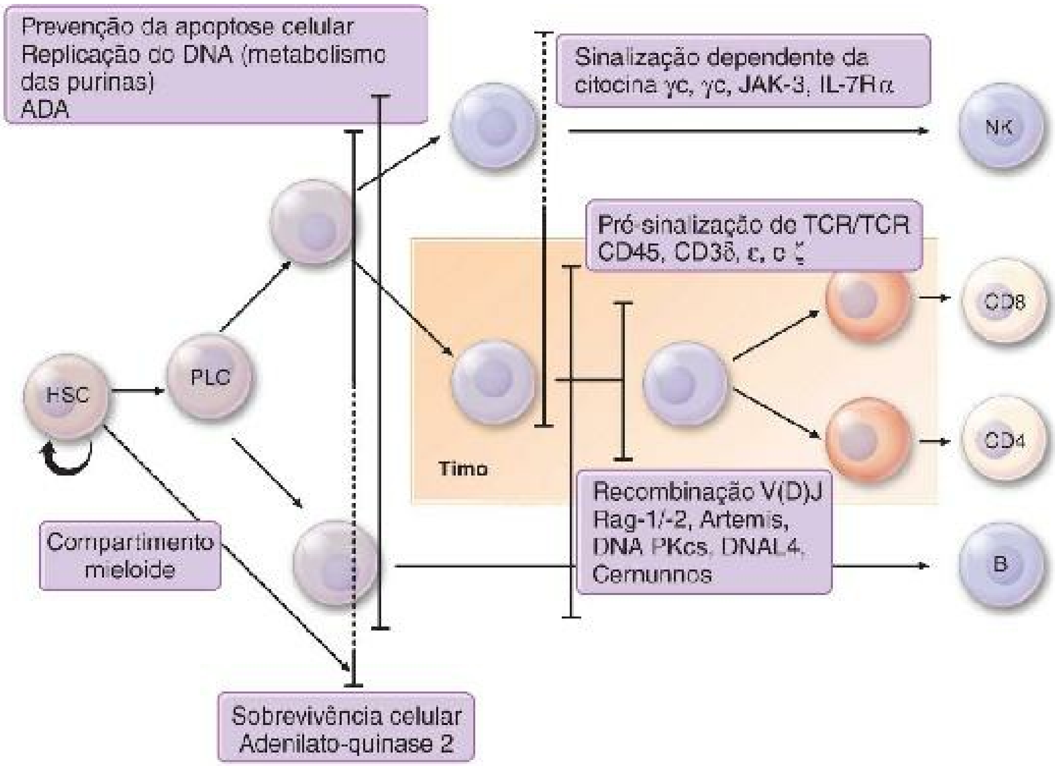
Prevenção da apoptose celular
Replicação do DNA (metabolismo das purinas)
ADA
Sinalização dependente da citocina γc, γc, JAK-3, IL-7Rα
NK
Pró-sinalização do TCR/TCR
CD45, CD3δ, ε, e ζ
CD8
HSC
PLC
CD4
Timo
Recombinação V(D)J
Rag-1/-2, Artemis, DNA PKcs, DNAL4, Cernunnos
Compartimento mieloide
B
Sobrevivência celular
Adenilato-quinase 2

FIGURA 374.3 Diferenciação da célula T e imunodeficiências combinadas severas (IDCS). A barra vertical indica os cinco mecanismos atualmente conhecidos que levam à IDCS. Os nomes das proteínas deficientes estão indicados nos quadros adjacentes às barras verticais. Uma linha tracejada significa que a deficiência é parcial ou envolve apenas uma das imunodeficiências indicadas. ADA, deficiência de adenosina-desaminase; PLCs, progenitores linfoides comuns; DNAL4, DNA-ligase 4; HSCs, células-tronco hematopoiéticas; NKs, células *natural killer*; TCR, receptor de célula T.

Imunodeficiências combinadas severas As imunodeficiências combinadas severas (IDCS) constituem um grupo de IDPs raras caracterizado por um profundo bloqueio no desenvolvimento da célula T e, portanto, pela ausência completa dessas células. O bloqueio no desenvolvimento é sempre a consequência de uma deficiência intrínseca. A incidência é estimada em 1 em 50.000 nascidos vivos. Em função da gravidade da deficiência da célula T, as consequências clínicas ocorrem no início da vida (em geral em 3 a 6 meses após o nascimento). As manifestações clínicas mais frequentes são candidíase oral recorrente, falha no desenvolvimento, e diarreia e/ou pneumonite intersticial causada por *Pneumocystis jiroveci* (embora a última também possa ser observada no primeiro ano de vida de crianças com deficiências da célula B). Infecções virais severas ou infecções bacterianas invasivas também podem ocorrer. Os pacientes poderão também apresentar complicações relacionadas com as infecções causadas por vacinas vivas (principalmente pelo bacilo Calmette-Guérin [BCG]) que podem levar não apenas à infecção regional e local como também à infecção disseminada manifestada por febre, esplenomegalia e lesões ósseas líticas e cutâneas. Uma erupção cutânea escamosa pode ser observada em um contexto de enxerto de células T maternas (ver adiante). Pode-se suspeitar de um diagnóstico de IDCS com base na história clínica do paciente e, possivelmente, na história familiar de mortes de crianças muito jovens (sugestiva de herança ligada ao X ou herança recessiva). A linfocitopenia é fortemente sugestiva de IDCS em mais de 90% dos casos **(Quadro 316.2)**. A ausência de uma sombra tímica em uma radiografia de tórax também pode ser sugestiva de IDCS. Um diagnóstico preciso baseia-se na determinação estrita do número de linfócitos T, B e NK circulantes e de suas subpopulações. A linfopenia da célula T pode ser mascarada, em alguns pacientes, pela presença de células maternas T (derivadas da transferência sanguínea entre a mãe e o feto) que não podem ser eliminadas. Embora as contagens sejam relativamente baixas (< 500/μL de sangue), contagens maternas elevadas de células T podem, em alguns casos, mascarar inicialmente a presença de IDCS. Portanto, a procura de células maternas usando marcadores genéticos adequados deverá ser realizada sempre que necessário. A análise do padrão hereditário e a fenotipagem do linfócito podem discriminar entre várias formas de IDCS e guiar a escolha de testes diagnósticos moleculares precisos (ver adiante). Até o momento, foram identificados cinco mecanismos distintos de causas para IDCS **(Fig. 374.3)**:

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA CAUSADA POR UMA DEFICIÊNCIA DE CITOCINAS SINALIZADORAS O fenótipo mais frequente de IDCS (representando 40-50% de todos os casos) é a ausência de ambas as células T e NK. Essa situação resulta de uma deficiência no receptor da cadeia γ comum (γc), que é compartilhado pelos diversos receptores de citocinas (receptores de IL-2, -4, -7, -9, -15 e -21), ou na quinase 3 associada a Jak (JAK), que se liga à porção citoplasmática do receptor da cadeia γc e induz a transdução de sinal após a ligação da citocina. A primeira forma de IDCS (deficiência de γc) resulta de um tipo de herança ligada ao X, enquanto a segunda é autossômica recessiva. A ausência da cadeia IL-7Rα (que, em conjunto com γc, forma o receptor de IL-7) induz uma deficiência seletiva de células T.

DEFICIÊNCIA DO METABOLISMO DAS PURINAS Dez a 20% dos pacientes com IDCS exibem uma deficiência na adenosina-desaminase (ADA), uma enzima do metabolismo das purinas que desamina a adenosina (ado) e a desoxiadenosina (dAdo). Uma deficiência em ADA leva ao acúmulo de metabólitos de ado e dAdo, que induzem a morte celular prematura de progenitores de linfócitos. A condição resulta na ausência de linfócitos B e NK, bem como de células T. A expressão clínica da deficiência completa de ADA normalmente ocorre logo no início da vida. Como a ADA é uma enzima de função ampla, sua deficiência também pode causar displasia óssea com junções costocondrais anormais e metáfises (encontrada em 50% dos casos) e defeitos neurológicos. A deficiência muito rara de fosforilase de nucleosídeos purina (PNP) causa uma profunda, porém incompleta deficiência de células T, que com frequência está associada a deficiências neurológicas severas.

REARRANJOS DEFEITUOSOS DOS RECEPTORES DE CÉLULAS T E B Uma série de condições de IDCS é caracterizada por uma deficiência seletiva em linfócitos T e B, com herança autossômica recessiva. Essas condições representam 20 a 30% dos casos de IDCS e resultam de mutações em genes que codificam proteínas que medeiam a recombinação dos elementos gênicos V(D)J dos genes que codificam os receptores de antígenos das células T e B (necessários para a geração da diversidade do reconhecimento de antígeno). As principais deficiências envolvem RAG-1, RAG-2, proteína-quinase dependente de DNA e Artemis. Um fenótipo imunológico menos severo (embora variável) pode resultar de outras deficiências na mesma via, isto é, deficiências da DNA-ligase 4 e de Cernunnos. Como esses últimos fatores estão envolvidos no reparo do DNA, essas deficiências também causam defeitos de desenvolvimento.

DEFEITO NA SINALIZAÇÃO DO RECEPTOR DE CÉLULAS (PRÉ-)T NO TIMO Um defeito seletivo da célula T pode ser causado por uma série de deficiências raras em moléculas envolvidas na sinalização via pré-TCR ou TCR. Elas incluem deficiências nas subunidades CD3 associadas a (pré-)TCR (i.e., CD3δ, ε e ζ) e CD45.

DISGENESIA RETICULAR A disgenesia reticular é uma forma extremamente rara de IDCS que causa deficiências de T e NK com neutropenia severa e surdez sensorineural. Ela resulta de uma deficiência de adenilato-quinase 2.

Pacientes com IDCS precisam de cuidado apropriado com terapias anti-infecciosas, reposição de Igs e (quando necessário) suporte de nutrição parenteral. Na maioria dos casos, o tratamento curativo é TCTH. Hoje, o TCTH fornece um potencial muito alto de cura para os pacientes com IDCS que estariam de certa forma em condições racionalmente aceitáveis. Nesse sentido, a triagem neonatal, com base na quantificação dos círculos de excisão do receptor de células T (TRECs, de *T cell receptor excision circles*) em amostras de cartão de Guthrie, começa a ser desenvolvida. A terapia gênica foi bem-sucedida em casos de IDCS ligada ao X (deficiência de γc) e IDCS causada por deficiência de ADA, embora a toxicidade tenha se tornado um problema do tratamento na primeira doença, que atualmente está sendo superado com o uso de novas gerações de vetores. Por fim, uma terceira opção para o tratamento da deficiência de ADA consiste na substituição da enzima por uma enzima peguilada (ligada ao PEG).

Defeitos tímicos Um profundo defeito nas células T também pode resultar do desenvolvimento errôneo do timo, como é observado principalmente nos raros casos da síndrome de DiGeorge – uma condição relativamente comum que leva a uma constelação de defeitos de desenvolvimento. Em cerca de 1% desses casos, o timo está completamente ausente, levando praticamente à ausência de células T maduras. Entretanto, a expansão oligoclonal de células T pode ocorrer e está associada às lesões cutâneas. O diagnóstico (usando hibridização *in situ* por fluorescência – FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) tem como base a identificação de uma deleção hemizigótica no braço longo do cromossomo 22. Para recuperar a capacidade de diferenciação da célula T, esses casos requerem um enxerto tímico. A síndrome CHARGE (*c*oloboma dos olhos, anomalia cardíaca [*heart*] , *a*tresia de coana, deficiência intelectual (*retardation*), anomalias *g*enitais e da orelha [*ear*]) (deficiência de CHD7) é a causa menos frequente de deficiência de desenvolvimento do timo. Por último, um defeito "nu" muito raro é caracterizado pela ausência de pelos e do timo.

Síndrome de Omenn A *síndrome de Omenn* consiste em deficiências de uma subpopulação de células T que se apresenta com um fenótipo típico, incluindo eritrodermia de aparecimento precoce, alopecia, hepatoesplenomegalia e falha no desenvolvimento. Esses pacientes em geral apresentam linfocitose de células T, eosinofilia e contagens baixas de células B. As células T desses pacientes exibem uma baixa heterogeneidade de TCR. Essa síndrome peculiar é a consequência de mutações hipomórficas nos genes normalmente associados à IDCS, isto é, *RAG-1*, *RAG-2* ou (menos frequentemente) *Artemis* ou *IL-7Rα*. A homeostase comprometida das células T em diferenciação causa, portanto, essa doença associada ao sistema imune. Esses pacientes são muito frágeis e necessitam de terapia anti-infecciosa simultânea, suporte nutricional e imunossupressão. O TCTH fornece uma abordagem curativa.

Defeitos funcionais de células T (Fig. 374.2) Um subconjunto de IDCS de células T com herança autossômica é caracterizado por uma diferenciação parcialmente preservada de células T, mas uma ativação defeituosa, resultando em uma função efetora anormal. Existem muitas causas para esses defeitos, porém todas levam à suscetibilidade às infecções virais e oportunistas, diarreia crônica e falha no desenvolvimento, com aparecimento durante a infância. São necessários a fenotipagem cuidadosa e ensaios funcionais *in vitro* para identificar essas doenças, sendo as seguintes as mais bem caracterizadas:

DEFICIÊNCIA DA PROTEÍNA 70 ASSOCIADA A ZETA (ZAP70) A proteína 70 associada a Zeta (ZAP70) é recrutada pelo TCR após o reconhecimento do antígeno. Uma deficiência de ZAP70 leva normalmente a uma ausência quase completa de células T CD8+; as células T CD4+ estão presentes, mas não podem ser ativadas *in vitro* pela estimulação do TCR.

DEFEITOS DA SINALIZAÇÃO DO CÁLCIO Foi registrado um pequeno número de pacientes que exibe um grave defeito na ativação das células T e B *in vitro*, como resultado do influxo de Ca^{2+} deficiente mediado pelo receptor de antígeno. Esse defeito é causado por uma mutação no gene que codifica o canal de cálcio (*ORAI-*) ou seu ativador (*STIM-1*). É digno de nota que esses pacientes também são propensos a manifestações autoimunes (citopenias do sangue) e exibem uma doença não progressiva do músculo.

DEFICIÊNCIA DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) DE CLASSE II O defeito na expressão de moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) de classe II é uma característica de um conjunto de quatro defeitos genéticos recessivos, todos eles afetando moléculas (RFX5, RFXAP, RFXANK e CIITA) envolvidas na transativação dos genes que codificam HLA de classe II. Como resultado, são observadas contagens baixas, porém variáveis, de células T CD4+, além de defeitos na resposta das células T e B a antígenos específicos. Esses pacientes são particularmente suscetíveis a infecções pelo vírus herpes, adenovírus e enterovírus, além de infecções crônicas de intestino/fígado por *Cryptosporidium*.

DEFICIÊNCIA DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE I A expressão deficiente de moléculas envolvidas na apresentação de antígeno por moléculas do HLA de classe I (i.e., TAP-1, TAP-2 e Tapasina) leva à contagem reduzida de células T CD8+, à perda de expressão do antígeno HLA de classe I e a um fenótipo particular consistindo de doença pulmonar obstrutiva crônica e vasculite severa.

OUTROS DEFEITOS Várias outras IDPs de células T foram descritas, algumas delas associadas a um defeito molecular específico (p. ex., deficiência de quinase de células T induzidas por IL-2 [ITK, de *IL-2-inducible T cell kinase*], deficiência do receptor de IL-21, deficiência de CARD11). Essas condições também são caracterizadas por profunda vulnerabilidade às infecções, como a proliferação excessiva da célula B induzida pelo vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*) e os distúrbios autoimunes na deficiência de ITK. Fenótipos mais leves estão associados a deficiências de CD8 e CD3γ.

O TCTH é indicado para a maioria das doenças, embora o prognóstico seja pior do que na IDCS, pois vários pacientes se encontram cronicamente infectados no momento do diagnóstico. Imunossupressão muito agressiva e mieloablação podem ser necessárias para conseguir a pega do enxerto alogênico de células-tronco.

Imunodeficiências primárias da célula T com defeitos no reparo do DNA Este é um grupo de IDPs caracterizado por uma combinação de defeitos nas células T e B de intensidade variável, em conjunto com inúmeras características não imunológicas resultantes da fragilidade do DNA. O distúrbio autossômico recessivo *ataxia-telangiectasia* (AT) é a condição mais frequentemente encontrada nesse grupo. Apresenta uma incidência de 1:40.000 nascimentos vivos e causa defeitos na célula B (baixa IgA, deficiência de IgG2 e baixa produção de anticorpos), que em geral requerem reposição de Igs. A AT está associada a uma imunodeficiência progressiva de células T. Como o nome sugere, as principais características da AT são telangiectasia e ataxia cerebelar. As últimas manifestações poderão não ser detectadas antes dos 3 a 4 anos de idade, de modo que a AT deverá ser considerada em crianças jovens com deficiência de IgA e infecções problemáticas e recorrentes. O diagnóstico baseia-se em uma análise citogenética mostrando excessivos rearranjos cromossômicos (afetando principalmente os cromossomos 7 e 14) em linfócitos. A AT é causada por uma mutação no gene que codifica a proteína ATM – uma quinase que desempenha um importante papel na detecção e no reparo de lesões do DNA (ou morte celular, se as lesões forem muito numerosas). Em geral, a AT é uma doença progressiva associada a um risco muito alto de linfoma, leucemia e carcinomas (na vida adulta). Uma variante de AT (doença “AT-like”) é causada por uma mutação no gene *MRE11*.

A *síndrome de quebra de Nijmegen* (NBS, de *Nijmegen breakage syndrome*) é uma condição menos comum que também resulta da instabilidade cromossômica (com as mesmas anormalidades citogenéticas encontradas na AT). A NBS é caracterizada por uma imunodeficiência combinada das células T e B com herança autossômica recessiva. Indivíduos com NBS apresentam microcefalia e uma face típica (“face de passarinho”), porém não apresentam ataxia nem telangiectasia. O risco de apresentação de malignidades é muito alto. A NBS resulta da deficiência de nibrina (NBSI, uma proteína associada a MRE11 e Rad50 que está envolvida na verificação de lesões do DNA) causada por mutações hipomórficas.

Formas severas de *disceratose congênita* (também conhecida como síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson) combinam uma imunodeficiência progressiva que também pode incluir uma ausência de linfócitos B e NK, insuficiência progressiva da medula óssea, microcefalia, retardo do crescimento *in utero* e doença gastrintestinal. Essa doença pode estar ligada ao X ou, mais comumente, é autossômica recessiva. A disceratose congênita é causada por mutação dos genes que codificam as proteínas de manutenção dos telômeros, inclusive a discerina (DKC1).

Por fim, a *imunodeficiência com anormalidades centroméricas e faciais* (ICF) é uma síndrome complexa de herança autossômica recessiva que combina alternativamente uma imunodeficiência branda da célula T com uma imunodeficiência mais severa da célula B, face áspera, doença digestiva e deficiência intelectual leve. Uma característica diagnóstica é a detecção por análise citogenética de aspectos multirradiais em cromossomos múltiplos (mais frequentemente 1, 9 e 16), correspondendo a uma estrutura anormal de DNA decorrente de um defeito na metilação do DNA. Ela é consequência de uma deficiência de DNA-metiltransferase DNMT3B, ou ZBTB24.

Imunodeficiências primárias da célula T com hiper-IgE Diversas IDPs da célula T estão associadas a níveis séricos elevados de IgE (como na síndrome de Omenn). Uma condição em geral conhecida como *síndrome de hiper-IgE autossômica recessiva* é caracterizada principalmente por infecções bacterianas recorrentes na pele e no trato respiratório e por infecções severas cutâneas e mucosas por poxvírus e papilomavírus humano, em conjunto com manifestações alérgicas severas. As contagens de linfócitos T e B encontram-se baixas. Mutações no gene *DOCK8* foram encontradas na maioria dos pacientes. Essa condição é uma indicação para TCTH.

Uma condição muito rara associada à herança autossômica recessiva que leva à suscetibilidade a infecções semelhante a vários microrganismos (ver adiante), incluindo micobactérias, resulta supostamente de deficiência de Tyk-2, uma quinase da família JAK envolvida na sinalização de vários receptores de citocinas diferentes.

Síndrome de hiper-IgE autossômica dominante Essa condição única, a *síndrome de hiper-IgE autossômica dominante*, em geral é diagnosticada pela combinação de infecções pulmonares e cutâneas recorrentes que podem ser complicadas por pneumatoceles. As infecções são causadas por bactérias piogênicas e fungos. Várias outras manifestações caracterizam a síndrome de hiper-IgE, incluindo dismorfismo facial, defeitos na perda da dentição primária, hiperextensibilidade, escoliose e osteoporose. Níveis séricos elevados de IgE são típicos dessa síndrome. Defeitos nas respostas efetoras de T_H17 são responsáveis por, pelo menos em parte, esse padrão específico de suscetibilidade a determinados microrganismos. Essa condição é causada por uma mutação heterozigota (dominante) no gene que codifica o fator de transcrição STAT3, necessário em diversas vias de sinalização após a ligação de uma citocina a seus receptores (como a de IL-6 no receptor de IL-6). Ela também resulta de um defeito parcial na produção de anticorpos, em função do defeito na sinalização de IL-21R. Portanto, deve-se considerar a substituição da Ig como profilaxia de infecções bacterianas.

Hipoplasia cartilagem-cabelo A doença autossômica recessiva *hipoplasia cartilagem-cabelo* (HCC) é caracterizada por nanismo de membros curtos, disostose metafisária e cabelo esparso, em conjunto com uma IDP combinada de células T e B de intensidade extremamente variável (variando de uma condição quase-IDCS até a existência de distúrbios imunológicos não significativos clinicamente). Esse distúrbio pode predispor à eritroblastopenia, à autoimunidade e ao desenvolvimento de tumores. A doença é causada por mutações do gene *RMRP* do RNA associado ao ribossomo não codificador.

Deficiências de CD40 e do ligante de CD40 A *síndrome de hiper-IgM* (HIGM) é uma IDP bem conhecida que em geral é classificada como uma imunodeficiência de célula B (ver Fig. 374.4 e adiante). Ela resulta de um defeito de recombinação da troca de classe (CSR, de *class switch recombination*) de Igs nos centros germinativos e leva a uma deficiência profunda na produção de IgG, IgA e IgE (embora a produção de IgM seja mantida). Cerca da metade dos pacientes com HIGM também está propensa a sofrer infecções oportunistas, como pneumonite intersticial causada pelo *Pneumocystis jiroveci* (em crianças jovens), diarreia prolongada e colangite causada pelo *Cryptosporidium* e infecção do cérebro pelo *Toxoplasma gondii*.

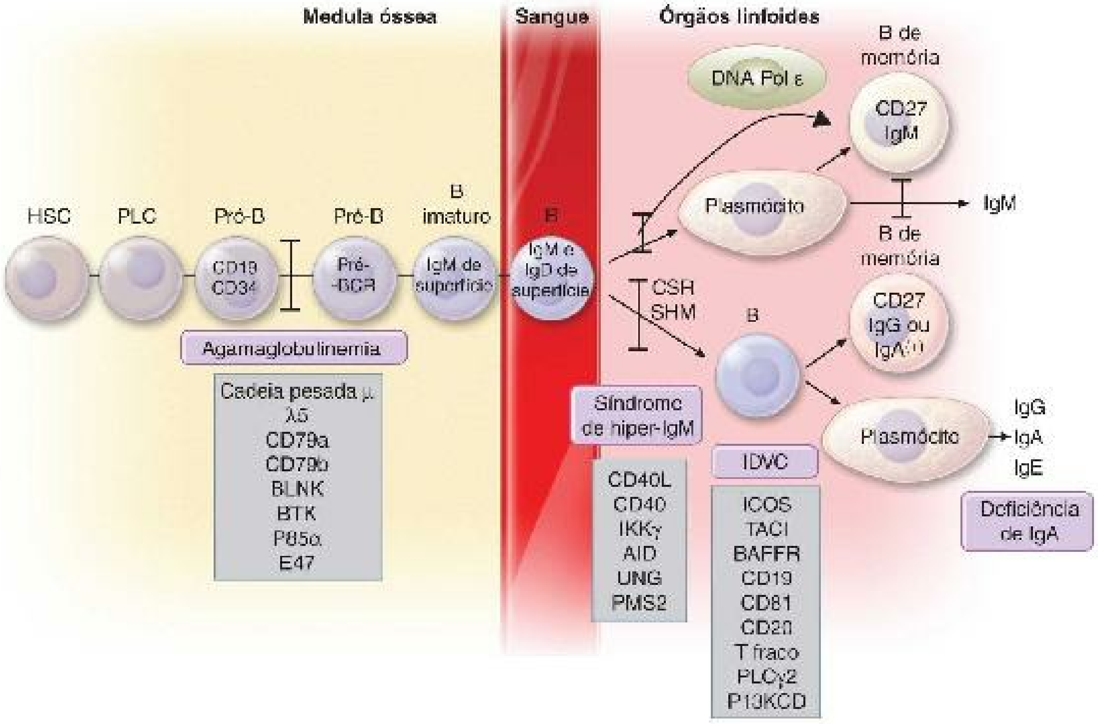
Medula óssea
Sangue
Órgãos linfoides
HSC
PLC
Pró-B
CD19
CD34
Pré-B
Pré-BCR
B imaturo
IgM de superfície
B
IgM e IgD de superfície
Agamaglobulinemia
Cadeia pesada μ
λ5
CD79a
CD79b
BLNK
BTK
P85α
E47
DNA Pol ε
B de memória
CD27
IgM
Plasmócito
IgM
B de memória
CD27
IgG ou IgA
CSH
SHM
B
Síndrome de hiper-IgM
CD40L
CD40
IKKγ
AID
UNG
PMS2
IDVC
ICOS
TACI
BAFFR
CD19
CD81
CD20
T fraco
PLCγ2
P13KCD
Plasmócito
IgG
IgA
IgE
Deficiência de IgA

FIGURA 374.4 Diferenciação da célula B e imunodeficiência primária (IDP) relacionada. As células-tronco hematopoiéticas (HSCs) diferenciam-se em progenitores linfoides comuns (PLCs), que originam as células pré-B. A diferenciação da via de células B segue do estágio pré-B (expressão de cadeia pesada μ e substituição de cadeia leve), do estágio de células B imaturas (expressão na superfície de IgM) e do estágio de células B maduras (expressão na superfície de IgM e IgD). As principais características fenotípicas dessas células estão indicadas. Nos órgãos linfoides, as células B diferenciam-se em plasmócitos ou passam (nos centros germinativos) pela recombinação da troca de classe (CSR) de Igs e mutação somática

da região variável dos genes V (SHM), que possibilita a seleção de anticorpos de alta afinidade. Essas células B produzem anticorpos de vários isotipos e geram células B de memória. As IDPs estão indicadas nos quadros de cor púrpura. IDVC, imunodeficiência variável comum.

Na maioria dos casos, essa condição resulta de uma herança ligada ao X e é causada por uma deficiência no ligante (L) de CD40. O CD40L induz eventos sinalizadores nas células B que são necessários tanto para CSR quanto para a ativação adequada de outras células que expressam CD40, envolvidas nas respostas imunes inatas contra os microrganismos já mencionados. Mais raramente, a condição pode ser causada por uma deficiência no próprio CD40. O pior prognóstico das deficiências de CD40L e CD40 (em relação à maioria das outras condições de HIGM) indica que (1) maiores investigações devem ser realizadas em todos os casos de HIGM e (2) o TCTH, potencialmente curativo, deve ser discutido, caso a caso, para esse grupo de pacientes.

Síndrome de Wiskott-Aldrich A *síndrome de Wiskott-Aldrich* (WAS) é uma doença ligada ao X complexa e recessiva com uma incidência de cerca de 1 para cada 200.000 nascimentos vivos. Ela é causada por mutações no gene *WASP* que afetam não somente os linfócitos T, como também as outras subpopulações de linfócitos, células dendríticas e plaquetas. A WAS é caracterizada pelas seguintes manifestações clínicas: infecções bacterianas recorrentes, eczema e hemorragia causada por trombocitopenia. Entretanto, essas manifestações são altamente variáveis – a maioria como consequência de diversas mutações diferentes que têm sido observadas no *WASP*. Mutações nulas predispõem os indivíduos afetados a infecções broncopulmonares e invasivas, infecções virais, eczemas severos e manifestações autoimunes. As últimas incluem citopenia sanguínea mediada por autoanticorpos, glomerulonefrite, vasculite cutânea e visceral (incluindo vasculite cerebral), eritema nodoso e artrite. Outra possível consequência da WAS é o linfoma, que pode ser induzido por vírus (p. ex., pelo EBV ou pelo herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi). A trombocitopenia pode ser severa e composta pela destruição periférica de plaquetas associada a distúrbios autoimunes. Mutações hipomórficas em geral levam a prognósticos mais brandos, que normalmente se limitam à trombocitopenia. É importante ressaltar que até os pacientes com trombocitopenia ligada ao X “isolada” podem desenvolver doença autoimune severa ou linfoma em um período tardio da vida. A condição imunológica não é muito informativa; pode ocorrer uma deficiência relativa das células T CD8+, com frequência acompanhada por baixos níveis séricos de IgM e respostas do anticorpo antígeno-específicas reduzidas. Uma característica típica é a observação de plaquetas de tamanho reduzido no esfregaço sanguíneo. O diagnóstico tem como base a análise de imunofluorescência intracelular da expressão da proteína WAS (WASp, de *WAS* *protein*) nas células sanguíneas. A WASp regula o citoesqueleto de actina e, portanto, desempenha importante papel em várias funções do linfócito, incluindo a adesão e a migração celular e o estabelecimento de sinapses entre as células apresentadoras de antígeno e as células-alvo. A predisposição a distúrbios autoimunes é, em parte, relacionada ao defeito regulador de células T. O tratamento da WAS deverá de adequar à severidade da expressão da doença. Antibióticos profiláticos, suplementação com imunoglobulina G (IgG) e tratamento tópico cuidadoso do eczema são medidas indicadas. Embora a esplenectomia melhore a contagem de plaquetas na maioria dos casos, essa intervenção está associada a um risco significativo de infecção (ambos antes e após TCTH). O TCTH alogênico é curativo, com resultados bem razoáveis. Ensaios com terapia gênica também estão em estudo. Uma condição semelhante foi relatada em uma menina com uma deficiência na proteína de interação de Wiskott-Aldrich (WIP, de *Wiskott-Aldrich interacting protein*).

Algumas outras IDPs complexas devem ser mencionadas. A *deficiência de Sp110* leva a uma IDP da célula T com doença hepática veno-oclusiva e hipogamaglobulinemia. A *candidíase mucocutânea crônica* (CMC) é provavelmente uma doença heterogênea, considerando os diferentes padrões de herança que têm sido observados. Em alguns casos, a candidíase crônica está associada ao aparecimento tardio de infecções broncopulmonares, bronquiectasia e aneurismas cerebrais. Formas moderadas de CMC estão relacionadas com autoimunidade e deficiência em AIRE (ver adiante). Nesse caso, a predisposição a infecções por *Candida* está associada à detecção de autoanticorpos contra citocinas de T_H17. Recentemente, deficiências no receptor A da ILH e ILHF e, acima de tudo, nas mutações com ganho de função no gene *STAT1* foram associadas à CMC. Em todos os casos, a CMC está relacionada a um defeito na função do T_H17. Imunodeficiências inatas em CARD9 também predispõem à infecção fúngica invasiva crônica.

DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS B (QUADRO 374.1, FIG. 374.4)

As deficiências que afetam predominantemente os linfócitos B são as IDPs mais frequentes e são responsáveis por 60 a 70% de todos os casos.Os linfócitos B produzem anticorpos. As IgMs pentaméricas são encontradas no compartimento vascular e também são secretadas pelas superfícies mucosas. Os anticorpos IgG difundem-se livremente para os espaços extravasculares, enquanto os anticorpos IgA são produzidos e secretados predominantemente por tecidos linfoides associados à mucosa. Embora os isotipos de Ig apresentem funções efetoras distintas, incluindo a fagocitose de microrganismos dependente do receptor C3 e mediada pelo receptor Fc, eles compartilham a habilidade de reconhecer e neutralizar determinado patógeno. Portanto, a produção deficiente de anticorpos permite o estabelecimento de infecções bacterianas piogênicas e invasivas, assim como infecções recorrentes pulmonares e sinusais (principalmente causadas por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e, menos frequentemente, bactérias Gram-negativas). Quando não tratadas, as infecções brônquicas recorrentes levam à bronquiectasia e, por fim, ao cor pulmonale e à morte. Também são observadas infecções intestinais parasitárias como as causadas por *Giardia lamblia* e infecções bacterianas causadas por *Helicobacter* e *Campylobacter*. Uma ausência completa de produção de anticorpos (chamada de agamaglobulinemia) também pode predispor os indivíduos afetados a infecções enterovirais crônicas graves, causando meningoencefalite, hepatite e uma doença semelhante à dermatomiosite.

Mesmo nos casos mais sérios de deficiências da célula B, as infecções raramente ocorrem antes dos seis meses de idade; esse fato é devido à proteção transitória da difusão transplacentária de Igs durante o último trimestre de gravidez. Ao contrário, uma criança geneticamente não imunodeficiente nascida de uma mãe com hipogamaglobulinemia apresentará provavelmente, na ausência de reposição materna de Ig, uma tendência às infecções bacterianas severas no útero e durante vários meses após o nascimento.

O diagnóstico de IDPs de células B depende da determinação dos níveis séricos das Igs **(Quadro 316.2)**. A determinação da produção de anticorpos após a imunização com a vacina do toxoide tetânico ou com antígenos polissacarídicos pneumocócicos não conjugados também pode ajudar a diagnosticar deficiências mais sutis. Outro teste útil é a determinação do fenótipo de células B nas células B de memória *switched* μ−δ− CD27+ e não *switched* (μ+δ+ CD27+). Em pacientes com agamaglobulinemia, o exame de precursores de células B na medula óssea **(Fig. 374.4)** pode ajudar a obter um diagnóstico preciso e um guia para a escolha dos testes genéticos.

Agamaglobulinemia A agamaglobulinemia é caracterizada por um defeito profundo no desenvolvimento da célula B (< 1% da contagem sanguínea normal de células B). Na maioria dos pacientes, quantidades residuais muito baixas de isotipos de Ig são detectadas no soro. Em 85% dos casos, a agamaglobulinemia é causada por uma mutação no gene *BTK* que está localizado no cromossomo X. O produto do gene *BTK* é uma quinase que participa na sinalização do receptor da célula (pré) B. Quando a quinase é defeituosa, há um bloqueio (quase um extravasamento) no estágio de célula pré-B para célula B **(Fig. 374.4)**. A detecção de *BTK* por imunofluorescência intracelular de monócitos e sua ausência em pacientes com agamaglobulinemia é um teste diagnóstico útil. Nem todas as mutações no gene *BTK* resultam em agamaglobulinemia, uma vez que alguns pacientes apresentam uma forma mais leve de hipogamaglobulinemia e contagens baixas, porém detectáveis, de células B. Esses casos não devem ser confundidos com a imunodeficiência variável comum (IDVC, ver adiante). Cerca de 10% dos casos de agamaglobulinemia são causados por alterações nos genes que codificam elementos do receptor de células pré-B, isto é, a cadeia pesada μ, a cadeia leve λ5 substituída, Igα ou Igβ, o arcabouço da proteína BLNK e a subunidade p85 α da fosfatidilinositol-3-fosfato-quinase (PI3K). Em 5% dos casos, o defeito é desconhecido. É importante mencionar que a agamaglobulinemia pode ser observada em pacientes com síndrome ICF, apesar da presença de contagens normais de células B periféricas. Por fim, a agamaglobulinemia pode ser uma manifestação de uma síndrome mielodisplásica (associada ou não à neutropenia). O tratamento de pacientes com agamaglobulinemia se baseia na reposição de Ig (ver adiante). A hipogamaglobulinemia profunda também é observada em adultos, em associação ao timoma.

Síndromes de hiper-IgM (HIGM) A *HIGM* é uma IDP rara de células B caracterizada por um defeito Ig CSR. Ela leva a níveis séricos muito reduzidos de IgG e IgA e a níveis séricos normais ou elevados de IgM. A severidade clínica é semelhante à observada na agamaglobulinemia, embora a insuficiência pulmonar crônica e a rinossinusite sejam menos frequentes, e as infecções enterovirais, raras. Como já discutido, um diagnóstico de HIGM envolve a triagem para uma deficiência de CD40L ligada ao X e uma deficiência de CD40 autossômica recessiva, que afeta as células B e T. Em 50% dos casos afetando apenas células B, essas síndromes HIGM isoladas resultam de mutações no gene que codifica a desaminase induzida por ativação, a proteína que induz CSR nos centros germinativos de células B. Esses pacientes em geral apresentam órgãos linfoides aumentados. Nos outros 50% dos casos, a etiologia é desconhecida (exceto para as deficiências raras em UNG e PMS2). Além disso, a autoimunidade mediada por IgM e os linfomas podem ocorrer na síndrome HIGM. É importante observar que a HIGM pode resultar de uma síndrome de rubéola ou pode ser uma característica imunológica predominante de outras IDPs, como a imunodeficiência associada à deficiência de NEMO da hipoplasia anidrótica ectodérmica ligada ao X e as IDPs combinadas de células T e B, além da deficiência de Cernunnos.

Imunodeficiência variável comum (IDVC) A IDVC é uma condição de doença definida caracterizada por baixos níveis séricos de um ou mais isotipos de Ig. Sua prevalência é estimada em 1:20.000. A condição é observada predominantemente em adultos, embora possam ocorrer manifestações clínicas em um período mais precoce da vida. A hipogamaglobulinemia está associada à produção de anticorpos defeituosa, pelo menos em parte, na resposta aos antígenos da vacina. As contagens de linfócitos B em geral estão normais, porém podem estar reduzidas. Além das infecções, pacientes com IDVC podem desenvolver linfoproliferação (esplenomegalia), lesões granulomatosas, colite, doença autoimune mediada pelo anticorpo e linfomas. Uma história familiar é observada em 10% dos casos. Observa-se, em algumas famílias, um padrão definido de herança dominante, enquanto a herança recessiva é encontrada mais raramente. Na maioria dos casos, nenhuma causa molecular pode ser identificada. Foi descoberto que um pequeno número de pacientes na Alemanha carreia mutações no gene *ICOS* que codifica uma proteína de membrana de célula T que contribui para a ativação e a sobrevida de células B. Em 10% dos pacientes com IDVC, foram encontradas mutações monoalélicas ou bialélicas do gene que codifica TACI (um membro da família do receptor do fator de necrose tumoral [TNF, de *tumor necrosis factor*] que é expresso em células B). Na verdade, mutações heterozigotas em TACI correspondem a um fator de suscetibilidade genética, já que mutações heterozigotas semelhantes são encontradas em 1% dos indivíduos controles. O receptor BAFF é defeituoso em parentes com IDVC, embora nem todos os indivíduos sejam portadores da mutação de IDVC.

Recentemente um grupo de pacientes com hipogamaglobulinemia e linfoproliferação apresentou mutações dominantes com ganho de função no gene *PIK3CD* que codifica a forma p110δ de PI3 quinase. Um diagnóstico de IDVC pode ser feito após a exclusão da presença de mutações hipomórficas associadas à agamaglobulinemia ou a defeitos mais discretos da célula T; isso é particularmente o que ocorre em crianças. É possível que muitos casos de IDVC resultem de uma constelação de fatores, e não de um único defeito genético. Recentemente, raros casos de hipogamaglobulinemia foram observados em associação às deficiências em CD19 e CD81. Esses pacientes apresentam células B que podem ser identificadas pela tipagem de outros marcadores de células B. A hipogamaglobulinemia pode estar associada a neutropenia e linfopenia na síndrome de verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia (VHIM) causada por uma mutação dominante com ganho de função do gene *CXCR4*, resultando em uma retenção celular na medula óssea.

Deficiências seletivas dos isotipos de imunoglobulina A *deficiência de IgA* e a IDVC representam os polos extremos de um espectro clínico devido ao(s) mesmo(s) defeito(s) genético(s) básico(s) em uma grande subpopulação desses pacientes. A deficiência de IgA é a IDP mais comum; ela pode ser encontrada em 1 em cada 600 indivíduos. Ela é assintomática na maioria dos casos; entretanto, indivíduos podem se apresentar com números aumentados de infecções respiratórias agudas e crônicas que poderão levar à bronquiectasia. Além disso, durante seu período de vida, esses pacientes experimentam uma suscetibilidade aumentada para apresentar alergias aos fármacos, distúrbios atópicos e doenças autoimunes. A deficiência sintomática de IgA está provavelmente relacionada à IDVC, já que pode ser encontrada nos parentes dos pacientes com IDVC. Além disso, a deficiência de IgA poderá progredir para IDVC. Portanto, é importante avaliar os níveis séricos de Ig em pacientes deficientes em IgA (em especial quando ocorrem infecções com frequência) a fim de detectar alterações que possam indicar o início da reposição de Ig. A deficiência seletiva de IgG2 (+G4) (que em alguns casos pode estar associada à deficiência de IgA) também pode advir de infecções sinopulmonares recorrentes e deverá, portanto, ser especificamente pesquisada nessa situação clínica. Essas condições são definidas como doença e com frequência são transitórias durante a infância. Uma explicação fisiopatológica ainda não foi descoberta.

Deficiência seletiva do anticorpo contra antígenos polissacarídicos Alguns pacientes com níveis séricos normais de Ig apresentam tendências às infecções do trato respiratório por *S. pneumoniae* e *H. influenzae.* A produção deficiente de anticorpos contra antígenos polissacarídicos (como os presentes na parede celular do *S. pneumoniae*) pode ser observada e provavelmente representa o agente etiológico. Essa condição pode corresponder a um defeito das células B da zona marginal, uma subpopulação de células B envolvidas nas respostas de anticorpos independentes de células T.

Reposição de imunoglobulinas Os anticorpos IgG possuem meia-vida de 21 a 28 dias. Portanto, a injeção de IgG policlonal derivada de plasma contendo diversos anticorpos de alta afinidade poderá fornecer proteção contra microrganismos causadores de doenças em pacientes com produção deficiente de anticorpos IgG. Essa forma de terapia não deverá ser baseada apenas nos dados laboratoriais (i.e., deficiência de anticorpos e/ou IgG), e sim ser guiada pela presença ou ausência de infecções; de outra forma, os pacientes poderão estar sujeitos a infusões de IgG não justificadas. A reposição de Ig pode ser realizada pelas vias intravenosa (IV) ou subcutânea. No primeiro caso, as injeções devem ser repetidas a cada 3 a 4 semanas, com um nível alvo residual de 800 mg/mL em pacientes que apresentavam níveis muito baixos de IgG antes da terapia. As injeções subcutâneas são administradas uma vez por semana, embora a frequência possa ser ajustada caso a caso. É desejável que se atinja um nível de 800 mg/mL. Independente do modo de administração, o objetivo principal é reduzir a frequência de infecções do trato respiratório e prevenir a doença crônica sinusal e pulmonar. As duas principais vias parecem ser igualmente seguras e eficazes e, portanto, a escolha deve ser feita de acordo com a preferência do paciente.

Em pacientes com insuficiência pulmonar crônica, a proteção física do tórax com uma boa higiene pulmonar e o uso cíclico de antibióticos também são necessários. A reposição de Ig é bem tolerada pela maioria dos pacientes, embora seja necessário, em certos casos, proceder à seleção da preparação de Ig mais bem tolerada. Como as preparações de IgG contêm uma pequena proporção de IgAs, deve-se ter cautela com pacientes com capacidade de produção de anticorpo residual e uma deficiência completa de IgA, pois esses indivíduos podem desenvolver anticorpos anti-IgA que podem desencadear choque anafilático. Esses pacientes devem ser tratados com preparações de IgG livres de IgA. A reposição de Ig é uma terapia longa; seu racional e seus procedimentos devem ser completamente compreendidos e assimilados pelo paciente e por sua família, a fim de garantir o cumprimento estrito necessário à eficácia do tratamento.

IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS AFETANDO AS VIAS REGULADORAS (QUADRO 374.1)

Um número crescente de IDPs provoca uma desregulação homeostática do sistema imune, sozinhas ou em associação a um aumento da vulnerabilidade a infecções. Defeitos desse tipo que afetam o sistema imune inato e as síndromes autoinflamatórias não serão discutidos neste capítulo. Entretanto, três entidades específicas (LHF, linfoproliferação e autoimunidade) serão descritas adiante.

LINFOISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA

A *linfoistiocitose hemofagocítica* (LHF) é caracterizada por uma ativação contínua dos linfócitos T CD8+ e macrófagos, que leva ao comprometimento de órgãos (principalmente fígado, medula óssea e sistema nervoso central). Essa síndrome resulta de um amplo conjunto de doenças hereditárias, sendo todas responsáveis pelo comprometimento da citotoxicidade dos linfócitos T e NK. As manifestações da LHF em geral são induzidas por uma infecção viral. O EBV é o agente etiológico mais frequente. Nas formas severas de LHF, o aparecimento da doença pode ocorrer durante o primeiro ano de vida ou mesmo (em casos raros) na ocasião do nascimento.

O diagnóstico baseia-se na identificação dos sintomas característicos de LHF (febre, hepatoesplenomegalia, edema, doenças neurológicas, citopenia sanguínea, aumento das enzimas hepáticas, hipofibrinogenemia, altos níveis de triglicerídeos, marcadores de ativação de célula T elevados e características hemofagocíticas na medula óssea ou no líquido cerebrospinal). Ensaios funcionais de pós-ativação da exocitose de grânulos citotóxicos (fluorescência de CD107 na membrana celular) podem sugerir uma LHF determinada geneticamente. A condição pode ser classificada em três subconjuntos:

1. LHF familiar com herança autossômica recessiva, incluindo deficiência de perforina (30% dos casos) que pode ser identificada pela avaliação da expressão intracelular de perforina; deficiência de Munc13-4 (30% dos casos); deficiência de sintaxina 11 (10% dos casos); deficiência de Munc18-2 (20% dos casos), e poucos casos residuais nos quais o defeito molecular não é conhecido.

2. LHF com albinismo parcial. Três condições combinam LHF e pigmentação anormal, em que o exame do cabelo pode auxiliar no diagnóstico: síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli e síndrome de Hermansky Pudlak tipo II. A síndrome de Chédiak-Higashi é também caracterizada pela presença de lisossomos gigantes nos leucócitos **(Cap. 80)**, além de um distúrbio neurológico primário, com progressão lenta dos sintomas ao longo do tempo.
3. A síndrome proliferativa ligada ao X (PLX) é caracterizada, na maioria dos pacientes, pela indução de LHF após a infecção por EBV, enquanto outros pacientes desenvolvem hipogamaglobulinemia progressiva semelhante à observada na IDVC e/ou determinados linfomas. A PLX é causada por uma mutação no gene *SH2DIA* que codifica a proteína adaptadora SAP (associada com um receptor da família SLAM). Várias anormalidades imunológicas foram descritas, incluindo baixa citotoxicidade de células NK mediadas por 2B4, deficiência na diferenciação de células T NK, defeito na morte de antígenos induzida por células T e defeito na atividade de células T auxiliares para células B. Recentemente foi descrito um distúrbio relacionado (XLP2). Sua herança também está ligada ao X e induz LHF (com frequência após infecção por EBV), embora a manifestação clínica possa ser menos evidente. A condição está associada a uma deficiência da molécula antiapoptótica XIAP. A fisiopatologia de XLP2 e sua relação com XLP1 permanece desconhecida.

A LHF é uma complicação potencialmente fatal. O tratamento dessa condição requer imunossupressão agressiva com o agente citotóxico etoposídeo ou anticorpos anticélulas T. Com a remissão alcançada, deve ser feito o TCTH, a única forma curativa de tratamento.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE

A síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) é caracterizada por linfoproliferação não maligna de células T e B, levando à esplenomegalia e ao aumento dos linfonodos; 70% dos pacientes também apresentam manifestações autoimunes, como citopenias autoimunes, síndrome de Guillain-Barré, uveíte e hepatite **(Caps. 79 e 372e)**. Uma característica da SLPA é a presença de células T CD4–CD8– TCRαβ+ (2-50%) no sangue dos indivíduos afetados. A hipergamaglobulinemia envolvendo IgG e IgA também é observada com frequência. A síndrome é causada por um defeito na apoptose de linfócitos mediada por Fas que, por sua vez, pode acumular e mediar a autoimunidade. Além disso, a SLPA também pode levar a doenças malignas.

A maioria dos pacientes é portadora de uma mutação heterozigota no gene que codifica Fas, que é caracterizada por herança dominante e penetrância variável, dependendo da natureza da mutação. Uma forma da doença rara e severa de aparecimento precoce pode ser observada em pacientes portadores de uma mutação bialélica de Fas, que afeta profundamente a expressão e/ou função da proteína. Mutações no ligante de Fas, na caspase 10, na caspase 8 e no homólogo do oncogene viral RAS do neuroblastoma (RASN) também têm sido observadas em alguns casos de SLPA. Muitos casos de SLPA não foram precisamente delineados em nível molecular. Uma SLPA com predomínio de células B foi recentemente associada a uma mutação no gene Cδ de uma proteína-quinase. O tratamento da SLPA tem como base essencialmente o uso de medicamentos pró-apoptóticos, que devem ser cuidadosamente administrados para evitar toxicidade.

COLITE, AUTOIMUNIDADE E IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Diversas IDPs (a maioria relacionada a células T) podem provocar grave inflamação intestinal. O exemplo prototípico é a *síndrome da desregulação imune poliendocrinopatia enteropatia ligada ao X* (IPEX), caracterizada por uma enteropatia inflamatória ampla, intolerância alimentar, erupções cutâneas, citopenias autoimunes e diabetes. A síndrome é causada por mutações de perda de função no gene que codifica o fator de transcrição FOXP3, necessário para a aquisição da função efetora das células T reguladoras. Na maioria dos casos de IPEX, as células T reguladoras CD4+ CD25+ estão ausentes no sangue. Essa condição apresenta um prognóstico ruim e requer imunossupressão agressiva. A única estratégia curativa possível é o TCTH alogênico. As síndromes semelhantes à IPEX que não resultam da mutação no FOXP3 também têm sido descritas. Em alguns casos, foi observada uma deficiência de CD25. A expressão deficiente de CD25 também prejudica a expansão/função da célula reguladora. Essa deficiência funcional da célula T mostra que pacientes deficientes em CD25 também apresentam um risco elevado de infecções oportunistas. É importante mencionar que as anormalidades das células T reguladoras também têm sido observadas em outros casos de IDPs, como na síndrome de Omenn, deficiência de STAT5b, deficiência de STIM1 (fluxo de Ca) e WAS; essas anormalidades podem contribuir, pelo menos em parte, para a ocorrência de inflamação e autoimunidade. As características autoimunes observadas em uma pequena fração de pacientes com síndrome de DiGeorge poderão ter a mesma causa. Recentemente, a doença inflamatória intestinal grave foi descrita em pacientes com uma deficiência de IL-10 ou no receptor de IL-10.

Uma entidade autoimune distinta é observada na síndrome *poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica* (APECED), caracterizada por herança autossômica recessiva. Ela consiste em múltiplas manifestações autoimunes que podem afetar órgãos sólidos em geral e glândulas endócrinas em particular. Uma infecção branda crônica por *Candida* em geral está associada a essa síndrome. A condição é devida às mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*) e leva ao comprometimento da expressão tímica de autoantígenos pelas células epiteliais medulares e ao comprometimento da seleção negativa de células T autorreativas que leva às manifestações autoimunes.

Foi relatada uma combinação de hipogamaglobulinemia, produção de autoanticorpos, urticária ou granulomas cutâneos induzidos pelo frio ou autoinflamação. Ela foi chamada de *deficiência de anticorpos associada a PLCγ2 e desregulação imune* (PLAID ou APLAID, de *PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*).

CONCLUSÃO

A variedade e a complexidade de manifestações clínicas das várias IDPs distintas sugerem fortemente a importância do aumento de conhecimento a respeito dessas doenças. Na verdade, o diagnóstico precoce é essencial para o estabelecimento de um regime terapêutico apropriado. Portanto, pacientes com suspeita de IDPs deverão ser sempre direcionados a centros clínicos experientes, capazes de realizar testes genéticos e moleculares adequados. Um diagnóstico molecular preciso não é apenas necessário para iniciar a maioria dos tratamentos adequados, mas também é importante para o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Uma situação que poderá atrapalhar o diagnóstico é a alta variabilidade associada às diversas IDPs. A expressão variável da doença poderá advir das diferentes consequências das diversas mutações associadas a determinada condição, como exemplificado pela WAS e, em menor grau, pela agamaglobulinemia ligada ao X (ALX). Também pode haver defeitos de genes modificadores (como também suspeitos na ALX) e fatores ambientais, como uma infecção por EBV, que pode ser o principal desencadeador de doença em condições de XLP. Além disso, foi recentemente estabelecido que as mutações somáticas em um gene afetado podem atenuar o fenótipo de várias IDPs de células T. Isso foi descrito para deficiência de ADA, IDCS ligada ao X, deficiência de RAG, deficiência do modulador essencial de NF-κB (NEMO, de *NF-κB essential modulator*) e, com mais frequência, WAS. Em contrapartida, mutações somáticas podem originar estados de doença análogos à IDP, como observado na SLPA. Por fim, autoanticorpos neutralizadores de citocinas podem mimetizar IDP, como mostrado para IFN-γ.

Muitos aspectos da fisiopatologia das IDPs ainda são desconhecidos, e as mutações gênicas causadoras da doença não foram identificadas em todos os casos (conforme ilustrado pela IDVC e pela deficiência de IgA). Entretanto, nosso entendimento médico a respeito das IDPs alcançou um estágio no qual podem ser implementadas estratégias com base científica para o diagnóstico e o tratamento dessas doenças.

375e

Imunodeficiências primárias associadas com (ou secundárias a) outras doenças

Alain Fischer

Existe um número crescente de distúrbios nos quais a imunodeficiência primária (IDP) foi descrita como um dos componentes de uma doença mais complexa. Quando uma IDP é diagnosticada como manifestação clínica principal, é essencial investigar as doenças associadas e, por outro lado, não desconsiderar as consequências potencialmente perigosas da IDP, que podem ser obscurecidas pelas outras manifestações de determinada síndrome clínica.

A seguir, há uma descrição sucinta dessas síndromes, na qual a IDP é classificada de acordo com o componente do sistema imune afetado.

1. Imunodeficiências primárias do sistema imune inato

a) Várias síndromes de neutropenia congênita severa (NCS) podem estar associadas a malformações. A NCS recém-descrita causada pela deficiência de glicose-6-fosfatase (G6PC3) pode estar associada a malformações cardíacas e urogenitais. A doença Ib da glicogênese é semelhante e combina NCS com hipoglicemia e hepatosplenomegalia. Algumas mutações do gene *HAX-1* causam distúrbios neurocognitivos e também NCS. A síndrome de Barth combina a NCS com miocardiopatia. Por fim, a síndrome de Shwachman é um distúrbio autossômico recessivo (causado por uma mutação do gene *SBDS*) no qual a granulopoiese anormal pode afetar também outras linhagens hematopoiéticas; as manifestações clínicas típicas dessa síndrome são estatura baixa, displasia das metáfises ósseas e insuficiência pancreática exócrina.

b) A asplenia sindrômica caracteriza-se por risco mais alto de infecções e anomalias cardíacas com *situs inversus*.

c) A deficiência de adesão leucocitária (DAL) tipo II inclui retardo do crescimento e distúrbios do desenvolvimento cognitivo.

d) Alguns pacientes com doença granulomatosa crônica ligada ao X têm uma síndrome de deleção dos genes adjacentes, que pode incluir o fenótipo de McLeod – evidenciado por anemia, acantocitose e risco grave de reação imune contra as células dos doadores, porque as hemácias do paciente não expressam o antígeno

Kell. O fenótipo de McLeod também pode causar doença neurológica.

e) A deficiência do modulador essencial do fator κB nuclear ligado ao X (NFκB, de *nuclear factor*-κ*B*) (NEMO, de *NF*-κ*B essential modulator*) causa não apenas um conjunto variável de deficiências dos componentes inato e adaptativo do sistema imune, como também osteopetrose branda, linfedema e, mais comumente, displasia ectodérmica anidrótica, fácies dismórfica e dentes cônicos anormais. Em geral, essa última anormalidade ajuda a diagnosticar essa doença.

2. Imunodeficiências primárias do sistema imune adaptativo

a) Imunodeficiências primárias de células T. A disgenesia reticular, uma imunodeficiência combinada severa (IDCS) caracterizada por linfopenia T e agranulocitose, pode causar surdez neurossensorial. A deficiência de coronina A é uma variante de IDCS que pode estar associada a distúrbios comportamentais porque o gene da coronina A está localizado em uma área do genoma que está comprovadamente deletada em alguns pacientes com esse distúrbio. A falta das enzimas do metabolismo das purinas (adenosina-desaminase e fosforilase dos nucleosídeos purínicos) causa não apenas linfocitopenia grave das células T, como também disfunção neurológica evidenciada por disautonomia e graus variáveis de anormalidades do desenvolvimento cognitivo em muitos pacientes. A disfunção neurológica pode persistir depois do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). A condrodisplasia branda é uma anormalidade associada comumente à deficiência de adenosina-desaminase (ADA) e, na verdade, pode ajudar o médico a firmar o diagnóstico definitivo.

b) Defeitos primários do timo. A síndrome de DiGeorge é uma embriopatia complexa causada pela deleção intersticial hemizigótica do cromossomo 22, que resulta em várias anomalias do desenvolvimento, inclusive malformações conotruncais, hipoparatireoidismo e síndrome dismórfica. Embora a imunodeficiência grave das células T seja rara na síndrome de DiGeorge (cerca de 1% dos casos), a falha em detectar essa anormalidade pode ter consequências fatais. Do mesmo modo, algumas formas da síndrome CHARGE relacionada (mutação do gene *CHD7*) também causam imunodeficiência profunda das células T.

c) Imunodeficiências primárias de células T relacionadas com defeitos do influxo de cálcio. Recentemente, estudos demonstraram que as IDPs raras de células T são causadas por anormalidades da entrada dos íons cálcio pelos canais controlados de armazenamento nos linfócitos T e B, depois da estimulação antigênica. Essas anormalidades (atribuídas a deficiências de ORA-1 e STIM-1) também causam displasia ectodérmica anidrótica, dentição anormal e, acima de tudo, uma doença muscular não progressiva evidenciada por fadiga excessiva.

d) **Defeitos do reparo do DNA.** Vários defeitos genéticos prejudicam as vias de reparo do DNA. Muitos causam IDPs combinadas dos linfócitos B e T com um distúrbio sindrômico com complexidade variável. A mais comum é a síndrome da ataxia-telangiectasia (AT), um distúrbio autossômico recessivo com incidência de 1 em 40.000 nascidos vivos; essa síndrome causa imunodeficiência de células B (níveis baixos de IgA, deficiência de IgG2 e produção reduzida de anticorpos), que em geral exige tratamento de reposição com imunoglobulinas.

   A AT está associada com uma imunodeficiência progressiva de células T. Como o próprio nome sugere, as manifestações clínicas típicas da síndrome são telangiectasia e ataxia cerebelar.

   Essas manifestações clínicas podem passar despercebidas até a idade de 3 a 4 anos e, por essa razão, a AT deve ser considerada nas crianças com deficiência de IgA e infecções difíceis de controlar. O diagnóstico baseia-se em uma análise citogenética mostrando excessivos rearranjos cromossômicos (afetando principalmente os cromossomos 7 e 14) em linfócitos. A AT é causada por uma mutação do gene que codifica a proteína ATM, ou seja, uma quinase que desempenha papel importante na detecção dos danos no DNA e na organização do processo de reparo (ou morte celular, quando os danos são muito numerosos) por ativação de várias vias diferentes. Em geral, a AT é uma doença progressiva associada a um risco muito alto de linfoma, leucemia e carcinomas (na vida adulta). Uma variante da AT (doença semelhante à AT) é causada por mutações do gene *MRE11*.

   A síndrome da quebra de Nijmegen (NBS, de *Nijmegen breakage syndrome*) é um distúrbio mais raro, que também resulta de instabilidade cromossômica (e as mesmas anormalidades citogenéticas encontradas na AT). Essa síndrome caracteriza-se por imunodeficiência combinada severa das células B e T com padrão hereditário autossômico recessivo. Os pacientes com NBS têm microcefalia e fácies semelhante a um pássaro, mas não apresentam ataxia ou telangiectasia. O risco de desenvolver neoplasias malignas é muito alto. A NBS resulta da deficiência de nibrina (NBS1, uma proteína associada ao MRE11 e ao Rad50, que estão envolvidos na verificação da ocorrência de danos ao DNA) causada por mutações hipomórficas.

   As formas graves da disceratose congênita (também conhecida como síndrome de Hoyeraal-Hreidersson) caracterizam-se por imunodeficiência progressiva, que pode incluir a ausência dos linfócitos B e das células *natural killer* (NK), insuficiência progressiva da medula óssea, microcefalia, retardo do crescimento intrauterino e doença intestinal. Essa doença pode estar ligada ao X ou, mais raramente, é autossômica recessiva. A disceratose congênita é causada por mutação dos genes que codificam as proteínas de manutenção dos telômeros, inclusive a discerina (DKC1).

A síndrome de Bloom (deficiência de helicase) combina uma síndrome dismórfica típica com retardo do crescimento, lesões cutâneas e imunodeficiência branda, que também pode ser encontrada em alguns pacientes com anemia de Fanconi.

As formas raras de imunodeficiência combinada das células B e T com padrão hereditário autossômico recessivo estão associadas a síndromes mais complexas evidenciadas por microcefalia, déficit de crescimento e uma síndrome dismórfica variável. Esses distúrbios são causados por mutações dos genes que codificam a DNA-ligase 4 e o Cernunnos (XLF), ambos componentes de uma via de reparo do DNA por ligação de extremidades não homólogas.

A síndrome Vici combina agenesia de corpo caloso, cataratas, miocardiopatia, hiperpigmentação e uma imunodeficiência combinada. Ela é causada por mutação bialélica do gene *EPG5* que resulta em autofagia deficiente.

Por fim, a síndrome de imunodeficiência, instabilidade dos centrômeros e anomalias faciais (ICF) é uma síndrome autossômica recessiva complexa com combinações variáveis de imunodeficiência branda das células T e imunodeficiência mais grave das células B com fácies grotesca, doença intestinal e deficiência intelectual leve. A anormalidade citogenética diagnóstica é a presença de cromossomos multirradiais (na maioria dos casos, cromossomos 1, 9 e 16) causando defeitos na metilação do DNA. A síndrome é causada por uma deficiência de DNA-metiltransferase DNMT3B ou deficiência de ZBTB24.

e) **Síndrome da insensibilidade ao hormônio do crescimento (nanismo de Laron) cor imunodeficiência primária combinada.** As mutações do gene *STAT5b*, que codifica um fator de transcrição envolvido na sinalização posterior do receptor do hormônio do crescimento e do receptor da interleucina 2 (IL-2), aumentam a suscetibilidade às infecções em consequência de uma imunodeficiência funcional parcial das células T com manifestações autoimunes. As manifestações autoimunes provavelmente resultam da formação/ativação anormal das células T reguladoras.

f) **Síndrome da hiper-IgE (forma autossômica dominante).** A síndrome da hiper-IgE um distúrbio complexo evidenciado por infecções cutâneas, inflamação e suscetibilidade às infecções bacterianas e fúngicas da pele e dos pulmões (em geral com pneumatoceles) com sinais sindrômicos típicos como dismorfismo facial, perda anormal dos dentes primários, hiperextensibilidade, escoliose e osteoporose. Os níveis séricos altos de IgE são típicos dessa síndrome. As anormalidades recém-descritas das respostas efetoras das células TH17 explicam, ao menos em parte, a suscetibilidade às infecções específicas. Essa doença é causada por mutação heterozigótica (dominante) do gene que codifica o fator de transcrição STAT3, que é necessário em várias vias de sinalização após as interações entre os receptores das citocinas (principalmente IL-6 e IL-21).

g) **Imunodeficiências primárias com doença óssea.** A doença autossômica recessiva dos pelos e das cartilagens (CHH, de *cartilage hair hypoplasia*) caracteriza-se por nanismo com membros curtos, disostose metafisária e pelos esparsos, além de IDP combinada das células T e B com gravidade variável (IDCS parcial ou nenhum sinal clínico de imunodeficiência significativa). Esse distúrbio pode predispor à eritroblastopenia, à autoimunidade e ao desenvolvimento de tumores. A doença é causada por mutações do gene *RMRP* do RNA associado ao ribossomo não codificador.

   A displasia osteoimune de Schimke é um distúrbio autossômico recessivo raro evidenciado por imunodeficiência grave das células B e T com displasia espondiloepifisária, retardo do crescimento e doenças renal e vascular. A doença é causada por mutações do gene *SMARCAL1*. A função do produto desse gene pode estar relacionada com o reparo do DNA.

h) A **doença venoclusiva com imunodeficiência (síndrome VODI)** é uma doença autossômica recessiva rara predominantemente encontrada em populações originárias do Líbano. Ela combina doença hepática venoclusiva grave com imunodeficiência de células T em geral leve e pan-hipogamaglobulinemia. Essa doença é causada pela deficiência de uma proteína nuclear (Sp110).

3. Imunodeficiências primárias das células B A hipogamaglobulinemia pode estar associada às anomalias cromossômicas como a trissomia do 18 e a síndrome de Jacobsen (deleção hemizigótica de parte do braço longo do cromossomo 11). Uma deficiência bialélica rara da proteína de reparo de pareamentos errados PMS2 causa deficiência parcial da recombinação por permuta de classes das imunoglobulinas dos pacientes com risco muito alto de desenvolver cânceres em geral e carcinomas do intestino grosso e linfomas em particular. A deficiência de transcobalamina interfere com o transporte da vitamina B_{12} e, como consequência, causa anormalidades da hematopoiese. A hipogamaglobulinemia é corrigida facilmente pela reposição de vitamina B_{12} e pode ser um sinal característico dessa doença muito rara.

4. Imunodeficiências primárias com anormalidades das vias de regulação Vários distúrbios hereditários que causam linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH, de *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) também têm manifestações importantes em termos diagnósticos e prognósticos. Três desses distúrbios – síndrome de Griscelli, síndrome de Chédiak-Higashi e síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II – caracterizam-se por albinismo parcial e cabelos prateados, que podem facilitar o diagnóstico. A síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II também pode causar diátese hemorrágica quando a agregação plaquetária é anormal. A síndrome de Chédiak-Higashi também se caracteriza por um distúrbio neurológico progressivo de início precoce com desenvolvimento cognitivo deficiente e anormalidades motoras e sensoriais, que culminam em uma encefalopatia generalizada. A encefalopatia não pode ser evitada ou suprimida pelo TCTH alogênico, ainda que o risco de desenvolver HLH seja controlado.

5. Imunodeficiências primárias associadas a outros distúrbios Predisposição a infecções, notavelmente infecções oportunísticas disseminadas graves, incluindo infecções micobacterianas não tuberculosas, pode estar associada com autoanticorpos contra o interferon γ, conforme observado na Ásia.

Alguns distúrbios podem causar IDP por mecanismos indiretos. Por exemplo, o hipercatabolismo dos pacientes com doença de Steinert pode causar hipogamaglobulinemia. A linfangiectasia intestinal com déficits de imunoglobulinas e células T ingênuas pode expor os pacientes a um risco significativo de infecções. A perda urinária de IgG pode ser causada por síndromes nefríticas graves.

Vários fármacos como os antimaláricos, o captopril, a penicilamina, a fenitoína e a sulfassalazina podem causar hipogamaglobulinemia envolvendo principalmente a IgA dos adultos (provavelmente predispostos).

Também é importante considerar (1) as doenças que não parecem ser IDP, mas que incluem infecções recidivantes, e (2) os distúrbios genéticos do sistema imune que causam outras manifestações clínicas. A fibrose cística (FC) é um exemplo muito conhecido desse primeiro grupo. Embora o sistema imune seja funcionalmente normal, os pacientes com essa doença desenvolvem infecções respiratórias bacterianas persistentes, principalmente colonização por *Pseudomonas aeruginosa*. Essa bactéria pode anular as respostas imunes inatas e causar inflamação persistente, que também facilita a infecção. Um exemplo do segundo grupo é a proteinose alveolar primária, que é causada por uma anormalidade da eliminação do surfactante pelos macrófagos alveolares. Essa doença é causada por uma mutação do gene que codifica o receptor α do fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos.

SEÇÃO 2

DISTÚRBIOS DE LESÕES IMUNOMEDIADAS

376

Alergias, anafilaxia e mastocitose sistêmica

Joshua A. Boyce, K. Frank Austen

O termo *atopia* descreve uma tendência a desenvolver asma, rinite, urticária e dermatite atópica, isoladamente ou combinadas, assim como sua associação com a imunoglobulina E (IgE) específica do alergênio. Entretanto, indivíduos sem história de atopia também podem desenvolver reações de hipersensibilidade, principalmente urticária e anafilaxia associadas à IgE. Visto que o mastócito é a principal célula efetora na rinite alérgica e na asma e o efetor dominante na urticária, na anafilaxia e na mastocitose sistêmica, sua biologia do desenvolvimento, vias de ativação, perfil de produtos secretados e tecidos-alvo serão considerados na introdução desses distúrbios clínicos.

A ligação da IgE aos mastócitos e aos basófilos humanos – processo conhecido como *sensibilização* – prepara essas células para a ativação subsequente por antígenos específicos. O receptor Fc de alta afinidade para IgE, designado FcεRI, é formado por uma unidade α, uma unidade β e duas cadeias γ ligadas por pontes dissulfídricas, que juntas atravessam sete vezes a membrana plasmática. A cadeia α é responsável pela ligação à IgE, enquanto as cadeias β e γ possibilitam a transdução de sinais que ocorre depois da agregação dos receptores tetraméricos sensibilizados por antígeno polimérico. A ligação da IgE estabiliza a cadeia α na membrana plasmática, aumentando a densidade de receptores FcεRI na superfície enquanto sensibiliza a célula para respostas efetoras. Isso é responsável pela correlação entre níveis séricos de IgE e número de receptores FcεRI detectados em basófilos circulantes.

A transdução de sinais é iniciada pela ativação de uma tirosina-quinase (conhecida como Lyn) relacionada com a família Src, que está associada constitutivamente à cadeia β. A Lyn transfosforila os motivos ativadores baseados nos imunorreceptores de tirosina (ITAMs, de *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) canônico das cadeias β e γ do receptor, resultando no recrutamento de mais moléculas Lyn ativas para a cadeia β e da tirosina-quinase Syk. As tirosinas fosforiladas dos ITAMs atuam como sítios de ligação para os domínios paralelos de homologia *src*2 (SH2, de *src homology 2*) existentes dentro da Syk. Essa última enzima ativa não apenas a fosfolipase Cγ, que se combina com o ligante de células T ativadas da membrana plasmática, como também a 3-quinase do fosfatidilinositol para gerar fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, que permite o direcionamento da quinase Btk da família Tec para a membrana e sua ativação pela Lyn. Além disso, a tirosina-quinase Fyn da família Src é ativada depois da agregação dos receptores de IgE e fosforila a proteína adaptadora Gab2, que amplia a ativação da 3-quinase do fosfatidilinositol. Na verdade, essa estimulação adicional é essencial à ativação do mastócito, mas pode ser parcialmente inibida pela Lyn, indicando que o grau de ativação dessas células é regulado em parte pela inter-relação entre essas quinases da família Src. A fosfolipase Cγ ativada cliva os substratos da membrana fosfolipídica e forma inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) e 1,2-diacilglicerol (1,2-DAG), de forma a mobilizar o cálcio intracelular e ativar a proteína-quinase C, respectivamente. A abertura subsequente dos canais ativados regulados pelo cálcio possibilita a contínua elevação do cálcio intracelular, que é necessária ao recrutamento das proteína-quinases ativadas por mitógeno ERK, JNK e p38 (quinases serina/treonina), que são responsáveis por ampliar a liberação do ácido araquidônico e mediar a translocação nuclear dos fatores de transcrição para várias citocinas. A ativação das fosfolipases dependente do íon cálcio cliva os fosfolipídeos da membrana e produz lisofosfolipídeos, que, assim como o 1,2-DAG, podem facilitar a fusão da membrana perigranular dos grânulos secretores com a membrana celular, resultando na liberação dos grânulos sem membrana contendo os mediadores pré-formados responsáveis pelos efeitos dos mastócitos.

O grânulo secretor do mastócito humano tem estrutura cristalina, ao contrário dos mastócitos das espécies inferiores. A ativação celular dependente da IgE provoca a solubilização e a dilatação do conteúdo dos grânulos no primeiro minuto depois da alteração do receptor; essa reação é seguida da ordenação dos filamentos intermediários ao redor do grânulo edemaciado, da movimentação do grânulo na direção da superfície celular e da fusão da membrana perigranular com a membrana de outros grânulos e o plasmalema para formar canais extracelulares para a liberação dos mediadores, ao mesmo tempo mantendo a viabilidade celular.

Além da exocitose, a agregação do FcεRI ativa duas outras vias que levam à formação de produtos bioativos, ou seja, mediadores lipídicos e citocinas. As reações bioquímicas envolvidas na expressão das citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor* α), as interleucinas (ILs) 1, 6, 4, 5, 13, o fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) e outras (inclusive diversas quimiocinas) ainda não foram definidas especificamente para os mastócitos. Estudos de inibição da produção de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) dos mastócitos de camundongos com ciclosporina ou FK506 demonstraram a ligação à imunofilina ligante-específica e a atenuação das fosfatase de serina/treonina dependente dos íons cálcio e da calmodulina, também conhecida como calcineurina.

A síntese dos mediadores lipídicos **(Fig. 376.1)** envolve a translocação da fosfolipase A_2 citosólica dependente do íon cálcio para a membrana nuclear externa, com liberação subsequente do ácido araquidônico para o processamento metabólico pelas distintas vias dos prostanoides e dos leucotrienos. A sintase-1 de prostaglandina-endoperóxido constitutiva (PGHS-1/cicloxigenase-1) e a PGHS-2 induzível sintetizada de novo (cicloxigenase-2) convertem o ácido araquidônico liberado em intermediários sequenciais como as prostaglandinas (PGs) G_2 e H_2. Em seguida, a PG hematopoiética dependente de glutationa D_2 (PGD_2) converte a PGH_2 em PGD_2, que é o prostanoide predominante nos mastócitos. O receptor da PGD_2 DP_1 é expresso em plaquetas e células epiteliais, enquanto o receptor DP_2 é expresso em linfócitos T_H2, eosinófilos e basófilos. Os mastócitos também geram tromboxano A_2 (TXA_2), um mediador de vida curta, mas potente, que induz a broncoconstrição e a ativação plaquetária por meio do receptor T de prostanoides (TP).

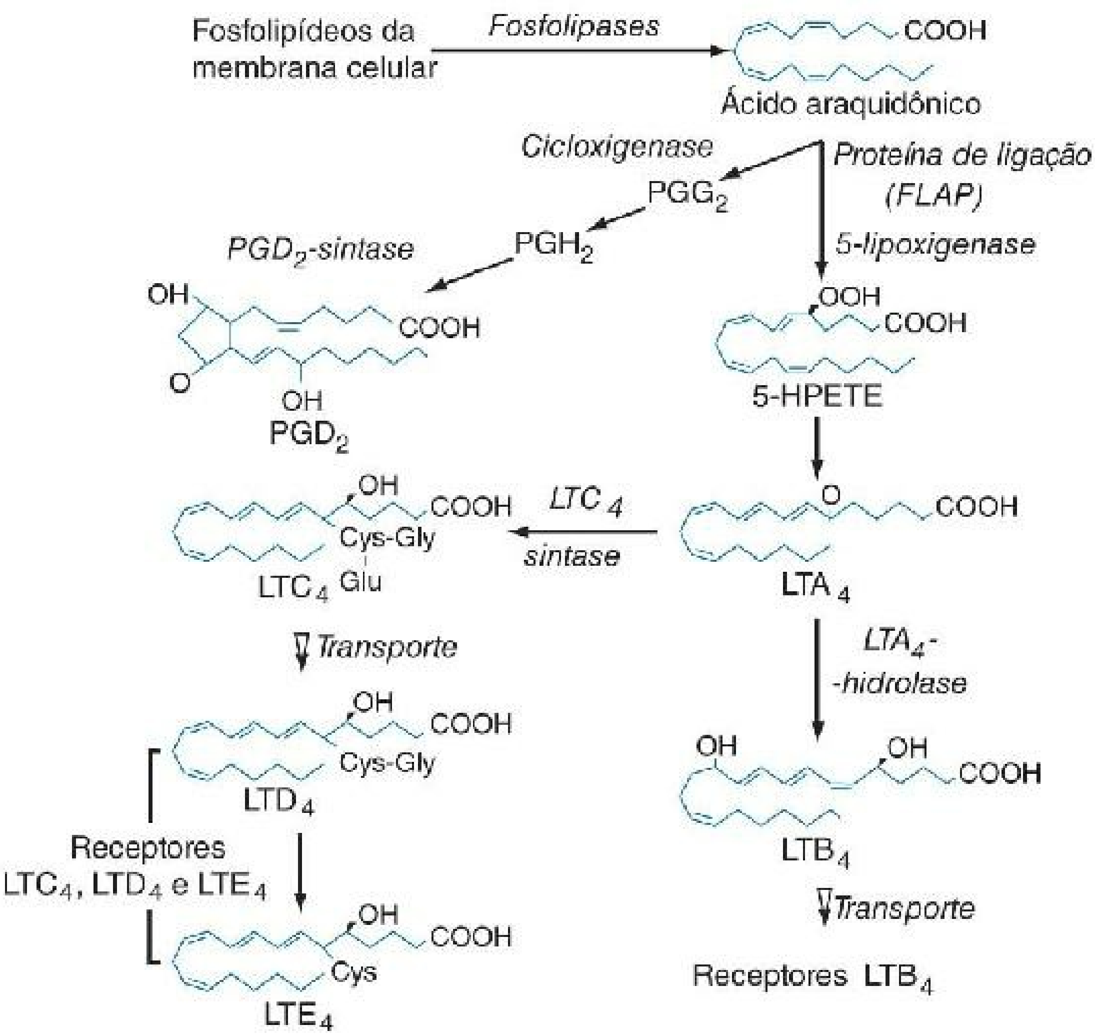
Fosfolipídeos da membrana celular
Fosfolipases
COOH
Ácido araquidônico
Cicloxigenase
Proteína de ligação (FLAP)
5-lipoxigenase
PGG_2
PGH_2
PGD_2-sintase
OH
COOH
O
OH
PGD_2
OOH
COOH
5-HPETE
OH
COOH
Cys-Gly
Glu
LTC_4
LTC_4 sintase
O
COOH
LTA_4
Transporte
LTA_4-hidrolase
OH
COOH
Cys-Gly
LTD_4
OH
OH
COOH
LTB_4
Receptores LTC_4, LTD_4 e LTE_4
OH
COOH
Cys
LTE_4
Transporte
Receptores LTB_4

FIGURA 376.1 **Vias da biossíntese e da liberação dos mediadores lipídicos derivados das membranas dos mastócitos.** Na via da 5-lipoxigenase, o leucotrieno A_4 (LTA_4) é o intermediário a partir do qual as enzimas da via terminal produzem os diferentes produtos finais – leucotrieno C_4 (LTC_4) e leucotrieno B_4 (LTB_4) – que deixam a célula por sistemas de transporte saturáveis e diferentes. Em seguida, a gamaglutamiltranspeptidase e uma dipeptidase clivam o ácido glutâmico e a glicina do LTC_4 para formar LTD_4 e LTE_4, respectivamente. O produto principal dos mastócitos gerado pelo sistema das cicloxigenases é a PGD_2.

Na biossíntese dos leucotrienos, o ácido araquidônico liberado é metabolizado pela 5-lipoxigenase (5-LO) em presença de uma proteína constituinte da membrana nuclear, ou proteína de ativação da 5-LO (FLAP, de *5-LO activating protein*). A translocação dependente de cálcio da 5-LO à membrana nuclear converte o ácido araquidônico em intermediários sequenciais como o ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) e o leucotrieno (LT) A_4. O LTA_4 é conjugado com a glutationa reduzida pela LTC_4-sintase, que é uma proteína constituinte da membrana nuclear semelhante à FLAP. O LTC_4 intracelular é liberado por um processo de exportação carreador-específico para metabolismo extracelular em outros leucotrienos cisteinílicos (LTD_4 e LTE_4) pela remoção sequencial do ácido glutâmico e da glicina. Alternativamente, a LTA_4-hidrolase citosólica converte parte do LTA_4 em di-hidroxileucotrieno LTB_4, que também está sujeito a um processo de exportação específico. Dois receptores do LTB_4 (BLT_1 e BLT_2) medeiam a quimiotaxia para os neutrófilos humanos. Dois receptores para os leucotrienos cisteinílicos ($CysLT_1$ e $CysLT_2$) estão presentes na musculatura lisa das vias respiratórias e da microcirculação e nas células hematopoiéticas, como macrófagos, eosinófilos e mastócitos. Enquanto o receptor de $CysLT_1$ tem predileção pelo LTD_4 e é bloqueado pelos antagonistas de receptores em uso clínico, o receptor de $CysLT_2$ é igualmente sensível ao LTD_4 e ao LTC_4, não é afetado por esses antagonistas e é um regulador negativo da função do receptor de $CysLT_1$. O LTD_4, agindo em receptores de $CysLT_1$, é o broncoconstritor mais potente conhecido, enquanto o LTE_4 induz extravasamento vascular e faz a mediação do recrutamento de eosinófilos na mucosa brônquica. Estudos em camundongos com genes deletados indicam a existência de receptores adicionais para LTE_4. Os lisofosfolipídeos formados durante a liberação do ácido araquidônico da 1-*O*-alquil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina podem ser acetilados na segunda posição para formar o fator de ativação plaquetária (FAP). Os níveis séricos de FAP se correlacionaram positivamente com a intensidade da anafilaxia a amendoim em um estudo recente, enquanto os níveis de FAP acetil-hidrolase (uma enzima que degrada FAP) estiveram inversamente relacionados ao mesmo desfecho.

Ao contrário da maioria das outras células originadas da medula óssea, os mastócitos circulam como precursores comprometidos sem possuírem grânulos secretores típicos. Esses progenitores comprometidos expressam c-*kit*, o receptor do fator de células-tronco (SCF). Diferente de várias outras linhagens, eles retêm e aumentam a expressão de c-*kit* com a maturação. A interação do SCF com o c-*kit* é um pré-requisito indispensável para o desenvolvimento dos mastócitos teciduais constitutivos, que se localizam na pele e nos tecidos conectivos, assim como para o acúmulo de mastócitos nas superfícies das mucosas durante as respostas imunes tipo T_H2. Várias citocinas derivadas de células T (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9) podem potencializar a proliferação de mastócitos dependentes de SCF e/ou a sobrevida *in vitro* de camundongos e humanos. Na verdade, os mastócitos estão ausentes na mucosa intestinal em deficiências clínicas de células T, mas estão presentes na submucosa. Com base na imunodetecção das proteases neutras dos grânulos secretores, os mastócitos do parênquima pulmonar e da mucosa intestinal expressam seletivamente triptase, enquanto as células das submucosas intestinal e respiratória, de espaços perivasculares, da pele, dos linfonodos e do parênquima mamário expressam triptase, quimase e carboxipeptidase A (CPA). No epitélio da mucosa de pacientes com asma grave, os mastócitos podem expressar triptase e CPA sem quimase. Os grânulos secretores dos mastócitos seletivamente positivos para triptase demonstram círculos concêntricos com periodicidade sugestiva de uma estrutura cristalina à microscopia eletrônica; por outro lado, os grânulos secretores dos mastócitos com várias proteases são pouco cilíndricos e apresentam aspecto amorfo ou em rede.

Os mastócitos estão distribuídos nas superfícies cutâneas e mucosas e nos tecidos submucosos ao redor das vênulas e podem influenciar a entrada de substâncias estranhas por sua capacidade de resposta rápida **(Fig. 376.2)**. Com a ativação e a exocitose dos grânulos secretores por um processo específico para cada estímulo, a histamina e as hidroxilases ácidas são solubilizadas, enquanto as proteases neutras catiônicas permanecem em sua maior parte ligadas às proteoglicanas neutras, à heparina e ao sulfato de condroitina E, de forma a atuarem como um complexo. A histamina e os vários mediadores lipídicos (PGD$_2$, LTC$_4$/D$_4$/E$_4$, FAP) alteram a permeabilidade venular e, dessa forma, permitem a entrada das proteínas plasmáticas como o complemento e as imunoglobulinas, enquanto o LTB$_4$ medeia a adesão das células endoteliais-leucócitos e a migração direcionada subsequente (quimiotaxia). A acumulação dos leucócitos e das opsoninas plasmáticas facilita a defesa do microambiente. A resposta inflamatória também pode ser deletéria, como ocorre na asma, na qual a atividade contrátil da musculatura lisa ativada pelos leucotrienos cisteinílicos é evidente e muito mais potente que a da histamina.

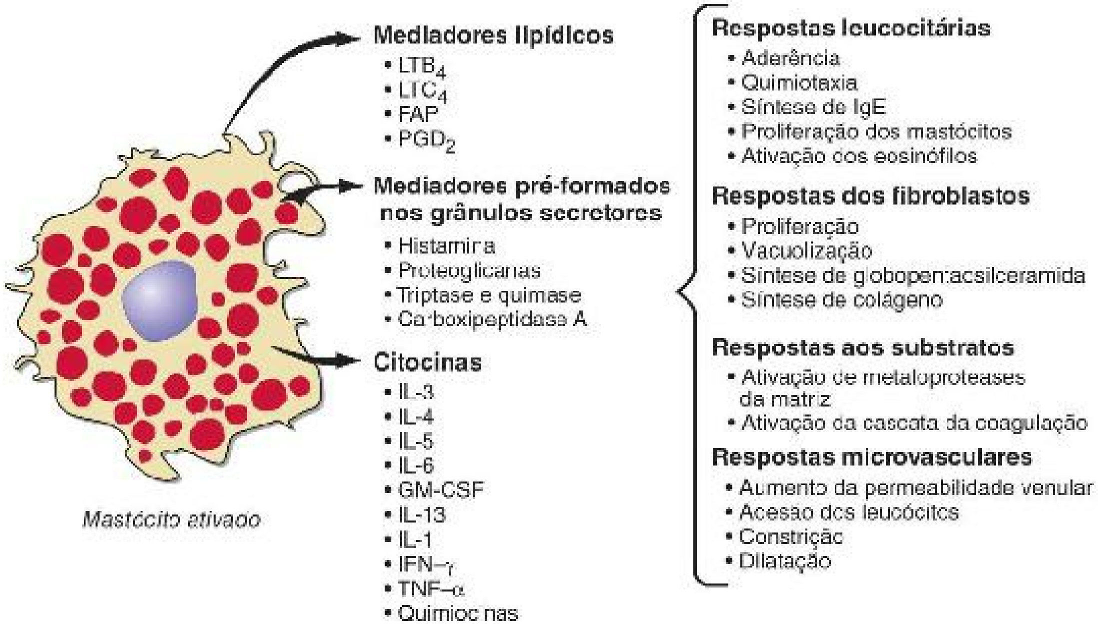
Mediadores lipídicos
• LTB$_4$
• LTC$_4$
• FAP
• PGD$_2$
Mediadores pré-formados nos grânulos secretores
• Histamina
• Proteoglicanas
• Triptase e quimase
• Carboxipeptidase A
Citocinas
• IL-3
• IL-4
• IL-5
• IL-6
• GM-CSF
• IL-13
• IL-1
• IFN-γ
• TNF-α
• Quimiocinas
Mastócito ativado
Respostas leucocitárias
• Aderência
• Quimiotaxia
• Síntese de IgE
• Proliferação dos mastócitos
• Ativação dos eosinófilos
Respostas dos fibroblastos
• Proliferação
• Vacuolização
• Síntese de globopentaosilceramida
• Síntese de colágeno
Respostas aos substratos
• Ativação de metaloproteases da matriz
• Ativação da cascata da coagulação
Respostas microvasculares
• Aumento da permeabilidade venular
• Adesão dos leucócitos
• Constrição
• Dilatação

FIGURA 376.2 Os mediadores bioativos das três categorias, que são produzidos pela ativação dos mastócitos murinos dependentes de IgE, podem produzir efeitos comuns e sequenciais nas células-alvo, resultando em respostas inflamatórias agudas e persistentes. GM-CSF, fator estimulador das colônias de granulócitos-macrófagos; IL,

interleucina; IFN, interferon; LT, leucotrieno; FAP, fator de ativação plaquetária; PGD_2, prostaglandina D_2; TNF, fator de necrose tumoral.

O componente celular da resposta inflamatória mediada pelos mastócitos é ampliado e mantido pelas citocinas e quimiocinas. A ativação *in situ* dos mastócitos cutâneos humanos dependente de IgE estimula a produção e a liberação do TNF-α, que, por sua vez, induz as respostas das células endoteliais que favorecem a adesão dos leucócitos. Do mesmo modo, a ativação *in vitro* dos mastócitos pulmonares purificados ou dos mastócitos cultivados derivados do sangue de cordão resulta na produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α) e imunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-13) e quimiocinas. As biópsias brônquicas dos pacientes com asma demonstram que os mastócitos são imuno-histoquimicamente positivos para IL-4 e IL-5, mas que a localização predominante da IL-4, da IL-5 e do GM-CSF é nas células T definidas por esse perfil como T_H2. A IL-4 modula a conversão do fenótipo das células T em seu subtipo T_H2, determina a troca de isótipo para IgE (assim como a IL-13) e regula positivamente a expressão FcεRI-mediada das citocinas pelos mastócitos conforme estudos *in vitro*.

As fases celulares imediata e tardia da inflamação alérgica podem ser induzidas na pele, no nariz ou nos pulmões de alguns indivíduos alérgicos depois da exposição tópica aos alergênios. A fase imediata no nariz envolve prurido e coriza hialina; nos pulmões, ela envolve broncoespasmo e secreção de muco; na pele, ela envolve uma resposta de urticária com prurido. A obstrução nasal, a disfunção pulmonar ou o eritema com edema da área cutânea durante a resposta tardia (6 a 8 horas depois da estimulação) estão associados às anormalidades histopatológicas como infiltração de células T_H2 ativadas, eosinófilos, basófilos e alguns neutrófilos. A progressão da ativação inicial dos mastócitos para a infiltração celular tardia tem sido utilizada como indício experimental de rinite ou asma. Contudo, na asma há hiper-reatividade intrínseca das vias respiratórias, que não depende da inflamação associada. Além disso, as respostas de fase inicial e tardia (pelo menos nos pulmões) são muito mais sensíveis ao bloqueio da ativação de mastócitos dependente de IgE (ou ações da histamina e de leucotrienos cisteinílicos) do que a exacerbações da asma por indução espontânea ou viral.

Os estudos do mecanismo das doenças humanas associadas à hipersensibilidade imediata em humanos têm sido dedicados principalmente ao reconhecimento dependente de IgE de substâncias que, de outro modo, seriam inócuas. Uma região do cromossomo 5 (5q23-31) contém os genes implicados no controle dos níveis de IgE, inclusive IL-4 e IL-13, além da IL-3 e da IL-9, que estão envolvidas na hiperplasia dos mastócitos das mucosas, bem como da IL-5 e do GM-CSF, fundamentais ao desenvolvimento dos eosinófilos e à intensificação de sua viabilidade nos tecidos.

Entre os genes relacionados diretamente com a resposta específica de IgE para determinados alergênios estão os que codificam o complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) e algumas cadeias do receptor de células T (TCR-αδ, de *T cell receptor*). A complexidade da atopia e das doenças associadas inclui a suscetibilidade, a gravidade e as respostas terapêuticas, todas classificadas entre as variáveis moduladas pelos estímulos imunes inatos e adaptativos.

A indução da doença alérgica depende da sensibilização do indivíduo predisposto a um alergênio específico. A maior suscetibilidade a desenvolver alergia atópica ocorre na infância e nos primeiros anos da adolescência. O alergênio é processado pelas células apresentadoras de antígeno da linhagem monocítica (em particular células dendríticas), que estão distribuídas por todo o corpo nas superfícies que fazem contato com o ambiente externo, inclusive nariz, pulmões, olhos, pele e intestino. Essas células apresentadoras de antígeno apresentam os peptídeos contendo epítopos, em combinação com moléculas MHC, para as células T auxiliares e seus subtipos. A resposta da célula T depende do reconhecimento cognato e do microambiente de citocinas fornecidas pelas células dendríticas apresentadoras de antígeno. A IL-4 direciona para o subtipo T_H2, o interferon-γ (IFN-γ) estimula o perfil T_H1, e a IL-6 combinada com o fator β de crescimento transformador (TGF-β, de *transforming growth factor*) favorece o subtipo T_H17. Os alergênios não apenas apresentam epítopos antigênicos por meio das células dendríticas, como também possuem ligantes de reconhecimento de padrões que facilitam a resposta imune quando direcionam o início da síntese de citocinas pelas células do sistema imune inato, inclusive basófilos, mastócitos, eosinófilos e outras células. A resposta T_H2 está associada à ativação das células B específicas, que também podem apresentar alergênios ou se transformar em plasmócitos para produzir anticorpos. A síntese e a secreção plasmática da IgE específica para o alergênio resultam na sensibilização das células que possuem o FcεRI, inclusive mastócitos e basófilos, que são ativados depois da exposição ao alergênio específico. Em algumas doenças, inclusive nas que estão associadas à atopia, as populações de monócitos e eosinófilos podem expressar um FcεRI trimérico, que não possui cadeia β e ainda assim responde à sua agregação. Outra classe recentemente reconhecida de células inatas que expressam c-*kit*-(chamadas de nuócitos, células auxiliares naturais ou células linfoides inatas do grupo 2) pode gerar grandes quantidades de IL-5 e IL-13 durante respostas anti-helmínticas, é proeminente em pólipos nasais de humanos e poderia contribuir para a inflamação em doenças alérgicas.

ANAFILAXIA

DEFINIÇÃO

As respostas anafiláticas potencialmente fatais em humanos sensibilizados ocorrem dentro de minutos após a exposição ao antígeno específico. Elas se manifestam por disfunção respiratória devido ao edema de laringe e/ou broncoespasmo intenso, em geral acompanhados por colapso vascular ou por choque sem dificuldade respiratória antecedente. As manifestações cutâneas como prurido e urticária, com ou sem angioedema, são típicas dessas reações anafiláticas sistêmicas. As manifestações gastrintestinais consistem em náusea, vômitos, dor abdominal em cólicas e diarreia.

FATORES PREDISPONENTES E ETIOLOGIA

Nenhuma evidência convincente sugere que idade, sexo, raça ou localização geográfica predisponha um humano à anafilaxia, exceto em razão da exposição a imunógenos específicos. Com base na maioria dos estudos, a atopia não predispõe os indivíduos à anafilaxia associada ao tratamento com penicilina ou ao veneno da picada de um inseto, mas funciona como fator de risco no caso dos alergênios alimentares ou do látex. Os fatores de risco para um desfecho ruim, porém, incluem idade avançada, uso de betabloqueadores e presença de asma preexistente. A anafilaxia grave a himenópteros (em geral com hipotensão proeminente) pode ser uma característica de apresentação da mastocitose sistêmica subjacente. Além disso, algumas pessoas que sofrem de episódios recorrentes de anafilaxia idiopática têm mastócitos morfologicamente aberrantes na medula óssea, os quais expressam uma forma mutante constitutivamente ativa de c-*kit*, mesmo sem evidências de mastocitose franca.

Entre as substâncias capazes de desencadear reações anafiláticas sistêmicas nos humanos estão as seguintes: proteínas heterólogas na forma de hormônios (insulina, vasopressina, paratormônio); enzimas (tripsina, quimiotripsina, penicilinase, estreptoquinase); extratos de pólen (erva-de-santiago, gramas, árvores); extratos alergênicos sem pólen (ácaros da poeira, pelos de gatos, cães, cavalos e animais de laboratório); alimentos (amendoins, leite, ovos, frutos do mar, nozes, grãos, feijões, gelatina em cápsulas); anticorpos monoclonais; produtos relacionados com a atividade ocupacional (produtos de borracha de látex); veneno dos himenópteros (vespa, marimbondos amarelos e brancos, vespas do papel, abelhas, formigas-de-fogo importadas); polissacarídeos como dextran e tiomersal utilizados como conservantes de vacinas; fármacos como protamina; antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoína, quinolonas); agentes quimioterápicos (carboplatina, paclitaxel, doxorrubicina); anestésicos locais (procaína, lidocaína); relaxantes musculares (suxametônio, galamina, pancurônio); vitaminas (tiamina, ácido fólico); compostos utilizados com finalidades diagnósticas (di-hidrocolato de sódio, sulfobromoftaleína); biológicos (omalizumabe, rituximabe, etanercepte), e substâncias químicas ocupacionais (óxido de etileno). Os fármacos atuam como haptenos, que formam conjugados imunogênicos com as proteínas do hospedeiro. O hapteno conjugado pode ser o composto original, um produto de armazenamento derivado não enzimaticamente ou um metabólito formado no hospedeiro. Os biológicos recombinantes também podem induzir a formação de IgE contra as proteínas ou contra as estruturas glicosiladas que servem como imunógenos. Mais recentemente, surtos de anafilaxia ao anticorpo contra o fator de crescimento epidérmico cetuximabe foram relatados em associação com títulos elevados de IgE sérica contra a α-1,3-galactose, um oligossacarídeo encontrado em certas proteínas ausentes em primatas. Os anticorpos contra a α-galactose também são responsáveis por alguns episódios de anafilaxia tardia a carne bovina, de cordeiro e de porco.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES

O intervalo decorrido até o aparecimento dos sinais e sintomas varia individualmente, mas a marca característica da reação anafilática é o início de alguma manifestação clínica alguns segundos ou minutos depois da introdução do antígeno (com exceção da alergia à α-galactose), em geral por injeção ou menos comumente por ingestão. Pode haver obstrução das vias respiratórias superiores ou inferiores, ou de ambas. O edema da laringe pode ser percebido como um “bolo” na garganta, rouquidão ou estridor, enquanto a obstrução brônquica está associada à sensação de constrição no peito e/ou sibilos audíveis. Os pacientes com asma estão predispostos a desenvolver acometimento grave das vias respiratórias inferiores e apresentar mortalidade aumentada. Alguns pacientes podem ter ruborização com eritema difuso e sensação de calor. Uma manifestação característica é a erupção de vergões cutâneos destacados e bem delimitados com bordas serpiginosas elevadas e eritematosas e centros esbranquiçados. Essas erupções urticariformes são intensamente pruriginosas e podem ser localizadas ou difusas. As lesões podem coalescer e formar placas gigantes e raramente persistem por mais de 48 horas. Também pode ser observado um processo de edema cutâneo (angioedema) mais profundo e localizado, sem cacifo, que pode ser assintomático ou provocar sensação de ardência ou ferroada. O angioedema da parede intestinal pode causar depleção suficiente de volume intravascular a ponto de precipitar colapso cardiovascular.

Nos casos fatais com obstrução brônquica detectável clinicamente, os pulmões apresentam hiperinsuflação acentuada aos exames macroscópico e microscópico. Entretanto, as anormalidades microscópicas evidenciadas nos brônquios limitam-se às secreções intraluminares, à congestão peribrônquica, ao edema da submucosa e à infiltração por eosinófilos, enquanto o enfisema agudo é atribuído ao broncospasmo incontrolável, que regride depois da morte do paciente. O angioedema que leva à morte por obstrução mecânica envolve a epiglote e a laringe, mas o processo também é evidenciado na hipofaringe e até certo ponto na traqueia. Ao exame microscópico, há separação ampla das fibras de colágeno e dos elementos glandulares, além de congestão vascular e infiltrados eosinofílicos. Os pacientes que morrem em colapso vascular sem história pregressa de hipoxia por insuficiência respiratória têm congestão visceral com possível perda de volume de fluido intravascular. As anormalidades eletrocardiográficas (com ou sem infarto) detectadas em alguns pacientes podem refletir uma complicação cardíaca primária mediada pelos mastócitos (que são proeminente perto de vasos coronarianos) ou podem ser secundárias à redução crítica do volume sanguíneo.

As manifestações do angioedema e da urticária associadas à anafilaxia foram atribuídas à liberação de histamina endógena. A participação dos leucotrienos cisteinílicos na etiologia da broncoconstrição grave parece provável. O colapso vascular sem angústia respiratória em resposta à exposição experimental ao ferrão de um himenóptero está associado às elevações graves e prolongadas da histamina sanguínea, à coagulação intravascular e à produção de cininas. A observação de que os pacientes com mastocitose sistêmica e colapso vascular episódico secretam grandes quantidades de metabólitos da PGD_2, além de histamina, sugere que a PGD_2 também seja importante nas reações anafiláticas com hipotensão. Conforme mencionado, os níveis de FAP correlacionam-se com a intensidade da anafilaxia e são inversamente proporcionais ao nível constitutivo da acetil-hidrolase envolvida na inativação de FAP. As ações de diversos mediadores derivados dos mastócitos provavelmente são aditivas ou sinérgicas em seus tecidos-alvo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da reação anafilática depende da existência da história de sinais e sintomas iniciados alguns minutos depois da exposição à substância desencadeante. É necessário excluir reações aos imunocomplexos mediados por complemento, respostas idiossincrásicas aos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou efeitos diretos de alguns fármacos ou agentes diagnósticos nos mastócitos. A administração intravenosa de uma substância química que provoque desgranulação dos mastócitos (incluindo derivados opioides e contrastes radiográficos) pode desencadear urticária generalizada, angioedema e sensação de opressão retrosternal com ou sem broncoconstrição ou hipotensão detectável clinicamente. Na reação anafilática transfusional que ocorre nos pacientes com deficiência de IgA, a especificidade responsável depende de um anticorpo IgG ou IgE contra IgA; o mecanismo da reação mediada pela IgG anti-IgA parece depender da ativação do complemento com envolvimento secundário dos mastócitos.

No passado, a existência de IgE específica no sangue dos pacientes com anafilaxia sistêmica era demonstrada pela transferência passiva do soro por via intradérmica a um receptor normal, seguida em 24 horas da estimulação antigênica no mesmo local e do desenvolvimento subsequente de um vergão com rubor – *reação de Prausnitz-Küstner*. Na prática clínica moderna, os imunoensaios que utilizam antígenos purificados ou recombinantes podem demonstrar a presença de IgE específica nos soros dos pacientes com reações anafiláticas; além disso, os testes cutâneos podem ser realizados depois da recuperação do paciente para desencadear uma reação de urticária e eritema em resposta ao suposto antígeno. As elevações dos níveis séricos da triptase sugerem a participação da ativação dos mastócitos em uma reação sistêmica adversa e são particularmente sugestivas de episódios de hipotensão durante a anestesia geral, ou diante de um desfecho fatal. Contudo, em razão da meia-vida curta da triptase, os níveis altos são detectados mais facilmente nas primeiras quatro horas depois de uma reação sistêmica. Além disso, as reações anafiláticas a alimentos caracteristicamente não estão associadas com elevações na triptase sérica.

TRATAMENTO ANAFILAXIA

O reconhecimento imediato da reação anafilática é fundamental, porque o óbito pode ocorrer em minutos ou horas depois do início dos sintomas. Os sinais e sintomas brandos como prurido e urticária podem ser controlados pela administração de 0,3 a 0,5 mL de epinefrina a 1:1.000 (1 mg/mL) por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), com aplicação de doses repetidas a intervalos de 5 a 20 minutos nos casos de reação grave, dependendo da necessidade. A ausência de resposta à epinefrina nos primeiros 20 minutos dos sintomas é um fator de risco para desfecho ruim em estudos de anafilaxia a alimentos. Quando a substância antigênica foi injetada em um membro, a taxa de absorção pode ser reduzida pela aplicação imediata de um torniquete proximal à área da reação, pela administração de 0,2 mL de epinefrina a 1:1.000 no local e pela remoção do ferrão de um inseto (se houver) sem compressão. Um acesso para infusão intravenosa (IV) deve ser assegurado para permitir a administração de 2,5 mL de epinefrina diluída a 1:10.000 a intervalos de 5 a 10 minutos, de expansores de volume como soro fisiológico e de agentes vasopressores (como dopamina) se houver hipotensão incontrolável. A reposição do volume intravascular para compensar o extravasamento nas vênulas pós-capilares pode exigir vários litros de solução salina. A epinefrina produz efeitos α e β-adrenérgicos e provoca vasoconstrição, relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e redução da permeabilidade venular aumentada. A administração de oxigênio por cateter nasal (com ou sem albuterol por nebulização) pode ser útil, mas a intubação endotraqueal ou a traqueostomia tornam-se obrigatórias para fornecer oxigênio, caso haja hipoxia progressiva. Os fármacos coadjuvantes como o anti-histamínico difenidramina (50-100 mg IM ou IV) e a aminofilina (0,25-0,5 g IV) são apropriados a urticária/angioedema e ao broncospasmo, respectivamente. Os glicocorticoides intravenosos (0,5-1,0 mg/kg de metilprednisolona) não são eficazes nos casos agudos, mas podem atenuar as recidivas tardias do broncospasmo, da hipotensão ou da urticária.

PREVENÇÃO

A profilaxia da anafilaxia deve levar em consideração a sensibilidade do paciente, a dose e a composição do agente diagnóstico ou terapêutico e o efeito da via de administração na taxa de absorção. Os betabloqueadores estão relativamente contraindicados aos indivíduos sob risco de desenvolver reações anafiláticas, em especial aos que são sensíveis aos venenos dos himenópteros, ou que fazem imunoterapia para alergias do sistema respiratório. Se houver história inequívoca de uma reação anafilática a algum fármaco no passado, é recomendável escolher um composto que não esteja relacionado estruturalmente. O reconhecimento de reatividade cruzada entre os fármacos é fundamental porque, por exemplo, as cefalosporinas podem ter uma estrutura central semelhante à que provoca a reação às penicilinas. O teste cutâneo com picada ou raspagem deve ser realizado antes do teste intradérmico, pois o risco de provocar anafilaxia é maior com esta última técnica. Esses testes devem ser realizados antes da administração de algumas substâncias que tendem a provocar reações anafiláticas, inclusive extratos alergênicos. Os testes cutâneos para antibióticos ou agentes quimioterápicos devem ser realizados apenas nos pacientes com história clínica positiva compatível com uma reação mediada por IgE e que necessitem imediatamente do antibiótico em questão; os testes cutâneos são inúteis nos indivíduos com erupções não mediadas por IgE. Com referência à penicilina, dois terços dos pacientes com história de reações positivas e testes cutâneos positivos à benzilpeniciloilpolilisina (BPL) e/ou à mistura determinante menor (MDM) das benzilpenicilinas desenvolvem reações alérgicas ao tratamento, e essas reações quase sempre são do tipo anafilático nos pacientes com reatividade ao determinante menor. Mesmo os pacientes sem história de reações clínicas pregressas têm testes cutâneos positivos aos dois produtos de teste em 2 a 6% dos casos, e cerca de 3 por 1.000 pacientes sem história positiva apresentam anafilaxia durante o tratamento, com taxa de mortalidade de cerca de 1 por 100.000.

Se for necessário utilizar um fármaco que possa causar reação anafilática porque não se dispõe de uma alternativa que não cause reatividade cruzada, a dessensibilização à maioria dos antibióticos e a outros grupos de agentes terapêuticos pode ser realizada por via IV, SC ou oral. Em geral, quantidades progressivas do fármaco são administradas pela via escolhida, começando-se abaixo da dose limítrofe de uma reação adversa e, em seguida, duplicando-se a quantidade até alcançar a dose terapêutica. Em vista do risco de anafilaxia sistêmica durante a dessensibilização, esse procedimento deve ser realizado sob a supervisão de um especialista e em condições nas quais se dispõe de equipamentos para reanimação e nos pacientes com acessos intravenosos instalados. Depois de conseguir a dessensibilização, é fundamental manter a administração do agente terapêutico a intervalos regulares ao longo de todo o tratamento para evitar o restabelecimento de um conjunto significativo de células sensibilizadas.

Uma abordagem protetora diferente consiste no desenvolvimento de anticorpos bloqueadores da classe IgG, que protegem contra a anafilaxia induzida pelos venenos dos himenópteros por sua interação com o antígeno, de modo que quantidades menores deste último cheguem aos mastócitos teciduais sensibilizados. O risco máximo das reações anafiláticas sistêmicas nos indivíduos sensíveis aos venenos desses insetos ocorre quando o teste cutâneo é positivo no momento da avaliação. Embora haja pouca reatividade cruzada entre os venenos das abelhas e das vespas amarelas, a reatividade cruzada é grande entre os venenos das vespas amarelas e dos demais vespídeos (marimbondos amarelo e branco e vespas). A profilaxia consiste na modificação das atividades ao ar livre de forma a evitar pés descalços, a utilização de artigos de toalete perfumados, a ingestão de alimentos em áreas atrativas aos insetos, a poda da grama ou das cercas vivas e o recolhimento do lixo ou das frutas caídas. Como também ocorre com todos os tipos de hipersensibilidade anafilática, o paciente deve utilizar um bracelete informativo e ter acesso imediato a um *kit* com epinefrina autoinjetável dentro da validade. A imunoterapia com veneno por cinco anos pode induzir um estado de resistência às reações da picada, o qual é independente dos níveis séricos de IgG ou IgE específica. Para as crianças de menos de 10 anos com reação sistêmica limitada à pele, a probabilidade de progressão às formas respiratórias ou vasculares mais graves é pequena e, desse modo, a imunoterapia não está recomendada.

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

DEFINIÇÃO

A urticária e o angioedema podem ocorrer separados ou simultaneamente como manifestações cutâneas do edema localizado sem cacifo; um processo semelhante pode afetar as mucosas do trato respiratório superior ou gastrintestinal. A *urticária* afeta apenas as camadas superficiais da derme e evidencia-se por vergões bem demarcados com bordas serpiginosas e eritematosas e centros pálidos, que coalescem para formar placas gigantes. O *angioedema* caracteriza-se por edema localizado e bem delimitado envolvendo as camadas mais profundas da pele, inclusive os tecidos subcutâneos, e também pode envolver a parede intestinal. Os episódios repetidos de urticária e/ou angioedema com duração inferior a seis semanas são considerados agudos, enquanto as crises que se estendem por mais tempo são classificadas como crônicas.

FATORES PREDISPONENTES E ETIOLOGIA

A urticária e o angioedema provavelmente são mais comuns do que é relatado, tendo em vista a natureza autolimitada e evanescente dessas erupções, que raramente justificam a procura por atendimento médico quando se limitam à pele. Embora indivíduos de qualquer faixa etária possam desenvolver urticária e/ou angioedema agudo ou crônico, a incidência dessas lesões aumenta depois da adolescência e atinge níveis máximos nos pacientes em sua terceira década de vida; na verdade, um estudo com universitários mostrou que 15 a 20% referiram uma reação de urticária pruriginosa no passado.

A classificação de urticária/angioedema descrita no **Quadro 376.1** enfatiza os diferentes mecanismos responsáveis pela doença clínica e pode ser útil ao diagnóstico diferencial; contudo, a maioria dos casos de urticária crônica é idiopática. A urticária e/ou o angioedema que ocorrem na estação apropriada em pacientes com alergia respiratória sazonal, ou como consequência da exposição a animais ou mofos, são atribuídos à inalação ou ao contato físico com pólen, pelos de animais e esporos de fungos, respectivamente. Entretanto, a urticária e o angioedema secundários à inalação são relativamente raros, quando comparados com os mesmos processos desencadeados pela ingestão de frutas frescas, mariscos, peixes, laticínios, chocolate, legumes (incluindo amendoim) e vários fármacos capazes de provocar não apenas uma síndrome anafilática com queixas gastrintestinais marcantes, mas também urticária isolada.

QUADRO 376.1 **CLASSIFICAÇÃO DE URTICÁRIA E/OU ANGIOEDEMA**

1. **IgE-dependente**
   a. Sensibilidade aos antígenos específicos (pólen, alimentos, fármacos, fungos, bolores, venenos de himenópteros, helmintos)
   b. Física: dermografismo, frio, solar, pressão, colinérgica
   c. Autoimune
2. **Mediada por bradicinina**
   a. Angioedema hereditário: deficiência do inibidor de C1: nulo (tipo 1) e disfuncional (tipo 2); mutação do fator XII (tipo 3)
   b. Angioedema adquirido: deficiência do inibidor de C1: anti-idiotipo e anti-inibidor de C1
   c. Inibidores da enzima conversora da angiotensina
3. **Mediada pelo complemento**
   a. Vasculite necrosante
   b. Doença do soro
   c. Reações a hemocomponentes
4. **Não imunológica**
   a. Agentes que provocam a liberação direta dos mediadores dos mastócitos (opioides, antibióticos, curare, D-tubocurarina, contrastes radiológicos)
   b. Agentes que alteram o metabolismo do ácido araquidônico (ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides, corantes azos e benzoatos)
5. **Idiopática**

Outras etiologias são estímulos físicos como frio, calor, raios solares, exercício e irritação mecânica. As urticárias físicas podem ser diferenciadas pela condição desencadeante e por outros aspectos da apresentação clínica. O *dermografismo*, que ocorre em 1 a 4% da população, pode ser definido pelo aparecimento de um vergão linear na área estimulada suavemente por um objeto pontiagudo, ou pela configuração correspondente ao fator desencadeante **(Fig. 376.3)**. A prevalência do dermografismo é maior na segunda e na terceira década de vida. Essa condição não é influenciada pela atopia e em geral persiste por menos de cinco anos. A *urticária de pressão*, que em geral está associada à urticária idiopática crônica, ocorre como resposta a um estímulo persistente, por exemplo, uma correia ou o cinto de segurança no ombro, correr (pés) ou trabalhos manuais (mãos). A *urticária colinérgica* é típica porque os vergões pruriginosos são pequenos (1-2 mm) e estão circundados por uma área ampla de eritema; os episódios são desencadeados por febre, banho quente de chuveiro ou banheira e esforço físico e, provavelmente, são atribuíveis à elevação da temperatura corporal central. A *anafilaxia induzida pelo esforço* pode ser desencadeada apenas pelo esforço físico, ou pode depender da ingestão prévia de alimentos. Há uma associação com a presença de IgE específica para a α-5 gliadina, um componente do trigo. As manifestações clínicas podem limitar-se a rubor, eritema e urticária pruriginosa, mas podem progredir para angioedema da face, da orofaringe, da laringe ou do intestino, ou para colapso vascular; a anafilaxia induzida pelo esforço é diferenciada da urticária colinérgica pela apresentação com vergões de dimensões habituais e porque não há febre ou história de banho quente. A *urticária do frio* localiza-se nas áreas do corpo expostas a temperaturas ambientes baixas ou a objetos gelados, mas pode progredir para colapso vascular quando há imersão em água gelada (natação). A *urticária solar* é subdividida em seis grupos de acordo com a resposta aos componentes específicos do espectro solar. O *angioedema vibratório* pode ocorrer anos depois da exposição ocupacional, ou pode ser idiopático; essa condição pode acompanhar-se de urticária colinérgica. Outras formas raras de alergia física, sempre definidas pelo estímulo específico desencadeante, incluem a *urticária em resposta ao calor localizado,* a *urticária aquagênica* desencadeada pelo contato com a água em qualquer temperatura (algumas vezes associada à policitemia vera) e a *urticária de contato* provocada pela interação direta com alguma substância química.

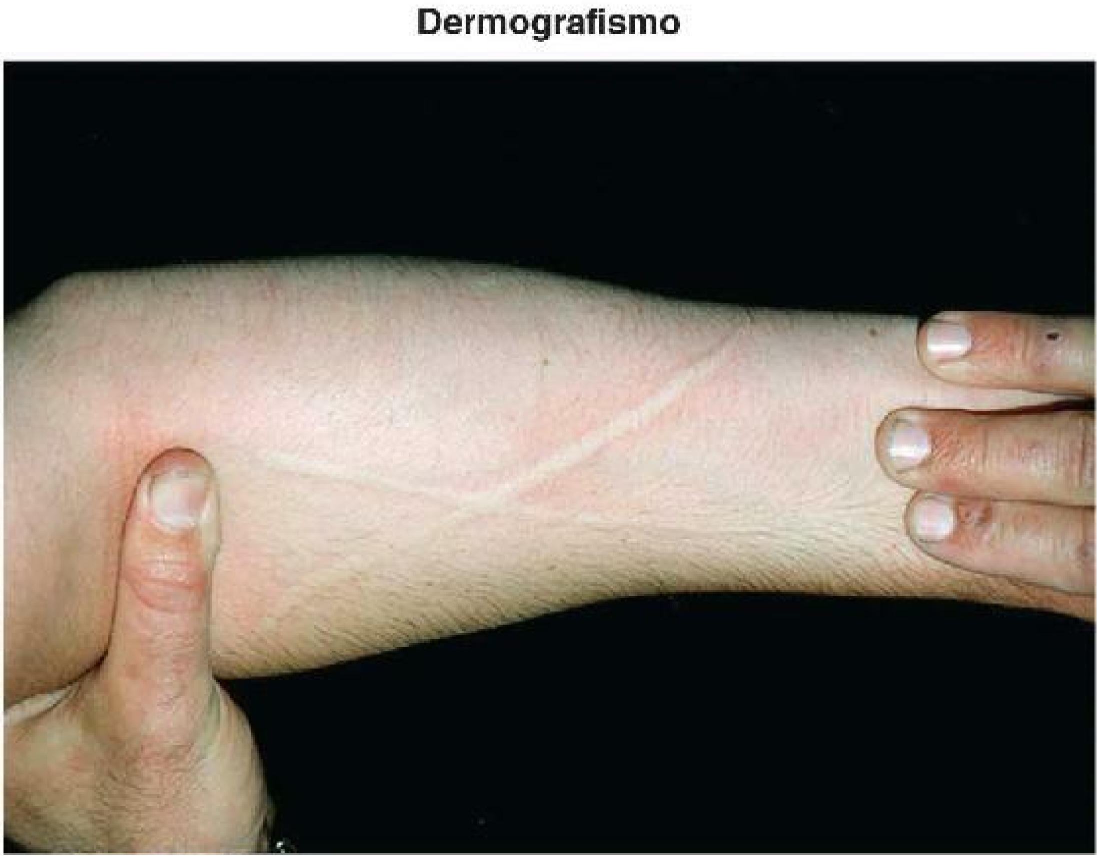

FIGURA 376.3 **Lesão urticariforme dermográfica** induzida pela raspagem suave do antebraço com a borda de um abaixador de língua. A fotografia, tirada após dois minutos, demonstra um vergão proeminente com a forma de um X. *(De LA Goldsmith et al. [eds]: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012. Fotografia cedida por Allen P. Kaplan, M.D., Medical University of South Carolina.)*

Nos pacientes com deficiência do inibidor de C1 (C1INH, de *c1 inhibitor*), que pode ser transmitida como traço autossômico dominante ou adquirida em razão do desenvolvimento de um autoanticorpo, há angioedema sem urticária em virtude da produção de bradicinina. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem desencadear um quadro clínico semelhante em 0,1 a 0,5% dos pacientes hipertensos, como consequência da decomposição mais lenta da bradicinina. A urticária e o angioedema associados à forma clássica da doença do soro ou à angeíte necrosante cutânea com hipocomplementemia parecem ser doenças provocadas por imunocomplexos. As reações aos fármacos que liberam os grânulos dos mastócitos e aos AINEs podem ser sistêmicas e semelhantes à anafilaxia, ou limitadas à pele.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES

As erupções urticariformes são pruriginosas, podem afetar qualquer área do corpo entre o couro cabeludo e as plantas dos pés e aparecem em grupos que persistem por 12 a 36 horas, enquanto as lesões antigas desaparecem à medida que surgem outras mais novas. A maior parte das urticárias físicas (frio, colinérgica, dermatografismo) é uma exceção, com lesões individuais durando menos de duas horas. Os locais mais comuns para a urticária são as extremidades e a face, com o angioedema em geral ocorrendo na região periorbital e nos lábios. Embora tenha duração autolimitada, o angioedema das vias respiratórias superiores pode ser fatal em razão da obstrução da laringe; por outro lado, o acometimento do trato gastrintestinal pode evidenciar-se por cólicas abdominais com ou sem náuseas e vômitos e levar a uma intervenção cirúrgica desnecessária. A urticária e o angioedema não deixam qualquer mancha remanescente, a menos que haja um processo vasculítico subjacente que também provoque extravasamento das hemácias.

A patologia caracteriza-se por edema da derme superficial na urticária e dos tecidos subcutâneos e da derme profunda no angioedema. Nas áreas afetadas, os feixes de colágeno estão amplamente afastados e, em alguns casos, as vênulas estão dilatadas. Os infiltrados perivenulares existentes consistem em linfócitos, monócitos, eosinófilos e neutrófilos em quantidades e combinações variáveis.

A *urticária do frio* talvez seja o exemplo mais bem estudado de urticária e angioedema mediados pelos mastócitos e pela IgE. As crioglobulinas (ou aglutininas frias) são detectadas em até 5% desses pacientes. A imersão do membro em água gelada desencadeia angioedema do segmento distal com urticária na interface com o ar alguns minutos depois da exposição. Estudos histológicos demonstraram desgranulação acentuada dos mastócitos com edema associado da derme e dos tecidos subcutâneos. O nível plasmático de histamina no efluente venoso do membro com angioedema provocado pelo frio está acentuadamente aumentado, mas não há elevação da concentração no efluente plasmático do membro normal contralateral. Níveis altos de histamina foram detectados no plasma do efluente venoso e no líquido das bolhas aspiradas nas áreas com lesões provocadas experimentalmente nos pacientes com dermografismo, urticária de pressão, angioedema vibratório, urticária solar e urticária desencadeada pelo calor. Com a análise ultraestrutural, o padrão de desgranulação dos mastócitos da urticária do frio é semelhante a uma resposta mediada por IgE, com solubilização do conteúdo dos grânulos, fusão das membranas perigranulares e celulares e liberação do conteúdo dos grânulos; por outro lado, no dermografismo há uma zona superposta adicional (em retalhos) de desgranulação. Há vários relatos de resolução da urticária do frio com o tratamento com o anticorpo anti-IgE humana (omalizumabe). Elevações dos níveis plasmáticos de histamina com desgranulação mastocitária comprovada por biópsia também foram demonstradas nos episódios generalizados de *urticária colinérgica* e *anafilaxia induzida pelo esforço*, que foram desencadeados experimentalmente em sujeitos que se exercitavam em esteira e utilizavam roupas úmidas; contudo, apenas na urticária colinérgica há redução concomitante da função pulmonar.

Até 40% dos pacientes com urticária crônica têm uma etiologia autoimune para sua doença, incluindo autoanticorpos contra IgE (5-10%) ou, mais comumente, contra a cadeia α do FcεRI (35-45%). Nesses casos, o soro autólogo injetado em sua própria pele pode provocar uma reação de urticária e eritema dependente da ativação dos mastócitos. A presença desses anticorpos também pode ser demonstrada por sua capacidade de liberar histamina ou induzir os marcadores de ativação (p. ex., CD63 ou CD203) nos basófilos. A associação com anticorpos dirigidos contra a peroxidase microssomal e/ou a tireoglobulina foi demonstrada com frequência nos pacientes com tireoidite de Hashimoto clinicamente significativa. Estudos *in vitro* mostraram que esses autoanticorpos podem mediar a desgranulação dos basófilos com acentuação por soro, como fonte do fragmento anafilotóxico (C5a).

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante causada pela deficiência de C1INH (tipo 1) em cerca de 85% dos pacientes e por uma proteína anormal (tipo 2) nos demais casos. Um terceiro tipo de angioedema hereditário foi descrito no qual a função de C1INH é normal, e a lesão causal é uma forma mutante do fator XII, que leva à geração excessiva de bradicinina. Na forma adquirida da deficiência de C1INH, há consumo excessivo desse fator em razão da formação de imunocomplexos entre o anticorpo anti-idiotípico e a IgG monoclonal presente nos linfomas de células B, ou de um autoanticorpo dirigido contra o C1INH. Esse inibidor bloqueia a função catalítica do fator XII (fator de Hageman) ativado e da calicreína, assim como dos componentes C1r/C1s do C1. Durante os episódios clínicos de angioedema, os pacientes com deficiência de C1INH apresentam níveis altos de bradicinina, principalmente no efluente venoso do membro afetado, assim como níveis baixos de pré-calicreína e do cininogênio de alto peso molecular que dá origem à bradicinina. O declínio correspondente dos substratos do complemento (C4 e C2) reflete a ação do C1 ativado durante esses episódios. Os camundongos com danos direcionados do gene do C1INH apresentam elevações crônicas da permeabilidade vascular. A patobiologia é agravada pela administração de um inibidor de ECA (captopril) e atenuada pelo cruzamento da cepa sem C1INH com uma cepa sem o receptor 2 da bradicinina (Bk2R, de *bradykinin 2 receptor*). Como a ECA também é conhecida como cininase II, a utilização dos bloqueadores diminui a decomposição da bradicinina e explica o angioedema idiossincrásico dos pacientes hipertensos com C1INH normal. O angioedema mediado por bradicinina, seja causado por inibidores da ECA ou por deficiência de C1INH, é interessante pela conspícua ausência de urticária concomitante.

DIAGNÓSTICO

O início rápido e a natureza autolimitada das erupções da urticária e do angioedema são elementos característicos. Outras características são as recidivas das lesões da urticária em vários estágios de evolução e a distribuição assimétrica do angioedema. A urticária e/ou o angioedema causados por mecanismos dependentes de IgE em geral são sugeridos pelos indícios da história implicando alergênios ou estímulos físicos específicos, pela ocorrência sazonal e pela exposição a determinadas condições ambientais. A reprodução imediata das lesões depois da exposição aos estímulos físicos é particularmente valiosa porque isso com frequência determina a causa do distúrbio. O diagnóstico de um alergênio ambiental com base na histórica clínica pode ser confirmado pelos testes cutâneos ou pelos ensaios séricos para IgE específica ao alergênio. A urticária e/ou o angioedema mediados pela IgE podem ou não estar associados à elevação da IgE total ou à eosinofilia periférica. Não há febre, leucocitose nem elevação da velocidade de hemossedimentação.

A classificação da urticária e do angioedema descrita no **Quadro 376.1** com base nos mecanismos possíveis inclui necessariamente alguns aspectos do diagnóstico diferencial. A hipocomplementemia não ocorre na doença mastocítica mediada pela IgE e pode refletir uma anormalidade adquirida em geral atribuível à formação de imunocomplexos, ou à deficiência genética ou adquirida de C1INH. A urticária recidivante crônica (em geral nas mulheres) associada às artralgias, à elevação da velocidade de hemossedimentação e aos níveis sanguíneos normais ou baixos de complemento sugere angeíte necrosante cutânea subjacente. A urticária vasculítica costuma persistir por mais de 72 horas, enquanto a urticária convencional costuma ter duração de 12 a 36 horas. A confirmação depende de biópsia revelando infiltração celular, debris nucleares e necrose fibrinoide das vênulas. O mesmo processo patobiológico explica a urticária associada às doenças como lúpus eritematoso sistêmico ou hepatite viral com ou sem arterite associada. A doença do soro propriamente dita ou uma condição clínica semelhante causada por fármacos consiste não apenas em urticária, mas também em febre, linfadenopatia, mialgia e artralgia ou artrite. As reações urticariformes aos produtos sanguíneos ou à administração intravenosa de imunoglobulinas são definidas pelo evento desencadeante e, em geral, não são progressivas a menos que o receptor tenha deficiência de IgA no primeiro caso ou o reagente esteja agregado no último caso.

O diagnóstico do angioedema hereditário é sugerido não apenas pela história familiar, como também pela inexistência de prurido e lesões urticariformes, pela proeminência das crises gastrintestinais repetidas e pelos episódios de edema da laringe. O diagnóstico laboratorial depende da demonstração da deficiência do antígeno C1INH (tipo 1) ou de uma proteína não funcional (tipo 2) por um ensaio de inibição catalítica. Embora os níveis de C1 estejam normais, seus substratos (C2 e C4) estão persistentemente reduzidos e diminuem ainda mais durante as crises em razão da ativação adicional do C1. Os pacientes com as formas adquiridas da deficiência de C1INH têm as mesmas manifestações clínicas, mas diferem pela ausência de história familiar. Além disso, os soros desses pacientes mostram reduções da função do C1 e da proteína C1q, além do C1INH, do C4 e do C2. A deficiência hereditária de C1INH e o angioedema produzido por um inibidor de ECA estão associados com níveis altos de bradicinina. Por fim, o angioedema hereditário tipo 3 está associado com níveis normais de proteínas do complemento.

A urticária e o angioedema são distintos da hipersensibilidade de contato, que é uma erupção vesiculosa que progride para espessamento crônico da pele com a exposição persistente ao alergênio. Além disso, esses distúrbios diferenciam-se da dermatite atópica, uma condição que pode ser evidenciada por eritema, edema, pápulas, vesículas e exsudação progredindo para um estágio subagudo ou crônico no qual a formação de vesículas é menos marcante ou não ocorre e a descamação, as fissuras e a liquenificação predominam com distribuição em geral envolvendo as superfícies flexoras. Na mastocitose cutânea, as máculas e as pápulas castanho-avermelhadas típicas da urticária pigmentosa formam lesões urticadas quando são traumatizadas; na mastocitose sistêmica com ou sem urticária pigmentosa, há ruborização generalizada transitória com ou sem urticária, mas os pacientes não têm angioedema.

TRATAMENTO URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

O reconhecimento e a subsequente eliminação do(s) fator(es) etiológico(s) são as medidas terapêuticas mais satisfatórias; essa abordagem é exequível em graus variáveis nas reações mediadas por IgE contra os alergênios ou aos estímulos físicos. Com a maioria dos tipos de urticária, os anti-histamínicos H_1 (p. ex., clorfeniramina ou difenidramina) atenuam de maneira eficaz a formação da urticária e o prurido, mas, em vista de seus efeitos colaterais, os agentes não sedativos (p. ex., loratadina, desloratadina e fexofenadina) ou que produzem pouca sedação (p. ex., cetirizina ou levocetirizina) em geral são utilizados inicialmente. A ciproeptadina na dose inicial de 8 mg e aumentada até 32 mg/dia e especialmente a hidroxizina na dose inicial de 40 mg e aumentada até 200 mg/dia têm eficácia comprovada quando os anti-histamínicos H_1 são ineficazes. O acréscimo de um antagonista H_2 (p. ex., cimetidina, ranitidina ou famotidina) nas doses convencionais pode trazer benefícios adicionais quando os anti-histamínicos H_1 são inadequados. Uma alternativa é a doxepina, um composto tricíclico dibenzoxepínico com atividade antagonista dos receptores H_1 e H_2. Também pode ser acrescentado ao tratamento um antagonista do receptor de $CysLT_1$ como o montelucaste na dose de 10 mg/dia ou o zafirlucaste na dose de 20 mg duas vezes/dia.

Os glicocorticoides tópicos são ineficazes, e as preparações sistêmicas em geral são evitadas nas urticárias idiopáticas, induzidas por alergênios ou físicas em razão de seus efeitos tóxicos com a utilização crônica. Os glicocorticoides sistêmicos são úteis no tratamento dos pacientes com urticária de pressão, urticária vasculítica (principalmente se houver predomínio de eosinófilos), angioedema idiopático com ou sem urticária, ou urticária crônica com resposta insatisfatória ao tratamento tradicional. Na urticária vasculítica persistente, a hidroxicloroquina, a dapsona ou a colchicina pode ser acrescentada ao tratamento depois da hidroxizina e antes ou junto com glicocorticoides sistêmicos. A ciclosporina pode ser eficaz nos pacientes com urticária idiopática ou autoimune crônica grave e com resposta insatisfatória às outras modalidades de tratamento e/ou quando a dose necessária de glicocorticoide é muito alta. Na urticária crônica induzida pela ativação dos mastócitos e dos basófilos por um autoanticorpo ou na urticária do frio, os anticorpos monoclonais anti-IgE (p. ex., omalizumabe) podem ser considerados.

O tratamento da deficiência hereditária de C1INH foi simplificado pela descoberta de que os androgênios atenuados corrigem a anormalidade bioquímica e conferem proteção profilática; sua eficácia é atribuída à produção pelo gene normal de quantidades de C1INH funcionais suficientes para controlar a ativação espontânea do C1. O agente antifibrinolítico ácido ε-aminocaproico pode ser usado na profilaxia pré-operatória, mas está contraindicado nos pacientes com tendências trombóticas ou isquemia secundária à aterosclerose arterial. A infusão da proteína C1INH isolada pode ser usada como profilaxia ou tratamento de um episódio agudo; um antagonista do receptor 2 da bradicinina e a ecalantida (um inibidor da calicreína administrado por via SC) estão em processo de avaliação para atenuar esses episódios. O tratamento da doença hematológica maligna subjacente está indicado na deficiência adquirida de C1INH.

MASTOCITOSE SISTÊMICA

DEFINIÇÃO

A *mastocitose sistêmica* é definida por uma expansão clonal dos mastócitos que, na maioria dos casos, é persistente e não maligna. Em geral, a expansão dos mastócitos é detectada apenas na medula óssea e nos tecidos periféricos normais nos quais essas células estão presentes, incluindo pele, mucosa gastrintestinal, fígado e baço. A mastocitose ocorre em qualquer idade e é ligeiramente mais comum no sexo masculino. A prevalência da mastocitose sistêmica é desconhecida, a ocorrência familiar é rara, e não há incidência mais alta de atopia.

CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Uma classificação consensual recente reconhece a mastocitose cutânea e suas variantes e quatro formas sistêmicas **(Quadro 376.2)**. A mastocitose cutânea é o diagnóstico mais comum em crianças, enquanto a forma antes designada como *mastocitose sistêmica indolente* (MSI) é responsável pela maior parte dos casos em adultos e pressupõe a inexistência de qualquer distúrbio hematológico, doença hepática ou linfadenopatia associada e é conhecida por não alterar a expectativa de vida. Na *mastocitose sistêmica associada à doença hematológica clonal das linhagens não mastocíticas* (MS-ADHNM), o prognóstico é determinado pela natureza do distúrbio associado, que pode variar de dismielopoiese a leucemia. Na *mastocitose sistêmica agressiva* (MSA), a infiltração/proliferação dos mastócitos em vários órgãos como fígado, baço, intestino e/ou ossos acarreta um prognóstico desfavorável; parte dos pacientes com essa forma de mastocitose tem eosinofilia acentuada com hepatosplenomegalia e linfadenopatia. A *leucemia mastocítica* é a forma mais rara da doença e, hoje, sempre leva o paciente ao óbito; o sangue periférico contém mastócitos atípicos circulantes com coloração metacromática. Uma forma aleucêmica dessa doença é reconhecida sem mastócitos circulantes quando a porcentagem de mastócitos imaturos de alto grau nas amostras de medula óssea excede 20% em regiões não espiculares. O sarcoma mastocítico e os mastocitomas extracutâneos são tumores sólidos raros de mastócitos com características malignas e benignas, respectivamente.

QUADRO 376.2 CLASSIFICAÇÃO DA MASTOCITOSE

- Mastocitose cutânea (MC)
  - Urticária pigmentosa (UP)/mastocitose cutânea maculopapulosa (MCMP)
  - Variantes: forma em placas, forma nodular; telangiectasia maculosa eruptiva persistente (TMEP)
  - Mastocitoma isolado da pele
  - Mastocitose cutânea difusa
- Mastocitose sistêmica indolente (MSI)
- Mastocitose sistêmica associada à doença hematológica clonal das linhagens celulares não mastocíticas (MS-ADHNM)
- Mastocitose sistêmica agressiva (MSA)
- Leucemia mastocítica (LMC)
- Sarcoma mastocítico (SMC)
- Mastocitoma extracutâneo

Fonte: Modificado de SH Swerdlow et al. (eds): *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.

A mutação pontual de A por T no códon 816 do gene c-*kit*, que provoca a substituição do ácido aspártico por valina, é detectada em várias linhagens celulares dos pacientes com mastocitose e resulta em uma mutação somática com ganho funcional. Essa substituição e também outras mutações raras desse gene são características dos pacientes com todas as formas de mastocitose sistêmica, mas também são detectadas em algumas crianças com mastocitose cutânea, como seria esperado quando se considera que os mastócitos se originam da medula óssea. O prognóstico dos pacientes com mastocitose sistêmica e de quase todos os indivíduos com MSI é de expectativa de vida normal, mas o prognóstico dos pacientes com MS-ADHNM é determinado pelo componente celular não mastocítico. A MSA e a leucemia mastocítica têm piores prognósticos. Nos lactentes e nas crianças com manifestações cutâneas (i.e., urticária pigmentosa ou lesões bolhosas), geralmente não há acometimento visceral, e a regressão é comum.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da mastocitose sistêmica, ao contrário de uma complicação da leucemia, são atribuídas à invasão dos tecidos pelas massas de mastócitos, à resposta dos tecidos a essas massas e à liberação de substâncias bioativas que atuam localmente e nos tecidos distantes. As manifestações induzidas farmacologicamente são prurido, rubor, palpitações e colapso vascular, desconforto gástrico, dor espasmódica no abdome inferior e cefaleia recidivante. O aumento das contagens locais de mastócitos é evidenciado por lesões da urticária pigmentosa na pele e pode causar diretamente a dor óssea e/ou a má absorção. As alterações fibróticas mediadas pelos mastócitos ocorrem no fígado, no baço e na medula óssea, mas não nos tecidos gastrintestinais ou na pele. Os estudos de imunofluorescência das lesões da medula óssea e da pele dos pacientes com MSI e do baço, dos linfonodos e da pele dos indivíduos com MSA revelaram apenas um fenótipo mastocítico (i.e., células *scroll-poor* que expressam triptase, quimase e CPA).

As lesões cutâneas da urticária pigmentosa são máculas ou pápulas castanho-avermelhadas que reagem ao traumatismo com formação de urticária e eritema (sinal de Darier). A incidência aparente dessas lesões é de 80% ou mais nos pacientes com MSI e < 50% nos casos de MS-ADHNM ou MSA. Cerca de 1% dos pacientes com MSI tem lesões cutâneas evidenciadas por máculas castanho-bronzeadas com eritema difuso marcante e telangiectasia associada (telangiectasia maculosa eruptiva persistente). No trato gastrintestinal alto, a gastrite e a úlcera péptica causam problemas significativos. No trato intestinal baixo, a diarreia e a dor abdominal são atribuídas à hipermotilidade causada pelos mediadores liberados pelos mastócitos, e isso pode ser agravado pela má absorção, que também pode causar déficits nutricionais e osteomalácia secundária. A fibrose periporta associada à infiltração pelos mastócitos e o predomínio dos eosinófilos podem causar hipertensão portal e ascite. Em alguns pacientes, a ruborização e o colapso vascular recidivante são acentuadamente agravados por uma resposta idiossincrásica às doses mínimas dos AINEs. Os distúrbios neuropsiquiátricos são mais evidentes clinicamente como déficit de memória recente, déficit de atenção e cefaleias “tipo enxaqueca”. Os pacientes podem apresentar exacerbação de um sinal ou sintoma clínico específico depois da ingestão de álcool, de mudanças de temperatura, de estresse, da utilização de narcóticos que interagem com os mastócitos ou da ingestão de AINEs.

DIAGNÓSTICO

Embora o diagnóstico da mastocitose em geral seja considerado com base na história clínica e nos achados do exame físico e possa ser reforçado pelos exames laboratoriais, essa hipótese pode ser confirmada apenas pelo exame histológico. Por convenção, o diagnóstico da mastocitose sistêmica depende basicamente da biópsia de medula óssea, de forma a preencher um critério maior e um menor, ou três critérios menores **(Quadro 376.3)**. A medula óssea fornece o critério maior quando demonstra agregados de mastócitos, em geral em distribuição paratrabecular e perivascular com linfócitos e eosinófilos, assim como o critério menor quando há morfologia celular anormal, imunofenótipo anormal da membrana do mastócito, ou uma mutação no códon 816 em qualquer tipo de célula. O nível sérico total de triptase e/ou a coleta da urina de 24 horas para determinar os níveis de histamina, dos seus metabólitos ou dos metabólitos da PGD_2 são abordagens não invasivas que podem ser consideradas antes da biópsia de medula óssea. As formas pró-β e α da triptase estão aumentadas em mais de 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica e constituem um dos critérios menores; a forma β completamente processada ("madura") está aumentada nos pacientes que tiveram uma reação anafilática. Outros exames que podem ser solicitados de acordo com a apresentação clínica incluem densitometria óssea, cintilografia óssea ou inventário do sistema esquelético; exames contrastados do trato gastrintestinal alto com imagens do trânsito do intestino delgado, tomografia computadorizada ou endoscopia, e avaliação neuropsiquiátrica. A osteoporose está aumentada na mastocitose e pode causar fraturas patológicas.

QUADRO 376.3 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA MASTOCITOSE SISTÊMICA**[a]

Maior: infiltrados multifocais densos de mastócitos na medula óssea ou em outros tecidos extracutâneos, com confirmação por imunodetecção de triptase ou metacromasia.

Menores: morfologia anormal dos mastócitos com formato fusiforme e/ou núcleo multilobulado ou excêntrico.
  Fenótipo de superfície aberrante dos mastócitos, com expressão de CD25 (receptor da IL-2) e CD2, além de C117 (c-*kit*).
  Detecção de uma mutação do códon 816 nas células do sangue periférico, da medula óssea ou dos tecidos lesados.
  Triptase sérica total > 20 ng/mL.

[a] O diagnóstico requer um critério maior e um menor, ou três critérios menores.

O diagnóstico diferencial depende da exclusão de outros distúrbios que provocam ruborização. As dosagens do ácido 5-hidroxi-indolacético e das metanefrinas na urina de 24 horas devem excluir um tumor carcinoide ou feocromocitoma. Foi demonstrado que alguns pacientes que se apresentam com sintomas recorrentes de ativação de mastócitos sem aumento óbvio na carga de mastócitos na pele ou na medula óssea são portadores de mastócitos aberrantes com marcadores de clonalidade de mutação c-*kit*

D816C ou expressão de CD25 na superfície. A maioria dos pacientes com anafilaxia recidivante, inclusive a forma idiopática, apresenta angioedema e/ou sibilos que não constituem manifestações clínicas da mastocitose sistêmica.

TRATAMENTO MASTOCITOSE SISTÊMICA

O tratamento da mastocitose sistêmica segue uma abordagem progressiva direcionada aos sinais/sintomas, que inclui um anti-histamínico H_1 para a ruborização e o prurido; um anti-histamínico H_2 ou inibidor da bomba de prótons para a hipersecreção de ácido gástrico; cromolin sódico oral para a diarreia e a dor abdominal, e ácido acetilsalicílico para a ruborização grave com ou sem colapso vascular associado (apesar do uso dos anti-histamínicos H_1 e H_2) para bloquear a biossíntese da PGD_2. Os glicocorticoides sistêmicos parecem melhorar a má absorção. A terapia citorredutora de mastócitos consistindo em IFN-α ou cladribina em geral é reservada para variantes avançadas e não indolentes de mastocitose sistêmica. Sua eficácia na MSA é variável, talvez em razão das limitações da dose em consequência dos efeitos colaterais. A quimioterapia está recomendada para as leucemias francas. Uma prescrição de epinefrina autoinjetável é recomendada para a maioria dos pacientes devido à incidência aumentada de anafilaxia. Embora o c-*kit* seja um receptor com tirosina-quinase, a mutação do códon 816 com ganho funcional não é suscetível à inibição pelo mesilato de imatinibe.

RINITE ALÉRGICA

DEFINIÇÃO

A rinite alérgica caracteriza-se por espirros, rinorreia, obstrução das vias nasais; prurido conjuntival, nasal e faríngeo, e lacrimejamento, todos com relação temporal com a exposição aos alergênios. Embora em geral seja sazonal porque é provocada por polens transportados pelo ar, a rinite pode ser perene quando há exposição ambiental crônica a ácaros da poeira doméstica, pelos de animais ou produtos de insetos. Na América do Norte, a incidência de rinite alérgica é de cerca de 7%. A prevalência geral na América do Norte é próxima a 20%, com pico de prevalência perto de 40% ocorrendo na infância e na adolescência.

FATORES PREDISPONENTES E ETIOLOGIA

A rinite alérgica em geral ocorre em pessoas atópicas, muitas vezes em associação com dermatite atópica, alergia alimentar, urticária e/ou asma **(Cap. 309)**. Até 40% dos pacientes com rinite têm asma, enquanto cerca de 70% dos asmáticos apresentam rinite.

Em geral, os sinais e os sintomas começam antes da quarta década de vida e tendem a diminuir gradativamente com o envelhecimento, embora as remissões espontâneas completas não sejam comuns. Um número relativamente pequeno de ervas que dependem do vento em vez dos insetos para polinização, assim como gramas e algumas árvores, produz quantidades de pólen suficientes para se distribuir amplamente nas correntes de ar e causar rinite alérgica sazonal. As épocas da polinização dessas espécies em geral variam pouco de um ano para outro em determinado local, mas podem ser muito diferentes em outros climas. Nas regiões temperadas da América do Norte, as árvores geralmente polinizam entre março e maio, as gramas em junho e início de julho, e a erva-de-santiago entre meados de agosto e início de outubro. Os mofos, que se encontram amplamente distribuídos na natureza porque se formam no solo ou na matéria orgânica em decomposição, propagam esporos em um padrão dependente das condições climáticas. A rinite alérgica perene ocorre em resposta aos alergênios presentes ao longo de todo o ano, incluindo pelos dos animais, proteínas derivadas das baratas, esporos dos fungos ou ácaros da poeira (como o *Dermatophagoides farinae* e o *D. pteronyssinus*). Os ácaros da poeira são necrófagos da pele humana e excretam alergênios de cisteína protease em suas fezes. Em até metade dos pacientes com rinite perene, não é possível identificar os alergênios específicos responsáveis. A capacidade de muitos alergênios de causar rinite em vez de sintomas referidos às vias respiratórias inferiores (em particular polens) pode ser atribuída ao seu diâmetro maior (10-100 μm) e à sua retenção no nariz.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES

Rinorreia transitória, espirros, obstrução das vias nasais com lacrimejamento e prurido da conjuntiva, da mucosa nasal e da orofaringe são as manifestações típicas da rinite alérgica. A mucosa nasal é pálida e úmida, a conjuntiva mostra-se congestionada e edemaciada, e a faringe em geral não tem alterações típicas. O edema das conchas nasais e das mucosas com obstrução dos óstios sinusais e das tubas auditivas provoca infecções secundárias dos seios da face e da orelha média, respectivamente. Os pólipos nasais formados por protrusões contendo líquido de edema com quantidades variáveis de eosinófilos e mastócitos desgranulados podem agravar os sintomas obstrutivos e, ao mesmo tempo, desenvolver-se na nasofaringe ou nos seios da face. Porém, a atopia não é um fator de risco para pólipos nasais, os quais podem ocorrer em casos da tríade de intolerância ao ácido acetilsalicílico com rinossinusite e asma e nos pacientes com colonização estafilocócica crônica, a qual produz superantígenos que levam a uma intensa resposta inflamatória T_H2.

O nariz tem uma área ampla de mucosa em razão das dobras das conchas nasais e ajuda a ajustar a temperatura e a umidade do ar inalado e a filtrar as partículas > 10 μm de diâmetro em razão de sua retenção na lâmina de muco; a ação ciliar movimenta as partículas retidas na direção da faringe. A retenção do pólen e a digestão de seu revestimento externo pelas enzimas da mucosa (p. ex., lisozimas) liberam alergênios proteicos, em geral com pesos moleculares entre 10.000 e 40.000. A interação inicial ocorre entre o alergênio e os mastócitos intraepiteliais e, em seguida, também envolve os mastócitos perivenulares mais profundos, ambos sensibilizados com IgE específica. Durante a estação sintomática, quando as mucosas já se encontram edemaciadas e hiperêmicas, a reatividade adversa ao pólen é mais intensa. Os espécimes de biópsia da mucosa nasal durante a rinite sazonal mostram edema com infiltração de eosinófilos, além de alguns basófilos e neutrófilos.

O líquido da superfície mucosa contém IgA (presente em razão de seu fragmento secretor) e também IgE, que, aparentemente, origina-se por difusão dos plasmócitos localizados nas proximidades das mucosas. A IgE fixa-se aos mastócitos da mucosa e da submucosa, e a intensidade da resposta clínica aos alergênios inalados é quantitativamente proporcional à quantidade de pólen presente na natureza. Nos indivíduos sensíveis, a introdução dos alergênios no nariz provoca espirros, "entupimento" e secreção, e o líquido contém histamina, PGD_2 e leucotrienos. Desse modo, os mastócitos da mucosa e da submucosa nasais produzem e liberam mediadores por reações dependentes de IgE, que são capazes de causar edema dos tecidos e infiltração eosinofílica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da rinite alérgica sazonal depende basicamente da história precisa de ocorrência coincidente com a polinização das ervas, das gramas ou das árvores. A natureza persistente da rinite alérgica perene atribuída à contaminação das residências ou do local de trabalho dificulta a interpretação da história clínica, mas a sintomatologia pode ser variável, e isso pode estar relacionado com a exposição aos pelos de animais, aos ácaros da poeira e/ou aos alergênios das baratas, aos esporos fúngicos ou aos alergênios ocupacionais (p. ex., látex). Os pacientes com rinite perene em geral desenvolvem a doença na vida adulta e apresentam congestão nasal com secreção retronasal, geralmente associada ao espessamento das membranas dos seios da face detectável radiograficamente. A rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia (NARES, de *nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome*) perene ocorre em pacientes de meia-idade e caracteriza-se por obstrução nasal, anosmia, rinossinusite crônica e comumente intolerância ao ácido acetilsalicílico. O termo *rinite vasomotora* ou *rinite não alérgica perene* descreve uma condição de hiper-reatividade da nasofaringe, na qual um complexo sintomático semelhante ao da rinite alérgica perene é provocado por estímulos inespecíficos, inclusive odores químicos, variações da temperatura e da umidade e alterações posturais, mas não está associado à eosinofilia tecidual ou à etiologia alérgica. Outros distúrbios que devem ser excluídos são anormalidades estruturais da nasofaringe; exposição às substâncias irritantes; rinite gustatória associada à ativação colinérgica que ocorre durante a ingestão de alimentos ou álcool; hipotireoidismo; infecção das vias respiratórias superiores; gravidez com edema acentuado da mucosa nasal; uso tópico prolongado de agentes α-adrenérgicos na forma de gotas nasais (rinite medicamentosa), e uso de alguns fármacos como rauvólfia, antagonistas β-adrenérgicos, estrogênios, progesterona, inibidores da ECA, ácido acetilsalicílico e outros AINEs e fármacos para disfunção erétil (inibidores da fosfodiesterase-5).

As secreções nasais dos pacientes alérgicos são ricas em eosinófilos, e é comum encontrar graus modestos de eosinofilia periférica. A demonstração de neutrofilia local ou sistêmica indica infecção. O nível sérico total de IgE em geral está elevado, mas a demonstração da especificidade imunológica à IgE é fundamental ao diagnóstico etiológico. Um teste cutâneo por via intracutânea (punção ou picada) com os alergênios suspeitos possibilita a identificação rápida e confiável da IgE alergênio-específica que sensibilizou os mastócitos. O teste intracutâneo positivo com extrato a 1:10 a 1:20 (peso/volume) tem alto valor previsor para a existência de alergia. O teste intradérmico com 0,05 mL da diluição de 1:500 a 1:1.000 pode ser realizado em seguida, se houver indicação com base na história, quando o teste intracutâneo foi negativo; contudo, embora seja mais sensível, este último teste é menos confiável em razão da reatividade de alguns indivíduos assintomáticos à dose de teste. Os testes intracutâneos para alergênios alimentares podem reforçar a história clínica. Um teste duplo-cego controlado por placebo pode demonstrar alergia alimentar, mas esse procedimento está associado ao risco de provocar reação anafilática. A dieta de eliminação é mais segura, embora seja mais tediosa e menos definitiva. A alergia alimentar não é uma causa comum de rinite alérgica.

Os métodos mais modernos para detectar IgE total, inclusive o desenvolvimento de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, de *enzyme-linked immunosorbent assays*) que utilizam anti-IgE ligada a uma partícula em fase sólida ou líquida, possibilitam determinações rápidas com relação custo-benefício favorável. A quantificação da anti-IgE específica no soro é obtida por sua ligação ao alergênio e pela quantificação por captação subsequente do anticorpo anti-IgE marcado. Em comparação com o teste cutâneo, o ensaio para IgE específica no soro é menos sensível, mas tem especificidade alta.

PREVENÇÃO

As medidas mais eficazes para controlar as doenças alérgicas são evitar a exposição ao alergênio desencadeante; retirar os animais domésticos de casa para evitar a exposição aos seus pelos; utilizar dispositivos de filtração do ar para reduzir as concentrações dos polens transportados pelo ar; eliminar as proteínas derivadas das baratas por destruição química do inseto e armazenamento cuidadoso dos alimentos; viajar para regiões nas quais os alergênios não são produzidos, e até mesmo mudar de residência para eliminar o problema causado pelos esporos de fungos. O controle dos ácaros da poeira evitando-se a exposição aos alergênios inclui a utilização de coberturas plásticas para colchões, travesseiros e almofadas; a utilização de aspirador de pó equipado com filtro; a lavagem das roupas de cama e de uso pessoal em temperaturas > 54,5°C, e a eliminação de tapetes e cortinas.

TRATAMENTO RINITE ALÉRGICA

Embora a medida mais eficaz para controlar a rinite alérgica seja evitar a exposição ao alergênio, o tratamento com fármacos constitui a abordagem tradicional para a rinite alérgica sazonal ou perene. Os anti-histamínicos orais H_1 são eficazes para atenuar o prurido nasofaríngeo, os espirros e a rinorreia líquida, assim como para as manifestações oculares como prurido, lacrimejamento e eritema, mas não são úteis para a atenuação da congestão nasal. Os anti-histamínicos mais antigos causam efeitos sedativos e disfunção psicomotora, inclusive redução da coordenação das mãos e dos olhos e comprometimento das habilidades necessárias para dirigir automóveis. Os efeitos anticolinérgicos (muscarínicos) incluem distúrbio visual, retenção urinária e constipação. Como os anti-histamínicos H_1 mais modernos (p. ex., fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, olopatadina, bilastina e azelastina) são menos lipofílicos e mais seletivos para os receptores H_1, sua capacidade de atravessar a barreira hematencefálica é menor e, por essa razão, seus efeitos colaterais sedativos e anticolinérgicos são mais leves. Esses anti-histamínicos mais novos não diferem expressivamente quanto à eficácia no alívio da rinite e/ou dos espirros. O *spray* nasal de azelastina pode ser eficaz nos pacientes com rinite vasomotora não alérgica, mas causa o efeito colateral de disgeusia (perversão do paladar) em alguns casos. Como os anti-histamínicos produzem pouco efeito na congestão nasal, os agentes α-adrenérgicos (p. ex., fenilefrina ou oximetazolina) em geral são aplicados topicamente para atenuar a congestão e a obstrução nasais. Entretanto, a duração de sua eficácia é limitada em razão da rinite de rebote (i.e., a utilização por 7 a 14 dias pode causar rinite medicamentosa) e respostas sistêmicas como hipertensão. Os descongestionantes orais à base de agonistas α-adrenérgicos como a pseudoefedrina são fármacos padronizados para o tratamento da congestão nasal, em geral em combinação com um anti-histamínico. Embora os anti-histamínicos orais geralmente atenuem os sintomas nasais e oculares em cerca de 30%, a pseudoefedrina deve ser acrescentada para conseguir redução semelhante da congestão nasal. Esses produtos contendo pseudoefedrina podem causar insônia e estão contraindicados aos pacientes com glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, hipertensão grave, doença coronariana grave ou gravidez no primeiro trimestre. O bloqueador de CysLT_1 montelucaste foi aprovado para o tratamento das rinites sazonal e perene e reduz os sintomas nasais e oculares em cerca de 20%. O *spray* nasal de cromolin sódico praticamente não causa efeitos colaterais e é utilizado profilaticamente de modo contínuo durante a estação. Os glicocorticoides de alta potência aplicados por via intranasal são os fármacos mais potentes disponíveis para o alívio da rinite sazonal ou perene e são eficazes para aliviar a congestão nasal. Esses fármacos são eficazes e causam muito menos efeitos colaterais quando comparados com as preparações de glicocorticoides orais. O efeito colateral mais comum é irritação local, mas a proliferação excessiva de *Candida* é rara. Os glicocorticoides intranasais disponíveis hoje – beclometasona, flunisolida, triancinolona, budesonida, propionato ou furoato de fluticasona, ciclesonida e furoato de mometasona – têm eficácia clínica semelhante no alívio dos sintomas nasais, inclusive congestão; em geral, esses fármacos proporcionam alívio sintomático de até 70%, com alguma variação até o início da melhora. O ipratrópio tópico é um agente anticolinérgico eficaz para reduzir a rinorreia, inclusive dos pacientes com sintomas perenes, mas também pode produzir efeito benéfico aditivo quando combinado com os glicocorticoides intranasais. O tratamento tópico com cromolin sódico pode ser eficaz na conjuntivite alérgica leve. Os anti-histamínicos tópicos como a olopatadina, a azelastina, o cetotifeno ou a epinastina aplicados nos olhos produzem alívio imediato do prurido e da congestão e são mais eficazes que as preparações orais.

A *imunoterapia* (em geral conhecida como *hipossensibilização*) consiste em injeções subcutâneas repetidas com concentrações progressivamente maiores do(s) alergênio(s) considerado(s) especificamente responsável(is) pelo complexo sintomático. Estudos controlados com os alergênios da erva-de-santiago, das gramas, dos ácaros da poeira e dos pelos de gatos administrados como tratamento da rinite alérgica demonstraram alívio ao menos parcial dos sinais e dos sintomas. A duração dessa imunoterapia é de 3 a 5 anos, e o tratamento pode ser interrompido quando o paciente apresentar sintomas mínimos ao longo de duas estações consecutivas de exposição ao alergênio. A melhora clínica parece estar relacionada com a administração de uma dose alta do alergênio relevante progredindo de intervalos semanais para mensais. Os pacientes devem permanecer no local onde o tratamento é aplicado por no mínimo 20 minutos depois da administração do alergênio, de forma que seja possível tratar quaisquer reações anafiláticas. As reações locais como eritema e enduração não são raras e podem persistir por 1 a 3 dias. A imunoterapia está contraindicada aos pacientes com doença cardiovascular significativa ou asma instável e deve ser aplicada com cuidados especiais em qualquer paciente que necessite de bloqueadores β-adrenérgicos, tendo em vista a dificuldade de controlar uma possível reação anafilática. A resposta à imunoterapia está associada com um complexo de efeitos celulares e humorais que inclui uma modulação na produção de citocinas pelas células T. A imunoterapia deve ser reservada para a rinite sazonal ou perene bem documentada que está clinicamente relacionada com a exposição a um alergênio definido com confirmação pela presença de IgE específica para o alergênio. O tratamento sistêmico com um anticorpo monoclonal contra IgE (omalizumabe), que bloqueia a sensibilização dos mastócitos e dos basófilos, é eficaz na rinite alérgica e pode ser utilizado com imunoterapia para ampliar sua segurança e eficácia. Entretanto, esse fármaco está aprovado hoje apenas para tratar pacientes com asma alérgica persistente, que não possa ser controlada com os glicocorticoides inalatórios. A sequência da investigação e do tratamento da rinite alérgica ou perene com base no diagnóstico do alergênio específico e em intervenções progressivas de acordo com a necessidade para controlar os sintomas seria a seguinte: (1) identificar o(s) alergênio(s) desencadeante(s) com base na história clínica e na confirmação da presença de IgE alergênio-específica por testes cutâneos e/ou ensaios sorológicos; (2) evitar o contato com o alergênio desencadeante, e (3) realizar tratamento clínico escalonado **(Fig. 376.4)**. Os sintomas intermitentes leves da rinite alérgica são tratados com anti-histamínicos orais, antagonistas orais do receptor de CysLT_1, anti-histamínicos intranasais ou cromolin tópico profilático. A rinite alérgica moderada a grave é controlada com glicocorticoides intranasais e anti-histamínicos orais, antagonistas orais do receptor de CysLT_1 ou combinações de anti-histamínicos/descongestionantes. A rinite alérgica persistente que requer a aplicação diária de glicocorticoides intranasais e outras intervenções (p. ex., anti-histamínicos orais, combinações de descongestionantes ou ipratrópio tópico) deve ser avaliada quanto à indicação para imunoterapia alergênio-específica. Até mesmo um ciclo breve de prednisona oral pode estar indicado para o alívio imediato dos sintomas graves da rinite alérgica.

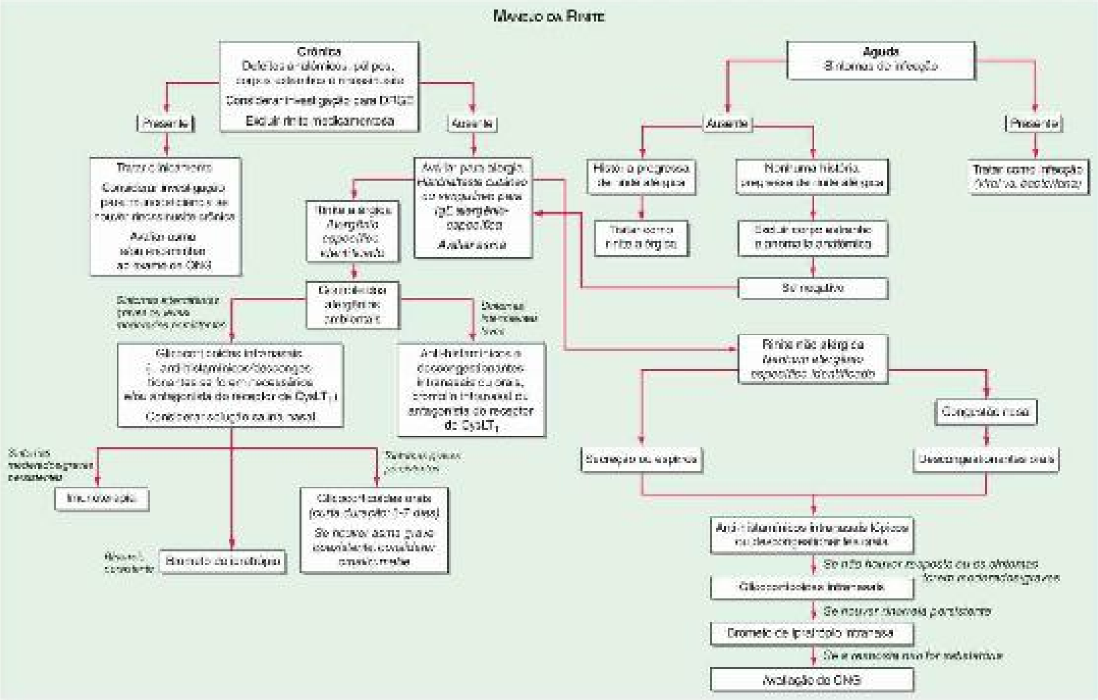
MANEJO DA RINITE
Crônica
Defeitos anatômicos, pólipos, corpos estranhos e massas nasais
Considerar investigação para DRGE
Excluir rinite medicamentosa
Presente
Ausente
Avaliar para alergia: História/Teste cutâneo ou ensaios para IgE alergeno-específica
Avaliar asma
Rinite alérgica
Alergênio específico identificado
Controle dos alergênios ambientais
Sintomas leves
Glicocorticoides intranasais (± anti-histamínicos/descongestionantes se forem necessários e/ou antagonista do receptor de CysLT1)
Considerar solução salina nasal
Anti-histamínicos e descongestionantes intranasais ou orais, cromolina intranasal ou antagonista do receptor de CysLT1
Imunoterapia
Brometo de ipratrópio
Glicocorticoides orais (curta duração 3-7 dias)
Se houver asma grave coexistente, considerar omalizumabe
Aguda
Sintomas de infecção
Ausente
Presente
História pregressa de rinite alérgica
Nenhuma história pregressa de rinite alérgica
Tratar como rinite alérgica
Excluir corpo estranho e anomalia anatômica
Se negativo
Tratar como infecção (viral vs. bacteriana)
Rinite não alérgica
Nenhum alergênio específico identificado
Congestão nasal
Secreção ou espirros
Descongestionantes orais
Anti-histamínicos intranasais tópicos ou descongestionantes orais
Se não houver resposta ou os sintomas forem moderados/graves
Glicocorticoides intranasais
Se houver rinorreia persistente
Brometo de ipratrópio intranasal
Se a resposta não for satisfatória
Avaliação de ONG

FIGURA 376.4 Algoritmo para o diagnóstico e o manejo da rinite. IgE, imunoglobulina E; ONG, orelha, nariz e garganta; DRGE, doença do refluxo gastresofágico.

377e

Autoimunidade e doenças autoimunes

Betty Diamond, Peter E. Lipsky

Uma das características centrais do sistema imune é a capacidade de montar uma resposta inflamatória contra materiais estranhos possivelmente nocivos enquanto evita lesar os tecidos próprios. Enquanto o reconhecimento do que é próprio (*self*) desempenha um importante papel na modelagem dos repertórios de receptores imunes das células T e B e na eliminação de fragmentos teciduais apoptóticos e de outros tecidos dos sítios do corpo, a elaboração de respostas imunes potencialmente prejudiciais aos antígenos próprios é, em geral, proibida. A característica essencial de uma *doença autoimune* é que a lesão tecidual é causada pela reação imunológica do organismo contra seus próprios tecidos. Por outro lado, *autoimunidade* refere-se simplesmente à presença de anticorpos ou linfócitos T que reagem com antígenos próprios e não implica necessariamente que a reatividade ao próprio tenha consequências patogênicas. A autoimunidade está presente em todos os indivíduos; entretanto, as doenças autoimunes ocorrem apenas naqueles indivíduos nos quais o rompimento de um ou mais mecanismos básicos que regulam a tolerância imunológica leva à autorreatividade que poderá causar lesão tecidual.

A autoimunidade é observada em indivíduos normais, com uma maior frequência em pessoas mais idosas. Autoanticorpos polirreativos que reconhecem diversos antígenos do hospedeiro estão presentes ao longo da vida. A expressão desses autoanticorpos poderá estar aumentada após alguns eventos desencadeadores. Esses anticorpos em geral são do isotipo que apresenta cadeia pesada de imunoglobulina M (IgM) e são codificados pelos genes da região variável da Ig da linhagem germinativa não mutada. Quando a autoimunidade é induzida por um evento desencadeador, como uma infecção ou algum dano tecidual infligido por trauma ou isquemia, a autorreatividade em geral é autolimitada. Quando essa autoimunidade persiste, entretanto, poderá originar ou não uma patologia. Mesmo na presença de patologia orgânica, pode ser difícil determinar se o dano foi mediado pela autorreatividade. Após o evento desencadeador, o desenvolvimento de autorreatividade pode ser a consequência de um processo patológico em andamento, poderá não ser patogênico, ou poderá contribuir para a inflamação e a lesão do tecido. Indivíduos com doença autoimune podem apresentar numerosos autoanticorpos, e apenas alguns ou mesmo nenhum deles poderá ser patogênico. Pacientes com esclerose sistêmica podem apresentar uma ampla ordem de fatores antinucleares que são importantes na classificação da doença, porém que não sejam claramente patogênicos; pacientes com pênfigo também podem exibir um amplo conjunto de autoanticorpos, sendo apenas um deles (anticorpo contra desmogleína) sabidamente patogênico.

MECANISMOS DE AUTOIMUNIDADE

Desde que Ehrlich postulou pela primeira vez, no início dos anos 1900, a existência de mecanismos destinados a prevenir a geração de reatividade própria, as ideias acerca da natureza dessa inibição se desenvolveram paralelamente com um aumento progressivo na compreensão do sistema imune. A teoria da seleção clonal de Burnet incluía a ideia de que a interação das células linfoides com seus antígenos específicos durante a vida fetal ou pós-natal inicial poderia resultar na eliminação desses “clones proibidos”. Porém, tal ideia foi rebatida quando foi mostrado que as doenças autoimunes poderiam ser induzidas em animais experimentais por simples procedimento de imunização, que as células fixadoras de autoantígenos poderiam ser demonstradas facilmente na circulação dos indivíduos normais e que os fenômenos autoimunes autolimitados se desenvolvem com frequência após a lesão tecidual por infecção ou trauma. Essas observações indicaram que os clones das células capazes de responder aos autoantígenos estavam presentes no repertório das células antígeno-reativas em adultos normais e sugeriram que outros mecanismos, além da deleção clonal, eram responsáveis pela prevenção de sua ativação.

Atualmente, admite-se que três processos gerais participam na manutenção da ausência de responsividade seletiva aos autoantígenos **(Quadro 377e.1)**: (1) sequestro de antígenos próprios, tornando-os inacessíveis ao sistema imune; (2) ausência de responsividade específica (tolerância ou anergia) das células T ou B relevantes, e (3) limitação da reatividade potencial por mecanismos reguladores. As perturbações de tais processos normais podem predispor ao desenvolvimento da autoimunidade **(Quadro 377e.2)**. Em geral, essas respostas anormais necessitam tanto de um estimulador exógeno, como uma infecção bacteriana ou viral ou o tabagismo, quanto da ocorrência de anormalidades endógenas nas células do sistema imune. Os superantígenos microbianos, como a proteína A estafilocócica e as enterotoxinas estafilocócicas, são substâncias que podem estimular uma ampla variedade de células T e B por meio de interações específicas com famílias selecionadas de receptores imunes, independentemente de sua especificidade antigênica. Se as células T e/ou B reativas aos autoantígenos expressam esses receptores, a autoimunidade pode instalar-se. Como alternativa, o mimetismo molecular ou a reação cruzada entre um produto microbiano e um antígeno próprio podem levar à ativação de linfócitos autorreativos. Um dos melhores exemplos da autorreatividade e da doença autoimune que resulta do mimetismo molecular é a febre reumática, na qual os anticorpos para a proteína M dos estreptococos realizam uma reação cruzada com a miosina, a laminina e outras proteínas da matriz, bem como antígenos neuronais. A deposição desses autoanticorpos no coração inicia uma resposta inflamatória, enquanto sua penetração no cérebro leva à coreia de Sydenham. O mimetismo molecular entre as proteínas microbianas e os tecidos do hospedeiro foi relatado no diabetes melito tipo 1, na artrite reumatoide, na doença celíaca e na esclerose múltipla. Presume-se que os agentes infecciosos sejam capazes de superar a autotolerância porque possuem *padrões moleculares associados aos patógenos* (PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*). Essas moléculas (p. ex., endotoxina bacteriana, RNA ou DNA) exercem efeitos do tipo adjuvante no sistema imune por interagir com os *receptores semelhantes ao Toll* (TLRs, de *Toll-like receptors*) e com outros *receptores de reconhecimento de padrões* (PRRs, de *pattern recognition receptors*) que aumentam a imunogenicidade e a capacidade imunoestimuladora do material microbiano. Os adjuvantes ativam as células dendríticas por meio dos TLRs, que por sua vez estimulam a ativação de linfócitos previamente quiescentes que reconhecem tanto os antígenos microbianos quanto os antígenos próprios. Da mesma forma, a lesão celular e tecidual devida à liberação dos padrões moleculares associados à lesão (DAMPs, de *damage-associated molecular patterns*), incluindo DNA, nucleossomos de RNA e outros restos de tecidos, pode ativar células dos sistemas imune e inflamatório pela ligação do mesmo conjunto de PRRs.

QUADRO 377e.1 **MECANISMOS QUE PREVINEM A AUTOIMUNIDADE**

1. Sequestro de antígenos próprios
2. Geração e manutenção da tolerância
   a. Deleção central dos linfócitos autorreativos
   b. Anergia periférica dos linfócitos autorreativos
   c. Substituição do receptor em linfócitos autorreativos
3. Mecanismos reguladores
   a. Células T reguladoras
   b. Células B reguladoras
   c. Células mesenquimais reguladoras
   d. Citocinas reguladoras
   e. Rede idiotípica

QUADRO 377e.2 **MECANISMOS DE AUTOIMUNIDADE**

I. Exógeno
   A. Mimetismo molecular
   B. Estimulação por superantígenos
   C. Adjuvanticidade associada ao micróbio e à lesão tecidual
II. Endógeno
   A. Alteração na apresentação de antígenos
      1. Perda do privilégio imunológico
      2. Apresentação de epítopos novos ou crípticos (expansão dos epítopos)
      3. Alteração do antígeno próprio

    4. Função exacerbada das células apresentadoras de antígenos
        a. Expressão da molécula coestimuladora
        b. Produção de citocinas
- B. Células T auxilliares aumentadas
    1. Produção de citocinas
    2. Moléculas coestimuladoras
- C. Aumento da função das células B
    1. Fator ativador da célula B
    2. Moléculas coestimuladoras
- D. Distúrbios apoptóticos ou distúrbios no *clearance* de material apoptótico
- E. Desequilíbrio das citocinas
- F. Imunorregulação alterada
- G. Anormalidades endócrinas

As perturbações endógenas do sistema imune também podem contribuir para a perda de tolerância imunológica aos antígenos próprios e para o surgimento de autoimunidade **(Quadro 377e.2)**. Muitos autoantígenos residem em locais imunologicamente privilegiados, como o cérebro ou a câmara anterior do olho. Esses locais se caracterizam pela incapacidade do tecido enxertado em induzir a resposta imune. O privilégio imunológico resulta de numerosos eventos, incluindo a entrada limitada das proteínas provenientes desses locais nos linfáticos, a produção local de citocinas imunossupressoras, como o fator de crescimento transformador β, e a expressão local de moléculas (incluindo o ligante Fas) que pode induzir a apoptose das células T ativadas. As células linfoides permanecem em um estado de ignorância imunológica (nem ativadas nem anérgicas) com relação às proteínas expressas exclusivamente nos locais imunologicamente privilegiados. Se o local privilegiado for lesionado por traumatismo ou inflamação, ou se as células T forem ativadas em outros locais, as proteínas aí expressas poderão se tornar imunogênicas e constituir também alvos de ataque imunológico. Na esclerose múltipla e na oftalmia simpática, por exemplo, os antígenos expressos exclusivamente no cérebro e no olho, respectivamente, tornam-se alvo das células T ativadas.

As alterações na apresentação aos antígenos também podem contribuir para a autoimunidade. Determinantes peptídicos (*epítopos*) de um antígeno próprio que não são rotineiramente apresentados aos linfócitos podem ser reconhecidos como um resultado de processamento proteolítico alterado da molécula e a consequente apresentação de novos peptídeos (*epítopos crípticos*). Quando as células B, e não as células dendríticas, apresentam antígenos próprios, podem também apresentar epítopos crípticos que podem ativar as células T autorreativas. Esses epítopos crípticos não estarão previamente disponíveis para efetuar o silenciamento de linfócitos autorreativos. Além disso, uma vez que aconteça o reconhecimento imunológico de um componente proteico de um complexo multimolecular, a reatividade poderá ser induzida contra outros componentes do complexo, após internalização e apresentação de todas as moléculas componentes do complexo (espalhamento do epítopo). Por fim, a inflamação, os agentes ambientais, a exposição a medicamentos ou a senescência normal podem causar uma alteração transicional nas proteínas, resultando na geração de respostas imunes que realizam reações cruzadas com as proteínas próprias normais. Por exemplo, a indução e/ou a liberação das enzimas arginina-deiminases resulta na conversão dos resíduos de arginina a citrulinas em uma variedade de proteínas, alterando dessa forma sua capacidade de induzir resposta imune. A produção de anticorpos antiproteínas citrulinadas tem sido observada na artrite reumatoide e na doença pulmonar crônica, assim como em fumantes normais, e pode contribuir para a patologia do órgão. As alterações na disponibilidade e na apresentação dos autoantígenos podem ser componentes importantes da imunorreatividade em certos modelos de doenças autoimunes órgão-específicas. Além disso, tais fatores podem ser relevantes para uma compreensão da patogênese de várias condições autoimunes induzidas por fármacos. Entretanto, a diversidade da autorreatividade que se manifesta em doenças autoimunes sistêmicas, que não são específicas de determinado órgão, sugere que essas condições podem resultar de uma ativação mais geral do sistema imune, e não de uma alteração nos antígenos próprios do indivíduo.

Muitas doenças autoimunes são caracterizadas pela presença de anticorpos que reagem com material apoptótico. Distúrbios no *clearance* dos corpos apoptóticos são capazes de ativar autoimunidade e doenças autoimunes em diversos modelos animais. Além disso, tais distúrbios foram observados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os corpos apoptóticos não eliminados rapidamente podem atuar como ligantes endógenos para uma série de PRRs nas células dendríticas e nas células B. Sob tais circunstâncias, ocorre a ativação de células dendríticas e/ou de células B e pode se desenvolver uma resposta imune contra os corpos apoptóticos. Além disso, a presença de material apoptótico extracelular no interior dos centros germinativos dos órgãos linfoides secundários em pacientes com LES pode facilitar a ativação direta de clones de célula B autoimunes ou pode atuar na seleção desses clones durante respostas imunes.

Estudos em vários modelos experimentais sugeriram que a intensa estimulação dos linfócitos T pode produzir sinais inespecíficos que ignoram a necessidade de células T auxiliares antígeno-específicas e levam à ativação das células B policlonais com a formação de múltiplos autoanticorpos. Por exemplo, os fatores antinucleares, antieritrocíticos e antilinfocíticos são produzidos durante a reação crônica enxerto *versus* hospedeiro. Além disso, as doenças autoimunes verdadeiras, como a anemia hemolítica autoimune e as glomerulonefrites mediadas por imunocomplexos, podem ser induzidas dessa maneira. Enquanto essa ativação difusa da atividade das células T auxiliares pode causar autoimunidade, a estimulação inespecífica dos linfócitos B também pode resultar na produção de autoanticorpos. Assim, a administração de ativadores policlonais das células B, como a endotoxina bacteriana, em camundongos normais causa a produção de numerosos autoanticorpos, incluindo aqueles dirigidos ao DNA e à IgG (fator reumatoide). Uma variedade de modificações genéticas que levam à hiper-responsividade das células B pode também levar à produção de autoanticorpos e, em animais com o *background* genético apropriado, a uma síndrome semelhante ao lúpus. Além disso, o excesso de fator ativador de células B (BAFF, de *B cell activating factor*), um fator de sobrevivência de células B, pode causar a ativação da célula B independente da célula T e o desenvolvimento de autoimunidade. O LES também pode ser induzido em camundongos por ativação exuberante da célula dendrítica, por uma redundância de TLR7 no cromossomo Y (como no camundongo BXSB-Yaa) ou pela exposição a CpG, um ligante para TLR9. A consequente indução de mediadores inflamatórios pode levar a um *switch* da produção de autoanticorpos IgM não patogênicos para a produção de autoanticorpos IgG patogênicos, na ausência de células T auxiliares antígeno-específicas. A seleção aberrante do repertório das células B ou T durante a expressão dos receptores dos antígenos também pode predispor à autoimunidade. Por exemplo, a imunodeficiência da célula B causada por uma ausência da quinase associada ao receptor de célula B (tirosina-quinase de Bruton) leva à agamaglobulinemia ligada ao X. Essa síndrome é caracterizada pelo número reduzido de células B. Esse fato gera altos níveis de BAFF que alteram a seleção de célula B e leva a uma maior sobrevivência das células B autorreativas. Da mesma forma, a seleção negativa de células T autorreativas no timo requer a expressão do gene regulador autoimune (AIRE, de *autoimmune regulator*) que possibilita a expressão de proteínas tecido-específicas nas células epiteliais medulares do timo. Os peptídeos dessas proteínas são expressos no contexto das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) e modulam a deleção central de células T autorreativas. A ausência de expressão do gene *AIRE* dá origem a uma falha na seleção negativa das células autorreativas, à produção de autoanticorpos e à intensa destruição inflamatória de múltiplos órgãos. Os indivíduos deficientes na expressão do gene *AIRE* desenvolvem poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED, de *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*).

As alterações primárias na atividade das células T e/ou B, os desequilíbrios nas citocinas ou circuitos imunorreguladores deficientes também podem contribuir para o surgimento da autoimunidade. A diminuição na produção do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) e da interleucina (IL)-10 tem sido associada ao desenvolvimento de autoimunidade. A superprodução ou a administração terapêutica de interferon do tipo 1 também tem sido associada à autoimunidade. A superexpressão de moléculas coestimuladoras nas células T pode levar, de forma semelhante, à produção de autoanticorpos.

A autoimunidade pode resultar também da anormalidade dos mecanismos imunorreguladores. As observações feitas tanto na doença autoimune humana quanto em modelos animais sugerem que os defeitos na geração e na expressão da atividade da célula T reguladora (Treg) podem permitir a produção da autoimunidade. Foi reconhecido recentemente que a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X) resulta da ausência de expressão do gene *FOXP3*, que codifica uma molécula importante na diferenciação das células Tregs. A administração de Tregs normais ou de fatores delas derivados pode prevenir o desenvolvimento de doença autoimune em modelos de autoimunidade em roedores, e o transplante de célula-tronco alogeneica atenua a IPEX humana. Anormalidades na função de Tregs foram observadas em diversas doenças autoimunes humanas, incluindo artrite reumatoide e LES, embora não esteja claro se essas anormalidades funcionais são causadoras ou secundárias à inflamação. Um dos mecanismos pelos quais as Tregs controlam as respostas imune/inflamatória é pela produção da citocina IL-10. Nesse contexto, crianças com deficiência na expressão de IL-10 ou de seu receptor desenvolvem doença inflamatória intestinal que mimetiza a doença de Crohn e que pode ser curada pelo transplante de célula-tronco alogeneica. Por fim, dados recentes indicam que as células B também podem exercer função reguladora, principalmente por meio da produção de IL-10. A deficiência das células B reguladoras produtoras de IL-10 pode prolongar o curso da esclerose múltipla em um modelo animal, e acredita-se que essas células apresentem redução de sua funcionalidade no LES humano.

Já deve ter ficado evidente que nenhum mecanismo isolado consegue explicar todas as diversas manifestações da autoimunidade ou de doença autoimune. Além disso, a avaliação genética tem mostrado que a convergência de diversas anormalidades em geral é necessária para a indução de uma doença autoimune. Os outros fatores que parecem ser determinantes na indução da autoimunidade são idade, sexo (muitas doenças autoimunes são bem mais comuns em mulheres), exposição a agentes infecciosos e contatos ambientais. Está sendo intensamente investigada a maneira como todos esses fatores distintos afetam a capacidade de desenvolver a autorreatividade.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A evidência em humanos de que existem genes de suscetibilidade para a autoimunidade vem de estudos familiares e especialmente de estudos realizados em gêmeos. Os estudos realizados em diabetes melito tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla e LES mostraram que cerca de 15 a 30% dos pares de gêmeos monozigóticos exibem concordância da doença, enquanto a condição para os gêmeos dizigóticos é < 5%. A ocorrência de diferentes doenças autoimunes dentro da mesma família sugeriu que certos genes de suscetibilidade podem predispor a uma ampla variedade de doenças autoimunes. Estudos de associação do genoma começaram a identificar polimorfismos em genes individuais que estão associados a doenças autoimunes específicas. Mais de 50 polimorfismos genéticos associados a uma ou mais doenças autoimunes foram identificados até o momento. Sabe-se que alguns genes estão associados a múltiplas doenças autoimunes, enquanto outros estão especificamente associados a um único tipo de condição autoimune. Além disso, evidências genéticas recentes sugerem que *clusters* de fatores de risco genético normalmente podem ser observados em grupos de doenças autoimunes. Foram identificados quatro *clusters* gerais: um grupo de seis polimorfismos genéticos associados com maior frequência a doença de Crohn, psoríase e esclerose múltipla; um segundo *cluster* de oito polimorfismos mais fortemente associados a doença celíaca, artrite reumatoide e LES; um terceiro *cluster* de sete polimorfismos mais fortemente associados a diabetes tipo 1, esclerose múltipla e artrite reumatoide, e um quarto *cluster* de mais de 12 polimorfismos mais fortemente associados a diabetes tipo 1, artrite reumatoide, doença celíaca, doença de Crohn e LES. Esses resultados indicam que as doenças autoimunes com apresentações clínicas e padrões de envolvimento de órgãos amplamente distintos poderiam envolver vias imunopatogênicas semelhantes. Por exemplo, o mesmo alelo do gene que codifica PTPN22 está associado a múltiplas doenças autoimunes. Seu produto é uma fosfatase expressa por uma variedade de células hematopoiéticas que modula negativamente a estimulação das células T e B mediada pelo receptor de antígeno. O alelo de risco está associado a diabetes melito tipo 1, artrite reumatoide e LES em algumas populações. A explicação para a associação desse polimorfismo com a doença autoimune é desconhecida, porém é provável que diminua a sinalização do receptor de antígeno durante o desenvolvimento do linfócito, permitindo o escape de clones autorreativos ou que haja uma redução da apoptose de linfócitos que reagem com os autoantígenos na periferia. Nos últimos anos, estudos de associação genômica demonstraram uma variedade de outros genes envolvidos em doenças autoimunes humanas. A maioria dos genes confere individualmente um risco relativamente baixo para doenças autoimunes e é encontrada em indivíduos normais. Nenhum gene essencial para a manifestação de doenças autoimunes foi identificado. Além dessa evidência fornecida por estudos em seres humanos, certas cepas endocruzadas de camundongos desenvolvem, de forma reprodutível, doenças autoimunes específicas espontâneas ou induzidas experimentalmente, o que não ocorre com outras cepas. Tais achados deram origem a uma extensa pesquisa sobre genes capazes de determinar a suscetibilidade às doenças autoimunes e sobre genes que possam ser protetores.

A associação mais fortemente consistente da suscetibilidade à doença autoimune é com determinados alelos de MHC. Foi sugerido que a associação do genótipo do MHC com a doença autoimune se relaciona com diferenças na capacidade de variações alélicas distintas das moléculas do MHC em apresentar os peptídeos autoantigênicos às células T autorreativas. Uma hipótese alternativa envolve o papel dos alelos do MHC na modelagem do repertório do receptor da célula T durante a ontogenia dessa célula no timo. Além disso, os próprios produtos gênicos de MHC específicos podem ser a fonte de peptídeos que poderão ser reconhecidos pelas células T. A reatividade cruzada entre tais peptídeos do MHC e os peptídeos derivados de proteínas produzidas por microrganismos comuns pode desencadear autoimunidade pelo mimetismo molecular. Entretanto, o genótipo do MHC não determina isoladamente o desenvolvimento da autoimunidade. É muito mais provável que gêmeos idênticos venham a desenvolver a mesma doença autoimune que irmãos MHC-idênticos que não são gêmeos; essa observação sugere que fatores genéticos, além do MHC, afetem a suscetibilidade à doença. Estudos da genética do diabetes tipo 1, do LES, da artrite reumatoide e da esclerose múltipla em humanos e camundongos identificaram vários *loci* de suscetibilidade à doença com características de segregação independentes, além do MHC. Genes que codificam moléculas responsáveis pela resposta imune inata também estão envolvidos na autoimunidade. Nos humanos, a deficiência homozigótica hereditária das proteínas iniciais da via clássica do complemento (C1q, C4 ou C2), bem como genes envolvidos na via do interferon do tipo 1, está fortemente associada ao desenvolvimento do LES.

MECANISMOS IMUNOPATOGÊNICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES

Os mecanismos da lesão tecidual nas doenças autoimunes podem ser divididos em processos mediados por anticorpos e processos mediados por células. Os exemplos representativos estão listados no **Quadro 377e.3**.

QUADRO 377e.3 **MECANISMO DE DANO TECIDUAL NA DOENÇA AUTOIMUNE**

Efetor	Mecanismo	Alvo	Doença
Autoanticorpo	Bloqueio ou inativação	Cadeia α do receptor nicotínico da acetilcolina	*Miastenia gravis*
		Complexo fosfolipídeo-β_2-glicoproteína 1	Síndrome antifosfolipídeo
		Receptor de insulina	Diabetes melito resistente à insulina
		Fator intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulação	Receptor TSH (LATS)	Doença de Graves
		Proteinase-3 (ANCA)	Granulomatose com poliangeíte
		Caderina epidérmica	Pênfigo vulgar
		Desmogleína 3	
	Ativação do complemento	Cadeia α_3 do colágeno IV	Síndrome de Goodpasture

	Formação do imunocomplexo	DNA de fita dupla	Lúpus eritematoso sistêmico
		Imunoglobulina	Artrite reumatoide
	Opsonização	GpIIb:IIIa plaquetária	Púrpura trombocitopênica autoimune
		Antígenos Rh, antígeno I	Anemia hemolítica autoimune
	Citotoxicidade celular dependente de anticorpo	Peroxidase tireóidea, tireoglobulina	Tireoidite de Hashimoto
Células T	Produção de citocinas	?	Artrite reumatoide, esclerose múltipla, diabetes melito tipo 1
	Citotoxicidade celular	?	Diabetes melito tipo 1

Abreviações: ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, de *antineutrophil cytoplasmic antibody*; LATS, estimulador tireoidiano de ação prolongada, de *long-acting thyroid stimulator*; TSH, hormônio estimulante da tireoide, de *thyroid-stimulating hormone*.

A patogenicidade dos autoanticorpos pode ser mediada por vários mecanismos, como a opsonização dos fatores solúveis ou das células, a ativação de cascata inflamatória pelo sistema do complemento e a interferência na função fisiológica de moléculas solúveis ou de células.

Na púrpura trombocitopênica autoimune, a opsonização das plaquetas as transforma em alvos para a eliminação pelos fagócitos. De forma semelhante, na anemia hemolítica autoimune, a ligação da Ig às membranas das hemácias resulta na fagocitose e na lise da célula opsonizada. A síndrome de Goodpasture, doença caracterizada por hemorragia pulmonar e glomerulonefrite grave, representa um exemplo de fixação ao anticorpo que acarreta a ativação local do complemento, assim como acúmulo e ativação dos neutrófilos. Nessa doença, o autoanticorpo fixa-se à cadeia α_3 do colágeno tipo IV na membrana basal. No LES, a ativação da cascata do complemento nos locais de deposição da Ig nos glomérulos renais é considerada o principal mecanismo de lesão renal. Além disso, os complexos imunes que contêm DNA e RNA no LES ativam TLR9 e 7, respectivamente, nas células dendríticas e promovem um ambiente imunogênico pró-inflamatório que leva à amplificação da resposta autoimune.

Os autoanticorpos podem interferir também nas funções fisiológicas normais das células ou dos fatores solúveis. Os autoanticorpos para os receptores hormonais podem levar à estimulação das células ou à inibição da função celular por meio da interferência na sinalização do receptor. Por exemplo, os autoanticorpos estimuladores da tireoide de ação prolongada – autoanticorpos que se fixam ao receptor para o hormônio estimulante da tireoide (TSH) – estão presentes na doença de Graves e atuam como agonistas, levando a tireoide a responder como se houvesse um excesso de TSH. Como alternativa, os anticorpos para o receptor da insulina podem causar diabetes melito resistente à insulina por meio do bloqueio do receptor. Na *miastenia gravis*, os autoanticorpos contra o receptor da acetilcolina podem ser detectados em 85 a 90% dos pacientes e são responsáveis pela fraqueza muscular. A localização exata do epítopo antigênico, a valência e a afinidade do anticorpo, bem como, talvez, outras características, irão determinar se a ativação ou o bloqueio é decorrente da ligação do anticorpo.

Os anticorpos antifosfolipídeo estão associados a eventos tromboembólicos na síndrome antifosfolipídeo primária e secundária e têm sido associados também à perda fetal. O anticorpo principal é dirigido contra o complexo fosfolipídeo-β_2-glicoproteína I e parece exercer um efeito pró-coagulante. No pênfigo vulgar, os autoanticorpos ligam-se à desmogleína 3, um componente do desmossomo da célula epidérmica, e desempenham um papel na indução da doença. Esses anticorpos exercem seu efeito patológico pela ruptura das junções célula-célula por meio do estímulo da produção de proteases epiteliais, com consequente formação de bolhas. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo citoplasmático (c-ANCA), encontrado na granulomatose com poliangeíte, é um anticorpo contra um antígeno intracelular, a serina-protease de 29 kDa (proteinase 3). Experimentos *in vitro* mostraram que a IgG anti-c-ANCA causa ativação celular e desgranulação dos neutrófilos primados.

É importante assinalar que os autoanticorpos com determinada especificidade podem causar doença somente em hospedeiros geneticamente suscetíveis, como foi demonstrado em modelos experimentais de *miastenia gravis*, LES, febre reumática e artrite reumatoide. Além disso, uma vez iniciada a lesão do órgão, novas cascatas inflamatórias ocorrerão e poderão manter e amplificar o processo autoimune. Por fim, alguns autoanticorpos parecem ser marcadores para a doença, porém ainda não têm seu potencial patogênico reconhecido.

DOENÇAS AUTOIMUNES

As manifestações da autoimunidade são observadas em um grande número de condições patológicas. Entretanto, sua presença não indica necessariamente que o processo patológico seja uma doença autoimune. Foram feitas várias tentativas para estabelecer os critérios formais para a classificação das doenças como autoimunes, porém nenhum deles é aceito universalmente. Um conjunto de critérios está mostrado no **Quadro 377e.4**; contudo, deve ser encarado apenas como um guia na análise do problema.

Para classificar uma doença como autoimune, é necessário demonstrar que a resposta imune a um antígeno próprio causa a patologia observada. Inicialmente, a detecção de anticorpos dirigidos ao tecido afetado no soro de pacientes vítimas de várias doenças foi interpretada como evidência de que essas doenças possuíam uma base autoimune. Entretanto, tais autoanticorpos são encontrados também quando o dano tecidual é causado por trauma ou infecção, e nesses casos são secundários ao dano tecidual. Portanto, a autoimunidade deve ser confirmada como patogênica antes que uma doença seja classificada como autoimune.

QUADRO 377e.4 **DOENÇAS AUTOIMUNES HUMANAS: EVIDÊNCIAS PRESUMÍVEIS DA PATOGÊNESE**

IMUNOLÓGICA

Critérios Principais

1. Presença de autoanticorpos ou evidências de reatividade celular ao próprio
2. Documentação de autoanticorpo relevante ou infiltrado linfocítico na lesão patológica
3. Demonstração de que o autoanticorpo relevante ou as células T podem causar patologia tecidual
   a. Transmissão transplacentária
   b. Transferência adaptativa em animais
   c. Impacto *in vitro* sobre a função celular

Evidências de Apoio

1. Modelo animal razoável
2. Efeito benéfico dos agentes imunossupressores
3. Associação com outra evidência de autoimunidade
4. Nenhuma evidência de infecção ou outra causa óbvia

Para confirmar a patogenicidade do autoanticorpo, pode ser possível transferir a doença para animais de laboratório pela administração de autoanticorpos de um paciente, com o desenvolvimento subsequente de patologia no receptor semelhante à observada no paciente. Esse cenário tem sido observado, por exemplo, na doença de Graves. Algumas doenças autoimunes podem ser transferidas da mãe para o feto e são observadas em bebês recém-nascidos de mães enfermas. Os sintomas da doença nos recém-nascidos normalmente desaparecem quando os níveis de anticorpos maternos diminuem. Uma exceção, entretanto, é o bloqueio cardíaco congênito, no qual o dano do sistema condutor do coração em desenvolvimento é seguido pela transferência do anticorpo anti-Ro a partir do útero da mãe para o feto. Essa transferência do anticorpo poderá levar o coração a um defeito de desenvolvimento permanente.

Na maioria das situações, os fatores críticos que determinam quando o desenvolvimento da autoimunidade resulta em doença autoimune ainda não foram delineados. A relação da autoimunidade com o desenvolvimento da doença autoimune pode estar associada à especificidade fina dos autoanticorpos ou das células T ou de suas capacidades efetoras específicas. Em muitas circunstâncias, uma boa compreensão mecanística do potencial patogênico dos autoanticorpos ainda não foi estabelecida. Em algumas doenças autoimunes, a produção inadequada de citocinas pelas células T auxiliares (T_H) pode desempenhar um papel na patogênese. A esse respeito, as células T podem diferenciar-se em células efetoras especializadas que produzem predominantemente interferon γ (T_H1), IL-4 (T_H2) ou IL-17 (T_H17) ou que auxiliam as células B (células T auxiliares foliculares, T_{FH}) **(Cap. 372e)**. As células T_H1 facilitam a ativação do macrófago e a imunidade celular clássica, enquanto sabe-se que as células T_H2 possuem funções reguladoras e estão envolvidas na resolução de respostas imunes normais, assim como no desenvolvimento de respostas a uma variedade de parasitas. As células T_H17 produzem várias citocinas inflamatórias, incluindo IL-17 e IL-22, e parecem estar envolvidas principalmente na resistência do hospedeiro a certas infecções fúngicas. As células T_{FH} ajudam as células B a produzir constitutivamente IL-21. Em diversas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla, diabetes melito tipo 1 e doença de Crohn, parece haver uma diferenciação tendenciosa das células T_H1 e T_H17, com subsequente dano ao órgão. Estudos sugerem uma acentuada diferenciação das células T_H17 associadas com modelos animais de artrite inflamatória, enquanto a diferenciação das células T_{FH} tem sido associada a modelos animais de LES.

DOENÇAS AUTOIMUNES ÓRGÃO-ESPECÍFICAS *VERSUS* SISTÊMICAS

O espectro de doenças autoimunes oscila de condições que afetam especificamente um único órgão a distúrbios sistêmicos que envolvem muitos órgãos **(Quadro 377e.5)**. A tireoidite autoimune de Hashimoto é um exemplo de uma doença autoimune órgão-específica **(Cap. 405)**. Nesse distúrbio, uma lesão específica na tireoide está associada à infiltração das células mononucleares e ao dano às células foliculares. Os anticorpos contra os componentes da tireoide podem ser demonstrados em quase todos os casos. Outros distúrbios autoimunes específicos de determinados órgãos ou tecidos são pênfigo vulgar, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Goodpasture, *miastenia gravis* e oftalmia simpática. Uma característica importante de algumas doenças autoimunes órgão-específicas é a tendência à sobreposição, de forma que um indivíduo com uma síndrome específica tem maior probabilidade de desenvolver uma segunda síndrome. Por exemplo, existe uma alta incidência de anemia perniciosa nos indivíduos com tireoidite autoimune. Ainda mais impressionante é a tendência de certos indivíduos com uma doença autoimune específica de um órgão a desenvolver múltiplas outras manifestações de autoimunidade sem o surgimento de patologia orgânica associada. Assim, até 50% dos indivíduos com anemia perniciosa possuem anticorpos sem reação cruzada aos componentes da tireoide, enquanto os pacientes com *miastenia gravis* podem desenvolver fatores antinucleares, anticorpos antitireóideos, fator reumatoide, anticorpos antilinfocíticos e hipergamaglobulinemia policlonal. Parte da explicação pode estar relacionada com os elementos genéticos compartilhados pelos indivíduos que apresentam essas doenças distintas.

QUADRO 377e.5 **DOENÇAS NO ESPECTRO AUTOIMUNE**

Órgão-específicas	
Doença de Graves	Vitiligo
Tireoidite de Hashimoto	Anemia hemolítica autoimune
Síndrome poliglandular autoimune	Púrpura trombocitopênica autoimune
Diabetes melito tipo 1	Anemia perniciosa
Diabetes melito resistente à insulina	*Miastenia gravis*

Infertilidade imunomediada	Esclerose múltipla
Doença de Addison autoimune	Síndrome Guillain-Barré
Pênfigo vulgar	Síndrome da pele rígida
Pênfigo foliáceo	Febre reumática aguda
Dermatite herpetiforme	Oftalmia simpática
Alopecia autoimune	Síndrome de Goodpasture
Órgão-inespecíficas (sistêmicas)	
Lúpus eritematoso sistêmico	Granulomatose com poliangeíte
Artrite reumatoide	Síndrome antifosfolipídeo
Vasculite necrosante sistêmica	Síndrome de Sjögren

As doenças autoimunes sistêmicas diferem das doenças específicas de um órgão, pois as regiões patológicas são encontradas em múltiplos órgãos e tecidos diversificados. O elemento mais característico dessas condições é a demonstração das manifestações autoimunes relevantes associadas que provavelmente desempenham um papel etiológico na patologia do órgão. O LES representa o protótipo de tais distúrbios devido às suas manifestações autoimunes abundantes. O LES é uma doença de manifestações proteiformes que acometem caracteristicamente os rins, as articulações, a pele, as superfícies serosas, os vasos sanguíneos e o sistema nervoso central (**Cap. 378**). A doença está associada a um amplo conjunto de autoanticorpos cuja produção parece fazer parte de uma hiper-reatividade generalizada do sistema imune humoral. As outras características do LES são a hiper-responsividade generalizada das células B e a hiperglobulinemia policlonal. Evidências atuais sugerem que tanto a hipo quanto a hiper-responsividade ao antígeno podem levar à sobrevivência e à ativação de células B autorreativas no LES. Acredita-se que os autoanticorpos no LES surjam como parte de uma resposta acentuada da célula B dependente da célula T, já que a maioria dos autoanticorpos anti-DNA patogênicos exibe evidências de extensa hipermutação somática.

TRATAMENTO DOENÇAS AUTOIMUNES

O tratamento das doenças autoimunes pode concentrar-se em suprimir a indução de autoimunidade, restaurar os mecanismos reguladores normais ou inibir os mecanismos efetores. Para reduzir o número ou a função de células autorreativas, são usadas mais comumente as terapias imunossupressoras ou ablativas. Nos últimos anos, o bloqueio de citocinas tem se mostrado eficaz na prevenção da ativação imune em algumas doenças ou na inibição dos extensos mecanismos inflamatórios efetores característicos dessas doenças. As novas terapias também foram desenvolvidas para combater mais especificamente as células linfoides bloqueando um sinal estimulador necessário à ativação das células T ou B, bloqueando a capacidade migratória de linfócitos, ou eliminando as células B ou células T efetoras. A eficácia dessas terapias em algumas doenças, como LES (belimumabe), artrite reumatoide (neutralização de TNF, bloqueio do receptor de IL-6, competição com CD28, depleção de célula B, competição com IL-1), psoríase (depleção de IL-12/23, neutralização de TNF) e doença inflamatória intestinal (neutralização de TNF, neutralização de IL-12), tem sido demonstrada. Um avanço principal nos mecanismos efetores inibidores tem sido a introdução do bloqueio de citocinas que parece limitar a lesão ao órgão em algumas doenças, incluindo artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, psoríase e espondiloartrite. Pequenas moléculas que bloqueiam as vias sinalizadoras de citocinas foram introduzidas recentemente na clínica. As substâncias biológicas que interagem com a ativação das células T (CTLA-4Ig) ou que deletam as células B (anticorpo anti-CD20) foram aprovadas recentemente para o tratamento da artrite reumatoide. As terapias que previnem o dano aos órgãos-alvo ou que facilitam a função do órgão-alvo continuam sendo importantes no tratamento de doenças autoimunes.

378

Lúpus eritematoso sistêmico

Bevra Hannahs Hahn

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune na qual órgãos e células sofrem algum dano inicialmente mediado por autoanticorpos e imunocomplexos ligados aos tecidos. Na maioria dos pacientes, os autoanticorpos estão presentes por alguns anos antes que apareçam os primeiros sintomas clínicos. Noventa por cento dos pacientes são mulheres em idade fértil; pessoas de todos os gêneros, idades e grupos étnicos são suscetíveis. A prevalência do LES nos Estados Unidos (EUA) é de 20 a 150 por 100.000, dependendo da raça e do gênero; a prevalência mais alta é observada nas mulheres afro-americanas e afro-caribenhas, e a mais baixa, nos homens brancos.

PATOGÊNESE E ETIOLOGIA

Os mecanismos patogênicos propostos para o LES estão ilustrados na Figura 378.1. As interações entre os genes de suscetibilidade e os fatores ambientais levam a respostas imunes anormais, que variam entre diferentes pacientes. Essas respostas podem incluir (1) a ativação da imunidade inata (células dendríticas, monócitos/macrófagos) pelo DNA com CpG, pelo DNA nos imunocomplexos, pelo DNA ou pelo RNA viral, e pelo RNA nos antígenos próprios de RNA/proteína; (2) limiares de ativação mais baixos e vias de ativação anormais nas células da imunidade adaptativa (linfócitos T e B maduros); (3) células T reguladoras CD4+ e CD8+, células B e células supressoras mieloides ineficazes, e (4) *clearance* reduzido de imunocomplexos e células apoptóticas. Os antígenos próprios (DNA/proteína nucleossomal; RNA/proteína em Sm, Ro e La; fosfolipídeos) são reconhecidos pelo sistema imune nas bolhas da superfície de células apoptóticas; assim, autoantígenos, autoanticorpos e imunocomplexos persistem por períodos prolongados, tornando possível o desenvolvimento de inflamação e doença. A ativação da célula imune é acompanhada pela secreção aumentada de interferons (IFNs) dos tipos 1 e 2 pró-inflamatórios, fator de necrose tumoral α (TNF-α), interleucina (IL) 17 e as citocinas que induzem maturação/sobrevivência da célula B, fator ativador de células B (BLyS/BAFF) e IL-10. A regulação positiva de genes induzida pelos IFNs é uma “assinatura” genética nas células do sangue periférico de 50 a 60% dos pacientes com LES. A produção reduzida de outras citocinas também contribui para o LES: as células T e *natural killer* (NK) do lúpus não produzem IL-2 e fator transformador do crescimento β (TGF-β, de *transforming growth factor β*) suficientes para induzirem e sustentarem as células T CD8+ e CD4+ reguladoras. O resultado dessas anormalidades é a manutenção da produção de autoanticorpos (mencionada na **Fig. 378.1** e descrita no **Quadro 378.1**) e imunocomplexos; subpopulações patogênicas ligam-se a tecidos-alvo, com a ativação do complemento, levando à liberação de citocinas, quimiocinas, peptídeos vasoativos, oxidantes e enzimas proteolíticas. Esse fato leva à ativação de múltiplas células teciduais (células endoteliais, macrófagos fixados aos tecidos, células mesangiais, podócitos, células epiteliais do túbulo renal) e ao influxo de células T e B, monócitos/macrófagos e células dendríticas nos tecidos-alvo. Durante a inflamação crônica, o acúmulo de fatores do crescimento e de produtos da oxidação crônica contribui para o dano tecidual irreversível a glomérulos, artérias, pulmões e outros tecidos.

QUADRO 378.1 AUTOANTICORPOS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Anticorpo	Prevalência (%)	Antígeno reconhecido	Utilidade clínica
Fator antinuclear	98	Nuclear múltiplo	O melhor teste de rastreamento; os testes repetidamente negativos tornam improvável o LES
Anti-dsDNA	70	DNA (de fita dupla)	Os altos títulos são específicos do LES e, em alguns pacientes, correlacionam-se com a atividade da doença, nefrite, vasculite
Anti-Sm	25	Proteína complexada com seis espécies do RNA U1 nuclear	Específico para LES; não existem correlações clínicas definidas; a maioria dos pacientes possui também anti-RNP; mais comum em afro-americanos e asiáticos do que em caucasianos
Anti-RNP	40	Proteína complexada ao RNA U1	Não é específico para LES; altos títulos associados a síndromes que possuem características superpostas a várias síndromes reumáticas incluindo o LES; mais comum em negros do que em brancos
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína complexada ao RNA de hY, primariamente de 60 kDa e 52 kDa	Não é específico para LES; associado à síndrome "sicca", predispõe ao lúpus cutâneo subagudo e ao lúpus neonatal com bloqueio cardíaco congênito; associado a menor risco de nefrite
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa complexada ao RNA de hY	Associado em geral ao anti-Ro; associado a menor risco de nefrite
Anti-histona	70	Histonas associadas com DNA (em nucleossomo, cromatina)	Mais frequente no lúpus fármaco-induzido que no LES
Antifosfolipídeo	50	Fosfolipídeos, cofator da β_2-	Três testes disponíveis – ELISAs para cardiolipina e β_2G1, tempo de protrombina sensível (TVVRD); predispõe à

		glicoproteína 1 (β_2G1) , protrombina	coagulação, à perda fetal, à trombocitopenia
Antieritrócito	60	Membrana dos eritrócitos	Medido como teste de Coombs direto; uma pequena proporção desenvolve hemólise óbvia
Antiplaqueta	30	Antígenos de superfície e citoplasmáticos alterados nas plaquetas	Associado à trombocitopenia, porém a sensibilidade e a especificidade não são adequadas; não se trata de um teste clínico útil
Antineuronal (inclui receptor antiglutamato)	60	Antígenos neuronais e da superfície dos linfócitos	Em algumas séries, um teste positivo no LCS correlaciona-se com o lúpus ativo no SNC
Antirribossomal P	20	Proteína nos ribossomos	Em algumas séries, um teste positivo no soro correlaciona-se com depressão ou psicose devida ao lúpus no SNC

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; TVVRD, teste do veneno de víbora de Russel diluído, ELISA, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, de *enzyme-linked immunosorbent assay*.

O LES é uma doença multigênica. Raros distúrbios de um único gene conferem taxas de dano (HRs, de *hazard ratios*) elevadas para o LES (5-25), incluindo deficiências homozigotas de componentes iniciais da via do complemento (C1q, r, s; C2; C4) e uma mutação em *TREX1* no cromossomo X. Na maioria dos indivíduos geneticamente suscetíveis, cada um dos alelos normais de múltiplos genes contribui um pouco para as respostas anormais do sistema imune, inflamatórias e de dano tecidual; caso estejam presentes variações suficientes que conferem predisposição, a doença acontecerá. Cerca de 45 genes que conferem predisposição (exemplos listados na **Fig. 378.1**) foram identificados em estudos recentes de associação genômica em diferentes grupos raciais. Individualmente, eles conferem uma HR para o LES de 1,5 a 3 e contribuem com cerca de 18% de suscetibilidade à doença, sugerindo que as exposições ambientais e a epigenética desempenhem importantes papéis. As moléculas dos antígenos leucocitários humanos (HLAs) apresentadoras de antígeno, que conferem predisposição, são mais comumente encontradas em múltiplos grupos étnicos (HLA-DRB1 *0301 e *1501, bem como múltiplos genes na região 120.gene do complexo de histocompatibilidade principal [MHC, de *major histocompatibility complex*]). Outros fatores genéticos em indivíduos brancos incluem polimorfismos gênicos na via da imunidade inata, em especial associados ao IFN-α (*STAT4, IRF5, IRAK1, TNFAIP3, PTPN22*), genes das vias de sinalização dos linfócitos (*PTPN22, PDCD-1, Ox40L, BANK-1, LYN, BLK*), genes que afetam o *clearance* de células apoptóticas ou imunocomplexos (*C1q, FCRG IIA e IIIA, CRP, ITGAM*), genes que influenciam a aderência de neutrófilos (*ITGAM*) e genes que influenciam o reparo do DNA (*TREX-1*). Alguns polimorfismos influenciam as manifestações clínicas, tais como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, de *single nucleotide polymorphisms*) de *STAT4*, que estão associados a doença grave, anti-DNA, nefrite e síndrome do antifosfolipídeo, e um alelo de *FCGRIIA* que codifica um receptor que se liga fracamente aos imunocomplexos e confere predisposição à nefrite. Alguns efeitos dos genes são em regiões promotoras (p. ex., IL-10) e outros são conferidos pelo número de cópias (p. ex., C4A). Além da suscetibilidade codificada pelo genoma e dos genes protetores, a influência de certos microRNAs (miRNAs) na transcrição gênica, bem como a modificação epigenética pós-transcricional do DNA (que se encontra hipometilado nas células T de pacientes com LES), provavelmente desempenha papéis importantes na suscetibilidade à doença.

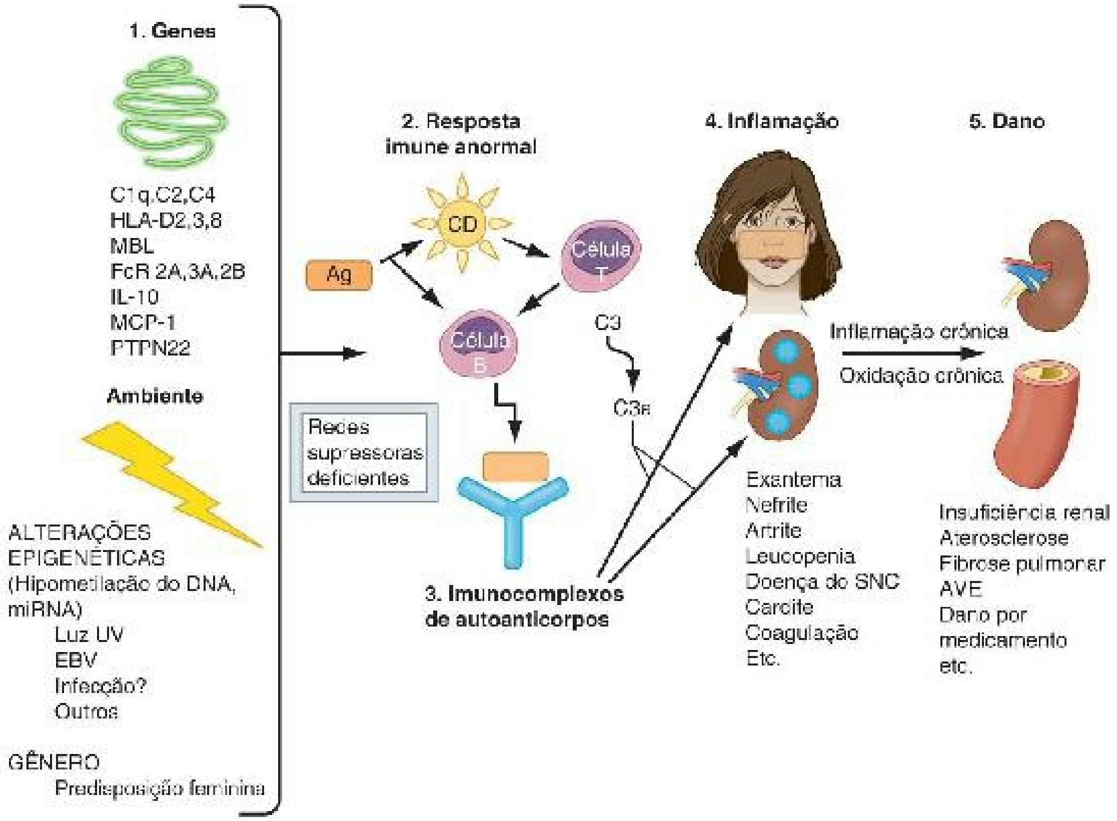
1. Genes
C1q,C2,C4
HLA-D2,3,8
MBL
FcR 2A,3A,2B
IL-10
MCP-1
PTPN22
Ambiente
ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS (Hipometilação do DNA, miRNA)
Luz UV
EBV
Infecção?
Outros
GÊNERO
Predisposição feminina
2. Resposta imune anormal
Ag
CD
Célula T
Célula B
C3
C3B
Redes supressoras deficientes
3. Imunocomplexos de autoanticorpos
4. Inflamação
Exantema
Nefrite
Artrite
Leucopenia
Doença do SNC
Cardite
Coagulação
Etc.
Inflamação crônica
Oxidação crônica
5. Dano
Insuficiência renal
Aterosclerose
Fibrose pulmonar
AVE
Dano por medicamento
etc.

FIGURA 378.1 Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os genes associados com susceptibilidade aumentada ao LES ou à nefrite do lúpus, confirmados em mais de uma análise de associação genômica nos brancos do norte europeu (vários confirmados também nos asiáticos), estão listados (revisado em *SG Guerra* et al.: *Arthritis Res Ther* 14:211, 2012). As interações genético-ambientais (revisado em *KH Costenbader* et al.: *Autoimmune Rev* 11:604, 2012) levam a respostas imunes anormais que geram autoanticorpos patogênicos e imunocomplexos que se depositam no tecido, ativam o complemento, causam inflamação e, ao longo do tempo, levam a dano irreversível do órgão (revisado em *GC Tsokos*: *N Engl J Med* 365:2110, 2011; e *BH Hahn*, em *DJ Wallace, BH Hahn* [eds]: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8a ed. New York, Elsevier, 2013). Ag, antígeno; AVE, acidente vascular encefálico; C1q, sistema complemento; C3, componente do complemento; SNC, sistema

nervoso central; CD, célula dendrítica; EBV, vírus Epstein-Barr, de *Epstein-Barr virus*; HLA, antígeno leucocitário humano, de *human leukocyte antigen*; FcR, receptor de ligação da porção Fc da imunoglobulina; IL, interleucina; MCP, proteína quimiotática dos monócitos, de *monocyte chemotactic protein*; PTPN, fosfotirosina-fosfatase, de *phosphotyrosine phosphatase*; UV, ultravioleta.

Alguns polimorfismos gênicos contribuem para diversas doenças autoimunes, como os que ocorrem em *STAT4* e *CTLA4*. Todas essas combinações gênicas epigenéticas/transcricionais/polimórficas influenciam as respostas imunes aos ambientes externo e interno; quando tais respostas são excessivamente altas e/ou por demais prolongadas e/ou inadequadamente reguladas, o resultado é uma doença autoimune.

O sexo feminino é permissivo para o LES, com papel evidente sendo desempenhado pelos efeitos hormonais, pelos genes do cromossomo X e pelas diferenças epigenéticas entre os gêneros. As fêmeas de muitas espécies de mamíferos produzem respostas de anticorpos mais altas que os machos. As mulheres expostas aos contraceptivos orais que contêm estrogênio ou que recebem reposição hormonal apresentam um risco maior de vir a desenvolver LES (1,2-2 vezes). O estradiol liga-se aos receptores dos linfócitos T e B, aumentando a ativação e a sobrevida daquelas células, favorecendo, assim, a ocorrência de respostas imunes prolongadas. Os genes do cromossomo X que influenciam o LES, como o *TREX-1*, podem desempenhar um papel na predisposição do gênero feminino, possivelmente porque alguns genes localizados no segundo cromossomo X das fêmeas não estão silenciados. Indivíduos com cariótipo XXY (síndrome de Klinefelter) apresentam um risco significativamente elevado para o LES.

Vários estímulos ambientais podem influenciar o LES **(Fig. 378.1)**. A exposição à luz ultravioleta acarreta exacerbações do LES em cerca de 70% dos pacientes, possivelmente por aumentar a apoptose nas células cutâneas ou alterar o DNA e as proteínas intracelulares de forma a torná-las antigênicas. Algumas infecções induzem respostas imunes normais que envolvem determinadas células T e B que reconhecem os antígenos próprios; tais células não são reguladas de maneira apropriada, ocorrendo a produção de autoanticorpos. A maioria dos pacientes com LES possui autoanticorpos por três anos ou mais anteriores aos primeiros sintomas de doença, sugerindo que a regulação controla o grau de autoimunidade por vários anos antes que as quantidades e qualidades dos autoanticorpos, bem como células B e T patogênicas, possam causar uma doença clínica. O vírus Epstein-Barr (EBV) pode ser um agente infeccioso que consiga desencadear o LES em indivíduos suscetíveis. Crianças e adultos com LES são mais suscetíveis à infecção pelo EBV que os indivíduos controles de idade, gênero e etnia equivalentes. O EBV contém sequências de aminoácidos que simulam as sequências observadas nos spliceossomos humanos (antígenos RNA/proteína) com frequência reconhecidos por autoanticorpos nas pessoas com LES. O tabagismo ativo aumenta o risco para o LES (*odds ratio* [OR, razão de chance] de 1,5). A exposição ocupacional prolongada à sílica (p. ex., inalação de poeira de sabão em pó ou do solo em atividades rurais) eleva o risco (OR de 4,3) nas mulheres americanas afrodescendentes. Assim, a interação entre a suscetibilidade genética, o ambiente, o gênero e as respostas imunes anormais resulta em autoimunidade **(Cap. 377e)**.

PATOLOGIA

No LES, as biópsias da pele afetada mostram deposição de imunoglobulina (Ig) na junção derme-epiderme (JDE), lesão dos queratinócitos basais e inflamação dominada pelos linfócitos T na JDE, bem como ao redor dos vasos sanguíneos e dos apêndices dérmicos. A pele clinicamente não afetada também pode mostrar deposição de Ig na JDE.

Nas biópsias renais, o padrão e a gravidade da lesão são importantes para fazer um diagnóstico e escolher a melhor terapia. Estudos clínicos mais recentes de nefrite lúpica utilizaram a classificação da International Society of Nephrology (ISN) e da Renal Pathology Society (RPS) **(Quadro 378.2)**. Na classificação da ISN/RPS, a adição de um “a” para ativa e de um “c” para alterações crônicas fornece informações aos médicos em relação à possível reversibilidade da doença. O sistema concentra-se na doença glomerular, apesar de a presença de doença intersticial tubular e vascular ser importante para os resultados clínicos. Em geral, a doença de classes III e IV, assim como de classe V acompanhada por doença III ou IV, deve ser tratada com imunossupressão agressiva quando possível, pois existe um alto risco de doença renal em estágio terminal (DRET) quando os pacientes não são tratados ou são tratados de maneira insuficiente. Por outro lado, o tratamento para a nefrite lúpica não é recomendado para os pacientes com doença de classes I ou II ou com alterações extensas e irreversíveis. Nos critérios recentes de classificação do LES da Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC), um diagnóstico pode ser estabelecido com base na histologia renal sem que critérios adicionais sejam atendidos **(Quadro 378.3)**.

QUADRO 378.2 **CLASSIFICAÇÃO DA NEFRITE LÚPICA (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY *E* RENAL PATHOLOGY SOCIETY)**

Classe I: nefrite lúpica mesangial mínima
Glomérulos normais por microscopia óptica, porém depósitos imunes mesangiais pela imunofluorescência.
Classe II: nefrite lúpica proliferativa mesangial
Hipercelularidade puramente mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais. Poucos depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados podem ser visualizados por imunofluorescência ou pela microscopia eletrônica, porém não pela microscopia óptica.

Classe III: nefrite lúpica focal

Glomerulonefrite focal ativa ou inativa, endocapilar ou extracapilar segmentar ou global que acomete ≤ 50% de todos os glomérulos, com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais.

Classe III (A): lesões ativas – nefrite lúpica focal proliferativa.

Classe III (A/C): lesões ativas e crônicas – nefrite lúpica focal proliferativa e esclerosante.

Classe III (C): lesões crônicas inativas com cicatrizes glomerulares – nefrite lúpica focal esclerosante.

Classe IV: nefrite lúpica difusa

Glomerulonefrite difusa ativa ou inativa, endocapilar ou extracapilar segmentar ou global que acomete ≥ 50% de todos os glomérulos, com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe é dividida em nefrite lúpica segmentar difusa (IV-S), quando ≥ 50% dos glomérulos acometidos exibem lesões segmentares, e nefrite lúpica global difusa (IV-G), quando ≥ 50% dos glomérulos afetados exibem lesões globais. Segmentar define-se como lesão glomerular que acomete menos da metade do tufo glomerular. Esta classe inclui os casos com depósitos difusos nas alças, porém com pouca ou nenhuma proliferação glomerular.

Classe IV-S (A): lesões ativas – nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa.

Classe IV-G (A): lesões ativas – nefrite lúpica proliferativa global difusa.

Classe IV-S (A/C): lesões ativas e crônicas – nefrite lúpica segmentar difusa proliferativa e esclerosante.

Classe IV-G (A/C): lesões ativas e crônicas – nefrite lúpica global difusa proliferativa e esclerosante.

Classe IV-S (C): lesões crônicas inativas com cicatrizes – nefrite lúpica segmentar difusa esclerosante.

Classe IV-G (C): lesões crônicas inativas com cicatrizes – nefrite lúpica global difusa esclerosante.

Classe V: nefrite lúpica membranosa

Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares, ou suas sequelas morfológicas, visualizados pela microscopia óptica e imunofluorescência ou microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. A nefrite lúpica de classe V pode ocorrer em combinação com a classe III ou a IV, caso em que ambas serão diagnosticadas. A nefrite lúpica de classe V pode mostrar esclerose avançada.

Classe VI: nefrite lúpica esclerótica avançada

≥ 90% dos glomérulos globalmente esclerosados sem atividade residual.

Nota: Indicar e classificar (leve, moderada, grave) a atrofia tubular, a inflamação e a fibrose intersticial, bem como a gravidade da aterosclerose ou de outras lesões vasculares.
Fonte: *JJ Weening* et al.: *Kidney Int* 65:521, 2004. Reimpresso com permissão de *Macmillan Publishers Ltd*., Copyright 2004.

As anormalidades histológicas dos vasos sanguíneos também podem determinar a terapia. Os padrões de vasculite não são específicos do LES, mas podem indicar doença ativa: a vasculite leucocitoclástica é a mais comum **(Cap. 385)**.

As biópsias de linfonodos em geral são realizadas para descartar a presença de infecção ou de malignidades. No LES, elas apresentam inflamação crônica difusa e inespecífica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LES baseia-se em elementos clínicos e autoanticorpos característicos. Os critérios atuais para a classificação estão listados no **Quadro 378.3**, e um algoritmo para diagnóstico e a terapia inicial estão mostrados na **Figura 378.2**. Os critérios têm por finalidade confirmar o diagnóstico de LES nos pacientes incluídos nos estudos; o autor os utiliza em determinados pacientes para estimar a probabilidade de que a doença seja o LES. Qualquer combinação de quatro ou mais critérios, com pelo menos um na categoria clínica e um na imunológica, bem documentados em qualquer período durante a história do indivíduo, torna provável que o paciente apresente LES. (A especificidade e a sensibilidade são de cerca de 93% e de cerca de 92%, respectivamente.) Em muitos pacientes, o número de critérios aumenta com o passar do tempo. Os fatores antinucleares (FANs) são positivos em mais de 98% dos pacientes durante a evolução da doença; testes repetidos negativos sugerem que o diagnóstico não é de LES, a não ser quando estão presentes outros autoanticorpos **(Fig. 378.2)**. Os anticorpos IgG em altos títulos para o DNA de fita dupla e os anticorpos para o antígeno Sm são específicos de LES e, portanto, estão a favor do diagnóstico na presença de manifestações clínicas compatíveis. A presença de múltiplos autoanticorpos em um indivíduo sem sintomas clínicos não deve ser considerada diagnóstica para o LES, porém ele apresenta maior risco.

QUADRO 378.3 CRITÉRIOS DA SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINIC PARA A CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Manifestações clínicas	Manifestações imunológicas
Pele	FAN > valor negativo de referência
LE cutâneo subagudo, agudo	Anti-dsDNA
LE cutâneo crônico	Anti-Sm
Úlceras orais	Antifosfolipídeo
Alopecia	Complemento sérico baixo
Sinovite	Teste de Coombs direto positivo
Renais	
Prot/Cr ≥ 0,5	
Cilindros hemáticos	
Biópsia[a]	
Neurológicas	
Convulsões, psicose, mononeurite, mielite, neuropatias periférica ou craniana, estado confusional agudo	
Anemia hemolítica	
Leucopenia (< 4.000) ou	
Linfopenia (< 1.000)	
Trombocitopenia (< 100.000)	

[a] Biópsia renal vista como lúpus sistêmico qualifica para a classificação como LES mesmo que nenhuma das outras características acima estejam presentes.

Interpretação: A presença de quaisquer 4 critérios (é necessário pelo menos 1 de cada categoria) qualifica o paciente para ser classificado como possuidor da doença LES com 93% de especificidade e 92% de sensibilidade.

Abreviações: FAN, fator antinuclear; Cr, creatinina; LE, lúpus eritematoso; Prot, proteína.

Fonte: *M Petri* et al.: *Arthritis Rheum* 64:2677, 2012. Como estes critérios são novos, estudos clínicos atualmente em andamento utilizam os critérios anteriores do *American College of Rheumatology*; ver *EM Tan* et al.: *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; revisado de *MC Hochberg*: *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

INTERPRETAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando é feito o diagnóstico de LES, é importante estabelecer a gravidade e a reversibilidade potencial da enfermidade, assim como estimar as possíveis consequências das várias intervenções terapêuticas. Nos parágrafos seguintes, as descrições de algumas manifestações da doença começam com problemas relativamente leves e progridem para os que representam maior ameaça à vida.

VISÃO GERAL E MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Em seu início, o LES pode acometer um ou vários sistemas orgânicos; com o passar do tempo, podem ocorrer manifestações adicionais **(Quadros 378.3 e 378.4)**. A maioria dos autoanticorpos característicos de cada pessoa está presente na época em que aparecem as manifestações clínicas **(Quadros 378.1 e 378.3)**. A gravidade do LES varia de leve e intermitente a grave e fulminante. Cerca de 85% dos pacientes apresentam doença ativa contínua (enquanto estão sendo tratados) ou um ou mais surtos de doença ativa anualmente. As remissões completas permanentes (ausência de sintomas sem tratamento) são raras. Os sintomas sistêmicos, em particular fadiga e mialgias/artralgias, estão presentes na maior parte do tempo. A enfermidade sistêmica grave que torna necessária a terapia com glicocorticoides pode ocorrer com febre, prostração, redução ponderal e anemia com ou sem outras manifestações dos órgãos-alvo.

QUADRO 378.4 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E PREVALÊNCIA AO LONGO DE TODA A EVOLUÇÃO DA DOENÇA**[a]

Manifestações	Prevalência (%)
Sistêmicas: fadiga, mal-estar, febre, anorexia, perda de peso	95
Musculoesqueléticas	95
Artralgias/mialgias	95
Poliartrite não erosiva	60
Deformidade das mãos	10
Miopatia/miosite	25/5
Necrose isquêmica do osso	15
Cutâneas	80
Fotossensibilidade	70
Exantema malar	50
Úlceras orais	40
Alopecia	40
Exantema discoide	20
Vasculite, exantema	20
Outras (p. ex., urticária, lúpus cutâneo subagudo)	15
Hematológicas	85

Anemia (doença crônica)	70
Leucopenia (< 4.000/μL)	65
Linfopenia (< 1.500/μL)	50
Trombocitopenia (< 100.000/μL)	15
Linfadenopatia	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Transtorno cognitivo	50
Transtorno do humor	40
Cefaleia	25
Crises epilépticas	20
Mono-, polineuropatia	15
AVE, AIT	10
Estado de confusão agudo ou distúrbio do movimento	2-5
Meningite asséptica, mielopatia	< 1
Cardiopulmonares	60
Pleurisia, pericardite, efusões	30-50
Miocardite, endocardite	10
Pneumonite lúpica	10
Doença arterial coronariana (DAC)	10
Fibrose intersticial	5
Hipertensão pulmonar, SARA, hemorragia	< 5
Síndrome de contração pulmonar	< 5
Renais	30-50
Proteinúria ≥ 500 mg/24 h, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótica	25
Doença renal em estágio terminal	5-10
Gastrintestinais	40
Inespecíficas (náuseas, dor leve, diarreia)	30
Enzimas hepáticas anormais	40
Vasculite	5
Trombose	15
Venosa	10
Arterial	5
Oculares	15
Síndrome seca	15
Conjuntivite, episclerite	10

[a]Os números indicam a porcentagem de pacientes que exibem as manifestações em algum momento durante a evolução da enfermidade.
Abreviações: SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; AIT, ataque isquêmico transitório; AVE acidente vascular encefálico.

MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

A maioria das pessoas com LES sofre de poliartrite intermitente, que varia de leve a incapacitante, caracterizada por tumefação dos tecidos moles e hipersensibilidade nas articulações e/ou tendões, mais comumente nas mãos, nos punhos e nos joelhos. As deformidades articulares (mãos e pés) manifestam-se em apenas 10%. As observações de erosões nas articulações por raios X são raras, porém podem ser identificadas por ultrassom em quase metade dos pacientes. Alguns indivíduos apresentam artrite reumatoide-*like* com erosões e preenchem os critérios tanto da artrite reumatoide quanto do LES ("*rhupus*"); eles podem ser classificados como portadores de ambas as doenças. Se a dor persiste em uma única articulação, como o joelho, o ombro ou o quadril, deve ser aventado um diagnóstico de necrose isquêmica do osso, em particular se não houver outras manifestações do LES ativo, pois sua prevalência é aumentada no LES, em especial em pacientes tratados com glicocorticoides sistêmicos. Miosite com fraqueza muscular clínica, níveis elevados de creatina-quinase, ressonância magnética (RM) positiva, bem como necrose muscular e inflamação na biópsia, também podem ocorrer, apesar da maioria dos pacientes se queixar de mialgias sem miosite óbvia. As terapias com glicocorticoides (comumente) e as terapias antimaláricas (raramente) podem causar fraquezas musculares; esses efeitos adversos devem ser diferenciados da doença inflamatória ativa.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A dermatite lúpica pode ser classificada como aguda, subaguda ou crônica, e existem muitos tipos diferentes de lesões englobadas por esses grupos. O lúpus eritematoso discoide (LED) é a dermatite crônica mais comum no lúpus; as lesões são aproximadamente circulares, com margens eritematosas hiperpigmentadas e escamosas, ligeiramente elevadas, e centros atróficos despigmentados, nos quais todos os apêndices dérmicos estão permanentemente destruídos. As lesões podem ser desfigurantes, em particular na face e no couro cabeludo. O tratamento consiste principalmente em glicocorticoides tópicos ou injetados localmente e antimaláricos sistêmicos. Apenas 5% das pessoas com LED sofrem de LES (apesar de a metade apresentar FAN positivo); no entanto, entre os indivíduos com LES, até 20% possuem LED. A erupção cutânea aguda mais comum do LES é um eritema fotossensível ligeiramente elevado, ocasionalmente escamoso, na face (em particular nas bochechas e no nariz – a erupção cutânea tipo "borboleta"), nas orelhas, no queixo, na região com formato de V do pescoço, na parte superior das costas e nas superfícies extensoras dos braços. A piora desse exantema com frequência acompanha uma exacerbação da doença sistêmica. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) consiste em manchas vermelhas e escamosas semelhantes à psoríase ou a lesões circulares com bordas avermelhadas planas. Os pacientes com essas manifestações são extremamente fotossensíveis; a maioria possui anticorpos anti-Ro (SS-A). Outros exantemas do LES incluem urticária recorrente, dermatite semelhante ao líquen plano, bolhas e paniculite ("lúpus profundo"). As erupções cutâneas podem ser insignificantes ou graves; elas podem representar a principal manifestação da doença. Pequenas ulcerações na mucosa oral ou nasal são comuns no LES; as lesões assemelham-se a úlceras aftosas.

MANIFESTAÇÕES RENAIS

A nefrite costuma ser a manifestação mais grave do LES, em particular porque a nefrite e a infecção constituem as principais causas de mortalidade na primeira década da doença. Levando-se em conta que a nefrite é assintomática na maioria dos pacientes com lúpus, um exame de urina deve ser solicitado a qualquer pessoa com suspeita de LES. A classificação da nefrite lúpica é principalmente histológica (ver "Patologia" anteriormente e **Quadro 378.2**). A biópsia renal é recomendada para cada paciente de LES que apresente qualquer evidência clínica de nefrite; os resultados serão usados para planejar as terapias atuais e de um futuro próximo. Os pacientes com as formas proliferativas nocivas de lesão glomerular (III e IV da ISN) costumam demonstrar hematúria microscópica e proteinúria (> 500 mg por 24 h); cerca de metade deles desenvolve a síndrome nefrótica, e a maioria, hipertensão. Se a glomerulonefrite proliferativa difusa (GNPD) não for tratada, praticamente todos os pacientes desenvolverão DRET em dois anos após o diagnóstico. Por isso, é indicada a imunossupressão agressiva (em geral glicocorticoides sistêmicos mais um agente citotóxico), a menos que a lesão seja irreversível (**Fig. 378.2** e **Quadro 378.5**). É mais provável que os afro-americanos venham a desenvolver DRET que os brancos, mesmo com as terapias mais atualizadas. Em síntese nos EUA, cerca de 20% dos indivíduos com GNPD lúpica morrem ou desenvolvem DRET em 10 anos após o diagnóstico. Esses indivíduos necessitam de um controle agressivo do LES e das complicações da doença renal e da terapia. Cerca de 20% dos pacientes que têm LES com proteinúria (em geral nefrótica) mostram alterações glomerulares membranosas sem alterações proliferativas na biópsia renal. Seu prognóstico é melhor do que o daqueles com GNPD, porém pacientes com classe V e proteinúria nefrótica deverão ser tratados da mesma forma que aqueles com doença proliferativa de classe III ou IV. A nefrite lúpica tende a ser uma doença persistente, com exacerbações que requerem um tratamento novo ou intensificado durante muitos anos. Na maioria das pessoas com nefrite lúpica, a aterosclerose acelerada torna-se importante após vários anos de doença; deve-se dar atenção ao controle da inflamação sistêmica, da pressão arterial, da hiperlipidemia e da hiperglicemia.

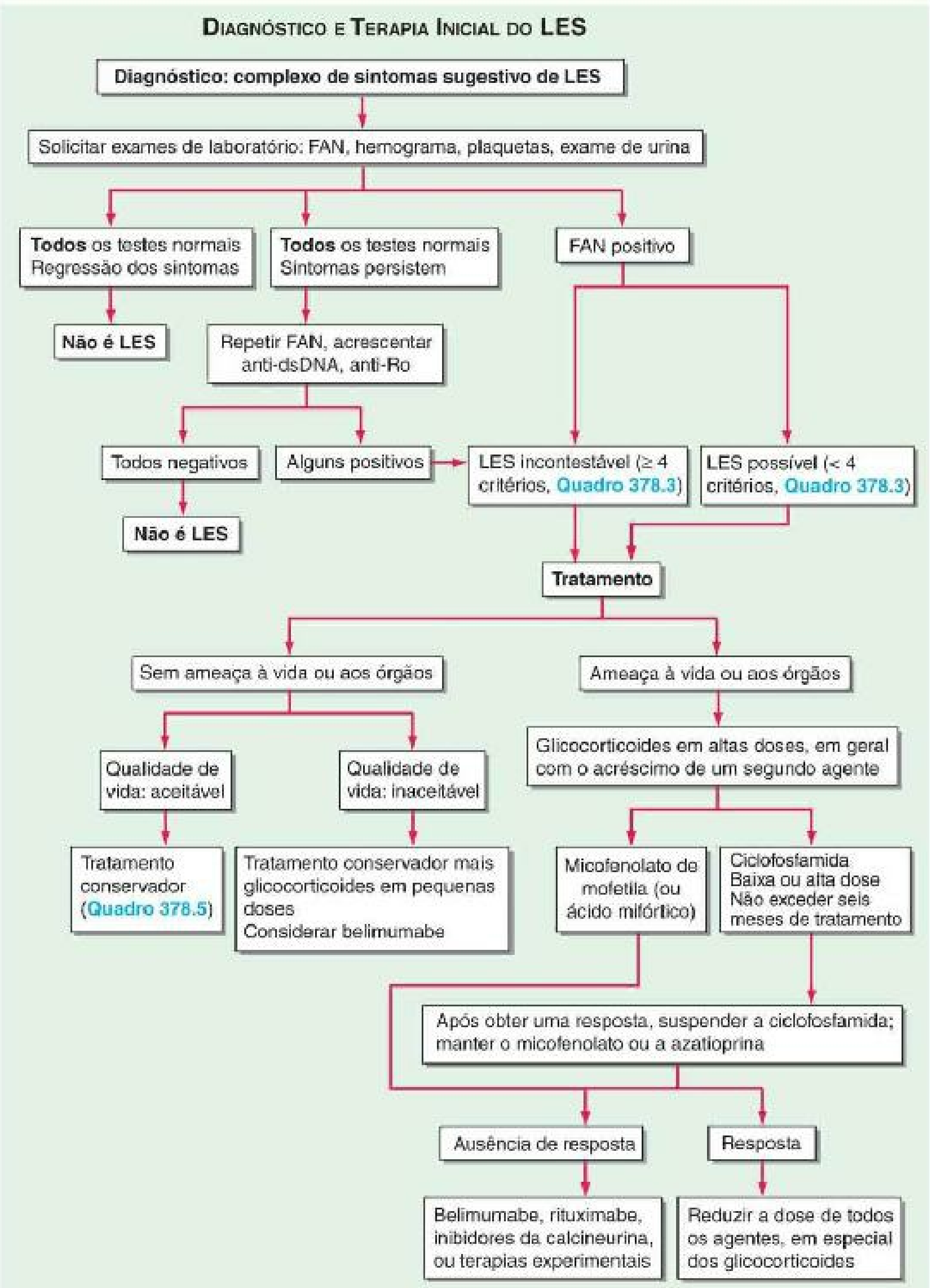
DIAGNÓSTICO E TERAPIA INICIAL DO LES
Diagnóstico: complexo de sintomas sugestivo de LES
Solicitar exames de laboratório: FAN, hemograma, plaquetas, exame de urina
Todos os testes normais Regressão dos sintomas
Todos os testes normais Sintomas persistem
FAN positivo
Não é LES
Repetir FAN, acrescentar anti-dsDNA, anti-Ro
Todos negativos
Alguns positivos
LES incontestável (≥ 4 critérios, Quadro 378.3)
LES possível (< 4 critérios, Quadro 378.3)
Não é LES
Tratamento
Sem ameaça à vida ou aos órgãos
Ameaça à vida ou aos órgãos
Qualidade de vida: aceitável
Qualidade de vida: inaceitável
Glicocorticoides em altas doses, em geral com o acréscimo de um segundo agente
Tratamento conservador (Quadro 378.5)
Tratamento conservador mais glicocorticoides em pequenas doses Considerar belimumabe
Micofenolato de mofetila (ou ácido micofenólico)
Ciclofosfamida Baixa ou alta dose Não exceder seis meses de tratamento
Após obter uma resposta, suspender a ciclofosfamida; manter o micofenolato ou a azatioprina
Ausência de resposta
Resposta
Belimumabe, rituximabe, inibidores da calcineurina, ou terapias experimentais
Reduzir a dose de todos os agentes, em especial dos glicocorticoides

FIGURA 378.2 Algoritmo para diagnóstico e terapia inicial do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Para diretrizes sobre o tratamento do lúpus e da nefrite lúpica, ver *BH Hahn* et al.: *Arthritis Care Res* (Hoboken) 64:797, 2012; GK Bertsias et al.: *Ann Rheum Dis* 71:1771, 2012; e G Bertsias et al.: *Ann Rheum Dis* 67:195, 2008. Para

detalhes sobre as terapias de manutenção e indução com micofenolato e ciclofosfamida, ver L Henderson et al.: *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002922, 2012; Z Touma et al.: *J Rheumatol* 38:69, 2011; EM Ginzler et al.: *Arthritis Rheum* 62:211, 2010; FA Houssiau et al.: *Ann Rheum Dis* 69:61, 2010; e MA Dooley et al.: *N Engl J Med* 365:1886, 2011. Para o tratamento com belimumabe, ver BH Hahn: *N Eng J Med* 368:1528, 2013. Para rituximabe, ver L Lightstone: *Lupus* 22:390, 2013; e BH Rovin et al.: *Arthritis Rheum* 64:1215, 2012. FANs, fatores antinucleares; LES, lupús eritematoso sistêmico.

MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

Existem muitas manifestações do LES relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico; em alguns pacientes, estas são as principais causas de morbidade e mortalidade. Durante a abordagem diagnóstica, é útil perguntar primeiro se os sintomas resultam do LES ou de outra condição (como infecção nos indivíduos imunossuprimidos ou efeitos colaterais de terapias). Se os sintomas estão relacionados com o LES, deve ser determinado se são causados por processo difuso (necessitando de imunossupressão) ou doença oclusiva vascular (necessitando de anticoagulação). A manifestação mais comum do lúpus difuso no SNC é a disfunção cognitiva, como dificuldades de memória e raciocínio. As cefaleias também são comuns. Quando lancinantes, elas indicam com frequência uma exacerbação do LES; quando mais leves, mostram-se difíceis de diferenciar da enxaqueca ou das cefaleias tensionais. As crises convulsivas de qualquer tipo podem ser causadas pelo lúpus; o tratamento torna necessárias, com bastante frequência, as terapias anticonvulsivas e imunossupressoras. A psicose pode ser a manifestação dominante do LES; ela deverá ser diferenciada da psicose induzida por glicocorticoides. A última costuma ocorrer nas primeiras semanas de terapia com estes fármacos, com posologias diárias de ≥ 40 mg de prednisona ou equivalente; a psicose regride ao longo de vários dias após a redução ou a suspensão dos glicocorticoides. A mielopatia não é rara e, com bastante frequência, mostra-se incapacitante; a iniciação de terapia imunossupressora com glicocorticoides de alta dose constitui o padrão de tratamento.

OCLUSÕES VASCULARES

A prevalência dos ataques isquêmicos transitórios, acidentes vasculares encefálicos e infarto do miocárdio torna-se maior nos pacientes com LES. Esses eventos vasculares encontram-se aumentados, porém não exclusivamente, nos pacientes de LES com anticorpos contra fosfolipídeos (anticorpos antifosfolipídeos), que estão associados a eventos trombóticos agudos e de hipercoagulabilidade **(Cap. 379)**. O LES crônico com ou sem anticorpos antifosfolipídeos está associado à aterosclerose acelerada. A isquemia no cérebro pode ser causada por oclusão focal (tanto não inflamatória quanto associada a uma vasculite) ou por embolização a partir de uma placa na artéria carótida ou de vegetações fibrinosas da endocardite de Libman-Sacks. Os testes apropriados para anticorpos antifosfolipídeos (ver adiante) e para as fontes de êmbolos devem ser solicitados nesses pacientes a fim de estimar a necessidade, a intensidade e a duração das terapias anti-inflamatórias e/ou anticoagulantes. No LES, os infartos do miocárdio são manifestações primariamente de aterosclerose acelerada. O risco aumentado para eventos vasculares é 3 a 10 vezes maior no aspecto geral, e é ainda mais alto nas mulheres com < 49 anos. As características associadas ao maior risco de aterosclerose são idade mais avançada, hipertensão, dislipidemia, lipoproteínas de alta densidade pró-inflamatórias disfuncionais, altos escores repetidos para a atividade da doença, altas doses cumulativas ou diárias de glicocorticoides e altos níveis de homocisteína. Quando é mais provável que um evento resulte de um fenômeno de coagulação, a anticoagulação continuada constitui a terapia de escolha. Dois processos podem ocorrer ao mesmo tempo – vasculite mais oclusões vasculares brandas –, caso em que pode ser apropriado realizar o tratamento com anticoagulação mais imunossupressão. As terapias com estatina reduzem os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs, de *low-density lipoproteins*) nos pacientes com LES; a redução de eventos cardíacos por estatinas tem sido mostrada nos pacientes com LES e transplantes renais, porém não em outras coortes de LES, até o momento.

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A manifestação pulmonar mais comum do LES é a pleurite com ou sem derrame pleural. Essa manifestação, quando branda, pode responder ao tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs); quando mais grave, os pacientes necessitarão de uma breve sequência de terapia com glicocorticoides. Os infiltrados pulmonares também ocorrem como manifestação do LES ativo, sendo difíceis de distinguir de uma infecção nos exames de imagem. As manifestações pulmonares que ameaçam a vida consistem em inflamação intersticial que evolui para fibrose, síndrome do pulmão encolhido e hemorragia intra-alveolar; todas essas condições exigem provavelmente uma terapia imunossupressora agressiva precoce, assim como tratamento de apoio.

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

A pericardite é a manifestação cardíaca mais frequente; ela costuma responder à terapia anti-inflamatória e raramente resulta em tamponamento. As manifestações cardíacas mais graves são a miocardite e a endocardite fibrinosa de Libman-Sacks. O acometimento endocárdico pode resultar em insuficiência valvar, mais comumente das valvas mitral ou aórtica, ou em eventos embólicos. Ainda não foi comprovado se as terapias com glicocorticoides ou imunossupressoras de outra natureza induzem a melhora da miocardite ou da endocardite lúpica, porém constitui uma conduta habitual a administração de um ensaio de esteroides em altas doses em conjunto com a terapia de apoio apropriada para insuficiência cardíaca, arritmia ou eventos embólicos. Como discutido anteriormente, os pacientes com LES apresentam maior risco de infarto do miocárdio em geral devido à aterosclerose acelerada, que resulta provavelmente do ataque imune, da inflamação crônica e/ou do dano oxidativo às artérias.

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

A manifestação hematológica mais frequente do LES é a anemia, em geral normocrômica normocítica, que reflete uma enfermidade crônica. A hemólise pode ser de início rápido e grave, tornando necessária a terapia com altas doses de glicocorticoides, eficaz na maioria dos pacientes. A leucopenia também é comum, consistindo quase sempre em linfopenia, e não em granulocitopenia; a linfopenia raramente predispõe ao surgimento de infecções e, por si só, não costuma necessitar de terapia. A trombocitopenia pode ser um problema recorrente. Se a contagem de plaquetas for > 40.000/µL e não houver sangramento anormal, a terapia poderá ser desnecessária. A terapia com altas doses de glicocorticoides (p. ex., 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) costuma ser eficaz para os primeiros poucos episódios de trombocitopenia intensa. A anemia hemolítica recorrente ou prolongada, ou trombocitopenia, ou outra doença que requeira doses diárias inaceitavelmente altas de glicocorticoides devem ser tratadas com uma estratégia adicional (ver “Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico” adiante).

MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS

As náuseas, às vezes com vômitos, e a diarreia podem ser manifestações de uma exacerbação do LES, o mesmo podendo ocorrer com a dor abdominal difusa provavelmente causada por peritonite autoimune e/ou vasculite intestinal. Os aumentos nos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são comuns quando o LES é ativo. Em geral, essas manifestações melhoram prontamente durante a terapia sistêmica com glicocorticoides. A vasculite que acomete o intestino pode ser fatal; perfuração, isquemia, sangramento e sepse são complicações frequentes. A terapia imunossupressora agressiva com altas doses de glicocorticoides é recomendada para o controle a curto prazo; a evidência de recidiva constitui uma indicação à adoção de terapias adicionais.

MANIFESTAÇÕES OCULARES

A síndrome “sicca” (síndrome de Sjögren; **Cap. 383**) e a conjuntivite inespecífica são comuns no LES, mas raramente ameaçam a visão. Em contrapartida, a vasculite retiniana e a neurite óptica são manifestações sérias: a cegueira pode manifestar-se ao longo de dias a semanas. Recomenda-se a imunossupressão agressiva, apesar de não existirem ensaios controlados capazes de comprovar sua eficácia. As complicações da terapia com glicocorticoides intraorbital e sistêmica consistem em cataratas (comuns) e glaucoma.

EXAMES DE LABORATÓRIO

Os exames de laboratório servem para (1) estabelecer ou excluir o diagnóstico; (2) acompanhar a evolução da doença, em particular para sugerir que está ocorrendo uma exacerbação ou que algum órgão está sendo lesionado, e (3) identificar os efeitos adversos das terapias.

TESTES PARA AUTOANTICORPOS (QUADROS 378.1 E 378.3)

Do ponto de vista diagnóstico, os autoanticorpos mais importantes a serem identificados são os FANs porque o teste é positivo em > 95% dos pacientes, em geral no início dos sintomas. Uns poucos pacientes desenvolvem FAN um ano após o início dos sintomas; assim, os testes repetidos podem ser úteis. Os testes de FAN utilizando métodos de imunofluorescência são mais confiáveis do que os ensaios de ELISA e/ou os ensaios com *beads*, que apresentam menos especificidade. O lúpus FAN-negativo existe, porém é raro em adultos e em geral está associado a outros autoanticorpos (anti-Ro ou anti-DNA). Os altos títulos dos anticorpos IgG para o DNA de fita dupla (dsDNA, de *double-stranded DNA*) (porém não para o DNA de fita simples) são específicos para LES. O ELISA e as reações imunofluorescentes dos soros com o dsDNA no flagelado *Crithidia luciliae* possuem uma sensibilidade de cerca de 60% para o LES; a identificação do anti-dsDNA de alta avidez no ensaio de Farr não é tão sensível, porém pode se correlacionar melhor com o risco de nefrite. Os títulos de anti-dsDNA variam com o passar do tempo. Em alguns pacientes, os aumentos nas quantidades de anti-dsDNA prenunciam uma exacerbação, em particular da nefrite ou da vasculite, em especial quando associados a níveis reduzidos das proteínas do complemento C3 ou C4. Anticorpos anti-Sm também são específicos para o LES e auxiliam no diagnóstico; anticorpos anti-Sm em geral não se correlacionam com a atividade da doença ou com as manifestações clínicas. Os anticorpos antifosfolipídeos não são específicos do LES, porém sua presença preenche um critério de classificação, e eles identificam pacientes que apresentam risco aumentado de coagulação venosa ou arterial, trombocitopenia e perda fetal. Existem três testes amplamente aceitos que medem diferentes anticorpos (anticardiolipina, anti-β_2-glicoproteína e o anticoagulante lúpico). O ELISA é usado para a anticardiolipina e a anti-β_2-glicoproteína (ambas padronizadas internacionalmente com boa reprodutibilidade); um tempo de protrombina ativado sensível com base em fosfolipídeo, como o teste do veneno de víbora de Russel, é usado para identificar o anticoagulante lúpico. Quanto mais altos os títulos de IgG anticardiolipina (> 40 UI é um valor considerado alto) e quanto maior o número de diferentes anticorpos antifosfolipídeos detectados, maior será o risco de possível episódio clínico de trombose. As quantidades de anticorpos antifosfolipídeos podem variar acentuadamente com o passar do tempo; os testes repetidos se justificam quando aparecem as manifestações clínicas da síndrome antifosfolipídeo (SAF) **(Cap. 379)**. Para classificar um paciente com SAF, com ou sem LES, de acordo com os critérios internacionais, é necessária a presença de um ou mais episódios de trombose e/ou de perdas fetais repetidas mais pelo menos dois testes positivos para anticorpos antifosfolipídeos com um intervalo de pelo menos 12 semanas; entretanto, muitos pacientes com SAF não se encaixam nesses critérios estringentes, que são utilizados para a inclusão de pacientes nos estudos.

Um teste adicional de autoanticorpos com valor preditivo (não usado para fazer o diagnóstico) identifica o anti-Ro/SS-A, que indica maior risco de lúpus neonatal, síndrome “sicca” e LECS. Mulheres em idade fértil com LES deverão ser analisadas em relação à presença de anticorpos antifosfolipídeos e anti-Ro, pois ambos os anticorpos possuem o potencial para causar lesão fetal.

TESTES PADRONIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO

Os testes de rastreamento para hemograma completo, contagem de plaquetas e exame de urina podem identificar as anormalidades que contribuem para a realização do diagnóstico e que influenciam as decisões terapêuticas.

TESTES PARA ACOMPANHAR A EVOLUÇÃO DA DOENÇA

É útil acompanhar os testes que indicam o estado de envolvimento orgânico que se sabe estar presente durante as exacerbações do LES. Isso inclui a análise da urina para hematúria e proteinúria, os níveis de hemoglobina, a contagem de plaquetas e os níveis séricos de creatinina ou albumina. Existe um grande interesse na identificação de marcadores adicionais de atividade da doença. São candidatos os níveis dos anticorpos anti-DNA e anti-C1q, vários componentes do complemento (o C3 é o mais amplamente disponível), produtos ativados do complemento (incluindo aqueles que se unem ao receptor C4d nos eritrócitos), expressão gênica induzida por IFN em células sanguíneas periféricas, níveis séricos de BLyS (estimulador de linfócito B, também chamado de BAFF) e níveis urinários do indutor fraco de apoptose TNF-*like* (TWEAK), a lipocalina associada à gelatinase do neutrófilo (NGAL, de *neutrophil gelatinase-*

associated lipocalin) ou a proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1). Não existe concordância uniforme acerca de um indicador confiável de exacerbação ou resposta às intervenções terapêuticas. É provável que um painel de múltiplas proteínas seja desenvolvido para prever tanto um surto iminente quanto a resposta às terapias recém-instituídas. Por hora, o médico deverá determinar, no caso de cada paciente, se certas alterações nos exames de laboratório permitem prever uma exacerbação. Em caso afirmativo, foi mostrado que uma alteração na terapia em resposta a essas modificações pode ser aconselhável (30 mg de prednisona/dia durante duas semanas têm prevenido exacerbações em pacientes com elevação no anti-DNA e redução no complemento). Além disso, diante da maior prevalência da aterosclerose no LES, é aconselhável obedecer às recomendações do National Cholesterol Education Program para os testes e o tratamento, incluindo os escores do LES como um fator de risco independente, à semelhança do que é feito para o diabetes melito.

TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Não existe cura para o LES, e as remissões completas persistentes são raras. Por isso, o médico deve planejar induzir as remissões de surtos agudos e, a seguir, mantê-las com estratégias de manutenção capazes de suprimir os sintomas até um nível aceitável e prevenir a lesão do órgão. Em geral, os pacientes serão vítimas de alguns efeitos adversos das medicações. As escolhas terapêuticas dependem (1) de as manifestações da doença ameaçarem a vida ou comportarem a probabilidade de acarretar lesão ao órgão, justificando as terapias agressivas; (2) de as manifestações serem potencialmente reversíveis, e (3) das melhores abordagens para prevenir as complicações da doença e de seus tratamentos. As terapias, as doses e os efeitos adversos estão listados no **Quadro 378.5**.

QUADRO 378.5 **MEDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Medicação	Faixa da dosagem	Interações medicamentosas	Efeitos adversos graves ou comuns
AINEs, salicilatos (Ecotrin[a] e ácido acetilsalicílico de St. Joseph[a] aprovados pela FDA para serem utilizados no LES)	Em geral são necessárias doses próximas do limite superior da dosagem recomendada	A2R/inibidores da ECA, glicocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	AINEs: incidências mais altas de meningite asséptica, enzimas hepáticas elevadas, função renal reduzida, vasculite da pele; a classe inteira, em especial os inibidores específicos da COX-2, pode elevar o risco de infarto do miocárdio. Salicilatos: ototoxicidade, zumbidos. Ambos: eventos e sintomas GI, reações alérgicas, dermatite, vertigem, insuficiência renal aguda, edema, hipertensão.
Glicocorticoides tópicos	Potência média	Nenhuma conhecida	Atrofia da pele, dermatite de contato,

	para a face; potência média a alta para outras áreas		foliculite, hipopigmentação, infecção.
Protetores solares tópicos	Pelo menos FPS 15; é preferido o 30+	Nenhuma conhecida	Dermatite de contato
Hidroxicloroquina[a] (a quinacrina pode ser acrescentada ou funcionar como substituto)	200-400 mg/dia (100 mg/dia)	Nenhuma conhecida	Lesão de retina, agranulocitose, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatia, vertigem, miopatia, ototoxicidade, neuropatia periférica, pigmentação da pele, crises convulsivas, trombocitopenia. A quinacrina costuma causar uma coloração amarelada difusa da pele.
DHEA (desidroepiandrosterona)	200 mg 1x/dia	Incertas	Acne, irregularidades menstruais, altos níveis séricos de testosterona
Metotrexato (para dermatite, artrite)	10-25 mg 1 vez/semana VO ou SC, com ácido fólico; reduzir a dose quando CrCl < 60 mL/min	Acitretina, leflunomida, AINEs e salicilatos, penicilina, probenecida, sulfonamidas, trimetoprima	Anemia, supressão da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, infecções, neurotoxicidade, fibrose pulmonar, pneumonite, dermatite grave, crises convulsivas
Glicocorticoides, orais[a] (várias marcas específicas foram aprovadas pela FDA para utilização no LES)	Prednisona, prednisolona: 0,5-1 mg/kg/dia para o LES grave 0,07-0,3 mg/kg/dia ou em dias alternados para a doença mais branda	A2R/antagonistas da ECA, antiarrítmicos de classe III, ciclosporina, AINEs e salicilatos, fenotiazinas, fenitoínas, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureias, varfarina	Infecção, infecção pelo VZV, hipertensão, hiperglicemia, hipopotassemia, acne, reações alérgicas, ansiedade, necrose asséptica do osso, alterações cushingoides, ICC, pele frágil, insônia, irregularidades menstruais, oscilações do humor, osteoporose, psicose
Succinato sódico de metilprednisolona IV[a] (aprovado pela FDA para a nefrite lúpica)	Para doença grave, 1 g/dia IV por 3 dias	Iguais às dos glicocorticoides orais	Iguais aos dos glicocorticoides orais (se utilizado repetidamente); anafilaxia
Ciclofosfamida[b] IV	Baixas doses (para brancos com *origem* do norte da Europa): 6 doses de 500 mg a cada 2 semanas, em seguida iniciar a manutenção com MFM ou AZA Altas doses: 7-25 mg/kg a cada mês por 6 meses; aventar a administração de	Alopurinol, supressores da medula óssea, fatores estimuladores de colônias, doxorrubicina, rituximabe, succinilcolina, zidovudina	Infecção, infecção pelo VZV, supressão da medula óssea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistite hemorrágica (menos comum com administração IV), carcinoma de bexiga, alopecia, náuseas, diarreia, mal-estar, malignidade, insuficiências ovariana e testicular; a insuficiência ovariana provavelmente não é um problema com baixa dose

	mesna com cada dose		
Oral	1,5-3 mg/kg/dia; dose reduzida no caso de CrCl < 25 mL/min		
Micofenolato de mofetila (MFM)[b] ou ácido micofenólico (MPA)	MFM: 2-3 g/dia por VO na terapia de indução, 1-2 g/dia na terapia de manutenção; máx 1 g 2x/dia no caso de CrCl < 25 mL/min MPA: 360-1.080 mg 2x/dia; cautela quando CrCl < 25 mL/min	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas que se ligam aos ácidos biliares, ganciclovir, ferro, sais, probenecida, contraceptivos orais	Infecção, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, distúrbios linfoproliferativos, malignidade, alopecia, tosse, diarreia, febre, sintomas GIs, cefaleia, hipertensão, hipercolesterolemia, hipopotassemia, insônia, edema periférico, enzimas hepáticas elevadas, tremores, exantema
Azatioprina (AZA)[b]	2-3 mg/kg/dia por VO na indução; 1-2 mg/kg/dia na manutenção; frequência da dose reduzida no caso de CrCl < 50 mL/min	Inibidores da ECA, alopurinol, supressores da medula óssea, interferons, micofenolato de mofetila, rituximabe, varfarina, zidovudina	Infecção, infecção pelo VZV, supressão da medula óssea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatite, hepatotoxicidade, malignidade, alopecia, febre, enfermidade gripal, sintomas GIs
Belimumabe	10 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 4, em seguida mensalmente	IgIV	Reações de infusão, alergia, infecções prováveis
Rituximabe (para pacientes resistentes aos tratamentos acima)	375 mg/m^2 por semana × 4 ou 1 g a cada 2 semanas × 2	IgIV	Infecção (incluindo LMP), reações de infusão, dor de cabeça, arritmias, respostas alérgicas

[a] Indica que a medicação foi aprovada para ser utilizada no LES pela Food and Drug Administration norte-americana.

[b] Indica que a medicação tem sido usada com os glicocorticoides nos ensaios que demonstram eficácia.

Abreviações: A2R, receptor da angiotensina 2, de *angiotensin 2 receptor*; ECA, enzima conversora da angiotensina; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; CrCl, *clearance* da creatinina; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrintestinal; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; FPS, fator de proteção solar; VZV, vírus da varicela-zóster; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

TERAPIAS CONSERVADORAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NÃO FATAIS

Entre os pacientes com fadiga, dor e autoanticorpos indicativos de LES, porém sem comprometimento de órgão significativo, o tratamento pode ter como meta a supressão dos sintomas. Os analgésicos e os antimaláricos são elementos fundamentais. Os AINEs são analgésicos/anti-inflamatórios úteis, em particular nos casos de artrite/artralgias. Entretanto, dois problemas importantes indicam cautela ao se utilizar os AINEs. Primeiro, os pacientes com LES, em comparação com a população geral, apresentam maior risco de meningite asséptica induzida por AINEs, de transaminases séricas elevadas, de hipertensão e de disfunção renal. Segundo, todos os AINEs, em particular os que inibem especificamente a cicloxigenase 2, podem elevar o risco de infarto do miocárdio. O paracetamol, usado para o controle da dor, pode ser uma boa estratégia, porém os AINEs são mais efetivos em alguns pacientes. Seus riscos relativos, em comparação com a terapia com pequenas doses de glicocorticoides, ainda não foram estabelecidos. Os antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina e quinacrina) costumam reduzir a dermatite, a artrite e a fadiga. Um ensaio prospectivo randomizado controlado por placebo mostrou que a suspensão da hidroxicloroquina leva a um maior número de episódios de surto da doença; a hidroxicloroquina também reduz a quantidade de lesão tecidual, incluindo lesão renal, ao longo do tempo. Por causa da toxicidade retiniana potencial, os pacientes que recebem antimaláricos devem ser submetidos a exames oftalmológicos anualmente. Um ensaio prospectivo controlado por placebo sugere que a administração de desidroepiandrosterona pode reduzir a atividade da doença. Se a qualidade de vida for inadequada, apesar dessas medidas conservadoras, será necessário recorrer ao tratamento com pequenas doses de glicocorticoides sistêmicos. O médico também pode considerar o tratamento com belimumabe (anti-BLyS) nesses pacientes, embora ensaios clínicos publicados tenham envolvido pacientes que não responderam às terapias conservadoras. A dermatite lúpica deverá ser tratada com filtros solares tópicos, antimaláricos, glicocorticoides tópicos e/ou tracolimo, e, em casos graves ou na ausência de resposta, glicocorticoides sistêmicos com ou sem micofenolato de mofetila.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO POTENCIALMENTE FATAL: FORMAS PROLIFERATIVAS DE NEFRITE LÚPICA

Normas para o tratamento da nefrite lúpica foram publicadas recentemente pelo American College of Rheumatology e pela European League Against Rheumatism (mostradas e referenciadas na **Fig. 378.2** e no **Quadro 378.5**). O suporte do tratamento para quaisquer manifestações inflamatórias do LES que representam ameaça à vida ou a um órgão é representado pelos glicocorticoides sistêmicos (0,5-1 mg/kg/dia por VO ou 500-1.000 mg de succinato sódico de metilprednisolona IV diariamente por três dias, seguidos por 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente). A evidência de que a terapia com glicocorticoides consegue salvar a vida é proporcionada por estudos retrospectivos realizados na era pré-diálise; a sobrevida foi significativamente melhor nas pessoas com GNPD tratadas com altas doses diárias de glicocorticoides (40-60 mg de prednisona diariamente durante 4 a 6 meses) *versus* doses menores. Atualmente, as altas doses são recomendadas por períodos muito mais curtos; os ensaios recentes das intervenções para o LES grave utilizam 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por 4 a 6 semanas. Daí em diante, as doses devem ser reduzidas rapidamente conforme a situação clínica permita, em geral até uma dose de manutenção que varia de 5 a 10 mg de prednisona ou equivalente ao dia. A maioria dos pacientes com um episódio de LES grave necessita de muitos anos de terapia de manutenção com glicocorticoides de baixa dose, que pode ser aumentada para prevenir ou tratar as exacerbações da doença. As tentativas frequentes de reduzir gradualmente a necessidade de glicocorticoides são recomendadas, pois quase todos os pacientes desenvolvem importantes efeitos adversos **(Quadro 378.5)**. Estudos clínicos de alta qualidade relativos ao início da terapia para LES grave ativo com pulsos IV de alta dose de glicocorticoides não se encontram disponíveis. Os ensaios clínicos mais recentes em nefrite lúpica iniciaram a terapia com pulsos IV de alta dose de glicocorticoides (500-1.000 mg/dia por 3-5 dias). Essa abordagem deve ser balanceada por considerações acerca da segurança, tais como a presença de condições afetadas negativamente por glicocorticoides (p. ex., infecção, hiperglicemia, hipertensão, osteoporose).

Os agentes citotóxicos/imunossupressores acrescentados aos glicocorticoides são recomendados para tratar o LES grave. Quase todos os ensaios controlados prospectivos no LES envolvendo agentes citotóxicos foram conduzidos em combinação com os glicocorticoides em pacientes com nefrite lúpica. Por isso, as recomendações a seguir se aplicam ao tratamento da nefrite. Tanto a ciclofosfamida (um agente alquilante) quanto o micofenolato de mofetila (um inibidor da inosina-monofosfatase relativamente específico dos linfócitos e, portanto, da síntese das purinas) representam uma escolha aceitável para induzir a melhora de pacientes gravemente enfermos; a azatioprina (um análogo das purinas e antimetabólito específico do ciclo) poderá ser eficaz, porém é mais lenta em alterar a resposta e associada a um número maior de surtos. Nos pacientes cujas biópsias renais mostram doença de grau III ou IV da ISN, o tratamento precoce com combinações de glicocorticoides e ciclofosfamida reduz a progressão para DRET e morte. Estudos de curto prazo com glicocorticoides mais micofenolato de mofetila (ensaios randomizados prospectivos de seis meses, estudos de acompanhamento de 36 meses) mostram que esse esquema é semelhante à ciclofosfamida para alcançar uma melhora. As comparações são complicadas pelos efeitos étnicos, já que maiores proporções de afro-americanos (e outras raças não asiáticas e não brancas) respondem ao micofenolato do que à ciclofosfamida, enquanto proporções semelhantes de brancos e asiáticos respondem a cada fármaco. Em relação à toxicidade, a diarreia é mais comum em associação ao micofenolato de mofetila; amenorreia, leucopenia e náuseas são mais comuns com o uso da ciclofosfamida. É importante mencionar que as taxas de infecções graves e de morte são semelhantes nas metanálises. Dois diferentes regimes de administração IV de ciclofosfamida estão disponíveis. No caso dos pacientes brancos com origem no norte europeu, baixas doses de ciclofosfamida (500 mg a cada duas semanas até um total de seis doses, seguidos por azatioprina ou micofenolato para manutenção) são tão eficazes quanto as doses-padrão elevadas, com menos toxicidade. Um acompanhamento de dez anos não mostrou diferenças entre os grupos de alta dose e baixa dose (morte ou DRET em 9-20% dos pacientes em cada grupo). A maioria dos pacientes europeus era representada por brancos; não ficou claro se os dados se aplicam à população norte-americana. A administração de ciclofosfamida em alta dose (500-1.000 mg/m^2 de área corporal mensalmente por via IV durante seis meses, seguidos por azatioprina ou micofenolato para manutenção) é uma abordagem aceitável para pacientes com nefrite grave (p. ex., múltiplos crescentes celulares e/ou necrose fibrinoide na biópsia renal, ou glomerulonefrite de progressão rápida). As respostas à ciclofosfamida e ao micofenolato iniciam-se em 3 a 16 semanas após o início do tratamento, enquanto as respostas aos glicocorticoides podem iniciar em 24 horas.

Para a terapia de manutenção, o micofenolato e a azatioprina provavelmente são semelhantes em eficácia e toxicidade; ambos são mais seguros que a ciclofosfamida. Em um estudo multicêntrico recentemente publicado, o micofenolato foi superior à azatioprina na manutenção da função renal e da sobrevida de pacientes que responderam à terapia de indução com ciclofosfamida ou micofenolato. A incidência da insuficiência ovariana, um efeito comum da terapia com alta dose de ciclofosfamida (que provavelmente não ocorre na terapia de baixa dose), pode ser reduzida pelo tratamento com um agonista do hormônio liberador da gonadotrofina (p. ex., leuprolida 3,75 mg por via intramuscular) antes de cada dose mensal de ciclofosfamida. Os pacientes com altos níveis séricos de creatinina (p. ex., ≥ 265 μmol/L [≥ 3 mg/dL]) com duração de muitos meses e altos escores de cronicidade nas biópsias renais provavelmente não responderão a qualquer uma dessas terapias. Em geral, pode ser mais interessante induzir a melhora em um paciente afro-americano ou hispânico com glomerulonefrite proliferativa com micofenolato (2-3 g/dia) em vez da ciclofosfamida, com a opção de alterar o tratamento caso não seja detectada uma resposta após 3 a 6 meses. No caso de brancos e asiáticos, a indução com micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida é aceitável. A ciclofosfamida poderá ser interrompida quando estiver claro que o paciente está melhorando. O número de exacerbações de LES é reduzido pela terapia de manutenção com micofenolato de mofetila (1,5a 2 g/dia) ou azatioprina (1-2,5 mg/kg/dia). Tanto a ciclofosfamida quanto o micofenolato são potencialmente teratogênicos; as pacientes deverão ter a medicação interrompida por pelo menos três meses antes de tentativa para engravidar. A azatioprina poderá ser usada quando necessário para controlar o LES ativo em pacientes grávidas. Se a azatioprina for utilizada para terapia de indução ou manutenção, as pacientes deverão ser pré-analisadas em relação à deficiência homozigótica da enzima TPMT (necessária para metabolizar o produto da azatioprina, a 6-mercaptopurina), pois apresentam um risco mais elevado para a supressão da medula óssea.

Ocorre significativa melhora em cerca de 80% dos pacientes com nefrite lúpica que recebem ciclofosfamida ou micofenolato após 1 a 2 anos de acompanhamento. No entanto, em alguns estudos, pelo menos 50% desses indivíduos exibem exacerbações da nefrite no transcorrer dos próximos cinco anos, o que tornará necessário um novo tratamento; esses indivíduos apresentam uma maior tendência a progredir para DRET. O prognóstico de longo prazo da nefrite lúpica é melhor para os brancos do que para os afro-americanos. O metotrexato (um antagonista do ácido folínico) pode desempenhar um papel no tratamento da artrite e da dermatite, porém provavelmente esse efeito não é observado na nefrite ou em outra doença que represente ameaça à vida. Pequenos ensaios controlados (na Ásia) com a leflunomida, um antagonista da pirimidina relativamente específico dos linfócitos liberado para ser utilizado na artrite reumatoide, sugeriram que ela pode suprimir a atividade da doença em alguns pacientes com LES. A ciclofosfamida e o tacrolimo, que inibem a produção de IL-2 e de funções dos linfócitos T, não foram estudados em ensaios controlados prospectivos do LES nos EUA; vários estudos na Ásia mostraram que eles são eficazes na nefrite lúpica. Por comportarem nefrotoxicidade potencial, porém com pouca toxicidade sobre a medula óssea, o autor os utiliza apenas por períodos de poucos meses em pacientes com citopenias do LES resistentes aos esteroides ou em pacientes com resistência aos esteroides que desenvolveram supressão da medula óssea a partir de agentes citotóxicos padrão.

O uso de agentes biológicos contra as células B no caso de LES ativo está sob intensa investigação. O uso de anti-CD20 (rituximabe), em particular naqueles pacientes com LES que são resistentes às terapias combinadas padronizadas discutidas anteriormente, é controverso. Alguns ensaios abertos têm mostrado eficácia na maioria desses pacientes, tanto para a nefrite quanto para o lúpus extrarrenal. Entretanto, ensaios randomizados prospectivos recentes controlados por placebo, um em LES renal e outro em LES não renal, não mostraram diferença entre os grupos tratados com anti-CD20 e com placebo quando adicionados às terapias combinadas padronizadas. Em contrapartida, ensaios recentes de terapia-padrão acrescida de belimumabe (anti-BLyS, que se liga ao BLyS/BAFF solúvel, que é necessário para a maturação de células B virgens e transicionais a plasmócitos e a células B de memória) apresentaram melhora em 50% dos pacientes com LES quando comparados a 36% daqueles tratados com placebo; essas diferenças foram estatisticamente significativas. A Food and Drug Administration (FDA) norte-americana aprovou o belimumabe para o tratamento de pacientes soropositivos com LES que não responderam a tratamentos-padrão. O ensaio com belimumabe não incluiu pacientes com nefrite ativa ou comprometimento do SNC. Análises *pós-hoc* mostraram que o paciente com LES que apresenta maior probabilidade de responder ao belimumabe apresenta atividade clínica bastante elevada (um valor do Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico [SLEDAI, de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*] ≥ 10), anti-DNA positivo e níveis séricos baixos do complemento. O SLEDAI é uma medida amplamente utilizada de atividade do LES; valores > 3 refletem uma doença clinicamente ativa. Atualmente, considera-se útil a adição de belimumabe ao coquetel terapêutico do LES, e está claro que alguns pacientes são beneficiados. Entretanto, seu papel no tratamento da nefrite lúpica ainda não é conhecido.

CONDIÇÕES ESPECIAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO QUE PODEM EXIGIR TERAPIAS ADICIONAIS OU DISTINTAS

Nefrite lúpica crescente A presença de crescentes celulares ou fibróticos nos glomérulos com glomerulonefrite proliferativa indica um pior prognóstico do que o dos pacientes sem essa característica. Não existem ensaios controlados prospectivos multinacionais amplos mostrando eficácia de ciclofosfamida, micofenolato, ciclosporina ou tracolimo nesses casos. A maior parte das autoridades recomenda atualmente o uso de ciclofosfamida em alta dose como terapia de indução de escolha, além de glicocorticoides em alta dose. Um ensaio prospectivo na China evidenciou uma superioridade do micofenolato em relação à ciclofosfamida.

Nefrite lúpica membranosa A maioria dos pacientes com LES e nefrite membranosa (INS-V) também apresenta alterações proliferativas e deve ser tratada para a doença proliferativa. Entretanto, alguns apresentam alterações membranosas isoladas. O tratamento para esse grupo é menos definido. Algumas autoridades não recomendam imunossupressão a menos que a proteinúria esteja na faixa nefrótica (embora o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou com bloqueadores do receptor da angiotensina II seja recomendado). Nesses pacientes, estudos recentes controlados prospectivos sugerem que o uso de glicocorticoides em dias alternados mais ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila seja eficaz na maioria dos pacientes para reduzir a proteinúria. Existem mais controvérsias sobre se eles preservariam a função renal em um período prolongado.

Gravidez e lúpus As taxas de fertilidade dos homens e das mulheres com LES provavelmente são normais. No entanto, a taxa de perda fetal é mais alta (em cerca de 2 a 3 vezes) em mulheres com LES. A morte fetal é mais alta nas mães com alta atividade da doença, anticorpos antifosfolipídeo e/ou nefrite ativa. A supressão da atividade da doença pode ser conseguida pela administração de glicocorticoides sistêmicos. Uma enzima placentária, 11-β-desidrogenase 2, desativa os glicocorticoides; ela é mais eficaz para desativar a prednisona e a prednisolona do que os glicocorticoides fluorados dexametasona e betametasona. Os glicocorticoides são listados pela FDA como categoria A para a gravidez (nenhuma evidência de teratogenicidade em estudos humanos); ciclosporina, tacrolimo e rituximabe são listados como categoria C (podem ser teratogênicos em animais, porém sem evidências comprovadas em humanos); azatioprina, hidroxicloroquina, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida são categoria D (existem evidências de teratogenicidade em humanos, porém os benefícios poderão suplantar os riscos em algumas situações), e o metotrexato é categoria X (os riscos ultrapassam os benefícios). Por isso, o LES ativo em mulheres grávidas deverá ser controlado com hidroxicloroquina e, quando necessário, prednisona/prednisolona utilizando-se as doses efetivas mais baixas pelo menor período necessário. A azatioprina poderá ser adicionada se esses tratamentos não suprimirem a atividade da doença. Os efeitos adversos da exposição pré-natal aos glicocorticoides (principalmente da betametasona) sobre a prole podem incluir peso baixo ao nascer, anormalidades de desenvolvimento no SNC e certa predileção pela síndrome metabólica do adulto. É provável que cada um desses glicocorticoides e medicamentos imunossupressores sofra difusão para o leite materno, pelo menos em baixos níveis; as pacientes deverão considerar o fato de não amamentar, caso estejam sendo submetidas ao tratamento para LES. Nas pacientes que sofrem de LES e apresentam anticorpos antifosfolipídeos (pelo menos em duas ocasiões) e perdas fetais prévias, o tratamento com heparina (em geral de baixo peso molecular) mais ácido acetilsalicílico em pequenas doses se revelou capaz, em ensaios controlados prospectivos, de aumentar de maneira acentuada a proporção de nascimentos vivos; entretanto, um ensaio prospectivo recente não mostrou diferenças no prognóstico fetal em mulheres que estavam tomando ácido acetilsalicílico, quando comparadas àquelas que receberam ácido acetilsalicílico mais heparina de baixo peso molecular. Outro possível problema adicional para o feto é a presença de anticorpos anti-Ro, às vezes associados ao lúpus neonatal que consiste em exantema e bloqueio cardíaco congênito com ou sem miocardiopatia. As manifestações cardíacas podem ser fatais; por isso, a presença de anti-Ro torna necessário o monitoramento cuidadoso das frequências cardíacas fetais com intervenção imediata (indução do parto se possível) em caso de desconforto. Evidências recentes mostram que o tratamento com hidroxicloroquina de uma mãe positiva para anti-Ro cujo bebê desenvolve bloqueio cardíaco congênito reduz significativamente a chance de que fetos subsequentes desenvolvam bloqueio cardíaco. Existem algumas evidências de que o tratamento com dexametasona de uma mãe que teve um bloqueio cardíaco de primeiro ou segundo grau detectado no útero possa, ocasionalmente, prevenir a progressão ao bloqueio cardíaco. As mulheres com LES costumam tolerar a gestação sem exacerbações da doença. No entanto, uma pequena proporção desenvolve exacerbações graves que tornam necessárias a terapia agressiva com glicocorticoides ou a indução prematura do parto. Prognósticos maternos ruins são mais elevados em mulheres com nefrite ativa ou lesão irreversível dos rins, do cérebro ou do coração.

Lúpus e síndrome antifosfolipídeo (SAF) As pacientes com LES que sofrem trombose venosa ou arterial e/ou perdas fetais repetidas, e pelo menos dois testes positivos para anticorpos antifosfolipídeos, apresentam SAF e deverão ser tratadas com anticoagulação prolongada (**Cap. 379**). Uma razão normalizada internacional (INR, de *international normalized ratio*) alvo de 2,0 a 2,5 é recomendada às pacientes com um episódio de coagulação venosa; uma INR de 3,0 a 3,5 é recomendada às pacientes com coágulos recorrentes ou coagulação arterial, em particular no SNC. As recomendações baseiam-se em estudos tanto retrospectivos quanto prospectivos de eventos da trombose pós-tratamento e efeitos adversos da anticoagulação.

Crise trombótica microvascular (púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica) Esta síndrome de hemólise, trombocitopenia e trombose microvascular nos rins, no cérebro e em outros tecidos comporta uma alta taxa de mortalidade, ocorrendo mais comumente em indivíduos jovens com nefrite lúpica. Os exames de laboratório mais úteis são identificação de esquistócitos nos esfregaços de sangue periférico, níveis séricos elevados de lactato desidrogenase e anticorpos anti-ADAMS13. A troca de plasma ou a plasmaférese extensa costumam salvar vidas; a maioria das autoridades recomenda a terapia concomitante com glicocorticoides; não existe evidência de que os medicamentos citotóxicos sejam eficazes.

Dermatite lúpica Os pacientes com qualquer forma de dermatite lúpica devem minimizar a exposição à luz ultravioleta, vestindo roupas apropriadas e utilizando protetores solares com um fator de proteção de pelo menos 30. Os glicocorticoides tópicos e antimaláricos (como a hidroxicloroquina) são efetivos na redução da gravidade das lesões na maioria dos pacientes, sendo relativamente seguros. O tratamento sistêmico com ácido retinoico constitui uma estratégia útil para os pacientes com melhora inadequada induzida por glicocorticoides e antimaláricos tópicos; os efeitos adversos são potencialmente graves (em particular as anormalidades fetais), e existem estritas exigências de comunicação para sua utilização nos EUA. As dermatites extensas, pruriginosas, bolhosas ou ulcerativas costumam melhorar prontamente após a instituição dos glicocorticoides sistêmicos; a redução progressiva da posologia pode ser acompanhada por exacerbação das lesões, o que torna necessária a utilização de uma segunda medicação como a hidroxicloroquina, retinoides ou medicações citotóxicas, como o metotrexato ou a azatioprina. Sobre a dermatite lúpica resistente à terapia, existem relatos de sucesso com o tacrolimo tópico (convém ter muita cautela por causa do possível aumento das malignidades) ou com a dapsona sistêmica ou a talidomida (o extremo perigo de deformidades fetais devidas à talidomida torna necessárias a permissão e a supervisão por parte do fornecedor).

TERAPIAS PREVENTIVAS

A prevenção das complicações do LES e de sua terapia consiste na realização de vacinações apropriadas (a administração de vacinas para *influenza* e pneumocócicas foi estudada em pacientes com LES; as taxas de exacerbação são semelhantes às observadas nos que recebem placebo) e na supressão das infecções recorrentes do trato urinário. A vacinação com vírus vivos atenuados em geral é desencorajada em pacientes que estão imunossuprimidos. As estratégias destinadas a prevenir a osteoporose devem ser iniciadas na maioria dos pacientes com probabilidade de necessitar de terapia com glicocorticoides a longo prazo e/ou com outros fatores predisponentes. As mulheres em pós-menopausa poderão ser protegidas da osteoporose induzida por esteroides com bifosfonatos ou denosumabe. A segurança do uso prolongado dessas estratégias nas mulheres que ainda não chegaram à menopausa não está bem estabelecida. São recomendados o controle da hipertensão e as estratégias preventivas apropriadas à aterosclerose, como o monitoramento e o tratamento das dislipidemias, além do controle da hiperglicemia e da obesidade.

TERAPIAS EXPERIMENTAIS

Estudos de terapias experimentais altamente direcionadas para o LES se encontram em progresso. Eles incluem como alvo (1) linfócitos B ativados com anti-CD22 ou Ig-TACI; (2) inibição do IFN-α; (3) inibição do segundo sinal de coativação das células B/T com CTLA-Ig; (4) inibição da ativação imune inata via TLR7 ou TLR7 e 9; (5) indução de células T reguladoras com peptídeos de imunoglobulinas ou autoantígenos; (6) supressão de células T, células B e monócitos/macrófagos com laquinimod, e (7) inibição da ativação dos linfócitos pelo bloqueio de Jak/Stat. Poucos estudos utilizaram uma imunossupressão vigorosa não direcionada com altas doses de ciclofosfamida mais estratégias anticélulas T, com resgate pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas para o tratamento do LES grave e refratário. Um relato nos EUA mostrou uma taxa de mortalidade, estimada em cinco anos, de 15% e uma remissão prolongada em 50% dos casos. Espera-se que na próxima edição desta obra sejamos capazes de recomendar abordagens mais efetivas e menos tóxicas em relação ao tratamento do LES com base em algumas dessas estratégias.

DESFECHO, PROGNÓSTICO E SOBREVIDA DO PACIENTE

A sobrevida dos pacientes com LES nos EUA, no Canadá, na Europa e na China é de cerca de 95% em cinco anos, 90% em 10 anos e 78% em 20 anos. Nos EUA, os afro-americanos e hispano-americanos com uma herança mestiça apresentam um prognóstico menos favorável do que os brancos; no entanto, isso não ocorre com os africanos na África e com os hispano-americanos com origem em Porto Rico. A importância relativa das misturas gênicas e diferenças ambientais, responsáveis pelas diferenças étnicas, é desconhecida. Um prognóstico ruim (cerca de 50% de mortalidade em 10 anos) na maioria das séries está associado a (no momento do diagnóstico) níveis séricos mais altos de creatinina (> 124 µmol/L [> 1,4 mg/dL]), hipertensão, síndrome nefrótica (excreção urinária de proteína durante 24 h > 2,6 g), anemia (hemoglobina < 124 g/L [< 12,4 g/dL]), hipoalbuminemia, hipocomplementemia, anticorpos antifosfolipídeos, gênero masculino e etnia (herança afro-americana, hispânica com origem mestiça) e baixo *status* socioeconômico. Os dados acerca dos pacientes de LES com transplantes renais mostram resultados mistos: algumas séries evidenciam um aumento de duas vezes na rejeição do enxerto em comparação aos pacientes com outras causas de DRET, enquanto outras séries não mostram diferenças. Em essência, a sobrevida dos pacientes é comparável (85% em dois anos). A nefrite lúpica ocorre em cerca de 10% dos rins transplantados. A incapacitação nos pacientes com LES é comum devido primariamente à fadiga crônica, à artrite e à dor, assim como à doença renal. Até 25% dos pacientes podem experimentar remissões, às vezes por uns poucos anos, porém estas raramente são permanentes. As principais causas de morte na primeira década da doença são a atividade da doença sistêmica, insuficiência renal e infecções; subsequentemente, os eventos tromboembólicos passam a constituir as causas cada vez mais frequentes de mortalidade.

LÚPUS INDUZIDO POR FÁRMACOS

Esta é uma síndrome de FAN positivo associada a sintomas, como febre, mal-estar, artrite ou intensas artralgias/mialgias, serosite e/ou exantema. A síndrome aparece durante a terapia com certas medicações e agentes biológicos, é predominante em brancos, demonstra menor predileção feminina que o LES, raramente acomete os rins ou o cérebro, raramente está associada ao anti-dsDNA, mostra-se associada comumente a anticorpos anti-histonas e costuma regredir ao longo de várias semanas após a interrupção da medicação responsável. A lista de substâncias que podem induzir a doença semelhante ao lúpus é longa. Entre as mais frequentes estão os antiarrítmicos procainamida, disopiramida e propafenona; o anti-hipertensivo hidralazina; vários inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores; o antitireoideo propiltiouracila; os antipsicóticos clorpromazina e lítio; os anticonvulsivantes carbamazepina e fenitoína; os antibióticos isoniazida, minociclina e nitrofurantoína; o antirreumático sulfassalazina; o diurético hidroclorotiazida; os anti-hiperlipidêmicos lovastatina e sinvastatina; e os IFNs e os inibidores de TNF. Em geral, o FAN aparece antes dos sintomas; no entanto, muitas das medicações mencionadas induzem o FAN nos pacientes que nunca desenvolveram sintomas de lúpus induzido por fármaco. É apropriado realizar testes para a identificação do FAN ao primeiro sinal de sintomas relevantes e utilizar os resultados dos testes para ajudar a decidir se o agente suspeito deve ou não ser interrompido.

379

Síndrome antifosfolipídeo

Haralampos M. Moutsopoulos, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos

DEFINIÇÕES

A síndrome antifosfolipídeo (SAF) é uma trombofilia adquirida mediada por anticorpos que se caracteriza por trombose arterial ou venosa recorrente e/ou morbidade gestacional. Os principais autoanticorpos detectados no soro do paciente são dirigidos contra proteínas plasmáticas ligantes de fosfolipídeos (PLs, de *phospholipids*), principalmente contra uma apolipoproteína plasmática de 43 kDa, conhecida como β_2-glicoproteína I (β_2GPI) e protrombina. A concentração plasmática de β_2GPI é de 50 a 200 µg/mL. A β_2GPI consiste em 326 aminoácidos dispostos em cinco domínios (I a V). O domínio V forma uma placa de carga positiva, apropriada para interagir com o PL de carga negativa. No plasma, a β_2GPI tem uma conformação circular, com ligação do domínio V aos epítopos de célula B situados sobre o domínio I, ocultando-os. Outro grupo de anticorpos, denominado *anticoagulante lúpico* (AL), prolonga o tempo de coagulação *in vitro*; esse prolongamento não é corrigido pela adição de plasma normal ao sistema de detecção **(Quadro 379.1)**. Com frequência, os pacientes com SAF apresentam anticorpos que reconhecem complexos de PL/colesterol de *Treponema pallidum*, que são detectados como testes sorológicos falso-positivos biológicos para sífilis (BFP-STS, de *biologic false-positive serologic tests for syphilis*) e Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). A SAF pode ocorrer isoladamente (primária) ou em associação com qualquer outra doença autoimune (secundária). A SAF catastrófica (SAFC) é definida como uma doença tromboembólica rapidamente progressiva que acomete simultaneamente três ou mais órgãos, sistemas orgânicos ou tecidos, resultando em defeitos funcionais correspondentes.

QUADRO 379.1 **CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS**

Nome	Ensaio para detecção	Comentários
Anticorpos anticardiolipina (aCL)	ELISA utilizando como antígeno de cardiolipina (CL) um fosfolipídeo de carga negativa	Os aCLs de pacientes com SAF reconhecem a β_2GPI existente no soro humano, bem como no soro bovino, que é usado pra bloquear os sítios de ligação inespecíficos nas placa de ELISA. A CL simplesmente estabiliza a β_2GPI em alta concentração na superfície de poliestireno.
Anticorpos	ELISA utilizando como	Os anticorpos reconhecem a β_2GPI ligada na ausência de CL a uma

contra β_2GPI (anti-β_2GPI)	antígeno de afinidade β_2GPI purificada ou recombinante na ausência de PL	superfície de poliestireno oxidada, onde átomos de oxigênio nos componentes C-O ou C=O foram introduzidos por γ-irradiação.
Anticoagulante lúpico (AL)	Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) Tempo de coagulação de Caolim (TCC) Teste do veneno de víbora de Russel diluído (TVVRD)	Os anticorpos reconhecem a β_2GPI ou a protrombina (PT) e prolongam o TTPa, indicando que eles interferem na geração da trombina pela protrombina. O prolongamento do tempo de coagulação é um fenômeno *in vitro*, e o AL induz tromboses *in vivo*.

Abreviações: SAF, síndrome antifosfolipídeo; β_2GPI, β_2-glicoproteína I; PL, fosfolipídeo; ELISA, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima.

EPIDEMIOLOGIA

Ocorrem anticorpos contra proteínas plasmáticas ligantes de anti-PL (aPL) em 1 a 5% da população geral. Sua prevalência aumenta com a idade; entretanto, é questionável o fato de esses anticorpos induzirem eventos trombóticos em indivíduos idosos. Um terço dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) **(Cap. 378)** apresenta esses anticorpos, enquanto sua prevalência em outros distúrbios autoimunes do tecido conectivo, como esclerose sistêmica (esclerodermia), síndrome de Sjögren, dermatomiosite, artrite reumatoide e doença indiferenciada precoce do tecido conectivo, varia de 6 to 15%. Um terço dos indivíduos positivos para aPL sofre eventos trombóticos ou morbidade gestacional.

PATOGÊNESE

O fator deflagrador para a indução de anticorpos dirigidos contra proteínas ligantes de PL não é conhecido. Entretanto, as infecções, o estresse oxidativo, os estresses físicos significativos, como cirurgia, e a interrupção do tratamento anticoagulante podem resultar em exacerbação da doença. Dados experimentais mostraram que esses fenômenos são induzidos por meio de (1) mudanças na conformação da β_2GPI complexada com antígenos microbianos ou dimerização por meio de interação com receptor de superfície da célula endotelial, anexina 2/TLR4, receptores plaquetários, receptor de apolipoproteína E 2′ (apoER2′) e/ou receptor GPIb/IX/V, e/ou quimiocina, fator plaquetário 4 (PF4, de *platelet factor 4*), ou (2) comprometimento dos mecanismos de defesa, como produção reduzida da óxido nítrico-sintase endotelial. A adesão da β_2GPI ao apoER2′, receptor GPIb/IX/V e/ou PF4 induz a ativação das células endoteliais, plaquetas e monócitos. Esse processo ativa vias distais, como a proteína ativada por mitógeno p38 (p38 MAP, de *p38 mitogen-activated protein*) quinase e o fator nuclear (NF, de *nuclear factor*)-κB, levando aos seguintes eventos: secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 1, IL-6 e IL-8; expressão de moléculas de adesão; inibição da ativação do plasminogênio de superfície celular, e expressão do fator tecidual. Esses eventos modificam o fenótipo dessas células para uma forma pró-trombótica. Além disso, os anticorpos anti-β_2GPI induzem lesão fetal em camundongos por meio da ativação do complemento, conforme demonstrado pela evidência de que os camundongos com deficiência de C4 foram protegidos de lesão fetal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS

As manifestações clínicas representam principalmente uma expressão direta ou indireta da trombose venosa ou arterial e/ou morbidade gestacional **(Quadro 379.2)**. As características clínicas associadas à trombose venosa consistem em trombose venosa profunda e superficial, trombose venosa cerebral, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, trombose da veia retiniana, embolia pulmonar, hipertensão arterial pulmonar e síndrome de Budd-Chiari. O livedo reticular consiste em um padrão vascular reticular mosqueado, que aparece como uma pigmentação da pele purpúrea e reticulada. É provavelmente causado pela tumefação das vênulas, em virtude da obstrução dos capilares por trombos. A manifestação clínica correlaciona-se com as lesões vasculares, como as do sistema nervoso central, bem como necrose asséptica do osso. A trombose arterial manifesta-se na forma de enxaqueca, disfunção cognitiva, ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, trombose arterial dos membros superiores e inferiores, úlceras de perna isquêmicas, gangrena digital, necrose avascular do osso, oclusão da artéria retiniana, levando a perda de visão transitória indolor, estenose da artéria renal e lesões glomerulares, bem como infarto do baço, do pâncreas e das suprarrenais. A endocardite de Libman-Sacks consiste em vegetações muito pequenas, caracterizadas, do ponto de vista histológico, por microtrombos de plaquetas-fibrina organizados, circundados por fibroblastos em crescimento e macrófagos. As lesões glomerulares manifestam-se com hipertensão, níveis séricos discretamente elevados de creatinina, proteinúria e hematúria leve. Histologicamente, essas lesões caracterizam-se, em uma fase aguda, por microangiopatia trombótica acometendo os capilares glomerulares e, em uma fase crônica, por hiperplasia fibrosa da íntima, oclusões fibrosas e/ou fibrocelulares das arteríolas e atrofia cortical focal **(Quadro 379.2)**. A aterosclerose prematura tem sido reconhecida como uma característica rara da SAF. A anemia hemolítica Coombs-positiva e a trombocitopenia constituem achados laboratoriais associados à SAF. A suspensão da terapia, a cirurgia de grande porte, a ocorrência de infecção e o traumatismo podem desencadear SAFC.

QUADRO 379.2 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO**

Manifestação clínica	%
Trombose venosa e consequências relacionadas	

Trombose venosa profunda	39
Livedo reticular	24
Embolia pulmonar	14
Tromboflebite superficial	12
Trombose em vários outros locais	11
Trombose arterial e consequências relacionadas	
Acidente vascular encefálico	20
Espessamento/disfunção de valvas cardíacas e/ou vegetações de Libman-Sacks	14
Ataque isquêmico transitório	11
Isquemia miocárdica (infarto ou angina) e trombose de *bypass* coronário	10
Úlceras de perna e/ou gangrena digital	9
Trombose arterial nos membros	7
Trombose da artéria retiniana/amaurose fugaz	7
Isquemia de órgãos viscerais ou necrose avascular do osso	6
Demência por múltiplos infartos	3
Manifestações neurológicas de etiologia incerta	
Enxaqueca	20
Epilepsia	7
Coreia	1
Ataxia cerebelar	1
Mielopatia transversa	0,5
Manifestações renais devido a várias razões (trombose da artéria renal/veia renal/glomerular, hiperplasia fibrosa da íntima)	**3**
Manifestações osteoarticulares	
Artralgia	39
Artrite	27
Manifestações obstétricas (indicadas pelo número de gestações)	
Pré-eclâmpsia	10
Eclâmpsia	4
Manifestações fetais (indicadas pelo número de gestações)	
Perda fetal precoce (< 10 semanas)	35
Perda fetal tardia (≥ 10 semanas)	17
Parto prematuro entre nascimentos vivos	11
Manifestações hematológicas	
Trombocitopenia	30
Anemia hemolítica autoimune	10

Fonte: Adaptado de R Cervera et al.: Arthritis Rheum 46:1019, 2002.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de SAF deve ser seriamente considerado em casos de trombose, acidente vascular encefálico em indivíduos com menos de 55 anos de idade ou morbidade gestacional na presença de livedo reticular ou trombocitopenia. Nesses casos, devem-se determinar os anticorpos aPL. A presença de pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial assegura o estabelecimento do diagnóstico, mesmo na presença de outras causas de trombofilia. Os critérios clínicos incluem: (1) trombose vascular, definida como um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão, e (2) morbidade gestacional, definida como (a) uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal com dez semanas ou mais de gestação, ou (b) um ou mais partos prematuros de recém-nascido morfologicamente normal antes de 34 semanas de gestação, devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária, ou (c) três ou mais abortos espontâneos consecutivos e inexplicados antes de 10 semanas de gestação. Os critérios laboratoriais incluem: (1) AL, (2) anticorpo anticardiolipina (aCL) e/ou (3) anticorpos anti-β_2GPI, com títulos intermediários ou elevados em duas ocasiões, com intervalo de 12 semanas.

O diagnóstico diferencial baseia-se na exclusão de outras causas hereditárias ou adquiridas de trombofilia **(Cap. 141)**, anemia hemolítica Coombs-positiva **(Cap. 129)** e trombocitopenia **(Cap. 140)**. O livedo reticular, com ou sem ulceração dolorosa nos membros inferiores, também pode constituir uma manifestação de distúrbios que acometem (1) a parede vascular, como poliarterite nodosa, LES, crioglobulinemia e linfomas, ou (2) o lúmen vascular, como distúrbios mieloproliferativos, aterosclerose, hipercolesterolemia ou outras causas de trombofilia.

TRATAMENTO SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO

Depois do primeiro evento trombótico, os pacientes com SAF devem fazer uso de varfarina durante toda a vida, com o objetivo de alcançar uma razão normalizada internacional (INR, de *international normalized ratio*) de 2,5 a 3,5, isoladamente ou em associação com 80 mg de ácido acetilsalicílico diariamente. A morbidade gestacional é evitada com uma associação de heparina com ácido acetilsalicílico, 80 mg ao dia. A imunoglobulina intravenosa (IgIV), 400 mg/kg ao dia, durante cinco dias, também pode evitar a ocorrência de aborto, enquanto os glicocorticoides são ineficazes. Os pacientes com aPL, na ausência de qualquer evento clínico, que são simultaneamente positivos para aCL, anti-β_2GPI ou AL ou que apresentam LES correm risco de desenvolver eventos trombóticos e podem ser protegidos com a administração de ácido acetilsalicílico, 80 mg ao dia.

Alguns pacientes com SAF e pacientes com SAFC apresentam eventos trombóticos recorrentes, a despeito de uma anticoagulação apropriada. Nesses casos, a IgIV, 400 mg/kg, diariamente, durante cinco dias, pode ser benéfica. Pacientes com SAFC, que são tratados na unidade de terapia intensiva, são incapazes de receber varfarina; nessa situação, devem ser administradas doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular. Nos casos de trombocitopenia induzida por heparina e síndrome de trombose, os inibidores do fator X ativado (FXa) ligado a fosfolipídeos, como fondaparinux, na dose diária de 7,5 mg por via subcutânea (SC), ou rivaroxabana, 10 mg por via oral (VO) ao dia, são efetivos. Esses fármacos são administrados em doses fixas e não exigem monitoração rigorosa; sua segurança durante o primeiro trimestre de gravidez ainda não foi claramente estabelecida.

380

Artrite reumatoide

Ankoor Shah, E. William St. Clair

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida marcada por uma poliartrite periférica simétrica. Ela é a forma mais comum de artrite inflamatória crônica e frequentemente leva à lesão articular e à incapacidade física. Por ser uma doença sistêmica, a AR pode levar a uma variedade de manifestações extra-articulares, incluindo fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento pulmonar, pericardite, neuropatia periférica, vasculite e anormalidades hematológicas.

Conhecimentos obtidos a partir de grandes avanços na pesquisa básica e clínica durante as últimas duas décadas revolucionaram os paradigmas contemporâneos para o diagnóstico e o tratamento da AR. Anticorpos séricos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCPs) são usados rotineiramente em conjunto com o fator reumatoide como um biomarcador diagnóstico e prognóstico. Avanços nas modalidades de imagem melhoraram nossa capacidade de detectar inflamação e destruição articular na AR. A ciência da AR deu um importante passo com a identificação de novos genes relacionados à doença e com a posterior compreensão das vias moleculares de sua patogênese. A importância relativa desses diferentes mecanismos tem sido ressaltada pelos benefícios observados com a nova classe de terapias altamente direcionadas biológicas e de pequenas moléculas. Apesar desses ganhos, o entendimento incompleto das vias patogênicas de iniciação da AR permanece uma barreira significativa para a sua cura e prevenção.

As últimas duas décadas testemunharam uma melhora marcante nos desfechos da AR. As descrições históricas de artrite mutilante atualmente são encontradas com frequência muito menor. Muito desse progresso pode ser evidenciado pelo armamento terapêutico expandido e pela adoção da intervenção precoce no tratamento. A mudança na estratégia de tratamento dita uma nova mentalidade para os profissionais de atenção primária – a saber, uma que exige o encaminhamento precoce de pacientes com artrite inflamatória para um reumatologista, para que seja feito um diagnóstico imediato e o início do tratamento. Somente dessa forma os pacientes irão alcançar seus melhores desfechos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A incidência da AR aumenta entre os 25 e os 55 anos, quando em seguida atinge um platô até os 75 anos e depois diminui. Os sintomas iniciais da AR em geral resultam da inflamação das articulações, dos tendões e das bursas. Os pacientes em geral queixam-se de rigidez matinal nas articulações, que dura mais de 1 hora e que melhora com a atividade física. As articulações inicialmente envolvidas são as pequenas articulações das mãos e dos pés. O padrão inicial do envolvimento articular pode ser monoarticular, oligoarticular (≤ 4 articulações) ou poliarticular (> 5 articulações), em geral em uma distribuição simétrica. Alguns pacientes com artrite inflamatória irão se apresentar com poucas articulações afetadas para serem diagnosticados como AR – a chamada artrite inflamatória indiferenciada. Aqueles com artrite indiferenciada que serão mais tarde diagnosticados como AR apresentam um número maior de articulações inchadas e dolorosas, teste positivo para o fator reumatoide (FR) sérico ou anticorpos anti-CCP e maior tendência à incapacidade física.

Uma vez estabelecido o processo de doença da AR, os punhos e as articulações metacarpofalângicas (MCFs) e interfalângicas proximais (IFPs) apresentam-se como as articulações mais frequentemente envolvidas **(Fig. 380.1)**. O envolvimento da articulação interfalângica distal (IFD) pode acontecer na AR, porém costuma ser uma manifestação de osteoartrite concomitante. A tenosinovite do tendão flexor é uma característica frequente da AR e leva a uma redução na amplitude de movimento e na força de preensão, e a dedos “em gatilho”. A destruição progressiva das articulações e dos tecidos moles leva a deformidades crônicas irreversíveis. O desvio ulnar resulta da subluxação das articulações MCFs, com subluxação da falange proximal para o lado volar da mão. A hiperextensão da articulação IFP com flexão da articulação IFD (“deformidade em pescoço de cisne”), a flexão da articulação IFP com hiperextensão da articulação IFD (“deformidade de *boutonnière*”) e a subluxação da primeira articulação MCF com hiperextensão da primeira articulação interfalângica (IF) (“deformidade da linha Z”) também podem resultar da lesão dos tendões, da cápsula articular e de outros tecidos moles nessas pequenas articulações. A inflamação em torno do processo estiloide ulnar e a tenosinovite do extensor ulnar do carpo podem causar subluxação da ulna distal, resultando em um “movimento de teclado” do estiloide ulnar. Embora o envolvimento das articulações metatarsofalângicas (MTF) nos pés seja uma característica precoce da doença, a inflamação crônica do tornozelo e das regiões mediotarsais em geral aparece mais tarde e pode levar aos *pes planovalgus* (“pés chatos”). As articulações maiores, incluindo joelhos e ombros, em geral são afetadas na doença estabelecida, embora essas articulações possam permanecer assintomáticas por muitos anos após o aparecimento da doença.

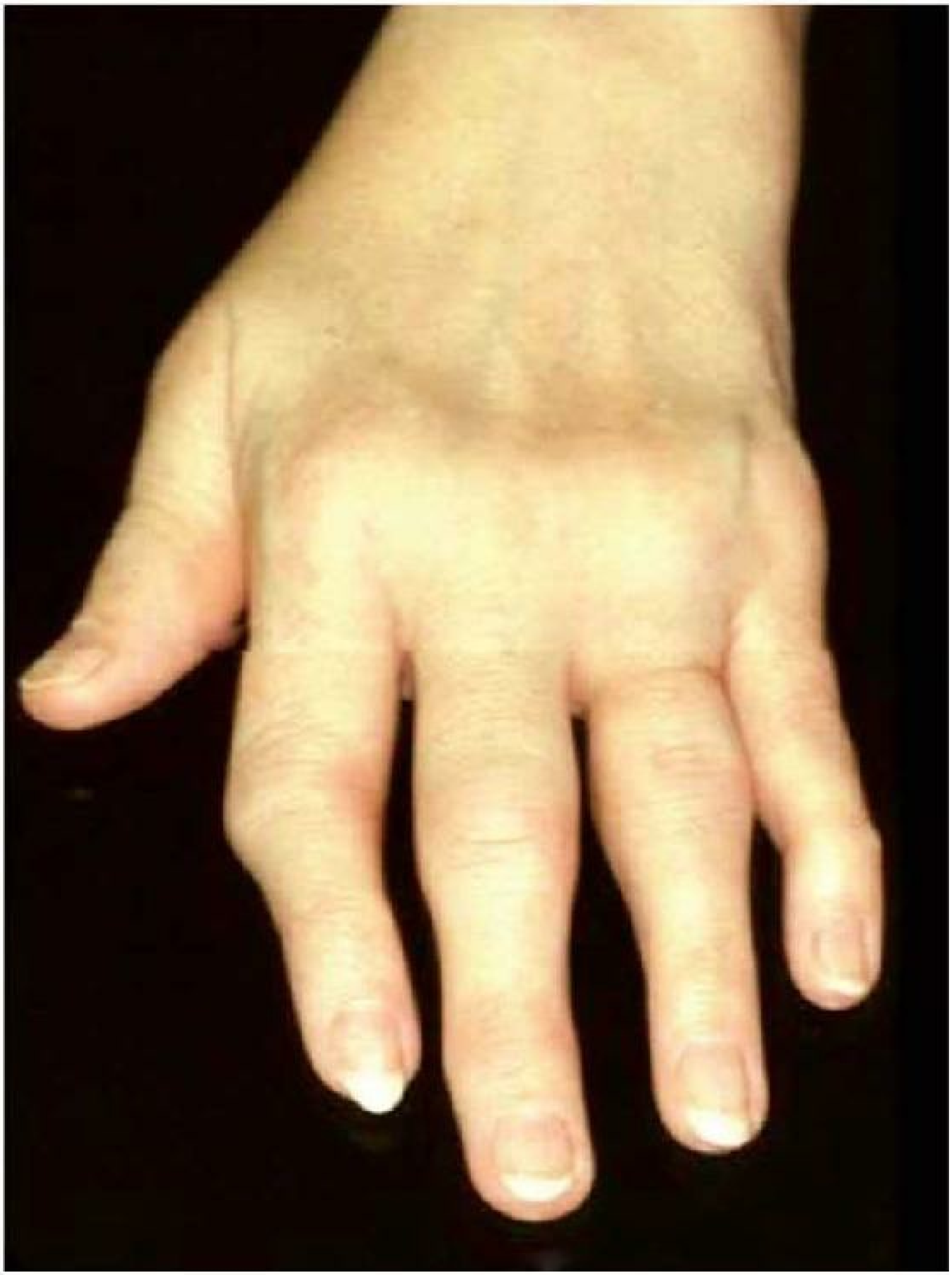

FIGURA 380.1 **Inchaço articular interfalângico proximal e metacarpofalângico** na artrite reumatoide. *(Cortesia do American College of Rheumatology Image Bank.)*

O envolvimento atlantoaxial da coluna cervical é clinicamente significativo por causa de seu potencial para causar mielopatia compressiva e disfunção neurológica. Manifestações neurológicas raramente apresentam-se como sinais ou sintomas iniciais da doença atlantoaxial, mas poderão evoluir ao longo do tempo com instabilidade progressiva de C1 sobre C2. A prevalência de subluxação atlantoaxial vem diminuindo nos últimos anos e atualmente ocorre em menos de 10% dos pacientes. Ao contrário da espondiloartrite (Cap. 384), a AR raramente afeta a coluna torácica e lombar. As anormalidades radiográficas da articulação temporomandibular ocorrem comumente em pacientes com AR, porém em geral não estão associadas a sintomas significativos ou comprometimento funcional.

Manifestações extra-articulares podem se desenvolver durante o curso clínico da AR, mesmo antes do aparecimento da artrite (Fig. 380.2). Os pacientes com maior tendência a desenvolver doença extra-articular têm uma história de tabagismo e apresentam aparecimento precoce de incapacidade física significativa e teste positivo para FR sérico. Nódulos subcutâneos, síndrome de Sjögren secundária, nódulos pulmonares e anemia estão entre as manifestações extra-articulares mais frequentemente observadas. Estudos recentes mostraram uma redução na incidência e na gravidade de pelo menos algumas manifestações extra-articulares, em particular a síndrome de Felty e a vasculite.

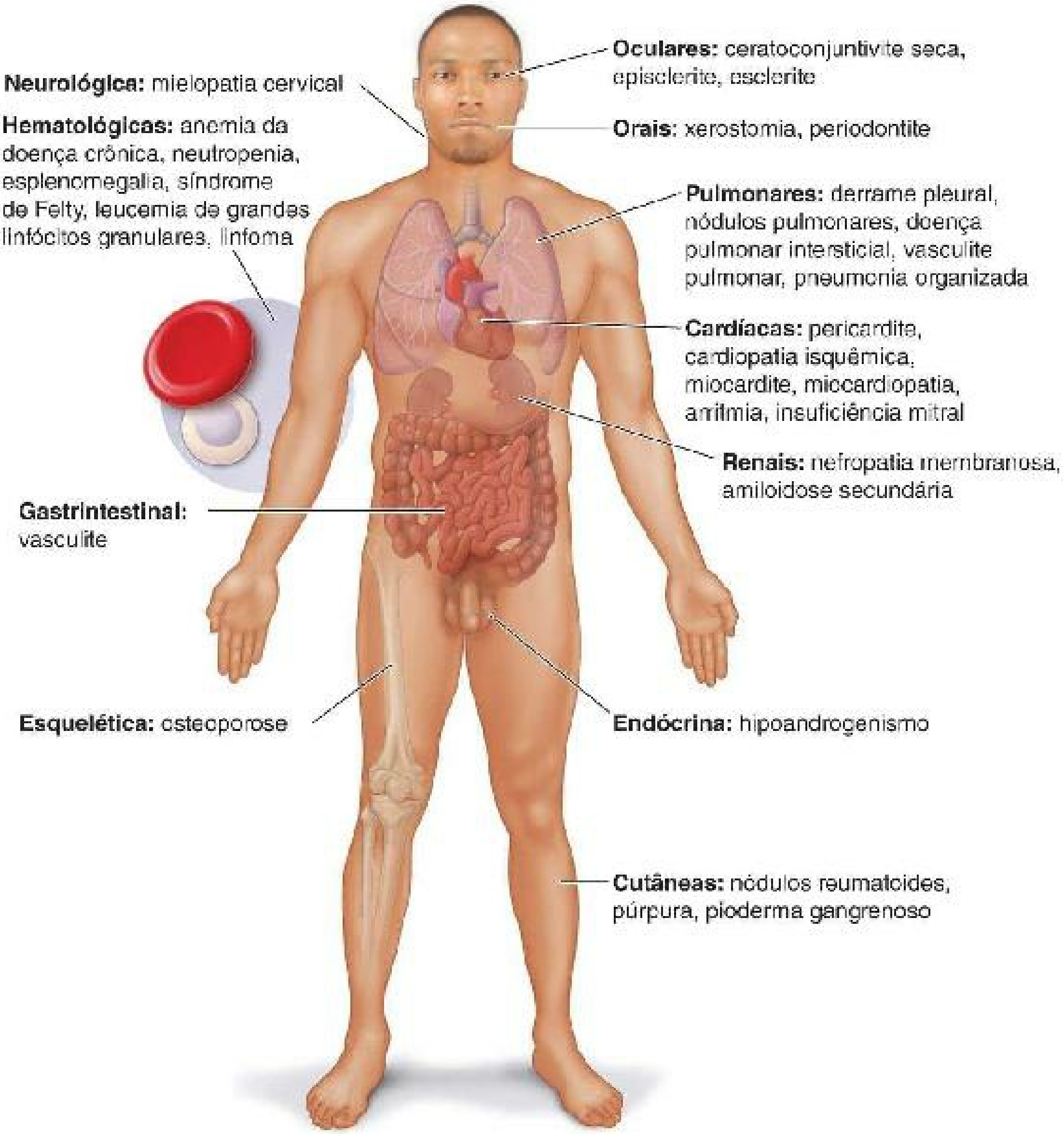
Neurológica: mielopatia cervical
Hematológicas: anemia da doença crônica, neutropenia, esplenomegalia, síndrome de Felty, leucemia de grandes linfócitos granulares, linfoma
Gastrintestinal: vasculite
Esquelética: osteoporose
Oculares: ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite
Orais: xerostomia, periodontite
Pulmonares: derrame pleural, nódulos pulmonares, doença pulmonar intersticial, vasculite pulmonar, pneumonia organizada
Cardíacas: pericardite, cardiopatia isquêmica, miocardite, miocardiopatia, arritmia, insuficiência mitral
Renais: nefropatia membranosa, amiloidose secundária
Endócrina: hipoandrogenismo
Cutâneas: nódulos reumatoides, púrpura, pioderma gangrenoso

FIGURA 380.2 **Manifestações extra-articulares** da artrite reumatoide.

As características extra-articulares e sistêmicas mais comuns da AR estão descritas em mais detalhes nas seções a seguir.

CONSTITUCIONAIS

Estes sinais e sintomas incluem perda de peso, febre, fadiga, mal-estar, depressão e, nos casos mais severos, caquexia; eles em geral refletem um alto grau de inflamação e podem até preceder o aparecimento de sintomas articulares. Em geral, a presença de uma febre > 38,3ºC, a qualquer momento durante o curso clínico, deverá aumentar a suspeita de vasculite sistêmica (ver adiante) ou infecção.

NÓDULOS

Os nódulos subcutâneos ocorrem em 30 a 40% dos pacientes e mais comumente naqueles com os mais altos níveis de atividade da doença, o epítopo compartilhado relacionado com a doença (ver a seguir), um teste positivo para o FR sérico e evidência radiográfica de erosões articulares. Quando palpáveis, os nódulos em geral são firmes, não são dolorosas e são aderentes ao periósteo, aos tendões ou às bursas, desenvolvendo-se em áreas do esqueleto sujeitas a trauma repetido ou irritação, como antebraço, proeminências sacrais e tendão de Aquiles. Eles também podem ocorrer nos pulmões, na pleura, no pericárdio e no peritônio. Os nódulos são benignos, embora possam estar associados a infecção, ulceração e gangrena.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren secundária **(Cap. 383)** é definida pela presença ou de *keratoconjunctivitis sicca* (olhos secos) ou de xerostomia (boca seca), em associação com outra doença do tecido conectivo, como a AR. Cerca de 10% dos pacientes com AR apresentam síndrome de Sjögren secundária.

PULMONARES

A pleurite, a manifestação pulmonar mais comum da AR, pode produzir dor torácica pleurítica e dispneia, assim como atrito e derrame pleurais. Derrames pleurais tendem a ser exsudativos com contagens elevadas de monócitos e neutrófilos. A doença pulmonar intersticial (DPI) também pode ocorrer em pacientes com AR e é anunciada por sintomas de tosse seca e falta de ar progressiva. A DPI pode estar associada ao tabagismo e em geral é observada em pacientes com maior atividade da doença, embora possa ser diagnosticada em até 3,5% dos pacientes antes do aparecimento de sintomas articulares. O diagnóstico é rapidamente estabelecido por tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução. O teste de função pulmonar mostra padrão restritivo (p. ex., capacidade pulmonar total reduzida) com a capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (D_{CO}) reduzida. A presença de DPI confere um prognóstico ruim. O prognóstico não é tão ruim quanto o da fibrose pulmonar idiopática (p. ex., pneumonite intersticial comum) porque a DPI secundária à AR responde mais favoravelmente do que a DPI idiopática à terapia imunossupressora **(Cap. 315)**. Nódulos pulmonares podem ser solitários ou múltiplos. A síndrome de Caplan é uma situação rara de nodulose pulmonar caracterizada pelo desenvolvimento de nódulos e pneumoconiose após a exposição à sílica. Outros achados pulmonares menos comuns incluem a bronquiolite respiratória e a bronquiectasia.

CARDÍACAS

O sítio mais frequente de envolvimento cardíaco na AR é o pericárdio. Entretanto, manifestações clínicas de pericardite ocorrem em menos de 10% dos pacientes com AR, apesar do fato de que o envolvimento pericárdico pode ser detectado em quase metade desses pacientes por ecocardiograma ou estudos de necropsia. A miocardiopatia, outra manifestação clinicamente importante da AR, poderá advir de miocardite granulomatosa ou necrosante, doença arterial coronária ou disfunção diastólica. Esse envolvimento também pode ser subclínico e identificado apenas por ecocardiografia ou ressonância magnética (RM) cardíaca. Raramente, o músculo cardíaco poderá conter nódulos reumatoides ou estar infiltrado com amiloide. A insuficiência mitral é a anormalidade valvular mais comum da AR, ocorrendo em maior frequência do que na população geral.

VASCULITE

A vasculite reumatoide **(Cap. 385)** costuma ocorrer em pacientes com doença prolongada, um teste positivo para o FR sérico e hipocomplementemia. A incidência total tem apresentado redução significativa na última década para menos de 1% dos pacientes. Os sinais cutâneos variam e incluem petéquias, púrpura, infartos digitais, gangrena, livedo reticular e, nos casos mais graves, ulcerações dolorosas das extremidades inferiores. Úlceras vasculíticas, que podem ser difíceis de serem distinguidas daquelas causadas por insuficiência venosa, podem ser tratadas com sucesso por agentes imunossupressores (necessitando de tratamento citotóxico nos casos severos), bem como por enxerto de pele. As polineuropatias sensorimotoras, como a mononeurite múltipla, podem ocorrer em associação com a vasculite reumatoide sistêmica.

HEMATOLÓGICAS

Uma anemia normocítica normocrômica em geral desenvolve-se em pacientes com AR e é a anormalidade hematológica mais comum. O grau de anemia tem relação direta com o grau de inflamação, correlacionando-se com os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e com a velocidade de hemissedimentação (VHS). A contagem de plaquetas também pode estar elevada na AR, como um reagente de fase aguda. A trombocitopenia imunomediada é rara nessa doença.

A *síndrome de Felty* é definida pela tríade clínica de neutropenia, esplenomegalia e AR nodular e é encontrada em menos de 1% dos pacientes, embora sua incidência pareça estar diminuindo em face de tratamentos mais agressivos da doença articular. Ela costuma ocorrer nos estágios finais da AR grave e é mais comum nos brancos do que em outros grupos étnicos. A leucemia de grandes linfócitos granulosos de células T (T-GLG) pode mostrar uma apresentação clínica semelhante e normalmente ocorre em associação à AR. A T-GLG é caracterizada por um crescimento clonal indolente crônico de células GLGs, levando a neutropenia e esplenomegalia. Ao contrário do que ocorre na síndrome de Felty, a T-GLG pode se desenvolver no início do curso da AR. A leucopenia não relacionada a esses distúrbios é rara e mais frequentemente devida ao tratamento com fármacos.

LINFOMA

Amplos estudos em coortes mostraram um aumento de 2 a 4 vezes no risco de linfoma em pacientes com AR, quando comparados com a população geral. O tipo histopatológico mais comum de linfoma é o linfoma difuso de grandes células B. O risco de desenvolvimento de linfoma aumenta quando o paciente apresenta níveis elevados da atividade da doença ou a síndrome de Felty.

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Além das manifestações extra-articulares, diversas condições associadas à AR contribuem para as taxas de morbidade e mortalidade da doença. É importante mencioná-las, pois afetam o manejo da doença crônica.

Doença cardiovascular A causa mais comum de morte em pacientes com AR é a doença cardiovascular. A incidência de doença arterial coronária e aterosclerose da carótida é mais elevada em pacientes com AR do que na população geral, mesmo sendo feito o controle dos fatores de risco cardíacos tradicionais, como hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo. Além disso, a insuficiência cardíaca congestiva (incluindo ambas as disfunções sistólica e diastólica) ocorre em uma taxa aproximadamente duas vezes maior na AR do que na população geral. A presença de marcadores inflamatórios séricos elevados parece conferir um risco aumentado de doença cardiovascular nessa população.

Osteoporose A osteoporose é mais comum em pacientes com AR do que em uma população controle de idade e sexo semelhantes, com taxas de prevalência de 20 a 30%. O ambiente inflamatório da articulação provavelmente dissemina-se para o resto do corpo e promove perda óssea generalizada por meio da ativação dos osteoclastos. O uso crônico de glicocorticoides e a imobilidade relacionada com a incapacidade também contribuem para a osteoporose. A ocorrência de fraturas no quadril é mais provável em pacientes com AR e predispõe significativamente ao aumento da incapacidade e da taxa de mortalidade nessa doença.

Hipoandrogenismo Homens e mulheres em período pós-menopausa com AR apresentam níveis médios inferiores de testosterona sérica, hormônio luteinizante (LH, d e *luteinizing hormone*) e desidroepiandrosterona (DHEA, de *dehydroepiandrosterone*) do que as populações controle. Portanto, estabeleceu-se a hipótese de que o hipoandrogenismo possa desempenhar um papel na patogênese da AR ou surgir em consequência da resposta inflamatória crônica. Também é importante saber que os pacientes que recebem terapia crônica com glicocorticoides poderão desenvolver hipoandrogenismo devido à inibição da secreção de LH e de hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) pela glândula hipofisária. Como baixos níveis de testosterona podem levar à osteoporose, os homens com hipoandrogenismo deverão ser considerados para terapia de substituição com androgênio.

EPIDEMIOLOGIA

A AR afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial de adultos. Há evidências de que a incidência total de AR venha diminuindo nas últimas décadas, enquanto a prevalência tem se conservado, porque os indivíduos com AR estão vivendo mais. A incidência e a prevalência de AR variam de acordo com a localização geográfica, tanto globalmente quanto entre certos grupos étnicos de um país **(Fig. 380.3)**. Por exemplo, as tribos nativas da América do Norte Yakima, Pima e Chippewa mostraram taxas de prevalência em alguns estudos de quase 7%. Em contrapartida, diversos estudos populacionais da África e da Ásia mostram taxas de prevalência inferiores para AR na faixa de 0,2 a 0,4%.

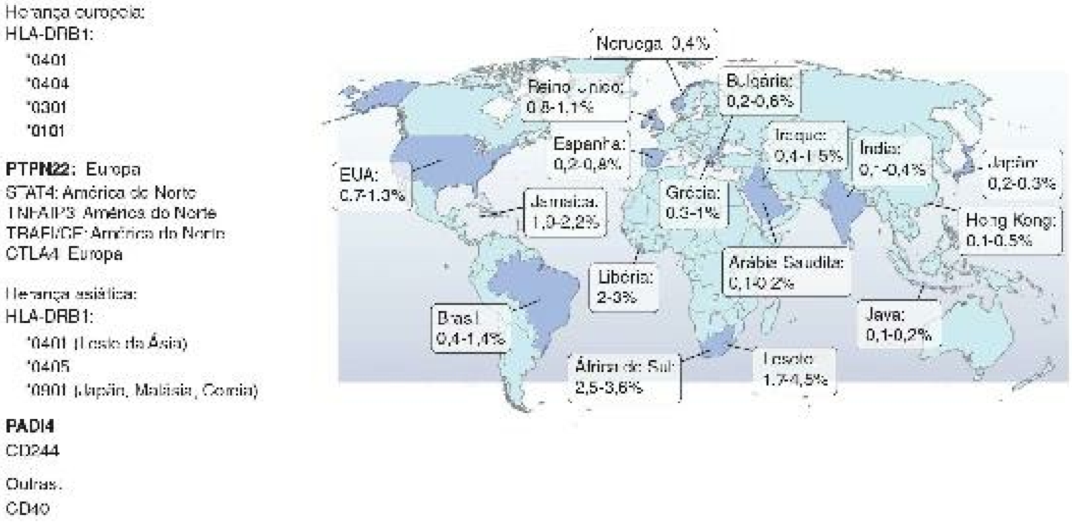
Herança europeia:
HLA-DRB1:
*0401
*0404
*0301
*0101
PTPN22: Europa
STAT4: América do Norte
TNFAIP3: América do Norte
TRAF1/C5: América do Norte
CTLA4: Europa
Herança asiática:
HLA-DRB1:
*0401 (Leste da Ásia)
*0405
*0901 (Japão, Malásia, Coreia)
PADI4
CD244
Outras:
CD40
Noruega: 0,4%
Reino Unido: 0,8-1,1%
Bulgária: 0,2-0,6%
Espanha: 0,2-0,8%
Iraque: 0,4-1,5%
Índia: 0,1-0,4%
EUA: 0.7-1.3%
Japão: 0,2-0,3%
Jamaica: 1,0-2,2%
Grécia: 0,3-1%
Hong Kong: 0.1-0.5%
Arábia Saudita: 0,1-0,2%
Libéria: 2-3%
Brasil: 0,4-1,4%
Java: 0,1-0,2%
África do Sul: 2,5-3,6%
Lesoto: 1,7-4,5%

FIGURA 380.3 Taxas de prevalência global da artrite reumatoide (AR) com associações genéticas. Estão listados os principais alelos genéticos associados à AR. Embora as mutações no antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*)-DRB1 ocorram globalmente, alguns alelos têm sido associados à AR em apenas determinados grupos étnicos.

Como muitas outras doenças autoimunes, a AR ocorre mais comumente em mulheres do que em homens, em uma proporção de 2 a 3:1. É interessante mencionar que estudos da AR em alguns países da América Latina e da África mostram uma predominância ainda maior da doença em mulheres do que em homens, com proporções de 6 a 8:1. Considerando essa preponderância feminina, várias teorias têm sido propostas para explicar o possível papel do estrogênio na patogênese da doença. A maior parte das teorias concentra-se no papel dos estrogênios em aumentar a resposta imune. Por exemplo, alguns estudos experimentais mostraram que o estrogênio pode estimular a produção do fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor α*), uma citocina importante na patogênese da AR.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Sabe-se há 30 anos que fatores genéticos contribuem para a ocorrência da AR, assim como para sua gravidade. A probabilidade de um parente de primeiro grau de um paciente compartilhar o diagnóstico de AR é 2 a 10 vezes maior do que na população geral. Entretanto, ainda permanece uma incerteza sobre a extensão do papel da genética nos mecanismos causadores da AR. Embora estudos em gêmeos mostrem que os fatores genéticos podem explicar 60% da ocorrência da AR, a estimativa mais aceita encontra-se na faixa de 10 a 25%. A estimativa da influência genética pode variar entre os estudos realizados devido às interações gene-ambiente.

Os alelos conhecidos como responsáveis pelo maior risco de AR estão localizados no complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Tem sido estimado que um terço do risco genético para AR reside nesse *locus*. A maior parte do risco, porém provavelmente nem todo, está associada à variação alélica no gene HLA-DRB1, que codifica a cadeia β da molécula do MHC de classe II. Os alelos HLA-DRB1 associados à doença compartilham uma sequência de aminoácidos nas posições 70 a 74 na terceira região hipervariável da cadeia β do HLA-DR, chamada de *epítopo compartilhado* (EC). A portabilidade de alelos do EC está associada à produção de anticorpos anti-CCP e aos piores desfechos da doença. Alguns desses alelos HLA-DRB1 são responsáveis por um alto risco da doença (*0401), enquanto outros conferem um risco mais moderado (*0101, *0404, *1001 e *0901). Adicionalmente, existe uma variação regional. Na Grécia, por exemplo, onde a AR tende a ser mais branda do que nos países do Oeste da Europa, a suscetibilidade à AR tem sido associada ao alelo EC *0101. Em comparação, os alelos *0401 ou *0404 são encontrados em cerca de 50 a 70% no Noroeste da Europa e representam os alelos predominantes de risco nesse grupo. Os alelos EC que mais comumente conferem suscetibilidade à doença nos asiáticos, considerando os japoneses, os coreanos e os chineses, são *0405 e *0901. Por fim, a suscetibilidade à doença na população norte-americana nativa, como os indígenas de Pima e Tlingit, onde a prevalência de AR pode chegar a 7%, está associada ao alelo EC *1042. O risco para AR conferido por esses alelos EC é menor entre os africanos e hispano-americanos do que nos indivíduos de descendência europeia.

Estudos de associação genômica ampla (GWAS, de *genome-wide association studies*) tornaram possível a identificação de diversos genes não relacionados ao MHC que contribuem para a suscetibilidade à AR. Os GWAS têm como base a detecção de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, de *single-nucleotide polymorphisms*), que permitem o exame da arquitetura genética de doenças complexas como a AR. Existem cerca de 10 milhões de SNPs comuns dentro de um genoma humano, constituído de 3 bilhões de pares de bases. Como regra, os GWAS identificam apenas variantes comuns, a saber, aquelas com uma frequência superior a 5% na população geral.

No total, surgiram diversos temas a partir dos GWAS na AR. Em primeiro lugar, vários dos *loci* não MHC identificados como alelos de risco para AR apresentaram apenas um efeito modesto sobre o risco; eles também contribuem para o risco de desenvolvimento de outras doenças autoimunes, como o diabetes melito tipo 1, o lúpus eritematoso sistêmico e a esclerose múltipla. Em segundo lugar, embora a maioria das associações não HLA seja descrita em pacientes com doença positiva para o anticorpo anti-CCP, existem vários *loci* de risco que são exclusivos da doença negativa para o anticorpo anti-CCP. Em terceiro lugar, os alelos de risco variam entre os grupos étnicos. Por fim, os *loci* de risco encontram-se em sua maior parte nos genes que codificam proteínas envolvidas na regulação da resposta imune. Entretanto, os alelos de risco identificados pelos GWAS contribuem atualmente para apenas 5% do risco genético, sugerindo que variantes raras ou outras classes de variantes do DNA, como as variantes em número de cópias, poderão ainda ser descobertas como contribuintes significativas para o modelo de risco completo.

Recentemente, a imputação de dados de SNP de uma metanálise de GWAS evidencia que as substituições de aminoácidos no *locus* do MHC associadas de forma independente com o risco de AR se encontram nas posições 11, 71 e 74 no HLA-DRβ1, na posição 9 de HLA-B e na posição 9 de HLA-DPβ1. Os aminoácidos nas posições 11, 71 e 74 estão localizados na fenda de ligação ao antígeno da molécula HLA-DRβ1, destacando as posições 71 e 74 que formam parte do epítopo compartilhado original.

Entre os melhores exemplos dos genes não MHC que contribuem para o risco de AR está o gene que codifica a proteína tirosina-fosfatase 22 não receptora (PTPN22, de *protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*). A frequência desse gene varia entre os pacientes de diferentes partes da Europa (p. ex., 3-10%), porém ele está ausente em pacientes com descendência do Leste da Ásia. *PTPN22* codifica uma tirosina-fosfatase linfoide, uma proteína que regula a função da célula T e B. A herança do alelo de risco para *PTPN22* produz um ganho de função na proteína que se acredita levar à seleção tímica anormal das células T e B autorreativas e parece estar associada exclusivamente à doença positiva para o anticorpo anti-CCP. O gene que codifica a peptidil-arginina-deiminase tipo IV (*PADI4*) é outro alelo de risco que codifica uma enzima envolvida na conversão da arginina à citrulina e é considerado como importante para o desenvolvimento de anticorpos contra antígenos citrulinados. Um polimorfismo em *PADI4* tem sido associado à AR apenas em populações asiáticas.

A epigenética é o estudo de traços hereditários que afetam a expressão gênica, mas que não modificam a sequência de DNA. Ela pode proporcionar uma ligação entre a exposição ambiental e a predisposição à doença. Os mecanismos mais bem estudados incluem as modificações pós-traducionais na histona e a metilação do DNA. Embora os estudos de fenômenos epigenéticos sejam limitados, mostrou-se que os padrões de metilação do DNA diferem entre os pacientes com AR e os controles saudáveis, assim como pacientes com osteoartrite.

FATORES AMBIENTAIS

Além da predisposição genética, um conjunto de fatores ambientais tem sido implicado na patogênese da AR. O mais reprodutível deles é o tabagismo. Diversos estudos em coortes e casos-controle mostraram que o tabagismo confere um risco relativo de 1,5 a 3,5 para o desenvolvimento da AR. Em particular, mulheres que fumam cigarros apresentam um risco quase 2,5 vezes maior para AR, um risco que persiste mesmo até 15 anos após o abandono do hábito de fumar. Um gêmeo que fume irá apresentar um risco significativamente mais elevado para AR do que seu irmão gêmeo monozigótico, teoricamente possuidor do mesmo risco genético e que não fume. É interessante mencionar que o tabagismo está quase que exclusivamente relacionado à doença positiva para o FR e o anticorpo anti-CCP. Entretanto, não foi mostrado que o abandono do tabagismo, embora traga muitos benefícios para a saúde, melhore a atividade da doença.

Os pesquisadores começaram a procurar agressivamente uma etiologia infecciosa para a AR após o descobrimento, em 1931, de que o soro dos pacientes com a doença poderia aglutinar cepas de estreptococos. Certos vírus, como o Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*), receberam o maior interesse durante os últimos 30 anos devido à sua ubiquidade, capacidade de permanecer por muitos anos no hospedeiro e frequente associação às queixas de artrite. Por exemplo, os títulos de anticorpos IgG contra antígenos do EBV no sangue periférico e na saliva são significativamente mais elevados em pacientes com AR do que na população geral. O DNA de EBV também foi encontrado no fluido sinovial e em células sinoviais de pacientes com AR. Como as evidências com essas ligações são amplamente circunstanciais, não foi possível implicar diretamente a infecção como um fator causador da AR.

PATOLOGIA

A AR afeta o tecido sinovial e a cartilagem e o osso envolvidos. A membrana sinovial, que cobre a maioria das superfícies articulares, bainhas tendinosas e bursas, normalmente é uma fina camada de tecido conectivo. Nas articulações, ela recobre o osso e a cartilagem, ligando as superfícies ósseas opostas e se inserindo nas regiões periósteas próximas à cartilagem articular. Ela consiste primariamente de dois tipos celulares – sinoviócitos do tipo A (derivados de macrófagos) e sinoviócitos do tipo B (derivados de fibroblastos). Os fibroblastos sinoviais são os mais abundantes e produzem os componentes estruturais das articulações, incluindo colágeno, fibronectina e laminina, assim como outros constituintes extracelulares da matriz sinovial. A camada subjacente é constituída de vasos sanguíneos e uma esparsa população de células mononucleares dentro de uma frouxa rede de tecido conectivo. O fluido sinovial, um ultrafiltrado do sangue, difunde-se pelo tecido subsinovial através da membrana sinovial para o interior da cavidade articular. Seus principais constituintes são hialuronano e lubricina. O hialuronano é um glicosaminoglicano que contribui para a natureza viscosa do fluido sinovial que, em conjunto com a lubricina, lubrifica a superfície da cartilagem articular.

As características patológicas da AR são a inflamação e a proliferação sinovial, as erosões ósseas focais e o afinamento da cartilagem articular. A inflamação crônica leva à hiperplasia da camada sinovial e à formação do *pannus*, uma membrana celular espessada contendo sinoviócitos semelhantes ao fibroblasto e tecido fibrovascular granuloso-reativo que invade a cartilagem e o osso adjacentes. O infiltrado inflamatório é constituído de nada menos que seis tipos celulares: células T, células B, plasmócitos, células dendríticas, mastócitos e, em menor grau, granulócitos. As células T compreendem 30 a 50% do infiltrado, com as outras células representando o restante. A organização topográfica dessas células é complexa e pode variar entre os indivíduos com AR. Com mais frequência, os linfócitos encontram-se difusamente organizados entre as células residentes teciduais; entretanto, em alguns casos, as células B, as células T e as células dendríticas formam níveis mais elevados de organização, como os folículos linfoides e as estruturas similares aos centros germinativos. Os fatores de crescimento secretados pelos fibroblastos e macrófagos sinoviais promovem a formação de novos vasos sanguíneos na subcamada sinovial que supre as crescentes demandas de oxigenação e nutrição dos leucócitos infiltrantes e do tecido sinovial em expansão.

A lesão estrutural à cartilagem mineralizada e ao osso subcondral é mediada pelo osteoclasto. Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas que podem ser identificadas por sua expressão de CD68, fosfatase ácida resistente ao tartrato, catepsina K e receptor de calcitonina. Eles surgem na interface *pannus*-osso onde acabam formando lacunas de reabsorção. Essas lesões localizam-se onde a membrana sinovial se insere na superfície do periósteo, nas margens de ossos próximos à borda da cartilagem articular e nos sítios de inserção de ligamentos e bainhas tendinosas. Esse processo explica, muito provavelmente, por que as erosões ósseas normalmente se desenvolvem nos sítios radiais das juntas MCF justapostas aos sítios de inserção dos tendões, ligamentos colaterais e membrana sinovial. Outra forma de perda óssea é a osteopenia periarticular que ocorre nas articulações com inflamação ativa. Ela está associada a um afinamento substancial das trabéculas ósseas, ao longo das metáfises dos ossos, e provavelmente resulta da inflamação da cavidade da medula óssea. Essas lesões podem ser visualizadas em varreduras por RM, em que aparecem como alterações de sinal na medula óssea adjacente às articulações inflamadas. Suas características de sinal mostram que são ricas em conteúdo aquoso, com um baixo conteúdo de gordura e consistentes com tecido inflamatório altamente vascularizado. Essas lesões da medula óssea frequentemente são os primórdios das erosões ósseas.

A camada de osso cortical que separa a medula óssea do *pannus* invasor é relativamente fina e suscetível à penetração pelo sinóvio inflamado. As lesões de medula óssea observadas por RM estão associadas a uma resposta óssea endosteal, caracterizada pelo acúmulo de osteoblastos e pela deposição de osteoide. Portanto, nos últimos anos, o conceito da patologia articular na AR estendeu-se para incluir a cavidade da medula óssea. Por fim, a osteoporose generalizada, que leva ao afilamento do osso trabecular por todo o corpo, é a terceira forma de perda óssea observada em pacientes com AR.

A cartilagem articular é um tecido avascular constituído de uma matriz especializada de colágenos, proteoglicanas e outras proteínas. Ela é organizada em quatro regiões distintas (zonas superficial, média, profunda e cartilaginosa calcificada) – os condrócitos constituindo o único componente celular dessas camadas. Originalmente, a cartilagem foi considerada um tecido inerte, porém atualmente sabe-se ser um tecido altamente responsivo que reage aos mediadores inflamatórios e fatores mecânicos, que por sua vez alteram o equilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo da cartilagem. Na AR, as áreas iniciais de degradação da cartilagem são justapostas ao *pannus* sinovial. A matriz da cartilagem é caracterizada por uma perda generalizada de proteoglicana, mais evidente nas zonas superficiais adjacentes ao fluido sinovial. A degradação da cartilagem também pode acontecer na zona pericondrocítica e nas regiões adjacentes ao osso subcondral.

PATOGÊNESE

Os mecanismos patogênicos da inflamação sinovial são provavelmente resultantes de uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos que desregulam o sistema imune e levam a uma quebra da autotolerância **(Fig. 380.4)**. O que precisamente desencadeia esses eventos iniciais e que fatores genéticos e ambientais alteram o sistema imune ainda permanecem um mistério. Entretanto, um quadro molecular detalhado está emergindo dos mecanismos responsáveis pela resposta inflamatória crônica e pela destruição da cartilagem articular e do osso.

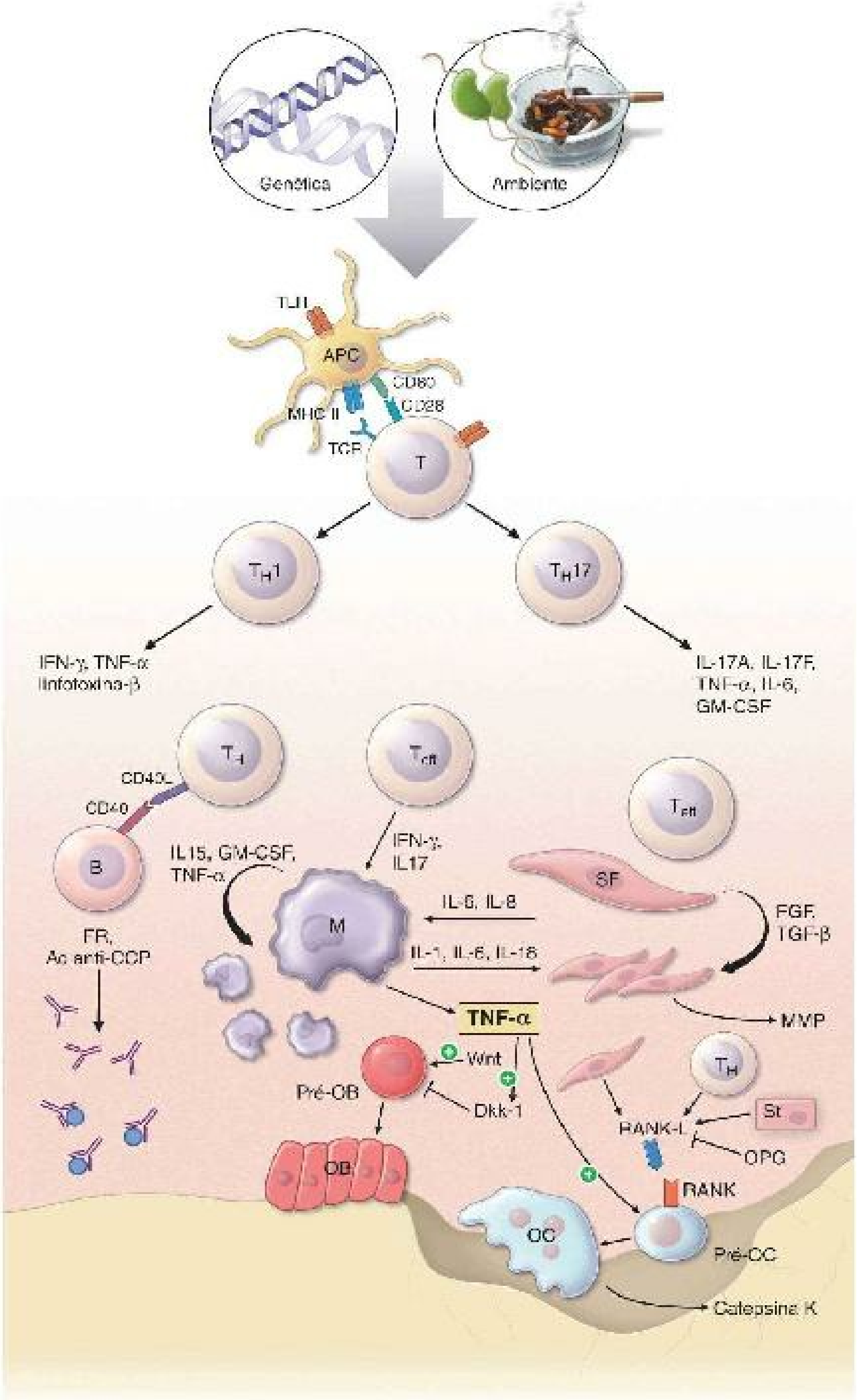
Genética
Ambiente
TLR
APC
CD80
MHC II
CD28
TCR
T
T_H1
T_H17
IFN-γ, TNF-α
linfotoxina-β
IL-17A, IL-17F,
TNF-α, IL-6,
GM-CSF
T_H
T_{eff}
CD40L
CD40
T_{eff}
B
IFN-γ,
IL17
IL15, GM-CSF,
TNF-α
SF
IL-6, IL-8
M
FGF,
TGF-β
IL-1, IL-6, IL-18
FR,
Ac anti-CCP
TNF-α
MMP
Wnt
Pré-OB
Dkk-1
T_H
St
RANK-L
OPG
OB
RANK
OC
Pré-OC
Catepsina K

FIGURA 380.4 Mecanismos fisiopatológicos de inflamação e destruição articular. Predisposição genética em conjunto com fatores ambientais pode levar ao desenvolvimento de artrite reumatoide (AR), com subsequente ativação da célula T sinovial. As células T CD4+ são ativadas pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) por interações entre o receptor da célula T e o complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC)-antígeno peptídico (sinal 1) com coestimulação pela via de CD28-CD80/86, assim como por outras vias (sinal 2). Em teoria, ligantes que interagem com o receptor semelhante ao *Toll* (TLRs) podem posteriormente estimular a ativação das APCs no interior das articulações. Células T sinoviais CD4+ diferenciam-se em células T_H1 e T_H17, cada uma com seu perfil distinto de citocinas. As células T_H CD4+, por sua vez, ativam as células B, algumas das quais são destinadas a se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos. Complexos imunes, possivelmente compreendidos por fatores reumatoides (FRs) e peptídeos citrulinados anticíclicos (CCp), podem se formar no interior das articulações, ativando a via do complemento e amplificando a inflamação. As células T efetoras estimulam os macrófagos (M) e os fibroblastos sinoviais (FS) a secretar mediadores pró-inflamatórios, entre os quais está o fator de necrose tumoral α (TNF-α). O TNF-α regula positivamente as moléculas de adesão das células endoteliais, promovendo o influxo de leucócitos para a articulação. Ele também estimula a produção de outros mediadores inflamatórios, como a interleucina 1 (IL-1), a IL-6 e o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). O TNF-α possui uma função criticamente importante na regulação do equilíbrio entre a destruição e a formação óssea. Ele regula positivamente a expressão de dickkopf-1 (DKK-1), que então poderá internalizar os receptores Wnt dos precursores dos osteoblastos. O Wnt é um mediador solúvel que promove a osteoblastogênese e a formação óssea. Na AR, a formação óssea é inibida pela via do Wnt, provavelmente devido à ação de níveis elevados de DKK-1. Além de inibir a formação óssea, o TNF-α estimula a osteoclastogênese. Entretanto, somente ele não é suficiente para induzir a diferenciação de precursores de osteoclastos (Pré-OC) a osteoclastos ativados capazes de degradar os ossos. A diferenciação de osteoclastos requer a presença do fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF, de *macrophage colony-stimulating factor*) e do ligante do ativador do receptor do fator nuclear kB (RANK, de *receptor activator of nuclear factor-κB*) (RANKL), que se liga ao RANK na superfície dos Pré-OC. No interior da articulação, RANKL é principalmente derivado de células estromais, fibroblastos sinoviais e células T. A osteoprotegerina (OPG) atua como um receptor chamariz para o RANKL, inibindo dessa forma a osteoclastogênese e a perda óssea. FGF, fator de crescimento do fibroblasto, de *fibroblast growth factor*; IFN, interferon; TGF, fator de

crescimento transformador, de *transforming growth factor*.

Na AR, o estágio pré-clínico parece ser caracterizado pela quebra da autotolerância. Essa ideia é sustentada pelo achado de que autoanticorpos, como o FR e os anticorpos anti-CCP, podem ser encontrados no soro de pacientes muitos anos antes que a doença clínica possa ser detectada. Entretanto, os alvos antigênicos dos anticorpos anti-CCP e do FR não estão restritos à articulação, e seu papel na patogênese da doença permanece especulativo. Anticorpos anti-CCP são dirigidos contra peptídeos deiminados, que resultam da modificação pós-traducional pela enzima PADI4. Eles reconhecem as regiões que contêm citrulina de diversas proteínas diferentes da matriz, incluindo filagrina, queratina, fibrinogênio e vimentina, e estão presentes em níveis mais elevados no fluido articular em comparação com o soro. Outros autoanticorpos têm sido encontrados em uma minoria de pacientes com AR, porém também ocorrem em outros tipos de artrite. Eles se ligam a uma gama diversa de autoantígenos, incluindo colágeno do tipo II, gp-39 da cartilagem humana, agrecano, calpastatina, BiP (proteína ligadora de imunoglobulina) e a isomerase glicose-6-fosfato.

Em teoria, estimulantes ambientais podem atuar em conjunto com outros fatores para ocasionar a inflamação na AR. Os fumantes apresentam proteínas com maior grau de citrulinação no fluido broncoalveolar do que os indivíduos que não fumam. Portanto, tem sido especulado que a exposição prolongada ao tabaco poderia induzir a citrulinação de proteínas celulares no pulmão e estimular a expressão de um neoepítopo capaz de induzir a autorreatividade, que por sua vez leva à formação de imunocomplexos e à inflamação articular. A exposição à poeira de silicone e ao óleo mineral, que possui efeitos adjuvantes, também tem sido ligada a um maior risco de AR positiva para o anticorpo anti-CCP.

Como podem os microrganismos e seus produtos estarem envolvidos nos eventos iniciadores da AR? O sistema imune é alertado sobre a presença de infecções microbianas por meio do receptor semelhante ao *Toll* (TLR). Existem 10 TLRs em humanos que reconhecem uma variedade de produtos microbianos, incluindo lipopolissacarídeos da superfície celular das bactérias e proteínas de choque térmico (TLR4), lipoproteínas (TLR2), vírus de RNA de fita dupla (TLR3) e DNA CpG não metilado de bactérias (TLR9). Os TLRs 2, 3 e 4 são abundantemente expressos pelos fibroblastos sinoviais na AR e, quando associados a seus ligantes, aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias. Embora tais eventos possam amplificar as vias inflamatórias na AR, ainda não foi elucidado um papel específico para os TLRs na patogênese da doença.

A patogênese da AR tem como base o conceito de que as células T autorreativas desencadeiam a resposta inflamatória crônica. Em teoria, as células T autorreativas podem surgir na AR a partir da seleção central (tímica) anormal devido a defeitos no reparo do DNA levando a um desequilíbrio entre a vida e a morte da célula T, ou a defeitos no aparato de sinalização celular reduzindo o limiar para a ativação da célula T. Da mesma forma, a seleção anormal do repertório de células T na periferia poderia levar à quebra da tolerância da célula T. O suporte para essas teorias vem principalmente de estudos da artrite em modelos murinos. Não foi mostrado que pacientes com AR apresentam seleção tímica anormal das células T ou vias apoptóticas deficientes regulando a morte celular. Pelo menos, é provável que aconteça algum estímulo no interior da articulação, devido ao fato de que as células T na sinóvia expressam um fenótipo de superfície celular, indicando exposição anterior ao antígeno e mostrando evidências de expansão clonal. É interessante mencionar que as células T do sangue periférico de pacientes com AR mostram um perfil característico de envelhecimento prematuro, que afeta principalmente as células T virgens inexperientes. Nesses estudos, os achados mais flagrantes foram a perda de sequências teloméricas e uma redução na saída de novas células T do timo. Embora intrigante, não está claro como as anormalidades generalizadas da célula T poderiam provocar uma doença sistêmica dominada pela sinovite.

Existem evidências substanciais sustentando uma função para as células T CD4+ na patogênese da AR. Em primeiro lugar, o correceptor CD4 na superfície das células T liga-se a sítios invariáveis nas moléculas de MHC de classe II, estabilizando o complexo MHC-peptídeo-receptor de célula T durante a ativação da célula T. Como o EC nas moléculas de MHC classe II representa um fator de risco para a AR, conclui-se que a ativação da célula T CD4+ possa desempenhar um papel na patogênese dessa doença. Em segundo lugar, o tecido sinovial de pacientes com AR se encontra enriquecido com células T CD4+ de memória e que podem ser consideradas como “culpadas por tabela”. Em terceiro lugar, as células T CD4+ mostraram ser importantes na iniciação da artrite em modelos animais. Por fim, algumas, porém não todas, as terapias dirigidas à célula T mostraram eficácia clínica nessa doença. Em conjunto, essas linhas de evidência sugerem que as células T CD4+ desempenham um importante papel na orquestração da resposta inflamatória crônica na AR. Entretanto, outros tipos celulares, como as células T CD8+, as células *natural killer* (NK) e as células B, estão presentes no tecido sinovial e também podem influenciar as respostas patogênicas.

Na articulação reumatoide, por mecanismos de contato célula-a-célula e liberação de mediadores solúveis, as células T ativadas estimulam sinoviócitos derivados de macrófagos e fibroblastos a produzir mediadores pró-inflamatórios e proteases que causam a resposta inflamatória sinovial e destroem a cartilagem e o osso. A ativação da célula T CD4+ é dependente de dois sinais: (1) ligação do receptor de célula T ao complexo peptídeo-MHC nas células apresentadoras de antígeno, e (2) ligação de

CD28 ao CD80/86 nas células apresentadoras de antígeno. As células T CD4+ também auxiliam as células B, que, por sua vez, produzem anticorpos que podem promover a posterior inflamação da articulação. O modelo prévio, focado na célula T, para a patogênese da AR teve como base um paradigma de T_H1, que veio de estudos indicando que as células T auxiliares (T_H) CD4+ diferenciam-se em subpopulações T_H1 e T_H2, cada uma com perfis distintos para a produção de citocinas. Descobriu-se que as células T_H1 produzem principalmente interferon γ (IFN-γ), linfotoxina β e TNF-α, enquanto as células T_H2 secretam predominantemente interleucina (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. A recente descoberta de outra subpopulação de células T_H, conhecida como linhagem T_H17, revolucionou nossos conceitos em relação à patogênese da AR. Em humanos, as células T virgens são induzidas a se diferenciar em células T_H17 por exposição ao fator de crescimento transformador β (TGF-β), à IL-1, à IL-6 e à IL-23. Sob ativação, as células T_H17 secretam uma variedade de mediadores pró-inflamatórios como IL-17, IL-21, IL-22, TNF-α, IL-26, IL-6 e o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Evidências substanciais existem atualmente a partir de modelos animais e humanos de que a IL-17 desempenha um importante papel, não apenas na promoção da inflamação articular, como também na destruição da cartilagem e do osso subcondral.

O sistema imune desenvolveu mecanismos para contrabalançar as respostas inflamatórias imunomediadas potencialmente nocivas provocadas pelos agentes infecciosos e outros agentes etiológicos. Entre esses reguladores negativos estão as células T reguladoras (T_{reg}), que são produzidas no timo e induzidas na periferia para suprimir a inflamação imunomediada. Elas são caracterizadas pela expressão de CD25 e do fator de transcrição *forkhead box* P3 (FOXP3) em sua superfície e modulam a tolerância dominante pelo contato com outras células imunes e pela secreção de citocinas inibidoras, como TGF-β, IL-10 e IL-35. As células T_{reg} parecem ser heterogêneas e capazes de suprimir classes distintas (T_H1, T_H2, T_H17) da resposta imune. Na AR, os dados de T_{reg} que se mostram deficientes quando comparados aos controles saudáveis normais são contraditórios e inconclusivos. Embora algumas evidências experimentais sugiram que a atividade supressora de T_{reg} seja perdida devido à expressão disfuncional do linfócito T citotóxico do antígeno 4 (CTLA-4, de *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), a natureza dos defeitos de T_{reg} na AR, caso existam, permanece obscura.

As citocinas, as quimiocinas, os anticorpos e os sinais endógenos de perigo ligam-se a receptores na superfície das células imunes e estimulam uma cascata de eventos sinalizadores intracelulares que podem amplificar a resposta inflamatória. As moléculas sinalizadoras e suas parceiras de ligação nessas vias constituem o alvo de fármacos de pequenas moléculas elaborados para interferir na transdução de sinal e bloquear essas alças inflamatórias amplificadoras (ou "de reforço"). Exemplos de moléculas sinalizadoras que atuam nessas vias inflamatórias fundamentais incluem a Janus quinase (JAK, de *Janus kinase*)/transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT, de *signal transducer and activator of transcription*), a tirosina-quinase do baço (Syk, de *spleen tyrosine kinase*), as proteína-quinases ativadas por mitógeno (MAPKs, de *mitogen-activated protein kinases*) e o fator nuclear-κB (NF-κB, de *nuclear factor-κB*). Essas vias exibem significativa interação e são encontradas em muitos tipos celulares. Alguns transdutores de sinal, como a JAK3, são expressos primariamente em células hematopoiéticas e desempenham importante papel na resposta inflamatória da AR.

As células B ativadas também são importantes na resposta inflamatória crônica. As células B dão origem aos plasmócitos, que, por sua vez, produzem anticorpos, incluindo FR e anticorpos anti-CCP. Os FRs podem formar grandes complexos imunes no interior da articulação, que contribuem para o processo patogênico fixando complemento e promovendo a liberação de quimiocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas. Em modelos murinos de artrite, complexos imunes contendo FR e anti-CCP atuam em conjunto com outros mecanismos para exacerbar a resposta inflamatória sinovial.

A AR em geral é considerada como uma doença dirigida pelo macrófago, já que esse tipo celular é a fonte predominante de citocinas pró-inflamatórias no interior da articulação. As citocinas pró-inflamatórias importantes liberadas pelos macrófagos sinoviais incluem TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23. Os fibroblastos sinoviais, o outro tipo celular importante nesse microambiente, produz as citocinas IL-1 e IL-6, assim como TNF-α. Esta última é uma citocina essencial na patobiologia da inflamação sinovial. Ela regula positivamente as moléculas de adesão nas células endoteliais, promovendo o influxo de leucócitos para o microambiente sinovial, ativa os fibroblastos sinoviais, estimula a angiogênese, promove as vias sensibilizantes do receptor de dor e modula a osteoclastogênese. Os fibroblastos secretam metaloproteinases da matriz (MMPs, de *matrix metalloproteinases*), assim como outras proteases que são as principais responsáveis pela degradação da cartilagem articular.

A ativação do osteoclasto no sítio do *pannus* está intimamente ligada à presença de erosão óssea focal. O ligante do ativador do receptor do NF-κB (RANKL) é expresso por células do estroma, fibroblastos sinoviais e células T. Após ligar-se a seu receptor RANK nos progenitores do osteoclasto, o RANKL estimula sua diferenciação e a reabsorção óssea. A atividade de RANKL é regulada pela osteoprotegerina (OPG), um pseudorreceptor de RANKL que bloqueia a formação de osteoclastos. Células monocíticas da sinóvia servem como precursoras de osteoclastos e, quando expostas ao fator estimulador das colônias de macrófagos (M-CSF) e ao RANKL, fundem-se para formar policarions chamados de *pré-osteoclastos*. Essas células precursoras sofrem posterior diferenciação em osteoclastos, com sua membrana pregueada característica. Citocinas como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-17 aumentam a expressão de RANKL na articulação e, portanto, promovem a osteoclastogênese. Os osteoclastos também secretam catepsina K, uma cisteína-protease que degrada a matriz óssea clivando o colágeno. A estimulação de osteoclastos também contribui para a perda óssea generalizada e a osteoporose.

O aumento da perda óssea é apenas parte da história da AR, já que a redução da formação óssea desempenha um papel crucial no remodelamento do osso nos sítios de inflamação. Evidências recentes mostram que a inflamação suprime a formação óssea. A citocina pró-inflamatória TNF-α desempenha um importante papel na supressão ativa da formação do osso, aumentando a expressão de dickkopf-1 (DKK-1). DKK-1 é um importante inibidor da via de Wnt, que age promovendo a diferenciação do osteoblasto e a formação do osso. O sistema Wnt é uma família de glicoproteínas solúveis que se liga aos receptores da superfície celular conhecidos como frizzled (fz) e proteínas relacionadas ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (LRPs) e promove o crescimento celular. Em modelos animais, níveis elevados de DKK-1 estão associados à formação óssea reduzida, enquanto a inibição de DKK-1 protege contra a lesão estrutural da articulação. As proteínas Wnt também induzem a formação de OPG e, portanto, interrompem a reabsorção óssea, enfatizando seu importante papel na regulação estreita do equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da AR está em grande medida baseado nos sinais e sintomas de uma artrite inflamatória crônica, com os resultados laboratoriais e radiográficos fornecendo importante informação suplementar. Em 2010, um esforço colaborativo entre o American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR) revisou os critérios de classificação da ACR de 1987 para a AR em uma tentativa de melhorar o diagnóstico precoce, com o objetivo de identificar pacientes que se beneficiariam da introdução precoce da terapia modificadora da doença **(Quadro 380.1)**. A aplicação dos critérios récem-revisados originou um escore de 0 a 10, com o escore ≥ 6 preenchendo os requisitos para AR definida. Os novos critérios de classificação diferem em vários pontos dos mais antigos e incluem um teste positivo para os anticorpos anti-CCP (também chamados de ACPAs, anticorpos antipeptídeos citrulinados, de *anti-citrullinated peptide antibodies*) como um item de maior especificidade para o diagnóstico da AR do que um teste positivo para o FR. Os critérios mais recentes de classificação também não levam em conta se o paciente apresenta nódulos reumatoides ou lesão articular radiográfica, pois esses achados raramente estão presentes no início da AR. É importante enfatizar que os novos critérios da ACR-EULAR de 2010 são "critérios de classificação", ao contrário de "critérios diagnósticos", e servem para identificar os pacientes no início da doença que apresentam uma alta probabilidade de evolução para uma doença crônica com sinovite persistente e lesão articular. A presença de erosões articulares radiográficas ou nódulos subcutâneos pode indicar o diagnóstico nos estágios tardios da doença.

QUADRO 380.1 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA A ARTRITE REUMATOIDE

		Escore
Envolvimento articular	1 grande articulação (ombro, cotovelo, quadril, joelho, tornozelo)	0
	2-10 grandes articulações	1
	1-3 pequenas articulações (MCP, IFP, IF do polegar, MTF, punhos)	2
	4-10 pequenas articulações	3
	> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia	FR negativo e ACPA negativo	0
	FR fracamente positivo ou anticorpos anti-CCP fracamente positivos (≤ 3 vezes ULN)	2
	FR altamente positivo ou anticorpos anti-CCP altamente positivos (> 3 vezes ULN)	3
Reagentes de fase aguda	PCR normal e VHS normal	0
	PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração de sintomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Nota: Esses critérios são usados para a classificação de pacientes em sua primeira apresentação, com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida, que não seja mais bem explicada por outra doença. Um escore ≥ 6 preenche os requisitos para definir a AR.
Abreviações: ACPA, anticorpo antipeptídeo citrulinado; CCP, peptídeo cíclico citrulinado; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; IF, interfalângica; MCF, metacarpofalângica; MTF, metatarsofalângica; IFP, interfalângica proximal; FR, fator reumatoide; ULN, limite superior de normalidade.
Fonte: D Aletaha et al.: *Arthritis Rheum* 62:2569, 2010.

CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

Os pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas como a AR frequentemente se apresentarão com marcadores inflamatórios inespecíficos elevados como a VHS e a PCR. A detecção de FR e de anticorpos anti-CCP no soro é importante na diferenciação da AR de outras doenças poliarticulares, embora o FR não apresente especificidade diagnóstica e possa ser encontrado em associação com outras doenças inflamatórias nas quais a artrite faça parte das manifestações clínicas.

Os isotipos IgM, IgG e IgA do anticorpo anti-FR ocorrem no soro de pacientes com AR, embora o isotipo IgM seja o mais frequentemente avaliado pelos laboratórios comerciais. O FR IgM tem sido encontrado em 75 a 80% dos pacientes com AR; portanto, um resultado negativo não exclui a presença da doença. Ele também é encontrado em outras doenças do tecido conectivo, como a síndrome de Sjögren primária, o lúpus eritematoso sistêmico e a crioglobulinemia essencial mista do tipo II, bem como em infecções crônicas como a endocardite bacteriana subaguda e a Hepatite B e C. O FR sérico também pode ser detectado em 1 a 5% da população saudável.

A presença de anticorpos séricos anti-CCP tem aproximadamente a mesma sensibilidade do FR sérico para o diagnóstico de AR. Entretanto, sua especificidade diagnóstica se aproxima de 95%, de modo que um teste positivo para os anticorpos anti-CCP no contexto de uma artrite inflamatória precoce é útil para distinguir a AR de outras formas de artrite. Existe certo valor adicional em se testar a presença de ambos os marcadores, FR e anti-CCP, já que alguns pacientes com AR são positivos para FR, porém negativos para o anti-CCP e vice-versa. A presença de FR ou de anticorpos anti-CCP também possui significado prognóstico, com os anticorpos anti-CCP mostrando o maior valor para a previsão dos piores prognósticos.

ANÁLISE DO FLUIDO SINOVIAL

Em geral, o fluido sinovial de pacientes com AR reflete um estado inflamatório. As contagens de leucócitos do fluido sinovial podem variar amplamente, porém em geral oscilam entre 5.000 e 50.000 leucócitos/μL comparados com < 2.000 leucócitos/μL em uma condição não inflamatória como a osteoartrite. Em contraste com o tecido sinovial, o principal tipo celular do fluido sinovial é o neutrófilo. Clinicamente, a análise desse fluido é mais útil para confirmar uma artrite inflamatória (em contraposição à osteoartrite), enquanto exclui também a infecção ou uma artrite induzida por cristal, como a gota ou a pseudogota (**Cap. 395**).

AVALIAÇÃO DA ARTICULAÇÃO POR IMAGEM

Os exames de imagem articular são uma ferramenta valiosa, não somente para o diagnóstico da AR, como também para acompanhar a progressão de qualquer lesão articular. O raio X simples é a modalidade mais comum de avaliação por imagem, porém é limitado à visualização das estruturas ósseas e a inferências a respeito do estado da cartilagem articular, com base no nível de estreitamento do espaço articular. As técnicas de RM e ultrassonografia oferecem o valor adicional para detecção de alterações nos tecidos moles, como a sinovite, a tenosinovite e derrames, bem como maior sensibilidade para identificar anormalidades ósseas. As radiografias simples normalmente são utilizadas na prática clínica com o propósito de diagnosticar e monitorar as articulações afetadas. Entretanto, em casos especiais, a RM e a ultrassonografia podem fornecer informações diagnósticas adicionais que poderão guiar a tomada de decisão clínica. O ultrassom musculoesquelético com Doppler está sendo cada vez mais usado na prática clínica da reumatologia para detectar sinovite e erosão óssea.

Radiografia simples Classicamente na AR, o achado radiográfico inicial é a osteopenia periarticular. Entretanto, de modo prático, esse achado é difícil de ser observado nos filmes simples e, em particular, nos raios X mais novos digitalizados. Outros achados nas radiografias simples incluem inchaço dos tecidos moles, perda simétrica do espaço articular e erosões subcondrais, com mais frequência nos punhos e nas mãos (MCFs e IFPs) e nos pés (MTFs). Nos pés, o aspecto lateral da quinta MTF em geral é comprometido em primeiro lugar, porém outras articulações MTFs podem estar simultaneamente envolvidas. A imagem de raio X da AR avançada pode revelar sinais de destruição severa, incluindo subluxação e colapso articulares **(Fig. 380.5)**.

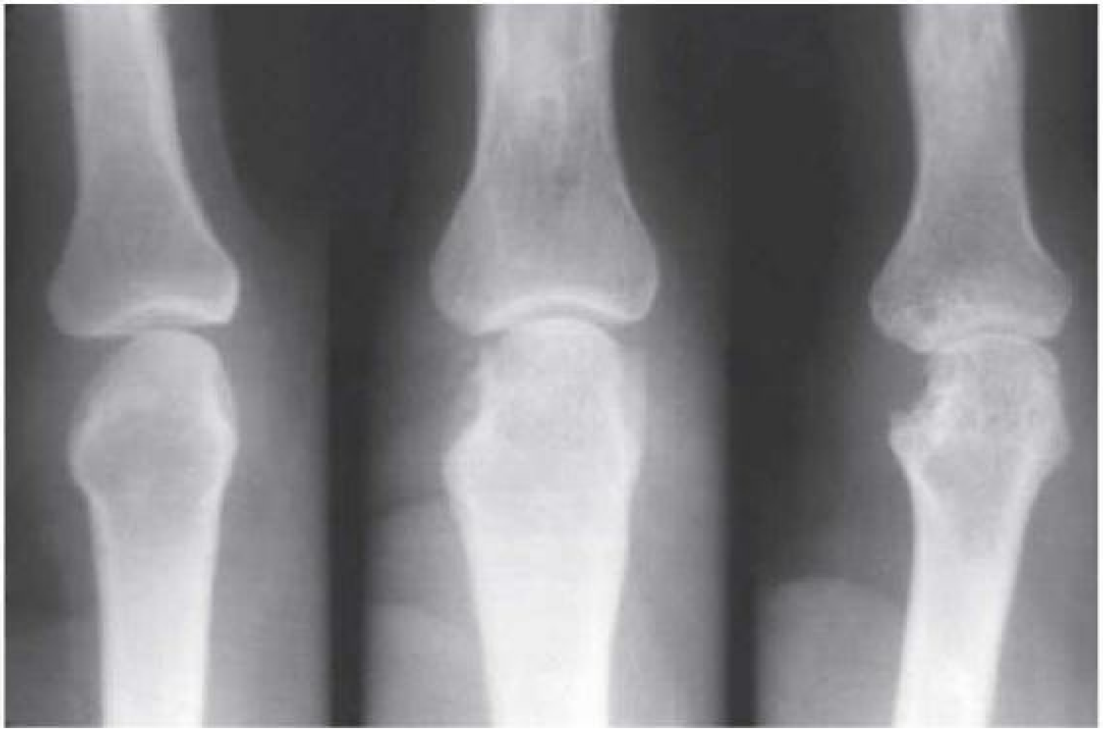

FIGURA 380.5 Raio X demonstrando progressão de erosões da articulação interfalângica proximal. *(Cortesia do American College of Rheumatology.)*

Ressonância magnética A RM oferece a maior sensibilidade para detectar a sinovite e os derrames articulares, bem como alterações iniciais do osso e da medula óssea. Essas anormalidades dos tecidos moles ocorrem com frequência antes que as alterações ósseas sejam observadas nos raios X. A presença de edema na medula óssea tem sido reconhecida como um sinal precoce da doença articular inflamatória e pode prever o desenvolvimento subsequente de erosões em radiografias simples, bem como na RM. O custo e a disponibilidade da RM são os principais fatores limitantes de seu uso clínico rotineiro.

Ultrassonografia A ultrassonografia, incluindo o Doppler colorido, tem a capacidade de detectar mais erosões do que a radiografia simples, em especial nas articulações de fácil acesso. Ela também pode detectar a sinovite de forma confiável, incluindo o aumento da vascularidade articular indicativo de inflamação. A utilidade da ultrassonografia é dependente da experiência do técnico; entretanto, ela oferece as vantagens de portabilidade, ausência de radiação e baixo custo em relação à RM, fatores que a tornam atraente como ferramenta clínica.

CURSO CLÍNICO

A história natural da AR é complexa e afetada por diversos fatores, incluindo idade do aparecimento, gênero, genótipo, fenótipo (i.e., manifestações extra-articulares ou variantes da AR) e condições de comorbidade, que contribuem para uma doença verdadeiramente heterogênea. Não existe forma simples de prever seu curso clínico. É importante saber que cerca de 10% dos pacientes com artrite inflamatória, que se encaixam nos critérios de classificação da ACR para AR, irão evoluir para remissão espontânea em seis meses (em particular os soronegativos). Entretanto, a grande maioria dos pacientes irá apresentar um padrão de atividade da doença persistente e progressivo, com períodos de maior e menor intensidade ao longo do tempo. Uma minoria dos pacientes irá apresentar ataques explosivos intermitentes e recorrentes de artrite inflamatória permeados por períodos de doença quiescente. Por fim, uma forma agressiva de AR pode ocorrer em uns poucos desafortunados com progressão inexorável de doença articular erosiva severa, embora esse curso altamente destrutivo seja menos comum na era moderna de tratamentos biológicos.

Quando avaliada pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ), a incapacidade piora gradualmente ao longo do tempo em face da atividade da doença mal controlada e de sua progressão. A incapacidade pode advir de um componente relacionado com a atividade da doença, potencialmente reversível com terapia, e de um componente relacionado com a lesão articular, devido aos efeitos cumulativos e amplamente irreversíveis da lesão cartilaginosa e óssea. No início da doença, a extensão da inflamação articular é o determinante primário da incapacidade, enquanto nos estágios mais tardios, o fator contribuinte dominante é a extensão da lesão articular. Estudos anteriores mostraram que mais da metade dos pacientes com AR são incapazes de trabalhar 10 anos após o aparecimento da doença; entretanto, uma maior empregabilidade e um menor absenteísmo do trabalho têm sido registrados recentemente com o uso de terapias mais novas e com a intervenção terapêutica precoce.

A taxa de mortalidade total da AR é duas vezes maior do que a população geral, com a cardiopatia isquêmica sendo a causa de morte mais comum, seguida pela infecção. A expectativa de vida média é reduzida em cerca de sete anos para os homens e três anos para as mulheres, quando comparada à observada nas populações controle. Os pacientes com maior risco para redução de sobrevida são aqueles que apresentam envolvimento extra-articular sistêmico, baixa capacidade funcional, baixo *status* socioeconômico, baixa educação e uso crônico de prednisona.

TRATAMENTO ARTRITE REUMATOIDE

A quantidade de atividade da doença clínica em pacientes com AR reflete a carga total de inflamação e é a variável que mais influencia nas decisões terapêuticas. A inflamação articular é o principal causador da lesão articular e é a causa mais importante da incapacidade funcional nos estágios iniciais da doença. Foram desenvolvidos diversos índices compostos para avaliar a atividade clínica da doença. Os critérios de melhora da ACR ditos 20, 50 e 70 (que correspondem a uma melhora de 20, 50 e 70%, respectivamente, nas contagens das articulações, avaliação da severidade da doença pelo médico-paciente, escala de dor, níveis séricos de reagentes da fase aguda [VHS e PCR] e uma avaliação funcional da incapacidade usando um questionário autoadministrado pelo paciente) representam um índice composto com uma variável de resposta dicotomizada. Os critérios de melhora da ACR são comumente utilizados em ensaios clínicos como desfecho para comparar a proporção de respondedores entre os grupos de tratamento. Em contraste, o Escore da Atividade da Doença (DAS), o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) e o Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI) são medidas contínuas da atividade. Essas escalas são cada vez mais usadas na prática clínica para avaliar o *status* da doença e, em particular, para documentar a resposta ao tratamento.

Diversos avanços durante as últimas duas décadas alteraram o panorama terapêutico da AR. Eles incluem (1) a emergência do metotrexato como fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD, de *disease-modifying antirheumatic drug*) de primeira escolha para o tratamento da AR precoce; (2) o desenvolvimento de novos agentes biológicos altamente eficazes que podem ser usados isoladamente ou em combinação com o metotrexato, e (3) a superioridade comprovada da combinação de regimes de DMARDs sobre o uso do metotrexato isolado. As medicações usadas para o tratamento da AR podem ser divididas em amplas categorias: fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs); glicocorticoides, como a prednisona e a metilprednisolona; DMARDs convencionais e DMARDs biológicos **(Quadro 380.2)**. Embora a doença em alguns pacientes com AR seja controlada adequadamente com um único DMARD, como o metotrexato, a situação exige, na maioria dos casos, um regime de combinação de DMARDs que poderá variar seus componentes durante o curso do tratamento, dependendo das flutuações na atividade da doença e do aparecimento de toxicidades e comorbidades relacionadas aos fármacos.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINEs foram considerados como o centro de todas as outras terapias da AR, porém atualmente são considerados como terapia adjuvante para o controle dos sintomas não controlados por outras medidas. Os AINEs exibem ambas as propriedades, analgésica e anti-inflamatória. Os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs derivam de sua habilidade de inibir não seletivamente as cicloxigenases (COXs) 1 e 2. Embora os resultados de ensaios clínicos sugiram que os AINEs são a grosso modo equivalentes em sua eficácia, a experiência sugere que alguns indivíduos podem reagir preferencialmente a um AINE em particular. O uso crônico deve ser minimizado devido à possibilidade de efeitos colaterais, incluindo gastrite e úlcera péptica, bem como comprometimento da função renal.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides podem atuar de várias formas para controlar a atividade da doença na AR. Em primeiro lugar, eles podem ser administrados em doses baixas a moderadas, para alcançar o rápido controle da doença antes do estabelecimento da terapia eficiente com DMARD, o que em geral demora algumas semanas ou até meses. Em segundo lugar, pode ser prescrita uma carga de glicocorticoides por 1 a 2 semanas para o controle dos picos de doença aguda, com a dose e a duração sendo guiadas pela gravidade da exacerbação. A administração crônica de baixas doses (5-10 mg/dia) de prednisona (ou seu equivalente) pode também ser indicada para controlar a atividade da doença em pacientes com uma resposta inadequada à terapia por DMARD. Tem sido mostrado, em estudos prospectivos, que a terapia com baixas doses de prednisona retarda a progressão radiográfica da doença articular; entretanto, os benefícios dessa estratégia devem ser cuidadosamente considerados em relação aos riscos. As melhores práticas minimizam o uso crônico da terapia de prednisona em baixas doses devido ao risco de osteoporose e outras complicações a longo prazo; entretanto, o uso da terapia crônica com prednisona é inevitável em muitos casos. Altas doses de glicocorticoide poderão ser necessárias para o tratamento de manifestações extra-articulares graves da AR, como a DPI. Por fim, se o paciente apresentar uma ou poucas articulações ativamente inflamadas, o médico poderá considerar a injeção intra-articular de um glicocorticoide de ação intermediária, como a triancinolona acetonida. Essa estratégia pode permitir o rápido controle da inflamação no contexto de um número limitado de articulações afetadas. Deve-se tomar cuidado para excluir apropriadamente a infecção articular, pois em geral ela mimetiza um surto de AR.

A osteoporose é considerada como uma importante complicação do uso crônico da prednisona. A ACR recomenda a prevenção primária da osteoporose induzida por glicocorticoides com um bifosfonado em qualquer paciente que esteja recebendo 5 mg/dia ou mais de prednisona por mais de três meses. Embora se saiba que o uso de prednisona aumenta o risco de úlcera péptica, em especial com o uso concomitante de AINEs, nenhuma recomendação com base em evidências foi publicada em relação ao uso de profilaxia para a úlcera gastrintestinal nessa situação.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

Os DMARDs são assim chamados devido à sua habilidade em retardar ou impedir a progressão estrutural da AR. Os DMARDs convencionais incluem a hidroxicloroquina, a sulfasalazina, o metotrexato e a leflunomida; eles exibem um atraso no início de suas atividades de cerca de 6 a 12 semanas. O metotrexato é o DMARD de escolha para o tratamento da AR e é o fármaco âncora para a maior parte das terapias de combinação. Ele foi aprovado para o tratamento da AR em 1986 e permanece como marco de eficácia e segurança de novas terapias modificadoras da doença. Nas dosagens utilizadas para o tratamento da AR, demonstrou-se que o metotrexato estimula a liberação de adenosina das células, produzindo um efeito anti-inflamatório. A eficácia clínica da leflunomida, um inibidor da síntese de pirimidina, parece semelhante à do metotrexato; ela tem se mostrado, em ensaios bem desenhados, eficaz para o tratamento da AR como monoterapia ou em combinação com o metotrexato e outros DMARDs.

Embora semelhante aos outros DMARDs em sua forma lenta de ação, a hidroxicloroquina não se mostrou eficiente em retardar a progressão radiográfica da doença e, portanto, não é considerada como um DMARD verdadeiro. Na prática clínica, a hidroxicloroquina em geral é utilizada para o tratamento da doença precoce branda ou como terapia adjuvante em combinação com outros DMARDs. A sulfasalazina é utilizada de forma semelhante e foi mostrado, em estudos controlados randomizados, que ela reduz a progressão radiográfica da doença. Minociclina, sais de ouro, penicilamina, azatioprina e ciclosporina foram todos utilizados para o tratamento da AR com graus variáveis de sucesso; entretanto, são usados atualmente de forma esparsa devido à sua eficácia clínica inconsistente ou ao seu perfil desfavorável de toxicidade.

AGENTES BIOLÓGICOS

Os DMARDs biológicos revolucionaram o tratamento da AR durante a última década **(Quadro 380.2)**. São proteínas terapêuticas que têm como alvo principal as citocinas e as moléculas da superfície celular. Os inibidores de TNF foram os primeiros agentes biológicos aprovados para o tratamento da AR. A anakinra, um antagonista do receptor de IL-1, foi aprovada logo em seguida; entretanto, seus benefícios se mostraram relativamente modestos comparados aos outros agentes biológicos e ela raramente é utilizada para o tratamento da AR em caso de disponibilidade de outros agentes mais eficazes. Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe são os mais novos membros dessa classe.

QUADRO 380.2 **FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA USADOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

	Outros

Fármaco	Dosagem	Toxicidades graves	efeitos colaterais comuns	Avaliação inicial	Monitoramento
Hidroxicloroquina	200-400 mg/dia por via oral (≤ 6,5 mg/kg)	Lesão irreversível da retina Cardiotoxicidade Discrasia sanguínea	Náuseas Diarreia Cefaleia Exantema	Exame ocular se > 40 anos ou doença ocular prévia	Testes de campo visual e fundoscopia a cada 12 meses
Sulfasalazina	Inicial: 500 mg por via oral 2x/dia Manutenção: 1.000-1.500 mg 2x/dia	Granulocitopenia Anemia hemolítica (com deficiência de G6PD)	Náuseas Diarreia Cefaleia	Hemograma completo, PFHs Nível de G6PD	Hemograma completo a cada 2-4 semanas nos primeiros 3 meses, e depois a cada 3 meses
Metotrexato	10-25 mg/semana por via oral ou subcutânea (SC) Ácido fólico 1 mg/dia para reduzir toxicidades	Hepatotoxicidade Mielossupressão Infecção Pneumonite intersticial Categoria X para gravidez	Náuseas Diarreia Estomatite/úlceras de boca Alopecia Fadiga	Hemograma completo, PFHs Painel de hepatite viral[a] Raio X de tórax	Hemograma completo, creatinina, PFHs a cada 2-3 meses
Leflunomida	10-20 mg/dia	Hepatotoxicidade Mielossupressão Infecção Categoria X para gravidez	Alopecia Diarreia	Hemograma completo, PFHs Painel de hepatite viral[a]	Hemograma completo, creatinina, PFHs a cada 2-3 meses
Inibidores de TNF-α	Infliximabe: 3 mg/kg por via intravenosa (IV) nas semanas 0, 2 e 6 e, em seguida, a cada 8 semanas; pode-se aumentar a dose até 10 mg/kg a cada 4 semanas	↑ Risco de infecções bacterianas e fúngicas Reativação de TB latente ↑ Risco de linfoma (controverso) Lúpus fármaco-induzido Déficit neurológico	Reação à infusão ↑ PFHs	Teste PPD	PFHs periodicamente
	Etanercepte: 50 mg SC semanais ou 25 mg SC duas vezes por semana	Como acima	Reação no local da injeção	Teste PPD	Monitorar as reações no local da injeção
	Adalimumabe: 40 mg SC a cada duas semanas	Como acima	Reação no local da injeção	Teste PPD	Monitorar as reações no local da injeção
	Golimumabe: 50 mg SC mensal	Como acima	Reação no local da injeção	Teste PPD	Monitorar as reações no local da injeção
	Certolizumabe: 400 mg SC nas semanas 0, 2, 4	Como acima	Reação no local da	Teste PPD	Monitorar as reações no local

	e em seguida 200 mg a cada duas semanas		injeção		da injeção
Abatacepte	Com base no peso: < 60kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg > 100 kg: 1.000 mg Dose IV nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, a cada 4 semanas OU 125 mg SC semanal	↑ Risco de infecções bacterianas e virais	Cefaleia Náusea	Teste PPD	Monitorar reações à infusão
Anakinra	100 mg SC diárias	↑ Risco de infecções bacterianas e virais Reativação de TB latente Neutropenia	Reação no local da injeção Cefaleia	Teste PPD Hemograma completo com contagem diferencial	Hemograma completo mensal por 3 meses e, em seguida, a cada 4 meses por 1 ano Monitorar as reações no local da injeção
Rituximabe	1.000 mg IV 2x, dias 0 e 14 Pode-se repetir o curso a cada 24 semanas ou mais Pré-medicar com metilprednisolona 100 mg, para reduzir a reação à infusão	↑ Risco de infecções bacterianas e virais Reação à infusão Citopenia Reativação da hepatite B	Exantema Febre	Hemograma completo Painel de hepatite viral[a]	Hemograma completo a intervalos regulares
Tocilizumabe	4-8 mg/kg 4-8 mg/kg IV mensais OU 162 mg SC a cada duas semanas (< 100 kg de peso) 162 mg SC a cada semana (≥ 100 kg de peso)	Risco de infecção Reação à infusão Elevação das PFHs Dislipidemia Citopenias		Teste PPD	Hemograma completo e PFHs em intervalos regulares
Tofacitinibe	5 mg por via oral 2x/dia	Risco de infecção Elevação das PFHs Dislipidemia Neutropenia	Infecções das vias respiratórias superiores Diarreia Cefaleia Nasofaringite	Teste PPD	Hemograma completo, PFHs e lipídeos em intervalos regulares

[a] Painel de hepatite viral: antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo viral anti-hepatite C.

Abreviações: G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; PFHs, provas de função hepática; PPD, derivado proteico purificado; TB, tuberculose.

Agentes anti-TNF O desenvolvimento de inibidores de TNF foi originalmente estimulado pelo achado experimental de que o TNF é um mediador crítico da inflamação articular. Atualmente, cinco agentes que inibem o TNF-α foram aprovados para o tratamento da AR. Existem três diferentes anticorpos monoclonais anti-TNF. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (parte murino e parte humano), enquanto o adalimumabe e o golimumabe são anticorpos monoclonais humanos. O certolizumabe pegol é um fragmento peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado sem a porção Fc com especificidade de ligação para o TNF-α. Por fim, o etanercepte é uma proteína de fusão solúvel constituída pelo receptor de TNF 2 em ligação covalente com a porção Fc de IgG1. Estudos clínicos controlados randomizados mostraram que todos os inibidores de TNF reduzem os sinais e os sintomas da AR, reduzem a progressão radiográfica do dano articular e melhoram a função física e a qualidade de vida. Fármacos anti-TNF são usados em combinação com terapia de fundo com metotrexato. Esse regime de combinação, que alcança o benefício máximo em muitos casos, em geral é o próximo passo para o tratamento de pacientes com resposta inadequada à terapia com metotrexato. Etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe também foram aprovados para o uso como monoterapias.

Os agentes anti-TNF devem ser evitados em pacientes com infecção ativa ou com uma história de hipersensibilidade a esses agentes e são contraindicados em pacientes com infecção crônica de hepatite B ou com insuficiência cardíaca congestiva de classe III/IV. A preocupação importante é o risco aumentado de infecção, incluindo infecções bacterianas graves, infecções fúngicas oportunísticas e a reativação da tuberculose latente. Por essa razão, todos os pacientes são investigados para tuberculose latente de acordo com as diretrizes nacionais antes de iniciar a terapia com anti-TNF **(Cap. 202)**. Nos EUA, os pacientes passam por teste cutâneo usando uma injeção intradérmica de derivado proteico purificado (PPD, de *purified protein derivative*); indivíduos com reações cutâneas maiores que 5 mm são considerados como tendo passado por exposição prévia à tuberculose e são avaliados para a presença da doença ativa e tratados de acordo. O ensaio de liberação de IFN-γ QuantiFERON também pode ser usado em circunstâncias selecionadas para realizar o rastreamento de exposição prévia à tuberculose.

Anakinra A anakinra é a forma recombinante do antagonista do receptor de IL-1 que existe naturalmente. Embora tenha apresentado um uso limitado o tratamento da AR, tem desfrutado de um ressurgimento tardio como uma terapia eficaz de algumas síndromes hereditárias raras dependentes da produção de IL-1, incluindo doença inflamatória neonatal, síndrome de Muckle-Wells, urticária fria familiar, assim como artrite inflamatória sistêmica juvenil e doença de Still do adulto. A anakinra não deve ser combinada com um fármaco anti-TNF devido à alta taxa de infecções graves, como foi observado em um ensaio clínico.

Abatacepte O abatacepte é uma proteína de fusão solúvel constituída do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4, de *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) ligado à porção modificada da IgG humana. Ele inibe a coestimulação de células T bloqueando as interações CD28-CD80/86 e pode também inibir a função das células apresentadoras de antígeno por sinalização reversa por CD80 e CD86. Tem sido mostrado, em ensaios clínicos, que o abatacept diminui a atividade da doença, reduz a progressão radiográfica da lesão e melhora a incapacidade funcional. Muitos pacientes recebem abatacepte em combinação com metotrexato ou outro DMARD, como a leflunomida. A terapia com abatacepte tem sido associada a um risco aumentado de infecção.

Rituximabe O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o CD20, uma molécula de superfície celular expressa pela maioria dos linfócitos B maduros. Ele age depletando as células B, que, por sua vez, levam a uma redução na resposta inflamatória por mecanismos desconhecidos. Esses mecanismos podem incluir uma redução nos autoanticorpos, inibição de ativação da célula T e alteração da produção de citocinas. O rituximabe foi aprovado para o tratamento da AR refratária em combinação com metotrexato e tem sido mais eficaz no caso de pacientes soropositivos do que nos que possuem doença soronegativa. A terapia com rituximabe tem sido associada a reações impulsionais brandas a moderadas, bem como a um risco aumentado de infecção. Notavelmente, existem relatos isolados de um distúrbio cerebral potencialmente letal, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), em associação à terapia com rituximabe, embora o risco absoluto dessa complicação pareça ser muito baixo em pacientes com AR. A maioria desses casos ocorreu em um contexto de exposição prévia ou atual a outros fármacos imunossupressores potentes.

Tocilizumabe O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra as formas de membrana e solúveis do receptor de IL-6. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória implicada na patogênese da AR, com efeitos prejudiciais tanto na inflamação quanto na lesão articular. A ligação da IL-6 a seu receptor ativa as vias de sinalização intracelular que afetam a resposta de fase aguda, a produção de citocinas e a ativação de osteoclastos. Ensaios clínicos atestam a eficácia clínica na terapia da AR com tocilizumabe, tanto como monoterapia quanto em combinação com metotrexato e outros DMARDs. O tocilizumabe tem sido associado a um risco aumentado de infecção, neutropenia e trombocitopenia; entretanto, as anormalidades hematológicas parecem ser reversíveis após a interrupção do fármaco. Além disso, mostrou-se que esse agente eleva o colesterol LDL; entretanto, ainda não se sabe se esse efeito sobre os níveis lipídicos aumenta o risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica.

INIBIDORES DE PEQUENAS MOLÉCULAS

Como alguns pacientes não respondem adequadamente à terapia biológica convencional ou com DMARDs, outros alvos terapêuticos foram investigados para preencher esse intervalo. Recentemente, o desenvolvimento de fármacos na AR focalizou a atenção nas vias de sinalização intracelulares que transduzem sinais positivos de citocinas e outros mediadores inflamatórios que criam alças de *feedback* positivo na resposta imune. Esses DMARDs sintéticos almejam proporcionar a mesma eficácia das terapias biológicas em uma formulação oral.

Tofacitinibe O tofacitinibe é um inibidor de pequena molécula que inibe primariamente JAK1 e JAK3, que medeiam a sinalização dos receptores das citocinas relacionadas à cadeia γ comum, IL-2, -4, -7, -9, -15 e -21, assim como IFN-γ e IL-6. Todas essas citocinas desempenham papéis na promoção da ativação das células T e B, assim como na inflamação. O tofacitinibe, um agente oral, tem melhorado, em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, os sinais e os sintomas da AR significativamente quando comparado ao placebo. Os principais eventos adversos incluem transaminases séricas elevadas indicativas de lesão hepática, neutropenia, níveis de colesterol aumentados e elevação da creatinina sérica. Seu uso também está associado a um aumento no risco de infecções. O tofacitinibe pode ser usado como monoterapia ou em combinação com o metotrexato.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Artrite reumatoide

A pirâmide de tratamento original da AR atualmente é considerada obsoleta e evoluiu para uma nova estratégia centralizada em diversos objetivos: (1) tratamento agressivo precoce para prevenir a lesão articular e a incapacidade; (2) modificação frequente da terapia com utilização da terapia de combinação quando apropriado; (3) individualização da terapia na tentativa de maximizar a resposta e minimizar os efeitos colaterais, e (4) remissão, sempre que possível, da atividade da doença clínica. Uma quantidade considerável de evidências sustenta essa abordagem de tratamento intensivo.

Como mencionado anteriormente, o metotrexato é o DMARD de primeira escolha para o tratamento inicial da AR moderada a severa. A falha no alcance da melhora adequada com a terapia com metotrexato indica uma alteração na terapia com DMARD, em geral alterando-se para um regime de combinação eficaz. Combinações eficazes incluem: metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina (terapia tripla oral); metotrexato e leflunomida; metotrexato mais um agente biológico. A combinação de metotrexato e um agente anti-TNF, por exemplo, tem sido mostrada, em ensaios controlados randomizados, como superior ao uso do metotrexato isolado, não apenas para reduzir os sinais e os sintomas da doença, como também para retardar a progressão do dano articular estrutural. Predizer quais pacientes irão posteriormente apresentar dano articular radiológico é, na melhor das hipóteses, impreciso, embora alguns fatores como um nível sérico elevado de reagentes de fase aguda, inflamação articular severa e presença de doença erosiva estejam associados a uma maior probabilidade de se desenvolver lesão estrutural.

Em 2012 uma força tarefa conjunta da ACR e da EULAR atualizou as diretrizes de tratamento para a AR, sendo estabelecida uma distinção entre pacientes com AR precoce (< 6 meses de duração da doença) e pacientes com AR estabelecida. Essas diretrizes evidenciaram a necessidade de alterar ou adicionar a terapia com DMARD após três meses de piora ou de atividade moderada/alta da doença persistente. Caso a doença ainda persista após três meses de terapia intensa com DMARD, será necessária a adição de um agente biológico. O tratamento com um agente biológico ou a terapia com combinação agressiva de DMARDs também foi recomendado como terapia inicial em determinados pacientes com atividade alta da doença e prognóstico ruim. Entretanto, não está claramente estabelecido se essa abordagem inicial mais agressiva é superior ao início do tratamento com metotrexato isolado e, na ausência de uma resposta terapêutica adequada, à realização de uma rápida progressão para a terapia combinada.

Alguns pacientes poderão não responder a um fármaco anti-TNF ou ser intolerantes a seus efeitos colaterais. Respondedores iniciais a um agente anti-TNF, que posteriormente pioram, poderão se beneficiar da substituição por um segundo agente anti-TNF. As diretrizes de 2012 recomendam que, no caso de perda ou falta de eficácia do anti-TNF após três meses, deverá ser feita uma substituição por outro agente anti-TNF ou por um agente biológico não TNF. Em pacientes que apresentam alta atividade da doença e um evento adverso grave devido a um agente anti-TNF, deverá ser utilizado um fármaco não TNF.

Estudos mostraram também que a terapia tripla oral (hidroxicloroquina, metotrexato e sulfasalazina) representa um passo inicial razoável para o tratamento da AR precoce, incluindo seu uso como uma estratégia aditiva em que o tratamento seja iniciado com metotrexato isolado e, em seguida, combinado após seis meses com hidroxicloroquina e sulfasalazina caso a doença não seja adequadamente controlada.

Um estado clínico definido como atividade baixa de doença ou remissão é o objetivo ideal da terapia, embora a maioria dos pacientes nunca alcance a remissão apesar de todos os esforços empregados. Índices compostos, como o Escore de Atividade da Doença-28 (DAS-28), são úteis para classificar os estados de atividade baixa da doença e a remissão; entretanto, são ferramentas imperfeitas devido às limitações do exame clínico da articulação, em que uma sinovite de baixo grau pode escapar da detecção. A remissão completa tem sido definida de forma estringente como a ausência total de qualquer inflamação articular e extra-articular e atividade imunológica relacionada à AR. Entretanto, evidências desse estado podem ser difíceis de serem demonstradas na prática clínica. Em um esforço para padronizar e simplificar a definição de remissão para os ensaios clínicos, ACR e a EULAR desenvolveram duas definições operacionais de remissão da AR **(Quadro 380.3)**. Um paciente poderá ser considerado em remissão se ele (1) se encaixar em todos os critérios clínicos e laboratoriais listados no **Quadro 380.3** ou (2) apresentar um escore para o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) ≤ 3,3. O SDAI é calculado considerando-se a soma de uma contagem de articulações dolorosas e inchadas (considerando 28 articulações), a avaliação global do paciente (escala de 0-10), a avaliação global do médico (escala de 0-10) e a proteína C-reativa (em mg/dL). Essa definição de remissão não leva em conta a possibilidade de sinovite subclínica ou de que o dano por si só possa levar a uma articulação dolorosa ou inchada. Ignorando a semântica dessas definições, os critérios de remissão já mencionados são, apesar disso, úteis para estabelecer o nível de controle da doença, que provavelmente irá resultar em pouca ou nenhuma progressão do dano estrutural e incapacidade.

QUADRO 380.3 **DEFINIÇÃO DA ACR/EULAR PARA A REMISSÃO DA ARTRITE REUMATOIDE**

A qualquer momento, o paciente deverá satisfazer todos os seguintes critérios:

  Contagem das articulações dolorosas ≤ 1

  Contagem das articulações inchadas ≤ 1

  Proteína C-reativa ≤ 1 mg/dL

  Avaliação global do paciente ≤ 1 (em uma escala de 0-10)

OU

A qualquer momento, o paciente deverá apresentar um escore do Índice Simplificado de Atividade da Doença ≤ 3,3

Fonte: Adaptado de DT Felson et al.: *Arthritis Rheum* 63:573, 2011.

FISIOTERAPIA E EQUIPAMENTOS DE ASSISTÊNCIA

Todos os pacientes deveriam receber uma prescrição para exercício e atividade física. O treinamento de força dinâmica, a fisioterapia compreensiva com base na comunidade e o aconselhamento da atividade física (enfatizando 30 minutos de atividade moderadamente intensiva no maior número de dias por semana) sabidamente melhoram a força muscular e a percepção do estado de saúde. O uso da ortótica para os pés, no caso da dolorosa deformidade em valgo, reduz a dor, a consequente incapacidade e as limitações funcionais. O uso criterioso de talas para o punho também pode reduzir a dor; entretanto, seus benefícios podem ser diminuídos pela redução da mobilidade e por um efeito variável na força de preensão.

CIRURGIA

Procedimentos cirúrgicos podem melhorar a dor e a incapacidade na AR – principalmente nas mãos, nos punhos e nos pés, tipicamente após a falha do tratamento médico com graus variáveis de sucesso reportado ao longo do tempo. No caso das grandes articulações, como joelho, quadril, ombro e cotovelo, a artroplastia articular completa é uma opção para a doença articular avançada. Poucas opções cirúrgicas existem para lidar com as pequenas articulações das mãos. Implantes de silicone são o recurso protético mais comum para a artroplastia de MCF e em geral são usados em pacientes com redução severa no arco de movimento, marcadas contraturas de flexão, dor articular na MCF com anormalidades radiográficas e desvio ulnar severo. A artrodese e a artroplastia completa do punho são reservadas para pacientes com doença severa que apresentam dor substancial e comprometimento funcional. Esses dois procedimentos parecem funcionar com igual eficiência em termos de controle da dor e satisfação do paciente. Existem diversas opções cirúrgicas para correção do joanete na parte anterior do pé, incluindo a artrodese e a artroplastia, assim como a artrodese principalmente para a dor refratária na parte posterior do pé.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES DE TRATAMENTO

Gravidez Até 75% das pacientes com AR apresentarão melhora total dos sintomas durante a gravidez, porém em geral irão recair após o parto. Os surtos durante a gravidez são tratados com baixas doses de prednisona; a hidroxicloroquina e a sulfasalazina são provavelmente os DMARDs mais seguros para serem usadas durante a gravidez. A terapia com metotrexato e leflunomida é contraindicada nesse período devido à sua teratogenicidade em animais e seres humanos. A experiência com agentes biológicos tem sido insuficiente para gerar recomendações específicas para seu uso durante a gravidez. A maioria dos reumatologistas evita seu uso nessa situação; entretanto, exceções são consideradas, dependendo das circunstâncias.

Pacientes idosos A AR apresenta-se em até um terço dos pacientes após os 60 anos; entretanto, indivíduos idosos podem receber tratamento menos agressivo devido aos riscos aumentados envolvidos na toxicidade do fármaco. Estudos sugerem que os DMARDs convencionais e os agentes biológicos são igualmente eficazes e seguros em pacientes jovens e idosos. Devido às comorbidades, vários pacientes idosos apresentam um risco aumentado de infecção. O envelhecimento também leva a um declínio gradual da função renal, que poderá elevar o risco dos efeitos colaterais dos AINEs e de alguns DMARDs, como o metotrexato. A função renal deverá ser avaliada antes da prescrição do metotrexato, que é principalmente eliminado pelos rins. Para reduzir os riscos dos efeitos colaterais, as doses de metotrexato poderão precisar de redução, devido à queda na função renal que normalmente ocorre na sétima e na oitava década de vida. O metotrexato, em geral, não é prescrito para pacientes com um nível sérico de creatinina superior a 2 mg/dL.

DESAFIOS GLOBAIS

Os países em desenvolvimento são palco de um aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doença cardiovascular e AR, diante da pobreza contínua, doença infecciosa galopante e pouco acesso às facilidades do tratamento moderno de saúde. Nessas áreas, os pacientes tendem a apresentar maior retardo no diagnóstico e acesso limitado aos especialistas e, portanto, maior atividade da doença e incapacidade na apresentação. Além disso, o risco de infecção permanece um ponto significativo para o tratamento da AR nos países em desenvolvimento, devido à imunossupressão associada ao uso de glicocorticoides e da maioria dos DMARDs. Por exemplo, em alguns países em desenvolvimento, os pacientes em tratamento de AR apresentam um aumento substancial na incidência de tuberculose, o que demanda a adoção de práticas de avaliação ainda mais compreensivas, e o uso liberal de profilaxia com isoniazida, do que nos países desenvolvidos. A prevalência aumentada de hepatite B e C, assim como vírus da imunodeficiência humana (HIV), nesses países em desenvolvimento também impõe desafios. A reativação da hepatite viral tem sido observada em associação com alguns DMARDs, como o rituximabe. Além disso, o acesso reduzido à terapia antirretroviral pode limitar o controle da infecção por HIV e, portanto, a escolha das terapias com DMARDs.

Apesar desses desafios, deve-se tentar programar o tratamento precoce da AR nos países em desenvolvimento com os recursos disponíveis. A sulfasalazina e o metotrexato são racionalmente acessíveis em todo o mundo, onde podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros fármacos. O uso de agentes biológicos está aumentando nos países desenvolvidos, assim como em outras regiões do mundo, embora seu uso seja limitado pelo alto custo; protocolos nacionais restringem seu uso e permanece a preocupação com o risco de infecções oportunistas.

RESUMO

Uma melhor compreensão da patogênese da AR e de seu tratamento revolucionou dramaticamente o controle dessa doença. O prognóstico de pacientes com AR é vastamente superior ao observado na era anterior ao aparecimento dos modificadores biológicos; um número maior de pacientes do que nos últimos anos é capaz de evitar a incapacidade significativa e continuar a trabalhar, embora com algumas modificações em suas ocupações, em muitos casos. A necessidade de tratamento precoce e agressivo da AR, assim como visitas frequentes de acompanhamento e o monitoramento da terapia com fármacos, possui implicações no nosso sistema de tratamento de saúde. Os clínicos e os reumatologistas devem estar preparados para trabalhar em equipe para alcançar os objetivos ambiciosos da melhor prática clínica. Em muitos casos, os reumatologistas reestruturaram sua prática de forma a dar alta prioridade às consultas de qualquer novo paciente com artrite inflamatória precoce.

Os regimes terapêuticos para AR estão se tornando cada vez mais complexos com o armamento terapêutico em rápida expansão. Os pacientes sob essa terapia devem ser cuidadosamente monitorados, tanto pelos clínicos quanto pelos reumatologistas, para minimizar o risco de efeitos colaterais e identificar rapidamente qualquer complicação de imunossupressão crônica. Além disso, a prevenção e o tratamento de condições associadas à AR, como a cardiopatia isquêmica e a osteoporose, irão provavelmente se beneficiar de uma estratégia em equipe, devido ao valor do tratamento multidisciplinar.

A pesquisa continuará a procurar novas terapias com eficácia superior e perfis mais seguros e a investigar estratégias de tratamento que possam controlar a doença mais rapidamente e alcançar a remissão. Entretanto, a prevenção e a cura da AR provavelmente irão necessitar de novos esclarecimentos sobre a patogênese da doença. Essas perspectivas poderão vir de estudos genéticos esclarecendo vias críticas para os mecanismos de inflamação articular. Igualmente ambicioso é o objetivo grandioso do descobrimento de biomarcadores que abrirão as portas da medicina personalizada para o tratamento de pacientes com AR.

381

Febre reumática aguda

Jonathan R. Carapetis

A febre reumática aguda (FRA) é uma doença multissistêmica resultante de uma reação autoimune à infecção por estreptococos do grupo A. Embora muitas partes do corpo possam ser afetadas, quase todas as manifestações regridem completamente. A importante exceção é a lesão valvular cardíaca (cardiopatia reumática [CR]), a qual pode persistir depois que os outros achados tenham desaparecido.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A FRA e a CR são doenças relacionadas à pobreza. Elas eram comuns em todos os países até o começo do século XX, quando sua incidência começou a declinar nas nações industrializadas. Esse declínio foi atribuído à melhora das condições de moradia – em particular habitações com menos aglomeração e higiene melhor –, que resultou em transmissão reduzida dos estreptococos do grupo A. A introdução de antibióticos e a melhora dos sistemas de assistência médica tiveram um efeito suplementar.

Nos países industrializados, o virtual desaparecimento da FRA e a redução na incidência da CR, durante o século XX, infelizmente não foram replicados nos países em desenvolvimento, onde essas doenças continuam sem redução. A CR é a causa mais comum de doença cardíaca em crianças nos países em desenvolvimento, sendo também uma causa importante de mortalidade e morbidade em adultos. Tem sido estimado que entre 15 e 19 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pela CR, ocorrendo 250 mil mortes, aproximadamente, a cada ano. Em torno de 95% dos casos de FRA e das mortes por CR ocorrem atualmente em países em desenvolvimento, com taxas particularmente elevadas na África subsaariana, nas nações do Pacífico, na Australásia e na Ásia Meridional e Central. A via patogênica desde a exposição aos estreptococos do grupo A, seguida por infecção faringiana e desenvolvimento subsequente de FRA, recorrências de FRA e desenvolvimento de CR e suas complicações, está associada com uma variedade de fatores de risco e, portanto, intervenções potenciais em cada ponto **(Fig. 381.1)**. Em países afluentes, muitos desses fatores de risco são bem controlados e há intervenções quando necessário. Infelizmente, o maior ônus da doença é encontrado em países em desenvolvimento, a maioria dos quais não possui os recursos, a capacidade e/ou o interesse em enfrentar essa doença multifacetada. Em particular, quase nenhum dos países em desenvolvimento tem um programa de controle de CR coordenado, com base em registros, que se tenha comprovado custo-efetivo em reduzir o ônus da CR. Aumentar a conscientização sobre a CR e mobilizar recursos para seu controle nos países em desenvolvimento são assuntos que requerem atenção internacional.

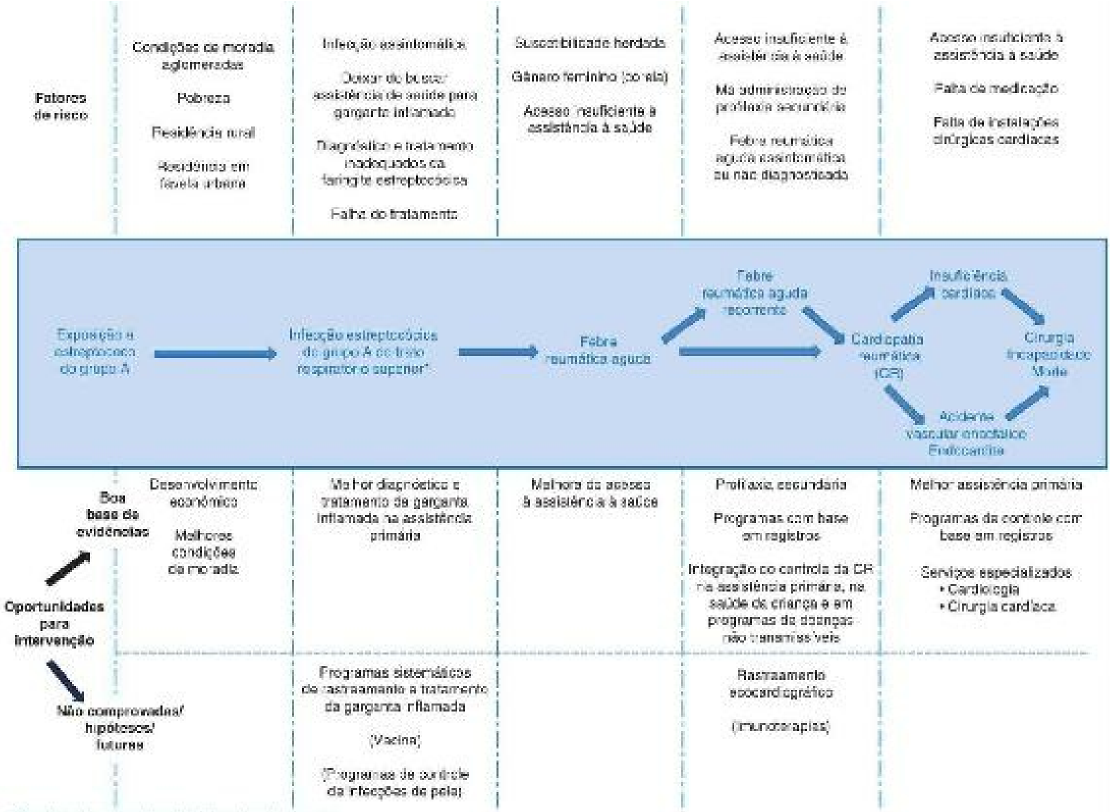
Fatores de risco
Condições de moradia aglomeradas
Pobreza
Residência rural
Residência em favela urbana
Infecção assintomática
Deixar de buscar assistência de saúde para garganta inflamada
Diagnóstico e tratamento inadequados da faringite estreptocócica
Falha do tratamento
Suscetibilidade herdada
Gênero feminino (CR ela)
Acesso insuficiente à assistência à saúde
Acesso insuficiente à assistência à saúde
Má administração de profilaxia secundária
Febre reumática aguda assintomática ou não diagnosticada
Acesso insuficiente à assistência à saúde
Falta de medicação
Falta de instalações cirúrgicas cardíacas
Exposição a estreptococo do grupo A
Infecção estreptocócica do grupo A do trato respiratório superior*
Febre reumática aguda
Febre reumática aguda recorrente
Cardiopatia reumática (CR)
Insuficiência cardíaca
Cirurgia Incapacidade Morte
Acidente vascular encefálico Endocardite
Boa base de evidências
Oportunidades para intervenção
Não comprovadas/ hipóteses/ futuras
Desenvolvimento econômico
Melhores condições de moradia
Melhor diagnóstico e tratamento da garganta inflamada na assistência primária
Melhora do acesso à assistência à saúde
Profilaxia secundária
Programas com base em registros
Integração do controle da CR na assistência primária, na saúde da criança e em programas de doenças não transmissíveis
Melhor assistência primária
Programas de controle com base em registros
Serviços especializados
• Cardiologia
• Cirurgia cardíaca
Programas sistemáticos de rastreamento e tratamento da garganta inflamada
(Vacina)
(Programas de controle de infecções de pele)
Rastreamento ecocardiográfico
(Imunoterapias)

*Papel da infecção estreptocócica de pele obscuro

FIGURA 381.1 Via patogênica para febre reumática aguda e cardiopatia reumática, com fatores de risco associados e oportunidades para intervenção em cada passo. As intervenções *entre parênteses* ou não são comprovadas ou atualmente são indisponíveis.

EPIDEMIOLOGIA

A FRA é principalmente uma doença de crianças com idade de 5 a 14 anos. Os episódios iniciais tornam-se menos comuns em adolescentes mais velhos e adultos jovens, sendo raros em pessoas com mais de 30 anos de idade. Diferentemente, os episódios recorrentes de FRA permanecem relativamente comuns em adolescentes e adultos jovens. Esse padrão difere da prevalência de CR, cujo pico fica entre os 25 e os 40 anos. Não há uma associação clara entre o sexo e a FRA, porém a CR afeta mais comumente o sexo feminino, às vezes em uma frequência que é o dobro da masculina.

PATOGÊNESE

FATORES DO ORGANISMO

Com base nas evidências disponíveis atualmente, a FRA é causada exclusivamente por infecção do trato respiratório superior com estreptococos do grupo A **(Cap. 173)**. Embora, classicamente, certos sorotipos M (em particular os tipos 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 e 29) fossem associados à FRA, em regiões de incidência elevada, pensa-se agora que qualquer cepa de estreptococos do grupo A tenha o potencial de causar a FRA. O papel potencial da infecção de pele e dos estreptococos dos grupos C e G está sendo investigado atualmente.

FATORES DO HOSPEDEIRO

Cerca de 3 a 6% de qualquer população podem ser suscetíveis à FRA, proporção que não varia de maneira significativa entre as populações. Achados de aglomeração familiar de casos e concordância em gêmeos monozigóticos – em particular para coreia – confirmam que a suscetibilidade à FRA é uma característica herdada, com 44% de concordância entre gêmeos monozigóticos em comparação com 12% entre gêmeos dizigóticos, e hereditariedade estimada mais recentemente em 60%. A maioria das evidências para fatores do hospedeiro enfoca determinantes imunológicos. Alguns alelos de classe II de antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*), em particular HLA-DR7 e HLA-DR4, parecem estar associados com suscetibilidade, enquanto outros alelos de classe II têm sido associados com proteção (HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR51, HLA-DR52 e HLA-DQ). Associações também têm sido descritas com polimorfismos no *locus* do fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor* α) (TNF-α-308 e TNF-α-238), níveis altos circulantes de lectina ligadora de manose e receptores semelhantes ao *Toll*.

A RESPOSTA IMUNE

A teoria mais amplamente aceita da patogênese da febre reumática baseia-se no conceito de mimetismo molecular, pelo qual uma resposta imune tendo como alvo antígenos estreptocócicos (pensa-se principalmente que sejam na proteína M e na *N*-acetilglicosamina do carboidrato estreptocócico do grupo A) também reconhece tecidos humanos. Neste modelo, anticorpos de reação cruzada ligam-se a células endoteliais na valva cardíaca, levando à ativação da molécula de adesão VCAM-1, com recrutamento resultante de linfócitos ativados e lise de células endoteliais na presença de complemento. A última leva à liberação de peptídeos, inclusive laminina, queratina e tropomiosina, o que, por sua vez, ativa células T de reação cruzada que invadem o coração, ampliando o dano e causando espalhamento de epítopos. Uma hipótese alternativa propõe que o dano inicial se deve à invasão estreptocócica de superfícies epiteliais, com ligação da proteína M ao colágeno tipo IV da CR permitindo que ele se torne imunogênico, mas não pelo mecanismo de mimetismo molecular.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Há um período latente de cerca de três semanas (1-5 semanas) entre a infecção por estreptococos do grupo A e o aparecimento das manifestações clínicas de FRA. As exceções são a coreia e a cardite indolente, que podem ser precedidas por longos períodos de latência, durando até seis meses. Embora muitos pacientes relatem dor de garganta anterior, a infecção precedente por estreptococos do grupo A comumente é subclínica; nesses casos, ela só pode ser confirmada por testes de anticorpos contra os estreptococos. Os aspectos clínicos mais comuns são poliartrite (presente em 60-75% dos casos) e cardite (50-60%). A prevalência da coreia na FRA varia substancialmente entre as populações, oscilando entre < 2 e 30%. O eritema marginado e os nódulos subcutâneos atualmente são raros, sendo encontrados em menos de 5% dos casos.

ENVOLVIMENTO CARDÍACO

Até 60% dos pacientes com FRA progridem para CR. O endocárdio, o pericárdio ou o miocárdio podem ser afetados. A lesão valvular é o principal marco da cardite reumática. A valva mitral é quase sempre afetada, algumas vezes em conjunto com a valva aórtica; o comprometimento isolado da valva aórtica é raro. A lesão das valvas pulmonar ou tricúspide em geral é secundária a pressões pulmonares aumentadas resultantes de doença valvular do lado esquerdo. O dano valvular inicial leva a insuficiência. Ao longo dos anos subsequentes, em geral como um resultado de episódios recorrentes, espessamento de folhetos, retração cicatricial, calcificação e estenose valvular podem se desenvolver **(Fig. 381.2)**. **Ver Vídeos 381.1 e 381.2.** Portanto, a manifestação característica da cardite em indivíduos não afetados previamente é a insuficiência mitral, algumas vezes acompanhada de insuficiência aórtica. A inflamação miocárdica pode afetar as vias de condução elétrica, levando a um prolongamento do intervalo P-R (bloqueio AV de primeiro grau ou, raramente, bloqueio de nível mais alto) e ao abafamento da primeira bulha.

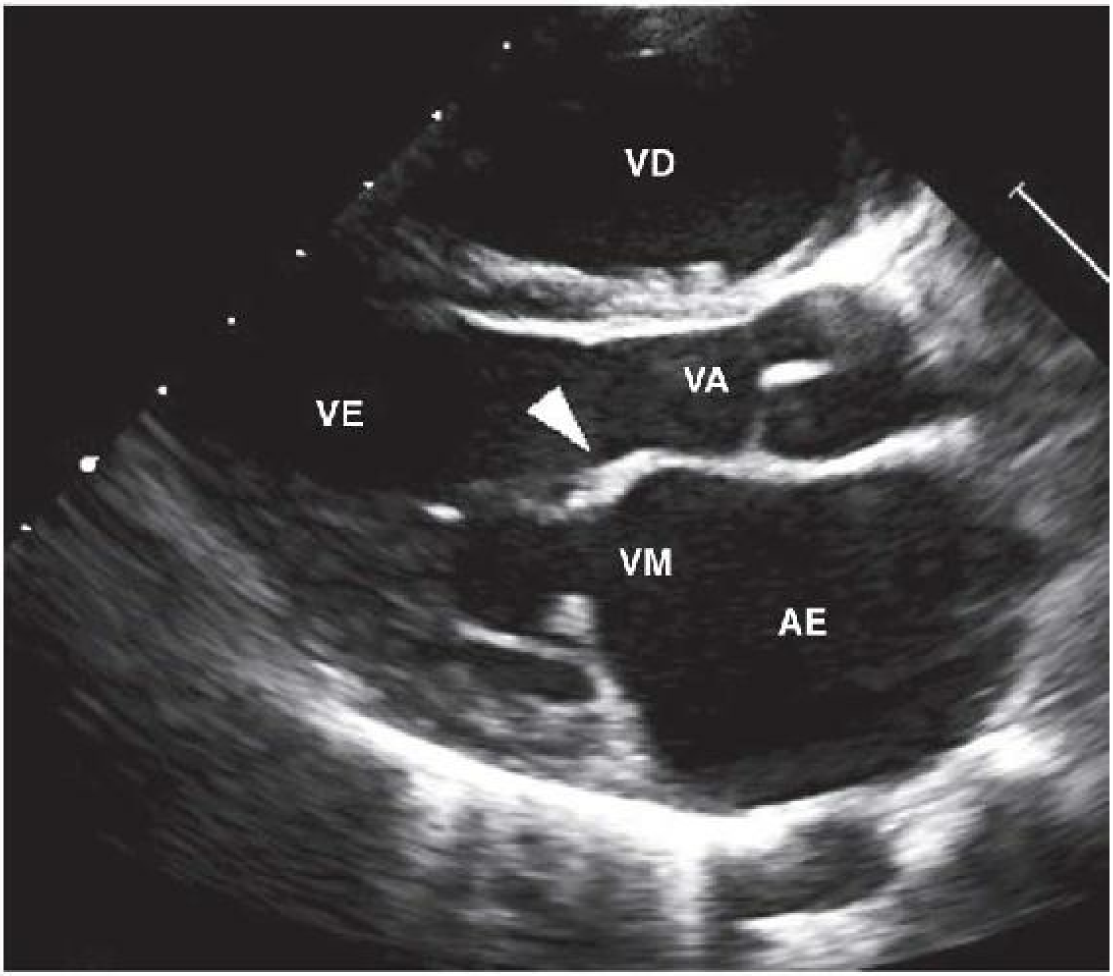

FIGURA 381.2 **Imagem ecocardiográfica transtorácica de um menino de cinco anos de idade com cardiopatia reumática crônica.** Esta imagem diastólica demonstra espessamento de folhetos, restrição da ponta do folheto anterior da valva mitral e formato em domo do corpo do folheto na direção do septo interventricular. Este aspecto (marcado pela seta) é descrito comumente como um “taco de hóquei”, ou uma deformidade em “cotovelo”. VA, valva aórtica; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; VM, valva mitral; VD, ventrículo direito. *(Cortesia do Dr. Bo Remenyi, Department of Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children’s Hospital, Auckland, New Zealand.)*

Pessoas com CR com frequência são assintomáticas por muitos anos antes que sua doença valvular progrida para causar insuficiência cardíaca. Além disso, em particular em situações de recursos pobres, muitas vezes o diagnóstico de FRA não é feito, de modo que crianças, adolescentes e adultos jovens podem ter CR, mas não saber. Esses casos podem ser diagnosticados usando-se ecocardiografia; a ausculta é pouco sensível e específica para o diagnóstico de CR em pacientes assintomáticos. O rastreamento ecocardiográfico de crianças em idade escolar, em populações com taxas altas de CR, está se tornando mais disseminado e tem sido facilitado por melhora das tecnologias de ecocardiografia portátil e pela disponibilidade de diretrizes de consenso para o diagnóstico de CR na ecocardiografia **(Quadro 381.1)**. Embora um diagnóstico definido de CR na ecocardiografia de rastreamento devesse levar ao começo de profilaxia secundária, o significado clínico da CR limítrofe ainda precisa ser determinado.

QUADRO 381.1 CRITÉRIOS DA WORLD HEART FEDERATION PARA DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE CARDIOPATIA REUMÁTICA (CR) EM INDIVÍDUOS < 20 ANOS DE IDADE[a]

CR Definida (A, B, C *ou* D – apenas um):

(A)IM patológica e pelo menos dois aspectos morfológicos de CR da valva mitral

(B)Gradiente médio de EM ≥ 4 mmHg (nota: anomalias congênitas da VM devem ser excluídas)

(C)IA patológica e pelo menos dois aspectos morfológicos de CR da VA (nota: VA bicúspide e raiz aórtica dilatada precisam ser excluídas)

(D)Doença limítrofe tanto da VM como da VA

CR limítrofe (ou A, B *ou* C – apenas um):

(A)Pelo menos dois aspectos morfológicos de CR da VM sem IM ou EM patológica

(B)IM patológica

(C)IA patológica

Achados ecocardiográficos normais (A, B, C *e* D – todos):

(A)IM que não satisfaz todos os quatro critérios de Doppler (IM fisiológica)

(B)IA que não satisfaz todos os quatro critérios de Doppler (IA fisiológica)

(C)Um aspecto morfológico isolado de CR da VM (p. ex., espessamento valvar), sem qualquer estenose ou insuficiência patológica associada

(D)Aspecto morfológico de CR da VA (p. ex., espessamento valvar), sem qualquer estenose ou insuficiência patológica associada

Definições de insuficiência patológica e aspectos morfológicos de CR

IM patológica: todos os seguintes: vistos em duas incidências; em pelo menos uma incidência, comprimento de jato de 2 cm; pico de velocidade ≥ 3 m/s; jato pansistólico em pelo menos um envelope

IA patológica: todos os seguintes: vistos em duas incidências; em pelo menos uma incidência, comprimento de jato ≥ 1 cm; pico de velocidade ≥ 3 m/s; jato pandiastólico em pelo menos um envelope

Aspectos morfológicos de CR na VM: espessamento de folheto anterior da VM ≥ 3 mm (específico para idade); espessamento de cordoalha; movimentos restritos de folhetos; movimento excessivo da ponta do folheto durante a sístole

Aspectos morfológicos de CR na VA: espessamento irregular ou focal; defeito de coaptação; movimentos restritos de folhetos; prolapso

[a] Para critérios em indivíduos > 20 anos de idade, ver documento fonte.
Abreviações: IA, insuficiência aórtica; VA, valva aórtica; IM, insuficiência mitral; EM, estenose mitral; VM, valva mitral.
Fonte: Adaptado de Remenyi B et al.: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol 9:297-309, 2012.

ENVOLVIMENTO ARTICULAR

A forma mais comum de envolvimento articular na FRA é artrite, ou seja, evidência objetiva de inflamação, com articulações quentes, inchadas, vermelhas e/ou dolorosas, e comprometimento de mais de uma articulação (i.e., poliartrite). A poliartrite em geral é migratória, movendo-se de uma articulação para outra ao longo de um período de horas. A FRA quase sempre afeta as grandes articulações – mais comumente os joelhos, os tornozelos, os quadris e os cotovelos –, e tal comprometimento é assimétrico. A dor é intensa e em geral incapacitante, até que se comece medicação anti-inflamatória.

Envolvimento articular menos intenso também é relativamente comum e tem sido reconhecido como uma manifestação maior potencial em populações de alto risco nas diretrizes diagnósticas da Austrália, mas no momento desta redação isso não se refletiu nos critérios de Jones. A artralgia sem sinais objetivos de inflamação articular costuma afetar as grandes articulações no mesmo padrão migratório da poliartrite. Em algumas populações, monoartrite asséptica pode ser um aspecto de apresentação da FRA, que pode, por sua vez, resultar do início precoce de medicação anti-inflamatória antes que o padrão migratório típico esteja estabelecido.

As manifestações articulares da FRA são altamente responsivas aos salicilatos e a outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). De fato, o comprometimento articular que persiste por mais de 1 ou 2 dias após o início dos salicilatos tem pouca probabilidade de ser devido à FRA.

COREIA

A coreia de Sydenham ocorre, comumente, na ausência de outras manifestações, segue-se a um período de latência prolongado depois da infecção por estreptococos do grupo A e é encontrada, principalmente, no sexo feminino. Os movimentos coreiformes afetam particularmente a cabeça (causando os característicos movimentos rápidos da língua) e os membros superiores **(Cap. 448)**. Podem ser generalizados ou restritos a um lado do corpo (hemicoreia). Em casos leves, a coreia pode ser evidente somente ao exame cuidadoso, ao passo que nos casos mais graves os indivíduos são incapazes de realizar as atividades da vida cotidiana. Com frequência há labilidade emocional associada, ou traços obsessivo-compulsivos, que podem perdurar por mais tempo que os movimentos coreiformes (que em geral regridem dentro de seis semanas, mas algumas vezes podem levar até seis meses).

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

O exantema clássico da FRA é o *eritema marginado* **(Cap. 24)**, que começa como máculas róseas que clareiam no centro, deixando uma borda serpiginosa que se espalha. A erupção é evanescente, aparecendo e desaparecendo ante os olhos do médico. Costuma ocorrer no tronco, algumas vezes nos membros, mas quase nunca na face.

Os *nódulos subcutâneos* ocorrem como caroços móveis, pequenos (0,5-2 cm), indolores, abaixo da pele, sobrejacentes a proeminências ósseas, em particular nas mãos, nos pés, nos cotovelos, no occipício e, ocasionalmente, sobre as vértebras. Constituem manifestação retardada, aparecendo 2 a 3 semanas depois do início da doença, duram apenas poucos dias até três semanas e estão comumente associados à cardite.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A febre ocorre na maioria dos casos de FRA, embora raramente nos casos de coreia pura. Apesar de a febre em grau elevado (≥ 39°C) ser a regra, elevações de temperatura em grau mais baixo não são incomuns. A elevação dos reagentes da fase aguda também está presente na maioria dos casos.

EVIDÊNCIA DE UMA INFECÇÃO ESTREPTOCÓCICA DO GRUPO A PRECEDENTE

Com a exceção da coreia e da cardite de baixo grau, as quais podem se tornar manifestadas muitos meses mais tarde, evidência de infecção estreptocócica do grupo A precedente é essencial para se fazer o diagnóstico de FRA. Como a maioria dos casos não tem um resultado positivo na cultura da orofaringe ou no teste de detecção rápida de antígeno, costuma ser necessária evidência sorológica. Os testes sorológicos mais comuns são os títulos de antiestreptolisina O (ASLO) e de anti-DNase B (ADB). Quando possível, limites de referência específicos por faixa etária devem ser determinados em uma população local de pessoas sadias, sem infecção recente por estreptococos do grupo A.

CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

Como não há um teste definitivo, o diagnóstico de FRA baseia-se na presença de uma combinação de achados clínicos típicos em conjunto com evidência da infecção precipitante por estreptococos do grupo A e exclusão de outros diagnósticos. Essa incerteza levou o Dr. T. Duckett Jones, em 1944, a desenvolver uma série de critérios (subsequentemente conhecidos como *critérios de Jones*), para ajudar no diagnóstico. Ao tempo desta redação, os critérios de Jones estavam passando por revisão, mas ainda não haviam sido liberados. A diretriz diagnóstica existente é uma atualização de 1992 dos critérios de Jones pela Organização Mundial da Saúde **(Quadro 381.2)**, embora deva ser observado que outras diretrizes, inclusive as da Austrália e da Nova Zelândia, sugerem critérios mais sensíveis para se fazer o diagnóstico em pacientes de cenários ou populações em alto risco de FRA.

QUADRO 381.2 **CRITÉRIOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DE 2002 a 2003 PARA O DIAGNÓSTICO De FEBRE REUMÁTICA E CARDIOPATIA REUMÁTICA (COM BASE NOS CRITÉRIOS DE**

JONES REVISADOS EM 1992)

Categorias diagnósticas	Critérios
Episódio primário de febre reumática[a]	Duas manifestações maiores ou uma maior e duas menores associadas a evidência de infecção estreptocócica do grupo A precedente
Ataque recorrente de febre reumática em um paciente sem cardiopatia reumática estabelecida	Duas manifestações maiores ou uma maior e duas menores associadas a evidência de infecção estreptocócica do grupo A precedente
Ataque recorrente de febre reumática em um paciente com cardiopatia reumática estabelecida[b]	Duas manifestações menores mais evidência de infecção estreptocócica do grupo A precedente[c]
Coreia reumática Cardite reumática de início insidioso[b]	Outras manifestações maiores ou evidência de infecção estreptocócica do grupo A não são exigidas
Lesões valvares crônicas de cardiopatia reumática (pacientes que se apresentam pela primeira vez com estenose mitral pura ou doença mista da valva mitral e/ou doença da valva aórtica)[d]	Não requerem quaisquer outros critérios para o diagnóstico de febre reumática
Manifestações maiores	Cardite Poliartrite Coreia Eritema marginado Nódulos subcutâneos
Manifestações menores	Clínicas: febre, poliartralgia Laboratoriais: hemossedimentação elevada ou leucocitose[e] Intervalo P-R prolongado no eletrocardiograma
Evidência que apoie uma infecção estreptocócica precedente nos últimos 45 dias	Títulos de antiestreptolisina O ou de outro anticorpo antiestreptocócico elevados ou em elevação, *ou* Cultura de garganta positiva, *ou* Teste de detecção rápida de antígeno para estreptococos do grupo A, *ou* Escarlatina recente[e]

[a] Os pacientes podem se apresentar com poliartrite (ou somente com poliartralgia ou monoartrite) e com várias outras (três ou mais) manifestações menores, em conjunto com evidência de infecção estreptocócica do grupo A recente. Alguns desses casos podem mais tarde ser febre reumática. É prudente considerá-los como casos de "provável febre reumática" (uma vez que outros diagnósticos sejam afastados) e recomendar profilaxia secundária regular. Tais pacientes requerem acompanhamento de perto e exames regulares do coração. Essa abordagem cautelosa é particularmente adequada para os pacientes de grupos etários vulneráveis em cenários de alta incidência. [b] A endocardite infecciosa deve ser afastada. [c] Alguns pacientes com ataques recorrentes podem não preencher estes critérios. [d] A cardiopatia congênita deve ser afastada. [e] Os critérios de Jones revisados em 1992 não incluem leucocitose como manifestação menor laboratorial (mas incluem a proteína C-reativa elevada) nem escarlatina como evidência de apoio a infecção estreptocócica recente.

Fonte: Reproduzido, com permissão, de WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Geneva, Switzerland): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Geneva, World Health Organization, 2004.

TRATAMENTO FEBRE REUMÁTICA AGUDA

Os pacientes com possível FRA devem ser acompanhados de perto para a garantia de que o diagnóstico seja confirmado, o tratamento da insuficiência cardíaca e de outros sintomas seja efetuado, e as medidas preventivas sejam iniciadas, inclusive começo da profilaxia secundária, inclusão no cadastro de FRA e educação para a saúde. Em todos os casos possíveis, deve ser realizado um ecocardiograma para auxílio na elucidação do diagnóstico e na determinação da gravidade de qualquer cardite em sua linha de base. Outros exames que devem ser realizados estão listados no **Quadro 381.3**.

QUADRO 381.3 **TESTES RECOMENDADOS EM CASOS DE POSSÍVEL FEBRE REUMÁTICA AGUDA**

Recomendados para todos os casos
Leucograma
Velocidade de hemossedimentação
Proteína C-reativa
Hemoculturas, se febril
Eletrocardiograma (se intervalo P-R prolongado ou outra anormalidade do ritmo, repetir em duas semanas e novamente em dois meses se ainda anormal)
Radiografia de tórax, se houver evidência clínica ou ecocardiográfica de cardite
Ecocardiograma (considerar a repetição depois de 1 mês, se negativo)
Swab de garganta (preferivelmente antes da administração de antibióticos) – cultura para os estreptococos do grupo A
Sorologia antiestreptocócica: tanto títulos de antiestreptolisina O como de anti-DNase B, se disponíveis (repetir 10-14 dias mais tarde se o primeiro teste não for confirmador)
Exames para diagnósticos alternativos a depender dos aspectos clínicos
Hemoculturas repetidas, se endocardite for possível
Punção articular (microscopia e cultura) para possível artrite séptica
Cobre, ceruloplasmina, fator antinuclear, triagem toxicológica para movimentos coreiformes
Sorologia e marcadores autoimunes para artrite por arbovírus, autoimune ou reativa

Fonte: Reproduzido, com permissão, de Menzies School of Health Research.

Não há tratamento para a FRA que se tenha comprovado alterar a probabilidade do desenvolvimento de CR ou a gravidade dela. Com a exceção do tratamento da insuficiência cardíaca, que pode salvar a vida nos casos de cardite grave, a terapia da FRA é sintomática.

ANTIBIÓTICOS

Todos os pacientes com FRA devem receber antibióticos suficientes para tratar a infecção estreptocócica do grupo A precipitante **(Cap. 173)**. A penicilina é o fármaco de escolha, podendo ser administrada por via oral (VO) (como fenoximetil penicilina, 500 mg [250 mg para crianças com ≤ 27 kg] VO, 2x/dia, ou amoxicilina, 50 mg/kg [máximo 1 g por dia], durante 10 dias) ou como dose única de 1 a 2 milhões de unidades (600.000 unidades para crianças com ≤ 27 kg) de penicilina G benzatina.

SALICILATOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Estes podem ser usados para o tratamento da artrite, da artralgia e da febre, uma vez confirmado o diagnóstico. Não têm valor comprovado no tratamento de cardite ou coreia. O ácido acetilsalicílico é o fármaco de escolha, administrado em uma dose de 50 a 60 mg/kg por dia, até um máximo de 80 a 100 mg/kg por dia (4-8 g/dia em adultos) em 4 a 5 doses fracionadas. Em doses mais altas, o paciente deve ser monitorado para sintomas de toxicidade por salicilato, como náuseas, vômitos ou zumbido; se os sintomas aparecerem, doses mais baixas devem ser usadas. Quando os sintomas agudos regredirem substancialmente, em geral dentro das primeiras duas semanas, pacientes com doses mais altas podem ter a dose reduzida para 50 a 60 mg/kg por dia por mais 2 a 4 semanas. Febre, manifestações articulares e reagentes de fase aguda elevados às vezes recorrem até três semanas depois que a medicação é suspensa. Isso não indica uma recidiva e pode ser tratado recomeçando-se os salicilatos por um período curto. O naproxeno em uma dose de 10 a 20 mg/kg por dia é uma alternativa adequada ao ácido acetilsalicílico e tem a vantagem da dosagem duas vezes por dia.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Glicocorticoides O uso de glicocorticoides na FRA permanece controverso. Duas metanálises não comprovaram o benefício dos glicocorticoides, em comparação com placebo ou salicilatos, na melhora do prognóstico da cardite a curto ou longo prazo. Contudo, todos os estudos incluídos nessas metanálises ocorreram há > 40 anos e não utilizaram medicações de uso comum hoje. Muitos clínicos tratam os casos graves de cardite (que causam insuficiência cardíaca) com glicocorticoides, na crença de que possam reduzir a inflamação aguda e resultar em resolução mais rápida da insuficiência. Entretanto, os benefícios potenciais desse tratamento devem ser balanceados contra os possíveis efeitos adversos. Se usado, prednisona ou prednisolona é recomendada em uma dose de 1 a 2 mg/kg por dia (máximo, 80 mg), em geral por poucos dias ou até um máximo de três semanas.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA VER CAPÍTULO 280.

REPOUSO NO LEITO

As recomendações tradicionais de repouso no leito por período longo, no passado a linha-mestra do tratamento, não são mais largamente praticadas. Em vez disso, o repouso no leito deverá ser prescrito quando necessário, enquanto a artrite e a artralgia estiverem presentes, e para os pacientes com insuficiência cardíaca. Estando os sintomas bem controlados, a mobilização gradual pode começar, conforme tolerada.

COREIA

As medicações para controlar os movimentos anormais não alteram a duração nem o prognóstico da coreia. Os casos mais leves podem ser tratados, em geral, pelo provimento de um ambiente tranquilo. Em pacientes com coreia grave, prefere-se a carbamazepina ou o valproato sódico ao haloperidol. Uma resposta pode não ser vista por 1 a 2 semanas, e a medicação deve ser mantida por 1 a 2 semanas depois que os sintomas regredirem. Há evidências recentes de que os corticosteroides são efetivos e levam a redução mais rápida dos sintomas na coreia. Eles devem ser considerados em casos graves ou refratários. Prednisona ou prednisolona pode ser começada com 0,5 mg/kg diariamente, com redução gradual o mais cedo possível, preferivelmente depois de 1 semana se os sintomas tiverem diminuído, embora uma redução mais lenta, ou aumento temporário da dose, possa ser necessária se os sintomas piorarem.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IgIV)

Estudos pequenos têm sugerido que a IgIV pode levar à resolução mais rápida da coreia, mas não mostra benefício, de curto ou longo prazo, sobre o resultado da cardite na FRA sem coreia. Na ausência de dados melhores, a IgIV *não* é recomendada, exceto nos casos de coreia grave, refratária a outros tratamentos.

PROGNÓSTICO

A FRA não tratada dura 12 semanas em média. Com tratamento, em geral os pacientes têm alta do hospital dentro de 1 a 2 semanas. Os marcadores inflamatórios devem ser monitorados a cada 1 a 2 semanas, até que se tenham normalizado (em geral, em 4-6 semanas), devendo um ecocardiograma ser realizado após 1 mês, para determinar se houve progressão da cardite. Os casos com cardite mais grave necessitam de monitoração clínica e ecocardiográfica frequente, em longo prazo.

Uma vez que o episódio agudo tenha regredido, a prioridade no tratamento é garantir o acompanhamento clínico de longo prazo e a adesão ao regime de profilaxia secundária. Os pacientes devem ser inscritos em registro local de FRA (se existir) e deve ser feito contato com os prestadores de assistência primária, para garantir um plano de acompanhamento e administração de profilaxia secundária antes da alta hospitalar do paciente. Os pacientes e suas famílias também devem ser informados sobre a doença, enfatizando a importância da adesão à profilaxia secundária.

PREVENÇÃO

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Idealmente, a prevenção primária deve implicar na eliminação dos principais fatores de risco para infecções estreptocócicas, em particular a superlotação domiciliar. Isso é difícil de conseguir na maioria dos lugares onde a FRA é comum.

Por isso, a linha-mestra da prevenção primária para a FRA permanece sendo a profilaxia primária, isto é, o tratamento adequado e completo da inflamação de garganta por estreptococos do grupo A com antibióticos. Se iniciado dentro de nove dias do início da faringite, uma série de penicilina (conforme delineado antes para o tratamento da FRA) prevenirá quase todos os casos de FRA, que se desenvolveriam em caso contrário. Em locais em que a FRA e a CR são comuns, mas o diagnóstico microbiológico da faringite estreptocócica do grupo A não é disponível, como em países pobres em recursos, as diretrizes de assistência primária recomendam que todos os pacientes com garganta inflamada sejam tratados com penicilina, ou que um algoritmo clínico seja usado para identificar pacientes com uma probabilidade mais alta de faringite estreptocócica do grupo A. Embora imperfeitas, tais abordagens reconhecem a importância da prevenção da FRA à custa de tratar desnecessariamente muitos casos de inflamação de garganta que não são causados por estreptococos do grupo A.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O principal controle da FRA e da CR é a prevenção secundária. Como os pacientes com FRA têm um risco significativamente mais alto do que a população geral de desenvolver um novo episódio de FRA após infecção estreptocócica do grupo A, devem receber profilaxia com penicilina a longo prazo para prevenir recorrências. O melhor antibiótico para a profilaxia secundária é a penicilina G benzatina (1,2 milhão de unidades, ou 600.000 unidades se o paciente tiver ≤ 27 kg) administrada a cada quatro semanas. Ela pode ser dada a cada três semanas, ou mesmo a cada duas semanas, a pessoas consideradas em risco particularmente alto, embora, em situações em que boa adesão a um esquema de dosagem a cada quatro semanas pode ser conseguida, dosagem mais frequente raramente seja necessária. A penicilina V oral (250 mg) pode ser dada duas vezes por dia em vez disso, mas é menos efetiva do que a penicilina G benzatina. Pacientes alérgicos à penicilina podem receber eritromicina (250 mg) duas vezes por dia.

A duração da profilaxia secundária é determinada por muitos fatores, em particular o tempo decorrido desde o último episódio de FRA (as recorrências tornam-se tanto menos prováveis quanto maior esse tempo), a idade (as recorrências são menos prováveis com o aumento da idade) e a gravidade da CR (se grave, pode ser prudente evitar até mesmo um risco muito pequeno de recorrência por causa das consequências potencialmente sérias) **(Quadro 381.4)**. A profilaxia secundária é mais bem administrada como parte de um programa coordenado de controle da CR com base no registro de pacientes. Os registros melhoram a capacidade de acompanhar os pacientes, identificar os que faltaram à profilaxia e instituir estratégias para melhorar a adesão.

QUADRO 381.4 **RECOMENDAÇÕES DA AMERICAN HEART ASSOCIATION PARA DURAÇÃO DA PROFILAXIA SECUNDÁRIA**[a]

Categoria do paciente	Duração da profilaxia
Febre reumática sem cardite	Por 5 anos depois do último ataque ou 21 anos de idade (a que for mais longa)
Febre reumática com cardite, mas sem doença valvular residual	Por 10 anos depois do último ataque ou 21 anos de idade (a que for mais longa)
Febre reumática com doença valvular persistente, evidente clinicamente ou ao ecocardiograma	Por 10 anos depois do ultimo ataque ou 40 anos de idade (a que for mais longa); algumas vezes profilaxia pelo resto da vida

[a] Estas são apenas recomendações, devendo ser modificadas pelas circunstâncias individuais, conforme indicado. Notar que algumas organizações recomendam um mínimo de 10 anos de profilaxia depois do episódio mais recente, ou até 21 anos de idade (a que for mais longa), independentemente da presença de cardite com o episódio inicial.

Fonte: Adaptado de AHA Scientific Statement Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. Circulation 119:1541, 2009.

Vídeo 381.1A **Imagens ecocardiográficas transtorácicas de uma menina de 9 anos de idade com primeiro episódio de febre reumática aguda.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardite reumática aguda. Os folhetos valvares estão relativamente finos e altamente móveis. A falta de coaptação dos folhetos da valva mitral é o resultado de alongamento da cordoalha e dilatação do anel. A insuficiência da valva mitral é moderada, com um jato de regurgitação direcionado no sentido posterolateral típico de cardite reumática. ***A.*** Cardite reumática aguda (incidência apical do ecocardiograma das quatro câmaras).

Vídeo 381.1B **Imagens ecocardiográficas transtorácicas de uma menina de 9 anos de idade com primeiro episódio de febre reumática aguda.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardite reumática aguda. Os folhetos valvares estão relativamente finos e altamente móveis. A falta de coaptação dos folhetos da valva mitral é o resultado de alongamento da cordoalha e dilatação do anel. A insuficiência da valva mitral é moderada, com um jato de regurgitação direcionado no sentido posterolateral típico de cardite reumática. ***B.*** Cardite reumática aguda (incidência apical do ecocardiograma com Doppler colorido das quatro câmaras).

Vídeo 381.1C **Imagens ecocardiográficas transtorácicas de uma menina de 9 anos de idade com primeiro episódio de febre reumática aguda.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardite reumática aguda. Os folhetos valvares estão relativamente finos e altamente móveis. A falta de coaptação dos folhetos da valva mitral é o resultado de alongamento da cordoalha e dilatação do anel. A insuficiência da valva mitral é moderada, com um jato de regurgitação direcionado no sentido posterolateral típico de cardite reumática. ***C.*** Cardite reumática aguda (incidência paraesternal de longo eixo do ecocardiograma).

Vídeo 381.1D **Imagens ecocardiográficas transtorácicas de uma menina de 9 anos de idade com primeiro episódio de febre reumática aguda.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardite reumática aguda. Os folhetos valvares estão relativamente finos e altamente móveis. A falta de coaptação dos folhetos da valva mitral é o resultado de alongamento da cordoalha e dilatação do anel. A insuficiência da valva mitral é moderada, com um jato de regurgitação direcionado no sentido posterolateral típico de cardite reumática. ***D.*** Cardite reumática aguda (incidência paraesternal de longo eixo do ecocardiograma com Doppler colorido).

Vídeo 381.2A **As imagens ecocardiográficas transtorácicas são de um menino de 5 anos de idade com cardiopatia reumática crônica com insuficiência da valva mitral grave e estenose da valva mitral moderada.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardiopatia reumática crônica avançada. Tanto o folheto anterior como o posterior da valva mitral estão marcadamente espessados. Durante a diástole, a movimentação da ponta do folheto anterior da valva mitral é restrita, com formação de domo do corpo do folheto em direção ao septo interventricular. Este aspecto é descrito comumente como uma deformação em “taco de hóquei” ou em “cotovelo”. ***A.*** Cardiopatia reumática crônica (incidência paraesternal de longo eixo).

Vídeo 381.2B **As imagens ecocardiográficas transtorácicas são de um menino de 5 anos de idade com cardiopatia reumática crônica com insuficiência da valva mitral grave e estenose da valva mitral moderada.** As imagens demonstram os achados ecocardiográficos típicos de cardiopatia reumática crônica avançada. Tanto o folheto anterior como o posterior da valva mitral estão marcadamente espessados. Durante a diástole, a movimentação da ponta do folheto anterior da valva mitral é restrita, com formação de domo do corpo do folheto em direção ao septo interventricular. Este aspecto é descrito comumente como uma deformação em “taco de hóquei” ou em “cotovelo”. ***B.*** Cardiopatia reumática crônica (incidência apical do ecocardiograma de duas câmaras).

382

Esclerose sistêmica (esclerodermia) e distúrbios correlatos

John Varga

DEFINIÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é um distúrbio incomum do tecido conectivo caracterizado por envolvimento multissistêmico, manifestações clínicas heterogêneas, um curso crônico e com frequência progressivo, além de incapacidade e mortalidade significativas. Múltiplos genes contribuem para suscetibilidade à doença; entretanto, exposições ambientais provavelmente desempenham um papel principal na causalidade da ES. O estágio precoce da doença está associado a características inflamatórias proeminentes. Ao longo do tempo, alterações funcionais e estruturais em múltiplos leitos vasculares e disfunção orgânica visceral progressiva devido à fibrose dominam o quadro clínico. Embora pele espessada (esclerodermia) seja a marca distintiva da ES, o endurecimento da pele pode ocorrer em formas localizadas de esclerodermia e em outros distúrbios **(Quadro 382.1)**. Pacientes com ES podem ser agrupados largamente nos subgrupos cutâneo difuso e cutâneo limitado, definidos pelo padrão de envolvimento da pele, bem como por aspectos clínicos e laboratoriais **(Quadro 382.2)**. A ES cutânea difusa (EScd) está associada com endurecimento cutâneo extenso, começando nos dedos e ascendendo da parte distal para a proximal dos membros e para o tronco. Esses pacientes com frequência têm doença intersticial pulmonar precoce e envolvimento renal agudo. Em contrapartida, nos pacientes com ES cutânea limitada (EScl), o fenômeno de Raynaud pode preceder outras manifestações de ES por anos. Nesses pacientes, o envolvimento cutâneo permanece limitado aos dedos (esclerodactilia), à parte distal dos membros e à face, e o tronco não é afetado. A constelação de calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia, vista em alguns pacientes com EScl, é chamada de *síndrome CREST*. O envolvimento orgânico visceral na EScl tende a mostrar progressão insidiosa, e hipertensão arterial pulmonar (HAP), doença pulmonar intersticial, hipotireoidismo e cirrose biliar primária podem ocorrer como complicações tardias. Em alguns pacientes, o fenômeno de Raynaud e outras manifestações características de ES acontecem na ausência de espessamento da pele.

Esta síndrome é denominada *ES sine scleroderma*.

QUADRO 382.1 **CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM ENDURECIMENTO DA PELE**

- Esclerose sistêmica (ES)
  - ES cutânea limitada
  - ES cutânea difusa
- Esclerodermia localizada
  - Morfeia gutata (em placas), morfeia difusa (panesclerótica), morfeia bolhosa
  - Esclerodermia linear, golpe de sabre, hemiatrofia facial
- Morfeia panesclerótica
- Síndromes de sobreposição
  - Doença mista do tecido conectivo
  - ES/polimiosite
- Síndrome da pele rígida
- Escleredema diabético e escleredema de Buschke
- Escleromixedema (mucinose papular)
- Doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica
- Fasceíte difusa com eosinofilia (doença de Schulman, fasceíte eosinofílica)
- Condições semelhantes à esclerodermia induzidas quimicamente e associadas com fármacos
  - Doença induzida pelo cloreto de vinila
  - Síndrome eosinofilia-mialgia (associada com L-triptofano)
  - Fibrose sistêmica nefrogênica (associada com gadolínio)
- Síndrome paraneoplásica

QUADRO 382.2 **SUBGRUPOS DA ESCLEROSE SISTÊMICA (ES): MANIFESTAÇÕES DE ES CUTÂNEA LIMITADA *VERSUS* ES CUTÂNEA DIFUSA**

Manifestação característica	ES cutânea limitada	ES cutânea difusa
Envolvimento cutâneo	Início indolente. Limitado aos dedos, distal aos cotovelos, face; progressão lenta	Início rápido. Difusa: dedos, extremidades, face, tronco; progressão rápida
Fenômeno de Raynaud	Precede o envolvimento cutâneo, às vezes por anos; pode estar associada com isquemia crítica nos dedos	Início coincidente com envolvimento da pele; isquemia crítica menos comum
Musculoesquelética	Artralgia leve	Artralgia intensa, síndrome do túnel do carpo, atritos de fricção de tendões
Doença pulmonar intersticial	Lentamente progressiva, em geral leve	Frequente, início e progressão precoces, pode ser grave
Hipertensão arterial pulmonar	Frequente, tardia, pode ocorrer como uma complicação isolada	Frequentemente ocorre em associação com doença pulmonar intersticial
Crise renal de	Muito rara	Ocorre em 15%; em geral precoce (<

esclerodermia		4 anos a partir do início da doença)
Calcinose cutânea	Frequente, proeminente	Menos comum, leve
Autoanticorpos característicos	Anticentrômero	Antitopoisomerase I (Scl-70), anti-RNA-polimerase III

EPIDEMIOLOGIA

A ES é uma doença adquirida esporádica, com distribuição mundial, e que afeta todas as raças. Nos Estados Unidos (EUA), a incidência é estimada em 9 a 19 casos por milhão por ano. A única investigação sobre a ES em comunidades revelou uma prevalência de 286 casos por milhão na população. Estima-se que haja 100.000 casos nos EUA, embora esse número possa ser significantemente mais alto se os pacientes que não preenchem os critérios estritos de classificação também forem incluídos. As taxas de ES na Inglaterra, na Austrália e no Japão parecem ser mais baixas. Idade, gênero e etnia são importantes na suscetibilidade à doença. Em comum com outras doenças do tecido conectivo, a ES mostra um forte predomínio feminino (4,6:1), que é mais pronunciado nos anos da idade reprodutiva e declina depois da menopausa. Embora a ES possa se apresentar em qualquer idade, a idade de pico do início, tanto para a forma cutânea difusa como para a forma limitada, é de 30 a 50 anos. A incidência é mais elevada nos negros do que nos brancos, e o início da doença ocorre mais cedo. Além disso, negros com ES têm maior probabilidade de ter a doença cutânea difusa com envolvimento pulmonar intersticial e prognóstico pior.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Em geral, a ES mostra hereditariedade modesta, e as associações genéticas identificadas até o presente fazem apenas uma contribuição pequena à suscetibilidade à doença. As taxas de concordância para ES são baixas (4,7%) em gêmeos monozigóticos, embora a concordância para positividade do fator antinuclear (FAN) seja significantemente mais alta. Por outro lado, evidência de contribuição genética para suscetibilidade à doença é fornecida pela observação de que 1,6% dos pacientes com ES tem um parente em primeiro grau com ES, uma taxa de prevalência acentuadamente aumentada em comparação com a população geral. O risco de fenômeno de Raynaud, doença pulmonar intersticial e outras doenças autoimunes, inclusive lúpus eritematoso sistêmico (LES) **(Cap. 378)**, artrite reumatoide **(Cap. 380)** e tireoidite autoimune **(Cap. 405)**, também está aumentado. Abordagens ao estudo do papel da genética na ES usam análise de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, de *single nucleotide polymorphism*) de gene candidato e estudos de associação genômica ampla (GWASs, de *genome-wide association studies*). Estudos de genes candidatos em ES têm mostrado associações com variantes de múltiplos genes, muitos relacionados com ativação e sinalização de linfócitos B e T (*BANK1, BLK, CD247, CSK, IRAK1, IL2RA, PTPN22* e *TNIP1*). *IRAK1*, que codifica para um gene envolvido tanto na imunidade inata como na adaptativa, é o primeiro gene ligado ao X associado com ES e pode contribuir para o predomínio feminino. Outras variantes gênicas associadas com ES estão envolvidas na imunidade inata e nas vias de interferon (*IRF5, IRF7, STAT4, TNFAIP3* e *TLR2*). Além disso, tanto estudos de gene candidato como GWASs identificaram associação com genes no complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*), inclusive *NOTCH4* e *PSORSC1*. Além da suscetibilidade à doença, alguns desses *loci* genéticos estão associados com manifestações particulares de doença da ES ou subgrupos sorológicos, inclusive doença pulmonar intersticial (DPI) (*CTGF, CD226*), HAP (*TNIP1*) e crise renal de esclerodermia (*HLA-DRB1**). Embora as consequências funcionais dessas variantes gênicas não sejam bem conhecidas atualmente, elas podem resultar em função imune alterada, levando a suscetibilidade aumentada para autoimunidade e inflamação. É digno de nota que muitas variantes associadas com ES também são vistas em outros distúrbios autoimunes, inclusive LES, artrite reumatoide e psoríase, sugerindo vias comuns compartilhadas entre essas condições. As associações genéticas identificadas até o presente explicam somente uma fração da hereditariedade de ES, e GWASs, mapeamento fino e ressequenciamento de regiões de DNA de interesse para identificar fatores genéticos adicionais de suscetibilidade na ES, em particular variantes raras, estão em andamento atualmente.

FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E OCUPACIONAIS

Dada a contribuição genética relativamente modesta para suscetibilidade à doença, fatores ambientais, como agentes infecciosos, microbiota intestinal e exposições ocupacionais, dietéticas e a fármacos, provavelmente desempenham um papel importante na causalidade da ES. Pacientes com ES mostram evidências de infecção crônica do tecido acometido com o vírus Epstein-Barr (EBV, de *Epstein-Barr virus*). Eles também têm anticorpos aumentados ao citomegalovírus humano (CMVh), e autoanticorpos antitopoisomerase (Scl-70) reconhecem epítopos antigênicos associados ao CMVh, sugerindo mimetismo molecular como uma possível ligação mecanística entre infecção por CMVh e ES. Uma epidemia de uma nova síndrome, com aspectos sugestivos de ES, ocorreu na Espanha, na década de 1980. O surto, designado como síndrome do óleo tóxico, foi ligado a óleos de sementes usados para cozinhar. Outro surto epidêmico, denominado *síndrome de eosinofilia-mialgia* (SEM), ocorreu uma década mais tarde e foi ligado ao consumo de suplementos dietéticos contendo L-triptofano. Embora essas novas síndromes tóxicas epidêmicas fossem caracterizadas por alterações cutâneas crônicas semelhantes à esclerodermia e envolvimento orgânico visceral variável, elas foram associadas a manifestações clínicas, patológicas e laboratoriais que as distinguiam da ES. Exposições ocupacionais tentativamente ligadas à ES incluem poeira de sílica, cloreto de polivinila, resinas de epóxi e hidrocarbonetos aromáticos incluindo tolueno e tricloroetileno. Agentes implicados em enfermidades semelhantes à ES incluem bleomicina, pentazocina e cocaína, bem como supressores do apetite associados à hipertensão pulmonar. Embora relatos de casos e séries descrevendo ES em mulheres com implantes mamários de silicone houvessem causado preocupações com relação a um possível papel causal do silicone na ES, pesquisas epidemiológicas em larga escala não encontraram evidências de prevalência aumentada de ES.

PATOGÊNESE

Os três seguintes processos fisiopatológicos cardinais são responsáveis pelas manifestações clínicas proteiformes da ES: (1) microangiopatia difusa, (2) inflamação e autoimunidade e (3) fibrose visceral e vascular em múltiplos órgãos **(Fig. 382.1)**. Autoimunidade e reatividade vascular alterada são manifestações precoces. A interação complexa e dinâmica entre esses processos inicia, e depois amplia, o processo de fibrose.

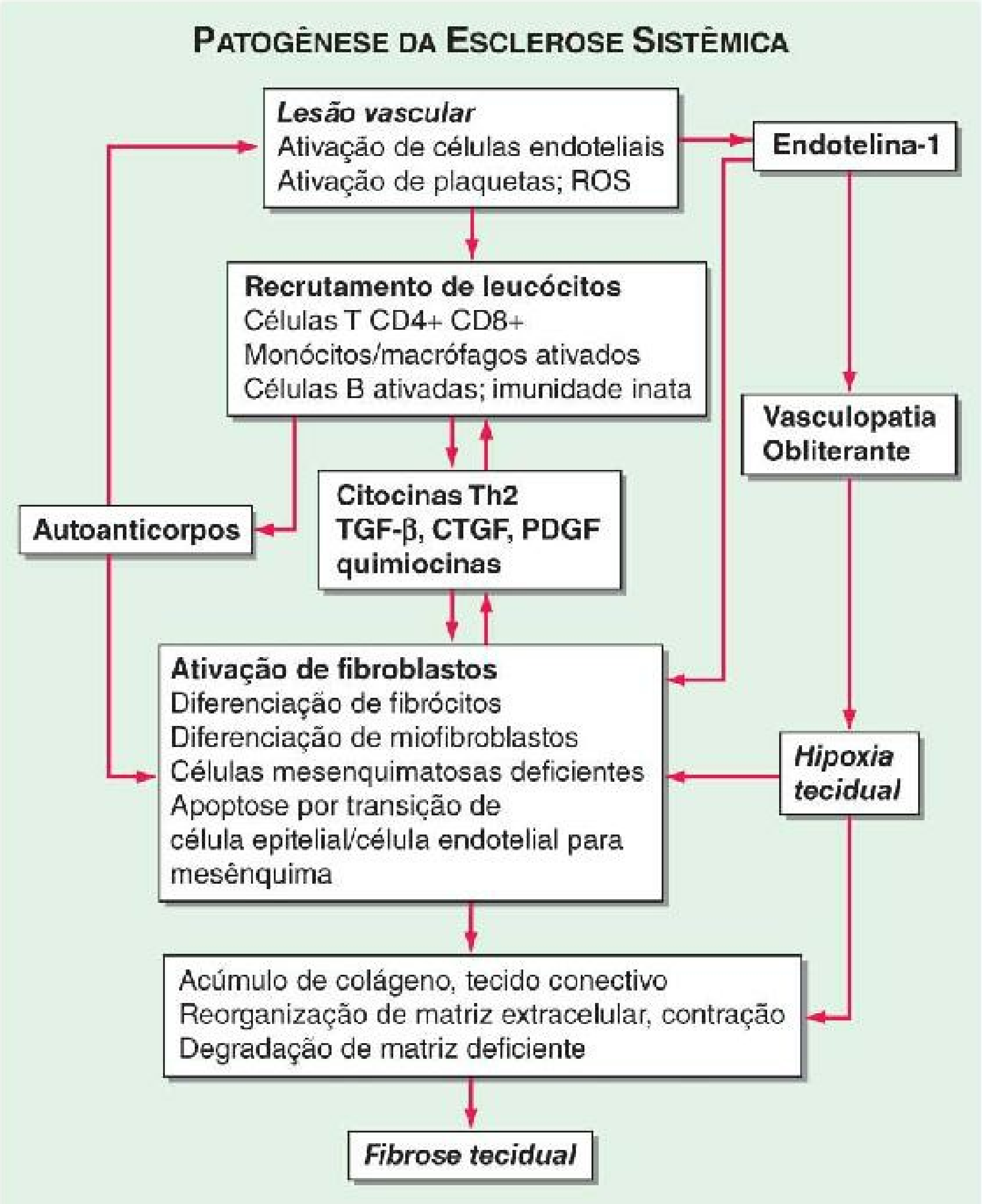
PATOGÊNESE DA ESCLEROSE SISTÊMICA
Lesão vascular
Ativação de células endoteliais
Ativação de plaquetas; ROS
Endotelina-1
Recrutamento de leucócitos
Células T CD4+ CD8+
Monócitos/macrófagos ativados
Células B ativadas; imunidade inata
Vasculopatia Obliterante
Autoanticorpos
Citocinas Th2
TGF-β, CTGF, PDGF
quimiocinas
Ativação de fibroblastos
Diferenciação de fibrócitos
Diferenciação de miofibroblastos
Células mesenquimatosas deficientes
Apoptose por transição de
célula epitelial/célula endotelial para
mesênquima
Hipoxia tecidual
Acúmulo de colágeno, tecido conectivo
Reorganização de matriz extracelular, contração
Degradação de matriz deficiente
Fibrose tecidual

FIGURA 382.1 A lesão vascular inicial em um indivíduo geneticamente suscetível leva a alterações vasculares funcionais e estruturais, inflamação e autoimunidade. As respostas inflamatórias e imunes iniciam e mantêm a ativação e a diferenciação de fibroblastos, resultando em fibrogênese patológica e dano tecidual irreversível. A lesão vascular resulta em isquemia dos tecidos que contribui ainda mais para fibrose e atrofia progressivas. CTGF, fator de crescimento do tecido conectivo, de *connective tissue growth factor*; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas, de *platelet-derived growth factor*; TGF-β, fator de crescimento transformador β, de *transforming growth factor* β; ROS, espécies reativas de oxigênio.

MODELOS ANIMAIS DE DOENÇA

Nenhum modelo animal isolado de ES reproduz completamente os três processos cardinais subjacentes à patogênese, mas alguns recapitulam aspectos selecionados da doença humana, inclusive fibrose, envolvimento microvascular e autoimunidade. Camundongos *tight-skin* (Tsk1) desenvolvem espessamento espontâneo da pele devido a uma mutação no gene da fibrilina-1. A proteína fibrilina-1 mutante interrompe a montagem da matriz extracelular e causa ativação aberrante do fator de crescimento transformador β (TGF-β). Mutações de fibrilina-1 estão associadas com a doença de Marfan, bem como a síndrome da pele rígida, mas não com a ES. Fibrose cutânea e pulmonar pode ser induzida em camundongos por injeção de bleomicina, ClOH ou RNA de fita dupla, ou por transplante de medula óssea ou de células do baço com antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) incompatível. Modificações genéticas com alvo em camundongos dão origem a novos modelos de doença para dissecar os papéis patogênicos de moléculas individuais, tipos de células e redes. Por exemplo, camundongos carentes em Smad3, um transdutor intracelular de sinal TGF-β, adiponectina ou o receptor do proliferador do peroxissomo (PPAR, de *peroxisome proliferator-activated receptor*) γ, ou com expressão excessiva de Wnt10b ou adiponectina, foram resistentes ou hipersensíveis à esclerodermia experimental induzida quimicamente. Esses modelos de camundongos têm utilidade potencial na avaliação pré-clínica de terapias potenciais.

MICROANGIOPATIA

O envolvimento de pequenos vasos sanguíneos na ES afeta múltiplos leitos vasculares e tem sequelas clínicas importantes, inclusive fenômeno de Raynaud, úlceras digitais isquêmicas, crise renal esclerodérmica e HAP. O fenômeno de Raynaud, uma manifestação precoce, caracteriza-se por resposta alterada ao fluxo sanguíneo provocada pelo frio. Essa anormalidade funcional inicialmente reversível está associada com alterações do sistema nervoso autônomo e periférico, inclusive produção deficiente do neuropeptídeo associado ao gene da calcitonina pelos nervos sensoriais aferentes e sensibilidade aumentada de receptores α_2-adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares. O fenômeno de Raynaud isolado (primário) é extremamente comum e em geral benigno e não progressivo. Em contraste, o fenômeno de Raynaud associado à ES com frequência é progressivo e complicado por alterações estruturais irreversíveis, culminando em úlceras digitais isquêmicas e perda de dedos. Vírus, fatores vasculares citotóxicos, micropartículas trombogênicas, complemento e autoanticorpos a fosfolipídeos, β2 glicoproteína I (β2GPI) e células endoteliais são suspeitos como gatilhos de lesão de células endoteliais na ES. A lesão endotelial resulta na produção desregulada de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelina-1) derivadas do endotélio, assim como em maior expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1, de *intercellular adhesion molecule 1*) e outras moléculas de adesão de superfície. Os microvasos mostram permeabilidade aumentada e diapedese transendotelial de leucócitos, ativação anormal de cascatas da coagulação, produção de trombina elevada e fibrinólise deficiente. A agregação espontânea de plaquetas causa liberação de serotonina, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e grânulos α de plaquetas incluindo tromboxano, um vasoconstritor potente. Células da íntima semelhantes às células musculares lisas proliferam, a membrana basal é espessada e reduplicada, e ocorre fibrose nas camadas adventícias. O processo de vasculopatia afeta capilares, assim como arteríolas, e mesmo vasos grandes em muitos órgãos, resultando em fluxo sanguíneo diminuído e isquemia tecidual. Oclusão progressiva do lume devido à hipertrofia da íntima e média, em combinação com dano persistente de células endoteliais e fibrose da adventícia, estabelece um ciclo vicioso que culmina na ausência marcante de vasos sanguíneos (rarefação) na fase tardia da doença. A isquemia-reperfusão recorrente gera espécies reativas do oxigênio (ROS), que danificam ainda mais o endotélio pela peroxidação de lipídeos da membrana. Paradoxalmente, o processo de revascularização, que normalmente restabelece o fluxo sanguíneo para o tecido isquêmico, é deficiente na ES, apesar de níveis elevados do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) e de outros fatores angiogênicos. Além disso, o número de células progenitoras endoteliais circulantes oriundas da medula óssea é reduzido. Assim, perda disseminada de capilares, vasculopatia obliterante de artérias de pequeno e médio calibre e falta de reparo de vasos danificados são marcos da ES.

DESREGULAÇÃO IMUNE

Imunidade celular As seguintes observações destacam a natureza autoimune da ES: presença de autoanticorpos circulantes; aglomeração familial de ES com outras doenças autoimunes; detecção de células imunes, inclusive células T com receptores de antígenos oligoclonais, em órgãos-alvo; níveis circulantes elevados e secreção espontânea a partir de células mononucleares do sangue de citocinas inflamatórias e quimiocinas como interleucina (IL) 1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, CCL2 e CXCL4, e a associação com variantes em genes funcionalmente implicados em respostas imunes. Estudos genéticos em ES revelam associações fortes e consistentes com alelos do *locus* de histocompatibilidade principal, bem como genes não ligados a HLA codificando mediadores de respostas imunes tanto adaptativas como inatas (*CD247, STAT4, IRF5, CD226* e *TNFSF4*). Na ES inicial, infiltrados de células inflamatórias mononucleares compostos de células T ativadas, monócitos/macrófagos e células dendríticas podem ser vistos na pele, nos pulmões e em outros órgãos afetados antes do aparecimento de fibrose ou dano vascular. Células dendríticas e células T podem ser encontradas com frequência em proximidade íntima a fibroblastos ativados e miofibroblastos. As células T infiltrando os tecidos expressam marcadores de ativação CD45 e HLA-DR e apresentam assinaturas de receptores de células T restritos, indicativos de expansão oligoclonal em resposta a antígeno (desconhecido). Células T circulantes têm níveis elevados de receptores de quimiocinas e moléculas de adesão de α_1 integrina, explicando sua ligação aumentada ao endotélio e a fibroblastos. As células endoteliais expressam ICAM-1 e outras moléculas de adesão, que facilitam a diapedese dos leucócitos. Macrófagos ativados e células T exibem uma resposta imune T_H2-polarizada tipo 2 dirigida por células dendríticas e linfopoetina do estroma do timo. Citocinas T_H2, como IL-4 e IL-13, induzem ativação de fibroblastos e a polarização alternativa de macrófagos M2, enquanto o interferon γ (IFN-γ) de citocinas T_H1 bloqueia a ativação de fibroblastos mediada por citocinas. Macrófagos M2 ativados alternativamente produzem TGF-β e promovem fibrose. Embora a frequência de células T reguladoras circulantes que impõem a tolerância imune esteja elevada na ES, sua função imunossupressora é deficiente. A caracterização molecular de biópsias de pele de ES usando microarranjos de DNA identifica um subgrupo mostrando expressão muito elevada de genes associados à inflamação, em particular quimiocinas e seus receptores, genes de resposta de interferon e mediadores de imunidade inata. Evidências de imunidade inata ativada e de sinalização de receptor *toll-like*, indicativas de ativação por interferon tipo 1 produzido por células dendríticas plasmocitoides, é proeminente em células do sangue periférico.

Autoimunidade humoral FANs circulantes podem ser detectados em praticamente todos os pacientes com ES. Além disso, numerosos autoanticorpos específicos para ES têm sido descritos. Esses anticorpos específicos da ES mostram associação forte com endofenótipos distintos da doença **(Quadro 382.3)**. Embora a maioria seja direcionada contra proteínas intracelulares associadas com proliferação celular, como topoisomerase I e polimerases I, II e III de RNA, outros são direcionados contra antígenos de superfície celular, receptores ou proteínas secretadas. Os autoanticorpos têm utilidade clínica como biomarcadores de diagnóstico e prognóstico na ES, e alguns, tais como anticorpos direcionados contra o receptor da angiotensina II ou o receptor de PDGF, podem ter um papel patogênico direto.

QUADRO 382.3 AUTOANTICORPOS E ASPECTOS ASSOCIADOS NA ESCLEROSE SISTÊMICA (ES)

Antígeno-alvo	Subgrupo de ES	Associação clínica característica
Topoisomerase	EScd	Atritos de fricção de tendões, DPI precoce, envolvimento cardíaco, crise renal de

I		esclerodermia
Proteínas do centrômero	EScl	Úlceras isquêmicas digitais, calcinose cutânea, HAP isolada, síndromes de sobreposição; crise renal rara
Polimerase III do RNA	EScd	Envolvimento cutâneo rapidamente progressivo, atritos de fricção de tendões, contraturas articulares, EVAG, crise renal, cânceres contemporâneos
U3-RNP (fibrilarina)	EScd	HAP, DPI, crise renal de esclerodermia, miosite
Th/T0	EScl	DPI, HAP
PM/Scl	EScl	Calcinose cutânea, DPI, sobreposição de miosite
Ku	Sobreposição	LES, miosite
U1-RNP	DMTC	HAP, artrite, miosite

Abreviações: EScd, ES cutânea difusa; EVAG, ectasia vascular do antro gástrico; DPI, doença pulmonar intersticial; EScl, ES cutânea limitada; DMTC, doença mista do tecido conectivo; HAP, hipertensão arterial pulmonar; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Vários mecanismos têm sido propostos para a ocorrência dos autoanticorpos na ES. Clivagem proteolítica, expressão aumentada ou localização subcelular alterada de certas proteínas celulares na ES poderiam levar a seu reconhecimento como neoepítopos pelo sistema imune, resultando em quebra da tolerância imune. As células B estão implicadas tanto no processo autoimune como no de fibrose na ES. Além da produção de anticorpos, as células B também apresentam antígeno, secretam IL-6 e TGF-β, e modulam a função de células T e células dendríticas.

FIBROSE

A fibrose afetando múltiplos órgãos, um aspecto distintivo da ES, é caracterizada pela reposição progressiva da arquitetura normal dos tecidos por tecido conectivo denso, rígido e acelular. Caracteristicamente, inflamação, autoimunidade e dano microvascular são seguidos de fibrose, a qual se pensa ser uma consequência dessas condições. Os fibroblastos são células mesenquimatosas responsáveis por manter a integridade funcional e estrutural do tecido conectivo. Após ativação por TGF-β e outras deixas extracelulares, os fibroblastos proliferam, migram, secretam colágenos, fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, e se transdiferenciam em miofibroblastos contráteis. Em condições normais, essas respostas de fibrose constituem remodelamento fisiológico autolimitado necessário para reparo e regeneração de tecidos. Quando essas respostas se tornam mantidas e amplificadas, resulta a fibrose patológica. Sinalização estimuladora autócrina por TGF-β de produção endógena e mediadores de fibrose como hipoxia, ROS, trombina, ligantes Wnt, fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF), PDGF, ácido lisofosfatídico, endotelina-1, forças mecânicas e ligantes endógenos para receptores semelhantes ao *Toll* são responsáveis por manter a ativação continuada de fibroblastos subjacente à fibrose progressiva na ES.

Além dos fibroblastos residentes em tecidos e da transformação de células epiteliais em fibroblastos, células progenitoras mesenquimatosas circulantes oriundas da medula óssea também contribuem para fibrose. Os fatores que regulam a diferenciação das células progenitoras mesenquimatosas e seu tráfego da circulação para o tecido afetado são desconhecidos. Células epiteliais e endoteliais, células progenitoras mesenquimatosas e fibroblastos teciduais podem se diferenciar em miofibroblastos semelhantes a músculo liso. Embora miofibroblastos possam ser detectados transitoriamente durante a cicatrização normal de feridas, eles persistem no tecido fibrótico, possivelmente devido à resistência à apoptose, e contribuem para a formação de cicatriz pela produção de colágeno e TGF-β e contração da matriz extracelular circundante.

Fibroblastos de ES explantados podem exibir um fenótipo *ex vivo* anormalmente ativado, com velocidades variavelmente aumentadas de transcrição gênica de colágeno, geração espontânea de ROS e expressão constitutiva de fibras de estresse da actina α do músculo liso. A persistência do fenótipo de esclerodermia dessas células durante sua passagem seriada *in vitro* pode refletir alças estimuladoras TGF-β autócrinas, expressões desreguladas de microRNA, acetilação de histona e outras modificações epigenéticas.

PATOLOGIA

O marco patológico distintivo da ES é a combinação de perda capilar disseminada e microangiopatia obliterante, em conjunto com fibrose na pele e nos órgãos internos. No início da doença, infiltrados de células inflamatórias perivasculares, compostos de linfócitos T, monócitos/macrófagos, plasmócitos, mastócitos e, ocasionalmente, células B, podem ser detectados em múltiplos órgãos. Uma vasculopatia obliterante não inflamatória leve, como um achado tardio, é proeminente no coração, nos pulmões, nos rins e no trato intestinal. A fibrose é encontrada na pele, nos pulmões, no trato gastrintestinal, no coração, nas bainhas tendinosas, no tecido perifascicular envolvendo os músculos esqueléticos e em alguns órgãos endócrinos. Nesses tecidos, o acúmulo de colágenos, fibronectina, proteoglicanas, tenascina, proteína da matriz oligomérica da cartilagem (COMP, de *cartilage oligomeric matrix protein*) e outras macromoléculas estruturais desintegra progressivamente a arquitetura normal, resultando em prejuízo da função dos órgãos afetados.

PELE

Na pele, a fibrose causa expansão da derme e obliteração dos folículos pilosos, das glândulas écrinas e de outros anexos **(Fig. 382.2*A*)**. O acúmulo de fibras de colágeno é mais proeminente na derme reticular, e o processo de fibrose invade a camada adiposa subjacente com aprisionamento de adipócitos. Com a progressão da doença, a camada adiposa intradérmica é diminuída e pode desaparecer completamente. A epiderme é atrófica, e as cristas interpapilares mostram-se retraídas.

PULMÕES

A infiltração esparsa das paredes alveolares com linfócitos T, macrófagos e eosinófilos ocorre na fase inicial da doença. Com a progressão, a fibrose intersticial e o dano vascular dominam o quadro patológico, com frequência coexistindo dentro das mesmas lesões em pacientes com EScd. A fibrose pulmonar é caracterizada por expansão do interstício alveolar, com acúmulo de colágeno e de outras proteínas da matriz. O padrão histológico mais comum na DPI associada com ES é pneumonia intersticial inespecífica (PII), distinta do padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) visto caracteristicamente em pacientes com fibrose pulmonar idiopática **(Fig. 382.2*B*)**. O espessamento progressivo dos septos alveolares resulta em obliteração dos espaços aéreos e perda de vasos sanguíneos pulmonares. Esse processo prejudica a troca de gases e contribui para hipertensão pulmonar. Espessamento da íntima das artérias pulmonares, visto melhor com a coloração de elastina, é subjacente à hipertensão pulmonar **(Fig. 382.2*C*)** e, na necropsia, com frequência está associado com múltiplos êmbolos pulmonares e evidências de fibrose do miocárdio.

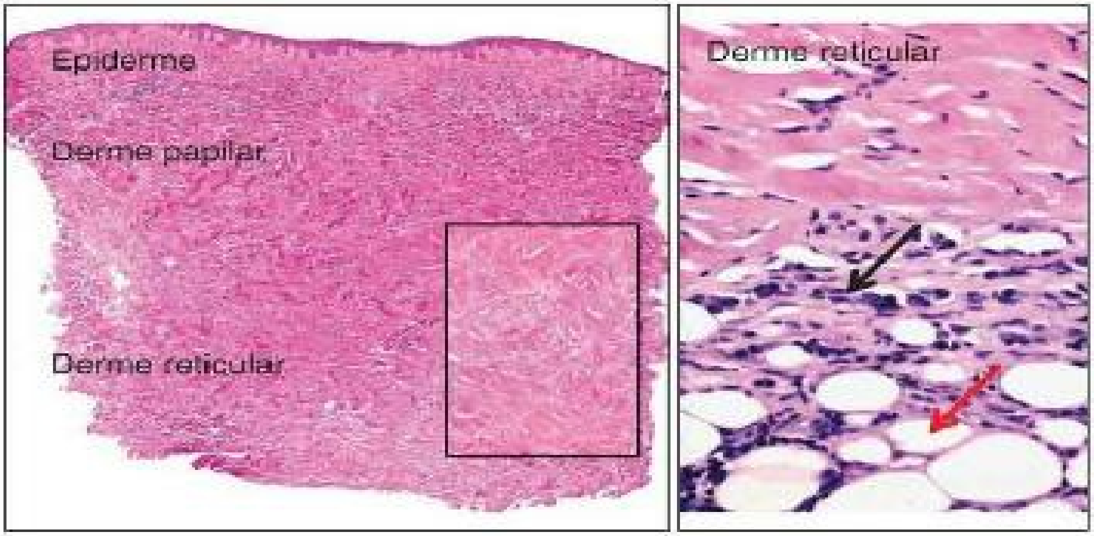
Epiderme
Derme papilar
Derme reticular
Derme reticular

A

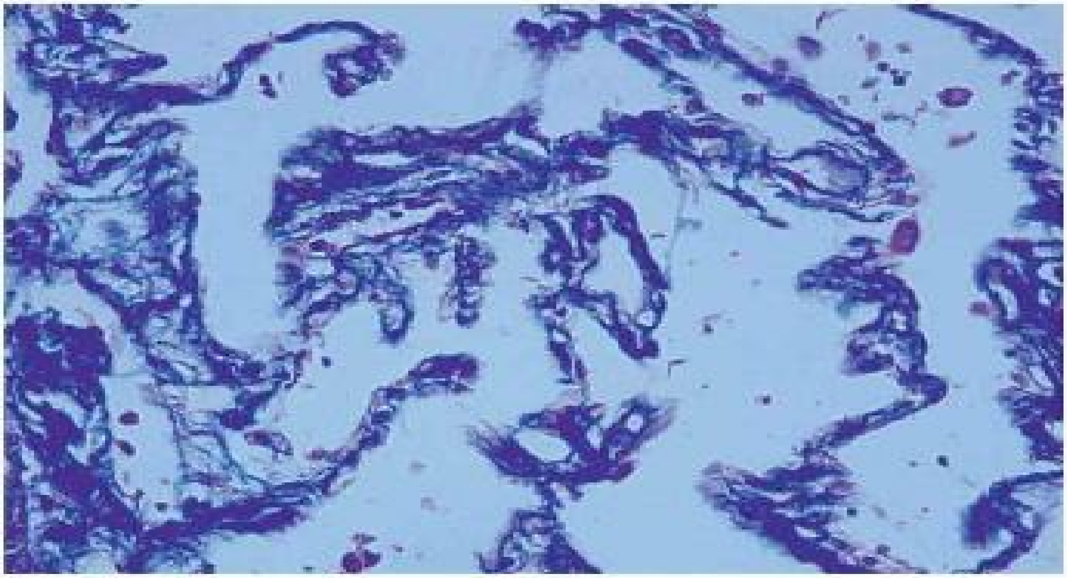

B

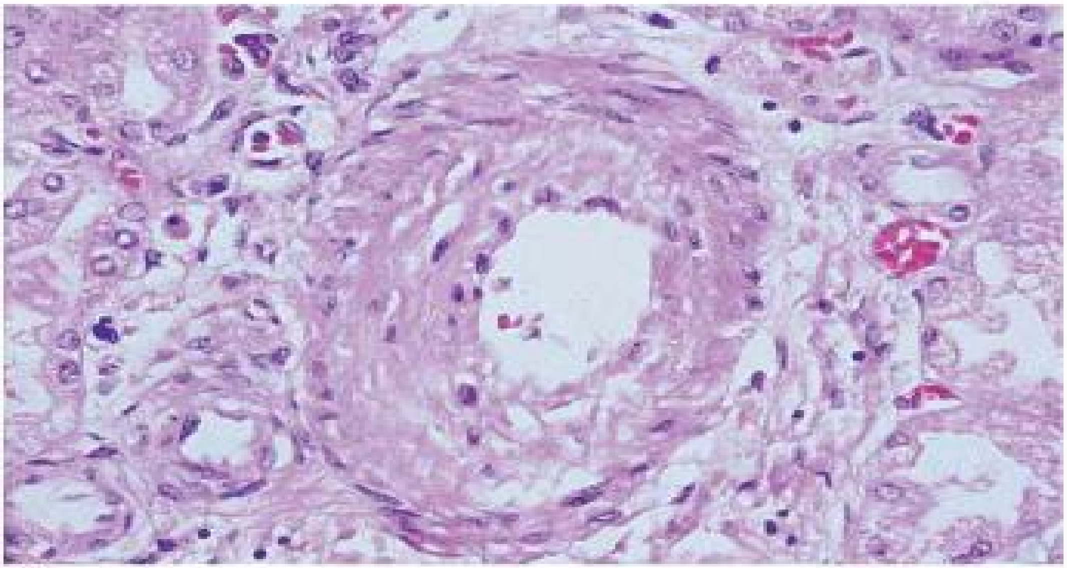

C

FIGURA 382.2 Achados patológicos na esclerose sistêmica (ES). ***A. Painel esquerdo:*** a pele está espessada devido à expansão acentuada da derme. Em inserção, aumento maior mostrando que feixes de colágeno espessos hialinizados substituem anexos cutâneos. ***Painel direito:*** inflamação na derme reticular. Células inflamatórias mononucleares infiltrando a derme e o tecido adiposo intradérmico. ***B.*** Início de doença pulmonar intersticial. Fibrose difusa dos septos alveolares e infiltrado crônico de células inflamatórias. Coloração tricrômica. ***C.*** Vasculopatia obliterante arterial pulmonar. Hiperplasia acentuada da íntima e estreitamento do lume de uma artéria pulmonar pequena, com fibrose intersticial mínima, em um paciente com ES cutânea limitada.

TRATO GASTRINTESTINAL

As alterações patológicas podem ser encontradas em qualquer nível, da boca ao reto. A porção inferior do esôfago mostra atrofia proeminente das camadas musculares e as lesões vasculares características; a musculatura estriada no terço superior do esôfago em geral é poupada. A substituição da arquitetura do trato gastrintestinal normal resulta em diminuição da atividade peristáltica, com refluxo gastresofágico, distúrbio da motilidade e obstrução do intestino delgado. O refluxo crônico está associado a inflamação esofágica, ulcerações e formação de estenose, podendo levar à metaplasia de Barrett.

RINS

Nos rins, lesões vasculares afetando as artérias interlobulares e arqueadas predominam. A isquemia renal crônica está associada a glomérulos encolhidos. A crise renal aguda de esclerodermia está associada com uma patologia microangiopática trombótica clássica: reduplicação da lâmina elástica, proliferação acentuada da íntima e estreitamento do lume de artérias renais pequenas, comumente acompanhado de trombose e hemólise.

CORAÇÃO

O coração com frequência é afetado, com envolvimento proeminente do miocárdio e do pericárdio. As lesões arteriolares características são hipertrofia concêntrica da íntima e estreitamento do lume, acompanhados por necrose em faixa de contração refletindo lesão de isquemia-reperfusão e fibrose do miocárdio. Fibrose do sistema de condução é comum, em especial no nó sinoatrial. Apesar do papel importante da isquemia na ES, a frequência de doença arterial coronariana aterosclerótica é comparável à da população geral.

OUTROS ÓRGÃOS

Sinovite pode ser encontrada no início da ES; entretanto, com a progressão da doença, a sinóvia torna-se fibrótica. A fibrose das bainhas dos tendões e da fáscia produz atritos de fricção tendinosa palpáveis e, algumas vezes, audíveis. Inflamação e, em fases mais tardias, atrofia e fibrose dos músculos são achados comuns. Pode ser observada fibrose da glândula tireoide e das glândulas salivares menores.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

VISÃO GERAL

Praticamente todo órgão pode ser afetado clinicamente **(Quadro 382.4)**. A maioria dos pacientes com ES pode ser classificada como EScl ou EScd. Embora a estratificação de pacientes com ES nos subgrupos difuso e limitado seja útil, a expressão da doença é muito mais complexa, e vários endofenótipos distintos existem dentro de cada subgrupo. Por exemplo, 10 a 15% dos pacientes com ES desenvolvem HAP sem DPI significativa. Outros pacientes têm aspectos sistêmicos da ES sem envolvimento cutâneo apreciável (ES *sine scleroderma*). Há fenótipos clínicos peculiares da ES associados a autoanticorpos específicos **(Quadro 382.3)**. Os pacientes com "sobreposição" têm aspectos típicos de ES coexistentes com evidências clínicas e laboratoriais de outras doenças autoimunes, tais como polimiosite, síndrome de Sjögren, poliartrite, doença hepática autoimune ou LES.

QUADRO 382.4 **FREQUÊNCIA DE ENVOLVIMENTO CLÍNICO DE ÓRGÃOS: FORMAS CUTÂNEA LIMITADA E CUTÂNEA DIFUSA DE ESCLEROSE SISTÊMICA (ES)**

Manifestações	ES cutânea limitada (%)	ES cutânea difusa (%)
Envolvimento cutâneo	90[a]	100
Fenômeno de Raynaud	99	98
Envolvimento esofágico	90	80
Fibrose pulmonar	35	65
Hipertensão arterial pulmonar	15	15
Miopatia	11	23
Envolvimento cardíaco	9	12
Crise renal esclerodérmica	2	15

[a] Cerca de 10% dos pacientes com ES cutânea limitada têm ES *sine scleroderma*.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA INICIAL

A apresentação inicial é bastante diferente nas formas cutâneas difusa e limitada da doença. Na EScd, o intervalo entre o fenômeno de Raynaud e o início de outras manifestações da doença costuma ser curto (semanas a meses). Inchaço de partes moles e prurido intenso são sinais da fase “edematosa” inflamatória inicial. Em geral, os dedos, as mãos, as partes distais dos membros e a face são afetados primeiro. Hiperpigmentação difusa da pele e síndrome do túnel do carpo podem ocorrer. Artralgias, fraqueza muscular, fadiga e diminuição da mobilidade articular são comuns. Durante as semanas a meses subsequentes, a fase edematosa inflamatória evolui para a fase “fibrótica”, com endurecimento da pele associado à perda de pelos, redução da produção de oleosidade cutânea e a um declínio na capacidade de suar. Seguem-se contraturas progressivas dos dedos, em flexão. Os punhos, os cotovelos, os ombros, a bacia, os joelhos e os tornozelos tornam-se rígidos devido à fibrose das estruturas articulares de suporte. Enquanto o envolvimento da pele é a manifestação mais visível da EScd inicial, comprometimento importante e com frequência clinicamente silencioso de órgãos internos se desenvolve durante essa fase. Os quatro anos iniciais a partir do início da doença correspondem ao período de lesão pulmonar e renal de evolução rápida. Se não ocorrer insuficiência orgânica durante esse período, o processo sistêmico poderá se estabilizar.

Em comparação com a EScd, o curso da EScl caracteristicamente é mais indolente. Nesses pacientes, o intervalo entre o fenômeno de Raynaud e o início de manifestações como refluxo gastresofágico, telangiectasia cutânea ou calcificações de partes moles pode ser de vários anos. Por outro lado, a crise renal esclerodérmica e a fibrose pulmonar grave são incomuns na EScl. Envolvimento cardíaco clinicamente evidente e HAP desenvolvem-se em mais de 15%. Sobreposição com ceratoconjuntivite seca, poliartrite, vasculite cutânea e cirrose biliar é vista em alguns pacientes com EScl.

ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃOS

FENÔMENO DE RAYNAUD

O fenômeno de Raynaud, a complicação extracutânea mais frequente da ES, é caracterizado por episódios de vasoconstrição reversível nos dedos das mãos e dos pés. A vasoconstrição também pode afetar a ponta do nariz e os lobos das orelhas. Os ataques são desencadeados por uma diminuição na temperatura, bem como estresse emocional e vibrações. Os ataques típicos começam com palidez, seguida por cianose de duração variável. Hiperemia segue-se espontaneamente, ou com o reaquecimento do dedo. A progressão das três fases de cor reflete vasoconstrição, isquemia e reperfusão.

Tanto quanto 3 a 5% da população geral têm fenômeno de Raynaud. Na ausência de sinais ou sintomas de condição subjacente, ele é considerado primário e representa resposta fisiológica exagerada ao frio. O fenômeno de Raynaud secundário pode ocorrer como uma complicação de ES e outras doenças do tecido conectivo, complicações hematológicas e endócrinas e distúrbios ocupacionais, podendo complicar o uso de betabloqueadores e fármacos anticâncer como cisplatina e bleomicina. Distinguir o fenômeno de Raynaud primário do secundário representa um desafio diagnóstico. O fenômeno de Raynaud primário é apoiado pelos seguintes: ausência de uma causa subjacente; história familiar de fenômeno de Raynaud; ausência de necrose, ulceração ou gangrena de tecido digital, e um teste de FAN negativo. O fenômeno de Raynaud secundário tende a se desenvolver em uma idade mais avançada (> 30 anos), é clinicamente mais grave (episódios mais frequentes, prolongados e dolorosos) e com frequência está associado com úlceras digitais isquêmicas e perda de dedos **(Fig. 382.3)**. Capilaroscopia da dobra ungueal, em que os capilares cutâneos no leito ungueal podem ser visualizados sob uma gota de óleo de imersão grau B usando-se um microscópio estereoscópico de baixa potência, pode ser útil na avaliação do fenômeno de Raynaud. O fenômeno de Raynaud primário está associado com capilares normais que aparecem como alças vasculares paralelas regularmente espaçadas, ao passo que, em pacientes com Raynaud associado a ES e outras doenças do tecido conectivo, os capilares da dobra ungueal estão distorcidos com alças alargadas e irregulares, lume dilatado e áreas de “ausência” vascular. Além dos dedos, vasospasmo episódico induzido pelo frio semelhante a Raynaud tem sido documentado nas circulações pulmonar, renal, gastrintestinal e coronariana na ES.

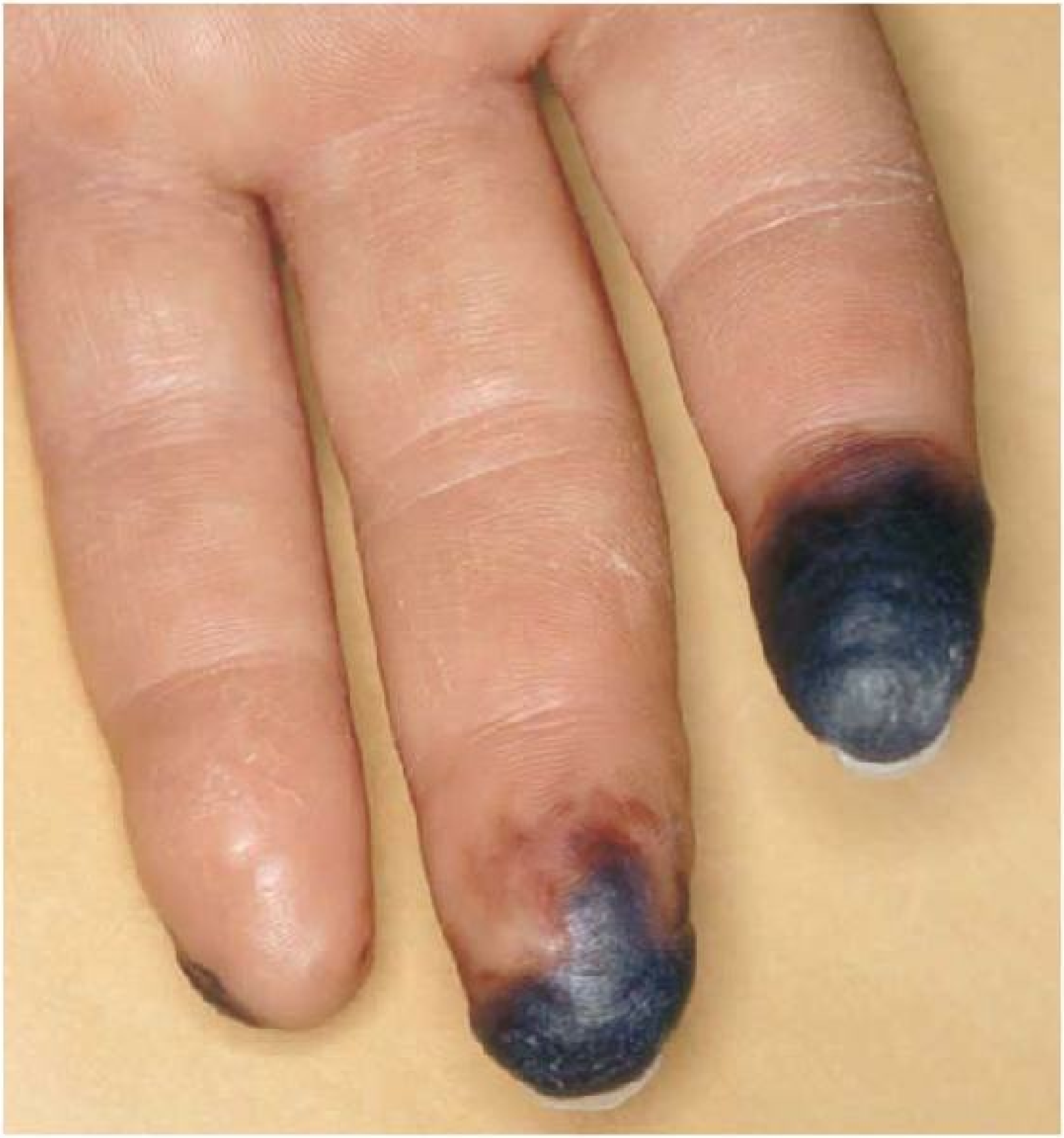

FIGURA 382.3 Necrose digital. Necrose nitidamente delimitada da ponta do dedo em um paciente com esclerose sistêmica (ES) cutânea limitada, associada a fenômeno de Raynaud grave.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Enquanto a ES em fase inicial está associada a alterações cutâneas edematosas, o espessamento da pele é a principal marca que distingue a ES de outras doenças do tecido conectivo. A distribuição do espessamento cutâneo é invariavelmente simétrica e bilateral. Ela começa, em geral, nos dedos e depois avança de modo característico, das partes distais para as proximais das extremidades, de forma ascendente. A pele afetada é firme, áspera e espessada, e as extremidades e o tronco podem ter uma pigmentação escura. Em alguns pacientes, o bronzeado difuso, na ausência de exposição ao sol, é uma manifestação bem inicial do comprometimento da pele. Nos pacientes de pele escura, pode ocorrer hipopigmentação semelhante ao vitiligo. Como a perda de pigmento preserva as áreas perifoliculares, a pele pode ter aparência de "sal com pimenta-do-reino", proeminente no couro cabeludo, na parte superior das costas e no tórax. Esclerose dérmica devido ao acúmulo de colágeno oblitera folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas e écrinas, resultando em perda de pelos, sudorese diminuída e pele seca. As dobras transversais no dorso dos dedos desaparecem **(Fig. 382.4)**. O espessamento da pele, em combinação com a fibrose dos tendões subjacentes, é responsável por contraturas dos punhos, dos cotovelos e dos joelhos. Cristas espessas no pescoço, causadas pela firme aderência da pele ao músculo platisma subjacente, interferem na extensão do pescoço. A face assume um aspecto característico, chamado de "*mauskopf*" (cabeça de rato), com a pele esticada e brilhante, perda de rugas e, ocasionalmente, fácies sem expressão devido à mobilidade reduzida das pálpebras, das bochechas e da boca. O afinamento dos lábios, com acentuação dos dentes incisivos centrais e rugas finas (sulcos radiais) em volta da boca, completa o quadro. A abertura oral reduzida (microstomia) interfere na alimentação e na higiene oral. O nariz assume um aspecto pinçado, semelhante a um bico.

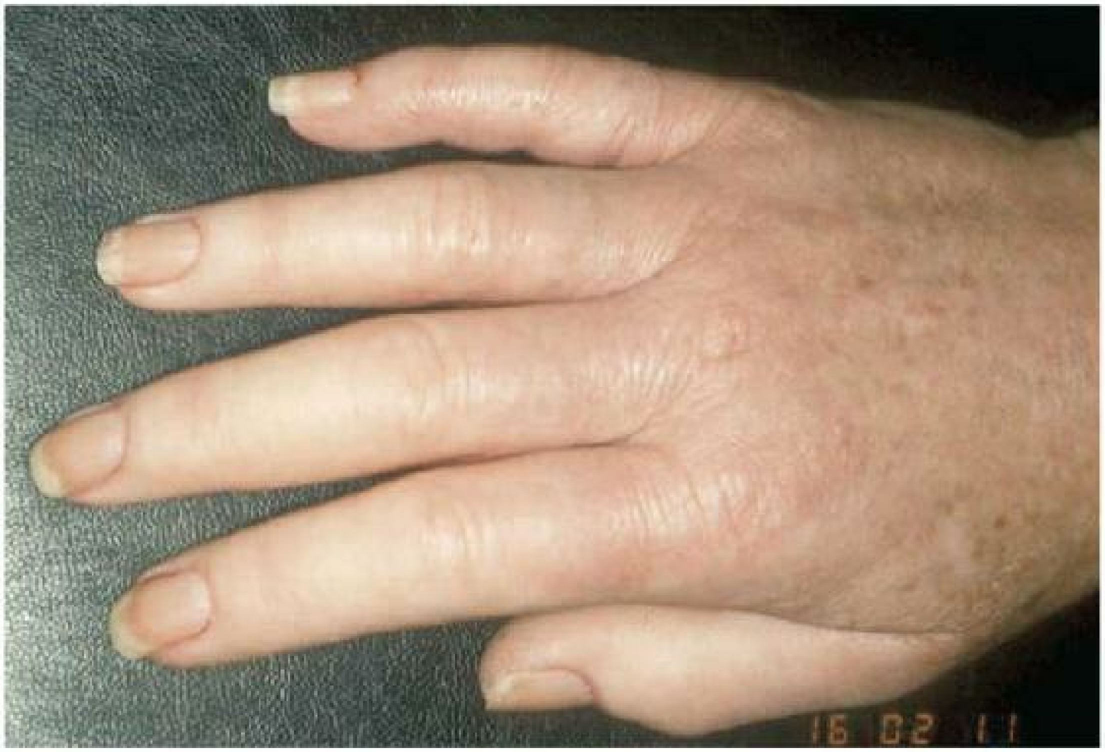

FIGURA 382.4 **Esclerodactilia.** Observar o endurecimento da pele dos dedos e contraturas fixas em flexão nas articulações interfalângicas proximais em um paciente com esclerose sistêmica (ES) cutânea limitada.

Na ES estabelecida, a pele é presa firmemente à gordura subcutânea (amarração) e sofre adelgaçamento e atrofia. Telangiectasias são capilares cutâneos dilatados de 2 a

20 mm de diâmetro, vistos com frequência na EScl. Essas lesões, que lembram a telangiectasia hemorrágica hereditária, são proeminentes na face, nas mãos, nos lábios e na mucosa oral **(Fig. 382.5)**. Um número maior de telangiectasias correlaciona-se com a extensão das complicações microvasculares, inclusive HAP. A ruptura da pele atrofiada leva a ulcerações crônicas nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas proximais, nos coxins palmares das pontas dos dedos e em proeminências ósseas, tais como os cotovelos e os maléolos. As úlceras são dolorosas e podem se tornar infectadas secundariamente, resultando em osteomielite. A cicatrização das úlceras isquêmicas nas pontas dos dedos deixa depressões digitais fixas características. A perda de partes moles nas pontas dos dedos devido a isquemia é frequente, podendo estar associada à acentuada reabsorção da parte terminal das falanges (acro-osteólise) **(Fig. 382.6)**.

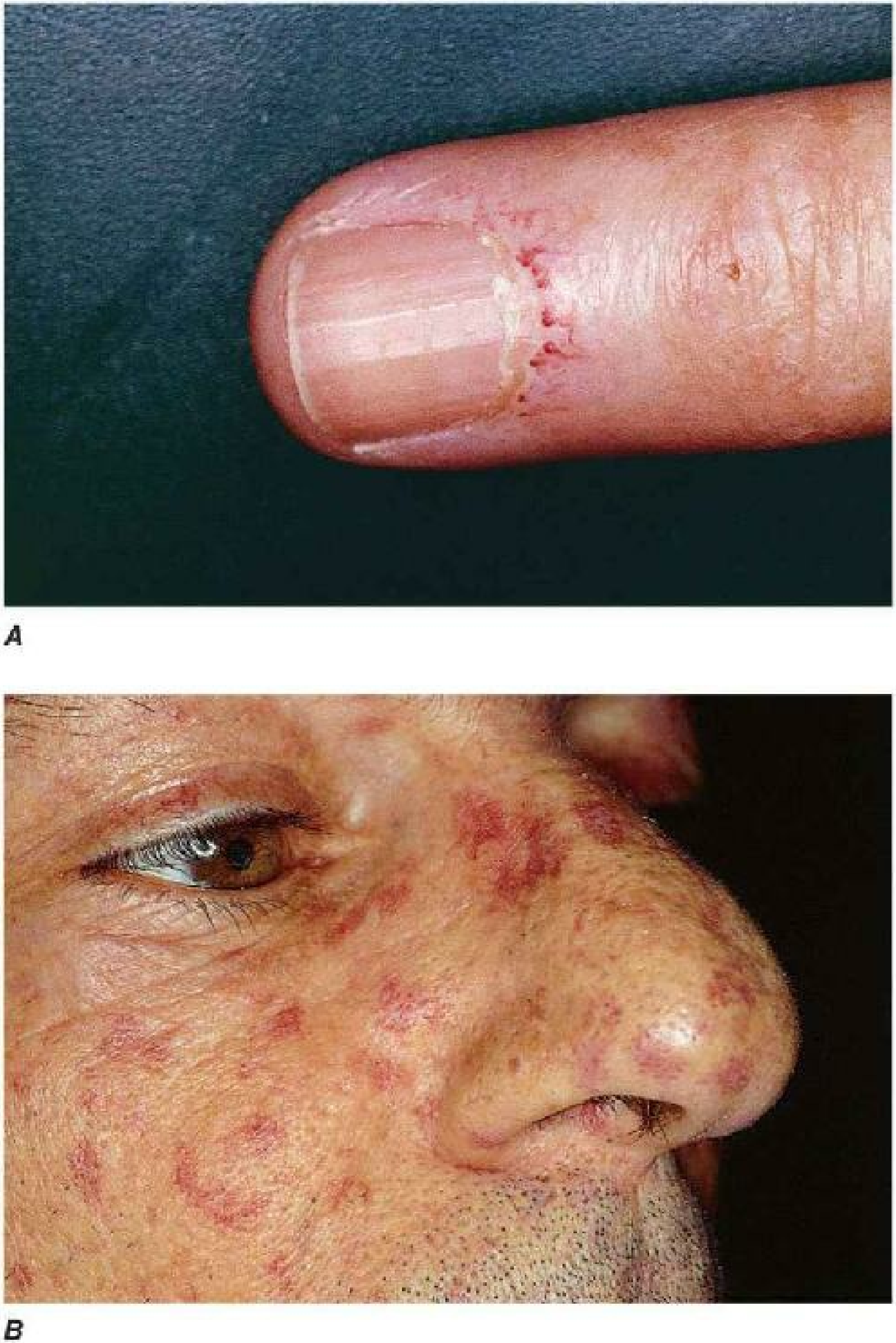

FIGURA 382.5 **Alterações vasculares cutâneas.** ***A.*** Alterações capilares na dobra ungueal em um paciente com esclerose cutânea limitada (EScl). ***B.*** Telangiectasia da face.

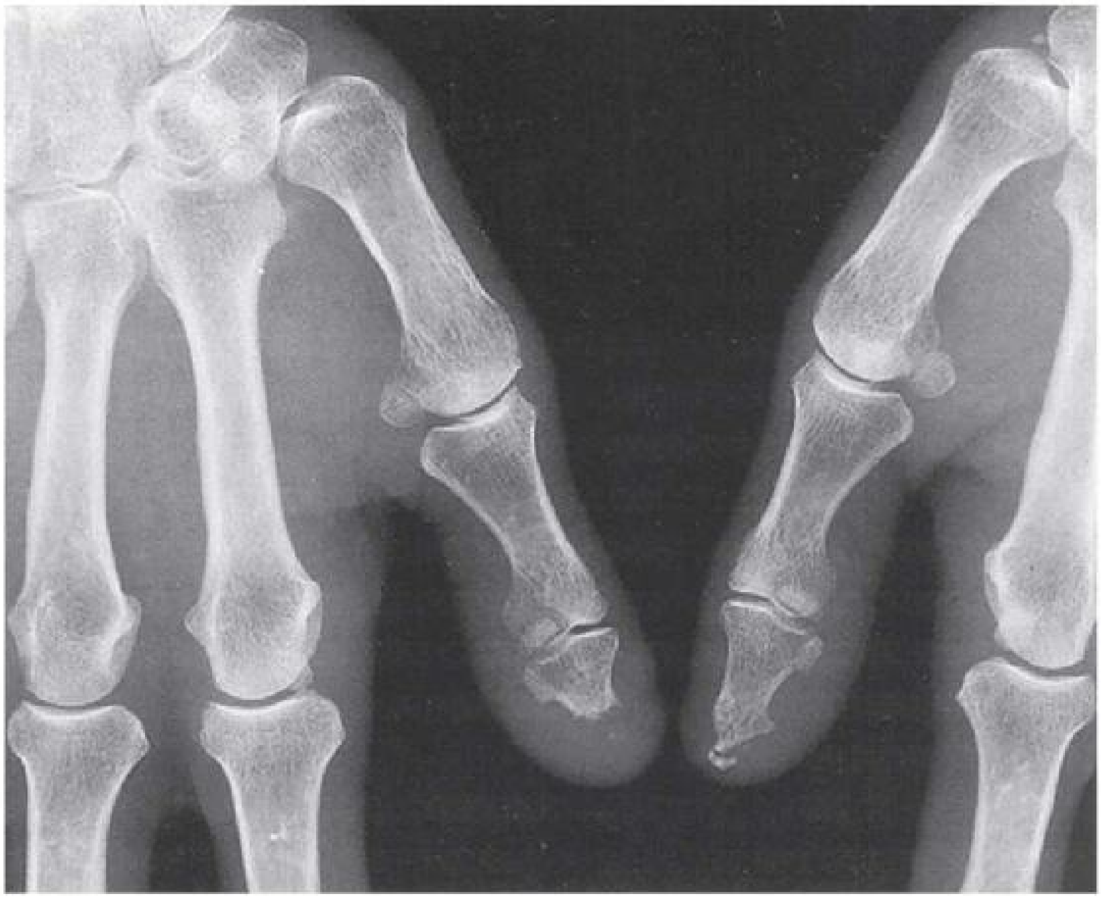

FIGURA 382.6 **Acro-osteólise.** Observar a dissolução das partes terminais das falanges em um paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada (EScl) de longa duração.

Depósitos de cálcio (calcinose) na pele e em partes moles ocorrem em pacientes com EScl que são positivos para anticorpos anticentrômeros. Os depósitos, que variam em tamanho (de lesões diminutas, punctiformes, a grandes massas conglomeradas), são compostos de cristais de hidroxiapatita cálcica, podendo ser facilmente visualizados em radiografias simples. Localizações frequentes incluem os coxins dos dedos, as palmas das mãos, as superfícies extensoras dos antebraços e as bursas do olecrânio e pré-patelares **(Fig. 382.7)**. Ocasionalmente, eles podem ulcerar através da pele sobrejacente, produzindo drenagem de material branco, semelhante a giz, dor e inflamação local. Calcificações de partes moles paraespinais podem causar complicações neurológicas.

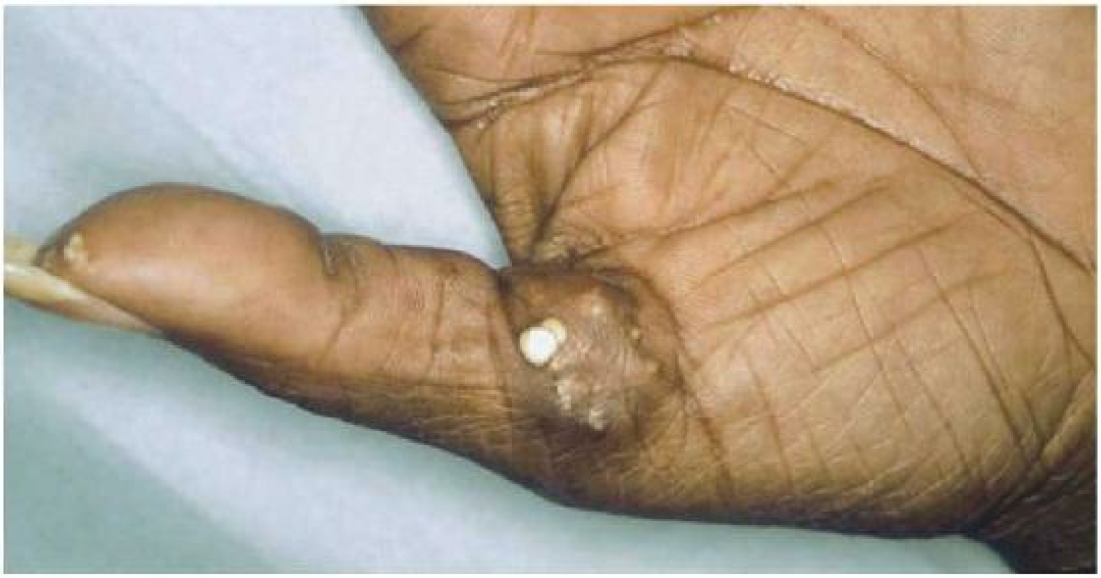

FIGURA 382.7 Calcinose cutânea. Observar grandes depósitos cálcicos irrompendo através da pele em um paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada (EScl).

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

O envolvimento pulmonar é frequente na ES e é a causa principal de morte. As duas formas principais são DPI e doença vascular pulmonar. Pacientes com ES com frequência desenvolvem algum grau de ambas as complicações. Manifestações pulmonares menos frequentes incluem pneumonite de aspiração complicando refluxo gastresofágico crônico, hemorragia pulmonar devido a telangiectasia endobrônquica, bronquiolite obliterante, reações pleurais, defeito ventilatório restritivo devido a fibrose da parede torácica, pneumotórax espontâneo e toxicidade pulmonar induzida por fármacos. A incidência de câncer de pulmão é aumentada.

Doença pulmonar intersticial (DPI) Alguma evidência de DPI pode ser encontrada em até 90% dos pacientes com ES na necropsia e em 85% pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em cortes finos. Em contrapartida, DPI clinicamente significante desenvolve-se em 16 a 43%; a frequência varia com o método de detecção usado. Fatores de risco incluem gênero masculino, raça afro-americana, envolvimento difuso da pele, refluxo gastresofágico grave e presença de autoanticorpos topoisomerase I, bem como capacidade vital forçada (CVF) baixa, ou diminuição da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (D_{CO}) em respiração única, na apresentação inicial. Nesses pacientes, a progressão mais rápida da doença pulmonar ocorre cedo no curso da doença (dentro dos primeiros três anos), quando a CVF pode declinar em 30% por ano.

O comprometimento pulmonar pode permanecer assintomático, até que esteja em fase avançada. Os sintomas respiratórios de apresentação mais comuns – dispneia aos esforços, fadiga e tolerância ao exercício reduzida – são sutis e lentamente progressivos. Tosse seca crônica pode estar presente. O exame físico pode revelar estertores crepitantes tipo “velcro” nas bases pulmonares. As provas de função pulmonar (PFPs) representam um método sensível para a detecção precoce do comprometimento pulmonar. As anormalidades mais comuns são reduções da CVF, da capacidade pulmonar total (CPT) e da D_{CO}. Uma redução da D_{CO} significantemente desproporcional à redução dos volumes pulmonares deve despertar suspeita para doença vascular pulmonar, mas também pode ocorrer devido a anemia. Dessaturação de oxigênio com o exercício é comum.

A radiografia de tórax pode afastar infecção e outras causas de envolvimento pulmonar, mas, em comparação à TCAR, é relativamente insensível para detecção de DPI inicial. A TCAR mostra opacificações lineares reticulares subpleurais e em vidro fosco, predominantemente nos lobos inferiores, mesmo em pacientes assintomáticos **(Fig. 382.8)**. Achados adicionais na TCAR incluem linfadenopatia mediastínica, nódulos pulmonares, bronquiectasia de tração e, incomumente, faveolamento. A extensão das alterações intersticiais pulmonares na TCAR é um previsor de mortalidade na ES. Lavado broncoalveolar (LBA) pode demonstrar inflamação no trato respiratório inferior e pode ser útil para afastar infecção. Embora uma proporção elevada de neutrófilos (> 2%) e/ou eosinófilos (> 3%) no líquido do LBA esteja correlacionada com doença pulmonar mais extensa na TCAR, e associada com declínio mais rápido da CVF e sobrevida reduzida, o LBA não é útil para identificar alveolite reversível. A biópsia pulmonar só é indicada em pacientes com achados atípicos nas radiografias de tórax, devendo ser guiada por toracoscopia. O padrão histopatológico na biópsia de pulmão pode predizer o risco de progressão da DPI. O padrão mais comum na ES, PII, tem um prognóstico melhor que a PIU.

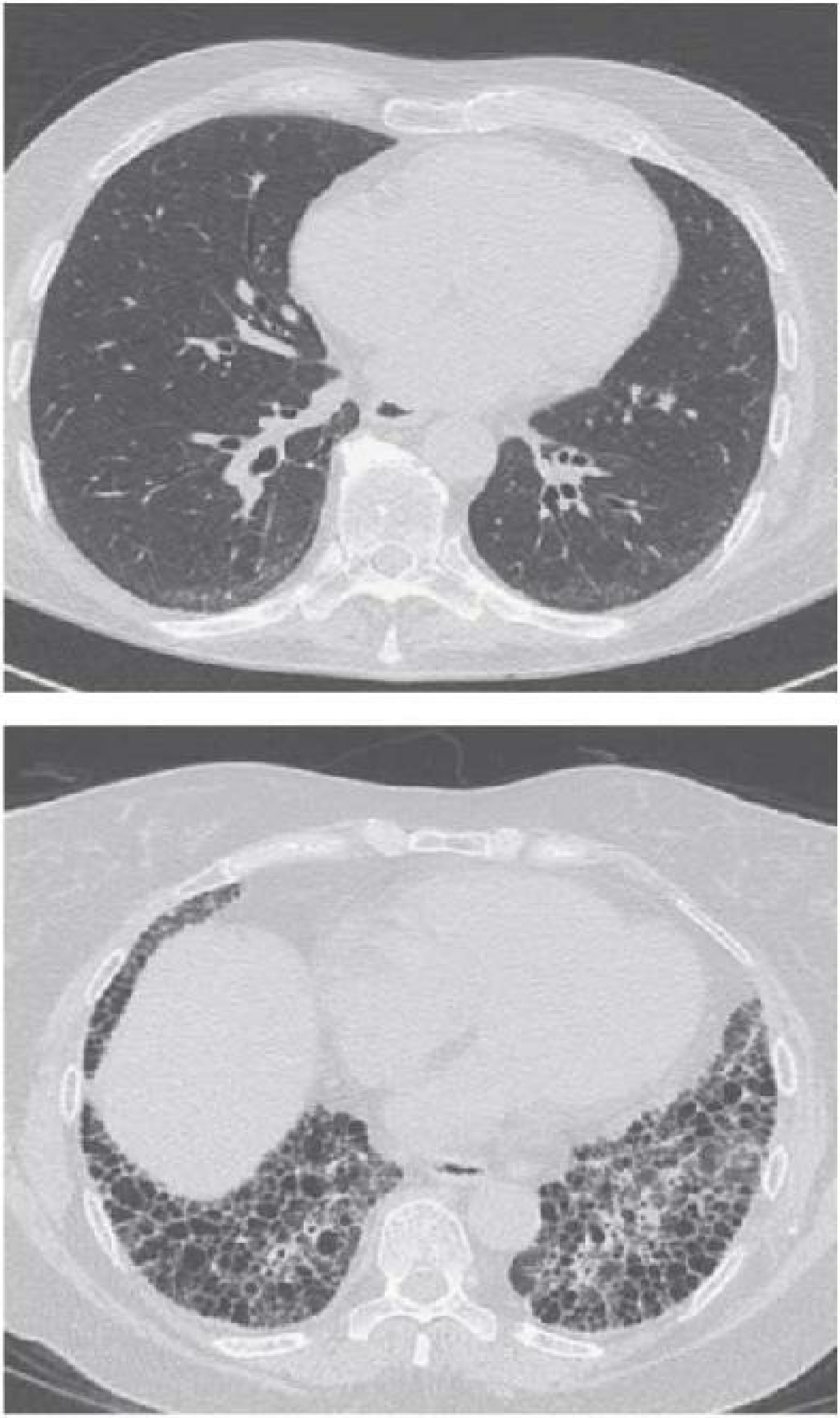

FIGURA 382.8 Imagens de TCAR do tórax de pacientes com esclerose sistêmica. ***Painel superior:*** doença pulmonar intersticial inicial. Alterações leves com reticulados subpleurais e opacificações em vidro moído nos lobos inferiores do pulmão. Paciente em decúbito dorsal. ***Painel inferior:*** fibrose pulmonar extensa com opacificações em vidro moído, padrão reticular em favo de mel grosseiro, e bronquiectasia de tração. *(Cortesia de Rishi Agrawal, M.D.)*

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) A HAP, definida como uma pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg com uma pressão encunhada da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg, desenvolve-se em cerca de 15% dos pacientes com ES e pode ocorrer em associação com DPI ou como uma anormalidade isolada. A história natural da HAP associada com ES é variável, mas em muitos pacientes ela segue um curso de piora com desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita. A sobrevida mediana de pacientes de ES com HAP não tratada é de 1 ano depois do diagnóstico. Os fatores de risco para HAP incluem doença cutânea limitada, idade mais velha no início da doença, fenômeno de Raynaud grave e presença de anticorpos contra centrômero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) e B23.

Em geral, o sintoma inicial da HAP é dispneia aos esforços e capacidade reduzida em exercícios. Com a progressão, aparece angina, ameaça de síncope ao exercício, bem como sintomas e sinais de insuficiência cardíaca do lado direito. O exame físico pode mostrar taquipneia, desdobramento proeminente da bulha cardíaca B_2, impulsão do ventrículo direito palpável, pressão venosa jugular elevada e edema dependente. A ecocardiografia com Doppler representa um método não invasivo para estimativa da pressão arterial pulmonar. Tendo em vista o prognóstico ruim da HAP não tratada, todos os pacientes com ES devem ser triados para sua presença na avaliação inicial. Estimativas ecocardiográficas de pressões sistólicas arteriais pulmonares > 40 mmHg em repouso sugerem HAP. As provas de função pulmonar podem mostrar uma D_{CO} reduzida isoladamente, ou fora de proporção com a gravidade da restrição. O cateterismo do coração direito é o padrão ouro para diagnóstico de HAP. Como a ecocardiografia pode resultar em super ou subestimativa das pressões arteriais pulmonares na ES, o cateterismo cardíaco sempre é necessário para confirmar a presença de HAP, avaliar de maneira acurada sua gravidade, inclusive o grau de disfunção do coração direito, e afastar doença veno-oclusiva e outras causas cardíacas de hipertensão pulmonar. Rastreamento ecocardiográfico anual para HAP é recomendado na maioria dos pacientes com ES; um declínio isolado da D_{CO} também pode ser indicativo de HAP em desenvolvimento. Níveis séricos elevados do peptídeo natriurético cerebral (BNP, de *brain natriuretic peptide*) e do pró-BNP N-terminal correlacionam-se com a presença e a gravidade da HAP na ES, bem como com a sobrevida. Conquanto dosagens de BNP possam ser úteis no rastreamento para HAP e no monitoramento da resposta ao tratamento, níveis elevados de BNP não são específicos para HAP e também podem ocorrer em outras formas de cardiopatia direita e esquerda. O prognóstico da HAP associada com ES é pior, e a resposta ao tratamento é inferior, em relação à HAP idiopática.

ENVOLVIMENTO GASTRINTESTINAL

O trato gastrintestinal é afetado em até 90% dos pacientes com ES, tanto na forma cutânea limitada como na difusa da doença. Os aspectos patológicos de atrofia de músculos lisos, mucosa intacta e vasculopatia obliterante dos pequenos vasos são semelhantes em todo o comprimento do trato gastrintestinal.

Envolvimento do trato gastrintestinal superior Manifestações orofaringianas devido a uma combinação de xerostomia, abertura oral reduzida, doença periodontal e reabsorção dos côndilos mandibulares são frequentes e causam muito incômodo. O frênulo da língua pode estar encurtado. A maioria dos pacientes tem sintomas de doença do refluxo gastresofágico (DRGE): pirose, regurgitação e disfagia. Uma combinação de pressão reduzida no esfincter esofágico inferior, resultando em refluxo gastresofágico, dificuldade do esôfago de limpar o conteúdo do refluxo gástrico por causa da diminuição da motilidade em seus dois terços distais e retardo do esvaziamento gástrico é responsável pela DRGE. A manometria mostra motilidade intestinal superior anormal na maioria dos pacientes com ES. Manifestações extraesofágicas de DRGE incluem rouquidão, tosse crônica e pneumonite de aspiração, que pode agravar DPI subjacente. A tomografia computadorizada (TC) do tórax mostra, caracteristicamente, um esôfago dilatado com ar no interior do lume. A endoscopia pode ser necessária para afastar infecções oportunistas por *Candida*, herpes-vírus e citomegalovírus. Esofagite erosiva grave pode ser achada à endoscopia em pacientes com sintomas mínimos. Estreitamentos esofágicos e esôfago de Barrett podem complicar a DRGE crônica. Como o esôfago de Barrett está associado com um risco aumentado de adenocarcinoma, pacientes de ES com esôfago de Barrett necessitam de endoscopia periódica e biópsia esofágica.

Gastroparesia com saciedade precoce, distensão abdominal e agravamento dos sintomas de refluxo é comum. A presença e a gravidade da gastroparesia podem ser avaliadas pelos estudos de esvaziamento gástrico com radionuclídeos. Ectasia vascular do antro gástrico (EVAG) pode ocorrer. Essas lesões subepiteliais, que refletem a vasculopatia difusa dos pequenos vasos da ES, são descritas como “estômago de melancia”, devido a seu aspecto endoscópico. Os pacientes com EVAG podem ter episódios recorrentes de hemorragia digestiva, resultando em anemia crônica não explicada.

Envolvimento do trato gastrintestinal inferior A deficiência de motilidade intestinal pode resultar em má absorção e diarreia crônica secundária a excesso de crescimento bacteriano. Má absorção de gorduras e proteínas e deficiência de vitamina B_{12} e vitamina D são subsequentes, às vezes culminando em desnutrição grave. A função motora intestinal perturbada também pode causar pseudo-obstrução intestinal, com sintomas de náusea e distensão abdominal que são indistinguíveis daqueles do esvaziamento gástrico retardado. Os pacientes apresentam-se com episódios recorrentes de dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. Os estudos radiográficos mostram obstrução intestinal aguda, e o principal desafio diagnóstico é diferenciar a pseudo-obstrução, que responde a cuidados de suporte e suplementação nutricional intravenosa, da obstrução mecânica.

O envolvimento do cólon pode causar constipação intensa, incontinência fecal, hemorragia digestiva pela telangiectasia e prolapso retal. Na fase tardia da ES, divertículos ou saculações de boca larga ocorrem no cólon, ocasionalmente causando perfuração e hemorragia. Um achado radiológico ocasional é a pneumatose cística intestinal devido ao aprisionamento de ar na parede do intestino, que raramente pode se romper e causar um pneumoperitônio benigno. Embora o fígado raramente seja afetado, cirrose biliar primária pode coexistir com a ES.

ENVOLVIMENTO RENAL: CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

A crise renal esclerodérmica ocorre em 10 a 15% dos pacientes, em geral dentro de quatro anos do início da doença. Antes do advento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), a sobrevida no curto prazo na crise renal de esclerodermia era < 10%. A patogênese envolve vasculopatia obliterante e estreitamento do lume das artérias arqueadas e interlobulares renais. A redução progressiva do fluxo sanguíneo renal, agravada pelo espasmo vascular, leva a hiperplasia justaglomerular, secreção aumentada de renina e ativação da angiotensina, com mais vasoconstrição renal, resultando em um ciclo vicioso que culmina em hipertensão maligna. Fatores de risco para a crise renal de esclerodermica incluem raça afro-americana, gênero masculino e EScd com envolvimento cutâneo extenso e progressivo. Até 50% dos pacientes com crise renal esclerodérmica têm anticorpos anti-RNA-polimerase III. Atritos de fricção tendinosa palpáveis, derrame pericárdico, anemia recente não explicada e trombocitopenia podem ser precursores de uma crise iminente de esclerodermia renal. Os pacientes de alto risco com ES inicial devem ser aconselhados a verificar sua tensão arterial diariamente. Pacientes com EScl ou anticorpos anticentrômero raramente desenvolvem crise renal esclerodérmica. Como há uma associação entre uso de glicocorticoides e crise renal esclerodérmica, a prednisona deve ser usada em pacientes de ES com alto risco somente quando absolutamente necessário e em doses baixas (< 10 mg/dia).

Caracteristicamente, os pacientes apresentam-se com hipertensão acelerada e insuficiência renal oligúrica progressiva. Contudo, cerca de 10% dos pacientes com crise renal esclerodérmica se apresentam com pressão arterial normal. A crise renal normotensiva em geral está associada a um desfecho ruim. Cefaleia, visão turva e insuficiência cardíaca congestiva podem acompanhar a elevação da pressão arterial. Em geral, o exame de urina mostra leve proteinúria, cilindros granulosos e hematúria microscópica; trombocitopenia e hemólise microangiopática com hemácias fragmentadas podem ser vistas. Insuficiência renal oligúrica progressiva, ao longo de vários dias, em geral vem em sequência. Em alguns casos, a crise renal esclerodérmica é diagnosticada equivocadamente como púrpura trombocitopênica trombótica, ou outras formas de microangiopatia trombótica. Nesses casos, uma biópsia renal pode ser de algum benefício. Além disso, achados de biópsia de trombose vascular e colapso isquêmico glomerular predizem desfechos renais ruins. Oligúria, ou uma creatinina > 3 mg/dL na apresentação, prediz um prognóstico ruim com hemodiálise permanente e alta mortalidade. Raramente, glomerulonefrite com crescentes ocorre na situação de ES e pode estar associada com anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos específicos para mieloperoxidase. Glomerulonefrite membranosa pode acontecer em pacientes tratados com D-penicilamina. Deficiência assintomática da função renal ocorre em até metade dos pacientes com ES. Esse envolvimento renal subclínico está associado com outras manifestações vasculares de ES e raramente progride.

ENVOLVIMENTO CARDÍACO

Embora com frequência seja silencioso, o envolvimento cardíaco na ES costuma ser detectado quando os pacientes são triados com ferramentas diagnósticas sensíveis. O envolvimento cardíaco na ES pode ser primário ou secundário a HAP, DPI ou comprometimento renal. Ele ocorre com frequência maior em pacientes com EScd do que naqueles com EScl, em geral se desenvolvendo dentro de três anos do início do espessamento da pele. Na ES, o comprometimento cardíaco clinicamente evidente é um fator de mau prognóstico. O endocárdio, o miocárdio e o pericárdio podem ser afetados separadamente ou juntos. As manifestações de envolvimento pericárdico incluem pericardite aguda, derrames pericárdicos, pericardite constritiva e tamponamento cardíaco. A fibrose do sistema de condução ocorre comumente e pode ser silenciosa ou manifestada por taquicardias atriais e ventriculares, ou bloqueio cardíaco. Vasospasmo recorrente e lesão por isquemia-reperfusão contribuem para fibrose miocárdica, resultando em disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica assintomática, que pode progredir para insuficiência cardíaca franca. Hipertensão sistêmica e pulmonar e comprometimento dos pulmões e dos rins também podem ter impacto sobre o coração.

Apesar da presença de vasculopatia obliterante disseminada, a frequência de doença clínica ou patológica epicárdica das artérias coronárias não está aumentada na ES. Embora a ecocardiografia convencional tenha baixa sensibilidade para detectar envolvimento cardíaco pré-clínico na ES, modalidades mais novas, como ecocardiografia com Doppler tecidual (TDE, de *tissue Doppler echocardiography*), ressonância magnética cardíaca (RMc), perfusão de tálio e imagem nuclear (TC por emissão de fótons únicos [SPECT, de *single photon emission CT*]), revelam uma alta prevalência de função ou perfusão miocárdica anormal em pacientes com ES. O nível sérico de pró-BNP N-terminal, um hormônio ventricular, é um marcador para HAP na ES, mas também pode ter utilidade como um marcador de envolvimento cardíaco primário.

COMPLICAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

A síndrome do túnel do carpo ocorre com frequência e pode ser uma manifestação de apresentação. Artralgia e rigidez generalizada são proeminentes na fase inicial da doença. A mobilidade de pequenas e grandes articulações é prejudicada progressivamente, em especial na EScd. As mãos são mais comumente afetadas. Desenvolvem-se contraturas nas articulações interfalângicas e nos punhos. As contraturas de grandes articulações podem ser acompanhadas por atritos de fricção de tendões, caracterizados por crepitação com som de couro que pode ser ouvida ou palpada ao movimento passivo, os quais são devidos a fibrose extensa e aderências às bainhas tendinosas e aos planos de fáscia na articulação afetada. A presença de atritos de fricção de tendões está associada com risco aumentado de complicações renais e cardíacas e sobrevida reduzida. Inflamação real de articulações é incomum; entretanto, pacientes ocasionais desenvolvem poliartrite erosiva nas mãos. Fraqueza muscular é comum e pode indicar descondicionamento, atrofia por desuso e má nutrição. Menos comumente, pode ocorrer miosite inflamatória, indistinguível da polimiosite idiopática. Miopatia inflamatória crônica, caracterizada por atrofia e fibrose, na ausência de níveis elevados de enzimas musculares, pode ser vista na ES em fase avançada. A reabsorção óssea ocorre mais comumente na porção terminal das falanges, onde causa a perda dos tufos distais (acro-osteólise) **(Fig. 382.5)**. A reabsorção dos côndilos mandibulares pode levar à dificuldade de mordedura. A osteólise também pode afetar as costelas e a parte distal das clavículas.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA

Muitos pacientes com ES desenvolvem olhos e boca secos (complexo sicca). A biópsia das glândulas salivares menores mostra fibrose em vez da infiltração linfocitária focal característica da síndrome de Sjögren primária **(Cap. 383)**. O hipotireoidismo é comum, sendo devido, em geral, à fibrose da glândula tireoide. A frequência de envolvimento macrovascular, inclusive doença vascular periférica e de artérias coronárias, pode estar aumentada. Enquanto o sistema nervoso central geralmente é poupado na ES, pode ocorrer neuropatia sensorial do trigêmeo devido a fibrose ou vasculopatia, apresentando-se com início gradual de dor e dormência. A gravidez em mulheres com ES pode estar associada com uma frequência aumentada de desfechos fetais adversos. Além disso, o comprometimento cardiorrespiratório pode piorar durante a gravidez, tendo sido descrito novo início de crise renal de esclerodermia. A disfunção erétil é frequente em homens com ES, podendo ser a manifestação inicial da doença. A incapacidade de atingir, ou de manter, a ereção do pênis deve-se à insuficiência vascular e à fibrose.

Neoplasia maligna na esclerose sistêmica Estudos epidemiológicos indicam um risco aumentado de câncer na ES. Câncer de pulmão e adenocarcinoma esofágico costumam ocorrer na situação de DPI de longa duração, ou na DRGE, e podem ser causados por inflamação crônica e reparo. Em contrapartida, carcinomas e linfomas de mama, pulmão e ovário tendem a ocorrer em associação temporal próxima com o início clínico da ES, em particular em pacientes que têm autoanticorpos contra polimerase III do RNA. Nesses casos, a ES pode representar uma síndrome paraneoplásica desencadeada pela resposta imune antitumoral.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E BIOMARCADORES

Uma leve anemia normocítica ou microcítica é frequente em pacientes com ES, podendo indicar hemorragia digestiva causada por EVAG ou esofagite crônica. Anemia macrocítica pode ser causada por deficiência de folato e vitamina B_{12} devido a supercrescimento bacteriano no intestino delgado e má absorção, ou por fármacos como metotrexato ou agentes alquilantes. Anemia hemolítica microangiopática causada por fragmentação mecânica de eritrócitos durante sua passagem através de microvasos revestidos por fibrina ou trombos de plaquetas é uma marca da microangiopatia trombótica associada com crise renal esclerodérmica. Trombocitopenia e leucopenia podem indicar toxicidade de fármacos. Diferentemente de outras doenças do tecido conectivo, a velocidade de hemossedimentação (VHS) em geral mostra-se normal; uma elevação pode sinalizar miosite ou neoplasia maligna coexistente.

Autoanticorpos antinucleares estão presentes em quase todos os pacientes com ES e podem ser detectados no início da doença. Autoanticorpos contra topoisomerase I (Scl-70) e centrômero são mutuamente exclusivos e bastante específicos para ES (**Quadro 382.3**). Anticorpos topoisomerase I são detectados em 31% dos pacientes com ES, mas em apenas 13% dos pacientes com EScl. Eles estão associados com risco aumentado de DPI e desfechos ruins. Anticorpos anticentrômero são detectados em 38% dos pacientes com EScl, mas em apenas 2% dos pacientes com EScd, e raramente em pacientes com fenômeno de Raynaud e síndrome de Sjögren. Anticorpos anticentrômero na ES estão associados com HAP, mas somente de modo raro com envolvimento cardíaco ou renal significativo ou DPI. O padrão de imunofluorescência nucleolar aos testes sorológicos é um reflexo dos anticorpos contra U3-RNP (fibrilarina), Th/To ou PM/Scl, ao passo que um padrão pontilhado de imunofluorescência indica anticorpos contra a polimerase III de RNA. Embora anticorpos contra a β2GPI ocorram na síndrome de anticorpo antifosfolipídeo e não sejam específicos para ES, sua presença na ES está associada a um risco aumentado de lesões isquêmicas nos dedos.

DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E MONITORAMENTO

O diagnóstico de ES é feito primariamente com base nos achados clínicos, sendo em geral direto nos pacientes com doença estabelecida. A presença de endurecimento da pele, com um padrão de distribuição simétrica característico, associado a manifestações orgânicas viscerais típicas, estabelece o diagnóstico com alto grau de certeza. Embora as condições listadas no **Quadro 382.1** possam estar associadas a endurecimento da pele, o padrão de distribuição das lesões cutâneas, em conjunto com a ausência do fenômeno de Raynaud, ou de manifestações orgânicas viscerais típicas, ou de autoanticorpos específicos da ES, diferencia tais condições desta última. Ocasionalmente, uma biópsia de espessura total da pele é necessária para estabelecer o diagnóstico de escleredema, escleromixedema ou fibrose sistêmica nefrogênica. Na EScl, uma história de fenômeno de Raynaud precedente e sintomas de refluxo gastresofágico, acoplados à presença de esclerodactilia e alterações capilares na capilaroscopia de dobra ungueal, com frequência em combinações com telangiectasia e calcinose cutânea, ajudam a estabelecer o diagnóstico. O achado de cicatrizes escavadas nas pontas dos dedos e a evidência radiológica de fibrose pulmonar nos lobos inferiores são particularmente úteis para o diagnóstico. O fenômeno de Raynaud primário é uma condição benigna comum, que deve ser diferenciada da ES inicial ou limitada. A microscopia da dobra ungueal é particularmente útil nessa situação, pois no fenômeno de Raynaud primário os capilares do leito da unha são normais, enquanto na ES anormalidades capilares, assim como autoanticorpos séricos, podem ser detectadas mesmo antes de outras manifestações da doença.

Estabelecer o diagnóstico de ES em um estágio inicial da doença pode ser um desafio. Ns EScd, os sintomas iniciais com frequência são inespecíficos e relacionados com inflamação. Os pacientes queixam-se de fadiga, edema, dor e rigidez, e o fenômeno de Raynaud pode estar ausente inicialmente. O exame físico pode revelar edema difuso de extremidades superiores e dedos inchados. Pacientes nessa fase algumas vezes são diagnosticados como apresentando artrite reumatoide inicial, LES, miosite ou, mais comumente, doença indiferenciada do tecido conectivo. No decorrer de semanas a meses, o fenômeno de Raynaud e as manifestações clínicas características aparecem, acompanhados do crescente endurecimento da pele. A presença de autoanticorpos antinucleares e específicos da ES confere alto grau de especificidade diagnóstica. O fenômeno de Raynaud com ulcerações nas pontas dos dedos ou outra evidência de isquemia digital, em conjunto com telangiectasia, distúrbio da motilidade do esôfago distal, DPI ou HAP não explicada, ou hipertensão acelerada com insuficiência renal, na ausência de endurecimento cutâneo, sugere o diagnóstico de ES sem esclerodermia. Esses pacientes podem ter anticorpos anticentrômero.

TRATAMENTO ESCLEROSE SISTÊMICA

Visão geral: princípios do tratamento Até o presente, nenhuma terapia tem se revelado capaz de alterar de modo significativo a história natural da ES. Em contrapartida, múltiplas intervenções são altamente efetivas em aliviar os sintomas, tornando mais lenta a progressão de dano orgânico cumulativo e reduzindo a incapacidade. Redução significativa da mortalidade relacionada com a doença tem sido observada durante os últimos 25 anos. Tendo em vista a heterogeneidade marcante das manifestações da doença, as complicações orgânicas e a história natural, o tratamento deve ser adequado às necessidades peculiares de cada paciente individual.

Uma investigação minuciosa deve ser conduzida na linha de base. O tratamento ótimo incorpora os seguintes princípios **(Quadro 382.5)**: diagnóstico rápido e preciso; classificação e estratificação de risco com base na avaliação clínica e laboratorial; reconhecimento precoce de complicações com base em órgãos e avaliação de sua extensão, gravidade e probabilidade de deterioração; monitoramento regular para progressão da doença, sua atividade, novas complicações e resposta à terapia; ajuste do tratamento; e educação continuada do paciente. Para minimizar o dano orgânico irreversível, o tratamento das complicações potencialmente fatais deve ser proativo, com rastreamento regular e início da intervenção apropriada o mais precocemente possível. À luz da natureza complexa e multissistêmica da ES, uma abordagem com base em equipe integrando múltiplos especialistas deve ser buscada sempre que possível. A maioria dos pacientes é tratada com combinações de fármacos que atingem aspectos diferentes da doença. Encorajamos os pacientes a se tornarem familiares com o espectro de complicações potenciais e a compreender as opções terapêuticas e a história natural, e incentivamos a serem parceiros de seus médicos. Isso requer uma relação duradoura entre paciente e médico, com aconselhamento e estimulação contínuos.

QUADRO 382.5 PRINCÍPIOS-CHAVE DO TRATAMENTO

- Estabelecer diagnóstico precoce e acurado.
- Avaliar o envolvimento de órgãos internos.
- Definir o estágio e a atividade da doença clínica.
- Adequar terapia individualizada às necessidades peculiares de cada paciente.
- Avaliar a resposta ao tratamento, e ajustar a terapia quando necessário; monitorar para progressão da doença e novas complicações.

Terapia modificadora da doença: agentes imunossupressores Os agentes imunossupressores usados no tratamento de outras doenças autoimunes, ou do tecido conectivo de um modo geral, têm mostrado benefício modesto, ou nenhum benefício, na ES. Glicocorticoides podem aliviar a rigidez e a dor na fase inicial da EScd, mas não influenciam a progressão do envolvimento cutâneo ou de órgãos internos, e seu uso está associado com um risco aumentado de crise renal esclerodérmica. Portanto, os glicocorticoides só devem ser usados quando absolutamente necessário, na dose mais baixa possível, e somente por períodos curtos. O uso da ciclofosfamida tem sido estudado extensamente por causa de sua eficácia no tratamento de vasculites (**Cap. 385**), LES (**Cap. 378**) e outras doenças autoimunes (**Cap. 377e**).

Foi demonstrado que a ciclofosfamida, tanto oral como IV intermitente, reduz a progressão de DPI associada à ES, com estabilização e, raramente, melhora modesta da função pulmonar e dos achados de TCAR depois de 1 ano de tratamento. Melhora dos sintomas respiratórios e do endurecimento da pele também foi observada. Esses efeitos benéficos diminuem com a interrupção da terapia. Os benefícios da ciclofosfamida precisam ser pesados contra sua toxicidade potencial, que inclui supressão da medula óssea, infecções oportunistas, cistite hemorrágica e câncer da bexiga, falência ovariana prematura e neoplasias malignas secundárias tardias.

O metotrexato foi associado a uma melhora modesta da pele em estudos pequenos. O tratamento com micofenolato de mofetila esteve associado à melhora do endurecimento da pele em estudos não controlados e em geral foi bem tolerado. Estudos pequenos dão suporte ao uso do rituximabe em pacientes de ES com envolvimento cutâneo e DPI. O uso de ciclosporina, azatioprina, fotoferese extracorpórea, talidomida, rapamicina, imatinibe e imunoglobulina IV atualmente não é bem apoiado pela literatura. Ablação imune intensiva usando um regime condicionador de quimioterapia em dose alta com ou sem irradiação, seguida por reconstituição com células-tronco autólogas, tem resultado em remissão duradoura da doença em alguns casos e está sendo avaliada em ensaios clínicos randomizados. Tendo em vista sua morbidade e mortalidade potenciais, assim como o custo, o transplante de células-tronco autólogas na ES ainda é considerado experimental.

Terapia antifibrose Como a fibrose tecidual disseminada na ES causa dano orgânico progressivo, fármacos que interferem com o processo fibrótico representam uma abordagem terapêutica racional. A D-penicilamina tem sido usada extensamente como um agente antifibrose. Em estudos retrospectivos, a D-penicilamina estabilizou e melhorou o endurecimento da pele, preveniu envolvimento novo de órgãos internos e melhorou a sobrevida. Contudo, um ensaio clínico controlado randomizado da ES ativa na fase inicial não encontrou diferenças na extensão do comprometimento da pele entre os pacientes tratados com a dose-padrão (750 mg/dia) ou com uma dose muito baixa (125 mg em dias alternados) de D-penicilamina. Experimentos clínicos recentes mostram benefício do pirfenidone e do nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, com lentificação significante da perda de função pulmonar. Ainda está em investigação se esses dois fármacos novos terão eficácia comparável na doença pulmonar associada à ES.

Terapia vascular A meta da terapia vascular é controlar o fenômeno de Raynaud, prevenir o desenvolvimento e aumentar a cura das complicações isquêmicas, bem como tornar mais lenta a progressão da vasculopatia obliterante. Os pacientes devem vestir roupas quentes, minimizar a exposição ao frio ou estresse, e evitar fármacos que precipitem ou exacerbem episódios de vasospasmo. Alguns pacientes com fenômeno de Raynaud podem responder à terapia de *biofeedback*. Bloqueadores dos canais de cálcio de liberação prolongada derivados da di-hidropiridina, tais como nifedipina, anlodipino ou diltiazem, podem melhorar o fenômeno de Raynaud, mas seu uso com frequência é limitado por efeitos colaterais (palpitações, edema dependente, piora do refluxo gastresofágico). Conquanto os inibidores da ECA não reduzam a frequência ou a gravidade dos episódios, os bloqueadores do receptor de angiotensina II, tais como a losartana, são efetivos e em geral bem tolerados. Pacientes com fenômeno de Raynaud que não respondem a essas terapias podem requerer a adição de bloqueadores do receptor α_1-adrenérgicos (p. ex., prazosina), inibidores da 5-fosfodiesterase (p. ex., sildenafila), inibidores da recaptação de serotonina (p. ex., fluoxetina), nitroglicerina tópica e infusões intermitentes de prostaglandinas IV. O ácido acetilsalicílico em dose baixa e o dipiridamol previnem a agregação plaquetária, podendo ter um papel como agentes adjuntos. Em pacientes com úlceras isquêmicas, o antagonista de receptor de endotelina-1, bosentano, reduz o risco de novas úlceras. Simpatectomia digital e injeções locais de botulina tipo A (Botox) nos dedos são opções em pacientes com isquemia grave e perda iminente de dedos. A terapia empírica de longa duração com estatinas e antioxidantes pode retardar a progressão do dano e da obliteração vascular. Vasodilatadores como os inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do receptor de endotelina também podem melhorar a perfusão miocárdica e a função do ventrículo esquerdo.

Tratamento das complicações gastrintestinais Como problemas orais, inclusive abertura oral diminuída, produção reduzida de saliva, retração de gengivas e doença periodontal levando à perda de dentes, são comuns, o cuidado dental regular é recomendado. Refluxo gastresofágico é muito comum e pode ocorrer na ausência de sintomas; portanto, todos os pacientes com ES devem ser tratados. Os pacientes devem ser orientados a elevar a cabeceira da cama, comer refeições pequenas e frequentes, e evitar ingestão oral antes da hora de dormir. Os inibidores da bomba de prótons reduzem o refluxo ácido, podendo ser necessário administrá-los em doses relativamente altas. Agentes procinéticos como a domperidona podem ser úteis, em especial se retardo do esvaziamento gástrico estiver presente. Hemorragia digestiva episódica por ectasia vascular do antro gástrico (estômago de melancia) pode ser suscetível ao tratamento com fotocoagulação endoscópica a *laser*, embora possa ocorrer recidiva. O excesso de proliferação bacteriana, devido a distúrbio da motilidade do intestino delgado, causa distesão abdominal e diarreia, podendo levar a má absorção e desnutrição grave. O tratamento com cursos curtos de antibióticos de amplo espectro, tais como metronidazol, eritromicina e tetraciclina, em rodízio, pode erradicar a proliferação bacteriana excessiva. A hiperalimentação parenteral está indicada se desnutrição se desenvolver. Hipomotilidade crônica do intestino delgado pode responder à octreotida, mas a pseudo-obstrução é difícil de tratar. Incontinência fecal, uma complicação com frequência subrelatada de ES, pode responder a medicação antidiarreica e terapia de *biofeedback*.

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) Em pacientes com ES, a HAP implica um prognóstico extremamente pobre e é responsável por 30% dos óbitos. Como a HAP é assintomática até que esteja avançada, pacientes com ES devem ser triados para sua presença na avaliação inicial, e em base anual daí em diante. O tratamento em geral é iniciado com um antagonista oral do receptor de endotelina-1, como bosentano, ou inibidor de fosfodiesterase tipo 5, como sildenafila. Os pacientes podem precisar de diuréticos e digoxina, quando apropriado. Se hipoxemia for documentada, oxigênio suplementar deve ser prescrito a fim de evitar vasoconstrição pulmonar secundária induzida por hipoxia. Análogos da prostaciclina, como epoprostenol ou treprostinil, podem ser dados por infusão intravenosa (IV) contínua ou subcutânea (SC), ou por inalações por nebulização. A terapia combinada com classes diferentes de agentes, como um antagonista de endotelina-1 e um inibidor de fosfodiesterase, com frequência é necessária. Transplante de pulmão permanece como uma opção para pacientes selecionados cujo tratamento médico tenha falhado.

Tratamento da crise renal A crise renal esclerodérmica é uma emergência médica. Visto que o desfecho é determinado largamente pela extensão do dano renal presente ao tempo em que terapia agressiva é iniciada, o reconhecimento pronto de crise renal esclerodérmica iminente ou inicial é essencial, e esforços devem ser feitos para evitar sua ocorrência. Pacientes de ES de alto risco com doença inicial, envolvimento cutâneo extenso e progressivo, atritos de fricção de tendões e anticorpos anti-polimerase III do RNA devem ser instruídos a monitorar sua pressão arterial diariamente e relatar de imediato alterações significativas. Fármacos potencialmente nefrotóxicos devem ser evitados, e glicocorticoides só devem ser usados quando absolutamente necessário e em doses baixas. Pacientes apresentando-se com crise renal esclerodérmica devem ser internados imediatamente. Uma vez que outras causas de doença renal sejam excluídas, o tratamento deve ser iniciado prontamente com titulação de inibidores da ECA de curta duração, com a meta de conseguir normalização rápida da pressão arterial. Em pacientes com hipertensão persistente apesar da terapia inibidora da ECA, deve ser considerada a adição de bloqueadores do receptor de angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores diretos da renina. Evidências empíricas indicam respostas aos bloqueadores do receptor de endotelina-1 e prostaciclinas. Até dois terços dos pacientes com crise renal esclerodérmica vão para diálise. O desfecho da crise renal esclerodérmica é pior em pacientes com anticorpos à topoisomerase I, em comparação com aqueles com anticorpos a polimerase III de RNA. Recuperação renal substancial pode ocorrer após crise renal esclerodérmica, e a diálise pode ser suspensa, em 30 a 50% dos pacientes. Transplante de rim é apropriado para aqueles que são incapazes de ter a diálise suspensa após dois anos. A sobrevida de pacientes de ES transplantados é comparável à daqueles com outras doenças do tecido conectivo, e a recidiva da crise renal é rara.

Cuidados com a pele Como o envolvimento da pele na ES nunca é ameaçador para a vida, e porque ele se estabiliza e pode mesmo regredir espontaneamente, com o tempo, o tratamento da ES não deve ser ditado por suas manifestações cutâneas. Os sintomas inflamatórios de envolvimento inicial da pele podem ser controlados com anti-histamínicos e uso cuidadoso de curta duração de glicocorticoides em dose baixa (< 5 mg/dia de prednisona). Estudos retrospectivos mostraram que a D-penicilamina reduz a extensão e a progressão do endurecimento da pele; entretanto, esses benefícios não puderam ser consubstanciados em um ensaio prospectivo controlado. Ciclofosfamida e metotrexato têm efeitos modestos sobre o endurecimento da pele. Como a pele é seca, o uso de unguentos hidrófilos e a realização de banhos de óleo são encorajados. A massagem regular da pele é útil. A telangiectasia pode representar um problema estético, em especial na face. O tratamento com *laser* de luz pulsada pode ter benefício de curto prazo. Úlceras digitais isquêmicas devem ser protegidas por curativos oclusivos para promover a cicatrização e prevenir infecção. As úlceras de pele infectadas são tratadas com antibióticos tópicos. O desbridamento cirúrgico pode ser indicado. Nenhuma terapia foi demonstrada efetiva na prevenção da formação de depósitos de cálcio nas partes moles, ou na promoção de sua dissolução.

Tratamento das complicações musculoesqueléticas Artralgia e rigidez articular são manifestações comuns e incômodas, mais proeminentes na fase inicial da doença. Séries curtas de agentes anti-inflamatórios não esteroides, metotrexato semanal e uso cauteloso de corticosteroides em dose baixa podem aliviar esses sintomas. Terapia física e ocupacional pode ser efetiva para manter a função musculoesquelética e melhorar os desfechos de longo prazo.

EVOLUÇÃO

A história natural da ES é altamente variável e difícil de predizer, em especial nos estágios iniciais da doença, quando o subgrupo específico – forma cutânea difusa ou limitada – não está claro. Os pacientes com EScd tendem a ter um curso mais rapidamente progressivo e um prognóstico pior que aqueles com EScl.

Na EScd, sintomas inflamatórios como fadiga, edema, artralgia e prurido tendem a regredir, e a extensão do espessamento da pele atinge um platô aos 2 a 4 anos depois do início da doença, seguido por regressão lenta. É durante a fase inicial edematosa/inflamatória, em geral durando < 3 anos, que ocorre envolvimento orgânico visceral importante. Conquanto o envolvimento orgânico visceral existente, como a fibrose pulmonar, possa progredir mesmo depois do pico de envolvimento cutâneo, o comprometimento de novos órgãos é raro. A crise renal esclerodérmica ocorre, quase invariavelmente, dentro dos primeiros quatro anos de doença. Na doença em fase tardia (> 6 anos), a pele em geral é mole e atrofiada. A regressão cutânea acontece, caracteristicamente, em uma ordem que é o inverso do envolvimento inicial, com amolecimento no tronco seguido pelas extremidades proximais e, finalmente, as distais; entretanto, a esclerodactilia e as contraturas dos dedos em geral persistem. A recidiva, ou recorrência, do espessamento da pele, depois que tenha sido atingido o pico do envolvimento cutâneo, é rara. Os pacientes com EScl seguem uma evolução clínica acentuadamente diferente daquela da EScd. O fenômeno de Raynaud costuma preceder outras manifestações da doença por anos, ou mesmo décadas. As complicações orgânicas viscerais, como HAP e DPI, em geral desenvolvem-se tardiamente e progridem lentamente.

PROGNÓSTICO

A ES confere um aumento substancial do risco de morte prematura. As taxas de mortalidade ajustadas por idade e gênero são 5 a 8 vezes mais altas em comparação com a população geral, e mais da metade de todos os pacientes com ES morre de sua doença. Em um estudo de ES com base em população, a sobrevida mediana foi de 11 anos. Em pacientes com EScd, as taxas de sobrevida de 5 e 10 anos são de 70 e 55%, respectivamente, enquanto em pacientes com EScl elas são de 90 e 75%, respectivamente. O prognóstico correlaciona-se com a extensão do envolvimento cutâneo, o qual, por sua vez, reflete o envolvimento orgânico visceral. As principais causas de óbito são HAP, fibrose pulmonar, envolvimento gastrintestinal e doença cardíaca. A crise renal esclerodérmica está associada a uma mortalidade de 30% em três anos. O câncer de pulmão e o excesso de mortes por causas cardiovasculares também contribuem para a maior mortalidade. Marcadores de mau prognóstico incluem gênero masculino, raça afro-americana, idade mais avançada no início da doença, espessamento de pele extenso com envolvimento do tronco, atritos de fricção de tendões palpáveis e evidência de envolvimento orgânico visceral significativo ou progressivo. Os previsores laboratoriais de mortalidade aumentada na avaliação inicial incluem uma VHS elevada, anemia, proteinúria e anticorpos antitopoisomerase I. Em um estudo, pacientes de ES com extenso acometimento cutâneo, capacidade vital pulmonar em menos de 55% da prevista, comprometimento gastrintestinal significativo (pseudo-obstrução ou má absorção), evidência de envolvimento cardíaco (arritmias ou insuficiência cardíaca congestiva) ou crise renal esclerodérmica tiveram uma sobrevida cumulativa aos nove anos em menos de 40%. A gravidade da HAP está fortemente associada à mortalidade, e 33% dos pacientes com ES que tinham uma pressão arterial pulmonar média ≥ 45 mmHg apresentaram sobrevida de três anos. O advento dos inibidores da ECA na crise renal de ES teve um impacto drástico na sobrevida, aumentando de < 10% em 1 ano, na era pré-inibidores da ECA, para > 70% em 3 anos, no tempo atual. Além disso, a sobrevida de 10 anos em ES melhorou de < 60%, na década de 1970, para > 66 a 78%, na década de 1990, uma tendência que reflete tanto detecção mais precoce como tratamento melhor das complicações.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

O termo *esclerodermia* é usado comumente para descrever um grupo de distúrbios localizados da pele **(Quadro 382.1)**, que ocorrem mais comumente em crianças do que em adultos. Em contraste com a ES, a esclerodermia localizada raramente é complicada por fenômeno de Raynaud, ou por envolvimento orgânico interno significativo. A morfeia apresenta-se como placas circulares solitárias ou múltiplas de pele espessada, ou, raramente, como endurecimento disseminado (morfeia generalizada ou panesclerótica); os dedos são poupados. A esclerodermia linear – raias de pele espessada, em geral em uma ou ambas as extremidades inferiores – pode afetar os tecidos subcutâneos, levando a fibrose e atrofia das estruturas de suporte, músculo e osso. Em crianças, o crescimento dos ossos longos afetados pode ser retardado. Quando as lesões da esclerodermia linear cruzam as articulações, contraturas significativas podem se desenvolver.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO

Os pacientes que têm EScl coexistente com aspectos de LES, polimiosite e artrite reumatoide podem ter a doença mista do tecido conectivo (DMTC). Essa síndrome de sobreposição em geral está associada à presença de títulos altos de autoanticorpos contra U1-RNP. A apresentação inicial característica é o fenômeno de Raynaud, associado a dedos tumefactos e mialgia. Gradualmente, desenvolvem-se aspectos da EScl, tais como esclerodactilia, calcinose e telangiectasia cutânea. Erupções cutâneas sugestivas de LES (exantema malar, fotossensibilidade) ou de dermatomiosite (erupção heliotrópica nas pálpebras, erupção eritematosa nos nós dos dedos) ocorrem. A artralgia é comum, e alguns pacientes desenvolvem poliartrite erosiva. Fibrose pulmonar e HAP isolada ou secundária podem se desenvolver. Outras manifestações incluem distúrbio da motilidade esofágica, pericardite, síndrome de Sjögren e doença renal, em especial glomerulonefrite membranosa. A avaliação laboratorial indica aspectos de inflamação com VHS elevada e hipergamaglobulinemia. Enquanto anticorpos anti-U1-RNP são detectados no soro em títulos elevados, os autoanticorpos específicos da ES não são encontrados. Diferentemente da ES, os pacientes com DMTC exibem, com frequência, uma boa resposta ao tratamento com glicocorticoides, sendo o prognóstico a longo prazo melhor que o da ES. Permanece motivo de controvérsias se a DMTC é uma entidade realmente distinta, ou se, em vez disso, é um subgrupo do LES ou da ES.

FASCEÍTE EOSINOFÍLICA

A fasceíte eosinofílica é um distúrbio idiopático raro, associado a um endurecimento da pele que, em geral, desenvolve-se de forma rápida. Os adultos são primariamente afetados. A pele tem um aspecto áspero, lembrando pavimentação com seixos ou *peau d'orange* (casca de laranja). Diferentemente da ES, o envolvimento de órgãos internos é raro, e o fenômeno de Raynaud e os autoanticorpos associados à ES estão ausentes. Além disso, o comprometimento cutâneo poupa os dedos. A biópsia de espessura total da pele da lesão revela fibrose da fáscia subcutânea e em geral é necessária para o diagnóstico. Inflamação e infiltração eosinofílica da fáscia estão presentes de modo variável. Na fase aguda da doença, a eosinofilia no sangue periférico pode ser proeminente. A RM parece ser uma ferramenta sensível para o diagnóstico da fasceíte eosinofílica. Em alguns pacientes, essa fasceíte ocorre em associação a, ou precedendo, síndromes mielodisplásicas ou mieloma múltiplo. O tratamento com glicocorticoides leva à pronta resolução da eosinofilia. Em contrapartida, as alterações da pele em geral mostram melhora lenta e variável. O prognóstico dos pacientes com fasceíte eosinofílica é bom.

383

Síndrome de Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas

DEFINIÇÃO, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica, lentamente progressiva, caracterizada por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas, resultando em xerostomia e olhos secos. Cerca de 33% dos pacientes apresentam-se com manifestações sistêmicas; um número pequeno, mas significativo, de pacientes pode desenvolver linfoma maligno. A doença apresenta-se isoladamente (síndrome de Sjögren primária), ou em associação com outras doenças reumáticas autoimunes (síndrome de Sjögren secundária) **(Quadro 383.1)**.

QUADRO 383.1 **ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME DE SJÖGREN COM OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES**

Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Esclerodermia
Doença mista do tecido conectivo
Cirrose biliar primária
Vasculite
Hepatite crônica ativa

Mulheres de meia-idade (proporção gênero feminino para masculino, 9:1) são afetadas primariamente, embora a síndrome de Sjögren possa ocorrer em qualquer idade, inclusive em crianças. A prevalência da síndrome de Sjögren primária é de cerca de 0,5 a 1%, ao passo que 30% dos pacientes com doenças reumáticas autoimunes padecem da síndrome de Sjögren secundária.

PATOGÊNESE

A síndrome de Sjögren é caracterizada tanto por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas como por hiper-reatividade de linfócitos B. Um processo oligomonoclonal de células B, que é caracterizado por imunoglobulinas monoclonais crioprecipitáveis (IgMκ) com atividade de fator reumatoide, é evidente em até 25% dos pacientes.

Os soros de pacientes com síndrome de Sjögren com frequência contêm autoanticorpos a antígenos não específicos de órgãos, como imunoglobulinas (fatores reumatoides) e antígenos extraíveis nucleares e citoplasmáticos (Ro/SS-A, La/SS-B). O autoantígeno Ro/SS-A consiste em dois polipeptídeos (52 e 60 kDa, respectivamente) em conjunção com o RNA citoplasmático, ao passo que a proteína La/SS-B de 48 kDa é ligada a transcritos da polimerase III de RNA. Autoanticorpos a antígenos Ro/SS-A e La/SS-B em geral são detectados ao tempo do diagnóstico e estão associados com início mais precoce da doença, duração mais longa, aumento de glândulas salivares e infiltração linfocitária mais intensa de glândulas salivares menores.

As principais células infiltrantes nas glândulas exócrinas afetadas são linfócitos T e B ativados. As células T predominam em lesões leves, enquanto as células B são dominantes em lesões mais graves. Macrófagos e células dendríticas também são encontrados. Tem sido mostrado que o número de macrófagos positivos para interleucina (IL) 18 correlaciona-se com aumento da glândula parótida e níveis baixos do componente C4 do complemento, ambos os quais são previsores adversos do desenvolvimento de linfoma.

As células epiteliais dos ductos e ácinos parecem desempenhar um papel significante na iniciação e na perpetuação da lesão autoimune. Essas células (1) expressam moléculas de classe II do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*), moléculas coestimuladoras e expressão aberrante de autoantígenos intracelulares nas membranas celulares, sendo assim capazes de fornecer sinais essenciais para a ativação linfocitária; (2) produzem inapropriadamente citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas atrativas de linfócitos necessárias para manter a lesão autoimune e possibilitar a progressão para formação de centro germinativo ectópico mais sofisticado, o que acontece em um quinto dos pacientes, e (3) expressam receptores funcionais de imunidade inata, em particular receptores semelhantes ao *Toll* (TLRs) 3, 7 e 9, que podem ser responsáveis pela perpetuação da resposta autoimune.

Tanto as células infiltrantes T como as B têm uma tendência a ser resistentes à apoptose. Tem sido verificado que níveis do fator ativador de células B (BAFF, de *B cell-activating factor*) estão elevados em pacientes com síndrome de Sjögren, em especial aqueles com hipergamaglobulinemia, e provavelmente são responsáveis por esse efeito antiapoptose. Células epiteliais glandulares parecem ter um papel ativo na produção de BAFF, que pode ser expresso e secretado após estimulação com interferon tipo I, bem como com RNA de fita dupla viral ou sintético. O fator desencadeante da ativação epitelial parece ser uma infecção persistente por enterovírus (possivelmente por cepas de vírus Coxsackie). Assinaturas de interferon tipo I e tipo II têm sido descritas em células epiteliais de ductos e células T, respectivamente; sua detecção implica que os interferons exercem efeitos de regulação direta e cruzada no processo patogênico.

Um defeito na atividade colinérgica, mediado pelo receptor M3, e redistribuição da proteína do canal de água aquaporina 5, ambos levando a disfunção neuroepitelial e diminuição das secreções glandulares, têm sido propostos.

A análise molecular de genes classe II do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) tem revelado que a síndrome de Sjögren, independentemente da origem étnica do paciente, é altamente associada com o alelo HLA DQA1*0501. Estudos de associação genômica ampla têm revelado uma prevalência aumentada de polimorfismos de nucleotídeo único em genes de IRF-5 e STAT-4, que participam na ativação da via do interferon tipo I.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren tem sintomas relacionados com função diminuída de glândulas lacrimais e salivares. Na maior parte dos casos, a síndrome primária tem uma evolução vagarosa e benigna. As manifestações iniciais podem ser por secura de mucosas, ou inespecíficas, e 8 a 10 anos podem se passar dos sintomas iniciais ao desenvolvimento completo da doença. O principal sintoma oral da síndrome de Sjögren é a secura (xerostomia). Os pacientes relatam dificuldade de deglutir alimentos secos, uma incapacidade de falar continuamente, uma sensação de queimor, um aumento de cáries dentárias e problemas no uso de dentaduras completas. O exame físico revela uma mucosa oral seca, eritematosa e pegajosa. Há atrofia das papilas filiformes no dorso da língua, e não se consegue espremer saliva das glândulas maiores, ou ela é turva. Aumento da parótida, ou de outras glândulas salivares maiores, ocorre em 66% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária, mas é incomum naqueles com a síndrome secundária. Os testes diagnósticos incluem sialometria, sialografia e cintilografia. Técnicas de imagem mais novas, inclusive ultrassonografia, ressonância magnética (RM) e sialografia por RM das glândulas salivares maiores, também estão sendo usadas. A biópsia de glândula salivar menor labial permite confirmação histopatológica de infiltrados linfocitários focais.

O comprometimento ocular é outra manifestação importante da síndrome de Sjögren. Os pacientes em geral descrevem uma sensação de areia ou ciscos sob as pálpebras. Outros sintomas incluem queimor, acúmulo de filamentos espessos nos cantos internos, diminuição do lacrimejamento, vermelhidão, coceira, vista cansada e fotossensibilidade aumentada. Esses sintomas, que definem a *ceratoconjuntivite seca*, são atribuídos à destruição do epitélio da córnea e conjuntiva bulbar. A avaliação diagnóstica da ceratoconjuntivite seca inclui mensuração do fluxo lacrimal pelo teste de Schirmer I e determinação da composição das lágrimas, com avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal, ou do conteúdo de lisozima da lágrima. O exame da córnea e da conjuntiva com lâmpada de fenda, após coloração com rosa bengala, revela ulcerações cornianas puntiformes e filamentos presos de epitélio da córnea.

O envolvimento de outras glândulas exócrinas, que ocorre com menos frequência, inclui uma diminuição da secreção de glândulas mucosas da árvore respiratória superior e inferior, resultando em secura do nariz, da garganta e da traqueia (xerotraqueia). Além disso, secreção diminuída das glândulas exócrinas do trato gastrintestinal leva a atrofia da mucosa esofágica, gastrite atrófica e pancreatite subclínica. Dispareunia, devido à secura da genitália externa, e pele seca também podem ocorrer.

Manifestações extraglandulares (sistêmicas) são vistas em um terço dos pacientes com síndrome de Sjögren **(Quadro 383.2)**, mas são muito raras em pacientes cuja síndrome de Sjögren está associada com artrite reumatoide. Pacientes com síndrome de Sjögren primária relatam mais frequentemente fadiga fácil, febre baixa, fenômeno de Raynaud, mialgias e artralgias. A maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren primária experimenta pelo menos um episódio de artrite não erosiva durante o curso de sua doença. Manifestações de envolvimento pulmonar com frequência são evidentes do ponto de vista histológico, mas raramente têm importância clínica. Tosse seca é a principal manifestação atribuída à doença das vias respiratórias pequenas. O comprometimento renal inclui nefrite intersticial, clinicamente manifestada por hipostenúria e disfunção tubular renal, com ou sem acidose. A acidose não tratada pode levar a nefrocalcinose. Glomerulonefrite é um achado raro, que ocorre em pacientes com crioglobulinemia mista, ou lúpus eritematoso sistêmico, em sobreposição com síndrome de Sjögren. Vasculite afeta vasos de tamanho pequeno e médio. As manifestações clínicas mais comuns são púrpura, urticária recorrente, ulcerações cutâneas, glomerulonefrite e mononeurite múltipla.

QUADRO 383.2 **PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES EXTRAGLANDULARES NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Manifestação clínica	Porcentagem	Observações
Artralgias/artrite	60	Geralmente não erosiva, levando à artropatia de Jaccoud.
Fenômeno de Raynaud	37	Em um terço dos pacientes, precede as manifestações sicca.
Linfadenopatia	14	Linfoma deve ser afastado.
Envolvimento pulmonar	14	Doença das vias respiratórias pequenas é a patologia predominante.
Vasculite	11	A manifestação clínica mais comum é púrpura palpável cutânea.
Envolvimento renal	9	Doença renal intersticial geralmente é assintomática. Glomerulonefrite é associada com crioglobulinemia.
Envolvimento hepático	6	Cirrose biliar primária estágio I.

Linfoma	6	Linfoma MALT[a] glandular é o mais comum.
Neuropatia periférica	2	Polineuropatia, ou sensorial ou sensorimotora.
Miosite	1	Causas esporádicas de miosite e miosite de corpúsculo de inclusão têm sido relatadas.

[a] Tecido linfoide associado à mucosa, de *mucosa-associated lymphoid tissue*.

Autoanticorpos diferentes podem determinar a expressão clínica da doença. Pacientes positivos para autoanticorpo anticentrômero apresentam-se com um quadro clínico semelhante ao da esclerodermia limitada **(Cap. 382)**. Anticorpos antimitocondriais podem denotar envolvimento hepático sob a forma de cirrose biliar primária **(Cap. 369)**. Autoanticorpos a 21-hidroxilato foram descritos recentemente em quase 20% dos pacientes; sua presença está associada com resposta suprarrenal embotada.

O envolvimento do sistema nervoso central raramente é reconhecido. Uns poucos casos de mielite associada com aquaporina 4 foram descritos.

O linfoma é uma manifestação bem conhecida da síndrome de Sjögren, que em geral se apresenta em fase tardia da doença. Aumento persistente da glândula parótida, púrpura, leucopenia, crioglobulinemia, níveis baixos de complemento C4 e centros germinativos ectópicos em amostras de biópsia de glândula salivar menor são manifestações sugestivas do desenvolvimento de linfoma. É interessante que os mesmos fatores de risco estão ligados a glomerulonefrite e linfoma, e que esses fatores de risco são os que conferem risco aumentado de mortalidade. A maioria dos linfomas é extranodal, de células B na zona marginal e de baixo grau, e em geral é detectada de modo incidental durante avaliação da biópsia labial. Os linfonodos afetados em geral são periféricos. As taxas de sobrevida estão diminuídas em pacientes com sintomas B, massa ganglionar > 7 cm de diâmetro e grau histológico alto ou intermediário.

Exames laboratoriais de rotina na síndrome de Sjögren revelam anemia normocrômica normocítica leve. Uma velocidade de hemossedimentação elevada é encontrada em cerca de 70% dos pacientes.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A síndrome de Sjögren primária é diagnosticada se (1) o paciente apresenta secura de olhos e/ou boca, (2) testes oculares revelam ceratoconjuntivite seca, (3) a avaliação da boca mostra as manifestações clássicas da síndrome, e/ou (4) o soro do paciente reage com autoantígenos Ro/SS-A e/ou La/SS-B. A biópsia labial é necessária quando o diagnóstico é incerto, ou para afastar outras condições que podem causar secura de boca ou olhos, ou aumento da glândula parótida **(Quadros 383.3 e 383.4)**. Critérios diagnósticos validados foram estabelecidos por um estudo europeu e agora aperfeiçoados por um grupo de estudo europeu-americano **(Quadro 383.5)**. Infecções pelo vírus da hepatite C devem ser excluídas, visto que, afora os testes sorológicos, o quadro clinicopatológico é quase idêntico ao da síndrome de Sjögren. Aumento das glândulas salivares maiores, em particular em pacientes soronegativos, deve levantar a suspeita da síndrome relacionada com IgG4, que também pode se apresentar como pancreatite crônica, nefrite intersticial, fibrose retroperitoneal e aortite.

QUADRO 383.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS SINTOMAS DE SICCA

Xerostomia	Olhos Secos	Aumento Bilateral da Glândula Parótida
Infecções virais	Inflamação	Infecções virais
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Caxumba
Psicoterápicos	Penfigoide	*Influenza*
Parassimpaticolíticos	Conjuntivite crônica	Vírus Epstein-Barr
Anti-hipertensivos	Blefarite crônica	Vírus Coxsackie A
Origem psicogênica	Síndrome de Sjögren	Citomegalovírus
Irradiação	Toxicidade	HIV, HCV
Diabetes melito	Queimaduras	Sarcoidose
Trauma	Fármacos	Síndrome IgG4
Síndrome de Sjögren	Condições neurológicas	Síndrome de Sjögren
Amiloidose	Deficiência de função das glândulas lacrimais	Distúrbios metabólicos
	Deficiência de função das pálpebras	Diabetes melito
	Outras	Hiperlipoproteinemias
	Traumatismos	Pancreatite crônica
	Hipovitaminose A	Cirrose hepática
	Anormalidade do piscar	Endócrinas
	Córnea anestesiada	Acromegalia
	Fibrose palpebral	Hipofunção gonadal
	Irregularidade epitelial	

QUADRO 383.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE SJÖGREN

Infecção pelo HIV e síndrome sicca	Síndrome de Sjögren	Sarcoidose
Predominante em homens jovens	Predominante em mulheres de meia-idade	Sem preferência de idade ou sexo
Ausência de autoanticorpos contra Ro/SS-A e/ou La/SS-B	Presença de autoanticorpos	Ausência de autoanticorpos contra Ro/SS-A e/ou La/SS-B
Infiltrados linfoides de glândulas salivares por linfócitos T CD8+	Infiltrados linfoides de glândulas salivares por linfócitos T CD4+	Granulomas nas glândulas salivares
Associação com HLA-DR5	Associação com HLA-DR3 e DRw52	Desconhecido
Testes sorológicos para HIV positivos	Testes sorológicos para HIV negativos	Testes sorológicos para HIV negativos

QUADRO 383.5 CRITÉRIOS REVISADOS DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL PARA A SÍNDROME DE SJÖGREN[a,b,c]

I. Sintomas oculares: uma resposta positiva para pelo menos uma de três questões validadas.
  1. Você tem tido incômodo persistente por olhos secos, diariamente, por mais de três meses?
  2. Você tem uma sensação recorrente de areia, ou cisco, nos olhos?
  3. Você usa lágrimas artificiais mais de 3x/dia?

II. Sintomas orais: uma resposta positiva para pelo menos uma de três questões validadas.

1. Você tem tido uma sensação de boca seca, diariamente, por mais de três meses?
2. Você teve inchação recorrente, ou persistente, de glândulas salivares, quando adulto?
3. Você bebe líquidos com frequência para ajudar a engolir alimentos secos?

III. Sinais oculares: evidência objetiva de comprometimento ocular, definido como um resultado positivo a pelo menos um dos seguintes testes:
1. Teste de Schirmer I, realizado sem anestesia (≤ 5 mm em 5 min).
2. Escore de rosa bengala, ou escore de outro teste de corante ocular (≥ 4, conforme o sistema de escores de van Bijsterveld).

IV. Histopatologia: sialoadenite linfocitária focal em glândulas salivares menores, com um escore de foco ≥ 1.

V. Comprometimento de glândula salivar: evidência objetiva de envolvimento de glândula salivar, definido por um resultado positivo de pelo menos um dos testes diagnósticos seguintes:
1. Fluxo salivar total não estimulado (≤ 1,5 mL em 15 min).
2. Sialografia de parótida.
3. Cintilografia salivar.

VI. Anticorpos no soro contra antígeno Ro/SS-A, ou La/SS-B, ou ambos.

[a]Critérios de exclusão: radioterapia de cabeça e pescoço no passado, infecção por hepatite C, Aids, linfoma preexistente, sarcoidose, doença do enxerto *versus* hospedeiro, uso de anticolinérgicos. [b]Síndrome de Sjögren primária: quaisquer quatro dos seis itens, contanto que o item IV (histopatologia) ou VI (sorologia) seja positivo, ou quaisquer três dos quatro critérios objetivos (itens III, IV, V, VI). [c]Em pacientes com uma doença potencialmente associada (p. ex., uma outra doença do tecido conectivo bem definida), a presença dos itens I ou II, mais quaisquer dois entre os itens III, IV e V, pode ser considerada como indicativa de síndrome de Sjögren secundária.
Fonte: C Vitali et al.: Ann Rheum Dis 61:554, 2002. ©2002, com autorização, de BMJ Publishing Group Ltd.

TRATAMENTO SÍNDROME DE SJÖGREN

O tratamento da síndrome de Sjögren visa o alívio sintomático e a limitação dos efeitos locais lesivos da xerostomia crônica e da ceratoconjuntivite seca pela substituição ou estimulação das secreções faltantes **(Fig. 383.1)**.

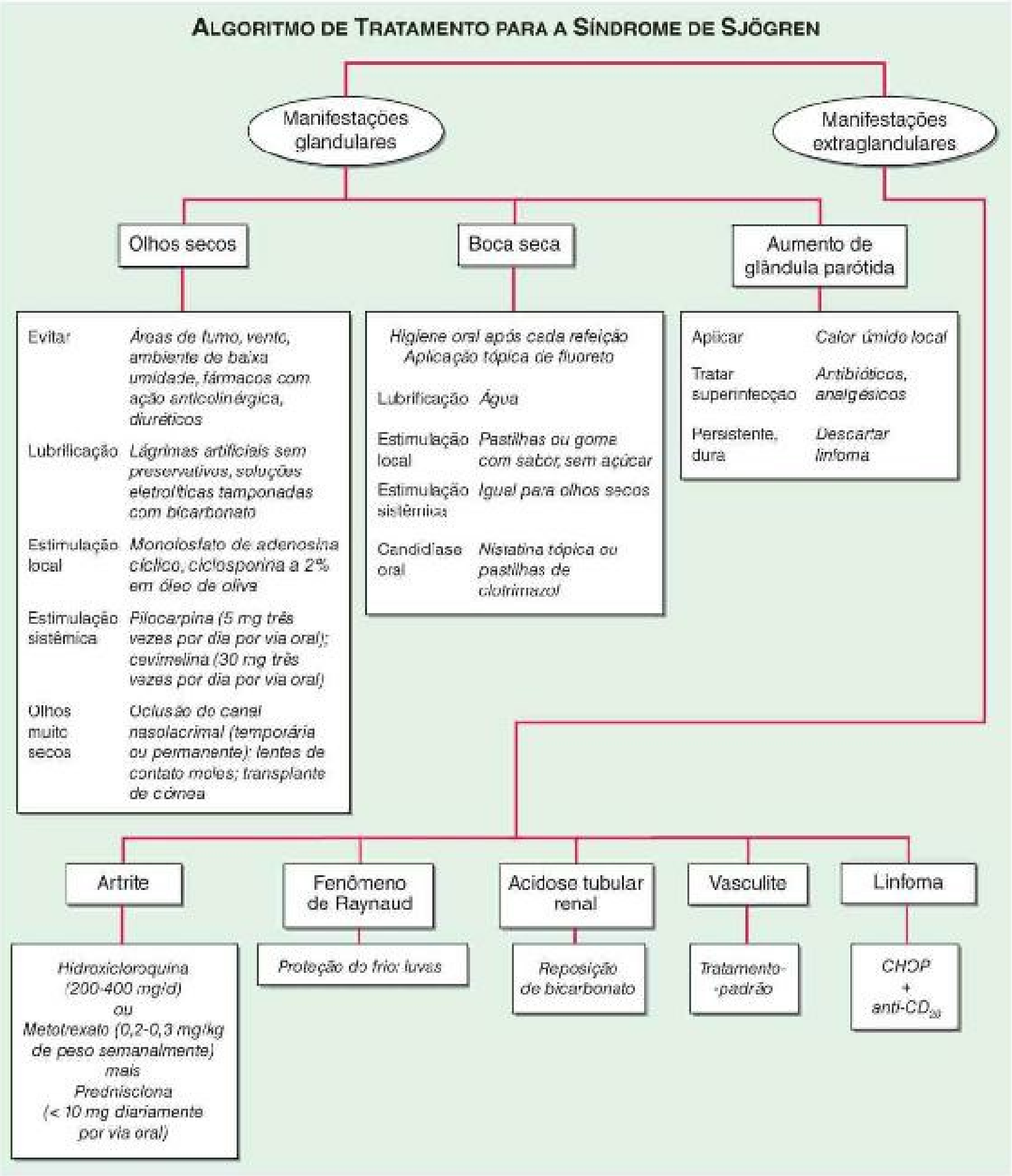
ALGORITMO DE TRATAMENTO PARA A SÍNDROME DE SJÖGREN
Manifestações glandulares
Manifestações extraglandulares
Olhos secos
Boca seca
Aumento de glândula parótida
Evitar
Áreas de fumo, vento, ambiente de baixa umidade, fármacos com ação anticolinérgica, diuréticos
Lubrificação
Lágrimas artificiais sem preservativos, soluções eletrolíticas tamponadas com bicarbonato
Estimulação local
Monofosfato de adenosina cíclico, ciclosporina a 2% em óleo de oliva
Estimulação sistêmica
Pilocarpina (5 mg três vezes por dia por via oral); cevimelina (30 mg três vezes por dia por via oral)
Olhos muito secos
Oclusão do canal nasolacrimal (temporária ou permanente); lentes de contato moles; transplante de córnea
Higiene oral após cada refeição
Aplicação tópica de fluoreto
Lubrificação
Água
Estimulação local
Pastilhas ou goma com sabor, sem açúcar
Estimulação sistêmica
Igual para olhos secos
Candidíase oral
Nistatina tópica ou pastilhas de clotrimazol
Aplicar
Calor úmido local
Tratar superinfecção
Antibióticos, analgésicos
Persistente, dura
Descartar linfoma
Artrite
Fenômeno de Raynaud
Acidose tubular renal
Vasculite
Linfoma
Hidroxicloroquina (200-400 mg/d) ou Metotrexato (0,2-0,3 mg/kg de peso semanalmente) mais Prednisolona (< 10 mg diariamente por via oral)
Proteção do frio: luvas
Reposição de bicarbonato
Tratamento-padrão
CHOP + anti-CD20

FIGURA 383.1 Algoritmo de tratamento para síndrome de Sjögren. CHOP, ciclofosfamida, adriamicina (hidroxidaunorrubicina), vincristina (oncovin) e prednisona.

Para substituir as lágrimas ausentes, vários preparados oftálmicos estão disponíveis prontamente (hidroxipropilmetilcelulose; álcool polivinílico; metilcelulose a 0,5%). Se ulcerações da córnea estiverem presentes, oclusão ocular e unguentos de ácido bórico são recomendados. Certos fármacos que podem diminuir a secreção lacrimal e salivar, como diuréticos, fármacos anti-hipertensivos, anticolinérgicos e antidepressivos, devem ser evitados.

Para a xerostomia, a melhor reposição é água. Um gel de ácido propiônico pode ser usado para tratar a secura vaginal. Para estimular secreções, a pilocarpina administrada por via oral (5 mg três vezes por dia), ou a cevimelina (30 mg três vezes por dia), parece melhorar as manifestações de sicca, e ambas são bem toleradas. Hidroxicloroquina (200 mg) é útil para artralgias e artrite leve.

Pacientes com acidose tubular renal devem receber bicarbonato de sódio por via oral (0,5-2 mmol/kg em quatro doses fracionadas). Os glicocorticoides (1 mg/kg/dia) e/ou agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida) estão indicados apenas para o tratamento da vasculite sistêmica. Agentes antifator de necrose tumoral são ineficazes. Anticorpo monoclonal a CD20 parece ser efetivo em pacientes com doença sistêmica, em particular naqueles com vasculite, artrite e fadiga fácil. A combinação de anti-CD20 com um regime CHOP clássico (ciclosporina, adriamicina [hidroxidaunorrubicina], vincristina [oncovin] e prednisona) leva a taxas de sobrevida aumentadas em pacientes com linfomas de alto grau.

384

As espondiloartrites

Joel D. Taurog, John D. Carter

As espondiloartrites constituem um grupo de distúrbios sobreponíveis que compartilham certas manifestações clínicas e associações genéticas. Esses distúrbios incluem espondilite anquilosante (EA), artrite reativa, artrite e espondilite psoriásica, artrite e espondilite enteropáticas, espondiloartrite (EspA) de início juvenil e EspA indiferenciada. As similaridades quanto a manifestações clínicas e predisposição genética sugerem que esses distúrbios compartilham mecanismos patogênicos.

ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A EA é um distúrbio inflamatório de causa desconhecida que afeta primariamente o esqueleto axial; articulações periféricas e estruturas extra-articulares também são envolvidas com frequência. A doença em geral começa na segunda ou terceira década; a prevalência de sexo masculino para feminino está entre 2:1 e 3:1. O termo *espondiloartrite axial* está entrando em uso comum, apoiado por critérios formulados em 2009 **(Quadro 384.1)**. Essa classificação inclui tanto EA definida como estágios iniciais que ainda não preenchem os critérios clássicos para EA, mas provavelmente ela também inclui outras condições com uma história natural diferente.

QUADRO 384.1 **CRITÉRIOS DA ASAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ESPONDILOARTRITE AXIAL (A SEREM APLICADOS PARA PACIENTES COM DOR NAS COSTAS ≥ 3 MESES E IDADE DE INÍCIO < 45 anos)**[a]

Sacroiliíte no estudo de imagem mais ≥ 1 manifestação de EspA	ou	HLA-B27 mais ≥ 2 outras manifestações de EspA
Sacroiliíte no estudo de imagem • Inflamação ativa (aguda) à RM altamente sugestiva de sacroileíte associada à EspA[b] e/ou • Sacroiliíte radiográfica definida de acordo com os critérios de New York modificados[c]		Manifestações de EspA • Dor nas costas inflamatória[d] • Artrite[e] • Entesite (calcanhar)[f] • Uveíte anterior[g] • Dactilite[e] • Psoríase[e] • Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa[e] • Boa resposta a AINEs[h] • História familiar de EspA[i] • HLA-B27 • PCR elevada[j]

[a]Sensibilidade de 83%, especificidade de 84%. O diagnóstico por imagem (sacroiliíte) isoladamente tem uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 97%. [b]Edema de medula óssea e/ou osteíte na recuperação da inversão com tau curto (STIR) ou imagem de T1 amplificada por gadolínio. [c]Grau ≥ 2 bilateral ou 3 ou 4 unilateral. [d]Ver texto para os critérios. [e]Passada ou atual, diagnosticada por um médico. [f]Dor passada ou atual, ou dor à palpação ao exame da inserção do tendão de Aquiles no calcâneo ou da fáscia plantar. [g]Passada ou atual, confirmada por um oftalmologista. [h]Alívio substancial da dor nas costas em 24 a 48 horas depois de uma dose completa de AINE. [i]Parentes em primeiro ou segundo grau com espondilite anquilosante (EA), psoríase, uveíte, artrite reativa (ARe) ou doença inflamatória intestinal (DII). [j]Após exclusão de outras causas de PCR elevada.

Abreviações: ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; PCR, proteína C-reativa; RM, ressonância magnética; AINE, anti-inflamatório não esteroide; EspA, espondiloartrite

Fonte: M Rudwaleit et al.: Ann Rheum Dis 68:777, 2009. Copyright 2009, com autorização, de BMJ Publishing Group Ltd.

EPIDEMIOLOGIA

A EA mostra uma correlação marcante com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 e ocorre mundialmente em uma proporção aproximada da prevalência de B27 (**Cap. 373e**). Em brancos norte-americanos, a prevalência de B27 é de 7%, ao passo que ela é de 90% em pacientes com EA, independentemente da gravidade da doença.

Em levantamentos populacionais, a EA está presente em 1 a 6% dos adultos herdando B27, enquanto a prevalência é de 10 a 30% entre adultos B27+ parentes em primeiro grau de pacientes com EA. A taxa de concordância em gêmeos idênticos é de cerca de 65%. A suscetibilidade à EA é determinada largamente por fatores genéticos, com B27 compreendendo menos da metade do componente genético. Análise de amplitude genômica de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, de *single-nucleotide polymorphism*) já identificou mais de 30 alelos de suscetibilidade adicionais.

PATOLOGIA

A sacroiliíte com frequência é a manifestação mais precoce da EA. O conhecimento de sua patologia vem de estudos de biópsia e necropsia que cobrem uma faixa de durações da doença. Sinovite e medula mixoide representam as alterações mais iniciais, seguidas por *pannus* e tecido de granulação subcondral. Edema da medula, entesite e diferenciação condroide também são encontrados. Macrófagos, células T, plasmócitos e osteoclastos são prevalentes. Finalmente, as margens erodidas da articulação são substituídas, gradualmente, por regeneração fibrocartilaginosa e, então, por ossificação. A articulação pode tornar-se totalmente obliterada.

Na coluna, os espécimes estudados ou foram ressecados cirurgicamente na doença avançada ou foram tirados de autópsias. Há tecido inflamatório de granulação no tecido conectivo paravertebral na junção do anel fibroso com o osso vertebral e, em alguns casos, ao longo de todo o anel externo. As fibras anulares exteriores são erodidas e finalmente substituídas por osso, formando o começo de um sindesmófito, o qual cresce, então, por ossificação endocondral contínua, fazendo ponte com os corpos vertebrais adjacentes. A progressão ascendente desse processo leva à “coluna em bambu”. Outras lesões na coluna incluem osteoporose difusa (perda de osso trabecular apesar do acréscimo de osso do periósteo), erosão de corpos vertebrais na margem do disco, formação de vértebras “quadradas” ou “em barril”, e inflamação e destruição da fronteira disco-osso. Artrite inflamatória das articulações apofisárias (facetas) é comum, com sinovite, inflamação na ligação óssea da cápsula articular e tecido de granulação subcondral na medula óssea. Erosão da cartilagem articular por *pannus* com frequência é seguida por anquilose óssea. Isso pode preceder a formação de sindesmófitos fazendo pontes com discos adjacentes. A densidade mineral do osso está diminuída na coluna e na porção proximal do fêmur no começo da evolução da doença.

Sinovite periférica na EA mostra vascularidade acentuada, que também é evidente como macrovascularidade tortuosa vista durante artroscopia. Hiperplasia da camada de revestimento, infiltração linfoide e formação de *pannus* também são encontradas. Erosões cartilaginosas centrais, causadas pela proliferação de tecido de granulação subcondral, são comuns. Deve ser enfatizado que as características da artrite periférica na EA e outras formas de EspA são similares, sendo distintas daquelas da artrite reumatoide.

Inflamação na entese fibrocartilaginosa, a região onde um tendão, ligamento ou cápsula articular insere-se ao osso, é uma lesão característica na EA e em outras espondiloartrites, tanto em locais axiais quanto periféricos. A entesite está associada a edema proeminente da medula óssea adjacente e com frequência é caracterizada por lesões erosivas que, finalmente, sofrem ossificação.

Inflamação intestinal subclínica tem sido encontrada no cólon ou íleo distal na maioria dos pacientes com EspA. A histologia é descrita adiante em “Artrite Enteropática”.

PATOGÊNESE

A patogênese da EA é imunomediada, mas há pouca evidência direta para autoimunidade específica por antígeno, e há evidência mais sugestiva de uma patogênese autoinflamatória. A incerteza permanece em relação ao sítio primário da iniciação da doença. A resposta dramática da doença ao bloqueio do fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor* α) indica que essa citocina desempenha um papel central na patogênese imune da EA. Outros genes relacionados com vias de TNF mostram associação com EA, inclusive *TNFRSF1A, LTBR* e *TBKBP1*. Evidências mais recentes implicam fortemente a via de citocinas interleucina (IL) 23/IL-17 na patogênese da EA. Pelo menos cinco genes nessa via mostram associação com EA, inclusive *IL23R, PTER4, IL12B, CARD9* e *TYK2*. Todos esses genes também estão associados com doença inflamatória intestinal (DII), e três deles estão associados com psoríase. Níveis séricos de IL-23 e IL-17 estão elevados em pacientes de EA. Camundongos expressando níveis altos de IL-23 mostram infiltração espontânea nas enteses de células CD3+CD4–CD8– portando receptores IL-23 e produzindo IL-17 e IL-22. Esse achado sugere a possibilidade de que células imunes inatas sítioespecíficas podem desempenhar um papel crítico na especificidade anatômica das lesões. Mastócitos e, em grau menor, neutrófilos parecem ser as principais células produtoras de IL-17 na artrite periférica, enquanto neutrófilos produzindo IL-17 são proeminentes nas articulações apofisárias. Níveis altos de células T γδ circulantes, expressando receptores IL-23 e produzindo IL-17, têm sido encontrados em pacientes com EA.

Outros genes associados codificam outras citocinas ou receptores de citocinas (*IL6R, IL1R1, IL1R2, IL7R, IL27*), fatores de transcrição envolvidos na diferenciação de células imunes (*RUNX3, EOMES, BACH2, NKX2-3, TBX21*), ou outras moléculas envolvidas na ativação ou na regulação de respostas imunes ou inflamatórias (*FCGR2A, ZMIZ1, NOS2, ICOSLG*).

A articulação sacroilíaca inflamada está infiltrada com células T CD4+ e CD8+ e macrófagos, e mostra níveis elevados de TNF-α, em particular na fase inicial da evolução da doença. Uma abundância do fator de crescimento transformador β (TGF-β, de *transforming growth factor* β) tem sido encontrada em lesões mais avançadas. Sinovite periférica em EA e nas outras espondiloartrites é caracterizada por neutrófilos, macrófagos expressando CD68 e CD163, células T CD4+ e CD8+ e células B. Há marcação proeminente para a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1, de *intercellular adhesion molecule 1*), a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1, de *vascular cell adhesion molecule 1*), a metaloproteinase de matriz 3 (MMP-3, de *matrix metalloproteinase 3*) e as proteínas 8 e 14 relacionadas com mieloide (MRP-8 e MRP-14, de *myeloid-related protein*). Ao contrário da sinóvia da artrite reumatoide (AR), as proteínas citrulinadas e os complexos de peptídeo gp39 de cartilagem-histocompatibilidade principal (MHC) estão ausentes. Entretanto, proteínas citrulinadas podem ser vistas na circulação.

Nenhum evento ou agente exógeno que desencadeie o início da doença foi identificado ainda, embora aspectos sobreponíveis com artrite reativa e DII e o envolvimento da via IL-23/IL-17 sugiram que bactérias entéricas possam desempenhar um papel, e microlesão por estresse mecânico em sítios de entese também tem sido implicada.

Está firmemente estabelecido que HLA-B27 desempenha um papel direto na patogênese da EA, mas seu papel preciso ao nível molecular permanece não resolvido. Ratos transgênicos para HLA-B27 desenvolvem artrite e espondilite, e isso não é afetado pela ausência de CD8. Assim, parece que a apresentação clássica de peptídeo antígeno a células T CD8+ pode não ser o mecanismo primário da doença. Contudo, a associação de EA com ERAP1, que influencia fortemente o repertório de peptídeo MHC de classe I, só é encontrada em pacientes B27, sugerindo que, não obstante, a ligação de peptídeo a B27 é importante. Os pares de alelos ERAP1 encontrados em pacientes de EA mostram atividade de peptidase diminuída, em comparação com o encontrado em controles sadios. A cadeia pesada de B27 tem uma tendência incomum de se dobrar de maneira errônea, um processo que pode ser pró-inflamatório. Estudos genéticos e funcionais em seres humanos têm sugerido um papel para células *natural killer* (NK) na EA, possivelmente por interação com homodímeros de cadeia pesada do B27. Ratos B27 com tendência a EA mostram função defeituosa de células dendríticas e compartilham com pacientes de EA uma assinatura de expressão gênica característica de "interferon reverso" em células apresentadoras de antígeno.

A neoformação óssea na EA parece ter como base a formação de osso encondral e ocorre somente no compartimento do periósteo. Ela se correlaciona com a falta de regulação da via de sinalização Wnt, que controla a diferenciação de células mesenquimatosas em osteófitos, pelos inibidores DKK-1 e esclerostina. Evidências indiretas e dados de modelos animais também implicam proteínas morfogênicas do osso, proteínas *hedgehog* e prostaglandina E_2. Há uma controvérsia aguda quanto a se a formação de osso novo na EA é uma sequela de inflamação, ou se ela surge independentemente de inflamação. A segunda hipótese baseia-se na observação de que a formação de sindesmófitos não é suprimida pela terapia anti-TNF-α, a qual potencialmente suprime inflamação. O TNF-α também é um indutor conhecido de DKK-1, que inibe a formação de osso. Estudos recentes de imagens de ressonância magnética (RM) sugerem que lesões inflamatórias vertebrais que sofrem metaplasia para gordura (sinal ponderado em T1 aumentado) são o sítio predominante de sindesmófitos subsequentes apesar da terapia anti-TNF-α, enquanto lesões inflamatórias agudas iniciais regridem. Um estudo recente sugeriu que a velocidade de formação de sindesmófitos diminui depois de > 4 anos de terapia anti-TNF-α.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da doença em geral são notados primeiro no fim da adolescência ou no início da vida adulta; a idade mediana em países ocidentais é de cerca de 23 anos. Em 5% dos pacientes, os sintomas começam após os 40 anos. O sintoma inicial é uma dor surda, de início insidioso, sentida profundamente na região lombar inferior ou glútea, acompanhada de rigidez matinal na parte inferior das costas com até poucas horas de duração, a qual melhora com a atividade, retornando após inatividade. Após poucos meses de seu início, a dor em geral torna-se persistente e bilateral. A exacerbação noturna da dor com frequência força o paciente a se erguer e se movimentar.

Em alguns pacientes, hipersensibilidade óssea (presumivelmente refletindo entesite ou osteíte) pode acompanhar a dor, ou a rigidez, nas costas, enquanto em outros pode ser a queixa predominante. Locais comuns incluem junções costoesternais, apófises espinhosas, cristas ilíacas, grandes trocânteres, tuberosidades isquiáticas, tubérculos tibiais e calcanhares. Artrite do quadril e do ombro é considerada parte da doença axial. A artrite do quadril ocorre em 25 a 35% dos pacientes. A artrite do ombro é muito menos comum. Artrite isolada do quadril intensa ou dor torácica óssea pode ser a queixa de apresentação, e a doença sintomática do quadril pode dominar o quadro clínico. Artrite de articulações periféricas, outras que não quadris e ombros, em geral assimétrica, acontece em até 30% dos pacientes. Dor e rigidez no pescoço, por acometimento da coluna cervical, em geral são manifestações relativamente tardias, mas ocasionalmente são sintomas dominantes. Raros pacientes, em particular no grupo etário mais idoso, apresentam-se com sintomas predominantemente constitucionais.

Nos países em desenvolvimento, a EA com frequência tem início juvenil (similar à artrite idiopática juvenil <16 anos). Artrite periférica e entesite em geral predominam, com os sintomas axiais sobrevindo no final da adolescência.

De início, os achados físicos espelham o processo inflamatório. Os achados mais específicos envolvem perda da mobilidade da coluna, com limitação da flexão e das extensões anterior e lateral da coluna lombar, e da expansão do tórax. A limitação de movimentos costuma ser desproporcional ao grau de anquilose óssea e pensa-se que possa refletir espasmo muscular secundário à dor e inflamação. Dor nas articulações sacroilíacas pode ser provocada por compressão direta, ou por estresse articular. Além disso, comumente há dor à palpação das apófises espinhosas posteriores e de outros sítios de dolorimento ósseo sintomático.

O teste de Schober modificado é uma medida útil de flexão da coluna lombar. O paciente fica ereto, com os calcanhares juntos, e são feitas marcas sobre a coluna, na junção lombossacra (identificada por uma linha horizontal entre as espinhas ilíacas posterossuperiores) e 10 cm acima. Então, o paciente faz a inclinação máxima para frente, com os joelhos completamente estendidos, e é medida a distância entre as duas marcas. Tal distância aumenta em ≥ 5 cm, no caso de mobilidade normal, e em < 4 cm, caso a mobilidade esteja diminuída. A expansão torácica é medida como a diferença entre a inspiração máxima e a expiração máxima forçada, no quarto espaço intercostal, nos homens, e logo abaixo das mamas, nas mulheres, com as mãos da paciente descansando sobre a cabeça ou logo atrás dela. A expansão normal do tórax é ≥ 5 cm. A inclinação lateral mede a distância que o dedo médio do paciente percorre perna abaixo com a inclinação lateral máxima. O normal é > 10 cm.

Limitação ou dor aos movimentos dos quadris ou dos ombros em geral está presente se essas articulações estiverem acometidas. Deve ser enfatizado que, no início da evolução de casos leves, os sintomas podem ser sutis e inespecíficos, e o exame físico pode não ser revelador.

A evolução da doença é extremamente variável, desde o indivíduo com rigidez discreta e radiografias normais até o paciente com a coluna totalmente fusionada e artrite grave bilateral dos quadris, acompanhada por artrite periférica séria e manifestações extra-articulares. A dor tende a ser persistente no início da doença e intermitente mais tarde, com alternação de exacerbações e períodos quiescentes. Em um caso grave típico, não tratado, com progressão da espondilite até a formação de sindesmófitos, a postura do paciente sofre alterações características, com obliteração da lordose lombar, atrofia das nádegas e cifose dorsal acentuada. Pode haver inclinação do pescoço para frente, ou contraturas de flexão nos quadris, compensada por flexão nos joelhos. A progressão da doença pode ser estimada clinicamente por perda de altura, limitação da expansão torácica e da flexão da coluna, e da distância do occipício até a parede. Ocasionalmente, encontram-se indivíduos com achados físicos avançados que relatam nunca ter tido sintomas significativos.

Os fatores mais preditivos de progressão radiológica (ver adiante) são a presença de sindesmófitos existentes, marcadores inflamatórios elevados e tabagismo. Em alguns estudos, mas não em todos, o início da EA na adolescência e o acometimento precoce do quadril correlacionam-se com prognóstico pior. Em mulheres, a EA tende a progredir com menos frequência para anquilose total da coluna, embora possa haver uma prevalência aumentada de anquilose cervical isolada e artrite periférica. Nos países industrializados, a artrite periférica (distal aos quadris e ombros) ocorre em menos da metade dos pacientes com EA, em geral como uma manifestação tardia, ao passo que nos países em desenvolvimento a prevalência é muito mais alta, com início cedo no curso da doença. A gravidez não tem um efeito consistente sobre a EA, com os sintomas melhorando, permanecendo os mesmos ou piorando em cerca de 33% das gestantes, respectivamente.

A complicação mais grave da doença na coluna é a fratura, que pode ocorrer mesmo nos casos de traumatismos menores, em uma coluna rígida e com osteoporose. A porção inferior da coluna cervical é a mais frequentemente acometida. Em geral, tais fraturas apresentam deslocamento e causam lesão da medula espinal. Uma pesquisa recente sugeriu um risco de fratura de mais de 10% no decorrer da vida. Ocasionalmente, uma fratura através da junção discovertebral e do arco neural adjacente, denominada *pseudoartrose*, mais comum na coluna dorsolombar, pode ser uma fonte não reconhecida de dor localizada, e/ou disfunção neurológica persistente. Formação de cunhas das vértebras torácicas é comum e está associada à cifose acentuada.

A manifestação extra-articular mais comum é a uveíte anterior aguda, que ocorre em 40% dos pacientes e pode preceder a espondilite. Geralmente, os ataques são unilaterais, causando dor, fotofobia e lacrimejamento aumentado. Esses sintomas com frequência tendem a recorrer no olho oposto. Catarata e glaucoma secundário não são sequelas incomuns. Até 60% dos pacientes com EA têm inflamação no cólon ou íleo. Esta em geral é assintomática, mas DII franca ocorre em 5 a 10% dos pacientes com EA (ver "Artrite Enteropática", adiante). Cerca de 10% dos pacientes que preenchem os critérios para EA têm psoríase (ver "Artrite psoriásica", adiante). Insuficiência aórtica, algumas vezes levando a insuficiência cardíaca congestiva, ocorre em uma pequena porcentagem precoce. Bloqueio cardíaco de terceiro grau pode ocorrer isoladamente, ou em paralelo com a insuficiência aórtica. Lesões pulmonares subclínicas e disfunção cardíaca podem ser relativamente comuns. Síndrome da cauda equina e fibrose do lobo pulmonar superior são complicações tardias raras. Fibrose retroperitoneal é uma condição raramente associada. Tem sido relatado que a prostatite tem uma prevalência aumentada. Amiloidose é rara **(Cap. 137)**.

Várias medidas validadas de atividade da doença e desfecho funcional estão em uso disseminado no estudo e no tratamento da EA, em particular o Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) e o Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), ambos medidas de atividade da doença; o Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), uma medida de limitações nas atividades da vida quotidiana, e várias medidas de alterações radiográficas. O escore do quadril de Harris, embora inespecífico para EA, pode ser útil. Apesar da persistência da doença, a maioria dos pacientes permanece com emprego remunerado. Alguns, mas não todos, os estudos sobre a sobrevida na EA têm sugerido que a doença encurta a vida, em comparação com a população geral. A mortalidade atribuível à EA é, em larga escala, resultante de fratura da coluna, insuficiências aórtica e respiratória, nefropatia amiloide, ou complicações do tratamento, como hemorragia gastrintestinal superior. O impacto da terapia anti-TNF sobre desfecho e mortalidade ainda não é conhecido, exceto por produtividade no trabalho significativamente melhorada.

ACHADOS LABORATORIAIS

Nenhum exame de laboratório firma o diagnóstico de EA. Na maioria dos grupos étnicos, HLA-B27 está presente em 80 a 90% dos pacientes. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR) com frequência estão elevadas, mas nem sempre. Anemia leve pode estar presente. Os pacientes com doença grave podem apresentar nível de fosfatase alcalina elevado. Níveis séricos de IgA elevados são comuns. O fator reumatoide e os anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (CCP, de *cyclic citrullinated peptide*) e fator antinuclear (FAN) estão largamente ausentes, a menos que causados por uma doença coexistente, embora os FAN possam aparecer com a terapia anti-TNF. Os níveis circulantes de células T CD8+ tendem a ser baixos, e os níveis séricos de metaloproteinase 3 de matriz correlacionam-se com atividade da doença. O líquido sinovial das articulações periféricas na EA é de caráter inflamatório inespecífico. Nos casos com restrição de movimentos da parede torácica, capacidade vital diminuída e capacidade residual aumentada são comuns, mas o fluxo aéreo é normal e a ventilação em geral está bem preservada.

ACHADOS RADIOLÓGICOS

Sacroiliíte radiograficamente demonstrável, em geral simétrica, finalmente está presente na EA. As alterações mais precoces ao estudo radiográfico padrão são o aspecto borrado das margens corticais do osso subcondral, seguido por erosões e esclerose. A progressão das erosões leva a "pseudoalargamento" do espaço articular; quando sobrevém a fibrose e, depois, a anquilose óssea, as articulações podem tornar-se obliteradas.

Na coluna lombar, a progressão da doença leva à retificação, provocada pela perda da lordose, e à esclerose reativa, causada por osteíte dos cantos anteriores dos corpos vertebrais, com erosão subsequente, levando à formação de um ou mais corpos vertebrais "quadrados", ou mesmo "em barril". A ossificação progressiva leva à formação terminal de sindesmófitos marginais, visíveis em radiografias simples como pontes ósseas conectando corpos vertebrais sucessivos, anterior e lateralmente.

Anos podem decorrer antes que anormalidades sacroilíacas inequívocas sejam evidentes em radiografias simples e, consequentemente, RM está sendo usada de forma crescente no diagnóstico de EA. A sacroiliíte ativa é mais bem visualizada por RM dinâmica com saturação de gordura, ou com a sequência turbo spin-echo ponderada em T2, ou com a de recuperação da inversão com tau curto (STIR, de *short tau inversion recovery*), ou ainda com imagens ponderadas em T1 com amplificação por contraste. Essas técnicas identificam de modo sensível a inflamação intra-articular inicial, alterações de cartilagem e o edema de medula óssea subjacente na sacroiliíte **(Fig. 384.1)**. Elas também são altamente sensíveis para avaliação de alterações agudas e crônicas da coluna **(Fig. 384.2)**.

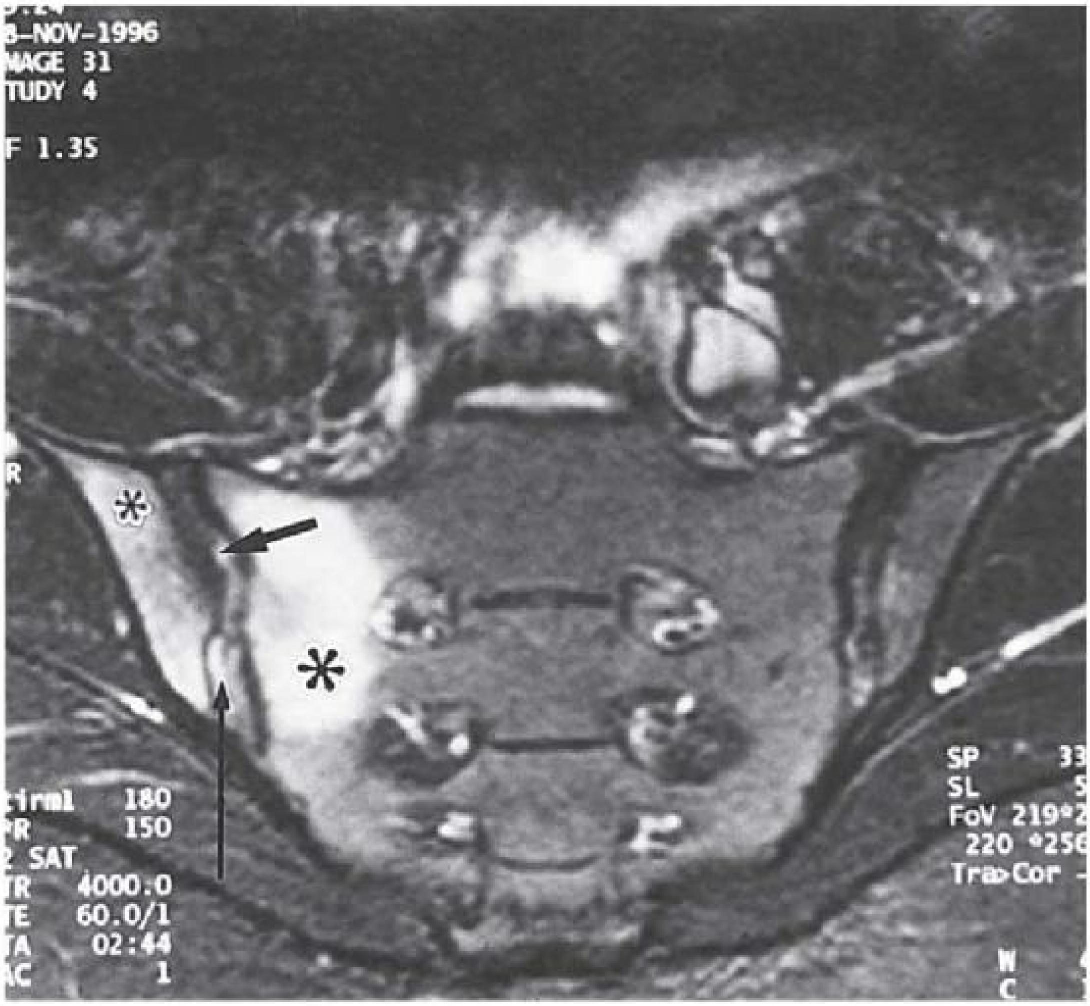

FIGURA 384.1 Sacroiliíte inicial em um paciente com espondilite anquilosante, indicada por edema proeminente na medula óssea justa-articular (*asteriscos*), sinóvia e cápsula da articulação (*seta fina*) e ligamentos interósseos (*seta grossa*) em uma imagem de ressonância magnética de recuperação da inversão com tau curto (STIR). *(De M Bollow et al.: Zeitschrift für Rheumatologie 58:61, 1999. Reproduzida, com autorização.)*

A redução da densidade mineral óssea pode ser detectada pela densitometria do colo do fêmur e da coluna lombar. O uso de uma projeção lateral do corpo da vértebra L3 pode prevenir leituras falsamente elevadas relacionadas com ossificação espinal.

DIAGNÓSTICO

É importante que se estabeleça o diagnóstico precoce da EA antes do desenvolvimento de deformidade irreversível. Esse objetivo representa um desafio por várias razões: (1) dor nas costas é muito comum, mas EA é muito menos comum; (2) um diagnóstico presuntivo precoce com frequência se baseia em fundamentos clínicos que requerem experiência considerável, e (3) indivíduos jovens com sintomas de EA com frequência não buscam assistência médica. Os critérios de New York modificados (1984), amplamente utilizados, baseiam-se na presença de sacroiliíte radiográfica bem definida e são demasiadamente insensíveis nos casos iniciais ou leves. Em 2009, novos critérios para EA axial foram propostos pela Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) **(Quadro 384.1)**. Eles são aplicáveis a indivíduos com ≥ 3 meses de dor nas costas, com idade de início < 45 anos. Inflamação ativa das articulações sacroilíacas como determinado por RM dinâmica é considerada equivalente a sacroiliíte radiográfica definida (ver adiante).

A EA deve ser diferenciada de inúmeras outras causas de dor na parte inferior das costas, algumas muito mais comuns. Para satisfazer o critério de dor inflamatória nas costas da EA axial **(Quadro 384.1)**, a dor nas costas crônica (≥ 3 meses) deve ter quatro ou mais dos seguintes aspectos característicos: (1) idade de início < 40 anos; (2) início insidioso; (3) melhora com exercício; (4) nenhuma melhora com repouso, e (5) dor à noite com melhora ao se levantar. Outros aspectos comuns de dor nas costas inflamatória incluem rigidez matinal > 30 minutos, despertar com dor nas costas somente durante a segunda metade da noite, e dor alternante nas nádegas. Na tomada de decisão clínica, todos esses aspectos são aditivos. As causas mais comuns de dor nas costas que não a EA são principalmente mecânicas ou degenerativas, em vez de primariamente inflamatórias, e tendem a não mostrar agrupamento desses aspectos.

Causas de dor nas costas menos comuns, metabólicas, infecciosas e malignas, também devem ser diferenciadas da EA, inclusive espondilite, espondilodiscite e sacroiliíte infecciosas, e tumor primário ou metastático. A ocronose pode produzir um fenótipo que é semelhante, clínica e radiologicamente, à EA. Calcificação e ossificação dos ligamentos paraespinais ocorrem na *hiperostose esquelética idiopática difusa* (HEID), que acomete indivíduos de meia-idade e idosos e em geral não é sintomática. A calcificação dos ligamentos dá uma aparência de "cera escorrendo" sobre as faces anteriores dos corpos vertebrais. Os espaços dos discos intervertebrais estão preservados, e as articulações sacroilíacas e interapofisárias parecem normais, ajudando a diferenciar a HEID da espondilose e da EA, respectivamente.

TRATAMENTO ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Todo tratamento de EA deve incluir um programa de exercícios, traçado para manter a postura e a amplitude dos movimentos. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são a primeira linha da terapia farmacológica da EA. Esses agentes reduzem a dor e a hipersensibilidade, e aumentam a mobilidade, em muitos pacientes com EA. Há evidências crescentes de que a terapia contínua com AINE em dose alta torna mais lenta a progressão radiológica, em particular nos pacientes com um risco mais alto para progressão. Entretanto, muitos pacientes com EA têm sintomas continuados apesar do tratamento com AINE e têm probabilidade de se beneficiar com terapia anti-TNF-α.

Pacientes com EA tratados com infliximabe (anticorpo monoclonal anti-TNF-α quimérico humano/camundongo), etanercepte (proteína IgG de fusão do receptor solúvel p75 do TNF-α), adalimumabe ou golimumabe (anticorpos monoclonais humanos anti-TNF-α, ou certolizumabe pegol [anticorpo monoclonal humanizado murino anti-TNF-α]) têm mostrado reduções rápidas, profundas e mantidas de todas as mensurações clínicas e laboratoriais de atividade da doença. Em uma resposta boa, há melhora significativa tanto de indicadores objetivos como de subjetivos de atividade da doença e função, inclusive rigidez matinal, dor, mobilidade da coluna, inchaço nas articulações periféricas, PCR e VHS. Estudos de RM indicam resolução substancial do edema de medula óssea, entesite e derrames articulares, nas articulações sacroilíacas, na coluna e nas articulações periféricas **(Fig. 384.2)**. Resultados similares foram obtidos em grandes ensaios controlados randômicos dos quatro agentes, e em muitos estudos abertos. Cerca de 50% dos pacientes obtêm uma redução ≥ 50% do BASDAI. A resposta tende a ser estável ao longo do tempo, e remissões parciais ou totais são comuns. Previsores das melhores respostas incluem idade mais jovem, duração da doença mais curta, marcadores inflamatórios de linha de base mais altos e incapacidade funcional na linha de base mais baixa. Não obstante, alguns pacientes com doença de longa duração e mesmo anquilose da coluna podem obter benefício significante. Aumento da densidade mineral óssea é encontrado tão cedo como 24 semanas após o início da terapia. Há evidências de que a terapia anti-TNF não previne a formação de sindesmófitos, embora isso possa se aplicar principalmente durante os anos iniciais de terapia. Um mecanismo para isso tem sido proposto com base na observação de que o TNF-α inibe a neoformação óssea por suprarregulação para cima de DKK-1, um regulador negativo da via de sinalização *wingless* (Wnt) que promove a atividade dos osteoblastos. Níveis séricos de DKK-1 são inapropriadamente baixos em pacientes com EA e também são suprimidos pela terapia anti-TNF.

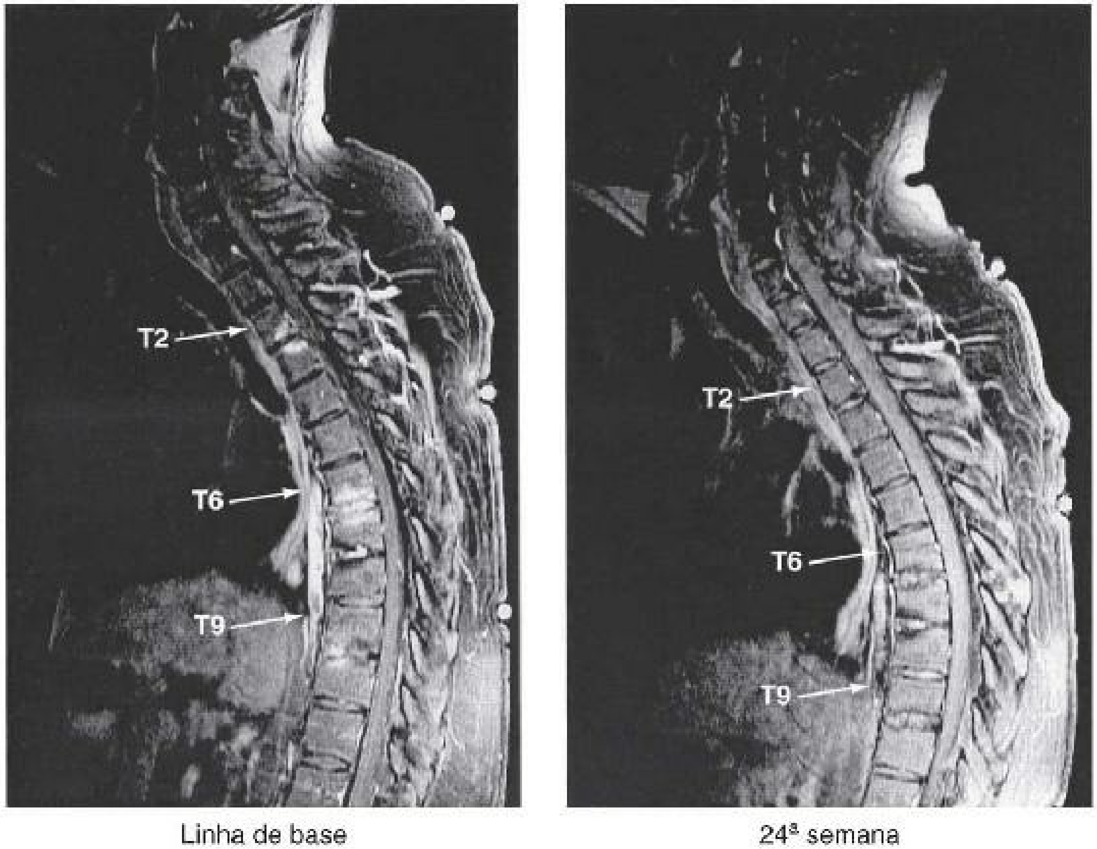

FIGURA 384.2 Inflamação da coluna (espondilodiscite) em um paciente com espondilite anquilosante e sua resposta drástica ao tratamento com infliximabe. Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 amplificadas por gadolínio, com saturação de gordura, na linha de base e após 24 semanas de terapia com infliximabe. *(De J Braun et al.: Arthritis Rheum 54:1646, 2006.)*

O infliximabe é administrado por via intravenosa, 3 a 5 mg/kg de peso corporal, e então repetido duas semanas mais tarde, novamente seis semanas depois, e a partir daí a intervalos de oito semanas. O etanercepte é administrado por injeção subcutânea, 50 mg 1x/semana. O adalimumabe é aplicado por injeção subcutânea, 40 mg a cada duas semanas. O golimumabe é administrado por injeção subcutânea, 50 ou 100 mg a cada quatro semanas. Certolizumabe pegol é dado por injeção subcutânea, 400 mg a cada quatro semanas.

Embora esses agentes imunossupressores potentes tenham sido até o presente relativamente seguros, os pacientes estão em risco aumentado de infecções graves, inclusive tuberculose disseminada. Reações de hipersensibilidade nos sítios de infusão ou injeção não são incomuns. Casos de psoríase induzida por anti-TNF têm sido reconhecidos de modo crescente. Casos raros de doença relacionada com lúpus eritematoso sistêmico têm sido relatados, bem como distúrbios hematológicos como pancitopenia, distúrbios desmielinizantes, exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e doença grave do fígado. A incidência geral de neoplasias malignas não parece estar aumentada em pacientes de EA tratados com terapia anti-TNF, mas casos isolados de neoplasia maligna hematológica têm ocorrido pouco depois do começo do tratamento.

Por causa do custo, dos efeitos colaterais potencialmente graves e dos efeitos desconhecidos desses agentes em longo prazo, seu uso deve ser restrito a pacientes com diagnóstico definitivo e doença ativa (BASDAI ≥ 4 em 10 e opinião de um especialista), que tenham respondido inadequadamente à terapia com, pelo menos, dois AINEs. Antes do início da terapia anti-TNF, todos os pacientes devem ser testados para reatividade à tuberculina (TB), e os reatores (≥ 5 mm no teste do PPD ou um teste de quantiferon positivo) devem ser tratados com agentes anti-TB. As contraindicações incluem infecção ativa, ou alto risco de infecção; neoplasia maligna, ou lesão pré-maligna, e histórias de lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla ou autoimunidade correlata. Gravidez e amamentação são contraindicações relativas. A manutenção da terapia por mais de 12 semanas requer uma redução de 50% no BASDAI, ou redução absoluta de ≥ 2 em 10, e a opinião favorável de um especialista. Troca para um segundo agente anti-TNF pode ser efetiva, em especial se houve uma resposta ao primeiro que foi perdida em vez de uma falha primária. Foi demonstrado que a sulfassalazina, em doses de 2 a 3 g/dia, é modestamente benéfica, em especial para artrite periférica. Um teste terapêutico com esse agente deve preceder o uso de qualquer fármaco anti-TNF nos pacientes com predomínio de artrite periférica. O metotrexato, embora amplamente usado, não tem demonstrado benefício na EA, tampouco foi documentado qualquer papel terapêutico para o ouro ou glicocorticoides orais. Foi relatado um benefício potencial na EA para a talidomida, 200 mg/dia, talvez atuando por meio da inibição do TNF-α.

Os anticorpos monoclonais ustequinumabe (anti-IL-12/23) e secuquinumabe (anti-IL-17) têm mostrado eficácia promissora em ensaios clínicos, mas ainda não foram aprovados para uso na EA.

A indicação mais comum para cirurgia nos pacientes com EA é artrite grave da articulação do quadril, cuja dor e rigidez geralmente são aliviadas de modo surpreendente pela artroplastia total do quadril. Raros pacientes podem se beneficiar da correção cirúrgica de deformidades extremas em flexão da coluna, ou da subluxação atlantoaxial.

Os ataques de uveíte em geral são tratados de modo eficaz com a administração local de glicocorticoides, em conjunto com agentes midriáticos, embora glicocorticoides sistêmicos, fármacos imunossupressores ou terapia anti-TNF possam ser necessários. Os inibidores do TNF reduzem a frequência dos ataques de uveíte em pacientes com EA, embora casos de uveíte, inicial ou recorrente, depois do uso de um inibidor do TNF tenham sido observados, em especial com o etanercepte.

Doença cardíaca coexistente pode requerer a implantação de marca-passo e/ou a substituição de valva aórtica. Atualmente, o tratamento da osteoporose axial é semelhante ao utilizado para a osteoporose primária, pois não estão disponíveis dados específicos para EA.

ARTRITE REATIVA

Artrite reativa (ARe) refere-se a uma artrite não purulenta aguda complicando uma infecção em outra parte do corpo. Em anos recentes, o termo foi utilizado principalmente para designar a EspA subsequente a infecções entéricas ou urogenitais.

Outras formas de artrite reativa e relacionada com infecção não associadas com B27 e mostrando um espectro de manifestações clínicas diferentes da EA, como doença de Lyme e febre reumática, são discutidas nos Capítulos 210 e 381.

FUNDAMENTOS HISTÓRICOS

A associação entre artrite aguda e episódios de diarreia ou de uretrite é conhecida há séculos. Um grande número de casos durante a Primeira e a Segunda Guerra Mundial chamou a atenção sobre a tríade artrite, uretrite e conjuntivite, com frequência com a adição de lesões mucocutâneas, que se tornou largamente conhecida por epônimos que, atualmente, têm apenas interesse histórico.

A identificação de espécies bacterianas capazes de deflagrar a síndrome clínica, e o achado de que muitos pacientes possuem o antígeno B27, levou ao conceito unificante de ARe como uma síndrome clínica desencadeada por agentes etiológicos específicos em um hospedeiro geneticamente suscetível. Um espectro similar de manifestações clínicas pode ser deflagrado pela infecção intestinal com qualquer uma das várias espécies de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Campylobacter*; pela infecção genital com *Chlamydia trachomatis*, e por outros agentes. A tríade de artrite, uretrite e conjuntivite representa uma pequena parte do espectro das manifestações clínicas de ARe, e somente uma minoria dos pacientes se apresenta com essa "tríade clássica" de sintomas. Embora dados novos sugiram que infecções assintomáticas por *Chlamydia trachomatis* poderiam desencadear ARe, para os propósitos deste capítulo o termo ARe será restrito àqueles casos de EspA em que há pelo menos evidência presuntiva de uma infecção antecedente sintomática relacionada. Os pacientes com aspecto clínico de ARe que não têm evidência de infecção precedente serão considerados como tendo *espondiloartrite indiferenciada*, discutida adiante.

EPIDEMIOLOGIA

Relatos iniciais podem ter superestimado a associação de ARe com HLA-B27, porque

60 a 85% dos pacientes que desenvolveram ARe desencadeada por *Shigella, Yersinia* ou *Chlamydia* eram positivos para B27. Entretanto, outros estudos demonstraram uma prevalência mais baixa de B27 na ARe desencadeada por *Salmonella*, com um estudo sugerindo nenhuma associação na ARe induzida por *Campylobacter*. Vários estudos mais recentes, com base em comunidade ou em epidemia de fonte comum, demonstraram que a prevalência de B27 na ARe estava abaixo de 50%. A faixa etária mais comum é 18 a 40 anos, mas a ARe pode ocorrer raramente em crianças e, ocasionalmente, em adultos mais velhos.

A taxa de ataque da ARe pós-entérica em geral varia de 1% a cerca de 30% a depender do estudo e do microrganismo causador, ao passo que a taxa de ataque da ARe pós-clamídia é em torno de 4 a 8%. A proporção por sexo na ARe precedida por infecção entérica é de quase 1:1, ao passo que a ARe adquirida por transmissão venérea ocorre principalmente nos homens. A prevalência e a incidência geral de ARe são difíceis de avaliar por causa da falta de critérios diagnósticos validados, da prevalência e do potencial artritogênico variáveis dos agentes infecciosos desencadeantes, e dos fatores genéticos de suscetibilidade inconstantes em diferentes populações. Na Escandinávia, foi relatada uma incidência anual de 10 a 28:100.000 habitantes. No passado, as espondiloartrites eram quase desconhecidas na África subsaariana. Entretanto, atualmente, a ARe e outras EspA periféricas tornaram-se as doenças reumáticas mais comuns nos africanos, na esteira da epidemia de Aids, sem associação com B27, que é muito raro nessas populações. A ARe com frequência é a primeira manifestação da infecção por HIV e muitas vezes entra em remissão com a progressão da doença. Em contrapartida, os pacientes brancos ocidentais com HIV e EspA em geral são positivos para B27, e a artrite exacerba-se à medida que a Aids avança.

PATOLOGIA

A histologia sinovial é semelhante àquela de outras EspA. A entesite mostra aumento da vascularidade e infiltração da fibrocartilagem por macrófagos. Evidência microscópica histopatológica de inflamação simulando DII tem sido demonstrada rotineiramente no cólon e no íleo de pacientes com ARe pós-entérica e menos comumente na ARe pós-venérea. As lesões cutâneas de ceratodermia blenorrágica, associadas principalmente com ARe adquirida de forma venérea, são indistinguíveis histologicamente das lesões de psoríase pustulosa.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

As bactérias identificadas como gatilhos definidos de ARe incluem várias espécies de *Salmonella* e *Shigella, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis,* *Campylobacter jejuni* e *Chlamydia trachomatis.* Esses micróbios desencadeantes são bactérias Gram-negativas com um componente de lipopolissacarídeo em suas paredes celulares. Todas as quatro espécies de *Shigella* (*Shigella sonnei, Shigella boydii, Shigella flexneri* e *Shigella dysenteriae*) já foram implicadas em casos de ARe, com *S. flexneri* e *S. sonnei* sendo as mais comuns. Depois de infecção por *Salmonella*, os indivíduos de descendência caucasiana podem ter maior probabilidade de desenvolver ARe que os de descendência asiática. Crianças podem ser menos suscetíveis a ARe causada por *Salmonella* e *Campylobacter.* Espécies de *Yersinia* na Europa, em particular na Escandinávia, podem ter maior potencial gerador de artrite que em outras partes do mundo, e *C. trachomatis* parece ser a causa mais comum em todo mundo. Os sorovares oculares de *C. trachomatis* parecem ser particularmente, talvez de forma única, geradores de artrite.

Há também evidências implicando *Clostridium difficile, Campylobacter coli,* certas cepas toxigênicas de *Escherichia coli* e, possivelmente, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium* como possíveis gatilhos de ARe. *Chlamydia pneumoniae* é outro gatilho de ARe, embora muito menos comum que *C. trachomatis*. Há inúmeros relatos isolados de artrite aguda precedida por outras infecções bacterianas, virais ou parasitárias, e até mesmo após o tratamento intravesical com o bacilo Calmette-Guérin para câncer de bexiga.

Ainda não foi definido se a ARe ocorre pelo mesmo mecanismo patogênico subsequente à infecção por um desses microrganismos, nem tampouco o mecanismo foi totalmente elucidado no caso de qualquer um dos gatilhos bacterianos conhecidos. A maioria de, se não todos, os microrganismos bem estabelecidos como gatilhos compartilham uma capacidade de atacar superfícies mucosas, invadir células de hospedeiro e sobreviver no meio intracelular. Tem sido demonstrada a presença de antígenos de *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella* e *Shigella* na sinóvia e/ou em leucócitos do líquido sinovial de pacientes com ARe, por longos períodos após o ataque agudo. Na ARe desencadeada por *Y. enterocolitica*, lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano e antígenos da proteína de choque térmico têm sido encontrados em células do sangue periférico anos após a infecção gatilho. DNA de *Yersinia* e DNA e RNA de *C. trachomatis* foram detectados no tecido sinovial de pacientes com ARe, sugerindo a presença de organismos viáveis, apesar da falha em cultivá-los a partir desses espécimes. Especificamente na ARe induzida por *C. trachomatis*, a carga bacteriana no tecido sinovial de pacientes com doença em remissão é mais baixa que aquela da doença ativa, mas os RNAs mensageiros (mRNAs) codificando proteínas pró-inflamatórias são iguais ou mais altos que aqueles da doença ativa. Entretanto, a especificidade desses achados é obscura, pois DNA bacteriano cromossômico e RNA ribossômico (rRNA) 16S de uma variedade muito ampla de bactérias também têm sido encontrados na sinóvia em outras doenças reumáticas, embora menos frequentemente. Em vários estudos mais antigos, células T sinoviais que responderam especificamente aos antígenos do microrganismo incitante foram relatadas e caracterizadas como predominantemente CD4+, com um fenótipo T_H2 ou T regulador. Trabalho mais recente documentou níveis altos de IL-17 no líquido sinovial de ARe, mas a fonte não foi identificada. O HLA-B27 parece estar associado com as formas mais graves e crônicas da “tríade clássica” da ARe, mas seu papel patogênico permanece a ser determinado. O HLA-B27 prolonga significantemente a sobrevida intracelular de *Y. enterocolitica* e *S. enteritidis* em linhagens celulares humanas e murinas. A sobrevivência bacteriana intracelular prolongada, promovida por B27, outros fatores, ou ambos, pode permitir o tráfego de leucócitos infectados do local da infecção primária para as articulações, onde uma resposta imune inata e/ou adaptativa aos antígenos bacterianos persistentes pode, então, promover a artrite.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de ARe constituem um espectro que varia desde uma monoartrite isolada, transitória, ou uma entesite, até uma doença multissistêmica grave. Uma anamnese cuidadosa em geral obterá evidência de uma infecção antecedente antes dos sintomas da doença reativa, em particular na ARe pós-entérica. Entretanto, em uma minoria considerável, nenhuma evidência clínica ou laboratorial de uma infecção precedente pode ser encontrada, em particular no caso de ARe pós-clamídia. Em casos de doença reativa presumivelmente adquirida por transmissão venérea, com frequência há uma história recente de um novo parceiro sexual, mesmo sem evidência laboratorial de infecção.

Sintomas gerais são comuns, tais como fadiga, mal-estar, febre e perda de peso. Os sintomas musculoesqueléticos costumam ser de início agudo. A artrite é assimétrica e aditiva, com o acometimento de novas articulações acontecendo durante uns poucos dias a 1 a 2 semanas. As articulações das extremidades inferiores, em especial joelho, tornozelo e articulações subtalares, metatarsofalângicas e interfalângicas dos pododáctilos, comumente são envolvidas, mas o punho e os quirodáctilos também podem ser acometidos. A artrite costuma ser bastante dolorosa, e derrames articulares tensos não são incomuns, em especial no joelho. Dactilite, ou “dedo em salsicha”, um inchaço difuso de um dedo solitário da mão ou do pé, é um aspecto distintivo de ARe e outras espondiloartrites periféricas, mas também pode ser observada na gota poliarticular e na sarcoidose. Tendinite e fasceíte são lesões particularmente características, produzindo dor em múltiplos locais de inserção (enteses), em especial a inserção do tendão do calcâneo (de Aquiles), da fáscia plantar e de locais ao longo do esqueleto axial. Dor na coluna, na parte inferior das costas e nas nádegas é bastante comum e pode ser causada por inflamação nas inserções, espasmo muscular, sacroiliíte aguda ou, presumivelmente, artrite nas articulações intervertebrais.

Lesões urogenitais podem ocorrer durante toda a evolução da doença. No sexo masculino, a uretrite pode ser marcante ou relativamente assintomática, podendo ser ou um acompanhamento da doença desencadeante, ou um resultado da fase reativa da doença; curiosamente, ela ocorre tanto na ARe pós-venérea como na pós-entérica. Prostatite também é comum. De modo semelhante, no sexo feminino, a cervicite, ou a salpingite, pode ser causada pelo gatilho infeccioso ou pelo processo reativo estéril.

Doença ocular é comum, variando desde conjuntivite assintomática, transitória, até uveíte anterior agressiva, que ocasionalmente se mostra refratária ao tratamento e pode resultar em cegueira.

Lesões mucocutâneas são frequentes. As úlceras orais tendem a ser superficiais, passageiras e com frequência assintomáticas. As lesões de pele características, *ceratodermia blenorrágica*, consistem em vesículas e/ou pústulas que desenvolvem hiperceratose, finalmente formando uma crosta antes de desaparecer. Elas são mais comuns nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, mas também podem ocorrer em outros locais. Em pacientes com infecção por HIV, essas lesões com frequência são extremamente graves e extensas, algumas vezes dominando o quadro clínico (**Cap. 226**). Lesões podem ocorrer na glande do pênis, denominadas *balanite circinada*; elas consistem em vesículas, que se rompem rapidamente para formar erosões superficiais indolores, as quais, em indivíduos circuncidados, podem formar crostas semelhantes às da ceratodermia blenorrágica. Alterações das unhas são comuns e consistem em onicólise, descoloração amarelada distal e/ou hiperceratose superposta.

Manifestações menos frequentes, ou raras, de ARe incluem defeitos de condução cardíaca, insuficiência aórtica, lesões dos sistemas nervoso central ou periférico e infiltrados pleuropulmonares.

Em geral, a artrite persiste por 3 a 5 meses, mas cursos mais crônicos podem acontecer. Sintomas articulares crônicos persistem em cerca de 15% dos pacientes e em até 60% dos pacientes em séries baseadas em hospitais, mas tendem a ser menos graves que na fase aguda. Recorrências da síndrome aguda também são comuns. Incapacidade para o trabalho ou mudança forçada de ocupação são comuns naqueles com sintomas articulares persistentes. Dor crônica no calcanhar com frequência é particularmente incômoda. Dor na parte baixa das costas, sacroiliíte e EA franca também são sequelas comuns. Na maioria dos estudos, os pacientes positivos para HLA-B27 têm mostrado um prognóstico pior que os B27-negativos. Os pacientes com artrite induzida por *Yersinia* ou *Salmonella* têm menos doença crônica que aqueles cujo episódio inicial se seguiu à shiguelose epidêmica.

ACHADOS LABORATORIAIS E RADIOLÓGICOS

A VHS e os reagentes de fase aguda em geral estão elevados durante a fase aguda da doença, com frequência de modo acentuado. Anemia leve pode estar presente. O líquido sinovial é de caráter inflamatório, de modo inespecífico. Na maioria dos grupos étnicos, 30 a 50% dos pacientes são B27-positivos. A infecção-gatilho em geral não persiste no local da infecção mucosa primária até o tempo de início da doença reativa, mas pode ser possível cultivar o microrganismo, como nos casos de doença induzida por *Yersinia* ou *Chlamydia*. Evidência sorológica de exposição a um dos microrganismos causadores, com elevação de anticorpos, é inespecífica e de utilidade questionável. Reação em cadeia da polimerase para DNA de clamídia em espécimes de primeira urina eliminada pode ter alta sensibilidade na fase aguda, mas é menos útil na doença crônica.

Na doença leve, ou em fase inicial, alterações radiológicas podem estar ausentes, ou limitadas a osteoporose justa-articular. Com a doença persistente de longa duração, os aspectos radiológicos são semelhantes aos da artrite psoriásica; erosões marginais e perda de espaço articular podem ser vistas em articulações afetadas. Periostite com neoformação óssea reativa é característica, assim como em todas as EspA. São comuns os esporões na inserção da fáscia plantar.

Sacroiliíte e espondilite podem ser observadas como sequelas tardias. A sacroiliíte é mais comumente assimétrica do que na EA, e a espondilite, em vez de ascender simetricamente, pode começar em qualquer local ao longo da coluna lombar. Os sindesmófitos são descritos como não marginais; eles são grosseiros, assimétricos e em forma de vírgula, originando-se do meio de um corpo vertebral, um padrão visto menos comumente na EA primária. Progressão para fusão da coluna é incomum.

DIAGNÓSTICO

A ARe é confirmada por diagnóstico clínico, sem qualquer teste laboratorial ou achado radiológico que seja definitivamente diagnóstico. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com artrite aditiva, ou tendinite inflamatória aguda assimétrica. A avaliação deve incluir uma pesquisa com relação a possíveis eventos desencadeantes, tais como um episódio de diarreia ou disúria. Ao exame físico, deve-se prestar atenção à distribuição do acometimento de articulações e tendões e a possíveis locais de comprometimento extra-articular, tais como olhos, membranas mucosas, pele, unhas e genitália. A análise do líquido sinovial pode ser útil para afastar artrite séptica ou induzida por cristais. Cultura, sorologia ou métodos moleculares podem ajudar a identificar uma infecção desencadeante, mas não são confiáveis.

Embora a tipagem para B27 tenha baixo valor preditivo negativo na ARe, ela pode ter significado prognóstico em termos de gravidade, cronicidade e propensão para espondilite e uveíte. Além disso, se positiva, ela pode ser útil no diagnóstico de casos atípicos. O teste para HIV com frequência está indicado e pode ser necessário a fim de se selecionar a terapia apropriada.

É importante diferenciar ARe de doença gonocócica disseminada **(Cap. 181)**, ambas as quais podem ser adquiridas de forma venérea e estar associadas com uretrite. Diferentemente da ARe, artrite e tenossinovite gonocócicas tendem a envolver igualmente tanto as extremidades superiores como as inferiores, a poupar o esqueleto axial e a estar associadas com lesões cutâneas vesiculares características. Cultura da uretra ou do colo uterino positiva para gonococo não exclui o diagnóstico de ARe; entretanto, cultivar gonococos do sangue, lesão cutânea ou sinóvia estabelece o diagnóstico de doença gonocócica disseminada. Reação em cadeia da polimerase para *Neisseria gonorrhoeae* e *C. trachomatis* pode ser útil. Ocasionalmente, só um teste terapêutico com antibióticos pode diferenciá-las.

A ARe compartilha muitos aspectos em comum com a artrite psoriásica. Contudo, em geral, a artrite psoríasica é de início gradual, tende a afetar principalmente os membros superiores, apresenta menos periartrite e não costuma estar associada a úlceras orais, uretrite ou sintomas intestinais.

TRATAMENTO ARTRITE REATIVA

A maioria dos pacientes com ARe beneficia-se, em algum grau, do uso dos AINEs, embora os sintomas agudos raramente melhorem por completo e alguns pacientes sejam não responsivos. A indometacina, 75 a 150 mg/dia em doses fracionadas, é o tratamento inicial de escolha, mas outros AINEs podem ser experimentados.

Tratamento antibiótico pronto, apropriado, da uretrite aguda por clamídia ou infecção entérica pode prevenir o surgimento de ARe, mas não é universalmente bem-sucedido. Os dados relativos ao benefício potencial da antibioticoterapia iniciada depois do início da artrite são conflitantes, mas vários ensaios sugerem que não há qualquer benefício. Um estudo de seguimento a longo prazo sugeriu que, apesar de a terapia com antibióticos não surtir efeito sobre o episódio agudo de ARe, ela ajudou a prevenir a EspA crônica subsequente. Outro estudo a respeito não demonstrou benefício de longo prazo. Um estudo promissor recente, duplo-cego, controlado por placebo, mostrou que a maioria dos pacientes com ARe crônica devido a *Chlamydia* se beneficiava significantemente de um curso de seis meses de rifampicina, 300 mg diariamente, mais azitromicina, 500 mg diariamente por cinco dias, depois duas vezes por semana, ou seis meses de rifampicina, 300 mg diariamente, mais doxiciclina, 100 mg duas vezes por dia. Permanece a possibilidade de que a ARe aguda induzida por *Chlamydia* poderia responder mais favoravelmente à antibioticoterapia que a variedade pós-entérica.

Ensaios multicêntricos têm sugerido que a sulfassalazina, até 3 g/dia em doses fracionadas, pode ser benéfica para pacientes com ARe persistente[1]. Pacientes com doença persistente podem responder à azatioprina, 1 a 2 mg/kg por dia, ou ao metotrexato, até 20 mg por semana; contudo, esses regimes terapêuticos nunca foram estudados formalmente. Apesar de nenhum experimento controlado com anti-TNF-α na ARe ter sido relatado, evidências empíricas apoiam o uso desses agentes para pacientes crônicos graves, embora a falta de resposta também tenha sido observada[1].

Tendinite e outras lesões de entesite podem beneficiar-se de glicocorticoides intralesionais. A uveíte pode requerer tratamento agressivo para prevenir sequelas graves (ver anteriormente). As lesões de pele em geral requerem apenas tratamento tópico sintomático. Nos pacientes com infecção pelo HIV e ARe, muitos dos quais com lesões cutâneas graves, as lesões respondem à terapia antirretroviral. As complicações cardíacas são tratadas de modo convencional; o controle das complicações neurológicas é sintomático.

O tratamento abrangente inclui aconselhamento dos pacientes com relação a doença sexualmente transmissível e exposição a patógenos entéricos, assim como uso apropriado da fisioterapia, aconselhamento vocacional e vigilância contínua para complicações no longo prazo, tais como EA. Pacientes com uma história de ARe estão em risco aumentado de ataques recorrentes subsequentes a exposições repetidas.

ARTRITE PSORÍASICA

Artrite psoriásica (APs) refere-se a uma doença inflamatória musculoesquelética que tem aspectos tanto autoimunes como autoinflamatórios, ocorrendo caracteristicamente em indivíduos com psoríase.

FUNDAMENTAÇÃO HISTÓRICA

A associação entre artrite e psoríase foi observada no século XIX. Na década de 1960, com base em estudos epidemiológicos e clínicos, tornou-se claro que, ao contrário da AR, a artrite associada à psoríase em geral era soronegativa, com frequência acometia as articulações interfalângicas distais (IFDs) dos quirodáctilos, a coluna e as articulações sacroilíacas, tinha aspectos radiológicos distintos e mostrava agregação familiar considerável. Na década de 1970, a APs foi incluída na categoria mais ampla das espondiloartrites, por causa dos aspectos similares aos da EA e da ARe.

EPIDEMIOLOGIA

As estimativas de prevalência da APs entre indivíduos com psoríase variam de 5 a 42%. A prevalência de APs parece estar aumentando em paralelo com a percepção da doença; dados recentes usando ferramentas de rastreamento sugerem que 20% ou mais dos pacientes com psoríase têm APs não diagnosticada. A duração e a gravidade da psoríase aumentam a probabilidade de se desenvolver APs. Em populações brancas, estima-se que a psoríase tenha prevalência de 1 a 3%. Psoríase e APs são menos comuns em outras raças, na ausência de infecção pelo HIV, e a prevalência de APs em indivíduos com psoríase pode ser menos comum. Os parentes em primeiro grau de pacientes com APs têm risco elevado de psoríase, da própria APs e de outras formas de EspA. Dos pacientes com psoríase, 30% têm um parente em primeiro grau acometido. Em gêmeos monozigóticos, a concordância relatada para psoríase varia de 35 a 72%, e para APs é de 10 a 30%. Tem sido encontrada uma variedade de associações ao HLA. O gene *HLA-Cw*0602* está associado diretamente com psoríase, em particular a psoríase familial de início juvenil (tipo I). O HLA-B27 está associado à espondilite psoríasica (ver adiante). HLA-DR7, HLA-DQ3 e HLA-B57 estão associados à APs, por causa do desequilíbrio de ligação com o Cw6. Outras associações com APs incluem HLA-B13, HLA-B37, HLA-B38, HLA-B39, HLA-C12 e HLA-DR4. Uma varredura recente ao longo do genoma encontrou associação, tanto de psoríase como de APs, com um polimorfismo no *locus* HCP5, intimamente relacionado a HLA-B, e também a IL-23R, IL-12B (cromossomo 5q31), IL-13 e várias outras regiões cromossômicas. Certos *loci* genéticos estão associados com APs, mas não com psoríase, como RUNX3 e IL-13.

PATOLOGIA

A sinóvia inflamada na APs assemelha-se à da AR, embora com um tanto menos hiperplasia e celularidade que na AR. Como notado anteriormente na EA, o padrão vascular sinovial na APs em geral é maior e mais tortuoso que na AR, independentemente da duração da doença. Alguns estudos têm indicado uma tendência maior para fibrose sinovial na APs. Ao contrário da AR, a APs mostra entesite proeminente, com histologia similar àquela de outras espondiloartrites.

PATOGÊNESE

A APs é quase certamente imunomediada e provavelmente compartilha mecanismos patogênicos com a psoríase. A sinóvia é caracterizada por hiperplasia da camada de revestimento; infiltração difusa com células T, células B, macrófagos e células expressando receptor de NK, com suprarregulação de receptores de endereçamento de leucócitos, e proliferação de neutrófilos com angiogênese. Subpopulações de células T expandidas de modo clonal são frequentes e têm sido demonstradas tanto na sinóvia como na pele. Pensa-se que células dendríticas plasmocitoides desempenham um papel-chave na psoríase, e há alguma evidência para sua participação na APs. Há superexpressão sinovial abundante de citocinas pró-inflamatórias, e coloração de tecido sinovial tem identificado uma superexpressão de citocinas derivadas de monócitos, como a proteína relacionada com mieloide (S100A8/A9). Interferon γ, TNF-α e IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 e IL-15 são encontrados na sinóvia ou no líquido sinovial da APs. Citocinas derivadas de T_H17 são importantes na APs, dada a associação genética com genes no eixo IL-12/IL-23 e a resposta terapêutica a um anticorpo à subunidade p40 compartilhada por IL-12/23 (ver adiante). Células T_H17 têm sido identificadas a partir dos extratos dérmicos de lesões de psoríase e do líquido sinovial de pacientes com APs. A maioria dessas células T CD4+ IL-17+ são de fenótipo de memória (CD4RO[+]CD45RA[–]CD11a[+]). Em coerência com as extensas lesões ósseas na APs, tem sido observado que os pacientes com esse tipo de artrite apresentam um aumento marcante dos precursores dos osteoclastos no sangue periférico e regulação para cima do ativador do receptor de ligante do fator κß nuclear (RANKL, de *receptor activator of nuclear factor κβ ligand*) na camada de revestimento sinovial. Níveis séricos aumentados de TNF-α, RANKL, leptina e omentina correlacionam-se positivamente com esses precursores osteoclásticos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em 60 a 70% dos casos, a psoríase precede a doença articular. Em 15 a 20% dos casos, as duas manifestações ocorrem com 1 ano de diferença uma da outra. Em cerca de 15 a 20% dos casos, a artrite precede o início da psoríase e pode representar um desafio diagnóstico. A frequência em homens e mulheres é quase igual, embora a frequência dos padrões da doença seja um tanto diferente entre os dois sexos. A doença pode começar na infância, ou mais tarde, porém se inicia na quarta ou quinta década, com uma idade média de 37 anos.

O espectro da artropatia associada à psoríase é bastante amplo. Muitos esquemas de classificação têm sido propostos. No esquema original de Wright e Moll, cinco padrões são descritos: (1) artrite das articulações IFDs; (2) oligoartrite assimétrica; (3) poliartrite simétrica semelhante à AR; (4) comprometimento axial (coluna e articulações sacroilíacas) e (5) artrite mutilante, uma forma altamente destrutiva da doença. Esses padrões com frequência coexistem, e o padrão que persiste cronicamente muitas vezes difere daquele da apresentação inicial. Um esquema mais simples, de uso recente, contém três padrões: oligoartrite, poliartrite e artrite axial.

Alterações das unhas nos quirodáctilos e pododáctilos ocorrem em 90% dos pacientes com APs, em comparação com 40% dos pacientes com psoríase sem artrite, e é postulado que a psoríase pustulosa está associada à artrite mais grave.

Várias manifestações articulares distinguem a APs de outros distúrbios articulares; tais aspectos característicos incluem dactilite e entesite. Dactilite ocorre em mais de 30% dos casos; entesite e tenossinovite também são comuns e estão presentes, provavelmente, na maioria dos pacientes, embora com frequência não sejam observadas ao exame físico. Encurtamento dos dedos, por causa de osteólise subjacente, é particularmente característico de APs (Fig. 384.3) e ocorre com tendência muito maior que na AR, tanto para anquilose fibrosa quanto óssea, de pequenas articulações. Anquilose rápida de uma ou mais articulações interfalângicas proximais (IFPs), cedo no curso da doença, não é incomum. Dor e rigidez nas costas e no pescoço também são comuns na APs.

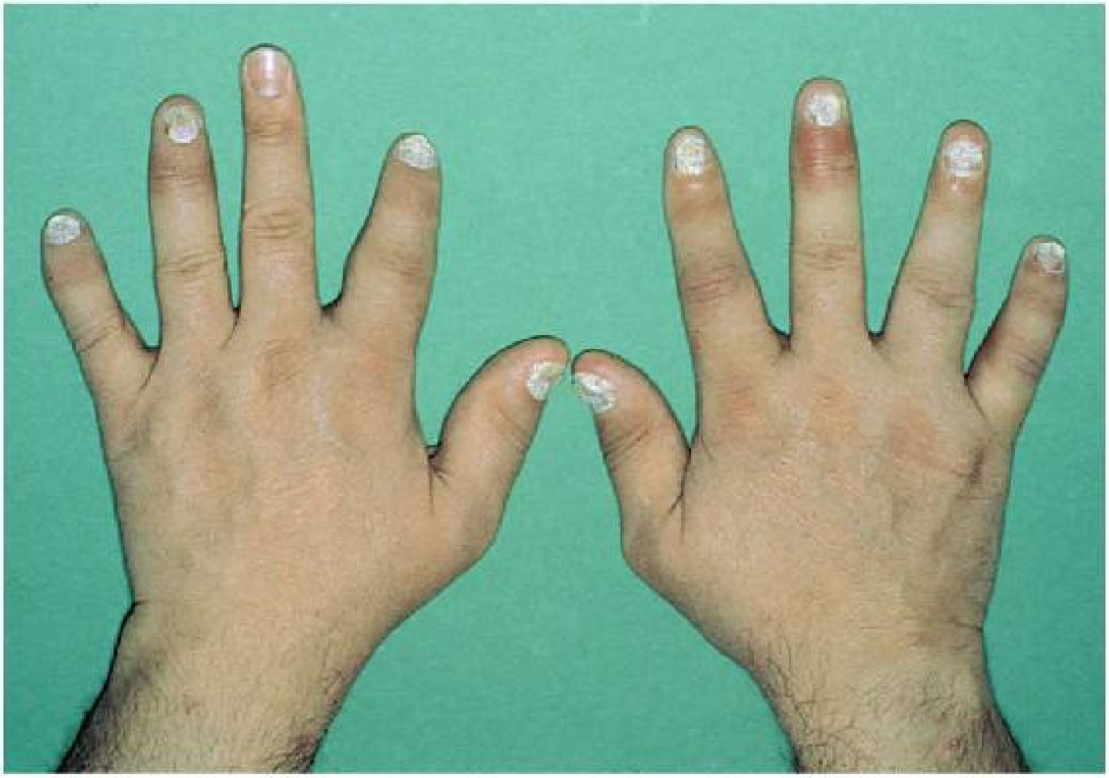

FIGURA 384.3 Lesões características de artrite psoriásica. A inflamação é proeminente nas articulações interfalângicas distais (esquerda: 5ª, 4ª, 2ª; direita: 2ª, 3ª e 5ª) e proximais (esquerda: 2ª; direita: 2ª, 4ª e 5ª). Há dactilite no 2º quirodáctilo e no polegar esquerdos, com telescopagem acentuada do segundo quirodáctilo esquerdo. Distrofia ungueal (hiperceratose e onicólise) afeta todos os quirodáctilos exceto o 3º esquerdo, o único dedo sem artrite. *(Cortesia de Donald Raddatz, M.D., com autorização.)*

Artropatia confinada às articulações IFDs ocorre em cerca de 5% dos casos. Alterações ungueais concomitantes, nos dedos afetados, quase sempre estão presentes. Com frequência, essas articulações também estão afetadas nos outros padrões de APs. Cerca de 30% dos pacientes têm oligoartrite assimétrica. Esse padrão comumente acomete um joelho ou outra articulação grande, com umas poucas articulações pequenas, nos quirodáctilos ou pododáctilos, com frequência com dactilite. Poliartrite simétrica ocorre em cerca de 40% dos pacientes com APs à apresentação. Ela pode ser indistinguível da AR no que tange às articulações envolvidas, mas em geral outros aspectos característicos da APs também estão presentes. Praticamente qualquer articulação periférica pode ser acometida. Artropatia axial, sem envolvimento periférico, é encontrada em cerca de 5% dos pacientes com APs. Ela pode ser clinicamente indistinguível da EA idiopática, embora envolvimento cervical maior e envolvimento da coluna toracolombar menor sejam característicos e alterações das unhas não sejam encontradas na EA idiopática. Uma pequena porcentagem dos pacientes com APs tem artrite mutilante, na qual pode haver encurtamento disseminado dos dígitos (telescopagem), algumas vezes em paralelo com anquilose e contraturas em outros dígitos.

Seis padrões de acometimento das unhas são identificados: escavação, cristas horizontais, onicólise, coloração amarelada das margens, hiperceratose distrófica e combinações desses achados. Outras manifestações extra-articulares das espondiloartrites são comuns. Acometimento ocular, conjuntivite ou uveíte são relatados em 7 a 33% dos pacientes com APs. Ao contrário da uveíte associada à EA, a uveíte na APs é mais frequentemente bilateral, crônica e/ou posterior. Insuficiência da valva aórtica tem sido encontrada em menos de 4% dos pacientes, em geral após doença de longa duração.

Estimativas amplamente variadas de desfecho clínico têm sido relatadas na APs. No pior dos casos, a APs grave com artrite mutilante é pelo menos tão incapacitante e, finalmente, fatal quanto a EA grave. Contudo, ao contrário da EA, muitos pacientes com APs experimentam remissões temporárias. No geral, a doença erosiva desenvolve-se na maioria dos pacientes, a doença progressiva com deformidade e incapacidade é comum, e, em algumas séries grandes de casos publicados, encontrou-se um aumento significativo da mortalidade, em comparação com a população geral. Parece haver uma incidência maior de morte cardiovascular na doença psoriásica.

A psoríase e a artropatia associada, vistas na infecção pelo HIV, tendem a ser graves e podem ocorrer em populações com muito pouca psoríase em indivíduos não infectados. Entesopatia grave, dactilite e destruição articular rapidamente progressiva são vistas, mas o comprometimento axial é muito raro. Essa condição é prevenida pela terapia antirretroviral ou responsiva a ela.

ACHADOS LABORATORIAIS E RADIOLÓGICOS

Não há exames laboratoriais diagnósticos para APs. A VHS e a PCR com frequência estão elevadas. Uma pequena porcentagem de pacientes pode ter títulos baixos de fator reumatoide ou fatores antinucleares. Cerca de 10% dos pacientes têm anticorpos anti-CCP. Na presença de psoríase extensa, o ácido úrico pode estar elevado. O HLA-B27 é encontrado em 50 a 70% dos pacientes com doença axial, mas em menos de 20% nos pacientes com apenas envolvimento articular periférico.

As artropatias periféricas e axiais na APs mostram vários aspectos radiológicos que as distinguem da AR e da EA, respectivamente. As características da APs periférica incluem acometimento de IFD, inclusive a deformidade clássica em "lápis na taça"; erosões marginais com proliferação óssea adjacente ("costeletas"); anquilose de pequenas articulações; osteólise de ossos falangianos e metacarpianos, com telescopagem de dígitos, e periostite e neoformação óssea proliferativa nos locais de entesite. Características da APs axial incluem sacroiliíte assimétrica. Quando comparada com EA idiopática, a APs axial manifesta menos artrite de articulações zigoapofisárias; sindesmófitos não marginais, volumosos, em forma de vírgula, que tendem a ser em menor número e menos simétricos e delicados do que os sindesmófitos marginais da EA; hiperperiostose felpuda dos corpos vertebrais anteriores; comprometimento grave da coluna cervical, com uma tendência para subluxação atlantoaxial, mas relativa preservação da coluna toracolombar, e ossificação paravertebral. Ultrassonografia e RM demonstram facilmente entesite e derrames nas bainhas tendinosas, que podem ser difíceis de avaliar ao exame físico. Um estudo recente de RM em 68 pacientes com APs encontrou sacroiliíte em 35%, não relacionada com B27, mas correlacionada com restrição dos movimentos da coluna.

DIAGNÓSTICO

Critérios de classificação para APs foram publicados em 2006 (Classification of Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) e têm sido amplamente aceitos **(Quadro 384.2)**. A sensibilidade e a especificidade desses critérios ultrapassaram 90%, e eles são úteis para o diagnóstico precoce. Os critérios baseiam-se na anamnese, na presença de psoríase e de sinais, sintomas e estudos de imagem característicos, das articulações periféricas ou da coluna. O diagnóstico pode ser um desafio quando a artrite precede a psoríase, a psoríase não foi diagnosticada ou é obscura, ou o comprometimento articular assemelha-se de perto a outra forma de artrite. Um alto grau de suspeição é necessário em qualquer paciente com uma artropatia inflamatória não diagnosticada. A anamnese deve incluir perguntas sobre psoríase no paciente e em membros da família. Deve-se pedir aos pacientes que se dispam para o exame físico, e as lesões de psoríase devem ser pesquisadas no couro cabeludo, nas orelhas, no umbigo e nas dobras glúteas, além dos locais mais acessíveis; as unhas dos quirodáctilos e pododáctilos também devem ser examinadas cuidadosamente. Os sinais e sintomas axiais, a dactilite, a entesite, a anquilose, o padrão de envolvimento articular e as alterações radiológicas características podem ser pistas úteis. O diagnóstico diferencial inclui todas as outras formas de artrite, que podem ocorrer concomitantemente em indivíduos com psoríase. O diagnóstico diferencial do comprometimento isolado de IFD é curto. A osteoartrite (nódulos de Heberden), de um modo geral, não é inflamatória; a gota envolvendo mais de uma articulação IFD com frequência compromete outros locais e pode ser acompanhada por tofos; e a retículo-histiocitose multicêntrica, entidade muito rara, envolve outras articulações e tem pequenos nódulos cutâneos periungueais perolados, característicos; a entidade incomum, osteoartrite inflamatória, assim como as outras, não apresenta as alterações ungueais da APs. A radiografia pode ser útil em todos esses casos e na distinção entre espondilite psoriásica e EA idiopática. Diz-se que uma história de traumatismo em uma articulação afetada, precedendo o início da artrite, ocorre com maior frequência na APs que em outros tipos de artrite, talvez refletindo o fenômeno de Koebner, no qual as lesões cutâneas da psoríase podem aparecer em locais de traumatismo da pele.

QUADRO 384.2 CRITÉRIOS CASPAR (CLASSIFICATION CRITERIA FOR PSORIATIC ARTHRITIS)[a]

Para preencher os critérios CASPAR, um paciente deve ter doença articular inflamatória (articulação, coluna, ou entese) com ≥ 3 pontos de alguma das seguintes cinco categorias:

1. Evidência atual de psoríase,[b,c] uma história pessoal de psoríase, ou uma história familiar de psoríase[d].
2. Distrofia ungueal psoriásica típica[e] observada no exame físico atual.
3. Um resultado de teste negativo para fator reumatoide.
4. Dactilite atual[f] ou uma história de dactilite registrada por um reumatologista.
5. Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular na mão ou no pé[g].

[a] Especificidade de 99% e sensibilidade de 91%. [b] Para psoríase atual, assinalam-se 2 pontos; para todos os outros aspectos, é assinalado 1 ponto. [c] Pele psoriásica ou doença do couro cabeludo presente ao tempo do exame, conforme julgado por um reumatologista ou dermatologista. [d] História de psoríase em um parente em primeiro ou segundo grau. [e] Onicólise, escavações ou hiperceratose. [f] Edema de todo o dedo. [g] Ossificação mal definida próxima das margens da articulação, exclusive formação de osteófitos.

Fonte: De W Taylor et al.: Arthritis Rheum, 54:2665, 2006.

TRATAMENTO ARTRITE PSORIÁSICA

Na APs, idealmente, uma terapia coordenada dirige-se tanto à pele quanto às articulações. Como descrito anteriormente para EA, o uso dos agentes anti-TNF-α revolucionou o tratamento da APs. Resolução rápida e significativa, tanto da artrite quanto das lesões cutâneas, tem sido observada em estudos controlados grandes, randômicos, de etanercepte, infliximabe, adalimumabe e golimumabe. Muitos pacientes que responderam tinham doença de longa duração, que era resistente a todas as terapias prévias, assim como doença cutânea extensa. A resposta clínica é mais significativa do que na EA, e o retardo da progressão da doença tem sido demonstrado radiologicamente. O efeito aditivo potencial do metotrexato a agentes anti-TNF-α na APs permanece incerto. Como observado antes, tem sido relatado que a terapia anti-TNF, paradoxalmente, desencadeia exacerbação ou novo aparecimento de psoríase, em geral da variedade pustulosa palmoplantar. Não obstante, em alguns casos a terapia pode ser mantida.

Ustequinumabe, um anticorpo monoclonal à subunidade p40 compartilhada por IL-23/IL-12, é um tratamento eficaz para psoríase e tem mostrado promessa em ensaios clínicos de APs. Outros fármacos mais novos que têm mostrado eficácia tanto para psoríase como para APs incluem os agentes da via anti-IL-17, tais como secuquinumabe e brodalumabe, e um inibidor oral da fosfodiesterase-4, apremilaste. Dados sobre o inibidor Jak oral, tofacitinibe, têm sido muito limitados, porém promissores.

Outro tratamento para APs tem tido como base fármacos que têm eficácia na AR e/ou na psoríase. Até recentemente, dados de ensaios clínicos controlados sobre metotrexato, em doses de 15 a 25 mg/semana, e sulfassalazina (em geral dada em doses de 2-3 g/dia) sugerindo eficácia clínica têm sido um tanto limitados, mas nenhum dos dois regimes detém efetivamente a progressão de doença articular erosiva. Um ensaio duplo-cego recente avaliando metotrexato, 15 mg semanalmente, na APs, não demonstrou benefício algum na inflamação com base em articulação, mas foi vista melhora em escores globais de paciente e de avaliador e escores cutâneos. Outros agentes eficazes na psoríase, relatados como benéficos na APs, são a ciclosporina, derivados do ácido retinoico e psoralênicos mais luz ultravioleta A (UVA). Há controvérsia, na APs, com relação à eficácia do ouro e dos antimaláricos, que têm sido amplamente utilizados na AR. Foi mostrado em um ensaio controlado randomizado que o inibidor da pirimidina-sintetase, leflunomida, é benéfico tanto na psoríase como na APs.

Todos esses tratamentos requerem monitoração cuidadosa. Terapia imunossupressora pode ser usada cuidadosamente na APs associada ao HIV, se a infecção estiver bem controlada.

ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA E DE INÍCIO JUVENIL

Muitos pacientes, em geral adultos jovens, apresentam-se com os aspectos de uma ou mais das espondiloartrites já discutidas. Até recentemente, dizia-se que esses pacientes tinham *espondiloartrite indiferenciada*, ou simplesmente *espondiloartrite*, como definido pelos critérios de 1991 do European Spondyloarthropathy Study Group. Por exemplo, um paciente pode apresentar-se com sinovite inflamatória de um dos joelhos, tendinite do tendão do calcâneo (de Aquiles) e dactilite de um dígito. Alguns desses pacientes podem ter ARe na qual a infecção desencadeante permanece clinicamente silenciosa. Em alguns outros casos, o paciente desenvolve, subsequentemente, DII ou psoríase, ou o processo, finalmente, preenche os critérios para EA. Esse diagnóstico de EspA indiferenciada também era comumente aplicado a pacientes com dor inflamatória nas costas, que não satisfaziam os critérios modificados de New York para EA. A maioria desses pacientes seria classificada agora na nova categoria de EspA axial **(Quadro 384.1)**.

Comparáveis aos critérios de classificação para sintomas axiais, a ASAS formulou recentemente critérios para EspA periférica. Isso teve a intenção de excluir pacientes com sintomas axiais e assim dividir o universo de pacientes com EspA em subgrupos axiais e exclusivamente periféricos. Esses critérios são exibidos no **Quadro 384.3**.

QUADRO 384.3 **CRITÉRIOS DA ASAS PARA ESPONDILOARTRITE PERIFÉRICA**[a]

Artrite[b]	***ou mais***	**Entesite**
Um ou mais dos seguintes: • Uveíte • Psoríase • Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa *OU* dois ou mais dos seguintes: • Artrite • Entesite • Dactilite • Dor inflamatória nas costas (alguma vez) • História familiar para EspA		

[a] Sensibilidade de 79,5%, especificidade de 83,3%. [b] Artrite periférica, em geral predominante em membro inferior e/ou assimétrica.
Fonte: M Rudawaleit et al.: Ann Rheum Dis 70:25, 2011.

Cerca da metade dos pacientes com EspA indiferenciada é positiva para HLA-B27, e, assim, a ausência de B27 não é útil para firmar nem afastar o diagnóstico. Nos casos familiais, que são muito mais frequentemente positivos para B27, há uma progressão final para EA clássica.

Na EspA de início juvenil, que começa entre as idades de 7 e 16 anos, mais comumente em jovens do sexo masculino (60-80%), o modo típico de apresentação é uma oligoartrite assimétrica, predominantemente de extremidades inferiores, e entesite, sem aspectos extra-articulares. A prevalência de B27 nessa condição, que tem sido denominada *síndrome de soronegatividade, entesopatia e artropatia* (SEA), é de cerca de 80%. Muitos desses pacientes, mas não todos, progridem até desenvolver EA, no final da adolescência, ou na idade adulta.

O tratamento da EspA indiferenciada é semelhante ao das outras espondiloartrites. Tem sido documentada resposta à terapia anti-TNF-α, e esse tratamento está indicado nos casos graves, persistentes, que não respondem a outros tipos de terapia.

Livros de texto e periódicos pediátricos atuais devem ser consultados para informações sobre o manejo da EspA de início juvenil.

ARTRITE ENTEROPÁTICA

FUNDAMENTAÇÃO HISTÓRICA

Uma relação entre artrite e DII foi observada na década de 1930. A relação foi definida ainda mais pelos estudos epidemiológicos nas décadas de 1950 e 1960, sendo incluída no conceito das espondiloartrites na década de 1970.

EPIDEMIOLOGIA

Ambas as formas comuns de DII, retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC) (**Cap. 351**), estão associadas com EspA. A RCU e a DC têm uma prevalência estimada de 0,05 a 0,1%, e pensa-se que a incidência de cada uma tenha aumentado nas décadas recentes. EA e artrite periférica estão ambas associadas com RCU e DC. Amplas variações têm sido relatadas sobre as frequências estimadas dessas associações. Em séries recentes, a EA foi diagnosticada em 1 a 10% dos casos, e artrite periférica em 10 a 50% dos pacientes com DII. Dor inflamatória nas costas e entesopatia são comuns, e muitos pacientes têm sacroiliíte nos estudos de imagem.

Pensa-se que a prevalência de RCU ou DC, em pacientes com EA, seja de 5 a 10%. Entretanto, a investigação por ileocolonoscopia de pacientes com espondiloartrite não selecionados revelou que 33 a 66% dos pacientes com EA têm inflamação intestinal subclínica, que é evidente à macroscopia ou histologicamente. Essas lesões também foram encontradas em pacientes com EspA indiferenciada, ou ARe (adquirida tanto por via entérica quanto urogenital).

Tanto a RCU quanto a DC têm uma tendência para agregação familiar, principalmente a DC. Associações a HLA têm sido fracas e inconsistentes. O HLA-B27 é encontrado em até 70% dos pacientes com DII e EA, mas em 15% ou menos daqueles com DII e artrite periférica, ou DII isolada. Três alelos do gene *NOD2/CARD15* no cromossomo 16 foram encontrados em cerca de metade dos pacientes com DC. Esses alelos não estão associados intrinsecamente às espondiloartrites. Contudo, são encontrados em uma frequência significativamente maior em (1) pacientes com DC e sacroiliíte do que naqueles sem este distúrbio, e (2) pacientes de espondiloartrite com lesões inflamatórias intestinais crônicas do que naqueles com histologia entérica normal. Tais associações são independentes do HLA-B27. Além de *NOD2*, mais de 100 outros genes já foram encontrados em associação com DC, RCU, ou ambas. Em torno de 20 deles também estão associados com EA.

PATOLOGIA

Os dados disponíveis para artrite periférica associada a DII sugerem uma histologia sinovial similar à de outras espondiloartrites. Associação com artropatia não afeta a histologia intestinal da RCU ou da DC (**Cap. 351**). As lesões inflamatórias subclínicas no cólon ou no íleo distal associadas à EspA têm sido classificadas como agudas ou crônicas. As primeiras assemelham-se à enterite bacteriana aguda, com a arquitetura largamente intacta e infiltração de neutrófilos na lâmina própria. As últimas são parecidas com lesões de DC, com distorção de vilosidades e criptas, ulceração aftoide e infiltração de células mononucleares na lâmina própria.

PATOGÊNESE

Tanto a DII quanto a EspA são imunomediadas, mas os mecanismos patogênicos específicos são mal compreendidos, e a conexão entre elas é obscura. A genética compartilhada reflete evidentemente mecanismos patogênicos compartilhados. Numerosos modelos de roedores mostrando várias perturbações imunes manifestam tanto DII como artrite. Várias linhas de evidência indicam tráfego de leucócitos entre o intestino e a articulação. Foi demonstrado que, em pacientes com DII, os leucócitos da mucosa ligam-se avidamente aos vasos sanguíneos da sinóvia por várias moléculas de adesão diferentes. Nas espondiloartrites, são proeminentes os macrófagos expressando CD163 nas lesões inflamatórias, tanto do intestino quanto da sinóvia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A EA associada a DII é clinicamente indistinguível da EA idiopática. Ela segue um curso independente da doença intestinal e, em muitos pacientes, precede o início da DII, algumas vezes por muitos anos. Artrite periférica também pode começar antes do início da doença intestinal franca. O espectro da artrite periférica inclui ataques agudos, autolimitados, de oligoartrite, que com frequência coincidem com recidivas da DII, e de artrite poliarticular simétrica e crônica, que segue uma evolução independente da atividade da DII. Os padrões de comprometimento articular são semelhantes na RCU e na DC. Em geral, erosões e deformidades são incomuns na artrite periférica associada a DII, e a cirurgia de articulações é necessária com pouca frequência. A artrite do quadril destrutiva isolada é uma complicação rara de DC, aparentemente distinta da osteonecrose e da artrite séptica. Ocasionalmente, são encontradas dactilite e entesopatia. Em adição aos cerca de 20% de pacientes de DII com EspA, um percentual comparável tem artralgias, ou sintomas de fibromialgia.

Outras manifestações extraintestinais de DII são vistas em adição à artropatia, inclusive uveíte, pioderma gangrenoso, eritema nodoso e baqueteamento digital, todos um tanto mais comuns na DC que na RCU. A uveíte compartilha os aspectos descritos anteriormente para a uveíte associada à APs.

ACHADOS LABORATORIAIS E RADIOLÓGICOS

Os achados laboratoriais refletem as manifestações inflamatórias e metabólicas da DII. Em geral, o líquido articular é de caráter, pelo menos discretamente, inflamatório. Dos pacientes com EA e DII, 30 a 70% são portadores do gene HLA-B27, em comparação com mais de 85% daqueles com EA isolada e 50 a 70% dos que têm EA e psoríase. Por isso, EA definida ou provável em um indivíduo negativo para B27, na ausência de psoríase, deve motivar uma pesquisa para DII oculta. As alterações radiográficas no esqueleto axial são as mesmas da EA não complicada. As erosões são incomuns na artrite periférica, mas podem ocorrer, em particular nas articulações metatarsofalângicas. Foi descrita doença destrutiva do quadril.

DIAGNÓSTICO

Tanto diarreia quanto artrite são condições comuns, que podem coexistir por uma variedade de razões. Quando relacionadas do ponto de vista etiopatogênico, a ARe e a artrite associada a DII correspondem às causas mais comuns. Entre as causas raras estão a doença celíaca, as síndromes de alça cega e a doença de Whipple. Na maioria dos casos, o diagnóstico depende da investigação da doença intestinal.

TRATAMENTO ARTRITE ENTEROPÁTICA

O tratamento da DC tem sido melhorado pela terapia com agentes anti-TNF. Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol são efetivos para indução e manutenção da remissão clínica na DC, e foi demonstrado que o infliximabe é efetivo na DC com formação de fístulas. A artrite associada à DII também responde a esses agentes. Outros tratamentos para DII, inclusive sulfassalazina e fármacos correlatos, glicocorticoides sistêmicos e agentes imunossupressores, também são, em geral, benéficos para a artrite periférica associada. Os AINEs em geral são úteis e bem tolerados, mas podem precipitar exacerbações da DII. Como observado antes para psoríase, casos raros de DII, ou DC, ou RCU, aparentemente têm sido precipitados por terapia anti-TNF, em geral etanercepte, dado para alguma de várias doenças reumáticas.

SÍNDROME DE SINOVITE, ACNE, PUSTULOSE, HIPEROSTOSE E OSTEOMIELITE

A síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteomielite (SAPHO) é caracterizada por uma variedade de manifestações cutâneas e musculoesqueléticas. As manifestações dermatológicas incluem pustulose palmoplantar, acne conglobada, acne fulminante e hidradenite supurativa. Os principais achados musculoesqueléticos são hiperostose esternoclavicular e da coluna, focos recorrentes crônicos de osteomielite estéril e artrite axial ou periférica. Provavelmente, os casos com uma ou poucas manifestações são a regra. A VHS em geral está elevada, algumas vezes de forma significativa. Em alguns casos, bactérias, mais frequentemente *Propionibacterium acnes*, têm sido cultivadas de espécimes de biópsia óssea e, ocasionalmente, de outros locais. DII foi coexistente em 8% dos pacientes em uma série grande. O B27 não está associado. Ou cintilografia óssea, ou tomografia computadorizada, é útil para o diagnóstico. Um relato de RM descreveu erosões corticais nos cantos de corpos vertebrais em 12 de 12 pacientes. Os AINEs em doses altas podem aliviar a dor óssea. Várias séries não controladas e relatos de casos descrevem terapia bem-sucedida com pamidronato, ou outros bifosfonatos. Resposta à terapia anti-TNF-α também foi observada, embora, em alguns casos, isso tenha sido associado à exacerbação das manifestações cutâneas. Também foi relatado sucesso com terapia antibiótica prolongada. Relatos recentes sugerem uma possível patogênese autoinflamatória e tratamento bem-sucedido com o antagonista de receptor IL-1, anakinra.

---

[1] Azatioprina, metotrexato, sulfassalazina, pamidronato e talidomida não haviam sido aprovados para este propósito pela U.S. Food and Drug Administration ao tempo desta publicação.

385

Síndromes de vasculite

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

DEFINIÇÃO

A *vasculite* é um processo clinicopatológico caracterizado por inflamação e lesão de vasos sanguíneos. O lúmen do vaso em geral é comprometido, o que está associado a isquemia dos tecidos supridos pelo vaso. Um grupo amplo e heterogêneo de síndromes pode resultar desse processo, posto que qualquer tipo, tamanho e localização de vaso sanguíneo podem estar envolvidos. A vasculite e suas consequências podem ser a manifestação primária, ou única, de uma doença; alternativamente, a vasculite pode ser um componente secundário de outra doença. A vasculite pode estar confinada a um único órgão, como a pele, ou pode acometer vários sistemas orgânicos simultaneamente.

CLASSIFICAÇÃO

Um aspecto capital das síndromes de vasculite como grupo é o fato de que há uma grande heterogeneidade, ao mesmo tempo em que há sobreposição considerável entre elas. Essa heterogeneidade e sobreposição, em adição a uma falta de compreensão da patogênese dessas síndromes, têm sido os principais empecilhos ao desenvolvimento de um sistema de classificação coerente para essas doenças. O **Quadro 385.1** fornece uma lista das principais síndromes de vasculite. Os aspectos de diferenciação e sobreposição dessas síndromes são discutidos adiante.

QUADRO 385.1 **SÍNDROMES DE VASCULITE**

Síndromes de vasculite primária	Síndromes de vasculite secundária
Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)	Vasculite associada a uma provável etiologia
Poliangeíte microscópica	Vasculite induzida por fármacos
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss)	Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C
Vasculite por IgA (Henoch-Schönlein)	Vasculite associada ao vírus da hepatite B
Vasculite crioglobulinêmica	Vasculite associada ao câncer
Poliarterite nodosa	Vasculite associada a doença sistêmica
Doença de Kawasaki	Vasculite lúpica
Arterite de células gigantes	Vasculite reumatoide
Arterite de Takayasu	Vasculite sarcoide
Doença de Behçet	

Síndrome de Cogan
Vasculite de um único órgão
  Angeíte leucocitoclástica cutânea
  Arterite cutânea
  Vasculite primária do sistema nervoso central
  Aortite isolada

Fonte: Adaptado de JC Jennette et al.: Arthritis Rheum 65:1, 2013.

FISIOPATOLOGIA E PATOGÊNESE

Em geral, acredita-se que as síndromes de vasculite sejam, em sua maioria, mediadas, pelo menos em parte, por mecanismos imunopatogênicos que ocorrem em resposta a determinados estímulos antigênicos. Entretanto, as evidências que apoiam essa hipótese são, na maior parte, indiretas e podem refletir epifenômenos, e não causalidade real. Além disso, não se sabe por que alguns indivíduos podem desenvolver vasculite em resposta a certos estímulos antigênicos, enquanto outros não o fazem. É provável que diversos fatores estejam envolvidos na expressão final de uma síndrome de vasculite. Esses fatores incluem predisposição genética, exposições ambientais e mecanismos reguladores associados à resposta imune a determinados antígenos. Embora a formação de imunocomplexos, a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCAs, de *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) e as respostas patogênicas dos linfócitos T **(Quadro 385.2)** estejam entre os principais mecanismos sugeridos, é provável que a patogênese de formas individuais de vasculite seja complexa e variada.

QUADRO 385.2 MECANISMOS POTENCIAIS DE LESÃO VASCULAR NAS SÍNDROMES DE VASCULITE

- Formação e/ou deposição de imunocomplexos patogênicos
  - Vasculite por IgA (de Henoch-Schönlein)
  - Vasculite lúpica
  - Doença do soro e síndromes de vasculite cutânea
  - Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C
  - Vasculite associada ao vírus da hepatite B
- Produção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo
  - Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)
  - Poliangeíte microscópica
  - Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss)
- Respostas patogênicas de linfócitos T e formação de granulomas
  - Arterite de células gigantes
  - Arterite de Takayasu
  - Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)
  - Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss)

Fonte: Adaptado de MC Sneller, AS Fauci: Med Clin North Am 81:221, 1997.

FORMAÇÃO PATOGÊNICA DE IMUNOCOMPLEXOS

O depósito de imunocomplexos foi o primeiro mecanismo patogênico mais amplamente aceito da vasculite. Entretanto, o papel etiológico dos imunocomplexos não foi claramente estabelecido na maioria das síndromes de vasculite. A presença de imunocomplexos circulantes não necessariamente resulta em sua deposição nos vasos sanguíneos, com vasculite subsequente, e muitos pacientes com vasculite ativa não têm imunocomplexos demonstráveis, circulantes ou depositados. O verdadeiro antígeno contido no imunocomplexo tem sido identificado apenas raramente nas síndromes de vasculite. Nesse contexto, o antígeno da hepatite B tem sido identificado, tanto em imunocomplexos circulantes quanto em depositados, em um subgrupo de pacientes que apresentam manifestações de vasculite sistêmica, mais notavelmente na poliarterite nodosa (ver "Poliarterite nodosa"). A vasculite crioglobulinêmica está fortemente associada à infecção pelo vírus da hepatite C; virions da hepatite C e complexos antígeno-anticorpo do vírus da hepatite C têm sido identificados nos criopreciptados desses pacientes (ver "Vasculite crioglobulinêmica").

Os mecanismos de lesão tecidual na vasculite mediada por imunocomplexos assemelham-se àqueles descritos para a doença do soro. Nesse modelo, os complexos antígeno-anticorpo são formados com excesso de antígeno e depositados nas paredes vasculares, cuja permeabilidade foi aumentada por aminas vasoativas, tais como histamina, bradicinina e leucotrienos, liberados de plaquetas ou de mastócitos, como resultado de mecanismos desencadeados por imunoglobulina E (IgE). A deposição de complexos resulta na ativação de componentes do complemento, em particular C5a, que é fortemente quimiotático para neutrófilos. Essas células, então, infiltram-se na parede vascular, fazem a fagocitose dos imunocomplexos e liberam suas enzimas intracitoplasmáticas, que danificam a parede do vaso. À medida que o processo se torna subagudo ou crônico, células mononucleares infiltram a parede vascular. O denominador comum da síndrome resultante é o comprometimento do lúmen vascular, com alterações isquêmicas nos tecidos supridos pelo vaso acometido. Diversas variáveis podem explicar a razão pela qual apenas certos tipos de imunocomplexos causam vasculite e somente certos vasos são afetados em pacientes individuais. Essas variáveis incluem a capacidade do sistema reticuloendotelial de depurar complexos circulantes do sangue, o tamanho e as propriedades físico-químicas dos imunocomplexos, o grau relativo de turbulência do fluxo sanguíneo, a pressão hidrostática intravascular em diferentes vasos e a integridade preexistente do endotélio vascular.

ANTICORPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

Os ANCAs são anticorpos dirigidos contra certas proteínas nos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos e monócitos. Esses autoanticorpos são encontrados em uma alta porcentagem de pacientes que apresentam granulomatose com poliangeíte (de Wegener) e poliangeíte microscópica ativas, bem como em uma porcentagem menor de pacientes que apresentam granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss).

Como essas doenças compartilham a presença de ANCA e de vasculite de pequenos vasos, alguns pesquisadores passaram a referir-se coletivamente a elas como “vasculites associadas ao ANCA”. Todavia, como essas doenças possuem fenótipos clínicos singulares, em que os ANCAs podem estar ausentes, nossa opinião é a de que a granulomatose com poliangeíte (de Wegener), a poliangeíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) devem continuar sendo consideradas como entidades separadas.

Existem duas categorias principais de ANCA, com base em diferentes alvos para os anticorpos. A terminologia *ANCA citoplasmático* (cANCA, de *cytoplasmic ANCA*) refere-se ao padrão de coloração citoplasmática difuso e granuloso observado pela microscopia imunofluorescente, quando anticorpos séricos se ligam a neutrófilos indicadores. A proteinase 3, uma serina- proteinase neutra de 29 kDa presente nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, é o principal antígeno cANCA. Mais de 90% dos pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ativa típica têm anticorpos detectáveis contra proteinase 3 (ver adiante). A terminologia *ANCA perinuclear* (pANCA, de *perinuclear ANCA*) refere-se ao padrão de coloração mais localizado, perinuclear ou nuclear, dos neutrófilos indicadores. O alvo principal para o pANCA é a enzima mieloperoxidase; outros alvos que podem produzir um padrão de coloração pANCA incluem elastase, catepsina G, lactoferrina, lisozima e proteína bactericida/aumentadora de permeabilidade. Contudo, apenas os anticorpos contra a mieloperoxidase têm sido associados à vasculite de modo convincente. Foi relatada a ocorrência de anticorpos antimieloperoxidase em porcentagens variáveis de pacientes que apresentam poliangeíte microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss), glomerulonefrite crescêntica necrosante isolada e granulomatose com poliangeíte (de Wegener) (ver adiante). Um padrão de coloração pANCA que não é decorrente de anticorpos antimieloperoxidase tem sido associado a entidades que não são vasculíticas, tais como doenças autoimunes reumáticas e não reumáticas, doença inflamatória intestinal, certos fármacos e infecções, tais como endocardite e infecções bacterianas das vias respiratórias em pacientes com fibrose cística.

Não se sabe ao certo por que pacientes com essas síndromes de vasculite desenvolvem anticorpos contra a mieloperoxidase ou a proteinase 3, e tampouco foi esclarecido o papel desempenhado por esses anticorpos na patogênese da doença. Há várias observações *in vitro* que sugerem possíveis mecanismos pelos quais esses anticorpos possam contribuir para a patogênese das síndromes de vasculite. A proteinase 3 e a mieloperoxidase residem nos grânulos azurófilos e nos lisossomos dos neutrófilos e monócitos em repouso, onde são, aparentemente, inacessíveis aos anticorpos séricos. Contudo, quando neutrófilos ou monócitos são estimulados pelo fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor* α), ou pela interleucina 1

(IL-1), a proteinase 3 e a mieloperoxidase translocam-se para a membrana celular, onde podem interagir com ANCA extracelular. Os neutrófilos, então, sofrem desgranulação e produzem espécies reativas de oxigênio, as quais podem causar lesão tecidual. Além disso, os neutrófilos ativados por ANCA podem aderir a células endoteliais *in vitro* e matá-las. A ativação de neutrófilos e monócitos por ANCA também induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 e IL-8. Experimentos recentes de transferência adotiva, em camundongos modificados por engenharia genética, fornecem evidências adicionais de um papel patogênico direto de ANCA *in vivo*. Entretanto, vários ensaios clínicos e laboratoriais argumentam contra um papel patogênico primário para os ANCAs. Pacientes podem ter granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ativa na ausência de ANCA; a elevação absoluta dos títulos de anticorpos não se correlaciona bem com a atividade da doença; e os pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) em remissão podem continuar a ter títulos altos de antiproteinase 3 (cANCA) durante anos (ver adiante).

RESPOSTAS PATOGÊNICAS DOS LINFÓCITOS T E FORMAÇÃO DE GRANULOMAS

O aspecto histopatológico da vasculite granulomatosa forneceu evidências que sustentam um papel para as respostas patogênicas dos linfócitos T e a lesão imune celular. As células endoteliais vasculares podem expressar moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) classe II, após a ativação por citocinas, tais como interferon (IFN) γ. Isso permite que essas células participem de reações imunológicas, tais como interação com linfócitos T CD4+, de modo semelhante a macrófagos apresentadores de antígeno. As células endoteliais podem secretar IL-1, a qual pode ativar linfócitos T, e iniciar ou propagar processos imunológicos *in situ* dentro do vaso sanguíneo. Além disso, a IL-1 e o TNF-α são potentes indutores da molécula de adesão leucócito-endotelial 1 (ELAM-1, de *endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*) e da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1, de *vascular cell adhesion molecule 1*), que podem ampliar a adesão dos leucócitos às células endoteliais na parede do vaso sanguíneo.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Princípios gerais de diagnóstico

O diagnóstico de vasculite com frequência é considerado em qualquer paciente com uma doença sistêmica não explicada. Entretanto, há certas anormalidades clínicas que, quando presentes, isoladamente ou em combinação, devem sugerir o diagnóstico de vasculite. Entre elas estão incluídas púrpura palpável, infiltrados pulmonares e hematúria microscópica, rinossinusite inflamatória crônica, mononeurite múltipla, eventos isquêmicos não explicados e glomerulonefrite com evidência de doença multissistêmica. Inúmeras doenças que não a vasculite também podem produzir algumas dessas anormalidades, ou todas. Assim, o primeiro passo na investigação de um paciente com suspeita de vasculite é afastar outras doenças que provoquem manifestações clínicas que possam imitar a vasculite **(Quadro 385.3)**. É particularmente importante excluir doenças infecciosas com aspectos que se superpõem aos da vasculite, em especial se a condição clínica do paciente estiver deteriorando rapidamente, e o tratamento imunossupressor empírico estiver sendo considerado.

QUADRO 385.3 **CONDIÇÕES QUE PODEM SIMULAR VASCULITE**

- Doenças infecciosas
  - Endocardite bacteriana
  - Infecção gonocócica disseminada
  - Histoplasmose pulmonar
  - Coccidioidomicose
  - Sífilis
  - Doença de Lyme
  - Febre maculosa das Montanhas Rochosas
  - Doença de Whipple
- Coagulopatias/microangiopatias trombóticas
  - Síndrome antifosfolipídeo
  - Púrpura trombocitopênica trombótica
- Neoplasias
  - Mixoma atrial
  - Linfoma
  - Carcinomatose
- Toxicidade de fármacos e substâncias
  - Cocaína
  - Levamisol
  - Anfetaminas
  - Alcaloides do esporão do centeio (ergot)
  - Metisergida
  - Arsênio
- Sarcoidose
- Doença ateroembólica
- Doença antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)
- Amiloidose
- Enxaqueca
- Síndrome vasoconstritora cerebral reversível

Uma vez afastadas as doenças que simulam vasculite, a investigação deve seguir uma série de etapas progressivas que estabeleçam o diagnóstico de vasculite e determinem, quando possível, a categoria da síndrome de vasculite **(Fig. 385.1)**. Essa abordagem é de importância considerável, visto que várias das síndromes de vasculite exigem terapia agressiva com glicocorticoides e outros agentes imunossupressores, enquanto outras síndromes em geral sofrem regressão espontânea e só necessitam de tratamento sintomático. O diagnóstico definitivo de vasculite costuma ser estabelecido com base na biópsia do tecido acometido. A positividade de biópsias “a cego” de órgãos sem evidência subjetiva ou objetiva de comprometimento é muito baixa e elas devem ser evitadas. Quando há suspeita de síndromes como poliarterite nodosa, arterite de Takayasu ou vasculite primária do sistema nervoso central (SNC), deve-se realizar uma arteriografia dos órgãos com suspeita de acometimento.

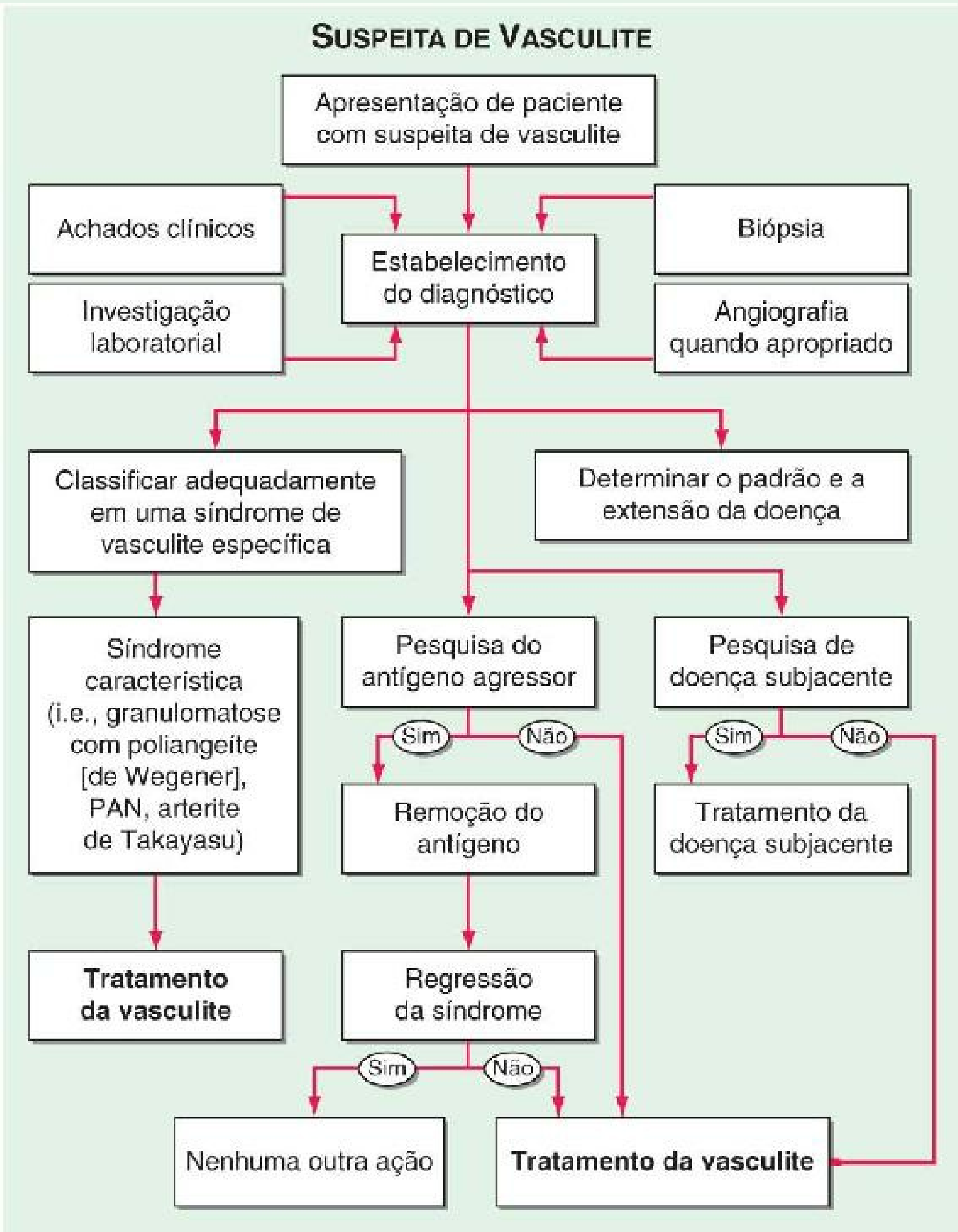
SUSPEITA DE VASCULITE
Apresentação de paciente com suspeita de vasculite
Achados clínicos
Investigação laboratorial
Estabelecimento do diagnóstico
Biópsia
Angiografia quando apropriado
Classificar adequadamente em uma síndrome de vasculite específica
Determinar o padrão e a extensão da doença
Síndrome característica (i.e., granulomatose com poliangeite [de Wegener], PAN, arterite de Takayasu)
Pesquisa do antígeno agressor
Pesquisa de doença subjacente
Sim
Não
Remoção do antígeno
Sim
Não
Tratamento da doença subjacente
Tratamento da vasculite
Regressão da síndrome
Sim
Não
Nenhuma outra ação
Tratamento da vasculite

FIGURA 385.1 Algoritmo para abordagem de um paciente com suspeita de vasculite. PAN, poliarterite nodosa.

PRINCÍPIOS GERAIS DE TRATAMENTO Uma vez estabelecido o diagnóstico de vasculite, é preciso tomar uma decisão quanto à estratégia terapêutica usada (Fig. 385.1). Se for identificado um antígeno agressor que precipita a vasculite, este deve ser removido, quando possível. Se a vasculite estiver associada a alguma doença subjacente, como infecção, neoplasia ou doença do tecido conectivo, essa doença subjacente deve ser tratada. Quando a síndrome representa uma doença vasculítica primária, o tratamento deve ser iniciado de acordo com a categoria da síndrome de vasculite. Os esquemas terapêuticos específicos são discutidos adiante para cada síndrome de vasculite específica; entretanto, certos princípios gerais de terapia devem ser considerados. As decisões relativas ao tratamento devem ser baseadas no uso de esquemas sobre os quais existe uma literatura já publicada confirmando sua eficácia para a doença vasculítica em questão. Como os efeitos colaterais tóxicos potenciais de certos esquemas terapêuticos podem ser significativos, é preciso avaliar cuidadosamente a razão risco *versus* benefício de qualquer abordagem terapêutica. Por um lado, os glicocorticoides e/ou outros agentes imunossupressores devem ser instituídos imediatamente em doenças nas quais a ocorrência de disfunção irreversível dos sistemas orgânicos e as taxas elevadas de morbidade e de mortalidade foram claramente estabelecidas. A granulomatose com poliangeíte (de Wegener) é o protótipo de uma vasculite sistêmica grave que exige essa abordagem terapêutica (ver adiante). Por outro lado, quando possível, deve-se evitar a terapia agressiva para as manifestações de vasculite que raramente resultam em disfunção irreversível dos sistemas orgânicos e que em geral não respondem a esse tratamento. Por exemplo, a vasculite cutânea idiopática isolada costuma regredir com tratamento sintomático, e os ciclos prolongados de glicocorticoides raramente resultam em qualquer benefício clínico. Os agentes citotóxicos não demonstraram ser benéficos na vasculite cutânea idiopática, e seus efeitos colaterais tóxicos em geral superam qualquer efeito benéfico potencial. Os glicocorticoides devem ser iniciados nas vasculites sistêmicas que não podem ser especificamente classificadas ou para as quais não existe qualquer tratamento-padrão estabelecido; ou outra terapia imunossupressora deve ser acrescentada nessas doenças apenas quando não se obtém qualquer resposta adequada, ou quando a remissão só pode ser obtida e mantida com um esquema inaceitavelmente tóxico de glicocorticoides. Uma vez obtida a remissão, deve-se procurar continuamente reduzir de modo gradual os glicocorticoides e suspendê-los, se possível. Quando são utilizados esquemas citotóxicos, a escolha do agente deve ser baseada nos dados terapêuticos disponíveis que sustentam sua eficácia para a doença específica, o local e a gravidade do comprometimento orgânico e o perfil de toxicidade do fármaco.

Os médicos devem estar totalmente cientes dos efeitos colaterais tóxicos dos agentes terapêuticos empregados, que podem incluir complicações tanto agudas quanto em longo prazo **(Quadro 385.4)**. Podem ocorrer morbidade e mortalidade em consequência do tratamento, e as estratégias de monitoração e prevenção da toxicidade representam uma parte essencial da assistência ao paciente. Os glicocorticoides constituem uma importante parte do tratamento da maioria das vasculites, porém estão associados a efeitos tóxicos substanciais. A monitoração e a prevenção da perda óssea induzida pelos glicocorticoides são importantes em todos os pacientes. Com o uso diário de ciclofosfamida, as estratégias são particularmente importantes e visam minimizar a toxicidade vesical e prevenir a leucopenia. A instrução do paciente para tomar a ciclofosfamida em dose única uma vez pela manhã, com ingestão de grande quantidade de líquido durante o dia para manter a urina diluída, pode reduzir o risco de lesão da bexiga. Pode ocorrer câncer de bexiga dentro de vários anos após a interrupção da terapia com ciclofosfamida; por conseguinte, a monitoração para câncer de bexiga deve prosseguir indefinidamente em pacientes que receberam tratamento com ciclofosfamida. A supressão da medula óssea constitui um importante efeito tóxico da ciclofosfamida, podendo ser observada durante a redução gradual dos glicocorticoides ou com o passar do tempo, mesmo após períodos de medições estáveis. A monitoração do hemograma completo a cada 1 a 2 semanas enquanto o paciente estiver recebendo ciclofosfamida pode evitar efetivamente a ocorrência de citopenias. A manutenção da contagem de leucócitos em > 3.000/μL e da contagem de neutrófilos em > 1.500/μL é essencial para reduzir o risco de infecções potencialmente fatais.

QUADRO 385.4 PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS TÓXICOS DOS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA VASCULITE SISTÊMICA

Glicocorticoides

Osteoporose
Cataratas
Glaucoma
Diabetes melito
Anormalidades eletrolíticas
Anormalidades metabólicas
Supressão das respostas inflamatórias e imunes, levando a infecções oportunistas
Características cushingoides
Supressão do crescimento em crianças
Hipertensão arterial
Necrose avascular do osso
Miopatia
Alterações do humor
Psicose
Pseudotumor cerebral
Diátese ulcerosa péptica
Pancreatite

Ciclofosfamida

Supressão da medula óssea
Cistite
Carcinoma de bexiga
Supressão gonadal
Hipogamaglobulinemia
Fibrose pulmonar
Mielodisplasia
Oncogênese

Intolerância gastrintestinal	Teratogenicidade Infecções oportunistas
Metotrexato	
Intolerância gastrintestinal Estomatite Supressão da medula óssea Hepatotoxicidade (pode levar à fibrose ou cirrose)	Pneumonite Teratogenicidade Infecções oportunistas
Azatioprina	
Intolerância gastrintestinal Supressão da medula óssea Hepatotoxicidade	Infecções oportunistas Hipersensibilidade
Rituximabe	
Reações à infusão Leucoencefalopatia multifocal progressiva Reações mucocutâneas	Infecções oportunistas Reativação da hepatite B Síndrome de lise tumoral

O metotrexato e a azatioprina também estão associados à supressão da medula óssea, e devem-se obter hemogramas completos a cada 1 a 2 semanas durante os primeiros 1 a 2 meses após o início da administração desses fármacos e, posteriormente, uma vez por mês. Para diminuir a toxicidade, o metotrexato com frequência é administrado com ácido fólico, 1 mg/dia, ou ácido folínico, 5 a 10 mg uma vez por semana, 24 horas após o metotrexato. Antes de iniciar a azatioprina, deve-se medir a tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), uma enzima envolvida no metabolismo da azatioprina, visto que sua presença em níveis inadequados pode resultar em citopenia grave.

A infecção representa uma toxicidade significativa para todos os pacientes com vasculite tratados com terapia imunossupressora. As infecções por *Pneumocystis jiroveci* e por certos fungos podem ser observadas, até mesmo com contagem de leucócitos dentro dos limites normais, em particular em pacientes em uso de glicocorticoides. Todos os pacientes com vasculite que são tratados com glicocorticoides diariamente, em combinação com outro agente imunossupressor, devem receber sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) ou outra terapia profilática para a prevenção da infecção por *P. jiroveci*.

Por fim, deve-se ressaltar que cada paciente é único e necessita de uma tomada de decisão individual. O esquema anteriormente esboçado deve servir como estrutura para orientar as abordagens terapêuticas; entretanto, é necessário ter flexibilidade para obter uma eficácia terapêutica máxima, com efeitos colaterais tóxicos mínimos em cada paciente.

GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE (DE

WEGENER)

DEFINIÇÃO

A *granulomatose com poliangeíte* (*de Wegener*) é uma entidade clinicopatológica distinta, caracterizada por vasculite granulomatosa das vias respiratórias superior e inferior, em conjunto com glomerulonefrite. Além disso, podem ocorrer graus variáveis de vasculite disseminada, envolvendo tanto artérias quanto veias pequenas.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A granulomatose com poliangeíte (de Wegener) é uma doença incomum, com prevalência estimada de 3 por 100.000. É extremamente rara em afrodescendentes, em comparação com brancos; a razão entre sexo masculino e feminino é de 1:1. A doença pode ser encontrada em qualquer idade; cerca de 15% dos pacientes têm < 19 anos de idade, mas apenas raramente a enfermidade ocorre antes da adolescência; a idade média de início é de cerca de 40 anos.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

As marcas histopatológicas características da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) são vasculite necrosante de pequenas artérias e veias, em conjunto com formação de granulomas, que podem ser intravasculares ou extravasculares **(Fig. 385.2)**. Em geral, o comprometimento pulmonar aparece como múltiplos infiltrados cavitários nodulares e bilaterais **(Fig. 385.3)**, que, na biópsia, quase sempre revelam a vasculite granulomatosa necrosante típica. As lesões das vias respiratórias superiores, em particular aquelas nos seios paranasais e na nasofaringe, revelam inflamação, necrose e formação de granulomas, com ou sem vasculite.

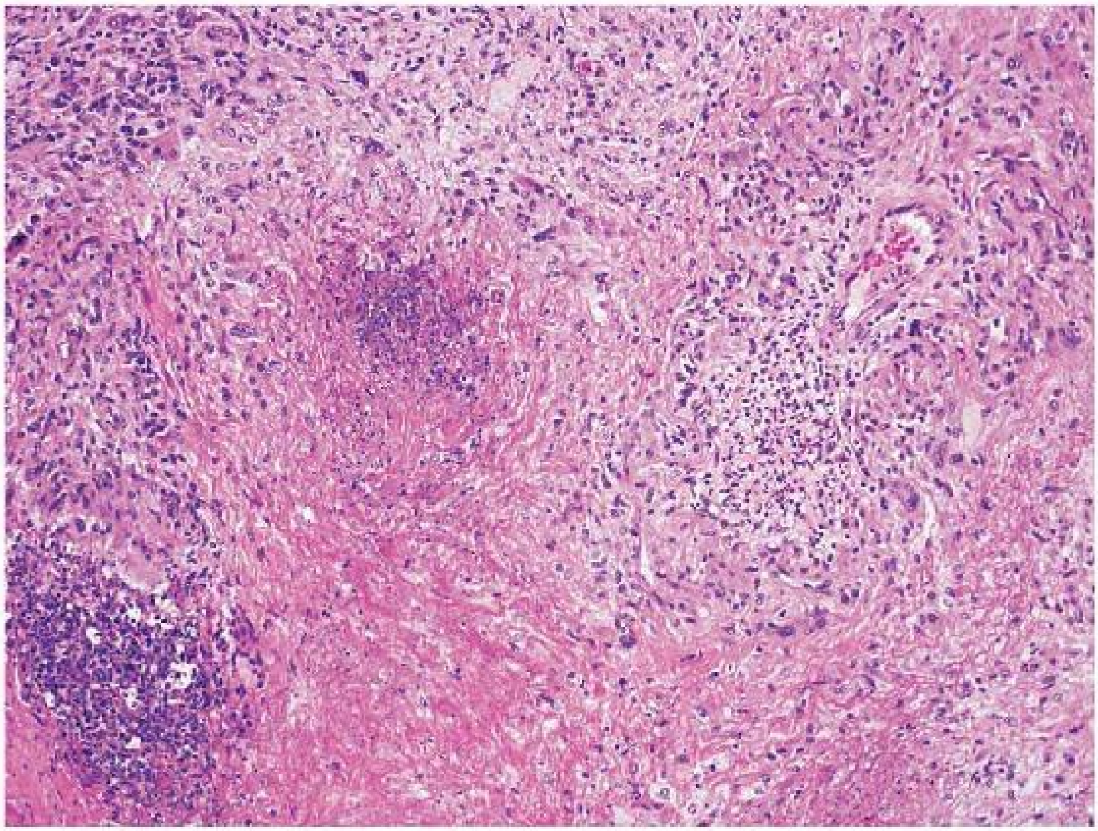

FIGURA 385.2 Histologia pulmonar da granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Esta área de necrose geográfica tem uma borda serpiginosa de histiócitos e células gigantes, envolvendo uma zona de necrose central. Vasculite também está presente, com neutrófilos e linfócitos infiltrando a parede de uma arteríola pequena (*parte superior à direita*). *(Cortesia de William D. Travis, M.D., com autorização.)*

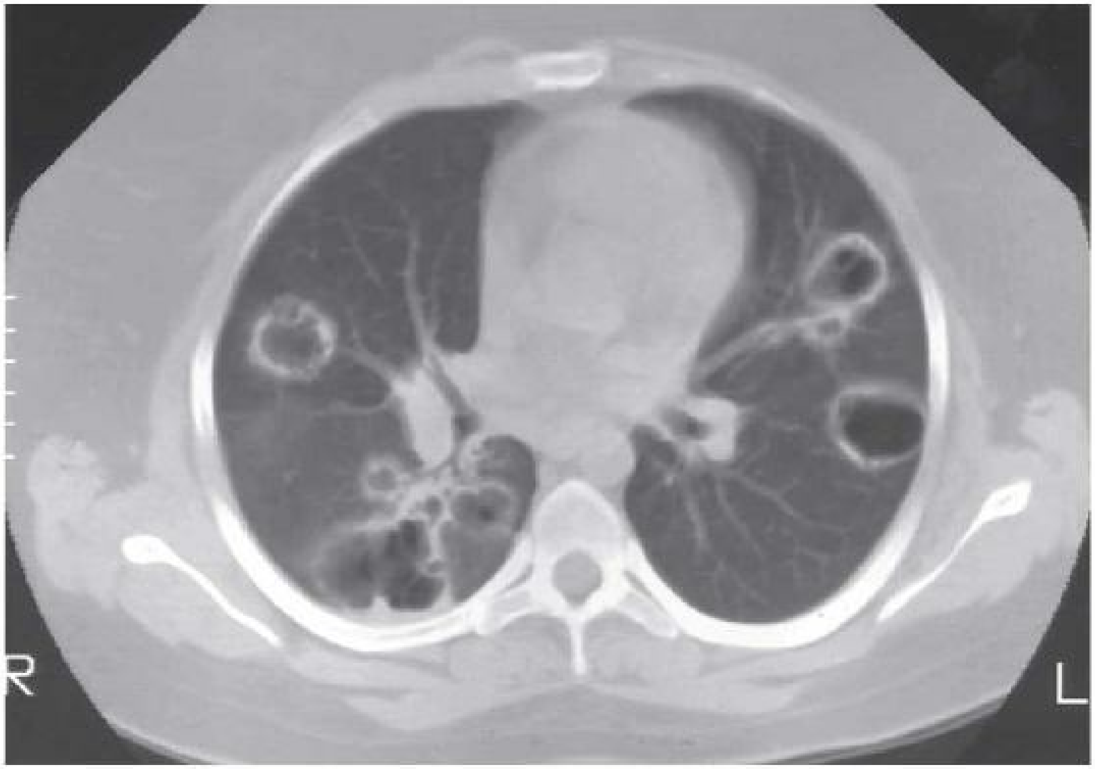

FIGURA 385.3 Tomografia computadorizada de um paciente com granulomatose com poliangeíte (de Wegener). O paciente desenvolveu infiltrados múltiplos, bilaterais e cavitários.

Na forma mais inicial, o comprometimento renal é caracterizado por uma glomerulonefrite focal e segmentar, que pode evoluir para uma glomerulonefrite em crescente, rapidamente progressiva. A formação de granulomas só é vista raramente à biópsia renal. Em contraste com outras formas de glomerulonefrite, evidências de deposição de imunocomplexos não são encontradas na lesão renal da granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Além da tríade clássica da doença das vias respiratórias superior e inferior e renal, literalmente qualquer órgão pode ser envolvido por vasculite, granulomas, ou ambos.

A imunopatogênese dessa doença é obscura, embora o envolvimento das vias respiratórias superiores e dos pulmões por vasculite granulomatosa sugira uma resposta imune aberrante mediada por células a um antígeno exógeno ou mesmo endógeno que penetra ou reside nas vias respiratórias superiores. Tem sido relatado que o estado de portador nasal crônico de *Staphylococcus aureus* está associado a uma taxa de recidiva mais alta da granulomatose com poliangeíte (de Wegener); entretanto, não há evidências do papel desse microrganismo na patogênese da doença.

Células mononucleares de sangue periférico obtidas de pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) exibem secreção aumentada de IFN-γ, mas não de IL-4, IL-5 ou IL-10, em comparação com casos de controle normais. Além disso, a produção de TNF-α a partir de células mononucleares do sangue periférico e células T CD4+ está elevada. Ademais, os monócitos de pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) produzem quantidades aumentadas de IL-12. Esses achados indicam um padrão desequilibrado das citocinas das células T tipo T_H1 nessa doença, o que pode ter implicações patogênicas e, talvez, em última análise, terapêuticas.

Uma alta porcentagem de pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) desenvolve ANCA, e esses anticorpos podem desempenhar um papel na patogênese dessa doença (ver tópico anterior).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

O comprometimento das vias respiratórias superiores ocorre em 95% dos pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Esses pacientes com frequência se apresentam com achados graves das vias respiratórias superiores, tais como dor nos seios paranasais, rinorreia e secreção purulenta ou sanguinolenta, com ou sem ulceração da mucosa nasal **(Quadro 385.5)**. Perfuração do septo nasal pode suceder, levando à deformidade do nariz em sela. Otite média serosa pode ocorrer, em consequência de bloqueio da tuba auditiva. Estenose subglótica da traqueia, resultante de doença ativa ou da formação de tecido cicatricial, ocorre em cerca de 16% dos pacientes e pode resultar em obstrução grave das vias respiratórias.

QUADRO 385.5 **GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE (DE WEGENER): FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM 158 PACIENTES ESTUDADOS NOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH**

Manifestação clínica	Porcentagem no início da doença	Porcentagem no decorrer da evolução da doença
Rins		
Glomerulonefrite	18	77
Orelha/nariz/garganta	**73**	**92**
Rinossinusite	51	85
Doença nasal	36	68
Otite média	25	44
Perda auditiva	14	42
Estenose subglótica	1	16
Dor de ouvido	9	14
Lesões orais	3	10
Pulmões	**45**	**85**
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptise	12	30
Pleurite	10	28
Olhos		
Conjuntivite	5	18

Dacriocistite	1	18
Esclerite	6	16
Proptose	2	15
Dor ocular	3	11
Perda visual	0	8
Lesões retinianas	0	4
Lesões da córnea	0	1
Irite	0	2
Outras[a]		
Artralgias/artrite	32	67
Febre	23	50
Tosse	19	46
Anormalidades cutâneas	13	46
Perda de peso (> 10% do peso corporal)	15	35
Neuropatia periférica	1	15
Doença do sistema nervoso central	1	8
Pericardite	2	6
Hipertireoidismo	1	3

[a] Menos de 1% teve acometimento das parótidas, da artéria pulmonar, da mama ou geniturinário inferior (uretra, colo uterino, vagina, testículos).
Fonte: GS Hoffman et al.: Ann Intern Med 116:488, 1992.

O comprometimento pulmonar pode se manifestar como infiltrados assintomáticos, ou pode se expressar clinicamente como tosse, hemoptise, dispneia e desconforto torácico. Está presente em 85 a 90% dos pacientes. Doença endobrônquica, em sua forma ativa, ou como resultado de fibrose cicatricial, pode levar à obstrução com atelectasia.

O comprometimento ocular (52% dos pacientes) pode variar de uma conjuntivite leve a dacriocistite, episclerite, esclerite, esclerouveíte granulomatosa, vasculite de vasos ciliares e lesões tipo massa retro-orbitária, levando à proptose.

Lesões de pele (46% dos pacientes) aparecem como pápulas, vesículas, púrpura palpável, úlceras ou nódulos subcutâneos; a biópsia revela vasculite, granulomas, ou ambos. O comprometimento cardíaco (8% dos pacientes) manifesta-se como pericardite, vasculite coronariana, ou, raramente, miocardiopatia. As manifestações do sistema nervoso (23% dos pacientes) incluem neurite craniana, mononeurite múltipla ou, raramente, vasculite e/ou granuloma cerebral.

A doença renal (77% dos pacientes) em geral domina o quadro clínico e, se não for tratada, é responsável, direta ou indiretamente, pela maioria das mortes provocadas por essa doença. Embora ela possa cursar, em alguns casos, como uma glomerulonefrite branda, com proteinúria, hematúria e cilindros hemáticos, está claro que, uma vez que ocorra comprometimento da função renal clinicamente detectável, em geral segue-se insuficiência renal rapidamente progressiva, a menos que o tratamento apropriado seja instituído.

Enquanto a doença está ativa, a maioria dos pacientes tem sinais e sintomas inespecíficos, tais como mal-estar geral, fraqueza, artralgias, anorexia e perda de peso.

Febre pode indicar atividade da doença subjacente, porém, com mais frequência, reflete infecção secundária, em geral das vias respiratórias superiores.

Achados laboratoriais característicos incluem velocidade de hemossedimentação (VHS) acentuadamente elevada, anemia e leucocitose leves, hipergamaglobulinemia discreta (em especial da classe IgA) e fator reumatoide discretamente elevado. A trombocitose pode ser vista como um reagente de fase aguda. Cerca de 90% dos pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ativa têm ANCAs antiproteinase 3 positivos. Contudo, na ausência de doença ativa, a sensibilidade cai para cerca de 60 a 70%. Uma pequena porcentagem de pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) pode ter anticorpos antimieloperoxidase, em vez de antiproteinase 3, e até 20% podem carecer de ANCA.

Tem-se observado que os pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) têm uma incidência aumentada de eventos trombóticos venosos. Embora a terapia anticoagulante de rotina não seja recomendada para todos, justifica-se uma atenção especial para quaisquer manifestações clínicas sugestivas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de granulomatose com poliangeíte (de Wegener) é feito pela demonstração de vasculite granulomatosa necrosante à biópsia tecidual, em um paciente com manifestações clínicas compatíveis. O tecido pulmonar oferece a positividade diagnóstica mais alta, revelando, quase invariavelmente, vasculite granulomatosa. A biópsia de tecido das vias respiratórias superiores em geral exibe inflamação granulomatosa com necrose, mas pode não mostrar vasculite. A biópsia renal pode confirmar a presença de glomerulonefrite pauci-imune.

A especificidade de um ANCA antiproteinase 3 positivo para granulomatose com poliangeíte (de Wegener) é muito alta, em especial se glomerulonefrite ativa estiver presente. Entretanto, a presença de ANCA deve ser complementar e, com raras exceções, não deve substituir o diagnóstico histológico. Títulos de ANCA falso-positivos têm sido relatados em certas doenças infecciosas e neoplásicas.

Em sua apresentação típica, o complexo clinicopatológico da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) em geral possibilita uma diferenciação fácil de outros distúrbios. Entretanto, se todos os aspectos típicos não estiverem presentes simultaneamente, ela precisa ser diferenciada das outras vasculites, da doença antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture) **(Cap. 338)**, da policondrite recidivante **(Cap. 389)**, dos tumores das vias respiratórias superiores ou do pulmão e de doenças infecciosas, como histoplasmose **(Cap. 236)**, leishmaniose mucocutânea **(Cap. 251)** e rinoscleroma **(Cap. 44)**, bem como de doenças granulomatosas não infecciosas.

É particularmente importante proceder à diferenciação de outras *doenças destrutivas da linha média*. Essas doenças levam a uma destruição tecidual extrema e mutilação, localizada nas estruturas das vias respiratórias superiores na linha média, inclusive os seios; é comum a ocorrência de erosão através da pele da face, uma característica que é extremamente rara na granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Embora os vasos sanguíneos possam estar acometidos na reação inflamatória intensa e na necrose, a vasculite primária não é observada. As *neoplasias das vias respiratórias superiores* e, especificamente, o *linfoma extranodal de células natural killer (NK)/T* (*tipo nasal*) constituem causas importantes de doença destrutiva da linha média. Essas lesões são diagnosticadas com base na histologia, que revela células linfoides atípicas polimórficas com imunofenótipo da célula NK, em geral com vírus Epstein-Barr (**Cap. 134**). Esses casos são tratados com base no grau de disseminação, e foi obtida uma resposta de lesões localizadas à irradiação. As lesões das vias respiratórias superiores nunca devem ser irradiadas na granulomatose com poliangeíte (de Wegener). A lesão tecidual induzida pela cocaína pode constituir outra condição importante simulando a granulomatose com poliangeíte (de Wegener) em pacientes que apresentam doença destrutiva isolada da linha média. O ANCA dirigido contra a elastase de neutrófilos humanos pode ser encontrado em pacientes com lesões destrutivas da linha média induzidas pela cocaína, podendo confundir a diferenciação da granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Isso pode ser ainda mais complicado pela alta frequência de adulteração da cocaína com levamisol, que pode resultar em infarto cutâneo e alterações sorológicas passíveis de simular a vasculite. A granulocitopenia é um achado comum na doença induzida por levamisol que não estaria associado à granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

A granulomatose com poliangeíte (de Wegener) também precisa ser diferenciada da *granulomatose linfomatoide*, que consiste em uma proliferação de células B positivas para o vírus Epstein-Barr, a qual está associada a uma reação exuberante das células T. A granulomatose linfomatoide caracteriza-se por comprometimento dos pulmões, da pele, do SNC e dos rins, em que ocorre infiltração do tecido não linfoide de modo angioinvasivo por células linfocitoides e plasmocitoides atípicas. Nesse aspecto, difere claramente da granulomatose com poliangeíte (de Wegener), visto que não se trata de uma vasculite inflamatória no sentido clássico, porém de uma infiltração perivascular angiocêntrica por células mononucleares atípicas. Até 50% dos pacientes podem desenvolver linfoma maligno verdadeiro.

TRATAMENTO

GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE (DE WEGENER)

Antes da introdução da terapia efetiva, a granulomatose com poliangeíte (de Wegener) era universalmente fatal dentro de poucos meses após o estabelecimento do diagnóstico. Os glicocorticoides isoladamente produziam alguma melhora sintomática, com pouco efeito sobre a evolução final da doença. O desenvolvimento do tratamento com a ciclofosfamida modificou radicalmente o prognóstico dos pacientes, de tal modo que foi observada uma melhora acentuada em > 90% dos pacientes, com remissão completa em 75%, e mais de 80% dos pacientes tiveram uma sobrevida de cinco anos.

Apesar da possibilidade de induzir remissões com sucesso, 50 a 70% dessas remissões estão posteriormente associadas a uma ou mais recidivas. A determinação da recidiva deve ser baseada em evidências objetivas de atividade da doença, tendo o cuidado para excluir outras características passíveis de apresentar aspecto semelhante, como infecção, intoxicação medicamentosa ou sequelas de doença crônica. O título de ANCA pode ser enganoso e não deve ser usado para avaliar a atividade da doença. Muitos pacientes que apresentam remissão continuam tendo títulos elevados por vários anos. Os resultados de um estudo prospectivo de grande porte verificaram que os aumentos do ANCA não estavam associados à ocorrência de recidiva e que apenas 43% sofreram recidiva dentro 1 ano após a elevação dos níveis de ANCA. Por conseguinte, a elevação do ANCA por si só não constitui um precursor de recidiva imediata da doença e não deve levar à reinstituição da terapia imunossupressora ou a um aumento de sua dose. A reindução da remissão após a recidiva é quase sempre obtida; entretanto, uma alta porcentagem de pacientes apresenta, finalmente, algum grau de lesão devido às manifestações irreversíveis da doença, como graus variáveis de insuficiência renal, perda auditiva, estenose da traqueia, deformidade do nariz em sela e comprometimento crônico da função dos seios paranasais. Os pacientes que desenvolveram insuficiência renal irreversível, mas que não tiveram remissão subsequente, foram submetidos a transplante renal com sucesso.

Como o tratamento de longo prazo com ciclofosfamida está associado a efeitos tóxicos substanciais, foram desenvolvidas abordagens que procuram minimizar a duração da exposição à ciclofosfamida, enquanto ainda se obtém a vantagem de sua eficácia no tratamento da doença grave. Atualmente, o tratamento da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) é dividido em duas fases: a fase de *indução*, em que se obtém a remissão da doença ativa, seguida da fase de *manutenção*. A decisão sobre os agentes a serem usados para indução e manutenção baseia-se na gravidade da doença e em fatores individuais do paciente, incluindo contraindicação, história de recidiva e comorbidades.

INDUÇÃO COM CICLOFOSFAMIDA PARA A DOENÇA GRAVE

Nos pacientes com doença grave, foi constatado repetidamente que a ciclofosfamida diariamente, combinada com glicocorticoides, é efetiva na indução de remissões e no prolongamento da sobrevida. No início do tratamento, os glicocorticoides em geral são administrados na forma de prednisona, 1 mg/kg/dia durante o primeiro mês, sendo essa dose seguida de redução gradual em um esquema diário ou em dias alternados, com interrupção depois de cerca de 6 a 9 meses.

A ciclofosfamida é administrada em doses de 2 mg/kg/dia por via oral; todavia, em virtude de sua eliminação renal, deve-se considerar uma redução de sua dose em pacientes com insuficiência renal. Alguns relatos indicaram um sucesso terapêutico com efeitos colaterais tóxicos menos frequentes e graves com o uso de ciclofosfamida intravenosa (IV). Em um ensaio clínico randomizado recente, a ciclofosfamida IV, 15 mg/kg, em três infusões administradas a cada duas semanas e posteriormente a cada três semanas, foi comparada com a ciclofosfamida, 2 mg/kg/dia, administrada durante três meses, seguida de 1,5 mg/kg/dia. Embora se tenha constatado que a ciclofosfamida IV apresenta uma taxa de remissão comparável com uma dose cumulativa mais baixa e menor ocorrência de leucopenia, o uso de uma fase de consolidação e uma frequência insuficiente de monitoração das contagens hematológicas podem ter influenciado negativamente os resultados nos pacientes que receberam ciclofosfamida diariamente. Nesse estudo, deve-se ressaltar que houve recidiva em 19% dos pacientes que receberam ciclofosfamida IV, em comparação com 9% daqueles que foram tratados com administração oral diária. Os autores continuam preferindo claramente a ciclofosfamida diária, com monitoração das contagens hematológicas a cada 1 a 2 semanas (conforme discutido anteriormente), limitando a duração da exposição à indução para 3 a 6 meses.

Em pacientes com doença que iminentemente comporta risco à vida, como glomerulonefrite rapidamente progressiva com nível de creatinina superior a 4,0 mg/dL ou hemorragia pulmonar exigindo ventilação mecânica, um esquema de ciclofosfamida e glicocorticoides diariamente constitui o tratamento de escolha para induzir a remissão. Foi constatado que a plasmaférese adjuvante melhorou ainda mais a recuperação renal em um estudo de pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva cuja creatinina era superior a 5,8 mg/dL.

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO APÓS A CICLOFOSFAMIDA

Depois de 3 a 6 meses de tratamento de indução, a ciclofosfamida deve ser interrompida e substituída por outro fármaco para manutenção da remissão. Os agentes com maior experiência publicada incluem o metotrexato e a azatioprina. O metotrexato é administrado por via oral ou subcutânea, começando com uma dose de 0,3 mg/kg em dose única semanal, sem ultrapassar 15 mg/semana. Se o tratamento for bem tolerado depois de 1 a 2 semanas, deve-se aumentar a dose em 2,5 mg por semana, até alcançar uma dose de 20 a 25 mg/semana, que é mantida nesse nível. A azatioprina, 2 mg/kg/dia, também demonstrou ser efetiva na manutenção da remissão após indução com ciclofosfamida diária. Em um ensaio clínico randomizado que comparou o metotrexato com a azatioprina para manutenção da remissão, foram observadas taxas comparáveis de toxicidade e recidiva. Por conseguinte, a escolha do agente baseia-se, com frequência, no perfil de toxicidade, visto que o metotrexato não pode ser administrado a pacientes com insuficiência renal ou doença hepática crônica, bem como em outros fatores individuais do paciente. Nos pacientes que são incapazes de receber metotrexato ou azatioprina, ou que sofreram recidiva durante esse tratamento, o micofenolato de mofetila, 1.000 mg duas vezes/dia, também pode manter a remissão após indução com ciclofosfamida.

A duração ideal da terapia de manutenção é incerta. Na ausência de toxicidade, a terapia de manutenção em geral é administrada durante um período mínimo de dois anos após a remissão, quando se pode considerar então uma redução gradual das doses por um período de 6 a 12 meses até sua interrupção. Alguns pacientes com lesão orgânica significativa ou com história de recidiva podem se beneficiar da continuação de um agente de manutenção por um prazo mais longo.

INDUÇÃO COM RITUXIMABE PARA A DOENÇA GRAVE

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20 presente nos linfócitos B normais e malignos que foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) e da poliangeíte microscópica. Em dois ensaios clínicos randomizados que recrutaram pacientes positivos para ANCA com granulomatose ativa grave com poliangeíte (de Wegener) ou poliangeíte microscópica, foi constatado que o rituximabe, 375 mg/m^2 uma vez por semana, durante quatro semanas, em combinação com glicocorticoides, é tão efetivo quanto a ciclofosfamida com glicocorticoides para induzir a remissão da doença. No ensaio clínico que também recrutou pacientes com doença recidivante, foi constatado que o rituximabe é estatisticamente superior à ciclofosfamida.

Apesar de os dados sustentarem a eficácia do rituximabe para indução da remissão da granulomatose ativa grave com poliangeíte (de Wegener) ou da poliangeíte microscópica, continua havendo várias questões relativas ao rituximabe que precisam ser analisadas quando se considera seu uso em determinado paciente. A abordagem ideal para a manutenção da remissão após tratamento com rituximabe ainda não está bem definida, e tampouco foi estabelecido se deve incluir o uso de agentes de manutenção convencionais, como metotrexato ou azatioprina, *versus* um retratamento com rituximabe. Além disso, não se dispõe de dados de segurança a longo prazo com o rituximabe na granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ou na poliangeíte microscópica.

Embora o rituximabe não apresente os problemas de toxicidade vesical ou de infertilidade, como pode ocorrer com a ciclofosfamida, em ambos os ensaios clínicos randomizados, a taxa de reações adversas foi semelhante nos braços do rituximabe e da ciclofosfamida. Os efeitos colaterais graves do rituximabe consistem em reações à infusão, reações mucocutâneas graves e relatos raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Como o rituximabe pode induzir uma reativação da hepatite B, todos os pacientes devem ser submetidos a triagem para hepatite antes de se iniciar o tratamento com rituximabe.

OUTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

O etanercepte, uma proteína de fusão dimérica contendo o receptor de TNF de 75 kDa ligado à IgG1 humana, não foi capaz de manter uma remissão quando usado como adjuvante da terapia-padrão e não deve ser usado no tratamento da granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

INDUÇÃO COM METOTREXATO PARA A DOENÇA SEM GRAVIDADE

Para pacientes selecionados, cuja doença não comporta imediatamente risco à vida, o metotrexato em conjunto com glicocorticoides administrado nas doses já descritas pode ser considerado como alternativa para a terapia de indução, que é então continuada para manutenção.

SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA

Embora certos relatos tenham indicado que o SMX-TMP pode ser benéfico no tratamento da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) isolada nos tecidos dos seios paranasais, o fármaco nunca deve ser administrado isoladamente para tratamento da granulomatose ativa com poliangeíte (de Wegener) fora das vias respiratórias superiores, como em pacientes com doença renal ou pulmonar. Em um estudo que examinou o efeito do SMX-TMP sobre a recidiva, foi constatada uma diminuição das recidivas apenas com relação à doença das vias respiratórias superiores, e não foi observada qualquer diferença na recidiva de órgãos importantes.

TRATAMENTO DE ÓRGÃO ESPECÍFICO

Nem todas as manifestações da granulomatose com poliangeíte (de Wegener) necessitam de terapia imunossupressora ou respondem a ela. No manejo da doença sem comprometimento de órgãos importantes, como aquela limitada aos seios paranasais, às articulações ou à pele, os riscos do tratamento devem ser cuidadosamente analisados em relação aos benefícios. O tratamento com ciclofosfamida raramente ou nunca está justificado para a doença sinusal isolada na granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Embora os pacientes com doença que não acomete órgãos importantes possam ser tratados de modo efetivo sem terapia imunossupressora, é preciso monitorar rigorosamente esses indivíduos quanto ao desenvolvimento de atividade da doença afetando os pulmões, os rins ou outros órgãos importantes. A estenose subglótica e a estenose endobrônquica são exemplos de manifestações da doença que em geral não respondem ao tratamento imunossupressor sistêmico.

POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

DEFINIÇÃO

O termo *poliarterite microscópica* foi introduzido na literatura por Davson, em 1948, em reconhecimento à presença de glomerulonefrite em pacientes com poliarterite nodosa. Em 1992, a Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis adotou o termo *poliangeíte microscópica* para denotar uma vasculite necrosante com poucos imunocomplexos ou nenhum afetando pequenos vasos (capilares, vênulas ou arteríolas). A glomerulonefrite é muito comum na poliangeíte microscópica, e a inflamação dos capilares pulmonares ocorre com frequência. Diz-se que a ausência de inflamação granulomatosa na poliangeíte microscópica a diferencia da granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A incidência da poliangiite microscópica ainda não foi estabelecida de modo confiável, em virtude de sua inclusão anterior como parte da poliarterite nodosa. A idade média de início é cerca de 57 anos de idade, e os homens são acometidos em uma frequência levemente superior a das mulheres.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A vasculite observada na poliangeíte microscópica tem uma predileção pelo comprometimento de capilares e vênulas, além das artérias de pequeno e médio calibre. A coloração imuno-histoquímica revela uma escassez de deposição de imunoglobulina na lesão vascular da poliangeíte microscópica, sugerindo que a formação de imunocomplexos não desempenha qualquer papel na patogênese dessa síndrome. A lesão renal observada na poliangeíte microscópica é idêntica àquela da granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Da mesma forma que esta última, a poliangeíte microscópica está altamente associada à presença de ANCA, que pode desempenhar um papel na patogênese dessa síndrome (ver anteriormente).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Em virtude de sua predileção pelo acometimento de pequenos vasos, a poliangeíte microscópica e a granulomatose com poliangeíte (de Wegener) compartilham manifestações clínicas similares. O início da doença pode ser gradual, com sintomas iniciais de febre, perda de peso e dor musculoesquelética; entretanto, com frequência ela é aguda. Glomerulonefrite ocorre em pelo menos 79% dos pacientes e pode ser rapidamente progressiva, levando à insuficiência renal. Hemoptise pode ser o primeiro sintoma de hemorragia alveolar, que ocorre em 12% dos pacientes. Outras manifestações incluem mononeurite múltipla e vasculite do trato gastrintestinal e cutânea. Doença das vias respiratórias superiores e nódulos pulmonares em geral não são encontrados na poliangeíte microscópica e, quando presentes, são sugestivos de granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

Aspectos de inflamação podem ser vistos, inclusive elevação da VHS, anemia, leucocitose e trombocitose. Os ANCAs estão presentes em 75% dos pacientes com poliangeíte microscópica, com anticorpos antimieloperoxidase sendo predominantes em associação a essa doença.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na evidência histológica de vasculite, ou de glomerulonefrite pauci-imune, em um paciente com manifestações clínicas compatíveis com doença multissistêmica. Embora a poliangeíte microscópica seja fortemente associada a ANCA, até o presente nenhum estudo estabeleceu a sensibilidade e a especificidade dos ANCAs nessa doença.

TRATAMENTO POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com poliangeíte microscópica tratada é de 74%, e a mortalidade relacionada com a doença ocorre por hemorragia alveolar ou por doença gastrintestinal, cardíaca ou renal. Os estudos sobre o tratamento derivam de ensaios clínicos que incluíram pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ou poliangeíte microscópica. Na atualidade, a abordagem para o tratamento da poliangeíte microscópica é igual àquela usada para a granulomatose com poliangeíte (de Wegener) (ver “Granulomatose com poliangeíte [de Wegener]” para uma descrição detalhada desse esquema terapêutico), e os pacientes com doença que comporta risco à vida imediato devem ser tratados com a combinação de prednisona e ciclofosfamida diária ou rituximabe. Foi observada a ocorrência de recidiva da doença em pelo menos 34% dos pacientes. O tratamento para essas recidivas deve ser semelhante àquele usado por ocasião da apresentação inicial, com base no local e na gravidade da doença.

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

DEFINIÇÃO

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss) foi descrita, em 1951, por Churg e Strauss e caracteriza-se por asma, eosinofilia periférica e tecidual, formação de granulomas extravasculares e vasculite de múltiplos sistemas orgânicos.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) é uma doença incomum, com incidência anual estimada em 1 a 3 por milhão. Pode ocorrer em qualquer idade, com possível exceção dos lactentes. A idade média de início é 48 anos, com uma razão entre o sexo feminino e o masculino de 1,2:1.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A vasculite necrosante da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) acomete artérias musculares de pequeno e médio calibre, capilares, veias e vênulas. Um aspecto histopatológico característico da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) consiste na ocorrência de reações granulomatosas, que podem estar presentes nos tecidos ou até mesmo dentro das paredes dos próprios vasos. Elas estão associadas, em geral, à infiltração dos tecidos por eosinófilos. Esse processo pode ocorrer em qualquer órgão do corpo; o comprometimento pulmonar é predominante, com a pele, o sistema cardiovascular, os rins, o sistema nervoso periférico e o trato gastrintestinal sendo também acometidos comumente. Embora a patogênese precisa da doença seja incerta, sua forte associação com asma e suas manifestações clinicopatológicas, inclusive eosinofilia, granuloma e vasculite, apontam para fenômenos imunológicos aberrantes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Os pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) com frequência exibem manifestações inespecíficas, como febre, mal-estar, anorexia e perda de peso, que são características de doença multissistêmica. Os achados pulmonares na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) dominam claramente o quadro clínico, com crises asmáticas graves e presença de infiltrados pulmonares. A mononeurite múltipla é a segunda manifestação mais comum, ocorrendo em até 72% dos pacientes. Rinite alérgica e rinossinusite desenvolvem-se em até 61% dos casos e com frequência são observadas cedo no curso da doença. Cardiopatia clinicamente reconhecível ocorre em cerca de 14% dos pacientes, sendo uma causa importante de mortalidade. Lesões da pele são observadas em cerca de 51% dos pacientes e incluem púrpura, além de nódulos cutâneos e subcutâneos. A doença renal na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) é menos comum e, em geral, menos grave que a da granulomatose com poliangeíte e da poliangeíte microscópica.

O achado laboratorial característico em praticamente todos os pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) consiste em eosinofilia notável, que alcança níveis de > 1.000 células/μL em > 80% dos pacientes. Podem ser encontradas evidências de inflamação, como elevação de VHS, fibrinogênio ou α_2-globulinas, em 81% dos pacientes. Os outros achados laboratoriais refletem os sistemas orgânicos envolvidos. Cerca de 48% dos pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) apresentam ANCAs circulantes, que em geral são antimieloperoxidase.

DIAGNÓSTICO

Embora o diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) seja idealmente estabelecido por biópsia em um paciente com as manifestações clínicas características (ver anteriormente), a confirmação histológica pode representar um desafio, visto que, com frequência, as manifestações patognomônicas não ocorrem simultaneamente. Para ser diagnosticado como portador de granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss), um paciente deve apresentar evidências de asma, eosinofilia do sangue periférico e manifestações clínicas compatíveis com vasculite.

TRATAMENTO GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE (CHURG-STRAUSS)

O prognóstico da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) não tratada é sombrio, com relato de sobrevida de cinco anos de 25%. Com tratamento, o prognóstico é favorável, com um estudo encontrando uma taxa atuarial de sobrevida de 78 meses de 72%. O comprometimento do miocárdio é a causa de óbito mais frequente, sendo responsável por 39% da mortalidade dos pacientes. Deve-se efetuar uma ecocardiografia em quase todos os pacientes recém-diagnosticados, visto que o resultado pode influenciar as decisões terapêuticas.

Os glicocorticoides, isoladamente, parecem ser efetivos em muitos pacientes. A redução gradual da dosagem com frequência é limitada pela asma, e muitos pacientes necessitam de uma dose baixa de prednisona para asma persistente muitos anos depois da regressão clínica da vasculite. Em caso de falha dos glicocorticoides, ou em pacientes que apresentam doença multissistêmica dominante, em particular comprometimento cardíaco, o tratamento de escolha consiste em um esquema combinado de ciclofosfamida e prednisona diariamente (ver “Granulomatose com poliangeíte [de Wegener]” para uma descrição detalhada desse esquema terapêutico). Estudos recentes com mepolizumabe (um anticorpo anti-IL-5) na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) foram alentadores, porém esse tratamento exige mais pesquisa.

POLIARTERITE NODOSA

DEFINIÇÃO

A poliarterite nodosa foi descrita por Kussmaul e Maier em 1866. Trata-se de uma vasculite necrosante multissistêmica de artérias musculares de pequeno e médio calibre, em que o comprometimento das artérias renais e viscerais é característico. A poliarterite nodosa não acomete as artérias pulmonares, embora os vasos brônquicos possam estar envolvidos; não se observa a presença de granulomas, eosinofilia significativa e diátese alérgica.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

É difícil estabelecer uma incidência acurada da poliarterite nodosa, visto que os relatos anteriores incluíram a poliarterite nodosa e a poliangeíte microscópica, bem como outras vasculites relacionadas. Acredita-se que a poliarterite nodosa, como ela é definida atualmente, seja uma doença muito incomum.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A lesão vascular na poliarterite nodosa consiste em inflamação necrosante das artérias musculares de pequeno e médio calibre. As lesões são segmentares e tendem a envolver bifurcações e ramificações das artérias. Elas podem se espalhar em circunferência para acometer veias adjacentes. Entretanto, o comprometimento de vênulas não é observado na poliarterite nodosa e, quando presente, sugere poliangeíte microscópica (ver adiante). Nos estágios agudos da doença, neutrófilos polimorfonucleares infiltram todas as camadas da parede vascular e áreas perivasculares, o que resulta em proliferação da íntima e degeneração da parede do vaso. Células mononucleares infiltram a área, quando as lesões progridem para os estágios subagudo e crônico. Segue-se necrose fibrinoide dos vasos, com comprometimento do lúmen, trombose, infarto dos tecidos irrigados pelo vaso acometido e, em alguns casos, hemorragia. À medida que as lesões cicatrizam, há deposição de colágeno, que pode levar à maior oclusão do lúmen vascular. Dilatações aneurismáticas, de até 1 cm de tamanho, ao longo das artérias acometidas são características da poliarterite nodosa. A presença de granulomas e eosinofilia substancial, com infiltração eosinofílica dos tecidos, em geral não é encontrada e sugere granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) (ver anteriormente).

Múltiplos sistemas orgânicos são envolvidos, e os achados clinicopatológicos refletem o grau e a localização do comprometimento vascular e as alterações isquêmicas resultantes. Conforme assinalado anteriormente, as artérias pulmonares não estão acometidas na poliarterite nodosa, e o comprometimento das artérias brônquicas é incomum. A patologia do rim na poliarterite nodosa clássica é a da arterite sem glomerulonefrite. Em pacientes com hipertensão significativa, podem ser vistos achados patológicos típicos de glomerulosclerose. Além disso, sequelas patológicas de hipertensão podem ser encontradas em outras partes do corpo.

A presença de vasculite semelhante à poliarterite nodosa em pacientes com hepatite B, em conjunto com o isolamento de imunocomplexos circulantes, compostos de antígeno da hepatite B e imunoglobulina, e a demonstração, por imunofluorescência, de antígeno da hepatite B, IgM e complemento nas paredes dos vasos sanguíneos sugerem fortemente o papel de fenômenos imunológicos na patogênese dessa doença. Foi também relatada uma vasculite semelhante à poliarterite nodosa em pacientes com hepatite C. A leucemia de células pilosas pode estar associada à poliarterite nodosa; os mecanismos patogênicos dessa associação ainda não estão bem esclarecidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Sinais e sintomas inespecíficos constituem a característica essencial da poliarterite nodosa. Febre, perda de peso e mal-estar geral estão presentes em mais da metade dos casos. Em geral, os pacientes apresentam-se com sintomas vagos, tais como fraqueza, mal-estar geral, cefaleia, dor abdominal e mialgias, que podem progredir rapidamente para doença fulminante. Queixas específicas relacionadas com o comprometimento vascular em um sistema orgânico em particular também podem dominar o quadro clínico de apresentação, assim como todo o curso da enfermidade **(Quadro 385.6)**. Na poliarterite nodosa, o comprometimento renal manifesta-se mais comumente na forma de hipertensão, insuficiência renal ou hemorragia devido a microaneurismas.

QUADRO 385.6 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS COM O COMPROMETIMENTO DE SISTEMAS ORGÂNICOS NA POLIARTERITE NODOSA**

Sistema orgânico	Percentual de incidência	Manifestações clínicas
Renal	60	Insuficiência renal, hipertensão
Musculoesquelético	64	Artrite, artralgia, mialgia
Sistema nervoso periférico	51	Neuropatia periférica, mononeurite múltipla

Trato gastrintestinal	44	Dor abdominal, náuseas e vômitos, sangramento, infarto e perfuração intestinais, colecistite, infarto hepático, infarto pancreático
Pele	43	Exantema, púrpura, nódulos, infartos cutâneos, livedo reticular, fenômeno de Raynaud
Cardíaco	36	Insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, pericardite
Geniturinário	25	Dor testicular, ovariana ou no epidídimo
Sistema nervoso central	23	Acidente vascular encefálico, alteração do estado mental, convulsão

Fonte: De TR Cupps, AS Fauci: *The Vasculitides*. Philadelphia, Saunders, 1981.

Não existem testes sorológicos diagnósticos para a poliarterite nodosa. Em > 75% dos pacientes, a contagem de leucócitos está elevada, com predomínio de neutrófilos. Observa-se a ocorrência de eosinofilia apenas raramente, e, quando presente em altos níveis, sugere o diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss). A anemia de doença crônica pode ser vista, e uma VHS elevada quase sempre está presente. Outros achados laboratoriais comuns refletem o órgão específico acometido. Pode ocorrer hipergamaglobulinemia, e todos os pacientes devem ser submetidos a triagem para as hepatites B e C. Raramente, são identificados anticorpos contra mieloperoxidase ou proteinase 3 (ANCA) em pacientes com poliarterite nodosa.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de poliarterite nodosa baseia-se na demonstração dos achados característicos de vasculite em material de biópsia de órgãos acometidos. Na ausência de tecido facilmente acessível para biópsia, a demonstração arteriográfica de vasos comprometidos, particularmente sob a forma de aneurismas de artérias de pequeno e médio calibre, em vasos renais, hepáticos e viscerais, é suficiente para firmar o diagnóstico. Isso deve consistir na realização de arteriografia contrastada dirigida por cateter, visto que a ressonância magnética e a arteriografia com tomografia computadorizada não apresentam atualmente uma resolução suficiente para visualizar os vasos acometidos na poliarterite nodosa. Aneurismas de vasos não são patognomônicos de poliarterite nodosa; além disso, os aneurismas nem sempre precisam estar presentes, e os achados arteriográficos podem limitar-se a segmentos de estenose e obliteração de vasos. A biópsia de órgãos sintomáticos, tais como lesões nodulares da pele, testículos dolorosos e dor em nervo/músculo, fornece melhor retorno diagnóstico.

TRATAMENTO POLIARTERITE NODOSA

O prognóstico da poliarterite nodosa sem tratamento é extremamente sombrio, com relato de taxa de sobrevida de cinco anos entre 10 e 20%. A morte resulta, em geral, de complicações gastrintestinais, em particular infarto e perfuração intestinais, bem como de causas cardiovasculares. Com frequência, a hipertensão intratável complica a disfunção em outros sistemas orgânicos, como os rins, o coração e o SNC, levando a uma morbidade e mortalidade das vias adicionais na poliarterite nodosa. Com a introdução de tratamento, a taxa de sobrevida aumentou substancialmente. Foram relatados resultados terapêuticos favoráveis na poliarterite nodosa com a combinação de prednisona e ciclofosfamida (ver "Granulomatose com poliangeíte [de Wegener]" para uma descrição detalhada desse esquema terapêutico). Em casos menos graves de poliarterite nodosa, os glicocorticoides usados isoladamente resultaram em remissão da doença. Em pacientes portadores de hepatite B que apresentam vasculite semelhante à poliarterite nodosa, a terapia antiviral representa uma importante parte do tratamento em combinação com glicocorticoides e troca de plasma. Uma atenção cuidadosa ao tratamento da hipertensão pode diminuir as taxas de morbidade e mortalidade agudas e tardias associadas às complicações renais, cardíacas e do SNC da poliarterite nodosa. Após tratamento bem-sucedido, foi estimada a ocorrência de recidiva da poliarterite nodosa em 10 a 20% dos pacientes.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES E POLIMIALGIA REUMÁTICA

DEFINIÇÃO

A *arterite de células gigantes*, historicamente designada como *arterite temporal*, é uma inflamação de artérias de médio e grande calibre. Caracteristicamente, ela envolve um ou mais ramos da artéria carótida, em particular a artéria temporal. Contudo, é uma doença sistêmica, que pode acometer artérias em múltiplas localizações, em especial a aorta e seus principais ramos.

A arterite de células gigantes está intimamente associada à *polimialgia reumática*, que se caracteriza por rigidez, desconforto e dor nos músculos do pescoço, ombros, lombar baixa, quadris e coxas. Mais comumente, a polimialgia reumática ocorre de forma isolada, mas pode ser vista em 40 a 50% dos pacientes com arterite de células gigantes. Além disso, cerca de 10 a 20% dos pacientes que se apresentam, inicialmente, com aspectos de polimialgia reumática isolada mais tarde desenvolverão arterite de células gigantes. Essa forte associação clínica, em conjunto com dados de estudos fisiopatológicos, tem apoiado de modo crescente o conceito de que a arterite de células gigantes e a polimialgia reumática representam espectros clínicos diferentes de um mesmo processo mórbido.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A arterite de células gigantes ocorre quase exclusivamente em indivíduos com > 50 anos. É mais comum em mulheres que em homens e rara na raça negra. A incidência da arterite de células gigantes varia amplamente em diferentes estudos e em diferentes regiões geográficas. Uma incidência alta tem sido encontrada na Escandinávia e em regiões dos EUA com grandes populações de escandinavos, em comparação com uma incidência mais baixa na Europa Meridional. As taxas de incidência anual em indivíduos com ≥ 50 anos variam de 6,9 a 32,8 por 100.000. Agregação familiar tem sido relatada, bem como associação com HLA-DR4. Além disso, estudos de ligação genética têm demonstrado uma associação de arterite de células gigantes com alelos no *locus* HLA-DRB1, em particular variantes HLA-DRB1*04. No condado de Olmsted, Minnesota, a incidência anual de polimialgia reumática em indivíduos com ≥ 50 anos é de 58,7 por 100.000.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Embora a artéria temporal seja a mais comumente envolvida na arterite de células gigantes, com frequência os pacientes têm uma vasculite sistêmica de múltiplas artérias de médio e grande calibre, que pode não ser detectada. Do ponto de vista histopatológico, a doença é uma pan-arterite com infiltrados inflamatórios de células mononucleares na parede do vaso, com formação frequente de células gigantes. Há proliferação da íntima e fragmentação da lâmina elástica interna. Os achados fisiopatológicos nos órgãos resultam da isquemia relacionada com os vasos comprometidos.

Dados experimentais dão suporte à ideia de que a arterite de células gigantes é uma doença dirigida por antígenos, na qual linfócitos T ativados, macrófagos e células dendríticas desempenham um papel crítico na patogênese. A análise de sequência do receptor de células T dessas células infiltrando os tecidos em lesões de arterite de células gigantes indica expansão clonal restrita, sugerindo a presença de um antígeno residente na parede arterial. Acredita-se que a arterite de células gigantes seja iniciada na adventícia, onde células T CD4+ penetram através dos *vasa vasorum*, tornam-se ativadas e coordenam a diferenciação dos macrófagos. As células T recrutadas para as lesões de vasculite em pacientes com arterite de células gigantes produzem, predominantemente, IL-2 e IFN-γ, e foi sugerido que o último esteja envolvido na progressão para arterite franca. Dados recentes demonstram que pelo menos duas linhagens separadas de células T CD4 – células T_H1 produtoras de IFN-γ e células T_H17 produtoras de IL-17 – participam na inflamação vascular e podem demonstrar níveis diferentes de resposta aos glicocorticoides.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Do ponto de vista clínico, a arterite de células gigantes caracteriza-se mais comumente pelo complexo de febre, anemia, VHS alta e cefaleias em paciente com mais de 50 anos. Outras manifestações fenotípicas incluem características da inflamação sistêmica, incluindo mal-estar geral, fadiga, anorexia, perda de peso, sudorese, artralgias, polimialgia reumática ou doença dos vasos de grande calibre.

Nos pacientes com comprometimento das artérias cranianas, a cefaleia é o sintoma predominante e pode estar associada a uma artéria dolorida, espessada ou nodular, que pode pulsar no início da doença, mas tornar-se obstruída mais tarde. Dor no couro cabeludo e claudicação da mandíbula e da língua podem ocorrer. Uma complicação bem reconhecida, e temida, da arterite de células gigantes, em particular em pacientes não tratados, é a neuropatia óptica isquêmica, que pode levar a sintomas visuais graves, até mesmo cegueira repentina, em alguns pacientes. Entretanto, a maioria dos pacientes tem queixas relacionadas com a cabeça ou os olhos antes da perda visual. Com atenção a esses sintomas, a instituição de terapia apropriada (ver adiante) em geral evitará essa complicação. Outras complicações isquêmicas cranianas incluem acidente vascular encefálico e infarto do couro cabeludo ou da língua.

Até cerca de 33% dos pacientes podem apresentar doença dos vasos de grande calibre, que pode constituir a principal apresentação da arterite de células gigantes ou que pode se manifestar dentro de um período mais tardio em pacientes que tiveram manifestações prévias de arterite craniana ou polimialgia reumática. As manifestações da doença de vasos de grande calibre podem incluir estenose da artéria subclávia, que pode se manifestar como claudicação do braço ou aneurismas aórticos envolvendo a parte torácica da aorta e, em menor grau, a parte abdominal, com risco de ruptura ou dissecção.

Achados laboratoriais característicos, além da VHS elevada, incluem anemia normocrômica ou levemente hipocrômica. Anormalidades da função hepática são comuns, em particular níveis elevados de fosfatase alcalina. Níveis aumentados de IgG e complemento têm sido relatados. Níveis das enzimas indicativos de lesão muscular, tais como creatina-quinase sérica, não estão elevados.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de arterite de células gigantes e sua síndrome clinicopatológica associada com frequência pode ser sugerido clinicamente pela demonstração do complexo de febre, anemia e VHS elevada, com ou sem sintomas de polimialgia reumática, em um paciente com mais de 50 anos. O diagnóstico é confirmado pela biópsia da artéria temporal. Visto que o envolvimento do vaso pode ser segmentar, a positividade é aumentada pela obtenção de um segmento de biópsia de 3 a 5 cm, em conjunto com secções seriadas de espécimes de biópsia. A ultrassonografia da artéria temporal tem sido útil ao diagnóstico. Na presença de sinais e sintomas oculares, uma biópsia da artéria temporal deve ser obtida o mais rapidamente possível, e, nessas circunstâncias, a terapia não deve ser retardada para aguardar a biópsia. Nesse sentido, tem sido relatado que a biópsia da artéria temporal pode mostrar vasculite, mesmo depois de cerca de 14 dias de terapia com glicocorticoide. A resposta clínica a um teste terapêutico com glicocorticoide pode dar suporte ainda maior ao diagnóstico.

A doença de vasos de grande calibre pode ser sugerida por sintomas e achados ao exame físico, como diminuição dos pulsos ou sopros. É confirmada por um exame de imagem vascular, mais comumente ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

A polimialgia reumática isolada é um diagnóstico clínico estabelecido pela presença de sintomas típicos de rigidez, desconforto e dor nos músculos do quadril e do ângulo do membro superior, elevação da VHS, ausência de manifestações clínicas sugestivas de arterite de células gigantes e resposta terapêutica imediata à prednisona em dose baixa.

TRATAMENTO

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES E POLIMIALGIA REUMÁTICA

A mortalidade relacionada com a doença aguda causada diretamente por arterite de células gigantes é muito rara, e os casos fatais ocorrem em consequência de eventos vasculares encefálicos ou infarto do miocárdio. Entretanto, os pacientes correm risco de mortalidade tardia por ruptura ou dissecção de aneurisma aórtico, visto que os pacientes com arterite de células gigantes têm probabilidade 18 vezes maior de desenvolver aneurismas da parte torácica da aorta em comparação com a população geral.

O tratamento na arterite de células gigantes tem por objetivo reduzir os sintomas e, sobretudo, prevenir a perda visual. A abordagem para o tratamento da doença craniana e de vasos de grande calibre na arterite de células gigantes atualmente é a mesma. A arterite de células gigantes e seus sintomas associados são notavelmente sensíveis à terapia com glicocorticoides. O tratamento deve começar com prednisona, em uma dose de 40 a 60 mg/dia durante cerca de 1 mês, seguida de redução gradual. Quando ocorrem sinais e sintomas oculares, deve-se considerar o uso de metilprednisolona, 1.000 mg/dia, durante três dias, para proteger a visão remanescente. Embora a duração ótima da terapia com glicocorticoide não tenha sido estabelecida, a maioria das séries tem verificado que os pacientes necessitam de tratamento por 2 anos. A recorrência dos sintomas durante a redução gradual da prednisona desenvolve-se em 60 a 85% dos pacientes com arterite de células gigantes, exigindo aumento da dose. A VHS pode servir como um indicador útil da atividade inflamatória da doença na monitoração e na redução da terapia, podendo ser usada para julgar a gradação do esquema de redução. Contudo, pequenos aumentos da VHS podem ocorrer quando os glicocorticoides estão sendo reduzidos, e não refletem, necessariamente, uma exacerbação da arterite, em particular se o paciente permanece assintomático. Sob tais circunstâncias, a redução gradual deve prosseguir com cautela. A toxicidade por glicocorticoides ocorre em 35 a 65% dos pacientes e representa uma causa importante de morbidade. Tem sido verificado que o ácido acetilsalicílico, na dose de 81 mg/dia, reduz a ocorrência de complicações isquêmicas cranianas na arterite de células gigantes, devendo ser dado além dos glicocorticoides nos pacientes sem contraindicações. O uso de metotrexato semanalmente, como um agente para poupar glicocorticoide, foi examinado em dois ensaios clínicos randômicos controlados por placebo, os quais alcançaram conclusões conflitantes. O infliximabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o TNF, foi estudado em um ensaio clínico randomizado e não demonstrou ter qualquer benefício. Relatos recentes demonstraram uma resposta favorável da arterite de células gigantes ao tocilizumabe (antirreceptor de IL-6), porém esse tratamento exige estudos adicionais antes de seu uso na prática clínica.

Os pacientes com polimialgia reumática isolada respondem prontamente à prednisona, que pode ser iniciada em uma dose mais baixa, de 10 a 20 mg/dia. Do mesmo modo que na arterite de células gigantes, a VHS pode servir como um indicador útil na monitoração e na redução da prednisona. Os sintomas da polimialgia recorrente desenvolvem-se na maioria dos pacientes durante a redução da prednisona. Um estudo do uso semanal de metotrexato identificou que esse fármaco reduzia a dose de prednisona em apenas 1 mg, em média, e não diminuía os efeitos colaterais relacionados com a prednisona. Em um ensaio clínico randomizado na polimialgia reumática, não foi constatado que o infliximabe possa diminuir as recidivas ou as necessidades de glicocorticoides.

ARTERITE DE TAKAYASU

DEFINIÇÃO

A *arterite de Takayasu* é uma doença inflamatória e estenosante de artérias de médio e grande calibre caracterizada por uma forte predileção pelo arco da aorta e seus ramos.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A arterite de Takayasu é uma doença incomum, com incidência anual estimada em 1,2 a 2,6 casos por milhão. É mais prevalente em adolescentes do sexo feminino e mulheres jovens. Embora seja mais comum na Ásia, não é restrita racialmente nem geograficamente.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A doença acomete as artérias de médio e grande calibre, com forte predileção pelo arco da aorta e seus ramos; a artéria pulmonar também pode ser envolvida. As artérias mais comumente afetadas, vistas pela arteriografia, estão listadas no **Quadro 385.7**. O comprometimento dos ramos principais da aorta é muito mais marcante em sua origem do que nas partes distais. A doença é uma pan-arterite, com infiltrados inflamatórios de células mononucleares e, ocasionalmente, células gigantes. Há proliferação e fibrose acentuadas da íntima, formação de tecido cicatricial e vascularização da média, bem como desintegração e degeneração da lâmina elástica. O estreitamento do lúmen ocorre com ou sem trombose. Os vasos dos vasos com frequência são envolvidos. As alterações patológicas nos diversos órgãos refletem o comprometimento do fluxo sanguíneo através dos vasos envolvidos.

Há suspeita de mecanismos imunopatogênicos, cuja natureza precisa é incerta, nessa doença. Da mesma forma que em várias síndromes de vasculite, imunocomplexos circulantes têm sido demonstrados, mas seu significado patogênico não está claro.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A arterite de Takayasu é uma doença sistêmica, com sintomas tanto generalizados quanto vasculares. Os sintomas generalizados incluem mal-estar geral, febre, sudorese noturna, artralgias, anorexia e perda de peso, que podem ocorrer meses antes que o envolvimento de vasos seja aparente. Esses sintomas podem se mesclar com aqueles relativos ao comprometimento vascular e à isquemia de órgãos. Os pulsos comumente estão ausentes nos vasos envolvidos, em particular a artéria subclávia. A frequência das anormalidades à arteriografia e as manifestações clínicas potencialmente associadas estão listadas no **Quadro 385.7**. Ocorre hipertensão em 32 a 93% dos pacientes, contribuindo para lesão renal, cardíaca e cerebral.

QUADRO 385.7 **FREQUÊNCIA DE ANORMALIDADES ARTERIOGRÁFICAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POTENCIAIS DE COMPROMETIMENTO ARTERIAL NA ARTERITE DE TAKAYASU**

Artéria	Porcentagem de anormalidades arteriográficas	Manifestações clínicas potenciais
Subclávia	93	Claudicação do braço, fenômeno de Raynaud
Carótida comum	58	Alterações visuais, síncope, ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular encefálico
Parte abdominal da aorta[a]	47	Dor abdominal, náusea, vômitos

Renal	38	Hipertensão, insuficiência renal
Arco ou raiz da aorta	35	Insuficiência aórtica, insuficiência cardíaca congestiva
Vertebral	35	Alterações visuais, tontura
Eixo celíaco[a]	18	Dor abdominal, náusea, vômitos
Mesentérica superior[a]	18	Dor abdominal, náusea, vômitos
Ilíaca	17	Claudicação da perna
Pulmonar	10-40	Dor torácica atípica, dispneia
Coronária	< 10	Dor torácica, infarto do miocárdio

[a] Lesões arteriográficas nestas localizações em geral são assintomáticas, mas têm o potencial de causar estes sintomas.
Fonte: G Kerr et al.: Ann Intern Med 120:919, 1994.

Os achados laboratoriais característicos incluem VHS elevada, anemia leve e níveis altos de imunoglobulina.

DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar fortemente de arterite de Takayasu em uma mulher jovem que desenvolve diminuição ou ausência de pulsos periféricos, discrepâncias na pressão arterial e sopros arteriais. O diagnóstico é confirmado pelo padrão característico à arteriografia, que inclui paredes vasculares irregulares, estenose, dilatação pós-estenose, formação de aneurisma, oclusão e evidência de circulação colateral aumentada. Deve-se obter arteriografia completa da aorta por arteriografia contrastada direcionada por cateter, ou arteriografia por ressonância magnética, a fim de delinear totalmente a distribuição e o grau da doença arterial. A demonstração histopatológica de inflamação da parede vascular que é predominantemente linfocítica com formação de granulomas e células gigantes acometendo a média e a adventícia contribui com dados confirmatórios; todavia, raramente o tecido é facilmente disponível para exame. A doença relacionada com IgG4 constitui uma causa potencial de aortite e periaortite, que é diferenciada histologicamente da arterite de Takayasu pela presença de um denso infiltrado linfoplasmocítico rico em plasmócitos positivos para IgG4, um padrão de fibrose *“storiform”* e flebite obliterativa.

TRATAMENTO ARTERITE DE TAKAYASU

O prognóstico a longo prazo de pacientes com arterite de Takayasu tem variado amplamente entre os estudos. Embora dois estudos norte-americanos tenham encontrado uma sobrevida geral de ≥ 94%, a taxa de mortalidade em cinco anos por outros estudos variou de 0 a 35%. A mortalidade relacionada com a doença ocorre, mais frequentemente, por insuficiência cardíaca congestiva, eventos vasculares encefálicos, infarto do miocárdio, ruptura de aneurisma ou insuficiência renal. Mesmo na ausência de doença potencialmente fatal, a arterite de Takayasu pode estar associada a morbidade significativa. A evolução da enfermidade é variável, e, embora remissões espontâneas possam ocorrer, a arterite de Takayasu é mais frequentemente crônica e recidivante. Apesar de a terapia com glicocorticoides, em doses de 40 a 60 mg/dia de prednisona, aliviar os sintomas, não há estudos convincentes que indiquem que ela aumenta a sobrevida. A combinação da terapia com glicocorticoides para os sinais e sintomas agudos com uma abordagem cirúrgica e/ou arterioplástica agressiva para os vasos estenosados melhorou acentuadamente o prognóstico e diminuiu a morbidade ao reduzir o risco de acidente vascular encefálico, corrigir a hipertensão causada por estenose da artéria renal e melhorar o fluxo sanguíneo para vísceras e membros isquêmicos. A menos que requerida de urgência, a correção cirúrgica de artérias estenosadas só está indicada quando o processo inflamatório vascular está bem controlado com o tratamento clínico. Em indivíduos que são refratários aos glicocorticoides, ou incapazes de ter sua dose gradualmente reduzida, o metotrexato, em doses de até 25 mg/semana, tem apresentado resultados encorajadores. Os resultados preliminares com terapias anti-TNF têm sido alentadores, porém serão necessários mais estudos por meio de ensaios clínicos randomizados para determinar sua eficácia.

VASCULITE POR IgA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

DEFINIÇÃO

A *vasculite por IgA* (*Henoch-Schönlein*) é uma vasculite de vasos de pequeno calibre, caracterizada por púrpura palpável (distribuída mais comumente nas nádegas e nos membros inferiores), artralgias, sinais e sintomas gastrintestinais e glomerulonefrite.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) costuma ser observada em crianças; a idade da maioria dos pacientes varia de 4 a 7 anos; entretanto, a doença também pode ser observada em lactentes e adultos. Não é uma doença rara; em uma série, ela foi responsável por 5 a 24 internações por ano em um hospital pediátrico. A razão entre os sexos masculino e feminino é de 1,5:1. Tem sido observada uma variação sazonal, com pico de incidência na primavera.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

O mecanismo patogênico presumível para a vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) consiste em depósito de imunocomplexos. Vários antígenos incitantes têm sido sugeridos, inclusive infecções do trato respiratório superior, vários fármacos, alimentos, picadas de insetos e imunizações. IgA é a classe de anticorpos vista mais frequentemente nos imunocomplexos e tem sido demonstrada em biópsias renais desses pacientes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Em pacientes pediátricos, a púrpura palpável é vista em praticamente todos os casos; a maioria dos pacientes desenvolve poliartralgias na ausência de artrite franca. O envolvimento gastrintestinal, que é visto em quase 70% dos pacientes pediátricos, caracteriza-se por dor abdominal em cólica, em geral associada a náuseas, vômitos, diarreia ou constipação e com frequência acompanhada pela eliminação de sangue e muco pelo reto; pode ocorrer intussuscepção intestinal. O comprometimento renal, que é observado em 10 a 50% dos pacientes, em geral caracteriza-se por glomerulonefrite discreta, levando à proteinúria e hematúria microscópica, com cilindros hemáticos na maioria dos pacientes **(Cap. 338)**; costuma regredir espontaneamente sem terapia. Raramente, haverá desenvolvimento de glomerulonefrite progressiva. Em adultos, os sintomas de apresentação estão relacionados, mais frequentemente, à pele e às articulações, ao passo que queixas iniciais relativas aos intestinos são menos comuns. Embora certos estudos tenham estabelecido que a doença renal é mais frequente e grave em adultos, isto não tem sido um achado constante. Contudo, o curso da doença renal em adultos pode ser mais insidioso e, assim, requer acompanhamento de perto. Comprometimento do miocárdio pode acontecer em adultos, mas é raro em crianças.

Os exames de laboratório em geral mostram uma leucocitose discreta, contagem de plaquetas normal e, ocasionalmente, eosinofilia. Os componentes do complemento sérico estão normais, e os níveis de IgA estão elevados em cerca de metade dos pacientes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) baseia-se nos sinais e sintomas clínicos. Um espécime de biópsia de pele pode ser útil ao confirmar vasculite leucocitoclástica, com deposição de IgA e C3, por imunofluorescência. A biópsia renal raramente é necessária para o diagnóstico, porém, em alguns pacientes, pode fornecer informação prognóstica.

TRATAMENTO VASCULITE POR IgA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

O prognóstico da vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) é excelente. A mortalidade é extremamente rara, e 1 a 5% das crianças progridem para doença renal em estágio terminal. A maioria dos pacientes se recupera completamente, e alguns não necessitam de terapia. O tratamento é semelhante para adultos e crianças. Quando a terapia com glicocorticoides é necessária, a prednisona, em doses de 1 mg/kg/dia e reduzida gradualmente conforme a resposta clínica, tem sido útil para diminuir o edema tecidual, as artralgias e o desconforto abdominal; todavia, ela não tem eficácia comprovada no tratamento das doenças cutânea ou renal, e não parece encurtar a duração da doença ativa ou reduzir a chance de recorrência. Alguns relatos de casos de pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva têm registrado benefícios da troca intensiva de plasma, combinada com agentes citotóxicos. Recorrências da doença têm sido relatadas em 10 a 40% dos pacientes.

VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

DEFINIÇÃO

As crioglobulinas são imunoglobulinas monoclonais ou policlonais precipitáveis pelo frio. A crioglobulinemia pode estar associada a uma vasculite sistêmica, caracterizada por púrpura palpável, artralgias, fraqueza, neuropatia e glomerulonefrite. Embora possa ser observada em associação com uma variedade de distúrbios subjacentes, inclusive mieloma múltiplo, distúrbios linfoproliferativos, doenças do tecido conectivo, infecções e doença hepática, em muitos exemplos ela parece ser idiopática. Por causa da ausência aparente de doença subjacente e da presença de crioprecipitado contendo imunoglobulinas oligoclonais/policlonais, esta entidade foi designada como *crioglobulinemia mista essencial*. Desde a descoberta da hepatite C, foi estabelecido que a grande maioria dos pacientes considerados como portadores de crioglobulinemia mista essencial apresenta vasculite crioglobulinêmica relacionada à infecção pelo vírus da hepatite C.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A incidência da vasculite crioglobulinêmica ainda não foi estabelecida. Entretanto, foi estimado que 5% dos pacientes portadores de hepatite C crônica irão desenvolver vasculite crioglobulinêmica.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

As biópsias de pele na vasculite crioglobulinêmica revelam um infiltrado inflamatório circundando e acometendo as paredes dos vasos sanguíneos, com necrose fibrinoide, hiperplasia das células endoteliais e hemorragia. É comum haver depósito de imunoglobulina e complemento. Podem ser observadas anormalidades da pele não acometida, incluindo alterações da membrana basal e depósitos nas paredes vasculares. A glomerulonefrite membranoproliferativa é responsável por 80% de todas as lesões renais na vasculite crioglobulinêmica.

A associação entre a hepatite C e a vasculite crioglobulinêmica tem sido sustentada por elevada frequência da hepatite C documentada, presença de RNA do vírus da hepatite C e anticorpos anti-hepatite C em crioprecipitados do soro, evidências de antígenos da hepatite C em lesões de vasculite cutânea e eficiência da terapia antiviral (ver adiante). As evidências atuais sugerem que, na maioria dos casos, a vasculite crioglobulinêmica ocorre quando uma resposta imune aberrante à infecção pelo vírus da hepatite C leva à formação de imunocomplexos, que consistem em antígenos da hepatite C, IgG policlonal específica da hepatite C e fator reumatoide IgM monoclonal. O depósito desses imunocomplexos nas paredes dos vasos sanguíneos desencadeia uma cascata inflamatória, que resulta em vasculite crioglobulinêmica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

As manifestações clínicas mais comuns da vasculite crioglobulinêmica consistem em vasculite cutânea, artrite, neuropatia periférica e glomerulonefrite. A doença renal desenvolve-se em 10 a 30% dos pacientes. Glomerulonefrite rapidamente progressiva potencialmente fatal ou vasculite do SNC, trato gastrintestinal ou coração ocorrem com baixa frequência.

A presença de crioprecipitados circulantes é o achado fundamental na vasculite crioglobulinêmica. O fator reumatoide quase sempre é encontrado e pode ser uma pista útil para a doença, quando não se detectam crioglobulinas. Ocorre hipocomplementemia em 90% dos pacientes. Uma VHS elevada e anemia ocorrem frequentemente. Evidências de infecção por hepatite C devem ser pesquisadas em todos os pacientes, e testes para anticorpos e RNA da hepatite C devem ser obtidos.

TRATAMENTO VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

A mortalidade aguda causada diretamente por vasculite crioglobulinêmica é incomum, mas a presença de glomerulonefrite é um sinal de prognóstico ruim para o desfecho geral em tais pacientes. Cerca de 15% dos casos progridem para doença renal em estágio terminal, com 40% experimentando doença cardiovascular, infecção ou insuficiência hepática fatais mais tarde. Conforme indicado anteriormente, a maioria dos casos está associada à infecção pelo vírus da hepatite C. Nesses pacientes, o tratamento antiviral **(Cap. 360)** pode ser benéfico e deve ser considerado como terapia de primeira linha para a vasculite crioglobulinêmica associada à hepatite C. A melhora clínica com terapia antiviral depende da resposta virológica. Os pacientes que eliminam a hepatite C do sangue têm melhora objetiva de sua vasculite, em conjunto com reduções significativas dos níveis de crioglobulinas, IgM e fator reumatoide circulantes. Contudo, números substanciais de pacientes com hepatite C não mantêm resposta virológica a tal terapia, e a vasculite recidiva com o retorno da viremia.

Embora uma melhora transitória possa ser observada com glicocorticoides, resposta completa só é vista em 7% dos pacientes. A plasmaférese e os agentes citotóxicos têm sido utilizados em relatos de casos. Essas observações não têm sido confirmadas, e tais terapias implicam em riscos significativos. Ensaios clínicos randomizados com rituximabe (anti-CD20) na vasculite crioglobulinêmica associada à hepatite C forneceram evidências de benefício, de modo que esse agente deve ser considerado em pacientes com vasculite ativa, em combinação com terapia antiviral ou isoladamente em pacientes que sofreram recidiva, que demonstram intolerância ou que apresentam contraindicações para agentes antivirais.

VASCULITE DE UM ÚNICO ÓRGÃO

A possibilidade de a vasculite acometer órgãos isolados tornou-se cada vez mais evidente. Essa situação foi definida como vasculite em artérias ou veias de qualquer calibre em um único órgão, que não apresenta manifestações indicando que se trata de uma expressão limitada de vasculite sistêmica. Os exemplos incluem aortite isolada, vasculite testicular, vasculite da mama, vasculite cutânea isolada e vasculite primária do SNC. Em alguns casos, essa forma de vasculite pode ser descoberta por ocasião de uma cirurgia, como orquiectomia para uma massa testicular, devido à preocupação de neoplasia maligna, que demonstra ser uma vasculite. Alguns pacientes originalmente diagnosticados com vasculite de um único órgão podem desenvolver posteriormente manifestações adicionais de doença mais sistêmica. Nos casos em que não há evidências de vasculite sistêmica, e o órgão acometido foi totalmente removido, o paciente pode ser acompanhado rigorosamente sem terapia imunossupressora. Em outras circunstâncias, como a vasculite primária do SNC ou em alguns pacientes com vasculite cutânea isolada, justifica-se uma intervenção clínica.

VASCULITE CUTÂNEA IDIOPÁTICA

DEFINIÇÃO

O termo *vasculite cutânea* é amplamente definido como a ocorrência de inflamação dos vasos sanguíneos da derme. Devido à sua heterogeneidade, a vasculite cutânea tem sido definida por uma variedade de termos, inclusive *vasculite por hipersensibilidade* e *angeíte cutânea leucocitoclástica.* Contudo, a vasculite cutânea não é uma doença específica, e sim uma manifestação que pode ser vista em uma variedade de contextos. Em mais de 70% dos casos, a vasculite cutânea ocorre como parte de uma vasculite sistêmica primária, ou como vasculite secundária a um agente desencadeante ou a uma doença subjacente (ver “Vasculite secundária”, adiante). Nos 30% restantes, a vasculite cutânea ocorre de forma idiopática.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A vasculite cutânea representa a vasculite mais comumente observada na prática clínica. A incidência exata da vasculite cutânea idiopática não foi determinada, devido à predileção da vasculite cutânea por estar associada a um processo subjacente e à variabilidade de seu curso clínico.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A característica histopatológica típica da vasculite cutânea consiste na presença de vasculite de vasos de pequeno calibre. As vênulas pós-capilares são os vasos mais comumente acometidos; capilares e arteríolas podem ser envolvidos com menor frequência. Essa vasculite é caracterizada por uma *leucocitoclase*, um termo que se refere aos detritos nucleares remanescentes dos neutrófilos que se infiltraram dentro e em volta dos vasos durante os estágios agudos. Nas fases subaguda ou crônica, as células mononucleares predominam; em certos subgrupos, é observada infiltração eosinofílica. Os eritrócitos frequentemente extravasam dos vasos comprometidos, levando à púrpura palpável. Pode ocorrer também *arterite cutânea*, que acomete vasos de calibre ligeiramente maior na derme.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A característica essencial da vasculite cutânea idiopática consiste no predomínio do comprometimento da pele. As lesões cutâneas em geral podem aparecer como púrpura palpável; entretanto, podem ocorrer outras manifestações cutâneas de vasculite, inclusive máculas, pápulas, vesículas, bolhas, nódulos subcutâneos, úlceras e urticária recorrente ou crônica. As lesões de pele podem ser pruriginosas, ou mesmo bastante dolorosas, com uma sensação de queimadura ou ferroada. As lesões ocorrem mais comumente nas extremidades inferiores de pacientes capazes de deambular, ou na área do sacro naqueles acamados, devido aos efeitos das forças hidrostáticas sobre as vênulas pós-capilares. O edema pode acompanhar certas lesões, e hiperpigmentação ocorre frequentemente em áreas de lesões recorrentes ou crônicas.

Não se dispõe de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de vasculite cutânea idiopática. Uma leucocitose discreta, com ou sem eosinofilia, é característica, assim como VHS elevada. Os exames de laboratório devem visar a exclusão de aspectos que sugiram doença subjacente ou vasculite sistêmica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de vasculite cutânea é estabelecido pela demonstração de vasculite na biópsia. Nos pacientes com essa enfermidade, um princípio diagnóstico importante é pesquisar uma etiologia para a vasculite – seja ela um agente exógeno, tal como fármaco ou infecção, ou uma condição endógena, como uma doença subjacente **(Fig. 385.1)**. Além disso, o exame físico minucioso e os exames laboratoriais devem ser realizados para afastar a possibilidade de vasculite sistêmica. Esse processo deve começar pela abordagem diagnóstica menos invasiva, só devendo prosseguir para a mais invasiva se indicado clinicamente.

TRATAMENTO VASCULITE CUTÂNEA IDIOPÁTICA

Quando um estímulo antigênico é reconhecido como fator precipitante da vasculite cutânea, ele deve ser removido; se for um microrganismo, a terapia antimicrobiana apropriada deve ser instituída. Se a vasculite estiver associada a outra doença subjacente, o tratamento da última com frequência resulta na resolução da primeira. Em situações em que a doença aparentemente é autolimitada, nenhuma terapia está indicada, exceto, possivelmente, o tratamento sintomático. Quando a vasculite cutânea persiste, e não há evidências de agente incitante, doença associada, ou vasculite sistêmica subjacente, a decisão de tratar deve basear-se na ponderação do balanço entre o grau dos sintomas e o risco do tratamento. Alguns casos de vasculite cutânea idiopática regridem espontaneamente, enquanto outros entram em remissão e sofrem recidiva. Em pacientes com vasculite persistente, uma variedade de esquemas terapêuticos foi tentada, com resultados variáveis. De modo geral, o tratamento da vasculite cutânea idiopática não tem sido satisfatório. Felizmente, como a doença em geral está limitada à pele, uma falta de resposta consistente à terapia não leva a uma situação potencialmente fatal. Os fármacos com os quais tem havido relatos de casos de sucesso incluem a dapsona, a colchicina, a hidroxicloroquina e os agentes anti-inflamatórios não esteroides. Os glicocorticoides com frequência são usados no tratamento da vasculite cutânea idiopática. Em geral, a terapia instituída é a prednisona, 1 mg/kg/dia, com redução gradual rápida, quando possível, ou diretamente para a suspensão, ou para a conversão a um esquema em dias alternados, seguida pela suspensão final. Nos casos refratários aos glicocorticoides, pode-se experimentar um agente citotóxico. Os pacientes com vasculite crônica limitada às vênulas cutâneas raramente respondem de forma satisfatória a qualquer esquema terapêutico e, nesses pacientes, os agentes citotóxicos só devem ser utilizados como último recurso. Em relatos de casos, o metotrexato e a azatioprina têm sido empregados em tais situações. Embora a ciclofosfamida seja o agente terapêutico mais efetivo nas vasculites sistêmicas, ela quase nunca deve ser usada para vasculites cutâneas idiopáticas em função de sua toxicidade potencial.

VASCULITE PRIMÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

A *vasculite primária do SNC* é uma entidade clinicopatológica incomum, caracterizada por vasculite restrita aos vasos do SNC, sem outra vasculite sistêmica aparente. Em geral, o processo inflamatório é composto de infiltrados de células mononucleares, com ou sem formação de granuloma.

Os pacientes podem se apresentar com cefaleias intensas, função mental alterada e defeitos neurológicos focais. Sintomas sistêmicos em geral estão ausentes. Anormalidades neurológicas devastadoras podem ocorrer, dependendo da extensão do comprometimento vascular. O diagnóstico pode ser sugerido pela ressonância magnética do cérebro anormal, por punção lombar anormal e/ou pela demonstração de anormalidades vasculares características na arteriografia **(Fig. 385.4)**, porém é confirmado pela biópsia do parênquima cerebral e das leptomeninges. Na ausência de uma biópsia do cérebro, deve-se tomar cuidado para não interpretar equivocadamente como vasculite primária verdadeira as anormalidades arteriográficas que podem, na realidade, estar relacionadas a outra causa. Uma entidade importante a considerar no diagnóstico diferencial é a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, que em geral se manifesta com cefaleia "em trovão" e está associada a anormalidades arteriográficas que simulam a vasculite primária do SNC que são reversíveis. Outras considerações diagnósticas incluem infecção, aterosclerose, embolia, doença do tecido conectivo, sarcoidose, neoplasia maligna e causas associadas a fármacos. O prognóstico da vasculite primária granulomatosa do SNC é sombrio; entretanto, alguns relatos indicam que a terapia com glicocorticoides, isoladamente ou em associação com ciclofosfamida administrada conforme descrito anteriormente, induziu remissões clínicas.

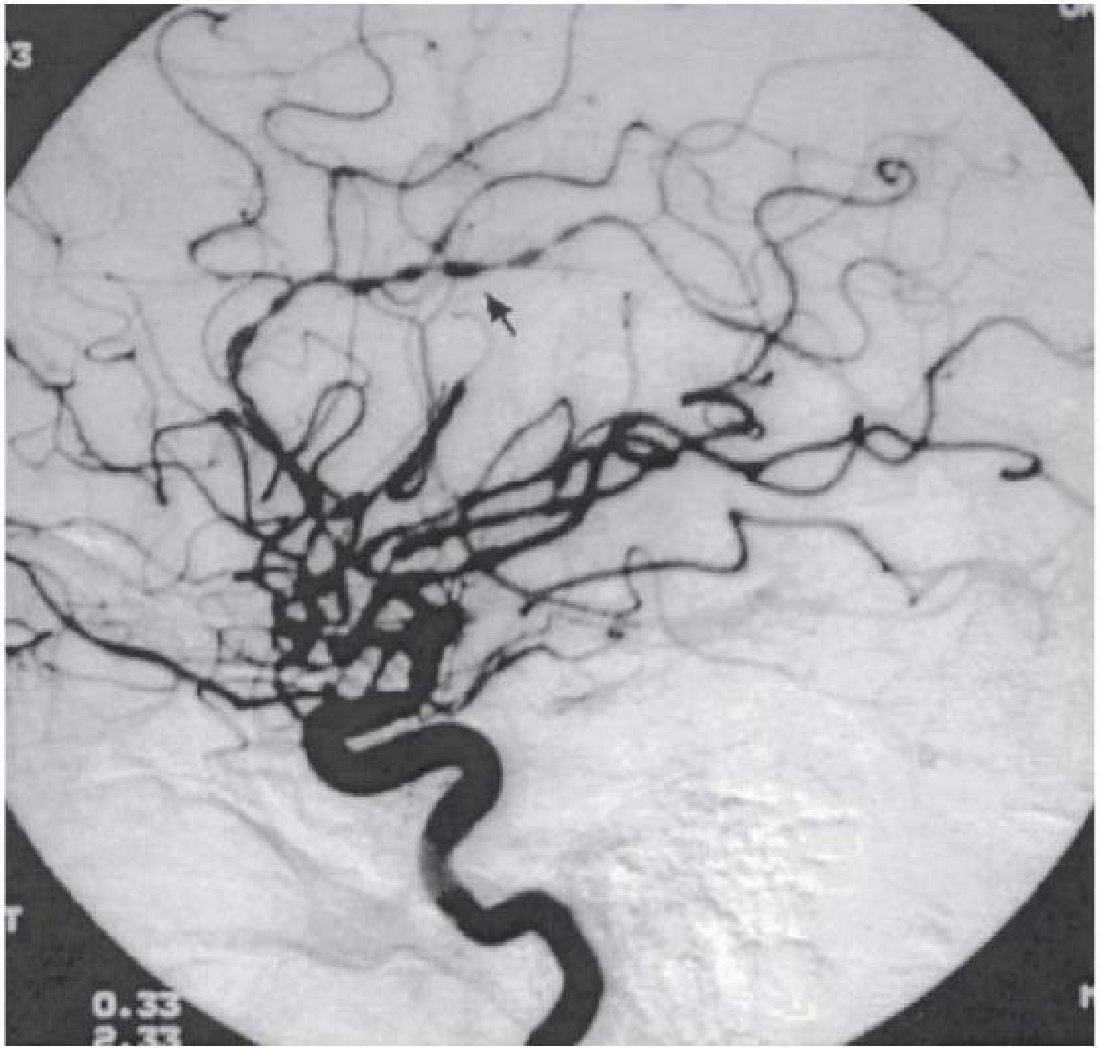

FIGURA 385.4 Arteriografia cerebral de um homem de 32 anos de idade com vasculite primária do sistema nervoso central. É vista a formação em contas marcada (*seta*), típica de vasculite.

DOENÇA DE BEHÇET

A *doença de Behçet* é uma entidade clinicopatológica caracterizada por episódios recorrentes de úlceras orais e genitais, irite e lesões cutâneas. O processo patológico subjacente é uma venulite leucocitoclástica, embora vasos de qualquer tamanho, e em qualquer órgão, possam ser envolvidos. **Esse distúrbio é descrito de modo detalhado no Capítulo 387.**

SÍNDROME DE COGAN

A *síndrome de Cogan* caracteriza-se por ceratite intersticial, em conjunto com sintomas vestíbulo-auditivos. Pode estar associada a uma vasculite sistêmica, em particular aortite com envolvimento da aorta. Os glicocorticoides representam a linha mestra da terapia. O início do tratamento tão cedo quanto possível após o começo da perda auditiva melhora a probabilidade de resultado favorável.

DOENÇA DE KAWASAKI

A *doença de Kawasaki* é uma doença multissistêmica febril e aguda de crianças. Cerca de 80% dos casos ocorrem antes dos cinco anos, com o pico de incidência acontecendo aos dois anos ou mais. Caracteriza-se por adenite cervical não supurativa e alterações na pele e nas membranas mucosas, tais como edema, hiperemia de conjuntivas, eritema da cavidade oral, dos lábios e das palmas das mãos, e descamação da pele das pontas dos dedos. Embora a doença em geral seja benigna e autolimitada, está associada a aneurismas das artérias coronárias em cerca de 25% dos casos, com uma taxa geral de letalidade de 0,5 a 2,8%. Essas complicações costumam ocorrer entre a terceira e a quarta semana da doença, durante a fase de convalescença. Vasculite das artérias coronárias é vista em quase todos os casos fatais que têm sido necropsiados. Há uma proliferação típica da íntima e infiltração da parede vascular com células mononucleares. Aneurismas semelhantes a contas e tromboses podem ser vistos ao longo da artéria. Outras manifestações incluem pericardite, miocardite, isquemia e infarto do miocárdio e cardiomegalia.

Afora os 2,8% dos pacientes que desenvolvem complicações fatais, o prognóstico dessa doença para recuperação sem problemas é excelente. A γ-globulina IV em dose alta (2 g/kg como uma infusão única durante 10 h), em conjunto com ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/dia, por 14 dias, seguidos por 3 a 5 mg/kg/dia, por várias semanas), demonstrou ser efetiva para reduzir a prevalência das anormalidades das artérias coronárias, quando administrada cedo no curso da doença. A cirurgia pode ser necessária em pacientes com doença de Kawasaki que apresentam aneurismas gigantes de artérias coronárias ou outras complicações coronarianas. O tratamento cirúrgico consiste mais comumente em tromboendarterectomia, retirada de trombos, reconstrução para aneurisma e enxerto de derivação da artéria coronária.

SÍNDROMES DE SOBREPOSIÇÃO DE POLIANGEÍTE

Alguns pacientes com vasculite sistêmica manifestam características clinicopatológicas que não se enquadram precisamente em qualquer doença específica, mas têm aspectos superpostos de diferentes tipos de vasculite. A vasculite sistêmica ativa, em tal situação, tem o mesmo potencial para causar lesão irreversível de sistemas orgânicos que quando ocorre em uma das síndromes listadas no **Quadro 385.1**. O diagnóstico e as considerações terapêuticas, assim como o prognóstico, para esses pacientes dependem dos locais e da gravidade da vasculite ativa. Aqueles com vasculite que potencialmente possa causar dano irreversível a um sistema orgânico importante devem ser tratados como descrito em "Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)".

VASCULITE SECUNDÁRIA

VASCULITE INDUZIDA POR FÁRMACOS

A vasculite associada a reações a fármacos em geral apresenta-se como uma púrpura palpável, que pode ser generalizada ou limitada às extremidades inferiores ou a outras áreas dependentes; contudo, lesões de urticária, úlceras e bolhas hemorrágicas também podem ocorrer **(Cap. 74)**. Os sinais e sintomas podem ser limitados à pele, embora manifestações sistêmicas, tais como febre, mal-estar geral e artralgias, possam ocorrer. Apesar de a pele ser o órgão predominantemente envolvido, uma vasculite sistêmica pode resultar de reações a fármacos. Os fármacos que têm sido implicados na vasculite incluem alopurinol, tiazídicos, ouro, sulfonamidas, fenitoína e penicilina **(Cap. 74)**.

Um número crescente de fármacos tem sido relatado como causador de vasculite associada a ANCA antimieloperoxidase. Desses, as melhores evidências de causalidade existem para hidralazina e propiltiouracila. As manifestações clínicas da vasculite induzida por fármacos, positiva para ANCA, podem variar desde lesões cutâneas a glomerulonefrite e hemorragia pulmonar. Afora a suspensão do fármaco, o tratamento deve basear-se na gravidade da vasculite. Os pacientes com vasculite de pequenos vasos, com ameaça imediata à vida, devem ser tratados inicialmente com glicocorticoides e ciclofosfamida, conforme descrito para a granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Em seguida à melhora clínica, deve-se considerar a redução gradual de tais agentes em um esquema mais rápido.

DOENÇA DO SORO E REAÇÕES SEMELHANTES À DOENÇA DO SORO

Essas reações são caracterizadas pela ocorrência de febre, urticária, poliartralgias e linfadenopatia, 7 a 10 dias após exposição primária e 2 a 4 dias após exposição secundária a uma proteína heteróloga (doença do soro clássica) ou a um fármaco não proteico, como penicilina ou sulfa (reação semelhante à doença do soro). A maioria das manifestações não se deve à vasculite; entretanto, pacientes ocasionais terão uma venulite cutânea típica, que raramente poderá progredir para vasculite sistêmica.

VASCULITE ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS SUBJACENTES

Certas *infecções* podem desencadear, de forma direta, um processo de vasculite inflamatória. Por exemplo, riquétsias podem invadir células endoteliais de pequenos vasos sanguíneos e nelas proliferar, causando vasculite **(Cap. 211)**. Além disso, a resposta inflamatória ao redor dos vasos sanguíneos, associada a certas doenças fúngicas sistêmicas, como histoplasmose **(Cap. 236)**, pode simular um processo de vasculite primária. Uma vasculite leucocitoclástica, envolvendo predominantemente a pele, com acometimento ocasional de outros sistemas orgânicos, pode ser um componente menor de muitas outras infecções, incluindo *endocardite bacteriana subaguda, infecção pelo vírus Epstein-Barr*, *infecção pelo HIV* e várias outras infecções.

A vasculite pode estar associada a certas *neoplasias malignas*, em particular neoplasias linfoides ou reticuloendoteliais. Vasculite leucocitoclástica confinada à pele é o achado mais comum; contudo, pode ocorrer vasculite sistêmica disseminada. É de interesse particular mencionar a associação da *leucemia de células pilosas* **(Cap. 134)** com poliarterite nodosa.

Várias *doenças do tecido conectivo* apresentam vasculite como manifestação secundária do processo primário subjacente. Destacam-se, entre elas, o *lúpus eritematoso sistêmico* **(Cap. 378)**, a *artrite reumatoide* **(Cap. 380)**, a *miosite inflamatória* **(Cap. 388)**, a *policondrite recidivante* **(Cap. 389)** e a *síndrome de Sjögren* **(Cap. 383)**. A forma mais comum de vasculite, nessas condições, é a venulite de pequenos vasos restrita à pele. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver vasculite necrosante sistêmica fulminante.

A vasculite secundária também tem sido observada em associação com *retocolite ulcerativa*, *deficiências congênitas de vários componentes do complemento*, *sarcoidose*, *cirrose biliar primária*, *deficiência de* α_1*-antitripsina* e *cirurgia de derivação intestinal*.

386e

Atlas das síndromes vasculíticas

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

O diagnóstico das síndromes vasculíticas em geral tem como base as anormalidades histológicas ou arteriográficas típicas de um paciente com manifestações clínicas compatíveis. As imagens ilustradas neste atlas ressaltam algumas das anormalidades histológicas e radiográficas características que podem ser encontradas nas doenças vasculíticas. Essas imagens ressaltam a importância que o exame histopatológico pode ter na confirmação do diagnóstico das vasculites, a utilidade dos exames de imagem diagnósticos nessas doenças e os avanços conseguidos na assistência aos pacientes com vasculites em consequência das técnicas radiológicas mais modernas.

As biópsias de tecidos fornecem informações essenciais à investigação de muitos pacientes sob suspeita de ter uma síndrome vasculítica, não apenas porque confirmam a existência de vasculite e outras anormalidades histológicas típicas, como também excluem outras doenças que podem ter manifestações clínicas semelhantes. A escolha das áreas a serem biopsiadas deve basear-se na existência de doença clínica em determinados órgãos, na possibilidade de se conseguir resultados positivos com base nos estudos publicados na literatura e no risco intrínseco à biópsia de determinado local. As estruturas geralmente biopsiadas incluem pulmões, rins e pele. Outras estruturas como o nervo sural, o cérebro, o testículo e os tecidos gastrintestinais também podem demonstrar anormalidades vasculíticas e são apropriadas à biópsia quando estão clinicamente afetadas.

As biópsias cirúrgicas do parênquima pulmonar com anormalidades demonstradas radiograficamente têm positividade diagnóstica de 90% nos pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) e desempenham um papel importante na exclusão de infecção ou neoplasia maligna. A positividade das biópsias pulmonares está diretamente associada à quantidade de tecidos que pode ser obtida e, embora sejam menos invasivas, as biópsias transbrônquicas têm positividade de apenas 7%. As biópsias pulmonares também são importantes na investigação da poliangeíte microscópica, da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) e de qualquer doença vasculítica quando o paciente imunossuprimido tem doença pulmonar possivelmente infecciosa.

Os resultados das biópsias renais como glomerulonefrite necrosante segmentar e focal com crescentes com pouco ou nenhum imunocomplexo (glomerulonefrite pauci-imune) são típicos dos pacientes com poliangeíte com granulomatose (de Wegener), poliangeíte microscópica ou granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) com doença renal em atividade. Esses resultados não apenas diferenciam essas doenças das outras causas de glomerulonefrite, como também confirmam a existência de glomerulonefrite em atividade que precisa ser tratada. Por essa razão, as biópsias renais também podem ajudar a orientar as decisões terapêuticas para essas doenças, quando o paciente diagnosticado tem deterioração da função renal e sedimento urinário inativo ou inconclusivo. A vasculite crioglobulinêmica e a vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) também são vasculites nas quais pode ocorrer acometimento renal e nas quais a biópsia pode ser importante para o diagnóstico ou a definição do prognóstico.

As biópsias de pele são realizadas comumente e são bem toleradas. Como nem todas as lesões purpúricas ou ulcerativas são causadas por vasculites, a biópsia cutânea desempenha um papel importante na confirmação da existência de vasculite como causa da lesão. A vasculite cutânea é a manifestação clínica mais comum dos pacientes com esta doença e pode ser detectada em muitos distúrbios, inclusive infecções, tratamento com alguns fármacos, neoplasias malignas e doenças do tecido conectivo. Por essa razão, no caso das vasculites sistêmicas que requerem tratamento imunossupressor, a biópsia de pele pode não ser suficiente como evidência confirmatória desse diagnóstico.

Os exames diagnósticos por meio de imagem constituem um recurso fundamental à avaliação dos pacientes que podem ter ou comprovadamente têm doença vasculítica sistêmica. Os exames de imagem fornecem informações singulares sobre o paciente e, quando combinados com a história, o exame físico e a avaliação laboratorial, podem orientar o diagnóstico diferencial e a investigação ou o plano de tratamento subsequente. Diversas modalidades de exame de imagem são utilizadas para avaliar vasculites, inclusive radiografias simples, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de pósitrons e arteriografia contrastada dirigida por cateter. Esses procedimentos têm indicações específicas e podem mostrar diferentes perspectivas do espectro e da gravidade das vasculites.

No caso das doenças vasculíticas que afetam os vasos sanguíneos de médio ou grande calibre, a arteriografia fornece informações sobre estenoses ou aneurismas vasculares que possibilitam o estabelecimento do diagnóstico. A arteriografia contrastada dirigida por cateter fornece informações sobre a pressão arterial central e detalhes mais precisos quanto às dimensões da luz dos vasos, mas acarreta os riscos associados à exposição ao contraste e à natureza invasiva do procedimento. Os avanços da angiorressonância magnética (ARM) e da angiotomografia computadorizada (angioTC) possibilitaram opções não invasivas para o estudo do diâmetro interno e da parede dos vasos sanguíneos e, desse modo, ampliaram nossa capacidade de realizar exames sequenciais para monitorar os pacientes com vasculite de grandes vasos. Porém, em pacientes com suspeita de vasculite de vasos de médio calibre, como a poliarterite nodosa, a arteriografia contrastada dirigida por cateter ainda deve ser realizada, pois as arteriografias por RM e TC atualmente não têm resolução suficiente para a visualização de artérias desse tamanho.

Embora as vasculites que afetam os vasos sanguíneos de pequeno calibre não possam ser demonstradas diretamente, os exames diagnósticos por meio de imagem desempenham papel fundamental na detecção de lesões teciduais resultantes da inflamação dos vasos sanguíneos e dos tecidos. Na granulomatose com poliangeíte (de Wegener), 80% dos pacientes podem ter acometimento pulmonar durante a evolução da doença. Os exames de imagens do tórax devem ser realizados sempre que houver suspeita de doença em atividade, porque até um terço dos pacientes com anormalidades radiográficas é assintomático. A aquisição de imagens pulmonares também é importante para a detecção das complicações do tratamento das vasculites, inclusive pneumonias oportunistas e pneumonite induzida por fármacos.

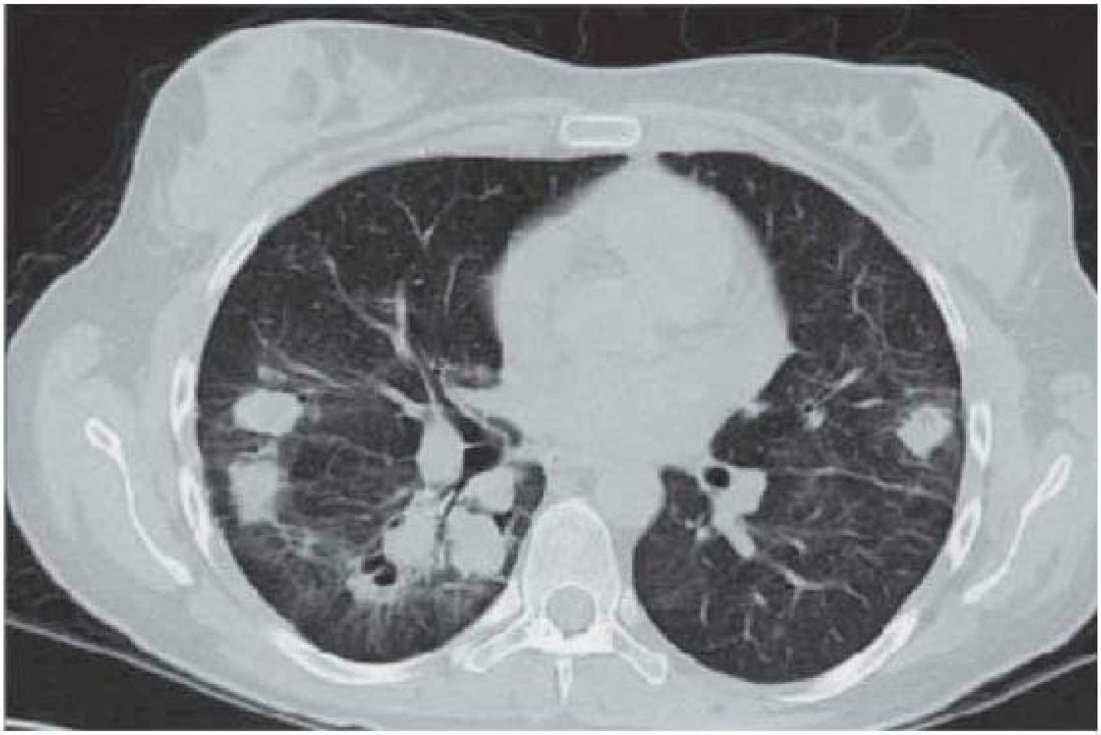

FIGURA 386e.1 **Infiltrados nodulares bilaterais detectados na tomografia computadorizada** do tórax de uma mulher de 40 anos com granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

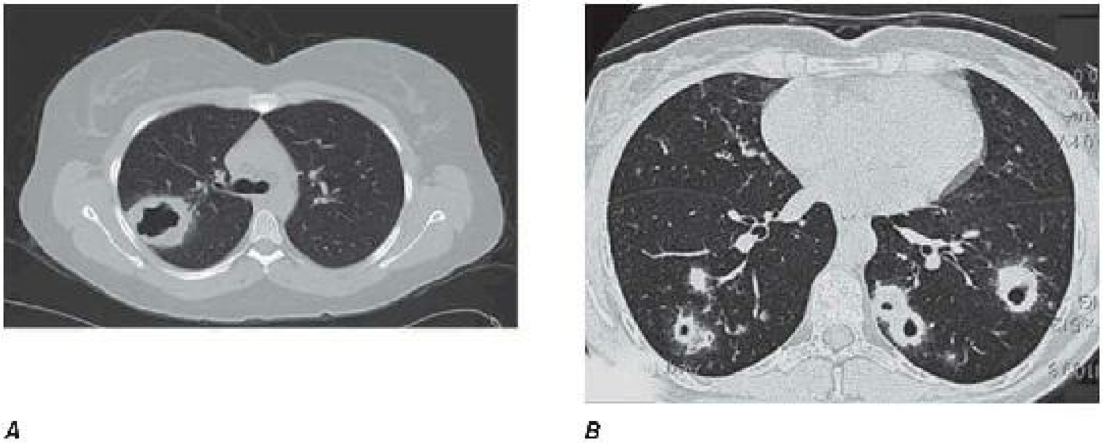

FIGURA 386e.2 Tomografias computadorizadas torácicas de dois pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) demonstrando lesões pulmonares cavitárias isolada (***A***) e múltiplas (***B***).

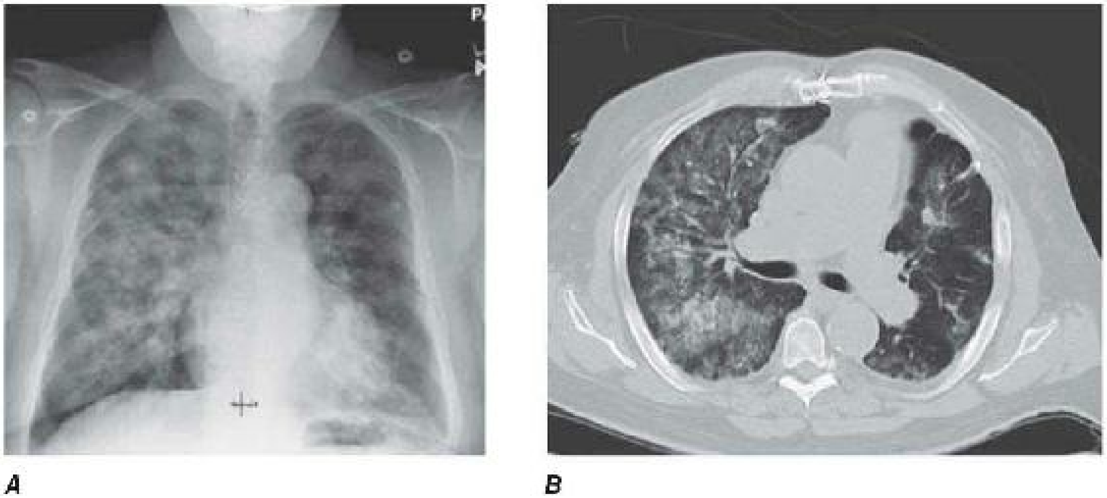

FIGURA 386e.3 Infiltrados bilaterais em vidro-fosco causados por hemorragia alveolar secundária à capilarite pulmonar evidenciada no mesmo paciente na radiografia (***A***) e na tomografia computadorizada (***B***) do tórax. Essa apresentação pode ocorrer na granulomatose com poliangeíte (de Wegener) ou na poliangeíte microscópica.

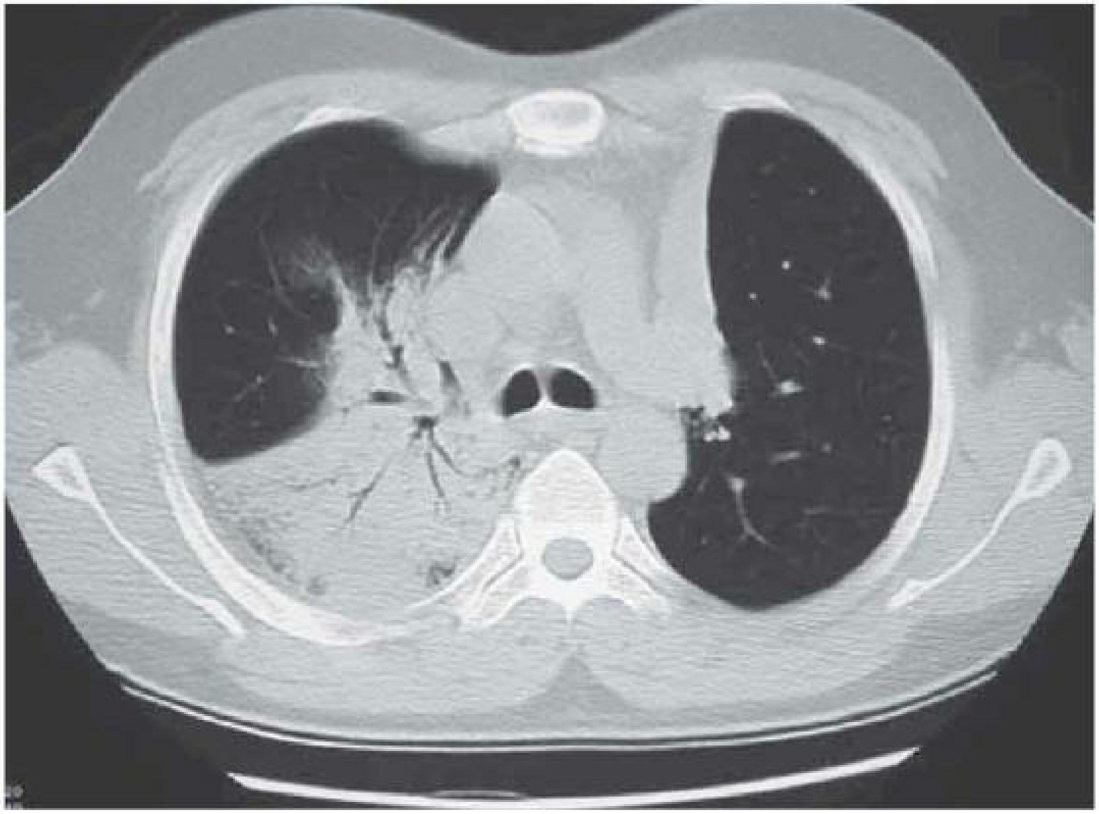

FIGURA 386e.4 **Tomografia computadorizada do tórax** demonstrando infiltrado denso com aerobroncogramas em um segmento do lobo superior direito, causados por pneumonia bacteriana em um paciente imunossuprimido com granulomatose com poliangeíte (de Wegener). Essa imagem também demonstra o colapso do lobo superior esquerdo secundário à estenose endobrônquica causada pela granulomatose com poliangeíte (de Wegener).

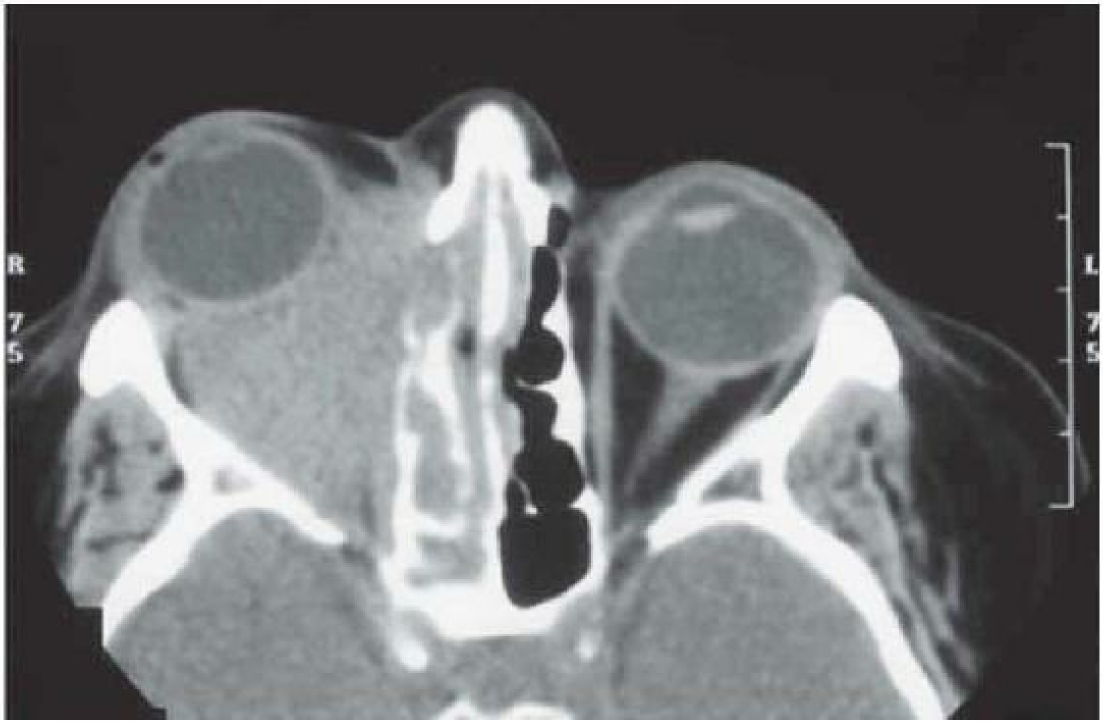

FIGURA 386e.5 Tomografia computadorizada das órbitas de um paciente com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) que se apresentou com proptose do olho direito. A imagem demonstra tecidos inflamatórios estendendo-se do seio etmoide através da lâmina papirácea e preenchendo o espaço orbitário.

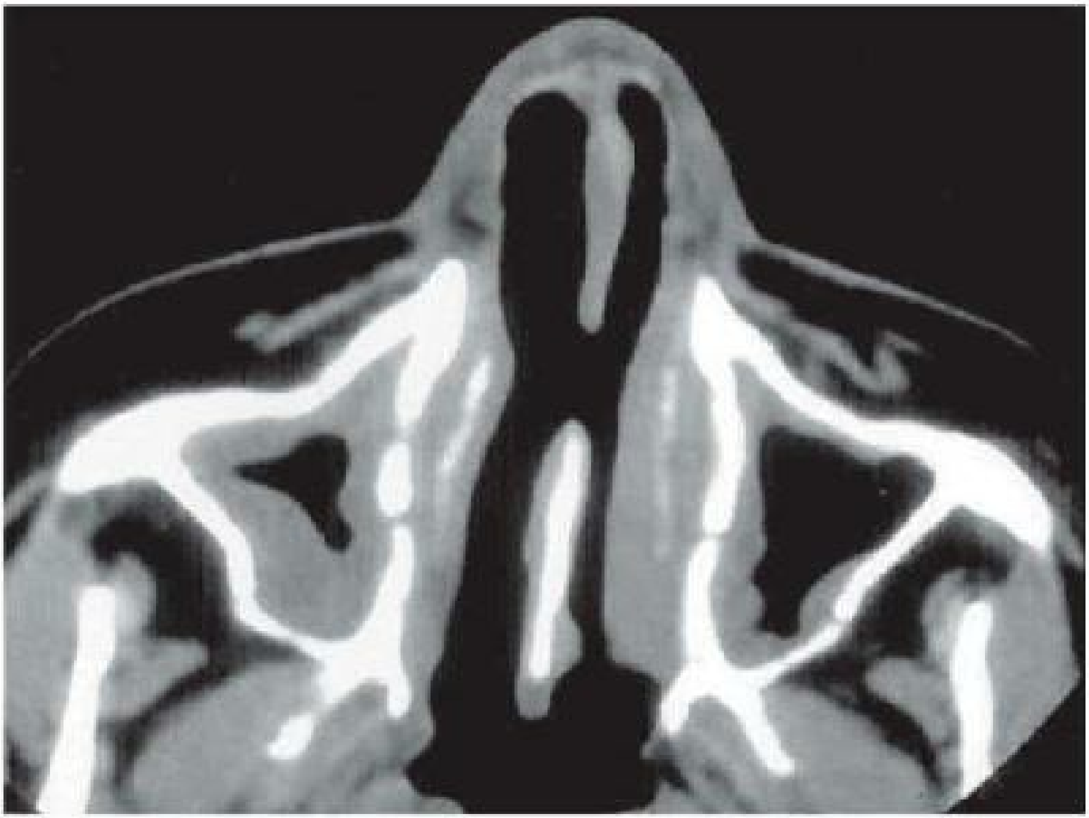

A

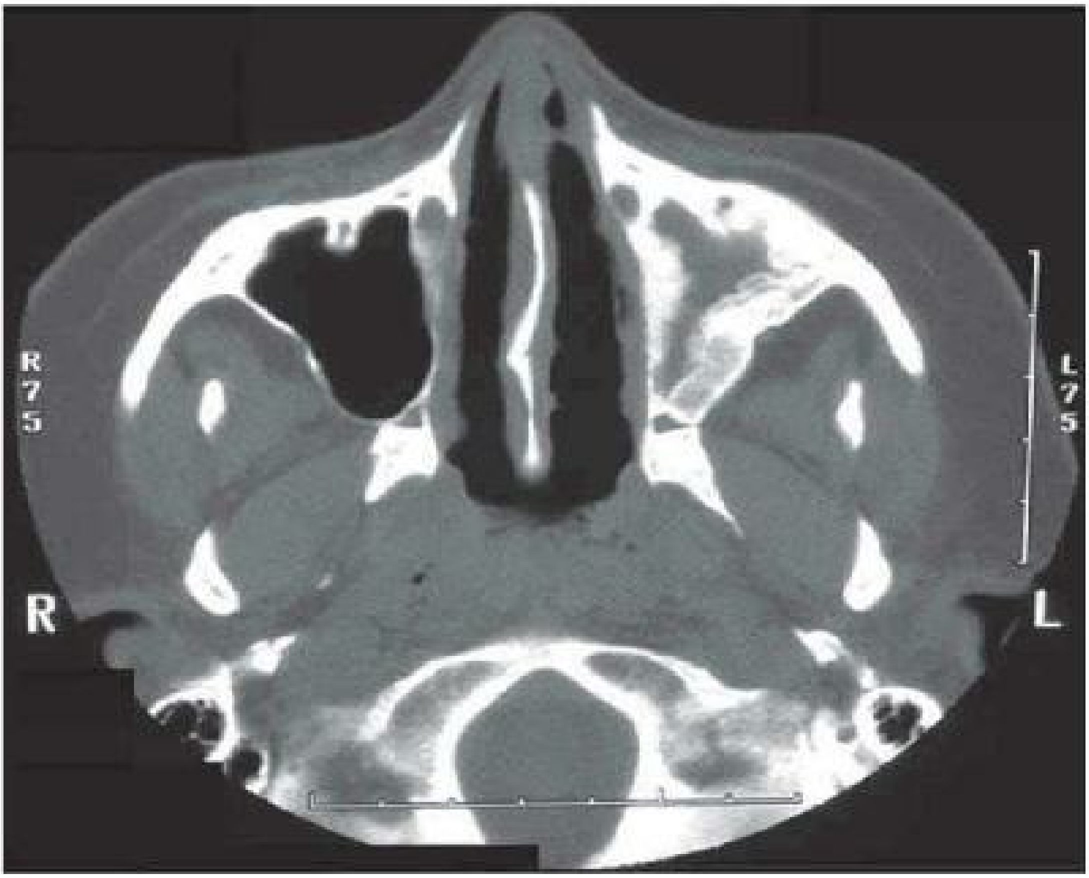

B

FIGURA 386e.6 Tomografia computadorizada dos seios paranasais de dois pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener). (***A***) Espessamento de mucosa dos seios maxilares bilaterais e uma perfuração do septo nasal. (***B***) Osteíte com obstrução do seio maxilar esquerdo de um paciente com doença sinusal de longa duração.

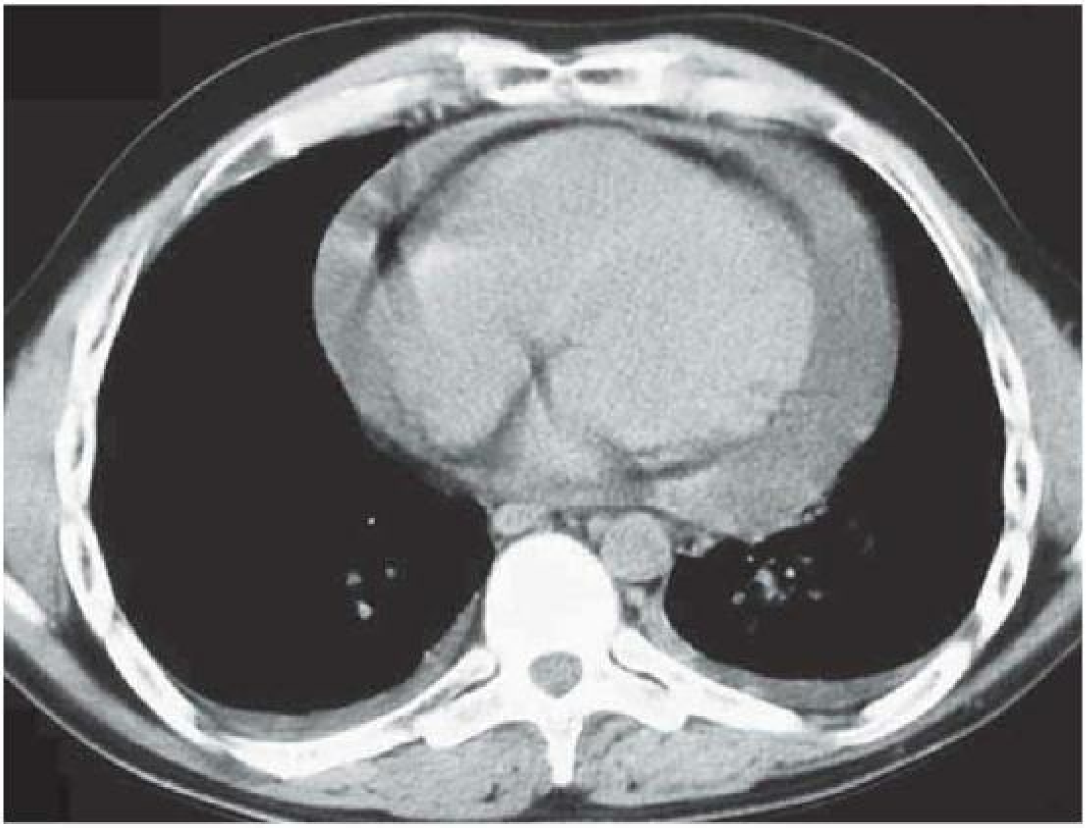

FIGURA 386e.7 Tomografia computadorizada do tórax demonstrando derrame pericárdico volumoso em um paciente com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss). O acometimento cardíaco é uma causa importante de morbidade e mortalidade na granulomatose eosinofílica com poliangeíte e pode incluir miocardite, endocardite e pericardite.

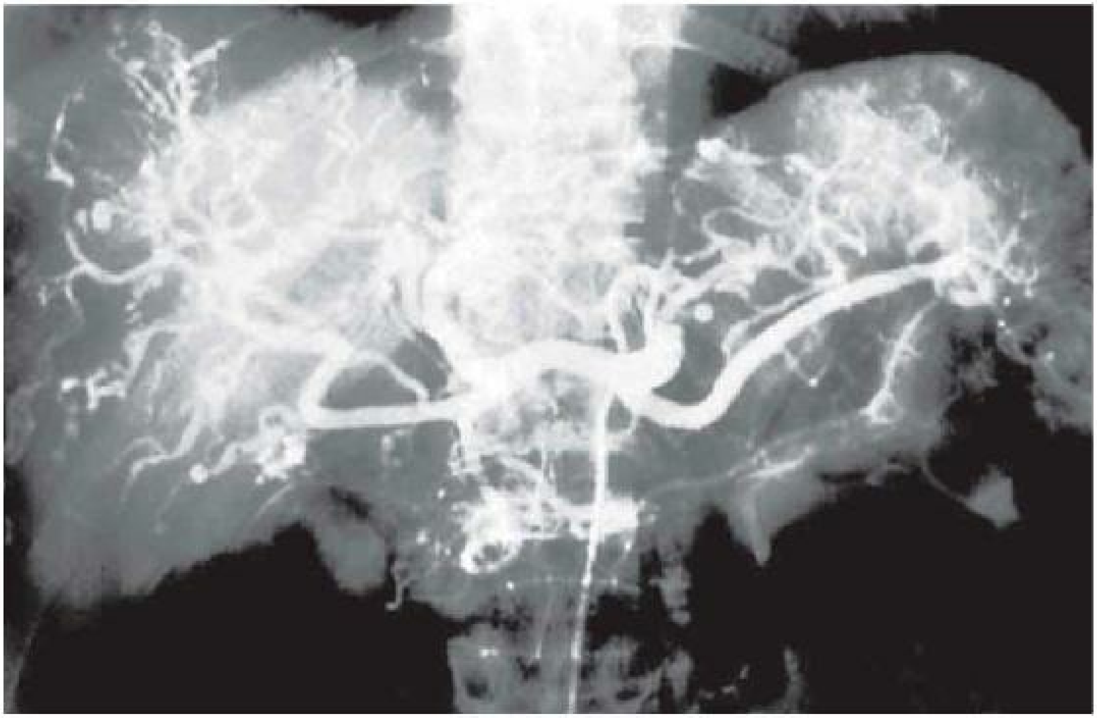

FIGURA 386e.8 Arteriografia de um homem de 40 anos com poliarterite nodosa, mostrando microaneurismas na circulação hepática.

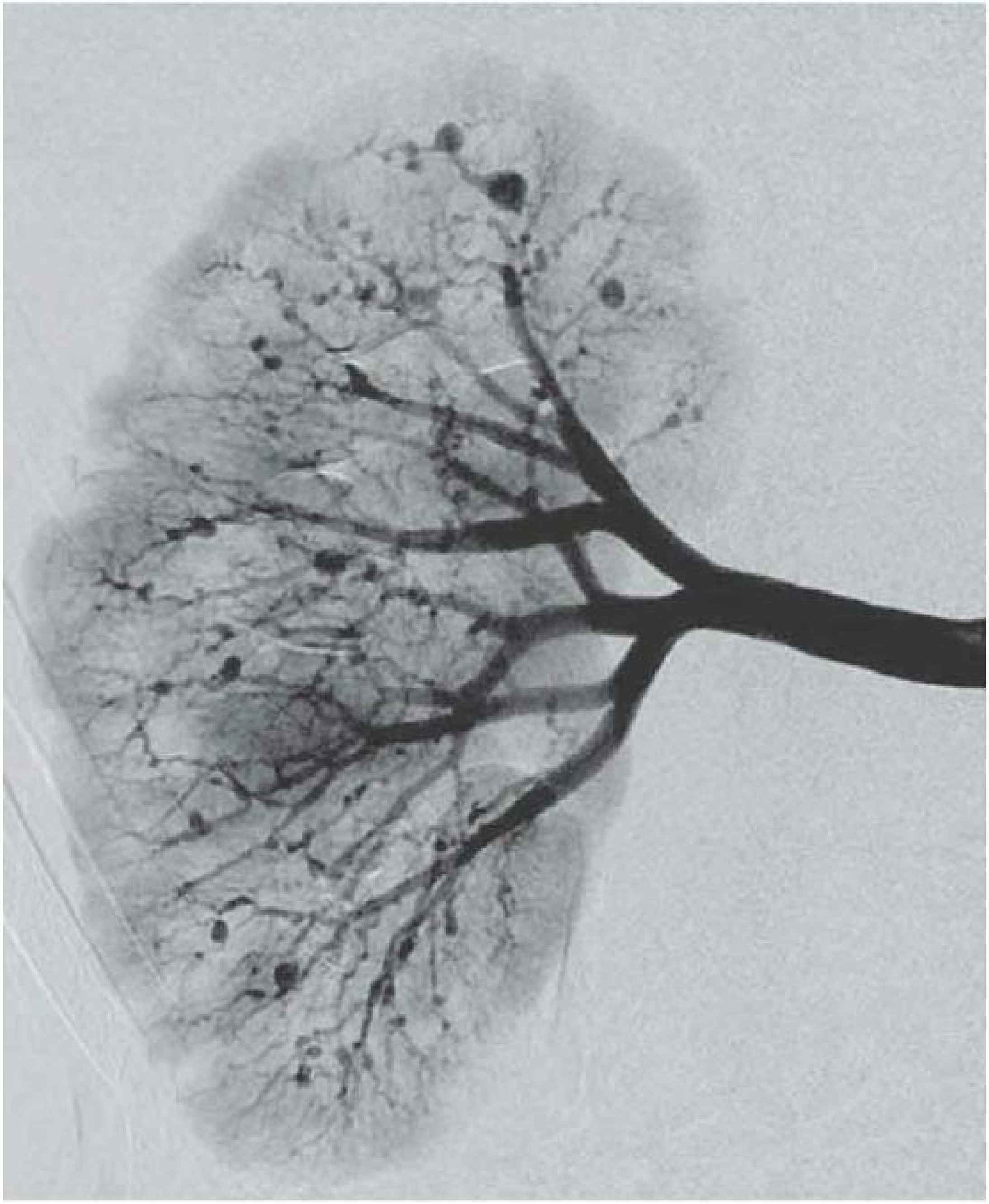

FIGURA 386e.9 Arteriografia de um homem de 19 anos com poliarterite nodosa, mostrando múltiplos microaneurismas na circulação renal. O paciente apresentou-se com cefaleia e hipertensão severa causada por vasculite de vasos de médio calibre acometendo os rins.

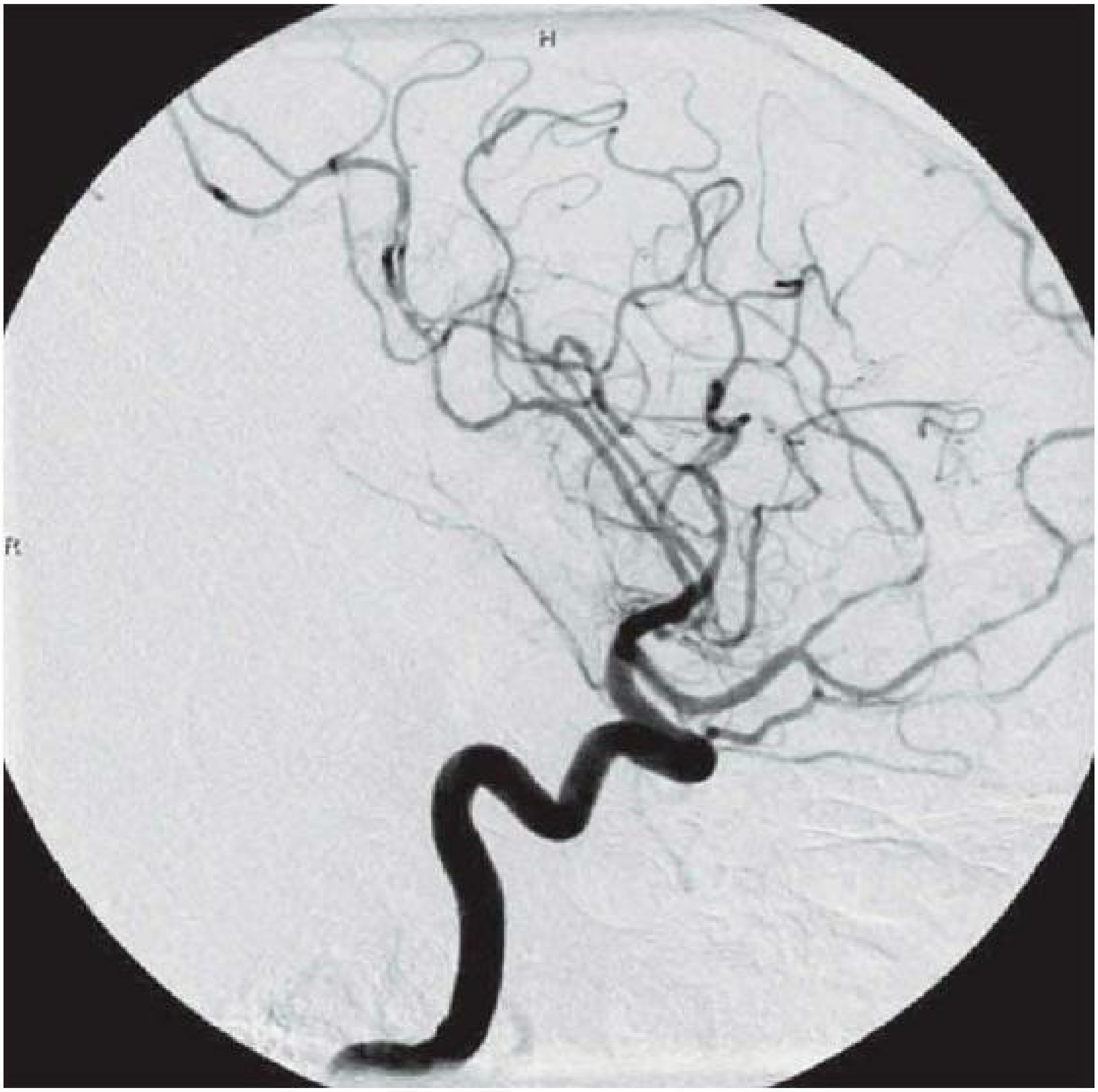

FIGURA 386e.10 Arteriografia cerebral demonstrando aspecto de colar de contas ao longo dos ramos da artéria carótida interna de um paciente com vasculite primária do sistema nervoso central.

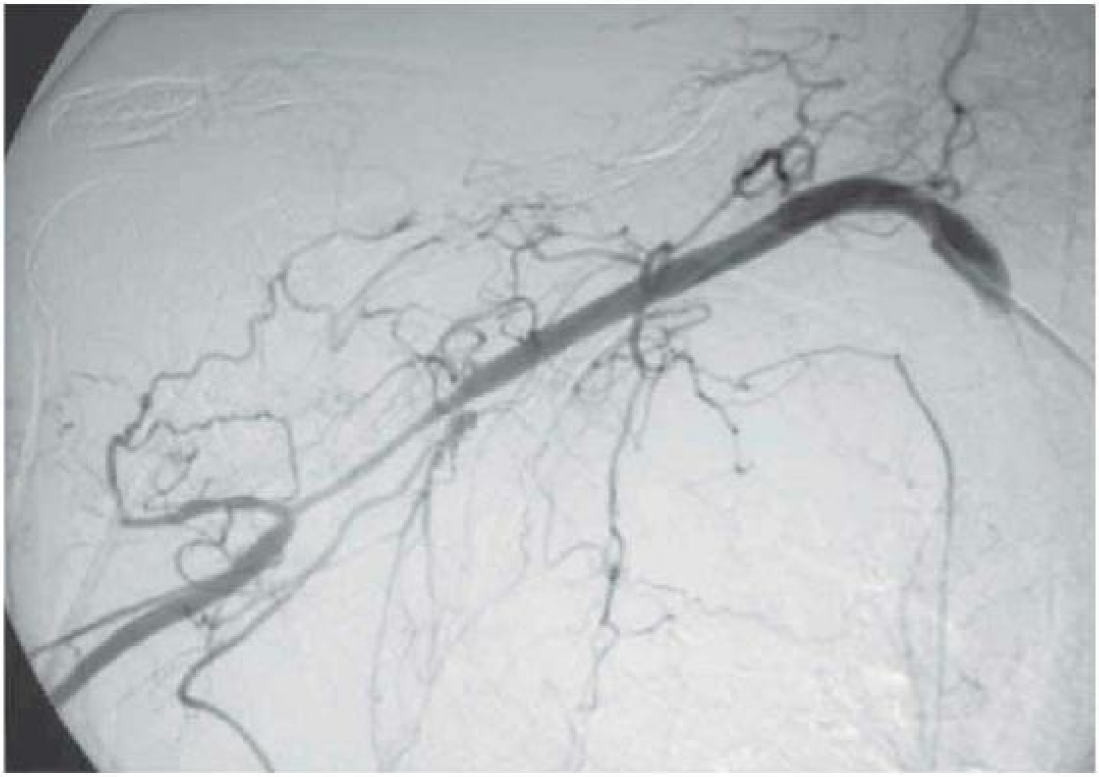

FIGURA 386e.11 Arteriografia do membro superior demonstrando uma lesão estenótica longa na artéria axilar de uma mulher de 75 anos com arterite de células gigantes.

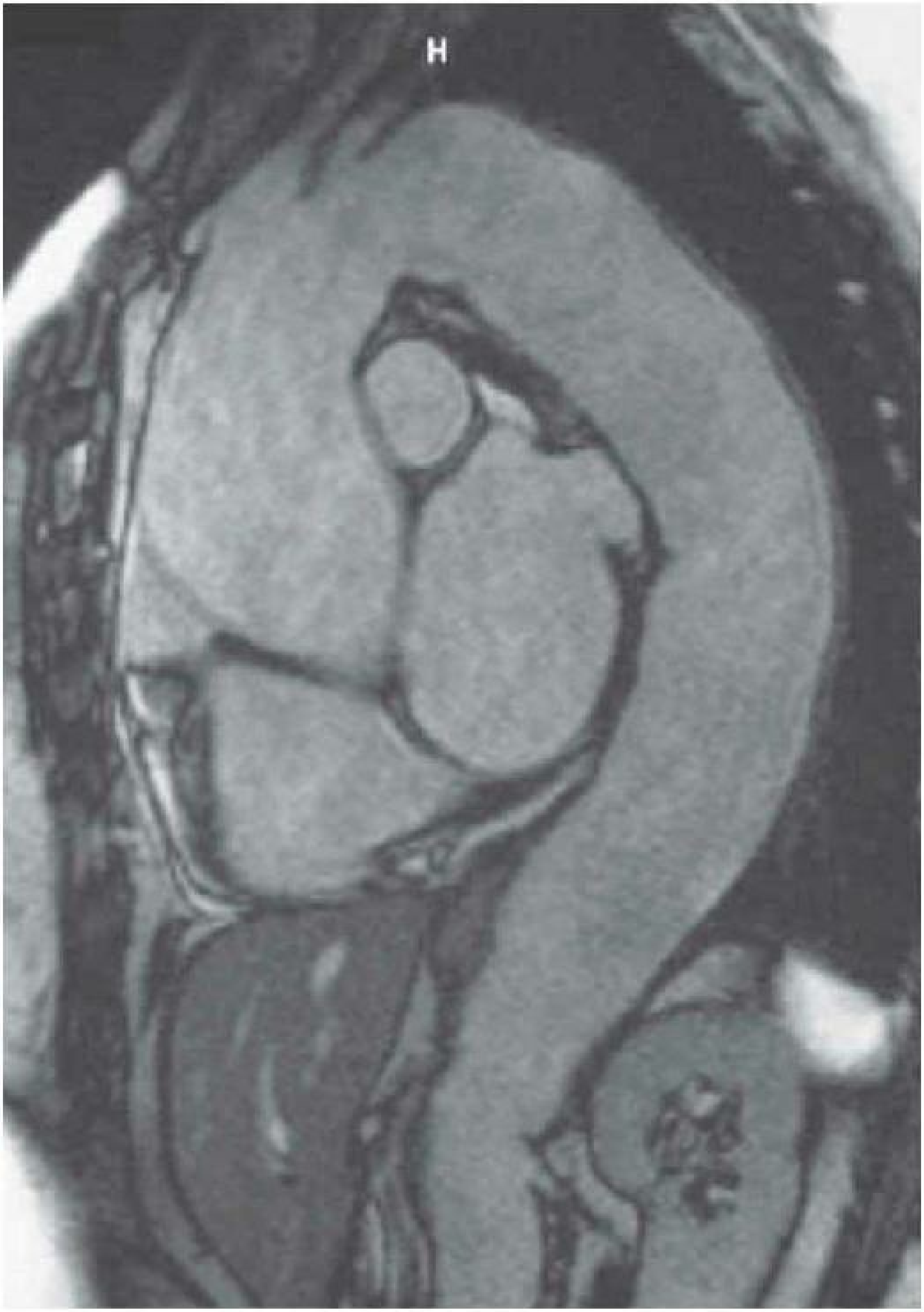

FIGURA 386e.12 **Ressonância magnética demonstrando doença aneurismática extensiva** da aorta torácica de uma mulher de 80 anos. Essa paciente teve o diagnóstico de arterite de células gigantes comprovada por biópsia 10 anos antes de apresentar-se com esse aneurisma.

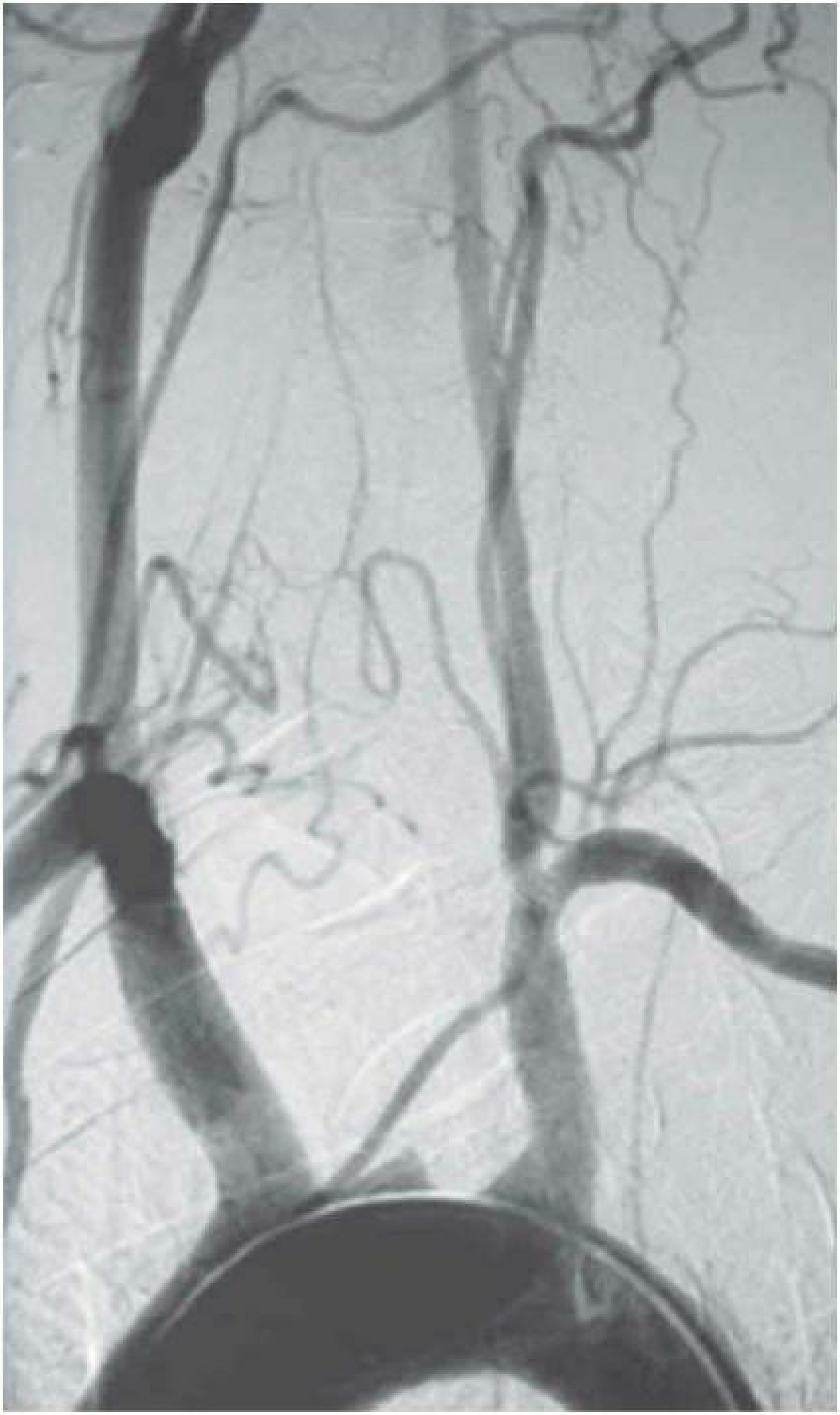

FIGURA 386e.13 Arteriografia da croça aórtica demonstrando obstrução total da artéria carótida comum esquerda pouco depois de sua origem na aorta. Essa mulher de 20 anos teve um acidente vascular encefálico (AVE) e, em seguida, foi diagnosticada com arterite de Takayasu.

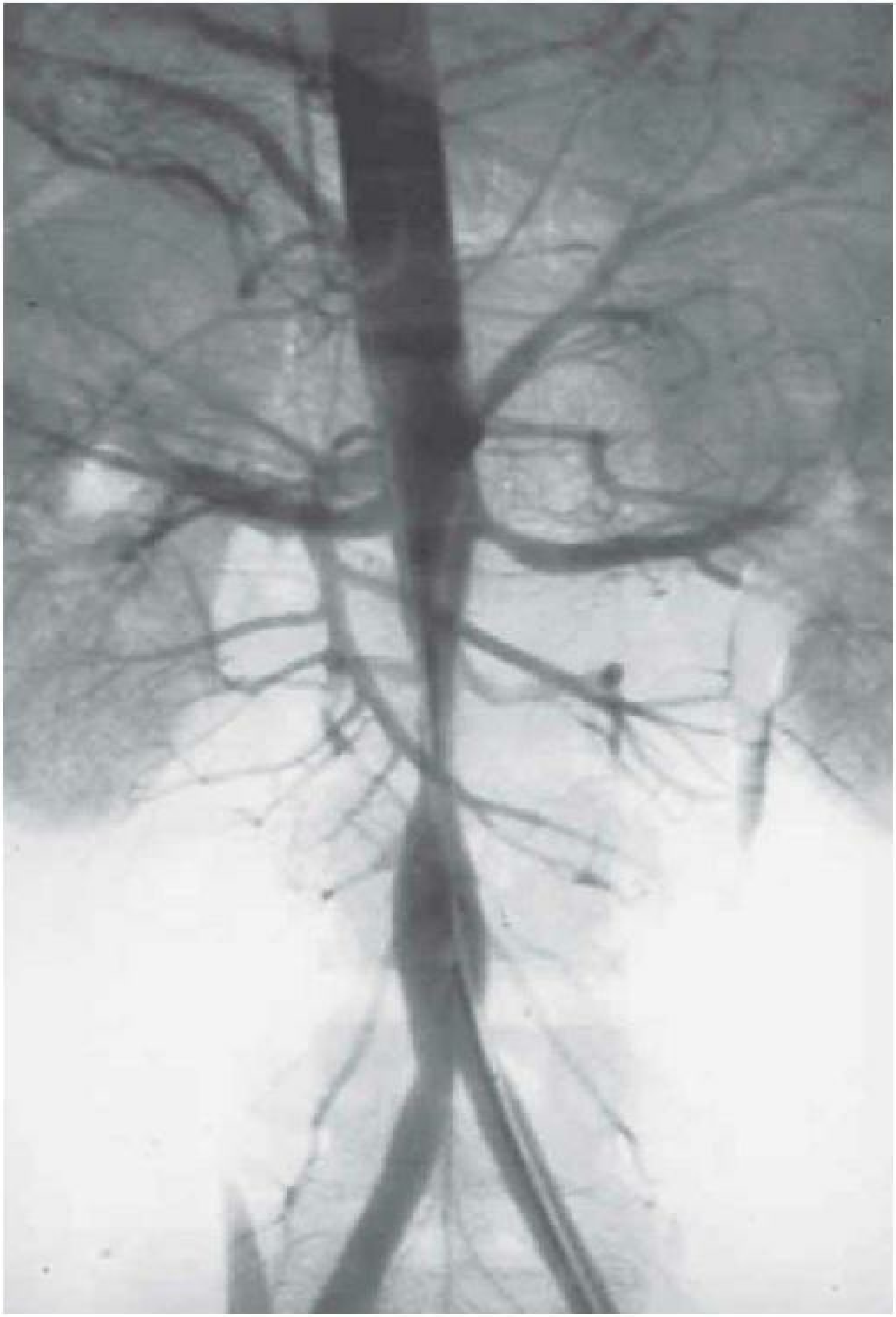

FIGURA 386e.14 Arteriografia demonstrando estenose da aorta abdominal de uma mulher de 25 anos com arterite de Takayasu.

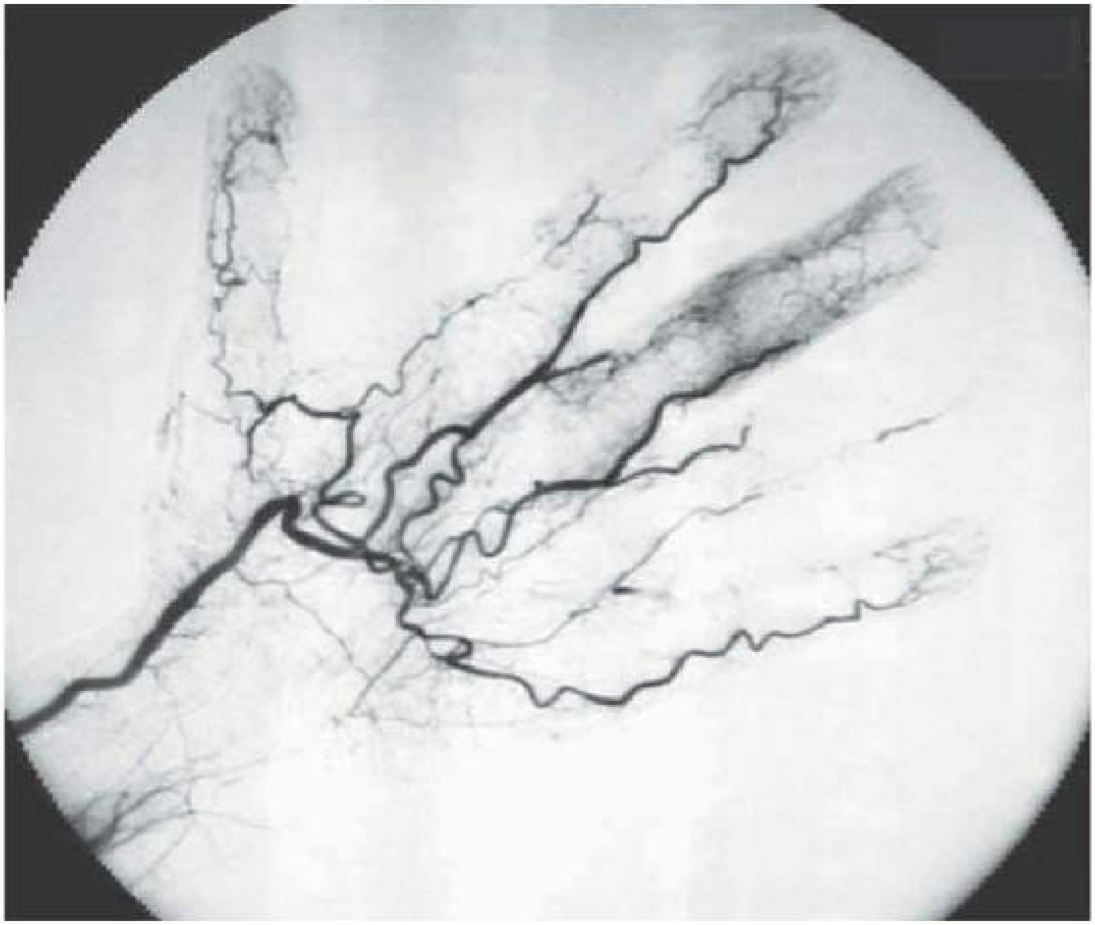

FIGURA 386e.15 Arteriografia da mão demonstrando lesões arteriais intercaladas e bloqueios vasculares em um paciente com vasculite crioglobulinêmica associada a mieloma múltiplo.

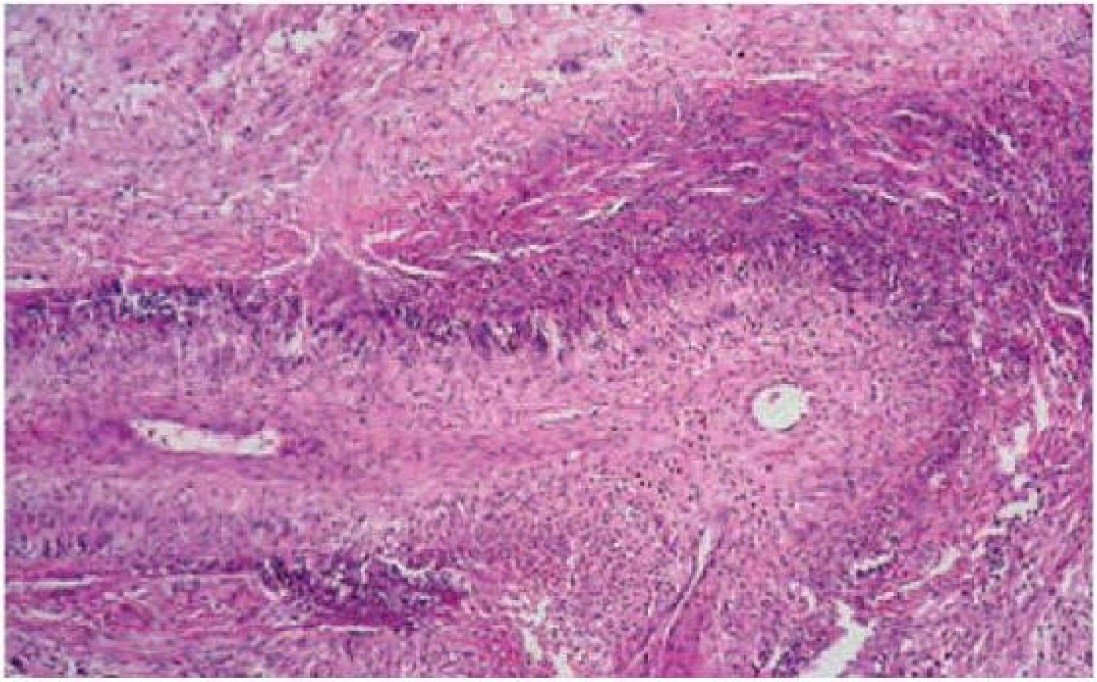

FIGURA 386e.16 **Histologia pulmonar da granulomatose com poliangeíte (de Wegener).** A biópsia de pulmão demonstra áreas de necrose com padrão geográfico e borda de histiócitos e células gigantes. Também há vasculite com neutrófilos, linfócitos e células gigantes infiltrando a parede de uma artéria.

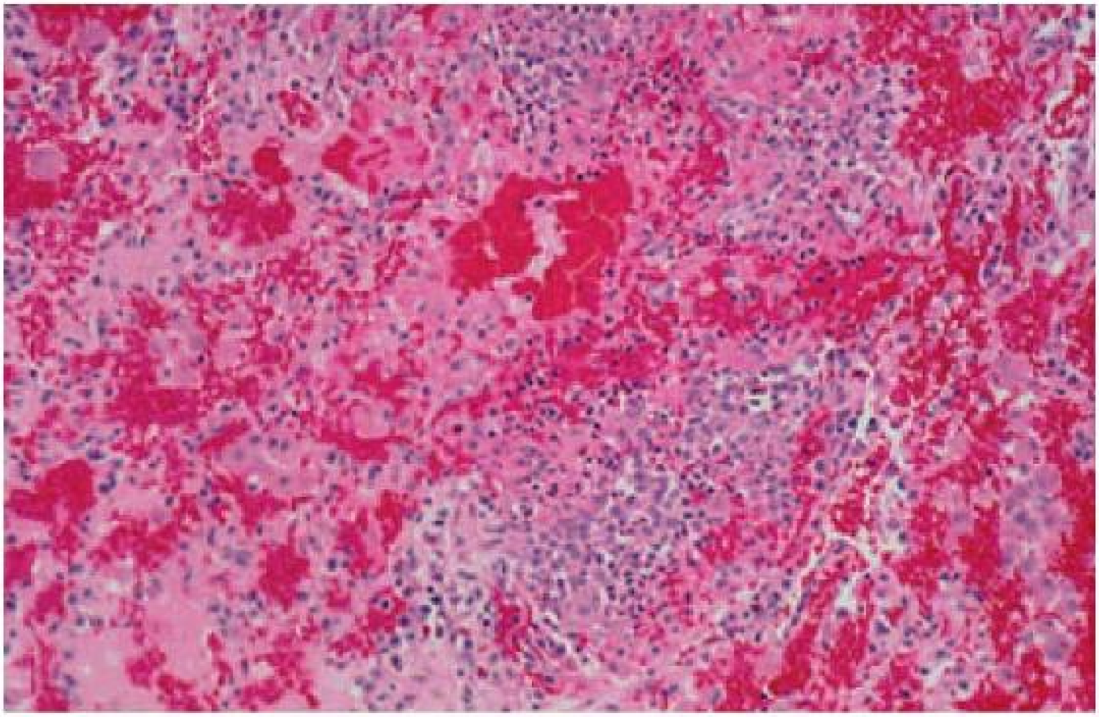

FIGURA 386e.17 **Histologia pulmonar da poliangeíte microscópica.** Essa biópsia de pulmão demonstra hemorragia nos espaços alveolares em consequência da capilarite de um paciente com poliangeíte microscópica. Anormalidades semelhantes também podem ser observadas na granulomatose com poliangeíte (de Wegener) e, menos comumente,

na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss).

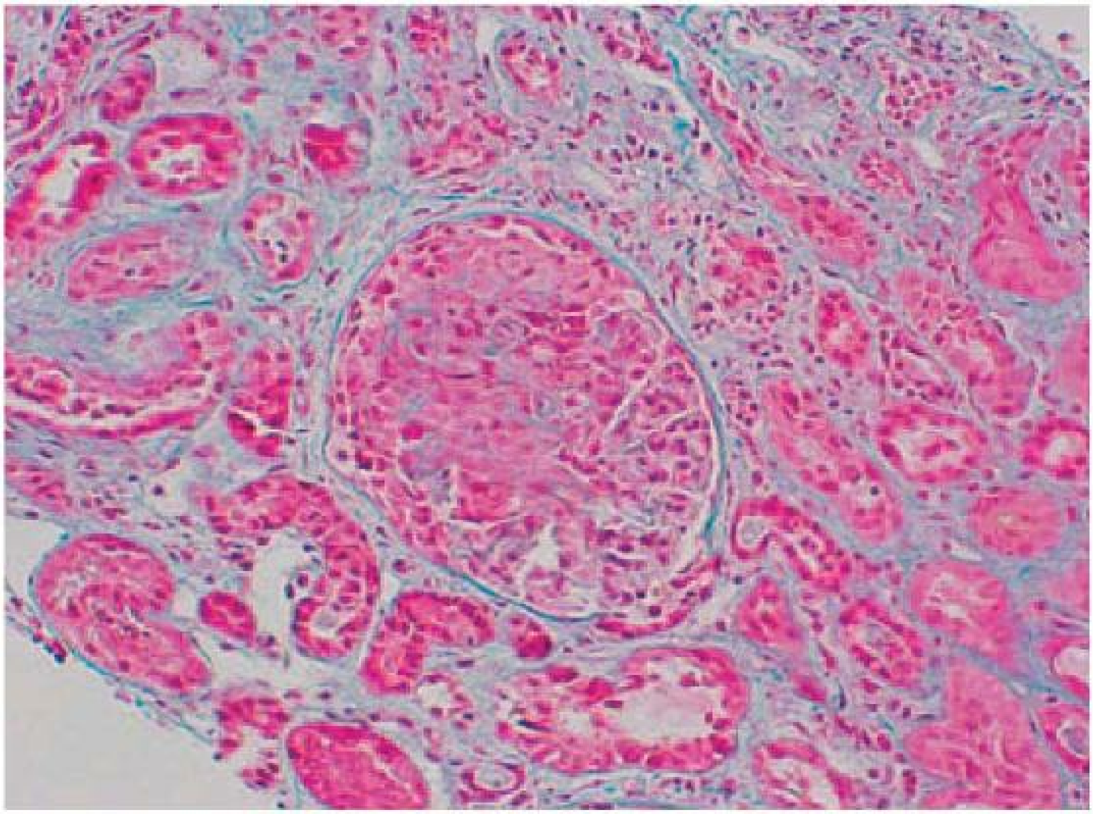

FIGURA 386e.18 **Biópsia renal da granulomatose com poliangeíte (de Wegener).** A biópsia do rim demonstra glomerulonefrite necrosante com padrão de crescente. Essas anormalidades eram focais e segmentares, porque também havia glomérulos normais e fibróticos nessa biópsia. A avaliação com microscopia eletrônica e de imunofluorescência não evidenciou depósitos imunes, indicando que a glomerulonefrite era pauci-imune. Anormalidades semelhantes também podem ser encontradas na poliangeíte microscópica e na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss).

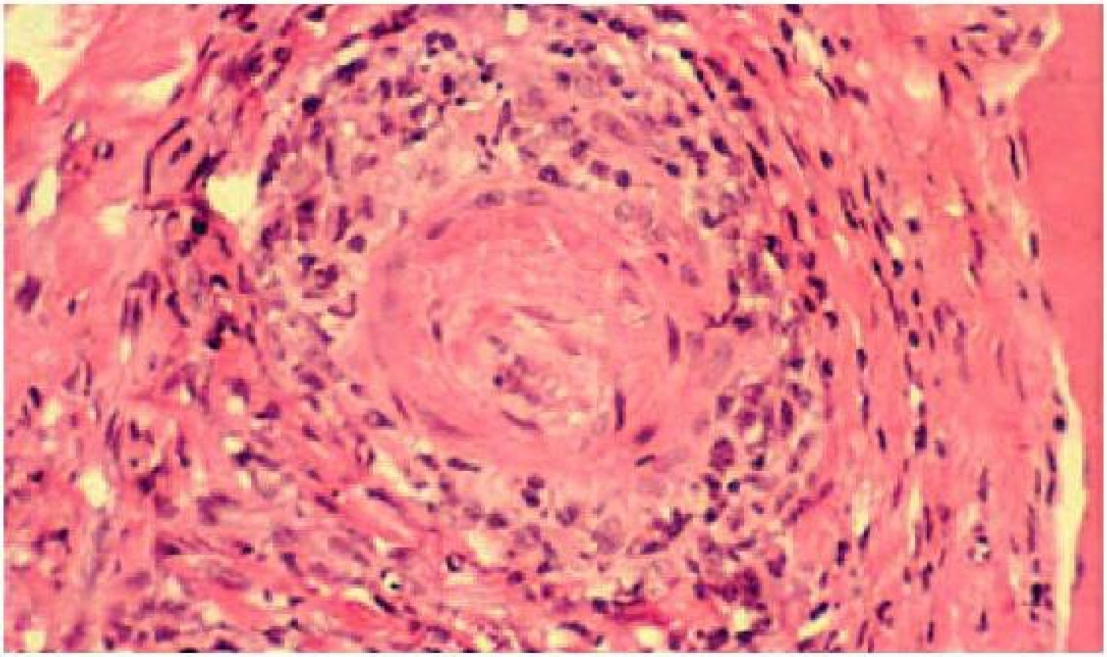

FIGURA 386e.19 **Biópsia do nervo sural de um paciente com poliarterite nodosa.** Essa biópsia de nervo sural foi realizada em um paciente com poliarterite nodosa, que também tinha mononeurite múltipla. Os neutrófilos infiltravam todas as camadas dos vasos de médio calibre, resultando em obstrução vascular e compressão do nervo.

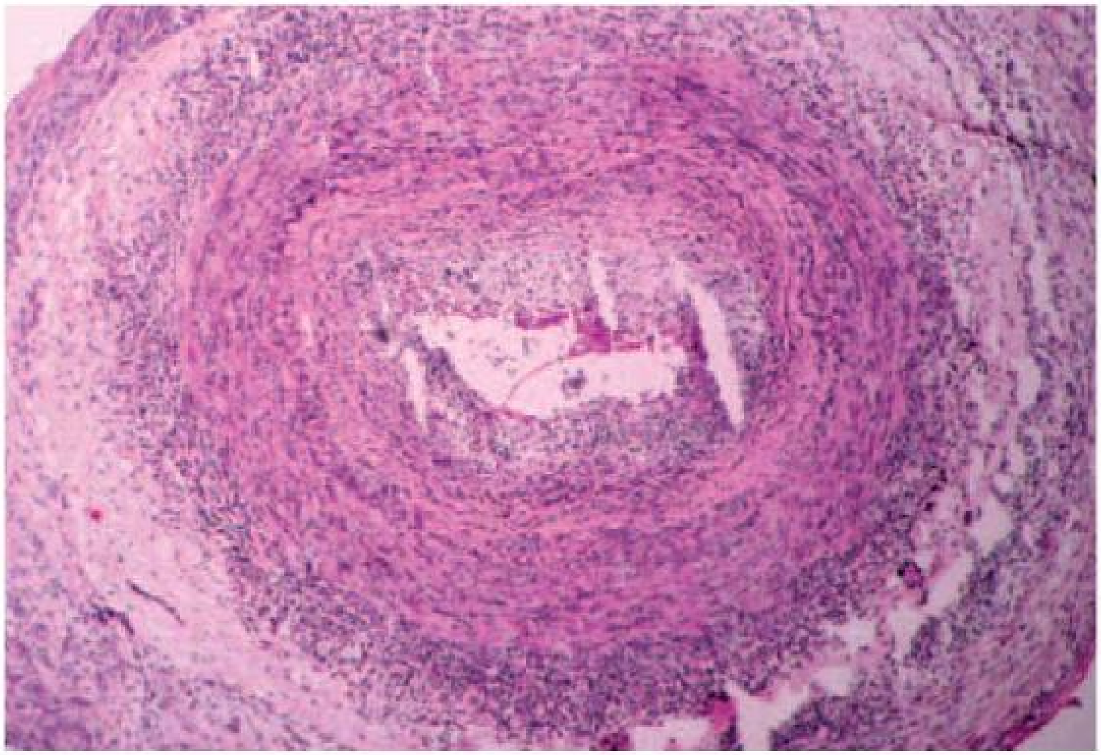

FIGURA 386e.20 **Biópsia da artéria temporal de um paciente com arterite de células gigantes.** Essa biópsia de artéria temporal demonstra infiltrado pan-mural de células mononucleares e linfócitos que se concentravam especialmente na média e na

adventícia. Células gigantes dispersas também estão presentes.

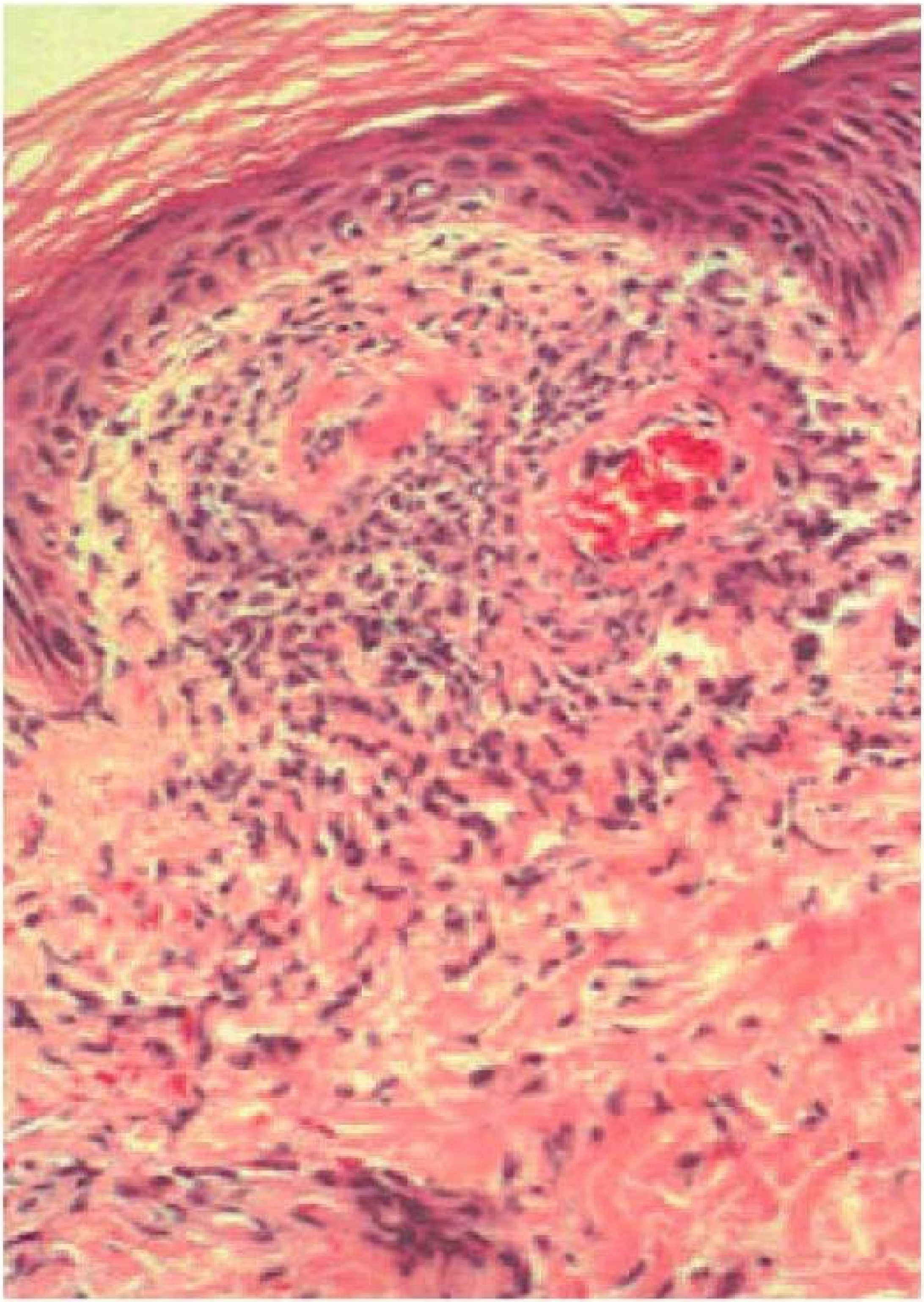

FIGURA 386e.21 **Vasculite cutânea.** Essa biópsia de pele demonstra duas arteríolas sob a derme com infiltrado inflamatório neutrofílico na parede do vaso e ao seu redor com leucocitoclase (restos nucleares). Embora essas anormalidades sejam típicas do diagnóstico de vasculite, também podem ser encontradas em várias outras condições e

não são específicas de uma única doença.

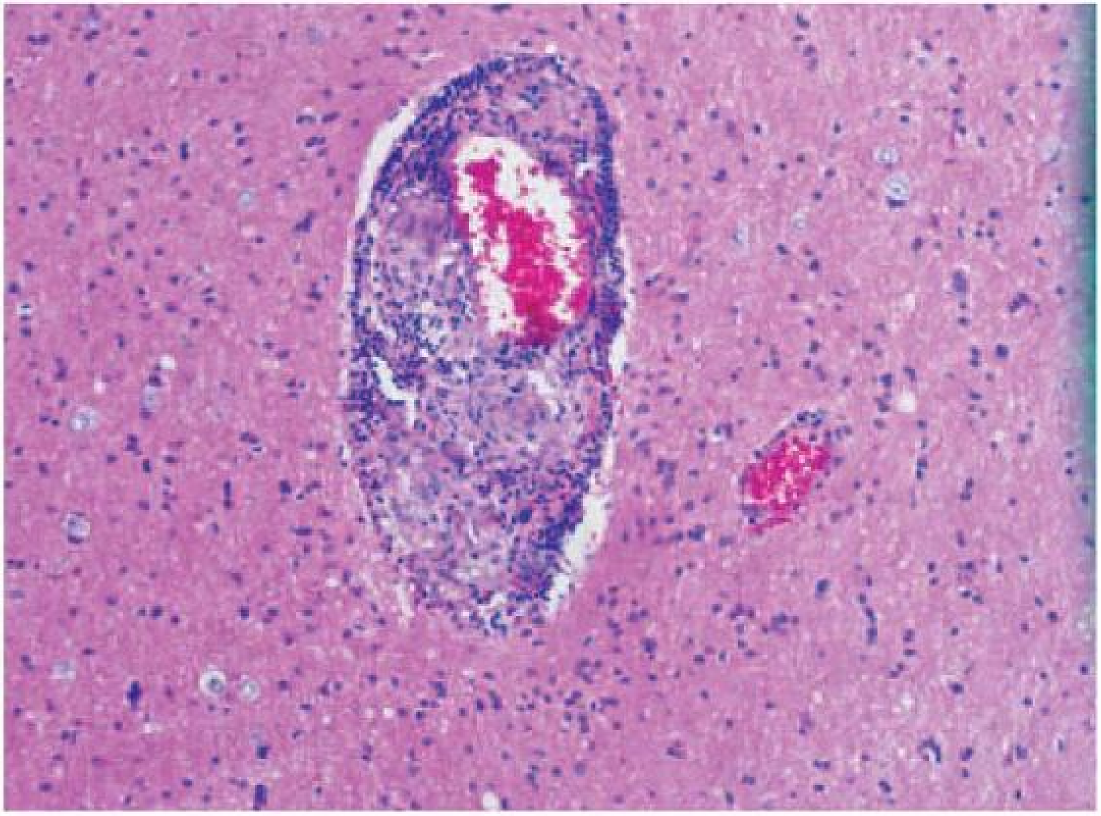

FIGURA 386e.22 Vasculite granulomatosa primária do sistema nervoso central. Essa biópsia de cérebro demonstra uma artéria de médio calibre com inflamação granulomatosa intravascular sugestiva de vasculite granulomatosa. O paciente tinha história de cefaleia progressiva, manifestações clínicas e radiográficas de um acidente vascular encefálico (AVE) e imagens arteriográficas compatíveis com vasculite. Como não havia qualquer outra evidência de vasculite em outras estruturas além do cérebro, esse caso era compatível com vasculite primária do sistema nervoso central.

387

Síndrome de Behçet

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINIÇÃO, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A síndrome de Behçet é um distúrbio multissistêmico que se apresenta com ulcerações orais e genitais recorrentes, assim como comprometimento ocular. O diagnóstico é clínico e baseia-se em critérios diagnósticos internacionalmente aprovados **(Quadro 387.1)**.

QUADRO 387.1 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME DE BEHÇET**

Ulceração oral recorrente mais dois dos seguintes:
- Ulceração genital recorrente
- Lesões oculares
- Lesões cutâneas
- Teste de patergia

A síndrome afeta jovens de ambos os sexos das regiões do Mediterrâneo, Oriente Médio e Extremo Oriente, sugerindo uma ligação com a antiga Rota da Seda. Ambos os sexos são igualmente afetados, porém o sexo masculino com frequência tem uma doença mais grave. Os negros raramente são afetados.

PATOGÊNESE

A etiologia e a patogênese dessa síndrome permanecem obscuras. A doença parece estar situada na encruzilhada entre os distúrbios autoinflamatórios e autoimunes. A principal lesão patológica é uma perivasculite sistêmica com infiltração precoce dos neutrófilos e tumefação endotelial. Em alguns pacientes, a doença inflamatória difusa, que acomete todas as camadas dos vasos de grande calibre e que resulta na formação de pseudoaneurismas, sugere vasculite dos *vasa vasorum*. Além dos neutrófilos ativados, observa-se a ocorrência de infiltração por números aumentados de células T_H1, T_H17, T CD8+ citotóxicas e T $\gamma\delta$, sugerindo uma ligação entre a resposta imune inata e adaptativa autorreativa. Foram encontrados autoanticorpos circulantes contra a α-enolase de células endoteliais, a proteína de ligação do selênio e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, porém seus papeis patogênicos ainda não forem esclarecidos. Um estudo recente de associação de amplitude genômica confirmou a associação conhecida da síndrome de Behçet com HLA-B*51 e identificou uma segunda associação independente dentro da região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, de *major histocompatibility complex*) da classe I. Além disso, foi também observada uma associação com a interleucina (IL) 10 e com o *locus* IL-23R-IL-12RB2. É interessante assinalar que a variante de IL-10 associada à doença exibiu uma correlação com a expressão diminuída de RNA mensageiro (mRNA) e a baixa produção de proteína.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As ulcerações aftosas recorrentes constituem um *sine qua non* para o diagnóstico. Em geral, as úlceras são dolorosas, rasas ou profundas, com uma base necrótica central amarelada, aparecem isoladas ou em grupos, e se localizam em qualquer parte da cavidade oral. São observadas úlceras pequenas, com menos de 10 mm de diâmetro, em 85% dos pacientes, enquanto as lesões grandes ou herpetiformes são menos frequentes. As úlceras persistem por 1 a 2 semanas e regridem sem deixar cicatrizes. As úlceras genitais são menos comuns, porém mais específicas; são dolorosas, não afetam a glande ou a uretra e produzem cicatrizes escrotais.

O comprometimento da pele é observado em 80% dos pacientes e inclui foliculite, eritema nodoso, exantema semelhante a acne e, com pouca frequência, vasculite, síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso. Reatividade inflamatória cutânea inespecífica a qualquer arranhão, ou injeção intradérmica de solução salina (teste de patergia), é uma manifestação comum e específica.

O comprometimento ocular com cicatrizes e pan-uveíte bilateral é a complicação mais temida, pois ocasionalmente progride de forma rápida para cegueira. A doença ocular, que ocorre em 50% dos pacientes, costuma estar presente no início, mas também pode se desenvolver nos primeiros anos. Além da irite, uveíte posterior, oclusões de vasos da retina e neurite óptica podem ocorrer em alguns pacientes com a síndrome.

A artrite não deformante ou as artralgias são observadas em 50% dos pacientes e acometem os joelhos e os tornozelos.

Trombose de veias periféricas superficiais ou profundas é verificada em 30% dos pacientes. Embolia pulmonar é uma complicação rara. A veia cava superior é obstruída ocasionalmente, produzindo um quadro clínico dramático. O comprometimento arterial ocorre em menos de 5% dos pacientes e apresenta-se com aortite ou aneurisma arterial periférico e trombose arterial. A vasculite da artéria pulmonar, apresentando-se com dispneia, tosse, dor torácica, hemoptise e infiltrados à radiografia de tórax, tem sido relatada em 5% dos pacientes e deve ser diferenciada da doença tromboembólica, pois é indicação de terapia anti-inflamatória, e não trombolítica.

O comprometimento neurológico (5-10%) aparece principalmente na forma parenquimatosa (80%); está associado ao comprometimento do tronco encefálico e apresenta um prognóstico sombrio (*síndrome de Behçet-sistema nervoso central [SNC]*). A IL-6 está persistentemente elevada no líquido cerebrospinal desses pacientes. A trombose venosa cerebral é observada com mais frequência nos seios sagital superior e transverso da dura-máter e está associada a cefaleia e aumento da pressão intracraniana. A ressonância magnética (RM) e/ou a espectroscopia de prótons por ressonância magnética (ERM) são muito sensíveis e devem ser usadas se houver suspeita de síndrome de Behçet-SNC.

O comprometimento gastrintestinal é observado com mais frequência em pacientes do Japão e consiste em ulcerações mucosas do intestino, semelhantes à doença de Crohn.

A epididimite é observada em 5% dos pacientes, enquanto a amiloidose do tipo AA e a glomerulonefrite são incomuns.

Os achados laboratoriais são principalmente indicadores inespecíficos de inflamação, tais como leucocitose e hemossedimentação elevada, assim como níveis altos de proteína C-reativa.

TRATAMENTO SÍNDROME DE BEHÇET

A gravidade da síndrome em geral diminui com o tempo. Afora os pacientes com síndrome de neuro-Behçet e doença de grandes vasos, a expectativa de vida parece ser normal, e a única complicação séria é a cegueira.

O comprometimento de membranas mucosas pode responder a glicocorticoides tópicos, sob a forma de solução oral ou pasta. Nos casos mais sérios, a talidomida (100 mg/dia) é efetiva. A tromboflebite deve ser tratada com ácido acetilsalicílico, 325 mg/dia. A colchicina pode ser benéfica para as manifestações mucocutâneas e a artrite. A uveíte e a síndrome de neuro-Behçet requerem terapia sistêmica com glicocorticoide (prednisona, 1 mg/kg/dia) e azatioprina (2-3 mg/kg/dia). A ciclosporina (5 mg/kg) tem sido usada para a uveíte que ameaça a visão, isoladamente ou em combinação com azatioprina. Doses de ciclofosfamida em pulsos são úteis no início da evolução da doença para os aneurismas arteriais pulmonares ou periféricos. Recomenda-se a terapia com antifator de necrose tumoral na pan-uveíte refratária aos agentes imunossupressores. A administração dessa terapia melhora a acuidade visual em mais de dois terços dos pacientes.

388

Polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão

Marinos C. Dalakas

As miopatias inflamatórias representam o maior grupo de causas adquiridas e potencialmente tratáveis de fraqueza dos músculos esqueléticos. São classificadas em três grupos principais: a polimiosite (PM), a dermatomiosite (DM) e a miosite com corpúsculos de inclusão (MCI).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A prevalência das miopatias inflamatórias é estimada em 1 em 100.000. A PM, como entidade isolada, é uma doença rara. A DM acomete crianças e adultos, e as mulheres são mais acometidas do que os homens. A MCI é três vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres, mais comum em brancos do que em negros e acomete mais provavelmente indivíduos com > 50 anos de idade.

Esses distúrbios apresentam-se com fraqueza muscular progressiva e simétrica, exceto a MCI, que pode ter um padrão assimétrico. Os pacientes em geral queixam-se de crescente dificuldade nas tarefas diárias que necessitam do uso dos músculos proximais, como se levantar de uma cadeira, subir escadas, subir no meio-fio da calçada, levantar objetos ou pentear-se. Os movimentos motores finos, que dependem da força dos músculos distais, como abotoar uma camisa, costurar, tricotar ou escrever, são afetados apenas mais tarde na evolução da PM e da DM, porém razoavelmente cedo na MCI. As quedas são comuns na MCI devido ao comprometimento precoce do músculo quadríceps com o falseio/colapso dos joelhos. Os músculos oculares são poupados mesmo nos casos avançados e sem tratamento; sendo esses músculos acometidos, deve-se duvidar do diagnóstico de miopatia inflamatória. Os músculos faciais não são afetados na PM e na DM, porém é comum a ocorrência de fraqueza muscular facial leve em pacientes com MCI. Em todas as formas de miopatia inflamatória, os músculos da faringe e os flexores do pescoço com frequência são envolvidos, causando disfagia ou dificuldade de sustentar a cabeça (*cabeça caída*). Nos casos avançados e, raramente, nos casos agudos, os músculos respiratórios também podem ser afetados. A fraqueza grave, se não tratada, está quase sempre associada à emaciação muscular. A sensibilidade permanece normal. Os reflexos tendíneos ficam preservados, mas podem se mostrar ausentes nos músculos gravemente enfraquecidos ou atrofiados, em especial na MCI, na qual a atrofia do quadríceps e dos músculos distais é comum. A mialgia e o dolorimento muscular ocorrem em um pequeno número de pacientes, em geral no início da doença, e particularmente na DM associada a distúrbios do tecido conectivo. A fraqueza na PM e na DM evolui de modo subagudo no decorrer de um período de semanas ou meses e, raramente, de modo agudo; por outro lado, a MCI evolui muito lentamente, durante anos, simulando uma distrofia muscular da idade avançada **(Cap. 462e)** ou um distúrbio do neurônio motor lentamente progressivo **(Cap. 452)**.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS (Quadro 388.1.)

QUADRO 388.1 CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS ÀS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Característica	Polimiosite	Dermatomiosite	Miosite com corpúsculos de inclusão
Idade de início	> 18 anos	Idade adulta e infância	> 50 anos
Associação familiar	Não	Não	Sim, em alguns casos raros
Manifestações extramusculares	Sim	Sim	Sim
Distúrbios associados			
Doenças do tecido conectivo	Sim[a]	Esclerodermia e doença mista do tecido conectivo (síndromes de sobreposição)	Sim, em até 20% dos casos[a]
Doenças autoimunes sistêmicas[b]	Frequentes	Raras	Raras
Câncer	Não	Sim, em até 15% dos casos	Não
Vírus	Sim[c]	Não provado	Sim[c]
Fármacos[d]	Sim	Sim, raramente	Não
Parasitas e bactérias[e]	Sim	Não	Não

[a] Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo. [b] Doença de Crohn, vasculite, sarcoidose, cirrose biliar primária, doença celíaca do adulto, doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica, lúpus discoide, espondilite anquilosante, síndrome de Behçet, *miastenia gravis*, acne fulminante, dermatite herpetiforme, psoríase, doença de Hashimoto, doenças granulomatosas, agamaglobulinemia, gamopatia monoclonal,síndrome hipereosinofílica, doença de Lyme, doença de Kawasaki, trombocitopenia autoimune, púrpura hipergamaglobulinêmica, deficiência hereditária de complemento, deficiência de IgA. [c] HIV (vírus da imunodeficiência humana) e HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1, de *human T cell lymphotropic virus type 1*). [d] Os fármacos incluem a penicilamina (dermatomiosite e polimiosite), a zidovudina (polimiosite), as estatinas (miosite necrosante, tóxica ou autoimune) e triptofano contaminado (doença semelhante à dermatomiosite). Outros fármacos miotóxicos podem causar miopatia, mas não miopatia inflamatória (ver detalhes no texto). [e] Parasitas (protozoários, cestódeos, nematódeos), miosites tropical e bacteriana (piomiosite).

Polimiosite O início efetivo da PM é, com frequência, facilmente identificado, e os pacientes em geral adiam a procura de aconselhamento médico por várias semanas ou até mesmo meses. Isso difere da DM, em que o exantema facilita o reconhecimento precoce (ver adiante). A PM simula muitas outras miopatias, sendo um diagnóstico de exclusão. Trata-se de uma miopatia inflamatória subaguda que acomete adultos, e raramente crianças, que *não apresentam* qualquer uma das seguintes características: exantema, comprometimento dos músculos faciais e extraoculares, história familiar de doença neuromuscular, história de exposição a fármacos miotóxicos ou toxinas, endocrinopatias, doença neurogênica, distrofia muscular, distúrbio muscular bioquímico (deficiência de uma enzima muscular) ou MCI, excluída por biópsia muscular (ver adiante). Como entidade isolada, a PM é rara (e diagnosticada em excesso); mais comumente, ocorre associada a doença autoimune sistêmica ou do tecido conectivo, ou a infecção viral ou bacteriana conhecida. Os fármacos, em especial a D-penicilamina, as estatinas ou a zidovudina (AZT), também podem desencadear miopatia inflamatória semelhante à PM.

Dermatomiosite A DM é uma entidade distinta, identificada por um exantema típico que acompanha ou, com mais frequência, precede a fraqueza muscular. O exantema pode consistir em uma coloração roxo-azulada nas pálpebras superiores com edema (exantema heliótropo; **ver Fig. 73.3**), um exantema eritematoso plano na face e na parte superior do tronco, bem como um eritema dos nós dos dedos, com erupção escamosa violácea elevada (*sinal de Gottron*; **ver Fig. 73.4**). O exantema eritematoso também pode ocorrer em outras superfícies corporais, como os joelhos, os cotovelos, os maléolos, o pescoço e a face anterior do tórax (com frequência, *sinal em V*), ou no dorso e nos ombros (*sinal do xale*), podendo piorar após exposição ao sol. Em alguns pacientes, o exantema é pruriginoso, em particular no couro cabeludo, no tronco e no dorso. Alças de capilares dilatados na base das unhas também são típicas. As cutículas podem ser irregulares, espessadas e distorcidas, enquanto as faces palmar e lateral dos dedos podem se tornar ásperas e rachadas, com linhas horizontais "sujas" e irregulares, lembrando as *mãos de mecânico*. A fraqueza pode ser leve, moderada ou intensa o suficiente para levar à tetraparesia. Às vezes, a força muscular parece normal, daí o termo *dermatomiosite sem miosite*. Entretanto, quando se realiza biópsia muscular nesses casos, muitas vezes observa-se inflamação perivascular e perimisial.

Em geral, a DM ocorre de maneira isolada, mas pode superpor-se à esclerodermia e à doença mista do tecido conectivo. Fascite e espessamento da pele, semelhante aos observados nos casos crônicos de DM, já ocorreram em pacientes com a *síndrome de mialgia-eosinofilia* associada à ingestão de L-triptofano contaminado.

Miosite com corpúsculos de inclusão Em pacientes ≥ 50 anos de idade, a MCI é a mais comum das miopatias inflamatórias. Com frequência, recebe o diagnóstico errôneo de PM e só se suspeita de MCI depois, quando um paciente com suposta PM não responde ao tratamento. Fraqueza e atrofia dos músculos distais, principalmente dos extensores dos pés e dos flexores profundos dos dedos, ocorrem em quase todos os casos de MCI, sendo um indício para o diagnóstico precoce. Alguns pacientes sofrem quedas devido ao colapso dos joelhos por fraqueza incipiente do quadríceps. Outros se apresentam com fraqueza nos pequenos músculos das mãos, em especial nos flexores dos dedos, e queixam-se da incapacidade de segurar objetos, como tacos de golfe, ou de realizar tarefas, como girar chaves ou dar nós. Às vezes, a fraqueza e a atrofia associadas são assimétricas, envolvendo seletivamente os músculos quadríceps, iliopsoas, tríceps, bíceps e flexores dos dedos, lembrando uma doença do neurônio motor inferior. Disfagia é comum, ocorrendo em até 60% dos pacientes com MCI, podendo causar episódios de asfixia. Em geral, o exame da sensibilidade é normal; alguns pacientes apresentam sensação vibratória levemente diminuída nos tornozelos, o que provavelmente está relacionado com a idade. O padrão de fraqueza distal, que lembra superficialmente uma doença do neurônio motor ou dos nervos periféricos, resulta do processo miopático que acomete os músculos distais seletivamente. O avanço da doença é lento, mas contínuo, e a maioria dos pacientes necessita de um dispositivo de auxílio, como bengala, andador ou cadeira de rodas, dentro de vários anos após o início.

Em pelo menos 20% dos casos, a MCI está associada a doença autoimune sistêmica ou do tecido conectivo. Pode haver agregação familiar da MCI típica, tendo sido esses casos designados como *MCI inflamatória familiar*. Tal distúrbio é diferente da *miopatia com corpúsculos de inclusão hereditária* (MCI-h), a qual descreve um grupo heterogêneo de síndromes hereditárias recessivas e, mais raramente, dominantes; as MCI-hs são miopatias não inflamatórias. Um subgrupo de MCI-h que poupa o músculo quadríceps surgiu como entidade distinta. Esse distúrbio, originalmente descrito em judeus iranianos e hoje observado em muitos grupos étnicos, está ligado ao cromossomo 9p1 e resulta de mutações no gene da UDP-*N*-acetilglucosamina-2-epimerase/*N*-acetilmanosamina-quinase (*GNE*).

ACHADOS CLÍNICOS ASSOCIADOS

Manifestações extramusculares Estão presentes em grau variável nos pacientes com PM ou DM, consistindo em:

1. *Sintomas sistêmicos*, como febre, mal-estar, perda ponderal, artralgia e fenômeno de Raynaud, em especial quando a miopatia inflamatória está associada a distúrbio do tecido conectivo.
2. *Contraturas articulares*, sobretudo na DM e especialmente em crianças.
3. *Disfagia e sintomas gastrintestinais* devido ao comprometimento dos músculos estriados da orofaringe e da parte superior do esôfago, em especial na DM e na

MCI.

4. *Distúrbios cardíacos*, incluindo defeitos de condução atrioventricular, taquiarritmias miocardiopatia dilatada, fração de ejeção baixa e insuficiência cardíaca congestiva, que podem ocorrer raramente, seja devido à doença em si, seja devido à hipertensão associada ao uso de glicocorticoides a longo prazo.
5. *Disfunção pulmonar*, secundária à fraqueza primária dos músculos torácicos, doença pulmonar intersticial ou pneumonite induzida por fármacos (p. ex., metotrexato), que podem levar à dispneia, tosse improdutiva e pneumonia de aspiração. A doença pulmonar intersticial pode preceder a miopatia ou ocorrer no início da doença e acomete até 10% dos pacientes com PM ou DM, a maioria dos quais tem anticorpos contra as t-RNA-sintetases, conforme descrito adiante.
6. *Calcificações subcutâneas*, na DM, às vezes projetando-se na pele e causando ulcerações e infecções.
7. *Artralgias,* sinovite ou artropatia deformante com subluxação nas articulações interfalângicas, que ocorrem em alguns pacientes com DM e PM, os quais têm anticorpos anti-Jo-1 (ver adiante).

Associação a neoplasias malignas Embora todas as miopatias inflamatórias possam ter uma associação aleatória com neoplasias malignas, em especial em faixas etárias avançadas, a incidência de câncer parece especificamente maior apenas nos pacientes com DM, mas não nos com PM ou MCI. Os tumores mais comuns associados à DM são os cânceres de ovário ou de mama, melanoma, câncer de cólon e linfoma não Hodgkin. A extensão da pesquisa, que deve ser realizada em busca de neoplasia oculta em adultos com DM, depende das circunstâncias clínicas. Os tumores nesses pacientes em geral são descobertos por meio de achados anormais na anamnese e no exame físico, e não de investigação extensa às cegas. O peso das evidências argumenta contra a realização de exames dispendiosos, invasivos e aleatórios à procura de um tumor. Na maioria dos casos, é suficiente realizar um exame físico anual completo com avaliações da pelve, da mama (se indicada, mamografia) e do reto (com colonoscopia de acordo com a idade e a história familiar); exame de urina; hemograma completo; bioquímica sanguínea, e radiografia de tórax. Em asiáticos, o câncer nasofaríngeo é comum, e indica-se exame cuidadoso das orelhas, do nariz e da faringe. Se houver suspeita clínica de neoplasia maligna, deve-se considerar uma triagem com tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) corporal total.

Síndromes de sobreposição Descrevem a associação entre as miopatias inflamatórias e as doenças do tecido conectivo. Uma síndrome de sobreperposição bem-caracterizada ocorre em pacientes com DM que também têm manifestações de esclerose sistêmica ou doença mista do tecido conectivo, como espessamento esclerótico da derme, contraturas, hipomotilidade esofágica, microangiopatia e depósitos de cálcio **(Quadro 388.1)**. Diferentemente, sinais da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso sistêmico ou da síndrome de Sjögren são muito raros nos pacientes com DM. Os pacientes com a síndrome de sobreposição de DM e esclerose sistêmica podem apresentar um fator antinuclear específico, o anti-PM/Scl, dirigido contra um complexo de proteínas nucleolares.

PATOGÊNESE

Uma etiologia autoimune das miopatias inflamatórias é indiretamente apoiada pela associação a outras doenças autoimunes ou do tecido conectivo; presença de diversos autoanticorpos; associação a genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, de *major histocompatibility complex*); demonstração de miotoxicidade mediada por células T ou de microangiopatia mediada pelo complemento, e uma resposta à imunoterapia.

Autoanticorpos e imunogenética Diversos autoanticorpos contra antígenos nucleares (fatores antinucleares) e antígenos citoplasmáticos são encontrados em até 30% dos pacientes com miopatias inflamatórias. Os anticorpos contra antígenos citoplasmáticos são dirigidos contra as ribonucleoproteínas, envolvidas na síntese das proteínas (antissintetases) ou no transporte durante a tradução (antipartículas de reconhecimento de sinais). O anticorpo dirigido contra a histidil-RNA de transferência-sintetase, chamado de *anti-Jo-1*, é responsável por 75% dos anticorpos antissintetases, sendo clinicamente importante porque até 80% dos pacientes com anticorpos anti-Jo-1 manifestam doença pulmonar intersticial. Alguns pacientes com anticorpos anti-Jo-1 também têm o fenômeno de Raynaud, artrite não erosiva e as moléculas do MHC DR3 e DRw52. Ocorrem haplótipos DR3 (designação molecular DRB1*0301, DQB1*0201) em até 75% dos pacientes com PM e MCI, ao passo que, na DM juvenil, observa-se uma frequência aumentada de DQA1*0501 **(Cap. 373e)**. Em um terço dos pacientes com MCI, foram detectados anticorpos contra a 5′-nucleotidase 1A citosólica, uma enzima expressa em quantidade abundante no músculo e que se acredita esteja envolvida na degradação e no reparo do DNA. Embora a importância patogênica desses anticorpos continue sendo desconhecida, eles ressaltam a presença de uma resposta imune, conforme discutido adiante.

Mecanismos imunopatológicos Na DM, os mecanismos imunes humorais estão implicados, resultando em microangiopatia e isquemia muscular **(Fig. 388.1)**. Os infiltrados inflamatórios endomisiais compõem-se de células B situadas em proximidade a células T CD4, células dendríticas plasmocitoides e macrófagos; há ausência relativa de invasão linfocitária nas fibras musculares não necróticas.

Acredita-se que a ativação do complexo de ataque membranolítico C5b-9 do complemento seja um evento precoce fundamental que desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, induz a expressão da molécula de adesão celular vascular (VCAM, de *vascular cell adhesion molecule*) 1 e da molécula de adesão intercelular (ICAM, de *intercellular adhesion molecule*) 1 nas células endoteliais, bem como facilita a migração das células linfoides ativadas para os espaços perimisiais e endomisiais. Ocorrem necrose das células endoteliais, diminuição do número de capilares endomisiais, isquemia e destruição da fibra muscular, com frequência lembrando microinfartos. Os capilares remanescentes muitas vezes exibem luzes dilatadas em resposta ao processo isquêmico. Os vasos sanguíneos intramusculares de maior calibre também podem ser afetados do mesmo modo. A atrofia perifascicular residual reflete a hipoperfusão endofascicular proeminente na periferia dos fascículos musculares. Nessas regiões, observa-se também um aumento na expressão de proteínas induzíveis por interferon tipo I.

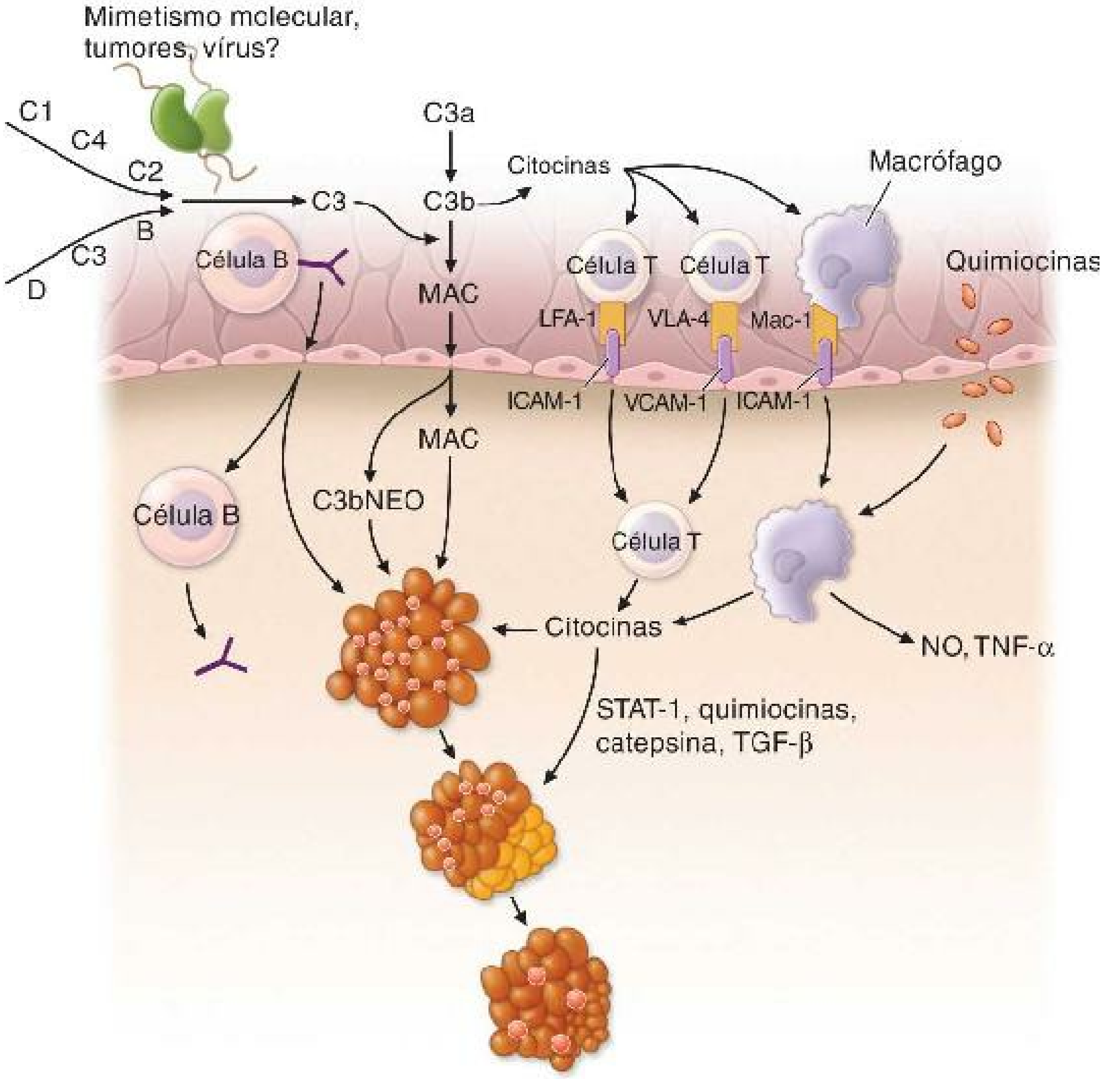
Mimetismo molecular, tumores, vírus?
C1
C4
C2
B
C3
D
C3
Célula B
C3a
C3b
Citocinas
Macrófago
MAC
Célula T
Célula T
Quimiocinas
LFA-1
VLA-4
Mac-1
ICAM-1
VCAM-1
ICAM-1
MAC
Célula B
C3bNEO
Célula T
Citocinas
NO, TNF-α
STAT-1, quimiocinas, catepsina, TGF-β

FIGURA 388.1 **Imunopatogênese da dermatomiosite.** Ativação do complemento,

possivelmente por autoanticorpos (Y), contra células endoteliais e formação de C3 por meio da via clássica ou da via alternativa. O C3 ativado leva à formação de C3b, C3bNEO e complexos de ataque à membrana (MACs, de *membrane attack complexes*), que se depositam dentro e ao redor da parede de células endoteliais dos capilares endomisiais. O depósito de MAC leva à destruição dos capilares, à isquemia ou a microinfartos mais proeminentes na periferia dos fascículos, além de atrofia perifascicular. As células B, as células dendríticas plasmocitoides, as células T CD4 e os macrófagos trafegam da circulação para o músculo. A expressão endotelial da molécula de adesão celular vascular (VCAM) e da molécula de adesão intercelular (ICAM) é induzida por citocinas liberadas pelas células mononucleares. As integrinas, especificamente o antígeno de ativação muito tardia (VLA, de *very late activation antigen*) 4 e o antígeno associado à função leucocitaria (LFA, de *lymphocyte function-associated antigen*) 1, ligam-se à VCAM e à ICAM, promovendo a infiltração do músculo por células T e macrófagos através da parede de células endoteliais.

Diferentemente, na PM e na MCI um mecanismo de citotoxicidade mediada por células T é provável. As células T CD8, em conjunto com macrófagos, inicialmente circundam e depois invadem e destroem fibras musculares não necróticas saudáveis que expressam, de modo aberrante, moléculas da classe I do MHC. A expressão do MHC-I, ausente no sarcolema de fibras musculares normais, provavelmente é induzida por citocinas secretadas por células T ativadas e macrófagos. O complexo CD8/MHC-I é típico da PM e da MCI; sua detecção ajuda a confirmar o diagnóstico histológico de PM, a ser descrito adiante. As células T CD8 citotóxicas contêm grânulos de perforina e granzima dirigidos contra a superfície das fibras musculares e capazes de induzir a mionecrose. A análise das moléculas de receptores da célula T, expressas pelas células CD8 infiltrantes, revelou a expansão clonal e sequências conservadas na região de ligação ao antígeno, sugerindo uma resposta de células T provocada por antígeno. Não se sabe se os supostos antígenos são endógenos (p. ex., musculares) ou exógenos (p. ex., virais). Não se identificaram vírus dentro das fibras musculares. As moléculas coestimuladoras e seus contrarreceptores, fundamentais à ativação das células T e ao reconhecimento de antígenos, são fortemente suprarregulados na PM e na MCI. Conforme assinalado anteriormente, a possibilidade de que as células B e o sistema imune tumoral também possam desempenhar um papel na MCI é sugerida pela identificação de anticorpos anti-5′-nucleotidase 1A citosólica em alguns pacientes. As principais moléculas implicadas na citotoxicidade mediada por células T são delineadas na **Figura 388.2**.

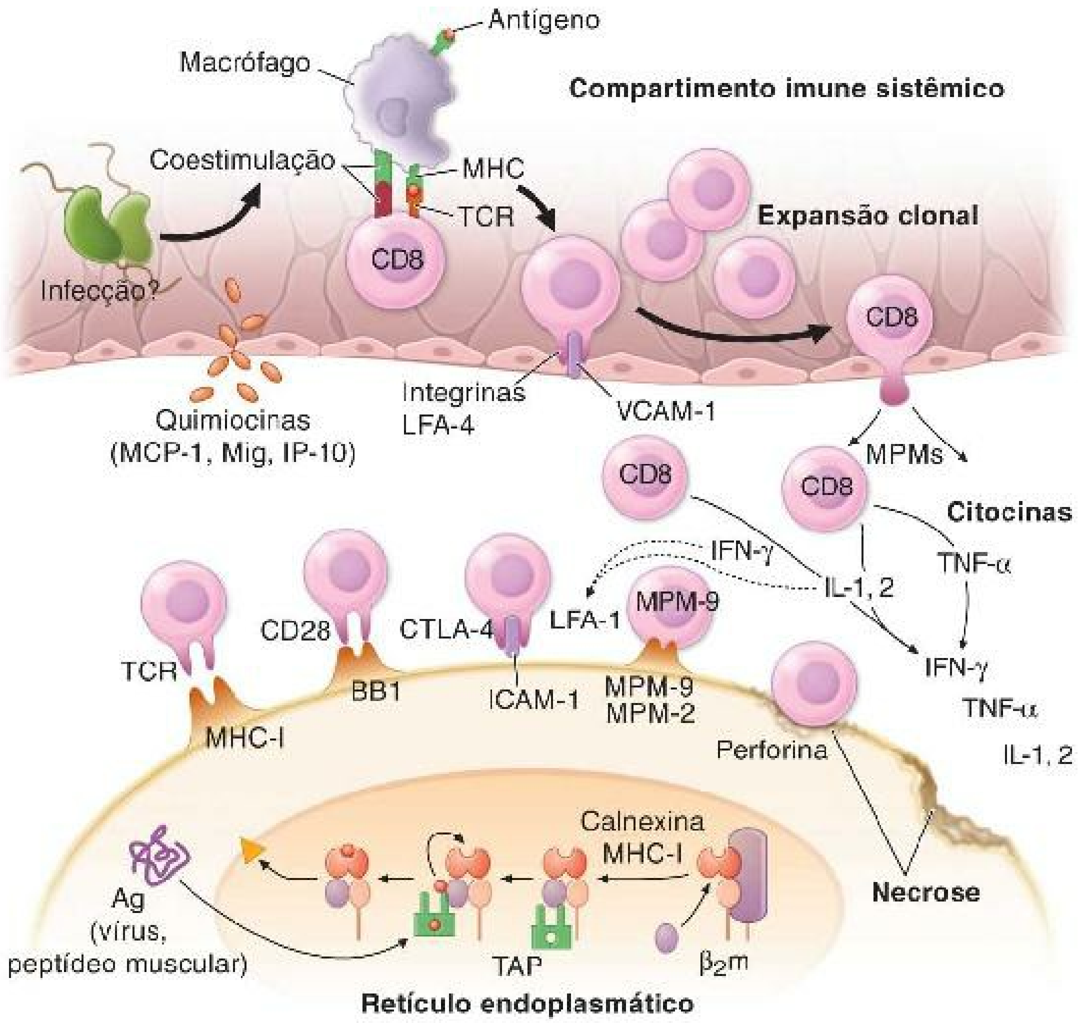
Antígeno
Macrófago
Compartimento imune sistêmico
Coestimulação
MHC
TCR
Expansão clonal
CD8
Infecção?
CD8
Integrinas
LFA-4
VCAM-1
Quimiocinas
(MCP-1, Mig, IP-10)
CD8
CD8
MPMs
Citocinas
IFN-γ
TNF-α
IL-1, 2
CD28
CTLA-4
LFA-1
MPM-9
TCR
BB1
ICAM-1
MPM-9
MPM-2
IFN-γ
TNF-α
IL-1, 2
MHC-I
Perforina
Calnexina
MHC-I
Necrose
Ag
(vírus,
peptídeo muscular)
TAP
β2m
Retículo endoplasmático

FIGURA 388.2 Mecanismos celulares de lesão muscular na polimiosite (PM) e na miosite com corpúsculos de inclusão (MCI). As células CD8 específicas para antígenos são expandidas na periferia, cruzam a barreira endotelial e ligam-se diretamente às fibras musculares por meio das moléculas de receptor de célula T (TCR, de *T cell receptor*) que reconhecem o MHC-I expresso de maneira aberrante. O recrutamento de moléculas coestimuladoras (BB1 e ICOSL) com seus ligantes (CD28, CTLA-4 e ICOS), em conjunto com ICAM-1/LFA-1, estabiliza a interação CD8-fibra muscular. As metaloproteinases (MPMs) facilitam a migração de células T e sua fixação à superfície muscular. A necrose de fibras musculares ocorre por meio de grânulos de perforina liberados pelas células T autoagressivas. Um efeito miocitotóxico direto exercido pelas citocinas interferon (IFN) γ, interleucina (IL) 1 ou fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) α também pode desempenhar um papel. A morte da fibra muscular é mediada por necrose. As moléculas de MHC da classe I consistem em uma cadeia pesada e uma cadeia leve (β_2 microglobulina [β_2m]) formando um complexo com um peptídeo antigênico que é transportado no retículo endoplasmático por proteínas TAP (Cap. 373e).

O papel de fatores não imunes na miosite com corpúsculos de inclusão Na MCI, a presença de depósitos de β-amiloide dentro de algumas fibras musculares vacuoladas e mitocôndrias anormais com fibras negativas para a citocromo-oxidase sugere que, além do componente autoimune, existe também um processo degenerativo. À semelhança da doença de Alzheimer, os depósitos intracelulares de amiloide na MCI são imunorreagentes contra proteína precursora amiloide (APP, de *amyloid precursor protein*), β-amiloides quimotripsina, apolipoproteína E, presenilina, ubiquitina e tau fosforilada, mas não está claro se esses depósitos, que também são observados em outras miopatias vacuolares, são diretamente patogênicos ou representam fenômenos secundários. O mesmo é verdade para as anormalidades mitocondriais, as quais também podem ser secundárias aos efeitos do envelhecimento ou a um efeito de expectador das citocinas suprarreguladas. A expressão de citocinas e a suprarregulação da classe I do MHC pelas fibras musculares podem causar resposta de estresse do retículo endoplasmático, resultando no acúmulo intracelular de moléculas estressoras ou glicoproteínas maldobradas e na ativação do fator nuclear κB (NFκB, de *nuclear factor κB*), levando à ativação adicional das citocinas.

Associação a infecções virais e o papel dos retrovírus Diversos vírus, como vírus Coxsackie, *influenza*, paramixovírus, caxumba, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, foram indiretamente associados à miosite. Para o vírus Coxsackie, propôs-se miosite autoimune deflagrada por mimetismo molecular em virtude da homologia estrutural entre a histidil-RNA de transferência-sintetase, o alvo do anticorpo anti-Jo-1 (ver anteriormente), e o RNA genômico de um picornavírus de animais, o vírus da encefalomiocardite. Porém, vários estudos com uma reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) sensível não confirmaram a presença desses vírus em biópsias musculares.

As melhores evidências de uma conexão viral na PM e na MCI provêm dos retrovírus. Alguns indivíduos infectados pelo HIV ou pelo vírus linfotrópico de células T humanas I (HTLV-I) manifestam PM ou MCI; um distúrbio semelhante foi descrito em primatas não humanos infectados pelo vírus da imunodeficiência símia. A miopatia inflamatória pode ocorrer como manifestação inicial de infecção retroviral, ou a miosite pode se desenvolver mais tarde no curso da doença. Os antígenos retrovirais foram detectados apenas algumas vezes em macrófagos no endomísio e não dentro das próprias fibras musculares, sugerindo que não ocorrem infecção e replicação viral persistentes dentro do músculo. Os achados histológicos são idênticos aos da PM e da MCI com retrovírus negativos. As células T infiltrantes no músculo apresentam um viés clonal, e várias delas são específicas para retrovírus. Esse distúrbio deve ser diferenciado de miopatia tóxica relacionada com a terapia a longo prazo com AZT, que se caracteriza por fadiga, mialgia, fraqueza muscular leve e elevação discreta da creatina-quinase (CK, de *creatine kinase*). A miopatia induzida por AZT, que em geral melhora após a suspensão do fármaco, é um distúrbio mitocondrial caracterizado histologicamente por fibras “vermelhas anfractuosas”. A AZT inibe a γ-DNA-polimerase, enzima encontrada exclusivamente na matriz mitocondrial.

QUESTÕES GLOBAIS

Existem dados inadequados a respeito de possíveis diferenças na prevalência das miopatias inflamatórias em várias partes do mundo. A PM parece ser relatada com mais frequência na Ásia e na Europa Meridional, enquanto a MCI parece ser identificada com mais frequência na América do Norte, na Europa Setentrional e na Austrália. Não se sabe ao certo se isso representa diferença nos métodos diagnósticos e no reconhecimento da doença ou uma verdadeira prevalência da doença. A piomiosite e a miosite parasitária são claramente mais comuns nas regiões tropicais, enquanto a PM e a MCI associadas ao HIV são encontradas mais comumente em áreas endêmicas para o HIV. Em pacientes da Ásia, o câncer de nasofaringe parece constituir uma neoplasia maligna mais comumente associada à DM, exigindo a necessidade de se pesquisar especificamente esses tumores nessa população.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O quadro clínico de exantema típico e fraqueza muscular proximal ou difusa apresenta poucas causas além da DM. Entretanto, a fraqueza muscular proximal sem envolvimento cutâneo pode advir de muitos distúrbios além da PM ou da MCI.

Fraqueza muscular progressiva subaguda ou crônica Pode ocorrer em consequência de distúrbios de denervação, como as atrofias musculares espinais ou a esclerose lateral amiotrófica **(Cap. 452)**. Além da fraqueza muscular, os sinais do neurônio motor superior na última e os sinais de denervação detectados por eletromiografia (EMG) facilitam o diagnóstico. As distrofias musculares **(Cap. 462e)** podem ser considerações adicionais; todavia, esses distúrbios costumam se desenvolver ao longo de anos, e não dentro de semanas ou meses, e raramente manifestam-se depois dos 30 anos. Pode ser difícil, mesmo com biópsia muscular, diferenciar a PM crônica de uma distrofia muscular de evolução rápida. Isso é particularmente verdadeiro para a distrofia muscular fascioescapuloumeral, a miopatia por disferlina e as distrofinopatias, nas quais com frequência se verifica a presença de infiltração de células inflamatórias no início da doença. Esses casos duvidosos sempre devem receber uma prova terapêutica adequada com glicocorticoides e ser submetidos a testes genéticos para excluir a distrofia muscular. A identificação da lesão por MHC/CD8 por biópsia muscular ajuda a identificar os casos de PM. Algumas miopatias metabólicas, como a doença do depósito de glicogênio devida à deficiência de miofosforilase ou maltase ácida, as miopatias por depósito lipídico devidas à deficiência de carnitina e as doenças mitocondriais, produzem fraqueza frequentemente acompanhada de outros sinais clínicos típicos; o diagnóstico baseia-se em testes histoquímicos e bioquímicos na biópsia muscular. As miopatias endócrinas, como as devidas ao hipercorticosteroidismo, ao hiper e hipotireoidismo, bem como ao hiper e hipoparatireoidismo, necessitam de exames laboratoriais adequados para o diagnóstico. A emaciação muscular em pacientes com neoplasia subjacente pode ser devida ao desuso, à caquexia ou, raramente, a uma neuromiopatia paraneoplásica **(Cap. 122)**.

As doenças da junção neuromuscular, incluindo *miastenia gravis*, ou síndrome miastênica de Lambert-Eaton, causam fraqueza fatigante que também acomete os músculos oculares e outros músculos cranianos **(Cap. 461)**. A estimulação nervosa repetitiva e a EMG de fibra isolada auxiliam o diagnóstico.

Fraqueza muscular aguda Pode ser causada por neuropatia aguda, como síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**, mielite transversa **(Cap. 456)**, neurotoxina **(Cap. 462e)**, ou infecção viral neurotrópica, como a poliomielite ou o vírus do Oeste do Nilo **(Cap. 164)**. Quando a fraqueza aguda está associada a níveis séricos muito elevados de CK (com frequência da ordem de milhares), cãibras musculares dolorosas, rabdomiólise e mioglobinúria, pode resultar de miosite autoimune necrosante, conforme discutido adiante, de infecção viral ou de um distúrbio metabólico, como a deficiência de miofosforilase ou a deficiência de carnitina palmitoiltransferase **(Cap. 462e)**. Diversos animais parasitas, como protozoários (*Toxoplasma, Trypanosoma*), cestódeos (cisticercos) e nematódeos (*Trichinella*), podem produzir miopatia inflamatória focal ou difusa conhecida como *polimiosite parasitária*. *Staphylococcus aureus*, *Yersinia*, *Streptococcus* ou bactérias anaeróbias podem produzir miosite supurativa, conhecida como *polimiosite tropical* ou *piomiosite*. A piomiosite, antigamente rara no Ocidente, às vezes é verificada em pacientes com Aids. Outras bactérias, como *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme) e *Legionella pneumophila* (doença dos legionários), são causas infrequentes da miosite.

Os pacientes com paralisia periódica apresentam episódios recorrentes de fraqueza muscular aguda sem dor que sempre começam na infância. Os alcoolistas crônicos podem desenvolver miopatia dolorosa com mioglobinúria após um episódio de consumo maciço de álcool. Fraqueza muscular indolor aguda com mioglobinúria pode ocorrer na hipopotassemia prolongada ou na hipofosfatemia e hipomagnesemia, em geral em alcoolistas crônicos ou em pacientes sob aspiração nasogástrica que estão recebendo hiperalimentação parenteral.

Miofascite Esse distúrbio muscular inflamatório peculiar apresenta-se com mialgias difusas, induração da pele, fadiga e fraqueza muscular branda; elevações discretas da

CK sérica costumam estar presentes. A forma mais comum é a miofascite eosinofílica, caracterizada por eosinofilia no sangue periférico e infiltrados eosinofílicos no tecido endomisial. Em alguns pacientes, a miosite/fascite eosinofílica ocorre no contexto de parasitoses, vasculite, doença mista do tecido conectivo, síndrome hipereosinofílica ou exposições tóxicas (p. ex., síndrome do óleo tóxico, L-triptofano contaminado) ou com mutações no gene da calpaína. Um subgrupo distinto de miofascites caracteriza-se por infiltração pronunciada do tecido conectivo ao redor do músculo por camadas de macrófagos positivos para o ácido periódico de Schiff e células T CD8 ocasionais (miofascite macrofágica ou miosite inflamatória com macrófagos abundantes [MIMA]). Uma forma focal desse distúrbio, limitada a locais de vacinas prévias, administradas há meses ou anos, foi associada a um substrato que contém alumínio utilizado nas vacinas. Esse distúrbio, que até hoje não foi observado fora da França, responde à terapia com glicocorticoides, e o prognóstico global parece ser favorável.

Miosite autoimune necrosante Trata-se de entidade cada vez mais reconhecida que apresenta manifestações distintas, embora muitas vezes seja chamada de PM. Apresenta-se com início agudo ou subagudo de fraqueza muscular simétrica; em geral, a CK está extremamente elevada. A fraqueza pode ser intensa. Pode haver doença pulmonar intersticial e miocardiopatia coexistentes. O distúrbio pode desenvolver-se após uma infecção viral, em associação ao câncer ou em pacientes em uso de estatinas, quando a miopatia continua se agravando após a retirada desses medicamentos. Alguns pacientes apresentam anticorpos contra a partícula de reconhecimento de sinais (SRP, d e *signal recognition particle*) ou contra a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase (HMGCR), uma proteína de 100 kDa considerada o alvo farmacológico das estatinas. A biópsia muscular demonstra fibras necróticas infiltradas por macrófagos, mas os infiltrados de células T são escassos ou inexistentes. A expressão de MHC-I no músculo é apenas leve e focalmente suprarregulada. Os capilares podem estar intumescidos, com hialinização, espessamento das suas paredes e depósito de complemento. A maioria dos pacientes responde à imunoterapia, porém alguns são resistentes.

Fascite/miosite necrosante hiperaguda (doença por bactérias comedoras de carne) Trata-se de uma doença infecciosa fulminante, observada com mais frequência nos trópicos ou em condições de higiene precária, caracterizada por necrose disseminada da fáscia superficial e do músculo de um membro; se a bolsa escrotal, o períneo e a parede abdominal estiverem acometidos, a condição é designada como gangrena de Fournier. Pode ser causada por *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A, *S. aureus* sensível à meticilina, *Pseudomonas aeruginosa, Vibrio vulnificus*, espécies de clostrídeos (gangrena gasosa; **Cap. 179**), ou infecção polimicrobiana por anaeróbios e bactérias facultativas (**Cap. 201**); as toxinas dessas bactérias podem atuar como superantígenos (**Cap. 372e**). A porta de entrada das bactérias costuma ser um corte trivial ou uma abrasão da pele, e a fonte é o contato com portadores do microrganismo. Os indivíduos com diabetes melito, estados de im/unodeficiência ou doenças sistêmicas, como insuficiência hepática, são os mais suscetíveis. A varicela sistêmica constitui um fator predisponente em crianças.

A doença manifesta-se com edema, dor e eritema na área acometida, seguidos de rápida necrose tecidual da fáscia e do músculo, que progride em uma velocidade estimada de 3 cm/h. O desbridamento de emergência e a administração de antibióticos, de imunoglobulina IV (IgIV) e até mesmo de oxigênio hiperbárico têm sido recomendados. Nos casos avançados ou progressivos, pode ser necessária a amputação do membro acometido para evitar um desfecho fatal.

Miopatias induzidas por fármacos A D-penicilamina, a procainamida e as estatinas podem produzir miosite verdadeira, que se assemelha à PM ou à miosite necrosante. Uma doença semelhante à DM foi associada às preparações contaminadas de L-triptofano. Conforme já mencionado, a AZT causa miopatia mitocondrial. Outros fármacos podem induzir miopatia não inflamatória tóxica, que difere histologicamente da DM, da PM ou da MCI. Esses fármacos incluem agentes que reduzem o colesterol, como clofibrato, lovastatina, sinvastatina ou pravastatina, em particular quando combinados com ciclosporina, amiodarona ou genfibrosila. Os sintomas miopáticos leves induzidos por estatinas (como mialgia, fadiga ou elevações assintomáticas da CK) são autolimitados e costumam melhorar após a interrupção do fármaco. Todavia, em raros casos, a fraqueza muscular continua progredindo até mesmo após a suspensão da estatina; nesses pacientes, indica-se a realização de biópsia muscular diagnóstica e pesquisa de anticorpos contra HMGCR; se houver evidências histológicas de PM ou de miosite necrosante, deve-se iniciar a imunoterapia. A rabdomiólise e a mioglobinúria raramente estiveram associadas ao uso de anfotericina B, ácido ε-aminocaproico, fenfluramina, heroína e fenciclidina. O uso de amiodarona, cloroquina, colchicina, carbimazol, emetina, etretinato, xarope de ipeca, o uso crônico de laxativos ou alcaçuz, resultando em hipopotassemia, e glicocorticoides ou a administração de hormônio do crescimento também estiveram associados à fraqueza muscular miopática. Alguns bloqueadores neuromusculares, como o pancurônio, em combinação com os glicocorticoides, podem causar a miopatia aguda de uma doença crítica. História medicamentosa minuciosa é essencial ao diagnóstico dessas miopatias induzidas por fármacos, as quais não necessitam de terapia imunossupressora, exceto quando uma miopatia autoimune foi desencadeada, conforme assinalado anteriormente.

“Fraqueza” decorrente de mialgia e hipersensibilidade muscular Diversos distúrbios, incluindo a *polimialgia reumática* **(Cap. 385)** e os distúrbios artríticos de articulações adjacentes, podem ser incluídos no diagnóstico diferencial da miopatia inflamatória, embora não causem miosite. A biópsia muscular é normal ou revela atrofia das fibras musculares do tipo II. Os pacientes com *fibrosite* e *fibromialgia* **(Cap. 396)** queixam-se de hipersensibilidade muscular focal ou difusa, fadiga e dor, que algumas vezes é pouco diferenciada da dor articular. Contudo, alguns pacientes têm hipersensibilidade muscular, dor muscular aos movimentos e sinais sugestivos de um distúrbio vascular do colágeno, como velocidade de hemossedimentação elevada, proteína C-reativa, fator antinuclear ou fator reumatoide, em conjunto com elevação modesta da CK e da aldolase séricas. Eles demonstram um padrão de fraqueza "em colapso", com dificuldade de suportar esforço, mas não fraqueza muscular verdadeira. A biópsia muscular costuma ser normal ou inespecífica. Muitos desses pacientes apresentam alguma resposta aos anti-inflamatórios não esteroides ou aos glicocorticoides, porém a maioria continua a ter queixas indolentes. Pode haver fascite indolente no contexto de um distúrbio do tecido conectivo indefinido, e tais pacientes não devem ser rotulados como se tivessem um distúrbio psicossomático. A *síndrome de fadiga crônica*, que pode ocorrer após uma infecção viral, pode manifestar-se na forma de fadiga debilitante, faringite, linfadenopatia dolorosa, mialgia, artralgia, transtorno do sono e cefaleia **(Cap. 464e)**. Tais pacientes não apresentam fraqueza muscular, e a biópsia muscular é normal.

DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica do diagnóstico de PM, DM, MCI ou miosite necrosante é confirmada pela análise das enzimas musculares séricas, achados na EMG e biópsia muscular **(Quadro 388.2)**.

QUADRO 388.2 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

	Polimiosite			
Critério	**Definida**	**Provável**	**Dermatomiosite**	**Miosite com corpúsculos de inclusão**
Fraqueza muscular miopática[a]	Sim	Sim	Sim[b]	Sim; início lento, comprometimento precoce dos músculos distais, quedas frequentes
Achados eletromiográficos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos com potenciais mistos
Enzimas musculares	Elevadas (até 50 vezes)	Elevadas (até 50 vezes)	Elevadas (até 50 vezes) ou normais	Elevadas (até 10 vezes) ou normais
Achados na biópsia muscular[c]	Inflamação "primária" com o complexo CD8/MHC-I e	Expressão ubíqua do MHC-I, porém com inflamação mínima e sem	Infiltrados perifasciculares, perimisiais ou perivasculares, atrofia	Inflamação primária com o complexo CD8/MHC-I; fibras vacuoladas com depósitos de β-amiloide; fibras negativas para a citocromo-oxigenase; sinais de miopatia crônica[e]

	sem vacúolos	vacúolos[d]	perifascicular	
Exantema ou calcinose	Ausente	Ausente	Presente[f]	Ausente

[a] Fraqueza muscular miopática que acomete mais os músculos proximais do que os distais, mas que poupa os músculos oculares e faciais, caracterizando-se por início subagudo (semanas ou meses) e rápida progressão em pacientes sem história familiar de doença neuromuscular, sem endocrinopatia, sem exposição a fármacos miotóxicos ou toxinas, e sem doença muscular bioquímica (excluída com base nos achados da biópsia muscular). [b] Em alguns casos com exantema típico, a força muscular aparentemente é normal (dermatomiosite sem miosite); esses pacientes com frequência apresentam início recente de fadiga fácil e resistência reduzida. Testes musculares minuciosos podem revelar fraqueza muscular leve. [c] Ver detalhes no texto. [d] Prova terapêutica adequada com prednisona ou outros agentes imunossupressores é recomendada nos casos prováveis. Se, retrospectivamente, a doença não responder ao tratamento, deverá ser considerada a realização de nova biópsia muscular para excluir outras doenças ou possível evolução na miosite com corpúsculos de inclusão. [e] Se a biópsia muscular não contiver fibras vacuoladas, mas mostrar miopatia crônica com fibras hipertróficas, inflamação primária com o complexo CD8/MHC-I e fibras negativas para a citocromo-oxigenase, o diagnóstico provável é miosite com corpúsculos de inclusão. [f] Se não houver exantema, mas os achados da biópsia muscular forem típicos de dermatomiosite, o diagnóstico provável é dermatomiosite.

A enzima mais sensível é a CK, que, na doença ativa, pode estar elevada até 50 vezes. Embora o nível de CK em geral seja paralelo à atividade da doença, esse nível pode ser normal em alguns pacientes com MCI ou DM ativa, em especial quando associada à doença do tecido conectivo. A CK sempre se mostra elevada em pacientes com PM ativa. Em conjunto com a CK, as transaminases glutâmico-oxaloacética e glutâmico-pirúvica séricas, lactato desidrogenase e aldolase podem estar elevadas.

A EMG com agulha mostra potenciais miopáticos caracterizados por unidades polifásicas de baixa amplitude e curta duração na ativação voluntária, bem como o aumento da atividade espontânea com fibrilações, descargas repetitivas complexas e ondas agudas positivas. Os potenciais mistos (unidades polifásicas de curta e longa duração), indicando um processo crônico e regeneração da fibra muscular, costumam estar presentes na MCI. Esses achados na EMG não são diagnósticos de miopatia inflamatória, mas são úteis para identificar a presença de miopatia ativa ou crônica, e para excluir os distúrbios neurogênicos.

A ressonância magnética (RM) não é rotineiramente usada para o diagnóstico de PM, DM ou MCI. Contudo, pode fornecer informações ou direcionar o local da biópsia muscular em certas situações clínicas.

A biópsia muscular – a despeito de sua variabilidade ocasional na demonstração de todos os achados patológicos típicos – constitui o exame mais sensível e específico para estabelecer o diagnóstico de miopatia inflamatória e para excluir outras doenças neuromusculares. A inflamação constitui a característica patológica essencial dessas doenças; todavia, outros aspectos são característicos de cada subtipo **(Figs. 388.3, 388.4 e 388.5)**.

Na PM, a inflamação é *primária*, um termo usado para indicar que a inflamação não é reativa e que os infiltrados de células T, localizados principalmente dentro dos fascículos musculares (dentro do endomísio), circundam fibras musculares saudáveis, bem como resultam em fagocitose e necrose **(Fig. 388.3)**. A molécula do MHC-I é de expressão ubíqua no sarcolema, mesmo nas fibras não invadidas por células CD8+. A lesão por CD8/MHC-I é característica e essencial para confirmar ou estabelecer o diagnóstico e excluir distúrbios com inflamação secundária inespecífica, conforme observado em algumas distrofias musculares. Quando a doença é crônica, o tecido conectivo aumenta e pode reagir positivamente com a fosfatase alcalina. Na miosite necrosante, existem fibras necróticas abundantes invadidas ou circundadas por macrófagos, porém sem infiltrados linfocíticos nem expressão do MHC-I além das fibras necróticas.

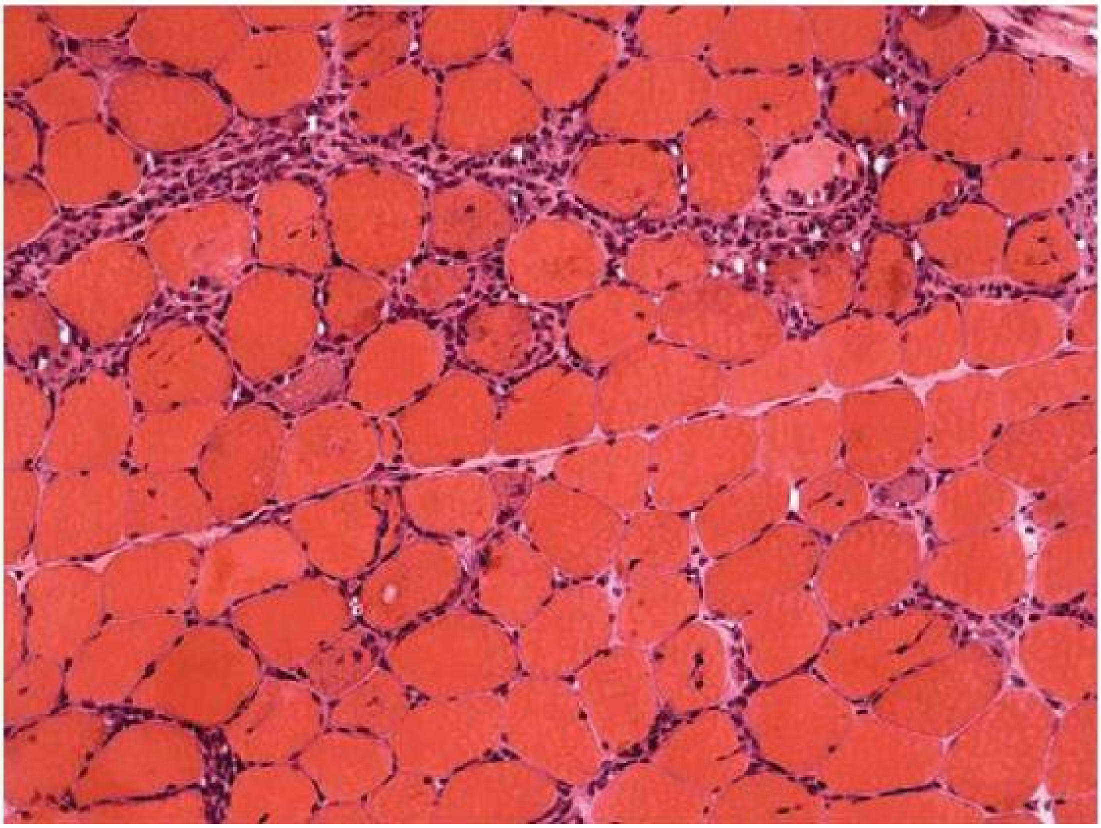

FIGURA 388.3 Corte transversal de biópsia muscular de paciente com polimiosite, demonstrando focos inflamatórios esparsos com linfócitos invadindo ou circundando as fibras musculares. Observar a ausência de características miopáticas crônicas (aumento de tecido conectivo, fibras atróficas ou hipertróficas), verificadas na miosite com corpúsculos de inclusão.

Na DM, a inflamação endomisial é predominantemente perivascular ou nos septos interfasciculares e ao redor, e não dentro, dos fascículos musculares (Fig. 388.4). Os vasos sanguíneos intramusculares mostram hiperplasia endotelial com perfis tubulorreticulares, trombos de fibrina e obliteração dos capilares. As fibras musculares sofrem necrose, degeneração e fagocitose, com frequência em grupos envolvendo parte de um fascículo muscular em uma distribuição cuneiforme ou na periferia do fascículo, devido a microinfartos dentro do músculo. Isso resulta em atrofia perifascicular, que se caracteriza por 2 a 10 camadas de fibras atróficas na periferia dos fascículos. A presença de atrofia perifascicular é diagnóstica de DM *mesmo na ausência de* *inflamação.*

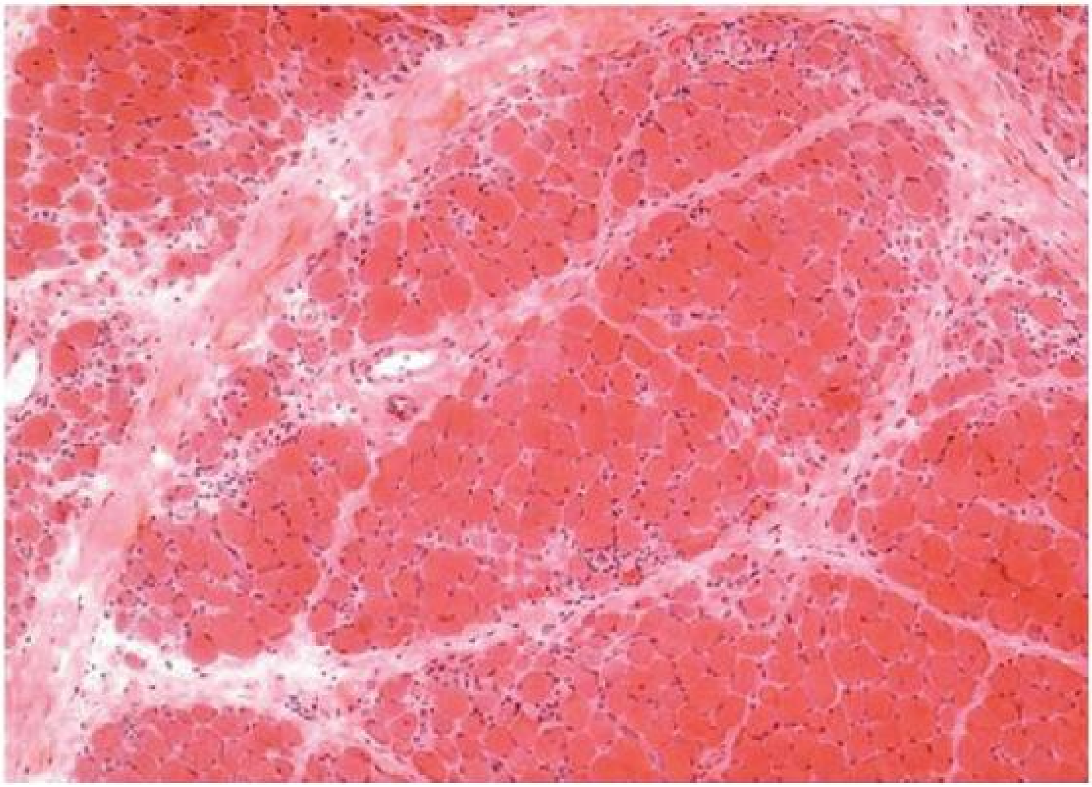

FIGURA 388.4 Corte transversal de biópsia muscular de paciente com dermatomiosite, demonstrando atrofia das fibras na periferia do fascículo (atrofia perifascicular).

Na MCI (Fig. 388.5), há inflamação do endomísio, com células T invadindo as fibras musculares não vacuoladas que expressam MHC-I; depósitos granulosos basofílicos distribuídos ao redor da borda de vacúolos semelhantes a fendas (vacúolos circundados); perda de fibras, substituídas por tecidos adiposo e conectivo, fibras hipertróficas e fibras anguladas ou redondas; inclusões citoplasmáticas eosinofílicas raras; mitocôndrias anormais caracterizadas pela presença de fibras vermelhas anfractuosas ou fibras negativas para a citocromo-oxidase, e depósitos de amiloide dentro ou ao lado dos vacúolos mais bem visualizados com cristal violeta ou coloração pelo vermelho Congo com óptica fluorescente. A microscopia eletrônica demonstra a presença de inclusões filamentosas na vizinhança dos vacúolos circundados. Em pelo menos 15% dos pacientes com o fenótipo clínico típico de MCI, observa-se a ocorrência de inflamação ativa na biópsia muscular, porém não há vacúolos nem depósitos de amiloide, levando a um diagnóstico incorreto de PM. Esses pacientes com frequência são considerados como portadores de “MCI clínica”. Correlações clinicopatológicas estreitas são essenciais; se houver qualquer incerteza, frequentemente é útil repetir a biópsia muscular em outro local.

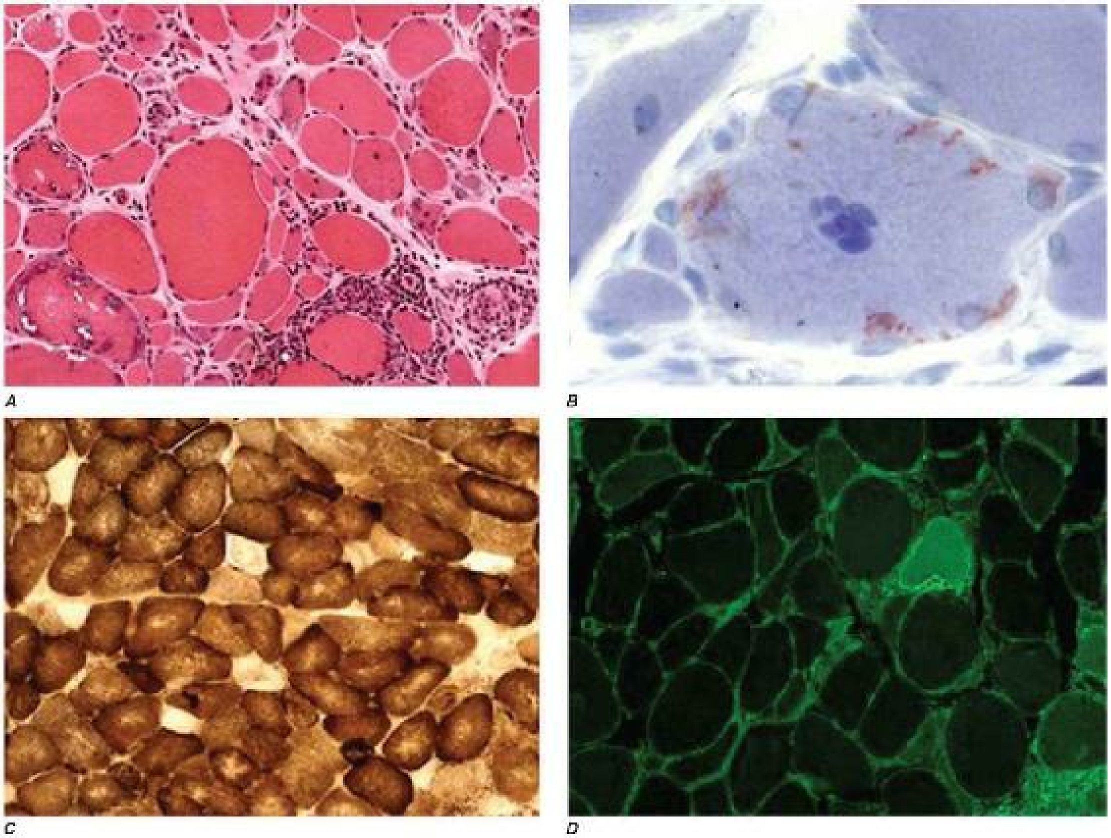

FIGURA 388.5 Cortes transversais de biópsia muscular de um paciente com miosite com corpúsculos de inclusão, demonstrando as características típicas dos vacúolos com infiltrados linfocitários circundando fibras não vacuoladas ou necróticas (***A***), depósitos endomisiais muito pequenos de amiloide visualizados com cristal violeta (***B***), fibras negativas para citocromo-oxidase, indicando disfunção mitocondrial (***C***), e expressão ubíqua do complexo principal de histocompatibilidade de classe I na periferia de todas as fibras (***D***).

TRATAMENTO TERAPIA DAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

O objetivo do tratamento é melhorar a força muscular, melhorando, desse modo, as funções nas atividades cotidianas, e minorar as manifestações extramusculares (exantema, disfagia, dispneia, febre). Quando a força melhora, a CK sérica cai concomitantemente; todavia, o contrário nem sempre ocorre. Infelizmente, há uma tendência comum a "perseguir" ou tratar o nível da CK em vez da fraqueza muscular, prática que levou ao uso prolongado e desnecessário de agentes imunossupressores, bem como à avaliação errônea de sua eficácia. É prudente interromper o uso desses fármacos se, após uma prova terapêutica adequada, não houver melhora objetiva na força muscular, estando ou não reduzidos os níveis de CK. Os agentes utilizados no tratamento da PM e da DM são os seguintes:

1. *Glicocorticoides*. A prednisona oral é o tratamento inicial de escolha; a eficácia e os efeitos colaterais dessa terapia determinam a necessidade futura de imunossupressores mais fortes. A administração de prednisona em altas doses, pelo menos 1 mg/kg/dia, deve ser iniciada o mais cedo possível. Após 3 a 4 semanas, a prednisona deve ser lentamente reduzida durante um período de 10 semanas, para 1 mg/kg em dias alternados. Se houver evidências de eficácia sem efeitos colaterais sérios, a dose deverá ser reduzida ainda mais para 5 ou 10 mg a cada 3 ou 4 semanas até que seja atingida a menor dose possível que controle a doença. A eficácia da prednisona é determinada por um aumento objetivo na força muscular e nas atividades diárias, o que quase sempre ocorre no terceiro mês de terapia. Sensação de aumento da energia ou redução do nível da CK sem aumento concomitante na força muscular não são sinais fidedignos de melhora. Se a prednisona não fornecer qualquer benefício objetivo após cerca de três meses de tratamento com altas doses, será provável que a doença seja resistente ao fármaco, devendo a redução ser acelerada, enquanto se inicia o próximo imunossupressor da lista. Embora não tenham sido realizados estudos controlados, quase todos os pacientes com PM ou DM verdadeiras respondem aos glicocorticoides *até certo grau e por algum período*; em geral, a DM responde melhor do que a PM.

   O uso de prednisona a longo prazo pode causar o aumento da fraqueza associada a um nível de CK normal ou inalterado; esse efeito é chamado de *miopatia esteroide* (do glicocorticoide). Em paciente que previamente respondeu a altas doses de prednisona, o aparecimento de nova fraqueza pode estar relacionado com a miopatia por esteroides ou com a atividade da doença, que responde a uma dose mais alta de glicocorticoides ou se torna resistente ao glicocorticoide. Nos casos duvidosos, a dose da prednisona pode ser aumentada ou reduzida constantemente, a critério médico; a causa da fraqueza em geral é evidente em 2 a 8 semanas.

2. *Outros agentes imunossupressores.* Cerca de 75% dos pacientes finalmente necessitam de tratamento adicional. Essa situação ocorre quando o paciente não responde de modo adequado aos glicocorticoides depois de uma prova terapêutica de três meses, quando o paciente torna-se resistente aos glicocorticoides, quando surgem efeitos colaterais relacionados com os glicocorticoides, nos casos em que as tentativas de reduzir a dose de prednisona levam repetidamente a nova recidiva, ou quando há desenvolvimento de doença rapidamente progressiva, com fraqueza intensa e insuficiência respiratória.

   Os seguintes fármacos são utilizados comumente, embora jamais tenham sido testados em estudos controlados: (1) A *azatioprina* é bem tolerada, tem poucos efeitos colaterais e parece tão eficaz quanto outros fármacos no tratamento a longo prazo. A dose é de até 3 mg/kg/dia. (2) O *metotrexato* tem início de ação mais rápido do que a azatioprina. É administrado por via oral, começando com uma dose de 7,5 mg por semana, durante as primeiras três semanas (2,5 mg a cada 12 h, para três doses), com aumento gradual da dose em 2,5 mg por semana até um total de 25 mg por semana. Um efeito colateral raro do metotrexato é a pneumonite, que pode ser difícil de distinguir da doença pulmonar intersticial da miopatia primária associada a anticorpos anti-Jo-1 (descrita anteriormente). (3) O *micofenolato de mofetila* também tem início de ação mais rápido do que a azatioprina. Em dose de até 2,5 ou 3 g/dia em duas doses fracionadas, esse fármaco é bem tolerado para uso a longo prazo. (4) Em uma pequena série não controlada, foi constatado que o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) beneficia pacientes com DM e PM, porém um estudo controlado realizado não mostrou quaisquer diferenças entre pacientes randomizados com oito semanas de intervalo. (5) A *ciclosporina* apresenta um benefício leve e inconsistente. (6) A *ciclofosfamida* (0,5-1 g/m^2 IV por mês, durante seis meses) teve sucesso limitado e toxicidade significativa. (7) O tacrolimo (antigamente conhecido como Fk506) tem sido efetivo em alguns casos difíceis de PM, em particular com doença pulmonar intersticial.

3. *Imunomodulação.* Em um ensaio clínico controlado de pacientes com DM refratária, a IgIV melhorou não apenas a força e o exantema, como também a imunopatologia subjacente. O benefício muitas vezes é de curta duração (≤ 8 semanas), e infusões repetidas a cada 6 a 8 semanas em geral são necessárias para manter a melhora. Recomenda-se uma dose de 2 g/kg fracionada durante 2 a 5 dias por ciclo. Observações não controladas sugerem que a IgIV também é benéfica aos pacientes com PM. Nem a plasmaférese nem a leucoférese parecem eficazes na PM e na DM.

Sugere-se a seguinte conduta empírica sequencial para o tratamento da PM e da DM: *Etapa 1:* prednisona em altas doses; *Etapa 2:* azatioprina, micofenolato ou metotrexato por seu efeito poupador de esteroide; *Etapa 3:* IgIV; *Etapa 4:* prova terapêutica, com otimismo reservado, de um dos seguintes agentes, escolhidos de acordo com a idade, o grau de incapacidade, a tolerância, a experiência com o fármaco e a saúde geral do paciente: rituximabe, ciclosporina, ciclofosfamida ou tacrolimo. Os pacientes com doença pulmonar intersticial podem se beneficiar de tratamento agressivo com ciclofosfamida ou tacrolimo.

O paciente com suposta PM que não respondeu a qualquer forma de imunoterapia tem mais provavelmente MCI ou outra doença, em geral miopatia metabólica, distrofia muscular, miopatia medicamentosa ou endocrinopatia. Nesses casos, indicam-se nova biópsia muscular e pesquisa mais rigorosa de outra causa da miopatia.

A *calcinose*, uma manifestação da DM, é difícil de tratar; contudo, novos depósitos de cálcio poderão ser evitados se a doença primária responder às terapias disponíveis. Já foram tentados, sem sucesso, bisfosfonados, hidróxido de alumínio, probenecida, colchicina, baixas doses de varfarina, bloqueadores de cálcio e excisão cirúrgica.

A MCI costuma ser resistente às terapias imunossupressoras. A prednisona combinada com azatioprina ou metotrexato tem sido usada por alguns meses em pacientes recém-diagnosticados, porém os resultados costumam ser decepcionantes. Como alguns pacientes podem se sentir subjetivamente mais fracos após a suspensão desses fármacos, alguns médicos preferem manter esses pacientes com baixas doses de prednisona em dias alternados, em conjunto com micofenolato, na tentativa de deter o avanço da doença, ainda que não haja evidências objetivas ou um estudo controlado em favor dessa prática. Em dois estudos controlados de IgIV na MCI, observou-se mínimo benefício em até 30% dos pacientes; entretanto, o aumento da força não foi de magnitude suficiente para justificar o uso rotineiro desse fármaco. Outro estudo da IgIV combinada a prednisona foi ineficaz. Não obstante, muitos especialistas acreditam que uma prova terapêutica de IgIV durante 2 a 3 meses seja razoável para certos pacientes com MCI que apresentam rápida progressão da fraqueza muscular ou episódios de asfixia devidos à piora da disfagia.

PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevida após cinco anos para os pacientes com PM e DM tratados é de cerca de 95%, enquanto a taxa de sobrevida de 10 anos é de 84%; a morte em geral decorre de complicações pulmonares, cardíacas ou outras complicações sistêmicas. O prognóstico é mais sombrio para pacientes gravemente acometidos no início da doença, quando o tratamento inicial é retardado e nos casos com disfagia grave ou dificuldades respiratórias. Os pacientes idosos e aqueles com câncer associado também têm pior prognóstico. A DM responde melhor ao tratamento do que a PM e, portanto, tem prognóstico melhor. A maioria dos pacientes melhora com a terapia, e muitos apresentam recuperação funcional completa, com frequência sustentada com o tratamento de manutenção. Até 30% dos pacientes permanecem com alguma fraqueza muscular residual. Recaídas podem ocorrer a qualquer momento.

A MCI encerra o prognóstico menos favorável das miopatias inflamatórias. A maioria dos pacientes necessita do uso de dispositivos de auxílio como bengala, andador ou cadeira de rodas dentro de 5 a 10 anos após o início da doença. Em geral, quanto maior a idade do paciente no início da MCI, mais rapidamente progressiva a evolução.

389

Policondrite recidivante

Carol A. Langford

A policondrite recidivante é um distúrbio incomum de causa desconhecida, caracterizado por inflamação da cartilagem que afeta predominantemente a cartilagem das orelhas, do nariz e da árvore laringotraqueobrônquica. São outras manifestações a esclerite, a perda auditiva neurossensorial, a poliartrite, as anormalidades cardíacas, as lesões cutâneas e a glomerulonefrite. Foi estimado que a policondrite recidivante tem uma incidência de 3,5 por milhão de indivíduos por ano. O pico etário por ocasião do início fica entre os 40 e os 50 anos, porém a policondrite recidivante pode acometer crianças e idosos. É observada em todas as raças, e ambos os sexos são afetados igualmente. Não existe qualquer tendência familiar evidente. Foi observada uma frequência significativamente mais alta de HLA-DR4 em pacientes com policondrite recidivante, em comparação com indivíduos saudáveis. Não foi constatada a presença de subtipo predominante de alelo(s) de HLA-DR4. Cerca de 30% dos pacientes com policondrite recidivante irão apresentar outro distúrbio reumatológico, sendo o mais frequente a vasculite sistêmica, seguida de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os distúrbios não reumáticos associados à policondrite recidivante incluem a tireoidite de Hashimoto, a cirrose biliar primária e a síndrome mielodisplásica **(Quadro 389.1)**. Na maioria dos casos, esses distúrbios antecedem o aparecimento da policondrite recidivante, em geral em meses ou anos. Todavia, em outros casos, o início da policondrite recidivante pode acompanhar a apresentação da doença.

QUADRO 389.1 **DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À POLICONDRITE RECIDIVANTE**[a]
Vasculite sistêmica
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Doença de sobreposição do tecido conectivo
Espondiloartrites
Doença de Behçet
Polimialgia reumática
Cirrose biliar primária
Fibrose pulmonar

Tireoidite de Hashimoto
Síndromes mielodisplásicas

[a]A vasculite sistêmica constitui a associação mais comum, seguida de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.
Fonte: Modificado de CJ Michet et al.: Ann Intern Med 104:74, 1986.

PATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A anormalidade mais precoce da cartilagem hialina e elástica observada ao exame histológico é uma perda focal ou difusa de coloração basofílica, indicando depleção das proteoglicanas da matriz cartilaginosa. Os infiltrados inflamatórios são encontrados adjacentes à cartilagem acometida e consistem predominantemente em células mononucleares e alguns plasmócitos. Na doença aguda, estão presentes também leucócitos polimorfonucleares. A destruição da cartilagem começa nas margens externas e avança na direção central. Observam-se colapso lacunar e perda de condrócitos. A cartilagem em processo de degeneração é substituída por tecido de granulação e, subsequentemente, por fibrose e áreas focais de calcificação. Podem existir pequenos focos de regeneração da cartilagem. Os estudos de imunofluorescência mostraram a presença de imunoglobulinas e complementos nos locais de acometimento. O material granuloso extracelular observado pela microscopia eletrônica na matriz da cartilagem em degeneração foi interpretado como constituído por enzimas, imunoglobulinas ou proteoglicanas.

Os mecanismos imunológicos desempenham um papel significativo na patogênese da policondrite recidivante. Dados cada vez mais numerosos sugerem fortemente que tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular desempenham um importante papel na patogênese da policondrite recidivante. Os depósitos de imunoglobulina e complemento são encontrados nos locais de inflamação. Além disso, são detectados anticorpos contra o colágeno tipo II e contra a matrilina 1, bem como imunocomplexos, no soro de alguns pacientes. A possibilidade de que uma resposta imune ao colágeno tipo II possa ser importante na patogênese é apoiada experimentalmente pela ocorrência de condrite auricular em ratos imunizados com colágeno tipo II. Os anticorpos contra o colágeno tipo II são encontrados no soro desses animais, e os depósitos imunes são identificados nos locais de inflamação auricular. As respostas imunes humorais aos colágenos tipos IX e XI, à matrilina 1 e à proteína da matriz oligomérica da cartilagem foram demonstradas em alguns pacientes. Em um estudo, constatou-se que os ratos imunizados com matrilina 1 desenvolveram estridor inspiratório acentuado e tumefação do septo nasal. Os ratos apresentavam inflamação grave com erosões da cartilagem afetada, que se caracterizava por maiores números de células T CD4+ e CD8+ nas lesões. As cartilagens das articulações e das orelhas não eram afetadas. Todos apresentaram anticorpos IgG contra a matrilina 1. A matrilina 1 é uma proteína não colágena presente na matriz extracelular da cartilagem. Está presente em altas concentrações na traqueia, bem como no septo nasal, porém não é encontrada na cartilagem auricular. Um estudo subsequente demonstrou anticorpos séricos antimatrilina 1 em cerca de 13% dos pacientes com policondrite recidivante; cerca de 70% desses pacientes apresentavam sintomas respiratórios. A imunidade mediada por células também pode atuar na produção da lesão tecidual, pois a transformação dos linfócitos pode ser demonstrada quando os linfócitos dos pacientes são expostos ao extrato de cartilagem. As células T específicas para o colágeno tipo II foram encontradas em alguns pacientes, e as células T CD4+ foram observadas em locais de inflamação da cartilagem.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da policondrite recidivante costuma ser brusco, com o aparecimento de um ou dois locais de inflamação cartilaginosa. O padrão de comprometimento cartilaginoso e a frequência dos episódios variam amplamente entre pacientes. Podem ocorrer também formas de apresentação não cartilaginosas. As manifestações inflamatórias sistêmicas, como febre, fadiga e perda de peso, podem preceder os sinais clínicos de policondrite recidivante por várias semanas. A policondrite recidivante pode não ser reconhecida por vários meses ou mesmo anos nos pacientes que inicialmente manifestam apenas dor articular intermitente e/ou tumefação, ou que exibem inflamação ocular, perda auditiva, cardiopatia valvar ou sintomas pulmonares inexplicáveis.

A condrite auricular constitui a manifestação inicial mais frequente da policondrite recidivante, ocorrendo em 40% dos pacientes e finalmente acometendo cerca de 85% dos pacientes **(Quadro 389.2)**. Uma ou ambas as orelhas são afetadas de modo sequencial ou simultâneo. Os pacientes apresentam início súbito de dor, hipersensibilidade e tumefação da porção cartilaginosa da orelha **(Fig. 389.1)**. Isso em geral envolve a orelha externa, poupando os lóbulos, uma vez que não contêm cartilagem. A pele suprajacente exibe uma coloração vermelha acentuada ou violácea. Os episódios prolongados ou recorrentes levam à destruição da cartilagem e resultam em uma orelha amolecida ou pendente. A tumefação pode acabar fechando a tuba auditiva ou o meato acústico externo, eventos que podem prejudicar a audição. A inflamação da artéria do labirinto ou de seu ramo coclear produz perda auditiva, vertigem, ataxia, náuseas e vômitos. A vertigem é quase sempre acompanhada por perda auditiva.

QUADRO 389.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA POLICONDRITE RECIDIVANTE

Características clínicas	Apresentação	Cumulativa
	Frequência (%)	
Condrite auricular	43	89
Artrite	32	72
Condrite nasal	21	61

Inflamação ocular	18	59
Sintomas laringotraqueais	23	55
Audição reduzida	7	40
Deformidade do nariz em sela	11	25
Cutâneas	4	25
Estreitamento laringotraqueal	15	23
Vasculite	2	14
Creatinina elevada	7	13
Regurgitação aórtica ou mitral	0	12

Fonte: Modificado de PD Kent et al.: Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004.

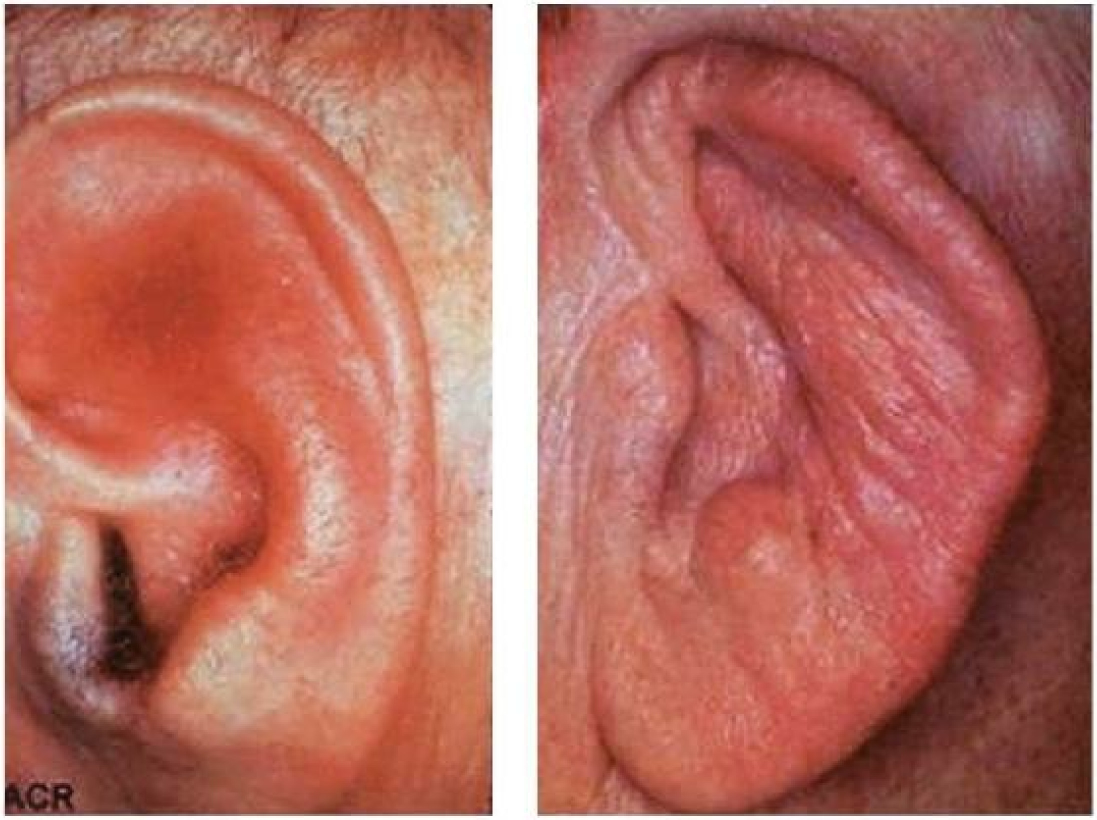

FIGURA 389.1 ***À esquerda.*** A orelha fica eritematosa, tumefeita e hipersensível. O lóbulo da orelha não é mostrado, pois é poupado por não existir cartilagem subjacente. ***À direita.*** A orelha torna-se espessada e deformada. A destruição da cartilagem subjacente resulta em orelha flácida. *(Reimpressa da Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Reproduzida, com autorização, do American College of Rheumatology.)*

Cerca de 61% dos pacientes irão desenvolver acometimento nasal, dos quais 21% por ocasião da apresentação. Os pacientes podem experimentar obstrução nasal, rinorreia e epistaxe. A ponte do nariz e o tecido circundante tornam-se avermelhados, tumefeitos e hipersensíveis e podem sofrer colapso, produzindo uma deformidade do nariz em sela **(Fig. 389.2)**. Em alguns pacientes, a deformidade nasal desenvolve-se de modo insidioso, sem inflamação óbvia. A deformidade do nariz em sela é observada com mais frequência em pacientes mais jovens, em particular mulheres.

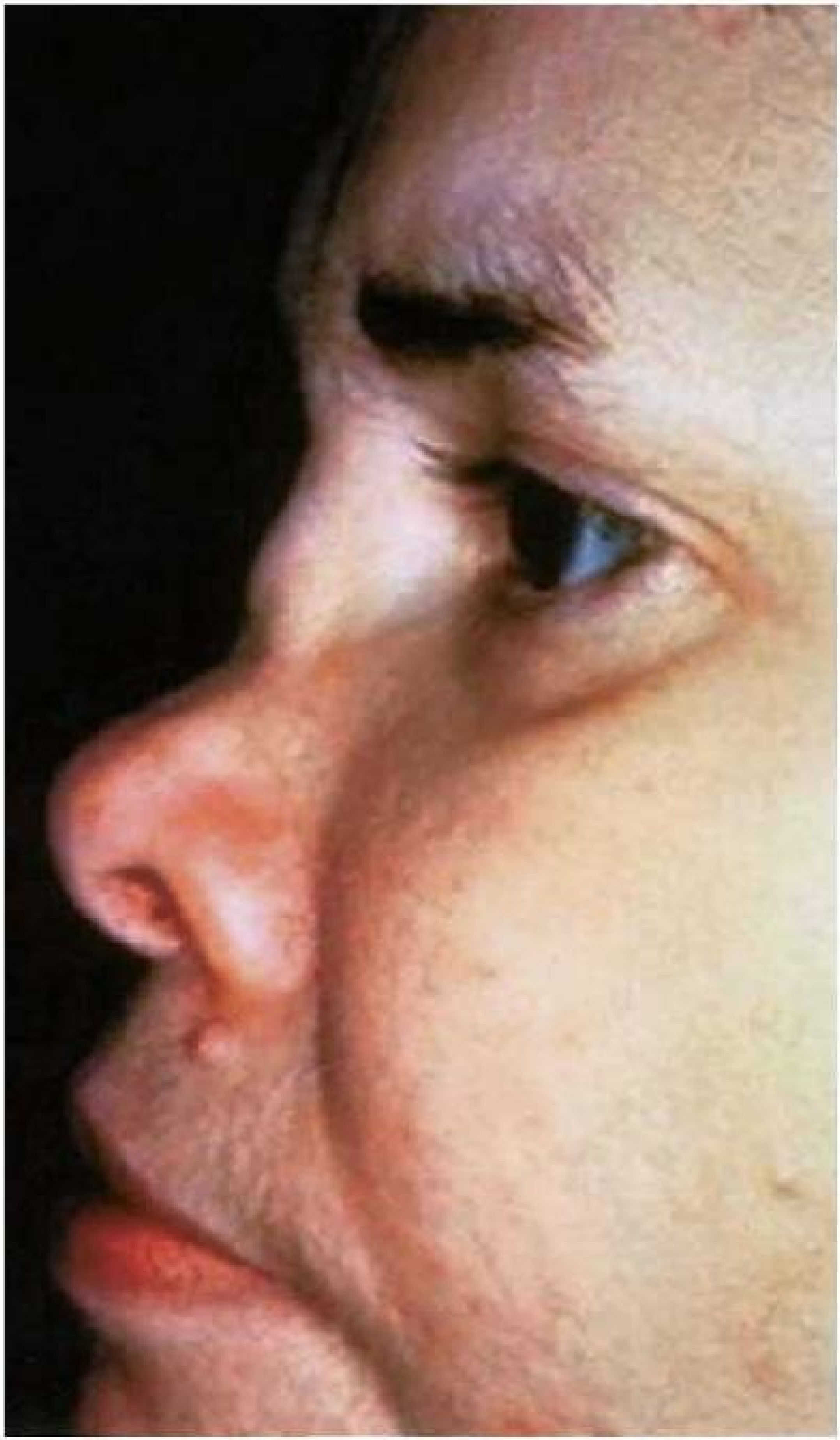

FIGURA 389.2 O nariz em sela resulta da destruição e do colapso da cartilagem nasal. *(Reimpressa da Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Reproduzida, com autorização, do American College of Rheumatology.)*

O comprometimento articular é a manifestação inicial na policondrite recidivante em cerca de 33% dos pacientes e pode estar presente vários meses antes de surgirem outras características. Ao fim, mais de 50% dos pacientes terão artralgias ou artrite. A artrite costuma ser assimétrica e oligo ou poliarticular, acometendo tanto as grandes quanto as pequenas articulações periféricas. Um episódio de artrite dura poucos dias a várias semanas e regride espontaneamente sem deixar erosão ou deformidade articular. Os ataques de artrite podem não evidenciar qualquer relação temporal com as outras manifestações da policondrite recidivante. O líquido articular não é de natureza inflamatória. Além das articulações periféricas, a inflamação pode acometer as cartilagens costocondrais, esternomanubriais e esternoclaviculares. A destruição dessas cartilagens pode resultar em uma deformidade tipo peito escavado ou mesmo em uma parede torácica anterior instável.

As manifestações oculares ocorrem em mais de 50% dos pacientes e consistem em conjuntivite, episclerite, esclerite, irite e ceratite. A inflamação ocular pode ser grave e ameaçar a visão. Outras manifestações incluem edemas palpebral e periorbitário, proptose, neurite óptica, paralisia dos músculos extraoculares, vasculite retiniana e oclusão da veia renal.

O acometimento laringotraqueobrônquico ocorre em cerca de 50% dos pacientes e está entre as manifestações mais graves da policondrite recidivante. Os sintomas são rouquidão, tosse improdutiva e hipersensibilidade sobre a laringe e a traqueia proximal. Edema da mucosa, estreitamentos e/ou colapso da cartilagem laríngea ou traqueal podem causar estridor e obstrução das vias respiratórias que podem ameaçar a vida, tornando necessária a realização de traqueostomia. O comprometimento pode estender-se até as vias respiratórias inferiores, resultando em traqueobroncomalacia. O colapso da cartilagem nos brônquios resulta em pneumonia e, quando extenso, em insuficiência respiratória.

A regurgitação valvar cardíaca ocorre em 5 a 10% dos pacientes, sendo decorrente da dilatação progressiva do anel valvar ou de destruição das cúspides valvares. Ocorre regurgitação aórtica em cerca de 7% dos pacientes, sendo a valva atrioventricular esquerda e outras valvas cardíacas acometidas com menos frequência. Outras manifestações cardíacas consistem em pericardite, miocardite, vasculite coronária e anormalidades da condução. Os aneurismas das aortas proximal, torácica ou abdominal podem ocorrer mesmo na ausência de condrite ativa e, ocasionalmente, há ruptura.

Ocorre doença renal em cerca de 10% dos pacientes. As lesões renais mais comuns consistem em expansão mesangial ou glomerulonefrite necrosante segmentar, que exibem pequenas quantidades de depósitos eletrodensos no mesângio, onde se verifica também um depósito fraco de C3 e/ou IgG ou IgM. Foi também relatada a ocorrência de doença tubulointersticial e nefropatia por IgA.

Cerca de 25% dos pacientes exibem lesões cutâneas, que podem incluir púrpura, eritema nodoso, eritema multiforme, angioedema/urticária, livedo reticular e paniculite.

São observadas manifestações de vasculite em até 25% dos pacientes, podendo acometer vasos de qualquer calibre. A vasculite de vasos de grande calibre pode manifestar-se com aneurismas aórticos, e a doença de vasos de calibre médio pode acometer as artérias coronárias, hepáticas, mesentéricas ou renais ou vasos que irrigam os nervos. Além disso, podem ocorrer doença de vasos cutâneos e comprometimento das vênulas pós-capilares. Foi também relatada uma variedade de vasculites primárias que ocorrem em associação à policondrite recidivante **(Cap. 385)**. Uma sobreposição específica é a síndrome “MAGIC” (úlceras da boca e genitais com cartilagem inflamada, de *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*), em que os pacientes apresentam manifestações tanto da policondrite recidivante quanto da doença de Behçet **(Cap. 387)**.

ACHADOS LABORATORIAIS E EXAMES COMPLEMENTARES DE IMAGEM

Não existem características laboratoriais que sejam diagnósticas da policondrite recidivante. A leucocitose leve e a anemia normocrômica normocítica estão presentes com frequência. A eosinofilia é observada em 10% dos pacientes. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa em geral mostram-se elevadas. O fator reumatoide e os testes de fatores antinucleares ocasionalmente são positivos, porém com baixos títulos, enquanto os níveis de complemento estão normais. Os anticorpos contra o colágeno tipo II estão presentes em menos da metade dos pacientes e não são específicos. Os imunocomplexos circulantes podem ser identificados especialmente nos pacientes com doença ativa em fase inicial. Podem estar presentes níveis elevados de γ globulina. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCAs, de *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), tanto citoplasmáticos (cANCA) quanto perinucleares (pANCA), são encontrados em alguns pacientes com doença ativa. Entretanto, no teste específico de antígeno-alvo, há apenas relatos ocasionais de mieloperoxidase-ANCA positiva, e os proteinase 3-ANCA são encontrados muito raramente na policondrite recidivante.

As vias respiratórias superiores e inferiores podem ser avaliadas por técnicas de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM). A broncoscopia proporciona uma visualização direta das vias respiratórias, mas pode ser um procedimento de alto risco para pacientes com comprometimento das vias respiratórias. As provas de função pulmonar com alças de fluxo-volume podem revelar obstrução inspiratória e/ou expiratória. O exame de imagem também pode ser útil para detectar a presença de doença extracartilaginosa. A radiografia de tórax pode mostrar estreitamento da traqueia e/ou dos brônquios principais, alargamento da parte ascendente ou descendente da aorta, em virtude de um aneurisma, e cardiomegalia quando existe insuficiência aórtica. A RM pode ser usada para avaliar uma dilatação aneurismática da aorta. A eletrocardiografia e a ecocardiografia podem ser úteis para avaliação adicional de manifestações cardíacas da doença.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se no reconhecimento das características típicas clínicas. As biópsias da cartilagem afetada da orelha, do nariz ou do trato respiratório confirmam o diagnóstico, porém são necessárias apenas quando as manifestações clínicas não são típicas. Os critérios diagnósticos foram sugeridos em 1976 por McAdam e colaboradores e modificados por Damiani e Levine, em 1979. Em geral, esses critérios continuam sendo usados na prática clínica. McAdam e colaboradores propuseram o seguinte: (1) condrite recorrente de ambos os pavilhões auriculares; (2) artrite inflamatória não erosiva; (3) condrite da cartilagem nasal; (4) inflamação das estruturas oculares, como conjuntivite, ceratite, esclerite/episclerite e/ou uveíte; (5) condrite das cartilagens laríngea e/ou traqueal, e (6) danos coclear e/ou vestibular que se manifestam por perda auditiva neurossensorial, zumbido e/ou vertigem. O diagnóstico é incontestável quando estão presentes três ou mais dessas características, em conjunto com uma biópsia positiva da cartilagem auricular, nasal ou respiratória. Subsequentemente, Damiani e Levine sugeriram que o diagnóstico poderia ser feito quando estavam presentes uma ou mais das características mencionadas anteriormente e uma biópsia positiva, quando estavam presentes dois ou mais locais distintos de inflamação da cartilagem que respondiam aos glicocorticoides ou à dapsona, ou quando estavam presentes três ou mais das características indicadas anteriormente.

O diagnóstico diferencial da policondrite recidivante concentra-se em seus locais de comprometimento clínico. Os pacientes com granulomatose com poliangeíte (de Wegener) podem ter o nariz em sela e acometimento traqueal, mas podem ser diferenciados pela ocorrência de inflamação primária na mucosa desses locais, ausência de comprometimento auricular e presença de doença parenquimatosa pulmonar. Os pacientes com a síndrome de Cogan exibem ceratite intersticial, bem como anormalidades vestibulares e auditivas, porém esta síndrome não acomete o trato respiratório nem as orelhas. Inicialmente, a artrite reativa pode ser semelhante à policondrite recidivante por causa da artrite oligoarticular e do acometimento ocular –

porém, com o passar do tempo, será diferenciada pelo aparecimento da uretrite e de lesões mucocutâneas típicas, bem como pela ausência de acometimento da cartilagem do nariz ou das orelhas. A artrite reumatoide inicialmente pode sugerir policondrite recidivante por causa da artrite e inflamação ocular. No entanto, a artrite na forma reumatoide é erosiva e simétrica. Além disso, os títulos do fator reumatoide em geral são altos em comparação com aqueles observados na policondrite recidivante, e em geral não se observa a presença de antipeptídeo citrulinado cíclico. A infecção bacteriana da orelha pode ser confundida com uma policondrite recidivante, mas difere por em geral acometer apenas uma única orelha, incluindo o lóbulo. A cartilagem auricular também pode ser lesionada por traumatismo ou geladura. Além disso, pode-se observar a ocorrência de doença nasal destrutiva e anormalidades auriculares em pacientes que fazem uso de cocaína adulterada com levamisol. Nessa situação, o comprometimento da orelha difere daquele da policondrite recidivante, visto que costuma se manifestar na forma de placas purpúricas com necrose que se estende para a orelha externa, que não contém cartilagem.

TRATAMENTO POLICONDRITE RECIDIVANTE

Nos pacientes com condrite ativa, a prednisona, 40 a 60 mg/dia, costuma ser efetiva na supressão da atividade da doença; a posologia deve ser reduzida gradualmente depois que a doença tiver sido controlada. Em alguns pacientes, a prednisona pode ser suspensa, enquanto em outros será necessário continuar com pequenas doses na faixa de 5 a 10 mg/dia para conseguir a supressão contínua da doença. A dapsona, 50 a 100 mg/dia, revelou-se eficaz para a inflamação da cartilagem e as manifestações articulares em alguns pacientes. Outros agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina ou ciclosporina, devem ser reservados para pacientes com doença grave que comporta risco para os órgãos, que não respondem à prednisona ou que necessitam de altas doses para controlar a atividade da doença. Os pacientes com inflamação ocular significativa com frequência necessitam de glicocorticoides intraoculares, bem como de altas doses de prednisona. Existe um pequeno número de relatos sobre o uso de antagonistas do fator de necrose tumoral, o rituximabe (anti-CD20) e o tocilizumabe (antirreceptor de interleucina 6), cujo número é muito pequeno para avaliar sua eficácia. A substituição de uma valva cardíaca ou o reparo de um aneurisma aórtico podem ser necessários. Quando a obstrução das vias respiratórias é grave, é necessária a realização de traqueostomia. As endopróteses (*stents*) podem ser necessárias nos pacientes com colapso traqueobrônquico.

RESULTADOS, PROGNÓSTICO E SOBREVIDA DO PACIENTE

A evolução da policondrite recidivante é altamente variável. Alguns pacientes apresentam episódios inflamatórios de poucos dias a várias semanas de duração que, em seguida, desaparecem espontaneamente ou com tratamento. Os episódios podem sofrer recidiva a determinados intervalos, que variam de semanas a meses. Em outros pacientes, a doença segue uma evolução indolente crônica, que pode ser grave. Em um estudo, a taxa de sobrevida estimada de cinco anos foi de 74%, e a taxa de sobrevida de 10 anos, de 55%. Diferentemente das séries anteriores, apenas cerca de 50% das mortes puderam ser atribuídos à policondrite recidivante ou a complicações do tratamento. As complicações das vias respiratórias são responsáveis por apenas 10% de todos os casos fatais. Em geral, os pacientes com doença mais disseminada têm prognóstico menos favorável.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo representa uma versão revista do texto do Dr. Bruce C. Gilliland em edições anteriores do Medicina interna de Harrison. O Dr. Gilliland faleceu em 17 de fevereiro de 2007 e foi colaborador do Harrison desde a 11ª edição.

390

Sarcoidose

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

DEFINIÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória caracterizada pela presença de granulomas sem caseação. Na maioria das vezes, a doença acomete múltiplos sistemas, sendo o acometimento de dois ou mais órgãos indispensável para se poder fazer um diagnóstico específico. O achado de granulomas não é específico da sarcoidose, e deve-se descartar a possibilidade de outras condições que reconhecidamente causam granulomas. Essas condições incluem infecções micobacterianas e fúngicas, neoplasia maligna e agentes ambientais, como berílio. A sarcoidose afeta praticamente todos os órgãos do corpo, porém o pulmão é acometido mais comumente. Outros órgãos que costumam ser afetados são o fígado, a pele e os olhos. O resultado clínico da sarcoidose varia, ocorrendo remissão em mais de 50% dos pacientes ao longo de poucos anos após se fazer o diagnóstico; no entanto, os demais pacientes podem desenvolver uma doença crônica que dura várias décadas.

ETIOLOGIA

Apesar das inúmeras pesquisas, a causa da sarcoidose continua sendo desconhecida. Atualmente, a etiologia mais provável é um agente ambiental infeccioso ou não infeccioso que desencadeia resposta inflamatória em um hospedeiro geneticamente suscetível. Entre os possíveis agentes infecciosos, estudos minuciosos mostraram uma incidência muito mais alta de *Propionibacter acnes* nos linfonodos dos pacientes com sarcoidose em comparação aos controles. Um modelo animal mostrou que o *P. acnes* pode induzir, em camundongos, uma resposta granulomatosa semelhante à da sarcoidose. Outros demonstraram a presença de uma proteína micobacteriana (catalase-peroxidase de *Mycobacterium tuberculosis* [mKatG]) nos granulomas de alguns pacientes com sarcoidose. Essa proteína é muito resistente à degradação e pode representar o antígeno persistente na sarcoidose. A resposta imune a esse antígeno e a outras proteínas micobacterianas foi documentada por outro laboratório. Esses estudos sugerem que uma micobactéria semelhante ao *M. tuberculosis* pode ser responsável pela sarcoidose. O mecanismo de exposição/infecção por esses agentes foi o foco de outros estudos. As exposições ambientais aos inseticidas e fungos filamentares estão associadas a maior risco de contrair tal doença. Além disso, os profissionais da assistência de saúde parecem correr um risco mais elevado. Ademais, ocorreu sarcoidose em um órgão de doador após transplante em paciente com sarcoidose. Alguns autores sugeriram que a sarcoidose não é decorrente de um único agente, mas representa uma resposta de determinado hospedeiro a múltiplos agentes. Alguns estudos conseguiram correlacionar as exposições ambientais aos marcadores genéticos. Tais estudos confirmaram a hipótese de que um hospedeiro geneticamente suscetível constitui um fator essencial nessa doença.

INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E IMPACTO GLOBAL

A sarcoidose é observada em todo o mundo, sendo a prevalência mais alta relatada na população nórdica. Nos EUA, a doença é relatada mais comumente em afrodescendentes do que em brancos, com uma razão afrodescendentes:brancos variando de 3:1 a 17:0. As mulheres parecem ser ligeiramente mais suscetíveis que os homens. A incidência mais alta em afrodescendentes pode ter sido influenciada pelo fato de que esses indivíduos parecem desenvolver doença pulmonar mais extensa e crônica. Levando-se em conta que a maioria das clínicas especializadas em sarcoidose é dirigida por pneumologistas, pode ter ocorrido uma tendenciosidade nessa seleção. Em âmbito mundial, a prevalência da doença varia de 20 a 60 por 100.000 para muitos grupos, tais como japoneses ou italianos e norte-americanos brancos. Ocorrem taxas mais elevadas na Irlanda e nos países nórdicos. Em uma comunidade observada minuciosamente na Suécia, o risco vitalício do surgimento de sarcoidose foi de 3%.

A sarcoidose ocorre com frequência em adultos jovens sadios. É incomum diagnosticar essa doença em alguém com menos de 18 anos de idade. Entretanto, já ficou claro que um segundo pico na incidência ocorre por volta dos 60 anos. Em um estudo de mais de 700 pacientes com sarcoidose recém-diagnosticada nos EUA, 50% dos pacientes tinham ≥ 40 anos na época em que foi feito o diagnóstico.

Apesar de a maioria dos casos de sarcoidose ser de natureza esporádica, existe uma forma familiar da doença. Pelo menos 5% dos pacientes com sarcoidose terão um membro da família com essa enfermidade. Os pacientes irlandeses ou afrodescendentes com sarcoidose parecem comportar uma taxa de doença familiar 2 ou 3 vezes mais alta.

FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOGÊNESE

O granuloma é o elemento patológico mais característico da sarcoidose. Um aspecto distinto da sarcoidose é o acúmulo local de células inflamatórias. Estudos extensos realizados no pulmão, utilizando o lavado broncoalveolar (LBA), demonstraram que a resposta inflamatória inicial consiste em um influxo de células T auxiliares. Além disso, observa-se um acúmulo de monócitos ativados. A **Figura 390.1** apresenta um modelo proposto para a sarcoidose. Utilizando o complexo HLA-CD4, as células apresentadoras de antígenos apresentam um antígeno desconhecido à célula T auxiliar. Os estudos esclareceram que os haplótipos HLA específicos, tais como HLA-DRB1*1101, estão associados a maior risco de surgimento da sarcoidose. Além disso, diferentes haplótipos HLA estão associados a diferentes resultados clínicos.

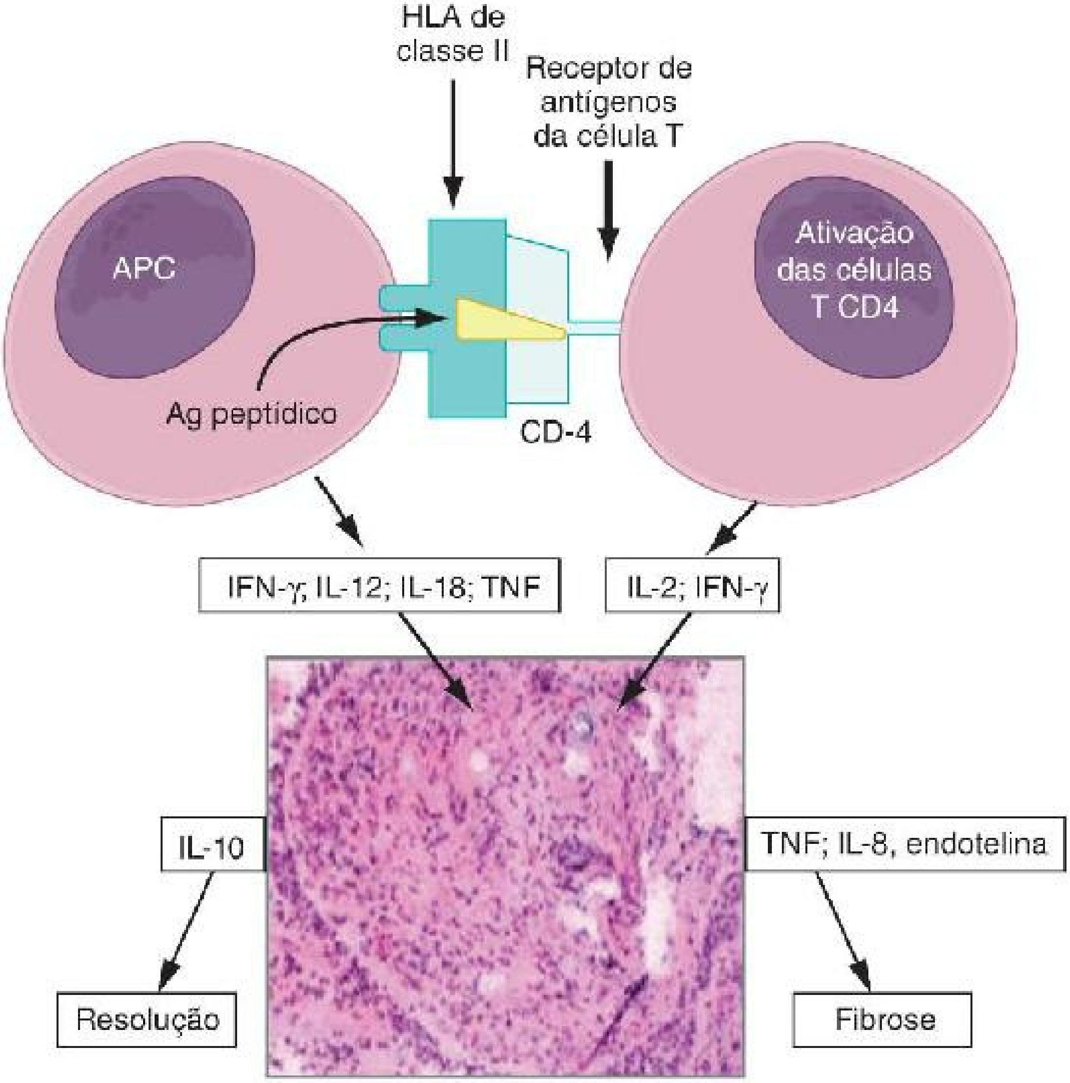
HLA de classe II
Receptor de antígenos da célula T
APC
Ativação das células T CD4
Ag peptídico
CD-4
IFN-γ; IL-12; IL-18; TNF
IL-2; IFN-γ
IL-10
TNF; IL-8, endotelina
Resolução
Fibrose

FIGURA 390.1 Representação esquemática dos eventos iniciais da sarcoidose. O complexo da célula apresentadora de antígeno e da célula T auxiliar leva à liberação de múltiplas citocinas. Isso resulta na formação de um granuloma. Com o passar do tempo, o granuloma pode regredir ou evoluir para doença crônica, como fibrose. APC, célula apresentadora de antígeno; HLA, antígeno leucocitário humano; IFN, interferon; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

O agrupamento de macrófagos/células T auxiliares leva à ativação, com liberação aumentada de várias citocinas. Essas citocinas incluem a interleucina (IL) 2 liberada das células T e o interferon γ e o fator de necrose tumoral (TNF) liberados pelo macrófago. A célula T é um elemento necessário da resposta inflamatória inicial. Na infecção pelo HIV não tratada em fase avançada, os pacientes que carecem de células T auxiliares raramente desenvolvem sarcoidose. Em contrapartida, vários relatos confirmam que a sarcoidose acaba sendo desmascarada quando os indivíduos infectados pelo HIV recebem terapia antirretroviral, com subsequente restauração de seu sistema imune. Em contrapartida, o tratamento da sarcoidose pulmonar já estabelecida com ciclosporina, fármaco que regula negativamente as respostas de células T auxiliares, parece ter pouco impacto sobre a sarcoidose.

A resposta granulomatosa da sarcoidose pode desaparecer com ou sem terapia. Entretanto, em pelo menos 20% dos pacientes com sarcoidose, instala-se uma forma crônica da doença. Tal forma persistente da doença está associada à secreção de altos níveis de IL-8. Além disso, os estudos realizados relataram que os pacientes com essa forma crônica de doença liberam quantidades excessivas de TNF nas áreas de inflamação. Assinaturas gênicas específicas foram associadas à ocorrência de doença mais grave, como doença cardíaca, neurológica e pulmonar fibrótica.

Por ocasião do diagnóstico, pode ser difícil determinar a história natural da doença. Uma forma da doença, a *síndrome de Löfgren*, consiste em eritema nodoso e adenopatia hilar na radiografia de tórax. Em alguns casos, pode-se identificar a presença de artrite periarticular sem eritema nodoso. A síndrome de Löfgren está associada a um bom prognóstico, com mais de 90% dos pacientes conseguindo uma resolução da doença no transcorrer de dois anos. Estudos recentes demonstraram que o HLA-DRB1*03 foi encontrado em cerca de 66% dos pacientes escandinavos com síndrome de Löfgren. Mais de 95% dos pacientes positivos para HLA-DRB1*03 tiveram resolução da doença dentro de dois anos, enquanto quase 50% dos pacientes remanescentes permaneceram com a doença por mais de dois anos. Ainda não foi estabelecido se essas observações podem ser aplicadas a uma população de indivíduos não escandinavos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação da sarcoidose varia desde os pacientes assintomáticos até aqueles com falência de órgãos. Ainda não foi esclarecido com que frequência a sarcoidose é assintomática. Nos países em que é feito o rastreamento sistemático com radiografia de tórax, 20 a 30% dos casos pulmonares são identificados em indivíduos assintomáticos. A impossibilidade de realizar a rastreamento para outras formas assintomáticas da doença pode sugerir que até 33% dos pacientes com sarcoidose são assintomáticos.

As queixas respiratórias como tosse e dispneia constituem os sintomas iniciais mais comuns. Em muitos casos, o paciente apresenta uma história de 2 a 4 semanas desses sintomas. Lamentavelmente, por causa da natureza inespecífica dos sintomas pulmonares, o paciente pode consultar médicos por até 1 ano antes de o diagnóstico ser confirmado. Para esses pacientes, o diagnóstico de sarcoidose costuma ser sugerido somente quando é feita uma radiografia de tórax.

Os sintomas relacionados com a doença cutânea e ocular são as duas próximas queixas mais comuns. As lesões da pele são inespecíficas com demasiada frequência. Entretanto, pelo fato de tais lesões serem observadas prontamente, o paciente e o médico responsável pelo tratamento com frequência chegam a um diagnóstico. Ao contrário dos pacientes com doença pulmonar, os pacientes com lesões cutâneas comportam maior probabilidade de serem diagnosticados seis meses após o surgimento dos sintomas.

Os sintomas constitucionais inespecíficos consistem em fadiga, febre, sudorese noturna e redução ponderal. A fadiga talvez seja o sintoma constitucional mais comum que afeta esses pacientes. Por causa de sua natureza insidiosa, em geral os pacientes não ficam cientes da associação com a sarcoidose até que a enfermidade tenha regredido.

A incidência global da sarcoidose na época em que é feito o diagnóstico e o eventual acometimento orgânico comum estão resumidos no **Quadro 390.1**. Com o passar do tempo, o acometimento cutâneo, ocular e neurológico torna-se mais evidente. Nos EUA, a frequência de acometimento orgânico específico parece ser afetada por idade, raça e sexo. Por exemplo, a doença ocular é mais comum entre os afrodescendentes. Antes dos 40 anos, ocorre mais frequentemente em mulheres. Contudo, nos diagnosticados acima dos 40 anos, a doença ocular é mais comum em homens.

QUADRO 390.1 **FREQUÊNCIA DE ACOMETIMENTO DE ÓRGÃOS COMUNS E RISCO VITALÍCIO**[a]

	Apresentação, %[b]	Acompanhamento, %[c]
Pulmões	95	94
Pele	24	43
Olhos	12	29
Linfonodo extratorácico	15	16
Fígado	12	14
Baço	7	8
Neurológicos	5	16
Sistema cardíaco	2	3

[a] Os pacientes podem ter mais de um único órgão acometido. [b] Do estudo ACCESS com 736 pacientes avaliadosseis meses após se fazer o diagnóstico. [c] Do acompanhamento com 1.024 pacientes com sarcoidose atendidos na University of Cincinnati Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic de 2002 a 2006.

PULMÃO

O acometimento pulmonar ocorre em > 90% dos pacientes com sarcoidose. O método usado mais comumente para identificar a doença pulmonar ainda é a radiografia de tórax. A Figura 390.2 ilustra a radiografia de tórax de um paciente com sarcoidose que tem adenopatia hilar bilateral. Embora a tomografia computadorizada (TC) tenha modificado a abordagem diagnóstica para a doença pulmonar intersticial, esse exame não costuma ser considerado como instrumento de monitoramento para pacientes com sarcoidose. A Figura 390.3 demonstra alguns dos aspectos característicos da TC, como espessamento peribrônquico e alterações nodulares reticulares, que são predominantemente subpleurais. O espessamento peribrônquico observado na TC parece explicar o alto rendimento de granulomas das biópsias brônquicas realizadas para fazer o diagnóstico.

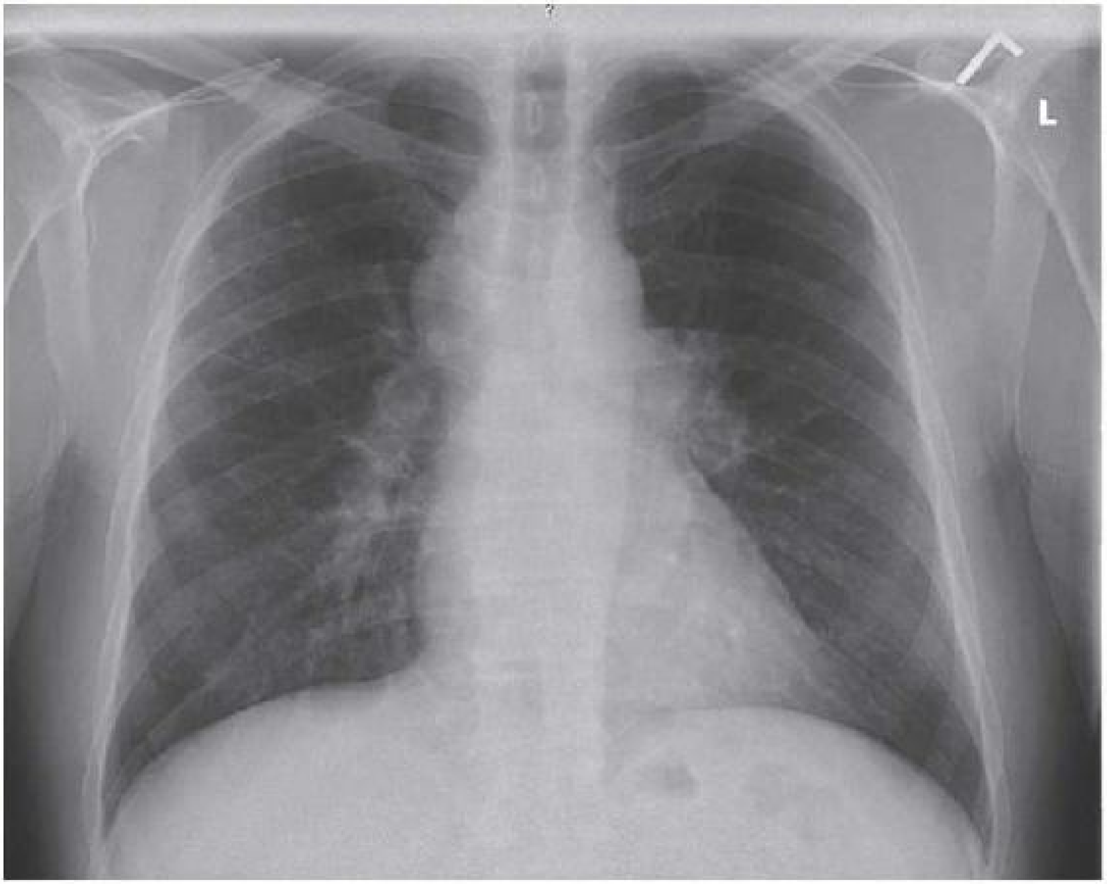

FIGURA 390.2 **Radiografia posteroanterior de tórax** demonstrando adenopatia hilar bilateral com doença no estágio 1.

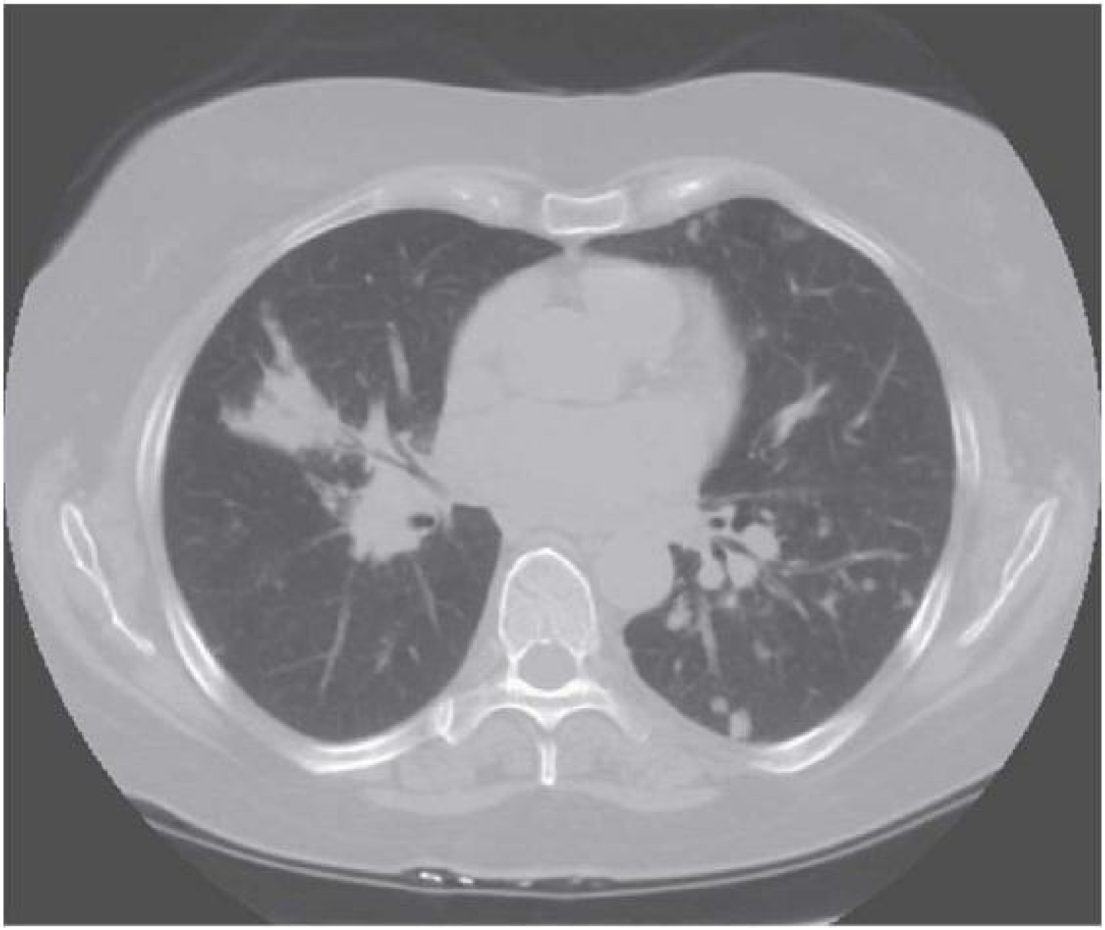

FIGURA 390.3 Tomografia de alta resolução do tórax demonstrando a nodularidade reticular irregular, incluindo áreas de confluência.

Apesar de a TC ser mais sensível, o sistema de escores padronizado descrito por Scadding, em 1961, para as radiografias de tórax continua sendo o método preferido para caracterizar o acometimento torácico. O estágio 1 representa apenas adenopatia hilar **(Fig. 390.2)**, na maioria das vezes com o acometimento paratraqueal do lado direito. O estágio 2 é uma combinação de adenopatia mais infiltrados, enquanto o estágio 3 revela apenas infiltrados. O estágio 4 consiste em fibrose. Em geral, os infiltrados na sarcoidose são predominantemente um processo do lobo superior. Somente em umas poucas doenças não infecciosas, observa-se a predominância do lobo superior. Além da sarcoidose, o diagnóstico diferencial de doença no lobo superior inclui pneumonite de hipersensibilidade, silicose e histiocitose de células de Langerhans. Para as doenças infecciosas, a tuberculose e a pneumonia por *Pneumocystis* podem se manifestar, com frequência, como doenças do lobo superior.

Os volumes pulmonares, a mecânica e a difusão são úteis para avaliar as doenças pulmonares intersticiais como a sarcoidose. A difusão do dióxido de carbono (D_{CO}) constitui o teste mais sensível para uma doença pulmonar intersticial. Os volumes pulmonares reduzidos constituem um reflexo da doença pulmonar restritiva observada na sarcoidose. Contudo, cerca de 33% dos pacientes que se apresentam com sarcoidose têm volumes pulmonares dentro da variação normal, não obstante as radiografias de tórax anormais e a dispneia.

Cerca de 50% dos pacientes com sarcoidose se apresentam com doença obstrutiva, refletida por uma razão reduzida de volume expiratório forçado em um segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF). A tosse é um sintoma muito comum. O acometimento das vias respiratórias que causa graus variáveis de obstrução é responsável pela tosse na maioria dos pacientes com sarcoidose. A hiper-reatividade das vias respiratórias, conforme determinada pelo desafio com metacolina, é positiva em alguns desses pacientes. Uns poucos pacientes com tosse respondem aos broncodilatadores tradicionais como a única forma de tratamento. Em alguns casos, são úteis os glicocorticoides inalados em altas doses, mesmo quando utilizados isoladamente. A obstrução das vias respiratórias pode ser causada por uma grande estenose, que pode se tornar fibrótica e não responder à terapia anti-inflamatória.

A hipertensão arterial pulmonar é relatada em pelo menos 5% dos pacientes com sarcoidose. Tanto o acometimento vascular direto quanto as consequências das alterações fibróticas no pulmão podem resultar em hipertensão arterial pulmonar. Nos pacientes com sarcoidose que apresentam fibrose terminal e que estão aguardando um transplante de pulmão, 70% irão apresentar hipertensão arterial pulmonar. Essa incidência é muito mais alta do que aquela relatada para outras doenças pulmonares fibróticas. Nos pacientes com doença menos avançada, porém ainda assim sintomáticos, a hipertensão arterial pulmonar foi observada em até 50% dos casos. Pelo fato de a hipertensão arterial pulmonar associada à sarcoidose poder responder à terapia, uma avaliação para essa possibilidade deve ser aventada nos pacientes persistentemente sintomáticos.

PELE

O acometimento da pele é identificado eventualmente em mais de 33% dos pacientes com sarcoidose. As lesões cutâneas clássicas consistem em eritema nodoso, lesões maculopapulares, hiper e hipopigmentação, formação de queloides e nódulos subcutâneos. Um complexo específico de acometimento da ponte do nariz, da área localizada debaixo dos olhos e das bochechas recebe a denominação de *lúpus pérnio* **(Fig. 390.4)**, sendo diagnóstico de uma forma crônica de sarcoidose.

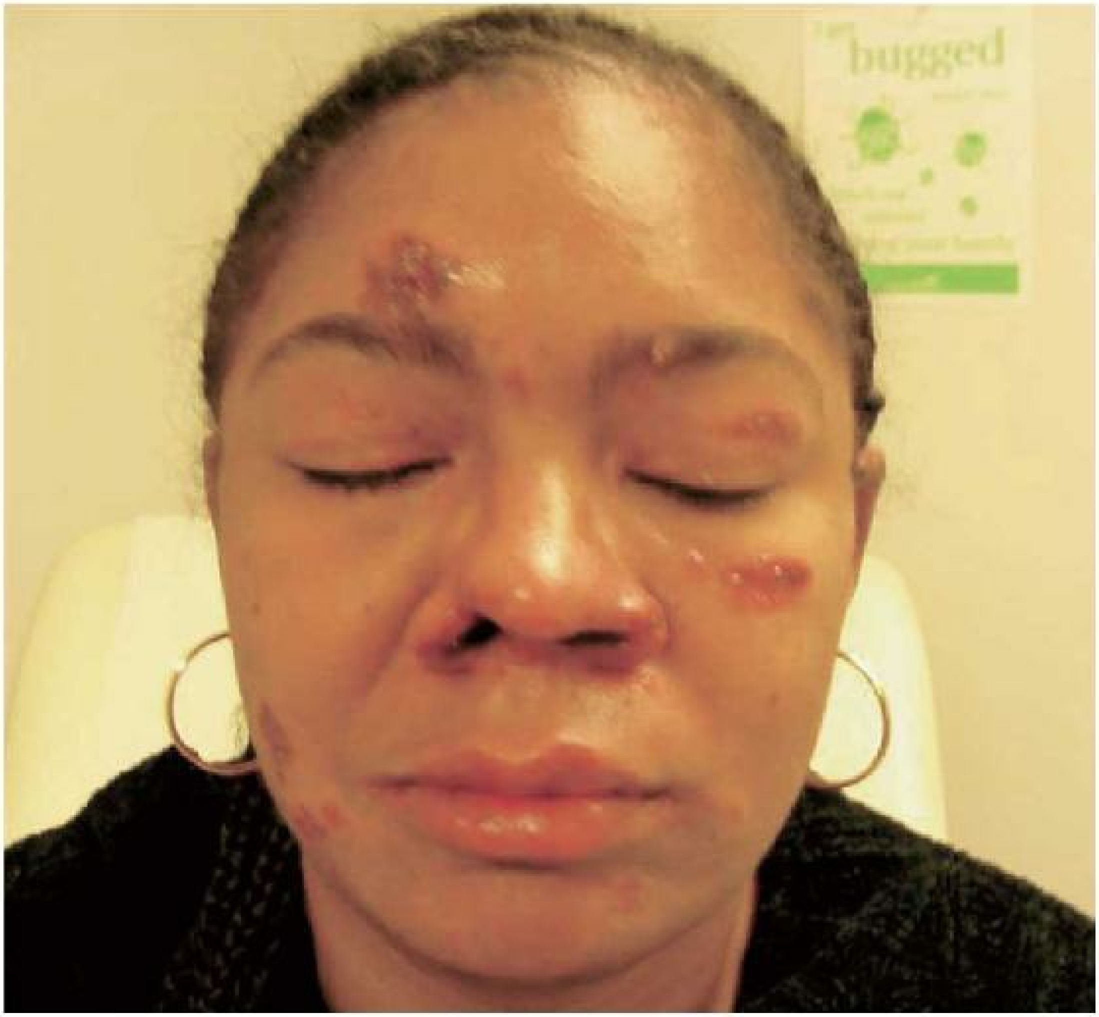

FIGURA 390.4 **Lesões inflamatórias crônicas** ao redor do nariz, dos olhos e das bochechas, denominadas lúpus pérnio.

Em contrapartida, o eritema nodoso é uma erupção cutânea transitória que pode ser observada em associação com adenopatia hilar e uveíte (síndrome de Löfgren). É mais comum em mulheres e em certos grupos demográficos autodescritos, incluindo brancos e porto-riquenhos. Nos EUA, as outras manifestações de sarcoidose cutânea, em especial o lúpus pérnio, são mais comuns em afrodescendentes do que em brancos.

As lesões maculopapulares da sarcoidose constituem a forma crônica mais comum da doença (Fig. 390.5). Com frequência, passam despercebidas ao paciente e ao médico, visto que são crônicas e não provocam dor. No início, essas lesões em geral consistem em pápulas de coloração púrpura e, com frequência, são induradas. Podem tornar-se confluentes e infiltrar grandes áreas da pele. Com o tratamento, a cor e o endurecimento podem regredir. Como essas lesões são causadas por granulomas sem caseação, o diagnóstico de sarcoidose pode ser feito prontamente por uma biópsia da pele.

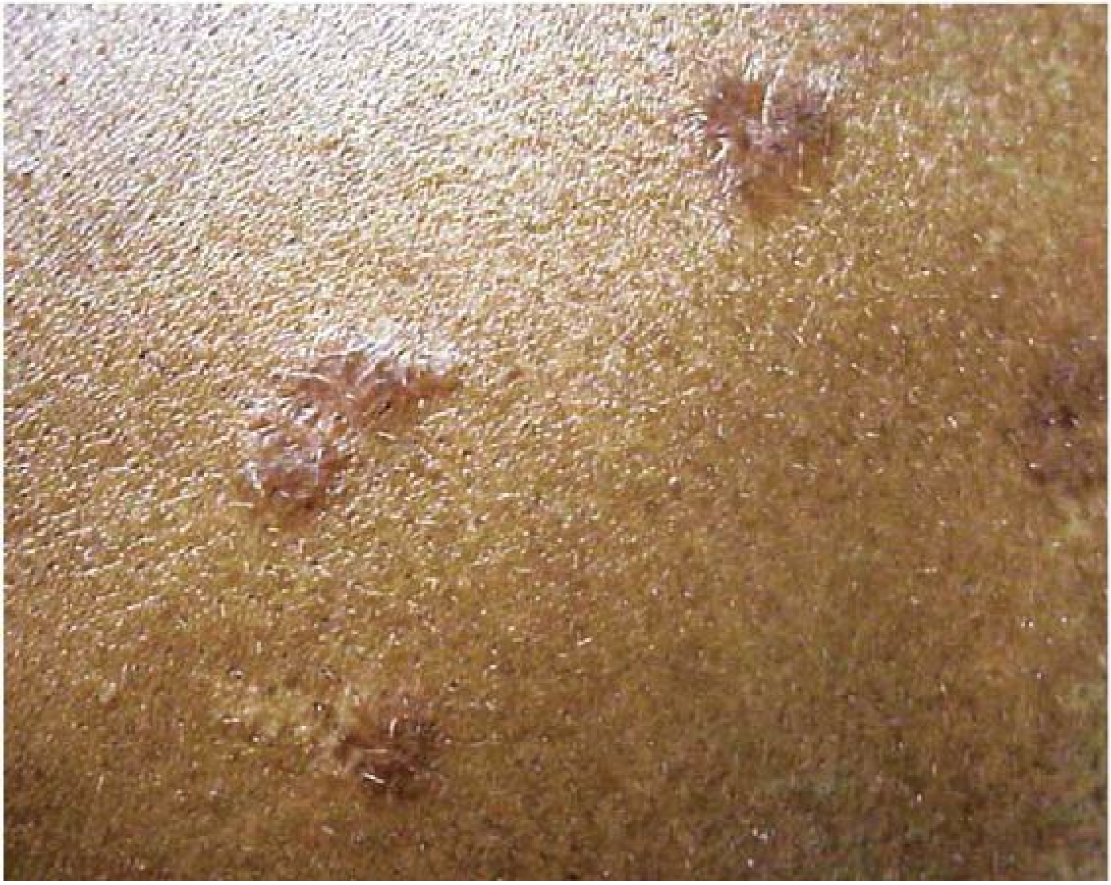

FIGURA 390.5 Lesões maculopapulares no tronco de um paciente com sarcoidose.

OLHO

A frequência das manifestações oculares na sarcoidose varia de acordo com a raça. No Japão, mais de 70% dos pacientes com sarcoidose desenvolvem doença ocular, enquanto nos EUA apenas 30% a exibem, sendo o problema mais comum em afrodescendentes que em brancos. Apesar de a manifestação mais frequente ser uma uveíte anterior, mais de 25% dos pacientes têm inflamação na parte posterior do olho, como retinite e *pars planitis*. Sintomas como fotofobia, visão embotada e aumento do lacrimejamento podem ocorrer, porém alguns pacientes assintomáticos ainda apresentam inflamação. Os pacientes inicialmente assintomáticos com sarcoidose ocular eventualmente podem desenvolver cegueira. Por isso, recomenda-se que todos os pacientes com sarcoidose sejam submetidos a exame oftalmológico específico. A ceratoconjuntivite seca é observada em mais de 50% dos pacientes com sarcoidose crônica. Os olhos secos aparecem como um reflexo de doença prévia da glândula lacrimal. O paciente pode não ter mais inflamação ativa, porém os olhos secos podem exigir lágrimas naturais ou outros lubrificantes.

FÍGADO

Ao serem utilizadas as biópsias para detectar a doença granulomatosa, o acometimento do fígado pode ser identificado em mais de 50% dos pacientes com sarcoidose. Entretanto, ao serem utilizadas as provas de função hepática, apenas 20 a 30% dos pacientes têm evidências de acometimento hepático. A anormalidade mais comum da função hepática é uma elevação no nível da fosfatase alcalina, compatível com um padrão obstrutivo. Além disso, podem ocorrer níveis elevados das transaminases. Um nível elevado de bilirrubina constitui um marcador para doença hepática mais avançada. Em síntese, apenas 5% dos pacientes com sarcoidose exibem sintomas suficientes devido à sua hepatopatia e que exigem terapia específica. Apesar de os sintomas poderem derivar de hepatomegalia, os sintomas resultam mais frequentemente de uma extensa colestase intra-hepática que evolui para hipertensão portal. Nesse caso, podem ocorrer ascite e varizes esofágicas. É raro que um paciente com sarcoidose venha a necessitar de um transplante de fígado, pois mesmo os pacientes com cirrose decorrente de sarcoidose podem responder à terapia sistêmica. Como nota de alerta, os pacientes tanto com sarcoidose quanto com hepatite C devem evitar a terapia com interferon α, por causa de sua associação com o surgimento ou o agravamento de doença granulomatosa.

MEDULA ÓSSEA E BAÇO

Uma ou mais manifestações na medula óssea podem ser identificadas em muitos pacientes com sarcoidose. O problema hematológico mais comum é a linfopenia, que constitui um reflexo do sequestro dos linfócitos dentro das áreas de inflamação. A anemia ocorre em 20% dos pacientes, e a leucopenia é menos comum. O exame da medula óssea revela granulomas em cerca de 33% dos pacientes. Embora a esplenomegalia possa ser detectada em 5 a 10% dos pacientes, a biópsia do baço revela granuloma em 60% dos casos. A TC pode ser relativamente específica para o comprometimento do baço pela sarcoidose **(Fig. 390.6)**. O acometimento tanto da medula óssea quanto do baço é mais comum em afrodescendentes do que em brancos. Embora essas manifestações isoladamente constituam, raramente, uma indicação para tratamento, a esplenectomia, em raras ocasiões, pode estar indicada para a esplenomegalia sintomática maciça ou a pancitopenia profunda. Pode ocorrer linfadenopatia não torácica em até 20% dos pacientes.

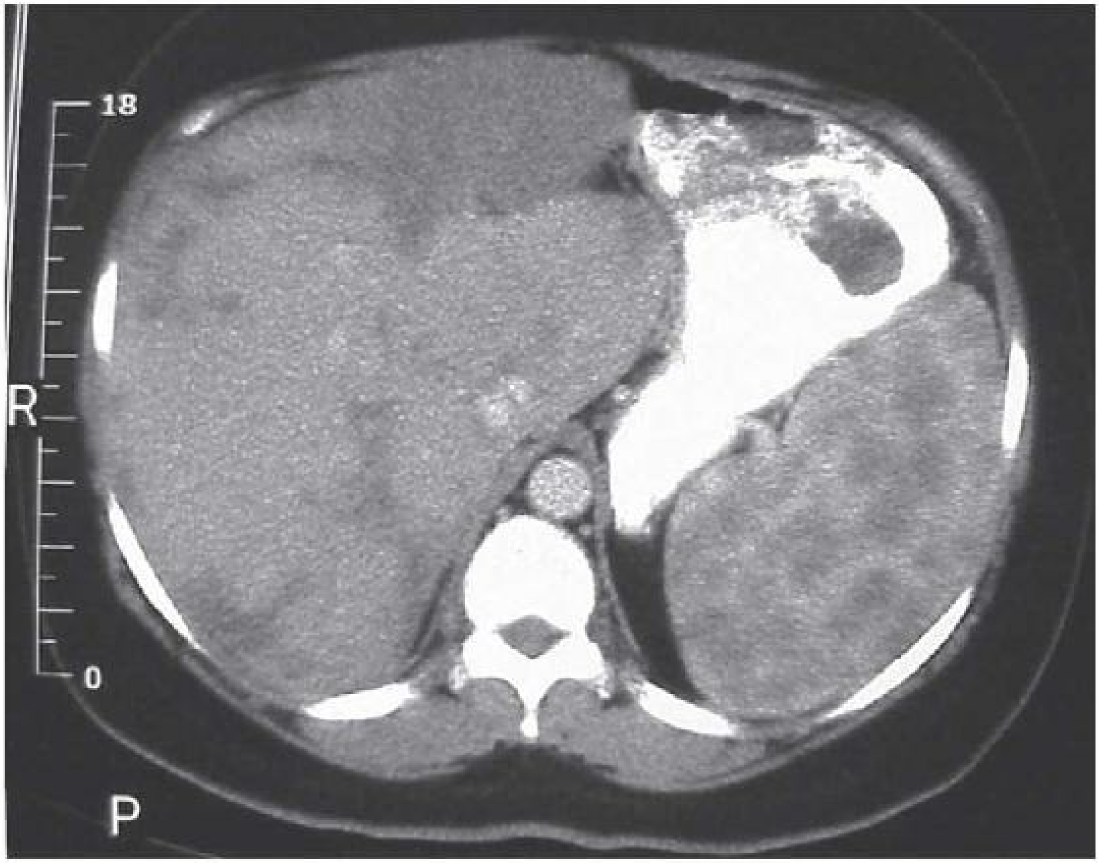

FIGURA 390.6 Tomografia computadorizada do abdome após administração de contraste por via oral e intravenosa. O estômago mostra-se comprimido pelo baço aumentado de volume. Dentro do baço, são identificadas áreas de hipo e de hiperdensidade.

METABOLISMO DO CÁLCIO

Ocorrem hipercalcemia e/ou hipercalciúria em cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose. Esse achado é mais comum em brancos do que em afrodescendentes e em homens. O mecanismo do metabolismo anormal do cálcio é a maior produção de 1,25-di-hidroxivitamina D pelo próprio granuloma. A 1,25-di-hidroxivitamina D provoca aumento da absorção intestinal de cálcio, resultando em hipercalcemia com nível suprimido de paratormônio (PTH) **(Cap. 424)**. A vitamina D exógena aumentada devido a dieta ou exposição à luz solar pode exacerbar esse problema. O cálcio sérico deve ser determinado como parte da avaliação inicial de todos os pacientes com sarcoidose, podendo uma repetição da determinação ser útil durante os meses de verão com maior exposição solar. Nos pacientes com história de cálculos renais, deve ser solicitada a mensuração do cálcio urinário para um período de 24 horas. Se um paciente com sarcoidose e história de cálculos renais vai receber suplementos de cálcio, deve ser realizado um acompanhamento com mensuração do nível de cálcio urinário durante um período de 24 horas.

DOENÇA RENAL

Ocorre comprometimento direto dos rins em < 5% dos pacientes com sarcoidose. Esse comprometimento está associado a granulomas no próprio rim, podendo levar à nefrite. Entretanto, a hipercalcemia é a causa mais provável de doença renal associada à sarcoidose. Em 1 a 2% dos pacientes com sarcoidose, pode-se observar o desenvolvimento de insuficiência renal aguda em consequência da hipercalcemia. O tratamento bem-sucedido da hipercalcemia com glicocorticoides e outras terapias com frequência melhora a disfunção renal, porém em geral não a elimina por completo.

SISTEMA NERVOSO

A doença neurológica é relatada em 5 a 10% dos pacientes com sarcoidose e parece comportar uma frequência igual em todos os grupos étnicos. Qualquer parte dos sistemas nervosos central ou periférico pode ser afetada. Com frequência, a presença de inflamação granulomatosa é visível na ressonância magnética (RM). A RM com realce pelo gadolínio pode demonstrar lesões expansivas, porém a RM pode ser negativa em virtude das lesões pequenas ou do efeito da terapia sistêmica para reduzir a inflamação. Os achados no líquido cerebrospinal (LCS) incluem meningite linfocítica com ligeiro aumento na proteína. A glicose no LCS costuma ser normal, embora possa mostrar-se baixa. Certas áreas do sistema nervoso são afetadas mais comumente na neurossarcoidose, incluindo comprometimento de nervos cranianos, meningite basilar, mielopatia e doença do hipotálamo anterior com diabetes insípido associado **(Cap. 404)**. As crises convulsivas e alterações cognitivas também ocorrem. Dos nervos cranianos, a paralisia do sétimo nervo pode ser transitória e confundida com a paralisia de Bell (paralisia idiopática do sétimo nervo). Levando-se em conta que essa forma de neurossarcoidose regride com frequência em algumas semanas e não recidiva, ela pode ter ocorrido antes de ter sido feito um diagnóstico definitivo de sarcoidose. A neurite óptica é outra manifestação da sarcoidose nos nervos cranianos. Tal manifestação é mais crônica e costuma tornar necessária uma terapia sistêmica a longo prazo. Pode estar associada a uveíte tanto anterior quanto posterior. Às vezes, pode ser difícil diferenciar a neurossarcoidose da esclerose múltipla. A neurite óptica pode ocorrer em ambas as doenças. Em alguns pacientes com sarcoidose, múltiplas anormalidades que realçam a substância branca podem ser detectadas pela RM, sugerindo esclerose múltipla. Nesses casos, a presença de realce meníngeo ou de acometimento hipotalâmico sugere neurossarcoidose, o mesmo sendo válido para a evidência de doença extraneurológica tipo acometimento pulmonar ou cutâneo, que também sugere sarcoidose. Sabendo que a resposta da neurossarcoidose aos glicocorticoides e à terapia citotóxica difere daquela da esclerose múltipla, é importante estabelecer a diferença entre essas entidades patológicas.

SISTEMA CARDÍACO

A presença de acometimento cardíaco é influenciada pela raça. Embora mais de 25% dos pacientes japoneses com sarcoidose desenvolvam doença cardíaca, apenas 5% dos pacientes portadores de sarcoidose nos EUA e na Europa desenvolvem doença cardíaca sintomática. Todavia, não existe qualquer predileção racial entre brancos e afrodescendentes. A doença cardíaca, que em geral se manifesta como insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias cardíacas, resulta da infiltração do músculo cardíaco por granulomas. O comprometimento granulomatoso difuso do músculo cardíaco pode levar a uma disfunção pronunciada da fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 10%. No entanto, mesmo nessa situação, pode ocorrer melhora na fração de ejeção com a terapia sistêmica. As arritmias também podem ocorrer com infiltração difusa ou acometimento cardíaco mais irregular. Se o nó atrioventricular (AV) estiver infiltrado, pode ocorrer bloqueio cardíaco, que pode ser identificado pela eletrocardiografia de rotina. As arritmias ventriculares e a morte súbita provocada por uma taquicardia ventricular são causas comuns de morte. As arritmias são mais bem detectadas por meio de monitoramento ambulatorial de 24 horas, e os exames eletrofisiológicos podem ser negativos. Outros exames de rastreamento para doença cardíaca incluem eletrocardiografia de rotina e ecocardiografia. A confirmação da sarcoidose cardíaca costuma ser obtida por meio de RM ou de tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*). Como as arritmias ventriculares em geral são multifocais, em virtude de múltiplos granulomas irregulares no coração, a terapia ablativa não é útil. Os pacientes com arritmias ventriculares significativas devem ser considerados para um desfibrilador implantado, o que parece reduzir a taxa de morte na sarcoidose cardíaca. Apesar de a terapia sistêmica poder ser útil no tratamento das arritmias, os pacientes ainda poderão ter arritmias malignas até seis meses depois de ter sido iniciado um tratamento bem-sucedido, e o risco de arritmias recorrentes existirá sempre que as medicações tiverem sua posologia reduzida.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

O comprometimento granulomatoso direto do osso e do músculo pode ser documentado por radiografia (raios X, RM, PET **[Fig. 390.7]** ou cintilografia com gálio) ou confirmado por biópsia em cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose. Entretanto, uma maior porcentagem de pacientes com sarcoidose queixa-se de mialgias e artralgias. Essas queixas assemelham-se àquelas relatadas por pacientes com outras doenças inflamatórias, incluindo infecções crônicas como a mononucleose. A fadiga associada à sarcoidose pode ser opressiva para muitos pacientes. Os estudos recentes demonstraram a existência de um elo entre fadiga e doença das pequenas fibras nervosas periféricas na sarcoidose.

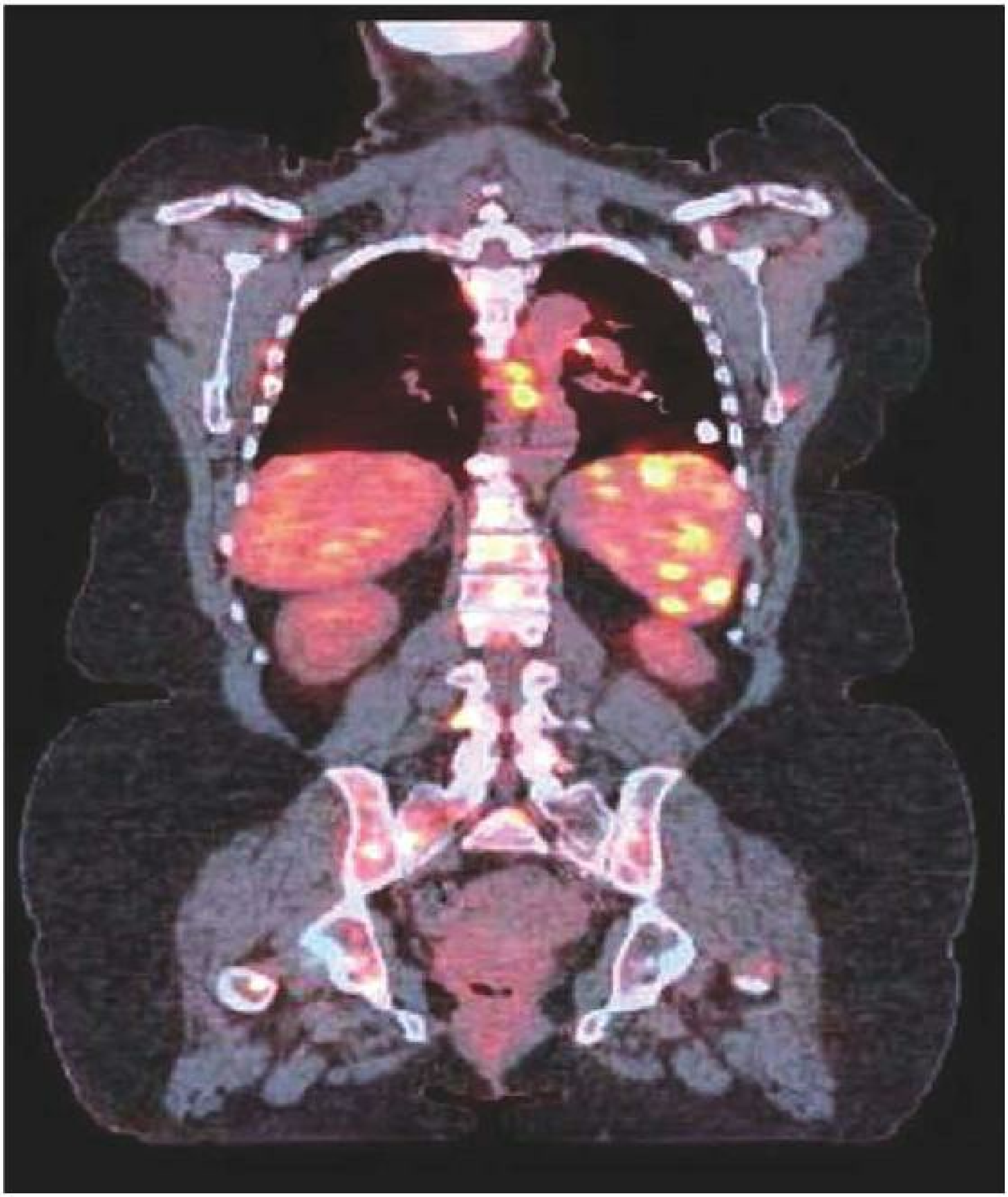

FIGURA 390.7 Tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada combinadas, demonstrando aumento de atividade no baço, nas costelas e na coluna de um paciente com sarcoidose.

COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS

Apesar de a sarcoidose poder acometer qualquer órgão do corpo, raramente afeta a mama, os testículos, os ovários ou o estômago. Por causa da raridade de acometimento, uma massa em uma dessas áreas torna necessária a realização de biópsia para excluir outras doenças, como o câncer. Por exemplo, em um estudo dos problemas mamários em mulheres com sarcoidose, era mais provável que uma lesão na mama representasse granulomas decorrentes de sarcoidose que devidos a um câncer de mama. Entretanto, os achados no exame físico ou na mamografia não permitem diferenciar prontamente essas duas lesões. Ainda mais importante, à medida que as mulheres com sarcoidose envelhecem, o câncer de mama torna-se mais comum. Por isso, recomenda-se que seja realizado um rastreamento de rotina que inclua mamografia em conjunto com outros exames de imagem (ultrassonografia, RM) ou biópsia conforme indicado pelo quadro clínico.

COMPLICAÇÕES

Em geral, a sarcoidose é uma doença autolimitada que não representa ameaça à vida. Entretanto, a doença com ameaça a determinado órgão pode ocorrer. Essas complicações podem incluir cegueira, paraplegia ou insuficiência renal. A morte por sarcoidose ocorre em cerca de 5% dos pacientes atendidos nas clínicas de referência em sarcoidose. As causas habituais de morte relacionadas com a sarcoidose são decorrentes de acometimentos pulmonar, cardíaco, neurológico ou hepático. Na insuficiência respiratória, a elevação da pressão atrial direita representa um achado prognóstico sombrio. As complicações pulmonares também podem incluir infecções, como um micetoma, que subsequentemente poderão evoluir para sangramento maciço. Além disso, a administração de agentes imunossupressores pode aumentar a incidência de infecções graves.

ACHADOS LABORATORIAIS

A radiografia de tórax continua sendo o instrumento mais comumente usado para determinar o acometimento pulmonar na sarcoidose. Como assinalado anteriormente, a radiografia de tórax classifica o acometimento em quatro estágios, com os estágios 1 e 2 evidenciando adenopatia hilar e paratraqueal. A TC vem sendo utilizada com frequência cada vez maior na avaliação da doença pulmonar intersticial. Na sarcoidose, a presença de adenopatia e de um infiltrado nodular não é específica para sarcoidose. Uma adenopatia de até 2 cm pode ser visualizada em outras doenças pulmonares inflamatórias, tais como fibrose pulmonar idiopática. No entanto, uma adenopatia com > 2 cm no eixo mais curto apóia o diagnóstico de sarcoidose em relação a outras doenças pulmonares intersticiais.

A PET tem substituído cada vez mais a cintilografia com gálio-67 para a identificação de áreas de doença granulomatosa no tórax e em outras partes do corpo **(Fig. 390.7)**. Ambos os exames podem ser usados para identificar áreas potenciais para biópsia. A PET cardíaca também demonstrou ser útil na avaliação da sarcoidose cardíaca. A identificação da atividade hipermetabólica também pode decorrer dos granulomas da sarcoidose, e não de neoplasia maligna disseminada.

A RM também demonstrou ser útil na avaliação da sarcoidose extrapulmonar. Foi demonstrado realce com gadolínio em áreas de inflamação no cérebro, no coração e no osso. A RM pode detectar lesões assintomáticas. À semelhança da PET, as alterações na RM parecem ser semelhantes àquelas observadas na neoplasia maligna e na infecção. Em alguns casos, pode ser necessária a realização de biópsia para determinar a causa da anormalidade radiológica.

Os níveis séricos da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem ser úteis no diagnóstico da sarcoidose. No entanto, o teste comporta sensibilidade e especificidade bem mais baixas. Os níveis elevados de ECA são relatados em 60% dos pacientes com doença aguda e apenas em 20% daqueles com doença crônica. Existem várias causas para uma elevação ligeira da ECA, como o diabetes, porém elevações de mais de 50% do limite superior do normal são observadas apenas em umas poucas condições, como sarcoidose, hanseníase, doença de Gaucher, hipertireoidismo e infecções granulomatosas disseminadas, como a tuberculose miliar. Como os níveis da ECA são determinados por ensaio biológico, a utilização concomitante de um inibidor da ECA, como o lisinopril, resulta em um nível muito baixo de ECA.

DIAGNÓSTICO

Para fazer o diagnóstico de sarcoidose, são indispensáveis tanto as características clínicas quanto os achados patológicos compatíveis. Como a causa da sarcoidose continua sendo obscura, o diagnóstico não pode ser feito com 100% de certeza. Não obstante, o diagnóstico pode ser feito com uma certeza razoável com base na história e nas características físicas em conjunto com os achados laboratoriais e patológicos.

Em geral, os pacientes são avaliados quanto à possibilidade de sarcoidose com base em duas situações **(Fig. 390.8)**. Na primeira situação, o paciente pode ser submetido a uma biópsia que revela um granuloma sem caseação em um órgão tanto pulmonar quanto extrapulmonar. Se a manifestação clínica for compatível com sarcoidose e não houver outra causa alternativa para os granulomas identificados, admite-se, então, que o paciente sofre de sarcoidose.

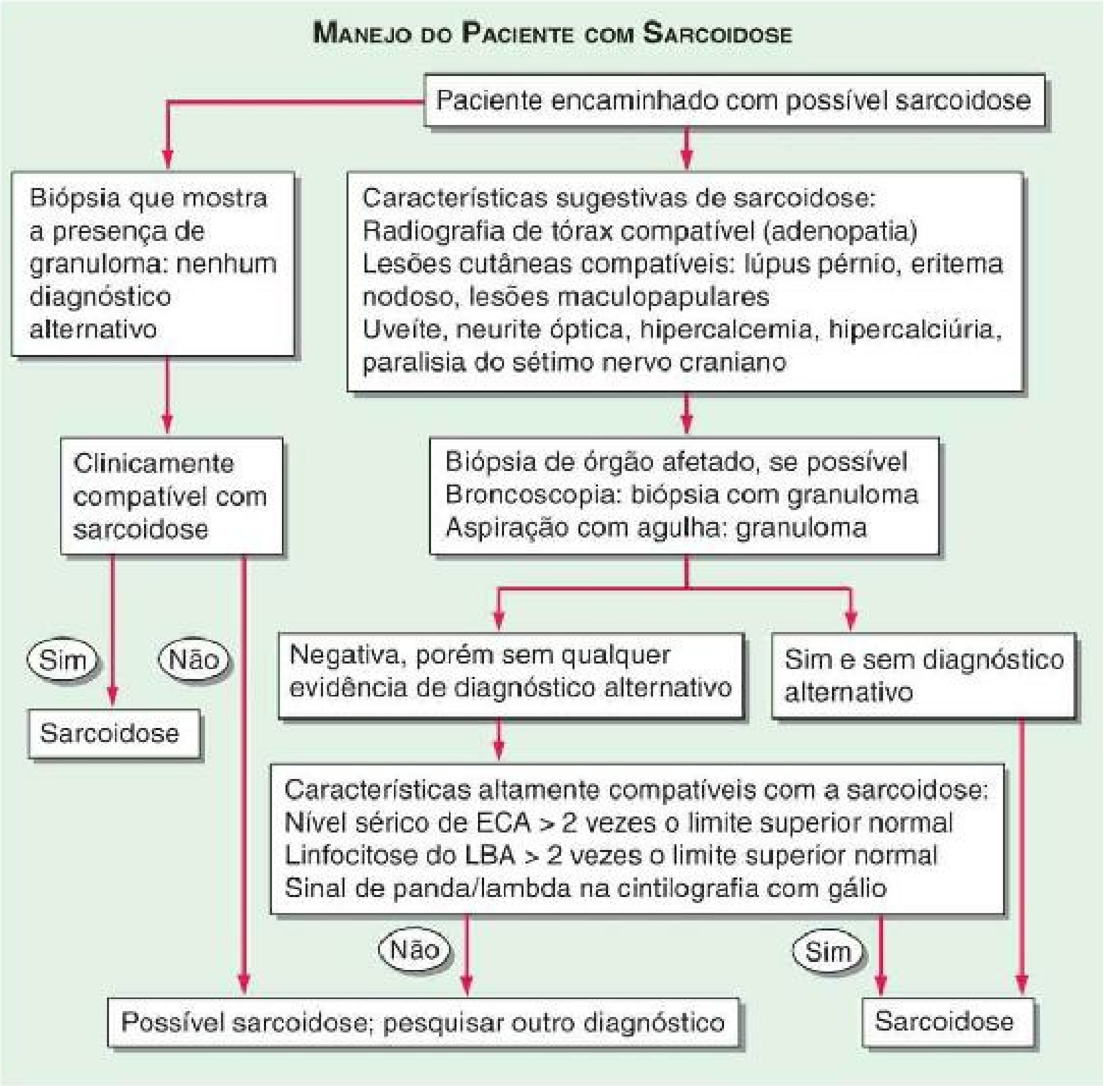
Manejo do Paciente com Sarcoidose
Paciente encaminhado com possível sarcoidose
Biópsia que mostra a presença de granuloma: nenhum diagnóstico alternativo
Características sugestivas de sarcoidose: Radiografia de tórax compatível (adenopatia) Lesões cutâneas compatíveis: lúpus pérnio, eritema nodoso, lesões maculopapulares Uveíte, neurite óptica, hipercalcemia, hipercalciúria, paralisia do sétimo nervo craniano
Clinicamente compatível com sarcoidose
Biópsia de órgão afetado, se possível Broncoscopia: biópsia com granuloma Aspiração com agulha: granuloma
Sim
Não
Sarcoidose
Negativa, porém sem qualquer evidência de diagnóstico alternativo
Sim e sem diagnóstico alternativo
Características altamente compatíveis com a sarcoidose: Nível sérico de ECA > 2 vezes o limite superior normal Linfocitose do LBA > 2 vezes o limite superior normal Sinal de panda/lambda na cintilografia com gálio
Não
Sim
Possível sarcoidose; pesquisar outro diagnóstico
Sarcoidose

FIGURA 390.8 Abordagem proposta ao tratamento dos pacientes com possível sarcoidose. A presença de uma ou mais dessas características apóia o diagnóstico de sarcoidose: uveíte, neurite óptica, hipercalcemia, hipercalciúria, paralisia do sétimo nervo craniano e diabetes insípido. ECA, enzima conversora da angiotensina; LBA, lavado broncoalveolar.

Na segunda situação, os sinais ou sintomas sugestivos de sarcoidose, como a presença de adenopatia bilateral, podem estar presentes em um paciente por outro lado assintomático ou em um paciente com uveíte ou erupção cutânea compatível com sarcoidose. Nesse ponto, deve ser realizado um procedimento diagnóstico. Para o paciente com lesão cutânea compatível, deve ser aventada uma biópsia da pele. Outras biópsias a serem levadas em conta podem incluir o fígado, um linfonodo extratorácico ou músculo. Em alguns casos, pode não ser fácil realizar uma biópsia do órgão afetado (como acontece com uma lesão cerebral ou medular). Em outros casos, como em uma biópsia endomiocárdica, a probabilidade de uma biópsia positiva é baixa. Por causa da alta taxa de acometimento pulmonar nesses casos, pode ser mais fácil abordar o pulmão pela broncoscopia. Durante a broncoscopia, podem ser realizados uma biópsia transbrônquica, uma biópsia brônquica ou um aspirado com agulha transbrônquico. O aspirado com agulha transbrônquico guiado por ultrassonografia endobrônquica (USEB) pode ajudar no diagnóstico de sarcoidose em pacientes com adenopatia mediastinal (doença pulmonar radiográfica de estágio 1 ou 2), enquanto a biópsia transbrônquica tem maior rendimento diagnóstico para aqueles que só apresentam doença pulmonar parenquimatosa (estágio 3). Esses exames são complementares e podem ser realizados juntos.

Se a biópsia revela granulomas, deve ser excluído um diagnóstico alternativo, como infecção ou neoplasia maligna. O material do lavado broncoscópico pode ser enviado para a realização de culturas, verificando a possível presença de fungos e tuberculose. Para o patologista, quanto mais tecido lhe for proporcionado, maior a facilidade com que poderá fazer o diagnóstico de sarcoidose. Um aspirado com agulha pode ser suficiente em casos clássicos de sarcoidose, mas ser insuficiente em um paciente cujo linfoma ou infecção fúngica constitui diagnóstico alternativo provável. Como os granulomas podem ser visualizados na margem de um linfoma, a presença de uns poucos granulomas no material proporcionado por aspirado com agulha pode não ser suficiente para esclarecer o diagnóstico. A mediastinoscopia fornece uma amostra maior para confirmar a presença ou ausência de linfoma no mediastino. Como alternativa, para a maioria dos pacientes, a evidência de doença extratorácica (p. ex., acometimento ocular) pode apoiar ainda mais o diagnóstico de sarcoidose.

Para os pacientes com patologia negativa, os testes de apoio positivos podem fazer aumentar a probabilidade de diagnóstico da sarcoidose. Esses testes incluem um nível elevado da ECA, que pode ficar elevado também em outras doenças granulomatosas, porém não nas neoplasias malignas. Uma PET positiva pode confirmar o diagnóstico quando múltiplos órgãos estão acometidos. Um LBA deve ser realizado com frequência durante a broncoscopia. Um aumento no percentual de linfócitos apóia o diagnóstico de sarcoidose. Os marcadores de linfócitos CD4 e CD8 podem ser usados para determinar a razão CD4/CD8 desses linfócitos aumentados no líquido do LBA. Uma razão > 3,5 é enfaticamente indicadora de sarcoidose, sendo, porém, menos sensível que apenas um aumento no número de linfócitos. Apesar de o aumento dos linfócitos no LBA em geral ser indicativo do diagnóstico, devem ser levadas em conta também outras condições.

Os achados confirmatórios, quando combinados com características clínicas comumente associadas, porém não diagnósticas da doença, melhoram a probabilidade do diagnóstico de sarcoidose. Essas manifestações clínicas consistem em uveíte, cálculos renais, hipercalcemia, paralisia do sétimo nervo craniano ou eritema nodoso. A presença de uma ou mais dessas manifestações em um paciente com suspeita de sarcoidose aumenta a probabilidade dessa doença.

O *procedimento de Kviem-Siltzbach* é um teste diagnóstico específico da sarcoidose. Uma injeção intradérmica de tecido preparado especialmente, derivado do baço de um paciente que sofre sabidamente de sarcoidose, é biopsiada 4 a 6 semanas após a injeção. Se forem visualizados granulomas sem caseação, isto é altamente específico do diagnóstico de sarcoidose. Lamentavelmente, não existe um reagente de Kviem-Siltzbach disponível no comércio, e alguns lotes preparados localmente apresentam baixa especificidade. Assim, esse teste tem interesse apenas histórico, sendo usado raramente na prática clínica atual.

Tendo em vista o fato de que nunca é absolutamente certo o diagnóstico de sarcoidose, no futuro poderão surgir outras características que darão origem a um diagnóstico alternativo. Em contrapartida, a evidência de acometimento de um novo órgão pode confirmar eventualmente o diagnóstico de sarcoidose.

PROGNÓSTICO

O risco de morte ou perda da função orgânica continua sendo baixo na sarcoidose. Os resultados precários costumam ocorrer em pacientes que se apresentam com doença em fase avançada nos quais o tratamento parece exercer pouco impacto. Nesses casos, ocorrem com frequência alterações fibróticas irreversíveis. Nos últimos 20 anos, a taxa de mortalidade registrada da sarcoidose aumentou nos EUA e na Inglaterra. Ainda não está bem definido se esse aumento se deve a um maior reconhecimento da natureza crônica dessa doença ou a outros fatores, como uso mais disseminado da terapia imunossupressora.

Para a maioria dos pacientes, a manifestação inicial é observada durante a fase granulomatosa da doença, como mostrado na **Figura 390.1**. Ficou evidente que, em muitos pacientes, a doença regride no decorrer de 2 a 5 anos. Acredita-se que esses pacientes tenham sarcoidose autolimitada aguda. Entretanto, existe uma forma da doença que não regride no transcorrer dos primeiros 2 a 5 anos. Esses pacientes crônicos podem ser identificados no momento da apresentação por certos fatores de risco, como fibrose na radiografia de tórax, presença de lúpus pérnio, cistos ósseos, doenças cardíaca ou neurológica (com exceção da paralisia isolada do sétimo nervo) e presença de cálculos renais decorrente de hipercalciúria. Os estudos recentes indicam também que os pacientes que necessitam de glicocorticoides para qualquer manifestação de sua doença nos primeiros seis meses após a apresentação comportam uma probabilidade de > 50% de terem doença crônica. Em contrapartida, < 10% dos pacientes que necessitam de terapia sistêmica nos primeiros seis meses precisam de terapia crônica.

TRATAMENTO SARCOIDOSE

As indicações para terapia devem basear-se nos sintomas ou na presença de doença que comporta risco para os órgãos ou para a vida, incluindo doença que acomete os olhos, o coração ou o sistema nervoso. O paciente com provas de função hepática elevadas ou radiografia de tórax anormal provavelmente não é beneficiado pelo tratamento. Contudo, esses pacientes devem ser monitorados para a possível evidência de doença progressiva sintomática.

Uma abordagem à terapia está resumida nas **Figuras 390.9 e 390.10**. Dividimos a abordagem em tratamento da doença aguda *versus* crônica. Para a doença aguda, continua sendo uma opção viável não realizar qualquer terapia nos pacientes sem sintomas ou com manifestações leves. Para os sintomas limitados a um único órgão, a terapia tópica é preferível. Para a doença de múltiplos órgãos ou aquela por demais extensa para ser tratada com terapia tópica, uma estratégia de abordagem à terapia sistêmica deve ser realizada. Os glicocorticoides continuam sendo os fármacos de escolha para essa doença. Todavia, a decisão de continuar o tratamento com glicocorticoides ou acrescentar agentes poupadores de esteroides depende da tolerabilidade, da duração e da posologia dos glicocorticoides. O **Quadro 390.2** fornece um resumo das doses e do monitoramento de vários fármacos comumente usados. Em conformidade com os ensaios disponíveis, devem ser feitas recomendações baseadas nas evidências. A maioria dessas argumentações é feita para a doença pulmonar, pois a maior parte dos ensaios foi realizada apenas sobre essa doença. As recomendações terapêuticas para a doença extrapulmonar em geral são semelhantes, com poucas modificações. Por exemplo, a posologia dos glicocorticoides costuma ser mais alta para a neurossarcoidose e mais baixa para a doença cutânea. Foram feitas algumas sugestões de que as doses mais altas podem ser benéficas para a sarcoidose cardíaca, porém um estudo constatou que as doses iniciais > 40 mg/dia de prednisona estavam associadas a resultado sombrio, devido à toxicidade.

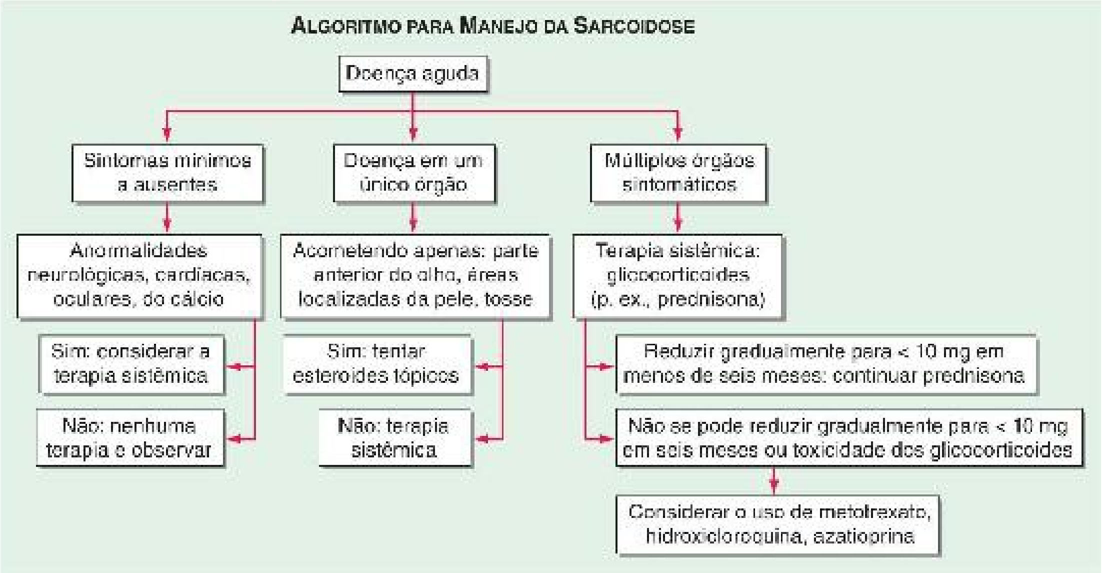
ALGORITMO PARA MANEJO DA SARCOIDOSE
Doença aguda
Sintomas mínimos a ausentes
Doença em um único órgão
Múltiplos órgãos sintomáticos
Anormalidades neurológicas, cardíacas, oculares, do cálcio
Acometendo apenas: parte anterior do olho, áreas localizadas da pele, tosse
Terapia sistêmica: glicocorticoides (p. ex., prednisona)
Sim: considerar a terapia sistêmica
Não: nenhuma terapia e observar
Sim: tentar esteroides tópicos
Não: terapia sistêmica
Reduzir gradualmente para < 10 mg em menos de seis meses: continuar prednisona
Não se pode reduzir gradualmente para < 10 mg em seis meses ou toxicidade dos glicocorticoides
Considerar o uso de metotrexato, hidroxicloroquina, azatioprina

FIGURA 390.9 O tratamento da sarcoidose aguda baseia-se no nível de sintomas e na extensão do acometimento orgânico. Nos pacientes com sintomas leves, a terapia pode ser desnecessária, a não ser quando são observadas manifestações específicas.

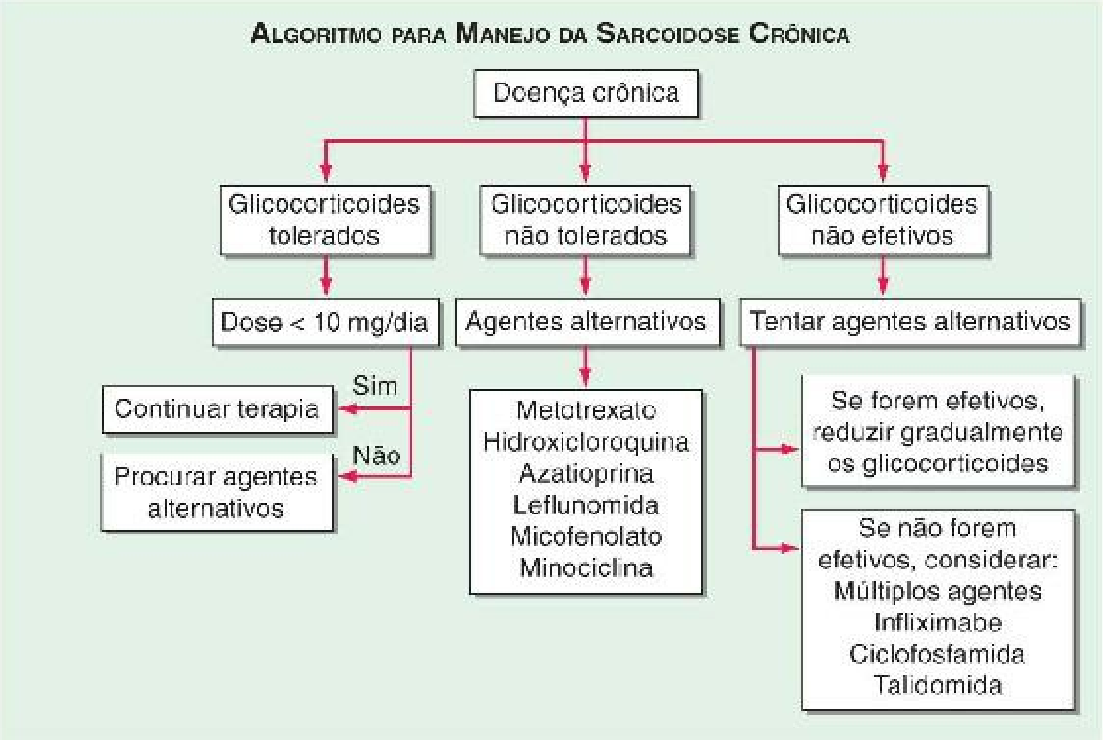
ALGORITMO PARA MANEJO DA SARCOIDOSE CRÔNICA
Doença crônica
Glicocorticoides tolerados
Glicocorticoides não tolerados
Glicocorticoides não efetivos
Dose < 10 mg/dia
Agentes alternativos
Tentar agentes alternativos
Sim
Continuar terapia
Não
Procurar agentes alternativos
Metotrexato
Hidroxicloroquina
Azatioprina
Leflunomida
Micofenolato
Minociclina
Se forem efetivos, reduzir gradualmente os glicocorticoides
Se não forem efetivos, considerar:
Múltiplos agentes
Infliximabe
Ciclofosfamida
Talidomida

FIGURA 390.10 A abordagem à sarcoidose crônica tem como base o fato de os glicocorticoides serem ou não tolerados.

As terapias sistêmicas para a sarcoidose em geral são imunossupressoras, incluindo glicocorticoides, agentes citotóxicos ou biológicos. Apesar de a maioria dos pacientes receber glicocorticoides como sua terapia sistêmica inicial, a toxicidade associada à terapia prolongada costuma dar origem a alternativas que têm como finalidade poupar os esteroides. Os agentes antimaláricos tipo hidroxicloroquina são mais efetivos para a doença cutânea que para a doença pulmonar. A minociclina também pode ser útil para a sarcoidose cutânea. No caso da doença pulmonar e outra doença extrapulmonar, utilizam-se, com frequência, agentes citotóxicos. Esses agentes incluem metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato e ciclofosfamida. O agente citotóxico mais amplamente estudado é o metotrexato. Esse fármaco atua em cerca de dois terços dos pacientes com sarcoidose, independentemente da manifestação da doença. Em um estudo retrospectivo comparando o metotrexato com a azatioprina, ambos os fármacos foram igualmente efetivos. Todavia, o metotrexato foi associado a uma toxicidade significativamente menor. Como assinalado no **Quadro 390.2**, foi recomendada a utilização de diretrizes específicas para o monitoramento da terapia. Os moduladores da citocina, tais como a talidomida e a pentoxifilina, também são utilizados em um número limitado de casos.

QUADRO 390.2 MEDICAMENTOS COMUMENTE USADOS PARA O TRATAMENTO DA SARCOIDOSE

Fármaco	Dose inicial	Dose de manutenção	Monitoramento	Toxicidade	Terapia de suporte[a]	Monitorame de suporte[a]
Prednisona	20-40 mg/dia	Reduzir para 5-10 mg	Glicose, pressão arterial, densidade óssea	Diabetes, osteoporose	A: pulmonar aguda D: extrapulmonar	
Hidroxicloroquina	200-400 mg/dia	400 mg 1x/dia	Exame ocular a cada 6-12 meses	Ocular	B: algumas formas da doença	D: exame oc de rotina
Metotrexato	10 mg/semana	2,5-15 mg/semana	HC, renal e hepático a cada dois meses	Hematológica, náuseas, hepática, pulmonar	B: poupador de esteroides C: algumas formas de doença crônica	D: monitoramen de rotina hematológic renal e hepát
Azatioprina	50-150 mg/dia	50-200 mg/dia	HC e renal a cada dois meses	Hematológica, náusea	C: algumas formas de doença crônica	D: monitoramen hematológic rotina
Infliximabe	3-5 mg/kg a cada duas semanas para duas doses	3-10 mg/kg a cada 4-8 semanas	PPD inicial	Infecções, reação alérgica, carcinogênico	A: doença pulmonar crônica	B: ter cautela nos paciente com tubercu latente ou insuficiência cardíaca congestiva e fase avançad

[a] Grau A: apoiado por pelo menos dois ensaios duplo-cegos de controle randomizados; grau B: apoiado por estudos de coorte prospectivos; grau C: apo principalmente por dois ou mais estudos retrospectivos; grau D: apoiado por apenas um estudo retrospectivo ou com base na experiência adquirida em outras doenças.

Abreviações: HC, hemograma completo; PPD, teste do derivado proteico purificado (de *purified protein derivative*) para a tuberculose.

Fonte: Adaptado de RP Baughman, O Selroos: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, in PG Gibson et al. (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine*. Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, p 491-508.

Recentemente, foram estudados os agentes biológicos anti-TNF na sarcoidose, e os ensaios clínicos prospectivos randomizados foram concluídos para o etanercepte e o infliximabe. O etanercepte tem um papel limitado como agente que permite poupar os esteroides. Por outro lado, o infliximabe melhorou de maneira significativa a função pulmonar quando administrado a pacientes com doença crônica previamente tratados com glicocorticoides e agentes citotóxicos. A diferença na resposta entre esses dois agentes é semelhante àquela observada na doença de Crohn, na qual o infliximabe é efetivo, mas não o etanercepte. Todavia, existe um maior risco de reativação da tuberculose com o uso do infliximabe, em comparação com o etanercepte. A taxa de resposta diferencial pode ser explicada por diferenças no mecanismo de ação, pois o etanercepte é um antagonista dos receptores do TNF, e o infliximabe, um anticorpo monoclonal contra o TNF. Diferentemente do etanercepte, o infliximabe liga-se também ao TNF na superfície de algumas células que liberam o TNF, resultando em lise das células. Esse efeito foi documentado na doença de Crohn. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF que também parece ser efetivo para a sarcoidose quando administrado em concentrações mais altas, como aquelas recomendadas para o tratamento da doença de Crohn. O papel dos agentes terapêuticos mais recentes para o tratamento da sarcoidose ainda está em fase de evolução. Contudo, essas terapias dirigidas a determinado alvo confirmam que o TNF pode ser um alvo importante, em especial no tratamento da doença crônica. Todavia, esses agentes não constituem uma panaceia, visto que tem ocorrido doença semelhante à sarcoidose em pacientes tratados com agentes anti-TNF para indicações diferentes da sarcoidose.

391e

Doença relacionada à imunoglobulina G4

John H. Stone

A doença relacionada à imunoglobulina G4 (DR-IgG4) é uma condição fibroinflamatória caracterizada por uma tendência em formar lesões tumefativas. As manifestações clínicas dessa doença, contudo, são proteiformes e continuam a ser definidas. Na atualidade, a DR-IgG4 tem sido descrita em praticamente todos os sistemas orgânicos. Os órgãos comumente afetados são a árvore biliar, as glândulas salivares, os tecidos periorbitais, os rins, os pulmões, os linfonodos e o retroperitôneo. Além disso, o envolvimento da DR-IgG4 nas meninges, na aorta, na próstata, na tireoide, no pericárdio, na pele e em outros órgãos é bem descrito. Acredita-se que a doença afete o parênquima cerebral, as articulações, a medula óssea e a mucosa intestinal apenas raramente (se ocorrer).

As características clínicas da DR-IgG4 são numerosas, mas os achados patológicos são consistentes ao longo de todos os órgãos afetados. Esses achados incluem infiltrados linfoplasmocíticos com uma alta porcentagem de células plasmáticas positivas para IgG4; um padrão característico de fibrose chamado “em roda de carroça”; uma tendência a atingir vasos sanguíneos, em particular as veias, por meio de um processo obliterativo (“flebite obliterativa”), e uma eosinofilia tissular leve a moderada.

A DR-IgG4 engloba inúmeras condições previamente consideradas como entidades separadas específicas dos órgãos. Uma condição anteriormente conhecida como “pancreatite esclerosante linfoplasmacítica” (entre muitos outros termos) tornou-se o paradigma da DR-IgG4 no ano 2000, quando investigadores japoneses reconheceram que esses pacientes tinham concentrações séricas elevadas de IgG4. Essa forma de pancreatite esclerosante é chamada atualmente de pancreatite autoimune (PAI) do tipo 1 (relacionada à IgG4). Em 2003, manifestações extrapancreáticas da doença haviam sido identificadas em pacientes com PAI do tipo 1, e desde então as manifestações de DR-IgG4 em muitos órgãos têm sido catalogadas. A *doença de Mikulicz,* que era considerada um subgrupo da síndrome de Sjögren que afetava as glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares, é considerada agora como parte do espectro da DR-IgG4. Do mesmo modo, um subgrupo de pacientes diagnosticados previamente como tendo colangite esclerosante primária mostrou responder bem aos glicocorticoides, em contraste com a maioria dos pacientes com aquele diagnóstico. Esse subgrupo responsivo aos glicocorticoides é explicado agora pelo fato de que esses pacientes na verdade têm uma doença separada, isto é, colangite esclerosante relacionada à IgG4. Dessa forma, a compreensão da DR-IgG4 expandiu-se para incluir quase todas as especialidades da medicina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As principais lesões orgânicas são resumidas no **Quadro 391e.1**. A DR-IgG4 em geral apresenta-se de forma subaguda, e a maioria dos pacientes não tem sintomas constitucionais intensos. Febre e elevações dramáticas da proteína C-reativa são incomuns; contudo, alguns pacientes relatam perda de peso substancial que ocorre durante um período de vários meses. A doença clinicamente aparente pode evoluir ao longo de meses, anos ou mesmo décadas antes de as manifestações dentro de um determinado órgão se tornarem suficientemente graves para trazer o paciente para atenção médica. Alguns pacientes têm a doença que é marcada pelo aparecimento e depois pela resolução ou melhora temporária nos sintomas dentro de um órgão em particular. Outros pacientes acumulam novos envolvimentos orgânicos à medida que sua doença persiste nos órgãos previamente afetados. Muitos pacientes com DR-IgG4 têm diagnósticos errados de outras condições, em particular neoplasias, ou seus achados são atribuídos inicialmente à inflamação inespecífica. O distúrbio com frequência é identificado acidentalmente por meio de achados radiológicos ou de modo inesperado em amostras de patologia.

QUADRO 391e.1 **MANIFESTAÇÕES ORGÂNICAS DA DOENÇA RELACIONADA À IgG4**

Órgão	Principais características clínicas
Órbitas e tecidos periorbitais	Edema indolor da pálpebra ou tecido periocular; pseudotumor orbital; dacrioadenite; dacriocistite; miosite orbital, e lesões em massa que se estendem para dentro da fossa pterigopalatina e se infiltram ao longo do nervo trigêmeo
Orelhas, nariz e seios da face	Fenômenos alérgicos (pólipos nasais, asma, rinite alérgica, eosinofilia periférica); obstrução nasal, rinorreia, anosmia, rinossinusite crônica; lesões ósseas destrutivas ocasionais
Glândulas salivares	Aumento da glândula submandibular e/ou parótida (o envolvimento isolado da glândula submandibular bilateral é mais comum); glândulas salivares menores às vezes são envolvidas
Meninges	Cefaleia, radiculopatia, paralisias dos nervos cranianos, ou outros sintomas resultantes de compressão da medula espinal; tendência a formar lesões em massa; as imagens de ressonância magnética mostram acentuado espessamento e realce da dura
Hipotálamo e hipófise	Síndromes clínicas resultando do envolvimento do hipotálamo e da hipófise, como deficiência do hormônio da adeno-hipófise, diabetes insípido central ou ambos; as imagens revelam espessamento do tronco da hipófise ou formação de massa no tronco, edema da hipófise ou formação de massa dentro da hipófise
Linfonodos	Linfadenopatia generalizada ou doença localizada adjacente a um órgão específico afetado; os linfonodos envolvidos em geral têm 1-2 cm de diâmetro e não são dolorosos
Glândula	Tireoidite de Riedel; variante fibrosante da tireoidite de Hashimoto

tireoide	
Pulmões	Achados assintomáticos nas imagens pulmonares; tosse, hemoptise, dispneia, derrame pleural ou desconforto torácico; associado com envolvimento pulmonar parenquimatoso, doença pleural ou ambos; quatro principais síndromes clínicas: pseudotumor inflamatório, doença central das vias respiratórias, pneumonia intersticial localizada ou difusa e pleurite; lesões pleurais têm espessamento nodular grave da pleura visceral ou parietal com inflamação esclerosante difusa, às vezes associada com derrame pleural
Aorta	Achados assintomáticos nos estudos radiológicos; achados surpresa em cirurgia aórtica eletiva; dissecção aórtica; as síndromes clinicopatológicas descritas incluem aortite linfoplasmacítica da aorta torácica ou abdominal, dissecção aórtica, periaortite e periarterite, e aneurisma abdominal inflamatório
Retroperitôneo	Dor nas costas, dor abdominal inferior, edema das extremidades inferiores, hidronefrose por envolvimento ureteral, achados assintomáticos em estudos radiológicos
Rins	Nefrite tubulointersticial; glomerulonefrite membranosa em uma pequena minoria; lesões tumorais assintomáticas, em geral múltiplas e bilaterais, às vezes são detectadas em resultados radiológicos; o envolvimento renal está fortemente associado com hipocomplementemia
Pâncreas	Pancreatite autoimune do tipo 1, apresentando-se como dor abdominal leve; perda de peso; icterícia obstrutiva aguda simulando adenocarcinoma do pâncreas (incluindo uma massa pancreática); entre 20 e 50% dos pacientes se apresentam com intolerância aguda à glicose; as imagens mostram aumento pancreático difuso (chamado de “pâncreas em forma de salsicha”) ou segmentar, com perda da lobularidade normal; uma massa frequentemente levanta suspeita de neoplasia
Árvore biliar	Icterícia obstrutiva associada com autoimunidade na maioria dos casos; perda de peso; esteatorreia; dor abdominal, e diabetes melito de início recente; simula colangite esclerosante primária
Fígado	Icterícia indolor associada com desconforto abdominal leve a moderado, perda de peso, esteatorreia; diabetes melito de início recente; simula colangite esclerosante primária e colangiocarcinoma
Outros órgãos envolvidos	Vesícula biliar, mama (pseudotumor), próstata (prostatismo), pericárdio (pericardite constritiva), mesentério (mesenterite esclerosante), mediastino (mediastinite fibrosante), pele (pápulas eritematosas ou cor da pele), nervos periféricos (inflamação perineural)

A doença multiorgânica pode ser evidente no diagnóstico, mas também pode evoluir durante meses a anos. Alguns pacientes têm doença confinada a um único órgão por muitos anos. Outros têm envolvimento orgânico conhecido ou subclínico ao mesmo tempo que as principais características clínicas. Os pacientes com PAI do tipo 1 podem ter o foco da doença principal no pâncreas; contudo, por meio das avaliações por história, exame físico, testes sanguíneos, sumário de urina e imagens transversais, podem demonstrar aumento da glândula lacrimal, sialoadenite, linfadenopatia, uma variedade de achados pulmonares, nefrite tubulointersticial, doença hepatobiliar, aortite, fibrose retroperitoneal ou outros envolvimentos orgânicos. A melhora espontânea, às vezes levando à resolução clínica de certas manifestações em sistemas orgânicos, é relatada em uma pequena porcentagem de pacientes.

Duas características comuns da DR-IgG4 são doença alérgica e a tendência a formar lesões tumefativas que simulam neoplasias **(Fig. 391e.1)**. Muitos pacientes com DR-IgG4 têm características alérgicas como atopia, eczema, asma, pólipos nasais, rinossinusite e eosinofilia periférica modesta. A DR-IgG4 também parece responder por uma proporção significativa de edemas tumorais – pseudotumores – em muitos sistemas orgânicos. Alguns pacientes são submetidos a cirurgias de grande porte (p. ex., procedimento de Whipple ou tireoidectomia) com o objetivo de ressecção de neoplasias antes de o diagnóstico correto ser identificado. Locais frequentes de pseudotumores são glândulas salivares maiores, glândulas lacrimais, pulmões e rins; contudo, quase todos os órgãos têm sido afetados por essa manifestação.

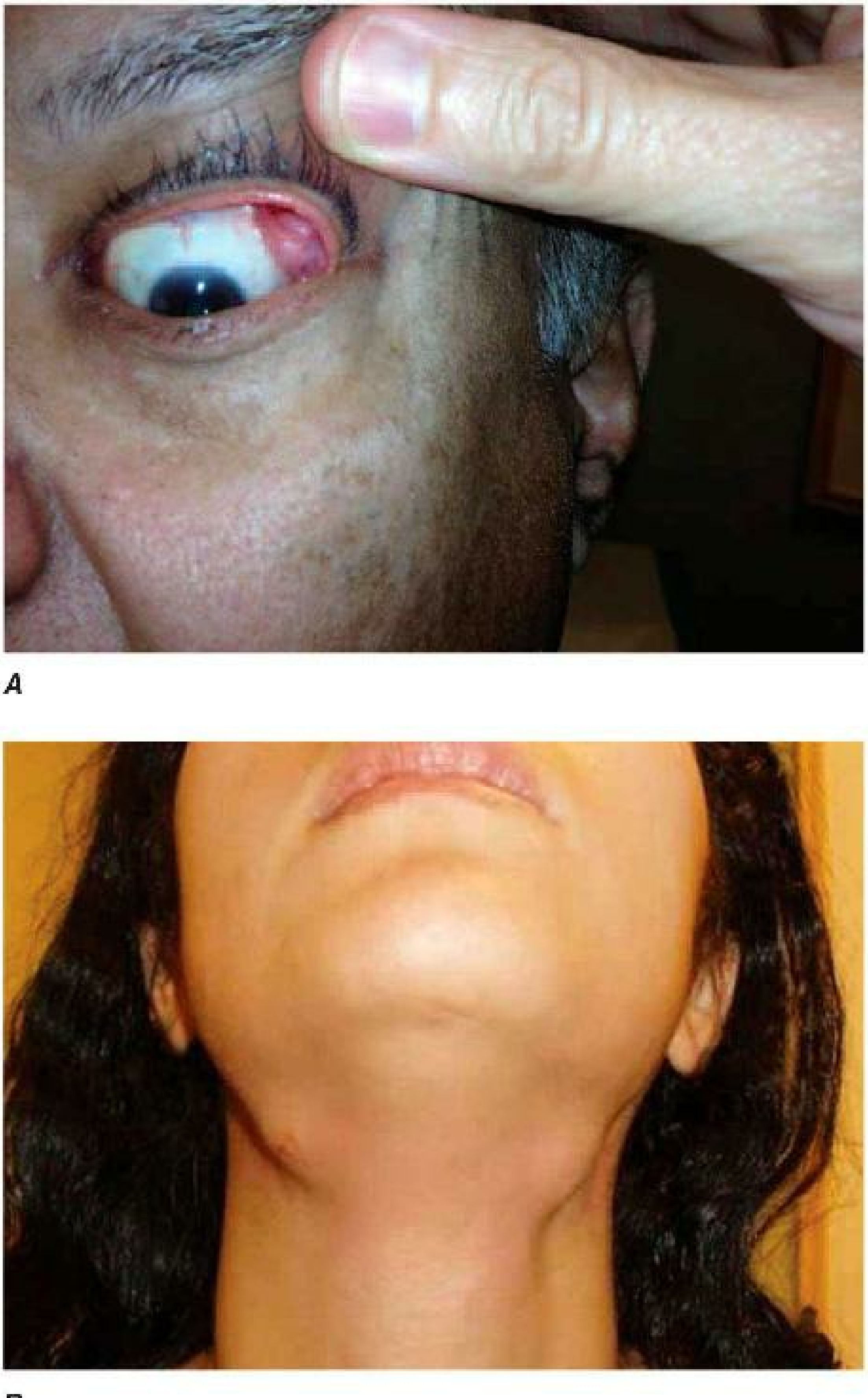

FIGURA 391e.1 Uma característica clínica importante da doença relacionada à

IgG4 é sua tendência de formar lesões tumefativas. Aqui são mostradas lesões em massa das glândulas lacrimais (***A***) e das glândulas submandibulares (***B***).

A DR-IgG4 costuma causar morbidade importante e pode levar à falência do órgão; contudo, seu padrão geral é causar dano de forma subaguda. Lesões ósseas destrutivas nos seios, na cabeça e nos espaços da orelha média que simulam poliangeíte granulomatosa (anteriormente granulomatose de Wegener) também ocorrem na DR-IgG4; lesões menos agressivas são a regra na maioria dos órgãos. Em regiões como o retroperitôneo, a fibrose substancial com frequência ocorre antes de o diagnóstico ser estabelecido, levando a aprisionamento ureteral, hidronefrose, uropatia pós-obstrutiva, atrofia renal e dor crônica, resultando possivelmente do envolvimento dos nervos periféricos por processos inflamatórios. A colangite relacionada à IgG4 não diagnosticada ou não tratada pode levar à insuficiência hepática dentro de meses. Do mesmo modo, a aortite relacionada à IgG4, que se acreditava ser associada com 10 a 50% dos casos de aortite inflamatória, pode causar aneurismas e dissecções. A disfunção renal substancial e mesmo a insuficiência renal podem sobrevir da nefrite tubulointersticial relacionada com a IgG4, e a atrofia renal é uma sequela frequente dessa complicação da doença.

ACHADOS SOROLÓGICOS

A maioria dos pacientes com DR-IgG4 tem concentrações séricas de IgG4 elevadas; contudo, a faixa de elevação varia amplamente. Concentrações séricas de IgG4 de até 30 ou 40 vezes o limite superior do normal ocorrem às vezes, em geral em pacientes com doença que afeta múltiplos sistemas orgânicos simultaneamente. Cerca de 30% dos pacientes têm concentrações séricas de IgG4 normais a despeito de achados histopatológicos e imuno-histoquímicos clássicos. Tais pacientes tendem a ter doença que afeta menos órgãos. Pacientes com fibrose retroperitoneal relacionada à IgG4 têm uma alta probabilidade de concentrações séricas de IgG4 normais, talvez porque o processo tenha avançado para um estágio fibrótico no momento em que o diagnóstico é considerado.

A correlação entre as concentrações séricas de IgG4 e a atividade da doença e a necessidade de tratamento é imperfeita. As concentrações séricas de IgG4 em geral declinam rapidamente com a instituição da terapia, mas com frequência não se normalizam completamente. Os pacientes podem atingir remissões clínicas e ainda assim ter concentrações séricas de IgG4 persistentemente elevadas. Concentrações séricas de IgG4 que se elevam rapidamente podem identificar pacientes em maior risco de surtos clínicos, e a monitoração das concentrações séricas de IgG4 identifica recidivas precoces em alguns pacientes; todavia, a relação temporal entre elevações modestas na IgG4 e a necessidade de tratamento clínico é fraca. As recidivas clínicas ocorrem em alguns pacientes a despeito de concentrações de IgG4 persistentemente normais.

As concentrações de IgG4 no soro em geral são medidas por estudos de nefelometria. Esses estudos podem levar a relatos de valores artificialmente baixos de IgG4 devido ao efeito prozona. Esse efeito pode ser corrigido por diluição da amostra de soro no laboratório. O efeito prozona deve ser considerado quando os resultados dos testes sorológicos para as concentrações de IgG4 parecem estar divergentes das características clínicas do paciente.

EPIDEMIOLOGIA

O paciente típico com DR-IgG4 é um homem de meia-idade a idoso. Essa epidemiologia se mantém em absoluto contraste com aquela de muitas condições autoimunes clássicas, que tendem a afetar as mulheres jovens. Estudos de pacientes com PAI no Japão indicam que a proporção de homens:mulheres naquele subgrupo da doença é da ordem de 3:1. Ainda mais marcante, a predominância masculina foi relatada na nefrite tubulointersticial relacionada à IgG4 e na fibrose retroperitoneal relacionada à IgG4. Entre as manifestações da DR-IgG4 que envolvem órgãos da cabeça e do pescoço, a proporção entre os sexos pode ser próxima de 1:1.

PATOLOGIA

As características histopatológicas fundamentais da DR-IgG4 são um denso infiltrado linfoplasmacítico **(Fig. 391e.2)** que é organizado em um padrão estoriforme (lembrando uma roda de carroça), flebite obliterativa e um infiltrado eosinofílico leve a moderado. Folículos linfoides e centros germinativos são observados com frequência. O infiltrado tende a se agregar em torno das estruturas ductais quando há um comprometimento das glândulas como a lacrimal, submandibular e parótida ou o pâncreas. A lesão inflamatória com frequência se agrega em massas tumefativas que destroem o tecido envolvido.

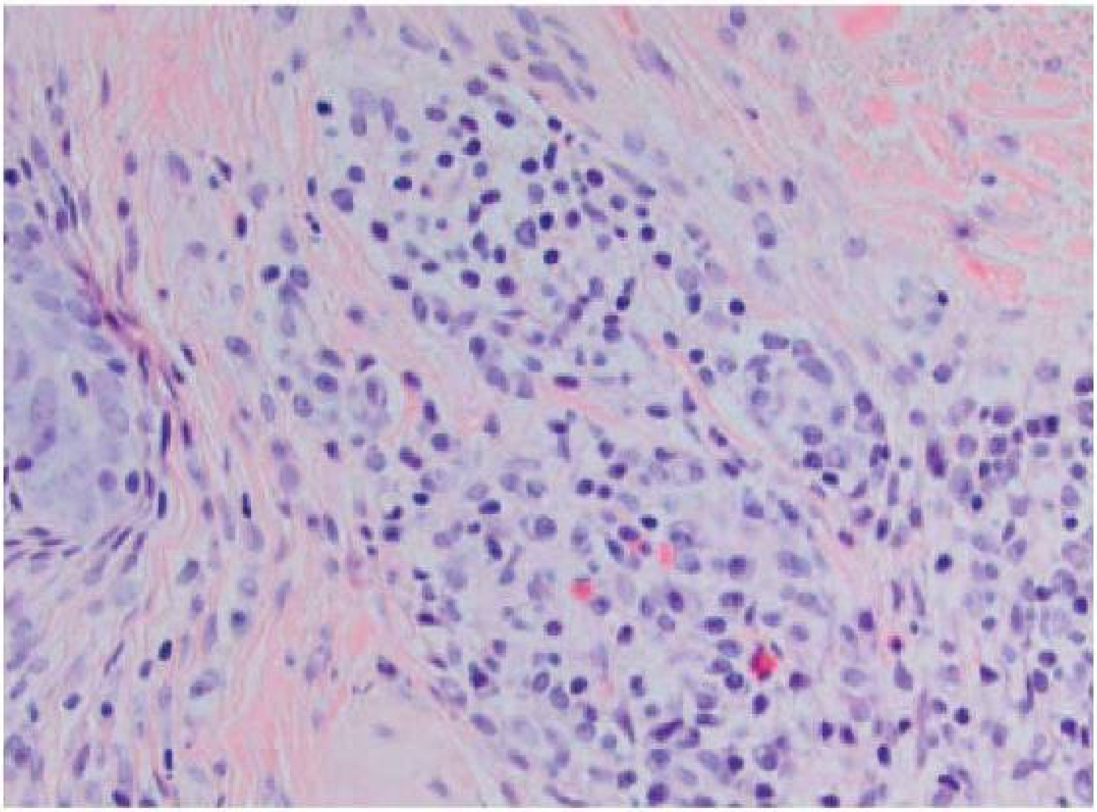

FIGURA 391e.2 As marcas histopatológicas características da doença relacionada à IgG4 (DR-IgG4) são um infiltrado linfoplasmacítico denso e um infiltrado eosinofílico leve a moderado. A inflamação celular frequentemente é envolvida em um tipo distinto de fibrose chamado "estoriforme", que frequentemente tem um padrão de palha trançada. Abundância de fibroblastos e fios de fibrose acompanham o infiltrado linfoplasmacítico e os eosinófilos nessa figura. Essa biópsia foi feita a partir de uma lesão nodular na bochecha; contudo, os achados são idênticos à patologia encontrada no pâncreas, rins, pulmões, glândulas salivares e outros órgãos afetados pelo DR-IgG4.

A arterite obliterativa é observada em alguns órgãos, em particular o pulmão; contudo, o envolvimento venoso é mais comum (e é de fato uma característica da DR-IgG4). Várias características histopatológicas são incomuns na DR-IgG4 e, quando detectadas, falam contra o diagnóstico da DR-IgG4. Elas incluem infiltração neutrofílica intensa, leucocitoclase, inflamação granulomatosa, células gigantes multinucleadas e necrose fibrinoide.

O infiltrado inflamatório é composto por uma mistura de linfócitos B e T. As células B em geral são organizadas em centros germinativos. As células plasmáticas coradas para CD19, CD138 e IgG4 parecem se irradiar a partir dos centros germinativos. Em contrapartida, as células T, em geral CD4+, são distribuídas mais difusamente pela lesão e geralmente representam o tipo de célula mais abundante. Fibroblastos, histiócitos e eosinófilos podem ser observados em números moderados. Algumas amostras de biópsia são particularmente enriquecidas com eosinófilos. Em outras amostras, em particular casos de longa duração, a fibrose predomina.

O aspecto histológico da DR-IgG4, embora altamente característico, requer a confirmação imuno-histoquímica do diagnóstico com imunocoloração para IgG4. As células plasmáticas positivas para IgG4 predominam dentro da lesão, mas podem ser encontradas células plasmáticas contendo imunoglobulinas de cada subclasse. O número de células plasmáticas positivas para IgG4 pode ser quantificado pela contagem do número de células por campo de grande aumento (CGA) ou pelo cálculo da proporção de IgG4 para células plasmáticas contendo IgG. A fibrose tissular predomina nas fases finais do envolvimento orgânico, e nessa fase relativamente acelular de inflamação, a proporção de IgG4:IgG total e o padrão de fibrose tissular são mais importantes do que o número de células IgG4 positivas por CGA para estabelecer o diagnóstico. As técnicas de hibridização *in situ* também são usadas atualmente para driblar os problemas trazidos pelo aumento da coloração de fundo nas técnicas convencionais de imunocoloração.

FISIOPATOLOGIA

A molécula de IgG4 parece ter um papel indireto na fisiopatologia da doença na maioria dos órgãos. Contudo, a molécula tem propriedades que são únicas entre as subclasses de imunoglobulina e que podem contribuir para a lesão tissular em algumas circunstâncias. Como exemplo, as moléculas de IgG4 têm a capacidade de serem submetidas à troca Fab, um fenômeno no qual as duas metades da molécula se dissociam uma da outra e se reassociam com hemimoléculas dissimilares de outras moléculas IgG4. Essa propriedade é única entre as subclasses de imunoglobulina. Parcialmente como resultado da troca Fab, contudo, os anticorpos IgG4 ligam-se de forma imprecisa aos antígenos. As moléculas têm baixa afinidade pelos receptores Fc e C1q e em geral são consideradas como imunoglobulinas não inflamatórias. As baixas afinidades pelos receptores Fc e C1q comprometem a capacidade dos anticorpos IgG4 de induzir a ativação dos fagócitos, a citotoxicidade celular dependente do anticorpo e o dano mediado pelo complemento. É possível que as concentrações aumentadas de IgG4 no soro e de células plasmáticas contendo IgG4 nos tecidos sejam meramente o resultado de outras vias efetoras, como as citocinas T_H2/Treg, que são mais importantes para a inflamação e o dano tissular.

TRATAMENTO

Nem todas as manifestações de doença da DR-IgG4 requerem tratamento imediato porque a doença toma uma forma indolente em muitos pacientes. A linfadenopatia relacionada à IgG4, por exemplo, pode ser assintomática por anos, sem evolução para outras manifestações de doença. Assim, a espera vigilante é prudente em alguns casos.

No entanto, o envolvimento de órgãos vitais deve ser tratado agressivamente, pois a DR-IgG4 pode levar a grave disfunção e falência orgânica. A doença agressiva pode levar rapidamente a doença hepática terminal, comprometimento permanente da função pancreática, atrofia renal, dissecção ou aneurisma aórtico e lesões destrutivas nos seios e na nasofaringe.

Os glicocorticoides são a primeira linha de terapia. Os esquemas de tratamento, extrapolados da experiência com o manejo da PAI do tipo 1, em geral começam com 40 mg/dia de prednisona, com a redução até a descontinuação ou doses de manutenção de 5 mg/dia dentro de 2 a 3 meses. A resposta clínica aos glicocorticoides em geral é rápida e acentuada; contudo, dados longitudinais indicam que surtos da doença ocorrem em mais de 90% dos pacientes dentro de três anos. Os agentes convencionais que poupam os esteroides como a azatioprina e o micofenolato de mofetila têm sido usados em alguns pacientes; contudo, está faltando evidência de sua eficácia.

Para pacientes com recidivas ou doença resistente aos glicocorticoides, a depleção de células B com rituximabe é uma excelente terapia de segunda linha. O tratamento com rituximabe (2 doses de 1 g por via intravenosa [IV], separadas por cerca de 15 dias) leva a um declínio intencional acentuado nas concentrações séricas de IgG4, sugerindo que o rituximabe atinge seu efeito em parte pela prevenção da repleção de células plasmáticas de vida curta que produzem IgG4. Mais importante do que seus efeitos sobre as concentrações de IgG4, contudo, pode ser o efeito de depleção de células B na função da célula T. Os efeitos específicos do rituximabe sobre as células T efetoras de CD4+ foram documentados em DR-IgG4.

O rituximabe pode ser uma terapia de primeira linha apropriada para alguns pacientes, em particular aqueles com alto risco de toxicidade por glicocorticoides e pacientes com doença com risco imediato aos órgãos. As abordagens ideais à manutenção da remissão, por retratamento com rituximabe ou terapia contínua com glicocorticoides em baixas doses, requerem mais estudos.

392

Febre familiar do mediterrâneo e outras doenças autoinflamatórias hereditárias

Daniel L. Kastner

A febre familiar do mediterrâneo (FFM) é o protótipo de um grupo de doenças hereditárias **(Quadro 392.1)** que se caracterizam por episódios recorrentes de febre, com inflamação serosa, sinovial ou cutânea e, em alguns indivíduos, desenvolvimento eventual de amiloidose AA sistêmica **(Cap. 137)**. Por causa da relativa raridade de altos títulos de autoanticorpos ou células T antígeno-específicas, o termo *autoinflamatório* foi proposto para descrever esses distúrbios em vez de autoimune. O sistema imune inato, com suas células efetoras mieloides e receptores de linhagem germinativa para padrões moleculares associados a patógenos e sinais de perigo endógenos, desempenha um papel predominante na patogênese das doenças autoinflamatórias. Embora as febres hereditárias recorrentes compreendam uma importante categoria de doenças autoinflamatórias, outros distúrbios hereditários de inflamação, em que a febre recorrente desempenha um papel menos proeminente, também são considerados atualmente como autoinflamatórios.

QUADRO 392.1 **AS SÍNDROMES DE FEBRES RECORRENTES HEREDITÁRIAS**

	FFM	**TRAPS**	**HIDS**	**MWS**	**FCAS**	**N**
Etnicidade	Judeus, árabes, turcos, armênios, italianos	Qualquer grupo étnico	Predominantemente holandeses, norte-europeus	Qualquer grupo étnico	Qualquer grupo étnico	Qu gr
Herança	Recessiva[a]	Dominante	Recessiva	Dominante	Dominante	M co mu *no* m so un sig
Gene/ cromossomo	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p13	*MVK*/12q24	*NLRP3*/1q44	*NLRP3*/1q44	*N*
Proteína	Pirina	Receptor do TNF p55	Mevalonato-quinase	Criopirina (NLRP3)	Criopirina (NLRP3)	Cr (N
Duração dos ataques	1-3 dias	Frequentemente > 7 dias	3-7 dias	1-2 dias	Minutos a 3 dias	C ex

Serosa	Pleurite, peritonite, derrames pericárdicos assintomáticos	Pleurite, peritonite, pericardite	Dor abdominal, porém raramente peritonite, pleurite, pericardite incomum	Dor abdominal; pleurite, pericardite rara	Rara	Ra
Pele	Eritema erisipeloide	Eritema com migração centrífuga	Erupção maculopapular difusa; úlceras orais	Erupção difusa semelhante à urticária	Erupção urticariforme induzida pelo frio	Er se ur
Articulações	Monoartrite aguda; artrite crônica do quadril (rara)	Monoartrite aguda, artralgia	Artralgia, oligoartrite	Artralgia, oligoartrite das grandes articulações	Poliartralgia	Cr ex ep pa ba do
Músculos	A mialgia induzida pelo exercício é comum; a mialgia febril prolongada é rara	Mialgia migratória	Incomum	Mialgia comum	Às vezes, mialgia	Às m
Olhos, orelhas	Incomum	Edema periorbitário, conjuntivite, raramente uveíte	Incomum	Conjuntivite, episclerite, edema do disco óptico, perda auditiva sensorineural	Conjuntivite	Co uv do óp ce pe se
SNC	Meningite asséptica rara	Cefaleia	Cefaleia	Cefaleia	Cefaleia	M as cr co
Amiloidose	Mais comum nos homozigotos M694V	Cerca de 15% dos casos, mais frequentemente mutações de cisteína, T50M	Incomum	Cerca de 25% dos casos	Incomum	Co ta
Tratamento	Profilaxia com colchicina oral, inibidores da IL-1 para casos refratários	Glicocorticoides, etanercepte, inibidores da IL-1	AINEs para a febre; inibidores da IL-1 e do TNF	Anakinra, rilonacepte, canaquinumabe	Anakinra, rilonacepte, canaquinumabe	An

[a] Uma porcentagem substancial de pacientes com FFM clínica apresenta apenas uma única mutação MEFV detectada pelo sequenciamento do DNA.

Abreviações: FCAS, síndrome autoinflamatória fria familiar, de *familial cold autoinflammatory syndrome*; FFM, febre familiar do Mediterrâneo; HID hiperimunoglobulinemia D com febre periódica, de *hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome*; IL, interleucina; MWS, síndrome de M de *Muckle-Wells syndrome*; NOMID, doença inflamatória multissistêmica de início neonatal, de *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; AI inflamatórios não esteroides; TNF, fator de necrose tumoral, de *tumor necrosis factor*; TRAPS, síndrome periódica associada ao receptor de TNF, de *associated periodic syndrome*.

HISTÓRIA E FISIOPATOLOGIA

A FFM foi reconhecida pela primeira vez entre os armênios, árabes, turcos e judeus não asquenazes (principalmente no norte da África e no Iraque). Com o advento dos testes genéticos, a FFM foi documentada com uma frequência cada vez maior entre os judeus asquenazes, italianos e outras populações do Mediterrâneo, tendo sido confirmados alguns casos esporádicos mesmo na ausência de ancestralidade mediterrânea conhecida. A FFM em geral é considerada como de herança recessiva; entretanto, existe um reconhecimento crescente de casos clínicos bem definidos, com apenas uma única mutação genética demonstrável, e, para certas mutações da FFM relativamente raras, existem fortes evidências de uma herança dominante. Particularmente nos países em que as famílias são pequenas, uma história familiar positiva apenas pode ser obtida em cerca de 50% dos casos. Os testes do DNA demonstram frequências de portadores de até 1:3 entre as populações afetadas, sugerindo uma vantagem do heterozigoto.

O gene FFM codifica uma proteína com 781 aminoácidos e cerca de 95 kDa, designada *pirina* (ou *marenostrina*), expressa em granulócitos, eosinófilos, monócitos, células dendríticas, bem como fibroblastos sinoviais e peritoneais. Os 92 aminoácidos N-terminais da pirina definem um motivo, o domínio PIRIN, cuja estrutura é semelhante aos domínios da morte, aos domínios efetores da morte e aos domínios de recrutamento de caspase. Os domínios PIRIN medeiam as interações homotípicas proteína-proteína e foram encontrados em várias outras proteínas, como a criopirina (NLRP3), que exibe mutações em outras três síndromes de febre recorrente. Graças a vários mecanismos, como a interação do domínio PIRIN com uma proteína adaptadora intermediária, a pirina regula a caspase-1 (a enzima conversora de interleucina [IL] 1β) e, dessa forma, a secreção de IL-1β. Os camundongos portadores de mutações da pirina associada à FFM exibem inflamação e produção excessiva de IL-1.

ATAQUES AGUDOS

Os episódios febris na FFM podem começar mesmo no início da primeira infância; 90% dos pacientes têm seu primeiro ataque por volta dos 20 anos. Os episódios típicos da FFM em geral duram 24 a 72 horas, podendo os ataques artríticos ter duração ligeiramente maior. Em alguns pacientes, os episódios ocorrem com grande regularidade – porém, na maioria das vezes, a frequência dos ataques varia ao longo do tempo, oscilando desde uma vez a cada poucos dias até remissões que duram vários anos. Os ataques com frequência são imprevisíveis, mas alguns pacientes os relacionam a esforço físico, estresse emocional ou menstruações; a gestação pode estar associada a uma remissão.

Se for medida, a febre estará quase sempre presente ao longo dos ataques de FFM. A hiperpirexia grave e mesmo as convulsões febris podem ser observadas em lactentes, com a febre sendo ocasionalmente a única manifestação da FFM em crianças pequenas.

Mais de 90% dos pacientes com FFM experimentam ataques abdominais em algum momento. Os episódios variam em intensidade desde uma dor vaga e imprecisa com distensão e hipersensibilidade leve pela palpação direta até uma dor intensa e generalizada com ausência dos ruídos intestinais, rigidez, descompressão dolorosa e níveis hidroaéreos nas radiografias ortostáticas. A tomografia computadorizada (TC) pode demonstrar uma pequena quantidade de líquido na cavidade abdominal. Se esses pacientes forem submetidos a uma laparotomia exploradora, será encontrado um exsudato peritoneal estéril rico em neutrófilos, às vezes com aderências decorrentes de episódios precedentes. A ascite é rara.

Os ataques pleurais costumam se manifestar por dor torácica unilateral, intensa e penetrante. As radiografias podem mostrar atelectasia e, às vezes, um derrame. Se for realizada, a toracocentese demonstrará um líquido exsudativo rico em neutrófilos. Após ataques repetidos, pode manifestar-se um espessamento pleural.

A artrite da FFM é mais frequente entre os indivíduos homozigotos para a mutação M694V, particularmente comum na população judaica não asquenaze. A artrite aguda na FFM costuma ser monoarticular, afetando joelho, tornozelo ou quadril, apesar de poderem ser observados outros padrões, em particular em crianças. Os grandes derrames estéreis ricos em neutrófilos são frequentes, com eritema ou calor proporcional. Mesmo após ataques artríticos repetidos, as alterações radiográficas são raras. Antes do advento da profilaxia com colchicina, a artrite crônica do joelho ou do quadril era observada em cerca de 5% dos pacientes com FFM e artrite. A sacroiliíte crônica pode ocorrer na FFM, independentemente do antígeno HLA-B27, mesmo na vigência da terapia com colchicina. Nos EUA, é muito mais provável que os pacientes com FFM venham a ter artralgia em vez de artrite.

A manifestação cutânea mais característica da FFM é um eritema erisipela-símile, erupção cutânea eritematosa elevada que ocorre mais comumente no dorso do pé, no tornozelo ou na perna, isoladamente ou em combinação com dor abdominal, pleurite ou artrite. A biópsia demonstra infiltrados perivasculares de granulócitos e monócitos. Essa erupção é observada com mais frequência nos homozigotos M694V, sendo relativamente rara nos EUA.

A mialgia induzida pelo exercício (afebril) é comum na FFM, e um pequeno percentual dos pacientes desenvolve mialgia febril prolongada que pode ter duração de várias semanas. A doença pericárdica sintomática é rara, porém alguns pacientes exibem pequenos derrames pericárdicos como um achado ecocardiográfico incidental. A inflamação escrotal aguda unilateral pode ocorrer em meninos pré-púberes. A meningite asséptica foi relatada na FFM, porém a conexão causal é controversa. A vasculite, incluindo a púrpura de Henoch-Schönlein e a poliarterite nodosa **(Cap. 385)**, pode ser observada com maior frequência na FFM. Recentemente, foi constatado que a mutação da FFM M694V constitui um fator de risco para a doença de Behçet.

As características laboratoriais dos ataques de FFM são compatíveis com uma inflamação aguda e consistem em velocidade de hemossedimentação elevada, leucocitose, trombocitose (em crianças) e elevações na proteína C-reativa, no fibrinogênio, na haptoglobina e nas imunoglobulinas séricas. Podem ser observadas também albuminúria e hematúria transitórias.

AMILOIDOSE

Antes do advento da profilaxia com colchicina, a amiloidose sistêmica era uma complicação comum da FFM. Ela é causada pelo depósito de um fragmento de amiloide A sérico, um reagente de fase aguda, nos rins, nas glândulas suprarrenais, no intestino, no baço, no pulmão e nos testículos **(Cap. 137)**. A amiloidose deve ser suspeitada nos pacientes que evidenciam proteinúria entre os ataques; as biópsias renal ou retal são utilizadas com mais frequência para estabelecer o diagnóstico. Os fatores de risco incluem o genótipo homozigoto M694V, uma história familiar positiva (independente do estado mutacional de FFM), o genótipo SAA 1, sexo masculino, não adesão do paciente à terapia com colchicina e o fato de ter crescido no Oriente Médio.

DIAGNÓSTICO

Para os casos típicos, com bastante frequência os médicos experientes em FFM podem fazer o diagnóstico em bases puramente clínicas. Foi mostrado que os critérios clínicos elaborados para a FFM possuem sensibilidade e especificidade altas nas regiões do mundo em que a probabilidade pré-teste de FFM é alta. Os testes genéticos podem representar um adjuvante útil nos casos ambíguos ou para os médicos sem experiência na FFM. A maioria das mutações da FFM associadas a doença mais grave ocorre no éxon 10 do gene, com um pequeno grupo de variantes mais leves no éxon 2. Uma lista atualizada de mutações para FFM e outras febres recorrentes hereditárias pode ser encontrada *online* em *http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/.*

Os testes genéticos tornaram possível a ampliação do espectro clínico e da distribuição geográfica da FFM e podem ter valor prognóstico. A maioria dos estudos indica que os homozigotos M694V são mais jovens por ocasião do início da doença e exibem uma frequência mais alta de artrite, erupção cutânea e amiloidose. Em contrapartida, a variante E148Q é muito comum em determinadas populações e tem mais tendência a afetar níveis globais de inflamação, em lugar de causar FFM clínica. Às vezes, a E148Q é encontrada em *cis* com mutações no éxon 10, o que complica a interpretação dos resultados dos testes genéticos. Apenas cerca de 70% dos pacientes com FFM clinicamente típica apresentam duas mutações identificáveis em *trans*. A incapacidade de identificar uma segunda mutação, mesmo após análise molecular intensiva, sugere que uma única mutação da FFM pode ser suficiente para causar a doença em algumas circunstâncias. Nesses casos, o julgamento clínico é muito importante, e, ocasionalmente, um ensaio terapêutico com colchicina pode ajudar a confirmar o diagnóstico. O teste genético de indivíduos não afetados não costuma ser aconselhado por causa da possibilidade de não penetrância e do impacto potencial de um teste positivo sobre uma futura segurabilidade.

Se um paciente é examinado durante seu primeiro ataque, o diagnóstico diferencial pode ser extenso, apesar de ser delimitado pelo acometimento de um órgão específico. Após vários ataques, o diagnóstico diferencial pode incluir as outras síndromes de febre recorrente hereditária **(Quadro 392.1)**; a síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA, de *periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*); a artrite reumatoide juvenil com início sistêmico ou a doença de Still em adultos; porfiria; angioedema hereditário; doença inflamatória intestinal, e, nas mulheres, distúrbios ginecológicos.

TRATAMENTO FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO

O tratamento de escolha para a FFM consiste em colchicina oral diária, que reduz a frequência e a intensidade dos ataques, assim como previne o desenvolvimento de amiloidose nos pacientes que aderem ao tratamento. As doses intermitentes no início dos ataques não são tão efetivas quanto a profilaxia diária, e seu valor não foi comprovado na prevenção da amiloidose. A dose adulta habitual de colchicina é de 1,2 a 1,8 mg/dia, que acarreta uma redução substancial nos sintomas em 66% dos pacientes e alguma melhora em > 90%. As crianças podem necessitar de doses mais baixas, apesar de não serem proporcionais ao peso corporal.

Os efeitos colaterais comuns da colchicina consistem em distensão abdominal, cólicas, intolerância à lactose e diarreia. Podem ser minimizados ao se começar com uma dose baixa e aumentá-la gradualmente de acordo com a tolerância, dividindo a dose, utilizando simeticona para a flatulência e evitando os produtos lácteos. Se estiver sendo utilizada por qualquer um dos progenitores por ocasião da concepção, a colchicina poderá acarretar um pequeno aumento no risco de trissomia do 21 (síndrome de Down). Nos pacientes idosos com insuficiência renal, a colchicina pode causar mioneuropatia caracterizada por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina-quinase. A ciclosporina inibe a excreção hepática da colchicina por meio de seus efeitos sobre o sistema de transporte MDR-1, às vezes resultando em toxicidade da colchicina nos pacientes que foram submetidos a transplante renal para amiloidose. Em geral, a colchicina intravenosa não deve ser administrada aos pacientes que já estão tomando colchicina oral, pois nessas circunstâncias pode causar toxicidade acentuada e ocasionalmente fatal.

Para pacientes com FFM que não respondem à colchicina ou que não conseguem tolerar doses terapêuticas, os inibidores da IL-1 injetáveis parecem ser efetivos na prevenção dos ataques agudos. Em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de pequeno porte, a administração semanal de rilonacepte, uma proteína de fusão do receptor de IL-1 recombinante, por via subcutânea reduziu significativamente a frequência dos ataques. Há também uma experiência informal substancial com a anakinra diária por via subcutânea, um antagonista do receptor de IL-1 recombinante, na prevenção dos ataques agudos de FFM e, em alguns casos, na redução dos depósitos amiloides estabelecidos. O canaquinumabe, um anticorpo monoclonal contra IL-1β, e os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) também podem desempenhar um papel no tratamento dos pacientes que não respondem ou que não toleram a colchicina. O transplante de medula óssea foi sugerido para FFM refratária, porém a razão risco:benefício atualmente está sendo considerada inaceitável.

OUTRAS FEBRES RECORRENTES HEREDITÁRIAS

Ao longo de cinco anos após a descoberta do gene da FFM, três genes adicionais que causam outras cinco síndromes de febre recorrente hereditária foram identificados, acelerando uma mudança de paradigma para o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios.

SÍNDROME PERIÓDICA ASSOCIADA AO RECEPTOR DE FATOR DE NECROSE TUMORAL (TRAPS)

A TRAPS é causada por mutações hereditárias dominantes dos domínios extracelulares do receptor do TNF de 55 kDa (TNFR1, p55). Apesar de ter sido descrita originalmente em uma grande família irlandesa (daí a designação de *febre hibérnica familiar*), a TRAPS exibe ampla distribuição étnica. Os episódios de TRAPS com frequência começam na infância. A duração dos ataques varia de 1 a 2 dias até várias semanas, e, nos casos graves, os sintomas podem ser quase contínuos. Além dos ataques peritoneais, neurais e sinoviais semelhantes à FFM, os pacientes com TRAPS com frequência exibem inflamação ocular (na maioria das vezes, conjuntivite e/ou edema periorbital) e pode estar presente uma mialgia migratória distintiva com eritema doloroso suprajacente. Em geral, os pacientes com TRAPS respondem melhor aos glicocorticoides que à colchicina profilática. Sem tratamento, cerca de 15% desenvolvem amiloidose. O diagnóstico de TRAPS baseia-se na demonstração de mutações do *TNFRSF1A* na presença de sintomas característicos. Duas variantes particulares, R92Q e P46L, são comuns em determinadas populações e podem atuar mais como polimorfismos funcionais do que como mutações como causa de doença. Por outro lado, as mutações de *TNFRSF1A* patogênicas, incluindo várias substituições em resíduos de cisteína altamente conservados, estão associadas a dobramento incorreto, agregação e retenção do TNFR1 intracelular, com consequente ativação da quinase independente de ligante, produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio e liberação de citocinas pró-inflamatórias. O etanercepte, um inibidor do TNF, melhora os ataques de TRAPS, porém a experiência de longo prazo com esse agente tem sido menos favorável. Talvez devido às anormalidades de sinalização independente de ligante na TRAPS, a inibição da IL-1 tem sido benéfica em uma grande porcentagem dos pacientes nos quais o fármaco foi usado. Deve-se evitar a administração de anticorpos monoclonais anti-TNF, uma vez que eles podem exacerbar os ataques de TRAPS.

SÍNDROME DE HIPERIMUNOGLOBULINEMIA D COM FEBRE PERIÓDICA

A HIDS é uma síndrome de febre recorrente com herança recessiva, observada principalmente em indivíduos de descendência norte-europeia. É causada por mutações do gene da mevalonato quinase (*MVK*), que codifica uma enzima envolvida na síntese de colesterol e isoprenoides não esteróis. Os ataques em geral têm início na lactância e duram 3 a 5 dias. As características clinicamente distintivas consistem em adenopatia cervical dolorosa, erupção maculopapular difusa que às vezes afeta as regiões palmares e plantares, assim como úlceras aftosas. A pleurite é rara, o mesmo ocorrendo com a amiloidose. Apesar de ter sido definida originalmente pela elevação persistente de IgD sérica, a atividade da doença não está relacionada com os níveis de IgD, e alguns pacientes com FFM ou TRAPS podem ter uma IgD sérica moderadamente aumentada. Além disso, alguns pacientes com mutações no *MVK* e febre recorrente possuem níveis normais de IgD. Por essas razões, algumas autoridades sugeriram uma nova designação para esse distúrbio, a *deficiência de mevalonato quinase* (*MKD*, de *mevalonate kinase deficiency*). Todos os pacientes com mutações possuem níveis urinários de mevalonato extremamente elevados durante seus ataques febris, apesar de ser mais provável que as manifestações inflamatórias se devam a uma deficiência de isoprenoides que a um excesso de mevalonato. No momento, não existe qualquer tratamento estabelecido para a HIDS/MKD, embora a inibição intermitente ou contínua de IL-1 e os inibidores do TNF têm sido efetivos em pequenas séries.

AS CRIOPIRINOPATIAS OU SÍNDROMES PERIÓDICAS ASSOCIADAS À CRIOPIRINA

Três síndromes febris hereditárias – a síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS), a síndrome de Muckle-Wells (MWS) e a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) – são causadas por mutações no *NLRP3* (anteriormente conhecido como *CIAS1*), o gene que codifica a criopirina (ou NLRP3), e representam um espectro clínico da doença. Os pacientes com FCAS desenvolvem calafrios, febre, cefaleia, artralgia, conjuntivite e erupção semelhante à urticária em resposta à exposição generalizada ao frio. Na MWS, observa-se uma erupção urticariforme, mas que não costuma ser induzida pelo frio; os pacientes com MWS também desenvolvem febre, dor abdominal, dor nos membros, artrite, conjuntivite e, com o passar do tempo, perda auditiva sensorineural. A NOMID é a mais grave das três síndromes, com meningite séptica crônica, artropatia característica e erupção cutânea. À semelhança da proteína FFM, a pirina, ou criopirina, possui um domínio PIRIN N-terminal. A criopirina regula a produção de IL-1β mediante formação de um complexo macromolecular denominado *inflamassomo*. Os leucócitos do sangue periférico de pacientes com FCAS, MWS e NOMID liberam quantidades aumentadas de IL-1β com estimulação *in vitro*, em comparação com controles sadios. Os macrófagos de camundongos deficientes em criopirina exibem menor produção de IL-1β em resposta a certas bactérias Gram-positivas, ao RNA bacteriano e aos cristais de urato monossódico. Os pacientes com as três criopirinopatias apresentam uma resposta notável a injeções de inibidores da IL-1. Cerca de um terço dos pacientes com manifestações clínicas de NOMID não exibe mutações de linhagem germinativa em *NLRP3*, porém foi constatado um mosaicismo para mutações de *NLRP3* somáticas. Esses pacientes também respondem notavelmente à inibição da IL-1. De modo semelhante, foi identificado um mosaicismo somático em *NLRP3* na síndrome de Schnitzler, que se manifesta na meia-idade com febre recorrente, erupção urticariforme, níveis elevados de reagentes de fase aguda, gamopatia IgM monoclonal e remodelagem óssea anormal. A inibição da IL-1 constitui o tratamento de escolha para síndrome de Schnitzler.

OUTRAS DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS

Existem várias outras doenças autoinflamatórias de herança mendeliana nas quais a febre recorrente não constitui um sinal clínico proeminente, mas que envolvem anormalidades da imunidade inata. A síndrome de artrite estéril piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA, de *pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne*) é um distúrbio de herança dominante que se manifesta com episódios de monoartrite piogênica estéril, com frequência induzidos por traumatismo, pioderma gangrenoso grave e acne cística intensa, que em geral começa na puberdade. A síndrome é causada por mutações do *PSTPIP1*, que codifica uma proteína de ligação da pirina, e as manifestações artríticas com frequência respondem à inibição da IL-1. Os pacientes com deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA, de *deficiency of the IL-1 receptor antagonist*) de herança recessiva apresentam erupção pustular generalizada e osteomielite estéril multifocal; esses pacientes apresentam uma notável resposta clínica à anakinra, a forma recombinante da proteína ausente. A IL-36 é outro membro da família de citocinas da IL-1 que é regulada por um antagonista de receptor endógeno. A deficiência do antagonista do receptor de IL-36 (DITRA, de *deficiency of the IL-36 receptor antagonist*), de herança recessiva, manifesta-se com episódios de psoríase pustular generalizada e inflamação sistêmica pronunciada.

Enquanto a PAPA, a DIRA e a DITRA envolvem mutações em moléculas relacionadas com a IL-1, outras doenças autoinflamatórias são causadas por mutações em outros componentes da imunidade inata. A *síndrome de Blau* é causada por mutações em *CARD15* (também conhecido como *NOD2*), que regula a ativação do fator nuclear κB. Ela se caracteriza por dermatite granulomatosa, uveíte e artrite; variantes de *CARD15* distintas predispõem à síndrome de Crohn. Mutações recessivas em um ou mais componentes do proteassoma levam a uma sinalização excessiva do interferon e à síndrome de dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE, de *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*), uma forma grave de paniculite generalizada. Mutações com ganho de função *de novo* em TMEM173, que codifica o estimulador dos genes de interferon (STING, de *stimulator of interferon genes*), causam vasculopatia e fibrose pulmonar graves. As mutações com perda de função recessivas em CERCR1, que codifica a adenosina-deaminase 2 (ADA2), causam uma vasculopatia que pode se manifestar na forma de erupção livedoide, acidente vascular encefálico lacunar de início precoce ou poliarterite nodosa.

Por fim, convém assinalar que vários distúrbios comuns e geneticamente complexos são, hoje, algumas vezes considerados como autoinflamatórios, devido a evidências de que os componentes do sistema imune inato, como o inflamassoma, podem desempenhar um papel na patogênese. Dois exemplos proeminentes são a gota e a aterosclerose. Ensaios clínicos de grande porte sobre inibidores da IL-1 foram iniciados em ambas as condições.

SEÇÃO 3

DISTÚRBIOS DAS ARTICULAÇÕES E TECIDOS ADJACENTES

393

Abordagem aos distúrbios articulares e musculoesqueléticos

John J. Cush

As queixas musculoesqueléticas são responsáveis por > 315 milhões de consultas de pacientes ambulatoriais a cada ano e por quase 20% das consultas ambulatoriais nos Estados Unidos (EUA). Os Centers for Disease Control and Prevention estimam que 22,7% (52,5 milhões) da população norte-americana sejam portadores de artrite diagnosticada e que 22 milhões apresentem limitação funcional significativa. Embora muitos pacientes tenham condições autolimitadas que exigem uma avaliação mínima e terapia apenas sintomática além de tranquilização, manifestações musculoesqueléticas específicas ou sua persistência podem prenunciar uma condição mais grave que torna necessária uma avaliação adicional ou exames laboratoriais para estabelecer um diagnóstico. A avaliação musculoesquelética objetiva formular um diagnóstico diferencial que possa proporcionar um diagnóstico preciso e uma terapia empreendida no momento mais oportuno, ao mesmo tempo em que são evitados os exames complementares excessivos e tratamentos desnecessários **(Quadro 393.1)**. Existem várias condições urgentes que devem ser diagnosticadas prontamente para evitar a ocorrência de sequelas mórbidas significativas ou mortais. Tais diagnósticos, que representam um "sinal de perigo", consistem em artrite séptica, artrite aguda induzida por cristais (p. ex., gota) e fratura. Cada uma dessas entidades pode ser suspeitada em virtude de seu início agudo e dor musculoesquelética monoarticular ou focal (ver adiante).

QUADRO 393.1 **AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM QUEIXAS MUSCULOESQUELÉTICAS**

Objetivos

  - Diagnóstico preciso
  - Providenciar o tratamento no momento mais oportuno
  - Evitar exames diagnósticos desnecessários
  - Identificar condições que representem “sinais de perigo” agudos, focais/monoarticulares
- Abordagem
  - Determinar a cronologia (aguda vs. crônica)
  - Determinar a natureza do processo patológico (inflamatório vs. não inflamatório)
  - Determinar a extensão do comprometimento (monoarticular, poliarticular, focal, generalizado)
  - Localizar anatomicamente a queixa (articular vs. não articular)
  - Considerar primeiramente os distúrbios mais comuns
  - Formular um diagnóstico diferencial

Apesar de relações bem conhecidas entre determinados distúrbios e exames laboratoriais, os indivíduos com queixas musculoesqueléticas podem ser diagnosticados, em sua maioria, por meio de uma anamnese completa e exame físico e musculoesquelético abrangente. A consulta inicial deve determinar se a queixa musculoesquelética sinaliza ou não uma condição de perigo (artrite séptica, gota ou fratura). A avaliação deve prosseguir para averiguar se a queixa é (1) de origem *articular* ou *não articular*; (2) de natureza *inflamatória* ou *não inflamatória*; (3) *aguda* ou *crônica* em sua duração e (4) *localizada (monoarticular)* ou *generalizada* (*poliarticular*) em sua distribuição.

Com esse tipo de abordagem e uma boa compreensão dos processos fisiopatológicos, a queixa ou apresentação musculoesquelética pode ser caracterizada (p. ex., monoartrite inflamatória aguda ou dor disseminada não articular não inflamatória crônica) para reduzir as possibilidades de diagnóstico. Pode-se estabelecer um diagnóstico na grande maioria dos indivíduos. No entanto, alguns pacientes não se enquadram imediatamente em uma categoria diagnóstica estabelecida. Muitos distúrbios musculoesqueléticos são semelhantes no início, e alguns podem levar semanas ou meses (mas não anos) para evoluir até uma entidade diagnóstica reconhecível. Essa reflexão deve temperar o desejo de firmar o diagnóstico na primeira consulta.

ARTICULAR *VERSUS* NÃO ARTICULAR

A avaliação musculoesquelética deve discriminar a(s) origem(ns) anatômica(s) das queixas do paciente. Por exemplo, a dor no tornozelo pode resultar de ampla variedade de condições patológicas que envolvem estruturas anatômicas discrepantes, como artrite gonocócica, fratura do calcâneo, tendinite do Aquileu, fascite plantar, celulite e neuropatia periférica ou por encarceramento. A diferenciação entre condições articulares e não articulares torna necessário um exame minucioso e detalhado. As estruturas articulares consistem em sinóvia, líquido sinovial, cartilagem articular, ligamentos intra-articulares, cápsula articular e osso justarticular. As estruturas não articulares (ou periarticulares), como os ligamentos extra-articulares de apoio, os tendões, as bolsas, os músculos, a fáscia, o osso, o nervo e a pele supradjacente, podem estar envolvidas no processo patológico. Apesar de as queixas musculoesqueléticas serem atribuídas com frequência às articulações, são os distúrbios não articulares os responsáveis mais frequentemente por essas queixas. A diferenciação entre tais fontes potenciais de dor pode ser uma tarefa desafiadora para o médico inexperiente. Os distúrbios articulares podem ser caracterizados por dor profunda ou difusa, dor ou amplitude de movimento limitada durante a movimentação ativa e passiva, bem como tumefação (causada por proliferação sinovial, derrame ou hipertrofia óssea), crepitação, instabilidade, “bloqueio” ou deformidade. Em contrapartida, os distúrbios não articulares tendem a produzir dor com a mobilização ativa, porém não com a movimentação passiva (ou assistida). As condições periarticulares frequentemente demonstram dolorimento pontual ou focal nas regiões adjacentes às estruturas articulares, são desencadeadas por um movimento ou uma posição específicos e apresentam achados físicos distantes da cápsula articular. Além disso, os distúrbios não articulares raramente demonstram tumefação, crepitação, instabilidade ou deformidade da própria articulação.

DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS *VERSUS* NÃO INFLAMATÓRIOS

Durante uma avaliação musculoesquelética, o médico deve determinar a natureza do processo patológico subjacente e se existem achados inflamatórios ou não inflamatórios. Os distúrbios inflamatórios podem ser infecciosos (*Neisseria gonorrhoeae* ou *Mycobacterium tuberculosis*), induzidos por cristais (gota, pseudogota), relacionados com o sistema imune (artrite reumatoide [AR], lúpus eritematoso sistêmico [LES]), reativos (febre reumática, artrite reativa) ou idiopáticos. Os distúrbios inflamatórios podem ser identificados por qualquer um dos quatro principais sinais de inflamação (eritema, calor, dor ou tumefação), pelos sintomas sistêmicos (fadiga, febre, erupção cutânea, redução ponderal) ou pela evidência laboratorial de inflamação (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C-reativa [PCR] elevadas, trombocitose, anemia da doença crônica ou hipoalbuminemia). Os distúrbios musculoesqueléticos crônicos são comumente acompanhados de rigidez articular. A duração da rigidez pode ser prolongada (horas) nos distúrbios inflamatórios (como AR ou polimialgia reumática) e podem melhorar com a atividade. Em contrapartida, a rigidez intermitente (também conhecida como fenômeno gel) é típica das condições não inflamatórias (como osteoartrite [OA]), é de duração mais curta (< 60 minutos) e é exacerbada pela atividade. A fadiga pode acompanhar a inflamação (conforme observado na AR e na polimialgia reumática), mas também pode constituir uma consequência da fibromialgia (um distúrbio não inflamatório), dor crônica, sono precário, depressão, anemia, insuficiência cardíaca, endocrinopatia ou desnutrição. Os distúrbios não inflamatórios podem estar relacionados com traumatismo (laceração do manguito rotador), uso repetitivo (bursite, tendinite), degeneração ou reparo ineficaz (OA), neoplasia (sinovite vilonodular pigmentada) ou amplificação da dor (fibromialgia). Os distúrbios não inflamatórios costumam ser caracterizados por dor sem tumefação sinovial ou calor, ausência de características inflamatórias ou sistêmicas, fenômenos géis diurnos em vez de rigidez matinal, e pesquisas laboratoriais normais (para a idade) ou negativas.

A identificação da natureza do processo subjacente e o local da queixa irão permitir ao médico caracterizar a apresentação musculoesquelética (p. ex., monoartrite inflamatória aguda, dor disseminada não articular não inflamatória crônica), estreitar as considerações diagnósticas e determinar a necessidade de realizar uma intervenção diagnóstica ou terapêutica imediata, ou adotar uma observação contínua. A **Figura 393.1** apresenta uma abordagem algorítmica para a avaliação dos pacientes com queixas musculoesqueléticas. Essa abordagem baseia-se nas manifestações clínicas e nas características da anamnese, mais do que nos exames laboratoriais, para o diagnóstico de muitos distúrbios reumáticos comuns.

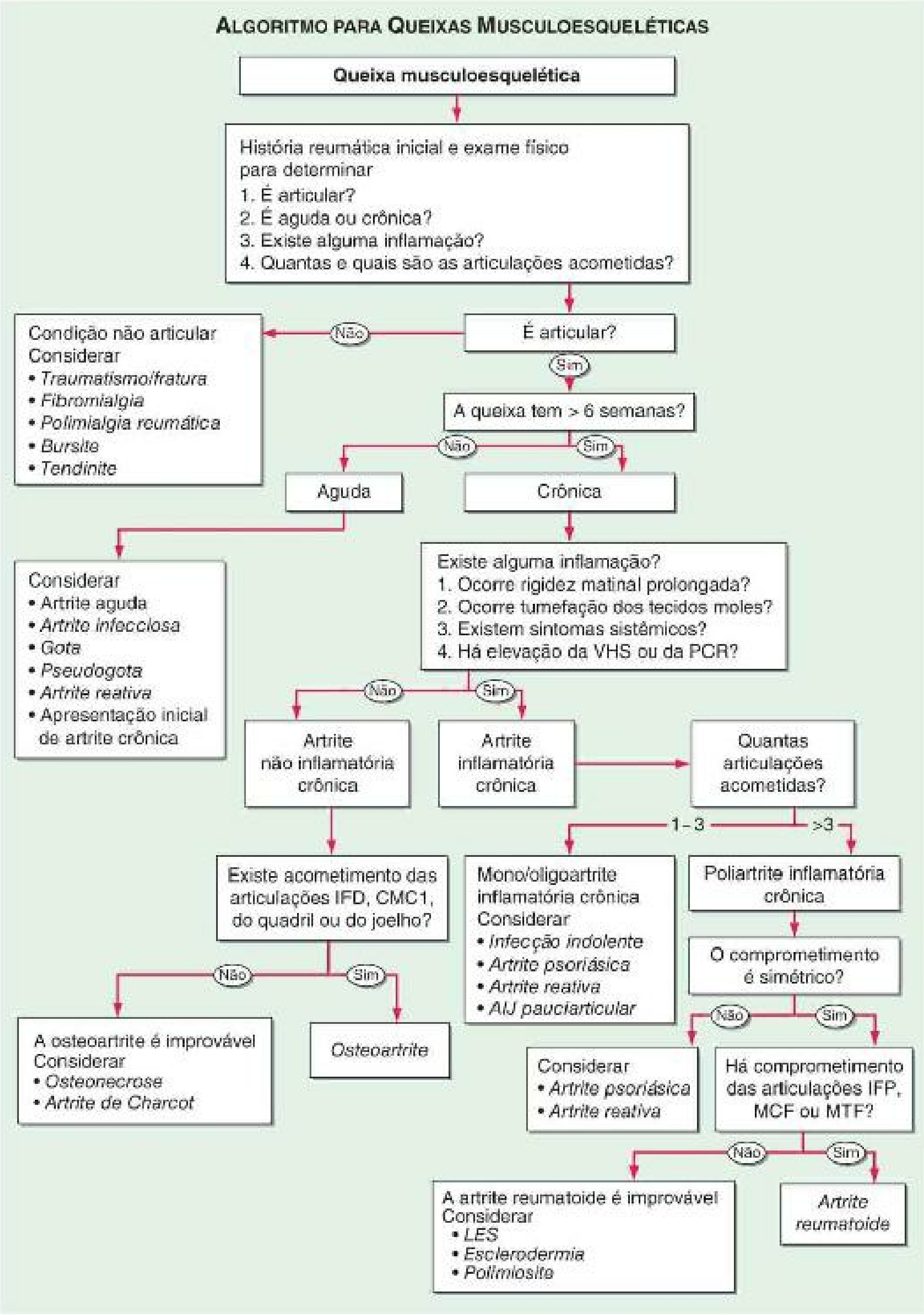
ALGORITMO PARA QUEIXAS MUSCULOESQUELÉTICAS
Queixa musculoesquelética
História reumática inicial e exame físico para determinar
1. É articular?
2. É aguda ou crônica?
3. Existe alguma inflamação?
4. Quantas e quais são as articulações acometidas?
É articular?
Não
Condição não articular
Considerar
• Traumatismo/fratura
• Fibromialgia
• Polimialgia reumática
• Bursite
• Tendinite
Sim
A queixa tem > 6 semanas?
Não
Sim
Aguda
Crônica
Considerar
• Artrite aguda
• Artrite infecciosa
• Gota
• Pseudogota
• Artrite reativa
• Apresentação inicial de artrite crônica
Existe alguma inflamação?
1. Ocorre rigidez matinal prolongada?
2. Ocorre tumefação dos tecidos moles?
3. Existem sintomas sistêmicos?
4. Há elevação da VHS ou da PCR?
Não
Sim
Artrite não inflamatória crônica
Artrite inflamatória crônica
Quantas articulações acometidas?
1–3
>3
Existe acometimento das articulações IFD, CMC1, do quadril ou do joelho?
Mono/oligoartrite inflamatória crônica
Considerar
• Infecção indolente
• Artrite psoriásica
• Artrite reativa
• AIJ pauciarticular
Poliartrite inflamatória crônica
O comprometimento é simétrico?
Não
Sim
A osteoartrite é improvável
Considerar
• Osteonecrose
• Artrite de Charcot
Osteoartrite
Não
Sim
Considerar
• Artrite psoriásica
• Artrite reativa
Há comprometimento das articulações IFP, MCF ou MTF?
Não
Sim
A artrite reumatoide é improvável
Considerar
• LES
• Esclerodermia
• Polimiosite
Artrite reumatoide

FIGURA 393.1 Algoritmo para o diagnóstico de queixas musculoesqueléticas. Uma abordagem para formular o diagnóstico diferencial (*em itálico*). AIJ, artrite idiopática juvenil; CMC, carpometacarpal; IFD, interfalângica distal; IFP, interfalângica proximal; LES, lúpus eritomatoso sistêmico; MCF, metacarpofalângica; MTF, metatarsofalângica; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Uma abordagem alternativa mais simples consideraria em primeiro lugar as queixas mais comumente observadas, com base na sua frequência em populações de indivíduos mais jovens *versus* idosos. As causas mais prevalentes de queixas musculoesqueléticas estão listadas na **Figura 393.2**. Como o traumatismo, as fraturas, as síndromes de uso excessivo e a fibromialgia estão entre as causas mais comuns de dor articular, essas condições devem ser consideradas na consulta inicial. Se essas possibilidades forem excluídas, outros distúrbios de ocorrência frequente devem ser considerados com base na idade do paciente. Assim, aqueles com menos de 60 anos são acometidos comumente por distúrbios de uso repetitivo/sobrecarga, gota (apenas os homens), AR, espondiloartrite e artrite infecciosa. Os pacientes com mais de 60 anos de idade são acometidos frequentemente por OA, artrite induzida por cristais (gota e pseudogota), polimialgia reumática, fratura osteoporótica e, raramente, artrite séptica. Essas condições são 10-100 vezes mais prevalentes do que outros distúrbios autoimunes graves, como LES, esclerodermia, polimiosite e vasculite.

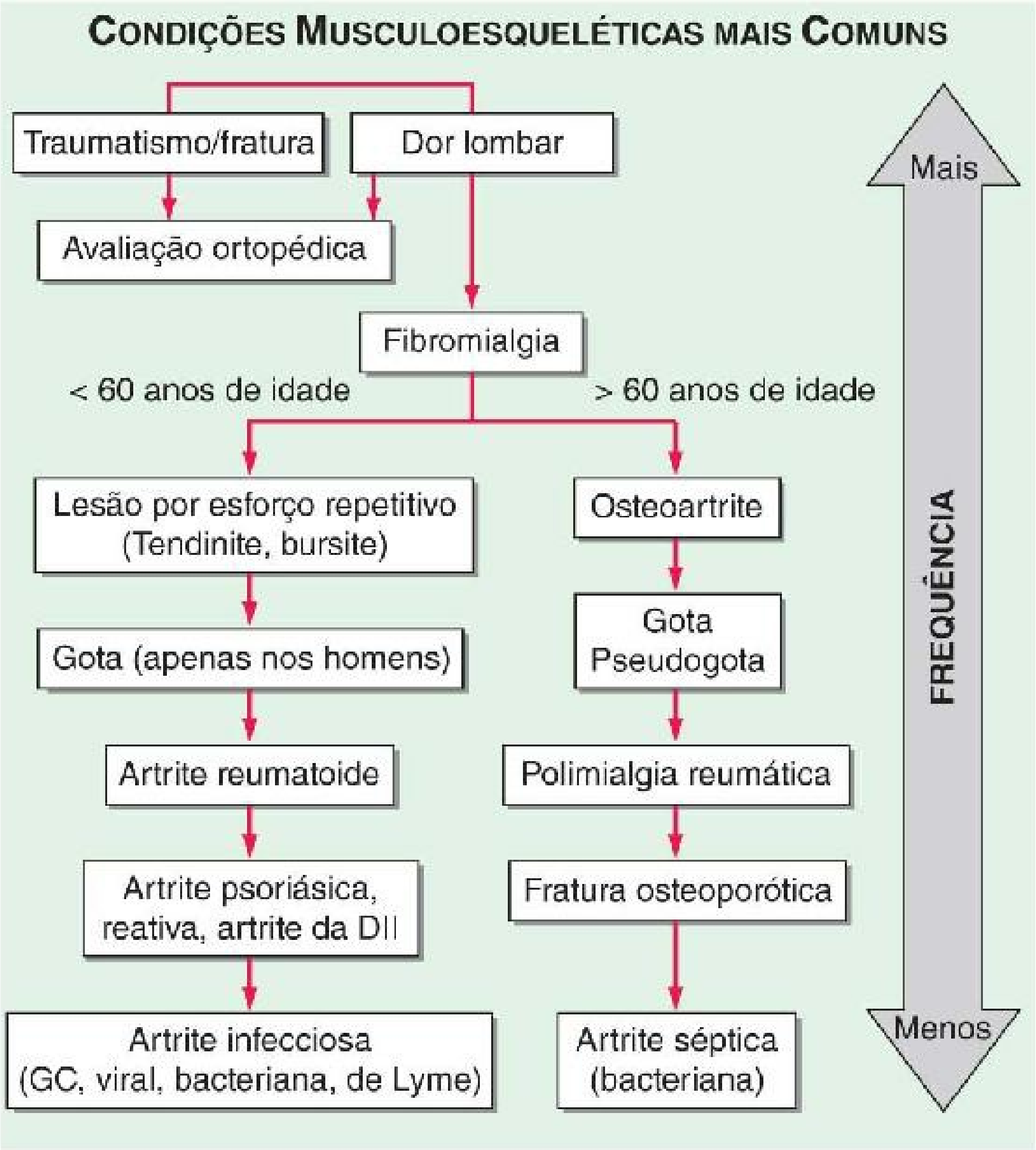
CONDIÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS MAIS COMUNS
Traumatismo/fratura
Dor lombar
Avaliação ortopédica
Fibromialgia
< 60 anos de idade
> 60 anos de idade
Lesão por esforço repetitivo (Tendinite, bursite)
Gota (apenas nos homens)
Artrite reumatoide
Artrite psoriásica, reativa, artrite da DII
Artrite infecciosa (GC, viral, bacteriana, de Lyme)
Osteoartrite
Gota Pseudogota
Polimialgia reumática
Fratura osteoporótica
Artrite séptica (bacteriana)
Mais
FREQUÊNCIA
Menos

FIGURA 393.2 Algoritmo para análise das condições musculoesqueléticas mais comuns. GC, gonocócica; DII, doença inflamatória intestinal.

HISTÓRIA CLÍNICA

Outras características da história clínica (anamnese) podem revelar indícios importantes que permitem chegar ao diagnóstico. Os aspectos relacionados com o perfil do paciente, a cronologia da queixa, a extensão do acometimento articular e os fatores desencadeantes podem proporcionar importantes informações. Certos diagnósticos são mais frequentes em diferentes *grupos etários*. O LES e a artrite reativa costumam ocorrer mais nos jovens, enquanto a fibromialgia e a AR são comuns na meia-idade; já a OA e a polimialgia reumática são mais prevalentes entre os idosos. Os aglomerados diagnósticos se mostram evidentes também quando são levados em conta o *sexo* e a *raça*. A gota, a espondiloartrite e a espondilite anquilosante são mais comuns nos homens, enquanto a AR, a fibromialgia e o lúpus são mais frequentes nas mulheres. As *predileções raciais* podem ser evidentes. Assim, a polimialgia reumática, a arterite de células gigantes e a granulomatose com poliangeíte (GPA, anteriormente denominada granulomatose de Wegener) afetam comumente os indivíduos brancos, enquanto a sarcoidose e o LES acometem mais comumente os afrodescendentes. A *agregação familiar* é mais comum na espondilite anquilosante, na gota e nos nódulos de Heberden da OA.

A cronologia da queixa é um aspecto diagnóstico importante, podendo ser dividida em *início, evolução* e *duração*. O início de distúrbios como artrite séptica ou gota costuma ser brusco, enquanto a OA, a AR e a fibromialgia podem ter apresentações mais indolentes. As queixas dos pacientes podem evoluir de maneira diferente e serem classificadas como crônicas (OA), intermitentes (artrite induzida por cristais ou de Lyme), migratórias (febre reumática, artrite gonocócica ou viral) ou aditivas (AR, artrite psoriásica). Os distúrbios musculoesqueléticos são classificados como agudos ou crônicos conforme a duração dos sintomas seja inferior ou superior a 6 semanas, respectivamente. As artropatias agudas costumam ser infecciosas, induzidas por cristais ou reativas. As condições crônicas consistem nas artrites não inflamatórias ou imunológicas (p. ex., OA, AR) e nos distúrbios não articulares (p. ex., fibromialgia).

A *extensão* ou a *distribuição* do acometimento articular frequentemente fornecem informações. Os distúrbios articulares são classificados com base no número de articulações acometidas, podendo ser *monoarticulares* (uma única articulação), *oligoarticulares* ou *pauciarticulares* (duas ou três articulações), ou *poliarticulares* (quatro ou mais articulações). Embora as artrites induzidas por cristais e infecciosas sejam frequentemente monoarticulares ou oligoarticulares, a OA e a AR são distúrbios poliarticulares. Os distúrbios não articulares podem ser classificados como focais ou generalizados. As queixas secundárias a uma tendinite ou à síndrome do túnel do carpo são focais, enquanto a fraqueza e a mialgia decorrentes de polimiosite ou fibromialgia são mais difusas em sua manifestação. O comprometimento articular na AR tende a ser simétrico e poliarticular. Por outro lado, a espondiloartrite, a artrite reativa, a gota e o sarcoide são frequentemente assimétricos e oligoarticulares. A OA e a artrite psoriásica podem ser simétricas ou assimétricas e oligo ou poliarticulares. Os membros superiores são acometidos frequentemente na AR e na OA, enquanto o acometimento dos membros inferiores é característico da artrite reativa e da gota no início de sua manifestação. O acometimento do esqueleto axial é comum na OA e na espondilite anquilosante, mas raro na AR, com a notável exceção da coluna cervical.

A história clínica também deve identificar os *eventos desencadeantes*, como traumatismo (osteonecrose, laceração do menisco), administração de fármacos **(Quadro 393.2)**, infecção antecedente ou intercorrente (febre reumática, artrite reativa, hepatite) ou doenças que podem ser atribuídas às queixas do paciente. Certas comorbidades podem ter consequências musculoesqueléticas. Isso é particularmente observado no diabetes melito (síndrome do túnel do carpo), na insuficiência renal (gota), na depressão ou insônia (fibromialgia), no mieloma (dor lombar), no câncer (miosite) e na osteoporose (fratura), ou quando são utilizados determinados fármacos, como glicocorticoides (osteonecrose, artrite séptica) e diuréticos ou quimioterapia (gota) **(Quadro 393.2)**.

QUADRO 393.2 CONDIÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS INDUZIDAS POR FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

Artralgias

Quinidina, cimetidina, betabloqueadores, quinolonas, aciclovir crônico, interferons, IL-2, nicardipina, vacinas, rifabutina, aromatase e inibidores da protease do HIV

Mialgias/miopatia

Glicocorticoides, penicilamina, hidroxicloroquina, AZT, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, clofibrato, amiodarona, interferon, IL-2, álcool, cocaína, paclitaxel, docetaxel, mesilato de imatinibe, colchicina, quinolonas, ciclosporina, tacrolimo, inibidores da protease

Ruptura do tendão/tendinite

Quinolonas, glicocorticoides, isotretinoína, estatinas, injeções de colagenase

Gota

Diuréticos, ácido acetilsalicílico, agentes citotóxicos, ciclosporina, álcool, bebida destilada ilegalmente, etambutol, refrigerantes contendo frutose

Lúpus induzido por fármacos

Hidralazina, procainamida, quinidina, fenitoína, carbamazepina, metildopa, isoniazida, clorpromazina, lítio, penicilamina, tetraciclinas, inibidores do TNF, inibidores da ECA, ticlopidina

Lúpus subagudo induzido por fármacos

Inibidores da bomba de prótons, bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem), inibidores da ECA, inibidores do TNF, terbinafina, interferons (α e β-1a), paclitaxel, docetaxel, HCTZ

Osteonecrose

Glicocorticoides, álcool, radiação, bifosfonatos

Osteopenia

Glicocorticoides, heparina crônica, fenitoína

Esclerodermia

Cloreto de vinila, bleomicina, baricitinibe, pentazocina, solventes orgânicos, carbidopa, triptofano, óleo de semente de colza

Vasculite

Alopurinol, anfetaminas, cocaína (frequentemente adulterada com levamisol), tiazídicos, penicilamina, propiltiouracila, montelucaste, inibidores do TNF, vacina contra a hepatite B, sulfametoxazol/trimetoprima, minociclina, hidralazina

Abreviações: ECA, enzima conversora de angiotensina; AZT, zidovudina; HCTZ, hidroclorotiazida; IL-2, interleucina 2; TNF, fator de necrose tumoral.

Por último, uma *revisão reumatológica dos sistemas* realizada de forma abrangente pode revelar informação diagnóstica útil. Uma ampla variedade de distúrbios musculoesqueléticos pode estar associada a características sistêmicas, como febre (LES, infecção), erupção cutânea (LES, artrite psoriásica), anormalidades ungueais (artrite psoriásica ou reativa), mialgias (fibromialgia, miopatia induzida por estatinas ou fármacos) ou fraqueza (polimiosite, neuropatia). Além disso, algumas condições estão associadas ao acometimento de outros sistemas de órgãos, como os olhos (doença de Behçet, sarcoidose, espondiloartrite), trato gastrintestinal (esclerodermia, doença inflamatória intestinal), trato geniturinário (artrite reativa, gonococemia) ou sistema nervoso (doença de Lyme, vasculite).

AVALIAÇÃO REUMATOLÓGICA DO IDOSO

A incidência das doenças reumáticas aumenta com a idade, de modo que 58% daqueles com > 65 anos têm queixas articulares. Os distúrbios musculoesqueléticos nos pacientes idosos deixam de ser diagnosticados com bastante frequência, pois os sinais e sintomas podem ser insidiosos, omitidos ou ofuscados pelas comorbidades. Essas dificuldades são ainda mais complicadas pela reduzida confiabilidade dos exames laboratoriais nos idosos, que produzem com frequência resultados anormais não patológicos. Por exemplo, a VHS pode estar enganosamente elevada e testes positivos com baixos títulos para o fator reumatoide bem como os fatores antinucleares (FAN) podem ser observados em até 15% dos pacientes idosos. Embora quase todos os distúrbios reumáticos acometam o idoso, os pacientes geriátricos estão particularmente sujeitos à OA, osteoporose, fraturas osteoporóticas, gota, pseudogota, polimialgia reumática, vasculite e distúrbios induzidos por fármacos **(Quadro 393.2)**. O idoso deve ser abordado da mesma maneira adotada para os outros pacientes com queixas musculoesqueléticas, porém com maior ênfase na identificação das possíveis consequências reumáticas das comorbidades e terapias médicas. O exame físico deve identificar a natureza da queixa musculoesquelética assim como as doenças coexistentes que possam influenciar o diagnóstico e a escolha do tratamento.

AVALIAÇÃO REUMATOLÓGICA DO PACIENTE HOSPITALIZADO

A avaliação de um paciente hospitalizado com queixas reumáticas difere daquela de um paciente ambulatorial, devido à maior gravidade dos sintomas, maior número de apresentações agudas e maior interação de comorbidades. Os pacientes com doenças reumáticas tendem a ser internados por uma de várias razões: (1) início agudo de artrite reumatoide; (2) doença sistêmica ou febril não diagnosticada; (3) traumatismo musculoesquelético; (4) exacerbação ou deterioração de um distúrbio autoimune instalado (p. ex., LES); ou (5) comorbidades clínicas recentes (p. ex., evento trombótico, linfoma, infecção) que acometem portadores de distúrbio reumático estabelecido. De modo notável, os pacientes reumáticos raramente ou nunca são internados devido a dor disseminada ou anormalidades sorológicas ou para início de novas terapias.

A artrite inflamatória monoarticular aguda pode constituir uma condição de “sinal de perigo” (p. ex., artrite séptica, gota, pseudogota) que exige artrocentese e, em certas ocasiões, hospitalização se houver suspeita de infecção. Entretanto, a poliartrite inflamatória de início recente tem diagnóstico diferencial mais amplo (p. ex., AR, artrite relacionada com hepatite, doença do soro, lúpus induzido por fármaco, artrite séptica poliarticular), e pode ser necessária a realização de uma avaliação laboratorial direcionada, mais do que uma análise do líquido sinovial. Nos pacientes com distúrbios multissistêmicos febris, é preciso proceder à exclusão de etiologias com formação de cristais, infecciosas ou neoplásicas e efetuar uma avaliação com base nos sintomas/achados dominantes com o máximo de especificidade. As condições que devem ser consideradas devem incluir gota ou pseudogota, vasculite (arterite de células gigantes no idoso ou poliarterite nodosa em pacientes mais jovens), doença de Still de início no adulto, LES, síndrome antifosfolipídeo e sarcoidose. Como é comum estabelecer um diagnóstico incorreto de distúrbio do tecido conectivo, os pacientes que relatam uma condição reumática preexistente (p. ex., LES, AR, espondilite anquilosante) devem ter seu diagnóstico confirmado por meio de anamnese cuidadosa, exame físico e musculoesquelético e revisão dos registros médicos. É importante assinalar que, quando pacientes com doença reumática estabelecida são hospitalizados, o motivo habitualmente não consiste em um problema clínico relacionado com doença autoimune, porém na presença de alguma condição comórbida ou complicação da terapia farmacológica. Pacientes com distúrbios inflamatórios crônicos (p. ex., AR, LES, psoríase, etc.) correm risco aumentado de infecção, eventos cardiovasculares e neoplasia.

Algumas condições, como gota aguda, podem ser precipitadas em pacientes hospitalizados por cirurgia, desidratação ou outros eventos e devem ser consideradas quando pacientes hospitalizados são avaliados para o início agudo de um distúrbio musculoesquelético. Por fim, investigação laboratorial francamente agressivas ou não direcionadas frequentemente produz achados anormais, que são mais bem explicados pela condição preexistente do paciente do que por um distúrbio inflamatório ou autoimune recente.

EXAME FÍSICO

O exame físico tem como meta averiguar as estruturas envolvidas, a natureza da patologia subjacente, as consequências funcionais do processo e a presença de manifestações sistêmicas ou extra-articulares. Um bom conhecimento da anatomia topográfica é necessário para identificar o(s) local(is) primário(s) do acometimento e diferenciar os distúrbios articulares dos não articulares. O exame musculoesquelético depende, em grande parte, de inspeção cuidadosa, palpação e uma variedade de manobras físicas específicas para induzir sinais diagnósticos **(Quadro 393.3)**. A maioria das articulações do esqueleto apendicular pode ser examinada dessa maneira, porém uma inspeção e palpação adequadas não são possíveis para muitas articulações axiais (p. ex., zigapofisária) e inacessíveis (p. ex., sacroilíaca ou do quadril). Para essas articulações, depende-se muito mais de manobras específicas e de exames de imagem para fazer a avaliação.

QUADRO 393.3 GLOSSÁRIO DE TERMOS RELACIONADOS COM DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Crepitação

Sensação vibratória ou estalante palpável (menos comumente audível) induzida pela movimentação articular; a crepitação articular delicada é comum e, na maioria das vezes, insignificante nas grandes articulações; a crepitação articular áspera indica alterações cartilaginosas e degenerativas avançadas (como ocorre na osteoartrite)

Subluxação

Alteração do alinhamento articular, de forma que as superfícies articulares demonstram aproximação mútua incompleta

Luxação

Deslocamento anormal das superfícies articulares, de forma que as superfícies deixam de estar em contato

Amplitude de movimento

Para as articulações diartrodiais, o arco de movimento mensurável por meio do qual a articulação se desloca em um único plano

Contratura

Perda do movimento pleno que resulta de resistência fixa causada seja por espasmo tônico dos músculos (reversível), seja por fibrose das estruturas periarticulares (permanente)

Deformidade

Formato ou tamanho anormal em consequência de hipertrofia óssea, desalinhamento das estrutruas que se articulam ou dano das estruturas de sustentação periarticulares

Entesite

Inflamação das enteses (inserções tendinosas ou ligamentares do osso)

Epicondilite

Infecção ou inflamação com o acometimento de um epicôndilo

O exame das articulações envolvidas determina ou não se existe *dor*, *calor*, *eritema* ou *tumefação*. A localização e o nível da dor induzida por palpação ou movimentação devem ser especificados. Um padrão consiste em contar o número de articulações dolorosas durante a palpação de 28 articulações facilmente examinadas (interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, dos punhos, cotovelos, ombros e joelhos). De modo semelhante, o número de articulações tumefeitas (0 a 28) pode ser contado e registrado. O exame cuidadoso deve distinguir a tumefação articular verdadeira (causada por hipertrofia óssea, derrame ou proliferação sinovial) do acometimento não articular (ou periarticular), que se estende habitualmente além das margens articulares normais. O derrame sinovial pode ser diferenciado da hipertrofia sinovial ou hipertrofia óssea por palpação ou manobras específicas. Por exemplo, os derrames no joelho pequenos a moderados podem ser identificados pelo "sinal do abaulamento" ou "rechaço patelar". Os derrames no interior das bolsas (p. ex., derrames do olécrano ou da bolsa pré-patelar) são mais frequentemente focais, periarticulares, localizados sobre as proeminências ósseas e flutuantes com margens nitidamente definidas. A *estabilidade* articular pode ser avaliada pela estabilização da articulação proximal, por palpação ou pela aplicação de estresse manual à parte distal. A *subluxação* ou *luxação*, que podem ser secundárias a causas traumáticas, mecânicas ou inflamatórias, podem ser avaliadas por inspeção ou palpação. A *tumefação* ou *volume* articular podem ser avaliados por palpação. A distensão da cápsula articular provoca habitualmente dor e aumento ou flutuação evidentes. O paciente tenta minimizar a dor mantendo a articulação na posição com menor pressão intra-articular e maior volume, habitualmente uma flexão parcial. Por esse motivo, os derrames inflamatórios podem dar origem a contraturas em flexão. Clinicamente, isso pode ser detectado como tumefação flutuante ou "mole" nas articulações maiores e como compressibilidade semelhante à da uva nas articulações menores. A inflamação pode resultar em deformidades em flexão fixas ou em diminuição da amplitude de movimento – particularmente em extensão, quando aumenta a pressão intra-articular. A *amplitude de movimento* ativa e passiva deve ser determinada em todos os planos, com comparações contralaterais. Pode-se utilizar um goniômetro para quantificar o arco de movimento. Cada articulação deve ser manipulada passivamente por meio de toda a sua amplitude de movimento (incluindo, quando apropriado, flexão, extensão, rotação, abdução, adução, inclinação lateral, inversão, eversão, supinação, pronação, desvios medial/lateral, flexão plantar ou dorsiflexão). Pode-se observar uma extrema amplitude de movimento na síndrome de hipermobilidade, dor articular e frouxidão do tecido conectivo, frequentemente em associação com a síndrome de Ehlers-Danlos ou de Marfan. A limitação do movimento é frequentemente causada por inflamação, derrame, dor, deformidade, contratura ou restrição devido a causas neuromiopáticas. Se o movimento passivo ultrapassa a movimentação ativa, deve ser aventado um processo periarticular (p. ex., tendinite, ruptura de tendão ou miopatia). As *contraturas* podem refletir inflamação sinovial ou traumatismo antecedentes. A *crepitação* de pequenas articulações é comum durante a palpação e manobras das articulações, mas pode indicar degeneração significativa da cartilagem à medida que se torna mais áspera (p. ex., OA). A *deformidade* articular indica habitualmente um processo patológico de longa duração ou agressivo. As deformidades podem resultar de destruição ligamentar, contratura dos tecidos moles, aumento de volume do osso, anquilose, doença erosiva, subluxação, traumatismo ou perda da propriocepção. O exame da musculatura documenta força, atrofia, dor ou espasmo. A fraqueza dos músculos apendiculares deve ser caracterizada como proximal ou distal. A força muscular deve ser avaliada pela observação do desempenho do paciente (p. ex., caminhando, levantando de uma cadeira, segurando algum objeto, escrevendo). A força também pode ser classificada de acordo com uma escala de 5 pontos: 0 para nenhum movimento; 1 para traços de movimento ou contração espasmódica momentânea; 2 para o movimento com a gravidade eliminada; 3 para o movimento apenas contra a gravidade; 4 para o movimento contra gravidade e resistência; e 5 para a força normal. O médico deve fazer uma avaliação para o acometimento não articular ou periarticular, omitido com demasiada frequência, especialmente quando as queixas articulares não são confirmadas por achados objetivos que possam ser atribuídos à cápsula articular. A identificação da dor nos tecidos moles/não articular evita a realização de avaliações adicionais injustificadas e com frequência dispendiosas. As manobras específicas podem revelar anormalidades não articulares comuns, como a síndrome do túnel do carpo (que pode ser identificada pelo sinal de Tinel ou de Phalen). Outros exemplos de anormalidades dos tecidos moles são a bursite do olécrano, a epicondilite (p. ex., cotovelo de tenista), a entesite (p. ex., tendinite do Aquileu), e pontos de gatilhos sensíveis associados à fibromialgia.

ABORDAGEM ÀS QUEIXAS REUMÁTICAS REGIONAIS

Embora todos os pacientes devam ser avaliados de maneira lógica e abrangente, muitos casos com queixas musculoesqueléticas focais são causados por distúrbios comumente encontrados que exibem um padrão previsível de início, evolução e localização; eles, com frequência, podem ser diagnosticados imediatamente com base em informação de anamnese limitada e manobras ou testes selecionados. Apesar de quase todas as articulações poderem ser abordadas dessa maneira, a avaliação de quatro regiões anatômicas envolvidas com frequência – a mão, o ombro, o quadril e os joelhos – é revista aqui.

DOR NA MÃO

A dor na mão focal ou unilateral pode resultar de traumatismo, uso excessivo, infecção ou artrite reativa induzida por cristais. Em contrapartida, as queixas em ambas as mãos sugerem geralmente etiologia degenerativa (p. ex., OA), sistêmica ou inflamatória/imune (p. ex., AR). A distribuição ou o padrão do comprometimento articular são altamente sugestivos de determinados distúrbios (Fig. 393.3). Assim, a OA (ou artrite degenerativa) pode manifestar-se na forma de dor nas articulações interfalângicas distais (IFD) e interfalângicas proximais (IFP), com hipertrofia óssea suficiente para produzir nódulos de Heberden e de Bouchard respectivamente. A dor, com ou sem tumefação óssea, que acomete a base do polegar (primeira articulação carpometacarpal), também é altamente sugestiva de OA. Em contrapartida, a AR tende a causar comprometimento poliarticular simétrico das articulações IFP, metacarpofalângicas (MCS), intercarpais e carpometacarpais (punho), com dor e hipertrofia palpável do tecido sinovial. A artrite psoriásica pode simular o padrão de acometimento articular observado na OA (articulações IFD e IFP), mas pode ser diferenciada pela presença de sinais inflamatórios (eritema, calor, tumefação sinovial), com ou sem acometimento do carpo, depressões ungueais ou onicólise. Enquanto as subluxações laterais ou mediais das articulações IFP e IFD são mais provavelmente causadas por OA inflamatória ou artrite psoriásica, as deformidades dorsais ou ventrais (deformidades em pescoço de cisne ou em botoeira) são típicas da AR. A hemocromatose deve ser aventada quando são observadas alterações degenerativas (hipertrofia óssea) ao nível da segunda e terceira articulações MCF com condrocalcinose associada ou artrite inflamatória episódica do punho.

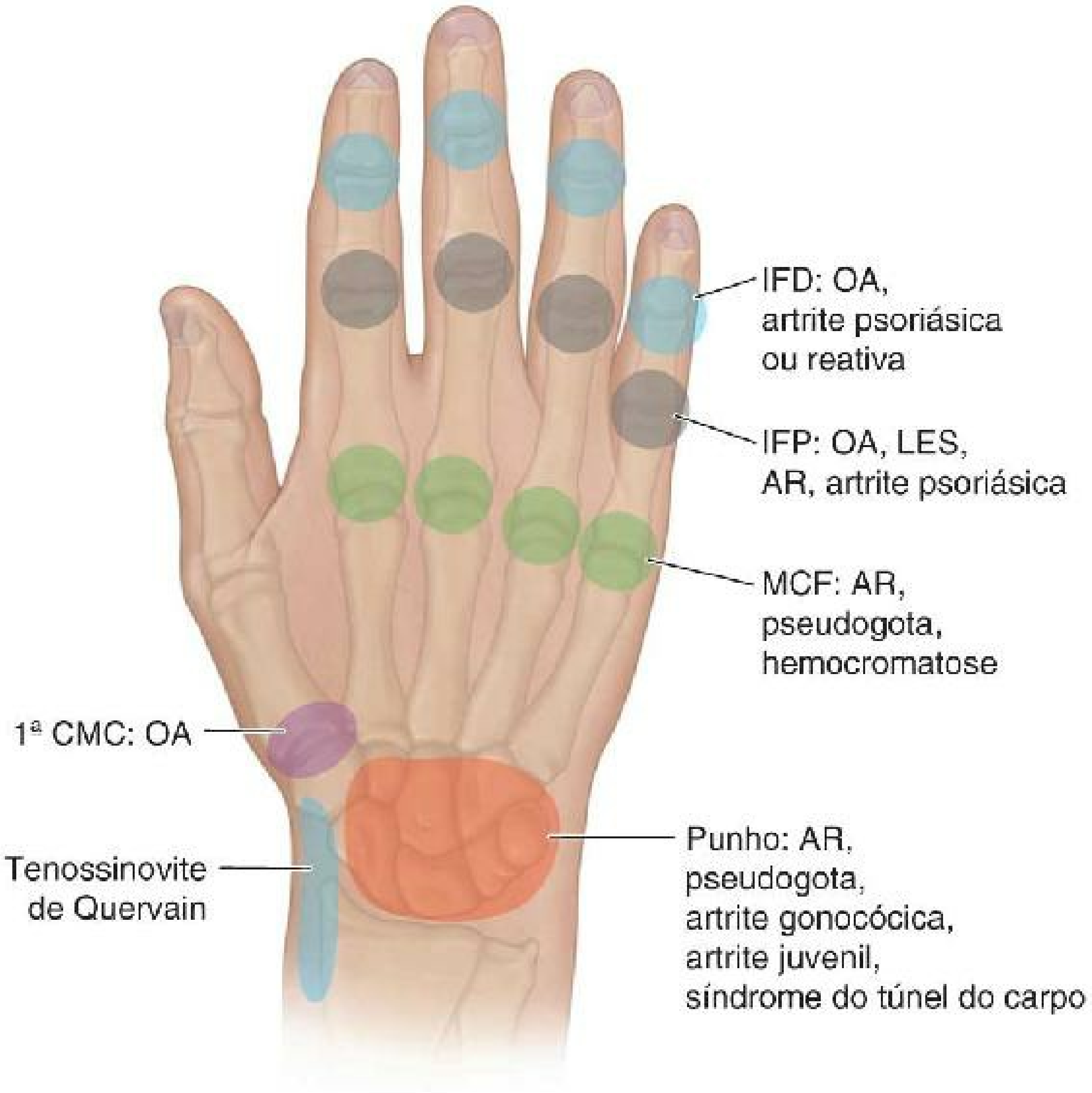
IFD: OA,
artrite psoriásica
ou reativa
IFP: OA, LES,
AR, artrite psoriásica
MCF: AR,
pseudogota,
hemocromatose
1ª CMC: OA
Tenossinovite
de Quervain
Punho: AR,
pseudogota,
artrite gonocócica,
artrite juvenil,
síndrome do túnel do carpo

FIGURA 393.3 **Locais de acometimento da mão ou do punho e suas potenciais associações patológicas.** CMC, carpometacarpal; IFD, interfalângica distal; MCF, metacarpofalângica; OA, osteoartrite; IFP, interfalângica proximal; AR, artrite reumatoide; LES, lúpus eritematoso sistêmico. *(De JJ Cush et al: Evaluation of musculoskeletal complaints, in Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al [eds]. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Usada, com autorização, do Dr. John J. Cush.)*

A dactilite se manifesta na forma de tumefação do tecido mole de todo o dedo e pode assumir uma aparência em salsicha. As causas comuns de dactilite incluem artrite psoriásica, espondiloartrite, espondilite juvenil, doença mista do tecido conectivo, esclerodermia, sarcoidose e doença falciforme. A tumefação dos tecidos moles sobre o dorso da mão e do punho pode sugerir uma tenossinovite inflamatória dos tendões extensores causada possivelmente por infecção gonocócica, gota ou artrite inflamatória (p. ex., AR). A tenossinovite é sugerida por calor, tumefação ou edema depressível localizados e pode ser confirmada quando a tumefação do tecido mole acompanha o movimento do tendão, como flexão e extensão dos dedos da mão, ou quando a dor é induzida durante a distensão das bainhas dos tendões extensores (por meio de flexão dos dedos distalmente às articulações MCF e manutenção do punho em posição neutra fixa).

A dor focal no punho, localizada na face radial, pode ser causada pela tenossinovite de Quervain, em consequência da inflamação da(s) bainha(s) tendínea(s) envolvendo os músculos abdutor longo do polegar ou extensor curto do polegar **(Fig. 393.3)**. Isso resulta comumente do uso excessivo ou ocorre após a gravidez e pode ser diagnosticado pelo teste de Finkelstein. O resultado é positivo quando a dor no compartimento radial do punho é induzida depois que o polegar é flexionado e colocado dentro da mão fechada, e o paciente desvia ativamente a mão para baixo com desvio ulnar ao nível do punho. A síndrome do túnel do carpo é outro distúrbio comum do membro superior, resultando da compressão do nervo mediano dentro do túnel do carpo. As manifestações consistem em dor no punho, que pode se irradiar com parestesias no polegar, segundo e terceiros dedos, bem como metade radial do quarto dedo, e, ocasionalmente, atrofia da musculatura tenar. A síndrome do túnel do carpo está associada normalmente a gestação, edema, traumatismo, OA, artrite inflamatória e distúrbios infiltrativos (p. ex., amiloidose). O diagnóstico pode ser sugerido por um sinal de Tinel ou Phalen positivo. Com cada teste, a parestesia na distribuição do nervo mediano é induzida ou aumentada seja “golpeando” a superfície volar do punho (sinal de Tinel), seja pressionando uma contra a outra as superfícies extensoras de ambos os punhos pressionados (sinal de Phalen). A baixa sensibilidade e a especificidade moderada desses testes podem exigir um teste de velocidade de condução nervosa para confirmar um diagnóstico suspeito.

DOR NO OMBRO

Durante a avaliação dos distúrbios do ombro, o médico deve assinalar com extremo cuidado qualquer história de traumatismo, fibromialgia, infecção, doença inflamatória, riscos ocupacionais ou doença cervical prévia. Além disso, o paciente deve ser interrogado acerca das atividades ou movimento(s) que induzem à dor no ombro. Enquanto a artrite é sugerida pela ocorrência de dor com o movimento em todos os planos, a dor induzida por um movimento ativo específico sugere um processo periarticular (não articular). A dor no ombro pode originar-se nas articulações do ombro ou acromioclavicular, bolsa subacromial (subdeltoidea), tecidos moles periarticulares (p. ex., fibromialgia, laceração/tendinite do manguito rotador) ou coluna cervical **(Fig. 393.4)**. A dor no ombro irradia-se com frequência a partir da coluna cervical, mas pode irradiar-se também de lesões intratorácicas (p. ex., um tumor de

Pancoast) ou de doença vesicular, hepática ou diafragmática. Essas mesmas causas viscerais também podem se manifestar como dor escapular focal. A fibromialgia deve ser suspeitada quando a dor glenoumeral é acompanhada por dor periarticular difusa (i.e., subacromial, bicipital) e pontos dolorosos (i.e., músculo trapézio ou supraespinal). O ombro deve ser mobilizado em toda a sua amplitude de movimento, tanto ativa quanto passivamente (com assistência do médico): flexão anterógrada, extensão, abdução, adução e rotação medial e lateral. Com frequência, a inspeção das estruturas periarticulares proporciona importante informação diagnóstica. O comprometimento glenoumeral é mais bem detectado colocando-se o polegar sobre a articulação do ombro, imediatamente medial e inferior ao processo coracoide da escápula e exercendo pressão anterior, enquanto se procede à rotação medial e lateral da cabeça do úmero. A dor localizada nessa região é indicativa de patologia glenoumeral. O derrame ou tecido sinovial só raramente pode ser palpado; no entanto, quando presente, pode sugerir infecção, AR ou laceração aguda do manguito rotador. O médico deve aplicar pressão manual direta sobre a bolsa subacromial localizada lateralmente e imediatamente abaixo do acrômio **(Fig. 393.4)**. A bursite subacromial é uma causa frequente de dor no ombro. Anteriormente à bolsa subacromial, o tendão bicipital atravessa o sulco bicipital. Esse tendão é identificado mais facilmente quando palpado em seu sulco enquanto o paciente roda o úmero medial e lateralmente. A pressão direta sobre o tendão pode revelar dor indicativa de tendinite bicipital. A palpação da articulação acromioclavicular pode evidenciar dor local, hipertrofia óssea ou, raramente, tumefação sinovial. Enquanto OA e AR afetam comumente a articulação acromioclavicular, a OA raramente acomete a articulação do ombro, a não ser quando existe uma causa traumática ou ocupacional.

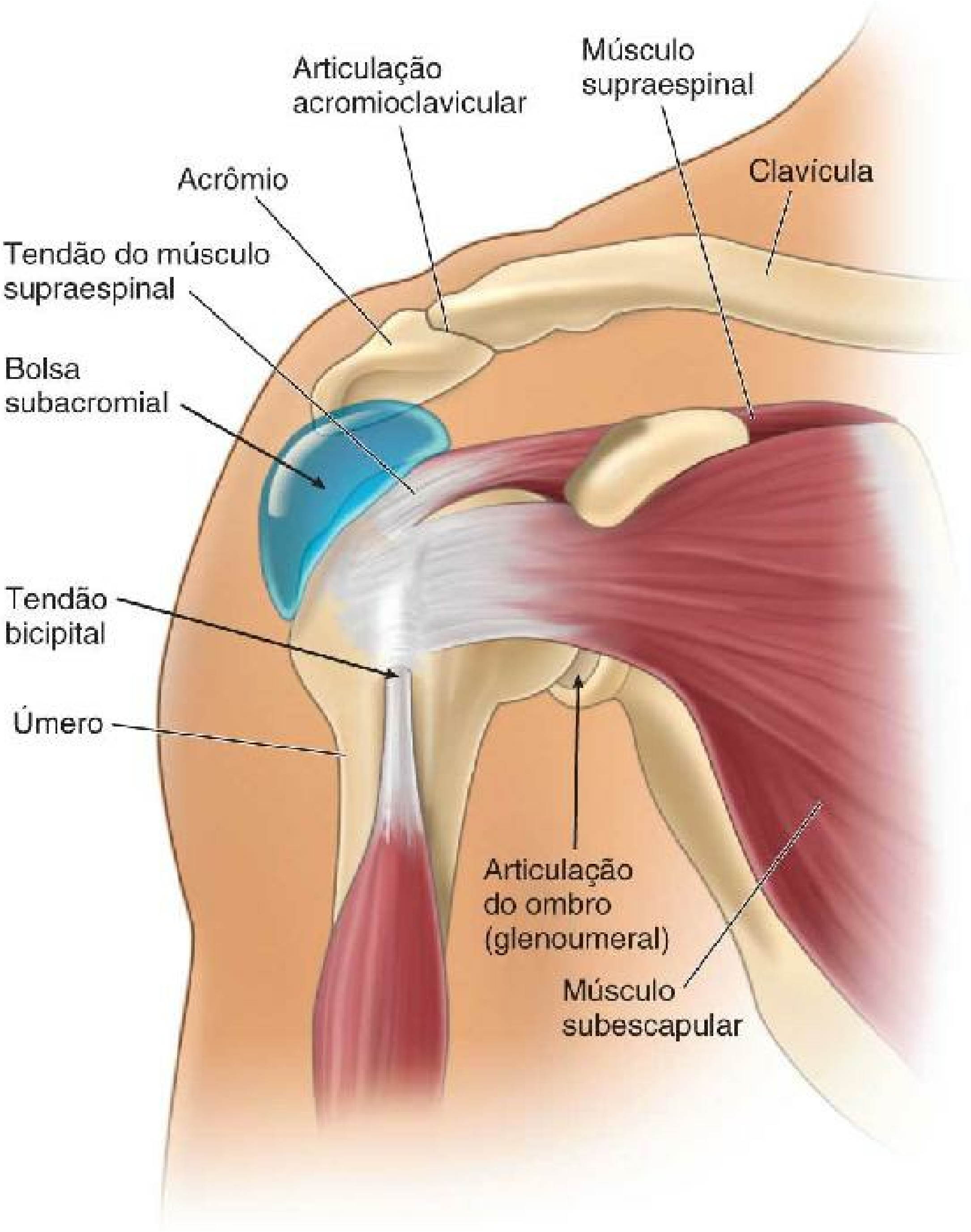
Articulação acromioclavicular
Músculo supraespinal
Acrômio
Clavícula
Tendão do músculo supraespinal
Bolsa subacromial
Tendão bicipital
Úmero
Articulação do ombro (glenoumeral)
Músculo subescapular

FIGURA 393.4 **Origens da dor no ombro.** O diagrama esquemático indica com setas as origens anatômicas da dor no ombro.

Uma tendinite ou laceração do manguito rotador são causas extremamente comuns de dor no ombro. Quase 30% dos indivíduos idosos irão apresentar dor no ombro, tendo como principal causa a tendinite ou laceração do manguito rotador. O manguito rotador é formado por quatro tendões que fixam a escápula à parte proximal do úmero (tendões dos músculos supraespinal, infraespinal, redondo menor e subescapular). Desses, o músculo supraespinal é o mais comumente lesionado. A tendinite do manguito rotador é sugerida pela ocorrência de dor com a abdução ativa (mas não com a abdução passiva), dor sobre a parte lateral do músculo deltoide, dor noturna e evidências de sinais de impacto (dor com atividades que exigem a elevação do braço acima da cabeça). O teste de Neer para impacto é realizado elevando-se o braço do paciente em flexão forçada, enquanto se estabiliza e impede a rotação da escápula. Um sinal positivo está presente quando a dor se manifesta antes de serem alcançados 180º de flexão anterógrada. A laceração do manguito rotador é comum no indivíduo idoso e, com frequência, resulta de traumatismo; pode manifestar-se da mesma maneira que a tendinite. O teste de queda do braço apresenta-se anormal em caso de patologia do supraespinal e é demonstrado pela abdução passiva do braço a 90º pelo examinador. Se o paciente não for capaz de manter ativamente o braço elevado ou se for incapaz de baixá-lo lentamente, sem deixá-lo cair, o teste é positivo. A tendinite ou laceração do manguito rotador são confirmadas por ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia.

DOR NO JOELHO

A dor no joelho pode resultar de processos intra-articulares (OA, AR) ou periarticulares (bursite anserina, distensão do ligamento colateral) ou pode ser referida de uma patologia do quadril. Uma anamnese minuciosa pode delinear a cronologia da queixa relacionada com o joelho e se existem condições predisponentes, traumatismos ou medicações que possam ser responsáveis pela queixa. Por exemplo, a doença patelofemoral (p. ex., OA) pode causar dor no compartimento anterior do joelho que piora ao subir escadas. A observação da marcha do paciente também é importante. O joelho deve ser cuidadosamente examinado nas posições ereta (com sustentação do peso) e em decúbito dorsal quanto à presença de tumefação, eritema, desalinhamento, traumatismo visível, desgaste muscular e discrepância no comprimento das pernas. O desalinhamento mais comum no joelho é o *genuvaro* (pernas arqueadas) ou *genuvalgo* (joelhos virados para dentro) em consequência da perda de cartilagem assimétrica medial ou lateralmente. A tumefação óssea da articulação do joelho resulta comumente de alterações ósseas hipertróficas observadas em distúrbios como OA e artropatia neuropática. A tumefação causada por hipertrofia da sinóvia ou derrame sinovial pode manifestar-se por aumento de volume flutuante, rechaçável ou dos tecidos moles na bolsa suprapatelar (reflexão suprapatelar da cavidade sinovial) ou nas regiões lateral e medial à patela. Os derrames sinoviais podem ser identificados também ao se rechaçar a patela para baixo na direção do sulco femoral ou tentar-se induzir um “sinal de abaulamento”. Com o joelho estendido, o médico deve comprimir manualmente ou “ordenhar” o líquido sinovial a partir da bolsa suprapatelar e do compartimento lateral da patela. A aplicação de pressão lateral na parte lateral da patela pode acarretar um desvio observável no líquido sinovial (abaulamento) para a superfície medial. O médico deve reconhecer que essa manobra só é efetiva na identificação de derrames pequenos a moderados (< 100 mL). Os distúrbios inflamatórios, como AR, gota, pseudogota e artrite reativa, podem acometer a articulação do joelho e produzir dor significativa, rigidez, tumefação ou calor. Um *cisto de Baker* ou poplíteo é palpado mais facilmente com o joelho parcialmente flexionado e melhor visualizado com o paciente na posição ereta e os joelhos plenamente estendidos a fim de se visualizar a tumefação ou plenitude poplítea isolada ou unilateral.

A bursite anserina é uma causa de dor periarticular no joelho em adultos ignorada com frequência. A bolsa anserina localiza-se debaixo da inserção dos tendões associados (sartório, grácil, semitendíneo) na parte proximal anteromedial da tíbia e pode ser dolorida após traumatismo, uso excessivo ou inflamação. É frequentemente dolorosa em pacientes com fibromialgia, obesidade e OA do joelho. Outras formas de bursite também podem manifestar-se como dor no joelho. A bolsa pré-patelar ocupa uma posição superficial, localizando-se sobre a porção inferior da patela. A bolsa infrapatelar é mais profunda, ficando por debaixo do ligamento patelar antes de sua inserção sobre a tuberosidade da tíbia.

Uma perturbação interna do joelho pode resultar de traumatismo ou processos degenerativos. O dano da cartilagem meniscal (medial ou lateral) manifesta-se com frequência como dor crônica ou intermitente no joelho. Deve-se suspeitar desse tipo de lesão quando existe história de traumatismo, de atividade atlética ou artrite crônica do joelho, bem como quando o paciente relata sintomas de “bloqueio”, estalidos ou “falseios” da articulação do joelho. Com flexão de 90º do joelho e o pé do paciente sobre a mesa, a dor induzida durante a palpação na linha articular ou quando o joelho é submetido a estresse lateral ou medial pode sugerir laceração do menisco. Um teste de McMurray positivo também pode indicar laceração meniscal. Para realizar esse teste, o joelho primeiro deve ser flexionado em 90°, sendo a perna a seguir estendida enquanto a extremidade inferior é submetida simultaneamente a um torque medial ou lateral. Um estalido doloroso durante a rotação interna pode indicar uma laceração do menisco lateral, e a dor durante a rotação externa pode indicar uma laceração no menisco medial. Por último, o dano dos ligamentos cruzados deve ser suspeitado com o início agudo da dor, possivelmente com tumefação, história de traumatismo ou aspirado de líquido sinovial macroscopicamente sanguinolento. O exame do ligamento cruzado pode ser mais facilmente realizado ao tentar induzir a um sinal da gaveta. Com o paciente reclinado, o joelho deve ser flexionado parcialmente, e o pé estabilizado sobre a superfície da mesa de exame. O médico deve tentar deslocar manualmente a tíbia anterior ou posteriormente em relação ao fêmur. Se for identificada movimentação anterior, será provável algum dano de ligamento cruzado anterior. Inversamente, movimentação posterior significativa pode indicar dano do ligamento cruzado posterior. A comparação contralateral ajuda o médico a identificar movimentação significativa anterior ou posterior.

DOR NO QUADRIL

O quadril é mais facilmente avaliado observando-se a marcha do paciente e determinando a amplitude de movimento. A grande maioria dos pacientes que relatam “dor no quadril” localiza a dor unilateralmente na musculatura glútea posterior **(Fig. 393.5)**. Essa dor tende a irradiar-se para baixo ou ao longo da superfície posterolateral da coxa e pode ou não estar associada a queixas de lombalgia. Essa manifestação resulta com frequência de artrite degenerativa da coluna lombossacral ou dos discos e adota comumente distribuição dermatomal com o acometimento das raízes nervosas entre L4 e S1. A ciática é causada pela compressão do nervo em L4, L5 ou S1 (i.e., de disco herniado) e manifesta-se na forma de dor neuropática unilateral, que se estende a partir da região glútea, seguindo pela parte posterolateral da perna até o pé. Diferentemente, alguns indivíduos localizam sua “dor no quadril” lateralmente na área sobre a bolsa trocantérica. Por causa da profundidade dessa bolsa, a tumefação e o calor costumam estar ausentes. O diagnóstico de bursite trocantérica ou de entesite pode ser confirmado por meio de indução de hipersensibilidade localizada sobre a bolsa trocantérica. A dor glútea e trocantérica são achados comuns na fibromialgia. A amplitude de movimento pode ser limitada pela dor. A dor na articulação do quadril é menos comum e tende a localizar-se na superfície anterior, sobre o ligamento inguinal; pode irradiar-se medialmente para a virilha. Raramente, a bursite do iliopsoas pode simular uma dor verdadeira na articulação do quadril. O diagnóstico de bursite do iliopsoas pode ser sugerido por história de traumatismo ou artrite inflamatória. A dor associada à bursite do iliopsoas fica localizada na virilha ou na superfície anterior da coxa, tendendo a piorar com a hiperextensão do quadril; muitos pacientes preferem flexionar e rodar externamente o quadril para reduzir a dor provocada por uma bolsa distendida.

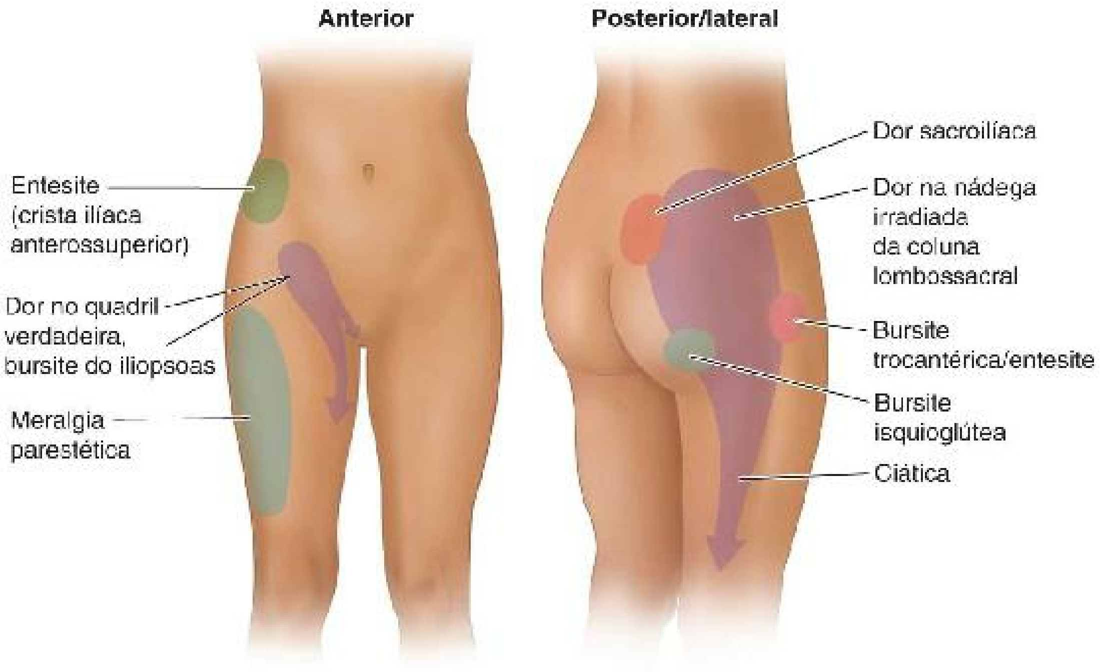
Anterior
Posterior/lateral
Entesite (crista ilíaca anterossuperior)
Dor no quadril verdadeira, bursite do iliopsoas
Meralgia parestética
Dor sacroilíaca
Dor na nádega irradiada da coluna lombossacral
Bursite trocantérica/entesite
Bursite isquioglútea
Ciática

FIGURA 393.5 Origens da dor no quadril e das disestesias. *(De JJ Cush et al: Evaluation of musculoskeletal complaints, in Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al [eds]. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Usada, com autorização, do Dr. John J. Cush.)*

PESQUISAS LABORATORIAIS

A grande maioria dos distúrbios musculoesqueléticos pode ser diagnosticada facilmente por uma anamnese completa e um bom exame físico. Um objetivo adicional da consulta inicial consiste em determinar se são necessárias pesquisas adicionais ou alguma terapia imediata. Uma avaliação adicional está indicada para: (1) condições monoarticulares; (2) condições traumáticas ou inflamatórias; (3) presença de achados neurológicos; (4) manifestações sistêmicas; ou (5) sintomas crônicos (> 6 semanas) e ausência de resposta às medidas sintomáticas. A extensão e a natureza da pesquisa adicional devem ser determinadas pelas características clínicas e pelo processo patológico suspeitado. Os exames de laboratório devem ser utilizados para confirmar um diagnóstico clínico específico e não como elementos de rastreamento nem para avaliar os pacientes com queixas reumáticas vagas. O uso indiscriminado de extensas baterias de exames complementares e procedimentos radiográficos raramente constitui um meio útil e custo-efetivo de estabelecer o diagnóstico.

Além do hemograma completo, que inclui as contagens de leucócitos e diferencial, a avaliação de rotina deve incluir a determinação de um reagente da fase aguda, como VHS ou PCR, que pode ser útil para discriminar distúrbios inflamatórios de distúrbios não inflamatórios. Ambos são baratos, podem ser obtidos facilmente e podem estar elevados em casos de infecção, inflamação, distúrbios autoimunes, neoplasia, gestação, insuficiência renal, idade avançada e hiperlipidemia. A elevação extrema dos reagentes de fase aguda (PCR, VHS) raramente é observada na ausência de evidências de doença grave (p. ex., sepse, pleuropericardite, polimialgia reumática, arterite de células gigantes, doença de Still do adulto).

As determinações do nível sérico de ácido úrico são úteis no diagnóstico da gota e na monitoração da resposta à terapia de redução de uratos. O ácido úrico, o produto final do metabolismo das purinas, é excretado principalmente na urina. Os valores séricos variam de 238-516 µmol/L (4,0-8,6 mg/dL) nos homens; os valores mais baixos (178-351 µmol/L [(3,0-5,9 mg/dL]) observados nas mulheres são decorrentes dos efeitos uricosúricos do estrogênio. Normalmente, os níveis urinários de ácido úrico são < 750 mg por 24 horas. Apesar de a hiperuricemia (especialmente os níveis > 535 µmol/L [9 mg/dL]) estar associada a uma maior incidência de gota e nefrolitíase, os níveis podem não se correlacionar com a gravidade da doença articular. Os níveis de ácido úrico (e o risco de gota) podem estar aumentados nos erros inatos do metabolismo (síndrome de Lesch-Nyhan), estados patológicos (insuficiência renal, doença mieloproliferativa, psoríase) ou com o uso de drogas (álcool, terapia citotóxica, tiazídicos). Embora quase todos os pacientes com gota demonstrem hiperuricemia em algum momento durante a doença, até 50% daqueles com ataque gotoso agudo terão níveis séricos normais de ácido úrico. O monitoramento do nível sérico de ácido úrico pode ser útil na avaliação da resposta à terapia hipouricemiante ou à quimioterapia, sendo a meta do tratamento a obtenção de um nível sérico de urato de < 6 mg/dL.

Os testes sorológicos para fator reumatoide (FR), anticorpos contra o peptídeo citrulinado cíclico (CCP ou ACPA), FAN, níveis do complemento, sorologia para Lyme e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) ou o título de antiestreptolisina O (ASLO) só devem ser realizados quando houver evidências clínicas sugerindo especificamente um diagnóstico associado, visto que esses testes têm pouco valor preditivo quando utilizados para rastreamento, particularmente quando a probabilidade pré-teste é baixa. Na maioria desses casos, não existe nenhuma vantagem na realização repetida ou seriada de testes sorológicos. Apesar de 4-5% das pessoas sadias terem testes positivos para o FR e os FANs, apenas 1% e < 0,4% da população têm AR ou LES respectivamente. O FR IgM (anticorpos contra a porção Fc da IgG) é encontrado em 80% dos pacientes com AR, podendo ser observado também em baixos títulos nos pacientes com infecções crônicas (tuberculose, hanseníase, hepatite); outras doenças autoimunes (LES, síndrome de Sjögren); e doenças pulmonares, hepáticas ou renais crônicas. Quando a artrite reumatoide (AR) está sendo aventada, tanto o FR quanto os anticorpos anti-CCP séricos devem ser pesquisados, visto que são complementares. Ambos são comparavelmente sensíveis, porém os anticorpos anti-

CCP são mais específicos que o FR. Na AR, a presença de anticorpos anti-CCP e FR pode indicar maior risco de poliartrite erosiva mais grave. Os FANs são encontrados em quase todos os pacientes com LES e também podem ser observados em pacientes com outras doenças autoimunes (polimiosite, esclerodermia, síndrome antifosfolipídeo, síndrome de Sjögren), lúpus induzido por fármacos **(Quadro 393.2)**, distúrbios hepáticos ou renais crônicos e idade avançada. Os FANs positivos são encontrados em 5% dos adultos e em até 14% dos indivíduos idosos ou cronicamente enfermos. O teste para FAN é muito sensível, porém pouco específico para o lúpus, pois apenas 1-2% de todos os resultados positivos são causados apenas pelo lúpus. A interpretação de um teste FAN positivo pode depender da magnitude do título e do padrão observado na microscopia de imunofluorescência **(Quadro 393.4)**. Os padrões difusos e pontilhados são menos específicos, enquanto um padrão periférico (relacionado com autoanticorpos contra o DNA de fita dupla [nativo]) é altamente específico e sugestivo de lúpus. São observados padrões centroméricos em pacientes com esclerodermia limitada (*c*alcinose cutânea, fenômeno de *R*aynaud, distúrbio da motilidade *e*sofágica, e*s*clerodactilia, *t*elangiectasia [CREST]) ou esclerose biliar primária, podendo-se observar padrões nucleolares em pacientes com esclerose sistêmica difusa ou miosite inflamatória.

QUADRO 393.4 PADRÃO DOS FATORES ANTINUCLEARES (FAN) E ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Padrão do FAN	Antígeno identificado	Correlação clínica
Difuso	Desoxirribonucleoproteína	Inespecífico
	Histonas	Lúpus induzido por fármaco, lúpus
Periférico (borda)	DNA de fita dupla	50% de LES (específico)
Salpicado	U1-RNP	> 90% de DMTC
	Sm	30% de LES (específico)
	Ro (SS-A)	60% de Sjögren, LECS, lúpus neonatal, FAN (−) contra lúpus
	La (SS-B)	50% de Sjögren, 15% de lúpus
	Scl-70	40% de esclerodermia difusa
	PM-1	PM, dermatomiosite
	Jo-1	PM com pneumonite + artrite
Nucleolar	RNA-polimerase I, outros	40% de ESP
Centrômero	Cinetocoro	75% de CREST (esclerodermia limitada)

Abreviações: FAN, fator antinuclear; CREST, *c*alcinose cutânea, fenômeno de *R*aynaud, distúrbio da motilidade *e*sofágica, e*s*clerodactilia e *t*elangiectasia; DMTC, doença mista do tecido conectivo; ESP, esclerose sistêmica progressiva; LECS, lúpus eritematoso cutâneo subagudo; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PM, poliomiosite.

A aspiração e a análise do líquido sinovial são sempre indicadas na monoartrite aguda ou quando se suspeita de artropatia infecciosa ou induzida por cristais. O líquido sinovial pode estabelecer a diferença entre os processos não inflamatórios e os inflamatórios pela análise do aspecto, da viscosidade e da contagem celular. Os testes para glicose, proteína, lactato desidrogenase, ácido láctico ou autoanticorpos no líquido sinovial não são recomendados, pois não têm qualquer valor diagnóstico. O líquido sinovial normal é claro ou com uma coloração palha pálida, sendo viscoso principalmente por causa dos altos níveis de hialuronato. O líquido sinovial não inflamatório é claro, viscoso e de coloração âmbar, com contagem de leucócitos < 2.000/μL e predomínio de células mononucleares. A viscosidade do líquido sinovial é determinada extraindo-se da seringa uma gota de cada vez. Normalmente, observa-se um efeito filamentoso (viscoso) com uma longa cauda atrás de cada gota sinovial. Os derrames causados pela OA ou por traumatismo têm viscosidade normal. O líquido inflamatório é turvo e amarelado, com contagem elevada de leucócitos (2.000-50.000/μL) e predomínio de leucócitos polimorfonucleares. O líquido inflamatório possui viscosidade reduzida, menor quantidade de hialuronato e pouca ou nenhuma cauda após cada gota de líquido sinovial. Esses derrames são encontrados na AR, gota e outras artrites inflamatórias. O líquido séptico é opaco e purulento, com contagem de leucócitos em geral de > 50.000/μL, predominância de leucócitos polimorfonucleares (> 75%) e baixa viscosidade. Esses derrames são típicos da artrite séptica, mas também podem ocorrer na AR ou na gota. Além disso, o líquido sinovial hemorrágico pode ser observado em caso de traumatismo, hemartrose ou artrite neuropática. Um algoritmo para a aspiração e análise do líquido sinovial é mostrado na **Figura 393.6**. O líquido sinovial deve ser analisado imediatamente para determinar seu aspecto, sua viscosidade e realizar a contagem celular. Os cristais de urato monossódico (observados na gota) são visualizados pela microscopia polarizada, sendo longos, com formato de agulha, com birrefringência negativa e, em geral, intracelulares. Na condrocalcinose e na pseudogota, os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado em geral são curtos, com formato romboide e birrefringência positiva. Quando se suspeita de infecção, devem ser realizadas a coloração Gram e cultura apropriada do líquido sinovial. Se houver suspeita de artrite gonocócica, devem-se realizar testes de amplificação de ácido nucleico para detectar a infecção por *Chlamydia trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*. O líquido sinovial dos pacientes com monoartrite crônica também deve ser cultivado para *M. tuberculosis* e fungos. Por último, deve ser assinalado que, ocasionalmente, as artrites séptica e induzida por cristais ocorrem juntas na mesma articulação.

INTERPRETAÇÃO DA ASPIRAÇÃO DO LÍQUIDO SINOVIAL

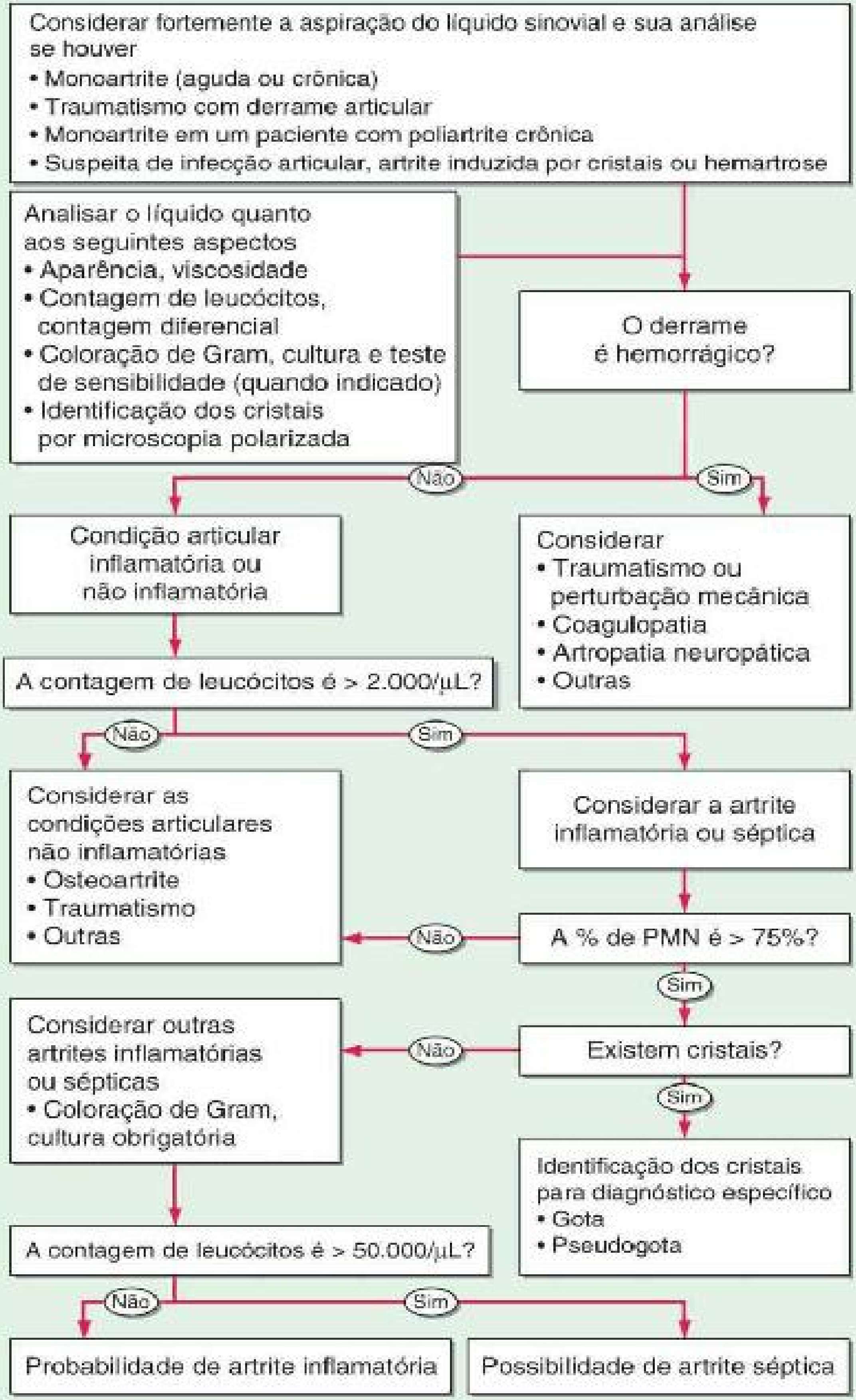
Considerar fortemente a aspiração do líquido sinovial e sua análise se houver
• Monoartrite (aguda ou crônica)
• Traumatismo com derrame articular
• Monoartrite em um paciente com poliartrite crônica
• Suspeita de infecção articular, artrite induzida por cristais ou hemartrose
Analisar o líquido quanto aos seguintes aspectos
• Aparência, viscosidade
• Contagem de leucócitos, contagem diferencial
• Coloração de Gram, cultura e teste de sensibilidade (quando indicado)
• Identificação dos cristais por microscopia polarizada
O derrame é hemorrágico?
Não
Sim
Condição articular inflamatória ou não inflamatória
Considerar
• Traumatismo ou perturbação mecânica
• Coagulopatia
• Artropatia neuropática
• Outras
A contagem de leucócitos é > 2.000/µL?
Não
Sim
Considerar as condições articulares não inflamatórias
• Osteoartrite
• Traumatismo
• Outras
Considerar a artrite inflamatória ou séptica
Não
A % de PMN é > 75%?
Sim
Considerar outras artrites inflamatórias ou sépticas
• Coloração de Gram, cultura obrigatória
Não
Existem cristais?
Sim
Identificação dos cristais para diagnóstico específico
• Gota
• Pseudogota
A contagem de leucócitos é > 50.000/µL?
Não
Sim
Probabilidade de artrite inflamatória
Possibilidade de artrite séptica

FIGURA 393.6 Abordagem algorítmica para uso e interpretação da aspiração e da análise do líquido sinovial. PMN, polimorfonucleares (leucócitos).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NAS DOENÇAS ARTICULARES

A radiografia convencional é um instrumento extremamente valioso no diagnóstico e no estadiamento dos distúrbios articulares. As radiografias simples são mais adequadas e custo-efetivas se houver história de traumatismo, suspeita de infecção crônica, incapacidade progressiva ou comprometimento monoarticular; quando se considera a necessidade de alterações terapêuticas; ou quando se deseja obter uma avaliação basal para a suspeita de um processo crônico. Entretanto, na artrite inflamatória aguda, a radiografia precoce raramente é útil para estabelecer o diagnóstico, podendo revelar apenas tumefação dos tecidos moles ou desmineralização justarticular. À medida que a doença progride, a calcificação (dos tecidos moles, cartilagem ou osso), o estreitamento do espaço articular, as erosões, a anquilose óssea, a formação de osso novo (esclerose, osteófitos ou periostite) ou os cistos subcondrais podem instalar-se e sugerir entidades clínicas específicas. O parecer de um radiologista ajuda a definir a modalidade ideal de exame de imagem, a técnica ou o posicionamento, e a evitar estudos adicionais desnecessários.

Outras técnicas de imagens podem comportar maior sensibilidade diagnóstica e facilitar o diagnóstico precoce em um número limitado de distúrbios articulares assim como em circunstâncias selecionadas, sendo indicadas quando a radiografia convencional é inadequada ou não é diagnóstica **(Quadro 393.5)**. A *ultrassonografia* mostra-se útil na identificação de anormalidades dos tecidos moles, como tendinite, tenossinovite, entesite, bursite e neuropatias por encarceramento. Atualmente, o seu uso mais disseminado, menor custo, melhor tecnologia e transdutores de maior especificidade possibilitam o uso rotineiro da ultrassonografia de modo ambulatorial. Em virtude de seu baixo custo, portabilidade e uso mais disseminado, a ultrassonografia tem sido realizada cada vez mais e constitui o método preferido para a avaliação de cistos sinoviais (de Baker), lacerações do manguito rotador, tendinite e lesão de tendões e depósito de cristais na cartilagem. O uso do Doppler possibilita a detecção precoce de sinovite e erosões ósseas. A *cintilografia com radionuclídeos* é um meio muito sensível, porém pouco específico para identificar as alterações inflamatórias ou metabólicas no osso ou nas estruturas periarticulares dos tecidos moles. A cintilografia é mais bem apropriada para avaliação corporal total (extensão e distribuição) de comprometimento ósseo (neoplasia, doença de Paget) e para avaliação de pacientes com poliartralgias não diagnosticadas, à procura de artrite oculta. O uso da cintilografia declinou com o maior uso e o menor custo da ultrassonografia e da RM.

A resolução limitada do contraste tecidual da cintilografia pode obscurecer a distinção entre um processo ósseo e um periarticular, podendo tornar necessário o uso adicional da RM. A cintilografia, utilizando leucócitos marcados com ^{99m}Tc, ^{67}Ga ou ^{111}In, é aplicada em vários distúrbios articulares com sucesso variável **(Quadro 393.5)**. Embora a cintilografia com difosfato [^{99m}Tc] possa ser útil na identificação de infecção óssea, neoplasia, inflamação, aumento do fluxo sanguíneo, remodelamento ósseo, formação heterotópica de osso ou necrose avascular, a RM é preferida na maioria dos casos. A cintilografia com gálio utiliza ^{67}Ga, que se fixa nas transferrina e lactoferrina séricas e celulares, sendo captado preferencialmente pelos neutrófilos, macrófagos, bactérias e tecidos tumorais (p. ex., linfoma). Assim, é usada principalmente na identificação de infecção ou neoplasias malignas ocultas. A cintilografia com leucócitos marcados com ^{111}In é usada para identificar a osteomielite ou as artrites infecciosas e inflamatórias. Apesar de sua utilidade, a cintilografia com leucócitos marcados com ^{111}In ou com ^{67}Ga foi substituída, em grande parte, pela RM, exceto quando há suspeita de infecções articulares ou de próteses articulares sépticas.

QUADRO 393.5 **TÉCNICAS DE IMAGENS DIAGNÓSTICAS PARA OS DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS**

Método	Tempo de imagem (h)	Custo[a]	Indicações atuais
Ultrassonografia	< 1	++	Cistos sinoviais (de Baker) Lacerações do manguito rotador Bursite, tendininte, lesão de tendões Entesite Síndrome do túnel do carpo Depósito de urato ou de pirofosfato de cálcio na cartilagem Detecção precoce de inflamação sinovial ou erosões Injeção/artrocentese guiada por ultrassonografia
Cintilografia com radionuclídeos			
^{99m}Tc	1-4	++	Levantamento para metástases ósseas Avaliação da doença de Paget Identificação de artrite oculta em pacientes com poliartralgia não diagnosticada
Leucócitos marcados com ^{111}In	24	+++	Infecção aguda Infecção de prótese Osteomielite aguda
^{67}Ga	24-48	++++	Infecção aguda e crônica Osteomielite aguda
Tomografia computadorizada (TC)	< 1	+++	Hérnia de disco intervertebral Sacroiliíte

			Estenose do canal vertebral Traumatismo vertebral Osteoma osteoide Fratura de estresse
TC de dupla energia	< 1	ND	Depósito de ácido úrico Localização de tofos
Ressonância magnética	½ a 2	++++	Necrose avascular Osteomielite Artrite séptica, próteses articulares infectadas Sacroiliíte em estágio inicial Perturbação intra-articular e lesão dos tecidos moles Perturbações do esqueleto axial e da medula espinal Hérnia de disco intervertebral Sinovite vilonodular pigmentada Patologias muscular inflamatória e metabólica

[a] Custo relativo para um exame de imagem.
Abreviações: ND, não disponível no comércio.

A *tomografia computadorizada* (*TC*) proporciona uma visualização detalhada do esqueleto axial. As articulações previamente consideradas difíceis de serem visualizadas pela radiografia (p. ex., articulações dos processos articulares, sacroilíaca, estenoclavicular, do quadril) podem ser avaliadas efetivamente com a TC. A TC demonstrou ser útil no diagnóstico das síndromes de dor lombar (p. ex., estenose vertebral vs. disco herniado), sacroiliíte, osteoma osteoide e fraturas de estresse. A TC helicoidal ou espiral (com ou sem angiografia contrastada) é uma nova técnica, rápida, custo-efetiva e sensível no diagnóstico da embolia pulmonar ou das fraturas obscuras, na maioria das vezes na vigência de achados inicialmente duvidosos. A TC de alta resolução pode ser indicada na avaliação da doença pulmonar infiltrativa suspeitada ou estabelecida (p. ex., esclerodermia ou pulmão reumatoide). A recente utilização de híbridos (tomografia por emissão de pósitrons [PET]/TC ou TC por emissão de fótons únicos [SPECT]) nas avaliações metastáticas incorporou a TC a fim de proporcionar melhor visualização anatômica nas anormalidades cintigráficas.

A ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG) é o radiofármaco mais comumente usado na PET. A FDG-PET/TC têm sido raramente usadas na avaliação da artrite séptica ou inflamatória. A TC de dupla energia (DECT) desenvolvida em urologia para a identificação de cálculos urinários, tem sido um método altamente sensível e específico utilizado para identificar e quantificar o depósito de ácido úrico nos tecidos **(Fig. 393.7)**.

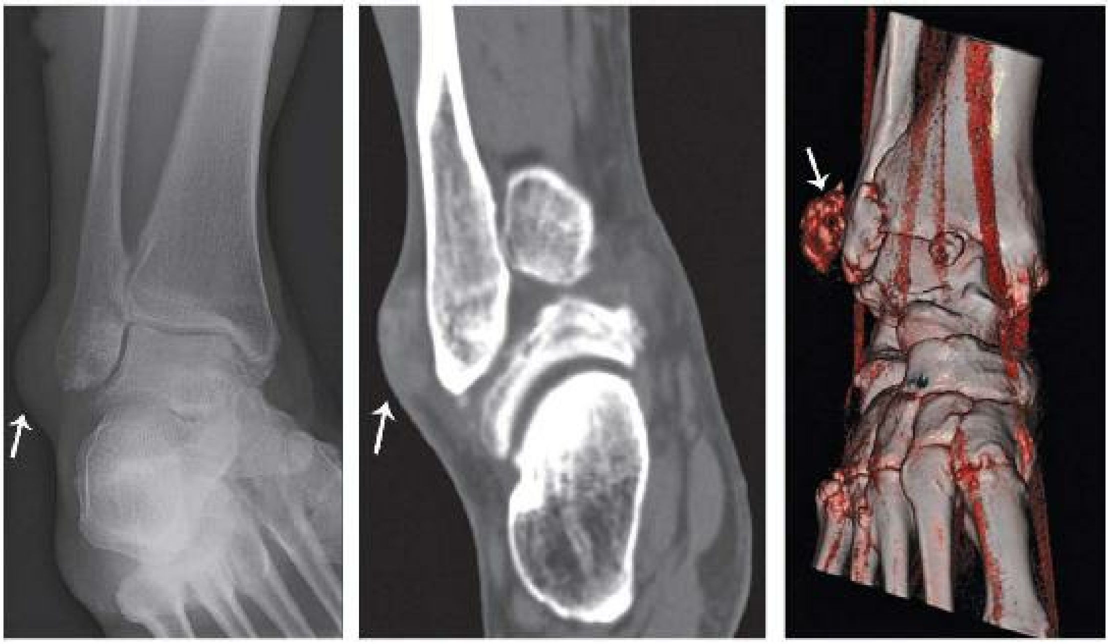

FIGURA 393.7 Tomografia computadorizada de dupla energia (DECT) de uma mulher de 45 anos de idade com tumefação do tornozelo direito ao redor do maléolo lateral. Essa imagem de DECT tridimensional em volume coronal reformatada mostra que a massa é composta de urato monossódico (*em vermelho*), consistente com um tofo (*seta*). *(Usada, com autorização, de S Nicolaou et al: AJR 194:1072, 2010.)*

A *RM* representou um avanço significativo na capacidade de fornecer imagens das estruturas musculoesqueléticas. A RM tem a vantagem de proporcionar imagens multiplanares com detalhes anatômicos finos e resolução contrastada **(Fig. 393.8)**, que possibilita a capacidade superior de visualizar a medula óssea e as estruturas periarticulares de tecidos moles. Apesar de mais dispendiosa e com um tempo mais prolongado de procedimento que a TC, a RM tornou-se a técnica preferida quando se avaliam distúrbios musculoesqueléticos complexos.

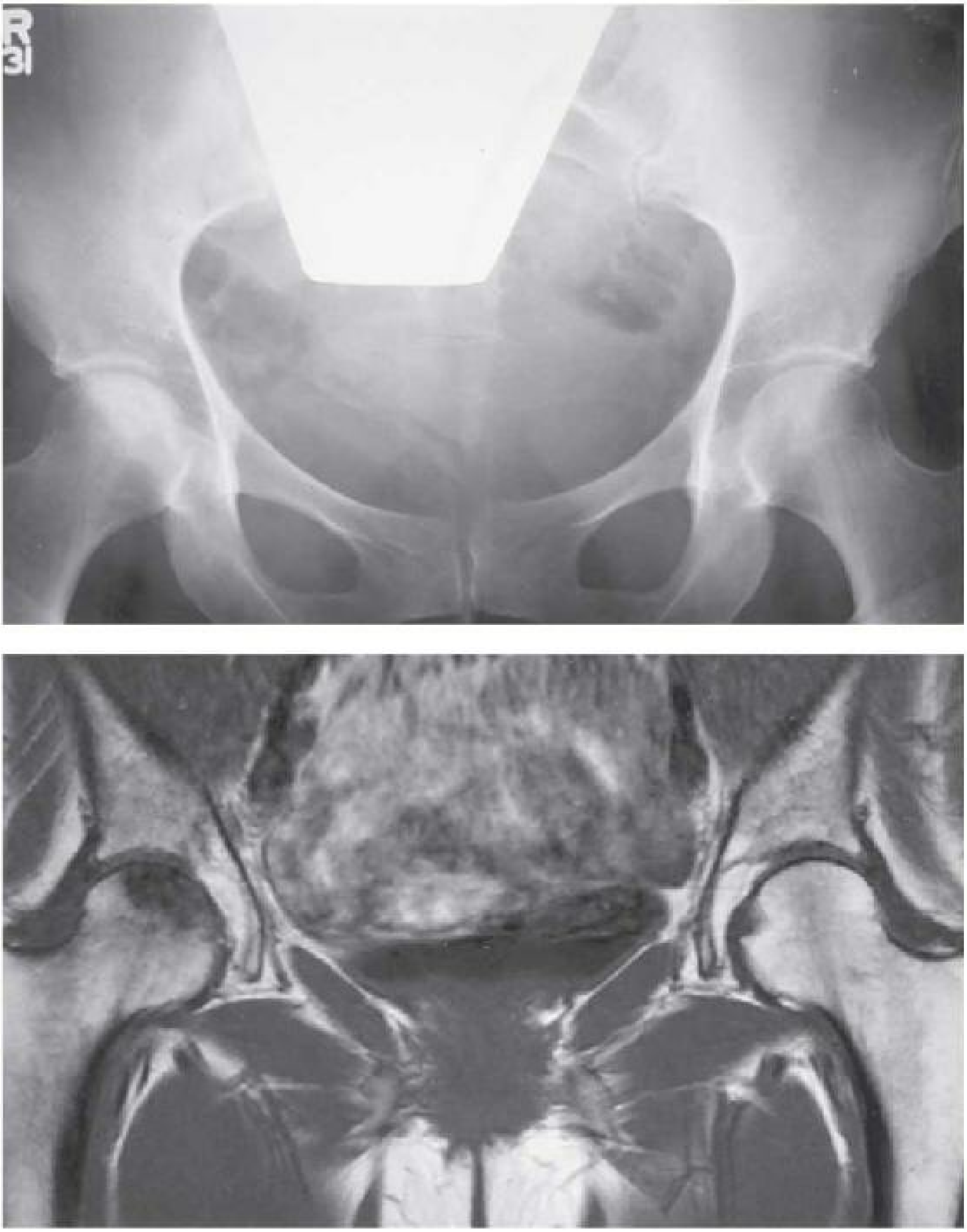

FIGURA 393.8 Sensibilidade superior da imagem de ressonância magnética (RM) no diagnóstico de osteonecrose da cabeça do fêmur. Uma mulher de 45 anos de idade em uso de glicocorticoides em altas doses desenvolveu dor no quadril direito. A radiografia convencional (*acima*) demonstrou apenas ligeira esclerose da cabeça do fêmur direita. A RM ponderada em T1 (*abaixo*) revelou um sinal de baixa densidade na cabeça do fêmur direita, diagnóstico de osteonecrose.

A RM pode fornecer imagens da fáscia, vasos, nervos, músculos, cartilagem, ligamentos, tendões, *pannus*, derrames sinoviais e medula óssea. A visualização de determinadas estruturas pode ser realçada alterando-se a frequência dos pulsos de forma a produzir spin-eco ponderado em T1 ou T2, gradiente-eco ou imagens com recuperação da inversão (incluindo a recuperação da inversão com tau curto [STIR]). Por causa de sua sensibilidade para as alterações na gordura medular, a RM é um instrumento sensível, porém inespecífico, para identificar osteonecrose, osteomielite e inflamações da medula óssea indicativas de sinovite ou osteíte sobrejacentes **(Fig. 393.8)**. Em virtude da maior resolução para tecidos moles, a RM é mais sensível do que a artrografia ou a TC no diagnóstico de lesões dos tecidos moles (p. ex., lacerações do menisco e do manguito rotador), perturbações articulares; anormalidades da medula (osteonecrose, mieloma); e lesão da medula espinal ou de raízes nervosas, sinovite ou dano ou perda da cartilagem.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece as contribuições do Dr. Peter E. Lipsky para este capítulo em edições anteriores.

394

Osteoartrite

David T. Felson

A osteoartrite (OA) é o tipo mais comum de artrite. Sua alta prevalência, especialmente nos idosos, e a alta taxa de incapacitação relacionada com essa doença fazem-na a principal causa de incapacitação nos idosos. Devido ao aumento da prevalência da obesidade, um importante fator de risco, e devido ao envelhecimento das populações ocidentais, a ocorrência de osteoartrite encontra-se em ascensão. Nos Estados Unidos (EUA), a prevalência da OA deverá aumentar 66-100% por volta do ano 2020.

A OA afeta certas articulações, porém poupa outras **(Fig. 394.1)**. As articulações afetadas em geral são as da coluna cervical e lombossacral , o quadril, o joelho e a primeira articulação metatarsofalângica (MTF). Nas mãos, as articulações interfalângicas distais e proximais, assim como a base do polegar, são afetadas com frequência. Em geral, são poupados o punho, o cotovelo e o tornozelo. As articulações humanas foram desenvolvidas, em um sentido evolutivo, para macacos braquiados, animais que ainda andavam em quatro patas. Assim, os humanos desenvolveram OA em articulações que não foram adequadamente projetadas para tarefas humanas, como preensão com a mão (OA na base do polegar) e caminhar na posição ereta (OA dos joelhos e quadris). Algumas articulações, como os tornozelos, podem ser poupadas, visto que sua cartilagem articular pode ser extremamente resistente aos estresses de sobrecarga.

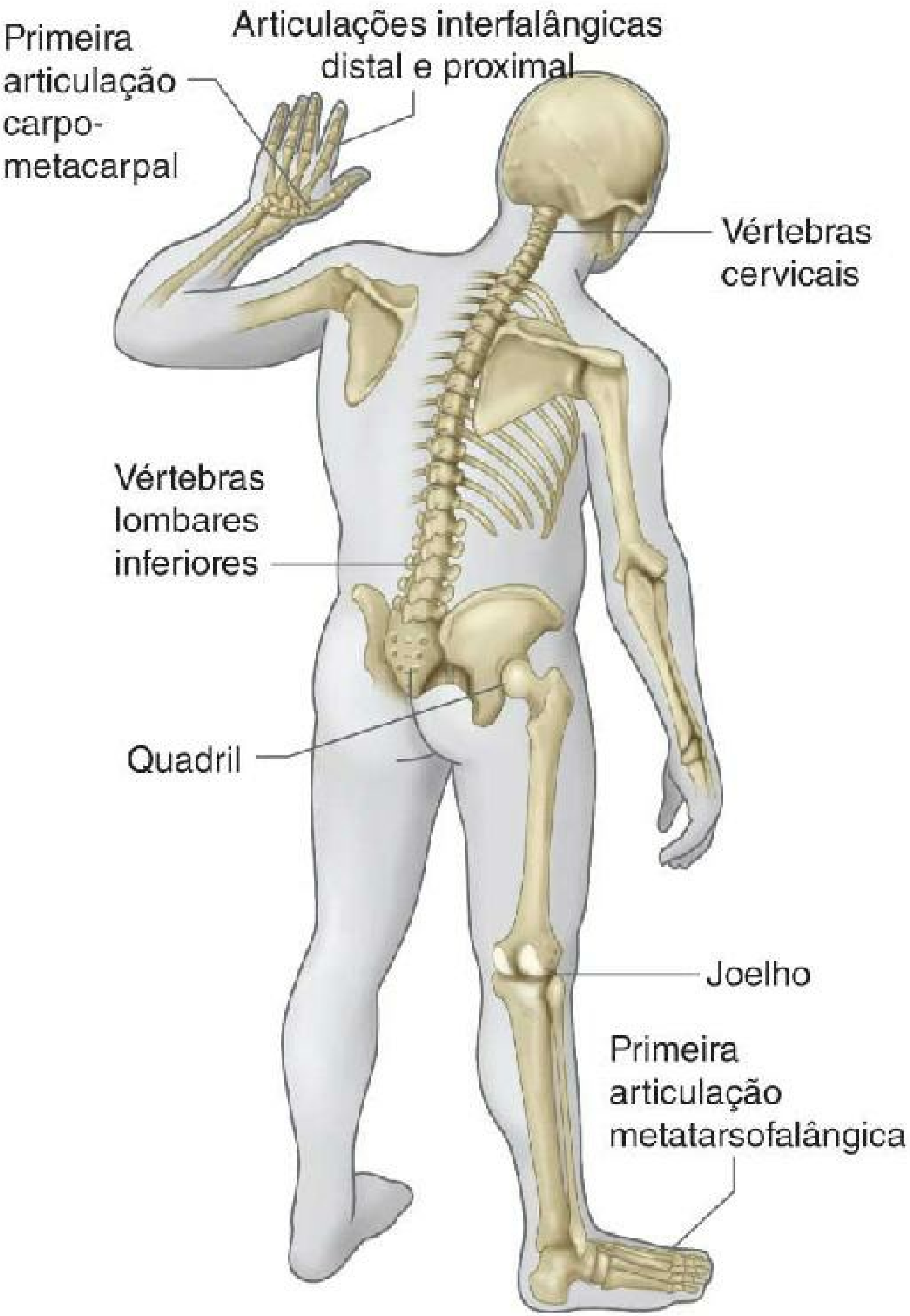
Primeira articulação carpo-metacarpal
Articulações interfalângicas distal e proximal
Vértebras cervicais
Vértebras lombares inferiores
Quadril
Joelho
Primeira articulação metatarsofalângica

FIGURA 394.1 **Articulações afetadas pela osteoartrite.**

A OA pode ser diagnosticada com base nas anormalidades estruturais ou nos sintomas evocados por essas anormalidades. De acordo com estudos de necropsia, as alterações estruturais da OA são quase universais. Consistem em perda da cartilagem (visualizada como perda do espaço articular nas radiografias) e osteófitos. Muitas pessoas com evidência radiográfica de OA não relatam sintomas articulares e, apesar de a prevalência de anormalidades estruturais ser de grande interesse para uma boa compreensão sobre a patogênese da doença, o que interessa muito mais, de uma perspectiva clínica, é a prevalência da OA sintomática. Os sintomas, geralmente representados por dor articular, determinam a incapacitação, as visitas aos médicos e os custos inerentes à doença.

A OA sintomática do joelho (evidência radiográfica de OA e dor na maioria dos dias de um mês recente em um joelho) ocorre em cerca de 12% das pessoas com idade ≥ 60 anos nos EUA e em 6% dos adultos com ≥ 30 anos. A OA sintomática do quadril é aproximadamente 33% tão comum quanto a doença no joelho. Apesar de OA radiograficamente evidente na mão e do aparecimento de aumento ósseo nas articulações afetadas da mão **(Fig. 394.2)** serem extremamente comuns em pessoas idosas, a maioria dos casos não costuma ser sintomática. Não obstante, a OA sintomática na mão ocorre em cerca de 10% dos indivíduos idosos e, com frequência, produz limitação na função.

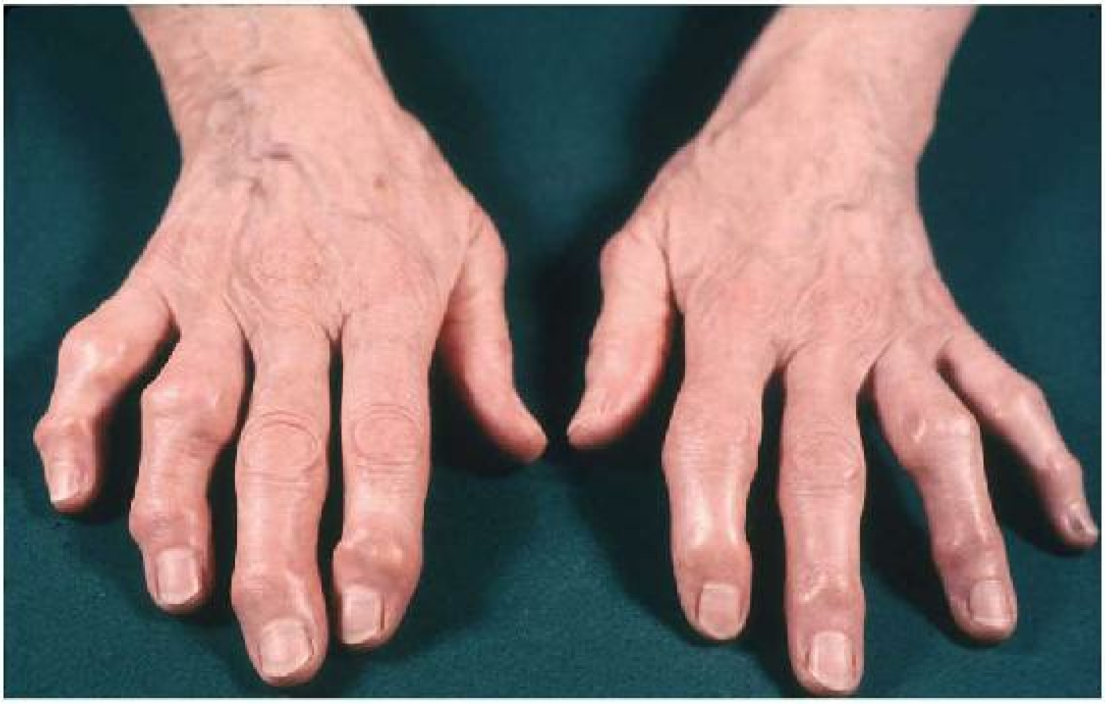

FIGURA 394.2 **Osteoartrite grave das mãos** que afeta as articulações interfalângicas distais (nódulos de Heberden) e as articulações interfalângicas proximais (nódulos de Bouchard). Não existe aumento de volume ósseo óbvio do outro local comum nas mãos, a base do polegar.

A prevalência da OA aumenta de modo acentuado com a idade. Independentemente da maneira como é definida, a OA é incomum em adultos com menos de 40 anos e altamente prevalente naqueles com mais de 60 anos. Trata-se também de uma doença que, pelo menos nas pessoas de meia-idade e idosos, é muito mais comum em mulheres que em homens, e as diferenças sexuais da prevalência aumentam com a idade.

A evidência radiográfica de OA é comum na região lombossacral e no pescoço, porém a dor nessas áreas não foi correlacionada com os achados de OA na radiografia. Por conseguinte, a dor nas costas e no pescoço são tratadas separadamente **(Cap. 22)**.

DEFINIÇÃO

A OA representa uma falência articular, uma doença na qual todas as estruturas da articulação sofreram alterações patológicas, na maioria das vezes simultaneamente. A condição *sine qua non* patológica da doença consiste em perda da cartilagem articular hialina, presente em um padrão focal e, inicialmente, não uniforme. Esse quadro é acompanhado de aumento na espessura e esclerose da placa óssea subcondral, de crescimento excessivo de osteófitos nas margens articulares, de distensão da cápsula articular, de sinovite discreta em muitas articulações afetadas e de fraqueza dos músculos que cruzam a articulação. Nos joelhos, a degeneração meniscal faz parte da doença. Existem numerosos caminhos que levam à falência articular, porém a etapa inicial é representada mais frequentemente por lesão articular na vigência de uma falha dos mecanismos protetores.

MECANISMOS PROTETORES ARTICULARES E SUA FALHA

Os protetores articulares consistem na cápsula e ligamentos articulares, músculo, aferentes sensoriais e osso subjacente. A cápsula e os ligamentos articulares funcionam como protetores da articulação, proporcionando um limite para a amplitude de movimento, fixando, dessa forma, a amplitude de movimento da articulação.

O líquido sinovial reduz o atrito entre as superfícies da cartilagem articular, funcionando, assim, como um importante protetor contra o desgaste da cartilagem induzido pelo atrito. Essa função de lubrificação depende do *ácido hialurônico* e da *lubricina*, uma glicoproteína mucinosa secretada pelos fibroblastos sinoviais, cuja concentração diminui após lesão da articulação e na presença de inflamação sinovial.

Os ligamentos, juntamente com a pele sobrejacente e os tendões, contêm nervos aferentes sensitivos mecanorreceptores. Esses mecanorreceptores disparam em frequências diferentes ao longo de toda a amplitude de movimento da articulação, proporcionando *feedback* aos músculos e tendões por intermédio da medula espinal. Consequentemente, esses músculos e tendões podem assumir a tensão correta nos pontos apropriados do movimento articular para agir como protetores articulares otimizados, como um mecanismo de antecipação das cargas articulares.

Os músculos e tendões que cruzam a articulação são protetores articulares essenciais. Suas contrações coordenadas no momento apropriado do movimento articular proporcionam a potência e a aceleração apropriadas para que o membro possa executar suas tarefas. O estresse focal através da articulação é minimizado pela contração muscular que desacelera a articulação antes do impacto e garante que, quando o impacto articular chega, seja distribuído extensamente pela superfície articular.

A falha desses protetores articulares aumenta o risco de lesão na articulação e de OA. Por exemplo, nos animais, a OA manifesta-se rapidamente quando um nervo sensorial para a articulação é seccionado com a subsequente indução de lesão articular. De maneira semelhante, nos humanos, a artropatia de Charcot, uma OA grave e rapidamente progressiva, instala-se quando uma pequena lesão articular ocorre na presença de neuropatia periférica das colunas posteriores. Outro exemplo de falha dos protetores articulares é a ruptura dos ligamentos, uma causa bem conhecida da instalação precoce de OA.

CARTILAGEM E SEU PAPEL NA FALÊNCIA ARTICULAR

Além de ser um tecido-alvo primário para a doença, a cartilagem também funciona como protetor articular. Sendo uma fina margem de tecido nas extremidades de dois ossos em oposição, a cartilagem é lubrificada pelo líquido sinovial de forma a proporcionar uma superfície quase sem atrito por meio da qual esses dois ossos se movimentam. A rigidez compressível da cartilagem, em comparação com o osso, confere à articulação alta capacidade de absorção dos impactos.

As primeiras alterações da OA podem ocorrer na cartilagem, e a presença de anormalidades nesse local pode acelerar o desenvolvimento da doença. As duas principais macromoléculas na cartilagem são o colágeno tipo 2, que confere à cartilagem sua resistência à tensão, e o agrecano, uma macromolécula de proteoglicana acoplada ao ácido hialurônico, que consiste em glicosaminoglicanos com altas cargas negativas. Na cartilagem normal, o colágeno tipo 2 é trançado firmemente, confinando as moléculas de agrecano nos interstícios entre os filamentos de colágeno, forçando essas moléculas com altas cargas negativas a ficarem muito próximas umas das outras. A molécula de agrecano, por meio da repulsão eletrostática de suas cargas negativas, confere à cartilagem sua rigidez compressiva. Os condrócitos, as células que se localizam dentro desse tecido avascular, sintetizam todos os elementos da matriz e produzem enzimas que a degradam. A sinóvia e os condrócitos sintetizam e liberam citocinas e fatores de crescimento, os quais proporcionam um mecanismo de *feedback* que modula a síntese de moléculas da matriz **(Fig. 394.3)**. A síntese e o catabolismo da matriz da cartilagem estão em um equilíbrio dinâmico, influenciado pelo ambiente das citocinas e dos fatores de crescimento. O estresse osmótico mecânico sobre os condrócitos induz essas células a alterarem a expressão gênica e aumentarem a produção de citocinas inflamatórias e enzimas de degradação da matriz. Embora os condrócitos sintetizem numerosas enzimas, as metaloproteinases matriciais (MPMs) (particularmente colagenases e ADAMTS-5) são enzimas de importância crucial na degradação da matriz da cartilagem. Tanto a colagenase quanto as agrecanases atuam principalmente na matriz territorial que circunda os condrócitos; contudo, à medida que se instala o processo osteoartrítico, suas atividades e efeitos se propagam por meio de toda a matriz, especialmente nas camadas superficiais da cartilagem.

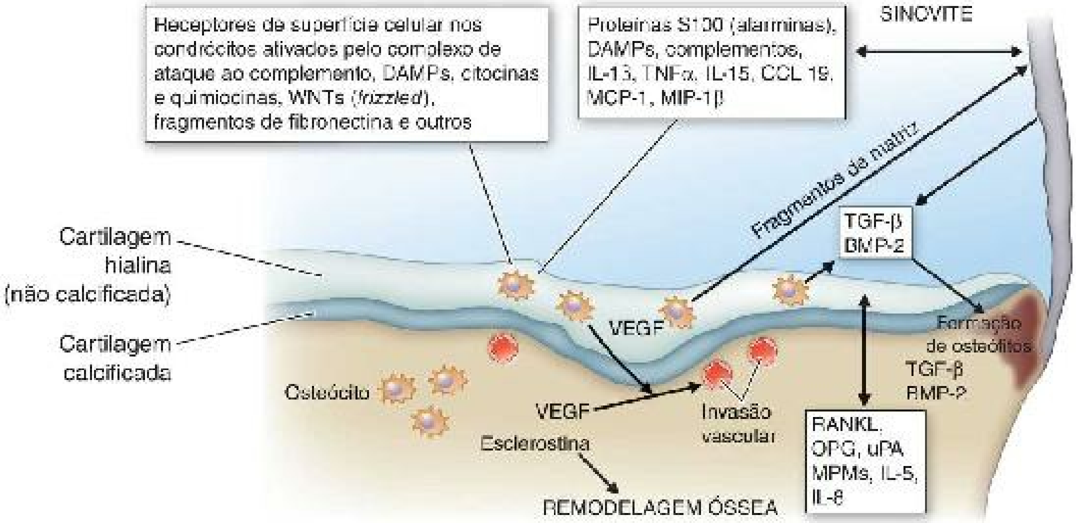
Receptores de superfície celular nos condrócitos ativados pelo complexo de ataque ao complemento, DAMPs, citocinas e quimiocinas, WNTs (*frizzled*), fragmentos de fibronectina e outros
Proteínas S100 (alarminas), DAMPs, complementos, IL-13, TNFα, IL-15, CCL 19, MCP-1, MIP-1β
SINOVITE
Fragmentos de matriz
TGF-β
BMP-2
Cartilagem hialina (não calcificada)
Cartilagem calcificada
VEGF
Formação de osteófitos
TGF-β
BMP-2
Osteócito
VEGF
Esclerostina
Invasão vascular
RANKL, OPG, uPA MPMs, IL-5, IL-8
REMODELAGEM ÓSSEA

FIGURA 394.3 Fatores selecionados envolvidos no processo osteoartrítico, incluindo condrócitos, osso e sinóvia. A sinovite provoca a liberação de citocinas, alarminas, moléculas de padrões moleculares associados à lesão (DAMP) e complemento, que ativam os condrócitos por meio de receptores de superfície celular. Os condrócitos produzem moléculas da matriz (colágeno tipo 2, agrecano) e as enzimas responsáveis pela degradação da matriz (p. ex., ADAMTS-5 e metaloproteinases matriciais [MPMs]). Ocorre invasão do osso por meio da cartilagem calcificada, desencadeada pelo fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outras moléculas. IL, interleucina; TGF, fator de crescimento transformador; TNF, fator de necrose tumoral. (*De RF Loeser et al: Arthritis Rheum 64:1697, 2012.*)

A sinóvia, a cartilagem e o osso influenciam o desenvolvimento da doença por meio de citocinas, quimiocinas e até mesmo ativação do complemento (Fig. 394.3). Atuam sobre os receptores de superfície celular dos condrócitos e, em última análise, exercem efeitos transcricionais. Os fragmentos de matriz liberados da cartilagem estimulam a sinovite. Entre as citocinas mais importantes, destaca-se a interleucina (IL) 1β, que exerce efeitos transcricionais sobre os condrócitos, estimulando a produção de proteinases e suprimindo a síntese da matriz cartilaginosa. O fator de necrose tumoral (TNF) α pode desempenhar um papel semelhante ao da IL-1. Essas citocinas também induzem os condrócitos a sintetizar prostaglandina E_2 e óxido nítrico, que exercem efeitos complexos sobre a síntese e a degradação da matriz. Nos estágios iniciais da resposta da matriz à lesão e na resposta saudável à sobrecarga, o efeito final da estimulação das citocinas pode ser a síntese da matriz; todavia, por fim, a combinação dos efeitos sobre os condrócitos desencadeia a degradação da matriz. As enzimas na matriz são mantidas sob controle por inibidores da ativação, como o inibidor tecidual da metaloproteinase (TIMP). Os fatores de crescimento também fazem parte dessa complexa rede, em que a BMP-2 e o fator de crescimento transformador β desempenham papéis proeminentes na estimulação do desenvolvimento dos osteófitos. Enquanto a cartilagem articular saudável é avascular, em parte devido à presença de inibidores da angiogênese na cartilagem, a doença caracteriza-se pela invasão de vasos sanguíneos na cartilagem a partir do osso subjacente e pela proliferação de vasos dentro da sinóvia. Esse processo é influenciado pela síntese do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) na cartilagem e no osso. Esses vasos sanguíneos são acompanhados de nervos que podem produzir inervação nociceptiva.

Provavelmente em consequência da lesão oxidativa crônica, os condrócitos articulares exibem um declínio na sua capacidade de síntese relacionado com a idade, enquanto mantêm a capacidade de produzir mediadores pró-inflamatórios e enzimas de degradação da matriz, achados que caracterizam um fenótipo secretor senescente. Esses condrócitos são incapazes de manter a homeostase tecidual (como após agressões de natureza mecânica ou inflamatória). Por conseguinte, com a idade, a cartilagem é facilmente lesionada por traumas menores e algumas vezes despercebidos, incluindo aqueles que fazem parte das atividades diárias.

A cartilagem da OA caracteriza-se pela depleção gradual de agrecano, uma desestruturação da matriz colágena firmemente trançada e perda de colágeno tipo 2. Essas mudanças são acompanhadas por maior vulnerabilidade da cartilagem, que perde a sua rigidez compressiva.

FATORES DE RISCO

A vulnerabilidade articular e a aplicação de carga sobre a articulação são os dois fatores principais que contribuem para o surgimento da OA. Por outro lado, uma articulação vulnerável, cujos protetores estão disfuncionais, pode desenvolver OA com níveis mínimos de carga, talvez até mesmo com níveis encontrados durante as atividades diárias. Por outro lado, em uma articulação jovem com protetores competentes, uma lesão aguda significativa ou sobrecarga prolongada é necessária para desencadear a doença. Os fatores de risco para OA podem ser compreendidos em termos de seu efeito sobre a vulnerabilidade articular ou sobre a aplicação das cargas (Fig. 394.4).

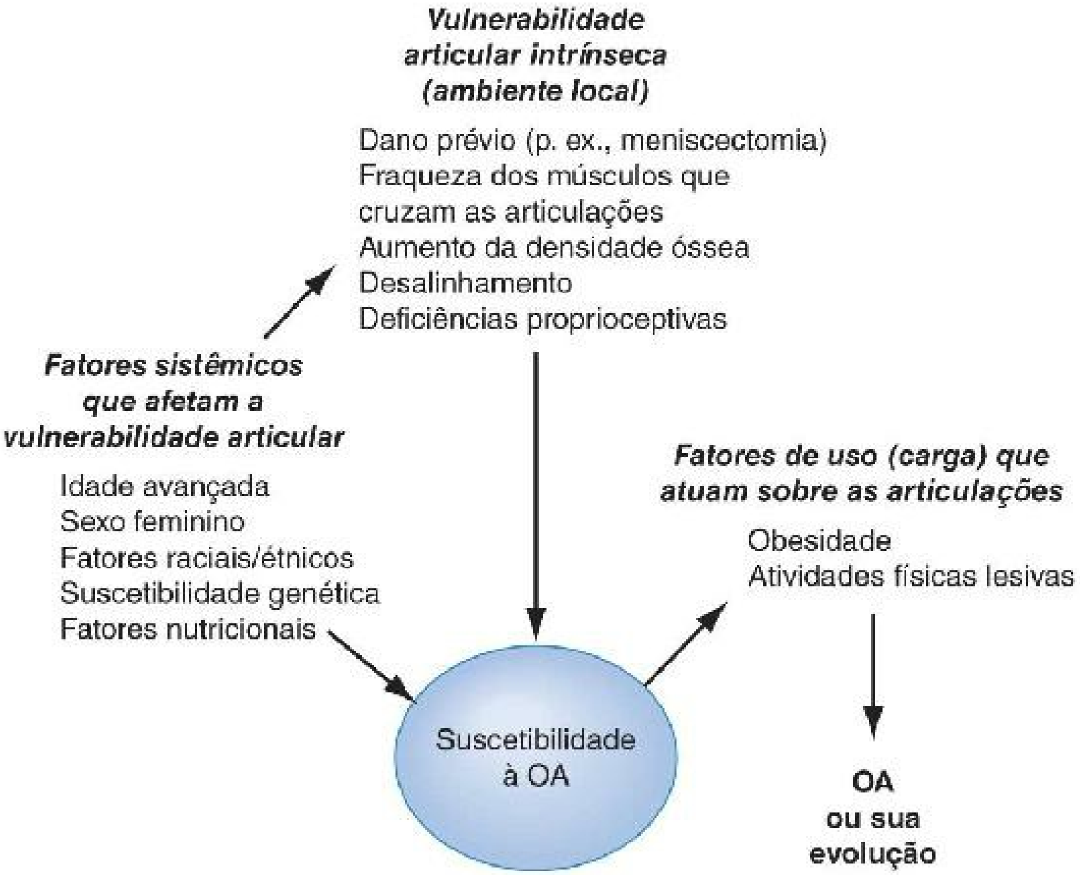
Vulnerabilidade articular intrínseca (ambiente local)
Dano prévio (p. ex., meniscectomia)
Fraqueza dos músculos que cruzam as articulações
Aumento da densidade óssea
Desalinhamento
Deficiências proprioceptivas
Fatores sistêmicos que afetam a vulnerabilidade articular
Idade avançada
Sexo feminino
Fatores raciais/étnicos
Suscetibilidade genética
Fatores nutricionais
Fatores de uso (carga) que atuam sobre as articulações
Obesidade
Atividades físicas lesivas
Suscetibilidade à OA
OA ou sua evolução

FIGURA 394.4 **Os fatores de risco para osteoartrite (OA)** contribuem para a suscetibilidade da articulação (fatores sistêmicos ou fatores existentes no ambiente articular local) ou fazem aumentar o risco em virtude da carga que a articulação precisará suportar. Em geral, é necessária a combinação de aplicação das cargas e fatores de suscetibilidade para causar a doença ou sua progressão.

FATORES DE RISCO SISTÊMICOS

A idade é o fator de risco mais potente para OA. A evidência radiográfica de OA é rara nos indivíduos com menos de 40 anos; contudo, em algumas articulações, como as das mãos, a OA ocorre em > 50% das pessoas com mais de 70 anos. O envelhecimento faz aumentar a vulnerabilidade articular por meio de vários mecanismos. Enquanto a carga dinâmica das articulações estimula a síntese de matriz da cartilagem por parte dos condrócitos na cartilagem jovem, a cartilagem envelhecida é menos responsiva a esses estímulos. Em parte por causa dessa incapacidade de sintetizar a matriz com a aplicação de cargas, a cartilagem se adelgaça com a idade, e a cartilagem mais fina sofre maior estresse de cisalhamento nas camadas basais, correndo maior risco de sofrer dano. Além disso, os protetores articulares falham mais frequentemente com a idade. Os músculos que atravessam a articulação como uma ponte ficam mais fracos com a idade e respondem também com menor rapidez aos impulsos iminentes. O influxo dos nervos sensoriais torna-se mais lento com a idade, retardando a alça de *feedback* dos mecanorreceptores para os músculos e tendões relacionados com sua tensão e posição. Os ligamentos se distendem com a idade, tornando-se menos capazes de absorver os impulsos. Esses fatores trabalham em conjunto para aumentar a vulnerabilidade das articulações mais velhas à OA.

As mulheres mais velhas correm um alto risco de OA em todas as articulações, risco que emerge quando as mulheres alcançam sua sexta década. Embora a perda hormonal observada com a menopausa possa contribuir para esse risco, existe pouca compreensão sobre a vulnerabilidade singular das mulheres idosas *versus* homens à OA.

HEREDITARIEDADE E GENÉTICA

A OA é uma doença altamente hereditária, porém a sua hereditariedade é específica de cada articulação. Cerca de 50% dos casos de OA nas mãos e nos quadris na comunidade podem ser atribuídos à herança, isto é, à doença presente em outros membros da família. Entretanto, o percentual de OA no joelho que pode ser herdado é no máximo de 30%, com alguns estudos sugerindo que a hereditariedade não desempenha nenhum papel. Enquanto muitas pessoas com OA sofrem dessa doença em múltiplas articulações, tal fenótipo de “OA generalizada” raramente é herdado, representando mais frequentemente uma consequência do envelhecimento.

Evidências emergentes identificaram mutações genéticas que conferem um alto risco de OA, das quais a mais bem reproduzida é um polimorfismo dentro do gene do fator de diferenciação do crescimento 5 (GDF5). Esse polimorfismo diminui a quantidade de GDF5. O GDF5 exerce a sua principal influência sobre o formato da articulação, e os genes que predispõem à OA tendem a aumentar o risco de doença, em virtude de seus efeitos sobre o desenvolvimento e o formato das articulações.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A OA no quadril é rara na China e nos imigrantes chineses dos EUA. Entretanto, a OA no joelho é pelo menos tão comum, ou até mais, nos chineses que nos brancos dos EUA, representando a principal causa de incapacitação na China, particularmente em áreas rurais. As diferenças anatômicas entre os quadris dos chineses e os dos brancos podem ser responsáveis por grande parte da diferença na prevalência da OA do quadril, evidenciando os quadris dos brancos uma prevalência maior de predisposições anatômicas ao desenvolvimento de OA. Os africanos, porém não os afro-americanos, também podem evidenciar baixíssima taxa de OA no quadril.

FATORES DE RISCO NO AMBIENTE ARTICULAR

Alguns fatores de risco fazem aumentar a vulnerabilidade da articulação por meio de efeitos locais sobre o ambiente articular. Com as mudanças na anatomia articular, por exemplo, a carga sobre a articulação não se distribui mais uniformemente por toda a superfície articular, e sim mostra aumento no estresse focal. No quadril, três anormalidades incomuns de desenvolvimento que ocorrem *in utero* ou durante a infância – a displasia congênita, a doença de Legg-Perthes e o descolamento da epífise da cabeça do fêmur – deixam as crianças com distorções na anatomia da articulação do quadril que, com frequência, evolui para OA nas fases subsequentes da vida. As meninas são acometidas predominantemente pela displasia acetabular, uma forma leve de luxação congênita, enquanto as outras anormalidades acometem mais frequentemente os meninos. Dependendo da gravidade das anormalidades anatômicas, a OA de quadril ocorre na vida adulta jovem (anormalidades graves) ou na meia-idade (anormalidades leves).

As grandes lesões de uma articulação também podem produzir anormalidades anatômicas que tornam a articulação suscetível à OA. Por exemplo, uma fratura através da superfície articular costuma causar OA nas articulações em que a doença é bastante rara, como o tornozelo e o punho. A necrose avascular pode dar origem ao colapso do osso morto na superfície articular, produzindo irregularidades anatômicas e OA subsequente.

As lacerações das estruturas ligamentosas e fibrocartilaginosas que protegem as articulações, como o ligamento cruzado anterior e o menisco do joelho e o lábio do acetábulo, podem levar ao desenvolvimento prematuro de OA. As lacerações meniscais aumentam com a idade e, quando crônicas, são frequentemente assintomáticas, porém levam à lesão da cartilagem adjacente e à osteoartrite acelerada. Mesmo as lesões que nunca foram diagnosticadas no indivíduo acometido podem aumentar o risco de OA. Por exemplo, nos indivíduos do Estudo Framingham, os homens com história de lesão significativa do joelho, porém sem qualquer cirurgia, corriam um risco 3,5 vezes maior de virem a ter OA subsequente no joelho.

Outra fonte de anormalidade anatômica é o desalinhamento da articulação **(Fig. 394.5)**. Esse fator foi mais bem estudado no joelho, o fulcro do braço de alavanca mais longo no corpo. Os joelhos varos (pernas arqueadas) com OA são um risco extremamente alto de perda da cartilagem no compartimento medial ou no interno do joelho, enquanto o desalinhamento em valgo (joelho virado para dentro) predispõe à rápida perda da cartilagem no compartimento lateral. O desalinhamento provoca esse efeito ao aumentar o estresse sobre a área focal da cartilagem, que então se desintegra. Há evidências de que o desalinhamento no joelho não apenas provoca perda da cartilagem, mas também resulta em dano no osso subjacente, produzindo lesões da medula óssea que são observadas na ressonância magnética (RM). O desalinhamento no joelho frequentemente produz aumento substancial do estresse focal no joelho (conforme demonstrado pelos efeitos destrutivos no osso subcondral), de tal modo que os joelhos com desalinhamento acentuado podem estar destinados a progredirem, independentemente de haver outros fatores de risco.

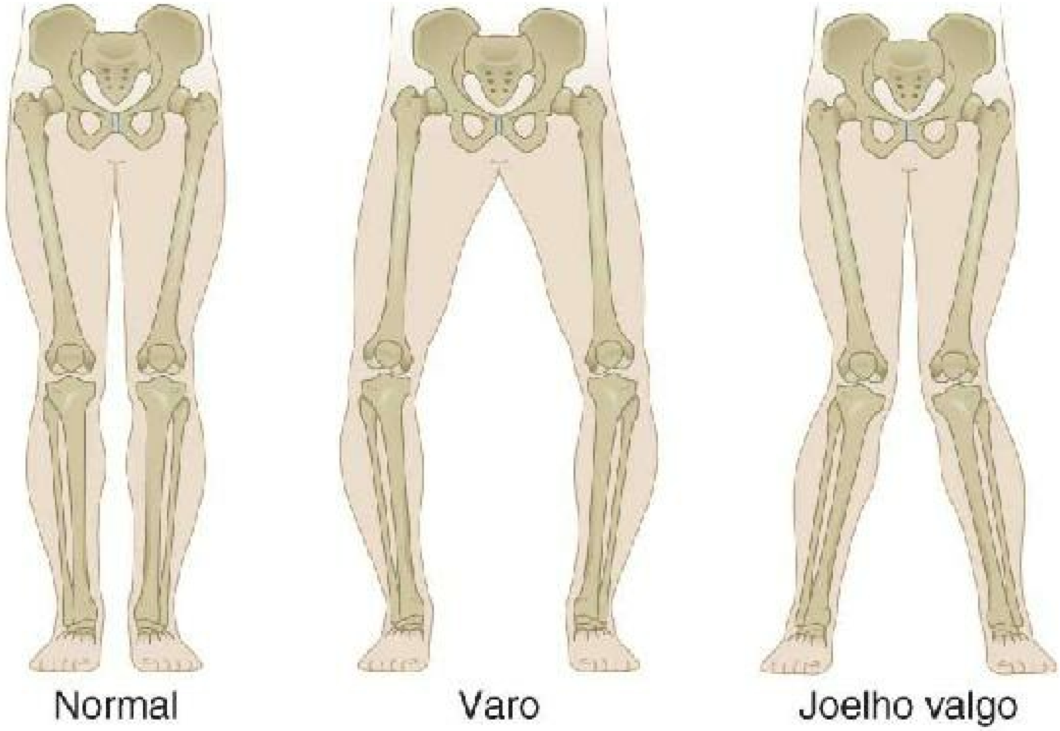

FIGURA 394.5 Os dois tipos de desalinhamento dos membros no plano frontal: varo, em que o estresse é aplicado através do compartimento medial da articulação do joelho, e valgo, que aplica o estresse excessivo através do compartimento lateral do joelho.

A fraqueza nos músculos quadríceps que fazem uma ponte no joelho aumenta o risco de desenvolvimento de OA dolorosa no joelho.

Os pacientes com OA no joelho possuem uma propriocepção prejudicada em seus joelhos, o que pode predispô-los a uma progressão adicional da doença. O papel do osso para funcionar como um absorvente dos choques para a carga de impacto não é bem compreendido, porém as pessoas com aumento da densidade óssea correm alto risco de OA, sugerindo que a resistência do osso ao impacto durante a utilização da articulação pode desempenhar um papel proeminente no surgimento da doença.

FATORES RELACIONADOS COM AS CARGAS

Obesidade Durante o apoio em uma única perna, o joelho suporta uma carga que varia de 3-6 vezes o peso corporal. Qualquer aumento no peso pode ser multiplicado por esse fator para revelar a força excessiva exercida sobre o joelho nas pessoas com sobrepeso durante a marcha. A obesidade é um fator de risco bem reconhecido e significativo para o desenvolvimento de OA no joelho e, um pouco menos, no quadril. A obesidade precede o surgimento da doença e não constitui apenas uma consequência da inatividade atual observada nos indivíduos com a doença. Trata-se de um fator de risco mais potente para a doença nas mulheres do que nos homens. Nelas, a relação de peso para o risco de doença é linear, de forma que, com cada aumento no peso, haverá um aumento proporcional no risco. A perda de peso nas mulheres reduz o risco de instalação da doença sintomática. Não apenas a obesidade constitui um fator de risco para OA nas articulações responsáveis pela sustentação do peso corporal como também as pessoas obesas exibem sintomas mais graves da doença.

O efeito da obesidade sobre o desenvolvimento e a progressão da doença é mediado principalmente por meio da aplicação de cargas maiores nas articulações responsáveis pela sustentação do peso corporal que ocorre nas pessoas com sobrepeso. Contudo, uma associação apenas modesta da obesidade com o maior risco de OA na mão sugere que pode haver um fator metabólico sistêmico circulante nas pessoas obesas que também afeta o risco de ter a doença.

Uso repetido da articulação e exercício Existem duas categorias de uso repetitivo da articulação: o uso ocupacional e as atividades físicas de lazer. Os trabalhadores que realizam tarefas repetitivas por muitos anos como parte de suas ocupações correm alto risco de desenvolver OA nas articulações que são utilizadas repetidamente. Por exemplo, os fazendeiros correm alto risco de OA do quadril, enquanto os mineiros têm taxas elevadas de OA nos joelhos e na coluna vertebral. Os trabalhadores cujas tarefas exigem a flexão regular do joelho ou que se levantam ou carregam cargas pesadas exibem alta taxa de OA no joelho. Uma razão pela qual os trabalhadores podem ser acometidos pela doença é que, durante os longos dias de trabalho, seus músculos podem ficar exauridos gradualmente, deixando de funcionar como protetores articulares efetivos.

Recomenda-se amplamente que as pessoas adotem um estilo de vida com exercícios, e estudos em longo prazo do efeito do exercício sugerem não haver nenhuma associação consistente do exercício com o risco do OA na maioria dos indivíduos. Entretanto, pessoas que já sofreram lesões articulares podem correr maior risco se forem realizar determinados tipos de exercício. Por exemplo, pessoas que já sofreram lesões significativas no joelho correm risco aumentado de OA progressiva do joelho como consequência de corrida. Além disso, em comparação com indivíduos que não correm, os corredores profissionais (e aqueles de equipes olímpicas) correm alto risco de OA, tanto do joelho quanto do quadril. Por fim, embora corredores amadores não corram risco aumentado de OA do joelho, os estudos realizados sugerem que eles têm um aumento modesto no risco de doença do quadril.

PATOLOGIA

A patologia da OA fornece evidências do acometimento de muitas estruturas articulares na doença. Inicialmente, a cartilagem mostra fibrilação e irregularidade superficiais. À medida que a doença progride, surgem erosões focais nessas áreas, as quais se estendem eventualmente para dentro do osso subjacente. Com uma progressão adicional, a erosão da cartilagem, descendo até o osso, expande-se até acometer maior área da superfície articular, apesar de a OA continuar sendo uma doença focal com perda da cartilagem não uniforme **(Fig. 394.6)**.

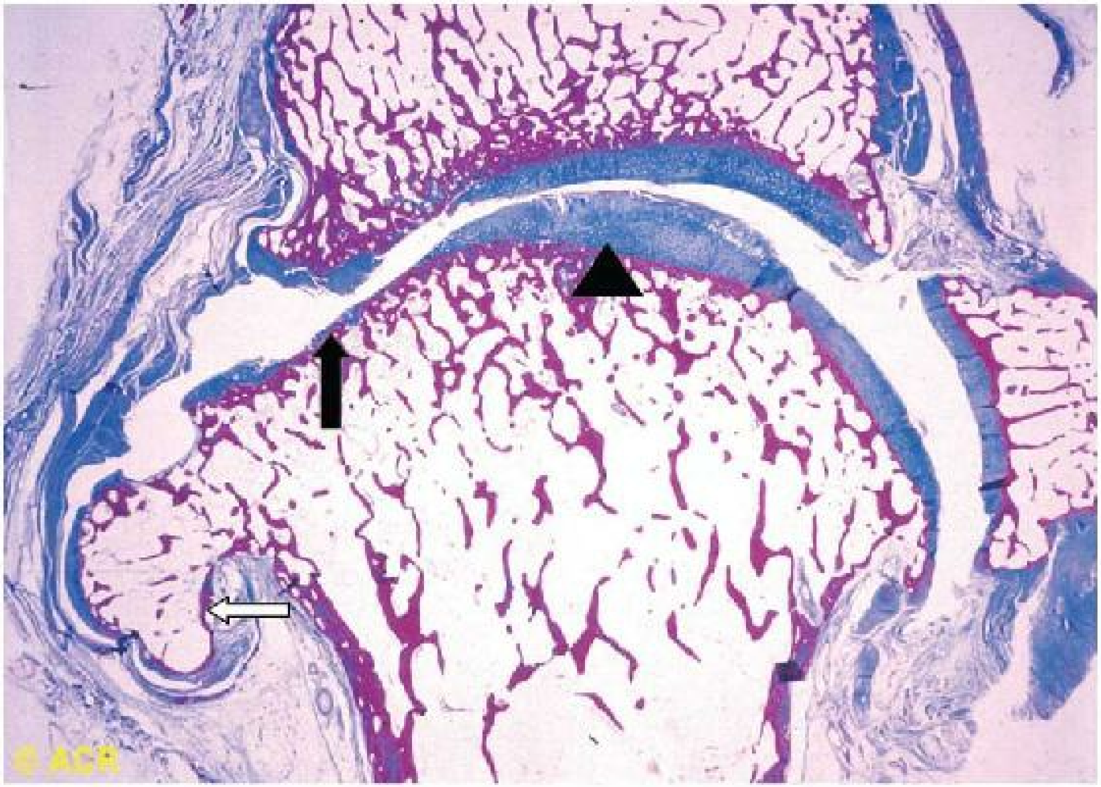

FIGURA 394.6 Alterações patológicas da osteoartrite na articulação de um artelho. Observe a perda não uniforme de cartilagem (*cabeça de seta* vs. *seta sólida*), a maior espessura do invólucro ósseo subcondral (*seta sólida*) e o osteófito (*seta aberta*). (*Da coleção de slides do American College of Rheumatology.*)

Após lesão da cartilagem, os condrócitos sofrem mitose e aglomeração. Embora a atividade metabólica desses aglomerados de condrócitos seja alta, o efeito final dessa atividade consiste em promover a depleção de proteoglicanas na matriz que circunda os condrócitos. Isso ocorre pelo fato de a atividade catabólica ser maior que a atividade de síntese. À medida que a doença se instala, a matriz colágena sofre algum dano, as cargas negativas das proteoglicanas ficam expostas, e a cartilagem sofre tumefação em virtude da atração iônica para as moléculas de água. Como na cartilagem lesionada as proteoglicanas não são mais forçadas a permanecerem em estreita proximidade, a cartilagem não recupera sua elasticidade após a aplicação da carga, como o fazia quando era saudável, tornando-se vulnerável à lesão adicional. Os condrócitos ao nível basal da cartilagem sofrem apoptose.

Com a perda da cartilagem, surgem alterações no osso subcondral. Estimulados pelos fatores de crescimento e pelas citocinas, os osteoclastos e osteoblastos na lâmina óssea subcondral, imediatamente por debaixo da cartilagem, acabam sendo ativados. A formação óssea produz um espessamento e maior rigidez da placa subcondral que ocorre até antes da ulceração da cartilagem. O traumatismo do osso durante a aplicação das cargas articulares pode ser o fator primário que aciona essa resposta óssea, com cicatrização da lesão (incluindo fendas microscópicas) e produção de rigidez. Existem habitualmente, nas articulações, pequenas áreas de osteonecrose com a doença em fase avançada. A morte do osso também pode ser causada por traumatismo ósseo com o cisalhamento da microcirculação, levando à interrupção do suprimento vascular para algumas áreas do osso.

Na margem da articulação, próximo das áreas de perda da cartilagem, ocorre formação de osteófitos. Esses osteófitos começam como evaginações de cartilagem nova, e, com a invasão neurovascular do osso, essa cartilagem sofre ossificação. Os osteófitos constituem um importante marco radiográfico da OA. Nas articulações desalinhadas, os osteófitos crescem mais pelo lado da articulação sujeita ao maior estresse de sobrecarga (p. ex., nos joelhos varos, os osteófitos crescem mais pelo lado medial).

A sinóvia produz líquidos lubrificantes que minimizam o estresse de cisalhamento durante o movimento. Nas articulações sadias, a sinóvia consiste em uma única camada descontínua cheia de gordura e contendo dois tipos de célula, macrófagos e fibroblastos; no entanto, na OA, pode tornar-se algumas vezes edemaciada e inflamada. Observa-se a migração dos macrófagos periféricos para o tecido, e as células que revestem a sinóvia proliferam. As enzimas secretadas pela sinóvia digerem a matriz da cartilagem descolada da superfície da cartilagem.

Outras alterações patológicas ocorrem na cápsula, que fica distendida e edemaciada, podendo tornar-se fibrótica.

A patologia da OA não é idêntica em todas as articulações. Nas articulações da mão com OA grave, por exemplo, ocorrem com frequência erosões da cartilagem no centro da articulação, produzidas provavelmente pela pressão óssea proveniente do lado oposto da articulação.

Os cristais de fosfato de cálcio básico e de pirofosfato de cálcio di-hidratados são evidenciados ao exame microscópico na maioria das articulações com OA em estágio terminal. Seu papel na cartilagem osteoartrítica é obscuro, porém sua liberação da cartilagem para dentro do espaço articular e no líquido articular desencadeiam provavelmente uma inflamação sinovial que pode, por sua vez, produzir liberação de enzimas e induzir estimulação nociceptiva.

FONTES DE DOR

Sabendo que a cartilagem é aneural, sua perda em uma articulação não é acompanhada de dor. Assim, a dor na OA tem origem provavelmente em estruturas fora da cartilagem. As estruturas inervadas na articulação são a sinóvia, os ligamentos, a cápsula articular, os músculos e o osso subcondral. A maioria dessas estruturas não é visualizada pelas radiografias, e o grau de alterações radiográficas na OA correlaciona-se precariamente com a intensidade da dor.

Com base em estudos de RM realizados em joelhos osteoartríticos, para comparar aqueles com e sem dor, assim como em estudos destinados a mapear a hipersensibilidade em articulações não anestesiadas, as prováveis fontes de dor são a inflamação sinovial, os derrames articulares e o edema da medula óssea. Uma sinovite moderada instala-se em muitas das articulações osteoartríticas. Algumas articulações acometidas não apresentam sinovite, enquanto outras exibem inflamação sinovial, cuja intensidade se aproxima da gravidade das articulações com artrite reumatoide (**Cap. 380**). A presença de sinovite na RM se correlaciona com a presença e com a intensidade da dor no joelho. O estiramento capsular devido ao líquido existente na articulação estimula as fibras nociceptivas nessa área, levando à sensação de dor. As maiores cargas focais como parte da doença não apenas afetam a cartilagem, mas também lesionam provavelmente o osso subjacente. Consequentemente, o edema da medula óssea aparece na RM; histologicamente, esse edema assinala a presença de fendas microscópicas e cicatrizes que representam as consequências de traumatismos. Tais lesões podem estimular as fibras nociceptivas no osso. Além disso, a pressão hemostática dentro do osso aumenta na OA, o que pode estimular as fibras nociceptivas, causando dor.

A dor pode ter origem também fora da articulação, incluindo as bursas próximas das articulações. As fontes comuns de dor nas proximidades do joelho são a bursite anserina e a síndrome da banda iliotibial.

Os indivíduos com dor crônica resultante da OA podem desenvolver alterações do sistema nervoso em consequência da doença, mudanças que diminuem o controle inibitório sobre a nocicepção e sua distribuição. Isso pode provocar alodinia e hiperalgesia em alguns pacientes com OA.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dor articular da OA está relacionada com as atividades. A dor surge durante ou imediatamente após o uso da articulação e, em seguida, desaparece de modo gradual. São exemplos a dor nos joelhos ou no quadril ao subir ou descer escadas, a dor nas articulações responsáveis pela sustentação do peso corporal ao caminhar e, para a OA da mão, a dor enquanto cozinha. Nas fases iniciais da doença, a dor é episódica, induzida frequentemente por 1 ou 2 dias de utilização hiperativa de uma articulação acometida, como acontece com uma pessoa que sofre de OA no joelho que realiza uma longa caminhada e, a seguir, enfrenta alguns dias de dor. À medida que a doença progride, a dor torna-se contínua e começa até mesmo a incomodar durante a noite. A rigidez da articulação afetada pode ser proeminente, porém a rigidez matinal costuma ser de curta duração (< 30 minutos).

Nos joelhos, pode ocorrer deformação devido, em parte, à fraqueza dos músculos que cruzam a articulação. Os sintomas mecânicos, como deformação, travamento ou bloqueio, também podem significar um desarranjo interno, como lacerações meniscais, com a necessidade de serem avaliados. No joelho, a dor com as atividades que exigem flexão do joelho, como subir escadas e levantar-se de uma cadeira, emana com frequência do compartimento patelofemoral do joelho, que não se articula ativamente até que o joelho seja flexionado em cerca de 35°.

A OA constitui a causa mais comum de dor crônica no joelho em pessoas com mais de 45 anos de idade, porém o diagnóstico diferencial é longo. A artrite inflamatória é provável quando existe rigidez matinal proeminente e muitas articulações estão afetadas. As bursites ocorrem geralmente ao redor dos joelhos e quadris. O exame físico deve concentrar-se em esclarecer se a hipersensibilidade se localiza sobre a interlinha articular (na junção dos dois ossos ao redor da qual se processa a movimentação articular) ou fora dela. A bursite anserina, medial e distal ao joelho, é uma causa extremamente comum de dor crônica no joelho, que pode responder a uma injeção de glicocorticoide. A dor noturna proeminente na ausência de OA em estágio terminal merece investigação específica. Para a dor no quadril, a OA pode ser identificada pela perda da rotação interna durante a movimentação passiva, e a dor isolada em uma área lateral ao quadril reflete normalmente a presença de bursite troncantérica.

Nenhum exame de sangue é indicado como rotina na avaliação dos pacientes com OA, a não ser quando os sintomas e sinais sugiram artropatia inflamatória. O exame do líquido sinovial costuma ser mais útil do ponto de vista diagnóstico do que uma radiografia. Se a contagem de leucócitos do líquido sinovial for > 1.000/µL, existe a probabilidade de artropatia inflamatória ou gota ou pseudogota, sendo as últimas duas também identificadas pela presença de cristais.

As radiografias estão indicadas para avaliar a dor crônica na mão e a dor no quadril consideradas como devidas à OA, pois com frequência o diagnóstico não será claro se não for confirmado por radiografias. Para a dor no joelho, as radiografias deverão ser obtidas se os sintomas ou sinais não forem típicos de OA ou se a dor no joelho persistir após instituição do tratamento efetivo. Na OA, os achados radiográficos **(Fig. 394.7)** exibem pouca correlação com a presença e a intensidade da dor. Além disso, as radiografias podem ser normais nas fases iniciais da doença, pois não são sensíveis para perda de cartilagem e para outros achados iniciais.

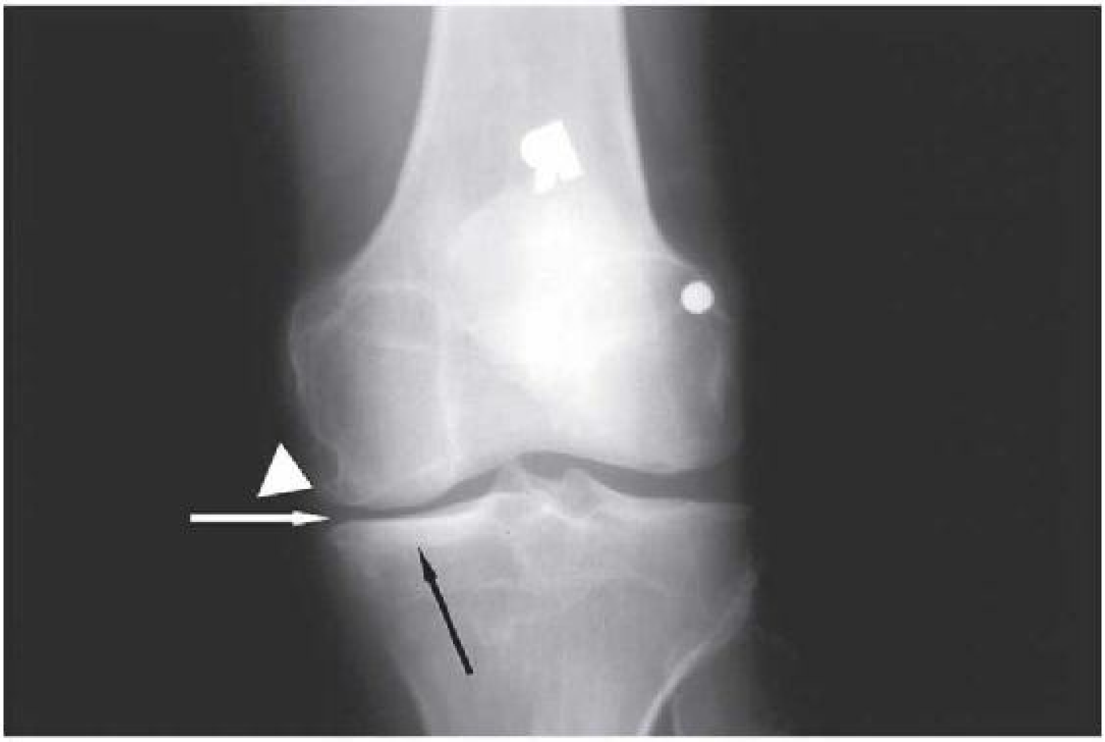

FIGURA 394.7 Radiografia do joelho com osteoartrite medial. Observar o espaço articular estreitado apenas no lado medial da articulação (*seta branca*), a esclerose do osso no compartimento medial que proporciona evidência de espessamento cortical (*seta preta*) e os osteófitos no fêmur medial (*cunha branca*).

A RM pode revelar a extensão da patologia em uma articulação osteoartrítica, porém não está indicada como parte da pesquisa diagnóstica. Achados como lacerações meniscais na cartilagem e lesões ósseas ocorrem na maioria dos pacientes com OA no joelho, porém quase nunca justificam mudança na terapia.

TRATAMENTO OSTEOARTRITE

Os objetivos do tratamento da OA consistem em aliviar a dor e minimizar a perda da função física. Até o ponto em que a dor e a perda de função forem consequências da inflamação, de fraqueza da articulação e de frouxidão e instabilidade, o tratamento da OA envolverá a correção de cada uma dessas deficiências. A terapia abrangente consiste em uma abordagem multimodal, incluindo elementos não farmacológicos e farmacológicos.

Os pacientes com sintomas leves e intermitentes podem necessitar apenas de tranquilização ou tratamentos não farmacológicos. Os pacientes com dor incapacitante e contínua provavelmente irão necessitar tanto de terapia farmacológica quanto não farmacológica.

Os tratamentos para a OA do joelho foram avaliados mais completamente do que os destinados à OA do quadril e da mão, ou à doença em outras articulações. Assim, apesar de os princípios do tratamento serem idênticos para a OA em todas as articulações, enfocamos adiante o tratamento da OA no joelho, assinalando recomendações específicas para a doença em outras articulações, especialmente quando diferem das adotadas para a doença no joelho.

TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

Sabendo que a OA é uma doença induzida mecanicamente, o esteio do tratamento consiste em alterar as cargas sobre a articulação dolorida e melhorar a função dos protetores articulares, para que possam distribuir melhor a carga através da articulação. As maneiras de reduzir as cargas focais por meio da articulação consistem em:

1. evitar atividades que sobrecarreguem a articulação, conforme evidenciado por estarem causando dor;
2. melhorar a força e o condicionamento dos músculos que cruzam a articulação como uma ponte, a fim de aprimorar sua função; e
3. remover as cargas que atuam sobre a articulação, seja redistribuindo-as dentro da articulação com uma órtese ou tala, seja reduzindo a carga articular durante o apoio do peso corporal com uma bengala ou muleta.

O tratamento eficaz mais simples para muitos pacientes consiste em evitar as atividades que produzem dor. Por exemplo, para o paciente de meia-idade cuja corrida de longa distância provoca os sintomas de OA no joelho, uma forma menos rigorosa de atividade com sustentação do peso corporal pode aliviar todos os sintomas. Para uma pessoa mais velha cujas caminhadas diárias subindo e descendo colinas provoca dor no joelho, a mudança de percurso da caminhada para longe das colinas pode eliminar os sintomas.

Cada quilograma de peso aumenta a carga do joelho em 1,5-3 vezes. A perda de peso pode ter um efeito multiplicador proporcional, reduzindo a carga de sustentação tanto nos joelhos quanto nos quadris e, provavelmente, aliviando a dor nessas articulações.

Na articulações das mãos afetadas pela OA, a imobilização, pelo fato de limitar o movimento, frequentemente minimiza a dor em pacientes com comprometimento particularmente na base do polegar. As articulações responsáveis pela sustentação do peso corporal, como as dos joelhos e quadris, podem ser aliviadas ao utilizar uma bengala na mão oposta à articulação afetada para o apoio parcial do peso. Um fisioterapeuta pode ajudar o paciente, ensinando-o a usar adequadamente a bengala, assegurando que a altura esteja ótima para reduzir as cargas. As muletas ou os andadores podem ter uma função benéfica semelhante.

Exercício físico A dor osteoartrítica nos joelhos ou quadris durante a sustentação do peso corporal resulta em falta de atividade e mobilidade precária e, pelo fato de a OA ser tão comum, a inatividade que resulta representa uma preocupação de saúde pública, aumentando o risco de doença cardiovascular e obesidade. A capacidade aeróbia é precária na maioria dos idosos com OA sintomática do joelho, sendo pior que a dos outros indivíduos da mesma idade.

A fraqueza nos músculos que cruzam as articulações osteoartríticas é de etiologia multifatorial. Primeiro, observa-se um declínio na força com a idade. Segundo, com uma mobilidade limitada, instala-se a atrofia muscular por desuso. Terceiro, os pacientes com OA dolorosa nos joelhos ou quadris alteram sua marcha de modo a reduzir as cargas da articulação afetada, o que reduz ainda mais o uso dos músculos. Quarto, pode ocorrer "inibição artrogênica", pela qual a contração dos músculos que cruzam a articulação como uma ponte é inibida por uma alça de *feedback* aferente neural com origem em uma cápsula articular tumefeita e distendida, impedindo que seja alcançada a força voluntária máxima. Sabendo que a força muscular e o condicionamento adequados são essenciais à proteção articular, a fraqueza em um músculo que cruza a articulação acometida torna essa articulação mais suscetível à dor e a possível dano adicional. O grau de fraqueza se correlaciona fortemente com a intensidade da dor articular e o grau de limitação física. Um dos principais elementos do tratamento da OA consiste em melhorar o funcionamento dos músculos que circundam a articulação.

Para a OA do joelho e do quadril, os ensaios clínicos mostraram que todos os exercícios reduzem a dor e melhoram a função física. Os esquemas de exercícios mais efetivos consistem em treinamento aeróbio e/ou de resistência; os de resistência enfocam o fortalecimento dos músculos que cruzam a articulação. É provável que os exercícios sejam efetivos especialmente quando treinam os músculos utilizados para as atividades que a pessoa realiza diariamente. As atividades que aumentam a dor na articulação devem ser evitadas, e o programa de exercício precisa ser individualizado para melhorar ao máximo a sua efetividade. Os exercícios de amplitude de movimento, que não fortalecem os músculos, e os exercícios isométricos que os fortalecem, porém não por meio da amplitude dos movimentos, dificilmente serão efetivos quando realizados isoladamente. Os exercícios de baixo impacto, como a hidroginástica e o treinamento de resistência na água, costumam ser mais bem tolerados pelos pacientes do que aqueles que envolvem cargas de impacto, como corrida ou exercícios na esteira. O paciente deve ser encaminhado a uma aula de ginástica ou a um terapeuta que possa criar um esquema individualizado e, a seguir, poderá ser planejado um esquema individualizado com base nas atividades no lar. Além dos programas convencionais de exercícios, o *tai chi* pode ser efetivo para a OA do joelho. Entretanto, não há evidências concretas de que os pacientes com OA da mão possam se beneficiar do exercício terapêutico.

A adesão em longo prazo representa o principal desafio para a prescrição de exercício. Em ensaios clínicos envolvendo pacientes com OA do joelho, que realizam tratamento com exercícios, cerca de um terço até mais da metade dos pacientes recrutados interromperam o exercício por volta de 6 meses. Menos de 50% continuavam a praticar exercício regular depois de 1 ano. O preditor mais forte de exercício continuado em determinado paciente consiste em história pessoal prévia de sucesso do exercício. Os médicos devem reforçar a prescrição do exercício em cada consulta, ajudar o paciente a reconhecer as barreiras para o exercício constante e identificar os momentos mais convenientes para que o exercício seja realizado sistematicamente. A combinação de exercício com restrição calórica e perda de peso é particularmente efetiva na redução da dor.

Correção do desalinhamento O desalinhamento no plano frontal (varo-valgo) aumenta acentuadamente o estresse da articulação, o que pode resultar em progressão da doença assim como em dor e incapacitação **(Fig. 394.5)**. A correção do desalinhamento, seja cirúrgica ou com órtese, pode aliviar a dor nas pessoas cujos joelhos estão mal alinhados. O desalinhamento se instala ao longo de vários anos em virtude de alterações anatômicas graduais da articulação e do osso, e sua correção costuma ser muito difícil. Um modo de consegui-lo é com uma órtese fixa, que retifica um joelho osteoartrítico em varo aplicando um estresse em valgo. Lamentavelmente, muitos pacientes não desejam utilizar uma órtese de realinhamento para o joelho, e, além disso, nos pacientes com pernas obesas, as órteses podem deslocar-se com o uso, perdendo seu efeito de realinhamento. Seu uso está indicado para pacientes motivados que podem aprender a aplicá-las corretamente e nos quais elas não deslizam.

Outra maneira de corrigir o desalinhamento do joelho consiste no uso de ortótica no calçado. Lamentavelmente, embora possam ter efeitos modestos sobre o alinhamento do joelho, os ensaios clínicos realizados até hoje não demonstraram qualquer eficácia de uma cunha ortótica lateral *versus* cunhas tipo placebo.

A dor do compartimento patelofemoral do joelho pode ser causada por inclinação ou desalinhamento da patela, a qual acaba se deslocando lateral ou medialmente no sulco troclear do fêmur. Foi mostrado que, ao utilizar uma órtese para realinhar a patela ou uma fita adesiva para recolocá-la no sulco troclear ou reduzir sua inclinação, em comparação com uma fita adesiva para efeito placebo em ensaios clínicos, consegue-se reduzir a dor patelofemoral. Contudo, os pacientes podem achar difícil aplicar a fita adesiva, e a irritação da pele produzida por ela é comum. As órteses patelares disponíveis no comércio podem ser uma solução, porém não há evidências suficientes sobre a sua eficácia para recomendar seu uso.

Apesar de seu efeito sobre o desalinhamento ser questionável, os protetores de neoprene puxados para cobrir o joelho reduzem a dor, sendo fáceis de utilizar e muito populares entre os pacientes. Contudo, a explicação para seu efeito terapêutico sobre a dor não é clara.

Nos pacientes com OA do joelho, a acupuntura produz alívio moderado da dor em comparação com as agulhas de efeito placebo, podendo ser um tratamento coadjuvante.

FARMACOTERAPIA

Apesar de as abordagens não farmacológicas de tratamento constituírem seu esteio, a farmacoterapia desempenha um importante papel adjuvante no tratamento da OA. Os fármacos disponíveis são administrados pelas vias oral, tópica e intra-articular.

Paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) O paracetamol é o analgésico inicial de escolha para os pacientes com OA no joelho, no quadril ou nas mãos. Para alguns pacientes, mostra-se suficiente para controlar os sintomas, caso em que poderão ser evitados os medicamentos mais tóxicos, como os AINEs. Podem ser usadas doses de até 1 grama, 3 vezes ao dia **(Quadro 394.1)**.

QUADRO 394.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA A OSTEOARTRITE

Tratamento	Dosagem	Comentários
Paracetamol	Até 1 g, 3×/dia	Prolonga a meia-vida da varfarina. Certificar-se de que o paciente não esteja recebendo outros tratamentos contendo paracetamol para evitar a hepatotoxicidade.
AINEs orais e inibidores da COX-2 Naproxeno Salsalato Ibuprofeno	375-500 mg, 2x/dia 1.500 mg, 2x/dia 600-800 mg, 3-4x/dia	Tomar com alimento. Risco aumentado de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico para alguns AINEs e particularmente inibidores da COX-2. Altas taxas de efeitos colaterais gastrintestinais, como úlceras e sangramento. Os pacientes com alto risco de efeitos colaterais gastrintestinais também devem tomar um inibidor da bomba de prótons ou misoprostol.[a] Observa-se a ocorrência de aumento dos efeitos colaterais gastrintestinais ou de sangramento quando tomados com ácido acetilsalicílico. Podem causar também edema e insuficiência renal.
AINEs tópicos Diclofenaco Na gel a 1%	4 g, 4x/dia (para joelhos, mãos)	Aplicar nas articulações. Poucos efeitos colaterais sistêmicos. É comum a irritação da pele.
Opiáceos	Várias	Os efeitos colaterais comuns consistem em vertigem, sedação, náuseas ou vômitos,

		boca seca, constipação, retenção urinária e prurido. Pode ocorrer depressão respiratória e do sistema nervoso central.
Capsaicina	Creme a 0,025-0,075%, 3-4x/dia	Pode irritar as mucosas.
Injeções intra-articulares		
Esteroides		
Hialuranos	Varia de 3-5 injeções por semana, dependendo do preparado	Dor leve a moderada no local da injeção. Existem controvérsias quanto à sua eficácia.

[a]Os pacientes de alto risco incluem aqueles com eventos gastrintestinais prévios, pessoas com ≥ 60 anos de idade e aquelas que estão tomando glicocorticoides. Os ensaios clínicos demonstraram a eficácia dos inibidores da bomba de prótons e do misoprostol na prevenção das úlceras e do sangramento. O misoprostol está associado a altas taxas de diarreia e cólicas; por isso, os inibidores da bomba de prótons são usados mais extensamente para reduzir os sintomas gastrintestinais relacionados com os AINEs.

Abreviações: COX-2, cicloxigenase 2; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

Fonte: Adaptado de DT Felson: N Engl J Med 354:841, 2006.

Os AINEs são os medicamentos mais populares para o tratamento da dor osteoartrítica. Podem ser administrados topicamente ou por via oral. Em ensaios clínicos, os AINEs orais produzem melhora cerca de 30% maior na dor que altas doses de paracetamol. Alguns pacientes tratados com AINEs experimentam significativo alívio da dor, enquanto em outros a melhora é pequena. Inicialmente, os AINEs devem ser administrados topicamente ou por via oral, em esquema de “quando necessário”, visto que seus efeitos colaterais são menos frequentes com pequenas doses intermitentes. Se o uso ocasional da medicação não for suficientemente eficaz, pode-se indicar o tratamento diário, com anti-inflamatório selecionado **(Quadro 394.1)**. Convém lembrar aos pacientes que as pequenas doses de ácido acetilsalicílico e de ibuprofeno devem ser tomadas em horas diferentes para eliminar as interações medicamentosas.

Os AINEs administrados por via oral exercem efeitos colaterais substanciais e frequentes, dos quais o mais comum é a toxicidade para o trato gastrintestinal (GI) superior, incluindo dispepsia, náuseas, distensão abdominal, hemorragia digestiva e doença ulcerosa. Cerca de 30-40% dos pacientes são vítimas de efeitos colaterais no trato GI superior tão graves a ponto de tornar necessária a interrupção da medicação. Para minimizar o risco dos efeitos colaterais GIs relacionados com AINEs, os pacientes não devem tomar dois AINEs e devem tomar as medicações após a refeição; se o risco for alto, os pacientes devem tomar um agente gastroprotetor, como um inibidor da bomba de prótons. Certos agentes orais são mais seguros para o estômago do que outros, incluindo salicilatos não acetilados e nabumetona. Grandes efeitos colaterais relacionados com os AINEs podem ocorrer nos pacientes que não se queixam de sintomas GIs altos. Em um estudo com pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva, 81% não haviam tido sintomas premonitórios .

Devido às taxas aumentadas de eventos cardiovasculares associados aos inibidores da COX-2 e a alguns AINEs convencionais, como o diclofenaco, muitos desses fármacos não são apropriados para tratamento de longo prazo de indivíduos idosos com OA, particularmente aqueles com alto risco de doença cardíaca ou acidente vascular encefálico. A American Heart Association identificou o rofecoxibe e todos os outros inibidores da COX-2 como fármacos que colocam os pacientes em alto risco, embora o celecoxibe em baixas doses, como ≤ 200 mg/dia, possa não estar associado a uma elevação do risco. O único AINE convencional que parece ser seguro em termos cardiovasculares é o naproxeno, entretanto esse fármaco possui toxicidade GI.

Existem outros efeitos colaterais comuns dos AINEs, como a tendência a desenvolver edema, por causa da inibição pelas prostaglandinas do suprimento sanguíneo aferente para os glomérulos renais e, por motivos semelhantes, certa predileção pela insuficiência renal reversível. A pressão arterial pode aumentar moderadamente em alguns pacientes tratados com AINE. Os AINEs por via oral não devem ser usados em pacientes com doença renal no estágio IV ou V e devem ser administrados com cautela àqueles com doença no estágio III.

Os AINEs podem ser colocados em gel ou solução tópica com outra modalidade química que possa intensificar a penetração na barreira cutânea, criando, assim, um AINE tópico. Quando absorvidas por meio da pele, as concentrações plasmáticas têm uma magnitude inferior do que aquelas alcançadas com a mesma quantidade de fármaco administrado por via oral ou parenteral. Entretanto, quando esses fármacos são administrados topicamente em proximidade a uma articulação superficial (joelhos, mãos, mas não quadris), eles podem ser encontrados nos tecidos articulares, como a sinóvia e a cartilagem. Os resultados dos ensaios clínicos realizados têm sido variáveis, mas geralmente constataram que os AINEs tópicos são ligeiramente menos eficazes do que os agentes orais, porém apresentam muito menos efeitos colaterais GIs e sistêmicos. Infelizmente, os AINEs tópicos frequentemente causam irritação cutânea localizada no local de aplicação, provocando eritema, queimação ou prurido em até 40% dos pacientes **(ver Quadro 394.1)**.

Injeções intra-articulares: glicocorticoides e ácido hialurônico Como a inflamação sinovial tende a ser uma importante causa de dor nos pacientes com OA, os tratamentos anti-inflamatórios locais administrados por via intra-articular podem ser eficazes em reduzir a dor, pelo menos temporariamente. As injeções de glicocorticoides proporcionam essa eficácia, porém a resposta é variável, e alguns pacientes apresentam pouco alívio da dor, enquanto outros têm alívio da dor de vários meses de duração. As injeções de glicocorticoides são úteis para que os pacientes possam recuperar-se das exacerbações agudas da dor, podendo ser indicadas especialmente quando o paciente sofre de OA coexistente com doença por deposição de cristais, mormente se tratando de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado **(Cap. 395)**. Não existe evidência de que as injeções repetidas de glicocorticoides nas articulações sejam perigosas.

As injeções de ácido hialurônico podem ser realizadas para o tratamento dos sintomas da OA do joelho e do quadril, mas ainda não foi esclarecido se são mais eficazes que um placebo **(Quadro 394.1)**.

Outras classes de fármacos e nutricêutica Para pacientes com OA sintomática do joelho ou do quadril que não demonstraram uma resposta adequada aos tratamentos anteriormente descritos e que não desejam se submeter ou que não são candidatos à artroplastia total da articulação, os analgésicos opioides apresentaram eficácia modesta, de modo que o seu uso pode ser tentado. Os planos de manejo com opioides e a seleção dos pacientes são de importância crucial. Outra opção é o uso de duloxetina, que demonstrou ter eficácia modesta na OA.

Diretrizes recentes não recomendam o uso de glicosamina ou condroitina para a OA. Ensaios clínicos de grande porte patrocinados por empresas públicas não conseguiram demonstrar que, em comparação com placebo, esses compostos aliviam a dor em indivíduos com a doença.

A terapia não cirúrgica ideal para a OA é frequentemente obtida por tentativa e erro, em que cada paciente apresenta respostas idiossincráticas aos tratamentos específicos. Quando as terapias clínicas falham e o paciente apresenta uma redução inaceitável em sua qualidade de vida, assim como dor e incapacitação persistentes, pelo menos para a OA do joelho e do quadril indica-se uma prótese total dessas articulações.

CIRURGIA

Para a OA do joelho, estão disponíveis vários procedimentos. O desbridamento e lavado artroscópicos tiveram a sua popularidade diminuída após a realização de ensaios clínicos randomizados demonstrando que a sua eficácia não é maior do que uma cirurgia simulada ou ausência de tratamento para alívio da dor ou incapacidade. Mesmo os sintomas mecânicos, como deformidade, que são extremamente comuns nos pacientes com OA dos joelhos, não respondem ao desbridamento artroscópico. Embora a meniscectomia artroscópica esteja indicada para lacerações agudas do menisco, em que sintomas como bloqueio e dor aguda estão claramente relacionados de modo temporal com uma lesão do joelho que provocou laceração, ensaios clínicos recentes mostraram que a realização de meniscectomia parcial em indivíduos com OA e laceração sintomática do menisco não alivia a dor no joelho nem melhora a função.

Para pacientes com OA do joelho isolada no compartimento medial, as operações para realinhamento do joelho, a fim de reduzir a sobrecarga medial, podem aliviar a dor. Incluem osteotomia tibial alta, em que a tíbia é fraturada logo abaixo do platô tibial e realinhada, de modo a transferir a carga para o compartimento lateral normal, ou substituição unicompartimental com realinhamento. Cada cirurgia pode proporcionar ao paciente anos de alívio da dor antes da necessidade de prótese total.

Por fim, quando o paciente com OA do joelho ou do quadril não teve resposta às modalidades de tratamento clínico e continua com dor e com limitações da função física que comprometem a sua qualidade de vida, ele deve ser encaminhado para artroplastia total do joelho ou do quadril. Tratam-se de cirurgias altamente eficazes, que aliviam a dor e melhoram a função na grande maioria dos pacientes, embora as taxas de sucesso sejam mais altas para a substituição do quadril do que para a do joelho. Atualmente, as taxas de fracasso de ambos os procedimentos são de cerca de 1% por ano, embora essas taxas sejam mais altas nos pacientes obesos. A probabilidade de sucesso cirúrgico é maior nos centros em que pelo menos 25 dessas operações são realizadas a cada ano ou com cirurgiões que realizam múltiplas intervenções anualmente. O momento mais apropriado para a substituição do joelho ou do quadril é de fundamental importância. Se o paciente sofreu por muitos anos até seu estado funcional ter declinado substancialmente, com considerável fraqueza muscular, o estado funcional pós-operatório poderá não melhorar até o nível alcançado por outros pacientes submetidos à operação mais precocemente durante a evolução de sua doença.

Regeneração da cartilagem O transplante de condrócitos não se revelou eficaz na OA, talvez porque essa entidade inclui uma patologia da mecânica articular, não corrigida pelos transplantes de condrócitos. Outrossim, a artroplastia por abrasão (condroplastia) não foi bem estudada para determinar sua eficácia na OA, mas produz fibrocartilagem no local da cartilagem hialina lesionada. Pode ser mais provável que essas duas tentativas cirúrgicas de regenerar e reconstituir a cartilagem articular sejam eficazes mais precocemente durante a evolução da doença, quando o desalinhamento articular e muitas das outras anormalidades independentes da cartilagem, mas que caracterizam a OA, ainda não se instalaram.

395

Gota e outras artropatias associadas a cristais

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

O uso da microscopia com luz polarizada durante a análise do líquido sinovial, em 1961, por McCarty e Hollander, bem como a aplicação subsequente das técnicas cristalográficas, como a microscopia eletrônica, a análise elementar com dispersão de energia e a difração com raios X, permitiu aos pesquisadores identificar o papel de diferentes microcristais, como o urato monossódico (MSU), o pirofosfato de cálcio (CPP), a apatita de cálcio (apatita) e o oxalato de cálcio (CaOx), na indução da artrite ou periartrite aguda ou crônica. Os eventos clínicos que resultam da deposição de MSU, CPP, apatita e CaOx possuem muitas semelhanças, mas também têm diferenças significativas. Por causa das manifestações clínicas frequentemente semelhantes, deve ser enfatizada a necessidade de realizar a análise do líquido sinovial para distinguir o tipo de cristal envolvido. A microscopia com luz polarizada isoladamente consegue identificar a maioria dos cristais típicos; no entanto a apatita constitui uma exceção. A aspiração e a análise dos derrames também são importantes para se determinar a possibilidade de infecção. Excluindo-se a identificação de materiais microcristalinos ou microrganismos específicos, as características do líquido sinovial nas doenças associadas aos cristais são inespecíficas, podendo o líquido sinovial ser ou não inflamatório. Sem a identificação de cristais, essas doenças podem ser confundidas com artrite reumatoide ou outros tipos de artrite. Uma lista das possíveis manifestações musculoesqueléticas da artrite associada aos cristais é apresentada no **Quadro 395.1**.

QUADRO 395.1 **MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS DA ARTRITE INDUZIDA POR CRISTAIS**

Monoartrite ou poliartrite aguda	Artropatias destrutivas
Bursite	Artrite inflamatória crônica
Tendinite	Artrite vertebral
Entesite	Tipo peculiar de osteoartrite
Depósitos tofáceos	Síndrome do túnel do carpo

GOTA

A gota é uma doença metabólica que afeta mais frequentemente homens de meia-idade a idosos e mulheres na pós-menopausa. Resulta de um maior reservatório corporal de urato com hiperuricemia. Em geral, caracteriza-se por artrite aguda episódica ou artrite crônica causada pela deposição de cristais de MSU nas articulações e tofos nos tecidos, bem como risco de deposição no interstício renal ou de nefrolitíase induzida por ácido úrico **(Cap. 431e)**.

ARTRITE AGUDA E CRÔNICA

A artrite aguda é a manifestação clínica inicial mais comum da gota. Habitualmente, no início é afetada apenas uma única articulação, porém a gota aguda poliarticular pode ocorrer em episódios subsequentes. A articulação metatarsofalângica do hálux é acometida com frequência, porém as articulações társicas, os tornozelos e os joelhos também costumam ser acometidos. Especialmente nos pacientes idosos ou na doença em fase avançada, as articulações digitais podem estar envolvidas. Os nódulos de Heberden ou de Bouchard inflamados podem ser a primeira manifestação da artrite gotosa. O primeiro episódio de artrite gotosa aguda costuma começar de noite com forte dor articular e tumefação. As articulações tornam-se rapidamente quentes, avermelhadas e hipersensíveis, com um aspecto clínico que, com frequência, simula o da celulite. Os ataques iniciais tendem a regredir espontaneamente no transcorrer de 3-10 dias, com a maioria dos pacientes exibindo intervalos de duração variável sem sintomas residuais até o próximo episódio. Vários eventos podem desencadear a artrite gotosa aguda: excesso dietético, traumatismo, cirurgia, ingestão excessiva de etanol, terapia hipouricemiante e enfermidades clínicas sérias, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Depois de muitos ataques monoarticulares ou oligoarticulares, alguns pacientes gotosos podem apresentar sinovite não simétrica crônica, levando a uma possível confusão com artrite reumatoide **(Cap. 380)**. Menos comumente, a artrite gotosa crônica será a única manifestação e, ainda mais raramente, a doença se manifestará apenas como depósitos tofáceos periarticulares na ausência de sinovites. As mulheres representam apenas 5-20% dos pacientes com gota. Muitas mulheres com artrite gotosa são pós-menopáusicas e idosas, sofrendo de osteoartrite e hipertensão arterial que causam ligeira insuficiência renal, e em geral estão recebendo diuréticos. A gota na pré-menopausa é rara. Já foram descritas famílias com gota precoce em mulheres jovens causada por menor depuração renal de uratos e insuficiência renal.

Diagnóstico laboratorial Mesmo quando o aspecto clínico sugere enfaticamente a presença de gota, o diagnóstico presuntivo deve ser confirmado de preferência por aspiração com agulha das articulações acometidas aguda ou cronicamente ou dos depósitos tofáceos. A artrite séptica aguda, várias das outras artropatias por microcristais, o reumatismo palindrômico e a artrite psoriásica podem apresentar manifestações clínicas semelhantes. Durante os ataques gotosos agudos, os cristais de

MSU com formato de agulha são normalmente visualizados tanto no interior das células quanto extracelularmente (Fig. 395.1). Com luz polarizada compensada, esses cristais são fortemente birrefringentes, com alongamento negativo. As contagens de leucócitos no líquido sinovial são elevadas, de 2.000-60.000/µL. Os derrames parecem turvos em virtude de maiores números de leucócitos. Os grandes números de cristais produzem ocasionalmente um líquido articular pastoso espesso ou calcário. A infecção bacteriana pode coexistir com os cristais de urato no líquido sinovial; se houver a menor suspeita de artrite séptica, o líquido articular deverá ser cultivado.

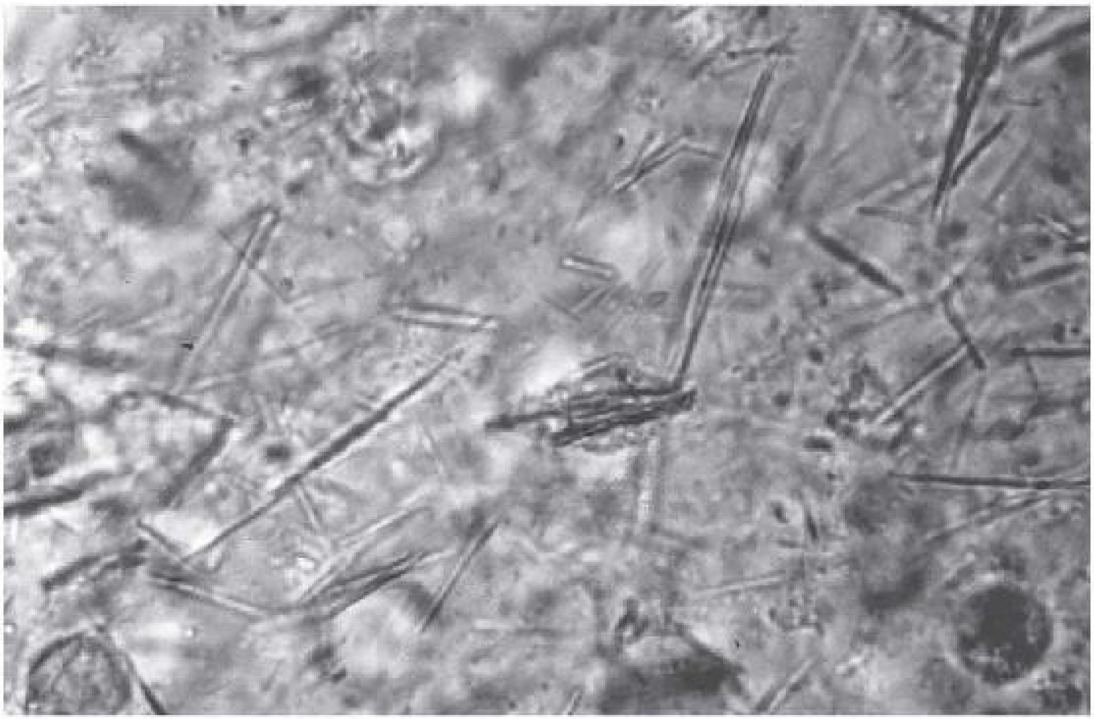

FIGURA 395.1 Cristais de urato monossódico extracelulares e intracelulares, conforme visualizados em um preparado fresco de líquido sinovial, ilustrando cristais com formato de agulha e bastonete. Esses cristais são fortemente birrefringentes negativos na microscopia com luz polarizada compensada; 400×.

Os cristais de MSU também podem ser demonstrados, com frequência, na primeira articulação metatarsofalângica, assim como nos joelhos não acometidos agudamente pela gota. A artrocentese dessas articulações é uma técnica útil para se estabelecer o diagnóstico de gota entre os ataques.

Os níveis séricos de ácido úrico podem estar normais ou baixos por ocasião de um ataque agudo, visto que as citocinas inflamatórias podem ser uricosúricas, e o início efetivo da terapia hipouricemiante pode desencadear ataques. Isso limita o valor das determinações dos níveis séricos de ácido úrico para o estabelecimento do diagnóstico de gota. Não obstante, os níveis séricos de urato mostram-se quase sempre elevados em algum momento, sendo sua utilização importante para acompanhar a evolução da terapia hipouricemiante. Uma coleta de urina de 24 horas para o ácido úrico pode, em alguns casos, ser útil para determinar o risco da ocorrência de cálculos, elucidar a superprodução ou excreção inadequada de ácido úrico, e decidir se pode ser apropriado utilizar a terapia uricosúrica **(Cap. 431e)**. A excreção de > 800 mg de ácido úrico por 24 horas durante a adoção de uma dieta regular sugere que as causas da superprodução de purinas devem ser aventadas. O exame de urina, a creatinina sérica, a hemoglobina, a contagem de leucócitos, as provas de função hepática e os lipídeos séricos devem ser obtidos, por causa das possíveis sequelas patológicas da gota e outras doenças associadas que exigem tratamento, podendo funcionar também como diretrizes gerais por causa dos possíveis efeitos adversos do tratamento da gota.

Características radiográficas As alterações císticas, erosões bem definidas com margens escleróticas (na maioria das vezes, com arestas ósseas salientes) e massas de tecidos moles são aspectos característicos da gota tofácea crônica em fase avançada. A ultrassonografia pode ser útil para o estabelecimento de um diagnóstico mais precoce, visto que demonstra um sinal de duplo contorno sobre a cartilagem articular. A tomografia computadorizada (TC) com dupla energia pode revelar aspectos específicos, estabelecendo a presença de cristais de urato.

TRATAMENTO GOTA

ARTRITE GOTOSA AGUDA

O esteio do tratamento durante um ataque agudo é a administração de agentes anti-inflamatórios, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), colchicina ou glicocorticoides. Os AINEs são usados mais frequentemente nos indivíduos sem condições comórbidas intercorrentes. Tanto a colchicina quanto os AINEs podem ser mal tolerados e perigosos nos idosos, assim como na presença de insuficiência renal e distúrbios gastrintestinais. A aplicação de compressas geladas e o repouso das articulações afetadas podem ser úteis. A colchicina administrada por via oral constitui um tratamento tradicional e eficaz se for utilizada na fase inicial de um. Um esquema útil consiste em um comprimido de 0,6 mg, administrado a cada 8 horas, com redução gradual subsequente, ou 1,2 mg, seguido de 0,6 mg em 1 hora, com dose diária subsequente dependendo da resposta. Em geral, essa conduta é mais bem tolerada do que os esquemas anteriormente aconselhados com doses mais altas. O fármaco precisa ser pelo menos temporariamente suspenso aos primeiros sinais de fezes moles, e deve-se administrar um tratamento sintomático para a diarreia. A colchicina intravenosa foi retirada do mercado. Os AINEs administrados em doses anti-inflamatórias plenas são efetivos em cerca de 90% dos pacientes, e a resolução dos sinais e sintomas ocorre habitualmente em 5-8 dias. Os fármacos mais efetivos são aqueles com meia-vida curta, incluindo indometacina, 25-50 mg, 3 vezes ao dia; naproxeno, 500 mg, 2 vezes ao dia; ibuprofeno, 800 mg, 3 vezes ao dia; diclofenaco, 50 mg, 3 vezes ao dia; e celecoxibe, 800 mg, seguidos de 40 mg, com intervalo de 12 horas e, em seguida, 400 mg, 2 vezes ao dia.

Os glicocorticoides administrados por via intramuscular (IM) ou oral, como a prednisona, 30-50 mg/dia para dose inicial, a ser reduzida gradualmente com a resolução do ataque, podem ser efetivos na gota poliarticular. Para o acometimento de apenas uma ou de poucas articulações, a triancinolona acetonida intra-articular, 20-40 mg, ou a metilprednisolona, 25-50 mg, são efetivas e bem toleradas. Com base em evidências recentes sobre o papel essencial do inflamassomo e da interleucina 1β (IL-1β) na gota aguda, a anakinra tem sido usada, enquanto outros inibidores da IL-1β, incluindo canacinumabe e rilonacepte, estão em fase de pesquisa.

TERAPIA HIPOURICEMIANTE

O controle definitivo da gota depende da correção do defeito subjacente básico, a hiperuricemia. As tentativas de se normalizar o nível sérico de ácido úrico para < 300-360 μmol/L (5,0-6,0 mg/dL), a fim de prevenir os ataques gotosos recorrentes e eliminar os depósitos tofáceos, são de importância crucial e exigem o uso de esquemas hipouricemiantes e medicamentos que geralmente são necessários durante toda a vida. A terapia hipouricemiante deve ser aventada quando, como acontece na maioria dos pacientes, a hiperuricemia não pode ser corrigida por meios simples (controle do peso corporal, dieta pobre em purina, aumento na ingestão de líquidos, limitação do uso de etanol, consumo reduzido de alimentos e bebidas contendo frutose e supressão dos diuréticos). A decisão de iniciar a terapia hipouricemiante é habitualmente tomada levando-se em consideração o número de ataques agudos (a redução dos uratos pode ser custo-efetiva após dois ataques), os níveis séricos de ácido úrico (a progressão é mais rápida nos pacientes com ácido úrico sérico > 535 μmol/L [> 9,0 mg/dL]), a disposição do paciente em adotar a terapia vitalícia ou a presença de cálculos de ácido úrico. A terapia redutora de uratos deve ser iniciada em qualquer paciente que já apresenta tofos ou artrite gotosa crônica. Os agentes uricosúricos, como a probenecida, podem ser usados nos pacientes com boa função renal, porém com insuficiente excreção de ácido úrico, apresentando < 600 mg em amostra de urina de 24 horas. O volume urinário deve ser mantido por uma ingestão de 1.500 mL de água por dia. A probenecida pode ser iniciada em uma dose de 250 mg, 2 vezes ao dia, e aumentada gradualmente, quando necessário, até 3 g por dia, de modo a alcançar e manter um nível sérico de ácido úrico inferior a 6 mg/dL. Em geral, não é efetiva nos pacientes com níveis séricos de creatinina > 177 μmol/L (2 mg/dL). Esses pacientes podem necessitar de alopurinol ou de benzbromarona (inexistente nos EUA). A benzbromarona é outro agente uricosúrico que é mais efetivo em pacientes com insuficiência renal crônica. Alguns agentes usados para o tratamento de comorbidades comuns, incluindo losartana, fenofibrato e anlodipino, exercem alguns efeitos uricosúricos leves.

O inibidor da xantina oxidase alopurinol é incontestavelmente o agente hipouricemiante mais comumente utilizado, além de ser o melhor fármaco capaz de reduzir o urato sérico nos indivíduos com hiperprodução dessa substância, formadores de cálculos de urato e pacientes com doença renal. Pode ser administrado em uma dose única pela manhã, habitualmente de 100 mg no início e aumentando até 800 mg, se necessário. Nos pacientes com doença renal crônica, a dose inicial de alopurinol deve ser mais baixa e ajustada conforme a concentração sérica de creatinina; por exemplo, com uma depuração da creatinina de 10 mL/min, em geral devem ser utilizados 100 mg em dias alternados. As doses podem ser aumentadas gradualmente para se alcançar o nível-alvo de urato de menos de 6 mg/dL. A toxicidade do alopurinol vem sendo cada vez mais reconhecida em pacientes que utilizam diuréticos tiazídicos, em pacientes alérgicos à penicilina e em pacientes asiáticos que expressam HLA-B*5801. Os efeitos colaterais mais sérios consistem em necrólise epidérmica tóxica potencialmente fatal, vasculite sistêmica, supressão da medula óssea, hepatite granulomatosa e insuficiência renal. Os pacientes com reações cutâneas leves ao alopurinol podem reconsiderar o uso de um agente uricosúrico, submeter-se a uma tentativa de dessensibilização ao alopurinol, ou podem tomar febuxostate, um novo inibidor específico da xantina oxidase quimicamente não relacionado. O febuxostate foi aprovado nos EUA na dose de 40 ou 80 mg, 1 vez ao dia, e não exige um ajuste da dose na presença de doença renal leve a moderada. A pegloticase é uma uricase pegilada, atualmente disponível para pacientes que não toleram doses integrais de outros tratamentos ou que não respondem a elas. A pegloticase é administrada por via intravenosa, habitualmente na dose de 8 mg, a cada 2 semanas, e pode reduzir acentuadamente o nível sérico de ácido úrico em até 50% desses pacientes. Novos agentes uricosúricos também estão em fase de pesquisa.

Os agentes redutores do urato geralmente não devem ser iniciados durante os ataques agudos, mas somente depois que o paciente já foi estabilizado e que as pequenas doses de colchicina tenham sido iniciadas, para reduzir o risco de exacerbações que ocorrem frequentemente com uma redução nos níveis de urato. A profilaxia anti-inflamatória com colchicina em doses de 0,6 mg, 1-2 vezes ao dia, deve ser instituída juntamente com a terapia hipouricemiante, até que o paciente esteja normouricêmico e sem ataques gotosos por 6 meses ou enquanto persistir a presença de tofos. A colchicina não deve ser usada em pacientes submetidos a diálise e é administrada em doses mais baixas a pacientes com doença renal ou com inibidores da

P-glicoproteína ou CYP3A4, como claritromicina, que podem aumentar a toxicidade da colchicina.

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO (CPPD)

PATOGÊNESE

A deposição de cristais de CPP nos tecidos articulares é mais comum nos idosos, ocorrendo em 10-15% das pessoas com 65-75 anos de idade e em 30-50% naqueles com > 85 anos. Na maioria dos casos, esse processo é assintomático, e a causa da deposição de CPP, desconhecida. Levando-se em conta que > 80% dos pacientes têm > 60 anos de idade e que 70% possuem algum dano articular preexistente devido a outras condições, é provável que as alterações bioquímicas observadas com o envelhecimento ou que a cartilagem enferma favoreçam a nucleação dos cristais. Nos pacientes com artrite por CPPD, observa-se maior produção de pirofosfato inorgânico e menores níveis de pirofosfatases em extratos de cartilagem. As mutações no gene *ANKH*, descritas em casos tanto familiares quanto esporádicos, podem acelerar a elaboração e o transporte extracelular de pirofosfato. O aumento na produção de pirofosfato parece estar relacionado com uma atividade exacerbada da ATP pirofosfo-hidrolase e 5′-nucleotidase, que catalisam a reação da ATP para adenosina e pirofosfato. Esse pirofosfato pode combinar-se com o cálcio para formar cristais de CPP nas vesículas da matriz ou nas fibras colágenas. Existem menores níveis de glicosaminoglicanos da cartilagem que normalmente inibem e regulam a nucleação dos cristais. A atividade elevada das enzimas transglutaminases também pode contribuir para a composição dos cristais de CPP.

A liberação dos cristais de CPP no espaço articular é seguida de fagocitose desses cristais por monócitos-macrófagos e neutrófilos, os quais respondem liberando substâncias quimiotáticas e inflamatórias e que, como no caso dos cristais de MSU, ativam o inflamassomo.

Uma minoria de pacientes com artropatia por CPPD apresenta anormalidades metabólicas ou doença hereditária por CPP **(Quadro 395.2)**. Tais associações sugerem que uma ampla variedade de produtos metabólicos diferentes pode exacerbar a deposição de CPP alterando diretamente a cartilagem ou inibindo as pirofosfatases inorgânicas. Entre essas condições, incluem-se o hiperparatireoidismo, a hemocromatose, a hipofosfatasia, a hipomagnesemia e, possivelmente, o mixedema. A presença de artrite por CPPD nos indivíduos com < 50 anos de idade deve induzi-los a pensar nesses distúrbios metabólicos **(Quadro 395.2)** e nas formas hereditárias da doença, como as identificadas em ampla variedade de grupos étnicos. Os estudos do

DNA genômico, realizados em diferentes famílias, mostraram uma possível localização dos defeitos genéticos no cromossomo 8q ou no 5p, em uma região que expressa o gene do canal do pirofosfato na membrana (gene *ANKH*). Conforme assinalado anteriormente, as mutações descritas no gene *ANKH* em famílias com artrite por CPPD podem aumentar o pirofosfato extracelular e induzir à formação de cristais de CPP. A investigação de pacientes mais jovens com CPPD deve incluir a procura de evidências de agregação familiar e avaliação dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, magnésio, ferro e transferrina.

QUADRO 395.2 CONDIÇÕES ASSOCIADAS À DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE CRISTAIS DE PIROFOSFATO

- Envelhecimento
- Associada a doenças
  - Hiperparatireoidismo primário
  - Hemocromatose
  - Hipofosfatasia
  - Hipomagnesemia
  - Gota crônica
  - Pós-meniscectomia
  - Síndrome de Gitelman
- Displasias epifisárias

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A artropatia da CPPD pode ser assintomática, aguda, subaguda ou crônica ou pode causar uma sinovite aguda superposta ao acometimento crônico nas articulações. A artrite aguda por CPPD foi designada originalmente *pseudogota* por McCarty e colaboradores por causa de sua extraordinária semelhança com a gota. Outras manifestações clínicas da CPPD incluem (1) associação a formas peculiares de osteoartrite ou sua exacerbação; (2) indução de doença destrutiva grave, que pode simular radiologicamente a artrite neuropática; (3) produção de sinovite simétrica crônica, que se assemelha clinicamente à artrite reumatoide; (4) calcificação de discos intervertebrais e ligamentos, com restrição da mobilidade vertebral, síndrome do dente do áxis ou estenose vertebral (observada mais comumente em indivíduos idosos); e (5) raramente, nódulos periarticulares semelhantes a tofos.

O joelho é a articulação acometida mais frequentemente na artropatia por CPPD. Os outros locais são punho, ombro, tornozelo, cotovelo e mãos. A articulação temporomandibular pode estar acometida. A evidência clínica e radiográfica indica que a deposição de CPP é poliarticular em pelo menos 66% dos pacientes. Quando o quadro clínico é semelhante ao da osteoartrite lentamente progressiva, o diagnóstico pode ser difícil. A distribuição articular pode proporcionar indícios importantes sugestivos de doença por CPPD. Por exemplo, a osteoartrite primária acomete menos frequentemente uma articulação metacarpofalângica, articulações do punho, cotovelo, ombro ou tornozelo. Quando as radiografias ou a ultrassonografia revelam depósitos radiodensos pontilhados e/ou lineares dentro dos meniscos da articulação fibrocartilaginosa ou cartilagem hialina articular (*condrocalcinose*), a probabilidade diagnóstica de doença por CPPD aumenta ainda mais. O *diagnóstico definitivo* exige a demonstração de cristais romboides ou semelhantes a bastonetes típicos (em geral, fracamente birrefringentes ou não birrefringentes com luz polarizada) no líquido sinovial ou no tecido articular **(Fig. 395.2)**. Na ausência de derrame articular ou de indicações para obter uma biópsia sinovial, a condrocalcinose é presuntiva de CPPD. Uma exceção é a condrocalcinose devida ao CaOx em alguns pacientes com insuficiência renal crônica.

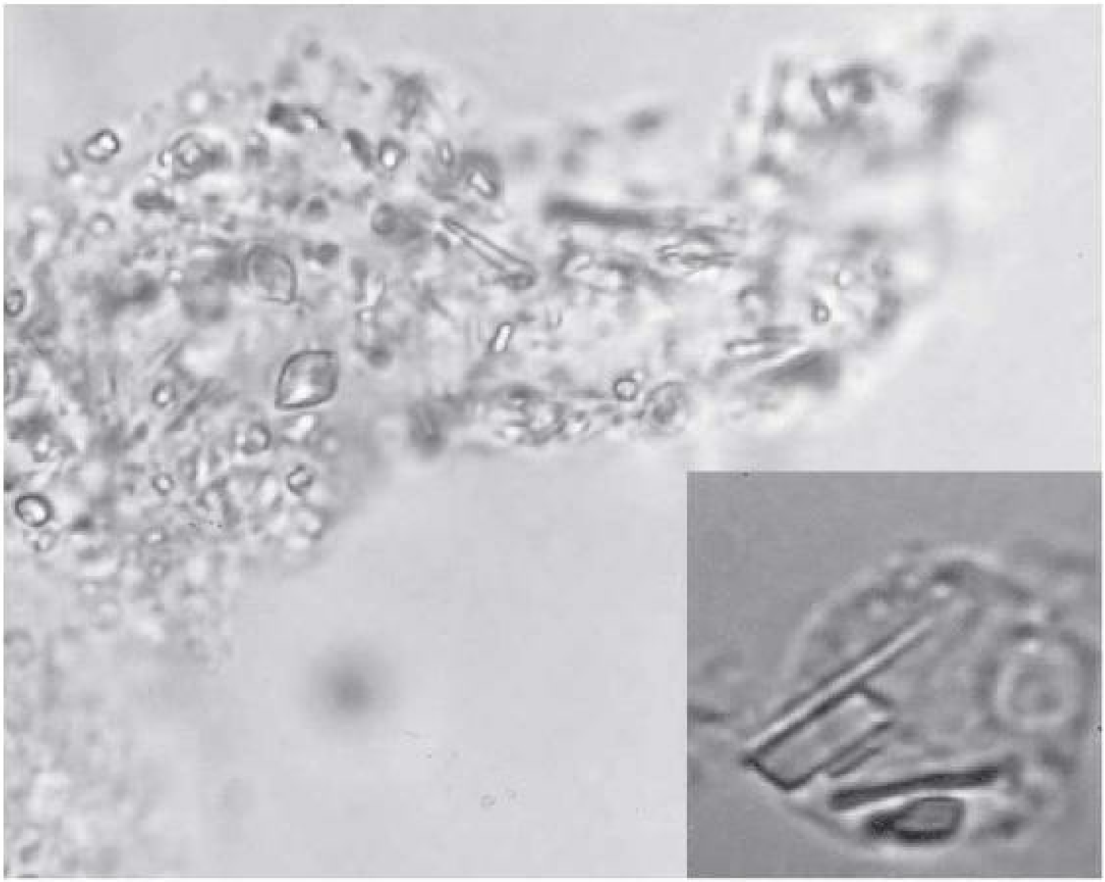

FIGURA 395.2 Cristais de pirofosfato de cálcio (CPP) intracelulares e extracelulares, conforme visualizados em uma preparação fresca de líquido sinovial, ilustrando cristais retangulares, em formato de bastonete e romboides, que são fracamente birrefringentes ou não birrefringentes (microscopia óptica polarizada compensada; 400×).

Os ataques agudos de artrite por CPPD podem ser desencadeados por traumatismos.

A rápida diminuição da concentração sérica de cálcio, como pode ocorrer nas enfermidades clínicas graves ou após uma cirurgia (especialmente paratireoidectomia), também pode dar origem a ataques de pseudogota.

Em até 50% dos casos, os episódios de inflamação induzida por CPPD estão associados à febre baixa e, em certas ocasiões, a temperaturas de até 40°C. Nesses casos, a análise do líquido sinovial com culturas microbianas é essencial para descartar a possibilidade de infecção. De fato, a infecção em uma articulação com qualquer processo de deposição de microcristais pode resultar em derramamento de cristais e sinovite subsequente tanto de cristais quanto de microrganismos. A contagem de leucócitos no líquido sinovial de pacientes com CPPD aguda pode variar de vários milhares de células até 100.000 células/µL, com contagem média de cerca de 24.000 células/L; a célula predominante consiste no neutrófilo. Os cristais de CPP podem ser visualizados dentro de fragmentos de tecido e coágulos de fibrina, bem como nos neutrófilos **(Fig. 395.2)**. Os cristais de CPP podem coexistir com MSU e apatita em alguns casos.

TRATAMENTO DOENÇA POR CPPD

Os ataques agudos não tratados podem durar apenas poucos dias até 1 mês. O tratamento com repouso, aspiração articular e AINE ou com injeção intra-articular de glicocorticoide pode resultar em retorno mais rápido ao estado prévio. Para pacientes com ataques recorrentes frequentes, o tratamento profilático diário com pequenas doses de colchicina pode ser útil para diminuir a frequência dos ataques. Os ataques poliarticulares graves exigem habitualmente ciclos curtos de glicocorticoides ou, como foi relatado recentemente, um antagonista da IL-1ß, a anakinra. Lamentavelmente, não existe nenhum modo efetivo de remover os depósitos de CPP da cartilagem e da sinóvia. Estudos não controlados sugerem que a administração de AINEs (com um agente protetor gástrico, se necessário), hidroxicloroquina ou até mesmo metotrexato pode ser valiosa no controle da sinovite persistente. Os pacientes com artropatia destrutiva progressiva das grandes articulações podem necessitar de prótese articular.

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE APATITA DE CÁLCIO

PATOGÊNESE

A apatita é o principal mineral do osso e dos dentes normais. O acúmulo anormal de fosfato de cálcio básico, em grande parte apatita carbonato substituída, pode ocorrer em áreas de dano tecidual (calcificação distrófica), nos estados hipercalcêmicos ou hiperparatireóideos (calcificação metastática) e em certas condições de causa desconhecida **(Quadro 395.3)**. Na insuficiência renal crônica, a hiperfosfatemia pode contribuir para a extensa deposição de apatita tanto dentro quanto ao redor das articulações. A agregação familiar raramente é observada; até agora, não foi descrita nenhuma associação com as mutações *ANKH*. Os cristais de apatita são depositados principalmente nos vasos da matriz. Alterações incompletamente compreendidas nas proteoglicanas da matriz, nas fosfatases, nos hormônios e nas citocinas provavelmente podem influenciar a formação de cristais.

QUADRO 395.3 CONDIÇÕES ASSOCIADAS À DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE APATITA

Envelhecimento
Osteoartrite
Derrames hemorrágicos no ombro nos idosos (ombro de Milwaukee)
Artropatia destrutiva
Tendinite, bursite
Calcinose tumoral (casos esporádicos)
Associada a doença
Hiperparatireoidismo
Síndrome de leite-álcali
Insuficiência renal/diálise em longo prazo
Doenças do tecido conectivo (p. ex., esclerose sistêmica, dermatomiosite, LES)
Calcificação heterotópica após catástrofes neurológicas (p. ex., acidente vascular encefálico, lesão da medula espinal)
Hereditariedade
Bursite, artrite
Calcinose tumoral
Fibrodisplasia ossificante progressiva

Abreviação: LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Os agregados de apatita estão presentes comumente no líquido sinovial na artropatia crônica extremamente destrutiva dos idosos, que ocorre mais frequentemente nos ombros (ombro de Milwaukee), assim como em um processo semelhante nos quadris, joelhos e osteoartrite erosiva dos dedos. A destruição articular está associada aos danos da cartilagem e das estruturas de apoio, resultando em instabilidade e deformidade. A progressão tende a ser lenta. Os sintomas variam de mínimos até dor e incapacitação graves que podem tornar necessária uma cirurgia de substituição articular. Ainda não foi esclarecido se os pacientes afetados gravemente apresentam apenas uma resposta extrema do tecido sinovial aos cristais de apatita tão comuns na osteoartrite. As células de revestimento sinovial ou fibroblastos em cultura, quando expostos a cristais de apatita (ou de CPP) podem sofrer mitose e aumentar acentuadamente a liberação de prostaglandina E_2 e várias citocinas, bem como colagenases e proteases neutras, ressaltando o potencial destrutivo das células do revestimento sinovial anormalmente estimuladas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os depósitos periarticulares ou articulares podem ocorrer e estar associados a inflamação aguda reversível e/ou a dano crônico da cápsula articular, dos tendões, da bolsa ou das superfícies articulares. Os locais mais comuns de deposição da apatita consistem nas bolsas e tendões dentro e/ou ao redor dos joelhos, ombros, quadris e dedos. As manifestações clínicas incluem anormalidades radiográficas assintomáticas, sinovite aguda, bursite, tendinite e artropatia destrutiva crônica. A verdadeira incidência é desconhecida, porém 30-50% dos pacientes com osteoartrite possuem cristais de apatita em seu líquido sinovial. Com frequência, esses cristais podem ser identificados nas articulações osteoartríticas clinicamente estáveis, porém é mais provável que chamem a atenção nas pessoas que experimentam um agravamento agudo ou subagudo da dor articular e tumefação. A contagem de leucócitos no líquido sinovial da artrite por apatita em geral é baixa (< 2.000/µL), não obstante os sintomas dramáticos, com predominância de células mononucleares.

DIAGNÓSTICO

Nas radiografias, podem ser observadas calcificações intra e/ou periarticulares, com ou sem alterações erosivas, destrutivas ou hipertróficas (Fig. 395.3). Essas alterações devem ser diferenciadas das calcificações lineares típicas da CPPD.

O diagnóstico definitivo de artropatia por apatita, também denominada doença por fosfato de cálcio básico, depende da identificação de cristais no líquido sinovial ou no tecido (Fig. 395.3). Os cristais individuais são muito pequenos, podendo ser visualizados apenas pela microscopia eletrônica. Os aglomerados de cristais podem aparecer como glóbulos não birrefringentes brilhantes intra ou extracelulares, de 1-20 µm, ou como agregados que adquirem uma coloração púrpura com o corante de Wright e o vermelho brilhante com alizarina vermelha S. A ligação da tetraciclina e outras técnicas de investigação estão sendo consideradas como alternativas de marcação. A identificação absoluta depende da microscopia eletrônica com análise elementar utilizando dispersão de energia, difração por radiologia, espectroscopia infravermelha ou microespectroscopia Raman, porém esses exames não costumam ser necessários para se fazer um diagnóstico clínico.

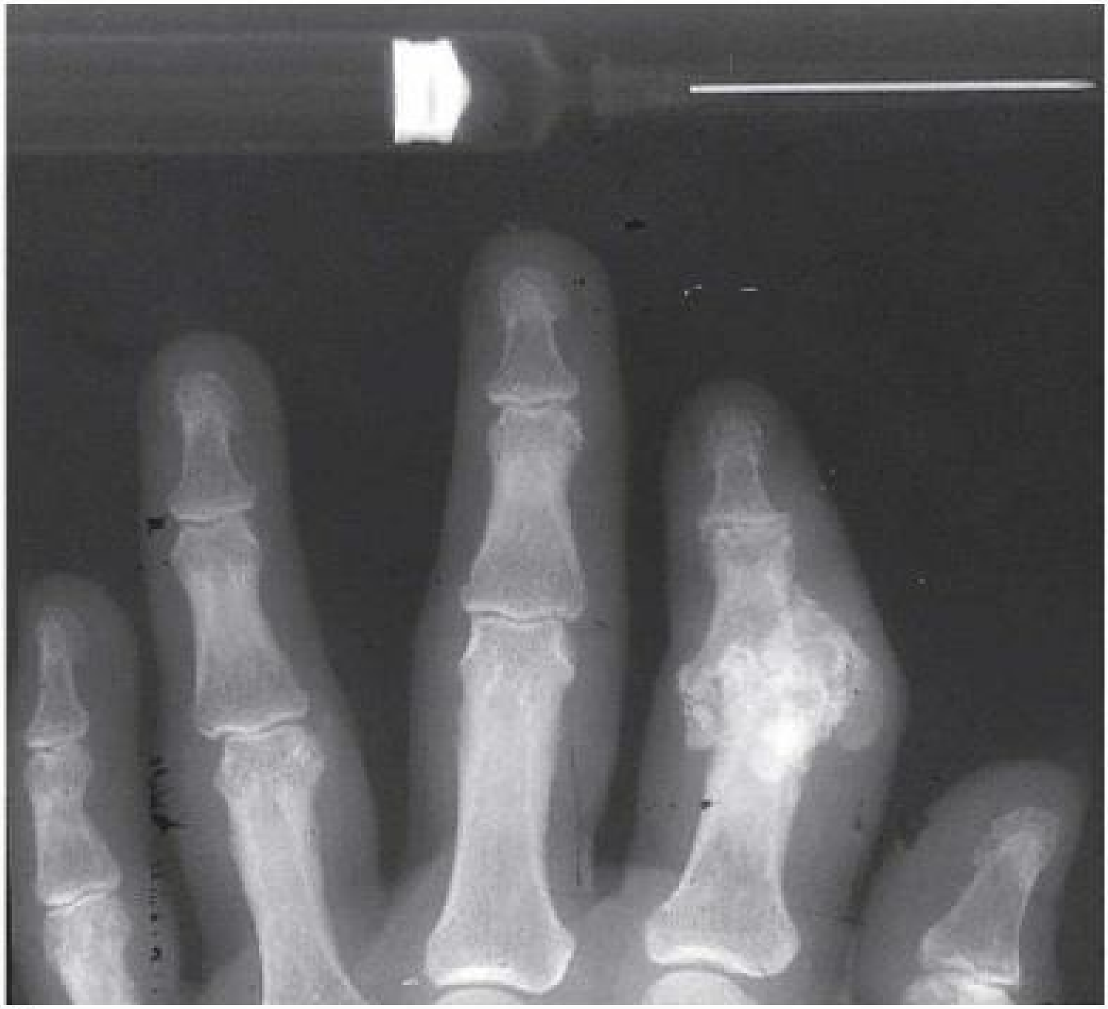

A

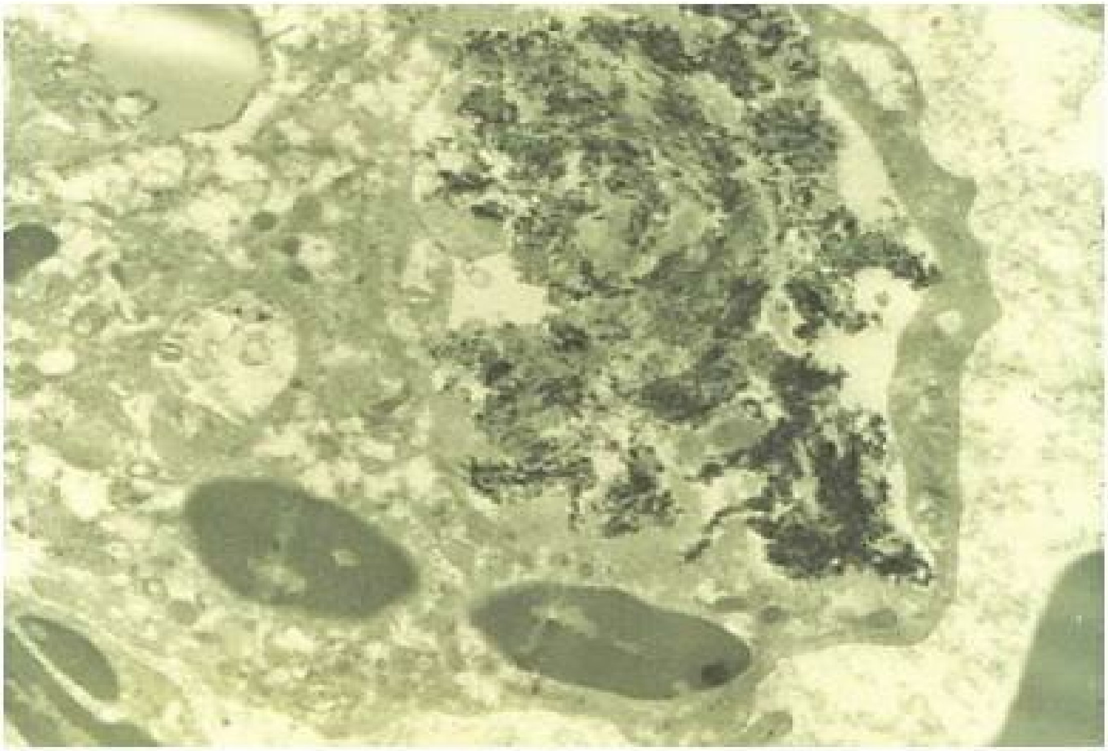

B

FIGURA 395.3 ***A.*** Radiografia que mostra calcificação devida aos cristais de apatita que circundam uma articulação que sofreu erosão. ***B.*** Eletromicrografia demonstrando cristais de apatita escuros, com formato de agulha, dentro de um vacúolo de uma célula mononuclear do líquido sinovial (30.000×).

TRATAMENTO DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE APATITA DE CÁLCIO

O tratamento da artrite ou periartrite por apatita é inespecífico. Os ataques agudos de bursite ou sinovite podem ser autolimitantes, regredindo em dias a várias semanas. A aspiração dos derrames e o uso de AINE ou de colchicina oral por 2 semanas, ou a injeção intra-articular ou periarticular de um glicocorticoide de depósito parecem reduzir a duração e a intensidade dos sintomas. A injeção local de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) dissódico e a administração SC de anakinra foram sugeridas como meios efetivos em estudos isolados de tendinite calcificada aguda do ombro. Outros relatos descreveram que a gamaglobulina IV, o rituximabe, os bloqueadores dos canais de cálcio ou os bifosfonatos podem ajudar no tratamento da calcinose difusa. Os depósitos periarticulares de apatita podem ser reabsorvidos com a resolução dos ataques. Os agentes capazes de reduzir os níveis séricos de fosfato podem resultar em reabsorção dos depósitos nos pacientes com insuficiência renal que estão recebendo hemodiálise. Nos pacientes com alterações articulares destrutivas subjacentes graves, a resposta à terapia clínica costuma ser menos gratificante.

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE OXALATO DE CÁLCIO

PATOGÊNESE

A *oxalose primária* é um distúrbio metabólico hereditário raro **(Cap. 434e)**. A produção aumentada de ácido oxálico pode resultar de pelo menos dois defeitos enzimáticos diferentes, levando ao desenvolvimento de hiperoxalemia e depósito de cristais de CaOx nos tecidos. Em consequência, ocorrem nefrocalcinose e insuficiência renal. A artrite por CaOx aguda e/ou crônica, a periartrite e a doença óssea podem complicar a oxalose primária durante os anos subsequentes da doença.

A *oxalose secundária* é mais comum do que o distúrbio primário. Na doença renal crônica, os depósitos de oxalato de cálcio foram reconhecidos, por muito tempo, em órgãos viscerais, vasos sanguíneos, ossos e cartilagem, e, hoje, em dia, sabe-se que constituem uma das causas da artrite na insuficiência renal crônica. Até o momento, os pacientes descritos dependiam de hemólise ou diálise peritoneal em longo prazo **(Cap.**

336), e muitos deles haviam recebido suplementos de ácido ascórbico. O ácido ascórbico é metabolizado produzindo oxalato, que é inadequadamente depurado na uremia e pela diálise. Esses suplementos e alimentos ricos em oxalato habitualmente são evitados nos programas de diálise, devido ao risco de exacerbar a hiperoxalose e suas sequelas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os agregados de CaOx podem ser encontrados no osso, na cartilagem articular, na sinóvia e nos tecidos periarticulares. Desses locais, os cristais podem ser derramados, causando sinovite aguda. Os agregados persistentes de CaOx podem, como os de apatita e CPP, estimular a proliferação das células sinoviais e a liberação das enzimas, resultando em destruição articular progressiva. Os depósitos foram documentados nos dedos, punho, cotovelo, joelhos, tornozelos e pés.

As manifestações clínicas da artrite aguda por CaOx podem não ser diferenciadas daquelas produzidas por urato, CPP ou apatita. As radiografias podem revelar condrocalcinose ou calcificações dos tecidos moles. Os derrames sinoviais induzidos pela CaOx geralmente não são inflamatórios, com < 2.000 leucócitos/μL, ou apenas levemente inflamatórios. Os neutrófilos ou as células mononucleares podem predominar. Os cristais da CaOx possuem um formato variável e birrefringência também variável à luz polarizada. As formas mais facilmente reconhecidas são bipiramidais, exibem forte birrefringência (Fig. 395.4) e coram-se pela alizarina vermelha S.

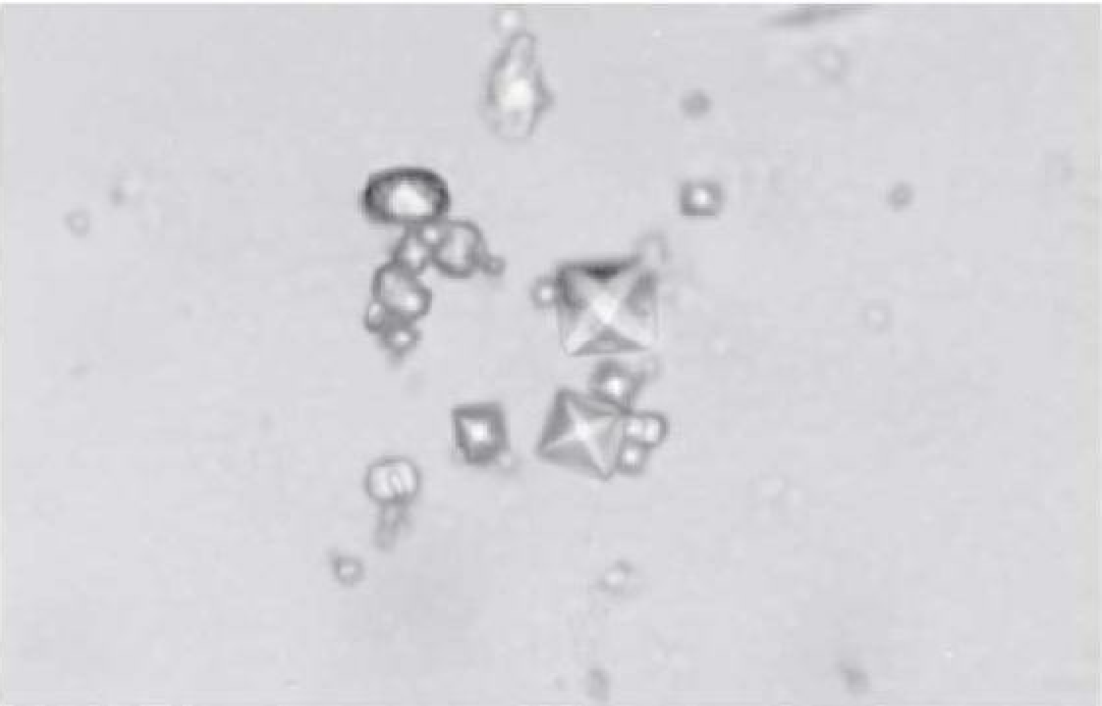

FIGURA 395.4 **Os cristais de oxalato de cálcio bipiramidais e polimórficos**

pequenos do líquido sinovial constituem um achado clássico na artropatia por oxalato de cálcio (microscopia óptica comum; 400×).

TRATAMENTO DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE OXALATO DE CÁLCIO

O tratamento da artropatia induzida por CaOx com AINEs, colchicina, glicocorticoides intra-articulares e/ou maior frequência de diálise produziu melhora apenas leve. Na oxalose primária, o transplante de fígado resultou em uma redução significativa dos depósitos de cristais **(Cap. 434e)**.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo foi revisado para as duas edições anteriores e a atual a partir de uma versão original redigida por Antonio Reginato, MD, em edições anteriores do Medicina Interna de Harrison.

396

Fibromialgia

Leslie J. Crofford

DEFINIÇÃO

A fibromialgia (FM) caracteriza-se por dor e hipersensibilidade musculoesqueléticas crônicas generalizadas. Embora a FM seja definida principalmente como síndrome dolorosa, os pacientes também se queixam comumente de sintomas neuropsicológicos associados de fadiga, sono não restaurador, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão. Os pacientes com FM apresentam uma prevalência aumentada de outras síndromes associadas a dor e fadiga, incluindo síndrome de fadiga crônica (**Cap. 464e**), distúrbio temporomandibular, cefaleias crônicas, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa e outras síndromes de dor pélvica. As evidências disponíveis apontam o sistema nervoso central como essencial na manutenção da dor e de outros sintomas centrais de FM e de condições correlacionadas. A presença de FM está associada a consequências negativas substanciais para o funcionamento físico e social.

EPIDEMIOLOGIA

Em ambientes clínicos, o diagnóstico de FM é estabelecido em cerca de 2% da população e é muito mais comum em mulheres do que em homens, com uma razão de cerca de 9:1. Todavia, em levantamentos populacionais de âmbito mundial, a taxa de prevalência é de cerca de 2-5%, com uma razão entre mulheres e homens de apenas 2-3:1 e com alguma variabilidade, dependendo do método empregado. Os dados de prevalência assemelham-se entre classes socioeconômicas. Fatores culturais podem estar envolvidos, determinando se um paciente com sintomas de FM irá procurar assistência médica; entretanto, mesmo em culturas nas quais não se espera que o ganho secundário possa desempenhar um papel significativo, a prevalência da FM permanece nessa faixa.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dor e hipersensibilidade Na apresentação, os pacientes com FM queixam-se mais comumente de “dor em todo o corpo”. Esses pacientes apresentam dor que geralmente se localiza acima e abaixo da cintura, em ambos os lados do corpo, acometendo o esqueleto axial (pescoço, costas ou tórax). A dor atribuível à FM é pouco localizada, difícil de ignorar, intensa e associada a uma redução da capacidade funcional. Para o estabelecimento de um diagnóstico de FM, a dor deve estar presente na maior parte do dia, na maioria dos dias, durante pelo menos 3 meses.

A dor clínica da FM está associada a um aumento da sensibilidade à dor evocada. Na prática clínica, essa sensibilidade elevada pode ser determinada pelo exame dos pontos hipersensíveis, em que o examinador usa a unha do polegar para exercer uma pressão de cerca de 4 kg/m^2 (ou uma pressão que produz empalidecimento da ponta da unha do polegar) em locais musculotendíneos bem definidos **(Fig. 396.1)**. Anteriormente, os critérios de classificação da American College of Rheumatology exigiam que 11 de 18 locais fossem percebidos como dolorosos para o diagnóstico de FM. Na prática, a hipersensibilidade é uma variável contínua, e a aplicação rigorosa de um limiar categórico para um diagnóstico específico não é necessária. Os critérios mais recentes eliminam a necessidade dos pontos hipersensíveis e concentram-se nos sintomas clínicos de dor disseminada e sintomas neuropsicológicos. Os critérios mais recentes apresentam desempenho satisfatório no ambiente clínico, em comparação com os critérios mais antigos de pontos hipersensíveis. Entretanto, parece que, quando os novos critérios são aplicados a populações, o resultado consiste em aumento na prevalência da FM e mudança na razão entre mulheres e homens (ver “Epidemiologia”, anteriormente).

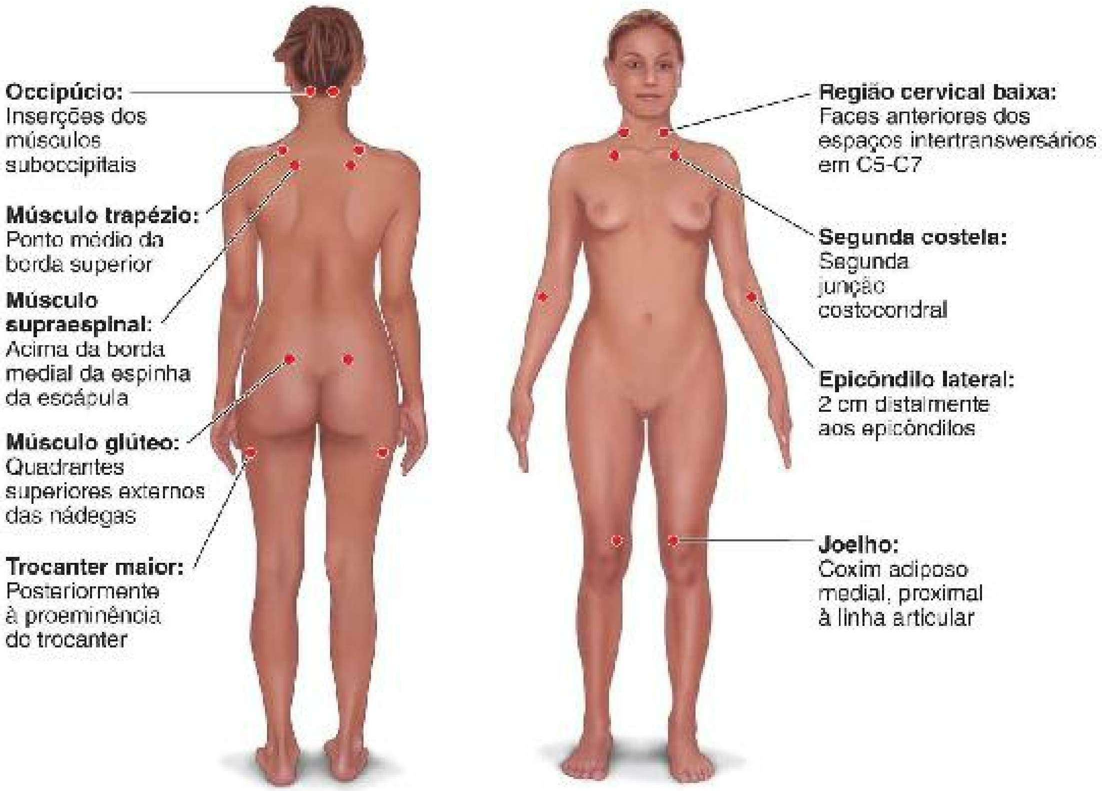
Occipúcio: Inserções dos músculos suboccipitais
Músculo trapézio: Ponto médio da borda superior
Músculo supraespinal: Acima da borda medial da espinha da escápula
Músculo glúteo: Quadrantes superiores externos das nádegas
Trocanter maior: Posteriormente à proeminência do trocanter
Região cervical baixa: Faces anteriores dos espaços intertransversários em C5-C7
Segunda costela: Segunda junção costocondral
Epicôndilo lateral: 2 cm distalmente aos epicôndilos
Joelho: Coxim adiposo medial, proximal à linha articular

FIGURA 396.1 Avaliação dos pontos hipersensíveis em pacientes com

fibromialgia. *(Figura criada utilizando dados de F Wolfe et al: Arthritis Care Res 62:600, 2010.)*

Pacientes com FM frequentemente apresentam geradores de dor periférica que, acredita-se, atuam como gatilhos para a dor mais disseminada atribuída a fatores do sistema nervoso central. Geradores de dor potenciais, como artrite, bursite, tendinite, neuropatias e outras condições inflamatórias ou degenerativas, devem ser identificados pela anamnese e exame físico. Geradores de dor mais sutis podem incluir hipermobilidade articular e escoliose. Além disso, os pacientes podem apresentar mialgias crônicas desencadeadas por condições infecciosas, metabólicas ou psiquiátricas, que também podem atuar como gatilhos para o desenvolvimento da FM. Com frequência, essas condições são identificadas no diagnóstico diferencial de pacientes com FM, e um grande desafio consiste em diferenciar a atividade continuada de uma condição desencadeante da FM que está ocorrendo em consequência de uma condição comórbida, que deve ser, ela própria, tratada.

Sintomas neuropsicológicos Além da dor disseminada, os pacientes com FM normalmente se queixam de fadiga, rigidez, transtorno do sono, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão. Esses sintomas são observados em graus variáveis na maioria dos pacientes com FM, porém não estão presentes em todo paciente nem em todos os momentos em determinado paciente. Quanto à dor, esses sintomas podem ter, entretanto, um impacto igual ou até mesmo maior sobre a função e a qualidade de vida. A fadiga é altamente prevalente em pacientes com assistência médica primária nos quais se estabelece finalmente o diagnóstico de FM. A dor, a rigidez e a fadiga frequentemente são agravadas pelo exercício ou por uma atividade não habitual (mal-estar após esforços). As queixas quanto ao sono incluem dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono e acordar cedo pela manhã. Independentemente da queixa específica, os pacientes acordam sentindo-se cansados. Pacientes com FM podem preencher os critérios para a síndrome das pernas inquietas e sono com distúrbio da respiração; além disso, pode ocorrer apneia do sono franca. As queixas cognitivas caracterizam-se por lentidão no processamento, dificuldades de atenção ou concentração, problemas com lembrança de palavras e perda da memória de curto prazo. Os estudos realizados demonstraram alteração da função cognitiva desses domínios em pacientes com FM, embora a velocidade de processamento seja apropriada para a idade. Sintomas de ansiedade e de depressão são comuns, e a prevalência de transtornos do humor em pacientes com FM aproxima-se de 80%. Embora a presença de depressão não seja necessária nem suficiente para o diagnóstico de FM, é importante proceder um rastreamento para transtornos de depressão maior, investigando a presença de humor deprimido e anedonia. A análise dos fatores genéticos que provavelmente predispõem à

FM revela vias neurobiológicas compartilhadas com transtornos do humor, fornecendo a base para a comorbidade (ver adiante, neste capítulo).

Síndromes de sobreposição Como a apresentação da FM pode superpor-se a outras condições de dor crônica, a revisão dos sistemas frequentemente revela cefaleias, dor facial/mandibular, dor miofascial regional, que acomete particularmente o pescoço ou as costas e artrite. Com frequência, ocorre também dor visceral que acomete o trato gastrintestinal, bexiga e a região pélvica ou perineal. Os pacientes podem ou não preencher critérios definidos para síndromes específicas. É importante que o paciente compreenda que podem existir vias compartilhadas que medeiam os sintomas, e que o uso de estratégias de tratamento efetivas para uma condição pode ajudar no manejo global dos sintomas.

Condições comórbidas A FM frequentemente é comórbida com condições musculoesqueléticas, infecciosas, metabólicas ou psiquiátricas crônicas. Embora a FM acometa apenas 2-5% da população geral, ela ocorre em 20% ou mais dos pacientes com distúrbios degenerativos ou reumáticos inflamatórios, provavelmente pelo fato de que essas condições atuam como geradores de dor periférica, alterando as vias centrais de processamento da dor. De modo semelhante, doenças infecciosas, metabólicas ou psiquiátricas crônicas associadas à dor musculoesquelética podem simular a FM e/ou atuar como gatilho para o seu desenvolvimento. É particularmente importante que o médico seja sensível ao controle da dor nessas condições comórbidas, de modo que, quando surgir a FM – caracterizada por dor fora dos limites que poderiam ser razoavelmente explicados pela condição deflagradora, desenvolvimento de sintomas neuropsicológicos ou hipersensibilidade ao exame físico –, o tratamento dos processos centrais de dor seja instituído, em lugar de um foco contínuo no tratamento das causas periféricas ou inflamatórias da dor.

Considerações psicossociais Com frequência, os sintomas da FM começam e são exacerbados durante períodos de altos níveis de estresse real ou percebido. Esse padrão pode refletir uma interação entre a fisiologia do estresse central, a vigilância ou ansiedade e as vias centrais de processamento da dor. Uma compreensão dos atuais estressores psicossociais irá ajudar no tratamento do paciente, visto que muitos fatores que exacerbam os sintomas não podem ser controlados com abordagens farmacológicas. Além disso, existe uma alta prevalência de exposição à violência interpessoal prévia e outras formas de violência em pacientes com FM e distúrbios relacionados. Se houver possibilidade de transtorno de estresse pós-traumático, o médico deve estar atento e considerar as opções de tratamento.

Déficit funcional É de suma importância avaliar o impacto dos sintomas da FM sobre a função e o desempenho de papéis. Na definição do sucesso de uma estratégia de tratamento, a melhora da função constitui uma medida essencial. A avaliação funcional deve incluir os domínios físico, social e mental. O reconhecimento das maneiras pelas quais o desempenho de papel torna-se deficiente irá ajudar a estabelecer as metas de tratamento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como a dor musculoesquelética constitui uma queixa tão comum, o diagnóstico diferencial da FM é amplo. O **Quadro 396.1** fornece uma lista de algumas das condições mais comuns a serem consideradas. Os pacientes com causas inflamatórias para dor disseminada devem ser identificados com base na história específica, achados físicos e exames laboratoriais ou radiográficos.

QUADRO 396.1 **CONDIÇÕES COMUNS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA FIBROMIALGIA**

Inflamatórias
Polimialgia reumática
Artrite inflamatória: artrite reumatoide, espondiloartrite
Doenças do tecido conectivo: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren
Infecciosas
Hepatite C
Infecção pelo HIV
Doença de Lyme
Infecção pelo parvovírus B19
Infecção pelo vírus Epstein-Barr
Não inflamatórias
Doença degenerativa articular/da coluna/discal
Síndromes de dor miofascial
Bursite, tendinite, lesões por esforço repetitivo
Endócrinas
Hipo ou hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo
Doenças neurológicas
Esclerose múltipla
Síndromes de dor neuropática
Doença Psiquiátrica
Transtorno depressivo maior
Fármacos
Estatinas

Inibidores da aromatase

EXAMES LABORATORIAIS OU RADIOGRÁFICOS

Os exames laboratoriais e radiográficos de rotina fornecem resultados normais na FM. Por conseguinte, os exames complementares visam a descartar a possibilidade de outros diagnósticos e a avaliar os geradores de dor ou condições comórbidas **(Quadro 396.2)**. Os pacientes com queixa recente de dor crônica disseminada devem ser avaliados, em sua maioria, quanto às entidades mais comuns no diagnóstico diferencial. Os exames radiográficos devem ser usados de modo parcimonioso e apenas para o diagnóstico de artrite inflamatória. Após o paciente ter sido submetido a uma avaliação completa, a repetição dos exames não é incentivada, a não ser que haja mudanças no complexo sintomático. O exame de imagem (ressonância magnética [RM]) da coluna deve ser particularmente desencorajado, a não ser que tenham características sugestivas de doença inflamatória da coluna ou sintomas neurológicos.

QUADRO 396.2 **EXAMES LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM SINTOMAS DE FIBROMIALGIA**

De rotina
Velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa (PCR)
Hemograma completo (HC)
Hormônio estimulante da tireoide (TSH)
Orientados pela anamnese e pelo exame físico
Painel metabólico completo
Fator antinuclear (FAN)
Anticorpo anti-SSA (contra a síndrome de Sjögren A) e anti-SSB
Fator reumatoide e antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP)
Creatina-fosfoquinase (CPK)
Sorologias virais e bacterianas
Radiografias da coluna e articulações

Fonte: LM Arnold et al: J Women's Health 21:231, 2012; MA Fitzcharles et al: J Rheumatol 40:1388, 2013.

GENÉTICA E FISIOLOGIA

Como na maioria das doenças complexas, é provável que vários genes contribuam para a vulnerabilidade ao desenvolvimento da FM. Até o momento, esses genes parecem estar em vias que controlam as respostas à dor e ao estresse. Algumas das bases genéticas da FM são compartilhadas com outras condições de dor crônica. Genes associados ao metabolismo, ao transporte e aos receptores de serotonina e de outras monoaminas também foram implicados na FM e em condições de sobreposição. Genes associados a outras vias envolvidas na transmissão da dor também foram descritos como fatores de vulnerabilidade para a FM. Quando consideradas em conjunto, as vias nas quais foram identificados polimorfismos em pacientes com FM implicam ainda mais os fatores centrais como mediadores da fisiologia que leva às manifestações clínicas da FM.

O exame psicofísico de pacientes com FM demonstrou alteração do processamento aferente sensorial da dor e comprometimento do controle inibitório nocivo descendente, com consequente hiperalgesia e alodinia. A RM funcional e outros procedimentos de imagem para pesquisa demonstram claramente a ativação das regiões cerebrais envolvidas na experiência da dor em resposta a estímulos que são inócuos em controles do estudo sem FM. A percepção da dor em pacientes com FM é influenciada pelas dimensões emocionais e cognitivas, como catastrofização e percepções de controle, proporcionando uma base sólida para recomendação de estratégias de terapia cognitiva e comportamental.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Fibromialgia

A FM é comum e possui um extraordinário impacto sobre o funcionamento do paciente e a qualidade de vida relacionada com a saúde. Todavia, os sintomas e o impacto podem ser controlados de modo efetivo por médicos e outros profissionais de saúde. O desenvolvimento de uma parceria com o paciente é essencial para melhorar o resultado da FM, com a meta de compreender os fatores envolvidos, implementar uma estratégia de tratamento e escolher tratamentos não farmacológicos e farmacológicos apropriados.

TRATAMENTO FIBROMIALGIA

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Pacientes com dor crônica, fadiga e outros sintomas neuropsicológicos necessitam de uma estrutura para compreender os sintomas que têm um impacto tão importante no seu funcionamento e qualidade de vida. A explicação da genética, dos gatilhos e da fisiologia da FM pode proporcionar um auxílio importante no alívio da ansiedade associada e na redução do custo global de assistência médica. Além disso, os pacientes precisam ser orientados sobre as expectativas do tratamento. O médico deve ter como meta a melhora da função e da qualidade de vida, e não a eliminação da dor. Os comportamentos de doença, como consultas médicas frequentes, devem ser desencorajados, enquanto devem ser fortemente incentivados os comportamentos direcionados para uma melhora da função.

As estratégias de tratamento devem incluir condicionamento físico, com incentivo para iniciar exercícios aeróbios de baixo nível e prosseguir lentamente, porém de modo consistente. Pacientes que eram fisicamente inativos ou que relatam a ocorrência de mal-estar após esforços podem ter melhor resposta inicial em programas supervisionados ou realizados na água. As atividades que promovem melhora da função física com relaxamento, como ioga e *tai chi*, também podem ser úteis. Pode-se recomendar a prática de musculação quando os pacientes alcançam suas metas aeróbias. Programas de exercício são úteis para reduzir a hipersensibilidade e aumentar a autoeficácia. As estratégias cognitivo-comportamentais para melhorar a higiene do sono e reduzir os comportamentos de doença também podem ser úteis no tratamento.

ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS

É essencial que o médico trate qualquer condição desencadeante comórbida e estabeleça claramente para o paciente as metas de tratamento com cada medicação. Por exemplo, os glicocorticoides ou os anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis no tratamento dos fatores desencadeantes inflamatórios, porém não são efetivos para os sintomas relacionados com a FM. Na atualidade, as abordagens de tratamento que demonstraram ter maior sucesso em paciente com FM são dirigidas para as vias aferentes ou descendentes de dor. O **Quadro 396.3** fornece uma lista dos fármacos com eficiência demonstrada. É preciso ressaltar que os analgésicos opioides devem ser evitados em pacientes com FM. Esses agentes não têm nenhuma eficácia demonstrada na FM e estão associados a hiperalgesia induzida por opioides, que pode agravar tanto os sintomas quanto a função. O uso de um único agente para tratar múltiplos domínios de sintomas é fortemente incentivado. Por exemplo, se o complexo sintomático de um paciente for dominado por dor e transtorno do sono, é desejável utilizar um agente que exerça efeitos tanto analgésicos quanto de promoção do sono. Esses agentes incluem antidepressivos sedativos, como amitriptilina ou ligantes alfa-2-delta, como gabapentina e pregabalina. Para pacientes com dor associada a fadiga, ansiedade ou depressão, a primeira escolha apropriada pode consistir em fármacos que exercem efeitos tanto analgésicos quanto antidepressivos/ansiolíticos, como duloxetina ou milnaciprana.

QUADRO 396.3 **AGENTES FARMACOLÓGICOS EFETIVOS PARA O TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**

Antidepressivos: inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina
Amitriptilina[a]
Duloxetina[b,c]

Milnaciprana[b,c]
Anticonvulsivantes: ligantes da subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio regulados por voltagem
Gabapentina
Pregabalina[b]

[a] RA Moore et al: Cochrane Database Syst Rev 12:CD008242, 2012. [b] Approvado pela U.S. Food and Drug Administration. [c] W Hauser et al: Cochrane Database Syst Rev 1: CD010292, 2013.

Fonte: LM Arnold: Arthritis Rheum 56:1336, 2007.

397

Artrite associada a doenças sistêmicas e outras artrites

Carol A. Langford, Brian F. Mandell

ARTRITE ASSOCIADA A DOENÇAS SISTÊMICAS

ARTROPATIA DA ACROMEGALIA

A acromegalia é o resultado da produção excessiva de hormônio do crescimento por um adenoma da adeno-hipófise **(Cap. 403)**. A secreção excessiva do hormônio do crescimento juntamente com o fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1) estimula a proliferação da cartilagem, do tecido conectivo periarticular e do osso, resultando em vários problemas musculoesqueléticos, incluindo osteoartrite, dor nas costas, fraqueza muscular e síndrome do túnel do carpo.

A osteoartrite é um achado comum, que acomete mais frequentemente joelhos, ombros, quadris e mãos. Pode acometer uma única articulação ou múltiplas articulações. Inicialmente, a hipertrofia da cartilagem produz alargamento radiográfico do espaço articular. A cartilagem recém-sintetizada é anormalmente suscetível às fissuras, às ulcerações e à destruição. A frouxidão ligamentar das articulações contribui ainda mais para o desenvolvimento da osteoartrite. A cartilagem passa por um processo de degradação, ocorre estreitamento do espaço articular, e observa-se o desenvolvimento de esclerose subcondral e osteófitos. O exame articular revela crepitação e frouxidão. O líquido articular não é inflamatório. Os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado são encontrados na cartilagem em alguns casos de artropatia da acromegalia e, quando liberados na articulação, podem desencadear ataques de pseudogota. A condrocalcinose pode ser observada nas radiografias. A dor nas costas é extremamente comum, talvez em consequência da hipermobilidade da coluna vertebral. As radiografias da coluna vertebral mostram espaços intervertebrais normais ou alargados entre os discos, osteófitos anteriores hipertróficos e calcificação ligamentar. Essas alterações assemelham-se àquelas observadas em pacientes com hiperostose esquelética idiopática difusa. A cifose dorsal, juntamente com o alongamento das costelas, contribui para o surgimento do tórax em barril observado nos pacientes acromegálicos. As mãos e os pés aumentam de tamanho, devido à proliferação dos tecidos moles. Os dedos ficam espessados e exibem tufos distais semelhantes a pás.

Cerca de 33% dos pacientes possuem o coxim do calcanhar espessado. Aproximadamente 25% dos pacientes exibem o fenômeno de Raynaud. A síndrome do túnel do carpo ocorre em cerca de 50% dos pacientes. O nervo mediano é comprimido pelo crescimento excessivo de tecido conectivo no túnel do carpo. Os pacientes com acromegalia podem desenvolver fraqueza muscular proximal, que se acredita ser decorrente do efeito do hormônio do crescimento sobre o músculo. Os níveis séricos das enzimas musculares e os achados na eletromiografia são normais. As amostras de biópsia muscular apresentam fibras musculares de tamanho variável, porém sem inflamação.

ARTROPATIA DA HEMOCROMATOSE

A hemocromatose é um distúrbio do armazenamento do ferro. A absorção de quantidades excessivas de ferro pelo intestino leva ao depósito desse mineral nas células parenquimatosas, resultando em comprometimento da função orgânica (**Cap. 428**). Os sintomas de hemocromatose começam habitualmente entre 40 e 60 anos de idade, embora possa ocorrer mais cedo. A artropatia, que ocorre em 20-40% dos pacientes, começa habitualmente após os 50 anos de idade e pode ser a primeira característica clínica da hemocromatose. A artropatia é um distúrbio semelhante à osteoartrite, que afeta as pequenas articulações das mãos e, posteriormente, as articulações maiores, como joelhos, tornozelos, ombros e quadris. A segunda e a terceira articulações metacarpofalângicas de ambas as mãos frequentemente constituem as primeiras articulações mais proeminentes afetadas; esse quadro clínico pode fornecer um indício importante sobre a possibilidade de hemocromatose, visto que essas articulações não são predominantemente acometidas pela osteoartrite de “ocorrência rotineira”. Os pacientes relatam alguma rigidez matinal e dor com o uso das articulações acometidas. As articulações afetadas aumentam de volume e ficam ligeiramente hipersensíveis. As radiografias revelam estreitamento do espaço articular, esclerose subcondral, cistos subcondrais e proliferação justa-articular do osso. São observados osteófitos semelhantes a ganchos em até 20% dos pacientes; embora sejam considerados como um aspecto característico da hemocromatose, podem ocorrer também na osteoartrite e não são específicos de doença. O líquido sinovial não é de natureza inflamatória. A sinóvia mostra uma proliferação leve a moderada das células de revestimento contendo ferro, fibrose e alguma infiltração de células mononucleares. Em aproximadamente 50% dos pacientes, há evidências de doença por deposição de pirofosfato de cálcio, e alguns pacientes, posteriormente na evolução da doença, apresentam episódios de pseudogota aguda (**Cap. 395**). O diagnóstico precoce é sugerido pela elevada saturação da transferrina sérica, que é mais sensível do que a elevação dos níveis de ferritina.

O ferro pode lesionar a cartilagem articular de várias maneiras. Ele catalisa a peroxidação lipídica que depende de superóxido, o que pode desempenhar um papel proeminente no dano articular. Em modelos animais, foi mostrado que o ferro férrico interfere na formação de colágeno e aumenta a liberação das enzimas lisossômicas pelas células na membrana sinovial. Ele também inibe a pirofosfatase do tecido sinovial *in vitro* e, portanto, pode inibi-la também *in vivo*, resultando em condrocalcinose.

TRATAMENTO ARTROPATIA DA HEMOCROMATOSE

O tratamento da hemocromatose consiste em flebotomia repetida. Lamentavelmente, esse tratamento exerce pouco efeito sobre a artrite estabelecida, a qual, juntamente com a condrocalcinose, pode evoluir. O tratamento sintomático da artrite consiste na administração de paracetamol e de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) quando tolerados. Os ataques agudos de pseudogota são tratados com altas doses de um AINE ou por um ciclo curto de glicocorticoides. A substituição total da articulação do quadril ou do joelho tem sido bem-sucedida na doença em fase avançada.

ARTROPATIA HEMOFÍLICA

A hemofilia é um distúrbio genético recessivo ligado ao sexo, que se caracteriza pela ausência ou deficiência do fator VIII (hemofilia A ou hemofilia clássica) ou do fator IX (hemofilia B ou doença de Christmas) **(Cap. 141)**. A hemofilia A constitui 85% dos casos. A hemartrose espontânea é um problema comum em ambos os tipos de hemofilia e pode dar origem a uma artrite deformante crônica. A frequência e a gravidade da hemartrose estão relacionadas com o grau de deficiência dos fatores da coagulação. A hemartrose não é comum em outros distúrbios da coagulação, como a doença de von Willebrand, a deficiência do fator V, a terapia com varfarina ou a trombocitopenia.

A hemartrose surge depois de 1 ano de idade, quando a criança começa a andar e a correr. Em ordem de frequência, as articulações afetadas mais comumente são joelhos, tornozelos, cotovelos, ombros e quadris. As pequenas articulações das mãos e dos pés são acometidas ocasionalmente.

No estágio inicial da artropatia, a hemartrose produz uma articulação quente, com tumefação tensa e dolorida. O paciente mantém a articulação afetada em flexão e protegida contra qualquer movimento. O sangue na articulação continua líquido por causa da ausência dos fatores intrínsecos da coagulação assim como de tromboplastina tecidual na sinóvia. O sangue sinovial sofre reabsorção no decorrer de um período ≥ 1 semana; o intervalo preciso depende do tamanho da hemartrose. Em geral, a função articular retorna ao normal ou a seus níveis basais em cerca de 2 semanas. A hemartrose pode ser acompanhada de pequena elevação da temperatura, porém a presença de febre > 38,3°C justifica uma consideração quanto à possibilidade de infecção.

A hemartrose recorrente pode resultar em artrite crônica. As articulações afetadas continuam tumefatas, e surgem deformidades em flexão. O movimento articular pode estar restrito, e a função, gravemente limitada. O movimento articular restrito ou a frouxidão com subluxação constituem uma característica da doença terminal.

O sangramento para o interior de um músculo ou de um tecido mole também causa disfunção musculoesquelética. Quando ocorre sangramento para dentro do músculo iliopsoas, o quadril é mantido em flexão por causa da dor, resultando em contratura em flexão dessa articulação. A rotação do quadril é preservada, o que diferencia esse problema da hemartrose ou de outras causas de sinovite do quadril. A expansão do hematoma pode exercer pressão sobre o nervo femoral, resultando em uma neuropatia femoral. A hemorragia para um espaço compartimental fechado, como o compartimento da panturrilha ou volar do antebraço, pode resultar em necrose muscular, neuropatia e deformidades em flexão dos tornozelos, punhos e dedos. Quando o sangramento acomete o periósteo ou o osso, forma-se um pseudotumor doloroso. Esses pseudotumores ocorrem distalmente aos cotovelos ou joelhos em crianças e melhoram com o tratamento da hemofilia. A remoção cirúrgica está indicada quando o pseudotumor continua aumentando de volume. Em adultos, os pseudotumores ocorrem no fêmur e na pelve e, em geral, são refratários ao tratamento. Quando o sangramento ocorre no músculo, poderão formar-se cistos musculares. A aspiração por agulha de um cisto está contraindicada, visto que esse procedimento pode induzir maior sangramento; todavia, se o cisto se tornar secundariamente infectado, pode ser necessária a realização de drenagem (após repleção do fator).

A artrite séptica é rara na hemofilia, e é difícil diferenciá-la da hemartrose aguda pelo exame físico. Se houver forte suspeita de articulação infectada, deve ser aspirada imediatamente, o líquido deve ser cultivado, e deve-se iniciar o tratamento com antibióticos de amplo espectro, com cobertura contra microrganismos, incluindo *Staphylococcus*, até a obtenção dos resultados de cultura. A deficiência de fator da coagulação deve ser corrigida antes da artrocentesse, a fim de minimizar o risco de sangramento traumático.

As radiografias das articulações refletem o estágio da doença. Nos estágios iniciais, existe apenas distensão da cápsula; a seguir, constata-se osteopenia justarticular, erosões marginais e cistos subcondrais. Posteriormente na evolução da doença, o espaço articular torna-se estreitado, e ocorre crescimento ósseo excessivo semelhante ao da osteoartrite.

TRATAMENTO HEMARTROSE

O tratamento do sangramento musculoesquelético é iniciado com a infusão imediata dos fatores VIII ou IX ao primeiro sinal de hemorragia articular ou muscular. Os pacientes que desenvolveram inibidores dos fatores correm maior risco de lesão articular e podem beneficiar-se da administração de fator VII ativado recombinante ou de concentrado de complexo protrombínico ativado. A articulação deve ser colocada em repouso, em uma posição de extensão forçada, quando tolerado, para evitar a ocorrência de contratura. Deve-se fornecer analgesia; se possível, deve-se evitar o uso de AINEs não seletivos, que podem diminuir a função plaquetária. Os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 não interferem na função plaquetária, embora ainda se devam considerar os riscos cardiovasculares e gastrintestinais. A sinovectomia – aberta ou artroscópica – pode ser tentada em pacientes com proliferação sinovial sintomática crônica e hemartrose recorrente, embora a sinóvia hipertrofiada seja altamente vascularizada e sujeita a sangramento. Ambos os tipos de sinovectomia reduzem o número de hemartroses. Entretanto, a sinovectomia cirúrgica aberta está associada a alguma perda de amplitude de movimento. Ambas exigem profilaxia agressiva contra o sangramento. A radiossinovectomia tanto com silicato de ítrio-90 quanto com coloide de fósforo-31 demonstrou ser eficaz e pode ser tentada quando a sinovectomia cirúrgica não é possível. A substituição articular total está indicada para a destruição acentuada da articulação com dor incapacitante.

ARTROPATIAS ASSOCIADAS A HEMOGLOBINOPATIAS

Doença falciforme A doença falciforme **(Cap. 127)** está associada a diversas anormalidades musculoesqueléticas **(Quadro 397.1)**. As crianças com menos de 5 anos de idade podem desenvolver tumefação difusa, hipersensibilidade e calor das mãos e dos pés, com duração de 1-3 semanas. Essa condição, denominada *dactilite falciforme* ou *síndrome mão-pé*, foi observada também na talassemia falciforme. Admite-se que a dactilite resulta do infarto da medula óssea e do osso cortical que evolui para periostite e tumefação dos tecidos moles. As radiografias mostram elevação periosteal, formação de osso novo subperiosteal e áreas de radiotransparência e maior densidade envolvendo os metacarpos, metatarsos e falanges proximais. Essas alterações ósseas desaparecem após alguns meses. A síndrome deixa pouco ou nenhum dano residual. Tendo em vista que a hematopoiese cessa com a idade nos pequenos ossos das mãos e dos pés, a síndrome raramente é observada depois dos 5 anos de idade.

QUADRO 397.1 ANORMALIDADES MUSCULOESQUELÉTICAS NA DOENÇA FALCIFORME

Dactilite falciforme	Necrose avascular
Derrames articulares na crise falcêmica	Alterações ósseas secundárias à hiperplasia medular
Osteomielite	Artrite séptica

Infarto do osso	Artrite gotosa
Infarto da medula óssea	

A crise falciforme está associada à dor periarticular e, em certas ocasiões, a derrames articulares. A articulação e a área periarticular ficam quentes e hipersensíveis. Joelhos e cotovelos são afetados mais frequentemente, porém outras articulações também podem ser acometidas. Os derrames articulares não são habitualmente de natureza inflamatória. O infarto sinovial agudo pode causar derrame estéril, com contagens elevadas de neutrófilos no líquido sinovial. As biópsias sinoviais mostraram ligeira proliferação das células de revestimento e trombose microvascular com infartos. Os exames cintilográficos evidenciaram uma menor captação medular nas áreas adjacentes à articulação afetada. O tratamento para a crise falciforme é descrito de modo detalhado no **Capítulo 127**.

Os pacientes com doença falciforme parecem ser predispostos à osteomielite, que acomete comumente os ossos longos tubulares **(Cap. 158)**; a *Salmonella* constitui uma causa particularmente comum **(Cap. 190)**. As radiografias do local acometido revelam inicialmente elevação periosteal, com ruptura subsequente do córtex. O tratamento da infecção resulta em cicatrização da lesão óssea. Além disso, a doença falciforme está associada a infarto ósseo, que resulta da vaso-oclusão secundária à falcização dos eritrócitos. Ocorre também infarto ósseo na doença da hemoglobina falciforme e na talassemia falciforme **(Cap. 127)**. A dor óssea na crise falciforme é causada por infarto do osso e da medula óssea. Nas crianças, o infarto do disco de crescimento epifisário interfere no crescimento normal da extremidade afetada. Ao exame radiográfico, o infarto da cortical resulta em elevação periosteal e espessamento irregular da cortical do osso. O infarto na medula óssea resulta em lise, fibrose e formação de osso novo. A distinção clínica entre osteomielite e infartos ósseos pode ser difícil, e o exame de imagem pode ser útil.

Ocorre necrose avascular da cabeça do fêmur em cerca de 5% dos pacientes. É também observada na cabeça do úmero e menos comumente na parte distal do fêmur, côndilos da tíbia, parte distal do rádio, corpos vertebrais e outras áreas justa-articulares. A irregularidade da cabeça femoral e de outras superfícies articulares frequentemente resulta em doença articular degenerativa. A radiografia da articulação afetada pode mostrar uma radiotransparência irregular e densidade seguida por achatamento do osso. A ressonância magnética (RM) é uma técnica sensível para detectar a necrose avascular precoce, assim como o infarto ósseo em outros locais. A substituição total do quadril e a colocação de próteses em outras articulações podem melhorar a função e aliviar a dor articular nesses pacientes.

Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de artrite séptica na doença falciforme **(Cap. 157)**. Múltiplas articulações podem ser infectadas. A infecção articular pode resultar de bacteremia, devido à disfunção esplênica, ou de osteomielite contígua. Os microrganismos mais comuns incluem *Staphylococcus aureus, Streptococcus* e *Salmonella.* A *Salmonella* não provoca artrite séptica com tanta frequência quanto a osteomielite. A artrite gotosa aguda é incomum na doença falciforme, apesar de 40% dos pacientes serem hiperurêmicos. Todavia, pode ocorrer em pacientes nos quais geralmente não se espera a ocorrência de gota (indivíduos jovens, mulheres). A hiperuricemia é decorrente da superprodução de ácido úrico secundária à maior renovação das hemácias, bem como à excreção renal subótima. Os ataques podem ser poliarticulares, e deve-se efetuar uma artrocentese como exame complementar para diferenciar a infecção da gota ou do infarto sinovial.

A hiperplasia da medula óssea na doença falciforme resulta em alargamento das cavidades medulares, adelgaçamento das corticais e trabeculações grosseiras e escavações centrais dos corpos vertebrais. Essas mudanças são observadas também em menor grau na doença da hemoglobina falciforme e na talassemia falciforme. Nos indivíduos normais, a medula vermelha fica localizada principalmente no esqueleto axial, porém, na doença falciforme, essa medula é encontrada nos ossos dos membros e até mesmo nos ossos do tarso e do carpo. A compressão vertebral pode resultar em cifose dorsal, e o amolecimento do osso no acetábulo pode resultar em protrusão acetabular.

Talassemia A β-talassemia é um distúrbio congênito da síntese de hemoglobina, que se caracteriza pelo comprometimento na produção de cadeias β **(Cap. 127)**. Ocorrem anormalidades ósseas e articulares na β-talassemia, sendo mais comuns nos grupos *major* e intermédia. Em um estudo, cerca de 50% dos pacientes com β-talassemia apresentaram evidências de artropatia simétrica do tornozelo, caracterizada por dor vaga e imprecisa, que era agravada pela sustentação do peso. O início ocorreu mais frequentemente na segunda ou terceira décadas de vida. O grau de dor no tornozelo desses pacientes variou. Alguns deles apresentaram dor autolimitada no tornozelo, que só ocorria após atividade física vigorosa e que durava vários dias a semanas. Outros pacientes tinham dor crônica no tornozelo, que era agravada pela deambulação. Eventualmente, os sintomas desapareciam em uns poucos pacientes. A compressão do tornozelo, do calcâneo ou do antepé produzia dor em alguns pacientes. O líquido sinovial de dois pacientes era de natureza não inflamatória. As radiografias do tornozelo mostraram osteopenia, alargamento dos espaços medulares, córtex fino e trabeculações grosseiras – achados que resultam, em grande parte, na expansão da medula óssea. O espaço articular era preservado. Amostras de osso de três pacientes revelaram osteomalacia, osteopenia e microfraturas. Foi observada a presença de números aumentados de osteoblastos, bem como focos aumentados de reabsorção óssea, na superfície do osso. Uma coloração produzida pelo ferro foi observada nas trabéculas ósseas, no osteoide e na linha de cemento. A sinóvia mostrava hiperplasia das células de revestimento, que continham depósitos de hemossiderina. Essa artropatia foi considerada como estando relacionada com a patologia óssea subjacente. O papel da sobrecarga de ferro ou do metabolismo ósseo anormal na patogênese dessa artropatia é desconhecido. A artropatia foi tratada com analgésicos e talas. Os pacientes também receberam transfusões para diminuir a hematopoiese e a expansão da medula óssea.

Em pacientes com β-talassemia *major* e β-talassemia intermédia, outras articulações também podem ser acometidas, incluindo joelhos, quadris e ombros. A hemocromatose adquirida com artropatia foi descrita em um paciente com talassemia. Podem ocorrer artrite gotosa e artrite séptica. A necrose avascular não é uma característica da talassemia, pois não há falcização das hemácias que possa resultar em trombose e infarto.

A β-talassemia *minor* (também conhecida como *traço de* β-*talassemia*) também está associada a manifestações articulares. Foi descrita a ocorrência de oligoartrite soronegativa crônica que afeta predominantemente tornozelos, punhos e cotovelos; os pacientes afetados apresentaram sinovite persistente discreta sem grandes derrames nem erosões articulares. Foram também relatados episódios recorrentes de artrite assimétrica aguda; os espisódios duram < 1 semana e podem acometer joelhos, tornozelos, ombros, cotovelos, punhos e articulações metacarpofalângicas. O mecanismo subjacente dessa artropatia não é conhecido. O tratamento com AINEs não é particularmente efetivo.

DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERLIPIDEMIA

(Ver também Cap. 421.) As manifestações musculoesqueléticas ou cutâneas podem constituir a primeira indicação clínica de distúrbio hereditário específico do metabolismo das lipoproteínas. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar (denominada previamente de *hiperlipoproteinemia tipo II*) podem ter uma poliartrite migratória recorrente que acomete os joelhos e outras grandes articulações periféricas e, em menor grau, as pequenas articulações periféricas. A dor varia de moderada a incapacitante. As articulações acometidas podem ficar quentes, eritematosas, tumefatas e hipersensíveis. Em geral, a artrite tem início súbito, dura cerca de poucos dias a 2 semanas e não acarreta dano articular. Os episódios podem sugerir ataques agudos de gota. Ocorrem vários ataques por ano. O líquido sinovial das articulações acometidas não é de natureza inflamatória e contém poucos leucócitos e nenhum cristal. Na verdade, o acometimento articular representa uma periartrite inflamatória ou uma peritendinite, e não uma artrite verdadeira. A natureza transitória e recorrente da artrite pode sugerir febre reumática, especialmente porque os pacientes com hiperlipoproteinemia podem demonstrar uma velocidade de hemossedimentação elevada e títulos aumentados antiestreptolisina O (esses últimos são muito comuns). Os ataques de tendinite, incluindo os grandes tendões do calcâneo e patelar, podem instalar-se gradualmente e durar apenas alguns dias, ou podem ser agudos, conforme descrito anteriormente. Os pacientes podem ficar assintomáticos entre os ataques. A tendinite do calcâneo e outras manifestações articulares precedem com frequência o aparecimento de xantomas e podem ser a primeira indicação clínica de hiperlipoproteinemia. Podem ocorrer ataques de tendinite após tratamento com um fármaco hipolipemiante. Com o passar do tempo, os pacientes podem desenvolver xantomas tendinosos nos tendões do calcâneo, patelar e extensores das mãos e dos pés. Os xantomas foram relatados também no tendão fibular, na aponeurose plantar e no periósteo que recobre a tíbia distal. Esses xantomas estão localizados dentro das fibras tendinosas. Os xantomas tuberosos são massas subcutâneas moles localizadas sobre as superfícies extensoras dos cotovelos, joelhos e das mãos, assim como sobre as nádegas. Eles aparecem durante a infância em pacientes homozigotos e após os 30 anos de idade em pacientes heterozigotos. Os pacientes com níveis plasmáticos elevados de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e dos triglicerídeos (denominada previamente de *hiperlipoproteinemia tipo IV*) podem ter também uma ligeira artrite inflamatória que afeta as grandes e pequenas articulações periféricas, habitualmente seguindo um padrão assimétrico, com comprometimento de apenas algumas articulações de cada vez. Em geral, o início da artrite é observada na meia-idade. Alguns pacientes podem apresentar dor articular intensa ou rigidez matinal. Pode-se observar também a presença de hipersensibilidade articular e hiperestesia periarticular, assim como espessamento sinovial. O líquido articular em geral não é inflamatório e carece de cristais, mas pode evidenciar contagens aumentadas de leucócitos com predominância de células mononucleares. As radiografias podem revelar osteopenia justa-articular e lesões císticas. Foram observados grandes cistos ósseos em alguns pacientes. Xantomas e cistos ósseos são observados também em outros distúrbios lipoproteicos. A patogênese da artrite nos pacientes com hipercolesterolemia familiar ou com níveis elevados de VLDL e de triglicerídeos não é bem compreendida. Os AINEs ou os analgésicos em geral proporcionam alívio adequado dos sintomas se forem usados quando necessário.

Pode-se observar melhora clínica em pacientes tratados com agentes hipolipemiantes; entretanto os pacientes tratados com um inibidor da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase podem apresentar mialgias, e alguns desenvolvem miopatia, miosite ou até mesmo rabdomiólise. Os pacientes que desenvolvem miosite durante a terapia com estatinas podem ser suscetíveis a esse efeito colateral, devido a um distúrbio muscular subjacente, e devem ser reavaliados após a interrupção do fármaco. Foi também relatada a ocorrência de miosite com o uso de niacina **(Cap. 388)**, embora seja menos comum do que as mialgias.

As síndromes musculoesqueléticas não têm sido claramente associadas às hiperlipidemias mistas mais comuns observadas na prática geral.

OUTRAS ARTRITES

DOENÇA ARTICULAR NEUROPÁTICA

A doença articular neuropática (articulação de Charcot) é uma artrite destrutiva progressiva associada à perda de sensibilidade dolorosa, da propriocepção ou de ambas. Os reflexos musculares normais que modulam o movimento articular estão comprometidos. Sem esses mecanismos protetores, as articulações estão sujeitas a traumatismos repetidos, resultando em dano progressivo da cartilagem e do osso. Hoje, o diabetes melito constitui a causa mais frequente de doença articular neuropática **(Fig. 397.1)**. Vários outros distúrbios estão associados à artrite neuropática, incluindo *tabes dorsalis*, hanseníase, bouba, siringomielia, meningomielocele, indiferença congênita à dor, atrofia muscular fibular (doença de Charcot-Marie-Tooth) e amiloidose. Foi relatada uma artrite semelhante à doença articular neuropática em pacientes que receberam injeções intra-articulares de glicocorticoides. Todavia, trata-se de uma complicação rara, que não foi observada em uma série de pacientes com osteoartrite do joelho aos quais foram administradas injeções intra-articulares de glicocorticoides a cada 3 meses, durante 2 anos. A distribuição do acometimento articular depende do distúrbio neurológico subjacente **(Quadro 397.2)**. Na *tabes dorsalis*, os joelhos, os quadris e os tornozelos são mais comumente acometidos; na siringomielia, a articulação do ombro, o cotovelo e o punho; e, no diabetes melito, as articulações do tarso e metatársicas são mais comumente acometidas.

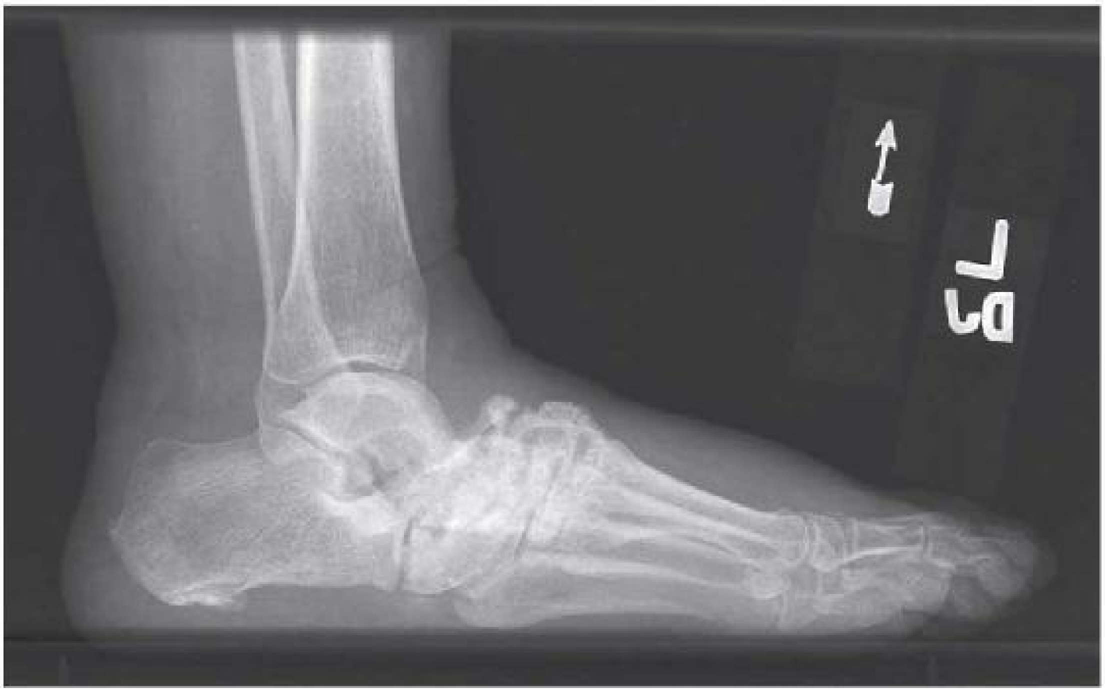

FIGURA 397.1 Artropatia de Charcot associada ao diabetes melito. Radiografia lateral do pé demonstrando perda completa do arco em virtude da fragmentação óssea e da luxação da parte média do pé. *(Cortesia de Andrew Neckers, MD, e Jean Schils, MD; com autorização.)*

QUADRO 397.2 DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À DOENÇA ARTICULAR NEUROPÁTICA

Diabetes melito	Amiloidose
Tabes dorsalis	Hanseníase
Meningomielocele	Indiferença congênita à dor
Siringomielia	Atrofia muscular fibular

PATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As alterações patológicas na articulação neuropática são semelhantes àquelas observadas na articulação osteoartrítica grave. Existe fragmentação e eventual perda da cartilagem articular com eburnação do osso subjacente. São encontrados osteófitos nas margens articulares. Com a doença mais avançada, surgem erosões na superfície articular. Pode-se verificar a presença de fraturas, osso desvitalizado, corpos livres intra-articulares e fragmentos microscópicos de cartilagem e de osso.

Admite-se que pelo menos dois mecanismos subjacentes participam na patogênese da artrite neuropática. Um sistema nervoso autônomo anormal é considerado responsável pelo fluxo sanguíneo desregulado para a articulação, com reabsorção subsequente do osso. A perda de osso, particularmente no pé diabético, pode ser o achado inicial. Com o desaparecimento da dor profunda, da propriocepção e dos reflexos neuromusculares protetores, a articulação estará sujeita a microtraumatismos repetidos, resultando em lacerações ligamentares e fraturas ósseas. Acredita-se que a lesão que ocorre após injeções intra-articulares frequentes de glicocorticoides seja decorrente do efeito analgésico desses fármacos, levando a uma utilização excessiva de uma articulação já lesionada; o resultado consiste em dano acelerado da cartilagem, embora a lesão da cartilagem induzida por esteroides seja mais comum em algumas espécies animais do que nos humanos. Ainda não foi elucidado por que alguns pacientes com neuropatia desenvolvem artrite neuropática clinicamente evidente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença articular neuropática começa geralmente em uma única articulação e, a seguir, torna-se aparente em outras articulações, dependendo do distúrbio neurológico subjacente. A articulação acometida aumenta progressivamente em consequência do crescimento ósseo excessivo e do derrame sinovial. Corpos livres podem ser palpados na cavidade articular. Instabilidade articular, subluxação e crepitação ocorrem com a progressão da doença. As articulações neuropáticas podem desenvolver-se rapidamente, e uma articulação totalmente desorganizada com múltiplos fragmentos ósseos pode evoluir dentro de semanas ou meses. A intensidade da dor apresentada pelo paciente é menor do que o previsto pelo grau de lesão articular. Os pacientes podem apresentar dor articular súbita em virtude de fraturas intra-articulares dos osteófitos ou dos côndilos.

A artrite neuropática é observada com mais frequência em pacientes com diabetes melito, com incidência de cerca de 0,5%. O início da doença é normalmente observado com ≥ 50 anos de idade em um paciente portador de diabetes melito há vários anos, embora existam exceções. As articulações do tarso e tarsometatársicas são mais frequentemente acometidas, seguidas das articulações metatarsofalângicas e talotibiais. Os joelhos e a coluna vertebral são acometidos em certas ocasiões. Com frequência, os pacientes atribuem o início da dor no pé a um traumatismo antecedente, como torção. Pode ocorrer rápido desenvolvimento de alterações neuropáticas após fratura ou luxação do pé. Com frequência, ocorre tumefação do pé e do tornozelo. O colapso inferior dos ossos do tarso resulta em convexidade da região plantar, que recebe a designação de “pé oscilante”. Os grandes osteófitos podem fazer protrusão a partir da parte superior do pé. As calosidades se formam com frequência sobre as cabeças dos metatarsos e podem dar origem a úlceras infectadas e osteomielite. Nunca é demais enfatizar o valor de dispositivos protetores e ortopédicos, bem como do exame regular dos pés. As radiografias podem mostrar reabsorção e afunilamento dos ossos metatársicos distais. O termo *fratura-luxação de Lisfranc* é utilizado ocasionalmente para descrever as alterações destrutivas ao nível das articulações tarsometatársicas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de artrite neuropática baseia-se nas manifestações clínicas e achados radiográficos característicos em um paciente com neuropatia sensorial subjacente. O diagnóstico diferencial da artrite neuropática depende da gravidade do processo e inclui osteomielite, necrose avascular, osteoartrite avançada, fraturas de estresse e doença por deposição de pirofosfato de cálcio. Na artrite neuropática, as radiografias revelam inicialmente alterações de osteoartrite, com estreitamento do espaço articular, esclerose do osso subcondral, osteófitos e derrames articulares; posteriormente, ocorrem alterações destrutivas e hipertróficas acentuadas. Poderá ser difícil diferenciar os achados radiográficos da artrite neuropática daqueles da osteomielite, especialmente no pé diabético. As margens articulares em uma articulação neuropática tendem a ser distintas, enquanto, na osteomielite, elas são imprecisas. Os exames de imagem podem ser úteis, porém as culturas do tecido da articulação são frequentemente necessárias para excluir a osteomielite. A RM e as cintilografias ósseas utilizando leucócitos e imunoglobulina G marcados com índio-111, que irão mostrar maior captação na osteomielite, porém não em uma articulação neuropática, podem ser úteis. Uma cintilografia óssea com tecnécio não diferenciará a osteomielite da artrite neuropática, pois a captação aumentada é observada em ambas. O líquido articular na artrite neuropática não é de natureza inflamatória. Pode ser xantocrômico ou até mesmo sanguinolento e pode conter fragmentos de sinóvia, cartilagem e osso. O achado de cristais de pirofosfato di-hidrato de cálcio sustenta o diagnóstico de artropatia induzida por cristais. Na ausência desses cristais, um número aumentado de leucócitos pode indicar osteomielite.

TRATAMENTO DOENÇA ARTICULAR NEUROPÁTICA

O enfoque primário do tratamento consiste em estabilizar a articulação. O tratamento do distúrbio subjacente, até mesmo quando bem-sucedido, em geral não afeta a doença articular estabelecida. As órteses e talas são úteis. Seu uso exige vigilância rigorosa, visto que os pacientes podem ser incapazes de reconhecer a pressão exercida por uma órtese inadequadamente ajustada. No paciente diabético, o reconhecimento precoce e o tratamento do pé de Charcot – proibição de sustentação do peso pelo pé durante pelo menos 8 semanas – possivelmente podem prevenir o desenvolvimento de doença grave. A fusão de uma articulação instável pode aprimorar a função e reduzir a dor, porém a ausência de consolidação é frequente, especialmente quando a imobilização da articulação é inadequada.

OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA E BAQUETEAMENTO DIGITAL

A osteoartropatia hipertrófica (OAH) caracteriza-se por baqueteamento dos dedos e, nos estágios mais avançados, por formação de osso novo periosteal e derrames sinoviais. A OAH pode ser primária ou familiar e pode começar na infância. A OAH secundária está associada a neoplasias malignas intratorácicas, a doença pulmonar supurativa e a algumas doenças pulmonares hipoxêmicas, cardiopatia congênita e vários outros distúrbios. O baqueteamento constitui quase sempre uma característica da OAH, mas pode ocorrer como manifestação isolada (Fig. 397.2). A presença isolada de baqueteamento digital pode ser congênita, ou pode representar um estágio inicial, ou um elemento no espectro da OAH. O baqueteamento adquirido isolado possui o mesmo significado clínico do baqueteamento associado à periostite.

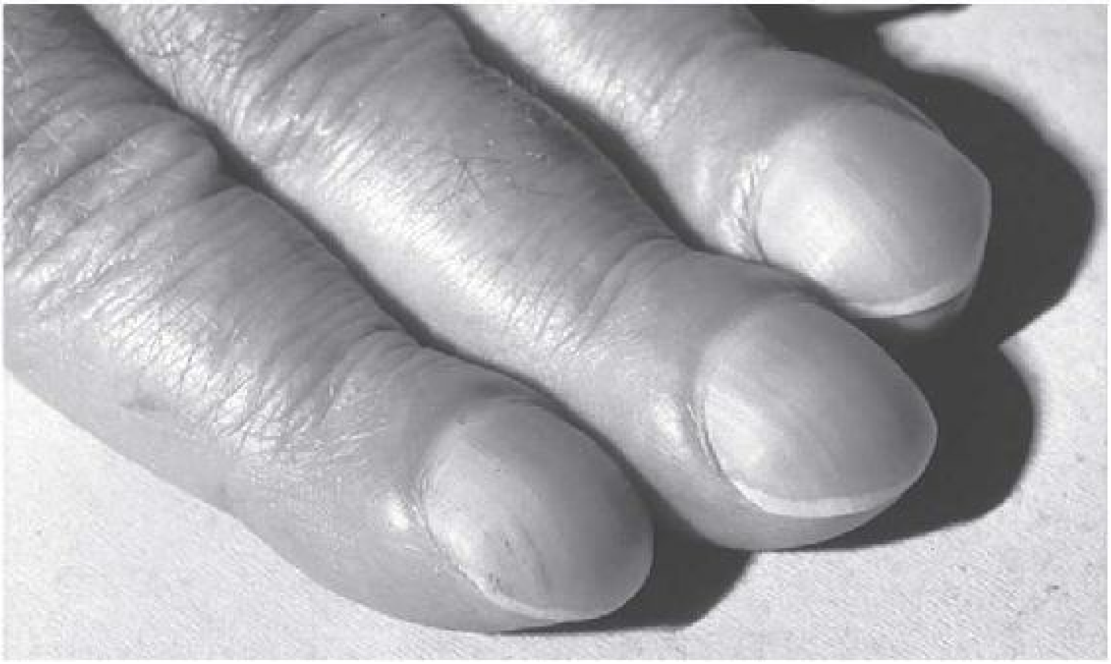

FIGURA 397.2 Baqueteamento dos dedos. *(Reimpressa da The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995. Reproduzida com autorização do American College of Rheumatology.)*

Patologia e fisiopatologia da OAH adquirida Na OAH, as alterações ósseas nas extremidades distais começam como periostite seguida de formação de osso novo. Nesse estágio, pode ser observada uma área radiotransparente entre o osso novo periosteal e a cortical subjacente. Com a progressão desse processo, ocorre deposição de múltiplas camadas de osso novo, que se tornam contíguas com o córtex, resultando em espessamento cortical. A porção externa do osso possui aparência laminada, com uma superfície irregular. Inicialmente, o processo de formação de osso novo periosteal envolve as diáfises proximais e distais da tíbia, da fíbula, do rádio e da ulna e, menos frequentemente, do fêmur, do úmero, dos ossos metacarpais, metatársicos e falanges. Ocasionalmente, as escápulas, clavículas, costelas e ossos pélvicos também são afetados. As membranas interósseas adjacentes podem sofrer ossificação. A distribuição das manifestações ósseas é habitualmente bilateral e simétrica. Os tecidos moles que recobrem o terço distal dos braços e das pernas podem ficar espessados. A proliferação de tecido conectivo ocorre no leito ungueal e no coxim volar dos dedos, conferindo às falanges distais um aspecto de baqueta de tambor. Os pequenos vasos sanguíneos nos dedos em baqueta de tambor são dilatados e possuem paredes espessadas. Além disso, aumenta o número de anastomoses arteriovenosas.

Foram sugeridas várias teorias para a patogênese da OAH, porém muitas foram refutadas ou não conseguiram explicar o desenvolvimento da condição em todos os distúrbios clínicos associados à OAH. As teorias neurogênicas e humorais propostas previamente não são mais consideradas explicações plausíveis para OAH. Os estudos realizados sugeriram um papel para as plaquetas no desenvolvimento da OAH. Foi observado que os megacariócitos e as grandes partículas de plaquetas presentes na circulação venosa são fragmentados em sua passagem pelo pulmão normal. Nos pacientes com cardiopatia congênita cianótica e em outros distúrbios associados a *shunts* da direita para a esquerda, essas grandes partículas plaquetárias não passam pelo o pulmão e alcançam as extremidades distais, em que podem interagir com as células endoteliais. A ativação das plaquetas e células endoteliais na porção distal dos membros pode resultar na liberação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e de outros fatores que levam à proliferação do tecido conectivo e periósteo. A estimulação dos fibroblastos pelo PDGF e fator de crescimento transformador β resulta em crescimento celular e síntese do colágeno. Os níveis plasmáticos elevados do antígeno do fator de von Willebrand foram encontrados em pacientes tanto com a forma primária quanto com a secundária de OAH, indicando ativação e dano endoteliais. Anormalidades da síntese do colágeno foram demonstradas na pele afetada dos pacientes com OAH primária. Outros fatores estão, sem dúvida alguma, envolvidos na patogênese da OAH, e são necessários mais estudos para elucidar esse distúrbio.

Manifestações clínicas A OAH primária ou familiar, também denominada de *paquidermoperiostite* ou *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, costuma começar insidiosamente durante a puberdade. Em uma proporção menor de pacientes, o início é observado no primeiro ano de vida. O distúrbio é herdado como traço autossômico dominante, com expressão variável, e é nove vezes mais comum entre meninos do que em meninas. Cerca de 33% dos pacientes possuem uma história familiar de OAH primária.

A OAH primária caracteriza-se por baqueteamento, periostite e características incomuns da pele. Um pequeno número de pacientes com essa síndrome não expressa o baqueteamento digital. As alterações cutâneas e a periostite são elementos proeminentes dessa síndrome. A pele fica espessada e áspera. Surgem pregas labiais profundas, e a fronte pode ficar enrugada. Os pacientes podem ter pálpebras de aspecto pesado e ptose. Com frequência, a pele fica oleosa e pode haver transpiração excessiva nas mãos e nos pés. Os pacientes também podem apresentar acne vulgar, seborreia e foliculite. Em uns poucos pacientes, a pele sobre o couro cabeludo fica muito espessa e corrugada, característica que recebeu a designação descrita de *cutis verticis gyrata*. As partes distais dos membros, particularmente as pernas, sofrem espessamento em consequência da proliferação de novo osso e tecido mole; quando o processo é extenso, as partes distais dos membros inferiores assemelham-se àquelas de um elefante. Não é comum a periostite ser dolorosa, mas pode ser na OAH secundária. O baqueteamento dos dedos pode ser extenso, produzindo grandes deformidades bulbiformes e perda da destreza. O baqueteamento afeta também os dedos dos pés. Os pacientes podem apresentar dor articular e periarticular, particularmente nos tornozelos e joelhos, e o movimento articular pode estar ligeiramente restrito em virtude do crescimento ósseo periarticular excessivo. Derrames não inflamatórios ocorrem nos punhos, joelhos e tornozelos. Não se observa hipertrofia sinovial. As anormalidades associadas observadas nos pacientes com OAH primária incluem gastropatia hipertrófica, falência da medula óssea, distribuição dos pelos pubianos no padrão feminino, ginecomastia e defeitos na sutura craniana. Nos pacientes com OAH primária, os sintomas desaparecem quando é alcançada a vida adulta.

A OAH secundária a uma doença subjacente ocorre mais frequentemente que a OAH primária. Acompanha grande variedade de distúrbios e pode preceder em vários meses as características clínicas do distúrbio associado. O baqueteamento é mais frequente que a síndrome plena de OAH nos pacientes com enfermidades associadas. Levando-se em conta que o baqueteamento digital evolui ao longo de vários meses e costuma ser assintomático, com bastante frequência será reconhecido primeiro pelo médico e não pelo paciente. Os pacientes podem experimentar uma sensação de queimação nas pontas dos dedos. O baqueteamento digital caracteriza-se pelo alargamento das pontas digitais, aumento de volume do coxim volar distal, convexidade do contorno ungueal e desaparecimento do ângulo normal de 15º entre a unha proximal e a cutícula. A espessura do dígito na base da unha é maior que a espessura ao nível da articulação interfalângica distal. Uma mensuração objetiva do baqueteamento digital pode ser feita determinando-se o diâmetro na base da unha e ao nível da articulação interfalângica distal de todos os 10 dígitos. Existe baqueteamento digital quando a soma das relações dos dígitos individuais for > 10. À cabeceira do paciente, o baqueteamento digital pode ser reconhecido, solicitando ao paciente que coloque a superfície dorsal das falanges distais dos quartos dedos juntos com as unhas em oposição recíproca. Normalmente, uma área aberta é visível entre as bases das unhas em oposição; quando existe baqueteamento digital, esse espaço aberto deixa de ser visível. A base da unha transmite uma sensação esponjosa quando comprimida e a unha pode ser sacudida facilmente sobre seu leito. Quando o baqueteamento digital é avançado, o dedo pode adquirir o aspecto de uma baqueta de tambor e a articulação interfalângica distal pode ficar hiperestendida. O acometimento periosteal nas extremidades distais pode produzir dor em queimação ou de localização profunda. A dor, que pode ser muito incapacitante, é agravada pela posição de declive e aliviada pela elevação dos membros afetados. A pressão aplicada sobre a parte distal dos antebraços e das pernas ou a percussão suave dos ossos longos distais, como a tíbia, podem produzir bastante dor.

Os pacientes podem apresentar dor articular, na maioria das vezes nos tornozelos, punhos e joelhos. Podem existir derrames articulares, que, em geral, são pequenos e de natureza não inflamatória. As pequenas articulações das mãos são afetadas apenas raramente. A dor articular ou dos ossos longos intensa pode ser o sintoma inicial de uma malignidade pulmonar subjacente e pode preceder o aparecimento do baqueteamento digital. Além disso, a progressão da OAH tende a ser mais rápida quando associada a malignidades, mais particularmente o carcinoma broncogênico. Podem ocorrer derrames não inflamatórios do joelho, porém com dor de intensidade variável antes do aparecimento do baqueteamento e sintomas de periostite distal. Diferentemente da OAH primária, a OAH secundária não apresenta comumente sudorese excessiva e oleosidade da pele nem espessamento da pele facial.

A OAH ocorre em 5-10% dos pacientes com malignidades intratorácicas, com as mais comuns sendo o carcinoma broncogênico e os tumores pleurais **(Quadro 397.3)**. As metástases pulmonares raramente causam OAH. A OAH também é observada em pacientes com infecções intratorácicas, incluindo abscessos pulmonares, empiema e bronquiectasia, porém é incomum na tuberculose pulmonar. A OAH pode acompanhar a pneumonite intersticial crônica, a sarcoidose e a fibrose cística. Nessa última, o baqueteamento digital é mais comum do que a síndrome totalmente desenvolvida de OAH. Outras causas de baqueteamento digital incluem cardiopatia congênita com *shunts* da direita para a esquerda, endocardite bacteriana, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, espru e neoplasias do esôfago, fígado e intestinos delgado e grosso. Nos pacientes com cardiopatia congênita com *shunts* da direita para a esquerda, o baqueteamento isoladamente ocorre com mais frequência do que a síndrome totalmente desenvolvida de OAH.

QUADRO 397.3 **DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA**

Pulmonares
  Carcinoma broncogênico e outras neoplasias
  Abscessos pulmonares, empiema, bronquiectasia
  Pneumonite intersticial crônica
  Fibrose cística
  Sarcoidose

- Gastrintestinais
  - Doença inflamatória intestinal
  - Espru
  - Neoplasia: do esôfago, do fígado, do intestino
- Cardiovasculares
  - Cardiopatia congênita cianótica
  - Endocardite bacteriana subaguda
- Enxertos arteriais infectados[a]
- Aneurisma da aorta[b]
- Aneurisma das principais artérias dos membros[a]
- Ducto arterioso patente[b]
- Fístula arteriovenosa dos principais vasos dos membros[a]
- Tireóideos (acropatia tireóidea)
- Hipertireoidismo (doença de Graves)

[a]Acometimento unilateral. [b]Acometimento bilateral dos membros inferiores.

O baqueteamento digital unilateral foi observado em associação a aneurismas das principais artérias dos membros, a enxertos arteriais infectados e a fístulas arteriovenosas dos vasos braquiais. O baqueteamento dos dedos dos pés, porém não dos dedos das mãos, tem sido associado a aneurismas da parte abdominal da aorta infectados e a presença de ducto arteriose patente. O baqueteamento de um único dedo pode acompanhar um traumatismo e foi relatado na gota tofácea e na sarcoidose. Enquanto o baqueteamento digital ocorre mais comumente que a síndrome plena na maioria das doenças, a periostite na ausência de baqueteamento digital foi observada no membro afetado dos pacientes com enxertos arteriais infectados.

O hipertireoidismo (doença de Graves), tratado ou não, está associado ocasionalmente ao baqueteamento digital e à periostite dos ossos das mãos e dos pés. Essa condição é denominada de *acropatia tireóidea*. A periostite é assintomática e ocorre na metade da diáfise e na porção diafisária dos ossos metacarpais e das falanges. Pode ocorrer dor intensa nas articulações das mãos; essa dor pode responder ao tratamento bem-sucedido da disfunção da tireoide. Os ossos longos dos membros são afetados apenas raramente. Níveis elevados do estimulador tireoidiano de ação prolongada são encontrados no soro desses pacientes.

Achados laboratoriais As anormalidades laboratoriais refletem o distúrbio subjacente. O líquido sinovial nas articulações afetadas contém < 500 leucócitos/µL, e as células são predominantemente mononucleares. As radiografias mostram uma débil linha transparente abaixo do osso periosteal ao longo da diáfise dos ossos longos em sua extremidade distal. Essas alterações são observadas mais frequentemente nos tornozelos, punhos e joelhos. As extremidades das falanges distais podem mostrar reabsorção óssea. Os exames com radionuclídeos mostram uma captação linear pericortical ao longo das margens corticais dos ossos longos, que pode preceder qualquer alteração radiográfica.

TRATAMENTO OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA

O tratamento da OAH consiste em identificar o distúrbio associado e tratá-lo de maneira apropriada. Os sinais e sintomas de OAH podem desaparecer por completo com a remoção ou quimioterapia efetiva de um tumor ou com antibioticoterapia para infecção pulmonar crônica e drenagem de um local infectado. Vagotomia ou bloqueio percutâneo do nervo vago resultam em alívio sintomático em alguns pacientes. AINEs ou analgésicos podem ajudar a controlar os sintomas de OAH.

SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEXA

A síndrome de distrofia simpática reflexa recebe atualmente a designação de *síndrome de dor regional complexa tipo 1*, de acordo com o novo sistema de classificação da International Association for the Study of Pain. Essa síndrome caracteriza-se por dor e tumefação, habitualmente na parte distal de um membro, acompanhadas de instabilidade vasomotora, alterações tróficas da pele e rápido desenvolvimento de desmineralização óssea. A síndrome de distrofia simpática reflexa, incluindo seu tratamento, é discutida de modo mais detalhado no **Capítulo 454**.

SÍNDROME DE TIETZE E COSTOCONDRITE

A síndrome de Tietze manifesta-se por tumefação dolorosa de uma ou mais articulações costocondrais. A idade por ocasião do início costuma ser antes dos 40 anos e ambos os sexos são afetados igualmente. Na maioria dos pacientes é acometida apenas uma única articulação, em geral, a segunda ou terceira articulação costocondral. O início da dor torácica pode ser súbito ou gradual. A dor pode irradiar-se para os braços ou os ombros e é agravada pelos espirros, tosse, inspirações profundas ou movimentos de rotação do tórax. O termo *costocondrite* é utilizado com frequência como sinônimo para a *síndrome de Tietze*, porém alguns pesquisadores restringem o primeiro termo à dor das articulações costocondrais sem tumefação. A costocondrite é observada nos pacientes com mais de 40 anos de idade; tende a acometer a terceira, a quarta e a quinta articulações costocondrais; e ocorre mais frequentemente em mulheres. Ambas as síndromes podem simular as causas cardíacas ou abdominais altas de dor. A artrite reumatoide, a espondilite anquilosante e a artrite reativa podem acometer as articulações costocondrais, porém são facilmente diferenciadas pelas suas outras manifestações clínicas. Outras causas esqueléticas de dor na parede torácica anterior são a xifoidalgia e a síndrome da costela deslizante, que geralmente acomete a décima costela. Neoplasias malignas, como cânceres de mama, próstata, plasmacitoma e sarcoma, podem invadir as costelas, a coluna torácica ou a parede torácica e produzir sintomas sugestivos da síndrome de Tietze. Os pacientes com osteomalacia podem apresentar dor intensa nas costelas, com ou sem microfraturas documentadas. Essas condições devem ser diferenciadas por meio de radiografias, cintilografia óssea, determinação da vitamina D ou biópsia. Os analgésicos, os anti-inflamatórios e as injeções locais de glicocorticoides geralmente aliviam os sintomas da costocondrite/síndrome de Tietze. É preciso ter cuidado para evitar o diagnóstico excessivo dessas síndromes em pacientes com síndromes de dor torácica aguda; muitos pacientes demonstrarão hipersensibilidade à palpação muito vigorosa das articulações costocondrais.

SÍNDROME DE DOR MIOFASCIAL

A síndrome de dor miofascial caracteriza-se por múltiplas áreas de dor e dolorimento musculoesquelético localizado em associação a pontos hipersensíveis. A dor é profunda e contínua e pode ser acompanhada por uma sensação de queimação. A dor miofascial pode ser regional e acompanhar um traumatismo, o uso excessivo ou a contração estática prolongada de um músculo ou de um grupo muscular, o que pode acontecer ao ler ou escrever em uma escrivaninha ou ao trabalhar em um computador. Além disso, essa síndrome pode estar associada a uma osteoartrite subjacente do pescoço ou da região lombossacra. A dor pode irradiar-se dos pontos dolorosos para áreas definidas distantes da área original de dolorimento. A palpação do ponto doloroso reproduz ou acentua a dor. Esses pontos estão localizados habitualmente no centro de um ventre muscular, mas podem ocorrer em outros locais, tais como junções costosternais, processo xifoide, inserções ligamentares tendinosas, fáscia e áreas de gordura. Os locais dos pontos dolorosos nos músculos foram descritos como transmitindo uma sensação endurecida e tensa, e a palpação pode acarretar uma contração muscular. Entretanto, foi constatado que esses achados não são exclusivos da síndrome de dor miofascial: em um estudo controlado, também estavam presentes em alguns indivíduos “normais”. A dor miofascial acomete mais frequentemente a parte posterior do pescoço, a região lombossacra, os ombros e o tórax. A dor crônica nos músculos do compartimento posterior do pescoço pode envolver sua irradiação desde o ponto doloroso nos músculos eretores do pescoço ou a parte descendente do músculo trapézio até a cabeça, dando origem a cefaleias persistentes, que podem durar vários dias. Os pontos dolorosos nos músculos paravertebrais da região lombossacra podem irradiar a dor para as nádegas. A dor pode irradiar-se para a perna a partir de um ponto doloroso no músculo glúteo médio e pode simular a ciática. Um ponto doloroso no músculo infraespinal pode produzir dor local e irradiada sobre o músculo deltoide lateral e descendo pela parte externa do braço até a mão. A injeção de um anestésico local, como lidocaína a 1% na área do ponto doloroso, frequentemente resulta em alívio pelo menos transitório da dor. Outra técnica útil consiste em borrifar inicialmente um agente como cloreto de etila do ponto doloroso até a área de dor referida e, em seguida, alongar o músculo. Poderá ser necessário repetir essa manobra várias vezes. A massagem e aplicação de ultrassom na área afetada também podem ser benéficas. Os pacientes devem ser instruídos acerca dos métodos capazes de prevenir os estresses musculares relacionados com o trabalho e à recreação. A postura e as posições de repouso são importantes para prevenir a tensão muscular. Na maioria dos pacientes, o prognóstico é bom. Em alguns pacientes, a síndrome de dor miofascial regional localizada parece evoluir para a fibromialgia mais generalizada **(Cap. 396)**. O sono anormal ou não restaurador é comum nesses pacientes e pode exigir tratamento específico.

NEOPLASIAS E ARTRITE

Os tumores primários e os distúrbios semelhantes a tumores da sinóvia são incomuns, mas devem ser aventados no diagnóstico diferencial da doença monoarticular. Além disso, as metástases para o osso e os tumores ósseos primários adjacentes a uma articulação podem produzir sintomas articulares.

A *sinovite vilonodular pigmentada (SVNP)* caracteriza-se pela proliferação benigna, exuberante e lentamente progressiva de tecido sinovial, acometendo usualmente uma única articulação. A idade mais comum do início é na terceira década, e as mulheres são afetadas com uma frequência ligeiramente maior que os homens. A causa desse distúrbio é desconhecida.

A sinóvia apresenta coloração acastanhada e numerosas vilosidades digitiformes grandes, que se fundem para formar nódulos pedunculados. Existe acentuada hiperplasia nas células sinoviais no estroma das vilosidades. Grânulos de hemossiderina e lipídeo são encontrados no citoplasma dos macrófagos, assim como no tecido intersticial. Podem existir células gigantes multinucleadas. A sinóvia proliferativa cresce para dentro do tecido subsinovial e invade a cartilagem e o osso adjacente.

O quadro clínico da SVNP caracteriza-se pelo início insidioso de tumefação e dor persistentes nas articulações acometidas, mais comumente o joelho. Outras articulações afetadas incluem quadris, tornozelos, articulações calcaneocuboides, cotovelos e pequenas articulações dos dedos das mãos ou dos pés. A doença pode acometer também a bainha dos flexores comuns das mãos ou dos dedos. Com menos frequência, as bainhas tendíneas no punho, tornozelo ou pé podem ser acometidas. Os sintomas de dor, sensação de travamento ou rigidez podem ser inicialmente leves e intermitentes e podem estar presentes por vários anos antes de o paciente procurar assistência médica. As radiografias podem mostrar estreitamento do espaço articular, erosões e cistos subcondrais. O diagnóstico de SVNP é fortemente sugerido por RM gradiente-eco, que revela uma lesão expansiva sinovial de baixa intensidade de sinal, típica de tecido contendo hemossiderina (Fig. 397.3). O líquido sinovial contém sangue e possui uma coloração vermelho-escura ou quase preta. Macrófagos contendo lipídeos podem estar presentes no líquido. O líquido articular pode ser claro se ainda não ocorreu hemorragia. Alguns pacientes podem ter comprometimento poliarticular.

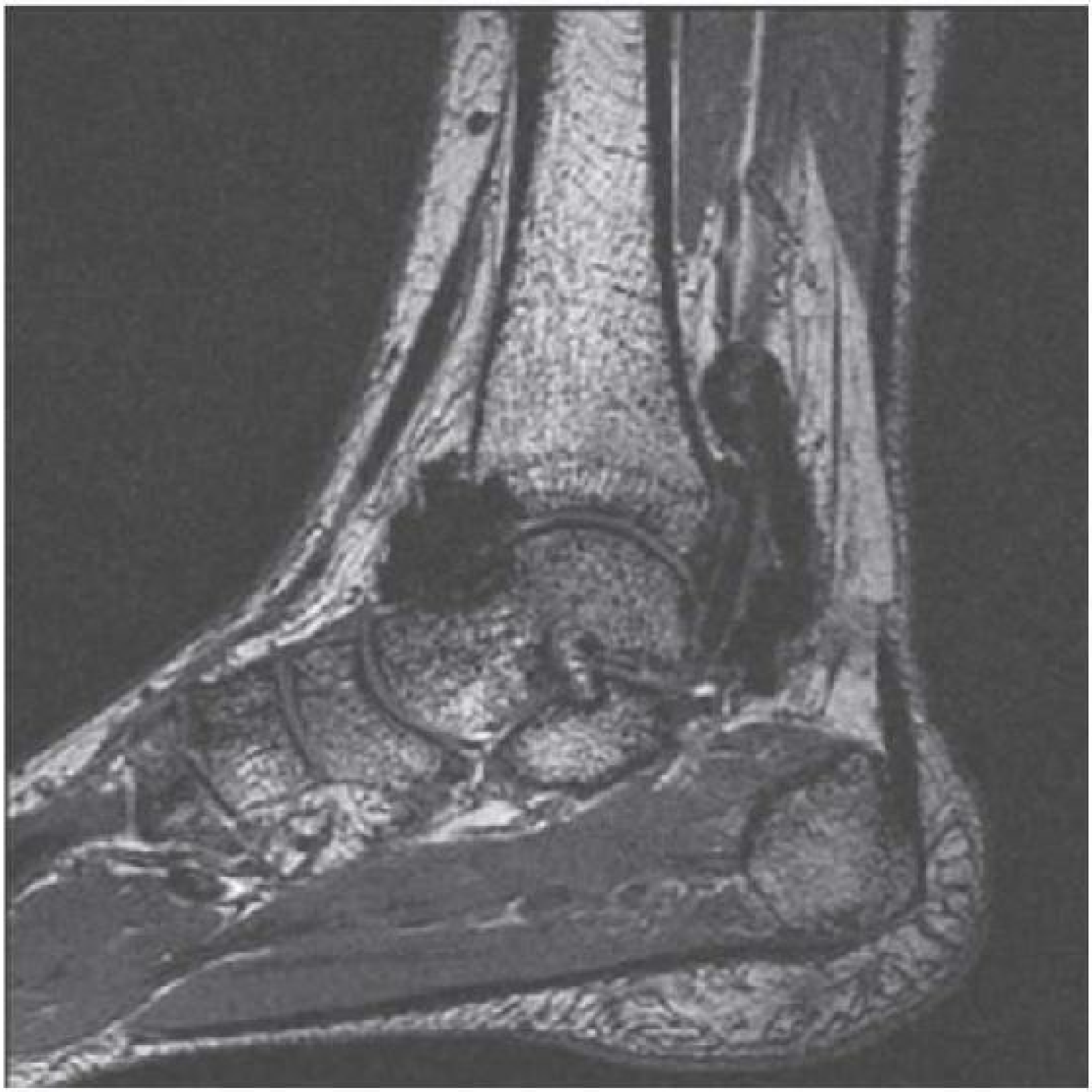

FIGURA 397.3 Sinovite vilonodular pigmentada. Imagem sagital de RM gradiente-eco mostrando uma massa que está em contato com o colo do tálus, com baixo sinal típico de tecido contendo hemossiderina. *(Cortesia de Donald Flemming, MD; com autorização.)*

O tratamento da SVNP consiste em sinovectomia completa. Com uma sinovectomia incompleta, a sinovite vilonodular recidiva e a velocidade de crescimento tecidual pode ser mais rápida do que era originalmente. A irradiação da articulação afetada tem sido bem-sucedida em alguns pacientes.

A *condromatose sinovial* é um distúrbio caracterizado por múltiplos crescimentos metaplásicos focais de uma cartilagem com aspecto normal na sinóvia ou na bainha tendínea. Fragmentos da cartilagem se soltam e continuam crescendo como corpos livres. Quando ocorrem calcificação e ossificação dos corpos livres, o distúrbio recebe a designação de *osteocondromatose sinovial*. Em geral, o distúrbio é monoarticular e afeta indivíduos jovens ou de meia-idade. O joelho é acometido mais frequentemente, seguido do quadril, cotovelo e ombro. Os sintomas constam de dor, tumefação e mobilidade reduzida da articulação. As radiografias podem mostrar várias calcificações arredondadas dentro da cavidade articular. O tratamento consiste em sinovectomia; no entanto, conforme observado na SVNP, o tumor pode recidivar.

O *sarcoma sinovial* é uma neoplasia maligna frequentemente encontrada próxima a uma grande articulação dos membros superior e inferior, sendo mais comum no membro inferior. Só raramente tem origem na própria articulação. Os sarcomas sinoviais constituem 10% dos sarcomas de tecidos moles. Admite-se que o tumor tenha origem no tecido mesenquimatoso primitivo que se diferencia em células epiteliais e/ou células fusiformes. Podem estar presentes pequenos focos de calcificação na massa tumoral. O sarcoma sinovial ocorre mais frequentemente em adultos jovens e é mais comum nos homens. O tumor manifesta-se como uma massa de crescimento lento de localização profunda próxima de uma articulação, sem muita dor. A área do joelho é o local mais comum, seguido por pé, tornozelo, cotovelo e ombro. Outros locais primários incluem as nádegas, a parede abdominal, o retroperitônio e o mediastino. O tumor se propaga ao longo dos planos teciduais. O local mais comum de metástase visceral é o pulmão. O diagnóstico é estabelecido por biópsia. O tratamento consiste em ressecção ampla do tumor, incluindo o músculo adjacente e os linfonodos regionais, seguida de quimioterapia e radioterapia. Poderá ser necessária a amputação da extremidade distal afetada. A quimioterapia pode ser benéfica em alguns pacientes com doença metastática. Os locais isolados de metástase pulmonar podem ser removidos cirurgicamente. A taxa de sobrevida de 5 anos com tratamento é variável e depende do estadiamento do tumor, variando de cerca de 25 a ≥ 60%. Os sarcomas sinoviais tendem a recidivar localmente e metastatizam para os linfonodos regionais, os pulmões e o esqueleto.

Além das raras metástases diretas de tumores sólidos na sinóvia altamente vascularizada, as neoplasias que surgem em sítios orgânicos não articulares também podem afetar as articulações de outras maneiras. As leucemias agudas em crianças podem simular a artrite inflamatória juvenil com dor articular intensa e febre. Nos adultos, a leucemia mieloide tanto aguda quanto crônica pode infiltrar a sinóvia em raros casos. A leucemia de células pilosas de ocorrência rara tem tendência peculiar a causar oligoartrite inflamatória episódica e tenossinovite; esses episódios são pronunciados e simulam ataques gotosos agudos. Respondem à terapia anti-inflamatória potente com glicocorticoides e com a remissão da leucemia, podem diminuir. Os carcinomas podem estar associados a diversas síndromes articulares paraneoplásicas, incluindo OAH (discutida anteriormente). A fascite palmar aguda com poliartrite constitui uma condição bem descrita, porém rara, associada a determinados tipos de câncer, principalmente adenocarcinomas. Clinicamente, essa síndrome apresenta início bastante abrupto, com dor nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais das mãos e contraturas de rápida evolução dos dedos, devido ao espessamento dos tendões palmares (flexores). Pode-se observar uma síndrome semelhante em diabéticos. A artrite paraneoplásica tem sido descrita e pode ocorrer em vários padrões: doença assimétrica que acomete predominantemente as articulações dos membros inferiores e poliartrite simétrica com acometimento das articulações das mãos. Com frequência, são encontrados tumores após o início da artrite, e muitos pacientes apresentam um período precedente de mal-estar e perda de peso. O início é frequentemente agudo, e os pacientes tendem a ser homens idosos. Essas características devem levantar a suspeita de neoplasia maligna subjacente (ou infecção viral, como hepatite C) como causa da artrite. Em uma série, houve resolução dos sintomas com o tratamento bem-sucedido da neoplasia maligna, e não ocorreu recidiva com a recorrência da neoplasia maligna. A dermatomiosite é uma associação bem descrita com neoplasias malignas, que pode incluir dor articular e artrite. A artrite associada a neoplasia maligna pode responder a AINE e ao tratamento da neoplasia primária.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo representa uma versão revisada do capítulo redigido pelo Dr. Bruce C. Gilliland nas edições anteriores do Harrison. O Dr. Gilliland faleceu em 17 de fevereiro de 2007. Foi colaborador do Medicina Interna de Harrison desde a 11ª edição.

398

Distúrbios periarticulares dos membros superior e inferior

Carol A. Langford

Diversos distúrbios periarticulares têm se tornado cada vez mais comuns, devido, em parte, à maior participação de indivíduos de uma ampla faixa etária em esportes amadores. Em geral, os distúrbios periarticulares acometem mais o joelho ou o ombro. Com exceção da bursite, a dor no quadril é com mais frequência articular ou referida de uma doença que acomete outra estrutura **(Cap. 393)**. Neste capítulo se discutem alguns dos distúrbios periarticulares mais comuns.

BURSITE

A bursite refere-se à inflamação de uma bursa, que é um saco de paredes finas revestido de tecido sinovial. A função da bursa consiste em facilitar o movimento dos tendões e dos músculos sobre proeminências ósseas. A bursite pode ser causada por forças de atrito em excesso, em decorrência de uso excessivo, traumatismo, doença sistêmica (p. ex., artrite reumatoide, gota) ou infecção. A *bursite subacromial* (bursite subdeltóidea) constitui a forma mais comum de bursite. A bursa subacromial, que é contígua à bursa subdeltóidea, está localizada entre a superfície inferior do acrômio e a cabeça do úmero e é coberta pelo músculo deltoide. A bursite é causada por movimento repetitivo com o braço acima da cabeça e, com frequência, acompanha a tendinite do manguito rotador. Outra forma encontrada frequentemente é a *bursite trocantérica*, que envolve a bursa ao redor da inserção do músculo glúteo médio no trocanter maior do fêmur. Os pacientes relatam a ocorrência de dor na face lateral do quadril e parte superior da coxa e apresentam hipersensibilidade na face posterior do trocanter maior. A rotação lateral e a abdução resistida do quadril induzem dor. A *bursite do olécrano* ocorre sobre a parte posterior do cotovelo, e, quando a área está agudamente inflamada, deve-se descartar a possibilidade de infecção ou gota pela aspiração do líquido da bursa e realização de uma coloração de Gram e cultura do líquido, bem como exame do líquido à procura de cristais de urato. A *bursite calcânea* (do *tendão de Aquiles*) acomete a bursa localizada acima da inserção do tendão do calcâneo e resulta do uso excessivo e de calçados apertados. A *bursite retrocalcânea* acomete a bursa localizada entre o calcâneo e a superfície posterior do tendão de

Aquiles. A dor é percebida na parte posterior do calcanhar, e a tumefação aparece na face medial e/ou lateral do tendão. Ocorre em associação a espondiloartrites, artrite reumatoide, gota ou traumatismo. A *bursite isquiática* afeta a bursa que separa o músculo glúteo médio da tuberosidade isquiática e desenvolve-se em consequência de posição sentada prolongada e movimento giratório sobre superfícies duras. A *bursite do iliopsoas* afeta a bursa localizada entre o músculo iliopsoas e a articulação do quadril e situa-se lateralmente aos vasos femorais. A dor é percebida sobre essa área e agrava-se com a extensão e a flexão do quadril. A *bursite anserina* é uma inflamação da bursa subtendínea do músculo sartório localizada sobre a face medial da tíbia, imediatamente abaixo do joelho e sob o tendão conjunto; manifesta-se com dor ao subir escadas. Ocorre hipersensibilidade sobre a inserção do tendão conjunto dos músculos sartório, grácil e semitendíneo. A *bursite pré-patelar* ocorre na bursa situada entre a patela e a pele sobrejacente; é causada pela posição ajoelhada sobre superfícies duras. Além disso, podem ocorrer gota e infecção nesse local. Geralmente, a bursite é diagnosticada pela anamnese e pelo exame físico, porém a ultrassonografia pode desempenhar um papel útil em casos selecionados para o estabelecimento do diagnóstico e orientação sobre injeções de glicocorticoides. O tratamento da bursite consiste em prevenção da situação agravante, repouso da parte afetada, administração de um anti-inflamatório não esteroide (AINE), quando apropriado para determinado paciente, ou injeção local de glicocorticoides.

TENDINITE DO MANGUITO ROTADOR E SÍNDROME DO IMPACTO

A tendinite do manguito rotador constitui a principal causa de ombro doloroso, e, atualmente, acredita-se que seja causada pela inflamação do(s) tendão(ões). O manguito rotador é constituído pelos tendões dos músculos supraespinal, infraespinal, subescapular e redondo menor e insere-se nos tubérculos do úmero. Entre os tendões que formam o manguito rotador, o tendão do músculo supraespinal é o mais frequentemente acometido, provavelmente devido a seu impacto repetido (*síndrome do impacto*) entre a cabeça do úmero e a superfície inferior do terço anterior do acrômio e o ligamento coracoacromial acima, bem como devido à redução de seu suprimento sanguíneo que ocorre com a abdução do braço **(Fig. 398.1)**. O tendão do músculo infraespinal e o da cabeça longa do músculo bíceps braquial são acometidos com menos frequência. O processo começa com edema e hemorragia do manguito rotador, que evoluem para espessamento fibrótico e, por fim, para a degeneração do manguito rotador com lacerações tendíneas e esporões ósseos. A bursite subacromial também acompanha essa síndrome. Em geral, os sintomas aparecem após uma lesão ou em consequência de uso excessivo, particularmente com atividades que envolvem a elevação do braço com certo grau e flexão anterógrada. A síndrome do impacto ocorre em pessoas que praticam beisebol, tênis, natação ou ocupações que exigem a elevação repetida do braço. Os indivíduos com mais de 40 anos de idade são particularmente suscetíveis. Os pacientes queixam-se de dor vaga no ombro, que pode interferir no sono. Ocorre dor intensa quando o braço é abduzido ativamente em uma posição acima da cabeça. O arco entre 60° e 120° é particularmente doloroso. Observa-se a presença de dolorimento sobre a face lateral da cabeça do úmero, logo abaixo do acrômio. Os sintomas podem ser aliviados com o uso de AINE, injeção local de glicocorticoides e fisioterapia. Pode ser necessário proceder a uma descompressão cirúrgica do espaço subacromial em pacientes refratários ao tratamento conservador.

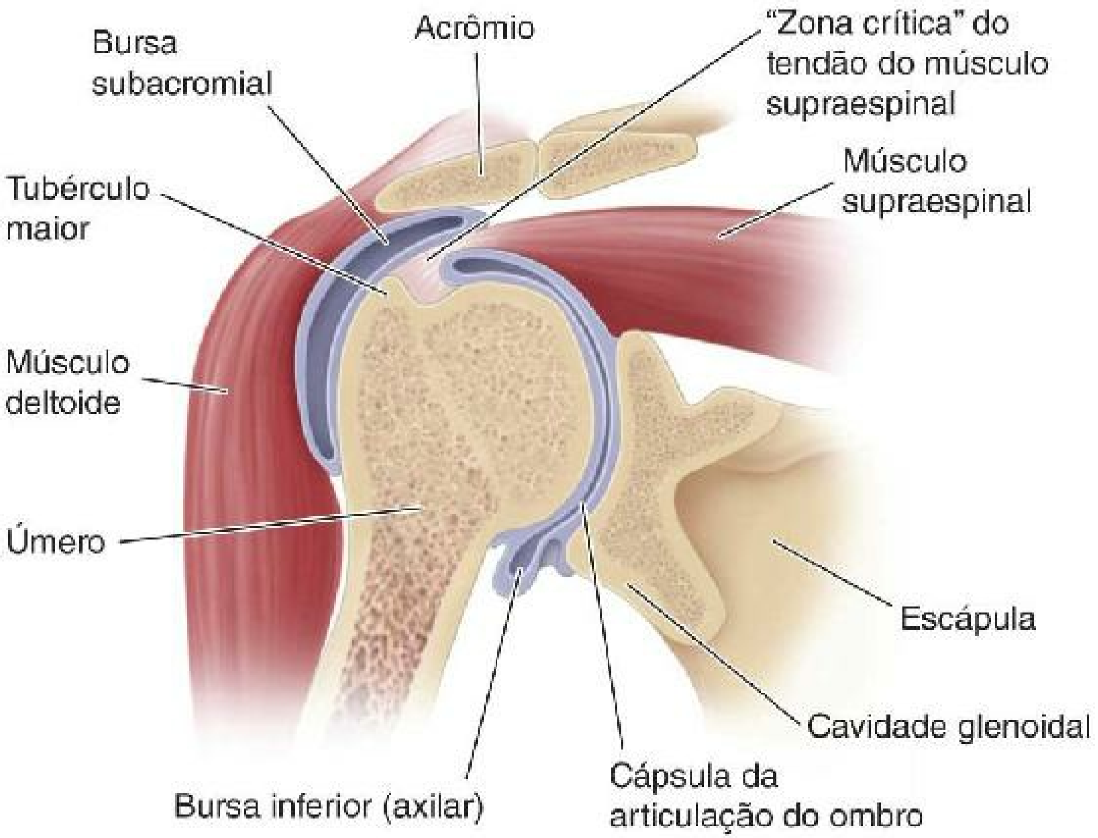
Bursa subacromial
Acrômio
"Zona crítica" do tendão do músculo supraespinal
Músculo supraespinal
Tubérculo maior
Músculo deltoide
Úmero
Escápula
Cavidade glenoidal
Cápsula da articulação do ombro
Bursa inferior (axilar)

FIGURA 398.1 Corte coronal do ombro, ilustrando as relações da articulação do ombro, da cápsula articular, da bursa subacromial e do manguito rotador (tendão do músculo supraespinal). *(De F. Kozin, in Arthritis and Allied Conditions, 13th ed, WJ Koopman [ed]. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, com autorização.)*

Os pacientes podem lacerar agudamente o tendão do músculo supraespinal ao cair sobre o braço hiperestendido ou ao levantar um objeto pesado. Os sintomas consistem em dor, juntamente com fraqueza da abdução e rotação lateral do ombro. Ocorre desenvolvimento de atrofia dos músculos supraespinais. O diagnóstico é estabelecido por artrografia, ultrassonografia ou ressonância magnética (RM). Pode haver necessidade de reparo cirúrgico em pacientes que não respondem às medidas conservadoras. Nos pacientes com lacerações moderadas a graves e perda funcional, a cirurgia está indicada.

TENDINITE CALCIFICADA

A tendinite calcificada caracteriza-se pelo depósito de sais de cálcio, principalmente hidroxiapatita dentro de um tendão. O mecanismo exato da calcificação não é conhecido, mas pode ser iniciado por isquemia ou degeneração do tendão. O tendão do músculo supraespinal é acometido com mais frequência, visto que sofre impacto frequente e apresenta um suprimento sanguíneo reduzido quando o braço está em abdução. Em geral, a condição instala-se depois dos 40 anos de idade. A calcificação dentro do tendão pode provocar inflamação aguda, produzindo dor súbita e intensa no ombro. Todavia, pode ser assintomática ou não relacionada com os sintomas do paciente. O diagnóstico de tendinite calcificada pode ser estabelecido por ultrassonografia ou radiografia. Os casos são, em sua maioria, autolimitados e respondem ao tratamento conservador, com fisioterapia e/ou AINE. Um subgrupo de pacientes é refratário e exige aspiração com agulha percutânea guiada por ultrassonografia e lavagem ou cirurgia.

TENDINITE BICIPITAL E RUPTURA DO TENDÃO DO BÍCEPS

A tendinite ou tenossinovite bicipital é produzida pelo atrito sobre o tendão da cabeça longa do músculo bíceps braquial, quando passa através do sulco bicipital. Quando a inflamação é aguda, os pacientes apresentam dor na parte anterior do ombro, que se irradia ao longo do músculo bíceps até o antebraço. A abdução e rotação lateral do braço são dolorosas e limitadas. O sulco bicipital é muito hipersensível à palpação. A dor pode ser induzida ao longo do trajeto do tendão, durante supinação do antebraço contra a resistência, com o cotovelo em 90° (sinal de supinação de Yergason). A ruptura aguda do tendão durante a supinação do antebraço contra a resistência, com frequência, produz dor. No paciente jovem, pode-se efetuar um reparo cirúrgico. A ruptura do tendão em um indivíduo idoso pode estar associada a pouca ou nenhuma dor e é reconhecida pela presença de tumefação persistente do músculo bíceps produzida pela retração da cabeça longa do bíceps. Nessa circunstância, a cirurgia geralmente não é necessária.

TENOSSINOVITE DE QUERVAIN

Nessa condição, a inflamação acomete o músculo abdutor longo do polegar e o músculo extensor curto do polegar, visto que esses tendões passam através de uma bainha fibrosa no processo estiloide do rádio. A causa habitual consiste em torção repetitiva do punho. Pode ocorrer durante a gravidez, bem como em mães que seguram o bebê com o polegar em hiperextensão. Os pacientes relatam dor quando seguram algo com o polegar, como no pinçamento. Com frequência, ocorrem tumefação e hipersensibilidade sobre o processo estiloide do rádio. O sinal de Finkelstein é positivo. Ele é induzido solicitando-se ao paciente que coloque o polegar na palma da mão e feche os dedos sobre ele; a seguir, o punho é desviado na direção ulnar, resultando em dor sobre a bainha do tendão acometido na área do processo estiloide do rádio. O tratamento consiste inicialmente em imobilização do punho e uso de AINE. Quando a dor é intensa ou refratária ao tratamento conservador, as injeções de glicocorticoides podem ser muito efetivas.

TENDINITE PATELAR (JOELHO DO SALTADOR)

A tendinite acomete o tendão da patela em sua inserção no polo inferior da patela. Os pacientes podem apresentar dor quando saltam durante uma partida de basquete ou de voleibol, quando sobem escadas ou realizam um agachamento profundo com os joelhos flexionados. Observa-se a presença de hipersensibilidade sobre o polo inferior da patela ao exame. O tratamento consiste em repouso, aplicação de gelo e AINE, seguidos de fortalecimento e aumento da flexibilidade.

SÍNDROME DA BANDA ILIOTIBIAL

A banda iliotibial é um tecido conectivo espesso que se estende do ílio até a fíbula. Os pacientes com síndrome da banda iliotibial geralmente apresentam dor indistinta ou em queimação no local em que a banda segue o seu percurso sobre o côndilo lateral do fêmur no joelho; a dor também pode irradiar-se pela coxa em direção ao quadril. Os fatores que predispõem à síndrome da banda iliotibial incluem alinhamento do joelho em varo, corrida de distância excessiva, calçados inadequados ou corrida contínua em terreno acidentado. O tratamento consiste em repouso, AINE, fisioterapia e consideração dos fatores de risco, como calçados e superfície de corrida. A injeção de glicocorticoide na área de hipersensibilidade pode proporcionar alívio; todavia é preciso evitar a corrida durante pelo menos 2 semanas após a injeção. A liberação cirúrgica da banda iliotibial tem sido útil nos raros casos em que os pacientes não respondem ao tratamento conservador.

CAPSULITE ADESIVA

Frequentemente designada como “ombro congelado”, a capsulite adesiva caracteriza-se por dor e restrição do movimento do ombro, geralmente na ausência de doença intrínseca dessa articulação. A capsulite adesiva pode ocorrer após uma bursite ou tendinite do ombro, ou pode estar associada a distúrbios sistêmicos, como doença pulmonar crônica, infarto do miocárdio e diabetes melito. A imobilidade prolongada do braço contribui para o desenvolvimento da capsulite adesiva. Patologicamente, a cápsula do ombro sofre espessamento, e pode haver um leve infiltrado inflamatório crônico e fibrose.

A capsulite adesiva ocorre mais em mulheres após os 50 anos de idade. Em geral, a dor e a rigidez instalam-se de modo gradual, porém progridem rapidamente em alguns pacientes. Com frequência, ocorre dor noturna no ombro acometido, e essa dor pode interferir no sono. O ombro apresenta-se hipersensível à palpação, e ocorre restrição do movimento tanto ativo quanto passivo. As radiografias do ombro revelam osteopenia. Geralmente, o diagnóstico é estabelecido pelo exame físico, mas pode ser confirmado, se necessário, por artrografia, em que apenas uma quantidade limitada de material de contraste, normalmente < 15 mL, pode ser injetada sob pressão na articulação do ombro.

Na maioria dos pacientes, a capsulite adesiva melhora espontaneamente no decorrer de 1-3 anos após o início. Embora a dor seja geralmente aliviada, muitos pacientes permanecem com alguma limitação na movimentação do ombro. A mobilização precoce do braço após a ocorrência de lesão do ombro pode prevenir o desenvolvimento dessa doença. A fisioterapia fornece a base do tratamento para a capsulite adesiva. As injeções locais de glicocorticoides e o uso de AINE também podem produzir alívio dos sintomas. A injeção lenta, porém vigorosa, de material de contraste na articulação pode produzir lise das aderências e distender a cápsula, resultando em melhora do movimento do ombro. A manipulação sob anestesia pode ser útil em alguns pacientes.

EPICONDILITE LATERAL (COTOVELO DO TENISTA)

A epicondilite lateral, ou cotovelo do tenista, é uma condição dolorosa, que acomete os tecidos moles sobre a face lateral do cotovelo. A dor origina-se no local ou próximo do local de inserção dos extensores comuns do epicôndilo lateral e pode irradiar-se para o antebraço e o dorso do punho. A dor aparece geralmente após atividades ocupacionais ou recreativas que envolvem movimentos repetidos de extensão e supinação do punho contra uma resistência. A maioria dos pacientes com esse distúrbio se lesiona em atividades diferentes do tênis, como retirar ervas daninhas, carregar malas de viagem ou pastas ou usar uma chave de fenda. A lesão no tênis ocorre habitualmente ao desferir-se um *backhand* com o cotovelo em flexão. Apertar mãos e abrir portas podem reproduzir a dor. A colisão da parte lateral do cotovelo contra um objeto sólido também pode induzir a dor.

O tratamento consiste normalmente em repouso e a administração de um AINE. O ultrassom, a aplicação de gelo e a massagem por fricção também podem ajudar a aliviar a dor. Quando a dor é intensa, o cotovelo é colocado em uma tipoia ou imobilizado em 90° de flexão. Quando a dor é aguda e bem localizada, a injeção de glicocorticoide utilizando uma agulha de pequeno calibre pode ser efetiva. Após a injeção, o paciente deve ser aconselhado a repousar o braço durante pelo menos 1 mês e a evitar atividades passíveis de agravar a dor no cotovelo. Após a resolução dos sintomas, o paciente deve iniciar uma reabilitação para fortalecer e aumentar a flexibilidade dos músculos extensores antes de reiniciar as atividades físicas envolvendo os braços. Uma faixa colocada no antebraço, 2,5-5,0 cm abaixo do cotovelo, pode ajudar a reduzir a tensão sobre os músculos extensores na sua inserção ao epicôndilo lateral. O paciente deve ser aconselhado a restringir as atividades que exigem extensão e supinação forçadas do punho. Podem ser necessários vários meses para se obter uma melhora. O paciente pode continuar sentindo uma dor leve; todavia, com os devidos cuidados, é possível evitar o retorno da dor debilitante. Em certas ocasiões, pode ser necessária a liberação cirúrgica da aponeurose extensora.

EPICONDILITE MEDIAL

A epicondilite medial é uma síndrome de uso excessivo, que resulta em dor no lado medial do cotovelo, com irradiação para o antebraço. Acredita-se que a causa da síndrome seja a realização de movimentos resistidos e repetitivos de flexão e pronação dos punhos, resultando em microlacerações e tecido de granulação na origem dos músculos pronador redondo e flexores do antebraço, particularmente o músculo flexor radial do carpo. Essa síndrome por uso excessivo é observada normalmente em pacientes com > 35 anos de idade e é muito menos comum do que a epicondilite lateral. Ocorre mais frequentemente em atividades repetitivas relacionadas com o trabalho, mas também é observada com atividades recreativas, como balançar um taco de golfe ou arremessar uma bola de beisebol. Ao exame físico, observa-se a presença de dolorimento imediatamente distal ao epicôndilo medial sobre a origem dos músculos flexores do antebraço. A dor pode ser reproduzida pela resistência contra a flexão e pronação do punho, com o cotovelo em extensão. As radiografias são geralmente normais. O diagnóstico diferencial dos pacientes com sintomas na parte medial do cotovelo incluem lacerações do músculo pronador redondo, lacerações agudas do ligamento colateral medial e instabilidade do ligamento colateral medial. A neurite ulnar, que tem sido observada em 25-50% dos pacientes com epicondilite medial, está associada a hipersensibilidade sobre o nervo ulnar no cotovelo, bem como a hipoestesia e parestesia no lado ulnar da mão.

O tratamento inicial da epicondilite medial é conservador e consiste em repouso, uso de AINE, massagem por fricção, ultrassom e aplicação de gelo. Alguns pacientes podem necessitar de imobilização. As injeções de glicocorticoides no local dolorido também podem ser efetivas. Os pacientes devem ser instruídos a manter repouso durante pelo menos 1 mês. Além disso, os pacientes devem iniciar a fisioterapia após regressão da dor. Nos pacientes com epicondilite medial crônica debilitante, que não responde depois de pelo menos 1 ano de tratamento, a liberação cirúrgica dos músculos flexores em sua origem pode ser necessária e é frequentemente bem-sucedida.

FASCITE PLANTAR

A fascite plantar constitui uma causa comum de dor no pé em adultos, com incidência máxima em indivíduos entre 40-60 anos de idade. A dor origina-se no local ou próximo do local de inserção da fáscia plantar no processo medial da tuberosidade do calcâneo. Diversos fatores aumentam o risco de desenvolver fascite plantar, incluindo obesidade, pé plano (pé chato ou ausência do arco do pé na posição ortostática), pé cavo (exagero do arco normal do pé), dorsiflexão limitada do tornozelo, posição ortostática prolongada, deambulação sobre superfícies duras e calçados inadequados. Nos corredores, a corrida excessiva e uma mudança para uma superfície de corrida mais dura podem desencadear fascite plantar.

O diagnóstico de fascite plantar geralmente pode ser estabelecido com base apenas na anamnese e no exame físico. Os pacientes relatam dor intensa com os primeiros passos ao levantar pela manhã ou após uma atividade durante o dia. A dor geralmente diminui com a atividade de sustentação do peso durante o dia, agravando-se apenas com uma atividade continuada. A dor é agravada ao caminhar descalço ou ao subir escadas. Ao exame, a hipersensibilidade máxima é produzida pela palpação sobre a parte inferior do calcanhar que corresponde ao local de inserção da fáscia plantar.

Exames de imagem podem estar indicados quando o diagnóstico não estiver bem definido. As radiografias simples podem revelar esporões do calcâneo, que têm pouco significado diagnóstico. A ultrassonografia na fascite plantar pode demonstrar um espessamento da fáscia e hipoecogenicidade difusa, indicando edema na inserção da fáscia plantar no calcâneo. A RM é um método sensível para a identificação de fascite plantar, mas geralmente não é necessária para se estabelecer o diagnóstico.

O diagnóstico diferencial de dor na parte inferior do calcanhar inclui fraturas de estresse do calcâneo, espondiloartrites, artrite reumatoide, gota, processos ósseos neoplásicos ou infiltrativos e síndromes de compressão/encarceramento de nervos.

Em mais de 80% dos pacientes com fascite plantar, ocorre resolução dos sintomas dentro de 12 meses. O paciente é aconselhado a reduzir ou interromper as atividades que possam exacerbar a fascite plantar. O tratamento inicial consiste em aplicação de gelo, calor, massagem e alongamento. Os dispositivos ortopédicos proporcionam sustentação da parte medial do arco do pé e podem ser eficazes. O pé é comumente enfaixado com emplastro ou fita adesiva, e alguns pacientes podem ser beneficiados com o uso de uma tala noturna para manter o tornozelo em posição neutra. Pode-se administrar um ciclo curto de AINE aos pacientes, quando os benefícios superarem os riscos. As injeções locais de glicocorticoides também demonstraram ser eficazes, porém podem estar associadas a um risco aumentado de ruptura da fáscia plantar. A fasciotomia plantar é reservada para os pacientes que não melhoraram após pelo menos 6-12 meses de tratamento conservador.

AGRADECIMENTOS

Este capítulo apresenta uma versão revisada do capítulo redigido pelo Dr. Bruce C. Gilliland nas edições anteriores do Harrison. O Dr. Gilliland faleceu em 17 de fevereiro de 2007 e foi colaborador do Medicina Interna de Harrison desde a 11ª edição.

Parte 16: Endocrinologia e metabolismo

SEÇÃO 1

ENDOCRINOLOGIA

399

Abordagem ao paciente com distúrbios endócrinos

J. Larry Jameson

O tratamento dos distúrbios endócrinos exige uma compreensão abrangente do metabolismo intermediário, da fisiologia reprodutiva, do metabolismo ósseo e do crescimento. Assim, a prática da endocrinologia está intimamente ligada a uma estrutura conceitual para compreensão da secreção hormonal, da ação dos hormônios e dos princípios de controle por *feedback* **(Cap. 400e)**. O sistema endócrino é avaliado principalmente pela determinação das concentrações hormonais, o que confere ao clínico uma informação diagnóstica muito valiosa. A maioria dos distúrbios do sistema endócrino é passível de tratamento efetivo após ter sido estabelecido o diagnóstico correto. Os distúrbios de deficiência endócrina são tratados com reposição fisiológica dos hormônios; as condições com excesso de hormônio, que costumam ser causadas por adenomas glandulares benignos, são tratadas pela remoção cirúrgica dos tumores ou pela redução dos níveis hormonais com o uso de medicamentos.

ESCOPO DA ENDOCRINOLOGIA

A especialidade da endocrinologia engloba o estudo das glândulas e dos hormônios que elas produzem. O termo *endócrino* foi cunhado por Starling para diferenciar as ações dos hormônios secretados internamente (*endócrinos*) daqueles secretados externamente (*exócrinos*) ou lançados no interior de um lúmen, como o trato gastrintestinal. O termo *hormônio*, derivado de um termo grego que significa "colocar em movimento", descreve magistralmente as ações dinâmicas dos hormônios, como sua capacidade de induzir respostas celulares e de regular os processos fisiológicos por meio de mecanismos de *feedback*.

Diferentemente de muitas outras especialidades na medicina, não é possível definir a endocrinologia com exatidão ao longo de linhas anatômicas. As glândulas endócrinas clássicas – hipófise, tireoide, paratireoides, ilhotas pancreáticas, suprarrenais e gônadas – comunicam-se amplamente com outros órgãos por meio do sistema nervoso, dos hormônios, das citocinas e dos fatores de crescimento. Além de suas funções sinápticas tradicionais, o cérebro produz uma enorme variedade de hormônios peptídicos, e isso levou à disciplina da neuroendocrinologia. Por meio da produção de fatores de liberação hipotalâmicos, o sistema nervoso central (SNC) exerce a principal influência reguladora sobre a secreção dos hormônios hipofisários **(Cap. 401e)**. O sistema nervoso periférico estimula a medula suprarrenal. Os sistemas imunológico e endócrino também estão intimamente entrelaçados. O cortisol, hormônio das suprarrenais, é um poderoso imunossupressor. As citocinas e as interleucinas (IL) exercem profundos efeitos sobre as funções da hipófise, da suprarrenal, da tireoide e das gônadas. Doenças endócrinas comuns, como a doença tireoidiana autoimune e o diabetes melito tipo 1, são causadas pela desregulação da vigilância e tolerância imunes. Doenças menos comuns, como a síndrome poliglandular, doença de Addison e hipofisite linfocítica, também têm base imunológica.

A interdigitação da endocrinologia com os processos fisiológicos em outras especialidades às vezes obscurece o papel dos hormônios. Por exemplo, os hormônios desempenham importante papel na manutenção da pressão arterial, do volume intravascular e da resistência periférica no sistema cardiovascular. Substâncias vasoativas como as catecolaminas, a angiotensina II, a endotelina e o óxido nítrico participam das alterações dinâmicas do tônus vascular, além de seus inúmeros papéis em outros tecidos. O coração é a principal fonte do peptídeo natriurético atrial, que atua em conformidade com um mecanismo endócrino clássico a fim de induzir a natriurese em um órgão-alvo distante (o rim). A eritropoetina, um hormônio circulante tradicional, é produzida nos rins e estimula a eritropoiese na medula óssea **(Cap. 77)**. Os rins também estão integralmente envolvidos no eixo renina-angiotensina **(Cap. 406)** e são o alvo principal de vários hormônios, incluindo paratormônio (PTH), mineralocorticoides e vasopressina. O trato gastrintestinal produz um número impressionante de hormônios peptídicos, como colecistocinina, renina, gastrina, secretina e peptídeo intestinal vasoativo, entre muitos outros. Os tumores carcinoides e os tumores das ilhotas podem secretar grandes quantidades desses hormônios, levando a síndromes clínicas específicas **(Cap. 113)**. Muitos desses hormônios gastrintestinais são produzidos também no SNC, onde suas funções são pouco compreendidas. O tecido adiposo produz leptina, que age centralmente para controlar o apetite, em conjunto com adiponectina, resistina e outros hormônios que regulam o metabolismo. À medida que hormônios como a inibina, a grelina e a leptina vão sendo descobertos, eles acabam sendo integrados à ciência e à prática da medicina, com base muito mais em seus papéis funcionais do que em seus tecidos de origem.

A caracterização dos receptores hormonais com frequência revela relações inesperadas com fatores existentes em disciplinas não endócrinas. Os receptores do hormônio do crescimento (GH) e da leptina, por exemplo, são membros da família dos receptores das citocinas. Os receptores acoplados à proteína G (GPCR, de *G protein-coupled receptors*), que medeiam as ações de muitos hormônios peptídicos, estão envolvidos em inúmeros processos fisiológicos, incluindo visão, olfato e neurotransmissão.

MECANISMOS PATOLÓGICOS DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS

As doenças endócrinas podem ser divididas em três tipos principais: (1) excesso de hormônios, (2) deficiência de hormônios e (3) resistência aos hormônios **(Quadro 399.1)**.

CAUSAS DE EXCESSO DE HORMÔNIOS

As síndromes de excesso hormonal podem ser causadas pelo crescimento neoplásico de células endócrinas, por doenças autoimunes e pela administração excessiva de hormônio. Os tumores endócrinos benignos, incluindo os tumores da paratireoide, hipófise e adenomas suprarrenais, costumam manter a capacidade de produção hormonal, refletindo talvez o fato de os tumores serem relativamente bem diferenciados. Muitos tumores endócrinos exibem defeitos sutis em seus “pontos de ajuste” para a regulação por *feedback*. Por exemplo, na doença de Cushing, a deficiência na inibição por *feedback* da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) está associada a uma função autônoma. Entretanto, as células tumorais não são completamente resistentes ao *feedback*, como evidenciado pela supressão de ACTH com altas doses de dexametasona (p. ex., o teste com altas doses de dexametasona) **(Cap. 406)**. Defeitos semelhantes no ponto de ajuste são típicos também dos adenomas de paratireoides, assim como dos nódulos autônomos de tireoide.

A base molecular de alguns tumores endócrinos, como as síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) (NEM 1, 2A, 2B), forneceram um conhecimento importante sobre a tumorigênese **(Cap. 408)**. A NEM 1 se caracteriza principalmente por uma tríade de tumores das paratireoides, das ilhotas pancreáticas e da hipófise. A NEM 2 predispõe a carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e hiperparatireoidismo. O gene *MEN1*, localizado no cromossomo 11q13, codifica um suposto gene supressor tumoral, denominado *menin*. À semelhança do paradigma descrito pela primeira vez para o retinoblastoma, o indivíduo acometido herda uma cópia mutante do gene *MEN1*, e a tumorigênese ocorre depois que um "segundo golpe" somático resulta em perda da função do gene *MEN1* normal (por meio da deleção ou de mutações pontuais).

Ao contrário da inativação de um gene supressor tumoral, como ocorre na NEM 1 e em outras síndromes cancerosas hereditárias, a NEM 2 é causada por mutações ativadoras em um único alelo. Nesse caso, as mutações ativadoras do proto-oncogene *RET*, que codifica um receptor tirosina-quinase, resulta em hiperplasia das células C da tireoide na infância antes do desenvolvimento de um carcinoma medular da tireoide. A elucidação desse mecanismo patogênico tornou possível a triagem genética precoce para as mutações *RET* em indivíduos que correm risco de NEM 2, possibilitando a identificação daqueles que podem ser beneficiados por tireoidectomia profilática e triagem bioquímica para feocromocitoma e hiperparatireoidismo.

Mutações que ativam a sinalização dos receptores hormonais foram identificadas em vários GPCRs. Por exemplo, mutações de ativação do receptor do hormônio luteinizante (LH) levam a uma forma de transmissão dominante de puberdade precoce limitada ao sexo masculino, refletindo a estimulação prematura da síntese de testosterona nas células de Leydig **(Cap. 411)**. As mutações ativadoras nesses GPCRs localizam-se predominantemente nos domínios transmembrana e induzem o acoplamento do receptor com a $G_s\alpha$ até mesmo na ausência do hormônio. Como consequência, a adenilato-ciclase é ativada, e os níveis de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico aumentam de modo a simular uma ação hormonal. Um fenômeno semelhante resulta de mutações ativadoras da $G_s\alpha$. Quando essas mutações ocorrem precocemente durante o desenvolvimento, causam a síndrome de McCune-Albright. Quando ocorrem apenas nos somatotropos, as mutações ativadoras da $G_s\alpha$ causam tumores secretores de GH e acromegalia **(Cap. 403)**.

Na doença de Graves autoimune, as interações dos anticorpos com o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH) mimetizam a ação do TSH, levando à superprodução de hormônio **(Cap. 405)**. De maneira análoga aos efeitos das mutações ativadoras do receptor do TSH, esses autoanticorpos estimuladores induzem mudanças conformacionais que liberam o receptor de um estado reprimido, induzindo, dessa forma, o acoplamento do receptor às proteínas G.

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA HORMONAL

A maioria dos exemplos dos estados de deficiência hormonal pode ser atribuída à destruição glandular causada por autoimunidade, cirurgia, infecção, inflamação, infarto, hemorragia ou infiltração tumoral (Quadro 399.1). A destruição autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto) e das células β das ilhotas pancreáticas (diabetes melito tipo 1) é uma causa prevalente de doença endócrina. Mutações em vários hormônios, receptores hormonais, fatores de transcrição, enzimas e canais também podem resultar em deficiências hormonais.

QUADRO 399.1 **CAUSAS DE DISFUNÇÃO ENDÓCRINA**

Tipo de distúrbio endócrino	Exemplos
Hiperfunção	
Neoplasias	
Benignas	Adenomas hipofisários, hiperparatireoidismo, nódulos autônomos da tireoide ou das suprarrenais, feocromocitoma
Malignas	Câncer da suprarrenal, câncer medular da tireoide, carcinoide
Ectópicas	Secreção ectópica de ACTH, SIADH
Neoplasia endócrina múltipla (NEM)	NEM 1, NEM 2
Autoimune	Doença de Graves
Iatrogênico	Síndrome de Cushing, hipoglicemia
Infeccioso/inflamatório	Tireoidite subaguda
Mutações ativadoras dos receptores	Receptores de PTH, LH, TSH, Ca^{2+}, $G_s\alpha$
Hipofunção	
Autoimune	Tireoidite de Hashimoto, diabetes melito tipo 1, doença de Addison, insuficiência poliglandular
Iatrogênico	Hipopituitarismo induzido por irradiação, hipotireoidismo, cirúrgico
Infeccioso/inflamatório	Insuficiência suprarrenal, sarcoidose hipotalâmica
Mutações hormonais	GH, LHβ, FSHβ, vasopressina
Defeitos enzimáticos	Deficiência de 21-hidroxilase
Defeitos do desenvolvimento	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, fatores de transcrição
Deficiência nutricional/vitamínica	Deficiência de vitamina D, deficiência de iodo
Hemorragia/infarto	Síndrome de Sheehan, insuficiência suprarrenal
Resistência hormonal	
Mutações dos receptores	
Membrana	GH, vasopressina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nuclear	AR, TR, VDR, ER, GR, PPARγ
Mutações nas vias sinalizadoras	Osteodistrofia hereditária de Albright

Pós-receptor	Diabetes melito tipo 2, resistência à leptina

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; AR, receptor de androgênio; ER, receptor de estrogênio; FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; GR, receptor de glicocorticoides; LH, hormônio luteinizante; PPAR, receptor ativado do proliferador dos peroxissomos; PTH, paratormônio; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético; TR, receptor do hormônio tireoidiano; TSH, hormônio estimulante da tireoide; VDR, receptor da vitamina D.

RESISTÊNCIA HORMONAL

A maioria das síndromes graves de resistência hormonal é causada por defeitos hereditários nos receptores de membrana, nos receptores nucleares ou nas vias que realizam a transdução dos sinais. Esses distúrbios se caracterizam por ação hormonal defeituosa, não obstante a presença de maiores níveis de hormônios. Na resistência androgênica completa, por exemplo, as mutações no receptor de androgênio resultam em uma aparência de fenótipo feminino em homens genéticos (XY), mesmo com níveis aumentados de LH e testosterona **(Cap. 408)**. Além desses distúrbios genéticos relativamente raros, as formas adquiridas mais comuns de resistência hormonal funcional incluem a resistência à insulina no diabetes tipo 2, a resistência à leptina na obesidade e a resistência ao GH nos estados catabólicos. A patogênese da resistência funcional envolve a infrarregulação dos receptores e a dessensibilização das vias sinalizadoras pós-receptor; em geral, as formas funcionais de resistência são reversíveis.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

Como a maioria das glândulas é relativamente inacessível, o exame em geral se concentra nas manifestações do excesso ou de deficiência hormonal, assim como no exame direto das glândulas palpáveis, como a tireoide e as gônadas. Por esses motivos, é importante avaliar os pacientes no contexto de seus sintomas de apresentação, rever os sistemas, a história familiar e social e a exposição a medicações que possam afetar o sistema endócrino. É necessária perspicácia clínica para se detectarem sinais e sintomas sutis sugestivos de doença endócrina subjacente. Por exemplo, um paciente com síndrome de Cushing pode manifestar achados específicos, como redistribuição central da gordura, estrias e fraqueza muscular proximal, além das características comumente observadas na população em geral, como obesidade, pletora, hipertensão e intolerância à glicose. De modo semelhante, o início insidioso do hipotireoidismo – com lentidão mental, fadiga, ressecamento da pele e outras características – pode ser difícil de distinguir de achados inespecíficos semelhantes encontrados na população em geral. É necessário um raciocínio clínico, baseado no conhecimento da prevalência e da fisiopatologia da doença, para decidir quando se deve realizar uma avaliação mais extensa desses distúrbios. Os testes laboratoriais desempenham papel essencial na endocrinologia por possibilitarem a determinação quantitativa e dinâmica dos níveis hormonais. As imagens radiológicas como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a cintilografia da tireoide e a ultrassonografia são também utilizadas para o diagnóstico de distúrbios endócrinos. Entretanto, esses exames geralmente são utilizados apenas depois que uma anormalidade hormonal foi estabelecida por meio de testes bioquímicos.

DETERMINAÇÕES HORMONAIS E TESTES ENDÓCRINOS

Os imunoensaios são o instrumento diagnóstico mais importante na endocrinologia, pois permitem determinações sensíveis, específicas e quantitativas dos níveis basais e das alterações dinâmicas das concentrações hormonais. Os imunoensaios utilizam anticorpos para detectar hormônios específicos. Para muitos hormônios peptídicos, essas mensurações são configuradas atualmente para utilizar dois anticorpos diferentes a fim de aumentar a afinidade e a especificidade de ligação. Existem muitas variações desses ensaios; um formato comum consiste na utilização de um anticorpo para capturar o antígeno (hormônio) sobre uma superfície imóvel e um segundo anticorpo, acoplado a um sinal quimioluminescente (ensaio imunoquimioluminescente [ICMA] ou ensaio imunonorradiométrico [IRMA]), para detectar o antígeno. Esses testes são bastante sensíveis para detectar concentrações plasmáticas do hormônio, na faixa de picomolar a nanomolar, e eles podem rapidamente diferenciar proteínas estruturalmente relacionadas, como o PTH do peptídeo relacionado com o PTH (PTHrP). Uma ampla variedade de outras técnicas é utilizada para medir hormônios específicos, incluindo a espectroscopia de massa, várias formas de cromatografia e métodos enzimáticos; hoje os bioensaios raramente são utilizados.

A maioria das mensurações hormonais baseia-se em amostras de plasma ou de soro. Entretanto, as determinações dos hormônios urinários continuam sendo úteis para a avaliação de algumas condições. As coletas urinárias durante um período de 24 horas proporcionam uma avaliação integrada da produção de um hormônio ou de um metabólito, muitos dos quais variam durante o dia. É importante certificar-se de que foram obtidas coletas completas de amostras de urina de 24 horas; a mensuração simultânea da creatinina proporciona um controle interno para a adequação da coleta e pode ser utilizada com a finalidade de normalizar algumas mensurações hormonais. Uma mensuração do cortisol livre na urina de 24 horas reflete em grande parte a quantidade de cortisol não ligado, proporcionando, assim, um indicador razoável do hormônio biologicamente disponível. Outras determinações urinárias bastante utilizadas incluem 17-hidroxicorticosteroides, 17-cetosteroides, ácido vanilmandélico, metanefrina, catecolaminas, ácido 5-hidroxindolacético e cálcio.

O valor das mensurações hormonais quantitativas reside em sua interpretação correta em um determinado contexto clínico. A variação normal para a maioria dos hormônios é relativamente ampla, às vezes variando por um fator de 2 a 10 vezes. As variações normais para muitos hormônios são específicas para o sexo e a idade. Assim sendo, a utilização de um banco de dados normativos correto constitui parte essencial na interpretação dos testes hormonais. A natureza pulsátil dos hormônios e os fatores que podem afetar sua secreção, como o sono, as refeições e as medicações, também devem ser considerados. Os níveis de cortisol aumentam cinco vezes entre a meia-noite e o amanhecer; os níveis dos hormônios da reprodução variam drasticamente durante o ciclo menstrual feminino.

Para muitos sistemas endócrinos, grande parte da informação pode ser obtida a partir de testes hormonais basais, em especial quando diferentes componentes de um eixo endócrino são avaliados simultaneamente. Por exemplo, níveis de testosterona baixos e de LH elevados sugerem um problema gonadal primário, enquanto um distúrbio hipotalâmico-hipofisário é provável quando tanto os níveis do LH quanto os da testosterona são baixos. Como o TSH é um indicador sensível da função tireoidiana, em geral é recomendado como teste de primeira linha para doenças da tireoide. Um nível elevado de TSH resulta quase sempre de hipotireoidismo primário, enquanto um TSH baixo é causado mais frequentemente por tireotoxicose. Podem-se confirmar essas predições determinando-se o nível de tiroxina livre. Em casos menos comuns, quando tanto a tiroxina livre quanto o TSH estão baixos, deve-se considerar o hipopituitarismo secundário decorrente de doença hipotalâmica-hipofisária. Níveis elevados de cálcio e PTH sugerem hiperparatireoidismo, enquanto o PTH é suprimido na hipercalcemia causada por doenças malignas ou granulomatosas. Um ACTH suprimido na vigência de hipercortisolemia, ou de cortisol livre urinário aumentado, é observado com os adenomas hiperfuncionantes da suprarrenal.

Não é raro, porém, que os níveis basais dos hormônios associados a condições endócrinas patológicas se sobreponham à variação normal. Nessas circunstâncias, os testes dinâmicos são úteis para distinguir entre os dois grupos. Há muitos testes endócrinos dinâmicos, mas todos se baseiam no princípio da regulação por *feedback*, e a maioria das respostas é racionalmente baseada em princípios que governam a regulação dos eixos endócrinos. Os *testes de supressão* são usados na vigência de suspeita de hiperfunção endócrina. Um exemplo é o teste de supressão com dexametasona utilizado para avaliar a síndrome de Cushing **(Caps. 403 e 406)**. Os *testes de estímulo* em geral são usados para avaliar hipofunção endócrina. O teste de estímulo com ACTH, por exemplo, é utilizado para determinar a resposta da glândula suprarrenal nos pacientes com suspeita de insuficiência dessa glândula. Outros testes de estimulação utilizam os fatores de liberação hipotalâmicos, como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), para avaliar a reserva hormonal hipofisária **(Cap. 403)**. A hipoglicemia induzida por insulina também evoca respostas hipofisárias do ACTH e do GH. Os testes de estímulo baseados na redução ou na inibição dos hormônios endógenos são usados raramente hoje. Os exemplos incluem a inibição da síntese do cortisol com metirapona e a inibição do *feedback* dos estrogênios com clomifeno.

RASTREAMENTO E AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS COMUNS

Muitos distúrbios endócrinos são prevalentes em adultos **(Quadro 399.2)** e podem ser diagnosticados e tratados por clínicos gerais e médicos de família ou outros profissionais de cuidados de saúde primários. A alta prevalência e o impacto clínico de certas doenças endócrinas justificam alguma vigilância às características desses distúrbios durante o exame físico de rotina; o rastreamento laboratorial está indicado em algumas populações de alto risco.

QUADRO 399.2 EXEMPLOS DE DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS PREVALENTES NO ADULTO

Distúrbio	**Prevalência aproximada em adultos**[a]	**Recomendações de rastreamento/testes**[b]	**Capítulos**
Obesidade	34% com IMC ≥ 30 68% com IMC ≥ 25	Calcular o IMC Medir a circunferência da cintura Excluir causas secundárias Considerar complicações comórbidas	**416**
Diabetes melito tipo 2	> 7%	Começando aos 45 anos, rastreamento a cada 3 anos, ou mais precocemente nos grupos de alto risco: GPJ > 126 mg/dL Glicose plasmática aleatória > 200 mg/dL HbA1c elevada Considerar complicações comórbidas	**417**
Hiperlipidemia	20-25%	Rastreamento do colesterol pelo menos a cada 5 anos; com maior frequência nos grupos de alto risco Análise das lipoproteínas (LDL, HDL) para colesterol aumentado, DAC, diabetes Considerar causas secundárias	**421**
Síndrome metabólica	35%	Medida da circunferência da cintura, GPJ, PA, lipídeos	**422**
Hipotireoidismo	5-10% em mulheres 0,5-2% em homens	TSH; confirmar com T_4 livre Rastreamento nas mulheres após 35 anos de idade e a cada 5 anos daí em diante	**405**
Doença de Graves	1-3% em mulheres 0,1% em homens	TSH, T_4 livre	**405**
Nódulos e neoplasia da tireoide	Palpáveis em 2-5% dos casos > 25% por ultrassonografia	Exame físico da tireoide Biópsia por aspiração com agulha fina	**405**
Osteoporose	5-10% em mulheres 2-5% em homens	Mensurações da densidade mineral óssea em mulheres com mais de 65 anos, nas mulheres na pós-menopausa ou nos homens em risco	**425**

		Excluir causas secundárias	
Hiperparatireoidismo	0,1-0,5%, mulheres > homens	Cálcio sérico PTH, se cálcio elevado Avaliar comorbidades	**424**
Infertilidade	10%, casais	Investigar ambos os membros do casal Nos homens, análise do sêmen Nas mulheres, avaliar os ciclos ovulatórios Testes específicos conforme indicação	**411, 412**
Síndrome dos ovários policísticos	5-10%, mulheres	Testosterona livre, DHEAS Considerar comorbidades	**412**
Hirsutismo	5-10%	Testosterona livre, DHEAS Excluir causas secundárias Testes adicionais conforme indicação	**68**
Menopausa	Mediana de idade, 51 anos	FSH	**413**
Hiperprolactinemia	15% nas mulheres com amenorreia ou galactorreia	Nível de PRL RM, se não relacionada a medicamentos	**403**
Disfunção erétil	10-25%	História minuciosa, PRL, testosterona Considerar causas secundárias (p. ex., diabetes)	**67**
Hipogonadismo, homens	1-2%	Testosterona, LH	**411**
Ginecomastia	15%	Com frequência, nenhum teste está indicado Considerar síndrome de Klinefelter Considerar medicamentos, hipogonadismo, hepatopatia	**411**
Síndrome de Klinefelter	0,2% em homens	Cariótipo Testosterona	**410**
Deficiência de vitamina D	10%	Medir o nível sérico de 25-OH vitamina D Considerar causas secundárias	**423**
Síndrome de Turner	0,03% mulheres	Cariótipo Considerar comorbidades	**410**

[a]A prevalência da maioria dos distúrbios varia entre os grupos étnicos e com o envelhecimento. Dados baseados principalmente na população norte-americana. [b]Ver capítulos individuais para mais informação sobre avaliação e tratamento. Testagem precoce está indicada nos pacientes com sinais e sintomas de doença ou naqueles em maior risco.

Abreviações: DAC doença arterial coronariana; DHEAS, sulfato da desidroepiandrosterona; FSH, hormônio folículo-estimulante; GPJ, glicose plasmática em jejum; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LH, hormônio luteinizante; PA, pressão arterial; PRL, prolactina; PTH, paratormônio; RM, ressonância magnética; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

400e

Mecanismo de ação dos hormônios

J. Larry Jameson

CLASSES DE HORMÔNIOS

Os hormônios podem ser divididos em cinco classes principais: (1) *derivados dos aminoácidos*, como a dopamina, a catecolamina e o hormônio tireoidiano; (2) *pequenos neuropeptídeos*, como o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), o hormônio liberador da tireotrofina (TRH), a somatostatina e a vasopressina; (3) *grandes proteínas*, como a insulina, o hormônio luteinizante (LH) e o paratormônio (PTH); (4) *hormônios esteroides*, como o cortisol e o estrogênio, que são sintetizados a partir de precursores com base no colesterol; e (5) *derivados das vitaminas*, como retinoides (vitamina A) e vitamina D. Vários *fatores de crescimento peptídicos*, cuja maioria atua localmente, compartilham ações com os hormônios. Como regra, os derivados dos aminoácidos e os hormônios peptídicos interagem com os receptores de membrana na superfície celular. Esteroides, hormônios tireoidianos, vitamina D e retinoides são lipossolúveis e interagem com receptores nucleares intracelulares, embora muitos também interajam com receptores de membrana ou proteínas de sinalização intracelular.

FAMÍLIAS DE HORMÔNIOS E RECEPTORES

Os hormônios e receptores podem ser agrupados em famílias, refletindo semelhanças estruturais e origens evolucionárias **(Quadro 400e.1)**. A evolução dessas famílias gera vias diversificadas, mas altamente seletivas de ação hormonal. O reconhecimento dessas relações é útil para a extrapolação da informação proporcionada por um hormônio ou receptor para outros membros da família.

QUADRO 400e.1 **EXEMPLOS DE FAMÍLIAS DE RECEPTORES DE MEMBRANA E VIAS SINALIZADORAS**

Receptores	Efetores	Vias sinalizadoras
Receptores acoplados à proteína G (GPCR) de sete domínios transmembrana		
β-adrenérgicos, LH, FSH, TSH	$G_S\alpha$, adenilato ciclase	Estimulação da produção de AMP cíclico, proteína-quinase A
Glucagon, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Canais de Ca^{2+}	Calmodulina, quinases dependentes de Ca^{2+}
α-adrenérgicos, somatostatina	$G_i\alpha$	Inibição da produção de AMP cíclico

		Ativação dos canais de K^+, Ca^{2+}
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipase C, diacilglicerol, IP_3, proteína-quinase C, canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes
Receptor de tirosina-quinase		
Insulina, IGF-I	Tirosina-quinases, IRS	MAP-quinases, PI 3 quinase; AKT
EGF, NGF	Tirosina-quinases, ras	Raf, MAP-quinases, RSK
Quinase ligada ao receptor de citocinas		
GH, PRL	JAK, tirosina-quinases	STAT, quinase, PI3 quinase, IRS-1
Serina-quinase		
Activina, TGF-β, MIS	Serina-quinase	Smads

Abreviações: IP_3, inositol trifosfato; IRS, substratos do receptor da insulina; MAP, proteína ativada por mitógeno; MSH, hormônio estimulador dos melanócitos; NGF, fator de crescimento dos nervos; PI, fosfatidilinositol; RSK, quinase S6 ribossômica; TGF-β, fator de crescimento transformador β. Para todas as outras abreviações, ver texto. Observe que a maioria dos receptores interage com múltiplos efetores e ativa redes de vias de sinalização.

A família de hormônios glicoproteicos, que consiste em hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio folículo-estimulante (FSH), LH e gonadotrofina coriônica humana (hCG), ilustra muitas características dos hormônios correlatos. Os hormônios glicoproteicos são heterodímeros que têm em comum a subunidade α; as subunidades β são distintas e conferem funções biológicas específicas. A arquitetura tridimensional global das subunidades β é semelhante, refletindo as localizações das ligações dissulfeto conservadas que restringem a conformação das proteínas. A clonagem dos genes da subunidade β de muitas espécies sugere que essa família teve origem em um gene ancestral comum, provavelmente por duplicação gênica e subsequente divergência de modo a desenvolver novas funções biológicas.

À medida que as famílias de hormônios aumentam e divergem, seus receptores devem evoluir em conjunto para derivar novas funções biológicas. Os receptores acoplados à proteína G (GPCR) relacionados, por exemplo, evoluíram para cada um dos hormônios glicoproteicos. Esses receptores são estruturalmente semelhantes, e cada um deles está predominantemente acoplado à $G_s\alpha$. Entretanto, existe uma superposição mínima da ligação hormonal. Por exemplo, o TSH liga-se com alta especificidade ao seu receptor, porém interage minimamente com os receptores de LH ou de FSH. Não obstante, pode haver consequências fisiológicas sutis da reatividade cruzada dos hormônios com outros receptores. Níveis muito altos de hCG durante a gravidez estimulam o receptor do TSH e elevam os níveis de hormônios tireoidianos, resultando em uma redução compensatória do TSH.

A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) e IGF-II possuem semelhanças estruturais que são mais evidentes quando se comparam às formas precursoras das proteínas. Ao contrário do alto grau de especificidade observado com os hormônios glicoproteicos, existe uma moderada interação (diálogo) entre os membros da família insulina/IGF. As altas concentrações de um precursor de IGF-II produzido por certos tumores (p. ex., sarcomas) podem causar hipoglicemia, em parte por causa da ligação aos receptores da insulina e de IGF-I **(Cap. 424)**. As altas concentrações de insulina também se unem ao receptor de IGF-I, sendo responsáveis talvez por algumas das manifestações clínicas observadas nas condições de hiperinsulinemia crônica.

Outro exemplo importante de interação do receptor é observado com o PTH e o peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP) **(Cap. 424)**. O PTH é produzido pelas glândulas paratireoides, enquanto o PTHrP se expressa em altos níveis durante o desenvolvimento, assim como também por meio de uma grande variedade de tumores **(Cap. 121)**. Esses hormônios possuem uma semelhança na sequência de aminoácidos, particularmente em suas regiões aminoterminais. Ambos os hormônios se ligam a um único receptor do PTH que se expressa nos ossos e nos rins. Por conseguinte, a hipercalcemia e a hipofosfatemia podem resultar da produção excessiva de qualquer um desses hormônios, o que torna difícil a distinção entre hiperparatireoidismo e hipercalcemia da doença maligna com base apenas nos valores bioquímicos séricos. No entanto, ensaios sensíveis e específicos para o PTH e o PTHrP permitem agora diferenciá-los mais prontamente.

Com base em suas especificidades para locais de ligação do DNA, a família de receptores nucleares pode ser subdividida em receptores tipo 1 (receptor de glicocorticoide, receptor de mineralocorticoide, receptor de andrógenos, receptor de estrogênios, receptor de progesterona), que se ligam a esteroides, e receptores tipo 2 (receptor do hormônio tireoidiano, receptor da vitamina D, receptor do ácido retinoico, receptor ativado por proliferador de peroxissomos), que se ligam ao hormônio tireoidiano, vitamina D, ácido retinoico ou derivados lipídicos. Certos domínios funcionais dos receptores nucleares, como os domínios de dedo de zinco que se ligam ao DNA, são altamente conservados. Contudo, diferenças de aminoácidos seletivos nesse domínio conferem especificidade à sequência do DNA. Os domínios de ligação aos hormônios são mais variáveis, proporcionando uma grande diversidade ao conjunto de pequenas moléculas que podem se ligar a diferentes receptores nucleares. Com poucas exceções, a ligação do hormônio é altamente específica para um único tipo de receptor nuclear. Uma exceção envolve os receptores dos glicocorticoides e dos mineralocorticoides. Levando-se em conta que o receptor dos mineralocorticoides também se liga aos glicocorticoides com alta afinidade, uma enzima (11β-hidroxiesteroide desidrogenase) nas células tubulares renais inativa os glicocorticoides, permitindo uma resposta seletiva aos mineralocorticoides, como a aldosterona. Entretanto, quando ocorrem concentrações muito altas de glicocorticoides, como acontece na síndrome de Cushing, a sua via de degradação acaba sendo saturada, permitindo que os níveis excessivos de cortisol venham a exercer efeitos mineralocorticoides (retenção de sódio, perda de potássio). Esse fenômeno é particularmente pronunciado nas síndromes do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ectópico **(Cap. 406)**. Outro exemplo de especificidade relaxada do receptor nuclear envolve o receptor do estrogênio, que pode se fixar a um grande conjunto de compostos, alguns dos quais exibem pouca semelhança estrutural aparente com o ligante de alta afinidade estradiol. Essa característica do receptor do estrogênio torna-o suscetível à ativação por “estrogênios ambientais”, como resveratrol, octilfenol e muitos outros hidrocarbonetos aromáticos. Todavia, essa falta de especificidade proporciona uma oportunidade para sintetizar uma enorme série de antagonistas clinicamente úteis (p. ex., tamoxifeno) e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs, de *selective estrogen receptor modulators*), como o raloxifeno. Esses compostos geram conformações distintas que alteram as interações dos receptores com os componentes da maquinaria de transcrição (ver adiante), conferindo-lhes, dessa forma, suas ações exclusivas.

SÍNTESE E PROCESSAMENTO DE HORMÔNIOS

A síntese dos hormônios peptídicos e de seus receptores ocorre por meio de uma via clássica de expressão gênica: transcrição → RNA mensageiro (mRNA) → proteína → processamento pós-tradução das proteínas → separação intracelular, seguida de integração nas membranas ou secreção **(Cap. 82)**.

Muitos hormônios estão inseridos dentro de precursores polipeptídicos maiores que são processados proteoliticamente de modo a produzir o hormônio biologicamente ativo. Os exemplos incluem pro-opiomelanocortina (POMC) → ACTH; pró-glucagon → glucagon; proinsulina → insulina; e pró-PTH → PTH, entre outros. Em muitos casos, como acontece com a POMC e o pró-glucagon, esses precursores geram inúmeros peptídeos biologicamente ativos. É curioso observar que os precursores dos hormônios são inativos, o que acrescenta presumivelmente outro nível de controle regulatório. A conversão do pró-hormônio ocorre não apenas para os hormônios peptídicos, mas também para certos esteroides (testosterona → di-hidrotestosterona) e para o hormônio tireoidiano ($T_4 \rightarrow T_3$).

O processamento dos precursores dos peptídeos está intimamente ligado às vias de separação intracelular que transportam as proteínas para vesículas e enzimas apropriadas, resultando em etapas específicas de clivagem, seguidas de dobra das proteínas e translocação para as vesículas secretórias. Os hormônios destinados para secreção são transportados ao longo do retículo endoplasmático sob a orientação de uma sequência de sinalização aminoterminal que, subsequentemente, é clivada. Os receptores de superfície celular são inseridos na membrana via curtos segmentos de aminoácidos hidrofóbicos que ficam ancorados na bicamada lipídica. Durante a translocação pelos retículos de Golgi e endoplasmático, os hormônios e os receptores estão sujeitos a uma ampla variedade de modificações pós-traducionais, como glicosilação e fosforilação, as quais podem alterar a conformação das proteínas, modificar a meia-vida de circulação e alterar a atividade biológica.

A síntese da maioria dos hormônios esteroides baseia-se em modificações do precursor, que é o colesterol. Há necessidade de múltiplas etapas enzimáticas reguladas para a síntese de testosterona **(Cap. 411)**, estradiol **(Cap. 412)**, cortisol **(Cap. 406)** e vitamina D **(Cap. 423)**. Esse grande número de etapas de síntese predispõe a inúmeros distúrbios genéticos e adquiridos da esteroidogênese.

Os genes endócrinos contêm elementos reguladores do DNA semelhantes àqueles encontrados em muitos outros genes, porém seu excelente controle por parte de outros hormônios reflete a presença de elementos específicos de resposta hormonal. Por exemplo, os genes do TSH são reprimidos diretamente pelos hormônios tireoidianos que atuam por meio do receptor do hormônio tireoidiano (TR), que é um membro da família dos receptores nucleares. A expressão dos genes das enzimas esteroidogênicas requer fatores específicos de transcrição, como o fator esteroidogênico 1 (SF-1), que atua em combinação com os sinais transmitidos pelos hormônios tróficos (p. ex., ACTH ou LH). Para alguns hormônios, ocorre uma regulação substancial no nível da eficiência de tradução. A biossíntese da insulina, apesar de exigir uma transcrição gênica contínua, é regulada principalmente no nível de tradução e secreção em resposta aos níveis elevados de glicose ou de aminoácidos.

SECREÇÃO, TRANSPORTE E DEGRADAÇÃO DE HORMÔNIOS

O nível de um hormônio é determinado por seu ritmo de secreção e sua meia-vida circulante. Após o processamento das proteínas, os hormônios peptídicos (p. ex., GnRH, insulina, hormônio do crescimento [GH]) são armazenados nos grânulos secretórios. À medida que esses grânulos amadurecem, são estabilizados debaixo da membrana plasmática para sua liberação iminente na circulação. Na maioria das circunstâncias, o estímulo para a secreção hormonal é um fator de liberação ou um sinal neural que induz mudanças rápidas nas concentrações intracelulares de cálcio, acarretando a fusão dos grânulos secretórios com a membrana plasmática e a liberação de seu conteúdo no ambiente extracelular e na corrente sanguínea. Em contrapartida, os hormônios esteroides se difundem e penetram na circulação à medida que são sintetizados. Assim sendo, seus ritmos secretórios são estreitamente alinhados com os ritmos de sua síntese. Por exemplo, o ACTH e o LH induzem a esteroidogênese ao estimular a atividade da proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR, de s*teroidogenic* a*cute* regulatory) (transporta o colesterol para o interior da mitocôndria), junto com outras etapas que limitam o ritmo (p. ex., enzima responsável pela clivagem das cadeias laterais do colesterol, CYP11A1) na via esteroidogênica.

O transporte e a degradação dos hormônios determinam a rapidez com que um sinal hormonal decai. Alguns sinais hormonais são evanescentes (p. ex., somatostatina), enquanto outros são muito mais duradouros (p. ex., TSH). Já que a somatostatina exerce efeitos em quase todos os tecidos, uma meia-vida curta faz sua concentração e suas ações serem controladas localmente. As modificações estruturais que interferem na degradação da somatostatina revelaram-se úteis para a geração de análogos terapêuticos de ação prolongada, como o octreotide **(Cap. 403)**. Em contrapartida, as ações do TSH são altamente específicas para a glândula tireoide. Sua meia-vida prolongada é responsável pelos níveis séricos relativamente constantes, apesar de o TSH ser secretado em pulsos descontínuos.

Uma boa compreensão da meia-vida dos hormônios circulantes é importante para se poder realizar a reposição hormonal fisiológica, uma vez que a frequência de administração das doses e o período necessário para alcançar o estado de equilíbrio dinâmico estão intimamente ligados aos ritmos de declínio dos hormônios. Por exemplo, a T_4 tem uma meia-vida circulante de sete dias. Como consequência, é necessário mais de um mês para se alcançar um novo estado de equilíbrio dinâmico, e as doses diárias únicas são suficientes para se conseguirem níveis hormonais constantes. Em contrapartida, a T_3 possui meia-vida de um dia. Sua administração está associada a níveis séricos mais dinâmicos e deverá ser realizada 2 a 3 vezes/dia. De modo semelhante, os glicocorticoides sintéticos variam muito quanto à meia-vida; aqueles que têm meia-vida mais longa (p. ex., a dexametasona) estão associados a maior supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). A maioria dos hormônios proteicos (p. ex., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) têm meia-vida relativamente curta (menos de 20 minutos), dando origem a pronunciados picos de secreção e declínio. A única maneira precisa de se obter o perfil da frequência e da amplitude dos pulsos desses hormônios consiste em medir os níveis em amostras de sangue obtidas a intervalos muito curtos (a cada 10 minutos ou menos) durante longos períodos (8 a 24 horas). Levando-se em conta que essa conduta não é prática em um ambiente clínico, uma estratégia alternativa consiste em juntar 3 a 4 amostras obtidas a intervalos de aproximadamente 30 minutos ou em interpretar os resultados no contexto de uma faixa normal relativamente ampla. O declínio hormonal rápido é útil em certas circunstâncias clínicas. Por exemplo, a meia-vida curta do PTH permite que se utilizem suas determinações intraoperatórias para se confirmar a remoção bem-sucedida de um adenoma. Isso é particularmente valioso do ponto de vista diagnóstico quando existe a possibilidade de doenças multicêntricas ou de hiperplasia das paratireoides, como ocorre na neoplasia endócrina múltipla (NEM) ou na insuficiência renal.

Muitos hormônios circulam em associação com as proteínas séricas ligadoras. Os exemplos incluem (1) ligação de T_4 e T_3 à globulina ligadora de tiroxina (TBG), albumina e pré-albumina ligadora de tiroxina (TBPA); (2) ligação do cortisol à globulina ligadora do cortisol (CBG); (3) ligação do androgênio e do estrogênio à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG); (4) ligação de IGF-I e IGF-II a várias proteínas de ligação ao IGF (IGFBP); (5) interações de GH com a proteína ligadora de GH (GHBP), um fragmento circulante do domínio extracelular do receptor GH; e (6) ligação da activina à folistatina. Essas interações proporcionam um reservatório hormonal, impedem a rápida degradação dos hormônios não ligados (livres), restringem o acesso do hormônio a certos locais (p. ex., IGFBP) e modulam as concentrações dos hormônios não ligados ou "livres". Já foi identificada uma ampla variedade de anormalidades das proteínas ligadoras, porém a maioria não tem consequências clínicas, determinando apenas problemas diagnósticos. Por exemplo, a deficiência de TBG pode reduzir acentuadamente os níveis totais de hormônios tireoidianos, porém as concentrações livres de T_4 e T_3 continuam sendo normais. Doenças hepáticas e certas medicações também podem interferir nos níveis das proteínas ligadoras (p. ex., o estrogênio induz um aumento da TBG) ou causam deslocamento dos hormônios e sua dissociação das proteínas ligadoras (p. ex., o salsalato dissocia T_4 da TBG). Em geral, apenas o hormônio livre (não ligado) está disponível para interagir com os receptores e, dessa forma, induzir uma resposta biológica. As perturbações em curto prazo nas proteínas ligadoras modificam a concentração dos hormônios livres, o que, por sua vez, induz adaptações compensatórias por meio de alças de *feedback*. As modificações na SHBG em mulheres constituem uma exceção a esse mecanismo autocorretivo. Quando a SHBG diminui em função da resistência à insulina ou de um excesso de androgênio, a concentração da testosterona não ligada aumenta, resultando potencialmente em hirsutismo **(Cap. 68)**. O nível aumentado de testosterona não ligada não resulta em uma correção por *feedback* compensatória adequada, porque o estrogênio, e não a testosterona, é o regulador primário do eixo reprodutivo.

Outra exceção à hipótese do hormônio não ligado envolve a megalina, o membro da família do receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que funciona como um receptor endocitótico para as vitaminas A e D acopladas ao carreador, assim como para os androgênios e os estrogênios acoplados à SHBG. Após a internalização, as proteínas carreadoras são degradadas nos lisossomos e liberam seus ligantes acoplados dentro das células. Foram também identificados transportadores de membrana para os hormônios tireoidianos.

A degradação do hormônio pode constituir um importante mecanismo para a regulação local de suas concentrações. Conforme assinalado antes, a 11β-hidroxiesteroide desidrogenase inativa os glicocorticoides nas células tubulares renais, impedindo sua ação por meio do receptor de mineralocorticoides. As desiodinases dos hormônios tireoidianos convertem a T_4 em T3 e podem inativar a T_3. Durante o desenvolvimento, a degradação do ácido retinoico pela Cyp26b1 impede a entrada das células germinativas primordiais masculinas na meiose, como ocorre no ovário feminino.

AÇÃO HORMONAL ATRAVÉS DOS RECEPTORES

Os receptores para os hormônios são divididos em duas classes principais: de membrana e nucleares. Os *receptores de membrana* fixam principalmente os hormônios peptídicos e as catecolaminas. Os *receptores nucleares* fixam pequenas moléculas que podem se difundir ao longo da membrana celular, como esteroides e vitamina D. Certos princípios gerais se aplicam às interações hormônio-receptor, independentemente da classe do receptor. Os hormônios se unem aos receptores com uma especificidade e uma afinidade que, em geral, coincidem com a variação dinâmica das concentrações dos hormônios circulantes. Baixas concentrações do hormônio livre (em geral, 10^{-12} a 10^{-9} *M*) se associam e desassociam rapidamente dos receptores em uma reação bimolecular, de modo que a ocupação do receptor em qualquer momento específico constitui uma função da concentração hormonal e da afinidade do receptor pelo hormônio. Os números de receptores variam bastante nos diferentes tecidos-alvo, formando um dos principais determinantes das respostas teciduais específicas aos hormônios circulantes. Por exemplo, os receptores de ACTH estão localizados quase exclusivamente no córtex suprarrenal, e os receptores de FSH são encontrados de modo predominante nas gônadas. Em contrapartida, a insulina e os TRs se distribuem amplamente, refletindo a necessidade de respostas metabólicas em todos os tecidos.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Os receptores de membrana para os hormônios podem ser divididos em vários grupos principais: (1) GPCR de sete domínios transmembrana, (2) receptores tirosina-quinase, (3) receptores do tipo citocina e (4) receptores serina-quinase **(Fig. 400e.1)**. A *família GPCR de sete domínios transmembrana* liga-se a um enorme grupo de hormônios, incluindo grandes proteínas (p. ex., LH, PTH), pequenos peptídeos (p. ex., TRH, somatostatina), catecolaminas (epinefrina, dopamina) e até mesmo minerais (p. ex., cálcio). Os domínios extracelulares dos GPCR variam amplamente de tamanho e constituem o principal local de ligação para os grandes hormônios. As regiões que ocupam toda a área transmembrana são constituídas por domínios α-helicoidais hidrofóbicos que atravessam a dupla camada lipídica. Como acontece com alguns canais, admite-se que esse domínio se difunde e forma uma bolsa hidrofóbica dentro da qual se encaixam certos pequenos ligantes. A ligação com os hormônios induz alterações da conformação nesses domínios, acarretando a transdução de alterações estruturais para o domínio intracelular, que é um local de ancoragem para as proteínas G.

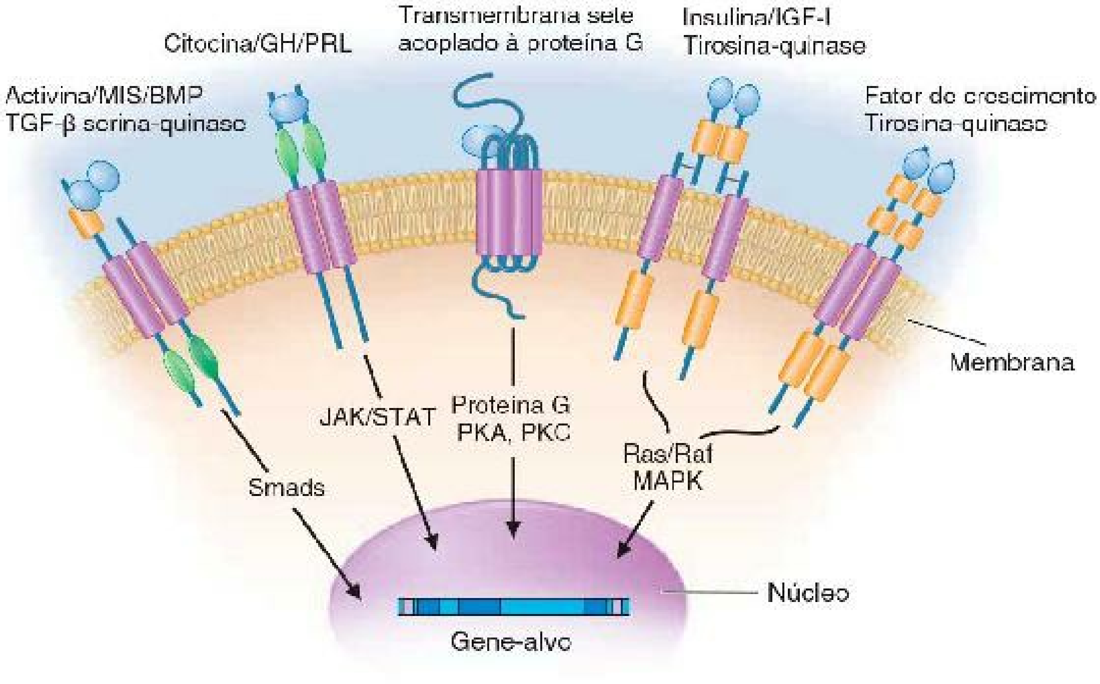
Citocina/GH/PRL
Transmembrana sete
acoplado à proteína G
Insulina/IGF-I
Tirosina-quinase
Activina/MIS/BMP
TGF-β serina-quinase
Fator de crescimento
Tirosina-quinase
Membrana
JAK/STAT
Proteína G
PKA, PKC
Ras/Raf
MAPK
Smads
Núcleo
Gene-alvo

FIGURA 400e.1 **Sinalização dos receptores de membrana.** MAPK, proteína-quinase ativada por mitógeno; PKA/C, proteína-quinase A/C; TGF, fator de crescimento transformador. Para outras abreviações, ver o texto.

A grande família de *proteínas G*, assim denominada porque se liga aos nucleotídeos da guanina (trifosfato de guanosina [GTP], difosfato de guanosina [GDP]), proporciona uma grande diversidade para acoplar receptores a diferentes vias de sinalização. As proteínas G formam um complexo heterotrimérico que é constituído por várias subunidades α e βγ. A subunidade α contém o local de ligação do nucleotídeo da guanina e hidrolisa o GTP → GDP. As subunidades βγ estão intimamente relacionadas e modulam a atividade da subunidade α, bem como fazem a mediação de suas próprias vias de sinalização efetoras. A atividade da proteína G é regulada por um ciclo que envolve a hidrólise de GTP e interações dinâmicas entre as subunidades α e αβ. A ligação do hormônio ao receptor induz a dissociação da GDP, fazendo Gα acoplar-se ao GTP e dissociar-se do complexo αβ. Nessas condições, a subunidade Gα é ativada e medeia a transdução dos sinais por meio de várias enzimas, como adenilato-ciclase ou fosfolipase C. A hidrólise de GTP para GDP torna possível a reassociação com as subunidades βγ e restaura o estado inativo. Conforme descrito anteriormente, várias endocrinopatias resultam de mutações da proteína G ou de mutações em receptores que modificam suas interações com as proteínas G. As proteínas G interagem com outras proteínas celulares, incluindo quinases, canais, quinases do receptor acoplado à proteína G (GRK) e as arrestinas, que fazem a mediação da sinalização, bem como a dessensibilização e reciclagem de receptores.

Os *receptores tirosina-quinase* realizam a transdução dos sinais para a insulina e uma ampla variedade de fatores do crescimento, como IGF-I, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento dos nervos, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento dos fibroblastos. Os domínios de ligação extracelular, ricos em cisteína, contêm locais de ligação para os fatores de crescimento. Após o seu acoplamento aos ligantes, essa classe de receptores sofre autofosforilação, induzindo interações com as proteínas adaptadoras intracelulares, como Shc e o substrato do receptor da insulina (IRS). No caso do receptor de insulina, múltiplas quinases são ativadas, incluindo as vias Raf-Ras-MAPK e da Akt/proteína-quinase B. Os receptores tirosina-quinase desempenham um papel importante no crescimento e na diferenciação celular, bem como no metabolismo intermediário.

Os receptores de GH e PRL pertencem à família dos *receptores do tipo citocina*. À semelhança dos receptores tirosina-quinase, o acoplamento dos ligantes induz interação do receptor com as quinases intracelulares – as Janus quinases (JAK), que induzem a fosforilação de membros da família de transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STAT, de *signal transduction and activators of transcription*) – assim como com outras vias da sinalização (Ras, PI3-K, MAPK). As proteínas STAT ativadas se deslocam para o núcleo e estimulam a expressão de genes-alvo.

Os *receptores serina-quinase* medeiam as ações das activinas, fator de crescimento transformador β, a substância inibidora mülleriana (MIS, também conhecida como hormônio antimülleriano, AMH) e as proteínas morfogênicas do osso (BMP). Essa família de receptores (que consiste nas subunidades tipos I e II) sinaliza por meio de proteínas denominadas *smads* (fusão dos termos para *Caenorhabditis elegans* sma + mad dos mamíferos). Assim como as proteínas STAT, as smads desempenham o duplo papel de transdução do sinal do receptor e de atuação como fatores de transcrição. As ações pleomórficas desses fatores de crescimento estabelecem que eles atuam principalmente em uma esfera local (parácrina ou autócrina). As proteínas ligadoras, como a folistatina (que se une à activina e a outros membros dessa família), funcionam para inativar os fatores de crescimento e restringir sua distribuição.

RECEPTORES NUCLEARES

A família dos receptores nucleares cresceu até alcançar cerca de 100 membros, muitos dos quais ainda são classificados como receptores órfãos, porque seus ligantes, se é que existem, ainda não foram identificados (Fig. 400e.2). Quanto ao restante, a maioria dos receptores nucleares é classificada com base em seus ligantes. Apesar de todos os receptores nucleares atuarem essencialmente no sentido de aumentar e reduzir a transcrição gênica, alguns (p. ex., o receptor para os glicocorticoides) residem sobretudo no citoplasma, enquanto outros (p. ex., TR) estão localizados no núcleo. Após o acoplamento do ligante, os receptores localizados no citoplasma se deslocam para o núcleo. Existe evidência crescente de que certos receptores nucleares (p. ex., glicocorticoide, estrogênio) podem atuar também no nível da membrana ou no citoplasma para ativar ou reprimir as vias de transdução dos sinais, proporcionando um mecanismo para a interação entre receptores de membrana e receptores nucleares.

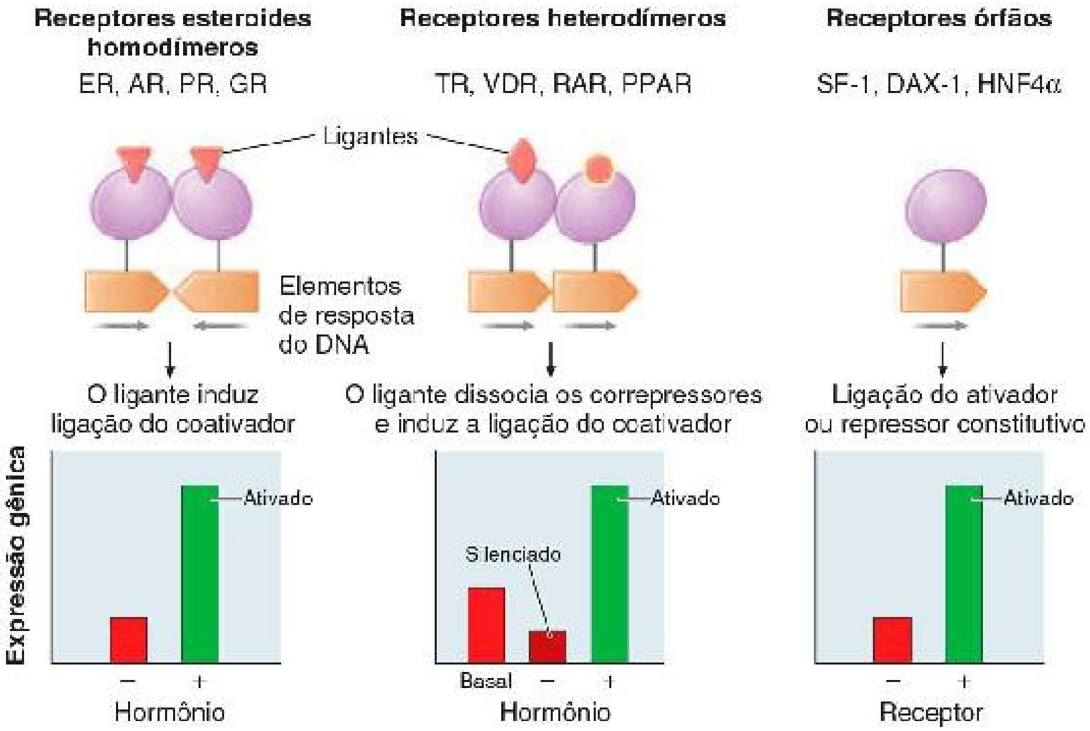
Receptores esteroides homodímeros
ER, AR, PR, GR
Receptores heterodímeros
TR, VDR, RAR, PPAR
Receptores órfãos
SF-1, DAX-1, HNF4α
Ligantes
Elementos de resposta do DNA
O ligante induz ligação do coativador
O ligante dissocia os correpressores e induz a ligação do coativador
Ligação do ativador ou repressor constitutivo
Expressão gênica
Ativado
Silenciado
Ativado
Ativado
–
+
Hormônio
Basal
–
+
Hormônio
–
+
Receptor

FIGURA 400e.2 Sinalização dos receptores nucleares. AR, receptor de androgênio; DAX, reversão sexual sensível à **d**ose, hipoplasia suprarrenal (***a**drenal*) congênita, cromossomo **X**; ER, receptor de estrogênio; GR, receptor dos glicocorticoides; HNF4α, fator nuclear do hepatócito 4α; PPAR, receptor do proliferador de peroxissomos; PR, receptor de progesterona; RAR, receptor do ácido retinoico; SF-1, fator esteroidogênico 1; TR, receptor do hormônio tireoidiano; VDR, receptor da vitamina D.

As estruturas dos receptores nucleares foram extensivamente estudadas, inclusive por cristalografia de raios X. O domínio de ligação do DNA, que consiste em dois dedos de zinco, liga-se a sequências de reconhecimento de DNA específicas em genes-alvo. A maioria dos receptores nucleares se liga ao DNA como dímeros. Como resultado, cada monômero reconhece um motivo de DNA individual, denominado "meio sítio". Os receptores esteroides, incluindo os receptores para glicocorticoides, estrogênio, progesterona e androgênio, unem-se ao DNA como homodímeros. Em conformidade com essa simetria dupla, seus meios sítios de reconhecimento do DNA são palindrômicos. Os receptores do hormônio tireoidiano, do ácido retinoico, ativado por proliferador de peroxissomo e da vitamina D se ligam ao DNA preferencialmente como heterodímeros em combinação com os receptores do retinoide X (RXR). Seus meios sítios de DNA se organizam em geral como repetições diretas.

O domínio de ligação hormonal carboxiterminal faz a mediação do controle transcricional. Para os receptores tipo II, como o TR e o receptor do ácido retinoico (RAR), as proteínas correpressoras se acoplam ao receptor na ausência de ligante e silenciam a transcrição gênica. A ligação hormonal induz alterações da conformação, acarretando a liberação de correpressores e induzindo o recrutamento de coativadores que estimulam a transcrição. Assim sendo, esses receptores são capazes de mediar alterações importantes no nível de atividade gênica. Certos estados patológicos estão associados a uma regulação defeituosa desses eventos. Por exemplo, as mutações no TR previnem a dissociação do correpressor, resultando em uma forma dominante de resistência hormonal **(Cap. 405)**. Na leucemia promielocítica, a fusão de RARα com outras proteínas nucleares causa um silenciamento gênico aberrante e impede a diferenciação celular normal. O tratamento com ácido retinoico reverte essa repressão e permite a ocorrência de diferenciação celular e apoptose. A maioria dos receptores de esteroides tipo 1 interage fracamente com os correpressores, porém o acoplamento ao ligante ainda induz interações com uma série de coativadores. A cristalografia de raios X mostra que vários SERMs induzem conformações distintas do receptor estrogênico. As respostas teciduais específicas causadas por esses agentes na mama, no osso e no útero parecem refletir interações distintas com os coativadores. O complexo receptor-coativador estimula a transcrição gênica por várias vias, incluindo (1) recrutamento de enzima (histona acetiltransferase), que modifica a estrutura da cromatina, (2) interação com outros fatores de transcrição no gene-alvo e (3) interações diretas com componentes do aparelho geral de transcrição a fim de acelerar o ritmo de transcrição mediada pela RNA-polimerase II. Os estudos da transcrição mediada pelos receptores nucleares mostram que esses são eventos dinâmicos que envolvem ciclos relativamente rápidos (p. ex., de 30 a 60 minutos) de complexos de transcrição em qualquer gene-alvo específico.

FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS

As funções de cada hormônio são descritas em detalhes nos capítulos subsequentes. Não obstante, é útil ilustrar como a maioria das respostas biológicas torna necessária a integração de diferentes vias hormonais. As funções fisiológicas dos hormônios podem ser divididas em três áreas gerais: (1) crescimento e diferenciação, (2) manutenção da homeostase e (3) reprodução.

CRESCIMENTO

Vários hormônios e fatores nutricionais fazem a mediação do complexo fenômeno do crescimento **(Cap. 401e)**. A baixa estatura pode ser causada por deficiência de GH, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, puberdade precoce, desnutrição, doença crônica ou anormalidades genéticas que afetam as placas de crescimento epifisárias (p. ex., mutações *FGFR3* e *SHOX*). Muitos fatores (GH, IGF-I, hormônios tireoidianos) estimulam o crescimento, enquanto outros (esteroides sexuais) resultam em fechamento epifisário. A compreensão dessas interações hormonais é importante no diagnóstico e tratamento dos distúrbios do crescimento. Por exemplo, o adiamento da exposição aos altos níveis de esteroides sexuais pode melhorar a eficácia do tratamento com GH.

MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE

Apesar de praticamente todos os hormônios afetarem a homeostase, os mais importantes são os seguintes:

1. Hormônio tireoidiano – controla cerca de 25% do metabolismo basal na maioria dos tecidos
2. Cortisol – exerce uma ação permissiva para muitos hormônios além de seus próprios efeitos diretos
3. PTH – regula os níveis de cálcio e fósforo
4. Vasopressina – regula a osmolalidade sérica pelo fato de controlar a depuração renal de água livre
5. Mineralocorticoides – controlam o volume vascular e a concentração sérica dos eletrólitos (Na^+, K^+)
6. Insulina – mantém a euglicemia nos estados de saciedade e jejum

A defesa contra a hipoglicemia constitui um impressionante exemplo de ação hormonal integrada **(Cap. 420)**. Em resposta ao jejum e a uma queda na glicose sanguínea, a secreção de insulina é suprimida, resultando em menor captação de glicose e glicogenólise exacerbada, lipólise, proteólise e gliconeogênese a fim de mobilizar as fontes de combustíveis. Quando ocorre hipoglicemia (geralmente em razão da administração de insulina ou de sulfonilureias), sucede-se uma resposta contrarreguladora orquestrada – o glucagon e a epinefrina estimulam rapidamente a glicogenólise e a gliconeogênese, enquanto o GH e o cortisol atuam durante várias horas para elevar os níveis de glicose e antagonizar a ação da insulina.

A depuração da água livre é controlada principalmente pela vasopressina, porém o cortisol e o hormônio tireoidiano também são importantes por facilitarem as respostas tubulares renais à vasopressina **(Cap. 404)**. O PTH e a vitamina D funcionam em uma condição interdependente para controlar o metabolismo do cálcio **(Cap. 423)**. O PTH estimula a síntese renal de 1,25-di-hidroxivitamina D, a qual aumenta a absorção do cálcio no trato gastrintestinal e exacerba a ação do PTH no osso. Uma quantidade maior de cálcio, junto com a vitamina D, intervém para suprimir o PTH, mantendo, dessa forma, o equilíbrio do cálcio.

Dependendo da gravidade do estresse específico e de ele ser agudo ou crônico, várias vias endócrinas e de citocinas são ativadas para que seja elaborada uma resposta fisiológica apropriada. No estresse agudo grave, como traumatismo ou choque, o sistema nervoso simpático é ativado e as catecolaminas são liberadas, determinando um aumento do débito cardíaco e um preparo do sistema musculoesquelético. As catecolaminas também elevam a pressão arterial média e estimulam a produção de glicose. Diversas vias induzidas pelo estresse convergem para o hipotálamo, estimulando vários hormônios incluindo a vasopressina e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Esses hormônios, além das citocinas (fator de necrose tumoral α, interleucina [IL] 2, IL-6), aumentam a produção de ACTH e de GH. O ACTH estimula a suprarrenal, aumentando a produção de cortisol, que, por sua vez, ajuda a manter a pressão arterial e a diminuir a resposta inflamatória. Uma quantidade maior de vasopressina atua no sentido de conservar a água livre.

REPRODUÇÃO

Os estágios da reprodução são: (1) determinação do sexo durante o desenvolvimento fetal **(Cap. 410)**; (2) maturação sexual durante a puberdade **(Caps. 411 e 412)**; (3) concepção, gestação, lactação e criação (educação) da prole **(Cap. 412)**; e (4) interrupção da capacidade reprodutiva por ocasião da menopausa **(Cap. 413)**. Cada um desses estágios envolve uma interação orquestrada de vários hormônios, fenômeno muito bem ilustrado pelas alterações hormonais dinâmicas que ocorrem durante cada ciclo menstrual com duração de 28 dias. No início da fase folicular, a secreção pulsátil de LH e FSH estimula a maturação progressiva do folículo ovariano. Isso resulta em níveis gradualmente mais elevados de estrogênio e progesterona, determinando uma sensibilidade maior da hipófise ao GnRH, a qual, quando combinada com uma secreção acelerada desse hormônio, desencadeia um pico de LH e a ruptura do folículo maduro. A inibina, uma proteína produzida pelas células da granulosa, acelera o crescimento folicular e atua por *feedback* sobre a hipófise para suprimir seletivamente o FSH, sem afetar o LH. Certos fatores do crescimento, como EGF e IGF-I, modulam a responsividade folicular às gonadotrofinas. O fator de crescimento do endotélio vascular e as prostaglandinas desempenham um papel na vascularização e na ruptura do folículo.

Durante a gestação, a maior produção de prolactina, em combinação com os esteroides de origem placentária (p. ex., estrogênio e progesterona), prepara a mama para a lactação. Os estrogênios induzem a produção dos receptores da progesterona, tornando possível maior responsividade à progesterona. Além desses e de outros hormônios envolvidos na lactação, o sistema nervoso e a ocitocina fazem a mediação da resposta de sucção e a liberação de leite.

SISTEMAS DE REGULAÇÃO HORMONAL POR *FEEDBACK*

O *controle por feedback*, tanto negativo quanto positivo, é uma característica fundamental dos sistemas endócrinos. Cada um dos principais eixos dos hormônios hipotálamo-hipofisários é regido por um *feedback* negativo, processo que mantém os níveis hormonais em uma variação relativamente estreita **(Cap. 401e)**. Os exemplos de *feedback* hipotálamo-hipofisário negativo incluem (1) hormônios tireoidianos sobre o eixo TRH-TSH, (2) cortisol sobre o eixo CRH-ACTH, (3) esteroides gonadais sobre o eixo GnRH-LH/FSH e (4) IGF-I sobre o hormônio liberador do hormônio do crescimento (eixo [GHRH]-GH) **(Fig. 400e.3)**. Essas alças de regulação incluem componentes tanto positivos (p. ex., TRH, TSH) quanto negativos (p. ex., T_4, T_3), tornando possível um controle primoroso dos níveis hormonais. Como exemplo, uma pequena redução do hormônio tireoidiano induz um aumento rápido na secreção de TRH e TSH, resultando em estimulação da tireoide e maior produção de hormônio tireoidiano. Quando o hormônio tireoidiano alcança um nível normal, volta a atuar no sentido de suprimir o TRH e o TSH, sendo alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico. A regulação por *feedback* ocorre também para os sistemas endócrinos que não envolvem a hipófise, como o *feedback* do cálcio sobre o PTH, a inibição da secreção de insulina pela glicose e o *feedback* da leptina sobre o hipotálamo. Uma boa compreensão da regulação por *feedback* proporciona grande entendimento acerca dos paradigmas dos testes endócrinos (ver adiante).

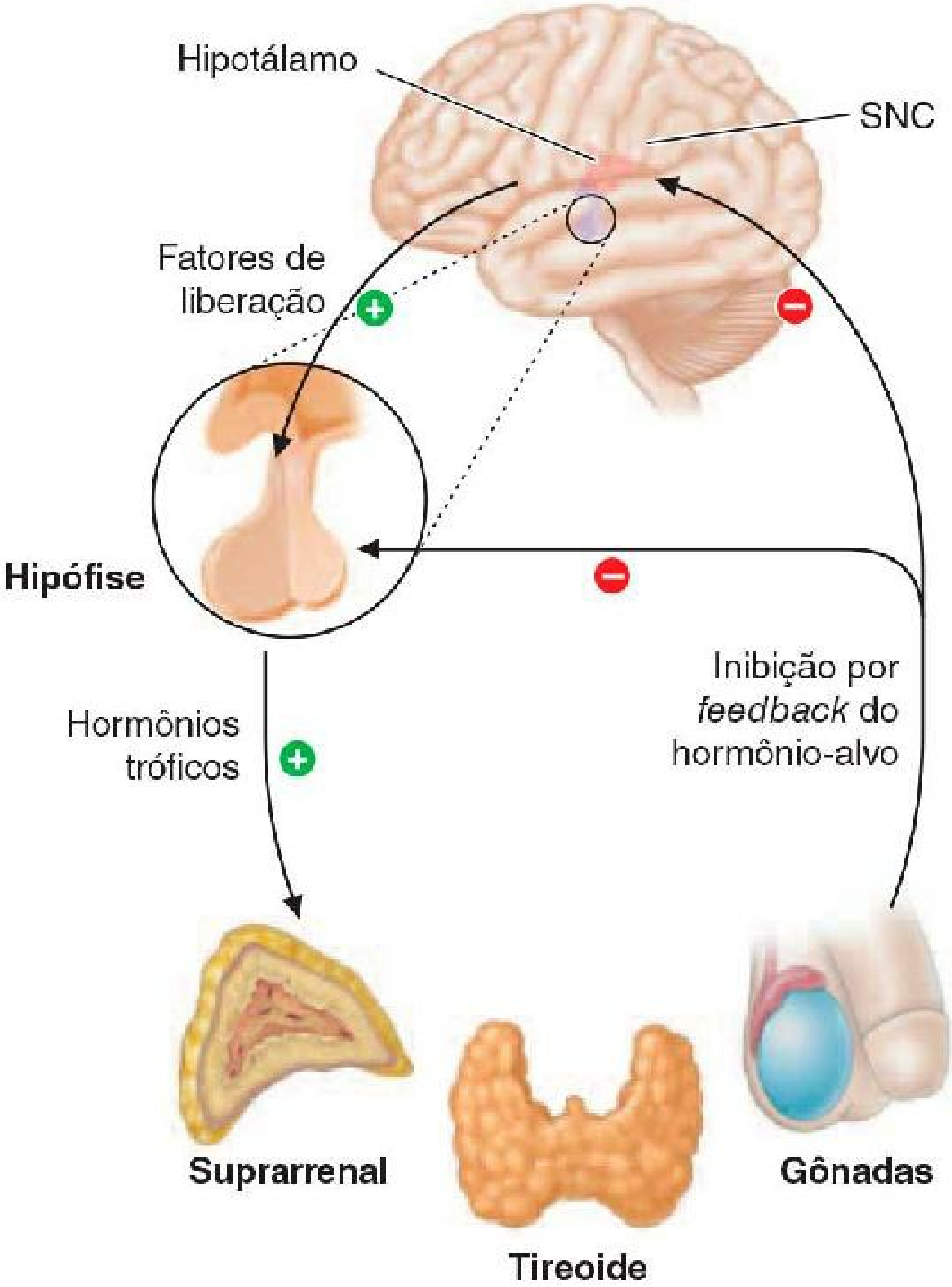
Hipotálamo
SNC
Fatores de liberação
+
−
Hipófise
−
Inibição por *feedback* do hormônio-alvo
Hormônios tróficos
+
Suprarrenal
Tireoide
Gônadas

FIGURA 400e.3 Regulação por *feedback* dos eixos endócrinos. SNC, sistema nervoso central.

O controle por *feedback* positivo também ocorre, porém não é bem compreendido. O principal exemplo é a estimulação mediada por estrogênio do pico de LH na metade do ciclo menstrual. Apesar de os níveis cronicamente baixos de estrogênio serem inibitórios, as elevações graduais nesses níveis estimulam a secreção de LH. Esse efeito, que é ilustrativo de um ritmo endócrino (ver adiante), envolve a ativação do gerador de pulsos hipotalâmicos de GnRH. Além disso, os gonadotrofos estrogêniocondicionados são extraordinariamente sensíveis ao GnRH, acarretando uma amplificação na liberação de LH.

CONTROLE PARÁCRINO E AUTÓCRINO

Os exemplos anteriormente mencionados de controle por *feedback* envolvem as vias endócrinas clássicas em que os hormônios são liberados por uma glândula e atuam sobre uma glândula-alvo distante. No entanto, os sistemas reguladores locais, que costumam envolver fatores do crescimento, são cada vez mais reconhecidos. *Regulação parácrina* refere-se aos fatores liberados por uma célula que atuam sobre uma célula adjacente no mesmo tecido. Por exemplo, a secreção de somatostatina pelas células δ das ilhotas pancreáticas inibe a secreção de insulina pelas células β próximas. *Regulação autócrina* descreve a ação de um fator sobre a mesma célula pela qual ele é produzido. O IGF-I atua sobre muitas células que o produzem, incluindo condrócitos, epitélio mamário e células gonadais. Diferentemente das ações endócrinas, os controles parácrino e autócrino são difíceis de documentar, pois as concentrações locais do fator de crescimento não podem ser medidas prontamente.

As relações anatômicas dos sistemas glandulares também influenciam acentuadamente a exposição hormonal – a organização física das células das ilhotas aprimora sua comunicação intercelular; o sistema vascular porta-hipofisário expõe a hipófise a altas concentrações dos fatores de liberação hipotalâmica. Os túbulos seminíferos testiculares acabam sendo expostos a altos níveis de testosterona produzidos pelas células de Leydig interdigitadas; o pâncreas recebe informação acerca dos nutrientes e exposição local a hormônios peptídicos (incretinas) do trato gastrintestinal; e o fígado é o alvo proximal da ação da insulina, por causa da drenagem portal proveniente do pâncreas.

RITMOS HORMONAIS

Os sistemas reguladores por *feedback* descritos anteriormente se superpõem aos ritmos hormonais que são utilizados para adaptação ao meio ambiente. As modificações sazonais, a ocorrência diária do ciclo de luz-escuro, o sono, as refeições e o estresse são exemplos ambientais que afetam os ritmos hormonais. O *ciclo menstrual* se repete em média a cada 28 dias, refletindo o período necessário para a maturação folicular e a ovulação **(Cap. 412)**. Essencialmente, todos os ritmos dos hormônios hipofisários estão atrelados ao sono e ao *ciclo circadiano*, gerando padrões reprodutíveis que são repetidos aproximadamente a cada 24 horas. O eixo HHSR, por exemplo, exibe picos característicos de produção de ACTH e cortisol bem cedo pela manhã, com um nadir durante a noite. O reconhecimento desses ritmos é importante para os testes endócrinos e o tratamento. Quando comparados aos indivíduos normais, os pacientes com síndrome de Cushing exibem caracteristicamente níveis aumentados de cortisol à meia-noite **(Cap. 406)**. Em contrapartida, os níveis de cortisol pela manhã são semelhantes nesses grupos, pois o cortisol é normalmente alto nesse período do dia em indivíduos normais. O eixo HHSR é mais suscetível de supressão pelos glicocorticoides administrados à noite, pois atenuam a elevação matinal do ACTH. A compreensão desses ritmos torna possível uma reposição dos glicocorticoides que simula a produção diurna mediante a administração de doses mais altas pela manhã do que durante a tarde. Os ritmos do sono interrompidos podem alterar a regulação hormonal. Por exemplo, a privação de sono causa uma ligeira resistência à insulina, compulsão alimentar e hipertensão, que são reversíveis pelo menos em curto prazo. Evidências crescentes indicam que as vias do relógio circadiano não apenas regulam os ciclos de sono-vigília, mas também têm papel importante em praticamente todos os tipos celulares. Por exemplo, a deleção tecido-específica de genes relógio altera os ritmos e níveis de expressão de genes, bem como as respostas metabólicas no fígado, no tecido adiposo e em outros tecidos.

Outros ritmos endócrinos ocorrem em conformidade com uma escala temporal mais rápida. Muitos hormônios peptídicos são secretados em picos descontínuos a cada poucas horas. As secreções de LH e FSH são extremamente sensíveis à frequência dos pulsos de GnRH. São necessários pulsos intermitentes de GnRH para manter a sensibilidade hipofisária, enquanto a exposição contínua ao GnRH acarreta a dessensibilização dos gonadotrofos hipofisários. Essa característica do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadotrófico constitui a base para a utilização de agonistas de GnRH em longo prazo para tratar puberdade precoce central ou para reduzir os níveis de testosterona no tratamento do câncer de próstata. É importante estar ciente da natureza pulsátil da secreção hormonal e dos padrões rítmicos da produção dos hormônios para relacionar as mensurações séricas dos hormônios com os valores normais. Para alguns hormônios, foram desenvolvidos marcadores integrados capazes de evitar flutuações hormonais. Os exemplos incluem coleta de urina de 24 horas para cortisol, IGF-I como marcador biológico de ação de GH e hemoglobina A1c como indicador do controle em longo prazo (semanas a meses) da glicose sanguínea.

Com frequência, devem ser interpretados os dados endócrinos apenas no contexto de outros hormônios. Por exemplo, os níveis de PTH são avaliados em combinação com as concentrações séricas de cálcio. Um alto nível sérico de cálcio em associação com PTH elevado é sugestivo de hiperparatireoidismo, enquanto um PTH suprimido nessa situação é causado mais provavelmente pela hipercalcemia da doença maligna ou por outras causas de hipercalcemia. De maneira semelhante, o TSH deveria estar elevado quando as concentrações de T_4 e T_3 são baixas, refletindo uma redução da inibição por *feedback*. Quando isso não ocorre, é importante pensar em hipotireoidismo secundário, que é causado por um defeito no nível da hipófise.

401e

Adeno-hipófise: fisiologia dos hormônios hipofisários

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

A adeno-hipófise é frequentemente designada como “glândula-mestre”, visto que, junto com o hipotálamo, coordena as complexas funções reguladoras de muitas outras glândulas endócrinas. A adeno-hipófise produz seis hormônios principais: (1) prolactina (PRL), (2) hormônio do crescimento (GH), (3) hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), (4) hormônio luteinizante (LH), (5) hormônio folículo-estimulante (FSH) e (6) hormônio estimulante da tireoide (TSH) **(Quadro 401e.1)**. Os hormônios hipofisários são secretados de forma pulsátil, refletindo a estimulação por um conjunto de fatores de liberação hipotalâmicos específicos. Cada um desses hormônios hipofisários provoca respostas específicas em tecidos-alvo periféricos. Os produtos hormonais dessas glândulas periféricas exercem um controle por *feedback* ao nível do hipotálamo e da hipófise, a fim de modular a função hipofisária **(Fig. 401e.1)**. Os tumores hipofisários causam síndromes características por excesso de hormônio. A deficiência hormonal pode ser herdada ou adquirida. Felizmente, existem tratamentos eficazes para muitas síndromes de excesso e de deficiência de hormônios hipofisários. Entretanto, esses diagnósticos são frequentemente difíceis; isso ressalta a importância de reconhecer as manifestações clínicas sutis e realizar os testes diagnósticos laboratoriais corretos. **Para uma discussão dos distúrbios da hipófise posterior ou neuro-hipófise, ver o Capítulo 404.**

QUADRO 401e.1 **EXPRESSÃO E REGULAÇÃO DOS HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE**

Célula	Corticotrofo	Somatotrofo	Lactotrofo	Tireotrofo	Gonadotrofo
Fator de transcrição tecido-específico	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Aparecimento fetal	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormônio	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Proteína	Polipeptídeo	Polipeptídeo	Polipeptídeo	Subunidades α e β das glicoproteínas	Subunidades α e β das glicoproteínas

Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210, 204
Estimuladores	CRH, AVP, citocina gp-130	GHRH, grelina	Estrogênio, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrogênio
Inibidores	Glicocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T_3, T_4, dopamina, somatostatina, glicocorticoides	Esteroides sexuais, inibina
Glândula-alvo	Suprarrenal	Fígado, osso, outros tecidos	Mama, outros tecidos	Tireoide	Ovário, testículo
Efeito trófico	Produção de esteroide	Produção de IGF-I, indução do crescimento, antagonismo da insulina	Produção de leite	Síntese e secreção de T_4	Produção de esteroides sexuais, crescimento dos folículos, maturação das células germinativas
Faixa normal	ACTH, 4-22 pg/L	< 0,5 μg/L[a]	M < 15 μg/L; F < 20 μg/L	0,1-5 mU/L	M, 5-20 UI/L, F (basal), 5-20 UI/L

[a] Secreção hormonal integrada em 24 horas.

Abreviações: M, masculino; F, feminino. Para outras abreviações, ver o texto.

Fonte: Adaptado de I Shimon, S Melmed, in S Melmed, P Conn (eds): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005.

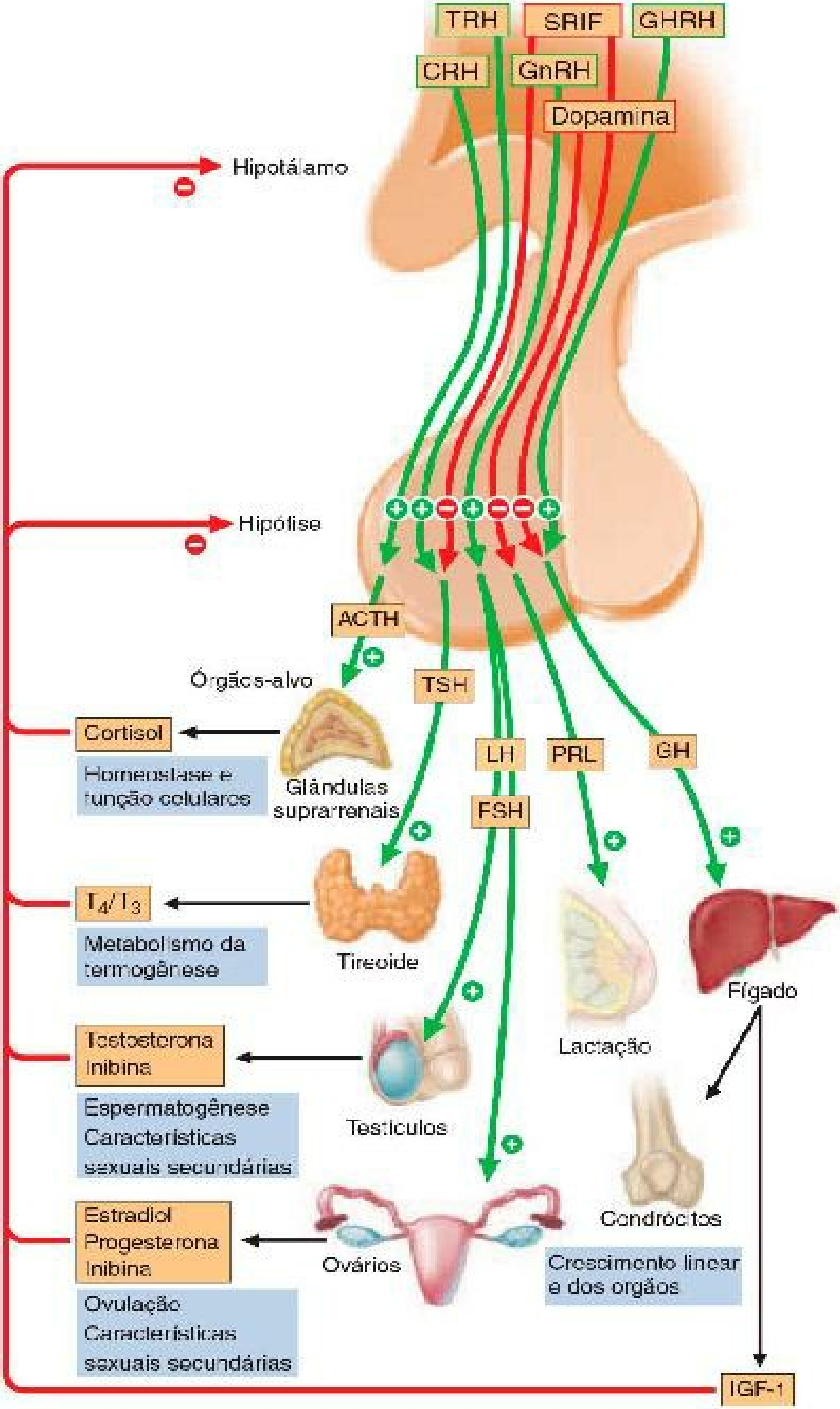
TRH
SRIF
GHRH
CRH
GnRH
Dopamina
Hipotálamo
Hipófise
ACTH
Órgãos-alvo
TSH
Cortisol
Homeostase e função celulares
Glândulas suprarrenais
LH
PRL
GH
FSH
T_4/T_3
Metabolismo da termogênese
Tireoide
Fígado
Lactação
Testosterona
Inibina
Espermatogênese
Características sexuais secundárias
Testículos
Condrócitos
Estradiol
Progesterona
Inibina
Ovários
Crescimento linear e dos orgãos
Ovulação
Características sexuais secundárias
IGF-1

FIGURA 401e.1 Diagrama dos eixos hipofisários. Os hormônios hipotalâmicos regulam os hormônios tróficos da adeno-hipófise, os quais, por sua vez, determinam a secreção das glândulas-alvo. Os hormônios periféricos, por meio de um mecanismo de *feedback*, regulam os hormônios hipotalâmicos e hipofisários. Para abreviações, ver o texto.

ANATOMIA E DESENVOLVIMENTO

ANATOMIA

A hipófise pesa cerca de 600 mg e fica localizada dentro da sela túrcica ventralmente ao diafragma da sela; é constituída pelos lobos anterior e posterior, os quais são anatômica e funcionalmente distintos. A sela óssea é contígua às estruturas vasculares e neurológicas, incluindo os seios cavernosos, os nervos cranianos e o quiasma óptico. Assim, os processos patológicos expansivos intrasselares podem exercer efeitos de massa centrais significativos além de seu próprio impacto endocrinológico.

As células neurais hipotalâmicas sintetizam hormônios liberadores e inibidores específicos, secretados e lançados diretamente nos vasos portais da haste hipofisária. O suprimento sanguíneo da hipófise provém das artérias hipofisárias superior e inferior **(Fig. 401e.2)**. O plexo portal hipotalâmico-hipofisário proporciona o principal suprimento sanguíneo para a adeno-hipófise, tornando possível a transmissão fidedigna dos pulsos de peptídeos hipotalâmicos sem diluição sistêmica significativa; como consequência, as células hipofisárias são expostas a fatores de liberação ou inibição e liberam seus hormônios de maneira pulsátil na circulação sistêmica **(Fig. 401e.3)**.

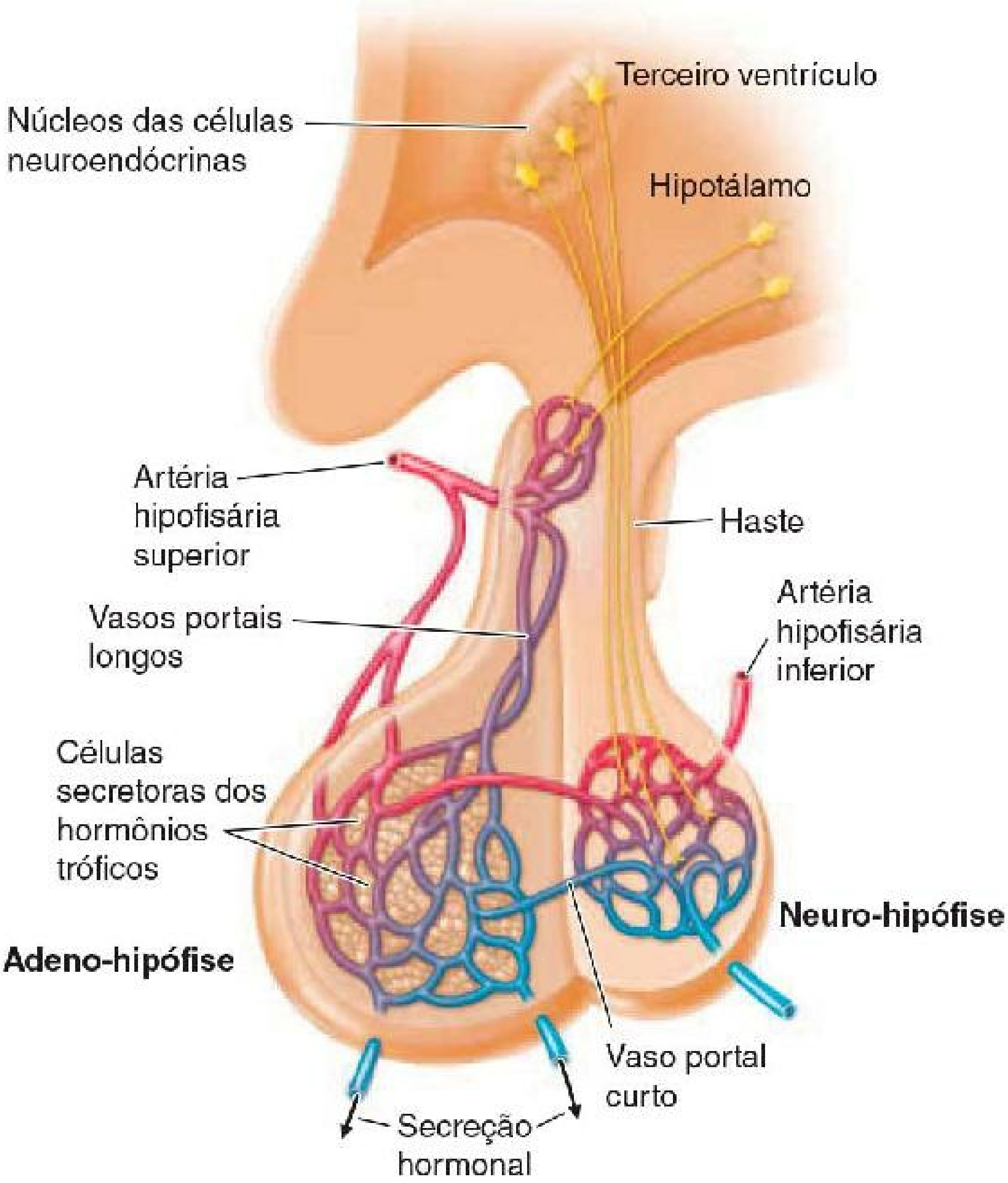
Terceiro ventrículo
Núcleos das células neuroendócrinas
Hipotálamo
Artéria hipofisária superior
Haste
Vasos portais longos
Artéria hipofisária inferior
Células secretoras dos hormônios tróficos
Neuro-hipófise
Adeno-hipófise
Vaso portal curto
Secreção hormonal

FIGURA 401e.2 Diagrama da rede vascular hipotalâmico-hipofisária. Os núcleos hipotalâmicos produzem hormônios que atravessam o sistema portal e atuam sobre as células da adeno-hipófise para regular a secreção dos hormônios hipofisários. Os hormônios da neuro-hipófise derivam de extensões neurais diretas.

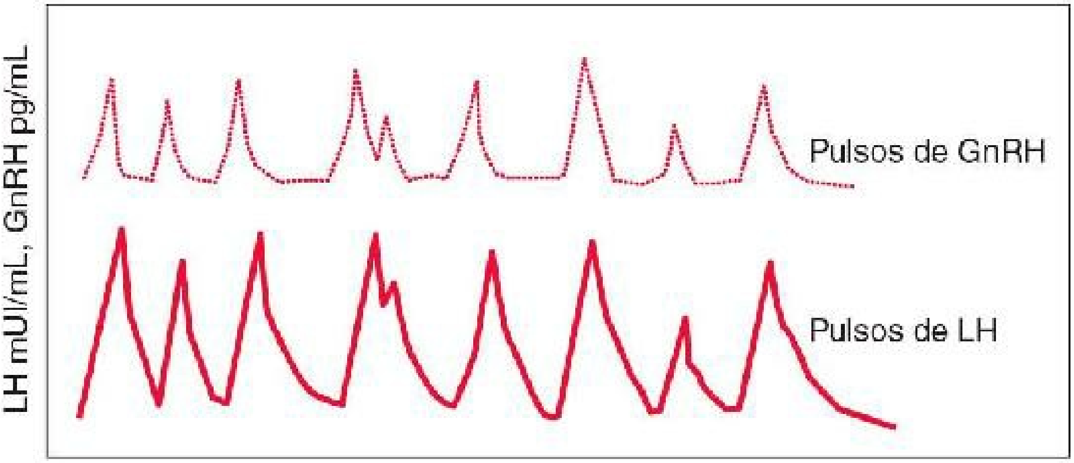

FIGURA 401e.3 Os pulsos do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico induzem pulsos secretórios de hormônio luteinizante (LH).

A neuro-hipófise é irrigada pelas artérias hipofisárias inferiores. Ao contrário da adeno-hipófise, o lobo posterior é inervado diretamente por neurônios hipotalâmicos (tratos neurais supra-ópticos hipofisários e túbero-hipofisários) via haste hipofisária (**Cap. 404**). Assim, a produção de vasopressina (hormônio antidiurético [ADH]) e ocitocina pela neuro-hipófise é particularmente sensível ao dano neuronal causado por lesões que afetam a haste hipofisária ou o hipotálamo.

DESENVOLVIMENTO DA HIPÓFISE

A diferenciação e maturação embrionárias das células da adeno-hipófise foram elucidadas de forma bastante detalhada. O desenvolvimento da hipófise a partir da bolsa de Rathke envolve uma complexa interação de fatores de transcrição específicos de cada linhagem que são expressos nas células precursoras pluripotentes e gradientes dos fatores de crescimento produzidos localmente **(Quadro 401e.1)**. O fator de transcrição Prop-1 induz o desenvolvimento hipofisário de linhagens específicas de Pit-1, bem como dos gonadotrofos. O fator de transcrição Pit-1 determina a expressão celular específica do GH, PRL e TSH nos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. A expressão de altos níveis de receptores do estrogênio nas células que contêm Pit-1 favorece a expressão de PRL, enquanto o fator embrionário tireotrófico (TEF) induz à expressão de TSH. Pit-1 liga-se aos elementos reguladores dos genes para GH, PRL e TSH, bem como a locais de reconhecimento existentes em seu próprio promotor, proporcionando um mecanismo para manter a estabilidade fenotípica de hormônios hipofisários específicos. O desenvolvimento de células gonadotróficas é ainda definido pela expressão celular específica dos receptores nucleares fator esteroidogênico 1 (SF-1) e reversão sexual sensível a *d*ose, região crítica de hipoplasia suprarrenal (*a*drenal) no cromossomo *X*, gene 1 (DAX-1). O desenvolvimento de células corticotróficas, as quais expressam o gene da pro-opiomelanocortina (POMC), necessita do fator de transcrição T-Pit. As anormalidades do desenvolvimento hipofisário, causadas por mutações de Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 e T-Pit, resultam em síndromes de deficiência raras, seletivas ou combinadas dos hormônios hipofisários.

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE

Cada hormônio da adeno-hipófise está sob controle rigoroso, e cada um exibe características secretórias normais e desreguladas específicas.

PROLACTINA

Síntese A PRL consiste em 198 aminoácidos e possui massa molecular de 21.500 kDa; é fracamente homóloga ao GH e lactogênio placentário humano (hPL), refletindo a duplicação e divergência de um gene precursor comum de GH-PRL-hPL. A PRL é sintetizada nos lactotrofos, que constituem cerca de 20% das células da adeno-hipófise. Os lactotrofos e somatotrofos derivam de uma célula precursora comum, que pode dar origem a um tumor que secreta tanto PRL quanto GH. Instala-se acentuada hiperplasia dos lactotrofos durante a gestação e nos primeiros meses de lactação. Essas alterações funcionais transitórias na população dos lactotrofos são induzidas pelo estrogênio.

Secreção Os níveis séricos de PRL em adultos normais são de cerca de 10 a 25 μg/L em mulheres e de 10 a 20 μg/L em homens. A secreção de PRL é pulsátil, ocorrendo os picos secretórios mais altos durante o sono paradoxal (ou sono REM, de movimentos oculares rápidos). Os níveis séricos máximos de PRL (de até 30 μg/L) ocorrem entre 4 e 6 horas da manhã. A meia-vida circulante da PRL é de aproximadamente 50 minutos.

A PRL é singular entre os hormônios hipofisários, uma vez que o mecanismo de controle central predominante é inibitório, refletindo a supressão da liberação de PRL mediada pela dopamina. Essa via reguladora é responsável pela hipersecreção espontânea de PRL que ocorre com a secção da haste hipofisária, na maioria das vezes como consequência de lesões expansivas compressivas na base do crânio. Os receptores hipofisários de dopamina tipo 2 (D_2) fazem a mediação da inibição da síntese e secreção de PRL. A ruptura planejada (*knockout* gênico) do receptor D_2 murino em camundongos resulta em hiperprolactinemia e proliferação dos lactotrofos. Como pode ser visto adiante, os agonistas dopaminérgicos desempenham um papel fundamental no tratamento dos distúrbios hiperprolactinêmicos.

O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (piro Glu-His-Pro-NH_2) é um tripeptídeo hipotalâmico que induz a liberação de prolactina dentro de 15 a 30 minutos após a injeção intravenosa. A relevância fisiológica do TRH para a regulação da PRL é obscura, parecendo regular principalmente o TSH **(Cap. 405)**. O *peptídeo intestinal vasoativo* (VIP) também induz à liberação de PRL, enquanto os glicocorticoides e o hormônio tireoidiano suprimem fracamente a secreção de PRL.

Os níveis séricos de PRL sobem transitoriamente após exercício, alimentação, relação sexual, pequenos procedimentos cirúrgicos, anestesia geral, lesão da parede torácica, infarto agudo do miocárdio e outras formas de estresse agudo. Os níveis de PRL aumentam acentuadamente (em cerca de 10 vezes) durante a gestação e declinam rapidamente duas semanas após o parto. Se for iniciada a amamentação, os níveis basais de PRL continuarão elevados. A sucção estimula aumentos reflexos nos níveis de PRL que duram em torno de 30 a 45 minutos. A sucção da mama ativa as vias aferentes neurais no hipotálamo que induzem à liberação de PRL. Com o passar do tempo, as respostas induzidas pela sucção diminuem, e os níveis de PRL entre as mamadas retornam ao normal.

Ação O receptor da PRL é um membro da família dos receptores das citocinas tipo 1 que inclui, também, os receptores para o GH e a interleucina (IL) 6. O acoplamento do ligante induz à dimerização do receptor e a sinalização intracelular para a Janus quinase (JAK), que estimula a translocação da família de transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT, *signal transduction and activators of transcription*) para ativar os genes-alvo. Na mama, o epitélio lobuloalveolar prolifera em resposta à PRL, aos lactogênios placentários, ao estrogênio, à progesterona e aos fatores de crescimento parácrinos locais, incluindo o fator do crescimento semelhante à insulina (IGF-I).

A PRL atua induzindo e mantendo a lactação, reduzindo a função reprodutiva e suprimindo o impulso sexual. Essas funções destinam-se a garantir que a lactação materna seja mantida e não interrompida pela gestação. A PRL inibe a função reprodutiva por suprimir a secreção de hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico e das gonadotrofinas hipofisárias, bem como por prejudicar a esteroidogênese gonadal tanto em mulheres quanto em homens. No ovário, a PRL bloqueia a foliculogênese e inibe a atividade da aromatase nas células da granulosa, resultando em hipoestrogenismo e anovulação. A PRL exerce também um efeito luteolítico, gerando uma fase lútea encurtada ou inadequada. Nos homens, a secreção atenuada de LH resulta em baixos níveis de testosterona e espermatogênese reduzida. Essas alterações hormonais reduzem a libido, assim como a fertilidade em pacientes com hiperprolactinemia.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Síntese O GH é o hormônio mais abundante da adeno-hipófise, e as células somatotróficas que o secretam constituem até 50% da população total de suas células. Os mamossomatotrofos, que coexpressam a PRL com GH, podem ser identificados utilizando técnicas de dupla imunocoloração. O desenvolvimento dos somatotrofos e a transcrição de GH são determinados pela expressão do fator de transcrição nuclear Pit-1 específico da célula. Cinco genes distintos codificam o GH e as proteínas relacionadas. O gene para o GH hipofisário (*hGH-N*) gera dois produtos alternativamente entrançados, os quais dão origem ao GH, que pesa 22 kDa (com 191 aminoácidos), e uma molécula menos abundante do GH, que pesa 20 kDa, com atividade biológica semelhante. As células sinciciotrofoblásticas placentárias expressam um gene variante para o GH (*hGH-V*); o hormônio aparentado somatotrofina coriônica humana (HCS) é expresso por membros distintos do aglomerado de genes.

Secreção A secreção de GH é controlada por fatores hipotalâmicos e periféricos complexos. O *hormônio liberador do hormônio do crescimento* (GHRH) é um peptídeo hipotalâmico com 44 aminoácidos que estimula a síntese e liberação de GH. A grelina, um peptídeo octanoilado de origem gástrica, e os agonistas sintéticos do *GHS-R* induzem o GHRH e estimulam diretamente a liberação de GH. A *somatostatina* (fator inibidor da liberação de somatotrofina [SRIF]) é sintetizada na área pré-óptica medial do hipotálamo e inibe a secreção de GH. O GHRH é secretado em picos intermitentes que induzem pulsos de GH, enquanto o SRIF determina o tônus secretor basal do GH. O SRIF também é expresso em muitos tecidos extra-hipotalâmicos, como o sistema nervoso central (SNC), trato gastrintestinal e pâncreas, onde atua igualmente inibindo a secreção dos hormônios das ilhotas. O *IGF-I*, o hormônio-alvo periférico para o GH, estabelece um mecanismo de *feedback* destinado a inibir o GH; o estrogênio induz ao GH, enquanto o excesso crônico de glicocorticoides suprime a liberação de GH.

Os receptores de superfície no somatotrofo regulam a síntese e secreção de GH. O receptor de GHRH é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) que sinaliza por meio da via intracelular do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico para estimular a proliferação das células somatotróficas, assim como a produção de GH. As mutações inativadoras do receptor de GHRH causam um nanismo pronunciado. Um receptor de superfície específico para a grelina, o secretagogo de GH de origem gástrica, é expresso no hipotálamo e na hipófise. A somatostatina se une a cinco subtipos distintos de receptor (SSTR1 a SSTR5); os subtipos SSTR2 e SSTR5 suprimem preferencialmente a secreção de GH (e de TSH).

A secreção de GH é pulsátil, ocorrendo os níveis mais altos à noite, em geral correlacionando-se com o início do sono. Os ritmos secretórios de GH declinam acentuadamente com a idade, razão pela qual os níveis hormonais na meia-idade são cerca de 15% dos níveis puberais. Essas modificações mantêm paralelismo com o declínio da massa muscular magra relacionado com a idade. A secreção de GH também é reduzida nos indivíduos obesos, porém os níveis de IGF-I podem não ser suprimidos, sugerindo uma mudança no ponto de ajuste para controle por *feedback*. Níveis elevados de GH ocorrem dentro de uma hora após o início do sono profundo, assim como depois de exercício, estresse físico e traumatismo, e durante a sepse. A secreção integrada, em 24 horas, de GH é mais alta em mulheres, sendo acelerada também pela reposição de estrogênio, provavelmente refletindo o aumento da resistência periférica ao GH. Com a utilização de ensaios padronizados, as mensurações randômicas de GH não são detectáveis em cerca de 50% das amostras diurnas obtidas de indivíduos sadios e tampouco detectáveis na maioria dos indivíduos obesos e idosos. Assim, as mensurações randômicas únicas de GH não distinguem os pacientes com deficiência de GH na vida adulta das pessoas normais.

A secreção de GH é profundamente influenciada por fatores nutricionais. Com a utilização de ensaios ultrassensíveis mais recentes para o GH, com sensibilidade de 0,002 μg/L, uma sobrecarga de glicose suprime o GH para < 0,7 μg/L em mulheres e para < 0,07 μg/L em homens. Na desnutrição crônica ou no jejum prolongado, ocorre aumento da frequência e da amplitude dos pulsos de GH. O GH é estimulado pela administração intravenosa de L-arginina, dopamina e apomorfina (um agonista do receptor da dopamina), assim como pelas vias α-adrenérgicas. O bloqueio β-adrenérgico induz aos níveis basais de GH e exacerba a liberação de GH evocada pelo GHRH, bem como pela insulina.

Ação O padrão de secreção de GH pode afetar as respostas teciduais. A pulsatilidade mais alta de GH observada em homens, em comparação com sua secreção basal relativamente contínua em mulheres, pode ser um importante determinante biológico dos padrões de crescimento linear e de indução das enzimas hepáticas.

A proteína do receptor periférico de GH de 70 kDa possui uma homologia estrutural com a superfamília das citocinas/hematopoiéticas. Um fragmento do domínio extracelular do receptor gera uma proteína ligadora de GH solúvel (GHBP) que interage com o GH na circulação. O fígado e a cartilagem contêm o maior número de receptores de GH. A ligação de GH a dímeros de receptores pré-formados é seguida de rotação interna e sinalização subsequente pela via JAK/STAT. As proteínas STAT ativadas são translocadas para o núcleo, onde modulam a expressão dos genes-alvo regulados por GH. Os análogos de GH que se ligam ao receptor, mas que são incapazes de mediar a sinalização do receptor, são poderosos antagonistas da ação do GH. Um antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) foi aprovado para o tratamento da acromegalia.

O GH induz a síntese de proteínas e retenção do nitrogênio, bem como prejudica a tolerância à glicose por antagonizar a ação da insulina. Estimula também a lipólise, resultando em maiores níveis de ácidos graxos circulantes, massa de gordura omental reduzida e massa corporal magra exacerbada. O GH promove retenção de sódio, potássio e água, além de elevar os níveis séricos do fosfato inorgânico. O crescimento ósseo linear ocorre pelas complexas ações de hormônios e fatores de crescimento, como as do IGF-I. O GH estimula a diferenciação dos pré-condrócitos epifisários. Essas células precursoras produzem localmente IGF-I, e a sua proliferação também é responsiva ao fator de crescimento.

Fatores do crescimento semelhantes à insulina O GH exerce efeitos diretos nos tecidos-alvo, porém muitos de seus efeitos fisiológicos são mediados indiretamente pelo IGF-I, um poderoso fator de crescimento e diferenciação. O fígado é a principal fonte de IGF-I circulante. Nos tecidos periféricos, também exerce ações parácrinas locais que parecem ser tanto dependentes quanto independentes do GH. Assim, a administração de GH induz ao IGF-I circulante, além de estimular sua produção em múltiplos tecidos.

Tanto o IGF-I quanto o IGF-II se unem a proteínas de ligação do IGF (IGFBP) circulantes de alta afinidade, as quais regulam a bioatividade do IGF. Os níveis de IGFBP3 dependem do GH, e essa proteína funciona como a principal proteína carreadora do IGF-I circulante. A deficiência de GH e a desnutrição estão associadas habitualmente a baixos níveis de IGFBP3. A IGFBP1 e a IGFBP2 regulam a ação tecidual local do IGF, porém não se ligam a quantidades apreciáveis do IGF-I circulante.

As concentrações de IGF-I são profundamente afetadas por fatores fisiológicos. Os níveis aumentam durante a puberdade, alcançam um pico aos 16 anos e, subsequentemente, declinam em mais de 80% durante o processo de envelhecimento. As concentrações de IGF-I são mais altas em mulheres do que em homens. Como o GH é o principal determinante da síntese hepática de IGF-I, anormalidades da síntese ou ação do GH (p. ex., insuficiência hipofisária, defeito no receptor de GHRH, defeito no receptor de GH ou bloqueio farmacológico do receptor de GH) reduzem os níveis de IGF-I. Estados hipocalóricos estão associados a resistência ao GH; os níveis de IGF-I são, dessa forma, reduzidos na caquexia, desnutrição e sepse. Na acromegalia, os níveis de IGF-I mostram-se invariavelmente altos e refletem uma relação logarítmica linear com as concentrações de GH circulante.

FISIOLOGIA DO IGF-I O IGF-I injetado (100 μg/kg) induz à hipoglicemia, e as doses mais baixas melhoram a sensibilidade à insulina nos pacientes com acentuada resistência à insulina e diabetes. Nos indivíduos caquéticos, a infusão de IGF-I (12 μg/kg/hora) aumenta a retenção de nitrogênio e reduz os níveis de colesterol. As injeções subcutâneas em longo prazo de IGF-I aumentam a síntese proteica e são anabólicas. Embora os marcadores de formação óssea sejam induzidos, o *turnover* celular também pode ser estimulado por IGF-I. O IGF-I foi aprovado apenas para uso em pacientes com síndromes de resistência ao GH.

Os efeitos colaterais de IGF-I dependem da dose, e uma dose excessiva (*overdose*) pode resultar em hipoglicemia, hipotensão, retenção de líquidos, dor na articulação temporomandibular e aumento da pressão intracraniana, todos eventos reversíveis. Já foi relatada a necrose avascular da cabeça do fêmur. A administração excessiva crônica de IGF-I presumivelmente resultaria em características da acromegalia.

HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

(Ver também Cap. 406.)

Síntese As células corticotróficas secretoras de ACTH constituem cerca de 20% da população de células hipofisárias. O ACTH (com 39 aminoácidos) deriva da proteína precursora POMC (com 266 aminoácidos), que gera também vários outros peptídeos, como a β-lipotrofina, β-endorfina, met-encefalina, hormônio estimulador dos melanócitos α (MSH) e proteína do lobo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP). O gene POMC é poderosamente suprimido pelos glicocorticoides e induzido pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH), arginina-vasopressina (AVP) e citocinas proinflamatórias, incluindo a IL-6, assim como o fator inibidor da leucemia.

O CRH, um peptídeo hipotalâmico com 41 aminoácidos sintetizado no núcleo paraventricular, assim como nos centros cerebrais superiores, é o principal estimulador da síntese e liberação do ACTH. O receptor de CRH é um GPCR que é expresso no corticotrofo e sinaliza para induzir a transcrição de POMC.

Secreção A secreção de ACTH é pulsátil, exibindo um ritmo circadiano característico, com um pico por volta das 6 horas da manhã, sendo alcançado um nadir por volta da meia-noite. A secreção dos glicocorticoides suprarrenais, acionada pelo ACTH, adota um padrão diurno paralelo. A ritmicidade circadiana do ACTH é determinada por variações na amplitude dos pulsos secretórios, e não por mudanças na frequência dos pulsos. Sobrepondo-se a esse ritmo endógeno, os níveis de ACTH são aumentados por estresse físico e psicológico, exercício, doença aguda e hipoglicemia induzida pela insulina.

A regulação negativa mediada por glicocorticoides do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) ocorre como consequência tanto da supressão hipotalâmica do CRH quanto da atenuação direta da expressão do gene POMC e da liberação de ACTH pela hipófise. Por outro lado, a perda de inibição por *feedback* do cortisol, como ocorre na falência suprarrenal primária, resulta em níveis extremamente altos de ACTH.

Os insultos inflamatórios ou sépticos agudos ativam o eixo HHSR por meio das ações integradas de citocinas proinflamatórias, toxinas bacterianas e sinais neurais. A cascata sobreposta de citocinas indutoras de ACTH (fator de necrose tumoral [TNF];

IL-1, IL-2 e IL-6; e fator inibidor da leucemia) ativa a secreção hipotalâmica de CRH e AVP, expressão do gene POMC hipofisário e as redes locais das citocinas hipofisárias parácrinas. A elevação resultante do cortisol restringe a resposta inflamatória, tornando possível a proteção do hospedeiro. Concomitantemente, a resistência do receptor glicocorticoide central mediada por citocinas prejudica a supressão do HHSR pelos glicocorticoides. Assim, a resposta ao estresse neuroendócrino reflete o resultado global de sinais altamente integrados hipotalâmicos, intra-hipofisários, bem como dos hormônios periféricos e das citocinas que agem para regular a secreção de cortisol.

Ação A principal função do eixo HHSR consiste em manter a homeostase metabólica, assim como mediar a resposta neuroendócrina ao estresse. O ACTH induz esteroidogênese adrenocortical ao sustentar a proliferação e função das células suprarrenais. O receptor do ACTH, designado como *receptor da melanocortina-2*, é um GPCR que induz a esteroidogênese por meio da estimulação de uma cascata de enzimas esteroidogênicas **(Cap. 406)**.

GONADOTROFINAS: FSH E LH

Síntese e secreção Os gonadotrofos constituem cerca de 10% das células da adeno-hipófise e produzem duas gonadotrofinas – LH e FSH. À semelhança do TSH e da hCG, o LH e o FSH são hormônios glicoproteicos que consistem em subunidades α e β. A subunidade α é comum a esses hormônios glicoproteicos; a especificidade da função hormonal é conferida pelas subunidades β, que se expressam por genes distintos.

A síntese e a liberação das gonadotrofinas são reguladas dinamicamente. Isso é particularmente verdadeiro nas mulheres, nas quais os níveis rapidamente flutuantes dos esteroides gonadais variam durante todo o ciclo menstrual. O GnRH hipotalâmico, um peptídeo com 10 aminoácidos, regula a síntese e secreção tanto do LH quanto do FSH. A kisspeptina cerebral, um produto do gene *KISSI*, regula a liberação hipotalâmica de GnRH. O GnRH é secretado em pulsos intermitentes a cada 60 a 120 minutos, e esses pulsos induzem, por sua vez, pulsos de LH e FSH **(Fig. 401e.3)**. A modalidade pulsátil do influxo do GnRH é essencial para sua ação; os pulsos induzem à responsividade dos gonadotrofos, enquanto a exposição contínua ao GnRH induz à dessensibilização. Com base nesse fenômeno, agonistas do GnRH de longa duração são usados para suprimir os níveis de gonadotrofinas em crianças com puberdade precoce e em homens com câncer de próstata **(Cap. 115)** e são usados em alguns protocolos de indução da ovulação para reduzir os níveis de gonadotrofinas endógenas **(Cap. 412)**. Os estrogênios atuam tanto no hipotálamo quanto na hipófise para modular a secreção de gonadotrofinas. A exposição crônica aos estrogênios é inibitória, enquanto os níveis em elevação de estrogênios, como ocorre durante o pico pré-ovulatório, exercem um *feedback* positivo destinado a aumentar a frequência e amplitude dos pulsos de gonadotrofinas. A progesterona reduz a frequência dos pulsos de GnRH, mas aumenta as respostas das gonadotrofinas ao GnRH. O *feedback* para a testosterona em homens também ocorre nos níveis hipotalâmico e hipofisário, sendo mediado em parte pela conversão em estrogênios.

Apesar de o GnRH ser o principal regulador da secreção de LH e FSH, a síntese do FSH também é controlada separadamente pelos peptídeos gonadais inibina e activina, membros da família do fator de crescimento transformador β (TGF-β). A inibina suprime seletivamente o FSH, enquanto a ativina estimula sua síntese **(Cap. 412)**.

Ação As gonadotrofinas interagem com seus respectivos GPCR que se expressam no ovário e no testículo, evocando o desenvolvimento e a maturação das células germinativas, assim como a biossíntese dos hormônios esteroides. Nas mulheres, o FSH regula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e estimula a produção ovariana de estrogênio. O LH faz a mediação da ovulação e manutenção do corpo lúteo. Nos homens, o LH induz à síntese e secreção de testosterona pelas células de Leydig, ao passo que o FSH estimula o desenvolvimento dos túbulos seminíferos e regula a espermatogênese.

HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE

Síntese e secreção Os tireotrofos secretores de TSH constituem 5% da população de células da adeno-hipófise. O TSH compartilha uma subunidade α comum com LH e FSH, mas contém uma subunidade β específica para o TSH. O TRH é um tripeptídeo hipotalâmico (piroglutamil histidilprolinamida) que age por meio de um GPCR hipofisário que estimula a síntese e secreção de TSH; ele também estimula as células lactotróficas a secretar PRL. A secreção de TSH é estimulada pelo TRH, enquanto os hormônios tireoidianos, a dopamina, a somatostatina e os glicocorticoides suprimem o TSH por sobrepujarem a indução do TRH.

O crescimento dos tireotrofos e a secreção de TSH são induzidos quando é removida a inibição por meio de *feedback* negativo pelos hormônios tireoidianos. Assim, o dano à tireoide (incluindo tireoidectomia cirúrgica), o hipotireoidismo induzido por irradiação, a tireoidite crônica e a exposição prolongada a bociogênicos estão associados a um TSH aumentado. O hipotireoidismo não tratado de longa duração pode evoluir para níveis elevados de TSH e hiperplasia dos tireotrofos e aumento de volume da hipófise, o que pode ser evidenciado na ressonância magnética.

Ação O TSH é secretado em pulsos, porém as excursões são moderadas, em comparação com outros hormônios hipofisários, por causa da baixa amplitude dos pulsos e da meia-vida relativamente longa do TSH. Como consequência, as determinações isoladas do TSH são suficientes para determinar precisamente seus níveis circulantes. O TSH une-se a um GPCR nas células foliculares da tireoide para estimular a síntese e liberação do hormônio tireoidiano **(Cap. 405)**.

402

Hipopituitarismo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

A produção inadequada de hormônios da adeno-hipófise leva às características do hipopituitarismo. A deficiência na produção de um ou mais dos hormônios tróficos da adeno-hipófise pode resultar de distúrbios hereditários; porém, mais comumente o hipopituitarismo do adulto é adquirido e reflete o efeito de uma massa compressiva de um tumor, as consequências de um traumatismo hipofisário ou hipotalâmico, um processo inflamatório ou um dano vascular. Esses processos também podem impedir a síntese ou secreção dos hormônios hipotalâmicos, com deficiência hipofisária resultante **(Quadro 402.1)**.

QUADRO 402.1 ETIOLOGIAS DO HIPOPITUITARISMO[a]

- Desenvolvimento/estrutural
  - Defeito de fator de transcrição
  - Displasia/aplasia hipofisária
  - Massa congênita no sistema nervoso central, encefalocele
  - Sela vazia primária
  - Distúrbios hipotalâmicos congênitos (displasia septo-óptica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, síndrome de Kallmann)
- Traumática
  - Ressecção cirúrgica
  - Lesão por irradiação
  - Traumatismo cranioencefálico
- Neoplasias
  - Adenoma hipofisário
  - Massa parasselar (germinoma, ependimoma, glioma)
  - Cisto da bolsa de Rathke
  - Craniofaringioma
  - Hamartoma hipotalâmico, gangliocitoma
  - Metástases hipofisárias (carcinomas de mama, pulmão, cólon)
  - Linfoma e leucemia
  - Meningioma
- Infiltrativa/inflamatória

  - Hipofisite linfocítica
  - Hemocromatose
  - Sarcoidose
  - Histiocitose X
  - Hipofisite granulomatosa
  - Anticorpos contra fatores de transcrição
- Vascular
  - Apoplexia hipofisária
  - Relacionado com a gestação (infarto com diabetes; necrose pós-parto)
  - Doença falciforme
  - Arterite
- Infecções
  - Fúngicas (histoplasmose)
  - Parasitárias (toxoplasmose)
  - Tuberculose
  - *Pneumocystis carinii*

[a] Deficiências de hormônios tróficos por compressão ou destruição hipofisária em geral ocorrem sequencialmente: hormônio do crescimento > hormônio folículo-estimulante > hormônio luteinizante > hormônio estimulante da tireoide > hormônio adrenocorticotrófico. Durante a infância, o retardo do crescimento representa, com frequência, a forma de apresentação, e, nos adultos, o hipogonadismo é o sintoma mais precoce.

CAUSAS GENÉTICAS E DE DESENVOLVIMENTO DE HIPOPITUITARISMO

Displasia hipofisária A displasia hipofisária pode resultar em desenvolvimento aplásico, hipoplásico ou ectópico da hipófise. Como o desenvolvimento da hipófise segue a migração das células na linha média a partir da bolsa de Rathke nasofaríngea, os distúrbios craniofaciais da linha média podem estar associados à displasia hipofisária. A insuficiência hipofisária adquirida no recém-nascido também pode ser causada por um traumatismo do parto, como hemorragia craniana, asfixia e parto com apresentação pélvica.

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA A disfunção hipotalâmica e o hipopituitarismo podem resultar da disgenesia do septo pelúcido ou corpo caloso. As crianças afetadas possuem mutações no gene *HESX1*, que participa no desenvolvimento inicial do prosencéfalo ventral. Essas crianças apresentam combinações variáveis de fenda palatina, sindactilia, deformidades auriculares, hipertelorismo, hipoplasia do nervo óptico, micropênis e anosmia. A disfunção hipofisária causa diabetes insípido, deficiência de hormônio do crescimento (GH) e baixa estatura, além de, ocasionalmente, deficiência do hormônio estimulante da tireoide (TSH).

Mutações dos fatores tecido-específicos Vários fatores de transcrição específicos das células hipofisárias, como Pit-1 e Prop-1, são essenciais para determinar o desenvolvimento e a função comprometida de linhagens celulares diferenciadas da adeno-hipófise. Mutações autossômicas dominantes ou recessivas de Pit-1 levam a deficiências combinadas de GH, prolactina (PRL) e TSH. Esses pacientes apresentam habitualmente retardo do crescimento e graus variáveis de hipotireoidismo. A hipófise pode parecer hipoplásica na imagem de ressonância magnética (RM).

O Prop-1 é expresso no início do desenvolvimento hipofisário e parece ser necessário à função de Pit-1. As mutações familiares e esporádicas de *PROP1* resultam em deficiência combinada de GH, PRL, TSH e gonadotrofina. Mais de 80% desses pacientes apresentam retardo de crescimento; na vida adulta, todos apresentam deficiências de TSH e gonadotrofinas, e uma pequena minoria desenvolve mais tarde deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Devido à deficiência de gonadotrofinas, esses indivíduos não entram na puberdade espontaneamente. Em alguns casos, a glândula hipofisária aparece aumentada na RM. As mutações de *TPIT* resultam em deficiência de ACTH associada ao hipocortisolismo.

Disfunção hipotalâmica de desenvolvimento • ***SÍNDROME DE KALLMANN*** A síndrome de Kallmann resulta de um defeito na síntese do hormônio liberdor das gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico e está associada a anosmia ou hiposmia em função da agenesia ou hipoplasia do bulbo olfatório **(Cap. 411)**. Classicamente, a síndrome pode estar associada à cegueira para cores, atrofia óptica, surdez nervosa, fenda palatina, anormalidades renais, criptorquidismo e anomalias neurológicas, como movimentos em espelho. A causa genética inicial foi identificada no gene *KAL* ligado ao X, mutações que impedem a migração embrionária dos neurônios de GnRH da placa olfatória para o hipotálamo. Com base em estudos adicionais, pelo menos uma dúzia de outras anormalidades genéticas, além das mutações KAL, podem levar à deficiência isolada de GnRH. Foram descritas formas de transmissão autossômica recessiva (i.e., *GPR54, KISS1)* e dominante (i.e., *FGFR1*), e existe uma lista crescente de genes associados à deficiência de GnRH (*GNRH1, PROK2, PROKR2, CH7, PCSK1, FGF8, TAC3, TACR3*). Uma fração de pacientes apresenta mutações digênicas. Características clínicas associadas, além da deficiência de GnRH, variam e dependem da causa genética. A deficiência de GnRH impede a progressão até a puberdade. Os homens se apresentam com puberdade tardia e características hipogonádicas pronunciadas, como micropênis, provavelmente resultantes dos baixos níveis de testosterona durante a infância. As mulheres se apresentam com amenorreia primária e falha do desenvolvimento sexual secundário.

A síndrome de Kallmann e outras causas congênitas de deficiência de GnRH são caracterizadas por baixas concentrações de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) e de esteroides sexuais (testosterona ou estradiol). Nos casos esporádicos de deficiência isolada de gonadotrofinas, o diagnóstico é frequentemente feito após terem sido eliminadas outras causas de disfunção hipotalâmico-hipofisária. A administração de doses repetidas de GnRH restabelece as respostas hipofisárias normais, apontando para um defeito hipotalâmico nesses pacientes.

O tratamento de longo prazo de homens com gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou testosterona restaura o desenvolvimento puberal e as características sexuais secundárias; as mulheres podem ser tratadas com estrogênio e progesterona cíclicos. A fertilidade também pode ser restaurada pela administração de gonadotrofinas ou utilizando uma bomba de infusão portátil para aplicar o GnRH pulsátil subcutâneo.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL As características desse distúrbio genético heterogêneo muito raro são deficiência intelectual, anomalias renais, obesidade e hexadactilia, braquidactilia ou sindactilia. Pode ou não haver associação com o diabetes insípido central. A deficiência de GnRH ocorre em 75% dos homens e em 50% das mulheres acometidas. A degeneração retiniana começa no início da infância, e a maioria dos pacientes estará cega por volta dos 30 anos de idade. Numerosos subtipos da síndrome de Bardet-Biedl (SBB) foram identificados, com ligação genética a pelo menos nove *loci* diferentes. Vários desses *loci* codificam genes envolvidos na função do corpo basal dos cílios, o que pode ser responsável pelas manifestações clínicas diversificadas.

MUTAÇÕES NOS RECEPTORES DE LEPTINA E NA LEPTINA A deficiência de leptina ou de seu receptor provoca um amplo espectro de anomalias hipotalâmicas, incluindo hiperfagia, obesidade e hipogonadismo central **(Cap. 415e)**. A menor produção de GnRH nesses pacientes resulta em síntese e liberação atenuadas de FSH e LH pela hipófise.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI Trata-se de uma síndrome de genes contíguos, a qual resulta da deleção das cópias paternas do gene *SNRPN*, que é sujeito a mecanismo de *imprinting* do gene NECDIN e, possivelmente, de outros genes no cromossomo 15q. A síndrome de Prader-Willi está associada a hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperfagia-obesidade, hipotonia muscular crônica, deficiência intelectual e diabetes melito de início no adulto **(Cap. 83e)**. Múltiplos defeitos somáticos acometem também o crânio, os olhos, as orelhas, as mãos e os pés. Foram relatados núcleos hipotalâmicos diminuídos, produtores de ocitocina e vasopressina. Uma síntese deficiente de GnRH é sugerida pela observação de que o tratamento crônico com GnRH restaura a liberação hipofisária de LH e FSH.

HIPOPITUITARISMO ADQUIRIDO

O hipopituitarismo pode ser decorrente de traumatismo acidental ou neurocirúrgico;

eventos vasculares, como apoplexia; neoplasias hipofisárias ou hipotalâmicas, craniofaringiomas, linfomas ou tumores metastáticos; doenças inflamatórias, como hipofisite linfocítica; distúrbios infiltrativos, como sarcoidose, hemocromatose **(Cap. 428)** e tuberculose; ou irradiação.

Há cada vez mais evidências sugerindo que os pacientes com lesão cerebral, incluindo traumatismo, hemorragia subaracnóidea e irradiação, sofrem de hipopituitarismo transitório, demandando acompanhamento endócrino em longo prazo intermitente, pois uma disfunção hipotalâmica ou hipofisária permanente poderá instalar-se em 25 a 40% desses pacientes.

Distúrbios infiltrativos hipotalâmicos Esses distúrbios – incluindo sarcoidose, histiocitose X, amiloidose e hemocromatose – acometem com frequência os tratos neuronais e neuroquímicos tanto hipotalâmicos quanto hipofisários. Consequentemente, o diabetes insípido ocorre em 50% dos pacientes com esses distúrbios. O retardo no crescimento será observado se houver uma secreção atenuada de GH antes da puberdade. O hipogonadismo hipogonadotrófico e a hiperprolactinemia também são comuns.

Lesões inflamatórias O dano à hipófise e a subsequente disfunção secretora podem ser observados em infecções crônicas, como tuberculose, infecções por fungos oportunistas associadas à síndrome da imunodeficiência humana (Aids) e na sífilis terciária. Outros processos inflamatórios como granulomas e sarcoidose podem simular as características de um adenoma hipofisário. Essas lesões podem acarretar extensos danos hipotalâmicos e hipofisários, dando origem a deficiências dos hormônios tróficos.

Irradiação craniana A irradiação craniana pode resultar em disfunção hipotalâmica e hipofisária de longo prazo, sobretudo em crianças e adolescentes, pois são mais suscetíveis à lesão após irradiação terapêutica de todo o cérebro ou da cabeça e pescoço. O surgimento de anormalidades hormonais correlaciona-se enfaticamente com a dose de irradiação e o intervalo de tempo após ter sido completada a radioterapia. Até 66% dos pacientes acabam desenvolvendo uma insuficiência hormonal após uma dose mediana de 50 Gy (5.000 rads) dirigida à base do crânio. O surgimento de hipopituitarismo ocorre ao longo de 5 a 15 anos e costuma refletir muito mais um dano hipotalâmico do que a destruição primária das células hipofisárias. Apesar de o padrão de perda hormonal ser variável, a deficiência de GH é mais comum, acompanhada por deficiência de gonadotrofinas e ACTH. Quando se documenta a deficiência de um ou mais hormônios, passa a ser bastante alta a possibilidade de uma reserva reduzida de outros hormônios. Por conseguinte, a função da adeno-hipófise deve ser continuamente avaliada em longo prazo nos pacientes previamente irradiados, devendo a terapia de reposição ser instituída quando apropriado (ver adiante).

Hipofisite linfocítica Ocorre com mais frequência em mulheres pós-parto; manifesta-se em geral com hiperprolactinemia e evidências pela RM de massa hipofisária proeminente, que costuma ser semelhante a um adenoma, com níveis ligeiramente elevados de PRL. A insuficiência hipofisária causada por infiltração linfocítica difusa pode ser transitória ou permanente, mas torna necessária uma imediata avaliação e o devido tratamento. Embora raramente, foram descritas deficiências isoladas dos hormônios hipofisários, sugerindo um processo autoimune seletivo que possui como alvo determinados tipos de células. A maioria dos pacientes manifesta sintomas de efeitos expansivos progressivos, com cefaleia e distúrbios visuais. A velocidade de hemossedimentação costuma estar elevada. Como a imagem da RM pode ser indiferenciada daquela de um adenoma hipofisário, a hipofisite deve ser considerada em uma mulher no período pós-parto com massa hipofisária recém diagnosticada antes de se proceder a uma intervenção cirúrgica desnecessária. O processo inflamatório costuma regredir após vários meses de tratamento com glicocorticoides, e a função hipofisária pode ser restaurada, dependendo da extensão do dano.

Apoplexia hipofisária Os eventos vasculares hemorrágicos intra-hipofisários agudos podem causar um dano substancial à hipófise e estruturas selares circundantes. A apoplexia hipofisária pode ocorrer espontaneamente em um adenoma preexistente; no período pós-parto (síndrome de Sheehan); ou em associação com diabetes, hipertensão, anemia falciforme ou choque agudo. O aumento hiperplásico da hipófise, que ocorre normalmente durante a gestação, aumenta o risco de hemorragia e infarto. A apoplexia é uma emergência endócrina que pode resultar em hipoglicemia grave, hipotensão e choque, hemorragia no sistema nervoso central (SNC) e morte. Os sintomas agudos podem incluir cefaleia intensa com sinais de irritação meníngea, alterações visuais bilaterais, oftalmoplegia e, nos casos mais graves, colapso cardiovascular e perda da consciência. A tomografia computadorizada (TC) ou RM da hipófise podem revelar sinais de hemorragia intratumoral ou selar, com desvio da haste da hipófise e compressão do tecido hipofisário.

Os pacientes sem perda visual evidente ou deterioração da consciência podem ser observados e tratados por métodos conservadores, com altas doses de glicocorticoides. Os pacientes com uma perda visual significativa ou progressiva, paralisia de nervos cranianos ou perda de consciência necessitam de descompressão cirúrgica urgente. A recuperação visual após a cirurgia da sela turca correlaciona-se inversamente com o período transcorrido após o evento agudo. Por isso, a oftalmoplegia ou os déficits visuais graves constituem indicações para uma cirurgia precoce. O hipopituitarismo é comum após apoplexia.

Sela vazia Uma sela vazia parcial ou aparentemente total é um achado incidental frequente na RM, podendo estar associado à hipertensão intracraniana. Esses pacientes costumam apresentar função hipofisária normal, o que implica que a margem circundante de tecido hipofisário é plenamente funcional. No entanto, o hipopituitarismo pode instalar-se insidiosamente. As massas hipofisárias também podem sofrer infarto clinicamente silencioso e involução, com desenvolvimento de uma sela parcial ou totalmente vazia, e com o líquido cerebrospinal (LCS) enchendo a herniação dural. Raras vezes, adenomas hipofisários pequenos, porém funcionantes, podem surgir dentro da margem de tecido hipofisário, e esses adenomas nem sempre são visualizados pela RM.

APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas do hipopituitarismo dependem dos hormônios perdidos e da extensão da deficiência hormonal. A deficiência de GH causa distúrbios do crescimento em crianças e acarreta uma composição corporal anormal em adultos (ver adiante). A deficiência de gonadotrofina causa distúrbios menstruais e infertilidade nas mulheres, bem como função sexual reduzida, infertilidade e perda das características sexuais secundárias nos homens. A deficiência de TSH e ACTH manifesta-se habitualmente em um período mais tardio durante a evolução da insuficiência hipofisária. A deficiência de TSH causa retardo do crescimento em crianças e características de hipotireoidismo em crianças e adultos. A forma secundária da insuficiência suprarrenal causada por deficiência de ACTH evolui para o hipocortisolismo com relativa preservação na produção de mineralocorticoides. A deficiência de PRL acarreta ausência de lactação. Quando as lesões acometem a neuro-hipófise, a poliúria e polidipsia refletem a ausência de secreção da vasopressina. Em pacientes com dano hipofisário de longa duração, estudos epidemiológicos documentam um aumento na taxa de mortalidade, principalmente por aumento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. A irradiação prévia da cabeça e do pescoço também é um fator determinante no aumento das taxas de mortalidade, em especial nas doenças cerebrovasculares.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

O diagnóstico bioquímico da insuficiência hipofisária é feito com a demonstração dos níveis baixos dos respectivos hormônios tróficos hipofisários em um quadro de níveis baixos de hormônios das glândulas-alvo. Por exemplo, uma tiroxina livre baixa na presença de um nível baixo ou indevidamente normal de TSH sugere hipotireoidismo secundário. De modo semelhante, um nível baixo de testosterona sem elevação das gonadotrofinas sugere hipogonadismo hipogonadotrófico. Os testes provocativos podem ser necessários para avaliar a reserva hipofisária **(Quadro 402.2)**. As respostas do GH a uma hipoglicemia induzida por insulina, à arginina, à L-dopa, ao hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) ou aos peptídeos liberadores do hormônio do crescimento (GHRP) podem ser usadas para determinar a reserva de GH. A administração do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) induz a liberação de ACTH, e a administração de ACTH sintético (cosintropina) estimula a liberação de cortisol pelas suprarrenais, funcionando como um indicador indireto de reserva de ACTH hipofisário **(Cap. 406)**. A reserva de ACTH pode ser avaliada de forma mais confiável pela determinação dos níveis de ACTH e de cortisol durante a hipoglicemia induzida por insulina. Entretanto, esse teste deve ser realizado com cautela nos pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal, por causa da maior suscetibilidade à hipoglicemia e hipotensão. A administração de insulina para induzir hipoglicemia está contraindicada em pacientes com doença arterial coronariana ou distúrbios convulsivos.

QUADRO 402.2 TESTES DE SUFICIÊNCIA HIPOFISÁRIA

Hormônio	Teste	Amostras de sangue	Interpretação
Hormônio do crescimento (GH)	Teste de tolerância à insulina: insulina regular (0,05-0,15 U/kg IV)	-30, 0, 30, 60, 120 min para glicose e GH	Glicose < 40 mg/dL; o GH deveria ser > 3 µg/L
	Teste do GHRH: 1 µg/kg IV*	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para GH	Resposta normal GH > 3 µg/L
	Teste da L-arginina: 30 g IV por 30 min*	0, 30, 60, 120 min para GH	Resposta normal GH > 3 µg/L
	Teste da L-dopa: 500 mg VO*	0, 30, 60, 120 min para GH	Resposta normal GH > 3 µg/L
Prolactina (PRL)	Teste do TRH: 200-500 µg IV	0, 20 e 60 min para TSH e PRL	Prolactina normal > 2 µg/L e aumento de > 200% do nível basal
ACTH	Teste de tolerância à insulina: insulina regular (0,05-0,15 U/kg IV)	–30, 0, 30, 60, 90 min para glicose e cortisol	Glicose <40 mg/dL Cortisol deveria aumentar em > 7µg/dL ou para > 20 µg/dL
	Teste com CRH: 1 µg/kg CRH ovino IV às 8 h da manhã*	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para ACTH e cortisol	O ACTH basal aumenta em 2-4 vezes e alcança um pico de 20-100 pg/mL Níveis de cortisol > 20-25 µg/dL
	Teste da metirapona: metirapona (30 mg/kg) à meia-noite*	P11-desoxicortisol e cortisol plasmáticos às 8 h da manhã; ACTH também pode ser medido	Cortisol plasmático deve ser < 4 g/dL para garantir uma resposta adequada Resposta normal 11-desoxicortisol > 7,5 µg/dL ou ACTH > 75 pg/mL
	Teste padronizado de estímulo com ACTH:	0, 30, 60 min para cortisol e	Resposta normal: cortisol > 21 g/dL e aldosterona >4 ng/dL acima do nível basal

	ACTH 1-24 (cosintropina), 0,25 mg IM ou IV	aldosterona	
	Teste com baixa dose de ACTH: ACTH 1-24 (cosintropina), 1 µg IV	0, 30, 60 min para cortisol	Cortisol deve ser >21 g/dL
	Teste de estímulo com ACTH de 3 dias com 0,25 mg de ACTH 1-24 administrado por via IV durante 8 h a cada dia		Cortisol > 21 g/dL
TSH	Provas de função basal da tireoide: T_4, T_3, TSH	Dosagens basais	Baixos níveis de hormônio tireoidiano livre na vigência de níveis de TSH que não exibem um aumento apropriado indicam insuficiência hipofisária
	Teste com TRH: 200-500 µg IV*	0, 20, 60 min para TSH e PRL[a]	O TSH deveria aumentar em > 5 mU/L, a menos que os níveis de hormônio tireoidiano estejam aumentados
LH, FSH	LH, FSH, testosterona, estrogênio	Dosagens basais	LH e FSH basais devem aumentar nas mulheres na pós-menopausa Baixos níveis de testosterona na vigência de LH e FSH baixos indicam insuficiência hipofisária
	Teste do GnRH: GnRH (100 µg) IV	0, 30, 60 min para LH e FSH	Na maioria dos adultos, o LH deve aumentar em 10 UI/L e o FSH em 2 UI/L Respostas normais são variáveis
Múltiplos hormônios	Teste combinado para a adeno-hipófise: GHRH (1 g/kg), CRH (1 µg/kg), GnRH (100 g), TRH (200 µg) administrados IV	–30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para GH, ACTH, cortisol, LH, FSH e TSH	As respostas dos hormônios de liberação, combinadas ou individuais, devem estar elevadas no contexto dos valores hormonais basais da glândula-alvo, podendo não ser uniformemente diagnósticas (ver texto)

[a] A resposta induzida da PRL indica integridade dos lactotropos.

Abreviações: T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormônio liberador da tireotrofina; IM, intramuscular; IV, intravenoso. Para outras abreviações, ver texto.

* N. de R.T. Testes não disponíveis no Brasil.

TRATAMENTO HIPOPITUITARISMO

A terapia de reposição hormonal, consistindo em glicocorticoides, hormônio tireoidiano, esteroides sexuais, hormônio do crescimento e vasopressina, costuma ser segura e isenta de complicações. Os esquemas de tratamento que simulam a produção hormonal fisiológica tornam possível a manutenção de uma homeostase clínica satisfatória. Os esquemas de doses efetivas estão destacados no **Quadro 402.3**. Os pacientes que necessitam de reposição de glicocorticoides precisam fazer ajustes posológicos cuidadosos durante os eventos estressantes, como doença aguda, procedimentos odontológicos, traumatismos e hospitalização aguda

QUADRO 402.3 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL PARA HIPOPITUITARISMO DO ADULTO[a]

Déficit de

hormônios tróficos	Reposição hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg pela manhã; 5-10 mg à noite) Acetato de cortisona (25 mg pela manhã; 12,5 mg à noite) Prednisona (5 mg pela manhã)
TSH	L-tiroxina (0,075-0,15 mg/dia)
FSH/LH	Homens Gel de testosterona (5-10 g/dia) Adesivo cutâneo de testosterona (5 mg/dia) Enantato de testosterona (200 mg IM a cada 2 semanas) Mulheres Estrogênios conjugados (0,65-1,25 mg/dia durante 25 dias) Progesterona (5-10 mg/dia) nos dias 16-25 Adesivo cutâneo de estradiol (0,025-0,1 mg por semana), além de progesterona nos dias 16-25 nas pacientes com útero intacto Para fertilidade: gonadotrofinas menopáusicas, gonadotrofinas coriônicas humanas
GH	Adultos: somatotrofina (0,1-1,25 mg SC/dia) Crianças: somatotrofina (0,02-0,05 mg/kg por dia)
Vasopressina	Desmopressina intranasal (5-20 g duas vezes ao dia) Oral, 300-600 µg/dia

[a]Todas as doses indicadas devem ser individualizadas conforme o paciente e reavaliadas durante estresse, cirurgia ou gestação. A fertilidade masculina e feminina deve ser tratada como discutido nos Capítulos 411 e 412.

Nota: Para abreviações, ver texto.

.

DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Maturação esquelética e crescimento somático A placa de crescimento ósseo depende de vários estímulos hormonais, incluindo GH, fator do crescimento semelhante à insulina (IGF) tipo I, esteroides sexuais, hormônios tireoidianos, fatores de crescimento parácrinos e citocinas. O processo que promove o crescimento requer também energia calórica, aminoácidos, vitaminas e oligoelementos, consumindo cerca de 10% da produção normal de energia. A desnutrição impede a atividade dos condrócitos, aumenta a resistência ao GH e reduz os níveis de IGF-I e proteína de ligação ao IGF3 (IGFBP3) circulantes.

As velocidades de crescimento ósseo linear são muito altas na infância e dependem da hipófise. A velocidade média de crescimento é de cerca de 6 cm/ano no final da segunda infância e costuma ser mantida dentro de determinada variação em um gráfico padronizado de percentis. Os picos das velocidades de crescimento ocorrem durante a fase média da puberdade quando a idade óssea é 12 (meninas) ou 13 (meninos). O desenvolvimento sexual secundário está associado a esteroides sexuais elevados que causam o progressivo fechamento das placas epifisárias de crescimento. A *idade óssea* é retardada nos pacientes com todas as formas de deficiência verdadeira de GH ou com defeitos nos receptores de GH que resultam em ação atenuada desse hormônio.

A *baixa estatura* pode ocorrer como resultado de defeitos do crescimento intrínsecos constitutivos ou em razão de fatores extrínsecos adquiridos que prejudicam o crescimento. Em geral, a idade óssea retardada, em uma criança com baixa estatura, é sugestiva de distúrbio hormonal ou sis têmico, enquanto a idade óssea normal, em uma criança de baixa estatura, é causada mais provavelmente por displasia genética da cartilagem ou distúrbio nas placas de crescimento **(Cap. 427)**.

Deficiência de GH em crianças • ***DEFICIÊNCIA DE GH*** A deficiência isolada de GH caracteriza-se por baixa estatura, micropênis, maior quantidade de gordura, voz de alto timbre e certa propensão à hipoglicemia decorrente da ação da insulina relativamente sem qualquer oposição. Modos de herança familiar são observados em pelo menos um terço desses indivíduos e podem ser autossômicas dominantes ou ligadas ao X. Cerca de 10% das crianças com deficiência de GH apresentam mutações no gene *GH-N*, incluindo deleções no gene e vários pontos de mutação. As mutações nos fatores de transcrição Pit-1 e Prop-1, que controlam o desenvolvimento dos somatotrofos, resultam em deficiência de GH em combinação com outras deficiências do hormônio hipofisário, as quais podem manifestar-se apenas na vida adulta. O diagnóstico de *deficiência idiopática de GH* (IGHD) só deve ser estabelecido após terem sido excluídos rigorosamente os defeitos moleculares conhecidos.

MUTAÇÕES DO RECEPTOR DE GHRH As mutações recessivas do gene do receptor de GHRH em indivíduos com grave nanismo proporcional estão associadas a baixos níveis basais de GH, que não podem ser estimulados por GHRH exógeno, GHRP ou hipoglicemia induzida por insulina, bem como hipoplasia da adeno-hipófise. A síndrome exemplifica a importância do receptor de GHRH para a proliferação das células somatotróficas e a responsividade hormonal.

INSENSIBILIDADE AO GH É causada por defeitos na estrutura ou sinalização do receptor de GH. As mutações em homozigose ou heterozigose do receptor de GH estão associadas à insensibilidade parcial ou completa ao GH e falência do crescimento (*síndrome de Laron*). O diagnóstico se baseia em níveis normais ou elevados de GH, com diminuição da proteína ligadora de GH (GHBP) circulante, além de níveis baixos de IGF-I. Muito raramente, também podem ser encontrados defeitos de IGF-I, no receptor de IGF-I ou na sinalização de IGF-I. Mutações *STAT5B* resultam em imunodeficiência, bem como na anulação da sinalização do GH, levando à baixa estatura com níveis normais ou elevados de GH e baixos de IGF-I. Anticorpos contra o receptor de GH circulante podem raramente causar insensibilidade periférica ao GH.

BAIXA ESTATURA NUTRICIONAL A privação calórica e a desnutrição, o diabetes não controlado e a insuficiência renal crônica representam causas secundárias de anulação da função do receptor de GH. Essas condições também estimulam a produção de citocinas proinflamatórias, que atuam exacerbando ainda mais o bloqueio da transdução dos sinais mediados por GH. Crianças nessas condições normalmente apresentam características de baixa estatura, com GH normal ou elevado e níveis baixos de IGF-I.

BAIXA ESTATURA PSICOSSOCIAL A privação emocional e social resulta em retardo do crescimento, acompanhado por fala retardada, hiperfagia discordante e resposta atenuada ao GH administrado. Um ambiente acolhedor restaura a velocidade de crescimento.

MANIFESTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A baixa estatura é observada comumente na prática clínica, e a decisão de avaliar essas crianças exige julgamento clínico em associação a dados auxológicos e história familiar. A baixa estatura deve ser exaustivamente avaliada se a altura de um paciente for maior que três desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade, ou quando se constata uma desaceleração no ritmo de crescimento. A maturação esquelética pode ser avaliada mais facilmente medindo-se a idade óssea radiológica, que se baseia sobretudo no grau de fusão das placas de crescimento dos ossos do punho. A altura final pode ser prevista utilizando escalas padronizadas (de Bayley-Pinneau ou Tanner-Whitehouse), ou ser estimada acrescentando 6,5 cm (meninos) ou subtraindo 6,5 cm (meninas) da altura média dos pais.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Como a secreção de GH é pulsátil, a deficiência desse hormônio deve ser avaliada preferencialmente examinando-se a resposta aos estímulos provocativos, os quais incluem exercício, hipoglicemia induzida por insulina e outros testes farmacológicos que induzem normalmente a um aumento do GH para > 7 µg/L em crianças. As mensurações aleatórias do GH não distinguem as crianças normais daquelas com deficiência verdadeira de GH. Antes da realização dos testes, deve ser garantida a adequada reposição dos hormônios suprarrenais e tireoidianos. Os níveis de IGF-I equivalentes para a idade e o sexo não são suficientemente sensíveis nem específicos para que se possa fazer o diagnóstico, mas podem ser úteis para confirmar a deficiência de GH. A RM da hipófise pode revelar lesões expansivas hipofisárias ou defeitos estruturais. Devem-se efetuar análises moleculares para mutações conhecidas quando a causa da baixa estatura permanece oculta, ou quando outras manifestações clínicas sugerem uma causa genética.

TRATAMENTO

DISTÚRBIOS DE CRESCIMENTO E DO

DESENVOLVIMENTO

A terapia de reposição com GH recombinante (0,02 a 0,05 mg/kg/dia SC) restaura a velocidade de crescimento nas crianças com deficiência de GH para cerca de 10 cm/ano. Se a insuficiência hipofisária for documentada, outros déficits hormonais associados devem ser corrigidos, em especial os esteroides suprarrenais. O tratamento com GH também é moderadamente eficaz para acelerar os ritmos de crescimento em crianças com síndrome de Turner e insuficiência renal crônica.

Nos pacientes com insensibilidade ao GH e retardo do crescimento devido a mutações do receptor de GH, o tratamento com IGF-I permite sobrepujar o receptor de GH disfuncional.

DEFICIÊNCIA DE GH EM ADULTOS (DGHA)

Esse distúrbio em geral é causado por danos somatotróficos hipofisários ou hipotalâmicos adquiridos. A deficiência adquirida de hormônios hipofisários adota um padrão típico em que a perda da reserva adequada de GH prenuncia a ocorrência de déficits hormonais subsequentes. A ordem sequencial de perda hormonal costuma ser GH → FSH/LH → TSH → ACTH. Pacientes previamente diagnosticados com deficiência de GH de início na infância devem ser testados novamente na vida adulta para confirmação do diagnóstico.

MANIFESTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas de DGHA incluem alterações na composição corporal, no metabolismo lipídico, na qualidade de vida e disfunção cardiovascular **(Quadro 402.4)**. As mudanças na composição corporal são comuns e consistem em menos massa corporal magra, maior quantidade de gordura com a deposição seletiva da gordura visceral intra-abdominal e aumento da relação cintura-quadril. A hiperlipidemia, a disfunção ventricular esquerda, a hipertensão e níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio também podem estar presentes. O conteúdo mineral ósseo é reduzido, o que resulta em maiores taxas de fraturas. Os pacientes podem experimentar isolamento social, depressão e dificuldade em manter um emprego lucrativo. O hipopituitarismo adulto está associado a um aumento de três vezes nas taxas de mortalidade cardiovascular em comparação a controles de idade e sexo equivalentes, o que pode ser devido à deficiência de GH, visto que os pacientes nesses estudos tiveram reposição de outros hormônios hipofisários deficientes.

QUADRO 402.4 **CARACTERÍSTICAS DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM ADULTOS**

Clínicas

- Diminuição da qualidade de vida
  - Diminuição de energia e disposição
  - Diminuição da concentração
  - Baixa autoestima
  - Isolamento social
- Alterações na composição corporal
  - Aumento da massa de gordura corporal
  - Depósito central de gordura
  - Aumento da relação cintura-quadril
  - Diminuição da massa corporal magra
- Redução da capacidade de exercício
  - Redução da captação máxima de O_2
  - Comprometimento da função cardíaca
  - Diminuição da massa muscular
- Fatores de risco cardiovasculares
  - Estrutura e função cardíacas deterioradas
  - Perfil lipídico anormal
  - Diminuição da atividade fibrinolítica
  - Aterosclerose
  - Obesidade omental

De imagem

- Hipófise: massa ou lesão estrutural
- Osso: redução da densidade mineral óssea
- Abdome: adiposidade omental excessiva

Laboratoriais

- GH provocado < 3 ng/mL
- IGF-I e IGFBP3 baixos ou normais
- Aumento do colesterol LDL
- Podem estar presentes déficits concomitantes da reserva de gonadotrofinas, TSH e/ou de ACTH

Abreviação: LDL, lipoproteína de baixa densidade. Para outras abreviações, ver texto.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A DGHA é rara, e, por causa da natureza inespecífica dos sintomas clínicos associados, os pacientes apropriados para testagem devem ser cuidadosamente selecionados, tendo como base critérios bem definidos. Com poucas exceções, os testes devem restringir-se aos pacientes com os seguintes fatores predisponentes: (1) cirurgia hipofisária, (2) tumores ou granulomas hipofisários ou hipotalâmicos, (3) história de irradiação craniana, (4) evidência radiológica de lesão hipofisária, (5) necessidade na infância de terapia de reposição com GH e, raras vezes, (6) níveis de IGF-I inexplicavelmente baixos para idade e sexo. A transição de um adolescente com deficiência de GH para a vida adulta exige um novo teste para documentar a deficiência de GH subsequente no adulto. Até 20% dos pacientes tratados previamente para deficiência de GH com início na infância revelam quantidades suficientes de GH quando os testes são repetidos na idade adulta.

Uma proporção significativa (cerca de 25%) de adultos com deficiência verdadeira de GH possui níveis de IGF-I baixo-normais. Assim, como acontece na avaliação da deficiência de GH em crianças, as mensurações válidas de IGF-I equivalentes para idade e sexo proporcionam um indicador útil para as respostas terapêuticas, porém não são suficientemente sensíveis para finalidades diagnósticas. O teste mais validado para distinguir os pacientes com suficiência hipofisária daqueles com DGHA é a hipoglicemia induzida por insulina (0,05-0,1 U/kg). Após redução da glicose para cerca de 40 mg/dL, a maioria dos indivíduos apresenta sintomas neuroglicopênicos **(Cap. 420)**, e um pico de liberação de GH ocorre em 60 minutos e permanece elevado por até 2 horas. Cerca de 90% dos adultos saudáveis apresentam respostas do GH > 5 μg/L; a DGHA é definida como um pico de resposta de GH à hipoglicemia de < 3 μg/L. Apesar de a hipoglicemia induzida pela insulina ser segura quando realizada sob supervisão apropriada, é contraindicada nos pacientes com diabetes, cardiopatia isquêmica, doença vascular encefálica ou epilepsia, assim como nos idosos. Os testes de estimulação alternativos incluem a arginina intravenosa (30 g), o GHRH (1 μg/kg), a GHRP-6 (90 μg) e o glucagon (1 mg). As combinações desses testes podem estimular a secreção de GH nos indivíduos que não respondem a um único teste.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE GH DO ADULTO

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DGHA de forma incontestável, poderá ser indicada a reposição de GH. As contraindicações para a terapia são presença de neoplasia ativa, hipertensão intracraniana e diabetes descontrolado e retinopatia. A dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/dia deve ser titulada (até um máximo de 1,25 mg/dia) para manutenção dos níveis de IGF-I na faixa média normal para idade e sexo **(Fig. 402.1)**. As mulheres necessitam de doses mais altas do que os homens, e os pacientes idosos precisam de menos GH. A manutenção em longo prazo do GH preserva os níveis normais de IGF-I e está associada a alterações persistentes na composição corporal (p. ex., melhora da massa corporal magra e gordura corporal mais baixa). O colesterol lipoproteico de alta densidade aumenta, porém não ocorrem mudanças significativas nos níveis de colesterol total e de insulina. A densidade mineral óssea aumenta, porém essa resposta é gradual (superior a um ano). Muitos pacientes assinalam significativa melhora na qualidade de vida quando avaliados por questionários padronizados. O efeito da reposição do GH sobre as taxas de mortalidade nos pacientes com deficiência de GH constitui atualmente o tópico de uma investigação prospectiva de longo prazo.

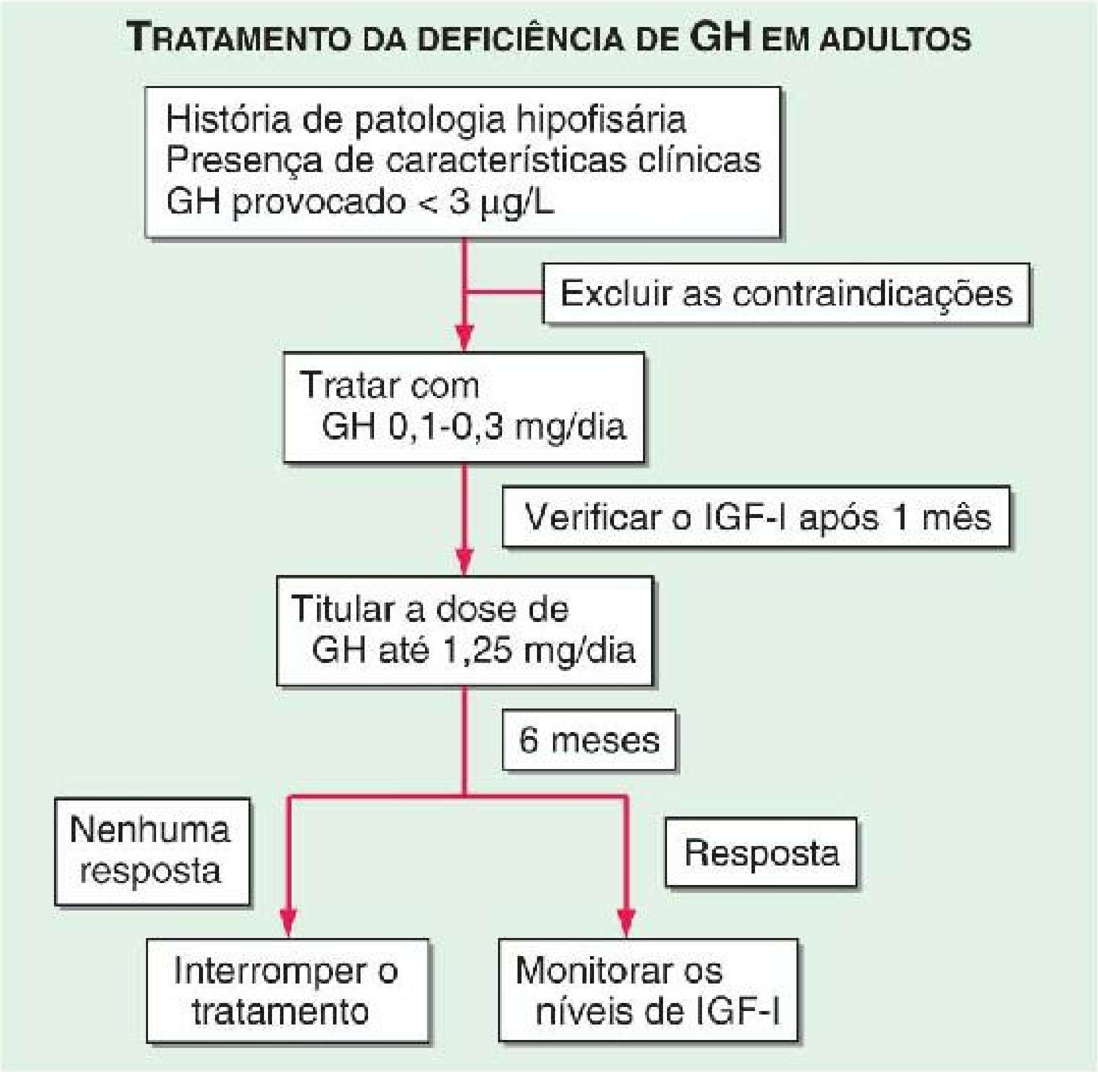
TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE GH EM ADULTOS
História de patologia hipofisária
Presença de características clínicas
GH provocado < 3 µg/L
Excluir as contraindicações
Tratar com GH 0,1-0,3 mg/dia
Verificar o IGF-I após 1 mês
Titular a dose de GH até 1,25 mg/dia
6 meses
Nenhuma resposta
Resposta
Interromper o tratamento
Monitorar os níveis de IGF-I

FIGURA 402.1 Tratamento da deficiência de hormônio do crescimento (GH) em adultos. IGF, fator do crescimento semelhante à insulina.

Cerca de 30% dos pacientes exibem retenção de líquidos reversível relacionada com a dose, dor articular e síndrome do túnel do carpo, e até 40% exibem mialgias e parestesias. Os pacientes que estão recebendo insulina necessitam de um monitoramento minucioso para os ajustes posológicos, pois o GH é um poderoso hormônio contrarregulador para a ação da insulina. No início, os pacientes com diabetes melito tipo 2 desenvolvem uma resistência ainda maior à insulina. Porém, o controle glicêmico melhora com a contínua perda de gordura abdominal associada à reposição de GH em longo prazo. Raramente ocorrem cefaleia, aumento da pressão intracraniana, hipertensão e zumbidos. O novo crescimento do tumor hipofisário e a progressão de lesões cutâneas ou outros tumores estão sendo avaliados em programas de vigilância de longo prazo. Até agora, o surgimento desses efeitos colaterais potenciais não parece significativo.

DEFICIÊNCIA DE ACTH

MANIFESTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A insuficiência suprarrenal secundária ocorre como resultado da deficiência de ACTH hipofisária. Caracteriza-se por fadiga, fraqueza, anorexia, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, hipoglicemia. Ao contrário da insuficiência suprarrenal primária, o hipocortisolismo associado à insuficiência hipofisária em geral não é acompanhado de hiperpigmentação ou de deficiência de mineralocorticoides.

A deficiência de ACTH se deve normalmente à retirada do glicocorticoide após supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). A deficiência isolada de ACTH pode ocorrer após a ressecção cirúrgica de um adenoma hipofisário secretor de ACTH que suprimiu o eixo HHSR. Esse fenômeno é sugestivo de cura cirúrgica. Os efeitos expansivos de outros adenomas hipofisários ou lesões selares podem dar origem a uma deficiência de ACTH, porém isso costuma ocorrer em combinação com outras deficiências de hormônios hipofisários. A deficiência parcial de ACTH pode ser desmascarada na presença de enfermidade clínica ou cirúrgica aguda, quando o hipocortisolismo clinicamente significativo reflete uma reserva reduzida de ACTH. Raras vezes, as mutações de *TPIT* ou de *POMC* resultam em deficiência primária de ACTH.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os níveis inapropriadamente baixos de ACTH na presença de baixos níveis de cortisol são característicos de uma reserva reduzida de ACTH. Os baixos níveis séricos basais de cortisol estão associados a respostas menos vigorosas do cortisol à estimulação pelo ACTH e à resposta deteriorada do cortisol à hipoglicemia induzida pela insulina, ou aos testes com metirapona ou CRH. **Para a descrição de testes provocativos de ACTH, ver Capítulo 406.**

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE ACTH

A terapia de reposição com glicocorticoides melhora a maioria dos aspectos da deficiência de ACTH. A dose diária total de reposição com hidrocortisona não deve ultrapassar, de preferência, 25 mg/dia, divididos em duas ou três doses. A prednisona (5 mg pela manhã) exerce ação mais prolongada e comporta menor número de efeitos mineralocorticoides do que a hidrocortisona. Alguns autores aconselham doses de manutenção mais baixas na tentativa de evitar os efeitos colaterais cushingoides. Deve-se realizar um aumento das doses de várias vezes durante os períodos de enfermidade aguda ou estresse.

DEFICIÊNCIA DE GONADOTROFINAS

O hipogonadismo é a característica de apresentação mais comum do hipopituitarismo adulto mesmo quando os outros hormônios hipofisários também são deficientes. Constitui com frequência um prenunciador de lesões hipotalâmicas ou hipofisárias que prejudicam a produção de GnRH ou sua distribuição por meio da haste hipofisária. Como observado antes, o hipogonadismo hipogonadotrófico é uma apresentação característica comum de hiperprolactinemia.

Vários distúrbios hereditários e adquiridos estão associados ao *hipogonadismo hipogonadotrófico isolado* (HHI) **(Cap. 411)**. Os defeitos hipotalâmicos associados à deficiência de GnRH incluem síndrome de Kallmann e mutações em mais de uma dúzia de genes que regulam a migração, o desenvolvimento e a função do neurônio de GnRH (ver anteriormente). As mutações em GPR54, DAX1, kisspeptina, receptor de GnRH e genes das subunidades de LHβ ou FSHβ também podem causar deficiência de gonadotrofinas hipofisárias. Formas adquiridas de deficiência de GnRH que levam ao hipogonadotrofismo são observadas em associação com anorexia nervosa, estresse, inanição e exercícios extremos, mas também podem ser idiopáticas. O hipogonadismo hipogonadotrófico nesses distúrbios é eliminado pela remoção do estímulo estressante ou pelo reabastecimento calórico.

MANIFESTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Em mulheres na pré-menopausa, o hipogonadismo hipogonadotrófico se manifesta como função ovariana diminuída que evolui para oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade, secreções vaginais reduzidas, diminuição da libido e atrofia das mamas. Em homens adultos hipogonádicos, a insuficiência testicular secundária está associada com diminuição da libido e impotência, infertilidade, menor massa muscular com fraqueza, menor crescimento da barba e dos pelos corporais, testículos amolecidos e pregas (rugas) faciais delicadas características. A osteoporose ocorre tanto em mulheres hipogonádicas não tratadas quanto em homens.

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

O hipogonadismo central está associado a níveis séricos baixos ou inadequadamente normais de gonadotrofinas na vigência de concentrações baixas dos hormônios sexuais (testosterona nos homens, estradiol nas mulheres). Como a secreção das gonadotrofinas é pulsátil, as avaliações válidas podem tornar necessárias dosagens repetidas ou o uso de amostras de soro misturadas. Os homens apresentam uma redução da contagem de espermatozóides.

O GnRH intravenoso (100 μg) estimula os gonadotrofos a secretarem LH (que alcança um pico em 30 minutos) e FSH (que alcança um platô durante os 60 minutos subsequentes). As respostas normais variam em conformidade com o estágio do ciclo menstrual, a idade e o sexo do paciente. Em geral, os níveis de LH aumentam cerca de três vezes, enquanto as respostas do FSH são menos pronunciadas. Na presença de deficiência de gonadotrofinas, uma resposta normal desses hormônios ao GnRH indica função intacta dos gonadotrofos hipofisários e sugere anormalidade hipotalâmica. Na ausência de resposta, entretanto, não é possível distinguir as causas de hipogonadismo hipofisário do hipotalâmico. Por esse motivo, o teste do GnRH costuma acrescentar muito pouco à informação obtida por meio da avaliação basal do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadotrófico, exceto nos casos de deficiência isolada de GnRH (p. ex., síndrome de Kallmann).

A RM da região selar e a avaliação das outras funções hipofisárias estão habitualmente indicadas nos pacientes com hipogonadismo central documentado.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE GONADOTROFINAS

Nos homens, a reposição de testosterona é necessária para obter e manter o crescimento e o desenvolvimento normais da genitália externa, as características sexuais secundárias, o comportamento sexual masculino e os efeitos anabólicos androgênicos que incluem a manutenção da função muscular e da massa óssea. A testosterona pode ser administrada em injeções intramusculares a cada 1 a 4 semanas ou na forma de adesivos cutâneos repostos diariamente **(Cap. 411)**. Dispõe-se também de géis de testosterona. As injeções de gonadotrofinas (hCG ou gonadotrofina menopáusica humana [hMG]) durante 12 a 18 meses são usadas para restaurar a fertilidade. A terapia pulsátil com GnRH (25 a 150 ng/kg a cada 2 horas), administrada por uma bomba de infusão subcutânea, também é eficaz para o tratamento do hipogonadismo hipotalâmico quando a fertilidade é desejada.

Em mulheres na pré-menopausa, a reposição cíclica de estrogênio e progesterona preserva as características sexuais secundárias e a integridade da mucosa do trato geniturinário, além de evitar a osteoporose prematura **(Cap. 412)**. A terapia com gonadotrofina é usada para a indução da ovulação. O crescimento e a maturação dos folículos são iniciados utilizando hMG ou FSH recombinante; a hCG ou o hormônio luteinizante humano (hLH) são injetados subsequentemente para induzir a ovulação. Como acontece nos homens, a terapia pulsátil com GnRH pode ser usada para tratar as causas hipotalâmicas da deficiência de gonadotrofinas.

DIABETES INSÍPIDO

Ver o Capítulo 404 para diagnóstico e tratamento do diabetes insípido.

403

Síndromes de tumores da adeno-hipófise

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

MASSAS HIPOTALÂMICAS, HIPOFISÁRIAS E OUTRAS MASSAS SELARES

AVALIAÇÃO DAS MASSAS SELARES

Efeitos expansivos locais As manifestações clínicas das massas selares podem variar de acordo com a localização anatômica da massa e da direção de sua extensão **(Quadro 403.1)**. O diafragma selar dorsal representa a mínima resistência à expansão de tecido mole da sela; consequentemente, os adenomas hipofisários se estendem em uma direção suprasselar. A invasão óssea também pode ocorrer.

QUADRO 403.1 CARACTERÍSTICAS DAS MASSAS SELARES[a]

Estrutura atingida	Impacto clínico
Hipófise	Hipogonadismo Hipotireoidismo Deficiência de crescimento e hipossomatotrofismo do adulto Hipoadrenalismo
Quiasma óptico	Perda da percepção da cor vermelha Hemianopsia bitemporal Defeito do campo superior ou bitemporal Escotoma Cegueira
Hipotálamo	Desregulação da temperatura Distúrbios do apetite e da sede Obesidade Diabetes insípido Distúrbios do sono Disfunção comportamental Disfunção autonômica
Seio cavernoso	Oftalmoplegia com ou sem ptose ou diplopia Dormência facial
Lobo frontal	Transtorno da personalidade Anosmia
Encéfalo	Cefaleia Hidrocefalia Psicose Demência Crises convulsivas gelásticas

[a]À medida que a massa intrasselar se expande, comprime primeiro o tecido hipofisário intrasselar, a seguir costuma invadir na direção dorsal por meio da dura-máter, para levantar o quiasma óptico, ou lateralmente até os seios cavernosos. A erosão óssea é rara, assim como a compressão cerebral direta. Os microadenomas podem manifestar-se com cefaleia.

As cefaleias constituem uma característica comum dos pequenos tumores intrasselares, mesmo sem extensão suprasselar demonstrável. Por causa da natureza limitada da hipófise, pequenas mudanças na pressão intrasselar distendem a placa dural; no entanto, a intensidade das cefaleias correlaciona-se pouco com o tamanho ou a extensão dos adenomas.

A extensão suprasselar pode levar à perda visual por vários mecanismos, sendo o mais comum a compressão do quiasma óptico, mas raramente pode ocorrer a invasão direta dos nervos ópticos ou a obstrução do fluxo do líquido cerebrospinal (LCS), o que causa distúrbios visuais secundários. A compressão da haste hipofisária por uma massa intrasselar hormonalmente ativa ou inativa pode comprimir os vasos portais, interrompendo o acesso dos hormônios hipotalâmicos e da dopamina à hipófise, o que resulta em hiperprolactinemia precoce e perda concomitante tardia de outros hormônios hipofisários. Esse fenômeno de "secção da haste" pode ser causado também por traumatismo, lesão em chicotada com a compressão da haste contra o processo clinoide posterior ou fraturas da base do crânio. A invasão por massa lateral pode exercer pressão sobre o seio cavernoso e comprimir seu conteúdo neural, resultando em paralisia do III, IV e VI nervos cranianos, assim como em efeitos sobre os ramos oftálmico e maxilar do V nervo craniano **(Cap. 455)**. Os pacientes podem apresentar-se com diplopia, ptose, oftalmoplegia e redução da sensibilidade facial, dependendo da extensão do dano neural. A extensão para o interior do seio esfenoidal indica que a massa hipofisária erodiu o soalho da sela turca. Os tumores agressivos raras vezes invadem o teto do palato e causam obstrução nasofaríngea, infecção e fístula liquórica. O acometimento dos lobos temporal e frontal raramente pode dar origem a crises convulsivas relacionadas com o giro uncinado, transtornos da personalidade e anosmia. A invasão hipotalâmica direta por massa hipofisária invasiva pode causar importantes sequelas metabólicas, como puberdade precoce ou hipogonadismo, diabetes insípido, distúrbios do sono, distermia e distúrbios do apetite.

Ressonância magnética As imagens de ressonância magnética (RM) sagitais e coronais ponderadas em T1, antes e depois da administração de gadolínio, permitem a visualização exata da glândula hipofisária, com uma delineação precisa do hipotálamo, haste hipofisária, tecido hipofisário e cisternas suprasselares ao redor, seios cavernosos, seio esfenoidal e quiasma óptico. A altura da hipófise varia de 6 mm em crianças a 8 mm em adultos; durante a gestação e puberdade, a altura pode alcançar 10 a 12 mm. A superfície superior da hipófise adulta é plana ou ligeiramente côncava, porém, nos adolescentes e nas grávidas, essa superfície pode ser convexa, refletindo o aumento do volume fisiológico da hipófise. A haste deve ficar na linha média e na posição vertical. A tomografia computadorizada (TC) fica reservada para definir a extensão da erosão óssea ou a presença de calcificações.

A consistência do tecido mole da adeno-hipófise é ligeiramente heterogênea na RM, e a intensidade dos sinais se assemelha à do encéfalo na imagem ponderada em T1 **(Fig. 403.1)**. A densidade dos adenomas costuma ser mais baixa do que a do tecido normal circundante nas imagens ponderadas em T1, e a intensidade do sinal aumenta nas imagens ponderadas em T2. O alto conteúdo fosfolipídico da neuro-hipófise resulta em um "ponto brilhante".

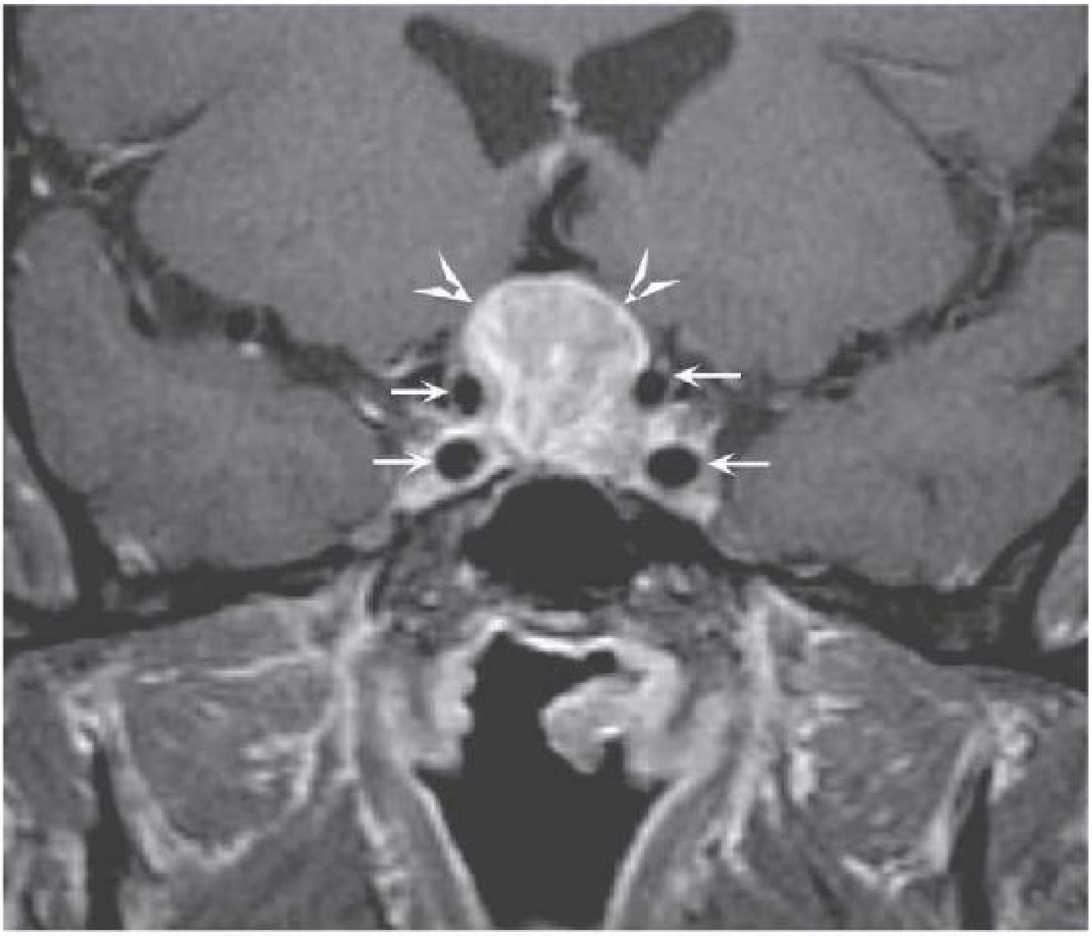

FIGURA 403.1 **Adenoma hipofisário.** A imagem de ressonância magnética coronal ponderada em T1 pós-contraste mostra massa com realce homogêneo (*pontas de setas*) na sela turca e na região suprasselar, compatível com adenoma hipofisário; as *setas menores* destacam as artérias carótidas.

As massas selares são encontradas comumente como achados incidentais na RM, e a maioria delas representa adenomas hipofisários (incidentalomas). Na ausência de hipersecreção hormonal, essas pequenas lesões intrasselares podem ser monitoradas com segurança pela RM, que é realizada a cada ano e, a seguir, com menor frequência, se não houver evidência de crescimento adicional. A ressecção deve ser considerada para macroadenomas maiores descobertos incidentalmente, pois cerca de um terço deles podem se tornar invasivos ou causar efeitos compressivos locais. Se a hipersecreção hormonal for evidente, estão indicadas terapias específicas, como descritas a seguir. Quando são encontradas massas maiores (> 1 cm), elas devem ser diferenciadas das lesões não adenomatosas. Os meningiomas costumam estar associados a hiperostose óssea; os craniofaringiomas podem ter calcificações e, em geral, são hipodensos, enquanto os gliomas são hiperdensos nas imagens ponderadas em T2.

Avaliação oftalmológica Como os tratos ópticos podem estar contíguos à massa hipofisária em expansão, a avaliação do campo visual por meio de técnicas de perimetria deve ser realizada em todos os pacientes com massas selares comprimindo o quiasma óptico **(Cap. 39)**. A hemianopsia bitemporal, em geral mais pronunciada na parte superior, é classicamente observada. Ela ocorre porque as fibras celulares dos gânglios nasais, que cruzam no quiasma óptico, são especialmente vulneráveis à compressão do quiasma óptico ventral. Por vezes, ocorre hemianopsia homônima devido à compressão pós-quiasmática ou perda de campo visual temporal aculomotor pela compressão pré-quiasmática. A invasão do seio cavernoso pode produzir diplopia por paralisia do nervo oculomotor. O diagnóstico precoce reduz o risco de atrofia óptica, perda de visão ou desalinhamento dos olhos.

Investigação laboratorial As características das manifestações clínicas dos adenomas hipofisários funcionantes (p. ex., acromegalia, prolactinomas ou síndrome de Cushing) podem orientar os exames laboratoriais **(Quadro 403.2)**. No entanto, para uma massa selar sem características clínicas óbvias de excesso hormonal, os exames de laboratório têm por finalidade determinar a natureza do tumor e avaliar a possível presença de hipopituitarismo. Quando se suspeita de adenoma hipofisário, com base em imagens de RM, a avaliação hormonal inicial deve incluir (1) prolactina (PRL) basal; (2) fator do crescimento semelhante à insulina (IGF) tipo I; (3) cortisol livre urinário (CLU) de 24 horas e/ou teste de supressão noturna com dexametasona oral (1 mg); (4) subunidade α, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH); e (5) testes de função tireoidiana. Uma avaliação hormonal adicional pode ser indicada com base nos resultados desses testes. Na expectativa de uma avaliação mais detalhada do hipopituitarismo, uma história menstrual, a determinação dos níveis de testosterona e de cortisol às 8 horas da manhã e as provas de função tireoidiana identificam habitualmente as pacientes com deficiências dos hormônios hipofisários que necessitam de reposição hormonal antes de qualquer teste adicional ou cirurgia.

QUADRO 403.2 **TESTES DE TRIAGEM PARA OS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS FUNCIONAIS**

	Teste	Comentários
Acromegalia	IGF-I sérico	Interpretar o IGF-I em relação a idade e sexo
	Teste oral de tolerância à glicose com GH obtido em 0, 30 e 60 minutos	Indivíduos normais devem suprimir o hormônio de crescimento para < 1 g/L
Prolactinoma	PRL sérica	Excluir medicamentos Solicitar RM da sela turca se PRL elevada
Doença de Cushing	Cortisol livre urinário de 24 horas	Certificar-se de que a coleta urinária foi total e correta
	Dexametasona (1 mg) às 23 horas e cortisol plasmático em jejum às 8 horas	Indivíduos normais: supressão para < 5 g/dL
	Ensaio de ACTH	Diferencia o adenoma de suprarrenal (ACTH suprimido) do ACTH ectópico ou doença de Cushing (ACTH normal ou elevado)

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; GH, hormônio de crescimento; IGF-I, fator do crescimento semelhante à insulina tipo I; RM, ressonância magnética; PRL, prolactina.

Avaliação histológica A imuno-histoquímica dos tumores hipofisários, obtida por ocasião da cirurgia transesfenoidal, serve para confirmar os exames clínicos e laboratoriais, além de proporcionar um diagnóstico histológico quando os estudos hormonais são suspeitos e nos casos de tumores clinicamente não funcionantes. Às vezes, a avaliação ultraestrutural por microscopia eletrônica é necessária para o diagnóstico.

TRATAMENTO MASSAS HIPOTALÂMICAS, HIPOFISÁRIAS E OUTRAS MASSAS SELARES

VISÃO GERAL

O tratamento bem-sucedido das massas selares exige um diagnóstico preciso, assim como a escolha das modalidades terapêuticas ideais. A maioria dos tumores hipofisários é benigna e de crescimento lento. As características clínicas resultam dos efeitos expansivos locais e das síndromes hormonais de hipossecreção ou hipersecreção causadas diretamente pelo adenoma ou que ocorrem como consequência do tratamento. Assim, são necessários, para esses pacientes, tratamento e acompanhamento contínuo.

A RM com realce pelo gadolínio para a visualização da hipófise, os novos avanços na cirurgia transesfenoidal e na radioterapia estereotáxica (incluindo a radioterapia com *gamma-knife*), além dos novos agentes terapêuticos, aprimoraram o tratamento dos tumores hipofisários. Os objetivos do tratamento dos tumores hipofisários são a normalização da secreção hipofisária excessiva, a melhora dos sinais e sintomas da síndrome de hipersecreção hormonal, bem como a diminuição ou ablação das grandes massas tumorais com alívio da compressão das estruturas adjacentes. A função residual da adeno-hipófise deve ser preservada durante o tratamento e, algumas vezes, pode ser restaurada mediante remoção da massa tumoral. O ideal consiste em evitar a recidiva dos adenomas.

CIRURGIA TRANSESFENOIDAL

A abordagem cirúrgica preferível para os tumores hipofisários é a ressecção transesfenoidal, mais do que a ressecção transfrontal, exceto para a rara massa suprasselar invasiva circundando a fossa frontal ou média ou os nervos ópticos, ou invadindo posteriormente atrás do clivo. A microscopia intraoperatória facilita a distinção visual entre os tecidos adenomatosos e normais da hipófise, assim como a microdissecção de pequenos tumores não visualizados à RM **(Fig. 403.2)**. A cirurgia transesfenoidal evita também a invasão craniana e a manipulação do tecido cerebral exigidas pelas abordagens cirúrgicas subfrontais. As técnicas endoscópicas com localização intraoperatória tridimensional também aprimoraram a visualização e o acesso ao tecido tumoral. A experiência individual do cirurgião é o determinante principal da eficácia do resultado com essas técnicas.

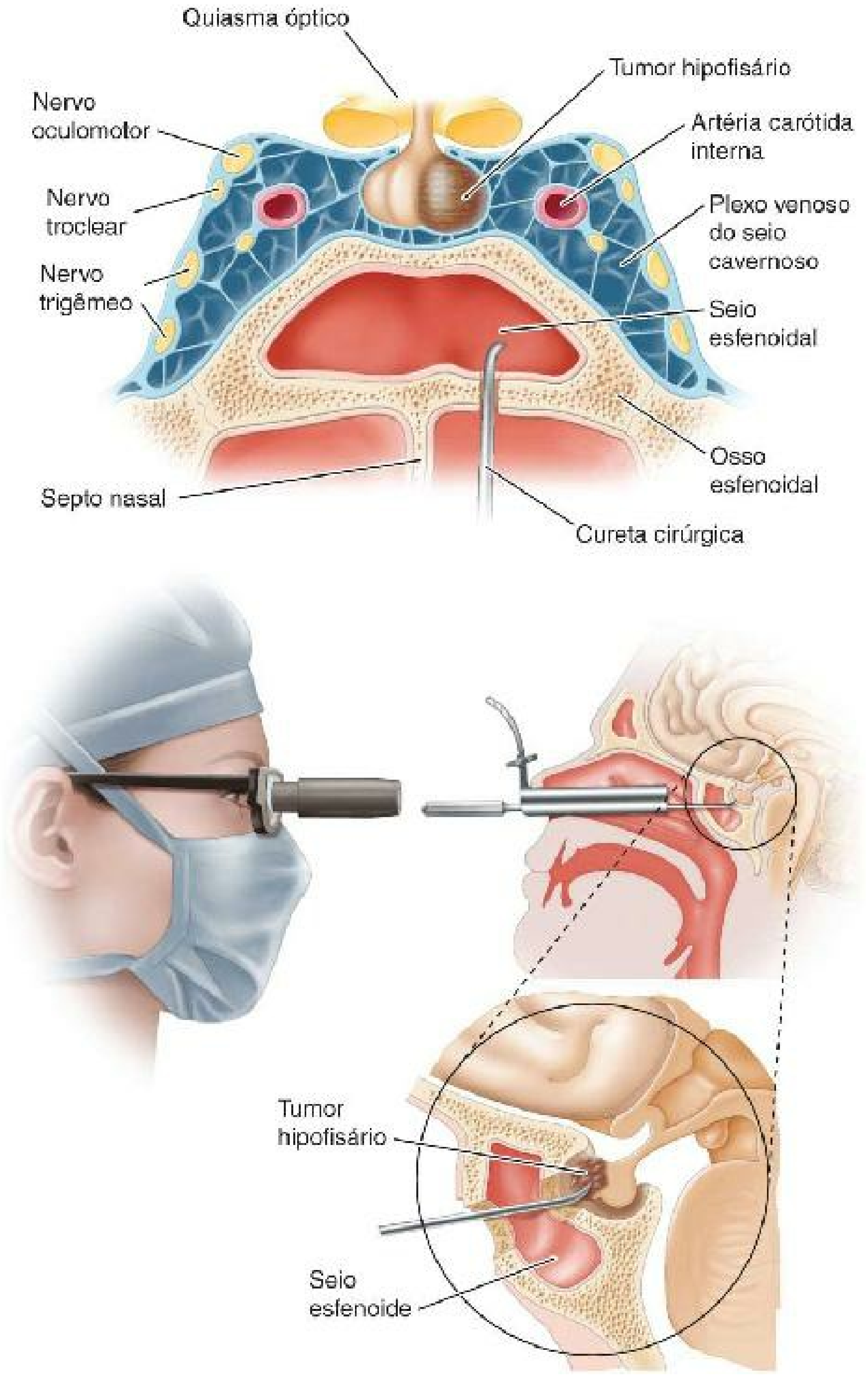
Quiasma óptico
Tumor hipofisário
Nervo oculomotor
Artéria carótida interna
Nervo troclear
Plexo venoso do seio cavernoso
Nervo trigêmeo
Seio esfenoidal
Osso esfenoidal
Septo nasal
Cureta cirúrgica
Tumor hipofisário
Seio esfenoide

FIGURA 403.2 Ressecção transesfenoidal de massa hipofisária por abordagem

endonasal. *(Adaptada de R Fahlbusch: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.)*

Além da correção da hipersecreção hormonal, a cirurgia hipofisária é indicada para lesões expansivas que exercem pressão sobre as estruturas circundantes. A descompressão e a ressecção cirúrgicas são necessárias para massas hipofisárias expansivas acompanhadas por cefaleia persistente, defeitos progressivos dos campos visuais, paralisias dos nervos cranianos, hidrocefalia e, em certas situações, hemorragia intra-hipofisária e apoplexia. A cirurgia transesfenoidal é utilizada algumas vezes para biópsia de tecido hipofisário, a fim de estabelecer um diagnóstico histológico. Sempre que possível, a massa hipofisária deve ser removida seletivamente; o tecido hipofisário normal deve ser manipulado ou removido apenas quando for fundamental para a dissecção efetiva da massa. A hemi-hipofisectomia não seletiva ou a hipofisectomia total podem ser indicadas se não houver lesão de efeito expansivo (tipo massa) perceptível, se estiverem presentes lesões multifocais ou se o tecido hipofisário não tumoral restante for obviamente necrótico. No entanto, essa estratégia faz aumentar a probabilidade de hipopituitarismo e necessidade de reposição hormonal vitalícia.

Os efeitos expansivos de massa pré-operatórios, incluindo os defeitos nos campos visuais e a função hipofisária comprometida, podem ser revertidos pela cirurgia, sobretudo quando esses déficits não forem de longa duração. Para os tumores volumosos e invasivos, é necessário determinar o equilíbrio ideal entre ressecção máxima do tumor e preservação da função da adeno-hipófise, em especial para preservar o crescimento e a função reprodutiva em pacientes mais jovens. De forma semelhante, a invasão pelo tumor fora da sela raramente é passível de cura cirúrgica; o cirurgião terá de julgar a relação risco-benefício da ressecção tumoral extensa.

Efeitos colaterais O tamanho do tumor, o grau de invasão e a experiência do cirurgião determinam, em grande parte, a incidência de complicações cirúrgicas. A taxa de mortalidade operatória é de cerca de 1%. Diabetes insípido e hipopituitarismo transitórios ocorrem em até 20% dos pacientes. Diabetes insípido permanente, dano aos nervos cranianos, perfuração do septo nasal ou distúrbios visuais podem ser observados em até 10% dos pacientes. Fístulas liquóricas ocorrem em 4% dos pacientes. As complicações menos comuns consistem em lesões da artéria carótida, perda da visão, dano hipotalâmico e meningite. Os efeitos colaterais permanentes são raros após uma cirurgia para microadenomas.

RADIAÇÃO

A radiação é usada como terapia primária para as massas hipofisárias ou parasselares, ou, mais comumente, como adjuvante da cirurgia ou terapia clínica. A radiação enfocada por megavoltagem é obtida pela localização precisa por RM, utilizando um acelerador linear de alta voltagem e um arco de rotação isocêntrico preciso. O principal determinante de uma radiação precisa é a reprodução da posição da cabeça do paciente durante as múltiplas sessões e a manutenção da imobilidade absoluta da cabeça. É aplicado um total de < 50 Gy (5.000 rads) em frações de 180 cGy (180 rads), divididas ao longo de aproximadamente seis semanas. A radiocirurgia estereotáxica aplica uma única grande dose de alta energia a partir de uma fonte de cobalto-60 (*gamma knife*), de um acelerador linear ou de um cíclotron. Os efeitos de longo prazo da cirurgia com *gamma-knife* não estão bem definidos, mas parecem ser semelhantes àqueles observados com a radiação convencional. A terapia com feixes de prótons está disponível em alguns centros e fornece doses concentradas de radiação na região localizada.

O papel da radioterapia no tratamento dos tumores hipofisários depende de múltiplos fatores, como a natureza do tumor, a idade do paciente e a disponibilidade de conhecimento na área da cirurgia e radiação. Por causa de seu início de ação relativamente lento, a radioterapia em geral fica reservada para o tratamento pós-cirúrgico. Como adjuvante da cirurgia, a radiação pode ser usada para tratar o tumor residual e em uma tentativa de evitar um novo crescimento. Ela proporciona o único meio efetivo de eliminar potencialmente uma quantidade significativa de tecido tumoral não funcionante residual no pós-operatório. Em contraste, tecidos de tumores secretores de PRL e hormônio do crescimento (GH) são mais responsivos ao tratamento clínico.

Efeitos colaterais Em curto prazo, a radiação pode causar náusea e fraqueza transitórias. A alopecia e a perda do paladar e do olfato podem ser consequências mais duradouras. A falência da síntese dos hormônios hipofisários é comum nos pacientes que foram submetidos a uma radiação dirigida à cabeça e ao pescoço, ou à hipófise. Mais de 50% dos pacientes desenvolvem perda da secreção de GH, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), e/ou gonadotrofina em um período de 10 anos, geralmente em função do dano hipotalâmico. Portanto, o acompanhamento contínuo com testes para a reserva dos hormônios adeno-hipofisários é necessário após radioterapia. O dano do nervo óptico com visão alterada em razão de uma neurite óptica é relatado em cerca de 2% dos pacientes cuja hipófise foi radiada. O dano dos nervos cranianos é incomum agora que as doses de radiação são ≤ 2 Gy (200 rads) em cada sessão de tratamento e que a dose máxima é de < 50 Gy (5.000 rads). A utilização da radioterapia estereotáxica pode reduzir o dano das estruturas adjacentes. A radioterapia para tumores hipofisários tem sido associada a taxas de mortalidade adversas, sobretudo por doença cerebrovascular. O risco cumulativo de vir a desenvolver um tumor secundário após a radiação convencional é de 1,3% após 10 anos e de 1,9% após 20 anos.

TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico para os tumores hipofisários é altamente específico, dependendo do tipo de tumor. Para os prolactinomas, os agonistas dopaminérgicos constituem o tratamento de escolha. Para a acromegalia, indica-se o uso de análogos da somatostatina e antagonistas dos receptores de GH. Para tumores secretores de TSH, estão indicados análogos da somatostatina e, ocasionalmente, agonistas dopaminérgicos. Os tumores que secretam ACTH e tumores não funcionantes em geral não respondem às medicações, exigindo cirurgia e/ou radiação.

MASSAS SELARES

Outras massas selares, além dos adenomas hipofisários, podem surgir do encéfalo, do hipotálamo ou da hipófise. Cada uma apresenta características relacionadas à localização da lesão e à etiologia específica.

Lesões hipotalâmicas As lesões que afetam as regiões hipotalâmicas anterior e pré-óptica causam vasoconstrição paradoxal, taquicardia e hipertermia. A hipertermia aguda é decorrente habitualmente de insulto hemorrágico, porém a poiquilotermia também pode ocorrer. Os distúrbios centrais da termorregulação resultam de algum dano hipotalâmico posterior. A *síndrome da hipotermia periódica* é caracterizada por episódios de temperaturas retais < 30°C, sudorese, vasodilatação, vômitos e bradicardia **(Cap. 478e)**. A lesão dos núcleos hipotalâmicos ventromediais por craniofaringiomas, traumatismos hipotalâmicos ou distúrbios inflamatórios pode estar associada à hiperfagia e obesidade. Essa região parece conter um centro de energia-saciedade em que os receptores de melanocortina são influenciados por leptina, insulina, produtos de pro-opiomelanocortina (POMC) e peptídeos gastrintestinais **(Cap. 415e)**. A polidipsia e a hipodipsia estão associadas ao dano aos osmorreceptores centrais localizados nos núcleos pré-ópticos **(Cap. 404)**. As lesões hipotalâmicas de crescimento lento podem acarretar um aumento da sonolência e perturbações nos ciclos do sono, assim como obesidade, hipotermia e explosões emocionais. As lesões do hipotálamo central podem estimular os neurônios simpáticos, resultando em níveis séricos elevados de catecolaminas e cortisol. Esses pacientes estão predispostos às arritmias cardíacas, hipertensão e erosões gástricas.

Os *craniofaringiomas* são massas císticas suprasselares benignas que se manifestam com cefaleia, déficit de campo visual e graus variáveis de hipopituitarismo. Derivam da bolsa de Rathke e surgem nas proximidades da haste hipofisária, estendendo-se comumente à cisterna suprasselar. Com frequência, os craniofaringiomas são volumosos, císticos e localmente invasivos. Muitos deles são parcialmente calcificados, exibindo um aspecto característico nas imagens de radiografia e TC de crânio. Em mais de 50% dos pacientes, manifestam-se antes dos 20 anos de idade, em geral com sinais de aumento da pressão intracraniana, incluindo cefaleia, vômitos, papiledema e hidrocefalia. Os sintomas associados consistem em anormalidades no campo visual, mudanças da personalidade e deterioração cognitiva, dano aos nervos cranianos, dificuldade para dormir e aumento de peso. O hipopituitarismo pode ser documentado em cerca de 90%, e ocorre diabetes insípido em aproximadamente 10% dos pacientes. Cerca de 50% das crianças acometidas apresentam retardo no crescimento. A RM costuma ser superior à TC para avaliar a estrutura cística e os componentes teciduais dos craniofaringiomas. A TC é útil para definir as calcificações, bem como para avaliar a invasão das estruturas ósseas circundantes e dos seios.

O tratamento consiste habitualmente em ressecção cirúrgica transcraniana ou transesfenoidal seguida por radiação pós-operatória do tumor residual. A cirurgia como único tratamento é curativa em menos de 50% dos pacientes, devido à ocorrência de recidivas em consequência de aderência a estruturas vitais ou de pequenos depósitos tumorais no hipotálamo ou no parênquima cerebral. A cirurgia tem como meta remover o máximo possível de tumor sem correr o risco de provocar as complicações associadas aos esforços destinados a remover o tecido firmemente aderido ou inacessível. Na ausência de radioterapia, cerca de 75% dos craniofaringiomas recidivam, e a sobrevida em 10 anos é inferior a 50%. Nos pacientes submetidos à ressecção incompleta, a radioterapia melhora a sobrevida em 10 anos para 70 a 90%, porém está associada a maior risco de malignidade secundária. A maioria dos pacientes necessita de reposição vitalícia dos hormônios hipofisários.

A falha de obliteração da bolsa de Rathke no processo de desenvolvimento pode dar origem aos *cistos da bolsa de Rathke*, que consistem em pequenos cistos (< 5 mm) encarcerados por um epitélio escamoso e encontrados em cerca de 20% dos indivíduos por ocasião da necropsia. Os cistos da fenda de Rathke não costumam crescer, sendo diagnosticados com frequência incidentalmente, e cerca de um terço se manifesta na vida adulta com sintomas compressivos, diabetes insípido e hiperprolactinemia decorrente da compressão da haste. Raras vezes, instala-se um quadro de hidrocefalia. O diagnóstico é sugerido no pré-operatório ao visualizar a parede do cisto pela RM, o que diferencia essas lesões dos craniofaringiomas. O conteúdo do cisto varia de um líquido semelhante ao LCS a um material mucoide. Os *cistos aracnoides* são raros e geram uma imagem na RM isotensa ao LCS.

Os *cordomas da sela turca* se manifestam habitualmente com erosão óssea do clívus, invasividade local e, às vezes, calcificação. O tecido hipofisário normal pode ser visível na RM, o que diferencia os cordomas dos adenomas hipofisários agressivos. Material mucinoso pode ser obtido por aspiração com agulha fina.

Pode ser difícil distinguir os *meningiomas* com origem na região selar dos adenomas hipofisários não funcionantes. Os meningiomas são realçados pela RM e podem mostrar evidência de calcificação ou erosão óssea. Os meningiomas podem causar sintomas compressivos.

A *histiocitose X* engloba uma variedade de síndromes associadas a focos de granulomas eosinofílicos. Diabetes insípido, exoftalmia e lesões ósseas líticas em saca-bocado (*doença de Hand-Schüller-Christian*) estão associados a lesões granulomatosas visíveis pela RM, assim como a erupção cutânea axilar característica. Raramente ocorre o acometimento da haste hipofisária.

As *metástases hipofisárias* ocorrem em cerca de 3% dos pacientes com câncer. Os depósitos metastáticos hematogênicos são encontrados quase exclusivamente na neuro-hipófise. Como consequência, o diabetes insípido pode ser uma característica de apresentação das metástases pulmonares, gastrintestinais, mamárias e outras hipofisárias. Cerca de 50% das metástases hipofisárias têm origem no câncer de mama; em torno de 25% das pacientes com câncer mamário metastático possuem esse tipo de depósito. Raramente, o acometimento da haste hipofisária resulta em insuficiência da adeno-hipófise. A RM de uma lesão metastática pode ser indistinguível de um adenoma hipofisário agressivo; para fazer o diagnóstico, pode ser necessário realizar o exame histológico do tecido tumoral removido. Linfoma primário ou metastático, leucemia e plasmocitomas também ocorrem dentro da sela.

Os *hamartomas* e *gangliocitomas hipotalâmicos* podem ter origem nos astrócitos, oligodendrócitos e neurônios com graus variáveis de diferenciação. Esses tumores podem superexpressar neuropeptídeos hipotalâmicos, incluindo o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Nos tumores produtores de GnRH, as crianças se apresentam com puberdade precoce, retardo psicomotor e crises convulsivas gelásticas. O tratamento clínico dos hamartomas produtores de GnRH com análogos de GnRH de ação prolongada suprime efetivamente a secreção de gonadotrofinas e controla o desenvolvimento puberal prematuro. Raras vezes, os hamartomas também estão associados a anormalidades craniofaciais; ânus imperfurado; distúrbios cardíacos, renais e pulmonares; e insuficiência hipofisária como características da *síndrome de Pallister-Hall*, causada por mutações na região carboxiterminal do gene *GLI3*. Com frequência, os hamartomas hipotalâmicos mostram-se em contiguidade com a hipófise, e o diagnóstico pela RM pré-operatória pode não ser possível. A evidência histológica de neurônios hipotalâmicos no tecido ressecado por ocasião da cirurgia transesfenoidal pode ser a primeira indicação de lesão hipotalâmica primária.

Os *gliomas hipotalâmicos* e *gliomas ópticos* ocorrem principalmente na infância e costumam se manifestar com perda visual. Os adultos possuem tumores mais agressivos; cerca de um terço está associado à neurofibromatose.

Os *tumores cerebrais de células germinativas* podem surgir na região selar. Eles incluem os *disgerminomas*, que muitas vezes estão associados ao diabetes insípido e à perda da visão. Esses tumores só metastatizam raramente. Os *germinomas*, *carcinomas embrionários*, *teratomas* e *coriocarcinomas* podem ter origem na região parasselar e produzir gonadotrofina coriônica humana (hCG). Esses tumores de células germinativas se manifestam com puberdade precoce, diabetes insípido, defeitos no campo visual e distúrbios relacionados com a sede. Muitos pacientes têm deficiência de GH com uma baixa estatura.

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS E SÍNDROMES DE HIPERSECREÇÃO

Os adenomas hipofisários são a causa mais comum das síndromes de hipersecreção e hipossecreção dos hormônios hipofisários em adultos. São responsáveis por cerca de 15% das neoplasias intracranianas e vêm sendo identificados com uma prevalência de 80/100.000 na população. Por ocasião da necropsia, até 25% das glândulas hipofisárias contêm um microadenoma que não havia sido suspeitado (< 10 mm de diâmetro). De maneira semelhante, exames de imagem hipofisária identificam pequenas lesões hipofisárias clinicamente inaparentes em pelo menos 10% dos indivíduos.

Patogênese Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas com origem em um dos cinco tipos de célula da adeno-hipófise. Os fenótipos clínico e bioquímico dos adenomas hipofisários dependem do tipo de célula do qual derivam. Portanto, tumores que surgem das células lactotróficas (PRL), somatotróficas (GH), corticotróficas (ACTH), tireotróficas (TSH) ou gonadotróficas (LH, FSH) hipersecretam seus respectivos hormônios **(Quadro 403.3)**. Tumores pluri-hormonais expressam várias combinações de GH, PRL, TSH, ACTH ou as subunidades α ou β de hormônios glicoproteicos. Eles podem ser diagnosticados por imuno-histoquímica ou podem se manifestar como síndromes clínicas, que combinam características dessas síndromes hormonais hipersecretoras. Morfologicamente, esses tumores podem resultar de um único tipo de célula polissecretora ou incluir células com função mista dentro do mesmo tumor.

QUADRO 403.3 CLASSIFICAÇÃO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS[a]

Origem da célula do adenoma	Produto hormonal	Síndrome clínica
Lactotrofo	PRL	Hipogonadismo, galactorreia
Gonadotrofo	FSH, LH, subunidades	Silenciosa ou hipogonadismo
Somatotrofo	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotrofo	ACTH	Doença de Cushing

Célula mista para hormônio do crescimento e prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorreia
Outras células pluri-hormonais	Qualquer	Mista
Células-tronco acidófilas	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorreia, acromegalia
Mamossomatotrofo	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorreia, acromegalia
Tireotrofo	TSH	Tireotoxicose
Null cell	Nenhum	Insuficiência hipofisária
Oncocitoma	Nenhum	Insuficiência hipofisária

[a] Os tumores secretores de hormônios são listados em ordem decrescente de frequência. Todos os tumores podem causar efeitos compressivos locais, como distúrbios visuais, paralisia de nervos cranianos e cefaleia.
Nota: Para abreviações, ver o texto.
Fonte: Adaptado de S Melmed, in JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

Os tumores com atividade hormonal caracterizam-se por secreção hormonal autônoma com redução da responsividade por *feedback* às vias inibitórias fisiológicas. A produção hormonal nem sempre se correlaciona com o tamanho do tumor. Pequenos adenomas secretores de hormônios podem causar perturbações clínicas significativas, enquanto adenomas mais volumosos que produzem menos hormônio podem ser clinicamente silenciosos e permanecer não diagnosticados (se não ocorrerem efeitos compressivos centrais). Cerca de um terço dos adenomas é clinicamente não funcionante e não produz uma síndrome hipersecretória clínica distinta. A maioria origina-se de células gonadotróficas e pode secretar pequenas quantidades das subunidades α e β dos hormônios glicoproteicos ou, muito raramente, gonadotrofinas circulantes intactas. Os carcinomas hipofisários verdadeiros com metástases extracranianas documentadas são extremamente raros.

Todos os adenomas hipofisários são de origem monoclonal, o que implica a aquisição de uma ou mais mutações somáticas que conferem uma vantagem seletiva de crescimento. Em conformidade com sua origem clonal, a completa ressecção cirúrgica dos pequenos adenomas hipofisários costuma curar a hipersecreção hormonal. Todavia, os hormônios hipotalâmicos, como o GHRH e o CRH, também intensificam a atividade mitótica de suas respectivas células-alvo hipofisárias, além de seu papel na regulação dos hormônios hipofisários. Assim, os pacientes portadores de raros tumores abdominais ou torácicos que produzem GHRH ou CRH ectópico podem apresentar hiperplasia dos somatotrofos ou dos corticotrofos, com hipersecreção de GH ou ACTH.

Vários eventos genéticos etiológicos foram implicados no desenvolvimento dos tumores hipofisários. A patogênese das formas esporádicas de acromegalia foi particularmente informativa como um modelo de tumorigênese. O GHRH, após se ligar ao receptor somatotrófico acoplado à proteína G, utiliza a monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como um segundo mensageiro para estimular a secreção de GH e a proliferação somatotrófica. Um subgrupo (cerca de 35%) de tumores hipofisários secretores de GH contém mutações esporádicas em Gsα (Arg 201 → Cys ou His; Gln

227 → Arg). Essas mutações atenuam a atividade de guanosina trifosfatase (GTPase) intrínseca, resultando em elevação constitutiva do AMP cíclico, indução de Pit-1 e ativação da proteína de ligação dos elementos de resposta do AMP cíclico (CREB), promovendo, dessa forma, a proliferação dos somatotrofos e a secreção de GH.

A perda de heterozigosidade (PDH) característica em vários cromossomos foi documentada em grandes macroadenomas invasivos, sugerindo a presença de genes supressores de tumor nesses *loci* em até 20% dos tumores hipofisários esporádicos, incluindo adenomas produtores de GH, PRL e ACTH e alguns tumores não funcionantes. As interrupções dos ciclos celulares de linhagens específicas, com níveis elevados de inibidores de quinases dependentes da ciclina (CDK), estão presentes na maioria desses adenomas.

Existem evidências concretas que também favorecem a promoção da proliferação dos tumores hipofisários por fatores do crescimento. O fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) é abundante na hipófise e estimula a mitogênese das células hipofisárias, enquanto a sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) induz a síntese hormonal e a proliferação celular. Outros fatores envolvidos na iniciação e promoção dos tumores hipofisários são a perda de inibição por *feedback* negativo (conforme observada com o hipotireoidismo ou hipogonadismo primário) e a angiogênese mediada por estrogênio ou parácrina. As características do crescimento e o comportamento neoplásico também podem ser influenciados por vários oncogenes ativados, como *RAS* e o gene transformador de tumor hipofisário (*PTTG*), ou por inativação de genes supressores do crescimento, incluindo *MEG3*.

Síndromes genéticas associadas aos tumores hipofisários Diversas síndromes familiares estão associadas a tumores hipofisários, e os mecanismos genéticos de algumas delas já foram descobertos **(Quadro 403.4)**.

QUADRO 403.4 SÍNDROMES FAMILIARES ASSOCIADAS A TUMORES HIPOFISÁRIOS

	Gene que sofreu mutação	Características clínicas
Neoplasia endócrina múltipla 1 (NEM 1)	*MEN1* (11q13)	Hiperparatireoidismo Tumores neuroendócrinos pancreáticos Carcinoides do intestino anterior Adenomas suprarrenais Lesões cutâneas Adenomas hipofisários (40%)
Neoplasia endócrina múltipla 4 (NEM 4)	*CDKNIB* (12p13)	Hiperparatireoidismo Adenomas hipofisários Outros tumores
Complexo de Carney	*PRKAR1A* (17q23-24)	Adenomas e hiperplasia hipofisária (10%) Mixomas atriais Schwannomas

		Hiperplasia suprarrenal Lentigos
Adenomas hipofisários familiares	*AIP* (11q13.3)	Acromegalia/gigantismo (~15% das famílias afetadas)

A *neoplasia endócrina múltipla* (NEM) 1 é uma síndrome autossômica dominante caracterizada principalmente por uma predisposição genética a adenomas da paratireoide, ilhotas pancreáticas e hipófise **(Cap. 408)**. A NEM 1 é causada por mutações germinativas inativadoras no *MENIN*, um gene supressor de tumor constitutivamente expresso, localizado no cromossomo 11q13. A perda de heterozigosidade, ou mutação somática do alelo *MENIN* normal, resulta em tumorigênese. Cerca de 50% dos pacientes acometidos desenvolve prolactinomas; a acromegalia e a síndrome de Cushing são menos observadas.

A *síndrome de Carney* se caracteriza por pigmentação cutânea salpicada (irregular), mixomas e tumores endócrinos que consistem em adenomas testiculares, suprarrenais e hipofisários. A acromegalia ocorre em cerca de 20% desses pacientes. Um subgrupo de pacientes apresenta mutações na subunidade reguladora R1α da proteína-quinase A (*PRKAR1A*).

A *síndrome de McCune-Albright* consiste em displasia fibrosa poliostótica, manchas pigmentadas na pele e vários distúrbios endócrinos, incluindo acromegalia, adenomas suprarrenais e disfunção ovariana autônoma **(Cap. 426e)**. A hipersecreção hormonal resulta da produção constitutiva do AMP cíclico causada pela inativação da atividade GTPase de Gsα. As mutações de Gsα são de ocorrência pós-zigótica, dando origem a um padrão mosaico de expressão mutante.

A *acromegalia familiar* é um distúrbio raro no qual membros da família podem manifestar acromegalia ou gigantismo. Foi constatado que um subgrupo de famílias com predisposição a tumores hipofisários familiares, particularmente acromegalia, são portadores de mutações germinativas no gene *AIP*, o qual codifica a proteína de interação com o receptor aril hidrocarboneto.

HIPERPROLACTINEMIA

Etiologia A hiperprolactinemia é a síndrome de hipersecreção de hormônios hipofisários mais comum tanto em homens quanto em mulheres. Os adenomas hipofisários secretores de PRL (prolactinomas) constituem a causa mais comum de níveis de PRL > 200 μg/L (ver adiante). Elevações menos pronunciadas de PRL também podem ser observadas com microprolactinomas, porém são mais comumente provocadas por medicamentos, compressão da haste hipofisária, hipotireoidismo ou insuficiência renal **(Quadro 403.5)**.

A gravidez e a lactação são as causas fisiológicas importantes da hiperprolactinemia. A hiperprolactinemia associada ao sono normaliza em 1 hora após o despertar. A estimulação do mamilo e o orgasmo sexual também podem aumentar os níveis de PRL. A estimulação ou um traumatismo da parede torácica (incluindo cirurgia de tórax e herpes-zóster) ativam o arco reflexo da sucção com subsequente hiperprolactinemia. A insuficiência renal crônica eleva a PRL pelo fato de reduzir a depuração periférica. O hipotireoidismo primário está associado à hiperprolactinemia leve, provavelmente por causa da secreção compensatória de hormônio liberador da tireotrofina (TRH).

As lesões da região hipotalâmico-hipofisária que afetam a síntese hipotalâmica da dopamina, sua chegada aos vasos portais ou a resposta dos lactotrofos estão associadas à hiperprolactinemia. Assim, os tumores hipotalâmicos, os cistos, os distúrbios infiltrativos e o dano induzido pela radiação são responsáveis por níveis elevados de PRL, em geral na variação de 30 a 100 µg/L. Os adenomas pluri-hormonais (incluindo os tumores que secretam GH e ACTH) podem hipersecretar diretamente PRL. As massas hipofisárias, incluindo os tumores hipofisários clinicamente não funcionantes, podem comprimir a haste hipofisária e causar hiperprolactinemia.

A inibição ou perda da função do receptor dopaminérgico induzida por medicamentos é uma causa comum de hiperprolactinemia **(Quadro 403.5)**. Assim, os antipsicóticos e antidepressivos constituem causas relativamente comuns de hiperprolactinemia leve. Os pacientes que recebem risperidona apresentam, em sua maioria, níveis elevados de prolactina, que algumas vezes ultrapassam 200 µg/L. A metildopa inibe a síntese de dopamina, e o verapamil bloqueia a liberação de dopamina, resultando também em hiperprolactinemia. Agentes hormonais que induzem a PRL incluem os estrogênios e o TRH.

QUADRO 403.5 **ETIOLOGIA DA HIPERPROLACTINEMIA**

I. Hipersecreção fisiológica
  - Gestação
  - Lactação
  - Estimulação da parede torácica
  - Sono
  - Estresse

II. Dano da haste hipotálamo-hipofisária
  - Tumores
    - Craniofaringioma
    - Extensão de massa hipofisária suprasselar
    - Meningioma
    - Disgerminoma
    - Metástases
  - Sela vazia
  - Hipofisite linfocítica
  - Adenoma com compressão da haste
  - Granulomas
  - Cisto da bolsa de Rathke
  - Radiação
  - Traumatismos

- Secção da haste hipofisária
- Cirurgia suprasselar

III. Hipersecreção hipofisária

- Prolactinoma
- Acromegalia

IV. Doença sistêmica

- Insuficiência renal crônica
- Hipotireoidismo
- Cirrose
- Pseudociese
- Crises convulsivas epilépticas

V. Hipersecreção induzida por fármacos

- Bloqueadores do receptor da dopamina
  - Antipsicóticos atípicos: risperidona
  - Fenotiazinas: clorpromazina, perfenazina
  - Butirofenonas: haloperidol
  - Tioxantinas
  - Metoclopramida
- Inibidores da síntese da dopamina
  - α-metildopa
- Depletores das catecolaminas
  - Reserpina
- Opiáceos
- Antagonistas H_2
  - Cimetidina, ranitidina
- Imipraminas
  - Amitriptilina, amoxapina
- Inibidores de recaptação da serotonina
  - Fluoxetina
- Bloqueador dos canais de cálcio
  - Verapamil
- Estrogênios
- Hormônio liberador de tireotrofina

Nota: Uma hiperprolactinemia > 200 μg/L quase invariavelmente indica adenoma hipofisário produtor de prolactina. As causas fisiológicas, o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia fármaco-induzida devem ser excluídos antes de se realizar uma avaliação extensa.

Manifestação e diagnóstico Amenorreia, galactorreia e infertilidade são os elementos mais característicos da hiperprolactinemia em mulheres. Se a hiperprolactinemia se manifestar antes da menarca, o resultado será uma amenorreia primária. Mais comumente, a hiperprolactinemia manifesta-se nas fases subsequentes da vida e resulta em oligomenorreia e, por fim, em amenorreia. Se a hiperprolactinemia for persistente, a densidade mineral óssea das vértebras poderá estar reduzida em comparação a controles de idade equivalente, sobretudo quando está associada à hipoestrogenemia pronunciada. A galactorreia está presente em até 80% das mulheres hiperprolactinêmicas. Apesar de ser habitualmente bilateral e espontânea, pode ser unilateral ou manifestar-se apenas pela compressão manual. As pacientes também podem queixar-se de redução da libido, aumento de peso e leve hirsutismo.

Nos homens com hiperprolactinemia, a diminuição da libido, a infertilidade e a perda visual (devido à compressão do nervo óptico) são os sintomas habituais de apresentação. A supressão das gonadotrofinas resulta em testosterona reduzida, impotência e oligospermia. A galactorreia verdadeira é incomum em homens com hiperprolactinemia. Se o distúrbio for duradouro, os efeitos secundários de hipogonadismo irão se tornar evidentes, como osteopenia, massa muscular reduzida e menor crescimento da barba.

O diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática é realizado pela exclusão de todas as causas conhecidas de hiperprolactinemia em um quadro de hipófise normal na RM. Alguns desses pacientes podem ser portadores de microadenomas com dimensões abaixo da sensibilidade visível da RM (cerca de 2 mm).

GALACTORREIA

A *galactorreia,* a secreção inapropriada de um líquido contendo leite pela mama, é considerada anormal quando persiste por mais de seis meses após o parto ou a interrupção da amamentação. A galactorreia pós-parto associada à amenorreia é um distúrbio autolimitado, em geral associado a níveis moderadamente elevados de PRL. A galactorreia pode ocorrer de forma espontânea ou ser induzida pela expressão do mamilo. Tanto em homens quanto em mulheres, a galactorreia pode variar de cor e consistência (transparente, leitosa ou sanguinolenta), e ser unilateral ou bilateral. A mamografia ou ultrassonografia (US) são indicadas para as secreções sanguinolentas (em particular quando provenientes de um único mamilo), que podem ser causadas por um câncer de mama. A galactorreia está associada comumente à hiperprolactinemia causada por qualquer uma das condições listadas no **Quadro 403.5**. A acromegalia está associada à galactorreia em cerca de um terço dos pacientes. O tratamento da galactorreia costuma envolver o manejo do distúrbio subjacente (p. ex., reposição de T_4 para hipotireoidismo, interrupção de um medicamento, tratamento do prolactinoma).

Investigação laboratorial Os níveis basais matinais em jejum de PRL (em geral < 20 μg/L) devem ser dosados para avaliar a hipersecreção. Podem ser observados resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos. Nos pacientes com níveis de PRL extremamente elevados (> 1.000 μg/L), os resultados relatados podem ser falsamente baixos por causa dos artefatos relacionados com o ensaio; a diluição da amostra é necessária para dosar com exatidão esses valores mais altos. Os valores falsamente elevados podem ser causados por formas agregadas de PRL circulante, que em geral são biologicamente inativas (macroprolactinemia). O hipotireoidismo deve ser excluído pelas determinações dos níveis de TSH e T_4.

TRATAMENTO HIPERPROLACTINEMIA

O tratamento da hiperprolactinemia depende da causa dos níveis elevados de PRL. Seja qual for a etiologia, porém, o tratamento deve ter como meta normalizar os níveis de

PRL de modo a eliminar os efeitos supressivos sobre a função gonadal, interromper a galactorreia e preservar a densidade mineral óssea. Os agonistas dopaminérgicos são efetivos para a maioria das causas de hiperprolactinemia (ver seção sobre tratamento do prolactinoma, adiante), independentemente da causa subjacente.

Se a paciente estiver tomando medicação que sabidamente causa hiperprolactinemia, o medicamento deve ser suspenso, se possível. Para os pacientes psiquiátricos que necessitam de agentes neurolépticos, a titulação da dose supervisionada ou o acréscimo de um agonista dopaminérgico podem ajudar a restaurar a normoprolactinemia e eliminar os sintomas reprodutivos. Entretanto, os agonistas da dopamina podem piorar o transtorno psiquiátrico subjacente, sobretudo em altas doses. A hiperprolactinemia costuma regredir após a reposição adequada do hormônio tireoidiano nos pacientes hipotireoidianos ou após um transplante renal nos pacientes que estão sendo submetidos à diálise. A ressecção das lesões expansivas hipotalâmicas ou selares pode reverter a hiperprolactinemia causada pela compressão da haste e pelo tônus reduzido da dopamina. Os infiltrados granulomatosos respondem ocasionalmente à administração de glicocorticoides. Nos pacientes com dano hipotalâmico irreversível, não existe justificativa para qualquer tipo de tratamento. Em até 30% dos pacientes com hiperprolactinemia – em geral sem microadenoma hipofisário visível – a condição pode regredir de modo espontâneo.

PROLACTINOMA

Etiologia e prevalência Os tumores com origem nos lactotrofos são responsáveis por cerca de metade dos tumores hipofisários funcionantes, com prevalência na população de cerca de 10/100.000 nos homens e 30/100.000 nas mulheres. São observados também tumores mistos que secretam combinações de GH e PRL, ACTH e PRL, bem como, raras vezes, TSH e PRL. Esses tumores pluri-hormonais são reconhecidos habitualmente por imuno-histoquímica, algumas vezes sem manifestações clínicas aparentes induzidas pela produção de hormônios adicionais. Os microadenomas são classificados como < 1 cm de diâmetro e não costumam invadir a região parasselar. Os macroadenomas têm > 1 cm de diâmetro e podem ser localmente invasivos, bem como exercer pressão sobre as estruturas adjacentes. A relação mulheres:homens para os microadenomas é de 20:1, enquanto essa relação é de quase de 1:1 para os macroadenomas. Em geral, o tamanho do tumor correlaciona-se diretamente com as concentrações de PRL; valores > 250 μg/L costumam estar associados a macroadenomas. Os homens em geral apresentam-se com tumores mais volumosos do que as mulheres, possivelmente porque as características do hipogonadismo masculino são menos prontamente evidentes. Os níveis de PRL permanecem estáveis na maioria dos pacientes, refletindo o lento crescimento desses tumores. Cerca de 5% dos microadenomas progridem, em longo prazo, para macroadenomas.

Manifestação e diagnóstico As mulheres costumam apresentar amenorreia, infertilidade e galactorreia. Se o tumor se estende para fora da sela, podem ser observados defeitos dos campos visuais ou outros efeitos expansivos de massa. Os homens frequentemente apresentam impotência, perda da libido, infertilidade ou sinais de compressão do sistema nervoso central (SNC), incluindo cefaleias e defeitos visuais. Admitindo que as causas fisiológicas e induzidas por medicações da hiperprolactinemia já foram excluídas **(Quadro 403.5)**, o diagnóstico de prolactinoma será provável com um nível de PRL > 200 μg/L. Níveis de PRL < 100 μg/L podem ser causados por microadenomas, outras lesões selares que reduzem a inibição da dopamina ou causas não neoplásicas de hiperprolactinemia. Por esse motivo, deve ser solicitada RM para todos os pacientes com hiperprolactinemia. É importante lembrar que a hiperprolactinemia causada secundariamente pelos efeitos expansivos de lesões que independem dos lactotrofos também é corrigida pelo tratamento com agonistas dopaminérgicos, não obstante a incapacidade de reduzir o volume da massa subjacente. Como consequência, a supressão da PRL pelos agonistas dopaminérgicos não indica necessariamente que a lesão subjacente é um prolactinoma.

TRATAMENTO PROLACTINOMA

Como os microadenomas raramente progridem para se tornar macroadenomas, pode não haver necessidade de tratamento se os pacientes forem assintomáticos e a fertilidade não for desejada; esses pacientes devem ser acompanhados por determinações seriadas de PRL sérica e imagens de RM. Para os microadenomas sintomáticos, os objetivos terapêuticos devem incluir o controle da hiperprolactinemia, a redução do tamanho do tumor, o restabelecimento da menstruação e fertilidade e a resolução da galactorreia. As doses dos agonistas dopaminérgicos devem ser fracionadas até alcançar a supressão máxima da PRL e o restabelecimento da função reprodutiva **(Fig. 403.3)**. Um nível normalizado de PRL não garante uma redução do tamanho tumoral. Entretanto, a retração do tumor em geral não é observada naqueles que não respondem com níveis reduzidos de PRL. Para os macroadenomas, os testes formais dos campos visuais devem ser realizados antes de iniciar a terapia com agonistas dopaminérgicos. A RM e os campos visuais podem ser avaliados com intervalos de 6 a 12 meses até ocorrer a redução da massa, e anualmente daí em diante, até que tenha ocorrido uma redução máxima do tamanho.

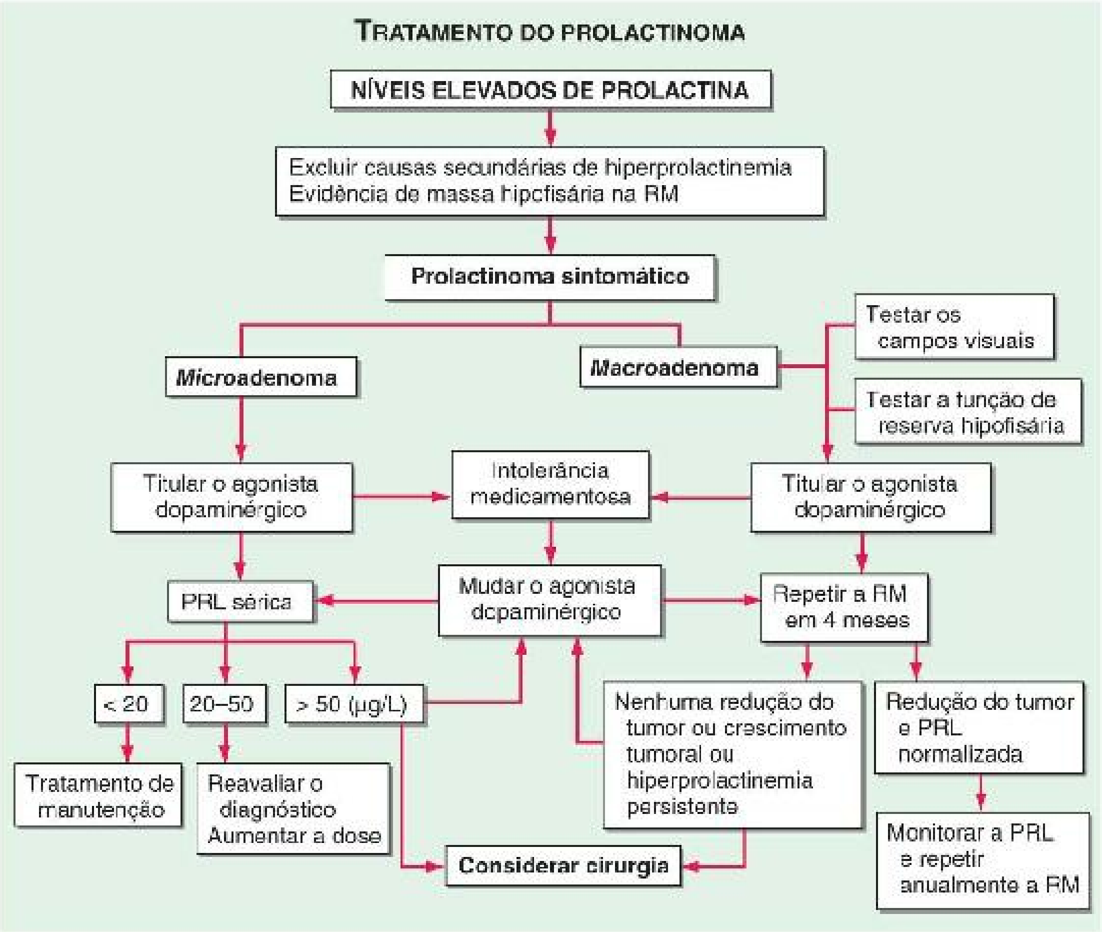
TRATAMENTO DO PROLACTINOMA
NÍVEIS ELEVADOS DE PROLACTINA
Excluir causas secundárias de hiperprolactinemia
Evidência de massa hipofisária na RM
Prolactinoma sintomático
Microadenoma
Macroadenoma
Testar os campos visuais
Testar a função de reserva hipofisária
Titular o agonista dopaminérgico
Intolerância medicamentosa
Titular o agonista dopaminérgico
PRL sérica
Mudar o agonista dopaminérgico
Repetir a RM em 4 meses
< 20
20–50
> 50 (μg/L)
Nenhuma redução do tumor ou crescimento tumoral ou hiperprolactinemia persistente
Redução do tumor e PRL normalizada
Tratamento de manutenção
Reavaliar o diagnóstico
Aumentar a dose
Considerar cirurgia
Monitorar a PRL e repetir anualmente a RM

FIGURA 403.3 **Tratamento do prolactinoma.** PRL, prolactina; RM, ressonância magnética.

TRATAMENTO CLÍNICO

Os agonistas dopaminérgicos orais (cabergolina e bromocriptina) constituem a base da terapia para os pacientes com microprolactinomas ou macroprolactinomas. Os agonistas dopaminérgicos suprimem a secreção e a síntese da PRL, bem como a proliferação dos lactotrofos. Em pacientes com microadenomas que obtiveram uma normoprolactinemia e redução significativa da massa tumoral, o agonista dopaminérgico pode ser interrompido depois de dois anos. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente à procura de sinais de recidiva do prolactinoma. Cerca de 20% dos pacientes (em especial masculinos) são resistentes ao tratamento dopaminérgico; esses adenomas podem apresentar um número diminuído de receptores D_2 de dopamina ou um defeito pós-receptor. Ainda não foram relatadas mutações no gene do receptor D_2 na hipófise.

Cabergolina Um derivado da ergolina, a cabergolina é um agonista dopaminérgico de longa ação com alta afinidade pelo receptor D_2. O medicamento suprime efetivamente a PRL por mais de 14 dias após uma única dose oral e induz a uma redução do tamanho do prolactinoma na maioria dos pacientes. A cabergolina (0,5 a 1,0 mg duas vezes por semana) consegue a normoprolactinemia e o reinício da função gonadal normal em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas; a galactorreia melhora ou regride em 90% dos pacientes. A cabergolina normaliza a PRL e promove redução tumoral em cerca de 70% dos macroprolactinomas. Os sintomas decorrentes dos efeitos expansivos, como cefaleias e distúrbios visuais, costumam melhorar drasticamente poucos dias após o início da terapia com cabergolina; a melhora da função sexual requer várias semanas de tratamento, mas pode ocorrer antes da normalização completa dos níveis de prolactina. Após ter sido obtido o controle inicial dos níveis de PRL, a cabergolina deve ser reduzida para a dose de manutenção mais baixa que seja efetiva. Em cerca de 5% dos pacientes tratados portadores de microadenoma, a hiperprolactinemia pode regredir e não recidivar quando os agonistas dopaminérgicos são suspensos após um tratamento de longo prazo. A cabergolina também pode ser efetiva nos pacientes resistentes à bromocriptina. Efeitos adversos e intolerância ao medicamento são observados menos comumente do que com a bromocriptina.

BROMOCRIPTINA

O alcaloide do mesilato de bromocriptina é um agonista do receptor da dopamina que suprime a secreção de prolactina. Por ser de ação rápida, o medicamento é preferido quando se deseja a gravidez. Nos microadenomas, a bromocriptina reduz rapidamente os níveis séricos de prolactina para valores normais em até 70% dos pacientes, diminui o tamanho do tumor e restaura a função gonadal. Nos pacientes com macroadenomas, os níveis de prolactina também são normalizados em 70% dos pacientes, e a redução da massa tumoral (50% ou mais) é conseguida na maioria dos pacientes.

A terapia é iniciada pela administração de pequena dose de bromocriptina (0,625 a 1,25 mg), ao deitar, com um lanche, seguida pelo aumento gradual da posologia. Na maioria dos pacientes, obtém-se um controle com uma dose diária de ≤ 7,5 mg (2,5 mg, três vezes ao dia).

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos consistem em constipação, congestão nasal, boca seca, pesadelos, insônia e vertigem; a redução da dose costuma eliminar esses problemas. Náusea, vômitos e hipotensão postural com desmaio podem ocorrer em cerca de 25% dos pacientes após a administração da dose inicial. Em alguns pacientes, tais sintomas podem persistir. Em geral, são relatados menos efeitos colaterais com a cabergolina. Para os cerca de 15% dos pacientes que não toleram a bromocriptina oral, a cabergolina pode ser mais bem tolerada. A administração intravaginal de bromocriptina é eficaz com bastante frequência nas pacientes com efeitos colaterais gastrintestinais refratários. Alucinações auditivas, ilusões e oscilações do humor foram relatadas em até 5% dos pacientes, podendo ser decorrentes das propriedades dos agonistas dopaminérgicos ou do derivado do ácido lisérgico dos compostos. Há relatos raros de leucopenia, trombocitopenia, fibrose pleural, arritmias cardíacas e hepatite. Foi relatado que os pacientes com doença de Parkinson que recebem pelo menos 3 mg de cabergolina ao dia correm risco de desenvolver regurgitação das valvas cardíacas. Estudos que analisaram mais de 500 pacientes com prolactinoma tratados com doses recomendadas de cabergolina (até 2 mg/semana) não revelaram qualquer evidência de aumento na incidência de doenças valvares. No entanto, como não estão disponíveis estudos prospectivos controlados de pacientes com tumores hipofisários, é prudente realizar uma ecocardiografia antes de iniciar a terapia com doses padrão de cabergolina.

Tratamento cirúrgico As indicações para a remoção cirúrgica do adenoma incluem resistência ou intolerância ao agonista dopaminérgico e presença de macroadenoma invasivo com comprometimento da visão que não melhora após o tratamento medicamentoso. A normalização inicial da PRL é conseguida em cerca de 70% dos microprolactinomas após a ressecção cirúrgica, porém somente 30% dos macroadenomas podem ser ressecados com sucesso. Os estudos de seguimento mostraram que a hiperprolactinemia recidiva em até 20% dos pacientes ao longo do primeiro ano após a cirurgia; as taxas de recidiva em longo prazo são superiores a 50% para os macroadenomas. A radioterapia para os prolactinomas fica reservada aos pacientes com tumores agressivos que não respondem aos agonistas dopaminérgicos em dose máxima e/ou à cirurgia.

GESTAÇÃO

A hipófise aumenta de tamanho durante a gestação, refletindo os efeitos estimulantes do estrogênio e, talvez, de outros fatores do crescimento sobre a vascularização da hipófise e a hiperplasia dos lactotrofos. Cerca de 5% dos microadenomas aumentam acentuadamente de tamanho, porém 15 a 30% dos macroadenomas crescem durante a gravidez. A bromocriptina foi utilizada por mais de 30 anos com a finalidade de restaurar a fertilidade em mulheres com hiperprolactinemia, sem evidência de efeitos teratogênicos. No entanto, a maioria dos autores recomenda a adoção de estratégias capazes de minimizar a exposição fetal ao fármaco. Para as mulheres que tomam bromocriptina e que desejam engravidar, a contracepção mecânica deve ser usada ao longo de três ciclos menstruais regulares, a fim de proporcionar-lhes o momento mais apropriado à concepção. Quando a gravidez é confirmada, a bromocriptina deve ser suspensa, e os níveis de PRL acompanhados em série, sobretudo quando ocorrem cefaleias ou sintomas visuais. Para as mulheres portadoras de macroadenomas, recomenda-se o teste regular dos campos visuais, devendo o medicamento ser reiniciado se houver evidência de crescimento do tumor. A RM da hipófise pode ser segura durante a gestação, porém esse procedimento deve ficar reservado às pacientes sintomáticas com cefaleia intensa e/ou defeito dos campos visuais. A descompressão cirúrgica poderá ser indicada se a visão estiver ameaçada. Existem dados abrangentes confirmando a eficácia e relativa segurança da fertilidade facilitada pela bromocriptina, porém as pacientes devem ser alertadas acerca dos efeitos deletérios potenciais desconhecidos e do risco do crescimento do tumor durante a gravidez. Como a cabergolina é um medicamento de longa ação e com alta afinidade pelo receptor D_2, ela não é recomendada para mulheres que desejam a fertilidade.

ACROMEGALIA

Etiologia A hipersecreção de GH costuma resultar de um adenoma somatotrófico, mas pode raramente ser causada por lesões extra-hipofisárias **(Quadro 403.6)**. Além dos adenomas somatotróficos secretores de GH mais comuns, os tumores mistos mamossomatotróficos e adenomas acidófilos das células-tronco secretam tanto GH quanto PRL. Nos pacientes com adenomas acidófilos das células-tronco, as características de hiperprolactinemia (hipogonadismo e galactorreia) predominam sobre os sinais clinicamente menos evidentes de acromegalia. Em certas ocasiões, são encontrados tumores pluri-hormonais mistos, que também secretam ACTH, a subunidade α do hormônio glicoproteico ou TSH, além de GH. Os pacientes com sela parcialmente vazia podem apresentar-se com hipersecreção de GH decorrente de pequeno adenoma secretor de GH dentro da margem comprimida de tecido hipofisário, podendo alguns desses casos refletirem a necrose espontânea de tumores previamente maiores. Os tumores secretores de GH raras vezes têm origem em resíduos de tecido hipofisário ectópico na nasofaringe ou nos seios da linha média.

QUADRO 403.6 **CAUSAS DA ACROMEGALIA**

	Prevalência (%)
Secreção excessiva de hormônio do crescimento	
Hipófise	98
Adenoma de células de GH densa ou escassamente granuladas	60
Adenoma misto de células de GH e PRL	25
Adenoma de células mamossomatotróficas	10
Adenoma pluri-hormonal	
Carcinoma ou metástases de células do GH	
Neoplasia endócrina múltipla 1 (adenoma de células do GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisário ectópico de esfenoide ou de seio parafaríngeo	
Tumor extra-hipofisário	
Tumor de células das ilhotas pancreáticas	< 1

Linfoma	
Secreção excessiva do hormônio liberador do hormônio do crescimento	
Central	< 1
Hamartoma hipotalâmico, coristoma, ganglioneuroma	< 1
Periférica	< 1
Carcinoide brônquico, tumor de células das ilhotas pancreáticas, câncer de pulmão de pequenas células, adenoma suprarrenal, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma	

Abreviações: GH, hormônio do crescimento; PRL, prolactina.
Fonte: Adaptado de S Melmed: N Engl J Med 355:2558-2573, 2006.

Existem relatos de casos de secreção ectópica de GH por tumores de origem pancreática, ovariana, pulmonar ou hematopoiética. Raramente, a produção excessiva de GHRH pode causar acromegalia por causa da estimulação crônica dos somatotrofos. Tais pacientes se apresentam com as características clássicas de acromegalia, níveis elevados de GH, aumento de volume da hipófise na RM e características patológicas de hiperplasia hipofisária. A causa mais comum da acromegalia mediada pelo GHRH é um tumor carcinoide no tórax ou abdome. Esses tumores costumam expressar imunorreatividade positiva ao GHRH, porém as características clínicas da acromegalia são evidentes apenas em uma pequena minoria de pacientes com doença carcinoide. O GHRH em excesso também pode ser elaborado por tumores hipotalâmicos, geralmente coristomas ou neuromas.

Manifestação clínica e diagnóstico As diversas manifestações da hipersecreção de GH e IGF-I são indolentes e, com frequência, não são diagnosticadas clinicamente por 10 anos ou mais. O excessivo crescimento dos ossos das extremidades resulta em bossas frontais, aumento do tamanho das mãos e dos pés, aumento mandibular com prognatismo e espaço alargado entre os dentes incisivos inferiores. Em crianças e adolescentes, o início da hipersecreção de GH antes do fechamento das epífises dos ossos longos está associado ao desenvolvimento de gigantismo hipofisário **(Fig. 403.4)**. O edema dos tecidos moles resulta em maior espessura do calcanhar, tamanho aumentado dos calçados ou das luvas, anéis apertados, feições fisionômicas faciais grosseiras características, bem como nariz grande e volumoso. Outras características clínicas encontradas comumente incluem hiperidrose, voz grossa e abafada, pele oleosa, artropatia, cifose, síndrome do túnel do carpo, fraqueza e fadiga dos músculos proximais, acantose *nigricans* e papilomas cutâneos. Ocorre visceromegalia generalizada, incluindo cardiomegalia, macroglossia e aumento do volume da tireoide.

O impacto clínico mais significativo do excesso de GH ocorre com relação ao sistema cardiovascular. A doença arterial coronariana (DAC), a miocardiopatia com arritmias, a hipertrofia ventricular esquerda, a diminuição da função diastólica e a hipertensão ocorrem na maioria dos pacientes, se não tratados. A obstrução das vias respiratórias superiores com apneia do sono ocorre em mais de 60% dos pacientes e está associada tanto à obstrução produzida pelos tecidos moles das vias respiratórias laríngeas quanto à disfunção central do sono. O diabetes melito manifesta-se em 25% dos pacientes com acromegalia, e a maioria deles apresenta intolerância à glicose (pois o GH contrabalança a ação da insulina). A acromegalia está associada a um maior risco de pólipos colônicos e mortalidade por malignidade colônica; os pólipos são diagnosticados em até um terço dos pacientes. A mortalidade global é cerca de três vezes maior, sendo decorrente principalmente de distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como de doença respiratória. A menos que os níveis de GH estejam controlados, a sobrevida é reduzida em uma média de 10 anos em relação a uma população controle pareada para a idade.

Investigação laboratorial Os níveis séricos de IGF-I, de acordo com a idade, estão elevados na acromegalia. Consequentemente, um nível de IGF-I proporciona medida de triagem laboratorial útil quando as características clínicas indicam a possibilidade de acromegalia. Em função da pulsatilidade da secreção do GH, a dosagem de um único nível aleatório de GH não é útil para fazer o diagnóstico nem para a exclusão da acromegalia, e não se correlaciona com a gravidade da doença. O diagnóstico de acromegalia é confirmado ao se demonstrar a incapacidade de supressão do GH para < 0,4 µg/L dentro de 1 a 2 horas após uma sobrecarga oral de glicose (75 g). Quando são utilizados ensaios ultrassensíveis mais recentes para o GH, os níveis mínimos normais de GH são ainda menores (< 0,05 µg/L). Cerca de 20% dos pacientes exibem uma elevação paradoxal do GH após a glicose. A PRL também deve ser dosada, pois fica elevada em cerca de 25% dos pacientes com acromegalia. A função tireoidiana, as gonadotrofinas e os esteroides sexuais podem ser atenuados por causa dos efeitos expansivos do tumor. Sabendo que a maioria dos pacientes será submetida à cirurgia com cobertura de glicocorticoide, é mais conveniente adiar a realização dos testes da reserva de ACTH nos pacientes assintomáticos para depois da cirurgia.

TRATAMENTO ACROMEGALIA

O tratamento tem por objetivo controlar a hipersecreção de GH e IGF-I, eliminar ou interromper o crescimento do tumor, melhorar as comorbidades, restaurar as taxas de mortalidade para o normal e preservar a função hipofisária.

A ressecção cirúrgica dos adenomas secretores de GH é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes **(Fig. 403.5)**. Os análogos da somatostatina podem ser usados como tratamento adjuvante para conseguir a diminuição pré-operatória dos grandes macroadenomas invasivos, o alívio imediato dos sintomas debilitantes e a redução da hipersecreção de GH; nos pacientes frágeis com alguma morbidade; e em pacientes que se recusam a passar por uma cirurgia ou quando a cirurgia não consegue levar ao controle bioquímico. A radiação ou uma nova cirurgia podem ser necessárias nos pacientes que não conseguem tolerar ou que não respondem ao tratamento clínico adjuvante. A alta taxa de hipopituitarismo subsequente e a taxa lenta (5 a 15 anos) de resposta bioquímica são as principais desvantagens da radioterapia. A radiação também é relativamente ineficaz para normalizar os níveis de IGF-I. A ablação estereotáxica dos adenomas secretores de GH com radioterapia utilizando *gamma-knife* é promissora, mas relatos iniciais sugerem que os resultados de longo prazo e os efeitos colaterais são semelhantes àqueles observados com a radioterapia convencional. Os análogos da somatostatina podem ser necessários enquanto se aguardam os benefícios plenos da radioterapia. Sequelas sistêmicas ou comorbidades da acromegalia, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes e artrite, devem ser tratadas agressivamente. Pode estar indicada a cirurgia para reparo mandibular.

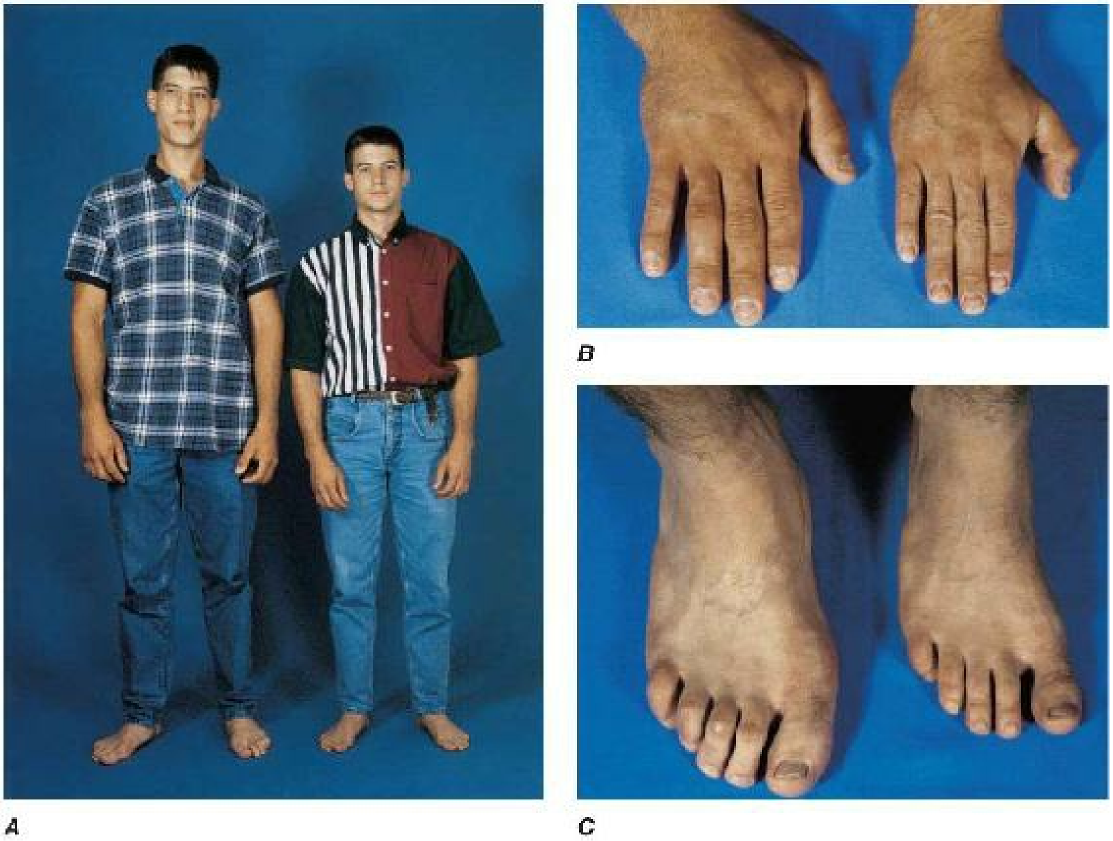

FIGURA 403.4 Características da acromegalia/gigantismo. Homem de 22 anos de idade, com gigantismo devido ao excesso de hormônio do crescimento, é mostrado à esquerda de seu gêmeo idêntico. A alta estatura, o prognatismo (***A***), mão (***B***) e pé (***C***) aumentados do gêmeo afetado são aparentes. Suas características clínicas começaram a divergir aproximadamente aos 13 anos de idade. *(Reproduzida de R Gagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999; com permissão.)*

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A ressecção cirúrgica transesfenoidal por um cirurgião experiente é o tratamento primário preferido tanto para os microadenomas (taxa de remissão de aproximadamente 70%) quanto para os macroadenomas (< 50% em remissão). O edema dos tecidos moles melhora imediatamente após a ressecção do tumor. Os níveis de GH se normalizam em 1 hora, e os níveis de IGF-I são normalizados em 3 a 4 dias.[1] Em cerca de 10% dos pacientes, a acromegalia pode recidivar várias vezes após uma cirurgia aparentemente bem-sucedida; o hipopituitarismo se manifesta em até 15% dos pacientes após a cirurgia.

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

Os análogos da somatostatina exercem seus efeitos terapêuticos por meio dos receptores SSTR2 e SSTR5, ambos expressos invariavelmente pelos tumores secretores de GH. O acetato de octreotide é um análogo sintético da somatostatina com oito aminoácidos. Diferente da somatostatina nativa, o análogo é relativamente resistente à degradação plasmática. Possui meia-vida sérica de 2 horas e apresenta uma potência 40 vezes maior do que a somatostatina nativa na supressão do GH. O octreotide é administrado por injeção subcutânea, começando com 50 µg, três vezes ao dia. A dose pode ser aumentada de modo gradual até 1.500 µg/dia. Menos de 10% dos pacientes não respondem ao análogo. O octreotide suprime os níveis de GH integrados e normaliza os níveis de IGF-I em cerca de 60% dos pacientes tratados.

As formulações de depósito de somatostatina de ação prolongada, o octreotide e o lanreotide, representam o tratamento clínico preferido para os pacientes com acromegalia. O *sandostatina-LAR* é uma formulação de ação longa e de liberação prolongada de octreotide incorporada em microesferas que proporcionam níveis do medicamento por várias semanas após a injeção intramuscular. A supressão do GH continua ocorrendo até seis semanas após uma injeção intramuscular de 30 mg; o tratamento mensal de longo prazo proporciona a supressão de GH e IGF-I e também reduz o tamanho do tumor hipofisário em cerca de 50% dos pacientes. O *lanreotide* autogel, um preparado de somatostatina de depósito de liberação lenta, é um octapeptídeo cíclico análogo da somatostatina que suprime a hipersecreção de GH e IGF-I após uma injeção subcutânea de 60 mg. A administração por longo prazo (4 a 6 semanas) controla a hipersecreção de GH em cerca de dois terços dos pacientes tratados e melhora a adesão do paciente, em função do longo intervalo necessário entre as injeções do medicamento. Ocorre rápido alívio da cefaleia e do edema dos tecidos moles em 75% dos pacientes dentro de poucos dias a várias semanas após o início do análogo da somatostatina. A maioria dos pacientes relata uma melhora sintomática, incluindo alívio da cefaleia, sudorese, apneia obstrutiva e insuficiência cardíaca.

Efeitos colaterais Os análogos da somatostatina são bem tolerados na maioria dos pacientes. Os efeitos adversos são de curta duração e relacionados principalmente com a supressão – induzida pelo fármaco – da motilidade e secreção gastrintestinais. Náusea, desconforto abdominal, má absorção das gorduras, diarreia e flatulência ocorrem em um terço dos pacientes, e, em geral, esses sintomas regridem em duas semanas. O octreotide suprime a contratilidade pós-prandial da vesícula biliar e retarda seu esvaziamento; até 30% dos pacientes desenvolvem lama biliar ou cálculos de colesterol assintomáticos em longo prazo. Outros efeitos colaterais consistem em leve intolerância à glicose em função da supressão transitória da insulina, bradicardia assintomática, hipotiroxinemia e desconforto no local da injeção.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE GH

O pegvisomanto antagoniza a ação do GH endógeno ao bloquear a ligação periférica do GH ao seu receptor. Consequentemente, os níveis séricos de IGF-I são suprimidos, reduzindo os efeitos deletérios do GH endógeno excessivo. O pegvisomanto é administrado por injeção subcutânea diária (10 a 20 mg) e normaliza o IGF-I em mais de 70% dos pacientes. Os níveis de GH, entretanto, permanecem elevados, uma vez que o medicamento não tem como alvo o adenoma hipofisário. Os efeitos colaterais incluem elevação reversível das enzimas hepáticas, lipodistrofia e dor no local da injeção. O tamanho do tumor deve ser monitorado por RM.

O tratamento combinado com análogos da somatostatina mensalmente e com injeções semanais ou bissemanais de pegvisomanto tem sido usado de forma efetiva nos pacientes resistentes.

AGONISTAS DA DOPAMINA

A bromocriptina e a cabergolina podem suprimir modestamente a secreção de GH em alguns pacientes. Doses muito elevadas de bromocriptina (≥ 20 mg/dia) ou de cabergolina (0,5 mg/dia) costumam ser necessárias para atingir uma modesta eficácia terapêutica de GH. O tratamento combinado com octreotide e cabergolina pode induzir um controle bioquímico aditivo em comparação com qualquer medicamento usado isoladamente.

RADIAÇÃO

A radioterapia externa ou as técnicas estereotáxicas de alta energia são usadas como terapia adjuvante para a acromegalia. Uma vantagem da radiação é que deixa de ser necessária a adesão do paciente com o tratamento de longo prazo. A massa tumoral se reduz, e os níveis de GH são atenuados com o passar do tempo. Entretanto, 50% dos pacientes necessitam de pelo menos oito anos até que os níveis de GH sejam suprimidos para < 5 μg/L. Esse nível de redução do GH é conseguido em cerca de 90%

dos pacientes após 18 anos, mas representa uma supressão do GH que não chega a ser ideal. Os pacientes podem necessitar de terapia clínica temporária por vários anos antes de serem alcançados os benefícios máximos da radiação. A maioria dos pacientes experimenta também dano hipotalâmico-hipofisário que resulta em deficiência de gonadotrofinas, ACTH e/ou TSH em 10 anos após o início da terapia.

Em resumo, a cirurgia é o tratamento primário preferido para os microadenomas secretores de GH **(Fig. 403.5)**. A alta frequência de hipersecreção de GH após a ressecção dos macroadenomas costuma tornar necessária a terapia clínica adjuvante ou a primária para esses tumores mais volumosos. Os pacientes incapazes de receber ou de responder ao tratamento clínico único podem ser beneficiados pelo tratamento combinado ou receber radiação.

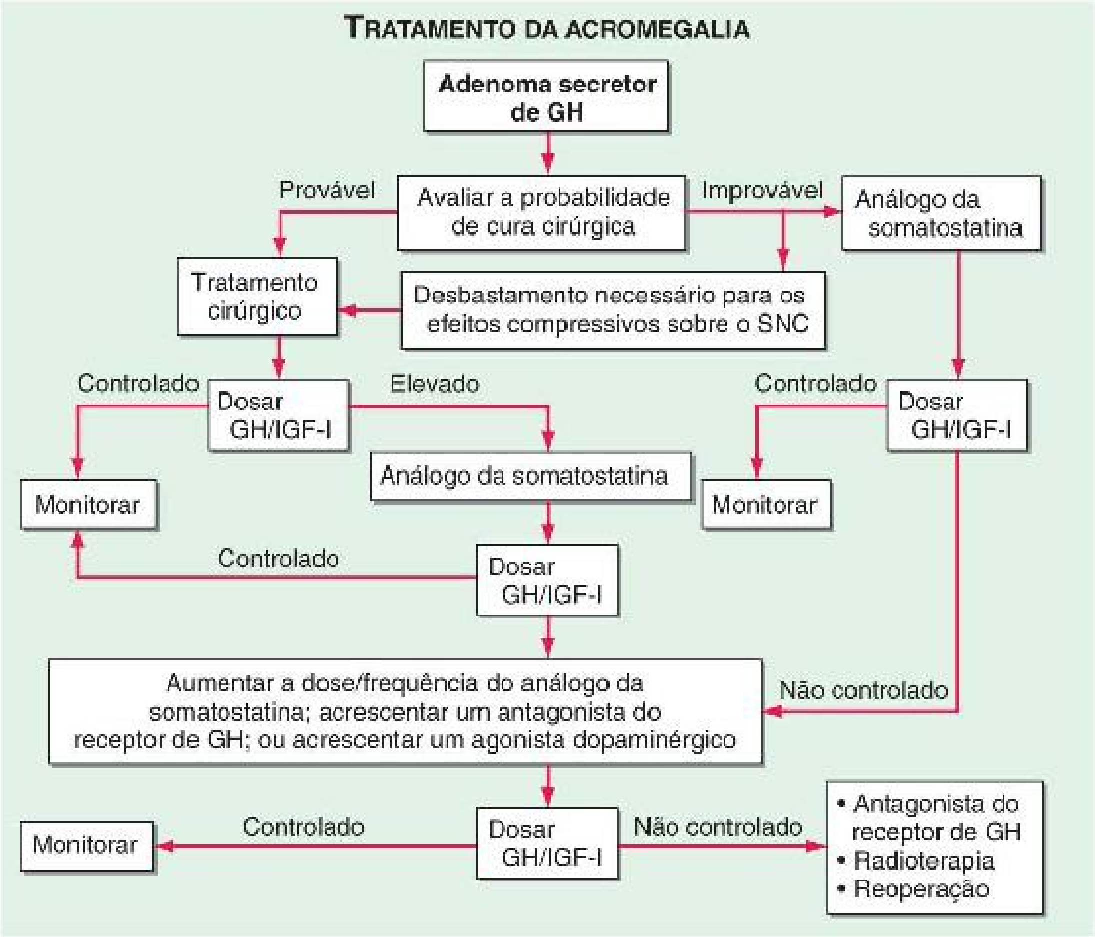
TRATAMENTO DA ACROMEGALIA
Adenoma secretor de GH
Provável
Avaliar a probabilidade de cura cirúrgica
Improvável
Análogo da somatostatina
Tratamento cirúrgico
Desbastamento necessário para os efeitos compressivos sobre o SNC
Controlado
Dosar GH/IGF-I
Elevado
Controlado
Dosar GH/IGF-I
Monitorar
Análogo da somatostatina
Monitorar
Controlado
Dosar GH/IGF-I
Aumentar a dose/frequência do análogo da somatostatina; acrescentar um antagonista do receptor de GH; ou acrescentar um agonista dopaminérgico
Não controlado
Monitorar
Controlado
Dosar GH/IGF-I
Não controlado
• Antagonista do receptor de GH
• Radioterapia
• Reoperação

FIGURA 403.5 Tratamento da acromegalia. GH, hormônio do crescimento; IGF, fator do crescimento semelhante à insulina; SNC, sistema nervoso central. *(Adaptada de S Melmed et al: J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, 2009; © The Endocrine Society.)*

SÍNDROME DE CUSHING (ADENOMA PRODUTOR DE ACTH)

(Ver também Cap. 406.)

Etiologia e prevalência Os adenomas dos corticotrofos hipofisários são responsáveis por 70% dos pacientes com causas endógenas da síndrome de Cushing. Entretanto, deve ser enfatizado que o hipercortisolismo iatrogênico é a causa mais comum das características cushingoides. A produção ectópica de ACTH por um tumor, os adenomas suprarrenais produtores de cortisol, o carcinoma suprarrenal e a hiperplasia suprarrenal são responsáveis pelas outras causas; raramente, constata-se a produção ectópica de CRH por um tumor.

Os adenomas produtores de ACTH consistem em cerca de 10 a 15% dos tumores hipofisários. Levando em conta que as características clínicas da síndrome de Cushing permitem, frequentemente, fazer o diagnóstico precoce, a maioria dos tumores hipofisários produtores de ACTH é constituída por microadenomas relativamente pequenos. Entretanto, os macroadenomas também são observados e alguns adenomas expressando ACTH são clinicamente silenciosos. A doença de Cushing é 5 a 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens. Esses adenomas hipofisários exibem uma secreção irrestrita de ACTH, resultando em hipercortisolemia. Contudo, conservam parcial supressibilidade na presença de altas doses de glicocorticoides administrados, o que proporciona a base para os testes dinâmicos destinados a distinguir as causas hipofisárias das não hipofisárias da síndrome de Cushing.

Manifestação clínica e diagnóstico O diagnóstico da síndrome de Cushing comporta dois grandes desafios: (1) distinguir os pacientes com excesso patológico de cortisol daqueles com distúrbios fisiológicos ou de outra natureza da produção de cortisol; e (2) determinar a etiologia do excesso de cortisol.

Os elementos típicos do excesso crônico de cortisol incluem pele fina, obesidade central, hipertensão, fácies pletórica de lua cheia, estrias violáceas e surgimento fácil de equimoses, intolerância à glicose ou diabetes melito, disfunção gonadal, osteoporose, fraqueza dos músculos proximais, sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo) e distúrbios psicológicos (depressão, mania e psicoses) **(Quadro 403.7)**. Os aspectos hematopoiéticos do hipercortisolismo consistem em leucocitose, linfopenia e eosinopenia. A imunossupressão inclui hipersensibilidade retardada e propensão à infecção. Essas manifestações variáveis do hipercortisolismo, ainda que comumente observadas, fazem com que seja desafiador decidir quais pacientes devem ser submetidos à avaliação laboratorial formal. Certos aspectos tornam as causas patológicas do hipercortisolismo mais prováveis; incluem redistribuição central característica da gordura, pele fina com estrias e equimoses e fraqueza dos músculos proximais. Em crianças e nas mulheres jovens, a osteoporose precoce pode ser particularmente proeminente. A principal causa de morte é a doença cardiovascular, mas infecções potencialmente fatais e risco de suicídio também estão aumentados.

QUADRO 403.7 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DE CUSHING (TODAS AS IDADES)**

Sinais/sintomas	Frequência (%)
Obesidade ou aumento de peso (> 115% do peso corporal ideal)	80
Pele fina	80
Fácies de lua cheia	75
Hipertensão arterial	75
Estrias cutâneas violáceas	65
Hirsutismo	65
Distúrbios menstruais (em geral, amenorreia)	60
Pletora	60
Intolerância à glicose	55
Impotência	55
Fraqueza muscular proximal	50
Obesidade do tronco	50
Acne	45
Equimoses	45
Alterações mentais	45
Osteoporose	40
Edema de membros inferiores	30
Hiperpigmentação	20
Alcalose hipopotassêmica	15
Diabetes melito	15

Fonte: Adaptado de MA Magiokou et al, in ME Wierman (ed): *Diseases of the Pituitary*. Totowa, NJ, Humana, 1997.

O rápido desenvolvimento das características do hipercortisolismo, associado à hiperpigmentação da pele e à miopatia grave, sugere uma fonte ectópica do ACTH. Hipertensão, alcalose hipopotassêmica, intolerância à glicose e edema também são mais pronunciados nesses pacientes. Os níveis séricos de potássio < 3,3 mmol/L são evidentes em cerca de 70% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH, sendo, porém, observados em menos de 10% dos pacientes com síndrome de Cushing hipófise-dependente.

Investigação laboratorial O diagnóstico da síndrome de Cushing baseia-se na documentação laboratorial de hipercortisolismo endógeno. A mensuração do cortisol livre urinário (CLU) de 24 horas é um teste de triagem preciso e custo-efetivo. Como alternativa, a incapacidade de suprimir o cortisol plasmático após um teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona pode ser utilizada para identificar os pacientes com hipercortisolismo. Uma vez que os níveis mais baixos (nadir) do cortisol ocorrem à noite, valores de cortisol elevados, dosados à meia-noite no sangue ou na saliva, são sugestivos de síndrome de Cushing. Os níveis plasmáticos de ACTH costumam distinguir os pacientes com a síndrome de Cushing ACTH-independente (glicocorticoides suprarrenais ou exógenos) da variante dependente de ACTH (ACTH hipofisário, ectópico). Os níveis basais médios de ACTH são cerca de oito vezes mais altos nos pacientes com secreção ectópica de ACTH do que naqueles com adenomas hipofisários secretores de ACTH. Entretanto, a extensa superposição dos níveis de ACTH nesses dois distúrbios impede a utilização das determinações do ACTH para fazer tal distinção. Preferencialmente, os testes dinâmicos baseados na sensibilidade diferencial ao *feedback* do glicocorticoide ou à estimulação do ACTH em resposta ao CRH ou redução do cortisol devem ser utilizados para distinguir fontes ectópicas da hipófise do excesso de ACTH **(Quadro 403.8)**. Muito raramente, os níveis circulantes de CRH encontram-se elevados, refletindo a secreção tumoral ectópica de CRH e, com frequência, de ACTH. **Para uma discussão adicional sobre testes dinâmicos na síndrome de Cushing, ver Capítulo 406.**

QUADRO 403.8 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE CUSHING DEPENDENTE DE ACTH**[a]

	Tumor hipofisário secretor de ACTH	**Secreção ectópica de ACTH**
Etiologia	Adenoma hipofisário de corticotrofos Adenoma pluri-hormonal	Carcinoides brônquico, abdominal Câncer de pulmão de pequenas células Timoma
Sexo	F > M	M > F
Características clínicas	Início lento	Início rápido Pigmentação Miopatia grave
Potássio sérico < 3,3 μg/L	< 10%	75%
Cortisol livre urinário (CLU) de 24 horas	Alto	Alto
Nível basal de ACTH	Inapropriadamente elevado	Muito alto
Supressão com dexametasona 1 mg à noite		
Baixa dose (0,5 mg a cada 6 horas)	Cortisol > 5 μg/dL*	Cortisol > 5 μg/dL*
Alta dose (2 mg a cada 6 horas)	Cortisol < 5 μg/dL*	Cortisol > 5 μg/dL*
CLU > 80% suprimido	Microadenomas: 90% Macroadenomas: 50%	10%
Amostra do seio petroso inferior		

(SPI)		
Basal		
SPI: periférico	> 2	< 2
Induzido por CRH		
SPI: periférico	> 3	< 3

[a]As causas de síndrome de Cushing que independem do ACTH são diagnosticadas pelos níveis suprimidos de ACTH e por massa suprarrenal na presença de hipercortisolismo. A síndrome de Cushing iatrogênica é excluída pela anamnese.

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; F, feminino; M, masculino.

* N. de R.T. O ponto de corte utilizado atualmente, de acordo com as diretrizes da Endocrine Society de 2008, é de 1,8.

A maioria dos tumores hipofisários secretores de ACTH tem < 5 mm de diâmetro, e em cerca de 50% dos casos não é identificável pela RM. A alta prevalência de microadenomas hipofisários incidentais reduz a capacidade de distinguir com exatidão os tumores hipofisários secretores de ACTH dos incidentalomas não secretores.

Amostragem de sangue venoso do seio petroso inferior Levando em conta que a RM da hipófise com realce pelo gadolínio não é suficientemente sensível para identificar os pequenos (< 2 mm) adenomas hipofisários secretores de ACTH, a amostragem bilateral do seio petroso inferior para a determinação do ACTH antes e depois da administração de CRH[2] pode ser necessária para distinguir essas lesões dos tumores ectópicos secretores de ACTH que podem apresentar características clínicas e bioquímicas semelhantes. A determinação simultânea das concentrações de ACTH em cada veia petrosa inferior e na circulação periférica proporciona uma estratégia para confirmar e localizar a produção hipofisária de ACTH. A amostragem é realizada em condição basal e em 2, 5 e 10 minutos após a injeção intravenosa de CRH bovino (1 μg/kg). Uma razão aumentada (> 2) de ACTH na veia petrosa inferior:veia periférica confirma a síndrome de Cushing hipofisária. Após a injeção de CRH, as relações máximas de ACTH na veia petrosa:veia periférica ≥ 3 confirmam a presença de tumor hipofisário secretor de ACTH. A sensibilidade desse teste é superior a 95%, com resultados falso-positivos muito raros. Os resultados falso-negativos podem ser observados nos pacientes com drenagem venosa aberrante. As cateterizações do seio petroso são tecnicamente difíceis, e cerca de 0,05% dos pacientes desenvolvem complicações neurovasculares. O procedimento não deve ser realizado em pacientes com hipertensão, em pacientes com doença cerebrovascular conhecida ou na presença de um adenoma hipofisário bem evidenciado na RM.

TRATAMENTO SÍNDROME DE CUSHING

A ressecção transesfenoidal seletiva é o tratamento de escolha para a doença de Cushing **(Fig. 403.6)**. A taxa de remissão para esse procedimento é de cerca de 80% para os microadenomas, porém inferior a 50% para os macroadenomas. Entretanto, a cirurgia raramente é bem-sucedida se o adenoma não for visível na RM. Após a ressecção bem-sucedida do tumor, a maioria dos pacientes experimenta um período pós-operatório de deficiência sintomática de ACTH que pode durar até 12 meses. Isso exigirá a reposição de baixas doses de cortisol, uma vez que os pacientes apresentam sintomas da retirada dos esteroides e sintomas de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. A recidiva bioquímica ocorre em cerca de 5% dos pacientes nos quais a cirurgia inicialmente havia sido bem-sucedida.

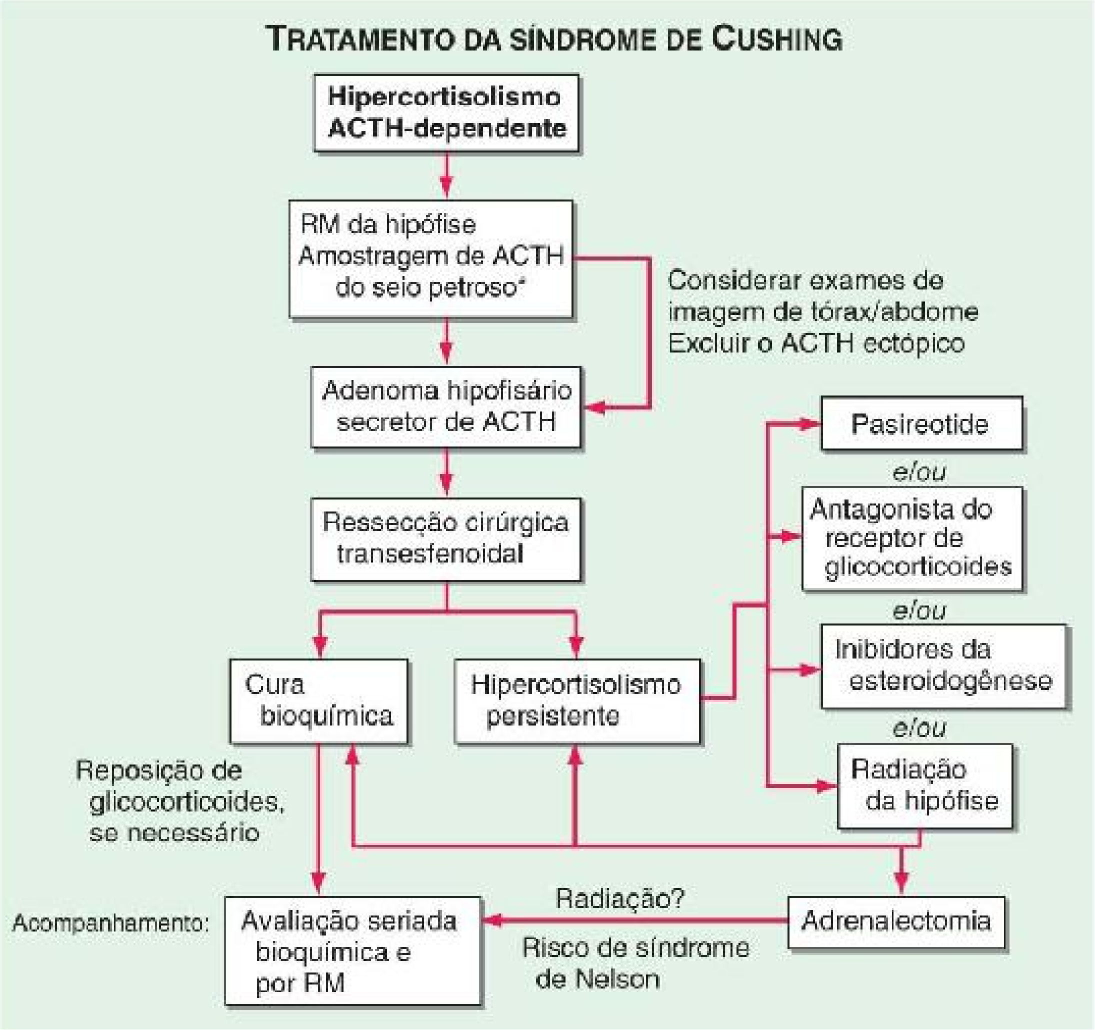
TRATAMENTO DA SÍNDROME DE CUSHING
Hipercortisolismo ACTH-dependente
RM da hipófise Amostragem de ACTH do seio petroso*
Considerar exames de imagem de tórax/abdome Excluir o ACTH ectópico
Adenoma hipofisário secretor de ACTH
Ressecção cirúrgica transesfenoidal
Cura bioquímica
Hipercortisolismo persistente
Pasireotide
e/ou
Antagonista do receptor de glicocorticoides
e/ou
Inibidores da esteroidogênese
e/ou
Radiação da hipófise
Reposição de glicocorticoides, se necessário
Acompanhamento:
Avaliação seriada bioquímica e por RM
Radiação?
Risco de síndrome de Nelson
Adrenalectomia

FIGURA 403.6 Tratamento da síndrome de Cushing. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; RM, ressonância magnética. *Em geral desnecessário.

Quando a cirurgia inicial não é bem-sucedida, às vezes está indicada a repetição da cirurgia, em particular se a fonte hipofisária para o ACTH for bem documentada. Nos pacientes mais idosos, nos quais os problemas de crescimento e fertilidade são menos importantes, uma hemi-hipofisectomia, ou hipofisectomia total, poderá ser necessária se um adenoma hipofisário pequeno não tiver sido reconhecido. A radiação hipofisária pode ser usada após cirurgia malsucedida, porém ela consegue curar apenas cerca de 15% dos pacientes. Como os efeitos da radiação são lentos e apenas parcialmente efetivos em adultos, os inibidores esteroidogênicos são usados em combinação com radiação hipofisária para bloquear os efeitos suprarrenais dos níveis persistentemente altos de ACTH.

O *pasireotide* (600 ou 900 ug/dia subcutâneo), um análogo da somatostatina com alta afinidade para os receptores SST5 > SST2, foi aprovado para o tratamento de pacientes com tumores hipofisários secretores de ACTH, quando o tratamento cirúrgico não é uma opção ou não foi bem-sucedido. Em ensaios clínicos, o medicamento diminuiu os níveis plasmáticos de ACTH, normalizou os níveis de cortisol livre urinário de 24 horas em cerca de 25% dos pacientes e resultou em uma diminuição de até 40% do tamanho médio do tumor hipofisário. Os efeitos colaterais incluem desenvolvimento de hiperglicemia e diabetes em cerca de 70% dos pacientes, provavelmente em função da supressão da secreção pancreática de insulina e incretinas. Como os pacientes com hipercortisolismo são insulino-resistentes, a hiperglicemia deve ser rigorosamente tratada. Outros efeitos colaterais são semelhantes àqueles encontrados nos análogos da somatostatina e incluem desconforto abdominal transitório, diarreia, náusea e cálculos biliares (20% dos pacientes). O medicamento requer administração de longo prazo consistente.

O *cetoconazol*, um agente antimicótico derivado do imidazol, inibe várias enzimas P450 e reduz efetivamente os níveis do cortisol na maioria dos pacientes com doença de Cushing quando administrado duas vezes ao dia (600 a 1.200 mg/dia). Transaminases hepáticas elevadas, ginecomastia, impotência, distúrbio gastrintestinal e edema são efeitos colaterais comuns.

A *mifepristona* (300 a 1.200 mg/dia), um antagonista do receptor de glicocorticoide, bloqueia a ação periférica do cortisol e está aprovada para o tratamento da hiperglicemia na doença de Cushing. Como o medicamento não tem como alvo o tumor hipofisário, os níveis de ACTH e cortisol permanecem elevados, impedindo, assim, a circulação de um biomarcador confiável. Os efeitos colaterais são muitos em função do antagonismo geral a outros hormônios esteroides e incluem hipopotassemia, hiperplasia endometrial, hipoadrenalismo e hipertensão.

A *metirapona* (2 a 4 g/dia) inibe a atividade da 11β-hidroxilase e normaliza o cortisol plasmático em até 75% dos pacientes. Os efeitos colaterais consistem em náusea e vômitos, erupção cutânea e exacerbação da acne ou do hirsutismo. O *mitotano* (*o, p'*-DDD; 3 a 6 g/dia por via oral em quatro doses divididas) suprime a hipersecreção de cortisol pela inibição da 11β-hidroxilase e das enzimas responsáveis pela clivagem das cadeias laterais do colesterol, assim como pela destruição das células adrenocorticais. Os efeitos colaterais do mitotano consistem em sintomas gastrintestinais, vertigem, ginecomastia, hiperlipidemia, erupção cutânea e elevações das enzimas hepáticas. Pode acarretar também hipoaldosteronismo. Outros agentes são a aminoglutetimida (250 mg, três vezes ao dia), o trilostano (200 a 1.000 mg/dia), a ciproeptadina (24 mg/dia) e o etomidato intravenoso (0,3 mg/kg/hora). A insuficiência de glicocorticoides é um efeito colateral potencial dos agentes usados para bloquear a esteroidogênese.

O uso de inibidores esteroidogênicos reduziu a necessidade de realizar uma suprarrenalectomia bilateral. A remoção de ambas as suprarrenais corrige o hipercortisolismo, mas pode estar associada a taxas significativas de morbidade e exige reposição permanente de glicocorticoides e mineralocorticoides. A suprarrenalectomia, na vigência de tecido residual do adenoma dos corticotrofos, predispõe ao surgimento da síndrome de Nelson, distúrbio caracterizado pelo rápido aumento do tumor hipofisário e aumento da pigmentação decorrente dos altos níveis de ACTH. A radioterapia profilática pode ser indicada para evitar o desenvolvimento de síndrome de Nelson após a adrenalectomia.

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES E PRODUTORES DE GONADOTROFINAS

Etiologia e prevalência Os adenomas hipofisários não funcionantes incluem os que secretam pouco ou nenhum hormônio hipofisário, assim como os tumores que produzem pouquíssimo hormônio para que possam resultar em características clínicas reconhecíveis. Constituem o tipo mais comum de adenoma hipofisário e, em geral, são macroadenomas por ocasião do diagnóstico, pois as características clínicas não são aparentes até a ocorrência de efeitos expansivos do tumor. Com base na imuno-histoquímica, é possível mostrar que a maioria dos adenomas clinicamente não funcionantes tem origem nos gonadotrofos. Esses tumores produzem pequenas quantidades de gonadotrofinas intactas (em geral FSH), assim como as subunidades α, LH β e FSH β não combinadas. A secreção pelo tumor pode produzir subunidades α e FSH β elevadas, bem como, raramente, produzir maiores níveis da subunidade LH β. Alguns adenomas expressam a subunidade α sem FSH ou LH. Com frequência, a administração de TRH induz a um aumento atípico das gonadotrofinas ou das subunidades que derivam do tumor.

Manifestação clínica e diagnóstico Com frequência, os tumores clinicamente não funcionantes se manifestam com pressão sobre o quiasma óptico e outros sintomas de expansão local, ou podem ser descobertos incidentalmente em RM realizada para outra indicação (incidentaloma). Raras vezes, ocorrem distúrbios menstruais ou hiperestimulação ovariana nas mulheres com grandes tumores que produzem FSH e LH. Mais comumente, a compressão pelo adenoma da haste hipofisária ou do tecido hipofisário circundante resulta em LH diminuído, assim como em características de hipogonadismo. Os níveis de PRL em geral mostram-se levemente aumentados, também em razão da compressão da haste. É importante distinguir essa circunstância dos prolactinomas verdadeiros, visto que os tumores não funcionantes não reduzem em resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos.

Investigação laboratorial A meta dos exames de laboratório nos tumores clinicamente não funcionantes é classificar o tipo de tumor, identificar os marcadores hormonais da atividade tumoral e detectar um possível hipopituitarismo. Os níveis de subunidade α livre podem estar elevados em 10 a 15% dos pacientes com tumores não funcionantes. Nas mulheres, é difícil diferenciar as concentrações basais perimenopáusicas ou pós-menopáusicas do FSH da elevação desse hormônio que deriva do tumor. Nas mulheres pré-menopáusicas, os níveis de FSH são cíclicos, o que também impede uma distinção diagnóstica clara do FSH derivado do tumor. Nos homens, podem ser diagnosticados tumores secretores de gonadotrofinas por causa de seus níveis levemente aumentados (FSH > LH) na vigência de massa hipofisária. Os níveis de testosterona em geral estão baixos, não obstante o nível normal ou aumentado de LH, refletindo, talvez, a bioatividade reduzida do LH ou a perda da pulsatilidade normal do hormônio. Como esse padrão de resultado de teste hormonal também é observado na insuficiência gonadal primária e, em algum grau, no envelhecimento **(Cap. 411)**, o achado isolado de aumento de gonadotrofinas não é suficiente para o diagnóstico de um tumor secretor de gonadotrofinas. Na maioria dos pacientes com adenomas gonadotróficos, a administração de TRH estimula a secreção das subunidades β do LH, mas essa resposta não é observada em indivíduos normais. No entanto, os testes do GnRH não são úteis ao diagnóstico. Para os tumores não funcionantes e secretores de gonadotrofinas, o diagnóstico baseia-se, em geral, nas análises imuno-histoquímicas do tecido tumoral cirurgicamente ressecado, visto que os efeitos expansivos desses tumores costumam exigir a sua ressecção.

Embora a acromegalia ou a síndrome de Cushing em geral se manifestem com características clínicas ímpares, os adenomas somatotróficos ou corticotróficos clinicamente inaparentes (silenciosos) podem só ser diagnosticados por imunocoloração do tecido tumoral ressecado. Se os níveis de PRL forem < 100 μg/L em um paciente portador de massa hipofisária, deve-se considerar um adenoma não funcionante, o qual pode estar causando a compressão da haste hipofisária.

TRATAMENTO ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES E PRODUTORES DE GONADOTROFINAS

Os microadenomas não funcionantes assintomáticos que não ameaçam a visão podem ser acompanhados com exames regulares de RM e dos campos visuais sem intervenção imediata. Entretanto, para os macroadenomas, a cirurgia transesfenoidal é indicada para reduzir o tamanho do tumor e aliviar os efeitos da massa (Fig. 403.7). Embora em geral não seja possível remover todo o tecido do adenoma cirurgicamente, a visão melhora em 70% dos pacientes com defeitos pré-operatórios nos campos visuais. O hipopituitarismo preexistente que resulta dos efeitos expansivos do tumor pode melhorar ou regredir por completo. Começando cerca de seis meses após a operação, a RM deve ser realizada a cada ano para detectar um novo crescimento do tumor. Dentro de 5 a 6 anos após ressecção cirúrgica bem-sucedida, cerca de 15% dos tumores não funcionantes recidivam. Quando permanece uma quantidade substancial de tumor após a cirurgia transesfenoidal, a radioterapia adjuvante pode ser indicada para prevenir o novo crescimento do tumor. A radioterapia poderá ser protelada se não houver massa residual pós-operatória evidente. Os tumores hipofisários não funcionantes respondem precariamente ao tratamento com agonistas dopaminérgicos, e os análogos da somatostatina são, em grande parte, ineficazes para produzir redução desses tumores. O antagonista seletivo de GnRH, Nal-Glu GnRH, suprime a hipersecreção de FSH, mas não exerce efeito sobre o tamanho do adenoma.

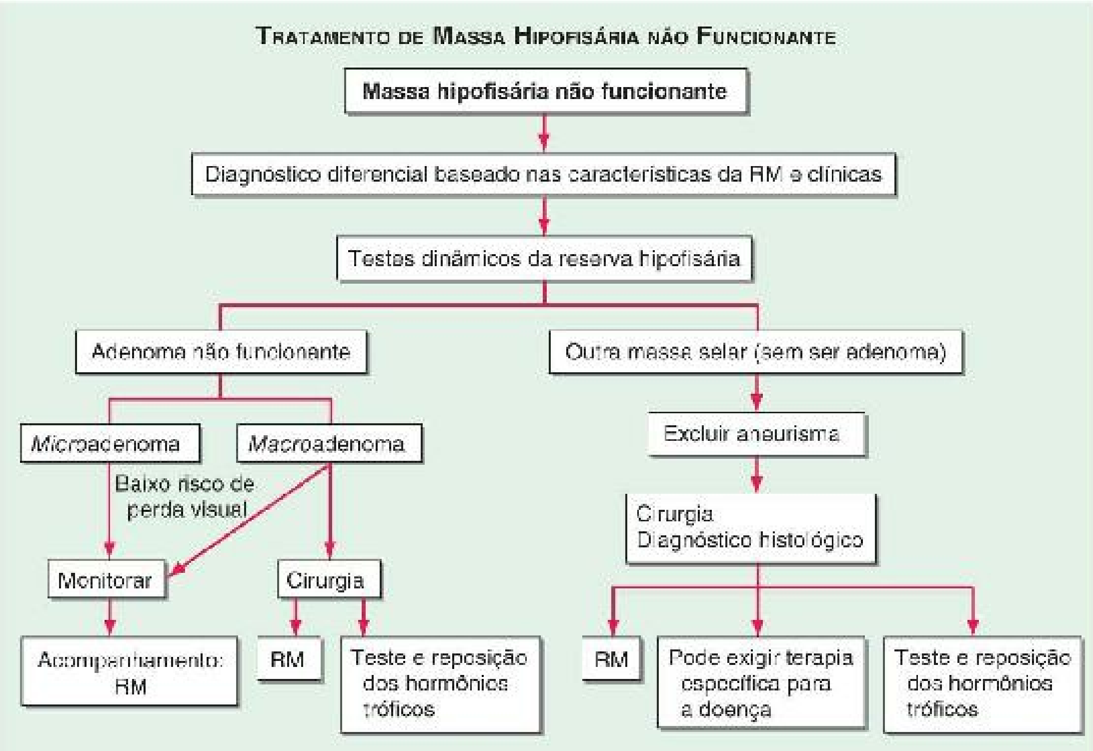
TRATAMENTO DE MASSA HIPOFISÁRIA NÃO FUNCIONANTE
Massa hipofisária não funcionante
Diagnóstico diferencial baseado nas características da RM e clínicas
Testes dinâmicos da reserva hipofisária
Adenoma não funcionante
Outra massa selar (sem ser adenoma)
Microadenoma
Macroadenoma
Baixo risco de perda visual
Excluir aneurisma
Cirurgia Diagnóstico histológico
Monitorar
Cirurgia
Acompanhamento: RM
RM
Teste e reposição dos hormônios tróficos
RM
Pode exigir terapia específica para a doença
Teste e reposição dos hormônios tróficos

FIGURA 403.7 Tratamento de massa hipofisária não funcionante. RM, ressonância magnética.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Os macroadenomas que produzem TSH são raros; porém, quando ocorrem, com frequência são volumosos e localmente invasivos. Os pacientes costumam se apresentar com bócio e hipertireoidismo, refletindo a superprodução de TSH. O diagnóstico baseia-se na demonstração de níveis séricos elevados de T_4 livre, secreção de TSH inapropridamente normal ou alta, e evidência pela RM de adenoma hipofisário. A elevação de subunidades α não combinada é observada em muitos pacientes.

É importante excluir as outras causas da secreção inapropriada de TSH, como a resistência ao hormônio tireoidiano, um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no receptor β dos hormônios tireoidianos **(Cap. 405)**. A presença de massa hipofisária e os níveis elevados da subunidade α são sugestivos de tumor secretor de TSH. As síndromes de hipertiroxinemia disalbuminêmica, causadas por mutações nas proteínas séricas ligadoras do hormônio tireoidiano, também se caracterizam por níveis elevados de hormônio tireoidiano, porém com níveis de TSH normais em vez de suprimidos. Além disso, os níveis de hormônio tireoidiano livre são normais nesses distúrbios, a maioria dos quais é familiar.

TRATAMENTO ADENOMAS SECRETORES DE TSH

A abordagem terapêutica inicial consiste na remoção ou citorredução cirúrgica da massa tumoral, utilizando em geral uma abordagem transesfenoidal. A ressecção total não costuma ser alcançada, pois a maioria desses adenomas é volumosa e localmente invasiva. Os níveis circulantes normais de hormônio tireoidiano são obtidos em cerca de dois terços dos pacientes após a cirurgia. Pode-se efetuar a ablação da tireoide ou podem ser usados fármacos antitireoidianos (metilmazol e propiltiouracila) para reduzir os níveis de hormônio tireoidiano. O tratamento com análogos da somatostatina normaliza efetivamente a hipersecreção de TSH e da subunidade α, reduz as dimensões da massa tumoral em 50% dos pacientes e melhora os campos visuais em 75% desses pacientes; o eutireoidismo é restaurado na maioria dos pacientes. Como os análogos da somatostatina produzem uma acentuada supressão do TSH, o hipotireoidismo bioquímico costuma exigir a reposição concomitante de hormônio tireoidiano, o que pode controlar ainda mais o crescimento do tumor.

---

[1] N. de R.T. Os níveis de IGF-I podem levar de 3 a 6 meses para normalizar após uma cirurgia bem-sucedida.

[2] N. de R.T. No Brasil, o CRH não está disponível, sendo substituído pelo DDAVP (10 μg IV).

404

Distúrbios da neuro-hipófise

Gary L. Robertson

A neuro-hipófise, ou hipófise posterior, é formada por axônios que têm a sua origem em grandes corpos celulares nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. A neuro-hipófise produz dois hormônios: (1) a arginina-vasopressina (AVP), também conhecida como hormônio antidiurético, e (2) a ocitocina. A AVP atua sobre os túbulos renais, reduzindo a perda de água por meio da concentração da urina. A ocitocina estimula a ejeção do leite no pós-parto em resposta à sucção. A deficiência na secreção ou na ação da AVP provoca diabetes insípido (DI), uma síndrome caracterizada pela produção de grandes quantidades de urina diluída. A produção excessiva ou inapropriada de AVP compromete a excreção urinária de água e predispõe à hiponatremia se o aporte de água não for reduzido paralelamente ao débito urinário.

VASOPRESSINA

SÍNTESE E SECREÇÃO

A AVP é um nonapeptídeo composto de um anel de seis aminoácidos com uma ponte dissulfeto e uma cauda tripeptídica **(Fig. 404.1)**. É sintetizada como um precursor polipeptídico, que inclui a AVP, a neurofisina e a copeptina, todas codificadas por um único gene no cromossomo 20. Após processamento preliminar e dobramento, o precursor é acondicionado em vesículas neurossecretoras, nas quais é transportado ao longo do axônio, sofre processamento adicional em AVP, neurofisina e copeptina, e é armazenado em vesículas neurossecretoras até a sua liberação por exocitose no sangue periférico.

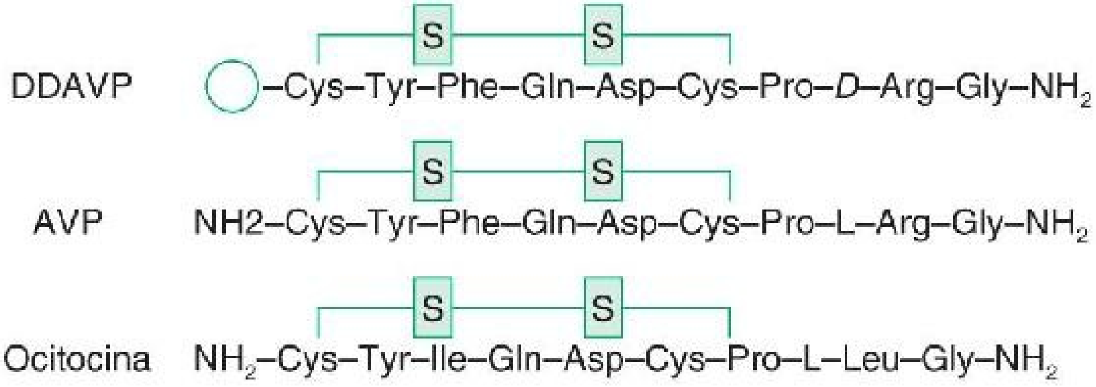
DDAVP
S
S
–Cys–Tyr–Phe–Gln–Asp–Cys–Pro–D–Arg–Gly–NH2
AVP
NH2–Cys–Tyr–Phe–Gln–Asp–Cys–Pro–L–Arg–Gly–NH2
Ocitocina
NH2–Cys–Tyr–Ile–Gln–Asp–Cys–Pro–L–Leu–Gly–NH2

FIGURA 404.1 Estruturas primárias da arginina-vasopressina (AVP), da ocitocina e do acetato de desmopressina (DDAVP).

A secreção de AVP é regulada principalmente pela pressão osmótica "efetiva" dos líquidos corporais. Esse controle é mediado por células hipotalâmicas especializadas, conhecidas como *osmorreceptores*, os quais são extremamente sensíveis a pequenas mudanças na concentração plasmática de sódio e seus ânions, porém em geral insensíveis a outros solutos, como ureia e glicose. Os osmorreceptores parecem incluir componentes inibitórios, assim como estimulatórios, que funcionam em conjunto para formar um sistema de controle baseado em limiar ou em ponto de ajuste. Abaixo desse limiar, a AVP plasmática é suprimida para níveis que possibilitam o aparecimento de uma diurese hídrica máxima. Acima dele, a AVP plasmática aumenta de forma acentuada, em proporção direta com a osmolaridade plasmática, alcançando rapidamente níveis suficientes para provocar uma antidiurese máxima. Os níveis absolutos de osmolaridade/sódio plasmáticos nos quais ocorrem níveis efetivos mínimos e máximos de AVP plasmática variam de modo apreciável de uma pessoa para outra, aparentemente em função de influências genéticas sobre a regulação e a sensibilidade do sistema. Entretanto, o limiar médio, ou ponto de ajuste, para a liberação de AVP corresponde a uma osmolaridade ou a um sódio plasmático de cerca de 280 mOsmol/L ou 135 mEq/L, respectivamente; níveis de apenas 2 a 4% mais altos em geral resultam em antidiurese máxima.

Embora seja relativamente estável no adulto saudável, o ponto de ajuste do sistema osmorregulador pode ser reduzido em consequência de gravidez, ciclo menstrual, estrogênio e reduções agudas e relativamente grandes da pressão arterial ou do volume sanguíneo. Essas reduções são mediadas, em grande parte, por aferentes neuronais, que se originam nos receptores de pressão transmural do coração e das grandes artérias e que se projetam, por meio dos nervos vago e glossofaríngeo, para o tronco encefálico, a partir do qual projeções pós-sinápticas ascendem até o hipotálamo. Essas vias mantêm um tônus inibitório tônico, o qual diminui quando o volume sanguíneo ou a pressão arterial caem em mais de 10 a 20%. Esse sistema barorregulatório provavelmente tem menor importância na fisiologia da secreção da AVP, visto que as alterações hemodinâmicas necessárias para afetá-lo não costumam ocorrer durante as atividades normais. Entretanto, o sistema barorregulatório desempenha, sem dúvida alguma, um papel importante na secreção de AVP em pacientes com distúrbios que provocam grandes alterações agudas da função hemodinâmica.

A secreção de AVP também pode ser estimulada por náusea, hipoglicemia aguda, deficiência de glicocorticoides, tabagismo e, possivelmente, hiperangiotensinemia. Os estímulos eméticos são extremamente potentes, visto que provocam aumentos imediatos, de 50 a 100 vezes, na AVP plasmática, mesmo quando a náusea é transitória e não está associada a vômitos ou a outros sintomas. Parecem atuar por meio do centro emético do bulbo e podem ser bloqueados por completo pelo tratamento com antieméticos, como a flufenazina. Não existem evidências de que a dor ou outros estresses nocivos exerçam qualquer efeito sobre a AVP, a não ser que induzam uma reação vasovagal, com náusea e hipotensão associadas.

AÇÃO

A ação fisiológica mais importante, se não a única, da AVP consiste em reduzir a excreção de água, promovendo a concentração da urina. Esse efeito antidiurético é obtido pelo aumento da permeabilidade hidrosmótica das células que revestem o túbulo distal e os ductos coletores medulares do rim **(Fig. 404.2)**. Na ausência de AVP, essas células são impermeáveis à água e reabsorvem pouco ou nada do volume relativamente grande do filtrado diluído que entra a partir do néfron proximal. A falta de reabsorção resulta na excreção de volumes muito grandes (até 0,2 mL/kg por minuto) de urina de diluição máxima (densidade específica e osmolaridade de cerca de 1.000 e 50 mOsmol/L, respectivamente), uma condição conhecida como *diurese hídrica*. Na presença de AVP, essas células tornam-se seletivamente permeáveis à água, possibilitando a sua difusão de volta ao longo do gradiente osmótico criado pela medula renal hipertônica. Como consequência, o líquido diluído que passa pelos túbulos é concentrado, e a velocidade do fluxo de urina diminui. A magnitude desse efeito varia na proporção direta da concentração plasmática de AVP e taxa de excreção de solutos. Com níveis máximos de AVP e taxas normais de excreção de solutos, aproxima-se de uma velocidade de fluxo urinário de apenas 0,35 mL/minuto e de uma osmolaridade urinária elevada, de até 1.200 mosmol/L. Esse efeito é reduzido por uma diurese de solutos, como a glicosúria no diabetes melito. A antidiurese é mediada pela ligação aos receptores V_2 acoplados à proteína G na superfície serosa da célula, pela ativação da adenilato-ciclase e pela inserção na superfície luminal de canais de água constituídos por uma proteína, conhecida como *aquaporina-2* (AQP2). Os receptores V_2 e a aquaporina-2 são codificados por genes localizados nos cromossomos Xq28 e

12q13, respectivamente.

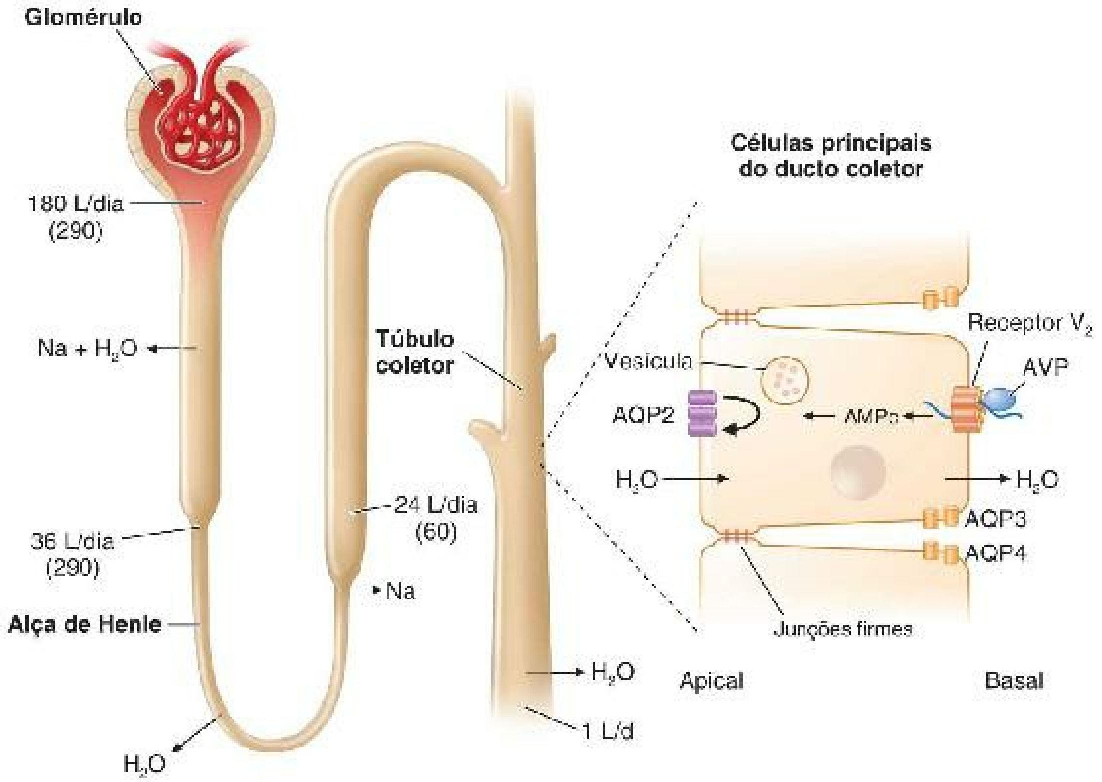
Glomérulo
180 L/dia
(290)
Na + H_2O
36 L/dia
(290)
Alça de Henle
H_2O
Túbulo coletor
24 L/dia
(60)
Na
H_2O
1 L/d
Células principais do ducto coletor
Vesícula
AQP2
AMPc
Receptor V_2
AVP
H_2O
H_2O
AQP3
AQP4
Junções firmes
Apical
Basal

FIGURA 404.2 Efeito antidiurético da arginina-vasopressina (AVP) na regulação do volume urinário. Em um adulto típico de 70 kg, os rins filtram cerca de 180 L/dia de plasma. Desse volume, cerca de 144 L (80%) sofrem reabsorção isosmótica no túbulo proximal, enquanto outros 8 L (4 a 5%) são reabsorvidos sem soluto no ramo descendente da alça de Henle. O restante é diluído até uma osmolaridade com cerca de 60 mmol/kg pela reabsorção seletiva de sódio e de cloreto no ramo ascendente. Na ausência de AVP, a urina que sai da alça passa, em grande parte, sem qualquer modificação pelos túbulos distais e ductos coletores, resultando em diurese hídrica máxima. Na presença de AVP, a água isenta de solutos é reabsorvida osmoticamente pelas células principais dos ductos coletores, resultando na excreção de um volume muito menor de urina concentrada. Esse efeito antidiurético é mediado por um receptor V_2 acoplado à proteína G, que aumenta o monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular, induzindo, assim, a translocação dos canais de água aquaporina-2 (AQP2) para a membrana apical. O consequente aumento de permeabilidade permite um influxo de água, que se difunde para fora da célula pelos canais de água AQP3 e AQP4 na superfície basolateral. A taxa final do fluxo através da célula é determinada pelo número de canais de água AQP2 na membrana apical e pela força do gradiente osmótico entre o líquido tubular e a medula renal. As junções firmes na superfície lateral das células servem para impedir o fluxo desregulado de água.

Em altas concentrações, a AVP também provoca contração do músculo liso nos vasos sanguíneos da pele e do trato gastrintestinal, induz a glicogenólise no fígado e potencializa a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelo fator liberador da corticotrofina. Esses efeitos são mediados pelos receptores V_{1a} ou V_{1b}, que estão acoplados à fosfolipase C. O seu papel, se houver algum, na fisiologia/fisiopatologia humana permanece incerto.

METABOLISMO

A AVP distribui-se rapidamente em um espaço aproximadamente igual ao volume de líquido extracelular. É depurada de modo irreversível, com meia-vida ($t_{1/2}$) de 10 a 30 minutos. A maior parte da depuração da AVP se deve à sua degradação no fígado e nos rins. Durante a gravidez, a depuração metabólica da AVP aumenta em 3 a 4 vezes, devido à produção placentária de uma peptidase N-terminal.

SEDE

Como a AVP é incapaz de reduzir a perda de água abaixo de determinado nível mínimo estabelecido pela carga de solutos urinários e pela evaporação a partir da pele e dos pulmões, é essencial a existência de um mecanismo que assegure um aporte adequado para evitar a desidratação. Essa função vital é desempenhada pelo mecanismo da sede. À semelhança da AVP, a sede é regulada principalmente por um osmostato, que está situado no hipotálamo anteromedial e que é capaz de detectar mudanças muito pequenas na concentração plasmática de sódio e seus ânions. O osmostato da sede parece ser “ajustado” em um nível cerca de 3% mais alto do que osmostato da AVP. Esse arranjo garante que a sede, a polidipsia e a diluição dos líquidos corporais não ocorram até que a osmolaridade/sódio plasmáticos comecem a ultrapassar a capacidade defensiva do mecanismo antidiurético.

OCITOCINA

A ocitocina também é um nonapeptídeo que difere da AVP apenas nas posições 3 e 8 **(Fig. 404.1)**. Entretanto, a ocitocina exerce um efeito antidiurético relativamente pequeno e parece atuar principalmente sobre os ductos mamários para facilitar a ejeção do leite durante a amamentação. Além disso, pode ajudar a iniciar ou facilitar o trabalho de parto ao estimular contração do músculo liso uterino, porém não está bem esclarecido se tal ação é fisiológica ou necessária para o parto normal.

DEFICIÊNCIAS DA SECREÇÃO E AÇÃO DA AVP

DIABETES INSÍPIDO

Características clínicas Uma diminuição de 75% ou mais na secreção ou na ação da

AVP costuma resultar em DI, uma síndrome caracterizada pela produção de volumes anormalmente grandes de urina diluída. O volume de urina de 24 horas ultrapassa 50 mL/kg de peso corporal, enquanto a osmolaridade é inferior a 300 mOsmol/L. A poliúria produz sintomas de polaciúria, enurese e/ou nictúria, que podem perturbar o sono e causar ligeira fadiga ou sonolência diurnas. Além disso, resulta em discreta elevação da osmolaridade plasmática, que estimula a sede e um aumento proporcional na ingestão de líquidos (polidipsia). Os sinais clínicos francos de desidratação são incomuns, a não ser que haja também comprometimento da sede e/ou do aumento compensatório na ingestão de líquidos.

Etiologia A deficiência primária na secreção de AVP em geral resulta de agenesia ou de destruição irreversível da neuro-hipófise. Recebe várias designações, como *DI neuro-hipofisário*, *DI neurogênico*, *DI hipofisário*, *DI craniano* ou *DI central*. Pode ser causado por uma variedade de distúrbios congênitos, adquiridos ou genéticos, porém é idiopático em cerca da metade de todos os pacientes adultos **(Quadro 404.1)**. O DI hipofisário causado por cirurgia da neuro-hipófise ou ao seu redor costuma aparecer dentro de 24 horas. Depois de alguns dias, pode passar por um período transitório de 2 a 3 semanas de antidiurese inapropriada, quando então o DI pode ou não sofrer recidiva permanente. Atualmente, são conhecidas cinco formas genéticas de DI hipofisário. Sem dúvida alguma, a forma mais comum é transmitida de modo autossômico dominante e é causada por diversas mutações na região codificadora de um alelo do gene da AVP-neurofisina II (ou *AVP-NPII*). Todas as mutações alteram um ou mais aminoácidos, que são reconhecidamente críticos para o processamento e/ou dobramento corretos do pró-hormônio, interferindo, assim, em seu trânsito até o retículo endoplasmático. O precursor mutante inadequadamente dobrado acumula-se e interfere na produção de AVP pelo alelo normal, destruindo eventualmente os neurônios magnocelulares onde é produzido. A deficiência de AVP e o DI habitualmente não estão presentes no nascimento, porém desenvolvem-se de modo gradual durante um período de vários meses a anos, progredindo de um distúrbio parcial para grave em diferentes taxas, dependendo da mutação. Uma vez estabelecida, a deficiência de AVP é permanente; todavia, por motivos desconhecidos, o DI algumas vezes melhora ou sofre remissão espontânea no final da meia-idade. Os neurônios parvocelulares que produzem AVP e os neurônios magnocelulares que sintetizam a ocitocina não parecem ser afetados. Existem também formas autossômicas recessivas raras de DI hipofisário. Uma delas é causada por uma mutação inativadora na porção AVP do gene; outra é causada por uma grande deleção envolvendo a maior parte do gene da AVP e sequências reguladoras na região intergênica. Uma terceira forma é provocada por mutações no gene *WFS 1* responsável pela síndrome de Wolfram (DI, diabetes melito, atrofia óptica bilateral progressiva e surdez neurossensorial [DIDMOAD]). Foi também descrita uma forma recessiva ligada ao X associada a uma região no Xq28.

Pode ocorrer também deficiência primária de AVP plasmática devido a seu metabolismo aumentado por uma aminopeptidase N-terminal produzida pela placenta. Essa forma é designada como *DI gestacional*, visto que os sinais e os sintomas manifestam-se durante a gestação e costumam regredir várias semanas após o parto.

As deficiências secundárias na secreção da AVP resultam de inibição pela ingestão excessiva de líquidos. São designadas como *polidipsia primária* e podem ser divididas em três subcategorias. Uma delas, denominada *DI dipsogênico*, caracteriza-se por sede inapropriada, causada por uma redução no ajuste do mecanismo osmorregulador. Algumas vezes, ocorre em associação a doenças multifocais do cérebro, como neurossarcoidose, meningite tuberculosa e esclerose múltipla, embora seja frequentemente idiopático. O segundo subtipo, a *polidipsia psicogênica*, não está associado à sede, e a polidipsia parece constituir uma característica de psicose ou transtorno obsessivo-compulsivo. O terceiro subtipo, a *polidipsia iatrogênica*, resulta de recomendações para aumentar a ingestão de líquidos em função de seus supostos benefícios para a saúde.

As deficiências primárias na ação antidiurética da AVP resultam em *DI nefrogênico*. As causas podem ser genéticas, adquiridas ou induzidas por fármacos **(Quadro 404.1)**. A forma genética mais comum é transmitida de modo semirrecessivo ligado ao X. É causada por mutações na região codificadora do gene do receptor V_2 que comprometem o trânsito e/ou a ligação do ligante do receptor mutante. Existem também formas autossômicas recessivas ou dominantes de DI nefrogênico. São causadas por mutações do gene *AQP2*, que resultam em defeitos parciais ou completos no trânsito e na função dos canais de água que medeiam a antidiurese nos túbulos distais e coletores do rim.

QUADRO 404.1 **CAUSAS DE DIABETES INSÍPIDO**

Diabetes insípido hipofisário
Adquiridas
  Traumatismo cranioencefálico (fechado e penetrante), incluindo cirurgia da hipófise
  Neoplasias
    Primárias
      Craniofaringioma
      Adenoma hipofisário (suprasselar)
      Disgerminoma
      Meningioma
    Metastáticas (pulmão, mama)
    Hematológicas (linfoma, leucemia)
  Granulomas
    Sarcoidose
    Histiocitose
    Xantoma disseminado
  Infecciosas
    Meningite crônica

        - Encefalite viral
        - Toxoplasmose
    - Inflamatórias
        - Infundibuloneuro-hipofisite linfocítica
        - Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)
        - Lúpus eritematoso
        - Esclerodermia
    - Toxinas químicas
        - Tetrodotoxina
        - Veneno de cobra
    - Vasculares
        - Síndrome de Sheehan
        - Aneurisma (carótida interna)
        - *Bypass* aortocoronário
        - Encefalopatia hipóxica
    - Idiopáticas
- Malformações congênitas
    - Displasia septo-óptica
    - Defeitos craniofaciais da linha média
    - Holoprosencefalia
    - Hipogenesia, ectopia da hipófise
- Genéticas
    - Autossômica dominante (gene *AVP-neurofisina*)
    - Autossômica recessiva
    - Tipo A (gene *AVP-neurofisina*)
    - Tipo B (gene *AVP-neurofisina*)
    - Tipo C (gene [*4p-WFS 1*] *de* Wolfram)
    - Recessiva ligada ao X (Xq28)

Diabetes insípido gestacional

- Gravidez (segundo e terceiro trimestres)

Diabetes insípido nefrogênico

- Adquiridas
    - Fármacos
        - Lítio
        - Demeclociclina
        - Metoxiflurano
        - Anfotericina B
        - Aminoglicosídeos
        - Cisplatina
        - Rifampicina
        - Foscarnet
    - Metabólicas
        - Hipercalcemia, hipercalciúria
        - Hipopotassemia
    - Obstrução (ureter ou uretra)
    - Vasculares
        - Doença e traço falciformes
        - Isquemia (necrose tubular aguda)
    - Granulomas
        - Sarcoidose
    - Neoplasias
        - Sarcoma
    - Infiltração
        - Amiloidose
    - Idiopáticas
- Genéticas

- Recessiva ligada ao X (*gene do receptor-2 de AVP*)
- Autossômica recessiva (*gene da AQP2*)
- Autossômica dominante (*gene da AQP2*)

Polidipsia primária

Adquiridas
- Psicogênicas
  - Esquizofrenia
  - Transtorno obsessivo-compulsivo
- Dipsogênicas (sede anormal)
  - Granulomas (sarcoidose)
  - Infecciosa (meningite tuberculosa)
  - Traumatismo cranioencefálico (fechado e penetrante)
  - Desmielinização (esclerose múltipla)
  - Fármacos
  - Idiopáticas
  - Iatrogênicas

As deficiências secundárias na resposta antidiurética à AVP resultam da própria poliúria. São causadas pela eliminação do gradiente de concentração medular e/ou supressão da função das aquaporinas. Em geral, regridem dentro de 24 a 48 horas após a correção da poliúria, mas podem complicar a interpretação de alguns testes agudos usados para o diagnóstico diferencial.

Fisiopatologia No DI hipofisário, gestacional ou nefrogênico, a poliúria resulta em uma pequena diminuição (1 a 2%) da água corporal e em aumento proporcional da osmolaridade plasmática e da concentração de sódio, que estimulam a sede e produzem aumento compensatório na ingestão de água. Em consequência, *não há desenvolvimento de hipernatremia e outros sinais físicos ou laboratoriais francos de desidratação, a não ser que o paciente também tenha um defeito na sede ou não consiga aumentar a ingestão de líquidos por alguma outra razão*.

No DI hipofisário e nefrogênico, a gravidade do defeito na secreção ou ação da AVP varia significativamente de um paciente para outro. Em alguns, o defeito é tão grave que não pode ser superado até mesmo por um estímulo intenso, como náusea ou desidratação grave. Em outros pacientes, o defeito na secreção ou na ação da AVP é incompleto, e um estímulo moderado, como algumas horas de privação de líquido, tabagismo ou reação vasovagal, pode aumentar a osmolaridade urinária até 800 mOsmol/L. Entretanto, mesmo quando os defeitos são parciais, a relação entre osmolaridade urinária e AVP plasmática apresenta-se subnormal em pacientes com DI nefrogênico **(Fig. 404.3*A*)**, assim como a relação entre AVP plasmática e osmolaridade e sódio plasmáticos em pacientes com DI hipofisário **(Fig. 404.3*B*)**.

Na polidipsia primária, a patogênese da polidipsia e da poliúria é o inverso daquela observada no DI hipofisário, nefrogênico e gestacional. Na polidipsia primária, uma anormalidade na cognição ou na sede leva à ingestão excessiva de líquidos e a um aumento da água corporal, que reduz a osmolaridade/sódio plasmáticos, a secreção de AVP e a concentração urinária. Por sua vez, a diluição da urina resulta em aumento compensatório na excreção urinária de água livre, que costuma compensar o aumento na ingestão e estabiliza a osmolaridade/sódio plasmáticos em um nível apenas 1 a 2% abaixo do valor basal. Por conseguinte, a hiponatremia ou a hiperhidratação clinicamente reconhecível são incomuns, a não ser que a polidipsia seja muito grave, ou que a diurese aquosa compensatória seja impedida por algum fármaco ou doença capaz de estimular ou de simular o efeito antidiurético da AVP endógena. Uma elevação da osmolaridade e do sódio do plasma produzida por privação de líquido ou por infusão de solução salina hipertônica aumenta normalmente a AVP plasmática. Todavia, o aumento resultante na concentração de urina costuma ser subnormal, visto que a poliúria em si diminui temporariamente a capacidade dos rins de concentrar a urina. Portanto, o nível máximo de osmolaridade urinária alcançado durante a privação de líquido em geral é indistinguível daquele observado em pacientes com DI hipofisário parcial ou DI nefrogênico parcial.

Diagnóstico diferencial Quando existem sintomas de polaciúria, enurese, nictúria e/ou sede persistente na ausência de glicosúria, deve-se avaliar a possibilidade de DI por meio de coleta de urina de 24 horas com ingestão de líquidos *ad libitum*. Se o volume ultrapassar 50 mL/kg por dia (3.500 mL em um homem de 70 kg) e a osmolaridade for inferior a 300 mOsmol/L, o diagnóstico de DI é confirmado, e o paciente deve ser avaliado para determinar o tipo de DI, a fim de selecionar o tratamento adequado.

O tipo de DI algumas vezes pode ser deduzido a partir do contexto clínico ou da história médica. Todavia, muitas vezes essa informação está ausente, ambígua ou errônea, e são necessárias outras abordagens para o diagnóstico diferencial. Se os valores basais da osmolaridade e sódio do plasma estiverem dentro dos limites normais, a abordagem tradicional consiste em determinar o efeito da privação de líquido e da injeção de hormônio antidiurético sobre a osmolaridade urinária. Essa abordagem é suficiente para o diagnóstico diferencial *se* a privação hídrica elevar a osmolaridade e o sódio do plasma acima da faixa normal *sem* induzir uma concentração da urina. Nesse caso, pode-se descartar a possibilidade de polidipsia primária e defeitos parciais na secreção e ação da AVP, e o efeito da injeção de 2 μg do análogo da AVP, a desmopressina, sobre a osmolaridade urinária indica se o paciente apresenta DI hipofisário ou DI nefrogênico grave. Todavia, tal abordagem tem pouco ou nenhum valor diagnóstico quando a privação hídrica resulta em concentração da urina, visto que os aumentos da osmolaridade urinária alcançados antes e depois da injeção de desmopressina são semelhantes em pacientes com DI hipofisário *parcial*, DI nefrogênico *parcial* e polidipsia primária. Esses distúrbios podem ser diferenciados pela determinação do nível plasmático de AVP durante a privação hídrica e sua relação com o nível concomitante de osmolaridade plasmática e urinária **(Fig. 404.3)**. Entretanto, essa abordagem nem sempre diferencia claramente o DI hipofisário parcial da polidipsia primária, a não ser que a determinação seja realizada quando a osmolaridade e o sódio plasmáticos estiverem na faixa normal ou acima dela. É difícil alcançar esse nível com privação hídrica apenas, visto que ocorre concentração da urina. Assim, costuma ser necessário administrar uma curta infusão de solução salina a 3% (0,1 mL/kg de peso corporal por minuto, durante 60 a 90 minutos) e repetir a determinação da AVP plasmática.

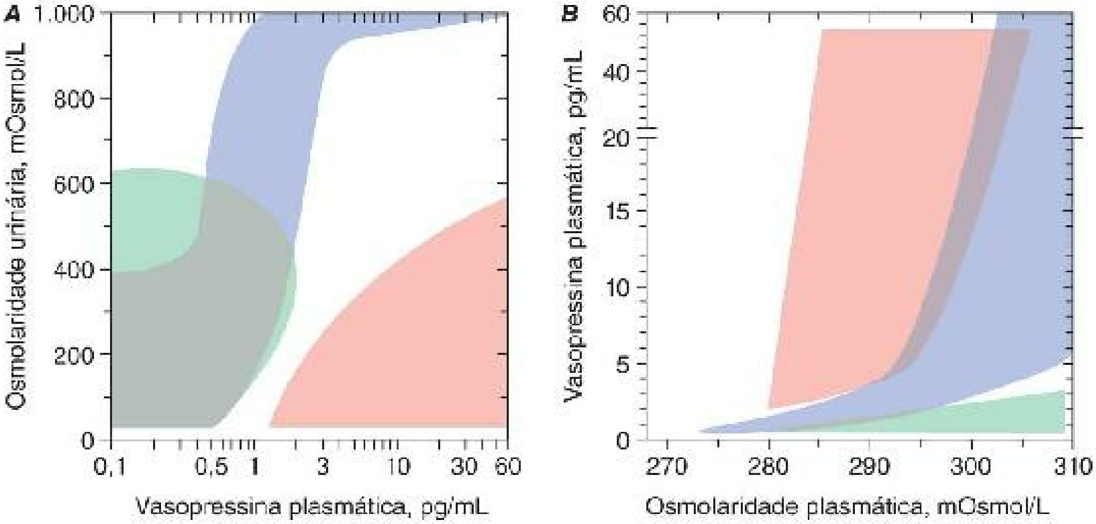

FIGURA 404.3 Relação da arginina-vasopressina (AVP) plasmática com a osmolaridade urinária (*A*) e a osmolaridade plasmática (*B*) antes e durante do teste de privação hídrica e infusão de solução salina hipertônica em pacientes normais ou que apresentam polidipsia primária (*zonas azuis*), diabetes insípido hipofisário (*zonas verdes*) ou diabetes insípido nefrogênico (*zonas rosas*).

Um método mais simples e igualmente confiável para distinguir entre DI hipofisário, DI nefrogênico e polidipsia primária consiste em medir o nível plasmático basal de AVP para determinar se uma ressonância magnética (RM) do cérebro é necessária e suficiente para o diagnóstico **(Fig. 404.4)**. Se a AVP plasmática com a *ingestão de líquido ad libitum* estiver normal ou elevada (> 1 pg/mL) quando dosada por um ensaio sensível e específico, tanto a polidipsia primária quanto o DI hipofisário são excluídos, e pode-se confirmar o diagnóstico de DI nefrogênico, se desejado, por uma prova terapêutica ambulatorial com desmopressina durante 1 a 2 dias. Entretanto, se o nível plasmático basal de AVP estiver baixo ou indetectável (< 1 pg/mL), existe pouca probabilidade de DI nefrogênico, e pode-se usar a RM do cérebro para diferenciar o DI hipofisário da polidipsia primária. Na maioria dos adultos e crianças saudáveis, a neuro-hipófise emite um sinal hiperintenso visível nas imagens sagitais médias ponderadas em T1. Esse “ponto brilhante” quase sempre é observado em pacientes com polidipsia primária, porém está sempre ausente ou anormalmente pequeno nos pacientes com DI hipofisário, mesmo se a deficiência de AVP for parcial. A RM também é útil para a pesquisa de patologia responsável pelo DI hipofisário ou pela forma dipsogênica da polidipsia primária (Fig. 404.2). A principal ressalva é que a RM não é confiável para o diagnóstico diferencial de DI em pacientes com sela turca vazia, visto que esses casos em geral carecem de ponto brilhante, mesmo quando a secreção e a ação da AVP estão normais. A RM também não pode ser usada para diferenciar o DI hipofisário do DI nefrogênico, visto que muitos pacientes com DI nefrogênico igualmente carecem de ponto brilhante na neuro-hipófise, provavelmente devido a uma taxa anormalmente alta de secreção e renovação da AVP.

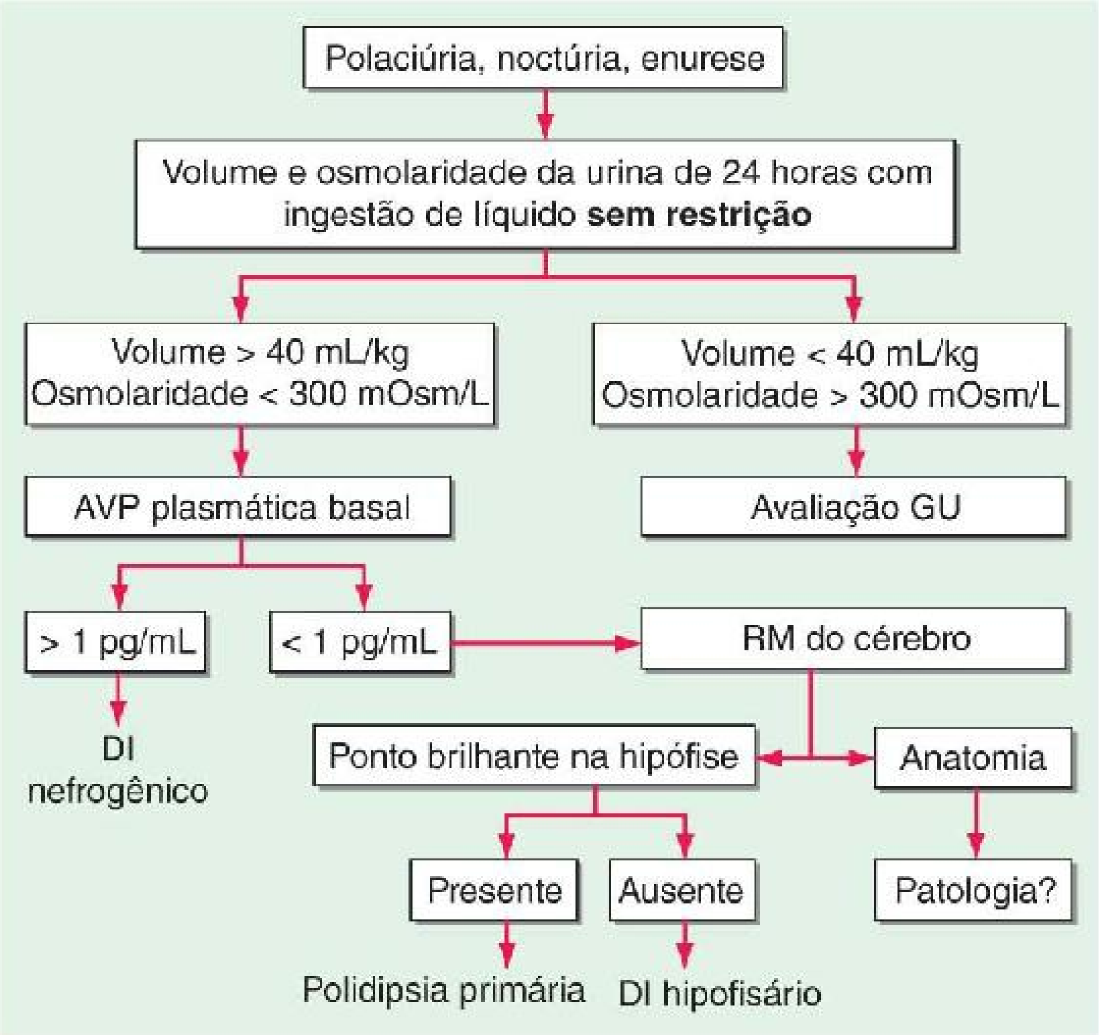
Polaciúria, noctúria, enurese
Volume e osmolaridade da urina de 24 horas com ingestão de líquido **sem restrição**
Volume > 40 mL/kg
Osmolaridade < 300 mOsm/L
Volume < 40 mL/kg
Osmolaridade > 300 mOsm/L
AVP plasmática basal
Avaliação GU
> 1 pg/mL
< 1 pg/mL
RM do cérebro
DI nefrogênico
Ponto brilhante na hipófise
Anatomia
Presente
Ausente
Patologia?
Polidipsia primária
DI hipofisário

FIGURA 404.4 Abordagem simplificada para o diagnóstico diferencial de diabetes insípido. Quando os sintomas sugerem a presença de diabetes insípido (DI), a síndrome deve ser diferenciada de uma anormalidade geniturinária (GU) pela medição do volume e da osmolaridade da urina de 24 horas com ingestão de líquido sem restrição. Se o DI for confirmado, deve-se determinar o nível plasmático basal de arginina-vasopressina (AVP) com ingestão de líquido sem restrição. Se o nível de AVP estiver normal ou elevado (>1 pg/mL), é provável que o paciente tenha DI nefrogênico. Todavia, se o nível plasmático de AVP estiver baixo ou indetectável, o paciente apresenta DI

hipofisário ou polidipsia primária. Nesse caso, a ressonância magnética (RM) do cérebro pode ser realizada para diferenciar ambas as condições, determinando se a neuro-hipófise normal apresenta ou não um ponto brilhante nas imagens sagitais médias ponderadas em T1. Além disso, a anatomia da área hipotalâmico-hipofisária pode ser examinada na RM à procura de evidências de patologia que algumas vezes causa DI hipofisário ou a forma dipsogênica da polidipsia primária. A RM não é confiável para o diagnóstico diferencial, a não ser que se tenha descartado a possibilidade de DI nefrogênico, visto que o ponto brilhante também está ausente, pequeno ou fraco nessa condição.

Se a RM e os ensaios para AVP com a sensibilidade e a especificidade necessárias não estiverem disponíveis, e a realização de um teste de privação hídrica não for prática nem desejável, uma terceira maneira de distinguir entre DI hipofisário, DI nefrogênico e polidipsia primária consiste em uma prova terapêutica com desmopressina. Essa prova terapêutica deve ser realizada com monitoração muito rigorosa do sódio sérico e do débito urinário, de preferência com o paciente hospitalizado, visto que a desmopressina provoca hiponatremia em 8 a 24 horas se o paciente tiver polidipsia primária.

TRATAMENTO DIABETES INSÍPIDO

Os sinais e sintomas de DI hipofisário não complicado podem ser eliminados mediante tratamento com acetato de desmopressina (DDAVP), um análogo sintético da AVP **(Fig. 404.1)**. A DDAVP atua de modo seletivo nos receptores V_2, aumentando a concentração urinária e diminuindo o fluxo de urina de maneira dose-dependente. É também mais resistente à degradação do que a AVP e apresenta uma duração de ação 3 a 4 vezes maior. A DDAVP pode ser administrada por injeção intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), inalação nasal ou comprimidos orais. As doses necessárias para controlar por completo o DI hipofisário variam bastante, dependendo do paciente e da via de administração. Entretanto, variam habitualmente de 1 a 2 μg, uma ou duas vezes ao dia, por injeção, de 10 a 20 μg, duas ou três vezes ao dia, por aerossol nasal, ou de 100 a 400 μg, duas ou três por dia, por via oral. O início da antidiurese é rápido, variando desde apenas 15 minutos após uma injeção até 60 minutos após administração oral. Quando administrada em uma dose que normaliza a osmolaridade urinária de 24 horas (400 a 800 mOsmol/L) e o volume (15 a 30 mL/kg de peso corporal), a DDAVP produz um ligeiro aumento (1 a 3%) da água corporal total e uma redução da osmolaridade/sódio plasmáticos que elimina rapidamente a sede e a polidipsia **(Fig. 404.5)**. Em consequência, o balanço hídrico é mantido dentro da faixa normal. Não há desenvolvimento de hiponatremia, a não ser que o volume urinário seja reduzido excessivamente (para menos de 10 mL/kg por dia) ou que a ingestão de líquido seja excessiva devido a alguma anormalidade associada na sede ou na cognição. Felizmente, as anormalidades da sede são raras, e, se o paciente for orientado a beber apenas quando estiver de fato com sede, a DDAVP pode ser administrada com segurança em doses suficientes para normalizar o débito urinário (cerca de 15 a 30 mL/kg por dia), sem a necessidade de permitir um escape intermitente para evitar a intoxicação hídrica.

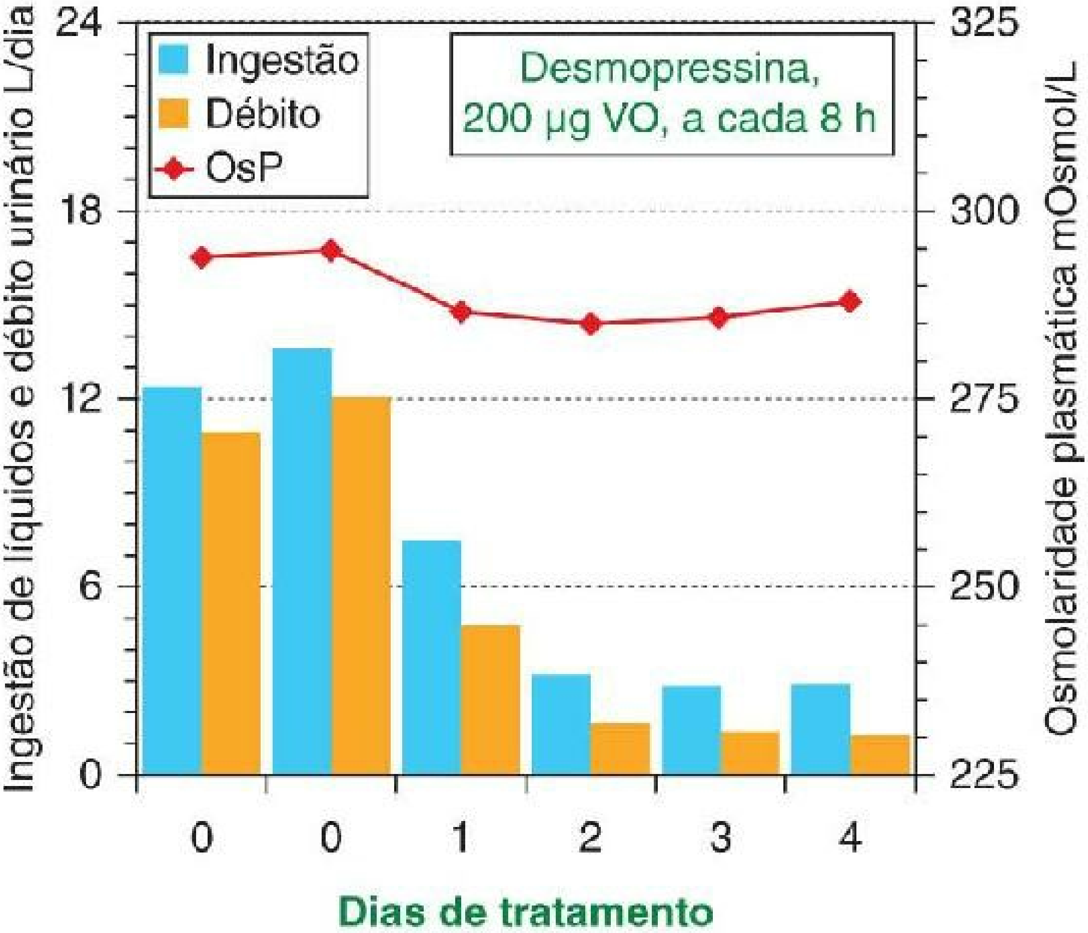

FIGURA 404.5 Efeito da terapia com desmopressina sobre a ingestão de líquidos (*barras azuis*), o débito urinário (*barras cor de laranja*) e a osmolaridade plasmática (*linha vermelha*) em um paciente com diabetes insípido hipofisário não complicado. Observe que o tratamento reduz rapidamente a ingestão de líquidos, bem como o débito urinário para valores normais, com aumento apenas discreto da água corporal, como mostra a ligeira redução da osmolaridade plasmática (OsP). VO, via oral.

A polidipsia primária não pode ser tratada de maneira segura com DDAVP ou com qualquer outro antidiurético, visto que a eliminação da poliúria não elimina o impulso de beber. Por conseguinte, produz invariavelmente hiponatremia e/ou outros sinais de intoxicação hídrica, em geral dentro de 8 a 24 horas se houver normalização completa do débito urinário. Não existe nenhuma maneira consistentemente efetiva de corrigir a polidipsia dipsogênica ou psicogênica, porém a forma iatrogênica pode responder à educação do paciente. Para reduzir ao máximo o risco de intoxicação hídrica, todos os pacientes devem ser avisados sobre o uso de outros medicamentos, como diuréticos tiazídicos ou carbamazepina, capazes de comprometer, direta ou indiretamente, a excreção urinária de água livre.

A poliúria e a polidipsia do DI nefrogênico não são afetadas pelo tratamento com doses convencionais de DDAVP. Se a resistência for parcial, ela pode ser superada com doses 10 vezes maiores, mas esse tratamento é muito dispendioso e inconveniente para uso em longo prazo. Entretanto, o tratamento com doses convencionais de um diurético tiazídico e/ou amilorida, junto com uma dieta hipossódica e um inibidor da síntese de prostaglandinas (p. ex., indometacina), costuma reduzir a poliúria e a polidipsia em 30 a 70% e pode eliminá-las por completo em alguns pacientes. Os efeitos colaterais, como hipopotassemia e irritação gástrica, podem ser minimizados pelo uso de amilorida ou suplementos de potássio ou pela administração das medicações com as refeições.

HIPERNATREMIA HIPODÍPSICA

O aumento da osmolaridade/sódio plasmáticos acima da faixa normal (hipernatremia hipertônica) pode ser causado por uma diminuição da água corporal total ou por uma elevação do sódio corporal total. A primeira causa resulta da falta de ingerir líquido suficiente para repor a perda urinária normal ou aumentada e a perda insensível de água. A ingestão deficiente de água pode ser devida a uma privação hídrica ou a uma falta de sede (hipodipsia). A causa mais comum de aumento do sódio corporal total é o hiperaldosteronismo primário **(Cap. 406)**. Raras vezes, pode resultar também da ingestão de solução salina hipertônica na forma de água do mar ou fórmula para lactente incorretamente preparada. Todavia, até mesmo nessas formas de hipernatremia, a ingestão inadequada de água também contribui. Este capítulo trata da hipernatremia hipodípsica, a forma de hiponatremia decorrente de um defeito primário no mecanismo da sede.

Características clínicas A hipernatremia hipodípsica é uma síndrome caracterizada por desidratação hipertônica crônica ou recorrente. A hipernatremia varia amplamente quanto à sua gravidade e, em geral, está associada a sinais de hipovolemia, como taquicardia, hipotensão postural, azotemia, hiperuricemia e hipopotassemia, devido ao hiperaldosteronismo secundário. Além disso, podem ocorrer fraqueza muscular, dor, rabdomiólise, hiperglicemia, hiperlipidemia e insuficiência renal aguda. Pode haver obnubilação ou coma; todavia, ambos costumam estar ausentes. Apesar dos níveis inapropriadamente baixos de AVP no plasma, o DI em geral não é evidente na apresentação, mas pode surgir durante a reidratação, à medida que o volume sanguíneo, a pressão arterial e a osmolaridade/sódio plasmáticos retornam a valores normais, reduzindo ainda mais o nível plasmático de AVP.

Etiologia A hipodipsia costuma ser devida à hipogenesia ou destruição dos osmorreceptores no hipotálamo anterior que regulam a sede. Esses defeitos podem resultar de várias malformações congênitas das estruturas encefálicas da linha média, ou podem ser adquiridos devido a doenças, como oclusão da artéria comunicante anterior, tumores primários ou metastáticos do hipotálamo, traumatismo cranioencefálico, cirurgia, doenças granulomatosas como sarcoidose e histiocitose, síndrome da imunodeficiência humana (Aids) e encefalite por citomegalovírus. Em razão de sua proximidade, os osmorreceptores que regulam a secreção de AVP também costumam estar afetados. Portanto, a secreção de AVP responde inadequadamente ou não responde à estimulação hiperosmótica (Fig. 404.6); todavia, na maioria dos casos, aumenta normalmente a estímulos não osmóticos, como náusea ou reduções acentuadas do volume sanguíneo ou da pressão arterial, indicando a integridade da neuro-hipófise.

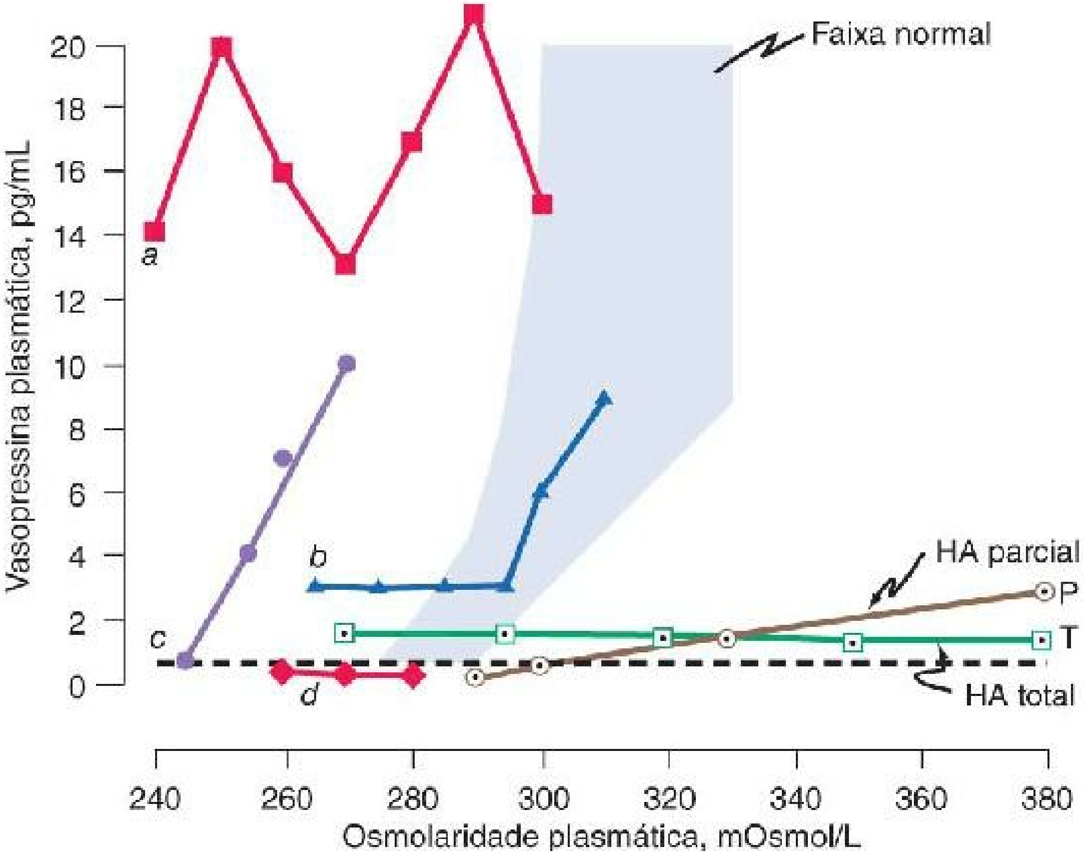

FIGURA 404.6 Heterogeneidade da disfunção osmorreguladora na hipernatremia adípsica (HA) e na síndrome da antidiurese inapropriada (SIAD). Cada linha representa esquematicamente a relação entre a arginina-vasopressina (AVP) plasmática

e a osmolaridade plasmática durante uma sobrecarga de água e/ou infusão de solução salina a 3% em um paciente com HA (*símbolos abertos*) ou SIAD (*símbolos fechados*). A área sombreada indica a faixa normal da relação. A linha horizontal interrompida indica o nível plasmático de AVP abaixo do qual o hormônio torna-se indetectável, e a concentração urinária em geral não ocorre. As linhas P e T representam pacientes com deficiência seletiva na osmorregulação da sede e da AVP, que é parcial (○) ou total (□). Neste último caso, a AVP plasmática não se modifica em resposta a aumentos ou reduções da osmolaridade plasmática, porém permanece dentro de uma faixa suficiente para concentrar a urina, mesmo se a hiperidratação produzir hiponatremia hipotônica. Em contrapartida, se a deficiência osmorreguladora for parcial (○), a reidratação do paciente suprime a AVP plasmática para níveis que resultam em diluição da urina e poliúria antes que a osmolaridade e o sódio plasmáticos sejam reduzidos para valores normais. As linhas *a–d* representam diferentes defeitos na osmorregulação da AVP plasmática observados em pacientes com SIADH ou SIAD. Em *a* (■), a AVP plasmática está acentuadamente elevada e flutua bastante, sem qualquer relação com mudanças da osmolaridade plasmática, indicando uma perda completa da osmorregulação. Em *b* (▲), a AVP plasmática permanece fixa em um nível ligeiramente elevado até que a osmolaridade plasmática alcance a faixa normal, quando então começa a aumentar de modo apropriado, indicando um defeito seletivo no componente inibitório do mecanismo osmorregulador. Em *c* (●), ocorre elevação da AVP plasmática em estreita correlação com a osmolaridade plasmática, antes que esta última alcance a faixa normal, indicando um reajuste do osmostato para baixo. Em *d* (◆), a AVP plasmática parece estar normalmente osmorregulada, sugerindo que a antidiurese inapropriada é causada por alguma outra anormalidade.

Fisiopatologia A hipodipsia resulta em incapacidade de beber água o suficiente para repor as perdas renais e extrarrenais obrigatórias. Como resultado, ocorre elevação da osmolaridade e do sódio plasmáticos para níveis extremamente altos antes da identificação do distúrbio. Na maioria dos casos, a perda urinária de água contribui pouco ou nada para a desidratação, visto que a AVP continua sendo secretada nas pequenas quantidades necessárias para concentrar a urina. Em alguns pacientes, isso parece ser devido à estimulação hipovolêmica e/ou destruição incompleta dos osmorreceptores da AVP, visto que o nível plasmático de AVP declina, e ocorre desenvolvimento de DI durante a reidratação **(Fig. 404.6)**. Todavia, em outros casos, não há declínio da AVP plasmática durante a reidratação, mesmo se o paciente estiver hiperidratado. Como consequência, esses pacientes desenvolvem uma síndrome hiponatrêmica indistinguível da antidiurese inapropriada. Isso sugere que os osmorreceptores de AVP normalmente fornecem o estímulo inibitório e estimulador à neuro-hipófise, e os pacientes não são mais capazes de estimular ou suprimir osmoticamente a secreção tônica do hormônio, já que ambos os estímulos foram totalmente eliminados pela mesma patologia que destruiu a osmorregulação da sede. Entretanto, em alguns deles, a neuro-hipófise também é destruída, resultando em uma combinação de DI hipofisário crônico e hipodipsia, cujo tratamento é particularmente difícil.

Diagnóstico diferencial A hipernatremia hipodípsica em geral pode ser diferenciada de outras causas de ingestão inadequada de líquidos (p. ex., coma, paralisia, contenções, ausência de água potável) com base na história clínica e no ambiente. A ocorrência de episódios prévios e/ou a negação da existência de sede ou a incapacidade de beber espontaneamente quando o paciente está consciente, sem contenções e com hipernatremia são praticamente diagnósticos. A hipernatremia devida à retenção ou ingestão excessiva de sódio pode ser distinguida pela presença de sede, bem como pelos sinais físicos e laboratoriais de hipervolemia, mais do que de hipovolemia.

TRATAMENTO HIPERNATREMIA HIPODÍPSICA

A hipernatremia hipodípsica deve ser tratada pela administração de água por via oral, se o paciente estiver alerta e cooperativo, ou pela infusão de líquidos hipotônicos (solução salina a 0,45% ou soro glicosado a 5%) se o paciente não estiver em condições. A quantidade de água livre em litros necessária para corrigir o déficit (ΔAL) pode ser estimada a partir do peso corporal em kg (PC) e da concentração sérica de sódio em mmol/L (S_{Na}) pela fórmula $\Delta AL = 0{,}5PC \times ([S_{Na} - 140]/140)$. Se a glicose sérica ($S_{Glu}$) estiver elevada, a S_{Na} medida deve ser corrigida (S_{Na}*) pela fórmula $S_{Na}^* = S_{Na} + ([S_{Glu} - 90]/36)$. Essa quantidade, acrescida de uma cota para as perdas insensíveis e urinárias continuadas, deve ser administrada no decorrer de um período de 24 a 48 horas. A monitoração rigorosa do sódio sérico, bem como da ingestão de líquidos e do débito urinário, é essencial, visto que, dependendo do grau de deficiência dos osmorreceptores, alguns pacientes irão desenvolver DI com deficiência de AVP, exigindo terapia com DDAVP para obter uma reidratação completa; outros irão desenvolver hiponatremia e uma síndrome com quadro semelhante à antidiurese inapropriada (SIAD) se houver hiperidratação. Na presença de hiperglicemia e/ou hipopotassemia, devem-se administrar insulina e/ou suplementos de potássio com a expectativa de que ambos possam ser interrompidos tão logo a reidratação esteja completa. A ureia/creatinina plasmáticas devem ser rigorosamente monitoradas à procura de sinais de insuficiência renal aguda devido à rabdomiólise, hipovolemia e hipotensão.

Após o paciente ter sido reidratado, deve-se realizar uma RM do cérebro e provas de função da adeno-hipófise à procura da causa e de defeitos colaterais em outras funções hipotalâmicas. Além disso, deve-se elaborar um plano de tratamento de longo prazo destinado a prevenir ou minimizar a recidiva do desequilíbrio hidreletrolítico. Isso deve incluir um método prático para regular a ingestão de líquidos de acordo com as variações do balanço hídrico, conforme indicado por alterações do peso corporal ou do sódio sérico determinado por analisadores de monitoração domiciliares. A prescrição de uma ingestão constante de líquidos é ineficaz e potencialmente perigosa, visto que não leva em consideração as grandes variações não controladas da perda insensível, as quais resultam inevitavelmente de mudanças na temperatura ambiente e atividade física.

HIPONATREMIA DEVIDO A ANTIDIURESE INAPROPRIADA

A diminuição da osmolaridade/sódio plasmáticos abaixo da faixa normal (hiponatremia hipotônica) pode ser causada por um de três tipos diferentes de desequilíbrio hidreletrolítico: (1) aumento da água corporal total, que excede o aumento do sódio corporal total (hiponatremia hipervolêmica); (2) diminuição do sódio corporal maior do que a diminuição da água corporal (hiponatremia hipovolêmica); ou (3) aumento da água corporal com pouca ou nenhuma alteração do sódio corporal (hiponatremia euvolêmica) **(Cap. 63)**. Todas as três formas estão associadas a uma incapacidade de diluir totalmente a urina e produzir uma diurese hídrica na presença de hiponatremia hipotônica. Em geral, a forma hipovolêmica ocorre em distúrbios como insuficiência cardíaca congestiva grave ou cirrose. A forma hipovolêmica costuma ocorrer em distúrbios como diarreia intensa, abuso de diuréticos ou deficiência de mineralocorticoides. Todavia, a hiponatremia euvolêmica é causada principalmente pela expansão da água corporal total em decorrência de uma ingestão excessiva na presença de um defeito na diluição da urina. O comprometimento da diluição costuma ser causado por um defeito na supressão osmótica da AVP, que pode ter duas causas. Uma dessas causas consiste em um estímulo não hemodinâmico, como náusea ou deficiência de cortisol, que pode ser rapidamente corrigido mediante tratamento com antieméticos ou cortisol. A outra causa consiste em defeito primário da osmorregulação, devido a outro distúrbio, como neoplasia maligna, acidente vascular encefálico (AVE) ou pneumonia, que não pode ser corrigido rapidamente ou com facilidade. Essa última condição é conhecida como síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). Com muito menos frequência, a hiponatremia euvolêmica também pode resultar da ativação dos receptores V_2 renais independente de AVP, uma variante conhecida como antidiurese inapropriada nefrogênica ou NSIAD. Ambas as condições são discutidas neste capítulo.

Características clínicas A antidiurese de qualquer causa diminui o volume e aumenta a concentração da urina. Se não for acompanhada de uma redução proporcional na ingestão de líquidos ou de um aumento da perda insensível, a redução do débito urinário resulta em retenção excessiva de água com expansão e diluição dos líquidos corporais. Se a hiponatremia se instalar gradualmente, ou se já estiver presente há mais de alguns dias, ela pode ser em grande parte assintomática. Entretanto, quando se desenvolve de forma aguda, costuma ser acompanhada de sinais e sintomas de intoxicação hídrica, que podem incluir cefaleia leve, confusão, anorexia, náusea, vômitos, coma e convulsões. A hiponatremia aguda grave pode ser letal. Outros sinais e sintomas clínicos variam acentuadamente, dependendo do tipo de hiponatremia. A forma hipervolêmica caracteriza-se por edema generalizado e outros sinais de expansão acentuada de volume. A situação oposta é evidente na forma hipovolêmica. Todavia, não há sinais francos de expansão ou de contração de volume na SIADH, SIAD e em outras formas de hiponatremia euvolêmica.

Etiologia Na SIADH, a secreção inapropriada de AVP pode ter muitas causas diferentes. Essas causas incluem produção ectópica de AVP por câncer de pulmão ou outras neoplasias; liberação eutópica induzida por várias doenças ou fármacos; e administração exógena de AVP, DDAVP ou grandes doses de ocitocina **(Quadro 404.2)**. As formas ectópicas resultam da expressão anormal do gene *AVP-NPII* por neoplasias malignas primárias ou metastáticas. As formas eutópicas ocorrem com mais frequência em pacientes com infecções agudas ou AVEs, mas também têm sido associadas a muitas outras doenças e lesões neurológicas. Os mecanismos pelos quais essas doenças interferem na supressão osmótica da AVP não são conhecidos. O defeito na osmorregulação pode assumir qualquer uma de quatro formas distintas **(Fig. 404.6)**. Em uma das formas mais comuns (reajuste do osmostato), a secreção de AVP continua totalmente responsiva a mudanças da osmolaridade/sódio plasmáticos, porém o limiar ou ponto de ajuste do sistema osmorregulador está anormalmente baixo. Esses pacientes diferem daqueles com outros tipos de SIADH, visto que são capazes de suprimir ao máximo a AVP plasmática e diluir a sua urina quando a ingestão de líquidos é alta o suficiente para reduzir a osmolaridade e/ou sódio plasmáticos para o novo ponto de ajuste. Na maioria dos pacientes, a SIADH é autolimitada e sofre remissão espontânea dentro de 2 a 3 semanas; todavia, cerca de 10% dos casos são crônicos. Outro subgrupo menor (cerca de 10% do total) exibe antidiurese inapropriada, sem defeito demonstrável na osmorregulação da AVP plasmática **(Fig. 404.6)**. Em alguns deles, todos meninos de pouca idade, a antidiurese inapropriada foi atribuída a uma mutação ativadora constitutiva do gene do receptor V_2. Essa variante incomum pode ser designada como SIAD nefrogênica (NSIAD) familiar para distingui-la de outras causas possíveis da síndrome. Nesses pacientes, a antidiurese inapropriada parece ser permanente, embora a hiponatremia seja variável devido, presumivelmente, a diferenças individuais na ingestão de líquidos.

QUADRO 404.2 CAUSAS DA SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)

- Neoplasias
  - Carcinomas
    - Pulmão
    - Duodeno
    - Pâncreas
    - Ovário
    - Bexiga, ureter
  - Outras neoplasias
    - Timoma
    - Mesotelioma
    - Adenoma brônquico
    - Carcinoide
    - Gangliocitoma
    - Sarcoma de Ewing
- Traumatismo cranioencefálico (fechado e penetrante)
- Infecções
  - Pneumonia, bacteriana ou viral
  - Abscesso, do pulmão ou cérebro
  - Cavitação (aspergilose)
  - Tuberculose, pulmão ou cérebro
  - Meningite, bacteriana ou viral
  - Encefalite
  - Aids
- Vasculares
  - Oclusões cerebrovasculares, hemorragia
  - Trombose do seio cavernoso

- Neurológicas
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Esclerose múltipla
  - *Delirium tremens*
  - Esclerose lateral amiotrófica
  - Hidrocefalia
  - Psicose
  - Neuropatia periférica
- Malformações congênitas
  - Agenesia do corpo caloso
  - Fenda labial/palatina
  - Outros defeitos da linha média
- Metabólicas
  - Porfiria intermitente aguda
- Pulmonares
  - Asma
  - Pneumotórax
  - Ventilação com pressão positiva
- Fármacos
  - Vasopressina ou desmopressina
  - Inibidores da recaptação de serotonina
  - Ocitocina, altas doses
  - Vincristina
  - Carbamazepina

Nicotina
Fenotiazinas
Ciclofosfamida
Antidepressivos tricíclicos
Inibidores da monoaminoxidase

Fisiopatologia O comprometimento da supressão osmótica da antidiurese resulta em retenção excessiva de água e diluição dos líquidos corporais apenas se a ingestão ultrapassar as perdas insensíveis e urinárias. A ingestão excessiva de água é algumas vezes provocada por um defeito associado na osmorregulação da sede (dipsogênica), mas também pode ser psicogênica ou iatrogênica, incluindo administração IV excessiva de líquidos hipotônicos. Na SIADH e em outras formas de hiponatremia euvolêmica, a diminuição da osmolaridade/sódio plasmáticos e o aumento no volume extracelular e intracelular são proporcionais à quantidade de água retida. Assim, um aumento da água corporal de 10% (cerca de 4 L em um adulto de 70 kg) reduz a osmolaridade e o sódio do plasma em cerca de 10% (cerca de 28 mOsmol/L ou 14 mEq/L). Um aumento da água corporal dessa magnitude raramente é detectável ao exame físico, porém irá se refletir em um ganho de peso de cerca de 4 kg. Além disso, aumenta a filtração glomerular e o hormônio natriurético atrial e suprime a atividade da renina plasmática, com consequente aumento na excreção urinária de sódio. A redução resultante do sódio corporal total diminui a expansão do volume extracelular, porém agrava a hiponatremia e expande ainda mais o volume intracelular. Este último aumenta ainda mais o edema cerebral e a pressão intracraniana, que provavelmente produz a maioria dos sintomas de intoxicação hídrica aguda. Dentro de poucos dias, esse edema pode ser contrabalançado pela inativação ou eliminação dos solutos intracelulares, resultando na remissão dos sintomas, embora a hiponatremia persista.

Na hiponatremia tipo I (hipervolêmica) ou tipo II (hipovolêmica), a supressão osmótica da secreção de AVP parece ser contrabalançada por um estímulo hemodinâmico em decorrência de uma acentuada redução do débito cardíaco e/ou volume sanguíneo efetivo. A antidiurese resultante é aumentada pela liberação distal diminuída de filtrado glomerular que resulta da reabsorção aumentada de sódio no néfron proximal. Se a redução do débito urinário não estiver associada a uma redução proporcional na ingestão de água ou a um aumento da perda insensível, ocorrem expansão e diluição dos líquidos corporais, resultando em hiponatremia apesar de um aumento do sódio corporal. Entretanto, diferentemente da SIADH e de outras formas de hiponatremia euvolêmica, a filtração glomerular encontra-se reduzida, e a atividade da renina plasmática e os níveis de aldosterona estão elevados. Por conseguinte, a taxa de excreção urinária de sódio está baixa (a não ser que a reabsorção de sódio esteja reduzida por um diurético), e a hiponatremia costuma ser acompanhada de edema, hipopotassemia, azotemia e hiperuricemia. Na hiponatremia tipo II (hipovolêmica), o sódio e a água também são retidos como resposta compensatória apropriada à depleção grave.

Diagnóstico diferencial A SIADH é um diagnóstico de exclusão que habitualmente pode ser estabelecido a partir da anamnese, do exame físico e dos dados laboratoriais básicos. Na presença de hiperglicemia, sua contribuição para a redução do sódio plasmático pode ser estimada pela determinação da osmolaridade plasmática para uma estimativa mais acurada da verdadeira tonicidade "efetiva" dos líquidos corporais, ou pela correção do sódio plasmático medido para a redução causada pela hiperglicemia, utilizando a seguinte fórmula simplificada:

$$P_{\text{na}} \text{ corrigido} = P_{\text{na}} \text{ dosado} + (P_{\text{glu}} - 90)/36$$

onde P_{na} = sódio plasmático em mEq/L e P_{glu} = glicose plasmática em mg/dL.

Se a osmolaridade plasmática e/ou o sódio plasmático corrigido estiverem abaixo dos limites normais, o paciente apresenta hiponatremia hipotônica, e deve-se realizar uma avaliação adicional para determinar o tipo, a fim de administrar um tratamento seguro e efetivo. Essa diferenciação é geralmente possível pela avaliação dos indicadores clínicos padronizados do volume de líquido extracelular **(Quadro 404.3)**. Se esses achados forem ambíguos ou contraditórios, pode ser útil medir a atividade da renina plasmática ou a *taxa* de excreção urinária de sódio, *contanto* que a hiponatremia não esteja na fase de recuperação ou seja devida a um defeito primário na conservação renal de sódio, abuso de diuréticos ou presença de hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Pode-se suspeitar deste último se o nível sérico de potássio estiver elevado, em vez de estar baixo, como costuma ocorrer na hiponatremia tipos I e II. Na atualidade, as determinações da AVP plasmática não têm nenhum valor para diferenciar a SIADH dos outros tipos de hiponatremia, visto que os níveis plasmáticos exibem elevação semelhante em todos eles. Nos pacientes que preenchem os critérios clínicos para hiponatremia tipo III (euvolêmica), o cortisol plasmático pela manhã também deve ser medido para excluir a possibilidade de insuficiência suprarrenal secundária. Se estiver normal, e caso não haja nenhuma história de náusea/vômitos, o diagnóstico de SIADH é confirmado, e deve-se efetuar uma pesquisa cuidadosa à procura de câncer de pulmão oculto ou outras causas comuns da síndrome **(Quadro 404.2)**.

QUADRO 404.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPONATREMIA COM BASE NA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (VLEC)

Achados clínicos	Tipo I, hipervolêmica	Tipo II, hipovolêmica	Tipo III, euvolêmica	SIADH e SIAD euvolêmicas
Anamnese				
ICC, cirrose ou nefrose	Sim	Não	Não	Não
Perda de sal e de água	Não	Sim	Não	Não

Deficiência de ACTH-cortisol e/ou náusea e vômitos	Não	Não	Sim	Não
Exame físico				
Edema generalizado, ascite	Sim	Não	Não	Não
Hipotensão postural	Talvez	Talvez	Talvez	Não
Exames laboratoriais				
Ureia sanguínea, creatinina	Altas-normais	Altas-normais	Baixas-normais	Baixas-normais
Ácido úrico	Alto-normal	Alto-normal	Baixo-normal	Baixo-normal
Potássio sérico	Baixo-normal	Baixo-normal[b]	Normal[c]	Normal
Urato sérico	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Albumina sérica	Baixa-normal	Alta-normal	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal-alto	Normal-alto[d]	Baixo[e]	Normal
Atividade plasmática de renina	Alta	Alta	Baixa[f]	Baixa
Sódio urinário (mEq por unidade de tempo)[g]	Baixo	Baixo[h]	Alto[i]	Alto[i]

[a] Pode ocorrer hipotensão postural na insuficiência suprarrenal secundária (dependente de ACTH), embora o volume de líquido extracelular e a aldosterona estejam habitualmente normais. [b] O potássio sérico pode estar elevado se a hipovolemia for devida à deficiência de aldosterona. [c] O potássio sérico pode estar baixo quando os vômitos causam alcalose. [d] O cortisol sérico está baixo se a hipovolemia for devida à insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison). [e] O cortisol sérico estará normal ou elevado se a causa consistir em náusea e vômitos, e não em insuficiência suprarrenal secundária (dependente de ACTH). [f] A atividade da renina plasmática pode estar alta se a causa consistir em insuficiência suprarrenal secundária (ACTH). [g] O sódio urinário deve ser expresso como *taxa de excreção*, e não como concentração. Em um adulto com hiponatremia, uma taxa de excreção > 25 mEq/dia (ou 25 µEq/mg de creatinina) pode ser considerada alta. [h] A taxa de excreção urinária de sódio pode estar alta se a hipovolemia for decorrente de abuso de diuréticos, insuficiência suprarrenal primária ou outras causas de perda renal de sódio. [i] A taxa de excreção urinária de sódio pode estar baixa se a ingestão for limitada pelos sintomas ou pelo tratamento.

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SIAD, síndrome de antidiurese inapropriada; SIADH síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Deve-se suspeitar de SIAD devido a uma mutação ativadora do gene do receptor V_2 quando a hiponatremia ocorre em uma criança ou em vários membros da família, ou quando é refratária ao tratamento com uma vaptana (ver adiante). Nesse caso, deve-se determinar a AVP plasmática para confirmar se ela está apropriadamente suprimida na presença de hiponatremia e antidiurese, e deve-se realizar, se possível, o sequenciamento do gene do receptor V_2.

TRATAMENTO HIPONATREMIA

O tratamento da hiponatremia difere de acordo com o tipo e a gravidade e a duração dos sintomas. Na SIADH sintomática aguda, a meta deve consistir em elevar a osmolaridade e/ou o sódio plasmáticos em uma taxa em torno de 1% por hora até alcançar níveis de cerca de 270 mOsmol/L e 130 mEq/L, respectivamente. Isso pode ser obtido de duas maneiras. Uma delas consiste na infusão de solução salina hipertônica (3%) em uma velocidade de cerca de 0,05 mL/kg de peso corporal por minuto. Esse tratamento também tem a vantagem de corrigir a deficiência de sódio, que é responsável em parte pela hiponatremia e que costuma produzir diurese de solutos, que serve para remover parte do excesso de água. O outro tratamento consiste em reduzir a água corporal pela administração de um antagonista do receptor de AVP2 (vaptana) para bloquear o efeito antidiurético da AVP e aumentar o débito urinário (Fig. 404.7). Uma das vaptanas, um antagonista V_2/V_{1a} combinado (conivaptana), foi aprovada para tratamento IV hospitalar da SIADH de curto prazo, e outras vaptanas estão em vários estágios de desenvolvimento. Com ambas as abordagens, a ingestão de líquidos deve ser restrita para uma quantidade inferior ao débito urinário, e deve-se verificar o nível sérico de sódio pelo menos uma vez a cada 2 horas para assegurar que não esteja aumentando muito rápido ou excessivamente. Essa situação pode resultar em mielinólise pontina central, uma síndrome neurológica aguda e potencialmente fatal, caracterizada por quadriparesia, ataxia e movimentos extraoculares anormais.

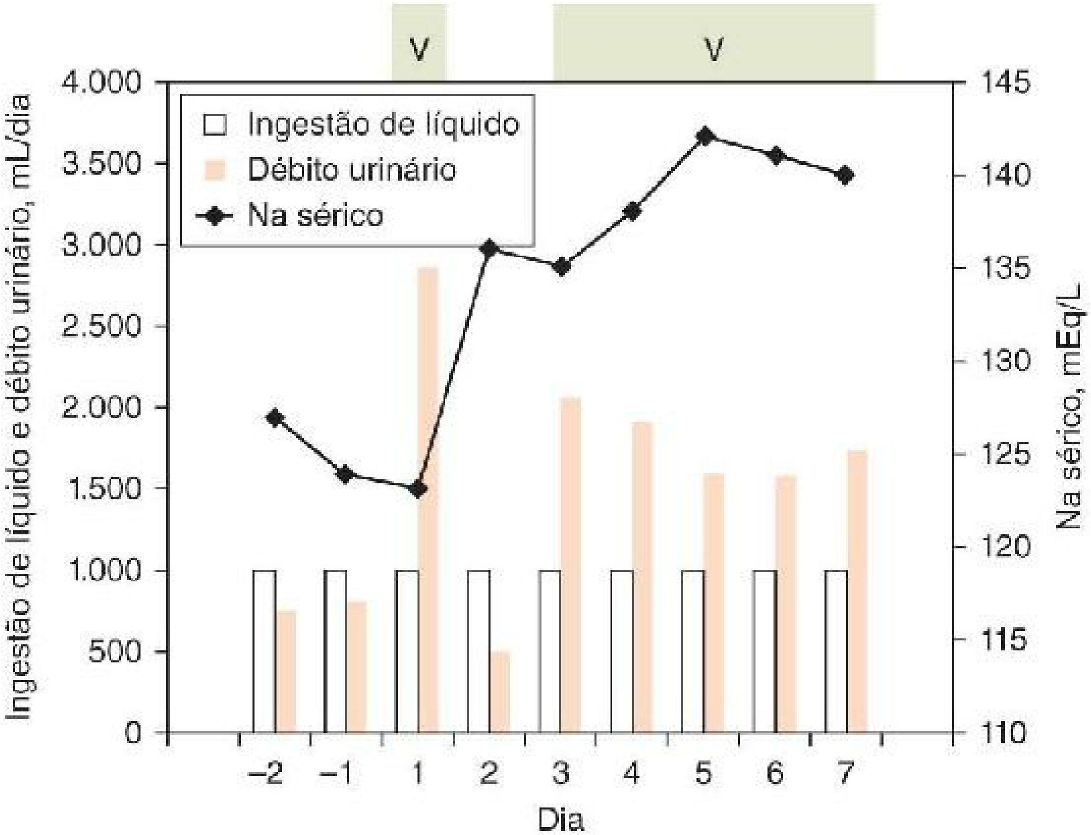

FIGURA 404.7 Efeito da terapia com vaptana sobre o balanço hídrico em um paciente com síndrome crônica de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). Os períodos de terapia com vaptana (V) estão indicados pelos retângulos de coloração verde na parte superior. O débito urinário está indicado por barras cor de laranja. A ingestão de líquidos é mostrada pelas barras abertas. A ingestão foi restrita para 1 L/dia. O sódio sérico está indicado pela linha preta. Observe que o sódio aumentou progressivamente quando a vaptana aumentou o débito urinário para níveis que claramente ultrapassam a ingestão de líquidos.

Na SIADH crônica e/ou minimamente sintomática, a hiponatremia pode e deve ser corrigida gradualmente. Essa correção pode ser obtida por uma restrição da ingestão total de líquidos para menos da soma das perdas urinárias e insensíveis. Como a água proveniente dos alimentos (300 a 700 mL/dia) aproxima-se em geral das perdas insensíveis basais nos adultos, a meta deve consistir em reduzir a ingestão discricionária total (todos os líquidos) para um valor aproximadamente de 500 mL inferior ao débito urinário. A adesão do paciente a esse esquema costuma ser problemática e, mesmo quando obtida, em geral reduz a água corporal e aumenta o sódio sérico em apenas cerca de 1 a 2% por dia. Portanto, abordagens adicionais são geralmente desejáveis, se não necessárias. A melhor abordagem ao tratamento da SIADH crônica consiste na administração de uma vaptana oral, a tolvaptana, um antagonista V_2 seletivo que também aumenta a excreção urinária de água ao bloquear o efeito antidiurético da AVP. Pode ser também necessária alguma restrição na ingestão de líquidos para obter um controle satisfatório da hiponatremia. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento da SIADH não emergencial com administração inicial com o paciente hospitalizado. Outras abordagens incluem a demeclociclina, 150 a 300 mg via oral (VO), três ou quatro vezes ao dia, ou fludrocortisona, 0,05 a 0,2 VO, duas vezes ao dia. O efeito da demeclociclina manifesta-se em 7 a 14 dias e é devido à indução de uma forma reversível de DI nefrogênico. Os efeitos colaterais potenciais consistem em fototoxicidade e azotemia. O efeito da fludrocortisona também leva 1 a 2 semanas e deve-se, em parte, à retenção aumentada de sódio e, possivelmente, à inibição da sede. O fármaco também aumenta a excreção urinária de potássio, o que pode exigir uma reposição mediante ajustes dietéticos ou suplementos, e pode induzir hipertensão, exigindo, em certas ocasiões, a interrupção do tratamento.

Na hiponatremia euvolêmica causada por náusea e vômitos prolongados ou pela deficiência isolada de glicocorticoides (tipo III), todas as anormalidades podem ser corrigidas rapidamente e por inteiro pela administração de um antiemético ou de doses de estresse de hidrocortisona (para a deficiência de glicocorticoides). A exemplo de outros tratamentos, é preciso ter cuidado para assegurar que o sódio sérico não aumente muito rapidamente ou alcance valores muito elevados.

Na SIAD causada por mutação ativadora do receptor V_2, os antagonistas de V_2 em geral não bloqueiam a antidiurese nem elevam a osmolaridade/sódio plasmáticos. Nessa condição, foi constatado que o uso de um diurético osmótico, como a ureia, é efetivo na prevenção ou na correção da hiponatremia. Todavia, algumas vaptanas podem ser efetivas em pacientes com um tipo diferente de mutação ativadora, de modo que a resposta a essa terapia pode não ser previsível nem diagnóstica.

Na hiponatremia hipervolêmica, a restrição hídrica também é apropriada e de certa forma efetiva quando pode ser mantida. Entretanto, a infusão de solução salina hipertônica está contraindicada, já que ela aumenta ainda mais o sódio corporal total e o edema e pode precipitar descompensação cardiovascular. Todavia, à semelhança da SIADH, os antagonistas do receptor de V_2 também são seguros e efetivos no tratamento da hipernatremia hipervolêmica causada por insuficiência cardíaca congestiva. A tolvaptana foi aprovada pela Food and Drug Administration para essa indicação, com a ressalva de que o tratamento deve ser iniciado ou reiniciado no hospital. Seu uso também deve limitar-se a 30 dias, visto que os relatos de períodos mais prolongados de administração podem estar associados a uma bioquímica hepática anormal.

Na hiponatremia hipovolêmica, o defeito na secreção de AVP e no balanço hídrico em geral pode ser corrigido rapidamente e com facilidade com a interrupção da perda de sódio e de água e/ou reposição dos déficits por via oral ou por infusão IV de solução salina normal ou hipertônica. À semelhança do tratamento de outras formas de hiponatremia, é preciso ter cuidado para assegurar que o sódio plasmático não aumente muito rapidamente ou alcance níveis demasiado elevados. A restrição de líquidos e a administração de antagonistas da AVP estão contraindicadas para a hiponatremia tipo II, pois apenas agravariam a depleção de volume subjacente, podendo resultar em colapso hemodinâmico.

PERSPECTIVAS GLOBAIS

A incidência, as características clínicas, a etiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico diferencial e os tratamentos dos distúrbios hidreletrolíticos nos países tropicais e não industrializados diferem, em alguns aspectos, daqueles nos Estados Unidos e em outras partes industrializadas do mundo. Por exemplo, a hiponatremia parece ser mais comum e tem mais tendência a ser causada por doenças infecciosas, como cólera, shigelose e outros distúrbios diarreicos. Nessas circunstâncias, a hiponatremia resulta, provavelmente, de perdas gastrintestinais de sal e de água (hipovolemia tipo II), porém outras anormalidades também podem contribuir, incluindo toxinas infecciosas não definidas. As causas do DI são semelhantes no mundo inteiro, à exceção da malária e de venenos de cobras ou picadas de insetos, que são muito mais comuns.

405

Distúrbios da glândula tireoide

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

A glândula tireoide produz dois hormônios relacionados, a tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3) **(Fig. 405.1)**. Atuando por meio dos receptores de hormônios tireoidianos α e β, esses hormônios desempenham um papel extremamente importante na diferenciação celular durante o desenvolvimento e ajudam a manter a homeostase termogênica e metabólica no adulto. As doenças autoimunes da tireoide podem estimular a superprodução de hormônios tireoidianos (*tireotoxicose*) ou causar destruição da glândula e deficiência hormonal (*hipotireoidismo*). Além disso, os nódulos benignos e várias formas de câncer de tireoide são relativamente comuns, podendo ser identificados pelo exame físico.

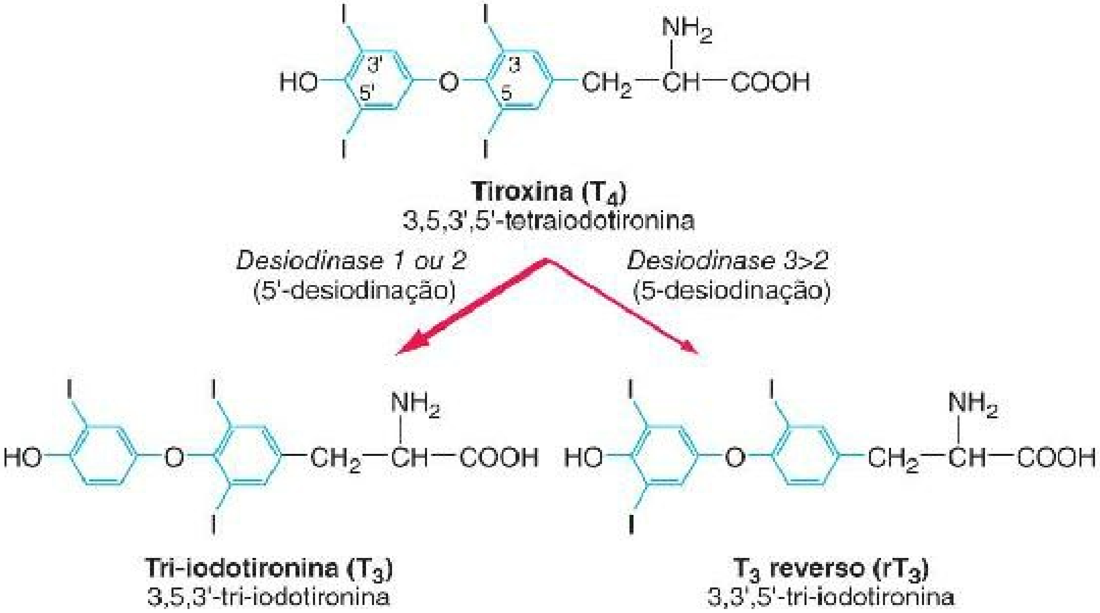
Tiroxina (T_4)
3,5,3',5'-tetraiodotironina
Desiodinase 1 ou 2
(5'-desiodinação)
Desiodinase 3>2
(5-desiodinação)
Tri-iodotironina (T_3)
3,5,3'-tri-iodotironina
T_3 reverso (rT_3)
3,3',5'-tri-iodotironina

FIGURA 405.1 Estruturas dos hormônios tireoidianos. A tiroxina (T_4) contém quatro átomos de iodo. A desiodinação leva à produção do potente hormônio tri-iodotironina (T_3) ou do hormônio inativo, o T_3 reverso.

ANATOMIA E DESENVOLVIMENTO

A tireoide (do grego *thyreos,* escudo, mais *eidos,* forma) consiste em dois lobos conectados por um istmo. Está localizada adiante da traqueia, entre a cartilagem cricóidea e a incisura supraesternal. A tireoide normal pesa 12 a 20 g, sendo altamente vascularizada e de consistência macia. Quatro glândulas paratireoides, que produzem o paratormônio **(Cap. 424)**, estão localizadas posteriormente a cada polo da tireoide. Os nervos laríngeos recorrentes atravessam as bordas laterais da tireoide, devendo ser identificados durante a cirurgia dessa glândula para evitar a lesão e a paralisia das pregas vocais.

A tireoide se desenvolve a partir do soalho da faringe primitiva durante a terceira semana de gestação. A glândula em desenvolvimento migra ao longo do ducto tireoglosso para alcançar sua localização final no pescoço. Tal característica é responsável pela rara localização ectópica do tecido tireoidiano na base da língua (tireoide lingual), assim como pela ocorrência de cistos do ducto tireoglosso ao longo desse trato de desenvolvimento. A síntese dos hormônios tireoidianos começa normalmente com cerca de 11 semanas de gestação.

Os derivados da crista neural provenientes do corpo ultimobranquial dão origem às células C medulares da tireoide que produzem calcitonina, um hormônio redutor do cálcio. As células C ficam espalhadas por toda a glândula, apesar de sua densidade ser maior na junção do terço superior com os dois terços inferiores da glândula. Nos humanos, a calcitonina desempenha um papel mínimo na homeostase do cálcio, porém as células C são importantes, devido ao seu envolvimento no câncer medular da tireoide.

O desenvolvimento da tireoide é coordenado pela expressão sincronizada de vários fatores de transcrição de desenvolvimento. O fator de transcrição da tireoide (TTF)-1, o TTF-2 e o par de homeobox-8 (PAX-8) são expressos seletivamente, porém não exclusivamente, na tireoide. Em combinação, determinam o desenvolvimento das células tireoidianas e a indução de genes específicos da tireoide, como a tireoglobulina (Tg), a peroxidase tireoidiana (TPO), o cotransportador do sódio-iodeto (Na^+/I^-, NIS) e o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH-R). As mutações nesses fatores de transcrição do desenvolvimento ou de seus genes-alvo distais constituem causas raras de agenesia ou disormonogênese da tireoide, embora as causas da maioria das formas de hipotireoidismo congênito permaneçam desconhecidas **(Quadro 405.1)**. Como o hipotireoidismo congênito ocorre em cerca de 1 em 4.000 recém-nascidos, a triagem neonatal é feita agora na maioria dos países industrializados (ver adiante). A passagem transplacentária do hormônio tireoidiano materno ocorre antes de a tireoide fetal começar a funcionar e proporciona um suporte hormonal parcial ao feto com hipotireoidismo congênito. A reposição precoce do hormônio tireoidiano em recém-nascidos com hipotireoidismo congênito previne anormalidades de desenvolvimento potencialmente graves.

QUADRO 405.1 **CAUSAS GENÉTICAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**

Proteína

defeituosa do gene	Herança	Consequências
PROP-1	Autossômica recessiva	Deficiências combinadas dos hormônios hipofisários com a preservação do hormônio adrenocorticotrófico
PIT-1	Autossômica recessiva Autossômica dominante	Deficiências combinadas de hormônio do crescimento, prolactina e hormônio estimulante da tireoide (TSH)
TSHβ	Autossômica recessiva	Deficiência de TSH
TTF-1 (TITF-1)	Autossômica dominante	Hipoplasia tireoidiana variável, coreoatetose, problemas pulmonares
TTF-2 (FOXE-1)	Autossômica recessiva	Agenesia da tireoide, atresia de coana, cabelos eriçados
PAX-8	Autossômica dominante	Disgenesia da tireoide
Receptor de TSH	Autossômica recessiva	Resistência ao TSH
$G_{S\alpha}$ (osteodistrofia hereditária de Albright)	Autossômica dominante	Resistência ao TSH
Cotransportador de Na^+/I^-	Autossômica recessiva	Incapacidade de transportar iodeto
DUOX2 (THOX2)	Autossômica dominante	Defeito de organificação
DUOXA2	Autossômica recessiva	Defeito de organificação
Peroxidase tireoidiana	Autossômica recessiva	Organificação defeituosa do iodeto
Tireoglobulina	Autossômica recessiva	Síntese defeituosa dos hormônios tireoidianos
Pendrina	Autossômica recessiva	Síndrome de Pendred: surdez neurossensorial e defeito parcial da organificação na tireoide
Desalogenase 1	Autossômica recessiva	Perda de reutilização do iodeto

A tireoide consiste em inúmeros folículos esféricos constituídos por células foliculares tireoidianas que circundam o coloide secretado, um líquido proteináceo que contém grandes quantidades de tireoglobulina, o precursor proteico dos hormônios tireoidianos (Fig. 405.2). As células foliculares tireoidianas são polarizadas – a superfície basolateral se justapõe à corrente sanguínea, e a superfície apical está voltada para o lúmen folicular. A demanda aumentada de hormônio tireoidiano é regulada pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), que se liga a seu receptor na superfície basolateral das células foliculares. Essa ligação leva à reabsorção da Tg do lúmen folicular e à proteólise no citoplasma, encaminhando os hormônios tireoidianos para secreção na corrente sanguínea.

REGULAÇÃO DO EIXO TIREOIDIANO

O TSH, que é secretado pelas células tireotróficas da adeno-hipófise, desempenha um papel primordial no controle do eixo tireoidiano e funciona como o marcador fisiológico mais útil da ação dos hormônios tireoidianos. O TSH é um hormônio de 31 kDa constituído por subunidades α e β; a subunidade α é comum aos outros hormônios glicoproteicos (hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, gonadotrofina coriônica humana [hCG]), enquanto a subunidade β é exclusiva do TSH. A extensão e a natureza da modificação dos carboidratos são moduladas pela estimulação do hormônio liberador da tireotrofina (TRH) e influenciam a atividade biológica do hormônio.

O eixo tireoidiano é um exemplo clássico de alça de *feedback* endócrino. O TRH hipotalâmico estimula a produção hipofisária de TSH, o qual, por sua vez, estimula a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos atuam por *feedback* negativo predominantemente por meio do receptor de hormônio tireoidiano β2 (TRβ2) para inibir a produção de TRH e TSH **(Fig. 405.2)**. O ponto de ajuste nesse eixo é estabelecido pelo TSH. O TRH é o principal regulador positivo da síntese e secreção do TSH. O pico da secreção de TSH ocorre cerca de 15 minutos após a administração de TRH exógeno. Dopamina, glicocorticoides e somatostatina suprimem o TSH, porém não apresentam uma grande importância fisiológica, exceto quando esses agentes são administrados em doses farmacológicas. Os níveis reduzidos de hormônio tireoidiano elevam a produção basal de TSH e aumentam a estimulação de TSH mediada por TRH. Os altos níveis de hormônio tireoidiano suprimem rápida e diretamente a secreção e expressão gênica do TSH e inibem a estimulação do TSH pelo TRH, indicando que os hormônios tireoidianos constituem os reguladores dominantes da produção de TSH. Como outros hormônios hipofisários, o TSH é liberado de maneira pulsátil e exibe um ritmo diurno; seus níveis mais altos ocorrem à noite. Entretanto, essas excursões do TSH são moderadas em comparação àquelas dos outros hormônios hipofisários, em parte porque o TSH possui meia-vida plasmática relativamente longa (50 minutos). Como consequência, as mensurações isoladas do TSH são adequadas para determinar seu nível circulante. O TSH é dosado utilizando ensaios imunorradiométricos, que são altamente sensíveis e específicos. Esses ensaios diferenciam prontamente os valores normais de TSH dos níveis suprimidos; por conseguinte, o TSH pode ser usado para estabelecer o diagnóstico de hipertireoidismo (TSH baixo), bem como de hipotireoidismo (TSH alto).

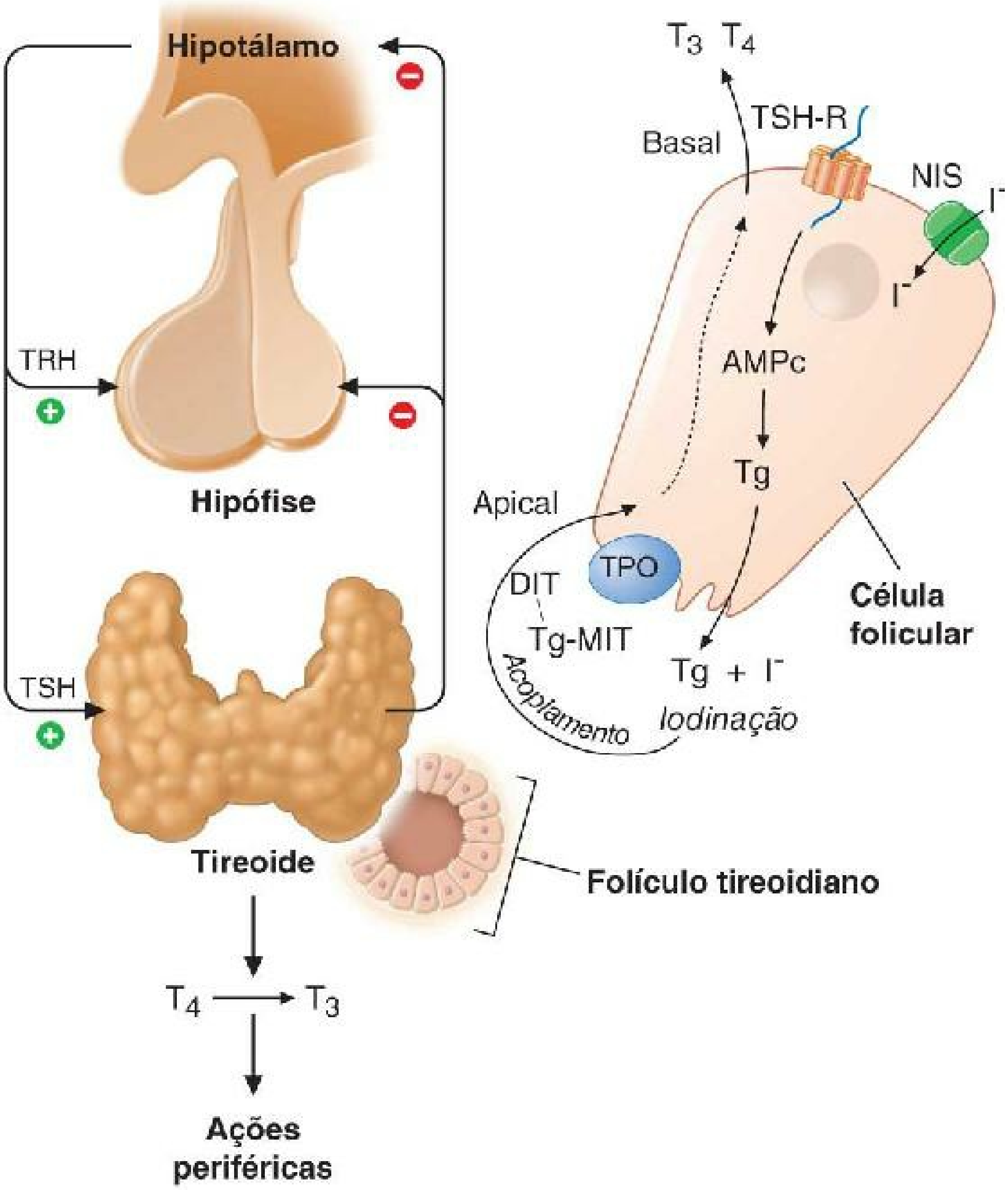
Hipotálamo
TRH
Hipófise
TSH
Tireoide
T_4 → T_3
Ações periféricas
Folículo tireoidiano
T_3 T_4
Basal
TSH-R
NIS
I⁻
I⁻
AMPc
Tg
Apical
TPO
DIT
Tg-MIT
Tg + I⁻
Acoplamento
Iodinação
Célula folicular

FIGURA 405.2 Regulação da síntese dos hormônios tireoidianos. ***À esquerda.*** Os hormônios tireoidianos T_4 e T_3 inibem, por *feedback*, a produção hipotalâmica do hormônio liberador da tireotrofina (TRH) e a produção hipofisária do hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH estimula a produção de T_4 e T_3 pela glândula tireoide. ***À direita.*** Os folículos tireoidianos são formados por células epiteliais tireoidianas que circundam o coloide proteico, o qual contém tireoglobulina. As células foliculares, que são polarizadas, sintetizam a tireoglobulina e realizam a biossíntese dos hormônios tireoidianos (ver texto para mais detalhes). DIT, di-iodotirosina; MIT, monoiodotirosina; NIS, cotransportador do sódio-iodeto; Tg, tireoglobulina; TPO, peroxidase tireoidiana; TSH-R, receptor do hormônio estimulante da tireoide.

SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

SÍNTESE DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Os hormônios tireoidianos derivam da Tg, uma grande glicoproteína iodada. Após ser secretada no folículo tireoidiano, a Tg é iodada aos resíduos de tirosina, que não subsequentemente acoplados por meio de uma ligação éter. A recaptação de Tg dentro da célula folicular da tireoide possibilita a proteólise e a liberação de T_4 e T_3 recém-sintetizadas.

Metabolismo e transporte do iodo A captação do iodo é uma primeira etapa extremamente importante na síntese dos hormônios tireoidianos. O iodo ingerido liga-se às proteínas séricas, em particular à albumina. O iodo livre é excretado na urina. A tireoide extrai o iodo da circulação de maneira altamente eficiente. Por exemplo, 10 a 25% do marcador radioativo (p. ex., ^{123}I) são captados pela glândula tireoide normal durante um período de 24 horas; esse valor pode alcançar 70 a 90% na doença de Graves. A captação do iodo é mediada pelo NIS, que é expresso na membrana basolateral das células foliculares da tireoide. O NIS se expressa mais altamente na tireoide, porém níveis baixos estão presentes nas glândulas salivares, na mama que está produzindo leite e na placenta. O mecanismo de transporte do iodo é altamente regulado, permitindo a adaptação às variações no suprimento dietético. Os baixos níveis de iodo fazem aumentar a quantidade de NIS e estimulam a captação, enquanto os altos níveis de iodo suprimem a expressão de NIS e a captação. A expressão seletiva de NIS na tireoide torna possível a cintilografia da tireoide, o tratamento do hipertireoidismo e a ablação do câncer de tireoide com os radioisótopos do iodo sem efeitos significativos sobre os outros órgãos. A mutação do gene *NIS* é uma causa rara do hipotireoidismo congênito, enfatizando sua importância na síntese dos hormônios tireoidianos. Outro transportador do iodo, a pendrina, localiza-se na superfície apical das células tireoidianas e medeia o efluxo de iodo para dentro do lúmen. A mutação do gene da *pendrina* causa a *síndrome de Pendred*, um distúrbio caracterizado por organificação defeituosa do iodo, bócio e surdez neurossensorial.

A deficiência de iodo é prevalente em muitas regiões montanhosas, assim como na África Central, no centro da América do Sul e no norte da Ásia **(Fig. 405.3)**. A Europa continua apresentando uma leve deficiência de iodo, e os levantamentos de saúde indicam um declínio da ingestão de iodo nos Estados Unidos e na Austrália. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 2 bilhões de pessoas apresentam deficiência de iodo, com base nos dados da excreção urinária. Em áreas de deficiência relativa de iodo, observa-se uma prevalência aumentada de bócio e, quando a deficiência é grave, de hipotireoidismo e cretinismo. O *cretinismo* caracteriza-se por deficiência intelectual e retardo do crescimento ocorrendo quando crianças que vivem em regiões com deficiência de iodo não são tratadas com iodo ou com hormônio tireoidiano para restaurar os níveis normais de hormônio tireoidiano no início da vida. Com bastante frequência, tais crianças nascem de mães com deficiência de iodo, sendo provável que a deficiência materna de hormônio tireoidiano possa agravar essa condição. A deficiência concomitante de selênio também pode contribuir para as manifestações neurológicas do cretinismo. A suplementação de iodo no sal, no pão e em outras substâncias alimentares reduziu acentuadamente a prevalência do cretinismo. Infelizmente, porém, a deficiência de iodo continua sendo a causa mais comum da deficiência intelectual passível de prevenção, na maioria das vezes por causa da resistência da sociedade aos aditivos alimentares ou do custo da suplementação. Além do cretinismo evidente, uma leve deficiência de iodo pode acarretar sutil redução no quociente de inteligência (QI). O suprimento excessivo de iodo, por meio de suplementos ou alimentos enriquecidos com iodo (p. ex., moluscos, algas marinhas), está associado a uma incidência maior de doença autoimune da tireoide. A ingestão diária média recomendada de iodo é de 150 a 250 µg/dia para adultos, 90 a 120 µg/dia para crianças e 250 µg/dia para mulheres grávidas e durante a amamentação. O iodo urinário é >10 µg/dL nas populações com suficiência de iodo.

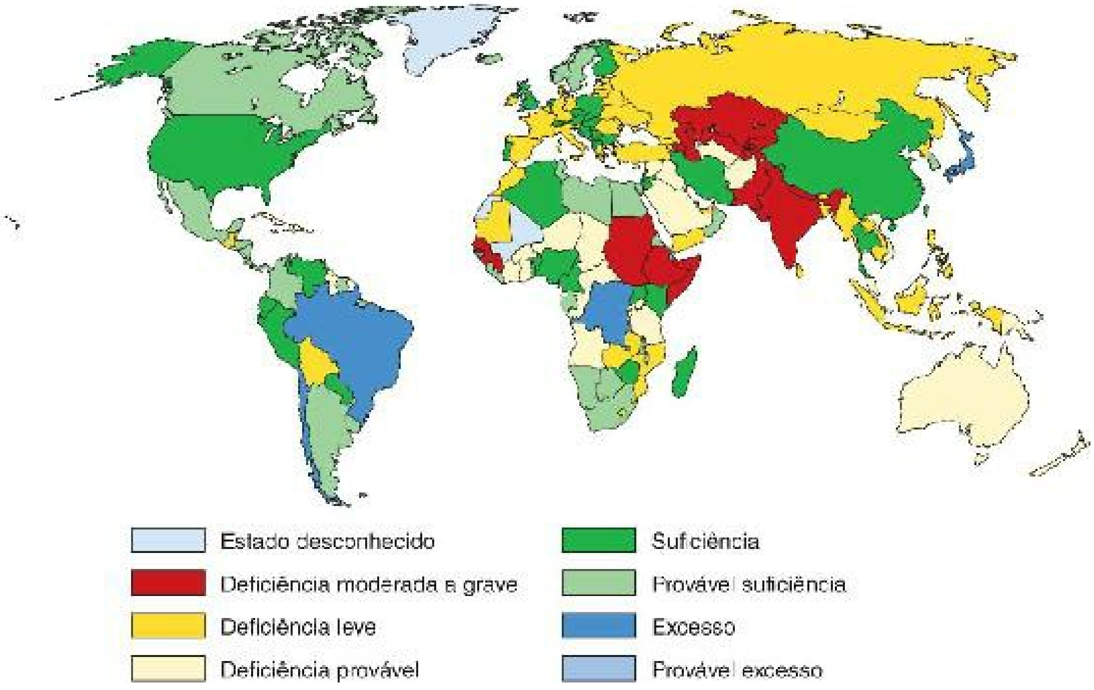

FIGURA 405.3 Estado nutricional mundial em relação ao iodo. Os dados são da Organização Mundial da Saúde e do International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (*http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html*).

Organificação, acoplamento, armazenamento e liberação Após a sua entrada na tireoide, o iodeto é captado e transportado até a membrana apical das células foliculares tireoidianas, onde é oxidado em uma reação de organificação que envolve a TPO e o peróxido de hidrogênio produzido pela oxidase dual (DUOX) e pelo fator de maturação de DOUX (DUOXA). O átomo de iodo reativo é acrescentado a resíduos selecionados de tirosil dentro da Tg, uma grande proteína dimérica (660 kDa) que consiste em 2.769 aminoácidos. A seguir, as iodotirosinas na Tg são acopladas por meio de ligação éter em uma reação também catalisada pela TPO. Tanto a T_4 quanto a T_3 podem ser produzidas por essa reação, dependendo do número de átomos de iodo presentes nas iodotirosinas. Após o seu acoplamento, a Tg é levada de volta à célula tireoidiana, onde é processada nos lisossomos para liberar T_4 e T_3. As monoiodotirosinas e di-iodotirosinas (MIT, DIT) não acopladas são desiodinadas pela enzima desalogenase, reciclando, desse modo, qualquer iodo que não tenha sido transformado em hormônios tireoidianos.

Os distúrbios da síntese dos hormônios tireoidianos são causas raras de hipotireoidismo congênito. A maioria desses distúrbios é decorrente de mutações recessivas na TPO ou Tg, porém também foram identificados defeitos no TSH-R, NIS, pendrina, geração do peróxido de hidrogênio e desalogenase. Por causa do defeito biossintético, a glândula é incapaz de sintetizar quantidades adequadas de hormônio, dando origem a um TSH aumentado e um grande bócio.

Ação do TSH O TSH regula a função da glândula tireoide por meio do TSH-R, um receptor acoplado à proteína G (GPCR) que apresenta sete domínios transmembrana. O TSH-R é acoplado à subunidade α da proteína G estimuladora ($G_{s\alpha}$), que ativa a adenilato-ciclase, resultando em produção aumentada de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O TSH estimula também a renovação de fosfatidil-inositol por ativar a fosfolipase C. O papel funcional do TSH-R é exemplificado pelas consequências das mutações de ocorrência natural. As mutações recessivas com perda de função causam hipoplasia da tireoide e hipotireoidismo congênito. As mutações dominantes com ganho de função causam hipertireoidismo esporádico ou familiar que se caracteriza por bócio, hiperplasia das células da tireoide e função autônoma. A maioria dessas mutações ativadoras ocorre no domínio transmembrana do receptor. Essas mutações simulam as alterações de conformação induzidas pela ligação do TSH ou pelas interações das imunoglobulinas estimulantes da tireoide (TSI) na doença de Graves. As mutações ativadoras de TSH-R ocorrem também como eventos somáticos, acarretando a seleção clonal e expansão das células foliculares tireoidianas afetadas e resultando na formação de nódulos tireoidianos de funcionamento autônomo (ver adiante).

Outros fatores que influenciam a síntese e a liberação dos hormônios O TSH é o regulador hormonal dominante do crescimento e da função da tireoide, porém uma ampla variedade de fatores de crescimento, cuja maioria é produzida localmente na própria glândula, também influencia a síntese dos hormônios tireoidianos. Eles incluem o fator do crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1), o fator de crescimento epidérmico, o fator de crescimento transformador β (TGF-β), as endotelinas e várias citocinas. Os papéis quantitativos desses fatores não são bem compreendidos, sendo, porém, importantes em certos estados patológicos. Na acromegalia, por exemplo, os maiores níveis de hormônio do crescimento e IGF-1 estão associados ao bócio e à predisposição para o bócio multinodular (BMN). Certas citocinas e interleucinas (IL), produzidas em associação com a doença tireoidiana autoimune, induzem ao crescimento da tireoide, enquanto outras resultam em apoptose. A deficiência de iodo induz a um aumento no fluxo sanguíneo para a tireoide assim como uma super-regulação do NIS, estimulando uma captação mais eficiente de iodo. O excesso de iodo inibe transitoriamente a organificação do iodo na tireoide, fenômeno conhecido como *efeito de Wolff-Chaikoff*. Nos indivíduos com uma tireoide normal, a glândula consegue escapar desse efeito inibitório, e a organificação do iodo recomeça; porém, a ação supressiva dos altos níveis de iodo pode persistir nos pacientes com doença autoimune subjacente da tireoide.

TRANSPORTE E METABOLISMO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Proteínas séricas de ligação A T_4 é secretada pela glândula tireoide em um excesso de aproximadamente 20 vezes em relação à T_3 **(Quadro 405.2)**. Ambos os hormônios estão ligados a proteínas plasmáticas, como a globulina de ligação da tiroxina (TBG), a transtiretina (TTR, antes conhecida como pré-albumina de ligação da tiroxina, ou TBPA) e albumina. As proteínas plasmáticas de ligação aumentam o reservatório de hormônio circulante, retardam a depuração hormonal e podem modular o fornecimento do hormônio para certos locais teciduais. A concentração de TBG é relativamente baixa (1 a 2 mg/dL); todavia, em razão de sua alta afinidade pelos hormônios tireoidianos ($T_4 > T_3$), transporta cerca de 80% dos hormônios ligados. A albumina possui uma afinidade relativamente baixa pelos hormônios tireoidianos, porém ocorre em alta concentração plasmática (cerca de 3,5 g/dL) e liga-se a até 10% da T_4 e 30% da T_3. A TTR transporta cerca de 10% da T_4, porém pouca T_3.

QUADRO 405.2 CARACTERÍSTICAS DA T_4 e T_3 CIRCULANTES

Propriedade do hormônio	T_4	T_3
Concentrações séricas		
Hormônio total	8 μg/dL	0,14 μg/dL
Fração do hormônio total na forma livre (não ligada)	0,02%	0,3%
Hormônio livre (não ligado)	$21 \times 10^{-12} M$	$6 \times 10^{-12} M$
Meia-vida sérica	7 dias	2 dias

Fração proveniente diretamente da tireoide	100%	20%
Taxa de produção, incluindo conversão periférica	90 µg/dia	32 µg/dia
Fração do hormônio intracelular	~20%	~70%
Potência metabólica relativa	0,3	1
Ligação ao receptor	$10^{-10}M$	$10^{-11}M$

Quando os efeitos das várias proteínas de ligação são combinados, cerca de 99,98% da T_4 e 99,7% da T_3 estão ligados às proteínas. Como a T_3 está menos firmemente ligada do que a T_4, a fração de T_3 livre é maior do que a T_4 não ligada, porém existe uma menor quantidade de T_3 não ligada na circulação, visto que ela é produzida em menores quantidades e depurada mais rápido do que a T_4. As concentrações não ligadas ou “livres” dos hormônios são de cerca de 2×10^{-11} *M* para a T_4 e cerca de 6×10^{-12} *M* para a T_3, o que corresponde, aproximadamente, às constantes de ligação dos receptores para esses hormônios (ver adiante). Admite-se que o hormônio não ligado (livre) torna-se biologicamente disponível para os tecidos. Entretanto, os mecanismos homeostáticos que regulam o eixo tireoidiano são dirigidos à manutenção das concentrações normais dos hormônios não ligados.

Anormalidades das proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos Diversas anormalidades hereditárias e adquiridas afetam as proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos. A deficiência de TBG ligada ao X está associada a níveis muito baixos de T_4 e T_3 totais. No entanto, como os níveis dos hormônios não ligados são normais, os pacientes são eutireoidianos, e os níveis de TSH se mostram normais. É importante reconhecer esse distúrbio para evitar esforços visando à normalização dos níveis totais de T_4, pois isso leva à tireotoxicose e constitui uma conduta fútil, em função da rápida depuração do hormônio na ausência de TBG. Os níveis de TBG são elevados pelo estrogênio, o que aumenta a sialilação e retarda a depuração de TBG. Como consequência, nas mulheres grávidas ou em uso de contraceptivos que contêm estrogênio, a TBG elevada aumenta os níveis totais de T_4 e T_3; todavia, os níveis de T_4 e T_3 livres estão normais. Essas características fazem parte da explicação da razão pela qual as mulheres com hipotireoidismo necessitam de maiores quantidades de reposição de L-tiroxina, visto que os níveis de TBG são aumentados pela gravidez ou pelo tratamento com estrogênio. As mutações na TBG, na TTR e na albumina podem aumentar a afinidade de ligação para a T_4 e/ou T_3 e causar distúrbios conhecidos como *hipertiroxinemia eutireoidiana* ou *hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar* (HDF) **(Quadro 405.3)**. Esses distúrbios resultam em aumento dos níveis totais de T_4 e/ou T_3, porém os níveis dos hormônios não ligados estão normais. A natureza familiar dos distúrbios e o fato de que os níveis de TSH são normais em vez de suprimidos deveriam sugerir esse diagnóstico. Os níveis hormonais livres (dosados preferencialmente por diálise) mostram-se normais na HDF. O diagnóstico pode ser confirmado utilizando os testes que medem as afinidades da ligação dos hormônios radiomarcados às proteínas transportadoras específicas, ou realizando as análises de sequência do DNA dos genes das proteínas transportadoras anormais.

QUADRO 405.3 **CONDIÇÕES ASSOCIADAS À HIPERTIROXINEMIA EUTIREOIDIANA**

Distúrbio	Causa	Transmissão	Características
Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar (HDF)	Mutações da albumina, em geral R218H	AD	T_4 aumentada T_4 livre normal T_3 raramente aumentada
TBG			
Excesso familiar	Maior produção de TBG	LX	T_4 e T_3 totais aumentadas T_4 e T_3 livres normais
Excesso adquirido	Medicações (estrogênios), gestação, cirrose, hepatite	Adquirida	T_4 e T_3 totais aumentadas T_4 e T_3 livres normais
Transtiretina[a]			
Excesso	Tumores das ilhotas	Adquirida	T_4 e T_3 habitualmente normais
Mutações	Afinidade aumentada por T_4 ou T_3	AD	T_4 e T_3 totais aumentadas T_4 e T_3 livres normais
Medicações: propranolol, ipodato, ácido iopanoico, amiodarona	Conversão $T_4 \rightarrow T_3$ diminuída	Adquirida	T_4 aumentada T_3 diminuída TSH normal ou aumentado
Resistência ao hormônio tireoidiano (RTH)	Mutações do receptor do hormônio tireoidiano β	AD	T_4 e T_3 livres aumentadas TSH normal ou aumentado Alguns pacientes clinicamente tireotóxicos

[a] Também conhecida como pré-albumina ligadora de tiroxina (TBPA).

Abreviações: AD, autossômica dominante; TBG, globulina de ligação da tiroxina; TSH, hormônio estimulante da tireoide; LX, ligada ao X.

Certas medicações, como os salicilatos e o salsalato, podem deslocar os hormônios tireoidianos das proteínas de ligação circulantes. Apesar de tais fármacos perturbarem transitoriamente o eixo tireoidiano e aumentarem os níveis dos hormônios tireoidianos livres, o TSH é suprimido até ser alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico, restaurando, dessa forma, o eutireoidismo. Os fatores circulantes associados a uma doença aguda também podem deslocar o hormônio tireoidiano das proteínas de ligação (ver "Síndrome do eutireoidiano doente", adiante).

Desiodinases A T_4 pode ser considerada um precursor para a T_3 mais potente. A T_4 é convertida em T_3 pelas enzimas desiodinases **(Fig. 405.1)**. A desiodinase tipo I, que está localizada principalmente na tireoide, no fígado e nos rins, apresenta uma afinidade relativamente baixa pela T_4. A desiodinase tipo II possui uma afinidade mais alta pela T_4, sendo encontrada sobretudo na hipófise, no cérebro, na gordura marrom e na tireoide. A expressão da desiodinase tipo II permite que a enzima regule localmente as concentrações de T_3, uma propriedade que pode ser importante no contexto da reposição de levotiroxina (T_4). A desiodinase tipo II também é regulada pelo hormônio tireoidiano; o hipotireoidismo induz a enzima, resultando em maior conversão de T_4 em T_3 em determinados tecidos, como o cérebro e a hipófise. A conversão de T_4 em T_3 é prejudicada pelo jejum, por doença sistêmica ou traumatismo agudo, contrastes orais e uma variedade de medicamentos (p. ex., propiltiouracila, propranolol, amiodarona, glicocorticoides). A desiodinase tipo III inativa a T_4 e a T_3 e constitui a fonte mais importante de T_3 reverso (rT_3), incluindo a síndrome do eutireoidiano doente. Essa enzima é expressa na placenta humana, porém não é ativa nos indivíduos sadios. Na síndrome do eutireoidiano doente, particularmente na presença de hipoperfusão, a desiodinase tipo III é ativada no músculo e no fígado. Os hemangiomas maciços que expressam a desiodinase tipo III são uma causa rara de hipotireoidismo em lactentes.

AÇÃO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO

Transporte do hormônio tireoidiano Os hormônios tireoidianos circulantes penetram nas células por difusão passiva e por meio de transportadores específicos, como o transportador monocarboxilato 8 (MCT8), o MCT10 e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1C1. Foram identificadas mutações no gene *MCT8* em pacientes com retardo psicomotor ligado ao X e com anormalidades da função tireoidiana (T_4 baixa, T_3 elevada e TSH alto). Após a sua entrada nas células, os hormônios tireoidianos atuam principalmente por meio de receptores nucleares, embora também exerçam ações não genômicas mediante estimulação das respostas enzimáticas mitocondriais e possam atuar diretamente sobre os vasos sanguíneos e o coração por meio dos receptores de integrina.

Receptores nucleares dos hormônios tireoidianos Os hormônios tireoidianos ligam-se com alta afinidade aos *receptores dos hormônios tireoidianos* (TRs) nucleares α e β.

Tanto o TRα quanto o TRβ são expressos na maioria dos tecidos, porém seus níveis relativos de expressão variam entre os órgãos; o TRα é particularmente abundante no cérebro, nos rins, nas gônadas, no músculo e no coração, enquanto a expressão de TRβ é relativamente alta na hipófise e no fígado. Ambos os receptores se unem de maneira variável para formar isoformas únicas. A isoforma TRβ2, que apresenta uma extremidade aminoterminal única, se expressa seletivamente no hipotálamo e na hipófise, onde desempenha um papel proeminente no controle por *feedback* do eixo tireoidiano (ver anteriormente). A isoforma TRα2 contém um carboxiterminal único que impede a ligação do hormônio tireoidiano; ela pode funcionar bloqueando a ação das outras isoformas do TR.

Os TRs contêm um domínio central de ligação do DNA e um domínio de ligação ao ligante C-terminal. Eles se ligam a sequências específicas de DNA, denominadas elementos de resposta tireoidianos (TRE), nas regiões promotoras dos genes-alvo **(Fig. 405.4)**. Os receptores ligam-se como homodímeros ou, mais comumente, como heterodímeros com receptores X de retinoide (RXR) **(Cap. 400e)**. O receptor ativado pode tanto estimular a transcrição gênica (p. ex., cadeia pesada α da miosina) quanto inibir a transcrição (p. ex., gene da subunidade β do TSH), dependendo da natureza dos elementos reguladores no gene-alvo.

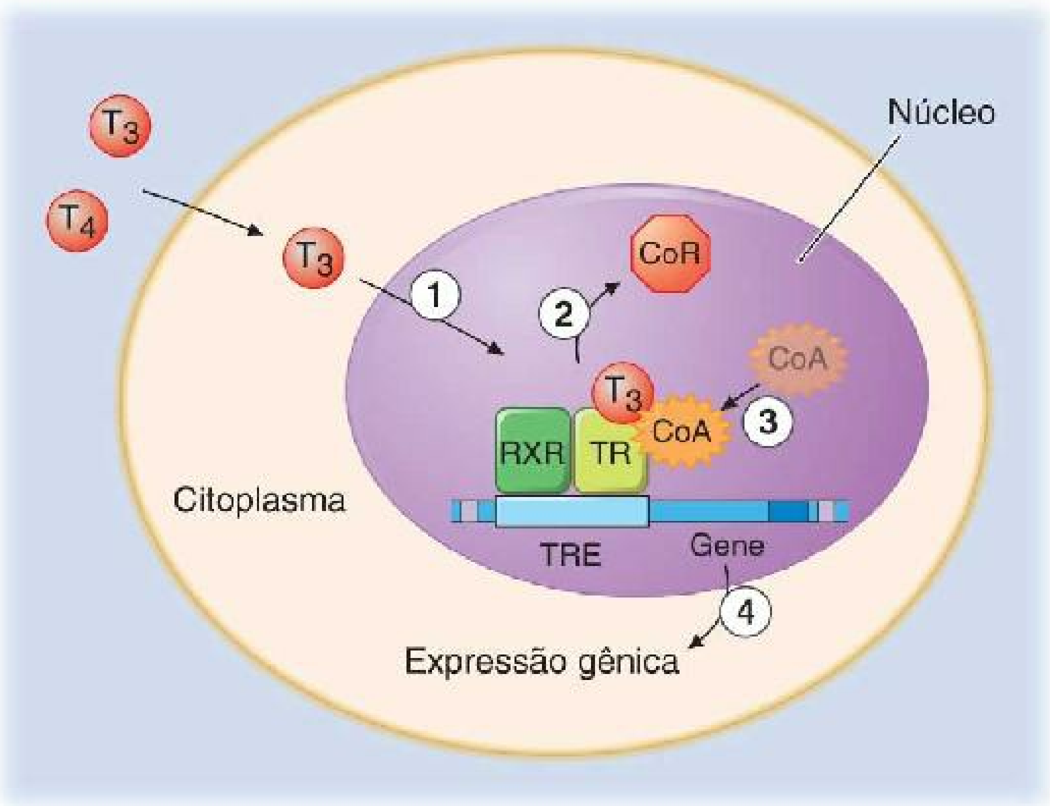

FIGURA 405.4 **Mecanismo de ação dos receptores dos hormônios tireoidianos.** O receptor do hormônio tireoidiano (TR) e o receptor X de retinoide (RXR) formam

heterodímeros que se ligam especificamente aos elementos de resposta dos hormônios tireoidianos (TRE) nas regiões promotoras dos genes-alvo. Na ausência de hormônio, o TR liga-se às proteínas correpressoras (CoR) que silenciam a expressão gênica. Os números se referem a uma série de reações ordenadas que ocorre em resposta ao hormônio tireoidiano: (1) A T_4 ou a T_3 entra no núcleo; (2) a ligação de T_3 dissocia o CoR do TR; (3) são recrutados coativadores (CoA) para o receptor ligado à T_3; e (4) a expressão gênica é alterada.

Os hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) ligam-se com afinidades semelhantes ao TRα e ao TRβ. Entretanto, diferenças estruturais nos domínios de ligação do ligante proporcionam o potencial para o desenvolvimento de agonistas ou antagonistas seletivos dos receptores, os quais estão em fase de pesquisa. A T_3 liga-se com afinidade 10 a 15 vezes maior do que a T_4, o que explica a sua maior potência hormonal. Embora a T_4 seja produzida em maiores quantidades do que a T_3, os receptores são ocupados principalmente pela T_3, refletindo a conversão da T_4 em T_3 pelos tecidos periféricos, a maior biodisponibilidade da T_3 no plasma e a maior afinidade dos receptores pela T_3. Após a ligação aos TRs, o hormônio tireoidiano induz a alterações na conformação dos receptores que modificam suas interações com os fatores de transcrição acessórios. É importante assinalar que, na ausência de ligação ao hormônio tireoidiano, os aporreceptores ligam-se a proteínas correpressoras que inibem a transcrição gênica. A ligação hormonal dissocia os correpressores e permite o recrutamento dos coativadores que aceleram a transcrição. A descoberta das interações dos TRs com os correpressores explica o fato de o TR silenciar a expressão gênica na ausência de ligação hormonal. Como resultado, a deficiência de hormônio exerce um profundo efeito sobre a expressão gênica, pois acarreta a repressão gênica, assim como a perda da estimulação induzida por hormônios. Esse conceito foi corroborado pelo achado de que a deleção direcionada do gene TR em camundongos exerce um efeito fenotípico menos pronunciado do que a deficiência hormonal.

Resistência ao hormônio tireoidiano (RTH) A RTH é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por níveis elevados desse hormônio e nível de TSH inapropriadamente normal ou elevado. Em geral, os indivíduos com RTH não exibem sinais e sintomas típicos do hipotireoidismo, pois a resistência hormonal é parcial e acaba sendo compensada pelos maiores níveis de hormônio tireoidiano. As características clínicas da RTH podem incluir bócio, transtorno de déficit de atenção, leve redução no QI, maturação esquelética retardada, taquicardia e respostas metabólicas prejudicadas ao hormônio tireoidiano.

As formas clássicas de RTH são causadas por mutações no gene TRβ. Essas mutações, localizadas em regiões restritas do domínio de acoplamento do ligante, acarretam a perda da função dos receptores. No entanto, levando-se em conta que os receptores mutantes conservam a capacidade de se dimerizar com os RXR, de se ligar ao DNA e de recrutar as proteínas correpressoras, eles funcionam como antagonistas dos receptores de TRβ e TRα normais restantes. Tal propriedade, denominada de atividade "dominante negativa", explica a modalidade autossômica dominante de transmissão. Suspeita-se desse diagnóstico quando os níveis de hormônios tireoidianos livres mostram-se aumentados sem a supressão do TSH. Anormalidades hormonais semelhantes são encontradas em outros membros da família acometidos, apesar de as mutações de TRβ se manifestarem *de novo* em cerca de 20% dos pacientes. A análise das sequências do DNA do gene TRβ permite fazer um diagnóstico definitivo. A RTH precisa ser diferenciada de outras causas de hipertiroxinemia eutireoidiana (p. ex., HDF) e da secreção inapropriada de TSH por adenomas hipofisários secretores de TSH **(Cap. 403)**. Na maioria dos pacientes, não existe indicação para qualquer tipo de tratamento; a importância de fazer o diagnóstico reside em evitar o tratamento inapropriado de um hipertireoidismo equivocado e proporcionar aconselhamento genético.

Uma forma distinta de RTH é causada por mutações no gene TRα. Os pacientes acometidos apresentam muitas manifestações clínicas de hipotireoidismo congênito, incluindo retardo do crescimento, displasia esquelética e constipação intestinal grave. Diferentemente da RTH causada por mutações em TRβ, as provas de função tireoidiana revelam níveis normais de TSH, níveis baixos ou normais de T_4 e níveis normais ou elevados de T_3. Esses achados clínicos e laboratoriais distintos ressaltam a distribuição tecidual e os papéis funcionais diferentes do TRβ e do TRα. O tratamento ideal para pacientes com RTH causada por mutações no gene TRα ainda não foi estabelecido.

EXAME FÍSICO

Além do exame da tireoide, o exame físico deve incluir uma busca de possíveis sinais de função tireoidiana anormal, bem como das características extratireoidianas de oftalmopatia e dermopatia (ver adiante). O exame do pescoço deve começar pela inspeção frontal e lateral do paciente sentado, observando quaisquer cicatrizes cirúrgicas, massas óbvias ou veias distendidas. A tireoide pode ser palpada com ambas as mãos por trás ou colocando-se adiante do paciente, utilizando os polegares para palpar cada lobo. É preferível utilizar uma combinação desses métodos, em especial quando os nódulos são pequenos. O pescoço do paciente deve ser flexionado ligeiramente para relaxar seus músculos. Após localizar a cartilagem cricóidea, o istmo, que está fixado ao terço inferior dos lobos da tireoide, pode ser identificado e, em seguida, acompanhado lateralmente para localizar cada lobo (em condições normais, o lobo direito é levemente maior do que o esquerdo). Pedindo-se que o paciente degluta goles de água, a consistência da tireoide pode ser mais bem reconhecida quando a glândula se movimenta por debaixo dos dedos do examinador.

Os elementos a serem observados são tamanho, consistência, nodularidade e qualquer hipersensibilidade ou fixação da tireoide. Deve ser feita uma estimativa do tamanho da tireoide (em geral pesa 12 a 20 g), e um desenho constitui com frequência a melhor maneira de registrar os achados. Entretanto, a ultrassonografia é o método de escolha quando é importante determinar com exatidão o tamanho da glândula. O tamanho, a localização e a consistência de quaisquer nódulos também devem ser definidos. Um sopro sobre a glândula, localizado na inserção das artérias tireóideas superior e inferior (súpero ou inferolateralmente), indica vascularização aumentada, como a que ocorre no hipertireoidismo. Se as bordas inferiores dos lobos da tireoide não forem percebidas claramente, pode existir um bócio retroesternal. Os grandes bócios retroesternais podem acarretar distensão venosa no pescoço e dificuldade respiratória, sobretudo quando os braços são erguidos (sinal de Pemberton). Com qualquer massa central acima da tireoide, a língua deve ser colocada em extensão, pois os cistos tireoglossos se deslocam para cima. O exame da tireoide não terá sido completo sem uma avaliação para a possível presença de linfadenopatia nas regiões supraclavicular e cervical do pescoço.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Dosagem dos hormônios tireoidianos As maiores sensibilidade e especificidade dos *ensaios para o TSH* aprimoraram grandemente a avaliação laboratorial da função tireoidiana. Como os níveis de TSH modificam-se dinamicamente em resposta a alterações da T_4 e da T_3, uma abordagem lógica aos testes da tireoide consiste em determinar, em primeiro lugar, se o TSH está suprimido, normal ou elevado. Com raras exceções (ver adiante), um nível normal de TSH exclui uma anormalidade primária da função tireoidiana. Essa estratégia depende da utilização dos ensaios imunoquimiluminométricos (ICMA) para o TSH suficientemente sensíveis para estabelecer a diferença entre o limite inferior da faixa de referência e os valores suprimidos que ocorrem com a tireotoxicose. Ensaios extremamente sensíveis (de quarta geração) conseguem detectar níveis de TSH ≤ 0,004 mUI/L, porém, para finalidades práticas, os ensaios sensíveis para ≤ 0,1 mUI/L são suficientes. A ampla disponibilidade do ICMA para o TSH tornou obsoleto o teste de estimulação com TRH, já que a ausência de elevação do TSH após um bolo intravenoso de 200 a 400 μg de TRH têm as mesmas implicações de um TSH basal suprimido medido pelo ICMA.

O achado de um nível anormal de TSH deve ser acompanhado pelas dosagens dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos a fim de confirmar o diagnóstico de hipertireoidismo (TSH suprimido) ou de hipotireoidismo (TSH elevado). Há ampla disponibilidade de radioimunoensaios para os níveis séricos de *T_4 total* e *T_3 total*. A T_4 e a T_3 estão altamente ligadas às proteínas, e numerosos fatores (doença, medicamentos, fatores genéticos) podem influenciar a ligação às proteínas. Por isso, é útil dosar os níveis hormonais livres ou não ligados, que correspondem ao reservatório de hormônios biologicamente disponíveis. Dois métodos diretos são usados para dosar os *hormônios tireoidianos livres* (não ligados): (1) competição dos hormônios tireoidianos livres com a T_4 radiomarcada (ou a um análogo) pela ligação a um anticorpo de fase sólida e (2) separação física da fração hormonal livre por ultracentrifugação ou diálise de equilíbrio. Os primeiros ensaios para a identificação dos hormônios livres apresentavam alguns artefatos, porém os ensaios mais recentes se correlacionam muito bem com os resultados dos métodos de separação física tecnicamente muito mais difíceis e mais caros. Um método indireto que hoje é usado com menos frequência para estimar os níveis dos hormônios tireoidianos livres (não ligados) consiste em calcular o índice de T_3 livre ou de T_4 livre a partir da concentração total de T_4 ou de T_3 e a *relação de ligação dos hormônios tireoidianos* (THBR). Esse último método deriva do *teste de captação de T_3 pela resina*, o qual determina a distribuição da T_3 radiomarcada entre uma resina absorvente e as proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos não ocupados na amostra. A ligação da T_3 marcada à resina aumenta quando existe um número reduzido de locais não ocupados de ligação às proteínas (p. ex., deficiência de TBG) ou maior quantidade de hormônio tireoidiano total na amostra; essa ligação diminui nas circunstâncias opostas. O produto da THBR e T_3 ou T_4 total proporciona o *índice de T_3 ou T_4 livre*. Com efeito, o índice serve para corrigir os valores hormonais totais anômalos causados por anormalidades na ligação hormônio-proteína.

Os níveis totais de hormônios tireoidianos estão *elevados* quando a TBG aumenta em consequência dos estrogênios (gravidez, contraceptivos orais, terapia hormonal, tamoxifeno, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, doença hepática inflamatória) e *diminuídos* quando a ligação da TBG está reduzida (androgênios, síndrome nefrótica). Os distúrbios genéticos e as doenças agudas também podem causar anormalidades nas proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos, e vários medicamentos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides [AINE]) podem interferir na ligação dos hormônios tireoidianos. Como os níveis dos hormônios tireoidianos livres são normais e o paciente encontra-se em um estado eutireoidiano em todas essas circunstâncias, os ensaios que medem o hormônio livre são preferíveis àqueles para a determinação dos hormônios tireoidianos totais.

Para a maioria das finalidades, o nível de T_4 livre (não ligado) é suficiente para confirmar a tireotoxicose; todavia, 2 a 5% dos pacientes apresentam apenas um nível elevado de T_3 (toxicose por T_3). Por conseguinte, os níveis de T_3 livre devem ser medidos em pacientes com TSH suprimido, porém com níveis normais de T_4 livre.

Existem várias condições clínicas nas quais o uso de TSH como teste de triagem pode ser enganoso, em particular sem determinações simultâneas de T_4 livre. Qualquer doença não tireoidiana grave pode causar níveis anormais de TSH (ver adiante). Embora o hipotireoidismo constitua a causa mais comum de níveis elevados de TSH, as causas raras incluem tumor hipofisário secretor de TSH **(Cap. 403)**, resistência aos hormônios tireoidianos e artefato do ensaio. Em contrapartida, um nível de TSH suprimido, particularmente de < 0,01 mUI/L, costuma indicar tireotoxicose. Entretanto, podem ser observados níveis subnormais entre 0,01 e 0,1 mUI/L durante o primeiro trimestre de gestação (devido à secreção de hCG), após tratamento do hipertireoidismo (visto que o TSH pode permanecer suprimido por vários meses) e em resposta a determinados medicamentos (p. ex., altas doses de glicocorticoides ou dopamina). Ainda mais importante, o hipotireoidismo secundário, causado por doença hipotalâmico-hipofisária, está associado a um nível de TSH variável (baixo a alto-normal), inapropriado para o nível de T_4 baixo. Portanto, *o TSH não deve ser usado como exame laboratorial isolado para avaliar a função tireoidiana em pacientes com doença hipofisária suspeitada ou conhecida.*

Os testes para os efeitos em órgãos-alvo do excesso ou depleção dos hormônios tireoidianos, como a estimativa da taxa metabólica basal, as taxas de relaxamento dos reflexos tendíneos ou o colesterol sérico, não são úteis como determinantes clínicos da função tireoidiana.

Testes para determinar a etiologia da disfunção tireoidiana A doença tireoidiana autoimune é identificada mais facilmente medindo os anticorpos circulantes contra TPO e Tg. Sabendo que os anticorpos para Tg isoladamente são incomuns, seria razoável medir apenas os anticorpos para TPO. Cerca de 5 a 15% das mulheres eutireoidianas e até 2% dos homens eutireoidianos possuem anticorpos antitireoidianos; esses indivíduos correm maior risco de vir a desenvolver disfunção da tireoide. Quase todos os pacientes com hipotireoidismo autoimune e até 80% daqueles com doença de Graves possuem anticorpos contra a TPO, geralmente em altos níveis.

As TSI são anticorpos que estimulam o TSH-R na doença de Graves. Costumam ser dosadas por ensaios de deslocamento de marcadores comercialmente disponíveis denominados TRAb (anticorpo para receptor de TSH) com base no pressuposto de que os níveis elevados na presença de hipertireoidismo clínico refletem efeitos estimuladores sobre o receptor de TSH. Utiliza-se com menos frequência um bioensaio. A principal aplicação desses ensaios consiste em prever a ocorrência de tireotoxicose neonatal causada por níveis maternos elevados de TRAb ou TSI (> 3× o limite superior do normal) no último trimestre de gestação.

Os níveis *séricos de Tg* estão elevados em todos os tipos de tireotoxicose, exceto a *tireotoxicose factícia* causada pela autoadministração do hormônio tireoidiano. Os níveis de Tg ficam maiores particularmente na tireoidite, refletindo a destruição do tecido tireoidiano e a liberação de Tg. Entretanto, a dosagem de Tg tem seu principal papel no acompanhamento dos pacientes com câncer de tireoide. Após tireoidectomia total e radioablação, os níveis de Tg devem ser indetectáveis; na ausência de anticorpos anti-Tg, os níveis dosáveis indicam uma ablação incompleta ou recidiva do câncer.

Captação de iodo radioativo e cintilografia da tireoide A glândula tireoide transporta seletivamente radioisótopos do iodo (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) e ^{99m}Tc pertecnetato, possibilitando a obtenção de imagens da tireoide e a quantificação da captação fracional do marcador radioativo.

A imagem nuclear da doença de Graves caracteriza-se por uma glândula aumentada e maior captação do marcador que se distribui homogeneamente. Os adenomas tóxicos aparecem como áreas focais de maior captação, com a captação do marcador suprimida no restante da glândula. No BMN tóxico, a glândula está aumentada – frequentemente com arquitetura distorcida –, e são observadas múltiplas áreas de captação do marcador relativamente aumentada (nódulos funcionantes) ou diminuída (parênquima da tireoide suprimido ou nódulos não funcionantes). A tireoidite subaguda, a tireoidite viral e a tireoidite pós-parto estão associadas a uma captação muito baixa devido ao dano das células foliculares e à supressão do TSH. A tireotoxicose factícia também está associada a uma baixa captação. Além disso, se houver iodo exógeno circulante em excesso (p. ex., de fontes dietéticas ou de meio de contraste iodado), a captação de radionuclídeo apresenta-se baixa, mesmo na presença de produção aumentada de hormônio tireoidiano.

A cintilografia da tireoide não é usada na avaliação de rotina de pacientes com nódulos da tireoide, porém deve ser realizada se os níveis séricos de TSH estiverem subnormais para determinar a presença de nódulos tireoidianos funcionantes. Os nódulos funcionantes ou “quentes” quase nunca são malignos, e a biópsia com aspiração por agulha fina (AAF) não está indicada. A grande maioria dos nódulos da tireoide não produz hormônio tireoidiano (nódulos “frios”), e esses nódulos têm mais tendência a ser malignos (cerca de 5 a 10%). A cintilografia de corpo inteiro e da tireoide também é usada no tratamento e vigilância do câncer de tireoide. Após tireoidectomia para câncer de tireoide, os níveis de TSH são elevados utilizando um protocolo de retirada de hormônio tireoidiano ou injeção de TSH humano recombinante (ver adiante). A administração de ^{131}I possibilita a realização de cintilografia de corpo inteiro para confirmar a ablação de remanescentes e detectar quaisquer metástases funcionantes. Além disso, a cintilografia de corpo inteiro pode ser útil na vigilância de pacientes com risco de recidiva.

Ultrassonografia da tireoide A ultrassonografia é valiosa para o diagnóstico e a avaliação de pacientes com doença nodular da tireoide (Quadro 405.4). As diretrizes baseadas em evidências recomendam a ultrassonografia da tireoide para todos os pacientes com suspeita de nódulos da tireoide pelo exame físico ou outro exame de imagem. Com o uso de transdutores lineares de 10 a 12 MHz, a resolução e a qualidade das imagens são excelentes, possibilitando a caracterização de nódulos e cistos > 3 mm. Certos padrões ultrassonográficos são altamente sugestivos de neoplasia maligna (p. ex., nódulos sólidos hipoecoicos com bordas infiltrativas e microcalcificações), enquanto outras características exibem uma correlação com uma natureza benigna (p. ex., nódulos espongiformes definidos como nódulos com múltiplas áreas císticas internas pequenas) (Fig. 405.5). Além de avaliar os nódulos da tireoide, a ultrassonografia mostra-se útil para monitorar o tamanho dos nódulos e para a aspiração de nódulos ou lesões císticas. A biópsia por AAF guiada por ultrassonografia para lesões da tireoide reduz a taxa de amostra inadequada e diminui o erro das amostras, reduzindo, assim, a taxa de resultados falso-negativos da citologia por AAF. A ultrassonografia dos compartimentos de linfonodos cervicais central e lateral é indispensável na avaliação de pacientes com câncer de tireoide, no pré-operatório e durante o acompanhamento.

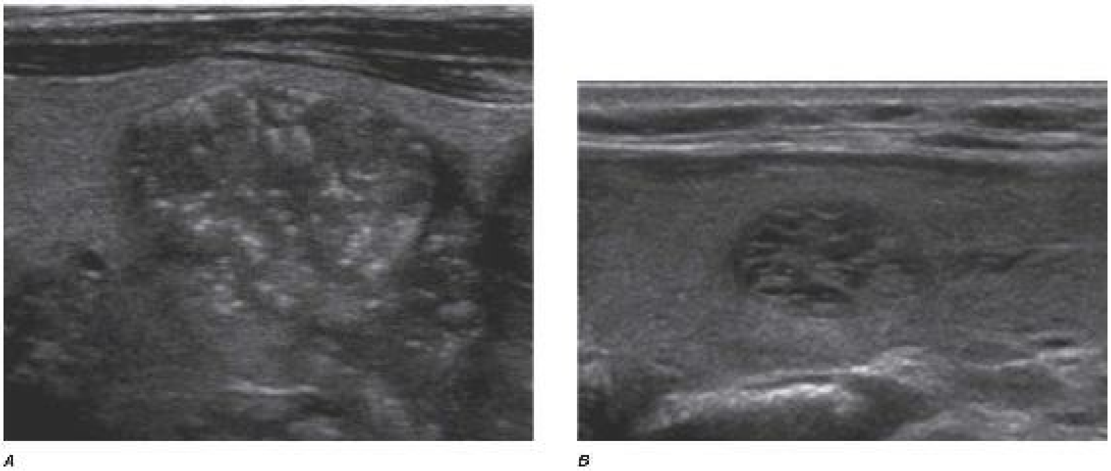

FIGURA 405.5 **Padrões ultrassonográficos dos nódulos da tireoide.** ***A.*** Padrão ultrassonográfico de alta suspeita de neoplasia maligna da tireoide (nódulo sólido hipoecoico com bordas irregulares e microcalcificações). ***B.*** Padrão ultrassonográfico de baixa suspeita de neoplasia maligna da tireoide (nódulo espongiforme com áreas microcísticas representando > 50% do volume do nódulo).

QUADRO 405.4 CARACTERÍSTICAS DA ESCALA DE CINZA DA ULTRASSONOGRAFIA ASSOCIADAS AO CÂNCER DE TIREOIDE

	Sensibilidade	Especificidade

	mediana (faixa)	mediana (faixa)
Hipoecoico em comparação com a tireoide circunjacente	81% (48-90%)	53% (36-92%)
Hipoecogenicidade marcante	41% (27-59%)	94% (92-94%)
Microcalcificações	44% (26-73%)	89% (69-98%)
Margens irregulares microlobuladas	55% (17-84%)	79% (62-85%)
Consistência sólida	86% (78-91%)	48% (30-58%)
Formato mais alto do que largo em vista transversal	48% (33-84%)	92% (82-93%)

HIPOTIREOIDISMO

A deficiência de iodo continua sendo uma causa comum de hipotireoidismo no mundo inteiro. Nas áreas com suficiência de iodo, a doença autoimune (tireoidite de Hashimoto) e as causas iatrogênicas (tratamento do hipertireoidismo) são mais comuns (Quadro 405.5).

QUADRO 405.5 **CAUSAS DO HIPOTIREOIDISMO**

Primárias

Hipotireoidismo autoimune: tireoidite de Hashimoto, tireoidite atrófica
Iatrogênico: tratamento com ^{131}I, tireoidectomia subtotal ou total, irradiação externa do pescoço para linfoma ou câncer
Fármacos: excesso de iodo (incluindo meios de contraste que contêm iodo e amiodarona), lítio, drogas antitireoidianas, ácido *p*-aminossalicílico, interferon α e outras citocinas, aminoglutetinida, inibidores da tirosina-quinase (p. ex., sunitinibe)
Hipotireoidismo congênito: tireoide ausente ou ectópica, disormonogênese, mutação de TSH-R
Deficiência de iodo
Distúrbios infiltrativos: amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, esclerodermia, cistinose, tireoidite de Riedel
Expressão excessiva da desiodinase tipo III no hemangioma infantil e em outros tumores

Transitórias

Tireoidite silenciosa, incluindo a tireoidite pós-parto
Tireoidite subaguda
Suspensão do tratamento com tiroxina suprafisiológica em indivíduos com tireoide intacta
Após tratamento com ^{131}I ou tireoidectomia subtotal para a doença de Graves

Secundárias

Hipopituitarismo: tumores, cirurgia ou irradiação da hipófise, distúrbios infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismo, formas genéticas de deficiências combinadas dos hormônios hipofisários
Deficiência ou inatividade isolada de TSH
Tratamento com bexaroteno
Doenças hipotalâmicas: tumores, traumatismo, distúrbios infiltrativos, idiopática

Abreviações: TSH, hormônio estimulante da tireoide; TSH-R, receptor de TSH.

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Prevalência O hipotireoidismo ocorre em cerca de 1 em 4.000 recém-nascidos. Pode ser transitório, especialmente quando a mãe possui anticorpos bloqueadores de TSH-R ou se recebeu drogas antitireoidianas, porém o hipotireoidismo permanente ocorre na maioria deles. O hipotireoidismo neonatal é devido à disgenesia da glândula tireoide em 80 a 85% dos casos, a erros inatos da síntese dos hormônios tireoidianos em 10 a 15% dos casos e mediado por anticorpos contra o TSH-R em 5% dos recém-nascidos afetados. As anormalidades de desenvolvimento são duas vezes mais comuns em meninas. As mutações que causam hipotireoidismo congênito estão sendo identificadas com frequência cada vez maior, porém a maioria dos casos continua sendo idiopática **(Quadro 405.1)**.

Manifestações clínicas A maioria dos lactentes parece normal por ocasião do nascimento, e menos de 10% são diagnosticados com base nas características clínicas, que incluem icterícia prolongada, problemas alimentares, hipotonia, língua aumentada de volume, maturação óssea ativada e hérnia umbilical. Ainda mais importante, se o tratamento for retardado, o resultado será um dano neurológico permanente. Além disso, pode-se observar a presença das manifestações típicas do hipotireoidismo adulto **(Quadro 405.6)**. Outras malformações congênitas, especialmente cardíacas, são quatro vezes mais comuns no hipotireoidismo congênito.

QUADRO 405.6 **SINAIS E SINTOMAS DE HIPOTIREOIDISMO (EM ORDEM DECRESCENTE DE FREQUÊNCIA)**

Sintomas	Sinais
Cansaço, fraqueza	Pele áspera e seca; extremidades periféricas frias
Pele seca	Face, mãos e pés inchados (mixedema)
Sensação de frio	Alopecia difusa
Queda do cabelo	Bradicardia
Dificuldade de concentração e problemas de memória	Edema periférico
Constipação intestinal	Relaxamento retardado dos reflexos tendíneos
Aumento de peso com apetite diminuído	Síndrome do túnel do carpo
Dispneia	Derrames serosos das cavidades
Voz rouca	
Menorragia (oligomenorreia ou amenorreia subsequentes)	
Parestesia	
Audição prejudicada	

Diagnóstico e tratamento Tendo em vista as graves consequências neurológicas do hipotireoidismo congênito não tratado, foram estabelecidos programas de triagem neonatal. Em geral, baseiam-se na determinação dos níveis de TSH ou de T_4 em amostras de sangue obtidas por punção do calcanhar. Quando o diagnóstico é confirmado, a T_4 é administrada na posologia de 10 a 15 µg/kg/dia, sendo a dose ajustada pelo monitoramento cuidadoso dos níveis de TSH. As necessidades de T_4 são relativamente grandes durante o primeiro ano de vida, e um nível circulante elevado de

T_4 costuma ser necessário para normalizar o TSH. O tratamento precoce com T_4 resulta em níveis normais de QI, porém anormalidades neurodesenvolvimentais podem ocorrer naqueles com hipotireoidismo mais grave ao diagnóstico ou quando o tratamento é protelado ou não ideal.

HIPOTIREOIDISMO AUTOIMUNE

Classificação O hipotireoidismo autoimune pode estar associado a bócio (*tireoidite com bócio* ou de Hashimoto) ou, nos estágios subsequentes da doença, há um tecido tireoidiano residual mínimo (*tireoidite atrófica*). Como o processo autoimune reduz gradualmente a função tireoidiana, existe uma fase de compensação quando os níveis normais de hormônios tireoidianos são mantidos por elevação no TSH. Embora alguns pacientes possam apresentar sintomas menores, esse estado é denominado *hipotireoidismo subclínico*. A seguir, os níveis de T_4 livre caem, e os níveis de TSH sobem ainda mais; os sintomas tornam-se mais prontamente evidentes em tal estágio (em geral, TSH > 10 mUI/L), que recebe a designação de *hipotireoidismo clínico* ou *hipotireoidismo franco*.

Prevalência A taxa de incidência anual média do hipotireoidismo autoimune é de até 4 por 1.000 mulheres e de 1 por 1.000 homens. É mais comum em certas populações, como a japonesa, provavelmente devido a fatores genéticos e exposição crônica a uma dieta rica em iodo. A média etária por ocasião do diagnóstico é de 60 anos, e a prevalência de hipotireoidismo aumenta com a idade. O hipotireoidismo subclínico é observado em 6 a 8% das mulheres (10% depois dos 60 anos) e 3% dos homens. O risco anual de vir a desenvolver hipotireoidismo clínico fica em torno de 4% quando o hipotireoidismo subclínico está associado a anticorpos TPO positivos.

Patogênese Na tireoidite de Hashimoto, existe acentuada infiltração linfocítica da tireoide com formação de centros germinativos, atrofia dos folículos tireoidianos acompanhada por metaplasia oxifílica, ausência de coloide e fibrose leve a moderada. Na tireoidite atrófica, a fibrose é muito mais extensa, a infiltração linfocítica é menos pronunciada, e os folículos tireoidianos estão quase completamente ausentes. É provável que a tireoidite atrófica represente muito mais o estágio final da tireoidite de Hashimoto do que um distúrbio distinto.

À semelhança da maioria dos distúrbios autoimunes, a suscetibilidade ao hipotireoidismo autoimune, determinada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais, assim como o risco de hipotireoidismo autoimune ou doença de Graves, são maiores entre irmãos. Os polimorfismos HLA-DR são os fatores de risco genéticos mais bem documentados para o hipotireoidismo autoimune, especialmente HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5 em indivíduos brancos. Existe uma fraca associação entre os polimorfismos no *CTLA-4*, um gene regulador da célula T, e o hipotireoidismo autoimune. Essas duas associações genéticas são compartilhadas por outras doenças autoimunes, o que pode explicar a relação entre o hipotireoidismo autoimune e outras doenças autoimunes, em particular diabetes melito tipo 1, doença de Addison, anemia perniciosa e vitiligo. Os polimorfismos de HLA-DR e *CTLA-4* são responsáveis por cerca de metade da suscetibilidade genética ao hipotireoidismo autoimune. Ainda não foram identificados outros *loci* que possam contribuir. Um gene no cromossomo 21 pode ser responsável pela associação entre hipotireoidismo autoimune e síndrome de Down. A preponderância feminina da autoimunidade tireoidiana é mais provavelmente decorrente dos efeitos dos esteroides sexuais sobre a resposta imune, porém um fator genético relacionado com o cromossomo X também é possível e pode ser responsável pela alta frequência de hipotireoidismo autoimune na síndrome de Turner. Os fatores ambientais da suscetibilidade ainda não foram devidamente definidos. Uma alta ingestão de iodo e uma exposição diminuída a microrganismos na infância aumentam o risco de hipotireoidismo autoimune. Esses fatores podem ser responsáveis pelo aumento da prevalência nos últimos 20 a 30 anos.

O infiltrado linfocítico da tireoide no hipotireoidismo autoimune é constituído por células T CD4+ e CD8+ ativadas, bem como por células B. A destruição das células tireoidianas é mediada principalmente pelas células T citotóxicas CD8+, que destroem seus alvos por meio de necrose celular induzida por perforina ou apoptose induzida pela granzima B. Além disso, a produção local de citocinas pelas células T, como o fator de necrose tumoral (TNF), a IL-1 e a interferon γ (IFN-γ), pode tornar as células tireoidianas mais suscetíveis à apoptose mediada pelos receptores de morte, como Fas, que são ativados pelos seus respectivos ligantes nas células T. Essas citocinas também comprometem diretamente a função das células tireoidianas e induzem a expressão de outras moléculas pró-inflamatórias pelas próprias células tireoidianas, como citocinas, moléculas do HLA das classes I e II, moléculas de adesão, CD40 e óxido nítrico. A administração de altas concentrações de citocinas com finalidades terapêuticas (em especial de IFN-α) está associada a um maior número de casos de doença tireoidiana autoimune, possivelmente por mecanismos semelhantes aos que funcionam na doença esporádica.

Os anticorpos contra TPO e Tg são marcadores clinicamente úteis da autoimunidade tireoidiana, porém qualquer efeito patogênico se restringe a um papel secundário na amplificação de resposta autoimune em progressão. Os anticorpos contra TPO fixam o complemento, e os complexos de ataque à membrana do complemento estão presentes na tireoide no hipotireoidismo autoimune. Entretanto, a passagem transplacentária dos anticorpos contra Tg ou TPO não exerce qualquer efeito sobre a tireoide fetal, o que sugere que a lesão mediada pela célula T é necessária para iniciar o dano autoimune à tireoide.

Até 20% dos pacientes com hipotireoidismo autoimune possuem anticorpos contra o TSH-R, os quais, diferentemente das TSI, não estimulam o receptor, mas impedem a ligação do TSH. Por isso, tais anticorpos bloqueadores de TSH-R causam hipotireoidismo e, sobretudo em pacientes asiáticos, atrofia da tireoide. Sua passagem transplacentária pode induzir a um hipotireoidismo neonatal transitório. Raramente, os pacientes possuem uma mistura de anticorpos TSI e bloqueadores de TSH-R, e a função tireoidiana pode oscilar entre hipertireoidismo e hipotireoidismo quando um ou outro anticorpo se torna dominante. Nesses indivíduos, é difícil prever a evolução da doença, razão pela qual necessitam de um atento monitoramento da função tireoidiana. Os bioensaios podem ser utilizados para documentar que os anticorpos bloqueadores de TSH-R reduzem o efeito do TSH na indução do AMPcíclico em células cultivadas que expressam TSH-R, apesar de a execução desses ensaios ser difícil. Os ensaios para a imunoglobulina inibidora da ligação do TSH (TBII), que medem a ligação dos anticorpos ao receptor pela competição com TSH radiomarcado, não estabelecem a diferença entre os anticorpos TSI e bloqueadores do TSH-R; todavia, a obtenção de um resultado positivo em um paciente com hipotireoidismo espontâneo fornece uma poderosa evidência sobre a presença dos anticorpos bloqueadores. O uso desses ensaios em geral não altera a conduta clínica, porém pode ser útil para confirmar a causa do hipotireoidismo neonatal transitório.

Manifestações clínicas As principais características clínicas do hipotireoidismo estão resumidas no **Quadro 405.6**. O início costuma ser insidioso, e o paciente poderá tornar-se ciente dos sintomas somente depois que o eutireoidismo tiver sido restaurado. Os pacientes com tireoidite de Hashimoto podem apresentar-se em razão do bócio, e não devido aos sintomas de hipotireoidismo. O bócio pode não ser volumoso, porém costuma ser irregular e de consistência firme. Com frequência, mostra-se possível palpar um lobo piramidal, que representa normalmente um vestígio do ducto tireoglosso. Raras vezes, a tireoidite de Hashimoto não complicada está associada a dor.

Os pacientes com tireoidite atrófica ou no estágio final da tireoidite de Hashimoto apresentam-se com sinais e sintomas de hipotireoidismo. A pele é seca, e observam-se redução da transpiração, adelgaçamento da epiderme e hiperceratose do estrato córneo. O maior conteúdo de glicosaminoglicanos dérmicos é responsável pela retenção de água, dando origem ao espessamento da pele sem cacifo (*mixedema*). As características típicas consistem em face inchada com pálpebras edemaciadas e edema pré-tibial não depressível **(Fig. 405.6)**. Existe palidez, na maioria das vezes com um matiz amarelado da pele devido ao acúmulo de caroteno. O crescimento ungueal é retardado, e os cabelos ficam secos, quebradiços, difíceis de pentear e caem facilmente. Além da alopecia difusa, observa-se adelgaçamento do terço externo das sobrancelhas, apesar de esse não ser um sinal específico do hipotireoidismo.

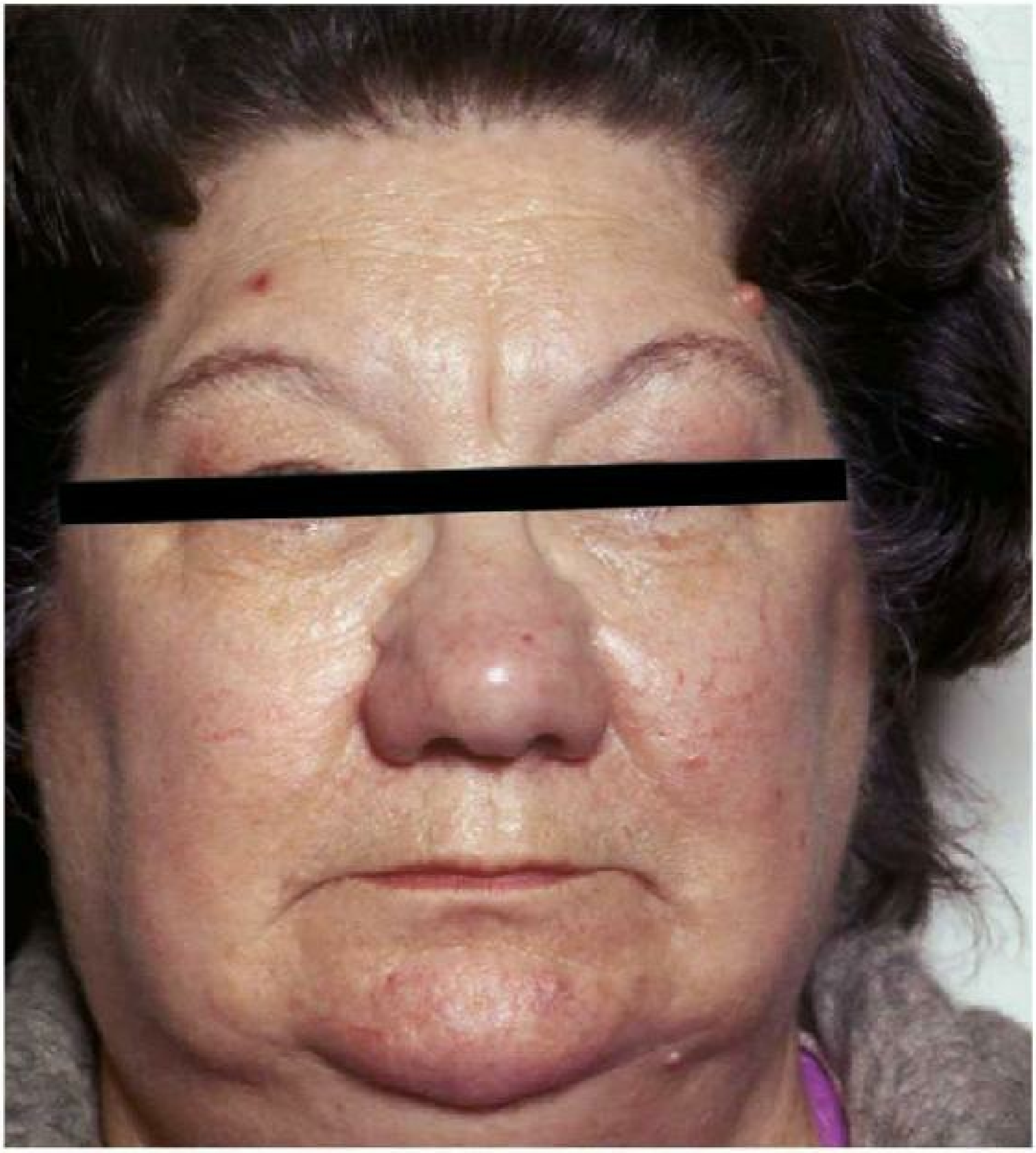

FIGURA 405.6 Aspecto facial no hipotireoidismo. Observe os olhos intumescidos e a pele espessada.

Outras características comuns são constipação intestinal e aumento de peso (apesar de apetite diminuído). Diferente da percepção popular, o aumento de peso costuma ser moderado e devido principalmente à retenção de líquidos nos tecidos mixedematosos. A libido mostra-se reduzida em ambos os sexos, e pode haver oligomenorreia ou amenorreia na doença de longa duração, porém a menorragia também é comum. A fertilidade reduzida e a incidência de abortamento aumentam. Com frequência, os níveis de prolactina estão moderadamente elevados **(Cap. 403)** e podem contribuir para alterações na libido e na fertilidade, além de causar galactorreia.

A contratilidade miocárdica e a frequência do pulso estão reduzidas, resultando em volume de ejeção sistólica reduzido e bradicardia. A maior resistência periférica pode ser acompanhada por hipertensão, particularmente do componente diastólico. O fluxo sanguíneo é desviado da pele, produzindo extremidades frias. Os derrames pericárdicos ocorrem em até 30% dos pacientes, porém raras vezes comprometem a função cardíaca. Apesar de terem sido documentadas alterações na expressão das isoformas das cadeias pesadas da miosina, a miocardiopatia é incomum. O líquido pode acumular-se também em outras cavidades serosas e na orelha média, dando origem a surdez de condução. Em geral, a função pulmonar está normal, porém a dispneia pode ser causada por derrame pleural, função prejudicada dos músculos respiratórios, impulso ventilatório diminuído ou apneia do sono.

A síndrome do túnel do carpo e outras síndromes de encarceramento são comuns, o mesmo ocorrendo com o comprometimento da função muscular com rigidez, cãibras e dor. Ao exame, podem-se constatar o lento relaxamento dos reflexos tendíneos e pseudomiotonia. A memória e a concentração estão afetadas. Experimentalmente, a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) para avaliação do metabolismo da glicose em indivíduos com hipotireoidismo revela uma menor atividade regional na amígdala, no hipocampo e no córtex cingulado anterior perigenual, entre outras regiões, e essa atividade é corrigida após reposição com tiroxina. Os problemas neurológicos mais raros consistem em ataxia cerebelar reversível, demência, psicose e coma mixedematoso. A *encefalopatia de Hashimoto* foi definida como uma síndrome responsiva aos esteroides associada aos anticorpos contra TPO, mioclonia e atividade com ondas lentas na eletrencefalografia, porém ainda não foi estabelecida a relação com a autoimunidade tireoidiana nem com o hipotireoidismo. A voz rouca e, ocasionalmente, a fala desajustada do hipotireoidismo refletem o acúmulo de líquido nas pregas vocais e na língua.

As características descritas anteriormente são uma consequência da deficiência dos hormônios tireoidianos. Entretanto, o hipotireoidismo autoimune pode estar associado a sinais ou sintomas de outras doenças autoimunes, particularmente vitiligo, anemia perniciosa, doença de Addison, alopecia areata e diabetes melito tipo 1. As associações menos comuns são doença celíaca, dermatite herpetiforme, hepatite ativa crônica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), *miastenia gravis* e síndrome de Sjögren. A oftalmopatia associada à tireoide, que em geral ocorre na doença de Graves (ver adiante), manifesta-se em cerca de 5% dos pacientes com hipotireoidismo autoimune.

O hipotireoidismo autoimune é incomum em crianças e costuma se manifestar com crescimento lento e maturação facial atrasada. O aparecimento dos dentes permanentes também é retardado. A miopatia com edema muscular é mais comum em crianças do que em adultos. Na maioria dos casos, a puberdade é retardada, porém às vezes ocorre puberdade precoce. Pode-se observar deterioração intelectual quando o início ocorre antes dos 3 anos de idade e a deficiência hormonal é grave.

Avaliação laboratorial A Figura 405.7 fornece um resumo das investigações usadas para determinar a existência e a causa do hipotireoidismo. Um nível normal de TSH descarta a possibilidade de hipotireoidismo primário (porém não a forma secundária). Se o TSH estiver elevado, é necessário determinar o nível de T_4 livre para confirmar a presença de hipotireoidismo clínico; todavia, a T_4 é inferior ao TSH quando usada como teste de triagem, visto que não irá detectar a presença de hipotireoidismo subclínico. Os níveis circulantes de T_3 livre estão normais em cerca de 25% dos pacientes, refletindo respostas adaptativas das desiodinases ao hipotireoidismo. Por conseguinte, as determinações de T_3 não estão indicadas.

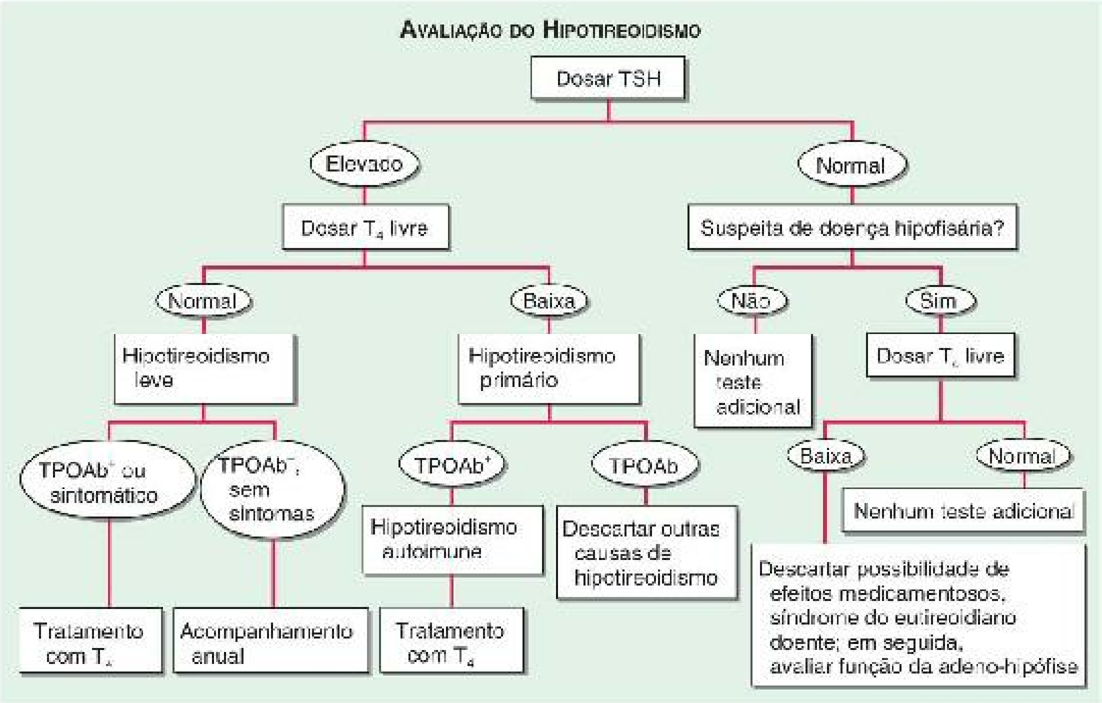
AVALIAÇÃO DO HIPOTIREOIDISMO
Dosar TSH
Elevado
Normal
Dosar T_4 livre
Suspeita de doença hipofisária?
Normal
Baixa
Não
Sim
Hipotireoidismo leve
Hipotireoidismo primário
Nenhum teste adicional
Dosar T_4 livre
TPOAb$^+$ ou sintomático
TPOAb$^-$, sem sintomas
TPOAb$^+$
TPOAb$^-$
Baixa
Normal
Nenhum teste adicional
Hipotireoidismo autoimune
Descartar outras causas de hipotireoidismo
Descartar possibilidade de efeitos medicamentosos, síndrome do eutireoidiano doente; em seguida, avaliar função da adeno-hipófise
Tratamento com T_4
Acompanhamento anual
Tratamento com T_4

FIGURA 405.7 Avaliação do hipotireoidismo. TPOAb$^+$, presença de anticorpos contra a peroxidase tireoidiana; TPOAb$^-$, ausência de anticorpos contra a peroxidase tireoidiana; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Uma vez confirmado o hipotireoidismo clínico ou subclínico, a etiologia costuma ser estabelecida facilmente ao demonstrar a presença de anticorpos contra TPO, presentes em mais de 90% dos pacientes com hipotireoidismo autoimune. A TBII pode ser encontrada em 10 a 20% dos pacientes, porém a sua determinação não é rotineiramente necessária. Se houver alguma dúvida acerca da causa de um bócio associado ao hipotireoidismo, a biópsia AAF pode ser usada para confirmar a presença de tireoidite autoimune. Outros achados laboratoriais anormais no hipotireoidismo podem incluir creatina-fosfoquinase aumentada, colesterol e triglicerídeos elevados e anemia (em geral normocítica ou macrocítica). Exceto quando acompanhada por deficiência de ferro, a anemia e as outras anormalidades regridem de modo gradual com a reposição da tiroxina.

Diagnóstico diferencial Um bócio assimétrico na tireoidite de Hashimoto pode ser confundido com BMN ou carcinoma de tireoide, nos quais pode haver também anticorpos antitireoidianos. A ultrassonografia pode ser usada para revelar a presença de lesão solitária ou BMN, em vez do aumento heterogêneo da tireoide típico da tireoidite de Hashimoto. A biópsia com AAF é útil na investigação dos nódulos focais. As outras causas de hipotireoidismo são discutidas adiante e apresentadas no **Quadro 405.5**, porém raras vezes geram confusão diagnóstica.

OUTRAS CAUSAS DE HIPOTIREOIDISMO

O *hipotireoidismo iatrogênico* é uma causa comum de hipotireoidismo e, com frequência, pode ser detectado pela triagem antes do surgimento dos sintomas. Nos primeiros 3 a 4 meses após o tratamento com iodo radioativo, o hipotireoidismo transitório pode ocorrer em razão do dano actínico reversível. O tratamento com pequenas doses de tiroxina pode ser suspenso quando ocorre a recuperação. Sabendo que os níveis de TSH são suprimidos pelo hipertireoidismo, os níveis de T_4 livre constituem melhor medida da função tireoidiana do que o TSH nos meses subsequentes ao tratamento com iodo radioativo. Um hipotireoidismo leve após tireoidectomia subtotal também pode regredir após vários meses, pois o resíduo glandular é estimulado pelos maiores níveis de TSH.

A deficiência de iodo é responsável pelo bócio endêmico e cretinismo, sendo, porém, uma causa incomum do hipotireoidismo em adultos, a menos que a ingestão de iodo seja muito baixa ou estejam presentes fatores intercorrentes, como o consumo de tiocianatos presentes na mandioca ou deficiência de selênio. O hipotireoidismo devido à deficiência de iodo pode ser tratado com tiroxina, porém as medidas de saúde destinadas a melhorar a ingestão de iodo devem ser aconselhadas para eliminar esse problema. Sal e pão iodados ou um único bolo de um óleo iodado oral ou intramuscular têm sido utilizados com sucesso.

Paradoxalmente, o excesso crônico de iodo também pode induzir ao bócio e hipotireoidismo. Os eventos intracelulares responsáveis por esse efeito são obscuros, porém os indivíduos com tireoidite autoimune mostram-se particularmente suscetíveis. O excesso de iodo é responsável pelo hipotireoidismo que ocorre em até 13% dos pacientes tratados com amiodarona (ver adiante). Outros fármacos, sobretudo o lítio, também podem causar hipotireoidismo. O hipotireoidismo transitório causado pela tireoidite é abordado adiante.

O *hipotireoidismo secundário* costuma ser diagnosticado no contexto de outras deficiências dos hormônios da adeno-hipófise; a deficiência isolada de TSH é muito rara **(Cap. 402)**. Os níveis de TSH podem estar baixos, normais ou mesmo levemente aumentados no hipotireoidismo secundário; o último evento é decorrente da secreção de formas imunoativas, porém bioinativas, de TSH. O diagnóstico é confirmado pela detecção de um baixo nível de T_4 livre. A meta do tratamento consiste em manter níveis de T_4 na metade superior da faixa de referência, visto que os níveis de TSH não podem ser usados para monitorar a terapia.

TRATAMENTO HIPOTIREOIDISMO

HIPOTIREOIDISMO CLÍNICO

Se não houver nenhuma função residual da tireoide, a dose de reposição diária de levotiroxina costuma ser de 1,6 µg/kg de peso corporal (em geral 100 a 150 µg), administrada, de modo ideal, pelo menos 30 minutos antes do desjejum. Em muitos pacientes, porém, as doses mais baixas são suficientes até que o tecido tireoidiano residual tenha sido destruído. Nos pacientes que desenvolvem hipotireoidismo após tratamento da doença de Graves, existe, com frequência, uma função autônoma subjacente, razão pela qual são necessárias doses de reposição mais baixas (75 a 125 µg/dia).

Os pacientes adultos com menos de 60 anos de idade e sem evidência de doença cardíaca podem começar com 50 a 100 µg de levotiroxina (T_4) ao dia. A dose deve ser ajustada tendo como base os níveis de TSH, consistindo o objetivo do tratamento em um TSH normal, preferencialmente na metade inferior da faixa de referência. As respostas ao TSH são graduais, devendo ser medidas cerca de dois meses após ser instituído o tratamento ou após qualquer modificação subsequente na posologia de levotiroxina. O aparecimento dos efeitos clínicos da reposição de levotiroxina é lento. Os pacientes podem não obter um alívio pleno dos sintomas até 3 a 6 meses após a restauração dos níveis normais de TSH. O ajuste na posologia de levotiroxina é feito por acréscimos de 12,5 ou de 25 µg se o nível de TSH for alto; deverão ser feitas reduções da mesma amplitude quando se constatar a supressão do TSH. Os pacientes com um TSH suprimido por qualquer causa, como tratamento com quantidades excessivas de T_4, correm maior risco de fibrilação atrial e densidade óssea reduzida.

Embora se disponha de preparados de tireoide animal dessecada (extrato de tireoide USP), o seu uso não é recomendado, visto que a razão entre T_3 e T_4 não é fisiológica. O uso de levotiroxina combinada com liotironina (tri-iodotironina, T_3) foi investigado, porém os benefícios não foram confirmados em estudos prospectivos. Não existe nenhuma aplicação para a liotironina isoladamente como reposição em longo prazo, pois a sua meia-vida curta exige três ou quatro doses diárias, além de sua associação a níveis de T_3 flutuantes.

Uma vez alcançada a reposição completa e obtidos níveis de TSH estáveis, recomenda-se a determinação do TSH para acompanhamento a intervalos anuais, podendo estender-se para intervalos de 2 a 3 anos se um nível normal de TSH for mantido por vários anos. Entretanto, é importante assegurar uma adesão contínua ao tratamento, visto que os pacientes não percebem nenhuma diferença sintomática após falhar algumas doses de levotiroxina, o que leva, algumas vezes, a uma suspensão do medicamento pelo próprio paciente.

Nos pacientes com peso corporal normal que estão tomando ≥ 200 μg de levotiroxina por dia, um nível elevado de TSH costuma ser sinal de adesão baixa ao tratamento. Essa é também a provável explicação para os níveis de TSH flutuantes, apesar de uma posologia constante de levotiroxina. Com frequência, esses pacientes apresentam níveis normais ou elevados de T_4 livre, apesar dos níveis elevados de TSH, já que lembram tomar a medicação por alguns dias antes do teste, o que é suficiente para normalizar o nível de T_4, mas não o de TSH. É importante considerar uma adesão variável, visto que esse padrão de provas da função tireoidiana é também sugestivo de distúrbios associados a uma secreção inapropriada de TSH **(Quadro 405.3)**. Sabendo que a T_4 possui meia-vida longa (sete dias), os pacientes que esquecem uma dose podem ser aconselhados a ingerir duas doses dos comprimidos falhados de uma única vez. É necessário descartar a possibilidade de outras causas de necessidades aumentadas de levotiroxina, particularmente má absorção (p. ex., doença celíaca, cirurgia do intestino delgado), terapia com estrogênio ou moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, ingestão com uma refeição e medicamentos que interferem na absorção ou no metabolismo da T_4, como colestiramina, sulfato ferroso, suplementos de cálcio, inibidores da bomba de prótons, lovastatina, hidróxido de alumínio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina, fenitoína e inibidores da tirosina-quinase.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Por definição, o hipotireoidismo subclínico refere-se à evidência bioquímica de deficiência dos hormônios tireoidianos em pacientes que não apresentam ou que apresentam poucas características clínicas aparentes de hipotireoidismo. Não existem recomendações universalmente aceitas para o manejo do hipotireoidismo subclínico; todavia, recomenda-se a levotiroxina se o paciente for uma mulher que deseja conceber ou estiver grávida, ou para os casos em que os níveis de TSH estão acima de 10 mUI/L. Se os níveis de TSH estiverem abaixo de 10 mUI/L, deve-se considerar o tratamento quando os pacientes apresentam sintomas sugestivos de hipotireoidismo, anticorpos contra TPO positivos ou qualquer evidência de doença cardíaca. É importante confirmar que qualquer elevação do TSH persistiu por um período de três meses antes de iniciar o tratamento. Desde que seja evitado um tratamento excessivo, não existe qualquer risco em corrigir um TSH ligeiramente aumentado. O tratamento deve ser administrado começando com uma pequena dose de levotiroxina (25 a 50 μg/dia), com o objetivo de normalizar o TSH. Se não for administrada levotiroxina, a função da tireoide deve ser avaliada anualmente.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS ESPECIAIS

Raramente, a reposição de levotiroxina está associada a um pseudotumor cerebral em crianças. A manifestação costuma ser idiossincrásica e ocorre meses após o início do tratamento.

As mulheres com história ou alto risco de hipotireoidismo devem certificar-se de que estão eutireoidianas antes da concepção e durante o início da gestação, pois o hipotireoidismo materno pode afetar negativamente o desenvolvimento neural do feto e causar parto prematuro. A presença de autoanticorpos contra a tireoide isoladamente em uma paciente eutireoidiana também está associada a aborto e parto prematuro; não se sabe ao certo se o tratamento com levotiroxina melhora os resultados. A função da tireoide deve ser avaliada imediatamente após confirmação da gravidez e a cada quatro semanas durante a primeira metade da gestação, com exames menos frequentes depois de 20 semanas de gestação (a cada 6 a 8 semanas, dependendo do ajuste contínuo da dose de levotiroxina). Pode ser necessário aumentar a dose de levotiroxina em até 50% durante a gravidez, com uma meta para o TSH de menos de 2,5 mUI/L durante o primeiro trimestre e menos de 3,0 mUI/L durante o segundo e terceiro trimestres. Após o parto, as doses de tiroxina costumam retornar aos níveis existentes antes da gravidez. As mulheres grávidas devem ser aconselhadas a separar a ingestão de vitaminas e suplementos de ferro pré-natais da levotiroxina com intervalo de pelo menos 4 horas.

Os pacientes idosos podem necessitar de até 20% menos tiroxina do que os pacientes mais jovens. Nos idosos, especialmente os pacientes com doença arterial coronariana conhecida, a dose inicial de levotiroxina é de 12,5 a 25 μg/dia, com aumentos semelhantes a cada 2 a 3 meses até a normalização do TSH. Em alguns pacientes, pode ser impossível conseguir uma reposição plena apesar de um tratamento antianginoso ideal. A *cirurgia emergencial* costuma ser segura nos pacientes com hipotireoidismo não tratado, porém a cirurgia de rotina em um paciente hipotireoidiano deve ser adiada até se atingir uma condição de eutireoidismo.

O *coma mixedematoso* continua apresentando uma taxa de mortalidade de 20 a 40%, apesar do tratamento intensivo, e os resultados não dependem dos níveis de T_4 e de TSH. As manifestações clínicas incluem um nível de consciência reduzido, às vezes associado a crises convulsivas, assim como as outras características do hipotireoidismo **(Quadro 405.6)**. A hipotermia pode alcançar 23°C. Pode-se obter uma história de hipotireoidismo tratado com pré-adesão do paciente, ou ele pode não ter sido diagnosticado previamente. O coma mixedematoso ocorre quase sempre no idoso e costuma ser desencadeado por fatores que afetam a respiração, como certos medicamentos (em especial sedativos, anestésicos, antidepressivos), pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, hemorragia digestiva ou acidente vascular encefálico (AVE). A sepse também deve ser suspeitada. A exposição ao frio igualmente pode ser um fator de risco. A hipoventilação, que resulta em hipoxia e hipercapnia, desempenha papel proeminente na patogênese; a hipoglicemia e a hiponatremia dilucional também contribuem para a instalação do coma mixedematoso.

Inicialmente, a levotiroxina pode ser administrada como uma única injeção IV de 500 µg, que funciona como uma dose de ataque. Apesar de não haver necessidade absoluta de levotiroxina adicional por vários dias, em geral é continuada em uma posologia de 50 a 100 µg/dia. Quando não se dispõe de um preparado intravenosa (IV) apropriado, a mesma dose inicial de levotiroxina pode ser administrada por sonda nasogástrica (apesar de a absorção poder ser prejudicada no mixedema). Uma alternativa consiste na administração de liotironina (T_3) por via intravenosa ou por sonda nasogástrica, em doses que variam de 10 a 25 µg a cada 8 a 12 horas. Esse tratamento foi recomendado porque a conversão da T_4 em T_3 está comprometida no coma mixedematoso. Entretanto, o excesso de liotironina traz o potencial de provocar arritmias. Outra opção consiste em combinar a levotiroxina (200 µg) e a liotironina (25 µg) como uma única injeção IV inicial, seguida de tratamento diário com levotiroxina (50 a 100 µg/dia) e liotironina (10 µg a cada 8 horas).

A terapia de suporte deve ser fornecida para corrigir qualquer distúrbio metabólico associado. O aquecimento externo só está indicado se a temperatura for < 30°C, visto que pode resultar em colapso cardiovascular **(Cap. 478e)**. Os cobertores espaciais devem ser usados para evitar qualquer perda adicional de calor. A hidrocortisona parenteral (50 mg a cada 6 horas) deve ser administrada, já que existe uma reserva suprarrenal comprometida no hipotireoidismo profundo. Qualquer fator desencadeante deve ser tratado, incluindo o uso precoce de antibióticos de largo espectro, enquanto se espera pela exclusão de uma infecção. O suporte ventilatório com gasometria regular costuma ser necessário durante as primeiras 48 horas. Pode ser necessário o uso de solução salina hipertônica ou glicose IV se houver hiponatremia ou hipoglicemia graves; deve-se evitar a administração de líquidos IV hipotônicos, pois podem exacerbar a retenção de água secundária à perfusão renal reduzida e a secreção inapropriada de vasopressina. O metabolismo da maioria das medicações é prejudicado, e os sedativos devem ser evitados, quando possível, ou usados em doses reduzidas. Os níveis sanguíneos das medicações devem ser monitorados, quando isso for exequível, a fim de orientar a posologia.

TIREOTOXICOSE

A *tireotoxicose* é definida como o estado de excesso de hormônios tireoidianos e não é o mesmo que *hipertireoidismo*, o qual representa o resultado de uma função tireoidiana excessiva. Entretanto, as principais etiologias da tireotoxicose são o hipertireoidismo causado pela doença de Graves, pelo BMN tóxico e por adenomas tóxicos. As outras causas estão listadas no **Quadro 405.7**.

QUADRO 405.7 **CAUSAS DE TIREOTOXICOSE**

Hipertireoidismo primário
Doença de Graves
Bócio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Metástases funcionantes do carcinoma de tireoide
Mutação ativadora do receptor de TSH
Mutação ativadora de $G_{S\alpha}$ (síndrome de McCune-Albright)
Struma ovarii
Medicamentos: excesso de iodo (fenômeno de Jod-Basedow)
Tireotoxicose sem hipertireoidismo
Tireoidite subaguda
Tireoidite silenciosa
Outras causas da destruição da tireoide: amiodarona, irradiação, infarto de adenoma
Ingestão de quantidade excessiva de hormônio tireoidiano (tireotoxicose factícia) ou tecido tireoidiano
Hipertireoidismo secundário
Adenoma hipofisário secretor de TSH
Síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano: alguns pacientes podem exibir características de tireotoxicose
Tumores secretores de gonadotrofina coriônica[a]
Tireotoxicose gestacional[a]

[a] Os níveis circulantes de TSH estão baixos nessas formas de hipertireoidismo secundário.
Abreviação: TSH, hormônio estimulante da tireoide.

DOENÇA DE GRAVES

Epidemiologia A doença de Graves é responsável por 60 a 80% dos casos de tireotoxicose. A prevalência varia entre as populações, refletindo fatores genéticos e a ingestão de iodo (uma alta ingestão de iodo está associada à maior prevalência da doença de Graves). Tal doença ocorre em até 2% das mulheres, porém é 10 vezes menos frequente em homens. O distúrbio raramente começa antes da adolescência e é observado entre 20 e 50 anos de idade; também pode ocorrer nos idosos.

Patogênese À semelhança do hipotireoidismo autoimune, uma combinação de fatores ambientais e genéticos, incluindo polimorfismos em HLA-DR, genes imunorreguladores *CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3* e *CD226*, bem como o TSH-R, contribui para a suscetibilidade à doença de Graves. A concordância para a doença de Graves em gêmeos monozigotos é de 20 a 30% em comparação com menos de 5% em gêmeos dizigotos. A evidência indireta sugere que o estresse é um importante fator ambiental, funcionando presumivelmente por meio de efeitos neuroendócrinos sobre o sistema imune. O fumo é um fator de risco menos significativo para a doença de Graves e um fator de risco proeminente para o surgimento da oftalmopatia. Os aumentos súbitos na ingestão de iodo podem desencadear a doença de Graves, e observa-se um aumento de três vezes na ocorrência dessa doença no período pós-parto. A doença de Graves pode ocorrer durante a fase de reconstituição imune após terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) ou tratamento com alentuzumabe.

O hipertireoidismo da doença de Graves é causado pelas TSI sintetizadas na tireoide, assim como na medula óssea e nos linfonodos. Esses anticorpos podem ser detectados pelos bioensaios ou utilizando os ensaios de TBII mais amplamente disponíveis. A presença de TBII em um paciente com tireotoxicose implica a existência de TSI, sendo tais ensaios úteis para monitorar as pacientes grávidas com doença de Graves, nas quais os altos níveis de TSI podem atravessar a placenta e causar tireotoxicose neonatal. Outras respostas autoimunes da tireoide, semelhantes às observadas no hipotireoidismo autoimune (ver anteriormente), ocorrem concomitantemente nos pacientes com doença de Graves. Em particular, os anticorpos contra TPO ocorrem em até 80% dos casos e funcionam como um marcador prontamente mensurável de autoimunidade. Levando em conta que a tireoidite coexistente também pode afetar a função tireoidiana, não existe nenhuma correlação direta entre o nível de TSI e os níveis de hormônios tireoidianos na doença de Graves. Em longo prazo, o hipotireoidismo autoimune espontâneo pode manifestar-se em até 15% dos pacientes com doença de Graves.

As citocinas parecem desempenhar um papel proeminente na oftalmopatia associada à tireoide. Existe infiltração dos músculos extraoculares pelas células T ativadas; a liberação de citocinas, como IFN-γ, TNF e IL-1, resulta em ativação dos fibroblastos e maior síntese dos glicosaminoglicanos que aprisionam a água, resultando, dessa forma, na tumefação muscular característica. Nas fases subsequentes da doença, observa-se fibrose irreversível dos músculos. Os fibroblastos orbitários podem ser particularmente sensíveis às citocinas, o que talvez explique a localização anatômica da resposta imune. Embora a patogênese da oftalmopatia associada à tireoide continue sendo obscura, há evidências crescentes de que o TSH-R pode ser um autoantígeno compartilhado que se expressa na órbita; isso explicaria a íntima associação com a doença tireoidiana autoimune. A maior quantidade de gordura constitui uma causa adicional de expansão do tecido retrobulbar. O aumento da pressão intraorbitária pode resultar em proptose, diplopia e neuropatia óptica.

Manifestações clínicas Os sinais e sintomas incluem características comuns a qualquer causa de tireotoxicose **(Quadro 405.8)**, assim como aqueles específicos da doença de Graves. A manifestação clínica depende da gravidade da tireotoxicose, duração da doença, suscetibilidade individual ao excesso de hormônio tireoidiano e idade do paciente. Nos idosos, as características de tireotoxicose podem ser sutis ou mascaradas, podendo os pacientes apresentarem-se principalmente com fadiga e perda de peso, condição conhecida como *tireotoxicose apática*.

QUADRO 405.8 **SINAIS E SINTOMAS DE TIREOTOXICOSE (EM ORDEM DECRESCENTE DE FREQUÊNCIA)**

Sintomas	Sinais[a]
Hiperatividade, irritabilidade, disforia	Taquicardia; fibrilação atrial no idoso
Intolerância ao calor e transpiração	Tremor
Palpitações	Bócio
Fadiga e fraqueza	Pele quente e úmida
Perda de peso com apetite aumentado	Fraqueza muscular, miopatia proximal
Diarreia	Retração ou retardo palpebral
Poliúria	Ginecomastia
Oligomenorreia, perda da libido	

[a] Exclui os sinais de oftalmopatia e dermatopatia específicos da doença de Graves.

A tireotoxicose pode acarretar perda de peso inexplicável, não obstante o maior apetite, em função da maior taxa metabólica. Porém, ocorre aumento de peso em 5% dos pacientes por causa da maior ingestão de alimentos. Outras características proeminentes incluem hiperatividade, nervosismo e irritabilidade, os quais acabam resultando em certa sensação de fatigabilidade fácil em alguns pacientes. A insônia e a concentração prejudicada são comuns; a tireotoxicose apática pode ser confundida com uma depressão no idoso. O tremor fino é um achado frequente, que pode ser evidenciado mais facilmente pedindo-se que o paciente realize a extensão de seus dedos enquanto a sensação transmitida pelas pontas digitais é percebida com a palma. As manifestações neurológicas comuns consistem em hiper-reflexia, perda muscular e miopatia proximal sem fasciculações. A coreia é rara. Algumas vezes, a tireotoxicose está associada a uma forma de paralisia periódica hipopotassêmica; esse distúrbio é particularmente comum em homens asiáticos com tireotoxicose, mas também ocorre em outros grupos étnicos.

A manifestação cardiovascular mais comum é a taquicardia sinusal, associada muitas vezes a palpitações, causadas ocasionalmente pela taquicardia supraventricular. O alto débito cardíaco produz pulso intenso, pressão de pulso divergente e sopro sistólico aórtico que pode resultar em agravamento da angina ou da insuficiência cardíaca no idoso ou naqueles com cardiopatia preexistente. A fibrilação atrial é mais comum nos pacientes com mais de 50 anos de idade. O tratamento do estado tireotóxico isolado converte a fibrilação atrial em ritmo sinusal normal em cerca de 50% dos pacientes, sugerindo a existência de um problema cardíaco subjacente nos casos restantes.

A pele apresenta-se habitualmente quente e úmida, e o paciente pode queixar-se de sudorese e intolerância ao calor, em particular na vigência de um clima quente. Eritema palmar, onicólise e, menos comumente, prurido, urticária e hiperpigmentação difusa podem ser evidentes. A textura dos cabelos (pelos) pode tornar-se mais fina, e ocorre alopecia difusa em até 40% dos pacientes, persistindo por vários meses após a restauração do eutireoidismo. O tempo de trânsito gastrintestinal é reduzido, dando origem a maior frequência de evacuações, na maioria das vezes com diarreia e, ocasionalmente, com leve esteatorreia. As mulheres experimentam com frequência oligomenorreia ou amenorreia; nos homens, podem-se constatar função sexual prejudicada e, raras vezes, ginecomastia. O efeito direto dos hormônios tireoidianos sobre a reabsorção óssea resulta em osteopenia na tireotoxicose de longa duração; hipercalcemia leve ocorre em até 20% dos pacientes, porém a hipercalciúria é mais comum. Existe um pequeno aumento na taxa de fraturas nos pacientes com história prévia de tireotoxicose.

Na doença de Graves, a tireoide costuma ficar difusamente aumentada em duas ou três vezes o seu tamanho normal. A consistência é firme, porém não nodular. Pode haver um frêmito ou sopro, que é mais bem detectado nas margens inferolaterais dos lobos da tireoide devido ao aumento da vascularização da glândula e circulação hiperdinâmica.

A retração palpebral, que acarreta uma aparência de olhar fixo com olhos arregalados, pode ocorrer em qualquer forma de tireotoxicose e representa o resultado da hiperatividade simpática. Todavia, a doença de Graves está associada a sinais oculares específicos que constituem a *oftalmopatia de Graves* **(Fig. 405.8*A*)**. Essa condição é também denominada *oftalmopatia associada à tireoide*, visto que ocorre na ausência de hipertireoidismo em 10% dos pacientes. A maioria desses indivíduos exibe hipotireoidismo autoimune ou é portadora de anticorpos antitireoidianos. O início da oftalmopatia de Graves ocorre ao longo do ano precedente ou após o diagnóstico de tireotoxicose em 75% dos pacientes, porém às vezes pode preceder ou acompanhar a tireotoxicose em vários anos, sendo responsável por alguns casos de oftalmopatia com eutireoidismo.

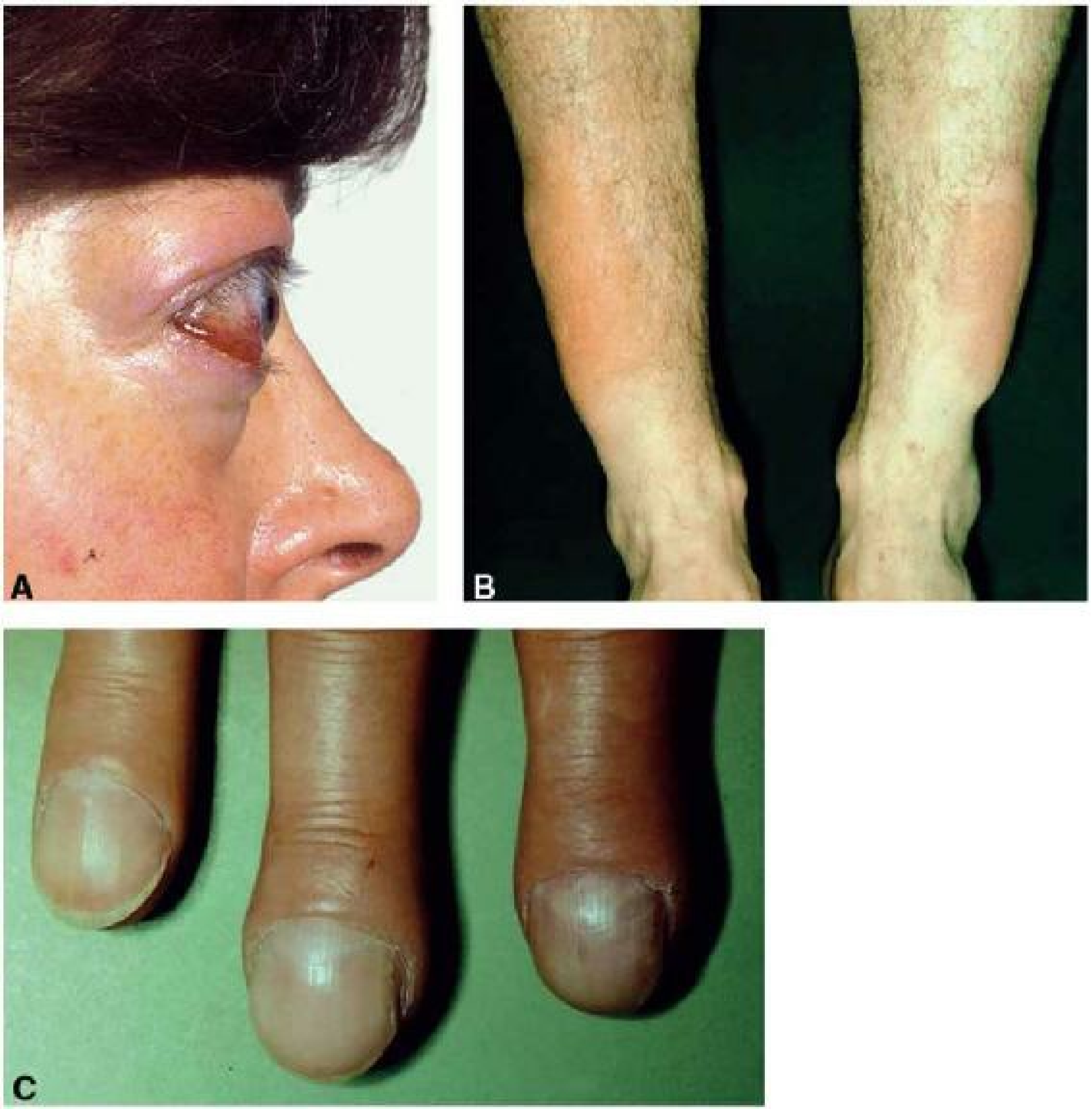

FIGURA 405.8 **Características da doença de Graves.** ***A.*** Oftalmopatia na doença de Graves; a retração palpebral, o edema periorbitário, a congestão conjuntival e a proptose são acentuados. ***B.*** Dermopatia tireoidiana sobre as superfícies laterais das pernas. ***C.*** Acropatia tireoidiana.

Alguns pacientes com doença de Graves têm pouca evidência clínica de oftalmopatia. Entretanto, os músculos extraoculares aumentados, típicos da doença, e outras características sutis podem ser detectados em quase todos os pacientes quando investigados por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) das órbitas. Os sinais unilaterais são encontrados em até 10% dos pacientes. As manifestações mais precoces de oftalmopatia consistem geralmente em uma sensação de arenosidade, desconforto ocular e lacrimejamento excessivo. Cerca de um terço dos pacientes exibem proptose, detectada mais facilmente pela visualização das escleróticas entre a borda inferior da íris e a pálpebra inferior, com os olhos na posição primária. A proptose pode ser medida utilizando um exoftalmômetro. Nos casos graves, a proptose pode causar exposição e dano da córnea, sobretudo quando as pálpebras não se fecham durante o sono. Edema periorbitário, congestão das escleras e quemose também são frequentes. Em 5 a 10% dos pacientes, a tumefação muscular é tão intensa que acaba resultando em diplopia, porém não exclusivamente, quando o paciente olha para cima e lateralmente. A manifestação mais grave é a compressão do nervo óptico no ápice da órbita, resultando em papiledema, defeitos nos campos periféricos e, se não for tratada, perda permanente da visão.

O esquema de pontuação “NO SPECS” para avaliar a oftalmopatia é um acrônimo que deriva das seguintes alterações:

0 = Nenhum sinal ou sintoma (***N**o signs*)
1 = Apenas sinais (retração ou retardo palpebral) sem sintomas (***O**nly signs*)
2 = Comprometimento dos tecidos moles (edema periorbitário) (***S**oft tissue*)
3 = Proptose (> 22 mm) (***P**roptosis*)
4 = Comprometimento dos músculos extraoculares (diplopia) (***E**xtraocular*)
5 = Comprometimento da córnea (***C**orneal*)
6 = Perda da visão (***S**ight*)

Apesar de sua utilidade como recurso mnemônico, o esquema NO SPECS não é adequado para descrever totalmente a doença ocular, e os pacientes não progridem necessariamente de uma classe para outra; sistemas de pontuação alternativos para avaliar a atividade da doença são preferíveis para fins de monitoramento. Quando a doença ocular de Graves é ativa e intensa, indica-se o encaminhamento a um oftalmologista e são necessárias as mensurações objetivas, como largura da fissura palpebral; coloração da córnea com fluoresceína; e avaliação da função dos músculos extraoculares (p. ex., gráfico de Hess), da pressão intraocular e dos campos visuais, da acuidade e da visão colorida.

A *dermopatia tireoidiana* ocorre em < 5% dos pacientes com doença de Graves **(Fig. 405.8*B*)**, quase sempre na presença de oftalmopatia moderada ou grave. Apesar de serem mais frequentes sobre as superfícies anterior e lateral da perna (daí a designação *mixedema pré-tibial*), as alterações cutâneas podem ocorrer em outros locais, sobretudo após um traumatismo. A lesão típica é uma placa sem inflamação, endurecida, com uma coloração rosada ou púrpura intensa e um aspecto de “casca de laranja.” Pode ocorrer acometimento nodular, e a condição pode estender-se, embora raramente, por sobre toda a superfície inferior da perna e do pé, simulando elefantíase. A *acropatia tireoidiana* refere-se a uma forma de baqueteamento dos dedos observada em < 1% dos pacientes com doença de Graves **(Fig. 405.8*C*)**. Está associada tão fortemente a dermopatia tireoidiana que uma causa alternativa de baqueteamento dos dedos deve ser procurada em um paciente com doença de Graves, porém sem acometimento cutâneo e orbitário concomitante.

Avaliação laboratorial As pesquisas usadas para determinar a existência e a etiologia da tireotoxicose estão resumidas na Figura 405.9. Na doença de Graves, o nível de TSH está suprimido, e os níveis dos hormônios tireoidianos totais e livres mostram-se aumentados. Em 2 a 5% dos pacientes (e ainda mais nas áreas com ingestão limítrofe de iodo), apenas a T_3 está aumentada (toxicose por T_3). O estado inverso da toxicose por T_4, com níveis elevados de T_4 total e T_4 livre e níveis normais de T_3, é observado em certas ocasiões, quando o hipertireoidismo é induzido por excesso de iodo, proporcionando um substrato excedente para a síntese dos hormônios tireoidianos. A dosagem dos anticorpos contra a TPO ou TRAb pode ser útil se o diagnóstico não estiver clinicamente definido, porém não é necessária como rotina. As anormalidades associadas que podem causar confusão diagnóstica na tireotoxicose incluem uma elevação da bilirrubina, das enzimas hepáticas e da ferritina. Anemia microcítica e trombocitopenia também podem ocorrer.

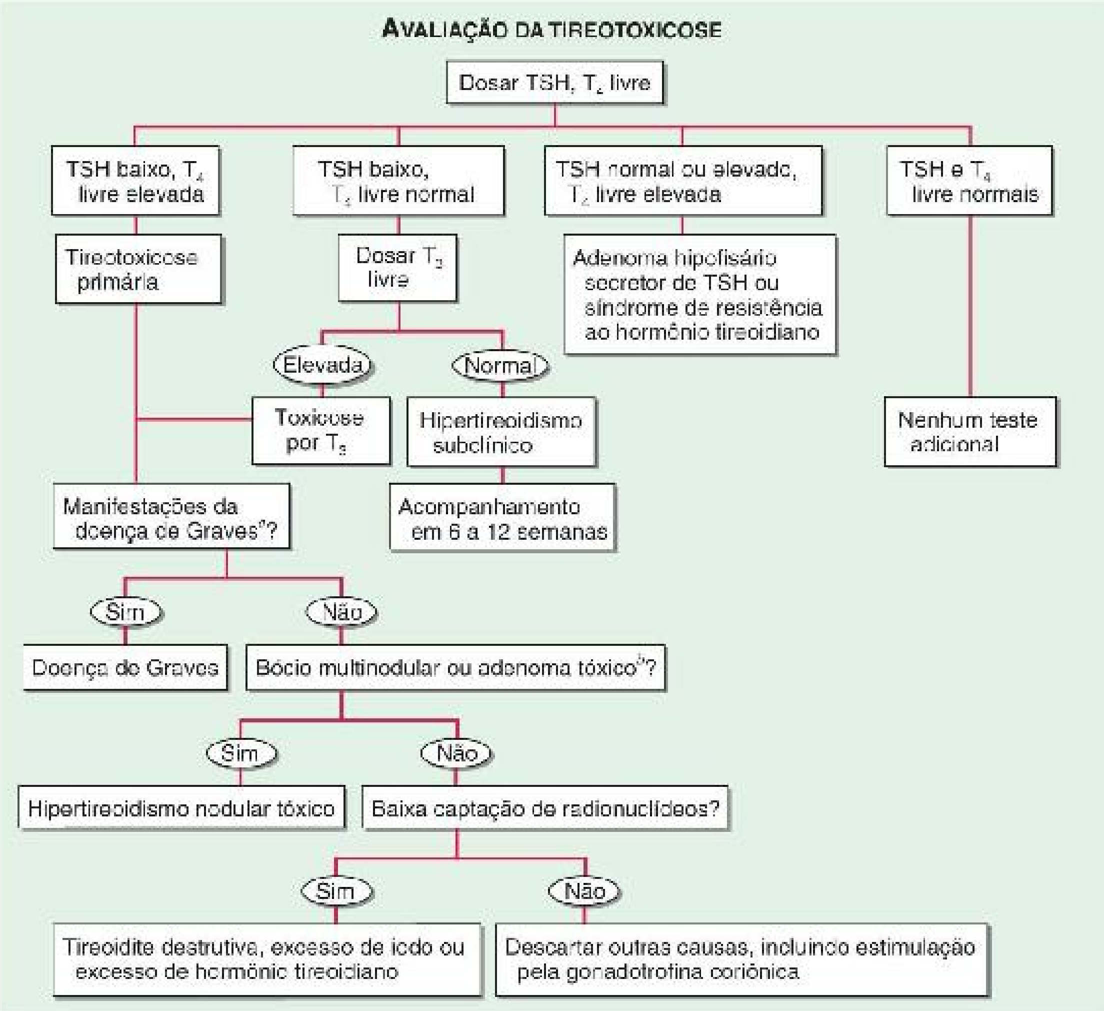
AVALIAÇÃO DA TIREOTOXICOSE
Dosar TSH, T4 livre
TSH baixo, T4 livre elevada
TSH baixo, T4 livre normal
TSH normal ou elevado, T4 livre elevada
TSH e T4 livre normais
Tireotoxicose primária
Dosar T3 livre
Adenoma hipofisário secretor de TSH ou síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano
Elevada
Normal
Toxicose por T3
Hipertireoidismo subclínico
Nenhum teste adicional
Manifestações da doença de Graves[a]?
Acompanhamento em 6 a 12 semanas
Sim
Não
Doença de Graves
Bócio multinodular ou adenoma tóxico[b]?
Sim
Não
Hipertireoidismo nodular tóxico
Baixa captação de radionuclídeos?
Sim
Não
Tireoidite destrutiva, excesso de iodo ou excesso de hormônio tireoidiano
Descartar outras causas, incluindo estimulação pela gonadotrofina coriônica

FIGURA 405.9 Avaliação da tireotoxicose. [a]Bócio difuso, anticorpos contra peroxidase tireoidiana (TPO) ou TRAb positivos, oftalmopatia, dermopatia. [b]Pode ser

confirmado por cintilografia com radionuclídeos. TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Diagnóstico diferencial O diagnóstico da doença de Graves é simples em paciente com tireotoxicose bioquimicamente confirmada, bócio difuso à palpação, oftalmopatia e, com frequência, história pessoal ou familiar de distúrbios autoimunes. Para pacientes com tireotoxicose que carecem dessas características, o diagnóstico costuma ser estabelecido por cintilografia com radionuclídeos (^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I) e captação da tireoide, que diferencia a captação difusa e alta da doença de Graves da tireoidite destrutiva, tecido tireoidiano ectópico e tireotoxicose factícia. A cintilografia constitui o exame complementar preferido; todavia, pode-se utilizar a determinação do TRAb para avaliar a atividade autoimune. No hipertireoidismo secundário devido a tumor hipofisário secretor de TSH, existe também um bócio difuso. A presença de um nível de TSH não suprimido e o achado de tumor hipofisário na TC ou na ressonância magnética (RM) sugerem esse diagnóstico.

As manifestações clínicas da tireotoxicose podem simular certos aspectos de outros distúrbios, incluindo ataques de pânico, mania, feocromocitoma e perda de peso associada à neoplasia maligna. O diagnóstico de tireotoxicose pode ser facilmente excluído se os níveis de TSH e de T_4 e T_3 livres estiverem normais. Um TSH normal exclui também a doença de Graves como causa do bócio difuso.

Evolução clínica Em geral, as características clínicas são agravadas sem tratamento; a mortalidade era de 10 a 30% antes da introdução da terapia satisfatória. Alguns pacientes com doença de Graves leve experimentam remissões e recidivas espontâneas. Raramente, pode haver uma flutuação entre o hipotireoidismo e o hipertireoidismo devido a mudanças na atividade funcional dos anticorpos contra o TSH-R. Cerca de 15% dos pacientes que entram em remissão após o tratamento desenvolvem hipotireoidismo dentro de 10 a 15 anos em consequência do processo autoimune destrutivo.

A evolução clínica da oftalmopatia não mantém paralelo com a da doença tireoidiana. A oftalmopatia piora no transcorrer dos 3 a 6 meses iniciais, sendo acompanhada por uma fase de platô durante os próximos 12 a 18 meses, com melhora espontânea, em particular nas alterações dos tecidos moles. Entretanto, a evolução é mais fulminante em até 5% dos pacientes, tornando necessária uma intervenção na fase aguda se houver compressão do nervo óptico ou ulceração corneana. A diplopia pode manifestar-se nas fases subsequentes da doença em razão da fibrose dos músculos extraoculares. O tratamento com iodo radioativo para o hipertireoidismo agrava a doença ocular em uma pequena proporção de pacientes (particularmente fumantes). As drogas antitireoidianas ou a cirurgia não exercem efeitos adversos sobre a evolução clínica da oftalmopatia. A dermopatia tireoidiana, quando ocorre, costuma manifestar-se 1 a 2 anos após o surgimento do hipertireoidismo da doença de Graves, podendo melhorar de forma espontânea.

TRATAMENTO DOENÇA DE GRAVES

O *hipertireoidismo* da doença de Graves é tratado pela redução da síntese dos hormônios tireoidianos, utilizando drogas antitireoidianas ou reduzindo a quantidade de tecido tireoidiano pelo tratamento com iodo radioativo (^{131}I) ou pela tireoidectomia. As drogas antitireoidianas constituem a terapia predominante em muitos centros na Europa e no Japão, enquanto o iodo radioativo representa, com frequência, a primeira linha de tratamento na América do Norte. Essas diferenças refletem o fato de que nenhuma abordagem isolada é ideal e que os pacientes podem necessitar de múltiplos tratamentos para conseguir a remissão.

As principais *drogas antitireoidianas* são as tionamidas, como a propiltiouracila, o carbimazol (não disponível nos Estados Unidos) e o seu metabólito ativo, o metimazol. Todos inibem a função da TPO, reduzindo a oxidação e organificação do iodo. Esses fármacos reduzem também os níveis de anticorpos antitireoidianos por mecanismos ainda não devidamente esclarecidos e parece também que melhoram as taxas de remissão. A propiltiouracila inibe a desiodinação da T_4 em T_3. Todavia, esse efeito tem pouco benefício, exceto na tireotoxicose mais grave, e é compensado pela meia-vida muito mais curta desse fármaco (90 minutos) em comparação com metimazol (6 horas). Devido à hepatotoxicidade da propiltiouracila, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) limitou as indicações de seu uso para o primeiro trimestre de gravidez, o tratamento da tempestade tireoidiana e pacientes com reações adversas menores ao metimazol. Se a propiltiouracila for usada, recomenda-se a monitoração das provas de função hepática.

Há vários esquemas terapêuticos com esses fármacos. A dose inicial do carbimazol ou metimazol é habitualmente de 10 a 20 mg a cada 8 ou 12 horas, mas uma dose única diária é possível depois que o eutireoidismo é restaurado. A propiltiouracila é administrada na dose de 100 a 200 mg a cada 6 a 8 horas, e em geral são fornecidas doses fracionadas ao longo de todo o ciclo. Doses mais baixas de cada fármaco podem ser suficientes nas áreas com baixa ingestão de iodo. A dose inicial das drogas antitireoidianas pode ser reduzida gradualmente (esquema de titulação) à medida que melhora a tireotoxicose. Como alternativa, doses altas podem ser administradas em combinação com a suplementação por levotiroxina (esquema de bloqueio-reposição) para evitar o hipotireoidismo fármaco-induzido. O esquema de titulação costuma ser preferido para minimizar a dose da droga antitireoidiana e proporcionar um indicador da resposta ao tratamento.

As provas de função tireoidiana e as manifestações clínicas devem ser revistas 4 a 6 semanas após o início do tratamento, e a dose deve ser titulada com base nos níveis de T_4 livre. A maioria dos pacientes não consegue alcançar o eutireoidismo até 6 a 8 semanas após o início do tratamento. Com frequência, os níveis de TSH continuam suprimidos por vários meses e, por isso, não proporcionam um indicador sensível da resposta ao tratamento. As doses de manutenção diárias habituais das drogas antitireoidianas, no esquema com titulação, consistem em 2,5 a 10 mg de carbimazol ou metimazol, e de 50 a 100 mg de propiltiouracila. No esquema de bloqueio-reposição, a dose inicial do fármaco antitireoidiano é mantida constante, e a dose de levotiroxina é ajustada para manter níveis normais de T_4 livre. Quando a supressão do TSH for revertida, os níveis desse hormônio poderão ser usados para monitorar a terapia.

As taxas máximas de remissão (de até 30 a 60% em algumas populações) são conseguidas após 12 a 18 meses para o esquema de titulação e após 6 meses para o esquema com bloqueio-reposição. Por motivos desconhecidos, as taxas de remissão parecem variar nas diferentes regiões geográficas. Os pacientes mais jovens, homens, fumantes e pacientes com hipertireoidismo grave e bócios volumosos têm mais tendência a sofrer recidiva quando o tratamento é interrompido; todavia, é difícil prever os resultados. Todos os pacientes devem ser acompanhados atentamente para uma possível recidiva durante o primeiro ano após o tratamento e pelo menos a cada ano daí em diante.

Os efeitos colaterais menores comuns das drogas antitireoidianas consistem em exantema, urticária, febre e artralgia (1 a 5% dos pacientes). Esses efeitos colaterais podem desaparecer espontaneamente ou após a sua substituição por uma droga antitireoidiana alternativa. Os efeitos colaterais raros, porém graves, incluem hepatite (propiltiouracila; evitar o seu uso em crianças) e colestase (metimazol e carbimazol), síndrome semelhante ao LES e, ainda mais importante, agranulocitose (< 1%). É essencial que as drogas antitireoidianas sejam suspensas e não sejam reiniciadas se o paciente desenvolver efeitos colaterais significativos. Devem ser fornecidas instruções por escrito acerca dos sintomas de uma possível agranulocitose (p. ex., dor de garganta, febre, úlceras na mucosa oral) e a necessidade de interromper o tratamento enquanto são aguardados os resultados de um hemograma completo a fim de confirmar a ausência de agranulocitose. O manejo da agranulocitose é descrito no **Capítulo 130**. Não há utilidade em monitorar o hemograma prospectivamente, pois o início da agranulocitose é idiossincrásico e abrupto.

O *propranolol* (20 a 40 mg a cada 6 horas) ou os bloqueadores dos receptores β_1 seletivos de ação mais longa, como o atenolol, podem ser úteis para controlar os sintomas adrenérgicos, particularmente nos estágios iniciais, antes de serem observados os efeitos das drogas antitireoidianas. Os betabloqueadores também são úteis em pacientes com paralisia periódica tireotóxica, enquanto se aguarda a correção da tireotoxicose. Em consulta com um cardiologista, deve-se considerar a anticoagulação com varfarina em todos os pacientes com fibrilação atrial que frequentemente revertem de modo espontâneo para o ritmo sinusal com o controle do hipertireoidismo. É necessária uma redução da dose de varfarina quando o paciente apresenta tireotoxicose. Se for utilizada digoxina, com frequência serão necessárias doses maiores no estado tireotóxico.

O *iodo radioativo* causa progressiva destruição das células tireoidianas, podendo ser usado como tratamento inicial ou para as recidivas após um período com drogas antitireoidianas. Existe um pequeno risco de crise tireotóxica (ver adiante) após a administração de iodo radioativo, que pode ser minimizado pelo tratamento prévio com drogas antitireoidianas por pelo menos um mês antes do tratamento. O tratamento prévio com drogas antitireoidianas deve ser considerado para todos os pacientes idosos ou para aqueles com problemas cardíacos, a fim de depletar as reservas de hormônios tireoidianos antes da administração do iodo radioativo. O carbimazol ou o metimazol devem ser suspensos 3 a 5 dias antes da administração de iodo radioativo para obter uma captação ótima de iodo. A propiltiouracila parece exercer um efeito radioprotetor prolongado e deve ser interrompida por um maior período de tempo antes da administração de iodo radioativo, ou será necessária uma dose mais alta.

As tentativas de calcular uma dose ideal de iodo radioativo capaz de alcançar o eutireoidismo sem alta incidência de recaída ou progressão para hipotireoidismo não foram bem-sucedidas. Alguns pacientes recidivam inevitavelmente após uma única dose, pois os efeitos biológicos da irradiação variam entre os indivíduos, e o hipotireoidismo nem sempre pode ser evitado mesmo quando se utiliza uma dosimetria precisa. Uma estratégia prática consiste em administrar uma dose fixa com base nas características clínicas, como a gravidade da tireotoxicose, o tamanho do bócio (são necessários aumentos da dose) e o nível de captação do iodo radioativo (são necessárias reduções das doses). Em geral, a dose de ^{131}I varia entre 370 MBq (10 mCi) e 555 MBq (15 mCi). Muitos autores preferem uma abordagem que tenha como meta a ablação da tireoide (em oposição ao eutireoidismo), pois a reposição de levotiroxina é extremamente simples e a maioria dos pacientes acaba progredindo para o hipotireoidismo ao longo de 5 a 10 anos, muitas vezes com algum atraso no diagnóstico do hipotireoidismo.

São necessárias algumas precauções de segurança para a irradiação nos primeiros dias após o tratamento com iodo radioativo, porém as diretrizes exatas variam conforme os protocolos locais. Em geral, os pacientes precisam evitar um contato íntimo e prolongado com crianças e mulheres grávidas durante 5 a 7 dias devido à possível transmissão do isótopo residual e exposição à radiação que emana da glândula. Raramente pode haver dor leve provocada por tireoidite actínica 1 a 2 semanas após o tratamento. O hipertireoidismo pode persistir por 2 a 3 meses antes de ser observado o efeito pleno do iodo radioativo. Por esse motivo, os bloqueadores β-adrenérgicos ou drogas antitireoidianas podem ser usados para controlar os sintomas durante esse período. O hipertireoidismo persistente pode ser tratado com uma segunda dose de iodo radioativo, em geral seis meses após a primeira dose. O risco de hipotireoidismo após a administração de iodo radioativo depende da dose, porém é de pelo menos 10 a 20% no primeiro ano e de 5% por ano daí em diante. Os pacientes devem ser informados dessa possibilidade antes do tratamento e necessitam de acompanhamento rigoroso durante o primeiro ano, seguido de provas de função tireoidiana anualmente.

A gravidez e a amamentação são contraindicações absolutas ao tratamento com iodo radioativo, porém as pacientes podem conceber sem qualquer risco seis meses após o tratamento. A presença de oftalmopatia grave exige cautela, com aconselhamento de alguns autores para o uso de prednisona, 40 mg/dia, por ocasião do tratamento com iodo radioativo, que deve ser reduzido ao longo de 6 a 12 semanas para evitar a exacerbação da oftalmopatia. O risco global de câncer após o tratamento com iodo radioativo em adultos não aumenta. Apesar de muitos médicos evitarem o iodo radioativo em crianças e adolescentes por causa do risco teórico de possível neoplasia maligna, a evidência emergente sugere que o iodo radioativo pode ser usado com segurança em crianças de mais idade.

A *tireoidectomia subtotal ou quase total* constitui uma opção para os pacientes que sofrem recidiva após a administração de drogas antitireoidianas e que preferem esse tratamento ao iodo radioativo. Alguns especialistas recomendam a cirurgia em indivíduos jovens, sobretudo quando o bócio é muito volumoso. O minucioso controle da tireotoxicose com drogas antitireoidianas, acompanhados por iodeto de potássio (3 gotas de SSKI, três vezes ao dia VO), é necessário antes da cirurgia para evitar uma crise tireotóxica e reduzir a vascularização da glândula. As principais complicações da cirurgia – sangramento, edema laríngeo, hipoparatireoidismo e lesão dos nervos laríngeos recorrentes – são incomuns quando o procedimento é realizado por cirurgiões altamente experientes. As taxas de recidiva nas melhores séries são inferiores a 2%, porém a taxa de hipotireoidismo é apenas ligeiramente menor do que a observada após o tratamento com iodo radioativo.

O esquema de titulação da drogas antitireoidianas deve ser utilizado para o manejo da doença de Graves na *gestação*, visto que a passagem transplacentária desses fármacos pode provocar hipotireoidismo e bócio fetais se a dose materna for excessiva. Quando disponível, deve-se usar a propiltiouracila no início da gestação devido à associação de raros casos de aplasia cutânea e outros defeitos fetais, como atresia de coanas com o carbimazol e o metimazol. Conforme mencionado antes, em função de sua rara associação à hepatotoxicidade, a propiltiouracila deve limitar-se ao primeiro trimestre, e, em seguida, a terapia materna deve passar para o metimazol (ou carbimazol), em uma razão de 15 a 20 mg de propiltiouracila para 1 mg de metimazol. Deve-se usar a menor dose efetiva do medicamento antitireoidiano durante toda a gestação para manter o nível sérico materno de T_4 livre no limite superior na faixa de referência normal para mulheres não grávidas. Com frequência, é possível interromper o tratamento no último trimestre, já que as TSI tendem a declinar durante a gestação. Entretanto, a transferência transplacentária desses anticorpos raramente causa *tireotoxicose fetal* ou *neonatal*. Crescimento intrauterino restrito, frequência cardíaca fetal > 160 bpm e altos níveis de TSI maternos no último trimestre podem prenunciar essa complicação. As drogas antitireoidianas administradas à mãe podem ser usadas para tratar o feto, podendo ser necessárias por 1 a 3 meses após o parto, até que os anticorpos maternos tenham desaparecido da circulação do bebê. O período pós-parto é uma época de grande risco para a possível recidiva da doença de Graves. A amamentação é segura com pequenas doses de drogas antitireoidianas. A doença de Graves em *crianças* costuma ser controlada com metimazol ou carbimazol (deve-se evitar a propiltiouracila), frequentemente administrados em um ciclo prolongado de esquema de titulação. A cirurgia ou o iodo radioativo podem estar indicados na doença grave.

A *crise tireotóxica*, ou *tempestade tireoidiana*, é rara, manifestando-se como exacerbação do hipertireoidismo capaz de ameaçar a vida, acompanhada por febre, *delirium*, crises convulsivas, coma, vômitos, diarreia e icterícia. A taxa de mortalidade devida à insuficiência cardíaca, arritmia ou hipertermia pode alcançar 30%, mesmo com tratamento. A crise tireotóxica em geral é desencadeada por uma doença aguda (p. ex., AVE, infecção, traumatismo, cetoacidose diabética), cirurgia (sobretudo na tireoide) ou tratamento com iodo radioativo de paciente com hipertireoidismo tratado parcialmente ou não tratado. A conduta terapêutica exige monitoramento intensivo e cuidados de suporte, identificação e tratamento da causa desencadeante, bem como medidas capazes de reduzir a síntese dos hormônios tireoidianos. Devem-se administrar altas doses de propiltiouracila (dose de ataque de 500 a 1.000 mg e 250 mg a cada 4 horas) por via oral ou por sonda nasogástrica ou via retal; a ação inibitória do fármaco sobre a conversão de T_4 em T_3 faz deste a droga antitireoidiana de escolha. Se não estiver disponível, pode-se usar o metimazol, em doses de até 30 mg a cada 12 horas. Uma hora após a primeira dose de propiltiouracila, administra-se iodeto estável para bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos por meio do efeito de Wolff-Chaikoff (a demora permite ao fármaco antitireoidiano impedir que o excesso de iodo seja incorporado ao novo hormônio). Uma solução saturada de iodeto de potássio (5 gotas de SSKI a cada 6 horas) ou, quando disponível, ipodato ou ácido iopanoico (500 mg a cada 12 horas) podem ser administrados por via oral. O iodeto de sódio, 0,25 g IV a cada 6 horas, constitui uma alternativa, porém em geral não está disponível. O propranolol também deve ser administrado para reduzir a taquicardia e outras manifestações adrenérgicas (60 a 80 mg VO a cada 4 horas; ou 2 mg IV a cada 4 horas). Embora outros bloqueadores β-adrenérgicos possam ser usados, o propranolol em altas doses diminui a conversão de T_4 em T_3, e as doses podem ser facilmente ajustadas. É necessário ter cautela para evitar os efeitos inotrópicos agudos negativos, porém o controle da frequência cardíaca é importante, pois alguns pacientes desenvolvem uma forma de insuficiência cardíaca de alto débito. Pode-se utilizar o esmolol IV de ação curta para diminuir a frequência cardíaca enquanto são monitorados os sinais de insuficiência cardíaca. Outras medidas terapêuticas incluem glicocorticoides (p. ex., injeção IV de 300 mg de hidrocortisona, seguida de 100 mg a cada 8 horas), antibióticos na presença de infecção, resfriamento, oxigênio e líquidos IV.

A *oftalmopatia* não exige tratamento ativo quando leve ou moderada, visto que em geral ocorre melhora espontânea. As medidas gerais incluem o meticuloso controle dos níveis de hormônios tireoidianos, a cessação do tabagismo e a explicação sobre a história natural da oftalmopatia. O desconforto pode ser aliviado com lágrimas artificiais (p. ex., metilcelulose a 1%), pomada oftálmica e uso de óculos escuros com armações laterais. O edema periorbitário pode responder a uma posição mais verticalizada para dormir ou um diurético. A exposição corneana durante o sono pode ser evitada com a utilização de vendas oculares ou mantendo as pálpebras fechadas com uma fita adesiva. Os menores graus de diplopia melhoram com prismas adaptados aos óculos. A oftalmopatia grave, com o acometimento do nervo óptico ou quemose que resulta em dano corneano, constitui emergência que requer abordagem conjunta com oftalmologista. A pulsoterapia com metilprednisolona IV (p. ex., 500 mg de metilprednisolona uma vez por semana, durante seis semanas; em seguida, 250 mg uma vez por semana, por seis semanas) é preferível aos glicocorticoides orais, que são usados para a doença moderadamente ativa. Quando os glicocorticoides se revelam ineficazes, a descompressão orbitária pode ser conseguida removendo osso de qualquer parede da órbita, dessa forma tornando possível o deslocamento da gordura e dos músculos extraoculares edemaciados. A via transantral é usada com mais frequência, pois dispensa excisão externa. A proptose retrocede por uma média de 5 mm, mas pode haver diplopia residual ou, até mesmo, o seu agravamento. Depois que a doença ocular tiver sido estabilizada, a cirurgia poderá ser indicada para o alívio da diplopia e a correção do aspecto externo. A radioterapia com feixes externos da órbita foi usada durante muitos anos, porém a sua eficácia permanece incerta, sendo mais bem reservada para pacientes com doença moderadamente ativa que não responderam ou que não são candidatos à terapia com glicocorticoides. Outros agentes imunossupressores, como o rituximabe, demonstraram ter algum benefício, porém o seu papel ainda não foi estabelecido.

A *dermopatia tireoidiana* não costuma exigir tratamento, mas pode causar problemas estéticos ou interferir na adaptação dos calçados. A exérese cirúrgica não está indicada. Se necessário, o tratamento consiste em pomada tópica de glicocorticoides de alta potência debaixo de curativo oclusivo. A octreotida pode ser benéfica em alguns casos.

OUTRAS CAUSAS DE TIREOTOXICOSE

A tireoidite destrutiva (tireoidite subaguda ou silenciosa) se manifesta com uma curta fase tireotóxica devido à liberação de hormônios tireoidianos pré-formados e catabolismo da Tg (ver "Tireoidite subaguda", adiante). Não existe um hipertireoidismo verdadeiro, conforme demonstrado por uma baixa captação do radionuclídeo. Os níveis circulantes de Tg costumam estar aumentados. Outras causas da tireotoxicose com captação baixa ou ausente do radionuclídeo pela tireoide são a *tireotoxicose factícia*; o excesso de iodo e, raramente, o tecido tireoidiano ectópico, em particular os teratomas do ovário (*struma ovarii*) e o carcinoma folicular metastático funcional. Os estudos com radionuclídeos do corpo inteiro podem demonstrar tecido tireoidiano ectópico, e a tireotoxicose factícia deve ser diferenciada da tireoidite destrutiva pelas características clínicas e pelas baixos níveis de Tg. O tratamento com amiodarona está associado à tireotoxicose em até 10% dos pacientes, particularmente nas áreas com baixa ingestão de iodo (ver adiante).

O *adenoma hipofisário secretor de TSH* constitui uma causa rara de tireotoxicose. Caracteriza-se pela presença de níveis de TSH inapropriadamente normais ou elevados em um paciente com hipertireoidismo, bócio difuso e níveis elevados de T_4 e T_3 **(Cap. 403)**. Os níveis elevados da subunidade α do TSH, liberada pelo adenoma secretor de TSH, sustentam esse diagnóstico, que pode ser confirmado ao demonstrar o tumor hipofisário pela RM ou TC. Uma combinação de cirurgia transesfenoidal, irradiação da sela turca e octreotida pode ser necessária para normalizar o TSH, visto que muitos desses tumores são volumosos e localmente invasivos no diagnóstico. O iodo radioativo ou os agentes antitireoidianos podem ser usados para controlar a tireotoxicose.

A tireotoxicose causada por *BMN tóxico* e *nódulos solitários hiperfuncionantes* é abordada adiante.

TIREOIDITE

Uma classificação clinicamente útil da tireoidite baseia-se no início e na duração da doença **(Quadro 405.9)**.

QUADRO 405.9 **CAUSAS DE TIREOIDITE**

Aguda

Infecção bacteriana: especialmente *Staphylococcus, Streptococcus* e *Enterobacter*
Infecção fúngica: *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma* e *Pneumocystis*
Tireoidite actínica após tratamento com ^{131}I
Amiodarona (pode ser também subaguda ou crônica)

Subaguda

Tireoidite viral (ou granulomatosa)
Tireoidite silenciosa (incluindo tireoidite pós-parto)
Infecção micobacteriana
Induzida por fármacos (interferon, amiodarona)

Crônica

Autoimunidade: tireoidite focal, tireoidite de Hashimoto, tireoidite atrófica
Tireoidite de Riedel
Tireoidite parasitária: equinococose, estrongiloidíase, cisticercose
Traumática: após palpação

TIREOIDITE AGUDA

A tireoidite aguda é rara, sendo decorrente de uma infecção supurativa da tireoide. Em crianças e adultos jovens, a causa mais comum é a presença de um seio piriforme, o qual representa um resíduo da quarta bolsa branquial que conecta a orofaringe com a tireoide. Esses seios estão localizados predominantemente no lado esquerdo. Um bócio de longa duração e a degeneração em malignidade tireoidiana são fatores de risco nos idosos. O paciente se apresenta com dor na tireoide, que se irradia com frequência para a garganta ou as orelhas, e um pequeno bócio hipersensível que pode ser assimétrico. Febre, disfagia e eritema sobre a tireoide são comuns, o mesmo ocorrendo com os sintomas sistêmicos de uma enfermidade febril e a linfadenopatia.

O diagnóstico diferencial de *dor na tireoide* inclui tireoidite subaguda ou, raramente, crônica, hemorragia para o interior de um cisto, neoplasia maligna incluindo linfoma e, raras vezes, tireoidite ou amiloidose induzida pela amiodarona. Contudo, a apresentação abrupta e as características clínicas da tireoidite aguda raramente causam confusão. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a contagem de leucócitos em geral se mostram elevadas, porém a função tireoidiana é normal. A biópsia por AAF mostra infiltração de leucócitos polimorfonucleares, e a cultura da amostra pode identificar o microrganismo. É necessário ter cautela nos pacientes imunocomprometidos, pois a tireoidite fúngica, micobacteriana ou por *Pneumocystis* pode ocorrer nessas circunstâncias. O tratamento antibiótico é orientado no início pela coloração de Gram e, subsequentemente, pela cultura da biópsia por AAF. A cirurgia pode ser necessária para drenar um abscesso, o qual pode ser localizado por TC ou ultrassonografia. Obstrução traqueal, septicemia, abscesso retrofaríngeo, mediastinite e trombose venosa jugular podem complicar a tireoidite aguda, porém são incomuns com a utilização imediata de antibióticos.

TIREOIDITE SUBAGUDA

É designada também como *tireoidite de de Quervain*, *tireoidite granulomatosa* ou *tireoidite viral*. Muitos vírus já foram implicados, incluindo o da caxumba, Coxsackie, *influenza*, adenovírus e ecovírus, porém as tentativas de identificar o vírus em determinado paciente não costumam ser bem-sucedidas nem influenciam a conduta terapêutica. O diagnóstico de tireoidite subaguda deixa de ser feito com bastante frequência, pois os sintomas podem simular uma faringite. O pico da incidência é observado aos 30 a 50 anos, e as mulheres são afetadas com uma frequência três vezes maior do que os homens.

Fisiopatologia A tireoide mostra um infiltrado inflamatório irregular característico, com ruptura dos folículos tireoidianos e células gigantes multinucleadas dentro de alguns folículos. As alterações foliculares progridem para granulomas acompanhados por fibrose. Por fim, a tireoide retorna ao normal, na maioria das vezes vários meses após o início. Durante a fase inicial da destruição folicular, ocorre liberação de Tg e de hormônios tireoidianos, levando a um aumento nos níveis circulantes de T_4 e T_3 e à supressão do TSH **(Fig. 405.10)**. Durante essa fase destrutiva, a captação de iodo radioativo é baixa ou impossível de detectar. Depois de várias semanas, ocorre depleção do hormônio tireoidiano armazenado na tireoide, e, em geral, observa-se uma fase de hipotireoidismo, com T_4 (e, algumas vezes, T_3) livre baixa e níveis moderadamente elevados de TSH. A captação do iodo radioativo retorna ao normal ou está aumentada como resultado da elevação no TSH. Finalmente, os níveis de hormônios tireoidianos e TSH se normalizam após a regressão da doença.

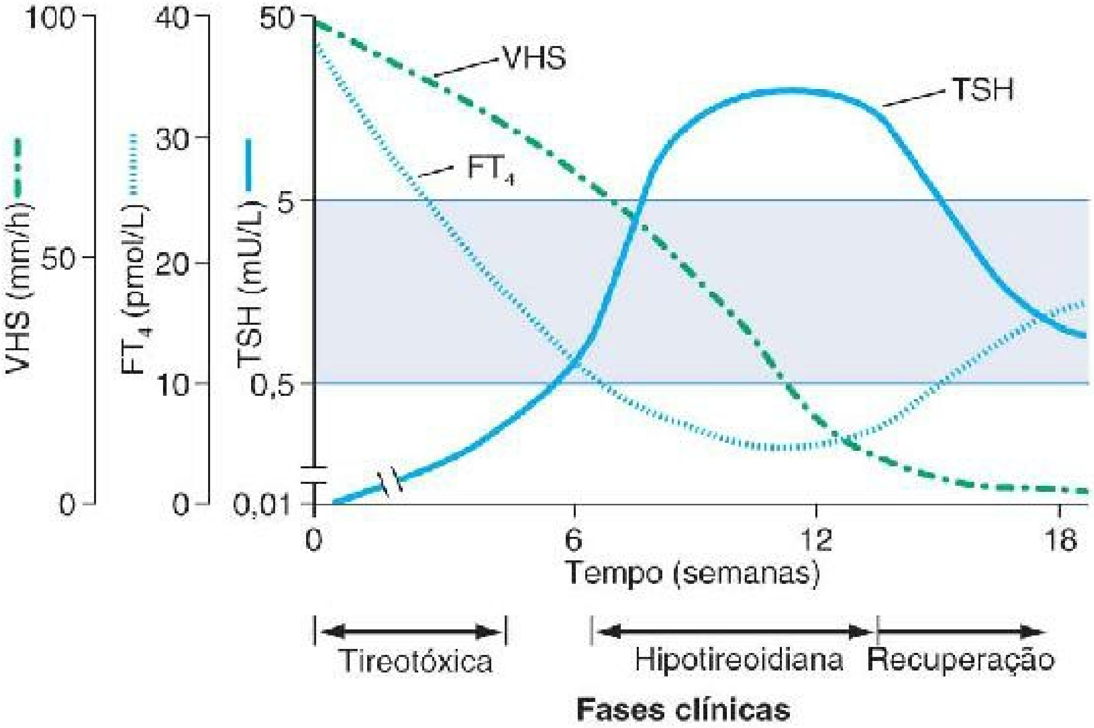

FIGURA 405.10 Evolução clínica da tireoidite subaguda. A liberação dos hormônios tireoidianos inicialmente está associada a uma fase tireotóxica e ao hormônio estimulante da tireoide (TSH) suprimido. Em seguida, sobrevém uma fase hipotireoidiana, com baixos níveis de T_4 e níveis de TSH que a princípio são baixos, mas que aumentam de modo gradual. Durante a fase de recuperação, os níveis de TSH aumentados, junto com a resolução da lesão folicular da tireoide, resultam em normalização da função tireoidiana, com frequência vários meses após o início da doença. FT_4, T_4 livre ou não ligada; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Manifestações clínicas O paciente em geral se apresenta com a tireoide dolorida e aumentada de volume, às vezes acompanhada por febre. Podem existir elementos de tireotoxicose ou hipotireoidismo, dependendo da fase da doença. O mal-estar e os sintomas de infecção do trato respiratório superior podem preceder em várias semanas as características relacionadas com a tireoide. Em outros pacientes, o início é agudo, grave e sem um antecedente óbvio. O paciente queixa-se de dor de garganta, e o exame revela um pequeno bócio extremamente sensível. A dor irradia-se com frequência para a mandíbula ou a orelha. A resolução completa constitui o resultado habitual; todavia, ocorre hipotireoidismo permanente de início tardio em 15% dos casos, em particular naqueles com autoimunidade tireoidiana concomitante. Uma evolução prolongada ao longo de muitos meses, com uma ou mais recidivas, ocorre em um pequeno percentual dos pacientes.

Avaliação laboratorial Como mostra a Figura 405.10, as provas de função tireoidiana evoluem caracteristicamente ao longo de três fases distintas, durante cerca de seis meses: (1) fase tireotóxica, (2) fase hipotireoidiana e (3) fase de recuperação. Na fase tireotóxica, os níveis de T_4 e T_3 estão aumentados, refletindo a sua liberação pelas células tireoidianas lesadas, e ocorre supressão do TSH. A razão T_4/T_3 é maior do que na doença de Graves ou na autonomia da tireoide, em que a T_3 está, com frequência, desproporcionalmente aumentada. O diagnóstico é confirmado por uma VHS elevada e pela baixa captação de iodo radioativo (< 5%) ou ^{99m}Tc-pertecnetato (em comparação com a concentração de pertecnetato nas glândulas salivares). A contagem de leucócitos pode estar aumentada, e os anticorpos antitireoidianos são negativos. Se houver dúvida quanto ao diagnóstico, a biópsia por AAF poderá ser útil, sobremaneira para distinguir o acometimento unilateral por sangramento para dentro de um cisto ou neoplasia.

TRATAMENTO TIREOIDITE SUBAGUDA

Doses relativamente altas de ácido acetilsalicílico (p. ex., 600 mg a cada 4 a 6 horas) ou de AINE são suficientes para controlar os sintomas em muitos casos. Se esse tratamento for inadequado ou o paciente apresentar sintomas locais ou sistêmicos acentuados, deve-se recorrer aos glicocorticoides. A dose inicial habitual é de 40 a 60 mg de prednisona, dependendo da gravidade. A dose deve ser reduzida de modo gradual no transcorrer de 6 a 8 semanas, em resposta à melhora dos sintomas e à VHS. Se ocorrer uma recidiva durante a retirada dos glicocorticoides, o tratamento deverá ser iniciado novamente e retirado de forma mais gradual. Nesses pacientes, é útil esperar até que a captação do iodo radioativo esteja normalizada antes de suspender o tratamento. A função tireoidiana deve ser monitorada a cada 2 a 4 semanas utilizando os níveis de TSH e de T_4 livre. Os sintomas de tireotoxicose melhoram espontaneamente, mas podem ser aliviados pelos bloqueadores β-adrenérgicos; as drogas antitireoidianas não desempenham qualquer papel no tratamento da fase tireotóxica. A reposição com levotiroxina pode ser necessária quando a fase hipotireoidiana é prolongada, porém a dose deve ser suficientemente baixa (50 a 100 μg/dia) para permitir que haja uma recuperação mediada por TSH.

TIREOIDITE SILENCIOSA

A *tireoidite indolor* ou *tireoidite "silenciosa"* ocorre em pacientes com doença autoimune subjacente da tireoide. A evolução clínica assemelha-se àquela da tireoidite subaguda. Essa condição ocorre em até 5% das mulheres 3 a 6 meses após o final da gestação e, em tais circunstâncias, recebe a designação de *tireoidite pós-parto*. Em geral, as pacientes exibem uma breve fase de tireotoxicose que dura 2 a 4 semanas, seguida por hipotireoidismo durante um período de 4 a 12 semanas e, a seguir, resolução dos sintomas; no entanto, com bastante frequência é evidenciada apenas uma única fase. A condição está associada à presença de anticorpos contra TPO antes do parto, sendo três vezes mais comum nas mulheres com diabetes melito tipo 1. À semelhança da tireoidite subaguda, a captação de ^{99m}Tc-pertecnetato ou de iodo radioativo é inicialmente suprimida. Além do bócio indolor, a tireoidite silenciosa pode ser diferenciada da tireoidite subaguda por VHS normal e a presença de anticorpos contra TPO. O tratamento com glicocorticoides não está indicado na tireoidite silenciosa. Os sintomas tireotóxicos mais intensos podem ser controlados com um curto ciclo de propranolol, 20 a 40 mg, três ou quatro vezes ao dia. A reposição da tiroxina poderá ser necessária para a fase hipotireoidiana, porém deverá ser suspensa após 6 a 9 meses, pois a recuperação constitui a regra. Daí em diante, recomenda-se o acompanhamento anual, visto que certa proporção desses pacientes desenvolve hipotireoidismo permanente. A condição pode sofrer recidiva em gestações subsequentes.

TIREOIDITE INDUZIDA POR FÁRMACOS

Os pacientes que recebem citocinas, como IFN-α ou IL-2, podem desenvolver tireoidite indolor. A IFN-α, usada para tratar as hepatites B ou C crônicas e as neoplasias malignas hematológicas e cutâneas, causa disfunção tireoidiana em até 5% dos pacientes tratados. Está associada a tireoidite indolor, hipotireoidismo e doença de Graves, sendo mais comum em mulheres com anticorpos contra TPO antes do tratamento. Para uma discussão sobre a amiodarona, ver “Efeitos da amiodarona sobre a função tireoidiana”, adiante.

TIREOIDITE CRÔNICA

A tireoidite focal está presente em 20 a 40% dos casos de necropsia eutireoidianos, estando associada à evidência sorológica de autoimunidade, em particular à presença de anticorpos contra TPO. A causa mais comum clinicamente aparente da tireoidite crônica é a *tireoidite de Hashimoto*, um distúrbio autoimune que costuma se manifestar como bócio endurecido ou firme de tamanho variável (ver anteriormente). A *tireoidite de Riedel* é um distúrbio raro que em geral acomete mulheres de meia-idade. Manifesta-se na forma de bócio indolor e insidioso, com sintomas locais devido à compressão do esôfago, traqueia, veias cervicais ou nervos laríngeos recorrentes. Uma fibrose densa destrói a arquitetura glandular normal, podendo estender-se para fora da cápsula da tireoide. Apesar dessas extensas alterações histológicas, a disfunção tireoidiana é incomum. O bócio é firme, indolor, com bastante frequência assimétrico e fixo, gerando a suspeita de se tratar de neoplasia maligna. O diagnóstico depende de uma biópsia aberta, pois a biópsia por AAF costuma ser inadequada. O tratamento é dirigido ao alívio cirúrgico dos sintomas compressivos. O tamoxifeno também pode ser benéfico. Existe uma associação entre a tireoidite de Riedel e a doença sistêmica relacionada com IgG4 que causa fibrose idiopática em outros locais (retroperitônio, mediastino, árvore biliar, pulmões e órbita).

SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE (DOENÇA NÃO TIREOIDIANA)

Qualquer doença aguda grave pode acarretar anormalidades nos níveis circulantes de TSH ou dos hormônios tireoidianos na ausência de doença subjacente da tireoide, o que torna essas mensurações potencialmente enganosas. A principal causa de tais alterações hormonais é a liberação de citocinas, como a IL-6. A não ser quando se suspeita enfaticamente de um distúrbio da tireoide, as provas de função tireoidiana de rotina devem ser evitadas nos pacientes agudamente doentes.

O padrão hormonal mais comum na síndrome do eutireoidiano doente (SED) consiste em uma redução dos níveis de T_3 total e livre (síndrome de T_3 baixa), com níveis normais de T_4 e TSH. A magnitude da queda da T_3 correlaciona-se com a gravidade da doença. A conversão de T_4 em T_3 por 5′ (anel externo) desiodinação periférica está comprometido, resultando em aumento do T_3 reverso (rT_3). Como o rT_3 é metabolizado por 5′ desiodinação, a sua depuração também está diminuída. Por conseguinte, a depuração diminuída, e não a produção aumentada, constitui a principal base responsável pelo aumento do rT_3. Além disso, a T_4 é metabolizada alternadamente no sulfato de T_3 hormonalmente inativo. Em geral, pressupõe-se que esse estado de T_3 baixa seja adaptativo, pois pode ser induzido nos indivíduos normais pelo jejum. Teleologicamente, a queda da T_3 pode limitar o catabolismo em pacientes com inanição ou doentes.

Os pacientes muito doentes podem exibir uma queda drástica nos níveis totais de T_4 e T_3 (síndrome da T_4 baixa). Com a diminuição da perfusão tecidual, a expressão da desiodinase tipo 3 no músculo e no fígado leva ao metabolismo acelerado da T_4 e T_3. Esse estado possui um prognóstico ruim. Outro fator essencial na queda dos níveis de T_4 consiste na ligação alterada à TBG. Os ensaios comumente usados para a T_4 livre estão sujeitos a artefato quando os níveis séricos das proteínas de ligação estão baixos e subestimam o verdadeiro nível de T_4 livre. A flutuação nos níveis de TSH também cria desafios na interpretação da função tireoidiana em indivíduos doentes. Os níveis de TSH podem variar de < 0,1 mUI/L nos pacientes muito doentes, sobretudo com terapia com dopamina ou glicocorticoides, até > 20 mUI/L durante a fase de recuperação da SED. Os mecanismos exatos responsáveis pelo TSH anormal, observado em 10% dos indivíduos doentes, e pelo TSH aumentado, observado em 5%, continuam sendo obscuros, porém podem ser mediados pelas citocinas, como IL-12 e IL-18.

Qualquer doença grave pode provocar mudanças nos níveis de hormônios tireoidianos, porém alguns distúrbios exibem um padrão distinto de anormalidades. A doença hepática aguda está associada a uma elevação inicial nos níveis totais (mas não nos níveis livres) de T_3 e T_4 devido à liberação de TBG; esses níveis tornam-se subnormais com a evolução para a insuficiência hepática. Observa-se um aumento transitório dos níveis de T_4 total e livre, em geral com nível normal de T_3, em 5 a 30% dos pacientes psiquiátricos agudamente doentes. Os valores do TSH podem ficar transitoriamente baixos, normais ou altos nesses pacientes. No estágio inicial da infecção pelo HIV, ocorre elevação dos níveis de T_3 e T_4, mesmo na presença de perda de peso. Os níveis de T_3 caem com a progressão para a síndrome da imunodeficiência humana (Aids); todavia, o TSH costuma permanecer normal. Com frequência, a doença renal é acompanhada de baixas concentrações de T_3, porém com níveis de rT_3 normais, em vez de aumentados, devido a um fator desconhecido que aumenta a captação de rT_3 no fígado.

O diagnóstico de SED é desafiador. A anamnese pode ser limitada e, com bastante frequência, os pacientes exibem múltiplos distúrbios metabólicos. O que precisa ser levado em conta consiste em história prévia de doença tireoidiana e provas de função tireoidiana, avaliação da gravidade e evolução temporal da doença aguda do paciente, documentação das medicações que podem afetar a função tireoidiana ou os níveis de hormônios tireoidianos e as dosagens de rT_3 junto com os hormônios tireoidianos livres e TSH. O diagnóstico de SED costuma ser puramente presuntivo em função do contexto clínico e padrão de valores laboratoriais; apenas a resolução dos resultados dos testes com recuperação clínica poderá estabelecer, de forma clara, o diagnóstico desse distúrbio. O tratamento da SED com hormônio tireoidiano (T_4 e/ou T_3) é controverso; todavia, a maioria das autoridades recomenda o monitoramento das provas de função tireoidiana do paciente durante a recuperação, sem a administração de hormônio tireoidiano, a não ser que haja evidências clínicas ou na anamnese sugestivas de hipotireoidismo. É extremamente improvável que ensaios controlados e randomizados suficientemente extensos com a utilização do hormônio tireoidiano venham a solucionar essa controversa terapêutica em um futuro próximo, pois as manifestações clínicas e os resultados são altamente variáveis.

EFEITOS DA AMIODARONA SOBRE A FUNÇÃO TIREOIDIANA

A amiodarona é um agente antiarrítmico tipo III bastante usado **(Cap. 277)**. Estruturalmente, a amiodarona está relacionada com o hormônio tireoidiano e contém 39% de iodo por peso. Assim, as doses típicas de amiodarona (200 mg/dia) estão associadas a uma ingestão muito alta de iodo, resultando em aumentos superiores a 40 vezes nos níveis plasmáticos e urinários de iodo. Além disso, levando em conta que a amiodarona é armazenada no tecido adiposo, os altos níveis de iodo persistem por mais de seis meses após a interrupção do medicamento. A amiodarona inibe a atividade das desiodinases, e seus metabólitos funcionam como antagonistas fracos da ação dos hormônios tireoidianos. Ela exerce os seguintes efeitos sobre a função tireoidiana: (1) supressão transitória aguda da função tireoidiana; (2) hipotireoidismo nos pacientes suscetíveis aos efeitos inibitórios da alta carga de iodo; e (3) tireotoxicose, que pode ser causada por um efeito de Jod-Basedow devido à carga de iodo, na presença de BMN ou de doença de Graves incipiente, ou uma condição semelhante à tireoidite.

O início do tratamento com amiodarona está associado a uma redução transitória dos níveis de T_4, refletindo o efeito inibitório do iodo sobre a liberação de T_4. Logo a seguir, a maioria dos indivíduos consegue escapar da supressão da tireoide que depende do iodeto (efeito de Wolff-Chaikoff), e os efeitos inibitórios sobre a atividade das desiodinases e a ação dos receptores dos hormônios tireoidianos se tornam predominantes. Esses eventos levam ao seguinte padrão de provas de função tireoidiana: T_4 aumentada, T_3 diminuída, aumento do rT_3 e elevação transitória do TSH (até 20 mUI/L). Os níveis de TSH se normalizam ou são suprimidos levemente dentro de 1 a 3 meses.

A incidência do hipotireoidismo devido à amiodarona varia nas diferentes regiões geográficas, o que se correlaciona aparentemente com a ingestão de iodo. O hipotireoidismo ocorre em até 13% dos pacientes tratados com amiodarona nos países que realizam a repleção do iodo, como nos Estados Unidos, porém é menos comum (incidência < 6%) nas áreas com menor ingestão de iodo, como Itália ou Espanha. A patogênese parece envolver a incapacidade da tireoide em escapar do efeito de Wolff-Chaikoff na tireoidite autoimune. Como resultado, o hipotireoidismo associado à amiodarona é mais comum em mulheres e nos indivíduos com anticorpos contra TPO positivos. Costuma ser desnecessário suspender a amiodarona por causa desse efeito colateral, visto que a levotiroxina pode ser usada para normalizar a função tireoidiana. Os níveis de TSH devem ser monitorados, pois, com frequência, os níveis de T_4 estão aumentados pelos motivos anteriormente descritos.

O tratamento da tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) é complicado pelo fato de existirem diferentes causas de tireotoxicose e tendo em vista que os níveis aumentados de hormônios tireoidianos exacerbam as arritmias e a doença arterial coronariana subjacentes. O tratamento com amiodarona causa tireotoxicose em 10% dos pacientes que vivem em áreas com baixa ingestão de iodo e em 2% dos pacientes nas regiões com alta ingestão de iodo. Existem duas formas principais de TIA, apesar de alguns pacientes apresentarem características de ambas. A TIA tipo 1 está associada a uma anormalidade subjacente da tireoide (doença de Graves pré-clínica ou bócio nodular). A síntese dos hormônios tireoidianos passa a ser excessiva como resultado da maior exposição ao iodo (fenômeno de Jod-Basedow). A TIA tipo 2 ocorre em indivíduos sem anormalidades intrínsecas da tireoide e representa o resultado de uma ativação lisossômica induzida por fármaco, dando origem a uma tireoidite destrutiva com o acúmulo de histiócitos na tireoide; a incidência cresce com aumentos cumulativos das doses de amiodarona. As formas leves de TIA tipo 2 podem regredir espontaneamente ou, às vezes, podem evoluir para o hipotireoidismo. O Doppler de fluxo colorido da tireoide mostra maior vascularização na TIA tipo 1, porém menor vascularização na TIA tipo 2. As cintilografias da tireoide são difíceis de interpretar nessas circunstâncias, pois os altos níveis de iodo endógeno reduzem a captação do marcador. Entretanto, a presença de uma captação normal ou, raramente, aumentada fala a favor de uma TIA tipo 1.

Na TIA, o medicamento deve ser suspenso, se possível, porém isso costuma ser pouco prático em razão do distúrbio cardíaco subjacente. A interrupção da amiodarona não tem um efeito agudo por causa de seu armazenamento e meia-vida prolongada. As altas doses de medicamentos antitireoidianos podem ser utilizadas na TIA tipo 1, porém costumam ser ineficazes. Na TIA tipo 2, os contrastes orais, como o ipodato de sódio (500 mg/dia) ou o tiropanoato de sódio (500 mg, 1 a 2 doses/dia), reduzem rapidamente os níveis de T_4 e T_3, diminuem a conversão de T_4 em T_3 e podem bloquear a captação tecidual dos hormônios tireoidianos. O perclorato de potássio, 200 mg a cada 6 horas, foi usado para reduzir o conteúdo em iodeto da tireoide. O tratamento com perclorato esteve associado à agranulocitose, porém o risco parece relativamente baixo com o uso em curto prazo. Os glicocorticoides, como administrados para a tireoidite subaguda, apresentam benefício modesto na TIA tipo 2. O lítio bloqueia a liberação de hormônios tireoidianos e também pode proporcionar algum benefício. A tireoidectomia quase total reduz rapidamente os níveis de hormônios tireoidianos e pode ser a solução em curto prazo mais efetiva, se o paciente puder ser submetido a esse procedimento com segurança.

FUNÇÃO DA TIREOIDE DURANTE A GRAVIDEZ

Cinco fatores alteram a função tireoidiana na gestação: (1) aumento transitório na hCG durante o primeiro trimestre, que estimula o TSH-R; (2) elevação induzida pelo estrogênio na TBG durante o primeiro trimestre, que persiste durante toda a gestação; (3) alterações no sistema imune, levando ao início, exacerbação ou melhora da doença tireoidiana autoimune subjacente (ver anteriormente); (4) metabolismo aumentado dos hormônios tireoidianos pela placenta; e (5) maior excreção urinária de iodeto, que pode ser responsável pela menor produção de hormônios tireoidianos nas áreas com suficiência limítrofe de iodo. As mulheres com ingestão diminuída de iodo (< 50 µg/dia) correm maior risco de desenvolver bócio durante a gravidez ou de dar à luz uma criança com bócio e hipotireoidismo. A Organização Mundial da Saúde recomenda um aporte diário de iodo de 250 µg durante a gravidez, e as vitaminas pré-natais devem conter 150 µg por comprimido.

A elevação dos níveis circulantes de hCG durante o primeiro trimestre é acompanhada de queda recíproca do TSH, que persiste na metade da gestação. Isso reflete a ligação fraca da hCG, que está presente em níveis muito altos, ao TSH-R. Foram descritos casos raros de indivíduos com sequências variantes de TSH-R que intensificam a ligação da hCG e a ativação do TSH-R. As alterações induzidas pela hCG na função da tireoide podem resultar em hipertireoidismo gestacional transitório, o qual pode estar associado à *hiperêmese gravídica*, uma condição caracterizada por náusea e vômitos intensos e risco de depleção de volume. Todavia, como o hipertireoidismo não é causal, as drogas antitireoidianas não estão indicadas, a não ser que haja suspeita de doença de Graves concomitante. A reposição parenteral de líquidos é habitualmente suficiente até a resolução dessa condição.

Durante a gravidez, ocorre hipotireoidismo subclínico em 2% das mulheres, porém se observa a presença de hipotireoidismo franco em apenas 1 em 500. Ensaios clínicos controlados e randomizados prospectivos não demonstraram qualquer benefício da triagem universal da doença tireoidiana durante a gravidez. Recomenda-se um teste para TSH específico para hipotireoidismo nas mulheres que planejam engravidar quando há forte história familiar de doença autoimune da tireoide, outros distúrbios autoimunes (p. ex., diabetes melito tipo 1), parto prematuro ou aborto recorrente prévios ou sinais ou sintomas de doença tireoidiana. As necessidades de hormônios tireoidianos aumentam em até 50% durante a gravidez em mulheres com hipotireoidismo tratadas com levotiroxina (ver seção anterior sobre tratamento do hipotireoidismo).

BÓCIO E DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE

O bócio refere-se a um aumento de volume da tireoide. Os defeitos de biossíntese, a deficiência de iodo, a doença autoimune e as doenças nodulares podem resultar em bócio, mas por meio de mecanismos diferentes. Os defeitos de síntese e a deficiência de iodo estão associados a uma eficiência reduzida da síntese dos hormônios tireoidianos, o que é responsável por um aumento do TSH, o qual estimula o crescimento da tireoide como um mecanismo compensatório destinado a superar o bloqueio na síntese hormonal. A doença de Graves e tireoidite de Hashimoto também estão associadas ao bócio. Na doença de Graves, o bócio resulta principalmente dos efeitos da TSI mediados pelo TSH-R. O bócio da tireoidite de Hashimoto ocorre devido a defeitos adquiridos na síntese de hormônios, resultando em níveis elevados de

TSH e seus efeitos consequentes de crescimento. A infiltração linfocítica e os fatores de crescimento induzidos pelo sistema imune também contribuem para o aumento de volume da tireoide na tireoidite de Hashimoto. A doença nodular caracteriza-se pelo crescimento desordenado das células tireoidianas, combinado muitas vezes com o desenvolvimento gradual de fibrose. Como o tratamento do bócio depende da etiologia, a identificação de um aumento de volume da tireoide pelo exame físico deve levar a uma avaliação adicional para identificar sua causa.

A doença nodular da tireoide é comum, ocorrendo em cerca de 3 a 7% dos adultos quando avaliada pelo exame físico. Com o uso da ultrassonografia, identifica-se a presença de nódulos em até 50% dos adultos, sendo a maioria < 1 cm de diâmetro. Os nódulos da tireoide podem ser solitários ou múltiplos e funcionantes ou não funcionantes.

BÓCIO DIFUSO ATÓXICO (SIMPLES)

Etiologia e patogênese Quando o aumento difuso da tireoide ocorre na ausência de nódulos e de hipertireoidismo, recebe a designação de *bócio difuso atóxico*. Às vezes, é denominado *bócio simples* por causa da ausência de nódulos, ou *bócio coloide* por causa da presença de folículos uniformes cheios de coloide. Em âmbito mundial, o bócio difuso é causado mais comumente pela deficiência de iodo e recebe a designação de *bócio endêmico* quando afeta mais de 5% da população. Nas regiões não endêmicas, ocorre o *bócio esporádico*, e a causa costuma ser desconhecida. O aumento de volume da tireoide em adolescentes às vezes é denominado *bócio juvenil*. Em geral, o bócio é mais comum em mulheres do que em homens, provavelmente em razão da maior prevalência de doença autoimune subjacente e das maiores demandas de iodo associadas à gravidez.

Nas *áreas com deficiência de iodo*, o aumento de volume da tireoide reflete um esforço compensatório destinado a captar o iodo e produzir uma quantidade suficiente de hormônio em condições nas quais a síntese hormonal se mostra relativamente ineficiente. É bastante surpreendente que os níveis de TSH em geral sejam normais ou apenas ligeiramente aumentados, sugerindo maior sensibilidade ao TSH ou a ativação de outras vias que levam ao crescimento da tireoide. O iodeto parece exercer ações diretas sobre a árvore vascular da tireoide, podendo afetar indiretamente o crescimento por meio de substâncias vasoativas, como as endotelinas e o óxido nítrico. O bócio endêmico é também causado pela exposição a *bociogênicos* ambientais, como a raiz da mandioca, que contém um tiocianato; vegetais da família das Cruciferae (conhecidos como vegetais crucíferos) (p. ex., couve-de-bruxelas, repolho e couve-flor); e leite das regiões em que os bociogênicos estão presentes na grama. Apesar de serem relativamente raros, os defeitos hereditários na síntese dos hormônios tireoidianos dão origem a um bócio difuso atóxico. As anormalidades em cada etapa na síntese hormonal, como o transporte do iodeto (NIS), a síntese de Tg, a organificação e acoplamento (TPO), além da regeneração do iodeto (desalogenase), já foram descritas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Quando a função tireoidiana é preservada, a maioria dos bócios se mostra assintomática. O exame de um bócio difuso revela uma glândula simetricamente aumentada, indolor e em geral macia sem nódulos palpáveis. O bócio é definido, de forma bastante arbitrária, como um lobo lateral com um volume maior do que o polegar do indivíduo que está sendo examinado. Se a tireoide estiver acentuadamente aumentada de volume, poderá causar compressão traqueal ou esofágica. No entanto, essas características são incomuns na ausência de doença nodular e fibrose. O *bócio subesternal* pode obstruir a entrada torácica. O *sinal de Pemberton* refere-se aos sintomas de sensação de desmaio com congestão facial e obstrução venosa jugular externa quando os braços são erguidos até acima da cabeça, manobra que traciona a tireoide até o intróito torácico. As mensurações do fluxo respiratório e a TC ou RM devem ser utilizadas para avaliar o bócio subesternal nos pacientes com sinais ou sintomas obstrutivos.

As provas de função tireoidiana devem ser realizadas em todos os pacientes com bócio para excluir uma tireotoxicose ou hipotireoidismo. Não é raro, sobretudo na deficiência de iodo, encontrar um baixo nível de T_4 total, com T_3 e TSH normais, refletindo uma conversão aumentada de T_4 em T_3. Um TSH baixo com níveis normais de T_3 e T_4 livres, particularmente em pacientes idosos, sugere a possibilidade de autonomia da tireoide ou de doença de Graves não diagnosticada, sendo a condição denominada *tireotoxicose subclínica*. O benefício do tratamento (em geral com iodo radioativo) na tireotoxicose subclínica *versus* acompanhamento e implementação do tratamento se os níveis de T_3 ou de T_4 livres se tornarem anormais, não está bem definido; todavia, o tratamento está sendo cada vez mais recomendado no indivíduo idoso para reduzir o risco de fibrilação atrial e perda óssea. Os anticorpos contra TPO podem ser úteis para identificar os pacientes que correm maior risco de doença autoimune da tireoide. Os baixos níveis urinários de iodo (< 50 μg/L) confirmam o diagnóstico de deficiência de iodo. A cintilografia da tireoide em geral não é necessária, porém pode revelar maior captação na deficiência de iodo, assim como a maioria dos casos de disormonogênese. A ultrassonografia não costuma estar indicada na avaliação do bócio difuso, a não ser quando um nódulo é palpável ao exame físico.

TRATAMENTO BÓCIO DIFUSO ATÓXICO (SIMPLES)

A reposição de iodo provoca regressão variável do bócio na deficiência de iodo, dependendo do tempo durante o qual esteve presente e do grau de fibrose que ocorreu. A cirurgia raramente está indicada para o bócio difuso. As exceções incluem evidências documentadas de compressão da traqueia ou obstrução do intróito torácico, que têm mais tendência a estarem associadas a BMN subesternal (ver adiante). A tireoidectomia subtotal ou quase total, realizada com essas finalidades ou por motivos estéticos, deve ser realizada por um cirurgião experiente a fim de minimizar as taxas de complicações. A cirurgia deve ser seguida de reposição com levotiroxina, com a finalidade de manter o nível de TSH na extremidade inferior da faixa de referência, a fim de evitar um novo crescimento do bócio.

BÓCIO MULTINODULAR ATÓXICO

Etiologia e patogênese Dependendo da população estudada, o BMN ou aumento nodular da tireoide ocorre em até 12% dos adultos. O BMN é mais comum em mulheres do que em homens e aumenta de prevalência com a idade. É mais comum nas regiões com deficiência de iodo, porém ocorre também nas regiões com suficiência de iodo, refletindo múltiplas influências genéticas, autoimunes e ambientais sobre a patogênese.

Em geral, existe uma ampla variação no tamanho dos nódulos. A histologia revela um espectro de morfologias que oscilam desde regiões hipercelulares até áreas císticas cheias de coloide. A fibrose costuma ser extensa, podendo ser observada área de hemorragia ou de infiltração linfocítica. Com a utilização de técnicas moleculares, a maioria dos nódulos dentro de um BMN é de origem policlonal, sugerindo uma resposta hiperplásica aos fatores de crescimento produzidos localmente e às citocinas. O TSH, que não costuma estar elevado, pode desempenhar um papel permissivo ou contributivo. As lesões monoclonais ocorrem também dentro de um BMN, refletindo as mutações nos genes que conferem uma vantagem seletiva de crescimento à célula progenitora.

Manifestações clínicas Os pacientes com BMN atóxico são, em sua maioria, assintomáticos e eutireoidianos. O BMN costuma desenvolver-se ao longo de muitos anos e é detectado no exame físico de rotina, quando o indivíduo percebe um aumento de volume no pescoço, ou como achado incidental em exames de imagem. Se o bócio for grande o suficiente, poderá acabar resultando em sintomas compressivos, os quais incluem dificuldade de deglutição, angústia respiratória (compressão traqueal), ou pletora (congestão venosa), apesar de tais sintomas serem incomuns. Os BMN sintomáticos costumam ser extremamente volumosos e/ou desenvolvem áreas fibróticas que causam compressão. A dor súbita em um BMN costuma ser causada por hemorragia no interior de um nódulo, mas deve levantar a possibilidade de neoplasia maligna invasiva. A rouquidão, que reflete o acometimento dos nervos laríngeos, também sugere a presença de neoplasia maligna.

Diagnóstico Ao exame, a estrutura da tireoide é distorcida e podem ser percebidos múltiplos nódulos com dimensões variáveis. Levando em conta que múltiplos nódulos estão embutidos profundamente no tecido tireóideo ou localizados em áreas posteriores ou subesternais, não é possível palpar todos os nódulos. O sinal de Pemberton, caracterizado por pletora facial quando o paciente eleva os braços acima da cabeça, sugere que o bócio aumentou a pressão no intróito torácico. Um nível de TSH deve ser dosado para excluir o hipertireoidismo ou hipotireoidismo subclínico, porém a função da tireoide costuma ser normal. O desvio da traqueia é comum, porém a compressão em geral terá de ser superior a 70% do diâmetro traqueal antes de ocorrer um comprometimento significativo da via respiratória. As provas de função pulmonar podem ser usadas para avaliar os efeitos funcionais da compressão, que em geral provoca estridor inspiratório. A TC ou a RM podem ser usadas para avaliar a anatomia do bócio e a extensão do acometimento subesternal ou estreitamento da traqueia. A deglutição de bário pode revelar a extensão da compressão esofágica. O risco de neoplasia maligna no BMN é semelhante ao dos nódulos solitários. A ultrassonografia pode ser usada para identificar os nódulos que devem ser biopsiados com base nas características ultrassonográficas (ver seção anterior sobre ultrassonografia) e no tamanho. Para os nódulos com características mais suspeitas no exame de imagem (p. ex., hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares), recomenda-se a biópsia quando ≥ 1 cm.

TRATAMENTO BÓCIO MULTINODULAR ATÓXICO

Os BMN atóxicos podem ser tratados, em sua maioria, por métodos conservadores. A supressão da T_4 raramente é efetiva para reduzir o tamanho do bócio e introduz o risco de tireotoxicose subclínica ou franca, sobretudo caso haja autonomia subjacente ou se houver o seu desenvolvimento durante o tratamento. Se for usada a levotiroxina, deverá ser iniciada em pequenas doses (50 µg ao dia) e aumentada de modo gradual ao mesmo tempo em que se monitora o nível do TSH para evitar supressão excessiva. Os contrastes e outras substâncias que contêm iodo devem ser evitados por causa do risco de induzir ao *efeito de Jod-Basedow*, caracterizado por produção excessiva de hormônio tireoidiano pelos nódulos autônomos. O iodo radioativo é utilizado com frequência crescente nas áreas onde os bócios volumosos são mais prevalentes, visto que ele pode diminuir o tamanho do bócio e resultar em ablação seletiva das regiões de autonomia. A dosagem de ^{131}I depende do tamanho do bócio e da captação de iodo radioativo, mas costuma ser de aproximadamente 3,7 MBq (0,1 mCi) por grama de tecido corrigido para captação (dose típica de 370 a 1.070 MBq [10 a 29 mCi]). Pode ser necessário repetir o tratamento, e pode-se aumentar a sua eficiência pela administração concomitante de TSH recombinante em baixa dose (0,1 mg intramuscular [IM]). É possível conseguir uma redução de 40 a 50% no tamanho do bócio na maioria dos pacientes. A preocupação inicial acerca do inchaço da tireoide induzida por irradiação e da compressão traqueal diminuiu; os estudos realizados mostraram que essa complicação é rara. Quando ocorre compressão aguda, pode ser necessário o tratamento com glicocorticoides ou cirurgia. O hipotireoidismo induzido pela irradiação é menos comum do que o observado após o tratamento da doença de Graves. No entanto, a tireotoxicose autoimune pós-tratamento pode ocorrer em até 5% dos pacientes tratados para o BMN atóxico. A cirurgia continua sendo altamente eficaz, porém não está isenta de riscos, sobretudo nos pacientes mais idosos com doença cardiopulmonar subjacente.

BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

A patogênese do BMN tóxico parece ser semelhante à do BMN atóxico; a principal diferença é a presença de autonomia funcional no BMN tóxico. A base molecular para a autonomia no BMN tóxico continua sendo desconhecida. Como nos bócios atóxicos, muitos nódulos são policlonais, enquanto outros são monoclonais e variam em suas origens clonais. As anormalidades genéticas que conferem sabidamente a autonomia funcional, como as mutações ativantes de TSH-R ou Gsα (ver adiante), não costumam ser encontradas nas regiões autônomas do BMN tóxico.

Além das características do bócio, a manifestação clínica do BMN tóxico inclui hipertireoidismo subclínico ou tireotoxicose leve. Em geral, o paciente é idoso, podendo apresentar-se com fibrilação atrial ou palpitações, taquicardia, nervosismo, tremor ou perda de peso. A exposição recente ao iodo, proveniente dos contrastes ou de outras fontes, pode desencadear ou exacerbar a tireotoxicose. O nível de TSH está baixo. O nível de T_4 não ligado pode estar normal ou minimamente aumentado; com frequência, a T_3 está elevada em maior grau do que a T_4. A cintilografia da tireoide revela uma captação heterogênea, com múltiplas regiões de captação aumentada e diminuída; a captação de iodo radioativo de 24 horas pode não estar aumentada, porém em geral se situa na faixa superior do normal.

Antes do tratamento definitivo do hipertireoidismo, deve-se realizar uma ultrassonografia para avaliar a presença de nódulos distintos que correspondem a áreas de captação diminuída (nódulos “frios”). Quando presentes, a AAF pode estar indicada com base nos achados da ultrassonografia e pontos de corte de tamanho. Os resultados da citologia, quando indeterminados ou suspeitos, podem direcionar o tratamento para a cirurgia.

TRATAMENTO BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

As drogas antitireoidianas normalizam a função da tireoide e são particularmente úteis no indivíduo idoso ou em pacientes doentes com sobrevida limitada. Diferentemente da doença de Graves, não ocorre remissão espontânea, de modo que o tratamento é a longo prazo. Em geral, o iodo radioativo constitui o tratamento de escolha; ele trata as áreas de autonomia, além de reduzir a massa do bócio. Todavia, algumas vezes, observa-se a persistência de certo grau de autonomia, presumivelmente devido ao aparecimento de múltiplas regiões autônomas logo após o tratamento de outras, podendo ser necessário um tratamento adicional com iodo radioativo. A cirurgia proporciona o tratamento definitivo da tireotoxicose subjacente, bem como do bócio. Os pacientes devem tornar-se eutireoidianos utilizando uma droga antitireoidiana antes da cirurgia.

NÓDULO SOLITÁRIO HIPERFUNCIONANTE

Um nódulo solitário da tireoide com funcionamento autônomo é designado como *adenoma tóxico*. A patogênese desse distúrbio foi desvendada pela demonstração dos efeitos funcionais das mutações que estimulam a via de sinalização do TSH-R. A maioria dos pacientes com nódulos hiperfuncionantes solitários apresenta mutações ativadoras somáticas adquiridas no TSH-R **(Fig. 405.11)**. Essas mutações, localizadas principalmente no domínio transmembrana do receptor, induzem o acoplamento constitutivo do receptor à G_S, aumentando os níveis de AMP cíclico e levando a um aumento na proliferação e função das células foliculares da tireoide. Menos comumente, são identificadas mutações somáticas na $G_{S\alpha}$. Essas mutações, que se assemelham àquelas observadas na síndrome de McCune-Albright **(Cap. 412)** ou em um subgrupo de adenomas somatotróficos **(Cap. 403)**, comprometem a hidrólise do trifosfato de guanosina (GTP), causando ativação constitutiva da via de sinalização do AMP cíclico. Na maioria das séries, as mutações ativadoras nos genes do TSH-R ou da subunidade $G_{S\alpha}$ são identificadas em > 90% dos pacientes com nódulos hiperfuncionantes solitários.

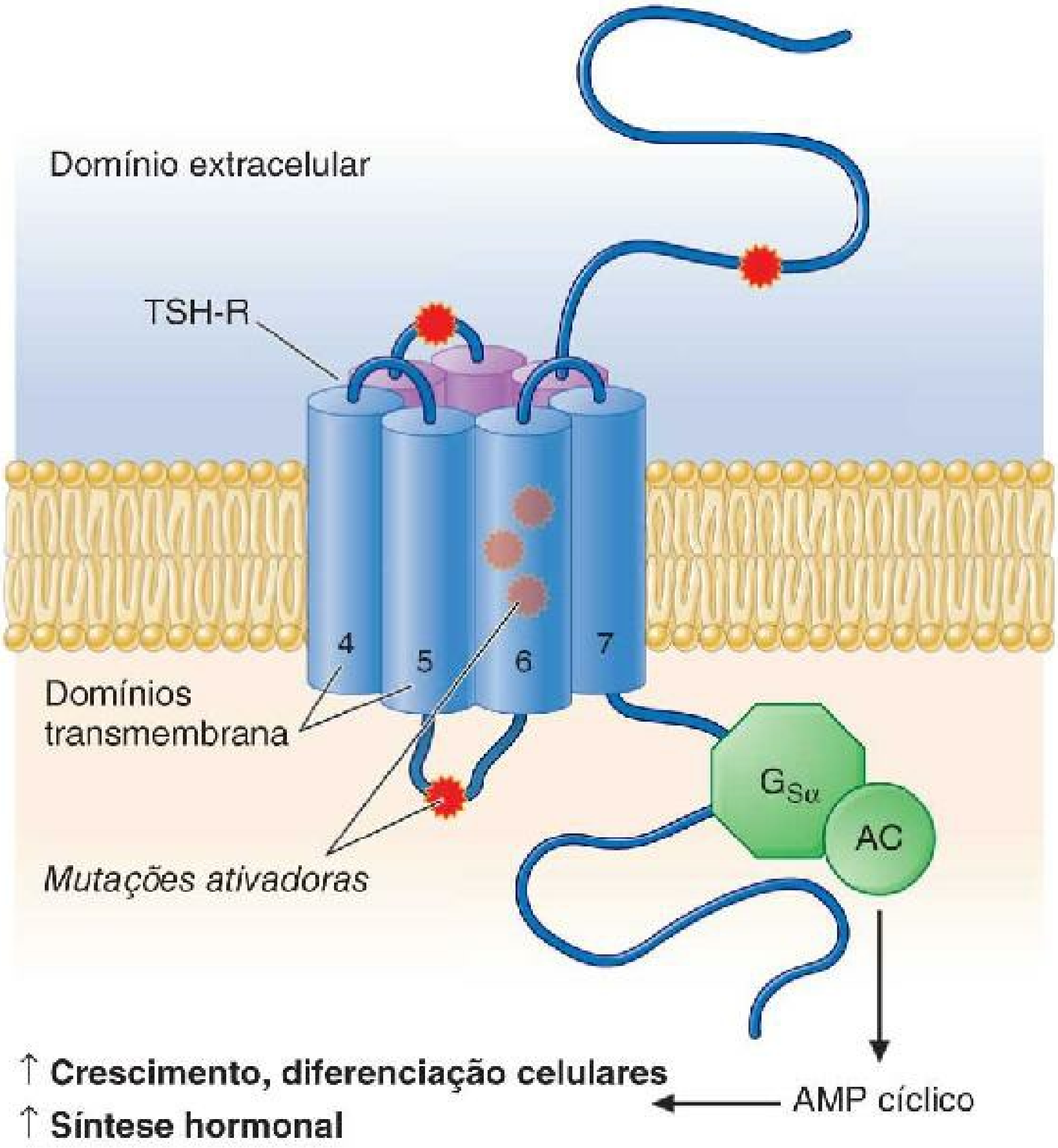
Domínio extracelular
TSH-R
4
5
6
7
Domínios transmembrana
Mutações ativadoras
$G_{S\alpha}$
AC
↑ Crescimento, diferenciação celulares
↑ Síntese hormonal
AMP cíclico

FIGURA 405.11 **Mutações ativadoras do receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH-R).** As mutações (*) que ativam o TSH-R residem principalmente nas alças transmembrana 5 e intracelular 3, embora tenham ocorrido mutações em várias localizações diferentes. O efeito dessas mutações consiste em induzir alterações na conformação que simulam a ligação do TSH, resultando, assim, em acoplamento à proteína G estimuladora ($G_{S\alpha}$) e ativação da adenilato-ciclase (AC), uma enzima que gera o monofosfato de adenosina (AMP) cíclico.

A tireotoxicose costuma ser leve. O distúrbio é sugerido por um nível subnormal de TSH; pela presença de nódulo da tireoide que, em geral, é volumoso o suficiente para ser palpável; e pela ausência de manifestações clínicas sugestivas de doença de Graves ou outras causas de tireotoxicose. A cintilografia da tireoide é um exame complementar definitivo que demonstra a captação focal no nódulo hiperfuncionante e uma captação diminuída no restante da glândula, já que a atividade da tireoide normal está suprimida.

TRATAMENTO NÓDULO SOLITÁRIO HIPERFUNCIONANTE

A ablação com iodo radioativo em geral constitui o tratamento de escolha. Como a função normal da tireoide está suprimida, o ^{131}I é concentrado no nódulo hiperfuncionante com captação mínima e sem dano ao tecido tireoidiano normal. Foi constatado que a administração de doses relativamente grandes de iodo radioativo (p. ex., 370 a 1.110 MBq [10 a 29,9 mCi]^{131}) corrige a tireotoxicose em cerca de 75% dos pacientes dentro de três meses. Ocorre hipotireoidismo em menos de 10% dos pacientes no transcorrer dos próximos cinco anos. A ressecção cirúrgica também é efetiva e costuma se limitar à enucleação do adenoma ou a uma lobectomia, preservando, dessa forma, a função da tireoide e minimizando o risco de hipoparatireoidismo ou de dano aos nervos laríngeos recorrentes. A terapia clínica utilizando drogas antitireoidianas e betabloqueadores pode normalizar a função da tireoide, mas não constitui um tratamento de longo prazo ideal. Utilizando a orientação por ultrassonografia, as injeções repetidas de etanol ou a ablação térmica através de radiofrequência percutânea têm sido usadas com sucesso em alguns centros para realizar a ablação de nódulos hiperfuncionantes, e essas técnicas também têm sido utilizadas para reduzir o tamanho dos nódulos não funcionantes da tireoide.

NEOPLASIAS BENIGNAS

Os vários tipos de nódulos benignos da tireoide estão listados no **Quadro 405.10**. Essas lesões são comuns (5 a 10% dos adultos), em particular quando avaliadas por técnicas sensíveis, como a ultrassonografia. O risco de neoplasia maligna é muito baixo para os *adenomas macrofoliculares* e *adenomas normofoliculares*. As *variantes microfolicular, trabecular e de células de Hürthle* geram maior preocupação, sendo mais difícil a interpretação de sua histologia. Muitos deles consistem em lesões císticas/sólidas mistas na ultrassonografia e podem ter aparência espongiforme, refletindo a patologia da estrutura macrofolicular. Entretanto, os nódulos sólidos (sejam eles hipo, iso ou hiperecoicos) também são, em sua maioria, benignos. A AAF, que costuma ser realizada com orientação ultrassonográfica, constitui o procedimento diagnóstico de escolha para a avaliação dos nódulos da tireoide (ver seção “Abordagem ao paciente” para nódulos da tireoide). Os cistos puros da tireoide, que representam < 2% de todos os crescimentos da tireoide, consistem em coloide e também são benignos. Os cistos frequentemente sofrem recidiva, mesmo após aspiração repetida, e podem exigir excisão cirúrgica se forem volumosos. A ablação com etanol para produzir esclerose do cisto foi usada com sucesso em pacientes sintomáticos.

QUADRO 405.10 **CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS DA TIREOIDE**

Benignas
Adenomas de células epiteliais foliculares
Macrofolicular (coloide)
Normofolicular (simples)
Microfolicular (fetal)
Trabecular (embrionário)
Variante de células de Hürthle (oncocítico)

Malignas	Prevalência aproximada (%)
Célula epitelial folicular	
Carcinomas bem diferenciados	
Carcinomas papilíferos	80-90
Papilífero puro	
Variante folicular	
Variante esclerosante difusa	
Variantes com células altas, células colunares	
Carcinomas foliculares	5-10
Minimamente invasivo	
Extensamente invasivo	
Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)	
Carcinoma insular	
Carcinomas indiferenciados (anaplásicos)	
Célula C (produtora de calcitonina)	< 10
Câncer medular de tireoide	
Esporádico	
Familiar	
NEM 2	
Outras neoplasias malignas	1-2
Linfomas	
Sarcomas	
Metástases	
Outros	

Abreviação: NEM, neoplasia endócrina múltipla.

A supressão do TSH com levotiroxina não diminui o tamanho dos nódulos da tireoide em populações com aporte suficiente de iodo. Entretanto, se houver deficiência relativa de iodo, tanto o iodo quanto a terapia com levotiroxina podem diminuir o volume dos nódulos. Se for administrada levotiroxina nessa situação e não houver diminuição no tamanho do nódulo depois de 6 a 12 meses de terapia supressora, o tratamento deve ser interrompido, pois é pouco provável que se obtenha algum benefício com o tratamento de longo prazo; deve-se considerar também o risco de tireotoxicose subclínica iatrogênica.

CÂNCER DE TIREOIDE

O carcinoma de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. Os tumores malignos que derivam do epitélio folicular são classificados de acordo com as características histológicas. Os tumores diferenciados, como o câncer papilífero de tireoide (CPT) ou o câncer folicular de tireoide (CFT), podem ser curados com bastante frequência, e o prognóstico é bom para os pacientes identificados com a doença em estágio inicial. Em contrapartida, o câncer anaplásico de tireoide (CAT) é agressivo, responde precariamente ao tratamento e está associado a um prognóstico ruim.

A incidência do câncer de tireoide é de cerca de 12/100.000 por ano nos Estados Unidos e aumenta com a idade. O prognóstico é pior em indivíduos idosos (> 65 anos de idade). O câncer de tireoide é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens, porém o sexo masculino está associado também a um pior prognóstico. Outros fatores de risco importantes incluem história de radiação de cabeça ou pescoço na infância, nódulo com grandes dimensões (≥ 4 cm), evidência de fixação local do tumor ou de invasão dos linfonodos e a presença de metástases **(Quadro 405.11)**. Várias características específicas do câncer de tireoide facilitam seu tratamento: (1) os nódulos da tireoide são acessíveis à biópsia por AAF; (2) podem ser utilizados radioisótopos do iodo para o diagnóstico (^{123}I) e o tratamento (^{131}I) do câncer de tireoide diferenciado, refletindo a captação singular desse ânion pela glândula tireoide; e (3) os marcadores séricos possibilitam a identificação de doença residual ou recorrente, incluindo o uso dos níveis de Tg para CPT e CFT, bem como de calcitonina para o câncer medular da tireoide (CMT).

QUADRO 405.11 FATORES DE RISCO PARA CARCINOMA DE TIREOIDE EM PACIENTES COM NÓDULO DA TIREOIDE

História de radiação da cabeça e pescoço, incluindo radiação corporal total para transplante de medula óssea e radiação cerebral para leucemia infantil
Exposição à radiação ionizante por precipitação radioativa na infância ou adolescência
Idade < 20 ou > 65 anos
Tamanho do nódulo aumentado (> 4 cm)
Massa nova no pescoço ou em expansão
Sexo masculino
História familiar de câncer de tireoide, NEM 2 ou outras síndromes genéticas associadas a neoplasia maligna da tireoide (p. ex., síndrome de Cowden, polipose familiar, complexo de Carney)
Paralisia das pregas vocais, voz rouca
Nódulo aderido às estruturas adjacentes
Extensão extratireoidiana
Linfadenopatia cervical lateral

Abreviação: NEM, neoplasia endócrina múltipla.

CLASSIFICAÇÃO

As neoplasias da tireoide podem originar-se em cada um dos tipos de célula que povoam a glândula, como as células foliculares da tireoide, as células C produtoras de calcitonina, os linfócitos e os elementos estromais e vasculares, além das metástases provenientes de outros locais **(Quadro 405.10)**. O American Joint Committee on

Cancer (AJCC) designou um sistema de estadiamento utilizando a classificação de tumor, linfonodos e metástases (TNM) **(Quadro 405.12)**. Vários outros sistemas de classificação e estadiamento também são bastante usados, alguns dos quais dão maior ênfase às características histológicas ou aos fatores de risco, como idade ou sexo.

QUADRO 405.12 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE TIREOIDE[a]

Cânceres papilíferos ou foliculares de tireoide		
	< 45 anos	> 45 anos
Estágio I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
Estágio II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0
Estágio III	–	T3, N0, M0
	–	T1–T3, N1a, M0
Estágio IVA		T4a, qualquer N, M0
		T1-T3, N1b, M0
Estágio IVB		T4b, qualquer N, M0
Estágio IVC		Qualquer T, qualquer N, M1
Câncer anaplásico de tireoide		
Estágio IV	Todos os casos são do estágio IV	
Câncer medular de tireoide		
Estágio I	T1, N0, M0	
Estágio II	T2 ou T3, N0, M0	
Estágio III	T1-T3, N1a, M0	
Estágio IVA	T4a, qualquer N, M0	
	T1-T3, N1b, M0	
Estágio IVB	T4b, qualquer N, M0	
Estágio IVC	Qualquer T, qualquer N, M1	

[a] Os critérios incluem: T, o tamanho e a extensão do tumor primário (T1a ≤ 1 cm; T1b > 1 cm, porém ≤ 2 cm; T2 > 2 cm, porém ≤ 4 cm; T3 > 4 cm ou qualquer tumor com extensão para tecido mole peritireóideo ou músculo esternotireóideo; T4a invasão dos tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente; T4b invasão da fáscia pré-vertebral ou encarceramento da artéria carótida ou vasos mediastinais); N, ausência (N0) ou presença (N1a, compartimento central nível VI; N1b, compartimento lateral níveis II-V, mediastinal superior ou retro/parafaríngeo) de comprometimento de linfonodos regionais; M, ausência (M0) ou presença (M1) de metástases a distância.

Fonte: Sistema de estadiamento dos cânceres de tireoide do American Joint Committee on Cancer utilizando a classificação TNM, 7ª edição.

PATOGÊNESE E BASE GENÉTICA

Radiação Os estudos iniciais da patogênese do câncer de tireoide concentraram-se no papel da radiação externa, que predispõe a rupturas cromossômicas, resultando em rearranjos genéticos e perda dos genes supressores tumorais. A radiação externa do mediastino, da face, da cabeça e da região do pescoço era administrada no passado para tratar várias condições, como acne e aumento de volume do timo, das amígdalas e das adenoides. A exposição actínica aumenta o risco de nódulos benignos e malignos da tireoide, está associada a cânceres multicêntricos e desvia a incidência do câncer da tireoide para um grupo etário mais precoce. A radiação decorrente de partículas radioativas liberadas em explosões nucleares também eleva o risco de câncer tireoidiano. As crianças parecem ser mais predispostas aos efeitos da radiação do que os adultos. Convém assinalar que a radiação derivada da terapia com ^{131}I parece contribuir com um aumento mínimo no risco de câncer de tireoide.

TSH e fatores do crescimento Muitos cânceres diferenciados de tireoide expressam os receptores de TSH e, por isso, continuam respondendo ao TSH. Os níveis séricos mais elevados de TSH, mesmo dentro da faixa normal, estão associados a um risco aumentado de câncer de tireoide em pacientes com nódulos da tireoide. Essas observações proporcionam uma justificativa para a supressão do TSH pela T_4 em pacientes com câncer de tireoide. A expressão residual dos receptores de TSH também possibilita a terapia com ^{131}I por meio de captação estimulada pelo TSH (ver adiante).

Oncogenes e genes supressores tumorais Os cânceres de tireoide são de origem monoclonal, o que é compatível com a ideia de que surgem como consequência de mutações que conferem uma vantagem de crescimento a uma única célula. Além das maiores taxas de proliferação, alguns cânceres de tireoide exibem reduzida apoptose e características que aceleram a invasão, angiogênese e ocorrência de metástases. As neoplasias da tireoide foram analisadas para uma variedade de alterações genéticas, porém sem qualquer evidência clara de aquisição ordenada de mutações somáticas à medida que progridem do estado benigno para o estado maligno. Por outro lado, certas mutações são relativamente específicas da neoplasia da tireoide, alguma das quais se correlacionam com a classificação histológica **(Quadro 405.13)**.

Conforme descrito anteriormente, as mutações ativadoras do TSH-R e da subunidade $G_{S\alpha}$ estão associadas a nódulos de funcionamento autônomo. Apesar de tais mutações induzirem ao crescimento das células tireoidianas, esse tipo de nódulo é quase sempre benigno.

A ativação da via de sinalização RET-RAS-BRAF é observada em até 70% dos CPT, embora os tipos de mutações sejam heterogêneos. Diversos rearranjos que envolvem o gene *RET* no cromossomo 10 colocam esse receptor tirosina-quinase sob o controle de outros promotores, dando origem a uma expressão excessiva do receptor. Os rearranjos de *RET* ocorrem em 20 a 40% dos CPT em diferentes séries, tendo sido observados com maior frequência nos tumores que se manifestaram após o acidente radioativo em Chernobyl. Os rearranjos no CPT foram observados também para outro gene da tirosina-quinase, *TKR1,* localizado no cromossomo 1. Até agora, a identificação de CPT com os rearranjos *RET* ou *TKR1* não se revelou útil para permitir prever o prognóstico ou as respostas ao tratamento. As mutações *BRAF V600E* parecem constituir a alteração genética mais comum no CPT. Essas mutações ativam a quinase, que estimula a cascata da quinase proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK). As mutações *RAS*, que também estimulam a cascata MAPK, são encontradas em cerca de 20 a 30% das neoplasias da tireoide (*NRAS* > *HRAS* > *KRAS*), incluindo tanto o CPT quanto o CFT. Convém assinalar que mutações simultâneas em *RET*, *BRAF* e *RAS* não ocorrem no mesmo tumor, sugerindo que a ativação da cascata MAPK é essencial para o desenvolvimento do tumor, independentemente da etapa que inicia a cascata.

As mutações *RAS* também ocorrem no CFT. Além disso, um rearranjo do fator de transcrição do desenvolvimento da tireoide PAX8 com o receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo γ (PPARγ) é identificado em uma fração significativa dos CFT. De modo global, cerca de 70% dos cânceres foliculares apresentam mutações ou rearranjos genéticos. A perda de heterozigosidade de 3p ou 11q, compatível com deleções dos genes supressores tumorais, também é comum nos CFT.

A maioria das mutações observadas nos cânceres diferenciados de tireoide foi identificada também nos CAT. Foram observadas mutações *BRAF* em até 50% dos CAT. As mutações no *CTNNB1*, que codifica a β-catenina, ocorrem em cerca de 66% dos CAT, porém não nos CPT nem nos CFT. As mutações do supressor tumoral *p53* também desempenham um papel importante no desenvolvimento dos CAT. Tendo em vista que o *p53* desempenha um papel na vigilância do ciclo celular, no reparo do DNA e na apoptose, a sua perda pode contribuir para a rápida aquisição de instabilidade genética, bem como para as respostas inadequadas ao tratamento **(Cap. 102e)** **(Quadro 405.13)**.

QUADRO 405.13 ALTERAÇÕES GENÉTICAS NA NEOPLASIA DA TIREOIDE

Gene/proteína	Tipo de gene	Localização cromossômica	Anormalidade genética	Tumor
Receptor de TSH	Receptor de GPCR	14q31	Mutações pontuais	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
$G_{S\alpha}$	Proteína G	20q13.2	Mutações pontuais	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
RET/CPT	Receptor tirosina-quinase	10q11.2	Rearranjos PTC1: inv(10)(q11.2q21) PTC2: t(10;17)(q11.2;q23) CPT3: ELE1/TK	CPT (mais comum nos tumores induzidos por radiação)
RET	Receptor tirosina-quinase	10q11.2	Mutações pontuais	NEM 2, câncer medular de tireoide
BRAF	MEK quinase	7q24	Mutações pontuais, rearranjos	CPT, CAT
TKR	Receptor tirosina-quinase	1q23-24	Rearranjos	Bócio multinodular, câncer papilífero de tireoide
RAS	Transdutor de	NRAS 1p13.2 (mais	Mutações	Câncer folicular de tireoide, CPT,

	sinais p21	comum); HRAS 11p15.5; KRAS 12p12.1	pontuais	variante folicular, adenomas
p53	Supressor tumoral, controle do ciclo celular, apoptose	17p13	Mutações pontuais Deleção, inserção	Câncer anaplásico
APC	Supressor tumoral, gene da polipose adenomatosa do cólon	5q21-q22	Mutações pontuais	Câncer anaplásico, associado também com a polipose familiar do cólon
p16 (MTS1, CDKN2A)	Supressor tumoral, controle do ciclo celular	9p21	Deleções	Carcinomas diferenciados
p21/WAF	Supressor tumoral, controle do ciclo celular	6p21.2	Expressão excessiva	Câncer anaplásico
MET	Receptor tirosina-quinase	7q31	Expressão excessiva	Câncer folicular da tireoide
c-MYC	Receptor tirosina-quinase	8q24.12-13	Expressão excessiva	Carcinoma diferenciado
PTEN	Fosfatase	10q23	Mutações pontuais	CPT na síndrome de Cowden (hamartomas múltiplos, tumores mamários, pólipos gastrintestinais, tumores da tireoide)
CTNNB1	β-catenina	3p22	Mutações pontuais	Câncer anaplásico
Perda da heterozigosidade (PDH)	Supressores tumorais?	3p; 11q13, outros *loci*	Deleções	Carcinomas diferenciados de tireoide, câncer anaplásico
PAX8-PPARγ1	Fusão de fator de transcrição-receptor nuclear	t(2;3)(q13;p25)	Translocação	Adenoma ou carcinoma folicular, CPT raro, variante folicular

Abreviações: BRAF, homólogo v-raf, B1; CAT, câncer anaplásico de tireoide; CDKN2A, inibidor da quinase dependente de ciclina 2A; c-MYC, homólogo celular do proto-oncogene do vírus da mielocitomatose; CPT, câncer papilífero de tireoide; ELE1/TK, gene ativador RET ele1/tirosina-quinase; GPCR, receptor acoplado à proteína G; $G_{S\alpha}$, subunidade α estimuladora da proteína G; MEK, quinase regulada por sinal de mitógeno extracelular; MET, proto-oncogene met (receptor do fator de crescimento dos hepatócitos); MTS, supressor tumoral múltiplo; NEM 2, neoplasia endócrina múltipla 2; p21, supressor tumoral p21; p53, gene supressor tumoral p53; APC, polipose adenomatosa do cólon; PAX8, fator de transcrição de domínio pareado; PPARγ1; receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo γ1; PTEN, homólogo da fosfatase e tensina; RAS, proto-oncogene do sarcoma do rato; RET, rearranjo durante a transfecção de proto-oncogene; TKR, receptor de tirosina-quinase; TSH, hormônio estimulante da tireoide; WAF, fragmento ativado p53 de tipo selvagem.
Fonte: Adaptado, com autorização, de P Kopp, JL Jameson, em JL Jameson (ed.): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

O papel do diagnóstico molecular no tratamento clínico do câncer de tireoide está em fase de investigação. Em princípio, as análises de mutações específicas poderiam ajudar na classificação, no prognóstico e na escolha do tratamento. Embora as mutações *BRAF V600E* estejam associadas a uma perda da captação de iodo pelas células tumorais, não existem, até o momento, evidências de que essa informação possa alterar a tomada de decisão clínica. Taxas mais altas de recidiva têm sido variavelmente relatadas em pacientes com CPT *BRAF*-positivo, porém o impacto sobre as taxas de recidiva não está bem definido. O sequenciamento dos cânceres de tireoide como parte do Cancer Genome Atlas (TCGA) provavelmente irá levar a novos esquemas de classificação com base nas anormalidades moleculares observadas nos tumores.

O CMT, quando associado à neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2, contém uma mutação herdada do gene *RET*. Diferentemente dos rearranjos de *RET* observados no CPT, as mutações na NEM 2 são mutações pontuais, que induzem a atividade constitutiva da tirosina-quinase **(Cap. 408)**. O CMT é precedido por hiperplasia das células C, gerando a probabilidade de que "segundos golpes" ainda não identificados possam resultar em transformação celular. Um subgrupo de CMT esporádicos contém mutações somáticas que ativam *RET*.

CÂNCER DE TIREOIDE BEM DIFERENCIADO

Papilífero O CPT é o tipo mais comum de câncer de tireoide, sendo responsável por 70 a 90% das neoplasias malignas tireoidianas bem diferenciadas. O CPT microscópico está presente em até 25% das tireoides por ocasião da necropsia, porém muitas dessas lesões são extremamente pequenas (vários milímetros) e não são clinicamente significativas. Os elementos citológicos característicos do CPT ajudam a fazer o diagnóstico por AAF ou após a ressecção cirúrgica; eles incluem corpos psamomatosos, núcleos clivados com um aspecto de "órfã Annie" causado por grandes nucléolos e formação de estruturas papilares.

O CPT tende a ser multifocal e a invadir localmente dentro da própria tireoide, assim como através da cápsula tireoidiana e para dentro das estruturas adjacentes no pescoço. Exibe certa propensão à propagação via sistema linfático, porém pode metastatizar também pela via hematogênica, sobretudo para os ossos e pulmões. Por causa do crescimento relativamente lento do tumor, pode acumular-se um número significativo de metástases pulmonares, às vezes com uma quantidade extremamente pequena de sintomas. A implicação prognóstica da propagação para os linfonodos é controversa. O acometimento dos linfonodos pelo câncer de tireoide pode ser bem tolerado, porém parece elevar o risco de recidiva e mortalidade, em particular nos pacientes mais idosos. O estadiamento do CPT pelo sistema TNM é delineado no **Quadro 405.12**. Os cânceres papilíferos são identificados, em sua maioria, nos estágios iniciais (> 80% nos estágios I ou II) e apresentam prognóstico excelente, com curvas de sobrevida que se assemelham à sobrevida esperada **(Fig. 405.12)**. A mortalidade aumenta acentuadamente na doença de estágio IV, sobretudo na presença de metástases a distância (estágio IVC), porém esse grupo compreende apenas cerca de 1% dos pacientes. O tratamento do CPT é descrito adiante.

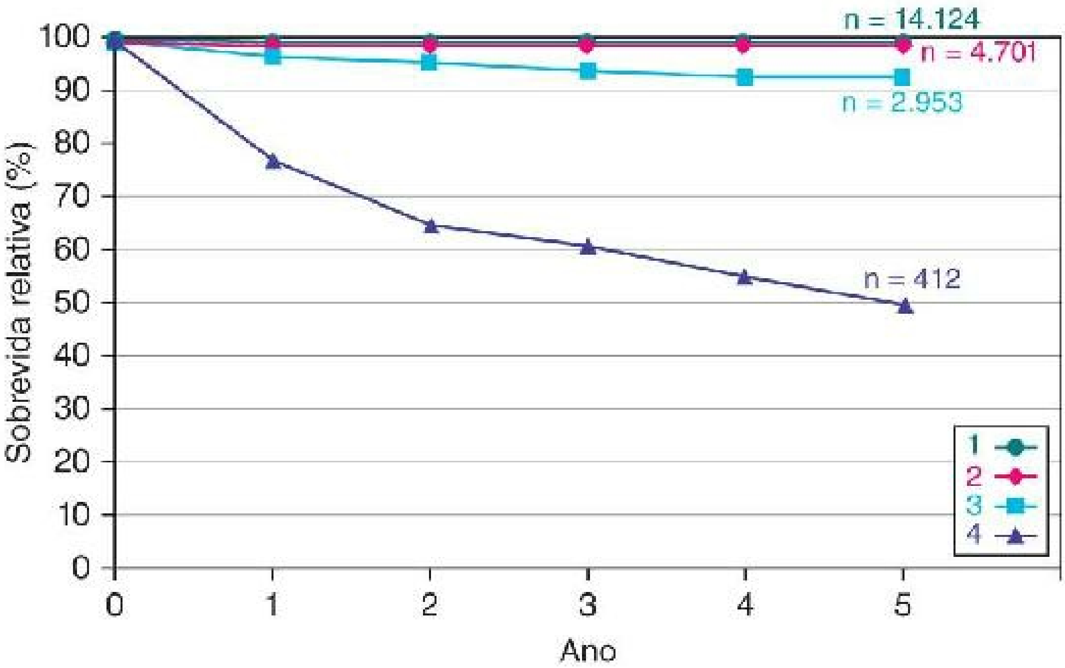

FIGURA 405.12 **Taxas de sobrevida de pacientes com câncer papilífero em diferentes estágios.** *(Adaptada, com autorização, de Edge SB, Byrd DR: Thyroid, in Compton CC, Fritz AB, Greene FL, Trotti A [eds]: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010, pp 87-92.)*

Folicular A incidência de CFT varia bastante nas diferentes regiões do mundo, sendo mais comum nas regiões com deficiência de iodo. Atualmente, o CFT responde por apenas cerca de 5% de todos os cânceres de tireoide diagnosticados nos Estados Unidos. O CFT é difícil de diagnosticar pela AAF, pois a distinção entre as neoplasias foliculares benignas e as malignas se baseia essencialmente na evidência de invasão para os vasos, nervos ou estruturas adjacentes. O CFT tende a propagar-se pelas vias hematogênicas, acarretando metástases ósseas, pulmonares e para o sistema nervoso central. As taxas de mortalidade associadas ao CFT são menos favoráveis do que as do CPT, em parte pelo fato de que uma proporção maior de pacientes apresenta-se com doença no estágio IV. As características prognósticas desfavoráveis incluem metástases a distância, idade superior a 50 anos, tamanho do tumor primário > 4 cm, histologia com células de Hürthle e a presença de acentuada invasão vascular.

TRATAMENTO CÂNCER DE TIREOIDE BEM DIFERENCIADO

CIRURGIA

Todos os cânceres bem diferenciados de tireoide devem ser removidos cirurgicamente. Além de remover a lesão primária, a cirurgia torna possível fazer um diagnóstico histológico preciso e o estadiamento, sendo a doença multicêntrica encontrada comumente no lobo contralateral. Deve-se efetuar uma ultrassonografia pré-operatória em todos os pacientes para avaliar os compartimentos dos linfonodos cervicais central e lateral quanto à suspeita de adenopatia que, quando presente, pode ser submetida a AAF e, em seguida, removida na cirurgia. A tireoidectomia quase total bilateral demonstrou reduzir as taxas de recidiva em todos os pacientes, exceto aqueles com tumores T1a ($\leq$ 1 cm). Se a citologia for diagnóstica de câncer de tireoide, deve-se efetuar uma cirurgia bilateral. Se for identificada a presença de neoplasia maligna patologicamente após lobectomia, recomenda-se uma totalização da tireoidectomia, a não ser que o tumor seja T1a ou um câncer folicular minimamente invasivo. A cirurgia bilateral para pacientes com maior risco possibilita a monitoração dos níveis séricos de Tg e a administração de iodo radioativo para ablação do remanescente e tratamento potencial de metástases com afinidade pelo iodo, quando indicado. Por isso, a tireoidectomia quase total é preferível em praticamente todos os pacientes; as taxas de complicações são aceitavelmente baixas quando o cirurgião possui alta experiência nesse procedimento.

TERAPIA DE SUPRESSÃO DO TSH

Levando em conta que a maioria dos tumores ainda responde ao TSH, a supressão desse hormônio com levotiroxina constitui uma base do tratamento do câncer de tireoide. Embora a supressão do TSH proporcione um benefício terapêutico, não foram conduzidos estudos prospectivos capazes de definir o nível ideal de supressão do TSH. O grau de supressão do TSH deve ser individualizado com base no risco de recidiva do paciente. Deve ser ajustado com o passar do tempo, à medida que os exames de sangue e de imagem de vigilância confirmam ausência de doença ou, de modo alternativo, indicam a possibilidade de câncer residual/recorrente. Para os pacientes com baixo risco de recidiva, o TSH deve ser suprimido para o limite inferior, porém detectável (0,1 a 0,5 mUI/L). Se um exame de seguimento não indicar qualquer evidência de doença, a meta para o TSH pode aumentar para a metade inferior da faixa normal. Para os pacientes com alto risco de recidiva ou com doença metastática conhecida, os níveis de TSH devem ser mantidos em $< 0,1$ mUI/L se não houver nenhuma contraindicação forte para tireotoxicose leve. Nesse caso, a T_4 livre também precisa ser monitorada para evitar um tratamento em excesso.

TRATAMENTO COM IODO RADIOATIVO

Após uma tireoidectomia quase total, costuma permanecer uma quantidade substancial de tecido tireoidiano, particularmente no leito da tireoide e ao redor das paratireoides. A radioablação pós-cirúrgica da tireoide remanescente elimina a tireoide normal residual, facilitando o uso das determinações de Tg e a cintilografia com iodo radioativo para acompanhamento em longo prazo. Além disso, o câncer de tireoide bem diferenciado frequentemente incorpora o iodo radioativo, embora de maneira menos eficiente do que as células foliculares normais da tireoide. A captação do iodo radioativo é determinada principalmente pela expressão do NIS e estimulada pelo TSH, exigindo a expressão do TSH-R. O tempo de retenção para a radioatividade é influenciado pelo grau em que o tumor conserva as funções diferenciadas, como retenção e organificação do iodeto. Em consequência, para pacientes com risco de recidiva e aqueles com doença metastática a distância conhecida, a ablação com ^{131}I também pode potencialmente tratar as células tumorais residuais.

Indicações Nem todos os pacientes beneficiam-se da terapia com iodo radioativo. Nem as taxas de recidiva nem as de sobrevida melhoram em pacientes no estágio I com tumores T1 (≤ 2 cm) limitados à tireoide. Entretanto, nos pacientes com maior risco (tumores mais volumosos, variantes mais agressivas de câncer papilífero, invasão vascular tumoral, presença de metástases de grande volume em linfonodos), o iodo radioativo reduz a recidiva e pode aumentar a sobrevida.

Tratamento e ablação da tireoide com ^{131}I Conforme mencionado anteriormente, a decisão quanto ao uso do ^{131}I para ablação da tireoide deve ser coordenada com a abordagem cirúrgica, visto que a radioablação é muito mais efetiva quando existe uma quantidade mínima de tecido tireoidiano normal remanescente. O iodo radioativo é administrado após depleção de iodo (o paciente segue uma dieta pobre em iodo durante 1 ≤ 2 semanas) e na presença de níveis séricos elevados de TSH para estimular a captação do isótopo tanto na tireoide remanescente quanto potencialmente em qualquer tumor residual. Para obter níveis séricos elevados de TSH, existem duas abordagens. Pode-se suspender o hormônio tireoidiano, de modo que ocorra secreção endógena de TSH, e, de modo ideal, o nível sérico de TSH deve ser de > 25 mUI/L por ocasião da terapia com ^{131}I. Uma estratégia típica consiste em tratar o paciente durante várias semanas no pós-operatório com liotironina (25 μg, uma ou duas vezes ao dia), seguida de suspensão do hormônio tireoidiano por duas semanas. De modo alternativo, administra-se TSH humano recombinante (rhTSH) em duas injeções consecutivas diárias (0,9 mg), com administração do ^{131}I 24 horas após a segunda injeção. O paciente pode continuar tomando levotiroxina e permanece eutireoidiano. Ambas as abordagens têm sucesso igual na ablação do remanescente.

Uma dose de ^{131}I para cintilografia pré-tratamento (em geral, 111 a 185 MBq [3 a 5 mCi]) ou de ^{123}I (74 MBq [2 mCi]) pode revelar a quantidade de tecido residual e proporcionar uma orientação sobre a dose necessária para conseguir a ablação. Todavia, devido a preocupações acerca do “atordoamento” radioativo que compromete o tratamento subsequente, existe uma tendência a evitar a cintilografia pré-tratamento com ^{131}I e a utilizar o ^{123}I ou proceder diretamente à ablação, a não ser que haja suspeita de que a quantidade de tecido residual irá alterar a terapia, ou que exista doença metastática a distância. Nos Estados Unidos, doses ambulatoriais de até 6.475 MBq (175 mCi) podem ser administradas na maioria dos centros. A dose administrada depende da indicação para tratamento, com administração de doses menores de 1.850 a 2.775 MBq (50 a 75 mCi) para ablação do remanescente, porém com uso de doses mais altas de 3.700 a 5.500 MBq (100 a 150 mCi) como terapia adjuvante quando pode existir doença residual. Uma cintilografia de corpo inteiro após tratamento com iodo radioativo é realizada para confirmar a captação de ^{131}I na tireoide remanescente e para identificar uma possível doença metastática.

Acompanhamento com cintilografia de corpo inteiro e determinações da tireoglobulina A tireoglobulina sérica é um marcador sensível do câncer de tireoide residual/recorrente após ablação do tecido tireóideo residual pós-cirúrgico. Todavia, os ensaios mais recentes para Tg apresentam uma sensibilidade funcional de até 0,1 ng/mL, em comparação com ensaios mais antigos, cuja sensibilidade funcional era de 1 ng/mL, reduzindo, assim, o número de pacientes com níveis séricos de Tg efetivamente indetectáveis. Como a maioria das recidivas de câncer papilífero de tireoide ocorre nos linfonodos cervicais, deve-se realizar uma ultrassonografia cervical cerca de seis meses após a ablação da tireoide; a ultrassonografia demonstrou ser mais sensível do que a cintilografia de corpo inteiro nessa situação.

Nos pacientes de baixo risco que não apresentam nenhuma evidência clínica de doença residual após ablação e níveis basais de Tg < 1 ng/mL em uso de levotiroxina, deve-se obter o nível de Tg estimulada pelo rhTSH dentro de 6 a 12 meses após a ablação, sem a necessidade de cintilografia de corpo inteiro. Se os níveis de Tg estimulada estiverem baixos (< 21 ng/mL) e, de preferência, indetectáveis, o risco de recidiva é < 5% em cinco anos. Dados mais recentes indicam que a estimulação com rhTSH pode não ser necessária em pacientes com níveis basais indetectáveis de Tg em ensaios sensíveis, na ausência documentada de anticorpos contra Tg. Esses pacientes podem ser acompanhados com determinação do nível de Tg não estimulada a cada 6 a 12 meses e ultrassonografia cervical, quando indicado. Em seguida, a dose de levotiroxina pode ser titulada para um nível mais alto de TSH de 0,5 a 1,5 mUI/L.

O uso da cintilografia de corpo inteiro é reservado para pacientes com metástases conhecidas com afinidade pelo iodo ou para aqueles com níveis séricos elevados de tireoglobulina e imagem negativa na ultrassonografia, TC do tórax e imagem de corte transversal do pescoço, que podem necessitar de terapia adicional com ^{131}I.

Além disso, a maioria das autoridades recomenda o tratamento com iodo radioativo para pacientes com cintilografia negativa e Tg positiva (Tg > 5 a 10 ng/mL), já que muitos deles obtêm benefícios terapêuticos com uma alta dose de ^{131}I. Para esses pacientes, a preparação de rhTSH não foi aprovada pela FDA para o tratamento da doença metastática, e deve-se seguir a abordagem tradicional de suspensão do hormônio tireoidiano. Para isso, a levotiroxina (T_4) é substituída pelo hormônio de depuração mais rápida, a liotironina (T_3), possibilitando, assim, um aumento mais rápido do TSH. Sempre que o ^{131}I for administrado, a cintilografia de corpo inteiro pós-terapia é o padrão ideal para avaliar a ocorrência de metástases com alta afinidade pelo iodo.

Além do iodo radioativo, a radioterapia externa também é utilizada para tratar lesões metastáticas específicas, particularmente quando causam dor óssea ou ameaçam provocar lesão neurológica (p. ex., metástases vertebrais).

Novas terapias potenciais Os inibidores da quinase estão sendo explorados como meio de atingir vias que são comprovadamente ativas no câncer de tireoide, incluindo as vias de RAS, BRAF, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do fator de crescimento do endócito vascular (VEGFR) e da angiogênese. Um ensaio clínico controlado e randomizado multicêntrico do inibidor de múltiplas quinases, o sorafenibe, em 417 pacientes com câncer de tireoide metastático progressivo relatou um aumento de duas vezes no tempo de sobrevida sem progressão para 10,8 meses no grupo de tratamento, em comparação com o grupo placebo. Ensaios clínicos em andamento estão explorando se os protocolos de diferenciação com inibidores da quinase ou outras abordagens podem aumentar a captação e a eficácia do iodo radioativo.

CÂNCER ANAPLÁSICO DE TIREOIDE E OUTRAS FORMAS DE CÂNCER DE TIREOIDE

Câncer anaplásico de tireoide Conforme mencionado anteriormente, o CAT é um câncer pouco diferenciado e agressivo. O prognóstico é ruim, e a maioria dos pacientes morre em até seis meses após o diagnóstico. Por causa do estado indiferenciado desses tumores, a captação de iodo radioativo costuma ser negligenciável, mas poderá ser utilizada com finalidades terapêuticas se houver captação residual. A quimioterapia foi tentada com múltiplos agentes, incluindo antraciclinas e paclitaxel, mas costuma ser ineficaz. A radioterapia externa pode ser tentada e continuada quando os tumores são responsivos.

Linfoma de tireoide O linfoma na glândula tireoide muitas vezes surge tendo como antecedente uma tireoidite de Hashimoto. A presença de massa tireoidiana com rápida expansão sugere a possibilidade desse diagnóstico. O linfoma difuso de grandes células é o tipo mais comum na tireoide. As biópsias revelam lâminas de células linfoides cuja diferenciação de um câncer de pulmão de pequenas células ou de um CAT pode ser extremamente difícil. Com bastante frequência, esses tumores são altamente sensíveis à radiação externa. A ressecção cirúrgica deve ser evitada como terapia inicial, pois pode disseminar a doença, em geral localizada apenas na tireoide. Se o estadiamento indicar a presença de doença fora da tireoide, o tratamento deve obedecer às diretrizes utilizadas para outras formas de linfoma **(Cap. 134)**.

CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

O CMT pode ser esporádico ou familiar e engloba cerca de 5% dos cânceres de tireoide. Existem três formas familiares de CMT: NEM 2A, NEM 2B e CMT familiar sem outras características de NEM **(Cap. 408)**. Em geral, o CMT é mais agressivo na NEM 2B do que na NEM 2A, e o CMT familiar é mais agressivo do que o CMT esporádico. A calcitonina sérica elevada representa um marcador de doença residual ou recorrente. Todos os pacientes com CMT devem ser testados para mutações *RET*, visto que podem ser oferecidos aconselhamento genético e testes dos familiares aos indivíduos com teste positivo para mutações.

O tratamento do CMT é principalmente cirúrgico. Ao contrário dos tumores que derivam das células foliculares da tireoide, esses tumores não captam o iodo radioativo. O tratamento com radiação externa e quimioterapia pode proporcionar paliação aos pacientes com doença avançada **(Cap. 408)**.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Nódulos da tireoide

Nódulos palpáveis da tireoide são encontrados em cerca de 5% dos adultos, porém a prevalência varia de maneira considerável em todo o mundo. Tendo em vista essa alta taxa de prevalência, os médicos identificam comumente nódulos da tireoide no exame físico ou como achado incidental em exames de imagem realizados para outra indicação (p. ex., ultrassonografia de carótida, RM da coluna cervical). O principal objetivo dessa avaliação consiste em identificar, de maneira custo-efetiva, o pequeno subgrupo de indivíduos com lesões malignas.

Os nódulos são mais comuns nas áreas com deficiência de iodo, nas mulheres e nos indivíduos mais idosos. A maioria dos nódulos palpáveis tem > 1 cm de diâmetro, porém a capacidade de perceber um nódulo é influenciada por sua localização dentro da glândula (superficial vs. localizado profundamente), anatomia do pescoço do paciente e experiência do examinador. Os métodos mais sensíveis de identificação, como a TC, a ultrassonografia de tireoide e exames patológicos, revelam nódulos da tireoide em até 50% das glândulas de indivíduos com mais de 50 anos de idade. A presença desses incidentalomas da tireoide deu origem a muito debate acerca da maneira de detectar os nódulos e de quais deles deverão ser investigados em maior profundidade.

Uma abordagem para a avaliação de um nódulo solitário é delineada na **Figura 405.13**. A maioria dos pacientes com nódulos da tireoide possui provas de função tireoidiana normais. Não obstante, a função da tireoide deve ser avaliada através da dosagem de TSH, que pode estar suprimido por um ou mais nódulos de funcionamento autônomo. Se o TSH estiver suprimido, será indicada uma cintilografia com radionuclídeos para determinar se o nódulo identificado é "quente", já que as lesões com maior captação quase nunca são malignas, e a biópsia por AAF torna-se desnecessária. Caso contrário, a próxima etapa na avaliação consiste na realização de ultrassonografia de tireoide por três motivos: (1) a ultrassonografia irá confirmar se o nódulo palpável é, de fato, um nódulo. Cerca de 15% dos nódulos "palpáveis" não são confirmados no exame de imagem, e, por conseguinte, não há necessidade de nenhuma avaliação adicional. (2) A ultrassonografia irá definir se existem nódulos não palpáveis adicionais para os quais a AAF pode ser recomendada, com base nas características e tamanho na imagem. (3) A ultrassonografia irá caracterizar os aspectos do nódulo na imagem, que, junto com o tamanho do nódulo, facilitam a tomada de decisão quanto à necessidade de AAF.

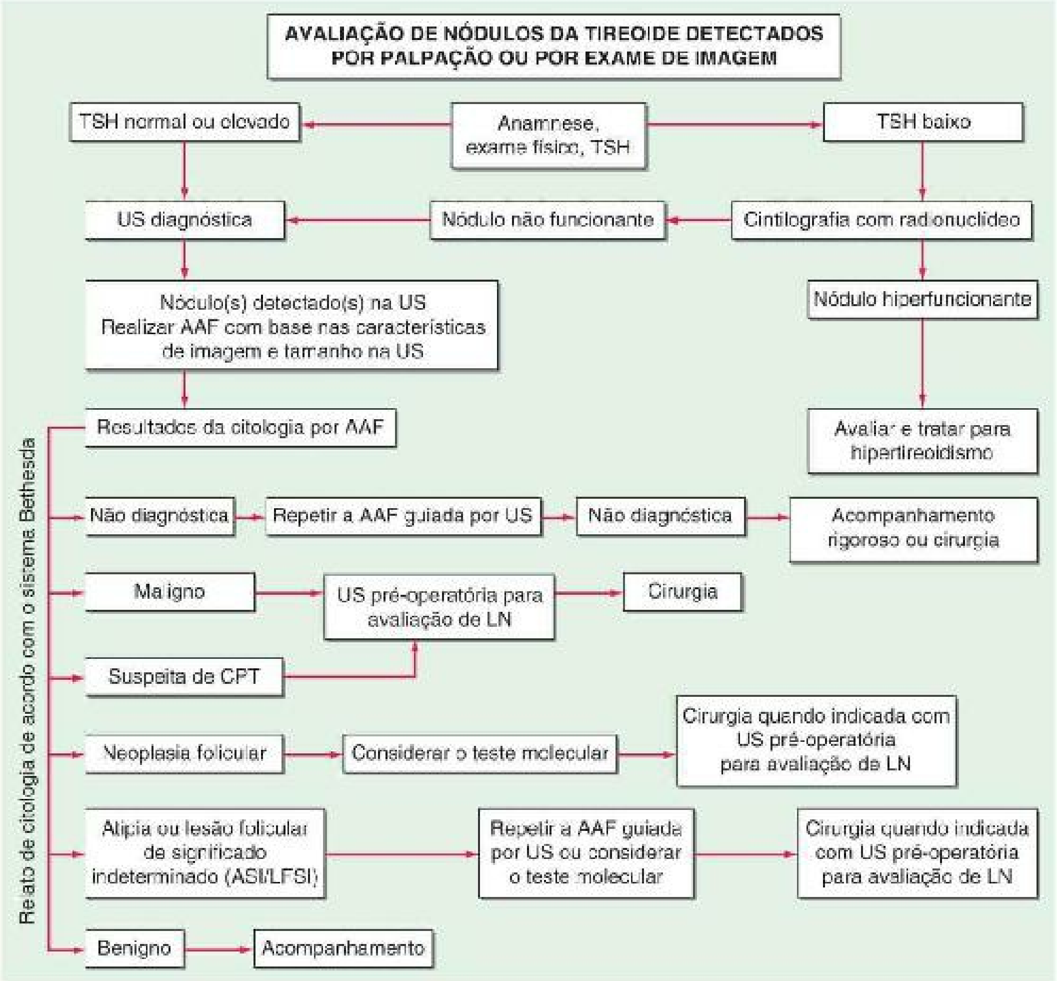
AVALIAÇÃO DE NÓDULOS DA TIREOIDE DETECTADOS POR PALPAÇÃO OU POR EXAME DE IMAGEM
TSH normal ou elevado
Anamnese, exame físico, TSH
TSH baixo
US diagnóstica
Nódulo não funcionante
Cintilografia com radionuclídeo
Nódulo(s) detectado(s) na US Realizar AAF com base nas características de imagem e tamanho na US
Nódulo hiperfuncionante
Resultados da citologia por AAF
Avaliar e tratar para hipertireoidismo
Relato de citologia de acordo com o sistema Bethesda
Não diagnóstica
Repetir a AAF guiada por US
Não diagnóstica
Acompanhamento rigoroso ou cirurgia
Maligno
US pré-operatória para avaliação de LN
Cirurgia
Suspeita de CPT
Neoplasia folicular
Considerar o teste molecular
Cirurgia quando indicada com US pré-operatória para avaliação de LN
Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI)
Repetir a AAF guiada por US ou considerar o teste molecular
Cirurgia quando indicada com US pré-operatória para avaliação de LN
Benigno
Acompanhamento

FIGURA 405.13 **Abordagem ao paciente com nódulo da tireoide.** Ver o texto e as referências para mais detalhes. AAF, aspiração por agulha fina; CPT, câncer papilífero de tireoide; LN, linfonodo; TSH, hormônio estimulante da tireoide; US, ultrassonografia.

As diretrizes baseadas em evidências da American Thyroid Association e da American Association of Clinical Endocrinologists fornecem recomendações para a AAF de nódulos com base nas características de imagem da ultrassonografia e nos pontos de corte de tamanho, com menores pontos de corte de tamanho para nódulos com características mais suspeitas na ultrassonografia. A biópsia com AAF, realizada de preferência com orientação ultrassonográfica, tem boa sensibilidade e especificidade quando realizada por médicos familiarizados com o procedimento, e quando os resultados são interpretados por citopatologistas experientes. A técnica é particularmente útil para identificar o câncer papilífero de tireoide (CPT). Todavia, a distinção entre lesões foliculares benignas e malignas costuma ser impossível quando se utiliza apenas a citologia.

Em vários grandes estudos, as biópsias com AAF produziram os seguintes achados: 65% benignos, 5% malignos ou com suspeita de neoplasia maligna, 10%

não diagnóstico ou fornecendo uma quantidade insuficiente de material para estabelecer o diagnóstico e 20% indeterminados. Hoje, o sistema Bethesda é bastante usado para proporcionar uma terminologia mais uniforme para relatar os resultados de citologia da AAF dos nódulos tireoidianos. Esse sistema de classificação em seis níveis, com as respectivas taxas estimadas de malignidade, é apresentado no **Quadro 405.14**. Especificamente, o sistema Bethesda subclassificou as amostras de citologia previamente categorizadas como indeterminadas em três categorias: atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI), neoplasia folicular e suspeita de neoplasia maligna.

QUADRO 405.14 **CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA PARA CITOLOGIA DA TIREOIDE**

Categoria diagnóstica	Risco de neoplasia maligna
Não diagnóstica ou insatisfatória	1-5%
Benigna	2-4%
Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (ASI/LFSI)	15-20%
Neoplasia folicular	20-30%
Suspeita de neoplasia maligna	60-75%
Maligno	97-100%

Os resultados de citologia que indicam neoplasia maligna exigem cirurgia após a realização de ultrassonografia pré-operatória para avaliação dos linfonodos cervicais. As amostras de citologia não diagnósticas resultam, em geral, de lesões císticas, mas também podem ocorrer na presença de nódulos fibrosos de longa duração. A AAF guiada por ultrassonografia está indicada quando há necessidade de repetir a AAF. A repetição da AAF produz uma citologia diagnóstica em cerca de 50% dos casos. Os nódulos benignos devem ser monitorados por ultrassonografia quanto ao crescimento, e deve-se considerar a necessidade de repetir a AAF se houver aumento do nódulo. O uso de levotiroxina para suprimir o nível sérico de TSH não é efetivo para reduzir os nódulos em populações suficientes em iodo, de modo que a levotiroxina não deve ser usada.

As três novas classificações citológicas introduzidas pelo sistema Bethesda estão associadas a diferentes riscos de neoplasia maligna **(Quadro 405.14)**.

Para nódulos com suspeita de neoplasia maligna na citologia, recomenda-se a cirurgia após ultrassonografia para avaliação dos linfonodos cervicais. As opções a discutir com o paciente incluem as seguintes: (1) lobectomia com biópsia de congelação intraoperatória; (2) tireoidectomia quase total; e (3) análise das mutações, sobretudo para *BRAF V600E*, que é praticamente diagnóstica de CPT, e necessidade de cirurgia de tireoide bilateral, em vez de unilateral.

Por outro lado, os nódulos com resultados de ASI/LFSI e neoplasia folicular na citologia são, em sua maioria, benignos; apenas 10 a 30% são malignos. A abordagem tradicional para esses pacientes consiste em lobectomia diagnóstica para diagnóstico histopatológico. Por conseguinte, até 85% dos pacientes são submetidos a cirurgia para nódulos benignos. Um novo teste molecular de alta sensibilidade (cerca de 90%), que utiliza a tecnologia de perfil de expressão gênica, pode reduzir a realização de cirurgia desnecessária nesses dois grupos de pacientes. Em um ensaio clínico multicêntrico de mais de 265 nódulos desse tipo, um teste de classificação de expressão gênica negativo reduziu o risco de neoplasia para cerca de 6%, levando a recomendações clínicas para acompanhamento, em vez de cirurgia.

A avaliação de um nódulo da tireoide é estressante para a maioria dos pacientes. Esses pacientes ficam preocupados com a possibilidade de câncer de tireoide, uma preocupação que pode ou não ser verbalizada. Por isso, é útil rever a abordagem diagnóstica e tranquilizar os pacientes quando não se identifica nenhuma neoplasia maligna. Quando é identificada uma lesão suspeita ou câncer de tireoide, o prognóstico em geral favorável e as opções terapêuticas disponíveis podem ser tranquilizadoras.

406

Distúrbios do córtex suprarrenal

Wiebke Arlt

O córtex suprarrenal produz três classes de hormônios corticosteroides: os glicocorticoides (p. ex., o cortisol), os mineralocorticoides (p. ex., aldosterona) e os precursores androgênicos suprarrenais (p. ex., a desidroepiandrosterona [DHEA]) (**Fig. 406.1**). Os glicocorticoides e os mineralocorticoides atuam por meio de receptores nucleares específicos, que regulam aspectos da resposta fisiológica ao estresse, bem como a pressão arterial e a homeostase dos eletrólitos. Os precursores androgênicos suprarrenais são convertidos nas gônadas e nas células-alvo periféricas em esteroides sexuais, os quais atuam via receptores nucleares de androgênios e estrogênios.

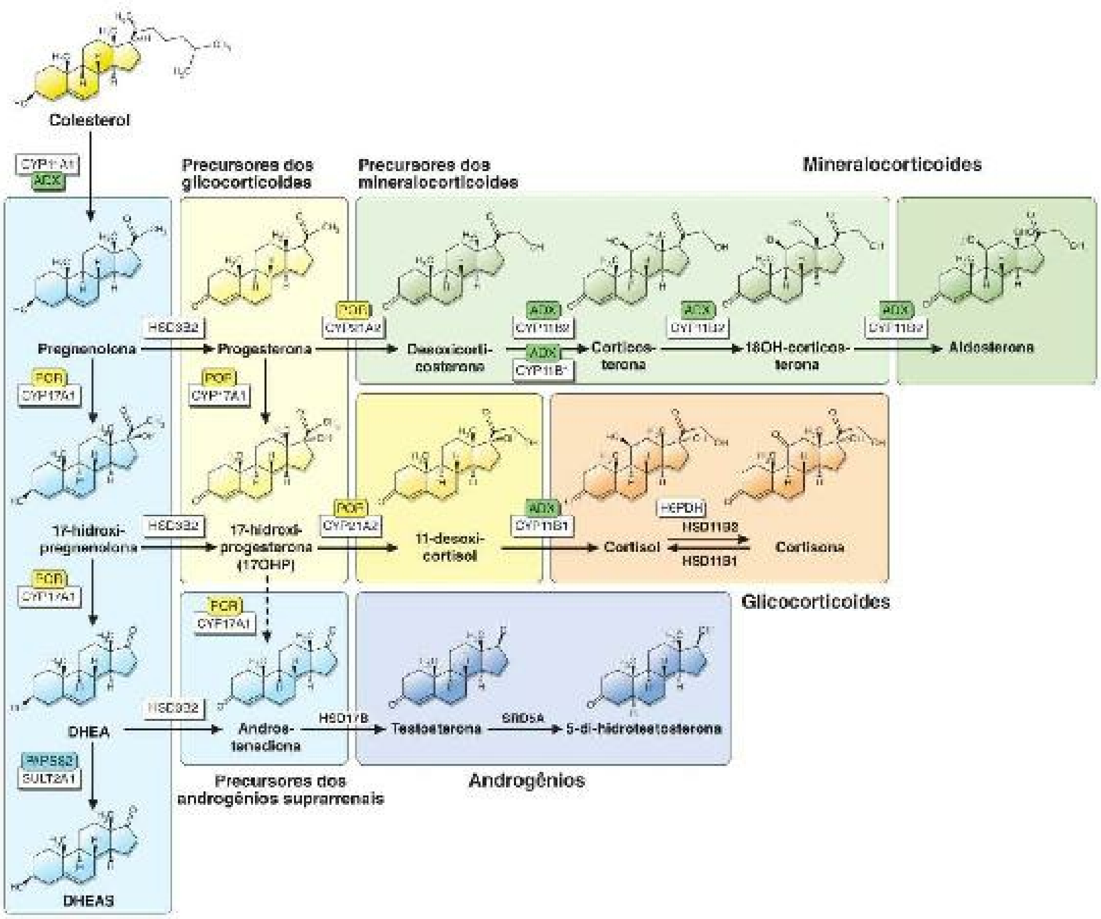
Colesterol
CYP11A1
ADX
Precursores dos glicocorticoides
Precursores dos mineralocorticoides
Mineralocorticoides
Pregnenolona
HSD3B2
Progesterona
POR
CYP21A2
Desoxicorticosterona
ADX
CYP11B2
ADX
CYP11B1
Corticosterona
ADX
CYP11B2
18OH-corticosterona
ADX
CYP11B2
Aldosterona
POR
CYP17A1
POR
CYP17A1
17-hidroxipregnenolona
HSD3B2
17-hidroxiprogesterona (17OHP)
POR
CYP21A2
11-desoxicortisol
ADX
CYP11B1
Cortisol
H6PDH
HSD11B2
HSD11B1
Cortisona
Glicocorticoides
POR
CYP17A1
POR
CYP17A1
DHEA
HSD3B2
Androstenediona
HSD17B
Testosterona
SRD5A
5-di-hidrotestosterona
PAPSS2
SULT2A1
DHEAS
Precursores dos androgênios suprarrenais
Androgênios

FIGURA 406.1 **Esteroidogênese suprarrenal.** ADX, adrenodoxina; CYP11A1, enzima de clivagem da cadeia lateral; CYP11B1, 11β-hidroxilase; CYP11B2, aldosterona sintase; CYP17A1, 17α-hidroxilase/17,20 liase; CYP21A2, 21-hidroxilase;

DHEA, desidroepiandrosterona; DHEAS, sulfato da desidroepiandrosterona; H6PDH, hexose-6-fosfato desidrogenase; HSD11B1, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; HSD17B, 17β-hidroxiesteroide desidrogenase; HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; PAPSS2, PAPS sintase tipo 2; POR, P450 oxidorredutase; SRD5A, 5α-redutase; SULT2A1, DHEA sulfotransferase.

Os distúrbios do córtex suprarrenal caracterizam-se pela deficiência ou pelo excesso de uma ou mais das três principais classes de corticosteroides. A deficiência hormonal pode ser causada por distúrbios glandulares ou enzimáticos herdados, ou pela destruição da hipófise ou da glândula suprarrenal por distúrbios autoimunes, infecção, infarto ou eventos iatrogênicos, como cirurgia ou supressão hormonal. O excesso de hormônio costuma resultar de neoplasia, levando à produção aumentada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise ou por células neuroendócrinas (ACTH ectópico) ou à produção aumentada de glicocorticoides, mineralocorticoides ou precursores androgênicos por nódulos suprarrenais. Os nódulos suprarrenais estão sendo cada vez mais identificados de modo incidental durante exames de imagem do abdome realizados por outros motivos.

ANATOMIA E DESENVOLVIMENTO DA SUPRARRENAL

As glândulas suprarrenais normais pesam, cada uma, 6 a 11 g. Localizam-se acima dos rins e possuem o seu próprio suprimento sanguíneo. O sangue arterial flui inicialmente para a região subcapsular e, em seguida, segue o seu trajeto da zona glomerular cortical externa, por meio da zona fasciculada intermediária, até a zona reticular interna e, por fim, até a medula suprarrenal. A veia suprarrenal direita drena diretamente na veia cava, enquanto a veia suprarrenal esquerda drena na veia renal esquerda.

Durante o desenvolvimento embrionário inicial, as suprarrenais originam-se da crista urogenital e, em seguida, separam-se das gônadas e dos rins aproximadamente com seis semanas de gestação. Em conformidade com a época de diferenciação sexual (7 a 9 semanas de gestação, **Cap. 410**), o córtex suprarrenal começa a produzir cortisol e o precursor dos esteroides sexuais suprarrenais, a DHEA. Os receptores nucleares órfãos SF1 (fator esteroidogênico 1; codificado pelo gene *NR5A1*) e o DAX1 (gene de reversão sexual sensível a dose 1; codificado pelo gene *NR0B1*), entre outros, desempenham um papel crucial durante esse período de desenvolvimento, visto que eles regulam inúmeros genes suprarrenais envolvidos na esteroidogênese.

CONTROLE REGULADOR DA ESTEROIDOGÊNESE

A produção dos glicocorticoides e dos androgênios suprarrenais encontra-se sob o controle do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR), enquanto os mineralocorticoides são regulados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

A síntese de glicocorticoides está sob controle inibitório por *feedback* do hipotálamo e da hipófise **(Fig. 406.2)**. A liberação hipotalâmica do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ocorre em resposta ao estresse endógeno ou exógeno. O CRH estimula a clivagem do polipeptídeo de 241 aminoácidos, a pro-opiomelanocortina (POMC) pela pró-hormônio convertase 1 (PC1) específica da hipófise, produzindo o peptídeo de 39 aminoácidos, o ACTH. O ACTH é liberado pelas células corticotróficas da adeno-hipófise e atua como regulador central da síntese de cortisol, com efeitos adicionais de curto prazo sobre a síntese de mineralocorticoides e de androgênios suprarrenais. A liberação de CRH e, mais tarde, de ACTH, ocorre de modo pulsátil, seguindo um ritmo circadiano sob o controle do hipotálamo, especificamente de seu núcleo supraquiasmático (NSQ), com regulação adicional por uma complexa rede de genes-relógio específicos de células. Refletindo o padrão de secreção do ACTH, a secreção suprarrenal de cortisol exibe um ritmo circadiano distinto, começando a aumentar nas primeiras horas da manhã antes do despertar, com níveis máximos pela manhã e baixos níveis no final da tarde **(Fig. 406.3)**.

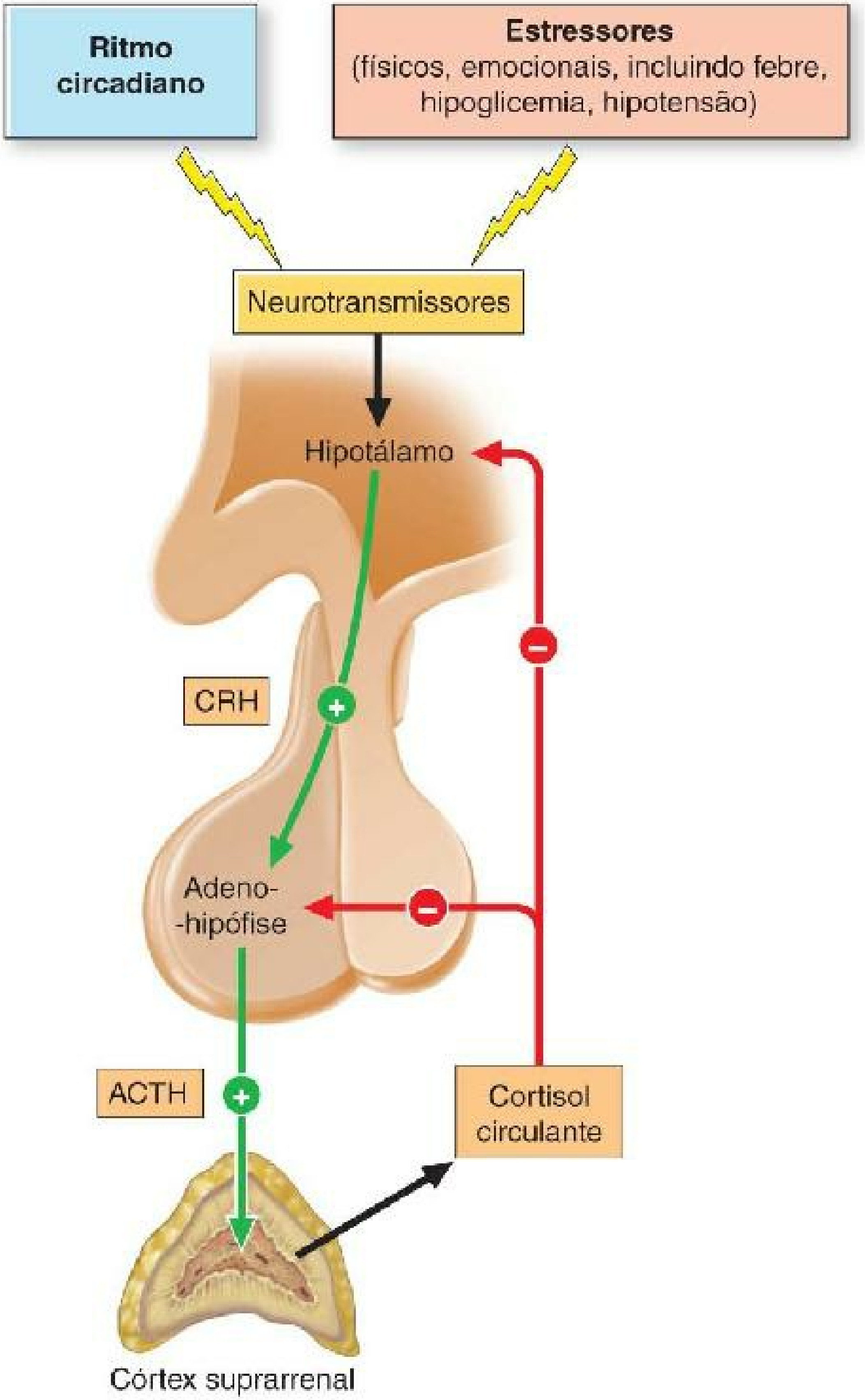
Ritmo circadiano
Estressores
(físicos, emocionais, incluindo febre, hipoglicemia, hipotensão)
Neurotransmissores
Hipotálamo
CRH
+
−
Adeno-
-hipófise
−
ACTH
+
Cortisol circulante
Córtex suprarrenal

FIGURA 406.2 **Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR).** ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de

corticotrofina.

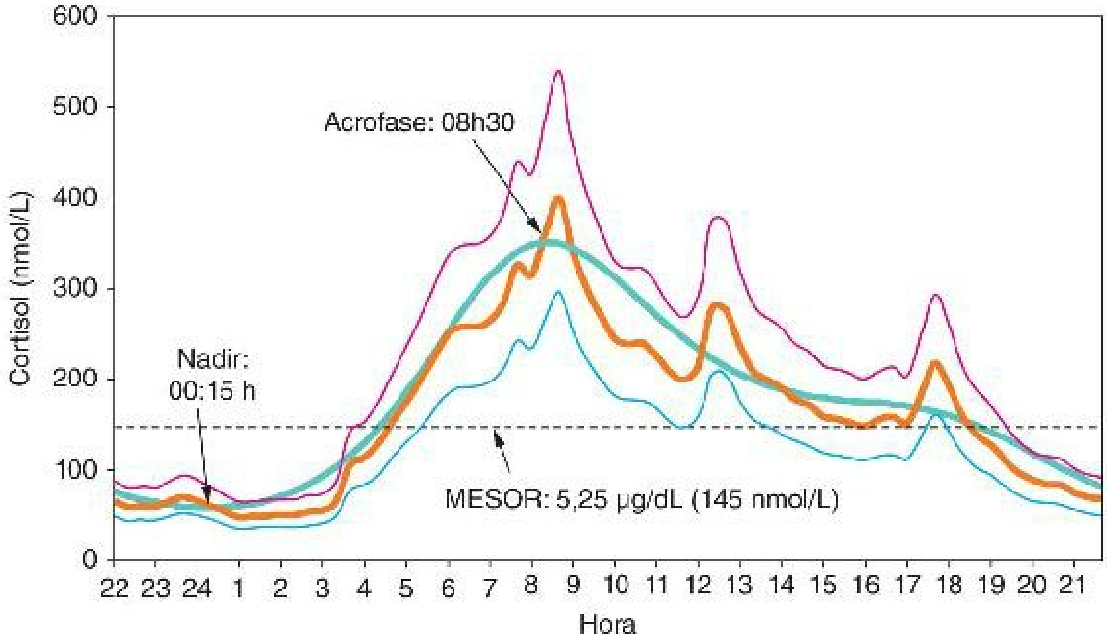

FIGURA 406.3 Ritmo circadiano fisiológico do cortisol. As concentrações de cortisol circulante (média geométrica ± valores de desvio-padrão e cosinor adaptado) caem abaixo da média ajustada para o ritmo (MESOR) no início da tarde, com níveis mínimos em torno da meia-noite e elevação nas primeiras horas da manhã; os níveis máximos são observados aproximadamente às 8h30 (acrofase). *(Modificada de M Debono et al: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab 94:1548; 2009.)*

Os exames complementares que avaliam o eixo HHSR utilizam o fato de que tal eixo é regulado por *feedback* negativo. O excesso de glicocorticoides é diagnosticado pelo teste de supressão da dexametasona. A dexametasona, um glicocorticoide sintético potente, suprime o CRH/ACTH por meio de sua ligação aos receptores de glicocorticoides hipotalâmicos-hipofisários e, portanto, resulta em infrarregulação da síntese endógena de cortisol. Várias versões do teste de supressão da dexametasona são descritas de modo detalhado no **Capítulo 403**. Se a produção de cortisol for autônoma (p. ex., nódulo suprarrenal), o ACTH já está suprimido, e a dexametasona exerce pouco efeito adicional. Se a produção de cortisol for impulsionada por um adenoma hipofisário produtor de ACTH, a supressão pela dexametasona é ineficaz em baixas doses, porém costuma provocar supressão em altas doses. Se a produção de cortisol for estimulada por uma fonte ectópica de ACTH, os tumores são habitualmente resistentes à supressão pela dexametasona. Por conseguinte, o teste de supressão da dexametasona mostra-se útil para estabelecer o diagnóstico de síndrome de Cushing e para ajudar no diagnóstico diferencial do excesso de cortisol.

Por outro lado, para avaliar a deficiência de glicocorticoides, utiliza-se a estimulação da produção de cortisol pelo ACTH. O peptídeo ACTH contém 39 aminoácidos, porém os primeiros 24 são suficientes para induzir uma resposta fisiológica. O teste de estímulo com ACTH padronizado envolve a administração de cosintropina (ACTH 1-24), 0,25 mg por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), e a coleta de amostras de sangue depois de 0, 30 e 60 minutos para determinação do cortisol. Uma resposta normal é definida por um nível de cortisol > 20 μg/dL (> 550 nmol/L) 30 a 60 minutos após estimulação com cosintropina. Foi recomendada uma versão desse teste com uma baixa dose (1 μg de cosintropina IV); entretanto, não tem valor diagnóstico superior e a sua execução é mais complicada. De modo alternativo, pode-se usar um teste de tolerância à insulina (TTI) para avaliar a função da suprarrenal. Esse teste consiste na injeção de insulina para induzir hipoglicemia, que representa um forte sinal de estresse que desencadeia a liberação hipotalâmica de CRH e a ativação de todo o eixo HHSR. O TTI envolve a administração de insulina regular, 0,1 U/kg IV (a dose deve ser mais baixa se houver probabilidade de hipopituitarismo) e a coleta de amostras de sangue depois de 0, 30, 60 e 120 minutos para determinação da glicose, do cortisol e do hormônio do crescimento (GH) se o eixo do GH também for avaliado. Administra-se glicose oral ou IV após o aparecimento de hipoglicemia sintomática no paciente (em geral, nível de glicose < 40 mg/dL). Uma resposta normal é definida por um nível de cortisol > 20 μg/dL e por um nível de GH > 5,1 μg/L. O TTI exige uma cuidadosa monitoração clínica e determinações sequenciais da glicose. Sua realização está contraindicada em pacientes com doença arterial coronariana, doença vascular encefálica ou distúrbios convulsivos, razão pela qual o teste curto com cosintropina tornou-se o exame de primeira linha comumente aceito.

A produção de mineralocorticoides é controlada pelo ciclo regulador de RAA, que é iniciado pela liberação de renina pelas células justaglomerulares dos rins, resultando em clivagem do angiotensinogênio em angiotensina I no fígado **(Fig. 406.4)**. A enzima conversora de angiotensina (ECA) cliva a angiotensina I em angiotensina II, que se liga ao receptor de angiotensina II tipo 1 (receptor AT1 [AT1R]) e o ativa, resultando em aumento da produção suprarrenal de aldosterona e vasoconstrição. A aldosterona aumenta a retenção de sódio e a excreção de potássio e provoca elevação da pressão de perfusão arterial, que, por sua vez, regula a liberação de renina. Como a síntese de mineralocorticoides está principalmente sob o controle do sistema RAA, a lesão hipotalâmico-hipofisária não produz impacto significativo na capacidade de síntese de aldosterona pela glândula suprarrenal.

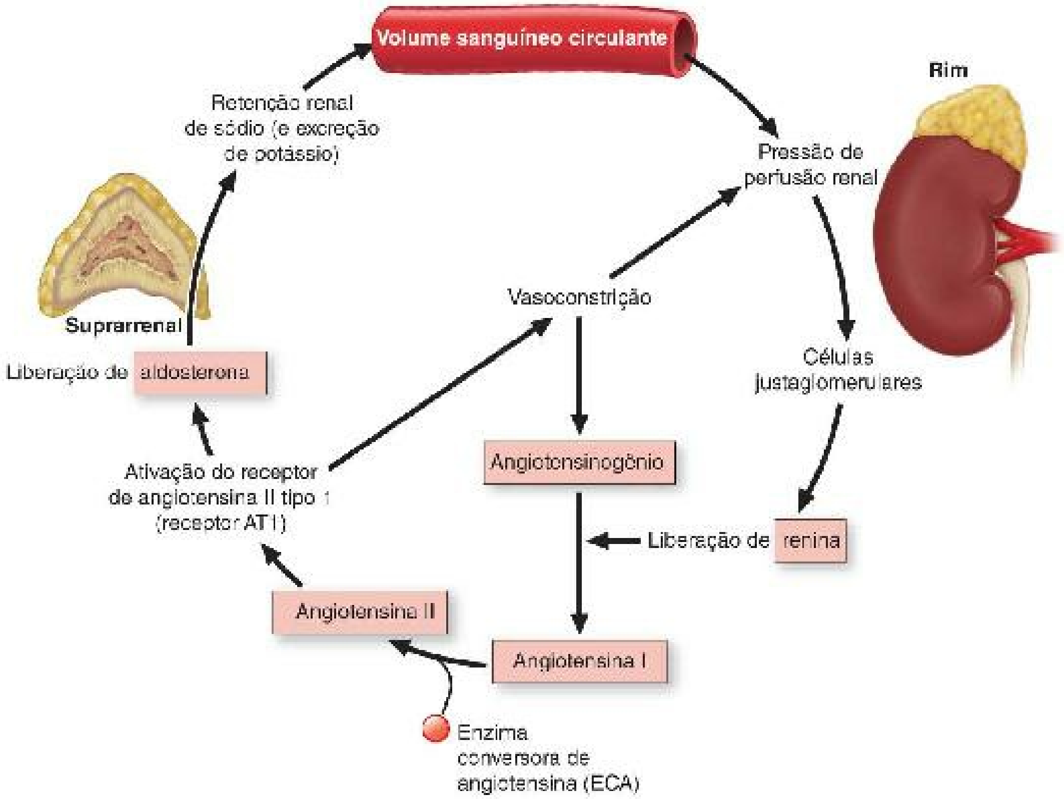
Volume sanguíneo circulante
Rim
Pressão de perfusão renal
Retenção renal de sódio (e excreção de potássio)
Suprarrenal
Vasoconstrição
Liberação de aldosterona
Células justaglomerulares
Angiotensinogênio
Ativação do receptor de angiotensina II tipo 1 (receptor AT1)
Liberação de renina
Angiotensina II
Angiotensina I
Enzima conversora de angiotensina (ECA)

FIGURA 406.4 Regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

À semelhança do eixo HHSR, a avaliação do sistema RAA pode ser utilizada para fins diagnósticos. Na presença de excesso de mineralocorticoides, ocorre uma infrarregulação contrarreguladora da renina plasmática (ver o teste, adiante). Por outro lado, na deficiência de mineralocorticoides, a renina plasmática está aumentada de forma acentuada. Fisiologicamente, uma carga de sódio oral ou IV resulta em supressão da aldosterona, uma resposta que está atenuada ou ausente em pacientes com excesso autônomo de mineralocorticoides.

SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÃO DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

A estimulação pelo ACTH é necessária para o início da esteroidogênese. O receptor de ACTH, o MC2R (receptor de melanocortina 2), interage com a proteína acessória do MC2R, a MRAP, e o complexo é então transportado até a membrana celular adrenocortical, onde se liga ao ACTH **(Fig. 406.5)**. A estimulação pelo ACTH gera monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que suprarregula a via de sinalização da proteína-quinase A (PKA). A PKA inativa é um tetrâmero de duas subunidades reguladoras e duas catalíticas, o qual é dissociado pelo AMPc em um dímero de duas subunidades reguladoras ligado ao AMPc e duas subunidades catalíticas livres e ativas. A ativação da PKA possui impacto sobre a esteroidogênese de três maneiras distintas: (1) ela aumenta a entrada de ésteres de colesterol; (2) aumenta a atividade da lipase sensível ao hormônio, que cliva ésteres de colesterol a colesterol para importação na mitocôndria; e (3) aumenta a disponibilidade e a fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), um fator de transcrição que intensifica a transcrição da CYP11A1 e de outras enzimas necessárias para a síntese de glicocorticoides.

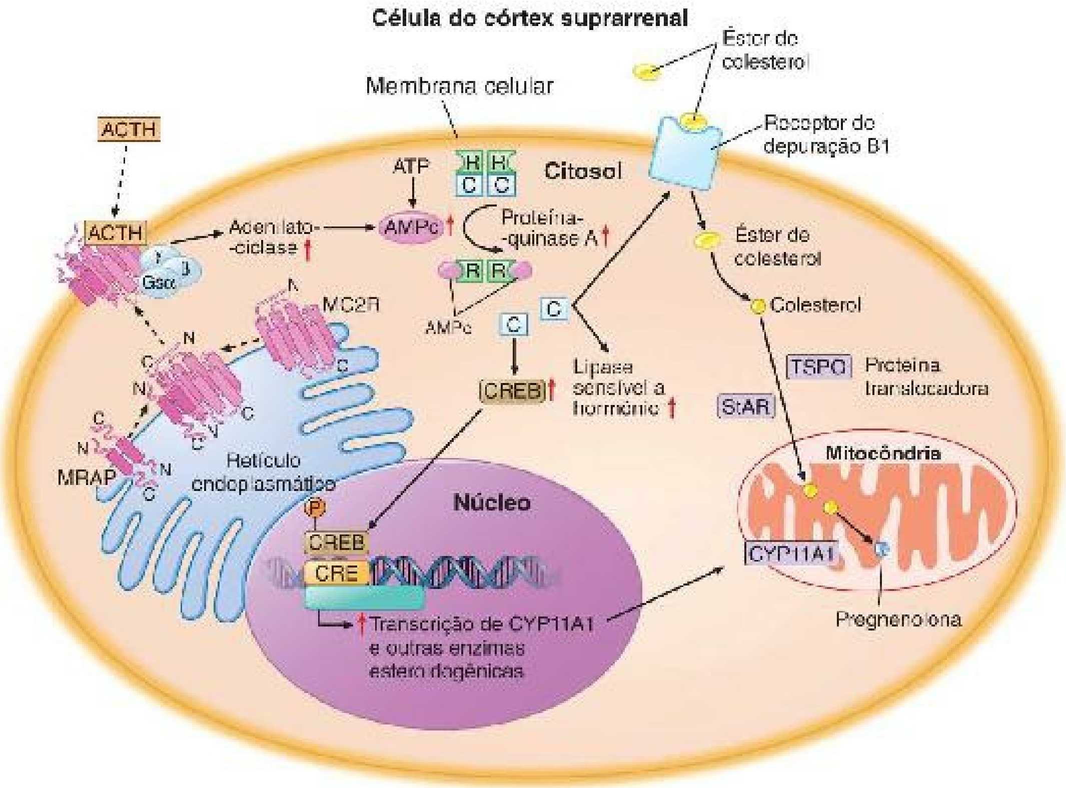
Célula do córtex suprarrenal
Éster de colesterol
Membrana celular
Receptor de depuração B1
ACTH
ATP
H
H
C
C
Citosol
ACTH
Adenilato-ciclase ↑
AMPc ↑
Proteína-quinase A ↑
Éster de colesterol
γ
β
Gsα
R
R
N
MC2R
AMPc
C
C
Colesterol
N
C
C
N
C
CREB ↑
Lipase sensível a hormônio ↑
TSPO
Proteína translocadora
StAR
C
N
C
C
N
MRAP
N
C
Retículo endoplasmático
Núcleo
Mitocôndria
P
CREB
CRE
CYP11A1
↑ Transcrição de CYP11A1 e outras enzimas esteroidogênicas
Pregnenolona

FIGURA 406.5 Efeitos do ACTH sobre a esteroidogênese suprarrenal. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; proteína de ligação; MRAP, proteína acessória do MC2R; subunidade catalítica da proteína-quinase A (C; *PRKACA*), subunidade reguladora da PKA (R; *PRKAR1A*); StAR, (proteína) reguladora aguda da esteroidogênese; TSPO, proteína translocadora; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CRE, elemento responsivo ao AMPc; ATP, trifosfato de adenosina, CYP, citocromo 245.

A esteroidogênese suprarrenal ocorre em zonas específicas, com síntese de mineralocorticoides na zona glomerular externa, síntese de glicocorticoides na zona fasciculada e síntese de androgênios suprarrenais na zona reticular interna (Fig. 406.1). Todas as vias de esteroidogênese exigem a entrada de colesterol na mitocôndria, um processo iniciado pela ação da proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR), que realiza o transporte do colesterol da membrana mitocondrial externa para a interna. As enzimas esteroidogênicas são, em sua maioria, enzimas do citocromo P450 (CYP), que estão localizadas na mitocôndria (enzima de clivagem da cadeia lateral, CYP11A1;

11β-hidroxilase, CYP11B1; aldosterona sintase, CYP11B2) ou na membrana do retículo endoplasmático (17α-hidroxilase, CYP17A1; 21-hidroxilase, CYP21A2; aromatase, CYP19A1). Essas enzimas necessitam da doação de elétrons por intermédio de cofatores enzimáticos redox específicos, a P450 oxidorredutase (POR) e a adrenodoxina/adrenodoxina redutase (ADX/ADR) para as enzimas CYP microssomais e mitocondriais, respectivamente. Além disso, a desidrogenase de cadeia curta 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (3β-HSD2), também denominada Δ4,Δ5 isomerase, desempenha um importante papel na esteroidogênese suprarrenal.

A enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol, a CYP11A1, gera pregnenolona. A síntese de glicocorticoides requer a conversão da pregnenolona em progesterona pela 3β-HSD2, seguida de conversão em 17α-hidroxiprogesterona pela CYP17A1, hidroxilação adicional no carbono 21 pela 21-hidroxilase e, por fim, 11β-hidroxilação pela CYP11B1 para gerar o cortisol ativo **(Fig. 406.1)**. A síntese de mineralocorticoides também necessita da progesterona, que é inicialmente convertida em desoxicorticosterona pela CYP21A2 e, em seguida, convertida via corticosterona e 18-hidroxicorticosterona em aldosterona, em três etapas catalisadas pela CYP11B2. Para a síntese de androgênios suprarrenais, a pregnenolona sofre conversão pela CYP17A1, que catalisa exclusivamente duas reações enzimáticas. Por meio de sua atividade de 17α-hidroxilase, a CYP17A1 converte a pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona, seguida de geração do precursor universal dos esteroides sexuais, a DHEA, via atividade 17,20 liase da CYP17A1. A maior parte da DHEA é secretada pela suprarrenal na forma de seu éster sulfato, o DHEAS, produzido pela DHEA sulfotransferase (SULT2A1).

Após a sua liberação pela suprarrenal, o cortisol circula na corrente sanguínea ligado principalmente à globulina ligadora do cortisol (CBG) e, em menor grau, à albumina, com apenas uma pequena fração do hormônio circulando na forma livre ou não ligada. Acredita-se que o cortisol livre entre diretamente nas células, sem a necessidade de transporte ativo. Além disso, em muitos dos tecidos-alvo periféricos da ação dos glicocorticoides, incluindo o tecido adiposo, o fígado, o músculo e o cérebro, o cortisol é gerado a partir da cortisona inativa dentro da célula pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11β-HSD1) **(Fig. 406.6)**. Por conseguinte, a 11β-HSD1 atua como regulador de pré-receptor tecidual específico da ação dos glicocorticoides. Para a conversão da cortisona inativa em cortisol ativo, a 11β-HSD1 exige a presença de fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADPH [forma reduzida]), que é fornecida pela enzima hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PDH). À semelhança do domínio catalítico da 11β-HSD1, a H6PDH localiza-se no lúmen do retículo endoplasmático e converte a glicose-6-fosfato (G6P) em 6-fosfogliconato (6PGL), com consequente regeneração do NADP+ em NADPH, que impulsiona a ativação do cortisol a partir da cortisona pela 11β-HSD1.

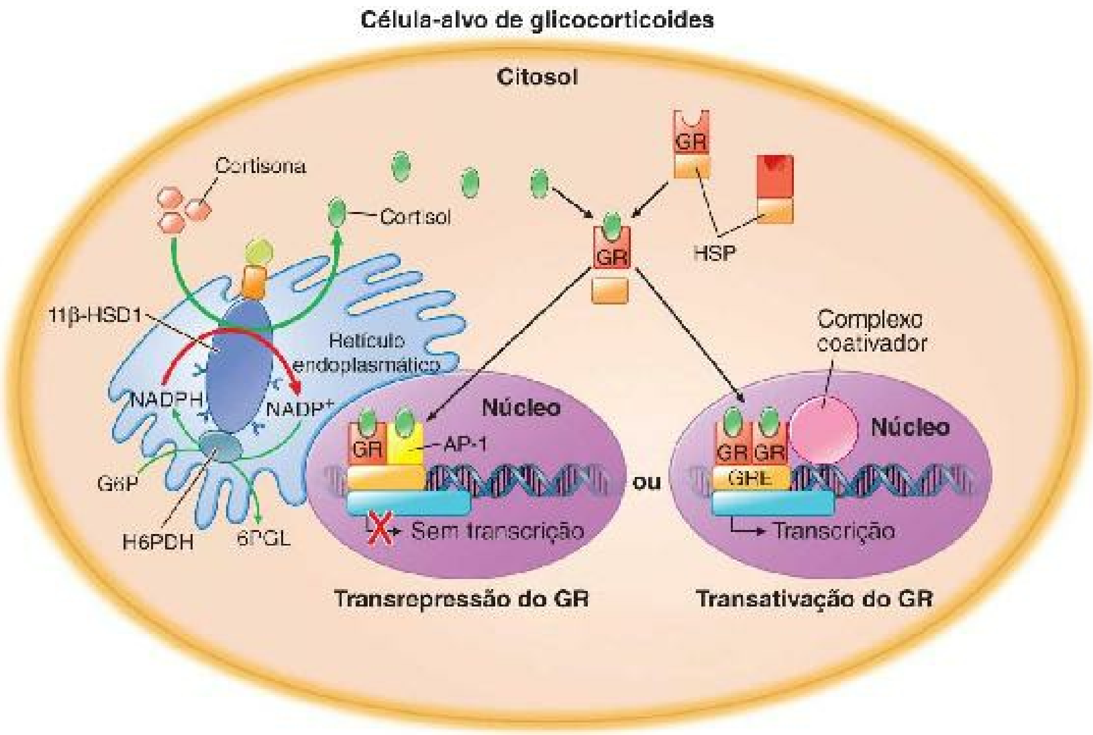
Célula-alvo de glicocorticoides
Citosol
Cortisona
Cortisol
GR
HSP
11β-HSD1
Retículo endoplasmático
NADPH
NADP+
G6P
H6PDH
6PGL
Núcleo
GR
AP-1
Sem transcrição
ou
Complexo coativador
Núcleo
GR GR
GRE
Transcrição
Transrepressão do GR
Transativação do GR

FIGURA 406.6 Ativação pré-receptor do cortisol e ação do receptor dos glicocorticoides (GR). AP-1, proteína ativadora 1; G6P, glicose-6-fosfato; GRE, elementos de resposta aos glicocorticoides; HSP, proteínas de choque térmico; NADPH, fosfato de dinucleotídeo adenina-nicotinamida (forma reduzida); 6PGL, 6-fosfogliconato; 11β-HSD1, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.

No citosol das células-alvo, o cortisol liga-se ao receptor de glicocorticoides (GR) e o ativa, resultando em dissociação das proteínas de choque térmico (HSP) do receptor e em dimerização subsequente (Fig. 406.6). Os dímeros de GR ligados ao cortisol são translocados para o núcleo e ativam elementos de resposta aos glicocorticoides (GRE) na sequência do DNA, aumentando, assim, a transcrição dos genes regulados pelos glicocorticoides (transativação do GR). Entretanto, o GR ligado ao cortisol também pode formar heterodímeros com fatores de transcrição, como AP-1 ou NF-κB, resultando em transrepressão de genes pró-inflamatórios, um mecanismo de grande importância na ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. É importante assinalar que a corticosterona também exerce atividade glicocorticoide, embora muito mais fracamente do que o próprio cortisol. Todavia, em roedores, a corticosterona constitui o principal glicocorticoide, e, em pacientes com deficiência de 17-hidroxilase, a ausência de cortisol pode ser compensada com concentrações mais altas de corticosterona, que se acumulam em consequência do bloqueio enzimático.

O cortisol é inativado a cortisona pela enzima microssomal 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2) (Fig. 406.7), principalmente no rim, mas também no cólon, nas glândulas salivares e em outros tecidos-alvo. O cortisol e a aldosterona ligam-se ao receptor de mineralocorticoides (MLR) com igual afinidade; entretanto, o cortisol circula na corrente sanguínea em uma concentração cerca de mil vezes mais alta. Por conseguinte, apenas a inativação rápida do cortisol em cortisona pela 11β-HSD2 impede a ativação do MLR pelo excesso de cortisol, atuando, assim, como modulador tecidual específico da via do MLR. Além do cortisol e da aldosterona, a desoxicorticosterona (DOC) **(Fig. 406.1)** também exerce atividade mineralocorticoide. O acúmulo de DOC devido à deficiência de 11β-hidroxilase ou devido à produção excessiva associada a tumor pode resultar em excesso de mineralocorticoides.

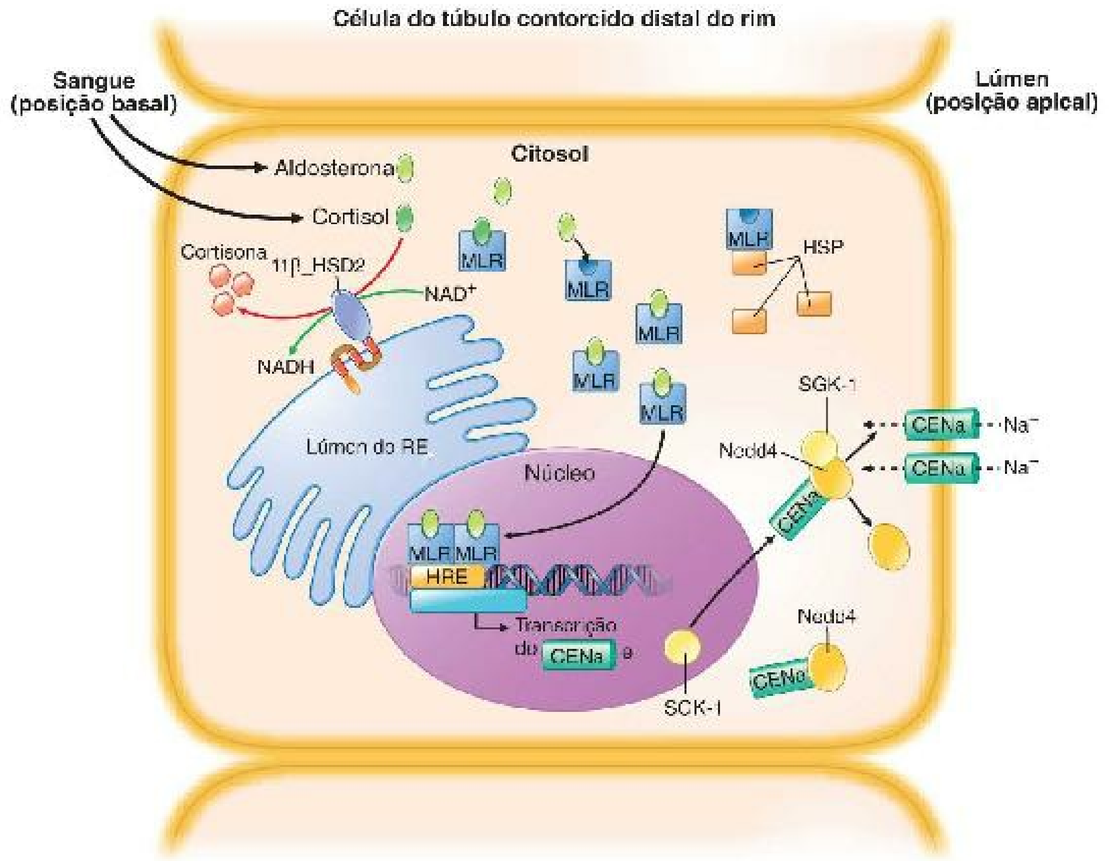
Célula do túbulo contorcido distal do rim
Sangue (posição basal)
Lúmen (posição apical)
Citosol
Aldosterona
Cortisol
Cortisona
11β_HSD2
NAD+
NADH
MLR
HSP
Lúmen do RE
Núcleo
MLR MLR
HRE
Transcrição do CENa e
SGK-1
Nedd4
CENa
Na+
SCK-1
Nedd4
CENa

FIGURA 406.7 **Inativação pré-receptor do cortisol e da ação do receptor mineralocorticoide (MLR).** CENa, canal epitelial de sódio; HRE, elemento de resposta hormonal; NADH, dinucleotídeo adenina-nicotinamida; SGK-1, quinase induzível por glicocorticoide sérica 1; HSP, proteína de choque térmico.

A síntese de aldosterona nas células da zona glomerulosa é impulsionada pela enzima aldosterona sintase (CYP11B2). A ligação da angiotensina II ao receptor AT1 provoca despolarização da membrana celular das células glomerulosas, aumentando o sódio intracelular por meio da inibição das enzimas de sódio potássio (Na^+/K^+) adenosina trifosfatase (ATPase), bem como dos canais de potássio. Isso estimula um aumento do cálcio intracelular por meio da abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem ou inibição das enzimas cálcio (Ca^{2+}) ATPase. Como consequência, a via de sinalização do cálcio é deflagrada, resultando em suprarregulação da transcrição de CYP11B2 **(Fig. 406.8)**.

De maneira análoga à ação do cortisol via GR, a ligação da aldosterona (ou cortisol) ao MR nas células tubulares renais dissocia o complexo HSP-receptor, possibilitando a homodimerização do MR e a translocação do dímero de MR ligado ao hormônio para o núcleo **(Fig. 406.7)**. O MR ativado intensifica a transcrição do canal epitelial de sódio (CENa) e da quinase 1 induzível por glicocorticoide sérica (SGK-1). No citosol, a interação do CENa com Nedd4 impede a expressão do CENa na superfície celular. Entretanto, a SGK-1 fosforila resíduos de serina dentro da proteína Nedd4, diminui a interação entre Nedd4 e CENa e, consequentemente, aumenta o fluxo de CENa para a superfície celular, onde medeia a retenção do sódio.

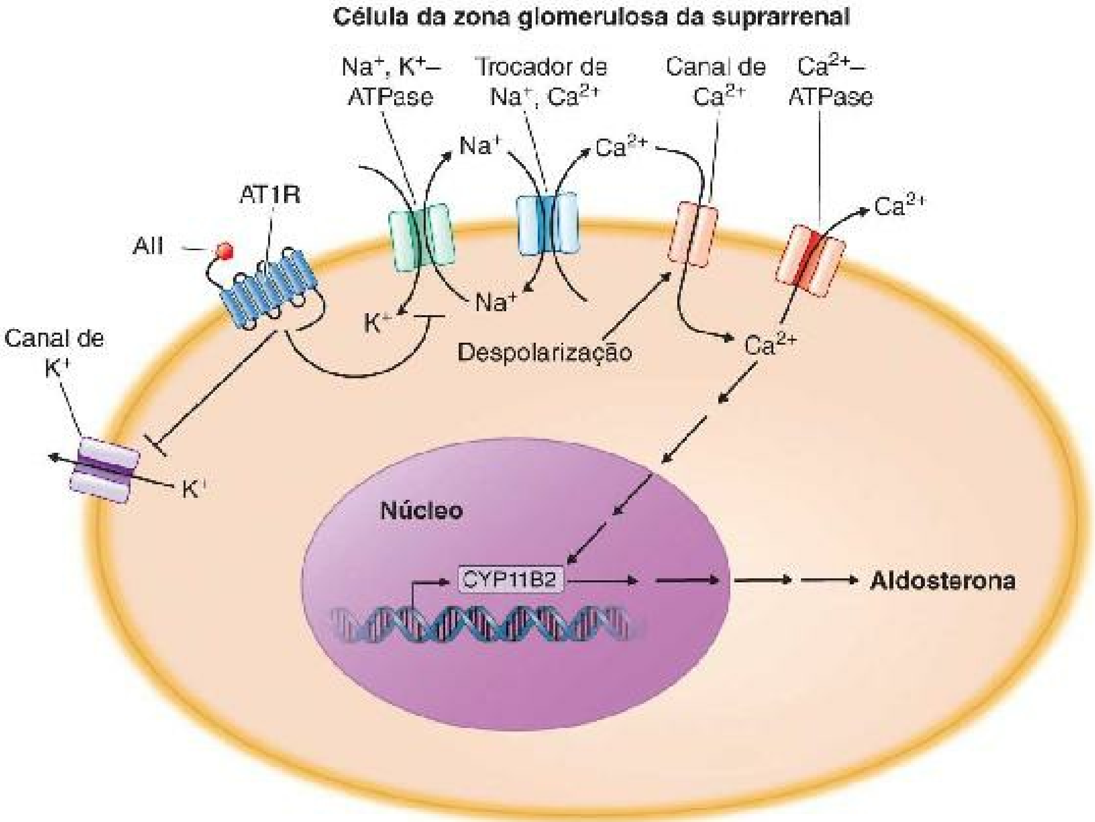
Célula da zona glomerulosa da suprarrenal
Na+, K+–ATPase
Trocador de Na+, Ca2+
Canal de Ca2+
Ca2+–ATPase
Na+
Ca2+
Ca2+
AT1R
AII
K+
Na+
Despolarização
Ca2+
Canal de K+
K+
Núcleo
CYP11B2
Aldosterona

FIGURA 406.8 Regulação da síntese de aldosterona pela suprarrenal. AII, angiotensina II; AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1; CYP11B2, aldosterona sintase; ATPase, adenosina trifosfatase. *(Modificada de F Beuschlein: Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. Eur J Endocrinol 168:R85, 2013.)*

SÍNDROME DE CUSHING

(Ver também Cap. 403.) A síndrome de Cushing reflete uma série de manifestações clínicas, as quais resultam da exposição crônica a um excesso de glicocorticoides de qualquer etiologia. O distúrbio pode ser dependente de ACTH (p. ex., adenoma corticotrófico hipofisário, secreção ectópica de ACTH por tumor não hipofisário) ou independente de ACTH (p. ex., adenoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical, hiperplasia suprarrenal nodular), bem como iatrogênico (p. ex., administração de glicocorticoides exógenos para o tratamento de várias condições inflamatórias). O termo *doença de Cushing* refere-se, especificamente, à síndrome de Cushing causada por um adenoma de corticotrofos hipofisários.

Epidemiologia A síndrome de Cushing costuma ser considerada uma doença rara. Sua incidência é de 1 a 2 por 100.000 indivíduos por ano. Entretanto, questiona-se se o excesso leve de cortisol pode ser mais prevalente entre pacientes com várias características da síndrome de Cushing, como obesidade centrípeta, diabetes tipo 2 e fraturas vertebrais osteoporóticas, tendo em vista o fato de que essas características são relativamente inespecíficas e comuns na população.

Na maioria dos pacientes, a síndrome de Cushing é causada por um adenoma corticotrófico produtor de ACTH da hipófise **(Quadro 406.1)**, conforme inicialmente descrito por Harvey Cushing, em 1912. A doença de Cushing afeta mais as mulheres, exceto nos casos pré-puberais, quando é mais comum em meninos. Em contrapartida, a síndrome de ACTH ectópico é identificada com mais frequência em homens. Apenas 10% dos pacientes com síndrome de Cushing apresentam uma causa suprarrenal primária da doença (p. ex., excesso de cortisol autônomo, independente de ACTH), e a maioria desses pacientes consiste em mulheres. De modo global, o uso clínico de glicocorticoides para imunossupressão ou para o tratamento de doenças inflamatórias constitui a causa mais comum da síndrome de Cushing.

Etiologia Em pelo menos 90% dos pacientes com doença de Cushing, o excesso de ACTH é causado por um microadenoma corticotrófico hipofisário, frequentemente com apenas alguns milímetros de diâmetro. Os macroadenomas hipofisários (i.e., tumores com > 1 cm de tamanho) são encontrados em apenas 5 a 10% dos pacientes. Os adenomas corticotróficos da hipófise costumam ocorrer de modo esporádico; todavia, muito raramente, podem ser encontrados no contexto da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) **(Cap. 408)**.

A produção ectópica de ACTH é predominantemente causada por tumores carcinoides ocultos, principalmente no pulmão, mas também no timo ou no pâncreas. Em razão de seu pequeno tamanho, é muitas vezes difícil localizar esses tumores. O câncer de pulmão de pequenas células avançado pode causar produção ectópica de ACTH. Em raros casos, foi constatado que a produção ectópica de CRH e/ou de ACTH origina-se de carcinoma medular da tireoide ou feocromocitoma, apresentando, este último, uma cossecreção de catecolaminas e ACTH.

Os pacientes com excesso de cortisol independente de ACTH são, em sua maioria, portadores de adenoma suprarrenal produtor de cortisol; foram identificadas mutações intratumorais, isto é, mutações somáticas na subunidade catalítica da PKA, PRKACA, como causa da doença em 40% desses tumores. Os carcinomas adrenocorticais também podem causar doença independente de ACTH e, com frequência, são de grandes dimensões, com produção excessiva de várias classes de corticosteroides.

Uma causa rara, porém notável, de excesso de cortisol suprarrenal é a hiperplasia suprarrenal macronodular com baixos níveis circulantes de ACTH, porém com evidência de estimulação autócrina da produção de cortisol por meio da produção intrassuprarrenal de ACTH. Com frequência, esses nódulos hiperplásicos caracterizam-se também pela expressão ectópica de receptores acoplados à proteína G que em geral não são encontrados na suprarrenal, incluindo receptores para hormônio luteinizante, vasopressina, serotonina, interleucina 1, catecolaminas ou peptídeo inibitório gástrico (GIP), a causa da síndrome de Cushing dependente de alimento. A ativação desses receptores resulta na suprarregulação da sinalização da PKA, como ocorre fisiologicamente com o ACTH, com aumento subsequente da produção de cortisol. Uma combinação de mutações germinativas e somáticas no gene supressor tumoral *ARMC5* foi identificada como causa prevalente de síndrome de Cushing devido a hiperplasia suprarrenal macronodular. As mutações de linhagem germinativa na subunidade catalítica da PKA, PRKACA, podem representar uma causa rara de hiperplasia suprarrenal macronodular associada ao excesso de cortisol.

São encontradas mutações em uma das subunidades reguladoras da PKA, PRKAR1A, em pacientes com doença suprarrenal nodular pigmentada primária (DSRNPP) como parte do *complexo de Carney*, uma condição de neoplasia múltipla autossômica dominante associada a mixomas cardíacos, hiperlentiginose, tumores de células de Sertoli e DSRNPP. A DSRNPP pode ocorrer na forma de hiperplasia micronodular, macronodular, ou ambas. As fosfodiesterases podem influenciar o AMPc intracelular e, portanto, podem ter impacto na ativação da PKA. Foram identificadas mutações em PDE11A e PDE8B em pacientes com hiperplasia bilateral suprarrenal e síndrome de Cushing, com e sem evidências de DSRNPP.

Outra causa rara de síndrome de Cushing independente de ACTH é a *síndrome de McCune-Albright*, que também está associada a displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite unilaterais e puberdade precoce. A síndrome de McCune-Albright é causada por mutações ativadoras na subunidade alfa da proteína G estimuladora 1, GNAS-1 (polipeptídeo 1 com atividade estimuladora α, proteína de ligação do nucleotídeo de guanina), e essas mutações também foram encontradas na hiperplasia macronodular bilateral sem outras características de McCune-Albright e, em raros casos, também em adenomas suprarrenais isolados produtores de cortisol **(Quadro**

406.1; Cap. 426e).

QUADRO 406-1 CAUSAS DA SÍNDROME DE CUSHING

Causas da síndrome de Cushing	Razão mulher:homem	%
Síndrome de Cushing dependente de ACTH		**90**
Doença de Cushing (= adenoma hipofisário produtor de ACTH)	4:1	75
Síndrome de ACTH ectópico (devido à secreção de ACTH por tumores carcinoides brônquicos ou pancreáticos, câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e outros)	1:1	15
Síndrome de Cushing independente de ACTH	**4:1**	**10**
Adenoma adrenocortical		5-10
Carcinoma adrenocortical		1
Causas raras: hiperplasia suprarrenal macronodular; doença suprarrenal nodular pigmentada primária (micro e/ou macronodular); síndrome de McCune-Albright		<1

Abreviação: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

Manifestações Clínicas Os glicocorticoides afetam quase todas as células do corpo, e, em consequência, os sinais de excesso de cortisol têm impacto em múltiplos sistemas fisiológicos (Quadro 406.2), com suprarregulação da gliconeogênese, da lipólise e do catabolismo das proteínas, causando manifestações mais proeminentes. Além disso, a secreção excessiva de glicocorticoides supera a capacidade da 11β-HSD2 de inativar rapidamente o cortisol a cortisona no rim, exercendo, assim, ações mineralocorticoides, as quais se manifestam na forma de hipertensão diastólica, hipopotassemia e edema. Os glicocorticoides em excesso também interferem nos sistemas reguladores centrais, levando à supressão das gonadotrofinas, com desenvolvimento subsequente de hipogonadismo e amenorreia, e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, resultando em diminuição da secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH).

QUADRO 406.2 SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE CUSHING

Sistema/compartimento corporal	Sinais e sintomas
Gordura corporal	Aumento do peso corporal, obesidade central, face redonda, coxim adiposo na área interescapular ("giba de búfalo")
Pele	Pletora facial, pele fina e quebradiça, equimoses fáceis, estrias largas e purpúricas, acne, hirsutismo
Ossos	Osteopenia, osteoporose (fraturas vertebrais), diminuição do crescimento linear em crianças
Músculos	Fraqueza, miopatia proximal (atrofia proeminente dos músculos glúteos e da coxa, com dificuldade em subir escadas ou levantar-se de uma cadeira)
Sistema cardiovascular	Hipertensão, hipopotassemia, edema, aterosclerose

Metabolismo	Intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia
Sistema reprodutor	Diminuição da libido; em mulheres, amenorreia (devido à inibição da liberação de gonadotrofinas mediada pelo cortisol)
Sistema nervoso central	Irritabilidade, labilidade emocional, depressão, algumas vezes defeitos cognitivos; nos casos graves, psicose paranoide
Sangue e sistema imune	Suscetibilidade aumentada às infecções, aumento da contagem de leucócitos, eosinopenia, hipercoagulação com risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

Os sinais e sintomas clínicos observados na síndrome de Cushing são, em sua maioria, relativamente inespecíficos e consistem em manifestações como obesidade, diabetes melito, hipertensão diastólica, hirsutismo e depressão, que são comumente observados em pacientes que não apresentam síndrome de Cushing. Por conseguinte, uma avaliação clínica cuidadosa constitui um importante aspecto na avaliação dos casos suspeitos. Deve-se considerar o diagnóstico de síndrome de Cushing quando são observadas várias manifestações clínicas no mesmo paciente, em particular quando são encontradas manifestações mais específicas. Esses achados incluem fragilidade da pele, com equimoses fáceis e estrias cutâneas largas (> 1 cm) e violáceas **(Fig. 406.9)**, e sinais de miopatia proximal, que se torna mais evidente quando o paciente tenta se levantar de uma cadeira sem a ajuda das mãos, ou quando sobe uma escada. As manifestações clínicas da síndrome de Cushing não diferem significativamente entre as diversas causas. Na síndrome de ACTH ectópico, pode-se observar uma hiperpigmentação das articulações dos dedos, das cicatrizes ou de áreas da pele expostas a maior atrito **(Fig. 406.9)**, que é causada pelos efeitos estimuladores do excesso de ACTH e de outros produtos de clivagem da POMC sobre a produção de pigmento dos melanócitos. Além disso, os pacientes com síndrome de ACTH ectópico e alguns com carcinoma adrenocortical como causa de síndrome de Cushing podem ter um início mais súbito e progressão mais rápida dos sinais e sintomas clínicos.

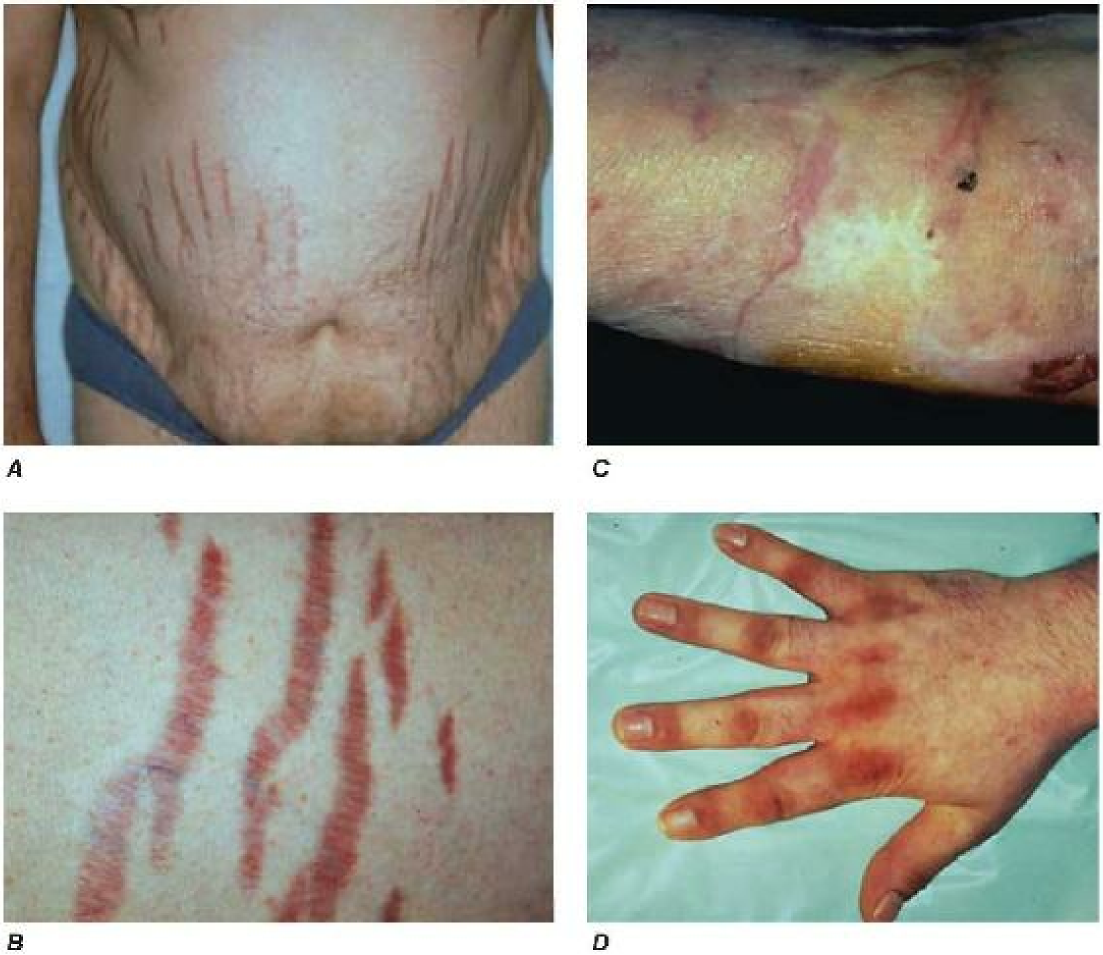

FIGURA 406.9 Manifestações clínicas da síndrome de Cushing. ***A.*** Obesidade central e as estrias largas e violáceas (***B.*** detalhe). ***C.*** Pele fina e frágil de um paciente idoso com síndrome de Cushing. ***D.*** Hiperpigmentação das articulações dos dedos da mão de um paciente com excesso de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ectópico.

Os pacientes com síndrome de Cushing podem correr risco agudo de trombose venosa profunda, com embolia pulmonar subsequente, devido a um estado hipercoagulável associado à síndrome. A maioria dos pacientes também apresenta sintomas psiquiátricos, em sua maior parte na forma de ansiedade ou depressão; todavia, pode ocorrer também psicose paranoide ou depressiva aguda. Mesmo depois da cura, o estado de saúde em longo prazo pode permanecer afetado, devido ao comprometimento persistente da qualidade de vida relacionada com o estado de saúde e a um risco aumentado de doença cardiovascular e osteoporose com fraturas vertebrais, dependendo da duração e do grau de exposição ao excesso significativo de cortisol.

Diagnóstico A primeira etapa mais importante no manejo de pacientes com suspeita de síndrome de Cushing consiste em estabelecer o diagnóstico correto. Os erros no manejo clínico, que levam à realização desnecessária de exames de imagem ou de cirurgia, são cometidos, em sua maior parte, porque o protocolo diagnóstico não é seguido **(Fig. 406.10)**. Esse protocolo requer o estabelecimento do diagnóstico da síndrome de Cushing de forma irrefutável antes de recorrer a quaisquer exames usados para o diagnóstico diferencial da condição. Em princípio, após excluir o uso de glicocorticoides exógenos como causa dos sinais e sintomas clínicos, é preciso submeter os casos suspeitos a exames na presença de manifestações múltiplas e progressivas da síndrome de Cushing, sobretudo características com valor discriminativo potencialmente mais alto. A exclusão da síndrome de Cushing também está indicada para pacientes com massas suprarrenais descobertas de modo incidental.

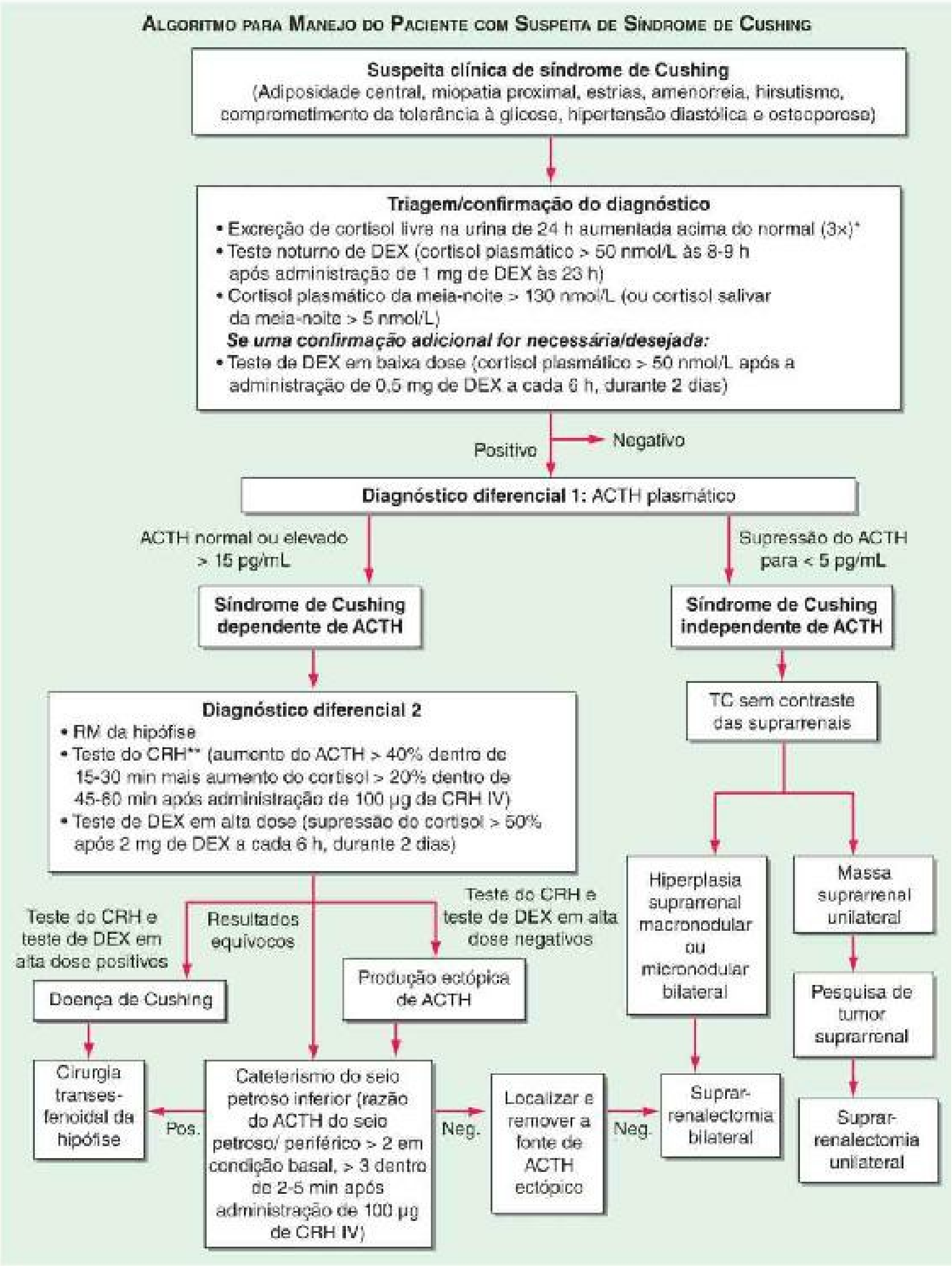
ALGORITMO PARA MANEJO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE CUSHING
Suspeita clínica de síndrome de Cushing
(Adiposidade central, miopatia proximal, estrias, amenorreia, hirsutismo, comprometimento da tolerância à glicose, hipertensão diastólica e osteoporose)
Triagem/confirmação do diagnóstico
• Excreção de cortisol livre na urina de 24 h aumentada acima do normal (3×)*
• Teste noturno de DEX (cortisol plasmático > 50 nmol/L às 8-9 h após administração de 1 mg de DEX às 23 h)
• Cortisol plasmático da meia-noite > 130 nmol/L (ou cortisol salivar da meia-noite > 5 nmol/L)
Se uma confirmação adicional for necessária/desejada:
• Teste de DEX em baixa dose (cortisol plasmático > 50 nmol/L após a administração de 0,5 mg de DEX a cada 6 h, durante 2 dias)
Positivo
Negativo
Diagnóstico diferencial 1: ACTH plasmático
ACTH normal ou elevado > 15 pg/mL
Supressão do ACTH para < 5 pg/mL
Síndrome de Cushing dependente de ACTH
Síndrome de Cushing independente de ACTH
Diagnóstico diferencial 2
• RM da hipófise
• Teste do CRH** (aumento do ACTH > 40% dentro de 15-30 min mais aumento do cortisol > 20% dentro de 45-60 min após administração de 100 μg de CRH IV)
• Teste de DEX em alta dose (supressão do cortisol > 50% após 2 mg de DEX a cada 6 h, durante 2 dias)
TC sem contraste das suprarrenais
Teste do CRH e teste de DEX em alta dose positivos
Resultados equívocos
Teste do CRH e teste de DEX em alta dose negativos
Hiperplasia suprarrenal macronodular ou micronodular bilateral
Massa suprarrenal unilateral
Doença de Cushing
Produção ectópica de ACTH
Pesquisa de tumor suprarrenal
Cirurgia transesfenoidal da hipófise
Pos.
Cateterismo do seio petroso inferior (razão do ACTH do seio petroso/ periférico > 2 em condição basal, > 3 dentro de 2-5 min após administração de 100 μg de CRH IV)
Neg.
Localizar e remover a fonte de ACTH ectópico
Neg.
Suprarrenalectomia bilateral
Suprarrenalectomia unilateral

FIGURA 406.10 Manejo do paciente com suspeita de síndrome de Cushing. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; DEX, dexametasona; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

*N. de R.T. Na maioria dos laboratórios no Brasil, o cortisol é liberado na unidade μg/dL. O valor correspondente é 1,8 μg/dL.

**N. de R.T. O CRH não é disponível no Brasil. Alternativamente, utiliza-se o acetato de desmopressina (DDAVP) (10 μg IV). Os critérios laboratoriais para diagnóstico são os mesmos utilizados no teste do CRH.

Pode-se considerar o diagnóstico de síndrome de Cushing como estabelecido se os resultados de vários exames forem consistentemente sugestivos da síndrome. Esses exames podem incluir aumento da excreção de cortisol livre na urina de 24 horas em três coletas separadas, incapacidade de suprimir de maneira apropriada o cortisol pela manhã após exposição noturna à dexametasona e evidências de perda do ritmo circadiano de cortisol com níveis elevados à meia-noite, o momento em que a secreção está fisiologicamente mais baixa **(Fig. 406.10)**. Os fatores que afetam potencialmente os resultados desses testes diagnósticos precisam ser excluídos, como coleta incompleta da urina de 24 horas ou rápida inativação da dexametasona, devido ao uso concomitante de medicamentos indutores da CYP3A4 (p. ex., antiepilépticos, rifampicina). O uso concomitante de contraceptivos orais que elevam a CBG e, portanto, o cortisol total pode levar uma falta de supressão após a administração de dexametasona. Se houver qualquer dúvida, deve-se repetir os testes depois de 4 a 6 semanas sem estrogênios. Os pacientes com estados de pseudo-Cushing, isto é, relacionados com o consumo de álcool, e aqueles com síndrome de Cushing cíclica podem exigir a realização de exames adicionais para confirmar ou descartar com segurança o diagnóstico de síndrome de Cushing. Além disso, os ensaios bioquímicos empregados podem afetar os resultados dos testes, representando a especificidade um problema comum com os ensaios baseados em anticorpos para a medição do cortisol livre urinário. Esses ensaios foram muito melhorados com a introdução da espectrometria de massa em tandem altamente específica.

Diagnóstico diferencial A avaliação dos pacientes com síndrome de Cushing confirmada deve ser realizada por um endocrinologista e começa com o diagnóstico diferencial do excesso de cortisol dependente de ACTH e independente de ACTH **(Fig. 406.10)**. Em geral, os níveis plasmáticos de ACTH estão suprimidos nos casos de excesso de cortisol suprarrenal autônomo em consequência do *feedback* negativo aumentado para o hipotálamo e a hipófise. Em contrapartida, os pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH apresentam níveis plasmáticos normais ou aumentados de ACTH, com níveis muito elevados observados em alguns pacientes com síndrome de ACTH ectópico. É importante assinalar que o exame de imagem só deve ser realizado após estabelecer se o excesso de cortisol é dependente ou independente de ACTH, visto que os nódulos da hipófise ou das suprarrenais constituem um achado comum na população geral. Nos pacientes com excesso independente de ACTH confirmado, indica-se um exame de imagem das suprarrenais **(Fig. 406.11)**, de preferência com tomografia computadorizada (TC) sem contraste. Isso permite examinar a morfologia das suprarrenais e determinar a densidade do tumor em Unidades Hounsfield (UH), o que ajuda a distinguir entre lesões suprarrenais benignas e malignas.

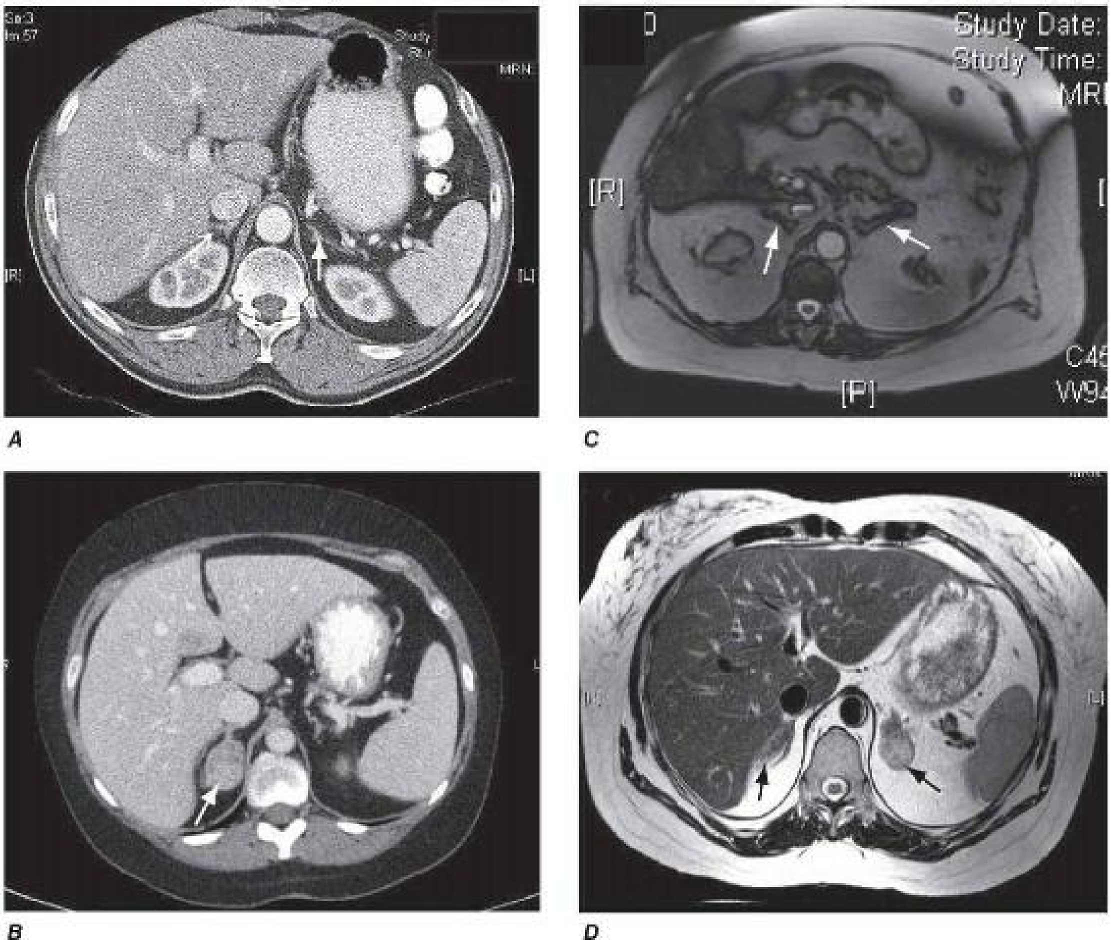

FIGURA 406.11 Imagem das suprarrenais na síndrome de Cushing. ***A.*** Tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais, mostrando a morfologia bilateral normal das glândulas (*setas*). ***B.*** TC mostrando um adenoma adrenocortical direito (*seta*) causando síndrome de Cushing. ***C.*** Ressonância magnética (RM) mostrando a hiperplasia suprarrenal bilateral, devido à estimulação excessiva do hormônio adrenocorticotrófico na doença de Cushing. ***D.*** RM revelando hiperplasia macronodular bilateral causando síndrome de Cushing.

No excesso de cortisol dependente de ACTH **(Cap. 403)**, a ressonância magnética (RM) da hipófise constitui o exame de escolha; todavia, pode não revelar nenhuma anormalidade em até 40% dos casos, já que os pequenos tumores estão abaixo da sensibilidade de detecção. Em geral, os adenomas corticotróficos hipofisários não apresentam realce após a administração de gadolínio em imagens de RM ponderadas em T1. Em todos os casos de síndrome de Cushing dependente de ACTH confirmada, são necessários exames adicionais para o diagnóstico diferencial da doença de Cushing hipofisária e da síndrome do ACTH ectópico. Esses testes exploram o fato de que a maioria dos adenomas corticotróficos hipofisários ainda exibe características reguladoras, incluindo supressão residual do ACTH por glicocorticoides em altas doses e responsividade ao CRH. Por outro lado, as fontes ectópicas de ACTH são resistentes à supressão com dexametasona e não respondem ao CRH **(Fig. 406.10)**. Todavia, convém assinalar que uma pequena minoria de tumores produtores de ACTH ectópico exibe respostas dinâmicas semelhantes aos tumores de corticotrofos hipofisários. Se os dois testes tiverem resultados discordantes, ou se houver qualquer motivo de dúvida, o diagnóstico diferencial pode ser esclarecido pela realização de amostragem do seio petroso inferior (IPSS) bilateral, com obtenção concomitante de amostras de sangue para medição do ACTH nos seios petrosos inferiores direito e esquerdo e na veia periférica. Uma razão do ACTH plasmático central/periférico elevado de > 2 no estado basal e de > 3 dentro de 2 a 5 minutos após a injeção de CRH indica a presença de doença de Cushing **(Fig. 406.10)**, com sensibilidade e especificidade muito altas. É interessante observar que os resultados da IPSS não podem ser usados de modo confiável para lateralização (i.e., prever a localização do tumor dentro da hipófise), visto que existe uma ampla variabilidade interpessoal na drenagem venosa da região hipofisária. É importante ressaltar que nenhum agente capaz de reduzir o cortisol deve ser administrado antes da IPSS.

Se o teste para diagnóstico diferencial indicar síndrome do ACTH ectópico, os exames de imagem adicionais devem incluir TC de alta resolução e corte fino do tórax e do abdome para exame dos pulmões, do timo e do pâncreas. Se não for identificada nenhuma lesão, pode-se considerar a realização de RM do tórax, já que os tumores carcinoides costumam exibir uma alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2. Além disso, a cintilografia com octreotida pode ser útil em alguns casos, pois os tumores produtores de ACTH ectópico frequentemente expressam receptores de somatostatina. Dependendo da causa suspeita, os pacientes com síndrome de ACTH ectópico também devem realizar uma coleta de sangue para determinação dos hormônios intestinais em jejum, cromogranina A, calcitonina e exclusão bioquímica de feocromocitoma.

TRATAMENTO SÍNDROME DE CUSHING

A síndrome de Cushing manifesta está associada a um prognóstico ruim se não tratada. Na doença independente de ACTH, o tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor suprarrenal. Para os tumores menores, pode-se utilizar uma abordagem minimamente invasiva, enquanto se prefere uma cirurgia aberta para os tumores mais volumosos e aqueles com suspeita de neoplasia maligna.

Na doença de Cushing, o tratamento de escolha consiste em remoção seletiva do tumor corticotrófico hipofisário, em geral por via transesfenoidal endoscópica. Essa abordagem resulta em uma taxa de cura inicial de 70 a 80% quando realizada por um cirurgião altamente experiente. Todavia, mesmo após remoção inicial depois da cirurgia, o acompanhamento de longo prazo é importante devido à ocorrência de recidivas tardias em um número significativo de pacientes. Se houver recidiva da doença hipofisária, dispõe-se de várias opções, incluindo segunda cirurgia, radioterapia, radiocirurgia estereotática e suprarrenalectomia bilateral. Essas opções devem ser aplicadas de modo altamente individualizado.

Em alguns pacientes com síndrome de Cushing manifesta e muito grave (p. ex., com controle difícil da hipertensão hipopotassêmica ou psicose aguda), pode ser necessário introduzir a terapia clínica para controlar rapidamente o excesso de cortisol durante o período que se estende até a cirurgia. De modo semelhante, os pacientes com carcinomas produtores de glicocorticoides que metastatizaram podem precisar de tratamento de longo prazo com agentes antiglicocorticoides. No caso da síndrome de ACTH ectópico, em que não é possível localizar o tumor, deve-se avaliar cuidadosamente se o tratamento farmacológico ou a suprarrenalectomia bilateral constituem a escolha mais apropriada, visto que esta última facilita a cura imediata, porém exige reposição de corticosteroide por toda a vida. Nesse caso, é de suma importância assegurar um acompanhamento regular com exames de imagem para identificação da fonte de ACTH ectópico.

Os agentes orais de eficácia estabelecida na síndrome de Cushing são a metirapona e o cetoconazol. A metirapona inibe a síntese de cortisol em nível da 11β-hidroxilase **(Fig. 406.1)**, enquanto o antimicótico cetoconazol inibe as etapas iniciais da esteroidogênese. As doses iniciais típicas são de 500 mg três vezes ao dia para a metirapona (dose máxima de 6 g) e de 200 mg três vezes ao dia para o cetoconazol (dose máxima de 1.200 mg). O mitotano, um derivado do inseticida o,p’DDD, é um agente adrenolítico que também é efetivo para reduzir o cortisol. Em função de seu perfil de efeitos colaterais, o mitotano é mais usado no contexto do carcinoma adrenocortical; todavia, o tratamento com baixas doses (500 a 1.000 mg/dia) também tem sido utilizado na síndrome de Cushing benigna. Nos casos graves de excesso de cortisol, pode-se administrar etomidato para reduzir o cortisol. É administrado por infusão IV contínua em baixas doses não anestésicas.

Após a remoção bem-sucedida de um tumor produtor de ACTH ou de cortisol, o eixo HHSR permanece suprimido. Por conseguinte, a reposição com hidrocortisona precisa ser iniciada no momento da cirurgia e reduzida lenta e gradualmente após a recuperação a fim de permitir uma adaptação fisiológica aos níveis normais de cortisol. Dependendo do grau e da duração do excesso de cortisol, o eixo HHSR pode necessitar de muitos meses ou até mesmo anos para reassumir a sua função normal.

EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDES

Epidemiologia Após a primeira descrição de um paciente com adenoma suprarrenal produtor de aldosterona (*síndrome de Conn*), acreditou-se que o excesso de mineralocorticoides pudesse representar uma causa rara de hipertensão. Todavia, em estudos que procederam a uma triagem sistemática de todos os pacientes com hipertensão, foi reconhecida, hoje, uma prevalência muito maior, que varia de 5 a 12%. A prevalência é maior quando os pacientes são pré-selecionados pela hipertensão hipopotassêmica.

Etiologia A causa mais comum de excesso mineralocorticoide é o hiperaldosteronismo primário, refletindo a produção excessiva de aldosterona pela zona glomerulosa da suprarrenal. A hiperplasia micronodular bilateral é ligeiramente mais comum do que os adenomas suprarrenais unilaterais **(Quadro 406.3)**. Foram identificadas mutações somáticas nos canais e nas enzimas responsáveis pelo aumento do influxo de sódio e de cálcio nas células da zona glomerulosa da suprarrenal como causas prevalentes de adenomas suprarrenais produtores de aldosterona **(Quadro 406.3)** e, no caso de mutações de linhagem germinativa, também de aldosteronismo primário, devido à hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral. Entretanto, a hiperplasia suprarrenal bilateral como causa de excesso de mineralocorticoides costuma ser micronodular, mas também pode conter nódulos maiores, que podem ser identificados incorretamente como adenoma unilateral. Em raros casos, o aldosteronismo primário é causado por um carcinoma adrenocortical. Os carcinomas devem ser considerados em pacientes mais jovens e naqueles com tumores mais volumosos, visto que os adenomas produtores de aldosterona medem habitualmente < 2 cm de diâmetro.

Uma causa rara de excesso de aldosterona é o aldosteronismo remediável por glicocorticoides (ARG), que é causado por um gene quimérico resultante do *crossing-over* de sequências do promotor entre os genes *CYP11B1* e *CYP11B2* que estão envolvidos na síntese de glicocorticoides e de mineralocorticoides, respectivamente **(Fig. 406.1)**. Esse rearranjo faz a transcrição de *CYP11B2* estar sob o controle da sinalização do receptor de ACTH; como consequência, a produção de aldosterona é regulada pelo ACTH, mais do que pela renina. A história familiar pode ser útil, uma vez que pode haver evidências de transmissão dominante de hipertensão. É importante reconhecer esse distúrbio, já que ele pode estar associado à hipertensão de início precoce e a acidentes vasculares encefálicos. Além disso, a supressão pelos glicocorticoides pode reduzir a produção de aldosterona.

QUADRO 406.3 **CAUSAS DE EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDES**

Causas de excesso de mineralocorticoides	Mecanismo	%
Aldosteronismo primário		
Adenoma suprarrenal	O excesso de aldosterona autônomo pode ser causado por mutações somáticas	60

(de Conn)	(intratumorais) no canal de potássio GIRK4 (codificado por *KCNJ5*; identificado como causa de doença em 40% dos adenomas produtores de aldosterona; mutações de linhagem germinativa raras podem causar hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral). Outras causas incluem mutações somáticas que afetam a subunidade α da Na^+/K^+-ATPase (codificada por *ATP1A1*), a ATPase transportadora de cálcio da membrana plasmática 3 (codificada por *ATP2B3*) e mutações somáticas ou de linhagem germinativa no *CACNA1D* que codifica o canal de cálcio regulado por voltagem, Cav1.3. Todas as mutações resultam em suprarregulação da CYP11B2 e, portanto, da síntese de aldosterona	
Hiperplasia suprarrenal bilateral (micronodular)	Excesso autônomo de aldosterona	60
Hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoides (hiperaldosteronismo supressível pela dexametasona)	O *crossing-over* entre os genes *CYP11B1* e *CYP11B2* resulta em produção de aldosterona estimulada pelo ACTH	< 1
Outras causas (raras)		**< 1**
Síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides (SEAM)	As mutações em *HSD11B2* resultam em ausência de ativação renal do cortisol a cortisona, levando à ativação excessiva do MLR pelo cortisol	
Síndrome de Cushing	O excesso de cortisol supera a capacidade de HSD11B2 de inativar o cortisol a cortisona, saturando consequentemente o MLR	
Resistência aos glicocorticoides	A suprarregulação da produção de cortisol devido a mutações do GR resulta em saturação do MLR pelo cortisol	
Carcinoma adrenocortical	Excesso autônomo de aldosterona e/ou DOC	
Hiperplasia suprarrenal congênita	Acúmulo de DOC, devido a mutações em *CYP11B1* ou *CYP17A1*	
Hipertensão induzida por progesterona	A progesterona atua como ligante anormal, devido a mutações no gene MLR	
Síndrome de Liddle	As subunidades β ou γ do CENa mutantes, resultando em diminuição da degradação do CENa, mantendo o canal de membrana na conformação aberta por mais tempo, com intensificação da ação mineralocorticoide	

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DOC, desoxicorticosterona; CENa, canal epitelial de sódio; GR, receptor de glicocorticoides; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; MLR, receptor de mineralocorticoides; ATPase, adenosina trifosfatase.

Outras causas raras de excesso de mineralocorticoides estão listadas no **Quadro 406.3**. Uma causa importante consiste no excesso de ligação e ativação do receptor de mineralocorticoides por um esteroide diferente da aldosterona. O cortisol atua como potente mineralocorticoide quando escapa da inativação eficiente a cortisona pela 11β-HSD2 no rim **(Fig. 406.7)**. Isso pode ser causado por mutações inativadoras no gene *HSD11B2,* resultando na síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides (SEAM), que se manifesta com hipertensão hipopotassêmica grave na infância.

Entretanto, mutações mais leves podem causar hipertensão normopotassêmica que se manifesta na vida adulta (SEAM tipo II). A inibição da 11β-HSD2 pela ingestão excessiva de alcaçuz também resulta em hipertensão hipopotassêmica, assim como a capacidade de conversão da 11β-HSD2, que é sobrepujada pelo excesso de cortisol na síndrome de Cushing. A desoxicorticosterona (DOC) também se liga ao receptor de mineralocorticoides e o ativa, podendo causar hipertensão se as suas concentrações circulantes estiverem aumentadas. Isso pode surgir a partir da secreção autônoma de DOC por um carcinoma adrenocortical, mas também quando a DOC acumula-se em consequência de um bloqueio enzimático suprarrenal, como aquele observado na hiperplasia suprarrenal congênita devido à deficiência de CYP11B1 (11β-hidroxilase) ou CYP17A1 (17-hidroxilase) **(Fig. 406.1)**. A progesterona pode causar hipertensão hipopotassêmica em raros casos de indivíduos que apresentam uma mutação do receptor de mineralocorticoides que aumenta a ligação e a ativação pela progesterona; em nível fisiológico, a progesterona normalmente exerce uma atividade antimineralocorticoide. Por fim, o excesso de atividade mineralocorticoide pode ser causado por mutações nas subunidades β ou γ do CENa, rompendo a sua interação com Nedd4 **(Fig. 406.7)** e diminuindo, assim, a internalização do receptor e a sua degradação. O CENa constitutivamente ativo induz hipertensão hipopotassêmica, resultando em um distúrbio autossômico dominante denominado *síndrome de Liddle.*

Manifestações clínicas O excesso de ativação do receptor de mineralocorticoides leva à depleção de potássio e retenção aumentada de sódio, causando, esta última, uma expansão do volume extracelular e do volume plasmático. O aumento de atividade do CENa também resulta em depleção de hidrogênio, podendo causar alcalose metabólica. A aldosterona também possui efeitos diretos sobre o sistema vascular, onde aumenta o remodelamento cardíaco e diminui a complacência. O excesso de aldosterona pode causar lesão direta do miocárdio e dos glomérulos renais, além de lesão secundária em consequência da hipertensão sistêmica.

A característica clínica essencial do excesso de mineralocorticoides é a hipertensão hipopotassêmica; o nível sérico de sódio tende a ser normal devido à retenção concomitante de líquidos, que, em alguns casos, pode levar à formação de edema periférico. A hipopotassemia pode ser exacerbada pelo tratamento com tiazídicos, que causa um aumento do aporte de sódio no túbulo renal distal, impulsionando, assim, a excreção de potássio. A hipopotassemia grave pode estar associada a fraqueza muscular, miopatia proximal manifesta ou até mesmo paralisia hipopotassêmica. A alcalose grave contribui para as cãibras musculares e, nos casos graves, pode causar tetania.

Diagnóstico A triagem diagnóstica para o excesso de mineralocorticoides não é atualmente recomendada para todos os pacientes com hipertensão, porém deve ser restrita àqueles que apresentam hipertensão associada a resistência a fármacos, hipopotassemia, massa suprarrenal ou início de doença antes dos 40 anos de idade **(Fig. 406.12)**. O teste de triagem aceito consiste na medição concomitante da renina e da aldosterona no plasma, com cálculo subsequente da razão aldosterona-renina (RAR) **(Fig. 406.12)**; é preciso normalizar o nível sérico de potássio antes da realização do teste. A interrupção da medicação anti-hipertensiva pode ser complicada, em particular nos pacientes com hipertensão grave. Por conseguinte, para fins práticos, no primeiro caso, o paciente pode manter a medicação anti-hipertensiva habitual, exceto pelo fato de que os antagonistas do receptor de mineralocorticoides precisam ser interrompidos pelo menos quatro semanas antes da determinação da RAR. Os demais agentes anti-hipertensivos em geral não afetam o resultado da RAR, com exceção do tratamento com β-bloqueadores, que podem causar resultados falso-positivos, e dos inibidores da ECA/AT1R, que podem produzir resultados falso-negativos nos casos mais leves **(Quadro 406.4)**.

QUADRO 406.4 **EFEITOS DOS MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS SOBRE A RAZÃO ALDOSTERONA-RENINA (RAR)**

Fármaco	Efeito sobre a renina	Efeito sobre a aldosterona	Efeito final sobre a RAR
β-bloqueadores	↓	↑	↑
α_1-bloqueadores	→	→	→
α_2-simpaticomiméticos	→	→	→
Inibidores da ECA	↑	↓	↓
Bloqueadores de AT1R	↑	↓	↓
Antagonistas do cálcio	→	→	→
Diuréticos	(↑)	(↑)	→/(↓)

Abreviações: AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1; ECA, enzima conversora de angiotensina.

A triagem para RAR é positiva se a razão for > 750 pmol/L por ng/mL por hora, com nível normal alto ou elevado de aldosterona determinado concomitantemente **(Fig. 406.12)**. Quando a triagem baseia-se apenas na RAR, a probabilidade de uma RAR falso-positiva torna-se maior quando os níveis de renina estão muito baixos. As características dos ensaios bioquímicos também são importantes. Alguns laboratórios medem a atividade da renina plasmática, enquanto outros medem as concentrações plasmáticas de renina. Os ensaios baseados em anticorpos para a medição da aldosterona sérica carecem da confiabilidade dos ensaios por espectrometria de massa em tandem, porém ainda não estão universalmente disponíveis.

A confirmação diagnóstica de excesso de mineralocorticoides em um paciente com resultado positivo da triagem para RAR deve ser realizada por um endocrinologista, visto que os testes carecem de validação otimizada. O mais direto é o teste de infusão de soro fisiológico, que envolve a administração IV de 2 L de soro fisiológico durante um período de 4 horas. A ausência de supressão da aldosterona abaixo de 140 pmol/L (5 ng/dL) indica um excesso de mineralocorticoides autônomo. Outros testes incluem o teste de sobrecarga de sódio oral (300 mmol/L de NaCl/dia, durante três dias) ou o teste de supressão com fludrocortisona (0,1 mg a cada 6 horas, com 30 mmol de NaCl a cada 8 horas, durante quatro dias); este último teste pode ser difícil, devido ao risco de hipopotassemia profunda e aumento da hipertensão. Nos pacientes com hipertensão hipopotassêmica franca, RAR fortemente positiva e elevação concomitante dos níveis de aldosterona, não costuma ser necessário realizar um teste confirmatório.

Diagnóstico diferencial e tratamento Uma vez estabelecido o diagnóstico de hiperaldosteronismo, a próxima etapa consiste em realizar um exame de imagem das suprarrenais para avaliação mais detalhada da causa. A TC de corte fino da região suprarrenal constitui o método de escolha, visto que proporciona uma excelente visualização da morfologia das suprarrenais. A TC irá prontamente identificar os tumores mais volumosos com suspeita de malignidade, porém poderá omitir lesões com menos de 5 mm. A diferenciação entre hiperplasia micronodular bilateral e adenoma unilateral só é necessária se uma abordagem cirúrgica for exequível e desejada. Por conseguinte, o cateterismo da veia suprarrenal (CVSR) seletivo só deve ser realizado nos candidatos à cirurgia, sem lesão óbvia na TC ou evidência de lesão unilateral em pacientes com mais de 40 anos de idade, já que esse último grupo tem mais tendência a abrigar um adenoma suprarrenal endócrino inativo coincidente **(Fig. 406.12)**. O CVSR é usado para comparar os níveis de aldosterona na veia cava inferior e entre as veias suprarrenais direita e esquerda. O CVSR requer a medição concomitante do cortisol para documentar a colocação correta do cateter nas veias suprarrenais e deve demonstrar um gradiente de cortisol > 3 entre a veia cava e cada veia suprarrenal. A lateralização é confirmada por uma razão aldosterona/cortisol pelo menos duas vezes maior em um dos lados do que no outro. O CVSR é um procedimento complexo que exige um radiologista intervencionista altamente qualificado. Mesmo assim, pode ser difícil proceder à canulação correta da veia suprarrenal direita, o que invalida o procedimento. Tampouco existe acordo quanto à realização de canulação das duas veias suprarrenais de modo simultâneo ou sucessivamente e quanto ao fato de a estimulação com ACTH melhorar o valor diagnóstico do CVSR.

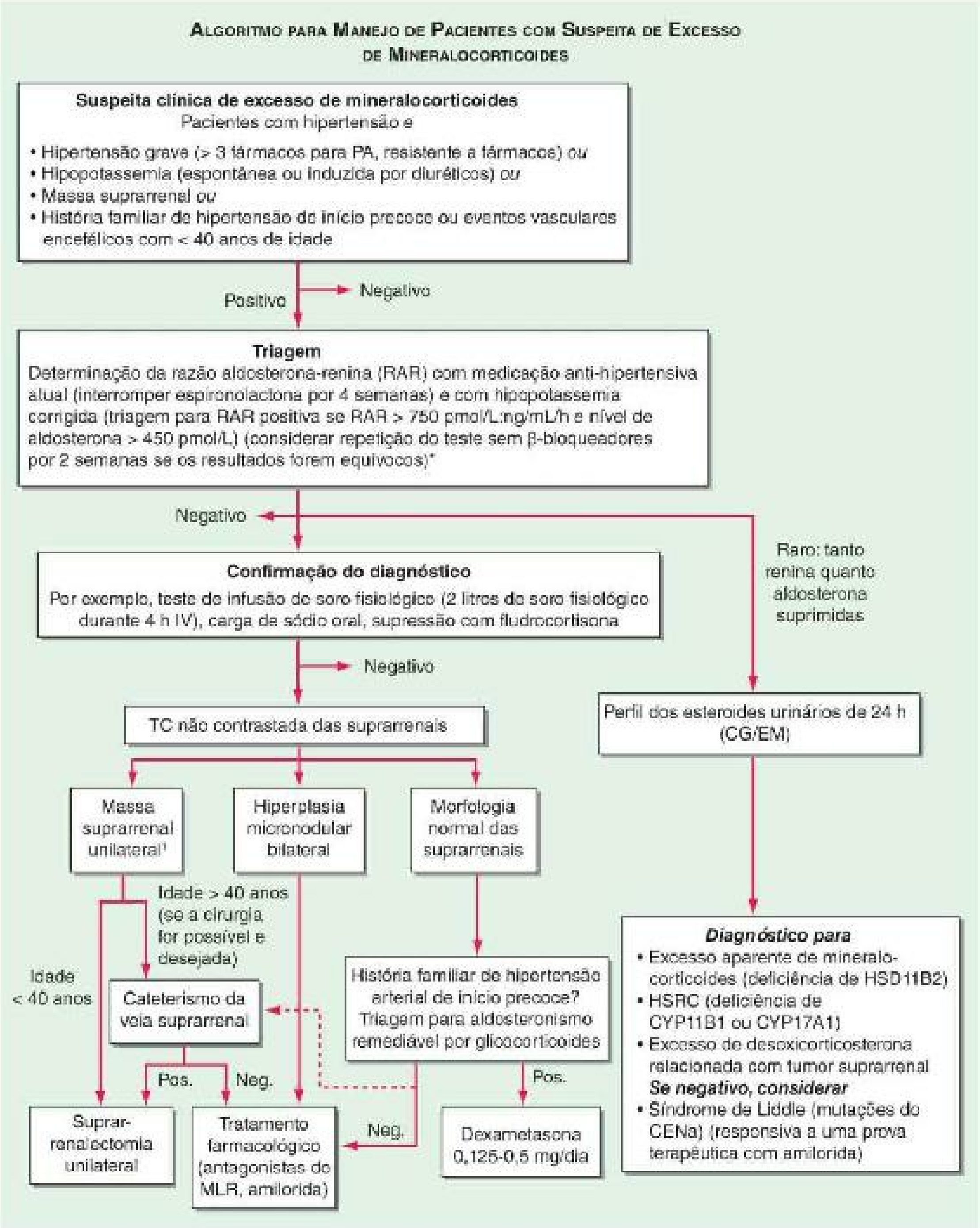
ALGORITMO PARA MANEJO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDES
Suspeita clínica de excesso de mineralocorticoides
Pacientes com hipertensão e
• Hipertensão grave (> 3 fármacos para PA, resistente a fármacos) ou
• Hipopotassemia (espontânea ou induzida por diuréticos) ou
• Massa suprarrenal ou
• História familiar de hipertensão de início precoce ou eventos vasculares encefálicos com < 40 anos de idade
Positivo
Negativo
Triagem
Determinação da razão aldosterona-renina (RAR) com medicação anti-hipertensiva atual (interromper espironolactona por 4 semanas) e com hipopotassemia corrigida (triagem para RAR positiva se RAR > 750 pmol/L:ng/mL/h e nível de aldosterona > 450 pmol/L) (considerar repetição do teste sem β-bloqueadores por 2 semanas se os resultados forem equívocos)*
Negativo
Raro: tanto renina quanto aldosterona suprimidas
Confirmação do diagnóstico
Por exemplo, teste de infusão de soro fisiológico (2 litros de soro fisiológico durante 4 h IV), carga de sódio oral, supressão com fludrocortisona
Negativo
TC não contrastada das suprarrenais
Perfil dos esteroides urinários de 24 h (CG/EM)
Massa suprarrenal unilateral¹
Hiperplasia micronodular bilateral
Morfologia normal das suprarrenais
Idade > 40 anos (se a cirurgia for possível e desejada)
Idade < 40 anos
Cateterismo da veia suprarrenal
História familiar de hipertensão arterial de início precoce? Triagem para aldosteronismo remediável por glicocorticoides
Pos.
Neg.
Pos.
Neg.
Suprarrenalectomia unilateral
Tratamento farmacológico (antagonistas do MLR, amilorida)
Dexametasona 0,125-0,5 mg/dia
Diagnóstico para
• Excesso aparente de mineralocorticoides (deficiência de HSD11B2)
• HSRC (deficiência de CYP11B1 ou CYP17A1)
• Excesso de desoxicorticosterona relacionada com tumor suprarrenal
Se negativo, considerar
• Síndrome de Liddle (mutações do CENa) (responsiva a uma prova terapêutica com amilorida)

FIGURA 406.12 Manejo de pacientes com suspeita de excesso de mineralocorticoides. [1]Realizar avaliação para tumor suprarrenal **(ver Fig. 406.13)**. ARP, atividade da renina plasmática; CG/EM, cromatografia gasosa/espectrometria de massa; HSRC, hiperplasia suprarrenal congênita; PA, pressão arterial; TC, tomografia computadorizada. MLR receptor de mineralocorticoide, CENa, canais epiteliais de sódio.

* N. de R.T. A maioria dos laboratórios no Brasil libera resultados de aldosterona em ng/dL, valor correspondente: 450 pmol/L = 16 ng/dL; RAR > 27 ng/dL:ng/mL/h.

Os pacientes com menos de 40 anos de idade com excesso de mineralocorticoides confirmado e lesão unilateral podem ser tratados diretamente com cirurgia, que também está indicada para pacientes com lateralização confirmada, documentada por um procedimento de CVSR válido. A suprarrenalectomia laparoscópica constitui a abordagem preferida. Os pacientes que não são candidatos à cirurgia ou aqueles que apresentam evidências de hiperplasia bilateral com base na TC ou no CVSR devem receber tratamento clínico **(Fig. 406.12)**. O tratamento clínico, que também pode ser considerado antes da cirurgia para evitar o hipoaldosteronismo pós-cirúrgico, consiste principalmente no antagonista do receptor de mineralocorticoides, a espironolactona. A espironolactona pode ser iniciada em uma dose de 12,5 a 50 mg duas vezes ao dia e titulada até um máximo de 400 mg/dia para controlar a pressão arterial e normalizar o potássio. Os efeitos colaterais consistem em irregularidade menstrual, diminuição da libido e ginecomastia. Pode-se utilizar também a eplerenona, o antagonista mais seletivo do MLR. As doses iniciais são de 25 mg, duas vezes ao dia, e podem ser tituladas até 200 mg/dia. Outro fármaco útil é o bloqueador do canal de sódio amilorida (5 a 10 mg, duas vezes ao dia).

Em pacientes com morfologia normal das suprarrenais e história familiar de hipertensão grave de início precoce, deve-se considerar um diagnóstico de aldosteronismo remediável por glicocorticoides (ARG), que pode ser avaliado por um teste genético. O tratamento do ARG consiste na administração de dexametasona, utilizando a menor dose possível para controlar a pressão arterial. Alguns pacientes também necessitam de tratamento adicional com antagonista do MLR.

O diagnóstico de excesso de mineralocorticoides não relacionado à aldosterona baseia-se na documentação da supressão da renina e da aldosterona na presença de hipertensão hipopotassêmica. Esse teste é mais bem realizado com o uso do perfil dos metabólitos esteroides urinários por cromatografia gasosa/espectrometria de massa (CG/EM). A obtenção de uma relação aumentada entre cortisol livre e cortisona livre sugere SEAM, que pode ser tratada com dexametasona. O perfil dos esteroides por CG/EM também detecta os esteroides associados à deficiência de CYP11B1 e CYP17A1 ou o padrão de secreção irregular de esteroides em um carcinoma adrenocortical produtor de DOC **(Fig. 406.12)**. Se o perfil por CG/EM for normal, deve-se considerar a síndrome de Liddle. Esta é muito sensível ao tratamento com amilorida, porém não responde ao tratamento com agonista do MLR, visto que o defeito se deve a um CENa constitutivamente ativo.

MASSA SUPRARRENAL INCIDENTALMENTE DESCOBERTA

Epidemiologia As massas suprarrenais incidentalmente descobertas, em geral denominadas “incidentalomas” suprarrenais, são comuns, com prevalência de pelo menos 2% na população geral, conforme documentado em séries de TC e necropsia. A prevalência aumenta com a idade, com presença de massa suprarrenal em 1% dos indivíduos com 40 anos de idade e em 7% daqueles com 70 anos.

Etiologia Os tumores suprarrenais solitários são, em sua maioria, neoplasias monoclonais. Várias síndromes genéticas, incluindo NEM 1 (*MEN1*), NEM 2 (*RET*), complexo de Carney (*PRKAR1A*) e síndrome de McCune-Albright (*GNAS1*), podem apresentar tumores suprarrenais como uma de suas características. Foram identificadas mutações somáticas em *MEN1, GNAS1* e *PRKAR1A* em uma pequena proporção de adenomas adrenocorticais esporádicos. Foi identificada uma expressão aberrante dos receptores de membrana (receptores de peptídeo inibitório gástrico, α e β-adrenérgicos, do hormônio luteinizante, da vasopressina V1 e da interleucina 1) em alguns casos esporádicos de hiperplasia adrenocortical macronodular.

Os nódulos suprarrenais são, em sua maioria, adenomas adrenocorticais endócrinos inativos. Entretanto, séries maiores sugerem que até 25% dos nódulos suprarrenais são hormonalmente ativos devido a um adenoma adrenocortical produtor de cortisol ou de aldosterona ou a um feocromocitoma associado a um excesso de catecolaminas **(Quadro 406.5)**. O carcinoma adrenocortical é raro, porém constitui a causa de massa suprarrenal em 5% dos pacientes. Entretanto, a causa mais comum de massa suprarrenal maligna consiste em metástase que se origina de outro tumor de tecido sólido **(Quadro 406.5)**.

QUADRO 406.5 **CLASSIFICAÇÃO DAS MASSAS SUPRARRENAIS UNILATERAIS**

Massas	Prevalência aproximada (%)
Benignas	
Adenoma adrenocortical	
Não funcionante	60-85
Produtor de cortisol	5-10
Produtor de aldosterona	2-5
Feocromocitoma	5-10
Mielolipoma suprarrenal	< 1
Ganglioneuroma suprarrenal	< 0,1
Hemangioma suprarrenal	< 0,1
Cisto suprarrenal	< 1
Hematoma/infarto hemorrágico suprarrenal	< 1
Indeterminadas	
Oncocitoma adrenocortical	<1
Malignas	
Carcinoma adrenocortical	2-5

Feocromocitoma maligno	< 1
Neuroblastoma suprarrenal	< 0,1
Linfomas (incluindo linfoma suprarrenal primário)	< 1
Metástases (mais frequentes: mama, pulmão)	15

Nota: As massas/aumentos suprarrenais bilaterais podem ser causados por hiperplasia suprarrenal congênita, hiperplasia macronodular bilateral, hemorragia bilateral (devido à síndrome antifosfolipídeo ou síndrome de Waterhouse-Friderichsen associada a sepse), granuloma, amiloidose ou doença infiltrativa, incluindo tuberculose.

Diagnóstico diferencial e tratamento Os pacientes portadores de massa suprarrenal > 1 cm devem ser submetidos a uma avaliação diagnóstica. Duas questões essenciais devem ser formuladas: (1) o tumor secreta hormônios de modo autônomo capazes de exercer um efeito prejudicial sobre a saúde? (2) A massa suprarrenal é benigna ou maligna?

A secreção de hormônio por uma massa suprarrenal ocorre ao longo de um *continuum*, com aumento gradual das manifestações clínicas paralelamente aos níveis hormonais. A exclusão de excesso de catecolaminas por um feocromocitoma que se origina a partir da medula suprarrenal constitui uma parte obrigatória da pesquisa diagnóstica **(Fig. 406.13)**. Além disso, a secreção autônoma tanto de cortisol quanto de aldosterona, resultando em síndrome de Cushing ou em hiperaldosteronismo primário, respectivamente, deve ser excluída. Os incidentalomas suprarrenais podem estar associados a níveis mais baixos de secreção autônoma de cortisol, e os pacientes podem não apresentar manifestações clínicas francas da síndrome de Cushing. Entretanto, podem apresentar um ou mais componentes da síndrome metabólica (p. ex., obesidade, diabetes tipo 2 ou hipertensão). Há uma contínua discussão acerca do tratamento ideal para esses pacientes com síndrome de Cushing leve ou subclínica. A produção excessiva de precursores androgênicos suprarrenais, a DHEA e o seu sulfato, é rara, sendo observada com mais frequência no contexto do carcinoma adrenocortical, assim como níveis aumentados de precursores esteroides, como a 17-hidroxiprogesterona.

Para a diferenciação das massas suprarrenais benignas das malignas, o exame de imagem é relativamente sensível, embora sua especificidade seja abaixo do ideal. A TC constitui o procedimento de escolha para o exame de imagem das glândulas suprarrenais **(Fig. 406.11)**. O risco de carcinoma adrenocortical, feocromocitoma e mielolipoma suprarrenal benigno aumenta com o diâmetro da massa suprarrenal. Entretanto, o tamanho por si só tem pouco valor preditivo, com sensibilidade de apenas 80% e especificidade de 60% para a diferenciação das massas benignas das malignas quando se utiliza um ponto de corte de 4 cm. São encontradas metástases com frequência semelhante em massas suprarrenais de todos os tamanhos. A densidade do tumor na TC sem contraste possui valor diagnóstico adicional, e os adenomas adrenocorticais são, em sua maioria, ricos em lipídeos e, portanto, apresentam baixos valores de atenuação (i.e., densidades < 10 UH). Já os carcinomas adrenocorticais, mas também os feocromocitomas, habitualmente exibem valores de atenuação elevados (i.e., densidades > 20 UH em TC pré-contraste). Em geral, as lesões benignas são arredondadas e homogêneas, enquanto as lesões malignas aparecem, em sua maioria, lobuladas e não homogêneas. O feocromocitoma e o adenomielolipoma também podem exibir características lobuladas e não homogêneas. Podem ser obtidas informações adicionais na TC pela avaliação da eliminação do contraste depois de 15 minutos, que é de > 50% nas lesões benignas, porém < 40% nas lesões malignas, que em geral possuem uma vascularização mais extensa. A RM também proporciona a visualização das glândulas suprarrenais com resolução ligeiramente mais baixa do que a da TC. Entretanto, como ela não envolve uma exposição à radiação ionizante, é preferida para crianças e adultos jovens, bem como durante a gravidez. A RM desempenha um papel valioso na caracterização de lesões suprarrenais indeterminadas utilizando a análise de desvio químico (*chemical shift*), em que os tumores malignos raramente exibem perda de sinal na sequência da RM fora de fase.

A aspiração com agulha fina (AAF) ou a biópsia orientada por TC de uma massa suprarrenal quase nunca estão indicadas. A AAF de um feocromocitoma pode provocar uma crise hipertensiva potencialmente fatal. A AAF de um carcinoma adrenocortical viola a cápsula do tumor e pode causar metástase pelo trajeto da agulha. A AAF só deve ser considerada em paciente com história de neoplasia maligna não suprarrenal ou de massa suprarrenal recentemente detectada, após descartar cuidadosamente a possibilidade de feocromocitoma, e se o resultado for influenciar a conduta terapêutica. É importante reconhecer que, em 25% dos pacientes com história pregressa de neoplasia maligna não suprarrenal, uma massa recentemente detectada na TC não representa uma metástase.

As massas suprarrenais associadas a um excesso confirmado de hormônio ou suspeita de neoplasia maligna costumam ser tratadas com cirurgia **(Fig. 406.13)** ou, se a suprarrenalectomia não for possível ou desejada, com medicação. A exclusão pré-operatória de excesso de glicocorticoides é particularmente importante para prever a supressão pós-operatória da glândula suprarrenal contralateral, que exige reposição de glicocorticoides no peri e pós-operatório. Se a decisão inicial for de observação, o exame de imagem e os testes bioquímicos devem ser repetidos cerca de um ano depois da primeira avaliação. Entretanto, isso pode ser realizado mais cedo em pacientes com imagens ou achados hormonais limítrofes. Não existe nenhum consenso em relação ao acompanhamento de longo prazo necessário por mais de um ano em pacientes com bioquímica normal e ausência de sinais de aumento do tamanho tumoral no acompanhamento.

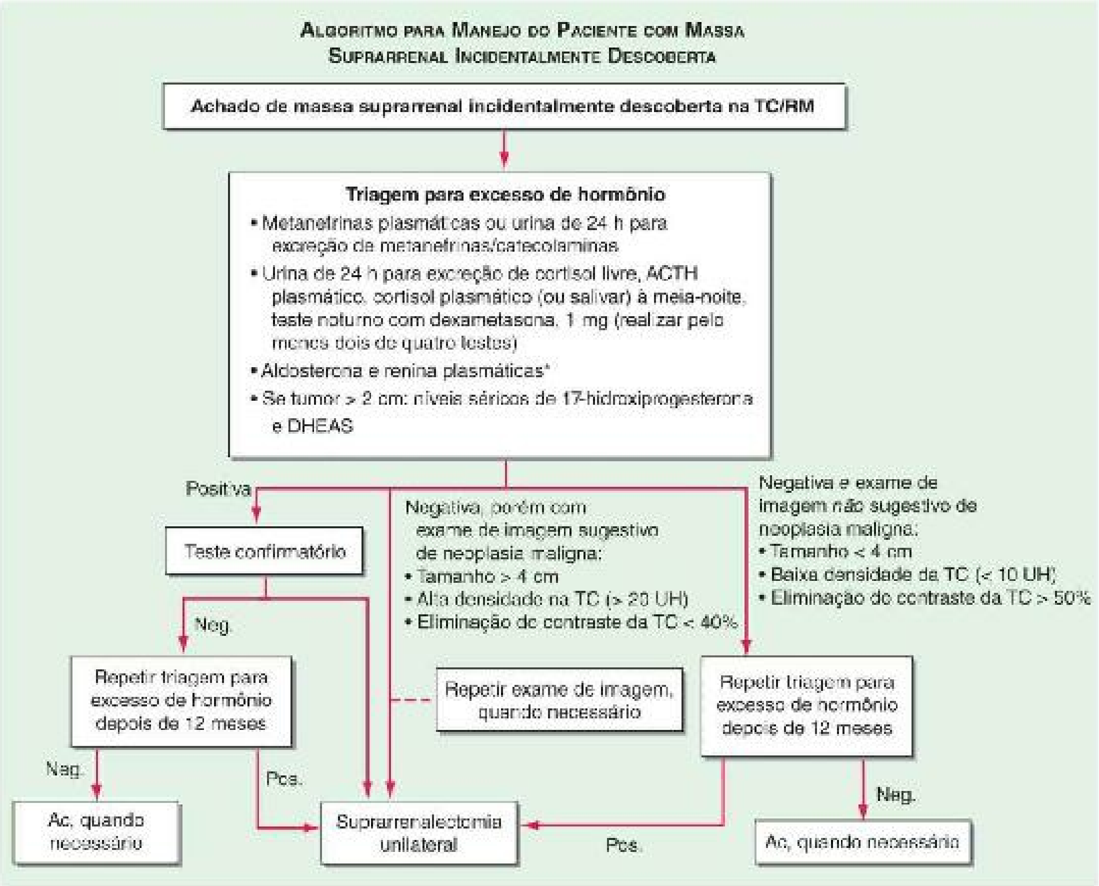
Algoritmo para Manejo do Paciente com Massa Suprarrenal Incidentalmente Descoberta
Achado de massa suprarrenal incidentalmente descoberta na TC/RM
Triagem para excesso de hormônio
• Metanefrinas plasmáticas ou urina de 24 h para excreção de metanefrinas/catecolaminas
• Urina de 24 h para excreção de cortisol livre, ACTH plasmático, cortisol plasmático (ou salivar) à meia-noite, teste noturno com dexametasona, 1 mg (realizar pelo menos dois de quatro testes)
• Aldosterona e renina plasmáticas*
• Se tumor > 2 cm: níveis séricos de 17-hidroxiprogesterona e DHEAS
Positiva
Teste confirmatório
Neg.
Repetir triagem para excesso de hormônio depois de 12 meses
Neg.
Ac, quando necessário
Pos.
Suprarrenalectomia unilateral
Negativa, porém com exame de imagem sugestivo de neoplasia maligna:
• Tamanho > 4 cm
• Alta densidade na TC (> 20 UH)
• Eliminação do contraste da TC < 40%
Repetir exame de imagem, quando necessário
Negativa e exame de imagem não sugestivo de neoplasia maligna:
• Tamanho < 4 cm
• Baixa densidade da TC (< 10 UH)
• Eliminação do contraste da TC > 50%
Repetir triagem para excesso de hormônio depois de 12 meses
Pos.
Neg.
Ac, quando necessário

FIGURA 406.13 Manejo do paciente com massa suprarrenal incidentalmente descoberta. Ac, acompanhamento; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; ACTH, hormônio adrenocorticotófico; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona.
*N. de R.T. Necessário apenas se o paciente apresentar hipertensão arterial.

CARCINOMA ADRENOCORTICAL

O carcinoma adrenocortical (CAC) é uma neoplasia maligna rara com incidência anual de 1 a 2 por milhão da população. Em geral, o CAC é considerado um tumor altamente maligno; entretanto, exibe uma ampla variabilidade interpessoal no que concerne às características biológicas e ao comportamento clínico. São encontradas mutações somáticas no gene supressor tumoral *TP53* em 25% dos CAC aparentemente esporádicos. As mutações *TP53* de linhagem germinativa constituem a causa da síndrome de Li-Fraumeni associada a múltiplos cânceres de órgãos sólidos, incluindo o CAC, e são encontradas em 25% dos casos pediátricos de CAC; a mutação *TP53,* R337H, é observada em quase todos os casos de CAC pediátrico no Brasil. Outras alterações genéticas identificadas no CAC incluem alterações na via Wnt/β-catenina e no grupamento do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2); ocorre hiperexpressão do IGF-2 em 90% dos CAC.

Os pacientes com grandes tumores suprarrenais com suspeita de neoplasia maligna devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar de especialistas, incluindo um endocrinologista, um oncologista, um cirurgião, um radiologista e um histopatologista. A AAF não está indicada para os casos com suspeita de CAC: em primeiro lugar, tanto a citologia quanto a histopatologia de uma biópsia central não podem diferenciar as massas suprarrenais primárias benignas das malignas; em segundo lugar, a AAF viola a cápsula do tumor e pode, até mesmo, causar metástases pelo canal da agulha. Mesmo quando se dispõe de uma amostra de todo o tumor, a diferenciação histopatológica entre lesões benignas e malignas representa um desafio diagnóstico. A classificação histopatológica mais comum é o escore de Weiss, que leva em consideração o alto grau nuclear; a taxa de mitose (> 5/campo de grande aumento); mitoses atípicas; < 25% de células claras; arquitetura difusa; e presença de necrose, invasão venosa e invasão das estruturas sinusoidais e da cápsula do tumor. A presença de três ou mais elementos sugere um CAC.

Embora 60 a 70% dos CAC tenham evidências bioquímicas de produção excessiva de esteroides, em muitos pacientes isso não é clinicamente aparente devido à produção relativamente ineficiente de esteroides pelas células do câncer adrenocortical. É mais comum a produção excessiva de glicocorticoides e de precursores dos androgênios suprarrenais. A produção mista e excessiva de várias classes de corticosteroides por um tumor suprarrenal indica, em geral, neoplasia maligna.

O estadiamento do tumor por ocasião do diagnóstico **(Quadro 406.6)** tem implicações prognósticas importantes e requer uma avaliação por imagem do tórax e abdome à procura de invasão local de órgãos, linfadenopatia e metástases. É necessário o uso de meio de contraste intravenoso para obter uma sensibilidade máxima para as metástases hepáticas. Pode ser difícil estabelecer uma origem suprarrenal na TC axial convencional se os tumores forem volumosos e invasivos; todavia, as reconstruções de TC e a RM fornecem mais informações **(Fig. 406.14)** utilizando múltiplos planos e diferentes sequências. A invasão vascular e de órgãos adjacentes é diagnóstica de neoplasia maligna. A tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluoro-2-desoxiglicose (18-FDG PET) é altamente sensível para a detecção de neoplasia maligna e pode ser usada para a identificação de pequenas metástases ou de recidiva local, que podem não ser evidentes na TC **(Fig. 406.14)**. Entretanto, a FDG PET não é específica e, portanto, não pode ser usada para diferenciar as lesões suprarrenais benignas das malignas. As metástases no CAC ocorrem mais frequentemente para o fígado e o pulmão.

QUADRO 406.6 **SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO PARA O ESTADIAMENTO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL**

Estágio ENSAT	Estágio TNM	Definições TNM

I	**T1,N0,M0**	T1, tumor ≤ 5 cm N0, nenhum linfonodo positivo M0, nenhuma metástase a distância
II	**T2,N0,M0**	T2, tumor > 5 cm N0, nenhum linfonodo positivo M0, nenhuma metástase a distância
III	**T1–T2,N1,M0** **T3–T4,N0–N1,M0**	N1, linfonodo(s) positivo(s) M0, nenhuma metástase a distância T3, infiltração do tumor no tecido adjacente T4, invasão do tumor em órgãos adjacentes ou trombo tumoral venoso na veia cava ou na veia renal
IV	**T1–T4,N0–N1,M1**	M1, presença de metástases a distância

Abreviações: ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors; TNM, tumor, linfonodo, metástase.

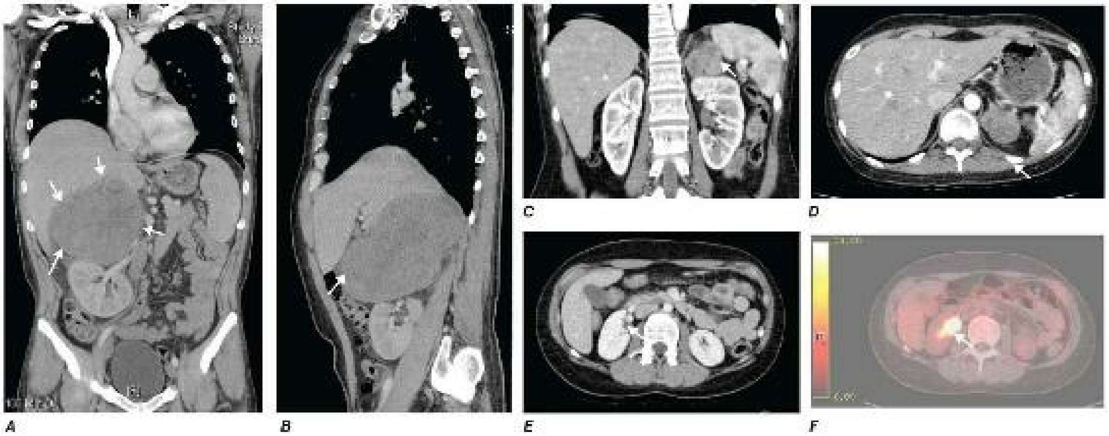

FIGURA 406.14 **Imagens no carcinoma adrenocortical.** Ressonância magnética com cortes (***A***) frontal e (***B***) lateral de um carcinoma adrenocortical direito, que foi detectado de modo incidental. Tomografia computadorizada (TC) com cortes (***C***) coronal e (***D***) transverso, mostrando um carcinoma adrenocortical do lado direito. Observe a borda irregular e a estrutura heterogênea. TC (***E***) e tomografia por emissão de pósitrons/TC (***F***) visualizando uma metástase peritoneal de um carcinoma adrenocortical em estreita proximidade com o rim direito (*seta*).

Não existe nenhum sistema de graduação estabelecido para o CAC, e o escore de Weiss não tem valor prognóstico; o parâmetro histopatológico prognóstico mais importante é o índice de proliferação Ki67, com Ki67 < 10% indicando uma velocidade de crescimento lenta a moderada, enquanto Ki67 ≥ 10% está associado a um prognóstico ruim, incluindo alto risco de recidiva e rápida progressão.

A cura do CAC só pode ser obtida por meio de detecção precoce e remoção cirúrgica completa. A violação da cápsula durante a cirurgia primária, a presença de metástases por ocasião do diagnóstico e o tratamento primário em um centro não especializado constituem os principais determinantes da baixa sobrevida. Se o tumor primário invadir órgãos adjacentes, deve-se considerar a remoção em bloco do rim e do baço para reduzir o risco de recidiva. A cirurgia também pode ser considerada em um paciente com metástases se houver excesso pronunciado de hormônios relacionados ao tumor. Essa indicação precisa ser cuidadosamente ponderada em relação ao risco cirúrgico, incluindo complicações tromboembólicas, e a consequente demora na introdução de outras opções terapêuticas. Os pacientes com CAC confirmado e remoção bem-sucedida do tumor primário devem receber tratamento coadjuvante com mitotano (o,p'DDD), particularmente em pacientes com alto risco de recidiva, com base no tamanho do tumor > 8 cm, sinais histopatológicos de invasão vascular, invasão ou violação da cápsula e índice de proliferação Ki67 ≥ 10%. O mitotano como tratamento adjuvante deve ser continuado durante pelo menos dois anos, se o paciente conseguir tolerar os efeitos colaterais. A monitoração regular dos níveis plasmáticos de mitotano é obrigatória (faixa terapêutica de 14 a 20 mg/L; complicações neurotóxicas mais frequentes com > 20 mg/L). Em geral, o mitotano é iniciado em uma dose de 500 mg três vezes ao dia, com aumentos sequenciais até uma dose máxima de 2.000 mg três vezes ao dia dentro de dias (saturação com alta dose) ou semanas (saturação de baixa dose), de acordo com a tolerância do paciente. Uma vez alcançada a faixa terapêutica dos níveis plasmáticos de mitotano, a dose pode ser reduzida para doses de manutenção, que variam principalmente de 1.000 a 1.500 mg três vezes ao dia. O tratamento com mitotano resulta em ruptura na síntese de cortisol e, portanto, exige a reposição de glicocorticoides; a dose de reposição de glicocorticoides deve ser pelo menos duas vezes aquela habitualmente usada na insuficiência suprarrenal (i.e., 20 mg três vezes ao dia), visto que o mitotano induz a atividade da CYP3A4 hepática, resultando em rápida inativação dos glicocorticoides. O mitotano também aumenta a CBG circulante, diminuindo, assim, a fração disponível do cortisol livre. As metástases isoladas podem ser tratadas cirurgicamente ou com ablação por radiofrequência, quando apropriado. Se o tumor sofrer recidiva ou progredir durante o tratamento com mitotano, deve-se considerar a quimioterapia; o esquema estabelecido de quimioterapia de primeira linha consiste na combinação de cisplatina, etoposídeo e doxorrubicina, mais mitotano continuado. As metástases ósseas dolorosas respondem à irradiação. A taxa de sobrevida global no CAC continua precária, com taxas de sobrevida em cinco anos de 30 a 40% e sobrevida mediana de 15 meses no CAC metastático.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Epidemiologia A prevalência de insuficiência suprarrenal permanente bem documentada é de 5 em 10.000 indivíduos na população geral. A origem hipotalâmico-hipofisária da doença é mais frequente, com prevalência de 3 em 10.000, enquanto a insuficiência suprarrenal primária tem uma prevalência de 2 em 10.000. Cerca de 50% desses últimos casos são adquiridos, em sua maior parte causados pela destruição autoimune das glândulas suprarrenais; os outros 50% são genéticos, causados mais comumente por bloqueios enzimáticos distintos na esteroidogênese suprarrenal que afetam a síntese dos glicocorticoides (i.e., hiperplasia suprarrenal congênita).

A insuficiência suprarrenal que se origina da supressão do eixo HHSR em consequência do tratamento com glicocorticoides exógenos é muito mais comum, ocorrendo em 0,5 a 2% da população nos países desenvolvidos.

Etiologia A *insuficiência suprarrenal primária* é mais comumente causada por adrenalite autoimune. A adrenalite autoimune isolada responde por 30 a 40% dos casos, enquanto 60 a 70% desenvolvem insuficiência suprarrenal como parte das síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) **(Cap. 408)** **(Quadro 406.7)**. A SPA1, também denominada APECED (poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica), constitui a causa subjacente em 10% dos pacientes portadores de SPA. A SPA1 é transmitida de modo autossômico recessivo, sendo causada por mutações no gene regulador autoimune *AIRE*. As condições autoimunes associadas superpõem-se àquelas observadas na SPA2, mas também podem incluir alopecia total, hipoparatireoidismo primário e, em raros casos, linfoma. Os pacientes com SPA1 invariavelmente desenvolvem candidíase mucocutânea crônica, que em geral se manifesta na infância e precede a insuficiência suprarrenal em vários anos ou décadas. A SPA2, muito mais prevalente, é de herança poligênica, com associações confirmadas à região do gene *HLA-DR3* no complexo de histocompatibilidade principal e regiões de genes distintas envolvidas na regulação imune (*CTLA-4, PTPN22, CLEC16A*). As doenças autoimunes coincidentes consistem mais frequentemente em doença autoimune da tireoide, vitiligo e insuficiência ovariana prematura. Com menos frequência, outras características podem incluir diabetes melito tipo 1 e anemia perniciosa causada pela deficiência de vitamina B_{12}.

A adrenoleucodistrofia ligada ao X tem uma incidência de 1:20.000 indivíduos do sexo masculino e é causada por mutações no gene *X-ALD,* que codifica a proteína transportadora de membrana peroxissomal ABCD1; a sua ruptura leva ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (> 24 átomos de carbono). Cerca de 50% dos casos manifestam-se no início da infância com doença da substância branca rapidamente progressiva (adrenoleucodistrofia [ALD] cerebral); 35% manifestam-se durante a adolescência ou no início da vida adulta com características neurológicas que indicam comprometimento da mielina e do sistema nervoso periférico (adrenomieloneuropatia [AMN]). Nos 15% remanescentes, a insuficiência suprarrenal constitui a única manifestação da doença. É importante assinalar que mutações distintas manifestam-se com penetrância e fenótipo variáveis dentro das famílias afetadas.

Causas mais raras de insuficiência suprarrenal envolvem a destruição das glândulas suprarrenais em consequência de infecção, hemorragia ou infiltração **(Quadro 406.7)**; a adrenalite tuberculosa continua sendo uma causa frequente de doença nos países em desenvolvimento. As metástases suprarrenais raramente provocam insuficiência suprarrenal, e isso só ocorre nos casos de metástases volumosas e bilaterais.

QUADRO 406.7 **CAUSAS DE INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL PRIMÁRIA**

Diagnóstico	**Gene**	**Características associadas**
Síndrome poliglandular autoimune 1 (SPA1)	*AIRE*	Hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea crônica, outros distúrbios autoimunes, raramente linfomas
Síndrome poliglandular autoimune 2 (SPA2)	Associações com HLA-DR3, CTLA-4	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência ovariana prematura, vitiligo, diabetes melito tipo 1, anemia perniciosa
Adrenalite autoimune isolada	Associações com HLA-DR3, CTLA-4	
Hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC)	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	Ver **Quadro 406.10** (ver também **Cap. 410**)
Hiperplasia suprarrenal congênita lipoide (HSRCL)	*STAR, CYP11A1*	DDS 46,XY, insuficiência gonadal (ver também **Cap. 410**)
Hipoplasia congênita suprarrenal (HCSR)	*NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF-1)*	DDS 46,XY, insuficiência gonadal (ver também **Cap. 410**)
Adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia (AMN)	*X-ALD*	Desmielinização do sistema nervoso central (ALD) ou da medula espinal e nervos periféricos (AMN)
Deficiência de glicocorticoides familiar	*MC2R*	Estatura alta
	MRAP	Nenhuma
	STAR	Nenhuma
	NNT	Nenhuma
	MCM4	Retardo do crescimento, deficiência de células *natural killer*
Síndrome do triplo A	*AAAS*	Alacrimia, acalasia, comprometimento neurológico
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*SLOS*	Distúrbio na síntese de colesterol associado a deficiência intelectual, malformações craniofaciais, retardo do crescimento
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleções do DNA mitocondrial	Oftalmoplegia externa progressiva, degeneração retiniana pigmentar, defeitos de condução cardíaca, insuficiência gonadal, hipoparatireoidismo, diabetes tipo 1

Síndrome de IMAGe	*CDKN1C*	Retardo do crescimento intrauterino, displasia metafisária, anomalias genitais
Infecções suprarrenais		Tuberculose, HIV, CMV, criptococose, histoplasmose, coccidioidomicose
Infiltração suprarrenal		Metástases, linfomas, sarcoidose, amiloidose, hemocromatose
Hemorragia suprarrenal		Sepse meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), síndrome antifosfolipídeo primária
Induzida por fármacos		Mitotano, aminoglutetimida, abiraterona, trilostano, etomidato, cetoconazol, suramina, RU486
Adrenalectomia bilateral		Por exemplo, no tratamento da síndrome de Cushing ou após nefrectomia bilateral

Abreviações: AIRE, regulador autoimune; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CMV, citomegalovírus; DDS, distúrbio do desenvolvimento sexual; MC2R, receptor de ACTH; MCM4, homólogo 4 de deficiência de manutenção minicromossômico; MRAP, proteína acessória do MC2R; NNT, nicotinamida nucleotídeo trans-hidrogenase; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

As causas inatas de insuficiência suprarrenal primária, com exceção da hiperplasia suprarrenal congênita, são raras, sendo responsáveis por menos de 1% dos casos. Todavia, a sua elucidação proporciona conhecimentos importantes sobre o desenvolvimento e a fisiologia das glândulas suprarrenais. As mutações que causam insuficiência suprarrenal primária **(Quadro 406.7)** incluem fatores que regulam o desenvolvimento e a esteroidogênese das suprarrenais (DAX-1, SF-1), a síntese, importação e clivagem do colesterol (DHCR7, STAR, CYP11A1) e elementos da via de resposta do ACTH suprarrenal (MC2R, MRAP) **(Fig. 406.5)**, bem como fatores envolvidos na regulação redox (NNT) e reparo do DNA (MCM4, CDKN1C).

A *insuficiência suprarrenal secundária* representa a consequência de uma disfunção do componente hipotalâmico-hipofisário do eixo HHSR **(Quadro 406.8)**. Com a exceção da supressão iatrogênica, a esmagadora maioria dos casos é produzida por tumores hipofisários ou hipotalâmicos ou seu tratamento por cirurgia ou irradiação **(Cap. 403)**. As causas mais raras incluem apoplexia hipofisária, como consequência de infarto de adenoma hipofisário ou redução transitória do suprimento sanguíneo da hipófise durante uma cirurgia ou após rápida perda de sangue associada ao parto, também denominada síndrome de Sheehan. A deficiência de ACTH isolada é raramente causada por doença autoimune ou infiltrativa da hipófise **(Quadro 406.8)**. As mutações no precursor do ACTH, a POMC, ou em fatores que regulam o desenvolvimento da hipófise constituem causas genéticas da deficiência de ACTH **(Quadro 406.8)**.

QUADRO 406.8 **CAUSAS DE INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL SECUNDÁRIA**

Diagnóstico	Gene	Características associadas
Tumores hipofisários (adenomas endócrinos ativos e inativos, muito raro: carcinoma)		Dependendo do tamanho e da localização do tumor: comprometimento do campo visual (hemianopsia bilateral), hiperprolactinemia, hipotireoidismo secundário, hipogonadismo, deficiência do hormônio do crescimento
Outras lesões expansivas		Craniofaringioma, meningioma, ependimoma, metástases

que afetam a região hipotalâmico-hipofisária		
Irradiação da hipófise		Radioterapia administrada para tumores hipofisários, tumores cerebrais ou irradiação craniospinal na leucemia
Hipofisite autoimune		Frequentemente associada à gravidez; pode ocorrer com pan-hipopituitarismo ou deficiência de ACTH isolada; pode estar associada à doença autoimune da tireoide, mais raramente a vitiligo, insuficiência ovariana prematura, diabetes tipo 1, anemia perniciosa
Apoplexia/hemorragia hipofisária		Infarto hemorrágico de grandes adenomas hipofisários ou infarto da hipófise em consequência de perda traumática significativa de sangue (p. ex., cirurgia ou gravidez): síndrome de Sheehan
Infiltração da hipófise		Tuberculose, actinomicose, sarcoidose, histiocitose X, granulomatose com poliangeíte (de Wegener), metástases
Induzida por fármacos		Excesso crônico de glicocorticoides (endógenos ou exógenos)
Deficiência de ACTH isolada congênita	*TBX19* (Tpit)	
Deficiência combinada de hormônios hipofisários (CPHD)	*PROP-1*	Desenvolvimento progressivo de CPHD na seguinte sequência GH, PRL, TSH, LH/FSH, ACTH
	HESX1	CPHD e displasia septo-óptica
	LHX3	CPHD e rotação limitada do pescoço, surdez neurossensorial
	LHX4	CPHD e anormalidades cerebelares
	SOX3	CPHD e deficiência intelectual variável
Deficiência de pro-opiomelanocortina (POMC)	*POMC*	Obesidade de início precoce, pigmentação vermelha dos cabelos

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; GH, hormônio do crescimento; LH/FSH, hormônio luteinizante/folículo-estimulante; PRL, prolactina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Manifestações clínicas Em princípio, as manifestações clínicas da insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison) caracterizam-se pela perda da secreção tanto dos glicocorticoides quanto dos mineralocorticoides **(Quadro 406.9)**. Na insuficiência suprarrenal secundária, ocorre apenas deficiência de glicocorticoides, visto que a própria glândula suprarrenal está intacta e, portanto, passível de responder à regulação pelo sistema RAA. A secreção de androgênios suprarrenais está comprometida na insuficiência suprarrenal tanto primária quanto secundária **(Quadro 406.9)**. A doença hipotalâmico-hipofisária pode levar a manifestações clínicas adicionais devido ao comprometimento de outros eixos endócrinos (tireoide, gônadas, hormônio do crescimento, prolactina) ou comprometimento visual com hemianopsia bitemporal causada por compressão quiasmática. É importante reconhecer que a insuficiência suprarrenal iatrogênica causada pela supressão do eixo HHSR por glicocorticoides exógenos pode resultar em todos os sintomas associados à deficiência de glicocorticoides **(Quadro 406.9)**, se os glicocorticoides exógenos forem interrompidos de maneira abrupta. Entretanto, os pacientes estarão clinicamente cushingoides em consequência da exposição prévia excessiva aos glicocorticoides.

QUADRO 406.9 SINAIS E SINTOMAS DE INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Sinais e sintomas causados por deficiência de glicocorticoides

Fadiga, falta de energia
Perda de peso, anorexia
Mialgia, dor articular
Febre
Anemia normocrômica, linfocitose, eosinofilia
Nível de TSH ligeiramente elevado (devido à perda de inibição da liberação de TSH por *feedback*)
Hipoglicemia (mais frequente em crianças)
Pressão arterial baixa, hipotensão postural
Hiponatremia (devido à perda de inibição da liberação de AVP por *feedback*)

Sinais e sintomas causados por deficiência de mineralocorticoides (apenas insuficiência suprarrenal primária)

Dor abdominal, náusea, vômitos
Tontura, hipotensão postural
Avidez por sal
Pressão arterial baixa, hipotensão postural
Aumento da creatinina sérica (devido à depleção de volume)
Hiponatremia
Hiperpotassemia

Sinais e sintomas causados por deficiência de androgênios suprarrenais

Falta de energia
Pele seca e pruriginosa (em mulheres)
Perda da libido (em mulheres)
Perda dos pelos axilares e púbicos (em mulheres)

Outros sinais e sintomas

Hiperpigmentação (apenas insuficiência suprarrenal primária) (devido ao excesso de peptídeos derivados da pro-opiomelanocortina [POMC])
Pele pálida cor de alabastro (apenas insuficiência suprarrenal secundária) (devido à deficiência de peptídeos derivados da POMC)

Abreviações: AVP, arginina-vasopressina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

A *insuficiência suprarrenal crônica* manifesta-se na forma de sinais e sintomas relativamente inespecíficos, como fadiga e perda de energia, resultando frequentemente em diagnóstico tardio ou despercebido (p. ex., como depressão ou anorexia). Uma característica diferencial da insuficiência suprarrenal primária é a hiperpigmentação, causada pela estimulação excessiva dos melanócitos pelo ACTH. A hiperpigmentação é mais pronunciada em áreas da pele expostas a maior atrito ou estresse de cisalhamento e é aumentada pela exposição à luz solar **(Fig. 406.15)**. Em contrapartida, na insuficiência suprarrenal secundária, a pele exibe uma palidez semelhante ao alabastro, devido à falta de secreção de ACTH.

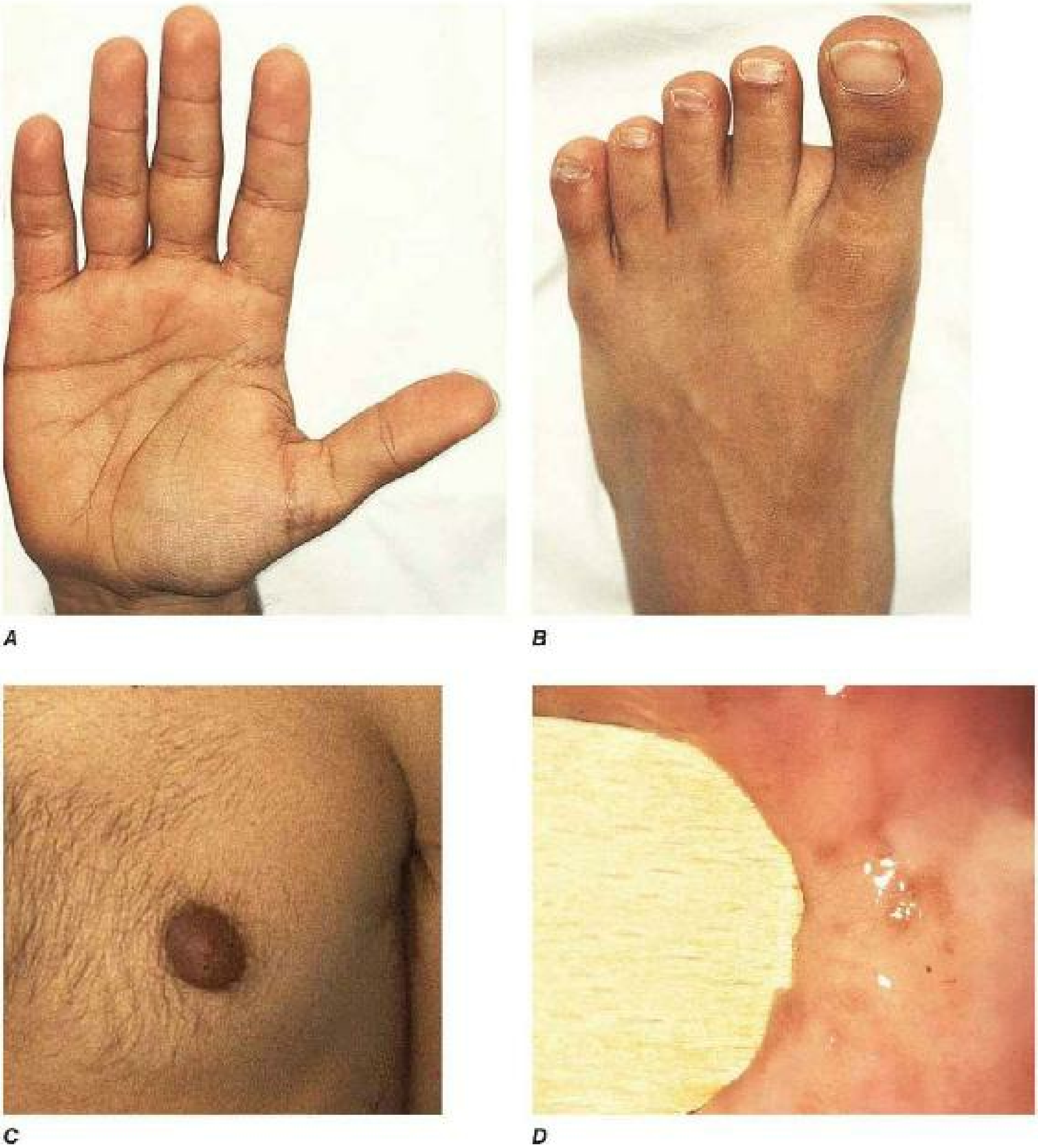

FIGURA 406.15 Manifestações clínicas da doença de Addison. Observe a hiperpigmentação em áreas de maior atrito, incluindo (***A***) sulcos palmares, (***B***) parte dorsal do pé, (***C***) mamilos e região axilar e (***D***) hiperpigmentação irregular da mucosa oral.

A hiponatremia constitui um achado bioquímico característico na insuficiência suprarrenal primária e é encontrada em 80% dos pacientes na apresentação. Verifica-se a presença de hiperpotassemia em 40% dos pacientes no diagnóstico inicial. A hiponatremia é principalmente causada pela deficiência de mineralocorticoides, mas também pode ocorrer na insuficiência suprarrenal secundária, devido à inibição diminuída da liberação de hormônio antidiurético (ADH) pelo cortisol, resultando em leve síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). A deficiência de glicocorticoides também resulta em ligeiro aumento das concentrações de TSH, que se normalizam dentro de poucos dias a semanas após o início da reposição com glicocorticoides.

A **insuficiência suprarrenal aguda** em geral ocorre depois de um período prolongado de queixas inespecíficas e é observada, com mais frequência, em pacientes com insuficiência suprarrenal primária, devido à perda de secreção dos glicocorticoides e dos mineralocorticoides. A hipotensão postural pode progredir para choque hipovolêmico. A insuficiência suprarrenal pode simular manifestações do abdome agudo, com hipersensibilidade abdominal, náusea, vômitos e febre. Em alguns casos, a apresentação primária pode lembrar uma doença neurológica, com diminuição da responsividade, evoluindo para estupor e coma. Uma crise suprarrenal pode ser deflagrada por doença intercorrente, estresse cirúrgico ou outro estresse ou inativação aumentada dos glicocorticoides (p. ex., hipertireoidismo).

Diagnóstico O diagnóstico de insuficiência suprarrenal é estabelecido pelo teste de cosintropina curto, um instrumento seguro e confiável, com excelente valor diagnóstico preditivo **(Fig. 406.16)**. O ponto de corte para a insuficiência é habitualmente definido com níveis de cortisol < 500 a 550 nmol/L (18 a 20 μg/dL) determinados em amostras obtidas 30 a 60 minutos após estimulação com ACTH; o ponto de corte exato depende do ensaio disponível no local. Durante a fase inicial de ruptura do eixo HHSR (p. ex., dentro de quatro semanas de insuficiência hipofisária), os pacientes ainda podem responder à estimulação com ACTH exógeno. Nessa circunstância, o TTI constitui uma escolha alternativa, porém é mais invasivo e só deve ser realizado com supervisão de um especialista (ver anteriormente). A indução de hipoglicemia está contraindicada para indivíduos com diabetes melito, doença cardiovascular ou história de crises convulsivas. As medições aleatórias do nível sérico de cortisol têm valor diagnóstico limitado, já que os níveis basais podem estar coincidentemente baixos devido ao ritmo diurno fisiológico da secreção de cortisol **(Fig. 406.3)**. De forma semelhante, muitos pacientes com insuficiência suprarrenal secundária apresentam níveis basais de cortisol relativamente normais, porém são incapazes de ter uma resposta apropriada do cortisol ao ACTH, que só pode ser revelada por um teste de estimulação. É importante ressaltar que os testes realizados para estabelecer o diagnóstico de insuficiência suprarrenal nunca devem retardar o tratamento. Por conseguinte, em um paciente com suspeita de crise suprarrenal, é razoável obter os níveis basais de cortisol, instituir uma terapia de reposição e adiar os testes de estímulo formais para uma data posterior.

Uma vez confirmada a insuficiência suprarrenal, a próxima etapa consiste na determinação do ACTH plasmático, cujos níveis aumentados ou inapropriadamente baixos definem a origem primária e secundária da doença, respectivamente **(Fig. 406.16)**. Na insuficiência suprarrenal primária, o aumento dos níveis plasmáticos de renina irá confirmar a presença de deficiência de mineralocorticoides. Na apresentação inicial, os pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser submetidos a rastreamento para autoanticorpos esteroides como marcadores de adrenalite autoimune. Se esses testes forem negativos, indica-se uma TC das glândulas suprarrenais para investigar a possível presença de hemorragia, infiltração ou massas. Em pacientes do sexo masculino com autoanticorpos plasmáticos negativos, os ácidos graxos de cadeia muito longa devem ser determinados para excluir a possibilidade de X-ALD. Os pacientes com nível de ACTH inapropriadamente baixo, na presença de deficiência de cortisol confirmada, devem realizar um exame de imagem do hipotálamo e da hipófise por RM. As manifestações sugestivas de apoplexia hipofisária prévia, como cefaleia intensa de início súbito, ou história pregressa de traumatismo cranioencefálico devem ser cuidadosamente investigadas, sobretudo em pacientes sem lesão óbvia na RM.

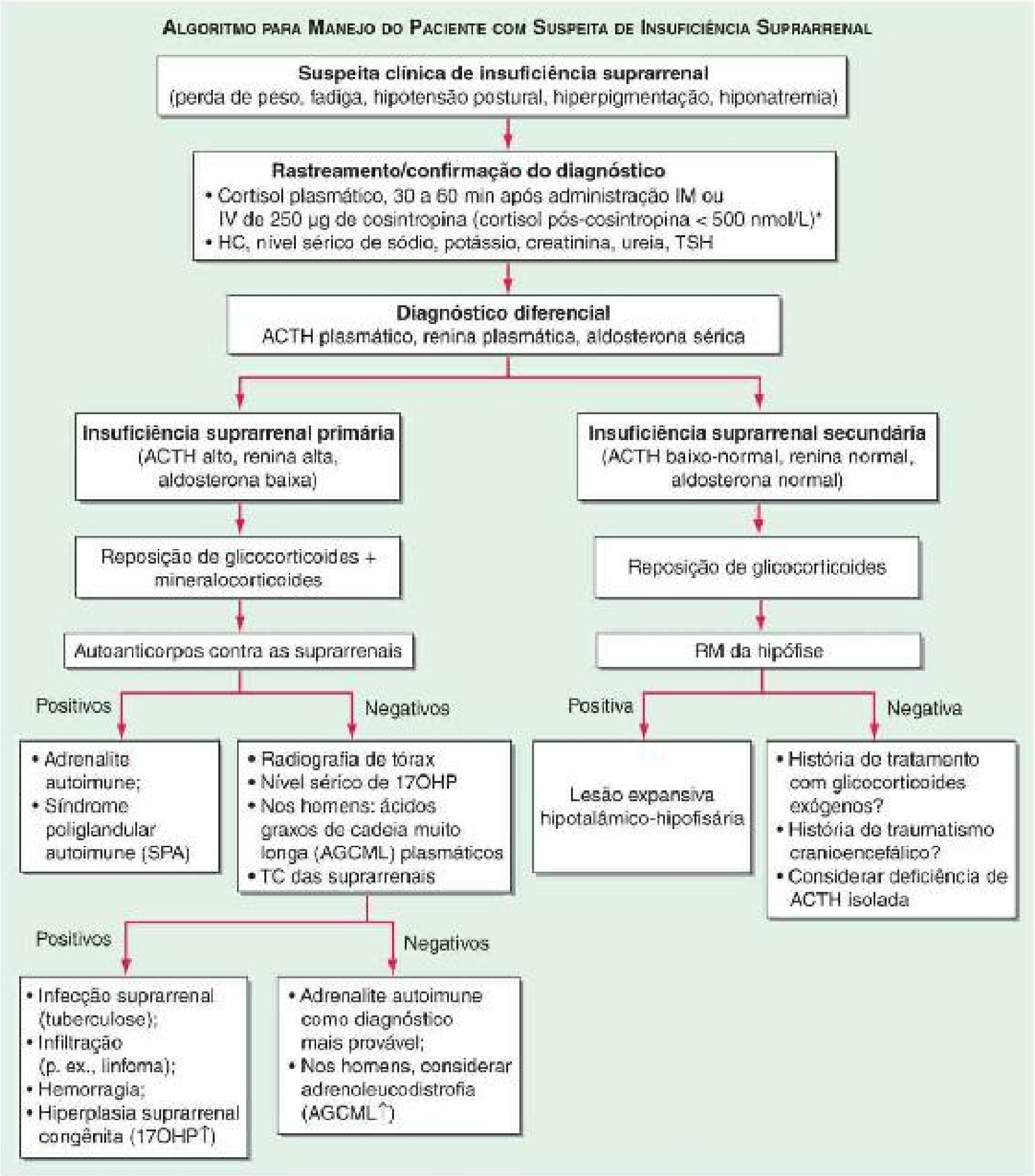
ALGORITMO PARA MANEJO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL
Suspeita clínica de insuficiência suprarrenal
(perda de peso, fadiga, hipotensão postural, hiperpigmentação, hiponatremia)
Rastreamento/confirmação do diagnóstico
• Cortisol plasmático, 30 a 60 min após administração IM ou IV de 250 μg de cosintropina (cortisol pós-cosintropina < 500 nmol/L)*
• HC, nível sérico de sódio, potássio, creatinina, ureia, TSH
Diagnóstico diferencial
ACTH plasmático, renina plasmática, aldosterona sérica
Insuficiência suprarrenal primária
(ACTH alto, renina alta, aldosterona baixa)
Insuficiência suprarrenal secundária
(ACTH baixo-normal, renina normal, aldosterona normal)
Reposição de glicocorticoides + mineralocorticoides
Reposição de glicocorticoides
Autoanticorpos contra as suprarrenais
RM da hipófise
Positivos
Negativos
Positiva
Negativa
• Adrenalite autoimune;
• Síndrome poliglandular autoimune (SPA)
• Radiografia de tórax
• Nível sérico de 17OHP
• Nos homens: ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) plasmáticos
• TC das suprarrenais
Lesão expansiva hipotalâmico-hipofisária
• História do tratamento com glicocorticoides exógenos?
• História de traumatismo cranioencefálico?
• Considerar deficiência de ACTH isolada
Positivos
Negativos
• Infecção suprarrenal (tuberculose);
• Infiltração (p. ex., linfoma);
• Hemorragia;
• Hiperplasia suprarrenal congênita (17OHP↑)
• Adrenalite autoimune como diagnóstico mais provável;
• Nos homens, considerar adrenoleucodistrofia (AGCML↑)

FIGURA 406.16 Manejo do paciente com suspeita de insuficiência suprarrenal. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; HC, hemograma completo; RM, ressonância magnética; TSH, hormônio estimulante da tireoide; TC, tomografia computadorizada; IM, intramuscular; IV, intravenoso.

*N. de R.T. 500 nmol/L= 18 μg/dL (unidade utilizada em laboratórios no Brasil).

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL AGUDA

A insuficiência suprarrenal aguda exige reidratação imediata, em geral com infusão de soro fisiológico em uma velocidade inicial de 1 L/hora, com monitoração cardíaca contínua. A reposição de glicocorticoides deve ser iniciada com injeção direta de 100 mg de hidrocortisona, seguida da administração de 100 a 200 mg de hidrocortisona durante 24 horas, na forma de infusão contínua ou injeções IV ou IM. A reposição de mineralocorticoides pode ser iniciada após redução da dose diária de hidrocortisona para < 50 mg, visto que a hidrocortisona, em doses mais altas, fornece uma estimulação suficiente dos receptores de mineralocorticoides.

A **reposição de glicocorticoides** para o tratamento da insuficiência suprarrenal crônica deve ser administrada em uma dose capaz de substituir a produção diária fisiológica de cortisol, o que é habitualmente obtido pela administração oral de 15 a 25 mg de hidrocortisona, em 2 a 3 doses fracionadas. A gravidez pode exigir um aumento de 50% na dose de hidrocortisona durante o último trimestre. Em todos os pacientes, pelo menos metade da dose diária deve ser administrada pela manhã. As preparações de glicocorticoides atualmente disponíveis não imitam o ritmo de secreção fisiológico do cortisol **(Fig. 406.3)**. Os glicocorticoides de ação longa, como a prednisolona ou a dexametasona, não são preferidos, pois resultam em exposição aumentada aos glicocorticoides, devido à extensa ativação dos receptores de glicocorticoides em períodos de secreção fisiologicamente baixa de cortisol. Não existe nenhuma equivalência de doses bem estabelecida; entretanto, como orientação, pode-se admitir uma equipotência para 1 mg de hidrocortisona, 1,6 mg de acetato de cortisona, 0,2 mg de prednisolona, 0,25 mg de prednisona e 0,025 de dexametasona.

O monitoramento da reposição de glicocorticoides baseia-se principalmente na história e no exame à procura de sinais e sintomas sugestivos de reposição excessiva ou insuficiente de glicocorticoides, incluindo medida do peso corporal e da pressão arterial. O nível plasmático de ACTH, o cortisol livre na urina de 24 horas ou as curvas diárias do cortisol sérico refletem se a hidrocortisona foi ou não administrada, porém não fornecem informações confiáveis acerca da qualidade da reposição. Em pacientes com insuficiência suprarrenal isolada, a monitoração deve incluir uma triagem para doença autoimune da tireoide, e as pacientes devem ser alertadas quanto à possibilidade de insuficiência ovariana prematura. O tratamento com glicocorticoides em níveis suprafisiológicos, com doses equivalentes a 30 mg ou mais de hidrocortisona, irá afetar o metabolismo ósseo, de modo que esses pacientes devem ser submetidos a uma avaliação regular da densidade mineral óssea. Todos os pacientes com insuficiência suprarrenal precisam ser instruídos sobre a necessidade de ajustes nas doses de glicocorticoides relacionados ao estresse. Em geral, esses ajustes consistem em duplicar a dose oral de rotina de glicocorticoides em caso de doença intercorrente com febre e repouso no leito e necessidade de injeção IV de hidrocortisona, em uma dose diária de 100 mg, em casos de vômitos prolongados, cirurgia ou traumatismo. Os pacientes que residem ou que viajam para regiões com acesso demorado à assistência de saúde aguda devem dispor de um *kit* de emergência de autoinjeção de hidrocortisona, além de seus cartões e pulseiras habituais de esteroides de emergência.

A **reposição de mineralocorticoides** na insuficiência suprarrenal primária deve ser iniciada em uma dose de 100 a 150 µg de fludrocortisona. A suficiência do tratamento pode ser avaliada pela aferição da pressão arterial, na posição sentada e ortostática, para detectar uma queda postural indicando a presença de hipovolemia. Além disso, os níveis séricos de sódio e potássio e o nível plasmático de renina devem ser medidos a intervalos regulares. Os níveis de renina devem ser mantidos na faixa de referência normal superior. As mudanças nas doses de glicocorticoides também podem ter impacto na reposição de mineralocorticoides, visto que o cortisol liga-se também ao receptor de mineralocorticoides; 40 mg de hidrocortisona equivalem a 100 µg de fludrocortisona. Em pacientes que residem ou que viajam para áreas de clima quente ou tropical, a dose de fludrocortisona deve ser aumentada em 50 a 100 µg durante o verão. Além disso, pode ser necessário ajustar a dose de mineralocorticoides durante a gravidez, devido à atividade antimineralocorticoide da progesterona, porém esse ajuste é menos necessário do que o ajuste na dose de hidrocortisona. A renina plasmática não pode servir como instrumento de monitoração durante a gravidez devido à sua elevação fisiológica durante a gestação.

A **reposição de androgênios suprarrenais** constitui uma opção em pacientes com falta de energia, apesar da reposição otimizada de glicocorticoides e mineralocorticoides. Pode estar também indicada para mulheres com manifestações de deficiência de androgênio, incluindo perda da libido. A reposição de androgênios suprarrenais pode ser efetuada pela administração de 25 a 50 mg de DHEA uma vez ao dia. O tratamento é monitorado pela determinação do DHEAS, da androstenediona, da testosterona e globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) dentro de 24 horas após a última dose de DHEA.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

(Ver também Cap. 410.) A hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) é causada por mutações em genes que codificam as enzimas esteroidogênicas envolvidas na síntese de glicocorticoides (*CYP21A2, CYP17A1, HSD3B2, CYP11B1*) ou no cofator da enzima P450 oxidorredutase, que atua como doador de elétrons para CYP21A2 e CYP17A1 **(Fig. 406.1)**. Invariavelmente, os pacientes portadores de HSRC apresentam deficiência de glicocorticoides. Dependendo da etapa exata de bloqueio enzimático, esses pacientes também podem apresentar produção excessiva de mineralocorticoides ou produção deficiente de esteroides sexuais **(Quadro 406.10)**. O diagnóstico de HSRC é prontamente estabelecido pela medição dos esteroides que se acumulam antes do bloqueio enzimático distinto, seja no soro ou na urina, de preferência com ensaios baseados na espectrometria de massa **(Quadro 406.10)**.

QUADRO 406.10 **VARIANTES DA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA**

Variante	Gene	Impacto sobre a síntese de esteroides	Marcadores esteroides diagnósticos no soro (e na urina)
Deficiência de 21-hidroxilase (21OHD)	*CYP21A2*	Deficiência de glicocorticoides, deficiência de mineralocorticoides, excesso de androgênios suprarrenais	17-hidroxiprogesterona, 21-desoxicortisol (pregnanetriol, 17-hidroxipregnenolona, pregnanetriolona)
Deficiência de 11β-hidroxilase (11OHD)	*CYP11B1*	Deficiência de glicocorticoides, excesso de mineralocorticoides, excesso de androgênios suprarrenais	11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona (tetra-hidro-11-desoxicortisol, tetra-hidro-11-desoxicorticosterona)
Deficiência de 17α-hidroxilase (17OHD)	*CYP17A1*	(Deficiência de glicocorticoides), excesso de mineralocorticoides, deficiência de androgênios	11-desoxicorticosterona, corticosterona, pregnenolona, progesterona (tetra-hidro-11-desoxicorticosterona, tetra-hidrocorticosterona, pregnenediol, pregnanediol)
Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3bHSDD)	*HSD3B2*	Deficiência de glicocorticoides, (deficiência de mineralocorticoides), excesso de androgênios suprarrenais	17-hidroxipregnenolona (pregnanetriol)
Deficiência de P450 oxidorredutase (ORD)	*POR*	Deficiência de glicocorticoides, (excesso de mineralocorticoides), deficiência de androgênios, malformações do esqueleto	Pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona (pregnanediol, pregnanetriol)

As mutações em *CYP21A2* constituem a causa mais prevalente de HSRC, responsável por 90 a 95% dos casos. A deficiência de 21-hidroxilase compromete a síntese de glicocorticoides e de mineralocorticoides **(Fig. 406.1)**, resultando em diminuição do *feedback* negativo através do eixo HHSR. Isso leva a uma liberação aumentada de ACTH pela hipófise, que impulsiona um aumento na síntese de precursores dos androgênios suprarrenais, com excesso subsequente de androgênios. O grau de comprometimento da secreção de glicocorticoides e mineralocorticoides depende da gravidade das mutações. As mutações com perda de função importantes resultam em deficiência combinada de glicocorticoides e mineralocorticoides (HSRC clássica, apresentação neonatal), enquanto as mutações menos graves afetam apenas a síntese de glicocorticoides (HSRC virilizante simples, apresentação neonatal ou no início da infância). As mutações mais leves resultam no fenótipo clínico menos grave, a HSRC não clássica, que em geral se manifesta durante a adolescência e no início da vida adulta, com produção preservada de glicocorticoides.

Em todos os pacientes, verifica-se a presença de um excesso de androgênios, que se manifesta com ampla variabilidade fenotípica, incluindo desde uma grave virilização da genitália externa em meninas no período neonatal (p. ex., distúrbio do desenvolvimento sexual [DDS] 46,XX) até hirsutismo e oligomenorreia, lembrando um fenótipo da síndrome do ovário policístico em mulheres jovens com HSRC não clássica. Nos países que não dispõem de triagem neonatal para HSRC, os meninos com HSRC clássica costumam sofrer uma crise suprarrenal potencialmente fatal nas primeiras semanas de vida (crise perdedora de sal); um genótipo virilizante simples manifesta-se com pseudopuberdade precoce e idade óssea avançada no início da infância, enquanto os homens com HSRC não clássica são em geral identificados apenas por meio de triagem familiar.

O tratamento com glicocorticoides é mais complexo do que aquele para outras causas de insuficiência suprarrenal primária, visto que é necessário não apenas repor os glicocorticoides ausentes, como também controlar a estimulação aumentada do ACTH e o excesso subsequente de androgênios. O tratamento atual é dificultado pela falta de preparações de glicocorticoides capazes de simular o perfil diurno de secreção de cortisol, resultando em um período prolongado de estimulação do ACTH e produção subsequente de androgênios nas primeiras horas da manhã. Na infância, a otimização do crescimento e o desenvolvimento puberal constituem metas importantes do tratamento com glicocorticoides, além da prevenção das crises suprarrenais e do tratamento do DDS 46,XX. Nos adultos, o foco está na preservação da fertilidade e prevenção dos efeitos colaterais do tratamento excessivo com glicocorticoides, isto é, síndrome metabólica e osteoporose. A fertilidade pode estar comprometida em mulheres devido à oligo/amenorreia, com anovulação crônica em consequência do excesso de androgênios. Os homens podem desenvolver os denominados tumores de restos suprarrenais testiculares **(Fig. 406.17)**. Esses tumores consistem em células hiperplásicas com características adrenocorticais, que se localizam na rede testicular e não devem ser confundidos com tumores testiculares. Os tumores de restos suprarrenais testiculares podem comprometer a produção de espermatozoides e induzir fibrose, que pode ser irreversível.

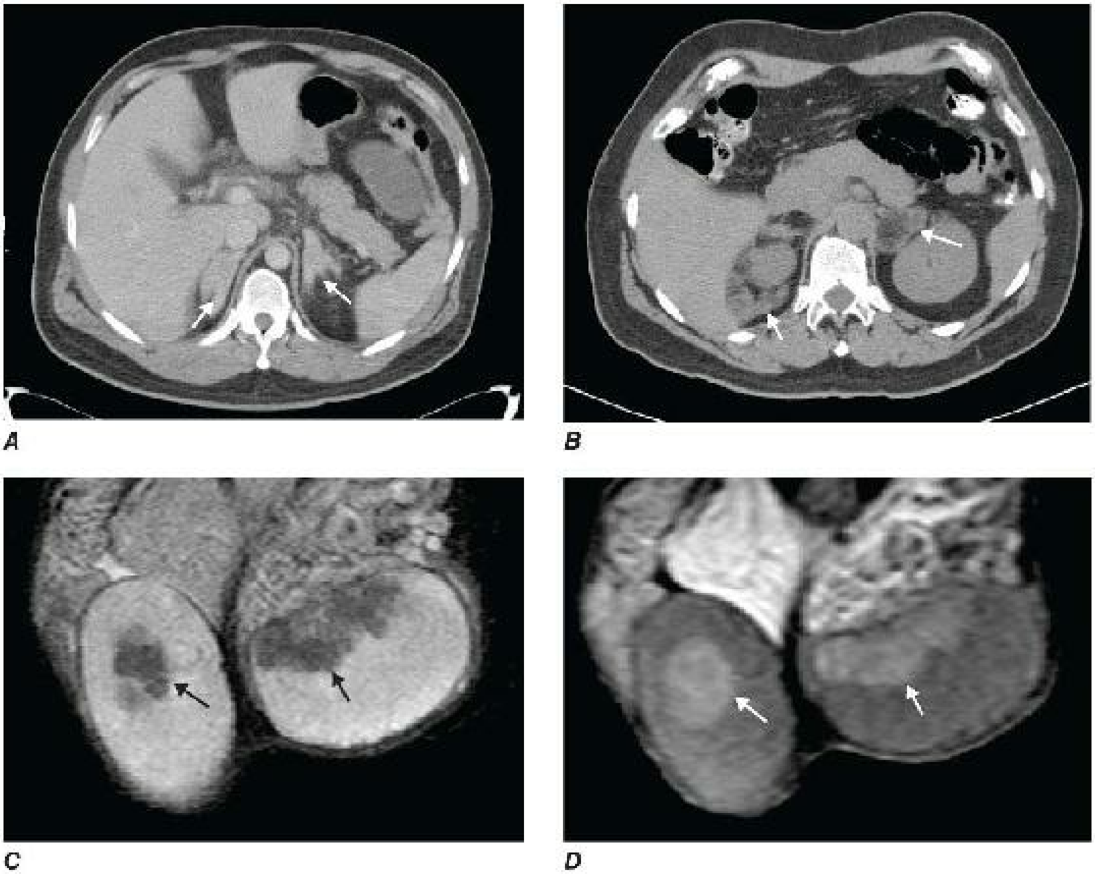

FIGURA 406.17 Exame de imagem na hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC). Tomografia computadorizada das suprarrenais, mostrando a presença de hiperplasia bilateral homogênea em um paciente jovem com HSRC clássica (***A***) e hiperplasia bilateral macronoldular (***B***) em um paciente de meia-idade portador de HSRC clássica, com controle precário da doença de longa duração. Ressonância magnética com imagens ponderadas em T1 (***C***) e em T2 (***D***), mostrando tumores de restos suprarrenais testiculares bilaterais (*setas*) em um paciente jovem com hiperplasia suprarrenal congênita perdedora de sal. *(Cortesia de N. Reisch.)*

TRATAMENTO HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

A hidrocortisona constitui uma boa opção de tratamento para a prevenção da crise suprarrenal; entretanto, a prednisolona de ação mais longa pode ser necessária para controlar o excesso de androgênios. Nas crianças, a hidrocortisona é administrada em doses fracionadas, em uma taxa de 1 a 1,5 vez a produção normal de cortisol (cerca de 10 a 13 mg/m^2 por dia). Nos adultos, se a hidrocortisona não for suficiente, podem ser administrados glicocorticoides de ação intermediária (p. ex., prednisona), utilizando a menor dose necessária para suprimir a produção excessiva de androgênios. Para obter a fertilidade, o tratamento com dexametasona pode ser necessário, porém só deve ser administrado durante o menor período de tempo possível para limitar os efeitos colaterais metabólicos. A monitoração bioquímica deve incluir a androstenediona e a testosterona, tendo como alvo uma faixa de referência normal específica para o sexo. A 17-hidroxiprogesterona (17OHP) é um marcador útil de tratamento excessivo, indicado por níveis de 17OHP dentro da faixa normal de controles sadios. O tratamento excessivo com glicocorticoides pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Por conseguinte, o tratamento precisa ser cuidadosamente titulado em relação às características clínicas de controle da doença. Os glicocorticoides em doses de estresse devem ser administrados em duas ou três vezes a dose diária para cirurgia, doença aguda ou traumatismo grave. A HSRC inadequadamente controlada pode resultar em hiperplasia adrenocortical, que deu à doença o seu nome, e pode manifestar-se na forma de hiperplasia macronodular após excesso de ACTH de longa duração **(Fig. 406.17)**. As áreas nodulares podem desenvolver produção autônoma de androgênios suprarrenais e podem não responder ao tratamento com glicocorticoides.

As necessidades de mineralocorticoides modificam-se durante a vida e são maiores em crianças, o que é explicado pela relativa resistência aos mineralocorticoides, que diminui com a maturação contínua do rim. As crianças com HSRC costumam receber reposição de mineralocorticoides e sal. Entretanto, os adultos jovens com HSRC devem efetuar uma reavaliação de sua reserva de mineralocorticoides. Os níveis plasmáticos de renina devem ser monitorados regularmente e mantidos dentro da metade superior da faixa de referência normal.

407

Feocromocitoma

Hartmut P. H. Neumann

Os feocromocitomas e os paragangliomas são tumores do sistema nervoso simpático ou parassimpático que produzem catecolaminas. Esses tumores podem surgir esporadicamente ou podem ser herdados como elementos da neoplasia endócrina múltipla tipo 2, da doença de von Hippel-Lindau ou de várias outras síndromes associadas ao feocromocitoma. O diagnóstico de feocromocitomas identifica uma causa potencialmente corrigível de hipertensão, e sua remoção pode evitar crises hipertensivas que podem ser letais. A apresentação clínica é variável, incluindo desde um incidentaloma suprarrenal até uma crise hipertensiva com complicações vasculares encefálicas ou cardíacas associadas.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que o feocromocitoma ocorra em 2 a 8 pessoas por milhão ao ano, com cerca de 0,1% dos pacientes hipertensos apresentando um feocromocitoma. A média de idade ao diagnóstico é de aproximadamente 40 anos, embora o tumor possa ocorrer desde o início da infância até as fases mais avançadas da vida. A “regra dos dez” clássica para os feocromocitomas estabelece que cerca de 10% são bilaterais, 10% são extrassuprarrenais e 10% são malignos.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Os feocromocitomas e os paragangliomas são tumores bem vascularizados que se originam de células derivadas dos paragânglios simpáticos (p. ex., medula suprarrenal) ou parassimpáticos (p. ex., glomo carótico, glomo vagal) **(Fig. 407.1)**. O termo *feocromocitoma* reflete a coloração preta produzida pela oxidação cromafim das catecolaminas. Embora tenha sido utilizada uma variedade de termos para descrever esses tumores, a maioria dos médicos emprega essa designação para descrever os tumores produtores de catecolaminas sintomáticos, incluindo aqueles que se encontram em locais retroperitoneais, pélvicos e torácicos extrassuprarrenais. O termo *paraganglioma* é usado para descrever tumores produtores de catecolaminas na base do crânio e no pescoço; esses tumores podem secretar poucas catecolaminas ou nenhuma. Em contraponto ao linguajar clínico comum, a Organização Mundial da Saúde (OMS) restringe o termo *feocromocitoma* para tumores suprarrenais e emprega o termo *paraganglioma* para referir-se a tumores em todos os outros locais.

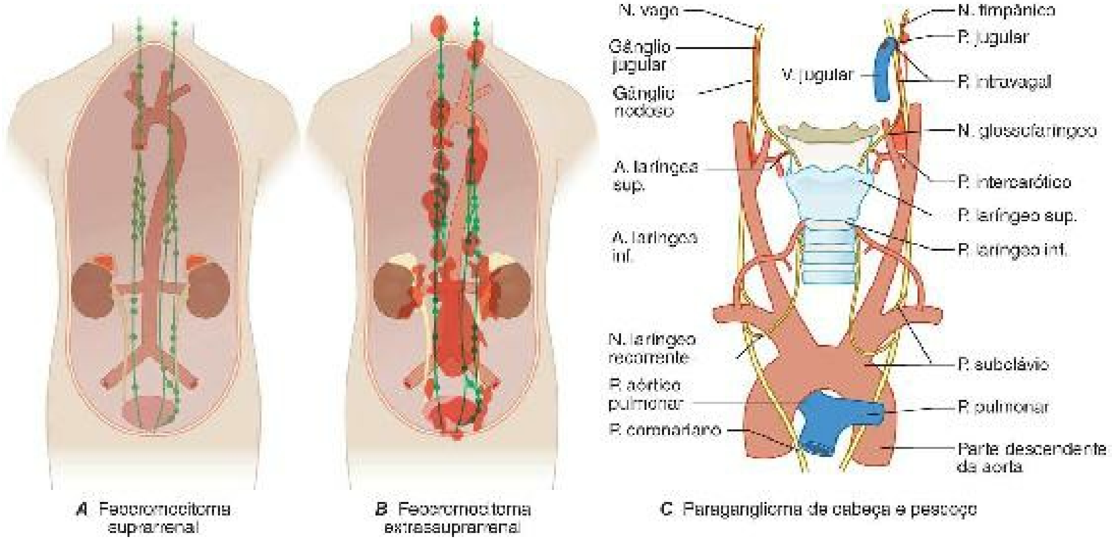
A Feocromocitoma suprarrenal
B Feocromocitoma extrassuprarrenal
C Paraganglioma de cabeça e pescoço
N. vago
Gânglio jugular
Gânglio nodoso
A. laríngea sup.
A. laríngea inf.
N. laríngeo recorrente
P. aórtico pulmonar
P. coronariano
V. jugular
N. timpânico
P. jugular
P. intravagal
N. glossofaríngeo
P. intercarótico
P. laríngeo sup.
P. laríngeo inf.
P. subclávio
P. pulmonar
Parte descendente da aorta

FIGURA 407.1 O sistema paraganglionar e os locais topográficos (*em vermelho*) dos feocromocitomas e paragangliomas. *(Partes A e B de WM Manger, RW Gifford: Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge, Blackwell Science, 1996; Parte C de GG Glenner, PM Grimley: Tumors of the Extra-adrenal Paraganglion System [Including Chemoreceptors], Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 9. Washington, DC, AFIP, 1974.)*

A etiologia dos feocromocitomas e dos paragangliomas esporádicos permanece desconhecida. Todavia, 25 a 33% dos pacientes apresentam uma condição hereditária, incluindo mutações de linhagem germinativa nos genes *RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC* e *SDHD* classicamente reconhecidos ou nos genes *SDHA, SDHAF2, TMEM127* e *MAX* mais recentemente identificados. A inativação bialélica de genes foi demonstrada para os genes *VHL, NF1* e *SDH*, enquanto as mutações de *RET* ativam a atividade de um receptor tirosina-quinase. A SDH é uma enzima do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória mitocondrial. A proteína VHL é um componente de uma ubiquitina E3 ligase. As mutações de *VHL* reduzem a degradação proteica, resultando em suprarregulação dos componentes envolvidos na progressão do ciclo celular, no metabolismo da glicose e na percepção do oxigênio.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica é tão variável que o feocromocitoma foi denominado "o grande mascarado" **(Quadro 407.1)**. Entre as manifestações iniciais, os episódios de palpitações, cefaleia e sudorese profusa são típicos e constituem uma tríade clássica. A presença dos três sintomas em associação com hipertensão torna o feocromocitoma um possível diagnóstico. Todavia, um feocromocitoma pode permanecer assintomático durante vários anos, e alguns tumores crescem até alcançar dimensões consideráveis antes que os pacientes percebam quaisquer sintomas.

QUADRO 407.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO FEOCROMOCITOMA, LISTADAS POR FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA

1. Cefaleias
2. Sudorese profusa
3. Palpitações e taquicardia
4. Hipertensão, sustentada ou paroxística
5. Ansiedade e crises de pânico
6. Palidez
7. Náusea
8. Dor abdominal
9. Fraqueza
10. Emagrecimento
11. Resposta paradoxal aos agentes anti-hipertensivos
12. Poliúria e polidipsia
13. Constipação
14. Hipotensão ortostática
15. Miocardiopatia dilatada
16. Eritrocitose
17. Elevação da glicemia
18. Hipercalcemia

O sinal dominante é a hipertensão. Classicamente, os pacientes sofrem de hipertensão episódica, porém a hipertensão sustentada também é comum. As crises induzidas pelas catecolaminas podem resultar em insuficiência cardíaca, edema pulmonar, arritmias e hemorragia intracraniana. Durante os episódios de liberação hormonal, que podem ocorrer a intervalos muito divergentes, os pacientes ficam ansiosos e pálidos e experimentam taquicardia e palpitações. Em geral, esses paroxismos duram < 1 hora e podem ser precipitados por cirurgia, mudanças de posição, exercício, gravidez, micção (sobretudo com os feocromocitomas vesicais) e vários medicamentos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, opiáceos, metoclopramida).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na documentação do excesso de catecolaminas por exames bioquímicos e na localização do tumor por exames de imagem. Esses dois critérios têm importância igual, embora a determinação das catecolaminas ou das metanefrinas (seus metabólitos metilados) seja tradicionalmente a primeira etapa no diagnóstico.

Exames bioquímicos Os feocromocitomas e os paragangliomas sintetizam e armazenam catecolaminas, que incluem norepinefrina (noradrenalina), epinefrina (adrenalina) e dopamina. Os níveis plasmáticos e urinários elevados de catecolaminas e de metanefrinas constituem a base para o estabelecimento do diagnóstico. As flutuações características na atividade hormonal dos tumores resultam em considerável variação nas medições seriadas das catecolaminas. Entretanto, a maioria dos tumores produz continuamente metabólitos O-metilados, que são detectados pelas determinações das metanefrinas.

As catecolaminas e as metanefrinas podem ser medidas por diferentes métodos, incluindo cromatografia líquida de alto desempenho, enzimaimunoensaio e cromatografia líquida/espectrometria de massa. Quando há suspeita de feocromocitoma em bases clínicas (i.e., quando os valores estão três vezes acima do limite superior do normal), esse diagnóstico é altamente provável, independentemente do ensaio utilizado. Entretanto, conforme resumido no **Quadro 407.2**, a sensibilidade e a especificidade dos testes bioquímicos disponíveis variam bastante, e essas diferenças são importantes na avaliação de pacientes com elevações limítrofes de diferentes compostos. Os testes urinários para as metanefrinas (totais ou fracionadas) e as catecolaminas estão amplamente disponíveis e costumam ser usados para avaliação inicial. Entre esses testes, os das metanefrinas fracionadas e catecolaminas são os mais sensíveis. Os testes plasmáticos são mais convenientes e incluem determinações das catecolaminas e metanefrinas. As medições das metanefrinas plasmáticas são as mais sensíveis e menos suscetíveis a elevações falso-positivas em consequência de estresse, incluindo a punção venosa. Embora a incidência de resultados falso-positivos nos testes tenha sido reduzida pela introdução de ensaios mais recentes, as respostas ao estresse fisiológico e as medicações que aumentam as catecolaminas ainda podem causar confusão nos testes. Como os tumores são relativamente raros, as elevações limítrofes tendem a representar um resultado falso-positivo. Nessa circunstância, é importante excluir a dieta ou fatores relacionados com fármacos (retirada da levodopa ou uso de simpaticomiméticos, diuréticos, antidepressivos tricíclicos, α e β-bloqueadores) passíveis de produzir resultados falso-positivos e, em seguida, repetir os testes ou realizar um teste de supressão com clonidina (i.e., determinação da normetanefrina plasmática dentro de 3 horas após a administração oral de clonidina). Outros testes farmacológicos, como o teste com fentolamina e o teste de provocação com glucagon, possuem sensibilidade relativamente baixa e não são recomendados.

QUADRO 407.2 **MÉTODOS BIOQUÍMICOS E DE IMAGEM USADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA**

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
Testes urinários de 24 horas		
Catecolaminas	+++	+++
Metanefrinas fracionadas	++++	++
Metanefrinas totais	+++	++++
Testes plasmáticos		
Catecolaminas	+++	++

Metanefrinas livres	++++	+++
Exames de imagem		
TC	++++	+++
RM	++++	+++
Cintilografia com MIBG	+++	++++
Cintilografia para o receptor de somatostatina[a]	++	++
PET/TC com ^{18}Fluoro-DOPA	+++	++++

[a] Os valores são particularmente altos nos paragangliomas de cabeça e pescoço.
Abreviações: TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética, MIBG, metaiodobenzilguanidina; PET/TC, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons mais TC.
Nota: Para os testes bioquímicos, as classificações correspondem de modo global às taxas de sensibilidade e especificidade como segue: ++, < 85%; +++, 85 a 95% e ++++, > 95%.

Diagnóstico por imagem Foram utilizados diversos métodos para localizar os feocromocitomas e os paragangliomas **(Quadro 407.2)**. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) apresentam sensibilidade semelhante e devem ser realizadas com contraste. A RM ponderada em T2 com contraste de gadolínio é ideal para a detecção de feocromocitomas e ligeiramente superior à TC para a obtenção de imagens de feocromocitomas extrassuprarrenais e paragangliomas. Cerca de 5% dos incidentalomas suprarrenais, que em geral são detectados por TC ou RM, demonstram ser feocromocitomas após avaliação endocrinológica.

Os tumores também podem ser localizados por meio de procedimentos que utilizam marcadores radioativos, incluindo ^{131}I ou ^{123}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG), análogos da ^{111}In-somatostatina, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F-DOPA ou PET com ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG). Como esses agentes exibem captação seletiva nos paragangliomas, a cintilografia é particularmente útil nas síndromes hereditárias.

Diagnóstico diferencial Quando se cogita a possibilidade de feocromocitoma, outros distúrbios a serem considerados incluem hipertensão essencial, crises de ansiedade, uso de cocaína ou anfetaminas, mastocitose ou síndrome carcinoide (em geral sem hipertensão), lesões intracranianas, suspensão da clonidina, epilepsia autonômica e crises factícias (habitualmente devido ao uso de aminas simpaticomiméticas). Quando se identifica uma massa suprarrenal assintomática, os diagnósticos prováveis, além do feocromocitoma, incluem adenoma suprarrenal não funcionante, aldosteronoma e adenoma produtor de cortisol (síndrome de Cushing).

TRATAMENTO FEOCROMOCITOMA

A remoção completa do tumor, a qual é a meta terapêutica final, pode ser obtida por meio de suprarrenalectomia parcial ou total. É importante preservar o córtex da suprarrenal normal, sobretudo nos distúrbios hereditários, nos quais existe maior probabilidade de feocromocitomas bilaterais. A preparação pré-operatória do paciente é importante. Antes da cirurgia, a pressão arterial deve estar consistentemente abaixo de 160/90 mmHg. Classicamente, a pressão arterial tem sido controlada com bloqueadores α-adrenérgicos (fenoxibenzamina oral, 0,5 a 4 mg/kg de peso corporal). Como esses pacientes apresentam depleção de volume, o aporte liberal de sal e a hidratação são necessários para evitar a hipotensão ortostática. A prazosina oral ou a fentolamina intravenosa podem ser usadas para o controle dos paroxismos, enquanto se aguarda um bloqueio alfa adequado. Em seguida, podem ser acrescentados betabloqueadores (p. ex., 10 mg de propranolol, três ou quatro vezes ao dia). Outros anti-hipertensivos, como os bloqueadores dos canais de cálcio ou os inibidores da enzima conversora de angiotensina, também foram usados efetivamente.

A cirurgia deve ser realizada por equipes de cirurgiões e anestesiologistas com experiência no tratamento dos feocromocitomas. A pressão arterial pode ser lábil durante a cirurgia, em particular no início da intubação, ou quando o tumor está sendo manipulado. A infusão de nitroprussiato de sódio é útil para as crises hipertensivas intraoperatórias, e a hipotensão costuma responder à infusão de volume.

As técnicas minimamente invasivas (laparoscopia ou retroperitonioscopia) tornaram-se as abordagens-padrão na cirurgia para feocromocitoma. Essas técnicas estão associadas a menos complicações, recuperação mais rápida e resultados cosméticos ótimos. Os feocromocitomas abdominais extrassuprarrenais e a maioria dos feocromocitomas torácicos também podem ser removidos por métodos endoscópicos. No pós-operatório, deve-se documentar a normalização dos níveis de catecolaminas. Deve-se realizar um teste do hormônio adrenocorticotrófico para descartar a possibilidade de deficiência de cortisol quando se realiza uma cirurgia com preservação bilateral do córtex suprarrenal.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Cerca de 5 a 10% dos feocromocitomas e dos paragangliomas são malignos. O diagnóstico de feocromocitoma maligno é problemático. Os critérios histológicos típicos de atipia celular, a presença de mitoses e a invasão dos vasos ou dos tecidos adjacentes não são suficientes para o diagnóstico de neoplasia maligna no feocromocitoma. Por conseguinte, o termo *feocromocitoma maligno* é restrito a tumores com metástases a distância, que são encontrados com mais frequência por exames de imagem de medicina nuclear nos pulmões, nos ossos ou no fígado — locais que sugerem uma via vascular de disseminação. Como as síndromes hereditárias estão associadas a tumores multifocais, essas características devem ser previstas em pacientes com mutações de linhagem germinativa de *RET*, *VHL*, *SDHD* ou *SDHB*.

Entretanto, ocorrem também metástases a distância nessas síndromes, particularmente nos portadores de mutações de *SDHB*.

O tratamento do feocromocitoma ou do paraganglioma maligno é desafiador. As opções incluem redução da massa tumoral, α-bloqueadores para controlar os sintomas, quimioterapia e radioterapia com medicina nuclear. O tratamento de primeira escolha consiste em terapia de medicina nuclear para metástases documentadas em cintilografia, de preferência com ^{131}I-MIBG, em doses de 200 mCi a intervalos mensais, por 3 a 6 ciclos. O protocolo de quimioterapia de Averbuch inclui a dacarbazina (600 mg/m^2 nos dias 1 e 2), a ciclofosfamida (750 mg/m^2 no dia 1) e a vincristina (1,4 mg/m^2 no dia 1), sendo o esquema repetido a cada 21 dias por 3 a 6 ciclos. O efeito paliativo (doença estável e retração do tumor) é obtido em cerca de 50% dos pacientes. Outras opções quimioterápicas incluem o sunitinibe e a temozolomida/talidomida. O prognóstico do feocromocitoma ou paraganglioma metastático é variável, com taxas de sobrevida em 5 anos de 30 a 60%.

FEOCROMOCITOMA DURANTE A GESTAÇÃO

Em certas ocasiões, os feocromocitomas são diagnosticados durante a gestação. A remoção endoscópica, de preferência entre o quarto e o sexto mês de gestação, é possível e pode ser acompanhada de parto sem incidentes. A triagem regular nas famílias com feocromocitomas hereditários proporciona a oportunidade de identificar e remover tumores assintomáticos em mulheres em idade reprodutiva.

SÍNDROMES ASSOCIADAS AO FEOCROMOCITOMA

Cerca de 25 a 33% dos pacientes com feocromocitoma ou paraganglioma apresentam uma síndrome hereditária. Por ocasião do diagnóstico, os pacientes com síndromes hereditárias são, em média, cerca de 15 anos mais jovens do que aqueles com tumores esporádicos.

A *neurofibromatose do tipo 1* (NF-1) foi a primeira síndrome descrita associada ao feocromocitoma **(Cap. 118)**. O gene *NF-1* funciona como supressor tumoral por meio da regulação da cascata de sinalização Ras. As manifestações clássicas da neurofibromatose consistem em neurofibromas múltiplos, manchas café com leite, sardas na pele da região axilar e nódulos de Lisch da íris **(Fig. 407.2)**. Os feocromocitomas ocorrem em apenas cerca de 1% desses pacientes e localizam-se predominantemente nas suprarrenais. O feocromocitoma maligno não é incomum.

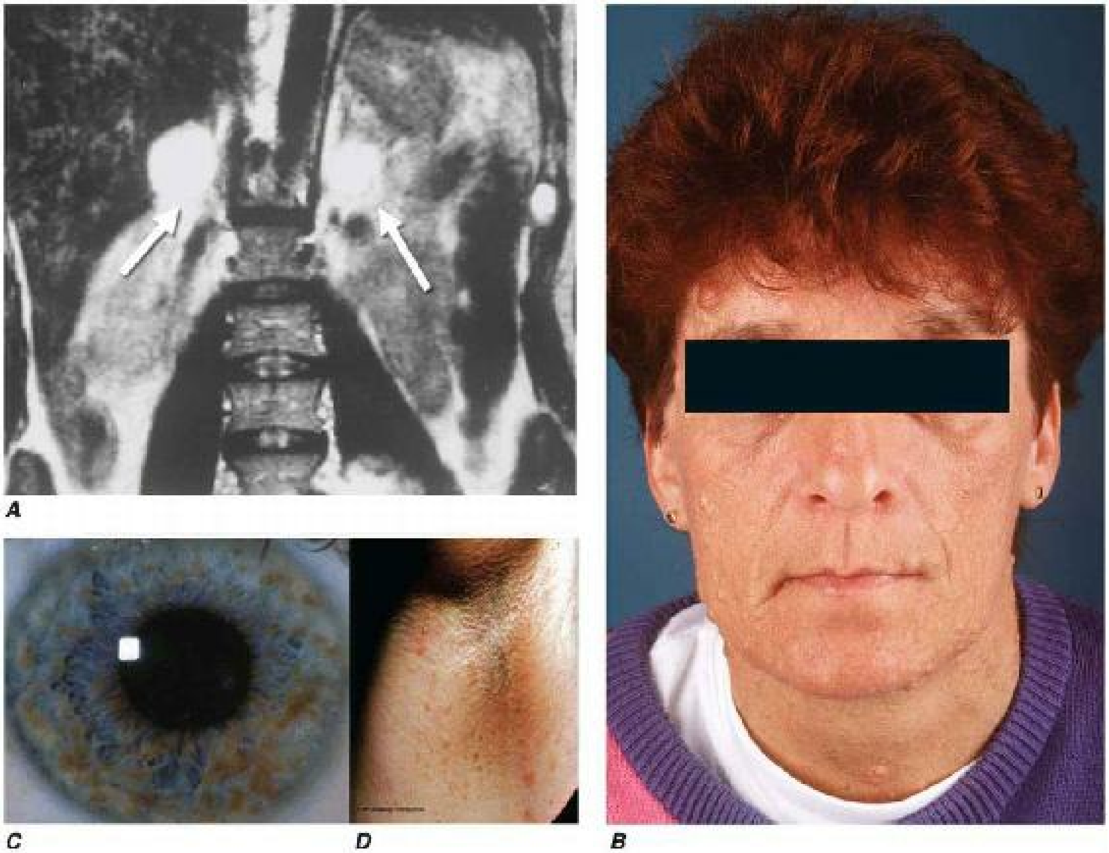

FIGURA 407.2 **Neurofibromatose.** ***A.*** Ressonância magnética de feocromocitoma suprarrenal bilateral. ***B.*** Neurofibromas cutâneos. ***C.*** Nódulos de Lisch da íris. ***D.*** Sardas axilares. *(Parte A de HPH Neumann et al: Keio J Med 54:15, 2005; com autorização.)*

A síndrome associada ao feocromocitoma mais conhecida é o distúrbio autossômico dominante chamado *neoplasia endócrina múltipla tipo 2* (NEM 2) **(Cap. 408)**. Ambos os tipos de NEM 2 (2A e 2B) são causados por mutações no *RET* (*re*arranjo durante a *t*ransfecção), que codifica uma tirosina-quinase. As localizações das mutações RET correlacionam-se com a gravidade da doença e o tipo de NEM 2 **(Cap. 408)**. As características da NEM 2A são carcinoma medular da tireoide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo; a NEM 2B também inclui CMT e feocromocitoma, bem como neuromas mucosos múltiplos, constituição marfanoide e outros distúrbios do desenvolvimento, embora em geral não ocorra hiperparatireoidismo. O CMT é observado em praticamente todos os pacientes com NEM 2, porém o feocromocitoma só ocorre em cerca de 50% desses indivíduos. Quase todos os feocromocitomas na NEM 2 são benignos e estão localizados nas suprarrenais, sendo muitas vezes bilaterais **(Fig. 407.3)**. O feocromocitoma pode ser sintomático antes do CMT. A tireoidectomia profilática vem sendo realizada em muitos portadores de mutações *RET*; deve-se excluir a presença de feocromocitomas antes de realizar qualquer cirurgia nesses pacientes.

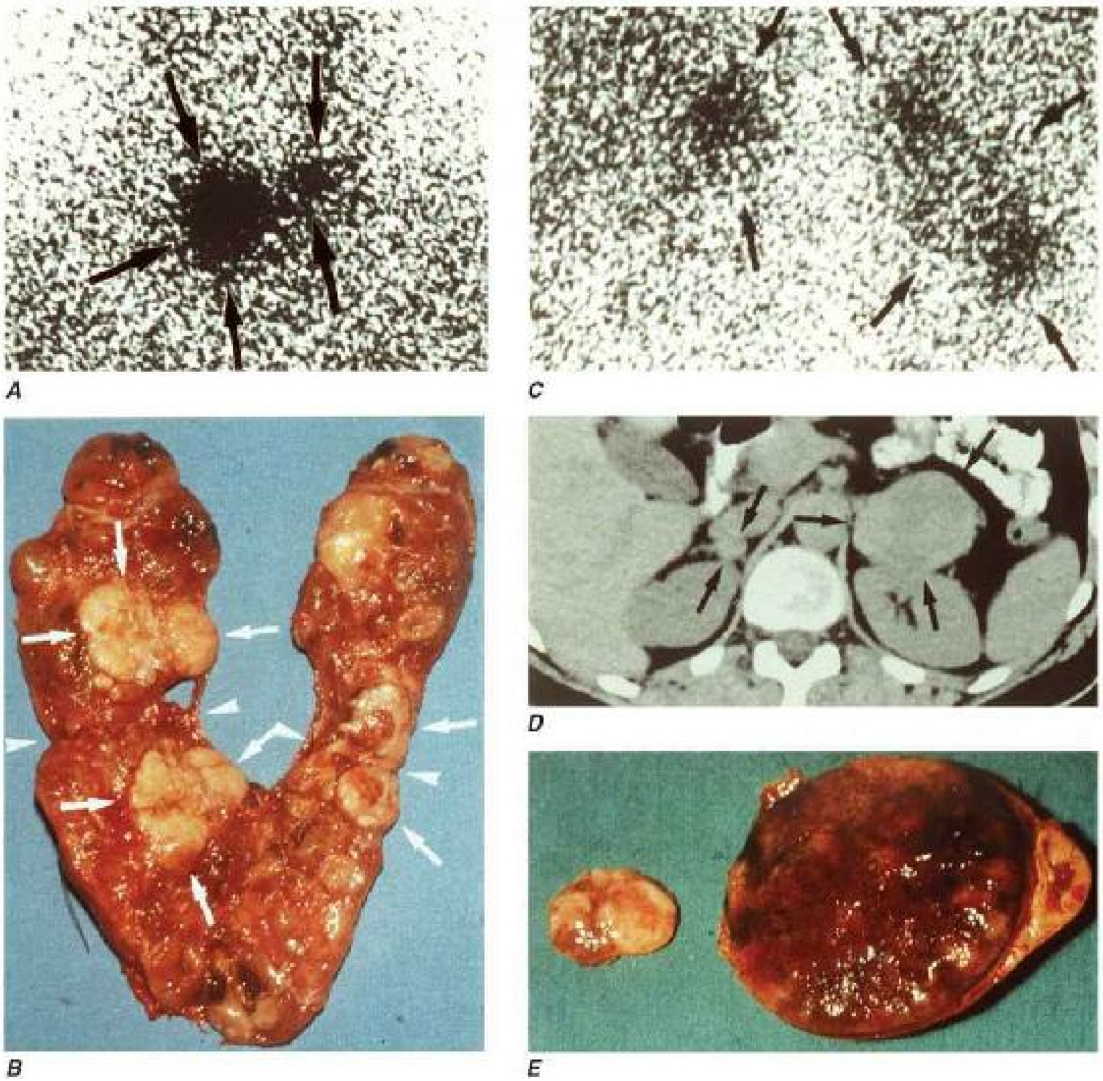

FIGURA 407.3 Neoplasia endócrina múltipla tipo 2. ***A, B.*** Carcinoma medular multifocal da tireoide mostrado por cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) (***A***) e amostra cirúrgica (***B***). As *setas* demonstram os tumores; as *pontas de seta* mostram a ponte de tecido da amostra cortada. ***C-E.*** Feocromocitoma suprarrenal bilateral mostrado por cintilografia com MIBG (***C***), TC (***D***) e amostras cirúrgicas (***E***). *(De HPH Neumann et al: Keio J Med 54:15, 2005; com autorização.)*

A *síndrome de von Hippel-Lindau* (VHL) é um distúrbio autossômico dominante que predispõe a hemangioblastomas retinianos e cerebelares, os quais também ocorrem no tronco encefálico e na medula espinal **(Fig. 407.4)**. Outras características importantes da síndrome de VHL consistem em carcinomas renais de células claras, tumores neuroendócrinos do pâncreas, tumores do saco endolinfático da orelha interna, cistadenomas do epidídimo e do ligamento largo e múltiplos cistos pancreáticos ou renais.

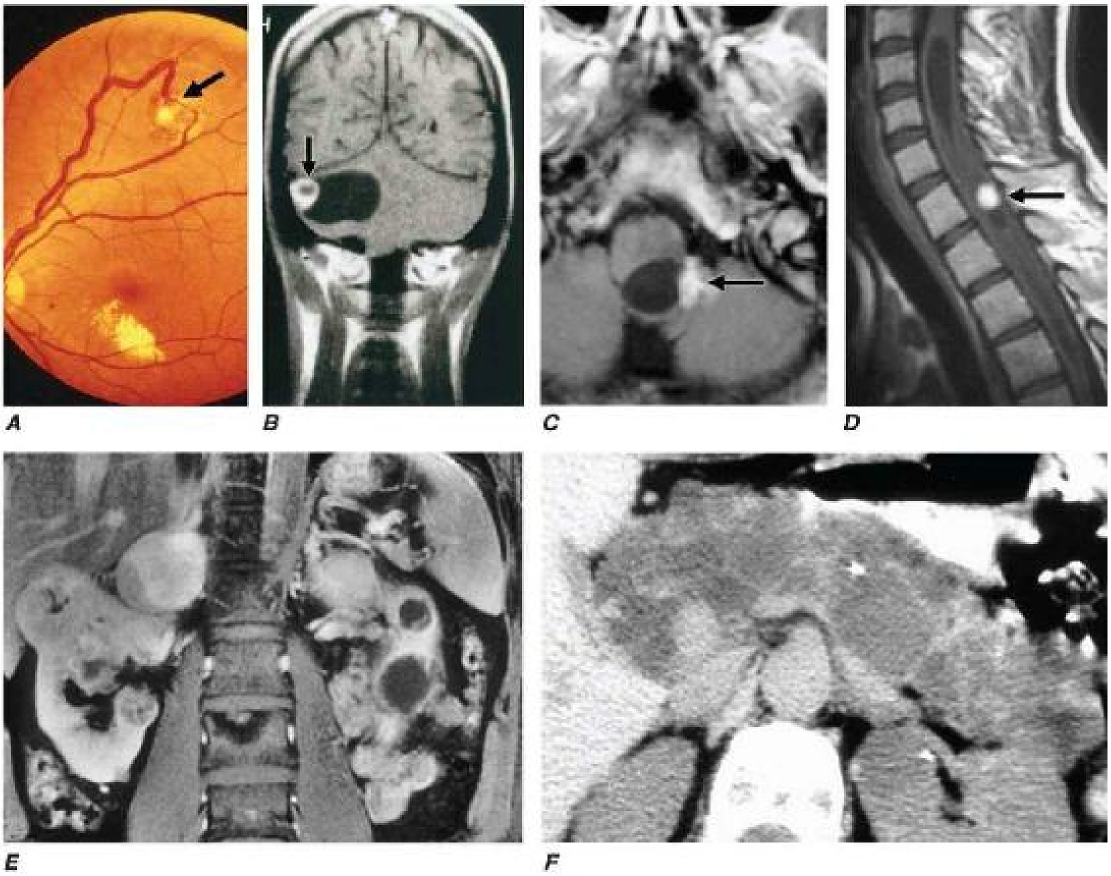

FIGURA 407.4 Doença de von Hippel-Lindau. ***A.*** Angioma retiniano. Todos os painéis subsequentes mostram os achados na ressonância magnética (RM): ***B-D.*** Hemangioblastomas do cerebelo (***B***), no tronco encefálico (***C***) e na medula espinal (***D***). ***E.*** Feocromocitomas bilaterais e carcinomas renais de células claras bilaterais. ***F.*** Múltiplos cistos pancreáticos. *(Partes A e D de HPH Neumann et al: Adv Nephrol Necker Hosp 27:361, 1997. © Elsevier. Parte B de SH Morgan J-P Grunfeld [eds]: Inherited Disorders of the Kidney. Oxford, UK, Oxford University Press, 1998. Parte F de HPH Neumann et al: Contrib Nephrol 136:193, 200. © S. Karger AG, Basel.)*

O gene *VHL* (entre outros genes) codifica uma E3 ubiquitina ligase, que regula a expressão do fator induzível por hipoxia 1. A perda do *VHL* está associada a um aumento na expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que induz a angiogênese. Embora o gene *VHL* possa ser inativado por todos os tipos de mutações, os pacientes portadores de feocromocitoma apresentam predominantemente mutações de sentido incorreto (*missense*). Cerca de 30% dos pacientes com síndrome de VHL apresentam feocromocitomas; todavia, em algumas famílias, a incidência pode atingir 90%. O reconhecimento do feocromocitoma como uma característica associada à síndrome de VHL proporciona a oportunidade de diagnosticar tumores retinianos, do sistema nervoso central, renais e pancreáticos em um estágio no qual o tratamento efetivo ainda pode ser possível.

As *síndromes de paragangliomas* (PGL) foram classificadas por análises genéticas de famílias com paragangliomas de cabeça e pescoço. Os genes de suscetibilidade codificam subunidades da enzima succinato desidrogenase (SDH), um componente do ciclo de Krebs e da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. A SDH é formada de quatro subunidades (A-D). As mutações de *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3), *SDHD* (PGL1) e *SDHAF2* (PGL2) predispõem às PGL. A transmissão da doença em portadores de mutações de linhagem germinativa de *SDHB* e *SDHC* é autossômica dominante. Em contrapartida, nas famílias com *SDHD* e *SDHAF2*, apenas a progênie dos pais afetados desenvolve tumores quando herdam a mutação. A PGL1 é mais comum, seguida de PGL4, enquanto a PGL2 e a PGL3 são raras. Os feocromocitomas suprarrenais, abdominais extrassuprarrenais e torácicos, que são componentes da PGL1 e PGL4, são raros na PGL3 e ausentes na PGL2 **(Fig. 407.5)**. Cerca de um terço dos pacientes com PGL4 desenvolvem metástases.

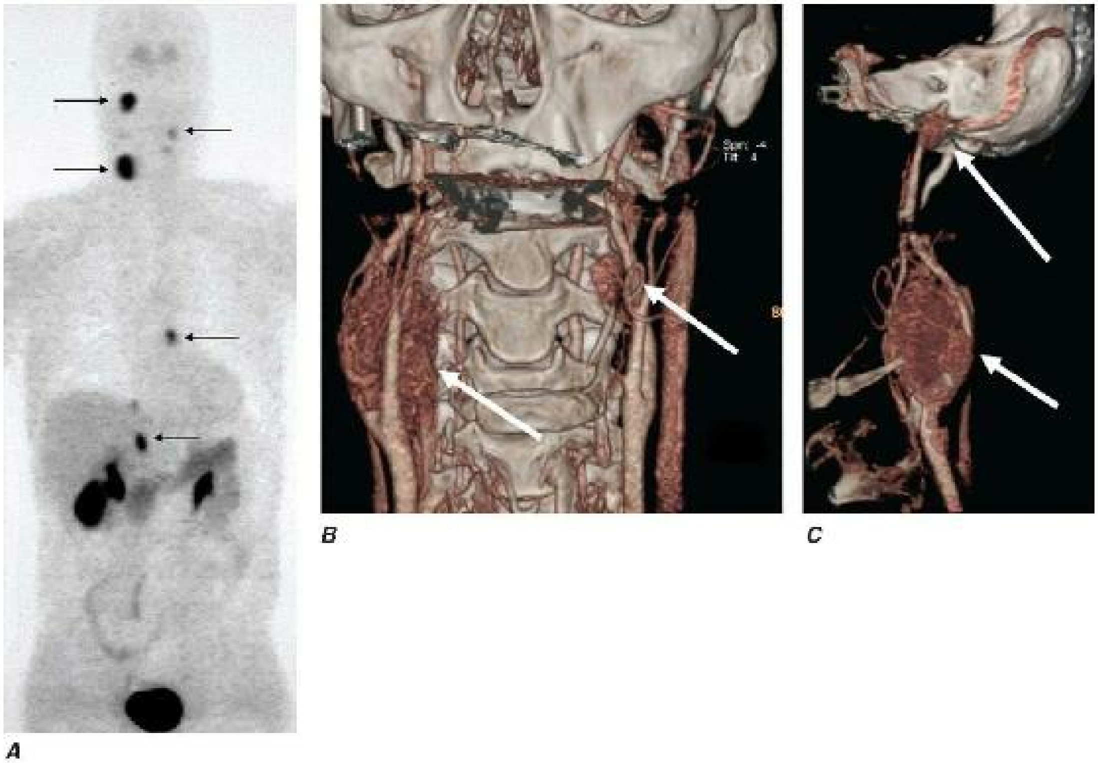

FIGURA 407.5 Síndrome de paragangliomas. Um paciente com a mutação SDHD W5X e PGL1 foi submetido à ressecção incompleta de um tumor do glomo carótico esquerdo. ***A.*** Tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F-DOPA, demonstrando a captação do tumor no glomo jugular direito, no glomo carótico direito, glomo carótico esquerdo, glomo coronário esquerdo e glândula suprarrenal direita. Observe o acúmulo fisiológico do radiofármaco nos rins, no fígado, na vesícula biliar, na pelve renal e na bexiga. ***B*** e ***C.*** Angiografia por tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional. As *setas* apontam para os tumores paraganglionares. *(De S Hoegerle et*

al: Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:689, 2003; com autorização.)

O *feocromocitoma familiar* (FF) tem sido atribuído a tumores hereditários principalmente suprarrenais em pacientes com mutações de linhagem germinativa nos genes *TMEM127, MAX* e *SDHA*. A transmissão também é autossômica dominante, e mutações de *MAX*, à semelhança daquelas de *SDHD*, causam tumores apenas quando herdadas do pai.

DIRETRIZES PARA A TRIAGEM GENÉTICA DE PACIENTES COM FEOCROMOCITOMA OU PARAGANGLIOMA

Além da história familiar, as características gerais que sugerem uma síndrome hereditária incluem idade jovem, tumores multifocais, tumores extrassuprarrenais e tumores malignos **(Fig. 407.6)**. Tendo em vista a prevalência relativamente alta de síndromes familiares entre pacientes que apresentam feocromocitoma ou paraganglioma, é útil identificar as mutações de linhagem germinativa, até mesmo em pacientes sem história familiar conhecida. A primeira etapa consiste em investigar as características clínicas das síndromes hereditárias e em obter uma história familiar mais profunda, de múltiplas gerações. Cada uma dessas síndromes apresenta transmissão autossômica dominante com penetrância variável, porém um caso índice com mãe portadora de tumores paraganglionares não está predisposto a PGL1 (portador da mutação *SDHD*). Os neurofibromas cutâneos, as manchas café com leite e as sardas axilares sugerem neurofibromatose. Não foram relatadas mutações de linhagem germinativa no *NF1* em pacientes portadores de feocromocitomas esporádicos. Por conseguinte, não é necessário realizar um teste para *NF1* na ausência de outras manifestações clínicas de neurofibromatose. Uma história pessoal ou familiar de CMT ou uma elevação dos níveis séricos de calcitonina sugerem fortemente NEM 2 e devem levar à realização de um teste para mutações *RET*. Uma história de comprometimento visual ou de tumores do cerebelo, do rim, do tronco encefálico ou da medula espinal sugere a possibilidade de VHL. Uma história pessoal e/ou familiar de paraganglioma de cabeça e pescoço sugere PGL1 ou PGL4.

Um único feocromocitoma suprarrenal em um paciente com história inespecífica nos demais aspectos ainda pode estar associado a mutações de *VHL, RET, SDHB* ou *SDHD* (por ordem decrescente de frequência). Cerca de 66% dos tumores extrassuprarrenais estão associados a uma dessas síndromes, e os tumores multifocais ocorrem com frequência decrescente em portadores de mutações de *RET, SDHD, VHL* e *SDHB*. Cerca de 30% dos paragangliomas de cabeça e pescoço estão associados a mutações de linhagem germinativa de um dos genes da subunidade SDH (mais frequentemente *SDHD*) e são raros nos portadores de mutações de *VHL*, *RET* e *TMEM127* **(Fig. 407.6*F*)**.

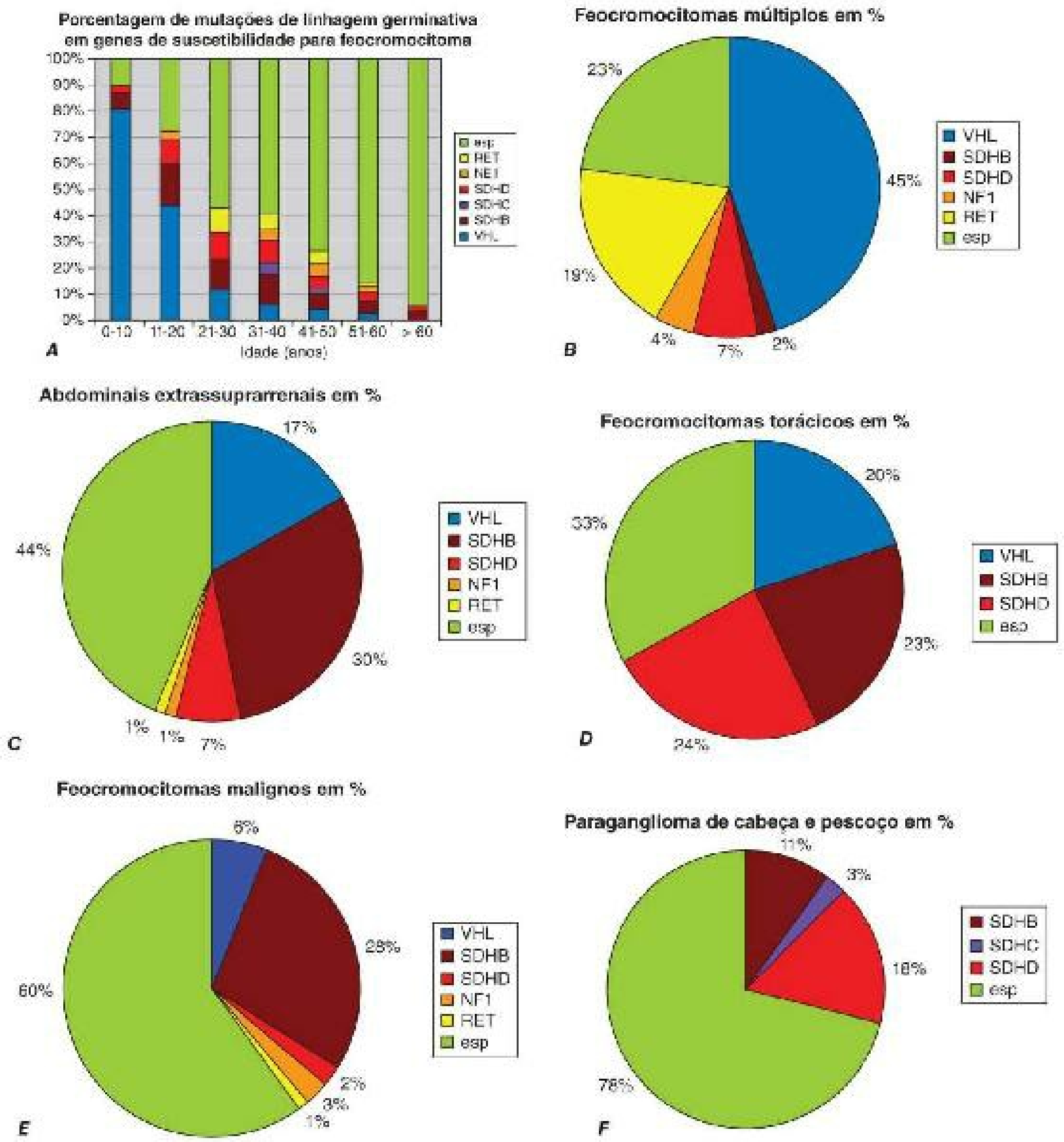

FIGURA 407.6 Distribuição das mutações nos genes *VHL, RET, SDHB, SDHC* e *NF1* em 2.021 pacientes com feocromocitomas e paragangliomas do European-American Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry baseado em Freiburg, Alemanha, atualizado em 1º de março de 2014. ***A.*** Correlação com a idade. As barras representam a frequência das formas esporádicas (esp) ou de várias formas hereditárias de feocromocitoma em diferentes grupos etários. Os distúrbios hereditários são muito mais comuns entre indivíduos mais jovens que apresentam feocromocitoma. Os pacientes com mutações nos genes *TMEM127*, *MAX* e *SDHA* não estão incluídos, visto que contribuem com < 1% nas décadas 4 a 7 apenas. ***B-F***. Mutações de linhagem germinativa de acordo com feocromocitomas múltiplos (***B***), retroperitoneais extrassuprarrenais (***C***), torácicos (***D***) e malignos (***E***) e paragangliomas de cabeça e pescoço (***F***) . *(Dados do Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry, 2014.)*

A imuno-histoquímica mostra-se útil na pré-seleção do feocromocitoma hereditário. A imunocoloração negativa com anticorpos para SDHB, TMEM127 e MAX pode prever mutações dos genes *SDH*, *TMEM127* e *MAX*, respectivamente.

Uma vez diagnosticada síndrome subjacente, o benefício dos testes genéticos pode ser estendido aos parentes. Para esse propósito, é necessário identificar a mutação de linhagem germinativa no caso índice e, após aconselhamento genético, realizar análises da sequência do DNA do gene responsável nos parentes, a fim de determinar se estão afetados **(Cap. 84)**. Outros membros da família podem ser beneficiados quando indivíduos portadores de uma mutação de linhagem germinativa são submetidos a triagem bioquímica para tumores paraganglionares.

Os tumores paraganglionares assintomáticos, muitas vezes detectados em pacientes com tumores hereditários e seus parentes, representam um desafio de manejo. Foram introduzidas estratégias de espera vigilante. Os paragangliomas de cabeça e pescoço — principalmente tumores do glomo carótico, jugulares e vagais — são cada vez mais tratados com irradiação, visto que a cirurgia costuma estar associada a uma paralisia permanente dos nervos cranianos II, VII, IX, X, XI e XII. Todavia, os paragangliomas timpânicos tornam-se sintomáticos precocemente, e a maioria desses tumores é passível de ressecção, com melhora subsequente da audição e alívio do zumbido.

408

Neoplasia endócrina múltipla

Rajesh V. Thakker

A neoplasia endócrina múltipla (NEM) é caracterizada por uma predileção por tumores envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas. Quatro formas principais de NEM são reconhecidas e chamadas de NEM tipos 1 a 4 (NEM 1 a 4) **(Quadro 408.1)**. Cada tipo de NEM é herdado como uma síndrome autossômica dominante ou pode ocorrer esporadicamente, ou seja, sem uma história familiar. Contudo, essa distinção entre formas familiar e esporádica costuma ser difícil porque os membros da família com a doença podem ter morrido antes do desenvolvimento dos sintomas. Além de NEM 1 a 4, pelo menos seis outras síndromes estão associadas com neoplasias endócrinas múltiplas e de outros órgãos (NEMOs) **(Quadro 408.2)**. Essas NEMOs incluem a síndrome de hiperparatireoidismo-tumor mandibular, o complexo de Carney, a doença de von Hippel-Lindau **(Cap. 407)**, a neurofibromatose do tipo 1 **(Cap. 118)**, a síndrome de Cowden e a síndrome de McCune-Albright **(Cap. 426e)**; todas elas são herdadas como distúrbios autossômicos dominantes, exceto pela síndrome de McCune-Albright, que é causada por uma expressão em mosaico de uma mutação pós-zigótica de células somáticas **(Quadro 408.2)**.

QUADRO 408.1 **SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA (NEM)**

Tipo (localização cromossômica)	Tumores (penetrância estimada)	Gene e códons com mutação mais frequente
NEM 1 (11q13)	Adenoma da paratireoide (90%)	*MEN1*
	Tumor enteropancreático (30-70%)	83/84, 4-pb del (≈4%)
	• Gastrinoma (> 50%)	119, 3-pb del (≈3%)
	• Insulinoma (10-30%)	209-211, 4-pb del (≈8%)
	• Não funcionante e PPoma (20-55%)	418, 3-pb del (≈4%)
	• Glucagonoma (< 3%)	514-516, del ou ins (≈7%)
	• VIPoma (< 1%)	Íntron 4 ss (≈10%)
	Adenoma hipofisário (15-50%)	
	• Prolactinoma (60%)	
	• Somatotrofinoma (25%)	
	• Corticotrofinoma (< 5%)	
	• Não funcionante (< 5%)	

	Tumores associados • Tumor cortical suprarrenal (20-70%) • Feocromocitoma (< 1%) • TNE broncopulmonar (2%) • TNE tímico (2%) • TNE gástrico (10%) • Lipomas (> 33%) • Angiofibromas (85%) • Colagenomas (70%) • Meningiomas (8%)	
NEM 2 (10 cen-10q11.2)		
NEM 2A	CMT (90%)	*RET*
	Feocromocitoma (> 50%)	634, p. ex., Cys → Arg (~85%)
	Adenoma da paratireoide (10-25%)	
CMT apenas	CMT (100%)	*RET* 618, *missense* (> 50%)
NEM 2B (também conhecida como NEM 3)	CMT (> 90%)	*RET* 918, Met → Thr (> 95%)
	Feocromocitoma (> 50%)	
	Anormalidades associadas (40-50%) • Neuromas da mucosa • Hábito marfanoide • Fibras meduladas dos nervos corneanos • Megacólon	
NEM 4 (12p13)	Adenoma da paratireoide[a] Adenoma hipofisário[a] Tumores de órgãos reprodutores[a] (p. ex., câncer testicular, carcinoma cervical neuroendócrino) ? Tumores renais + suprarrenais[a]	*CDKN1B*; nenhuma mutação comum identificada até o momento

[a] Números insuficientes relatados para fornecer informação sobre prevalência.

Nota: A hereditariedade autossômica dominante das síndromes NEM foi estabelecida.

Abreviações: CMT, carcinoma medular da tireoide; del, deleções; ins, inserção; PPoma, tumor secretor de polipeptídeo pancreático; TNE, tumor neuroendócrino; VIPoma, tumor secretor de peptídeo intestinal vasoativo.

Fonte: Reproduzido de RV Thakker et al: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

QUADRO 408.2 SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA E DE OUTROS ÓRGÃOS (NEMOs)

Doença[a]	**Produto genético**	**Localização cromossômica**
Hiperparatireoidismo com tumor mandibular (HPT-TM)	Parafibromina	1q31.2
Complexo de Carney		
CNC1	PPKAR1A	17q24.2
CNC2	?[b]	2p16

Doença de von Hippel-Lindau (VHL)	pVHL (elonguina)	3p25
Neurofibromatose do tipo 1 (NF-1)	Neurofibromina	17q11.2
Síndrome de Cowden (CWD)		
CWD1	PTEN	10q23.31
CWD2	SDHB	1p36.13
CWD3	SDHD	11q23.1
CWD4	KLLN	10q23.31
CWD5	PIK3CA	3q26.32
CWD6	AKT1	14q32.33
Síndrome de McCune-Albright (SMA)	Gsα	20q13.32

[a]A herança desses distúrbios é autossômica dominante, exceto a SMA, devido a mosaicismo que resulta de mutação de célula somática pós-zigótica do gene *GNAS1,* codificando *Gsα*. [b]?, desconhecido.

Um diagnóstico de uma síndrome NEM ou NEMO pode ser estabelecido em um indivíduo por um de três critérios: (1) características clínicas (dois ou mais dos tumores [ou lesões] associados em um indivíduo); (2) padrão familiar (um dos tumores [ou lesões] associados em um parente de primeiro grau de um paciente com um diagnóstico clínico da síndrome); e (3) análise genética (uma mutação na linhagem germinativa no gene associado em um indivíduo, que pode ser clinicamente afetado ou assintomático). A análise mutacional nas síndromes NEM ou NEMO é útil na prática clínica para (1) confirmar o diagnóstico clínico; (2) identificar os membros da família que abrigam a mutação e requerem rastreamento para detecção de tumor relevante e tratamento precoce/apropriado; e (3) identificar os cerca de 50% dos membros da família que não abrigam a mutação na linhagem germinativa e podem, portanto, ficar aliviados da ansiedade de desenvolver tumores associados. Esse último aspecto também ajuda a reduzir os custos com cuidados de saúde pela redução da necessidade de investigações bioquímicas e radiológicas desnecessárias.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Manifestações clínicas A NEM tipo 1 (NEM 1), também chamada de síndrome de Wermer, é caracterizada pela tríade de tumores envolvendo a paratireoide, as ilhotas pancreáticas e a adeno-hipófise. Além disso, os tumores corticais da suprarrenal, tumores carcinoides geralmente do intestino anterior, dos meningiomas, angiofibromas faciais, colagenomas e lipomas também podem ocorrer em alguns pacientes com NEM 1. Combinações das glândulas afetadas e suas características patológicas (p. ex., adenomas hiperplásicos das glândulas paratireoides) podem diferir em membros da mesma família e mesmo entre gêmeos idênticos. Além disso, uma forma não familiar (p. ex., esporádica) ocorre em 8 a 14% dos pacientes com NEM 1, e estudos genéticos moleculares confirmaram a ocorrência de novas mutações do gene *MEN1* em aproximadamente 10% dos pacientes com NEM 1. A prevalência de NEM 1 gira em torno de 0,25% com base em estudos *post mortem* escolhidos aleatoriamente, mas é de 1 a 18% entre pacientes com hiperparatireoidismo primário, 16 a 38% entre pacientes com tumores das ilhotas pancreáticas e < 3% entre pacientes com tumores hipofisários. O distúrbio afeta todos os grupos etários, com uma faixa etária relatada de 5 a 81 anos, com manifestações clínicas e bioquímicas se desenvolvendo na maioria em torno dos 50 anos. As manifestações clínicas de NEM 1 estão relacionadas com os locais dos tumores e seus produtos hormonais. Na ausência de tratamento, os tumores endócrinos então associados a uma mortalidade precoce em pacientes com NEM 1, com uma probabilidade de 50% de morte em torno dos 50 anos de idade. A causa de morte costuma ser um tumor maligno, frequentemente originário de um tumor neuroendócrino (TNE) pancreático ou carcinoide do intestino anterior. Além disso, os desfechos do tratamento de pacientes com tumores associados a NEM 1 não são tão bem-sucedidos quanto os de pacientes com tumores não NEM 1. Isso ocorre porque os tumores associados com a NEM 1, com exceção dos TNEs hipofisários, em geral são múltiplos, tornando difícil atingir uma cura cirúrgica bem-sucedida. A doença metastática oculta é também mais prevalente na NEM 1, e os tumores podem ser maiores, mais agressivos e resistentes ao tratamento.

Tumores da paratireoide **(Ver também Cap. 424.)** O hiperparatireoidismo primário ocorre em cerca de 90% dos pacientes e é a característica mais comum da NEM 1. Os pacientes podem ter hipercalcemia assintomática ou sintomas vagos associados com hipercalcemia (p. ex., poliúria, polidipsia, constipação, mal-estar ou dispepsia). Nefrolitíase e osteíte fibrose cística (menos comumente) também podem ocorrer. Investigações bioquímicas revelam hipercalcemia, em geral associada com paratormônio (PTH) circulante elevado **(Quadro 408.3)**. A hipercalcemia costuma ser leve, e a hipercalcemia grave ou o câncer da paratireoide é uma ocorrência rara. Diferenças adicionais no hiperparatireoidismo primário de pacientes com NEM 1, em oposição àqueles sem NEM 1, incluem uma idade de início mais precoce (20 a 25 anos vs. 55 anos) e uma proporção igual entre homens e mulheres (1:1 vs. 1:3). As imagens pré-operatórias (p. ex., ultrassonografia do pescoço com cintilografia da paratireoide com ^{99m}Tc-sestamibi) têm benefício limitado porque todas as glândulas paratireoides podem ser afetadas, e a exploração do pescoço pode ser necessária independentemente de estudos de localização pré-operatórios.

TRATAMENTO TUMORES DA PARATIREOIDE

A remoção cirúrgica das paratireoides anormalmente hiperativas em pacientes com NEM 1 é o tratamento definitivo. Contudo, há controvérsias quanto à realização de paratireoidectomia subtotal (p. ex., remoção de 3,5 glândulas) ou total com ou sem autotransplante de tecido da paratireoide no antebraço, e quanto à realização da cirurgia em um estágio inicial ou tardio. A paratireoidectomia minimamente invasiva não é recomendada porque todas as quatro glândulas paratireoides em geral são afetadas com múltiplos adenomas ou hiperplasia. A experiência cirúrgica deve ser levada em consideração devido à variabilidade na patologia na NEM 1. Os calcimiméticos (p. ex., cinacalcet), que agem por meio de receptor sensível ao cálcio, têm sido usados para tratar o hiperparatireoidismo primário em alguns pacientes quando a cirurgia não é bem-sucedida ou é contraindicada.

Tumores pancreáticos (Ver também Cap. 113.) A incidência de tumores das células das ilhotas pancreáticas, que são TNEs, em pacientes com NEM 1 varia de 30 a 80% em diferentes séries. A maioria desses tumores (Quadro 408.1) produz quantidades excessivas de hormônios (p. ex., gastrina, insulina, glucagon, polipeptídeo intestinal vasoativo [VIP]) e está associada com síndromes clínicas distintas, embora alguns sejam não funcionantes ou não secretórios. Esses tumores de células das ilhotas pancreáticas têm um início em idade mais baixa em pacientes com NEM 1 do que em pacientes sem NEM 1.

Gastrinoma Os tumores secretores de gastrina (gastrinomas) estão associados com acentuada produção de ácido gástrico e ulcerações pépticas recorrentes, uma combinação chamada de síndrome de Zollinger-Ellison. Os gastrinomas ocorrem mais frequentemente em pacientes com NEM 1 que têm mais de 30 anos de idade. Múltiplas úlceras pépticas graves recorrentes, que podem perfurar, e caquexia são os principais contribuintes para a alta mortalidade. Os pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison também podem sofrer de diarreia e esteatorreia. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de uma elevada concentração de gastrina sérica de jejum em associação com aumento da secreção basal de ácido gástrico (Quadro 408.3). Contudo, o diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison pode ser difícil em pacientes hipercalcêmicos com NEM 1, porque a hipercalcemia também pode causar hipergastrinemia. Ultrassonografia, ultrassonografia endoscópica, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), angiografia abdominal seletiva, amostra venosa e cintilografia dos receptores da somatostatina são úteis na localização do tumor antes da cirurgia. Os gastrinomas representam mais de 50% de todos os TNEs pancreáticos em pacientes com NEM 1, e aproximadamente 20% dos pacientes com gastrinomas também terão NEM 1. Os gastrinomas, que também podem ocorrer na mucosa duodenal, são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com NEM 1. A maioria dos gastrinomas NEM 1 são malignos e metastatizam antes de o diagnóstico ser estabelecido.

TRATAMENTO GASTRINOMA

O tratamento clínico de pacientes com NEM 1 e síndrome de Zollinger-Ellison é dirigido à redução da produção basal de ácido para < 10 mmol/L. Os inibidores da H^+-K^+-adenosina trifosfatase (ATPase) das células parietais (p. ex., omeprazol ou lansoprasol) reduzem a produção de ácido e são os fármacos de escolha para os gastrinomas. Alguns pacientes também podem precisar de tratamento adicional com antagonistas dos receptores H_2 da histamina, cimetidina ou ranitidina. O papel da cirurgia no tratamento dos gastrinomas em pacientes com NEM 1 é controverso. O objetivo da cirurgia é reduzir o risco de doença metastática a distância e melhorar a sobrevida. Para um gastrinoma não metastático situado no pâncreas, a excisão cirúrgica frequentemente é eficaz. Contudo, o risco de metástases hepáticas aumenta com o tamanho do tumor, de modo que 25 a 40% dos pacientes com TNEs pancreáticos > 4 cm desenvolvem metástases hepáticas, e 50 a 70% dos pacientes com tumores de 2 a 3 cm de tamanho têm metástases nos linfonodos. A sobrevida em pacientes com NEM 1 com gastrinomas < 2,5 cm de tamanho é de 100% em 15 anos, mas de 52% em 15 anos se estiver presente doença metastática. A presença de metástase nos linfonodos não parece afetar adversamente a sobrevida. A cirurgia para gastrinomas que têm mais de 2 a 2,5 cm tem sido recomendada, pois a sobrevida relacionada à doença nesses pacientes melhora após a cirurgia. Além disso, gastrinomas duodenais, que ocorrem mais em pacientes com NEM 1, têm sido tratados com sucesso cirurgicamente. Contudo, na maioria dos pacientes com NEM 1, os gastrinomas são múltiplos ou extrapancreáticos e, com exceção dos gastrinomas duodenais, a cirurgia raras vezes é bem-sucedida. Por exemplo, os resultados de um estudo revelaram que apenas em torno de 15% dos pacientes com NEM 1 estavam livres da doença imediatamente após a cirurgia, e em cinco anos esse número havia diminuído para cerca de 5%; os desfechos respectivos em pacientes sem NEM 1 estavam melhores, em 45% e 40%. Devido a esses achados, a maioria dos especialistas recomenda o manejo não cirúrgico para gastrinomas em NEM 1, exceto como observado antes para lesões menores, isoladas. O tratamento dos gastrinomas disseminados é difícil. A quimioterapia com estreptozotocina e 5-fluoruracila; a terapia hormonal com octreotide ou lanreotide, que são análogos da somatostatina humana; a embolização da artéria hepática; a administração de interferon leucocitário humano; e a remoção de todos os tumores ressecáveis foram terapias bem-sucedidas em alguns pacientes.

Insulinoma Esses tumores de células β das ilhotas secretores de insulina representam

10 a 30% dos tumores pancreáticos em pacientes com NEM 1. Os pacientes com um insulinoma apresentam sintomas hipoglicêmicos (p. ex., fraqueza, cefaleia, sudorese, desmaio, convulsão, alteração do comportamento, ganho de peso) que se desenvolvem geralmente após jejum ou esforço e melhoram após a ingestão de glicose. O teste mais confiável é um jejum supervisionado de 72 horas. As investigações bioquímicas revelam aumento das concentrações de insulina plasmática em associação com hipoglicemia **(Quadro 408.3)**. As concentrações circulantes de peptídeo C e proinsulina, que também estão aumentadas, são úteis para estabelecer o diagnóstico. Também é importante demonstrar a ausência de sulfonilureias em amostras de plasma e de urina obtidas durante a investigação de hipoglicemia **(Quadro 408.3)**. O sucesso cirúrgico é bastante aumentado pela localização pré-operatória por ultrassonografia endoscópica, TC ou angiografia do eixo celíaco. Os métodos adicionais de localização podem incluir amostra venosa portal trans-hepática percutânea pré-operatória e perioperatória, estimulação intra-arterial seletiva com amostra venosa hepática e ultrassonografia pancreática intraoperatória direta. Os insulinomas ocorrem em associação com gastrinomas em 10% dos pacientes com NEM 1, e os dois tumores podem surgir em momentos diferentes. Os insulinomas ocorrem mais frequentemente em pacientes com NEM 1 que têm menos de 20 anos. Em contraste, em pacientes sem NEM 1, os insulinomas costumam ocorrer naqueles com mais de 40 anos. Os insulinomas podem ser a primeira manifestação de NEM 1 em 10% dos pacientes, e cerca de 4% dos pacientes com insulinoma terão NEM 1.

QUADRO 408.3 **RASTREAMENTO BIOQUÍMICO E RADIOLÓGICO NA NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1**

Tumor	Idade para começar (anos)	Teste bioquímico (plasma ou soro) anual	Teste por imagem (intervalo de tempo)
Paratireoide	8	Cálcio, PTH	Nenhum
TNEs pancreáticos			
Gastrinoma	20	Gastrina (± pH gástrico)	Nenhum
Insulinoma	5	Glicose de jejum, insulina	Nenhum
Outros TNEs pancreáticos	< 10	Cromogranina A; polipeptídeo pancreático, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo	RM, TC, USE (anualmente)
Adeno-hipófise	5	Prolactina, IGF-I	RM (a cada 3 anos)
Suprarrenal	< 10	Nenhum a não ser que haja sintomas ou sinais de tumor funcionante e/ou tumor > 1 cm seja identificado na imagem	RM ou TC (anualmente com imagem pancreática)
Carcinoide tímico e brônquico	15	Nenhum	TC ou RM (a cada 1-2 anos)

Abreviações: IGF-I, fator do crescimento semelhante à insulina tipo I; PTH, paratormônio; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; USE, ultrassonografia endoscópica; TNE, tumores neuroendócrinos.
Fonte: Reproduzido de RV Thakker et al: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

TRATAMENTO INSULINOMA

O tratamento clínico, que consiste em refeições frequentes à base de carboidratos e uso de diazóxido ou octreotide, nem sempre é bem-sucedido, e a cirurgia é o tratamento ideal. O tratamento cirúrgico, que varia desde a enucleação de um tumor único até uma pancreatectomia distal ou pancreatectomia parcial, tem sido curativo em muitos pacientes. A quimioterapia pode incluir estreptozotocina, 5-fluoruracila e doxorrubicina. A embolização da artéria hepática tem sido usada para doença metastática.

Glucagonoma Esses TNEs pancreáticos secretores de glucagon ocorrem em < 3% dos pacientes com NEM 1. As manifestações clínicas características de erupção cutânea (eritema necrolítico migratório), perda de peso, anemia e estomatite podem estar ausentes. O tumor pode ter sido detectado em um paciente assintomático com NEM 1 submetido à imagem pancreática ou pelo achado de intolerância à glicose e hiperglucagonemia.

TRATAMENTO GLUCAGONOMA

A remoção cirúrgica do glucagonoma é o tratamento de escolha. Contudo, o tratamento pode ser difícil porque aproximadamente 50 a 80% dos pacientes têm metástases no momento do diagnóstico. O tratamento clínico com análogos da somatostatina (p. ex., octreotide ou lanreotide) ou quimioterapia com estreptozotocina e 5-fluoruracila tem sido bem-sucedido em alguns pacientes, e a embolização da artéria hepática tem sido usada para tratar a doença metastática.

Tumores secretores de peptídeo intestinal vasoativo (VIPomas) Os VIPomas têm sido relatados em apenas alguns pacientes com NEM 1. Essa síndrome clínica é caracterizada por diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria, sendo também chamada de síndrome de Verner-Morrison, síndrome DAHA (diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria) ou síndrome VIPoma. O diagnóstico é estabelecido pela exclusão de uso abusivo de laxantes e diuréticos, pela confirmação de um volume de fezes de 0,5 a 1,0 L/dia durante um jejum e pela documentação de um aumento acentuado na concentração de VIP plasmático.

TRATAMENTO VIPomas

O manejo cirúrgico dos VIPomas, que estão localizados principalmente na cauda do pâncreas, pode ser curativo. Contudo, em pacientes com tumor não ressecável, os análogos da somatostatina, como octreotide e lanreotide, podem ser eficazes. A estreptozotocina com 5-fluoruracila pode ser benéfica, junto com embolização da artéria hepática para o tratamento de metástases.

Tumores secretores de polipeptídeos pancreáticos (PPomas) e TNEs pancreáticos não funcionantes Os PPomas são encontrados em um grande número de pacientes com NEM 1. Não há sequelas patológicas de secreção excessiva de polipeptídeos (PP) aparentes, e o significado clínico do PP é desconhecido. Muitos PPomas podem não ter sido reconhecidos ou classificados como TNEs pancreáticos não funcionantes, que provavelmente representam o TNE enteropancreático mais comum associado com NEM 1 **(Fig. 408.1)**. A ausência de uma síndrome clínica e de anormalidades bioquímicas específicas pode resultar em um diagnóstico tardio de TNEs pancreáticos não funcionantes, que estão associados com um pior prognóstico do que outros tumores funcionantes, incluindo insulinoma e gastrinoma. O método ideal de rastreamento e seu intervalo de tempo para TNEs pancreáticos não funcionantes ainda precisam ser estabelecidos. No momento, a ultrassonografia endoscópica provavelmente representa o método mais sensível de detecção dos pequenos tumores pancreáticos, mas a cintilografia dos receptores da somatostatina é o método mais confiável para detecção de doença metastática **(Quadro 408.3)**.

TRATAMENTO PPomas E TNEs PANCREÁTICOS NÃO FUNCIONANTES

O manejo dos TNEs pancreáticos não funcionantes no paciente assintomático é controverso. Uma recomendação é realizar a cirurgia independentemente do tamanho do tumor depois de se completar a avaliação bioquímica. De modo alternativo, outros especialistas recomendam a cirurgia com base no tamanho do tumor, usando > 1 cm ou > 3 cm em centros diferentes. A cirurgia pancreatoduodenal é bem-sucedida na remoção dos tumores em 80% dos pacientes, porém mais de 40% deles desenvolvem complicações, incluindo diabetes melito, esteatorreia frequente, síndromes de *dumping* inicial ou tardio e outros sintomas gastrintestinais. Contudo, cerca de 50 a 60% dos pacientes tratados cirurgicamente sobrevivem > 5 anos. Quando se consideram essas recomendações, é importante ter em mente que é provável que a doença metastática oculta (p. ex., tumores não detectados por investigações de imagens) esteja presente em uma proporção substancial desses pacientes no momento da apresentação. Os inibidores dos receptores de tirosina-quinase (TKRs) e das vias de sinalização dos alvos da rapamicina em mamíferos (mTOR) foram relatados como eficazes no tratamento dos TNEs pancreáticos e na duplicação do tempo de sobrevida livre de progressão.

Outros TNEs pancreáticos Os TNEs secretores de hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), GHRHomas, foram relatados raramente em pacientes com NEM 1. Estima-se que cerca de 33% dos pacientes com GHRHomas têm outros tumores relacionados com NEM 1. Os GHRHomas podem ser diagnosticados pela demonstração de concentrações séricas elevadas de hormônio do crescimento e GHRH. Mais de 50% dos GHRHomas ocorrem no pulmão, 30% ocorrem no pâncreas e 10% são encontrados no intestino delgado. Os somatostinomas secretam somatostatina, um peptídeo que inibe a secreção de vários hormônios, resultando em hiperglicemia, colelitíase, baixa produção de ácidos, esteatorreia, diarreia, dor abdominal, anemia e perda de peso. Embora 7% dos TNEs pancreáticos secretem somatostatina, as características clínicas da síndrome do somatostinoma são incomuns em pacientes com NEM 1.

Tumores hipofisários **(Ver também Cap. 403.)** Os tumores hipofisários ocorrem em 15 a 50% dos pacientes com NEM 1 **(Quadro 408.1)**. Eles ocorrem a partir dos 5 anos de idade ou até a nona década. Os adenomas hipofisários NEM 1 são mais frequentes em mulheres do que em homens e significativamente são macroadenomas (i.e., diâmetro > 1 cm). Além do mais, cerca de um terço desses tumores hipofisários mostram características invasivas como infiltração de células tumorais no tecido hipofisário justatumoral normal circunjacente. Todavia, nenhum parâmetro histológico específico diferencia entre tumores hipofisários NEM 1 e não NEM 1. Aproximadamente 60% dos tumores hipofisários associados a NEM 1 secretam prolactina, < 25% secretam hormônio do crescimento, 5% secretam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o restante parece ser não funcionante, com alguns secretando subunidades glicoproteicas **(Quadro 408.1)**. Contudo, tumores hipofisários derivados de pacientes com NEM 1 podem exibir imunorreatividade a vários hormônios. Em particular, há maior frequência de tumores mamosomatotrópicos. Os prolactinomas são a primeira manifestação de NEM 1 em aproximadamente 15% dos pacientes, enquanto os tumores somatotróficos ocorrem com mais frequência em pacientes com idade acima de 40 anos. Menos de 3% dos pacientes com tumores hipofisários anteriores terão NEM 1. As manifestações clínicas são semelhantes às de pacientes com tumores hipofisários esporádicos sem NEM 1 e dependem dos hormônios secretados e do tamanho do tumor hipofisário. Assim, os pacientes podem ter sintomas de hiperprolactinemia (p. ex., amenorreia, infertilidade e galactorreia em mulheres, ou impotência e infertilidade em homens) ou apresentar características de acromegalia ou doença de Cushing. Além disso, tumores hipofisários crescentes podem comprimir estruturas adjacentes, como o quiasma óptico ou tecido hipofisário normal, causando distúrbios visuais e/ou hipopituitarismo. Em pacientes sintomáticos com NEM 1, a monitoração bioquímica periódica da prolactina sérica e dos níveis do fator do crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), bem como a RM da hipófise, podem levar à identificação de tumores hipofisários **(Quadro 408.3)**. Em pacientes com resultados anormais, os testes hipotalâmicos-hipofisários devem caracterizar a natureza da lesão hipofisária e seus efeitos sobre a secreção de outros hormônios hipofisários.

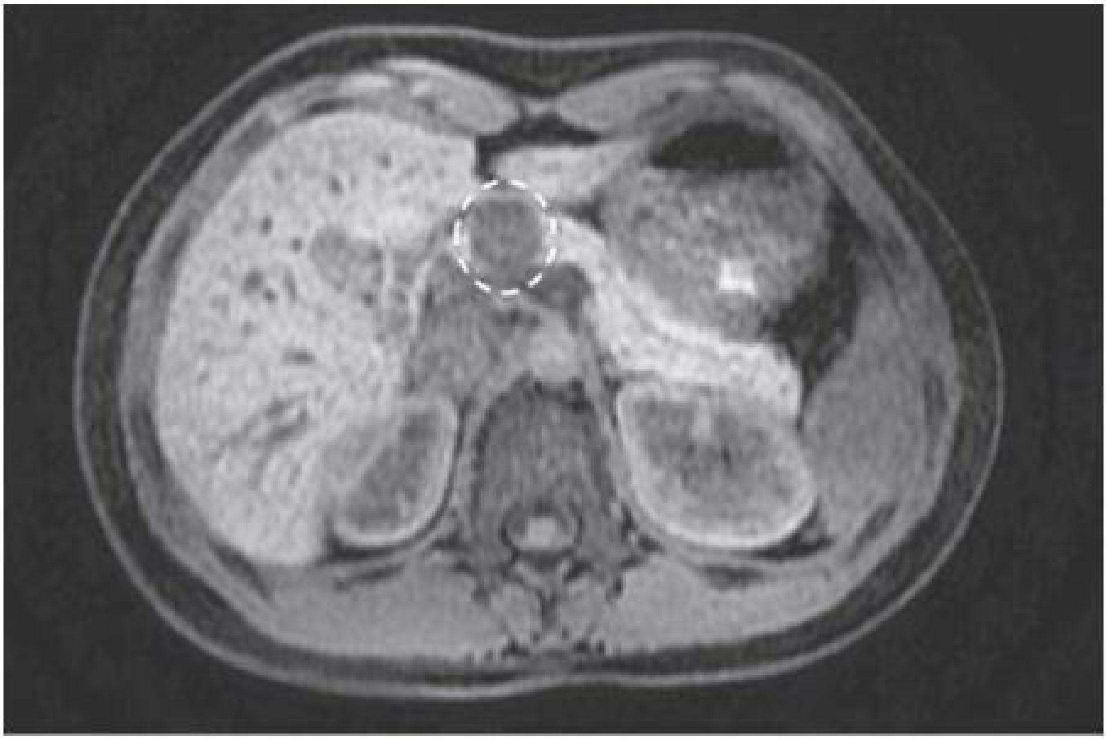

A

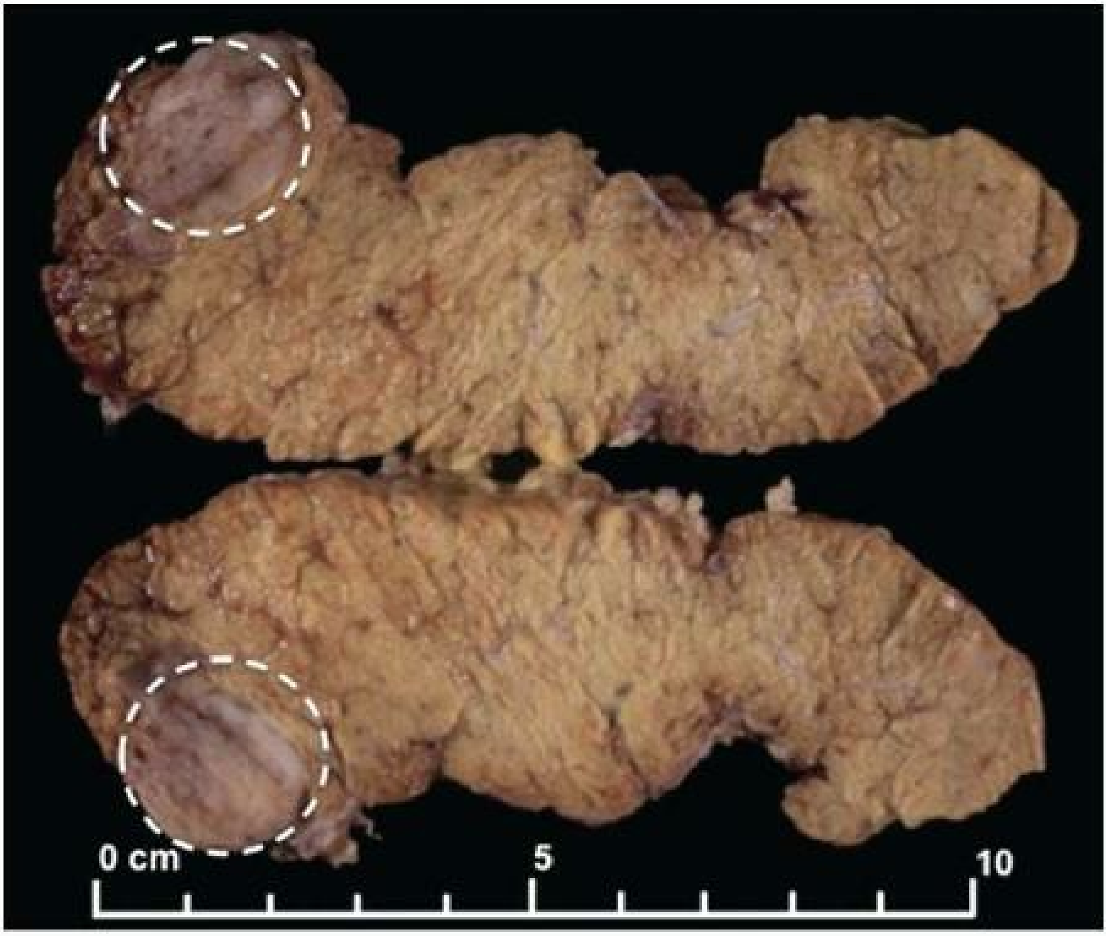

B

FIGURA 408.1 Tumor neuroendócrino (TNE) pancreático não funcionante em um paciente de 14 anos com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1). ***A.*** Uma imagem de ressonância magnética revelou um tumor > 2 cm de baixa intensidade (diâmetro anteroposterior máximo) dentro do colo do pâncreas. Não havia evidência de invasão das estruturas adjacentes ou metástases. O tumor está indicado pelo *círculo branco tracejado*. ***B.*** O TNE pancreático foi removido por cirurgia, e o exame macroscópico confirmou a localização do tumor (*círculos brancos tracejados*) no colo do pâncreas. A imuno-histoquímica mostrou o tumor corado para cromogranina A, mas não peptídeos gastrintestinais ou menina, confirmando, assim, que era um TNE não secretor devido à perda de expressão da menina. *(Parte A adaptada com permissão de PJ Newey et al: J Clin Endocrinol Metab 10:3640, 2009.)*

TRATAMENTO TUMORES HIPOFISÁRIOS

O tratamento dos tumores hipofisários em pacientes com NEM 1 consiste em terapias semelhantes às usadas em pacientes sem NEM 1 e inclui terapia clínica apropriada (p. ex., bromocriptina ou cabergolina para prolactinoma; ou octreotide ou lanreotide para tumores somatotróficos) ou adenomectomia transesfenoidal seletiva, se possível, com radioterapia reservada para tecido tumoral residual não ressecável. Os tumores hipofisários em pacientes com NEM 1 podem ser mais agressivos e menos responsivos aos tratamentos clínicos ou cirúrgicos.

Tumores associados Pacientes com NEM 1 também podem desenvolver tumores carcinoides, tumores corticais suprarrenais, angiofibromas faciais, colagenomas, tumores da tireoide e tumores lipomatosos.

Tumores carcinoides **(Ver também Cap. 113.)** Os tumores carcinoides ocorrem em mais de 3% dos pacientes com NEM 1 **(Quadro 408.1)**. O tumor carcinoide pode estar localizado nos brônquios, no trato gastrintestinal, no pâncreas ou no timo. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes é assintomática e não tem as características clínicas da síndrome carcinoide. De importância, nenhuma anormalidade hormonal ou bioquímica (p. ex., cromogranina A plasmática) é observada consistentemente em indivíduos com tumores carcinoides tímicos ou brônquicos. Assim, o rastreamento para esses tumores é dependente de imagens radiológicas. O método ideal de rastreamento não foi estabelecido. A TC e a RM são sensíveis para a detecção de tumores tímicos e brônquicos **(Quadro 408.3)**, embora a repetição da TC levante preocupações acerca da exposição repetida a doses de radiação ionizante. A cintilografia com octreotide também pode revelar alguns carcinoides tímicos e brônquicos, embora não haja evidência suficiente para recomendar seu uso de rotina. Os carcinoides gástricos, dos quais os carcinoides de células tipo enterocromafim (ECL) gástricas do tipo II (ECLomas) estão associados com NEM 1 e síndrome de Zollinger-Ellison, podem ser detectados incidentalmente no momento da endoscopia gástrica para sintomas dispépticos em pacientes com NEM 1. Esses tumores, que podem ser encontrados em > 10% dos pacientes com NEM 1, costumam ser múltiplos e menores do que 1,5 cm. Os carcinoides brônquicos em pacientes com NEM 1 ocorrem predominantemente em homens (proporção homens:mulheres de 20:1), com os tabagistas apresentando maior risco para tais tumores; os carcinoides tímicos em pacientes japoneses com NEM 1 têm uma diferença entre sexos menos acentuada (proporção homem:mulher de 2:1). O curso dos carcinoides tímicos em NEM 1 parece ser particularmente agressivo. A presença de tumores tímicos em pacientes com NEM 1 está associada com uma sobrevida média após o diagnóstico de cerca de 9,5 anos, com 70% dos pacientes morrendo como resultado direto do tumor.

TRATAMENTO TUMORES CARCINOIDES

Se ressecáveis, a remoção cirúrgica dos tumores carcinoides é o tratamento de escolha. Para tumores não ressecáveis e aqueles com doença metastática, o tratamento com radioterapia ou agentes quimioterápicos (p. ex., cisplatina, etoposide) pode ser usado. Além disso, os análogos da somatostatina, como o octreotide ou lanreotide, têm resultado em melhora dos sintomas e regressão de alguns tumores. Pouco se sabe sobre o potencial maligno dos ECLomas gástricos tipo II, mas o tratamento com análogos da somatostatina, como o octreotide ou lanreotide, tem resultado na regressão desses ECLomas.

Tumores adrenocorticais (Ver também Cap. 406.) Tumores adrenocorticais assintomáticos ocorrem em 20 a 70% dos pacientes com NEM 1, dependendo dos métodos de rastreamento radiológico usados **(Quadro 408.1)**. A maioria desses tumores, que inclui adenomas corticais, hiperplasia, adenomas múltiplos, hiperplasia nodular, cistos e carcinomas, é não funcionante. De fato, < 10% dos pacientes com glândulas suprarrenais aumentadas têm hipersecreção hormonal, com hiperaldosteronismo primário e síndrome de Cushing independente de ACTH sendo encontrados mais comumente. Por vezes, pode ocorrer hiperandrogenemia em associação com carcinoma adrenocortical. O feocromocitoma em associação com NEM 1 é raro. A investigação bioquímica (p. ex., concentrações de renina e aldosterona plasmática, teste de supressão de dexametasona em baixas doses, catecolaminas urinárias e/ou metanefrinas) deve ser feita naqueles com sintomas ou sinais sugestivos de tumores suprarrenais funcionantes ou naqueles com tumores > 1 cm. O carcinoma adrenocortical ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes com NEM 1, mas aumenta para > 10% para tumores suprarrenais com mais de 1 cm.

TRATAMENTO TUMORES ADRENOCORTICAIS

Não há consenso sobre o manejo dos tumores suprarrenais não funcionantes associados a NEM 1 porque eles são benignos na maior parte dos casos. Contudo, o risco de malignidade aumenta com o tamanho, particularmente para tumores com diâmetro > 4 cm. As indicações de cirurgia para tumores suprarrenais incluem: tamanho > 4 cm de diâmetro; características radiológicas atípicas ou suspeitas (p. ex., unidade Hounsfield aumentada na TC não realçada) e tamanho de 1 a 4 cm de diâmetro; ou crescimento mensurável significativo durante um período de seis meses. O tratamento dos tumores suprarrenais funcionantes (p. ex., secretores de hormônio) é semelhante ao de tumores que ocorrem em pacientes não NEM 1.

Meningioma Tumores do sistema nervoso central (SNC), incluindo ependimomas, schwannomas e meningiomas, foram relatados em pacientes com NEM 1 **(Quadro 408.1)**. Os meningiomas são encontrados em < 10% dos pacientes com outras manifestações clínicas de NEM 1 (p. ex., hiperparatireoidismo primário) por > 15 anos. A maioria dos meningiomas não está associada com sintomas, e 60% não aumentam. O tratamento dos meningiomas associados a NEM 1 é semelhante ao de pacientes sem NEM 1.

Lipomas Os lipomas subcutâneos ocorrem em > 33% dos pacientes com NEM 1 **(Quadro 408.1)** e frequentemente são múltiplos. Além disso, os lipomas viscerais, pleurais ou retroperitoneais podem ocorrer em pacientes com NEM 1. O manejo é conservador. Contudo, quando removidos cirurgicamente por motivos estéticos, eles em geral não voltam a ocorrer.

Angiofibromas faciais e colagenomas A ocorrência de múltiplos angiofibromas faciais em pacientes com NEM 1 pode variar desde > 20% a > 90%, e a ocorrência de colagenomas pode variar de 0 a > 70% **(Quadro 408.1)**. Esses achados cutâneos podem permitir o diagnóstico pré-sintomático de NEM 1 em parentes de pacientes com NEM 1. O tratamento para tais lesões cutâneas não costuma ser necessário.

Tumores de tireoide Tumores da tireoide, incluindo adenomas, bócio coloide e carcinomas, foram relatados em > 25% dos pacientes com NEM 1. Contudo, a prevalência de distúrbios da tireoide na população geral é alta, e foi sugerido que a associação de anormalidades da tireoide em pacientes com NEM 1 pode ser incidental. O tratamento dos tumores da tireoide em pacientes com NEM 1 é similar ao de pacientes sem NEM 1.

Genética e rastreamento O gene *MEN1* está localizado no cromossomo 11q13 e consiste em 10 éxons, que codificam uma proteína de 610 aminoácidos, menina, a qual regula a transcrição, a estabilidade do genoma, a divisão celular e a proliferação. A fisiopatologia de NEM 1 segue a hipótese de dois eventos de Knudson com um papel de supressor tumoral para a menina. A herança de uma mutação do *MEN1* de linhagem germinativa predispõe um indivíduo ao desenvolvimento de um tumor que surge após uma mutação somática, a qual pode ser uma mutação pontual ou, mais comumente, uma deleção, levando à perda de heterozigozidade (PDH) no DNA do tumor. As mutações da linha germinativa do gene *MEN1* estão espalhadas por toda a região codificadora 1830-pb e sítios de processamento (*splicing*), e não há correlação aparente entre a localização das mutações em *MEN1* e as manifestações clínicas do distúrbio, em contraste com a situação em pacientes com NEM 2 **(Quadro 408.1)**. Mais de 10% das mutações nas linhagens germinativas de *MEN1* são novas e podem ser transmitidas às gerações subsequentes. Algumas famílias com mutações do *MEN1* desenvolvem tumores paratireóideos como a única endocrinopatia, e essa condição é chamada de hiperparatireoidismo familiar isolado (HPFI). Contudo, entre 5 e 25% dos pacientes com NEM 1 não abrigam as mutações da linhagem germinativa ou deleções no gene *MEN1*. Tais pacientes com tumores associados a NEM 1, mas sem mutações em MEN*1*, podem representar fenocópias ou ter mutações envolvendo outros genes. Outros genes associados com características de NEM 1 incluem: *CDC73*, que codifica a parafibromina, cujas mutações resultam na síndrome hiperparatireoidismo-tumor de mandíbula; o gene do receptor sensível ao cálcio (*CaSR*), cujas mutações resultam em hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB); e o gene da proteína de interação do receptor aril hidrocarboneto (*AIP)*, um supressor tumoral localizado no cromossomo 11q13 cujas mutações estão associadas com adenomas hipofisários familiares isolados (APIF). Os testes genéticos para determinar o *status* da mutação em *MEN1* em membros sintomáticos da família em uma linhagem de NEM 1, bem como em todos os casos índices (p. ex., pacientes) com dois ou mais tumores endócrinos, são aconselháveis. Se uma mutação *MEN1* não for identificada no caso índice com dois ou mais tumores endócrinos, então os testes clínicos e genéticos para outros distúrbios como síndrome de hiperparatireoidismo-tumor mandibular, HHFB, APIF, NEM 2 ou NEM 4 devem ser consideradas, porque esses pacientes podem representar fenocópias para NEM 1.

As diretrizes atuais recomendam que a análise mutacional de *MEN1* seja realizada em: (1) um caso índice com dois ou mais tumores endócrinos associados a NEM 1 (p. ex., tumores paratireóideos, pancreáticos ou hipofisários); (2) parentes de primeiro grau assintomáticos de um portador conhecido de mutação *MEN1*; e (3) parentes de primeiro grau de um portador de mutação *MEN1* com sintomas, sinais ou evidência bioquímica ou radiológica de um ou mais tumores associados a NEM 1. Além disso, a análise mutacional de *MEN1* deve ser considerada em pacientes com suspeita de NEM 1 ou com quadro atípico. Isso inclui indivíduos com adenomas de paratireoide antes dos 30 anos de idade ou doença multiglandular da paratireoide; indivíduos com gastrinoma ou múltiplos TNEs pancreáticos em qualquer idade; ou indivíduos que têm dois ou mais tumores associados à NEM 1 que não são parte da tríade clássica de tumores da paratireoide, das ilhotas pancreáticas e da adeno-hipófise (p. ex., tumor da paratireoide mais tumor da suprarrenal). Membros da família, incluindo indivíduos assintomáticos que foram identificados como portadores de mutação *MEN1*, irão necessitar rastreamento bioquímico e radiológico **(Quadro 408.3)**. Ao contrário, parentes que não têm a mutação *MEN1* apresentam um risco de desenvolver tumores endócrinos associados a NEM 1 que é semelhante ao da população em geral; assim, parentes sem a mutação *MEN1* não precisam de rastreamento repetido.

A análise mutacional em indivíduos assintomáticos deve ser realizada na primeira oportunidade e, se possível, na primeira década de vida, porque os tumores se desenvolvem em algumas crianças em torno dos 5 anos de idade. As investigações bioquímicas e radiológicas adequadas **(Quadro 408.3)** dirigidas à detecção do desenvolvimento de tumores devem, então, ser realizadas nos indivíduos afetados. Os portadores de genes mutantes devem ser submetidos ao rastreamento bioquímico pelo menos uma vez ao ano e também ter uma imagem basal hipofisária e abdominal (RM ou TC), que deve ser repetida a cada 1 a 3 anos **(Quadro 408.3)**. O rastreamento deve começar após os 5 anos de idade e continuar por toda a vida, porque a doença pode se manifestar até na oitava década. A história de rastreamento e o exame físico desvendam sintomas e sinais de hipercalcemia, nefrolitíase, doença péptica ulcerativa, neuroglicopenia, hipopituitarismo, galactorreia e amenorreia em mulheres, acromegalia, doença de Cushing e perda de campo visual e presença de lipomas subcutâneos, angiofibromas e colagenomas. O rastreamento bioquímico deve incluir medidas do cálcio sérico, PTH, hormônios gastrintestinais (p. ex., gastrina, insulina com uma glicose de jejum, glucagon, VIP, PP), cromogranina A, prolactina e IGF-I em todos os indivíduos. Testes mais específicos da função endócrina devem ser realizados em indivíduos que têm sintomas ou sinais sugestivos de uma síndrome clínica específica. O rastreamento bioquímico para o desenvolvimento de tumores NEM 1 em membros assintomáticos de famílias com NEM 1 é de grande importância para reduzir a morbidade e a mortalidade pelos tumores associados.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 E TIPO 3

Manifestações clínicas **A** NEM tipo 2 (NEM 2), também chamada de síndrome de

Sipple, é caracterizada pela associação de carcinoma medular da tireoide (CMT), feocromocitomas e tumores da paratireoide **(Quadro 408.1)**. São reconhecidas três variantes clínicas de NEM 2: NEM 2A, NEM 2B e CMT apenas. A NEM 2A, frequentemente chamada de NEM 2, é a variante mais comum. Na NEM 2A, o CMT está associado com feocromocitomas em 50% dos pacientes (pode ser bilateral) e com tumores da paratireoide em 20% dos pacientes. A NEM 2A raramente pode ocorrer em associação com a doença de Hirschsprung, causada pela ausência de células autonômicas ganglionares no intestino posterior terminal, resultando em dilatação colônica, constipação grave e obstrução. A NEM 2A também pode estar associada com líquen amiloide cutâneo, uma lesão liquenoide pruriginosa que costuma estar localizada no dorso superior. A NEM 2B, também chamada de NEM 3, representa 5% de todos os casos de NEM 2 e é caracterizada pela ocorrência de CMT e feocromocitoma em associação com um hábito marfanoide; neuromas mucosos de lábios, língua e pálpebras; fibras medulares corneanas; e disfunção ganglionar autonômica intestinal levando a múltiplos divertículos e megacólon. Os tumores da paratireoide geralmente não ocorrem na NEM 2B. O CMT apenas (CMT familiar [CMTF]) é uma variante na qual o CMT é a única manifestação da síndrome. Contudo, a distinção entre CMTF e NEM 2A é difícil e só deve ser considerada se houver pelo menos quatro membros da família acima dos 50 anos que são afetados por CMT, mas não feocromocitomas ou hiperparatireoidismo primário. Todas as variantes da NEM 2 são devidas a mutações do proto-oncogene rearranjo durante a transfecção (*RET*), que codifica a TKR. Além do mais, há uma correlação entre as localizações de mutações *RET* e variantes NEM 2. Assim, em torno de 95% dos pacientes com NEM 2A têm mutações que envolvem o domínio extracelular rico em cisteína, com mutações do códon 634 respondendo por cerca de 85% das mutações da NEM 2A; os pacientes com CMTF também têm mutações do domínio extracelular rico em cisteína, com a maioria das mutações ocorrendo no códon 618. Em contraste, aproximadamente 95% dos pacientes com NEM 2B/NEM 3 têm mutações do códon 918 do domínio intracelular da tirosina-quinase **(Quadro 408.1 e Quadro 408.4)**.

Carcinoma medular da tireoide O CMT é a característica mais comum de NEM 2A e NEM 2B e ocorre em quase todos os indivíduos afetados. O CMT representa 5 a 10% de todos os carcinomas da tireoide, e 20% dos pacientes com CMT têm uma história familiar do distúrbio. O uso da análise mutacional *RET* para identificar membros da família em risco para as formas hereditárias do CMT tem alterado a apresentação do CMT de um tumor sintomático para uma doença pré-clínica para a qual a tireoidectomia profilática **(Quadro 408.4)** é realizada com o objetivo de melhorar o prognóstico e resultar em cura. Contudo, em pacientes que não têm uma história familiar conhecida de NEM 2A, CMTF ou NEM 2B e, portanto, não tiveram uma análise mutacional *RET*, o CMT pode se apresentar como uma massa palpável no pescoço, que pode ser assintomática ou associada com sintomas de pressão ou disfagia em > 15% dos pacientes. Diarreia ocorre em 30% dos pacientes e está associada com concentrações elevadas de calcitonina circulante ou secreção de serotonina e prostaglandinas relacionadas ao tumor. Alguns pacientes também podem experimentar rubor. Além disso, a produção ectópica de ACTH pelo CMT pode causar síndrome de Cushing. O diagnóstico de CMT baseia-se na demonstração de hipercalcitoninemia (> 90 pg/mL no estado basal); testes de estimulação usando pentagastrina intravenosa (IV) (0,5 mg/kg) e/ou infusão de cálcio (2 mg/kg) raramente são usados agora, refletindo melhoras nos estudos de calcitonina. A ultrassonografia cervical com aspiração por agulha fina dos nódulos pode confirmar o diagnóstico. A cintilografia da tireoide por radionucleotídeos pode revelar tumores do tipo CMT como nódulos "frios". A radiografia pode revelar calcificações irregulares densas dentro das porções envolvidas da glândula tireoide e nos linfonodos envolvidos com metástases. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ajudar a identificar o CMT e metástases **(Fig. 408.2)**. Metástases de CMT em geral ocorrem nos linfonodos cervicais nos estágios iniciais e nos linfonodos mediastinais, pulmão, fígado, traqueia, suprarrenal, esôfago e ossos nos estágios finais. Elevações na concentração de calcitonina sérica costumam ser o primeiro sinal de recorrência ou doença persistente, e o tempo de duplicação da calcitonina sérica é útil para a determinação do prognóstico. O CMT pode ter um curso clínico agressivo, com metástases precoces e morte em aproximadamente 10% dos pacientes. Uma história familiar de CMT agressivo ou NEM 2B pode ser descoberta.

TRATAMENTO CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE

Indivíduos com mutações *RET* que não têm manifestações clínicas de CMT devem ser submetidos à cirurgia profilática entre as idades de < 1 e 5 anos. O momento da cirurgia irá depender do tipo de mutação *RET* e seu risco associado para desenvolvimento precoce, metástase e crescimento agressivo de CMT **(Quadro 408.4)**. Tais pacientes devem ser submetidos à tireoidectomia total com dissecção central sistemática do pescoço para remover metástases linfonodais ocultas, embora o valor da realização de uma dissecção central do pescoço esteja sujeito à discussão. A tireoidectomia profilática, com reposição da tiroxina por toda a vida, tem melhorado drasticamente os desfechos em pacientes com NEM 2 e NEM 3, de modo que cerca de 90% dos pacientes jovens com mutações *RET* submetidos a uma tireoidectomia profilática não têm evidência de CMT persistente ou recorrente sete anos após a cirurgia. Em pacientes com CMT clinicamente evidente, uma tireoidectomia total com ressecção central bilateral é recomendada, e uma dissecção lateral ipsilateral do pescoço deve ser realizada se o tumor primário for > 1 cm em tamanho ou se houver evidência de metástase linfonodal na região central do pescoço. A cirurgia é a única terapia curativa para CMT. A sobrevida em 10 anos em pacientes com CMT metastático fica em torno de 20%. Para CMT inoperável ou doença metastática, os inibidores da tirosina-quinase, vandetanibe e cabozantinibe, melhoraram os tempos de sobrevida sem progressão. Outros tipos de quimioterapia têm eficácia limitada, mas a radioterapia pode ajudar a paliar a doença local.

QUADRO 408.4 RECOMENDAÇÕES PARA TESTES E CIRURGIA EM NEM 2 E NEM 3[a]

Mutação *RET*, localização do éxon (Ex) e códon envolvido	Risco[b]	Idade recomendada (anos) para teste/intervenção				
		Análise mutacional *RET*	Primeira calcitonina sérica e ultrassonografia do pescoço	Tireoidectomia profilática	Rastreamento para feocromocitoma	Rastreamento para HPTP
Ex13 (768, 790)[c]; Ex14 (804)[c]; Ex15 (891)[c]	+	< 3-5	< 3-5	5[d]	20	20
Ex10 (609, 611, 618, 620)[c]; Ex11 (630)[c]	++	< 3-5	< 3-5	< 5[e]	20	20
Ex11 (634)[c]	+++	< 3-5	< 3-5	<5	8	20
Ex15 (883)[f]; Ex16 (918)[f]	++++	LQP e com < 1	LQP e com < 0,5-1	LQP e com < 1	8	–[g]

[a]Adaptado de American Thyroid Association Guidelines, RT Kloos et al: Thyroid 6:565, 2009. [b]Risco de desenvolvimento precoce de metástases e crescimento agressivo de câncer medular da tireoide: ++++, maior; +++, alto; ++, intermediário; e +, mais baixo. [c]Mutações associadas com NEM 2A (ou apenas carcinoma medular da tireoide). [d]Considerar cirurgia aos 5 anos ou mais se a calcitonina sérica for normal, a ultrassonografia cervical for normal e houver história familiar menos agressiva e preferência familiar. [e]Considerar cirurgia antes dos 5 anos ou mais se a calcitonina sérica for normal, a ultrassonografia cervical for normal e houver uma história familiar menos agressiva e preferência familiar. [f]Mutações associadas com NEM 2B (NEM 3). [g]Não necessário porque HPTP não é uma característica de NEM 2B (NEM 3).
Abreviações: HPTP, hiperparatireoidismo primário; LQP, logo que possível; NEM, neoplasia endócrina múltipla.

Feocromocitoma **(Ver também Cap. 407.)** Esses tumores secretores de noradrenalina e adrenalina ocorrem em > 50% dos pacientes com NEM 2A e NEM 2B e são a principal causa de morbidade e mortalidade. Os pacientes podem ter sintomas e sinais de secreção de catecolamina (p. ex., cefaleia, palpitações, sudorese, hipertensão mal controlada) ou podem ser assintomáticos com a detecção por meio de rastreamento bioquímico baseado em uma história familiar de NEM 2A, NEM 2B ou CMT. Os feocromocitomas em pacientes com NEM 2A e NEM 2B diferem significativamente em distribuição quando comparados com pacientes sem NEM 2A e NEM 2B. Os feocromocitomas extrassuprarrenais, que ocorrem em 10% dos pacientes sem NEM 2A e NEM 2B, raras vezes são observados em pacientes com NEM 2A e NEM 2B. Os feocromocitomas malignos são muito menos comuns em pacientes com NEM 2A e NEM 2B. A investigação bioquímica e radiológica do feocromocitoma em pacientes com NEM 2A e NEM 2B é semelhante à de pacientes sem NEM 2 e inclui a medida de metanefrinas fracionadas livres no plasma (obtidas de pacientes em posição supina) e na urina (em geral normetanefrinas e metanefrinas medidas separadamente), TC ou RM, varredura por radionuclídeos com metaiodo-(^{123}I ou ^{131}I)-benzilguanidina (MIBG), e PET usando (^{18}F)-fluorodopamina ou (^{18}F)-fluoro-2-desoxi-D-glicose **(Fig. 408.2)**.

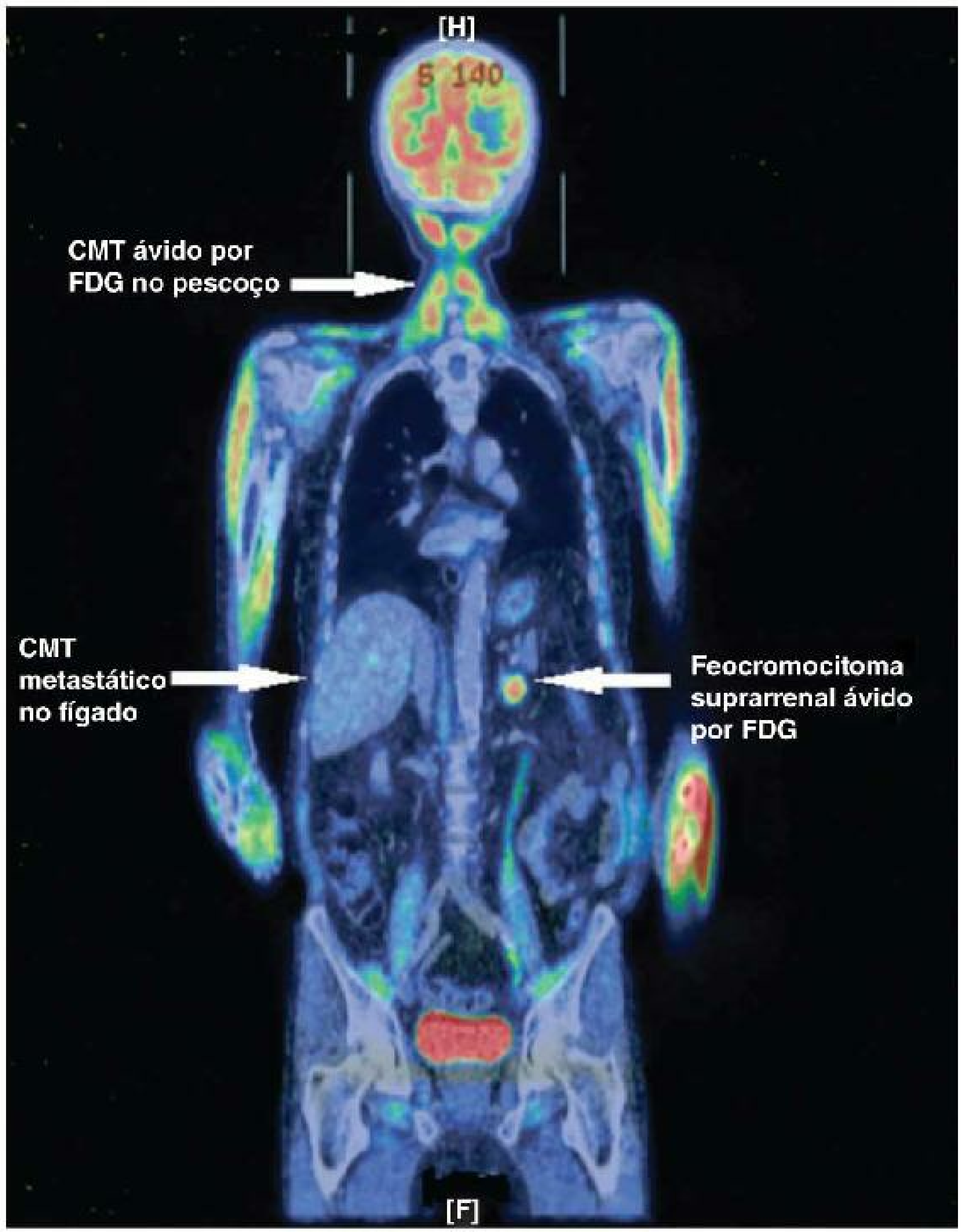
[H]
S 140
CMT ávido por FDG no pescoço
CMT metastático no fígado
Feocromocitoma suprarrenal ávido por FDG
[F]

FIGURA 408.2 Cintilografia realizada por tomografia com emissão de pósitrons

com fluorodesoxiglicose (FDG) em um paciente com neoplasia endócrina múltipla tipo 2A, mostrando câncer medular da tireoide (CMT) com metástases hepática e esquelética (braço esquerdo) e um feocromocitoma suprarrenal esquerdo. Observe a presença de composto FDG excretado na bexiga. *(Reproduzida com permissão de A Naziat et al: Clin Endocrinol [Oxf] 78:966, 2013.)*

TRATAMENTO FEOCROMOCITOMA

A remoção cirúrgica do feocromocitoma, usando o bloqueio α e β dos adrenorreceptores antes e durante a cirurgia, é o tratamento recomendado. A cirurgia endoscópica poupando a suprarrenal, que diminui a morbidade pós-operatória, a permanência hospitalar e o custo, em comparação com a cirurgia aberta, tornou-se o método de escolha.

Tumores da paratireoide **(Ver também Cap. 424.)** Os tumores da paratireoide ocorrem em 10 a 25% dos pacientes com NEM 2A. Contudo, > 50% desses pacientes não têm hipercalcemia. A presença de paratireoides anormalmente aumentadas, que são incomumente hiperplásicas, costuma ser vista em pacientes normocalcêmicos submetidos à tireoidectomia para CMT. A investigação bioquímica e o tratamento dos pacientes hipercalcêmicos com NEM 2A são semelhantes aos dos pacientes com NEM 1.

Genética e rastreamento Até o momento, aproximadamente 50 mutações *RET* diferentes foram relatadas, estando localizadas nos éxons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16. As mutações de linhagem germinativa do *RET* são detectadas em > 95% das famílias com NEM 2A, CMTF e NEM 2B, com Cys634Arg sendo mais comum em NEM 2A, Cys618Arg sendo mais comum em CMTF, e Met918Thr sendo mais comum em NEM 2 B **(Quadros 408.1 e 408.4)**. Entre 5 e 10% dos pacientes com CMT ou tumores associados a NEM 2A têm mutações de novo de linhagem germinativa do *RET,* e cerca de 50% dos pacientes com NEM 2B apresentam mutações de linhagem germinativa *de novo* de *RET*. Essas mutações *de novo* de linhagem germinativa do *RET* sempre ocorrem no alelo paterno. Em torno de 5% dos pacientes com feocromocitoma esporádico têm uma mutação de linhagem germinativa do *RET*, mas tais mutações de linhagem germinativa do *RET* não parecem estar associadas com hiperparatireoidismo esporádico primário. Assim, a análise mutacional do *RET* deve ser realizada em: (1) todos os pacientes com CMT que têm uma história familiar de tumores associados com NEM 2, CMTF ou NEM 3, de modo que o diagnóstico possa ser confirmado e o teste genético oferecido aos parentes assintomáticos; (2) todos os pacientes com CMT e feocromocitoma sem uma história familiar conhecida de NEM 2 ou NEM3; (3) todos os pacientes com CMT, mas sem uma história familiar de NEM 2, CMTF ou NEM 3, porque esses pacientes podem ter uma mutação *de novo* de linhagem germinativa *RET;* (4) todos os pacientes com feocromocitoma bilateral; e (5) pacientes com feocromocitoma unilateral, particularmente se isso ocorre com níveis elevados de calcitonina.

O rastreamento de tumores associados a NEM 2/NEM 3 em pacientes com mutações de linhagem germinativa do *RET* deve ser realizado anualmente e inclui medida da calcitonina sérica, ultrassonografia cervical para CMT, metanefrinas fracionadas do plasma e da urina de 24 horas para feocromocitoma e cálcio sérico corrigido para albumina ou cálcio ionizado com PTH para hiperparatireoidismo primário. Em pacientes com mutações *RET* associadas a NEM 2, o rastreamento para CMT deve começar entre 3 e 5 anos; para feocromocitoma, aos 20 anos; e para hiperparatireoidismo, aos 20 anos de idade **(Quadro 408.4)**.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 4

Manifestações clínicas Foram relatados pacientes com tumores associados a NEM 1, como os adenomas da paratireoide, adenomas pituitários e TNEs pancreáticos, que ocorrem em associação com tumores gonadais, suprarrenais, renais e da tireoide, e mutações no gene que codifica o inibidor da quinase de 196 aminoácidos dependente da ciclina (CK1) p27 kip1 (*CDNKIB*). Tais famílias com tumores associados a NEM 1 e mutações em *CDNKIB* são designadas com NEM 4 **(Quadro 408.1)**. As investigações e o tratamento para os tumores associados a NEM-4 são semelhantes aos dos tumores NEM 1 e não NEM 1.

Genética e rastreamento Até o momento, oito diferentes mutações de *CDNKIB* associadas a NEM 4, que está localizada no cromossomo 12p13, foram relatadas, e todas estão associadas com uma perda de função. Esses pacientes com NEM 4 podem representar cerca de 3% dos 5 a 10% dos pacientes com NEM 1 que não têm mutações do gene *MEN1*. As mutações de linhagem germinativa do *CDNKIB* raramente podem ser encontradas em pacientes com formas esporádicas (i.e., não familiar) de hiperparatireoidismo primário.

SÍNDROME DE HIPERPARATIREOIDISMO-TUMOR MANDIBULAR (VER TAMBÉM CAP. 424)

Manifestações clínicas A síndrome de hiperparatireoidismo-tumor mandibular (HPT-TM) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado pelo desenvolvimento de tumores da paratireoide (15% são carcinomas) e tumores fibro-ósseos da mandíbula. Além disso, alguns pacientes também podem desenvolver tumores de Wilms, cistos renais, hematomas renais, adenomas corticais renais, carcinomas das células papilares renais, adenocarcinomas pancreáticos, tumores uterinos, tumores de células germinativas mistas testiculares com um componente seminoma maior e adenomas de tireoide das células de Hürthle. Os tumores da paratireoide podem ocorrer isoladamente e sem qualquer evidência de tumor mandibular, e isso pode causar confusão com outros distúrbios hipercalcêmicos hereditários, como NEM 1. Contudo, o teste genético para identificar a mutação responsável irá ajudar a estabelecer o diagnóstico correto. A investigação e tratamento dos tumores associados a HPT-TM são similares aos de pacientes não HPT-TM, exceto que a paratireoidectomia precoce é aconselhável devido a maior frequência de carcinoma da paratireoide.

Genética e rastreamento O gene que causa a HPT-TM está localizado no cromossomo 1q31.2 e codifica uma proteína de 531 aminoácidos, a parafibromina **(Quadro 408.2)**. A parafibromina também é chamada de proteína 73 do ciclo de divisão celular (CDC73) e tem um papel na transcrição. O teste genético em famílias ajuda a identificar portadores de mutações que devem ser rastreados periodicamente para o desenvolvimento de tumores **(Quadro 408.5)**.

QUADRO 408.5 DIRETRIZES DE RASTREAMENTO PARA HPT-TM

Tumor[a]	Teste	Frequência[b]
Paratireoide	Cálcio sérico, PTH	6-12 meses
Fibroma mandibular ossificante	Radiografia panorâmica da mandíbula com proteção do pescoço[c]	5 anos
Renal	RM abdominal[c,d]	5 anos
Uterino	Ultrassonografia (transvaginal ou transabdominal) e imagens adicionais ± D&C se indicado[e]	Anual

[a] O rastreamento para os tumores mais comuns associados com HPT-TM é considerado. A avaliação para outros tipos de tumor relatados pode estar indicada (p. ex., tumores pancreáticos, tireoidianos, testiculares). [b] Frequência de repetição dos testes após a realização dos testes basais. [c] Radiografias e exames por imagem envolvendo radiação ionizante devem ser evitados para minimizar o risco de gerar mutações subsequentes. [d] A ultrassonografia é recomendada se a RM não estiver disponível. [e] Tal imagem pélvica seletiva deve ser considerada após a obtenção de história menstrual detalhada.

Abreviações: D&C, dilatação e curetagem; HPT-TM, síndrome de hiperparatireoidismo-tumor mandibular; RM, ressonância magnética; PTH, paratormônio.

Fonte: Reproduzido de PJ Newey et al: Hum Mutat 31:295, 2010.

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VER TAMBÉM CAP. 407)

Manifestações clínicas A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por hemangioblastomas da retina e do SNC; cistos envolvendo os rins, pâncreas e epidídimo; carcinoma de células renais; feocromocitomas; e tumores de células das ilhotas pancreáticas. Os hemangioblastomas retinianos e do SNC são tumores vasculares benignos que podem ser múltiplos; aqueles no SNC podem causar sintomas pela compressão de estruturas adjacentes e/ou pelo aumento da pressão intracraniana. No SNC, o cerebelo e a medula espinal são os locais mais envolvidos. As anormalidades renais consistem em cistos e carcinomas, e o risco por toda a vida de câncer de células renais (CCRs) na VHL é de 70%. Os tumores endócrinos na VHL consistem em feocromocitomas e tumores de células das ilhotas pancreáticas. A apresentação clínica do feocromocitoma na doença de VHL é semelhante à de casos esporádicos, exceto pela maior frequência de tumores bilaterais ou múltiplos, que podem envolver locais extrassuprarrenais na doença de VHL. As lesões pancreáticas mais frequentes na VHL são cistadenomas múltiplos, que raras vezes causam doença clínica. Contudo, os tumores não secretores de células das ilhotas pancreáticas ocorrem em < 10% dos pacientes com VHL, que em geral são assintomáticos. Os tumores pancreáticos nesses pacientes costumam ser detectados pelo rastreamento regular usando imagem abdominal. Os feocromocitomas devem ser investigados e tratados como descrito anteriormente para NEM 2. Os tumores de células das ilhotas pancreáticas frequentemente se tornam malignos, e a cirurgia precoce é recomendada.

Genética e rastreamento O gene *VHL*, que está localizado no cromossomo 3p26-p25, é expresso amplamente nos tecidos humanos e codifica uma proteína de 213 aminoácidos (pVHL) **(Quadro 408.2)**. Uma ampla variedade de mutações de linhagem germinativa do *VHL* foi identificada. O *VHL* age como um gene supressor tumoral. Parece existir uma correlação entre o tipo de mutação e o fenótipo clínico; grandes deleções e mutações que truncam as proteínas estão associadas com uma baixa incidência de feocromocitomas, enquanto algumas mutações pontuais em pacientes com VHL estão associadas com feocromocitoma (chamados de VHL tipo 2C). Outras mutações pontuais podem estar associadas com hemangioblastomas e CCR, mas não feocromocitoma (chamado de VHL tipo 1), enquanto mutações pontuais distintas estão associadas com hemangioblastomas, CCR e feocromocitoma (VHL tipo 2B). A VHL tipo 2A, que se refere à ocorrência de hemangioblastomas e feocromocitoma sem CCR, está associada com raras mutações pontuais. A base para essa complexa relação genótipo-fenótipo ainda precisa ser elucidada. Uma função importante de pVHL, que também é chamada de elonguina, é regular para baixo a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outros RNAs mensageiros (mRNAs) induzíveis por hipoxia. Assim, o pVHL, em complexo com outras proteínas, regula a expressão de fatores induzíveis por hipoxia (HIF-1 e HIF-2) de modo que a perda de pVHL funcional leva à estabilização dos complexos proteicos HIF, resultando em superexpressão de VEGF e angiogênese tumoral. O rastreamento para o desenvolvimento de feocromocitomas e tumores das ilhotas pancreáticas é feito como descrito anteriormente para NEM 2 e NEM 1, respectivamente **(Quadros 408.3 e 408.4)**.

NEUROFIBROMATOSE

Manifestações clínicas A neurofibromatose do tipo 1 (NF-1), também chamada de doença de von Recklinghausen, é um distúrbio autossômico dominante caracterizado pelas seguintes manifestações: neurológicas (p. ex., neurofibromas periféricos e espinais); oftalmológicas (p. ex., gliomas ópticos e hamartomas da íris como os nódulos de Lisch); dermatológicas (p. ex., manchas café com leite); esqueléticas (p. ex., escoliose, macrocefalia, baixa estatura e pseudoartrose); vasculares (p. ex., estenose das artérias renal e intracraniana); e endócrinas (p. ex., feocromocitoma, tumores carcinoides e puberdade precoce). A neurofibromatose tipo 2 (NF-2) também é um distúrbio autossômico dominante, porém caracterizado pelo desenvolvimento de schwannomas vestibulares bilaterais (neuromas acústicos) que levam à surdez, zumbido ou vertigem. Alguns pacientes com NF-2 também desenvolvem meningiomas, schwannomas espinais, neurofibromas dos nervos periféricos e manchas café com leite. Anormalidades endócrinas não são encontradas na NF-2 e estão associadas unicamente com NF-1. Feocromocitomas, tumores carcinoides e puberdade precoce ocorrem em cerca de 1% dos pacientes com NF-1, e deficiência de hormônio de crescimento também foi relatada. As características dos feocromocitomas na NF-1 são semelhantes às de pacientes sem NF-1, com 90% dos tumores localizados dentro da medula suprarrenal e os 10% restantes em uma localização extrassuprarrenal, que frequentemente envolve a região para-aórtica. Os tumores carcinoides primários em geral são periampulares e também podem ocorrer no íleo, mas raramente no pâncreas, na tireoide ou nos pulmões. Metástases hepáticas estão associadas com sintomas da síndrome carcinoide, os quais incluem rubor, diarreia, broncoconstrição e doença da válvula tricúspide. A puberdade precoce costuma estar associada com a extensão de um glioma óptico para dentro do hipotálamo com resultante ativação inicial da secreção do hormônio liberador da gonadotrofina. A deficiência de hormônio do crescimento também tem sido observada em alguns pacientes com NF1, que podem ou não ter gliomas do quiasma óptico, mas é importante observar que a baixa estatura é frequente na ausência de deficiência de hormônio do crescimento em pacientes com NF-1. A investigação e o tratamento para tumores são semelhantes àqueles para cada tipo respectivo de tumor em pacientes não NF-1.

Genética e rastreamento O gene *NF1*, que está localizado no cromossomo 17q11.2 e age como um supressor tumoral, consiste em 60 éxons que medem mais de 350 kb de DNA genômico **(Quadro 408.2)**. Mutações em *NF1* são de tipos diversos e estão espalhadas por todos os éxons. O produto do gene *NF1* é a proteína neurofibromina, que tem homologia com a p120GAP (proteína ativadora da guanosina trifosfatase [GTPase]), e age em p21ras convertendo a forma ligada do trifosfato de guanosina (GTP) ativa na sua forma difosfato de guanosina (GDP) inativa. Mutações do *NF1* comprometem a sua regulação para baixo da via de sinalização no p21ras, que, por sua vez, resulta em uma proliferação celular anormal. O rastreamento para o desenvolvimento de feocromocitomas e tumores carcinoides é igual ao descrito antes para NEM 2 e NEM 1, respectivamente **(Quadros 408.3 e 408.4)**.

COMPLEXO DE CARNEY

Manifestações clínicas O complexo de Carney (CNC) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por pigmentação pontilhada da pele (geralmente da face, dos lábios e da conjuntiva), mixomas (em geral das pálpebras e do coração, mas também de língua, palato, mama e pele), schwannomas melanóticos psamomatosos (normalmente da cadeia nervosa simpática e do trato gastrintestinal superior) e tumores endócrinos que envolvem a suprarrenal, células de Sertoli, somatotrofos, tireoide e ovário. A síndrome de Cushing, o resultado da doença suprarrenal nodular pigmentada primária (DSRNPP), é a manifestação endócrina mais comum de CNC e pode ocorrer em um terço dos pacientes. Pacientes com CNC e síndrome de Cushing frequentemente têm um aspecto diferente por serem magros (em oposição à obesidade truncal). Além disso, eles podem ter baixa estatura, desgaste muscular e cutâneo e osteoporose. Esses pacientes costumam ter níveis de cortisol urinário livre que são normais ou apenas pouco aumentados. A produção de cortisol pode flutuar periodicamente com dias ou semanas de hipercortisolismo; esse padrão é chamado de “síndrome de Cushing periódica”. Os pacientes com síndrome de Cushing em geral têm perda do ritmo circadiano da produção de cortisol. A acromegalia, o resultado de um tumor somatotrófico, afeta em torno de 10% dos pacientes com CNC. Os tumores testiculares também podem ocorrer em um terço dos pacientes com CNC. Eles podem ser tumores de grandes células de Sertoli calcificados, restos adrenocorticais, ou tumores das células de Leydig. Os tumores das células de Sertoli ocasionalmente podem ser secretores de estrogênio e provocar puberdade precoce ou ginecomastia. Alguns pacientes com CNC desenvolveram tumores foliculares da tireoide, cistos ovarianos ou adenomas dos ductos mamários.

Genética e rastreamento O CNC tipo 1 (CNC1) é devido a mutações da proteína-quinase A (PKA) regulatória, subunidade 1 α (R1α) (*PPKAR1A)*, um supressor tumoral, cujo gene está localizado no cromossomo 17q.24.2 **(Quadro 408.2)**. O gene que causa CNC tipo 2 (CNC2) está localizado no cromossomo 2p16 e ainda não foi identificado. É interessante observar, contudo, que alguns tumores não mostram PDH de 2p16, mas, ao contrário, mostram instabilidade genômica, sugerindo que esse gene CNC pode não ser um supressor tumoral. O rastreamento e o tratamento desses tumores endócrinos são semelhantes aos descritos anteriormente para pacientes com NEM 1 e NEM 2 **(Quadros 408.3 e 408.4)**.

SÍNDROME DE COWDEN

Manifestações clínicas Múltiplas lesões hamartomatosas, especialmente da pele, membranas mucosas (p. ex., bucal, intestinal e colônica), mama e tireoide são características da síndrome de Cowden (CWD), que é um distúrbio autossômico dominante. Anormalidades da tireoide ocorrem em dois terços dos pacientes com síndrome CWD, e elas em geral consistem em bócios multinodulares ou adenomas benignos, embora < 10% dos pacientes possam ter um carcinoma folicular da tireoide. Anormalidades mamárias ocorrem em > 75% dos pacientes e consistem em doença fibrocística ou adenocarcinomas. A investigação e o tratamento dos tumores CWD são semelhantes aos de pacientes sem CWD.

Genética e rastreamento A síndrome CWD é geneticamente heterogênea, e são reconhecidos seis tipos (CWD1 a 6) **(Quadro 408.2)**. A CWD é devida a mutações do gene homólogo da fosfatase e tensina deletadas no cromossomo 10 (*PTEN*), localizado no cromossomo 10q23.31. A CWD2 é causada por mutações no gene da subunidade B da succinato desidrogenase (SDHB), localizado no cromossomo 1p36.13; e a CWD3 é causada por mutações no gene *SDHD*, localizado no cromossomo 11q13.1. As mutações *SDHB* e *SDHD* também estão associadas com feocromocitoma. A CWD4 é causada por hipermetilação do gene Killin (*KLLN*), o promotor que compartilha o mesmo local de transcrição que *PTEN* no cromossomo 10q23.31. A CWD5 é causada por mutações no gene catalítico alfa do fosfatidilinositol 3-quinase (*PIK3CA*) no cromossomo 3q26.32, e a CWD6 é causada por mutações do gene homólogo 1 (*AKT1*) do oncogene viral do timoma V-Akt murino no cromossomo 14q32.33. O rastreamento de anormalidades da tireoide requer a ultrassonografia cervical e aspiração por agulha fina com análise da citologia celular.

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT (VER TAMBÉM CAP. 426e)

Manifestações clínicas A síndrome de McCune-Albright (SMA) é caracterizada pela tríade de displasia fibrosa poliostótica, que pode estar associada com raquitismo hipofosfatêmico; pigmentação cutânea café com leite; e puberdade precoce periférica; outras anormalidades endócrinas incluem tireotoxicose, que podem estar associadas com bócio multinodular, tumores somatotróficos e síndrome de Cushing (devido a tumores suprarrenais). A investigação e o tratamento de cada endocrinopatia são semelhantes aos usados em pacientes sem SMA.

Genética e rastreamento A SMA é um distúrbio de mosaicismo que resulta de mutações pós-zigóticas nas células somáticas da subunidade α estimulante da proteína G (Gsα), codificada pelo gene *GNAS1*, localizado no cromossomo 20q13.32 **(Quadro 408.2)**. As mutações Gsα, que incluem Arg201Cys, Arg201His, Glu227Arg ou

Glu227His, são ativadoras e encontradas apenas em células de tecidos anormais. O rastreamento para hiperfunção de glândulas endócrinas relevantes e desenvolvimento de hipofosfatemia, que pode estar associada com concentrações séricas elevadas do fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23), é realizado em pacientes com SMA.

AGRADECIMENTOS

O autor é grato ao Medical Research Council (UK) pelo apoio e à Tracey Walker pela digitação do manuscrito.

409

Síndromes poliendócrinas autoimunes

Peter A. Gottlieb

As síndromes de deficiência poliglandular têm recebido diferentes nomes, refletindo um amplo espectro de distúrbios que vêm sendo associados com essas síndromes e a heterogeneidade de suas apresentações clínicas. O nome usado neste capítulo para tal grupo de distúrbios é *síndrome poliendócrina autoimune* (SPA). De modo geral, esses distúrbios são divididos em duas categorias principais, SPA tipo 1 (SPA-1) e SPA tipo 2 (SPA-2). Alguns grupos ainda subdividiram a SPA-2 em SPA tipo 3 (SPA-3) e SPA tipo 4 (SPA-4), dependendo do tipo de autoimunidade envolvida. Para a maioria, tal classificação adicional não ajuda a nossa compreensão da patogênese da doença ou a prevenção de complicações em pacientes individuais. É importante observar que há muitas associações de doenças neuroendócrinas incluídas nessas síndromes, sugerindo que embora o distúrbio autoimune subjacente envolva predominantemente alvos endócrinos, ele não exclui outros tecidos. As associações de doenças encontradas em SPA-1 e SPA-2 são resumidas no Quadro 409.1. A compreensão de tais síndromes e suas manifestações pode levar ao diagnóstico precoce e ao tratamento de distúrbios adicionais em pacientes e membros de sua família.

QUADRO 409.1 **ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS COM SÍNDROMES POLIENDÓCRINAS AUTOIMUNES**

Síndrome poliendócrina autoimune tipo 1	Síndrome poliendócrina autoimune tipo 2	Outros distúrbios poliendócrinos autoimunes
Endócrina	**Endócrina**	IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X)
Doença de Addison	Doença de Addison	Tumores tímicos
Hipoparatireoidismo	Diabetes tipo 1	Anticorpos antirreceptor de insulina
Hipogonadismo	*Doença de Graves ou tireoidite autoimune*	Síndrome POEMS
Doença de Graves ou tireoidite autoimune	*Hipogonadismo*	Síndrome insulínica autoimune (síndrome de Hirata)
Diabetes tipo 1		Deficiência combinada de hormônios hipofisários (CPHD) de adulto com autoanticorpos anti-Pit1 Síndrome de Kearns-Sayre Síndrome DIDMAOS
Não endócrina	**Não endócrina**	Rubéola congênita associada com tireoidite e/ou diabetes
Candidíase mucocutânea	Doença celíaca, dermatite	

	herpetiforme
Hepatite crônica ativa	Anemia perniciosa
Anemia perniciosa	Vitiligo
Vitiligo	*Alopecia*
Asplenismo	*Miastenia gravis*
Displasia ectodérmica	*Deficiência de IgA*
Alopecia	*Doença de Parkinson*
Síndromes de má absorção	*Trombocitopenia idiopática*
Deficiência de IgA	

Abreviações: DIDMAOS, *d*iabetes *i*nsípido, *d*iabetes *m*elito, *a*trofia óptica bilateral progressiva e *s*urdez neurossensorial; POEMS, *p*olineuropatia, *o*rganomegalia (fígado, boca, linfonodos) , *e*ndocrinopatia, proteína *M (*monoclonal) e alterações cutâneas (*skin*); IgA, imunoglobulina A.
Nota: As condições em *itálico* indicam distúrbios menos comuns.

SPA-1

A SPA-1 (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 240300) também tem sido chamada de poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED). A candidíase mucocutânea, o hipoparatireoidismo e a doença de Addison formam os três maiores componentes deste distúrbio. Contudo, como resumido no **Quadro 409.1**, muitos outros sistemas orgânicos podem ser envolvidos com o tempo. A SPA-1 é rara, com menos de 500 casos relatados na literatura. É um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *AIRE* (gene regulador autoimune) encontrado no cromossomo 21. Esse gene é mais expresso nas células epiteliais medulares tímicas (mTECs), onde elas parecem controlar a expressão de autoantígenos tissulares específicos (p. ex., insulina). A deleção desse regulador leva à diminuição da expressão dos autoantígenos tissulares específicos e supõe-se que permita as células T autorreativas evitarem a deleção clonal que ocorre normalmente durante a maturação das células T no timo. O gene *AIRE* também é expresso nas células epiteliais encontradas nos órgãos linfoides periféricos, mas o seu papel em tais células extratímicas permanece controverso. Inúmeras mutações têm sido descritas nesse gene, e há uma frequência maior dentro de certos grupos étnicos incluindo judeus iranianos, habitantes da Sardenha, finlandeses, noruegueses e irlandeses.

Manifestações clínicas A SPA-1 se desenvolve muito cedo na vida, frequentemente na infância **(Quadro 409.2)**. A candidíase mucocutânea crônica sem sinais de doença sistêmica costuma ser a primeira manifestação. Ela afeta a boca e as unhas mais do que a pele e o esôfago. A candidíase oral crônica pode resultar em doença atrófica com áreas sugestivas de leucoplaquia, que pode trazer risco de carcinoma futuro. A etiologia está associada com autoanticorpos anticitocina (anti-IL-17A, IL-17F e IL-22) relacionados com células T auxiliares (T_H) 17 T e produção reduzida dessas citocinas pelas células mononucleares do sangue periférico. O hipoparatireoidismo geralmente se desenvolve a seguir, seguido por insuficiência suprarrenal. O tempo desde o desenvolvimento de um componente do distúrbio até o próximo pode ser de muitos anos, e a ordem de aparecimento da doença é variável.

QUADRO 409.2 COMPARAÇÃO DA SPA-1 E DA SPA-2

SPA-1	SPA-2
Início precoce: infância	Início tardio
Irmãos frequentemente afetados e em risco	Múltiplas gerações
Distribuição sexual equivalente	Mulheres mais afetadas do que homens
Monogênica: gene *AIRE*, cromossomo 21, autossômica recessiva	Poligênica: *HLA*, *MICA*, *PTNP22*, *CTLA4*
Não associado com HLA por toda a síndrome, algum risco de componentes específicos	Associada a DR3/DR4; outras associações com gene HLA classe III observadas
Autoanticorpos contra interferons tipo 1 e IL-17 e IL-22	Nenhum autoanticorpo para citocinas
Autoanticorpos para órgãos-alvo específicos	Autoanticorpos para órgãos-alvo específicos
Asplenismo	Nenhuma imunodeficiência definida
Candidíase mucocutânea	Associação com outros distúrbios imunológicos não endócrinos como *miastenia gravis* e púrpura trombocitopênica idiopática

Abreviações: IL, interleucina; SPA, síndrome poliendócrina autoimune; AIRE, gene regulador autoimune; HLA antígeno leucocitário humano.

A candidíase crônica está quase sempre presente e não é muito responsiva ao tratamento. O hipoparatireoidismo é encontrado em > 85% dos casos, e a doença de Addison é encontrada em quase 80%. A insuficiência gonadal parece afetar mulheres mais do que homens (70% vs. 25%, respectivamente), e a hipoplasia do esmalte dentário também ocorre com frequência (77% dos pacientes). Outros distúrbios endócrinos que ocorrem com menos frequência incluem diabetes tipo 1 (23%) e doença autoimune da tireoide (18%). As manifestações não endócrinas que se apresentam menos frequentemente incluem alopecia (40%), vitiligo (26%), má absorção intestinal (18%), anemia perniciosa (31%), hepatite crônica ativa (17%) e distrofia das unhas. Uma manifestação debilitante e incomum do distúrbio é o desenvolvimento de diarreia/constipação refratária que pode estar relacionada à destruição de células enterocromafins ou tipo-enterocromafins mediada por autoanticorpos. As taxas de incidência de muitos desses distúrbios atingem um pico na primeira ou segunda década de vida, mas os componentes individuais da doença continuam a surgir ao longo do tempo. Portanto, as taxas de prevalência podem ser maiores do que o relatado originalmente.

Diagnóstico O diagnóstico de SPA-1 em geral é feito clinicamente quando dois ou três dos distúrbios componentes principais são encontrados em um paciente. Irmãos de indivíduos com SPA-1 devem ser considerados afetados mesmo se apenas um distúrbio for detectado devido à conhecida hereditariedade da síndrome. A análise genética do gene *AIRE* deve ser realizada para identificar mutações. O sequenciamento inicial pode detectar as mutações comuns, mas as mutações raras são observadas continuamente, e uma análise genética a princípio negativa não deve dissuadir o médico do diagnóstico clínico até que um sequenciamento mais extenso do DNA possa ser realizado. A detecção do anticorpo anti-interferon α e anti-interferon o pode identificar quase 100% dos casos com SPA-1. O autoanticorpo surge independentemente do tipo de mutação do gene *AIRE* e não é encontrado em outros distúrbios autoimunes.

O diagnóstico de cada distúrbio subjacente deve ser feito com base em suas apresentações clínicas típicas **(Quadro 409.3)**. A candidíase mucocutânea pode se apresentar por todo o trato gastrintestinal, e pode ser detectada na mucosa oral ou de amostras fecais. A avaliação por um gastrenterologista para examinar o esôfago à procura de candidíase ou uma estenose secundária pode ser considerada com base nos sintomas. Outras manifestações gastrintestinais de SPA-1, incluindo má absorção e constipação, também podem trazer esses jovens pacientes à atenção dos gastrenterologistas para a primeira avaliação. Os achados específicos do exame físico de hiperpigmentação, vitiligo, alopecia, tetania e sinais de hiper ou hipotireoidismo devem ser considerados como sinais de desenvolvimento de distúrbios componentes.

QUADRO 409.3 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ACOMPANHAMENTO RECOMENDADO PARA SPA-1 E SPA-2**

Doença componente	Avaliação recomendada
SPA-1	
Doença de Addison	Sódio, potássio, ACTH, cortisol, autoanticorpos para 21 e 17-hidroxilase
Diarreia	História
Displasia ectodérmica	Exame físico
Hipoparatireoidismo	Cálcio sérico, fosfato, PTH
Hepatite	Provas de função hepática
Hipotireoidismo/doença de Graves	TSH; autoanticorpos antitireoperoxidase e/ou tireoglobulina e Ac antirreceptor de TSH
Hipogonadismo masculino	FSH/LH, testosterona
Má absorção	Exame físico, autoanticorpos anti-IL-17 e anti-IL-22
Candidíase mucocutânea	Exame físico, esfregaço da mucosa, amostras fecais
Constipação	História
Insuficiência ovariana	FSH/LH, estradiol
Anemia perniciosa	Hemograma completo, níveis de vitamina B_{12}
Atrofia esplênica	Esfregaço sanguíneo para corpos de Howell-Jolly; contagem de plaquetas; ultrassonografia se positivo
Diabetes tipo 1	Glicose, hemoglobina A1c, autoanticorpos associados ao diabetes (insulina, GAD65, IA-2, ZnT8)

SPA-2	
Doença de Addison	Autoanticorpo anti-21-hidroxilase, teste de estimulação do ACTH se positivo
Alopecia	Exame físico
Hiper ou hipotireoidismo autoimune	TSH; autoanticorpo antitireoperoxidase e/ou tireoglobulina, Ac antirreceptor de TSH
Doença celíaca	Autoanticorpo antitransglutaminase; biópsia do intestino delgado se positivo
Ataxia cerebelar	Ditada por sinais e sintomas da doença
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica	Ditada por sinais e sintomas da doença
Hipofisite	Ditada por sinais e sintomas da doença, autoanticorpo anti-Pit1
Bloqueio cardíaco idiopático	Ditada por sinais e sintomas da doença
Deficiência de IgA	Nível de IgA
Miastenia gravis	Ditada por sinais e sintomas da doença, Ac antiacetilcolinesterase
Miocardite	Ditada por sinais e sintomas da doença
Anemia perniciosa	Autoanticorpo anticélulas parietais Hemograma completo, níveis de vitamina B_{12} se positivo
Serosite	Ditada por sinais e sintomas da doença
Síndrome da pessoa rígida	Ditada por sinais e sintomas da doença
Vitiligo	Exame físico, polimorfismo NALP-1

Abreviações: Ac, anticorpo; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo-estimulante; IL, interleucina; LH, hormônio luteinizante; PTH, paratormônio; SPA, síndrome poliendócrina autoimune; TSH, hormônio estimulante da tireoide; Ig, imunoglobulina.

O desenvolvimento de ensaios para autoanticorpos específicos das doenças pode ajudar a confirmar a doença e também detectar o risco de doença futura. Por exemplo, quando possível, a detecção de anticorpos anticitocina para interleucina (IL) 17 e IL-22 confirmaria o diagnóstico de candidíase mucocutânea por SPA-1. A presença de anticorpo anti-21-hidroxilase ou anticorpo anti-17-hidroxilase (que podem ser encontrados mais comumente na insuficiência suprarrenal associada com SPA-1) confirmaria a presença ou o risco de doença de Addison. Outros autoanticorpos encontrados no diabetes tipo 1 (p. ex., anti-GAD65), na anemia perniciosa e em outras condições componentes devem ser rastreados regularmente (6 a 12 meses de intervalo, dependendo da idade do indivíduo).

Os testes laboratoriais, incluindo um painel metabólico completo, fósforo e magnésio, hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; matinal), hemoglobina A1c, vitamina B_{12} plasmática e hemograma completo com esfregaço periférico buscando corpos de Howell-Jolly (asplenismo), também devem ser realizados nesse momento. A detecção de achados físicos ou resultados de exames anormais deve estimular exames subsequentes de sistemas orgânicos relevantes (p. ex., a presença de corpos de Howell-Jolly indica a necessidade de ultrassonografia do baço).

TRATAMENTO SPA-1

A terapia de componentes individuais da doença é realizada como delineado em outros capítulos relevantes. A reposição de hormônios deficientes (p. ex., suprarrenal, pâncreas, ovários/testículos) irá tratar a maioria das endocrinopatias observadas. Vários aspectos peculiares merecem ênfase especial. A insuficiência suprarrenal pode ser mascarada pelo hipotireoidismo primário por prolongar a meia-vida do cortisol. O alerta, portanto, é que a terapia de reposição com hormônio tireoidiano pode precipitar uma crise suprarrenal em indivíduos não diagnosticados. Por conseguinte, todos os pacientes com hipotireoidismo e possibilidade de SPA devem ser rastreados para insuficiência suprarrenal para permitir o tratamento com glicocorticoides antes do início da reposição do hormônio tireoidiano. O tratamento da candidíase mucocutânea com cetoconazol em um indivíduo com insuficiência suprarrenal subclínica também pode precipitar uma crise suprarrenal. Além disso, a candidíase mucocutânea pode ser difícil de erradicar completamente. Vários casos de envolvimento da doença podem exigir terapia sistêmica imunomoduladora, mas isso não costuma ser necessário.

SPA-2

A SPA-2 (OMIM 269200) é mais comum do que a SPA-1, com uma prevalência de 1 em 100.000. Ela tem um viés de gênero e ocorre mais em pacientes do sexo feminino, com uma proporção de pelo menos 3:1 comparada com pacientes do sexo masculino. Em contraste com a SPA-1, a SPA-2 costuma iniciar na idade adulta, com um pico de incidência entre 20 e 60 anos de idade. Ela mostra uma herança familiar de múltiplas gerações **(Quadro 409.2)**. A presença de duas ou mais das seguintes deficiências endócrinas no mesmo paciente define a presença de SPA-2: insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison, 50 a 70%), doença de Graves ou tireoidite autoimune (15 a 69%), diabetes melito tipo 1 (T1D; 40 a 50%) e hipogonadismo primário. As condições autoimunes frequentemente associadas incluem doença celíaca (3 a 15%), *miastenia gravis*, vitiligo, alopecia, serosite e anemia perniciosa. Essas condições ocorrem com frequência aumentada em pacientes afetados, mas também são encontradas nos membros da sua família **(Quadro 409.3)**.

Considerações genéticas O fator de risco decisivo para SPA-2 foi localizado nos genes do complexo do antígeno linfocitário humano (HLA) cromossomo 6. A insuficiência suprarrenal primária na SPA-2, mas não SPA-1, é fortemente associada com HLA-DR3 e HLA-DR4. Outros genes e alelos de classe I e II, como HLA-B8, HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e o subtipo HLA-DR como DRB1*0404, parecem contribuir para a suscetibilidade à doença específica ao órgão **(Quadro 409.4)**. As doenças associadas ao HLA-B8 e HLA-DR3 incluem deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA), dermatomiosite juvenil, dermatite herpetiforme, alopecia, esclerodermia, púrpura trombocitopênica autoimune, hipofisite, osteopenia metafisária e serosite.

QUADRO 409.4 **ASSOCIAÇÃO DA SPA-2 E OUTROS DISTÚRBIOS POLIENDÓCRINOS**

Doença	Associação HLA	Fator precipitante	Mecanismo	Autoantígeno
Doença de Graves	DR3	Iodo Anti-CD52	Anticorpo	Receptor do TSH
Miastenia gravis	DR3, DR7	Timoma Penicilamina	Anticorpo	Receptor de acetilcolina
Receptor anti-insulina	?	LES ou outra doença autoimune	Anticorpo	Receptor de insulina
Hipoparatireoidismo	?	?	Anticorpo	Inibidor da superfície celular
Síndrome autoimune da insulina	DR4, DRB1*0406	Metimazol Drogas contendo sulfidrila	Anticorpo	Insulina
Doença celíaca	DQ2/DQ8	Dieta com glúten	Célula T	Transglutaminase
Diabetes tipo 1	DR3/DR4 DQ2/DQ8	? Rubéola congênita	Célula T	Insulina, GAD65, IA-2, ZnT8, IGRP
Doença de Addison	DR3/DR4 DRB1*0404	Desconhecido	Célula T	21-hidroxilase P450-5cc
Tireoidite	DR3/DQB1*0201 DQA1*0301	Iodo Interferon α	Célula T	Tireoglobulina Tireo peroxidase
Anemia perniciosa	?	?	Célula T	Fator intrínseco H^+/K^+/ATPase
Vitiligo	?	Melanoma Antígeno de imunização	?	Melanócito
Disgenesia cromossômica – trissomia do 21 e síndrome de Turner	DQA1*0301	?	?	Tireoide, ilhotas, transglutaminase
Hipofisite	?	Pit-1, TDRD6	?	Hipófise, Pit-1

Abreviações: LES, lúpus eritematoso sistêmico; SPA, síndrome poliendócrina autoimune; TSH, hormônio estimulante da tireoide; ATPase, adenosina trifosfatase.

Vários outros genes imunes foram propostos como associados com a doença de Addison e, portanto, com SPA-2 **(Quadro 409.3)**. O alelo "5.1" de um gene do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) é uma molécula HLA atípica classe I MIC-A. O alelo MIC-A5.1 tem uma associação muito forte com a doença de Addison que não é justificada pelo desequilíbrio da ligação com DR3 ou DR4. O seu papel é complicado porque certos genes HLA classe I podem compensar esse efeito. A fosfotirosina-fosfatase (PTPN22) codifica para um polimorfismo em uma proteína tirosina fosfatase, que age na via de sinalização intracelular nos linfócitos T e B. Ele foi implicado em T1D, doença de Addison e outras condições autoimunes. O linfócito T citotóxico, antígeno 4 (CTLA4) é um receptor na superfície da célula T que modula o estado de ativação da célula como parte da via do sinal 2. Polimorfismos desse gene parecem causar uma regulação para baixo da expressão do receptor da superfície celular, levando a uma ativação e proliferação diminuída da célula T. Isso parece contribuir para a enfermidade na doença de Addison e potencialmente outros componentes de SPA-2. As variantes alélicas da IL-Rα são ligadas ao desenvolvimento de T1D e doença autoimune da tireoide e poderiam contribuir para o fenótipo de SPA-2 em certos indivíduos.

Diagnóstico Quando um dos distúrbios componentes está presente, um segundo distúrbio associado ocorre mais comumente do que na população em geral **(Quadro 409.3)**. Há controvérsias quanto aos testes a serem usados e com que frequência rastrear indivíduos para a doença. Uma forte história familiar de autoimunidade deve levantar suspeita em um indivíduo com um componente diagnóstico inicial. O desenvolvimento de uma forma mais rara de autoimunidade, como a doença de Addison, deve incentivar um rastreamento mais extenso de outros distúrbios ligados comparados com o diagnóstico de doença autoimune da tireoide, o qual é relativamente comum.

Os autoanticorpos circulantes, como discutido anteriormente, podem preceder o desenvolvimento da doença em muitos anos, mas permitem ao clínico acompanhar o paciente e identificar a instalação da doença nos seus primórdios **(Quadros 409.3 e 409.4)**. Para cada um dos componentes endócrinos do distúrbio, ensaios adequados dos autoanticorpos são listados e, se positivos, devem desencadear testes fisiológicos para diagnosticar doença clínica ou subclínica. Para doença de Addison, anticorpos para 21-hidroxilase são altamente diagnósticos do risco de insuficiência suprarrenal. Contudo, os indivíduos podem levar muitos anos para desenvolver hipoadrenalismo evidente. O rastreamento de pacientes positivos para anticorpos anti-21-hidroxilase pode ser realizado medindo o ACTH e o cortisol matinal anualmente. Valores crescentes de ACTH com o tempo ou baixo cortisol matinal em associação com sinais ou sintomas de insuficiência suprarrenal devem estimular a investigação por teste de estimulação da cosintropina **(Cap. 406)**. T1D pode ser rastreado pela mensuração dos autoanticorpos incluindo anti-insulina, anti-GAD65, anti-IA-2 e anti-ZnT8. O risco de progressão para doença pode ser baseado no número de autoanticorpos e, em alguns casos, no título (autoanticorpo anti-insulina), bem como em outros fatores metabólicos (comprometimento da tolerância à glicose oral). O National Institutes of Health patrocinou estudos com grupos como o Type 1 Diabetes TrialNet que está rastreando membros de primeiro e segundo grau da família para esses autoanticorpos e identificando indivíduos pré-diabéticos que podem se qualificar para estudos de intervenção com o objetivo de alterar o curso da doença antes da sua instalação.

Os testes de rastreamento para doença da tireoide podem incluir autoanticorpos antitireoperoxidase ou antitireoglobulina ou anticorpos antirreceptor de TSH para a doença de Graves. As medições anuais de TSH podem então ser usadas para acompanhar esses indivíduos. A doença celíaca pode ser rastreada usando o teste do anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTg). Para aqueles com < 20 anos de idade, deve ser realizado o teste a cada 1 a 2 anos, enquanto o teste menos frequente está indicado após os 20 anos porque a maioria dos indivíduos que desenvolve doença celíaca tem o anticorpo precocemente. O resultado positivo do teste de anticorpo tTg deve ser confirmado pela repetição do teste, seguido por biópsia do intestino delgado para documentar alterações patológicas da doença celíaca. Muitos pacientes têm doença celíaca assintomática que é, todavia, associada com osteopenia e comprometimento do crescimento. Se não tratada, a doença celíaca sintomática tem sido associada com aumento do risco de neoplasia gastrintestinal, sobretudo linfoma.

O conhecimento das associações particulares da doença deve orientar outros testes de autoanticorpo ou de laboratório. Uma história completa e um exame físico devem ser realizados a cada 1 a 3 anos, incluindo hemograma, painel metabólico, TSH e níveis de vitamina B_{12} para rastrear as possíveis anormalidades. Testes mais específicos devem ser baseados em achados específicos da história e do exame físico.

TRATAMENTO SPA-2

Com exceção da doença de Graves, o manejo de cada um dos componentes endócrinos da SPA-2 envolve a reposição hormonal e é abordado em detalhes nos capítulos sobre doença da suprarrenal **(Cap. 406)**, tireoide **(Cap. 405)**, gônadas **(Caps. 411 e 412)** e paratireoide **(Cap. 424)**. Como observado para SPA-1, a insuficiência suprarrenal pode ser mascarada pelo hipotireoidismo primário e deve ser considerada e tratada como discutido anteriormente. Em pacientes com T1D, a redução da necessidade de insulina ou hipoglicemia, sem causas secundárias óbvias, pode indicar o surgimento de insuficiência suprarrenal. A hipocalcemia em pacientes com SPA-2 é mais provavelmente devida à má absorção do que ao hipoparatireoidismo.

A imunoterapia para doença endócrina autoimune tem sido reservada para T1D, na maioria dos casos, refletindo a carga vitalícia da doença para o paciente e para a sociedade. Embora várias imunoterapias (p. ex., anti-CD3 modificado, rituximabe, abatacept) possam prolongar a fase de lua de mel do T1D, nenhuma atingiu sucesso em longo prazo. A pesquisa ativa usando novas abordagens e terapia combinada pode alterar o tratamento dessa doença ou de outras condições autoimunes que compartilham vias similares. Além disso, o tratamento da doença subclínica diagnosticada pela presença de autoanticorpos pode fornecer um mecanismo para impedir o desenvolvimento de doença clinicamente manifesta e é o tema de pesquisa ativa básica e clínica.

IPEX

A desregulação *i*mune, *p*oliendocrinopatia, *e*nteropatia ligada ao *X* (IPEX; OMIM 304790) é um raro distúrbio recessivo ligado ao X. O início da doença ocorre na infância e é caracterizado por enteropatia grave, T1D e doença cutânea, bem como uma associação variável com vários outros distúrbios autoimunes. Muitos bebês morrem dentro dos primeiros dias de vida, mas o curso é variável, com algumas crianças sobrevivendo por 12 a 15 anos. O início precoce de T1D, com frequência ao nascer, é altamente sugestivo do diagnóstico porque quase 80% dos pacientes com IPEX desenvolvem T1D. Embora o tratamento dos distúrbios individuais possa melhorar temporariamente a situação, o tratamento da deficiência imune subjacente é necessário e inclui terapia imunossupressora, em geral seguida por transplante de células-tronco hematopoiéticas. O transplante é a única forma de salvar a vida e pode ser totalmente curativo por normalizar o desequilíbrio do sistema imune encontrado neste distúrbio.

A IPEX é causada por mutações no gene *FOXP3*, que também sofre mutação no camundongo Scurfy, um modelo animal que compartilha muito do fenótipo dos pacientes com IPEX. O fator de transcrição *FOXP3* é expresso nas células T regulatórias designadas CD4+CD25+FOXP3+ (Treg). A falta desse fator causa uma deficiência profunda dessa população Treg e resulta em autoimunidade exuberante devido à falta de tolerância periférica fornecida normalmente por essas células. Certas mutações podem levar a várias formas de expressão da síndrome completa, e há raros casos nos quais o gene *FOXP3* está intacto, mas outros genes envolvidos nessa via (p. ex., CD25, IL-2Rα) podem ser causativos.

TUMORES TÍMICOS

Os timomas e a hiperplasia tímica estão associados com várias doenças autoimunes, a mais comum sendo *miastenia gravis* (44%) e aplasia de eritrócitos (20%). A doença de Graves, a T1D e a doença de Addison também podem estar associadas com tumores tímicos. Pacientes com *miastenia gravis* e timoma podem ter autoanticorpos únicos antirreceptor de acetilcolina. Muitos timomas não expressam o *AIRE* dentro do timoma, e isso pode ser um fator potencial no desenvolvimento de autoimunidade. Em apoio a esse conceito, o timoma é a outra doença com desenvolvimento “frequente” de anticorpos anticitocina e candidíase mucocutânea em adultos. A maioria dos tumores é maligna, e remissões temporárias da condição autoimune podem ocorrer com a ressecção do tumor.

ANTICORPOS ANTIRRECEPTOR DE INSULINA

Esse é um distúrbio muito raro no qual a resistência grave à insulina (tipo B) é causada pela presença de anticorpos antirreceptor de insulina. Está associado com acantose *nigricans*, que também pode estar associada com outras formas menos graves de resistência à insulina. Cerca de um terço dos pacientes têm uma doença autoimune associada, como o lúpus eritematoso sistêmico ou a síndrome de Sjögren. Portanto, a presença de fatores antinucleares, velocidade de hemossedimentação elevada, hiperglobulinemia, leucopenia e hipocomplementenemia podem acompanhar a apresentação. A presença de autoanticorpos antirreceptor de insulina leva a uma acentuada resistência à insulina, exigindo mais de 100.000 unidades de insulina diariamente, com controle apenas parcial da hiperglicemia. Os pacientes também podem ter hipoglicemia grave devido à ativação parcial do receptor de insulina pelo anticorpo. O curso da doença é variável, e muitos pacientes têm tido remissões espontâneas. A terapia dirigida aos linfócitos B incluindo rituximabe, ciclofosfamida e pulsoterapia com corticosteroides pode induzir remissão da doença.

SÍNDROME INSULÍNICA AUTOIMUNE (SÍNDROME DE HIRATA)

A síndrome insulínica autoimune, associada com a doença de Graves e a terapia com metimazol (ou outras medicações contendo sulfidrila), é de particular interesse devido a uma associação notavelmente forte com um haplótipo HLA específico. Tais pacientes com títulos elevados de autoanticorpos anti-insulina em geral apresentam hipoglicemia. No Japão, a doença é restrita aos indivíduos HLA-DR4-positivos com DRB1*0406. Curiosamente, um relato recente demonstrou que 5 em cada 6 pacientes brancos em uso de ácido lipoico (grupo sulfidrila) que desenvolveram síndrome insulínica autoimune eram primariamente DRB1*0403 (que está relacionado com DRB1*0406); o sexto era DRB1*0406. Na síndrome de Hirata, os autoanticorpos anti-insulina costumam ser policlonais. A descontinuação da medicação em geral leva à resolução da síndrome ao longo do tempo.

SÍNDROME POEMS

Os pacientes com a síndrome POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia (fígado, baço, linfonodos), *e*ndocrinopatia, proteína *M* *(*monoclonal) e alterações cutâneas [s*kin*]; também conhecida como síndrome Crown-Fukase; OMIM 192240) geralmente se apresentam com uma polineuropatia sensorimotora progressiva, diabetes melito (50%), insuficiência gonadal primária (70%) e uma discrasia de células plasmáticas com lesões ósseas escleróticas. Os achados associados podem ser hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e hiperpigmentação. Os pacientes costumam se apresentar na quinta a sexta década de vida e têm uma sobrevida média após o diagnóstico de menos de três anos. A síndrome é assumida como secundária às imunoglobulinas circulantes, mas os pacientes têm excesso de fator de crescimento do endotélio vascular, bem como níveis elevados de outras citocinas inflamatórias como IL-1β, IL-6 e fator de necrose tumoral α. Uma pequena série de pacientes tem sido tratada com talidomida, levando a uma diminuição no fator de crescimento do endotélio vascular. A hiperglicemia responde a pequenas doses de insulina subcutânea. O hipogonadismo é devido à doença gonadal primária com níveis plasmáticos elevados de hormônio estimulante dos folículos e hormônio luteinizante. A resolução temporária das características da síndrome POEMS, incluindo a normalização da glicemia, pode ocorrer após radioterapia para lesões localizadas ósseas por células plasmáticas ou após quimioterapia, talidomida, plasmaférese, transplante autólogo de células-tronco ou tratamento com ácido all-*trans*-retinoico.

OUTROS DISTÚRBIOS

Outros distúrbios podem exibir deficiências poliendócrinas, incluindo síndrome de Kearns-Sayre, DIDMAOS (*d*iabetes *i*nsípido, *d*iabetes *m*elito, *a*trofia óptica bilateral progressiva e *s*urdez neurossensorial; também chamada de síndrome de Wolfram), síndrome de Down ou trissomia do 21 (OMIM 190685), síndrome de Turner (monossomia X, 45,X) e rubéola congênita.

A síndrome de Kearns-Sayre (OMIM 530000) é um raro distúrbio do DNA mitocondrial caracterizado por anormalidades miopáticas que levam à oftalmoplegia e fraqueza progressiva em associação com várias anormalidades endócrinas, incluindo hipoparatireoidismo, insuficiência gonadal primária, diabetes melito e hipopituitarismo. Inclusões mitocondriais cristalinas são encontradas em amostras de biópsia muscular, e tais inclusões também foram observadas no cerebelo. Anticorpos antiparatireoide não foram descritos; contudo, anticorpos contra a adeno-hipófise e contra o músculo estriado foram identificados, e a doença pode ter componentes autoimunes. Essas mutações no DNA mitocondrial ocorrem esporadicamente e não parecem estar associadas com uma síndrome familiar.

A síndrome de Wolfram (OMIM 222300, cromossomo 4; OMIM 598500, mitocondrial) é uma rara doença autossômica recessiva também chamada DIDMAOS. Distúrbios neurológicos e psiquiátricos são proeminentes na maioria dos pacientes e podem causar grave incapacidade. A doença é causada por defeitos na wolframina, uma proteína transmembrana de 100 kDa que foi localizada no retículo endoplasmático e é encontrada no tecido neuronal e neuroendócrino. A sua expressão induz a atividade dos canais iônicos com um aumento resultante no cálcio intracelular e pode ter um papel importante na homeostase do cálcio intracelular. A síndrome de Wolfram parece ser um processo neurodegenerativo lentamente progressivo das células beta pancreáticas. O diabetes melito e a atrofia óptica estão presentes em todos os casos relatados, mas a expressão das outras características é variável.

A síndrome de Down, ou trissomia do 21 (OMIM 190685), está associada com o desenvolvimento de T1D, tireoidite e doença celíaca. Pacientes com síndrome de Turner também parecem estar em maior risco de desenvolvimento de doença da tireoide e doença celíaca. É recomendado rastrear regularmente pacientes com trissomia do 21 e síndrome de Turner para doenças autoimunes associadas.

SEÇÃO 2

ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA

410

Distúrbios do desenvolvimento sexual

John C. Achermann, J. Larry Jameson

O desenvolvimento sexual começa *in utero*, mas continua até a vida adulta com a concretização da maturidade sexual e capacidade reprodutiva. Os principais determinantes do desenvolvimento sexual podem ser divididos em três componentes: sexo cromossômico, sexo gonadal (determinação sexual) e sexo fenotípico (diferenciação sexual) **(Fig. 410.1)**. A ocorrência de variações em cada um desses estágios pode resultar em distúrbios (ou diferenças) do desenvolvimento sexual (DDS) **(Quadro 410.1)**. No período neonatal, cerca de 1 em 4.000 recém-nascidos necessita de investigação em função de genitália ambígua (atípica). É necessária uma avaliação urgente, visto que algumas causas, como hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC), podem estar associadas a crises suprarrenais potencialmente fatais. O apoio dos pais e uma comunicação clara sobre o diagnóstico e as opções de tratamento são essenciais. A participação de uma equipe multidisciplinar experiente é importante para aconselhamento, planejamento das investigações apropriadas e discussão sobre o bem-estar em longo prazo. Os DDS também podem se manifestar em outras idades e para uma variedade de profissionais de saúde. Com frequência, as formas mais sutis de disfunção gonadal (p. ex., síndrome de Klinefelter [SK], síndrome de Turner [ST]) são diagnosticadas posteriormente durante a vida do indivíduo por internistas. Como essas condições estão associadas a diversas consequências psicológicas, reprodutivas e médicas em geral, é preciso estabelecer um diálogo franco entre paciente e profissionais de saúde para assegurar a continuidade e a atenção a essas questões.

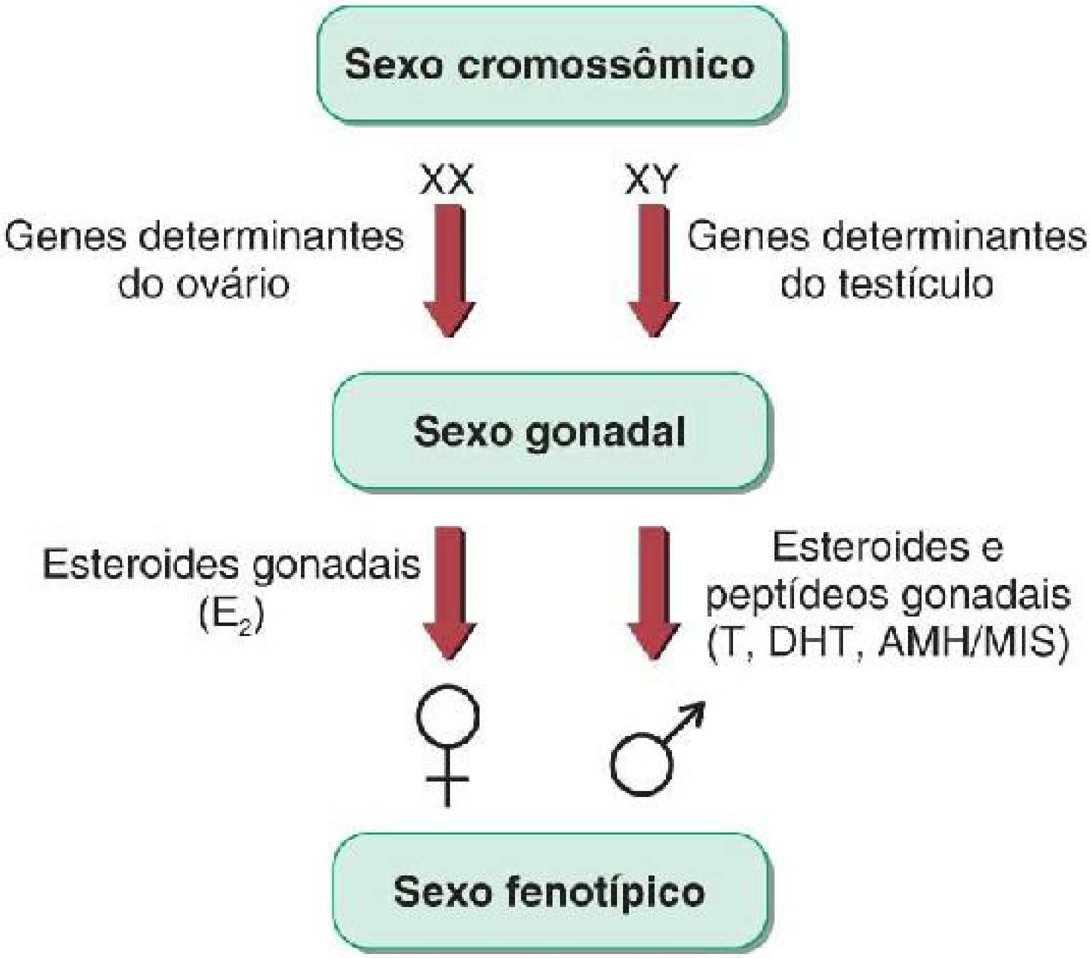
Sexo cromossômico
XX
XY
Genes determinantes do ovário
Genes determinantes do testículo
Sexo gonadal
Esteroides gonadais (E_2)
Esteroides e peptídeos gonadais (T, DHT, AMH/MIS)
♀
♂
Sexo fenotípico

FIGURA 410.1 **O desenvolvimento sexual pode ser dividido em três componentes principais: sexo cromossômico, sexo gonadal e sexo fenotípico.** DHT, di-hidrotestosterona; MIS, substância inibidora mülleriana (também conhecida como hormônio antimülleriano, AMH); T, testosterona.

QUADRO 410.1 **CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL (DDS)**

DDS dos cromossomos sexuais	DDS 46,XY (ver Quadro 410.3)	DDS 46,XX (ver Quadro 410.4)
47,XXY (síndrome de Klinefelter e variantes) 45,X (síndrome de Turner e variantes) Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mista) 46,XX/46,XY (quimerismo/mosaicismo)	**Distúrbios do desenvolvimento gonadal (testicular)** Disgenesia gonadal completa ou parcial (p. ex., SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH, MAP3K1) Comprometimento da função das células de Leydig fetais (p. ex., *SF1/NR5A1*, *CXorf6/MAMLD1*) DDS ovotesticular Regressão testicular **Distúrbios na síntese ou ação dos androgênios** Distúrbios na biossíntese de androgênios Receptor de LH (*LHCGR*) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Proteína reguladora aguda esteroidogênica (*StAR*) Clivagem da cadeia colateral do colesterol (*CYP11A1*) 3β-hidroxiesteroide desidrogenase II (*HSD3B2*)	**Distúrbios do desenvolvimento gonadal (ovariano)** Disgenesia gonadal DDS ovotesticular DDS testicular (p. ex., *SRY*+, dup *SOX9*, *RSPO1*) **Excesso de androgênio** Fetal 3β-hidroxiesteroide desidrogenase II (*HSD3*β*2*) 21-hidroxilase (*CYP21A2*) P450 oxidorredutase (*POR*) 11β-hidroxilase (*CYP11B1*) Mutações do receptor de glicocorticoides

	17α-hidroxilase/17,20-liase (*CYP17A1*) P450 oxidorredutase (*POR*) Citocromo b5 (*CYB5A*) 17β-hidroxiesteroide desidrogenase III (*HSD17B3*) 5α-redutase II (*SRD5A2*) Aldo-cetorredutase 1C2 (*AKR1C2*) Distúrbios da ação dos androgênios Síndrome da insensibilidade androgênica Fármacos e moduladores ambientais **Outros** Associações sindrômicas de desenvolvimento genital masculino Síndrome dos ductos müllerianos persistentes Síndrome do testículo evanescente Hipospadia isolada Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito Criptorquidia Influências ambientais	Fetoplacentário Deficiência de aromatase (*CYP19*) Deficiência de oxidorredutase (*POR*) Materno Tumores virilizantes maternos (p. ex., luteomas) Fármacos androgênicos **Outros** Associações sindrômicas (p. ex., anormalidades cloacais) Agenesia/hipoplasia mülleriana (p. ex., MRKH) Anormalidades uterinas (p. ex., MODY5) Atresia vaginal (p. ex., McKusick-Kaufman) Aderências labiais

Fonte: Modificado de IA Hughes: Arch Dis Child 91:554, 2006.

DESENVOLVIMENTO SEXUAL

O *sexo cromossômico*, definido por um cariótipo, descreve o complemento do cromossomo X e/ou Y (46,XY; 46,XX), que é estabelecido na fertilização. A presença de um cromossomo Y normal determina que ocorrerá o desenvolvimento dos testículos mesmo na presença de múltiplos cromossomos X (p. ex., 47,XXY ou 48,XXXY). A perda de um cromossomo X prejudica o desenvolvimento das gônadas (45,X ou o mosaicismo 45,X/46,XY). Os fetos sem cromossomo X (45,Y) não são viáveis.

O *sexo gonadal* refere-se às características histológicas e funcionais do tecido gonadal, como testículo ou ovário. A gônada embrionária é bipotencial e pode desenvolver-se (a partir de aproximadamente 42 dias de gestação) tanto em testículo quanto em ovário, dependendo dos genes expressos **(Fig. 410.2)**. O desenvolvimento do testículo é iniciado pela expressão do gene *SRY* do cromossomo Y (região determinante do sexo no cromossomo Y), que codifica um fator de transcrição do boxe HMG. O *SRY* é expresso transitoriamente nas células destinadas a se transformar em células de Sertoli e funciona como um comutador essencial para estabelecer a linhagem testicular. A mutação do *SRY* impede o desenvolvimento dos testículos nos indivíduos 46,XY, enquanto a translocação do *SRY* em indivíduos 46,XX é suficiente para induzir o desenvolvimento dos testículos e um fenótipo masculino. Outros genes são necessários para prosseguir com o desenvolvimento testicular. O *SOX9* (gene 9 do boxe HMG relacionado com *SRY*) sofre suprarregulação pelo *SRY* no testículo em desenvolvimento, porém é suprimido no ovário. O *WT1* (gene 1 relacionado com o tumor de Wilms) atua precocemente na via genética e regula a transcrição de vários genes, incluindo *SFI (NR5A1)*, *DAX1 (NROB1)* e *AMH* (que codifica a substância inibidora mülleriana [MIS]). O *SF1* codifica o fator esteroidogênico 1, um receptor nuclear que funciona em cooperação com outros fatores de transcrição para regular uma grande série de genes suprarrenais e gonadais, incluindo *SOX9* e muitos genes envolvidos na esteroidogênese. As mutações de *SF1* que causam perda de função são encontradas em cerca de 10% dos pacientes XY com disgenesia gonadal e comprometimento da androgenização. Em contrapartida, a duplicação de um gene relacionado *DAX1* também compromete o desenvolvimento testicular, revelando a notável sensibilidade da via de determinação do testículo aos efeitos de dosagem dos genes. As mutações com perda de função de *DAX1* causam hipoplasia suprarrenal, hipogonadismo hipogonadotrófico e disgenesia testicular. Além dos genes mencionados antes, estudos em humanos e camundongos indicam que pelo menos 30 outros genes também estão envolvidos no desenvolvimento das gônadas **(Fig. 410.2)**. Esses genes codificam um conjunto de moléculas sinalizadoras e fatores de crescimento parácrinos, além dos fatores de transcrição.

Embora o desenvolvimento ovariano tenha sido outrora considerado um processo "padrão", hoje está claro que genes específicos são expressos durante os estágios mais iniciais do desenvolvimento ovariano. Alguns desses fatores podem reprimir o desenvolvimento dos testículos (p. ex., WNTA4, R-espondina-1) **(Fig. 410.2)**. Uma vez formado o ovário, são necessários fatores adicionais para o desenvolvimento folicular normal (p. ex., receptor do hormônio folículo-estimulante [FSH], *GDF9*). A esteroidogênese no ovário exige o desenvolvimento de folículos que contenham células da granulosa e da teca circundando os ovócitos **(Cap. 412)**. Por conseguinte, a esteroidogênese ovariana é relativamente limitada até a puberdade.

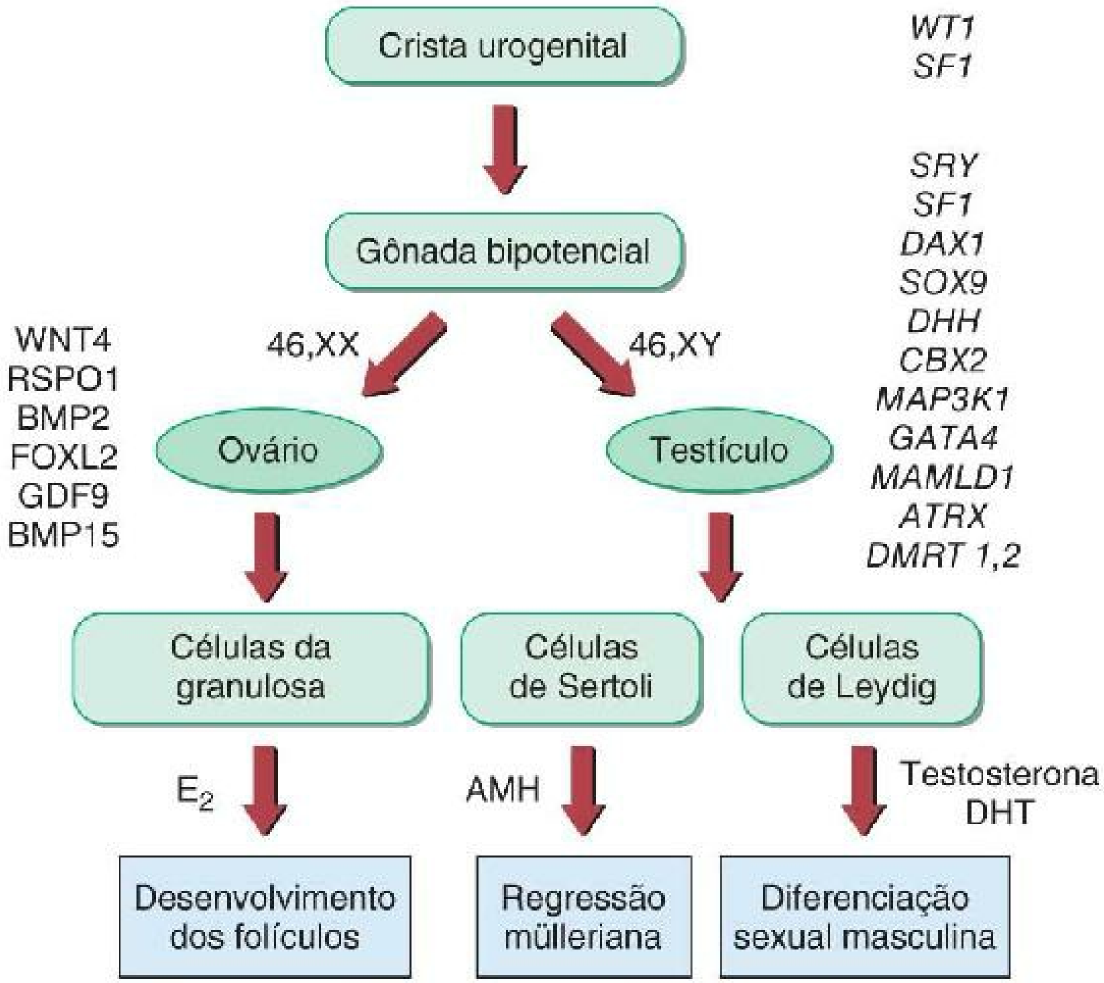
Crista urogenital
WT1
SF1
Gônada bipotencial
SRY
SF1
DAX1
SOX9
DHH
CBX2
MAP3K1
GATA4
MAMLD1
ATRX
DMRT 1,2
WNT4
RSPO1
BMP2
FOXL2
GDF9
BMP15
46,XX
46,XY
Ovário
Testículo
Células da granulosa
Células de Sertoli
Células de Leydig
E2
AMH
Testosterona
DHT
Desenvolvimento dos folículos
Regressão mülleriana
Diferenciação sexual masculina

FIGURA 410.2 A regulação gênica do desenvolvimento gonadal. AMH, hormônio antimülleriano (substância inibidora mülleriana); *ATRX*, α-talassemia, deficiência intelectual no X; BMP2 e 15, fatores morfogênicos do osso 2 e 15; *CBX2*, homólogo de cromoboxe 2; *DAX1*, reversão do sexo sensível à dosagem, hipoplasia suprarrenal congênita no cromossomo X, gene 1; *DHH, desert hedgehog*; DHT, di-hidrotestosterona; *DMRT 1,2*, fator de transcrição relacionado a MAB3 de duplo sexo 1,2; *FOXL2*, fator de transcrição *forkhead* L2; *GATA3*, proteína de ligação de GATA 4; GDF9, fator de diferenciação do crescimento 9; *MAMLD1*, domínio semelhante a *mastermind* contendo 1; *MAP3K1*, proteína-quinase quinase quinase ativada por mitógeno 1; RSPO1, R-espondina 1; *SF1*, fator esteroidogênico 1 (também conhecido como NR5A1); *SOX9*, gene do HMG-boxe relacionado ao *SRY* 9; *SRY*, região determinante do sexo no cromossomo Y; *WNT4*, sítio de integração 4 de MMTV tipo sem asas; *WT1*, gene relacionado ao tumor de Wilms 1.

As células germinativas também se desenvolvem de maneira dimórfica sexual. No ovário em desenvolvimento, as células germinativas primordiais (CGP) proliferam e entram em meiose, enquanto proliferam e, em seguida, sofrem parada mitótica no testículo em desenvolvimento. A entrada das CGP em meiose é iniciada pelo ácido retinoico, que ativa o gene *STRA8* (estimulado pelo ácido retinoico 8) e outros genes envolvidos na meiose. O testículo em desenvolvimento produz altos níveis de CYP26B1, uma enzima que degrada o ácido retinoico, impedindo a entrada das CGP em meiose. Cerca de 7 milhões de células germinativas estão presentes no ovário fetal no segundo trimestre, e um milhão permanece no nascimento. Apenas 400 sofrem ovulação durante a vida reprodutiva de uma mulher **(Cap. 412)**.

O *sexo fenotípico* refere-se às estruturas das genitálias externa e interna, bem como às características sexuais secundárias. O testículo em desenvolvimento libera hormônio antimülleriano (AMH; também conhecido como substância inibidora mülleriana [MIS]) pelas células de Sertoli e de testosterona pelas células de Leydig. O AMH é um membro da família do fator de crescimento transformador (TGF) β, que atua por meio de receptores específicos, causando regressão das estruturas müllerianas dentro de 60 a 80 dias após a concepção. Com cerca de 60 a 140 dias de gestação, a testosterona sustenta o desenvolvimento das estruturas wolffianas, incluindo os epidídimos, os ductos deferentes e as vesículas seminais. A testosterona é o precursor da di-hidrotestosterona (DHT), um androgênio potente que promove o desenvolvimento da genitália externa, incluindo o pênis e o escroto (com 65 a 100 dias e posteriormente) **(Fig. 410.3)**. O seio urogenital desenvolve-se e forma a próstata e a parte prostática da uretra no homem, enquanto se transforma na uretra e porção inferior da vagina na mulher. O tubérculo genital torna-se a glande do pênis no homem e o clitóris na mulher. As tumefações urogenitais formam a bolsa escrotal ou os lábios maiores do pudendo, e as pregas uretrais fundem-se para formar o corpo do pênis e a uretra masculina ou os lábios menores do pudendo. Na mulher, os ductos de Wolff regridem, enquanto os ductos müllerianos formam as tubas uterinas, o útero e o segmento superior da vagina. Um fenótipo feminino irá se desenvolver na ausência da gônada, porém é necessária a presença de estrogênio para a maturação do útero e da mama por ocasião da puberdade.

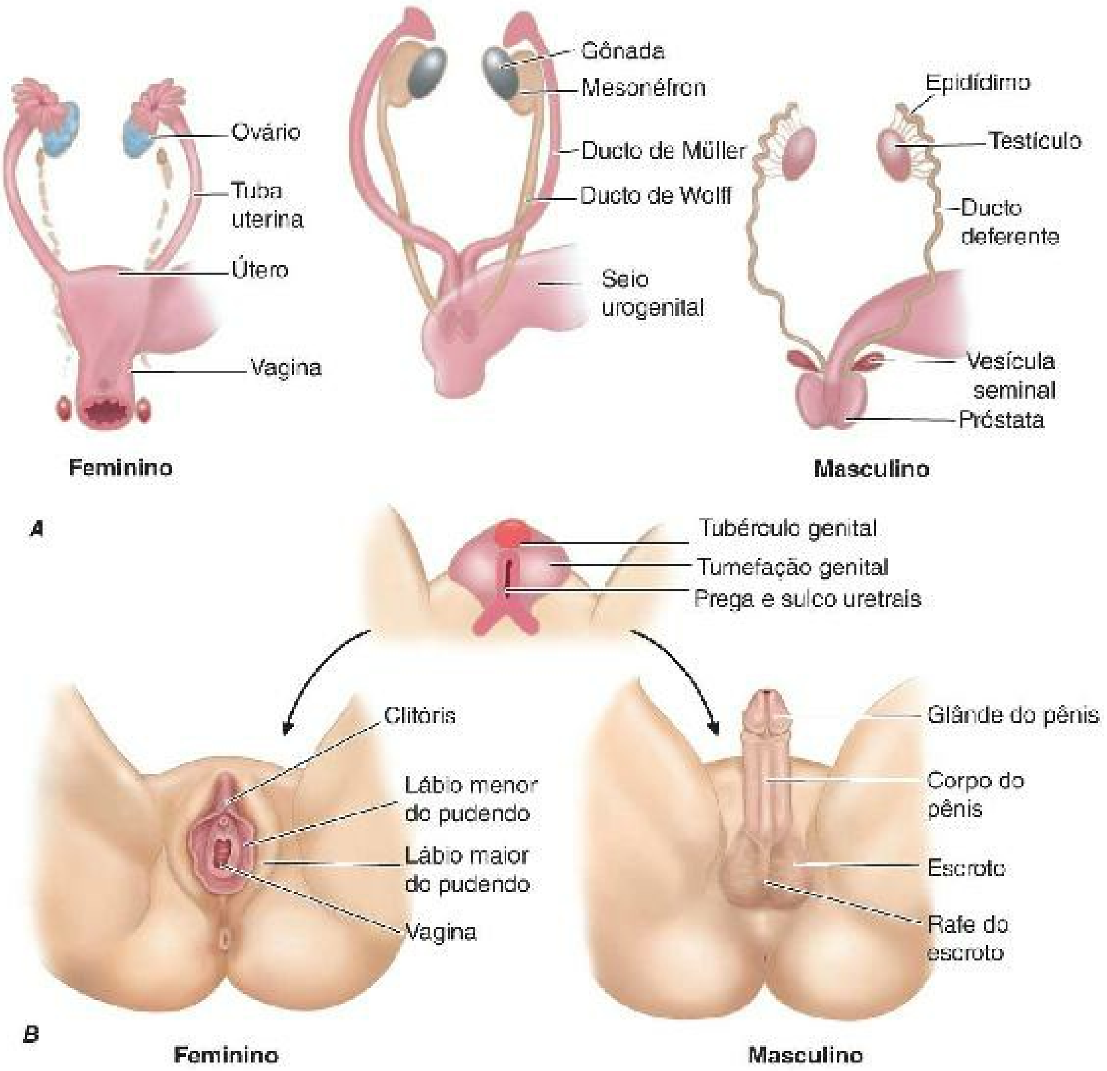
Ovário
Tuba uterina
Útero
Vagina
Feminino
Gônada
Mesonéfron
Ducto de Müller
Ducto de Wolff
Seio urogenital
Epidídimo
Testículo
Ducto deferente
Vesícula seminal
Próstata
Masculino
A
Tubérculo genital
Tumefação genital
Prega e sulco uretrais
Clitóris
Lábio menor do pudendo
Lábio maior do pudendo
Vagina
Glânde do pênis
Corpo do pênis
Escroto
Rafe do escroto
B
Feminino
Masculino

FIGURA 410.3 Desenvolvimento sexual. ***A.*** Trato urogenital interno. ***B.*** Genitália externa. *(De E Braunwald et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

DISTÚRBIOS DO SEXO CROMOSSÔMICO

Variações no número e na estrutura dos cromossomos sexuais podem manifestar-se como DDS (p. ex., 45,X/46,XY). A SK (47,XXY) e a ST (45,X) em geral não apresentam ambiguidade genital, porém estão associadas a disfunção gonadal **(Quadro 410.2)**.

QUADRO 410.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DISTÚRBIOS CROMOSSÔMICOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL (DDS)

			Genitália		
Distúrbio	**Complemento cromossômico comum**	**Gônada**	**Externa**	**Interna**	**Desenvolvimento das mamas**
Síndrome de Klinefelter	47,XXY ou 46,XY/47,XXY	Testículos hialinizados	Maculina	Maculina	Ginecomastia

<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Características clínicas</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Testículos pequenos, azoospermia, diminuição dos pelos faciais e axilares, libido diminuída, estatura alta e aumento do comprimento das pernas, comprimento diminuído do pênis, risco aumentado de tumores da mama, doença tromboembólica, dificuldades de aprendizagem, fala tardia e diminuição do quociente de inteligência (QI) verbal, obesidade, diabetes melito, síndrome metabólica, veias varicosas, hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico, epilepsia</td></tr>
<tr><td>Síndrome de Turner</td><td>45,X ou 45,X/46,XX</td><td>Gônada em fita ou ovário imaturo</td><td>Feminina</td><td>Feminina hipoplásica</td><td>Feminina imatura</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Características clínicas</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Lactância: linfedema, pescoço alado, tórax em escudo, baixa implantação da linha dos cabelos, defeitos cardíacos e coarctação da aorta, malformações do trato urinário e rim em ferradura
Infância: baixa estatura, cúbito valgo, pescoço curto, quartos metacarpais curtos, unhas hipoplásicas, micrognatia, escoliose, otite média e perda auditiva neurossensorial, ptose e ambliopia, múltiplos nevos e formação de queloides, doença autoimune da tireoide, dificuldades de aprendizagem visuoespacial
Vida adulta: falência puberal e amenorreia primária, hipertensão, obesidade, dislipidemia, comprometimento da tolerância à glicose e resistência à insulina, doença autoimune da tireoide, doença cardiovascular, dilatação da croça aórtica, osteoporose, doença inflamatória intestinal, disfunção hepática crônica, risco aumentado de câncer de cólon, perda auditiva</td></tr>
<tr><td>Mosaicismo 45,X/46,XY</td><td>45,X/46,XY</td><td>Testículo ou gônada em fita</td><td>Variável</td><td>Variável</td><td>Geralmente masculino</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Características clínicas</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Baixa estatura, risco aumentado de tumores gonadais, algumas características da síndrome de Turner</td></tr>
<tr><td>DDS ovotesticular (hermafroditismo verdadeiro)</td><td>46,XX/46,XY</td><td>Testículo e ovário ou ovoteste</td><td>Variável</td><td>Variável</td><td>Ginecomastia</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Características clínicas</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Possível risco aumentado de tumores gonadais</td></tr>
</table>

SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Fisiopatologia A forma clássica da SK (47,XXY) ocorre após não disjunção meiótica dos cromossomos sexuais durante a gametogênese (40% durante a espermatogênese, 60% durante a ovogênese) **(Cap. 83e)**. Acredita-se que as formas em mosaico da SK (46,XY/47,XXY) resultem da não disjunção mitótica cromossômica dentro do zigoto, ocorrendo em pelo menos 10% dos indivíduos com essa condição. Foram relatadas outras variantes cromossômicas da SK (p. ex., 48,XXYY, 48,XXXY), porém elas são menos comuns.

Manifestações clínicas A SK caracteriza-se por testículos pequenos, infertilidade, ginecomastia, estatura alta/aumento no comprimento das pernas e hipogonadismo em homens fenotípicos. Apresenta uma incidência de pelo menos 1 em 1.000 homens, porém cerca de 75% dos casos não são diagnosticados. Entre os casos diagnosticados, apenas 10% são identificados no período pré-puberal, em geral devido à genitália pequena ou criptorquidia. Outros são diagnosticados depois da puberdade, baseando-se habitualmente em comprometimento da androgenização e/ou ginecomastia. O retardo do desenvolvimento, as dificuldades na fala e as habilidades motoras deficientes podem constituir uma característica; todavia, são variáveis, sobretudo na adolescência. Mais tarde, durante a vida, a constituição corporal ou a infertilidade levam ao diagnóstico. Os testículos são pequenos e de consistência firme (comprimento mediano de 2,5 cm [volume de 4 mL]; quase sempre < 3,5 cm [12 mL]) e parecem ser inapropriadamente pequenos para o grau de androgenização. Em geral, as biópsias não são necessárias, mas costumam revelar hialinização dos túbulos seminíferos e azoospermia. Outras características clínicas da SK estão listadas no **Quadro 410.2**. As concentrações plasmáticas de FSH e hormônio luteinizante (LH) estão aumentadas na maioria dos adultos com 47,XXY, enquanto a testosterona plasmática está diminuída (50 a 75%), refletindo uma insuficiência gonadal primária. Com frequência, o estradiol está aumentado, provavelmente devido à estimulação crônica das células de Leydig pelo LH e devido à aromatização da androstenediona pelo tecido adiposo; o aumento da razão estradiol:testosterona resulta em ginecomastia **(Cap. 411)**. Os pacientes com formas em mosaico de SK apresentam manifestações clínicas menos graves, testículos maiores e, algumas vezes, conseguem uma fertilidade espontânea.

TRATAMENTO SÍNDROME DE KLINEFELTER

O crescimento, a função endócrina e a mineralização óssea devem ser monitorados, particularmente a partir da adolescência. O apoio tanto educacional quanto psicológico é importante para muitos indivíduos com SK. A suplementação com androgênio melhora a virilização, a libido, a energia, a hipofibrinólise e a mineralização óssea em homens com baixos níveis de testosterona; todavia, em certas ocasiões, pode agravar a ginecomastia **(Cap. 411)**. A ginecomastia pode ser tratada mediante redução cirúrgica quando causa preocupação **(Cap. 411)**. A fertilidade tem sido alcançada com a utilização da fertilização *in vitro* em homens com oligospermia ou pela injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) após a obtenção de espermatozoides por técnicas de extração testicular de espermatozoides. Em centros especializados, a obtenção bem-sucedida de espermatozoides com a utilização dessa técnica é possível em mais de 50% dos homens com SK na forma não mosaico. Os resultados podem ser melhores em homens mais jovens. Após ICSI e transferência do embrião, podem ser obtidas gestações bem-sucedidas em cerca de 50% desses casos. O risco de transmissão dessa anormalidade cromossômica precisa ser considerado, e uma triagem pré-implantação pode ser solicitada, embora esse desfecho seja muito menos comum do que o originalmente previsto. A monitoração em longo prazo de homens com SK é importante, tendo em vista o risco aumentado de câncer de mama, doença cardiovascular, síndrome metabólica e distúrbios autoimunes. Como a maioria dos homens com SK nunca tem um diagnóstico estabelecido, é importante que todos os internistas considerem tal diagnóstico em homens com essas manifestações que poderiam procurar assistência médica por outras condições.

SÍNDROME DE TURNER (DISGENESIA GONADAL; 45,X)

Fisiopatologia Cerca de 50% das mulheres com ST apresentam um cariótipo 45,X, cerca de 20% exibem mosaicismo 45,X/46,XX, e o restante tem anormalidades estruturais do cromossomo X, como fragmentos X, isocromossomos ou anéis. As características clínicas da ST resultam de uma haploinsuficiência de múltiplos genes do cromossomo X (p. ex., homeobox para baixa estatura, *SHOX*). Entretanto, os genes impressos também podem ser afetados quando o X herdado tem diferentes origens parentais.

Manifestações clínicas A ST caracteriza-se por gônadas “em fita” bilaterais, amenorreia primária, baixa estatura e múltiplas anomalias congênitas em mulheres fenotípicas. Afeta cerca de 1 em 2.500 mulheres e é diagnosticada em diferentes idades, dependendo das características clínicas dominantes **(Quadro 410.2)**. No período pré-natal, o diagnóstico de ST é habitualmente estabelecido de modo incidental, após a obtenção de uma amostra das vilosidades coriônicas ou amniocentese realizada por outros motivos, como idade materna avançada. Os achados na ultrassonografia pré-natal incluem aumento da transluscência nucal. O diagnóstico pós-natal de ST deve ser considerado em recém-nascidos ou lactentes do sexo feminino com linfedema, pregas nucais, linha de implantação dos cabelos baixa ou defeitos cardíacos do lado esquerdo e em meninas com retardo inexplicável do crescimento ou retardo puberal. Embora ocorra desenvolvimento puberal espontâneo limitado em até 30% das meninas com ST (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XX), e cerca de 2% alcancem a menarca, a maioria das mulheres com ST desenvolve insuficiência ovariana completa. Por conseguinte, esse diagnóstico deve ser considerado em todas as mulheres que apresentam amenorreia primária ou secundária e níveis elevados de gonadotrofinas.

TRATAMENTO SÍNDROME DE TURNER

O tratamento das meninas e mulheres com ST requer uma abordagem multidisciplinar devido ao número de sistemas orgânicos potencialmente afetados. Deve-se realizar uma avaliação cardíaca e renal detalhada por ocasião do diagnóstico. Os indivíduos com defeitos cardíacos congênitos (DCC) (30%) (valva aórtica bicúspide, 30 a 50%;

coarctação da aorta, 30%; dilatação da croça aórtica, 5%) exigem acompanhamento em longo prazo por um cardiologista experiente, profilaxia antibiótica para procedimentos odontológicos ou cirúrgicos e exames de ressonância magnética (RM) seriados das dimensões da croça aórtica, visto que a dilatação progressiva da croça aórtica está associada a um risco aumentado de dissecção da aorta. Os indivíduos que apresentam malformações congênitas renais e do trato urinário (30%) correm risco de infecções do trato urinário, hipertensão e nefrocalcinose. A hipertensão, que pode ocorrer independentemente das malformações cardíacas e renais, deve ser monitorada e tratada como em outros pacientes com hipertensão essencial. O aumento do clitóris ou outra evidência de virilização sugerem a presença de material oculto do cromossomo Y translocado e estão associados a um risco aumentado de gonadoblastoma. A avaliação regular da função tireoidiana, do peso, da dentição, da audição, da fala, da visão e das questões educacionais deve ser realizada durante a infância. A otite média e a doença da orelha média prevalecem na infância (50 a 85%), e a perda auditiva neurossensorial torna-se progressivamente comum com a idade (70 a 90%). O hipotireoidismo autoimune (15 a 30%) pode ocorrer na infância, porém a idade média de seu início é na terceira década. Deve-se fornecer aconselhamento sobre o crescimento e a fertilidade em longo prazo. Existem grupos de apoio ativos para essas pacientes no mundo inteiro, os quais podem desempenhar um papel inestimável.

A baixa estatura pode representar um problema em algumas meninas, visto que a altura final sem tratamento raramente ultrapassa 150 cm na ST 45,X não mosaico. O hormônio do crescimento recombinante em altas doses estimula a taxa de crescimento em crianças com ST e, em certas ocasiões, pode ser administrado em associação com baixas doses do esteroide anabólico não aromatizável, a oxandrolona (até 0,05 mg/kg por dia) em uma criança de mais idade (> 9 anos). Entretanto, os incrementos finais na altura costumam ser de cerca de 5 a 10 cm, e a individualização da resposta a esquemas de tratamento pode ser benéfica. As meninas com evidências de insuficiência gonadal necessitam de reposição estrogênica para induzir o desenvolvimento das mamas e do útero, sustentar o crescimento e manter a mineralização óssea. Atualmente, a maioria dos médicos inicia a terapia com estrogênios em baixas doses (um décimo a um oitavo da dose de reposição para adultos) para induzir a puberdade em um momento apropriado da idade (cerca de 12 anos). As doses de estrogênio são aumentadas de modo gradual para possibilitar o desenvolvimento no decorrer de um período de 2 a 4 anos. Mais tarde, são acrescentadas progestinas para regular o sangramento induzido por suspensão. Algumas mulheres com ST conseguiram uma gestação bem-sucedida após doação de óvulo e fertilização *in vitro*, porém correm alto risco, e é necessária uma avaliação cardíaca. O acompanhamento em longo prazo de mulheres com ST envolve uma cuidadosa vigilância relativa a reposição dos hormônios sexuais e da função reprodutora, mineralização óssea, função cardíaca e dimensões da croça aórtica, pressão arterial, peso e tolerância à glicose, perfis hepático e lipídico, função da tireoide e audição. Esse serviço é oferecido por uma clínica especializada em ST em alguns centros.

MOSAICISMO 45,X/46,XY (DISGENESIA GONADAL MISTA)

O fenótipo de indivíduos com mosaicismo 45,X/46,XY (algumas vezes denominado *disgenesia gonadal mista*) pode variar de modo considerável. Alguns apresentam fenótipo predominante feminino, com características somáticas de ST, gônadas em fita e estruturas müllerianas; esses pacientes são tratados como portadores de ST com cromossomo Y. A maioria dos indivíduos 45,X/46,XY apresenta fenótipo masculino e testículos, e o diagnóstico é estabelecido de modo incidental após amniocentese ou durante a investigação de infertilidade. Na prática, a maioria dos recém-nascidos encaminhados para avaliação possui genitália atípica e características somáticas variáveis. O tratamento é complexo e precisa ser individualizado. Com frequência, o paciente é criado como sendo do sexo feminino na presença de estruturas uterinas, quando as gônadas são intra-abdominais e o desenvolvimento do pênis é incompleto. Nessas situações, a gonadectomia é habitualmente considerada para evitar a secreção adicional de androgênio na puberdade e também o risco de gonadoblastoma (até 25%). Os indivíduos criados como homens em geral necessitam de cirurgia construtiva para hipospadia e remoção das gônadas disgenéticas ou em fita, quando não é possível trazê-las até o escroto. Os testículos escrotais podem ser preservados, porém exigem exame regular quanto ao possível desenvolvimento de tumor e ultrassonografia na época da puberdade. Recomenda-se a realização de biópsia para carcinoma *in situ* na adolescência, e pode ser necessária uma suplementação com testosterona para sustentar a androgenização na puberdade ou quando são detectados baixos níveis de testosterona na vida adulta. O potencial de altura é geralmente atenuado; algumas crianças recebem hormônio do crescimento recombinante utilizando protocolos para ST. Deve-se considerar rastreamento para manifestações cardíacas, renais e outras características da ST, e deve-se oferecer apoio psicológico à família e ao paciente jovem.

DDS OVOTESTICULAR

O DDS ovotesticular (antes denominado *hermafroditismo verdadeiro*) ocorre quando tanto um ovário quanto um testículo ou quando um ovoteste são encontrados em um indivíduo. A maioria dos indivíduos com esse diagnóstico apresenta um cariótipo 46,XX, particularmente na África subsaariana, e tem genitália ambígua por ocasião do desenvolvimento ou exibe desenvolvimento das mamas e do pênis na puberdade. Um cariótipo quimérico 46,XX/46,XY é menos comum e apresenta um fenótipo variável.

DISTÚRBIOS DO SEXO GONADAL E FENOTÍPICO

Os distúrbios do sexo gonadal e fenotípico podem resultar em androgenização deficiente dos indivíduos com cariótipo 46,XY (DDS 46,XY) e excesso de androgenização em indivíduos com cariótipo 46,XX (DDS 46,XX) **(Quadro 410.1)**. Esses distúrbios abrangem um espectro de fenótipos, variando desde "mulheres fenotípicas 46,XY" ou "homens fenotípicos 46,XX" até indivíduos com genitália atípica.

DDS 46,XY

A androgenização deficiente do feto 46,XY (antes denominada *pseudo-hermafroditismo masculino*) reflete defeitos na produção ou na ação dos androgênios. Pode resultar de distúrbios do desenvolvimento testicular, defeitos na síntese dos androgênios ou resistência à testosterona e à DHT **(Quadro 410.1)**.

Distúrbios do desenvolvimento dos testículos • ***DISGENESIA TESTICULAR*** A *disgenesia gonadal pura* (ou *completa*) (*síndrome de Swyer*) está associada a gônadas em fita, estruturas müllerianas (devido à secreção insuficiente de AMH/MIS) e ausência completa de androgenização. As mulheres fenotípicas com essa condição costumam procurar assistência médica devido à ausência de desenvolvimento puberal, e constata-se que possuem um cariótipo 46,XY. Os níveis séricos de esteroides sexuais, AMH/MIS e inibina B estão baixos, enquanto os níveis de LH e FSH estão elevados. Os pacientes com *disgenesia gonadal parcial* (*testículos disgenéticos*) podem produzir MIS suficiente para haver regressão do útero e testosterona suficiente para uma androgenização parcial; em consequência, apresentam-se habitualmente no período pós-natal com genitália atípica. A disgenesia gonadal pode resultar de mutações ou deleções dos genes promotores dos testículos (*WT1, CBX2, SF1, SRY, SOX9, MAP3K1, DHH, GATA4, ATRX, ARX, DMRT*) ou de duplicação de *loci* cromossômicos contendo genes "antitestículo" (p. ex., *WNT4/RSPO1*, *DAX1*) **(Quadro 410.3)**. Entre esses genes, as deleções ou mutações do *SRY* e as mutações heterozigotas do *SF-1 (NR5A1)* parecem ser as mais comuns, porém ainda são responsáveis, em seu conjunto, por menos de 25% dos casos. Podem existir manifestações clínicas associadas, refletindo a existência de papéis funcionais adicionais para esses genes. Por exemplo, ocorre disfunção renal em pacientes com mutações específicas do *WT1* (síndromes de Denys-Drash e de Frasier), observa-se a ocorrência de insuficiência suprarrenal primária em alguns pacientes com mutações de *SF-1,* e anormalidades graves da cartilagem (displasia campomélica) constituem a característica clínica predominante das mutações do *SOX9*. É importante obter uma história familiar de DDS, infertilidade ou menopausa prematura, visto que as mutações em *SF1/NR5A1* podem ser herdadas da mãe de uma maneira dominante limitada ao sexo (que pode simular uma herança ligada ao X). Em alguns casos, uma mulher pode posteriormente desenvolver insuficiência ovariana primária devido ao efeito do *SF1* sobre o ovário. Os testículos disgenéticos intra-abdominais devem ser removidos para evitar a ocorrência de neoplasia maligna, e os estrogênios podem ser usados para induzir as características sexuais secundárias e o desenvolvimento uterino em indivíduos 46,XY criados como mulheres, se for percebido o estabelecimento de uma identidade com o sexo feminino. A *síndrome do testículo ausente (evanescente) (anorquia bilateral)* reflete a regressão do testículo durante o desenvolvimento. A etiologia ainda é desconhecida, porém a ausência das estruturas müllerianas indica uma secreção adequada de AMH *in utero*. Na maioria dos casos, a androgenização da genitália externa está normal ou ligeiramente comprometida (p. ex., pênis pequeno, hipospadia). Podem ser oferecidas próteses testiculares a esses indivíduos, que devem receber reposição androgênica na adolescência.

QUADRO 410.3 CAUSAS GENÉTICAS SELECIONADAS DE DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL (DDS) 46,XY

Gene	Herança	Gônada	Útero	Genitália externa	Características associadas
Distúrbios do desenvolvimento testicular					
WT1	AD	Testículo disgenético	+/–	Feminina ou ambígua	Tumor de Wilms, anormalidades renais, tumores gonadais (WAGR, síndromes de Denys-Drash e de Frasier)
CBX2	AD	Ovário	+	Feminina	
SF1	AR/AD (SL)	Testículo disgnético/ disfunção de Leydig	+/–	Feminina ou ambígua	Insuficiência suprarrenal primária; insuficiência ovariana primária em parentes do sexo feminino (46,XX)
SRY	Y	Testículo disgenético ou ovoteste	+/–	Feminina ou ambígua	
SOX9	AD	Testículo disgenético ou ovoteste	+/–	Feminina ou ambígua	Displasia campomélica
MAP3K1	AD (SL)	Testículo disgenético	+/–	Feminina ou ambígua	
DHH	AR	Testículo disgenético	+	Feminina	Neuropatia minifascicular
GATA4	AD	Testículo disgenético	–	Ambígua ou masculina	Cardiopatias congênitas
ATRX	X	Testículo disgenético	–	Feminina ou ambígua	α-talassemia, retardo do desenvolvimento

ARX	X	Testículo disgenético	−	Masculina ou ambígua	Retardo do desenvolvimento; lissencefalia ligada ao X
MAMLD1	X	Testículo disgenético, disfunção de Leydig	−	Hipospadia	
DAX1	dupXp21	Testículo disgenético	+/–	Feminina ou ambígua	
WNT4/RSPO1	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambígua	
Distúrbios da síntese de androgênios					
LHR	AR	Testículo	−	Feminina, ambígua ou micropênis	Hipoplasia das células de Leydig
DHCR7	AR	Testículo	−	Variável	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz; face grosseira, sindactilia do segundo e terceiro dedos do pé, atraso do crescimento, retardo do desenvolvimento, anormalidades cardíacas e viscerais
StAR	AR	Testículo	−	Feminina ou ambígua	Hiperplasia suprarrenal lipoide congênita (insuficiência suprarrenal primária)
CYP11A1	AR	Testículo	−	Ambígua	Insuficiência suprarrenal primária
HSD3B2	AR	Testículo	−	Ambígua	HSRC, insuficiência suprarrenal primária ± perda de sal, androgenização parcial devido à DHEA ↑
CYP17	AR	Testículo	−	Feminina ou ambígua	HSRC, hipertensão devido à ↑ corticosterona e 11-desoxicorticosterona, exceto na deficiência isolada de 17,20-liase
CYB5A	AR	Testículo	−	Ambígua	Deficiência aparente isolada de 17,20-liase; metemoglobinemia
POR	AR	Testículo	−	Ambígua ou masculina	Características mistas da deficiência de 21-hidroxilase e 17α-hidroxilase/17,20-liase, às vezes associada à craniossinostose de Antley-Bixler
HSD17B3	AR	Testículo	−	Feminina ou ambígua	Androgenização parcial na puberdade, ↑ razão androstenediona:testosterona
SRD5A2	AR	Testículo	−	Ambígua ou micropênis	Androgenização parcial na puberdade, ↑ razão testosterona:di-hidrotestosterona
AKR1C2 (AKR1C4)	AR	Testículo	−	Feminina ou ambígua	Produção de DHT fetal diminuída
Distúrbios da ação dos androgênios					
Receptor de androgênio	X	Testículo	−	Feminina, ambígua,	Espectro fenotípico que vai desde a síndrome da insensibilidade androgênica completa (genitália

	micropênis ou masculina normal	externa feminina) e insensibilidade androgênica parcial (ambígua) até a genitália masculina normal e infertilidade

Abreviações: AD, autossômica dominante; *AKR1C2,* família 1 da aldo-ceto redutase membro 2; AR, autossômica recessiva; *ARX*, homeoboxe relacionado com *aristaless*, ligado ao X; *ATRX*, α-talassemia, deficiência intelectual no X; *CBX2*, homólogo do cromoboxe 2; *CYB5A*, citocromo b5; POR, oxidorredutase P450; *CYP11A1,* clivagem da cadeia lateral do colesterol P450; *CYP17,* 17α-hidroxilase e 17,20-liase; *DAX1*, reversão sexual sensível à dosagem, hipoplasia suprarrenal congênita no cromossomo X, gene 1; DHEA, desidroepiandrosterona; *DHCR7,* esterol 7 δ redutase; *DHH, desert hedgehog*; *GATA4*, proteína de ligação de GATA 4; *HSD17B3,* 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3; *HSD3B2,* 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; HSRC, hiperplasia suprarrenal congênita; *LHR,* receptor de LH; *MAP3K1,* proteína-quinase ativada por mitógeno quinase quinase 1; *SF1,* fator esteroidogênico 1; SL, limitado ao sexo; *SOX9*, HMG-boxe relacionado com SRY gene 9; *SRD5A2,* 5α-redutase tipo 2; *SRY,* gene relacionado com sexo no cromossomo Y; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidogênica; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias e deficiência intelectual; *WNT4,* sítio de integração do vírus de tumor mamário murino tipo *wingless* tipo 4; *WT1,* gene 1 relacionado com tumor de Wilms.

Distúrbios da síntese de androgênios Os defeitos na via que regula a síntese de androgênios **(Fig. 410.4)** causam androgenização deficiente do feto 46,XY **(Quadro 410.1)**. A regressão mülleriana não é afetada, visto que a função das células de Sertoli é preservada. A maioria dessas condições pode apresentar um espectro de fenótipos genitais, variando desde uma genitália externa típica feminina ou clitoromegalia nas situações mais graves até hipospadia penoescrotal ou pequeno pênis em outros casos.

RECEPTOR DE LH As mutações no receptor de LH (LHCGR) causam hipoplasia das células de Leydig e deficiência de androgênios, devido à ação comprometida da gonadotrofina coriônica humana *in utero* e LH posteriormente na gestação e durante o período neonatal. Em consequência, a síntese de testosterona e de DHT não é suficiente para uma androgenização completa.

VIAS DAS ENZIMAS ESTEROIDOGÊNICAS As mutações na *proteína reguladora aguda esteroidogênica* (StAR) e *CYP11A1* afetam a esteroidogênese tanto suprarrenal quanto gonadal **(Fig. 410.4) (Cap. 406)**. Os indivíduos afetados (46,XY) habitualmente têm uma forma grave e de início precoce de insuficiência suprarrenal perdedora de sal e apresentam um fenótipo feminino, embora se tenha relatado a ocorrência de variantes mais leves de início mais tardio. Os defeitos na *3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2* (*HSD3β2*) também causam insuficiência suprarrenal nos casos graves, porém o acúmulo de desidroepiandrosterona (DHEA) exerce um leve efeito androgenizante, resultando em genitália ambígua ou hipospadia. Ocorre perda de sal em muitos casos, mas não em todos. Os pacientes com HSRC devido à *deficiência de 17-hidroxilase* (*CYP17*) apresentam androgenização deficiente variável e desenvolvem hipertensão e hipopotassemia devido aos potentes efeitos da corticosterona e da 11-desoxicorticosterona sobre a retenção de sal. Os pacientes com perda completa da função da 17α-hidroxilase costumam apresentar-se como mulheres fenotípicas que não conseguem entrar na puberdade e que têm testículos inguinais e hipertensão na adolescência. Algumas mutações em *CYP17* comprometem seletivamente a atividade da 17,20-liase, sem alterar a atividade da 17α-hidroxilase, resultando em androgenização deficiente sem excesso de mineralocorticoides e hipertensão. De modo semelhante, pode ocorrer ruptura da coenzima *citocromo b5* (*CYB5A*), e em geral se observa a presença de metemoglobinemia. As mutações na *P450 oxidorredutase (POR)* afetam múltiplas enzimas esteroidogênicas, resultando em comprometimento da androgenização e padrão bioquímico de aparente deficiência combinada de 21-hidroxilase e 17α-hidroxilase, algumas vezes com anormalidades esqueléticas (craniossinostose de Antley-Bixler). Os defeitos na *17*β*-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 (HSD17*β3) e na *5α-redutase tipo 2 (SRD5A2*) interferem na síntese de testosterona e DHT, respectivamente. Essas condições caracterizam-se por androgenização mínima ou ausente *in utero*; entretanto, pode ocorrer algum desenvolvimento do pênis durante a adolescência em razão da ação de outras isoformas da enzima. Os indivíduos com deficiência de 5α-redutase tipo 2 possuem estruturas wolffianas normais e, em geral, não desenvolvem tecido mamário. Na puberdade, o aumento da testosterona induz a formação da massa muscular e outras características virilizantes, apesar da deficiência de DHT. Alguns indivíduos mudam de sexo na puberdade, passando do feminino para o masculino. Por conseguinte, a abordagem desse distúrbio representa um desafio. O creme de DHT pode melhorar o crescimento pré-puberal do pênis em pacientes criados como homens. Nos indivíduos criados como mulheres que apresentam identidade de gênero feminino, podem-se considerar a gonadectomia antes da adolescência e a reposição de estrogênio na puberdade. Além disso, pode haver ruptura das vias alternativas para a produção de DHT fetal na presença de DDS 46,XY (*AKR1C2/AKR1C4*).

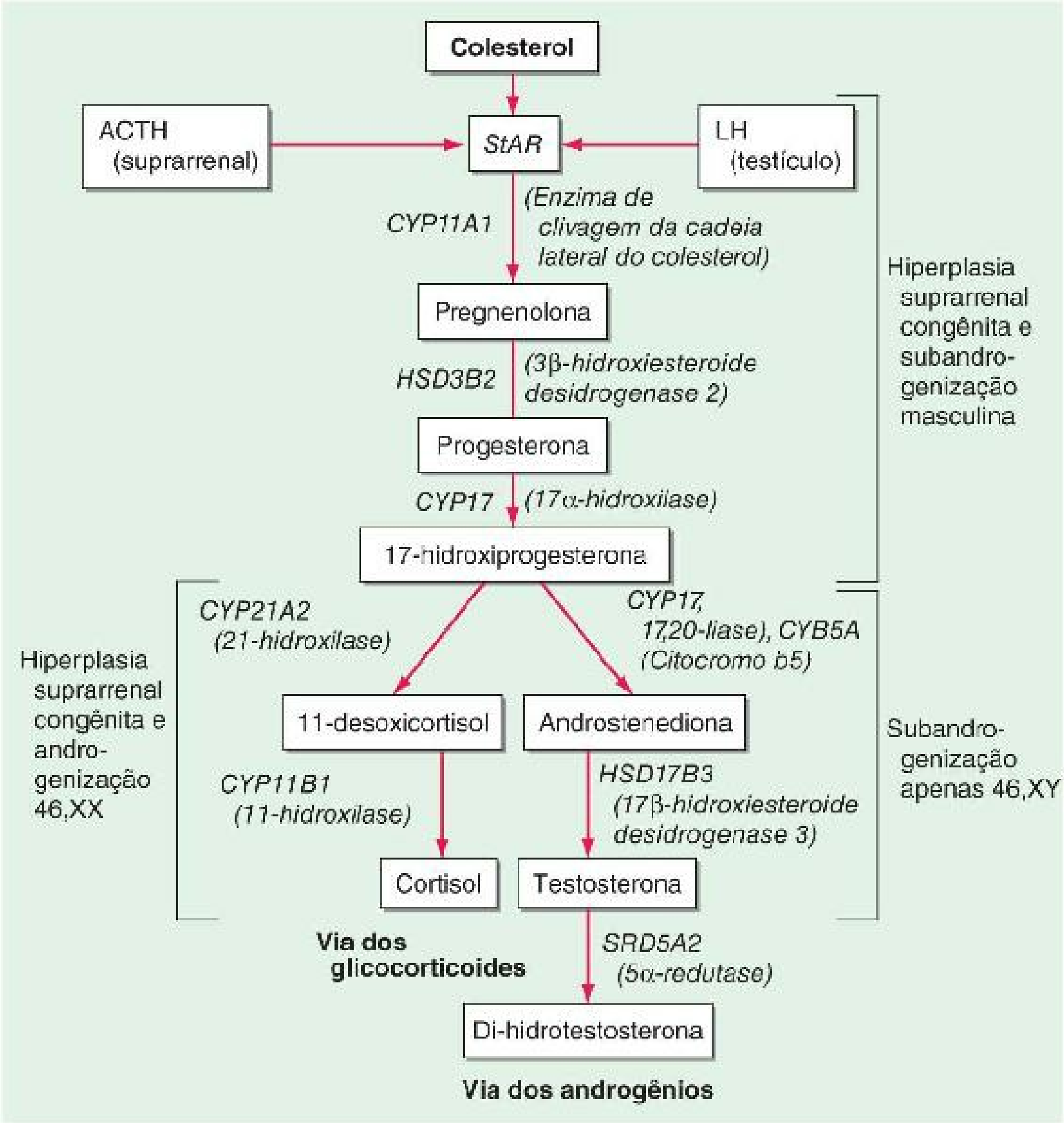
Colesterol
ACTH (suprarrenal)
StAR
LH (testículo)
CYP11A1
(Enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol)
Pregnenolona
HSD3B2
(3β-hidroxiesteroide desidrogenase 2)
Progesterona
CYP17
(17α-hidroxilase)
17-hidroxiprogesterona
Hiperplasia suprarrenal congênita e subandrogenização masculina
CYP21A2
(21-hidroxilase)
CYP17, 17,20-liase), CYB5A (Citocromo b5)
Hiperplasia suprarrenal congênita e androgenização 46,XX
11-desoxicortisol
Androstenediona
CYP11B1
(11-hidroxilase)
HSD17B3
(17β-hidroxiesteroide desidrogenase 3)
Subandrogenização apenas 46,XY
Cortisol
Testosterona
Via dos glicocorticoides
SRD5A2
(5α-redutase)
Di-hidrotestosterona
Via dos androgênios

FIGURA 410.4 Visão global simplificada das vias de síntese dos glicocorticoides e androgênios. Os defeitos em *CYP21A2* e *CYP11B1* desviam os precursores esteroides para a via dos androgênios e causam androgenização do feto 46,XX. A testosterona é sintetizada nas células de Leydig testiculares e convertida perifericamente em di-hidrotestosterona. Os defeitos nas enzimas envolvidas na síntese de androgênios resultam em androgenização deficiente do feto 46,XY. *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidogênica. *(De E Braunwald et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

Distúrbios da ação dos androgênios • ***SÍNDROME DE INSENSIBILIDADE AOS ANDROGÊNIOS*** As mutações no receptor de androgênio causam resistência à ação dos androgênios (testosterona, DHT) ou *síndrome da insensibilidade androgênica (SIA)*. A SIA representa um espectro de distúrbios que afeta pelo menos 1 em 100.000 indivíduos 46,XY. Como o receptor de androgênios está ligado ao X, apenas os indivíduos 46, XY são afetados se a mãe for portadora de uma mutação. Os indivíduos com *SIA completa* (antes denominada *síndrome de feminização testicular*) apresentam um fenótipo feminino, desenvolvimento normal das mamas (devido à aromatização da testosterona), vagina curta porém sem útero (devido à produção normal de MIS), pelos púbicos e axilares escassos e identidade de gênero e comportamento sexual femininos. Os níveis de gonadotrofinas e testosterona podem estar baixos, normais ou elevados, dependendo do grau de resistência aos androgênios e da contribuição do estradiol para a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas por *feedback*. Os níveis de AMH/MIS estão normais ou elevados na infância. A maioria dos pacientes apresenta hérnias inguinais (contendo testículos) na infância ou amenorreia primária no final da adolescência. Algumas vezes, a gonadectomia é oferecida a meninas com diagnóstico estabelecido na infância, visto que existe um baixo risco de neoplasia maligna, e prescreve-se reposição estrogênica. Como alternativa, as gônadas podem ser mantidas no local até que o desenvolvimento das mamas esteja completo, sendo então removidas devido ao risco de tumor. Alguns adultos com SIA completa recusam a gonadectomia, porém devem ser aconselhados quanto ao risco de neoplasia maligna, sobretudo porque a detecção precoce de alterações pré-malignas por meio de exame de imagem ou biomarcadores não é atualmente possível. O uso de dilatadores graduados na adolescência costuma ser suficiente para dilatar a vagina a fim de possibilitar a relação sexual.

A *SIA parcial (síndrome de Reifenstein)* resulta de mutações do receptor de androgênios que mantêm uma função residual. Com frequência, os pacientes se apresentam na lactância com hipospadia penoescrotal, testículos criptorquídicos pequenos e aparecimento de ginecomastia na puberdade. Os indivíduos criados como homens em geral necessitam de reparo da hipospadia na infância e podem precisar de redução das mamas na adolescência. Alguns meninos entram espontaneamente na puberdade. A testosterona em altas doses tem sido administrada para sustentar o desenvolvimento se não houver progressão da puberdade, porém os dados de longo prazo são limitados. Os pacientes com androgenização deficiente mais acentuada se apresentam com hipertrofia do clitóris e fusão labial, podendo ser criados como mulheres. O tratamento cirúrgico e psicossexual desses pacientes é complexo, exigindo a participação ativa dos pais e do paciente durante os estágios adequados do desenvolvimento. A *azoospermia* e infertilidade devido ao fator masculino também já foram descritas em associação a mutações leves com perda de função no receptor dos androgênios.

OUTROS DISTÚRBIOS QUE AFETAM HOMENS 46,XY

A *síndrome dos ductos müllerianos persistentes* representa a presença de um útero em um homem normal nos demais aspectos. Essa condição pode resultar de mutações no AMH ou em seu receptor (AMHR2). O útero pode ser removido, porém apenas se for possível evitar o dano dos ductos deferentes e do suprimento sanguíneo. A *hipospadia isolada* ocorre em cerca de 1 em 250 homens e é habitualmente tratada com reparo cirúrgico. Os casos são, em sua maioria, idiopáticos, embora evidências de hipospadia penoescrotal, desenvolvimento precário do pênis e/ou criptorquia bilateral exijam uma investigação à procura de DDS subjacente (p. ex., disgenesia gonadal parcial, defeito leve na ação da testosterona ou, até mesmo, formas graves de HSRC 46,XX). A ausência unilateral de descida dos testículos (criptorquidia) afeta mais de 3% dos meninos por ocasião do nascimento. A orquidopexia deve ser considerada quando o testículo não desceu até 6 a 9 meses de idade. A criptorquidia bilateral ocorre com menos frequência e deve levantar a suspeita de deficiência de gonadotrofinas ou DDS. Um pequeno subgrupo de pacientes com criptorquidia pode apresentar mutações no gene insulino-símile 3 (*INSL3*) ou em seu receptor LGR8 (também conhecido como *GREAT*), que medeia a descida normal dos testículos. As *associações sindrômicas* e o *retardo de crescimento intrauterino* também ocorrem com frequência relativa em associação ao comprometimento da função testicular ou responsividade dos tecidos-alvo, porém a etiologia subjacente de muitas dessas condições continua sendo desconhecida.

DDS 46,XX

A androgenização inapropriada do feto 46,XX (antes denominada *pseudo-hermafroditismo feminino*) ocorre quando a gônada (ovário) contém material testicular que secreta androgênios ou após exposição aumentada aos androgênios, que habitualmente são de origem suprarrenal **(Quadro 410.1)**.

DDS testicular/ovotesticular 46,XX Pode haver desenvolvimento de tecido testicular no DDS testicular 46,XX (homens 46,XX) após translocação de *SRY*, duplicação de *SOX9* ou defeitos em *RSPO1* **(Quadro 410.4).**

Exposição aumentada aos androgênios • ***DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE (HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA)*** A *forma clássica* da deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD) constitui a causa mais comum de HSRC **(Cap. 406)**. Apresenta uma incidência entre 1 em 10.000 e 1 em 15.000 e constitui a causa mais comum de androgenização em mulheres 46,XX cromossômicas **(Quadro 410.4)**. Os indivíduos afetados são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações graves na enzima 21-hidroxilase (*CYP21A2*). Essa mutação acarreta bloqueio na síntese dos glicocorticoides e mineralocorticoides suprarrenais, elevando os níveis de 17-hidroxiprogesterona e desviando os precursores esteroides para a via da síntese dos androgênios **(Fig. 410.4)**. A insuficiência de glicocorticoides causa uma elevação compensatória de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando em hiperplasia suprarrenal e síntese adicional de precursores esteroides proximalmente ao bloqueio enzimático. A síntese aumentada de androgênios *in utero* provoca androgenização do feto 46,XX no primeiro trimestre. A genitália ambígua é observada no nascimento, com graus variáveis de hiperplasia do clitóris e fusão labial. A produção excessiva de androgênios causa puberdade precoce gonadotrofina-independente em homens com 21-OHD.

QUADRO 410.4 CAUSAS GENÉTICAS SELECIONADAS DE DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL (DDS) 46,XX

Gene	Herança	Gônada	Útero	Genitália externa	Características associadas
DDS testicular/ovotesticular					
SRY	Translocação	Testículo ou ovoteste	−	Masculina ou ambígua	
SOX9	dup17q24	Desconhecido	−	Masculina ou ambígua	
RSPO1	AR	Testículo ou ovoteste	±	Masculina ou ambígua	Hiperceratose palmoplantar, carcinoma cutâneo de células escamosas
WNT4	AR	Testículo ou ovoteste	−	Masculina ou ambígua	Síndrome SERKAL (disgenesia renal, hipoplasia suprarrenal e pulmonar)
Síntese aumentada de androgênios					
HSD3B2	AR	Ovário	+	Clitoromegalia	HSRC, insuficiência suprarrenal primária, ligeira androgenização devido à DHEA aumentada
CYP21A2	AR	Ovário	+	Ambígua	HSRC, espectro fenotípico desde as formas graves com perda de sal associadas à insuficiência suprarrenal, até as formas virilizantes simples com função suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
POR	AR	Ovário	+	Ambígua ou feminina	Características mistas da deficiência de 21-hidroxilase e 17α-hidroxilase/17,20-liase, às vezes associada à craniossinostose de Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovário	+	Ambígua	HSRC, hipertensão devido a ↑11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovário	+	Ambígua	Virilização materna durante a gestação, desenvolvimento mamário ausente durante a puberdade
Receptor dos glicocorticoides	AR	Ovário	+	Ambígua	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona e cortisol; falha na supressão de

dexametasona

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; AR, autossômica recessiva; *CYP11B1,* 11β-hidroxilase; *CYP19*, aromatase; *CYP21A2,* 21-hidroxilase; DHEA, desidroepiandrosterona; *HSD3B2,* 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; HSRC, hiperplasia suprarrenal congênita; *POR*, oxidorredutase P450; *RSPO1*, R-espondina 1; *SOX9*, HGM-boxe relacionado com *SRY* gene 9; *SRY*, gene relacionado com sexo no cromossomo Y.

A forma de 21-OHD *perdedora de sal* resulta de deficiência combinada grave de glicocorticoides e mineralocorticoides. Uma crise com perda de sal em geral se manifesta entre 5 e 21 dias de vida e constitui um evento potencialmente fatal que exige reanimação urgente com líquidos e tratamento com esteroides. Por conseguinte, deve-se considerar um diagnóstico de 21-OHD em qualquer lactente com genitália ambígua e gônadas não palpáveis bilaterais. Os indivíduos do sexo masculino (46,XY) com 21-OHD não apresentam anormalidades genitais por ocasião do nascimento, porém são igualmente suscetíveis à insuficiência suprarrenal e a crises com perda de sal.

As mulheres com a forma *virilizante simples clássica* de 21-OHD também apresentam ambiguidade genital. Possuem comprometimento na biossíntese de cortisol, mas não sofrem perda de sal. As pacientes com *21-OHD não clássica* produzem quantidades normais de cortisol e aldosterona, porém à custa da produção de androgênios em excesso. As manifestações iniciais mais comuns consistem em hirsutismo (60%), oligomenorreia (50%) e acne (30%). Trata-se de um dos distúrbios recessivos mais comuns em humanos, com uma incidência de até 1 em 100 a 500 em muitas populações e de 1 em 27 em judeus *ashkenazi* de origem europeia oriental.

As características bioquímicas da 21-OHD com perda de sal aguda consistem em hiponatremia, hiperpotassemia, hipoglicemia, níveis inapropriadamente baixos de cortisol e de aldosterona e elevação da 17-hidroxiprogesterona, do ACTH e da atividade da renina plasmática. Na atualidade, o diagnóstico pré-sintomático da 21-OHD clássica é estabelecido em muitos centros por testes de rastreamento neonatal para a 17-hidroxiprogesterona aumentada. Na maioria dos casos, a 17-hidroxiprogesterona está acentuadamente aumentada. Nos adultos, a estimulação com ACTH (0,25 mg de cosintropina intravenosa [IV]), com ensaios para a 17-hidroxiprogesterona dentro de 0 e 30 minutos, pode ser útil para detectar a forma não clássica de 21-OHD e heterozigotos **(Cap. 406)**.

TRATAMENTO HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

As crises agudas com perda de sal exigem reanimação com líquidos, hidrocortisona IV e correção da hipoglicemia. Uma vez estabilizado o paciente, devem-se administrar glicocorticoides para corrigir a insuficiência de cortisol e suprimir a estimulação do ACTH, impedindo, assim, uma virilização adicional, maturação esquelética rápida e o desenvolvimento de ovários policísticos. A hidrocortisona (10 a 15 mg/m^2 por dia, em três doses fracionadas) costuma ser usada na infância com o objetivo de suprimir parcialmente a 17-hidroxiprogesterona (100 a < 1.000 ng/dL). O tratamento tem por objetivo usar a menor dose de glicocorticoide capaz de suprimir de maneira adequada a produção suprarrenal de androgênios, sem causar sinais de excesso de glicocorticoides, como comprometimento do crescimento e obesidade. As condições com perda de sal são tratadas por meio de reposição dos mineralocorticoides. Em geral, os lactentes necessitam de suplementos de sal até o primeiro ano de vida. A atividade da renina plasmática e os eletrólitos são usados para monitorar a reposição de mineralocorticoides. Alguns pacientes com 21-OHD virilizante simples também se beneficiam dos suplementos de mineralocorticoides. Os pais e os pacientes devem ser orientados sobre a necessidade de doses aumentadas de esteroides durante uma doença, e os pacientes devem carregar sistemas de alerta médico.

O tratamento de adolescentes de mais idade e adultos com esteroides varia, dependendo do estilo de vida, da idade e de certos fatores, como desejo de otimizar a fertilidade. A hidrocortisona continua sendo uma abordagem útil, porém o tratamento com prednisolona à noite pode proporcionar uma supressão mais completa do ACTH. As doses de esteroides devem ser ajustadas de acordo com as necessidades individuais, visto que o tratamento excessivo pode resultar em manifestações iatrogênicas semelhantes a Cushing, incluindo ganho de peso, resistência à insulina, hipertensão e osteopenia. Em razão de sua ação longa, a dexametasona administrada à noite mostra-se útil para supressão do ACTH; todavia, está frequentemente associada a mais efeitos colaterais, de modo que a hidrocortisona ou a prednisolona são preferíveis para a maioria dos pacientes. A androstenediona e a testosterona podem ser mensurações úteis para controle em longo prazo, com menos flutuação do que a 17-hidroxiprogesterona. Com frequência, as necessidades de mineralocorticoides diminuem na vida adulta, e as doses devem ser reavaliadas e reduzidas para evitar a hipertensão em adultos. Nos casos muito graves, a suprarrenalectomia foi aconselhada, porém apresenta os riscos de uma cirurgia e desenvolvimento de insuficiência suprarrenal completa.

As meninas com androgenização genital significativa devido à forma clássica de 21-OHD são geralmente submetidas a reconstrução vaginal e redução do clitóris (com preservação da glande e inervação), porém ainda existem controvérsias quanto ao momento ideal para a realização desses procedimentos, assim como a necessidade de consentimento pelo indivíduo. Existe um limiar muito alto para a realização da cirurgia do clitóris em alguns centros, visto que a sensibilidade em longo prazo e a capacidade de alcançar o orgasmo podem ser afetadas; todavia, os resultados de longo prazo das técnicas mais recentes ainda não são conhecidos. Deve-se fornecer uma informação completa sobre todas as opções. Se a cirurgia for realizada na lactância, pode ser necessária uma revisão cirúrgica ou uma dilatação vaginal regular na adolescência ou na vida adulta, podendo ser apropriados o apoio psicológico de longo prazo, bem como o aconselhamento psicossexual. Com frequência, as mulheres com 21-OHD desenvolvem ovários policísticos e apresentam fertilidade reduzida, sobretudo quando o controle é inadequado. A fecundidade é obtida em 60 a 90% das mulheres com bom controle metabólico, porém pode ser necessária a indução da ovulação (ou até mesmo suprarrenalectomia). A dexametasona deve ser evitada durante a gravidez. Os homens com 21-OHD precariamente controlada podem desenvolver restos suprarrenais testiculares e correm risco de ter fertilidade reduzida. O tratamento pré-natal da 21-OHD pela administração de dexametasona às mães ainda está em fase de avaliação. Entretanto, enquanto se aguardam métodos para diagnosticar o distúrbio no início da gravidez, tanto os fetos acometidos quanto os não acometidos serão expostos, visto que o tratamento é iniciado preferencialmente antes de 6 a 7 semanas. Os efeitos de longo prazo da exposição pré-natal à dexametasona sobre o desenvolvimento fetal ainda estão sendo avaliados, e as diretrizes atuais recomendam um consentimento informado completo antes do tratamento, de preferência em um protocolo que permita um acompanhamento de longo prazo de todas as crianças tratadas. Técnicas mais novas, como o teste do DNA fetal sem células, poderão reduzir potencialmente o tratamento dos fetos não acometidos.

O tratamento das outras formas de HSRC inclui a reposição de mineralocorticoides e glicocorticoides para as condições com perda de sal (p. ex., *StAR*, *CYP11A1*, *HSD3β2*), supressão do impulso do ACTH com glicocorticoides nos distúrbios associados a hipertensão (p. ex., *CYP17*, *CYP11B1*) e reposição adequada dos hormônios sexuais na adolescência e na vida adulta, quando necessário.

OUTRAS CAUSAS Pode ocorrer também síntese aumentada de androgênios na HSRC devido a defeitos em *POR*, na *11β-hidroxilase* (*CYP11B1*) e *3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2* (*HSD3B2*), bem como em mutações nos genes que codificam a aromatase (*CYP19*) e o receptor de glicocorticoides. A maior exposição aos androgênios *in utero* pode ocorrer com os tumores virilizantes maternos e a ingestão de compostos androgênicos.

OUTROS DISTÚRBIOS QUE AFETAM MULHERES 46,XX

A *ausência congênita da vagina* ocorre em associação com a *agenesia* ou *hipoplasia mülleriana* como parte da síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (raras vezes causada por mutações *WNT4*). Esse diagnóstico deve ser considerado em mulheres fenotipicamente normais nos demais aspectos, porém com amenorreia primária. As características associadas incluem anormalidades renais (agenesia) e da coluna cervical.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A abordagem à criança ou ao adolescente com genitália ambígua ou outro DDS exige sensibilidade cultural, visto que os conceitos de sexo e gênero variam bastante. Podem ocorrer DDS genéticos raros mais frequentemente em populações específicas (p. ex., *5α-redutase tipo 2* na República Dominicana). Diferentes formas de HSRC mostram também uma variabilidade étnica e geográfica. Em muitos países, testes bioquímicos apropriados não estão facilmente disponíveis, e o acesso a formas adequadas de tratamento e suporte pode ser limitado.

411

Distúrbios dos testículos e do sistema reprodutor masculino

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

O sistema reprodutor masculino regula a diferenciação sexual, a virilização e as alterações hormonais que acompanham a puberdade, as quais acabam resultando em espermatogênese e fertilidade. Sob o controle dos hormônios hipofisários – hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) –, as células de Leydig dos testículos produzem testosterona e as células germinativas são estimuladas pelas células de Sertoli para se dividirem, diferenciarem e amadurecerem, transformando-se em espermatozoides. Durante o desenvolvimento embrionário, a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT) induzem a formação do ducto de Wolff (ducto mesonéfrico) e a virilização da genitália externa. Durante a puberdade, a testosterona promove o crescimento somático e o desenvolvimento das características sexuais secundárias. No adulto, a testosterona é necessária para a espermatogênese, a estimulação da libido e a função sexual normal, bem como para a manutenção da massa muscular e óssea. Este capítulo concentra-se na fisiologia dos testículos e nos distúrbios associados a uma menor produção de androgênio, que pode ser causada por deficiência de gonadotrofina ou por disfunção testicular primária. Atualmente, várias formulações de testosterona tornam possível uma reposição mais fisiológica do androgênio. A infertilidade ocorre em cerca de 5% dos homens e vem sendo tratada com uma frequência cada vez maior por meio de reposição hormonal ou técnicas de transferência de espermatozoides. **Para uma discussão mais detalhada da disfunção sexual, dos distúrbios da próstata e do câncer de testículo, ver os Capítulos 67, 115 e 116, respectivamente.**

DESENVOLVIMENTO E ESTRUTURA DO TESTÍCULO

O testículo fetal desenvolve-se a partir da gônada indiferenciada, após a expressão de uma cascata genética que é iniciada pelo *SRY* (gene relacionado com o sexo no cromossomo Y) **(Cap. 410)**. O SRY induz a diferenciação das células de Sertoli, que circundam as células germinativas e, junto com as células mioides peritubulares, formam os cordões testiculares que, em seguida, transformam-se em túbulos seminíferos. As células de Leydig fetais e as células endoteliais migram para a gônada a partir do mesonéfron adjacente, mas também podem se originar de células intersticiais que residem entre os cordões testiculares. As células de Leydig produzem testosterona, que estimula o crescimento e a diferenciação das estruturas dos ductos de Wolff que se transformam em epidídimo, ducto deferente e vesículas seminais. A testosterona é transformada também em DHT (ver adiante), que induz a formação da próstata e da genitália masculina externa, incluindo o pênis, a uretra e a bolsa escrotal. A descida dos testículos pelo canal inguinal é controlada, em parte, pelas células de Leydig que produzem o fator semelhante à insulina 3 (INSL3), o qual atua por meio de um receptor denominado *Great* (receptor acoplado à proteína G que afeta a descida dos testículos). As células de Sertoli produzem a substância inibidora mülleriana (MIS), que causa a regressão das estruturas müllerianas, incluindo a tuba uterina, o útero e o segmento superior da vagina.

DESENVOLVIMENTO PUBERAL MASCULINO NORMAL

A *puberdade* refere-se comumente à maturação do eixo reprodutor e ao desenvolvimento das características sexuais secundárias, porém envolve uma resposta coordenada de vários sistemas hormonais, que incluem o eixo da glândula suprarrenal e do hormônio do crescimento (GH) **(Fig. 411.1)**. O desenvolvimento das características sexuais secundárias é iniciado pela *adrenarca*, que em geral ocorre entre 6 e 8 anos de idade quando a suprarrenal começa a produzir maiores quantidades de androgênios a partir da zona reticular, o principal local de produção de desidroepiandrosterona (DHEA). O processo de maturação sexual é acelerado, em grande parte, pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise e pela produção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH). O gerador de pulsos de GnRH no hipotálamo é ativo durante a vida fetal e no início da infância, porém permanece reprimido até os estágios iniciais da puberdade por um freio neuroendócrino imposto pelas ações inibidoras do glutamato, do ácido γ-aminobutírico (GABA) e do neuropeptídeo Y. Embora as vias que iniciam a reativação do gerador de pulsos de GnRH no início da puberdade não estejam bem definidas, evidências crescentes sustentam a participação do GPR54, um receptor acoplado à proteína G que se liga a um ligante endógeno, denominado kisspeptina. Os indivíduos com mutações do GPR54 não conseguem entrar na puberdade, e experimentos realizados em primatas demonstraram que a infusão do ligante é suficiente para induzir puberdade prematura. A sinalização da kisspeptina desempenha um importante papel na mediação da ação dos esteroides sexuais por *feedback* na secreção das gonadotrofinas, bem como na regulação do andamento da maturação sexual na puberdade. A leptina, um hormônio produzido pelas células adiposas, desempenha um papel permissivo na ressurgência da secreção de GnRH no início da puberdade, uma vez que os indivíduos com deficiência de leptina também não conseguem entrar na puberdade (**Cap. 415e**). A leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, a grelina, um hormônio intestinal, o neuropeptídeo Y e a kisspeptina integram os sinais que se originam nas reservas energéticas e tecidos metabólicos, com mecanismos que controlam o início da puberdade por meio da regulação da secreção de GnRH. Um déficit e um excesso de energia e a ocorrência de estresse metabólico estão associados a um distúrbio da maturação reprodutiva e do momento adequado do início da puberdade.

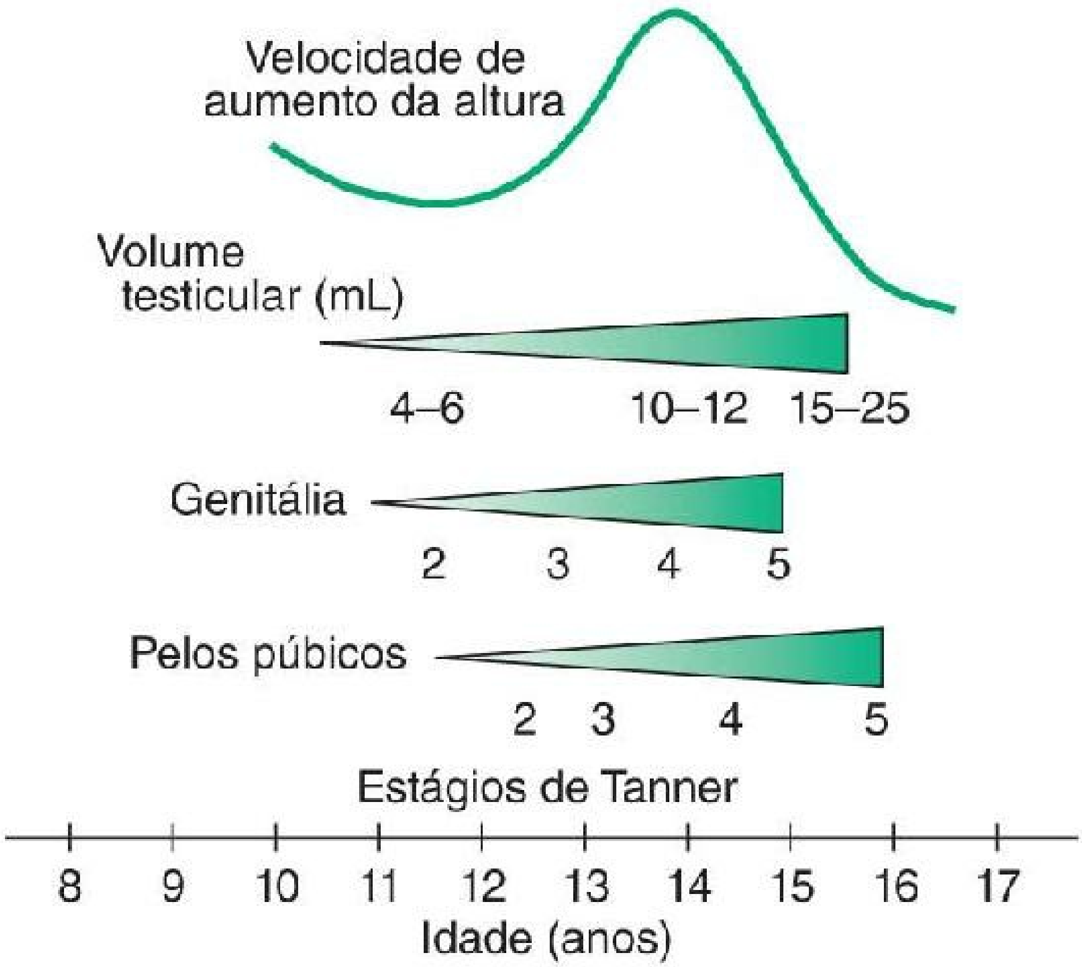

FIGURA 411.1 Eventos puberais nos homens. Graus de maturidade sexual para a genitália e os pelos púbicos, divididos em cinco estágios. *(De WA Marshall, JM Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970.)*

Os estágios iniciais da puberdade se caracterizam por oscilações noturnas de LH e FSH. O crescimento dos testículos em geral constitui o primeiro sinal de puberdade, refletindo um aumento no volume dos túbulos seminíferos. Níveis cada vez maiores de testosterona tornam a voz mais grave e aceleram o crescimento muscular. A transformação de testosterona em DHT induz o crescimento da genitália externa e dos pelos púbicos. A DHT estimula também o crescimento da próstata e dos pelos faciais e inicia a recessão da linha temporal da implantação dos cabelos. A expansão de crescimento ocorre para um volume testicular em torno de 10 a 12 mL. O GH aumenta no início da puberdade e é estimulado em parte pela elevação nos esteroides gonadais. O GH acarreta elevações no nível do fator do crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), que acelera o crescimento linear dos ossos. A exposição puberal prolongada aos esteroides gonadais (principalmente estradiol) acaba acarretando o fechamento epifisário e limita qualquer crescimento adicional dos ossos.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO TESTICULAR

REGULAÇÃO DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TESTICULAR NO HOMEM ADULTO

O GnRH regula a produção das gonadotrofinas hipofisárias, LH e FSH **(Fig. 411.2)**. O GnRH é liberado em pulsos distintos aproximadamente a cada 2 horas, resultando em pulsos correspondentes de LH e FSH. Esses pulsos hormonais dinâmicos são responsáveis em parte pelas amplas variações no LH e na testosterona, até no mesmo indivíduo. O LH atua principalmente sobre a célula de Leydig para estimular a síntese de testosterona. O controle regulador da síntese dos androgênios é mediado por uma ação de *feedback* da testosterona e do estrogênio sobre o hipotálamo e a hipófise. O FSH atua sobre a célula de Sertoli, regulando a espermatogênese e a produção de produtos dessa célula, como a inibina B, que atua para suprimir seletivamente o FSH hipofisário. Apesar dessas vias um tanto distintas reguladas pelas células de Leydig e de Sertoli, a função testicular é integrada em vários níveis: o GnRH regula ambas as gonadotrofinas; a espermatogênese necessita de altos níveis de testosterona; e são necessárias numerosas interações parácrinas entre as células de Leydig e de Sertoli para a função normal dos testículos.

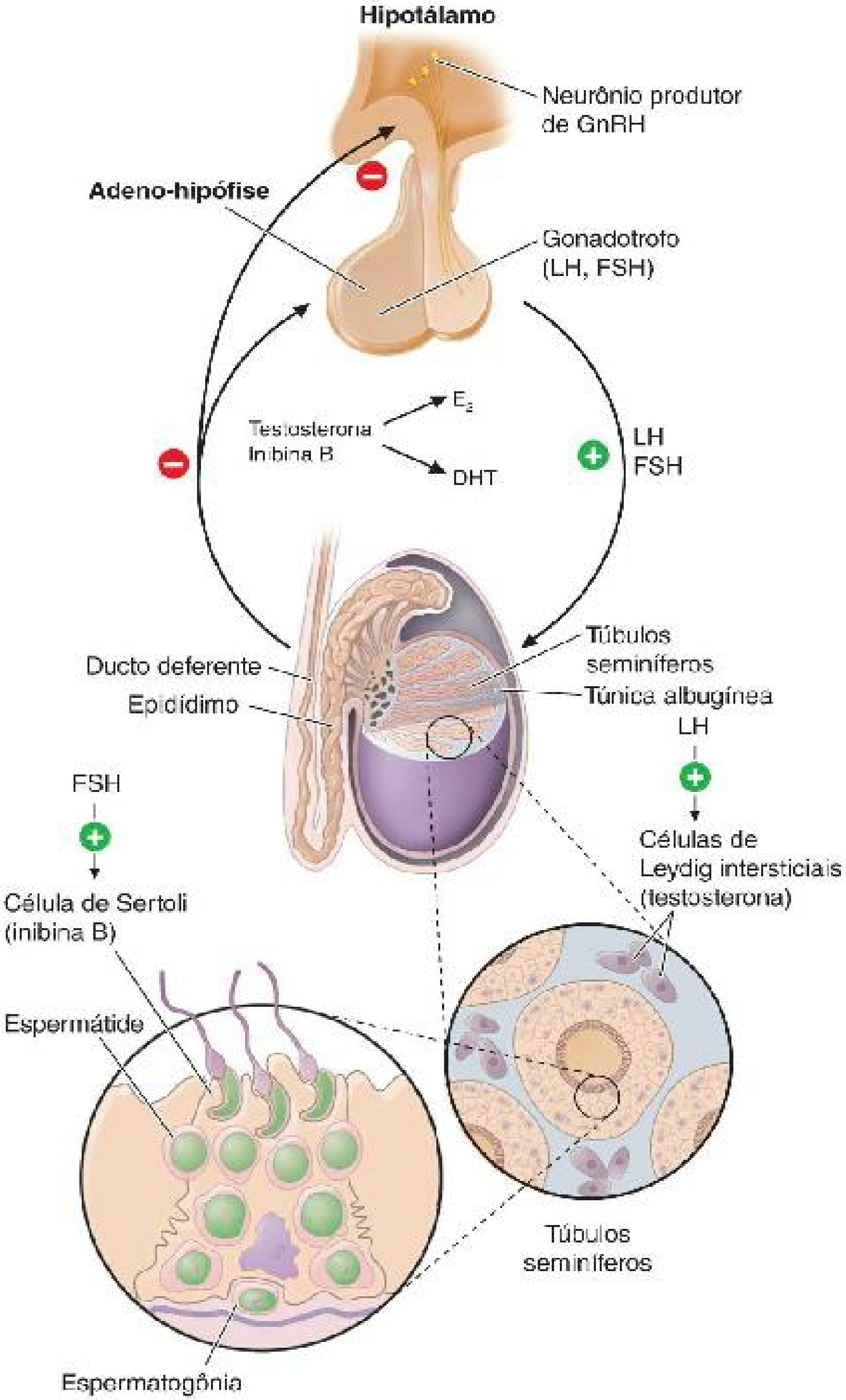
Hipotálamo
Neurônio produtor de GnRH
Adeno-hipófise
Gonadotrofo (LH, FSH)
Testosterona
Inibina B
E_2
DHT
LH
FSH
Ducto deferente
Epidídimo
Túbulos seminíferos
Túnica albugínea
LH
Células de Leydig intersticiais (testosterona)
FSH
Célula de Sertoli (inibina B)
Espermátide
Túbulos seminíferos
Espermatogônia

FIGURA 411.2 **Eixo das gonadotrofinas hipofisárias humanas,** estrutura do testículo e do túbulo seminífero. E_2, 17β-estradiol; DHT, di-hidrotestosterona; FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante.

A CÉLULA DE LEYDIG: SÍNTESE DOS ANDROGÊNIOS

O LH liga-se a seu receptor de sete domínios transmembrana acoplado à proteína G para ativar a via do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico. A estimulação do receptor de LH induz a proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), juntamente com várias enzimas esteroidogênicas que participam na síntese do androgênio. As mutações no receptor de LH causam hipoplasia ou agenesia das células de Leydig, o que revela a importância dessa via para o desenvolvimento e a função da célula de Leydig. O processo que limita o ritmo na síntese da testosterona é a liberação do colesterol pela proteína StAR na membrana mitocondrial interna. O receptor periférico da benzodiazepina, uma proteína mitocondrial ligada ao colesterol, também é um regulador agudo da esteroidogênese da célula de Leydig. As cinco principais etapas enzimáticas envolvidas na síntese de testosterona estão resumidas na **Figura 411.3**. Após o transporte do colesterol para dentro da mitocôndria, a formação de pregnenolona pela CYP11A1 (enzima responsável pela clivagem das cadeias laterais) é uma etapa enzimática limitante. As reações de 17α-hidroxilase e 17,20-liase são catalisadas por uma única enzima, a CYP17; a modificação pós-translacional (fosforilação) dessa enzima e a presença de cofatores enzimáticos específicos conferem seletividade para a atividade de 17,20-liase no testículo e na zona reticular da suprarrenal. A testosterona pode ser transformada em DHT, mais potente, pela ação da 5α-redutase, ou pode ser aromatizada para estradiol pela CYP19 (aromatase). Foram descritas duas isoformas da esteroide 5α-redutase, a SRD5A1 e a SRD5A2; todos os indivíduos com deficiência de 5α-redutase apresentam mutações em SRD5A2, a forma predominante existente na próstata e na pele.

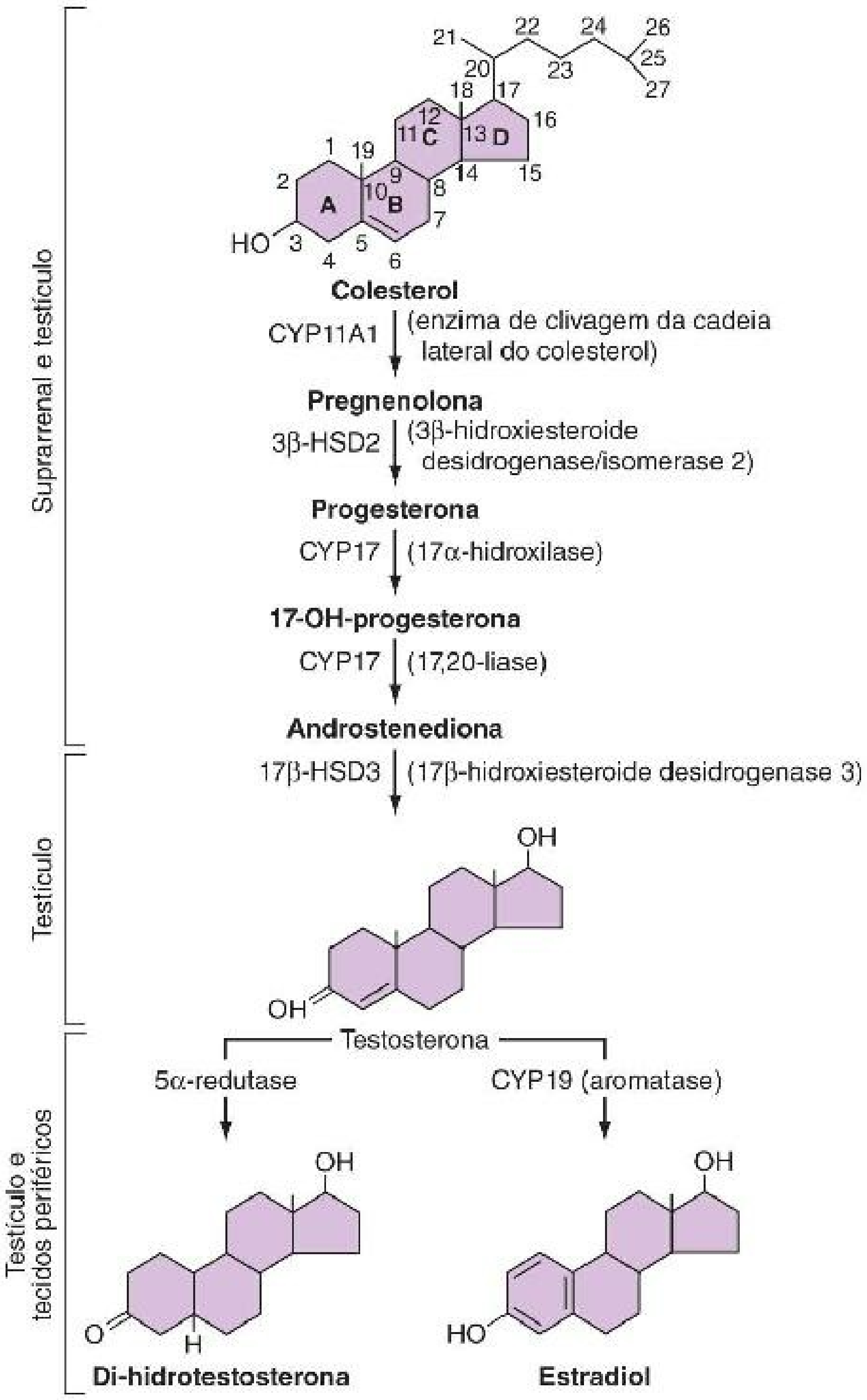
Suprarrenal e testículo
Testículo
Testículo e tecidos periféricos
21
22
24
26
25
20
23
27
18
17
12
16
11 C
13 D
1
19
9
14
15
2
10
B
8
A
7
HO
3
5
4
6
Colesterol
CYP11A1
(enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol)
Pregnenolona
3β-HSD2
(3β-hidroxiesteroide desidrogenase/isomerase 2)
Progesterona
CYP17
(17α-hidroxilase)
17-OH-progesterona
CYP17
(17,20-liase)
Androstenediona
17β-HSD3
(17β-hidroxiesteroide desidrogenase 3)
OH
OH
Testosterona
5α-redutase
CYP19 (aromatase)
OH
OH
O
H
HO
Di-hidrotestosterona
Estradiol

FIGURA 411.3 A via bioquímica na conversão do esterol colesterol de 27 carbonos

em androgênios e estrogênios.

Transporte e metabolismo da testosterona Nos homens, 95% da testosterona circulante derivam da produção testicular (3 a 10 mg/dia). A secreção direta da testosterona pela suprarrenal e a conversão periférica da androstenediona em testosterona são responsáveis, em conjunto, por cerca de 0,5 mg/dia de testosterona. Apenas uma pequena quantidade de DHT (70 µg/dia) é secretada diretamente pelo testículo; a maior parte da DHT circulante deriva da conversão periférica da testosterona. A maior parte da produção diária de estradiol (cerca de 45 µg/dia) nos homens deriva da conversão periférica da testosterona e da androstenediona mediada pela aromatase.

A testosterona circulante está ligada a duas proteínas plasmáticas: a globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e a albumina **(Fig. 411.4)**. A SHBG liga-se à testosterona com uma afinidade muito maior do que a albumina. Apenas 0,5 a 3% da testosterona existem em forma livre (não ligada). Em conformidade com a hipótese dos “hormônios livres”, apenas a fração livre (não ligada) é biologicamente ativa; no entanto, o hormônio ligado à albumina dissocia-se prontamente nos capilares e pode tornar-se biodisponível. A testosterona ligada à SHBG também pode ser internalizada por meio de depressões endocíticas, por sua ligação a uma proteína denominada megalina. As concentrações de SHBG são reduzidas por androgênios, obesidade, diabetes melito, insulina e síndrome nefrótica. Em contrapartida, a administração de estrogênio, o hipertireoidismo, muitas doenças inflamatórias crônicas, infecções como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou as hepatites B e C e o envelhecimento estão associados a concentrações elevadas de SHBG.

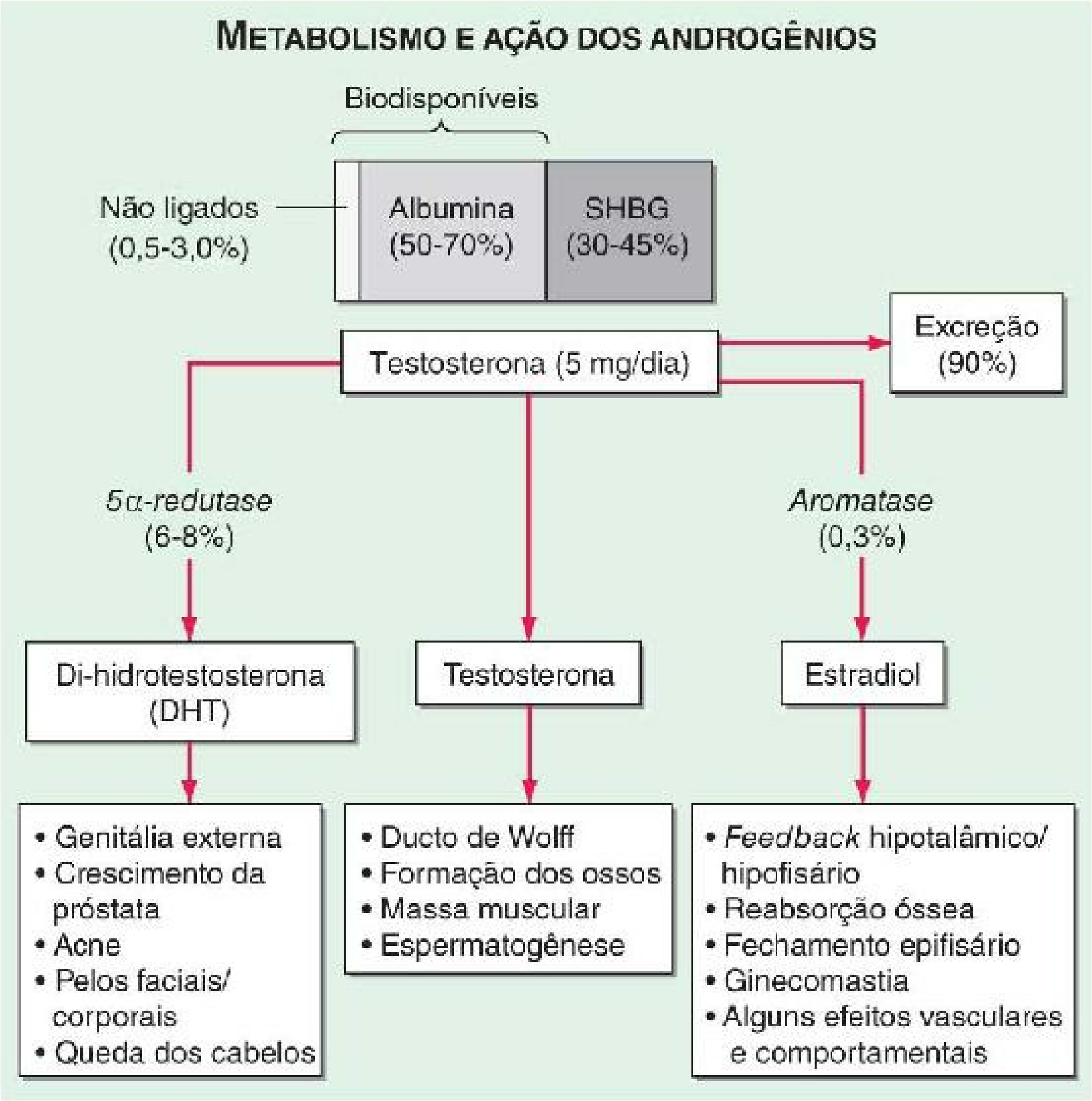
METABOLISMO E AÇÃO DOS ANDROGÊNIOS
Biodisponíveis
Não ligados (0,5-3,0%)
Albumina (50-70%)
SHBG (30-45%)
Testosterona (5 mg/dia)
Excreção (90%)
5α-redutase (6-8%)
Aromatase (0,3%)
Di-hidrotestosterona (DHT)
Testosterona
Estradiol
• Genitália externa
• Crescimento da próstata
• Acne
• Pelos faciais/corporais
• Queda dos cabelos
• Ducto de Wolff
• Formação dos ossos
• Massa muscular
• Espermatogênese
• Feedback hipotalâmico/hipofisário
• Reabsorção óssea
• Fechamento epifisário
• Ginecomastia
• Alguns efeitos vasculares e comportamentais

FIGURA 411.4 Metabolismo e ações dos androgênios. SHBG, globulina de ligação aos hormônios sexuais.

A testosterona é metabolizada predominantemente no fígado, apesar de alguma degradação ocorrer também nos tecidos periféricos, em particular na próstata e na pele. No fígado, a testosterona é transformada em androsterona, etiocolanolona, DHT e 3-α-androstanediol por uma série de etapas enzimáticas que envolvem as 5α e 5β-redutases, as 3α e 3β-hidroxiesteroide desidrogenases e a 17β-hidroxiesteroide desidrogenase. Esses compostos sofrem glicuronidação ou sulfatização antes de serem excretados pelos rins.

Mecanismo de ação do androgênio A testosterona exerce parte de seus efeitos biológicos por meio de sua ligação ao receptor de androgênio, diretamente ou após a sua conversão em DHT pela esteroide 5α-redutase. Os efeitos da testosterona sobre o músculo esquelético, a eritropoiese e o osso nos homens não exigem a sua conversão obrigatória em DHT. Todavia, a conversão da testosterona em DHT é necessária para a masculinização do seio urogenital e do tubérculo genital. A aromatização da testosterona em estradiol medeia efeitos adicionais da testosterona sobre a reabsorção óssea, o fechamento epifisário, o desejo sexual, o endotélio vascular e a gordura. A DHT também pode ser convertida, em alguns tecidos, pelas enzimas 3-ceto-redutase/3β-hidroxiesteroide desidrogenase em 5α-androstano-3β,17β-diol, que é um ligante e agonista de alta afinidade do receptor de estrogênio β.

O receptor de androgênio (AR) está relacionado estruturalmente com os receptores nucleares de estrogênio, glicocorticoides e progesterona **(Cap. 400e)**. O AR é codificado por um gene no braço longo do cromossomo X e tem uma massa molecular de cerca de 110 kDa. Uma região polimórfica no aminoterminal do receptor, que contém um número variável de repetições da glutamina, modifica a atividade transcricional do receptor. A proteína do AR se distribui tanto no citoplasma quanto no núcleo. A ligação do ligante ao AR induz mudanças de conformação, as quais possibilitam o recrutamento e a montagem de cofatores teciduais específicos, e acarreta a sua translocação para o interior do núcleo, onde se liga ao DNA ou a outros fatores de transcrição já ligados ao DNA. Por conseguinte, o AR é um fator de transcrição regulado por ligante, que regula a expressão de genes dependentes de androgênio de maneira específica para o tecido. Alguns efeitos androgênicos podem ser mediados por vias de transdução dos sinais de um AR não genômico. A testosterona liga-se ao AR com metade da afinidade da DHT. O complexo DHT-AR também tem maior termoestabilidade e um ritmo de dissociação mais lento do que o complexo testosterona AR. Todavia, a base molecular para as ações seletivas da testosterona *versus* DHT ainda não foi totalmente explicada.

OS TÚBULOS SEMINÍFEROS: ESPERMATOGÊNESE

Os túbulos seminíferos são alças fechadas convolutas com ambas as extremidades desaguando na rede do testículo (*rete testis*), uma rede de ductos eferentes progressivamente maiores que acaba formando o epidídimo **(Fig. 411.2)**. Os túbulos seminíferos têm um comprimento total de cerca de 600 m e representam cerca de dois terços do volume testicular. As paredes dos túbulos são formadas por células de Sertoli polarizadas que entram em aposição com as células mioides peritubulares. As junções firmes entre as células de Sertoli criam uma barreira hematotesticular. As células germinativas constituem a maior parte do epitélio seminífero (cerca de 60%) e estão implantadas profundamente dentro das extensões citoplasmáticas das células de Sertoli, que funcionam como “células nutrientes”. As células germinativas progridem por meio de estágios característicos de divisões mitóticas e meióticas. Um reservatório de espermatogônias tipo A funciona como células-tronco capazes de autorrenovação. Os espermatócitos primários derivam das espermatogônias tipo B e sofrem meiose antes de progredir para espermátides, que sofrem espermiogênese (um processo de diferenciação que implica condensação da cromatina, aquisição de um acrossomo, alongamento do citoplasma e formação de uma cauda) e são liberados pelas células de Sertoli como espermatozoides maduros. O processo completo de diferenciação em espermatozoides maduros leva 74 dias. A ação tipo peristáltica executada pelas células mioides peritubulares transporta o esperma para o interior dos ductos eferentes. Os espermatozoides passam outros 21 dias no epidídimo, onde sofrem maturação e capacitação adicionais. Os testículos adultos normais produzem > 100 milhões de espermatozoides por dia.

As mutações de ocorrência natural no gene *FSH*β e no receptor do FSH confirmam um papel importante, mas não essencial, para essa via na espermatogênese. As mulheres que apresentam essas mutações são hipogonádicas e inférteis, pois os folículos ovarianos não amadurecem. Os homens exibem graus variáveis de espermatogênese reduzida, presumivelmente por causa da função deteriorada das células de Sertoli. Já que as células de Sertoli produzem inibina B, que é um inibidor do FSH, o dano dos túbulos seminíferos (p. ex., por radiação) acarreta um aumento seletivo do FSH. A testosterona alcança concentrações locais muito altas no testículo e é essencial para a espermatogênese. As ações cooperativas do FSH e da testosterona são importantes na progressão da meiose e da espermatogênese. O FSH e a testosterona regulam a sobrevida das células germinativas por meio de mecanismos apoptóticos intrínsecos e extrínsecos. O FSH também pode desempenhar um importante papel na sustentação das espermatogônias. A RNA helicase testicular regulada por gonadotrofinas (GRTH/DDX25), uma RNA helicase regulada por gonadotrofina/androgênio específicos do testículo, é encontrada nas células germinativas e nas células de Leydig e pode constituir um importante fator na regulação parácrina do desenvolvimento das células germinativas. Várias citocinas e fatores de crescimento também estão envolvidos na regulação da espermatogênese por mecanismos parácrinos e autócrinos. Vários modelos murinos de deleção (*knockout*) exibem deterioração do desenvolvimento das células germinativas ou da espermatogênese, o que permite prever a ocorrência de possíveis mutações associadas à infertilidade masculina. O cromossomo Y humano contém uma pequena região pseudoautossômica que pode recombinar-se com regiões homólogas do cromossomo X. A maior parte do cromossomo Y não se recombina com o cromossomo X e recebe a designação de região masculina específica do Y (MSY). A MSY contém 156 unidades de transcrição que codificam 26 proteínas, incluindo nove famílias de genes multicópias específicos de Y; muitos desses genes específicos de Y são também específicos de testículos e são necessários para a espermatogênese. Microdeleções de vários genes do fator de azoospermia (*AZF*) no cromossomo Y (p. ex., motivo de ligação ao RNA, *RBM*; com deleção na azoospermia, *DAZ*) estão associadas a oligospermia ou azoospermia.

TRATAMENTO INFERTILIDADE POR FATOR MASCULINO

As opções terapêuticas para infertilidade por fator masculino aumentaram muito nos últimos anos. O hipogonadismo secundário é altamente acessível ao tratamento com GnRH pulsátil ou gonadotrofinas (ver adiante). As tecnologias reprodutivas assistidas, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), proporcionaram novas oportunidades para pacientes com insuficiência testicular primária e distúrbios no transporte de espermatozoides. A escolha das opções terapêuticas iniciais depende da concentração e motilidade dos espermatozoides. No início, deve-se tentar uma conduta expectante em homens com infertilidade causada por fator masculino (contagem de espermatozoides de 15 a 20 x 10^6/mL e motilidade normal). A infertilidade moderada por fator masculino (10 a 15 × 10^6/mL e motilidade de 20 a 40%) deve ser tratada inicialmente apenas com inseminação intrauterina ou em combinação com o tratamento da parceira usando clomifeno ou gonadotrofinas, embora possa haver necessidade de FIV com ou sem ICSI. Para os homens com defeito grave (contagem de espermatozoides de < 10 × 10^6/mL e 10% de motilidade), deve ser utilizada a FIV com ICSI ou espermatozoides de doador.

AVALIAÇÕES CLÍNICA E LABORATORIAL DA FUNÇÃO REPRODUTORA MASCULINA

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese deve concentrar-se nas etapas do desenvolvimento humano, como puberdade e estirão puberal, assim como nos eventos que dependem dos androgênios, como ereções matinais, frequência e intensidade de pensamentos sexuais e frequência de masturbação ou relações sexuais. A libido e a frequência geral de relações sexuais são reduzidas nos homens com deficiência androgênica, porém os homens hipogonádicos jovens podem conseguir ereções em resposta a estímulos eróticos visuais. Os homens que apresentam deficiência androgênica adquirida relatam com frequência energia reduzida e irritabilidade aumentada.

O exame físico deve concentrar-se nas características sexuais secundárias, como crescimento dos pelos, ginecomastia, volume testicular, próstata e altura e proporções corporais. As *proporções eunucoides* são definidas como uma envergadura > 2 cm maior do que a altura e sugerem que a deficiência androgênica ocorreu antes da fusão epifisária. O crescimento de pelos na face, na axila, no tórax e nas regiões púbicas depende dos androgênios; contudo, as mudanças podem não ser perceptíveis a menos que a deficiência de androgênio seja acentuada e prolongada. A etnicidade também influencia a intensidade do crescimento dos pelos **(Cap. 68)**. O volume testicular deve ser avaliado preferencialmente por meio de um orquidômetro de Prader. O comprimento dos testículos varia de 3,5 a 5,5 cm, o que corresponde a um volume de 12 a 25 mL. A idade avançada não infliuencia no tamanho testicular, porém a consistência torna-se menos rígida. Em geral, os homens asiáticos têm testículos menores do que os europeus ocidentais, independentemente das diferenças no tamanho corporal. Por causa de seu possível papel na infertilidade, a presença de varicocele deve ser pesquisada por palpação com o paciente na posição ereta; a varicocele é mais comum no lado esquerdo. Os pacientes com síndrome de Klinefelter têm volume testicular bastante reduzido (1 a 2 mL). No hipogonadismo hipogonadotrófico congênito, os volumes testiculares proporcionam um bom indicador do grau de deficiência de gonadotrofinas, assim como da probabilidade de resposta à terapia.

DETERMINAÇÕES DAS GONADOTROFINAS E DA INIBINA

O LH e o FSH são medidos por ensaios imunorradiométricos, imunofluorométricos ou quimioluminescentes em dois locais, os quais têm uma reatividade cruzada muito baixa com outros hormônios glicoproteicos hipofisários e a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e possuem sensibilidade suficiente para medir os baixos níveis presentes nos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico. Nos homens com baixo nível de testosterona, o nível de LH permite distinguir entre hipogonadismo primário (LH alto) e secundário (LH baixo ou inadequadamente normal). Um nível elevado de LH indica defeito primário nos testículos, enquanto um nível baixo ou inadequadamente normal de LH sugere defeito em nível hipotalâmico-hipofisário. Os pulsos de LH ocorrem aproximadamente a cada 1 a 3 horas nos homens normais. Assim sendo, os níveis das gonadotrofinas flutuam e várias amostras devem ser colhidas ou sua obtenção repetida quando os resultados são duvidosos. O FSH é menos pulsátil do que o LH, pois tem uma meia-vida mais longa. O aumento seletivo do FSH sugere dano nos túbulos seminíferos. A inibina B, um produto das células de Sertoli que suprime o FSH, é reduzida quando existe algum dano nos túbulos seminíferos. A inibina B é um dímero com subunidades α-β_B e deve ser medida por imunoensaios de dois sítios.

Teste de estimulação com GnRH O teste com GnRH é realizado pela medição das concentrações de LH e FSH em condições basais e, 30 e 60 minutos após, com a administração intravenosa de 100 μg de GnRH. Uma resposta minimamente aceitável seria um aumento de duas vezes do LH e um aumento de 50% do FSH. No período pré-puberal ou na presença de deficiência grave de GnRH, o gonadotrofo pode não responder a um único bolo de GnRH, visto que não foi preparado pelo GnRH hipotalâmico endógeno; nesses pacientes, a responsividade ao GnRH pode ser restaurada pela administração pulsátil crônica de GnRH. Com a disponibilidade de ensaios sensíveis e específicos para o LH, o teste de estimulação do GnRH raramente é usado, exceto para avaliar a função dos gonadotrofos em pacientes que foram submetidos à cirurgia de hipófise ou que apresentam uma lesão expansiva na região hipotalâmico-hipofisária.

ENSAIOS PARA TESTOSTERONA

Testosterona total A testosterona total inclui a testosterona tanto livre quanto ligada à proteína e deve ser medida por radioimunoensaios, ensaios imunométricos ou cromatografia líquida em tandem espectrometria de massa (LC-MS/MS). A LC-MS/MS envolve a extração do soro por solventes orgânicos, a separação da testosterona de outros esteroides por cromatografia líquida de alto desempenho e a espectrometria de massa e a quantificação de fragmentos únicos de testosterona por espectrometria de massa. A LC-MS/MS possibilita fazer mensurações precisas e sensíveis dos níveis de testosterona até mesmo na faixa baixa e está emergindo como o método de escolha para a mensuração da testosterona. Os laboratórios que foram certificados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hormone Standardization Program for Testosterone (HoST) podem assegurar que as determinações da testosterona são acuradas e estão calibradas com um padrão internacional. Uma única amostra pela manhã em jejum possibilita uma boa aproximação da concentração média de testosterona, tendo em vista que os níveis de testosterona flutuam em resposta ao LH pulsátil. Em geral, a testosterona é mais baixa no final da tarde e pode ser reduzida por enfermidades agudas. A concentração de testosterona em homens jovens sadios varia de 300 a 1.000 ng/dL na maioria dos laboratórios, e estão sendo feitos esforços para obter faixas de referência harmonizadas baseadas na população que possam ser aplicadas a todos os laboratórios certificados pelos CDC. As alterações nos níveis de SHBG por envelhecimento, obesidade, diabetes melito, hipertireoidismo, alguns tipos de medicações ou uma enfermidade crônica, ou uma base genética, podem afetar os níveis totais de testosterona. Os fatores hereditários contribuem substancialmente para a variação dos níveis de testosterona em nível populacional, e os estudos de associação genômica ampla revelaram polimorfismos no gene *SHBG* como importantes fatores que contribuem para a variação nos níveis de testosterona.

Mensuração dos níveis de testosterona livre A maior parte da testosterona circulante está ligada à SHBG e à albumina; apenas 0,5 a 3% da testosterona circulante não estão ligados, isto é, estão na forma “livre”. A concentração de testosterona livre pode ser medida por diálise de equilíbrio, ou pode ser calculada a partir da testosterona total, da SHBG e da concentração de albumina. Pesquisas recentes mostraram que a ligação da testosterona à SHBG constitui um processo em múltiplas etapas, o qual envolve um complexo homoalosterismo dentro do dímero da SHBG; um novo modelo alostérico de ligação da testosterona a dímeros de SHBG fornece uma boa estimativa das concentrações de testosterona livre. As antigas equações relacionadas com a lei de ação das massas baseadas em modelos lineares de ligação da testosterona à SHBG acabaram por se mostrar erradas. Os métodos com análogos de marcadores são relativamente baratos e convenientes, porém não são acurados. A *testosterona biodisponível* refere-se à testosterona livre mais a testosterona que está ligada frouxamente à albumina; pode ser determinada pelo método de precipitação do sulfato de amônio.

Teste de estimulação com hCG O teste de estimulação com hCG é realizado pela administração de uma única injeção de 1.500 a 4.000 UI de hCG intramuscular e pela medição dos níveis de testosterona na linha basal e 24, 48, 72 e 120 horas após a injeção de hCG. Um esquema alternativo consiste em três injeções de 1.500 unidades de hCG em dias sucessivos e na determinação dos níveis de testosterona dentro de 24 horas após a última dose. Uma resposta aceitável à hCG é uma duplicação da concentração de testosterona em homens adultos. Em meninos pré-púberes, um aumento na testosterona para > 150 ng/dL indica a presença de tecido testicular. A ausência de resposta pode indicar a ausência de tecido testicular ou uma acentuada deterioração da função das células de Leydig. A mensuração de MIS, que é um produto que deriva das células de Sertoli, também é usada para identificar a presença de testículos em meninos pré-púberes com criptorquidismo.

ANÁLISE DO SÊMEN

A análise do sêmen é a etapa mais importante na avaliação da infertilidade masculina. As amostras são coletadas por masturbação depois de um período de abstinência de 2 a 3 dias. Os volumes do sêmen e as concentrações de espermatozoides variam de modo considerável entre os homens férteis, e podem ser necessárias várias amostras antes que seja possível concluir que os resultados são anormais. A análise deve ser realizada dentro de 1 hora após a coleta. Utilizando amostras de sêmen de mais de 4.500 homens de 14 países, cujas parceiras apresentaram um intervalo para engravidar de pelo menos 12 meses, a Organização Mundial da Saúde (OMS) forneceu os seguintes limites de referência unilaterais para os parâmetros do sêmen: volume de sêmen, 1,5 mL; contagem total de espermatozoides, 39 milhões por ejaculação; concentração de espermatozoides, 15 milhões/mL; vitalidade, 58% vivos; motilidade progressiva, 32%; motilidade total (progressiva + não progressiva), 40%; formas morfologicamente normais, 4,0%. Não obstante, alguns homens com baixas contagens de espermatozoides são férteis. Vários testes para a função dos espermatozoides podem ser realizados em laboratórios especializados, porém eles acrescentam relativamente pouco às opções de tratamento.

BIÓPSIA TESTICULAR

A biópsia testicular é útil em alguns pacientes com oligospermia ou azoospermia como recurso acessório para se estabelecer o diagnóstico e como indicação para a exequibilidade do tratamento. Utilizando-se anestesia local, realiza-se a biópsia por aspiração com agulha fina a fim de aspirar tecido para o exame histológico. Como alternativa, as biópsias abertas podem ser feitas sob anestesia local ou geral quando é necessário mais tecido. Uma biópsia normal em um homem azoospérmico com um nível normal de FSH sugere obstrução do ducto deferente, que pode ser corrigida cirurgicamente. As biópsias são usadas também com a finalidade de obter espermatozoides para a ICSI e para classificar os distúrbios, como hipospermatogênese (todos os estágios presentes, porém em números reduzidos), parada de desenvolvimento das células germinativas (em geral no estágio de espermatócito primário) e síndrome de células de Sertoli apenas (células germinativas ausentes) ou hialinização (esclerose com ausência de elementos celulares).

DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Ver Capítulo 410.

DISTÚRBIOS DA PUBERDADE

O início e a progressão da puberdade variam acentuadamente na população geral e são afetados por fatores genéticos e ambientais. Embora parte da variância no momento de ocorrência da puberdade seja explicada por fatores hereditários, os genes envolvidos permanecem desconhecidos.

PUBERDADE PRECOCE

A puberdade em meninos antes dos 9 anos é considerada precoce. A *precocidade isossexual* refere-se ao desenvolvimento sexual prematuro compatível com o sexo fenotípico e inclui características como desenvolvimento dos pelos faciais e crescimento fálico. A precocidade isossexual é dividida em causas de excesso de androgênio dependentes e independentes de gonadotrofinas **(Quadro 411.1)**. A *precocidade heterossexual* refere-se ao desenvolvimento prematuro de características estrogênicas em meninos, como o desenvolvimento mamário.

QUADRO 411.1	**CAUSAS DE PUBERDADE PRECOCE OU TARDIA EM MENINOS**
I. Puberdade precoce	

- A. Dependente de gonadotrofinas
    - 1. Idiopática
    - 2. Hamartoma hipotalâmico ou outras lesões
    - 3. Tumor do SNC ou estado inflamatório
- B. Independente de gonadotrofinas
    - 1. Hiperplasia suprarrenal congênita
    - 2. Tumor secretor de hCG
    - 3. Síndrome de McCune-Albright
    - 4. Mutação ativadora do receptor de LH
    - 5. Androgênios exógenos

II. Puberdade tardia

- A. Retardo constitucional do crescimento e da puberdade
- B. Doenças sistêmicas
    - 1. Doença crônica
    - 2. Desnutrição
    - 3. Anorexia nervosa
- C. Tumores do SNC e seu tratamento (radioterapia e cirurgia)
- D. Causas hipotalâmico-hipofisárias de falência puberal (gonadotrofinas baixas)
    - 1. Distúrbios congênitos (ver **Quadro 411.2**)
    - 2. Distúrbios adquiridos
        - a. Tumores hipofisários
        - b. Hiperprolactinemia
- E. Causas gonadais de falência puberal (gonadotrofinas elevadas)
    - 1. Síndrome de Klinefelter
    - 2. Testículos criptorquídicos bilaterais
    - 3. Orquite
    - 4. Quimioterapia ou radioterapia
    - 5. Anorquia
- F. Insensibilidade aos androgênios

Abreviações: GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; hCG, gonadotrofina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; SNC, sistema nervoso central.

Puberdade precoce dependente de gonadotrofina Esse distúrbio, denominado *puberdade precoce central* (PPC), é menos comum em meninos do que em meninas. É causado pela ativação prematura do gerador de pulsos de GnRH, às vezes em razão de lesões do sistema nervoso central (SNC), como hamartomas hipotalâmicos, porém na maioria das vezes é idiopático. A PPC caracteriza-se por níveis de gonadotrofinas que são inadequadamente elevados para a idade. Pelo fato de já ter ocorrido a devida preparação da hipófise, o GnRH induz respostas do LH e FSH típicas daquelas observadas na puberdade ou nos adultos. Deve-se realizar ressonância magnética (RM) para descartar a possibilidade de massa, defeito estrutural, infecção ou processo inflamatório. Mutações em *MKRN3,* um gene impresso que codifica a proteína *makorin ring-finger 3*, que só é expressa no alelo de herança paterna, têm sido associadas à PPC.

Puberdade precoce independente de gonadotrofina Na puberdade precoce independente de gonadotrofina, os androgênios provenientes dos testículos ou das glândulas suprarrenais estão aumentados, porém as gonadotrofinas estão baixas. Esse grupo de distúrbios inclui os tumores secretores de hCG; a hiperplasia suprarrenal congênita; os tumores produtores de esteroides sexuais do testículo, da suprarrenal e do ovário; a administração acidental ou deliberada de esteroides sexuais exógenos; o hipotireoidismo; e as mutações ativadoras do receptor de LH ou da subunidade $G_s\alpha$.

PUBERDADE PRECOCE FAMILIAR LIMITADA AOS HOMENS Também denominada *testotoxicose*, a puberdade precoce familiar limitada aos homens é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações ativadoras no receptor de LH, resultando em estimulação constitutiva da via do AMP cíclico e na produção de testosterona. As características clínicas incluem androgenização prematura em meninos, aceleração do crescimento no início da infância e idade óssea avançada seguida de fusão epifisária prematura. A testosterona apresenta-se elevada e o LH é suprimido. As opções de tratamento incluem inibidores da síntese de testosterona (p. ex., cetoconazol), antagonistas do AR (p. ex., flutamida e bicalutamida) e inibidores da aromatase (p. ex., anastrazol).

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT Trata-se de um distúrbio esporádico causado por mutações ativadoras somáticas (pós-zigóticas) na subunidade $G_s\alpha$, que liga os receptores acoplados à proteína G às vias de sinalização intracelulares **(Cap. 426e)**. As mutações comprometem a atividade da guanosina trifosfatase da proteína $G_s\alpha$, levando à ativação constitutiva da adenililciclase. Como acontece com as mutações ativadoras do receptor de LH, isso estimula a produção de testosterona e causa puberdade precoce independente de gonadotrofina. Além da precocidade sexual, os indivíduos acometidos podem ter autonomia nas suprarrenais, na hipófise e na tireoide. As manchas café com leite são lesões cutâneas características que refletem o início das mutações somáticas nos melanócitos durante o desenvolvimento embrionário. A displasia fibrosa poliostótica é causada pela ativação da via do receptor do paratormônio no osso. O tratamento é semelhante àquele adotado nos pacientes com mutações ativadoras do receptor de LH. Os bifosfonatos foram usados para tratar as lesões ósseas.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA Os meninos com hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) que não são bem controlados pela supressão do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) com glicocorticoides podem desenvolver virilização prematura em função da produção excessiva de androgênios pela glândula suprarrenal **(Caps. 406 e 410)**. O nível de LH está baixo, e os testículos são pequenos. Restos suprarrenais podem desenvolver-se dentro dos testículos de pacientes inadequadamente controlados com HSRC devido à estimulação crônica do ACTH; os restos suprarrenais não exigem remoção cirúrgica e regridem com terapia efetiva com glicocorticoides. Algumas crianças com HSRC podem desenvolver puberdade precoce dependente de gonadotrofina, com maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, níveis elevados de gonadotrofinas e crescimento testicular.

Precocidade sexual heterossexual O aumento de volume das mamas em meninos pré-púberes pode resultar de um excesso familiar de aromatase, de tumores produtores de estrogênio na suprarrenal, de tumores das células de Sertoli no testículo, do fumo de maconha ou dos estrogênios ou androgênios exógenos. Ocasionalmente, os tumores de células germinativas que secretam hCG podem estar associados a um aumento de volume das mamas devido à estimulação excessiva da produção de estrogênio (ver “Ginecomastia”, adiante).

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Puberdade precoce

Após a constatação do desenvolvimento precoce, devem-se medir os níveis séricos de LH e FSH para determinar se as gonadotrofinas estão aumentadas em relação à idade cronológica (dependente de gonadotrofina) ou se a secreção de esteroides sexuais está ocorrendo independentemente de LH e FSH (independente de gonadotrofina). Nas crianças com puberdade precoce dependente de gonadotrofina, as lesões do SNC devem ser excluídas pela anamnese, pelo exame neurológico e pela RM da cabeça. Se não forem encontradas causas orgânicas, fica-se com o diagnóstico de precocidade central idiopática. Os pacientes com altas concentrações de testosterona porém com LH suprimido têm precocidade independente de gonadotrofina; nesses pacientes, devem ser medidos o sulfato de DHEA (DHEAS) e de 17α-hidroxiprogesterona. Altos níveis de testosterona e de 17α-hidroxiprogesterona sugerem a possibilidade de HSRC devido a uma deficiência de 21α-hidroxilase ou 11β-hidroxilase. Se a testosterona e o DHEAS estiverem elevados, deve-se descartar a possibilidade de tumores da suprarrenal mediante obtenção de uma tomografia computadorizada (TC) das glândulas suprarrenais. Os pacientes com testosterona elevada porém sem aumento de 17α-hidroxiprogesterona ou DHEAS devem ser submetidos a uma avaliação minuciosa do testículo por palpação e ultrassonografia a fim de excluir uma neoplasia de células de Leydig. Deve-se considerar a presença de mutações ativadoras do receptor do LH em crianças com puberdade precoce independente de gonadotrofina nas quais a HSRC, o uso abusivo de androgênio e as neoplasias suprarrenais e testiculares foram excluídos.

TRATAMENTO PUBERDADE PRECOCE

Nos pacientes com uma causa conhecida (p. ex., lesão do SNC ou tumor testicular), a terapia deve ser dirigida ao distúrbio subjacente. Nos pacientes com PPC idiopática, podem-se usar análogos do GnRH de ação longa para suprimir as gonadotrofinas e reduzir a testosterona, interromper o desenvolvimento puberal precoce, retardar a maturação óssea acelerada, prevenir o fechamento epifisário precoce, promover um ganho na altura final e reduzir as consequências psicossociais do desenvolvimento puberal precoce sem causar osteoporose. O tratamento é mais eficaz para aumentar a altura final em adultos se for iniciado antes dos 6 anos de idade. A puberdade recomeça após a interrupção do análogo de GnRH. O aconselhamento constitui um aspecto importante da estratégia terapêutica global.

Em crianças com puberdade precoce independente de gonadotrofina, foram utilizados empiricamente inibidores da esteroidogênese, como cetoconazol, e antagonistas de AR. Foi relatado que o tratamento de longo prazo com espironolactona (um antagonista androgênico fraco) e cetoconazol normaliza o ritmo de crescimento e a maturação óssea e melhora a altura prevista em ensaios clínicos não randomizados de pequeno porte em meninos com puberdade precoce familiar limitada aos homens. Os inibidores da aromatase, como a testolactona e o letrozol, têm sido usados como adjuvantes da terapia com antiandrogênio e análogos do GnRH para crianças com puberdade precoce familiar limitada aos homens, HSRC e síndrome de McCune-Albright.

PUBERDADE TARDIA

A puberdade é considerada tardia em meninos quando não se concretizou por volta dos 14 anos, idade que fica 2 a 2,5 desvios-padrão acima da média para crianças sadias. A puberdade atrasada é mais comum em meninos do que em meninas. Existem quatro categorias principais de puberdade tardia: (1) retardo constitucional do crescimento e da puberdade (cerca de 60% dos casos), (2) hipogonadismo hipogonadotrófico funcional causado por enfermidade sistêmica ou má nutrição (cerca de 20% dos casos), (3) hipogonadismo hipogonadotrófico causado por defeitos genéticos ou adquiridos na região hipotalâmico-hipofisária (cerca de 10% dos casos), e (4) hipogonadismo hipergonadotrófico secundário a uma falência gonadal primária (cerca de 15% dos casos) **(Quadro 411.1)**. O hipogonadismo hipogonadotrófico funcional é mais comum em meninas do que em meninos. As causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico são identificadas em mais de 25% dos meninos com puberdade atrasada.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Puberdade tardia

Deve-se confirmar uma história de enfermidade sistêmica, transtornos alimentares, exercício excessivo, problemas sociais e psicológicos e padrões anormais de crescimento linear durante a infância. Os meninos com retardo puberal podem ter imaturidade emocional e física concomitante em relação aos seus pares, o que pode ser fonte de ansiedade. O exame físico deve concentrar-se em altura; envergadura; peso; campos visuais; e características sexuais secundárias, incluindo crescimento dos pelos, volume testicular, tamanho do pênis e vermelhidão e adelgaçamento das bolsas escrotais. Tamanho testicular > 2,5 cm em geral indica que a criança entrou na puberdade.

O principal desafio diagnóstico é distinguir aqueles que apresentam retardo constitucional, que farão sua progressão pela puberdade em uma idade subsequente, daqueles que têm um processo patológico subjacente. Deve-se suspeitar de retardo constitucional quando existe uma história familiar e quando se constatam idade óssea retardada e estatura baixa. O preparo apropriado da hipófise pelo GnRH pulsátil é necessário antes do LH e FSH serem sintetizados e secretados normalmente. Assim sendo, respostas mais fracas ao GnRH exógeno podem ser observadas nos pacientes com retardo constitucional, deficiência de GnRH ou distúrbios hipofisários (ver “Teste de estimulação com GnRH”, anteriormente). Por outro lado, os níveis basais baixos anormais de gonadotrofinas ou a obtenção de uma resposta normal ao GnRH exógeno são compatíveis com um estágio precoce da puberdade, que muitas vezes é prenunciado por uma secreção noturna de GnRH. Assim, o retardo constitucional é um diagnóstico de exclusão que requer uma avaliação permanente até o início da puberdade e do estirão puberal.

TRATAMENTO PUBERDADE TARDIA

Se a terapia for considerada apropriada, pode-se começar com 25 a 50 mg de enantato de testosterona ou cipionato de testosterona a cada duas semanas, ou utilizando-se um adesivo com 2,5 mg de testosterona ou um gel com 25 mg de testosterona. Sabendo-se que a aromatização da testosterona para estrogênio é indispensável para mediar os efeitos androgênicos sobre a fusão epifisária, o tratamento concomitante com inibidores da aromatase pode possibilitar que seja alcançada uma altura adulta final ainda maior. O tratamento com testosterona deve ser interrompido depois de seis meses a fim de determinar se ocorreu secreção endógena de LH e de FSH. Outras causas de puberdade atrasada devem ser consideradas quando existem características clínicas associadas ou quando os meninos não entram na puberdade espontaneamente após um ano de observação ou de tratamento.

A tranquilização sem tratamento hormonal é apropriada para muitos indivíduos com hipotético retardo constitucional da puberdade. No entanto, deve-se levar em conta o impacto do crescimento retardado e da progressão puberal sobre as relações sociais da criança e o desempenho escolar. Além disso, os meninos com retardo constitucional da puberdade comportam menor probabilidade de alcançar seu potencial genético pleno em termos de altura e poderão ter massa óssea total reduzida quando adultos, principalmente em razão do estreitamento dos ossos dos membros e das vértebras como resultado de uma menor expansão periosteal durante a puberdade. A administração da terapia androgênica aos meninos com retardo constitucional não afeta a altura final e, quando realizada com um inibidor da aromatase, pode melhorar a altura final.

DISTÚRBIOS DO EIXO REPRODUTOR MASCULINO DURANTE A VIDA ADULTA

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Como o LH e o FSH são hormônios tróficos para os testículos, a secreção diminuída dessas gonadotrofinas hipofisárias resulta em hipogonadismo secundário, o qual se caracteriza por baixos níveis de testosterona na vigência de baixos níveis de LH e FSH. Os indivíduos com a deficiência mais acentuada exibem ausência completa de desenvolvimento puberal, infantilismo sexual e, em alguns casos, hipospadia e testículos criptorquídicos. Os pacientes com deficiência parcial de gonadotrofinas exibem atraso ou interrupção do desenvolvimento sexual. Os perfis de secreção de LH durante 24 horas são heterogêneos nos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, refletindo anormalidades variáveis na frequência ou na amplitude dos pulsos de LH. Nos casos graves, o LH basal é baixo e seus pulsos estão ausentes. Um subgrupo menor de pacientes possui pulsos LH de baixa amplitude ou uma frequência dos pulsos acentuadamente reduzida. Por vezes, ocorrem apenas os pulsos de LH induzidos pelo sono, o que representa uma reminiscência do padrão observado nos estágios iniciais da puberdade. O hipogonadismo hipogonadotrófico pode ser classificado em distúrbios congênitos e adquiridos. Os distúrbios congênitos envolvem mais comumente uma deficiência de GnRH, que resulta em deficiência de gonadotrofinas. Os distúrbios adquiridos são mais comuns do que os distúrbios congênitos e podem resultar de uma ampla variedade de lesões expansivas selares ou doenças infiltrativas do hipotálamo ou da hipófise.

Distúrbios congênitos associados à deficiência de gonadotrofinas O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito é um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por secreção diminuída de gonadotrofinas e disfunção testicular devido ao comprometimento na função do gerador de pulsos do GnRH ou do gonadotrofo. Os distúrbios caracterizados pela deficiência de GnRH constituem uma família de distúrbios oligogênicos, cujo fenótipo abrange um amplo espectro. Alguns indivíduos com deficiência de GnRH podem apresentar ausência completa de desenvolvimento puberal, enquanto outros podem manifestar graus variáveis de deficiência de gonadotrofinas e retardo puberal; por fim, um subgrupo que apresenta as mesmas mutações de seus familiares acometidos pode até mesmo apresentar uma função reprodutora normal. Em aproximadamente 10% dos homens com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, pode ocorrer reversão da deficiência de gonadotrofinas na vida adulta após tratamento com estereoides sexuais. Além disso, uma pequena fração de homens com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático pode apresentar deficiência de androgênios e infertilidade na vida adulta após ter passado por um desenvolvimento puberal aparentemente normal. O estresse nutricional, emocional ou metabólico pode revelar uma deficiência de gonadotrofinas e disfunção reprodutora (de maneira análoga à amenorreia hipotalâmica) em alguns pacientes que apresentam mutações nos genes candidatos, mas que anteriormente tinham uma função reprodutora normal. O fenótipo clínico pode incluir anosmia ou hiposmia isolada. Essas variações notáveis na apresentação fenotípica da deficiência de GnRH ressaltaram o importante papel da oligogenicidade e das interações entre genes e entre os genes e o ambiente no estabelecimento do fenótipo clínico.

Mutações em vários dos genes envolvidos no desenvolvimento e na migração dos neurônios de GnRH ou na regulação da secreção de GnRH foram ligadas à deficiência de GnRH, embora o defeito genético permaneça indefinido em quase dois terços dos casos. O hipogonadismo hipogonadotrófico familiar pode ser transmitido como traço ligado ao X (20%), autossômico recessivo (30%) ou autossômico dominante (50%). Alguns indivíduos com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) apresentam mutações esporádicas nos mesmos genes que causam formas hereditárias do distúrbio. Os defeitos genéticos associados à deficiência de GnRH podem ser classificados de modo conveniente em anósmicos (síndrome de Kallmann) ou normósmicos **(Quadro 411.2)**, embora a ocorrência das formas anósmica e normósmica de deficiência de GnRH em uma mesma família possa sugerir uma uniformização dos mecanismos fisiopatológicos. A *síndrome de Kallmann,* a forma anósmica da deficiência de GnRH, pode resultar de mutações em um ou mais genes associados à morfogênese do bulbo olfatório e à migração de neurônios de GnRH de sua origem, na região do placoide olfatório, ao longo do arcabouço estabelecido pelos nervos olfatórios, ao longo da lâmina cribriforme até a sua localização final na região pré-óptica do hipotálamo. Por conseguinte, foram descritas mutações em *KAL1, FGF8, FGFR1, NELF, PROK2,* *PROK2R* e *CHD7* em pacientes com síndrome de Kallmann. Uma forma de HHI ligada ao X é causada por mutações no gene *KAL1,* que codifica a anosmina, uma proteína que medeia a migração de progenitores neurais do bulbo olfatório e neurônios produtores de GnRH. Esses indivíduos têm deficiência de GnRH e combinações variáveis de anosmia ou hiposmia, defeitos renais e anormalidades neurológicas, incluindo movimentos especulares. As mutações no gene *FGFR1* causam uma forma autossômica dominante de hipogonadismo hipogonadotrófico, que é clinicamente semelhante à síndrome de Kallmann; a ocorrência de mutações em seu suposto ligante, o produto do gene *FGF8*, também foi associada ao HHI. A pró-cineticina 2 (*PROK2*) também codifica uma proteína que participa na migração e no desenvolvimento dos neurônios olfatórios e do GnRH. As mutações recessivas no *PROK2* ou em seu receptor, *PROKR2*, têm sido associadas a formas de hipogonadismo hipogonadotrófico com e sem anosmia.

A deficiência de GnRH sem anosmia resulta de defeitos na secreção pulsátil, regulação ou ação do GnRH sobre o gonadotrofo e tem sido associada a mutações nos genes *GnRHR, GNRH1, KISS1R, TAC3, TACR3* e *NROB1 (DAX1).* Algumas mutações, como aquelas observadas em *PROK2, PROKR2* e *CHD7*, têm sido associadas tanto à forma de HHI anósmico quanto normósmico. As mutações em *GnRHR*, que constituem a causa identificável mais frequente de HHI normósmico, respondem por cerca de 40% dos casos autossômicos recessivos e 10% dos casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrófico. Esses pacientes exibem uma menor resposta do LH ao GnRH exógeno. Algumas mutações dos receptores alteram a afinidade de ligação ao GnRH, o que torna possível a ocorrência de respostas aparentemente normais às doses farmacológicas de GnRH exógeno, enquanto outras mutações podem alterar a transdução dos sinais a jusante da ligação hormonal. Foram também relatadas mutações do gene *GnRH1* em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, embora sejam raras. O receptor acoplado à proteína G *KISS1R (GPR54)* e seu ligante cognato, a kisspeptina (*KISS1*), são importantes reguladores da maturação sexual nos primatas. As mutações recessivas em GPR54 causam deficiência de gonadotrofinas sem anosmia. Os pacientes conservam a sua capacidade de responder ao GnRH exógeno, sugerindo uma anormalidade nas vias neurais que controlam a liberação de GnRH. Os genes que codificam a neurocinina B (*TAC3*), que está envolvida na ativação preferencial da liberação de GnRH no início do desenvolvimento, e seu receptor (*TAC3R)* foram implicados em algumas famílias com HHI normósmico. As mutações em mais de um gene (digenicidade ou oligogenicidade) podem contribuir para a heterogeneidade clínica observada em pacientes com HHI. O hipogonadismo hipogonadotrófico ligado ao X também ocorre na *hipoplasia suprarrenal congênita*, um distúrbio causado por mutações no gene *DAX1*, que codifica um receptor nuclear na suprarrenal e no eixo reprodutor. A hipoplasia suprarrenal congênita caracteriza-se por ausência de desenvolvimento da zona adulta do córtex suprarrenal, resultando em insuficiência suprarrenal neonatal. A puberdade não costuma ocorrer ou é bloqueada, refletindo graus variáveis de deficiência de gonadotrofinas. Embora a diferenciação sexual esteja normal, a maioria dos pacientes apresenta disgenesia testicular e comprometimento da espermatogênese, apesar da reposição com gonadotrofinas. Menos comumente, a hipoplasia suprarrenal congênita, a reversão sexual e o hipogonadismo hipogonadotrófico podem ser causados por mutações do fator 1 esteroidogênico (SF1). Raramente, foram descritas mutações recessivas nos genes *LH*β ou *FSH*β em pacientes com deficiências seletivas dessas gonadotrofinas. Em cerca de 10% dos homens com HHI pode ocorrer reversão da deficiência de gonadotrofinas na vida adulta. Além disso, uma pequena fração de homens com HHI pode apresentar deficiência de androgênios e infertilidade na vida adulta após ter passado por um desenvolvimento puberal aparentemente normal.

Diversos fatores de transcrição de homeodomínios participam no desenvolvimento e na diferenciação das células especializadas produtoras de hormônios dentro da hipófise **(Quadro 411.2)**. Os pacientes com mutações de *PROP1* têm uma deficiência combinada dos hormônios hipofisários que inclui GH, prolactina (PRL), hormônio estimulante da tireoide (TSH), LH e FSH, porém não ACTH. As mutações de *LHX3* causam uma deficiência combinada de hormônios hipofisários em associação com rigidez da coluna cervical. As mutações de *HESX1* causam displasia septo-óptica e deficiência combinada dos hormônios hipofisários.

QUADRO 411.2 **CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO CONGÊNITO**

Gene	*Locus*	Herança	Características associadas
A. Hipogonadismo hipogonadotrófico devido à deficiência de GnRH			
A1. Deficiência de GnRH associada com hiposmia ou anosmia			
KAL1	Xp22	Ligada ao X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, fenda labial/palatina, defeitos oculomotores/visuoespaciais, malformações do intestino
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrófico
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, fenda labial/palatina, sincinesia, sindactilia
PROK2	3p21	AR	Anosmia/desregulação do sono
PROK2R	20p12.3	AR	Variável
CHD7	8q12.1		Anosmia, outras características da síndrome CHARGE
A2. Deficiência de GnRH com olfato normal			
GNRHR	4q21	AR	Nenhuma
GnRH1	8p21	AR	Nenhuma
KISS1R	19p13	AR	Nenhuma

TAC3	12q13	AR	Microfalo, criptorquidismo, reversão da deficiência de GnRH
TAC3R	4q25	AR	Microfalo, criptorquidismo, reversão da deficiência de GnRH
LEPR	1p31	AR	Obesidade
LEP	7q31	AR	Obesidade
FGF8	10q24	AR	Anormalidades esqueléticas
B. Hipogonadismo hipogonadotrófico não causado pela deficiência de GnRH			
PC1	5q15-21	AR	Obesidade, diabetes melito, deficiência de ACTH
HESX1	3p21	AR AD	Displasia septo-óptica, CPHD Insuficiência isolada de GH
LHX3	9q34	AR	CPHD (ACTH preservado), rigidez da coluna cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (ACTH habitualmente preservado)
FSHβ	11p13	AR	↑ LH
LHβ	19q13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiência suprarrenal primária, reversão sexual XY

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; CHARGE, coloboma ocular, atresia de coanas, retardo do crescimento e do desenvolvimento, anomalias geniturinárias, anomalias das orelhas; CPHD, deficiência combinada de hormônios hipofisários; *DAX1*, reversão sexual sensível à dose, hipoplasia congênita suprarrenal, cromossomo X; *FGFR1,* receptor do fator de crescimento dos fibroblastos 1; FSH, hormônio folículo-estimulante; *FSHβ*, subunidade β do hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; *GNRHR,* receptor do hormônio liberador das gonadotrofinas; *GPR54,* receptor acoplado à proteína G 54; *HESX1,* gene homeoboxe expresso em células-tronco embrionárias 1; *KAL1,* gene de intervalo-1; *LEP,* leptina; *LEPR,* receptor de leptina; LH, hormônio luteinizante; *LHβ,* subunidade β do hormônio luteinizante; *LHX3,* gene de homeoboxe LIM 3; *NELF,* fator de LHRH embrionário nasal; *PC1,* pró-hormônio convertase 1; *PROK2,* procineticina 2; *PROP1,* Prophet ou Pit 1; *SF1,* fator esteroidogênico 1; *TAC3,* taquicinina 3; *TAC3R,* receptor de taquicinina 3.

A *síndrome de Prader-Willi* caracteriza-se por obesidade, hipotonia muscular, deficiência intelectual, hipogonadismo, estatura baixa e mãos e pés pequenos. A síndrome de Prader-Willi é um distúrbio de impressão genômica causado por deleções na porção proximal da região 15q11-15q13 do cromossomo paterno, que contém um centro de impressão bipartido, dissomia uniparental dos alelos maternos ou mutações dos genes/*loci* envolvidos na impressão **(Cap. 83e)**. A *síndrome de Laurence-Moon* é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por obesidade, hipogonadismo, deficiência intelectual, polidactilia e retinite pigmentosa. As mutações recessivas da leptina ou de seu receptor causam obesidade grave e parada puberal, aparentemente devido à deficiência de GnRH hipotalâmico **(Cap. 415e)**.

Distúrbios hipogonadotróficos adquiridos • ***DOENÇA GRAVE, ESTRESSE, DESNUTRIÇÃO E EXERCÍCIO*** Esses fatores podem causar deficiência reversível de gonadotrofinas. Apesar de a deficiência de gonadotrofinas e a disfunção reprodutora terem sido bem documentadas nessas condições em mulheres, os homens exibem respostas semelhantes, porém menos pronunciadas. Diferentemente das mulheres, a maioria dos corredores do sexo masculino e outros atletas de esportes de resistência têm níveis normais de gonadotrofinas e esteroides sexuais, apesar de uma gordura corporal baixa e exercício intensivo frequente. Os níveis de testosterona caem no início da enfermidade e se restabelecem durante a recuperação. A magnitude da supressão das gonadotrofinas em geral se correlaciona com a gravidade da doença. Apesar de o hipogonadismo hipogonadotrófico ser a causa mais comum de deficiência androgênica nos pacientes com enfermidade aguda, alguns têm níveis elevados de LH e FSH, o que sugere uma disfunção gonadal primária. A fisiopatologia da disfunção reprodutora durante uma enfermidade aguda é desconhecida, porém envolve, provavelmente, uma combinação de efeitos das citocinas e/ou dos glicocorticoides. Observa-se uma alta frequência de baixos níveis de testosterona nos pacientes com enfermidades crônicas, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença renal em estágio terminal, doença pulmonar obstrutiva crônica e muitos tipos de câncer, assim como nos pacientes que estão recebendo glicocorticoides. Cerca de 20% dos homens infectados pelo HIV com baixos níveis de testosterona têm níveis elevados de LH e FSH; esses pacientes sofrem presumivelmente de uma disfunção testicular primária. Os 80% restantes apresentam níveis normais ou baixos de LH e FSH; esses homens têm um defeito hipotalâmico-hipofisário central ou um defeito duplo que envolve tanto o testículo quanto os centros hipotalâmico-hipofisários. A perda muscular é comum na doença crônica associada ao hipogonadismo, que também resulta em debilidade, qualidade de vida precária e consequência adversa da doença. Existe um grande interesse por explorar as estratégias que consigam reverter a deficiência de androgênio ou atenuar a sarcopenia associada à doença crônica.

Os homens que usam opioides para alívio da dor causada pelo câncer ou dor não cancerosa ou por adição costumam apresentar níveis suprimidos de testosterona e LH e uma alta prevalência de disfunção sexual e osteoporose; o grau da supressão está relacionado com a dose e é particularmente grave com opioides de ação longa, como a metadona. Os opioides suprimem a secreção de GnRH e alteram a sensibilidade à inibição por *feedback* induzido pelos esteroides gonadais. Os homens que são usuários inveterados de maconha exibem uma redução na secreção de testosterona e na produção de espermatozoides. O mecanismo do hipogonadismo induzido pela maconha consiste em menor secreção de GnRH. A ginecomastia observada nos usuários de maconha também pode ser causada por estrogênios vegetais nos preparados não refinados. A terapia de privação androgênica em homens com câncer de próstata tem sido associada a um risco aumentado de fraturas ósseas, diabetes melito, eventos cardiovasculares, fadiga, disfunção sexual e má qualidade de vida.

OBESIDADE Nos homens com obesidade leve a moderada, os níveis de SHBG sofrem uma redução proporcional ao grau de obesidade, resultando em níveis totais mais baixos de testosterona. Contudo, os níveis de testosterona livre em geral permanecem dentro da variação normal. A queda nos níveis de SHBG é causada por aumento da insulina circulante, o que inibe a produção de SHBG. Os níveis de estradiol estão mais elevados em homens obesos do que em controles sadios não obesos devido à aromatização da testosterona a estradiol no tecido adiposo. A perda de peso está associada à reversão dessas anormalidades, incluindo um aumento nos níveis de testosterona total e livre e uma redução nos níveis de estradiol. Um subgrupo de homens com obesidade moderada a grave pode apresentar um defeito no eixo hipotalâmico-hipofisário, conforme sugerido pelos baixos níveis de testosterona livre na ausência de gonadotrofinas elevadas. O aumento de peso em homens adultos pode acelerar o ritmo de declínio nos níveis de testosterona relacionado com a idade.

HIPERPROLACTINEMIA **(Ver também Cap. 403.)** Os níveis elevados de PRL estão associados ao hipogonadismo hipogonadotrófico. A PRL inibe a secreção hipotalâmica de GnRH tanto diretamente quanto por meio da modulação das vias dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Um tumor secretor de PRL também pode destruir os gonadotrofos circundantes por invasão ou compressão do pedículo hipofisário. O tratamento com agonistas da dopamina reverte a deficiência de gonadotrofinas, porém pode haver um retardo em relação à supressão da PRL.

LESÕES SELARES EXPANSIVAS As lesões neoplásicas e não neoplásicas no hipotálamo ou na hipófise podem afetar direta ou indiretamente a função dos gonadotrofos. Em adultos, os adenomas hipofisários constituem a maior categoria de lesões expansivas, afetando a produção de gonadotrofinas e de outros hormônios hipofisários. Os adenomas hipofisários que se estendem para o interior da região suprasselar podem prejudicar a secreção de GnRH e aumentar ligeiramente a secreção de PRL (em geral < 50 μg/L) por causa da inibição tônica prejudicada por parte das vias dopaminérgicas. Esses tumores devem ser diferenciados dos prolactinomas, que secretam níveis mais altos de PRL. A presença de diabetes insípido sugere a possibilidade de craniofaringioma, distúrbio infiltrativo ou outras lesões hipotalâmicas **(Cap. 404)**.

HEMOCROMATOSE **(Ver também Cap. 428.)** Tanto a hipófise quanto o testículo podem ser afetados pela deposição excessiva de ferro. Entretanto, o defeito hipofisário é a lesão predominante na maioria dos pacientes com hemocromatose e hipogonadismo. O diagnóstico de hemocromatose é sugerido pela associação de manchas cutâneas características, aumento de volume do fígado ou disfunção hepática, diabetes melito, artrite, defeitos da condução cardíaca e hipogonadismo.

CAUSAS TESTICULARES PRIMÁRIAS DE HIPOGONADISMO

As causas comuns de disfunção testicular primária incluem síndrome de Klinefelter, criptorquidia não corrigida, quimioterapia para câncer, irradiação dos testículos, traumatismo, torção, orquite infecciosa, infecção pelo HIV, síndrome de anorquia e distrofia miotônica. Os distúrbios testiculares primários podem estar associados a espermatogênese comprometida, menor produção de androgênio, ou ambas. **Ver Capítulo 410 para distúrbios do desenvolvimento dos testículos, síntese dos androgênios e sua ação.**

Síndrome de Klinefelter **(Ver também Cap. 410.)** A síndrome de Klinefelter constitui o distúrbio cromossômico mais comum associado à disfunção testicular e infertilidade masculina. Ocorre em cerca de 1 em 600 homens nascidos vivos. A azoospermia é a regra nos homens com síndrome de Klinefelter que possuem o cariótipo 47,XXY; no entanto, os homens com mosaicismo podem ter células germinativas, em especial em uma idade mais jovem. O fenótipo clínico da síndrome de Klinefelter pode ser heterogêneo, possivelmente devido ao mosaicismo, a polimorfismos no gene do AR, a níveis variáveis de testosterona ou a outros fatores genéticos. A histologia testicular mostra hialinização dos túbulos seminíferos e ausência de espermatogênese. Apesar de sua função ser afetada, o número de células de Leydig parece aumentar. A testosterona está reduzida e o estradiol, aumentado, dando origem às características clínicas de subvirilização e ginecomastia. Os homens com síndrome de Klinefelter correm risco aumentado de lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, câncer de mama, diabetes melito, osteoporose, linfoma não Hodgkin e câncer de pulmão, e risco reduzido de câncer de próstata. A mamografia periódica como vigilância para câncer de mama é recomendada para homens com síndrome de Klinefelter. A fertilidade tem sido obtida com injeção intracitoplasmática de espermatozoides coletados cirurgicamente de biópsias testiculares de homens com síndrome de Klinefelter, incluindo alguns homens com formas não mosaicas de síndrome de Klinefelter. Os cariótipos 48,XXXY e 49,XXXXY estão associados a um fenótipo mais grave, a um risco aumentado de malformações congênitas e a uma inteligência mais baixa do que os indivíduos 47,XXY.

Criptorquidia A criptorquidia ocorre quando existe uma descida incompleta do testículo da cavidade abdominal para a bolsa escrotal. Cerca de 3% dos lactentes do sexo masculino nascidos a termo e 30% dos prematuros apresentam pelo menos um testículo não descido por ocasião do nascimento, porém a descida costuma completar-se durante as primeiras semanas de vida. A incidência de criptorquidia é inferior a 1% por volta dos 9 meses de vida. Os androgênios regulam predominantemente a descida inguinoescrotal dos testículos por meio da degeneração do ligamento suspensor cranial e de um encurtamento dos gubernáculos, respectivamente. Em alguns pacientes com criptorquidia, foram encontradas mutações em *INSL3* e na família com repetições ricas em leucina do receptor acoplado à proteína G 8 (*LGR8*), que regulam a porção transabdominal da descida testicular.

A criptorquidia está associada a um risco aumentado de neoplasia maligna, infertilidade, hérnia inguinal e torção. A criptorquidia unilateral, até mesmo quando corrigida antes da puberdade, está associada a uma contagem reduzida de espermatozoides, o que reflete possivelmente algum dano que não foi reconhecido no testículo com descida plena ou outros fatores genéticos. A evidência epidemiológica, clínica e molecular apoia a ideia de que a criptorquidia, a hipospadia, a espermatogênese comprometida e o câncer testicular podem ter uma relação causal com perturbações genéticas e ambientais comuns e são componentes da síndrome de disgenesia testicular.

Defeitos testiculares adquiridos A *orquite viral* pode ser causada por vírus da caxumba, echovírus, vírus da coriomeningite linfocítica e arbovírus do grupo B. Ocorre orquite em até 25% dos homens adultos com caxumba; a orquite é unilateral em cerca de dois terços dos casos e bilateral no restante. A orquite em geral se manifesta poucos dias após o início da parotidite, embora possa precedê-la. O testículo pode readquirir seu tamanho e sua função normais ou sofrer atrofia. A análise do sêmen se normaliza em 75% dos homens com acometimento unilateral, mas somente em 33% daqueles que têm orquite bilateral. O *traumatismo,* incluindo torção testicular, também pode causar atrofia secundária dos testículos. A posição exposta dos testículos na bolsa escrotal torna-os suscetíveis a traumatismos tanto térmicos quanto físicos, sobretudo em homens com ocupações perigosas.

Os testículos são sensíveis ao *dano radioativo*. Doses > 200 mGy (20 rads) estão associadas a maiores níveis de FSH e LH, assim como a dano das espermatogônias. Após cerca de 800 mGy (80 rads), instala-se um quadro de oligospermia ou azoospermia, e doses mais altas podem obliterar o epitélio germinativo. A deficiência permanente de androgênio em homens adultos é incomum após radiação terapêutica; no entanto, a maioria dos meninos que recebem radioterapia testicular direta para leucemia linfocítica aguda exibe níveis permanentemente baixos de testosterona. Deve-se considerar a preservação em um banco de espermatozoides antes de submeter os pacientes a radioterapia ou quimioterapia.

Os *medicamentos* interferem na função testicular por vários mecanismos, incluindo inibição da síntese de testosterona (p. ex., cetoconazol), bloqueio da ação dos androgênios (p. ex., espironolactona), aumento do estrogênio (p. ex., maconha) ou inibição direta da espermatogênese (p. ex., quimioterapia).

A quimioterapia combinada para leucemia aguda, doença de Hodgkin e cânceres testiculares e de outros órgãos pode afetar a função das células de Leydig e causar infertilidade. O grau de disfunção gonadal depende do tipo de agente quimioterápico e da dose e duração da terapia. Por causa das altas taxas de respostas e da idade jovem desses homens, a infertilidade e a deficiência de androgênios emergiram como importantes complicações de longo prazo da quimioterapia para câncer. A ciclofosfamida e os esquemas combinados que contêm procarbazina são particularmente tóxicos para as células germinativas. Assim sendo, 90% dos homens com linfoma de Hodgkin que recebem terapia MOPP (mecloretamina, oncovina, procarbazina, prednisona) desenvolvem azoospermia ou oligozoospermia extrema; os esquemas mais recentes que não incluem procarbazina, como ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina), são menos tóxicos para as células germinativas.

O álcool, quando consumido em excesso por períodos prolongados, reduz a testosterona, independentemente da presença de doença hepática ou desnutrição. Níveis elevados de estradiol e reduzidos de testosterona podem ocorrer em homens que tomam digitálicos.

A história ocupacional e recreativa deve ser avaliada cuidadosamente em todos os homens com infertilidade devido aos efeitos tóxicos de numerosos *agentes químicos* sobre a espermatogênese. Os riscos ambientais conhecidos incluem pesticidas (p. ex., vinclozolina, dicofol, atrazina), contaminantes de detritos (p. ex., etinilestradiol em contraceptivos orais, surfactantes, como octilfenol, nonifenol), plastificantes (p. ex., ftalatos), retardadores de chama (p. ex., bifenis policlorados, éteres difenol-polibromados), poluentes industriais (p. ex., metais pesados como cádmio e chumbo, dioxinas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), micro-ondas e ultrassom. Em algumas populações, admite-se que a densidade de espermatozoides declinou em até 40% nos últimos 50 anos. Os androgênios ou antiandrogênios ambientais podem, em parte, ser responsáveis.

A insuficiência testicular também ocorre como parte da *insuficiência autoimune poliglandular* **(Cap. 408)**. Os anticorpos para os espermatozoides podem causar infertilidade masculina isolada. Em algumas circunstâncias, esses anticorpos são fenômenos secundários que resultam de obstrução ductal ou de vasectomia. As doenças granulomatosas podem afetar os testículos, e a atrofia testicular ocorre em 10 a 20% dos homens com hanseníase lepromatosa devido à invasão tecidual direta por micobactérias. Os túbulos são acometidos inicialmente, seguidos por endarterite e destruição das células de Leydig.

A *doença sistêmica* pode causar disfunção testicular primária além de suprimir a produção de gonadotrofinas. Na cirrose, uma anormalidade combinada testicular e hipofisária resulta em menor produção de testosterona independentemente dos efeitos tóxicos diretos do etanol. Uma extração hepática deteriorada da androstenediona suprarrenal resulta em conversão extraglandular para estrona e estradiol, que suprimem parcialmente o LH. Atrofia testicular e ginecomastia estão presentes em cerca de metade dos homens com cirrose. Na insuficiência renal crônica, a síntese dos androgênios e a produção de espermatozoides diminuem apesar das gonadotrofinas elevadas. O nível elevado de LH deve-se a uma depuração reduzida, mas isso não restaura a produção normal de testosterona. Cerca de 25% dos homens com insuficiência renal exibem hiperprolactinemia. Uma melhora na produção de testosterona com a hemodiálise é incompleta, porém o transplante renal bem-sucedido pode normalizar a função testicular. Existe atrofia testicular em 33% dos homens com anemia falciforme. O defeito pode estar em nível tanto testicular quanto hipotalâmico-hipofisário. A densidade espermática pode diminuir temporariamente após uma enfermidade febril aguda na ausência de uma mudança na produção de testosterona. A infertilidade em homens com doença celíaca está associada a um padrão hormonal típico da resistência aos androgênios, ou seja, níveis elevados de testosterona e LH.

As doenças neurológicas associadas a uma função testicular alterada incluem distrofia miotônica, atrofia muscular espinobulbar e paraplegia. Na distrofia miotônica, os testículos pequenos podem estar associados a uma deterioração tanto da espermatogênese quanto da função das células de Leydig. A atrofia muscular espinobulbar é causada por uma expansão das sequências repetidas de glutamina na região aminoterminal do AR; essa expansão afeta a função do AR, porém ainda não foi esclarecido de que maneira a alteração está relacionada com as manifestações neurológicas. Com frequência, homens com atrofia muscular espinobulbar exibem virilização deficiente e infertilidade como manifestação tardia. As lesões da medula espinal que causam paraplegia podem acarretar uma redução temporária nos níveis de testosterona e provocar defeitos persistentes na espermatogênese; alguns pacientes conservam a capacidade de ereção peniana e ejaculação.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDADE AOS ANDROGÊNIOS

As mutações no AR causam resistência à ação da testosterona e da DHT. Essas mutações ligadas ao X estão associadas a graus variáveis de desenvolvimento fenotípico masculino defeituoso e virilização deficiente **(Cap. 410)**. Apesar de tecnicamente não serem síndromes de insensibilidade hormonal, dois distúrbios genéticos dificultam a transformação da testosterona para esteroides sexuais ativos. As mutações no gene *SRD5A2*, que codifica a 5α-redutase tipo 2, impedem a conversão da testosterona em DHT, necessária para o desenvolvimento normal da genitália externa masculina. As mutações no gene *CYP19*, que codifica a aromatase, impedem a transformação da testosterona em estradiol. Os homens com mutações *CYP19* evidenciam uma fusão epifisária retardada, estatura alta, proporções eunucoides e osteoporose, o que é compatível com a evidência proporcionada por um indivíduo com deficiência do receptor estrogênico de que essas ações da testosterona são mediadas indiretamente pelo estrogênio.

GINECOMASTIA

A ginecomastia refere-se ao aumento de volume da mama masculina. É causada pela ação excessiva do estrogênio e em geral representa o resultado de uma razão maior estrogênio-androgênio. A ginecomastia verdadeira está associada a um tecido mamário glandular que tem > 4 cm de diâmetro e, com frequência, é hipersensível. O aumento de volume do tecido glandular deve ser diferenciado do tecido adiposo excessivo: o tecido glandular é mais resistente e contém cordões fibrosos. A ginecomastia ocorre como fenômeno fisiológico normal no recém-nascido (devido à transferência transplacentária de estrogênios maternos e placentários), durante a puberdade (razão elevada estrogênio-androgênio nos estágios iniciais da puberdade) e com o envelhecimento (aumento do tecido adiposo e maior atividade da aromatase), mas também em consequência de condições patológicas associadas à deficiência de androgênio ou ao excesso de estrogênio. A prevalência de ginecomastia aumenta com a idade e com o índice de massa corporal (IMC), provavelmente por causa da maior atividade da aromatase no tecido adiposo. As medicações que alteram o metabolismo ou a ação dos androgênios também podem causar ginecomastia. O risco relativo de câncer de mama é maior nos homens com ginecomastia, apesar de o risco absoluto ser relativamente pequeno.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Qualquer causa de *deficiência de androgênio* pode resultar em ginecomastia, refletindo uma relação maior estrogênio-androgênio, pois a síntese de estrogênio ainda ocorre pela aromatização dos androgênios suprarrenais e gonadais residuais. A ginecomastia é um aspecto característico da síndrome de Klinefelter **(Cap. 410)**. Os distúrbios de *insensibilidade aos androgênios* também causam ginecomastia. A *produção excessiva de estrogênio* pode ser causada por tumores, incluindo os tumores das células de Sertoli isoladamente ou em associação com a síndrome de Peutz-Jegher ou o complexo de Carney. Os tumores que produzem hCG, incluindo alguns tumores testiculares, estimulam a síntese de estrogênio pela célula de Leydig. A *conversão aumentada de androgênios em estrogênios* pode ser o resultado de uma disponibilidade maior de substrato (androstenediona) para a formação extraglandular de estrogênio (HSRC, hipertireoidismo e a maioria dos tumores suprarrenais feminizantes) ou do menor catabolismo de androstenediona (hepatopatia), de modo que os precursores dos androgênios são desviados para a aromatase nos locais periféricos. A obesidade está associada a uma aromatização maior dos precursores dos androgênios para estrogênios. A atividade extraglandular da aromatase também pode estar aumentada nos tumores do fígado ou da suprarrenal, ou raramente como um distúrbio hereditário. Foram descritas várias famílias com atividade *periférica aumentada da aromatase,* herdada como distúrbio autossômico dominante ou ligado ao X. Em algumas famílias com esse distúrbio, uma inversão no cromossomo 15q21.2-3 provoca ativação do gene CYP19 pelos elementos reguladores dos genes contíguos resultando em produção excessiva de estrogênio na gordura e em outros tecidos extragonadais. Determinados fármacos ou *substâncias* podem causar ginecomastia, atuando diretamente como substâncias estrogênicas (p. ex., contraceptivos orais, fitoestrogênios, digitálicos) ou inibindo a síntese de androgênios (p. ex., cetoconazol) ou a sua ação (p. ex., espironolactona).

Levando-se em conta que até 66% dos meninos púberes e metade dos homens hospitalizados têm tecido glandular palpável que é de natureza benigna, uma investigação ou intervenção detalhada não está indicada em todos os homens que se apresentam com ginecomastia **(Fig. 411.5)**. Além da extensão da ginecomastia, o início recente, o crescimento rápido, o tecido hipersensível e a ocorrência em um indivíduo magro devem levar a uma avaliação mais extensa. Essa avaliação deve incluir uma história medicamentosa minuciosa, a mensuração e o exame dos testículos, a avaliação da virilização, assim como da função hepática, e mensurações hormonais que incluem testosterona, estradiol e androstenediona, LH e hCG. Deve-se obter um cariótipo nos homens com testículos muito pequenos a fim de se excluir síndrome de Klinefelter. Apesar de uma avaliação extensa, a etiologia é estabelecida em menos da metade dos pacientes.

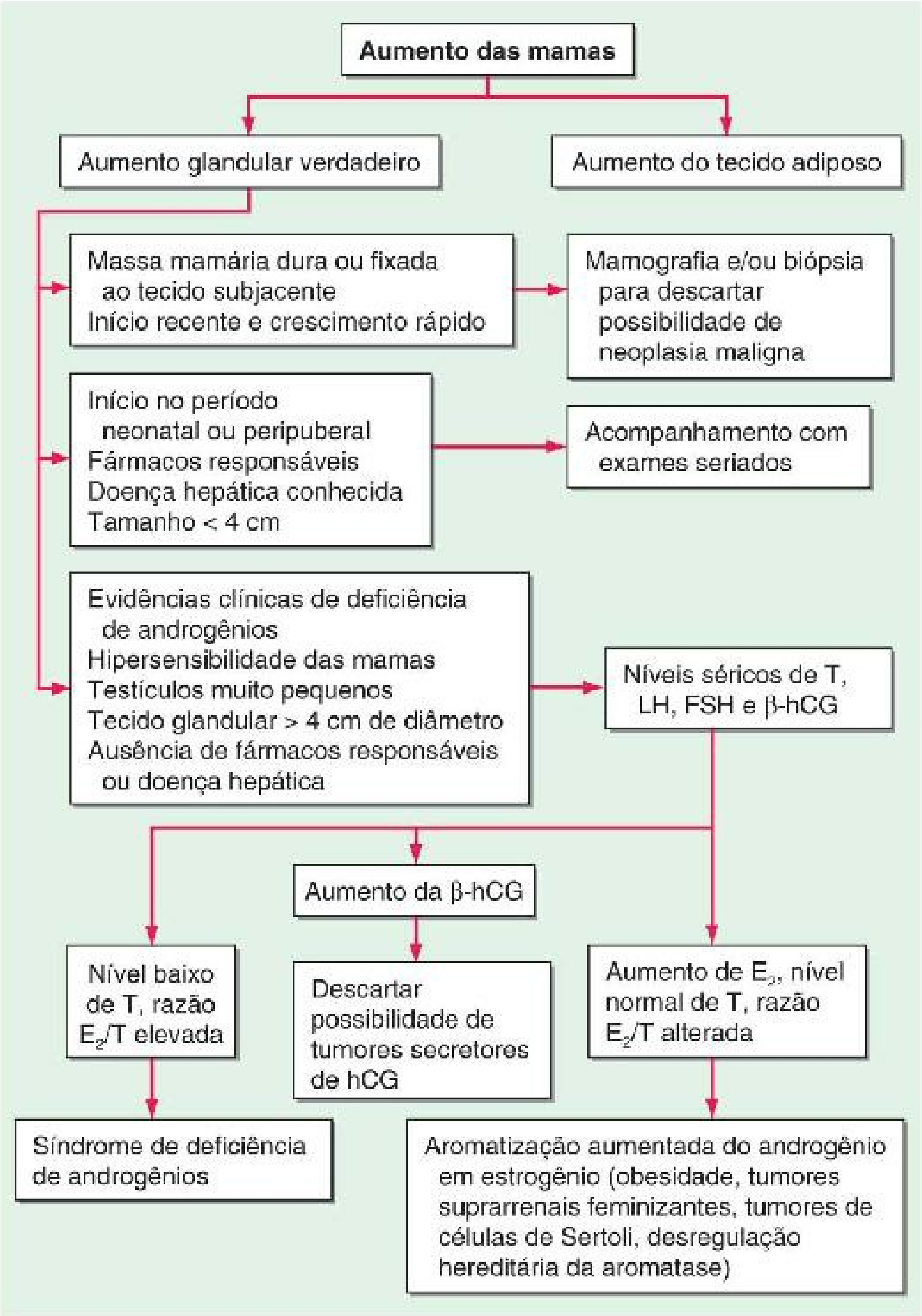
Aumento das mamas
Aumento glandular verdadeiro
Aumento do tecido adiposo
Massa mamária dura ou fixada ao tecido subjacente
Início recente e crescimento rápido
Mamografia e/ou biópsia para descartar possibilidade de neoplasia maligna
Início no período neonatal ou peripuberal
Fármacos responsáveis
Doença hepática conhecida
Tamanho < 4 cm
Acompanhamento com exames seriados
Evidências clínicas de deficiência de androgênios
Hipersensibilidade das mamas
Testículos muito pequenos
Tecido glandular > 4 cm de diâmetro
Ausência de fármacos responsáveis ou doença hepática
Níveis séricos de T, LH, FSH e β-hCG
Aumento da β-hCG
Nível baixo de T, razão E2/T elevada
Descartar possibilidade de tumores secretores de hCG
Aumento de E2, nível normal de T, razão E2/T alterada
Síndrome de deficiência de androgênios
Aromatização aumentada do androgênio em estrogênio (obesidade, tumores suprarrenais feminizantes, tumores de células de Sertoli, desregulação hereditária da aromatase)

FIGURA 411.5 **Avaliação da ginecomastia.** E_2, 17β-estradiol; β-hCG, gonadotrofina coriônica humana β; T, testosterona; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo-estimulante.

TRATAMENTO GINECOMASTIA

Quando a causa primária pode ser identificada e corrigida, o aumento de volume da mama em geral regride ao longo de vários meses. Entretanto, se a ginecomastia for de longa duração, a cirurgia constitui a terapia mais eficaz. As indicações para cirurgia incluem problemas psicológicos e/ou estéticos significativos, crescimento ou hipersensibilidade persistente e suspeita de neoplasia maligna. Nos pacientes com ginecomastia dolorosa e nos quais a cirurgia não pode ser realizada, o tratamento com antiestrogênios, como tamoxifeno (20 mg/dia), consegue reduzir a dor e o tamanho do tecido mamário em mais de metade dos pacientes. Em ensaios clínicos de pequeno porte, foi relatado que os antagonistas dos receptores de estrogênio, o tamoxifeno e o raloxifeno, reduzem o tamanho das mamas em homens com ginecomastia puberal, embora a regressão completa do aumento das mamas seja incomum com o uso de antagonistas dos receptores de estrogênio. Os inibidores da aromatase podem ser efetivos na fase proliferativa inicial do distúrbio. Entretanto, em um ensaio clínico randomizado realizado em homens com ginecomastia estabelecida, o anastrozol não foi mais efetivo do que o placebo na redução da mama. O tamoxifeno mostra-se efetivo na prevenção e no tratamento do aumento e da dor das mamas em homens com câncer de próstata em uso de terapia com antiandrogênios.

ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO REPRODUTORA MASCULINA RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

Diversos estudos transversais e longitudinais (p. ex., o Baltimore Longitudinal Study of Aging, o Framingham Heart Study, o Massachusetts Male Aging Study e o European Male Aging Study) estabeleceram que as concentrações de testosterona diminuem com o avanço da idade. Esse declínio relacionado com a idade começa na terceira década de vida e progride lentamente; o ritmo de declínio nas concentrações de testosterona é maior em homens obesos, em pacientes que apresentam uma enfermidade crônica e naqueles que tomam medicações do que nos homens mais idosos porém sadios. Já que as concentrações de SHBG são mais altas em homens mais idosos do que em homens mais jovens, as concentrações da testosterona livre ou biodisponível declinam com o envelhecimento em maior grau do que as concentrações da testosterona total. O declínio relacionado com a idade na testosterona se deve aos defeitos em todos os níveis do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular: a secreção pulsátil de GnRH é atenuada, a resposta do LH ao GnRH é reduzida e a resposta testicular ao LH é prejudicada. Entretanto, a subida gradual do LH com o envelhecimento sugere que a disfunção testicular constitui a principal causa dos níveis declinantes dos androgênios. O termo *andropausa* foi usado para denotar o declínio relacionado com a idade nas concentrações de testosterona; esse termo é uma designação incorreta, pois não existe um momento específico no qual as concentrações de testosterona declinam bruscamente. A abordagem para a avaliação do hipogonadismo está resumida na Figura 411.6.

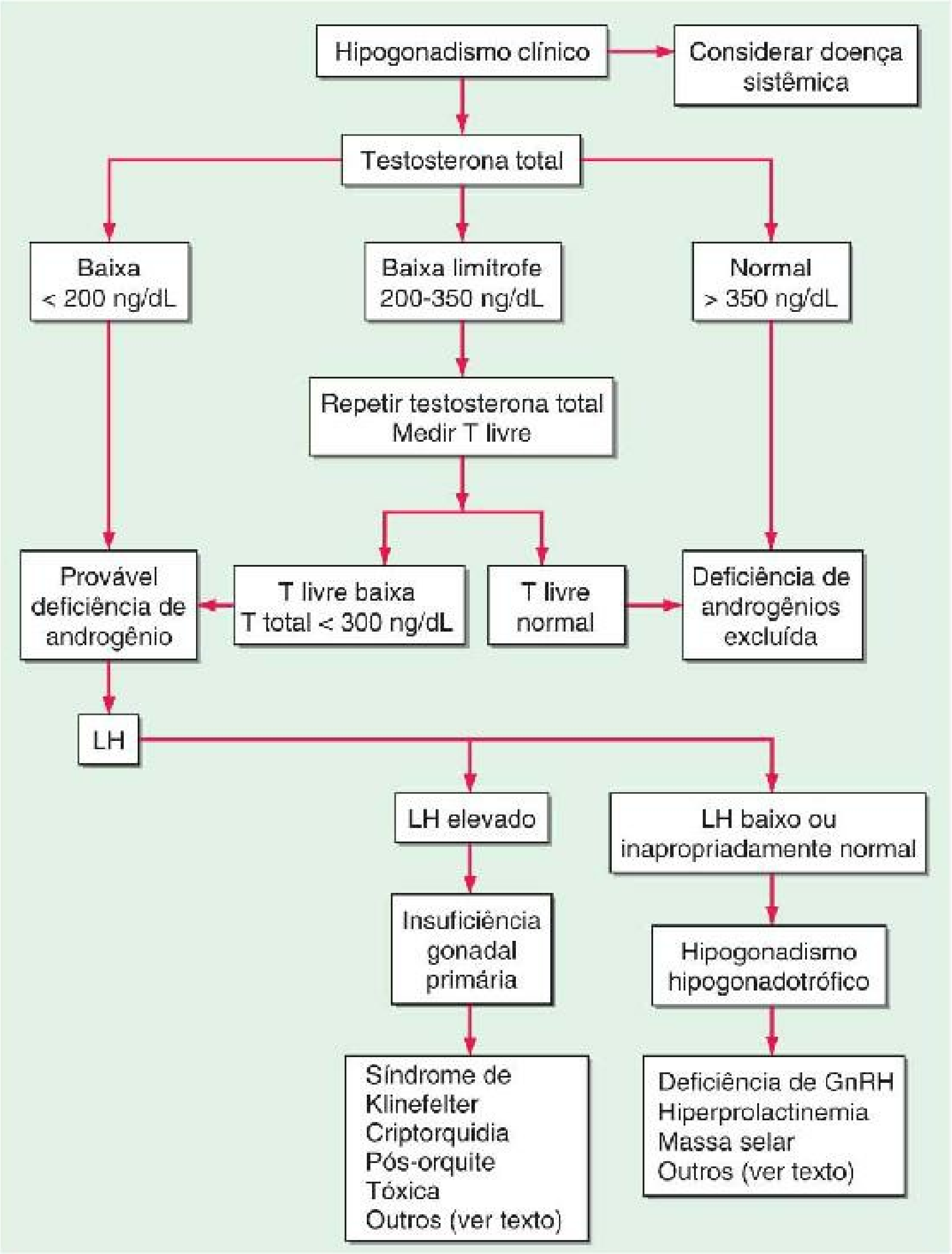
Hipogonadismo clínico
Considerar doença sistêmica
Testosterona total
Baixa < 200 ng/dL
Baixa limítrofe 200-350 ng/dL
Normal > 350 ng/dL
Repetir testosterona total
Medir T livre
Provável deficiência de androgênio
T livre baixa
T total < 300 ng/dL
T livre normal
Deficiência de androgênios excluída
LH
LH elevado
LH baixo ou inapropriadamente normal
Insuficiência gonadal primária
Hipogonadismo hipogonadotrófico
Síndrome de Klinefelter
Criptorquidia
Pós-orquite
Tóxica
Outros (ver texto)
Deficiência de GnRH
Hiperprolactinemia
Massa selar
Outros (ver texto)

FIGURA 411.6 Avaliação do hipogonadismo. GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante; T, testosterona.

Nos levantamentos epidemiológicos, as baixas concentrações de testosterona total e biodisponível estiveram associadas a uma redução da massa e da força dos músculos esqueléticos apendiculares, diminuição autorrelatada do funcionamento físico, maior massa de gordura visceral, resistência à insulina e risco aumentado de doença arterial coronariana e mortalidade, embora as associações sejam fracas. Uma análise dos sinais e sintomas em homens idosos no European Male Aging Study revelou uma associação sindrômica dos sintomas sexuais com níveis de testosterona total inferiores a 320 ng/dL e níveis de testosterona livre abaixo de 64 pg/mL em homens idosos residindo em comunidades. Em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados, a terapia com testosterona em homens idosos porém sadios com níveis de testosterona baixos ou baixo-normais foi associada a maiores incrementos na massa corporal magra, na força de preensão e na função física autorrelatada em comparação com o grupo placebo. A terapia com testosterona induziu também melhora na densidade mineral óssea vertebral, porém não na femoral. A terapia com testosterona em homens idosos com disfunção sexual e níveis de testosterona nitidamente baixos melhora a libido, porém os efeitos da testosterona sobre a função erétil e a resposta aos inibidores seletivos da fosfodiesterase foram inconsistentes. A terapia com testosterona não demonstrou melhorar os escores de depressão, risco de fratura, função cognitiva, resposta a inibidores da fosfodiesterase ou desfechos clínicos em homens idosos. Além disso, nem os riscos em longo prazo nem os benefícios clínicos da terapia com testosterona em homens idosos foram demonstrados em estudos clínicos adequadamente validados. Embora não haja nenhuma evidência de que a testosterona possa causar câncer de próstata, existe a preocupação de que o tratamento com testosterona possa provocar o crescimento de cânceres de próstata subclínicos. A terapia com testosterona está associada a um risco aumentado de detecção de eventos prostáticos **(Fig. 411.7)**.

Um ensaio clínico randomizado da testosterona em homens idosos com limitação da mobilidade e condições crônicas de alta carga, como diabetes, doença cardíaca, hipertensão e hiperlipidemia, relatou um maior número de eventos cardiovasculares nos homens randomizados para o braço do estudo com testosterona do que naqueles do braço do placebo. Desde então, duas grandes análises retrospectivas de bancos de dados de pacientes relataram uma frequência maior de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, em homens idosos com doença cardíaca preexistente **(Fig. 411.7)**.

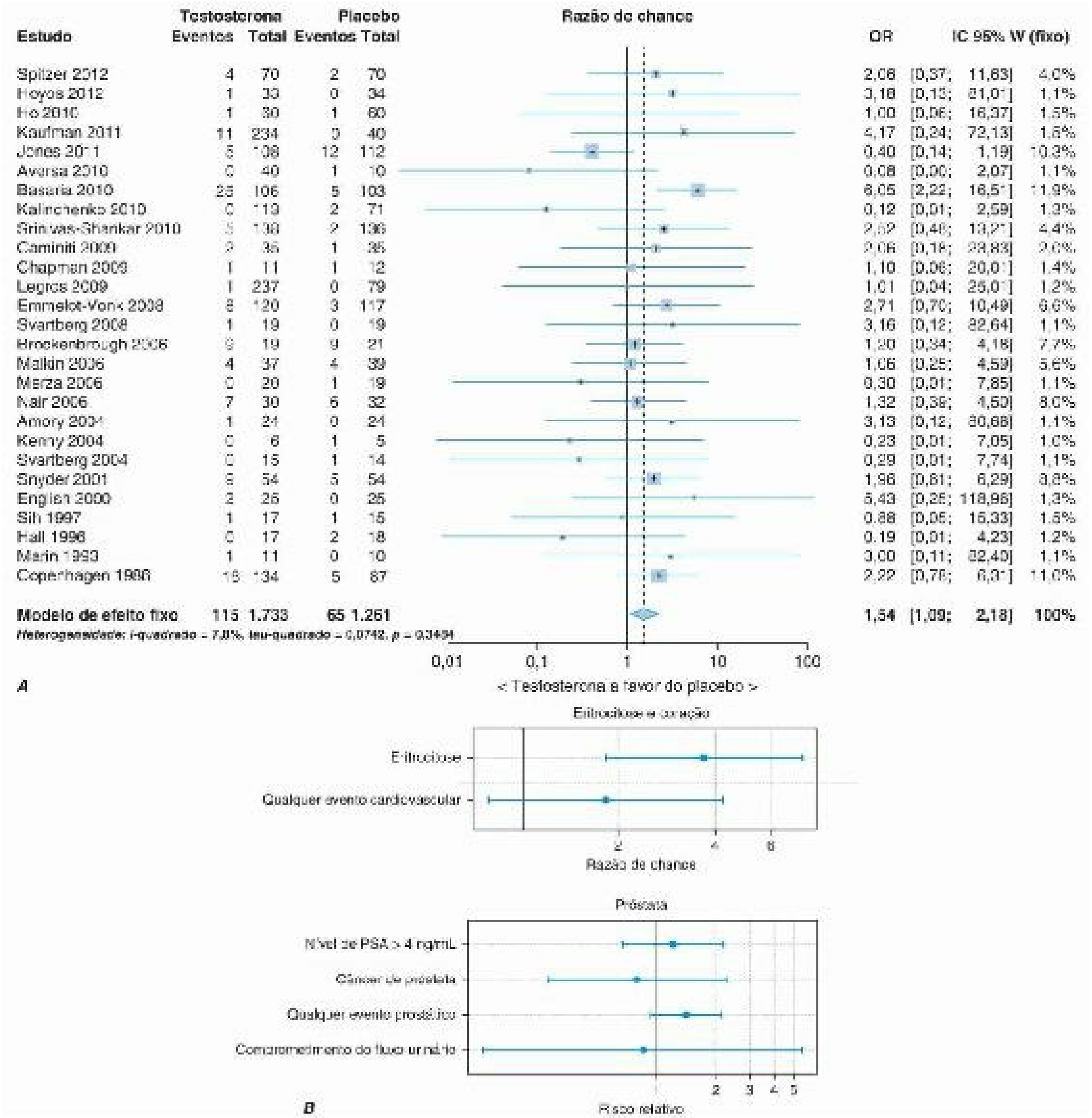

FIGURA 411.7 **Metanálises de eventos adversos cardiovasculares e prostáticos associados à terapia com testosterona.** ***A.*** Metanálise de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos randomizados com testosterona, de 12 semanas ou mais de duração. A randomização para a testosterona foi associada a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares (razão de chance [*odds ratio*, OR] de 1,54). *(Modificada, com autorização, de L Xu el al: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials BMC Med 11:108, 2013.)* ***B.*** O risco relativo de eventos prostáticos e os intervalos de confiança (IC) de 95% associados em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados com testosterona. PSA, antígeno prostático específico. *(Os dados foram obtidos de uma metanálise de MM Fernández-Balsells et al: J Clin Endocrinol Metab 95:2560, 2010, e a figura foi reproduzida com autorização de M Spitzer et al: Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.)*

A triagem populacional de todos os homens idosos para níveis baixos de testosterona não é recomendada, e os testes deverão restringir-se aos homens que relatam sintomas ou que apresentam características físicas que possam ser atribuídas à deficiência de androgênios. A terapia com testosterona não é recomendada para todos os homens idosos com baixos níveis de testosterona. Em homens idosos com sintomas significativos de deficiência androgênica que apresentam níveis de testosterona inferiores a 200 ng/dL, pode-se considerar a terapia com testosterona em bases individualizadas e deve-se instituí-la após uma discussão minuciosa dos riscos e benefícios (ver "Reposição de testosterona", adiante).

A morfologia testicular, a produção de sêmen e a fertilidade são mantidas até uma idade muito avançada nos homens. Apesar de preocupações acerca de aumentos relacionados com a idade nas mutações de células germinativas e no comprometimento dos mecanismos de reparo do DNA, não há evidências claras de um aumento na frequência de aneuploidia cromossômica nos espermatozoides de homens idosos. Contudo, a incidência de doenças autossômicas dominantes, como acondroplasia, polipose colônica, síndrome de Marfan e síndrome de Apert, aumenta na prole de homens de idade mais avançada, o que é compatível com a transmissão de mutações esporádicas de sentido incorreto. A idade paterna avançada pode estar associada a uma taxa aumentada de mutações *de novo*, que podem contribuir para um maior risco de doenças do neurodesenvolvimento, como esquizofrenia e autismo. As mutações somáticas nas células germinativas masculinas que aumentam a proliferação das células germinativas poderiam levar a uma expansão intratesticular de linhagens clonais mutantes, favorecendo, assim, a propagação de células germinativas portadoras dessas mutações patogênicas e aumentando o risco de mutações em filhos de pais com idade mais avançada (a hipótese da "seleção espermatogônica egoísta").

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Deficiência de androgênio

Com frequência, o hipogonadismo caracteriza-se por diminuição do impulso sexual, menor frequência de relações sexuais, incapacidade de manter as ereções, crescimento diminuído da barba, perda da massa muscular, diminuição do tamanho testicular e ginecomastia. A disfunção erétil e a deficiência de androgênio constituem dois distúrbios clínicos distintos que podem coexistir em homens de meia-idade e idosos. Menos de 10% dos pacientes com disfunção erétil sofrem de deficiência de testosterona. Por conseguinte, seria útil avaliar os pacientes com disfunção erétil à procura de deficiência de androgênio. Com exceção dos casos extremos, pode ser difícil diferenciar essas manifestações clínicas de deficiência de androgênio das mudanças que ocorrem com o envelhecimento normal. Além disso, a deficiência androgênica pode instalar-se gradualmente. Vários estudos epidemiológicos, como o Framingham Heart Study, o Massachusetts Male Aging Study, o Baltimore Longitudinal Study of Aging e o Study of Osteoporotic Fractures in Men, relataram alta prevalência de baixos níveis de testosterona em homens de meia-idade e idosos. O declínio da testosterona relacionado com a idade deve ser distinguido do hipogonadismo clássico causado por doenças dos testículos, da hipófise e do hipotálamo.

Quando os sintomas ou as manifestações clínicas sugerem uma possível deficiência de androgênio, deve-se iniciar a avaliação laboratorial pela determinação da testosterona total, de preferência pela manhã, usando um ensaio confiável, como LC-MS/MS, que foi calibrado para um padrão de testosterona internacional **(Fig. 411.6)**. Um nível de testosterona total consistentemente baixo, de < 300 ng/dL, medido por um ensaio confiável, em associação com sintomas significativos, fornece uma evidência de deficiência de testosterona. Um nível de testosterona matinal > 400 ng/dL torna improvável o diagnóstico de deficiência androgênica. Em homens com níveis de testosterona entre 200 e 400 ng/dL, deve-se repetir a medição do nível de testosterona total e também fazer a medição do nível de testosterona livre. Nos homens idosos e nos pacientes com outros estados clínicos que estejam associados a alterações nos níveis de SHBG, uma mensuração direta do nível de testosterona livre por diálise de equilíbrio pode ser útil para revelar uma deficiência de testosterona.

Quando a deficiência de androgênio é confirmada pelas concentrações consistentemente baixas de testosterona, deve-se medir o LH para classificar o paciente como portador de hipogonadismo primário (nível elevado de LH) ou secundário (nível de LH baixo ou inapropriadamente normal). Um nível elevado de LH indica que o defeito está nos testículos. As causas comuns de insuficiência testicular primária incluem síndrome de Klinefelter, infecção pelo HIV, criptorquidia não corrigida, agentes quimioterápicos para câncer, radiação, orquiectomia cirúrgica e orquite infecciosa prévia. A menos que as causas de insuficiência testicular primária sejam conhecidas, deve-se obter um cariótipo em homens com testosterona baixa e LH elevado para se excluir síndrome de Klinefelter. Os homens com testosterona baixa, porém com níveis de LH “inadequadamente normais” ou baixos sofrem de hipogonadismo secundário; seu defeito está localizado em nível hipotalâmico-hipofisário. As causas comuns de hipogonadismo secundário adquirido incluem lesões expansivas da sela turca, hiperprolactinemia, doença crônica, hemocromatose, exercício excessivo e uso de esteroides anabólicos androgênicos, opiáceos, maconha, glicocorticoides e álcool.

A mensuração da PRL e a realização de RM da região hipotalâmico-hipofisária podem ajudar a excluir a presença de uma lesão expansiva. Os pacientes nos quais as causas conhecidas de hipogonadismo hipogonadotrófico foram excluídas são classificados como tendo HHI. Com certa frequência, as causas congênitas de hipogonadismo hipogonadotrófico, como a síndrome de Kallmann, são diagnosticadas em adultos jovens.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE ANDROGÊNIO

GONADOTROFINAS

A terapia com gonadotrofinas é usada para estabelecer ou restaurar a fertilidade em pacientes que apresentam deficiência de gonadotrofinas de qualquer etiologia. Estão disponíveis vários preparados de gonadotrofinas. A gonadotrofina menopáusica humana (hMG; purificada a partir da urina de mulheres na pós-menopausa) contém 75 UI de FSH e 75 UI de LH em cada frasco. A hCG (purificada a partir da urina de mulheres grávidas) tem pouca atividade FSH e é muito semelhante ao LH em sua capacidade de estimular a produção de testosterona pelas células de Leydig. O LH recombinante está atualmente disponível. Em função do alto custo da hMG, o tratamento costuma ser iniciado apenas com hCG, sendo a hMG acrescentada mais tarde para promover os estágios de desenvolvimento das espermátides que dependem do FSH. Está disponível atualmente o FSH humano recombinante (hFSH), o qual é indiferenciável do hFSH urinário purificado em sua atividade biológica e farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, apesar de a subunidade β madura do hFSH recombinante possuir menos sete aminoácidos. O hFSH recombinante está disponível em ampolas que contêm 75 UI (cerca de 7,5 μg de FSH), que são responsáveis por mais de 99% do conteúdo proteico. Depois que a espermatogênese tiver sido restaurada com a utilização da terapia combinada com FSH e LH, a hCG isoladamente costuma ser suficiente para manter a espermatogênese.

Apesar de serem utilizados vários esquemas de tratamento, 1.000 a 2.000 UI de hCG ou de LH humano recombinante (rhLH) administradas por via intramuscular três vezes por semana constituem uma dose inicial razoável. Os níveis de testosterona devem ser medidos 6 a 8 semanas depois e 48 a 72 horas após a injeção de hCG ou de rhLH; a dose de hCG/rhLH deve ser ajustada de modo a proporcionar níveis de testosterona na faixa média a normal. As contagens de espermatozoides devem ser monitoradas a cada mês. Poderão ser necessários vários meses para a restauração da espermatogênese; portanto, é importante alertar antecipadamente os pacientes acerca da duração potencial e do custo do tratamento, proporcionando estimativas conservadoras acerca das taxas de sucesso. Se os níveis de testosterona se encontram na faixa média a normal, mas as concentrações de espermatozoides continuam baixas após seis meses de terapia com hCG apenas, convém acrescentar FSH. Isso pode ser feito com a utilização de hMG, hFSH urinário altamente purificado ou hFSH recombinante. A escolha da dose de FSH é empírica. Uma prática comum consiste em começar com o acréscimo de 75 UI de FSH três vezes por semana junto com a injeção de hCG/rhLH. Se as densidades de espermatozoides continuarem baixas após três meses de tratamento combinado, a dose de FSH deve ser aumentada para 150 UI. Ocasionalmente, poderá ser necessário um período de ≥ 18 a 24 meses para a restauração da espermatogênese.

Os dois melhores preditores de sucesso ao se utilizar a terapia com gonadotrofinas em homens hipogonadotróficos são o volume testicular por ocasião da apresentação e a época do início. Em geral, os homens com volumes testiculares > 8 mL demonstram melhores taxas de resposta do que aqueles com volumes testiculares > 4 mL. Os pacientes que se tornaram hipogonadotróficos após a puberdade conseguem taxas de sucesso mais altas do que aqueles que nunca evidenciaram alterações puberais. Em geral, a espermatogênese pode ser restaurada apenas com hCG, obtendo-se uma alta taxa de sucesso em homens com hipogonadotrofismo de início pós-puberal. A presença de uma anormalidade testicular primária, como criptorquidia, atenuará a resposta testicular à terapia com gonadotrofinas. A terapia androgênica prévia não impede uma resposta subsequente à terapia com gonadotrofinas, embora alguns estudos indiquem que ela pode atenuar a resposta à terapia subsequente com gonadotrofinas.

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA

A terapia androgênica está indicada para normalizar os níveis de testosterona a fim de corrigir os aspectos que caracterizam a deficiência androgênica. A reposição de testosterona melhora a libido e a atividade sexual global; aumenta a energia, a massa muscular magra e a densidade óssea; e diminui a massa de gordura. Os benefícios da terapia de reposição de testosterona só foram comprovados em homens com deficiência documentada de androgênios, conforme demonstrada por níveis de testosterona bem abaixo do limite inferior do normal.

A testosterona está disponível em uma variedade de formulações com farmacocinética distinta **(Quadro 411.3)**. A testosterona funciona como um pró-hormônio e é transformada em 17β-estradiol pela aromatase e em 5α-di-hidrotestosterona pela 5α-redutase. Portanto, na avaliação das formulações de testosterona, é importante levar em conta se a formulação que está sendo usada consegue proporcionar concentrações fisiológicas de estradiol e DHT, além das concentrações normais de testosterona. As concentrações de testosterona na extremidade inferior da faixa masculina normal conseguem restaurar a função sexual, porém não ficou claro se os níveis de testosterona baixos a normais conseguem manter a densidade mineral óssea e a massa muscular. A recomendação atual consiste em restaurar os níveis de testosterona para a faixa média a normal.

QUADRO 411.3 **FARMACOLOGIA CLÍNICA DE ALGUMAS FORMULAÇÕES DE TESTOSTERONA**

Formulação	Esquema	Perfil farmacocinético	DHT e E_2	Vantagens	Desvantagens
Enantato ou cipionato de testosterona	150-200 mg IM a cada 2 semanas ou 75-100 mg/semana	Após uma única injeção IM, os níveis séricos de T aumentam e alcançam a faixa suprafisiológica e, em seguida, declinam de modo gradual para a faixa hipogonadal no final do intervalo posológico	Os níveis de DHT e E_2 aumentam proporcionalmente à elevação dos níveis de T; as razões T:DHT e T:E_2 não se modificam	Corrige os sintomas de deficiência de androgênios; relativamente barato se for autoadministrado; flexibilidade da posologia	Exige injeção IM picos e depressões nos níveis séricos d T
Testosterona tópica em gel e solução de testosterona axilar	Disponível em sachês, tubos e bombas	Quando usadas em doses adequadas, essas formulações tópicas restauram os níveis séricos de T e E_2 para a faixa masculina fisiológica	Os níveis séricos de DHT estão mais elevados e as razões T:DHT estão mais baixas em homens hipogonádicos tratados com gel de T do que nos homens eugonádicos sadios	Corrige os sintomas de deficiência de androgênios; proporciona flexibilidade de posologia, facilidade de aplicação; boa tolerabilidade da pele	Possibilidade de transferência para uma parceira ou uma criança em razã do contato diret pele a pele; irritação da pele em uma pequen proporção de homens tratados níveis de DHT moderadamente altos; considerável variação interpessoal e intrapessoal nos níveis de T durante o tratamento
Adesivo transdérmico de testosterona	1 ou 2 adesivos desenvolvidos para fornecer nominalmente 5 a 10 mg de T durante 24 h, aplicados diariamente nas áreas sem pressão	Restaura os níveis séricos de T, DHT e E_2 para a faixa masculina fisiológica	Os níveis de T:DHT e T:E_2 estão dentro da faixa masculina fisiológica	Facilidade de aplicação, corrige os sintomas de deficiência de androgênios	Os níveis sérico de T em alguns homens com deficiência de androgênios podem estar dentro da faixa normal a baixa; nesses homens, pode ser necessária a aplicação de 2 adesivos por dia

					com frequência, ocorre irritação da pele no local de aplicação em muitos pacientes
Tabletes bucais de testosterona bioadesivos	Tabletes bioadesivos de 30 mg de liberação controlada, 2x/dia	Absorvidos pela mucosa bucal	Normalizam os níveis séricos de T e DHT em homens hipogonádicos	Corrigem os sintomas de deficiência de androgênios em homens hipogonádicos sadios	Eventos adversos relacionados à gengiva em 16% dos homens tratados
Microesferas de testosterona	2 a 6 microesferas implantadas SC; a dose e o esquema variam de acordo com a formulação	O nível sérico de T alcança um pico dentro de 1 mês e, em seguida, mantém-se dentro da faixa normal por 3 a 6 meses, dependendo da formulação	As razões T:DHT e T:E_2 não se modificam	Corrigem os sintomas de deficiência de androgênios	Exigem incisão cirúrgica para inserção; podem ser expelidas espontaneament
17α-metiltestosterona	Esse composto 17α-alquilado *não* deve ser usado devido ao potencial de toxicidade hepática	Ativa por via oral			As respostas clínicas são variáveis; potencial de hepatotoxicidade *não* deve ser usada para tratamento da deficiência de androgênios
Undecanoato de testosterona oral[a]	40-80 mg VO, 2 ou 3x/dia com as refeições	Quando administrado em ácido oleico, o undecanoato de T é absorvido pelos vasos linfáticos, evitando o sistema porta; considerável variabilidade no mesmo indivíduo em diferentes dias e entre indivíduos	Razão DHT:T elevada	Conveniência da administração oral	Não foi aprovad nos Estados Unidos; respostas clínicas variáveis, níveis séricos variáveis de T, razão DHT:T alta
Undecanoato de testosterona em óleo de ação longa injetável[a]	Esquema europeu 1.000 mg IM, seguidos de 1.000 mg dentro de 6 semanas e 1.000 mg a cada 10-14	Quando administrado na dose de 750-1.000 mg IM, os níveis séricos de T são mantidos dentro da faixa	Os níveis de DHT e E_2 aumentam proporcionalmente com a elevação dos níveis de T; as razões T:DHT e T:E_2 não se	Corrige os sintomas de deficiência de androgênios; exige administração infrequente	Exige injeção IM de um grande volume (4 mL); foi relatada a ocorrência de tosse imediatamente

	semanas	normal na maioria dos homens tratados	modificam		após a injeção em um pequeno número de homens
Testosterona em matriz adesiva (*patch*)[a]	Dois adesivos de 60 cm^2 fornecem aproximadamente 4,8 mg de T/dia	Restaura os níveis séricos de T:DHT e T:E_2 para a faixa fisiológica	As razões T:DHT e T:E_2 estão dentro da faixa fisiológica	Duração de 2 dias	Alguma irritação da pele

[a] Essas formulações não estão aprovadas para uso clínico nos Estados Unidos, porém estão disponíveis em muitos países. Os médicos nos países onde essas formulações estão disponíveis devem seguir os esquemas aprovados dos fármacos.

Abreviações: DHT, di-hidrotestosterona; E_2, estradiol; T, testosterona; IM, intramuscular; SC, subcutânea; VO, via oral.

Derivados orais de testosterona A testosterona é bem absorvida após administração oral, porém é rapidamente degradada durante a primeira passagem pelo fígado. Portanto, é difícil conseguir níveis sanguíneos persistentes de testosterona após a administração oral da testosterona cristalina. Os derivados 17α-alquilados da testosterona (p. ex., 17α-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) são relativamente resistentes à degradação hepática e podem ser administrados por via oral; contudo, por causa do potencial para hepatotoxicidade, incluindo icterícia colestática, peliose e hepatoma, essas formulações não devem ser usadas para reposição da testosterona. O angioedema hereditário devido à deficiência de C1 esterase é a única exceção a essa recomendação geral; nessa condição, os androgênios orais 17α-alquilados são úteis porque estimulam a síntese hepática do inibidor de C1 esterase.

Formas injetáveis de testosterona A esterificação da testosterona na posição 17β-hidroxi torna a molécula hidrofóbica e prolonga a duração de sua ação. A liberação lenta do éster de testosterona a partir de um depósito oleoso no músculo é responsável pela duração prolongada de sua ação. Quanto mais longa for a cadeia lateral, maior será a hidrofobicidade do éster e maior a duração de sua ação. Por conseguinte, o enantato, o cipionato e o undecanoato de testosterona com cadeias laterais mais longas apresentam maior duração de ação do que o propionato de testosterona. Dentro de 24 horas após a administração intramuscular de 200 mg de enantato ou cipionato de testosterona, os níveis de testosterona sobem e alcançam a faixa alta normal ou suprafisiológica e, em seguida, declinam gradualmente para a faixa hipogonadal no transcorrer das duas semanas seguintes. Portanto, um esquema bimensal de enantato ou cipionato de testosterona resulta em picos e depressões nos níveis de testosterona que são acompanhados por mudanças no humor, no desejo sexual e no nível de energia do paciente. A cinética do enantato e do cipionato de testosterona é semelhante. Os níveis de estradiol e de DHT são normais quando a reposição de testosterona é fisiológica.

Adesivo transdérmico de testosterona Os adesivos de testosterona não genitais, quando aplicados em uma dose adequada, podem normalizar os níveis de testosterona, DHT e estradiol dentro de 4 a 12 horas após a sua aplicação. A função sexual e o bem-estar são restaurados nos homens com deficiência de androgênio tratados com adesivo não genital. Um único adesivo de 5 mg pode não ser suficiente para aumentar a testosterona até a faixa masculina média normal em todos os homens hipogonádicos; alguns homens podem necessitar de dois adesivos de 5 mg diariamente para alcançar as concentrações almejadas de testosterona. O uso de adesivos de testosterona pode estar associado à irritação da pele em alguns indivíduos.

Testosterona em gel Vários géis de testosterona transdérmica (p. ex., Androgel, Testim, Fortesta e Axiron), quando aplicados topicamente à pele em doses adequadas **(Quadro 411.3)**, podem manter as concentrações de testosterona total e livre dentro da faixa normal em homens hipogonádicos. As recomendações atuais consistem em começar com uma dose inicial aprovada pela U.S. Food and Drug Administration e ajustá-la com base nos níveis de testosterona. As vantagens da testosterona em gel incluem a facilidade de aplicação e a flexibilidade da posologia. A principal preocupação é a possível transferência involuntária do gel para uma parceira sexual ou crianças que possam entrar em contato íntimo com o paciente. A razão entre as concentrações de DHT e as de testosterona é mais alta nos homens tratados com testosterona em gel do que em homens sadios. Além disso, existe uma considerável variação intrapessoal e interpessoal nos níveis séricos de testosterona em homens tratados com gel transdérmico devido a variações na absorção transdérmica e na depuração plasmática da testosterona. Por conseguinte, pode ser necessário monitorar os níveis séricos de testosterona e realizar vários ajustes da dose para obter níveis de testosterona na faixa-alvo e mantê-los.

Testosterona em adesivo bucal Um sistema bucal de testosterona que adere à mucosa bucal e libera a testosterona à medida que ela é dissolvida lentamente já foi aprovado. Após aplicação duas vezes por dia de tabletes com 30 mg, os níveis séricos de testosterona são mantidos dentro da variação masculina normal na maioria dos homens hipogonádicos tratados. Os efeitos adversos incluem ulceração bucal e problemas gengivais em alguns poucos indivíduos. Os efeitos dos alimentos e da escovação dos dentes sobre a absorção não foram estudados em detalhes.

Os implantes de testosterona cristalina podem ser introduzidos no tecido subcutâneo por um trocarte que faz uma pequena incisão na pele. A testosterona é liberada por erosão superficial do implante, sendo absorvida e penetrando na circulação sistêmica. Dois a seis implantes de 200 mg conseguem manter por até seis meses a testosterona na faixa média a alta normal. Os possíveis inconvenientes são a necessidade de fazer uma incisão na pele para a sua introdução e remoção, bem como a extrusão espontânea e a fibrose no local do implante.

Formulações de testosterona que não estão disponíveis nos EUA O undecanoato de testosterona, quando administrado por via oral com ácido oleico, é absorvido preferencialmente pelos linfáticos e alcança a circulação sistêmica sem sofrer degradação de primeira passagem no fígado. Em geral são usadas doses orais de 40 a 80 mg, duas ou três vezes ao dia. Entretanto, as respostas clínicas variam e não chegam a ser ideais. As razões entre DHT e testosterona são mais altas nos homens hipogonádicos tratados com undecanoato de testosterona oral, em comparação com homens eugonádicos.

Após essa preparação inicial, o undecanoato de testosterona de ação longa em óleo, quando administrado por via intramuscular a cada 12 semanas, mantém os níveis séricos de testosterona, estradiol e DHT na faixa masculina normal e corrige os sintomas de deficiência androgênica na maioria dos homens tratados. Todavia, o grande volume de injeção (4 mL) representa uma desvantagem relativa.

Novas formulações de androgênios Várias formulações de androgênios com farmacocinética melhorada e perfis de atividade mais seletivos estão sendo desenvolvidas. Um éster de ação longa, o undecanoato de testosterona, quando injetado via intramuscular, pode manter as concentrações circulantes de testosterona na faixa masculina durante 7 a 12 semanas. Os ensaios clínicos iniciais demonstraram a exequibilidade de se administrar a testosterona via sublingual ou bucal. A 7α-metil-19-nortestosterona é um androgênio que não pode ser reduzido para a forma 5α; portanto, em comparação com a testosterona, exerce uma atividade agonista relativamente maior no músculo, além da supressão das gonadotrofinas, porém exibe menor atividade sobre a próstata.

Os moduladores seletivos dos AR (SARM) constituem uma classe de ligantes de AR que se ligam ao AR e exercem ações teciduais seletivas. Diversos SARM não esteroides que atuam como agonistas integrais no músculo e no osso e que preservam em vários graus a próstata encontram-se em ensaios clínicos humanos de fase 3. Os SARM não esteroides não atuam como substratos para a esteroide 5α-redutase ou a CYP19 aromatase. A ligação dos SARM ao AR induz alterações específicas na conformação da proteína AR, que então modula interações proteína-proteína entre o AR e seus correguladores, resultando em regulação da expressão gênica específica de tecido.

Indicações farmacológicas dos androgênios Os androgênios e os SARM estão sendo avaliados como terapias anabólicas para as limitações funcionais associadas ao envelhecimento e às enfermidades crônicas. A suplementação com testosterona induz aumentos na massa muscular esquelética, na força voluntária máxima e na potência muscular em homens sadios, homens hipogonádicos, homens mais idosos com baixos níveis de testosterona, homens infectados pelo HIV com perda de peso e homens que estão recebendo glicocorticoides. Esses efeitos anabólicos da testosterona estão relacionados com sua posologia e sua concentração circulante. As revisões sistemáticas confirmaram que a terapia com testosterona em homens infectados pelo HIV com perda de peso promove melhoras no peso corporal, na massa corporal magra, na força muscular e nas taxas de depressão, levando à recomendação de que a testosterona deve ser considerada como terapia adjuvante nos homens infectados pelo HIV que estão sofrendo uma redução ponderal inexplicável e que apresentam baixos níveis de testosterona. De modo semelhante, nos homens tratados com glicocorticoides, deve-se considerar a terapia com testosterona para preservar a força e a massa musculares, assim como a densidade mineral óssea vertebral. Não se sabe se a terapia com testosterona em homens idosos com limitações funcionais é segura e efetiva para melhorar a função física, a vitalidade e a qualidade de vida relacionada com a saúde e para reduzir a incapacidade. As preocupações acerca dos possíveis efeitos adversos da testosterona sobre a próstata e as taxas de eventos cardiovasculares incentivaram a elaboração de SARM preferencialmente anabólicos e capazes de preservar a próstata.

A administração de testosterona induz hipertrofia das fibras dos tipos 1 e 2 e acarreta um aumento no número de células satélites (células progenitoras musculares) e mionucleares. Os androgênios promovem a diferenciação das células progenitoras mesenquimais multipotentes para a linhagem miogênica e inibem sua diferenciação para a linhagem adipogênica. A testosterona pode exercer outros efeitos sobre a replicação das células satélites e a síntese das proteínas musculares, o que pode contribuir para um aumento na massa muscular esquelética.

Outras indicações para a terapia androgênica voltam-se para certos pacientes com anemia por insuficiência da medula óssea (uma indicação que é suplantada em grande parte pela eritropoetina) ou angioedema hereditário.

Contracepção hormonal masculina com base na administração combinada de testosterona e inibidores das gonadotrofinas As doses suprafisiológicas de testosterona (200 mg de enantato de testosterona por semana) suprimem a secreção do LH e de FSH e induzem azoospermia em 50% dos homens brancos e em > 95% dos homens chineses. Os ensaios clínicos de eficácia multicêntricos patrocinados pela OMS demonstraram que a supressão da espermatogênese até a obtenção de azoospermia ou oligozoospermia acentuada (< 3 milhões/mL) pela administração de enantato de testosterona a homens resulta em contracepção altamente efetiva. Por causa da preocupação acerca dos efeitos adversos em longo prazo das doses suprafisiológicas de testosterona, estão sendo investigados esquemas que combinam outros inibidores das gonadotrofinas, como os antagonistas de GnRH e as progestinas com doses de reposição de testosterona. O etonogestrel oral administrado diariamente em combinação com decanoato de testosterona intramuscular a cada 4 a 6 semanas induziu azoospermia ou oligozoospermia acentuada (densidade espermática < 1 milhão/mL) em 99% dos homens tratados durante um período de um ano. Esse esquema esteve associado a aumento de peso, volume testicular diminuído e níveis plasmáticos mais baixos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), e a sua segurança em longo prazo não foi demonstrada. Os SARM, que são inibidores mais potentes das gonadotrofinas do que a testosterona e que preservam a próstata, mostram-se promissores em razão de seu potencial contraceptivo.

Esquemas recomendados para reposição de androgênios Os ésteres de testosterona costumam ser administrados em doses de 75 a 100 mg no músculo por semana ou 150 a 200 mg a cada duas semanas. Um ou dois adesivos não genitais com 5 mg de testosterona podem ser aplicados diariamente sobre a pele das costas, da coxa ou do braço longe das áreas de pressão. A testosterona em geral é aplicada sobre uma área coberta da pele, em doses iniciais que variam de acordo com a formulação; os pacientes devem lavar as mãos após a aplicação do gel. Geralmente, os sistemas de testosterona bucal bioadesivos, em uma dose de 30 mg, são aplicados duas vezes ao dia na mucosa bucal.

Estabelecendo a eficácia da terapia de reposição com testosterona Por não estar disponível um marcador clinicamente útil da ação dos androgênios, a restauração dos níveis de testosterona para a faixa média a normal continua sendo a meta da terapia. As mensurações de LH e FSH não são úteis para se determinar a adequação da reposição de testosterona. A testosterona deve ser medida trêss meses após o início da terapia, a fim de se determinar sua adequação. Existe uma variabilidade interpessoal substancial nos níveis séricos de testosterona, em particular com os géis transdérmicos, presumivelmente devido a diferenças genéticas na depuração da testosterona e na absorção transdérmica. Nos pacientes que são tratados com enantato ou cipionato de testosterona, os níveis desse hormônio devem ser de 350 a 600 ng/dL uma semana após a injeção. Se os níveis de testosterona estiverem fora dessa faixa, deverão ser feitos ajustes na dose ou no intervalo entre as injeções. Em homens tratados com adesivo transdérmico, gel ou testosterona bucal, os níveis de testosterona devem alcançar a faixa média a normal (500 a 700 ng/dL) dentro de 4 a 12 horas após a aplicação. Se os níveis de testosterona estiverem fora dessa faixa, a dose deve ser ajustada. Com frequência, são necessários múltiplos ajustes da dose para alcançar níveis de testosterona na faixa terapêutica desejada.

A restauração da função sexual, das características sexuais secundárias, da energia e do bem-estar e a manutenção da saúde muscular e óssea constituem objetivos importantes da terapia de reposição de testosterona. O paciente deve ser indagado também acerca do desejo e da atividade sexuais, da presença de ereções matinais e da capacidade de alcançar e manter ereções adequadas para as relações sexuais. Alguns homens hipogonádicos continuam se queixando de disfunção sexual até mesmo após a instituição da reposição de testosterona; esses pacientes podem ser beneficiados pelo aconselhamento. O crescimento dos pelos em resposta à reposição de androgênios varia e depende da etnicidade. Os homens hipogonádicos com início pré-puberal da deficiência androgênica que iniciam a terapia com testosterona no final da segunda ou na terceira décadas de vida podem ter dificuldade em ajustar-se à sua sexualidade recém encontrada e poderão ser beneficiados pelo aconselhamento. Se o paciente tem uma parceira sexual, esta deve ser incluída no aconselhamento, por causa das mudanças físicas e sexuais radicais que ocorrem com o tratamento androgênico.

Contraindicações para a administração de androgênios A administração de testosterona está contraindicada para homens com história de câncer de próstata ou de mama **(Quadro 411.4)**. A terapia com testosterona não deve ser administrada sem uma avaliação urológica adicional para homens com nódulo ou induração palpáveis da próstata; homens com níveis de antígeno prostático específico de > 4 ng/mL ou > 3 ng/mL em homens com alto risco de câncer de próstata, como afrodescendentes ou com parentes de primeiro grau que apresentam câncer de próstata; ou homens com sintomas graves do trato urinário inferior (escore de sintomas do trato urinário inferior > 19 de acordo com a American Urological Association). Não se deve realizar reposição de testosterona em homens com hematócrito basal ≥ 50%, apneia obstrutiva do sono grave não tratada, insuficiência cardíaca congestiva não controlada ou inadequadamente controlada, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou síndrome coronariana aguda nos seis meses precedentes.

QUADRO 411.4 CONDIÇÕES NAS QUAIS A ADMINISTRAÇÃO DE TESTOSTERONA ESTÁ ASSOCIADA A UM RISCO DE DESFECHOS ADVERSOS

Condições nas quais a administração de testosterona está associada a um risco muito alto de desfechos adversos graves:
Câncer de próstata metastático
Câncer de mama
Condições nas quais a administração de testosterona está associada a um risco moderado a alto de desfechos adversos:
Nódulo ou endurecimento da próstata não diagnosticados
PSA > 4 ng/mL (> 3 ng/mL em indivíduos com alto risco de câncer de próstata, como afrodescendentes ou homens com parentes de primeiro grau que apresentam câncer de próstata)
Eritrocitose (hematócrito > 50%)
Sintomas graves do trato urinário inferior associados à hipertrofia prostática benigna, conforme indicado por um escore de > 19 da American Urological Association/International Prostate Symptom Score
Insuficiência cardíaca congestiva não controlada ou inadequadamente controlada
Infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou síndrome coronariana aguda nos 6 meses precedentes

Abreviação: PSA, antígeno prostático específico.

Fonte: Reproduzido da Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Men (Bhasin et al.: J Clin Endocrinol Metab 95:2536, 2010.)

Monitoramento das possíveis experiências adversas A eficácia clínica e a segurança da terapia de reposição com testosterona devem ser avaliadas 3 a 6 meses após o início do tratamento e anualmente daí em diante **(Quadro 411.5)**. Os possíveis efeitos adversos incluem acne, oleosidade da pele, eritrocitose, hipersensibilidade e aumento de volume das mamas, edema dos membros inferiores, indução e exacerbação da apneia obstrutiva do sono e maior risco de detecção de doença da próstata. Além disso, podem existir efeitos adversos específicos para cada formulação, como irritação da pele com adesivos transdérmicos, risco de transferência da testosterona em gel para uma parceira sexual, ulceração bucal e problemas gengivais com a testosterona bucal e dor e flutuações do humor com os ésteres de testosterona injetáveis. Os homens idosos com doença cardíaca preexistente podem correr maior risco de eventos cardiovasculares após o início da terapia com testosterona.

QUADRO 411.5 MONITORAÇÃO DE HOMENS QUE ESTÃO EM TERAPIA COM TESTOSTERONA

1. Avaliar o paciente 3 a 6 meses após o início do tratamento e, em seguida, anualmente até estabelecer se os sintomas responderam ao tratamento, e se o paciente está apresentando quaisquer efeitos adversos.
2. Monitorar os níveis de testosterona dentro de 3 a 6 meses após o início da terapia com testosterona:
   - A terapia deve ter como meta elevar os níveis séricos de testosterona para a faixa média normal.
   - Enantato ou cipionato de testosterona injetável: medir os níveis séricos de testosterona no período médio entre as injeções. Se a testosterona estiver > 700 ng/dL (24,5 nmol/L) ou > 400 ng/dL (14,1 nmol/L), ajustar a dose ou a frequência.
   - Adesivos transdérmicos: determinar os níveis de testosterona dentro de 3 a 12 h após a aplicação do adesivo; ajustar a dose para obter um nível na porção média da faixa média normal.
   - Tablete de testosterona bucal bioadesivo: determinar os níveis imediatamente antes e depois da aplicação do sistema.
   - Géis transdérmicos e solução: determinar os níveis de testosterona dentro de 2 a 8 h após o paciente receber tratamento durante pelo menos 2 semanas; ajustar a dose para obter um nível sérico de testosterona dentro da faixa média normal.
   - Microesferas de testosterona: medir os níveis de testosterona no final do intervalo posológico. Ajustar o número de microesferas e/ou o intervalo entre as doses para obter níveis séricos de testosterona dentro da faixa normal.
   - Undecanoato de testosterona oral[a]: monitorar os níveis séricos de testosterona dentro de 3 a 5 h após a ingestão.
   - Undecanoato de testosterona injetável: medir o nível sérico de testosterona imediatamente antes de cada injeção subsequente e ajustar o intervalo entre as doses para manter níveis séricos de testosterona dentro da faixa média normal.
3. Verificar o hematócrito em condições basais dentro de 3 a 6 meses e, em seguida, anualmente. Se o hematócrito for > 54%, interromper a terapia até que diminua para um nível seguro; avaliar o paciente quanto à hipoxia e apneia do sono; reiniciar a terapia com uma dose reduzida.
4. Medir a densidade mineral óssea da coluna lombar e/ou do colo do fêmur dentro de 1 a 2 anos de terapia com testosterona em homens hipogonádicos com osteoporose ou que sofreram fratura com pequeno traumatismo, de acordo com o padrão regional de assistência.
5. Em homens com 40 anos de idade ou mais, com nível basal de PSA > 0,6 ng/mL, realizar o toque retal e verificar o nível de PSA antes de iniciar o tratamento, dentro de 3 a 6 meses e, em seguida, de acordo com as diretrizes para triagem de câncer de próstata, dependendo da idade ou da raça do paciente.
6. Obter parecer urológico se houver:
   - Aumento da concentração sérica de PSA > 1,4 ng/mL em qualquer momento dentro de um período de 12 meses de tratamento com testosterona.
   - Velocidade de elevação do PSA de > 0,4 ng/mL por ano, utilizando o nível de PSA após 6 meses de administração de testosterona como referência (apenas aplicável se os dados sobre o PSA estiverem disponíveis por um período de mais de 2 anos).

  - Detecção de anormalidade prostática ao exame de toque retal.
  - Um escore de sintomas prostáticos de AUA/IPSS de > 19.
7. Avaliar os efeitos adversos específicos da formulação a cada consulta:
  - Tabletes bucais de testosterona: perguntar sobre a ocorrência de alterações do paladar e examinar as gengivas e a mucosa oral à procura de irritação.
  - Ésteres de testosterona injetáveis (enantato, cipionato e undecanoato): perguntar acerca de flutuações do humor ou da libido e, raramente, tosse após as injeções.
  - Adesivos de testosterona: procurar a ocorrência de reação cutânea no local de aplicação.
  - Géis de testosterona: aconselhar os pacientes a cobrir o local de aplicação com roupa e a lavar a pele com água e sabão antes de ter qualquer contato pele a pele, visto que esses géis deixam um resíduo de testosterona sobre a pele que pode ser transferido a uma mulher ou criança com quem podem ter contato íntimo. Os níveis séricos de testosterona são mantidos quando o local de aplicação é lavado 4 a 6 h após a aplicação do gel de testosterona.
  - Microesferas de testosterona: procurar sinais de infecção, fibrose ou expulsão das microesferas.

[a] Não aprovado para uso clínico nos Estados Unidos.

Abreviações: AUA/IPSS, American Urological Association/International Prostate Symptom Score; PSA, antígeno prostático específico.

Fonte: Reproduzido com autorização de Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men (S Bhasin et al: J Clin Endocrinol Metab 95:2536, 2010.)

NÍVEIS DE HEMOGLOBINA A administração de testosterona a homens com deficiência de androgênios costuma estar associada a um aumento de cerca de 3% nos níveis de hemoglobina devido ao aumento da eritropoiese, à supressão da hepcidina e maior disponibilidade de ferro para a eritropoiese. A magnitude do aumento da hemoglobina durante o tratamento com testosterona é maior nos homens idosos do que nos homens mais jovens e naqueles que apresentam apneia do sono, história significativa de tabagismo ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A frequência de eritrocitose é mais alta em homens hipogonádicos tratados com ésteres de testosterona injetáveis do que naqueles tratados com formulações transdérmicas, presumivelmente por causa da dose de testosterona mais alta aplicada pelos esquemas típicos dos ésteres de testosterona. A eritrocitose é o evento adverso mais frequente relatado em ensaios clínicos de testosterona em homens de meia-idade e idosos e também constitui a causa mais comum de interrupção do tratamento nesses ensaios clínicos. Se o hematócrito sobe acima de 54%, a terapia com testosterona deve ser suspensa até que o hematócrito tenha caído para menos de 50%. Após a avaliação do paciente para hipoxia e apneia do sono, a terapia com testosterona pode ser reiniciada com uma dose mais baixa.

PRÓSTATA E NÍVEIS SÉRICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO A terapia de reposição da testosterona provoca um aumento no volume da próstata até o tamanho observado nos controles de idade equivalente, porém não aumenta o volume da próstata além daquele esperado para a idade. Não existem evidências de que a terapia com testosterona cause câncer de próstata. Entretanto, a administração de androgênios pode exacerbar um câncer de próstata metastático preexistente. Muitos homens idosos têm na próstata focos microscópicos de câncer. Não se sabe se a administração em longo prazo de testosterona induzirá o crescimento desses focos microscópicos e sua transformação em cânceres clinicamente significativos.

Os níveis de antígeno prostático específico (PSA) são mais baixos nos homens com deficiência de testosterona e normalizam após a reposição desse hormônio. Existe considerável variabilidade entre os vários testes nas mensurações do PSA. Os aumentos nos níveis de PSA após a suplementação com testosterona em homens com deficiência de androgênios em geral são < 0,5 ng/mL, e aumentos > 1,0 ng/mL durante um período de 3 a 6 meses são incomuns. O intervalo de confiança de 90% para a mudança nos valores do PSA em homens com hipertrofia prostática benigna, medido com intervalo de 3 a 6 meses, é de 1,4 ng/mL. Por esse motivo, o grupo de especialistas da Endocrine Society sugere que um aumento do PSA > 1,4 ng/mL em qualquer ano após início do tratamento com testosterona, se confirmado, deve exigir uma avaliação urológica. O critério de velocidade do PSA pode ser usado para os pacientes que fazem mensurações sequenciais do PSA por mais de dois anos; uma mudança de > 0,40 ng/mL por ano justifica um acompanhamento urológico mais atento.

RISCO CARDIOVASCULAR Em estudos epidemiológicos, as concentrações de testosterona estão negativamente relacionadas ao risco de diabetes melito, doença cardíaca e mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Um estudo clínico recente da testosterona em homens idosos com limitação da mobilidade foi interrompido precocemente devido às taxas mais altas de eventos cardiovasculares no braço da testosterona em comparação com o braço placebo do estudo. Metanálises de ensaios clínicos da testosterona encontraram um aumento significativo das taxas de eventos cardiovasculares em homens idosos recebendo tratamento com testosterona. As inferências acerca dos eventos adversos em ensaios clínicos anteriores incluídos nessas metanálises foram limitadas por determinação deficiente, número pequeno de eventos, heterogeneidade das populações estudadas e pequeno número de participantes. Duas análises retrospectivas também constataram maior frequência de eventos cardiovasculares em associação com a terapia com testosterona em homens idosos com doença cardíaca preexistente. As análises de bancos de dados retrospectivas são limitadas pela sua incapacidade inerente de verificar a indicação para tratamento, os diagnósticos ou outras informações quantitativas relevantes e são suscetíveis a confusão por numerosos outros fatores. São necessários estudos prospectivos adequadamente validados para determinar o efeito da reposição de testosterona sobre o risco cardiovascular.

Uso abusivo de androgênios por atletas e fisiculturistas amadores O uso ilícito de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) com a finalidade de aumentar o desempenho atlético surgiu pela primeira vez na década de 1950 entre levantadores de peso e disseminou-se rapidamente para outros esportes, atletas profissionais e universitários e fisiculturistas amadores. No início da década de 1980, o uso de EAA ultrapassou a comunidade atlética e atingiu a população geral, de modo que, hoje, até 3 milhões de norte-americanos, a maior parte representada por homens, provavelmente já usaram esses compostos. Os usuários de EAA não são, em sua maioria, atletas, porém fisiculturistas amadores, que utilizam essas substâncias para ter uma aparência magra e mais musculosa. Os EAA mais usados incluem ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona e metenolol. Em geral, os usuários de EAA utilizam doses cada vez mais altas de múltiplos esteroides, em uma prática conhecida como empilhamento.

Os efeitos adversos do abuso de EAA em longo prazo não estão bem definidos. A maior parte das informações sobre os efeitos adversos dos EAA provém de relatos de casos, estudos não controlados ou ensaios clínicos que usaram doses de reposição de testosterona. Os dados relativos aos eventos adversos de ensaios clínicos que usaram doses de reposição fisiológicas de testosterona foram extrapolados de modo injustificável a usuários de EAA que podem administrar 10 a 100 vezes as doses de reposição de testosterona ao longo de muitos anos e para fundamentar a alegação de que o uso de EAA é seguro. Uma fração substancial de usuários de esteroides androgênicos também utiliza outras substâncias que são percebidas como capazes de aumentar a massa muscular ou o desempenho, como GH; agentes estimulantes da eritropoiese; insulina; estimulantes, como anfetamina, clembuterol, cocaína, efedrina e tiroxina; e fármacos percebidos como capazes de reduzir os efeitos adversos, como hCG, inibidores da aromatase e antagonistas dos estrogênios. Os homens que fazem uso abusivo de esteroides androgênicos têm mais tendência a engajar-se em outros comportamentos de alto risco do que os não usuários. Os eventos adversos associados ao uso de EAA podem ser devidos aos próprios EAA, ao uso concomitante de outras drogas, a comportamentos de alto risco e a características do hospedeiro que podem tornar esses indivíduos mais suscetíveis ao uso de EAA ou a outros comportamentos de alto risco.

As altas taxas de mortalidade e de morbidade observadas em usuários de EAA são alarmantes. Um estudo finlandês relatou um risco de morte 4,6 vezes maior entre levantadores de peso de alta competição do que entre homens da mesma idade da população geral. As causas de morte entre levantadores de peso incluíram suicídios, infarto do miocárdio, coma hepático e linfoma não Hodgkin. Uma revisão retrospectiva de registros de pacientes na Suécia também relatou uma relação de mortalidade padronizada mais alta para usuários de EAA do que para não usuários. Thiblin e colaboradores verificaram que 32% das mortes entre usuários de EAA foram suicídios, 26%, homicídios e 35%, acidentais. A idade mediana de morte entre usuários de EAA (24 anos) é ainda mais baixa do que a dos usuários de heroína e anfetamina.

Numerosos relatos de morte cardíaca entre usuários jovens de EAA geram preocupação acerca dos efeitos cardiovasculares adversos dos EAA. Os EAA em altas doses podem induzir dislipidemia pró-aterogênica, aumentar o risco de trombose devido a seus efeitos sobre os fatores da coagulação e as plaquetas e induzir vasospasmo por seus efeitos sobre o óxido nítrico vascular.

As doses de reposição de testosterona, quando administradas via parenteral, estão associadas a apenas uma pequena redução do colesterol HDL e a pouco ou nenhum efeito sobre os níveis de colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos. Em contrapartida, a testosterona em doses suprafisiológicas e os EAA não aromatizáveis 17α-alquilados administrados por via oral estão associados a reduções pronunciadas do colesterol HDL e a aumento do colesterol LDL.

Estudos recentes de usuários de EAA utilizando Doppler tecidual e exame de imagem e RM com esforço relataram a presença de disfunção diastólica e sistólica, incluindo velocidades teciduais significativamente menores no início e final da diástole, diminuição da razão E/A e redução do esforço sistólico máximo em usuários de EAA, em comparação com não usuários. Os atletas de resistência que fazem uso de EAA costumam apresentar intervalos QT curtos, porém aumento da dispersão QT, podendo predispô-los a arritmias ventriculares. O uso de EAA em longo prazo pode estar associado a hipertrofia e fibrose do miocárdio. Foi constatado que o tecido miocárdico de levantadores de peso que fazem uso de EAA apresenta infiltração com tecido fibroso e gotículas lipídicas. O achado de AR nas células miocárdicas sugere que os EAA podem ser diretamente tóxicos para as células miocárdicas.

O uso de EAA em longo prazo suprime a secreção de LH e FSH e inibe a produção de testosterona endógena e a espermatogênese. Os homens que fizeram uso de EAA por mais de alguns meses apresentam acentuada supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular (HPT) após a interrupção dos EAA, que pode estar associada a disfunção sexual, fadiga, infertilidade e depressão; em alguns usuários de EAA, a supressão do eixo HPT pode persistir por mais de um ano, e, em alguns indivíduos, a recuperação completa pode nunca ocorrer. Os sintomas de deficiência androgênica causados pela abstinência de androgênio podem fazer alguns homens voltarem a usar EAA, levando ao uso contínuo e à dependência de EAA. Até 30% dos usuários de EAA desenvolvem uma síndrome de dependência de EAA, caracterizada pelo uso em longo prazo de EAA, apesar dos efeitos clínicos e psiquiátricos adversos.

Doses suprafisiológicas de testosterona também podem comprometer a sensibilidade à insulina. Os androgênios administrados por via oral também foram associados a uma resistência à insulina e diabetes melito.

As práticas não seguras de injeções, os comportamentos de alto risco e as taxas aumentadas de detenção fazem com que os usuários de EAA corram maior risco de HIV e hepatite B e C. Em um levantamento realizado, quase 1 em 10 homens homossexuais tinha injetado EAA ou outras substâncias, e os usuários de EAA têm maior tendência a relatar a prática de sexo anal desprotegido de alto risco do que outros homens.

Alguns usuários de EAA desenvolvem sintomas hipomaníacos ou maníacos durante a exposição aos EAA (irritabilidade, agressividade, comportamento imprudente e sintomas psicóticos ocasionais, algumas vezes associados à violência) e depressão maior (algumas vezes associada à ideação suicida) durante a abstinência de EAA. Os usuários também podem fazer uso de outras formas de drogas ilícitas, o que pode ser potencializado ou exacerbado pelos EAA.

Foram relatados níveis elevados das enzimas hepáticas, icterícia colestática, neoplasias hepáticas e peliose hepática com o uso de EAA 17α-alquilados por via oral. O uso de EAA pode causar hipertrofia muscular, sem adaptações compensatórias nos tendões, ligamentos e articulações, aumentando, assim, o risco de lesões dos tendões e das articulações. O uso de EAA está associado a acne, alopecia e aumento dos pelos corporais.

A suspeita de uso de EAA pode aumentar pelo achado de níveis elevados de hemoglobina e hematócrito, níveis suprimidos de LH, FSH e testosterona, baixo nível de colesterol HDL e baixo volume testicular e densidade de espermatozoides em um indivíduo que apresenta aumento acentuado da massa muscular. Os laboratórios autorizados utilizam cromatografia gasosa-espectrometria de massa ou cromatografia líquida-espectrometria de massa para identificar uso abusivo de esteroides anabólicos. Nos últimos anos, a disponibilidade da espectrometria de massa de alta resolução e da espectrometria de massa em *tandem* melhorou ainda mais a sensibilidade para a identificação de uso abusivo de androgênios. O uso ilícito de testosterona é geralmente detectado pela aplicação da determinação da razão entre testosterona e epitestosterona na urina e confirmado pelo uso da razão $^{13}C:^{12}C$ na testosterona com o uso da razão isotópica da espectrometria de combustão em massa. A administração exógena de testosterona aumenta a excreção urinária de glicuronídeo de testosterona e, consequentemente, a razão entre testosterona e epitestosterona. Razões > 4 sugerem o uso de testosterona exógena, mas também podem refletir uma variação genética. As variações genéticas na uridina difosfoglicuronil transferase 2B17 (*UGT2B17*), a principal enzima envolvida na glicuronidação da testosterona, afetam a razão entre testosterona e epitestosterona. A testosterona sintética apresenta uma razão $^{13}C:^{12}C$ mais baixa do que a testosterona de produção endógena, e essas diferenças na razão $^{13}C:^{12}C$ podem ser detectadas pela razão isotópica da espectrometria de combustão em massa, que é realizada para confirmar o uso de testosterona exógena em indivíduos com alta razão entre testosterona e epitestosterona.

412

Distúrbios do sistema reprodutor feminino

Janet E. Hall

O sistema reprodutor feminino regula as alterações hormonais responsáveis pela puberdade e função reprodutora. A função reprodutora normal nas mulheres requer a integração dinâmica dos sinais hormonais provenientes do hipotálamo, da hipófise e do ovário, resultando em ciclos repetitivos de desenvolvimento folicular, ovulação e preparação do revestimento endometrial do útero se vier a ocorrer a concepção. É fundamental compreender o desenvolvimento puberal em meninas (e meninos) normais como um padrão de comparação para identificar a ocorrência de puberdade precoce e puberdade tardia.

Para uma discussão mais detalhada de tópicos relacionados, ver os seguintes capítulos: Distúrbios menstruais e dor pélvica (Cap. 69), Infertilidade e contracepção (Cap. 414), Menopausa (Cap. 413), Distúrbios do desenvolvimento sexual (Cap. 410) e Distúrbios do sistema reprodutor masculino (Cap. 411).

DESENVOLVIMENTO DO OVÁRIO E CRESCIMENTO FOLICULAR INICIAL

O ovário coordena o desenvolvimento e a liberação de um ovócito maduro e também elabora hormônios (p. ex., estrogênio, progesterona, inibina, relaxina) que são de importância primordial para o desenvolvimento puberal e a preparação do útero para concepção, implantação e estágios iniciais da gestação. Para desempenhar essas funções em ciclos mensais repetidos, o ovário sofre algumas das alterações mais dinâmicas do que qualquer outro órgão no corpo. As células germinativas primordiais podem ser identificadas em torno da terceira semana de gestação, e a sua migração para a crista genital é completada com seis semanas de gestação. As células germinativas persistem dentro da crista genital e são então designadas como *ovogônias*, sendo essenciais para a indução do desenvolvimento ovariano. Embora um cromossomo X sofra inativação X nas células somáticas, ele é reativado nas ovogônias, e os genes em ambos os cromossomos X são necessários para o desenvolvimento normal do ovário. Um ovário em fita contendo apenas células estromais é observado em pacientes com síndrome de Turner 45,X (**Cap. 410**).

A população de células germinativas se expande, e, a partir de cerca de oito semanas de gestação, as ovogônias começam a entrar na prófase da primeira divisão meiótica e transformam-se em ovócitos primários. Isso permite ao ovócito ser circundado por uma única camada de células da granulosa achatadas, formando um folículo primordial **(Fig. 412.1)**. As células da granulosa derivam das células mesonéfricas que invadem o ovário no início de seu desenvolvimento, empurrando as células germinativas para a periferia. As evidências sustentam o conceito de que, em sua maior parte, o ovário contém um reservatório de células germinativas que não pode ser renovado. Por meio dos processos combinados de mitose, meiose e atresia, a população de ovogônias alcança o seu máximo de 6 a 7 milhões com 20 semanas de gestação, quando ocorre, então, uma perda progressiva tanto de ovogônias quanto de folículos primordiais por meio do processo de atresia. Por ocasião do nascimento, não existem mais ovogônias no ovário, permanecendo apenas 1 a 2 milhões de células germinativas na forma de folículos primordiais **(Fig. 412.2)**. O ovócito persiste na prófase da primeira divisão meiótica até imediatamente antes da ovulação, quando a meiose recomeça.

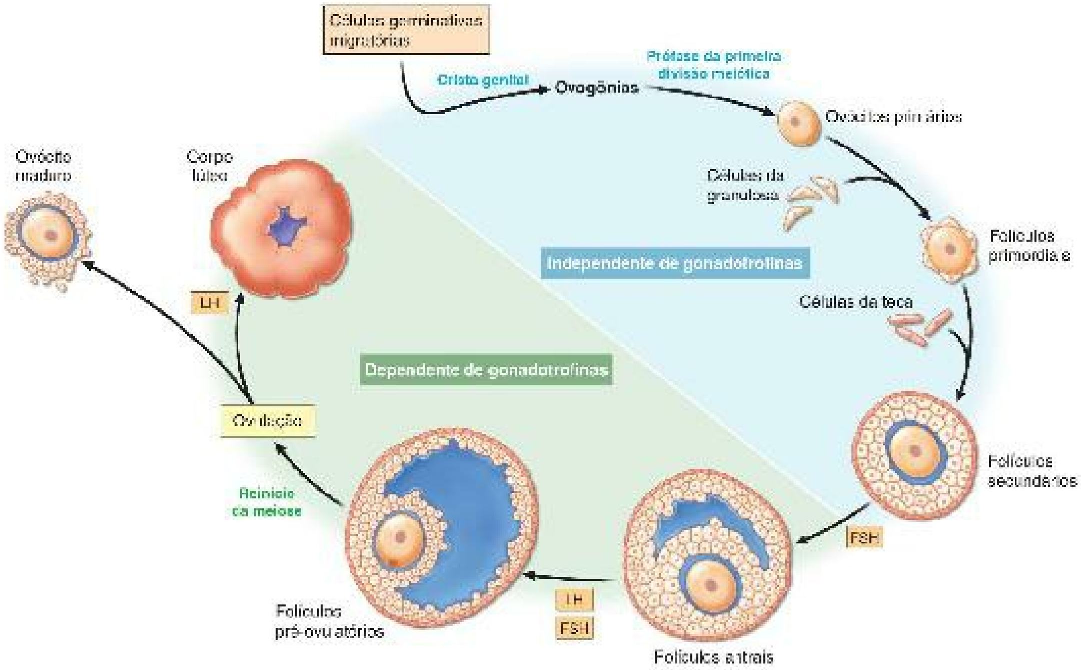
Células germinativas migratórias
Crista genital
Ovogônias
Prófase da primeira divisão meiótica
Ovócitos primários
Células da granulosa
Folículos primordiais
Independente de gonadotrofinas
Células da teca
Folículos secundários
FSH
Folículos antrais
LH
FSH
Folículos pré-ovulatórios
Reinício da meiose
Ovulação
LH
Dependente de gonadotrofinas
Corpo lúteo
Ovócito maduro

FIGURA 412.1 **Estágios do desenvolvimento ovariano** desde a chegada das células germinativas migratórias na crista genital por meio das fases independente e dependente de gonadotrofinas que resultam finalmente na ovulação de um ovócito maduro. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

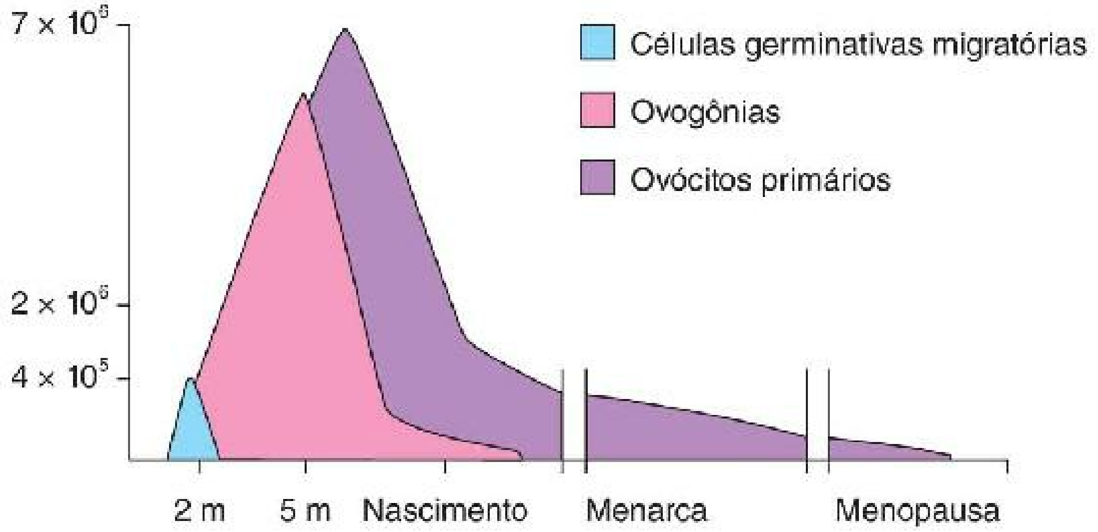

FIGURA 412.2 **O número de células germinativas ovarianas** é máximo na metade da gestação e, em seguida, diminui bruscamente.

Os folículos primordiais quiescentes são recrutados para crescimento adicional e diferenciação mediante um processo altamente regulado que limita o tamanho do grupo em desenvolvimento a fim de garantir que a foliculogênese possa prosseguir ao longo de toda a vida reprodutiva. Esse recrutamento inicial de folículos primordiais para formar folículos primários **(Fig. 412.1)** caracteriza-se pelo crescimento do ovócito e pela transição das células da granulosa escamosas para cuboides. As células da teca interna que circundam o folículo em desenvolvimento começam a se formar à medida que o folículo primário cresce. A aquisição de uma zona pelúcida pelo ovócito e a presença de várias camadas de células da granulosa cuboides circundantes demarcam o desenvolvimento dos folículos secundários. É nesse estágio que as células da granulosa desenvolvem receptores para o hormônio folículo-estimulante (FSH), o estradiol e os androgênios, e comunicam-se umas com as outras por meio da formação de junções comunicantes.

A sinalização bidirecional entre as células germinativas e as células somáticas no ovário constitui um componente necessário subjacente à maturação do ovócito e capacidade de secreção hormonal. Por exemplo, o fator de diferenciação do crescimento 9 (GDF-9) derivado dos ovócitos e a proteína morfogênica do osso 15 (BMP-15), também conhecida como GDF-9b, são necessários para a migração das células da pré-granulosa e pré-teca até a superfície externa do folículo em desenvolvimento e, portanto, para a formação inicial do folículo. O GDF-9 também é necessário para a formação dos folículos secundários, assim como o ligante KIT (KITL) derivado das células da granulosa e o fator de transcrição *forkhead* (FOXL2). Todos esses genes são candidatos potenciais à insuficiência ovariana prematura em mulheres, e foi demonstrado que a ocorrência de mutações no gene *FOXL2* humano provoca a síndrome de blefarofimose/ptose/epicanto inverso, que está associada à insuficiência ovariana.

DESENVOLVIMENTO DE UM FOLÍCULO MADURO

Os estágios iniciais do crescimento folicular são impulsionados principalmente por fatores intraovarianos e podem levar até um ano a partir do desenvolvimento do folículo primário até o estágio de folículo dominante. A maturação adicional até o estado pré-ovulatório, incluindo o reinício da meiose no ovócito, exige o estímulo combinado do FSH e do hormônio luteinizante (LH) **(Fig. 412.1)** e pode ser alcançada dentro de semanas. O recrutamento dos folículos secundários a partir do reservatório de folículos em repouso exige a ação direta do FSH, enquanto o hormônio antimülleriano (AMH), produzido a partir dos pequenos folículos em crescimento, restringe esse efeito do FSH. O acúmulo de líquido folicular entre as camadas de células da granulosa cria um antro, que divide as células da granulosa em dois grupos funcionalmente distintos: as células murais, que revestem a parede do folículo, e as células do cúmulo, que circundam o ovócito **(Fig. 412.3)**. Evidências recentes sugerem que, além de seu papel no desenvolvimento normal do sistema mülleriano, a via de sinalização WNT é necessária para o desenvolvimento normal dos folículos antrais e também pode desempenhar um papel na esteroidogênese ovariana. Um único folículo dominante emerge do reservatório de folículos em crescimento dentro dos primeiros 5 a 7 dias após o início da menstruação, e a maioria dos folículos abandona sua trajetória de crescimento e sofre atresia. As ações autócrinas da ativina e da BMP-6, derivadas das células da granulosa, e as ações parácrinas do GDF-9, da BMP-15, BMP-6 e Gpr149, derivados do ovócito, estão envolvidas na proliferação das células da granulosa e na modulação da responsividade ao FSH. A exposição diferencial a esses fatores pode explicar o mecanismo pelo qual determinado folículo é selecionado para continuar o seu crescimento até o estágio pré-ovulatório. O folículo dominante pode ser distinguido pelo seu tamanho, evidência de proliferação das células da granulosa, grande número de receptores de FSH, alta atividade da aromatase e concentrações elevadas de estradiol e inibina A no líquido folicular.

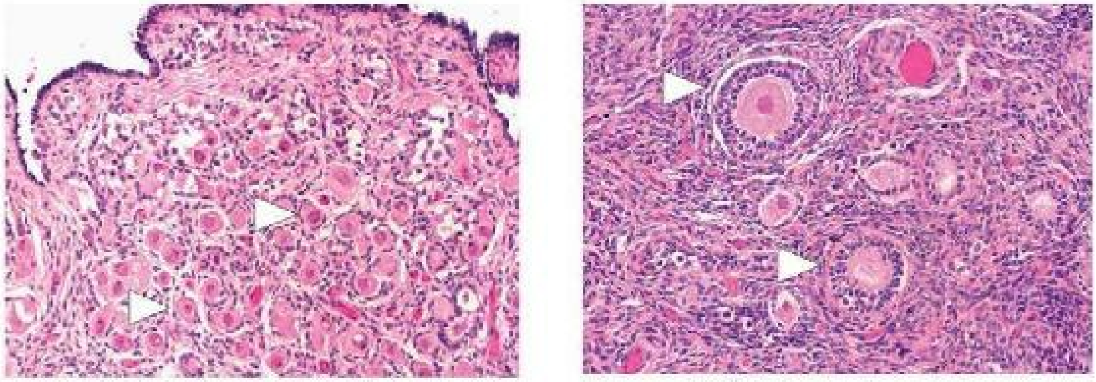

Folículos primordiais Folículos primários

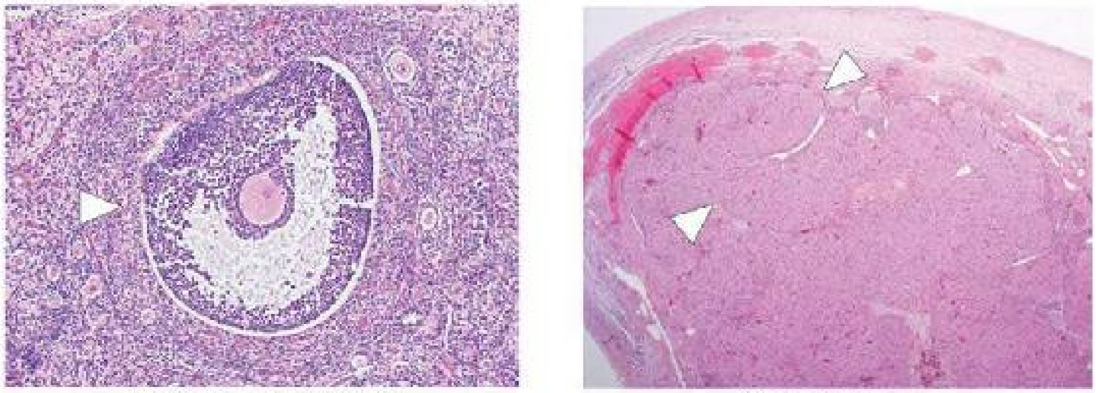

Folículo de Graaf Corpo lúteo

FIGURA 412.3 **Desenvolvimento dos folículos ovarianos.** O folículo de Graaf também é conhecido como folículo terciário ou pré-ovulatório. *(Cortesia de JH Eichhorn e D Roberts, Massachusetts General Hospital; com autorização.)*

O folículo dominante sofre rápida expansão durante os 5 a 6 dias que antecedem a ovulação, refletindo a proliferação das células da granulosa e o acúmulo de líquido folicular. O FSH induz os receptores de LH nas células da granulosa, e o folículo pré-ovulatório ou de Graaf desloca-se para a superfície externa do ovário, preparando-se para a ovulação. O pico de LH desencadeia o reinício da meiose, a supressão da proliferação das células da granulosa e a indução da cicloxigenase 2 (COX-2), das prostaglandinas, do receptor de progesterona e dos fatores de crescimento semelhantes ao fator de crescimento epidérmico (EGF), anfirregulina, epirregulina, betacelulina e neurorregulina 1, todos os quais necessários para a ovulação. Acredita-se que essas respostas foliculares ao LH sejam mediadas por fatores semelhantes ao EGF. A ovulação também envolve a produção de matriz extracelular, levando à expansão da população de células do cúmulo que circunda o ovócito e à expulsão controlada do ovo e do líquido folicular. Tanto a progesterona quanto as prostaglandinas (induzidas pelo estímulo ovulatório) são essenciais a esse processo. Após a ovulação, a luteinização é induzida pelo LH, juntamente com a aquisição de uma rica rede vascular em resposta ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator de crescimento do fibroblasto (FGF) básico. Os reguladores tradicionais do controle reprodutivo central, o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e o seu receptor (GnRHR) também são produzidos no ovário e podem estar envolvidos na função do corpo lúteo.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO OVARIANA

SECREÇÃO HIPOTALÂMICA E HIPOFISÁRIA

Os neurônios de GnRH desenvolvem-se a partir de células epiteliais fora do sistema nervoso central e migram, inicialmente, ao longo do neurônios olfatórios até o hipotálamo basal medial. Estudos de pacientes com deficiência de GnRH que não entram na puberdade forneceram uma compreensão dos genes que controlam a ontogenia e a função dos neurônios de GnRH **(Fig. 412.4)**. Os *KAL1*, *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2, NSMF* e *CDH7*, entre outros **(Cap. 411)**, foram implicados na migração dos neurônios de GnRH até o hipotálamo. Cerca de 7.000 neurônios de GnRH, espalhados por todo o hipotálamo basal medial, estabelecem contato com capilares do sistema porta hipofisário na eminência mediana. O GnRH é secretado no sistema porta hipofisário em pulsos distintos para estimular a síntese e a secreção do LH e do FSH dos gonadotrofos hipofisários, que compreendem cerca de 10% das células na hipófise **(Cap. 401e)**. As conexões funcionais dos neurônios de GnRH com o sistema porta são estabelecidas no final do primeiro trimestre, coincidindo com a produção de gonadotrofinas hipofisárias. Por conseguinte, à semelhança do ovário, os componentes hipotalâmicos e hipofisários do sistema reprodutor estão presentes antes do nascimento. Entretanto, os altos níveis de estradiol e de progesterona produzidos pela placenta suprimem a estimulação hipotalâmico-hipofisária da secreção hormonal ovariana no feto.

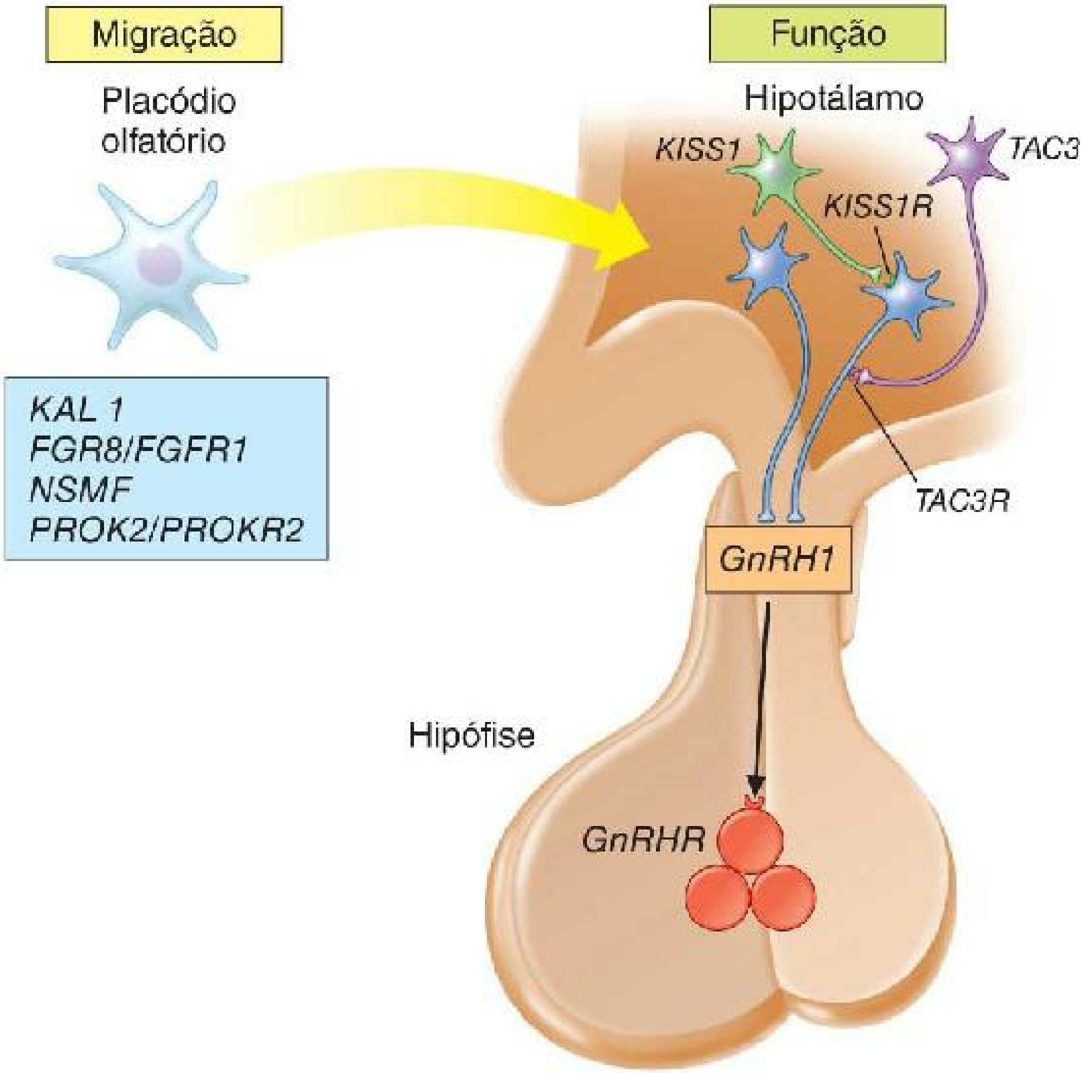
Migração
Placódio olfatório
KAL 1
FGR8/FGFR1
NSMF
PROK2/PROKR2
Função
Hipotálamo
KISS1
TAC3
KISS1R
TAC3R
GnRH1
Hipófise
GnRHR

FIGURA 412.4 O estabelecimento de um sistema de hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) funcional requer a participação de vários genes essenciais para o desenvolvimento e a migração dos neurônios de GnRH do placódio olfatório para o hipotálamo, além de genes envolvidos no controle funcional da secreção e ação do GnRH

Após o nascimento e a perda dos esteroides derivados da placenta, ocorre elevação dos níveis de gonadotrofinas. Os níveis de FSH são muito mais altos nas meninas do que nos meninos. Essa elevação do FSH resulta em ativação ovariana (evidenciada na ultrassonografia) e aumento dos níveis de inibina B e estradiol. Os estudos que identificaram mutações em *TAC3,* que codifica a neurocinina B, e em seu receptor, *TAC3R,* em pacientes com deficiência de GnRH indicam que ambos estão envolvidos no controle da secreção de GnRH e podem ser de particular importância nesse estágio inicial de desenvolvimento. Com 12 a 20 meses de idade, o eixo reprodutor é novamente suprimido, e um período de quiescência relativa persiste até a puberdade (Fig. 412.5). No início da puberdade, a secreção pulsátil de GnRH induz a produção de gonadotrofinas pela hipófise. Nos estágios iniciais da puberdade, a secreção de LH e FSH é aparente apenas durante o sono; entretanto, com o desenvolvimento da puberdade, ocorre secreção pulsátil de gonadotrofinas ao longo do dia e da noite.

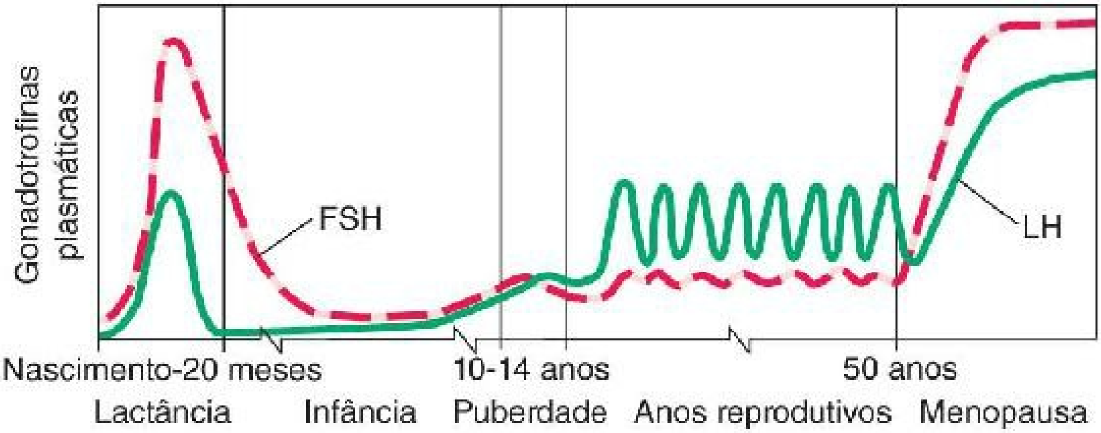

FIGURA 412.5 O hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) estão aumentados durante os anos neonatais, porém passam por um período de quiescência infantil antes de aumentar novamente durante a puberdade. Os níveis de gonadotrofinas são cíclicos durante os anos reprodutivos e aumentam drasticamente com a perda do *feedback* negativo que acompanha a menopausa.

Os mecanismos responsáveis pela quiescência infantil e reativação puberal do eixo reprodutor ainda não estão totalmente elucidados. Os neurônios de GnRH no hipotálamo respondem a fatores tanto excitatórios quanto inibitórios. A maior sensibilidade à influência inibitória dos esteroides gonadais foi implicada, há muito tempo, na inibição da secreção de GnRH durante a infância, porém não foi definitivamente estabelecida em humanos. Certos sinais metabólicos, como a leptina derivada dos adipócitos, desempenham um papel permissivo na função reprodutora **(Cap. 415e)**. Estudos de pacientes com deficiência isolada de GnRH revelam que a ocorrência de mutações no gene do receptor acoplado à proteína G 54 (*GPR54*) (hoje conhecido como *KISS1R*) impede o início da puberdade. O ligante para esse receptor, a metastina, deriva do peptídeo parental, a kisspeptina-1 (*KISS1*), sendo um poderoso estimulante para a liberação de GnRH. Foi sugerido um papel potencial para a kisspeptina no início da puberdade pela suprarregulação das transcrições do *KISS1* e do *KISS1R* no hipotálamo por ocasião da puberdade. O *TAC3* e a dinorfina (*Dyn*), que parecem desempenhar um papel mais inibidor do que estimulador no controle do GnRH, são coexpressos com *KISS1* nos neurônios KNDy que se projetam para os neurônios de GnRH. Esse sistema está estreitamente envolvido na regulação da secreção de GnRH por *feedback* negativo do estrogênio.

ESTEROIDES OVARIANOS

As células produtoras de esteroides ovarianos não armazenam hormônios, mas os produzem em resposta ao LH e ao FSH durante o ciclo menstrual normal. A sequência de etapas e as enzimas envolvidas na síntese dos hormônios esteroides são semelhantes no ovário, na suprarrenal e nos testículos. Entretanto, as enzimas necessárias para catalisar etapas específicas são compartimentalizadas e podem não ser abundantes ou sequer estar presentes em todos os tipos de célula. Dentro do folículo ovariano em desenvolvimento, a síntese de estrogênio a partir do colesterol requer uma íntima integração entre as células da teca e as da granulosa – algumas vezes denominada *modelo de duas células para a esteroidogênese* **(Fig. 412.6)**. Os receptores de FSH estão confinados nas células da granulosa, enquanto os receptores de LH encontram-se restritos nas células da teca até os estágios avançados do desenvolvimento folicular, quando são também encontrados nas células da granulosa. As células da teca que circundam o folículo são altamente vascularizadas e utilizam o colesterol, derivado sobretudo das lipoproteínas circulantes, como o ponto de partida para a síntese de androstenediona e testosterona sob o controle do LH. A androstenediona e a testosterona são transferidas através da lâmina basal para as células da granulosa, que não recebem suprimento sanguíneo direto. As células da granulosa murais são particularmente ricas em aromatase e, sob o controle do FSH, produzem estradiol, o principal esteroide secretado pelo ovário na fase folicular e o estrogênio mais potente. A androstenediona e, em menor grau, a testosterona produzidas pelas células da teca também são secretadas no sangue periférico, onde podem ser convertidas em di-hidrotestosterona na pele e em estrogênios no tecido adiposo. As células intersticiais hilares do ovário são funcionalmente semelhantes às células de Leydig e também são capazes de secretar androgênios. Embora as células estromais proliferem em resposta aos androgênios (como ocorre na síndrome do ovário policístico [SOP]), elas não secretam androgênios.

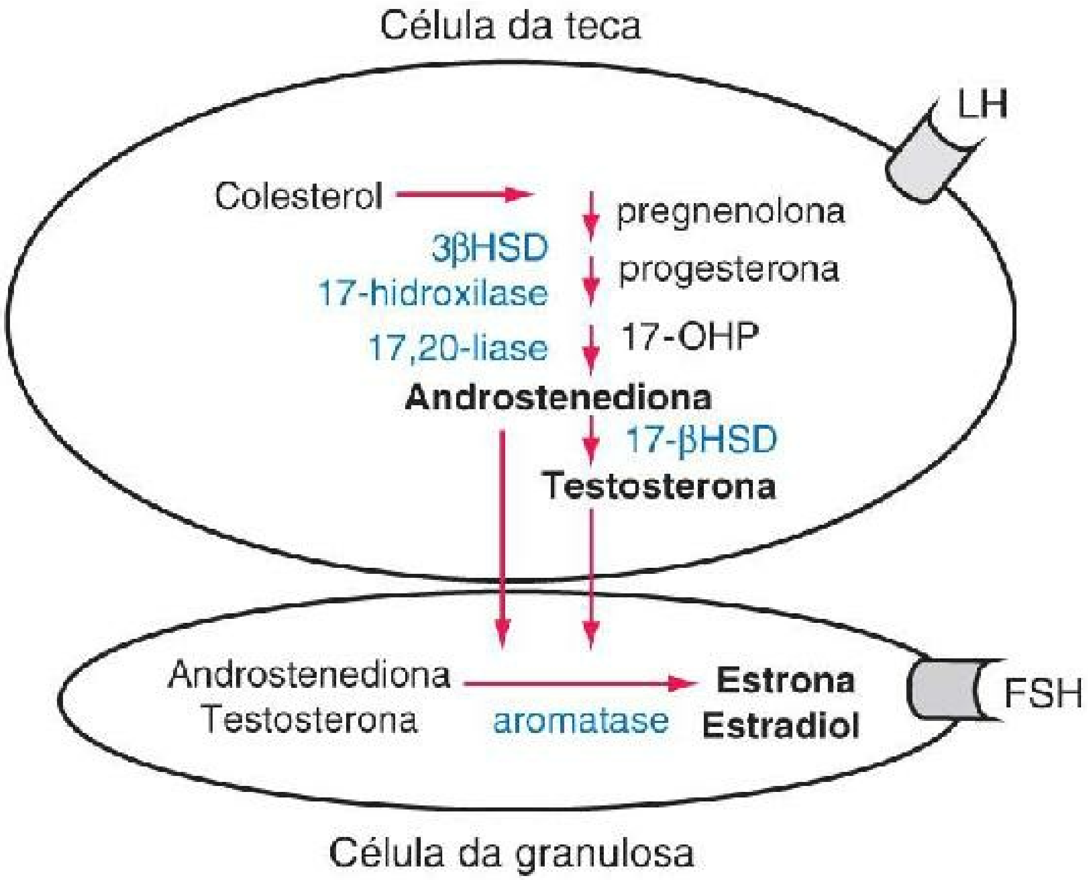
Célula da teca
LH
Colesterol
pregnenolona
3βHSD
progesterona
17-hidroxilase
17,20-liase
17-OHP
Androstenediona
17-βHSD
Testosterona
Androstenediona
Testosterona
aromatase
Estrona
Estradiol
FSH
Célula da granulosa

FIGURA 412.6 **A produção de estrogênios no ovário** requer a função cooperativa das células da teca e da granulosa sob o controle do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH). HSD, hidroxiesteroide desidrogenase; OHP, hidroxiprogesterona.

O desenvolvimento da rede capilar rica após a ruptura do folículo por ocasião da ovulação permite que grandes moléculas, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL), alcancem as células da granulosa luteinizadas e células luteínicas da teca. Como no folículo, ambos os tipos de células são necessários para a esteroidogênese no corpo lúteo. As grandes células da granulosa luteinizadas constituem a principal fonte de produção de progesterona, enquanto as células luteínicas da teca menores produzem a 17-hidroxiprogesterona, um substrato para a aromatização a estradiol pelas células da granulosa luteinizadas. O LH é essencial para a estrutura e a função normais do corpo lúteo. Como o LH e a gonadotrofina coriônica humana (hCG) ligam-se a um receptor comum, o papel do LH na sustentação do corpo lúteo pode ser substituído pela hCG nas primeiras 10 semanas após a concepção, e a hCG é comumente usada para suporte da fase lútea no tratamento da infertilidade.

Ações dos hormônios esteroides Tanto o estrogênio quanto a progesterona desempenham papéis de importância crítica na expressão das características sexuais secundárias nas mulheres **(Cap. 400e)**. O estrogênio promove o desenvolvimento de ductos na mama, enquanto a progesterona é responsável pelo desenvolvimento glandular. No trato reprodutor, os estrogênios criam um ambiente receptivo à fertilização, bem como apoiam a gestação e o parto por meio de alterações minuciosamente coordenadas no endométrio, no espessamento da mucosa vaginal, na diluição do muco cervical assim como do crescimento e das contrações do útero. A progesterona induz a uma atividade secretória no endométrio preparado pelo estrogênio, aumenta a viscosidade do muco cervical, e inibe as contrações uterinas. Os dois esteroides gonadais desempenham papéis essenciais nos controles da secreção de gonadotrofinas por *feedback* negativo e positivo. A progesterona também eleva a temperatura corporal basal e, por isso, tem sido usada na clínica como um marcador da ovulação.

A grande maioria dos estrogênios e androgênios circulantes é carreada no sangue ligada às proteínas carreadoras, que restringem sua difusão livre para o interior das células e prolongam sua depuração, funcionando como um reservatório. As proteínas de ligação de alta afinidade consistem na globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), que se liga aos androgênios com uma afinidade bem maior do que os estrogênios, e globulina ligadora dos corticosteroides (CBG), que também se liga à progesterona. As modulações nos níveis de proteínas de ligação induzidas por insulina, androgênios e estrogênios contribuem para os altos níveis de testosterona biodisponível na SOP e altos níveis circulantes de estrogênio e progesterona durante a gestação.

Os estrogênios atuam principalmente por meio da ligação aos receptores nucleares, os receptores de estrogênio (ER) α e β. Os coativadores da transcrição e correpressores modulam a ação do ER **(Cap. 400e)**. Ambos os subtipos de ER estão presentes no hipotálamo, na hipófise, no ovário e no trato reprodutor. Embora o ERα e o ERβ exibam alguma redundância funcional, existe também um alto grau de especificidade, em particular na expressão dentro dos tipos celulares. Por exemplo, o ERα funciona nas células da teca ovarianas, enquanto o ERβ é essencial à função das células da granulosa. Há também evidência favorável à sinalização iniciada pela membrana por parte do estrogênio. Mecanismos de sinalização semelhantes funcionam para a progesterona com evidência de regulação transcricional por meio das isoformas das proteínas A e B do receptor de progesterona (RP), assim como para uma sinalização de membrana rápida.

PEPTÍDEOS OVARIANOS

A inibina foi isolada inicialmente do líquido gonadal com base em sua capacidade de inibir de forma seletiva a secreção de FSH pelas células hipofisárias. É um heterodímero constituído por uma subunidade α e uma subunidade βA ou βB para formar a inibina A ou B, ambas secretadas pelo ovário. A ativina é um homodímero das subunidades β com a capacidade de estimular a síntese e secreção de FSH. As inibinas e ativinas são membros da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF-β) dos fatores de crescimento e diferenciação. Durante a purificação da inibina, foi descoberta a folistatina, uma proteína monomérica não relacionada que inibe a secreção de FSH. No interior da hipófise, a folistatina inibe indiretamente a secreção de FSH por meio da ligação e neutralização da ativina.

A inibina B é secretada pelas células da granulosa dos pequenos folículos antrais, enquanto a inibina A está presente nas células tanto da granulosa quanto da teca, sendo secretada pelos folículos dominantes. A inibina A está presente também nas células da granulosa luteinizadas e representa o principal produto secretório do corpo lúteo. A inibina B é secretada de modo constitutivo pelas células da granulosa e aumenta no soro junto com o recrutamento dos folículos secundários para o reservatório de folículos em crescimento ativo sob o controle do FSH. A inibina B tem sido usada clinicamente como marcador da reserva ovariana. A inibina B é um importante inibidor do FSH, independentemente do estradiol, durante o ciclo menstrual. Apesar de a ativina também ser secretada pelo ovário, o excesso de folistatina no soro, combinado com a sua ligação quase irreversível à ativina, torna improvável que a ativina ovariana desempenhe algum papel endócrino na regulação do FSH. Entretanto, há evidências de que a ativina desempenha um papel autócrino/parácrino no ovário, além de seu papel intra-hipofisário na modulação da produção de FSH.

O AMH (também conhecido como substância inibidora mülleriana) é importante na biologia ovariana, além da função da qual deriva o seu nome (i.e., promover a degeneração do sistema mülleriano durante a embriogênese no sexo masculino). O AMH é produzido pelas células da granulosa a partir dos pequenos folículos e, à semelhança da inibina B, constitui um marcador da reserva ovariana. O AMB inibe o recrutamento dos folículos primordiais no reservatório de folículos e opõe-se à estimulação da expressão da aromatase pelo FSH.

Acredita-se que a relaxina, que é produzida pelas células luteínicas da teca do corpo lúteo, desempenha um papel na decidualização do endométrio e na supressão da atividade contrátil do miométrio, ambas as quais são essenciais para o estabelecimento inicial da gestação.

INTEGRAÇÃO HORMONAL DO CICLO MENSTRUAL NORMAL

A sequência de mudanças responsáveis pela função reprodutora madura é coordenada por uma série de alças de *feedback* negativo e positivo, as quais alteram a secreção pulsátil de GnRH, a resposta hipofisária ao GnRH e a secreção relativa de LH e de

FSH do gonadotrofo. A frequência e a amplitude da secreção pulsátil de GnRH modulam diferencialmente a síntese e a secreção de LH e FSH, em que as frequências lentas favorecem a síntese de FSH, enquanto as amplitudes aumentadas favorecem a síntese de LH. A ativina é produzida tanto nos gonadotrofos hipofisários quanto nas células folículo-estreladas e estimula a síntese e a secreção do FSH. As inibinas funcionam como potentes antagonistas das ativinas por meio da sequestração dos receptores de ativina. Embora a inibina seja expressa na hipófise, a inibina gonadal constitui a principal fonte de inibição do FSH por *feedback*.

Na maior parte do ciclo, o sistema reprodutor funciona segundo uma modalidade endócrina clássica de *feedback* negativo. O estradiol e a progesterona inibem a secreção de GnRH, e as inibinas atuam na hipófise, inibindo seletivamente a síntese e a secreção de FSH **(Fig. 412.7)**. Esse controle do FSH por *feedback* negativo é de primordial importância para o desenvolvimento do único ovócito maduro que caracteriza a função reprodutora normal nas mulheres. Além desses controles por *feedback* negativo, o ciclo menstrual depende principalmente do *feedback* positivo induzido pelo estrogênio para produzir um pico de LH, essencial para a ovulação de um folículo maduro. O *feedback* negativo do estrogênio nas mulheres ocorre sobretudo no hipotálamo, com pequena contribuição da hipófise, enquanto o *feedback* positivo do estrogênio ocorre na hipófise, com a secreção hipotalâmica de GnRH desempenhando um papel permissivo.

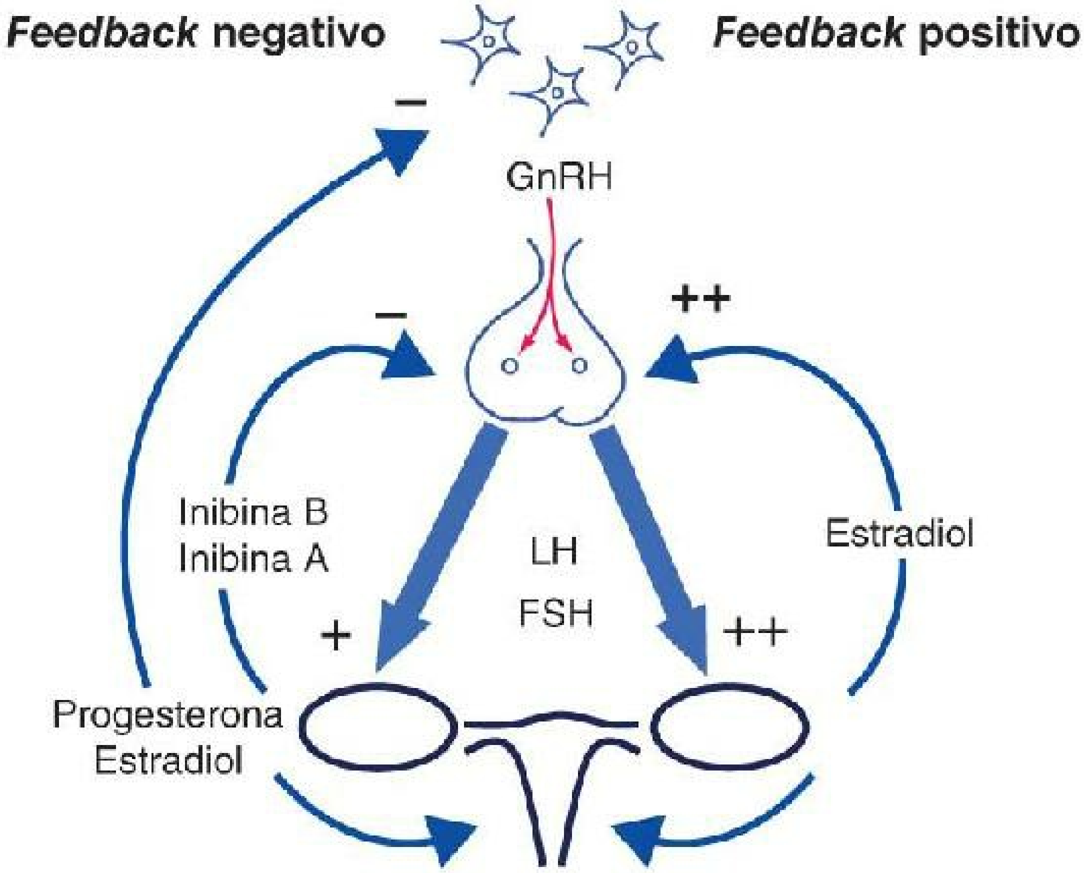

FIGURA 412.7 O sistema reprodutor nas mulheres depende criticamente do *feedback* negativo dos esteroides gonadais e da inibina para modular a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH), bem como do *feedback* positivo do estrogênio para gerar o pico pré-ovulatório de hormônio luteinizante (LH). GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas.

FASE FOLICULAR

A fase folicular caracteriza-se pelo recrutamento de um grupo de folículos secundários e pela seleção final de um folículo pré-ovulatório dominante (Fig. 412.8). A fase folicular começa, convencionalmente, no primeiro dia da menstruação. Entretanto, o recrutamento dos folículos é iniciado pela elevação do FSH que começa na fase lútea final, junto com a perda de *feedback* negativo dos esteroides gonadais e, provavelmente, da inibina A. O fato de que um aumento de 20 a 30% no FSH é adequado para o recrutamento folicular aponta para uma acentuada sensibilidade do reservatório de folículos em repouso ao FSH. A consequente proliferação das células da granulosa é responsável pelo aumento dos níveis de inibina B no início da fase folicular. A inibina B, em combinação com a elevação dos níveis de estradiol, e provavelmente a inibina A restringem a secreção de FSH durante esse período crítico, de modo que apenas um único folículo amadurece na maioria dos ciclos. O risco aumentado de gestação múltipla associada a níveis elevados de FSH característicos da idade materna avançada, ou à administração de gonadotrofina exógena no tratamento da infertilidade, atesta a importância da regulação do FSH por *feedback* negativo. Com o crescimento adicional do folículo dominante, o estradiol e a inibina A aumentam de modo exponencial, e o folículo adquire receptores de LH. Os níveis crescentes de estradiol são responsáveis pelas alterações proliferativas que ocorrem no endométrio. A elevação exponencial do estradiol resulta em *feedback* positivo sobre a hipófise, levando à geração de um pico de LH (e de um pico menor de FSH), desencadeando, assim, a ovulação e a luteinização das células da granulosa.

FASE LÚTEA

A fase lútea começa com a formação do corpo lúteo a partir do folículo que sofreu ruptura **(Fig. 412.8)**. A progesterona e a inibina A são produzidas pelas células da granulosa luteinizadas, que continuam aromatizando os precursores do androgênio derivados da teca, produzindo estradiol. As ações combinadas do estrogênio e da progesterona são responsáveis pelas alterações secretórias no endométrio necessárias à implantação. O corpo lúteo é estimulado pelo LH, mas possui um espectro de vida finito por causa da menor sensibilidade ao LH. A morte do corpo lúteo resulta em um declínio progressivo no suporte hormonal do endométrio. A inflamação ou hipoxia e isquemia locais resultam em alterações vasculares no endométrio que induzem à liberação de citocinas, morte celular e descamação do endométrio.

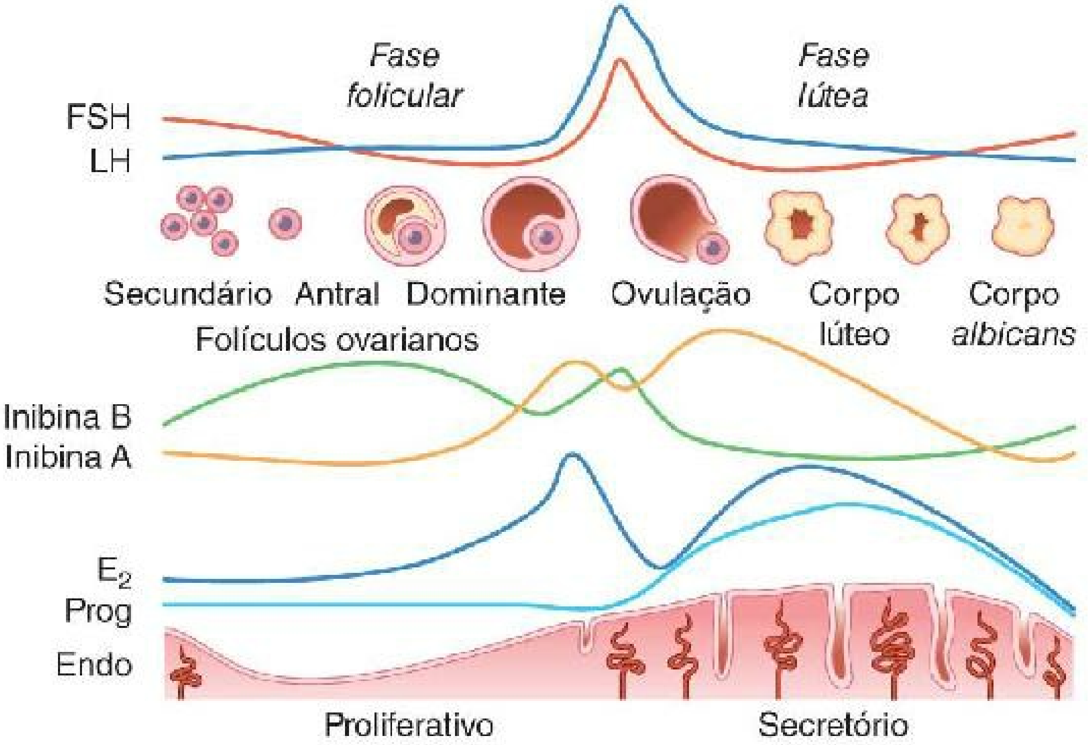
Fase folicular
Fase lútea
FSH
LH
Secundário
Antral
Dominante
Ovulação
Corpo lúteo
Corpo *albicans*
Folículos ovarianos
Inibina B
Inibina A
E_2
Prog
Endo
Proliferativo
Secretório

FIGURA 412.8 Relação entre as gonadotrofinas, o desenvolvimento do folículo, a secreção gonadal e as alterações endometriais durante o ciclo menstrual normal. E_2,

estradiol; Endo, endométrio; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; Prog, progesterona.

Se ocorrer concepção, a hCG produzida pelo trofoblasto liga-se aos receptores de LH existentes no corpo lúteo, mantendo a produção de hormônios esteroides e impedindo a involução do corpo lúteo. O corpo lúteo é essencial para a manutenção hormonal do endométrio durante as primeiras 6 a 10 semanas de gestação, até que essa função seja assumida pela placenta.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO OVARIANA

O sangramento menstrual deve tornar-se regular 2 a 4 anos após a menarca, apesar de os ciclos anovulatórios e irregulares serem comuns antes desse período. Para o restante da vida reprodutiva adulta, a duração do ciclo, contada a partir do primeiro dia da menstruação até o primeiro dia da menstruação subsequente, é de cerca de 28 dias, com uma variação de 25 a 35 dias. Entretanto, a variabilidade de ciclo para ciclo, em relação a determinada mulher, é de ± 2 dias. A duração da fase lútea é relativamente constante entre 12 e 14 dias nos ciclos normais; assim, a maior parte da variabilidade na duração do ciclo é devida a variações na fase folicular. A duração do sangramento menstrual nos ciclos ovulatórios varia entre 4 e 6 dias. Ocorre um encurtamento gradual da duração do ciclo com a idade, de forma que as mulheres com mais de 35 anos de idade possuem ciclos mais curtos do que durante seus anos reprodutivos mais jovens. Os ciclos anovulatórios aumentam à medida que as mulheres se aproximam da menopausa, e os padrões de sangramento podem ser erráticos.

As mulheres que relatam sangramento mensal regular com ciclos que não variam em mais de 4 dias em geral possuem ciclos ovulatórios, porém vários outros sinais clínicos podem ser usados para determinar a probabilidade de ovulação. Algumas mulheres experimentam *mittelschmerz,* descrita como desconforto pélvico na metade do ciclo, tendo como possível causa a rápida expansão do folículo dominante por ocasião da ovulação. Uma série de sintomas pré-menstruais extremamente incômodos, como distensão abdominal, hipersensibilidade mamária e vontade incontida de ingerir certos alimentos, ocorre com frequência vários dias antes da menstruação nos ciclos ovulatórios, porém sua ausência não pode ser utilizada como evidência de anovulação. Os métodos que podem ser usados para determinar se a ovulação é provável consistem em um nível sérico de progesterona > 5 ng/mL cerca de sete dias antes da menstruação esperada, elevação na temperatura corporal basal de 0,24°C na segunda metade do ciclo em função do efeito termorregulador da progesterona, ou identificação da oscilação urinária de LH utilizando *kits* que permitem prever a ovulação. Como a ovulação ocorre cerca de 36 horas após o pico de LH, pode ser útil determinar o LH urinário para estabelecer o momento apropriado para a relação sexual, de modo a coincidir com a ovulação.

A ultrassonografia pode ser usada para detectar o crescimento do antro cheio de líquido do folículo em desenvolvimento e determinar a proliferação endometrial em resposta aos crescentes níveis de estradiol na fase folicular, assim como a ecogenicidade característica do endométrio secretório da fase lútea.

PUBERDADE

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL EM MENINAS

O primeiro período menstrual (*menarca*) ocorre relativamente tarde na série de marcos desenvolvimentais que caracterizam o desenvolvimento puberal normal **(Quadro 412.1).** A menarca é precedida pelo aparecimento de pelos púbicos e, a seguir, axilares como resultado da maturação da zona reticular na suprarrenal e da maior secreção de androgênios suprarrenais, sobretudo desidroepiandrosterona (DHEA). O gatilho para a adrenarca continua sendo desconhecido, mas pode envolver aumentos no índice de massa corporal, assim como fatores *in utero* e neonatais. A menarca também é precedida pelo desenvolvimento das mamas (*telarca*). A mama é extremamente sensível aos níveis muito baixos de estrogênio que resultam da conversão periférica dos androgênios suprarrenais, bem como aos baixos níveis de estrogênios secretados pelo ovário no início da maturação puberal. O desenvolvimento das mamas precede o aparecimento dos pelos púbicos e axilares em cerca de 60% das meninas. O intervalo entre o início do desenvolvimento das mamas e a menarca é de cerca de dois anos. Houve um declínio gradual na idade da menarca no transcorrer do último século, atribuído, em grande parte, à melhora na nutrição, e observa-se uma relação entre a adiposidade e a maturação sexual mais precoce em meninas. Nos Estados Unidos, a menarca ocorre com uma média etária de 12,5 anos **(Quadro 412.1)**. Grande parte da variação no momento da puberdade é devida a fatores genéticos, com estimativas de predisposição hereditária de 50 a 80%. Tanto a adrenarca quanto a telarca ocorrem cerca de um ano mais cedo em meninas negras em comparação com meninas brancas, embora o momento da menarca possa diferir em apenas seis meses entre esses grupos étnicos.

QUADRO 412.1 **IDADE MÉDIA (ANOS) DOS MARCOS PUBERAIS EM MENINAS**

	Início do desenvolvimento das mamas/pelos púbicos	Idade de velocidade máxima de aumento da altura	Menarca	Desenvolvimento final das mamas/ pelos púbicos	Altura no adulto
Brancas	10,2	11,9	12,6	14,3	17,1
Negras	9,6	11,5	12	13,6	16,5

Fonte: De FM Biro et al: J Pediatr 148:234, 2006

Fonte: De FM Biro et al: J Pediatr 148:234, 2006.

Ocorrem também outras alterações hormonais importantes em combinação com a puberdade. Os níveis de hormônio do crescimento (GH) aumentam no início da puberdade, estimulados, em parte, pelos aumentos puberais na secreção de estrogênio. O GH aumenta o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1), que acelera o crescimento linear. O estirão do crescimento é, em geral, menos pronunciado nas meninas do que nos meninos, com velocidade máxima de crescimento de cerca de 7 cm/ano. O crescimento linear acaba sendo limitado pelo fechamento das epífises nos ossos longos como resultado da prolongada exposição ao estrogênio. A puberdade está associada também com ligeira resistência à insulina.

DISTÚRBIOS DA PUBERDADE

O diagnóstico diferencial da puberdade precoce e da puberdade tardia é semelhante em meninos **(Cap. 411)** e meninas. Contudo, existem diferenças no momento da puberdade normal e diferenças na frequência relativa de distúrbios específicos em meninas em comparação com meninos.

Puberdade precoce Tradicionalmente, a puberdade precoce tem sido definida como o desenvolvimento das características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade em meninas, com base nos dados de Marshall e Tanner em meninas britânicas estudadas na década de 1960. Estudos mais recentes levaram a recomendações de que as meninas sejam avaliadas para puberdade precoce se houver desenvolvimento das mamas ou presença de pelos púbicos com < 7 anos de idade para as meninas brancas ou < 6 anos para as meninas negras.

A puberdade precoce nas meninas é, com mais frequência, um fenômeno de mediação central **(Quadro 412.2)**, resultando da ativação precoce do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Caracteriza-se pela secreção pulsátil de LH (que inicialmente está associada ao sono profundo) e por um aumento da resposta do LH e do FSH ao GnRH exógeno (estimulação duas a três vezes maior) **(Quadro 412.3)**. A puberdade verdadeira caracteriza-se por um avanço na idade óssea de > 2 desvios-padrão, história recente de aceleração do crescimento e progressão das características sexuais secundárias. Nas meninas, a puberdade precoce de mediação central é idiopática em cerca de 85% dos casos; entretanto, é preciso considerar as causas neurogênicas. Foram relatadas mutações nos genes associados à deficiência de GnRH em um pequeno número de pacientes com puberdade precoce idiopática (*KISS, KISS1R, TAC3, TAC3R* e *DAX-1*), porém a sua frequência é insuficiente para justificar o seu uso no contexto clínico. Os agonistas do GnRH que induzem a dessensibilização hipofisária constituem a base do tratamento destinado a prevenir o fechamento epifisário prematuro e preservar a altura na condição de adulto, assim como a controlar as repercussões psicossociais da puberdade precoce.

QUADRO 412.2 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA PUBERDADE PRECOCE**

Central (dependente de GnRH)	Periférica (independente de GnRH)
Idiopática	Hiperplasia suprarrenal congênita
Tumores do SNC	Tumores produtores de estrogênios
Hamartomas	Tumores suprarrenais
Astrocitomas	Tumores ovarianos
Adenomiomas	Tumores produtores de gonadotrofinas/hCG
Gliomas	Exposição exógena ao estrogênio ou androgênio
Germinomas	Síndrome de McCune-Albright
Infecção do SNC	Síndrome de excesso de aromatase
Traumatismo cranioencefálico	
Iatrogênica	
Radiação	
Quimioterapia	
Cirúrgica	
Malformação do SNC	
Cistos aracnóideos ou suprasselares	
Displasia septo-óptica	
Hidrocefalia	

Abreviações: GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; hCG, gonadotrofina coriônica humana; SNC, sistema nervoso central.

QUADRO 412.3 **AVALIAÇÃO DA PUBERDADE PRECOCE E TARDIA**

	Precoce	Tardia
Testes de rastreamento iniciais		
Anamnese e exame físico	X	X
Avaliação da velocidade de crescimento	X	X
Idade óssea	X	X
LH, FSH	X	X
Estradiol, testosterona	X	X
DHEAS	X	X
17-hidroxiprogesterona	X	
TSH, T_4	X	X
Hemograma completo		X
Velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa		X
Eletrólitos, função renal		X
Enzimas hepáticas		X
IGF-I, IGFBP-3		X
Exame de urina		X
Testes secundários		
Ultrassonografia pélvica	X	X
RM de crânio	X	X
β-hCG	X	

Teste de estimulação com GnRH/agonista	X	X
Teste de estimulação com ACTH	X	
Painel para doença inflamatória intestinal	X	X
Painel para doença celíaca		X
Prolactina		X
Cariótipo		X

Abreviações: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona; FSH, hormônio folículo-estimulante; hCG, gonadotrofina coriônica humana; IGF-I, fator do crescimento semelhante à insulina tipo I; IGFBP-3; proteína de ligação ao IGF 3; LH, hormônio luteinizante; RM, ressonância magnética; TSH, hormônio estimulante da tireoide; T_4, tiroxina.

A puberdade precoce de mediação periférica não envolve a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e se caracteriza por gonadotrofinas suprimidas na presença de estradiol elevado. O manejo da puberdade precoce periférica envolve o tratamento do distúrbio subjacente **(Quadro 412.2)** e a limitação dos efeitos dos esteroides gonadais com o uso de inibidores da aromatase, inibidores da esteroidogênese e bloqueadores de ER. É importante estar ciente de que a puberdade precoce central pode manifestar-se também em meninas cuja precocidade representava inicialmente um fenômeno de mediação periférica, como ocorre na síndrome de McCune-Albright e na hiperplasia suprarrenal congênita.

Formas incompletas e intermitentes de puberdade precoce também podem ocorrer. Por exemplo, o desenvolvimento prematuro das mamas pode ser verificado em meninas antes dos 2 anos de idade, sem nenhuma progressão adicional nem qualquer avanço significativo na idade óssea, produção de androgênios ou comprometimento da altura. A adrenarca prematura também pode ocorrer na ausência de desenvolvimento puberal progressivo, mas deve ser diferenciada da hiperplasia suprarrenal congênita de início tardio e dos tumores secretores de androgênio, caso em que pode ser denominada *precocidade heterossexual*. A adrenarca prematura pode estar associada à obesidade, à hiperinsulinemia e à subsequente predisposição à SOP.

Puberdade tardia A puberdade tardia **(Quadro 412.4)** é definida pela ausência de características sexuais secundárias em torno dos 13 anos nas meninas. As considerações diagnósticas são muito semelhantes àquelas da amenorreia primária **(Cap. 69)**. Entre 25 e 40% dos casos de puberdade tardia em meninas são de origem ovariana, sendo a síndrome de Turner responsável pela maioria desses casos. O hipogonadismo hipogonadotrófico funcional abrange diversas etiologias, como doenças sistêmicas, incluindo doença celíaca e doença renal crônica, bem como endocrinopatias, como diabetes e hipotireoidismo. Além disso, as meninas parecem ser particularmente suscetíveis aos efeitos adversos da diminuição do equilíbrio energético em consequência de exercício, dieta e/ou transtornos alimentares. Em conjunto, essas condições reversíveis são responsáveis por cerca de 25% dos casos de puberdade tardia em meninas. O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito em meninas ou meninos pode ser causado por mutações em vários genes diferentes ou em combinações de genes **(Fig. 412.4, Cap. 411, Quadro 411.2)**. Em torno de 50% das meninas com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito, com ou sem anosmia, apresentam história de algum grau de desenvolvimento das mamas, e 10% relatam um a dois episódios de sangramento vaginal. Estudos realizados em famílias sugerem que os genes identificados em associação à ausência de puberdade também podem causar puberdade tardia, e relatos recentes também sugeriram que uma suscetibilidade genética aos estresses ambientais, como dieta e exercício, pode ser responsável por pelo menos alguns casos de amenorreia hipotalâmica funcional. Embora as causas neuroanatômicas de puberdade tardia sejam consideravelmente menos comuns em meninas do que em meninos, é sempre importante excluí-las na presença de hipogonadismo hipogonadotrófico.

QUADRO 412.4 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PUBERDADE TARDIA**

Hipergonadotrófica

- Ovariana
  - Síndrome de Turner
  - Disgenesia gonadal
  - Quimioterapia/radioterapia
  - Galactosemia
  - Ooforite autoimune
  - Hiperplasia lipoide congênita
- Anormalidades das enzimas esteroidogênicas
  - Deficiência de 17α-hidroxilase
  - Deficiência de aromatase
- Mutações da gonadotrofina/receptor
  - *FSHβ, LHR, FSHR*
- Síndrome de resistência aos androgênios

Hipogonadotrófica

- Genética
  - Síndromes hipotalâmicas
    - Leptina/receptor de leptina
    - *HESX1* (displasia septo-óptica)
    - *PC1* (pró-hormônio convertase)
  - HHI e síndrome de Kallmann
    - *KAL1, FGF8, FGFR1, NSMF, PROK2, PROKR2, KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, GnRH1, GnRHR, SEMA3A, HS6ST1, WDR11, CHD7*
  - Anormalidades do desenvolvimento/função da hipófise
  - *PROP1*
- Tumores/distúrbios infiltrativos do SNC
  - Craniofaringioma
  - Astrocitoma, germinoma, glioma
  - Prolactinomas, outros tumores hipofisários
  - Histiocitose X
- Quimioterapia/radioterapia
- Funcional
  - Doenças crônicas

Desnutrição
Exercício excessivo
Transtornos alimentares

Abreviações: C*HD7*, proteína de ligação de cromodomínio-helicase-DNA 7; *FGF8*, fator de crescimento dos fibroblastos 8; *FGFR1*, receptor do fator de crescimento dos fibroblastos 1; *FSH*β, cadeia β do hormônio folículo-estimulante; *FSHR*, receptor de FSH; *GNRHR*, receptor do hormônio liberador das gonadotrofinas; *HESX1*, homeoboxe, célula-tronco embrionária expresso 1; *HS6ST1*, sulfato de heparina 6-O sulfotransferase 1; HHI, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático; KAL, Kallmann; *KISS1*, kisspeptina 1; *KISSR1*, receptor de KISS1; *LHR*, receptor do hormônio luteinizante; *NSMF*, receptor de NMDA, sinalização sinaptonuclear e fator de migração neuronal; *PROK2*, procineticina 2; *PROKR2*, receptor de procineticina 2; *PROP1*, *prophet* de Pit1, fator de transcrição de homeodomínio semelhante a pareado; *SEMA3A*, semaforina-3A; SNC, sistema nervoso central; *WDR11*, proteína contendo a repetição WD11.

413

Menopausa e terapia hormonal pós-menopausa

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

A menopausa é a cessação permanente da menstruação devido à perda da função folicular ovariana. É diagnosticada de modo retrospectivo depois de 12 meses de amenorreia. A média etária da menopausa é de 51 anos entre as mulheres norte-americanas. *Perimenopausa* refere-se ao período que precede a menopausa, quando a fertilidade declina e a irregularidade dos ciclos menstruais aumenta, até o primeiro ano após a parada das menstruações. O início da perimenopausa precede as menstruações finais em 2 a 8 anos, com duração média de quatro anos. O fumo acelera a transição menopáusica em dois anos.

Embora as transições da peri e da pós-menopausa compartilhem muitos sintomas, a fisiologia e o manejo clínico das duas diferem. As pequenas doses de contraceptivos orais passaram a constituir a base da terapia na perimenopausa, enquanto a terapia hormonal (TH) pós-menopausa tem sido um método comum para o alívio dos sintomas depois que a menstruação cessa.

PERIMENOPAUSA

FISIOLOGIA

A massa ovariana e a fertilidade declinam de forma acentuada depois dos 35 anos de idade, e ainda mais bruscamente durante a perimenopausa; a depleção dos folículos primários, um processo que começa antes do nascimento, ocorre de maneira uniforme até a menopausa **(Cap. 412)**. Na perimenopausa, observa-se uma redução significativa nos intervalos intermenstruais (geralmente em três dias) em consequência de uma fase folicular acelerada. Os níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) aumentam devido à foliculogênese alterada e redução da secreção de inibina. Diferente dos níveis consistentemente altos de FSH e baixos de estradiol, observados na menopausa, a perimenopausa caracteriza-se por níveis hormonais “irregularmente irregulares”. A maior propensão a ciclos anovulatórios pode produzir um ambiente hiperestrogênico e hipoprogestagênico que pode ser responsável pela maior incidência de hiperplasia endometrial ou carcinoma, pólipos uterinos e leiomiomas observada entre as mulheres em idade perimenopáusica. Os níveis séricos médios de alguns hormônios ovarianos e hipofisários, selecionados durante a transição menopáusica, são mostrados na **Figura**

413.1. Com a transição para a menopausa, os níveis de estradiol caem de modo acentuado, enquanto os níveis de estrona são relativamente preservados, um padrão que reflete a aromatização periférica dos androgênios suprarrenais e ovarianos. Os níveis de FSH aumentam mais do que os do hormônio luteinizante, presumivelmente devido à perda da inibina, bem como ao *feedback* estrogênico.

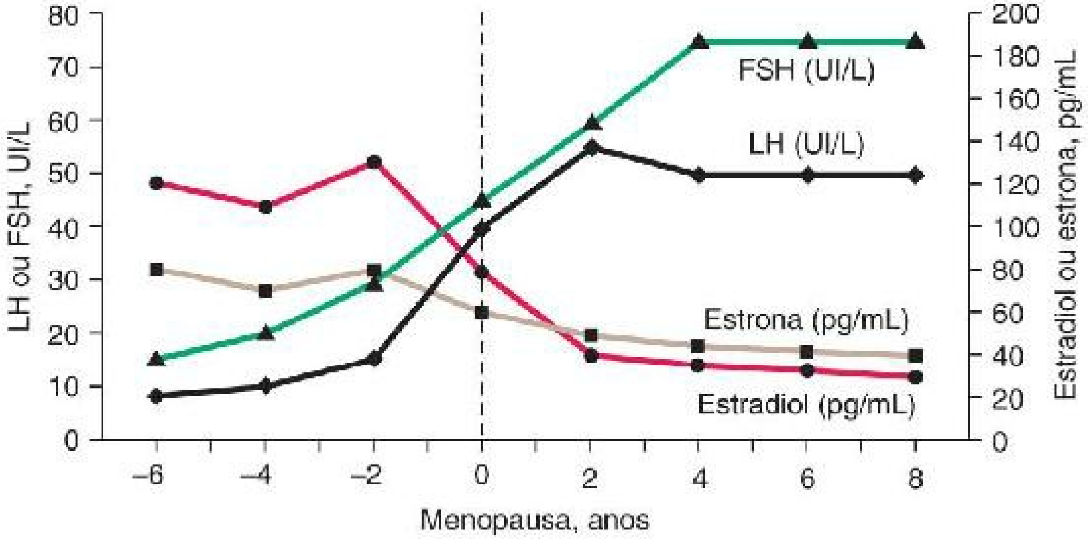

FIGURA 413.1 Níveis séricos médios dos hormônios ovarianos e hipofisários durante a transição menopáusica. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante. *(De JL Shifren, I Schiff: J Womens Health Gend Based Med 9 Suppl 1:S3, 2000.)*

EXAMES DIAGNÓSTICOS

A classificação do Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW+10) fornece uma estrutura abrangente para a avaliação clínica do envelhecimento ovariano. Como mostra a **Figura 413.2**, as características do ciclo menstrual constituem os principais critérios para caracterizar a transição da menopausa, em que as determinações dos biomarcadores servem de critérios de apoio. Por causa de sua enorme variabilidade intraindividual, os níveis de FSH e estradiol são indicadores diagnósticos imperfeitos da perimenopausa nas mulheres que continuam menstruando. Entretanto, um nível de FSH consistentemente baixo no início da fase folicular (dias 2 a 5) do ciclo menstrual não sustenta um diagnóstico de perimenopausa, enquanto níveis > 25 UI/L em uma amostra de sangue aleatória são característicos da transição final da menopausa. A determinação do FSH também pode ajudar na avaliação da fertilidade; níveis de < 20 UI/L, de 20 a <30 UI/L e de ≥ 30 UI/L medidos no dia 3 do ciclo indicam, respectivamente, uma probabilidade boa, razoável e pequena de engravidar. O hormônio antimülleriano e a inibina B também podem ser úteis para avaliar o envelhecimento reprodutivo.

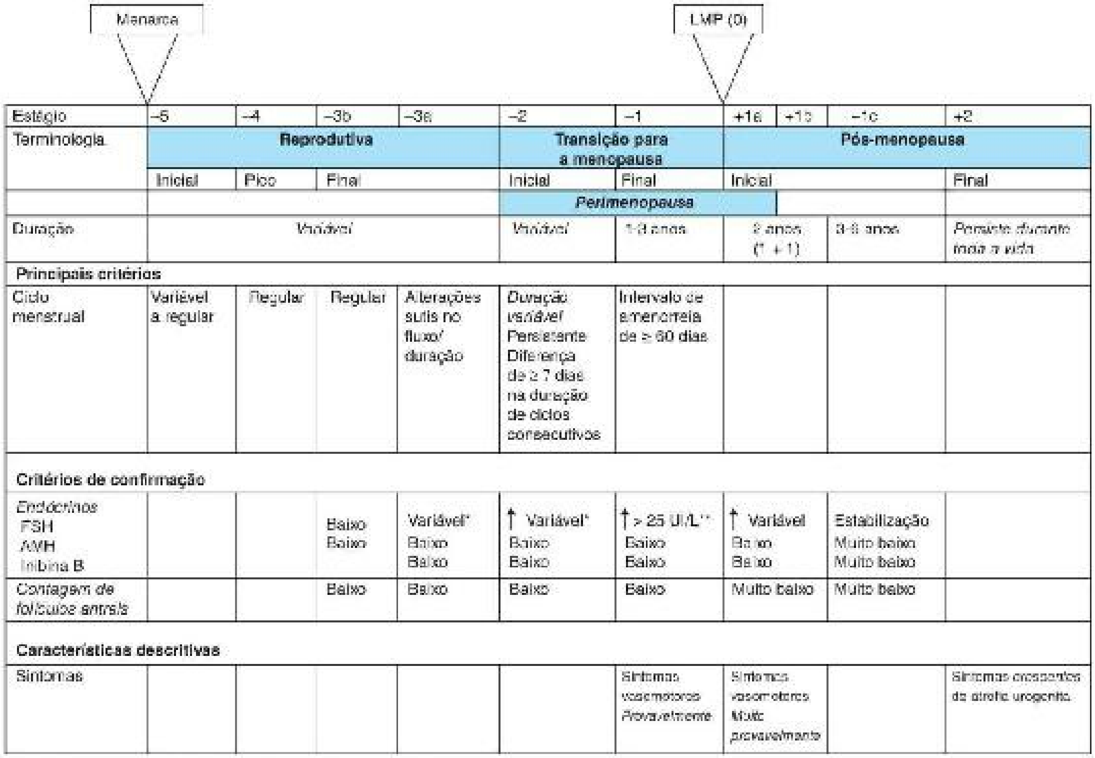

Menarca
LMP (0)

Estágio	−5	−4	−3b	−3a	−2	−1	+1a	+1b	−1c	+2
Terminologia	**Reprodutiva**				**Transição para a menopausa**		**Pós-menopausa**			
	Inicial	Pico	Final		Inicial	Final	Inicial			Final
					Perimenopausa					
Duração	*Variável*				*Variável*	1-3 anos	2 anos (1 + 1)		3-6 anos	*Persiste durante toda a vida*
Principais critérios										
Ciclo menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Alterações sutis no fluxo/ duração	*Duração variável* Persistente Diferença de ≥ 7 dias na duração de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorreia de ≥ 60 dias				
Critérios de confirmação										
Endócrinos FSH AMH Inibina B			 Baixo Baixo	Variável* Baixo Baixo	↑ Variável* Baixo Baixo	↑ > 25 UI/L** Baixo Baixo	↑ Variável Baixo Baixo		Estabilização Muito baixo Muito baixo	
Contagem de folículos antrais			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo		Muito baixo	
Características descritivas										
Sintomas						Sintomas vasomotores *Provavelmente*	Sintomas vasomotores *Muito provavelmente*			Sintomas crescentes de atrofia urogenital

*Coleta de sangue nos dias 2 a 5 do ciclo ↑ = níveis elevados.
**Nível aproximado esperado com base em ensaios que utilizam o padrão hipofisário internacional atual.

FIGURA 413.2 O sistema de estadiamento do Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW +10) para o envelhecimento reprodutivo nas mulheres. AMH, hormônio antimülleriano; FSH, hormônio folículo-estimulante; LMP, último período menstrual. *(De SD Harlow et al: Menopause 14:387, 2012. Reproduzida com autorização.)*

SINTOMAS

É difícil determinar se os sintomas que surgem na meia-idade são devidos à senescência ovariana ou a outras alterações relacionadas com a idade. Existe forte evidência de que a transição menopáusica pode causar ondas de calor, suores noturnos, sangramento irregular e ressecamento vaginal, assim como evidência moderada de que pode causar distúrbios do sono em algumas mulheres. Há evidência inconclusiva ou insuficiente de que o envelhecimento ovariano é uma importante causa de oscilações do humor, depressão, memória ou concentração alteradas, sintomas somáticos, incontinência urinária ou disfunção sexual. Em um estudo norte-americano, quase 60% das mulheres relatavam ondas de calor nos dois anos que precediam suas menstruações finais. Intensidade, duração, frequência e efeitos dos sintomas sobre a qualidade de vida são altamente variáveis.

TRATAMENTO PERIMENOPAUSA

TERAPIA PERIMENOPAUSA

Para as mulheres com menstruações irregulares ou excessivamente abundantes ou com sintomas relacionados a hormônios que prejudicam a qualidade de vida, os contraceptivos orais, combinados em pequenas doses, constituem a base da terapia. As doses estáticas de estrogênio e progestina (p. ex., 20 μg de etinil estradiol e 1 mg de acetato de noretindrona diariamente durante 21 dias a cada mês) podem eliminar os sintomas vasomotores e restaurar os ciclos regulares. Os contraceptivos orais proporcionam outros benefícios, como proteção contra os cânceres ovarianos e endometriais, assim como maior densidade óssea, apesar de não ter ficado claro se o uso durante a perimenopausa reduz o risco de fratura nas fases subsequentes da vida. Além disso, o benefício contraceptivo é importante, tendo em vista que a taxa de gestação não intencional entre as mulheres em sua quinta década de vida compete com a das adolescentes. As contraindicações ao uso de contraceptivos orais incluem tabagismo, doença hepática, história de tromboembolismo ou doença cardiovascular, câncer de mama ou sangramento vaginal inexplicável. As formulações que contêm apenas progestina (p. ex., 0,35 mg de noretindrona diariamente) ou injeções de medroxiprogesterona (Depo-Provera) (p. ex., 150 mg intramuscular [IM], a cada três meses) podem proporcionar uma alternativa ao tratamento da menorragia perimenopáusica nas mulheres que fumam ou que têm fatores de risco cardiovasculares. As progestinas não regularizam os ciclos nem reduzem o número de dias com sangramento, mas conseguem reduzir o volume do fluxo menstrual.

As estratégias não hormonais destinadas a reduzir o fluxo menstrual incluem o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides, como o ácido mefenâmico (dose inicial de 500 mg no início das menstruações, a seguir 250 mg quatro vezes ao dia, durante 2 a 3 dias) ou, quando as abordagens clínicas falham, a ablação endometrial. É importante observar que a menorragia torna necessária uma avaliação destinada a excluir a presença de distúrbios uterinos. A ultrassonografia (US) transvaginal com realce por solução salina é útil para identificar leiomiomas ou pólipos, enquanto a aspiração endometrial consegue identificar alterações hiperplásicas.

TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA

Para as mulheres sexualmente ativas que utilizam hormônios contraceptivos a fim de eliminar os sintomas da perimenopausa, deve-se avaliar caso a caso a questão de quando e se convém mudar para a terapia hormonal (TH). As doses de estrogênio e progestogênio (tanto as progestinas sintéticas quanto as formas naturais de progesterona) na TH são mais baixas do que as adotadas nos contraceptivos orais, e não foi possível documentar que sejam capazes de evitar a gravidez. A ausência por um ano de menstruações espontâneas indica, de forma confiável, a parada da ovulação, porém não será possível determinar o padrão menstrual natural enquanto a mulher estiver tomando contraceptivo oral. As mulheres que desejam mudar para um método de barreira de contracepção devem fazê-lo; se as menstruações ocorrem espontaneamente, o contraceptivo oral pode ser reiniciado. A média etária das menstruações finais entre as parentes pode funcionar como um guia para o período no qual deve ser iniciado esse processo, que pode ser repetido a cada ano até que a menopausa tenha ocorrido.

MENOPAUSA E TERAPIA HORMONAL PÓS-MENOPAUSA

Uma das decisões de assistência de saúde mais complexas com que se deparam as mulheres é definir se devem utilizar a TH pós-menopausa. Tendo sido prescrita no passado principalmente para aliviar os sintomas vasomotores, a TH foi promovida como uma estratégia destinada a prevenir vários distúrbios acelerados após a menopausa, como osteoporose e doença cardiovascular. Em 2000, quase 40% das mulheres na pós-menopausa com 50 a 74 anos de idade nos Estados Unidos haviam utilizado a TH. Tal utilização generalizada ocorreu apesar da escassez de dados conclusivos, até recentemente, acerca das consequências dessa terapia para a saúde. Apesar de muitas mulheres confiarem em seus provedores de assistência de saúde para uma resposta definitiva acerca da questão de se devem ou não utilizar hormônios pós-menopausa, o equilíbrio entre os benefícios e os riscos para determinada paciente é desafiador.

Estudos observacionais sugerem que a TH previne doenças crônicas cardiovasculares e de outra natureza, mas os aparentes benefícios podem resultar, pelo menos em parte, de diferenças entre as mulheres que decidem tomar os hormônios pós-menopausa e as que decidem o contrário. As que escolhem a TH costumam ser mais sadias, ter maior acesso aos cuidados médicos, apresentar maior adesão aos tratamentos prescritos e manter um estilo de vida com maior potencial de promover a saúde. Os ensaios randomizados, que eliminam esses fatores intercorrentes, nem sempre confirmaram os benefícios constatados nos estudos observacionais. Na verdade, o maior ensaio sobre a TH realizado até agora, a Women’s Health Initiative (WHI), que examinou mais de 27.000 mulheres na pós-menopausa com 50 a 79 anos de idade (média de 63 anos), por um período médio de 5 a 7 anos, foi interrompido precocemente por causa de uma relação risco-benefício global desfavorável no braço com estrogênio-progestina e risco excessivo de acidente vascular encefálico (AVE) que não era contrabalançado por menor risco de doença arterial coronariana (DAC) no braço apenas com estrogênio.

O resumo adiante oferece um guia para a tomada de decisões com base em uma síntese das evidências atualmente disponíveis. A prevenção da doença cardiovascular é eliminada da equação em razão da falta de evidência desses benefícios nos recentes ensaios clínicos randomizados.

BENEFÍCIOS E RISCOS DA TERAPIA HORMONAL PÓS-MENOPAUSA

Ver Quadro 413.1.

QUADRO 413.1 BENEFÍCIOS E RISCOS DA TERAPIA HORMONAL PÓS-MENOPAUSA NA POPULAÇÃO GERAL DO ESTUDO DE MULHERES DE 50 A 79 ANOS DE IDADE NA FASE DE INTERVENÇÃO DOS WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (WHI) ESTROGEN-PROGESTIN AND ESTROGEN-ALONE TRIALS[a]

		Estrogênio-progestina		Estrogênio isoladamente	
Prognóstico	**Efeito**	**Risco ou benefício relativo**	**Risco ou benefício absoluto[b]**	**Risco ou benefício relativo**	**Risco ou benefício absoluto[b]**
Benefícios definidos					
Sintomas de menopausa	Melhora definida	Redução de 65 a 90% do risco[c]		Redução de 65 a 90% do risco[c]	
Osteoporose	Aumento definido na densidade mineral óssea e redução no risco de fratura	Redução de 33% no risco de fratura de quadril	6 casos a menos (11 vs. 17) de fratura de quadril	Redução de 33% no risco de fratura de quadril	6 casos a menos (13 vs. 19) de fratura de quadril
Riscos definidos[h]					
Câncer endometrial	Aumento definido no risco com estrogênio isoladamente (ver abaixo para estrogênio-progestina)	Ver abaixo	Ver abaixo		4,6 casos a mais (estudos observacionais)
Embolia pulmonar	Aumento definido no risco	Aumento de 98% no risco	9 casos a mais (18 vs. 9)	Aumento de 35% no risco (n.s.)	4 casos a mais (14 vs. 10)
Trombose venosa profunda	Aumento definido no risco	Aumento de 87% no risco	11,5 casos a mais (25 vs. 14)	Aumento de 48% no risco	7,5 casos a mais (23 vs. 15)
Câncer de mama	Aumento definido no risco com uso em longo prazo (≥ 5 anos) de estrogênio-progestina	Aumento de 24% no risco	8,5 casos a mais (43 vs. 35)	Redução de 21% no risco (n.s.)	7 casos a menos (28 vs. 35)
Doença na vesícula biliar	Aumento definido no risco	Aumento de 57% no risco	47 casos a mais (131 vs. 84)	Aumento de 55% no risco	58 casos a mais (164 vs. 106)
Riscos e benefícios prováveis ou incertos[h]					

Doença arterial coronariana (DAC)[d]	Provável aumento no risco entre as mulheres mais velhas e aquelas que já passaram pela menopausa há muitos anos; possível redução no risco ou nenhum efeito em mulheres mais jovens ou naquelas que passaram recentemente pela menopausa[e]	Aumento de 18% no risco (n.s.)	6 casos a mais (41 vs. 35)	Nenhum aumento no risco	Nenhuma diferença no risco
Infarto do miocárdio	Interação significativa do grupo etário para estrogênio isoladamente, com risco reduzido em mulheres mais jovens – mas não naquelas de mais idade (*p* para tendência pela idade = 0,02)	Aumento de 24% no risco (n.s.)	6 casos a mais (35 vs. 29)	Nenhum aumento no risco[e]	Nenhuma diferença no risco[e]
Acidente vascular encefálico (AVE)	Provável aumento no risco	Aumento de 37% no risco	9 casos a mais (33 vs. 24)	Aumento de 35% no risco	11 casos a mais (45 vs. 34)
Câncer ovariano	Provável aumento no risco com o uso em longo prazo (≥5 anos)	Aumento de 41% no risco (n.s.)	1 caso a mais (5 vs. 4)	Não disponível	Não disponível
Câncer endometrial	Provável diminuição no risco com estrogênio-progestina durante o acompanhamento em longo prazo (ver anteriormente para estrogênio isoladamente)	Redução de 33% no risco[f]	3 casos a menos (7 vs. 10)	Ver acima	Ver acima
Incontinência urinária	Provável aumento no risco	Aumento de 49% no risco	549 casos a mais (1.661 vs. 1.112)	Aumento de 61% no risco	852 casos a mais (2.255 vs. 1.403)
Câncer colorretal	Provável redução do risco com estrogênio-progestina; possível aumento do risco em mulheres idosas com estrogênio isoladamente (*p* para a tendência de acordo com a idade = 0,02 para estrogênio isoladamente)	Redução de 38% no risco	6,5 casos a menos (10 vs. 17)	Nenhum aumento ou redução no risco[e]	Nenhuma diferença no risco[e]
Diabetes tipo 2	Provável redução no risco	Redução de 19% no risco	16 casos a menos (72 vs. 88)	Redução de 14% no risco	21 casos a menos (134 vs. 155)
Demência (idade ≥ 65)	Aumento no risco em mulheres idosas (porém dados inconsistentes de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados)	Aumento de 101% no risco	23 casos a mais (46 vs. 23)	Aumento de 47% no risco (n.s.)	15 casos a mais (44 vs. 29)
Mortalidade total	Possível aumento do risco entre mulheres idosas e aquelas que já passaram pela menopausa há muitos anos; possível redução do risco ou nenhum efeito em mulheres mais jovens ou naquelas que passaram recentemente pela menopausa (*p* para a	Nenhum aumento no risco	Nenhuma diferença no risco	Nenhum aumento no risco[e]	Nenhuma diferença no risco[e]

	tendência relacionada com a idade < 0,05 para ambos os ensaios clínicos combinados)				
Índice global[g]	Provável aumento do risco ou nenhum efeito entre mulheres idosas e aquelas que já passaram pela menopausa há muitos anos; possível redução do risco ou nenhum efeito em mulheres mais jovens ou naquelas que passaram recentemente pela menopausa (*p* para a tendência relacionada com a idade = 0,02 para estrogênio isoladamente)	Aumento de 12% no risco	20,5 casos a mais (189 vs. 168)	Nenhum aumento no risco[e]	Nenhuma diferença no risco[e]

[a] O braço estrogênio-progestina da WHI analisou o uso de estrogênio equino conjugado (0,625 mg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) *versus* placebo durante 5,6 anos. O braço estrogênio isoladamente da WHI avaliou o uso de estrogênio equino conjugado (0,625 mg/dia) *versus* placebo durante 7,1 anos. [b] Número de casos por 10.000 mulheres por ano. [c] A WHI não foi planejada para avaliar o efeito da TH sobre os sintomas da menopausa. Dados de outros ensaios clínicos randomizados sugerem que a TH diminui o risco para sintomas menopáusicos em 65 a 90%. [d] *A doença arterial coronariana* é definida como a ocorrência de infarto do miocárdio não fatal ou morte coronariana. [e] Houve uma interação significativa com base na idade, isto é, a associação entre a TH e o desfecho especificado foi diferente em mulheres mais jovens e mulheres idosas. [f] Esta é a redução do risco que foi observada durante um período de acompanhamento cumulativo de 12 anos (5,6 anos de tratamento mais 6,8 anos de observação pós-intervenção). [g] O *índice global* é um desfecho composto que representa o primeiro evento de cada participante entre os seguintes: DAC, AVE, embolia pulmonar, câncer de mama, câncer colorretal, câncer endometrial (braço estrogênio-progestina isoladamente), fratura de quadril e morte. Como os participantes podem apresentar mais de um tipo de evento, o índice global não pode ser deduzido por uma simples soma dos eventos componentes. [h] Inclui alguns desfechos em que os resultados foram divergentes entre o braço estrogênio-progestina e o braço estrogênio isoladamente.

Abreviação: n.s., não significativo estatisticamente.

Fonte: Dados de JE Manson et al: JAMA 310:1353, 2013.

Benefícios definidos • ***SINTOMAS DA MENOPAUSA*** Evidências incontestáveis, incluindo dados de ensaios clínicos randomizados, indicam que a terapia estrogênica é altamente eficaz no controle dos sintomas vasomotores e geniturinários. As abordagens alternativas, incluindo o uso de antidepressivos (como paroxetina, 7,5 mg/dia; ou venlafaxina, 75 a 150 mg/dia), gabapentina (300 a 900 mg/dia), clonidina (0,1 a 0,2 mg/dia) ou vitamina E (400 a 800 UI/dia) ou o consumo de produtos derivados da soja ou outros fitoestrogênios, também podem aliviar os sintomas vasomotores, apesar de serem menos efetivas do que a TH. A paroxetina é o único fármaco não hormonal aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento dos sintomas vasomotores. O bazedoxifeno, um agonista/antagonista do estrogênio, em associação com estrogênios conjugados, também recebeu aprovação para o controle dos sintomas vasomotores. Para os sintomas geniturinários, a eficácia do estrogênio vaginal assemelha-se àquela do estrogênio oral ou transdérmico; o ospemifeno oral é outra opção.

OSTEOPOROSE **(Ver também Cap. 425.)**

Densidade óssea Ao reduzir as velocidades de renovação e reabsorção ósseas, o estrogênio torna mais lenta a perda óssea relacionada com a idade experimentada pela maioria das mulheres na pós-menopausa. Mais de 50 ensaios clínicos randomizados demonstraram que a terapia com estrogênio na pós-menopausa, com ou sem progestogênio, aumenta rapidamente a densidade mineral óssea em 4 a 6% na coluna vertebral e em 2 a 3% no quadril, sendo esses aumentos mantidos durante o tratamento.

Fraturas Os dados dos estudos observacionais indicam um risco 50 a 80% mais baixo de fratura vertebral e 25 a 30% mais baixo de fraturas de quadril, punho e outras fraturas periféricas entre as atuais usuárias de estrogênio; o acréscimo de um progestogênio não parece modificar esse benefício. Na WHI, um período de 5 a 7 anos de terapia combinada com estrogênio-progestina ou apenas com estrogênio esteve associado a uma redução de 30 a 40% nas fraturas de quadril e a um total 20 a 30% mais baixo de fraturas entre uma população não selecionada para osteoporose. Os bisfosfonatos (como alendronato, 10 mg/dia ou 70 mg uma vez por semana; risedronato, 5 mg/dia ou 35 mg uma vez por semana; ou ibandronato, 2,5 mg/dia ou 150 mg uma vez por mês ou 3 mg a cada três meses pela via IV) e o raloxifeno (60 mg/dia), um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), revelaram-se capazes, em ensaios clínicos randomizados, de aumentar a densidade da massa óssea e reduzir as taxas de fraturas. Outras opções para o tratamento da osteoporose consistem em bazedoxifeno em associação com estrogênios conjugados e paratormônio (teriparatida, 20 μg/dia subcutânea [SC]). Esses agentes, diferentemente do estrogênio, não parecem exercer efeitos adversos sobre endométrio ou mama. A maior atividade física, um aporte adequado de cálcio (1.000 a 1.200 mg/dia via dieta ou suplementos em duas ou três doses fracionadas) e um aporte adequado de vitamina D (600 a 1.000 UI/dia) também podem reduzir o risco de fraturas relacionadas com a osteoporose. De acordo com o relatório do Institute of Medicine de 2011, níveis sanguíneos de 25 hidroxivitamina D de ≥ 50 nmol/L são suficientes para a manutenção da densidade óssea e a prevenção de fraturas. O escore Fracture Risk Assessment (FRAX®), um algoritmo que combina o escore da densidade óssea do indivíduo com a idade e outros fatores de risco para prever o risco em 10 anos de fratura de quadril e osteoporótica importante, pode ser utilizado na orientação de decisões acerca do tratamento farmacológico (ver *www.shef.ac.uk/FRAX/*).

Riscos definidos • ***CÂNCER ENDOMETRIAL (COM ESTROGÊNIO ISOLADAMENTE)*** Uma análise combinada de 30 estudos observacionais encontrou um risco de câncer endometrial três vezes maior entre usuárias de curto prazo (1 a 5 anos) de estrogênio sem oposição e um risco quase 10 vezes maior entre usuárias de longo prazo (≥ 10 anos). Esses achados são confirmados pelos resultados do ensaio clínico randomizado Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), em que 24% das mulheres designadas para tratamento com estrogênio sem oposição por um período de três anos desenvolveram hiperplasia endometrial atípica – uma lesão pré-maligna – em comparação com apenas 1% das mulheres designadas para placebo. O uso de um progestogênio, que se opõe aos efeitos do estrogênio sobre o endométrio, elimina esses riscos e pode até mesmo reduzir o risco (ver adiante).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Uma metanálise de estudos observacionais constatou que o uso atual de estrogênio oral estava associado a um aumento de 2,5 vezes no risco de tromboembolismo venoso em mulheres na pós-menopausa. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, incluindo a WHI, encontrou um aumento de 2,1 vezes no risco. Os resultados da WHI indicam um aumento de quase duas vezes no risco de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda com estrogênio-progestina e um aumento de 35 a 50% nesses riscos com terapia estrogênica apenas. O estrogênio transdérmico, administrado isoladamente ou com certos progestogênios (progesterona micronizada ou derivados do pregnano), parece representar uma alternativa mais segura no que concerne ao risco trombótico.

CÂNCER DE MAMA (COM ESTROGÊNIO-PROGESTINA) Um maior risco de câncer de mama foi observado entre as usuárias recentes ou atuais de estrogênio em estudos observacionais; esse risco está diretamente relacionado com a duração da administração. Em uma metanálise de 51 estudos de caso-controle e de coorte, o uso de curto prazo (< 5 anos) da TH pós-menopausa não elevou, de maneira significativa, a incidência de câncer de mama, enquanto o uso de longo prazo (≥ 5 anos) esteve associado a um aumento de 35% nesse risco. Diferente dos achados para o câncer endometrial, os esquemas combinados de estrogênio-progestina parecem aumentar o risco de câncer de mama mais do que apenas o estrogênio. Os dados de ensaios randomizados também indicam que a combinação estrogênio-progestina eleva o risco de câncer de mama. Na WHI, as mulheres designadas para receber hormônios combinados para um período médio de 5,6 anos comportavam uma probabilidade 24% maior de vir a desenvolver câncer de mama do que as mulheres designadas para receber um placebo, apesar de um período de 7,1 anos de terapia apenas com estrogênio não ter aumentado esse risco. Na verdade, a WHI mostrou certa tendência à redução no risco de câncer de mama apenas com estrogênio, apesar de não ter sido esclarecido se esse achado seria válido para outras formulações diferentes dos estrogênios equinos conjugados ou para durações do tratamento superiores a 7 anos. No Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), um período de quatro anos de terapia combinada esteve associado a um aumento de 27% no risco de câncer de mama. Apesar de o último achado não ser estatisticamente significativo, a totalidade da evidência implica enfaticamente a terapia com estrogênio-progestina na carcinogênese mamária.

Alguns dados observacionais sugerem que o intervalo decorrido entre o início da menopausa e o início da TH pode influenciar a associação entre essa terapia e o risco de câncer de mama, em que um “intervalo de tempo” de < 3 a 5 anos confere maior risco de câncer de mama associado à TH. (Esse padrão de achados contrasta com o da DAC, conforme discutido adiante neste capítulo.) Todavia, essa associação permanece inconclusiva e pode constituir um achado espúrio atribuível a taxas mais altas de mamografia de triagem e, portanto, a uma detecção mais precoce de câncer nas usuárias de TH do que nas não usuárias, particularmente no início da menopausa. Com efeito, no ensaio clínico da WHI, as razões de risco para TH e risco de câncer de mama não diferem entre mulheres de 50 a 59 anos de idade, entre 60 e 69 anos e entre 70 e 79 anos por ocasião de sua entrada no ensaio clínico. (Não houve poder suficiente para examinar categorias mais específicas de idade.) São necessárias pesquisas adicionais para esclarecer a questão.

DOENÇA DA VESÍCULA BILIAR Grandes estudos observacionais relatam um risco 2 a 3 vezes maior de cálculos biliares ou colecistectomia entre as mulheres na pós-menopausa que tomam estrogênio oral. Na WHI, as mulheres randomizadas para estrogênio-progestina ou apenas para estrogênio apresentaram uma probabilidade cerca de 55% maior de desenvolver doença da vesícula biliar, em comparação com as mulheres designadas para o grupo placebo. Os riscos também foram elevados no HERS. A TH transdérmica pode não ser uma alternativa mais segura, mas é necessária pesquisa adicional nessa área.

Riscos e benefícios prováveis ou incertos • ***DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA/ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO*** Até recentemente, a TH vinha sendo recomendada entusiasticamente como um possível agente cardioprotetor. Nas três últimas décadas, múltiplos estudos observacionais sugeriram, coletivamente, que o uso de estrogênio acarreta uma redução de 35 a 50% na incidência de DAC entre as mulheres na pós-menopausa. A plausibilidade biológica dessa associação é apoiada por dados de ensaios randomizados que demonstram que o estrogênio exógeno reduz os níveis plasmáticos de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e eleva os de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) em 10 a 15%. A administração de estrogênio também afeta favoravelmente os níveis de lipoproteína (a), oxidação do LDL, função do endotélio vascular, fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio 1. Entretanto, a terapia estrogênica também exerce efeitos desfavoráveis sobre outros biomarcadores do risco cardiovascular: eleva os níveis de triglicerídeos; promove a coagulação via fator VII, fragmentos 1 e 2 da protrombina, bem como elevações do fibrinopeptídeo A; e eleva os níveis do marcador inflamatório representado pela proteína C-reativa.

Os ensaios randomizados de estrogênio ou estrogênio-progestina combinados em mulheres com doença cardiovascular (DCV) preexistente não confirmaram os benefícios relatados nos estudos observacionais. No HERS (um ensaio clínico de prevenção secundária destinado a testar a eficácia e a segurança da terapia com estrogênio-progestina em relação aos desfechos cardiovasculares clínicos), a incidência em quatro anos de mortalidade coronariana e infarto do miocárdio não fatal foi semelhante nos grupos de tratamento ativo e placebo, e foi observado um aumento de 50% no risco de eventos coronarianos durante o primeiro ano entre as participantes designadas para o grupo de tratamento ativo. Embora seja possível que a progestina possa mitigar os benefícios do estrogênio, o ensaio Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) indicou que uma progressão determinada angiograficamente da aterosclerose coronariana não foi afetada pelo tratamento com estrogênio com ou sem a utilização de noretindrona. Além disso, o Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study, um ensaio clínico de estradiol transdérmico com e sem noretindrona; o Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), um ensaio clínico de 17β-estradiol oral; e o Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT), um ensaio de valerato de estradiol oral, não constataram quaisquer benefícios cardiovasculares. Assim, nos ensaios clínicos, a TH não se revelou efetiva para a prevenção secundária da doença cardiovascular em mulheres na pós-menopausa.

Os ensaios de prevenção primária também sugerem um aumento inicial no risco cardiovascular e a ausência de cardioproteção com a TH pós-menopausa. Na WHI, as mulheres designadas para terapia com estrogênio-progestina durante 5,6 anos tiveram uma probabilidade superior a 18% de desenvolver DAC (definida nas análises primárias como a ocorrência de infarto do miocárdio não fatal ou doença coronariana) em comparação com aquelas designadas para placebo, embora essa elevação no risco não tenha sido estatisticamente significativa. Além disso, durante o primeiro ano do ensaio clínico, houve um aumento significativo de 80% no risco, com diminuição nos anos subsequentes (*p* para a tendência relacionada com o tempo = 0,03). No braço estrogênio isoladamente da WHI, não foi observado nenhum efeito global sobre a DAC no decorrer dos 7,1 anos do ensaio clínico e tampouco em qualquer ano específico de acompanhamento. Esse padrão de resultados foi semelhante àquele do desfecho de infarto do miocárdio total.

Entretanto, uma inspeção mais atenta dos dados disponíveis sugere que o momento do início da TH pode influenciar acentuadamente a associação entre essa terapia e a DAC. O estrogênio pode tornar mais lentos os estágios iniciais da aterosclerose, porém pode exercer efeitos adversos sobre as lesões ateroscleróticas mais avançadas. Foi considerada a hipótese de que os efeitos protrombóticos e proinflamatórios do estrogênio se manifestam predominantemente entre as mulheres com lesões subclínicas que iniciam a TH bem depois da transição menopáusica, enquanto as mulheres com menos dano arterial que iniciam a TH durante as fases iniciais da menopausa podem usufruir benefícios cardiovasculares, pois ainda não desenvolveram lesões avançadas.

Dados obtidos em primatas não humanos apoiam esse conceito. Os estrogênios conjugados não exerceram nenhum efeito sobre a extensão da placa nas artérias coronárias em macacas *Cynomolgus* designadas para receber estrogênio isoladamente ou combinado com progestina, começando dois anos (cerca de seis anos para os humanos) após a ooforectomia e bem depois do estabelecimento da aterosclerose. Contudo, a administração de hormônios exógenos imediatamente após a ooforectomia, durante os estágios iniciais da aterosclerose, reduziu a extensão da placa em 70%.

Os resultados das análises dos subgrupos dos dados referentes aos ensaios clínicos e observacionais conferem maior credibilidade a essa hipótese. Por exemplo, entre mulheres que participaram do ensaio clínico da WHI com um perfil de colesterol relativamente favorável, o estrogênio com ou sem progestina levou a um risco 40% menor de DAC incidental. Entre mulheres que entraram no ensaio clínico com um perfil mais precário do colesterol, a terapia resultou em um risco maior de 73% (*p* para interação = 0,02). A presença ou ausência da síndrome metabólica **(Cap. 422)** também influenciou fortemente a relação entre a TH e a DAC incidental. Entre as mulheres com síndrome metabólica, a TH aumentou em mais de duas vezes o risco de DAC, ao passo que não foi observada nenhuma associação entre mulheres sem a síndrome. Além disso, embora não tenha havido nenhuma associação entre a terapia com estrogênio isoladamente e a DAC no grupo do ensaio clínico da WHI como um todo, essa terapia foi associada a uma redução no risco de DAC de 40% entre as participantes com 50 a 59 anos de idade. Em contrapartida, foi observada uma redução do risco de apenas 5% entre mulheres de 60 a 69 anos de idade, enquanto foi constatado um aumento do risco de 9% entre aquelas com 70 a 79 anos (*p* para a tendência relacionada com a idade = 0,08). Para o desfecho de infarto do miocárdio completo, o estrogênio isoladamente foi associado a uma redução limítrofe significativa de 45% e a um aumento não significativo de 24% do risco entre as mulheres mais jovens e idosas, respectivamente (*p* para a tendência relacionada com a idade = 0,02). O estrogênio também foi associado a níveis mais baixos de placa calcificada nas artérias coronárias no grupo etário mais jovem. Embora a idade não tenha tido um efeito semelhante no braço estrogênio-progestina da WHI, os riscos de DAC aumentaram com os anos transcorridos desde a menopausa (*p* para a tendência = 0,08), com risco significativamente elevado entre mulheres com menopausa ocorrida há ≥ 20 anos. Para o desfecho de infarto do miocárdio completo, a terapia com estrogênio-progestina foi associada a uma redução do risco de 9% entre mulheres com menopausa ocorrida há < 10 anos, em comparação com um aumento de 16% no risco entre mulheres com menopausa ocorrida há 10 a 19 anos e um aumento de duas vezes no risco entre mulheres cuja menopausa ocorreu há > 20 anos (*p* para tendência = 0,01). No grande estudo observacional Nurses' Health Study, as mulheres que decidiram iniciar a TH dentro de quatro anos após a menopausa experimentaram um menor risco de DAC em relação às não usuárias, enquanto aquelas que iniciaram a terapia 10 ou mais anos após a menopausa pareciam usufruir um benefício coronariano muito pequeno. Os estudos observacionais incluem uma alta proporção de mulheres que iniciam a TH dentro de 3 a 4 anos após a menopausa, enquanto os ensaios clínicos incluem uma alta proporção de mulheres com ≥ 12 anos depois da menopausa; essa diferença ajuda a reconciliar algumas das discrepâncias aparentes entre os dois tipos de estudos.

Quanto ao desfecho de AVE, as participantes da WHI designadas para a terapia com estrogênio-progestina ou com estrogênio isoladamente tiveram uma probabilidade cerca de 35% maior de sofrer AVE em comparação com aquelas designadas para placebo. Ainda não está bem elucidado se a idade por ocasião do início da TH influencia o risco de AVE. Na WHI e no Nurses' Health Study, a TH foi associada a um risco excessivo de AVE em todos os grupos etários. São necessárias pesquisas adicionais acerca da idade, do tempo transcorrido desde a menopausa e de outras características individuais (incluindo biomarcadores) que permitam prever aumentos ou reduções no risco cardiovascular associado à TH exógena. Além disso, ainda não foi esclarecido se diferentes posologias, formulações ou vias de administração da TH poderão produzir diferentes efeitos cardiovasculares.

CÂNCER COLORRETAL Estudos observacionais sugeriram que a TH reduz os riscos de cânceres colônico e retal, apesar de as magnitudes estimadas dos benefícios relativos oscilarem 8 a 34% nas várias metanálises. Na WHI (único ensaio a examinar esse tópico), a combinação estrogênio-progestina esteve associada a uma redução significativa de 38% no câncer colorretal durante um período de 5,6 anos, apesar de nenhum benefício ter sido observado com um período de sete anos de terapia apenas com estrogênio. Entretanto, foi observado um efeito modificador da idade, com duplicação do risco com TH em mulheres de 70 a 79 anos de idade, porém sem elevação do risco em mulheres mais jovens (*p* para a tendência relacionada com a idade = 0,02).

DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA Uma metanálise de 10 estudos de caso-controle e dois estudos de coorte sugeriu que a TH pós-menopausa está associada a uma redução de 34% no risco de demência. Todavia, ensaios clínicos randomizados subsequentes (incluindo WHI) não conseguiram demonstrar qualquer benefício da terapia com estrogênio isoladamente ou com estrogênio-progestina sobre a evolução da doença de Alzheimer leve a moderada e/ou indicaram um efeito adverso potencial da TH sobre a incidência de demência, pelo menos em mulheres com ≥ 65 anos de idade. Entre mulheres randomizadas para TH (em comparação com placebo) de 50 a 55 anos de idade na WHI, não foi observado nenhum efeito sobre a cognição durante a fase pós-intervenção. Mas é necessário realizar um estudo adicional para determinar se o momento do início da TH influencia os desfechos cognitivos.

CÂNCER DE OVÁRIO E OUTROS DISTÚRBIOS Com base em um número limitado de dados randomizados e observacionais, foi levantada a hipótese de que a TH aumenta o risco de câncer ovariano e reduz o risco de diabetes melito tipo 2. Os resultados da WHI apoiam essas hipóteses. A WHI também constatou que o uso da TH foi associado a um risco aumentado de incontinência urinária, e a terapia com estrogênio-progestina foi associada a um aumento nas taxas de mortalidade devida a câncer de pulmão.

CÂNCER ENDOMETRIAL (COM ESTROGÊNIO-PROGESTINA) Na WHI, o uso de estrogênio-progestina foi associado a uma redução não significativa de 17% no risco de câncer endometrial. Uma redução significativa do risco surgiu durante o período pós-intervenção (ver adiante).

MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS Na coorte global WHI, o estrogênio com ou sem progestina não esteve associado a uma mortalidade por todas as causas. Entretanto, houve uma tendência em direção à redução da mortalidade em mulheres mais jovens, em particular aquelas tratadas com estrogênio isoladamente. Para mulheres de 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos de idade, os riscos relativos (RR) associados à terapia com estrogênio isoladamente foram de 0,70, 1,01 e 1,21, respectivamente (*p* para tendência = 0,04).

PERFIL DE BENEFÍCIO-RISCO GLOBAL A terapia com estrogênio-progestina esteve associada a um perfil de benefício-risco desfavorável (excluindo o alívio dos sintomas menopáusicos) quando medida por um "índice global" – um desfecho composto incluindo DAC, AVE, embolia pulmonar, câncer de mama, câncer colorretal, câncer endometrial, fratura de quadril e morte **(Quadro 413.1)** – na coorte da WHI como um todo, e essa associação não variou dentro de um grupo etário de 10 anos. A terapia com estrogênio isoladamente esteve associada a um perfil de benefício-risco neutro na coorte da WHI como um todo. Entretanto, houve uma tendência significativa a um perfil de benefício-risco mais favorável entre mulheres mais jovens e a um perfil menos favorável entre mulheres idosas, com RR de 0,84, 0,99 e 1,17 para mulheres de 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos de idade, respectivamente (*p* para a tendência relacionada com a idade = 0,02).

MUDANÇAS NO ESTADO DE SAÚDE APÓS A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA HORMONAL Na WHI, muitos dos riscos e benefícios associados ao uso da TH – mas nem todos – dissiparam-se dentro de 5 a 7 anos após a interrupção do tratamento. Para a terapia com estrogênio-progestina, um risco elevado de câncer de mama persistiu (RR

= 1,28 [intervalo de confiança de 95%, 1,11 a 1,18]) durante um período de acompanhamento cumulativo de 12 anos (5,6 anos de tratamento mais 6,8 anos de observação pós-intervenção); todavia, os riscos de doença cardiovascular tornaram-se, em sua maioria, neutros. Uma redução no risco de fratura de quadril persistiu (RR = 0,81 [0,68 a 0,97]), e foi observado o aparecimento de uma redução significativa no risco de câncer endometrial (RR = 0,67 [0,49 a 0,91]). Para a terapia com estrogênio isoladamente, a redução no risco do câncer de mama tornou-se estatisticamente significativa (RR = 0,79 [0,65 a 0,97]) durante um período de acompanhamento cumulativo de 12 anos (6,8 anos de tratamento mais 5,1 anos de observação pós-intervenção), e diferenças significativas com base no grupo etário persistiram para o infarto do miocárdio completo e o índice global, com resultados mais favoráveis nas mulheres mais jovens.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Terapia hormonal pós-menopausa

O uso racional da TH pós-menopausa exige uma consideração dos benefícios e riscos potenciais. A **Figura 413.3** fornece uma abordagem para a tomada de decisões. O clínico deve determinar, em primeiro lugar se a paciente apresenta sintomas menopáusicos moderados a graves – a principal indicação para iniciar a TH sistêmica. A TH sistêmica também pode ser usada para prevenção da osteoporose em mulheres com alto risco de fratura que não conseguem tolerar tratamentos alternativos para a osteoporose. (O estrogênio vaginal ou outros medicamentos podem ser usados para tratar os sintomas urogenitais na ausência de sintomas vasomotores.) Os benefícios e riscos dessa terapia devem ser revistos a seguir com a paciente, dando mais ênfase às medidas absolutas que as relativas do efeito, enfatizando as incertezas no conhecimento clínico quando isso for relevante. Sabendo que as taxas de doenças crônicas em geral aumentam com a idade, os riscos absolutos tendem a ser maiores nas mulheres mais velhas, mesmo quando os riscos relativos continuam sendo semelhantes. Os efeitos colaterais potenciais – sobretudo o sangramento vaginal que pode resultar do uso de formulações combinadas de estrogênio-progesterona recomendadas às mulheres com um útero intacto – devem ser observados. A própria preferência da paciente acerca da terapia deve ser explicitada e levada em conta na decisão. As contraindicações para a TH devem ser avaliadas sistematicamente, consistindo em sangramento vaginal inexplicável, doença hepática ativa, tromboembolismo venoso, história de câncer endometrial (exceto no estágio 1 sem invasão profunda) ou de mama, e história de

DAC, AVE, ataque isquêmico transitório ou diabetes. As contraindicações relativas incluem hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL) e doença ativa da vesícula biliar; nesses casos, o estrogênio transdérmico pode ser uma opção. A prevenção primária da doença cardíaca não deve ser considerada como um benefício esperado da TH, e deve-se considerar um aumento no número de AVE, bem como um pequeno aumento inicial no risco de DAC. Não obstante, essa terapia pode ser apropriada se os benefícios não coronarianos do tratamento superam claramente os riscos. Uma mulher que sofre um evento coronariano agudo ou AVE enquanto está recebendo TH deve interromper imediatamente a terapia.

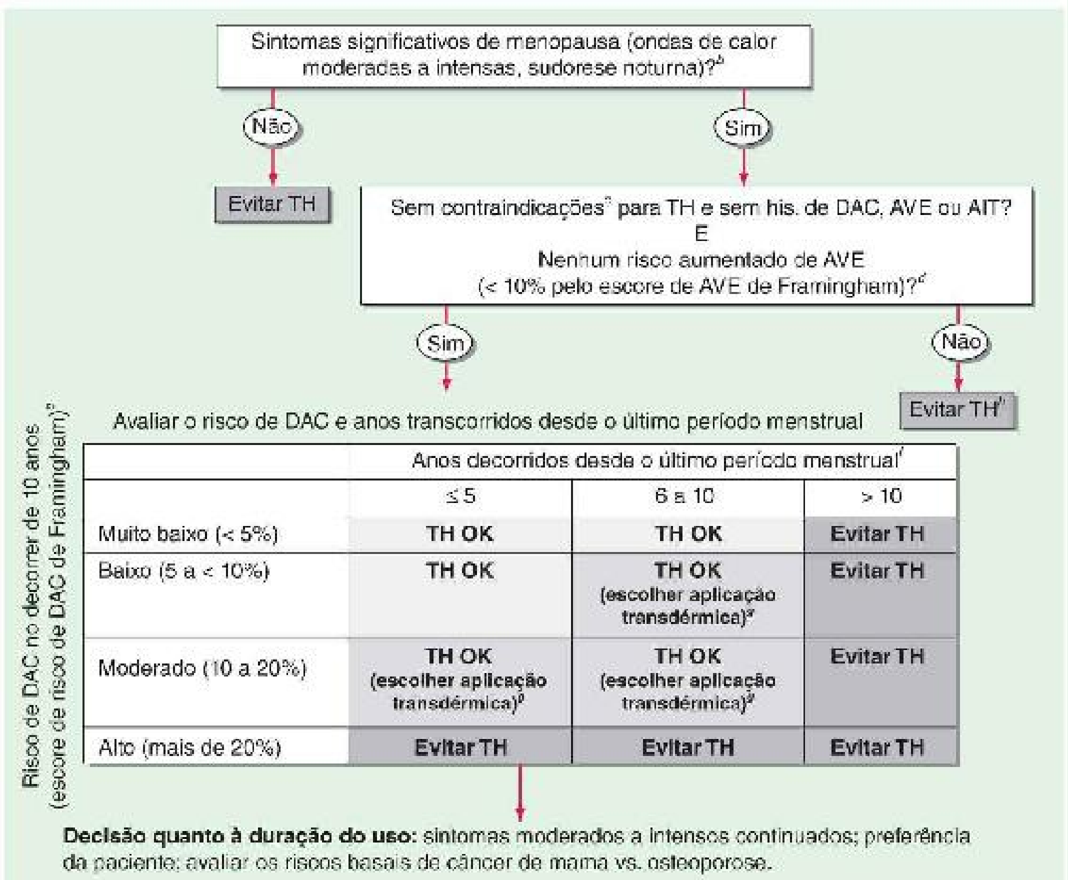
Sintomas significativos de menopausa (ondas de calor moderadas a intensas, sudorese noturna)?[b]
Não
Sim
Evitar TH
Sem contraindicações[c] para TH e sem his. de DAC, AVE ou AIT?
E
Nenhum risco aumentado de AVE
(< 10% pelo escore de AVE de Framingham)?[d]
Sim
Não
Evitar TH[h]
Avaliar o risco de DAC e anos transcorridos desde o último período menstrual

Risco de DAC no decorrer de 10 anos (escore de risco de DAC de Framingham)[e]	Anos decorridos desde o último período menstrual[f]		
	≤ 5	6 a 10	> 10
Muito baixo (< 5%)	**TH OK**	**TH OK**	**Evitar TH**
Baixo (5 a < 10%)	**TH OK**	**TH OK (escolher aplicação transdérmica)[g]**	**Evitar TH**
Moderado (10 a 20%)	**TH OK (escolher aplicação transdérmica)[g]**	**TH OK (escolher aplicação transdérmica)[g]**	**Evitar TH**
Alto (mais de 20%)	**Evitar TH**	**Evitar TH**	**Evitar TH**

Decisão quanto à duração do uso: sintomas moderados a intensos continuados; preferência da paciente; avaliar os riscos basais de câncer de mama vs. osteoporose.

FIGURA 413.3 Fluxograma para identificar as candidatas apropriadas à terapia hormonal (TH) pós-menopausa.[a]

[a]Reavaliar cada etapa pelo menos uma vez a cada 6 a 12 meses (admitindo que a paciente continue preferindo a TH). [b]As mulheres com alto risco de fratura osteoporótica, mas que são incapazes de tolerar medicamentos preventivos alternativos, também podem ser candidatas razoáveis à TH sistêmica, mesmo na ausência de sintomas vasomotores moderados a graves. As mulheres que sofrem de ressecamento vaginal sem sintomas vasomotores moderados a graves podem ser candidatas ao estrogênio vaginal. [c]As contraindicações tradicionais incluem sangramento vaginal inexplicável; doença hepática ativa; história de tromboembolismo venoso devido a gravidez, uso de contraceptivos orais ou de etiologia desconhecida; distúrbio da coagulação sanguínea; história de câncer de mama ou endometrial; e diabetes. A TH oral deve ser evitada, porém a TH transdérmica pode ser uma opção (ver *g*, adiante) para outras contraindicações, incluindo níveis elevados de triglicerídeos (> 400 mg/dL); doença ativa da vesícula biliar; e história de tromboembolismo venoso devido a imobilidade no passado, cirurgia ou fratura óssea. [d]Risco de 10 anos de AVE, com base no Framingham Stroke Risk Score (RB D'Agostino et al:

Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. Stroke 25:40, 1994), conforme modificado por JE Manson, SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York, McGraw-Hill, 2007. [e]Risco de 10 anos de DAC, com base no Framingham Coronary Heart Disease Risk Score (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486, 2001), conforme modificado por JE Manson, SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York, McGraw-Hill, 2007. [f]As mulheres com > 10 anos após a menopausa não são boas candidatas ao início da TH (primeira utilização). [g]Evitar TH oral. A TH transdérmica pode ser uma opção, pois exerce menor efeito adverso sobre os fatores da coagulação, os níveis de triglicerídeos e os fatores da inflamação do que a TH oral. [h]Considerar o uso de inibidor seletivo da recaptação de serotonina ou inibidor seletivo da recaptação de serotonina-norepinefrina, gabapentina, clonidina, soja ou outra opção.

Abreviações: AIT, ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; DAC, doença arterial coronariana; his., história de. *(Adaptada de JE Manson, SS Bassuk: Hot Flashes, Hormones & Your Health. New York, McGraw-Hill, 2007. Copyright © 2007 by the President and Fellows of Harvard College. Todos os direitos reservados.)*

O *uso de curto prazo* (< 5 anos para estrogênio-progestogênio e < 7 anos para estrogênio isoladamente) é apropriado para o alívio dos sintomas menopáusicos entre mulheres sem contraindicações para essa utilização. Entretanto, tal terapia deve ser evitada entre as mulheres com risco basal elevado de futuros eventos cardiovasculares. As mulheres que possuem contraindicações ou que se opõem à TH podem obter benefícios do uso de certos antidepressivos (incluindo venlafaxina, fluoxetina ou paroxetina), gabapentina, clonidina, soja ou *black cohosh* (*Cimifuga racemosa*) e, para os sintomas geniturinários, cremes de estrogênio ou dispositivos intravaginais, ou ospemifeno.

O *uso de longo prazo* (cinco anos para estrogênio-progestogênio e ≥ 7 anos para estrogênio isoladamente) é mais problemático, visto que é preciso considerar um risco elevado de câncer de mama na tomada de decisão, em particular para estrogênio-progestogênio. As candidatas razoáveis a essa utilização incluem um pequeno percentual de mulheres na pós-menopausa e englobam aquelas que relatam sintomas vasomotores graves persistentes junto com maior risco de osteoporose (p. ex., aquelas com osteopenia, história familiar ou pessoal de fratura não traumática, ou um peso abaixo de 56,75 kg), que não relatam história pessoal ou familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau ou nenhuma outra contraindicação, e que demonstram forte preferência pessoal pela terapia. As candidatas inadequadas são as mulheres com risco cardiovascular elevado, aquelas com maior risco de câncer de mama (p. ex., mulheres que possuem parente de primeiro grau com câncer de mama, genes de suscetibilidade, como *BRCA1* ou *BRCA2*, ou história pessoal de atipia celular detectada por biópsia da mama) e aquelas com baixo risco de osteoporose. Mesmo para as candidatas razoáveis, devem ser adotadas estratégias capazes de minimizar a dose e duração da administração. Por exemplo, as mulheres que utilizam TH para eliminar os sintomas vasomotores intensos na fase inicial da pós-menopausa devem pensar em interromper a terapia antes de cinco anos, reiniciando-a somente se esses sintomas persistirem. Tendo em vista o papel dos progestogênios no aumento do risco de câncer de mama, os esquemas que utilizam exposições cíclicas em vez de exposições contínuas ao progestogênio, bem como outras formulações além do acetato de medroxiprogesterona, devem ser considerados se o tratamento for prolongado. Para a prevenção da osteoporose, certas terapias alternativas, como bisfosfonatos ou SERM, devem ser levadas em conta. A pesquisa sobre progestogênios alternativos e preparados contendo androgênio tem sido limitada, particularmente no que concerne à sua segurança em longo prazo. Pesquisas adicionais acerca dos efeitos desses agentes sobre a doença cardiovascular, a tolerância à glicose e o câncer de mama serão de interesse particular.

Além da TH, escolhas de estilo de vida, como abstenção do fumo, atividade física adequada e dieta saudável, podem desempenhar um papel no controle dos sintomas e na prevenção de doença crônica. Uma variedade cada vez maior de opções farmacológicas (p. ex., bisfosfonatos, SERM e outros agentes para osteoporose; agentes redutores do colesterol ou anti-hipertensivos para doença cardiovascular) também deve reduzir a dependência generalizada do uso de hormônios. Entretanto, a TH de curto prazo ainda pode beneficiar algumas mulheres.

414

Infertilidade e contracepção

Janet E. Hall

INFERTILIDADE

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A *infertilidade* é definida tradicionalmente como a incapacidade de conceber depois de 12 meses de relações sexuais sem qualquer proteção. Em mulheres que acabaram concebendo, a gravidez ocorreu em cerca de 50% dos casos dentro de três meses, em 75 a 82% em seis meses, e em 85 a 92% em 12 meses. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a infertilidade como uma incapacidade (i.e., comprometimento da função), de modo que o acesso à assistência de saúde é feito pela Convention on the Rights of Persons with Disability. Em torno de 34 milhões de mulheres, predominantemente de países em desenvolvimento, têm infertilidade em consequência de sepse materna e aborto inseguro. Em populações com < 60 anos de idade, a infertilidade ocupa o quinto lugar entre as incapacidades globais graves. Nos Estados Unidos, a taxa de infertilidade em mulheres casadas de 15 a 44 anos de idade é de 6% com base no National Survey of Family Growth, embora estudos prospectivos tenham sugerido que ela pode alcançar 12 a 15%. A taxa de infertilidade permaneceu relativamente estável nos últimos 30 anos na maioria dos países. Entretanto, a proporção de casais sem filhos aumentou, refletindo o maior número de casais em idade reprodutiva, bem como uma tendência a adiar a gravidez. Essa tendência tem implicações importantes, devido a uma diminuição da fecundabilidade relacionada com a idade: a incidência de infertilidade primária aumenta de cerca de 8% entre 18 e 38 anos de idade para 25 e 30% entre 35 e 39 e entre 40 e 44 anos, respectivamente. Estima-se que, nos Estados Unidos, 14% dos casais tenham recebido assistência médica para a infertilidade; desses, dois terços receberam aconselhamento, cerca de 12% foram submetidos a testes de infertilidade realizados na mulher e/ou no homem; e 17% receberam medicamentos para induzir a ovulação.

CAUSAS DE INFERTILIDADE

O espectro da infertilidade varia desde taxas de concepção reduzidas ou necessidade de intervenção médica até causas irreversíveis de infertilidade. A infertilidade pode ser atribuída principalmente a fatores masculinos em 25% dos casais, a fatores femininos em 58% e é inexplicável em cerca de 17% (Fig. 414.1). Não raro, tanto fatores masculinos quanto femininos contribuem para a infertilidade. A diminuição na capacidade de conceber como função da idade nas mulheres levou a recomendações de que as mulheres com mais de 34 anos de idade que não correm risco aumentado de infertilidade procurem assistência médica depois de seis meses, e não depois de 12 meses, conforme sugerido para mulheres mais jovens, e sejam submetidas a uma rápida investigação e abordagem ao tratamento.

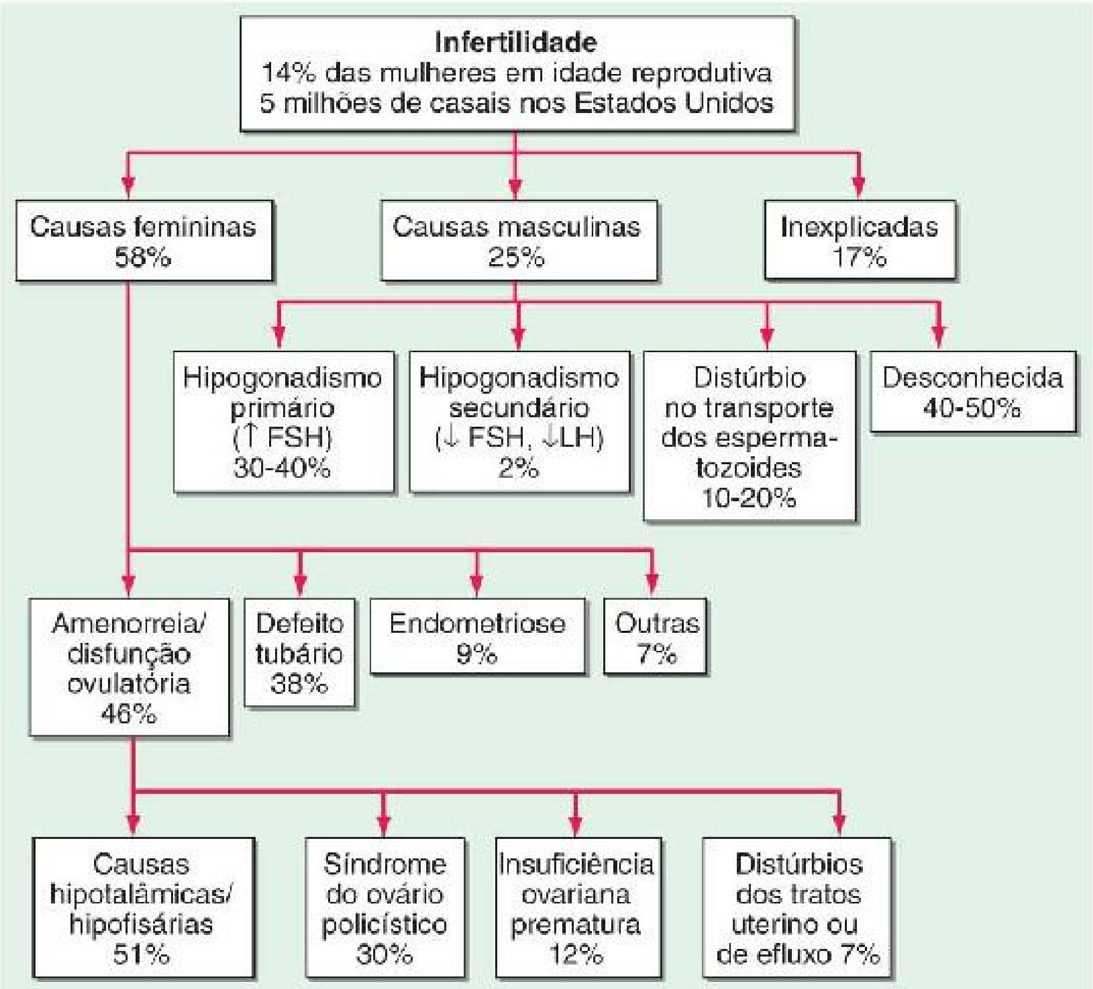
Infertilidade
14% das mulheres em idade reprodutiva
5 milhões de casais nos Estados Unidos
Causas femininas 58%
Causas masculinas 25%
Inexplicadas 17%
Hipogonadismo primário (↑ FSH) 30-40%
Hipogonadismo secundário (↓ FSH, ↓LH) 2%
Distúrbio no transporte dos espermatozoides 10-20%
Desconhecida 40-50%
Amenorreia/ disfunção ovulatória 46%
Defeito tubário 38%
Endometriose 9%
Outras 7%
Causas hipotalâmicas/ hipofisárias 51%
Síndrome do ovário policístico 30%
Insuficiência ovariana prematura 12%
Distúrbios dos tratos uterino ou de efluxo 7%

FIGURA 414.1 **Causas de infertilidade.** FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

ABORDAGEM AO PACIENTE: Infertilidade

AVALIAÇÃO INICIAL

Em todos os casais que se apresentam com infertilidade, a avaliação inicial inclui uma discussão sobre o momento apropriado da relação sexual e sobre os fatores de risco modificáveis, como tabagismo, álcool, cafeína e obesidade. A gama de investigações necessárias deve ser revista, assim como uma breve descrição das opções de tratamento da infertilidade, incluindo adoção. As investigações iniciais concentram-se em determinar se a causa primária da infertilidade é masculina, feminina ou ambas. Essas investigações incluem a análise do sêmen no homem, a confirmação da ovulação na mulher e, na maioria das situações, a documentação da patência tubária na mulher. Em alguns casos, após uma extensa pesquisa com a exclusão de todos os fatores, masculinos e femininos, não é possível identificar uma causa específica, e a infertilidade pode ser finalmente classificada como inexplicável.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DA INFERTILIDADE

A infertilidade está invariavelmente associada a estresse psicológico, relacionado não apenas ao diagnóstico e aos próprios procedimentos terapêuticos, mas também aos ciclos repetidos de esperança e perda associados a cada novo procedimento ou ciclo de tratamento que não resulta no nascimento de uma criança. Com frequência, esses sentimentos são combinados com uma sensação de isolamento em relação aos amigos e à família. As técnicas de aconselhamento e manejo do estresse devem ser introduzidas desde o início na avaliação da infertilidade. É importante ressaltar que a infertilidade e o seu tratamento não parecem estar associados a sequelas psicológicas de longo prazo.

CAUSAS FEMININAS

As anormalidades da função menstrual constituem a causa mais comum de infertilidade feminina. Esses distúrbios, que incluem disfunção ovulatória e anormalidades do útero ou do trato de efluxo, podem manifestar-se como amenorreia ou ciclos menstruais irregulares ou curtos. Uma anamnese minuciosa e um exame físico cuidadoso, bem como um número limitado de exames de laboratório, irão ajudar a determinar se a anormalidade é (1) hipotalâmica ou hipofisária (baixos níveis de hormônio folículo-estimulante [FSH], de hormônio luteinizante [LH] e de estradiol, com ou sem aumento da prolactina), (2) síndrome do ovário policístico (SOP; ciclos irregulares e hiperandrogenismo na ausência de outras causas de excesso de androgênios), (3) ovariana (baixo nível de estradiol e aumento do FSH), ou (4) anormalidade uterina ou do trato de efluxo. A frequência desses diagnósticos depende de a amenorreia ser primária ou ocorrer após puberdade e menarca normais **(ver Fig. 69.2)**.

A abordagem para uma avaliação adicional desses distúrbios é descrita de modo detalhado no Capítulo 69.

Disfunção ovulatória Nas mulheres com história de ciclos menstruais regulares, deve-se pesquisar a *evidência de ovulação* (**Cap. 412**). Mesmo na presença de ciclos ovulatórios, a avaliação da *reserva ovariana* é recomendada para mulheres com mais de 35 anos de idade se tiverem interesse na fertilidade. A determinação do FSH no dia 3 do ciclo (um nível de FSH < 10 UI/mL no dia 3 do ciclo indica uma reserva ovariana adequada de ovócitos) constitui o teste mais custo-efetivo. Outros exames incluem a determinação do FSH em resposta ao citrato de clomifeno (que bloqueia o *feedback* negativo do estrogênio sobre o FSH), a contagem de folículos antrais no ultrassom e o hormônio antimülleriano (AMH; < 0,5 ng/mL indica uma reserva ovariana reduzida, embora se observe uma variabilidade entre laboratórios).

Doença tubária A disfunção tubária pode resultar de doença inflamatória pélvica (DIP), apendicite, endometriose, aderências pélvicas, cirurgia tubária, uso prévio de dispositivo intrauterino (DIU) e gravidez ectópica prévia. Entretanto, não se identifica nenhuma causa em até 50% das pacientes com infertilidade documentada devido a um fator tubário. Tendo em vista a elevada prevalência de doença tubária, a avaliação da patência tubária por histerossalpingografia (HSG) ou laparoscopia deve ser realizada precocemente na maioria dos casais com infertilidade. As infecções subclínicas por *Chlamydia trachomatis* podem constituir uma causa subdiagnosticada de infertilidade tubária, exigindo o tratamento de ambos os parceiros.

Endometriose A *endometriose* é definida como a presença de glândulas endometriais ou estroma fora da cavidade endometrial e musculatura uterina e responde por 40% dos casos de infertilidade não causada por distúrbios ovulatórios, obstrução tubária ou fator masculino. A sua presença é sugerida por história de dispareunia (relações sexuais dolorosas), agravamento da dismenorreia que começa frequentemente antes da menstruação ou septo retovaginal espessado ou desvio do colo do útero ao exame pélvico. A endometriose leve não parece comprometer a fertilidade; a patogênese da infertilidade associada à endometriose moderada e grave pode ser multifatorial, com comprometimento da foliculogênese, fertilização e implantação, bem como aderências. Todavia, a endometriose é, com frequência, clinicamente silenciosa, e a sua exclusão definitiva só pode ser feita por laparoscopia.

CAUSAS MASCULINAS (VER TAMBÉM CAP. 411)

As causas conhecidas de infertilidade masculina incluem doença testicular primária, distúrbios genéticos (em particular microdeleções do cromossomo Y), distúrbio do transporte de espermatozoides e doença hipotalâmico-hipofisária, resultando em hipogonadismo secundário. Entretanto, a etiologia não é esclarecida em até metade dos homens com suspeita de infertilidade devido a um fator masculino. O exame diagnóstico inicial mais importante é a *análise do sêmen.* Os níveis de testosterona devem ser medidos se a contagem de espermatozoides for baixa em exames repetidos, ou se houver evidência clínica de hipogonadismo. Os níveis de gonadotrofinas irão ajudar a determinar uma causa gonadal *versus* central de hipogonadismo.

TRATAMENTO INFERTILIDADE

Além de considerar o impacto negativo do tabagismo sobre a fertilidade e o desfecho da gravidez, o aconselhamento sobre nutrição e peso constitui parte fundamental do manejo da infertilidade e gravidez. Tanto um índice de massa corporal (IMC) baixo quanto um IMC aumentado estão associados a infertilidade nas mulheres e a um aumento da morbidade durante a gestação. A obesidade também tem sido associada a infertilidade nos homens. O tratamento da infertilidade deve ser ajustado aos problemas específicos de cada casal. Em muitas situações, como infertilidade inexplicável, endometriose leve a moderada e/ou parâmetros do sêmen limítrofes, uma abordagem por etapas à infertilidade é ideal, começando com intervenções de baixo risco, passando para intervenções mais invasivas e de risco mais alto somente quando necessário. Após a determinação de todos os fatores de infertilidade e sua correção, se possível, essa abordagem deve incluir, em ordem crescente de complexidade: (1) conduta expectante; (2) citrato de clomifeno ou um inibidor da aromatase (ver adiante) com ou sem inseminação intrauterina (IIU); (3) gonadotrofinas com ou sem IIU; e (4) fertilização *in vitro* (FIV). O período utilizado para a avaliação, a correção dos problemas identificados e a realização do tratamento expectante pode ser mais longo em mulheres com menos de 30 anos de idade, porém esse processo deve avançar rapidamente em mulheres com mais de 35 anos. Em algumas situações, a conduta expectante não é apropriada.

DISFUNÇÃO OVULATÓRIA

O tratamento da disfunção ovulatória deve ser dirigido primeiro à identificação da etiologia do distúrbio a fim de permitir um tratamento específico quando possível. Os agonistas da dopamina, por exemplo, podem estar indicados para pacientes com hiperprolactinemia **(Cap. 403)**; a modificação do estilo de vida pode ser bem-sucedida nas mulheres com obesidade, baixo peso corporal ou história de exercício intensivo.

As medicações usadas para indução da ovulação incluem agentes que aumentam o

FSH por meio de alteração do *feedback* negativo, gonadotrofinas e hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) pulsátil. O *citrato de clomifeno* é um antagonista do estrogênio não esteroide que eleva os níveis de FSH e LH por bloquear o *feedback* negativo do estrogênio no hipotálamo. A eficácia do clomifeno para a indução da ovulação depende essencialmente da seleção das pacientes. Em pacientes apropriadas, induz ovulação em cerca de 60% das mulheres com SOP e tem sido tradicionalmente o tratamento inicial de escolha. A combinação com agentes que modificam os níveis de insulina, como metformina, não parece melhorar os resultados. O citrato de clomifeno é menos bem-sucedido nas pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico. Os *inibidores da aromatase* também foram pesquisados para o tratamento da infertilidade. Os estudos realizados sugerem que podem ser vantajosos em relação ao clomifeno, porém tais medicamentos não foram aprovados para essa indicação.

As *gonadotrofinas* são altamente efetivas para a indução da ovulação em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico e SOP e são usadas para induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos na infertilidade inexplicável e nas mulheres em idade reprodutiva, porém mais velhas. As desvantagens incluem um risco significativo de gestação múltipla e risco de hiperestimulação ovariana, particularmente em mulheres com ovários policísticos, com ou sem outras características de SOP. A cuidadosa monitoração e uma abordagem conservadora para a estimulação ovariana reduzem esses riscos. As gonadotrofinas hoje disponíveis incluem preparados urinários de LH e de FSH, FSH altamente purificado e FSH recombinante. Embora o FSH seja o componente-chave, o LH é essencial para a esteroidogênese em pacientes com hipogonadotrofismo, e o LH ou a gonadotrofina coriônica humana (hCG) podem melhorar os resultados por meio de efeitos sobre a diferenciação terminal do ovócito. Esses métodos costumam ser combinados com IIU.

Nenhum desses métodos é eficaz em mulheres com insuficiência ovariana prematura, para as quais um ovócito doador ou a adoção constituem os métodos de escolha.

DOENÇA TUBÁRIA

Se a histerossalpingografia sugerir uma anormalidade tubária ou da cavidade uterina, ou se a paciente tem 35 anos ou mais na avaliação inicial, recomenda-se a laparoscopia com lavado tubário, muitas vezes com histeroscopia. Embora se possa tentar a reconstrução tubária caso seja identificada uma doença tubária, tal abordagem vem sendo geralmente substituída pelo uso de FIV. Essas pacientes correm risco aumentado de apresentar gravidez ectópica.

ENDOMETRIOSE

Embora 60% das mulheres com endometriose mínima ou leve possam conceber dentro de 1 ano sem tratamento, a ressecção ou a ablação laparoscópicas parecem melhorar as taxas de concepção. O tratamento clínico dos estágios avançados da endometriose é largamente usado para o controle dos sintomas; entretanto, não foi demonstrado que ele melhora a fertilidade. Na endometriose moderada a grave, a cirurgia conservadora está associada a taxas de gravidez de 50 e 39%, respectivamente, em comparação com taxas de 25 e 5% quando se utiliza apenas a conduta expectante. Em algumas pacientes, a FIV pode constituir o tratamento de escolha.

INFERTILIDADE DECORRENTE DE FATORES MASCULINOS

As opções terapêuticas para a infertilidade por fatores masculinos foram acentuadamente ampliadas nos últimos anos **(Cap. 411)**. O hipogonadismo secundário é passível de tratamento com gonadotrofinas ou GnRH pulsátil, quando disponível. As técnicas *in vitro* proporcionaram novas oportunidades aos pacientes com insuficiência testicular primária e distúrbios do transporte dos espermatozoides. A escolha das opções terapêuticas iniciais depende da concentração e motilidade dos espermatozoides. A conduta expectante deve ser tentada inicialmente nos homens com infertilidade leve devida ao fator masculino (contagem de espermatozoides de 15 a 20 × 10^6/mL e motilidade normal). O tratamento da infertilidade moderada por fator masculino (10 a 15 × 10^6/mL e 20 a 40% de motilidade) deve começar com IIU apenas ou em associação com tratamento da mulher com indução da ovulação; no entanto, pode exigir FIV com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Para os homens com um defeito grave (contagem de espermatozoides < 10 × 10^6/mL e 10% de motilidade), deve ser utilizada a FIV com ICSI ou espermatozoide doador. Se a ICSI for realizada em razão da azoospermia causada pela ausência bilateral congênita dos ductos deferentes, deverão ser feitos testes genéticos e fornecido o devido aconselhamento em função do risco de fibrose cística.

TECNOLOGIAS REPRODUTIVAS ASSISTIDAS

O desenvolvimento de tecnologias reprodutivas assistidas (TRA) alterou drasticamente o tratamento da infertilidade masculina e feminina. A FIV está indicada para pacientes com muitas causas de infertilidade não devidamente solucionadas com abordagens mais conservadoras. A FIV ou a ICSI constituem com frequência o tratamento de escolha nos casais com um fator masculino significativo ou doença tubária, enquanto a FIV com a utilização de ovócitos doadores é utilizada nas pacientes com falência ovariana prematura e mulheres em idade reprodutiva avançada. As taxas de sucesso são influenciadas pela causa da infertilidade e pela idade, variando entre 15 e 40%. As taxas de sucesso são maiores em mulheres anovulatórias e menores naquelas com reserva ovariana diminuída. Nos Estados Unidos, as taxas de sucesso são maiores nas mulheres brancas em relação às mulheres negras, asiáticas ou hispânicas. Apesar de ser frequentemente efetiva, a FIV é dispendiosa e exige uma cuidadosa monitoração da indução da ovulação e técnicas invasivas, incluindo a aspiração de múltiplos folículos. A FIV está associada a um risco significativo de gestação múltipla, sobretudo em mulheres com menos de 35 anos de idade, nas quais pode alcançar 30%, levando a recomendações específicas quanto ao número de embriões ou blastocistos a transferir, com base na idade e em fatores prognósticos específicos.

CONTRACEPÇÃO

Embora, no munso inteiro, o uso da contracepção tenha aumentado nessas últimas duas décadas, até 2010 146 milhões de mulheres de 15 a 49 anos de idade, casadas ou em uma união, não tinham atendimento das necessidades de planejamento familiar. O número absoluto de mulheres casadas que usam contracepção ou que têm falta de atendimento das necessidades de planejamento familiar deveria crescer, segundo projeções, de 900 milhões (876 a 922 milhões) em 2010 para 962 milhões (927 a 992 milhões) em 2015.

Apenas 15% dos casais nos Estados Unidos relatam ter tido relações sexuais sem proteção nos últimos três meses. Entretanto, apesar da ampla disponibilidade e do uso disseminado de uma variedade de métodos efetivos de contracepção, aproximadamente metade de todos os nascimentos nos Estados Unidos resulta de gravidez não intencional. As gestações em adolescentes continuam representando um sério problema de saúde pública nos Estados Unidos, com mais de 1 milhão de gestações não desejadas a cada ano – uma incidência significativamente maior que a de outras nações industrializadas.

Entre os métodos contraceptivos disponíveis **(Quadro 414.1)**, uma forma reversível de contracepção é usada por > 50% dos casais, enquanto a esterilização (masculina ou feminina) tem sido usada como forma permanente de contracepção por mais de um terço dos casais. A interrupção da gravidez é relativamente segura quando orientada por profissionais de saúde, porém raras vezes constitui a opção de escolha.

Não existe nenhum método contraceptivo isolado ideal, embora todos sejam mais seguros do que levar uma gestação a termo. A eficiência de determinado método de contracepção não depende apenas da eficácia do método propriamente dito. As discrepâncias entre a eficiência teórica e a verdadeira ressaltam a importância da educação e adesão das pacientes quando se consideram várias formas de contracepção **(Quadro 414.1)**. O conhecimento das vantagens e desvantagens de cada contraceptivo é essencial para aconselhar um indivíduo acerca dos métodos mais seguros e mais compatíveis com o seu estilo de vida. A OMS possui recursos extensos de planejamento familiar para médico e paciente, os quais podem ser acessados *on-line*. Recursos semelhantes para determinar a elegibilidade médica estão disponíveis no Centers for Disease Control and Prevention (CDC). As considerações para o uso de contraceptivos em pacientes obesas e após cirurgia bariátrica são discutidas adiante.

QUADRO 414.1 **EFICIÊNCIA DAS DIFERENTES FORMAS DE CONTRACEPÇÃO**

Método de contracepção	Eficiência teórica[a] (%)	Eficicência real[a] (%)	Percentual de uso contínuo com 1 ano[b]	Métodos contraceptivos usados por mulheres norte-americanas[c]
Métodos de barreira				
Preservativos	98	88	63	18
Diafragma	94	82	58	2
Capuz cervical	94	82	50	< 1
Espermicidas	97	79	43	1
Esterilização				
Masculina	99,9	99,9	100	9
Feminina	99,8	99,6	100	27
Dispositivo intrauterino				1
De cobre T380	99	97	78	
Progestasert	98	97	81	
Mirena	99,9	99,8		
Contraceptivos hormonais	99,7	92	72	31
Pílula de combinação				
Pílula com progestina apenas				
Adesivo transdérmico				
Anel vaginal				
Injeção mensal				
Progestinas de ação longa				

[a] Adaptado de J Trussel et al: Obstet Gynecol 76:558, 1990. [b] Adaptado de Contraceptive Technology Update. Contraceptive Technology, Feb. 1996, Vol 17, No 1, pp 13-24. [c] Adaptado de LJ Piccinino, WD Mosher: Fam Plan Perspective 30:4, 1998.

MÉTODOS DE BARREIRA

Os contraceptivos de barreira (como preservativos, diafragmas e capuzes cervicais) e espermicidas podem ser obtidos facilmente, são reversíveis e comportam menos efeitos colaterais do que os métodos hormonais. Entretanto, sua eficácia depende muito da adesão e do uso adequado **(Quadro 414.1)**. A principal vantagem dos contraceptivos de barreira é a proteção proporcionada contra as infecções sexualmente transmissíveis (IST) **(Cap. 163)**. O uso constante está associado a menor risco de HIV, gonorreia, uretrite não gonocócica e herpes genital, em parte graças provavelmente ao uso concomitante de espermicidas. Os preservativos de membranas naturais podem ser menos efetivos do que os de látex, e os lubrificantes com base no petrolato podem degradar os preservativos, bem como reduzir sua eficácia na prevenção da infecção pelo HIV. Os métodos de barreira usados por mulheres incluem diafragma, capuz cervical e esponja contraceptiva. O capuz cervical e a esponja são menos efetivos do que o diafragma, e houve relatos raros de síndrome do choque tóxico com o uso do diafragma e da esponja contraceptiva.

ESTERILIZAÇÃO

A esterilização é o método de controle de natalidade escolhido mais frequentemente por homens férteis e por mulheres multíparas com mais de 30 anos de idade **(Quadro 414.1)**. Refere-se a um procedimento que impede a fertilização pela interrupção cirúrgica das tubas uterinas nas mulheres e dos ductos deferentes nos homens. Apesar de a ligadura tubária e a vasectomia serem potencialmente reversíveis, esses procedimentos devem ser considerados permanentes, não devendo ser empreendidos sem o devido aconselhamento dos pacientes.

Foram desenvolvidos vários métodos de *ligadura tubária*, todos altamente efetivos, com uma taxa de gravidez cumulativa de 10 anos de 1,85 por 100 mulheres. No entanto, quando a gravidez chega a ocorrer, o risco de gestação ectópica pode ser de até 30%. A taxa de sucesso da reanastomose tubária depende do método usado, porém mesmo após uma reversão bem-sucedida, o risco de gestação ectópica continua alto. Além da prevenção da gravidez, a ligadura tubária reduz o risco de câncer ovariano, possivelmente por limitar a migração ascendente de possíveis carcinogênios.

A *vasectomia* é um procedimento cirúrgico ambulatorial altamente eficaz que comporta pouquíssimo risco. A instalação da azoospermia pode ser retardada em 2 a 6 meses, havendo necessidade de outras formas de contracepção até que duas ejaculações isentas de espermatozoides tenham proporcionado uma prova da esterilidade. A reanastomose pode restaurar a fertilidade em 30 a 50% dos homens, porém a taxa de sucesso declina com o passar do tempo após a vasectomia e pode ser influenciada por fatores como o surgimento de anticorpos antiespermatozoides.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Os DIU inibem a gravidez por meio de vários mecanismos, principalmente pelo efeito espermicida causado por uma reação inflamatória estéril induzida pela presença de corpo estranho na cavidade uterina (DIU de cobre) ou liberação de progestinas (Progestasert, Mirena). Os DIU proporcionam alto nível de eficácia na ausência de efeitos metabólicos sistêmicos, e a motivação constante não é necessária para garantir a eficácia depois que o dispositivo tiver sido colocado. Entretanto, apenas 1% das mulheres nos Estados Unidos utilizam esse método em comparação com uma taxa de utilização de 15 a 30% em grande parte da Europa e do Canadá, não obstante a evidência de que os dispositivos mais recentes não estão associados a maiores taxas de infecção pélvica e infertilidade, como acontecia com os dispositivos mais antigos. Não se deve usar DIU nas mulheres com alto risco de doença sexualmente transmissível (DST) nem nas mulheres com alto risco de endocardite bacteriana. Ele pode não ser efetivo nas mulheres com leiomiomas uterinos, pois alteram o tamanho ou formato da cavidade uterina. O uso de DIU está associado a um aumento do fluxo sanguíneo menstrual, embora seja menos pronunciado com o DIU que libera progestina, que está associado a uma ocorrência de sangramento irregular ou amenorreia.

MÉTODOS HORMONAIS

Pílulas contraceptivas orais Em razão da facilidade de uso e de sua eficácia, as pílulas contraceptivas orais representam a forma mais utilizada de contracepção hormonal. Elas atuam suprimindo a ovulação, modificando o muco cervical e alterando o endométrio. As atuais formulações são feitas de estrogênios e progestinas sintéticos. O componente estrogênico da pílula consiste em etinilestradiol ou mestranol, metabolizado em etinilestradiol. São utilizadas múltiplas progestinas sintéticas. A noretindrona e seus derivados são usados em muitas formulações. As pequenas doses de norgestimato e as progestinas desenvolvidas mais recentemente (de terceira geração) (desogestrel, gestodeno, drospirenona) possuem um perfil menos androgênico; o levonorgestrel parece ser o mais androgênico das progestinas e deve ser evitado nas pacientes com hiperandrogenismo. As três principais formulações de contraceptivos orais são (1) combinação de estrogênio-progestina com dose fixa, (2) combinação fásica de estrogênio-progestina e (3) apenas progestina. Cada uma dessas formulações deve ser administrada diariamente por três semanas, seguidas por uma semana sem qualquer medicação, durante a qual em geral ocorre o sangramento menstrual. Dois contraceptivos orais de uso extenso foram aprovados para uso nos Estados Unidos; Seasonale é uma preparação para três meses com 84 dias de medicamento ativo e sete dias de placebo, enquanto Lybrel é uma preparação de uso contínuo. As doses atuais de etinilestradiol variam de 10 a 50 μg. Entretanto, as indicações para a dose de 50 μg são raras, e a maioria das formulações contêm 30 a 35 μg de etinilestradiol. O conteúdo reduzido de estrogênio e progestina nas pílulas de segunda e terceira geração diminuiu tanto os efeitos colaterais quanto os riscos associados ao uso de contraceptivos orais **(Quadro 414.2)**. Com as doses atualmente utilizadas, as pacientes devem ser alertadas para não esquecer as pílulas, devido ao potencial de ovulação. Os efeitos colaterais, que incluem sangramento por interrupção, amenorreia, hipersensibilidade mamária e ganho de peso, respondem frequentemente a uma mudança da formulação. Até mesmo os contraceptivos orais em doses menores têm sido associados a um aumentado de doença cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico [AVE], tromboembolismo venoso [TEV]), porém o risco excessivo absoluto é extremamente baixo. O risco de TEV é maior com as progestinas de terceira geração do que com as de segunda geração, e o risco de AVE e de TEV também é maior com a drospirenona (mas não com a ciproterona), porém o risco excessivo absoluto é pequeno e pode ser superado pelos benefícios contraceptivos e pela redução no risco de câncer de ovário e endometrial.

QUADRO 414.2 **CONTRACEPTIVOS ORAIS: CONTRAINDICAÇÕES E RISCO DE DOENÇA**

Contraindicações

- Absolutas
  - Evento tromboembólico ou AVE prévio
  - História de tumor dependente de estrogênio
  - Doença hepática ativa
  - Gestação
  - Sangramento uterino anormal não diagnosticado
  - Hipertrigliceridemia
  - Mulheres com >35 anos tabagistas pesadas
- Relativas
  - Hipertensão arterial
  - Mulheres que recebem terapia com agentes anticonvulsivantes
  - Mulheres após cirurgia bariátrica (procedimento de má absorção)

Riscos de doença

- Aumentados
  - DAC – aumento em fumantes com >35 anos de idade; nenhuma relação com o tipo de progestina
  - Hipertensão – risco relativo de 1,8 (usuárias atuais) e de 1,2 (usuárias antigas)
  - Trombose venosa—risco relativo de cerca de 4; pode ser mais alto com progestina de terceira geração, drospirenona e adesivo; complicada pela obesidade (aumento de dez vezes no risco em comparação com mulheres não obesas, sem PCO); acentuadamente aumentado com o fator V de Leiden ou mutações do gene da protrombina
  - AVE – ligeiro aumento; relação incerta com enxaqueca
  - Trombose da veia cerebral—risco relativo de cerca de 13 a 15; sinérgica com mutação do gene da protrombina
  - Câncer cervical – risco relativo de 2 a 4
  - Câncer de mama – pode aumentar o risco em portadoras de *BRCA1* e possivelmente *BRCA2*
- Diminuídos
  - Câncer ovariano – redução de 50% no risco
  - Câncer endometrial – redução de 40% no risco

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; DAC, doença arterial coronariana; PCO, pílula contraceptiva oral.

A minipílula apenas com uma microdose de progestina é menos eficaz como contraceptivo, comportando a gestação de 2 a 7 por 100 mulheres-ano. No entanto, pode ser apropriada para mulheres com risco aumentado de doença cardiovascular ou para aquelas que não conseguem tolerar os estrogênios sintéticos.

Métodos alternativos Um *adesivo contraceptivo semanal* (Ortho Evra) está disponível e apresenta eficácia semelhante à dos contraceptivos orais. Cerca de 2% dos adesivos não aderem adequadamente, e um percentual semelhante de mulheres sofre de reações cutâneas. A eficácia é mais baixa nas mulheres que pesam mais de 90 kg. A quantidade de estrogênio fornecido pode ser comparável à de um contraceptivo oral com 40 μg de etinilestradiol, o que gera a possibilidade de um maior risco de TEV, a qual deve ser contrabalanceada com os possíveis benefícios para as mulheres que não são bem-sucedidas com os outros métodos. Uma *injeção mensal de contraceptivo de estrogênio/progestina* (Lunelle) é altamente efetiva, com uma taxa de insucesso durante o primeiro ano de <0,2%; todavia, pode ser menos efetiva em mulheres obesas. Sua utilização está associada a irregularidades de sangramento que diminuem com o passar do tempo. A fertilidade retorna rapidamente após sua interrupção. Um *anel vaginal mensal* (NuvaRing) planejado para ser deixado no local durante a relação sexual também está disponível para uso contraceptivo. É altamente eficaz, com uma taxa de insucesso de 12 meses de 0,7%. A ovulação retorna dentro do primeiro ciclo de recuperação após a interrupção.

Contraceptivos de longo prazo A administração de longo prazo de progestina atua principalmente ao inibir a ovulação e ao produzir alterações no endométrio e no muco cervical, que resultam em diminuição da implantação e do transporte de espermatozoides. O acetato de medroxiprogesterona de depósito (Depo Provera, DMPA), a única forma injetável disponível nos Estados Unidos, é efetiva por três meses, porém o retorno da fertilidade após a interrupção pode demorar até 12 a 18 meses. Na atualidade, o DMPA está disponível para injeção tanto subcutânea (SC) quanto intramuscular (IM). Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sangramento irregular, amenorreia e ganho de peso. Essa forma de contracepção pode ser particularmente apropriada em mulheres para as quais um contraceptivo contendo estrogênio está contraindicado (p. ex., exacerbação da enxaqueca, anemia falciforme, fibroides).

CONTRACEPÇÃO PÓS-COITO

A probabilidade de gravidez sem relação com a época do mês é de 8%, porém a probabilidade varia significativamente em relação com a proximidade da ovulação e pode alcançar 30%. Por ordem de eficácia, os métodos de contracepção pós-coito incluem os seguintes:

1. A inserção de um DIU de cobre dentro de cinco dias no máximo tem uma eficácia relatada de 99 a 100% e evita a gravidez em razão de seu efeito espermicida; a sua inserção está frequentemente disponível em clínicas de planejamento familiar.
2. As antiprogestinas orais (acetato de ulipristal, em dose única de 30 mg, disponível n mundo inteiro, ou mifepristona, em dose única de 600 mg, porém não disponível para essa indicação nos Estados Unidos) evitam a gravidez ao retardar ou impedir a ovulação; quando administrados, idealmente dentro de 72 horas, porém até 120

horas após a relação sexual, apresentam uma eficácia de 98 a 99%; exigem prescrição.

3. O levonorgestrel (1,5 mg em dose única) retarda ou impede a ovulação e não é efetivo após a ovulação; deve ser tomado dentro de 72 horas após a relação sexual desprotegida e tem uma eficácia que varia entre 60 e 94%; é um medicamento de venda livre.

Os esquemas combinados de estrogênio e progestina têm menor eficácia e não são mais recomendados. Não há necessidade de teste de gravidez antes do uso de métodos orais; entretanto, deve-se descartar a sua possibilidade antes da inserção de um DIU. Os fatores de risco para falha dos esquemas orais incluem estreita proximidade da ovulação e relação sexual desprotegida após o seu uso. Além disso, há um risco aumentado de gravidez em mulheres com obesidade e sobrepeso que utilizam o levonorgestrel para contracepção pós-coito e risco aumentado em mulheres obesas que utilizam uma antiprogestina.

IMPACTO DA OBESIDADE SOBRE A ESCOLHA DO CONTRACEPTIVO

Cerca de um terço das mulheres adultas nos Estados Unidos são obesas. Embora a obesidade esteja associada a certa redução da fertilidade, a grande maioria das mulheres obesas pode conceber. O risco de complicações associadas à gravidez é maior nas mulheres obesas. A contracepção intrauterina pode ser mais efetiva do que os métodos orais ou transdérmicos para as mulheres obesas. As diretrizes da OMS não fornecem nenhuma restrição (classe 1) para o uso da contracepção uterina, DMPA e pílulas apenas com progestina para mulheres obesas (IMC ≥ 30) na ausência de problemas clínicos coexistentes, ao passo que os métodos que incluem estrogênio (pílula, adesivo, anel) são considerados da classe 2 (as vantagens em geral superam os riscos teóricos ou comprovados) devido ao risco aumentado de doença tromboembólica. Não existe nenhuma restrição para o uso de qualquer método contraceptivo após procedimentos de cirurgia bariátrica restritivos, porém tanto as pílulas combinadas quanto as pílulas apenas com progestina são relativamente menos efetivas após procedimentos associados a má absorção.

SEÇÃO 3

OBESIDADE, DIABETES MELITO E SÍNDROME METABÓLICA

415e

Biologia da obesidade

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

Em um mundo onde a oferta de alimentos é intermitente, a capacidade de armazenar energia acima das necessidades imediatas é essencial à sobrevivência. As células adiposas, residindo em depósitos de tecido adiposo amplamente dispersos, são adaptadas para armazenar o excesso de energia, de maneira eficiente, como triglicerídeos e, quando necessário, liberar a energia armazenada como ácidos graxos livres para uso em outros locais. Esse sistema fisiológico, coordenado por vias endócrinas e neurais, possibilita ao ser humano sobreviver à fome por até vários meses. No entanto, na presença de alimentos abundantes e um estilo de vida sedentário, bem como sob a influência significativa da constituição genética, tal sistema aumenta as reservas adiposas de energia com consequências adversas para a saúde.

DEFINIÇÃO E MEDIÇÃO

Obesidade é um estado de excesso de massa adiposa. É comum associá-la a excesso de peso, mas isso nem sempre é correto: indivíduos magros, porém muito musculosos, podem apresentar excesso de peso segundo padrões numéricos, mas não têm aumento da massa adiposa. A distribuição do peso corporal na população é contínua, o que torna a escolha de uma distinção clinicamente significativa entre magro e obeso um tanto arbitrária. A obesidade é, portanto, definida pela avaliação de sua ligação com a morbidade e a mortalidade.

Embora não seja uma medida direta da adiposidade, o método mais usado para avaliar a obesidade é o *índice de massa corporal* (IMC), igual a peso/estatura^2 (em kg/m^2) **(Fig. 415e.1)**. Outras abordagens para a quantificação da obesidade são a antropometria (espessura da prega cutânea), a densitometria (pesagem sob a água), a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) e a impedância elétrica. Segundo os dados das tabelas da Metropolitan Life, o IMC do ponto médio para todas as estaturas e compleições, entre homens e mulheres, vai de 19 a 26 kg/m^2. As mulheres têm mais gordura corporal que os homens com um IMC semelhante. Com base em dados de morbidade substancial, um IMC de 30 é o limiar mais usado para a obesidade em ambos os sexos. A maioria de, mas não todos, os estudos epidemiológicos em larga escala, sugere que as morbidades por todas as causas, metabólicas, por câncer e cardiovasculares, começam a aumentar (embora a uma taxa lenta) quando os IMCs são ≥ 25. A maior parte das autoridades usa o termo *sobrepeso* (e não obeso) para descrever indivíduos com IMC entre 25 e 30. Um IMC entre 25 e 30 deve ser visto como clinicamente significativo e merecedor de uma intervenção terapêutica na presença de fatores de risco que são influenciados por adiposidade, como hipertensão e intolerância à glicose.

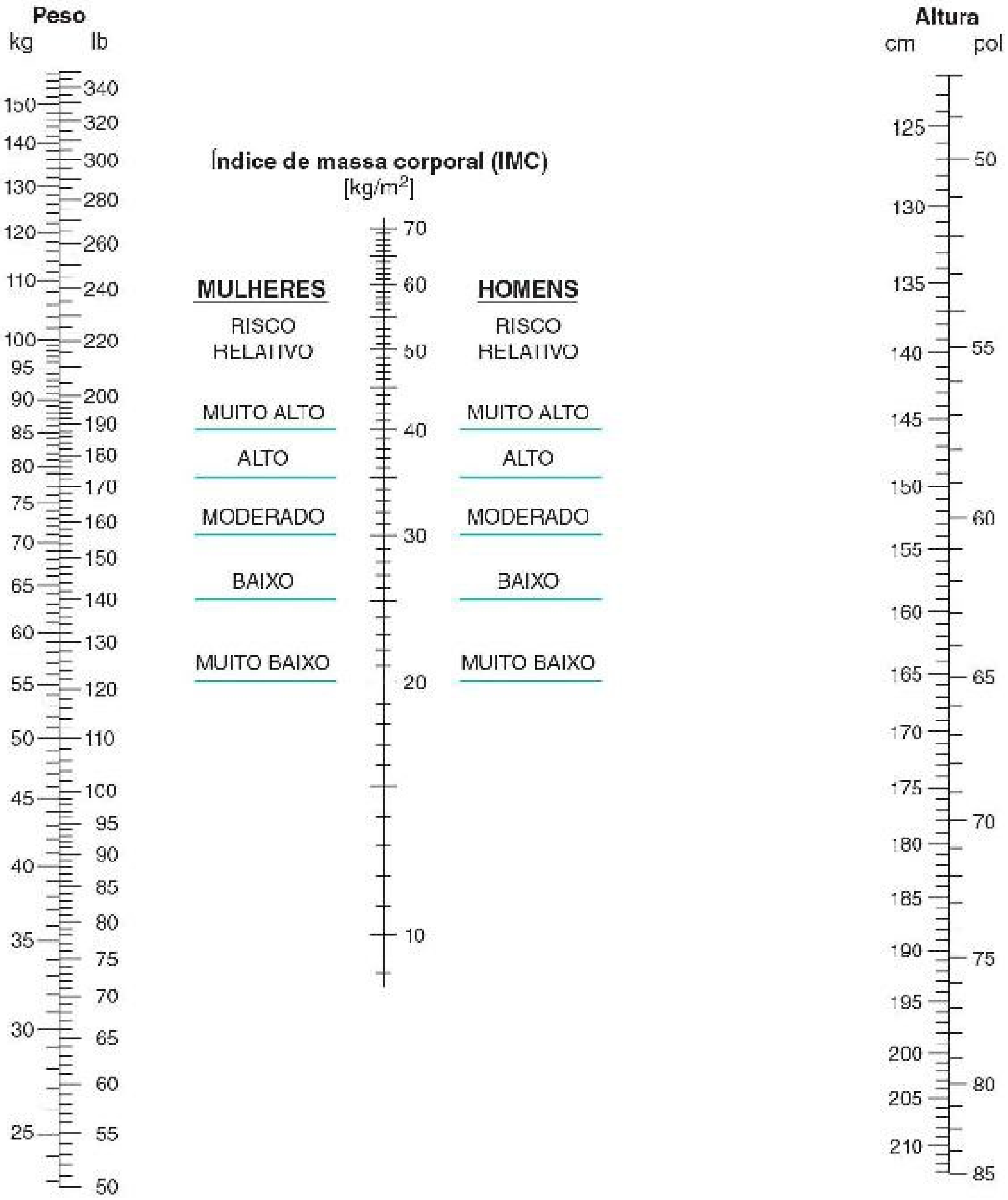
Peso
kg
lb
150
140
130
120
110
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
340
320
300
280
260
240
220
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
Índice de massa corporal (IMC)
[kg/m²]
70
60
50
40
30
20
10
MULHERES
RISCO RELATIVO
MUITO ALTO
ALTO
MODERADO
BAIXO
MUITO BAIXO
HOMENS
RISCO RELATIVO
MUITO ALTO
ALTO
MODERADO
BAIXO
MUITO BAIXO
Altura
cm
pol
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
50
55
60
65
70
75
80
85

FIGURA 415e.1 Nomograma para determinar o índice de massa corporal. Para usar esse nomograma, coloca-se uma régua ou outro objeto reto entre o peso corporal (sem as roupas) em quilogramas, localizado na linha à esquerda, e a estatura (sem os sapatos) em centímetros, localizada na linha à direita. O índice de massa corporal é lido a partir do meio da escala e está em unidades do sistema métrico. *(Copyright 1979, George A. Bray, M.D., com autorização.)*

A distribuição do tecido adiposo em diferentes espaços anatômicos tem implicações importantes para a morbidade. Especificamente, a gordura intra-abdominal e a subcutânea abdominal são mais importantes que a gordura subcutânea presente nas nádegas e nos membros inferiores. O modo mais fácil de fazer essa distinção clinicamente é determinando a razão cintura/quadril. Um número > 0,9 em mulheres ou > 1 em homens é considerado anormal. Muitas das complicações importantes da obesidade, como resistência à insulina, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e, em mulheres, hiperandrogenismo, estão mais fortemente associadas à gordura intra-abdominal e/ou da parte superior do corpo que à adiposidade total **(Cap. 422)**. O mecanismo subjacente dessa associação é desconhecido, mas pode estar ligado ao fato de que os adipócitos intra-abdominais têm maior atividade lipolítica do que os dos outros depósitos. A liberação dos ácidos graxos livres para a circulação portal tem efeitos metabólicos adversos, sobretudo no fígado. Adipocinas e citocinas que são diferencialmente secretadas por depósitos de adipócitos podem desempenhar um papel nas complicações sistêmicas da obesidade.

PREVALÊNCIA

Dados do National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) indicam que a porcentagem da população norte-americana adulta com obesidade (IMC > 30) aumentou de 14,5% (entre 1976 e 1980) para 35,7% (entre 2009 e 2010). Até 68% dos adultos norte-americanos com 20 anos de idade ou mais tinham sobrepeso (definido como IMC > 25) entre 2007 e 2008. A obesidade extrema (IMC ≥ 40) também aumentou e atinge 5,7% da população. O aumento da prevalência de obesidade clínica é preocupante. Em geral, a prevalência da obesidade é comparável em homens e mulheres. Nas mulheres, a pobreza está associada a aumento da prevalência. A obesidade é mais comum entre negros e hispânicos. A prevalência em crianças e adolescentes está aumentando a uma taxa preocupante, atingindo 15,9% em 2009/2010, mas pode estar estabilizando.

REGULAÇÃO FISIOLÓGICA DO EQUILÍBRIO ENERGÉTICO

Há evidências substanciais de que o peso corporal é regulado por fatores endócrinos e neurais que terminam por influenciar os braços efetores da absorção e do dispêndio de energia. Esse sistema regulador complexo é necessário porque mesmo pequenos desequilíbrios entre a entrada e o dispêndio de energia terminam por ter efeitos importantes sobre o peso corporal. Por exemplo, um desequilíbrio de 0,3% durante 30 anos levaria a um ganho de 9 kg de peso. Essa regulação precisa do equilíbrio energético não é facilmente monitorada pela contagem calórica com relação à atividade física. Na verdade, a regulação ou a desregulação do peso corporal depende de uma interação complexa de sinais neurais e hormonais. Alterações no peso estável induzidas por alimentação forçada ou privação de alimentos induzem mudanças fisiológicas que se opõem a essas perturbações. Quando há perda de peso, o apetite aumenta e o dispêndio de energia diminui. Com excesso de alimentação, o apetite diminui e o dispêndio de energia aumenta. No entanto, esse último mecanismo compensatório falha com frequência, o que possibilita o surgimento da obesidade quando há alimentos abundantes e pouca atividade física. Um regulador importante dessas respostas adaptativas é o hormônio leptina, produzido pelos adipócitos. Tal substância atua por meio de circuitos cerebrais (sobretudo no hipotálamo) influenciando o apetite, o dispêndio de energia e a função neuroendócrina (ver adiante).

O *apetite* é influenciado por muitos fatores integrados no cérebro, sobretudo no hipotálamo **(Fig. 415e.2)**. Os sinais que entram no centro hipotalâmico incluem aferentes neurais, hormônios e metabólitos. Os impulsos vagais são especialmente importantes, pois trazem informações das vísceras, como a distensão dos intestinos. Os sinalizadores hormonais incluem a leptina, a insulina, o cortisol e os peptídeos intestinais. Entre os últimos estão a grelina, que é elaborada no estômago e que estimula a alimentação, o peptídeo YY (PYY) e a colecistoquinina, que são elaborados no intestino delgado e que sinalizam ao cérebro por ação direta nos centros de controle hipotalâmicos e/ou por intermédio do nervo vago. Os metabólitos, como a glicose, podem influenciar o apetite, visto que a hipoglicemia induz a fome; entretanto, a glicose normalmente não é um regulador importante do apetite. Esses diversos sinais hormonais, metabólicos e neurais atuam influenciando a expressão e a liberação de vários peptídeos hipotalâmicos (p. ex., neuropeptídeo Y [NPY], peptídeo relacionado com a proteína Agouti [AgRP, de *Agouti-related protein*], hormônio estimulador dos melanócitos α [α-MSH, de *α-melanocyte-stimulating hormone*] e hormônio concentrador da melanina [MCH, de *melanin-concentrating hormone*]), substâncias integradas às vias sinalizadoras serotoninérgicas, catecolaminérgicas, endocanabinoides e opioides (ver adiante). Fatores psicológicos e culturais também parecem ter um papel na expressão final do apetite. Com exceção de síndromes genéticas raras que envolvem a leptina, seu receptor e o sistema da melanocortina, os defeitos específicos nessa rede complexa de controle do apetite que influenciam os casos comuns da obesidade não foram bem definidos.

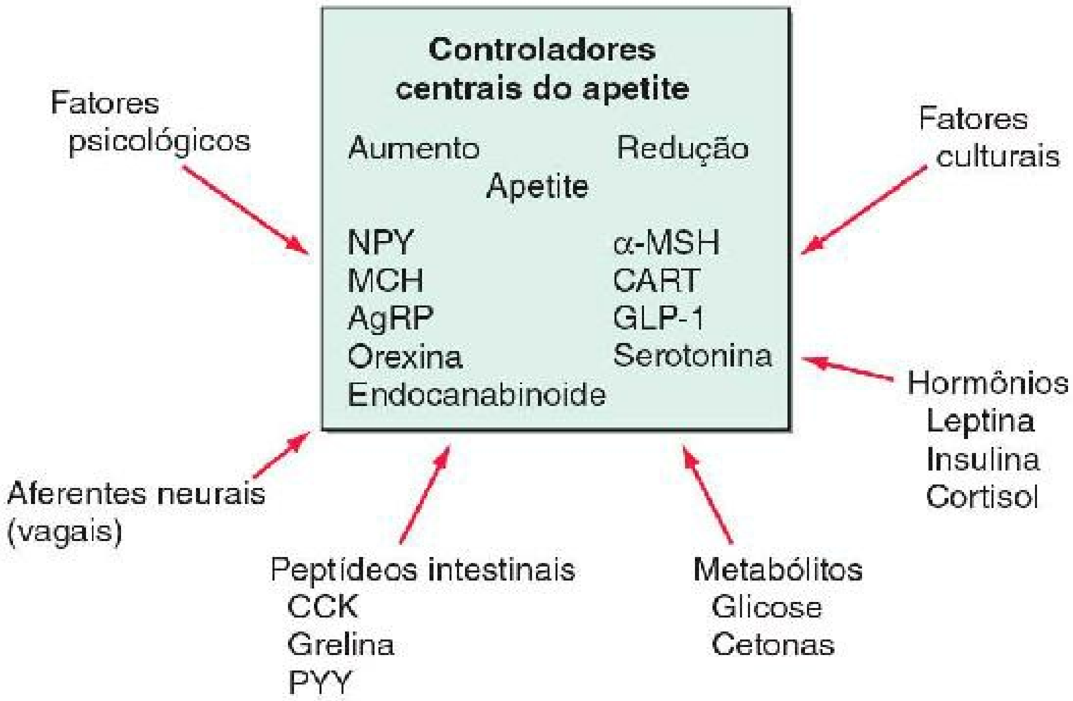
Controladores centrais do apetite
Aumento
Redução
Apetite
NPY
MCH
AgRP
Orexina
Endocanabinoide
α-MSH
CART
GLP-1
Serotonina
Fatores psicológicos
Fatores culturais
Hormônios
Leptina
Insulina
Cortisol
Aferentes neurais (vagais)
Peptídeos intestinais
CCK
Grelina
PYY
Metabólitos
Glicose
Cetonas

FIGURA 415e.2 Fatores que regulam o apetite por intermédio de efeitos sobre os circuitos neurais centrais. Estão relacionados alguns fatores que aumentam ou diminuem o apetite. AgRP, peptídeo relacionado com Agouti; CART, transcrito relacionado com a cocaína e a anfetamina, de *cocaine- and amphetamine-related transcript*; CCK, colecistoquinina, de *cholecystokinin*; GLP-1, peptídeo 1 relacionado com o glucagon, de *glucagon-related peptide-1*; MCH, hormônio concentrador da melanina; α-MSH, hormônio estimulador dos melanócitos α; NPY, neuropeptídeo Y; PYY, peptídeo YY.

O *dispêndio de energia* envolve os seguintes componentes: (1) taxa metabólica basal ou em repouso; (2) custo energético da metabolização e do armazenamento do alimento; (3) efeito térmico do exercício e (4) termogênese adaptativa, que varia em função da ingestão calórica de longo prazo (maior quando aumenta a ingestão). A taxa metabólica basal responde por cerca de 70% do dispêndio diário de energia, enquanto a atividade física responde por 5 a 10%. Assim, grande parte do consumo diário de energia é fixa.

Modelos genéticos em camundongos indicam que mutações em certos genes (p. ex., deleção isolada do receptor de insulina no tecido adiposo) protegem contra a obesidade, aparentemente mediante o aumento do consumo de energia. A termogênese adaptativa ocorre no *tecido adiposo marrom* (TAM), que tem um papel importante no metabolismo de energia em muitos mamíferos. Diferente do tecido adiposo branco, usado para armazenar energia na forma de lipídeos, o TAM armazena energia na forma de calor. Uma *proteína de desacoplamento* (UCP-1, de *uncoupling protein*) mitocondrial no TAM dissipa o gradiente de íons hidrogênio formado na cadeia respiratória oxidativa e libera a energia na forma de calor. A atividade metabólica do TAM aumenta com a ação central da leptina. Tal interação ocorre por meio do sistema nervoso simpático, que inerva intensamente esse tecido. Em roedores, a ausência de TAM causa obesidade e diabetes; a estimulação do TAM com um agonista adrenérgico específico (agonista β_3) protege contra o diabetes e a obesidade. O TAM existe em seres humanos (sobretudo em recém-nascidos) e, embora não se conheça seu papel fisiológico, a identificação de TAM funcional em muitos adultos que usam tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) aumentou o interesse pelas implicações do tecido para patogênese e terapia de obesidade. Células adiposas bege, recentemente descritas, lembram as células TAM na expressão de UCP-1. Elas são dispersas através do tecido adiposo branco e seu potencial termogênico é incerto.

O ADIPÓCITO E O TECIDO ADIPOSO

O tecido adiposo é formado pelas células adiposas, que armazenam lipídeos, e por um compartimento estromático e vascular, onde ficam células como os pré-adipócitos e os macrófagos. A massa adiposa aumenta com o crescimento das células adiposas à medida que mais lipídeos se depositam, bem como pelo aumento do número de adipócitos. O tecido adiposo obeso também se caracteriza por maior número de macrófagos infiltrados. O processo que origina as células adiposas a partir do pré-adipócito mesenquimatoso envolve uma série coordenada de etapas de diferenciação, mediadas por uma cascata de fatores de transcrição específicos. Um dos fatores fundamentais é o *receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo* γ (PPARγ, de *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), um receptor nuclear que se liga aos fármacos sensibilizantes à insulina da classe das tiazolidinedionas, usadas no tratamento do diabetes tipo 2 **(Cap. 418)**.

Embora o adipócito em geral tenha sido considerado como um depósito para armazenamento de gordura, ele também é uma célula endócrina que libera inúmeras moléculas de maneira regulada **(Fig. 415e.3)**. Essas incluem o hormônio de regulação do equilíbrio de energia leptina, citocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor α*) e interleucina (IL) 6, fatores do complemento, como o fator D (também conhecido como *adipsina*), agentes protrombóticos, como inibidor do ativador de plasminogênio I e um componente do sistema de regulação da pressão arterial, angiotensinogênio. A adiponectina, uma proteína abundante derivada do tecido adiposo cujos níveis ficam reduzidos na obesidade, aumenta a sensibilidade à insulina e a oxidação lipídica, além de exercer efeitos protetores da vasculatura, enquanto a resistina e a RBP4, cujos níveis se mostram aumentados na obesidade, podem induzir resistência à insulina. Esses fatores, e outros ainda não identificados, participam da fisiologia da homeostase dos lipídeos, da sensibilidade à insulina, do controle da pressão arterial, da coagulação e da saúde vascular, bem como provavelmente contribuem para as patologias relacionadas com a obesidade.

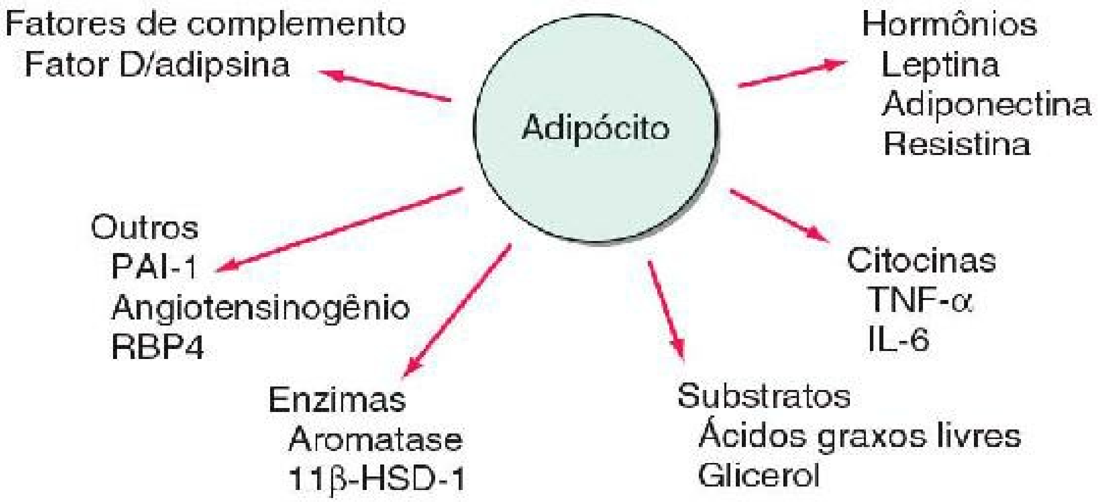
Fatores de complemento
Fator D/adipsina
Adipócito
Hormônios
Leptina
Adiponectina
Resistina
Outros
PAI-1
Angiotensinogênio
RBP4
Citocinas
TNF-α
IL-6
Enzimas
Aromatase
11β-HSD-1
Substratos
Ácidos graxos livres
Glicerol

FIGURA 415e.3 Fatores liberados pelo adipócito que podem afetar os tecidos periféricos. IL-6, interleucina 6; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio 1, de *plasminogen activator inhibitor*; RBP4, proteína 4 de ligação retinal, de *retinal binding protein 4*; TNF-α, fator de necrose tumoral α; 11β-HSD-1, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase1.

ETIOLOGIA DA OBESIDADE

Embora as vias moleculares que regulam o equilíbrio de energia estejam começando a ser conhecidas, as causas da obesidade continuam indefinidas. Em parte, isso reflete o fato de que a obesidade é um grupo heterogêneo de distúrbios. De um lado, a fisiopatologia da obesidade parece simples: um excesso crônico de aporte de nutrientes com relação ao nível de dispêndio energético. No entanto, devido à complexidade dos sistemas neuroendócrinos e metabólicos que regulam a ingestão, o armazenamento e o dispêndio de energia, é difícil quantificar todos os parâmetros relevantes (p. ex., consumo de alimentos e dispêndio de energia) ao longo do tempo em pacientes humanos.

Papel dos genes *versus* ambiente A obesidade costuma ocorrer em famílias, e a hereditariedade do peso corporal é semelhante à da estatura. No entanto, a herança não costuma ser mendeliana, sendo difícil distinguir o papel dos genes e dos fatores ambientais. Pessoas adotadas assemelham-se mais a seus pais biológicos que aos adotivos quanto à obesidade, o que é um forte indicador da influência genética. De modo semelhante, gêmeos idênticos têm IMCs bastante semelhantes, independentemente de serem criados juntos ou separados, e seus IMCs correlacionam-se muito mais estreitamente que os de gêmeos dizigotos. Esses efeitos genéticos parecem estar associados à ingestão e ao dispêndio de energia. Atualmente, as variantes genéticas identificadas, tanto as comuns como as raras, são responsáveis por menos de 5% da variância do peso corporal.

No entanto, seja qual for o papel dos genes, é evidente que o ambiente tem importância fundamental na obesidade. Uma evidência é o fato de que a fome previne a obesidade mesmo no indivíduo mais propenso a essa doença. Além disso, o recente aumento na prevalência da obesidade nos EUA é rápido demais para ser explicado por alterações no conjunto dos genes. Contudo, os genes sem dúvida influenciam a tendência à obesidade em resposta a dietas específicas e à disponibilidade de alimentos. Fatores culturais também são importantes, estando ligados tanto à disponibilidade e à composição da dieta quanto a alterações do nível de atividade física. Em sociedades industrializadas, a obesidade é mais comum em mulheres pobres, enquanto nos países subdesenvolvidos as mulheres mais ricas são mais obesas. Em crianças, a obesidade tem alguma correlação com o tempo que passam em frente à televisão. Embora o papel da composição da dieta na obesidade continue gerando controvérsia, parece que as dietas ricas em gorduras podem promover a obesidade quando combinadas com dietas ricas em carboidratos simples, rapidamente absorvidos. Genes específicos são propensos a influenciar a resposta a dietas específicas, mas esses genes são amplamente não identificados.

Outros fatores ambientais podem contribuir para o aumento da prevalência da obesidade. Tanto correlações epidemiológicas como dados experimentais sugerem que a privação de sono acarreta o aumento da obesidade. As alterações no microbioma intestinal com capacidade de modificar o equilíbrio energético estão recebendo suporte experimental de estudos em animais, e um possível papel para as infecções virais obesogênicas continua a receber atenção esporádica.

Síndromes genéticas específicas Sabe-se há muitos anos que, em roedores, a obesidade é causada por uma série de mutações distintas distribuídas por todo o genoma. A maioria de tais defeitos gênicos isolados causa hiperfagia e diminuição do dispêndio de energia, o que sugere uma ligação fisiológica entre esses dois parâmetros na homeostase energética. A identificação da mutação no gene *ob* em camundongos geneticamente obesos (ob/ob) foi um grande avanço no referido campo. O camundongo ob/ob desenvolve obesidade grave, resistência à insulina e hiperfagia, além de um metabolismo deficiente (ele engorda mesmo quando recebe a mesma quantidade de calorias que os camundongos magros na mesma gaiola). O produto do gene *ob* é o peptídeo leptina, nome que deriva do grego *leptos*, o qual significa magro. A leptina é secretada pelas células adiposas e atua sobretudo no hipotálamo. O nível de sua produção serve como índice das reservas adiposas de energia **(Fig. 415e.4)**. Níveis altos de leptina diminuem o consumo de alimento e aumentam o gasto de energia. Outro camundongo mutante, o db/db, resistente à leptina, apresenta mutação no receptor desse hormônio e uma síndrome semelhante. O gene *ob* está presente em seres humanos, onde também é expresso na gordura. Já foram descritas várias famílias com obesidade mórbida de início precoce causada por mutações que inativam a leptina ou seu receptor, o que demonstra a importância biológica da via da leptina em seres humanos. A obesidade nesses indivíduos começa logo após o nascimento, é grave e é acompanhada de anormalidades neuroendócrinas. A mais proeminente delas é o hipogonadismo hipogonadotrófico, que é revertido pela suplementação da leptina no subgrupo deficiente em leptina. No modelo do camundongo, observam-se hipotireoidismo central e atraso do crescimento, alterações não tão visíveis em seres humanos com deficiência de leptina. As mutações dos genes da leptina ou de seu receptor não desempenham um papel importante nas formas comuns de obesidade.

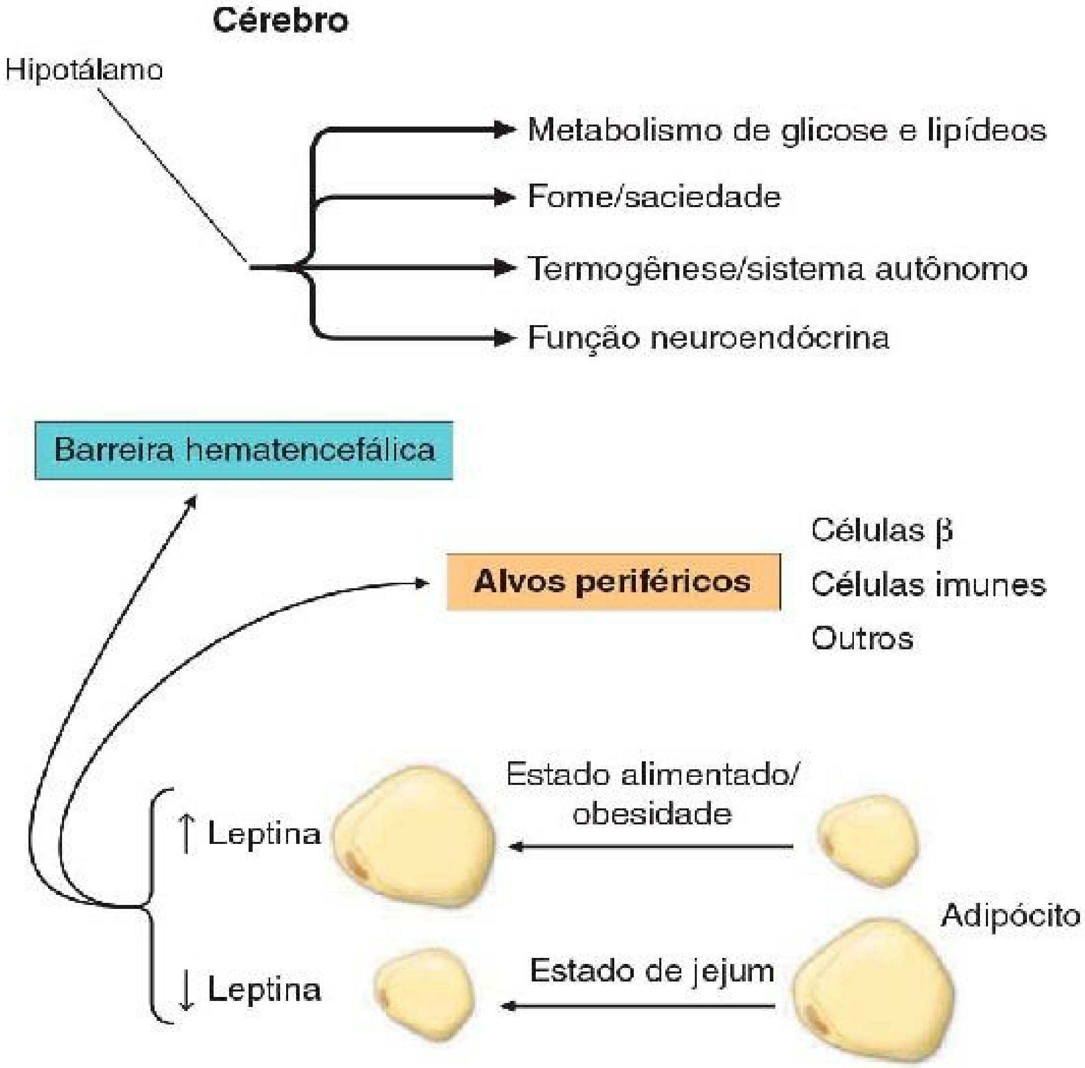
Cérebro
Hipotálamo
Metabolismo de glicose e lipídeos
Fome/saciedade
Termogênese/sistema autônomo
Função neuroendócrina
Barreira hematencefálica
Alvos periféricos
Células β
Células imunes
Outros
Estado alimentado/
obesidade
↑ Leptina
Adipócito
Estado de jejum
↓ Leptina

FIGURA 415e.4 Sistema fisiológico regulado pela leptina. Os níveis da leptina em elevação ou queda atuam por meio do hipotálamo, influenciando o apetite, o gasto de energia e a função endócrina, bem como por intermédio de locais periféricos, como o

sistema imune.

Mutações de vários outros genes podem causar obesidade grave em seres humanos **(Quadro 415e.1)**; porém, tais síndromes são raras. As mutações do gene que codificam a pró-opiomelanocortina (POMC) causam obesidade grave porque não ocorre a síntese de α-MSH, um neuropeptídeo fundamental que inibe o apetite no hipotálamo. A ausência de POMC também causa insuficiência suprarrenal secundária devido à falta do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*), bem como palidez cutânea e cabelos avermelhados pela falta de α-MSH. Acredita-se que as mutações da proenzima convertase 1 (PC-1) causem obesidade ao impedirem a síntese de α-MSH a partir de seu peptídeo precursor, a POMC. O α-MSH liga-se ao receptor da melanocortina tipo 4 (MC4R), um receptor hipotalâmico importante que inibe a alimentação. As mutações heterozigotas de perda da função nesse receptor respondem por até 5% dos casos graves de obesidade. A perda de função de MRAP2, uma proteína necessária para a sinalização normal de MC4R, foi encontrada em casos raros de obesidade grave. Esses cinco defeitos genéticos definem uma via pela qual a leptina (ao estimular a POMC e aumentar o α-MSH) restringe o consumo de alimentos e limita o peso **(Fig. 415e.5)**. Os resultados de estudos de associação em todo o genoma para identificar *loci* genéticos responsáveis pela obesidade na população geral até o momento são decepcionantes. Mais de 40 *loci* replicados ligados à obesidade foram identificados, mas juntos são responsáveis por menos de 3% da variação interindividual no IMC. O mais replicado deles é um gene chamado *FTO*, que tem função desconhecida, mas assim como muitos dos outros candidatos recentemente descritos, é expresso no cérebro. Como se estima que a herdabilidade da obesidade seja de 40 a 70%, é provável que muito mais *loci* tenham de ser identificados. É possível que interações epistáticas entre *loci* causadores ou interações gene-ambiente desconhecidas expliquem o pouco sucesso na identificação de *loci* causais.

QUADRO 415e.1 **GENES SELECIONADOS DE OBESIDADE EM SERES HUMANOS E CAMUNDONGOS**

Gene	Produto gênico	Mecanismo da obesidade	Humanos	Roedores
Lep (ob)	Leptina, um hormônio derivado da gordura	A mutação impede que a leptina libere o sinal de saciedade; o cérebro percebe a fome	Sim	Sim
LepR (db)	Receptor de leptina	Mesmo que o anterior	Sim	Sim
POMC	Pró-opiomelanocortina, um precursor de vários hormônios e neuropeptídeos	A mutação impede a síntese do hormônio estimulador dos melanócitos (MSH), um sinal de saciedade	Sim	Sim
MC4R	Receptor tipo 4 para o MSH	A mutação impede a recepção do sinal de saciedade do MSH	Sim	Sim
AgRP	Peptídeo relacionado com a	A hiperexpressão inibe o sinal através do	Não	Sim

	proteína Agouti, expresso no hipotálamo	*MC4R*		
PC-1	Pró-hormônio convertase 1, uma enzima processadora	A mutação impede a síntese de neuropeptídeo, provavelmente MSH	Sim	Não
Fat	Carboxipeptidase E, uma enzima processadora	Mesmo que o anterior	Não	Sim
Tub	Tub, uma proteína hipotalâmica de função desconhecida	Disfunção hipotalâmica	Não	Sim
TrkB	TrkB, um receptor de neurotrofina	Hiperfagia devido a um defeito hipotalâmico não caracterizado	Sim	Sim

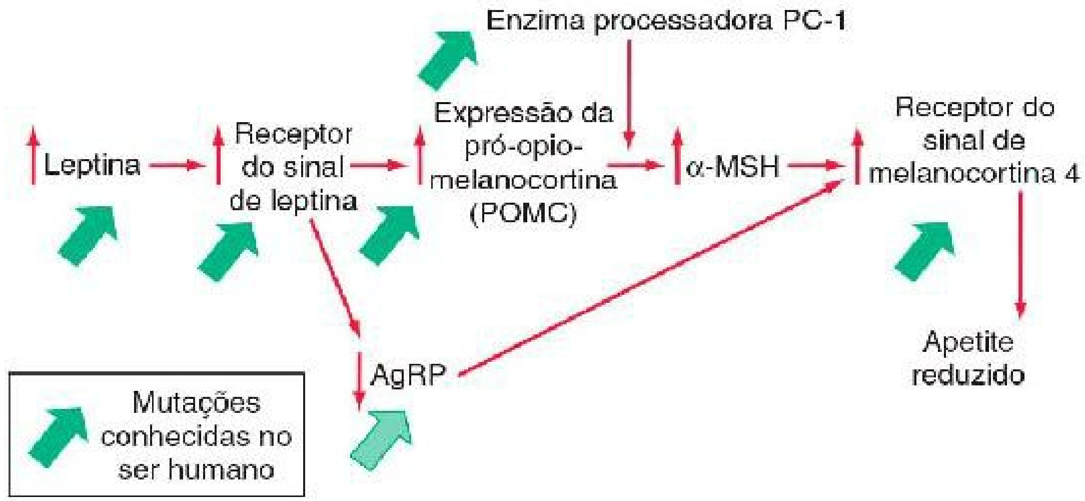
Enzima processadora PC-1
Leptina
Receptor do sinal de leptina
Expressão da pró-opio-melanocortina (POMC)
α-MSH
Receptor do sinal de melanocortina 4
AgRP
Apetite reduzido
Mutações conhecidas no ser humano

FIGURA 415e.5 Uma via central por meio da qual a leptina age para regular o apetite e o peso corporal. A leptina sinaliza para os neurônios por meio da pró-opiomelanocortina (POMC) no hipotálamo induzindo aumento da produção do hormônio estimulador dos melanócitos α (α-MSH), requerendo a enzima processadora proenzima convertase 1 (PC-1). O α-MSH age como um agonista sobre os receptores de melanocortina 4 para inibir o apetite, e o neuropeptídeo peptídeo relacionado com a proteína Agouti (AgRP) age como antagonista desse receptor. As mutações que causam obesidade em seres humanos estão indicadas *por setas preenchidas verdes*.

Além desses genes humanos de obesidade, estudos em roedores revelaram vários outros candidatos moleculares a mediadores hipotalâmicos da obesidade ou da magreza em seres humanos. O gene *tub* codifica um peptídeo hipotalâmico de função desconhecida; mutações nesse gene causam obesidade de início tardio. O gene *fat* codifica a carboxipeptidase E, uma enzima processadora de peptídeos; acredita-se que mutações nesse gene também causem obesidade ao perturbarem a produção de um ou mais neuropeptídeos. A AgRP é coexpressa com o NPY em neurônios do núcleo arqueado. A AgRP antagoniza o α-MSH nos receptores de MC4, e sua expressão excessiva induz a obesidade. Já os camundongos com deficiência do peptídeo MCH, cuja administração induz a alimentação, são magros.

Várias síndromes humanas, complexas e de herança definida, estão associadas à obesidade **(Quadro 415e.2)**. Embora genes específicos tenham definição limitada atualmente, sua identificação provavelmente melhorará nossa compreensão das formas mais comuns de obesidade humana. Na síndrome de Prader-Willi, um distúrbio multigênico do neurodesenvolvimento, a obesidade coexiste com baixa estatura, deficiência intelectual, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotonia, mãos e pés pequenos, boca em forma de peixe e hiperfagia. A maioria dos pacientes apresenta expressão reduzida de genes *imprinted* paternalmente herdados codificados na região cromossômica 15q11-13. A expressão reduzida de Snord116, um RNA nucleolar pequeno altamente expresso no hipotálamo, pode ser uma causa importante de função hipotalâmica defectiva nesse distúrbio. A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é um distúrbio geneticamente heterogêneo que se caracteriza por obesidade, deficiência intelectual, retinite pigmentar, diabetes, malformações renais e cardíacas, polidactilia e hipogonadismo hipogonadotrófico. Foram identificados pelo menos 12 *loci* genéticos, e a maioria das proteínas codificadas forma dois complexos multiproteína que estão envolvidos na função ciliar e no transporte intracelular com base em microtúbulos. Evidências recentes sugerem que as mutações podem perturbar o tráfego do receptor de leptina nos principais neurônios hipotalâmicos, causando resistência à leptina.

QUADRO 415e.2 COMPARAÇÃO DAS SÍNDROMES DE OBESIDADE – HIPOGONADISMO E DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

	Síndrome				
Aspecto	**Prader-Willi**	**Laurence-Moon-Biedl**	**Ahlstrom**	**Cohen**	**Carpenter**
Herança	Esporádica; cerca de 66% têm o defeito	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva	Provavelmente autossômica recessiva	Autossômica recessiva
Estatura	Baixa	Normal; raramente baixa	Normal; raramente baixa	Baixa ou alta	Normal
Obesidade	Generalizada Moderada a grave Início 1-3 anos	Generalizada Início precoce, 1-2 anos	Truncal Início precoce, 2-5 anos	Truncal Meados da infância, idade de 5 anos	Truncal, glútea
Craniofacies	Diâmetro bifrontal estreito Olhos amendoados Estrabismo Boca em forma de V	Não distintivo	Não distintivo	Ponte nasal alta Palato arqueado Boca aberta Filtro labial curto	Acrocefalia Ponte nasal chata Palato arqueado alto

	Palato arqueado alto				
Membros	Mãos e pés pequenos Hipotonia	Polidactilia	Sem anormalidades	Hipotonia Mãos e pés estreitos	Polidactilia Sindactilia Genu valgo
Estado reprodutivo	Hipogonadismo primário	Hipogonadismo primário	Hipogonadismo em homens, mas não em mulheres	Função gonádica normal ou hipogonadismo hipogonadotrófico	Hipogonadismo secundário
Outras características	Hipoplasia do esmalte dos dentes Hiperfagia Birras Fala anasalada			Orelhas displásicas Puberdade atrasada	
Deficiência intelectual	Leve a moderada		Inteligência normal	Leve	Ligeira

Outras síndromes específicas associadas à obesidade • ***SÍNDROME DE CUSHING*** Embora os obesos comumente tenham obesidade central, hipertensão e intolerância à glicose, eles não têm outros estigmas específicos da síndrome de Cushing **(Cap. 406)**. Apesar disso, é comum que se pense em doença de Cushing. A produção de cortisol e de metabólitos urinários (17OH-esteroides) pode estar aumentada na obesidade simples. Contudo, diferentemente da síndrome de Cushing, os níveis basais de cortisol no sangue e na urina, bem como após a injeção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) ou ACTH, são normais; o teste de supressão em 24 horas com 1 mg de dexametasona é normal em 90% dos casos. Os restantes dão resultados normais em um teste-padrão de dexametasona em baixas doses por dois dias. A obesidade pode estar associada à reativação local excessiva do cortisol na gordura pela 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase 1, enzima que converte a cortisona inativa em cortisol.

HIPOTIREOIDISMO A possibilidade de hipotireoidismo deve ser considerada, mas ela é uma causa incomum de obesidade; a medição do hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) possibilita descartar hipertireoidismo facilmente. Grande parte do ganho de peso que ocorre nessa deficiência hormonal se deve ao mixedema **(Cap. 405)**.

INSULINOMA Os pacientes com insulinoma costumam ganhar peso porque comem excessivamente para evitar os sintomas da hipoglicemia **(Cap. 420)**. O substrato aumentado mais níveis altos de insulina promovem armazenamento de energia na gordura. Isso pode ser acentuado em alguns indivíduos, mas é modesto na maioria.

CRANIOFARINGIOMA E OUTROS DISTÚRBIOS QUE ENVOLVEM O HIPOTÁLAMO Seja em decorrência de tumores, traumatismo ou inflamação, a disfunção hipotalâmica dos sistemas que controlam a saciedade, a fome e o dispêndio de energia pode resultar em graus variados de obesidade **(Cap. 402)**. É incomum encontrar uma base anatômica distinta para essas alterações. Provavelmente, disfunções sutis do hipotálamo são as causas mais comuns de obesidade que se pode demonstrar com as técnicas neurorradiológicas disponíveis hoje. O hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*), que tem atividade lipolítica, mostra-se diminuído na obesidade e aumentado com a perda de peso. Apesar dos níveis baixos de GH, a produção do fator do crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I, de *insulin-like growth factor I*, ou somatomedina) é normal, sugerindo que a supressão do GH seja resposta que compense o aumento da oferta nutricional.

Patogênese da obesidade comum A obesidade pode ser causada por aumento da ingestão de energia, diminuição do dispêndio ou uma combinação de ambos. Assim, identificar a etiologia da obesidade exige medições dos dois parâmetros. Contudo, é difícil fazer medidas precisas e diretas da ingestão de energia em indivíduos em vida livre, e os obesos em particular costumam subestimar sua ingestão. As medições do dispêndio crônico de energia são possíveis pelo uso de água duplamente marcada ou câmaras e salas metabólicas. Em pacientes com peso e composição corporal estáveis, a ingestão de energia é igual ao dispêndio. Assim, essas técnicas possibilitam avaliar a ingestão de energia em indivíduos em vida livre. Os níveis de dispêndio de energia são diferentes em obesos em períodos de ganho ou de perda de peso, e nos estados pré ou pós-obesidade. Os estudos que não levam em conta esses fenômenos são difíceis de interpretar.

O conceito de “ponto de equilíbrio” do peso corporal tem suscitado contínuo interesse. Em favor dessa ideia, existem mecanismos fisiológicos em torno de um sistema sensor no tecido adiposo que reflete as reservas de gordura, e um receptor, ou adipostato, presente nos centros hipotalâmicos. Quando as reservas de gordura diminuem, o sinal do adipostato cai, e o hipotálamo responde estimulando a fome e diminuindo o dispêndio de energia. No entanto, quando as reservas de gordura são abundantes, o sinal aumenta, e o hipotálamo responde diminuindo a fome e aumentando o dispêndio de energia. A recente descoberta do gene *ob* e seu produto, a leptina, bem como do gene *db*, cujo produto é o receptor da lectina, fornece uma base molecular a esse conceito fisiológico (ver anteriormente).

Qual a situação da ingestão de alimentos nos obesos? (Os obesos comem mais que os magros?) Tal questão suscitou intenso debate, o que se deve em parte às dificuldades metodológicas inerentes à determinação da ingestão alimentar. Muitos indivíduos obesos acreditam que ingerem pouca quantidade de alimento, achado muitas vezes confirmado pelos resultados de questionários sobre a ingestão de alimentos. No entanto, hoje se sabe que a ingestão média de energia aumenta com a obesidade. De acordo com as leis da termodinâmica, os obesos devem comer mais que os magros em média para manter seu peso mais alto. No entanto, é possível que alguns dos indivíduos predispostos à obesidade sejam capazes de ficar obesos sem um aumento absoluto no consumo calórico.

Qual a situação do dispêndio de energia na obesidade? O dispêndio total médio diário de energia é maior entre os obesos do que entre os magros quando medido no peso estável. No entanto, o dispêndio energético diminui à medida que se perde peso, o que se deve em parte à perda de massa corporal magra e à diminuição da atividade nervosa simpática. Quando atingem um peso próximo do normal e permanecem assim por algum tempo, (alguns) indivíduos obesos gastam menos energia que (alguns) indivíduos magros. Também há uma tendência, entre os que se tornaram obesos na infância, de ter taxas menores de dispêndio de energia do que os que permanecem magros. A origem fisiológica das taxas variáveis de dispêndio de energia (mantidos constantes o peso corporal e a ingestão de energia) é praticamente desconhecida.

Outro componente da termogênese recém descrito, denominado *termogênese da atividade fora do exercício* (NEAT, de *nonexercise activity thermogenesis*), foi relacionado com a obesidade. Trata-se da termogênese que acompanha outras atividades físicas que não o exercício voluntário, como tarefas cotidianas, movimentos aleatórios, contração muscular espontânea e manutenção da postura. A NEAT responde por cerca de dois terços do aumento do dispêndio diário de energia induzido pelo excesso de alimentação. A ampla variação no armazenamento de gordura, observada em indivíduos alimentados sem excesso, pode ser prevista pela intensidade com que a NEAT é induzida. A origem molecular e a regulação desse fenômeno são desconhecidas.

Leptina na obesidade comum A grande maioria dos obesos tem níveis elevados de leptina, mas não apresenta mutações nem na leptina nem em seu receptor. Por isso parecem ter uma forma funcional de “resistência à leptina”. Dados sugerem que alguns desses indivíduos produzem menos leptina por unidade de massa adiposa que outros, ou têm uma forma relativa de deficiência de leptina que predispõe à obesidade, mas isso ainda é contraditório e incompleto. O mecanismo de resistência à leptina, e a possibilidade de revertê-la com a elevação dos níveis desse hormônio ou com a combinação de leptina e outros tratamentos em um subgrupo de indivíduos obesos, ainda não foi elucidado. Alguns dados sugerem que a leptina pode ser incapaz de atravessar a barreira hematencefálica à medida que os níveis sobem. Também há evidências, a partir de estudos com animais, de que inibidores da sinalização da leptina, como SOCS3 e PTP1b, estejam implicados no mecanismo de resistência.

CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS DA OBESIDADE

(Ver também Cap. 416.) A obesidade tem efeitos adversos importantes sobre a saúde. Está associada a um aumento na mortalidade, com uma elevação de 50 a 100% no risco de morte por todas as causas em comparação com os indivíduos de peso normal, principalmente por causas cardiovasculares. Em conjunto, a obesidade e o sobrepeso são a segunda causa de morte passível de prevenção nos EUA, sendo responsáveis por 300.000 óbitos anuais. As taxas de mortalidade aumentam com a progressão da obesidade, principalmente quando ela está associada a um aumento da gordura intra-abdominal (ver anteriormente). A expectativa de vida de um indivíduo com obesidade moderada pode diminuir 2 a 5 anos, e um homem com 20 a 30 anos de idade e IMC > 45 pode perder 13 anos de vida. É provável que o efeito da obesidade sobre determinados sistemas orgânicos seja influenciado por genes de suscetibilidade, os quais variam na população.

Resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 A hiperinsulinemia e a resistência à insulina são comuns na obesidade. Pioram com o ganho de peso e diminuem com sua perda **(Cap. 422)**. A resistência à insulina está mais relacionada com a gordura intra-abdominal do que com a gordura em outras localizações. A relação molecular entre a obesidade e a resistência à insulina na gordura, nos músculos e no fígado tem sido pesquisada há muitos anos. São alguns fatores importantes: (1) a própria insulina, ao induzir a subregulação do receptor; (2) os ácidos graxos livres, que ficam elevados e podem dificultar a ação da insulina; (3) o acúmulo intracelular de lipídeos e (4) os vários peptídeos circulantes produzidos pelos adipócitos, como as citocinas TNF-α e IL-6, RBP4, bem como as adipocinas adiponectina e resistina, que apresentam expressão alterada nos adipócitos dos obesos e podem modificar a ação da insulina. Outros mecanismos são inflamação ligada à obesidade, como infiltração de macrófagos nos tecidos como gordura, e indução de resposta ao estresse de retículo endoplasmático, que pode produzir resistência à ação da insulina nas células. Apesar da prevalência da resistência à insulina, a maioria dos obesos não manifesta diabetes, o que sugere que o diabetes exige interação entre a resistência à insulina induzida pela obesidade e outros fatores, como o comprometimento da secreção de insulina **(Cap. 417)**. No entanto, a obesidade é um importante fator de risco para o diabetes, e até 80% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 são obesos. A perda de peso e o exercício, ainda que modestos, aumentam a sensibilidade à insulina e muitas vezes melhoram o controle da glicose no diabetes.

Distúrbios reprodutivos As doenças do eixo reprodutor estão associadas à obesidade em ambos os sexos. O hipogonadismo masculino está associado a um aumento do tecido adiposo, que muitas vezes se distribui em uma conformação mais típica de mulheres. Homens cujo peso é mais de 160% do peso corporal ideal (PCI) muitas vezes têm redução da testosterona plasmática e da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG, de *sex hormone-binding globulin*) e níveis de estrogênio (derivados da conversão de androgênios suprarrenais no tecido adiposo) aumentados **(Cap. 411)**. Pode-se observar ginecomastia. No entanto, na maioria desses indivíduos, a masculinização, a libido, a potência e a espermatogênese são normais. A testosterona livre pode diminuir em homens com obesidade mórbida cujo peso excede 200% do PCI.

Em mulheres, a obesidade está muito associada a anormalidades menstruais, principalmente em mulheres com obesidade na parte superior do corpo **(Cap. 412)**. Achados comuns são aumento na produção de androgênios, diminuição da SHBG e aumento da conversão periférica de androgênios em estrogênios. A maioria das mulheres obesas com oligomenorreia tem síndrome do ovário policístico (SOP), com sua anovulação associada e hiperandrogenismo ovariano; 40% das mulheres com SOP são obesas. A maioria das mulheres não obesas com SOP também é resistente à insulina, sugerindo que a resistência à insulina, a hiperinsulinemia ou a combinação das duas é causadora ou contribui para a fisiopatologia ovariana na SOP tanto em indivíduos obesos como magros. Cada vez mais evidências fornecem suporte ao papel das adipocinas na mediação de uma ligação entre a obesidade e a disfunção reprodutiva da SOP. Em mulheres obesas com SOP, a perda de peso ou o tratamento com fármacos sensibilizantes à insulina muitas vezes normalizam a menstruação. O aumento da conversão da androstenediona em estrogênio, mais comum em mulheres com obesidade na parte inferior do corpo, pode aumentar a incidência de câncer do útero em mulheres obesas na pós-menopausa.

Doença cardiovascular O estudo Framingham revelou que a obesidade foi um fator de risco independente para a incidência durante 26 anos de doenças vasculares em homens e mulheres (como doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca congestiva). A razão cintura/quadril pode ser o melhor fator preditivo desses riscos. O impacto da obesidade fica ainda mais evidente quando se consideram os efeitos adicionais da hipertensão e da intolerância à glicose associados ao excesso de peso. O efeito da obesidade na mortalidade cardiovascular em mulheres pode ser verificado com IMC de apenas 25. A obesidade, sobretudo a abdominal, está associada a um perfil lipídico aterogênico com aumento no colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*), na lipoproteína de muito baixa densidade e nos triglicerídeos, além de diminuição no colesterol-lipoproteína de alta densidade e nos níveis da adipocina vascular protetora adiponectina (**Cap. 421**). A obesidade também está associada à hipertensão. A medição da pressão arterial em obesos requer um manguito maior para evitar aumentos espúrios da pressão. A hipertensão induzida pela obesidade também pode causar elevação da resistência vascular periférica e do débito cardíaco, aumento no tônus do sistema nervoso simpático, exacerbação da sensibilidade ao sal e retenção de sal mediada pela insulina; com frequência, a hipertensão melhora após uma pequena perda ponderal.

Doença pulmonar A obesidade pode ser associada a inúmeras anormalidades pulmonares, as quais incluem diminuição da complacência da parede torácica, aumento no trabalho respiratório, aumento do volume-minuto devido à maior atividade metabólica e diminuição da capacidade pulmonar total, da capacidade residual funcional e do volume expiratório de reserva. A obesidade grave pode estar associada à apneia obstrutiva do sono e à "síndrome de hipoventilação da obesidade", com respostas ventilatórias hipóxicas e hipercapneicas atenuadas. A apneia do sono pode ser obstrutiva (mais comum), central ou mista, e está associada com hipertensão. A perda de peso (10-20 kg) pode trazer melhora substancial, assim como a perda substancial de peso que ocorre após *bypass* gástrico ou cirurgias restritivas. A pressão positiva contínua nas vias respiratórias tem sido usada com algum êxito.

Doenças hepatobiliares A obesidade com frequência é associada a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), e esta associação representa uma das causas mais comuns de doença hepática nos países industrializados. A infiltração gordurosa do fígado na DHGNA pode evoluir em um subgrupo para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) inflamatória e, mais raramente, para cirrose e carcinoma hepatocelular. A esteatose em geral melhora após perda de peso, secundária a dieta ou cirurgia bariátrica. O mecanismo para a associação continua obscuro. A obesidade pode aumentar a secreção biliar de colesterol e a supersaturação da bile e elevar a incidência de cálculos, sobretudo de colesterol (**Cap. 369**). Uma pessoa 50% acima do PCI tem uma incidência seis vezes maior de cálculos biliares sintomáticos. Paradoxalmente, o jejum aumenta a supersaturação da bile ao reduzir o componente fosfolipídico. A colecistite induzida pelo jejum é uma complicação das dietas extremas.

Câncer A obesidade está associada a um aumento do risco de vários tipos de câncer e, além disso, pode levar a desfechos de tratamento mais precários e aumento da mortalidade por câncer. A obesidade masculina está associada a maior mortalidade por câncer de esôfago, cólon, reto, pâncreas, fígado e próstata; a obesidade feminina está associada a maior mortalidade por câncer da vesícula biliar, dos ductos biliares, das mamas, do endométrio, do colo uterino e dos ovários. O aumento da taxa de conversão da androstenediona em estrona, que ocorre no tecido adiposo de obesos, pode causar alguns desses tumores. Outras possíveis ligações mecanicistas podem envolver hormônios, fatores de crescimento e citocinas cujos níveis estão ligados ao estado nutricional, como insulina, leptina, adiponectina e IGF-I, bem como ativação das vias de sinalização ligadas tanto à obesidade quanto ao câncer. Estimou-se recentemente que, nos EUA, a obesidade seja responsável por 14% dos cânceres em homens e 20% em mulheres.

Doenças dos ossos, das articulações e da pele A obesidade pode aumentar o risco de osteoartrite. Não há duvida de que isso se deve em parte ao traumatismo devido ao peso extra, mas também está potencialmente ligado à ativação de vias inflamatórias que poderiam promover patologia sinovial. A prevalência de gota também pode ser maior (**Cap. 395**). Uma das afecções de pele associadas à obesidade é a acantose *nigricans*, que se manifesta por escurecimento e espessamento das dobras da pele no pescoço, nos cotovelos e nos espaços interfalangianos dorsais. A acantose reflete a gravidade da resistência à insulina subjacente e diminui com a perda de peso. A friabilidade da pele também pode aumentar, sobretudo nas dobras, o que aumenta o risco de infecções por leveduras e fungos. Finalmente, a estase venosa é mais comum no obeso.

416

Avaliação e tratamento da obesidade

Robert F. Kushner

Mais de 66% dos adultos nos EUA são categorizados como tendo sobrepeso, e a prevalência da obesidade vem aumentando rapidamente na maioria dos países industrializados. Crianças e adolescentes também estão ficando mais obesos, o que indica que as tendências atuais vão se acelerar com o tempo. A obesidade está associada a um maior risco de múltiplos problemas de saúde, como hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono,doença hepática gordurosa não alcoólica, doença articular degenerativa e algumas malignidades. Assim, é importante que os médicos identifiquem, avaliem e tratem os pacientes com obesidade e condições associadas de comorbidade.

AVALIAÇÃO

Os médicos deverão proceder ao rastreamento para obesidade de todos os pacientes adultos, bem como oferecer aconselhamento intensivo e intervenções comportamentais para promover uma perda de peso sustentada. As cinco etapas principais na avaliação da obesidade, conforme descrito a seguir, são: (1) uma anamnese voltada para a obesidade, (2) um exame físico para determinar o grau e o tipo de obesidade, (3) avaliação de condições de comorbidade, (4) determinação do nível de aptidão e (5) avaliação da disposição do paciente em alterar seu estilo de vida.

Anamnese voltada para a obesidade As informações obtidas com a anamnese devem se basear nas sete perguntas seguintes:

- Que fatores contribuem para a obesidade do paciente?
- De que forma a obesidade está afetando a saúde do paciente?
- Qual o nível de risco da obesidade para o paciente?
- Qual a dificuldade encontrada pelo paciente em controlar o peso?
- Quais as metas e as expectativas do paciente?
- O paciente está motivado para começar um programa de controle de peso?
- De que tipo de ajuda o paciente precisa?

Embora a grande maioria dos casos de obesidade possa ser atribuída a fatores comportamentais que afetam a dieta e os padrões de atividade física, a anamnese pode sugerir causas secundárias que requeiram maior avaliação. Os distúrbios a considerar são síndrome do ovário policístico, hipotireoidismo, síndrome de Cushing e doença hipotalâmica. O ganho de peso induzido por fármacos também deve ser considerado. São causas comuns os medicamentos para diabetes (insulina, sulfonilureias, tiazolidinedionas), os hormônios esteroides, os agentes psicotrópicos, os estabilizadores do humor (lítio), os antidepressivos (tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, paroxetina, mirtazapina) e os antiepilépticos (valproato, gabapentina, carbamazepina). Outras medicações, como os anti-inflamatórios não esteroides e os bloqueadores dos canais de cálcio, podem causar edema periférico, mas não aumentam a gordura corporal.

A alimentação e os padrões de atividade física atuais do paciente podem revelar fatores que contribuem para o desenvolvimento de obesidade e podem identificar comportamentos com vistas ao tratamento. É mais fácil obter esse tipo de informação histórica pela combinação de um questionário com uma entrevista.

Índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura Há três medidas antropométricas importantes para se avaliar o grau de obesidade: o peso, a estatura e a circunferência da cintura. O IMC, calculado como peso (kg)/altura (m)^2, ou peso (libras)/altura (polegadas)^2 × 703, é usado para classificar a condição do peso e o risco de doença **(Quadros 416.1 e 416.2)**. O IMC fornece uma estimativa da gordura corporal e está relacionado com o risco de doença. Foram propostos limiares baixos de IMC para o sobrepeso e a obesidade para a região asiática do Pacífico porque essa população de peso corporal baixo parece estar sob risco de apresentar anormalidades da glicose e dos lipídeos.

QUADRO 416.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

IMC	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Altura (cm)	**Peso corporal (kg)**															
147	41	44	45	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	69	72	73
150	43	45	47	49	52	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76
152	44	46	49	51	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	79
155	45	48	50	53	55	58	60	62	65	67	69	72	74	77	79	82
157	47	49	52	54	57	59	62	64	67	69	72	74	77	79	82	84
160	49	51	54	56	59	61	64	66	69	72	74	77	79	82	84	87
163	50	53	55	58	61	64	66	68	71	74	77	79	82	84	87	89
165	52	54	57	60	63	65	68	71	73	76	79	82	84	87	90	93
168	54	56	59	62	64	67	70	73	76	78	81	84	87	90	93	95
170	55	58	61	64	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	98

173	57	59	63	65	68	72	74	78	80	83	86	89	92	95	98	101	1
175	58	61	64	68	70	73	77	80	83	86	89	92	95	98	101	104	1
178	60	63	66	69	73	76	79	82	85	88	92	95	98	101	104	107	1
180	62	65	68	71	75	78	81	84	88	91	94	98	101	104	107	110	1
183	64	67	70	73	77	80	83	87	90	93	97	100	103	107	110	113	1
185	65	68	72	75	79	83	86	89	93	96	99	103	107	110	113	117	1
188	67	70	74	78	81	84	88	92	95	99	102	106	109	113	116	120	1
191	69	73	76	80	83	87	91	94	98	102	105	109	112	116	120	123	1
193	71	74	78	82	86	89	93	97	100	104	108	112	115	119	123	127	1

IMC	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
147	78	80	82	84	87	89	91	93	95	98	100	102	104	106	108	111
150	81	83	85	88	90	92	94	96	98	101	103	105	108	110	112	114
152	83	86	88	90	93	95	98	100	102	104	107	109	111	113	116	118
155	86	88	91	93	96	98	101	103	105	108	110	112	115	117	120	122
157	89	92	94	97	99	102	104	107	109	112	114	116	119	121	124	126
160	92	94	97	100	102	105	108	110	112	115	117	120	122	126	128	130
163	95	98	100	103	105	108	111	113	116	119	121	124	127	129	132	134
165	98	101	103	106	109	112	114	117	120	122	125	128	131	133	136	139
168	101	104	107	109	112	115	118	121	123	126	129	132	135	137	140	143
170	104	107	110	113	116	118	122	124	127	130	133	136	139	142	145	147
173	107	110	113	116	119	122	125	128	131	134	137	140	143	146	149	152
175	110	113	117	119	122	126	129	132	135	138	141	144	147	150	153	156
178	113	117	120	123	126	129	132	136	139	142	145	148	152	155	158	161
180	117	120	123	127	130	133	137	140	143	146	149	153	156	159	162	166
183	120	123	127	130	133	137	140	143	147	150	153	157	160	164	167	170
185	123	127	131	134	137	141	144	147	151	154	158	161	165	168	171	175
188	127	130	134	137	141	145	148	152	155	159	162	166	169	173	176	180
191	130	134	137	141	145	148	152	156	159	163	166	170	174	177	181	185
193	134	138	142	145	149	152	156	160	164	167	171	175	179	182	186	190

QUADRO 416.2 CLASSIFICAÇÃO DO *STATUS* DO PESO E RISCO DE DOENÇA

Classificação	Índice de massa corporal (kg/m²)	Classe da obesidade	Risco de doença
Subpeso	< 18,5	—	—
Peso saudável	18,5-24,9	—	—
Sobrepeso	25,0-29,9	—	Aumentado
Obesidade	30,0-34,9	I	Alto
Obesidade	35,0-39,9	II	Muito alto

Obesidade extrema	≥ 40	III	Extremamente alto

Fonte: Adaptado do National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 1998.

O excesso de gordura abdominal, avaliado pela medida da circunferência da cintura ou pela proporção entre a cintura e os quadris, é associado de forma independente a um maior risco de diabetes melito e doença cardiovascular. A medição da circunferência da cintura é um indicador do tecido adiposo visceral e deverá ser feita no plano horizontal, acima da crista ilíaca **(Quadro 416.3)**.

QUADRO 416.3 VALORES DOS PONTOS DE CORTE ÉTNICO-ESPECÍFICOS PARA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA

Grupo étnico	Circunferência da cintura
Europeus	
Homens	> 94 cm
Mulheres	> 80 cm
Sul da Ásia e chineses	
Homens	> 90 cm
Mulheres	> 80 cm
Japoneses	
Homens	> 85 cm
Mulheres	> 90 cm
Etnias das Américas do Sul e Central	Usar as recomendações para os asiáticos do sul até que estejam disponíveis dados mais específicos
Africanos da região subsaariana	Usar os dados para os europeus até que estejam disponíveis dados mais específicos
Populações do leste do Mediterrâneo e do Oriente Médio (Arábia)	Usar os dados para os europeus até que estejam disponíveis dados mais específicos

Fonte: De KGMM Alberti et al. para o IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: Lancet 366: 1059, 2005.

Aptidão física Vários estudos prospectivos demonstraram que a aptidão física, relatada em questionário ou medida em um teste de esforço máximo em esteira, é um previsor importante da taxa de mortalidade por qualquer causa, independentemente do IMC e da composição corporal. Tais observações esclarecem a importância de se obter uma história de exercício e atividade física durante o exame, bem como de enfatizar a atividade física como uma abordagem terapêutica.

Condições de morbidade associadas à obesidade A avaliação das condições mórbidas concomitantes deve basear-se na manifestação de sintomas, nos fatores de risco e no índice de suspeita. Para todos os pacientes, deverá ser realizado um painel de jejum de lipídeos (níveis totais, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de alta densidade, colesterol e triglicerídeos) e a determinação do nível de glicose sanguínea no jejum e da pressão sanguínea. Os sintomas e as doenças direta e indiretamente relacionados com a obesidade constam no **Quadro 416.4**. Apesar da variação individual, o número e a gravidade das condições específicas de comorbidade em geral aumentam com níveis maiores de obesidade. Os pacientes sobre risco absoluto muito alto incluem aqueles com doença arterial coronariana (DAC), outras doenças ateroscleróticas, como a arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal e doença sintomática da artéria carótida, diabetes tipo 2 e apneia do sono.

QUADRO 416.4 **REVISÃO DOS SISTEMAS ORGÂNICOS RELACIONADOS COM A OBESIDADE**

Cardiovascular
- Hipertensão arterial
- Insuficiência cardíaca congestiva
- *Cor pulmonale*
- Veias varicosas
- Embolia pulmonar
- Doença arterial coronariana (DAC)

Endócrino
- Síndrome metabólica
- Diabetes tipo 2
- Dislipidemia
- Síndrome dos ovários policísticos

Musculoesquelético
- Hiperuricemia e gota
- Imobilidade
- Osteoartrite (joelhos e quadris)
- Dor na região lombar
- Síndrome do túnel do carpo

Psicológico
- Depressão/baixa autoestima
- Distúrbio da imagem corporal
- Estigmatização social

Tegumento
- Estrias
- Estase e pigmentação das pernas
- Linfedema
- Celulite
- Intertrigo, carbúnculos
- Acantose *nigricans*
- Acrocórdons (apêndices cutâneos)
- Hidradenite supurativa

Respiratório
- Dispneia
- Apneia obstrutiva do sono
- Síndrome hipoventilatória
- Síndrome de Pickwick
- Asma

Gastrintestinal
- Doença do refluxo gastresofágico
- Doença hepática gordurosa não alcoólica
- Colelitíase
- Hérnias

Câncer de cólon

Geniturinário

Incontinência urinária por estresse

Glomerulopatia relacionada à obesidade

Hipogonadismo (masculino)

Cânceres de mama e uterino

Complicações da gravidez

Neurológico

Acidente vascular encefálico

Hipertensão intracraniana idiopática

Meralgia parestética

Demência

Avaliação da disposição do paciente em alterar seu estilo de vida Uma tentativa de iniciar modificações no estilo de vida quando o paciente ainda não está pronto em geral acarreta frustração e pode prejudicar esforços futuros para emagrecer. A avaliação inclui motivação e apoio ao paciente, eventos estressantes da vida, estado psiquiátrico, disponibilidade e limitações de tempo, além de estabelecimento de metas e expectativas apropriadas. A disposição do paciente pode ser vista como o equilíbrio entre duas forças opostas: (1) a motivação ou a vontade do paciente de mudar, e (2) a resistência ou a relutância do paciente à mudança.

Um método útil para começar uma avaliação é o uso de uma técnica de entrevista motivacional para "amarrar" o interesse e o compromisso do paciente a uma escala numérica. Nessa técnica, pede-se ao paciente que classifique – em uma escala de 0 a 10, com o 0 significando um fato não tão importante (ou confiável) e o 10 significando um fato muito importante (ou confiável) – seu nível de interesse e de confiança sobre perder peso neste momento. Tal exercício ajuda a estabelecer a disposição do paciente para mudar e serve como base para o diálogo seguinte.

TRATAMENTO OBESIDADE

O OBJETIVO DA TERAPIA

Os objetivos primários do tratamento são melhorar as condições de comorbidade relacionadas com a obesidade e reduzir o risco do desenvolvimento de comorbidades futuras. A informação obtida a partir da anamnese, do exame físico e dos testes diagnósticos é usada para determinar o risco e elaborar um plano de tratamento **(Fig. 416.1)**. A decisão quanto a instituir um tratamento até certo ponto agressivo e qual modalidade usar é determinada pelo risco do paciente, por suas expectativas e pelos recursos disponíveis. Nem todos os pacientes considerados obesos pelo IMC isolado precisam ser tratados, conforme exemplificado pelos conceitos do paradoxo da obesidade ou de obesos metabolicamente saudáveis. Entretanto, pacientes que apresentam comorbidades relacionadas com a obesidade e que se beneficiariam de uma intervenção para perda de peso deverão ser tratados de forma proativa. O tratamento da obesidade sempre começa com uma mudança no estilo de vida e pode incluir farmacoterapia ou cirurgia, dependendo da categoria de risco do IMC **(Quadro 416.5)**. Uma perda de peso de 8 a 10% em seis meses constitui uma meta realista.

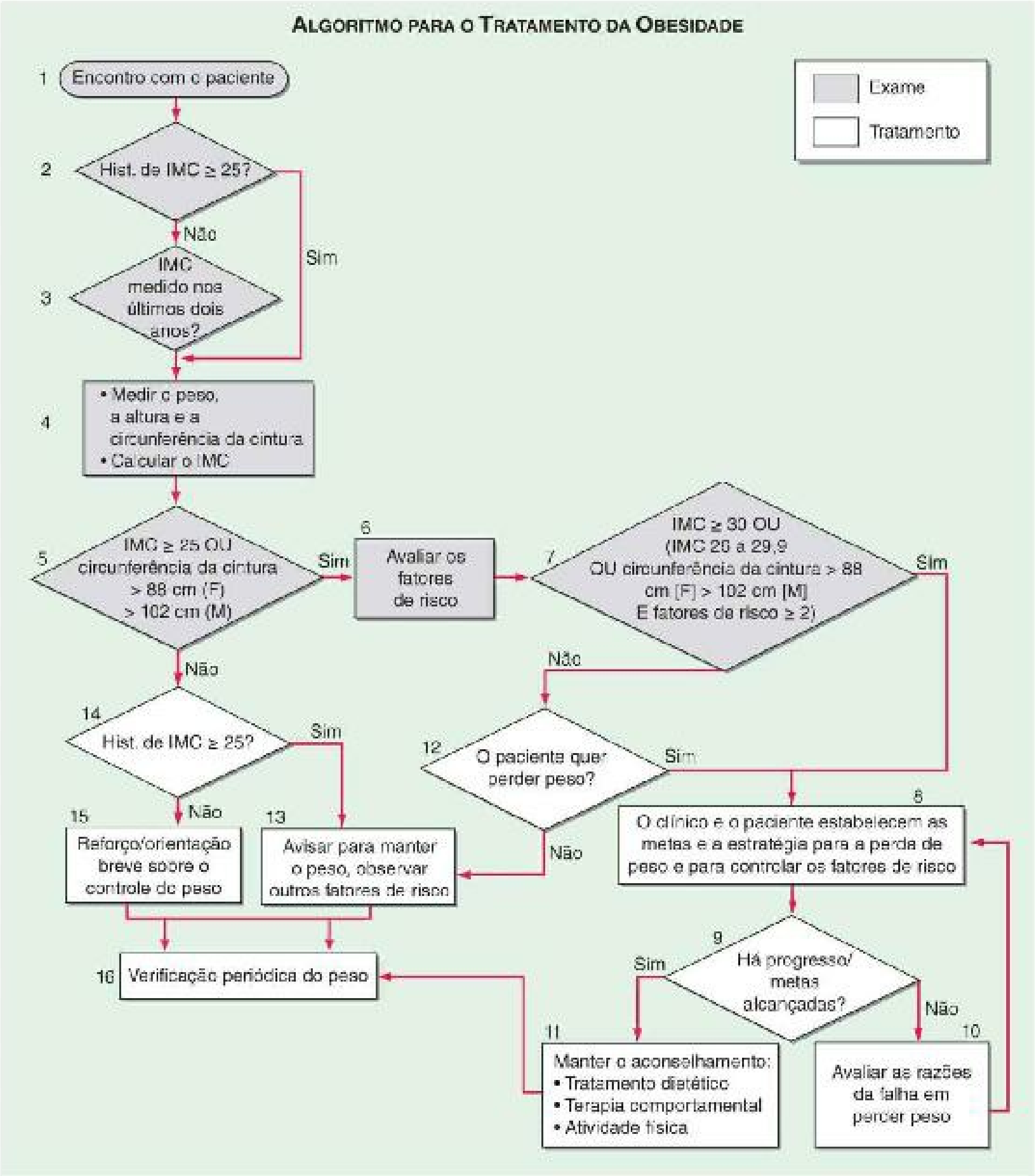
ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE
Exame
Tratamento
1 Encontro com o paciente
2 Hist. de IMC ≥ 25?
Não
Sim
3 IMC medido nos últimos dois anos?
4 • Medir o peso, a altura e a circunferência da cintura • Calcular o IMC
5 IMC ≥ 25 OU circunferência da cintura > 88 cm (F) > 102 cm (M)
Sim
6 Avaliar os fatores de risco
7 IMC ≥ 30 OU (IMC 25 a 29,9 OU circunferência da cintura > 88 cm [F] > 102 cm [M] E fatores de risco ≥ 2)
Sim
Não
Não
14 Hist. de IMC ≥ 25?
Sim
12 O paciente quer perder peso?
Sim
8 O clínico e o paciente estabelecem as metas e a estratégia para a perda de peso e para controlar os fatores de risco
Não
15 Reforço/orientação breve sobre o controle do peso
13 Avisar para manter o peso, observar outros fatores de risco
Não
16 Verificação periódica do peso
9 Há progresso/ metas alcançadas?
Sim
Não
11 Manter o aconselhamento: • Tratamento dietético • Terapia comportamental • Atividade física
10 Avaliar as razões da falha em perder peso

FIGURA 416.1 Algoritmo para o tratamento da obesidade. Esse algoritmo aplica-se apenas à avaliação de sobrepeso e obesidade e às decisões subsequentes com base em tal avaliação. Ele não reflete a avaliação global inicial de outras condições que o médico julgue necessário. IMC, índice de massa corporal; Hist., história. *(De National, Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998.)*

QUADRO 416.5 **UM GUIA PARA A OPÇÃO DO TRATAMENTO PARA OBESIDADE**

	Categoria do IMC (kg/m²)				
Tratamento	**25-26,9**	**27-29,9**	**30-34,9**	**35-39,9**	**≥ 40**
Dieta, exercício, terapia comportamental	Com comorbidades	Com comorbidades	+	+	+
Farmacoterapia	—	Com comorbidades	+	+	+
Cirurgia	—	—	—	Com comorbidades	+

Fonte: De National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000).

MONITORAMENTO DO ESTILO DE VIDA

O tratamento da obesidade abrange atenção a três elementos essenciais do estilo de vida: hábitos alimentares, atividade física e modificação do comportamento. Como a obesidade é fundamentalmente uma doença decorrente do desequilíbrio energético, todos os pacientes precisam aprender como e quando a energia (alimento) é consumida, como e quando é gasta (atividade física), e como incorporar essas informações a seu cotidiano (terapia comportamental). Mostrou-se que a mudança no estilo de vida resulta em perda de peso modesta (em geral 3-5 kg) em comparação com a ausência de tratamento ou a conduta habitual.

Terapia alimentar O foco primário da terapia alimentar é reduzir o consumo global de calorias. As diretrizes do National Heart, Lung and Blood Institute recomendam iniciar o tratamento com um déficit de calorias de 500 a 1.000 kcal/dia em comparação com a alimentação habitual do paciente. Tal redução é compatível com a meta de perda de cerca de 450 g a 1 kg por semana. O déficit de calorias poderá ser instituído por alimentos substitutos ou alternativos. Exemplos incluem porções menores, comer mais frutas, legumes e vegetais, consumir mais cereais integrais, escolher cortes de carne e laticínios com menos gordura, reduzir o consumo de alimentos fritos e de outros alimentos com o acréscimo de outras gorduras e óleos e beber água em vez de bebidas adoçadas com açúcar. É importante que o aconselhamento alimentar continue centrado no paciente e as metas estabelecidas sejam práticas, realistas e viáveis.

A composição dos macronutrientes da dieta irá variar de acordo com a preferência e a condição clínica do paciente. As normas de 2010 do Department of Agriculture Dietary norte-americano para os norte-americanos **(Cap. 95e)**, que são focadas na promoção da saúde e na redução do risco à saúde, podem ser aplicadas ao tratamento dos pacientes com sobrepeso ou obesos. As recomendações indicadas são manter uma dieta rica em cereais integrais, frutas, legumes e verduras e em fibras alimentares; consumir duas porções (180 g) de peixe rico em ácidos graxos ômega 3 por semana; diminuir a ingestão de sódio para < 2.300 mg/dia; tomar três copos de leite (ou o equivalente em laticínios com baixo teor de gordura ou desnatados) por dia; limitar a ingestão de colesterol a < 300 mg/dia e manter a ingestão de gordura total entre 20 e 35% das calorias diárias e a ingestão de gorduras saturadas em < 10% das calorias diárias. A aplicação dessas diretrizes a metas calóricas específicas pode ser encontrada no *website* www.choosemyplate.gov. O Dietary Reference Intakes for Macronutrients revisado, liberado pelo Institute of Medicine, recomenda que 45 a 65% das calorias venham de carboidratos, 20 a 35% de gorduras e 10 a 35% de proteínas. As diretrizes também recomendam um consumo diário de fibra de 38 g (homens) e 25 g (mulheres) para as pessoas com mais de 50 anos de idade e 30 g (homens) e 21 g (mulheres) para aquelas com menos de 50 anos de idade.

O controle das porções é uma das estratégias mais difíceis para os pacientes; o uso de produtos preparados previamente, como substitutos de refeições, é uma sugestão simples e conveniente. São exemplos as refeições congeladas, bebidas enlatadas e barras de cereais. O uso de substituições de refeições na alimentação tem levado a uma perda de peso de 7 a 8%.

Numerosos ensaios randomizados comparando dietas de diferentes composições de macronutrientes (p. ex., pobre em carboidratos, pobre em gorduras, mediterrânea) mostraram que a perda de peso depende primariamente da redução da ingestão de calorias totais e da adesão à dieta prescrita, e não às proporções específicas de carboidratos, gorduras e proteínas na dieta. A composição dos macronutrientes será, em última análise, determinada pelas preferências de paladar, estilo de cozinha e cultura do paciente. Entretanto, os problemas médicos básicos do paciente também são importantes na orientação da composição alimentar recomendada. A prescrição alimentar irá variar de acordo com o perfil metabólico e os fatores de risco do paciente. Uma consulta com um nutricionista registrado para o tratamento médico nutricional é particularmente útil para se considerar a preferência do paciente e o tratamento de condições de comorbidade.

Outra abordagem alimentar a ser considerada se baseia no conceito de *densidade energética*, que se refere ao número de calorias (i.e., quantidade de energia) contido em um alimento por unidade de peso. As pessoas tendem a ingerir um volume constante de alimento, qualquer que seja seu conteúdo calórico ou de macronutrientes. O acréscimo de água ou fibras a um alimento diminui sua densidade energética por aumentar o peso sem afetar o conteúdo calórico. São exemplos de alimentos com baixa densidade energética as sopas, as frutas, os legumes e as verduras, a farinha de aveia e as carnes magras. Os alimentos secos e os ricos em gordura, como *pretzels*, queijos, gema de ovo, batatas fritas e carne vermelha, têm alta densidade energética. Mostrou-se que as dietas que contêm alimentos com baixa densidade energética controlam a fome e, portanto, resultam em baixo consumo calórico e perda de peso.

Ocasionalmente, dietas muito pobres em calorias (DMPCs) são prescritas como uma forma de terapia dietética agressiva. O objetivo primário de uma DMPC é promover uma perda de peso rápida e significativa (13-23 kg) em curto prazo, em um período de 3 a 6 meses. As fórmulas comerciais elaboradas com esse objetivo costumam fornecer ≤ 800 kcal, 50 a 80 g de proteína e 100% do consumo diário recomendado de vitaminas e minerais. De acordo com uma revisão da National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, as indicações para se iniciar uma DMPC incluem o envolvimento de indivíduos bem motivados com obesidade moderada a grave (IMC > 30 kg/m^2), que tenham falhado nas abordagens mais conservadoras para perda de peso e que tenham uma condição clínica que poderia melhorar imediatamente com a perda rápida de peso. Tais condições incluem diabetes tipo 2 não controlado, hipertrigliceridemia, apneia obstrutiva do sono e edema periférico sintomático. O risco de formação de cálculos biliares aumenta exponencialmente com taxas de perda de peso > 1,5 kg/semana. A profilaxia contra a formação de cálculos biliares com ácido ursodesoxicólico (600 mg/dia) é efetiva para reduzir esse risco. Devido à necessidade de monitoração metabólica estrita, as DMPCs em geral são prescritas por médicos especializados no tratamento da obesidade.

Terapia com atividade física Embora o exercício isoladamente tenha eficácia apenas moderada em termos de perda de peso, combinado com a modificação alimentar, constitui a abordagem comportamental mais efetiva no tratamento da obesidade. O papel mais importante do exercício parece ser na manutenção da perda de peso. As Physical Activity Guidelines for Americans (*www.health.gov/paguidelines*) de 2008 recomendam que os adultos devam se engajar em atividades físicas aeróbias de intensidade moderada durante 150 minutos por semana ou de intensidade forte durante 75 minutos por semana, realizadas em episódios de pelo menos 10 minutos, preferencialmente distribuídas ao longo da semana. O foco deverá ser a sugestão de maneiras simples de acrescentar atividade física à rotina diária normal por meio de atividades de lazer, viagens e trabalho doméstico. São exemplos as caminhadas, o uso de escadas, os cuidados da casa e de sua área externa, bem como a prática de algum esporte. Uma estratégia útil é pedir que o paciente use um pedômetro ou acelerômetro para monitorar o acúmulo total de passos ou kcal gastas como parte das atividades cotidianas. A contagem de passos tem alta correlação com o nível de atividade. Estudos demonstraram que as atividades do estilo de vida são tão efetivas quanto programas estruturados de exercícios para melhorar a aptidão cardiorrespiratória e a perda de peso. Um nível elevado de atividade física (> 300 minutos de atividade de intensidade moderada por semana) normalmente é necessário para perder e sustentar a perda de peso. Essas recomendações de exercícios assustam um pouco a maioria dos pacientes, precisando ser implementadas gradualmente. A consulta a um fisiologista especializado em exercícios ou *personal trainer* poderá ser útil.

Terapia comportamental A terapia comportamental cognitiva é usada para ajudar a mudança e o reforço de novos comportamentos alimentares e de atividade física. As estratégias incluem técnicas de automonitoração (p. ex., um diário, verificação do peso, quantificação do alimento e da atividade), controle do estresse e dos estímulos (p. ex., uso de pratos menores, não comer vendo televisão ou no carro), apoio social, solução de problemas e reestruturação cognitiva para ajudar os pacientes a desenvolverem ideias mais positivas e realistas sobre si mesmos. Ao recomendar qualquer mudança comportamental no estilo de vida, deve-se pedir ao paciente que identifique qual, quando, onde e como a mudança de comportamento será feita. O paciente deverá manter um registro da modificação comportamental esperada, de modo que o progresso possa ser revisto na próxima consulta. Como a implementação dessas técnicas demanda tempo, sua supervisão com frequência é realizada por uma equipe auxiliar do consultório, como um enfermeiro clínico ou um nutricionista profissional.

FARMACOTERAPIA

Os tratamentos farmacológicos adjuvantes devem ser considerados no caso dos pacientes com um IMC ≥ 30 kg/m^2 ou – para pacientes que possuam doenças concomitantes relacionadas com a obesidade e para aqueles cuja terapia dietética e atividade física não tenham tido êxito – um IMC ≥ 27 kg/m^2. Quando se prescreve um medicamento antiobesidade, os pacientes devem estar ativamente engajados em um programa de mudança do estilo de vida que forneça as estratégias e as habilidades necessárias ao uso efetivo do fármaco, pois tal apoio aumenta a perda de peso total.

As medicações para obesidade se encaixam tradicionalmente em duas principais categorias: moderadores de apetite (*anorexígenos*) e bloqueadores da gordura intestinal. Os medicamentos moderadores de apetite foram primariamente direcionados para três sistemas receptores de monoaminas no hipotálamo: receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotonérgicos. Dois novos moderadores de apetite foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) norte-americana em 2012: a lorcaserina e o fentermina/topiramato (PHEN/TPM) de liberação prolongada. Os bloqueadores de gordura gastrintestinal reduzem a absorção de macronutrientes selecionados, como as gorduras, a partir do trato gastrintestinal.

Medicações anoxerígenas de ação central Os anorenígenos afetam a *saciedade* (a ausência de fome após a alimentação) e a *fome* (a sensação biológica que prontifica o ato de comer). Ao aumentarem a saciedade e diminuírem a fome, esses agentes ajudam os pacientes a reduzir o consumo de calorias sem a sensação de privação. O alvo para a ação dos anorexígenos é constituído pelas regiões hipotalâmicas laterais no sistema nervoso central **(Cap. 415e)**. O efeito biológico desses agentes sobre a regulação do apetite é causado pelo aumento da neurotransmissão de três monoaminas: norepinefrina, serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) e, em menor extensão, dopamina. Os agentes adrenérgicos simpaticomiméticos clássicos (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropiona, mazindol e fentermina) atuam estimulando a liberação da norepinefrina ou bloqueando sua reabsorção. Entre os anoxerígenos, a fentermina tem sido o fármaco prescrito com maior frequência; os dados de longo prazo a respeito de sua eficácia são limitados. Uma revisão de 2002 de seis ensaios randomizados controlados por placebo de fentermina para o controle de peso mostrou que os pacientes perderam 0,6 a 6 quilos de peso adicionais durante 2 a 24 semanas de tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns dos anoxerígenos derivados da anfetamina são inquietação, insônia, boca seca, constipação e aumento da pressão arterial e frequência cardíaca.

O PHEN/TPM é um fármaco combinado que contém um liberador de catecolamina (fentermina) e um anticonvulsivante (topiramato). O topiramato é aprovado pela FDA como anticonvulsivante para o tratamento da epilepsia e para a profilaxia de enxaquecas. A perda de peso foi identificada como um efeito colateral indesejado do topiramato durante ensaios clínicos para epilepsia. O mecanismo responsável pela perda de peso causada pelo topiramato é desconhecido, porém acredita-se que seja realizado por sua modulação de receptores do ácido γ-aminobutírico, inibição da anidrase carbônica e antagonismo do glutamato. O PHEN/TPM participou de dois ensaios piloto randomizados de um ano duplo-cegos controlados por placebo de eficácia e segurança: EQUIP e CONQUER. Em um terceiro estudo, SEQUEL, 78% dos pacientes de CONQUER continuaram a receber seu tratamento cego por um ano adicional. Todos os participantes receberam aconselhamento nutricional e de exercícios físicos. O número de participantes, a elegibilidade, as características e os resultados de perda de peso estão mostrados no **Quadro 416.6**. A perda de peso em um ano subtraída do placebo com intenção de tratamento com as doses de PHEN/TPM de 15 mg/92 mg foi de 9,3% e 8,6%, respectivamente, nos ensaios EQUIP e CONQUER. A melhora clínica e estatística dose-dependente foi vista em avaliações de resultados cardiovasculares e metabólicos que foram relatados para a perda de peso. Os eventos adversos mais comuns experimentados pelo grupo randomizado pelo fármaco foram parestesia, boca seca, constipação, disgeusia e insônia. Devido ao aumento do risco de formação congênita de fissuras orais no feto por topiramato, a aprovação do PHEN/TPM pela FDA estipulou uma exigência do Risk Evaluation and Mitigation Strategies para educar os profissionais sobre a necessidade de controle de natalidade ativa entre mulheres em idade fértil com uma contraindicação para o uso durante a gravidez.

A lorcaserina é um agonista seletivo do receptor de 5-HT2C com uma seletividade funcional cerca de 15 vezes superior à dos receptores de 5-HT2A e 100 vezes àquela dos receptores de 5-HT2B. Essa seletividade é importante, já que a valvulopatia induzida por fármacos documentada com dois outros agentes serotonérgicos que foram removidos do mercado – fenfluramina e dexfenfluramina – foi devida à ativação de receptores de 5-HT2B expressos nas células intersticiais das valvas cardíacas. Pela ativação do receptor de 5-HT2C, acredita-se que a lorcaserina reduza a ingestão de alimento por meio do sistema pró-opiomelanocortina dos neurônios.

A lorcaserina participou de dois ensaios randomizados duplo-cegos controlados por placebo de eficácia e segurança. Os participantes foram randomizados para receber lorcaserina (10 mg duas vezes ao dia) ou placebo no estudo BLOOM e para receber lorcaserina (10 mg 1 ou duas vezes ao dia) ou placebo no estudo BLOSSOM. Todos os participantes receberam aconselhamento nutricional e de exercícios físicos. O número de participantes, a elegibilidade, as características e os resultados da perda de peso estão mostrados no **Quadro 416.6**. Os indivíduos com sobrepeso ou obesos mostraram pelo menos uma condição coexistente (hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, comprometimento da tolerância à glicose ou apneia do sono) – condições médicas que são comumente observadas no ambiente de consultório. A perda de peso em um ano subtraída do placebo com intenção de tratamento foi de 3,6 e 3%, respectivamente, nos ensaios BLOOM e BLOSSOM. A ecocardiografia foi realizada na visita de rastreamento e em intervalos de tempo regulares durante o curso dos estudos. Não foram observadas diferenças no desenvolvimento de valvulopatia definida pela FDA entre os participantes tratados com fármacos ou tratados com placebo em um ou dois anos. Foi observada uma modesta melhora estatística consistente com a perda de peso em avaliações selecionadas de resultados metabólicos e cardiovasculares. Os eventos adversos mais comuns experimentados pelo grupo tratado com o fármaco foram dor de cabeça, tontura e náuseas.

QUADRO 416.6 **ENSAIOS CLÍNICOS PARA MEDICAÇÕES DA PERDA DE PESO**[a]

	Lorcaserina		**PHEN/TPM**[d]	
	BLOOM[b]	**BLOSSOM**[c]	**EQUIP**	**CONQUER**
Nº de participantes (ITT-LOCF)	3.182	4.008	1.230	2.448
Idade (anos)	18-65	18-65	≥ 35	27-45
IMC (kg/m^2)	27-45	27-45	18-70	18-70
Condições de comorbidade (cardiovascular e metabólica)	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 2
Perda de peso média (%) com tratamento vs. placebo	5,8 vs. 2,2	4,8 vs. 2,8	11 vs. 1,6	10,4 vs. 1,8
Perda de peso subtraída do placebo (%)	3,6	3,0	9,3	8,6
Alteração categórica em perda de peso de 5% com tratamento vs. placebo	47,5 vs. 20,3	47,2 vs. 25	67 vs. 17	70 vs. 21
Taxa de conclusão (%)	Lorcaserina, 55,4; placebo, 45,1	55,5	59,9	62

[a]O quadro mostra uma comparação de dois ensaios duplo-cegos randomizados prospectivos de um ano da lorcaserina (BLOOM e BLOSSOM) e do fentermina-topiramato de liberação prolongada (EQUIP e CONQUER). [b]Dose de lorcaserina: 10 mg, 2x/dia. [c]Dose de lorcaserina: 10 mg 1 ou 2x/dia. [d]Dose de fentermina-topiramato de liberação prolongada: 15 mg/92 mg.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal (ver Quadro 416.1); ITT-LOCF, intenção de tratamento, última observação levada adiante, de *intention to treat, last observation carried forward*; PHEN/TPM, fentermina-topiramato de liberação prolongada.

Na aprovação do PHEN/TPM e da lorcaserina, a FDA introduziu uma nova provisão com relevância clínica importante: uma prescrição de um período experimental para avaliar a eficácia. A resposta a ambas as medicações deverá ser avaliada após três meses de tratamento. No caso da lorcaserina, a medicação deverá ser interrompida se o paciente não tiver perdido pelo menos 5% de peso corporal até aquele momento. No caso do PHEN/TPM, se o paciente não tiver perdido pelo menos 3% de peso corporal em três meses, o médico poderá aumentar a dose e reavaliar o progresso em seis meses ou interromper o tratamento completamente.

Medicações de ação periférica O orlistate é um derivado hidrogenado sintético de um inibidor da lipase de ocorrência natural, a lipostatina, que é produzido pelo fungo *Streptomyces toxytricini*. Esse fármaco consiste em um inibidor potente, lentamente reversível, das lipases pancreáticas, gástricas e carboxiléster e da fosfolipase A_2, que são necessárias à hidrólise da gordura alimentar em ácidos graxos e monoacilgliceróis. O orlistate atua no lúmen do estômago e intestino delgado formando uma ligação covalente com o sítio ativo dessas lipases. Administrado em uma dose terapêutica de 120 mg três vezes ao dia, o orlistate bloqueia a digestão e a absorção de cerca de 30% da gordura alimentar. Após a interrupção de sua administração, o conteúdo de gordura fecal em geral volta ao normal em 48 a 72 horas.

Vários estudos randomizados duplo-cegos controlados por placebo mostraram que, após um ano, o orlistate induz uma perda de peso de cerca de 9 a 10%, enquanto os receptores de placebo apresentaram uma perda de peso de 4 a 6%. Como a absorção do orlistate do trato gastrintestinal é mínima (< 1%), ele não apresenta efeitos colaterais sistêmicos. A tolerabilidade ao fármaco está relacionada à má absorção de gordura alimentar e à subsequente passagem de gordura pelas fezes. Efeitos gastrintestinais adversos, incluindo gases com eliminação, urgência fecal, fezes gordurosas/oleosas e aumento da evacuação, são relatados por pelo menos 10% dos pacientes tratados com orlistate. Em geral, tais efeitos colaterais são observados precocemente, diminuem à medida que os pacientes controlam o consumo de gordura e poucas vezes fazem os pacientes abandonarem os ensaios clínicos. Quando administrado em conjunto, o muciloide de *psyllium* é útil no controle dos efeitos colaterais gastrintestinais induzidos pelo orlistate. Como as concentrações séricas das vitaminas lipossolúveis D e E e do β-caroteno podem ficar reduzidas em consequência do tratamento com orlistate, os suplementos vitamínicos são recomendados para prevenir possíveis deficiências. O orlistate foi aprovado para venda sem prescrição em 2007.

Fármacos antiobesidade em desenvolvimento Dois medicamentos adicionais encontram-se atualmente em desenvolvimento. A bupropiona e a naltrexona – um inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina e um antagonista do receptor de opioide, respectivamente – são combinadas para reduzir a motivação/o reforço que a comida proporciona (efeito dopamina) e o prazer/a palatabilidade de comer (efeito opioide). No ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo COR-1, 1.742 participantes envolvidos, com idades entre 18 e 65 anos e IMCs de 30 a 45 kg/m^2, foram randomizados para receber naltrexona (16 mg/dia) mais bupropiona (360 mg/dia), naltrexona (32 mg/dia) mais bupropiona (360 mg/dia), ou placebo. A alteração média no peso corporal para os três grupos foi de 5,0, 6,1 e 1,3%, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram náuseas, dor de cabeça, constipação, tontura, vômitos e boca seca. Entretanto, a FDA rejeitou o fármaco em 2011 devido a problemas cardiovasculares e concluiu que seria necessária a realização de um estudo em larga escala sobre os efeitos cardiovasculares em longo prazo antes que a aprovação pudesse ser considerada.

O liraglutide, um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon atualmente aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2, apresenta efeitos de perda de peso independentes via ativação neural hipotalâmica causando redução do apetite. Em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, 564 adultos com IMC de 30 a 40 kg/m^2 foram randomizados para receber o liraglutide por via subcutânea (SC) uma vez ao dia (1,2, 1,8, 2,4 ou 3,0 mg), placebo, ou orlistate genérico (120 mg três vezes ao dia) por um ano. Os receptores de liraglutide e placebo tiveram suas doses alteradas para 2,4 mg de liraglutide durante o segundo ano e, em seguida, para 3,0 mg por um ano adicional. A perda de peso média subtraída do placebo em um ano foi de 5,8 kg para o liraglutide e de 3,8 kg mais do que aqueles que receberam orlistate. Os efeitos colaterais mais comuns foram náuseas, vômitos e alterações nos hábitos intestinais.

CIRURGIA

A cirurgia bariátrica **(Fig. 416.2)** pode ser considerada para os pacientes com obesidade grave (IMC ≥ 40 kg/m^2) ou para aqueles com obesidade moderada (IMC ≥ 35 kg/m^2) associada a uma condição médica grave. As cirurgias de perda de peso foram tradicionalmente classificadas em três categorias com base nas alterações anatômicas: restritivas, restritivas mal absortivas e mal absortivas. Entretanto, mais recentemente, os benefícios clínicos da cirurgia bariátrica em alcançar a perda de peso e aliviar comorbidades metabólicas foram atribuídos amplamente às alterações nas respostas fisiológicas dos hormônios intestinais e no metabolismo do tecido adiposo. Os efeitos metabólicos resultantes do *bypassing* do intestino anterior incluem as respostas alteradas da grelina, do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, do peptídeo YY3-36 e da oxintonodulina. Efeitos adicionais na ingestão alimentar e no controle do peso corporal podem ser atribuídos às alterações na sinalização vagal. A perda de massa gordurosa, em particular da gordura visceral, está associada às múltiplas alterações metabólicas, nas adipocinas e inflamatórias que incluem uma melhor sensibilidade à insulina e eliminação da glicose; à redução do fluxo de ácidos graxos livres; ao aumento dos níveis de adiponectina, e à redução dos níveis de interleucina 6, fator de necrose tumoral α e proteína C-reativa de alta sensibilidade.

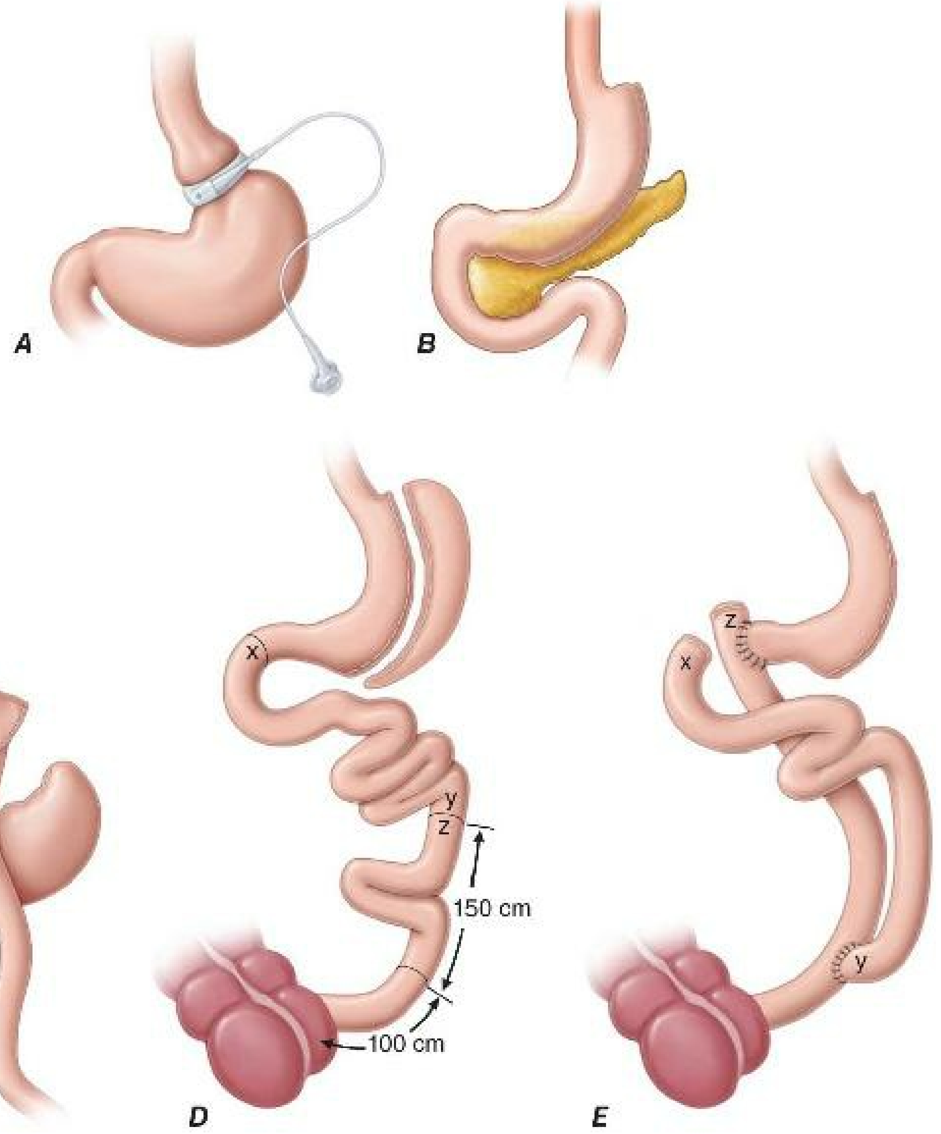

FIGURA 416.2 **Procedimentos de cirurgia bariátrica.** Exemplos de intervenções operatórias usadas para a manipulação cirúrgica do trato gastrintestinal. ***A.*** Banda gástrica ajustável laparoscópica. ***B.*** Gastrectomia em "*sleeve*" laparoscópica. ***C.*** *Bypass* gástrico em Y de Roux. ***D.*** Desvio bilipancreático com *switch* duodenal. ***E.*** Desvio bilipancreático. *(De ML Kendrick, GF Dakin. Mayo Clin Proc 815:518, 2006; com autorização.)*

As cirurgias restritivas limitam a quantidade de alimento que o estômago consegue segurar e tornam a taxa de esvaziamento gástrico mais lenta. A *banda gástrica ajustável laparoscópica* representa o protótipo dessa categoria. O primeiro dispositivo de banda, a LAP-BAND, foi aprovado para uso nos EUA em 2001, e o segundo, a faixa REALIZE, em 2007. Diferentemente dos dispositivos anteriores, essas faixas apresentam diâmetros ajustáveis por meio de sua conexão com um reservatório implantado sob a pele. A injeção de solução salina no interior do reservatório e a remoção de solução salina do reservatório apertam ou afrouxam o diâmetro interno da faixa, respectivamente, modificando, assim, o tamanho da abertura gástrica. A porcentagem média da perda de peso corporal total em cinco anos é estimada em 20 a 25%. Na *gastrectomia em "sleeve" laparoscópica*, o estômago é restrito por grampeamento e divisão vertical, removendo cerca de 80% de sua curvatura maior e deixando um estômago remanescente fino em forma de banana ao longo da curvatura menor. A perda de peso após esse procedimento é superior à observada após a banda gástrica ajustável laparoscópica.

Os três procedimentos do *bypass* restritivo-mal absortivo combinam os elementos de restrição gástrica e mal absorção seletiva. Esses procedimentos são o *bypass* gástrico em Y de Roux, o desvio bilipancreático e o desvio bilipancreático com *switch* duodenal **(Fig. 416.2)**. O procedimento de *bypass* em Y de Roux é o mais comumente realizado e o mais aceito. Ele pode ser realizado com uma incisão aberta ou por laparoscopia.

Tais procedimentos costumam resultar em uma perda de peso corporal total de 30 a 35%, mantida em quase 60% dos pacientes em cinco anos. Em geral, a perda de peso média é maior após procedimentos restritivos-mal absortivos combinados do que após procedimentos restritivos. Foram relatadas melhoras significativas em diversas condições de comorbidade relacionadas com a obesidade, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e eventos cardiovasculares em longo prazo. Uma metanálise de ensaios clínicos controlados comparando a cirurgia bariátrica *versus* a ausência de cirurgia mostrou que a cirurgia estava associada a uma *odds ratio* (OR, razão de chance) reduzida do risco de mortalidade global (OR = 0,55), morte cardiovascular (OR = 0,58) e de todas as causas de mortalidade (OR = 0,70).

Entre os benefícios observados nas comorbidades, a prevenção e o tratamento do diabetes tipo 2 resultantes da cirurgia bariátrica receberam a maior atenção. Dados de 15 anos do estudo Swedish Obese Subjects demonstraram uma redução marcante (i.e., em torno de 78%) na incidência do desenvolvimento do diabetes tipo 2 entre pacientes obesos que foram submetidos a cirurgia bariátrica. Vários estudos controlados randomizados mostraram uma maior perda de peso e um melhor controle glicêmico em 1 e 2 anos entre os pacientes cirúrgicos do que entre os pacientes que receberam tratamento médico convencional. Um estudo retrospectivo de uma coorte com mais de 4.000 adultos com diabetes mostrou que, no total, 68,2% dos pacientes experimentaram uma remissão completa inicial do diabetes tipo 2 em cinco anos após a cirurgia. Entretanto, entre esses pacientes, um terço voltou a desenvolver diabetes tipo 2 em cinco anos. Acredita-se que a rápida melhora observada no diabetes após procedimentos restritivos-mal absortivos seja devida aos efeitos específicos da cirurgia e independentes do peso sobre a homeostase da glicose, causados pela alteração dos hormônios intestinais.

A taxa de mortalidade em decorrência da cirurgia bariátrica em geral é < 1%, mas varia de acordo com o procedimento, a idade do paciente e suas condições de comorbidade e com a experiência da equipe cirúrgica. As complicações cirúrgicas mais comuns consistem em estenose do estômago ou úlceras marginais (que ocorrem em 5-15% dos pacientes), as quais se manifestam por náuseas e vômitos prolongados após comer ou impossibilidade de voltar a consumir uma dieta sólida. Tais complicações são tratadas por dilatação endoscópica com balão e terapia de supressão ácida, respectivamente. Para os pacientes submetidos à banda gástrica ajustável laparoscópica, não há anormalidades na absorção intestinal além da redução mecânica no tamanho e no efluxo gástricos. Por isso, as deficiências seletivas são incomuns, a menos que haja desequilíbrios nos hábitos alimentares. Em contrapartida, os procedimentos restritivos-mal absortivos possuem um risco aumentado para a ocorrência de deficiências de micronutrientes, como vitamina B_{12}, ferro, folato, cálcio e vitamina D. Pacientes submetidos aos procedimentos restritivos-mal absortivos requerem suplementação com esses micronutrientes pelo resto da vida.

417

Diabetes melito: diagnóstico, classificação e fisiopatologia

Alvin C. Powers

O diabetes melito (DM) refere-se a um grupo de distúrbios metabólicos comuns que compartilham o fenótipo da hiperglicemia. Vários tipos distintos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais. Dependendo da etiologia do DM, os fatores que contribuem para a hiperglicemia incluem secreção reduzida de insulina, menor utilização de glicose e maior produção de glicose. A desregulação metabólica associada ao DM acarreta alterações fisiopatológicas secundárias em muitos sistemas orgânicos que impõem uma enorme sobrecarga aos indivíduos com diabetes, assim como ao sistema de assistência de saúde. Nos EUA, o DM constitui a principal causa de doença renal em estágio terminal (DRET), de amputações dos membros inferiores não traumáticas e de cegueira em adultos. Além disso, predispõe a doenças cardiovasculares. Com uma incidência crescente no mundo inteiro, o DM provavelmente será uma importante causa de morbidade e de mortalidade no futuro.

CLASSIFICAÇÃO

O DM é classificado tendo como base o processo patogênico que resulta em hiperglicemia, em oposição aos critérios precedentes, como a idade por ocasião do início ou o tipo de terapia **(Fig. 417.1)**. Existem duas categorias amplas de DM, designadas como tipo 1 e tipo 2 **(Quadro 417.1)**. Entretanto, há um reconhecimento cada vez maior de outras formas de diabetes cuja patogênese é mais bem elucidada. Essas outras formas de diabetes podem compartilhar características do DM tipo 1 e/ou tipo 2. Ambos os tipos de DM são precedidos por uma fase de homeostase anormal da glicose à medida que os processos patogênicos progridem. O DM tipo 1 representa o resultado de uma deficiência completa ou quase total de insulina. O DM tipo 2 é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por graus variáveis de resistência à insulina, menor secreção de insulina e maior produção de glicose. Defeitos genéticos e metabólicos distintos na ação e/ou na secreção da insulina dão origem ao fenótipo comum da hiperglicemia no DM tipo 2 e comportam importantes implicações terapêuticas potenciais agora que estão disponíveis agentes farmacológicos cujos alvos são desarranjos metabólicos específicos. O DM tipo 2 é precedido por um período de homeostase anormal da glicose classificado como glicemia em jejum alterada (IFG, de *impaired fasting glucose*) ou tolerância à glicose diminuída (TGD).

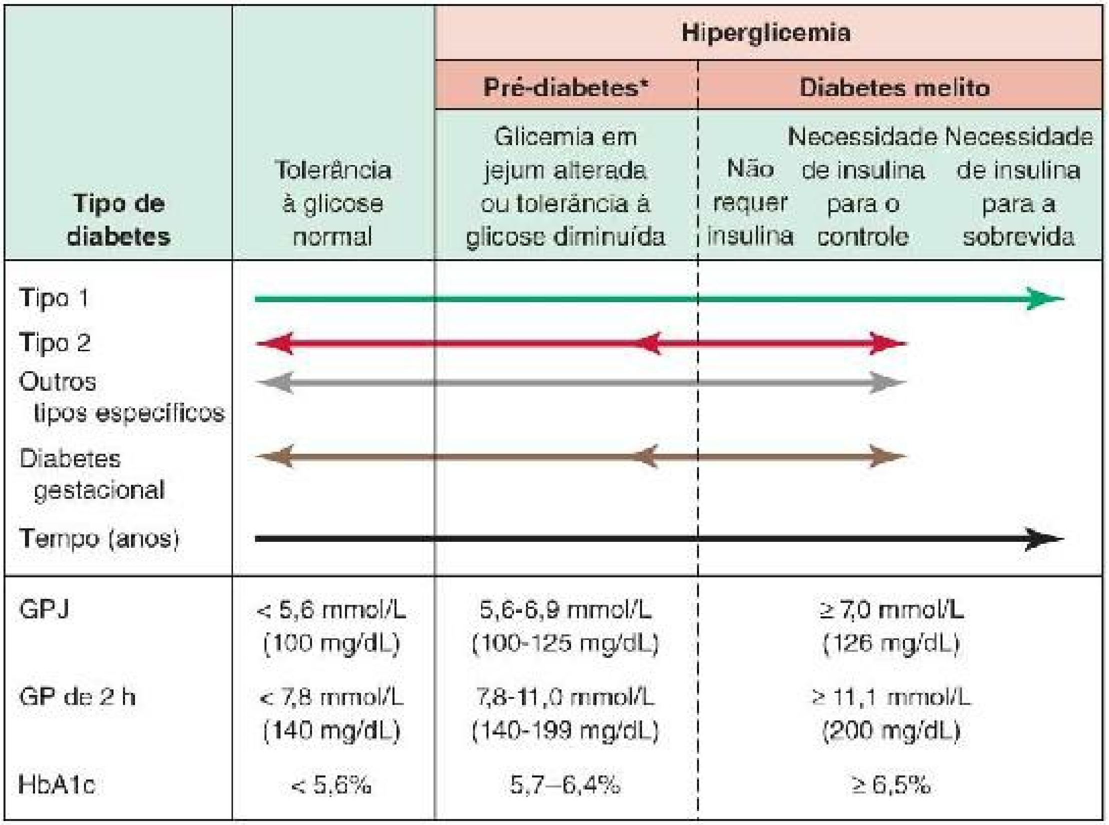
Hiperglicemia
Pré-diabetes*
Diabetes melito
Tipo de diabetes
Tolerância à glicose normal
Glicemia em jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída
Não requer insulina
Necessidade de insulina para o controle
Necessidade de insulina para a sobrevida
Tipo 1
Tipo 2
Outros tipos específicos
Diabetes gestacional
Tempo (anos)
GPJ
< 5,6 mmol/L (100 mg/dL)
5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL)
≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
GP de 2 h
< 7,8 mmol/L (140 mg/dL)
7,8-11,0 mmol/L (140-199 mg/dL)
≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)
HbA1c
< 5,6%
5,7–6,4%
≥ 6,5%

FIGURA 417.1 **Espectro da homeostase da glicose e do diabetes melito (DM).** O espectro da tolerância à glicose normal para o diabetes no DM tipo 1, no DM tipo 2, em outros tipos específicos de diabetes e no DM gestacional é mostrado da esquerda para a direita. Na maioria dos tipos de DM, o indivíduo passa de uma tolerância à glicose normal para a tolerância à glicose diminuída para diabetes manifesto (essas passagens não devem ser consideradas como categorias abruptas, mas como um espectro). As *setas* indicam que as alterações na tolerância à glicose podem ser bidirecionais em alguns tipos de diabetes. Por exemplo, os indivíduos com DM tipo 2 podem retornar à categoria de tolerância à glicose diminuída, com perda de peso; no DM gestacional, o diabetes pode reverter para a tolerância à glicose diminuída ou, até mesmo, para uma tolerância à glicose normal após o parto. A glicose plasmática em jejum (GPJ), a glicose plasmática (GP) de 2 horas após a administração de uma carga de glicose e a hemoglobina A1c (HbA1c) para as diferentes categorias de tolerância à glicose são mostradas na parte inferior da figura. Esses valores não se aplicam ao DM gestacional. Alguns tipos de DM podem ou não necessitar de insulina para a sobrevida. *Alguns empregam o termo *risco aumentado de diabetes* ou *hiperglicemia intermediária* (Organização Mundial da Saúde) em lugar de *pré-diabetes*. *(Adaptada*

da American Diabetes Association, 2014.)

Duas características da classificação atual do DM merecem ênfase em relação às classificações anteriores. Em primeiro lugar, as expressões *diabetes melito insulino-dependente* (DMID) e *diabetes melito não insulino-dependente* (DMNID) tornaram-se obsoletas. Sabendo-se que muitos indivíduos com DM tipo 2 eventualmente necessitarão de um tratamento insulínico para o controle da glicemia, o uso da expressão DMNID gerou considerável confusão. Uma segunda diferença é a de que a idade ou a modalidade de tratamento não constituem um critério. Apesar de o DM tipo 1 manifestar-se mais comumente antes dos 30 anos de idade, um processo autoimune destrutivo das células β pode instalar-se em qualquer idade. Estima-se que entre 5 e 10% dos indivíduos que desenvolvem DM após os 30 anos de idade terão DM tipo 1. Embora o DM tipo 2 em geral se instale em uma idade mais avançada, ele hoje está sendo diagnosticado com maior frequência em crianças e adultos jovens, em particular em adolescentes obesos.

OUTROS TIPOS DE DIABETES MELITO

Outras etiologias de DM incluem defeitos genéticos específicos na secreção ou na ação da insulina, anormalidades metabólicas que prejudicam a secreção de insulina, anormalidades mitocondriais e inúmeras condições que prejudicam a tolerância à glicose **(Quadro 417.1)**. O *diabetes de início na maturidade do jovem* (MODY, de *maturity-onset diabetes of the young*) e o *diabetes monogênico* constituem subtipos de DM que se caracterizam por herança autossômica dominante, início precoce de hiperglicemia (em geral com < 25 anos de idade; algumas vezes no período neonatal) e comprometimento da secreção de insulina (discutido adiante). As mutações no receptor da insulina causam um grupo de distúrbios raros caracterizados por acentuada resistência à insulina.

QUADRO 417.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELITO

I. Diabetes tipo 1 (destruição das células β, em geral dando origem a uma deficiência absoluta de insulina)
  A. Imunomediado
  B. Idiopático
II. Diabetes tipo 2 (pode variar predominantemente desde uma resistência à insulina com deficiência relativa de insulina até um defeito predominantemente secretor da insulina com resistência à insulina)
III. Outros tipos específicos de diabetes
  A. Defeitos genéticos no desenvolvimento ou na função das células β, caracterizados por mutações em:
    1. Fator de transcrição nuclear dos hepatócitos (HNF, de *hepatocyte nuclear transcription factor*) 4α (MODY 1)
    2. Glicoquinase (MODY 2)
    3. HNF-1α (MODY 3)
    4. Fator promotor da insulina 1 (IPF-1, de *insulin promoter factor-1*; MODY 4)
    5. HNF-1β (MODY 5)
    6. NeuroD1 (MODY 6)
    7. DNA mitocondrial
    8. Subunidades do canal de potássio sensível ao ATP

    9. Pró-insulina ou insulina
    10. Outros reguladores/proteínas das ilhotas pancreáticas, como *KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2* (GLUT2), *RFX6, GLIS3*

  B. Defeitos genéticos na ação da insulina
    1. Resistência à insulina tipo A
    2. Leprechaunismo
    3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    4. Síndromes lipodistróficas

  C. Doenças do pâncreas exócrino – pancreatite, pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa, mutações da carboxil-éster-lipase

  D. Endocrinopatias – acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertireoidismo, somatostatinoma, aldosteronoma

  E. Induzido por fármacos ou substâncias – glicocorticoides, vacor (um rodenticida), pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas β-adrenérgicos, tiazídicos, calcineurina e inibidores do mTOR, hidantoínas, asparaginase, interferon α, inibidores da protease, antipsicóticos (atípicos e outros), epinefrina

  F. Infecções – rubéola congênita, citomegalovírus, vírus Coxsackie

  G. Formas incomuns de diabetes imunomediado – síndrome da pessoa rígida, anticorpos antirreceptor de insulina

  H. Outras síndromes genéticas algumas vezes associadas ao diabetes – síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, coreia de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, porfiria, síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes melito gestacional (DMG)

Abreviações: MODY, diabetes de início na maturidade do jovem; ATP, trifosfato de adenosina; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos.
Fonte: Adaptado da American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

O DM pode resultar de doença exócrina pancreática quando a maioria das ilhotas pancreáticas é destruída. É importante considerar o DM relacionado com fibrose cística nessa população de pacientes. Os hormônios que antagonizam a ação da insulina também podem resultar em DM. Assim, com bastante frequência, o DM é uma característica de endocrinopatias como a acromegalia e a doença de Cushing. As infecções virais foram implicadas na destruição das ilhotas pancreáticas, mas constituem uma causa extremamente rara de DM. Uma forma de início agudo do diabetes tipo 1, denominada *diabetes fulminante*, foi observada no Japão e pode estar relacionada com uma infecção viral das ilhotas.

DIABETES MELITO GESTACIONAL

A intolerância à glicose que se desenvolve durante a gestação é classificada como diabetes melito gestacional (DMG). A resistência à insulina está relacionada com as alterações metabólicas do final da gestação, e as maiores demandas de insulina podem dar origem a uma TGD ou diabetes. O DMG ocorre em cerca de 7% (faixa de 1-14%) das gestações nos EUA; a maioria das mulheres reverte para uma tolerância à glicose normal depois do parto, porém corre um risco substancial (35-60%) de vir a desenvolver DM nos próximos 10 a 20 anos. O International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups e a American Diabetes Association (ADA) recomendam que o diabetes diagnosticado na consulta pré-natal inicial seja classificado como diabetes “franco”, em lugar de DMG. Com as taxas crescentes de obesidade, o número de mulheres com diagnóstico de DMG ou diabetes franco está aumentando no mundo inteiro.

EPIDEMIOLOGIA E CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A prevalência mundial do DM aumentou drasticamente no decorrer das últimas duas décadas, de um número estimado de 30 milhões de casos em 1985 para 382 milhões em 2013 **(Fig. 417.2)**. Com base nas tendências atuais, a International Diabetes Federation estima que 592 milhões de indivíduos terão diabetes no ano de 2035 (ver *http://www.idf.org/*). Apesar de a prevalência do DM tanto tipo 1 quanto tipo 2 estar aumentando em todo o mundo, a prevalência do DM tipo 2 está subindo muito mais rapidamente devido, presumivelmente, à obesidade crescente, aos níveis de atividade reduzidos à medida que os países se tornam mais industrializados e ao envelhecimento da população. Em 2013, a prevalência do diabetes em indivíduos de 20 a 79 anos de idade variou de 23 a 37% nos 10 países com a maior prevalência (Tuvalu, Estados Federados a Micronésia, Ilhas Marshall, Kiribati, Vanuatu, Ilhas Cook, Arábia Saudita, Nauru, Kuwait e Qatar, por ordem decrescente de prevalência). Os países com maior número de indivíduos portadores de diabetes em 2013 são a China (98,4 milhões), a Índia (65,1 milhões), os EUA (24,4 milhões), o Brasil (11,9 milhões) e a Federação da Rússia (10,9 milhões). Até 80% dos indivíduos com diabetes residem em países de baixa ou de média renda. Em sua estimativa mais recente para os EUA (2012), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que 9,3% da população tinha diabetes (cerca de 28% dos indivíduos com diabetes não estavam diagnosticados; de modo global, estima-se que 50% dos indivíduos possam não estar diagnosticados). O CDC estima que a incidência e a prevalência do diabetes tenham duplicado entre 1990 e 2008, porém parecem ter alcançado um platô entre 2008 e 2012. O DM aumenta com a idade. Em 2012, a prevalência de DM nos EUA era estimada como de 0,2% naqueles com menos de 20 anos de idade e de 12% naqueles com mais de 20 anos de idade. Em indivíduos com mais de 65 anos de idade, a prevalência do DM foi de 26,9%. A prevalência é semelhante em homens e mulheres de todas as faixas etárias (14 e 11%, respectivamente, nos indivíduos com mais de 20 anos de idade). No mundo inteiro, os indivíduos com diabetes têm, em sua maioria, entre 40 e 59 anos de idade.

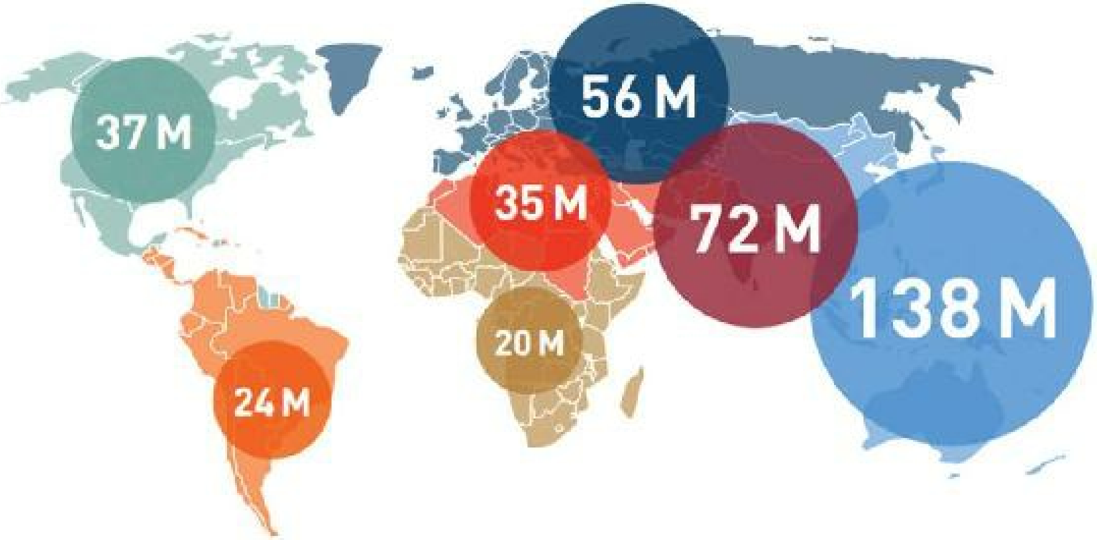

FIGURA 417.2 Prevalência mundial do diabetes melito. A estimativa global é de 382 milhões de indivíduos com diabetes. São mostradas as estimativas regionais do número de indivíduos com diabetes (20-79 anos de idade) (2013). *(Usada, com autorização, do IDF Diabetes Atlas, the International Diabetes Federation, 2013.)*

Existe uma considerável variação geográfica na incidência de DM tanto tipo 1 quanto tipo 2. A Escandinávia apresenta a incidência mais alta de DM tipo 1, enquanto a incidência mais baixa é observada na Costa do Pacífico, onde é 20 a 30 vezes menor. A Europa do Norte e os EUA apresentam uma taxa intermediária. Admite-se que grande parte do maior risco de DM tipo 1 reflita a frequência do antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) de alto risco entre os grupos étnicos de diferentes localizações geográficas. A prevalência do DM tipo 2 e de seu precursor, a TGD, é mais alta em certas ilhas do Pacífico e no Oriente Médio e intermediária em países como a Índia e os EUA. É provável que essa variabilidade seja decorrente de fatores genéticos, comportamentais e ambientais. A prevalência do DM também varia entre diferentes populações étnicas em determinado país, com a população nativa em geral apresentando uma maior incidência de diabetes do que a população geral do país. Por exemplo, o CDC estima que a prevalência do DM ajustada para a idade nos EUA (idade > 20 anos; 2010-2012) tenha sido de 8% nos brancos não hispânicos, 9% nos norte-americanos de origem asiática, 13% nos hispânicos, 13% nos negros não hispânicos e 16% em populações nativas de índios americanos e nativos do Alasca. O início do DM tipo 2 ocorre, em média, em uma idade mais precoce nos outros grupos étnicos diferentes dos brancos não hispânicos. Na Ásia, a prevalência do diabetes está aumentando rapidamente, e o fenótipo diabético parece ser ligeiramente diferente daquele dos EUA e da Europa, caracterizado por um início com índice de massa corporal (IMC) mais baixo e idade mais jovem, maior adiposidade visceral e redução da capacidade de secreção da insulina.

O diabetes é a principal causa de mortalidade, porém vários estudos indicam que essa enfermidade provavelmente seja subnotificada como causa de morte. Nos EUA, o diabetes ocupou o sétimo lugar na lista como principal causa de morte em 2010. Uma estimativa recente sugeriu que o diabetes tenha sido responsável por quase 5,1 milhões de mortes ou 8% de mortes no mundo inteiro em 2013. Foi estimado que, em 2013, 548 bilhões de dólares ou 11% dos gastos com os cuidados de saúde no mundo inteiro tenham sido com indivíduos portadores de diabetes.

DIAGNÓSTICO

A tolerância à glicose é classificada em três grandes categorias: homeostase normal da glicose, DM ou comprometimento da homeostase da glicose. A tolerância à glicose pode ser determinada com o uso da glicose plasmática em jejum (GPJ), a resposta a uma carga de glicose oral ou a hemoglobina A1c (HbA1c). Uma GPJ < 5,6 mmol/L (100 mg/dL), uma glicose plasmática < 140 mg/dL (11,1 mmol/L) após uma carga de glicose oral e uma HbA1c < 5,7% são consideradas para definir a tolerância à glicose normal. O International Expert Committee, com membros nomeados pela ADA, pela European Association for the Study of Diabetes e pela International Diabetes Federation, publicou critérios diagnósticos para o DM **(Quadro 417.2)** com base nas seguintes premissas: (1) a GPJ, a resposta a uma carga de glicose oral (teste oral de tolerância à glicose [TOTG]) e a HbA1c diferem entre os indivíduos, e (2) o DM é definido como o nível de glicemia no qual ocorrem complicações específicas do diabetes, e não como desvios em relação a uma média de base populacional. Por exemplo, a prevalência de retinopatia em nativos americanos (população de índios Pima) começa a aumentar com uma GPJ > 6,4 mmol/L (116 mg/dL) **(Fig. 417.3)**.

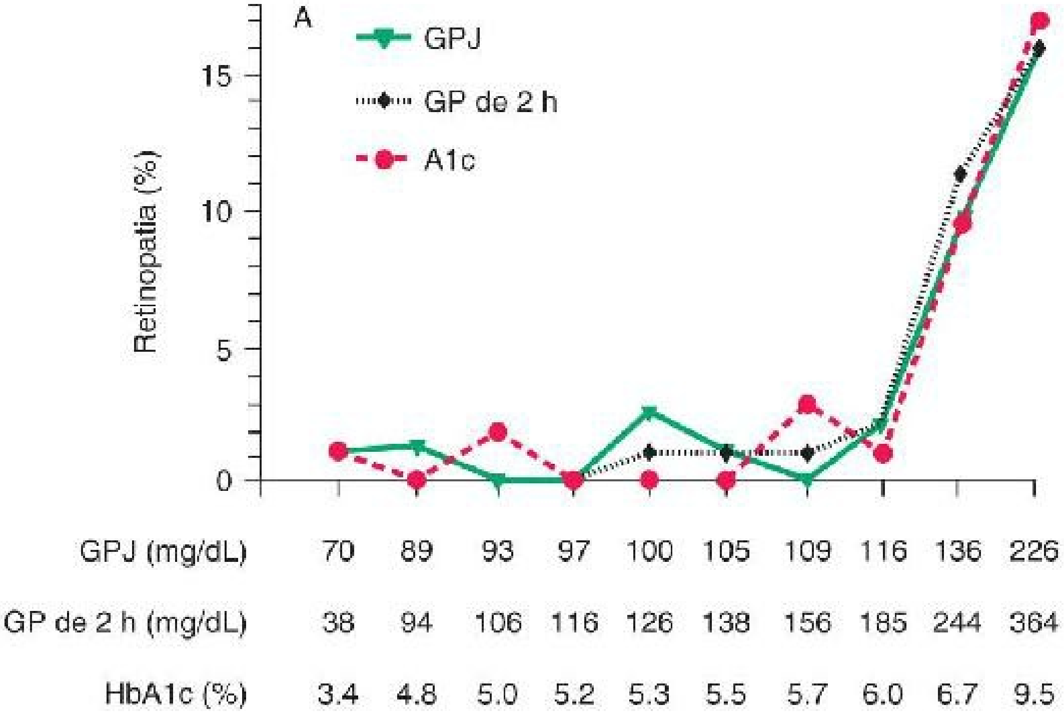

FIGURA 417.3 Relação entre complicação específica do diabetes e tolerância à glicose. Essa figura mostra a incidência de retinopatia em índios Pima como função da glicose plasmática em jejum (GPJ), da glicose plasmática de 2 h após uma carga de glicose oral de 75 g (GP de 2 h) ou da hemoglobina A1c (HbA1c). Observe que a incidência de retinopatia aumenta acentuadamente na presença de GPJ > 116 mg/dL, GP de 2 h de 185 mg/dL ou HbA1c > 6%. (Os valores da glicemia são mostrados em mg/dL; para conversão em mmol/L, dividir o valor por 18.) *(Copyright 2002, American Diabetes Association. De Diabetes Care 25[Suppl 1]: S5-S20, 2002.)*

Uma GPJ ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL), uma glicose 11,1 mmol/L (200 mg/dL) 2 horas após a carga de glicose oral ou uma HbA1c ≥ 6,5% justificam o diagnóstico de DM **(Quadro 417.2)**. Uma concentração plasmática de glicose aleatória ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL), acompanhada de sintomas clássicos de DM (poliúria, polidipsia, perda de peso), também é suficiente para o diagnóstico de DM **(Quadro 417.2)**.

QUADRO 417.2 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELITO

- Sintomas de diabetes mais concentração aleatória de glicose sanguínea ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)[a] *ou*
- Glicose plasmática em jejum ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)[b] *ou*
- Hemoglobina A1c ≥ 6,5%[c] *ou*
- Glicose plasmática de 2 h ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL) durante um teste oral de tolerância à glicose[d]

[a] Aleatório é definido como sem qualquer relação com o período desde a última refeição. [b] Jejum é definido como nenhuma ingesta calórica por pelo menos 8 horas. [c] O teste para hemoglobina A1c deve ser realizado em um laboratório que utilize um método aprovado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program e correlacionado com o ensaio de referência do Diabetes Control and Complications Trial. A hemoglobina A1c realizada no local de assistência do paciente não deve ser usada para fins diagnósticos. [d] O teste deve ser realizado utilizando uma carga de glicose que contenha o equivalente de 75 g de glicose anidra dissolvida em água; não é recomendado para uso clínico de rotina.

Nota: Na ausência de hiperglicemia inequívoca e de descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados pela repetição do

teste em outra oportunidade.
Fonte: Adaptado da American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

A homeostase anormal da glicose **(Fig. 417.1)** é definida por (1) GPJ = 5,6 a 6,9 mmol/L (100-125 mg/dL), que é definida como *glicemia em jejum alterada* (IFG); (2) níveis plasmáticos de glicose entre 7,8 e 11 mmol/L (140 e 199 mg/dL) após uma carga de glicose oral, que é denominada tolerância à glicose diminuída (TGD), ou (3) HbA1c de 5,7 a 6,4%. Uma HbA1c de 5,7 a 6,4%, IFG e TGD não identificam os mesmos indivíduos, porém os indivíduos incluídos em todos os três grupos correm maior risco de progredir para o DM tipo 2, correm maior risco de doença cardiovascular e devem ser aconselhados sobre maneiras de diminuir esses riscos (ver adiante). Alguns utilizam o termo *pré-diabetes, risco aumentado de diabetes* ou *hiperglicemia intermediária* (Organização Mundial da Saúde) para essa categoria. Esses valores para a glicose plasmática em jejum, a glicose após uma carga de glicose oral e a HbA1c são variáveis contínuas, e não categorias isoladas. Os critérios atuais para o diagnóstico de DM ressaltam que a HbA1c ou a GPJ constituem os testes mais confiáveis e convenientes para a identificação de DM em indivíduos assintomáticos (todavia, alguns indivíduos podem preencher os critérios para um teste, mas não para outro). O TOTG, apesar de ainda ser um meio válido para o diagnóstico de DM, não é frequentemente usado na assistência clínica de rotina.

O diagnóstico de DM comporta profundas implicações para o indivíduo tanto do ponto de vista médico quanto do financeiro. Por conseguinte, as anormalidades nos testes de triagem para diabetes devem ser repetidas antes de se estabelecer um diagnóstico definitivo de DM, a não ser quando estão presentes distúrbios metabólicos agudos ou uma acentuada elevação da glicose plasmática **(Quadro 417.2)**. Esses critérios também permitem que o diagnóstico de DM seja revogado em situações em que a intolerância à glicose se normaliza.

TRIAGEM

O uso disseminado da GPJ ou da HbA1c como teste de triagem para o DM tipo 2 é recomendado porque (1) um grande número de indivíduos que preenchem os critérios atuais para DM é assintomático e não tem conhecimento de que sofre desse distúrbio, (2) os estudos epidemiológicos sugerem que o DM tipo 2 pode estar presente por até uma década antes do estabelecimento do diagnóstico, (3) alguns indivíduos com DM tipo 2 apresentam uma ou mais complicações específicas do diabetes por ocasião do diagnóstico, (4) o tratamento do DM tipo 2 pode alterar favoravelmente a história natural do DM, de modo que o diagnóstico de pré-diabetes deve estimular esforços para a prevenção do diabetes. A ADA recomenda a triagem de todos os indivíduos com > 45 anos de idade a cada três anos e a triagem de indivíduos em uma idade mais jovem quando apresentam sobrepeso (IMC > 25 mg/m^2 ou definição etnicamente relevante de sobrepeso) e apresentam um fator de risco adicional para diabetes **(Quadro 417.3)**. Ao contrário do DM tipo 2, um longo período assintomático de hiperglicemia é raro antes de ser feito o diagnóstico de DM tipo 1. Diversos marcadores imunológicos para o DM tipo 1 estão se tornando disponíveis (discutidos adiante), porém seu uso rotineiro fora de um ensaio clínico não é incentivado, enquanto se aguarda a identificação de intervenções clinicamente benéficas para os indivíduos com alto risco de desenvolver DM tipo 1.

QUADRO 417.3 **FATORES DE RISCO PARA O DIABETES MELITO TIPO 2**

História familiar de diabetes (i.e., progenitor ou irmão com diabetes tipo 2)

Obesidade (IMC $\geq$ 25 kg/m^2 ou definição etnicamente relevante de sobrepeso)

Inatividade física

Raça/etnicidade (p. ex., afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, nativo das Ilhas do Pacífico)

Previamente identificado com IFG, TGD ou hemoglobina A1c de 5,7-6,4%

História de DMG ou de parto de um lactente com peso > 4 kg

Hipertensão (pressão arterial $\geq$ 140/90 mmHg)

Nível de HDL-colesterol < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) e/ou nível de triglicerídeos > 250 mg/dL (2,82 mmol/L)

Síndrome dos ovários policísticos ou acantose *nigricans*

História de doença cardiovascular

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; DMG, diabetes melito gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidade, de *high-density lipoprotein*; IFG, glicemia em jejum alterada; TGD, tolerância à glicose diminuída.
Fonte: Adaptado da American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE DA GLICOSE

REGULAÇÃO GLOBAL DA HOMEOSTASE DA GLICOSE

A homeostase da glicose reflete um equilíbrio entre a produção hepática de glicose e a captação e a utilização periférica da glicose. A insulina é o regulador mais importante desse equilíbrio metabólico, porém o influxo neural, os sinais metabólicos e outros hormônios (p. ex., glucagon) resultam no controle integrado do suprimento e da utilização da glicose **(Fig. 417.4)**. Os órgãos que regulam a glicose e os lipídeos se comunicam por mecanismos neurais e humorais com a gordura e o músculo, produzindo adipocinas, miocinas e metabólitos que influenciam a função hepática. No estado de jejum, os baixos níveis de insulina elevam a produção de glicose por promoverem a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas e por reduzirem a captação de glicose nos tecidos sensíveis à insulina (músculo esquelético e gordura), promovendo, dessa maneira, a mobilização dos precursores armazenados, como aminoácidos e ácidos graxos livres (lipólise). O glucagon, que é secretado pelas células α do pâncreas quando os níveis de glicemia ou de insulina estão baixos, estimula a glicogenólise e a gliconeogênese pelo fígado e pela medula renal **(Cap. 420)**. No período pós-prandial, a carga de glicose induz elevação na insulina e queda no glucagon, dando origem a uma reversão desses processos. A insulina, que é um hormônio anabólico, promove o armazenamento dos carboidratos e a síntese de gorduras e proteínas. A maior parte da glicose pós-prandial é utilizada pelo músculo esquelético, sendo um efeito da captação de glicose estimulada pela insulina. Outros tecidos, mais notavelmente o cérebro, utilizam a glicose de uma maneira independente da insulina. Fatores secretados pelos miócitos esqueléticos (irisina), pelos adipócitos (leptina, resistina, adiponectina, etc.) e pelo osso também influenciam a homeostase da glicose.

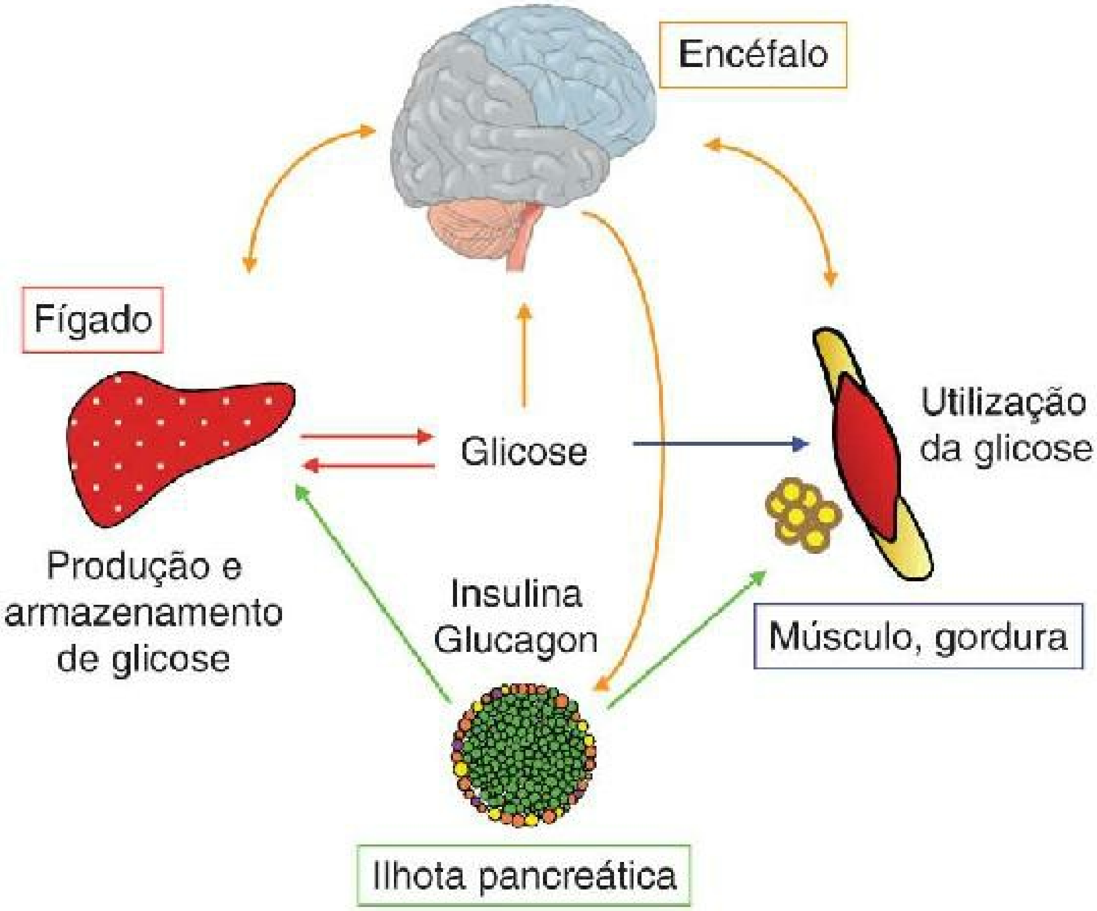

FIGURA 417.4 Regulação da homeostase da glicose. Os órgãos ilustrados contribuem para a utilização, a produção ou o armazenamento da glicose. Ver o texto para uma descrição das comunicações (*setas*), que podem ser neurais ou humorais.

BIOSSÍNTESE DA INSULINA

A insulina é produzida nas células β das ilhotas pancreáticas. É sintetizada inicialmente como um polipeptídeo precursor de cadeia simples de 86 aminoácidos, a pré-proinsulina. O processamento proteolítico subsequente remove o peptídeo de sinal aminoterminal, dando origem à proinsulina. Do ponto de vista estrutural, a proinsulina está relacionada com os fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II, os quais se ligam fracamente ao receptor de insulina. A clivagem de um fragmento interno com 31 resíduos e sua separação da proinsulina geram o peptídeo C e as cadeias A (21 aminoácidos) e B (30 aminoácidos) da insulina, que estão conectadas por ligações dissulfeto. A molécula madura de insulina e o peptídeo C são armazenados juntos e cossecretados pelos grânulos secretores das células β. Como o peptídeo C é depurado mais lentamente do que a insulina, constitui um marcador útil da secreção de insulina e possibilita a discriminação das fontes endógenas e exógenas de insulina na avaliação da hipoglicemia **(Caps. 420 e 113)**. As células β pancreáticas cossecretam o peptídeo amiloide das ilhotas (IAPP, de *islet amyloid polypeptide*) ou amilina, um polipeptídeo com 37 aminoácidos, em conjunto com a insulina. O papel do IAPP na fisiologia normal não está totalmente definido, porém constitui o principal componente das fibrilas amiloides encontradas nas ilhotas de pacientes com diabetes tipo 2, e um análogo é utilizado ocasionalmente no tratamento do DM tipo 1 e tipo 2. A insulina humana é produzida pela tecnologia do DNA recombinante; alterações estruturais em um ou mais resíduos de aminoácidos modificam suas características físicas e farmacológicas **(Cap. 418)**.

SECREÇÃO DE INSULINA

A glicose é o principal regulador da secreção de insulina pelas células β pancreáticas; porém, os aminoácidos, as cetonas, vários nutrientes, os peptídeos gastrintestinais e os neurotransmissores também influenciam a secreção de insulina. Os níveis de glicose > 3,9 mmol/L (70 mg/dL) estimulam a síntese de insulina, principalmente por acelerarem a tradução e o processamento das proteínas. A estimulação da secreção de insulina pela glicose começa com seu transporte para dentro da célula β por um transportador facilitador de glicose **(Fig. 417.5)**. A fosforilação da glicose pela glicoquinase é a etapa limitante do ritmo que controla a secreção de insulina regulada pela glicose. O metabolismo adicional da glicose-6-fosfato pela glicólise gera trifosfato de adenosina (ATP), que inibe a atividade de um canal de K^+ sensível ao ATP. Esse canal consiste em duas proteínas separadas: uma é o sítio de ligação para certos hipoglicemiantes orais (p. ex., sulfonilureias, meglitinidas); a outra é uma proteína que retifica internamente o canal de K^+ (Kir6.2). A inibição desse canal de K^+ induz a despolarização das membranas das células β, o que abre os canais de cálcio que dependem da voltagem (dando origem a um influxo de cálcio) e estimula a secreção de insulina. Os perfis secretores da insulina revelam um padrão pulsátil de liberação hormonal, com pequenas explosões secretoras ocorrendo a cada 10 minutos, sobrepondo-se às oscilações de maior amplitude de cerca de 80 a 150 minutos. As incretinas são liberadas pelas células neuroendócrinas do trato gastrintestinal após a ingestão de alimentos e amplificam a secreção de insulina estimulada por glicose, bem como suprimem a secreção de glucagon. O peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, de *glucagon-like peptide 1*), que é a incretina mais potente, é liberado pelas células L no intestino delgado e estimula a secreção de insulina somente quando a glicose sanguínea está acima do nível de jejum. Os análogos da incretina ou os agentes farmacológicos que prolongam a atividade do GLP-1 endógeno intensificam a secreção de insulina.

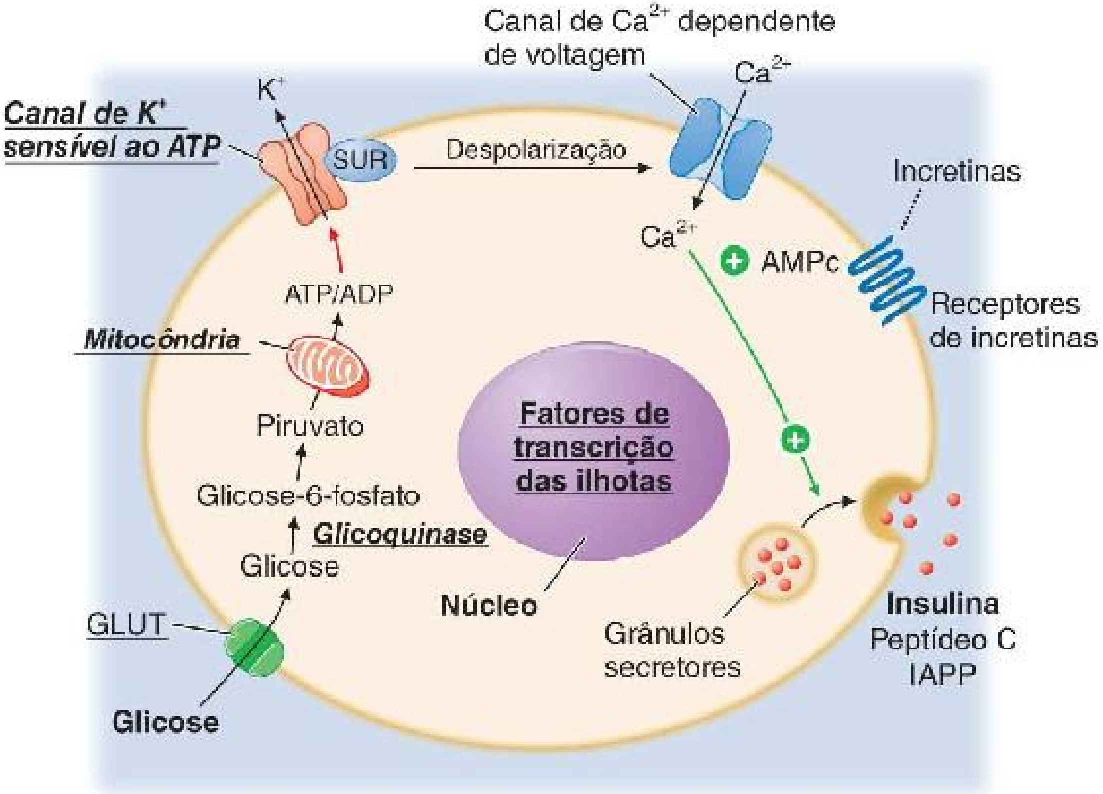
Canal de Ca^{2+} dependente de voltagem
Ca^{2+}
K^+
Canal de K^+ sensível ao ATP
SUR
Despolarização
Incretinas
Ca^{2+}
AMPc
Receptores de incretinas
ATP/ADP
Mitocôndria
Piruvato
Fatores de transcrição das ilhotas
Glicose-6-fosfato
Glicoquinase
Glicose
Núcleo
GLUT
Grânulos secretores
Insulina
Peptídeo C
IAPP
Glicose

FIGURA 417.5 **Mecanismos de secreção da insulina estimulada por glicose e anormalidades no diabetes.** A glicose e outros nutrientes regulam a secreção de insulina pela célula β pancreática. A glicose é transportada por um transportador de glicose (GLUT1 e/ou GLUT2 nos seres humanos, GLUT2 em roedores); o metabolismo subsequente da glicose pela célula β altera a atividade dos canais iônicos, levando à secreção de insulina. O receptor SUR é o local de ligação de alguns fármacos que atuam como secretagogos da insulina. As mutações nos eventos ou nas proteínas sublinhados constituem uma causa de formas monogênicas de diabetes. ADP, difosfato de adenosina, de *adenosine diphosphate*; ATP, trifosfato de adenosina, de *adenosine triphosphate*; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico, de *cyclic adenosine monophosphate*; IAPP, polipeptídeo amiloide das ilhotas ou amilina; SUR, receptor de sulfonilureia, de *sulfonylurea receptor*.

AÇÃO DA INSULINA

Depois que a insulina é secretada e lançada no sistema porta venoso, cerca de 50% são removidos e degradados pelo fígado. A insulina que não é extraída penetra na circulação sistêmica, onde se liga aos receptores nos locais-alvo. A ligação da insulina a seu receptor estimula a atividade intrínseca da tirosina-quinase, levando à autofosforilação do receptor e ao recrutamento de moléculas sinalizadoras intracelulares, como os substratos do receptor de insulina (IRSs, de *insulin receptor substrates*). Os IRSs e as outras proteínas adaptadoras iniciam uma complexa cascata de reações de fosforilação e de desfosforilação, resultando nos efeitos metabólicos e mitogênicos generalizados da insulina. Como exemplo, a ativação da via fosfatidilinositol-3’-quinase (PI-3-quinase) estimula a translocação de um transportador facilitador da glicose (p. ex., GLUT4, de *glucose transporter 4*) para a superfície celular, um evento que é de primordial importância para a captação da glicose pelo músculo esquelético e pela gordura. A ativação de outras vias sinalizadoras do receptor de insulina induz a síntese de glicogênio, a síntese de proteínas, a lipogênese e a regulação de vários genes nas células que respondem à insulina.

PATOGÊNESE

DIABETES MELITO TIPO 1

O DM tipo 1 resulta de interações de fatores genéticos, ambientais e imunológicos que acabam acarretando a destruição das células β pancreáticas, assim como uma deficiência de insulina. O DM tipo 1, que pode surgir em qualquer idade, desenvolve-se mais comumente antes dos 20 anos de idade. No mundo inteiro, a incidência de DM tipo 1 está aumentando em uma taxa de 3 a 4% por ano por razões incertas. O DM tipo 1 resulta da destruição autoimune das células β, e a maioria, porém nem todos os indivíduos, tem evidência de autoimunidade dirigida contra as ilhotas pancreáticas. Alguns indivíduos que possuem o fenótipo clínico do DM tipo 1 carecem de marcadores imunológicos indicativos de um processo autoimune envolvendo as células β e os marcadores genéticos do diabetes tipo 1. Acredita-se que esses indivíduos desenvolvam uma deficiência de insulina por mecanismos não imunes desconhecidos e possam ser propensos à cetose; muitos são de ascendência afro-americana ou asiática. O desenvolvimento temporal do DM tipo 1 é mostrado esquematicamente como uma função da massa de células β na **Figura 417.6**. Acredita-se que os indivíduos com suscetibilidade genética apresentem uma massa normal de células β no nascimento, porém começam a perder essas células em consequência da destruição autoimune que ocorre ao longo de meses a anos. Admite-se que esse processo autoimune seja desencadeado por um estímulo infeccioso ou ambiental e sustentado por uma molécula específica da célula β. Na maioria dos pacientes, marcadores imunológicos aparecem após o evento desencadeante, porém antes de o diabetes se tornar clinicamente manifesto. A seguir, a massa de células β começa a diminuir, e a secreção de insulina declina progressivamente, apesar de ser mantida uma tolerância à glicose normal. O ritmo de declínio da massa de células β varia amplamente entre os indivíduos, com alguns pacientes progredindo rapidamente para diabetes clínico e outros evoluindo mais lentamente. As características do diabetes só se tornam evidentes depois que a maioria das células β já foi destruída (70-80%). Nesse ponto, existem células β funcionantes residuais, mas seu número é insuficiente para manter a tolerância à glicose. Os eventos que induzem a transição da intolerância à glicose para o diabetes franco estão associados, com frequência, a maiores demandas de insulina, como poderia ocorrer durante infecções ou na puberdade. Após a manifestação clínica inicial do DM tipo 1, pode seguir-se uma fase de "lua de mel", durante a qual o controle glicêmico é conseguido com doses moderadas de insulina ou, raramente, a insulina não é necessária. Entretanto, essa fase transitória de produção endógena de insulina pelas células β residuais desaparece, e o indivíduo torna-se deficiente em insulina. Muitos indivíduos com DM tipo 1 de longa duração produzem uma pequena quantidade de insulina (refletida pela produção de peptídeo C), enquanto outros com mais de 50 anos de DM tipo 1 apresentam células positivas para insulina no pâncreas à necropsia.

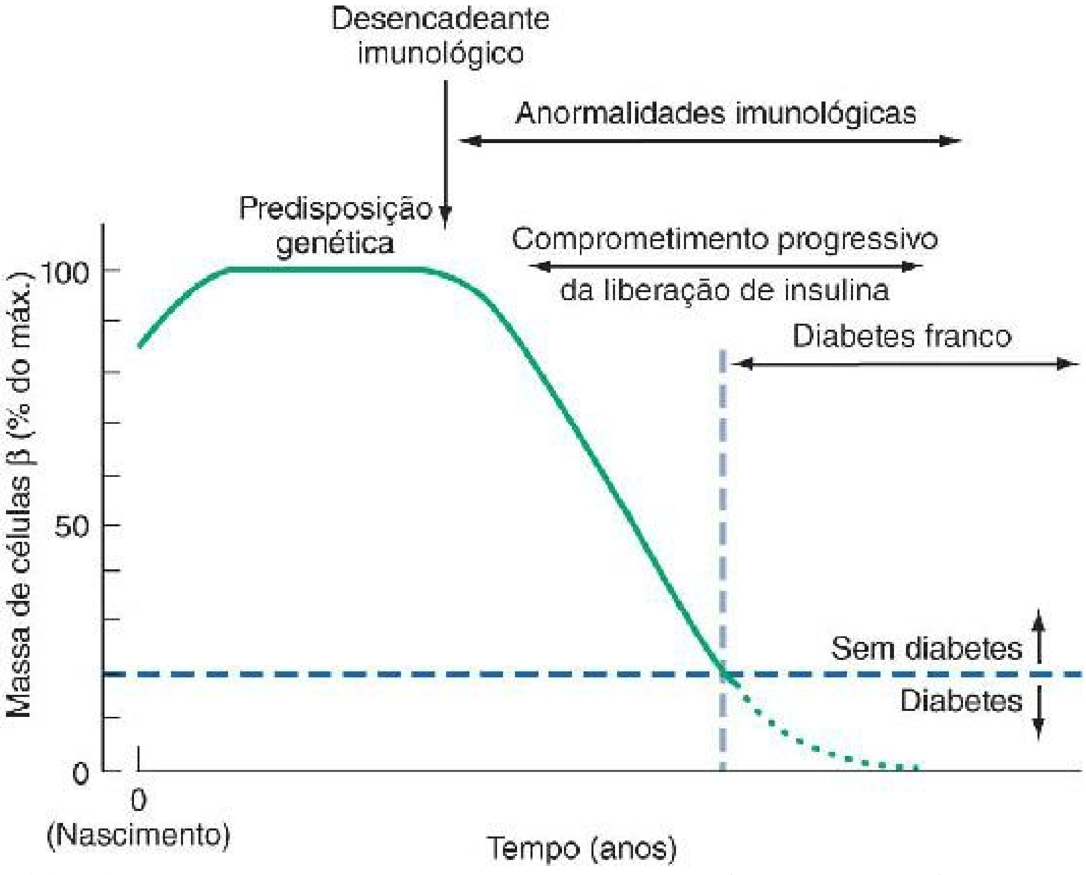

FIGURA 417.6 Modelo temporal para o desenvolvimento do diabetes tipo 1. Os indivíduos com predisposição genética são expostos a um desencadeante imunológico, que inicia um processo autoimune, resultando em um declínio gradual na massa de células β. A inclinação descendente da massa de células β varia entre indivíduos e

pode não ser contínua. Esse comprometimento progressivo na liberação de insulina resulta em diabetes quando cerca de 80% da massa de células β são destruídos. Pode-se observar uma fase de “lua de mel” nos primeiros 1 ou 2 anos após o início do diabetes, que está associada a uma redução das necessidades de insulina. *(Adaptada de ER Kaufman: Medical Management of Type 1 Diabetes, 6th ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2012.)*

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A suscetibilidade ao DM tipo 1 envolve múltiplos genes. A concordância do DM tipo 1 em gêmeos idênticos varia entre 40 e 60%, indicando que fatores modificadores adicionais provavelmente participam para determinar se o diabetes irá se instalar. O principal gene de suscetibilidade ao DM tipo 1 fica localizado na região HLA no cromossomo 6. Os polimorfismos no complexo HLA são responsáveis por 40 a 50% do risco genético para o surgimento de DM tipo 1. Essa região contém genes que codificam as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) de classe II, que apresentam o antígeno às células T auxiliares (*helper*) e, dessa forma, participam do desencadeamento da resposta imune (**Cap. 373e**). A capacidade das moléculas do MHC de classe II de apresentarem o antígeno depende da composição de aminoácidos de seus locais para a fixação do antígeno. As substituições de aminoácidos podem influenciar a especificidade da resposta imune por alterarem a afinidade de fixação de diferentes antígenos para as moléculas de classe II.

A maioria dos indivíduos com DM tipo 1 possui o haplótipo HLA DR3 e/ou DR4. Os aperfeiçoamentos na genotipagem dos *loci* HLA mostraram que os haplótipos DQA1*0301, DQB1*0302 e DQB1*0201 estão mais fortemente associados ao DM tipo 1. Esses haplótipos estão presentes em 40% das crianças com DM tipo 1, em comparação com 2% da população norte-americana normal. No entanto, a maioria dos indivíduos com haplótipos predisponentes não desenvolve diabetes.

Além das associações do MHC de classe II, estudos de associação do genoma identificaram pelo menos 20 *loci* genéticos diferentes que contribuem para a suscetibilidade ao DM tipo 1 (polimorfismos na região promotora do gene da insulina, gene CTLA-4, receptor da interleucina 2, *CTLA4* e PTPN22, etc.). Existem também genes que conferem proteção contra o surgimento da doença. O haplótipo DQA1*0102, DQB1*0602 é extremamente raro em indivíduos com DM tipo 1 (< 1%) e parece proporcionar uma proteção contra o DM tipo 1.

O risco de desenvolver DM tipo 1 é 10 vezes maior nos parentes de indivíduos com a doença, porém esse risco é relativamente baixo: de 3 a 4% se o progenitor sofre de diabetes tipo 1 e de 5 a 15% em um irmão (dependendo de quais haplótipos HLA são compartilhados). Consequentemente, a maioria dos indivíduos com DM tipo 1 não tem um parente de primeiro grau com esse distúrbio.

Fisiopatologia Apesar de outros tipos de células das ilhotas (células α [produtoras de glucagon], células δ [produtoras de somatostatina] ou células PP [produtoras do polipeptídeo pancreático]) serem funcional e embriologicamente semelhantes às células β e expressarem a maioria das mesmas proteínas das células β, elas são poupadas da destruição autoimune. Do ponto de vista patológico, as ilhotas pancreáticas apresentam infiltração modesta de linfócitos (um processo denominado *insulite*). Após a destruição das células β, acredita-se que o processo inflamatório diminua, e as ilhotas se tornam atróficas. Estudos do processo autoimune em seres humanos e em modelos animais de DM tipo 1 (camundongo NOD e rato BB) identificaram as seguintes anormalidades nos ramos humoral e celular do sistema imune: (1) autoanticorpos contra células das ilhotas; (2) linfócitos ativados nas ilhotas, nos linfonodos peripancreáticos e na circulação sistêmica; (3) linfócitos T que proliferam quando estimulados por proteínas das ilhotas e (4) liberação de citocinas dentro da insulite. As células β parecem ser particularmente suscetíveis ao efeito tóxico de algumas citocinas (fator de necrose tumoral α [TNF-α, de *tumor necrosis factor α*], interferon γ e interleucina 1 [IL-1]). Os mecanismos precisos da morte das células β são desconhecidos, mas podem envolver a formação de metabólitos do óxido nítrico, apoptose e citotoxicidade direta da célula T CD8+. A destruição das ilhotas é mediada por linfócitos T, e não pelos autoanticorpos dirigidos contra células das ilhotas, pois esses anticorpos em geral não reagem com a superfície celular das células das ilhotas e não são capazes de transferir o DM para os animais. Os esforços para suprimir o processo autoimune por ocasião do diagnóstico de diabetes têm sido, em grande parte, ineficazes ou apenas temporariamente efetivos para diminuir a velocidade de destruição das células β.

As moléculas das ilhotas pancreáticas que funcionam como alvo para o processo autoimune incluem insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD, de *glutamic acid decarboxylase*, a enzima biossintética para o neurotransmissor GABA), ICA-512/IA-2 (homologia com tirosina-fosfatases) e um transportador de zinco específico da célula β (ZnT-8). A maioria dos autoantígenos não é específica da célula β, o que levanta a questão de como essas células são seletivamente destruídas. As teorias atuais apontam para o início de um processo autoimune dirigido para uma única molécula da célula β, que a seguir se propaga para outras moléculas das ilhotas à medida que o processo imune destrói as células β e cria uma série de autoantígenos secundários. As células β dos indivíduos que desenvolvem DM tipo 1 não diferem das células β dos indivíduos normais, pois as ilhotas transplantadas de um gêmeo geneticamente idêntico são destruídas por uma recidiva do processo autoimune do DM tipo 1.

Marcadores imunológicos Os autoanticorpos contra as células das ilhotas (ICAs, de *islet cell autoantibodies*) são uma combinação de diferentes anticorpos dirigidos contra moléculas das ilhotas pancreáticas, como GAD, insulina, IA-2/ICA-512 e ZnT-8, e funcionam como marcadores do processo autoimune do DM tipo 1. Os ensaios para autoanticorpos dirigidos a GAD-65 estão disponíveis no comércio. Os testes para ICAs podem ser úteis na classificação do DM tipo 1 como realmente tipo 1 e na identificação dos indivíduos que não são diabéticos e que correm risco de vir a desenvolver DM tipo 1. Os ICAs estão presentes na maioria dos indivíduos (> 85%) diagnosticados com DM tipo 1 de início recente, em uma minoria significativa de indivíduos com DM tipo 2 diagnosticados recentemente (5-10%) e ocasionalmente nos indivíduos com DMG (< 5%). Os ICAs estão presentes em 3 a 4% dos parentes de primeiro grau dos indivíduos com DM tipo 1. Em combinação com a secreção prejudicada de insulina após o teste de tolerância à glicose IV, eles permitem prever um risco superior a 50% de desenvolver DM tipo 1 em cinco anos. Atualmente, a mensuração dos ICAs em indivíduos que não são diabéticos constitui um instrumento de pesquisa, pois nenhum tratamento foi aprovado para prevenir a ocorrência ou a progressão para DM tipo 1.

Fatores ambientais Foram propostos inúmeros eventos ambientais como desencadeantes do processo autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis; contudo, nenhum deles foi associado de maneira conclusiva ao diabetes. A identificação de um desencadeante ambiental tem sido difícil, pois o evento pode preceder o início do DM em vários anos **(Fig. 417.6)**. Os desencadeantes ambientais hipotéticos incluem vírus (Coxsackie, rubéola, enterovírus mais proeminentemente), proteínas do leite bovino e compostos de nitrosureia. Há um interesse crescente no microbioma e no diabetes tipo 1 **(Cap. 86e)**.

Prevenção do diabetes melito tipo 1 Várias intervenções evitaram a ocorrência de diabetes em modelos animais. Entretanto, nenhuma dessas intervenções teve sucesso na prevenção do DM tipo 1 nos seres humanos. Por exemplo, o Diabetes Prevention Trial – Type 1 concluiu que a administração de insulina (por via intravenosa [IV] ou oral [VO]) a indivíduos que correm risco de desenvolver DM tipo 1 não impediu sua ocorrência. Trata-se de uma área de investigação clínica ativa.

DIABETES MELITO TIPO 2

A resistência à insulina e a secreção anormal de insulina são essenciais para o surgimento do DM tipo 2. Apesar de o defeito primário ser controverso, a maioria dos estudos apoia a opinião de que a resistência à insulina precede um defeito na secreção de insulina, mas que o diabetes se instala somente quando a secreção de insulina se torna inadequada. O DM tipo 2 tende a abranger uma variedade de distúrbios com o fenótipo comum de hiperglicemia. A maior parte de nossa compreensão atual (e discussão adiante) da fisiopatologia e da genética baseia-se em estudos de indivíduos de origem europeia. Fica cada vez mais evidente que o DM em outros grupos étnicos (asiáticos, africanos e latino-americanos) possui uma fisiopatologia diferente, mas que ainda não foi definida. Em geral, os latinos apresentam maior resistência à insulina, enquanto os indivíduos no Leste e no Sul da Ásia têm mais disfunção das células β, embora ambos os defeitos sejam observados em ambas as populações. Os indivíduos do Leste e do Sul da Ásia parecem desenvolver DM tipo 2 em uma idade mais jovem e com IMC mais baixo. Em alguns grupos, observa-se a ocorrência de DM em indivíduos propensos à cetose (com frequência obesos) ou resistentes à cetose (com frequência magros).

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O DM tipo 2 tem um poderoso componente genético. A concordância do DM tipo 2 em gêmeos idênticos fica entre 70 e 90%. Os indivíduos com um progenitor com DM tipo 2 correm maior risco de diabetes; se ambos os pais sofrem de DM tipo 2, o risco aproxima-se de 40%. A resistência à insulina, conforme demonstrado por uma utilização reduzida da glicose no músculo esquelético, está presente em muitos parentes de primeiro grau não diabéticos de indivíduos com DM tipo 2. A doença é poligênica e multifatorial, pois além da suscetibilidade genética, fatores ambientais (como obesidade, nutrição e atividade física) modulam o fenótipo. O ambiente *in utero* também contribui, e o peso ao nascer aumentado ou reduzido eleva o risco de DM tipo 2 na vida adulta. A identificação dos genes que predispõem ao DM tipo 2 não está completa, mas recentes estudos de associação ampla de genoma identificaram um grande número de genes que transmitem um risco relativamente pequeno de DM tipo 2 (> 70 genes, cada um com risco relativo de 1,06-1,5). Ainda mais proeminente é uma variante do gene 2 semelhante ao fator de transcrição 7, que foi associado ao DM tipo 2 em várias populações e à TGD em uma população com alto risco de diabetes. Polimorfismos genéticos associados ao diabetes tipo 2 também foram encontrados nos genes que codificam o receptor γ ativado pelos proliferadores do peroxissomo, o canal de potássio retificador interno, o transportador de zinco, o IRS e a calpaína 10. Os mecanismos pelos quais esses *loci* genéticos aumentam a suscetibilidade ao diabetes tipo 2 não estão esclarecidos, porém acredita-se que a maioria altere a função ou o desenvolvimento das ilhotas ou a secreção de insulina. Embora a suscetibilidade genética ao DM tipo 2 esteja em fase de investigação ativa (estima-se que < 10% do risco genético sejam determinados por *loci* identificados até o momento), atualmente não é possível utilizar uma combinação de *loci* genéticos conhecidos para prever o desenvolvimento de DM tipo 2.

Fisiopatologia O DM tipo 2 caracteriza-se por menor secreção de insulina, resistência à insulina, produção hepática excessiva de glicose e metabolismo anormal das gorduras. A obesidade, particularmente visceral ou central (conforme evidenciada pela relação quadril-cintura), é muito comum no DM tipo 2 (80% ou mais dos pacientes são obesos). Nos estágios iniciais do distúrbio, a tolerância à glicose continua sendo quase normal, não obstante a resistência à insulina, pois as células β pancreáticas realizam uma compensação aumentando a produção de insulina (Fig. 417.7). Com a progressão da resistência à insulina e da hiperinsulinemia compensatória, as ilhotas pancreáticas de certos indivíduos tornam-se incapazes de preservar o estado hiperinsulinêmico. Instala-se a seguir uma TGD, caracterizada por elevações da glicose pós-prandial. Um declínio adicional na secreção de insulina e um aumento na produção hepática de glicose resultam em diabetes manifesto com hiperglicemia de jejum. Por fim, instala-se falência das células β. Embora tanto a resistência à insulina quanto a secreção diminuída de insulina contribuam para a patogênese do DM tipo 2, a contribuição relativa de cada uma varia de um indivíduo para outro.

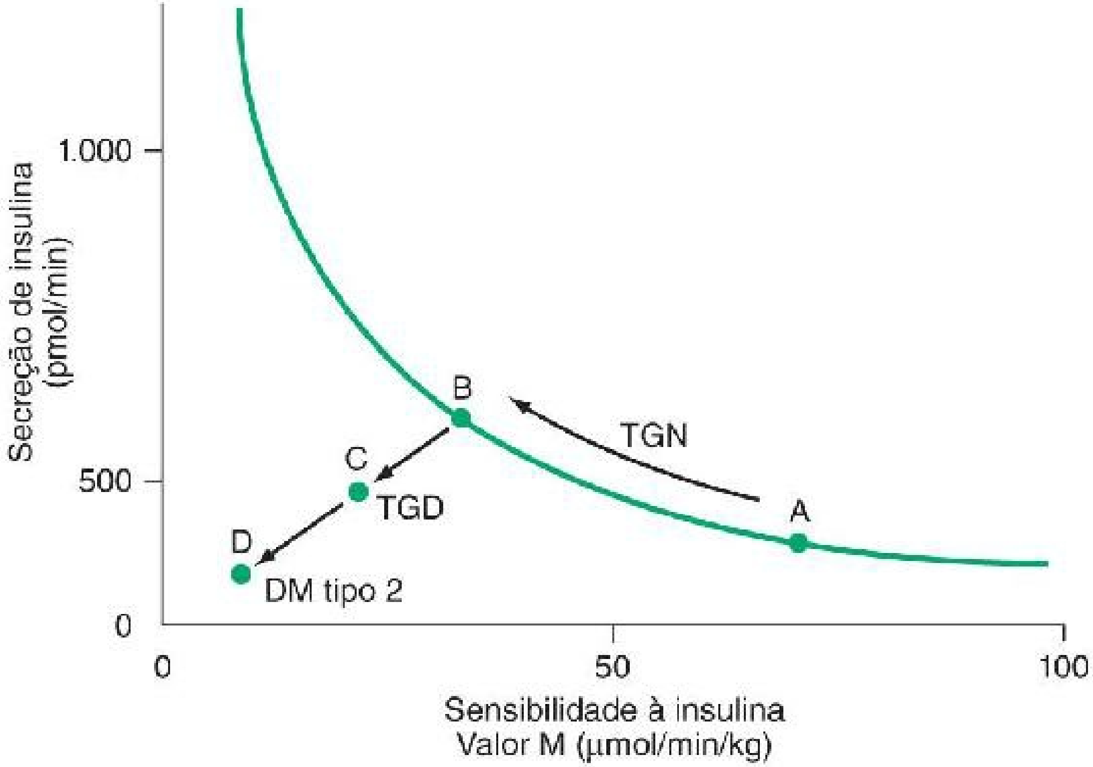

FIGURA 417.7 Alterações metabólicas durante o desenvolvimento do diabetes melito (DM) tipo 2. A secreção de insulina e a sensibilidade à insulina estão relacionadas, e, à medida que um indivíduo torna-se mais resistente à insulina (ao deslocar-se do ponto A para o ponto B), a secreção de insulina aumenta. A incapacidade de realizar uma compensação pelo aumento da secreção de insulina resulta inicialmente em tolerância à glicose diminuída (TGD; ponto C) e, finalmente,

em DM tipo 2 (ponto D). TGN, tolerância à glicose normal. *(Adaptada de SE Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000.)*

Anormalidades metabólicas • ***METABOLISMO ANORMAL DO MÚSCULO E DA GORDURA*** A resistência à insulina, a menor capacidade da insulina em agir efetivamente sobre os tecidos-alvo (em especial músculo, fígado e gordura), constitui uma característica proeminente do DM tipo 2 e resulta de uma combinação de suscetibilidade genética e obesidade. No entanto, a resistência à insulina é relativa, pois os níveis supranormais de insulina circulante acabarão normalizando a glicose plasmática. As curvas de dose e resposta para a insulina exibem um desvio para a direita, indicando menor sensibilidade e resposta máxima reduzida, indicativa de uma redução global na utilização máxima de glicose (30-60% mais baixa que nos indivíduos normais). A resistência à insulina prejudica a utilização da glicose pelos tecidos sensíveis à insulina e aumenta a produção hepática de glicose; ambos os efeitos contribuem para a hiperglicemia. O maior débito hepático de glicose é responsável predominantemente pelos maiores níveis de GPJ, enquanto a menor utilização periférica da glicose resulta em hiperglicemia pós-prandial. No músculo esquelético, observa-se maior deterioração da utilização não oxidativa da glicose (formação de glicogênio) do que no metabolismo oxidativo da glicose pela glicólise. O metabolismo da glicose nos tecidos independentes da insulina não é alterado no DM tipo 2.

O mecanismo molecular preciso que resulta em resistência à insulina no DM tipo 2 ainda não foi elucidado. Os níveis do receptor da insulina e a atividade da tirosina-quinase no músculo esquelético são reduzidos, mas essas alterações são mais provavelmente secundárias à hiperinsulinemia e não constituem defeito primário. Por conseguinte, os defeitos “pós-receptor” na fosforilação/desfosforilação regulada pela insulina parecem desempenhar um papel predominante na resistência à insulina. Outras anormalidades incluem o acúmulo de lipídeos dentro dos miócitos esqueléticos, o que pode prejudicar a fosforilação oxidativa das mitocôndrias e reduzir a produção de ATP mitocondrial estimulada pela insulina. A oxidação prejudicada dos ácidos graxos e o acúmulo de lipídeos dentro dos miócitos esqueléticos também podem gerar espécies reativas do oxigênio, como os peróxidos lipídicos. Convém assinalar que nem todas as vias de transdução dos sinais para insulina são resistentes aos efeitos da insulina (p. ex., aqueles que controlam o crescimento e a diferenciação celulares utilizando a via da proteína-quinase ativada por mitógenos). Consequentemente, a hiperinsulinemia pode exacerbar a ação da insulina por meio dessas vias, acelerando potencialmente as condições relacionadas com o diabetes, como aterosclerose.

Acredita-se que a obesidade que acompanha o DM tipo 2, em particular de localização central ou visceral, seja parte do processo patogênico **(Cap. 415e)**. Além desses depósitos de gordura branca, sabe-se atualmente que os seres humanos possuem gordura marrom, a qual apresenta uma capacidade termogênica muito maior. Esforços estão sendo envidados para aumentar a atividade ou a quantidade de gordura marrom (p. ex., uma miocina, a irisina, pode converter a gordura branca em marrom). A maior massa de adipócitos leva a níveis elevados de ácidos graxos livres circulantes e de outros produtos dos adipócitos. Por exemplo, os adipócitos secretam inúmeros produtos biológicos (ácidos graxos livres não esterificados, proteína 4 fixadora do retinol, leptina, TNF-α, resistina e adiponectina). Além de regularem o peso corporal, o apetite e o dispêndio de energia, as adipocinas também modulam a sensibilidade à insulina. A maior produção de ácidos graxos livres e de algumas adipocinas pode acarretar resistência à insulina no músculo esquelético e no fígado. Por exemplo, os ácidos graxos livres prejudicam a utilização de glicose no músculo esquelético, promovem a produção de glicose pelo fígado e afetam a função da célula β. Em contrapartida, a produção pelos adipócitos de adiponectina, um peptídeo sensibilizador da insulina, é reduzida na obesidade e isso pode contribuir para a resistência hepática à insulina. Os produtos dos adipócitos e as adipocinas produzem também um estado inflamatório e podem explicar por que certos marcadores da inflamação, como a IL-6 e a proteína C-reativa, com frequência estão elevados no DM tipo 2. Além disso, foram encontradas células inflamatórias infiltrando o tecido adiposo. A inibição das vias sinalizadoras inflamatórias, como a via do fator nuclear κB (NF-κB, de *nuclear factor κB*), parece reduzir a resistência à insulina e melhorar a hiperglicemia em modelos animais, de modo que está sendo testada em seres humanos.

COMPROMETIMENTO DA SECREÇÃO DE INSULINA A secreção de insulina e a sensibilidade à insulina estão inter-relacionadas **(Fig. 417.7)**. No DM tipo 2, inicialmente a secreção de insulina aumenta em resposta à resistência à insulina a fim de manter uma tolerância à glicose normal. No início, o defeito secretor da insulina é leve e envolve seletivamente a secreção de insulina estimulada pela glicose, incluindo uma acentuada redução da primeira fase secretora. A resposta a outros secretagogos diferentes da glicose, como a arginina, é preservada, porém a função β global está reduzida em até 50% no início do DM tipo 2. As anormalidades no processamento da proinsulina refletem-se por um aumento da secreção de proinsulina no DM tipo 2. Por fim, o defeito secretor da insulina é progressivo.

As razões para o declínio da capacidade secretora de insulina no DM tipo 2 são desconhecidas. A conjectura é que um segundo defeito genético – que se sobrepõe à resistência à insulina – resulta em falência das células β. A massa de células β está diminuída em cerca de 50% nos indivíduos portadores de diabetes tipo 2 de longa duração. O polipeptídeo amiloide das ilhotas ou amilina é cossecretado pela célula β e forma o depósito fibrilar amiloide encontrado nas ilhotas de indivíduos com DM tipo 2 de longa duração. Ainda não foi esclarecido se os depósitos amiloides das ilhotas constituem um evento primário ou secundário. O ambiente metabólito do diabetes também pode exercer um impacto negativo sobre a função das ilhotas. Por exemplo, paradoxalmente, a hiperglicemia crônica prejudica a função das ilhotas (“toxicidade da glicose”) e induz um agravamento da hiperglicemia. Uma melhora do controle glicêmico com frequência está associada a uma função aprimorada das ilhotas. Além disso, uma elevação dos níveis de ácidos graxos livres (“lipotoxicidade”) e da gordura dietética também pode prejudicar a função das ilhotas. A ação reduzida do GLP-1 pode contribuir para a secreção diminuída de insulina.

AUMENTO NA PRODUÇÃO HEPÁTICA DE GLICOSE E LIPÍDEOS No DM tipo 2, a resistência à insulina no fígado reflete a incapacidade da hiperinsulinemia de suprimir a gliconeogênese, o que resulta em hiperglicemia de jejum e menor armazenamento de glicogênio pelo fígado no estado pós-prandial. A maior produção hepática de glicose ocorre no início da evolução do diabetes, porém provavelmente após o início das anormalidades secretoras da insulina e da resistência à insulina no músculo esquelético. Como resultado da resistência à insulina no tecido adiposo, a lipólise e o fluxo de ácidos graxos livres a partir dos adipócitos aumentam, levando a um aumento da síntese de lipídeos (lipoproteína de densidade muito baixa [VLDL, de *very-low-density lipoprotein*] e triglicerídeos) nos hepatócitos. Esse armazenamento lipídico ou esteatose hepática pode levar à esteatose hepática não alcoólica **(Cap. 367e)** e a provas de função hepática anormais. Isso também é responsável pela dislipidemia observada no DM tipo 2 (triglicerídeos elevados, lipoproteína de alta densidade [HDL] reduzida e maior número de pequenas partículas densas de lipoproteína de baixa densidade [LDL, de *low-density lipoprotein*]).

Síndromes de resistência à insulina A condição de resistência à insulina engloba um amplo espectro de distúrbios, com a hiperglicemia representando um dos aspectos mais prontamente diagnosticados. A *síndrome metabólica*, a *síndrome de resistência à insulina* e a *síndrome X* são termos usados para descrever uma quantidade de desarranjos metabólicos que inclui resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia (HDLs diminuídas e triglicerídeos elevados), obesidade central ou visceral, diabetes tipo 2 ou TGD/IFG, e doença cardiovascular acelerada. Essa síndrome é discutida no **Capítulo 422**.

Várias formas relativamente raras de resistência acentuada à insulina incluem aspectos do DM tipo 2 ou TGD **(Quadro 417.1)**. As mutações no receptor de insulina que interferem na ligação ou na transdução de sinais constituem uma causa rara de resistência à insulina. A acantose *nigricans* e os sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e oligomenorreia em mulheres) também são características físicas comuns. Duas síndromes distintas de resistência grave à insulina já foram descritas em adultos: (1) tipo A, que afeta mulheres jovens e se caracteriza por acentuada hiperinsulinemia, obesidade e características de hiperandrogenismo, e (2) tipo B, que afeta mulheres de meia-idade e se caracteriza por acentuada hiperinsulinemia, características de hiperandrogenismo e distúrbios autoimunes. Os indivíduos com a síndrome de resistência à insulina tipo A têm um defeito ainda não definido na via sinalizadora da insulina; os indivíduos com a síndrome de resistência à insulina tipo B têm autoanticorpos dirigidos contra o receptor da insulina. Esses autoanticorpos contra receptores podem bloquear a ligação da insulina ou estimular o receptor da insulina, dando origem a uma hipoglicemia intermitente.

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio comum que afeta as mulheres na pré-menopausa e que se caracteriza por anovulação crônica e hiperandrogenismo **(Cap. 412)**. A resistência à insulina é observada em um subgrupo significativo de mulheres com SOP, e o distúrbio eleva de maneira substancial o risco de DM tipo 2, independentemente dos efeitos da obesidade.

Prevenção O DM tipo 2 é precedido por um período de TGD ou de IFG, e diversas modificações no estilo de vida, bem como agentes farmacológicos, previnem ou retardam o início do DM. Os indivíduos com pré-diabetes ou risco aumentado de diabetes devem ser encaminhados a um programa estruturado para reduzir o peso corporal e aumentar a atividade física, bem como para triagem para doença cardiovascular. O Diabetes Prevention Program (DPP) demonstrou que mudanças intensivas no estilo de vida (dieta e exercício por 30 min/dia, cinco vezes por semana) nos indivíduos com TGD previnem ou retardam o surgimento de DM tipo 2 em 58% em comparação com o placebo. Esse efeito foi observado em indivíduos independentemente de idade, sexo ou grupo étnico. No mesmo estudo, a metformina preveniu ou retardou o diabetes em 31% em comparação com o placebo. O grupo com intervenção no estilo de vida perdeu de 5 a 7% de seu peso corporal durante o período de três anos do estudo. Estudos realizados em populações finlandesas e chinesas observaram uma eficácia semelhante da dieta e do exercício na prevenção ou no retardo no desenvolvimento do DM tipo 2. Diversos agentes, incluindo inibidores da α-glicosidase, metformina, tiazolidinedionas, modificadores da via do receptor de GLP-1 e orlistate, impedem ou retardam o DM tipo 2, porém não foram aprovados para essa finalidade. Os indivíduos com uma história familiar significativa de DM tipo 2 e aqueles com IFG ou TGD devem ser enfaticamente encorajados a manter um IMC normal e a se engajarem em uma atividade física regular. A terapia farmacológica para os indivíduos com pré-diabetes ainda é controversa, pois seu custo e sua eficácia, bem como seu perfil de segurança, são desconhecidos. A ADA sugeriu que a metformina seja considerada em indivíduos com IFG e TGD que correm alto risco de progressão para o diabetes (idade < 60 anos, IMC ≥ 35 kg/m^2, história familiar de diabetes em parente de primeiro grau e mulheres com história de DMG). Os indivíduos com IFG, TGD ou HbA1c de 5,7 a 6,4% devem ser monitorados anualmente para determinar a presença de critérios diagnósticos para diabetes.

FORMAS MONOGÊNICAS GENETICAMENTE DEFINIDAS DE DIABETES MELITO RELACIONADAS COM SECREÇÃO REDUZIDA DE INSULINA

Foram identificadas várias formas monogênicas de DM. Mais de 10 variantes diferentes de MODY, causadas por mutações em genes que codificam fatores de transcrição enriquecidos por ilhotas ou glicoquinase **(Fig. 417.5**; **Quadro 417.1)**, são transmitidas como distúrbios autossômicos dominantes. MODY 1, MODY 3 e MODY 5 são causados por mutações no fator de transcrição nuclear do hepatócito (HNF) 4α, no HNF-1α e no HNF-1β, respectivamente. Como está implícito em seus nomes, esses fatores de transcrição se expressam no fígado, mas também em outros tecidos, incluindo as ilhotas pancreáticas e o rim. Esses fatores afetam mais provavelmente o desenvolvimento das ilhotas ou a expressão de genes importantes na secreção de insulina estimulada por glicose ou na manutenção da massa de células β. Por exemplo, os indivíduos com mutação em HNF-1α (MODY 3) revelam um declínio progressivo no controle glicêmico, mas podem responder às sulfonilureias. De fato, inicialmente admitia-se que alguns desses pacientes sofriam de DM tipo 1, mas a seguir foi demonstrado que respondiam a uma sulfonilureia, e a insulina foi suspensa. Os indivíduos com mutação em HNF-1β sofrem de deterioração progressiva na secreção de insulina e de resistência hepática à insulina e necessitam de tratamento com insulina (resposta mínima às sulfonilureias). Com frequência, esses indivíduos possuem outras anormalidades, como cistos renais, ligeira insuficiência exócrina pancreática e provas de função hepática anormais. Os indivíduos com MODY 2, como resultado de mutações no gene da glicoquinase, têm uma hiperglicemia estável de leve a moderada que não responde aos agentes hipoglicemiantes orais. A glicoquinase catalisa a formação de glicose-6-fosfato a partir da glicose, uma reação que é importante para a percepção da glicose pelas células β **(Fig. 417.5)** e para a utilização da glicose pelo fígado. Como resultado das mutações da glicoquinase, são necessários níveis mais altos de glicose para induzir respostas secretoras da insulina, alterando, dessa maneira, o ponto de ajuste para a secreção da insulina. Estudos de populações com DM tipo 2 sugerem que as mutações nos genes associados ao MODY constituem uma causa incomum (menos de 5%) de DM tipo 2. As mutações no DNA mitocondrial estão associadas a diabetes e surdez.

Ocorre diabetes neonatal transitório ou permanente (início antes dos 12 meses de idade). O diabetes neonatal permanente pode ser causado por várias mutações genéticas, em geral exige tratamento com insulina e assemelha-se fenotipicamente ao DM tipo 1. As mutações das subunidades dos canais de potássio sensíveis ao ATP (Kir6.2 e ABCC8) e do gene da insulina (que interferem no dobramento e no processamento da pró-insulina) **(Fig. 417.5)** constituem a principal causa de diabetes neonatal permanente. Embora essas mutações ativadoras nas subunidades dos canais de potássio sensíveis ao ATP comprometam a secreção de insulina estimulada pela glicose, esses indivíduos podem responder às sulfonilureias e ser tratados com esses agentes. Essas mutações com frequência estão associadas a um espectro de disfunção neurológica. MODY 4 é uma variante rara causada por mutações no IPF-1, que é um fator de transcrição que regula o desenvolvimento pancreático e a transcrição do gene da insulina. As mutações inativadoras homozigotas causam agenesia pancreática, enquanto as mutações heterozigotas podem resultar em DM. As mutações no fator de transcrição de *GATA6* constituem a causa mais comum de agenesia do pâncreas. As mutações homozigotas da glicoquinase causam uma forma grave de diabetes neonatal.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Diabetes melito

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DM, a atenção deve ser focada nos sintomas relacionados com o diabetes (agudos e crônicos) e na classificação do tipo de diabetes. O DM e suas complicações produzem uma ampla variedade de sinais e sintomas; aqueles secundários à hiperglicemia aguda podem ocorrer em qualquer estágio da doença, enquanto aqueles relacionados com hiperglicemia crônica começam a aparecer durante a segunda década de hiperglicemia **(Cap. 419)**. Os indivíduos com DM tipo 2 que ainda não havia sido detectado podem se apresentar com complicações crônicas do DM na época em que é feito o diagnóstico. A anamnese e o exame físico devem avaliar os sinais ou sintomas de hiperglicemia aguda e devem pesquisar as complicações crônicas e as condições associadas ao DM.

ANAMNESE

Deve ser obtida uma história médica completa com maior ênfase nos aspectos relevantes para o DM, como peso, história familiar de DM e de suas complicações, fatores de risco para doença cardiovascular, exercício, tabagismo e uso de etanol.

Os sintomas de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, fadiga, fraqueza, visão turva, infecções superficiais frequentes (vaginite, infecções fúngicas da pele) e cicatrização lenta das lesões cutâneas após pequenos traumatismos. As perturbações metabólicas estão relacionadas principalmente com a hiperglicemia (diurese osmótica) e ao estado catabólico do paciente (perda urinária de glicose e de calorias, diminuição da massa muscular devido à degradação proteica e a menor síntese de proteínas). A visão turva resulta de alterações no conteúdo hídrico da lente e regride à medida que a hiperglicemia é controlada.

Em um paciente com DM já estabelecido, a avaliação inicial deve incluir também uma ênfase especial nos cuidados prévios do diabetes, incluindo tipo de terapia, níveis prévios de HbA1c, resultados do automonitoramento da glicose sanguínea, frequência de hipoglicemia, presença de complicações específicas do DM e avaliação do conhecimento do paciente acerca de diabetes, exercício e nutrição. As complicações relacionadas com o diabetes podem acometer vários sistemas orgânicos, e determinado paciente pode exibir alguns, todos ou nenhum dos sintomas relacionados com as complicações do DM **(Cap. 419)**. Além disso, a presença de comorbidades relacionadas com o DM deve ser pesquisada (doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia). O planejamento de gravidez deve ser considerado em mulheres em idade reprodutiva.

EXAME FÍSICO

Além de um exame físico completo, convém dar uma atenção especial aos aspectos relevantes para o DM, como peso ou IMC, exame retiniano, pressão arterial ortostática, exame do pé, pulsos periféricos e locais das injeções de insulina. Uma pressão arterial > 140/80 mmHg é considerada como hipertensão nos indivíduos com diabetes. Sabendo-se que a doença periodontal é mais frequente no DM, os dentes e as gengivas também devem ser examinados.

Um exame anual dos pés deve (1) avaliar o fluxo sanguíneo, a sensação (sensação vibratória [diapasão de 128 MHz colocado na base do hálux], capacidade de perceber o toque com um monofilamento [monofilamento 5,07, de 10 g], sensação produzida por alfinetada, teste para reflexos do tornozelo e limiar de percepção vibratória utilizando um biotesiômetro), os reflexos do tornozelo e o cuidado das unhas; (2) pesquisar a presença de deformidades do pé, como dedo em martelo ou em garra e pé de Charcot e (3) identificar locais de ulceração potencial. A ADA recomenda uma triagem anual para neuropatia simétrica distal, iniciada por ocasião do diagnóstico inicial do diabetes, com triagem anual para neuropatia autônoma dentro de cinco anos após o diagnóstico de DM tipo 1 e por ocasião do diagnóstico de DM tipo 2. Essa triagem inclui um exame para perda da sensibilidade protetora (PDSP) utilizando o teste do monofilamento mais um dos seguintes testes: vibração, alfinetada, reflexo aquileu ou limiar de percepção vibratória (utilizando um biotesiômetro). Se o teste do monofilamento ou um dos outros testes estiverem anormais, o paciente é diagnosticado com PDSP e recebe aconselhamento apropriado **(Cap. 419)**.

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELITO EM DETERMINADO PACIENTE

A etiologia do diabetes em um indivíduo com doença de início recente em geral pode ser imputada com base em critérios clínicos. Os indivíduos com DM tipo 1 tendem a ter as seguintes características: (1) início da doença antes dos 30 anos; (2) constituição corporal magra; (3) necessidade de insulina como terapia inicial; (4) propensão para desenvolver cetoacidose e (5) maior risco de outros distúrbios autoimunes, como doença tireóidea autoimune, insuficiência suprarrenal, anemia perniciosa, doença celíaca e vitiligo. Em contrapartida, os indivíduos com DM tipo 2 exibem com frequência as seguintes características: (1) desenvolvem diabetes após os 30 anos; (2) em geral são obesos (80% são obesos, porém os indivíduos idosos podem ser magros); (3) inicialmente podem não necessitar de terapia insulínica e (4) podem ter condições associadas, como resistência à insulina, hipertensão, doença cardiovascular, dislipidemia ou SOP. No DM tipo 2, a resistência à insulina com frequência está associada à obesidade abdominal (em oposição à obesidade no quadril e nas coxas) e à hipertrigliceridemia. A maioria dos indivíduos diagnosticados com DM tipo 2 é constituída por idosos, porém a idade ao ser feito o diagnóstico está declinando, e observa-se um grande aumento entre crianças e adolescentes com sobrepeso. Alguns indivíduos com DM fenotípico tipo 2 se apresentam com cetoacidose diabética (CAD), porém carecem de marcadores autoimunes e a seguir poderão ser tratados com agentes orais redutores da glicose em vez de insulina (esse quadro clínico é algumas vezes denominado *DM tipo 2 com propensão para cetose*). Por outro lado, alguns indivíduos (5-10%) com aparência fenotípica de DM tipo 2 não apresentam uma deficiência absoluta de insulina, porém têm marcadores autoimunes (autoanticorpos GAD e outros autoanticorpos ICA) sugestivos de DM tipo 1 (denominado *diabetes autoimune latente do adulto*). Esses indivíduos tendem a ter < 50 anos de idade, são mais magros e apresentam uma história pessoal ou familiar de outra doença autoimune, em comparação com indivíduos com DM tipo 2. É muito mais provável que venham a necessitar de tratamento com insulina em cinco anos. As formas monogênicas de diabetes (discutidas anteriormente) devem ser consideradas nos pacientes com início do diabetes com < 30 anos de idade, padrão de herança autossômica do diabetes e ausência de deficiência quase completa de insulina. Apesar dos progressos recentes na compreensão da patogênese do diabetes, continua sendo difícil categorizar alguns pacientes de forma inequívoca. Os indivíduos que se desviam do perfil clínico do DM tipos 1 e 2, ou que possuem outros defeitos associados, como surdez, doença exócrina pancreática e outros distúrbios endócrinos, devem ser classificados de acordo com esses achados **(Quadro 417.1)**.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial deve determinar, em primeiro lugar, se o paciente preenche os critérios diagnósticos para DM **(Quadro 417.2)** e, em seguida, estabelecer o grau de controle glicêmico **(Cap. 418)**. Além da avaliação laboratorial padronizada, o paciente deve ser submetido a uma triagem para condições associadas ao DM (p. ex., albuminúria, dislipidemia, disfunção da tireoide).

A classificação do tipo de DM pode ser facilitada por avaliações laboratoriais. As determinações séricas da insulina ou do peptídeo C com frequência não distinguem entre DM tipo 1 e DM tipo 2; entretanto, um baixo nível de peptídeo C confirma a necessidade de insulina. Muitos indivíduos com DM tipo 1 de início recente conservam alguma produção de peptídeo C. A determinação dos anticorpos contra células das ilhotas no início do diabetes pode ser útil se o tipo de DM não estiver definido com base nas características descritas anteriormente.

418

Diabetes melito: controle e tratamentos

Alvin C. Powers

METAS GERAIS

As metas da terapia para o diabetes melito (DM) tipo 1 ou tipo 2 consistem em (1) eliminar os sintomas relacionados com a hiperglicemia, (2) reduzir ou eliminar as complicações microvasculares e macrovasculares de longo prazo do DM **(Cap. 419)** e (3) permitir que o paciente possa levar um estilo de vida o mais normal possível. Para concretizar essas metas, o médico deve identificar o nível-alvo de controle glicêmico para cada paciente, proporcionar ao paciente os recursos de orientação e farmacológicos necessários para que possa alcançar esse nível e monitorar/tratar as complicações relacionadas com o DM. Os sintomas de diabetes costumam regredir quando a glicose plasmática é < 11,1 mmol/L (200 mg/dL) e, assim, a maior parte do tratamento do DM se concentra na concretização do segundo e do terceiro objetivo. Este capítulo começa com uma revisão do tratamento vigente do diabetes em base ambulatorial e, em seguida, discute o tratamento da hiperglicemia grave, bem como o tratamento do diabetes em pacientes hospitalizados.

O atendimento de um indivíduo com DM tanto tipo 1 quanto tipo 2 requer uma equipe multiprofissional. De primordial importância para o sucesso dessa equipe são a participação, o influxo e o entusiasmo do paciente, todos essenciais para um controle ideal do diabetes. Os membros da equipe de assistência de saúde incluem o médico de assistência primária e/ou o endocrinologista ou diabetologista, um educador graduado em diabetes, um nutricionista e um psicólogo. Além disso, quando surgem complicações do DM, alguns especialistas (incluindo neurologistas, nefrologistas, cirurgiões vasculares, cardiologistas, oftalmologistas e podiatras) com experiência nas complicações relacionadas com o DM são essenciais.

ASPECTOS VIGENTES DA ASSISTÊNCIA ABRANGENTE AO DIABETES

Várias designações algumas vezes são aplicadas às diferentes abordagens do atendimento ao diabetes, como terapia insulínica intensiva, controle glicêmico intensivo e “controle rígido”. Este capítulo e outras fontes utilizam o termo *assistência* *abrangente ao diabetes* para ressaltar o fato de que a terapia ideal do diabetes envolve muito mais do que o controle da glicose plasmática e o uso de medicamentos. Embora o controle sistêmico seja essencial para o tratamento ideal do diabetes, a assistência abrangente ao diabetes no DM tanto tipo 1 quanto tipo 2 também deve detectar e controlar as complicações específicas do DM **(Cap. 419)** e modificar os fatores de risco para doenças associadas ao DM. Os elementos essenciais na assistência abrangente ao diabetes estão resumidos no **Quadro 418.1**. Além dos aspectos físicos do DM, os problemas sociais, familiares, financeiros, culturais e relacionados com o emprego podem exercer algum impacto sobre o tratamento do diabetes. A International Diabetes Federation (IDF), reconhecendo que os recursos disponíveis para a assistência ao diabetes variam amplamente em todo o mundo, promulgou diretrizes para a "assistência recomendada" (uma base de serviços bem desenvolvida e com os sistemas de financiamento da assistência de saúde consumindo uma parte significativa de sua riqueza nacional), a "assistência limitada" (ambientes de assistência de saúde com recursos muito limitados) e a "assistência abrangente" (ambientes de assistência de saúde com recursos consideráveis). Este capítulo proporciona orientação para esse nível abrangente de atendimento do diabetes. As metas do tratamento para pacientes com DM estão resumidas no **Quadro 418.2** e devem ser individualizadas.

QUADRO 418.1 **DIRETRIZES PARA A ASSISTÊNCIA MÉDICA ABRANGENTE CONTÍNUA A PACIENTES COM DIABETES**

- Controle ótimo e individualizado da glicemia
- Automonitoração da glicemia (frequência individualizada)
- Teste para a HbA1c (2-4 vezes/ano)
- Orientação do paciente sobre o controle do diabetes (anual); orientação e apoio para o autocontrole do diabetes
- Terapia nutricional clínica e educação (anual)
- Exame oftalmológico (anual ou semestral; **Cap. 419**)
- Exame dos pés (1-2 vezes/ano por um médico; diariamente pelo paciente; **Cap. 419**)
- Triagem para nefropatia diabética (anual; **Cap. 419**)
- Medição da pressão arterial (trimestralmente)
- Perfil lipídico e creatinina sérica (estimativa da TFG) (anual; **Cap. 419**)
- Vacinas contra *influenza*/pneumocócica/hepatite B
- Considerar a terapia antiplaquetária **(Cap. 419)**

Abreviações: TFG, taxa de filtração glomerular; HbA1c, hemoglobina A1c.

DETECÇÃO E PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM O DIABETES

As taxas de morbidade e de mortalidade das complicações relacionadas com o DM **(Cap. 419)** podem ser acentuadamente reduzidas por procedimentos de vigilância consistentes e no momento oportuno **(Quadro 418.1)**. Esses procedimentos de triagem estão indicados para todos os indivíduos com DM, porém muitos indivíduos com diabetes não recebem uma assistência abrangente do diabetes. Um exame oftalmológico completo deve ser realizado por um optometrista ou oftalmologista qualificado. Como muitos indivíduos com DM tipo 2 são portadores de diabetes assintomático durante vários anos antes do estabelecimento do diagnóstico, a American Diabetes Association (ADA) recomenda o seguinte esquema para o exame oftalmológico: (1) os indivíduos com DM tipo 1 devem fazer um exame ocular inicial em cinco anos após ter sido feito o diagnóstico, (2) os indivíduos com DM tipo 2 devem fazer um exame ocular inicial na época em que é feito o diagnóstico de diabetes, (3) as mulheres com DM que estão grávidas ou que pretendem engravidar devem fazer um exame ocular antes da concepção e durante o primeiro trimestre e (4) se o exame ocular for normal, pode ser apropriado repetir esse exame em 2 a 3 anos.

QUADRO 418.2 **METAS DO TRATAMENTO PARA ADULTOS COM DIABETES**[a]

Índice	Meta
Controle da glicemia[b]	
Hemoglobina A1c	< 7,0%[c]
Glicose plasmática capilar pré-prandial	4,4-7,2 mmol/L (80-130 mg/dL)
Pico da glicose plasmática capilar pós-prandial[d]	< 10,0 mmol/L (180 mg/dL)
Pressão arterial	< 140/90 mmHg[e]
Lipídeos[f]	
Lipoproteínas de baixa densidade	< 2,6 mmol/L (100 mg/dL)[g]
Lipoproteínas de alta densidade	> 1 mmol/L (40 mg/dL) nos homens
	> 1,3 mmol/L (50 mg/dL) nas mulheres
Triglicerídeos	< 1,7 mmol/L (150 mg/dL)

[a] De acordo com as recomendações da American Diabetes Association; as metas devem ser individualizadas para cada paciente (ver o texto). As metas podem ser diferentes para certas populações de pacientes. [b] A hemoglobina A1c constitui a principal meta. [c] Ensaio com base no Diabetes Control and Complications Trial. [d] Dentro de 1 a 2 horas após o início de uma refeição. [e] A meta de < 130/80 mmHg pode ser apropriada para indivíduos mais jovens. [f] Por ordem decrescente de prioridade, as diretrizes recentes do American College of Cardiology e da American Heart Association não recomendam mais metas específicas para a lipoproteína de baixa densidade e a lipoproteína de alta densidade (ver Caps. 291e e 419). [g] A meta de < 1,8 mmol/L (70 mg/dL) pode ser adequada para indivíduos com doença cardiovascular.
Fonte: Adaptado da American Diabetes Association: Diabetes Care 38(Suppl 1):S1, 2015.

ORIENTAÇÃO DO PACIENTE SOBRE O DIABETES MELITO, A NUTRIÇÃO E O EXERCÍCIO

O paciente com DM tipo 1 ou tipo 2 deve receber orientação acerca de nutrição, exercício, assistência ao diabetes durante uma enfermidade e medicações utilizadas para reduzir a glicose plasmática. Em conjunto com uma adesão aprimorada, a orientação do paciente permite aos indivíduos com DM assumir maior responsabilidade por sua assistência. A orientação do paciente deve ser encarada como um processo contínuo com visitas regulares de reforço; não deve ser um processo que pode ser completado após uma ou duas visitas a um enfermeiro orientador ou nutricionista. A ADA refere-se à orientação acerca do plano de controle individualizado para o paciente como orientação para o autocontrole do diabetes (DSME, de *diabetes self-management education*) e suporte para o autocontrole do diabetes (DSMS, de *diabetes self-management support*). A DSME e o DSMS são maneiras de melhorar o conhecimento, as habilidades e as capacidades necessárias do paciente para o autocontrole do diabetes e também devem ressaltar as questões psicossociais e o bem-estar emocional. O contato mais frequente entre o paciente e a equipe responsável pelo controle do diabetes (p. ex., por meios eletrônicos, telefone) melhora o controle da glicemia.

Orientação acerca do diabetes O orientador especializado em diabetes é um profissional da assistência de saúde (enfermeiro, dietista ou farmacêutico) com habilidades especializadas que é diplomado em orientação sobre diabetes (p. ex., American Association of Diabetes Educators). Os tópicos de educação importantes para uma assistência ideal ao diabetes incluem automonitoramento do nível de glicemia; monitoramento das cetonas urinárias (DM tipo 1); administração de insulina; diretrizes para o controle do diabetes durante doenças; prevenção e controle da hipoglicemia **(Cap. 420)**; cuidados com os pés e a pele; controle do diabetes antes, durante e após o exercício, e atividades passíveis de modificar os fatores de risco.

Aspectos psicossociais Como o indivíduo com DM pode enfrentar uma série de desafios que afetam muitos aspectos da vida diária, a avaliação psicossocial e o tratamento constituem uma parte essencial da assistência abrangente ao diabetes. O indivíduo com DM terá que aceitar que poderá desenvolver complicações relacionadas com o DM. Até mesmo com um esforço considerável, a normoglicemia poderá ser uma meta ilusória, e as soluções para o controle glicêmico em deterioração podem não ser identificadas com facilidade. O paciente deve encarar-se como um membro essencial da equipe de assistência do diabetes, e não apenas como alguém que está sendo cuidado pela equipe especializada no controle do diabetes. O estresse emocional pode provocar uma mudança no comportamento, fazendo os indivíduos deixarem de aderir ao esquema dietético, de exercícios ou terapêutico. Isso pode resultar no aparecimento de hiperglicemia ou de hipoglicemia. Os transtornos alimentares, incluindo transtornos alimentares compulsivos, bulimia e anorexia nervosa, parecem ocorrer com mais frequência em indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2.

Nutrição *Terapia nutricional médica* (TNM) é um termo usado pela ADA para descrever a coordenação ótima da ingesta calórica com outros aspectos da terapia para diabetes (insulina, exercício, perda de peso). As medidas de prevenção primária da TNM destinam-se a prevenir ou retardar o início do DM tipo 2 nos indivíduos de alto risco (obesos ou com pré-diabetes) pela promoção de uma redução ponderal. O tratamento médico da obesidade é uma área em rápida evolução e é abordado no **Capít**

ulo 416. As medidas de prevenção secundária da TNM têm por finalidade prevenir ou retardar as complicações relacionadas com o diabetes nos indivíduos diabéticos pelo aprimoramento do controle glicêmico. As medidas de prevenção terciária da TNM têm por finalidade controlar as complicações relacionadas com o diabetes (doença cardiovascular, nefropatia) nos indivíduos diabéticos. A TNM nos pacientes com diabetes e doença cardiovascular deve incorporar os princípios dietéticos utilizados nos pacientes sem diabetes com doença cardiovascular. Apesar de as recomendações para todos os três tipos de TNM se sobreporem, este capítulo enfatiza as medidas de prevenção secundária da TNM. As abordagens farmacológicas que facilitam a perda de peso e a cirurgia bariátrica devem ser consideradas em pacientes selecionados (Caps. 415e e 416).

Em geral, os componentes da TNM ideal são semelhantes para indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 e assemelham-se àqueles para a população geral (frutas, vegetais, alimentos que contêm fibras e dieta pobre em gorduras; Quadro 418.3). A educação acerca da TNM é um componente importante da assistência abrangente do diabetes e deve ser reforçada pela orientação regular ao paciente. Historicamente, a educação sobre nutrição impunha esquemas restritivos complicados ao paciente. As práticas atuais mudaram muito, apesar de muitos pacientes e provedores de assistência de saúde ainda encararem a dieta diabética como monolítica e estática. Por exemplo, agora a TNM inclui alimentos com sacarose e procura modificar outros fatores de risco, como hiperlipidemia e hipertensão, em vez de concentrar-se exclusivamente na perda de peso dos indivíduos com DM tipo 2. O *índice glicêmico* é uma estimativa da elevação pós-prandial na glicose sanguínea quando é consumida determinada quantidade desse alimento. O consumo de alimentos com um baixo índice glicêmico parece reduzir as excursões pós-prandiais da glicose e melhorar o controle glicêmico. Os adoçantes com calorias reduzidas e não nutritivos são úteis. Atualmente, a evidência não apoia a suplementação da dieta com vitaminas, antioxidantes (vitaminas C e E), ou micronutrientes (cromo) nos pacientes com diabetes.

QUADRO 418.3 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA ADULTOS COM DIABETES OU PRÉ-DIABETES[a]

Dieta para perda de peso (no pré-diabetes e no DM tipo 2)
- Dieta hipocalórica com baixo teor de carboidratos

Gordura na dieta (% ideal na dieta não é conhecida; deve ser individualizada)
- Consumo mínimo de gordura *trans*
- Uma dieta de estilo mediterrâneo rica em ácidos graxos monoinsaturados pode ser mais adequada

Carboidratos na dieta (% ideal na dieta não é conhecida; deve ser individualizada)
- Monitorar a ingestão de carboidratos quanto às calorias
- Alimentos contendo sacarose podem ser consumidos com ajuste na dose de insulina; todavia, deve-se minimizar sua ingestão
- A quantidade de carboidrato é determinada pelo cálculo de carboidratos em gramas na dieta (DM tipo 1)
- Utilizar o índice glicêmico para prever a magnitude com que o consumo de determinado alimento pode afetar o nível

de glicemia
- A frutose é preferida à sacarose ou ao amido

Proteína na dieta (% ideal na dieta não é conhecida; deve ser individualizada)

Outros componentes
- Fibras dietéticas, vegetais, frutas, cereais integrais, produtos derivados do leite e ingestão de sódio de acordo com as recomendações para a população geral
- Adoçantes que não sejam nutrientes
- Não se recomenda o uso de suplementos rotineiros de vitaminas, antioxidantes ou oligoelementos

[a] Ver o texto para diferenças em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2.

Fonte: Adaptado da American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

O objetivo da TNM no indivíduo com DM tipo 1 consiste em coordenar e equilibrar a ingestão calórica, em termos tanto temporais quanto quantitativos, com a quantidade apropriada de insulina. A TNM no DM tipo 1 e o automonitoramento da glicose sanguínea devem ser integrados de forma a definir o esquema ótimo de insulina. A ADA encoraja os pacientes e os provedores a utilizarem as contagens de carboidratos ou os sistemas de permuta a fim de estimar o conteúdo em nutrientes de uma refeição ou de um lanche. Com base na estimativa feita pelo paciente do conteúdo em carboidratos de uma refeição, uma razão de insulina:carboidratos determina a dose de insulina necessária para uma refeição ou um lanche. A TNM deve ser suficientemente flexível para permitir a realização do exercício, e o esquema de insulina deve tornar possível a realização de desvios na ingestão calórica. Um componente importante da TNM no DM tipo 1 consiste em minimizar o aumento de peso com frequência associado ao controle intensivo do diabetes.

Os objetivos da TNM no DM tipo 2 devem concentrar-se na perda de peso e considerar a prevalência acentuadamente aumentada dos fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, dislipidemia, obesidade) e de doença nessa população. A maioria desses indivíduos é obesa, e a perda de peso é enfaticamente encorajada e deve continuar sendo um objetivo importante. As dietas hipocalóricas e a redução moderada do peso (5-7%) resultam com frequência em uma queda rápida e drástica da glicose nos indivíduos com DM tipo 2 de início recente. Não obstante, inúmeros estudos documentam que a perda de peso em longo prazo é incomum. A TNM para o DM tipo 2 deve ressaltar a necessidade de uma redução calórica moderada (com baixo teor de carboidratos) e maior atividade física. O maior consumo de fibras dietéticas solúveis pode aprimorar o controle glicêmico nos indivíduos com DM tipo 2. A perda de peso e o exercício melhoram a resistência à insulina.

Exercício físico O exercício comporta múltiplos benefícios positivos, incluindo redução do risco cardiovascular, queda da pressão arterial, manutenção da massa muscular, redução da gordura corporal e perda de peso. Para os indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2, é útil também para baixar a glicose plasmática (durante e após o exercício) e aumentar a sensibilidade à insulina. Nos pacientes com diabetes, a ADA recomenda 150 minutos/semana (distribuídos ao longo de pelo menos três dias) de atividade física aeróbia moderada, com intervalos que não devem ser de mais de dois dias. O programa de exercício também deve incluir o treinamento de resistência.

Apesar de seus benefícios, o exercício gera desafios para os indivíduos com DM, pois eles carecem dos mecanismos glicorreguladores normais (normalmente, a insulina cai e o glucagon sobe durante o exercício). O músculo esquelético é o principal local para o consumo de combustível metabólico no estado de repouso, e a atividade muscular aumentada durante o exercício aeróbio vigoroso induz um grande aumento das necessidades de combustível. Os indivíduos com DM tipo 1 são propensos à hiperglicemia ou à hipoglicemia durante o exercício, dependendo da glicose plasmática pré-exercício, do nível de insulina circulante e do nível de catecolaminas induzidas pelo exercício. Se o nível de insulina for excessivamente baixo, a elevação nas catecolaminas pode acarretar um aumento excessivo da glicose plasmática, promover a formação de corpos cetônicos e, possivelmente, resultar em cetoacidose. Inversamente, se o nível de insulina circulante for excessivo, essa hiperinsulinemia relativa pode reduzir a produção hepática de glicose (diminuição da glicogenólise e da gliconeogênese) e aumentar a entrada de glicose no músculo, resultando em hipoglicemia.

Para evitar a hiperglicemia ou a hipoglicemia relacionadas com o exercício, os indivíduos com DM tipo 1 devem: (1) monitorar a glicose sanguínea antes, durante e após o exercício; (2) protelar o exercício se a glicose sanguínea for > 14 mmol/L (250 mg/dL), assim como na presença de cetonas; (3) se a glicose sanguínea for < 5,6 mmol/L (100 mg/dL), ingerir carboidratos antes de exercitar-se; (4) monitorar a glicose durante o exercício e ingerir carboidratos para prevenir a hipoglicemia; (5) reduzir as doses de insulina (com base na experiência precedente) antes do exercício e injetar insulina em uma área que não está sendo exercitada e (6) aprender as respostas individuais da glicose aos diferentes tipos de exercício e aumentar a ingestão de alimentos por até 24 horas após um exercício, dependendo da intensidade e da duração desse exercício. Nos indivíduos com DM tipo 2, a hipoglicemia relacionada com o exercício é menos comum, mas pode ocorrer nos indivíduos que estão recebendo insulina ou secretagogos da insulina.

Embora a doença cardiovascular assintomática apareça em uma idade mais jovem no DM tanto tipo 1 quanto tipo 2, a triagem de rotina para a doença arterial coronária não demonstrou ser efetiva e não é recomendada **(Cap. 419)**. A retinopatia proliferativa não tratada é uma contraindicação relativa para o exercício vigoroso, pois pode resultar em hemorragia do vítreo ou em descolamento da retina.

MONITORAMENTO DO NÍVEL DE CONTROLE GLICÊMICO

Monitoramento ideal do controle glicêmico envolve determinações da glicose plasmática pelo paciente e avaliação do controle em longo prazo pelo médico (medição da hemoglobina A1c [HbA1c] e revisão das automensurações da glicose plasmática realizadas pelo paciente). Essas medições são complementares: aquelas realizadas pelo paciente fornecem um quadro do controle glicêmico em curto prazo, enquanto a HbA1c reflete o controle glicêmico médio ao longo dos 2 a 3 meses precedentes.

Automonitoramento da glicose sanguínea O automonitoramento da glicose sanguínea (AMGS) é o padrão de assistência no controle do diabetes e permite ao paciente monitorar a qualquer momento sua glicose sanguínea. Com o AMGS, uma pequena gota de sangue e uma reação enzimática facilmente detectável permitem fazer a mensuração da glicose plasmática capilar. Muitos monitores da glicose conseguem medir a glicose com rapidez e exatidão (sendo calibrados de modo a proporcionar o valor da glicose plasmática apesar de estar sendo medida a glicose sanguínea) em pequenas quantidades de sangue (3-10 μL) obtidas da ponta digital; os locais alternativos para os testes (p. ex., o antebraço) são menos confiáveis, em especial quando a glicose sanguínea está se modificando rapidamente (no período pós-prandial). Estão disponíveis inúmeros monitores da glicose sanguínea, e o educador diplomado em diabetes é de primordial importância no sentido de ajudar o paciente a escolher o dispositivo ideal e aprender a usá-lo corretamente. Ao combinar as mensurações da glicose com a história dietética, as mudanças de medicações e a história do exercício, a equipe de tratamento do diabetes e o paciente podem melhorar o programa de tratamento.

A frequência das mensurações do AMGS deve ser individualizada e adaptada de maneira a atender as metas da assistência do diabetes. Os indivíduos com DM tipo 1 ou aqueles com DM tipo 2 que estão recebendo múltiplas injeções diárias de insulina devem medir sistematicamente sua glicose plasmática três ou mais vezes ao dia para estimar e selecionar os bolos de insulina de ação rápida na hora da refeição, assim como para modificar as doses de insulina de ação prolongada. A maioria dos indivíduos com DM tipo 2 necessita de um monitoramento menos frequente, porém a frequência ótima do AMGS ainda não foi definida claramente. Os indivíduos com DM tipo 2 que estão utilizando insulina devem utilizar o AMGS com maior frequência do que aqueles que estão recebendo agentes orais. Os indivíduos com DM tipo 2 que estão sendo controlados com medicações orais devem utilizar o AMGS como um meio de determinar a eficácia de sua medicação e o impacto da dieta. Sabendo-se que os níveis plasmáticos de glicose flutuam menos nesses indivíduos, 1 a 2 mensurações do AMGS por dia (ou até menos nos pacientes que estão recebendo agentes orais ou que estão sendo controlados pela dieta) podem ser suficientes. A maioria das mensurações nos indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 deve ser realizada antes de uma refeição e suplementada com mensurações pós-prandiais para ajudar a alcançar os alvos pós-prandiais da glicose **(Quadro 418.2)**.

Os dispositivos para o monitoramento contínuo da glicose (MCG) foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), e outros estão em vários estágios de desenvolvimento. Esses dispositivos não eliminam a necessidade das mensurações tradicionais da glicose e exigem calibração com o AMGS. Essa tecnologia em rápida evolução requer uma perícia substancial por parte da equipe de controle do diabetes e do próprio paciente. Os atuais sistemas de MCG medem a glicose no líquido intersticial, que está em equilíbrio com a glicose sanguínea. Esses dispositivos fornecem uma informação de curto prazo útil sobre os padrões de mudanças da glicose, assim como uma maior capacidade de detectar os episódios hipoglicêmicos. Os alarmes notificam o paciente quando o nível de glicemia cai para a faixa hipoglicêmica. A experiência clínica com esses dispositivos está crescendo rapidamente, e eles têm maior utilidade para indivíduos com ausência de percepção da hipoglicemia, hipoglicemia frequente ou naqueles que não alcançaram os alvos glicêmicos, apesar de grandes esforços. A utilidade do MCG no ambiente da unidade de terapia intensiva (UTI) ainda não foi definida.

Avaliação do controle glicêmico em longo prazo A determinação da hemoglobina glicosilada (HbA1c) constitui o método-padrão para avaliar o controle glicêmico em longo prazo. Quando a glicose plasmática está consistentemente elevada, ocorre aumento na glicação não enzimática da hemoglobina; essa alteração reflete a história glicêmica no decorrer dos 2 a 3 meses precedentes, visto que os eritrócitos têm uma duração média de vida de 120 dias (o nível de glicemia no mês precedente contribui com cerca de 50% para o valor da HbA1c). A medição da HbA1c no "local de assistência" possibilita um *feedback* mais rápido e, portanto, pode ajudar a efetuar um ajuste no tratamento.

A HbA1c deve ser medida em todos os indivíduos com DM durante sua avaliação inicial e como parte de sua assistência abrangente ao diabetes. Como preditor principal das complicações de longo prazo do DM, a HbA1c deve refletir, até certo ponto, as medições de curto prazo do AMGS. Essas duas mensurações são complementares, visto que a ocorrência de doenças intercorrentes recentes pode ter impacto sobre as mensurações do AMGS, mas não sobre a HbA1c. De forma semelhante, a hiperglicemia pós-prandial e noturna pode não ser detectada pelo AMGS da glicose plasmática capilar em jejum e pré-prandial, porém irá se refletir na HbA1c. Nos ensaios padronizados, a HbA1c aproxima-se dos seguintes valores plasmáticos médios da glicose: uma HbA1c de 6% = 7,0 mmol/L (126 mg/dL), 7% = 8,6 mmol/L (154 mg/dL), 8% = 10,2 mmol/L (183 mg/dL), 9% = 11,8 mmol/L (212 mg/dL), 10% = 13,4 mmol/L (240 mg/dL), 11% = 14,9 mmol/L (269 mg/dL) e 12% = 16,5 mmol/L (298 mg/dL). Nos pacientes que alcançam o alvo glicêmico, a ADA recomenda a determinação da HbA1c pelo menos duas vezes por ano. Testes mais frequentes (a cada três meses) justificam-se quando o controle glicêmico é inadequado, quando a terapia foi modificada ou na maioria dos pacientes com DM tipo 1. Padrões laboratoriais para o teste da HbA1c foram estabelecidos e devem estar correlacionados com o ensaio de referência do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Certas condições clínicas, como hemoglobinopatias, anemias, reticulocitoses, transfusões e uremia, podem interferir nos resultados da HbA1c. O grau de glicação de outras proteínas, como a albumina, pode ser usado como indicador alternativo do controle glicêmico quando a HbA1c não é acurada. O ensaio da frutosamina (que mede a albumina glicada) reflete o estado da glicemia no decorrer das duas semanas precedentes.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DIABETES

A assistência abrangente ao DM tipo 1 e tipo 2 exige uma ênfase na nutrição, nos exercícios e no monitoramento do controle da glicemia, mas também costuma envolver o uso de medicamento(s) hipoglicemiante(s). Este capítulo descreve as classes desses medicamentos, porém não discute cada agente hipoglicemiante disponível no mundo inteiro. O primeiro passo é selecionar um alvo glicêmico individualizado para cada paciente.

ESTABELECIMENTO DO NÍVEL-ALVO DE CONTROLE GLICÊMICO

Como as complicações do DM estão relacionadas com o controle glicêmico, a normoglicemia ou quase normoglicemia é a meta desejada, porém com frequência ilusória, para a maioria dos pacientes. A normalização ou quase normalização da glicose plasmática por longos períodos é extremamente difícil, conforme demonstrado pelo DCCT e pelo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Independentemente do nível de glicemia, a melhora no controle glicêmico irá reduzir o risco de complicações específicas do diabetes **(Cap. 419)**.

O alvo para o controle glicêmico (conforme refletido pela HbA1c) deve ser individualizado, e as metas da terapia devem ser elaboradas em uma conversa com o paciente após levar em conta inúmeros problemas médicos, sociais e relacionados com o estilo de vida. A ADA denomina essa abordagem como *abordagem centrada no paciente*, e outras organizações, como a IDF e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), também sugerem uma meta glicêmica individualizada. Os fatores importantes a considerar incluem a idade do paciente e a capacidade de compreender e implementar um esquema de tratamento complexo, a presença de gravidade de complicações do diabetes, a ocorrência de doença cardiovascular (DCV), a capacidade de reconhecer os sintomas hipoglicêmicos, a presença de outras condições clínicas ou tratamentos passíveis de afetar a sobrevida ou a resposta à terapia, o estilo de vida e a ocupação (p. ex., possíveis consequências de sofrer um episódio de hipoglicemia no trabalho) e o nível de apoio disponível pela família e pelos amigos.

Em geral, a ADA sugere que a meta consiste em alcançar uma HbA1c o mais próximo possível do normal, sem hipoglicemia significativa. Na maioria dos indivíduos, o valor-alvo da HbA1c deve ser de < 7% **(Quadro 418.2)**, com um alvo mais rigoroso para alguns pacientes. Por exemplo, a meta da HbA1c em um adulto jovem com DM tipo 1 pode ser de 6,5%. Um nível-alvo mais alto da HbA1c pode ser apropriado para o indivíduo muito jovem ou idoso, ou para aqueles com expectativa de vida limitada ou condições comórbidas. Por exemplo, um valor-alvo apropriado para HbA1c em indivíduos idosos com múltiplas doenças crônicas e atividades reduzidas da vida diária pode ser de 8,0 ou 8,5%. Uma importante consideração é a frequência e a gravidade da hipoglicemia, visto que ela se torna mais comum com uma meta mais rigorosa da HbA1c.

O controle mais rigoroso da glicemia (HbA1c de ≤ 6%) não é benéfico e pode ser prejudicial em pacientes com DM tipo 2 e com alto risco de DCV. Ensaios clínicos de grande porte (UKPDS, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation [ADVANCE], Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]; **Cap. 419**) examinaram o controle glicêmico no DM tipo 2 em indivíduos com baixo risco de DCV, alto risco de DCV ou com DCV estabelecida e constataram que a obtenção de um controle mais intenso da glicemia não é benéfica e, em algumas populações de pacientes, pode até mesmo ter um impacto negativo em alguns resultados. Esses resultados divergentes ressaltam a necessidade de metas glicêmicas individualizadas com base nas seguintes diretrizes gerais: (1) no início da evolução do diabetes tipo 2, quando o risco de DCV é menor, uma melhora do controle glicêmico provavelmente leva a um melhor resultado cardiovascular, porém esse benefício só ocorre mais de uma década após o período de melhora do controle glicêmico; (2) o controle glicêmico intenso em indivíduos com DCV estabelecida ou com alto risco de DCV não é vantajoso e pode ser prejudicial no decorrer de um acompanhamento de 3 a 5 anos; um nível-alvo de HbA1c de < 7,0% não é apropriado nessa população; (3) deve-se evitar a ocorrência de hipoglicemia nessas populações de alto risco (idosos, DCV) e (4) uma melhora do controle glicêmico reduz as complicações microvasculares do diabetes **(Cap. 419)** mesmo se não melhorar as complicações macrovasculares, como DCV.

DIABETES MELITO TIPO 1

Aspectos gerais As recomendações da ADA para as metas glicêmicas em jejum e ao deitar e para os alvos da HbA1c estão resumidas no **Quadro 418.2**. A meta consiste em planejar e implementar esquemas de insulina que simulem a secreção fisiológica dessa substância. Levando-se em conta que os indivíduos com DM tipo 1 carecem parcial ou completamente de produção endógena de insulina, a administração de insulina basal é essencial para regular o fracionamento do glicogênio, a gliconeogênese, a lipólise e a cetogênese. Do mesmo modo, a reposição de insulina para as refeições deve ser apropriada à ingestão de carboidratos e promover a utilização e o armazenamento normais da glicose.

Controle intensivo O controle intensivo do diabetes tem como objetivo conseguir a euglicemia ou uma glicemia quase normal. Essa abordagem requer múltiplos recursos, incluindo uma orientação completa e contínua do paciente, registros minuciosos das mensurações da glicose plasmática e da ingesta nutricional por parte do paciente e um esquema variável de insulina que seja comparável à ingestão de glicose e à dose de insulina. Os esquemas de insulina costumam incluir múltiplos componentes, múltiplas injeções diárias (MID) ou dispositivos de infusão de insulina (cada um deles será abordado adiante).

Os benefícios do controle intensivo do diabetes e de um melhor controle glicêmico incluem uma redução das complicações microvasculares do DM e uma redução das complicações relacionadas com o diabetes. Do ponto de vista psicológico, o paciente consegue maior controle sobre seu diabetes e, com frequência, constata uma maior sensação de bem-estar, uma maior flexibilidade nos horários e no conteúdo das refeições e a capacidade de alterar a posologia da insulina com a realização de um exercício. Além disso, o controle intensivo do diabetes antes e durante a gestação reduz o risco de malformações e morbidade fetais. O controle intensivo do diabetes é enfaticamente encorajado nos pacientes recém-diagnosticados com DM tipo 1, pois pode prolongar o período de produção do peptídeo C, que pode resultar em melhor controle glicêmico e em risco reduzido de hipoglicemia grave. O controle intensivo confere benefícios impressionantes, mas é acompanhado também de custos pessoais e financeiros significativos e, portanto, não é apropriado para todos os indivíduos.

Preparados de insulina Os preparados de insulina atuais são gerados pela tecnologia do DNA recombinante e consistem na sequência de aminoácidos da insulina humana ou de suas variações. Nos EUA, a maioria dos preparados de insulina é formulada como 100 U (100 unidades/mL). A insulina regular formulada como 500 U (500 unidades/mL) está disponível e algumas vezes é útil para pacientes com grave resistência à insulina. A insulina humana foi formulada com uma farmacocinética distintiva ou geneticamente modificada para que haja uma reprodução mais aproximada da secreção fisiológica de insulina. As insulinas podem ser classificadas em insulinas de ação rápida ou de ação longa **(Quadro 418.4)**. Por exemplo, uma formulação de insulina de ação rápida, a insulina lispro, é um análogo da insulina no qual o 28º e o 29º aminoácidos (lisina e prolina) da cadeia B da insulina foram invertidos pela tecnologia do DNA recombinante. A insulina asparte e a insulina glulisina são análogos da insulina geneticamente modificados, com propriedades semelhantes à insulina lispro. Todos os três análogos da insulina exercem atividade biológica completa, porém têm menos tendência à autoagregação, resultando em absorção e início de ação mais rápidos e em menor duração da ação. Essas características são particularmente vantajosas por permitirem o emparelhamento da injeção e a ação da insulina aos níveis em elevação da glicose plasmática após as refeições. A menor duração da ação também parece estar associada ao menor número de episódios hipoglicêmicos, principalmente porque o declínio da ação da insulina corresponde ao declínio na glicose plasmática após uma refeição. Assim, as insulinas asparte, lispro ou glulisina são preferidas à insulina regular para a cobertura prandial. A insulina glargina é uma insulina humana biossintética de ação longa que difere da insulina normal pelo fato de a asparagina ser substituída pela glicina no aminoácido 21, com adição de dois resíduos de arginina à extremidade C terminal da cadeia B. Em comparação com a insulina protamina neutra Hagedorn (NPH, protamina neutra Hagedorn), o início de ação da insulina glargina é mais tardio, a duração da ação é mais longa (cerca de 24 horas), e observa-se um pico menos pronunciado. Uma menor incidência de hipoglicemia, em especial à noite, foi relatada com a insulina glargina quando comparada com a insulina NPH. As evidências mais recentes não sustentam uma associação entre a glargina e o risco aumentado de câncer. A insulina detemir possui uma cadeia lateral de ácidos graxos que prolonga sua ação por tornar mais lenta a absorção e o catabolismo. As injeções de glargina ou detemir duas vezes ao dia algumas vezes são necessárias para proporcionar uma cobertura de 24 horas. As insulinas regular e NPH têm a sequência nativa de aminoácidos da insulina.

QUADRO 418.4 **PROPRIEDADES DAS PREPARAÇÕES DE INSULINA**[a]

	Tempo de ação		
Preparação	**Início (h)**	**Pico (h)**	**Duração efetiva (h)**
De ação curta			
Asparte	< 0,25	0,5-1,5	2-4
Glulisina	< 0,25	0,5-1,5	2-4
Lispro	< 0,25	0,5-1,5	2-4
Regular	0,5-1,0	2-3	3-6
De ação longa			
Detemir	1-4	—[b]	12-24[c]
Glargina	2-4	—[b]	20-24

NPH	2-4	4-10	10-16
Combinações de insulina[d]			
75/25 – 75% de protamina lispro, 25% de lispro	< 0,25	Duplo[e]	10-16
70/30 – 70% de protamina asparte, 30% de asparte	< 0,25	Duplo[e]	15-18
50/50 – 50% de protamina lispro, 50% de lispro	< 0,25	Duplo[e]	10-16
70/30 – 70% de NPH, 30% de insulina regular	0,5-1	Duplo[e]	10-16

[a] Preparações de insulina disponíveis nos EUA; outras estão disponíveis no Reino Unido e na Europa. [b] A glargina e a detemir apresentam um pico de atividade mínimo. [c] A duração é dependente da dose (mais curta com doses menores). [d] Dispõe-se de outras combinações de insulina. [e] Duplo: dois picos – um dentro de 2 a 3 horas, e o segundo, várias horas mais tarde.

Fonte: Adaptado de FR Kaufman: *Medical Management of Type 1 Diabetes*, 6th edition. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2012.

As demandas basais de insulina são atendidas pelas formulações de insulina de ação prolongada (insulina NPH, insulina glargina ou insulina detemir). Em geral, elas são prescritas com uma insulina de ação rápida na tentativa de reproduzir a liberação fisiológica da insulina com as refeições. A mistura das formulações de insulina NPH e de ação rápida constitui uma prática comum, mas essa mistura pode alterar o perfil de absorção da insulina (em especial das insulinas de ação rápida). Por exemplo, a absorção de lispro é retardada pela mistura com NPH. A alteração na absorção da insulina quando o paciente mistura diferentes formulações de insulina não deve desencorajar as misturas de insulinas. Entretanto, devem ser obedecidas as seguintes diretrizes: (1) misturar as diferentes formulações de insulina na seringa imediatamente antes da injeção (injetar 2 minutos após fazer a mistura); (2) não guardar a insulina como uma mistura; (3) adotar a mesma rotina em termos de mistura e administração das insulinas a fim de padronizar a resposta fisiológica à insulina injetada e (4) não misturar a insulina glargina ou detemir com outras insulinas. A miscibilidade de algumas insulinas possibilita a produção de combinações de insulina que contêm 70% de NPH e 30% de regular (70/30) ou misturas iguais de NPH e regular (50/50). Ao incluir o análogo da insulina misturado com protamina, várias combinações apresentam um perfil de ação rápida e ação longa **(Quadro 418.4)**. Apesar de serem mais convenientes para o paciente (apenas duas injeções/dia), as formulações com insulinas combinadas não permitem fazer um ajuste independente da atividade de ação rápida e de ação prolongada. Estão disponíveis várias formulações de insulina na forma de canetas de aplicação de insulina, as quais podem ser mais convenientes para alguns pacientes. A administração de insulina por inalação foi recentemente aprovada, porém ainda não está disponível. Outras insulinas, como uma insulina com duração de ação de vários dias, estão em fase de desenvolvimento, porém não estão atualmente disponíveis nos EUA.

Esquemas de insulina As representações dos vários esquemas de insulina que podem ser usados no DM tipo 1 estão ilustradas na **Figura 418.1**. Apesar de os perfis da insulina serem representados como curvas simétricas “regulares”, existe uma considerável variação de um paciente para outro no pico e na duração. Em todos os esquemas, a insulina de ação prolongada (NPH, glargina ou detemir) proporciona a insulina basal, enquanto o tipo regular, a insulina asparte, glulisina ou lispro proporcionam a insulina prandial. Os análogos da insulina de ação rápida devem ser injetados imediatamente antes (menos de 10 minutos) ou imediatamente após uma refeição; a insulina regular é administrada de 30 a 45 minutos antes de uma refeição. Algumas vezes, análogos da insulina de ação rápida são injetados logo após uma refeição (gastroparesia, ingestão imprevisível de alimento).

Um inconveniente dos atuais esquemas de insulina é que a insulina injetada penetra imediatamente na circulação sistêmica, enquanto a insulina endógena é secretada e lançada no sistema porta venoso. Assim, a administração de insulina exógena expõe o fígado a níveis subfisiológicos de insulina. Nenhum esquema de insulina reproduz o padrão secretor preciso da insulina da ilhota pancreática. No entanto, os esquemas mais fisiológicos exigem injeções mais frequentes de insulina, maior dependência da insulina de ação rápida e mensurações mais frequentes da glicose plasmática capilar. Em geral, os indivíduos com DM tipo 1 necessitam de 0,5 a 1 U/kg/dia de insulina dividida em múltiplas doses, com cerca de 50% da insulina sendo administrados como insulina basal.

Esquemas de insulina com múltiplos componentes referem-se à combinação de insulina basal e insulina na forma de um bolo (insulina de ação rápida pré-prandial). A hora e a dose da insulina pré-prandial de ação rápida são alteradas para se ajustarem aos resultados do AMGS, à ingestão prevista de alimento e à atividade física. Esses esquemas proporcionam ao paciente com diabetes tipo 1 uma maior flexibilidade em termos de estilo de vida e da melhor probabilidade de alcançar a quase normoglicemia. Um desses esquemas, mostrado na **Figura 418.1*A***, consiste em insulina basal com glargina ou detemir e lispro, glulisina ou asparte pré-prandiais. A dose de insulina asparte, glulisina ou lispro baseia-se em algoritmos individualizados que integram a glicose pré-prandial e a ingestão prevista de carboidratos. Para determinar o componente de refeição da dose de insulina pré-prandial, o paciente utiliza uma relação insulina:carboidrato (uma relação comum para o DM tipo 1 é de 1 a 1,5 unidade/10 g de carboidrato, porém esta deverá ser determinada para cada indivíduo). A essa dose de insulina é acrescentada a insulina suplementar ou corretiva com base na glicose sanguínea pré-prandial (uma fórmula utiliza uma unidade de insulina para cada 2,7 mmol/L [50 mg/dL] acima do alvo da glicose pré-prandial; outra fórmula utiliza [peso corporal em kg] × [glicose sanguínea – glicose desejada em mg/dL]/1.500). Um esquema insulínico alternativo com múltiplos componentes consiste em insulina NPH na hora de deitar, uma pequena dose de insulina NPH no desjejum (20-30% da dose utilizada na hora de deitar) e insulina de ação rápida pré-prandial. Estão sendo utilizadas outras variações desse esquema, porém elas comportam a desvantagem de que a NPH tem um pico significativo, o que torna a hipoglicemia mais comum. O AMGS frequente (mais de três vezes ao dia) é absolutamente essencial para todos os tipos de esquemas de insulina.

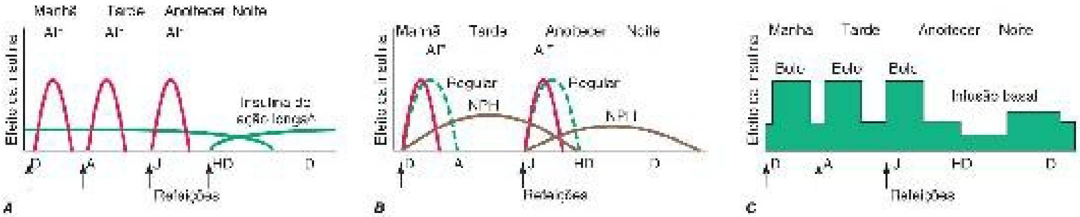

FIGURA 418.1 Esquemas representativos de insulina para o tratamento do diabetes. Para cada painel, o eixo *y* mostra a quantidade do efeito da insulina, e o eixo *x* mostra a hora do dia. D, desjejum; HD, hora de deitar; A, almoço; J, jantar. *Podem ser utilizadas as insulina lispro, glulisina ou asparte. A hora da injeção de insulina é mostrada por uma *seta vertical*. O tipo de insulina é assinalado acima de cada curva de insulina. ***A.*** Esquema de insulina de múltiplos componentes, que consiste em insulina de ação longa (^glargina ou detemir) para proporcionar uma cobertura basal de insulina e três doses de glulisina, lispro ou asparte para fornecer uma cobertura glicêmica em cada refeição. ***B.*** Injeção de duas doses de insulina de ação longa (NPH) e de análogo da insulina (AI) de ação curta (glulisina, lispro, asparte [*linha vermelha contínua*] ou regular [*linha verde tracejada*]). Apenas uma formulação de insulina de ação curta é utilizada. ***C.*** A administração de insulina com dispositivo de infusão de insulina é mostrada com a insulina basal e injeção de bolo em cada refeição. A taxa basal de insulina diminui durante a tarde e aumenta ligeiramente antes de o paciente acordar pela manhã. A glulisina, a lispro ou a asparte são utilizadas na bomba de insulina. *(Adaptada de H Lebovitz [ed]: Therapy for Diabetes Melito. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.)*

No passado, um esquema comumente usado consistia em injeções duas vezes ao dia de NPH misturada com uma insulina de ação rápida antes das refeições matinal e noturna (Fig. 418.1*B*). Esses esquemas costumam prescrever dois terços da dose diária total de insulina pela manhã (com cerca de 66% sendo administrados como insulina de ação prolongada e 33% como insulina de ação rápida) e um terço antes da refeição noturna (com aproximadamente a metade sendo administrada como insulina de ação prolongada e a outra metade como insulina de ação rápida). A desvantagem desse esquema é que ele impõe ao paciente um esquema rígido em termos de atividade diária, assim como do conteúdo e do escalonamento das refeições. Apesar de ser simples e eficaz no sentido de evitar uma hiperglicemia intensa, ele não proporciona um controle glicêmico quase normal em indivíduos com DM tipo 1. Além disso, se o padrão e o conteúdo das refeições do paciente variam ou se a atividade física aumenta, o resultado poderá ser uma hiperglicemia ou hipoglicemia. A mudança da insulina de ação prolongada da refeição noturna para a hora de deitar permite evitar a hipoglicemia noturna e proporciona mais insulina quando os níveis de glicose sobem no início da manhã (o denominado fenômeno do amanhecer). Nesses esquemas, a dose de insulina deve ser ajustada com base nos resultados do AMGS com as seguintes suposições gerais: (1) a glicose em jejum é determinada principalmente pela insulina de ação prolongada da noite precedente; (2) a glicose antes do almoço é uma função da insulina de ação rápida da manhã; (3) a glicose antes do jantar é uma função da insulina de ação prolongada da manhã e (4) a glicose da hora de deitar é uma função da insulina de ação rápida administrada antes do jantar. Esse não é um esquema ideal para os pacientes com DM tipo 1, porém é usado ocasionalmente para os pacientes com DM tipo 2.

A infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) é um esquema muito efetivo para o paciente com DM tipo 1 **(Fig. 418.1*C*)**. Para a infusão de insulina basal, uma insulina pré-prandial ("bolo") é aplicada pelo dispositivo de infusão de insulina com base nas instruções proporcionadas pelo paciente, que utiliza um algoritmo individualizado que incorpora a glicose plasmática pré-prandial e a ingestão prevista de carboidratos (ver anteriormente). Esses dispositivos sofisticados de infusão de insulina conseguem proporcionar com exatidão pequenas doses de insulina (microlitros por hora) e comportam várias vantagens: (1) múltiplas velocidades de infusão basal podem ser programadas para atender a demanda de insulina basal noturna *versus* diurna; (2) as velocidades de infusão basal podem ser alteradas durante os períodos de exercício; (3) diferentes formatos de onda da infusão de insulina com o bolo relacionado com as refeições permitem melhor equivalência da insulina, dependendo da composição da refeição, e (4) algoritmos programados levam em conta a administração prévia de insulina e os valores da glicose sanguínea para calcular a dose de insulina. Esses dispositivos exigem instrução por um profissional da área de saúde com considerável experiência nos dispositivos de infusão de insulina e interações muito frequentes do paciente com a equipe de controle do diabetes. Os dispositivos de infusão de insulina criam desafios ímpares, como infecção no local da infusão, hiperglicemia inexplicável porque o conjunto de infusão ficou obstruído, ou cetoacidose diabética se houver desconexão da bomba. Levando-se em conta que a maioria dos médicos utiliza lispro, glulisina ou asparte na ISCI, a meia-vida extremamente curta dessas insulinas acarreta rapidamente uma deficiência de insulina se o sistema de fornecimento for interrompido. Uma orientação completa do paciente acerca do funcionamento da bomba e o AMGS frequente são essenciais para o uso seguro dos dispositivos de infusão. Esforços estão sendo envidados para criar um sistema de alça fechada no qual os dados da mensuração contínua da glicose irão regular a velocidade de infusão da insulina.

Outros agentes que aprimoram o controle da glicose Ainda não foi demonstrado o papel da amilina, um peptídeo com 37 aminoácidos cossecretado com a insulina pelas células β pancreáticas, na homeostase normal da glicose. No entanto, com base na análise lógica de que os pacientes com deficiência de insulina também são deficientes em amilina, foi criado um análogo da amilina (pranlintida) que se revelou capaz de reduzir as excursões glicêmicas pós-prandiais nos pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 que tomam insulina. A pranlintida injetada imediatamente antes de uma refeição torna mais lento o esvaziamento gástrico e suprime o glucagon, porém sem alterar os níveis de insulina. A pranlintida foi aprovada para os pacientes tratados com insulina e com DM tipos 1 e 2. O acréscimo de pranlintida produz uma redução moderada da HbA1c e parece reduzir as excursões da glicose relacionadas com as refeições. No DM tipo 1, a pranlintida é iniciada como uma injeção subcutânea (SC) de 15 µg antes de cada refeição e será titulada até um máximo de 30 a 60 µg, conforme tolerada. No DM tipo 2, a pranlintida é iniciada como uma injeção SC de 60 µg antes de cada refeição e pode ser titulada até um máximo de 120 µg. Os principais efeitos colaterais são náuseas e vômitos, e os aumentos nas doses devem ser lentos para limitá-los. Por retardar o esvaziamento gástrico, a pranlintida pode influenciar a absorção de outras medicações e não deve ser usada em combinação com outros fármacos que reduzem a motilidade gastrintestinal. Inicialmente, a insulina de ação rápida administrada antes da refeição deve ser reduzida para evitar a hipoglicemia e, em seguida, titulada quando os efeitos da pranlintida tornam-se evidentes. Os inibidores da α-glicosidase algumas vezes são usados com insulina no DM tipo 1.

DIABETES MELITO TIPO 2

Aspectos gerais As metas da terapia de controle da glicemia para o DM tipo 2 assemelham-se àquelas do DM tipo 1. Enquanto o controle glicêmico tende a dominar o tratamento do DM tipo 1, a assistência dos indivíduos com DM tipo 2 também precisa incluir atenção ao tratamento das condições associadas ao DM tipo 2 (p. ex., obesidade, hipertensão, dislipidemia, DCV) e identificação/tratamento das complicações relacionadas com o DM **(Fig. 418.2)**. A redução do risco cardiovascular é de primordial importância, pois essa é a principal causa de mortalidade nesses indivíduos.

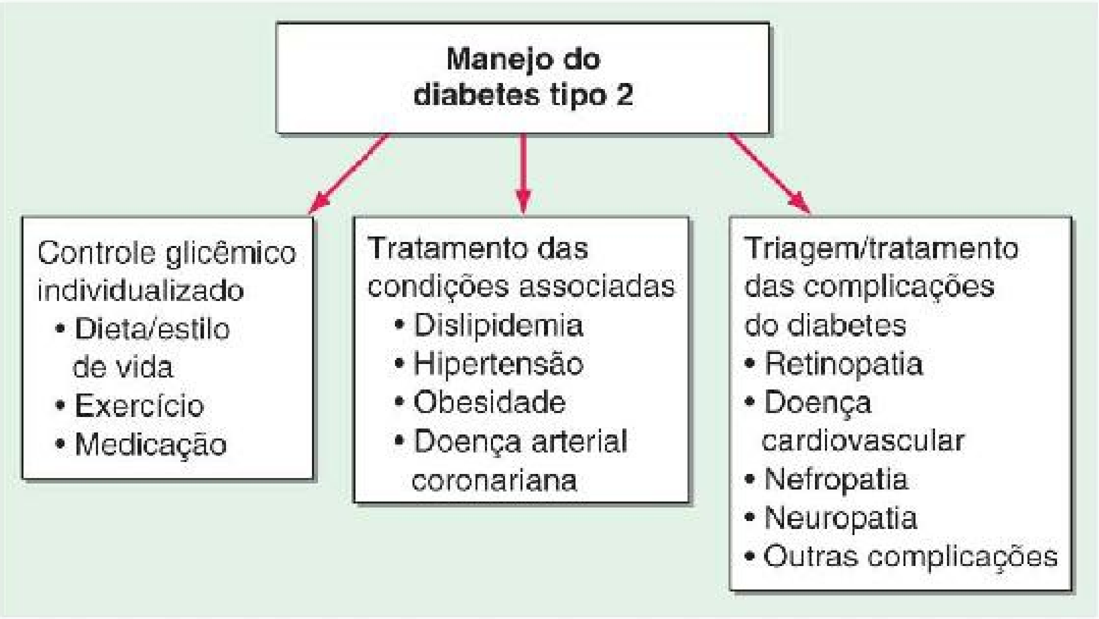
Manejo do diabetes tipo 2
Controle glicêmico individualizado
• Dieta/estilo de vida
• Exercício
• Medicação
Tratamento das condições associadas
• Dislipidemia
• Hipertensão
• Obesidade
• Doença arterial coronariana
Triagem/tratamento das complicações do diabetes
• Retinopatia
• Doença cardiovascular
• Nefropatia
• Neuropatia
• Outras complicações

FIGURA 418.2 **Elementos essenciais na assistência abrangente ao diabetes tipo 2.**

O controle do DM tipo 2 deve começar com a TNM (discutida anteriormente). Deve ser instituído também um esquema de exercícios capaz de aumentar a sensibilidade à insulina e de promover a perda de peso. As abordagens farmacológicas ao tratamento do DM tipo 2 incluem agentes hipoglicemiantes orais, insulina e outros agentes que melhoram o controle da glicose; a maioria dos médicos e dos pacientes prefere agentes hipoglicemiantes orais como escolha inicial. Qualquer terapia capaz de melhorar o controle glicêmico diminui a "toxicidade da glicose" para as células β e melhora a secreção endógena de insulina. Todavia, o DM tipo 2 é um distúrbio progressivo que, em última análise, exige múltiplos agentes terapêuticos e, com frequência, a administração de insulina na maioria dos pacientes.

Agentes redutores da glicose Os avanços na terapia do DM tipo 2 geraram agentes orais redutores da glicose que possuem como alvos os diferentes processos fisiopatológicos que atuam no DM tipo 2. Com base nos seus mecanismos de ação, os agentes hipoglicemiantes são subdivididos em agentes que aumentam a secreção de insulina, que reduzem a produção de glicose, que aumentam a sensibilidade à insulina, que intensificam a ação do GLP-1 ou que promovem a excreção urinária de glicose **(Quadro 418.5)**. Os agentes redutores da glicose além da insulina (com exceção do análogo da amilina e dos inibidores de α-glicosidase) são ineficazes no DM tipo 1 e não devem ser usados para o controle da glicose nos indivíduos gravemente enfermos com DM tipo 2. A insulina constitui algumas vezes o agente inicial usado para reduzir os níveis de glicose no DM tipo 2.

BIGUANIDAS A metformina, o representante dessa classe de agentes, reduz a produção hepática de glicose e melhora ligeiramente a utilização periférica da glicose (Quadro 418.5). Ela ativa a proteína-quinase dependente de AMP e penetra nas células por meio de transportadores de cátions orgânicos (cujos polimorfismos podem influenciar a resposta à metformina). Evidências recentes indicam que o mecanismo da metformina para reduzir a produção hepática de glicose consiste em antagonizar a capacidade do glucagon de gerar monofosfato de adenosina (AMP) cíclico nos hepatócitos. A metformina reduz os níveis de glicose plasmática em jejum (GPJ) e de insulina, melhora o perfil lipídico e promove uma perda modesta de peso. Dispõe-se de uma forma de liberação prolongada, que pode apresentar menos efeitos colaterais gastrintestinais (diarreia, anorexia, náusea, gosto metálico). Em virtude de seu início de ação relativamente lento e dos sintomas gastrintestinais observados com doses mais altas, a dose inicial deve ser baixa e, em seguida, escalonada a cada 2 a 3 semanas, com base nas medições do AMGS. A metformina mostra-se efetiva como monoterapia e pode ser usada em combinação com outros agentes orais ou com insulina. A principal toxicidade da metformina, a acidose láctica, é muito rara e pode ser evitada pela seleção cuidadosa dos pacientes. Os níveis de vitamina B_{12} são cerca de 30% mais baixos durante o tratamento com metformina. Ela não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 mL/min), com qualquer forma de acidose, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) instável, doença hepática ou hipoxemia grave. Algumas autoridades acreditam que essas diretrizes sejam excessivamente restritivas e impedem que o indivíduo com comprometimento renal leve a moderado seja tratado de maneira segura com metformina. O National Institute for Health and Clinical Excellence no Reino Unido sugere que a metformina seja usada com uma TFG > 30 mL/min, com redução da dose quando a TFG for de < 45 mL/min. A metformina deve ser suspensa nos pacientes hospitalizados, naqueles com dieta zero e naqueles que estão recebendo meio de contraste radiográfico. A insulina deve ser usada até que a metformina possa ser reiniciada.

QUADRO 418.5 AGENTES USADOS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 1 OU TIPO 2

	Mecanismo de ação	Exemplos[a]	Redução da HbA1c (%)[b]	Vantagens específicas do agente	Desvantagens específicas do agente	Contraindi
Orais						
Biguanidas[c]*	↓ Produção de glicose hepática	Metformina	1-2	Neutras quanto ao peso, não causam hipoglicemia, de baixo custo, experiência	Diarreia, náusea, acidose láctica	Creatinina s 1,5 mg/dL (homens) e mg/dL (mu (ver o texto ICC, exame radiográfico contrastado

				extensa, ↓ eventos CV		pacientes hospitalizad acidose
Inibidores da α-glicosidase[c]**	↓ Absorção da glicose GI	Acarbose, miglitol, voglibose	0,5-0,8	Reduzem a glicemia pós-prandial	Flatulência GI, provas de função hepática	Doença renal/hepátic
Inibidores da dipeptidil-peptidase IV[c]***	Prolongam a ação do GLP-1 endógeno	Alogliptina, anagliptina, gemigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, vildagliptina	0,5-0,8	Bem tolerados, não causam hipoglicemia		Reduzir a do presença de doença rena deles associ um risco aumentado insuficiência cardíaca; po associação c inibidor da E angiodema induzido
Secretagogos da insulina: sulfonilureias[c]*	↑ Secreção de insulina	Glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, gliclopiramida	1-2	Início rápido de ação, reduzem a glicose pós-prandial, de baixo custo	Hipoglicemia, ganho de peso	Doença renal/hepátic
Secretagogos da insulina: não sulfonilureias[c]***	↑ Secreção de insulina	Nateglinida, repaglinida, mitiglinida	0,5-1,0	Início rápido de ação, reduzem a glicose pós-prandial	Hipoglicemia	Doença renal/hepátic
Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2***	↑ Excreção urinária de glicose	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	0,5-1,0	Secreção e ação independentes da insulina	Infecções urinárias e vaginais, desidratação, exacerbam a tendência a hiperpotassemia	Experiência clínica limit insuficiência moderada
Tiazolidinedionas[c]***	↓ Resistência à insulina ↑ Utilização de glicose	Rosiglitazona, pioglitazona	0,5-1,4	Reduzem as necessidades de insulina	Edema periférico, ICC, ganho de peso, fraturas, edema macular	ICC, doença hepática
Parenterais						
Agonistas da amilina[c,d]***	Esvaziamento gástrico lento, ↓ glucagon	Pranlintida	0,25-0,5	Reduzem a glicemia pós-prandial; perda de peso	Injeção, náusea, ↑ risco de hipoglicemia com insulina	Agentes que também red a motilidade
Agonistas do receptor de GLP-1[c]***	↑ Insulina, ↓ glucagon, esvaziamento gástrico lento, saciedade	Exenatida, liraglutida, dulaglutida	0,5-1,0	Perda de peso, não causam hipoglicemia	Injeção, náusea, ↑ risco de hipoglicemia com secretagogos da insulina	Doença rena agentes que também red a motilidade carcinoma medular da

						tireoide
Insulina[c,d]****	↑ Utilização da glicose, ↓ produção hepática de glicose e outras ações anabólicas	Ver o texto e **Quadro 418.4**	Não limitada	Perfil de segurança conhecido	Injeção, ganho de peso, hipoglicemia	
Terapia nutricional médica e atividade física[c]*	↓ Resistência à insulina, ↑ secreção de insulina	Dieta com baixo teor de calorias e gordura, exercício	1-3	Outros benefícios para a saúde	Adesão difícil, pouco sucesso em longo prazo	

[a] Os exemplos são aprovados para uso pelo menos em um país, porém podem não estar disponíveis nos EUA ou em todos os países. Os exemplos pod incluir todos os agentes da classe. [b] A redução da HbA1c (absoluta) depende, em parte, da HbA1c inicial. [c] Usados para o tratamento do diabetes tipo 2. em combinação com a insulina para o tratamento do diabetes tipo 1. Custo do agente: *baixo, **moderado, ***alto, ****variável.
Nota: Alguns agentes usados no tratamento do diabetes melito tipo 2 não estão incluídos no quadro (ver o texto).
Abreviações: ECA, enzima conversora de angiotensina; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; CV, cardiovascular; GI, gastrintestinal; HbA1c, hemog A1c; GLP-1, peptídeo 1 relacionado com o glucagon.

SECRETAGOGOS DA INSULINA – AGENTES QUE AFETAM O CANAL DE K$^+$ SENSÍVEL AO TRIFOSFATO DE ADENOSINA Os secretagogos da insulina estimulam a secreção de insulina ao interagir com o canal de potássio sensível ao trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*) na célula β **(Cap. 417)**. Esses fármacos são mais efetivos nos indivíduos com DM tipo 2 de início relativamente recente (menos de cinco anos) que ainda exibem uma produção endógena residual de insulina. As sulfonilureias de primeira geração (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida) apresentam uma meia-vida mais longa, maior incidência de hipoglicemia e interações medicamentosas mais frequentes e, hoje, não são mais usadas. As sulfonilureias de segunda geração têm início mais rápido de ação e melhor cobertura para a elevação pós-prandial da glicose, porém a meia-vida mais curta de alguns agentes pode exigir um esquema posológico com mais de uma dose diária. As sulfonilureias reduzem os níveis de glicose tanto em jejum quanto pós-prandiais e devem ser iniciadas em pequenas doses, que serão aumentadas a intervalos de 1 a 2 semanas tendo como base o AMGS. Em geral, as sulfonilureias elevam rapidamente os níveis de insulina e, assim, devem ser tomadas imediatamente antes de uma refeição; com a terapia crônica, porém, a liberação de insulina é mais uniforme. A glimepirida e a glipizida podem ser administradas em dose diária única e são preferidas à gliburida, em particular no indivíduo idoso. A repaglinida, a nateglinida e a mitiglinida não são sulfonilureias, mas também interagem com o canal de potássio sensível ao ATP. Por causa de sua meia-vida muito curta, esses agentes são administrados com cada refeição ou imediatamente antes a fim de reduzir as excursões glicêmicas relacionadas com as refeições.

Os secretagogos da insulina, em particular os de ação mais longa, têm o potencial de provocar hipoglicemia, especialmente nos indivíduos idosos. A hipoglicemia costuma estar relacionada com refeições retardadas, atividade física aumentada, ingestão de álcool ou insuficiência renal. Os indivíduos que ingerem uma superdosagem de alguns agentes desenvolvem hipoglicemia prolongada e grave e devem ser rigorosamente monitorados no hospital **(Cap. 420)**. A maioria das sulfonilureias é metabolizada no fígado para compostos (alguns dos quais são ativos) que são depurados pelo rim. Assim, sua utilização em indivíduos com disfunções hepática ou renal significativas não é aconselhável. O aumento de peso, um efeito colateral comum da terapia com sulfonilureias, resulta dos maiores níveis de insulina e do aprimoramento do controle glicêmico. Algumas sulfonilureias realizam interações medicamentosas significativas com o álcool e com algumas outras medicações, incluindo varfarina, ácido acetilsalicílico, cetoconazol, inibidores de α-glicosidase e fluconazol. Uma isoforma afim dos canais do potássio sensíveis ao ATP está presente no miocárdio e no cérebro. Todos esses agentes, com exceção de gliburida, possuem baixa afinidade para essa isoforma. Apesar das preocupações de que esse agente possa afetar a resposta do miocárdio à isquemia e dos estudos observacionais sugerindo que as sulfonilureias aumentam o risco cardiovascular, os estudos conduzidos não demonstraram um aumento da mortalidade cardíaca com a gliburida ou outros agentes dessa classe.

SECRETAGOGOS DA INSULINA – AGENTES QUE INTENSIFICAM A SINALIZAÇÃO DO RECEPTOR DE PEPTÍDEO 1 RELACIONADO COM O GLUCAGON As “incretinas” amplificam a secreção de insulina estimulada pela glicose **(Cap. 417)**. Os agentes que atuam como agonistas do receptor de peptídeo 1 relacionado com o glucagon (GLP-1, de *glucagon-related peptide-1*) ou que aumentam a atividade endógena do GLP-1 foram aprovados para o tratamento do DM tipo 2 **(Quadro 418.5)**. Os agentes dessa classe não causam hipoglicemia devido à natureza dependente de glicose da secreção de insulina estimulada pelas incretinas (a não ser que haja uso concomitante de um agente capaz de induzir hipoglicemia – sulfonilureias, etc.). A exenatida, uma versão sintética de um peptídeo inicialmente identificado na saliva do monstro Gila (exendina-4), é um análogo do GLP-1. Diferentemente do GLP-1 nativo, que possui uma meia-vida inferior a cinco minutos, as diferenças na sequência de aminoácidos da exenatida a tornam resistente à enzima que degrada o GLP-1 (dipeptidil-peptidase IV [DPP-IV]). Por conseguinte, a exenatida possui uma ação prolongada semelhante ao GLP-1 e liga-se aos receptores de GLP-1 encontrados nas ilhotas, no trato gastrintestinal e no cérebro. A liraglutida, outro agonista do receptor de GLP-1, é quase idêntica ao GLP-1 nativo, com exceção de uma substituição de aminoácido e adição de um grupo de ácido graxo (acoplado a um espaçador de ácido γ-glutâmico), que promovem a ligação à albumina e às proteínas plasmáticas e que prolongam sua meia-vida. Os agonistas do receptor de GLP-1 aumentam a secreção de insulina estimulada pela glicose, suprimem o glucagon e retardam o esvaziamento gástrico. Esses agentes não promovem qualquer aumento de peso; na verdade, a maioria dos pacientes exibe uma redução ponderal moderada e supressão do apetite. O tratamento com esses agentes deve ser iniciado em uma dose baixa para minimizar os efeitos colaterais iniciais (sendo a náusea o fator limitante). Os agonistas do receptor de GLP-1, disponíveis em formulações injetáveis duas vezes ao dia, uma vez ao dia e semanalmente, podem ser usados como terapia de combinação com metformina, sulfonilureias e tiazolidinedionas. Alguns pacientes que tomam secretagogos da insulina podem necessitar de uma redução na dose desses agentes para evitar a hipoglicemia. Os principais efeitos colaterais consistem em náuseas, vômitos e diarreia. Algumas formulações apresentam uma caixa preta de advertência da FDA, devido a um risco aumentado de tumores de células C da tireoide em roedores, e estão contraindicadas para indivíduos com carcinoma medular da tireoide ou neoplasia endócrina múltipla. Como os agonistas do receptor de GLP-1 reduzem o esvaziamento gástrico, eles podem influenciar a absorção de outros fármacos. Não se sabe se os agonistas do receptor de GLP-1 aumentam a sobrevida das células β, promovem sua proliferação ou alteram a história natural do DM tipo 2. Estão sendo desenvolvidos outros agonistas do receptor de GLP-1 e formulações.

Os inibidores da DPP-IV inibem a degradação do GLP-1 nativo e, portanto, intensificam o efeito das incretinas. A DPP-IV, que está amplamente expressa na superfície celular das células endoteliais e de alguns linfócitos, degrada uma ampla variedade de peptídeos (não específica do GLP-1). Os inibidores da DPP-IV promovem a secreção de insulina na ausência de hipoglicemia ou de aumento de peso e parecem exercer um efeito preferencial sobre a glicemia pós-prandial. Os níveis de ação do GLP-1 no paciente são maiores com o uso de agonistas do receptor de GLP-1 do que com inibidores da DPP-IV. Os inibidores da DPP-IV são usados isoladamente ou em combinação com outros agentes orais no DM tipo 2. Devem-se administrar doses reduzidas a pacientes com insuficiência renal. As preocupações iniciais sobre os efeitos colaterais pancreáticos dos agonistas dos receptores de GLP-1 e dos inibidores da DPP-IV (pancreatite, possíveis lesões pré-malignas) parecem ser infundadas.

INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE Os inibidores da α-glicosidase reduzem a hiperglicemia pós-prandial ao retardar a absorção da glicose; esses fármacos não afetam a utilização da glicose nem a secreção de insulina **(Quadro 418.5)**. A hiperglicemia pós-prandial, secundária a uma deterioração da utilização hepática e periférica da glicose, contribui acentuadamente para o estado hiperglicêmico no DM tipo 2. Esses medicamentos, tomados imediatamente antes de cada refeição, reduzem a absorção de glicose por inibirem a enzima responsável pela clivagem dos oligossacarídeos e sua transformação em açúcares simples no lúmen intestinal. A terapia deve ser iniciada com uma pequena dose na refeição noturna e aumentada até uma dose máxima ao longo de semanas a meses. Os principais efeitos colaterais (diarreia, flatulência, distensão abdominal) estão relacionados com o maior fornecimento de oligossacarídeos ao intestino grosso e podem ser reduzidos até certo ponto pela titulação ascendente gradual da posologia. Os inibidores de α-glicosidase podem elevar os níveis de sulfonilureias e aumentar a incidência de hipoglicemia. O tratamento simultâneo com resinas de ácidos biliares e antiácidos deve ser evitado. Esses agentes não devem ser utilizados nos indivíduos com doença inflamatória intestinal, gastroparesia ou uma creatinina sérica > 177 μmol/L (2 mg/dL). Essa classe de agentes não é tão potente quanto outros agentes orais para reduzir a HbA1c, porém é singular, visto que reduz a elevação pós-prandial da glicose, mesmo nos indivíduos com DM tipo 1. Se a hipoglicemia decorrente de outros tratamentos do diabetes ocorre enquanto estão sendo administrados esses agentes, o paciente terá que consumir glicose, pois a degradação e a absorção dos carboidratos complexos serão retardadas.

TIAZOLIDINEDIONAS As tiazolidinedionas **(Quadro 418.5)** reduzem a resistência à insulina por meio de sua ligação ao receptor nuclear PPAR-γ (receptor ativado do proliferador dos peroxissomos tipo γ, de *peroxisome proliferator-activated receptor* γ) (que forma um heterodímero com o receptor X retinoide). O receptor do PPAR-γ é encontrado em níveis mais altos nos adipócitos, porém se expressa em níveis mais baixos em muitos outros tecidos. Os agonistas desse receptor regulam um grande número de genes, promovem a diferenciação dos adipócitos, reduzem o acúmulo hepático de gorduras e promovem o armazenamento dos ácidos graxos. As tiazolidinedionas promovem uma redistribuição da gordura das localizações centrais para as áreas periféricas. Os níveis circulantes de insulina diminuem com o uso de tiazolidinedionas, indicando uma redução na resistência à insulina. Embora não se disponha de comparações diretas, as duas tiazolidinedionas atualmente disponíveis parecem apresentar uma eficácia semelhante. O protótipo dessa classe de medicamentos, a troglitazona, foi retirado do mercado norte-americano após relatos de hepatotoxicidade e de uma associação com uma reação hepática idiossincrásica que resultava, ocasionalmente, em insuficiência hepática. Embora a rosiglitazona e a pioglitazona não pareçam induzir as anormalidades hepáticas observadas com a troglitazona, a FDA recomenda a realização de provas de função hepática antes de iniciar a terapia.

A rosiglitazona eleva ligeiramente os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*), lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*) e triglicerídeos. A pioglitazona eleva em maior grau as HDLs e em menor grau as LDLs, mas reduz os triglicerídeos. O significado clínico das alterações lipídicas observadas com esses agentes não é conhecido e sua averiguação poderá ser difícil, pois a maioria dos pacientes com DM tipo 2 também é tratada com uma estatina.

As tiazolidinedionas estão associadas a um aumento de peso (2-3 kg), uma pequena redução no hematócrito e um ligeiro aumento no volume plasmático. O edema periférico e a ICC são mais comuns nos indivíduos tratados com esses agentes. Esses fármacos estão contraindicados para pacientes com hepatopatia ou ICC (classe III ou IV). A FDA alertou que alguns raros pacientes que tomam esses agentes podem sofrer um agravamento do edema macular diabético. Um maior risco de fraturas foi observado em mulheres que tomam os agentes. Foi constatado que as tiazolidinedionas induzem a ovulação em mulheres na pré-menopausa com síndrome do ovário policístico. As mulheres devem ser alertadas acerca do risco de engravidarem, pois ainda não foi estabelecida a segurança das tiazolidinedionas durante a gestação.

Preocupações acerca de um risco cardiovascular aumentado associado à rosiglitazona levaram a consideráveis restrições em seu uso, e a FDA divulgou um alerta de “caixa preta” em 2007. Entretanto, com base em novas informações, a FDA procedeu a uma revisão de suas diretrizes e considera a rosiglitazona semelhante a outros fármacos para o DM tipo 2. Devido a um possível risco aumentado de câncer de bexiga, a pioglitazona está incluída em uma revisão de segurança atual da FDA.

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SLGT2) Esses agentes **(Quadro 418.5)** reduzem o nível de glicemia por meio da inibição seletiva desse cotransportador, que é expresso quase exclusivamente no túbulo contorcido proximal do rim. Isso inibe a reabsorção de glicose, diminui o limiar renal para a glicose e leva a uma excreção urinária aumentada de glicose. Por conseguinte, o efeito de redução da glicose é independente da insulina e não está relacionado com alterações na sensibilidade à insulina ou em sua secreção. Como esses fármacos constituem a classe mais recente para tratamento do DM tipo 2 **(Quadro 418.5)**, a experiência clínica é limitada. Em virtude do aumento da glicose urinária, as infecções urinárias ou vaginais são mais comuns, e o efeito diurético pode levar a uma redução do volume intravascular. Como parte da aprovação da canagliflozina pela FDA em 2013, estudos pós-comercialização sobre os resultados cardiovasculares e monitoramento quanto ao risco de câncer de bexiga e urinário estão em andamento.

OUTRAS TERAPIAS PARA O DIABETES MELITO TIPO 2

Resinas de ligação de ácidos biliares Evidências emergentes indicam que os ácidos biliares, por meio de sua sinalização nos receptores nucleares, podem desempenhar um papel no metabolismo. O metabolismo dos ácidos biliares está anormal no DM tipo 2. O colesevelam, uma resina sequestradora de ácidos biliares, foi aprovado para o tratamento do DM tipo 2 (já aprovado para o tratamento da hipercolesterolemia). Tendo em vista a absorção mínima das resinas sequestradoras de ácidos biliares na circulação sistêmica, não se sabe como esses agentes podem reduzir o nível de glicemia. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrintestinais (constipação, dor abdominal e náusea). As resinas sequestradoras de ácidos biliares podem aumentar os níveis plasmáticos de triglicerídeos e devem ser utilizadas com cautela em pacientes com tendência à hipertrigliceridemia. O papel dessa classe de fármacos no tratamento do DM tipo 2 ainda não foi definido.

Bromocriptina Uma formulação do agonista do receptor de dopamina, a bromocriptina (Cycloset), foi aprovada pela FDA para o tratamento do DM tipo 2. Entretanto, seu papel no tratamento do DM tipo 2 é incerto.

INSULINOTERAPIA NO DIABETES MELITO TIPO 2 A insulina deve ser considerada como a terapia inicial no DM tipo 2, em particular nos indivíduos magros ou naqueles com uma acentuada redução ponderal, nos indivíduos com doenças renal ou hepática subjacentes para as quais está contraindicada a utilização de agentes orais redutores da glicose, ou nos indivíduos hospitalizados ou gravemente enfermos. A insulinoterapia acaba sendo necessária em um número substancial de indivíduos com DM tipo 2 por causa da natureza progressiva do distúrbio e da deficiência relativa de insulina que se instala nos pacientes com diabetes de longa duração. A relutância tanto do médico quanto do paciente costuma retardar o início da insulinoterapia, porém o controle glicêmico e o bem-estar do paciente são aprimorados pela insulinoterapia nos pacientes que não alcançaram o alvo glicêmico.

Tendo em vista que a secreção endógena de insulina continua e é capaz de proporcionar alguma cobertura para a ingestão calórica na hora da refeição, a insulina costuma ser iniciada em uma dose única de insulina de ação longa (0,3-0,4 U/kg ao dia), administrada à noite (NPH) ou imediatamente antes de deitar (NPH, glargina, detemir). Sabendo-se que a hiperglicemia de jejum e a maior produção hepática de glicose são características proeminentes do DM tipo 2, a insulina ao deitar-se é mais eficaz nos ensaios clínicos do que uma única dose de insulina pela manhã. A glargina administrada ao deitar produz menos hipoglicemia noturna que a insulina NPH. Alguns médicos preferem uma dose inicial fixa e relativamente baixa de insulina de ação longa (5-15 unidades) ou uma dose com base no peso (0,2 unidade/kg). A seguir, a dose de insulina pode ser ajustada em acréscimos de 10%, conforme indicado pelos resultados do AMGS. A insulina de ação prolongada tanto pela manhã quanto ao deitar pode ser usada em combinação com agentes orais redutores da glicose. Inicialmente, a insulina basal pode ser suficiente; entretanto, com mais frequência, a cobertura insulínica prandial com múltiplas injeções de insulina torna-se necessária com a progressão do diabetes (ver esquemas de insulina usados no DM tipo 1). Outras formulações de insulina que têm uma combinação de insulina de ação rápida e de ação prolongada **(Quadro 418.4)** algumas vezes são usadas nos pacientes com DM tipo 2 por causa da maior conveniência, porém não permitem fazer um ajuste independente da dose de insulina de ação rápida e de ação prolongada e, com frequência, não alcançam o mesmo grau de controle glicêmico dos esquemas basais/em bolo. Em pacientes selecionados com DM tipo 2, pode-se considerar o uso de dispositivos de infusão de insulina.

ESCOLHA DO AGENTE INICIAL PARA REDUZIR A GLICOSE O nível de hiperglicemia e a meta individualizada do paciente (ver "Estabelecimento do nível-alvo de controle glicêmico") devem influenciar a escolha inicial da terapia. Admitindo-se que tenha sido constatado um benefício máximo da TNM e uma atividade física aumentada, os pacientes com hiperglicemia leve ou moderada (GPJ < 11,1-13,9 mmol/L [200-250 mg/dL]) costumam responder muito bem a um único agente oral redutor da glicose. Os pacientes com hiperglicemia mais acentuada (GPJ > 13,9 mmol/L [250 mg/dL]) podem evidenciar apenas uma resposta parcial, porém é improvável que consigam a normoglicemia com a monoterapia oral. Pode-se utilizar uma abordagem sequencial que começa com um único agente e acrescenta um segundo agente para alcançar o alvo glicêmico (ver "Terapia de combinação com agentes que reduzem a glicose", adiante). A insulina pode ser usada como terapia inicial nos indivíduos com hiperglicemia acentuada (GPJ < 13,9-16,7 mmol/L [250-300 mg/dL]) ou naqueles que apresentam sintomas de hiperglicemia. Essa abordagem baseia-se na lógica de que o controle glicêmico mais rápido reduzirá a "toxicidade da glicose" para as células das ilhotas, aprimorará a secreção endógena de insulina e, possivelmente, permitirá que os agentes orais redutores da glicose sejam mais efetivos. Quando isso ocorre, a insulina pode ser suspensa.

Os secretagogos da insulina, as biguanidas, os inibidores da α-glicosidase, as tiazolidinedionas, os agonistas do receptor de GLP-1, os inibidores da DPP-IV, os inibidores do SLGT2 e a insulina foram aprovados para a monoterapia do DM tipo 2. Embora cada classe de agentes orais para redução da glicose tenha suas vantagens e desvantagens **(Quadro 418.5)**, podem ser feitas algumas generalizações: (1) os secretagogos da insulina, as biguanidas, os agonistas do receptor de GLP-1 e as tiazolidinedionas melhoram o controle glicêmico em grau semelhante (redução de 1-2% na HbA1c) e são mais efetivos do que os inibidores da α-glicosidase, os inibidores da DPP-IV e os inibidores do SLGT2; (2) admitindo-se um grau semelhante de melhora da glicemia, não foi demonstrada qualquer vantagem clínica para uma classe específica de fármacos (qualquer terapia que melhore o controle glicêmico provavelmente é benéfica); (3) os secretagogos da insulina, os agonistas do receptor de GLP-1, os inibidores da DPP-IV, os inibidores da α-glicosidase e os inibidores do SLGT2 começam a baixar imediatamente os níveis plasmáticos de glicose, enquanto os efeitos de redução da glicose das biguanidas e das tiazolidinedionas são retardados em várias semanas; (4) nem todos os agentes são efetivos em todos os indivíduos com DM tipo 2;

(5) as biguanidas, os inibidores da α-glicosidase, os agonistas do receptor de GLP-1, os inibidores da DPP-IV, as tiazolidinedionas e os inibidores do SLGT2 não causam diretamente hipoglicemia; (6) a maioria dos indivíduos acaba necessitando de um tratamento com mais de uma classe de agentes orais de redução da glicose ou de insulina, refletindo a natureza progressiva do DM tipo 2 e (7) a durabilidade do controle glicêmico é ligeiramente menor para a gliburida, em comparação com a metformina ou a rosiglitazona.

Existe considerável experiência clínica com a metformina e as sulfonilureias, visto que estão disponíveis há várias décadas. Admite-se que os inibidores da α-glicosidase, os agonistas do GLP-1, os inibidores da DPP-IV, as tiazolidinedionas e os inibidores do SLGT2 irão reduzir as complicações relacionadas com o DM ao melhorar o controle glicêmico; todavia, ainda não se dispõe de dados de longo prazo. Teoricamente, as tiazolidinedionas são atraentes, visto que estão direcionadas para uma anormalidade fundamental no DM tipo 2, isto é, a resistência à insulina. Entretanto, todos esses agentes atualmente são mais caros que a metformina e as sulfonilureias.

Os algoritmos para tratamento fornecidos por várias sociedades profissionais (ADA/European Association for the Study of Diabetes [EASD], IDF, AACE) sugerem a metformina como terapia inicial em virtude de sua eficácia, do perfil conhecido de efeitos colaterais e de seu baixo custo **(Fig. 418.3)**. A metformina tem a vantagem de promover uma ligeira perda de peso, reduzir os níveis de insulina e melhorar ligeiramente o perfil lipídico. Com base nos resultados do AMGS e da HbA1c, a dose de metformina deve ser aumentada até alcançar o alvo glicêmico ou a dose máxima. Se a metformina não for tolerada, a terapia inicial com um secretagogo da insulina ou com um inibidor da DPP-IV é razoável.

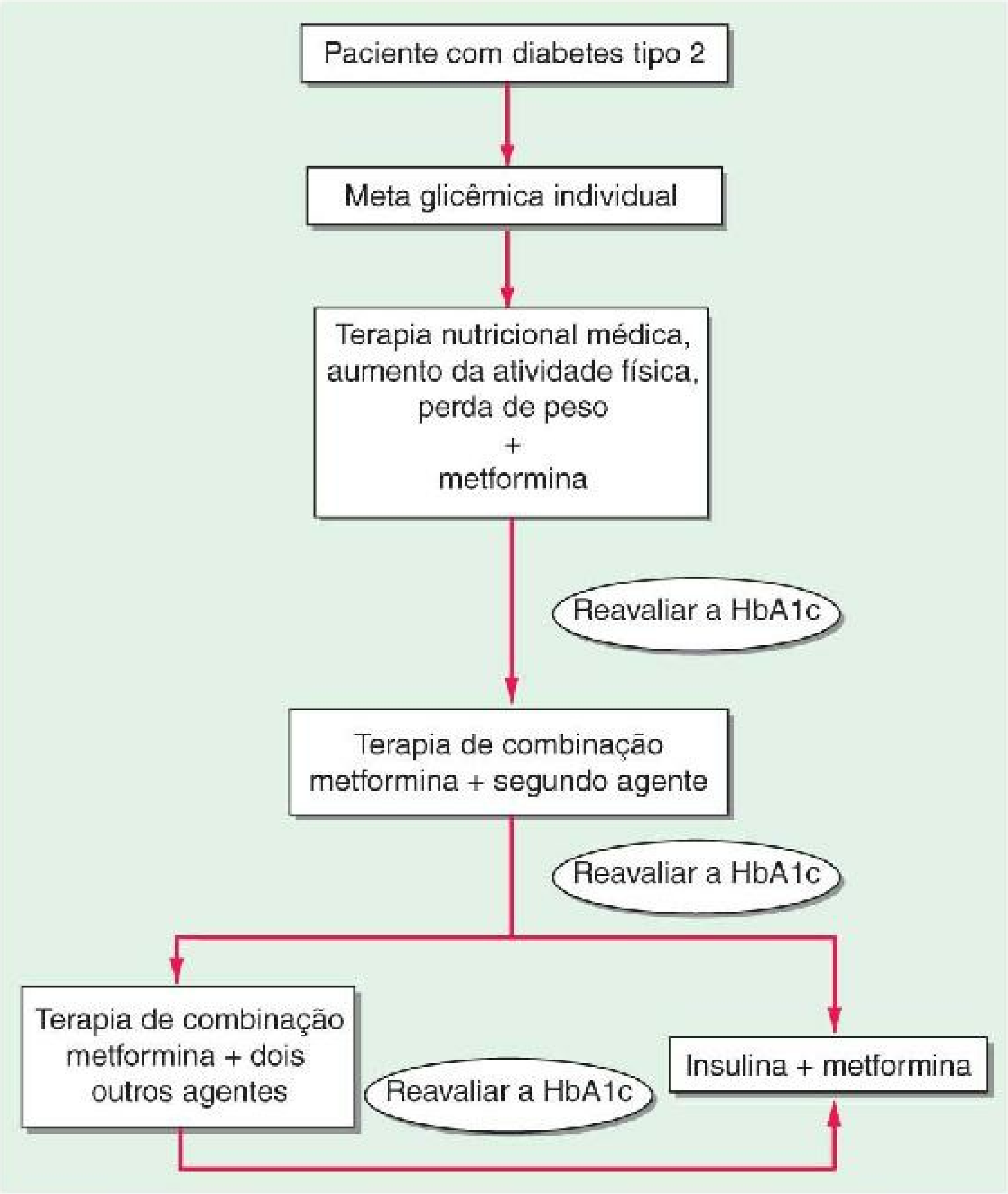
Paciente com diabetes tipo 2
Meta glicêmica individual
Terapia nutricional médica, aumento da atividade física, perda de peso + metformina
Reavaliar a HbA1c
Terapia de combinação metformina + segundo agente
Reavaliar a HbA1c
Terapia de combinação metformina + dois outros agentes
Reavaliar a HbA1c
Insulina + metformina

FIGURA 418.3 Controle glicêmico do diabetes tipo 2. Ver o texto para uma discussão do tratamento da hiperglicemia grave ou da hiperglicemia sintomática. Os agentes que podem ser combinados com a metformina incluem secretagogos da insulina, tiazolidinedionas, inibidores da α-glicosidase, inibidores da dipeptidil-peptase IV (DPP-IV), agonistas do receptor de peptídeo 1 relacionado com o glucagon (GLP-1), inibidores do SLGT2 e insulina. HbA1c, hemoglobina A1c.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM AGENTES QUE REDUZEM A GLICOSE

Diversas combinações de agentes terapêuticos são bem-sucedidas no DM tipo 2 (metformina + um segundo agente oral, metformina + agonista do receptor de GLP-1 ou metformina + insulina), e a posologia dos agentes usados na combinação é a mesma adotada quando os fármacos são usados isoladamente. Tendo-se em vista que os mecanismos de ação do primeiro e do segundo agente devem ser diferentes, o efeito sobre o controle glicêmico costuma ser aditivo. Existem poucos dados para sustentar a escolha de uma combinação em relação à outra. Os custos dos medicamentos variam de modo considerável **(Quadro 418.5)**, e esse aspecto com frequência influencia na escolha da medicação. Estão disponíveis várias combinações posológicas fixas de agentes orais, porém falta qualquer evidência de que sejam superiores à titulação de um único agente até ser alcançada uma dose máxima e, a seguir, realizando-se o acréscimo de um segundo agente. Se não for obtido um controle adequado com a combinação de dois agentes (com base na reavaliação da HbA1c a cada três meses), deve-se acrescentar um terceiro agente oral ou insulina basal **(Fig. 418.3)**. As abordagens ao tratamento variam de modo considerável entre países. Por exemplo, os inibidores da α-glicosidase são usados comumente em pacientes do sul da Ásia (Índia), porém raramente nos EUA ou na Europa. Não se sabe ao certo se isso reflete uma diferença subjacente na doença ou preferência do médico.

O tratamento com insulina torna-se necessário quando o DM tipo 2 entra na fase de deficiência relativa de insulina (como testemunhada no DM de longa duração) e é assinalado por um controle glicêmico inadequado com um ou dois agentes orais redutores da glicose. A insulina isoladamente ou em combinação deve ser usada nos pacientes que não alcançam o alvo glicêmico. Por exemplo, uma dose única de insulina de ação longa ao deitar com frequência é efetiva em combinação com metformina. Por outro lado, os secretagogos da insulina têm pouca utilidade uma vez iniciada a insulinoterapia. A experiência no uso de terapias com incretina e insulina é limitada. Quando a produção endógena de insulina cai ainda mais, múltiplas injeções de uma insulina de ação prolongada e de ação rápida serão necessárias para controlar as excursões pós-prandiais da glicose. Os esquemas de insulina são idênticos aos esquemas combinados de ação prolongada e de ação rápida abordados anteriormente para o DM tipo 1. Como a hiperglicemia do DM tipo 2 tende a ser mais "estável", esses esquemas podem ser aumentados em incrementos de 10% a cada 2 a 3 dias utilizando os resultados da glicemia em jejum. O ganho de peso e a hipoglicemia constituem os principais efeitos adversos da insulinoterapia. A dose diária de insulina necessária pode vir a ser muito alta (1-2 unidades/kg/dia) à medida que a produção endógena de insulina cai e que a resistência à insulina persiste. Os indivíduos que necessitam de mais de 1 unidade/kg/dia de insulina de ação prolongada devem ser aventados para uma possível terapia combinada com metformina ou uma tiazolidinediona. O acréscimo de metformina ou de uma tiazolidinediona pode reduzir as necessidades de insulina em alguns indivíduos com DM tipo 2, ao mesmo tempo em que se consegue manter ou até mesmo aprimorar o controle glicêmico. A insulina mais uma tiazolidinediona promove aumento de peso e está associada ao edema periférico. O acréscimo de uma tiazolidinediona ao esquema de insulina de determinado paciente pode tornar necessária uma redução na dose de insulina para evitar a hipoglicemia. Os pacientes que necessitam de grandes doses de insulina (> 200 unidades/dia) podem ser tratados com uma forma mais concentrada de insulina, 500 U.

TERAPIAS EMERGENTES

O transplante total de pâncreas (realizado concomitantemente com um transplante renal) pode normalizar a tolerância à glicose e constitui uma importante opção terapêutica no DM tipo 1 com doença renal em estágio terminal, embora exija experiência considerável e esteja associado aos efeitos colaterais da imunossupressão. O transplante de ilhotas pancreáticas tem sido prejudicado pelas limitações no suprimento das ilhotas pancreáticas e na sobrevida do enxerto e continua sendo uma área de investigação clínica. Muitos indivíduos com DM tipo 1 de longa duração produzem quantidades muito pequenas de insulina ou possuem células insulino-positivas dentro do pâncreas. Isso sugere que as células β podem regenerar lentamente, porém estão sendo destruídas rapidamente pelo processo autoimune. Assim, esforços destinados a suprimir o processo autoimune e a estimular a regeneração das células β estão sendo testados tanto por ocasião do diagnóstico quanto anos depois após ter sido feito o diagnóstico de DM tipo 1. As bombas em alça fechada que infundem a quantidade apropriada de insulina em resposta a mudanças nos níveis de glicose são potencialmente exequíveis hoje com o desenvolvimento da tecnologia para MCG. As bombas bi-hormonais que liberam tanto insulina quanto glucagon estão em fase de desenvolvimento. Novas terapias em fase de desenvolvimento para o DM tipo 2 incluem ativadores da glicoquinase, inibidores da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase-1, agonistas do GPR40, anticorpos monoclonais para reduzir a inflamação e salsalato.

A cirurgia bariátrica para indivíduos obesos com DM tipo 2 demonstrou ser consideravelmente promissora, algumas vezes com notável resolução do diabetes ou reduções significativas na dose necessária de agentes hipoglicemiantes **(Cap. 416)**. Vários ensaios clínicos não cegos de grande porte demonstraram uma eficácia muito maior da cirurgia bariátrica em comparação com o manejo clínico no tratamento do DM tipo 2; a durabilidade da reversão do diabetes ou da melhora obtida é incerta. As diretrizes clínicas da ADA estabelecem que a cirurgia bariátrica deve ser considerada em indivíduos com DM e índice de massa corporal > 35 kg/m^2.

EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA PARA O DIABETES MELITO

À semelhança de qualquer terapia, os benefícios dos esforços envidados para a obtenção de um controle glicêmico devem ser avaliados em relação aos riscos do tratamento **(Quadro 418.5)**. Os efeitos colaterais do tratamento intensivo incluem maior frequência de hipoglicemia grave, aumento de peso, maiores custos econômicos e demandas impostas ao paciente. No DCCT, a qualidade de vida era muito semelhante nos grupos com terapia intensiva e padronizada. A complicação mais grave da terapia para DM é a hipoglicemia, cujo tratamento com glicose oral ou injeção de glucagon é discutido no **Capítulo 420**. Uma hipoglicemia profunda e recorrente justifica um reexame do esquema de tratamento e do objetivo glicêmico para cada paciente. Ocorre aumento de peso com a maioria das terapias (insulina, secretagogos da insulina, tiazolidinedionas), porém nem todas (metformina, inibidores da α-glicosidase, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da DPP-IV). O ganho de peso é devido, em parte, aos efeitos anabólicos da insulina e à redução na glicosúria. Em consequência das recentes controvérsias sobre a meta glicêmica ideal e preocupações de segurança, a FDA exige atualmente informações sobre o perfil de segurança cardiovascular como parte de sua avaliação de novos tratamentos para o DM tipo 2.

DISTÚRBIOS AGUDOS RELACIONADOS COM A HIPERGLICEMIA GRAVE

Os indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 e hiperglicemia grave (> 16,7 mmol/L [300 mg/dL]) devem ser avaliados quanto à estabilidade clínica, incluindo estado mental e hidratação. Dependendo do paciente e da velocidade e duração da hiperglicemia grave, o indivíduo pode necessitar de tratamento mais intenso e rápido para baixar o nível de glicemia. Todavia, muitos pacientes com diabetes inadequadamente controlado e hiperglicemia apresentam poucos sintomas. O médico deve avaliar se o paciente está estável ou se apresenta cetoacidose diabética, ou deve-se considerar a possibilidade de estado hiperosmolar hiperglicêmico. As cetonas, que constituem um indicador de cetoacidose diabética, devem ser medidas nos indivíduos com DM tipo 1 quando o nível de glicose plasmática é de > 16,7 mmol/L (300 mg/dL), durante uma doença concomitante ou na presença de sintomas como náuseas, vômitos ou dor abdominal. A mensuração de β-hidroxibutirato no sangue é preferida aos testes urinários com ensaios com base no nitroprussiato que medem apenas o acetoacetato e a acetona.

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) constituem distúrbios graves e agudos diretamente relacionados com o diabetes. A CAD era antigamente considerada um elemento característico do DM tipo 1, porém ocorre também nos indivíduos que carecem de características imunológicas do DM tipo 1 e que podem ser algumas vezes tratados subsequentemente com agentes orais redutores da glicose (com frequência, esses indivíduos obesos com DM tipo 2 são de descendência hispânica ou afro-americana). O EHH é observado principalmente nos indivíduos com DM tipo 2. Ambos os distúrbios estão associados a uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, depleção volêmica e anormalidades acidobásicas. A CAD e o EHH existem ao longo de um *continuum* de hiperglicemia, com ou sem cetose. As semelhanças e as diferenças metabólicas na CAD e no EHH estão indicadas no **Quadro 418.6**. Ambos os distúrbios estão associados a complicações potencialmente graves se não forem diagnosticados e tratados prontamente.

QUADRO 418.6 VALORES LABORATORIAIS NA CETOACIDOSE DIABÉTICA (CAD) E NO ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÊMICO (EHH) (FAIXAS REPRESENTATIVAS POR OCASIÃO DA APRESENTAÇÃO)

	CAD	EHH
Glicose,[a] mmol/L (mg/dL)	13,9-33,3 (250-600)	33,3-66,6 (600-1.200)
Sódio, mEq/L	125-135	135-145
Potássio[a,b]	Normal a ↑	Normal
Magnésio[a]	Normal	Normal
Cloreto[a]	Normal	Normal
Fosfato[a,b]	Normal	Normal
Creatinina	Ligeiramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidade (mOsm/mL)	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	+/–
Bicarbonato sérico,[a] mEq/L	< 15	Normal a ligeiramente ↓
pH arterial	6,8-7,3	> 7,3
Pco$_2$ arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Anion gap[a] (Na – [Cl + HCO$_3$])	↑	Normal a ligeiramente ↑

[a] Ocorrem grandes alterações durante o tratamento da CAD. [b] Embora os níveis plasmáticos possam estar normais ou elevados por ocasião da apresentação, costuma existir uma depleção das reservas corporais totais.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

Características clínicas Os sinais e sintomas físicos de CAD são listados no **Quadro 418.7** e costumam se instalar ao longo de um período de 24 horas. A CAD pode ser o complexo sintomático inicial que dá origem a um diagnóstico de DM tipo 1, porém ocorre com mais frequência em indivíduos com diabetes já estabelecido. Náuseas e vômitos costumam ser proeminentes, e sua presença em um indivíduo com diabetes justifica a realização de uma avaliação laboratorial para a possível presença de CAD. A dor abdominal pode ser intensa e semelhante àquela da pancreatite aguda ou de ruptura visceral. A hiperglicemia resulta em glicosúria, depleção volêmica e taquicardia. A hipotensão pode ocorrer em virtude da depleção volêmica em combinação com vasodilatação periférica. A respiração de Kussmaul e um cheiro semelhante ao de fruta no hálito do paciente (secundário à acidose metabólica e à maior quantidade de acetona) são sinais clássicos desse distúrbio. A letargia e a depressão do sistema nervoso central podem evoluir para o coma na CAD grave, porém devem também levar a uma avaliação à procura de outras causas do estado mental alterado (p. ex., infecção, hipoxemia). O edema cerebral, que é uma complicação extremamente grave da CAD, é observado com mais frequência em crianças. Os sinais de infecção, que pode desencadear a CAD, devem ser procurados ao exame físico, até mesmo na ausência de febre. A isquemia tecidual (cardíaca, cerebral) também pode ser um fator desencadeante. A omissão da insulina devido a transtorno alimentar, transtornos mentais ou ambiente psicossocial instável algumas vezes pode constituir um fator passível de precipitar a CAD.

Fisiopatologia A CAD resulta da deficiência relativa ou absoluta de insulina combinada com excesso dos hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento). Tanto a deficiência de insulina quanto o excesso de glucagon, em particular, são necessários para a instalação da CAD. A menor relação de insulina com o glucagon promove a gliconeogênese, a glicogenólise e a formação de corpos cetônicos no fígado, assim como aumentos no fornecimento de substratos provenientes da gordura e do músculo (ácidos graxos livres, aminoácidos) ao fígado. Os marcadores da inflamação (citocinas, proteína C-reativa) estão elevados tanto na CAD quanto no EHH.

A combinação de deficiência de insulina e hiperglicemia reduz o nível hepático de frutose-2,6-difosfato, o que altera a atividade da fosfofrutoquinase e da frutose-1,6-bifosfatase. O excesso de glucagon reduz a atividade de piruvato quinase, enquanto a deficiência de insulina aumenta a atividade de fosfoenolpiruvato-carboxiquinase. Essas mudanças desviam o processamento do piruvato na direção da síntese de glicose e para longe da glicólise. Os maiores níveis de glucagon e de catecolaminas na vigência de baixos níveis de insulina promovem a glicogenólise. A deficiência de insulina também reduz os níveis do transportador de glicose GLUT4, o que compromete a captação da glicose dentro do músculo esquelético e da gordura e reduz o metabolismo intracelular da glicose.

A cetose resulta de um aumento acentuado na liberação de ácido graxos livres pelos adipócitos, com um desvio resultante na direção da síntese de corpos cetônicos no fígado. Os níveis reduzidos de insulina, em combinação com elevações nas catecolaminas e no hormônio do crescimento, aceleram a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres. Normalmente, esses ácidos graxos livres são convertidos em triglicerídeos ou em lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, de *very-low-density lipoprotein*) no fígado. Contudo, na CAD, a hiperglucagonemia altera o metabolismo hepático em favor da formação de corpos cetônicos por meio da ação da enzima carnitina-palmitoiltransferase I. Essa enzima é crucial para a regulação do transporte dos ácidos graxos para o interior das mitocôndrias, onde ocorrem a oxidação β e a transformação em corpos cetônicos. Em um pH fisiológico, os corpos cetônicos existem em forma de cetoácidos, que são neutralizados pelo bicarbonato. À medida que as reservas de bicarbonato sofrem depleção, instala-se um quadro de acidose metabólica. A maior produção de ácido láctico também contribui para a acidose. As maiores quantidades de ácidos graxos livres aceleram a produção de triglicerídeos e de VLDL. A depuração de VLDL também é reduzida, pois a atividade da lipase lipoproteica sensível à insulina no músculo e na gordura é diminuída. A hipertrigliceridemia pode ser tão intensa a ponto de causar pancreatite.

A CAD com frequência é desencadeada por maiores demandas de insulina, como ocorre durante uma enfermidade concomitante **(Quadro 418.7)**. Se a terapia com insulina não for aumentada, esse problema será complicado ainda mais. A omissão completa ou a administração inadequada de insulina pelo paciente ou pela equipe de assistência de saúde (em um paciente hospitalizado com DM tipo 1) podem precipitar a CAD. Os pacientes que utilizam dispositivos de infusão de insulina com insulina de ação rápida podem desenvolver CAD, visto que até mesmo uma curta interrupção no fornecimento de insulina (p. ex., mau funcionamento mecânico) resulta rapidamente em deficiência de insulina.

QUADRO 418.7 **MANIFESTAÇÕES DA CETOACIDOSE DIABÉTICA**

Sintomas
- Náusea/vômitos
- Sede/poliúria
- Dor abdominal
- Falta de ar

Eventos desencadeantes
- Administração inadequada de insulina
- Infecção (pneumonia/ITU/gastrenterite/sepse)
- Infarto (cerebral, coronariano, mesentérico, periférico)
- Drogas (cocaína)
- Gestação

Achados físicos
- Taquicardia
- Desidratação/hipotensão
- Taquipneia/respirações de Kussmaul/angústia respiratória
- Hipersensibilidade abdominal (pode assemelhar-se à pancreatite aguda ou a um abdome cirúrgico)
- Letargia/obnubilação/edema cerebral/possivelmente coma

Abreviação: ITU, infecção do trato urinário.

Anormalidades laboratoriais e diagnóstico O diagnóstico da CAD no momento mais oportuno é crucial e torna possível a adoção imediata da terapia. A CAD caracteriza-se por hiperglicemia, cetose e acidose metabólica (*anion gap* aumentado) em conjunto com inúmeros desarranjos metabólicos secundários **(Quadro 418.6)**. Ocasionalmente, a glicose sérica está apenas minimamente elevada. Com frequência, o bicarbonato sérico é < 10 mmol/L, e o pH arterial varia entre 6,8 e 7,3, dependendo da gravidade da acidose. Apesar de um déficit corporal total de potássio, o potássio sérico por ocasião da apresentação pode estar apenas levemente elevado, como fenômeno secundário da acidose. As reservas corporais totais de sódio, cloro, fósforo e magnésio também estão reduzidas na CAD, porém não refletidas de forma exata por seus níveis no soro por causa da desidratação e da hiperglicemia. A ureia sanguínea elevada e os níveis séricos de creatinina refletem a depleção do volume intravascular. A interferência por parte do acetoacetato pode elevar falsamente a mensuração sérica de creatinina. Leucocitose, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia também são comumente observadas. A hiperamilasemia pode sugerir um diagnóstico de pancreatite, em especial quando acompanhada por dor abdominal. Contudo, na CAD, a amilase costuma ser de origem salivar e, assim, não é diagnóstica para pancreatite. A lipase sérica deve ser obtida quando se suspeita de pancreatite.

O sódio sérico medido está reduzido em consequência da hiperglicemia (redução de 1,6 mmol/L [1,6 mEq] no sódio sérico para cada elevação de 5,6 mmol/L [100 mg/dL] na glicose sérica). Um sódio sérico normal na vigência da CAD indica um déficit mais acentuado de água. Nas unidades “convencionais”, a osmolalidade sérica calculada (2 × [sódio sérico + potássio sérico] + glicose plasmática [mg/dL]/18 + ureia sanguínea/6) é de leve a moderadamente elevada, porém em menor grau do que aquela observada no EHH (ver adiante).

Na CAD, o corpo cetônico β-hidroxibutirato é sintetizado em um ritmo três vezes maior que o acetoacetato; no entanto, o acetoacetato é identificado preferencialmente por um reagente de identificação da cetose usado comumente (nitroprussiato). As cetonas séricas estão presentes em níveis significativos (em geral positivas para uma diluição sérica de ≥ 1:8). O comprimido de nitroprussiato ou a fita reagente são usados com frequência para detectar cetonas na urina; certas medicações, como o captopril ou a penicilamina, podem causar reações falso-positivas. Os ensaios séricos ou plasmáticos para β-hidroxibutirato são preferidos, visto que refletem com maior exatidão o verdadeiro nível de corpos cetônicos.

As perturbações metabólicas da CAD existem ao longo de um espectro, começando com ligeira acidose e hiperglicemia moderada e evoluindo para achados mais graves. O grau de acidose e a hiperglicemia não evidenciam necessariamente uma correlação muito íntima, pois vários fatores determinam o nível de hiperglicemia (ingestão oral, perda urinária de glicose). A cetonemia é um achado consistente na CAD e a diferencia da hiperglicemia simples. O diagnóstico diferencial de CAD inclui cetose da inanição, cetoacidose alcoólica (em geral um bicarbonato > 15 mEq/L) e outras formas de acidose com *anion gap* aumentado **(Cap. 66)**.

TRATAMENTO CETOACIDOSE DIABÉTICA

O tratamento da CAD está delineado no **Quadro 418.8**. Após iniciar a reposição intravenosa (IV) de líquidos e a terapia com insulina, o agente ou o evento que desencadeou o episódio de CAD deve ser procurado e tratado agressivamente. Se o paciente está vomitando ou apresenta um estado mental alterado, uma sonda nasogástrica deve ser introduzida para prevenir a aspiração do conteúdo gástrico. Essenciais para o tratamento bem-sucedido da CAD são o monitoramento minucioso e a reavaliação frequente para se ter certeza de que o paciente e os desarranjos metabólicos estão melhorando. Um fluxograma completo deve registrar as alterações cronológicas nos sinais vitais, na infusão e na eliminação de líquidos e nos valores laboratoriais como uma função da insulina administrada.

Após o bolo inicial de solução salina normal, a reposição do déficit de sódio e de água livre é realizada no transcorrer das próximas 24 horas (com bastante frequência, o déficit de líquidos é de 3-5 L). Após ter conseguido a estabilidade hemodinâmica e um débito urinário adequado, os líquidos IV devem ser substituídos por solução salina a 0,45%, dependendo do déficit volêmico calculado. A mudança para uma solução salina a 0,45% ajuda a reduzir a tendência para a hipercloremia nas fases subsequentes durante a evolução da CAD. Como alternativa, a utilização inicial de uma solução IV de Ringer lactato pode reduzir a hipercloremia que ocorre comumente com a solução salina normal.

Um bolo de insulina de ação rápida IV (0,1 unidade/kg) deve ser administrado imediatamente **(Quadro 418.8)**, e o tratamento subsequente deve proporcionar níveis contínuos e adequados de insulina circulante. A administração IV é preferida (0,1 unidade/kg/h de insulina regular), pois garante uma distribuição rápida e torna possível o ajuste da velocidade da infusão à medida que o paciente responde à terapia. Nos episódios leves de CAD, pode-se utilizar insulina de ação curta subcutânea (SC). A insulina IV deve ser continuada até a regressão da acidose e o paciente se apresentar metabolicamente estável. Com a regressão da acidose e da resistência à insulina observada com a CAD, o ritmo de infusão da insulina pode ser reduzido (0,05 a 0,1 unidade/kg/h). A insulina de ação prolongada, em combinação com a insulina de ação rápida SC, deve ser administrada logo que o paciente recupere a capacidade de comer, pois isso facilita a transição para um esquema ambulatorial de insulina e reduz o período de permanência hospitalar. É crucial prosseguir com a infusão até serem conseguidos níveis adequados de insulina pela administração de insulina de ação longa por via SC. Períodos até mesmo relativamente curtos de administração inadequada de insulina nessa fase de transição podem resultar em recidiva da CAD.

QUADRO 418.8 **CONDUTA NA CETOACIDOSE DIABÉTICA**

1. Confirmar o diagnóstico (↑ glicose plasmática, cetonas séricas positivas, acidose metabólica).
2. Realizar hospitalização; pode ser necessário o ambiente de terapia intensiva para monitoração frequente ou se o pH for < 7,00 ou se o paciente estiver inconsciente.
3. Avaliar:
    Eletrólitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato)

Equilíbrio acidobásico – pH, HCO_3^-, Pco_2, β-hidroxibutirato
Função renal (creatinina, débito urinário)

4. Repor os líquidos: 2-3 L de solução salina a 0,9% durante as primeiras 1-3 h (10-20 mL/kg por hora); subsequentemente, solução salina a 0,45% em 250-500 mL/h; mudar para glicose a 5% e solução salina a 0,45% com 150-250 mL/h quando a glicose plasmática alcançar 250 mg/dL (13,9 mmol/L).
5. Administrar insulina de ação rápida: IV (0,1 unidade/kg); a seguir 0,1 unidade/kg por hora por infusão IV contínua; aumentar de 2-3 vezes se não houver resposta no transcorrer de 2-4 h. Se o potássio sérico inicial for < 3,3 mmol/L (3,3 mEq/L), não administrar insulina até que o potássio esteja corrigido.
6. Avaliar o paciente: o que desencadeou o episódio (falta de adesão ao tratamento, infecção, traumatismo, gravidez, infarto, cocaína)? Iniciar uma pesquisa apropriada para a identificação do evento desencadeante (culturas, RXT, ECG).
7. Medir a glicose capilar a cada 1-2 h; medir os eletrólitos (em particular K^+, bicarbonato, fosfato) e o *anion gap* a cada 4 h, durante as primeiras 24 h.
8. Monitorar a pressão arterial, o pulso, as incursões respiratórias, o estado mental, a ingestão e a excreção de líquidos a cada 1-4 h.
9. Repor o K^+: 10 mEq/h quando o K^+ plasmático for < 5,0-5,2 mEq/L (ou 20-30 mEq/L de líquido de infusão), o ECG estiver normal, o fluxo urinário e a creatinina normal estiverem documentados; administrar 40-80 mEq/h quando o K^+ plasmático for < 3,5 mEq/L, ou se for administrado bicarbonato. Se o nível sérico de potássio inicial for > 5,2 mmol/L (5,2 mEq/L), não fornecer suplementação de K^+ até a correção do potássio.
10. Ver o texto sobre a suplementação de bicarbonato ou de fosfato.
11. Prosseguir de acordo com a conduta anterior até que o paciente esteja estável, a meta da glicose tenha alcançado 8,3-13,9 mmol/L (150-250 mg/dL) e haja resolução da acidose. A infusão de insulina pode ser reduzida para 0,05-0,1 unidade/kg/h.
12. Administrar insulina de ação longa tão logo o paciente esteja se alimentando. Permitir uma superposição de 2-4 horas na infusão de insulina e injeção SC de insulina.

Abreviações: RXT, radiografia de tórax; ECG, eletrocardiograma; IV, intravenosa; SC, subcutânea.
Fonte: Adaptado de M Sperling, in *Therapy for Diabetes Melito and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; and AE Kitabchi et al: Diabetes Care 32:1335, 2009.

A hiperglicemia costuma melhorar com um ritmo de 4,2 a 5,6 mmol/L (75 a 100 mg/dL) por hora como resultado da eliminação da glicose mediada pela insulina, da liberação hepática reduzida de glicose e da reidratação. Esta última reduz as catecolaminas, aumenta as perdas urinárias de glicose e expande o volume intravascular. O declínio da glicose plasmática durante as primeiras 1 a 2 horas pode ser mais rápido e está relacionado principalmente com a expansão volêmica. Quando a glicose plasmática alcança 13,9 mmol/L (250 mg/dL), a glicose deve ser acrescentada à infusão de solução salina a 0,45% a fim de manter a glicose plasmática na faixa de 8,3 a 13,9 mmol/L (150 a 250 mg/dL), e a infusão de insulina deve ser continuada. A cetoacidose começa a regredir quando a insulina reduz a lipólise, aumenta a utilização periférica dos corpos cetônicos, suprime a formação hepática de corpos cetônicos e promove a regeneração do bicarbonato. Entretanto, a acidose e a cetose regridem mais lentamente que a hiperglicemia. À medida que a cetoacidose melhora, o β-hidroxibutirato é transformado em acetoacetato. Pode parecer que os níveis de corpos cetônicos estão aumentando se forem medidos por ensaios de laboratório que utilizam a reação do nitroprussiato, que identifica apenas o acetoacetato e a acetona. A melhora na acidose e no *anion gap*, que representa um resultado da geração de bicarbonato e do declínio nos corpos cetônicos, reflete-se por uma elevação no nível sérico de bicarbonato e no pH arterial. Dependendo da elevação do cloreto sérico, o *anion gap* (porém não o bicarbonato) será normalizado. Uma acidose hiperclorêmica (bicarbonato sérico de 15-18 mmol/L [15-18 mEq/L]) acompanha com frequência o tratamento bem-sucedido e regride gradualmente quando os rins regeneram o bicarbonato e excretam o cloreto.

Ocorre depleção das reservas de potássio na CAD (déficit estimado de 3-5 mmol/kg [3-5 mEq/kg]). Durante o tratamento com insulina e líquidos, vários fatores contribuem para o desenvolvimento de hipopotassemia. Incluem o transporte do potássio mediado pela insulina para o interior da célula, a resolução da acidose (que também promove a entrada de potássio no interior das células) e a perda urinária de sais de potássio dos ácidos orgânicos. Assim, a repleção de potássio deve começar logo após ter sido documentado um débito urinário adequado e um potássio sérico normal. Se o nível sérico inicial de potássio estiver elevado, então sua repleção deve ser adiada até que o potássio caia e penetre na variação normal. A inclusão de 20 a 40 mEq de potássio em cada litro de líquido IV constitui uma conduta razoável, porém poderão ser necessários também suplementos adicionais de potássio. Para reduzir a quantidade de cloro administrada, o fosfato ou o acetato de potássio poderá substituir o sal de cloro. O objetivo consiste em manter o potássio sérico em > 3,5 mmol/L (3,5 mEq/L).

Não obstante a existência de um déficit de bicarbonato, sua reposição não costuma ser necessária. De fato, argumentos teóricos sugerem que a administração de bicarbonato e a reversão rápida da acidose podem prejudicar a função cardíaca, reduzir a oxigenação tecidual e promover a hipopotassemia. Os resultados da maioria dos ensaios clínicos não apoiam o uso sistemático da reposição de bicarbonato, e um estudo realizado em crianças constatou que o uso de bicarbonato estava associado a maior risco de edema cerebral. No entanto, na presença de acidose grave (pH arterial < 7,0), a ADA aconselha o bicarbonato (50 mmol/L [mEq/L] de bicarbonato de sódio em 200 mL de água esterilizada com 10 mEq/L de KCl por hora durante 2 horas até atingir um pH > 7,0). Hipofosfatemia pode resultar da maior utilização de glicose, porém os ensaios clínicos randomizados não demonstraram que a reposição do fosfato seja benéfica na CAD. Se o fosfato sérico for < 0,32 mmol/L (1 mg/dL), então o suplemento de fosfato deve ser aventado e o cálcio sérico deve ser monitorado. A hipomagnesemia pode manifestar-se durante a terapia da CAD e também pode tornar necessária a suplementação.

Com uma terapia apropriada, a taxa de mortalidade da CAD é baixa (inferior a 1%) e está muito mais relacionada com o evento subjacente ou desencadeante, como uma infecção ou um infarto do miocárdio. A trombose venosa, a hemorragia digestiva alta e a síndrome de angústia respiratória aguda complicam ocasionalmente a CAD. A principal complicação não metabólica da terapia da CAD é o edema cerebral, que se instala com mais frequência em crianças quando a CAD está regredindo. A etiologia e a terapia ideal do edema cerebral ainda não foram bem estabelecidas, porém uma reposição excessiva de água livre deve ser evitada.

Após o tratamento, o médico e o paciente deverão rever a sequência de eventos que resultou na CAD a fim de prevenir recidivas futuras. De primordial importância é a orientação do paciente acerca dos sintomas de CAD, de seus fatores desencadeantes e do tratamento do diabetes durante uma enfermidade concomitante. Durante uma enfermidade ou quando a ingestão oral está comprometida, os pacientes devem: (1) medir com frequência a glicose sanguínea capilar; (2) medir as cetonas urinárias quando a glicose sérica for > 16,5 mmol/L (300 mg/dL); (3) beber líquidos para manter a hidratação; (4) continuar ou aumentar a dose de insulina e (5) procurar assistência médica quando surgirem desidratação, vômitos persistentes ou uma hiperglicemia descontrolada. Com a utilização dessas estratégias, a CAD em suas fases iniciais pode ser prevenida ou detectada e tratada de maneira apropriada em bases ambulatoriais.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÊMICO

Características clínicas O paciente prototípico com EHH é um indivíduo idoso com DM tipo 2, com uma história de várias semanas de poliúria, perda de peso e ingestão oral reduzida que culmina em confusão mental, letargia ou coma. O exame físico reflete uma desidratação profunda e hiperosmolaridade e revela hipotensão, taquicardia, bem como estado mental alterado. Estão particularmente ausentes os sintomas de náuseas, vômitos e dor abdominal, assim como a respiração de Kussmaul característica da CAD. O EHH é desencadeado com frequência por uma enfermidade grave concomitante, como infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico. Sepse, pneumonia e outras infecções graves são desencadeantes frequentes e devem ser procuradas. Além disso, uma condição debilitante (acidente vascular encefálico prévio ou demência) ou uma situação social que comprometa a ingestão de água costumam contribuir para o surgimento desse distúrbio.

Fisiopatologia A deficiência relativa de insulina e a ingestão inadequada de líquido são as causas subjacentes de EHH. A deficiência de insulina induz um aumento da produção hepática de glicose (por meio da glicogenólise e da gliconeogênese) e prejudica a utilização de glicose no músculo esquelético (ver a discussão da CAD, anteriormente). A hiperglicemia induz uma diurese osmótica que acarreta depleção do volume intravascular, a que será exacerbada por uma reposição inadequada de líquidos. A ausência de cetose no EHH não é compreendida. Presumivelmente, a deficiência de insulina é apenas relativa e menos acentuada do que na CAD. Em alguns estudos, foram encontrados níveis mais baixos de hormônios contrarreguladores e ácidos graxos livres no EHH do que na CAD. É possível também que o fígado seja menos capaz de sintetizar corpos cetônicos ou que a relação insulina/glucagon não favoreça a cetogênese.

Anormalidades laboratoriais e diagnóstico As características laboratoriais do EHH estão resumidas no **Quadro 418.6**. Mais impressionantes são a acentuada hiperglicemia (a glicose plasmática pode ser > 55,5 mmol/L [1.000 mg/dL]), a hiperosmolaridade (> 350 mOsmol/L) e a azotemia pré-renal. O sódio sérico medido pode ser normal ou ligeiramente baixo, não obstante a hiperglicemia acentuada. O sódio sérico corrigido costuma estar aumentado (acrescentar 1,6 mEq ao sódio medido para cada elevação de 5,6 mmol/L [100 mg/dL] na glicose sérica). Ao contrário da CAD, a acidose e a cetonemia estão ausentes ou são apenas leves. Uma acidose metabólica com pequeno *anion gap* pode estar presente em virtude da maior quantidade de ácido láctico. Uma cetonúria moderada, quando presente, é secundária à inanição.

TRATAMENTO ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÊMICO

A depleção volêmica e a hiperglicemia são aspectos proeminentes tanto do EHH quanto da CAD. Em consequência, a terapia desses distúrbios compartilha vários elementos **(Quadro 418.8)**. Em ambos os distúrbios, é crucial o monitoramento minucioso do estado hídrico do paciente, dos valores laboratoriais e da velocidade de infusão da insulina. Os problemas subjacentes ou desencadeantes devem ser procurados e tratados agressivamente. No EHH, as perdas de líquidos e a desidratação em geral são mais pronunciadas do que na CAD em virtude da duração mais prolongada da enfermidade. Em geral, o paciente com EHH é mais idoso, comporta maior probabilidade de possuir alterações no estado mental, assim como um evento desencadeante capaz de ameaçar a vida com comorbidades concomitantes. Até mesmo com um tratamento apropriado, o EHH comporta uma taxa de mortalidade substancialmente mais alta que a CAD (de até 15% em algumas séries clínicas).

A reposição de líquidos deve estabilizar inicialmente o estado hemodinâmico do paciente (1-3 L de solução salina normal a 0,9% durante as primeiras 2-3 h). Levando-se em conta que o déficit hídrico no EHH se acumulou durante um período de dias a semanas, a rapidez da reversão do estado hiperosmolar deverá balancear a necessidade de repleção de água livre com o risco de que uma reversão excessivamente rápida possa piorar a função neurológica. Se o sódio sérico for > 150 mmol/L (150 mEq/L), deverá ser utilizada uma solução salina a 0,45%. Uma vez alcançada a estabilidade hemodinâmica, a administração de líquido IV é direcionada para reverter o déficit de água livre, utilizando líquidos hipotônicos (solução salina a 0,45% inicialmente e, a seguir, solução de glicose a 5% [D_5W, de *dextrose in water*]). O déficit calculado de água livre (que é em média de 9-10 L) deve ser corrigido durante os próximos 1 a 2 dias (velocidades de infusão de 200-300 mL/h de solução hipotônica). A repleção de potássio costuma ser necessária e deve ser determinada por mensurações repetidas do potássio sérico. Nos pacientes que tomam diuréticos, o déficit de potássio pode ser bastante significativo e acompanhado por deficiência de magnésio. A hipofosfatemia, que pode ocorrer durante o tratamento, pode ser melhorada com o uso de KPO_4 e o início da nutrição.

Como acontece na CAD, a reidratação e a expansão volêmica reduzem inicialmente a glicose plasmática, mas a insulina também é necessária. Um esquema razoável para o EHH começa com um bolo IV de insulina de 0,1 unidade/kg seguido por insulina IV a um ritmo constante de infusão de 0,1 unidade/kg por hora. Se a glicose sérica não cair, duplicar o ritmo de infusão de insulina. À semelhança da CAD, deve-se acrescentar glicose ao líquido IV quando o nível plasmático de glicose cair para 13,9 mmol/L (250 mg/dL), e deve-se reduzir a velocidade de infusão da insulina para 0,05 a 0,1 unidade/kg por hora. A infusão de insulina deve ser continuada até que o paciente tenha reiniciado a alimentação e possa ser transferido para um esquema com insulina SC. O paciente deverá receber alta hospitalar ainda com prescrição de insulina, apesar de alguns pacientes poderem adotar a seguir agentes orais redutores da glicose.

TRATAMENTO DO DIABETES NO PACIENTE HOSPITALIZADO

Praticamente todas as especialidades médicas e cirúrgicas participam da assistência dos pacientes hospitalizados com diabetes. A hiperglicemia, tanto em paciente com diabetes conhecido quanto em alguém sem diabetes conhecido, parece ser um prognosticador de um resultado precário nos pacientes hospitalizados. Anestesia geral, cirurgia, infecção ou enfermidade concomitante elevam os níveis dos hormônios contrarreguladores (cortisol, hormônio do crescimento, catecolaminas e glucagon) e das citocinas que podem resultar em resistência transitória à insulina, assim como em hiperglicemia. Esses fatores elevam as demandas de insulina por aumentarem a produção de glicose e prejudicarem sua utilização e, assim, podem agravar o controle glicêmico. A enfermidade ou o procedimento cirúrgico concomitante pode dar origem a uma absorção variável da insulina e impedir também que o paciente com DM possa comer normalmente, razão pela qual pode promover um quadro de hipoglicemia. O controle glicêmico deve ser avaliado na admissão utilizando a HbA1c. Devem ser determinados também os eletrólitos, a função renal e o estado volêmico intravascular. A alta prevalência de DCV em indivíduos com DM (em particular no DM tipo 2) pode exigir uma avaliação cardiovascular pré-operatória (**Cap. 419**).

As metas do tratamento do diabetes durante a hospitalização consistem em quase normoglicemia, prevenção da hipoglicemia e transição de volta ao esquema de tratamento ambulatorial do diabetes. No momento da internação, deve-se iniciar um monitoramento frequente da glicemia, bem como planejar o controle do diabetes depois da alta. O controle glicêmico parece melhorar os resultados clínicos em uma variedade de circunstâncias, porém as metas glicêmicas ideais para o paciente hospitalizado ainda não estão totalmente definidas. Em vários estudos de corte transversal de pacientes com diabetes, um maior grau de hiperglicemia foi associado a resultados cardíacos, neurológicos e infecciosos mais graves. Em alguns estudos, os pacientes que não apresentam diabetes preexistente, mas que desenvolvem elevações moderadas do nível de glicemia durante a hospitalização, parecem ser beneficiados quando se consegue atingir uma quase normoglicemia com a utilização do tratamento insulínico. Entretanto, um ensaio clínico randomizado de grande porte (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation [NICE-SUGAR]) de pacientes na UTI (cuja maioria estava sob ventilação mecânica) constatou uma taxa de mortalidade aumentada e um maior número de episódios de hipoglicemia grave com um controle glicêmico muito estrito (glicemia-alvo de 4,5-6 mmol/L ou 81-108 mg/dL) em comparação com indivíduos com meta glicêmica mais moderada (nível médio de glicemia de 8 mmol/L ou 144 mg/dL). Na atualidade, a maioria dos dados sugere que o controle muito estrito da glicemia em pacientes agudamente enfermos tende a agravar os resultados e aumenta a frequência de hipoglicemia. A ADA sugere as seguintes metas glicêmicas para pacientes hospitalizados: (1) nos pacientes em estado crítico: glicose de 7,8 a 10,0 mmol/L ou 140 a 180 mg/dL; (2) pacientes que não estão em estado crítico: glicose pré-prandial < 7,8 mmol/L (140 mg/dL) e nível de glicemia em outros momentos < 10 mmol/L (180 mg/dL).

Os aspectos de importância crítica para os cuidados ideais de pacientes com diabetes no hospital incluem os seguintes: (1) é necessária uma abordagem sistêmica hospitalar para o tratamento da hiperglicemia e a prevenção da hipoglicemia. Equipes para controle do diabetes em pacientes internados, que consistem em enfermeiros e médicos, são cada vez mais comuns. (2) Os planos de tratamento do diabetes devem focalizar a transição da UTI e a transição do ambiente hospitalar para o ambulatorial. (3) É necessário um ajuste no esquema de tratamento para alta de pacientes cujo diabetes estava inadequadamente controlado por ocasião da internação (com base na HbA1c).

O médico que cuida de um indivíduo com diabetes no período perioperatório, durante episódios de infecção ou de enfermidade física grave, ou simplesmente quando o paciente está em jejum para algum procedimento diagnóstico, deve monitorar com muito cuidado a glicose plasmática, ajustar o esquema de tratamento do diabetes e administrar uma infusão de glicose, se necessário. A hipoglicemia é frequente nos pacientes hospitalizados, e muitos desses episódios podem ser evitados. Os sistemas hospitalares devem dispor de um protocolo de tratamento do diabetes para evitar a ocorrência de hipoglicemia no paciente internado. As medidas para reduzir ou prevenir a hipoglicemia incluem monitoramento frequente da glicose e antecipação de modificações potenciais na administração de insulina/glicose, devido a mudanças na situação clínica ou no tratamento (p. ex., redução gradual dos glicocorticoides) ou interrupção de infusões enterais ou parenterais ou ingestão por via oral (VO).

Dependendo da gravidade da enfermidade do paciente e do ambiente hospitalar, o médico pode utilizar uma infusão de insulina ou insulina SC. As infusões de insulina são preferidas na UTI ou em um contexto clinicamente instável. A absorção da insulina SC pode ser variável nessas situações. As infusões de insulina também podem controlar efetivamente a glicose plasmática no período perioperatório e quando o paciente for incapaz de qualquer ingestão oral. Utiliza-se a insulina regular em lugar de análogos da insulina para a infusão de insulina IV, visto que é menos dispendiosa e igualmente efetiva. O médico deve considerar cuidadosamente o contexto clínico no qual será utilizada uma infusão de insulina, incluindo a disponibilidade de pessoal auxiliar adequado para monitorar com frequência a glicose plasmática e se esse pessoal é capaz de ajustar a velocidade de infusão da insulina para manter a glicose plasmática dentro da faixa ideal. Os algoritmos para infusão de insulina devem integrar a sensibilidade do paciente à insulina, a monitoração frequente da glicemia e a tendência a alterações do nível de glicemia para determinar a velocidade de infusão da insulina. São aconselhados algoritmos para infusão de insulina desenvolvidos e implementados em conjunto pela equipe de enfermagem e pelos médicos. Devido à meia-vida curta da insulina regular IV, é necessário administrar insulina de ação longa antes de interromper a infusão de insulina (2-4 horas antes da interrupção da infusão) para evitar um período de deficiência de insulina.

Em pacientes que não estão em estado crítico ou que não se encontram na UTI, a insulina basal ou "programada" é fornecida pela insulina de ação longa administrada por via SC e suplementada por insulina prandial e/ou "corretiva" utilizando uma insulina de ação curta (são preferidos os análogos da insulina). O uso de insulina de ação rápida em "escala móvel" isoladamente, em que nenhuma insulina é administrada, a não ser que o nível de glicemia esteja elevado, é inadequado para o controle da glicose nos pacientes internados e não deve ser adotado. A dose de insulina pré-prandial de ação rápida deve incluir a cobertura para o consumo de alimentos (com base na ingestão prevista de carboidratos) mais uma insulina corretiva ou suplementar com base na sensibilidade do paciente à insulina e na glicose sanguínea. Por exemplo, se o paciente for magro (e, provavelmente, sensível à insulina), um suplemento de insulina corretiva poderia constar de uma unidade para cada 2,7 mmol/L (50 mg/dL) acima da glicose-alvo. Se o paciente for obeso e resistente à insulina, então o suplemento de insulina poderia constar de duas unidades para cada 2,7 mmol/L (50 mg/dL) acima da glicose-alvo. É de suma importância individualizar o esquema e ajustar com frequência a dose de insulina basal ou “programada”, tendo como base a insulina corretiva necessária. Um “plano consistente de refeição com carboidratos para diabetes” para pacientes hospitalizados fornece uma quantidade previsível de carboidratos em determinada refeição a cada dia (mas não necessariamente a mesma quantidade no desjejum, almoço e jantar). A dieta hospitalar deve ser estabelecida por um nutricionista; termos como *dieta da ADA* ou *dieta pobre em açúcar* não são mais empregados.

Os indivíduos com DM tipo 1 que estão sendo submetidos a uma anestesia geral e a uma cirurgia, ou que estão gravemente enfermos, devem receber insulina contínua, seja por uma infusão IV de insulina, seja pela administração subcutânea de uma dose reduzida de uma insulina de ação prolongada. Apenas a insulina de ação rápida é insuficiente. O prolongamento de um procedimento cirúrgico ou uma demora na sala de recuperação não é incomum e pode resultar em períodos de deficiência de insulina que evolui para uma cetoacidose diabética (CAD). A infusão de insulina é o método preferido para controlar os pacientes com DM tipo 1 no período perioperatório ou quando existe uma enfermidade concomitante grave (0,5-1,0 unidade/hora de insulina regular). Se o procedimento diagnóstico ou cirúrgico for de curta duração e estiver sendo realizado sob anestesia local ou regional, uma dose reduzida de insulina subcutânea de ação rápida pode ser suficiente (redução de 30-50%, com a insulina de ação rápida sendo suspensa ou reduzida). Essa abordagem facilita a transição de volta para a insulina de ação prolongada após o procedimento. A glicose pode ser infundida para prevenir a hipoglicemia. A glicose sanguínea deve ser monitorada com frequência durante a enfermidade ou no período perioperatório.

Os indivíduos com DM tipo 2 podem ser tratados com uma infusão de insulina ou com insulina SC de ação prolongada (redução de 25-50%, dependendo da situação clínica) mais uma insulina pré-prandial de ação rápida. Os agentes orais redutores da glicose devem ser suspensos após a admissão e não são úteis para regular a glicose plasmática nas situações clínicas em que as necessidades de insulina e a ingestão de glicose estão se modificando rapidamente. Além disso, esses agentes orais podem ser perigosos se o paciente estiver jejuando (p. ex., hipoglicemia com as sulfonilureias). A metformina deve ser suspensa quando vão ser administrados meios de contraste radiográficos ou se estiver presente uma ICC grave, uma acidose ou uma função renal em declínio.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS NO DIABETES

MELITO

NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL

(Ver também Cap. 98e.) A nutrição parenteral total (NPT) aumenta acentuadamente as necessidades de insulina. Além disso, os indivíduos cujo DM não era conhecido previamente podem se tornar hiperglicêmicos durante a NPT e necessitar de tratamento insulínico. A infusão IV de insulina constitui o tratamento preferido para a hiperglicemia, e a titulação rápida até ser alcançada a dose necessária de insulina é realizada de maneira mais eficiente ao utilizar uma infusão em separado de insulina. Após ter sido determinada a dose total de insulina, ela pode ser acrescentada diretamente na infusão para NPT ou, de preferência, administrada como uma infusão em separado. Com muita frequência, os pacientes que estão recebendo NPT ou nutrição enteral recebem suas cargas calóricas continuamente, e não nas "horas das refeições"; consequentemente, os esquemas de insulina SC devem ser ajustados.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides aumentam a resistência à insulina, reduzem a utilização de glicose, aceleram a produção hepática de glicose e retardam a secreção de insulina. Essas alterações resultam em piora do controle glicêmico nos indivíduos com DM e podem desencadear o diabetes em outros indivíduos ("diabetes induzido por esteroides"). Os efeitos dos glicocorticoides sobre a homeostase da glicose estão relacionados com a dose, em geral são reversíveis e são mais pronunciados no período pós-prandial. Se a GPJ estiver próxima da faixa normal, os agentes orais para diabetes (p. ex., sulfonilureias, metformina) podem ser suficientes para reduzir a hiperglicemia. Se a GPJ for > 11,1 mmol/L (200 mg/dL), em geral os agentes orais não são eficazes, e torna-se necessária a insulinoterapia. A insulina de ação rápida poderá ser necessária para suplementar a insulina de ação prolongada a fim de controlar as excursões pós-prandiais da glicose.

QUESTÕES RELACIONADAS COM A REPRODUÇÃO

A capacidade reprodutiva tanto dos homens quanto das mulheres com DM parece ser normal. Os ciclos menstruais podem estar associados a alterações no controle glicêmico nas mulheres com DM. A gravidez está associada a uma acentuada resistência à insulina; as necessidades aumentadas de insulina com frequência desencadeiam DM e levam ao diagnóstico de diabetes melito gestacional (DMG). A glicose, que em altos níveis é um teratógeno para o feto em desenvolvimento, atravessa prontamente a placenta, porém a insulina não consegue fazê-lo. Assim, a hiperglicemia da circulação materna pode estimular a secreção de insulina no feto. Os efeitos anabólicos e de crescimento da insulina podem resultar em macrossomia. O DMG complica cerca de 7% (faixa de 1-14%) das gestações. A incidência de DMG é bastante aumentada em certos grupos étnicos, incluindo os afro-americanos e latinos, o que é consistente com um aumento semelhante no risco de DM tipo 2. As recomendações atuais aconselham a triagem para intolerância à glicose entre as semanas 24 e 28 de gestação das mulheres com risco aumentado para DMG (25 anos ou mais; obesidade; história familiar de DM; membro de um grupo étnico como latino, nativo americano, asiático americano, afro-americano ou das ilhas do Pacífico). A terapia para o DMG é semelhante àquela adotada para as pessoas com diabetes associado à gravidez e envolve TNM e insulina se a hiperglicemia persiste. Os agentes orais redutores da glicose não foram aprovados para uso durante a gestação, porém os estudos que usaram a metformina ou a gliburida demonstraram sua eficácia e não encontraram qualquer toxicidade. Todavia, muitos médicos utilizam insulina para tratar o DMG. Com as práticas atuais, a morbidade e a mortalidade da mãe com DMG e do feto não são diferentes daquelas observadas na população sem diabetes. As pessoas que desenvolvem DMG correm um risco muito maior de vir a desenvolver DM tipo 2 no futuro e devem ser submetidas a uma triagem periódica para DM. A maioria das pessoas com DMG reverte para uma tolerância normal à glicose após o parto, porém algumas continuarão tendo diabetes franco ou deterioração na tolerância à glicose depois do parto. Além disso, os filhos de mulheres com DMG parecem correr um alto risco de obesidade e intolerância à glicose e detêm maior risco de diabetes com início nos estágios mais avançados da adolescência.

A gravidez nas pessoas com DM conhecido torna necessário um planejamento meticuloso e a devida adesão a esquemas terapêuticos rígidos. O controle intensivo do diabetes e a normalização da HbA1c são essenciais para mulheres com DM preexistente que estão planejando uma gravidez. O período mais crucial do controle glicêmico é logo após a fertilização. O risco de malformações fetais aumenta de 4 a 10 vezes nas pessoas com DM descontrolado por ocasião da concepção, e a glicose plasmática normal durante o período pré-concepção e ao longo dos períodos de desenvolvimento dos órgãos do feto deve constituir a meta almejada.

DIABETES MELITO LIPODISTRÓFICO

A lipodistrofia, ou perda do tecido adiposo subcutâneo, pode ser generalizada em certas condições genéticas, como o leprechaunismo. A lipodistrofia generalizada está associada a uma acentuada resistência à insulina e é acompanhada com frequência por acantose *nigricans* e dislipidemia. A lipodistrofia localizada associada às injeções de insulina foi consideravelmente reduzida pelo uso de insulina humana.

Inibidores da protease e lipodistrofia Os inibidores da protease usados no tratamento da doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) **(Cap. 226)** foram associados a acúmulo centrípeto de gordura (área visceral e abdominal), acúmulo de gordura na região dorsocervical, perda da gordura nas extremidades, diminuição da sensibilidade à insulina (elevações do nível de insulina em jejum e tolerância reduzida à glicose no teste de tolerância à glicose IV) e dislipidemia. Apesar de muitos elementos do aspecto físico desses indivíduos serem semelhantes a uma síndrome de Cushing, os níveis de cortisol aumentados não são responsáveis por esse aspecto. Continua sendo válida a possibilidade de que isso esteja relacionado com a infecção pelo HIV por algum mecanismo ainda não definido, pois algumas características da síndrome são observadas antes da introdução dos inibidores da protease. A terapia para a lipodistrofia relacionada com o HIV ainda não foi bem estabelecida.

419

Diabetes melito: complicações

Alvin C. Powers

As complicações relacionadas com o diabetes melito afetam muitos sistemas orgânicos e são responsáveis pela maior parte da morbidade e da mortalidade associadas à doença. De modo surpreendente, nos EUA, o diabetes melito constitui a principal causa de cegueira em adultos, insuficiência renal e amputação não traumática dos membros inferiores. As complicações relacionadas com o diabetes em geral só aparecem na segunda década de ocorrência de hiperglicemia. Como o diabetes melito (DM) tipo 2 com frequência apresenta um longo período assintomático de hiperglicemia antes do diagnóstico, muitos indivíduos com DM tipo 2 já sofreram complicações por ocasião do diagnóstico. Felizmente, muitas das complicações do diabetes podem ser evitadas ou adiadas com sua detecção precoce, com o controle agressivo da glicemia e com os esforços para minimizar os riscos de complicações.

As complicações relacionadas com o diabetes podem ser divididas em complicações vasculares e não vasculares e assemelham-se no DM tipo 1 e tipo 2 **(Quadro 419.1)**. As complicações vasculares do DM são subdivididas em microvasculares (retinopatia, neuropatia, nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana [DAC], doença arterial periférica [DAP], doença vascular cerebral). As complicações microvasculares são específicas do diabetes, enquanto as complicações macrovasculares se assemelham àquelas de indivíduos não diabéticos, porém ocorrem com maior frequência nos pacientes portadores de diabetes. As complicações não vasculares incluem gastroparesia, infecções, alterações cutâneas e perda auditiva. Ainda não foi estabelecido se o DM tipo 2 aumenta o risco de demência ou de comprometimento da função cognitiva.

QUADRO 419.1 **COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM O DIABETES**

- Microvascular
  - Doença ocular
    - Retinopatia (não proliferativa/proliferativa)
    - Edema macular
  - Neuropatia
    - Sensitiva e motora (mononeuropatia e polineuropatia)
    - Autonômica
  - Nefropatia (albuminúria e declínio da função renal)
- Macrovascular
  - Doença arterial coronariana

  - Doença arterial periférica
  - Doença vascular cerebral
- Outras
  - Gastrintestinais (gastroparesia, diarreia)
  - Geniturinárias (uropatia/disfunção sexual)
  - Dermatológicas
  - Infecciosas
  - Cataratas
  - Glaucoma
  - Queiroartropatia[a]
  - Doença periodontal
  - Perda auditiva
- Outras condições comórbidas associadas ao diabetes (sua relação com a hiperglicemia é incerta): depressão, apneia obstrutiva do sono, esteatose hepática, fratura de quadril, osteoporose (no diabetes tipo 1), comprometimento cognitivo ou demência, baixo nível de testosterona nos homens

[a] Espessamento da pele e redução da mobilidade articular.

CONTROLE GLICÊMICO E COMPLICAÇÕES

As complicações microvasculares do DM tanto tipo 1 quanto tipo 2 resultam da hiperglicemia crônica **(Fig. 419.1)**. A evidência que implica um papel causal para a hiperglicemia crônica no desenvolvimento das complicações macrovasculares é menos conclusiva. Os eventos e as taxas de mortalidade da DAC são 2 a 4 vezes maiores em pacientes com DM tipo 2 e correlacionam-se com os níveis plasmáticos de glicose em jejum e pós-prandiais, bem como com a hemoglobina A1c (HbA1c). Outros fatores, como dislipidemia e hipertensão, também desempenham papéis importantes nas complicações macrovasculares.

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) proporcionou uma prova definitiva de que a redução da hiperglicemia crônica pode prevenir muitas das complicações do DM tipo 1 **(Fig. 419.1)**. Esse ensaio clínico multicêntrico de grande porte randomizou mais de 1.400 indivíduos com DM tipo 1 para tratamento intensivo ou convencional do diabetes e avaliou de modo prospectivo o desenvolvimento de complicações relacionadas com o diabetes durante um acompanhamento médio de 6,5 anos. Os indivíduos no grupo do tratamento intensivo do diabetes receberam múltiplas administrações de insulina a cada dia (por meio de injeção ou bomba), em conjunto com extenso apoio educacional, psicológico e médico. Os indivíduos no grupo do tratamento convencional do diabetes receberam injeções de insulina duas vezes ao dia e avaliação nutricional, educacional e clínica trimestral. O objetivo do primeiro grupo consistiu em normoglicemia; o objetivo do segundo grupo foi a prevenção dos sintomas de diabetes. Os indivíduos no grupo do tratamento intensivo do diabetes obtiveram uma HbA1c substancialmente mais baixa (7,3%) do que os indivíduos no grupo do tratamento convencional do diabetes (9,1%). Após os resultados do DCCT terem sido publicados em 1993, participantes do estudo continuaram o acompanhamento no ensaio clínico Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC), que recentemente completou 30 anos de acompanhamento (DCCT + EDIC). No final da fase do DCCT, foi oferecida a terapia intensiva aos participantes do estudo nos braços tanto intensivo quanto convencional. Todavia, durante o acompanhamento subsequente de mais de 18 anos, a separação inicial observada no controle glicêmico desapareceu, e ambos os braços mantiveram um valor médio da HbA1c de 8,0%.

O DCCT demonstrou que uma melhora do controle glicêmico reduziu a retinopatia não proliferativa e a proliferativa (redução de 47%), a microalbuminúria (redução de 39%), a nefropatia clínica (redução de 54%) e a neuropatia (redução de 60%). O controle glicêmico aprimorado tornou também mais lenta a progressão das complicações diabéticas iniciais. Durante a fase do DCCT, o ganho de peso (4,6 kg) e a ocorrência de hipoglicemia grave (exigindo a assistência de outra pessoa para seu tratamento) foram mais comuns no grupo da terapia intensiva. Os benefícios da melhora no controle glicêmico ocorreram em toda a faixa de valores da HbA1c **(Fig. 419.1)**, indicando que, para qualquer nível de HbA1c, a melhora do controle glicêmico é benéfica. Os resultados do DCCT permitiram prever que os indivíduos no grupo do tratamento intensivo do diabetes poderiam ganhar 7,7 anos adicionais de visão, 5,8 anos adicionais sem doença renal em estágio terminal (DRET) e 5,6 anos sem amputações dos membros inferiores. Se todas as complicações do DM fossem combinadas, os indivíduos no grupo do tratamento intensivo do diabetes poderiam usufruir de 15,3 mais anos de vida sem complicações microvasculares ou neurológicas significativas do DM, em comparação com os indivíduos que receberam terapia padronizada. Isso equivale a um período adicional de 5,1 anos de expectativa de vida para os indivíduos no grupo do tratamento intensivo do diabetes. Os dados de acompanhamento de 30 anos no grupo do tratamento intensivo mostraram uma redução contínua da retinopatia, nefropatia e doença cardiovascular. Por exemplo, os indivíduos no grupo do tratamento intensivo tiveram uma redução de 42 a 57% nos eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio [IM] não fatal, acidente vascular encefálico ou morte em consequência de um evento cardiovascular), com um período médio de acompanhamento de 17 anos, embora seu controle glicêmico subsequente tenha sido o mesmo daqueles incluídos no grupo do tratamento convencional do diabetes de 6,5 a 17 anos. Durante a fase do EDIC, menos de 1% da coorte desenvolveu cegueira, sofreu amputação de um membro ou necessitou de diálise.

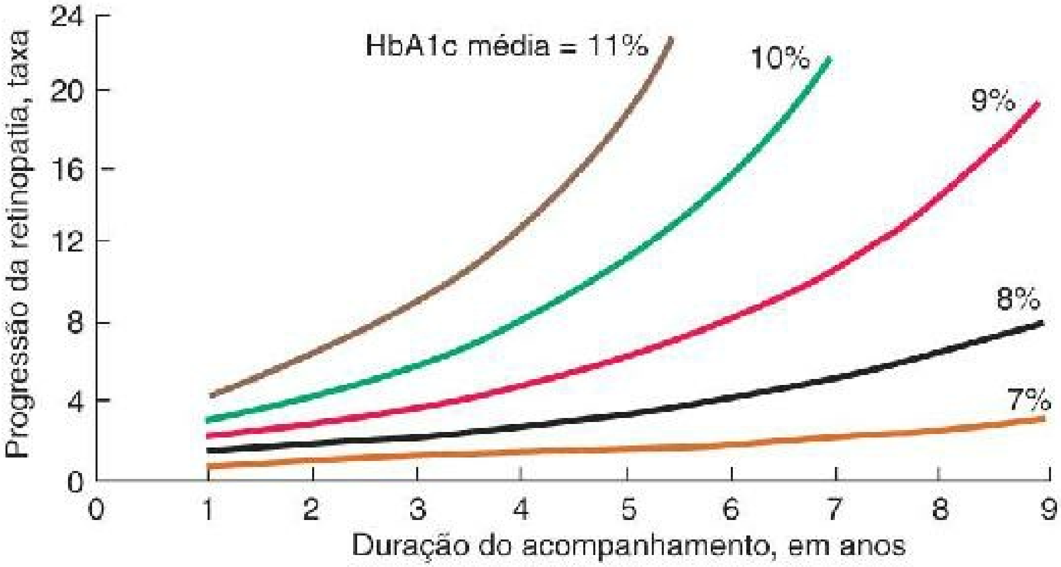

FIGURA 419.1 Relação do controle glicêmico e da duração do diabetes com a retinopatia diabética. A progressão da retinopatia nos indivíduos incluídos no Diabetes Control and Complications Trial é representada graficamente como função da duração do acompanhamento com diferentes curvas para diferentes valores da hemoglobina A1c (HbA1c). *(Adaptada de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44:968, 1995.)*

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) estudou a evolução de mais de 5.000 indivíduos com DM tipo 2 por um período superior a 10 anos. Esse estudo utilizou múltiplos esquemas terapêuticos e monitorou o efeito do controle glicêmico intensivo e do tratamento dos fatores de risco sobre o surgimento de complicações diabéticas. Os indivíduos recém-diagnosticados com DM tipo 2 foram randomizados para (1) tratamento intensivo utilizando várias combinações de insulina, uma sulfonilureia ou metformina, ou (2) terapia convencional utilizando modificação dietética e farmacoterapia com o objetivo de prevenir os sintomas. Além disso, os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente para diferentes esquemas anti-hipertensivos. Os indivíduos no braço de tratamento intensivo alcançaram uma HbA1c de 7%, em comparação com um valor de HbA1c de 7,9% no grupo do tratamento padronizado. A HbA1c demonstrou que cada redução de um ponto percentual no UKPDS foi associada a uma redução de 35% nas complicações microvasculares. Como acontecera no DCCT, havia uma relação contínua entre controle glicêmico e surgimento de complicações. A melhora do controle glicêmico também reduziu a taxa de eventos cardiovasculares no período de acompanhamento de > 10 anos.

Um dos principais achados do UKPDS foi que o controle rígido da pressão arterial reduziu acentuadamente as complicações tanto macrovasculares quanto microvasculares. De fato, os efeitos benéficos do controle da pressão arterial foram maiores que os efeitos benéficos do controle glicêmico. Uma queda da pressão arterial para metas moderadas (144/82 mmHg) reduziu o risco de morte relacionada com o DM, acidente vascular encefálico, parâmetros de avaliação microvasculares, retinopatia e insuficiência cardíaca (reduções do risco entre 32 e 56%).

Reduções semelhantes nos riscos de retinopatia e de nefropatia foram observadas também em um pequeno ensaio de japoneses magros com DM tipo 2 randomizados para um controle glicêmico intensivo ou para a terapia padronizada com insulina (estudo Kumamoto). Esses resultados demonstram a eficácia do controle glicêmico aprimorado em indivíduos de diferentes etnias e, presumivelmente, uma etiologia diferente do DM (i.e., fenotipicamente diferente daquela do DCCT e do UKPDS). Os ensaios clínicos Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) e Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) também constataram que a melhora do controle glicêmico reduziu as complicações microvasculares.

Por conseguinte, esses ensaios clínicos de grande porte do DM tipo 1 e tipo 2 indicam que a hiperglicemia crônica desempenha um papel causal na patogênese das complicações microvasculares diabéticas. Em ambos os estudos DCCT e UKPDS, houve redução dos eventos cardiovasculares durante o acompanhamento de > 10 anos, embora a melhora do controle glicêmico não tenha sido mantida. O impacto positivo de um período de melhor controle glicêmico sobre a evolução posterior da doença foi denominado *efeito de legado* ou *memória metabólica.*

Um resumo das características das complicações relacionadas com o diabetes inclui as seguintes: (1) a duração e o grau da hiperglicemia correlacionam-se com as complicações; (2) o controle glicêmico intensivo é benéfico em todas as formas de DM; (3) o controle da pressão arterial é de importância crítica, em particular no DM tipo 2; (4) a sobrevida de pacientes com DM tipo 1 está melhorando, e as complicações relacionadas com o diabetes estão diminuindo e (5) nem todos os indivíduos com diabetes desenvolvem complicações relacionadas com essa doença. Outros fatores que ainda não estão totalmente definidos parecem modular o desenvolvimento das complicações. Por exemplo, não obstante o DM de longa duração, alguns indivíduos nunca desenvolvem nefropatia nem retinopatia. Muitos desses pacientes apresentam um controle glicêmico indistinguível daqueles que desenvolvem complicações microvasculares, sugerindo uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento de determinadas complicações.

MECANISMOS DAS COMPLICAÇÕES

A hiperglicemia crônica é um fator etiológico importante responsável pelas complicações do DM, porém o mecanismo pelo qual ela induz uma disfunção celular e orgânica tão diversificada é desconhecido. Uma hipótese emergente sustenta que a hiperglicemia leva a alterações epigenéticas **(Cap. 82)** que influenciam a expressão gênica nas células afetadas. Por exemplo, isso pode explicar o efeito de legado ou a memória metabólica mencionados anteriormente.

Quatro teorias, que não se excluem mutuamente, sobre o mecanismo pelo qual a hiperglicemia pode levar às complicações crônicas do DM incluem as seguintes vias. (1) O aumento da glicose intracelular leva à formação de produtos finais da glicosilação avançada, que se ligam a um receptor de superfície celular por meio da glicosilação não enzimática de proteínas intracelulares e extracelulares, resultando em ligação cruzada das proteínas, aterosclerose acelerada, disfunção glomerular, disfunção endotelial e alteração da composição da matriz extracelular. (2) A hiperglicemia aumenta o metabolismo da glicose pela via do sorbitol relacionada com a enzima aldose-redutase. Entretanto, essa teoria foi testada nos seres humanos usando inibidores da aldose-redutase, porém não foram demonstrados quaisquer efeitos benéficos. (3) A hiperglicemia aumenta a formação de diacilglicerol, resultando em ativação da proteína-quinase C, que altera a transcrição dos genes para fibronectina, colágeno tipo IV, proteínas contráteis e proteínas da matriz extracelular nas células endoteliais e nos neurônios. (4) A hiperglicemia aumenta o fluxo pela via da hexosamina, que gera frutose-6-fosfato, um substrato para a glicosilação de ligação O e a produção de proteoglicana, resultando em alteração da função da glicosilação das proteínas, como a óxido nítrico-sintase endotelial, ou por mudanças na expressão gênica do fator de crescimento transformador β (TGF-β, de *transforming growth factor* β) ou do inibidor do ativador do plasminogênio 1.

Os fatores de crescimento podem desempenhar um importante papel em algumas complicações relacionadas com o diabetes, e sua produção é aumentada pela maioria dessas vias propostas. O fator de crescimento do endotélio vascular A (VEGF-A, de *vascular endothelial growth factor A*) aumenta localmente na retinopatia proliferativa diabética e diminui após a fotocoagulação a *laser*. O TGF-β aumenta na nefropatia diabética e estimula a produção de colágeno pela membrana basal e de fibronectina pelas células mesangiais. Um possível mecanismo unificador é que a hiperglicemia induz uma maior produção de espécies reativas do oxigênio ou de superóxido nas mitocôndrias; esses compostos podem ativar todas as quatro vias descritas anteriormente. Apesar de a hiperglicemia funcionar como o desencadeante inicial para as complicações do diabetes, ainda não foi esclarecido se os mesmos processos fisiopatológicos operam em todas as complicações ou se algumas vias predominam em certos órgãos.

COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DO DIABETES MELITO

O DM é a principal causa de cegueira entre os 20 e 74 anos nos EUA. A gravidade desse problema é realçada pelo achado de que os indivíduos com DM têm uma probabilidade 25 vezes maior de se tornarem legalmente cegos que os indivíduos sem DM. A perda grave da visão resulta principalmente da retinopatia diabética progressiva e do edema macular clinicamente significativo. A retinopatia diabética é classificada em dois estágios: não proliferativa e proliferativa. A retinopatia diabética não proliferativa em geral aparece no final da primeira década ou no início da segunda década da doença e se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, exsudatos hemorrágicos e exsudatos algodonosos **(Fig. 419.2)**. Uma ligeira retinopatia não proliferativa progride para uma doença mais extensa, caracterizada por mudanças no calibre dos vasos venosos, anormalidades microvasculares intrarretinianas e um maior número de microaneurismas e de hemorragias. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na retinopatia não proliferativa incluem desaparecimento dos pericitos retinianos, aumento da permeabilidade vascular retiniana, alterações no fluxo sanguíneo retiniano e microvasculatura retiniana anormal, que resultam em isquemia retiniana. Um novo conceito sustenta que a patologia envolve processos inflamatórios na unidade neurovascular da retina, que consiste em neurônios, glia, astrócitos, células de Müller e vascularização especializada.

O aparecimento da neovascularização em resposta à hipoxemia retiniana constitui o elemento mais característico da retinopatia diabética proliferativa **(Fig. 419.2)**. Esses vasos recém-formados aparecem nas proximidades do nervo óptico e/ou da mácula e sofrem ruptura facilmente, dando origem a hemorragia do vítreo, fibrose e, finalmente, descolamento da retina. Nem todos os indivíduos com retinopatia não proliferativa desenvolvem uma retinopatia proliferativa, porém quanto mais grave for a doença não proliferativa, maior será a probabilidade de evolução para uma retinopatia proliferativa em cinco anos. Isso cria uma importante oportunidade para a identificação e o tratamento precoces da retinopatia diabética. Pode ocorrer edema macular clinicamente significativo na presença de retinopatia não proliferativa ou proliferativa. A angiografia com fluoresceína e a tomografia de coerência óptica são úteis para detectar o edema macular, o qual está associado a uma probabilidade de 25% de perda visual moderada no decorrer dos próximos três anos. A duração do DM e o grau de controle glicêmico constituem preditores mais adequados do desenvolvimento da retinopatia; a hipertensão e a nefropatia também representam fatores de risco. A retinopatia não proliferativa é observada em muitos indivíduos que sofrem de DM por > 20 anos. Apesar de existir uma suscetibilidade genética para a retinopatia, ela confere menos influência que a duração do DM ou o grau de controle glicêmico.

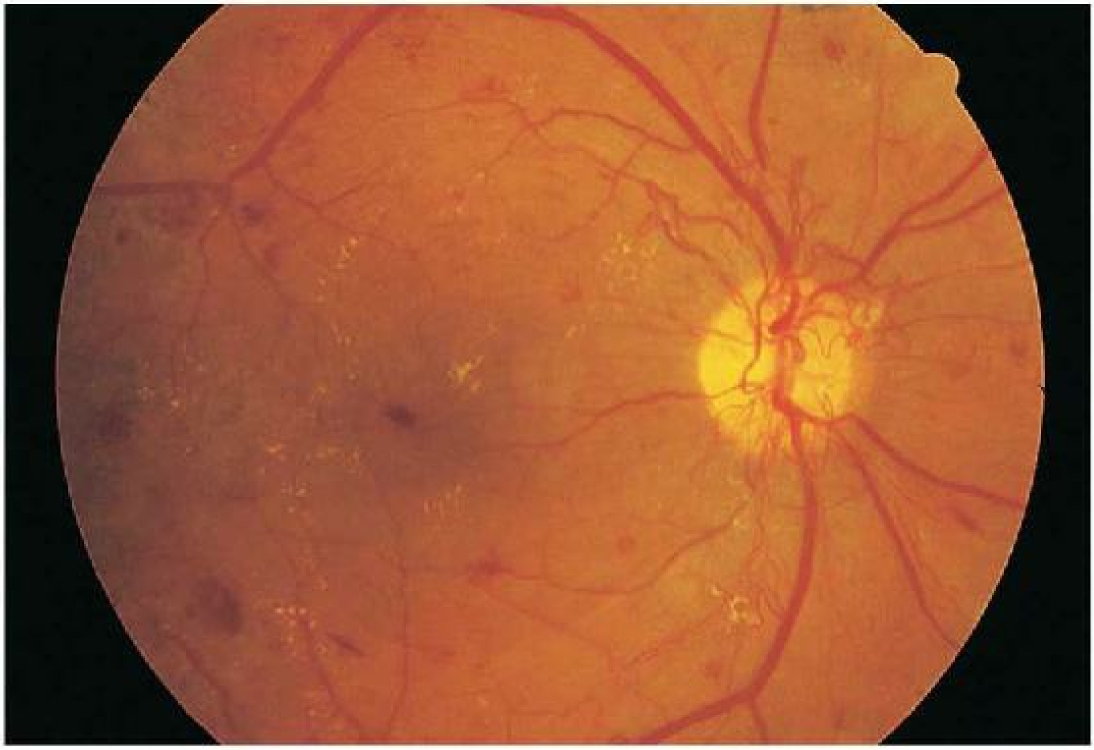

FIGURA 419.2 **A retinopatia diabética resulta em hemorragias dispersas, exsudatos amarelados e neovascularização.** Este paciente tem vasos neovasculares que proliferam a partir do disco óptico, tornando necessária uma fotocoagulação a *laser* panretiniana urgente.

TRATAMENTO RETINOPATIA DIABÉTICA

A terapia mais efetiva para a retinopatia diabética é a prevenção. O controle glicêmico intensivo e da pressão arterial retardarão o surgimento ou tornarão mais lenta a progressão da retinopatia nos indivíduos com DM tanto tipo 1 quanto tipo 2. Paradoxalmente, durante os primeiros 6 a 12 meses de controle glicêmico melhorado, a retinopatia diabética já estabelecida pode evidenciar uma piora transitória. Felizmente, essa progressão é temporária e, em longo prazo, o controle glicêmico melhorado está associado a menos retinopatia diabética. Os pacientes com retinopatia conhecida podem ser candidatos à fotocoagulação a laser profilática quando for iniciada a terapia intensiva. Quando já está presente uma retinopatia avançada, o controle glicêmico aprimorado confere menos benefício, apesar de a assistência oftalmológica adequada poder prevenir a maioria dos casos de cegueira.

Exames oculares abrangentes e regulares são essenciais para todos os indivíduos com DM **(ver Quadro 418.1)**. A maior parte da doença ocular diabética pode ser tratada com sucesso se for detectada precocemente. Os exames oculares de rotina sem dilatação realizados pelo médico de assistência primária ou pelo especialista em diabetes são inadequados para a identificação da doença ocular diabética, que requer um oftalmologista para o tratamento ótimo desses distúrbios. A fotocoagulação a *laser* é muito bem-sucedida na preservação da visão. A retinopatia proliferativa em geral é tratada com fotocoagulação a *laser* panretiniana, enquanto o edema macular é tratado com fotocoagulação a *laser* focal e terapia com antifator de crescimento endotelial vascular (injeção ocular). A terapia com ácido acetilsalicílico (650 mg/dia) não parece influenciar a história natural da retinopatia diabética.

COMPLICAÇÕES RENAIS DO DIABETES MELITO

A nefropatia diabética constitui a principal causa de doença renal crônica (DRC), DRET e DRC exigindo terapia substitutiva renal. Além disso, o prognóstico dos pacientes diabéticos em diálise é desfavorável, com sobrevida comparável à de muitos tipos de câncer. A albuminúria em indivíduos com DM está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular. Os indivíduos com nefropatia diabética costumam sofrer de retinopatia diabética.

Como outras complicações microvasculares, a patogênese da nefropatia diabética está relacionada com a hiperglicemia crônica. Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia crônica resulta em nefropatia diabética, embora não estejam totalmente definidos, envolvem os efeitos de fatores solúveis (fatores de crescimento, angiotensina II, endotelina, produtos finais da glicosilação avançada [AGEs, de *advanced glycation end products*]), alterações hemodinâmicas da microcirculação renal (hiperfiltração ou hiperperfusão glomerulares, aumento da pressão capilar glomerular) e alterações estruturais no glomérulo (aumento da matriz extracelular, espessamento da membrana basal, expansão mesangial, fibrose). Alguns desses efeitos podem ser mediados pelos receptores da angiotensina II. O tabagismo acelera o declínio na função renal. Tendo em vista que apenas 20 a 40% dos pacientes com diabetes desenvolvem nefropatia diabética, outros fatores de suscetibilidade genéticos ou ambientais ainda não foram identificados. Os fatores de risco conhecidos incluem raça e história familiar de nefropatia diabética. A nefropatia diabética e a DRET secundárias em consequência do DM desenvolvem-se mais comumente em afrodescendentes, norte-americanos nativos e hispânicos com diabetes.

A história natural da nefropatia diabética caracteriza-se por uma sequência razoavelmente previsível de eventos que foi inicialmente definida para os indivíduos com DM tipo 1, mas que parece ser semelhante no DM tipo 2 **(Fig. 419.3)**. A hiperperfusão glomerular e a hipertrofia renal ocorrem nos primeiros anos após o início do DM e estão associadas a um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG). Durante os cinco primeiros anos de DM, o espessamento da membrana basal glomerular, a hipertrofia glomerular e a expansão do volume mesangial ocorrem quando a TFG retorna ao normal. Depois de 5 a 10 anos de DM tipo 1, muitos indivíduos começam a excretar pequenas quantidades de albumina na urina. A American Diabetes Association (ADA) sugeriu recentemente que os termos previamente empregados para se referir a um aumento da proteína urinária (microalbuminúria, definida como a presença de 30-299 mg/dia em uma coleta de 24 h ou 30-299 µg/mg de creatinina em uma amostra de urina, ou macroalbuminúria, definida como > 300 mg/24 horas) sejam substituídos pelas expressões "albuminúria persistente (30-299 mg/24 horas)" e "albuminúria persistente (≥ 300 mg/24 horas)" para refletir melhor a natureza contínua da excreção de albumina na urina como fator de risco para a nefropatia e a doença cardiovascular (DCV). Este capítulo utiliza os termos *microalbuminúria* e *macroalbuminúria.* Embora o aparecimento de microalbuminúria no DM tipo 1 seja um importante fator de risco para a progressão para a macroalbuminúria, apenas cerca de 50% dos indivíduos evoluem para a macroalbuminúria no decorrer dos próximos 10 anos. Em alguns indivíduos com diabetes tipo 1 e microalbuminúria de curta duração, a microalbuminúria regride. A microalbuminúria também constitui um fator de risco para a DCV. Após a ocorrência de macroalbuminúria, observa-se um declínio constante na TFG, e cerca de 50% dos indivíduos serão acometidos por DRET em 7 a 10 anos. Uma vez instalada a macroalbuminúria, a pressão arterial sobe ligeiramente e as alterações patológicas provavelmente serão irreversíveis.

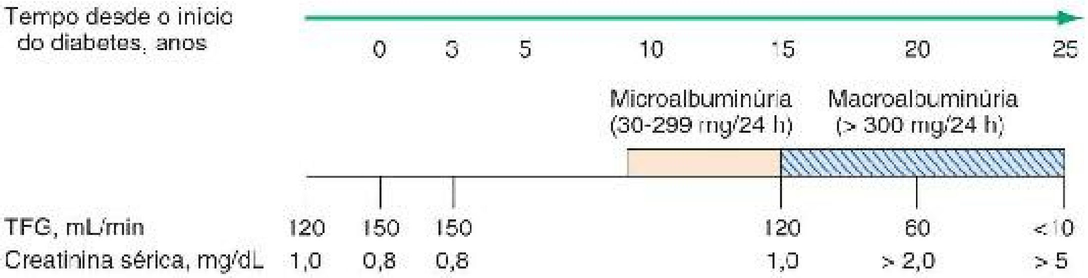
Tempo desde o início do diabetes, anos
0
3
5
10
15
20
25
Microalbuminúria (30-299 mg/24 h)
Macroalbuminúria (> 300 mg/24 h)
TFG, mL/min
120
150
150
120
60
< 10
Creatinina sérica, mg/dL
1,0
0,8
0,8
1,0
> 2,0
> 5

FIGURA 419.3 Evolução temporal do desenvolvimento da nefropatia diabética. A figura mostra a relação do tempo transcorrido desde o início do diabetes, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível sérico de creatinina. *(Adaptada de RA DeFranzo, in Therapy for Diabetes Melito and Related Disorders, 3rd ed. American Diabetes, Alexandria, VA, 1998.)*

A nefropatia que se instala no DM tipo 2 difere daquela do DM tipo 1 nos seguintes aspectos: (1) a microalbuminúria ou a macroalbuminúria podem estar presentes por ocasião do diagnóstico de DM tipo 2, refletindo seu longo período assintomático; (2) a hipertensão acompanha mais comumente a microalbuminúria ou a macroalbuminúria no DM tipo 2 e (3) a microalbuminúria pode ser menos preditiva de nefropatia diabética e de probabilidade de progressão para a macroalbuminúria no DM tipo 2, devido, em grande parte, à mortalidade cardiovascular aumentada nessa população. Finalmente, deve ser assinalado que a albuminúria no DM tipo 2 pode ser secundária a fatores que não estão relacionados com o DM, como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença da próstata ou infecção.

Como parte dos cuidados abrangentes do diabetes **(Cap. 418)**, a albuminúria deve ser detectada em um estágio inicial, quando terapias efetivas podem ser instituídas. Como alguns indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 apresentam um declínio da TFG na ausência de albuminúria, deve-se efetuar também a determinação anual dos níveis séricos de creatinina para estimar a TFG. A determinação anual da microalbuminúria (razão entre albumina e creatinina em uma amostra de urina) é recomendada para indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 **(Fig. 419.4)**. A medição da proteína urinária em um exame de urina de rotina não detecta esses baixos níveis de excreção de albumina. A triagem para microalbuminúria deve começar cinco anos após o início do DM tipo 1, assim como ao ser feito o diagnóstico de DM tipo 2.

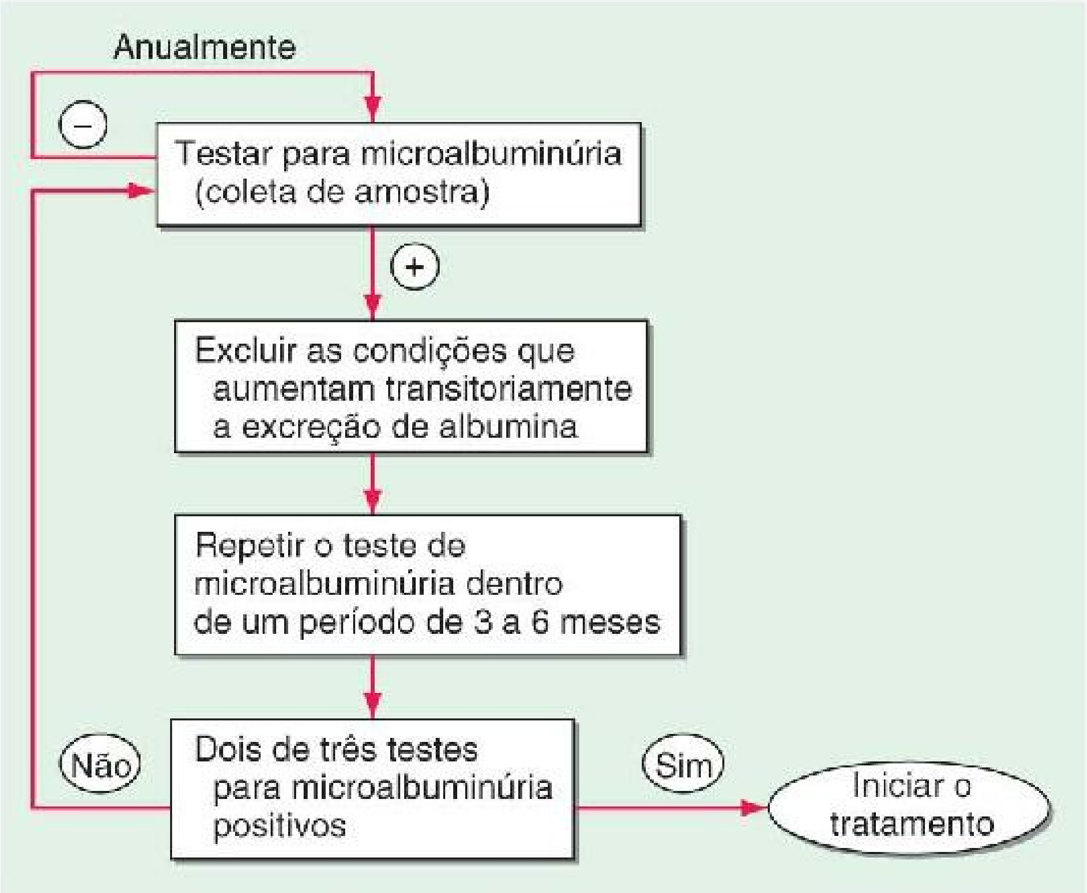
Anualmente
−
Testar para microalbuminúria (coleta de amostra)
+
Excluir as condições que aumentam transitoriamente a excreção de albumina
Repetir o teste de microalbuminúria dentro de um período de 3 a 6 meses
Não
Dois de três testes para microalbuminúria positivos
Sim
Iniciar o tratamento

FIGURA 419.4 A triagem para microalbuminúria deve ser realizada em pacientes com diabetes tipo 1 durante ≥ 5 anos, em pacientes com diabetes tipo 2 e durante a gestação. As condições não relacionadas ao diabetes passíveis de aumentar a microalbuminúria incluem infecção do trato urinário, hematúria, insuficiência cardíaca, doença febril, hiperglicemia grave, hipertensão grave e exercício vigoroso. *(Adaptada de RA DeFranzo, in Therapy for Diabetes Melito and Related Disorders, 3rd ed. American Diabetes, Alexandria, VA, 1998.)*

A acidose tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninêmico) pode ocorrer no DM tipo 1 ou 2. Esses indivíduos desenvolvem uma propensão à hiperpotassemia e acidemia, que podem ser exacerbadas por medicamentos (em particular inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA], bloqueadores dos receptores de angiotensina [BRAs] e espironolactona). Os pacientes com DM estão predispostos à nefrotoxicidade induzida por contrastes radiográficos. Os fatores de risco para a nefrotoxicidade induzida por contrastes radiográficos são representados por nefropatia preexistente e depleção volêmica. Os indivíduos com DM submetidos a procedimentos radiográficos com um corante de contraste devem ser bem hidratados antes e após a exposição ao contraste, e a creatinina sérica deve ser monitorada por 24 a 48 horas após o procedimento. A metformina deve ser suspensa, quando indicado.

TRATAMENTO NEFROPATIA DIABÉTICA

A terapia ideal para nefropatia diabética consiste em prevenção por meio de controle da glicemia (o **Cap. 418** descreve as metas glicêmicas e as abordagens). As intervenções efetivas para reduzir a velocidade da progressão da albuminúria incluem: (1) melhora do controle glicêmico, (2) controle estrito da pressão arterial e (2) administração de um inibidor da ECA ou BRA. A dislipidemia também deve ser tratada.

O controle glicêmico melhorado reduz o ritmo com que a microalbuminúria aparece e progride no DM tipo 1 e 2. Entretanto, quando ocorre macroalbuminúria, não está bem definido se a melhora do controle glicêmico irá reduzir a velocidade de progressão da doença renal. Durante a fase posterior de declínio da função renal, as demandas de insulina podem cair, pois o rim é um local de degradação da insulina. À medida que a TFG diminui com a nefropatia progressiva, o uso e a dose dos agentes que reduzem a glicose devem ser reavaliados **(ver Quadro 418.5)**. Alguns desses medicamentos (sulfonilureias e metformina) estão contraindicados na insuficiência renal avançada.

Muitos indivíduos com DM tipo 1 ou 2 desenvolvem hipertensão. Numerosos estudos do DM tanto tipo 1 quanto tipo 2 demonstram a eficácia do controle rígido da pressão arterial no sentido de reduzir a excreção de albumina e de tornar mais lento o declínio da função renal. A pressão arterial deve ser mantida em < 140/90 mmHg nos indivíduos diabéticos.

Tanto os inibidores da ECA quanto os BRAs devem ser usados para reduzir a albuminúria e o declínio associado da TFG que acompanha em indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2 (ver “Hipertensão”, adiante). Apesar de estarem faltando comparações diretas dos inibidores da ECA e dos BRAs, a maioria dos especialistas acredita que as duas classes de fármacos são equivalentes no paciente com diabetes. Os BRAs podem ser usados como uma alternativa nos pacientes que desenvolvem tosse ou angioedema associados aos inibidores da ECA. Depois de 2 a 3 meses de terapia em pacientes com microalbuminúria, a dose do fármaco é aumentada até alcançar a dose máxima tolerada. Estudos recentes não mostraram qualquer benefício de uma intervenção antes do início da microalbuminúria. A combinação de um inibidor da ECA e BRAs não é recomendada e parece ser prejudicial. Se o uso de inibidores da ECA ou de BRAs não for possível, ou se a pressão arterial não for controlada, devem-se usar então diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio (da classe não di-hidropiridina) ou β-bloqueadores. Esses efeitos benéficos são mediados pela redução da pressão intraglomerular e pela inibição dos efeitos esclerosantes mediados pela angiotensina, em parte devido à inibição das vias mediadas pelo TGF-β.

A ADA não sugere uma restrição do aporte de proteínas em indivíduos diabéticos com albuminúria, visto que os estudos conduzidos não demonstraram qualquer benefício.

Deve-se considerar uma consulta com nefrologista quando a albuminúria aparece, e novamente quando a TFG estimada é de < 60 mL/minuto por 1,743 m^2. Em comparação com o que ocorre nos indivíduos que não são diabéticos, a hemodiálise nos pacientes com DM está associada a complicações mais frequentes, tais como hipotensão (decorrente de neuropatia autonômica ou da perda da taquicardia reflexa), um acesso vascular mais difícil e uma progressão acelerada da retinopatia. As complicações da aterosclerose constituem a principal causa de morte em indivíduos diabéticos com nefropatia, e a hiperlipidemia deve ser tratada de modo agressivo. O transplante renal proveniente de um doador vivo aparentado constitui a terapia preferida, mas torna necessária a imunossupressão crônica. O transplante combinado de pâncreas-rim oferece a promessa de normoglicemia e de liberdade da diálise.

NEUROPATIA E DIABETES MELITO

A neuropatia diabética ocorre em cerca de 50% dos indivíduos com DM tipo 1 e tipo 2 de longa duração. Pode manifestar-se como polineuropatia, mononeuropatia e/ou neuropatia autonômica. Como acontece com outras complicações do DM, o surgimento de neuropatia correlaciona-se com a duração do diabetes e o controle glicêmico. Outros fatores de risco incluem índice de massa corporal (IMC) (quanto maior o IMC, maior o risco de neuropatia) e tabagismo. A presença de DCV, de níveis elevados de triglicerídeos e de hipertensão também está associada à neuropatia periférica diabética. As fibras nervosas tanto mielinizadas quanto não mielinizadas são perdidas. Como as manifestações clínicas da neuropatia diabética se assemelham àquelas de outras neuropatias, o diagnóstico de neuropatia diabética só deve ser estabelecido após se descartar a possibilidade de outras etiologias (**Cap. 459**).

Polineuropatia/mononeuropatia A forma mais comum de neuropatia diabética é a polineuropatia simétrica distal. Manifesta-se com mais frequência com perda sensorial distal e dor, porém até 50% dos pacientes não exibem sintomas de neuropatia. Hiperestesia, parestesia e disestesia também podem ocorrer. Qualquer combinação desses sintomas pode se instalar à medida que a neuropatia progride. Os sintomas podem incluir uma sensação de dormência, formigamento, dureza ou queimação que começa nos pés e se propaga proximalmente. A dor neuropática manifesta-se em alguns desses indivíduos, sendo precedida ocasionalmente por uma melhora do controle glicêmico. A dor costuma acometer as extremidades inferiores, em geral manifesta-se em repouso e piora de noite. Foi descrita uma forma tanto aguda (com duração inferior a 12 meses) quanto crônica de neuropatia diabética com dor. A forma aguda está algumas vezes relacionada com o tratamento, ocorrendo no contexto da melhora do controle glicêmico. À medida que a neuropatia diabética progride, a dor diminui e eventualmente desaparece, porém o déficit sensorial nos membros inferiores persiste. O exame físico revela perda sensorial, perda dos reflexos tendíneos profundos do tornozelo e sentido de posição anormal.

A polirradiculopatia diabética é uma síndrome caracterizada por dor intensa e incapacitante na distribuição de uma ou mais raízes nervosas. Pode ser acompanhada por fraqueza motora. A radiculopatia intercostal ou troncular causa dor sobre o tórax ou o abdome. O acometimento do plexo lombar ou do nervo femoral pode acarretar dor intensa na coxa ou no quadril e pode estar associado a uma fraqueza muscular nos flexores ou nos extensores do quadril (amiotrofia diabética). Felizmente, em geral as polirradiculopatias diabéticas são autolimitadas e regridem no decorrer de 6 a 12 meses.

A mononeuropatia (disfunção de nervos cranianos ou periféricos isolados) é menos comum que a polineuropatia no DM e se manifesta com dor e fraqueza motora na distribuição de um único nervo. Podem ocorrer mononeuropatias em locais de encarceramento, como o túnel do carpo, ou podem ser não compressivas. Foi sugerida uma etiologia vascular para as mononeuropatias não compressivas, porém a patogênese não é conhecida. O acometimento do terceiro nervo craniano é mais comum e será prenunciado por diplopia. O exame físico revela ptose e oftalmoplegia com constrição pupilar normal à luz. Algumas vezes, são afetados outros nervos cranianos, como IV, VI ou VII (paralisia de Bell). As mononeuropatias periféricas ou o acometimento simultâneo de mais de um único nervo (mononeuropatia múltipla) também pode ocorrer.

Neuropatia autonômica Os indivíduos com DM tipo 1 ou 2 de longa duração podem desenvolver sinais de disfunção autonômica com acometimento dos sistemas colinérgico, noradrenérgico e peptidérgico (peptídeos como polipeptídeo pancreático, substância P, etc.). A neuropatia autonômica relacionada com o DM pode acometer múltiplos sistemas, incluindo os sistemas cardiovascular, gastrintestinal, geniturinário, sudomotor e metabólico. As neuropatias autonômicas que afetam o sistema cardiovascular induzem uma taquicardia em repouso e hipotensão ortostática. Os relatos de morte súbita também foram atribuídos a neuropatia autonômica. A gastroparesia e as anormalidades do esvaziamento vesical são causadas com frequência pela neuropatia autonômica observada no DM (abordada adiante). A hiperidrose das extremidades superiores e a anidrose das extremidades inferiores resultam da disfunção do sistema nervoso simpático. A anidrose dos pés pode promover pele seca com rachaduras, com maior risco de úlceras do pé. A neuropatia autonômica pode reduzir a liberação dos hormônios contrarreguladores (em particular as catecolaminas), resultando em incapacidade de perceber adequadamente a hipoglicemia (ausência de percepção da hipoglicemia; **Cap. 420**), submetendo, assim, o paciente ao risco de hipoglicemia grave e complicando os esforços envidados para melhorar o controle glicêmico.

TRATAMENTO NEUROPATIA DIABÉTICA

O tratamento da neuropatia diabética é pouco satisfatório. A melhora do controle glicêmico deve ser tentada agressivamente e com isso ocorrerá a melhora da condução nervosa, porém pode não se observar necessariamente uma melhora nos sintomas da neuropatia diabética. Os esforços envidados para melhorar o controle glicêmico no diabetes de longa duração podem ser complicados pela neuropatia autonômica e pela ausência de percepção da hipoglicemia. Os fatores de risco para neuropatia, como hipertensão e hipertrigliceridemia, devem ser tratados. A conduta que consiste em evitar as neurotoxinas (álcool) e o tabagismo, a suplementação com vitaminas para possíveis deficiências (vitamina B_{12}, folato; **Cap. 96e**) e o tratamento sintomático constituem a base da terapia. A perda de sensibilidade nos pés impõe ao paciente um alto risco de ulceração e de suas sequelas; consequentemente, a prevenção desses problemas é de primordial importância. Os pacientes com sinais ou sintomas de neuropatia devem examinar os pés diariamente e tomar precauções (calçados) destinadas a prevenir a formação de calosidades ou ulcerações. Se houver deformidades nos pés, deve haver a participação de um podiatra.

A neuropatia diabética crônica dolorosa é difícil de tratar, mas pode responder a duloxetina, amitriptilina, gabapentina, valproato, pregabalina ou opioides. Dois agentes, a duloxetina e a pregabalina, foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a dor associada à neuropatia diabética, porém não existe qualquer tratamento satisfatório. Não se dispõe de qualquer comparação direta dos fármacos, e é razoável mudar para outros agentes quando não há qualquer resposta ou quando surgem efeitos colaterais. O encaminhamento para um centro especializado no controle da dor poderá ser necessário. Sabendo-se que a dor da neuropatia diabética aguda pode regredir com o passar do tempo, as medicações poderão ser suspensas quando ocorrer um dano neuronal progressivo devido ao DM.

A terapia da hipotensão ortostática secundária à neuropatia autonômica também é desafiadora. Uma ampla variedade de agentes comporta um sucesso limitado (fludrocortisona, midodrina, clonidina, octreotida e ioimbina), porém cada um deles possui efeitos colaterais significativos. As manobras não farmacológicas (ingestão adequada de sal, evitando-se a desidratação e os diuréticos e utilizando-se meias compressivas para os membros inferiores) podem proporcionar algum benefício.

DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL/GENITURINÁRIA

Os DMs tipo 1 e tipo 2 de longa duração podem afetar a motilidade e a função dos sistemas gastrintestinal (GI) e geniturinário. Os sintomas GIs mais proeminentes são o esvaziamento gástrico retardado (gastroparesia) e a motilidade alterada dos intestinos delgado e grosso (constipação ou diarreia). A gastroparesia pode manifestar-se com sintomas de anorexia, náuseas, vômitos, saciedade precoce e distensão abdominal. É comum a presença de complicações microvasculares (retinopatia e neuropatia). A cintilografia da medicina nuclear após a ingestão de uma refeição marcada com uma substância radioativa pode documentar o esvaziamento gástrico tardio, porém pode não evidenciar uma boa correlação com os sintomas do paciente. Estão desenvolvidos “testes respiratórios” não invasivos após a ingestão de uma refeição marcada com uma substância radioativa, porém nenhum deles foi validado ainda. A disfunção parassimpática secundária à hiperglicemia crônica é importante no surgimento da gastroparesia, porém a própria hiperglicemia também prejudica o esvaziamento gástrico. A diarreia noturna, alternando com constipação, constitui uma característica da neuropatia autonômica GI relacionada com o DM. No DM tipo 1, esses sintomas devem induzir a realização de uma avaliação para a possível presença de doença celíaca, por causa de sua maior frequência. A disfunção esofágica no DM de longa duração também pode ocorrer, mas costuma ser assintomática.

A neuropatia autonômica diabética pode resultar em disfunção geniturinária, incluindo cistopatia e disfunção sexual feminina (diminuição do desejo sexual, dispareunia, lubrificação vaginal reduzida). Os sintomas de cistopatia diabética começam com a incapacidade de perceber a bexiga cheia e a impossibilidade de realizar uma micção completa. À medida que a contratilidade vesical piora, a capacidade vesical e o volume residual pós-miccional aumentam, dando origem a sintomas de irritação urinária, menor frequência miccional, incontinência e infecções recorrentes do trato urinário. A avaliação diagnóstica inclui exames de cistometria e urodinâmicos.

A disfunção erétil e a ejaculação retrógrada são muito comuns no DM e podem constituir um dos primeiros sinais de neuropatia diabética **(Cap. 67)**. A disfunção erétil, cuja frequência aumenta com a idade do paciente e a duração do diabetes, pode ocorrer na ausência de outros sinais de neuropatia autonômica diabética.

TRATAMENTO

DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL/GENITURINÁRIA

Os tratamentos atuais para essas complicações do DM são inadequados. O controle glicêmico aprimorado deve constituir um objetivo primário, pois alguns aspectos (neuropatia, função gástrica) podem melhorar. Refeições menores e mais frequentes que sejam mais fáceis de digerir (líquidos) ou com um baixo conteúdo de gorduras e fibras podem minimizar os sintomas da gastroparesia. A metoclopramida tem sido usada; todavia, atualmente é restrita tanto nos EUA quanto na Europa e não é aconselhada para uso em longo prazo. Dispõe-se de dispositivos de estimulação elétrica gástrica, porém seu uso não está aprovado. A diarreia diabética na ausência de proliferação bacteriana é tratada de modo sintomático **(Cap. 349)**.

A cistopatia diabética deve ser tratada com micção programada e autocateterismo. Os fármacos que inibem a fosfodiesterase tipo 5 são efetivos para a disfunção erétil, porém sua eficácia nos indivíduos com DM é ligeiramente menor que na população não diabética **(Cap. 67)**. A disfunção sexual em mulheres pode ser melhorada com o uso de lubrificantes vaginais, tratamento das infecções vaginais e reposição estrogênica sistêmica ou local.

MORBIDADE E MORTALIDADE CARDIOVASCULARES

A DCV tem sua incidência aumentada em indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2. O Framingham Heart Study revelou um acentuado aumento na DAP, na DAC, no IM e na ICC (aumento do risco de 1-5 vezes) no DM. Além disso, o prognóstico para indivíduos com diabetes que apresentam DAC ou IM é pior do que para não diabéticos. É mais provável que a DAC possa acometer múltiplos vasos nos indivíduos com DM. Além da DAC, a doença vascular cerebral aumenta nos indivíduos com DM (aumento de três vezes na incidência de acidente vascular encefálico). Por conseguinte, após o controle de todos os fatores de risco cardiovasculares conhecidos, o DM tipo 2 aumenta em duas vezes a taxa de morte cardiovascular nos homens e em quatro vezes nas mulheres.

A American Heart Association (AHA) designou o DM como “equivalente de risco para DAC”, e os pacientes com DM tipo 2 sem IM prévio correm risco semelhante de eventos relacionados com as artérias coronárias, em comparação com indivíduos não diabéticos que sofreram IM prévio. Entretanto, a avaliação dos riscos cardiovasculares no DM tipo 2 deve envolver uma abordagem mais flexível. O risco cardiovascular é menor, e não equivalente, no indivíduo mais jovem com DM tipo 2 de breve duração em comparação com um indivíduo idoso com DM tipo 2 de longa duração. Por causa da prevalência extremamente alta de doença cardiovascular subjacente nos indivíduos com diabetes (em especial no DM tipo 2), a evidência de doença vascular aterosclerótica (p. ex., teste com estresse cardíaco) deve ser procurada em um indivíduo com diabetes que apresenta sintomas sugestivos de isquemia cardíaca ou doença arterial periférica ou carotídea. A triagem para DAC nos indivíduos assintomáticos com diabetes, mesmo com uma escala de fatores de risco, não é recomendada, visto que os estudos recentes não demonstraram qualquer benefício clínico. A ausência de dor torácica ("isquemia silenciosa") é comum nos indivíduos com diabetes, e deve-se considerar uma avaliação cardíaca completa antes da realização de procedimentos cirúrgicos de grande porte.

O aumento das taxas de morbidade e de mortalidade cardiovasculares parece relacionar-se com o sinergismo entre hiperglicemia e outros fatores de risco cardiovasculares. Os fatores de risco para doença macrovascular em diabéticos incluem dislipidemia, hipertensão, obesidade, atividade física reduzida e tabagismo. Outros fatores de risco mais prevalentes na população diabética incluem microalbuminúria, macroalbuminúria, elevação da creatinina sérica, função plaquetária anormal e disfunção endotelial. A possibilidade de potencial aterogênico da insulina é sugerida pelos dados obtidos em indivíduos não diabéticos, mostrando níveis séricos mais elevados de insulina (indicadores de resistência à insulina) em associação a um maior risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Todavia, o tratamento com insulina e sulfonilureias não aumentou o risco de DCV em indivíduos com DM tipo 2.

TRATAMENTO DOENÇA CARDIOVASCULAR

Em geral, o tratamento da doença coronariana não é diferente no indivíduo diabético (**Cap. 293**). Os procedimentos de revascularização para DAC, incluindo intervenções coronarianas percutâneas (ICPs) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), poderão ser menos eficazes no indivíduo diabético. As taxas de sucesso inicial das ICPs em diabéticos são semelhantes àquelas observadas na população não diabética, porém os pacientes diabéticos exibem taxas mais altas de reestenose, assim como taxas mais baixas de patência em longo prazo e de sobrevida nos estudos mais antigos.

A modificação agressiva do risco cardiovascular em todos os indivíduos com DM e controle glicêmico deve ser individualizada, conforme discutido no **Capítulo 418**. Em pacientes com DAC conhecida e DM tipo 2, deve-se considerar o uso de inibidor da

ECA (ou BRA), uma estatina e ácido acetilsalicílico. O antigo temor acerca da utilização de β-bloqueadores nos indivíduos que sofrem de diabetes não deve impedir a utilização desses agentes, pois eles beneficiam claramente os pacientes diabéticos após IM. Em pacientes com ICC, as tiazolidinedionas não devem ser usadas **(Cap. 418)**. Todavia, a metformina pode ser administrada a pacientes com ICC estável se a função renal for normal.

A terapia antiplaquetária diminui os eventos cardiovasculares em indivíduos com DM que apresentam DAC e é recomendada. As recomendações atuais da ADA incluem o uso de ácido acetilsalicílico para a prevenção primária dos eventos coronarianos em indivíduos diabéticos com risco cardiovascular de 10 anos aumentado de > 10% (pelo menos um fator de risco, como hipertensão, tabagismo, história familiar, albuminúria ou dislipidemia em homens com > 50 anos de idade ou em mulheres com > 60 anos). O ácido acetilsalicílico não é recomendado para prevenção primária em indivíduos com risco cardiovascular de 10 anos de < 10%. A dose de ácido acetilsalicílico é a mesma que aquela usada em indivíduos não diabéticos.

Fatores de risco cardiovasculares • ***DISLIPIDEMIA*** Os indivíduos com DM podem apresentar várias formas de dislipidemia **(Cap. 421)**. Devido ao risco cardiovascular aditivo da hiperglicemia e da hiperlipidemia, as anormalidades lipídicas devem ser avaliadas de modo agressivo e tratadas como parte da assistência abrangente do diabetes **(Cap. 418)**. O padrão mais comum de dislipidemia é hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*). O DM em si não aumenta os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*), porém as pequenas partículas densas de LDL encontradas no DM tipo 2 são mais aterogênicas, visto que são glicadas com mais facilidade e tornam-se suscetíveis à oxidação.

Quase todos os estudos sobre o tratamento da dislipidemia diabética foram realizados em indivíduos com DM tipo 2 por causa da maior frequência de dislipidemia nessa forma de diabetes. Os estudos intervencionistas mostraram que os efeitos benéficos da redução das LDLs com estatinas são semelhantes nas populações diabética e não diabética. Os grandes ensaios clínicos prospectivos de intervenção primária e secundária para DAC incluíram alguns indivíduos com DM tipo 2, e as análises de subgrupos constataram sistematicamente que as reduções nas LDLs reduzem os eventos cardiovasculares e a morbidade nos indivíduos com DM. Nenhum estudo prospectivo abordou questões semelhantes nos indivíduos com DM tipo 1. Como a frequência de DCV é baixa em crianças e adultos jovens com diabetes, a avaliação do risco cardiovascular deve ser incorporada nas diretrizes discutidas adiante.

Com base nas diretrizes fornecidas pela ADA, as prioridades no tratamento da dislipidemia são as seguintes: (1) reduzir o colesterol LDL, (2) elevar o colesterol HDL e (3) reduzir os triglicerídeos. A estratégia terapêutica depende do padrão das anormalidades das lipoproteínas. A terapia inicial para todas as formas de dislipidemia deve incluir alterações dietéticas, assim como as mesmas modificações no estilo de vida recomendadas na população não diabética (abandono do tabaco, controle da pressão arterial, perda de peso, aumento da atividade física). As recomendações dietéticas para os indivíduos com DM consistem em aumento da gordura monoinsaturada e carboidratos e redução das gorduras saturadas e colesterol **(Cap. 421)**. De acordo com as diretrizes da ADA, os níveis-alvo dos lipídeos em diabéticos (idade > 40 anos) sem DCV devem ser os seguintes: LDL < 2,6 mmol/L (100 mg/dL), HDL > 1 mmol/L (40 mg/dL) em homens e > 13 mmol/L (50 mg/dL) em mulheres, e triglicerídeos < 1,7 mmol/L (150 mg/dL). Nos pacientes com mais de 40 anos, a ADA recomenda o acréscimo de uma estatina, independentemente do nível das LDLs, em pacientes com DAC e naqueles sem DAC, mas que apresentam fatores de risco para DAC. As diretrizes recém-publicadas pela American College of Cardiology (ACC) e pela American Heart Association (AHA) diferem ligeiramente e recomendam que os indivíduos diabéticos de 40 a 75 anos de idade sem DAC e com LDL de 70 a 189 mg/dL recebam uma terapia de intensidade “moderada” com estatinas **(Cap. 291e)**. O aprimoramento do controle glicêmico conseguirá reduzir os triglicerídeos e exerce um efeito benéfico moderado por elevar a HDL.

Quando se sabe que o paciente apresenta DAC, a ADA recomenda uma meta das LDLs de < 18 mmol/L (70 mg/dL) como “opção” (em conformidade com a evidência de que essa meta é benéfica nos indivíduos não diabéticos com DAC; **Cap. 421**). As diretrizes do ACC/AHA não recomendam um valor específico das LDLs para a terapia com estatinas. Os inibidores da HMG-CoA-redutase são os agentes de escolha para reduzir os níveis de LDL. A terapia combinada com um inibidor da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase e um fibrato ou outro agente para redução dos lipídeos (ezetimibe, niacina) pode ser considerada, porém aumenta a possibilidade de efeitos colaterais, como miosite, e não demonstrou ser benéfica. O ácido nicotínico eleva efetivamente as HDLs e pode ser usado em pacientes com diabetes; todavia, pode agravar o controle glicêmico e aumentar a resistência à insulina; além disso, não demonstrou proporcionar um efeito adicional além da terapia com estatinas isoladamente. As resinas fixadoras de ácidos biliares não devem ser usadas na presença de hipertrigliceridemia. Em ensaios clínicos de grande porte, o uso de estatinas está associado a um discreto aumento no risco de desenvolvimento de DM tipo 2. Esse risco é maior em indivíduos com outros fatores de risco para DM tipo 2 **(Cap. 417)**. Entretanto, os benefícios cardiovasculares do uso de estatinas superam o risco levemente aumentado de diabetes.

HIPERTENSÃO A hipertensão pode acelerar outras complicações do DM, em particular DCV, nefropatia e retinopatia. Ao ter como alvo uma meta de pressão arterial de < 140/80 mmHg, a terapia deve inicialmente enfatizar modificações no estilo de vida, como perda de peso, exercício, controle do estresse e restrição de sódio. A meta da pressão arterial deve ser individualizada. Em alguns indivíduos mais jovens, o médico pode estabelecer um alvo de < 130/80 mmHg para a pressão arterial. Reconhecendo-se que em geral será necessário mais de um agente para alcançar a meta da pressão arterial, a ADA recomenda que todos os pacientes com diabetes e hipertensão devem ser tratados com um inibidor da ECA ou um BRA. Subsequentemente, os agentes que reduzem o risco cardiovascular (β-bloqueadores, diuréticos tiazídicos e bloqueadores dos canais de cálcio) devem ser incorporados nesse esquema. Os inibidores da ECA e os BRAs são provavelmente equivalentes na maioria dos pacientes com diabetes e doença renal. O potássio sérico e a função renal devem ser monitorados.

Por causa da alta prevalência de doença aterosclerótica nos indivíduos com DM tipo 2, a possibilidade de hipertensão renovascular deve ser aventada quando a pressão arterial não é prontamente controlada.

COMPLICAÇÕES NOS MEMBROS INFERIORES

O DM é a principal causa de amputação não traumática dos membros inferiores nos EUA. Úlceras e infecções no pé também constituem uma importante fonte de morbidade nos indivíduos com DM. As razões para a maior incidência desses distúrbios no DM envolvem a interação de vários fatores patogênicos: neuropatia, biomecânica anormal do pé, DAP e cicatrização deficiente de feridas. A neuropatia sensorial periférica interfere com os mecanismos protetores normais e permite ao paciente suportar traumatismos significativos ou menores, porém repetidos, que acometem o pé, na maioria das vezes sem tomarem conhecimento da lesão. A propriocepção desordenada acarreta um apoio anormal do peso ao caminhar e a subsequente formação de uma calosidade ou ulceração. A neuropatia motora e sensorial leva a uma mecânica muscular anormal do pé e a alterações estruturais do pé (dedo em martelo, deformidade em garra, cabeças dos metatarsos proeminentes, articulação de Charcot). A neuropatia autonômica resulta em anidrose e fluxo sanguíneo superficial alterado no pé, o que promove o ressecamento da pele e a formação de fissuras. A DAP e a cicatrização deficiente de feridas dificultam a resolução de pequenas rupturas na pele, permitindo-lhes que aumentem de tamanho e que se tornem infectadas.

Muitos indivíduos com DM tipo 2 desenvolvem úlcera do pé (o hálux ou as áreas metatarsofalângicas são mais comuns), e um subgrupo significativo que apresenta uma ulceração finalmente será submetido a amputação (risco de 14-24% com essa úlcera ou com ulceração subsequente). Os fatores de risco para úlceras ou amputação do pé incluem sexo masculino, diabetes com > 10 anos de duração, neuropatia periférica, estrutura anormal do pé (anormalidades ósseas, calosidades, unhas espessadas), DAP, tabagismo, história pregressa de úlcera ou de amputação, comprometimento visual e controle higiênico precário. Com frequência, as grandes calosidades são precursoras de ulcerações ou se sobrepõem a elas.

TRATAMENTO COMPLICAÇÕES NOS MEMBROS INFERIORES

A terapia ideal para úlceras e amputações do pé é a prevenção pela identificação dos pacientes de alto risco, a orientação do paciente e a adoção de medidas destinadas a prevenir a ulceração. Os pacientes de alto risco devem ser identificados durante o exame anual de rotina dos pés realizado em todos os pacientes com DM (ver "Aspectos vigentes da assistência abrangente ao diabetes", no **Cap. 418**). Se o teste do monofilamento ou um dos outros testes forem anormais, o paciente é diagnosticado com perda da sensação protetora (PSP; **Cap. 417**). O médico deve considerar a triagem para DAP assintomática em indivíduos com > 50 anos de idade que apresentam diabetes e outros fatores de risco, utilizando o índice tornozelo-branquial nos indivíduos de alto risco **(Cap. 302)**. A orientação do paciente deve enfatizar: (1) a escolha cuidadosa do calçado, (2) a inspeção diária dos pés para identificar os sinais precoces de uma adaptação inadequada do calçado ou de pequenos traumatismos, (3) a higiene diária dos pés a fim de manter a pele limpa e úmida, (4) a evitação do autotratamento das anormalidades do pé, assim como de qualquer comportamento de alto risco (p. ex., andar descalço) e (5) a consulta imediata com um profissional de assistência de saúde quando surge alguma anormalidade. Os pacientes com um alto risco de ulceração ou amputação podem ser beneficiados pela avaliação feita por um especialista em cuidados dos pés. As calosidades e as deformidades das unhas devem ser tratadas com podiatra. As intervenções orientadas para a modificação dos fatores de risco incluem calçados e dispositivos ortóticos, tratamento das calosidades, cuidados com as unhas e medidas profiláticas para reduzir o aumento da pressão sobre a pele produzido por uma estrutura óssea anormal. A atenção a outros fatores de risco para doença vascular (tabagismo, dislipidemia, hipertensão) e o controle glicêmico aprimorado também são importantes.

Apesar das medidas preventivas, a ulceração e a infecção do pé são comuns e representam um problema sério. Por causa da patogênese multifatorial das úlceras da extremidade inferior, o controle dessas lesões é multidisciplinar e, com frequência, exige especialização em ortopedia, cirurgia vascular, endocrinologia, podiatria e doenças infecciosas. A superfície plantar do pé é o local mais comum de ulceração. As úlceras podem ser principalmente neuropáticas (sem infecção concomitante) ou podem possuir uma celulite circundante ou osteomielite. A celulite sem ulceração também é frequente e deve ser tratada com antibióticos que proporcionam uma cobertura de amplo espectro, incluindo os anaeróbios (ver adiante).

A úlcera infectada é um diagnóstico clínico, pois a cultura superficial de qualquer ulceração provavelmente encontrará múltiplas espécies possíveis de bactérias. A infecção da úlcera do pé com frequência resulta de múltiplos microrganismos, sendo os cocos Gram-positivos aeróbios (estafilococos, incluindo *S. aureus* resistente à meticilina [MRSA], estreptococos do grupo A e B) os mais comuns, enquanto os bacilos Gram-negativos aeróbios e/ou anaeróbios obrigatórios aparecem como copatógenos.

A gangrena gasosa pode se desenvolver na ausência de infecção por clostrídeos. As culturas do material obtido da superfície da úlcera não são úteis; uma cultura do material obtido da base da úlcera desbridada ou da secreção purulenta ou da aspiração da ferida é a mais útil. A profundidade da ferida deve ser determinada pela inspeção e realizando-se uma sondagem com um instrumento esterilizado de ponta romba. Radiografias simples do pé devem ser obtidas para determinar a possibilidade de osteomielite nas úlceras crônicas que não responderam à terapia. A ressonância magnética (RM) constitui a modalidade mais específica, enquanto as cintilografias de medicina nuclear e os estudos com leucócitos marcados constituem alternativas. O desbridamento cirúrgico com frequência é necessário.

A osteomielite deve ser tratada preferencialmente por uma combinação de antibióticos prolongados (por via intravenosa [IV] e, a seguir, oral) e, possivelmente, pelo desbridamento do osso infectado. A possível contribuição da insuficiência vascular deve ser aventada em todos os pacientes. Os procedimentos de *bypass* arterial periférico com frequência são efetivos para promover a cicatrização das feridas e diminuir a necessidade de amputação do membro isquêmico **(Cap. 302)**.

Uma declaração de consenso da ADA identificou seis intervenções com eficácia demonstrada nas feridas do pé diabético: (1) eliminação das sobrecargas, (2) desbridamento, (3) curativos das feridas, (4) uso apropriado de antibióticos, (5) revascularização e (6) amputação limitada. A eliminação da carga consiste em evitar completamente o apoio do peso corporal sobre a úlcera, o que elimina o traumatismo mecânico que retarda a cicatrização da ferida. O repouso no leito e uma ampla variedade de dispositivos ortóticos ou de imobilizadores de contato limitam o apoio do peso corporal sobre as feridas ou os pontos de maior pressão. O desbridamento cirúrgico é importante e eficaz, porém faltam evidências para uma eficácia incontestável de outras modalidades utilizadas para a limpeza das feridas (enzimas, imersão, hidromassagem). Certos curativos, como aqueles de hidrocoloide, promovem a cicatrização das feridas por criarem um ambiente úmido e protegerem a ferida. Os agentes antissépticos devem ser evitados. Os antibióticos tópicos comportam um valor limitado. O encaminhamento para a fisioterapia, a avaliação ortótica e a reabilitação devem ser realizados após o controle da infecção.

As infecções leves ou que não ameaçam o membro podem ser tratadas com antibióticos orais direcionados predominantemente contra estafilococos sensíveis à meticilina e estreptococos (p. ex., dicloxacilina, cefalosporina, amoxicilina/clavulanato). Todavia, a crescente prevalência de MRSA com frequência exige o uso de clindamicina, doxiciclina ou sulfametoxazol-trimetoprima. O sulfametoxazol-trimetoprima proporciona uma cobertura menos confiável para estreptococos do que os β-lactâmicos, e os pacientes diabéticos podem desenvolver efeitos adversos, incluindo lesão renal aguda e hiperpotassemia. O desbridamento cirúrgico do tecido necrótico, os cuidados locais da ferida (evitando a sustentação de peso sobre a úlcera) e a vigilância rigorosa quanto à possível progressão da infecção são cruciais. As infecções mais graves exigem antibióticos IV, bem como repouso no leito e cuidados locais da ferida. O desbridamento cirúrgico urgente pode ser necessário. O controle ideal da glicemia deve constituir a meta. Os antibióticos IV devem proporcionar uma cobertura de amplo espectro dirigida contra *Staphylococcus aureus*, incluindo MRSA, estreptococos, aeróbios Gram-negativos e bactérias anaeróbias. Os esquemas antimicrobianos iniciais incluem vancomicina mais β-lactâmico/inibidor da β-lactamase ou carbapenem ou vancomicina, mais uma combinação de quinolona e metronidazol. A vancomicina pode ser substituída por daptomicina, ceftarolina ou linezolida. Se a infecção ao redor da úlcera não estiver melhorando com os antibióticos IV, estarão indicados a reavaliação da cobertura antibiótica e um novo exame da necessidade de desbridamento cirúrgico ou revascularização. Se houver melhora clínica, os antibióticos orais e os cuidados locais da ferida poderão ser continuados em bases ambulatoriais com um acompanhamento atento.

INFECÇÕES

Os indivíduos com DM apresentam infecções com maior frequência e de maior gravidade. As razões incluem anormalidades incompletamente definidas da imunidade celular e da função dos fagócitos associadas à hiperglicemia, bem como diminuição da vascularização. A hiperglicemia facilita a colonização e o crescimento de uma ampla variedade de organismos (*Candida* e outras espécies de fungos). Muitas infecções comuns são mais frequentes e mais graves na população diabética, enquanto várias infecções raras são observadas quase exclusivamente nessa população. Os exemplos dessa última categoria incluem mucormicose rinocerebral, infecções enfisematosas da vesícula biliar e do trato urinário e otite externa “maligna” ou invasiva. Esta última costuma ser secundária a uma infecção por *P. aeruginosa* nos tecidos moles ao redor do meato acústico externo, em geral começa com dor e secreção e pode progredir rapidamente para osteomielite e meningite. Essas infecções devem ser investigadas, em particular nos pacientes que apresentam hiperglicemia grave (**Cap. 418**).

A pneumonia, as infecções do trato urinário e as infecções da pele e dos tecidos moles são todas mais comuns na população diabética. Em geral, os microrganismos que causam infecções pulmonares são semelhantes àqueles encontrados na população não diabética; entretanto, microrganismos Gram-negativos, *S. aureus* e *Mycobacterium tuberculosis* são os patógenos mais frequentes. As infecções do trato urinário (tanto do trato urinário inferior quanto a pielonefrite) representam o resultado de agentes bacterianos comuns, como *Escherichia coli,* apesar de várias espécies de fungos (*Candida* e *Torulopsis glabrata*) serem observadas comumente. As complicações das infecções do trato urinário incluem pielonefrite enfisematosa e cistite enfisematosa. A bacteriúria com frequência ocorre nos indivíduos com cistopatia diabética. Observa-se um aumento da suscetibilidade à furunculose, a infecções superficiais por *Candida* e à vulvovaginite. O controle glicêmico precário é um denominador comum nos indivíduos com essas infecções. Os indivíduos diabéticos evidenciam uma maior taxa de colonização por *S. aureus* nas pregas cutâneas e nas narinas. Os diabéticos também correm maior risco de infecções pós-operatórias das feridas.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As manifestações cutâneas mais comuns do DM consistem em xerose e prurido e costumam ser aliviadas por hidratantes. A cicatrização prolongada das feridas e as ulcerações cutâneas também são complicações frequentes. A dermopatia diabética, algumas vezes designada como *pápulas pré-tibiais pigmentadas* ou “manchas diabéticas da pele”, começa como uma mácula ou pápula eritematosa que evolui em uma área de hiperpigmentação circular. Essas lesões resultam de pequenos traumatismos mecânicos na região pré-tibial e são mais comuns em homens idosos com DM. São também observadas doenças bolhosas, como doença bolhosa do diabetes (ulcerações ou erosões superficiais na região pré-tibial). A *necrobiose lipoide diabética* é um distúrbio incomum que acompanha o diabetes predominantemente em mulheres jovens. Ela em geral começa na região pré-tibial como placa eritematosa ou pápulas que aumentam gradualmente de tamanho, ficam mais escuras e desenvolvem margens irregulares, com centros atróficos e ulceração central. Com frequência são dolorosas. Ocorre vitiligo com maior frequência nos indivíduos com DM tipo 1. A *acantose nigricans* (placas hiperpigmentadas aveludadas observadas no pescoço, na axila ou nas superfícies extensoras) pode representar uma característica de acentuada resistência à insulina e do diabetes subsequente. O *granuloma anular* generalizado ou localizado (placas eritematosas nas extremidades ou no tronco) e o *escleredema* (áreas de espessamento da pele no dorso ou no pescoço em locais de infecções superficiais prévias) são mais comuns na população diabética. A *lipoatrofia* e a *lipo-hipertrofia* podem ocorrer nos locais de injeções de insulina, porém atualmente são incomuns com o uso da insulina humana.

420

Hipoglicemia

Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

A hipoglicemia é causada mais comumente por fármacos usados no tratamento do diabetes melito ou pela exposição a outras drogas, incluindo o álcool. Entretanto, vários outros distúrbios, incluindo falência de órgãos críticos, sepse e inanição, deficiências hormonais, tumores de células não β, insulinoma e cirurgia gástrica prévia, podem causar hipoglicemia **(Quadro 420.1)**. A hipoglicemia é documentada de maneira mais convincente pela *tríade de Whipple*: (1) sintomas compatíveis com hipoglicemia, (2) baixa concentração plasmática de glicose medida por um método preciso (e não com monitor de glicose) e (3) alívio desses sintomas após elevação do nível plasmático de glicose. Normalmente, o limite inferior da concentração plasmática de glicose em jejum é de cerca de 70 mg/dL (cerca de 3,9 mmol/L); todavia, ocorrem níveis mais baixos de glicose no sangue venoso em condições normais, dentro de algumas horas após uma refeição, durante a gravidez e durante um jejum prolongado (> 24 horas). A hipoglicemia pode causar morbidade significativa; se for grave e prolongada, pode ser fatal. A sua presença deve ser considerada em qualquer paciente com episódios de confusão, nível alterado de consciência ou crise convulsiva.

QUADRO 420.1 **CAUSAS DE HIPOGLICEMIA EM ADULTOS**

Indivíduo enfermo ou medicado

1. Drogas/fármacos
    - Insulina ou secretagogo da insulina
    - Álcool
    - Outras
2. Doença crítica
    - Insuficiência hepática, renal ou cardíaca
    - Sepse
    - Inanição
3. Deficiência hormonal
    - Cortisol
    - Glucagon e epinefrina (no diabetes com deficiência de insulina)
4. Tumor não de células das ilhotas

Indivíduo aparentemente bem

5. Hiperinsulinismo endógeno
    - Insulinoma
    - Distúrbios funcionais das células β (nesidioblastose)
        - Hipoglicemia pancreatogênica sem insulinoma
        - Hipoglicemia pós-derivação gástrica
    - Hipoglicemia autoimune para a insulina

Anticorpo contra a insulina
    Anticorpo contra o receptor de insulina
  Secretagogo da insulina
  Outros
6. Hipoglicemia acidental, subreptícia ou mal-intencionada

Fonte: De PE Cryer et al.: J Clin Endocrinol Metab 94:709, 2009. ©The Endocrine Society, 2009.

EQUILÍBRIO DA GLICOSE SISTÊMICA E CONTRARREGULAÇÃO DA GLICOSE

A glicose é um combustível metabólico obrigatório para o cérebro em condições fisiológicas. O cérebro é incapaz de sintetizar a glicose ou de armazenar um suprimento na forma de glicogênio por mais de alguns minutos e, por conseguinte, necessita de um suprimento contínuo de glicose a partir da circulação arterial. Quando a concentração plasmática de glicose no sangue arterial cai abaixo da faixa fisiológica, o transporte de glicose do sangue para o cérebro torna-se insuficiente para sustentar o metabolismo energético e a função do cérebro. Entretanto, mecanismos contrarreguladores redundantes da glicose normalmente impedem ou corrigem rapidamente a hipoglicemia.

As concentrações plasmáticas de glicose normalmente são mantidas dentro de uma faixa relativamente estreita – cerca de 70 a 110 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L) em jejum, com excursões transitórias mais altas depois de uma refeição –, apesar de amplas variações no suprimento exógeno de glicose a partir das refeições e na utilização da glicose endógena por parte dos músculos em atividade, por exemplo. Entre as refeições e durante o jejum, os níveis plasmáticos de glicose são mantidos pela produção endógena de glicose, pela glicogenólise hepática e pela gliconeogênese hepática (e renal) **(Fig. 420.1)**. Embora as reservas hepáticas de glicogênio em geral sejam suficientes para manter os níveis plasmáticos de glicose por cerca de 8 horas, esse período pode ser mais curto se houver aumento da demanda de oxigênio pelo exercício ou se ocorrer depleção das reservas de glicogênio por doença ou inanição.

A gliconeogênese normalmente exige baixos níveis de insulina e presença de hormônios anti-insulina (contrarreguladores), em conjunto com um suprimento coordenado de precursores do músculo e do tecido adiposo para o fígado (e os rins). O músculo fornece lactato, piruvato, alanina, glutamina e outros aminoácidos. Os triglicerídeos no tecido adiposo são degradados em ácidos graxos e glicerol, que é um precursor gliconeogênico. Os ácidos graxos proporcionam um combustível oxidativo alternativo para outros tecidos diferentes do cérebro (que necessita de glicose).

O equilíbrio sistêmico da glicose – manutenção da concentração plasmática normal de glicose – é obtido por meio de uma rede de hormônios, sinais neurais e efeitos dos substratos que regulam a produção endógena de glicose e sua utilização por tecidos além do cérebro **(Cap. 417)**. Entre os fatores reguladores, a insulina desempenha um papel dominante **(Quadro 420.2; Fig. 420.1)**. Quando os níveis plasmáticos de glicose declinam dentro da faixa fisiológica no estado de jejum, a secreção de insulina pelas células β do pâncreas diminui, aumentando, assim, a glicogenólise hepática e a gliconeogênese hepática (e renal). Os baixos níveis de insulina também reduzem a utilização da glicose nos tecidos periféricos, induzindo lipólise e proteólise, com consequente liberação de precursores gliconeogênicos. Por conseguinte, uma diminuição da secreção de insulina constitui a primeira defesa contra a hipoglicemia.

Quando os níveis plasmáticos de glicose declinam imediatamente abaixo da faixa fisiológica, ocorre liberação dos hormônios contrarreguladores da glicose (que elevam os níveis plasmáticos de glicose) **(Quadro 420.2; Fig. 420.1)**. Entre esses hormônios, o glucagon das células α do pâncreas, que estimula a glicogenólise hepática, desempenha um papel primário. O glucagon constitui a segunda defesa contra a hipoglicemia. A epinefrina adrenomedular, que estimula a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas (bem como a gliconeogênese renal), normalmente não é crítica. Todavia, torna-se essencial quando o glucagon está deficiente. A epinefrina constitui a terceira defesa contra a hipoglicemia. Quando a hipoglicemia se prolonga por mais de cerca de 4 horas, o cortisol e o hormônio do crescimento também sustentam a produção de glicose e restringem sua utilização a uma quantidade limitada (cerca de 20% em comparação com a epinefrina). Por conseguinte, o cortisol e o hormônio do crescimento não desempenham qualquer papel na defesa contra a hipoglicemia aguda.

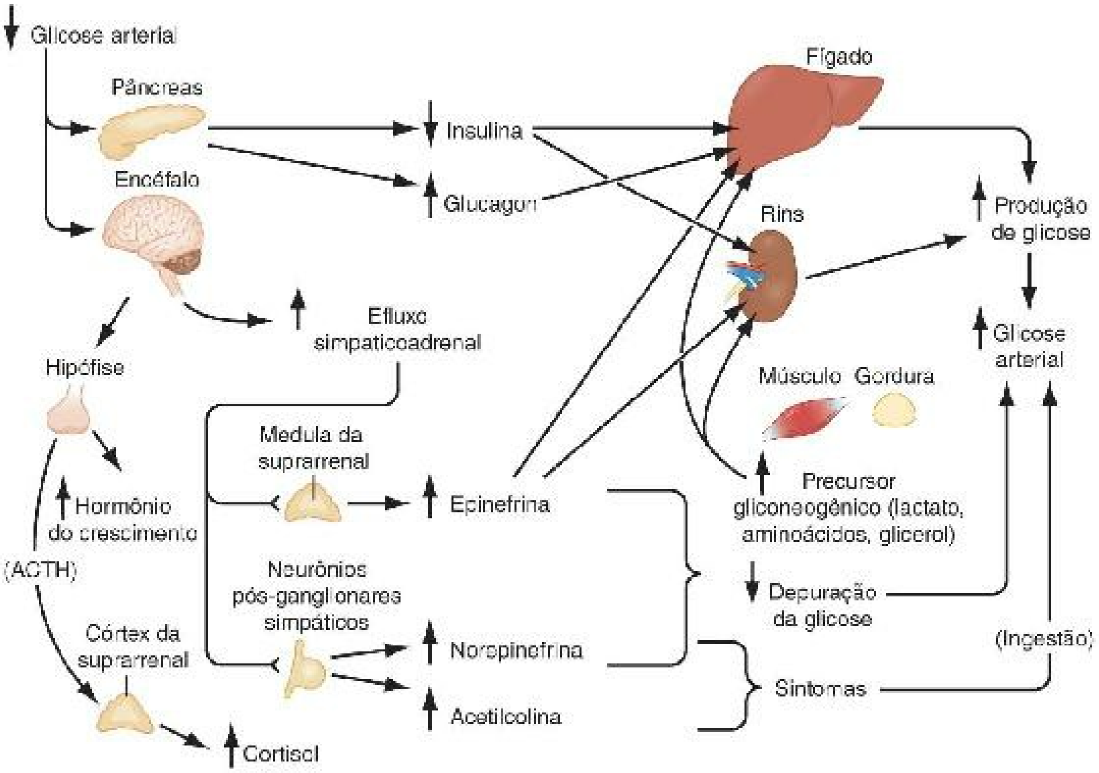
↓ Glicose arterial
Pâncreas
Encéfalo
↓ Insulina
↑ Glucagon
Fígado
Rins
↑ Produção de glicose
↑ Glicose arterial
↑ Efluxo simpaticoadrenal
Hipófise
Medula da suprarrenal
↑ Epinefrina
Músculo
Gordura
↑ Precursor gliconeogênico (lactato, aminoácidos, glicerol)
↑ Hormônio do crescimento
(ACTH)
Neurônios pós-ganglionares simpáticos
↓ Depuração da glicose
(Ingestão)
Córtex da suprarrenal
↑ Norepinefrina
↑ Acetilcolina
Sintomas
↑ Cortisol

FIGURA 420.1 Fisiologia da contrarregulação da glicose: mecanismos que normalmente impedem ou corrigem rapidamente a hipoglicemia. No diabetes com

deficiência de insulina, as respostas contrarreguladoras essenciais – supressão da insulina e aumento do glucagon – são perdidas, e a estimulação do efluxo simpaticoadrenal é atenuada. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, de *adrenocorticotropic hormone*.

À medida que os níveis plasmáticos de glicose caem ainda mais, os sintomas desencadeiam uma defesa comportamental contra a hipoglicemia, incluindo a ingestão de alimento **(Quadro 420.2; Fig. 420.1)**. Os limiares glicêmicos normais para essas respostas à diminuição das concentrações plasmáticas de glicose são mostrados no **Quadro 420.2**. Entretanto, esses limiares são dinâmicos. Eles se desviam para níveis de glicose acima do normal em indivíduos com diabetes inadequadamente controlado, que podem apresentar sintomas de hipoglicemia quando os níveis de glicose declinam para a faixa normal (*pseudo-hipoglicemia*). Por outro lado, os limiares desviam-se para níveis de glicose abaixo do normal em indivíduos com hipoglicemia recorrente; por exemplo, pacientes com diabetes tratado de modo agressivo ou com insulinoma apresentam sintomas com níveis de glicose abaixo daqueles que produzem sintomas nos indivíduos sadios.

QUADRO 420.2 RESPOSTAS FISIOLÓGICAS A CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DECRESCENTES DE GLICOSE

Resposta	Limiar glicêmico, mmol/L (mg/dL)	Efeitos fisiológicos	Papel na prevenção ou na correção da hipoglicemia (contrarregulação da glicose)
↓ Insulina	4,4-4,7 (80-85)	↑ R_a (↓ R_d)	Fator regulador primário da glicose/primeira defesa contra a hipoglicemia
↑ Glucagon	3,6-3,9 (65-70)	↑ R_a	Fator contrarregulador primário da glicose/segunda defesa contra a hipoglicemia
↑ Epinefrina	3,6-3,9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c	Terceira defesa contra a hipoglicemia, crítica quando o glucagon está deficiente
↑ Cortisol e hormônio do crescimento	3,6-3,9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c	Envolvidos na defesa contra a hipoglicemia prolongada; não essenciais
Sintomas	2,8-3,1 (50-55)	Reconhecimento da hipoglicemia	Defesa comportamental imediata contra a hipoglicemia (ingestão de alimento)
↓ Cognição	< 2,8 (< 50)	—	Compromete a defesa comportamental contra a hipoglicemia

Nota: R_a, velocidade de aparecimento da glicose, de produção da glicose pelo fígado e pelos rins; R_c, velocidade de depuração da glicose, de utilização da glicose em relação às concentrações plasmáticas de glicose por tecidos sensíveis à insulina; R_d, velocidade de desaparecimento da glicose, de utilização da glicose por tecidos sensíveis à insulina, como músculo esquelético. A R_d pelo cérebro não é alterada por insulina, glucagon, epinefrina, cortisol ou hormônio do crescimento.

Fonte: De PE Cryer, in S Melmed et al. (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. New York, Elsevier, 2012.

Manifestações clínicas As manifestações neuroglicopênicas de hipoglicemia constituem o resultado direto da privação de glicose do sistema nervoso central. Essas manifestações incluem alterações do comportamento, confusão, fadiga, crises convulsivas, perda da consciência e, se a hipoglicemia for intensa e prolongada, morte. As manifestações neurogênicas (ou autônomas) da hipoglicemia resultam da percepção das alterações fisiológicas causadas pela descarga simpaticoadrenal mediada pelo sistema nervoso central, que é desencadeada pela hipoglicemia. Incluem sintomas *adrenérgicos* (mediados, em grande parte, pela norepinefrina liberada dos neurônios pós-ganglionares simpáticos, mas talvez também pela epinefrina liberada da medula suprarrenal), como palpitações, tremor e ansiedade, bem como sintomas *colinérgicos* (mediados pela acetilcolina liberada dos neurônios pós-ganglionares simpáticos), como sudorese, fome e parestesias. Evidentemente, tratam-se de sintomas inespecíficos. Sua atribuição à hipoglicemia exige a presença de concentração plasmática baixa correspondente de glicose e a resolução dos sintomas após a elevação dos níveis de glicose (conforme delineado pela tríade de Whipple).

Os sinais comuns de hipoglicemia consistem em diaforese e palidez. A frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica estão aumentadas, porém podem não estar elevadas em um indivíduo que sofreu episódios recentes e repetidos de hipoglicemia. Com frequência, podem-se observar manifestações neuroglicopênicas. Em certas ocasiões, ocorrem déficits neurológicos focais transitórios. Os déficits neurológicos permanentes são raros.

Etiologia e fisiopatologia A hipoglicemia costuma representar o resultado do tratamento do diabetes. Por conseguinte, esse tópico é discutido antes de serem consideradas outras causas de hipoglicemia.

HIPOGLICEMIA NO DIABETES

Impacto e frequência A hipoglicemia constitui o fator limitante no controle glicêmico do diabetes melito. Em primeiro lugar, causa morbidade recorrente na maioria dos indivíduos com diabetes melito tipo 1 (DM tipo 1) e em muitos com diabetes melito tipo 2 (DM tipo 2) avançado, sendo algumas vezes fatal. Em segundo lugar, impede a manutenção da euglicemia durante a vida do paciente diabético e, portanto, a obtenção total dos benefícios vasculares bem estabelecidos do controle glicêmico. Em terceiro lugar, provoca um ciclo vicioso de hipoglicemia recorrente por meio da produção de falência autônoma associada à hipoglicemia – isto é, as síndromes clínicas de contrarregulação defeituosa da glicose e perda da percepção da hipoglicemia (ver adiante).

A hipoglicemia é um fato real na vida dos indivíduos com DM tipo 1. Esses pacientes sofrem, em média, dois episódios de hipoglicemia sintomática por semana e pelo menos um episódio de hipoglicemia grave e, pelo menos temporariamente, um episódio incapacitante a cada ano. Estima-se que 6 a 10% dos indivíduos com DM tipo

1 morram como resultado da hipoglicemia. A incidência de hipoglicemia é menor no DM tipo 2 do que no DM tipo 1. Entretanto, sua prevalência no DM tipo 2 que necessita de insulina é surpreendentemente alta. Estudos recentes que pesquisaram tratamentos com bomba de insulina ou múltiplas injeções revelaram uma prevalência da hipoglicemia que se aproxima de 70%. De fato, como os pacientes com DM tipo 2 são 10 a 20 vezes mais numerosos que os com DM tipo 1, a prevalência da hipoglicemia atualmente é maior no DM tipo 2. A insulina, uma sulfonilureia ou uma glinida podem causar hipoglicemia no DM tipo 2. A metformina, as tiazolidinedionas, os inibidores da α-glicosidase, os agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, de *glucagon-like peptide 1*) e os inibidores da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) não devem causar hipoglicemia. Todavia, esses fármacos aumentam o risco quando combinados com uma das sulfonilureias ou glinidas, ou com insulina. Notavelmente, a frequência de hipoglicemia aproxima-se daquela observada no DM tipo 1, visto que quando os indivíduos com DM tipo 2 desenvolvem deficiência de insulina absoluta e exigem tratamento mais complexo com insulina.

Fatores de risco convencionais Os fatores de risco convencionais para a hipoglicemia no diabetes são identificados com base na premissa de que o excesso relativo ou absoluto de insulina constitui o único determinante do risco. Ocorre excesso de insulina relativo ou absoluto quando (1) as doses de insulina (ou de secretagogo da insulina) são excessivas, administradas a intervalos inadequados ou do tipo incorreto; (2) o influxo de glicose exógena é reduzido (p. ex., durante um jejum noturno ou após refeições ou lanches que foram omitidos); (3) a utilização de glicose independente de insulina é aumentada (p. ex., durante o exercício); (4) a sensibilidade à insulina está aumentada (p. ex., com melhora do controle glicêmico, no meio da noite, posteriormente após o exercício ou com maior aptidão física ou perda de peso); (5) a produção de glicose endógena está reduzida (p. ex., após o consumo de álcool) e (6) ocorre redução da depuração de insulina (p. ex., na insuficiência renal). Todavia, esses fatores de risco convencionais isoladamente explicam apenas uma minoria dos episódios; outros fatores costumam estar envolvidos.

Falência autônoma associada à hipoglicemia (FAAH) Enquanto um excesso acentuado de insulina por si só pode causar hipoglicemia, a hipoglicemia iatrogênica do diabetes resulta da interação de um excesso terapêutico relativo ou absoluto de insulina e das defesas fisiológicas e comportamentais comprometidas contra o declínio das concentrações plasmáticas de glicose **(Quadro 420.2; Fig. 420.2)**. A contrarregulação defeituosa da glicose compromete as defesas fisiológicas (em particular reduções da insulina e aumentos do glucagon e da epinefrina), enquanto a perda da percepção da hipoglicemia compromete a defesa comportamental (ingestão de carboidratos).

CONTRARREGULAÇÃO DEFEITUOSA DA GLICOSE No contexto de uma deficiência absoluta de insulina endógena, os níveis de insulina não diminuem quando os níveis plasmáticos de glicose caem; a primeira defesa contra a hipoglicemia é perdida. Além disso, provavelmente pelo fato de que a redução da insulina dentro das ilhotas normalmente constitui um sinal para estimular a secreção de glucagon, os níveis de glucagon não aumentam quando os níveis plasmáticos de glicose caem ainda mais; a segunda defesa contra a hipoglicemia também é perdida. Por fim, o aumento dos níveis de epinefrina, a terceira defesa contra a hipoglicemia, em resposta a determinado nível de hipoglicemia está atenuado. O limiar glicêmico para a resposta simpaticoadrenal (epinefrina adrenomedular e norepinefrina neural simpática) é desviado para concentrações plasmáticas de glicose mais baixas. Em geral, esse desvio resulta de hipoglicemia iatrogênica antecedente recente. No contexto da ausência de redução da insulina e ausência de aumento do glucagon, a elevação atenuada da epinefrina leva à síndrome clínica de contrarregulação defeituosa da glicose. Os pacientes afetados correm um risco ≥ 25 vezes maior de hipoglicemia iatrogênica grave durante a terapia glicêmica agressiva do diabetes, em comparação com aqueles que apresentam respostas normais à epinefrina. Esse distúrbio funcional e potencialmente reversível é distinto da neuropatia autônoma diabética clássica, que é um distúrbio estrutural e irreversível.

PERDA DA PERCEPÇÃO DA HIPOGLICEMIA A resposta simpaticoadrenal atenuada (em grande parte, a redução da resposta neural simpática) à hipoglicemia provoca a síndrome clínica de *perda da percepção da hipoglicemia*, isto é, a perda dos sintomas adrenérgicos e colinérgicos de alerta que anteriormente permitiam ao paciente reconhecer a hipoglicemia em desenvolvimento e, portanto, abortar o episódio pela ingestão de carboidratos. Os pacientes afetados correm risco seis vezes maior de hipoglicemia iatrogênica grave durante a terapia glicêmica agressiva do diabetes.

FALÊNCIA AUTÔNOMA ASSOCIADA À HIPOGLICEMIA NO DIABETES O conceito de FAAH no diabetes postula que a hipoglicemia iatrogênica antecedente recente (ou o sono ou a realização prévia de exercício) provoca uma contrarregulação deficiente da glicose (ao reduzir a resposta da epinefrina a determinado nível de hipoglicemia subsequente no contexto de uma resposta ausente à insulina e ao glucagon) e perda da percepção da hipoglicemia (ao reduzir a resposta simpaticoadrenal a determinado nível de hipoglicemia subsequente). Essas respostas alteradas criam um ciclo vicioso de hipoglicemia iatrogênica recorrente **(Fig. 420.2)**. A perda da percepção da hipoglicemia e, em certo grau, o componente reduzido da epinefrina da contrarregulação deficiente da glicose são reversíveis com apenas 2 a 3 semanas de evitação escrupulosa da hipoglicemia na maioria dos pacientes afetados.

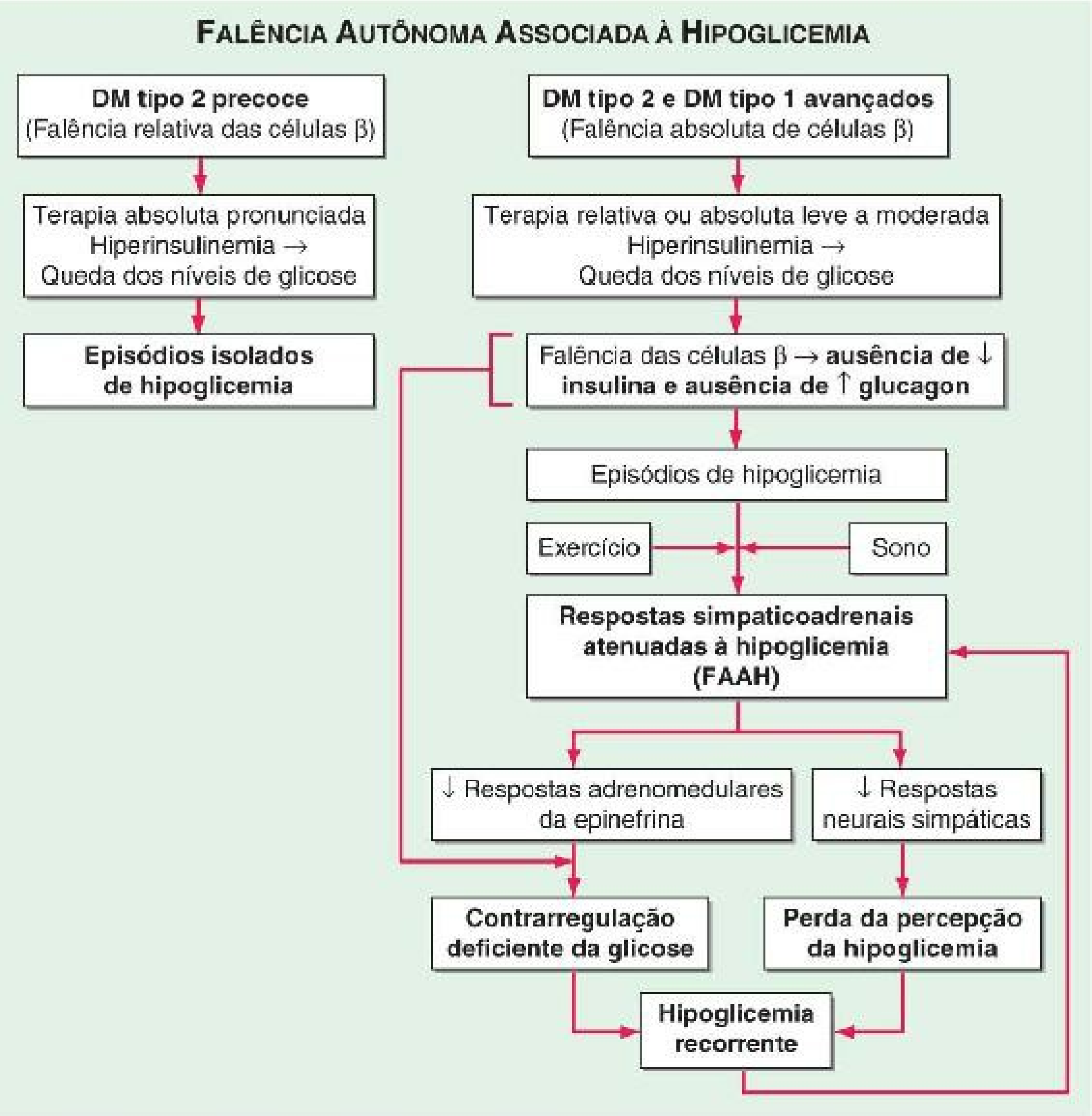
FALÊNCIA AUTÔNOMA ASSOCIADA À HIPOGLICEMIA
DM tipo 2 precoce (Falência relativa das células β)
Terapia absoluta pronunciada Hiperinsulinemia → Queda dos níveis de glicose
Episódios isolados de hipoglicemia
DM tipo 2 e DM tipo 1 avançados (Falência absoluta de células β)
Terapia relativa ou absoluta leve a moderada Hiperinsulinemia → Queda dos níveis de glicose
Falência das células β → ausência de ↓ insulina e ausência de ↑ glucagon
Episódios de hipoglicemia
Exercício
Sono
Respostas simpaticoadrenais atenuadas à hipoglicemia (FAAH)
↓ Respostas adrenomedulares da epinefrina
↓ Respostas neurais simpáticas
Contrarregulação deficiente da glicose
Perda da percepção da hipoglicemia
Hipoglicemia recorrente

FIGURA 420.2 Falência autônoma associada à hipoglicemia (FAAH) no diabetes com insuficiência de insulina. DM, diabetes melito. *(Modificada de PE Cryer: Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention, 2nd ed. © American Diabetes Association, 2012.)*

Com base nessa fisiopatologia, os fatores de risco adicionais para a hipoglicemia no diabetes incluem (1) deficiência absoluta de insulina, indicando que os níveis de insulina não irão diminuir e que os níveis de glucagon não irão aumentar com a queda dos níveis plasmáticos de glicose; (2) história de hipoglicemia grave ou de perda da percepção da hipoglicemia, implicando a ocorrência de hipoglicemia antecedente recente, bem como exercício prévio ou sono, indicando que a resposta simpaticoadrenal estará atenuada, e (3) níveis mais baixos de hemoglobina A1c (HbA1c) ou metas mais baixas de glicemia que, se todos os outros fatores forem iguais, aumentam a probabilidade de hipoglicemia antecedente recente.

Redução dos fatores de risco de hipoglicemia Vários ensaios clínicos controlados, randomizados e multicêntricos recentes, que investigaram os benefícios potenciais do controle rigoroso da glicose tanto em pacientes hospitalizados quanto no contexto ambulatorial, relataram uma alta prevalência de hipoglicemia grave. No estudo NICE-SUGAR, as tentativas de controlar os níveis plasmáticos de glicose em pacientes hospitalizados para alcançar níveis fisiológicos resultaram em aumento do risco de mortalidade. Os estudos ADVANCE e ACCORD e o Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) também constataram uma incidência significativa de hipoglicemia grave entre pacientes com DM tipo 2. Ocorreu também hipoglicemia grave acompanhada de morbidade e mortalidade cardiovasculares no grupo de controle padrão (p. ex., que não recebeu tratamento intensificado) tanto no estudo ACCORD quanto no VADT. Por conseguinte, a hipoglicemia grave pode ocorrer, e de fato ocorre, com níveis de HbA1c de 8 a 9% tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2. De modo um tanto surpreendente, todos os três estudos constataram que o controle intensivo da glicose tem pouco ou nenhum benefício na redução dos eventos macrovasculares no DM tipo 2. De fato, o estudo ACCORD foi concluído precocemente devido a uma taxa de mortalidade aumentada no braço de controle intensivo da glicose. Não se sabe se a hipoglicemia iatrogênica foi a causa do aumento no risco de mortalidade. Tendo em vista esses achados, foram formulados alguns paradigmas novos e recomendações. Enquanto existe pouca controvérsia sobre a necessidade de reduzir a hiperglicemia em pacientes hospitalizados, as metas para manutenção da glicemia foram modificadas para valores entre 140 e 180 mg/dL. Por conseguinte, os benefícios da insulinoterapia e da redução da hiperglicemia podem ser obtidos enquanto se diminui a prevalência da hipoglicemia.

De forma semelhante, há evidências de que o controle intensivo da glicose pode reduzir a prevalência de doença microvascular tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2. Esses benefícios precisam ser avaliados em relação à prevalência aumentada de hipoglicemia. Certamente, o nível de controle da glicose (i.e., o nível de HbA1c) deve ser avaliado em cada paciente. Ensaios clínicos multicêntricos demonstraram que pacientes com diagnóstico recente de DM tipo 1 ou DM tipo 2 podem obter um melhor controle glicêmico com menos hipoglicemia. Além disso, ainda existe algum benefício de longo prazo na redução dos níveis mais altos de HbA1c para valores mais baixos, embora ainda acima dos níveis recomendados. Talvez uma meta terapêutica razoável seja o menor nível de HbA1c que não provoque hipoglicemia grave e que preserve a percepção da hipoglicemia.

O transplante de pâncreas (tanto de órgão inteiro quanto de células das ilhotas) tem sido usado, em parte, como tratamento para a hipoglicemia grave. Em geral, as taxas de hipoglicemia diminuem após o transplante. Essa redução parece ocorrer devido a respostas fisiológicas aumentadas da insulina e do glucagon durante a hipoglicemia.

O uso de monitoração contínua da glicose é, de certo modo, promissor como método para reduzir a hipoglicemia, enquanto melhora o nível de HbA1c. Outras intervenções para estimular as respostas contrarreguladoras, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores de opiáceos e frutose, continuam sendo experimentais e não foram avaliadas em ensaios clínicos de grande escala.

Por conseguinte, a terapia glicêmica **(Cap. 418)** precisa ser aplicada em combinação com orientação e capacitação do paciente, automonitoração frequente da glicemia, esquemas flexíveis de insulina (e de outros fármacos) (incluindo o uso de análogos da insulina, de ação tanto curta quanto mais longa), metas glicêmicas individualizadas, orientação e apoio profissionais constantes e análise tanto dos fatores de risco convencionais quanto daqueles que indicam comprometimento da contrarregulação da glicose.Tendo em vista uma história de perda da percepção da hipoglicemia, indica-se um período de 2 a 3 semanas durante o qual é preciso evitar escrupulosamente a hipoglicemia.

HIPOGLICEMIA SEM DIABETES

Existem muitas causas de hipoglicemia **(Quadro 420.1)**. Como a hipoglicemia é comum no diabetes tratado com insulina ou com secretagogos da insulina, com frequência é razoável supor que um episódio clinicamente suspeito foi o resultado de hipoglicemia. Por outro lado, como a hipoglicemia é rara na ausência de diabetes tratado com fármacos, é razoável concluir que a presença de distúrbio hipoglicêmico só é observada em pacientes nos quais é possível demonstrar a tríade de Whipple.

Nos pacientes enfermos ou medicados, em particular, as considerações diagnósticas iniciais devem focalizar a possibilidade de atuação de medicamentos e, em seguida, doenças críticas, deficiências hormonais ou hipoglicemia por tumores não de células das ilhotas. Na ausência de qualquer um desses fatores etiológicos e no indivíduo aparentemente sadio, o foco deve ser deslocado para a possibilidade de hiperinsulinismo endógeno ou hipoglicemia acidental, subreptícia ou, até mesmo, mal intencionada.

Medicamentos e substâncias A insulina e os secretagogos da insulina suprimem a produção de glicose e estimulam sua utilização. O etanol bloqueia a gliconeogênese, mas não a glicogenólise. Por conseguinte, a hipoglicemia induzida pelo álcool costuma ocorrer depois de abuso de etanol por vários dias, durante os quais o indivíduo ingere pouco alimento, com consequente depleção de glicogênio. O etanol em geral é mensurável no sangue por ocasião da apresentação, porém seus níveis exibem pouca correlação com as concentrações plasmáticas de glicose. Como a gliconeogênese passa a constituir a via predominante de produção de glicose durante a hipoglicemia prolongada, o álcool pode contribuir para a progressão da hipoglicemia em pacientes diabéticos tratados com insulina.

Muitos outros fármacos foram associados à hipoglicemia, incluindo medicamentos comumente usados, como inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, quinolonas, indometacina, quinina e sulfonamidas.

Enfermidade crítica Entre os pacientes hospitalizados, as doenças graves, como insuficiência renal, hepática ou cardíaca, sepse e inanição, ocupam o segundo lugar após os fármacos como causas de hipoglicemia.

A destruição hepática rápida e extensa (p. ex., hepatite tóxica) provoca hipoglicemia de jejum, visto que o fígado constitui o principal local de produção endógena de glicose. O mecanismo da hipoglicemia nos pacientes com insuficiência cardíaca é desconhecido. Pode envolver congestão hepática e hipoxia. Embora os rins constituam uma fonte de produção de glicose, a hipoglicemia em pacientes com insuficiência renal também é causada pela depuração reduzida da insulina e menor mobilização dos precursores gliconeogênicos na insuficiência renal.

A sepse constitui uma causa relativamente comum de hipoglicemia. O aumento da utilização de glicose é induzido pela produção de citocinas nos tecidos ricos em macrófagos, como o fígado, o baço e o pulmão. Ocorre desenvolvimento de hipoglicemia quando a produção de glicose não consegue manter o ritmo. A inibição da gliconeogênese induzida pelas citocinas no contexto da depleção nutricional de glicogênio, em combinação com a hipoperfusão hepática e renal, também pode contribuir para a hipoglicemia.

A hipoglicemia pode ser observada na inanição, talvez devido à perda das reservas corporais totais de gordura e depleção subsequente dos precursores gliconeogênicos (p. ex., aminoácidos), exigindo um aumento na utilização da glicose.

Deficiências hormonais Nem o cortisol nem o hormônio do crescimento são essenciais para a prevenção da hipoglicemia, pelo menos em adultos. Todavia, pode ocorrer hipoglicemia com jejum prolongado em pacientes com insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) ou com hipopituitarismo. A anorexia e a perda de peso constituem características típicas da deficiência crônica de cortisol e tendem a resultar em depleção de glicogênio. A deficiência de cortisol está associada a um comprometimento da gliconeogênese e a baixos níveis dos precursores gliconeogênicos; essas associações sugerem que a gliconeogênese limitada por substratos, na presença de depleção de glicogênio, constitui a causa da hipoglicemia. A deficiência de hormônio do crescimento pode causar hipoglicemia em crianças pequenas. Além do jejum prolongado, as altas taxas de utilização de glicose (p. ex., durante o exercício ou na gravidez) ou as baixas taxas de produção de glicose (p. ex., após o consumo de álcool) podem precipitar hipoglicemia em adultos com hipopituitarismo previamente não diagnosticado.

A hipoglicemia não constitui uma característica do estado de deficiência de epinefrina que resulta da suprarrenalectomia bilateral, quando a reposição de glicocorticoides é adequada, e tampouco ocorre durante o bloqueio adrenérgico farmacológico, quando outros sistemas glicorreguladores estão intactos. As deficiências combinadas de glucagon e de epinefrina desempenham um papel essencial na patogênese da hipoglicemia iatrogênica em indivíduos com diabetes com deficiência de insulina, conforme discutido anteriormente. De outro modo, as deficiências desses hormônios em geral não são consideradas no diagnóstico diferencial de um distúrbio hipoglicêmico.

Tumores de células não β A hipoglicemia de jejum, com frequência denominada *hipoglicemia de tumor de células não insulares,* ocorre ocasionalmente em pacientes com grandes tumores mesenquimais ou epiteliais (p. ex., hepatomas, carcinomas adrenocorticais, carcinoides). Os padrões cinéticos de glicose assemelham-se aos do hiperinsulinismo (ver adiante), porém a secreção de insulina é suprimida apropriadamente durante a hipoglicemia. Na maioria dos casos, a hipoglicemia deve-se à produção excessiva de uma forma incompletamente processada do fator de crescimento semelhante à insulina II (“IGF-II grande”), que normalmente não forma complexos com as proteínas de ligação circulantes e que, portanto, consegue acesso mais prontamente aos tecidos-alvo. Em geral, os tumores são clinicamente evidentes, a razão entre IGF-II e IGF-I no plasma está elevada, e os níveis de IGF-II livre (bem como os níveis de pró-IGF-II [1-21]) estão aumentados. A cirurgia curativa raramente é possível, porém a redução do volume do tumor pode melhorar a hipoglicemia. Foi também relatado que a terapia com glicocorticoides, hormônio do crescimento ou ambos alivia a hipoglicemia. A hipoglicemia atribuída à produção ectópica de IGF-I tem sido relatada, porém sua ocorrência é rara.

Hiperinsulinismo endógeno A hipoglicemia em consequência de hiperinsulinismo endógeno pode ser causada por (1) um distúrbio primário das células β – em geral um tumor de células β (*insulinoma*), algumas vezes múltiplos insulinomas ou um distúrbio funcional das células β com hipertrofia ou hiperplasia dessas células; (2) um anticorpo dirigido contra a insulina ou contra o receptor de insulina; (3) um secretagogo das células β, como sulfonilureia; ou, talvez, (4) secreção ectópica de insulina, entre outros mecanismos muito raros. Nenhuma dessas causas é comum.

A característica fisiopatológica fundamental do hiperinsulinismo endógeno causado por um distúrbio primário das células β ou por um secretagogo da insulina consiste na incapacidade da secreção de insulina de cair para níveis muito baixos durante a hipoglicemia. Esse aspecto é avaliado pela determinação das concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo C (o peptídeo de conexão que é clivado da pró-insulina para produzir a insulina), pró-insulina e glicose durante a hipoglicemia. Os níveis de insulina, peptídeo C e pró-insulina não precisam estar elevados em relação aos valores euglicêmicos normais; com efeito, estão inapropriadamente altos na presença de uma baixa concentração plasmática de glicose. Os achados diagnósticos fundamentais consistem em uma concentração plasmática de insulina ≥ 3 μU/mL (≥ 18 pmol/L), uma concentração plasmática do peptídeo C ≥ 0,6 ng/mL (≥ 0,2 nmol/L) e uma concentração plasmática de pró-insulina ≥ 5,0 pmol/L quando a concentração plasmática de glicose é < 55 mg/dL (< 3 mmol/L), com sintomas de hipoglicemia. Uma baixa concentração plasmática de β-hidroxibutirato (≤ 2,7 mmol/L) e a elevação do nível plasmático de glicose de > 25 mg/dL (> 1,4 mmol/L) após a administração intravenosa (IV) de glucagon (1,0 mg) indicam uma ação aumentada da insulina (ou do IGF).

A estratégia diagnóstica consiste em (1) medir as concentrações plasmáticas de glicose, insulina, peptídeo C, pró-insulina e β-hidroxibutirato e efetuar uma triagem para agentes hipoglicemiantes orais circulantes durante um episódio de hipoglicemia e (2) avaliar os sintomas durante o episódio e procurar sua resolução após a correção da hipoglicemia com injeção IV de glucagon (i.e., documentar a tríade de Whipple). Essa abordagem é direta quando o paciente apresenta hipoglicemia por ocasião de sua avaliação. Como os distúrbios de hiperinsulinemia endógena em geral, mas nem sempre, causam hipoglicemia de jejum, pode ocorrer um episódio diagnóstico após um jejum ambulatorial relativamente curto. A obtenção de amostras seriadas durante um jejum diagnóstico de até 72 horas com o paciente internado ou depois de uma refeição mista é mais problemática. Uma alternativa consiste em fornecer ao paciente uma lista detalhada das medições necessárias e solicitar que procure um serviço de emergência com a lista durante um episódio sintomático. Naturalmente, uma concentração plasmática normal de glicose durante um episódio sintomático indica que os sintomas não resultam de hipoglicemia.

O *insulinoma* – um tumor de células β das ilhotas pancreáticas secretor de insulina – é o protótipo da causa de hiperinsulinismo endógeno, de modo que sua presença deve ser investigada em pacientes com síndrome clínica compatível. Entretanto, o insulinoma não constitui a única causa de hiperinsulinismo endógeno. Alguns pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena de jejum apresentam comprometimento difuso das ilhotas com hipertrofia e, algumas vezes, hiperplasia das células β. Esse padrão é comumente designado como *nesidioblastose*, embora nem sempre se observe a presença de brotamento de células β dos ductos. Outros pacientes exibem um padrão das ilhotas semelhante, porém com hipoglicemia pós-prandial, um distúrbio designado como *hipoglicemia pancreatogênica sem insulinoma*. A hipoglicemia pós-prandial pós-derivação gástrica, que mais frequentemente ocorre após derivação gástrica em Y de Roux, caracteriza-se também por comprometimento difuso das ilhotas e hiperinsulinismo endógeno. Algumas autoridades sugeriram que as respostas exageradas de GLP-1 a refeições causam hiperinsulinemia e hipoglicemia, porém a patogênese relevante ainda não foi claramente estabelecida. Se o tratamento farmacológico com agentes como inibidor da α-glicosidase, diazóxido ou octreotida falhar, pode ser necessária a realização de pancreatectomia parcial. As hipoglicemias autoimunes incluem aquelas causadas por anticorpo contra a insulina, que se liga à insulina pós-prandial e, em seguida, sofre desassociação gradual, com consequente hipoglicemia pós-prandial tardia. Alternativamente, um anticorpo dirigido contra o receptor de insulina pode atuar como agonista. A presença de um secretagogo da insulina, como uma sulfonilureia ou glinida, resulta em um padrão clínico e bioquímico que se assemelha àquele do insulinoma, mas que pode ser diferenciado pela presença de secretagogo circulante. Por fim, há relatos de fenômenos muito raros, como secreção ectópica de insulina, mutação do receptor de insulina com ganho de função e hiperinsulinemia induzida pelo exercício.

Os insulinomas são incomuns, com incidência anual estimada em 1 em 250.000. Como mais de 90% dos insulinomas são benignos, eles constituem uma causa tratável de hipoglicemia potencialmente fatal. A idade mediana na apresentação é de 50 anos nos casos esporádicos; todavia, o tumor costuma se manifestar na terceira década, quando existe um componente de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 **(Cap. 408)**. Mais de 99% dos insulinomas estão localizados dentro da substância do pâncreas, e os tumores em geral são pequenos (< 2,0 cm de diâmetro em 90% dos casos). Por conseguinte, chamam a atenção do clínico devido à hipoglicemia, mais do que aos efeitos expansivos. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) detectam cerca de 70 a 80% dos insulinomas. Esses métodos identificam metástases em cerca de 10% dos pacientes com insulinoma maligno. A ultrassonografia transabdominal com frequência identifica os insulinomas, e a ultrassonografia endoscópica tem uma sensibilidade de cerca de 90%. Acredita-se que a cintilografia dos receptores de somatostatina detecte os insulinomas em cerca de 50% dos pacientes. As injeções seletivas de cálcio na artéria pancreática, tendo como ponto terminal um aumento acentuado dos níveis de insulina na veia hepática, regionalizam os insulinomas com alta sensibilidade; todavia, esse procedimento invasivo raramente é necessário, exceto para confirmar o hiperinsulinismo endógeno nos distúrbios difusos das ilhotas. A ultrassonografia pancreática intraoperatória quase sempre localiza os insulinomas que não são prontamente palpáveis pelo cirurgião. A ressecção cirúrgica de um insulinoma solitário em geral é curativa. O diazóxido, que inibe a secreção de insulina, ou o análogo da somatostatina, a octreotida, podem ser usados para tratar a hipoglicemia em pacientes com tumores não ressecáveis; o everolimo, um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, de *mammalian target of rapamycin*), é promissor.

HIPOGLICEMIA ACIDENTAL, SUBREPTÍCIA OU MAL-INTENCIONADA

Podem ocorrer ingestão acidental de um secretagogo da insulina (p. ex., em consequência de erro de farmácia ou outro erro médico) ou administração acidental de insulina. A hipoglicemia factícia, causada pela administração subreptícia ou até mesmo mal-intencionada de insulina ou de um secretagogo da insulina, compartilha muitas características clínicas e laboratoriais com o insulinoma. É mais comum entre profissionais de saúde, pacientes com diabetes ou seus parentes e indivíduos com história de outras doenças factícias. Entretanto, deve ser considerado em todos os pacientes que estão sendo avaliados para hipoglicemia de causa obscura. A ingestão de um secretagogo da insulina provoca hipoglicemia com aumento dos níveis de peptídeo C, enquanto a insulina exógena causa hipoglicemia com baixos níveis de peptídeo C, refletindo a supressão da secreção de insulina.

O erro analítico na determinação das concentrações plasmáticas de glicose é raro. Por outro lado, os monitores de glicose empregados para orientar o tratamento do diabetes não são instrumentos quantitativos, em particular na presença de baixos níveis de glicose, e não devem ser usados para o diagnóstico definitivo de hipoglicemia. Até mesmo com um método quantitativo, as baixas concentrações de glicose medidas podem ser artificiais – por exemplo, o resultado do metabolismo contínuo da glicose pelos elementos figurados do sangue *ex vivo*, em particular na presença de leucocitose, eritrocitose ou trombocitose, ou se houver demora na separação do soro dos elementos figurados (pseudo-hipoglicemia).

ERROS INATOS DO METABOLISMO QUE CAUSAM HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia não diabética também resulta de erros inatos do metabolismo. Esse tipo de hipoglicemia ocorre mais comumente na lactância, mas também pode ser observado na vida adulta. Os casos em adultos podem ser classificados naqueles que resultam em hipoglicemia de jejum, hipoglicemia pós-prandial e hipoglicemia induzida por exercício.

Hipoglicemia de jejum Apesar de raros, os distúrbios da glicogenólise podem resultar em hipoglicemia de jejum. Esses distúrbios incluem doença de depósito de glicogênio (DDG) tipos 0, I, III e IV e síndrome de Fanconi-Bickel **(Cap. 433e)**. Em geral, os pacientes com DDG tipos I e III apresentam níveis sanguíneos elevados de lactato antes e depois das refeições, respectivamente. Ambos os grupos têm hipertrigliceridemia, porém as cetonas estão elevadas na DDG tipo III. A ocorrência de defeitos na oxidação dos ácidos graxos também resulta em hipoglicemia de jejum. Esses defeitos podem incluir (1) defeitos no ciclo da carnitina; (2) distúrbios na β-oxidação dos ácidos graxos; (3) distúrbios na transferência de elétrons e (4) distúrbios da cetogênese. Por fim, foram relatados defeitos na gliconeogênese (frutose-1,6-bifosfatase), que resultam em hipoglicemia recorrente e acidose láctica.

Hipoglicemia pós-prandial Os erros inatos do metabolismo que resultam em hipoglicemia pós-prandial também são raros. Esses erros incluem (1) mutações de glicoquinase, SUR1 e canais de potássio Kir6.2, (2) distúrbios congênitos da glicosilação e (3) intolerância hereditária à frutose.

Hipoglicemia induzida por exercício A hipoglicemia induzida por exercício ocorre, por definição, após uma atividade física. Resulta em hiperinsulinemia causada pela atividade aumentada do transportador de monocarboxilato 1 nas células β.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Hipoglicemia

Além do reconhecimento e da documentação da hipoglicemia, bem como de seu tratamento (com frequência urgente), o diagnóstico do mecanismo hipoglicêmico é de importância crítica para a seleção de um tratamento capaz de prevenir ou, pelo menos, minimizar a hipoglicemia recorrente.

RECONHECIMENTO E DOCUMENTAÇÃO

Deve-se suspeitar de hipoglicemia em pacientes com sintomas típicos; na presença de confusão, de alteração do nível de consciência ou de uma crise convulsiva; ou em um contexto clínico no qual se sabe que a hipoglicemia ocorre. Sempre que possível, deve-se obter uma amostra de sangue antes da administração de glicose para permitir a documentação de uma baixa concentração plasmática de glicose. A documentação convincente da hipoglicemia exige o preenchimento da tríade de Whipple. Por conseguinte, o momento ideal para medir o nível plasmático de glicose é durante um episódio sintomático. A obtenção de um nível normal de glicose exclui a possibilidade de hipoglicemia como causa dos sintomas. Um baixo nível de glicose confirma que a hipoglicemia constitui a causa dos sintomas, contanto que estes desapareçam após a elevação do nível de glicose. Quando a causa do episódio glicêmico é obscura, as medições adicionais – realizadas enquanto o nível de glicose está baixo e antes do tratamento – devem incluir os níveis plasmáticos de insulina, peptídeo C, pró-insulina e β-hidroxibutirato; a triagem para agentes hipoglicemiantes orais circulantes e a avaliação dos sintomas antes e após a elevação da concentração plasmática de glicose também são de importância crítica.

Quando a história sugere hipoglicemia prévia e não se identifica qualquer mecanismo potencial aparente, a estratégia diagnóstica consiste em avaliar o paciente, conforme descrito anteriormente, e em identificar a tríade de Whipple durante e após um episódio de hipoglicemia. Por outro lado, embora não possa ser ignorada, uma concentração plasmática de glicose nitidamente baixa, medida em um paciente sem sintomas correspondentes, levanta a possibilidade de um artefato (pseudo-hipoglicemia).

DIAGNÓSTICO DO MECANISMO HIPOGLICÊMICO

Em um paciente com hipoglicemia documentada, um mecanismo hipoglicêmico plausível com frequência pode ser deduzido a partir da anamnese, do exame físico e dos dados laboratoriais disponíveis **(Quadro 420.1)**. Os fármacos e as substâncias, em particular álcool ou agentes usados no tratamento do diabetes, devem ser os primeiros a serem considerados – mesmo na ausência de uso conhecido de um fármaco relevante – devido à possibilidade de administração subreptícia, acidental ou mal-intencionada. Outras considerações incluem evidências de doença crítica relevante, deficiências hormonais (menos comumente) e tumor de células não β cujo diagnóstico pode ser pesquisado (raramente). Na ausência de um desses mecanismos, em um indivíduo aparentemente saudável nos demais aspectos, deve-se considerar a possibilidade de hiperinsulinismo endógeno e deve-se prosseguir com as medições e a avaliação dos sintomas durante a hipoglicemia espontânea ou em condições passíveis de induzir hipoglicemia.

TRATAMENTO DE URGÊNCIA

Se o paciente for capaz e demonstrar vontade, o tratamento oral com comprimidos de glicose ou com líquidos contendo glicose, doce ou alimento é apropriado. Uma dose inicial razoável é de 20 g de glicose. Se o paciente for incapaz ou relutar (devido à neuroglicopenia) em ingerir carboidratos orais, a terapia parenteral torna-se necessária. A administração IV de glicose (25 g) deve ser seguida de infusão de glicose orientada pelas determinações seriadas da glicose plasmática. Se a terapia IV não for prática, pode-se utilizar o glucagon por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) (1,0 mg em adultos), em particular nos pacientes com DM tipo 1. Como atua por meio da estimulação da glicogenólise, o glucagon é ineficaz nos indivíduos com depleção de glicogênio (p. ex., aqueles com hipoglicemia induzida por álcool). O glucagon também estimula a secreção de insulina e, portanto, é menos útil no DM tipo 2. O análogo da somatostatina, a octreotida, pode ser usado para suprimir a secreção de insulina na hipoglicemia induzida por sulfonilureias. Esses tratamentos elevam as concentrações plasmáticas de glicose apenas de modo transitório, e, portanto, os pacientes devem ser incentivados a comer logo que isso for possível para obter a repleção das reservas de glicogênio.

PREVENÇÃO DA HIPOGLICEMIA RECORRENTE

A prevenção da hipoglicemia recorrente exige uma compreensão do mecanismo hipoglicêmico. Os fármacos agressores podem ser suspensos, ou suas doses reduzidas. A hipoglicemia causada por uma sulfonilureia pode persistir por várias horas ou, até mesmo, dias. Com frequência, as doenças críticas subjacentes podem ser tratadas. Pode-se proceder à reposição de cortisol e de hormônio do crescimento se estiverem deficientes. A redução cirúrgica, radioterapêutica ou quimioterápica de um tumor de células não insulares pode aliviar a hipoglicemia, mesmo quando o tumor não pode ser curado; a administração de glicocorticoide ou de hormônio do crescimento também pode reduzir os episódios hipoglicêmicos nesses pacientes. A ressecção cirúrgica de um insulinoma é curativa; a terapia clínica com diazóxido ou octreotida pode ser utilizada se a ressecção não for possível, bem como em pacientes com distúrbio de células β não tumoral. A pancreatectomia parcial pode ser necessária nesses últimos pacientes. O tratamento da hipoglicemia autoimune (p. ex., com glicocorticoides ou agentes imunossupressores) é problemático, porém esses distúrbios algumas vezes são autolimitados. Se esses tratamentos falharem, podem ser necessárias refeições frequentes, bem como evitar os períodos de jejum. A administração de amido de milho cru ao deitar ou até mesmo uma infusão intragástrica noturna de glicose podem ser necessárias em alguns pacientes.

421

Distúrbios do metabolismo das lipoproteínas

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

As lipoproteínas são complexos de lipídeos e proteínas que são essenciais ao transporte de colesterol, triglicerídeos e vitaminas lipossolúveis. Anteriormente, os distúrbios das lipoproteínas eram da alçada de lipidologistas especializados, porém a demonstração de que o tratamento hipolipêmico reduz de maneira significativa as complicações clínicas da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS) trouxe o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios para o domínio do internista. O número de indivíduos candidatos ao tratamento hipolipêmico continua aumentando. Por conseguinte, o diagnóstico e o manejo apropriados dos distúrbios das lipoproteínas são de importância crítica na prática da medicina. Este capítulo trata da fisiologia normal das lipoproteínas, da fisiopatologia dos distúrbios do metabolismo das lipoproteínas, dos efeitos da dieta e de outros fatores ambientais que influenciam o metabolismo das lipoproteínas e das abordagens práticas ao diagnóstico e manejo desses distúrbios.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

CLASSIFICAÇÃO E COMPOSIÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas são grandes complexos macromoleculares, compostos de lipídeos e proteínas, que transportam lipídeos pouco solúveis (principalmente triglicerídeos, colesterol e vitaminas lipossolúveis) pelos líquidos corporais (plasma, líquido intersticial e linfa) para os tecidos e a partir deles. As lipoproteínas desempenham uma função essencial na absorção do colesterol, dos ácidos graxos de cadeia longa e das vitaminas lipossolúveis da dieta; no transporte de triglicerídeos, colesterol e vitaminas lipossolúveis do fígado para os tecidos periféricos, e no transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado e intestino.

As lipoproteínas contêm um cerne de lipídeos hidrofóbicos (triglicerídeos e ésteres de colesteril), circundados por uma camada de lipídeos hidrofílicos (fosfolipídeos, colesterol não esterificado) e proteínas (denominadas apolipoproteínas), que interagem com os líquidos corporais. As lipoproteínas plasmáticas são divididas em cinco grandes classes, com base em sua densidade relativa **(Fig. 421.1 e Quadro 421.1)**: os quilomícrons, as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs, de *very-low-density lipoproteins*), as lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs, de *intermediate-*

density lipoproteins), as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs, de *low-density lipoproteins*) e as lipoproteínas de alta densidade (HDLs, de *high-density lipoproteins*). Cada classe de lipoproteína compreende uma família de partículas que variam ligeiramente quanto à sua densidade, ao seu tamanho e à sua composição proteica. Como o lipídeo é menos denso do que a água, a densidade de uma partícula de lipoproteína é determinada principalmente pela quantidade de lipídeos por partícula. Os quilomícrons são as partículas de lipoproteína mais ricas em lipídeos e, portanto, menos densas, enquanto as HDLs têm menos lipídeos e, portanto, constituem as lipoproteínas mais densas. Além de sua densidade, as partículas de lipoproteínas podem ser classificadas de acordo com seu tamanho, determinado por eletroforese em gel não desnaturante ou por perfil de ressonância magnética nuclear. Existe uma forte relação inversa entre a densidade e o tamanho, de modo que as maiores partículas são as que flutuam mais (quilomícrons), enquanto as menores partículas são as mais densas (HDL).

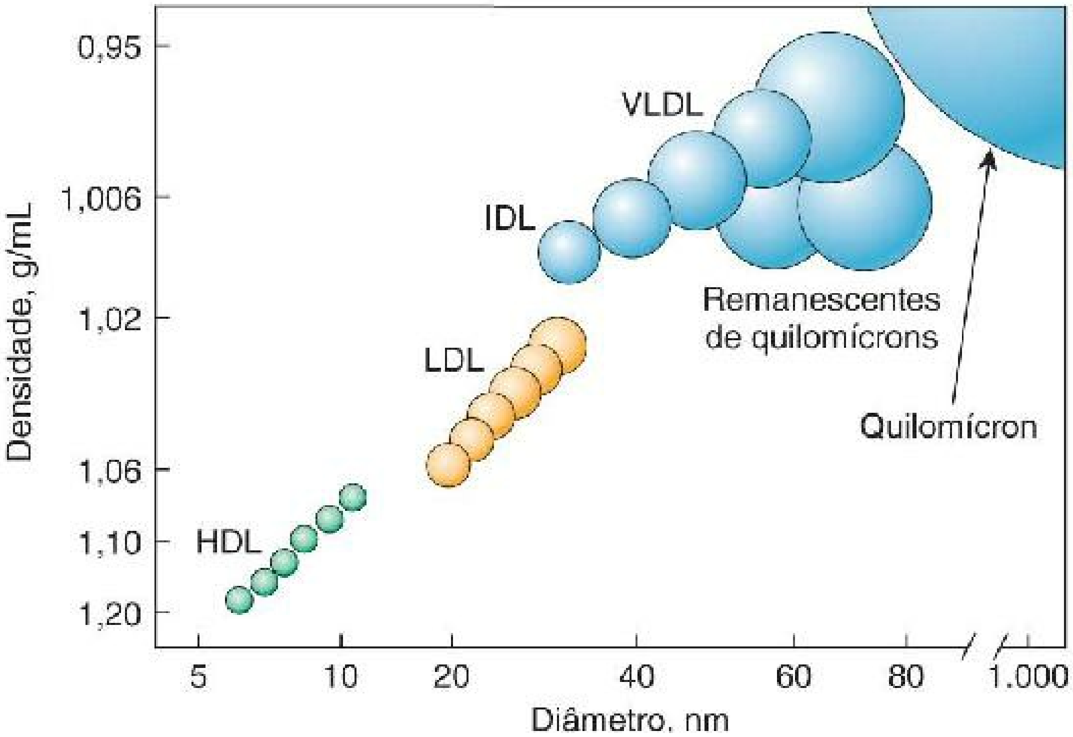

FIGURA 421.1 Distribuição das principais classes de partículas de lipoproteínas de acordo com sua densidade e tamanho. As lipoproteínas são classificadas de acordo com sua densidade e tamanho, que são inversamente relacionados. HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

QUADRO 421.1 **PRINCIPAIS CLASSES DE LIPOPROTEÍNAS**

	Densidade,	Tamanho,	Mobilidade	Apolipoproteínas	Outros

Lipoproteína	g/mL[a]	nm[b]	eletroforética[c]	Principal	Outras	constituintes
Quilomícrons	0,930	75-1.200	Origem	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinil
Remanescentes de quilomícrons	0,930-1,006	30-80	Pré-β lenta	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinil
VLDL	0,930-1,006	30-80	Pré-β	ApoB-100	A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
IDL	1,006-1,019	25-35	Pré-β lenta	ApoB-100	C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, A-V, C-III, E	LCAT, CETP, paroxonase
Lp(a)	1,050-1,120	25	Pré-β	ApoB-100	Apo(a)	Fosfolipídeos oxidados

[a]A densidade da partícula é determinada por ultracentrifugação. [b]O tamanho da partícula é medido utilizando a eletroforese em gel. [c]A mobilidade eletroforética da partícula em eletroforese em gel de agarose reflete o tamanho e a carga de superfície da partícula, sendo β a posição da LDL e α a da HDL.

Nota: Todas as classes de lipoproteínas contêm fosfolipídeos, colesterol esterificado e não esterificado e triglicerídeos em vários graus.

Abreviações: Apo, apoproteínas; CETP, proteína de transferência de ésteres de colesteril, de *cholesteryl ester transfer protein*; HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LCAT, lectina-colesterol-aciltransferase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; Lp(a), lipoproteína A; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

As proteínas associadas às lipoproteínas, denominadas *apolipoproteínas* (Apo) **(Quadro 421.2)**, são necessárias para a montagem, a estrutura, a função e o metabolismo das lipoproteínas. As apolipoproteínas ativam enzimas importantes no metabolismo das lipoproteínas e atuam como ligantes de receptores de superfície celular. A ApoB é uma proteína muito grande e constitui a principal proteína estrutural de quilomícrons, VLDLs, IDLs e LDLs; existe uma molécula de ApoB, na forma de ApoB-48 (quilomícrons) ou de ApoB-100 (VLDL, IDL ou LDL), em cada partícula de lipoproteína. O fígado humano sintetiza a ApoB-100, enquanto o intestino produz a ApoB-48, que deriva do mesmo gene por edição do RNA mensageiro (mRNA). As HDLs apresentam apolipoproteínas diferentes, que definem essa classe de lipoproteínas, principalmente a ApoA-I, que é sintetizada no fígado e no intestino e encontrada em praticamente todas as partículas de HDL. A ApoA-II é a segunda apolipoproteína mais abundante das HDLs, sendo encontrada em cerca de dois terços das partículas de HDL. A ApoC-I, a ApoC-II e a ApoC-III participam no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. A ApoE também desempenha um papel de importância crítica no metabolismo e na depuração das partículas ricas em triglicerídeos. A maioria das apolipoproteínas, excluindo a ApoB, apresenta uma troca ativa entre as partículas de lipoproteínas no sangue. A apolipoproteína(a) (Apo[a]) é uma apolipoproteína distinta e é discutida mais adiante.

QUADRO 421.2 PRINCIPAIS APOLIPOPROTEÍNAS

Apolipoproteína	Principal fonte	Associação com lipoproteínas	Função
ApoA-I	Intestino, fígado	HDL, quilomícrons	Proteína estrutural das HDLs Ativa a LCAT
ApoA-II	Fígado	HDL, quilomícrons	Proteína estrutural das HDLs
ApoA-IV	Intestino, fígado	HDL, quilomícrons	Desconhecida
ApoA-V	Fígado	VLDL, quilomícrons	Promove a lipólise dos triglicerídeos mediada pela LPL
Apo(a)	Fígado	Lp(a)	Desconhecida
ApoB-48	Intestino	Quilomícrons, remanescentes de quilomícrons	Proteína estrutural dos quilomícrons
ApoB-100	Fígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estrutural de VLDL, LDL,IDL, Lp(a) Ligante para a ligação ao receptor de LDL
ApoC-I	Fígado	Quilomícrons, VLDL, HDL	Desconhecida
ApoC-II	Fígado	Quilomícrons, VLDL, HDL	Cofator da LPL
ApoC-III	Fígado, intestino	Quilomícrons, VLDL, HDL	Inibe a atividade da LPL e a ligação das lipoproteínas aos receptores
ApoE	Fígado	Remanescentes de quilomícrons, IDL, HDL	Ligante para ligação ao receptor de LDL e outros receptores

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LCAT, lecitina-colesterol-aciltransferase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

TRANSPORTE DOS LIPÍDEOS DA DIETA DERIVADOS DO INTESTINO PELOS QUILOMÍCRONS

Um papel das lipoproteínas de suma importância consiste no transporte eficiente dos lipídeos da dieta do intestino para os tecidos que necessitam de ácidos graxos para a energia ou o armazenamento e o metabolismo de lipídeos **(Fig. 421.2)**. Os triglicerídeos provenientes dos alimentos são hidrolisados por lipases no lúmen intestinal e emulsificados com ácidos biliares, formando micelas. O colesterol, os ácidos graxos e as vitaminas lipossolúveis da dieta são absorvidos na parte proximal do intestino delgado. O colesterol e o retinol são esterificados (pelo acréscimo de um ácido graxo) nos enterócitos, formando ésteres de colesteril e ésteres de retinil, respectivamente. Os ácidos graxos de cadeia mais longa (> 12 carbonos) são incorporados em triglicerídeos e acondicionados com ApoB-48, ésteres de colesteril, ésteres de retinil, fosfolipídeos e colesterol para formar quilomícrons. Os quilomícrons nascentes são secretados na linfa intestinal e transportados pelo ducto torácico diretamente para a circulação sistêmica, onde sofrem extenso processamento pelos tecidos periféricos antes de alcançar o fígado. As partículas entram em contato com a lipoproteína lipase (LPL), a qual está ancorada a uma proteína ancorada a glicosilfosfatidilinositol, GPIHBP1, que está ligada às superfícies endoteliais dos capilares no tecido adiposo, no coração e no músculo esquelético **(Fig. 421.2)**. Os triglicerídeos dos quilomícrons são hidrolisados pela LPL, e os ácidos graxos livres são liberados. A ApoC-II, que é transferida para os quilomícrons circulantes a partir das HDLs, atua como cofator necessário para a LPL nessa reação. Os ácidos graxos livres são captados por miócitos ou adipócitos adjacentes e são oxidados para produzir energia ou reesterificados e armazenados na forma de triglicerídeos. Alguns dos ácidos graxos livres liberados ligam-se à albumina antes de penetrar nas células e são transportados para outros tecidos, em especial para o fígado. A partícula de quilomícron diminui progressivamente de tamanho, à medida que o cerne hidrofóbico é hidrolisado, e os lipídeos hidrofílicos (colesterol e fosfolipídeos) e as apolipoproteínas sobre a superfície da partícula são transferidos para as HDLs, criando os remanescentes de quilomícrons.

Os remanescentes de quilomícrons são rapidamente removidos da circulação pelo fígado por meio de um processo que requer a ApoE como ligante para os receptores no fígado. Em consequência, poucos quilomícrons ou remanescentes de quilomícrons, ou até mesmo nenhum, em geral estão presentes no sangue depois de um jejum de 12 horas, exceto em pacientes com certos distúrbios do metabolismo das lipoproteínas.

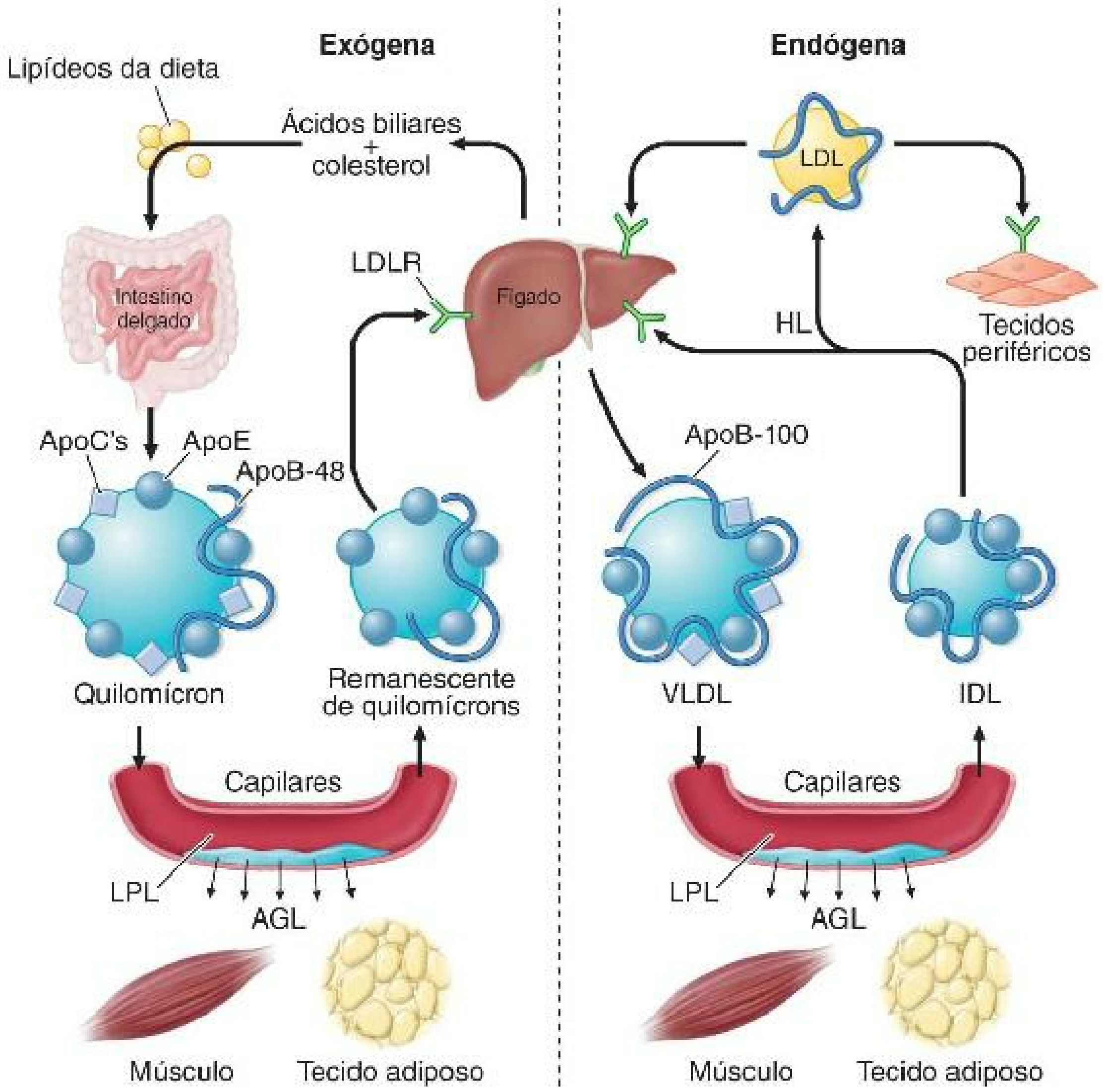
Exógena
Endógena
Lipídeos da dieta
Ácidos biliares + colesterol
LDL
Intestino delgado
LDLR
Fígado
HL
Tecidos periféricos
ApoC's
ApoE
ApoB-48
ApoB-100
Quilomícron
Remanescente de quilomícrons
VLDL
IDL
Capilares
LPL
AGL
Capilares
LPL
AGL
Músculo
Tecido adiposo
Músculo
Tecido adiposo

FIGURA 421.2 **As vias metabólicas exógena e endógena das lipoproteínas.** A via exógena transporta lipídeos da dieta para a periferia e o fígado. A via endógena transporta lipídeos hepáticos para a periferia. AGL, ácidos graxos livres; Apo, apolipoproteína; HL, lipase hepática; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LDLR, receptor de lipoproteína de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

TRANSPORTE DOS LIPÍDEOS HEPÁTICOS PELAS LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE MUITO BAIXA E LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE

Outro papel essencial das lipoproteínas consiste no transporte dos lipídeos hepáticos do fígado para a periferia (Fig. 421.2). As partículas de VLDL assemelham-se aos quilomícrons quanto à sua composição proteica, mas contêm ApoB-100, em lugar de ApoB-48, e apresentam uma maior razão entre colesterol e triglicerídeos (cerca de 1 mg de colesterol para cada 5 mg de triglicerídeos). Os triglicerídeos das VLDLs derivam predominantemente da esterificação de ácidos graxos de cadeia longa no fígado. O acondicionamento dos triglicerídeos hepáticos com os outros componentes principais da partícula de VLDL nascente (ApoB-100, ésteres de colesteril, fosfolipídeos e vitamina E) exige a ação da enzima proteína de transferência microssômica (MTP, de *microsomal transfer protein*) de triglicerídeos. Após sua secreção no plasma, a VLDL adquire múltiplas cópias de ApoE e de apolipoproteínas da série C por meio de transferência das HDLs. A exemplo dos quilomícrons, os triglicerídeos das VLDLs são hidrolisados pela LPL, em particular no músculo, no coração e no tecido adiposo. Após sua dissociação da LPL, os remanescentes de VLDL são designados como IDLs, que contêm quantidades aproximadamente semelhantes de colesterol e de triglicerídeos. O fígado remove cerca de 40 a 60% de IDL por endocitose mediada pelo receptor de LDL por sua ligação à ApoE. O restante da IDL é remodelado pela lipase hepática (HL), formando LDL. Durante esse processo, os fosfolipídeos e triglicerídeos na partícula são hidrolisados, e todas as apolipoproteínas, exceto a ApoB-100, são transferidas para outras lipoproteínas. Cerca de 70% das LDLs são removidos da circulação pelo fígado de modo semelhante às IDLs; todavia, nesse caso, a ApoB, em vez da ApoE, liga-se ao receptor de LDL.

A lipoproteína A (Lp[a]) é uma proteína semelhante à LDL em sua composição de lipídeos e proteínas, porém contém uma proteína adicional, denominada apolipoproteína(a) (Apo[a]). A Apo(a) é sintetizada no fígado e fixada à ApoB-100 por uma ligação de dissulfeto. O principal local de depuração da Lp(a) é o fígado, porém sua via de captação não é conhecida.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE E TRANSPORTE REVERSO DO COLESTEROL

Todas as células nucleadas sintetizam colesterol, porém apenas os hepatócitos e os enterócitos são capazes de excretar efetivamente o colesterol do corpo na bile ou no lúmen do intestino. No fígado, o colesterol é secretado na bile, diretamente ou após conversão em ácidos biliares. O colesterol nas células periféricas é transportado das membranas plasmáticas das células periféricas para o fígado e o intestino por um processo denominado “transporte reverso do colesterol”, que é facilitado pelas HDLs **(Fig. 421.3)**.

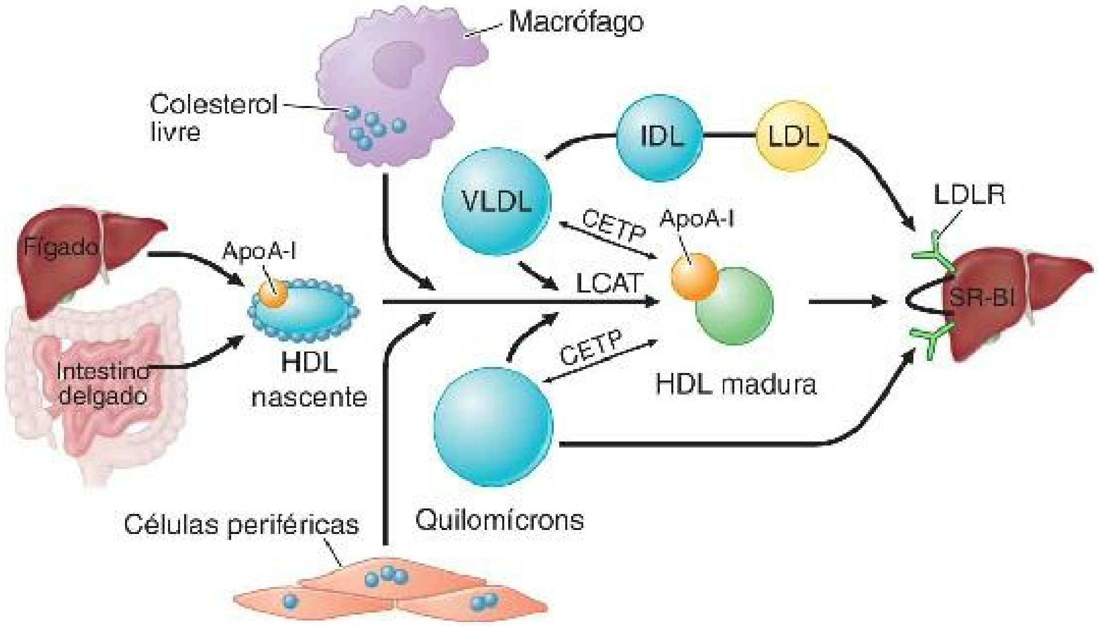

FIGURA 421.3 Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade (HDLs) e transporte reverso do colesterol. Essa via transporta o excesso de colesterol da periferia de volta ao fígado para sua excreção na bile. O fígado e o intestino produzem HDLs nascentes. O colesterol livre é adquirido dos macrófagos e de outras células periféricas e esterificado pela lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), formando HDLs maduras. O colesterol HDL pode ser seletivamente captado pelo fígado por meio do SR-BI (receptor de depuração da classe BI, de *scavenger receptor class BI*). De modo alternativo, o éster de colesteril das HDLs pode ser transferido pela proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP) das HDLs para as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs) e os quilomícrons, que, em seguida, podem ser captados pelo fígado. IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LDLR, receptor de lipoproteína de baixa densidade.

As partículas de HDL nascentes são sintetizadas pelo intestino e pelo fígado. A ApoA-I recém secretada adquire rapidamente fosfolipídeos e colesterol não esterificado de seu local de síntese (intestino ou fígado) por meio do efluxo promovido pela proteína de membrana, a proteína A1 de ligação ao cassete de trifosfato de adenosina (ABCA1, de *ATP-binding cassette protein A1*). Esse processo resulta na formação de partículas discoides de HDL, que, a seguir, recrutam colesterol não esterificado adicional a partir das células ou lipoproteínas circulantes. No interior da partícula de HDL, o colesterol é esterificado pela lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), uma enzima plasmática associada às HDLs, e o éster de colesteril mais hidrofóbico move-se para o cerne da partícula de HDL. À medida que a HDL adquire maiores quantidades de éster de colesteril, a partícula torna-se esférica, e as apolipoproteínas e os lipídeos adicionais são transferidos para as partículas a partir das superfícies dos quilomícrons e das VLDLs durante o processo de lipólise.

O colesterol-HDL é transportado até os hepatócitos por via indireta e direta. Os ésteres de colesteril-HDL podem ser transferidos para lipoproteínas que contêm ApoB em troca de triglicerídeo pela proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP). A seguir, os ésteres de colesteril são removidos da circulação por endocitose mediada pelo receptor de LDL. O colesterol-HDL também pode ser captado diretamente pelos hepatócitos por meio do receptor de depuração da classe BI (SR-BI), um receptor de superfície celular que medeia a transferência seletiva de lipídeos para as células.

As partículas de HDL sofrem extensa remodelagem dentro do compartimento plasmático por uma variedade de proteínas de transferência de lipídeos e lipases. A proteína de transferência de fosfolipídeos (PLTP, de *phospholipid transfer protein*) transfere os fosfolipídeos de outras lipoproteínas para as HDLs ou entre diferentes classes de partículas de HDL. Após a troca de lipídeos mediada pela CETP e pela PLTP, a HDL enriquecida com triglicerídeos passa a constituir um substrato mais adequado para a HL, que hidrolisa os triglicerídeos e os fosfolipídeos, gerando partículas menores de HDL. Uma enzima relacionada, denominada *lipase endotelial*, hidrolisa os fosfolipídeos das HDLs, produzindo partículas menores de HDL, que são catabolizadas mais rapidamente. A remodelagem das HDLs influencia o metabolismo, a função e as concentrações plasmáticas das HDLs.

DISTÚRBIOS DO COLESTEROL E TRIGLICERÍDEOS ELEVADOS

Os distúrbios do metabolismo das lipoproteínas são coletivamente designados como “dislipidemias”. Em geral, as dislipidemias caracterizam-se clinicamente por níveis plasmáticos elevados de colesterol, triglicerídeos ou ambos, acompanhados de modo variável por níveis reduzidos de colesterol-HDL. Como a triagem dos lipídeos plasmáticos comumente é realizada (ver adiante), a dislipidemia é observada com frequência na prática clínica. A maioria dos pacientes com dislipidemia apresenta alguma combinação de predisposição genética (com frequência poligênica) e contribuição ambiental (estilo de vida, condição clínica ou fármacos). Muitos pacientes com dislipidemia, mas nem todos eles, correm risco aumentado de DCVAS, o principal motivo do estabelecimento do diagnóstico, visto que a intervenção pode reduzir esse risco. Além disso, pacientes com níveis substancialmente elevados de triglicerídeos podem correr risco de pancreatite aguda e exigem intervenção para diminuir esse risco.

Embora literalmente centenas de proteínas influenciem o metabolismo das lipoproteínas e possam interagir, produzindo dislipidemia no indivíduo, existe um número limitado de “pontos centrais” distintos que regulam o metabolismo das lipoproteínas. Eles incluem (1) a montagem e a secreção de VLDLs ricas em triglicerídeos pelo fígado; (2) a lipólise de lipoproteínas ricas em triglicerídeos pela LPL; (3) a captação de lipoproteínas contendo ApoB mediada por receptor pelo fígado; (4) o metabolismo do colesterol celular no hepatócito e no enterócito e (5) a transferência de lipídeos neutros e a hidrólise de fosfolipídeos no plasma. A discussão a seguir irá focalizar esses pontos centrais reguladores, reconhecendo que, em muitos casos, eles interagem entre si e influenciam uns aos outros.

DISLIPIDEMIA CAUSADA PELA SECREÇÃO HEPÁTICA EXCESSIVA DE LIPOPROTEÍNA DE DENSIDADE MUITO BAIXA

A produção excessiva de VLDL pelo fígado constitui uma das causas mais comuns de dislipidemia. Os indivíduos com produção hepática excessiva de VLDL costumam apresentar níveis elevados de triglicerídeos em jejum e baixos níveis de HDL-colesterol (HDL-C), com elevações variáveis do LDL-colesterol (LDL-C), porém em geral com níveis plasmáticos elevados de ApoB. Um conjunto de outros fatores de risco metabólicos com frequência é encontrado em associação com a produção excessiva de VLDL, incluindo obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina e hipertensão (a denominada síndrome metabólica, **Cap. 422**). Alguns dos principais fatores que estimulam a secreção hepática de VLDL incluem obesidade, resistência à insulina, dieta rica em carboidratos, consumo de álcool, estrogênios exógenos e predisposição genética.

Causas secundárias de produção excessiva de lipoproteína de densidade muito baixa • ***DIETA RICA EM CARBOIDRATOS*** Os carboidratos da dieta são convertidos em ácidos graxos no fígado. Alguns dos ácidos graxos recém-sintetizados são esterificados, formando triglicerídeos (TGs) e secretados como constituintes das VLDLs. Por conseguinte, o aporte excessivo de calorias na forma de carboidratos, que é frequente na sociedade ocidental, leva à secreção hepática aumentada de VLDL-TG.

ÁLCOOL O consumo regular de álcool inibe a oxidação hepática dos ácidos graxos livres, promovendo, assim, a síntese hepática de TG e a secreção de VLDL. O consumo regular de álcool também eleva os níveis plasmáticos de HDL-C e deve ser considerado em pacientes com a combinação incomum de níveis elevados de TGs e de HDL-C.

OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA **(Ver também Caps. 416 e 417.)** A obesidade e a resistência à insulina com frequência são acompanhadas de dislipidemia, que se caracteriza por níveis plasmáticos elevados de TG, baixos níveis de HDL-C, níveis variáveis de LDL-C e níveis aumentados de LDLs densas pequenas. O aumento na massa de adipócitos e a diminuição concomitante da sensibilidade à insulina associada à obesidade têm múltiplos efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos, dos quais um dos principais efeitos consiste na produção hepática excessiva de VLDL. Ocorre liberação de maiores quantidades de ácidos graxos livres do tecido adiposo expandido e resistente à insulina para o fígado, onde são reesterificados nos hepatócitos para formar TGs, que são acondicionados nas VLDLs para secreção na circulação. Além disso, os níveis elevados de insulina promovem a síntese aumentada de ácidos graxos no fígado. Em pacientes com resistência à insulina que progridem para o diabetes melito tipo 2, a dislipidemia é comum, mesmo quando o paciente se encontra sob controle glicêmico relativamente satisfatório. Além da produção aumentada de VLDL, a resistência à insulina também pode resultar em diminuição da atividade da LPL, com consequente redução do catabolismo dos quilomícrons e das VLDLs e hipertrigliceridemia mais grave (ver adiante).

SÍNDROME NEFRÓTICA **(Ver também Cap. 335.)** A síndrome nefrótica constitui uma causa clássica de produção excessiva de VLDL. O mecanismo molecular da produção excessiva de VLDL ainda está pouco elucidado, porém foi atribuído aos efeitos da hipoalbuminemia, levando a uma síntese hepática aumentada de proteína. O tratamento efetivo da doença renal subjacente com frequência normaliza o perfil lipídico, porém a maioria dos pacientes com síndrome nefrótica crônica necessita de tratamento com fármacos hipolipêmicos.

SÍNDROME DE CUSHING **(Ver também Cap. 406.)** O excesso de glicocorticoides endógenos ou exógenos está associado a um aumento na síntese e na secreção de VLDL e hipertrigliceridemia. Com frequência, os pacientes com síndrome de Cushing apresentam dislipidemia, que se caracteriza particularmente por hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C, embora também se possa observar uma elevação nos níveis plasmáticos de LDL-C.

Causas primárias (genéticas) de produção excessiva de lipoproteína de densidade muito baixa A variação genética influencia a produção hepática de VLDL. Foram identificados diversos genes em que variantes comuns e de baixa frequência provavelmente contribuem para a produção aumentada de VLDL, envolvendo, provavelmente, interações com dieta e outros fatores ambientais. A condição hereditária mais bem conhecida associada à produção excessiva de VLDL é a hiperlipidemia combinada familiar.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR (HLCF) Em geral, a HLCF caracteriza-se por elevações nos níveis plasmáticos de TGs (VLDL) e de LDL-C (incluindo LDL densa pequena) e por níveis plasmáticos reduzidos de HDL-C. Estima-se que a HLCF acomete cerca de 1 em cada 100 a 200 indivíduos. Constitui uma importante causa de doença arterial coronariana (DAC) prematura; cerca de 20% dos pacientes que desenvolvem DAC com menos de 60 anos apresentam HLCF. A HLCF pode manifestar-se na infância; todavia, em geral só se expressa totalmente na idade adulta. A doença ocorre em famílias, e os familiares afetados em geral apresentam um dos três fenótipos possíveis: (1) níveis plasmáticos elevados de LDL-C, (2) níveis plasmáticos elevados de TGs, devido a um aumento das VLDLs, ou (3) níveis plasmáticos elevados de LDL-C e TGs. O perfil das lipoproteínas pode mudar, passando por esses três fenótipos no mesmo indivíduo com o decorrer do tempo, e pode depender de diversos fatores, como dieta, exercício físico, peso e sensibilidade à insulina. Os pacientes com HLCF quase sempre apresentam níveis plasmáticos de ApoB significativamente elevados. Esses níveis estão desproporcionalmente elevados em relação à concentração plasmática de LDL-C, indicando a presença de pequenas partículas densas de LDL, que são características dessa síndrome.

Em geral, os indivíduos com esse fenótipo compartilham o mesmo defeito metabólico, que consiste na produção excessiva de VLDL pelo fígado. A etiologia molecular desse distúrbio ainda está pouco elucidada e ainda não foi identificado qualquer gene isolado em que a ocorrência de mutações possa causar esse distúrbio. É provável que defeitos em uma combinação de genes possam produzir o distúrbio, sugerindo que um termo mais adequado poderia ser *hiperlipidemia combinada poligênica*.

A presença de dislipidemia mista (níveis plasmáticos de TG entre 200-600 mg/dL e níveis de colesterol total entre 200-400 mg/dL, em geral com níveis de HDL-C de < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres) e uma história familiar de dislipidemia mista e/ou DAC prematura sugerem fortemente o diagnóstico. Os indivíduos com esse fenótipo devem ser tratados de modo agressivo devido a um risco significativamente aumentado de DAC prematura. Uma diminuição no aporte dietético de carboidrato simples, a prática de exercício aeróbio e a perda de peso podem ter efeitos benéficos sobre o perfil lipídico. Os pacientes com diabetes melito devem ser tratados de modo agressivo para manter um bom controle da glicose. A maioria dos pacientes com HLCF necessita de tratamento com fármacos hipolipêmicos, começando com estatinas, para reduzir os níveis de lipoproteínas e diminuir o risco de doença cardiovascular.

LIPODISTROFIA A lipodistrofia é uma condição em que a formação de tecido adiposo está comprometida de maneira generalizada ou em determinados depósitos de gordura. A lipodistrofia com frequência está associada a uma resistência à insulina e a níveis plasmáticos elevados de VLDL e quilomícrons, devido a um aumento na síntese de ácidos graxos e na produção de VLDL, bem como redução da depuração de partículas ricas em TG. O controle desse distúrbio pode ser particularmente difícil. Os pacientes com lipodistrofia generalizada congênita são muito raros e apresentam ausência quase completa de gordura subcutânea, acompanhada de acentuada resistência à insulina e deficiência de leptina, bem como acúmulo de TGs em múltiplos tecidos, incluindo o fígado. Alguns pacientes com lipodistrofia generalizada têm sido tratados com sucesso com leptina. A lipodistrofia parcial é ligeiramente mais comum e pode ser causada por mutações em vários genes diferentes, mais notavelmente laminina A. Em geral, a lipodistrofia parcial caracteriza-se por aumento da gordura do tronco, acompanhado de acentuada redução ou ausência da gordura subcutânea nos membros e nas nádegas. Em geral, esses pacientes apresentam resistência à insulina, que com frequência é muito grave, acompanhada de diabetes melito tipo 2, esteatose hepática e dislipidemia. A dislipidemia costuma se caracterizar por níveis elevados de TGs e colesterol, e seu controle clínico pode ser difícil. Os pacientes com lipodistrofia parcial correm risco substancialmente aumentado de doença vascular aterosclerótica, de modo que a dislipidemia deve ser tratada de modo agressivo com estatinas e, se necessário, com fármacos hipolipêmicos adicionais.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR COMPROMETIMENTO DA LIPÓLISE DAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EM TRIGLICERÍDEO

O comprometimento da lipólise dos TGs nas lipoproteínas ricas em TG (LRTs) também contribui comumente para a dislipidemia. Conforme assinalado anteriormente, a LPL é a enzima essencial responsável pela hidrólise dos TGs nos quilomícrons e nas VLDLs. A LPL é sintetizada e secretada no espaço extracelular a partir dos adipócitos, miócitos e cardiomiócitos. Em seguida, é transportada da superfície subendotelial para a superfície endotelial vascular pela GPIHPB1. A LPL também é sintetizada nos macrófagos. Os indivíduos com comprometimento na atividade da LPL, seja secundário ou em consequência de um distúrbio genético primário, apresentam níveis elevados de TGs em jejum e baixos níveis de HDL-C, em geral sem elevação do LDL-C ou da ApoB. A resistência à insulina, além de causar a produção excessiva de VLDL, também pode provocar comprometimento na atividade da LPL e lipólise. Foram descritas diversas variantes genéticas comuns e de baixa frequência que influenciam a atividade da LPL, e foram também descritos distúrbios mendelianos de um único gene que reduzem a atividade da LPL **(Quadro 421.3)**.

QUADRO 421.3 HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMÁRIAS CAUSADAS POR MUTAÇÕES CONHECIDAS DE UM ÚNICO GENE

Distúrbio genético	Defeito da proteína (gene)	Lipoproteínas elevadas	Achados clínicos	Transmissão genética	Incidência estimada
Hipertrigliceridemia					
Deficiência de lipoproteína lipase	LPL (*LPL*)	Quilomícrons, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatite	AR	Cerca de 1/1.000.000

Deficiência familiar de ApoC-II	ApoC-II (*APOC2*)	Quilomícrons, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatite	AR	< 1/1.000.000
Deficiência de ApoA-V	ApoA-V (*APOA5*)	Quilomícrons, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatite	AR	< 1/1.000.000
Deficiência de GPIHBP1	*GPIHBP1*	Quilomícrons	Xantomas eruptivos, pancreatite	AR	< 1/1.000.000
Hiperlipidemia combinada					
Deficiência familiar da lipase hepática	Lipase hepática (*LIPC*)	Remanescentes de VLDL, HDL	Pancreatite, DAC	AR	< 1/1.000.000
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE (*APOE*)	Remanescentes de quilomícrons, remanescentes de VLDL	Xantomas palmares e tuberoeruptivos, DAC, DVP	AR	Cerca de 1/10.000
Hipercolesterolemia					
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas tendíneos, DAC	AD	Cerca de 1/250 a 1/500
Deficiência familiar de ApoB-100	ApoB-100 (*APOB*)	LDL	Xantomas tendíneos, DAC	AD	< cerca de 1/1.500
Hipercolesterolemia autossômica dominante, tipo 3	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomas tendíneos, DAC	AD	< 1/1.000.000
Hipercolesterolemia autossômica recessiva	HAR (*LDLRAP*)	LDL	Xantomas tendíneos, DAC	AR	< 1/1.000.000
Sitosterolemia	*ABCG5* ou *ABCG8*	LDL	Xantomas tendíneos, DAC	AR	< 1/1.000.000

Abreviações: AD, autossômica dominante; Apo, apolipoproteína; AR, autossômica recessiva; HAR, hipercolesterolemia autossômica recessiva; DAC, doença arterial coronariana; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; DVP, doença vascular periférica; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

Causas secundárias de comprometimento da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeo • ***OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA*** **(Ver também Caps. 415e, 416 e 417.)** Além da produção hepática excessiva de VLDL, conforme discutido anteriormente, foi relatada uma associação da obesidade, da resistência à insulina e do diabetes melito tipo 2 a uma redução variável na atividade da LPL. Isso pode ser devido, em parte, aos efeitos da resistência dos tecidos à insulina, levando a uma transcrição diminuída da LPL no músculo esquelético e no tecido adiposo, bem como à produção aumentada do inibidor da LPL ApoC-III pelo fígado. Essa diminuição na atividade da LPL com frequência contribui para a dislipidemia observada nesses pacientes.

Causas primárias (genéticas) e predisposição genética ao comprometimento da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeo • ***SÍNDROME DE***

QUILOMICRONEMIA FAMILIAR Conforme assinalado anteriormente, a LPL é necessária para a hidrólise dos TGs nos quilomícrons e nas VLDLs, enquanto a ApoC-II é um cofator da LPL. A deficiência genética ou a inatividade de uma dessas proteínas resulta em comprometimento da lipólise e em elevações pronunciadas dos níveis plasmáticos de quilomícrons. Esses pacientes também podem apresentar níveis plasmáticos elevados de VLDL, porém a quilomicronemia predomina. O plasma em jejum é turvo, e, quando permanece em repouso a 4°C por algumas horas, os quilomícrons flutuam na superfície e formam um sobrenadante cremoso. Nesses distúrbios, coletivamente denominados *síndrome de quilomicronemia familiar*, os níveis de TG em jejum quase invariavelmente são > 1.000 mg/dL. Os níveis de colesterol em jejum também estão elevados, porém em menor grau.

A *deficiência de LPL* é de herança autossômica recessiva e apresenta uma frequência na população de cerca de 1 em 1 milhão. A *deficiência de ApoC-II* também exibe um padrão recessivo de herança e é ainda menos comum do que a deficiência de LPL. Essas doenças são causadas por múltiplas mutações diferentes nos genes da LPL e *APOC2*. Os heterozigotos obrigatórios para LPL com frequência exibem elevações leves a moderadas nos níveis plasmáticos de TG, enquanto os indivíduos heterozigotos para a mutação da ApoC-II não apresentam hipertrigliceridemia.

Em geral, tanto a deficiência de LPL quanto a deficiência de ApoC-II se manifestam na infância com episódios recorrentes de dor abdominal intensa causada por pancreatite aguda. Na fundoscopia, os vasos sanguíneos da retina apresentam-se opalescentes (lipidemia retiniana ou lipemia retinalis). Os xantomas eruptivos, que consistem em pequenas pápulas branco-amareladas, com frequência aparecem em grupos nas costas, nas nádegas e nas faces extensoras dos braços e das pernas. Essas lesões cutâneas em geral indolores podem tornar-se pruriginosas. A hepatoesplenomegalia resulta na captação de quilomícrons circulantes pelas células reticuloendoteliais do fígado e do baço. Por motivos desconhecidos, alguns pacientes com quilomicronemia persistente e pronunciada nunca apresentam pancreatite, xantomas eruptivos ou hepatoesplenomegalia. A DAC prematura em geral não é uma característica das síndromes de quilomicronemia familiar.

O diagnóstico das deficiências de LPL e de ApoC-II é estabelecido enzimaticamente em laboratórios especializados pelo ensaio da atividade de lipólise dos TGs no plasma após a administração de heparina. Obtém-se uma amostra de sangue após a injeção de heparina intravenosa (IV) para liberar a LPL ligada ao endotélio. A atividade da LPL está profundamente reduzida em ambas as deficiências de LPL e de ApoC-II; em pacientes com deficiência de ApoC-II, a adição de plasma normal (que proporciona uma fonte de ApoC-II) normaliza a atividade da LPL. Pode-se utilizar o sequenciamento molecular dos genes para confirmar o diagnóstico.

A principal intervenção terapêutica na síndrome de quilomicronemia familiar consiste em restrição da gordura na dieta (para apenas 15 g/dia), com suplemento de vitaminas lipossolúveis. É essencial ter uma consulta com um nutricionista familiarizado com esse distúrbio. A suplementação calórica com TGs de cadeia média, que sofrem absorção direta na circulação-porta, pode ser útil, porém há incerteza quanto à sua segurança hepática com o uso prolongado. Se a restrição nutricional de lipídeos como única medida não tiver sucesso na resolução da quilomicronemia, os óleos de peixe têm sido efetivos em alguns pacientes. Em pacientes com deficiência de ApoC-II, a ApoC-II pode ser fornecida por meio de infusão de plasma fresco congelado para resolução da quilomicronemia na condição aguda. O manejo de pacientes com síndrome de quilomicronemia familiar representa, particularmente, um desafio durante a gravidez, quando a produção de VLDL está aumentada. Uma abordagem de terapia gênica, denominada alipogene tiparvovec, foi aprovada para a deficiência de LPL na Europa; consiste em múltiplas injeções intramusculares de um vetor viral associado a adenovírus, que codifica uma variante de LPL com ganho de função, resultando na expressão de LPL pelos miócitos esqueléticos.

DEFICIÊNCIA DE APOA-V Outra apolipoproteína, a ApoA-V, facilita a associação das VLDLs e dos quilomícrons com a LPL e promove sua hidrólise. Os indivíduos portadores de mutações com perda de função em ambos os alelos *APOA5* desenvolvem hiperquilomicronemia. A heterozigosidade para variantes de *APOA5* que reduzem sua função contribui para a base poligênica da hipertrigliceridemia.

DEFICIÊNCIA DE GPIHBP1 A homozigosidade para mutações que interferem na síntese ou no dobramento da GPIHBP1 provoca hipertrigliceridemia grave ao comprometer o transporte da LPL para o endotélio vascular. A frequência da quilomicronemia devido a mutações na GPIHBP1 não foi estabelecida, mas parece ser muito rara.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR (HTGF) A HTGF caracteriza-se por níveis elevados de TGs em jejum sem causa secundária bem definida, níveis médios abaixo dos níveis médios de LDL-C, baixos níveis de HDL-C e história familiar de hipertrigliceridemia. Com frequência, os níveis plasmáticos de LDL-C estão reduzidos devido à conversão deficiente das partículas ricas em TG em LDL. Diferentemente da HLCF, os níveis de ApoB não estão elevados. A identificação de outros parentes de primeiro grau com hipertrigliceridemia é útil no estabelecimento do diagnóstico. Essa condição, diferentemente da HLCF, em geral não está associada a um risco significativamente aumentado de DAC. Entretanto, se a hipertrigliceridemia for exacerbada por fatores ambientais, condições clínicas ou fármacos, os TGs podem aumentar e alcançar um nível em que surge o risco de pancreatite aguda. De fato, o tratamento dos pacientes com essa condição é, em sua maior parte, direcionado para a redução dos TGs para prevenir a pancreatite.

Em geral, os indivíduos com esse fenótipo apresentam redução da lipólise das LRTs, embora a produção excessiva de VLDL pelo fígado também possa contribuir. Não foi identificado qualquer gene isolado cuja mutação possa causar esse distúrbio, enquanto combinações de variantes gênicas demonstraram produzir esse fenótipo. Um termo mais apropriado para essa condição poderia ser *hipertrigliceridemia poligênica*.

É importante considerar e descartar a possibilidade de causas secundárias de hipertrigliceridemia, conforme já discutido. O aporte aumentado de carboidrato simples, a obesidade, a resistência à insulina, o consumo de álcool, o tratamento com estrogênio e determinados medicamentos podem exacerbar esse fenótipo. Os pacientes que correm alto risco de DAC devido a outros fatores de risco devem ser tratados com estatinas. Em pacientes que nos demais aspectos não correm alto risco de DAC, o tratamento com agentes hipolipêmicos com frequência pode ser evitado com mudanças apropriadas na dieta e no estilo de vida. Pacientes com níveis plasmáticos de TG de > 500 mg/dL após uma prova terapêutica com dieta e exercício devem ser considerados para tratamento farmacológico com fibrato ou óleo de peixe, a fim de reduzir os TGs para a prevenção de pancreatite.

DISLIPIDEMIA CAUSADA PELO COMPROMETIMENTO DA CAPTAÇÃO HEPÁTICA DE LIPOPROTEÍNAS CONTENDO APOB

A captação reduzida de LDL e lipoproteínas remanescentes pelo fígado constitui outra causa comum de dislipidemia. Conforme discutido anteriormente, o receptor de LDL constitui o principal receptor responsável pela captação de LDL e partículas remanescentes pelo fígado. A infrarregulação da atividade dos receptores de LDL ou a variação genética que diminui a atividade da via do receptor de LDL levam a elevações do LDL-C. Um importante fator que diminui a atividade dos receptores de LDL consiste em uma dieta rica em gorduras saturadas e *trans*. Outras condições clínicas que reduzem a atividade dos receptores de LDL incluem hipotireoidismo e deficiência de estrogênio. Além disso, a variação genética no número de genes influencia a depuração das LDLs, e mutações em alguns desses genes provocam vários distúrbios mendelianos distintos de elevação do LDL-C **(Quadro 421.3)**.

Causas secundárias de comprometimento na captação hepática de lipoproteínas • ***HIPOTIREOIDISMO*** **(Ver também Cap. 405.)** O hipotireoidismo está associado a níveis plasmáticos elevados de LDL-C devido, principalmente, a uma redução da função do receptor de LDL hepático e depuração tardia das LDLs. O hormônio tireoidiano aumenta a expressão hepática do receptor de LDL. Com frequência, os pacientes hipotireóideos também apresentam níveis aumentados de IDLs circulantes, e alguns pacientes com hipotireoidismo também exibem hipertrigliceridemia leve. Como o hipotireoidismo com frequência é sutil e, portanto, passa facilmente despercebido, deve-se efetuar uma triagem para o hipotireoidismo em todos os pacientes que apresentam níveis plasmáticos elevados de LDL-C, em particular se houve um aumento inexplicado do LDL-C. A terapia de reposição com hormônio da tireoide em geral melhora a hipercolesterolemia; caso contrário, o paciente provavelmente apresenta um distúrbio primário das lipoproteínas e pode necessitar de tratamento com agentes hipolipêmicos, como uma estatina.

DOENÇA RENAL CRÔNICA **(Ver também Cap. 335.)** A doença renal crônica (DRC) com frequência está associada a hipertrigliceridemia leve (< 300 mg/dL) devido ao acúmulo de VLDLs e de lipoproteínas remanescentes na circulação. A lipólise dos TGs e a depuração dos remanescentes estão reduzidas em pacientes com insuficiência renal. Como o risco de DCVAS está aumentado em pacientes com doença renal em estágio terminal que apresentam hiperlipidemia, eles em geral devem ser tratados de modo agressivo com agentes hipolipêmicos, embora, no momento, não se disponha de dados adequados para indicar que essa população irá se beneficiar da terapia com redução das LDLs.

Os pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos com frequência apresentam níveis aumentados de lipídeos devido ao efeito dos fármacos necessários para a imunossupressão. Esses pacientes podem ter um problema de difícil controle clínico, visto que as estatinas devem ser usadas com cautela nesses indivíduos, por causa dos efeitos colaterais adversos associados aos músculos.

Causas primárias (genéticas) de comprometimento da captação hepática de lipoproteínas A variação genética contribui substancialmente para os níveis elevados de LDL-C na população geral. Foi estimado que pelo menos 50% da variação no LDL-C são geneticamente determinados. Muitos pacientes com níveis elevados de LDL-C apresentam *hipercolesterolemia poligênica*, caracterizada por hipercolesterolemia na ausência de causas secundárias de hipercolesterolemia (além dos fatores dietéticos) e distúrbio mendeliano primário. Em pacientes com predisposição genética a níveis mais elevados de LDL-C, a dieta desempenha um papel fundamental; com efeito, o aumento das gorduras saturadas e *trans* na dieta da população desloca toda a distribuição dos níveis de LDL para a direita. A herança de diversas variantes que, em conjunto, elevam os níveis de LDL-C, associada à dieta, em geral constitui a causa dessa condição; < 10% dos parentes de primeiro grau apresentam hipercolesterolemia. Entretanto, as causas monogênicas (mendelianas) de elevação dos níveis de LDL-C são relativamente comuns e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial dos níveis elevados de

LDL-C.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF) A HF, também conhecida como hipercolesterolemia autossômica dominante (HAD) tipo 1, é um distúrbio autossômico codominante caracterizado por níveis plasmáticos elevados de LDL-C na ausência de hipertrigliceridemia. A HF é causada por mutações com perda de função no gene que codifica o receptor das LDLs. A redução na atividade do receptor de LDL no fígado resulta em taxa reduzida de depuração das LDLs na circulação. O nível plasmático de LDL aumenta e alcança um nível a ponto de a taxa de produção de LDL ser igual à taxa de depuração das LDLs pelo receptor de LDL residual, bem como por mecanismos que não utilizam o receptor de LDL. Foram descritas mais de 1.600 mutações diferentes em associação à HF. Os níveis elevados de LDL-C na HF são principalmente devidos a uma remoção tardia das LDLs do sangue; além disso, como a remoção da IDL também é tardia, a produção de LDL a partir das IDLs também aumenta. Os indivíduos com mutação em dois alelos do receptor de LDL (homozigotos para HF ou heterozigotos compostos) apresentam níveis de LDL-C muito mais altos do que os indivíduos com um alelo mutante (heterozigotos para HF).

A HF heterozigota é causada pela herança de um alelo mutante do receptor de LDL. A frequência da HF heterozigota na população devido a mutações no receptor de LDL foi originalmente estimada em 1 em 500 indivíduos; todavia, dados recentes sugerem que pode ser mais alta, alcançando cerca de 1 em 250 indivíduos, tornando-a um dos distúrbios monogênicos mais comuns nos seres humanos. A HF exibe maior prevalência em certas populações fundadoras, como africâneres da África do Sul, libaneses cristãos e franco-canadenses. A HF heterozigota caracteriza-se por níveis plasmáticos elevados de LDL-C (em geral 200-400 mg/dL) e por níveis normais de TGs. Os pacientes com HF heterozigota apresentam hipercolesterolemia desde o nascimento, e o reconhecimento da doença costuma ter como base a detecção de hipercolesterolemia na triagem de rotina, o aparecimento de xantomas tendíneos ou o desenvolvimento de doença cardiovascular sintomática. A herança é dominante, ou seja, a condição é herdada de um dos pais, e pode-se esperar que cerca de 50% dos irmãos do paciente tenham hipercolesterolemia. Com frequência, a história familiar é positiva para DAC prematura no lado da família em que foi herdada a mutação. Em muitos pacientes com HF heterozigota, mas não em todos eles, os achados físicos incluem arco corneano e xantomas tendíneos, os quais acometem particularmente o dorso das mãos e o tendão do calcâneo. A HF heterozigota sem tratamento está associada a um risco acentuadamente aumentado de doença cardiovascular. Os homens não tratados com HF heterozigota apresentam uma probabilidade de cerca de 50% de sofrer infarto do miocárdio antes dos 60 anos, e as mulheres com HF heterozigota também correm risco significativamente aumentado. A idade de início da doença cardiovascular é altamente variável e depende do defeito molecular específico, do nível de LDL-C e dos fatores de risco cardiovasculares coexistentes. Os heterozigotos para HF com níveis plasmáticos elevados de Lp(a) (ver adiante) parecem ter maior risco de doença cardiovascular.

Não se dispõe de qualquer exame diagnóstico definitivo para HF heterozigota, exceto em determinadas populações fundadoras, nas quais predominam certas mutações. As mutações do receptor de LDL são, em sua maioria, privadas e exigem o sequenciamento do gene do receptor de LDL para sua identificação. Dispõe-se de um sequenciamento para diagnóstico clínico; todavia, não constitui o padrão de cuidados e raramente é efetuado nos EUA, visto que não foi demonstrada qualquer utilidade clínica na identificação da mutação específica. O diagnóstico é confirmado por uma história familiar de hipercolesterolemia e/ou doença coronariana prematura. É necessário descartar a possibilidade de causas secundárias de hipercolesterolemia significativa, como hipotireoidismo, síndrome nefrótica e doença hepática obstrutiva.

Os pacientes com HF heterozigota devem ser tratados de modo agressivo para reduzir os níveis plasmáticos de LDL-C, devendo o tratamento ser iniciado na infância. Recomenda-se iniciar uma dieta com baixo conteúdo de gorduras saturadas e *trans*, porém os pacientes com HF heterozigota quase sempre necessitam de tratamento com agentes hipolipêmicos para o controle efetivo dos níveis de LDL-C. As estatinas mostram-se efetivas na HF heterozigota e constituem claramente a classe de fármacos de escolha, em geral utilizando-se um membro mais potente da classe. Entretanto, alguns pacientes com HF heterozigota não conseguem obter um controle adequado dos níveis de LDL-C, mesmo com tratamento com estatina em alta dose, e necessitam de fármacos adicionais; um inibidor da absorção de colesterol e/ou um sequestrador de ácidos biliares constituem os fármacos de segunda linha. Atualmente, os pacientes com HF heterozigota cujos níveis de LDL-C permanecem acentuadamente elevados (> 200 mg/dL com doença cardiovascular [DCV] ou > 300 mg/dL sem DCV) e que recebem tratamento farmacológico máximo tolerado são candidatos à aférese das LDLs, um método físico de purgação das LDLs do sangue em que as partículas de LDL são seletivamente removidas da circulação. A aférese das LDLs em geral é realizada a cada duas semanas. Uma nova classe de fármacos, conhecidos como inibidores de PCSK9, está em fase de desenvolvimento clínico e tem o potencial de controlar efetivamente os níveis de LDL-C na maioria dos pacientes com HF heterozigota que são inadequadamente controlados apenas com uma estatina ou que não toleram as estatinas.

A HF homozigota é causada por mutações em ambos os alelos do receptor de LDL e, portanto, é muito mais rara do que a HF heterozigota. Os pacientes com HF homozigota têm sido classificados em pacientes com praticamente nenhuma atividade detectável do receptor de LDL (*negativos para receptor*) e em pacientes com atividade do receptor de LDL acentuadamente reduzida, porém detectável (*deficientes em receptores*). Os níveis de LDL-C nos pacientes com HF homozigota variam de cerca de 400 a > 1.000 mg/dL; os pacientes deficientes em receptores encontram-se na extremidade inferior da faixa, enquanto aqueles negativos para receptor estão na extremidade superior. Os TGs em geral estão normais. Muitos pacientes com HF homozigota, em particular aqueles negativos para receptor, apresentam, na infância, xantomas cutâneos nas mãos, nos punhos, nos cotovelos, nos joelhos, nos calcanhares ou nas nádegas. A consequência devastadora da HF homozigota consiste em DCVAS, que costuma se manifestar na infância ou no início da vida adulta. Com frequência, a aterosclerose surge inicialmente na raiz da aorta, onde pode causar estenose da valva aórtica ou supravalvar, estendendo-se aos óstios das artérias coronárias, que sofrem estenose. Os sintomas podem ser atípicos, e não é rara a ocorrência de morte súbita. Os pacientes com a forma homozigota da HF, negativos para receptor e sem tratamento, raramente sobrevivem além da segunda década; os pacientes com defeitos dos receptores de LDL deficientes em receptores apresentam um melhor prognóstico, mas quase sempre desenvolvem doença vascular aterosclerótica clinicamente aparente em torno dos 30 anos e, com frequência, muito mais cedo. A doença das artérias carótidas e femorais surge mais tarde e, em geral, não é clinicamente significativa.

Deve-se suspeitar de HF homozigota em uma criança ou adulto jovem com LDL > 400 mg/dL, sem qualquer causa secundária. O diagnóstico é confirmado pela presença de xantomas cutâneos, evidências de DCV e hipercolesterolemia em ambos os pais. Embora as mutações específicas no receptor de LDL em geral possam ser identificadas por sequenciamento do DNA, esse exame geralmente não é efetuado, e o diagnóstico costuma ser estabelecido em bases clínicas.

Os pacientes com HF homozigota precisam ser tratados de modo agressivo para adiar o início e a progressão da DCV. Os pacientes deficientes em receptores algumas vezes respondem às estatinas e a outras classes de agentes que reduzem as LDLs, como inibidor da absorção de colesterol ou sequestrador de ácidos biliares, os quais suprarregulam a atividade do receptor de LDL. Dois fármacos que diminuem a produção hepática de VLDL e, portanto, LDL – uma pequena molécula inibidora da proteína de transferência microssômica (MTP) de TG e um oligonucleotídeo antissentido para ApoB – foram aprovados nos EUA para o tratamento de adultos com HF homozigota, e seu uso pode ser considerado. Os inibidores de PCSK9, que atuam ao aumentar a disponibilidade dos receptores de LDL, parecem ter algum benefício nos pacientes deficientes em receptores e estão em fase de desenvolvimento clínico. A aférese das LDLs é usada para diminuir os níveis plasmáticos de LDL nesses pacientes e pode promover a regressão dos xantomas, além de alentecer a progressão da aterosclerose. Como o fígado é, do ponto de vista quantitativo, o tecido mais importante para a remoção das LDLs circulantes pelo receptor de LDL, o transplante de fígado mostra-se efetivo para diminuir os níveis plasmáticos de LDL-C nesse distúrbio; todavia, raramente é usado devido aos problemas associados à imunossupressão.

DEFEITO FAMILIAR DA APOB-100 (DFB) O DFB, também conhecido como hipercolesterolemia autossômica dominante (HAD) tipo 2, é um distúrbio de herança dominante que se assemelha clinicamente à HF heterozigota, com níveis elevados de LDL-C e níveis normais de TGs. O DFB é causado por mutações no gene que codifica a ApoB-100, especificamente no domínio de ligação do receptor de LDL da ApoB-100. Foram identificadas várias mutações diferentes, porém predomina uma única mutação: a substituição da arginina por glutamina na posição 3.500. A mutação resulta em diminuição da afinidade de ligação das LDLs ao receptor de LDL, de modo que as LDLs são removidas da circulação em uma taxa diminuída. O DFB é menos comum do que a HF, porém é mais prevalente em indivíduos de descendência da Europa Central; os Amish do Condado de Lancaster (EUA) são uma população fundadora, com alta prevalência de DFB, de até 1 em cada 10 indivíduos. O DFB caracteriza-se por níveis plasmáticos elevados de LDL-C, com TGs normais; pode-se observar a presença de xantomas tendíneos, embora não tão frequentemente quanto na HF, e verifica-se um aumento associado no risco de DAC. Os pacientes com DFB não podem ser clinicamente diferenciados daqueles com HF heterozigota, embora os pacientes portadores de DFB sejam propensos a apresentar níveis plasmáticos ligeiramente mais baixos de LDL-C do que os heterozigotos para HF, presumivelmente devido ao fato de que a depuração das IDLs não está comprometida nesse distúrbio. Os homozigotos para mutações de DFB apresentam níveis de LDL-C mais elevados do que os heterozigotos, porém não são tão gravemente afetados quanto os pacientes com HF homozigota. As mutações do gene da ApoB-100 podem ser detectadas diretamente por meio do sequenciamento da região de ligação do receptor do gene da ApoB ou da genotipagem da mutação mais comum; todavia, o diagnóstico genético não costuma ser estabelecido, visto que ele não tem qualquer implicação direta no tratamento clínico. À semelhança da HF, os pacientes são inicialmente tratados com estatinas e, se necessário, com classes adicionais de fármacos que reduzem as LDLs.

HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSSÔMICA DOMINANTE DEVIDO A MUTAÇÕES EM PCSK9 (HAD-PCSK9 OU HAD3) A HAD-PCSK9, também conhecida como hipercolesterolemia autossômica dominante (HAD) tipo 3, é um distúrbio autossômico dominante raro, causado por mutações com ganho de função na pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9, de *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). A PCSK9 é uma proteína secretada que se liga ao receptor de LDL, resultando em sua degradação. Normalmente, após a ligação da LDL ao receptor de LDL, é internalizada em conjunto com o receptor, e, no pH baixo do endossomo, o receptor de LDL dissocia-se da LDL e é reciclado para a superfície celular. Quando a PCSK9 liga-se ao receptor, o complexo é internalizado, e o receptor é direcionado para o lisossomo, e não para a superfície celular. As mutações de sentido incorreto na PCSK9 que causam hipercolesterolemia aumentam a atividade da PCSK9. Em consequência, ocorre redução no número de receptores hepáticos de LDL. Os pacientes com HAD-PCSK9 assemelham-se clinicamente àqueles com HF. Podem responder particularmente a inibidores da PCSK9 que estão em fase de desenvolvimento clínico. As mutações com perda de função na PCSK9 causam baixos níveis de LDL-C (ver adiante).

HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSSÔMICA RECESSIVA (HAR) A HAR é um distúrbio muito raro, observado principalmente em indivíduos com ascendência na Sardênia. A doença é causada por mutações em uma proteína, HAR (também denominada proteína adaptadora LDLR, LDLRAP, de *LDLR adaptor protein*), que é necessária para a endocitose mediada pelos receptores de LDL no fígado. A HAR liga-se ao domínio citoplasmático do receptor de LDL e liga o receptor ao mecanismo de endocitose. Na ausência de LDLRAP, a LDL liga-se ao domínio extracelular do receptor de LDL, porém o complexo lipoproteína-receptor não é internalizado. À semelhança da HF homozigota, a HAR caracteriza-se por hipercolesterolemia, xantomas tendíneos e doença arterial coronariana (DAC) prematura. Os níveis de LDL-C tendem a ser intermediários entre os níveis observados em homozigotos e em heterozigotos para a HF, e a DAC em geral não é sintomática até a terceira década de vida. A função dos receptores de LDL em cultura de fibroblastos está normal ou apenas moderadamente reduzida na HAR, enquanto a função dos receptores de LDL nos linfócitos e no fígado é insignificante. Diferentemente dos homozigotos para a HF, a hiperlipidemia responde ao tratamento com estatinas, porém esses pacientes em geral necessitam de tratamento adicional para reduzir os níveis plasmáticos de LDL-C para valores aceitáveis.

SITOSTEROLEMIA A sitosterolemia é uma doença autossômica recessiva rara que pode resultar em hipercolesterolemia grave, xantomas tendíneos e DCVAS prematura. Ela é causada por mutações com perda de função em um de dois membros da família do transportador de metade do cassete de ligação ao ATP (ABC, de *ATP-binding cassette*) , *ABCG5* e *ABCG8*. Esses genes são expressos nos enterócitos e nos hepatócitos. As proteínas sofrem heterodimerização para formar um complexo funcional, que transporta esteróis vegetais, como o sitosterol e o campesterol, bem como esteróis animais, predominantemente colesterol, através da membrana biliar dos hepatócitos dentro da bile e através da superfície luminal intestinal dos enterócitos no lúmen do intestino. Nos indivíduos normais, < 5% dos esteróis vegetais da dieta são absorvidos pela parte proximal do intestino delgado. As pequenas quantidades de esteróis vegetais que entram na circulação são excretadas preferencialmente na bile. Por conseguinte, os níveis de esteróis vegetais são mantidos muito baixos nos tecidos. Na sitosterolemia, a absorção intestinal de esteróis está aumentada, e a excreção biliar e fecal está reduzida, com consequente aumento dos níveis plasmáticos e teciduais de esteróis vegetais e colesterol. O aumento nos níveis de esteróis hepáticos resulta em supressão da transcrição da expressão de LDL, com consequente captação reduzida de LDL e aumento substancial dos níveis de LDL-C. Além do quadro clínico habitual de hipercolesterolemia (i.e., xantomas tendíneos e DCVAS prematura), esses pacientes também apresentam anisocitose e poiquilocitose dos eritrócitos e megatrombócitos, devido à incorporação dos esteróis vegetais nas membranas celulares. Os episódios de hemólise e de esplenomegalia constituem uma manifestação clínica distinta dessa doença, em comparação com outras formas genéticas de hipercolesterolemia, podendo constituir um indício para o diagnóstico.

Deve-se suspeitar de sitosterolemia em um paciente com hipercolesterolemia grave sem história familiar ou que responde acentuadamente à terapia dietética e/ou ao ezetinibe, mas não às estatinas. A sitosterolemia pode ser diagnosticada pelo achado laboratorial de elevação substancial dos níveis plasmáticos de sitosterol e/ou outros esteróis vegetais. É importante estabelecer o diagnóstico, visto que os sequestradores de ácidos biliares e os inibidores da absorção de colesterol constituem os agentes mais efetivos para reduzir os níveis de LDL-C e de esteróis vegetais plasmáticos nesses pacientes.

DOENÇA DE DEPÓSITO DE ÉSTERES DE COLESTERIL (DDEC) A DDEC, também conhecida como *deficiência de lipase ácida lisossômica*, é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por níveis elevados de LDL-C, em geral em associação a níveis baixos de HDL-C, em conjunto com esteatose hepática progressiva, levando, finalmente, à fibrose hepática. Os níveis plasmáticos de TG também estão leve a moderadamente elevados nesse distúrbio. A forma mais grave dessa doença, a doença de Wolman, manifesta-se na lactância e é rapidamente fatal. Tanto a doença de Wolman quanto a DDEC são causadas por variantes com perda de função em ambos os alelos do gene que codifica a lipase ácida lisossômica (LAL; nome do gene: *LIPA*). A LAL é responsável pela hidrólise dos lipídeos neutros, em particular TGs e ésteres de colesteril, após liberação no lisossomo por receptores de superfície celular, como o receptor de LDL. É particularmente importante no fígado, que depura grandes quantidades de lipoproteínas da circulação. A deficiência genética de LAL resulta em acúmulo de lipídeos neutros nos hepatócitos, com consequente hepatoesplenomegalia, esteatose microvesicular e, por fim, fibrose e doença hepática terminal. A etiologia dos níveis elevados de LDL-C não está bem definida; em um estudo, foi sugerido um aumento na produção de VLDL, porém também é provável haver comprometimento da depuração mediada pelo receptor de LDL.

Deve-se suspeitar de DDEC particularmente em pacientes não obesos que apresentam níveis elevados de LDL-C, HDL-C baixo e evidências de esteatose hepática na ausência de resistência à insulina franca. O diagnóstico pode ser estabelecido com ensaio da atividade da LAL em sangue seco e confirmado por genotipagem do DNA para a mutação mais comum, seguida, se necessário, de sequenciamento do gene para identificar a segunda mutação. A biópsia hepática é necessária para avaliar o grau de inflamação e de fibrose. É importante estabelecer o diagnóstico, visto que possui implicações no monitoramento do fígado e potencialmente nas abordagens terapêuticas em desenvolvimento.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (DBLF) A DBLF (também conhecida como *hiperlipoproteinemia tipo III*) em geral é um distúrbio recessivo caracterizado por hiperlipidemia mista (níveis elevados de colesterol e TGs) devido ao acúmulo de partículas de lipoproteínas remanescentes (remanescentes de quilomícrons e de VLDL ou IDL). A ApoE, que está presente em múltiplas cópias nos remanescentes de quilomícrons e na IDL, medeia sua remoção por meio dos receptores de lipoproteínas hepáticos **(Fig. 421.2)**. A DBLF é causada por variantes genéticas da ApoE, mais comumente ApoE2, que resultam em uma proteína ApoE com capacidade reduzida de ligação aos receptores de lipoproteína. O gene *APOE* apresenta uma sequência polimórfica, resultando na expressão de três isoformas comuns: a ApoE3, que é a mais comum, e a ApoE2 e a ApoE4, que diferem da ApoE3 por um único aminoácido. Embora esteja associado a níveis ligeiramente mais altos de LDL-C e a um risco aumentado de DAC, o alelo ApoE4 não está associado à DBLF. Os indivíduos que apresentam um ou dois alelos ApoE4 correm risco aumentado de doença de Alzheimer. A ApoE2 possui menor afinidade pelo receptor de LDL; por conseguinte, os remanescentes de quilomícrons e as IDLs que contêm ApoE2 são removidos mais lentamente do plasma. Os indivíduos homozigotos para o alelo E2 (genótipo E2/E2) representam o subgrupo mais comum de pacientes com DBLF.

Cerca de 0,5% da população geral consiste em homozigotos ApoE2/E2, mas apenas uma pequena minoria desses indivíduos desenvolve de fato hiperlipidemia característica da DBLF. Na maioria dos casos, o desenvolvimento da hiperlipoproteinemia é precipitado por um fator adicional, algumas vezes identificável. Os fatores precipitantes mais comuns consistem em dieta rica em gordura, diabetes melito, obesidade, hipotireoidismo, doença renal, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), deficiência de estrogênio, consumo de álcool ou uso de certos fármacos. A doença raramente ocorre em mulheres após a menopausa. Outras mutações na ApoE podem causar uma forma dominante de DBLF, em que a hiperlipidemia se manifesta totalmente no estado heterozigoto; todavia, essas mutações são muito raras.

Os pacientes com DBLF em geral manifestam a doença na idade adulta com hiperlipidemia, xantomas ou doença arterial coronariana prematura ou doença vascular periférica. Diferentemente de outros distúrbios com níveis elevados de TGs, na DBLF, os níveis plasmáticos de colesterol e TG com frequência estão elevados em grau semelhante, e o nível de HDL-C costuma estar normal ou diminuído. São observados dois tipos distintos de xantomas nos pacientes com DBLF, os xantomas tuberoeruptivos e os palmares. Os xantomas tuberoeruptivos surgem como grupos de pequenas pápulas nos cotovelos, nos joelhos ou nas nádegas e podem crescer até o tamanho de pequenos cachos de uvas. Os xantomas palmares (alternativamente denominados *xantomas estriados palmares*) consistem em pigmentações amarelo-alaranjadas das dobras das palmas das mãos e dos punhos. Ambos os tipos de xantomas são praticamente patognomônicos da DBLF. Os indivíduos com DBLF apresentam DCVAS prematura e tendem a apresentar mais doença vascular periférica do que costuma ser observado na HF.

O diagnóstico definitivo de DBLF pode ser estabelecido pela documentação de níveis muito altos de lipoproteínas remanescentes e pela identificação do genótipo ApoE2/E2. Utiliza-se uma variedade de métodos para identificar as lipoproteínas remanescentes no plasma, incluindo a “quantificação β” por ultracentrifugação (razão entre VLDL-C diretamente medido e TGs plasmáticos totais > 0,30), eletroforese das lipoproteínas (banda β larga) ou perfil de lipoproteínas na ressonância magnética nuclear. A fórmula de Friedewald para o cálculo do LDL-C não é válida na DBLF, visto que há depleção das partículas de VLDL nos TGs, enquanto estão enriquecidas no colesterol. Os níveis plasmáticos de LDL-C na verdade estão baixos nesse distúrbio, devido ao metabolismo deficiente das VLDLs em LDL. Métodos com base em DNA (genotipagem da ApoE) podem ser utilizados para confirmar a homozigosidade da ApoE2. Entretanto, a ausência do genótipo ApoE2/E2 não exclui estritamente o diagnóstico de DBLF, visto que outras mutações da ApoE podem causar (raramente) esse distúrbio.

Em virtude de sua associação a um risco aumentado de DCVAS prematura, a DBLF deve ser tratada de modo agressivo. Outros distúrbios metabólicos passíveis de agravar a hiperlipidemia (ver anteriormente) devem ser tratados. Os pacientes com DBLF em geral respondem à dieta e também podem responder de modo favorável a uma redução do peso corporal e a dietas com baixo conteúdo de colesterol e de gordura. O consumo de álcool deve ser reduzido. Com frequência, há necessidade de terapia farmacológica, e as estatinas constituem os fármacos de primeira linha no tratamento. Em caso de intolerância às estatinas ou controle insuficiente da hiperlipidemia, os inibidores da absorção de colesterol, os fibratos e a niacina também são efetivos no tratamento da DBLF.

DEFICIÊNCIA DE LIPASE HEPÁTICA A lipase hepática (HL; nome do gene: *LIPC*) é um membro da mesma família gênica da LPL e hidrolisa os TGs e os fosfolipídeos em lipoproteínas remanescentes e HDL. A hidrólise dos lipídeos das partículas remanescentes pela HL contribui para sua captação hepática por um processo mediado pela ApoE. A deficiência de HL é um distúrbio autossômico recessivo muito raro, caracterizado por níveis plasmáticos elevados de colesterol e TGs (hiperlipidemia mista), devido ao acúmulo de remanescentes de lipoproteínas, acompanhado de níveis plasmáticos elevados de HDL-C. O diagnóstico é confirmado pela determinação da atividade da HL no plasma após a administração de heparina e/ou a confirmação de mutações com perda de função em ambos os alelos de HL/*LIPC*. Devido ao pequeno número de pacientes com deficiência de HL, a associação desse defeito genético com a DCVAS não está totalmente estabelecida, embora tenham sido descritos, de modo informal, pacientes com deficiência de HL que apresentam DCV prematura. À semelhança da DBLF, recomenda-se a terapia com estatinas para diminuir as lipoproteínas remanescentes e o risco cardiovascular.

Causas secundárias adicionais de dislipidemia Muitas das causas secundárias de dislipidemia **(Quadro 421.4)** foram descritas anteriormente. Outras considerações são discutidas aqui.

QUADRO 421.4 **CAUSAS SECUNDÁRIAS DE DISLIPIDEMIA**

LDL		HDL			
Elevada	**Reduzida**	**Elevada**	**Reduzida**	**VLDL elevada**	**IDL elevada**
Hipotireoidismo Síndrome nefrótica Colestase Porfiria intermitente aguda Anorexia nervosa Hepatoma Fármacos: tiazídicos, ciclosporina, carbamazepina	Doença hepática grave Má absorção Desnutrição Doença de Gaucher Doença infecciosa crônica Hipertireoidismo Fármacos: toxicidade da niacina	Álcool Exercício físico Exposição a hidrocarbonetos clorados Fármacos: estrogênio	Tabagismo DM tipo 2 Obesidade Desnutrição Doença de Gaucher Doença de depósito de ésteres de colesteril Fármacos: esteroides anabolizantes, betabloqueadores	Obesidade DM tipo 2 Doença de depósito do glicogênio Síndrome nefrótica Hepatite Álcool Insuficiência renal Sepse Estresse Síndrome de Cushing Gestação Acromegalia Lipodistrofia	Mieloma múltiplo Gamopatia monoclonal Doença autoimune Hipotireoidismo

	Fármacos: estrogênio, betabloqueadores, glicocorticoides, resinas de ligação de ácidos biliares, ácido retinoico

Abreviações: DM, diabetes melito; HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa den
lipoproteína de densidade muito baixa.

DOENÇAS HEPÁTICAS **(Ver também Cap. 357.)** Como o fígado é o principal local de formação e de depuração das lipoproteínas, as doenças hepáticas podem afetar os níveis plasmáticos de lipídeos de diversas maneiras. A hepatite causada por infecção, fármacos ou álcool com frequência está associada a um aumento da síntese de VLDL e ao desenvolvimento de hipertrigliceridemia leve a moderada. A hepatite e a insuficiência hepática graves estão associadas a reduções proeminentes dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos, devido a uma redução na capacidade de biossíntese das lipoproteínas.

A colestase está associada a hipercolesterolemia, que pode ser muito grave. Uma importante via de excreção de colesterol do corpo é sua secreção na bile, diretamente ou após conversão em ácidos biliares, e a presença de colestase bloqueia essa importante via de excreção. Na colestase, ocorre secreção de colesterol livre, acoplado a fosfolipídeos, no plasma como constituinte de uma partícula lamelar denominada *LP-X*. Essas partículas podem depositar-se em pregas cutâneas, produzindo lesões que se assemelham àquelas observadas em pacientes com DBLF (xantomas estriados palmares). Além disso, podem-se observar xantomas planares e eruptivos em pacientes com colestase.

FÁRMACOS Muitos fármacos possuem impacto sobre o metabolismo dos lipídeos e podem resultar em alterações significativas no perfil das lipoproteínas **(Quadro 421.4)**. A administração de estrogênio está associada a um aumento na síntese de VLDL e HDL, resultando em níveis plasmáticos elevados de TGs e HDL-C. Esse padrão de lipoproteínas é distinto, visto que os níveis plasmáticos de TG e HDL-C em geral exibem uma relação inversa. Os níveis plasmáticos de TG devem ser monitorados quando se inicia o uso de contraceptivos orais ou quando se administra terapia com estrogênio após a menopausa para assegurar que o aumento na produção de VLDL não irá resultar em hipertrigliceridemia grave. O uso de preparações de estrogênio em baixa dose ou adesivo de estrogênio pode reduzir ao máximo o efeito dos estrogênios exógenos sobre os lipídeos.

CAUSAS HEREDITÁRIAS DE BAIXOS NÍVEIS DE LIPOPROTEÍNAS CONTENDO APOB

As concentrações plasmáticas de LDL-C < 60 mg/dL são incomuns. Embora, em alguns casos, níveis de LDL-C nessa faixa possam refletir uma desnutrição ou doença crônica grave, a presença de LDL-C < 60 mg/dL em um indivíduo saudável nos demais aspectos sugere uma condição hereditária. As principais causas hereditárias de baixos níveis de LDL-C são consideradas aqui.

Abetalipoproteinemia A síntese e a secreção de lipoproteínas contendo ApoB nos enterócitos da parte proximal do intestino delgado e nos hepatócitos envolvem uma complexa série de eventos que coordenam o acoplamento de vários lipídeos com a ApoB-48 e a ApoB-100, respectivamente. A abetalipoproteinemia é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações com perda de função do gene que codifica a proteína de transferência microssômica (MTP; nome do gene: *MTTP*) de TG, uma proteína que transfere lipídeos para quilomícrons nascentes e VLDLs no intestino e no fígado, respectivamente. Os níveis plasmáticos de colesterol e de TG estão extremamente baixos nesse distúrbio, e os quilomícrons, as VLDLs, as LDLs e a ApoB são indetectáveis no plasma. Os pais de pacientes com abetalipoproteinemia (heterozigotos obrigatórios) apresentam níveis plasmáticos normais de lipídeos e de ApoB. Em geral, a abetalipoproteinemia manifesta-se no início da infância com diarreia e atraso do crescimento devido à má absorção de gordura. As manifestações neurológicas iniciais consistem em perda dos reflexos tendíneos profundos, seguida de diminuição da sensação proprioceptiva e vibratória na parte distal dos membros inferiores, dismetria, ataxia e aparecimento de marcha espástica, com frequência na terceira ou na quarta década de vida. Os pacientes com abetalipoproteinemia também desenvolvem uma retinopatia pigmentada progressiva, que se manifesta na forma de redução da visão noturna e para cores, seguida de redução da acuidade visual diurna e, por fim, evolução para quase cegueira. A presença de degeneração espinocerebelar e de retinopatia pigmentada nessa doença levou ao diagnóstico incorreto de ataxia de Friedreich em alguns pacientes com abetalipoproteinemia.

A maioria das manifestações clínicas da abetalipoproteinemia resulta de defeitos na absorção e no transporte de vitaminas lipossolúveis. A vitamina E e os ésteres de retinil normalmente são transportados dos enterócitos para o fígado pelos quilomícrons, e a vitamina E depende das VLDLs para seu transporte do fígado para a circulação. Em consequência de sua incapacidade de secretar partículas contendo ApoB, os pacientes com abetalipoproteinemia apresentam deficiência acentuada de vitamina E e também exibem deficiência leve a moderada das vitaminas A e K. Os pacientes com abetalipoproteinemia devem ser encaminhados a centros especializados para confirmação do diagnóstico e tratamento apropriado. O tratamento consiste em uma dieta pobre em gordura, rica em calorias e enriquecida com vitaminas, acompanhada de altas doses suplementares de vitamina E. É imperativo que o tratamento seja instituído o mais rápido possível para prevenir o desenvolvimento de sequelas neurológicas, as quais podem evoluir mesmo com tratamento adequado. São necessários novos tratamentos para essa doença grave.

Hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) Em geral, a HBLF refere-se a uma condição com baixos níveis de colesterol total, LDL-C e ApoB devido a mutações na ApoB. A maioria das mutações que causam HBLF resulta em uma proteína ApoB truncada, com consequente comprometimento na montagem e na secreção dos quilomícrons dos enterócitos e das VLDLs do fígado. As mutações que resultam em partículas de VLDL que contêm uma proteína ApoB truncada são eliminadas da circulação em uma taxa acelerada, o que também contribui para os baixos níveis de LDL-C e ApoB em pacientes com esse distúrbio. Os indivíduos heterozigotos para essas mutações em geral apresentam níveis de LDL-C de < 60 a 80 mg/dL e também tendem a exibir níveis plasmáticos mais baixos de TG. Muitos pacientes com HBLF têm níveis elevados de gordura hepática (devido à exportação reduzida de VLDL) e, algumas vezes, níveis aumentados de transaminases hepáticas, embora pareça que esses pacientes raramente desenvolvam inflamação e fibrose associadas.

As mutações em ambos os alelos ApoB causam HBLF homozigota, um distúrbio extremamente raro que se assemelha à abetalipoproteinemia com níveis quase indetectáveis de LDL-C e ApoB. Os defeitos neurológicos nessa forma de hipobetalipoproteinemia tendem a ser menos graves do que aqueles geralmente observados na abetalipoproteinemia. A hipobetalipoproteinemia homozigota pode ser diferenciada da abetalipoproteinemia pelo exame do padrão de herança dos níveis plasmáticos de LDL-C. Os níveis de LDL-C e ApoB estão normais nos pais de pacientes com abetalipoproteinemia e baixos naqueles de pacientes com hipobetalipoproteinemia homozigota.

Deficiência de PCSK9 Outra causa hereditária de baixos níveis de LDL-C resulta de mutações com perda de função da PCSK9. A PCSK9 é uma proteína secretada que se liga ao domínio extracelular do receptor de LDL no fígado e que promove a degradação do receptor. A heterozigosidade para mutações sem sentido na PCSK9 que interferem na síntese da proteína está associada a um aumento na atividade hepática do receptor de LDL e a níveis plasmáticos reduzidos de LDL-C. Essas mutações são particularmente frequentes em indivíduos de origem africana. Os indivíduos heterozigotos para uma mutação com perda de função na PCSK9 apresentam uma redução de cerca de 30 a 40% nos níveis plasmáticos de LDL-C e têm uma proteção substancial contra a DAC, em comparação com aqueles sem mutação da PCSK9, presumivelmente devido aos níveis plasmáticos mais baixos de colesterol desde o nascimento. Essa observação levou ao desenvolvimento de inibidores da PCSK9 como nova estratégia para reduzir os níveis de LDL-C e o risco cardiovascular. Foram descritos homozigotos para essas mutações sem sentido, que apresentam níveis extremamente baixos de LDL-C (< 20 mg/dL), mas que parecem saudáveis nos demais aspectos. Uma variação de sequência de frequência ligeiramente mais alta (R46L) é encontrada predominantemente em indivíduos de origem europeia. Essa mutação compromete a função da PCSK9, porém não a destrói por completo. Em consequência, os níveis plasmáticos de LDL-C nos indivíduos portadores dessa mutação estão mais moderadamente reduzidos (cerca de 15-20%); os indivíduos com essas mutações têm uma redução de 45% no risco de DCVAS.

DISTÚRBIOS DE REDUÇÃO DO HDL-COLESTEROL

É muito comum encontrar baixos níveis de HDL-C na prática clínica. A presença de baixos níveis de HDL-C é um importante preditor independente de risco cardiovascular aumentado e tem sido usado regularmente em cálculos padronizados de risco, incluindo o mais recente da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC). Todavia, ainda existe muita incerteza sobre a possibilidade de um baixo nível de HDL-C constituir diretamente a causa do desenvolvimento de DCVAS. O metabolismo das HDLs é altamente influenciado pelas LRTs, pela resistência à insulina e pela inflamação, entre outros fatores ambientais e clínicos. Por conseguinte, a determinação do HDL-C integra vários fatores de risco cardiovasculares, o que explica provavelmente sua forte associação inversa com a DCVAS.

A maioria dos pacientes com baixos níveis de HDL-C apresenta alguma combinação de predisposição genética e fatores secundários. Foi constatado que variantes em dezenas de genes influenciam os níveis de HDL-C. Ainda mais importante do ponto de vista quantitativo, a obesidade e a resistência à insulina possuem um forte efeito supressor sobre o HDL-C, e observa-se amplamente a presença de baixos níveis de HDL-C nessas condições. Além disso, a grande maioria dos pacientes com níveis elevados de TGs apresenta níveis reduzidos de HDL-C. Os pacientes com baixos níveis de HDL-C que foram estudados detalhadamente apresentam, em sua maioria, um catabolismo acelerado das HDLs e sua ApoA-I associada na base fisiológica dos baixos níveis de HDL-C. Embora o HDL-C continue sendo um importante biomarcador para a avaliação de risco cardiovascular, ele atualmente não representa um alvo direto de intervenção para elevação dos níveis a fim de reduzir o risco cardiovascular. Certas abordagens terapêuticas em desenvolvimento clínico, como inibidores da CETP (ver adiante), têm o potencial de modificar esse paradigma.

CAUSAS HEREDITÁRIAS DE NÍVEIS MUITO BAIXOS DE HDL-COLESTEROL

As mutações em genes que codificam proteínas que desempenham funções críticas na síntese e no catabolismo das HDLs podem resultar em reduções dos níveis plasmáticos de HDL-C. Diferentemente das formas genéticas de hipercolesterolemia, que estão associadas invariavelmente à aterosclerose coronariana prematura, as formas genéticas de hipoalfalipoproteinemia (baixos níveis de HDL-C) com frequência não estão associadas a um risco claramente aumentado de DCVAS.

Deleções gênicas no *locus APOA5-A1-C3-A4* e mutações de codificação em *APOA1* A deficiência genética completa de ApoA-I devido a uma deleção completa do gene *APOA1* resulta na ausência virtual de HDL circulante e parece aumentar o risco de DCVAS. Os genes que codificam *APOA5*, *APOA1*, *APOA3* e *APOA4* estão agrupados no cromossomo 11. Alguns pacientes que carecem de ApoA-I apresentam deleções genômicas que incluem outros genes no grupamento. A ApoA-I é necessária para a atividade da LCAT. Na ausência de LCAT, os níveis de colesterol livre aumentam tanto no plasma (mas não HDL) quanto nos tecidos. O colesterol livre pode formar depósitos na córnea e na pele, resultando em opacidades da córnea e xantomas planares. A DAC prematura está associada à deficiência de ApoA-I.

Foram identificadas mutações de sentido incorreto e sem sentido no gene da ApoA-I em alguns pacientes com baixos níveis plasmáticos de HDL-C (em geral 15-30 mg/dL); todavia, trata-se de uma causa rara de baixos níveis plasmáticos de HDL-C. Os indivíduos com baixos níveis plasmáticos de HDL-C, devido a mutações de sentido incorreto na ApoA-I, não parecem ter, em sua maioria, DAC prematura. Os pacientes heterozigotos para uma substituição de Arg173Cys na ApoA-I (a denominada ApoA-I_{Milano}) apresentam níveis plasmáticos de HDL-C muito baixos devido ao comprometimento da ativação da LCAT e à depuração acelerada das partículas de HDL contendo a ApoA-I anormal. Apesar dos níveis plasmáticos muito baixos de HDL-C, esses indivíduos não correm risco aumentado de DAC prematura.

Algumas mutações de sentido incorreto selecionadas da ApoA-I e da ApoA-II promovem a formação de fibrilas amiloides, as quais podem causar amiloidose sistêmica.

Doença de Tangier (deficiência de *ABCA1*) A doença de Tangier é uma forma autossômica codominante rara de níveis plasmáticos extremamente baixos de HDL-C, sendo causada por mutações no gene que codifica o ABCA1, um transportador celular que facilita o efluxo de colesterol não esterificado e fosfolipídeos das células para a ApoA-I **(Fig. 421.3)**. O ABCA1 no fígado e no intestino efetua a rápida lipidação da ApoA-I secretada a partir da membrana basolateral desses tecidos. Na ausência de ABCA1, a ApoA-I nascente com lipidação deficiente é imediatamente depurada da circulação. Por conseguinte, os pacientes com doença de Tangier apresentam níveis plasmáticos circulantes extremamente baixos de HDL-C (< 5 mg/dL) e de ApoA-I (< 5 mg/dL). O colesterol acumula-se no sistema reticuloendotelial desses pacientes, resultando em hepatoesplenomegalia e aumento patognomônico das tonsilas, que exibem uma cor alaranjada ou amarelo-acinzentada. Nesse distúrbio, pode-se observar também a presença de neuropatia periférica intermitente (mononeurite múltipla) ou de um distúrbio neurológico semelhante à esfingomielia. A doença de Tangier provavelmente está associada a algum risco aumentado de doença aterosclerótica prematura, embora a associação não seja tão forte quanto se poderia esperar com base nos níveis muito baixos de HDL-C e de ApoA-I nesses pacientes. Os indivíduos portadores de doença de Tangier também apresentam baixos níveis plasmáticos de LDL-C, o que pode atenuar o risco aterosclerótico. Os heterozigotos obrigatórios para mutações do ABCA1 exibem uma redução moderada dos níveis plasmáticos de HDL-C (15-30 mg/dL), porém o risco de DAC prematura permanece incerto.

Deficiência de lectina-colesterol-aciltransferase familiar Esse distúrbio autossômico recessivo raro é causado por mutações na LCAT, uma enzima sintetizada pelo fígado e secretada no plasma, onde circula em associação a lipoproteínas **(Fig. 421.3)**. Conforme assinalado anteriormente, a enzima é ativada pela ApoA-I e medeia a esterificação do colesterol para formar ésteres de colesteril. Em consequência, na deficiência familiar de LCAT, a proporção de colesterol livre nas lipoproteínas circulantes está acentuadamente aumentada (de cerca de 25% para > 70% do colesterol plasmático total). A deficiência dessa enzima interfere na maturação das partículas de HDL e resulta em rápido catabolismo da ApoA-I circulante.

Nos seres humanos, foram descritas duas formas genéticas de deficiência de LCAT familiar: a deficiência completa (também denominada *deficiência clássica de LCAT*) e a deficiência parcial (também denominada *doença do olho de peixe*). A opacidade progressiva da córnea, devido ao depósito de colesterol livre na córnea, os níveis plasmáticos muito baixos de HDL-C (em geral < 10 mg/dL) e a hipertrigliceridemia variável constituem características de ambos os distúrbios. Na deficiência parcial de LCAT, não há outras sequelas clínicas conhecidas. Em contrapartida, os pacientes com deficiência completa de LCAT apresentam anemia hemolítica e insuficiência renal progressiva, que acaba evoluindo para a doença renal em estágio terminal (DRET). É notável assinalar que, a despeito dos níveis plasmáticos extremamente baixos de HDL-C e de ApoA-I, a DCVAS prematura não constitui uma característica consistente da deficiência de LCAT ou da doença do olho de peixe. O diagnóstico pode ser confirmado em um laboratório especializado pelo ensaio da atividade da LCAT no plasma ou pelo sequenciamento do gene *LCAT*.

Hipoalfalipoproteinemia primária A presença de baixos níveis plasmáticos de HDL-C (a "alfalipoproteína") é designada como *hipoalfalipoproteinemia*. A hipoalfalipoproteinemia primária é definida por um nível plasmático de HDL-C abaixo do percentil dez na presença de níveis relativamente normais de colesterol e TG, sem causas secundárias aparentes para os baixos níveis de HDL-C e na ausência de sinais clínicos de deficiência de LCAT ou de doença de Tangier. Com frequência, essa síndrome é designada como *HDL baixa isolada*. A obtenção de uma história familiar de baixos níveis de HDL-C facilita o diagnóstico de distúrbio hereditário, que automaticamente segue um padrão autossômico dominante. A etiologia metabólica dessa doença parece consistir primariamente no catabolismo acelerado das HDLs e suas apolipoproteínas. Alguns desses pacientes podem apresentar mutações ABCA1 e, por conseguinte, apresentam tecnicamente doença de Tangier heterozigota. Foram descritas várias famílias com hipoalfalipoproteinemia primária e incidência aumentada de DAC prematura, embora não esteja bem estabelecido se o baixo nível de HDL-C constitui a causa da aterosclerose acelerada nessas famílias. A associação da hipoalfalipoproteinemia com DAC prematura pode depender da natureza específica do defeito gênico ou do defeito metabólico subjacente responsável direta ou indiretamente pelos baixos níveis plasmáticos de HDL-C.

CAUSAS HEREDITÁRIAS DE NÍVEIS MUITO ELEVADOS DE HDL-COLESTEROL

Deficiência de proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP) As mutações com perda de função em ambos os alelos do gene que codifica a CETP provocam níveis substancialmente elevados de HDL-C (em geral > 150 mg/dL). Conforme assinalado anteriormente, a CETP transfere ésteres de colesteril das HDLs para as lipoproteínas que contêm ApoB **(Fig. 421.3)**. A ausência dessa atividade de transferência resulta em aumento no conteúdo de ésteres de colesteril das HDLs e em redução dos níveis plasmáticos de LDL-C. Nesses pacientes, as grandes partículas de HDLs ricas em colesterol circulante são depuradas em uma taxa reduzida. A deficiência de CETP foi diagnosticada pela primeira vez em indivíduos japoneses e é rara fora do Japão. A relação entre a deficiência de CETP e a DCVAS ainda não foi resolvida. Os heterozigotos para deficiência de CETP apresentam níveis de HDL-C apenas moderadamente elevados. Com base no fenótipo de níveis elevados de HDL-C na deficiência de CETP, a inibição farmacológica da CETP está em fase de desenvolvimento como nova abordagem terapêutica para a elevação dos níveis de HDL-C e a redução dos níveis de LDL-C, porém ainda não foi determinado se irá reduzir o risco de DCVAS.

TRIAGEM, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

TRIAGEM

Os níveis plasmáticos de lipídeos e lipoproteínas devem ser determinados em todos os adultos, de preferência depois de uma noite de jejum de 12 horas. Na maioria dos laboratórios clínicos, o colesterol total e os TGs no plasma são medidos enzimaticamente, e, a seguir, o colesterol no sobrenadante é determinado após a precipitação das lipoproteínas contendo ApoB para medir o HDL-C. O LDL-C é então calculado utilizando a seguinte equação:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{TG}/5) - \text{HDL-C}$$

(O conteúdo de VLDL-colesterol é calculado pela divisão dos TGs do plasma por 5, refletindo a razão entre TG e colesterol nas partículas de VLDL.) Essa fórmula (fórmula de Friedewald) é razoavelmente acurada se os resultados do teste forem obtidos a partir de uma amostra de plasma em jejum e se os níveis de TG não ultrapassarem cerca de 200 mg/dL; por convenção, não pode ser utilizada se o nível de TG for > 400 mg/dL. O LDL-C pode ser medido diretamente por vários métodos. A avaliação adicional e o tratamento baseiam-se principalmente na avaliação clínica do risco cardiovascular absoluto usando calculadores de risco, como o calculador de risco da AHA/ACC com base em uma grande quantidade de dados observacionais.

DIAGNÓSTICO

A primeira etapa fundamental no manejo de um distúrbio das lipoproteínas consiste em tentar determinar a classe ou as classes de lipoproteínas que estão aumentadas ou diminuídas no paciente. Após a classificação acurada da hiperlipidemia, os esforços devem ser direcionados para excluir qualquer causa secundária possível de hiperlipidemia **(Quadro 421.4)**. Embora muitos pacientes com hiperlipidemia tenham uma causa primária (i.e., genética) para o distúrbio dos lipídeos, os fatores secundários com frequência contribuem para a hiperlipidemia. Deve-se obter uma cuidadosa história social, médica e familiar. Deve-se determinar o nível de glicose em jejum na avaliação inicial de todos os indivíduos com níveis elevados de TG. A síndrome nefrótica e a insuficiência renal crônica devem ser excluídas por meio da determinação das proteínas urinárias e da creatinina sérica. Devem-se efetuar provas de função hepática para excluir a possibilidade de hepatite e colestase. O hipotireoidismo também deve ser excluído pela determinação do nível sérico de hormônio tireoestimulante.

Uma vez excluídas as causas secundárias, deve-se procurar estabelecer o diagnóstico do distúrbio primário dos lipídeos, visto que o defeito genético subjacente pode fornecer informações prognósticas importantes sobre o risco de desenvolvimento de DAC, sobre a resposta ao tratamento farmacológico e sobre o manejo de outros membros da família. Com frequência, o estabelecimento do diagnóstico correto exige história clínica familiar detalhada, análises dos lipídeos nos membros da família e, algumas vezes, testes especializados.

Hipertrigliceridemia grave Se os níveis plasmáticos de TG em jejum forem > 1.000 mg/dL, o paciente apresenta quilomicronemia. Se a razão colesterol:TG for > 10, deve-se considerar a síndrome de quilomicronemia familiar, e a atividade da LPL medida no plasma após a administração de heparina pode ajudar a estabelecer esse diagnóstico. A maioria dos adultos com quilomicronemia também apresenta níveis elevados de VLDL. Esses indivíduos em geral não apresentam distúrbio mendeliano, porém estão geneticamente predispostos e apresentam fatores secundários (dieta, obesidade, intolerância à glicose, consumo de álcool, terapia com estrogênio) que contribuem para a hiperlipidemia. Esses pacientes correm risco de pancreatite aguda e devem ser tratados para reduzir os níveis de TG e, portanto, o risco de pancreatite.

Hipercolesterolemia grave Se os níveis de LDL-C estiverem muito altos (mais do que um percentil de 95 para a idade e o sexo), é provável que o paciente tenha uma causa genética de hipercolesterolemia. No momento, não existe qualquer razão para efetuar exames moleculares com o objetivo de aprimorar ainda mais o diagnóstico molecular, visto que o manejo clínico não é afetado. As formas recessivas de hipercolesterolemia grave são raras; todavia, se um paciente com hipercolesterolemia grave tiver pais com níveis normais de colesterol, deve-se considerar a possibilidade de HAR, sitosterolemia e DDEC. Os pacientes com hipercolesterolemia mais moderada que não segrega em famílias como traço monogênico tendem a apresentar hipercolesterolemia poligênica.

Hiperlipidemia combinada Os erros mais comuns no diagnóstico dos distúrbios dos lipídeos envolvem pacientes com hiperlipidemia combinada. São observadas elevações nos níveis plasmáticos de colesterol e TGs em pacientes com aumento dos níveis plasmáticos de VLDL e LDL ou lipoproteínas remanescentes. Uma quantificação β para determinar a razão VLDL-colesterol:TG no plasma (ver discussão da DBLF) ou a medida direta dos níveis plasmáticos de LDL-C devem ser efetuadas pelo menos uma vez antes de iniciar o tratamento com agentes hipolipêmicos para determinar se a hiperlipidemia é causada pelo acúmulo de remanescentes ou por um aumento das LDLs e VLDLs. A determinação dos níveis plasmáticos de ApoB pode ajudar a identificar pacientes com HLCF que podem necessitar de tratamento mais agressivo.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios das lipoproteínas

As principais metas no manejo clínico dos distúrbios das lipoproteínas são as seguintes: (1) prevenção da pancreatite aguda em pacientes com hipertrigliceridemia grave e (2) prevenção da DCV e dos eventos cardiovasculares relacionados.

MANEJO DA HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE PARA PREVENÇÃO DA PANCREATITE

Embora a relação observacional entre a hipertrigliceridemia grave, em particular a quilomicronemia, e a pancreatite aguda esteja bem estabelecida, um ensaio clínico planejado ou qualificado nunca foi conduzido para provar que a intervenção para reduzir os níveis de TGs diminui o risco de pancreatite. Todavia, a prática clínica de intervir em pacientes com TGs > 500 mg/dL em geral é considerada adequada para reduzir o risco de pancreatite. Continua havendo controvérsia quanto à existência de um risco aumentado de DCVAS em indivíduos com hipertrigliceridemia grave.

Estilo de vida A modificação do estilo de vida do paciente com hipertrigliceridemia grave com frequência está associada a uma redução significativa nos níveis plasmáticos de TG. Os pacientes que consomem álcool devem ser incentivados a diminuir ou, de preferência, a eliminar o álcool. Os pacientes com hipertrigliceridemia grave com frequência se beneficiam de uma consulta formal com um nutricionista familiarizado no aconselhamento de pacientes para controle dietético dos níveis elevados de TGs. A ingestão de gordura dietética deve ser restrita para diminuir a formação de quilomícrons no intestino. O consumo excessivo de carboidrato simples deve ser desencorajado, visto que a insulina estimula a produção de TG no fígado. O exercício aeróbio e até mesmo um aumento na atividade física regular podem ter um efeito positivo sobre a redução dos níveis de TG e devem ser fortemente estimulados. Para pacientes com sobrepeso, a perda de peso pode ajudar a reduzir os níveis de TG. Nos casos extremos, foi constatado que a cirurgia bariátrica não apenas produz uma perda de peso efetiva, como também diminui substancialmente os níveis plasmáticos de TG.

Terapia farmacológica para a hipertrigliceridemia grave Apesar das intervenções descritas anteriormente, muitos pacientes com hipertrigliceridemia grave necessitam, entretanto, de terapia farmacológica **(Quadro 421.5)**. Os pacientes que apresentam persistentemente níveis de TG em jejum > 500 mg/dL, apesar do controle ativo no estilo de vida, são candidatos à terapia farmacológica. Existem três classes de fármacos usados para o manejo desses pacientes: os fibratos, os ácidos graxos ômega 3 (óleos de peixe) e a niacina. Além disso, as estatinas podem reduzir os níveis plasmáticos de TG e também diminuem o risco de DCVAS.

FIBRATOS Os derivados do ácido fíbrico ou fibratos são antagonistas do PPARα, um receptor nuclear envolvido na regulação do metabolismo dos lipídeos. Os fibratos estimulam a atividade da LPL (aumentando a hidrólise dos TGs), diminuem a síntese de ApoC-III (aumentando a depuração dos remanescentes das lipoproteínas), promovem a β-oxidação dos ácidos graxos e podem reduzir a produção de TG de VLDL. Os fibratos constituem os fármacos de primeira linha para a hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dL). Essa classe de agentes terapêuticos algumas vezes reduz, porém com mais frequência eleva os níveis plasmáticos de LDL-C em indivíduos com hipertrigliceridemia grave. Em geral, os fibratos são bem tolerados, porém estão associados a um aumento na incidência de cálculos biliares. Os fibratos podem causar miopatia, em particular quando associados a outro tratamento com agentes hipolipêmicos (estatinas, niacina), e podem elevar o nível de creatinina. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com DRC. Um aspecto importante reside na capacidade dos fibratos de potencializar o efeito da varfarina e de alguns agentes hipoglicemiantes orais, razão pela qual o estado de anticoagulação e os níveis plasmáticos de glicose devem ser rigorosamente monitorados nos pacientes em uso desses fármacos.

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 (ÓLEOS DE PEIXE) Os ácidos graxos ômega 3 ou ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (AGPIs n-3), comumente conhecidos como óleos de peixe, são encontrados em altas concentrações em peixes e sementes de linhaça. Os AGPIs n-3 mais amplamente usados para o tratamento das hiperlipidemias são as duas moléculas ativas no óleo de peixe: o ácido eicosapentanoico (EPA, de *eicosapentaenoic acid*) e o ácido docosaexanoico (DHA, de *docosahexaenoic acid*). Os AGPIs n-3 têm sido concentrados em comprimidos, e, quando administrados em doses de 3 a 4 g/dia, são efetivos para reduzir os níveis de TG em jejum. Os óleos de peixe constituem uma opção razoável para o tratamento de primeira linha em pacientes com hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dL) para prevenção da pancreatite. Os óleos de peixe podem causar aumento dos níveis plasmáticos de LDL-C em alguns pacientes. Em geral, eles são bem tolerados, e o principal efeito colateral consiste em dispepsia. Parecem ser seguros, pelo menos em doses até 3 a 4 g, porém podem estar associados a um prolongamento do tempo de sangramento.

ÁCIDO NICOTÍNICO O ácido nicotínico ou niacina é uma vitamina do complexo B que tem sido usada como agente modificador dos lipídeos há mais de cinco décadas. A niacina suprime a lipólise nos adipócitos por meio de seu efeito sobre o receptor de niacina GPR109A e possui outros efeitos sobre o metabolismo hepático dos lipídeos que não estão bem elucidados. A niacina reduz os níveis plasmáticos de TG e LDL-C e eleva a concentração plasmática de HDL-C. Tendo em vista os vários efeitos colaterais e a possível dificuldade em seu uso, a niacina é, na melhor das hipóteses, um agente de terceira linha para o manejo da hipertrigliceridemia grave. Em geral, o tratamento com niacina é iniciado em doses mais baixas, que são gradualmente tituladas para doses mais altas. O efeito colateral mais frequente da niacina consiste em rubor cutâneo, que é mediado pela ativação do GPR109A na pele. A niacina pode causar dispepsia e exacerbar o refluxo esofágico e a doença ulcerosa péptica. Ocorrem elevações discretas das transaminases em até 15% dos pacientes tratados com qualquer forma de niacina. A niacina pode elevar os níveis plasmáticos de ácido úrico e precipitar ataques gotosos em pacientes suscetíveis. Os efeitos colaterais raros da niacina incluem acantose *nigricans*, uma lesão cutânea grosseira de coloração escura, e maculopatia.

MANEJO DO COLESTEROL PARA PREVENÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Diferentemente da hipertrigliceridemia e da pancreatite, existem dados numerosos e convincentes de que a intervenção diminui os níveis de LDL-C e reduz substancialmente o risco de DCV, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, bem como a taxa de mortalidade total. Por conseguinte, é imperativo que os pacientes com hipercolesterolemia sejam avaliados para risco cardiovascular e para necessidade de intervenção. Também é importante assinalar que os pacientes com alto risco de DCV que apresentam níveis plasmáticos de LDL-C na faixa plasmática “normal” ou média também se beneficiam da intervenção para reduzir os níveis de LDL-C.

Estilo de vida A primeira abordagem ao paciente com hipercolesterolemia e alto risco cardiovascular consiste em efetuar quaisquer mudanças necessárias no estilo de vida. Nos pacientes obesos, esforços devem ser envidados para reduzir o peso corporal ao nível ideal. Os pacientes devem receber aconselhamento dietético para reduzir o conteúdo de gorduras saturadas, gorduras *trans* e colesterol na dieta. O exercício aeróbio regular tem relativamente pouco impacto na redução dos níveis plasmáticos de LDL-C, embora tenha um benefício cardiovascular, independentemente da redução das LDLs.

Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia A decisão quanto ao uso do tratamento farmacológico para reduzir as LDLs **(Quadro 421.5)** – com uma estatina como tratamento de primeira linha – depende do nível de LDL-C, bem como do risco cardiovascular. Em geral, os pacientes com distúrbio mendeliano de elevação do LDL-C, como a HF, devem ser tratados para reduzir o risco muito alto de DCV durante toda vida, e o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível na vida adulta ou, em alguns casos, na infância.

Nos demais casos, a decisão quanto ao início da terapia com agentes que reduzem as LDLs em geral é determinado pelo nível de risco cardiovascular. Nos pacientes com DCV estabelecida, a terapia com estatinas é bem sustentada por dados de ensaios clínicos e deve ser instituída independentemente do nível de LDL-C. Para pacientes com > 40 anos sem DCV clínica, o calculador de risco da AHA/ACC *(http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp)* pode ser usado para determinar o risco absoluto de 10 anos de DCV, e as diretrizes atuais sugerem que, para um risco de 10 anos de > 7,5%, deve-se considerar o tratamento com estatinas, independentemente do nível plasmático de LDL-C. Para pacientes mais jovens, a avaliação do risco de DCV durante a vida pode ajudar a fornecer informações para a decisão quanto ao início de uma estatina.

INIBIDORES DA HIDROXIMETILGLUTARIL-COENZIMA A (HMG-CoA) REDUTASE (ESTATINAS) As estatinas inibem a HMG-CoA-redutase, uma enzima essencial na biossíntese do colesterol. Por meio da inibição da biossíntese de colesterol, as estatinas resultam em aumento da atividade do receptor de LDL hepático e em depuração acelerada das LDLs circulantes, com consequente redução dos níveis plasmáticos de LDL-C dependente da dose. A magnitude da redução das LDLs associada ao tratamento com estatinas varia amplamente entre os indivíduos; todavia, uma vez iniciado o medicamento, a administração do dobro da dose de estatina produz uma redução adicional de cerca de 6% no nível plasmático de LDL-C. As estatinas atualmente disponíveis diferem em sua potência de redução do LDL-C **(Quadro 421.5)**. Na atualidade, não há evidências convincentes de que qualquer uma das estatinas diferentes possa conferir uma vantagem independente de seu efeito sobre o LDL-C. As estatinas também reduzem os níveis plasmáticos de TGs de modo dependente da dose, que é aproximadamente proporcional a seu efeito de redução dos níveis de LDL-C (se os níveis de TGs forem < 400 mg/dL). As estatinas exercem um efeito moderado sobre a elevação das HDLs (5-10%), que em geral não depende da dose.

QUADRO 421.5 RESUMO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS APROVADOS USADOS PARA O TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

Fármaco	**Principais indicações**	**Dose inicial**	**Dose máxima**	**Mecanismo**	**Efeitos colaterais comuns**
Inibidores da HMG-CoA-redutase (estatinas)	Níveis elevados de LDL-C; risco CV aumentado			↓ Síntese de colesterol ↑ Receptores de LDL hepáticos ↓ Produção de VLDL	Mialgias, artralgias, elevação das transaminases, dispepsia
Lovastatina		20-40 mg/dia	80 mg/dia		
Pravastatina		40-80 mg/dia	80 mg/dia		
Sinvastatina		20-40 mg/dia	80 mg/dia		
Fluvastatina		20-40 mg/dia	80 mg/dia		
Atorvastatina		20-40 mg/dia	80 mg/dia		
Rosuvastatina		5-20 mg/dia	40 mg/dia		
Pitavastatina		1-2 mg/dia	4 mg/dia		
Inibidores da absorção do colesterol	Níveis elevados de LDL-C			↓ Absorção do colesterol, ↑ Receptores de LDL	Elevação das transaminases
Ezetimiba		10 mg/dia	10 mg/dia		
Agentes sequestradores de ácidos biliares	Níveis elevados de LDL-C			↑ Excreção de ácidos biliares e ↑ Receptores de LDL	Distensão, constipação, níveis elevados de triglicerídeos
Colestiramina		4 g/dia	32 g/dia		
Colestipol		5 g/dia	40 g/dia		
Colesevelam		3.750 mg/dia	4.375 mg/dia		
Inibidor da MTP	HFHo			↓ Produção de VLDL	Náusea, diarreia, aumento da gordura hepática
Lomitapida		5 mg/dia	60 mg/dia		
Inibidor da ApoB	HFHo			↓ Produção de VLDL	Reações no local de injeção, sintomas gripais, aumento da gordura hepática
Mipomerseno		200 mg SC semanalmente	200 mg SC semanalmente		
Ácido nicotínico	Níveis elevados de LDL-C e TG			↓ Produção de VLDL	Rubor cutâneo, desconforto GI, elevação da glicose, do ácido úrico e das provas de função

					hepática
De liberação imediata		100 mg 3 vezes/dia	1 g 3 vezes/dia		
De liberação prolongada		250 mg 2 vezes/dia	1,5 g 2 vezes/dia		
De liberação estendida		500 mg à noite	2 g à noite		
Derivados do ácido fíbrico	Níveis elevados de TG			↑ LPL, ↓ Síntese de VLDL	Dispepsia, mialgia, cálculos biliares, elevação das transaminases
Genfibrozila		600 mg 2 vezes/dia	600 mg 2 vezes/dia		
Fenofibrato		145 mg 1 vez/dia	145 mg 1 vez/dia		
Ácidos graxos ômega 3 Etil ésteres de ácido ômega 3	Níveis elevados de TG	4 g/dia	4 g/dia	↑ Catabolismo dos TG	Dispepsia, odor de peixe na respiração
Icosapente etil		4 g/dia	4 g/dia		

Abreviações: Apo, apolipoproteína; GI, gastrintestinal; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; HFHo, hipercolesterolemia familiar homozigota; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LDL-C, LDL-colesterol; LPL, lipoproteína lipase; TG, triglicerídeo; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A; SC,subcutâneo; CV, cardiovascular.

As estatinas são bem toleradas e podem ser tomadas na forma de comprimidos, uma vez ao dia. Os efeitos colaterais potenciais consistem em dispepsia, cefaleia, fadiga e dor muscular ou articular. Raramente, ocorrem miopatia grave e até mesmo rabdomiólise em pacientes que recebem tratamento com estatinas. O risco de miopatia associada às estatinas aumenta com a presença de idade avançada, fraqueza, insuficiência renal e coadministração de fármacos que interferem no metabolismo das estatinas, como eritromicina e antibióticos relacionados, agentes antifúngicos, agentes imunossupressores e derivados do ácido fíbrico (em particular genfibrozila). Em geral, a miopatia grave pode ser evitada com uma seleção cuidadosa dos pacientes, evitando o uso de fármacos que interagem e orientando o paciente sobre a necessidade de entrar imediatamente em contato com o médico caso apareça qualquer dor muscular inexplicada. Na presença de sintomas musculares, devem-se determinar os níveis plasmáticos de creatina-quinase (CK, de *creatine kinase*) para diferenciar a miopatia da mialgia. Os níveis séricos de CK não precisam ser monitorados de modo rotineiro em pacientes em uso de estatinas, visto que a elevação da CK na ausência de sintomas não indica a possibilidade de desenvolvimento de miopatia e tampouco sugere a necessidade de suspender o fármaco.

Outra consequência da terapia com estatinas pode consistir na elevação das transaminases hepáticas (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST]). As transaminases hepáticas devem ser avaliadas antes de iniciar o tratamento, dentro de 2 a 3 meses e, a seguir, anualmente. É relativamente raro observar uma elevação considerável (mais de três vezes o limite superior do normal) das transaminases, e as elevações leves a moderadas (1-3 vezes o normal) dessas enzimas na ausência de sintomas não indicam uma necessidade de interromper a medicação. A hepatite clínica grave associada às estatinas é extremamente rara, e a tendência é proceder a uma monitoração menos frequente das transaminases nos pacientes tratados com estatinas. A elevação das enzimas hepáticas associada ao uso de estatinas desaparece após a interrupção da medicação.

As estatinas parecem ser notavelmente seguras. As metanálises de ensaios clínicos controlados e randomizados de grande porte com estatinas não sugerem um aumento na incidência de qualquer doença não cardíaca importante, com exceção do diabetes melito tipo 2. Uma pequena porcentagem em excesso dos que usam estatinas irá desenvolver diabetes, porém os benefícios associados à redução dos eventos cardiovasculares superam o aumento na incidência de diabetes. As estatinas constituem a classe de fármacos de escolha para redução dos níveis de LDL-C e são, sem dúvida alguma, a classe mais amplamente utilizada de fármacos hipolipêmicos.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DO COLESTEROL O colesterol que se encontra no lúmen do intestino delgado deriva da dieta (cerca de 33%) e da bile (cerca de 66%) e sofre absorção ativa pelo enterócito, por meio de um processo que envolve a proteína NPC1L1. A ezetimiba **(Quadro 421.5)** é um inibidor da absorção do colesterol que se liga diretamente à NCP1L1, inibindo-a e bloqueando a absorção intestinal do colesterol. A ezetimiba (10 mg) inibe a absorção do colesterol em quase 60%, resultando em uma redução do aporte de esteróis dietéticos no fígado e em aumento da expressão do receptor de LDL hepático. A redução média dos níveis plasmáticos de LDL-C com a administração de ezetimiba (10 mg) é de 18%, e o efeito é aditivo quando o fármaco é utilizado em combinação com uma estatina. Os efeitos sobre os níveis de TG e HDL-C são insignificantes. Quando usada em associação com uma estatina, recomenda-se a monitoração das transaminases hepáticas. O único papel da ezetimiba na monoterapia consiste em seu uso em pacientes que não toleram as estatinas e na presença de sitosterolemia.

SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES (RESINAS) Os sequestradores de ácidos biliares ligam-se aos ácidos biliares presentes no intestino e promovem sua excreção, em lugar de sua reabsorção no íleo. Para manter o tamanho do reservatório de ácidos biliares, o fígado desvia o colesterol para a síntese de ácidos biliares. A redução do conteúdo hepático intracelular de colesterol resulta em suprarregulação do receptor de LDL e aumento da depuração das LDLs do plasma. Os agentes sequestradores de ácidos biliares, incluindo a colestiramina, o colestipol e o colesevelam **(Quadro 421.5)**, reduzem principalmente os níveis plasmáticos de LDL-C, mas podem causar aumento dos TGs plasmáticos. Por conseguinte, os pacientes com hipertrigliceridemia geralmente não devem ser tratados com resinas de ligação de ácidos biliares. A colestiramina e o colestipol são resinas insolúveis que precisam ser misturadas com líquidos. O colesevelam está disponível em comprimidos; todavia, em geral, são necessários até 6 a 7 comprimidos por dia para uma redução efetiva do LDL-C. Os efeitos colaterais das resinas limitam-se, em sua maior parte, ao trato gastrintestinal, e consistem em distensão e constipação intestinal. Como os sequestradores de ácidos biliares não sofrem absorção sistêmica, são muito seguros e constituem os fármacos de escolha para reduzir o colesterol em crianças e em mulheres de idade reprodutiva em fase de lactação, durante a gravidez ou passíveis de engravidar. Esses fármacos são efetivos em associação com estatinas, bem como em associação com a ezetimiba, e são particularmente úteis com um ou ambos os fármacos para pacientes com hipercolesterolemia grave ou para aqueles com intolerância às estatinas.

FÁRMACOS ESPECIALIZADOS PARA A HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGOTA Dois fármacos "órfãos" foram aprovados especificamente para o tratamento da HF homozigota. Incluem uma pequena molécula inibidora de MTP, denominada lomitapida, e um oligonucleotídeo antissentido contra ApoB, denominado mipomerseno. Esses fármacos reduzem a produção de VLDL e os níveis de LDL-C em pacientes com HF homozigota. Em virtude de seu mecanismo de ação, cada fármaco produz aumento da gordura hepática, cuja consequência em longo prazo não é conhecida. Além disso, a lomitapida está associada a efeitos colaterais relacionados ao trato gastrintestinal, e o mipomerseno está associado a reações cutâneas e a sintomas gripais.

AFÉRESE DAS LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE Os pacientes que continuam apresentando hipercolesterolemia grave, apesar do tratamento farmacológico bem tolerado, são candidatos à aférese das LDLs. Nesse processo, o plasma do paciente passa por uma coluna que remove seletivamente as LDLs, com retorno do plasma isento de LDL ao paciente. Os pacientes submetidos a tratamento farmacológico de combinação com tolerância máxima dos fármacos, que apresentam DAC e níveis plasmáticos de LDL-C > 200 mg/dL ou sem DAC e níveis plasmáticos de LDL-C > 300 mg/dL são candidatos à aférese das LDLs em semanas alternadas e devem ser encaminhados a um centro especializado.

422

Síndrome metabólica

Robert H. Eckel

A síndrome metabólica (síndrome X, síndrome de resistência à insulina) consiste em um grupo de anormalidades metabólicas que conferem aumento de risco de doença cardiovascular (DCV) e diabetes melito. A evolução dos critérios para a síndrome metabólica desde a definição original feita pela Organização Mundial de Saúde em 1998 reflete as crescentes evidências e análises clínicas por uma variedade de conferências de consenso e organizações profissionais. As principais características da síndrome metabólica incluem obesidade central, hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*), hiperglicemia e hipertensão **(Quadro 422.1)**.

EPIDEMIOLOGIA

A característica mais desafiadora da síndrome metabólica a ser definida é a circunferência abdominal. A circunferência intra-abdominal (tecido adiposo visceral) é considerada mais fortemente relacionada com a resistência à insulina e o risco de diabetes e DCV e, para qualquer circunferência abdominal dada, a distribuição de tecido adiposo entre depósitos subcutâneos e viscerais varia substancialmente. Assim, entre as populações e dentro delas, há um risco menor vs. maior com a mesma circunferência abdominal. Essas diferenças nas populações são refletidas na faixa de circunferências abdominais consideradas como de risco em diferentes localizações geográficas **(Quadro 422.1)**.

QUADRO 422.1 **NCEP:ATPIII[a] 2001 E CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE HARMONIZAÇÃO PARA SÍNDROME METABÓLICA**

<table>
<tr><th>NCEP:ATPIII 2001</th><th colspan="3">Definição de harmonização[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Três ou mais dos seguintes:
• Obesidade central: circunferência abdominal > 102 cm (H), > 88 cm (M)
• Hipertrigliceridemia: nível de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou medicação específica
• HDL[c]-colesterol baixo: < 40 mg/dL e < 50 mg/dL para os homens e as mulheres, respectivamente, ou medicação específica
• Hipertensão: pressão arterial ≥ 130 mmHg sistólica ou ≥ 85 mmHg diastólica ou medicação específica</td><td colspan="3">Três dos seguintes:
• Circunferência abdominal (cm)</td></tr>
<tr><td>Homens</td><td>Mulheres</td><td>Etnicidade</td></tr>
<tr><td>≥ 94</td><td>≥ 80</td><td>Povos da Europa, da África Subsaariana, do Oriente e do Oriente Médio</td></tr>
<tr><td>≥ 90</td><td>≥ 80</td><td>Sul da Ásia, chineses e povos das Américas do Sul e Central</td></tr>
</table>

• Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou medicação específica ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticado	≥ 85 ≥ 90 Japonês • Triglicerídeos em jejum > 150 mg/dL ou medicação específica • HDL-colesterol < 40 mg/dL e < 50 mg/dL para os homens e as mulheres, respectivamente, ou medicação específica • Pressão arterial > 130 mm sistólica ou > 85 mm diastólica, ou diagnóstico anterior ou medicação específica • Glicemia plasmática em jejum ≥ 100 mg/dL (indicação alternativa: tratamento medicamentoso de glicemia elevada)

[a]Painel III do National Cholesterol Education Program and Adult Treatment. [b]Nesta análise, foram usados os seguintes limites para a circunferência abdominal: homens brancos, ≥ 94 cm; homens afro-americanos, ≥ 94 cm; homens mexicano-americanos, ≥ 90 cm; mulheres brancas, ≥ 80 cm; mulheres afro-americanas, ≥ 80 cm; mulheres mexicano-americanas, ≥ 80 cm. Para os participantes cuja designação foi "outra raça – incluindo multirracial", foram usados os limites anteriormente baseados em pontos de corte europeus (≥ 94 cm para os homens e ≥ 80 cm para as mulheres) e em pontos de corte sul-asiáticos (≥ 90 cm para os homens e ≥ 80 cm para as mulheres). Para os participantes considerados "outros hispânicos", foram usados os limiares da International Diabetes Federation para povos das Américas do Sul e Central. [c]Lipoproteína de alta densidade.

A prevalência da síndrome metabólica varia em todo o mundo, refletindo em parte a idade e a etnicidade das populações estudadas e os critérios diagnósticos aplicados. Em geral, a prevalência da síndrome metabólica aumenta com a idade. A maior prevalência registrada em todo o mundo é nos norte-americanos, com cerca de 60% das mulheres entre 45 e 49 anos e 45% dos homens entre 45 e 49 anos atendendo aos critérios do National Cholesterol Education Program e do Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII). Nos EUA, a síndrome metabólica é menos comum nos homens afro-americanos e mais prevalente nas mulheres mexicano-americanas. Com base em dados da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2003 a 2006, a prevalência ajustada para a idade da síndrome metabólica nos adultos nos EUA sem diabetes é de 28% para homens e 30% para mulheres. Na França, estudos de uma coorte de pessoas de 30 a 60 anos mostraram uma prevalência de < 10% para cada sexo, embora 17,5% das pessoas com 60 a 64 anos de idade sejam acometidas. Uma maior industrialização global está associada a taxas crescentes de obesidade, que é um prenúncio do aumento drástico da prevalência da síndrome metabólica, em especial à medida que a população envelhece. Além disso, o aumento da prevalência e da gravidade da obesidade entre crianças é refletido nas características da síndrome metabólica em uma população mais jovem.

A distribuição da frequência dos cinco componentes da síndrome para a população dos EUA (NHANES III) é resumida na **Figura 422.1**. Aumentos da circunferência abdominal predominam entre mulheres, enquanto aumentos dos níveis de triglicerídeos plasmáticos de jejum (i.e., para > 150 mg/dL), reduções nos níveis de colesterol HDL e hiperglicemia são mais prováveis em homens.

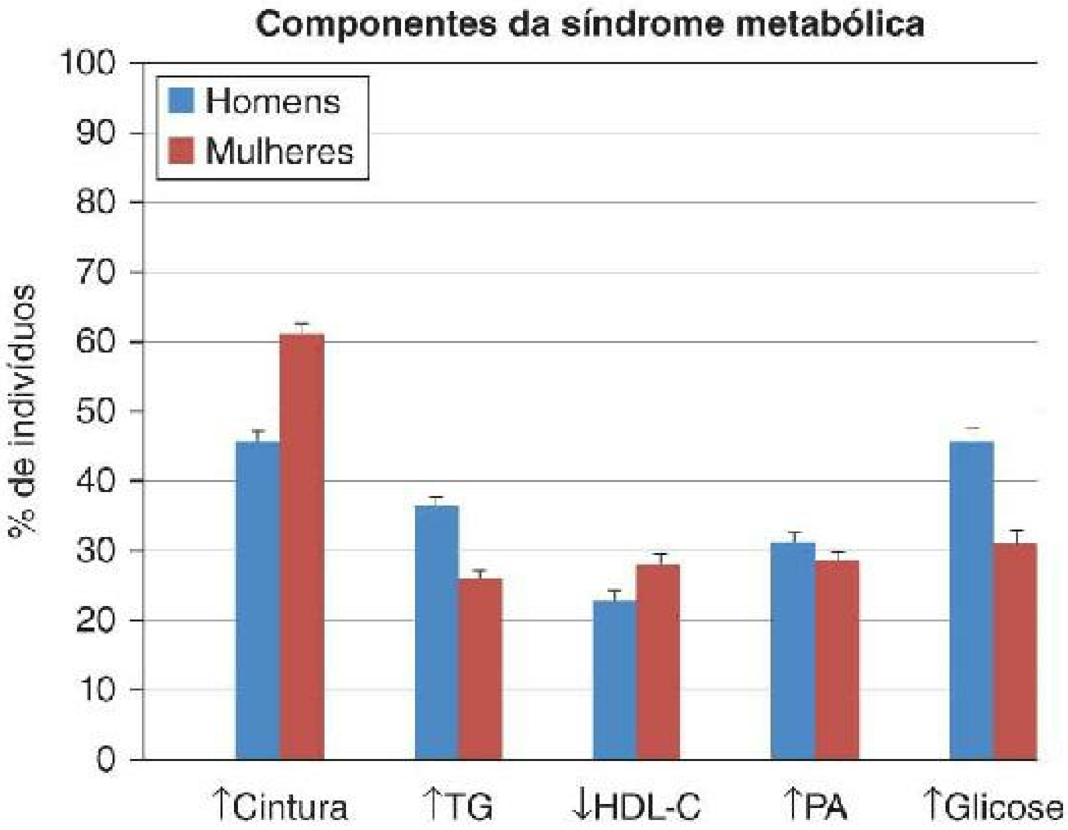

FIGURA 422.1 Prevalência dos componentes da síndrome metabólica segundo NHANES 2003-2006. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, triglicerídeo; HDL-C, colesterol da lipoproteína de alta densidade; PA, pressão arterial. A prevalência de glicose elevada inclui indivíduos com diabetes melito conhecido. *(Criada a partir de dados de ES Ford et al.: J Diabetes 2:1753, 2010.)*

FATORES DE RISCO

Sobrepeso/obesidade Embora a síndrome metabólica tenha sido descrita pela primeira vez no início do século XX, o sobrepeso/obesidade epidêmico em todo o mundo recentemente tem sido a força motora de seu crescente reconhecimento. A adiposidade central é uma característica essencial da síndrome, e a prevalência da síndrome reflete a forte relação entre a circunferência abdominal e o aumento de adiposidade. Entretanto, apesar da importância da obesidade, os pacientes que têm peso normal também podem ser insulino-resistentes e podem ter a síndrome metabólica.

Estilo de vida sedentário A inatividade física é um preditor de eventos de DCV e do risco de morte relacionado. Muitos componentes da síndrome metabólica estão associados a um estilo de vida sedentário, incluindo aumento do tecido adiposo (predominantemente central), colesterol HDL reduzido e aumento dos triglicerídeos, da pressão arterial e da glicose nas pessoas geneticamente suscetíveis. Comparados com os indivíduos que assistem televisão ou vídeos ou usam o computador por menos de 1 hora/dia, aqueles que o fazem por mais de 4 horas/dia apresentaram um risco duas vezes maior de síndrome metabólica.

Envelhecimento A síndrome metabólica acomete quase 50% da população dos EUA com mais de 50 anos de idade e mulheres > 60 anos de idade são mais acometidas do que os homens. Observa-se que a prevalência da síndrome depende da idade na maioria das populações mundiais.

Diabetes melito O diabetes melito está incluído tanto nas definições de síndrome metabólica pelo NCEP como nas harmonizantes. Estima-se que a grande maioria (cerca de 75%) dos pacientes com diabetes tipo 2 ou com tolerância à glicose diminuída tenha síndrome metabólica. A presença da síndrome metabólica nessas populações está relacionada com uma prevalência maior de DCV do que em pacientes com diabetes tipo 2 ou comprometimento da tolerância à glicose, mas que não têm essa síndrome.

Doença cardiovascular Indivíduos com síndrome metabólica são duas vezes mais propensos a morrer de doença cardiovascular em comparação com aqueles que não a têm, e seu risco de um infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico (AVE) é três vezes maior. A prevalência aproximada da síndrome metabólica em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) é de 50%, com uma prevalência de cerca de 35% em pacientes com doença da artéria coronária prematura (com 45 anos de idade ou menos), e uma prevalência particularmente alta nas mulheres. Com reabilitação cardíaca apropriada e alterações no estilo de vida (p. ex., nutrição, atividade física, redução do peso e, em alguns casos, agentes farmacológicos), a prevalência da síndrome pode ser reduzida.

Lipodistrofia Os distúrbios de lipodistrofia em geral estão associados à síndrome metabólica. Tanto a lipodistrofia genética (p. ex., lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip, lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) quanto a lipodistrofia adquirida (p. ex., lipodistrofia relacionada com o HIV em pacientes tratados com terapia antirretroviral) podem dar origem a resistência grave à insulina e muitos dos componentes da síndrome metabólica.

ETIOLOGIA

Resistência à insulina A hipótese mais aceita e unificadora para descrever a fisiopatologia da síndrome metabólica é a resistência à insulina, que é causada por um defeito incompletamente compreendido da ação da insulina **(Cap. 417)**. O início da resistência à insulina é anunciado por hiperinsulinemia pós-prandial, seguida da hiperinsulinemia de jejum e, finalmente, hiperglicemia.

Um grande contribuinte preliminar para o desenvolvimento da resistência à insulina é uma abundância dos ácidos graxos circulantes (Fig. 422.2). Os ácidos graxos livres (AGLs) ligados à albumina plasmática são derivados predominantemente dos estoques de triglicerídeos do tecido adiposo liberados pelas enzimas lipolíticas intracelulares. Os ácidos graxos também são produzidos a partir da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeos em tecidos por meio da lipoproteína lipase. A insulina medeia tanto a antilipólise como a estimulação da lipoproteína lipase no tecido adiposo. É importante salientar que a inibição da lipólise no tecido adiposo é a via mais sensível de ação da insulina. Assim, quando se desenvolve resistência à insulina, o aumento da lipólise produz mais ácidos graxos, os quais reduzem ainda mais o efeito antilipolítico da insulina. O excesso de ácidos graxos aumenta a disponibilidade do substrato e cria resistência à insulina, modificando a sinalização a jusante. Os ácidos graxos prejudicam a captação de glicose mediada pela insulina e acumulam-se como triglicerídeos tanto no músculo esquelético quanto no cardíaco, enquanto o aumento da produção de glicose e o acúmulo de triglicerídeos ocorrem no fígado.

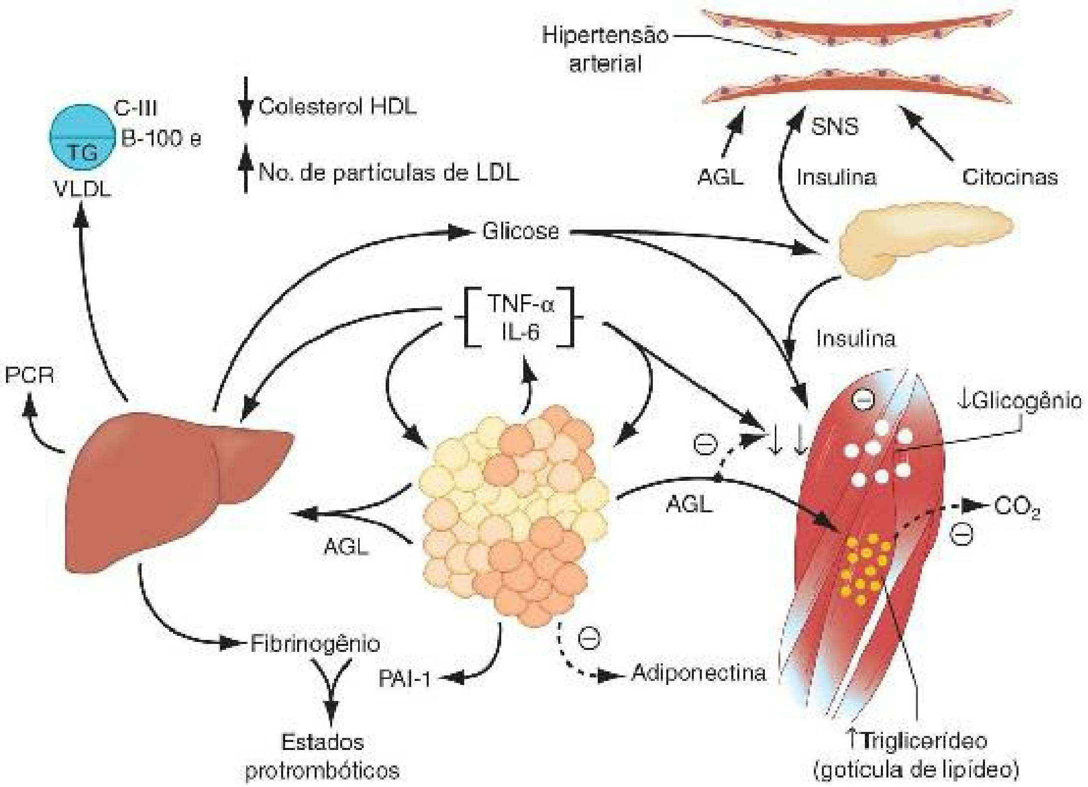
Hipertensão arterial
C-III
B-100 e
TG
VLDL
↓Colesterol HDL
↑No. de partículas de LDL
SNS
AGL
Insulina
Citocinas
Glicose
TNF-α
IL-6
Insulina
PCR
↓Glicogênio
⊖
⊖
CO_2
⊖
AGL
AGL
Fibrinogênio
PAI-1
⊖
Adiponectina
Estados protrombóticos
↑Triglicerídeo (gotícula de lipídeo)

FIGURA 422.2 Fisiopatologia da síndrome metabólica. Os ácidos graxos livres (AGLs) são liberados em abundância da massa de tecido adiposo expandida. No fígado, determinam um aumento da produção de glicose e triglicerídeos e secreção das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs, de *very low density lipoproteins*). As anormalidades lipídicas/lipoproteicas associadas consistem em reduções do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*) e um aumento do

número de partículas do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*). Os AGLs também reduzem a sensibilidade à insulina no músculo, inibindo a captação de glicose mediada pela insulina. Os defeitos associados consistem em redução da glicose a partir do glicogênio e aumento do acúmulo de lipídeos nos triglicerídeos (TGs). O aumento da glicose circulante e, até certo ponto, dos AGLs aumenta a secreção de insulina pancreática, resultando em hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia pode resultar em aumento da reabsorção de sódio e aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e contribui para hipertensão, assim como os níveis mais altos de AGL circulante. O estado pró-inflamatório sobrepõe-se e contribui para a resistência à insulina produzida pelo excesso de AGL. O aumento da secreção de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF-α, de *tumor necrosis factor α*) produzido por adipócitos e macrófagos derivados dos monócitos resulta em mais resistência à insulina e lipólise dos estoques de tecido adiposo em AGL circulante. A IL-6 e outras citocinas também aumentam a produção hepática de glicose, produção de VLDL pelo fígado, hipertensão e resistência à insulina no músculo. As citocinas e os AGLs aumentam ainda a produção hepática de fibrinogênio e a dos adipócitos do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1, de *plasminogen activator inhibitor 1*), resultando em um estado protrombótico. Níveis mais altos de citocinas circulantes estimulam a produção hepática de proteína C-reativa (PCR). A produção reduzida da citocina anti-inflamatória e citocina adiponectina sensível à insulina também está associada à síndrome metabólica. *(Modificada de RH Eckel et al.: Lancet 365:1415, 2005.)*

A resistência à leptina também foi sugerida como um possível mecanismo fisiopatológico para explicar a síndrome metabólica. Fisiologicamente, a leptina reduz o apetite, promove gasto de energia e aumenta a sensibilidade à insulina. Além disso, a leptina pode regular a função cardíaca e vascular por um mecanismo dependente de óxido nítrico. No entanto, quando há desenvolvimento de obesidade, ocorre hiperleptinemia, com evidência de resistência à leptina no cérebro e em outros tecidos que resulta em inflamação, resistência à insulina, hiperlipidemia e uma gama de distúrbios cardiovasculares, como hipertensão, aterosclerose, DAC e insuficiência cardíaca.

A hipótese do estresse oxidativo fornece uma teoria unificadora para o envelhecimento e a predisposição à síndrome metabólica. Em estudos realizados em indivíduos resistentes à insulina com obesidade ou diabetes tipo 2, na prole dos pacientes com diabetes tipo 2 e em idosos, identificou-se um defeito na fosforilação oxidativa mitocondrial que levou ao acúmulo de triglicerídeos e moléculas lipídicas relacionadas no músculo.

Recentemente, o microbioma intestinal surgiu como um contribuinte importante para o desenvolvimento da obesidade e de distúrbios metabólicos relacionados, como síndrome metabólica. Embora o mecanismo permaneça incerto, a interação entre predisposição genética, dieta e flora intestinal é importante.

Aumento da circunferência abdominal A circunferência abdominal é um importante componente dos critérios diagnósticos mais recentes e mais frequentemente aplicados para a síndrome metabólica. Entretanto, medir a circunferência abdominal não distingue de maneira confiável os aumentos do tecido adiposo subcutâneo daqueles decorrentes da gordura visceral; essa distinção requer tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Com aumentos no tecido adiposo visceral, os AGLs derivados do tecido adiposo são direcionados para o fígado. Por outro lado, aumentos na gordura subcutânea abdominal liberam produtos da lipólise na circulação sistêmica e evitam efeitos mais diretos no metabolismo hepático. Aumentos relativos no tecido adiposo visceral *versus* subcutâneo, com o aumento da circunferência abdominal nos asiáticos e indiano-asiáticos, podem explicar a maior prevalência da síndrome nessas populações, se comparados com os homens afro-americanos, nos quais predomina a gordura subcutânea. Também é possível que a gordura visceral seja um marcador para o excesso de AGLs pós-prandiais na obesidade, mas não sua origem.

Dislipidemia (Ver também Cap. 421.) Em geral, o fluxo de AGL para o fígado está associado a aumento da produção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs) ricas em triglicerídeos que contêm apolipoproteína B (apoB). O efeito da insulina nesse processo é complexo, mas a *hipertrigliceridemia* é um excelente marcador do distúrbio de resistência à insulina. A hipertrigliceridemia não apenas é uma característica da síndrome metabólica, como também os pacientes com síndrome metabólica apresentam níveis elevados de ApoCIII carregadas nas VLDLs e outras lipoproteínas. Esse aumento da ApoCIII é inibitório para a lipoproteína lipase, contribuindo para a hipertrigliceridemia, e também associado a mais doença cardiovascular aterosclerótica.

Outro distúrbio principal da lipoproteína na síndrome metabólica é uma *redução do HDL-colesterol.* Essa redução é uma consequência das modificações na composição e no metabolismo da HDL. Em presença de hipertrigliceridemia, a redução no conteúdo de HDL-colesterol é uma consequência da redução do conteúdo de éster de colesteril do núcleo da lipoproteína em combinação com alterações mediadas pela proteína de transferência do éster de colesteril nos triglicerídeos, tornando essa partícula menor e mais densa. Essa alteração na composição da lipoproteína também resulta em um aumento da depuração de HDL da circulação. Essas alterações na HDL têm uma relação com a resistência à insulina que provavelmente é indireta, ocorrendo em consonância com mudanças no metabolismo da lipoproteína rica em triglicerídeos.

Além da HDL, as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) são modificadas em sua composição na síndrome metabólica. Com triglicerídeos séricos de jejum > 2,0 mM (cerca de 180 mg/dL), quase sempre há uma predominância de LDL pequena, densa, que é considerada mais aterogênica, embora sua associação com hipertrigliceridemia e HDLs baixas dificulte a avaliação de sua contribuição independente para os eventos de DCV. Indivíduos com hipertrigliceridemia frequentemente têm aumentos no teor de colesterol tanto de subfrações de VLDL1 como de VLDL2 e no número de partículas de LDL. Ambas essas alterações da lipoproteína podem contribuir para o risco aterogênico em pacientes com síndrome metabólica.

Intolerância à glicose (Ver também Cap. 417.) Os defeitos na ação da insulina na síndrome metabólica levam à deficiência na supressão da produção de glicose pelo fígado e pelos rins, além de redução da captação de glicose e do metabolismo nos tecidos sensíveis à insulina, isto é, tecidos muscular e adiposo. A relação entre glicemia em jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída e resistência à insulina é bem sustentada em estudos com seres humanos, primatas não humanos e roedores. Para compensar os defeitos da ação da insulina, a secreção de insulina e/ou a depuração têm de ser modificadas para sustentar a euglicemia. Finalmente, esse mecanismo compensatório falha, em geral devido a defeitos na secreção de insulina, resultando na evolução da glicemia em jejum alterada e/ou tolerância à glicose diminuída para o diabetes melito.

Hipertensão arterial A relação entre resistência à insulina e hipertensão está bem estabelecida. Paradoxalmente, sob condições fisiológicas normais, a insulina é um vasodilatador com efeitos secundários na reabsorção de sódio nos rins. Entretanto, em caso de resistência à insulina, o efeito vasodilatador da insulina é perdido, porém o efeito renal na reabsorção de sódio fica preservado. A reabsorção de sódio mostra-se aumentada nos indivíduos brancos com síndrome metabólica, mas não nos africanos ou asiáticos. A insulina também aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, um efeito que pode ser preservado no caso de resistência à insulina. A resistência à insulina é caracterizada por deficiência específica da via na sinalização de fosfatidilinositol-3-quinase. No endotélio, esse comprometimento pode causar um desequilíbrio entre a produção de óxido nítrico e a secreção de endotelina 1, com consequente redução do fluxo sanguíneo. Embora esses mecanismos sejam provocativos, a avaliação da ação da insulina pela medição dos níveis de insulina de jejum ou pela avaliação do modelo de homeostase mostra que a resistência à insulina contribui apenas modestamente para o aumento da prevalência de hipertensão na síndrome metabólica.

Outro mecanismo possível subjacente à hipertensão na síndrome metabólica é o papel vasoativo do tecido adiposo perivascular. As espécies reativas do oxigênio liberadas pelo fosfato de dinucleotídeo de adenosina-nicotinamida (NADPH)-oxidase comprometem a função endotelial e resultam em vasoconstrição local. Outros efeitos parácrinos poderiam ser mediados pela leptina ou outras citocinas pró-inflamatórias liberadas do tecido adiposo, como fator de necrose tumoral α.

A hiperuricemia é outra consequência da resistência à insulina e é comumente observada na síndrome metabólica. Há evidências crescentes não apenas de que o ácido úrico está associado à hipertensão, mas também de que a redução do ácido úrico normaliza a pressão arterial em adolescentes hiperuricêmicos com hipertensão. O mecanismo parece estar relacionado com um efeito adverso do ácido úrico na sintase de ácido nítrico na mácula densa do rim e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Citocinas pró-inflamatórias Os aumentos nas citocinas pró-inflamatórias – incluindo as interleucinas 1, 6 e 18, a resistina, o fator de necrose tumoral α e o biomarcador sistêmico da proteína C-reativa – refletem superprodução pela massa de tecido adiposo expandida **(Fig. 422.2)**. Os macrófagos derivados de tecido adiposo podem ser a fonte primária das citocinas pró-inflamatórias localmente e na circulação sistêmica. No entanto, ainda não se sabe quanto da resistência à insulina é causado pelos efeitos parácrinos dessas citocinas e quanto é causado pelos efeitos endócrinos.

Adiponectina A adiponectina é uma citocina anti-inflamatória produzida exclusivamente por adipócitos. Ela aumenta a sensibilidade à insulina e inibe muitas etapas no processo inflamatório. No fígado, inibe a expressão das enzimas gliconeogênicas e a taxa de produção de glicose. No músculo, a adiponectina aumenta o transporte de glicose e aumenta a oxidação do ácido graxo, parcialmente pela ativação de AMP-quinase Os níveis de adiponectina são reduzidos na síndrome metabólica. A contribuição relativa da deficiência de adiponectina *versus* superabundância das citocinas pró-inflamatórias continua sem esclarecimentos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sinais e sintomas A síndrome metabólica normalmente não está associada a sintomas. Ao exame físico, a circunferência abdominal pode estar aumentada, e a pressão arterial, elevada. A presença de um ou de ambos os sinais deve alertar o médico sobre a necessidade de buscar anormalidades bioquímicas que possam estar associadas à síndrome metabólica. Porém, menos frequentemente, a lipoatrofia ou a acantose *nigricans* são encontradas ao exame. Como esses achados clínicos estão associados a resistência grave à insulina, outros componentes da síndrome metabólica devem ser esperados.

Doenças associadas • ***DOENÇA CARDIOVASCULAR*** O risco relativo para DCV de início recente em pacientes com a síndrome metabólica que não têm diabetes fica em média entre 1,5 e 3 vezes. Entretanto, um acompanhamento de oito anos de participantes de meia-idade no Framingham Offspring Study documentou que o risco de DCV atribuível à população na síndrome metabólica foi de 34% nos homens e apenas 16% nas mulheres. No mesmo estudo, tanto a síndrome metabólica quanto o diabetes foram preditores de AVE isquêmico, com maior risco entre pacientes com a síndrome metabólica do que entre aqueles com diabetes isoladamente (19 *versus* 7%) e uma diferença particularmente grande entre as mulheres (27 *versus* 5%). Os pacientes com a síndrome metabólica também apresentam maior risco de doença vascular periférica.

DIABETES TIPO 2 De modo geral, o risco para diabetes tipo 2 em pacientes com síndrome metabólica é aumentado 3 a 5 vezes. No acompanhamento de oito anos do Framingham Offspring Study de participantes de meia-idade, o risco atribuível à população para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 foi de 62% nos homens e 47% nas mulheres.

Outros distúrbios associados Além das características especificamente associadas à síndrome metabólica, outras alterações metabólicas acompanham a resistência à insulina. Essas alterações incluem aumentos em ApoB e ApoCIII, ácido úrico, fatores protrombóticos (fibrinogênio, inibidor 1 do ativador do plasminogênio), viscosidade do soro, dimetilarginina assimétrica, homocisteína, leucograma, citocinas pró-inflamatórias, proteína C-reativa, microalbuminúria, doença do fígado gorduroso não alcoólica e/ou esteato-hepatite não alcoólica e apneia obstrutiva do sono.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA **(Ver também Cap. 367e.)** O fígado gorduroso é uma doença relativamente comum, acometendo 25 a 45% da população dos EUA. Entretanto, na esteato-hepatite não alcoólica, o acúmulo de triglicerídeos e a inflamação coexistem. A esteato-hepatite não alcoólica está presente hoje em 3 a 12% da população nos EUA e em outros países ocidentais. Dos pacientes com síndrome metabólica, cerca de 25 a 60% têm doença do fígado gorduroso não alcoólica e até 35% têm esteato-hepatite não alcoólica. À medida que a prevalência do sobrepeso/obesidade e da síndrome metabólica aumenta, a esteato-hepatite não alcoólica pode se tornar uma das muitas causas mais comuns de doença hepática de estágio final e carcinoma hepatocelular.

HIPERURICEMIA **(Ver também Cap. 431e.)** A hiperuricemia reflete defeitos na ação da insulina na reabsorção tubular renal de ácido úrico e pode contribuir para hipertensão por seu efeito no endotélio. Um aumento da dimetilarginina assimétrica, um inibidor endógeno da óxido nítrico-sintase, também está correlacionado com disfunção endotelial. Além disso, a microalbuminúria pode ser causada por alterações do endotélio decorrentes de um estado de resistência à insulina.

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO **(Ver também Cap. 412.)** A síndrome do ovário policístico é altamente associada à resistência à insulina (50-80%) e à síndrome metabólica, com uma prevalência da síndrome entre 40 e 50% . As mulheres com síndrome do ovário policístico são 2 a 4 vezes mais propensas a ter síndrome metabólica do que as mulheres sem síndrome do ovário policístico.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO **(Ver também Cap. 38.)** Apneia obstrutiva do sono é comumente associada a obesidade, hipertensão, aumento das citocinas circulantes, comprometimento da tolerância à glicose e resistência à insulina. Com essas associações, não é surpreendente que os indivíduos com apneia obstrutiva do sono com frequência tenham síndrome metabólica. Além disso, quando os biomarcadores da resistência à insulina são comparados entre pacientes com apneia obstrutiva do sono e controles com o mesmo peso, a resistência à insulina é observada como mais grave nos pacientes com apneia. O tratamento da pressão positiva contínua das vias respiratórias melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome metabólica é estabelecido a partir do atendimento dos critérios listados no **Quadro 422.1**, por meio da utilização de recursos à beira do leito e no laboratório. A anamnese deve incluir a avaliação dos sintomas para apneia obstrutiva do sono em todos os pacientes e síndrome do ovário policístico nas mulheres na pré-menopausa. A história familiar irá ajudar a determinar o risco para DCV e diabetes melito. As medidas da pressão arterial e da circunferência abdominal fornecem informações necessárias ao diagnóstico.

Exames de laboratório O lipidograma e a glicemia de jejum são necessários para determinar se há a presença da síndrome metabólica. A mensuração dos biomarcadores adicionais associados com resistência à insulina pode ser individualizada. Esses exames podem incluir ApoB, proteína C-reativa de alta sensibilidade, fibrinogênio, ácido úrico, microalbuminúria e exame da função hepática. Deve-se realizar um estudo do sono caso haja a presença de sintomas de apneia obstrutiva do sono. Se houver suspeita de síndrome do ovário policístico com base nas manifestações clínicas e anovulação, é necessário medir a testosterona, o hormônio luteinizante e o hormônio folículo-estimulante.

TRATAMENTO SÍNDROME METABÓLICA

ESTILO DE VIDA (Ver também Cap. 416.)

A obesidade é o motor propulsor por trás da síndrome metabólica. Assim, a redução do peso é a abordagem primária ao distúrbio. Com a redução do peso, a melhora na sensibilidade à insulina com frequência é acompanhada de modificações favoráveis em muitos componentes da síndrome metabólica. Em geral, as recomendações para a perda de peso incluem uma combinação de restrição calórica, aumento da atividade física e modificação do comportamento. A restrição calórica é o componente mais importante, enquanto os aumentos na atividade física são importantes para a manutenção da perda de peso. Algumas das evidências sugerem que a adição da prática de exercícios à restrição calórica pode promover uma perda maior da gordura visceral. A tendência para readquirir o peso após a redução bem-sucedida do peso enfatiza a necessidade de mudanças comportamentais de longa duração.

Dieta Antes de prescrever uma dieta para a perda de peso, é importante enfatizar que o paciente levou um tempo para desenvolver uma massa gordurosa aumentada; assim, a correção não precisa ocorrer rapidamente. Como cerca de 3.500 kcal = 0,5 kg de gordura, uma restrição de cerca de 500 kcal diárias equipara-se a uma redução de peso de 0,5 kg por semana. As dietas com restrição de carboidratos promovem uma perda de peso inicial rápida. No entanto, após um ano, a quantidade de redução de peso é minimamente reduzida ou não é diferente daquela apenas com restrição calórica. Assim, a adesão a uma dieta é mais importante do que o tipo de dieta que será escolhido. Além disso, há uma preocupação quanto às dietas com baixo teor de carboidratos ricas em gordura saturada, em particular para os pacientes com risco de DCV. Portanto, um padrão de dieta de alta qualidade – isto é, uma dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais, carnes magras de aves e peixe – deve ser estimulado para fornecer o benefício máximo de saúde global.

Atividade física Antes de recomendar atividade física aos pacientes com a síndrome metabólica, é importante assegurar que esse aumento de atividade não cause risco. Alguns pacientes de alto risco devem submeter-se a avaliação cardiovascular completa antes de iniciar um programa de exercícios. Para um participante inativo, aumentos graduais na atividade física devem ser incentivados, visando aumentar a adesão e evitar lesões. Embora os aumentos na atividade física possam levar a uma redução modesta de peso, 60 a 90 minutos diários de atividade são necessários para atingir esse objetivo. Mesmo que um adulto com sobrepeso ou obeso seja incapaz de atingir tal nível de atividade, haverá um benefício de saúde significativo de pelo menos 30 minutos de atividade diária de intensidade moderada. O valor calórico de 30 minutos de uma variedade de atividades pode ser encontrado em *www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/WeightManagement/LosingWeight/Losing-Weight_UCM_307904_Artic* *le.jsp*. É importante salientar que várias atividades rotineiras – como jardinagem, caminhada e limpeza da casa – requerem gasto calórico moderado. Assim, a atividade física não precisa ser definida somente em termos de exercícios formais, como corrida, natação ou tênis.

Modificação do comportamento O tratamento comportamental em geral inclui recomendações para restrição dietética e mais atividade física, resultando em perda de peso que beneficia a saúde metabólica. O desafio subsequente é a duração do programa, pois o ganho de peso com frequência acompanha uma redução de peso bem-sucedida. Desfechos de longo prazo podem ser aumentados por uma variedade de métodos, como acompanhamento por internet, rede social e telefone para manter contato entre provedores e pacientes.

Obesidade (ver também Cap. 416.) Em alguns pacientes com síndrome metabólica, as opções de tratamento precisam estender-se além da intervenção no estilo de vida. Os fármacos para a perda de peso encontram-se em duas classes: supressores do apetite e inibidores da absorção. Os supressores do apetite aprovados pela U.S. Food and Drug Administration incluem fentermina (para uso de curto prazo [três meses] apenas), bem como as adições mais recentes fentermina/topiramato e lorcaserina, que são aprovadas sem restrições durante o tratamento. Em ensaios clínicos, a combinação fentermina/topiramato resultou em cerca de 10% de perda de peso em 50% dos pacientes. Os efeitos colaterais incluem palpitações, cefaleia, parestesias, obstipação e insônia. A lorcaserina resulta em menos perda de peso – em geral, cerca de 5% além do placebo –, mas pode causar cefaleia e nasofaringite. O orlistate inibe a absorção de gordura em cerca de 30%, sendo moderadamente eficaz se comparado com o placebo (cerca de 5% de perda de peso). O orlistate mostrou reduzir a incidência de diabetes tipo 2, um efeito especialmente evidente em pacientes com intolerância à glicose na linha de base. Esse fármaco com frequência é difícil de tomar devido ao vazamento oleoso pelo reto.

A cirurgia metabólica ou bariátrica é uma opção para os pacientes com a síndrome metabólica que têm um índice de massa corporal de mais de 40 kg/m^2 ou mais de 35 kg/m^2 com comorbidades. Uma aplicação em desenvolvimento para cirurgia metabólica inclui pacientes com índice de massa corporal de apenas 30 kg/m^2 e diabetes tipo 2. O *bypass* gástrico ou a gastrectomia vertical em manga resulta em drástica redução do peso e melhora das manifestações da síndrome metabólica. Já foi realizado um estudo sobre benefício de sobrevida.

LDL-COLESTEROL (VER TAMBÉM CAP. 421.)

O fundamento do NCEP:ATPIII para desenvolver critérios para a síndrome metabólica foi o de ir além do LDL-colesterol, visando identificar e reduzir o risco de DCV. A hipótese do painel foi de que as metas para o LDL-colesterol já haviam sido atingidas e de que evidências crescentes sustentam uma redução linear dos eventos de DCV com a progressiva redução do LDL-colesterol com estatinas. Para pacientes com síndrome metabólica e diabetes, uma estatina deve ser prescrita. Para aqueles pacientes com diabetes e DCV conhecida, as evidências atuais sustentam um máximo de penúltima dose de uma estatina potente (p. ex., atorvastatina ou rosuvastatina). Para aqueles pacientes com síndrome metabólica, mas sem diabetes, e um escore que prevê um risco de DCV em 10 anos que excede 7,5% também devem tomar uma estatina. Com um risco em 10 anos de < 7,5%, o uso de terapia com estatina não é baseado em evidências.

Dietas com restrição de gorduras saturadas (menos de 7% de calorias) e gorduras *trans* (o menos possível) devem ser aplicadas de maneira agressiva. Embora existam menos evidências, o colesterol na dieta também deve ser restrito. Se o colesterol continuar elevado, é necessária intervenção farmacológica. O tratamento com estatinas, que reduz o LDL-colesterol em 15 a 60%, é baseado em evidências e é a intervenção medicamentosa de primeira escolha. É preciso salientar que para cada duplicação da dose da estatina, o LDL-colesterol é reduzido ainda mais em apenas cerca de 6%. Hepatotoxicidade (aumento de mais de três vezes das aminotransferases hepáticas) é rara, e miopatia é observada em cerca de 10% dos pacientes. O inibidor da absorção do colesterol ezetimibe é bem tolerado, devendo ser uma segunda escolha de intervenção medicamentosa. O ezetimibe reduz o LDL-colesterol em 15 a 20%. Os sequestradores de ácido biliar colestiramina, colestipol e colesevalam podem ser mais eficazes do que o ezetimibe, mas, pelo fato de poderem aumentar os níveis de triglicerídeos, devem ser usados com cautela em pacientes com síndrome metabólica. Em geral, os sequestradores de bile não devem ser administrados quando os níveis de triglicerídeos de jejum são > 250 mg/dL. Os efeitos colaterais consistem em sintomas gastrintestinais (distúrbios do paladar, distensão abdominal, eructação, constipação, irritação anal). O ácido nicotínico tem modesta capacidade de redução do LDL-colesterol (menos de 20%). Os fibratos são mais bem empregados para reduzir o LDL-colesterol quando tanto o LDL-colesterol como os triglicerídeos estão elevados. O fenofibrato pode ser mais eficaz do que a genfibrozila nesse grupo.

TRIGLICERÍDEOS (VER TAMBÉM CAP. 421.)

O NCEP:ATPIII concentrou-se mais no não HDL-colesterol do que nos triglicerídeos. Entretanto, recomenda-se um valor de triglicerídeo em jejum de menos de 150 mg/dL. Em geral, a resposta dos triglicerídeos de jejum está relacionada com a quantidade de redução de peso atingida: uma redução de peso de > 10% é necessária para reduzir os níveis de triglicerídeos de jejum.

Um fibrato (genfibrozila ou fenofibrato) é o fármaco de escolha para reduzir os triglicerídeos de jejum, que costumam atingir uma diminuição de 30 a 45%. A administração concomitante com fármacos metabolizados pelo sistema 3A4 do citocromo P450 (incluindo algumas estatinas) aumenta o risco de miopatia. Nesses casos, o fenofibrato pode ser preferível à genfibrozila. No Veterans Affairs HDL Intervention Trial, a genfibrozila foi administrada em homens com DCV conhecida e níveis de HDL-colesterol de menos de 40 mg/dL. Um evento de doença arterial coronariana e benefício na taxa de mortalidade foram experimentados predominantemente em homens com hiperinsulinemia e/ou diabetes, sendo que muitos deles foram identificados, retrospectivamente, como tendo a síndrome metabólica. É importante notar que o grau de redução dos triglicerídeos nesse ensaio não previu benefício. Embora os níveis de LDL-colesterol não tenham mudado, uma redução no número de partículas de LDL correlacionou-se com o benefício. Vários ensaios clínicos adicionais não mostraram evidências claras de que os fibratos reduzem o risco de DCV; no entanto, análises *post hoc* de vários estudos demonstraram que os pacientes com níveis de triglicerídeos na linha de base > 200 mg/dL e níveis de HDL-colesterol < 35 mg/dL realmente se beneficiaram.

Outros fármacos que reduzem os níveis de triglicerídeos são estatinas, ácido nicotínico e altas doses de ácidos graxos ômega 3. Para esse propósito, uma dose intermediária ou alta das estatinas "mais potentes" (atorvastatina, rosuvastatina) é necessária. O efeito do ácido nicotínico nos triglicerídeos de jejum está relacionado com a dose e é de cerca de 20 a 35%, um efeito que é menos pronunciado do que aquele dos fibratos. Nos pacientes com a síndrome metabólica e diabetes, o ácido nicotínico pode aumentar os níveis da glicemia de jejum. As preparações de ácido graxo ômega 3 que incluem altas doses de ácido docosa-hexaenoico e ácido eicosapentaenoico (cerca de 1,5- 4,5 g/dia) ou ácido eicosapentaenoico isolado reduzem os níveis de triglicerídeos de jejum em cerca de 30 a 40%. Não ocorre qualquer interação medicamentosa com fibratos ou estatinas, e o principal efeito colateral de seu uso é a eructação com gosto de peixe. Esse gosto pode ser parcialmente bloqueado pela ingestão de nutracêutico após congelamento. Experimentos clínicos do ácido nicotínico ou altas doses de ácidos graxos ômega 3 em pacientes com a síndrome metabólica não foram relatados.

HDL-COLESTEROL (VER TAMBÉM CAP. 421.)

Pouquíssimos compostos modificadores de lipídeos aumentam os níveis de HDL-colesterol. Estatinas, fibratos e sequestradores de ácido biliar têm efeitos modestos (5-10%), enquanto ezetimibe e ácidos graxos de ômega 3 não têm qualquer efeito. O ácido nicotínico é o único fármaco atualmente disponível com propriedades de elevação do

HDL-colesterol previsíveis. A resposta está relacionada com a dose, e o ácido nicotínico pode aumentar o HDL-colesterol em cerca de 30% acima da linha de base. Após vários ensaios de ácido nicotínico *versus* placebo em pacientes tratados com estatina, ainda não há evidências de que elevar a HDL com ácido nicotínico afete de maneira benéfica os eventos de DCV em pacientes com ou sem síndrome metabólica.

PRESSÃO ARTERIAL (VER TAMBÉM CAP. 298.)

A relação direta entre a pressão arterial e a taxa de mortalidade por todas as causas foi bem-estabelecida em estudos que comparam os pacientes com hipertensão (> 140/90 mmHg), os pacientes com pré-hipertensão (> 120/80 mmHg, porém < 140/90 mmHg) e os indivíduos com pressão arterial normal (< 120/80 mmHg) . Nos pacientes com a síndrome metabólica sem diabetes, a melhor escolha para o anti-hipertensivo inicial é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina II, pois essas duas classes de fármacos parecem reduzir a incidência de diabetes tipo 2 de início recente. Em todos os pacientes com hipertensão, deve-se defender um padrão de dieta com restrição de sódio, rica em frutas e vegetais e laticínios com baixo teor de gordura. O monitoramento doméstico da pressão arterial pode ajudar a manter um bom controle da pressão arterial.

ALTERAÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (VER TAMBÉM CAP. 417.)

Em pacientes com síndrome metabólica e diabetes tipo 2, o controle glicêmico agressivo pode modificar, de maneira favorável, os níveis triglicerídeos de jejum e/ou HDL-colesterol. Nos pacientes com comprometimento da glicemia de jejum sem diagnóstico de diabetes, uma intervenção no estilo de vida que inclua redução do peso, restrição dietética de gordura e aumento da atividade física mostra reduzir a incidência de diabetes tipo 2. A metformina também reduz a incidência de diabetes, embora o efeito seja menor do que o observado com intervenção no estilo de vida.

RESISTÊNCIA À INSULINA (VER TAMBÉM CAP. 418.)

Várias classes de fármacos (biguanidas, tiazolidinedionas [TZDs]) aumentam a sensibilidade à insulina. Pelo fato de a resistência à insulina ser o mecanismo fisiopatológico primário para a síndrome metabólica, os fármacos representativos nessas classes reduzem sua prevalência. Tanto a metformina quanto as TZDs aumentam a ação da insulina no fígado e suprimem a produção endógena de glicose. As TZDs, mas não a metformina, também melhoram a captação de glicose mediada pela insulina no músculo e no tecido adiposo. Benefícios de ambos os fármacos foram observados em pacientes com doença do fígado gorduroso não alcoólica e síndrome do ovário policístico, e os fármacos mostraram reduzir os marcadores de inflamação.

SEÇÃO 4

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL

423

Metabolismo ósseo e mineral na saúde e na doença

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

ESTRUTURA E METABOLISMO DO OSSO

O osso é um tecido dinâmico remodelado constantemente ao longo da vida. O arranjo do osso compacto e esponjoso proporciona força e densidade apropriadas tanto para a mobilidade quanto para a proteção. Além disso, o osso proporciona um reservatório para o cálcio, o magnésio, o fósforo, o sódio e outros íons necessários para as funções homeostáticas. Ele também abriga e regula a hematopoiese, proporcionando nichos para a proliferação das células hematopoiéticas e sua diferenciação. O esqueleto é altamente vascularizado e recebe cerca de 10% do débito cardíaco. O remodelamento ósseo é realizado por dois tipos distintos de células: os osteoblastos, que produzem a matriz óssea, e os osteoclastos, que a reabsorvem.

Os componentes extracelulares do osso consistem em uma fase mineral sólida em estreita associação a uma matriz orgânica, da qual 90 a 95% são constituídos por colágeno tipo I (**Cap. 427**). A porção não colagenosa da matriz orgânica é heterogênea e contém proteínas séricas como albumina, assim como muitas proteínas produzidas no local, cujas funções não são bem compreendidas. Essas proteínas incluem aquelas para a ligação celular/sinalização, como trombospondina, osteopontina e fibronectina; as proteínas que se ligam ao cálcio, como a proteína gla da matriz e a osteocalcina, e as proteoglicanas, como biglicano e decorina. Algumas das proteínas organizam-se em fibrilas colágenas; outras influenciam a mineralização e a ligação da fase mineral à matriz.

A fase mineral é constituída por cálcio e fosfato e se caracteriza melhor por uma hidroxiapatita fracamente cristalina. A fase mineral do osso é depositada inicialmente em íntima relação com as fibrilas colágenas e é encontrada em localizações específicas nos “orifícios” entre as fibrilas colágenas. Essa organização arquitetônica do mineral e da matriz resulta em um material de duas fases perfeitamente apropriado para suportar os estresses mecânicos. A organização do colágeno influencia a quantidade e o tipo de fase mineral formada no osso. Apesar de as estruturas primárias do colágeno tipo I na pele e nos tecidos ósseos serem semelhantes, existem diferenças nas modificações pós-translacionais e na distribuição das ligações cruzadas intermoleculares. Os orifícios na estrutura de compactação do colágeno são maiores no colágeno mineralizado do osso e da dentina do que nos colágenos não mineralizados, como aqueles dos tendões. Substituições de um único aminoácido na porção helicoidal das cadeias tanto α1 (*COL1A1*) quanto α2 (*COL1A2*) do colágeno tipo I rompem a organização do osso na osteogênese imperfecta. A acentuada fragilidade esquelética associada a esse grupo de distúrbios reforça a importância da matriz fibrilar na estrutura do osso **(Cap. 427)**.

Os *osteoblastos* sintetizam e secretam a matriz orgânica e regulam sua mineralização. Eles provêm de células de origem mesenquimal **(Fig. 423.1*A*)**. Osteoblastos ativos são encontrados na superfície do osso recém-formado. À medida que um osteoblasto secreta a matriz, que a seguir é mineralizada, a célula transforma-se em um *osteócito*, ainda conectado com seu suprimento sanguíneo por uma série de canalículos. Os osteócitos constituem a grande maioria das células no osso. Admite-se que representam os mecanossensores no osso que comunicam os sinais aos osteoblastos superficiais e a seus progenitores pela rede canalicular, atuando, assim, como principais reguladores da formação e da reabsorção ósseas. Notavelmente, os osteócitos também secretam o fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23, de *fibroblast growth factor 23*), um importante regulador do metabolismo do fosfato (ver adiante). A mineralização da matriz, tanto no osso trabecular quanto nos ósteons do osso cortical compacto (*sistemas de Havers*), começa logo depois que a matriz é secretada (mineralização primária), porém só será completada várias semanas depois ou após períodos ainda mais longos (mineralização secundária). Embora essa mineralização tire vantagem da alta concentração de cálcio e fosfato já próximos da saturação no soro, a mineralização é um processo minuciosamente regulado, o qual depende da atividade da fosfatase alcalina derivada dos osteoblastos, que funciona provavelmente hidrolisando os inibidores da mineralização.

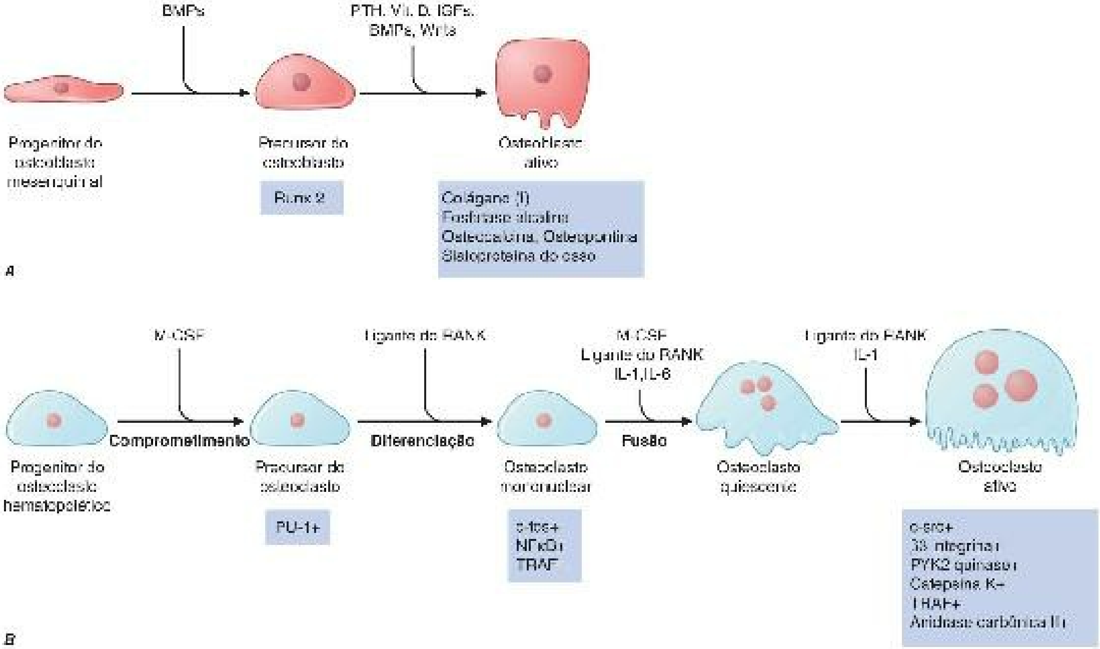
BMPs
PTH, Vit. D, IGFs,
BMPs, Wnts
Progenitor do
osteoblasto
mesenquimal
Precursor do
osteoblasto
Runx 2
Osteoblasto
ativo
Colágeno (I)
Fosfatase alcalina
Osteocalcina, Osteopontina
Sialoproteína do osso
A
M-CSF
Ligante do RANK
M-CSF
Ligante do RANK
IL-1,IL-6
Ligante do RANK
IL-1
Comprometimento
Diferenciação
Fusão
Progenitor do
osteoclasto
hematopoiético
Precursor do
osteoclasto
PU-1+
Osteoclasto
mononuclear
c-fos+
NFκB+
TRAF
Osteoclasto
quiescente
Osteoclasto
ativo
c-src+
β3 integrina+
PYK2 quinase+
Catepsina K+
TRAP+
Anidrase carbônica II+
B

FIGURA 423.1 Vias que regulam o desenvolvimento (*A*) dos osteoblastos e (*B*) dos osteoclastos. Hormônios, citocinas e fatores do crescimento que controlam a proliferação e a diferenciação das células são mostrados acima das setas. Os fatores de transcrição e outros marcadores específicos para vários estágios do desenvolvimento são representados abaixo das setas. BMPs, proteínas morfogênicas do osso, de *bone morphogenic proteins*; IGFs, fatores de crescimento semelhantes à insulina, de *insulin-like growth factors*; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos, de *macrophage colony-stimulating factor*; NFκB, fator nuclear κB, de *nuclear factor κB*; PTH, paratormônio, de *parathyroid hormone*; PU-1, fator de transcrição da família ets específico de monócitos e linfócitos B; ligante do RANK, ligante do ativador do receptor do NFκB, de *receptor activator of NFκB*; Runx2, fator de transcrição relacionado a Runt 2, de *Runt-related transcription factor 2*; TRAFs, fatores associados ao receptor do fator de necrose tumoral, de *tumor necrosis factor receptor-associated factors*; Vit. D, vitamina D; Wnts, local de integração do vírus do tumor mamário murino tipo "sem asas" (*wingless*). *(Modificada de T Suda et al.: Endocr Rev 20:345, 1999, com autorização.)*

Os estudos genéticos em seres humanos e camundongos identificaram vários genes essenciais que controlam o desenvolvimento dos osteoblastos. O *Runx2* é um fator de transcrição que se expressa especificamente nos progenitores dos condrócitos (células da cartilagem) e dos osteoblastos, assim como nos condrócitos hipertróficos e nos osteoblastos maduros. O *Runx2* regula a expressão de várias proteínas importantes do osteoblasto, incluindo osterix (outro fator de transcrição necessário para a maturação do osteoblasto), osteopontina, sialoproteína óssea, colágeno tipo I, osteocalcina e ligante do ativador do receptor do fator nuclear κB (RANK). A expressão do *Runx2* é regulada, em parte, pelas proteínas morfogênicas do osso (BMPs). Os camundongos deficientes em *Runx2* não possuem osteoblastos, enquanto os camundongos com deleção de apenas 1 alelo (*Runx2* +/–) exibem um atraso na formação das clavículas e de alguns ossos cranianos. As últimas anormalidades são semelhantes às observadas no distúrbio humano *displasia cleidocraniana*, também causada por mutações inativadoras heterozigotas no *Runx2*.

A molécula de sinalização parácrina, *Indian hedgehog* (Ihh), também desempenha um papel de importância crítica no desenvolvimento dos osteoblastos, conforme evidenciado por camundongos deficientes em Ihh, que carecem de osteoblastos no tipo de osso formado sobre um molde de cartilagem (ossificação endocondral). Os sinais que se originam de membros da família wnt (local de integração do vírus do tumor mamário murino tipo sem asas [*wingless type*]) dos fatores parácrinos também são importantes para a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos. Numerosos outros fatores reguladores do crescimento afetam a função dos osteoblastos, incluindo os três fatores de crescimento transformadores β intimamente aparentados, os fatores de crescimento do fibroblasto (FGFs) 2 e 18, o fator de crescimento derivado de plaquetas e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) I e II. Certos hormônios, como o paratormônio (PTH) e a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH] $_2$D), ativam receptores expressos pelos osteoblastos para garantir a homeostase mineral e influenciar uma variedade de funções das células ósseas.

A reabsorção do osso é realizada principalmente pelos *osteoclastos,* células multinucleadas que são formadas pela fusão de células que derivam do precursor comum de macrófagos e osteoclastos. Por conseguinte, essas células derivam da linhagem hematopoiética, muito diferentes das células mesenquimais que se transformam em osteoblastos. Foram identificados múltiplos fatores que regulam o desenvolvimento dos osteoclastos **(Fig. 423.1*B*)**. Fatores produzidos pelos osteoblastos ou pelas células estromais da medula óssea permitem aos osteoblastos controlar o desenvolvimento e a atividade dos osteoclastos. O fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) desempenha um papel crítico em várias etapas nessa via e acaba levando à fusão das células progenitoras dos osteoclastos para formar osteoclastos ativos multinucleados. O ligante do RANK, um membro da família do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*), expressa-se na superfície dos progenitores dos osteoblastos e dos fibroblastos estromais. Em um processo que envolve interações célula-célula, o ligante do RANK une-se ao receptor RANK nos progenitores dos osteoclastos, estimulando a diferenciação e a ativação dos osteoclastos. Alternativamente, um receptor chamariz solúvel, denominado osteoprotegerina, pode unir-se ao ligante do RANK e inibir a diferenciação dos osteoclastos. Vários fatores de crescimento e citocinas (incluindo as interleucinas 1, 6 e 11, o TNF e o interferon γ) modulam a diferenciação e a função dos osteoclastos. Os hormônios que influenciam a função dos osteoclastos não são direcionados, em sua maioria, para essas células, porém atuam sobre células da linhagem dos osteoblastos para aumentar a produção de M-CSF e RANK. Tanto o PTH quanto a $1{,}25(OH)_2D$ aumentam o número e a atividade dos osteoclastos por esse mecanismo indireto. Em contrapartida, a calcitonina une-se a seu receptor sobre a superfície basal dos osteoclastos e inibe diretamente sua função. O estradiol possui múltiplos alvos celulares no osso, incluindo osteoclastos, células imunes e osteoblastos; as ações sobre todas essas células servem para diminuir o número de osteoclastos e a reabsorção óssea.

A reabsorção do osso mediada pelos osteoclastos ocorre em espaços recortados (*lacunas de Howship*), onde os osteoclastos estão fixados por meio de uma integrina $\alpha_v\beta_3$ específica aos componentes da matriz óssea, como a osteopontina. O osteoclasto forma uma vedação impermeável para a matriz subjacente e secreta prótons, cloreto e proteinases para o interior de um espaço confinado, que é comparado a um lisossomo extracelular. A superfície dos osteoclastos ativos forma uma borda pregueada que contém uma ATPase especializada de bomba de prótons, que secreta ácido e solubiliza a fase mineral. A anidrase carbônica (isoenzima tipo II) dentro do osteoclasto gera os prótons necessários. A matriz óssea é reabsorvida no ambiente ácido adjacente à borda pregueada por proteases, como a catepsina K, que atua em pH baixo.

No embrião e na criança em crescimento, o osso desenvolve-se principalmente por remodelamento e substituição da cartilagem previamente calcificada (ossificação endocondral) ou, em alguns ossos, sem matriz cartilaginosa (ossificação intramembranosa). Durante a formação do osso endocondral, os condrócitos proliferam, secretam e mineralizam uma matriz, aumentam de tamanho (hipertrofia) e, a seguir, morrem, aumentando as dimensões do osso e proporcionando a matriz e os fatores que estimulam a formação óssea endocondral. Esse programa é regulado tanto por fatores locais, como IGF-I e IGF-II, Ihh, peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP, de *PTH-related peptide*) e FGF, quanto por hormônios sistêmicos, tais como hormônio do crescimento, glicocorticoides e estrogênio.

O osso novo, independentemente de ter sido formado em lactentes ou em adultos durante o reparo, possui uma relação relativamente alta de células para matriz e se caracteriza por feixes de fibras grosseiras de colágeno que se entrelaçam e se dispersam aleatoriamente (osso não lamelar). Nos adultos, o osso mais maduro é organizado com feixes de fibras distribuídos regularmente em lâminas paralelas ou concêntricas (osso lamelar). Nos ossos longos, a deposição de osso lamelar em uma organização concêntrica ao redor dos vasos sanguíneos forma os sistemas de Havers. O crescimento dos ossos em comprimento depende da proliferação das células da cartilagem e da sequência endocondral na placa de crescimento. O crescimento em largura e espessura é empreendido pela formação de osso na superfície periosteal e pela reabsorção na superfície endosteal, com a velocidade de formação ultrapassando a de reabsorção. Em adultos, após o fechamento das placas de crescimento, o crescimento em comprimento e a formação de osso endocondral cessam, exceto para alguma atividade nas células da cartilagem debaixo da superfície articular. Até mesmo em adultos, porém, o remodelamento ósseo (dentro dos sistemas de Havers, assim como ao longo das superfícies do osso trabecular) prossegue ao longo da vida. Em adultos, cerca de 4% da superfície do osso trabecular (como a crista ilíaca) participam na reabsorção ativa, enquanto 10 a 15% das superfícies trabeculares são cobertos com osteoide, o novo osso não mineralizado formado pelos osteoblastos. Os estudos com radioisótopos indicam que até 18% do cálcio total do esqueleto são depositados e removidos a cada ano. Assim sendo, o osso é um tecido com metabolismo ativo que requer um suprimento sanguíneo intacto. O ciclo de reabsorção e formação de osso é um processo altamente coordenado, executado pela unidade multicelular básica, que é constituída por um grupo de osteoclastos e osteoblastos (Fig. 423.2).

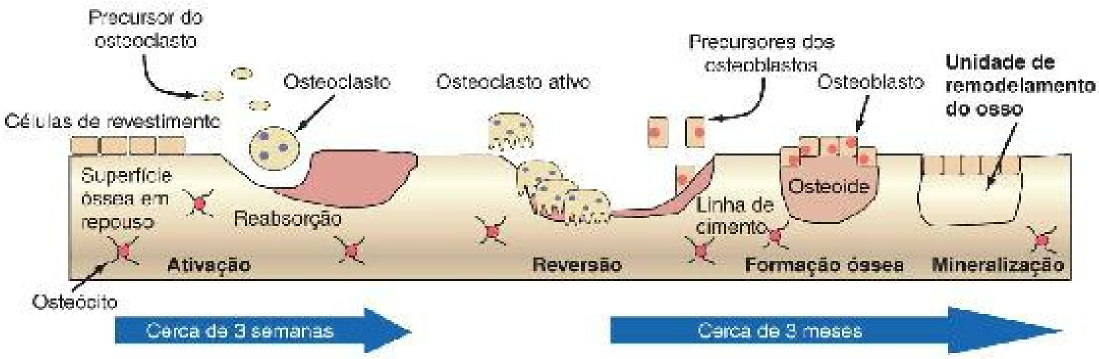
Precursor do osteoclasto
Osteoclasto
Osteoclasto ativo
Precursores dos osteoblastos
Osteoblasto
Unidade de remodelamento do osso
Células de revestimento
Superfície óssea em repouso
Reabsorção
Osteoide
Linha de cimento
Ativação
Reversão
Formação óssea
Mineralização
Osteócito
Cerca de 3 semanas
Cerca de 3 meses

FIGURA 423.2 Representação esquemática do remodelamento ósseo. O ciclo de remodelamento ósseo é executado pela unidade multicelular básica (UMB), formada por um grupo de osteoclastos e osteoblastos. No osso cortical, as UMBs formam túneis através do tecido, enquanto no osso esponjoso elas se movimentam através da superfície trabecular. O processo de remodelamento ósseo é iniciado pela contração das células de revestimento e pelo recrutamento dos precursores osteoclásticos. Esses precursores fundem-se para formar osteoclastos ativos multinucleados que medeiam a reabsorção óssea. Os osteoclastos aderem ao osso e, subsequentemente, removem-no por acidificação e digestão proteolítica. À medida que as UMBs avançam, os osteoclastos deixam o local de reabsorção, e os osteoblastos penetram para cobrir a área escavada e iniciar o processo de formação de osso novo pela secreção de osteoide, que acaba sendo mineralizado e transformado em osso novo. Após a mineralização do osteoide, os osteoblastos achatam-se e formam uma camada de células de revestimento sobre o osso novo.

A resposta do osso a fraturas, infecção e interrupção do suprimento sanguíneo, assim como a lesões expansivas, é relativamente limitada. O osso morto deve ser reabsorvido, e o osso novo deve ser formado, processo executado em associação ao crescimento de novos vasos sanguíneos que penetram na área envolvida. Nas lesões que destroem a organização do tecido, como uma fratura na qual a aposição dos fragmentos é precária ou quando existe algum movimento na área da fratura, as células estromais progenitoras recapitulam a formação do osso endocondral do desenvolvimento inicial e produzem cartilagem, que é substituída por osso e, de modo variável, por tecido fibroso. Quando existe uma boa aposição com fixação e pouca movimentação no local da fratura, o reparo se processa predominantemente pela formação de osso novo sem outro tecido mediador.

O remodelamento ósseo ocorre ao longo de linhas de força geradas pelo estresse mecânico. Os sinais provenientes desses estresses mecânicos são percebidos pelos osteócitos, que transmitem os sinais aos osteoclastos e aos osteoblastos, ou a seus precursores. Um desses sinais produzidos pelos osteócitos é a esclerostina, um inibidor da sinalização wnt. As forças mecânicas suprimem a produção de esclerostina e, dessa maneira, aumentam a formação óssea pelos osteoblastos. As lesões ósseas expansivas, como os tumores, induzem a reabsorção na superfície em contato com o tumor, pela produção de ligantes, como o PTHrP, que estimulam a diferenciação e a função dos osteoclastos. Até mesmo em um distúrbio com destruição da arquitetura tão extensa quanto na doença de Paget, o remodelamento é determinado por forças mecânicas. Assim sendo, a plasticidade do osso reflete as interações de células entre si e com o meio ambiente.

A mensuração dos produtos da atividade osteoblástica e osteoclástica pode ajudar no diagnóstico e no tratamento das doenças do osso. A atividade osteoblástica pode ser avaliada medindo-se a fosfatase alcalina sérica específica do osso. De maneira semelhante, a osteocalcina, uma proteína secretada pelos osteoblastos, é produzida quase exclusivamente pelos osteoblastos. A atividade osteoclástica pode ser avaliada medindo-se os produtos da degradação do colágeno. As moléculas de colágeno estão ligadas de modo covalente entre si na matriz extracelular por meio da formação de ligações cruzadas de hidroxipiridínio (**Cap. 427**). Após digestão pelos osteoclastos, esses peptídeos com ligações cruzadas podem ser dosado tanto na urina quanto no sangue.

METABOLISMO DO CÁLCIO

Mais de 99% dos 1 a 2 kg de cálcio presentes normalmente no corpo humano adulto estão localizados no esqueleto, onde esse mineral proporciona estabilidade mecânica e funciona como um reservatório que se torna necessário, ocasionalmente, para preservar a concentração de cálcio no líquido extracelular (LEC) (**Fig. 423.3**). O acréscimo de cálcio esquelético torna-se significativo pela primeira vez durante o terceiro trimestre da vida fetal, é acelerado ao longo de toda a infância e a adolescência, alcança um pico no início da vida adulta e, gradualmente, declina daí em diante com ritmos que só raramente ultrapassam 1 a 2% ao ano. Essas alterações lentas no conteúdo total de cálcio esquelético contrastam com as velocidades diárias relativamente altas dos fluxos muito semelhantes de cálcio para dentro e para fora do osso (cerca de 250-500 mg cada), processo esse mediado pela atividade acoplada osteoblástica e osteoclástica. Uma quantidade adicional de 0,5 a 1% de cálcio esquelético é permutada livremente (p. ex., em equilíbrio químico) com aquela existente no LEC.

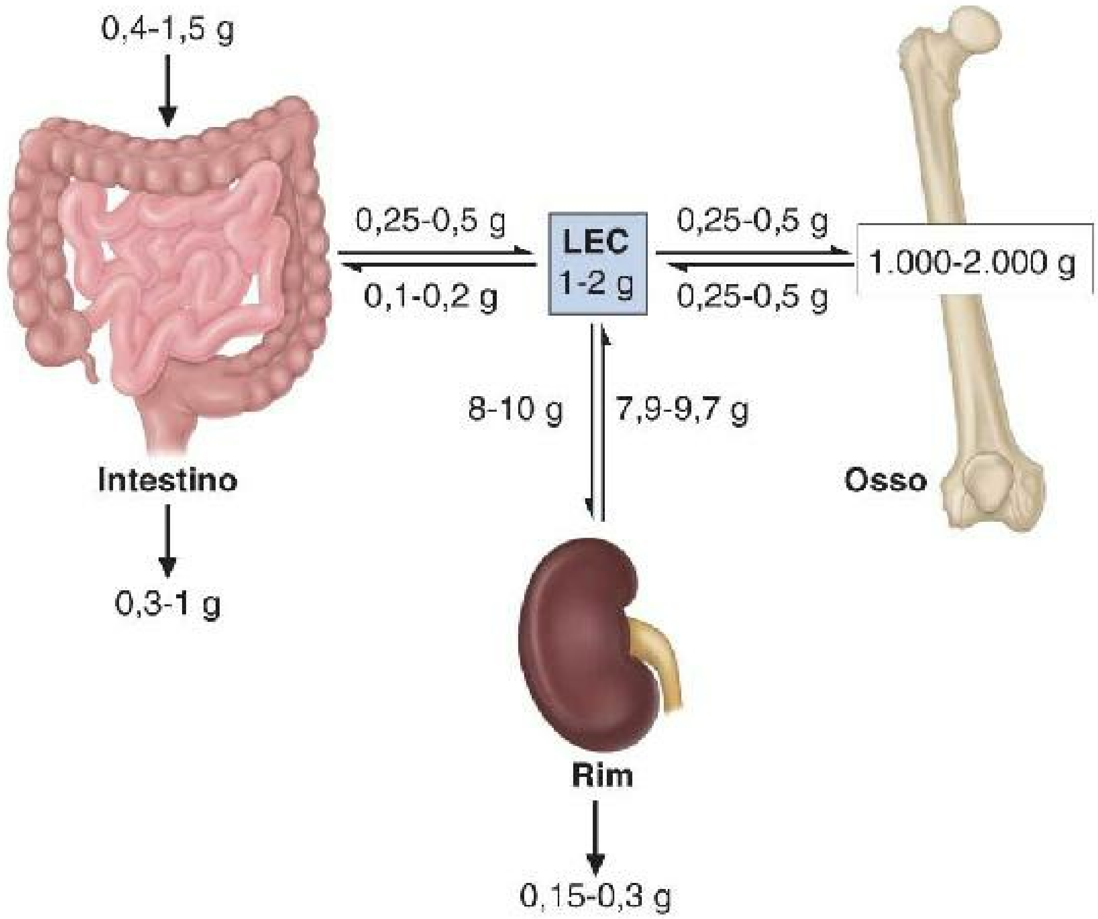

FIGURA 423.3 **Homeostase do cálcio.** Ilustração esquemática do conteúdo de cálcio do líquido extracelular (LEC) e do osso, bem como da dieta e das fezes; a magnitude do fluxo de cálcio por dia, conforme calculada por vários métodos, é mostrada nos locais de transporte no intestino, no rim e no osso. As faixas dos valores mostrados são aproximadas e foram escolhidas para ilustrar certos pontos discutidos no texto. Em condições de equilíbrio do cálcio, as velocidades de liberação do cálcio e de sua captação no osso são iguais.

A concentração de cálcio ionizado no LEC deve ser mantida dentro de uma faixa estreita, por causa do papel extremamente importante que desempenha em uma ampla gama de funções celulares, em especial aquelas envolvidas na atividade neuromuscular, na secreção e na transdução dos sinais. Os níveis intracelulares de cálcio livre citosólico são de cerca de 100 nmol/L e são 10.000 vezes mais baixos do que as concentrações de cálcio ionizado no sangue e no LEC (1,1-1,3 mmol/L). O cálcio citosólico não desempenha o papel estrutural desempenhado pelo cálcio extracelular; na verdade, ele tem uma função de sinalização. O acentuado gradiente químico do cálcio de fora para dentro da célula promove o influxo rápido de cálcio através de vários canais do cálcio da membrana que podem ser ativados por hormônios, metabólitos ou neurotransmissores, modificando rapidamente a função celular. No sangue, a concentração total de cálcio normalmente é de 2,2 a 2,6 m*M* (8,5-10,5 mg/dL), dos quais cerca de 50% são ionizados. O restante liga-se por processos iônicos às proteínas com carga negativa (predominantemente albumina e imunoglobulinas) ou combina-se fracamente com fosfato, citrato, sulfato e outros ânions. As alterações nas concentrações séricas das proteínas afetam diretamente a concentração sanguínea total de cálcio, até mesmo quando a concentração de cálcio ionizado continua normal. Um algoritmo destinado a corrigir as alterações proteicas ajusta o cálcio sérico total (em mg/dL) para cima em 0,8 vez o déficit na albumina sérica (g/dL) ou em 0,5 vez o déficit na imunoglobulina sérica (em g/dL). No entanto, essas correções proporcionam aproximações apenas imperfeitas das concentrações reais de cálcio livre e podem ser enganosas, em particular durante uma doença aguda. A acidose também altera o cálcio ionizado por reduzir sua associação às proteínas. A melhor conduta consiste em dosar o cálcio sanguíneo ionizado diretamente por um método que utiliza eletrodos seletivos para o cálcio nas situações agudas durante as quais podem ocorrer anormalidades do cálcio.

O controle da concentração de cálcio ionizado no LEC em geral é feito por ajustes nas taxas de movimentação do cálcio através dos epitélios intestinais e renais. Esses ajustes são mediados principalmente por mudanças nos níveis sanguíneos dos hormônios PTH e 1,25$(OH)_2$D. O cálcio ionizado do sangue suprime diretamente a secreção de PTH ao ativar os receptores sensores de cálcio (CaSRs, de *calcium-sensing receptors*) nas células das paratireoides. Além disso, o cálcio ionizado afeta indiretamente a secreção de PTH ao diminuir a produção de 1,25$(OH)_2$D. Esse metabólito ativo da vitamina D inibe a produção de PTH por um mecanismo de *feedback* negativo que não está totalmente elucidado **(Cap. 424)**.

A ingestão dietética normal de cálcio nos EUA varia amplamente, oscilando de 10 a 37 mmol/dia (400-1.500 mg/dia). Um relatório do Institute of Medicine recomenda uma cota diária de 25 a 30 mmol (1.000-1.200 mg) para a maioria dos adultos. A absorção intestinal do cálcio ingerido envolve mecanismos tanto ativos (transcelulares) quanto passivos (paracelulares). A absorção passiva do cálcio não é saturável e se aproxima de 5% de sua ingestão diária, enquanto a absorção ativa envolve a entrada apical de cálcio através de canais iônicos específicos (TRPV5 e TRPV6), cuja expressão é controlada principalmente pela 1,25$(OH)_2$D, e normalmente varia de 20 a 70%. O transporte ativo do cálcio ocorre principalmente no intestino delgado proximal (duodeno e jejuno proximal), apesar de alguma absorção ativa do cálcio ocorrer na maioria dos segmentos do intestino delgado. O ácido gástrico é necessário para ocorrer taxas ideais de absorção do cálcio. Isso é particularmente verdadeiro para os suplementos de cálcio fracamente dissolvidos, como o carbonato de cálcio. De fato, grandes quantidades de carbonato de cálcio são absorvidas de maneira precária por causa de seu efeito neutralizante sobre o ácido gástrico. Nos indivíduos aclorídricos e para aqueles que tomam medicamentos que inibem a secreção de ácido gástrico, os suplementos devem ser tomados às refeições para otimizar sua absorção. O uso de citrato de cálcio pode ser preferível nessas circunstâncias. A absorção de cálcio pode ser reduzida também nos estados patológicos, como insuficiência pancreática ou biliar, na qual o cálcio ingerido continua ligado aos ácidos graxos não absorvidos ou a outros componentes alimentares. Para os altos níveis de ingestão de cálcio, a síntese de 1,25$(OH)_2$D é reduzida; isso diminui o ritmo de sua absorção intestinal ativa. O oposto ocorre com uma restrição dietética de cálcio. Algum cálcio, isto é, cerca de 2,5 a 5 mmol/dia (100-200 mg/dia), é excretado como componente obrigatório das secreções intestinais e não é regulado por hormônios calciotrópicos.

A regulação hormonal da eficiência absortiva intestinal, controlada por *feedback*, resulta em uma absorção diária global de cálcio relativamente constante de cerca de 5 a 7,5 mmol/dia (200-400 mg/dia), não obstante as grandes mudanças na ingestão dietética diária de cálcio. Essa carga diária de cálcio absorvido é excretada pelos rins de maneira também rigidamente regulada pela concentração do cálcio ionizado no sangue. Cerca de 8 a 10 g/dia de cálcio são filtrados pelos glomérulos, dos quais apenas 2 a 3% aparecem na urina. A maior parte do cálcio filtrado (65%) é reabsorvida nos túbulos proximais, por uma via paracelular passiva que é acoplada com a reabsorção concomitante de NaCl e não é especificamente regulada. O ramo ascendente cortical espesso (cTAL, de *cortical thick ascending limb*) da alça de Henle reabsorve aproximadamente outros 20% do cálcio filtrado, também por um mecanismo paracelular. A reabsorção do cálcio no cTAL requer uma proteína das junções firmes, denominada paracelina 1, e é inibida pelas maiores concentrações sanguíneas de cálcio ou de magnésio, agindo pelo CaSR, que está muito expresso na membrana basolateral nesse segmento do néfron. A intervenção dos CaSRs renais proporciona um mecanismo, independente daqueles engajados diretamente por PTH ou 1,25$(OH)_2$D, por meio do qual o cálcio sérico ionizado consegue controlar a reabsorção renal de cálcio. Por fim, cerca de 10% do cálcio filtrado são reabsorvidos nos túbulos contorcidos distais

(TCDs) por um mecanismo transcelular. O cálcio penetra na superfície luminal da célula através de canais apicais específicos de cálcio (TRPV5), cujo número é regulado. A seguir, passa através da célula em associação a uma proteína específica fixadora do cálcio (calbindina D28k) que tampona a concentração citosólica de cálcio a partir da grande massa de cálcio transportada. As Ca^{2+}-ATPases e os trocadores de Na^+/Ca^{2+} expelem ativamente o cálcio através da superfície basolateral e, portanto, mantêm o gradiente transcelular de cálcio. Todos esses processos são estimulados, direta ou indiretamente, pelo PTH. O TCD também é o local de ação dos diuréticos tiazídicos, os quais reduzem a excreção urinária de cálcio ao induzir a depleção de sódio e, portanto, ao aumentar a reabsorção proximal de cálcio. Inversamente, as cargas dietéticas de sódio, ou o maior fornecimento distal de sódio causado pelos diuréticos de alça ou por uma infusão salina, induzem calciurese.

Os mecanismos homeostáticos que normalmente mantêm uma concentração sérica constante de cálcio ionizado podem falhar nos extremos de sua ingestão ou quando os sistemas ou órgãos hormonais envolvidos estão comprometidos. Assim sendo, até mesmo com uma atividade máxima do sistema de transporte intestinal ativo dependente da vitamina D, ingestões contínuas de cálcio < 5 mmol/dia (< 200 mg/dia) não poderão proporcionar uma absorção global suficiente de cálcio capaz de repor as perdas obrigatórias ocorridas através do intestino, do rim, do suor e de outras secreções. Nesse caso, os níveis sanguíneos aumentados de PTH e $1,25(OH)_2D$ ativam a reabsorção óssea osteoclástica para obter do osso o cálcio necessário, o que resulta em perda progressiva de osso e balanço negativo do cálcio. Os níveis aumentados de PTH e de $1,25(OH)_2D$ também intensificam a reabsorção renal de cálcio, e a $1,25(OH)_2D$ aumenta a absorção do cálcio no intestino. Com ingestões de cálcio muito altas (> 100 mmol/dia [> 4 g/dia]), a absorção intestinal passiva continua proporcionando cálcio ao LEC, não obstante o transporte ativo intestinal com uma regulação descendente máxima e a reabsorção tubular renal de cálcio. Isso pode acarretar uma hipercalciúria acentuada, nefrocalcinose, insuficiência renal progressiva e hipercalcemia (p. ex., “síndrome leite-álcali”). A deficiência ou o excesso de PTH ou de vitamina D, a presença de doença intestinal e a insuficiência renal representam outros desafios comumente enfrentados para obter uma homeostase normal do cálcio **(Cap. 424)**.

METABOLISMO DO FÓSFORO

Embora 85% dos cerca de 600 g de fósforo corporal estejam presentes no mineral ósseo, o fósforo também representa um importante constituinte intracelular, tanto na forma de ânions livres quanto como componente de numerosos compostos organofosforados, os quais incluem proteínas estruturais, enzimas, fatores de transcrição, carboidratos e intermediários lipídicos, reservas de alta energia (trifosfato de adenosina [ATP, de *adenosine triphosphate*], fosfato de creatina) e ácidos nucleicos. Diferentemente do cálcio, o fósforo existe no interior das células em concentrações próximas daquelas observadas no LEC (p. ex., 1-2 mmol/L). Nas células e no LEC, o fósforo encontra-se em várias formas, predominantemente como $H_2PO_4^-$ ou $NaHPO_4^-$, e talvez 10% como HPO_4^{2-}. A mistura de ânions receberá aqui a designação de "fosfato". No soro, cerca de 12% do fósforo estão ligados às proteínas. As concentrações dos fosfatos no sangue e no LEC em geral são expressas em termos de fósforo elementar, sendo a faixa normal em adultos de 0,75 a 1,45 mmol/L (2,5-4,5 mg/dL). Levando-se em conta que o volume do compartimento líquido intracelular é duas vezes maior do que aquele do LEC, as dosagens do fosfato no LEC podem não refletir com exatidão a disponibilidade de fosfato dentro das células que acompanha desvios até mesmo moderados do fosfato de um compartimento para outro.

O fosfato está amplamente disponível nos alimentos e é absorvido com eficiência (65%) pelo intestino delgado, até mesmo na ausência de vitamina D. Entretanto, a eficiência absortiva de fosfato pode ser aumentada (para 85-90%) por meio de mecanismos de transporte ativo estimulados pela $1,25(OH)_2D$. Esses mecanismos envolvem a ativação dos cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-}, que transportam o fosfato para dentro das células intestinais contra um gradiente eletroquímico desfavorável. A absorção intestinal diária efetiva de fosfato varia amplamente de acordo com a composição da dieta, porém em geral fica na faixa de 500 a 1.000 mg/dia. A absorção do fosfato pode ser inibida por altas doses de sais de cálcio ou pelo cloridrato de sevelâmer (Renagel), estratégias essas usadas comumente para controlar os níveis de fosfato sérico na insuficiência renal. Os antiácidos que contêm hidróxido de alumínio também reduzem a absorção de fosfato, mas são menos usados por causa da potencial toxicidade do alumínio. Os baixos níveis séricos de fosfato estimulam a síntese de $1,25(OH)_2D$ pelo túbulo proximal renal, talvez por meio da supressão dos níveis sanguíneos de FGF23 (ver adiante).

Os níveis séricos de fosfato variam em até 50% ao longo de um dia normal. Isso reflete o efeito da ingestão de alimentos, mas também a existência de um ritmo circadiano subjacente que produz um valor mínimo entre 7 e 10 horas. A administração de carboidratos, em particular na forma de soluções de dextrose intravenosa (IV) a indivíduos em jejum, pode diminuir o fosfato sérico em $> 0,7$ mmol/L (2 mg/dL) devido à sua rápida captação e utilização pelas células. Uma resposta semelhante é observada no tratamento da cetoacidose diabética e durante a alcalose metabólica ou respiratória. Por causa dessa ampla variação no fosfato sérico, é preferível realizar as mensurações no estado basal de jejum.

O controle do fosfato sérico é determinado principalmente pela taxa de reabsorção tubular renal da carga filtrada, que é de cerca de 4 a 6 g/dia. Como a absorção intestinal de fosfato é muito eficiente, a excreção urinária não é constante, mas varia diretamente com a ingestão dietética. A excreção fracionada de fosfato (razão fosfato:depuração de creatinina) em geral fica na taxa de 10 a 15%. O túbulo proximal constitui o principal local onde a reabsorção renal de fosfato é regulada. Essa regulação é realizada por alterações nos níveis de expressão apical e atividade de cotransportadores específicos de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a e NaPi-2c) no túbulo proximal. Os níveis desses transportadores na superfície apical dessas células são rapidamente reduzidos pelo PTH, um importante regulador hormonal da excreção renal de fosfato. O FGF23 pode prejudicar drasticamente a reabsorção de fosfato por um mecanismo semelhante. As mutações ativadoras de *FGF23* causam o distúrbio raro de raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. Ao contrário do PTH, o FGF23 induz também uma síntese reduzida de $1,25(OH)_2D$, o que pode agravar a hipofosfatemia resultante ao reduzir a absorção intestinal de fosfato. A reabsorção renal de fosfato é responsiva às mudanças na ingestão dietética, de forma que uma restrição experimental do fosfato dietético resulta em uma queda significativa do fosfato urinário em poucas horas, precedendo qualquer declínio no fosfato sérico (p. ex., carga filtrada). Essa adaptação renal fisiológica às mudanças na disponibilidade do fosfato dietético ocorre independentemente do PTH e pode ser mediada, em parte, por alterações nos níveis séricos de FGF23. Os achados em camundongos *FGF23-knockout* sugerem que o FGF23 atua normalmente para reduzir os níveis sanguíneos de fosfato e de $1,25(OH)_2D$. Por sua vez, a elevação do fosfato sanguíneo aumenta os níveis de FGF23.

A reabsorção renal de fosfato é prejudicada pela hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia grave. A depuração do fosfato é acelerada pela expansão do volume de LEC e prejudicada pela desidratação. A retenção do fosfato constitui uma importante característica fisiopatológica da insuficiência renal **(Cap. 335)**.

HIPOFOSFATEMIA

Causas A hipofosfatemia pode ocorrer por um ou mais de três mecanismos primários: (1) absorção intestinal inadequada de fosfato, (2) excreção renal excessiva de fosfato e (3) redistribuição rápida do fosfato do LEC para o osso ou tecidos moles **(Quadro 423.1)**. Como o fosfato é tão abundante nos alimentos, a ocorrência de absorção intestinal inadequada quase nunca é observada, visto que, atualmente, os antiácidos de hidróxido de alumínio, que se ligam ao fosfato no intestino, não são mais amplamente usados. No entanto, o jejum ou a inanição podem resultar em depleção do fosfato corporal e predispor uma hipofosfatemia subsequente durante o processo de realimentação, em especial quando isso é feito apenas com glicose IV.

QUADRO 423.1	CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA
I. Redução da reabsorção tubular renal de fosfato	

- A. Dependente de PTH/PTHrP
  - 1. Hiperparatireoidismo primário
  - 2. Hiperparatireoidismo secundário
    - a. Deficiência/resistência à vitamina D
    - b. Privação/má absorção de cálcio
    - c. Síndrome de Bartter
    - d. Hipercalciúria renal autossômica recessiva com hipomagnesemia
  - 3. Hipercalcemia tumoral dependente de PTHrP
  - 4. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- B. Independente de PTH/PTHrP
  - 1. Excesso de FGF23 ou outras “fosfatoninas”
    - a. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX)
    - b. Hipofosfatemia autossômica recessiva (HFAR)
    - c. Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD) (deficiência de DMP1, ENPP1)
    - d. Síndrome de osteomalacia induzida por tumor (OIT)
    - e. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
    - f. Síndrome do nevo epidérmico
  - 2. Doença renal intrínseca
    - a. Síndrome(s) de Fanconi
    - b. Cistinose
    - c. Doença de Wilson
    - d. Mutações de NaPi-2a ou NaPi-2c
  - 3. Outros distúrbios sistêmicos
    - a. Diabetes melito mal controlado
    - b. Alcoolismo
    - c. Hiperaldosteronismo
    - d. Hipomagnesemia
    - e. Amiloidose
    - f. Síndrome hemolítico-urêmica
    - g. Transplante renal ou ressecção parcial do fígado
    - h. Reaquecimento ou hipertermia induzida
  - 4. Fármacos e toxinas
    - a. Etanol
    - b. Acetazolamida, outros diuréticos
    - c. Estrogênios ou glicocorticoides em altas doses
    - d. Metais pesados (chumbo, cádmio, óxido férrico sacaratado)
    - e. Tolueno, *N*-metil formamida
    - f. Cisplatina, ifosfamida, foscarnet, rapamicina

II. Comprometimento da absorção intestinal de fosfato
- A. Antiácidos contendo alumínio
- B. Sevelâmer

III. Desvios do fosfato extracelular para dentro das células
- A. Glicose intravenosa
- B. Insulinoterapia para hiperglicemia prolongada ou cetoacidose diabética
- C. Catecolaminas (epinefrina, dopamina, albuterol)
- D. Alcalose respiratória aguda
- E. Sepse por microrganismos Gram-negativos, síndrome do choque tóxico
- F. Recuperação da inanição ou acidose
- G. Proliferação celular rápida
  - 1. Crise blástica leucêmica
  - 2. Eritropoetina intensiva, terapia com outros fatores de crescimento

IV. Formação óssea acelerada
- A. Após paratireoidectomia
- B. Tratamento da deficiência de vitamina D, doença de Paget
- C. Metástases osteoblásticas

Abreviações: PTH, paratormônio; PTHrP, peptídeo relacionado com o paratormônio.

A hipofosfatemia crônica em geral significa um distúrbio tubular renal persistente, com perda de fosfato. A ativação excessiva dos receptores de PTH/PTHrP no túbulo proximal, em consequência de hiperparatireoidismo primário ou secundário ou em virtude da síndrome de hipercalcemia mediada por PTHrP na neoplasia maligna **(Cap. 424)**, está entre as causas mais comuns de hipofosfatemia renal, em particular devido à alta prevalência da deficiência de vitamina D em norte-americanos idosos. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar e a condrodistrofia de Jansen constituem exemplos raros de distúrbios genéticos nessa categoria **(Cap. 424)**.

Várias doenças genéticas e adquiridas causam perda tubular de fosfato independente de PTH/PTHrP, com raquitismo e osteomalacia associados. Todas essas doenças manifestam hipofosfatemia grave, perda renal de fosfato, algumas vezes acompanhada de aminoacidúria, níveis sanguíneos inadequadamente baixos de $1,25(OH)_2D$, níveis séricos baixos normais de cálcio e evidência de mineralização comprometida da cartilagem ou do osso. A análise dessas doenças resultou na descoberta do hormônio FGF23, que é um importante regulador fisiológico do metabolismo do fosfato. O FGF23 diminui a reabsorção de fosfato no túbulo proximal e também suprime a 1α-hidroxilase responsável pela síntese de $1,25(OH)_2D$. O FGF23 é sintetizado por células da linhagem osteoblástica, principalmente osteócitos. As dietas ricas em fosfato elevam os níveis de FGF23, e as dietas pobres em fosfato os reduzem. O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD) foi a primeira doença vinculada a anormalidades no FGF23. O RHAD resulta de mutações ativadoras no gene que codifica o FGF23. Essas mutações alteram o sítio de clivagem que normalmente possibilita a inativação do FGF23 intacto. Vários outros distúrbios genéticos exibem níveis elevados de FGF23 e hipofosfatemia. O mais comum desses distúrbios é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX), que resulta de mutações inativadoras em uma endopeptidase denominada *PHEX* (gene regulador do fosfato com homologias para as endopeptidases no cromossomo X, de *phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*) que é expressa de maneira mais abundante na superfície dos osteócitos e dos osteoblastos maduros. Os pacientes com RHLX em geral possuem altos níveis de FGF23, e a ablação do gene *FGF23* reverte a hipofosfatemia observada na versão murina de RHLX. Não foi determinado de que maneira a inativação de *PHEX* resulta em maiores níveis de FGF23. Duas síndromes hipofosfatêmicas raras, de herança autossômica recessiva, associadas a níveis elevados de FGF23, são causadas por mutações inativadoras da proteína da matriz de dentina 1 (*DMP1*, de *dentin matrix protein-1*) e da pirofosfatase/fosfodiesterase ectonucleotídica 1 (*ENPP1*, de *ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*), que normalmente estão altamente expressas no osso e que regulam a produção de FGF23. Um distúrbio hipofosfatêmico incomum, a osteomalacia induzida por tumor

(OIT) é um distúrbio adquirido, em que tumores, em geral de origem mesenquimal e histologicamente benignos, secretam FGF23 e/ou outras moléculas que induzem perda renal de fosfato. A síndrome hipofosfatêmica regride completamente em questão de horas a dias após a ressecção bem-sucedida do tumor responsável. Esses tumores expressam grandes quantidades do RNA mensageiro (mRNA) do FGF23, e os pacientes com OIT costumam exibir elevações de FGF23 no sangue.

A doença de Dent é um distúrbio recessivo ligado ao X causado por mutações inativadoras em *CLCN5*, um transportador do cloreto expresso nos endossomos dos túbulos proximais; as características incluem hipercalciúria, hipofosfatemia e cálculos renais recorrentes. A perda renal de fosfato é comum entre os pacientes diabéticos mal controlados e etilistas, que apresentam, portanto, alto risco de hipofosfatemia iatrogênica quando tratados com insulina ou glicose IV, respectivamente. Os diuréticos e outros medicamentos e toxinas podem causar reabsorção tubular renal anormal do fosfato **(Quadro 423.1)**.

Nos pacientes hospitalizados, a hipofosfatemia pode ser atribuída com frequência a uma redistribuição maciça do fosfato do LEC para dentro das células. A insulinoterapia para a cetoacidose diabética constitui um paradigma para esse fenômeno, no qual a gravidade da hipofosfatemia está relacionada com o grau de depleção precedente de fosfato e outros eletrólitos **(Cap. 417)**. A hipofosfatemia em geral é maior em algum momento muitas horas após o início da insulinoterapia, e é difícil prever com base nas mensurações basais do fosfato sérico feitas na apresentação quando uma azotemia pré-renal pode obscurecer uma depleção significativa de fosfato. Outros fatores que podem contribuir para essa hipofosfatemia redistributiva aguda incluem inanição ou desnutrição precedentes, administração de glicose IV sem outros nutrientes, catecolaminas sanguíneas elevadas (endógenas ou exógenas), alcalose respiratória e recuperação após acidose metabólica.

A hipofosfatemia também pode ocorrer transitoriamente (por semanas a meses) durante a fase de formação acelerada do osso após uma paratireoidectomia para hiperparatireoidismo primário grave ou durante o tratamento da deficiência da vitamina D ou da doença de Paget lítica. Isso costuma ser mais proeminente nos pacientes que possuíam evidência pré-operatória de alto remodelamento ósseo (p. ex., altos níveis séricos de fosfatase alcalina). Metástases osteoblásticas também podem dar origem a essa síndrome.

Achados clínicos e laboratoriais As manifestações clínicas de hipofosfatemia grave refletem um defeito generalizado no metabolismo energético celular em virtude da depleção de ATP, de um desvio da fosforilação oxidativa para a glicólise e da disfunção tecidual ou orgânica associada. A hipofosfatemia aguda grave ocorre exclusiva ou principalmente em pacientes hospitalizados com doenças clínicas ou cirúrgicas graves subjacentes e depleção preexistente de fosfato devido a perdas urinárias excessivas, má absorção acentuada ou desnutrição. A hipofosfatemia crônica tende a ser menos grave, com manifestação clínica dominada por queixas musculoesqueléticas, como dor óssea, osteomalacia, pseudofraturas e fraqueza muscular proximal ou, em crianças, raquitismo e baixa estatura.

As manifestações neuromusculares da hipofosfatemia grave são variáveis, mas podem incluir fraqueza muscular, letargia, confusão, desorientação, alucinações, disartria, disfagia, paralisias oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, tremor cerebelar, balismo, hiporreflexia, falta de controle esfincteriano, déficits sensoriais distais, parestesia, hiperestesia, paralisia ascendente generalizada ou semelhante à síndrome de Guillain-Barré, crises convulsivas, coma e até mesmo morte. Sequelas sérias, como paralisia, confusão e crises convulsivas, são prováveis somente com concentrações de fosfato < 0,25 mmol/L (< 0,8 mg/dL). A rabdomiólise pode manifestar-se durante uma hipofosfatemia rapidamente progressiva. O diagnóstico de rabdomiólise induzida por hipofosfatemia pode passar despercebido, pois até 30% dos pacientes com hipofosfatemia aguda (< 0,7 m*M*) exibem elevações de creatina fosfoquinase que alcançam um pico 1 a 2 dias depois do nadir no fosfato sérico, quando a liberação de fosfato pelos miócitos lesionados pode ter acarretado uma quase normalização dos níveis circulantes de fosfato.

A insuficiência respiratória e a disfunção cardíaca, que são reversíveis pelo tratamento com fosfato, podem ocorrer com níveis séricos de fosfato de 0,5 a 0,8 mmol/L (1,5-2,5 mg/dL). Os defeitos tubulares renais, incluindo acidose tubular, glicosúria e reabsorção alterada de sódio e cálcio, também podem ocorrer. As anormalidades hematológicas correlacionam-se com reduções no ATP e no 2,3-difosfoglicerato intracelulares e podem incluir microesferocitose e hemólise dos eritrócitos; dissociação comprometida da oxi-hemoglobina; quimiotaxia, fagocitose e destruição bacteriana defeituosas pelos leucócitos, e disfunção plaquetária com hemorragia gastrintestinal espontânea.

TRATAMENTO HIPOFOSFATEMIA

A hipofosfatemia grave (< 0,75 mmol/L [< 2 mg/dL]), em particular na vigência de uma depleção subjacente de fosfato, constitui uma anormalidade eletrolítica perigosa que deve ser corrigida de imediato. Lamentavelmente, o déficit cumulativo no fosfato corporal não pode ser previsto com facilidade a partir do conhecimento do nível circulante de fosfato, e a terapia deverá ser abordada de forma empírica. O limiar para a terapia com fosfato IV e a dose administrada deve refletir uma análise da função renal, da provável gravidade e da duração da depleção subjacente de fosfato, e da presença e da gravidade dos sintomas consistentes com aqueles de hipofosfatemia. Nos adultos, o fosfato pode ser administrado com segurança por via IV como misturas neutras de sais de fosfato de sódio ou de potássio, em doses iniciais de 0,2 a 0,8 mmol/kg de fósforo elementar durante 6 horas (p. ex., 10-50 mmol durante 6 horas), com doses > 20 mmol/6 horas reservadas para aqueles que apresentam níveis séricos < 0,5 mmol/L (1,5 mg/dL) e função renal normal. O **Quadro 423.2** fornece uma abordagem sugerida. Os níveis séricos de fosfato e cálcio devem ser monitorados atentamente (a cada 6-12 horas) ao longo de todo o tratamento. É necessário evitar um produto cálcio-fósforo sérico > 50 para reduzir o risco de calcificação heterotópica. A hipocalcemia, quando presente, deve ser corrigida antes de administrar o fosfato IV. Uma hipofosfatemia menos acentuada, na faixa de 0,5 a 0,8 mmol/L (1,5-2,5 mg/dL), em geral pode ser tratada com fosfato oral em doses fracionadas de 750 a 2.000 mg/dia, na forma de fósforo elementar; as doses mais altas podem causar distensão abdominal e diarreia.

QUADRO 423.2 **TERAPIA INTRAVENOSA DA HIPOFOSFATEMIA**

Considerar

Provável gravidade da depleção subjacente de fosfato
Administração concomitante de glicose parenteral
Presença de complicações neuromusculares, cardiopulmonares ou hematológicas da hipofosfatemia
Função renal (reduzir a dose em 50% se a creatinina sérica for > 220 µmol/L [> 2,5 mg/dL])
Nível sérico de cálcio (corrigir em primeiro lugar a hipocalcemia; reduzir a dose em 50% na hipercalcemia)
Diretrizes

Fósforo sérico, m*M* (mg/dL)	Velocidade de infusão, mmol/h	Duração, h	Total administrado, mmol
< 0,8 (< 2,5)	2	6	12
< 0,5 (< 1,5)	4	6	24
< 0,3 (< 1)	8	6	48

Nota: As velocidades de infusão mostradas são calculadas para um indivíduo de 70 kg; os níveis séricos de cálcio e de fósforo devem ser dosados a cada 6 a 12 horas durante a terapia; as infusões podem ser repetidas para obter níveis séricos estáveis de fósforo > 0,8 mmol/L (> 2,5 mg/dL); a maioria das formulações disponíveis nos EUA fornece 3 mmol/mL de fosfato de sódio ou potássio.

O tratamento da hipofosfatemia crônica depende do conhecimento da(s) causa(s) do distúrbio. A hipofosfatemia relacionada com o hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D costuma responder ao tratamento apenas com vitamina D e cálcio. O RHLX, o RHAD, a OIT e distúrbios tubulares renais relacionados costumam ser tratados com doses orais fracionadas de fosfato, com frequência com suplementos de cálcio e de 1,25$(OH)_2$D para contornar o bloqueio na síntese renal de 1,25$(OH)_2$D e prevenir o hiperparatireoidismo secundário causado pela supressão dos níveis de cálcio no LEC. Diuréticos tiazídicos podem ser usados para prevenir a nefrocalcinose nos pacientes tratados dessa maneira. A normalização completa da hipofosfatemia em geral não é possível nessas condições. O tratamento ideal da OIT é a exérese do tumor responsável, que pode ser localizado pelo levantamento esquelético radiográfico ou por uma cintilografia óssea (muitos estão localizados no osso) ou por uma cintilografia com radionuclídeos utilizando sestamibi ou octreotida marcada. O tratamento bem-sucedido da hipofosfatemia induzida por OIT com octreotida foi relatado em um pequeno número de pacientes.

HIPERFOSFATEMIA

Causas Quando a carga filtrada de fosfato e a taxa de filtração glomerular (TFG) são normais, o controle dos níveis séricos de fosfato é conseguido ajustando-se a velocidade com que o fosfato é reabsorvido pelos cotransportadores tubulares proximais NaPi-2. Os principais reguladores hormonais da atividade de NaPi-2 são o PTH e o FGF23. A hiperfosfatemia, definida em adultos como uma concentração sérica em jejum de fosfato > 1,8 mmol/L (5,5 mg/dL), costuma resultar de uma filtração glomerular reduzida, hipoparatireoidismo, aporte excessivo de fosfato para o LEC (a partir do osso, do intestino ou por terapia parenteral com fosfato), ou uma combinação desses fatores **(Quadro 423.3)**. O limite superior das concentrações séricas normais de fosfato é mais alto em crianças e recém-nascidos (2,4 mmol/L [7 mg/dL]). É útil distinguir a hiperfosfatemia causada por uma excreção renal reduzida de fosfato daquela que resulta do aporte excessivo de fosfato para o LEC **(Quadro 423.3)**.

QUADRO 423.3 **CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA**

I. Comprometimento na excreção renal de fosfato
    A. Insuficiência renal
    B. Hipoparatireoidismo
        1. Do desenvolvimento
        2. Autoimune
        3. Após cirurgia ou radiação do pescoço
        4. Mutações ativadoras do receptor sensor de cálcio
    C. Supressão das paratireoides
        1. Hipercalcemia independente das paratireoides
            a. Intoxicação por vitamina D ou por vitamina A
            b. Sarcoidose, outras doenças granulomatosas
            c. Imobilização, metástases osteolíticas
            d. Síndrome leite-álcali
        2. Hipermagnesemia ou hipomagnesemia grave
    D. Pseudo-hipoparatireoidismo
    E. Acromegalia
    F. Calcinose tumoral
    G. Terapia com heparina
II. Cargas maciças de fosfato no líquido extracelular
    A. Administração rápida de fosfato exógeno (intravenosa, oral, retal)
    B. Lesão ou necrose celulares extensas
        1. Lesões por esmagamento
        2. Rabdomiólise
        3. Hipertermia
        4. Hepatite fulminante
        5. Quimioterapia citotóxica

    6. Anemia hemolítica grave
  C. Trocas transcelulares de fosfato
    1. Acidose metabólica
    2. Acidose respiratória

Na insuficiência renal crônica, uma TFG reduzida resulta em retenção de fosfato. Por sua vez, a hiperfosfatemia compromete ainda mais a síntese renal de $1,25(OH)_2D$, aumenta os níveis de FGF23 e estimula a secreção de PTH e a hipertrofia, tanto direta quanto indiretamente (reduzindo os níveis sanguíneos de cálcio ionizado). Por conseguinte, a hiperfosfatemia constitui uma importante causa de hiperparatireoidismo secundário da insuficiência renal e precisa ser corrigida precocemente durante a evolução da doença **(Caps. 335 e 424)**.

O hipoparatireoidismo resulta em hiperfosfatemia em virtude da maior expressão dos cotransportadores NaPi-2 no túbulo proximal. O hipoparatireoidismo, ou supressão das paratireoides, comporta múltiplas causas potenciais, as quais incluem doença autoimune; ausência de desenvolvimento, cirúrgica ou induzida por radiação do tecido paratireóideo funcional; intoxicação pela vitamina D ou outras causas de hipercalcemia independente do PTH; resistência celular ao PTH (pseudo-hipoparatireoidismo ou hipomagnesemia); distúrbios infiltrativos, como doença de Wilson e hemocromatose, e secreção comprometida de PTH causada por hipermagnesemia, hipomagnesemia grave ou mutações ativadoras no CaSR. A hipocalcemia também pode contribuir diretamente para uma depuração comprometida do fosfato, pois a infusão de cálcio pode induzir hiperfosfatúria nos indivíduos hipoparatireóideos. A maior reabsorção tubular de fosfato também ocorre na acromegalia, durante a administração de heparina e na calcinose tumoral. A calcinose tumoral é causada por um grupo raro de distúrbios genéticos, em que o FGF23 é processado de tal modo que resulta em baixos níveis de FGF23 ativo na corrente sanguínea. Isso pode resultar de mutações na sequência do FGF23 ou de mutações inativadoras no gene *GALNT3*, que codifica uma galactosaminil-transferase que normalmente acrescenta resíduos de açúcar ao FGF23, os quais retardam sua proteólise. Uma síndrome semelhante resulta da resistência ao FGF23, devido a mutações inativadoras no correceptor de FGF23 Klotho. Essas anormalidades causam níveis séricos elevados de $1,25(OH)_2D$, supressão das paratireoides, maior absorção intestinal de cálcio e hiperostose focal com grandes ossificações heterotópicas periarticulares lobuladas (em especial no nível dos ombros ou dos quadris) e são acompanhadas por hiperfosfatemia. Em algumas formas de calcinose tumoral, os níveis séricos de fósforo estão normais.

Quando grandes quantidades de fosfato são lançadas rapidamente no LEC, pode ocorrer hiperfosfatemia apesar de uma função renal normal. Os exemplos incluem terapia por demais vigorosa com fosfato IV, administração oral ou retal de grandes quantidades de laxativos ou enemas que contêm fosfato (em especial em crianças), lesão ou necrose extensa dos tecidos moles (lesões por esmagamento, rabdomiólise, hipertermia, hepatite fulminante, quimioterapia citotóxica), anemia hemolítica grave e trocas transcelulares de fosfato induzidos por uma acidose metabólica ou respiratória grave.

Achados clínicos As consequências clínicas da hiperfosfatemia aguda grave são devidas principalmente à formação de grandes precipitados de fosfato de cálcio e à consequente hipocalcemia. Assim sendo, podem ocorrer tetania, crises convulsivas, nefrocalcinose acelerada (com insuficiência renal, hiperpotassemia, hiperuricemia e acidose metabólica) e calcificações pulmonares ou cardíacas (incluindo a ocorrência de bloqueio cardíaco agudo). A gravidade dessas complicações está relacionada com a elevação dos níveis séricos de fosfato, que pode alcançar concentrações de até 7 mmol/L (20 mg/dL) nos casos de lesão maciça dos tecidos moles ou da síndrome de lise tumoral.

TRATAMENTO HIPERFOSFATEMIA

As opções terapêuticas para o tratamento da hiperfosfatemia grave são limitadas. A expansão volêmica pode acelerar a depuração renal de fosfato. Os antiácidos que contêm hidróxido de alumínio ou o sevalâmer podem ser úteis como elementos de quelação e por limitarem a absorção dos sais de fosfato presentes no intestino. A hemodiálise é a estratégia terapêutica mais efetiva e deve ser aventada precocemente durante a evolução da hiperfosfatemia grave, em especial na vigência de insuficiência renal e hipocalcemia sintomática.

METABOLISMO DO MAGNÉSIO

O magnésio é o principal cátion divalente intracelular. Concentrações normais de magnésio e cálcio extracelulares são essenciais para uma atividade neuromuscular normal. O magnésio intracelular forma um complexo fundamental com o ATP e constitui um importante cofator para uma ampla variedade de enzimas, transportadores e ácidos nucleicos necessários para a função celular normal, a replicação e o metabolismo energético. A concentração de magnésio no soro é regulada rigorosamente dentro da faixa de 0,7 a 1 mmol/L (1,5-2 mEq/L; 1,7-2,4 mg/dL), sendo que 30% estão ligados às proteínas e outros 15% estão fracamente ligados ao fosfato e a outros ânions. Metade dos 25 g (1.000 mmol) do magnésio corporal total está localizada no osso, com apenas metade dessa quantidade sendo insolúvel na fase mineral. Quase todo o magnésio extraesquelético está presente dentro das células, onde a concentração total é de 5 m*M*, com 95% ligados às proteínas e a outras macromoléculas. Uma vez que apenas 1% do magnésio corporal fica no LEC, as mensurações dos níveis séricos desse elemento podem não refletir com exatidão o nível das reservas corporais totais de magnésio.

O conteúdo dietético de magnésio normalmente varia de 6 a 15 mmol/dia (140-360 mg/dia), dos quais 30 a 40% são absorvidos, principalmente no jejuno e no íleo. A eficiência da absorção intestinal do magnésio é estimulada pela 1,25$(OH)_2$D e pode alcançar 70% durante a privação de magnésio. A excreção urinária de magnésio normalmente equivale à sua absorção intestinal efetiva e é de cerca de 4 mmol/dia (100 mg/dia). A regulação das concentrações séricas de magnésio é conseguida principalmente pelo controle da reabsorção renal desse elemento. Apenas 20% do magnésio filtrado são reabsorvidos no túbulo proximal, enquanto 60% são recuperados no cTAL e outros 5 a 10% no TCD. A reabsorção do magnésio no cTAL ocorre por uma via paracelular que requer tanto um potencial luminal positivo, criado pela reabsorção de NaCl, quanto proteínas da junção firme codificadas por membros da família do gene claudina. A reabsorção do magnésio no cTAL é aumentada pelo PTH, mas inibida pela hipercalcemia ou hipermagnesemia, com ambas ativando o CaSR nesse segmento do néfron.

HIPOMAGNESEMIA

Causas A hipomagnesemia em geral significa uma depleção substancial das reservas corporais de magnésio (0,5-1 mmol/kg). Ela pode resultar de má absorção intestinal; vômitos, diarreia ou drenagem intestinal prolongados; reabsorção tubular renal defeituosa do magnésio, ou trocas rápidas do magnésio do LEC para dentro das células, do osso ou do terceiro espaço **(Quadro 423.4)**. A deficiência dietética de magnésio é improvável, exceto possivelmente na vigência de alcoolismo. Foi descrito um distúrbio genético raro que causa má absorção intestinal seletiva de magnésio (hipomagnesemia infantil primária). Outro distúrbio hereditário raro (hipomagnesemia com hipocalcemia secundária) é causado por mutações no gene que codifica a TRPM6, uma proteína que, em conjunto com a TRPM7, forma um canal importante para o transporte transcelular do magnésio tanto intestinal quanto renal tubular distal. Os estados de má absorção, com frequência acompanhados por deficiência de vitamina D, podem limitar de forma acentuada a absorção de magnésio e causar hipomagnesemia, não obstante os efeitos compensatórios do hiperparatireoidismo secundário e da hipocalcemia e da hipomagnesemia que aceleram a reabsorção do magnésio pelo cTAL. A diarreia ou o líquido de drenagem cirúrgica podem conter ≥ 5 mmol/L de magnésio. Os inibidores da bomba de prótons (omeprazol e outros) podem provocar hipomagnesemia por um mecanismo desconhecido, que não envolve a perda renal de magnésio.

Foram descritas várias síndromes genéticas de perda de magnésio, incluindo mutações inativadoras dos genes que codificam o cotransportador de NaCl no TCD (síndrome de Gitelman), proteínas necessárias para o transporte de Na-K-2Cl no cTAL (síndrome de Bartter), claudina 16 ou claudina 19 (hipomagnesemia renal autossômica recessiva com hipercalciúria), uma subunidade γ da Na^+,K^+-ATPase do TCD (hipomagnesemia renal autossômica dominante com hipocalciúria), canais de K^+ (Kv1.1, Kir4.1) no TCD e um gene mitocondrial que codifica um RNA transportador (tRNA). As mutações ativadoras do CaSR podem causar hipomagnesemia, bem como hipocalcemia. A expansão do LEC, a hipercalcemia e a depleção grave de fosfato podem prejudicar a reabsorção de magnésio, bem como várias formas de lesão renal, incluindo aquelas causadas por medicamentos, como cisplatina, ciclosporina, aminoglicosídeos e pentamidina, assim como o anticorpo inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*), o cetuximabe (a ação do EGF é necessária para a expressão apical normal do TRPM6 no TCD) **(Quadro 423.4)**. Uma concentração sanguínea em elevação de etanol prejudica diretamente a reabsorção tubular de magnésio, e a glicosúria persistente com diurese osmótica resulta em perda de magnésio e provavelmente contribui para a alta frequência de hipomagnesemia em pacientes diabéticos sob controle inadequado. A depleção de magnésio é agravada pela acidose metabólica, que acarreta também perdas intracelulares.

QUADRO 423.4 **CAUSAS DE HIPOMAGNESEMIA**

- I. Comprometimento da absorção intestinal
  - A. Hipomagnesemia com hipocalcemia secundária (mutações TRPM6)
  - B. Síndromes de má absorção
  - C. Deficiência de vitamina D
  - D. Inibidores da bomba de prótons
- II. Aumento das perdas intestinais
  - A. Vômitos/diarreia prolongados
  - B. Drenagem, fístulas intestinais
- III. Comprometimento da reabsorção tubular renal
  - A. Síndromes genéticas de perda de magnésio
    - 1. Síndrome de Gitelman
    - 2. Síndrome de Bartter
    - 3. Mutações de claudina 16 ou 19
    - 4. Mutações nos canais de potássio (Kv1.1, Kir4.1)
    - 5. Mutações da subunidade γ da Na^+,K^+-ATPase (FXYD2)
  - B. Doença renal adquirida
    - 1. Doença tubulointersticial
    - 2. Pós-obstrução, NTA (fase diurética)
    - 3. Transplante renal
  - C. Fármacos e toxinas
    - 1. Etanol
    - 2. Diuréticos (de alça, tiazídicos, osmóticos)
    - 3. Cisplatina
    - 4. Pentamidina, foscarnet
    - 5. Ciclosporina
    - 6. Aminoglicosídeos, anfotericina B
    - 7. Cetuximabe
  - D. Outras

1. Expansão do volume do líquido extracelular
2. Hiperaldosteronismo
3. SIADH
4. Diabetes melito
5. Hipercalcemia
6. Depleção de fosfato
7. Acidose metabólica
8. Hipertireoidismo

IV. Trocas rápidas do líquido extracelular
  A. Redistribuição intracelular
    1. Recuperação da cetoacidose diabética
    2. Síndrome de realimentação
    3. Correção da acidose respiratória
    4. Catecolaminas
  B. Formação óssea acelerada
    1. Pós-paratireoidectomia
    2. Tratamento da deficiência de vitamina D
    3. Metástases osteoblásticas
  C. Outras
    1. Pancreatite, queimaduras, sudorese excessiva
    2. Gravidez (terceiro trimestre) e lactação

Abreviações: NTA, necrose tubular aguda; SIADH, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, de *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*; ATPase, adenosina trifosfatase.

A hipomagnesemia devida às trocas rápidas de magnésio do LEC para o compartimento intracelular pode ocorrer durante a recuperação da cetoacidose diabética, inanição ou acidose respiratória. Trocas menos agudas podem ser observados durante a formação rápida de osso após paratireoidectomia, com o tratamento da deficiência de vitamina D, ou com metástases osteoblásticas. Grandes quantidades de magnésio podem ser perdidas nos casos de pancreatite aguda, queimaduras extensas, sudorese prolongada e intensa e durante a gestação e a lactação.

Achados clínicos e laboratoriais A hipomagnesemia pode causar alterações generalizadas na função neuromuscular, incluindo tetania, tremores, crises convulsivas, fraqueza muscular, ataxia, nistagmo, vertigem, apatia, depressão, irritabilidade, delirium e psicose. Em geral os pacientes estão assintomáticos quando as concentrações séricas de magnésio são > 0,5 mmol/L (1 mEq/L; 1,2 mg/dL), embora a intensidade dos sintomas possa não se correlacionar com os níveis séricos de magnésio. Podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo taquicardia sinusal, outras taquicardias supraventriculares e arritmias ventriculares. As anormalidades eletrocardiográficas podem incluir intervalos PR ou QT prolongados, achatamento ou inversão da onda T e retificação de ST. A sensibilidade à toxicidade digitálica pode ser exacerbada.

Outras anormalidades eletrolíticas com frequência observadas com a hipomagnesemia, incluindo hipocalcemia (com hipocalciúria) e hipopotassemia, podem não ser corrigidas facilmente, a não ser que se administre também magnésio. A hipocalcemia pode ser o resultado de uma deficiência concomitante de vitamina D, embora a hipomagnesemia possa causar menor síntese de 1,25$(OH)_2$D, resistência celular ao PTH e, com um magnésio sérico muito baixo (< 0,4 mmol/L [< 0,8 mEq/L; < 1 mg/dL]), um defeito na secreção de PTH; tais anormalidades são reversíveis com a terapia.

TRATAMENTO HIPOMAGNESEMIA

A hipomagnesemia leve assintomática pode ser tratada com sais de magnésio ($MgCl_2$, MgO, $Mg[OH]_2$) por via oral, em doses fracionadas, até um total de 20 a 30 mmol/dia (40-60 mEq/dia). Pode ocorrer diarreia com doses mais altas. A hipomagnesemia mais grave deve ser tratada por via parenteral, de preferência com $MgCl_2$ por via IV, que pode ser administrado com segurança na forma de infusão contínua de 50 mmol/dia (100 mEq Mg^{2+}/dia) se a função renal estiver normal. Se houver uma redução da TFG, a velocidade de infusão deve ser reduzida em 50 a 75%. O uso de $MgSO_4$ por via intramuscular (IM) é desencorajado; as injeções são dolorosas e proporcionam uma quantidade relativamente pequena de magnésio (2 mL de $MgSO_4$ a 50% fornecem apenas 4 mmol). O $MgSO_4$ pode ser administrado por via IV em lugar do $MgCl_2$, embora os ânions sulfato possam ligar-se ao cálcio no soro e na urina, agravando a hipocalcemia. O magnésio sérico deve ser monitorado a intervalos de 12 a 24 horas durante a terapia, que poderá prosseguir por vários dias em virtude da conservação renal comprometida do magnésio (apenas 50-70% da dose diária IV de magnésio são retidos) e da repleção retardada dos déficits intracelulares, que podem ser de até 1 a 1,5 mmol/kg (2-3 mEq/kg).

É importante levar em conta a necessidade de suplementação com cálcio, potássio e fosfato nos pacientes com hipomagnesemia. A deficiência de vitamina D coexiste com bastante frequência e deve ser tratada com vitamina D oral ou parenteral ou 25(OH)D – porém não 1,25$(OH)_2$D, que pode prejudicar a reabsorção tubular de magnésio, possivelmente pela supressão do PTH. Nos pacientes profundamente hipomagnesêmicos com hipocalcemia concomitante e hipofosfatemia, a administração apenas de magnésio IV pode agravar a hipofosfatemia, provocando sintomas neuromusculares ou rabdomiólise, em virtude da estimulação rápida da secreção de PTH. Isso é evitado administrando-se tanto cálcio quanto magnésio.

HIPERMAGNESEMIA

Causas A hipermagnesemia raramente é observada na ausência de insuficiência renal, pois os rins normais conseguem excretar grandes quantidades (250 mmol/dia) de magnésio. Hipermagnesemia leve devido à reabsorção excessiva no cTAL ocorre com mutações do CaSR na hipercalcemia hipocalciúrica familiar e tem sido descrita em alguns pacientes com insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo ou hipotermia. A exposição maciça ao magnésio exógeno, em geral pelo trato gastrintestinal, pode sobrepujar a capacidade de excreção renal e causar hipermagnesemia potencialmente fatal **(Quadro 423.5)**. Um exemplo notável disso é a retenção prolongada de quantidades até mesmo normais de catárticos que contêm magnésio nos pacientes com íleo intestinal, obstrução ou perfuração. A lesão ou a necrose extensa dos tecidos moles também podem liberar grandes quantidades de magnésio no LEC em pacientes que sofreram traumatismo, choque, sepse, parada cardíaca ou queimaduras extensas.

QUADRO 423.5 **CAUSAS DE HIPERMAGNESEMIA**

I. Aporte excessivo de magnésio
  A. Catárticos, irrigantes urológicos
  B. Administração parenteral de magnésio
II. Mobilização rápida dos tecidos moles
  A. Traumatismo, choque, sepse
  B. Parada cardíaca
  C. Queimaduras
III. Comprometimento da excreção de magnésio
  A. Insuficiência renal
  B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
IV. Outras
  A. Insuficiência suprarrenal
  B. Hipotireoidismo
  C. Hipotermia

Achados clínicos e laboratoriais As manifestações clínicas mais proeminentes da hipermagnesemia são vasodilatação e bloqueio neuromuscular, que podem aparecer com concentrações séricas de magnésio > 2 mmol/L (> 4 mEq/L; > 4,8 mg/dL). A hipotensão, que é refratária aos vasopressores ou à expansão volêmica, pode ser um sinal precoce. Náuseas, letargia e fraqueza podem progredir para insuficiência respiratória, paralisia e coma, com reflexos tendíneos hipoativos e níveis séricos de magnésio > 4 mmol/L. Outros achados podem incluir hipomobilidade gastrintestinal ou íleo paralítico; rubor facial; dilatação pupilar; bradicardia paradoxal; prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT; bloqueio cardíaco e, com níveis séricos de magnésio que se aproximam de 10 mmol/L, assistolia.

A hipermagnesemia, agindo pelo CaSR, causa hipocalcemia e hipercalciúria em virtude tanto da supressão das paratireoides quanto da menor reabsorção de cálcio pelo cTAL.

TRATAMENTO HIPERMAGNESEMIA

O tratamento bem-sucedido da hipermagnesemia em geral envolve a identificação e a interrupção da fonte de magnésio e a utilização de medidas destinadas a aumentar a depuração do magnésio a partir do LEC. A utilização de catárticos ou enemas isentos de magnésio pode ajudar a eliminar do trato gastrintestinal o magnésio ingerido. A hidratação IV vigorosa deve ser tentada, se for apropriada. A hemodiálise é efetiva e poderá ser necessária nos pacientes com insuficiência renal significativa. O cálcio, administrado por via IV em doses de 100 a 200 mg durante 1 a 2 horas, revelou-se capaz de proporcionar melhora temporária nos sinais e sintomas de hipermagnesemia.

VITAMINA D

SÍNTESE E METABOLISMO

A 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D) é o principal hormônio esteroide envolvido na regulação da homeostase dos íons minerais. A vitamina D e seus metabólitos são hormônios e precursores hormonais, mais do que vitaminas, pois no ambiente biológico apropriado podem ser sintetizados por mecanismos endógenos **(Fig. 423.4)**. Em resposta à radiação ultravioleta da pele, uma clivagem fotoquímica resulta na formação de vitamina D a partir de 7-deidrocolesterol. A produção cutânea de vitamina D é reduzida pela melanina e pelos altos fatores de proteção solar produzidos por protetores, dificultam efetivamente a penetração da pele pela luz ultravioleta. A maior utilização de bloqueadores solares na América do Norte e na Europa Ocidental e uma redução na magnitude da exposição solar por parte da população geral durante as últimas décadas resultaram em maior dependência das fontes dietéticas de vitamina D. Nos EUA e no Canadá, essas fontes consistem essencialmente em cereais e produtos lácteos enriquecidos, além de óleos de peixe e gemas de ovo. A vitamina D proveniente de fontes vegetais é encontrada na forma de vitamina D$_2$, enquanto aquela proveniente de fontes animais ocorre como vitamina D$_3$. Essas duas formas possuem uma atividade biológica equivalente e são ativadas igualmente bem pelas hidroxilases da vitamina D em seres humanos. A vitamina D penetra na circulação, independentemente de ter sido absorvida pelo intestino ou sintetizada na pele, ligada à proteína de ligação de vitamina D, uma α-globulina sintetizada no fígado. Subsequentemente, a vitamina D é 25-hidroxilada no fígado por enzimas semelhantes ao citocromo P450 nas mitocôndrias e nos microssomos. A atividade dessa hidroxilase não é regulada de forma rígida, e o metabólito resultante, 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), é a principal forma circulante e de armazenamento da vitamina D. Cerca de 88% de 25(OH)D circulam ligados à proteína de ligação da vitamina D, 0,03% é livre e o restante circula ligado à albumina. A meia-vida da 25(OH)D é de cerca de 2 a 3 semanas; todavia, é acentuadamente encurtada quando os níveis de proteína de ligação da vitamina D estão reduzidos, como pode ocorrer na presença de perdas urinárias aumentadas na síndrome nefrótica.

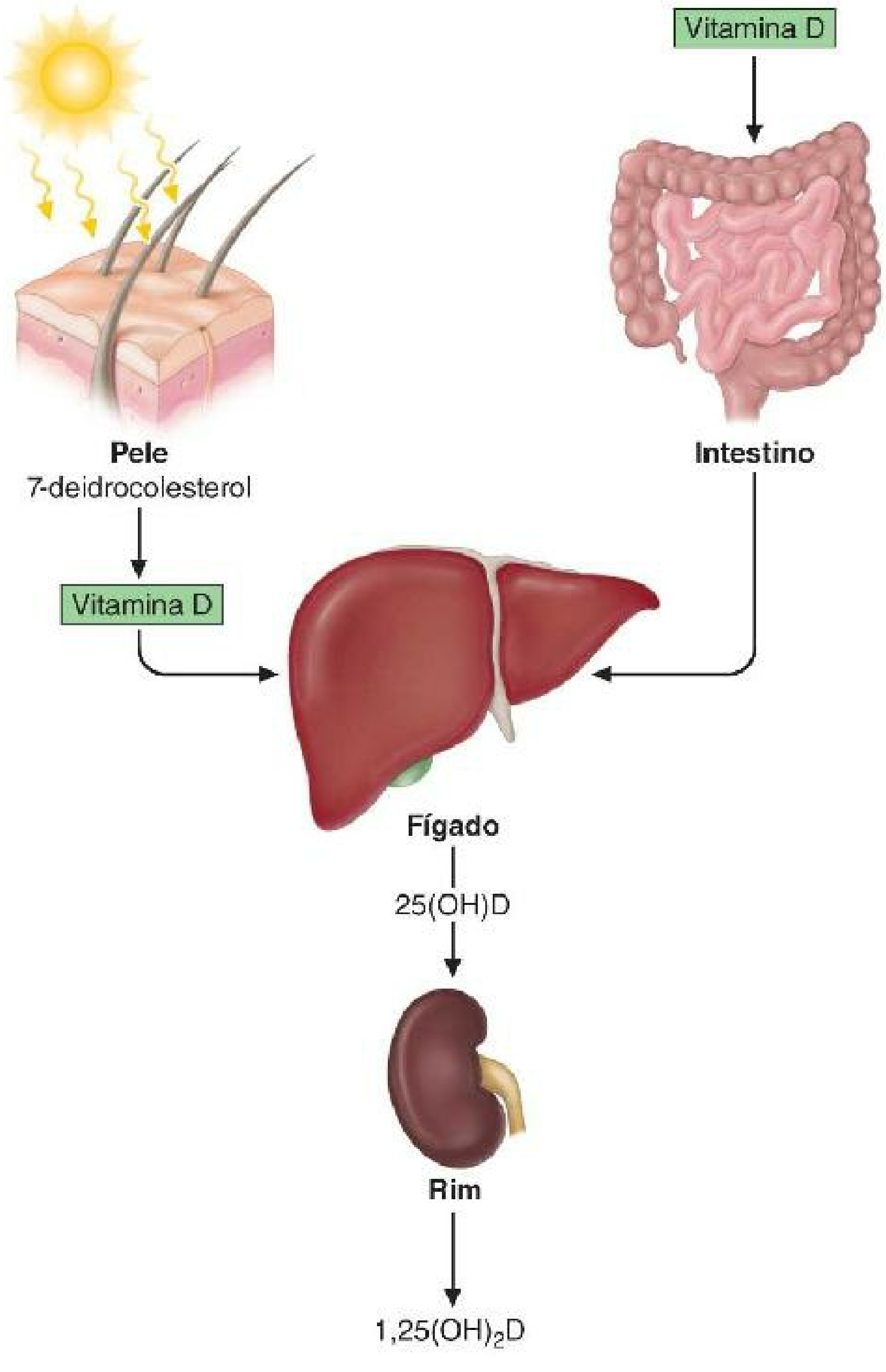
Vitamina D
Pele
7-deidrocolesterol
Vitamina D
Intestino
Fígado
25(OH)D
Rim
1,25(OH)2D

FIGURA 423.4 Síntese e ativação da vitamina D. A vitamina D é sintetizada na pele em resposta à radiação ultravioleta e também é absorvida da dieta. A seguir, é transportada até o fígado, onde sofre 25-hidroxilação. Esse metabólito constitui a

principal forma circulante de vitamina D. A etapa final na ativação do hormônio, a 1α-hidroxilação, ocorre no rim.

A segunda hidroxilação, que é necessária para a formação do hormônio maduro, ocorre no rim **(Fig. 423.5)**. A 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilase é uma oxidase de função mista semelhante ao citocromo P450 rigidamente regulada que se expressa nas células do túbulo contorcido proximal do rim. O PTH e a hipofosfatemia são os principais indutores dessa enzima microssomal, enquanto o cálcio, o FGF23 e o produto da enzima, 1,25$(OH)_2$D a reprimem. A 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilase está presente também nos queratinócitos epidérmicos, porém a produção de 1,25$(OH)_2$D pelos queratinócitos não é considerada contribuinte para os níveis circulantes desse hormônio. Além de estar presente na camada trofoblástica da placenta, a 1α-hidroxilase é produzida pelos macrófagos associados a granulomas e linfomas. Nesses últimos estados patológicos, a atividade da enzima é induzida pelo interferon γ e pelo TNF-α, porém não é regulada pelo cálcio nem pela 1,25$(OH)_2$D; por conseguinte, pode-se observar a ocorrência de hipercalcemia associada a níveis elevados de 1,25$(OH)_2$D. O tratamento da hipercalcemia associada à sarcoidose com glicocorticoides, cetoconazol ou cloroquina reduz a produção de 1,25$(OH)_2$D e diminui efetivamente o cálcio sérico. Em contrapartida, a cloroquina não parece reduzir os níveis séricos elevados de 1,25$(OH)_2$D em pacientes com linfoma.

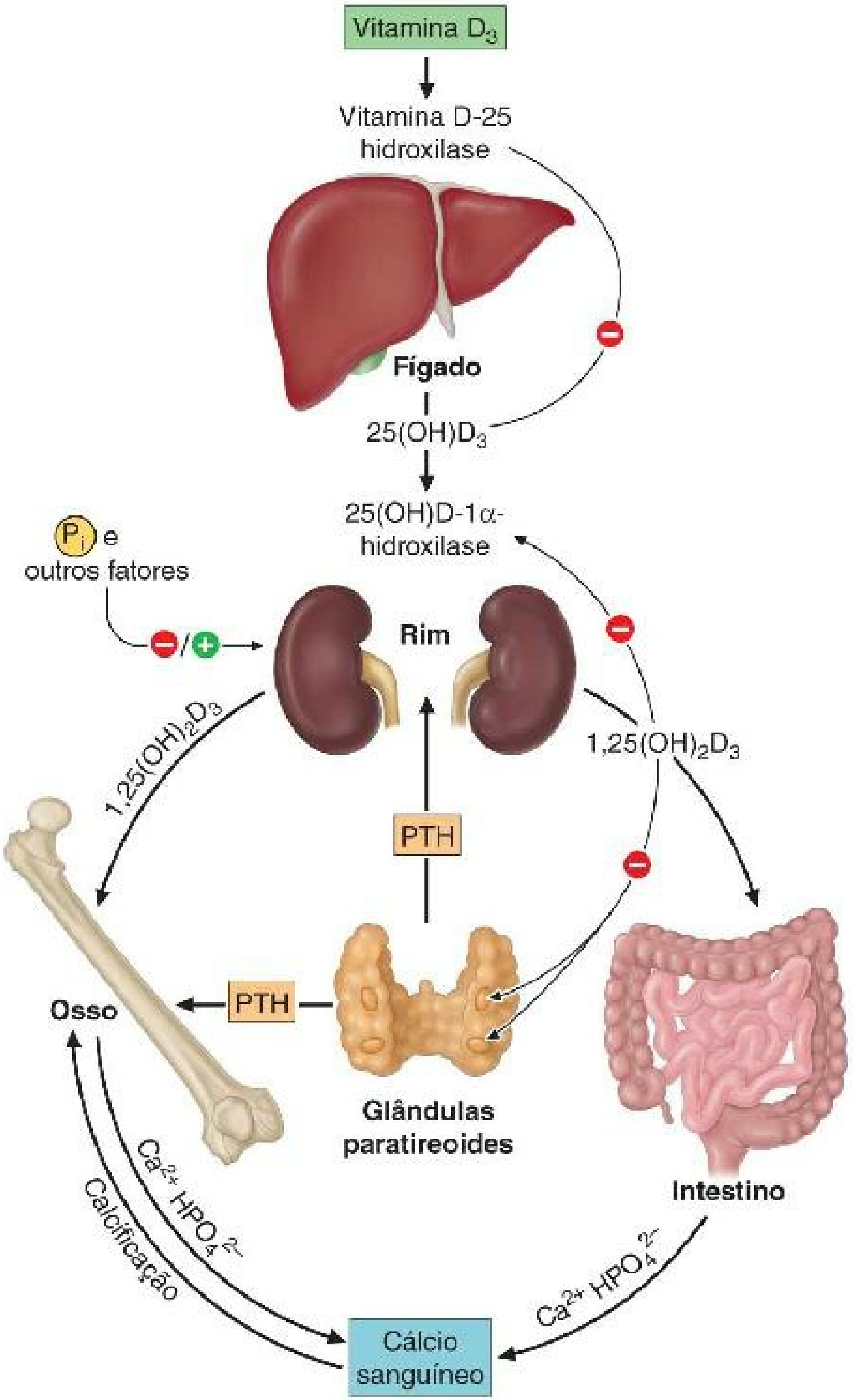
Vitamina D_3
Vitamina D-25 hidroxilase
Fígado
$25(OH)D_3$
25(OH)D-1α-hidroxilase
P_i e outros fatores
−/+
Rim
$1,25(OH)_2D_3$
$1,25(OH)_2D_3$
PTH
PTH
Osso
Glândulas paratireoides
Intestino
Ca^{2+} HPO_4^{2-}
Calcificação
Ca^{2+} HPO_4^{2-}
Cálcio sanguíneo

FIGURA 423.5 Representação esquemática da alça de controle hormonal para o metabolismo e a função da vitamina D. Uma redução do cálcio sérico abaixo de cerca de 2,2 mmol/L (8,8 mg/dL) causa um aumento proporcional na secreção de

paratormônio (PTH) e, assim, mobiliza uma quantidade adicional de cálcio a partir do osso. O PTH promove a síntese de 1,25$(OH)_2$D no rim, o que, por sua vez, estimula a mobilização do cálcio do osso e do intestino e regula a síntese de PTH por *feedback* negativo.

A principal via de inativação dos metabólitos da vitamina D é uma etapa adicional de hidroxilação por parte da 24-hidroxilase da vitamina D, enzima que se expressa na maioria dos tecidos. A 1,25$(OH)_2$D é o principal indutor dessa enzima; portanto, esse hormônio promove sua própria inativação, limitando dessa forma seus efeitos biológicos. Mutações no gene que codifica essa enzima (CYP24A1) podem levar à hipercalcemia infantil e, naqueles menos gravemente acometidos, à hipercalciúria de longa duração, nefrocalcinose e nefrolitíase.

Os metabólitos polares da 1,25$(OH)_2$D são secretados na bile e reabsorvidos pela circulação êntero-hepática. O comprometimento dessa recirculação, que é observado nas doenças do íleo terminal, acarreta perdas aceleradas dos metabólitos da vitamina D.

AÇÕES DA 1,25$(OH)_2$D

A 1,25$(OH)_2$D medeia seus efeitos biológicos ligando-se a um membro da superfamília de receptores nucleares, o receptor da vitamina D (VDR, de *vitamin D receptor*). Esse receptor pertence à subfamília que inclui os receptores dos hormônios tireoidianos, os receptores retinoides e os receptores ativados por proliferador de peroxissomos; no entanto, ao contrário dos outros membros dessa subfamília, apenas uma isoforma do VDR foi isolada. O VDR liga-se às sequências-alvo do DNA como um heterodímero com o receptor X retinoide, recrutando uma série de coativadores que modificam a cromatina e aproximam o VDR do aparelho transcricional basal, resultando na indução da expressão do gene-alvo. O mecanismo da repressão transcricional pelo VDR varia com os diferentes genes-alvo, mas mostrou-se que envolve seja a interferência com a ação de fatores ativadores da transcrição, seja o recrutamento de novas proteínas para o complexo VDR, resultando em repressão da transcrição.

A afinidade do VDR pela 1,25$(OH)_2$D é cerca de três ordens de magnitude mais alta que aquela para outros metabólitos da vitamina D. Em circunstâncias fisiológicas normais, não se acredita que esses outros metabólitos possam estimular ações dependentes do receptor. Entretanto, nos estados de toxicidade da vitamina D, níveis extremamente elevados de 25(OH)D podem resultar em hipercalcemia por interagirem diretamente com o VDR e deslocarem a 1,25$(OH)_2$D da proteína de ligação da vitamina D, resultando em maior biodisponibilidade do hormônio ativo.

O VDR se expressa em uma ampla variedade de células e tecidos. As ações moleculares da 1,25$(OH)_2$D foram estudadas mais extensamente nos tecidos que participam na regulação da homeostase mineral. Esse hormônio é o principal indutor de calbindina 9K, uma proteína ligadora do cálcio que se expressa no intestino e que desempenha um papel importante no transporte ativo do cálcio através do enterócito. Os dois principais transportadores de cálcio expressos pelo epitélio intestinal, TRPV5 e TRPV6 (vaniloide com potencial de receptor transitório), também respondem à vitamina D. A 1,25$(OH)_2$D, em virtude de sua capacidade de induzir a expressão desses e de outros genes no intestino delgado, aumenta a eficiência da absorção intestinal de cálcio, e foi também constatado que ela exerce várias ações importantes no esqueleto. O VDR é expresso nos osteoblastos e regula a expressão de vários genes nessa célula. Esses genes incluem as proteínas da matriz óssea, a osteocalcina e a osteopontina, que são suprarreguladas pela 1,25$(OH)_2$D, além do colágeno tipo I, que sofre repressão transcricional pela 1,25$(OH)_2$D. Tanto a 1,25$(OH)_2$D quanto o PTH induzem a expressão do ligante do RANK, que promove a diferenciação dos osteoclastos e aumenta sua atividade por se ligar ao RANK nos progenitores dos osteoclastos, assim como nas formas maduras dessas células. Esse é o mecanismo pelo qual a 1,25$(OH)_2$D induz a reabsorção óssea. Entretanto, as características esqueléticas associadas aos camundongos VDR-*knockout* (raquitismo, osteomalacia) são essencialmente corrigidas ao se aumentar a ingestão de cálcio e de fósforo, o que realça a importância da ação da vitamina D no intestino.

O VDR é expresso pela glândula paratireoide, e foi constatado que a 1,25$(OH)_2$D exerce efeitos antiproliferativos sobre as células paratireóideas e suprime a transcrição do gene do PTH. Esses efeitos da 1,25$(OH)_2$D sobre a paratireoide representam uma parte importante da base lógica para as atuais terapias destinadas a prevenir e tratar o hiperparatireoidismo associado à insuficiência renal.

O VDR se expressa também em tecidos e órgãos que não desempenham qualquer papel na homeostase dos íons minerais. A esse respeito é digna de nota a observação de que a 1,25$(OH)_2$D exerce um efeito antiproliferativo sobre vários tipos de células, incluindo queratinócitos, células do câncer de mama e células do câncer de próstata. Os efeitos da 1,25$(OH)_2$D e do VDR sobre os queratinócitos são particularmente intrigantes. A alopecia é observada em seres humanos e camundongos com VDRs mutantes, porém não constitui uma característica da deficiência de vitamina D; assim sendo, os efeitos do VDR sobre o folículo piloso independem do ligante.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

A preocupação crescente acerca da relação entre a exposição solar e o desenvolvimento de câncer de pele deu origem a uma dependência maior das fontes dietéticas de vitamina D. A prevalência de deficiência de vitamina D varia, porém o terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) revelou que a deficiência de vitamina D é prevalente em todo o território dos EUA. A síndrome clínica de deficiência de vitamina D pode resultar da produção deficiente de vitamina D na pele, da falta de ingestão dietética, de perdas aceleradas de vitamina D, do comprometimento da ativação da vitamina D ou de resistência aos efeitos biológicos da 1,25$(OH)_2$D **(Quadro 423.6)**. Os idosos e os que residem em clínicas de repouso correm um risco particularmente alto de ter deficiência de vitamina D, pois tanto a eficiência na síntese de vitamina D na pele quanto a absorção de vitamina D a partir do intestino diminuem com a idade. De modo semelhante, a má absorção intestinal de gorduras dietéticas e a síndrome do intestino curto, incluindo aquela associada à cirurgia de derivação intestinal, podem levar à deficiência de vitamina D. Isso é ainda mais exacerbado na presença de doença do íleo terminal, que resulta em comprometimento da circulação êntero-hepática dos metabólitos da vitamina D. Além das doenças intestinais, a inativação acelerada dos metabólitos da vitamina D pode ser observada com fármacos que induzem as oxidases de função mista do citocromo P450 hepático, como barbitúricos, fenitoína e rifampicina. O comprometimento da 25-hidroxilação, associado à doença hepática grave ou ao uso de isoniazida, constitui uma causa incomum de deficiência de vitamina D. Foi identificada uma mutação no gene responsável pela 25-hidroxilação em uma família. A 1α-hidroxilação prejudicada é prevalente na população com disfunção renal profunda, em virtude de um aumento nos níveis circulantes de FGF23 e uma redução na massa renal funcional. Assim sendo, as intervenções terapêuticas devem ser aventadas nos pacientes cuja depuração da creatinina for $< 0,5$ mL/s (30 mL/min). As mutações na 1α-hidroxilase renal constituem a base do distúrbio genético, raquitismo com pseudodeficiência de vitamina D. Esse distúrbio autossômico recessivo manifesta-se na forma da síndrome de deficiência de vitamina D no primeiro ano de vida. Os pacientes apresentam atraso do crescimento, raquitismo e convulsões hipocalcêmicas. Os níveis séricos de 1,25$(OH)_2$D estão baixos, apesar dos níveis normais de 25(OH)D e dos níveis elevados de PTH. O tratamento com metabólitos da vitamina D que não exigem 1α-hidroxilação resulta em remissão da doença, embora seja necessária uma terapia contínua. Um segundo distúrbio autossômico recessivo, o raquitismo hereditário resistente à vitamina D, uma consequência de mutações no VDR, constitui um maior desafio terapêutico. Esses pacientes se apresentam de maneira semelhante durante o primeiro ano de vida, porém a alopecia com frequência acompanha esse distúrbio, demonstrando um papel funcional do VDR na regeneração pós-natal dos cabelos (pelos). Os níveis séricos de 1,25$(OH)_2$D estão acentuadamente elevados nesses indivíduos devido a uma produção aumentada em consequência do estímulo da atividade da 1α-hidroxilase, como resultado do hiperparatireoidismo secundário, e devido à inativação prejudicada, visto que a indução da 24-hidroxilase pela 1,25$(OH)_2$D exige a presença de VDR intacto.

Levando-se em conta que a mutação do receptor resulta em resistência ao hormônio, infusões diárias de cálcio e fósforo poderão ser necessárias para contornar o defeito na absorção intestinal de íons minerais.

QUADRO 423.6 CAUSAS DO COMPROMETIMENTO DA AÇÃO DA VITAMINA D

- Deficiência de vitamina D
  - Comprometimento da produção cutânea
  - Ausência dietética
  - Má absorção
- Perda acelerada de vitamina D
  - Aumento do metabolismo (barbitúricos, fenitoína, rifampicina)
  - Comprometimento da circulação êntero-hepática
  - Síndrome nefrótica
- Comprometimento da 25-hidroxilação
  - Doença hepática, isoniazida
- Comprometimento da 1α-hidroxilação
  - Hipoparatireoidismo
  - Insuficiência renal
  - Cetoconazol
  - Mutação da 1α-hidroxilase
  - Osteomalacia oncogênica
  - Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X
- Resistência dos órgãos-alvo
  - Mutação do receptor da vitamina D
  - Fenitoína

Seja qual for a causa, as manifestações clínicas da deficiência da vitamina D representam essencialmente uma consequência da menor absorção intestinal de cálcio. Uma deficiência leve a moderada de vitamina D é assintomática, enquanto uma deficiência mais prolongada dessa vitamina resulta em hipocalcemia acompanhada por hiperparatireoidismo secundário, mineralização óssea prejudicada (osteopenia no exame radiográfico ou densidade mineral óssea reduzida) e miopatia proximal. Foi também constatada a associação da deficiência de vitamina D a um aumento nas taxas globais de mortalidade, incluindo por causas cardiovasculares. Na ausência de uma enfermidade intercorrente, a hipocalcemia associada a uma deficiência prolongada de vitamina D só raramente se manifesta com sintomas agudos de hipocalcemia, como dormência, formigamentos e crises convulsivas. Entretanto, o desenvolvimento concomitante de hipomagnesemia, que afeta a função das paratireoides, ou a administração de bisfosfonatos potentes, que retardam a reabsorção óssea, podem dar origem a uma hipocalcemia sintomática aguda nos indivíduos com deficiência de vitamina D.

Raquitismo e osteomalacia Nas crianças, antes da fusão epifisária, a deficiência de vitamina D resulta em atraso do crescimento associado a uma expansão da placa de crescimento conhecida como *raquitismo*. Três camadas de condrócitos estão presentes na placa de crescimento normal: a zona de reserva, a zona de proliferação e a zona hipertrófica. O raquitismo associado a uma ação deficiente da vitamina D caracteriza-se por expansão da camada de condrócitos hipertróficos. A proliferação e a diferenciação dos condrócitos na placa de crescimento raquítica são normais, e a expansão da placa de crescimento constitui uma consequência da apoptose comprometida dos condrócitos hipertróficos tardios, evento que precede a substituição dessas células por osteoblastos durante a formação de osso endocondral. As pesquisas realizadas em modelos murinos demonstram que a hipofosfatemia, a qual na deficiência de vitamina D representa uma consequência do hiperparatireoidismo secundário, é um fator etiológico primordial no desenvolvimento da placa de crescimento raquítica.

A hipocalcemia e a hipofosfatemia que acompanham a deficiência de vitamina D resultam em mineralização prejudicada das proteínas da matriz óssea, condição conhecida como *osteomalacia*. A osteomalacia também é uma característica clínica da hipofosfatemia de longa duração, a qual pode ser uma consequência da perda renal de fosfato ou do uso crônico de etidronato ou de antiácidos que fixam o fosfato. Essa matriz hipomineralizada é biomecanicamente inferior ao osso normal. Como resultado, os pacientes com deficiência de vitamina D estão propensos ao arqueamento dos membros que sustentam o peso corporal e a fraturas esqueléticas. Mostrou-se que a suplementação com vitamina D e cálcio reduziu a incidência de fraturas do quadril entre os residentes das clínicas de repouso na França que deambulam, sugerindo que a mineralização inadequada do osso contribui de maneira significativa para a morbidade nos idosos. A miopatia proximal é uma característica marcante da deficiência grave de vitamina D tanto em crianças quanto em adultos. A resolução rápida da miopatia é observada após o tratamento com vitamina D.

A deficiência de vitamina D é a causa mais comum de raquitismo e osteomalacia, porém muitos distúrbios podem resultar em mineralização inadequada da placa de crescimento e do osso. A deficiência de cálcio sem deficiência de vitamina D, os distúrbios do metabolismo da vitamina D abordados previamente e a hipofosfatemia podem todos resultar em mineralização ineficiente. Até mesmo na presença de níveis normais de cálcio e fosfato, a acidose crônica e os medicamentos como os bisfosfonatos podem resultar em osteomalacia. A fase mineral orgânica cálcio/fosfato do osso não pode se formar com um pH baixo, e os bisfosfonatos unem-se aos cristais minerais e previnem seu crescimento. Sabendo-se que a fosfatase alcalina é necessária para a deposição mineral normal, provavelmente porque a enzima pode hidrolisar os inibidores da mineralização como o pirofosfato inorgânico, a inativação genética do gene da fosfatase alcalina (hipofosfatasia hereditária) também pode resultar em osteomalacia na vigência de níveis normais de cálcio e de fosfato.

Diagnóstico de deficiência de vitamina D, raquitismo e osteomalacia O teste de triagem mais específico para deficiência de vitamina D em indivíduos sadios nos demais aspectos é o nível sérico de 25(OH)D. Embora as faixas normais variem, os níveis de 25(OH)D < 37 nmol/L (< 15 ng/mL) estão associados a níveis crescentes de PTH e a uma densidade óssea mais baixa. O Institute of Medicine definiu a suficiência de vitamina D como um nível > 50 nmol/L (> 20 ng/mL), embora possam ser necessários níveis mais altos para otimizar a absorção intestinal do cálcio no indivíduo idoso e naqueles com patologias subjacentes. A deficiência de vitamina D é responsável por menor absorção intestinal de cálcio, resultando em reduções nos valores séricos de cálcio total e ionizado. Essa hipocalcemia resulta em hiperparatireoidismo secundário, uma resposta homeostática que inicialmente serve para manter os níveis séricos de cálcio a expensas do esqueleto. Por causa do aumento do remodelamento ósseo induzido pelo PTH, os níveis de fosfatase alcalina aumentam com bastante frequência. Além de aumentar a reabsorção óssea, o PTH diminui a excreção urinária de cálcio, enquanto promove a fosfatúria. Isso resulta em hipofosfatemia, que exacerba o defeito de mineralização no esqueleto. Com a deficiência prolongada de vitamina D resultando em osteomalacia, as reservas de cálcio no esqueleto tornam-se relativamente inacessíveis, pois os osteoclastos não conseguem reabsorver o osteoide não mineralizado, e instala-se uma hipocalcemia franca. Como o PTH representa um importante estímulo para a 25(OH)D 1α-hidroxilase renal, observa-se uma síntese aumentada do hormônio ativo, $1,25(OH)_2D$. Paradoxalmente, os níveis desse hormônio com frequência estão normais na deficiência grave de vitamina D. Por conseguinte, as determinações da $1,25(OH)_2D$ não constituem um reflexo acurado das reservas de vitamina D e não devem ser usadas para o diagnóstico da deficiência dessa vitamina em pacientes com função renal normal.

As características radiológicas da deficiência de vitamina D em crianças incluem uma placa de crescimento alargada e dilatada, típica do raquitismo. Esses achados não apenas são evidentes nos ossos longos, mas também estão presentes na junção costocondral, onde a expansão da placa de crescimento dá origem a uma tumefação conhecida como “rosário raquítico”. O comprometimento da mineralização óssea intramembranosa leva a uma fusão tardia das suturas da calota craniana e a uma diminuição da radiopacidade do osso cortical nos ossos longos. Se a deficiência de vitamina D ocorrer após a fusão epifisária, o principal achado radiológico será uma diminuição na espessura cortical e na radiotransparência relativa do esqueleto. Uma característica radiológica específica da osteomalacia, que pode estar associada ao desgaste do fosfato ou a uma deficiência de vitamina D, é representada pelas pseudofraturas, ou zonas de Looser. Trata-se de linhas radiotransparentes que ocorrem onde as grandes artérias estão em contato com os elementos esqueléticos subjacentes; admite-se que as pulsações arteriais dão origem a essas radiotransparências. Como resultado, em geral essas pseudofraturas possuem poucos milímetros de largura, têm vários centímetros de comprimento e são observadas particularmente na escápula, na pelve e no colo do fêmur.

TRATAMENTO DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Com base no relatório do Institute of Medicine de 2010, a ingestão diária recomendada de vitamina D é de 600 UI de 1 a 70 anos e de 800 UI para indivíduos com mais de 70 anos. Com base na observação de que um aporte de 800 UI de vitamina D, com suplementação de cálcio, diminui o risco de fraturas de quadril em mulheres idosas, acredita-se que essa dose mais alta constitua uma ingestão diária apropriada para prevenção da deficiência de vitamina D em adultos. A margem de segurança para vitamina D é grande, e a toxicidade da vitamina D costuma ser observada apenas nos pacientes que tomam doses na faixa de 40.000 UI diariamente. O tratamento da deficiência de vitamina D deve ser dirigido ao distúrbio subjacente, se possível, e ajustado também à gravidade dessa condição. A vitamina D deve ser sempre administrada em conjunto com a suplementação de cálcio, pois a maioria das consequências da deficiência de vitamina D representa o resultado de uma homeostase comprometida dos íons minerais. Nos pacientes com comprometimento da 1α-hidroxilação, os metabólitos que não exigem essa etapa de ativação constituem o tratamento de escolha. Incluem $1{,}25(OH)_2D_3$ (calcitriol [Rocaltrol], 0,25-0,5 μg/dia) e 1α-hidroxivitamina D_2 (Hectorol, 2,5-5 μg/dia). Se a via necessária para a ativação da vitamina D estiver intacta, a deficiência grave de vitamina D pode ser tratada inicialmente pela reposição farmacológica (50.000 UI por semana durante 3-12 semanas), seguida por terapia de manutenção (800 UI diariamente). Podem ser necessárias doses farmacológicas para a terapia de manutenção em pacientes em uso de determinados medicamentos, como barbitúricos ou fenitoína, que aceleram o metabolismo da $1{,}25(OH)_2D$ ou que causam resistência a ela. A suplementação com cálcio deve incluir 1,5 a 2 g/dia de cálcio elementar. A normocalcemia costuma ser observada dentro de uma semana após a instituição da terapia, embora aumentos nos níveis de PTH e de fosfatase alcalina possam persistir por 3 a 6 meses. Os métodos mais eficazes para monitorar o tratamento e a resolução da deficiência de vitamina D são as mensurações séricas e urinárias de cálcio. Nos pacientes com repleção de vitamina D e em uso de suplementação adequada de cálcio, a excreção urinária de cálcio na urina de 24 horas deve estar na faixa de 100 a 250 mg/24 horas. A presença de níveis mais baixos sugere problemas com a adesão do paciente ao esquema de tratamento ou com a absorção dos suplementos de cálcio ou de vitamina D. Níveis > 250 mg/24 horas predispõem à nefrolitíase e devem indicar uma redução da dose de vitamina D e/ou da suplementação de cálcio.

424

Doenças das glândulas paratireoides e homeostase do cálcio

John T. Potts, Jr., Harald Jüppner

As quatro glândulas paratireoides estão localizadas posteriormente à glândula tireoide. Elas produzem o paratormônio (PTH, de *parathyroid hormone*), que é o principal regulador da fisiologia do cálcio. O PTH atua diretamente sobre o osso, onde induz a liberação de cálcio; sobre o rim, onde aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos distais, e sobre os túbulos renais proximais, onde sintetiza a 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), um hormônio que aumenta a absorção gastrintestinal de cálcio. Os níveis séricos de PTH são rigorosamente regulados por uma alça de *feedback* negativo. O cálcio, agindo por meio do receptor sensor de cálcio, e a vitamina D, atuando por meio de seu receptor nuclear, reduzem a liberação e a síntese do PTH. Evidências adicionais indicam que o fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23, de *fibroblast growth factor 23*), um hormônio fosfatúrico, pode suprimir a secreção de PTH. A compreensão das vias hormonais que regulam os níveis de cálcio e o metabolismo ósseo é essencial para o diagnóstico e o tratamento efetivos de uma ampla variedade de distúrbios hipercalcêmicos e hipocalcêmicos.

O hiperparatireoidismo, caracterizado pela produção excessiva de PTH, é uma causa comum da hipercalcemia e em geral resulta de adenomas com funcionamento autônomo ou de hiperplasia. A cirurgia para esse distúrbio é altamente eficaz e se revelou capaz de reverter alguns dos efeitos deletérios do excesso prolongado de PTH sobre a densidade óssea. A hipercalcemia humoral da neoplasia maligna também é comum, em geral sendo decorrente da superprodução do peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP, de *parathyroid hormone-related peptide*) pelas células neoplásicas. Já foi demonstrado que as semelhanças entre as características bioquímicas do hiperparatireoidismo e as da hipercalcemia humoral da neoplasia maligna, assinaladas pela primeira vez por Albright em 1941, refletem as ações do PTH e do PTHrP por meio do mesmo receptor de PTH/PTHrP acoplado à proteína G.

A base genética da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipos 1 e 2, da hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), de diferentes formas de pseudo-hipoparatireoidismo, da síndrome de Jansen, os distúrbios da síntese e da ação da vitamina D e os eventos moleculares associados à neoplasia das paratireoides proporcionaram novas perspectivas acerca da regulação da homeostase do cálcio. O PTH e *possivelmente alguns* de seus análogos são agentes terapêuticos promissores para o tratamento da osteoporose pós-menopausa ou senil, e os agentes calcimiméticos, que ativam o receptor sensor de cálcio, forneceram novas abordagens para a supressão do PTH.

PARATORMÔNIO

FISIOLOGIA

A função primária do PTH consiste em manter a concentração de cálcio no líquido extracelular (LEC) dentro de uma estreita faixa normal. O hormônio atua diretamente sobre o osso e o rim, e indiretamente sobre o intestino, graças a seus efeitos sobre a síntese da 1,25$(OH)_2$D, de modo a aumentar as concentrações séricas de cálcio; por sua vez, a produção de PTH é rigorosamente regulada pela concentração do cálcio sérico ionizado. Esse sistema de *feedback* é o mecanismo homeostático fundamental para a manutenção do cálcio no LEC. Qualquer tendência à hipocalcemia, como a que pode ser induzida por dietas com deficiência de cálcio ou de vitamina D, é contrabalançada pela secreção aumentada de PTH. Por sua vez, isso (1) aumenta a velocidade de dissolução do mineral ósseo, aumentando, assim, o fluxo de cálcio do osso para o sangue; (2) diminui a depuração renal de cálcio, devolvendo a maior parte do cálcio e do fosfato filtrados no glomérulo para o LEC, e (3) aumenta a eficiência da absorção do cálcio no intestino ao estimular a produção de 1,25$(OH)_2$D. O controle imediato do cálcio no sangue se deve aos efeitos do PTH sobre o osso e, em menor grau, sobre a depuração renal de cálcio. Por outro lado, a manutenção do balanço do cálcio em estado de equilíbrio dinâmico provavelmente resulta dos efeitos da 1,25$(OH)_2$D sobre a absorção de cálcio **(Cap. 423)**. As ações renais do hormônio são exercidas em múltiplos locais e consistem em inibição do transporte do fosfato (túbulo proximal), aumento da reabsorção de cálcio (túbulo distal) e estimulação da 25(OH)D-1α-hidroxilase renal. Até 12 mmol (500 mg) de cálcio são transferidos diariamente entre o LEC e o osso (quantidade considerável em relação ao reservatório total de cálcio no LEC), com o PTH desempenhando um efeito muito significativo sobre essa transferência. O papel homeostático do hormônio pode preservar a concentração do cálcio no sangue à custa da desmineralização óssea.

O PTH exerce múltiplas ações sobre o osso, algumas diretas e outras indiretas. As modificações mediadas pelo PTH na liberação de cálcio pelo osso podem ser observadas em poucos minutos. Os efeitos crônicos do PTH consistem em aumentar o número de células ósseas, tanto osteoblastos quanto osteoclastos, e acelerar o remodelamento do osso; esses efeitos se tornam evidentes poucas horas após a administração do hormônio e persistem por horas depois que o PTH é suspenso. A exposição contínua ao PTH elevado (como acontece no hiperparatireoidismo ou nas infusões prolongadas em animais) resulta em maior reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Entretanto, a administração intermitente de PTH, elevando diariamente os níveis hormonais por 1 a 2 horas, leva a uma estimulação efetiva da formação óssea em lugar de sua destruição. Aumentos impressionantes, em especial no osso trabecular da coluna vertebral e do quadril, foram relatados com o uso do PTH em combinação com o estrogênio. O PTH(1-34) como monoterapia acarretou redução altamente significativa na incidência de fraturas em um ensaio mundial controlado por placebo.

Os osteoblastos (ou precursores das células estromais), que possuem receptores do PTH/PTHrP, são de primordial importância para esse efeito de formação de osso do PTH; os osteoclastos, que medeiam a desintegração do osso, carecem desses receptores. A estimulação dos osteoclastos mediada pelo PTH é indireta, agindo em parte por meio das citocinas liberadas pelos osteoblastos de forma a ativar os osteoclastos; em estudos experimentais de reabsorção óssea *in vitro*, é indispensável a presença de osteoblastos para que o PTH possa ativar a reabsorção óssea pelos osteoclastos **(Cap. 423)**.

ESTRUTURA

O PTH é um peptídeo com uma única cadeia de 84 aminoácidos. A porção aminoterminal, o PTH(1-34), é altamente conservada, sendo essencial às ações biológicas da molécula. Fragmentos sintéticos modificados da sequência aminoterminal tão pequenos quanto o PTH(1-11) são suficientes para ativar o receptor de PTH/PTHrP (ver adiante). A região carboxiterminal da molécula de comprimento integral de PTH(1-84) também pode ligar-se a uma proteína de ligação/receptor separado (cPTH-R), porém esse receptor ainda não foi totalmente caracterizado. Os fragmentos encurtados na extremidade aminoterminal possivelmente por meio de sua ligação ao cPTH-R podem reduzir, direta ou indiretamente, algumas das ações biológicas do PTH(1-84) de comprimento integral e do PTH(1-34).

BIOSSÍNTESE, SECREÇÃO E METABOLISMO

Síntese As células das paratireoides dispõem de múltiplos métodos de adaptação às maiores necessidades para a produção de PTH. O mais rápido (em minutos) é a secreção de hormônio pré-formado em resposta à hipocalcemia. O segundo, a expressão do RNA mensageiro (mRNA) do PTH, é induzido horas depois por hipocalcemia persistente. Por fim, um desafio prolongado leva, dentro de alguns dias, à replicação celular para aumentar a massa das glândulas paratireoides.

O PTH é sintetizado, inicialmente, como molécula maior (hormônio pré-pró-paratireoidiano, que consiste em 115 aminoácidos). Depois de uma primeira clivagem para remover a sequência “pré” de 25 resíduos de aminoácidos, uma segunda etapa de clivagem remove a sequência “pró” de 6 resíduos de aminoácidos antes da secreção do peptídeo maduro constituído de 84 resíduos. A ocorrência de mutações na região pré-proteína do gene pode causar hipoparatireoidismo ao interferir na síntese, no transporte ou na secreção do hormônio.

A supressão transcricional do gene do PTH pelo cálcio é quase máxima nas concentrações fisiológicas de cálcio. A hipocalcemia aumenta a atividade transcricional em horas. A 1,25(OH)$_2$D suprime fortemente a transcrição do gene do PTH. Nos pacientes com insuficiência renal, a administração intravenosa (IV) de níveis suprafisiológicos de 1,25(OH)$_2$D ou de análogos desse metabólito ativo pode suprimir drasticamente a superprodução de PTH, cujo controle algumas vezes é difícil em virtude do hiperparatireoidismo secundário grave. A regulação da destruição proteolítica do hormônio pré-formado (regulação pós-tradução da produção do hormônio) constitui um importante mecanismo para mediar as rápidas alterações (minutos) na disponibilidade hormonal. O nível elevado de cálcio aumenta a destruição proteolítica do hormônio armazenado, enquanto os níveis baixos de cálcio a inibem.

Regulação da secreção de paratormônio A secreção de PTH aumenta acentuadamente até um valor máximo de cerca de cinco vezes a taxa basal da secreção quando a concentração de cálcio cai do valor normal para a taxa de 1,9 a 2 mmol/L (7,5-8 mg/dL) (medida como cálcio total). Todavia, a fração ionizada de cálcio no sangue constitui um importante determinante da secreção hormonal. Uma deficiência significativa de magnésio intracelular prejudica a secreção de PTH (ver adiante).

O cálcio do LEC controla a secreção de PTH por meio de sua interação com um receptor sensor de cálcio (CaSR, de *calcium-sensing receptor*), um receptor acoplado à proteína G (GPCR, de *G protein-coupled receptor*) para o qual os íons Ca^{2+} atuam como principal ligante (ver adiante). Esse receptor é um membro de um subgrupo distinto da superfamília de GPCR, que medeia suas ações por meio das subunidades α de duas proteínas G de sinalização relacionadas, isto é, Gq e G11, e que se caracteriza por um grande domínio extracelular apropriado para “clampeamento” da pequena molécula ligante. A estimulação do CaSR pelos altos níveis de cálcio suprime a secreção de PTH. O CaSR está presente nas glândulas paratireoides e nas células secretoras de calcitonina da tireoide (células C), bem como em vários outros locais, incluindo o cérebro e o rim. Evidências genéticas revelaram que o CaSR desempenha um papel biológico essencial na responsividade das glândulas paratireoides ao cálcio e na depuração renal de cálcio. Mutações heterozigotas com perda de função no CaSR provocam a síndrome de HHF, em que a anormalidade do cálcio sanguíneo se assemelha àquela observada no hiperparatireoidismo, porém com hipocalciúria. Duas variantes mais recentemente definidas de HHF, a HHF2 e a HHF3, são causadas por mutações heterozigotas em G11, uma das proteínas de sinalização distais ao CaSR, ou por mutações heterozigotas em *AP2S1*. Mutações homozigotas com perda de função no CaSR constituem a causa de hiperparatireoidismo neonatal grave, um distúrbio que pode ser letal se não for tratado nos primeiros dias de vida. Por outro lado, as mutações com ganho de função heterozigotas causam uma forma de hipocalcemia semelhante ao hipoparatireoidismo (ver adiante).

Metabolismo A forma secretada de PTH é indistinguível, pelos critérios imunológicos e pelo tamanho molecular, do peptídeo com 84 aminoácidos (PTH[1-84]) extraído das glândulas. No entanto, grande parte do material imunorreativo encontrado na circulação é menor que o hormônio extraído ou secretado. Os principais fragmentos circulantes do hormônio imunorreativo não possuem uma porção da importante sequência aminoterminal indispensável à sua atividade biológica e, como consequência, são fragmentos biologicamente inativos (denominados fragmentos médios carboxiterminais). Grande parte da proteólise do hormônio ocorre no fígado e no rim. O metabolismo periférico do PTH não parece ser regulado por estados fisiológicos (cálcio alto *versus* baixo, etc.); consequentemente, o metabolismo periférico do hormônio, apesar de responsável pela rápida depuração do hormônio secretado, parece ser um processo catabólico metabolicamente invariável de alta capacidade.

A velocidade de depuração do sangue do peptídeo de 84 aminoácidos secretado é mais rápida que a de depuração dos fragmentos biologicamente inativos que correspondem às regiões média e carboxiterminal do PTH. Como consequência, a interpretação dos resultados obtidos com radioimunoensaios para o PTH mais antigos é influenciada pela natureza dos fragmentos do peptídeo identificados pelos anticorpos.

Embora os problemas inerentes nas mensurações do PTH tenham sido essencialmente eliminados pelo uso de ensaios imunométricos com anticorpos duplos, sabe-se hoje que alguns desses ensaios detectam, além da molécula intacta, grandes formas com porção aminoterminal truncada do PTH, que estão presentes em indivíduos normais e urêmicos, além do PTH(1-84). A concentração desses fragmentos em relação à do PTH(1-84) intacto é mais alta com a hipercalcemia induzida que nas condições eucalcêmicas ou hipocalcêmicas, sendo também mais alta nos pacientes com insuficiência renal. O PTH(7-84) foi identificado como importante componente desses fragmentos com extremidade aminoterminal truncada. Existem evidências crescentes sugerindo que o PTH(7-84) (e, provavelmente, os fragmentos com porção aminoterminal truncada relacionados) pode atuar, por meio de mecanismos que ainda não foram definidos, como inibidor da ação do PTH, podendo ter significado clínico, em particular em pacientes com doença renal crônica. Nesse grupo de pacientes, os esforços para prevenir o hiperparatireoidismo secundário por uma variedade de medidas (análogos da vitamina D, maior aporte de cálcio, cálcio mais elevado no dialisado, estratégias para reduzir o fosfato e agentes calciméticos) podem levar a uma supressão excessiva das glândulas paratireoides, visto que alguns fragmentos de PTH com porção aminoterminal truncada, como o PTH(7-84), reagem em muitos ensaios imunométricos para o PTH (atualmente denominados ensaios de segunda geração; ver adiante, em “Diagnóstico”), com consequente superestimativa dos níveis de PTH intacto biologicamente ativo. Essa supressão excessiva das glândulas paratireoides na doença renal crônica podem levar à doença óssea adinâmica (ver adiante), que tem sido associada a maior comprometimento do crescimento em crianças e a um aumento da taxa de fraturas ósseas em adultos, podendo, além disso, resultar em hipercalcemia significativa. A medição do PTH com ensaios imunométricos de terceira geração mais recentes, que utilizam a detecção de anticorpos dirigidos contra epítopos do PTH aminoterminal extremos e, portanto, que detectam apenas o PTH(1-84) de comprimento integral, pode proporcionar alguma vantagem para a prevenção da doença óssea na doença renal crônica.

PEPTÍDEO RELACIONADO COM O PARATORMÔNIO (PTHrP)

O PTHrP é responsável pela maioria dos casos de hipercalcemia humoral de neoplasias malignas **(Cap. 121)**, uma síndrome semelhante ao hiperparatireoidismo primário, porém sem níveis elevados de PTH. A maioria dos tipos de células produz PTHrP, como cérebro, pâncreas, coração, pulmão, tecido mamário, placenta, células endoteliais e músculo liso. Em animais fetais, o PTHrP orienta a transferência transplacentária do cálcio, e altas concentrações de PTHrP são produzidas no tecido mamário e secretadas no leite, porém o significado biológico das concentrações muito altas desse hormônio no leite materno é desconhecido. O PTHrP também pode desempenhar um papel essencial na formação do osso endocondral e na morfogênese de ramificação da mama e, possivelmente, na contração uterina e em outras funções biológicas.

O PTH e o PTHrP, apesar de serem produtos de diferentes genes, exibem uma considerável homologia funcional e estrutural **(Fig. 424.1)** e evoluíram a partir de um gene ancestral compartilhado. No entanto, a estrutura do gene do PTHrP humano é mais complexa que a do PTH, contendo múltiplos éxons adicionais, os quais podem sofrer padrões de junções alternativas durante a formação do mRNA maduro. São produzidos derivados proteicos com 139, 141 e 173 aminoácidos, e outras formas moleculares podem resultar da degradação tecidual específica em locais acessíveis de clivagem interna. Os papéis biológicos dessas várias espécies moleculares e a natureza das formas circulantes de PTHrP ainda não foram esclarecidos. De fato, não se sabe ao certo se o PTHrP circula em qualquer nível significativo em adultos. Como fator parácrino, o PTHrP pode ser produzido, agir e ser destruído localmente dentro dos tecidos. Nos adultos, o PTHrP parece exercer pouca influência sobre a homeostase do cálcio, exceto nos estados patológicos, quando grandes tumores, em especial do tipo de células escamosas, bem como carcinomas de células renais, resultam em superprodução maciça do hormônio e em hipercalcemia.

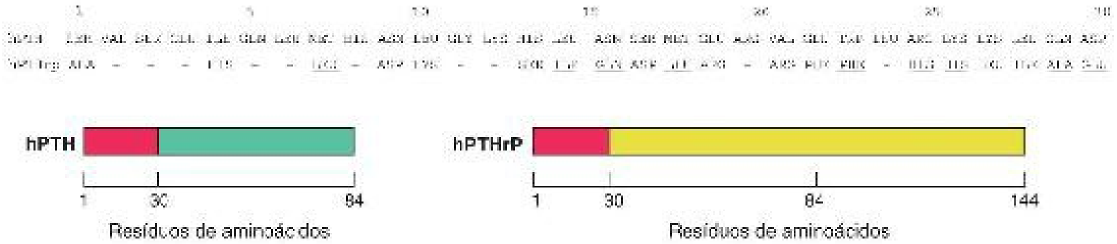

FIGURA 424.1 Diagrama esquemático para ilustrar as semelhanças e as diferenças na estrutura do paratormônio (PTH) humano e do peptídeo relacionado com o PTH (PTHrP) humano. Existe uma estreita homologia estrutural (e funcional) entre os primeiros 30 aminoácidos do hPTH e do hPTHrP. A sequência do PTHrP pode ter ≥ 144 resíduos de aminoácidos de comprimento. O PTH possui apenas 84 resíduos de comprimento; depois do resíduo 30, existe pouca homologia estrutural entre os dois. Os *traços* na sequência do PTHrP indicam identidade; os *resíduos sublinhados*, apesar de diferentes daqueles do PTH, ainda representam alterações conservadoras (carga ou polaridade preservadas). Dez aminoácidos são idênticos, e um total de 20 de 30 são homólogos.

AÇÃO HORMONAL DO PARATORMÔNIO E DO PEPTÍDEO RELACIONADO COM O PARATORMÔNIO

Tanto o PTH quanto o PTHrP se ligam e ativam o receptor de PTH/PTHrP. O receptor de PTH/PTHrP (também conhecido como receptor de PTH-1, PTH1R) pertence a uma subfamília dos GPCRs que inclui os receptores de calcitonina, glucagon, secretina, peptídeo intestinal vasoativo e outros peptídeos. Apesar de ambos os ligantes ativarem o PTH1R, os dois peptídeos induzem respostas distintas no receptor, o que explica como um único receptor sem isoformas pode desempenhar dois papéis biológicos. As regiões extracelulares do receptor estão envolvidas na ligação hormonal, e os domínios intracelulares, após a ativação hormonal, unem-se às subunidades da proteína G para transformar a sinalização dos hormônios em respostas celulares por meio da estimulação da formação dos segundos mensageiros. Um segundo receptor que se liga ao PTH, originalmente denominado *receptor de PTH-2* (PTH2R), é principalmente expresso no cérebro, no pâncreas e nos testículos. Diferentes PTH1Rs de mamíferos respondem de modo equivalente ao PTH e ao PTHrP, pelo menos quando testados com ensaios tradicionais, enquanto apenas o PTH2R humano responde de maneira eficiente ao PTH (mas não ao PTHrP). Os PTH2Rs de outras espécies exibem pouca ou nenhuma estimulação da formação de segundos mensageiros em resposta ao PTH ou ao PTHrP. Foi constatado que o ligante endógeno do PTH2R é um peptídeo hipotalâmico, designado como peptídeo infundibular tubular de 39 resíduos, o TIP39 (de *tubular infundibular peptide of 39 residues*), que possui uma relação distante com o PTH. Em termos evolutivos, o PTH1R e o PTH2R podem remontar aos peixes; de fato, o genoma do peixe-zebra contém, além dos ortólogos PTH1R e PTH2R, um terceiro receptor, o PTH3R, que está mais estreitamente relacionado ao PTH1R de peixe do que ao PTH2R de peixe. A conservação evolutiva da estrutura e da função sugere importantes papéis biológicos para esses receptores, mesmo nos peixes, que carecem de glândulas paratireoides distintas, mas que produzem duas moléculas que estão estreitamente relacionadas ao PTH de mamíferos.

Os estudos que utilizaram o PTH1R clonado confirmam que ele pode ser acoplado a mais de uma via da proteína G e de segundos mensageiros, o que explica, aparentemente, a multiplicidade de vias estimuladas pelo PTH. A ativação de proteínas-quinases (A e C) e dos canais de transporte de cálcio está associada a uma variedade de respostas teciduais específicas de hormônio. Essas respostas incluem a inibição do transporte de fosfato e bicarbonato, a estimulação do transporte de cálcio e a ativação da 1α-hidroxilase renal no rim. As respostas no osso consistem em efeitos sobre a síntese de colágeno, atividades da fosfatase alcalina, ornitina-descarboxilase, citrato-descarboxilase e glicose-6-fosfato-desidrogenase; síntese de fosfolipídeo, e transporte de cálcio e de fosfato. Basicamente, esses eventos bioquímicos resultam em resposta hormonal integrada na renovação óssea e homeostase do cálcio. O PTH também ativa os trocadores de Na^+/Ca^{2+} em locais dos túbulos renais distais e estimula a translocação dos canais pré-formados de transporte de cálcio, transferindo-os do interior para a superfície apical, a fim de aumentar a captação tubular de cálcio. A estimulação da excreção de fosfato dependente de PTH (reduzindo a reabsorção – o efeito oposto de ações sobre o cálcio no rim) envolve a infrarregulação de dois cotransportadores de fosfato dependentes de sódio, NPT2a e NPT2c, e sua expressão na membrana apical, reduzindo, assim, a reabsorção de fosfato nos túbulos renais proximais. Mecanismos semelhantes podem estar envolvidos em outros transportadores tubulares renais que são influenciados pelo PTH. Estudos recentes reafirmam a ligação de importância crítica da redução do fosfato do sangue à entrada efetiva de cálcio no sangue pela ação do PTH e ressaltam a participação das células ósseas, além dos osteoclastos, nas rápidas ações do PTH sobre a elevação do nível de cálcio.

O PTHrP exerce importantes influências de desenvolvimento sobre o desenvolvimento ósseo fetal, assim como na fisiologia do adulto. Uma ablação homozigota do gene que codifica o PTHrP (ou a ruptura do gene PTH1R) em camundongos provoca um fenótipo letal, no qual os animais nascem com aceleração pronunciada da maturação dos condrócitos, que se assemelha a uma forma letal de condrodisplasia em seres humanos, a qual é causada por mutações inativadoras do PTH1R homozigotas ou heterozigotas compostas (Fig. 424.2). As mutações heterozigotas do PTH1R nos seres humanos também podem constituir uma causa de erupção tardia dos dentes, e os camundongos heterozigotos para a ablação do gene do PTHrP exibem uma redução da densidade mineral compatível com osteoporose. As experiências com esses modelos murinos apontam para um papel até então não reconhecido do PTHrP como um fator parácrino/autócrino que modula o metabolismo ósseo em adultos, assim como durante o desenvolvimento dos ossos.

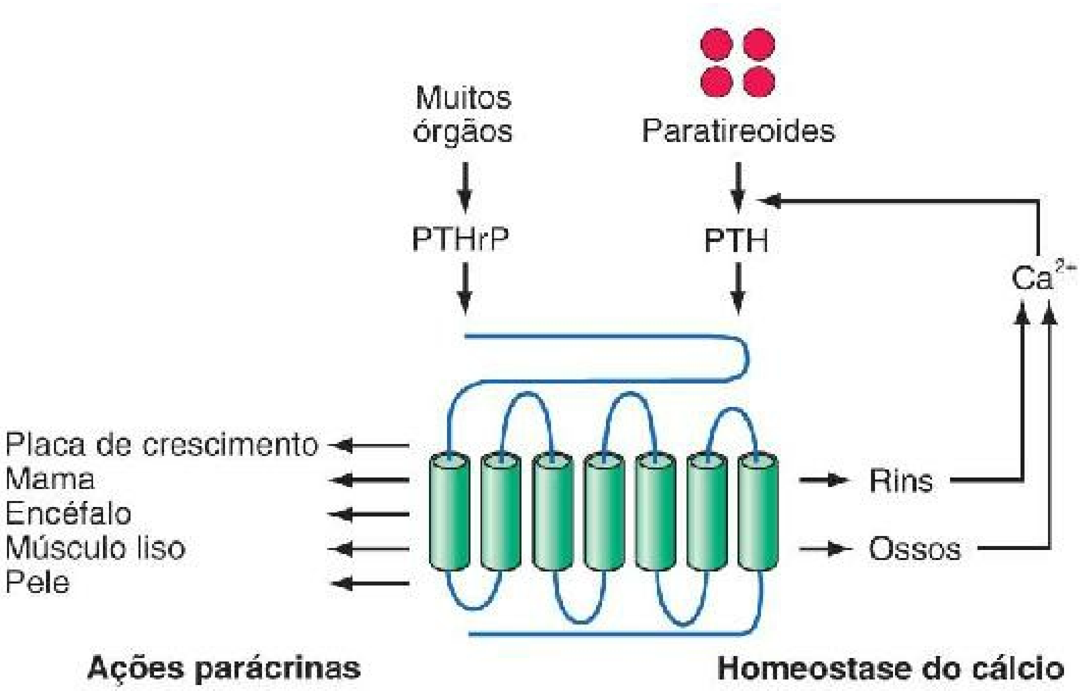

FIGURA 424.2 Papel duplo das ações do receptor de PTH/PTHrP (PTH1R). O paratormônio (PTH; homeostase endócrina do cálcio) e o peptídeo relacionado com o PTH (PTHrP; ações parácrinas em múltiplos tecidos, incluindo a cartilagem da placa de crescimento no osso em desenvolvimento) utilizam o único receptor para suas funções diversificadas mediadas pelos 34 resíduos aminoterminais de cada peptídeo. Outras regiões de ambos os ligantes interagem com outros receptores (não mostrados).

CALCITONINA

(Ver também Cap. 408.) A calcitonina é um hormônio peptídico hipocalcêmico que em várias espécies de mamíferos atua como antagonista indireto das ações calcêmicas do PTH. Parece comportar um significado fisiológico limitado nos seres humanos, pelo menos no que concerne à homeostase do cálcio. Possui significado médico por causa de seu papel como um marcador tumoral nos casos esporádicos e hereditários de carcinoma medular e de sua utilização médica como tratamento coadjuvante na hipercalcemia grave e na doença de Paget do osso.

A atividade hipocalcêmica da calcitonina é explicada principalmente pela inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos e secundariamente pela estimulação da depuração renal do cálcio. Esses efeitos são mediados por receptores existentes nos osteoclastos e nas células dos túbulos renais. A calcitonina exerce efeitos adicionais por meio de receptores presentes no cérebro, no trato gastrintestinal e no sistema imune. O hormônio, por exemplo, exerce efeitos analgésicos diretamente sobre as células no hipotálamo e nas estruturas correlatas, possivelmente por interagir com receptores dos hormônios peptídicos correlatos, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, de *calcitonin gene-related peptide*) ou a amilina. Ambos os ligantes possuem receptores específicos de alta afinidade que compartilham uma considerável semelhança estrutural com o PTH1R e que também podem se ligar aos receptores de calcitonina e ativá-los. O receptor da calcitonina compartilha uma semelhança estrutural com o PTH1R.

A tireoide é a principal fonte do hormônio, e as células envolvidas na síntese da calcitonina têm origem no tecido da crista neural. Durante a embriogênese, essas células migram e penetram no corpo ultimobranquial, que deriva da última bolsa branquial. Nos vertebrados que precederam os mamíferos na escala zoológica, o corpo ultimobranquial constitui um órgão distinto, anatomicamente separado da tireoide; nos mamíferos, a glândula ultimobranquial funde-se com a tireoide e acaba sendo incorporada a ela.

As calcitoninas de ocorrência natural consistem em uma cadeia peptídica de 32 aminoácidos. Existe considerável variabilidade de sequências entre as espécies. A calcitonina do salmão, utilizada com finalidades terapêuticas, é 10 a 100 vezes mais potente que as formas dos mamíferos para reduzir o cálcio sérico.

Existem dois genes para a calcitonina, α e β; o controle transcricional desses genes é complexo. Duas moléculas diferentes de mRNA são transcritas a partir do gene α; uma é traduzida no precursor da calcitonina, enquanto a outra mensagem é traduzida em um produto alternativo, o CGRP. O CGRP é sintetizado sempre que houver expressão do mRNA da calcitonina (p. ex., no carcinoma medular de tireoide). O gene β, ou CGRP-2, é transcrito no mRNA do CGRP no sistema nervoso central (SNC); entretanto, esse gene não produz calcitonina. O CGRP exerce ações cardiovasculares, podendo funcionar como neurotransmissor ou desempenhar um papel no desenvolvimento do SNC.

O nível circulante de calcitonina nos seres humanos é mais baixo que o de muitas outras espécies. Nos seres humanos, mesmo variações extremas na produção de calcitonina não modificam o metabolismo do cálcio e do fosfato; não existem efeitos específicos que possam ser atribuídos a uma deficiência de calcitonina (pacientes submetidos à tireoidectomia total e que recebem apenas tiroxina de reposição) nem a seu excesso (pacientes com carcinoma medular de tireoide, um tumor secretor de calcitonina) **(Cap. 408)**. A calcitonina tem sido um agente farmacológico útil para suprimir a reabsorção óssea na doença de Paget **(Cap. 426e)** e na osteoporose **(Cap. 425)**, bem como no tratamento da hipercalcemia de neoplasia maligna (ver adiante). Todavia, os bifosfonatos em geral são mais efetivos, e o papel fisiológico da calcitonina nos seres humanos, se houver algum, permanece incerto. Por outro lado, a ablação do gene da calcitonina (combinada, em virtude da estreita proximidade, com a ablação do gene CGRP) em camundongos leva a uma redução da densidade mineral óssea, sugerindo que seu papel biológico nos mamíferos ainda não está totalmente elucidado.

HIPERCALCEMIA

(Ver também Cap. 65.) A hipercalcemia pode ser uma manifestação de enfermidade grave, como malignidade, ou ser detectada coincidentemente por testes de laboratório em paciente sem enfermidade óbvia. O número de pacientes reconhecidos com hipercalcemia assintomática, em geral hiperparatireoidismo, aumentou no final do século XX.

Sempre que a hipercalcemia é confirmada, deve ser estabelecido um diagnóstico definitivo. Apesar de o hiperparatireoidismo, uma causa frequente da hipercalcemia assintomática, ser um distúrbio crônico no qual as manifestações, se vierem a ocorrer, podem ser expressas apenas após meses ou anos, a hipercalcemia pode ser também a manifestação mais precoce de malignidade, a segunda causa mais comum da hipercalcemia no adulto. As causas de hipercalcemia são numerosas **(Quadro 424.1)**, mas o hiperparatireoidismo e o câncer são responsáveis por 90% de todos os casos.

QUADRO 424.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS CAUSAS DA HIPERCALCEMIA**

I. Relacionada com as paratireoides
  A. Hiperparatireoidismo primário
    1. Adenoma(s)
    2. Neoplasia endócrina múltipla
    3. Carcinoma
  B. Terapia com lítio
  C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
II. Relacionada com neoplasia maligna
  A. Tumor sólido com metástases (mama)
  B. Tumor sólido com mediação humoral de hipercalcemia (pulmão, rim)
  C. Neoplasias malignas hematológicas (mieloma múltiplo, linfoma, leucemia)
III. Relacionada com a vitamina D
  A. Intoxicação pela vitamina D
  B. ↑ $1{,}25(OH)_2D$; sarcoidose e outras doenças granulomatosas
  C. ↑ $1{,}25(OH)_2D$; comprometimento do metabolismo da $1{,}25(OH)_2D$, devido à deficiência de 24-hidroxilase
IV. Associada a uma elevada renovação óssea

  A.Hipertireoidismo
  B.Imobilização
  C.Tiazidas
  D.Intoxicação por vitamina A
  E.Necrose gordurosa
V.Associada a insuficiência renal
  A.Hiperparatireoidismo secundário grave
  B.Intoxicação pelo alumínio
  C.Síndrome de leite-álcali

Antes de empreender uma pesquisa diagnóstica, é essencial certificar-se de que existe uma hipercalcemia verdadeira, e não um teste de laboratório falso-positivo. Um diagnóstico falso-positivo de hipercalcemia em geral representa o resultado de hemoconcentração inadvertida durante a coleta de sangue ou elevação nas proteínas séricas, como a albumina. A hipercalcemia é um problema crônico, constituindo uma conduta custo-efetiva realizar várias mensurações do cálcio sérico; esses testes não precisam ser feitos em jejum.

As características clínicas são úteis para fazer o diagnóstico diferencial. A hipercalcemia em adulto assintomático costuma ser decorrente do hiperparatireoidismo primário. Na hipercalcemia associada à neoplasia maligna, a doença não costuma ser oculta; pelo contrário, os sintomas da neoplasia maligna trazem o paciente até o médico, e a hipercalcemia é descoberta durante a avaliação. Nesses pacientes, o intervalo entre a identificação da hipercalcemia e a morte, em especial se não for adotado um tratamento vigoroso, costuma ser inferior a seis meses. Como consequência, se um indivíduo assintomático teve hipercalcemia ou alguma manifestação de hipercalcemia, como cálculos renais, por mais de um ou dois anos, é improvável que a causa seja malignidade. Não obstante, às vezes pode ser difícil diferenciar o hiperparatireoidismo primário de neoplasia maligna oculta, o que torna necessária uma avaliação minuciosa, em particular quando a duração da hipercalcemia é desconhecida. A hipercalcemia que não é causada por hiperparatireoidismo ou por neoplasia maligna pode resultar da ação excessiva da vitamina D, do comprometimento do metabolismo da 1,25$(OH)_2$D, de alto remodelamento ósseo secundário a qualquer uma de várias causas ou de insuficiência renal **(Quadro 424.1)**. A história dietética e a história de ingestão de vitaminas ou drogas são úteis, com bastante frequência, para diagnosticar algumas das causas menos frequentes. Os ensaios imunométricos para o PTH funcionam como o principal teste de laboratório para estabelecer o diagnóstico.

A hipercalcemia de qualquer causa pode resultar em fadiga, depressão, confusão mental, anorexia, náuseas, vômitos, constipação, defeitos tubulares renais reversíveis, micção mais frequente, intervalo QT curto no eletrocardiograma e, em alguns pacientes, arritmias cardíacas. Existe uma relação variável de um paciente para outro entre a gravidade da hipercalcemia e os sintomas. Em geral, os sintomas são mais comuns com níveis de cálcio > 2,9 a 3 mmol/L (11,6-12,0 mg/dL), porém alguns pacientes, mesmo com esse nível, continuam assintomáticos. Quando o nível de cálcio é > 3,2 mmol/L (12,8 mg/dL), ocorrem calcificações nos rins, na pele, nos vasos sanguíneos, nos pulmões, no coração e no estômago, podendo instalar-se um quadro de insuficiência renal, em particular quando os níveis sanguíneos de fosfato são normais ou estão elevados em virtude da função renal comprometida. Hipercalcemia significativa, em geral definida como ≥ 3,7 a 4,5 mmol/L (14,8-18,0 mg/dL), pode ser uma emergência médica, podendo ocorrer coma e parada cardíaca.

O controle agudo da hipercalcemia costuma ser bem-sucedido. O tipo de tratamento baseia-se na gravidade da hipercalcemia e na natureza dos sintomas associados, como delineado adiante.

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

História natural e incidência O hiperparatireoidismo primário é um distúrbio generalizado do metabolismo do cálcio, do fosfato e do osso em razão de maior secreção de PTH. A elevação do hormônio circulante costuma resultar em hipercalcemia e hipofosfatemia. Observa-se uma grande variação nas manifestações. Os pacientes podem apresentar múltiplos sinais e sintomas, incluindo nefrolitíase recorrente, úlceras pépticas, alterações mentais e, com menos frequência, reabsorção óssea extensa. No entanto, graças ao maior reconhecimento da doença e ao uso mais extenso dos testes de triagem multifásicos, como as mensurações do cálcio no sangue, com frequência o diagnóstico é feito em pacientes sem sintomas e com sinais mínimos ou inexistentes da doença além da hipercalcemia e dos níveis elevados de PTH. As manifestações podem ser sutis, e a doença pode adotar uma evolução benigna por muitos anos ou durante a vida inteira. Essa forma mais leve da doença em geral é denominada *hiperparatireoidismo assintomático*. Raramente, o hiperparatireoidismo instala-se ou é agravado bruscamente e gera complicações graves, como intensa desidratação e coma, constituindo a denominada crise paratireoidiana hipercalcêmica.

A incidência anual da doença é calculada, sendo de até 0,2% nos pacientes com mais de 60 anos, com uma prevalência estimada, incluindo os pacientes assintomáticos que ainda não foram descobertos, de 1% ou mais; alguns relatos sugerem que a incidência pode estar declinando. Se isso for confirmado, tais estimativas mutáveis poderão refletir testes de rotina menos frequentes do cálcio sérico nos últimos anos, avaliação excessiva da incidência no passado ou fatores desconhecidos. A doença exibe um pico de incidência entre a terceira e a quinta década, mas pode ocorrer em crianças pequenas e idosos.

Etiologia Os tumores das paratireoides são encontrados com mais frequência como adenomas isolados sem outra endocrinopatia. Podem ter origem também em síndromes hereditárias, como as síndromes de NEM. Os tumores das paratireoides também podem ser secundários a uma doença subjacente (estimulação excessiva no hiperparatireoidismo secundário, em especial insuficiência renal crônica) ou após outras formas de estimulação excessiva, como a terapia com lítio. As etiologias são abordadas adiante.

ADENOMAS SOLITÁRIOS Uma única glândula anormal é a causa em cerca de 80% dos pacientes; a anormalidade na glândula em geral é uma neoplasia benigna ou um adenoma, e raramente um carcinoma das paratireoides. Alguns cirurgiões e patologistas relatam que o aumento de múltiplas glândulas é comum; já foram relatados adenomas duplos. Em cerca de 15% dos pacientes, todas as glândulas são hiperfuncionantes; a *hiperplasia das células principais das paratireoides* costuma ser hereditária e, com frequência, está associada a outras anormalidades endócrinas.

SÍNDROMES HEREDITÁRIAS E TUMORES MÚLTIPLOS DAS PARATIREOIDES O hiperparatireoidismo hereditário pode ocorrer sem outras anormalidades endócrinas, porém em geral constitui parte de uma síndrome de *neoplasia endócrina múltipla* **(Cap. 408)**. A NEM 1 (síndrome de Wermer) consiste em hiperparatireoidismo e tumores da hipófise e do pâncreas, com frequência associados a hipersecreção gástrica e doença ulcerosa péptica (síndrome de Zollinger-Ellison). A NEM 2A caracteriza-se por feocromocitoma e carcinoma medular de tireoide, assim como hiperparatireoidismo; a NEM 2B possui características associadas adicionais, como múltiplos neuromas, mas em geral carece de hiperparatireoidismo. Cada uma dessas síndromes de NEM é transmitida em conformidade com um padrão autossômico dominante aparente, porém, e como assinalado anteriormente, a base genética da NEM 1 envolve a perda bialélica de um supressor tumoral.

A síndrome de *hiperparatireoidismo com tumor mandibular* (HPT-TM) ocorre em famílias com tumores paratireoidianos (às vezes, carcinomas) em associação a tumores mandibulares benignos. Esse distúrbio é causado por mutações em *CDC73* (*HRPT2*), e foram também observadas mutações desse gene em cânceres das paratireoides. Algumas famílias exibem hiperparatireoidismo hereditário sem outras endocrinopatias. Com frequência, esse distúrbio é denominado *hiperparatireoidismo isolado familiar (HPIF) não sindrômico*. Foram feitas especulações de que essas famílias possam ser exemplos de uma expressão variável de outras síndromes, como NEM 1, NEM 2 ou síndrome de HPT-TM, embora possam ter também causas genéticas distintas ainda não identificadas.

Patologia Os adenomas localizam-se com mais frequência nas paratireoides inferiores, porém, em 6 a 10% dos pacientes, os adenomas paratireoidianos podem estar localizados no timo, na tireoide, no pericárdio ou atrás do esôfago. Os adenomas costumam pesar 0,5 a 5 g, mas podem pesar até 10 a 20 g (as glândulas normais pesam em média 25 mg). As células principais predominam tanto na hiperplasia quanto no adenoma. Com a hiperplasia das células principais, o aumento de volume pode ser tão assimétrico que algumas glândulas envolvidas parecem macroscopicamente normais. No entanto, se houver hiperplasia generalizada, o exame histológico revelará um padrão uniforme de células principais e desaparecimento da gordura mesmo na ausência de um aumento no peso da glândula. Assim, o exame microscópico das amostras de biópsia de várias glândulas é essencial para interpretar os achados por ocasião da cirurgia.

O carcinoma da paratireoide com frequência não é agressivo. A sobrevida em longo prazo sem recidiva é comum se, na cirurgia inicial, toda glândula for removida sem ruptura da cápsula. O carcinoma recorrente das paratireoides costuma evidenciar um crescimento lento com disseminação local no pescoço, e a correção cirúrgica da doença recorrente pode ser exequível. Ocasionalmente, porém, o carcinoma das paratireoides é mais agressivo, com metástases a distância (pulmão, fígado e osso) encontradas por ocasião da operação inicial. Pode ser difícil reconhecer inicialmente que um tumor primário é um carcinoma; maiores números de figuras mitóticas e um aumento da fibrose do estroma glandular podem preceder a invasão. Com bastante frequência, o diagnóstico de carcinoma é feito retrospectivamente. O hiperparatireoidismo causado por um carcinoma paratireoidiano pode ser indiferenciável das outras formas de hiperparatireoidismo primário, porém costuma ser clinicamente mais grave. Um indício potencial para fazer o diagnóstico é oferecido pelo grau de elevação do cálcio. Valores do cálcio de 3,5 a 3,7 mmol/L (14-15 mg/dL) são frequentes com o carcinoma, podendo alertar o cirurgião para a necessidade de remover a glândula anormal com os devidos cuidados para evitar a ruptura da cápsula. Os achados recentes acerca da base genética do carcinoma das paratireoides (diferente daquela dos adenomas benignos) indicam a necessidade, nessas famílias, de realizar a triagem familiar (ver adiante).

DEFEITOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO HIPERPARATIREOIDISMO

Como acontece em muitos outros tipos de neoplasia, dois tipos fundamentais de defeitos genéticos foram identificados nos tumores das paratireoides: (1) hiperatividade dos proto-oncogenes e (2) perda de função dos genes supressores tumorais. O primeiro, por definição, pode resultar em crescimento celular descontrolado e função por ativação (mutação com ganho de função) de um único alelo do gene responsável, enquanto o último requer a perda de função de ambas as cópias alélicas. A perda de função bialélica de um gene supressor tumoral geralmente caracteriza-se por um defeito na linhagem germinativa (todas as células) e por deleção/mutação somática adicional no tumor (Fig. 424.3).

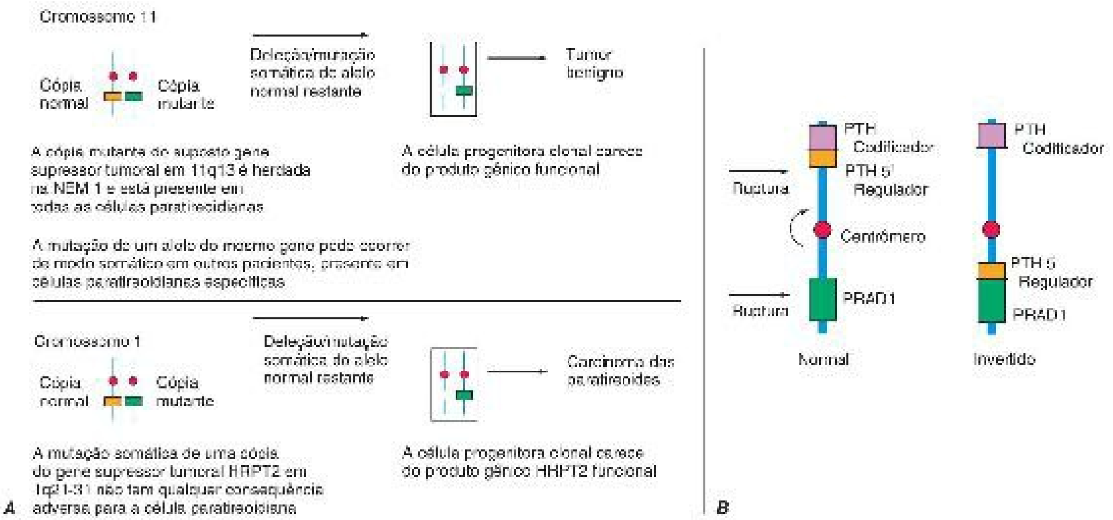
Cromossomo 11
Cópia normal
Cópia mutante
Deleção/mutação somática do alelo normal restante
Tumor benigno
A cópia mutante do suposto gene supressor tumoral em 11q13 é herdada na NEM 1 e está presente em todas as células paratireoidianas
A célula progenitora clonal carece do produto gênico funcional
A mutação de um alelo do mesmo gene pode ocorrer de modo somático em outros pacientes, presente em células paratireoidianas específicas
Cromossomo 1
Cópia normal
Cópia mutante
Deleção/mutação somática do alelo normal restante
Carcinoma das paratireoides
A mutação somática de uma cópia do gene supressor tumoral HRPT2 em 1q21-31 não tem qualquer consequência adversa para a célula paratireoidiana
A célula progenitora clonal carece do produto gênico HRPT2 funcional
A
PTH Codificador
PTH 5' Regulador
Ruptura
Centrômero
PRAD1
Ruptura
Normal
PTH Codificador
PTH 5' Regulador
PRAD1
Invertido
B

FIGURA 424.3 ***A.*** Diagrama esquemático que indica os eventos moleculares na suscetibilidade tumoral. O paciente com a anormalidade hereditária (neoplasia endócrina múltipla [NEM]) é encarado como possuindo um gene defeituoso herdado do progenitor acometido no cromossomo 11, porém uma cópia do gene normal está presente e provém do outro progenitor. No tumor monoclonal (tumor benigno), um evento somático, aqui representado por uma deleção cromossômica parcial, remove da célula o gene normal restante. Nos tumores não hereditários, terão de ocorrer duas mutações somáticas sucessivas, processo mais demorado. Por qualquer uma das vias, a célula, privada da influência reguladora do crescimento por esse gene, sofre um crescimento desregulado e transforma-se em um tumor. Um *locus* genético diferente que também envolve a perda de um gene supressor tumoral, denominado HRPT2, participa na patogênese do carcinoma das paratireoides. *(De A Arnold: J Clin Endocrine Metab 77:1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.)* ***B.*** Ilustração esquemática do mecanismo e das consequências do rearranjo gênico e da hiperexpressão do proto-oncogene *PRAD1* (inversão pericentromérica do cromossomo 11) em adenomas das paratireoides. A expressão excessiva de PRAD1 (uma proteína de controle do ciclo celular, a ciclidina D_1) pelo promotor altamente ativo do gene do paratormônio (PTH) na célula paratireoidiana contribui para o excesso de proliferação celular. *(De J Habener et al., in L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; com autorização.)*

As mutações no *locus* do gene *MEN1*, que codifica a proteína MENIN, sobre o cromossomo 11q13 são responsáveis por causar a NEM 1; o alelo normal desse gene se encaixa na definição de um gene supressor tumoral. A herança de um único alelo que sofreu mutação nessa síndrome hereditária, seguida por perda do outro alelo por mutação das células somáticas, resulta em expansão monoclonal e desenvolvimento de um tumor. Além disso, em cerca de 15 a 20% dos adenomas esporádicos das paratireoides, ambos os alelos do *locus MEN1* no cromossomo 11 sofrem deleção somática, implicando que o mesmo defeito responsável pela NEM 1 também possa causar a doença esporádica **(Fig. 424.3*A*)**. De acordo com a hipótese de Knudson para a neoplasia em duas etapas em certas síndromes de câncer hereditário **(Cap. 101e)**, o início mais precoce do hiperparatireoidismo nas síndromes hereditárias reflete a necessidade de apenas um evento de mutação para desencadear o crescimento monoclonal. Nos adenomas esporádicos, que ocorrem nas fases subsequentes da vida, devem ocorrer dois eventos somáticos diferentes antes de o gene *MEN1* ser silenciado.

Outros antioncogenes hipotéticos envolvidos no hiperparatireoidismo incluem um gene ainda não identificado, mapeado no cromossomo 1p, observado em 40% dos adenomas esporádicos das paratireoides, e um gene mapeado no cromossomo Xp11 nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal, que progridem para o hiperparatireoidismo "terciário", o que reflete sabidamente crescimentos monoclonais dentro de glândulas previamente hiperplásicas.

Um padrão mais complexo, ainda não completamente esclarecido, é observado com defeitos genéticos e carcinoma das paratireoides. Isso parece ser devido à perda bialélica de uma cópia funcionante de um gene, *HRPT2* (ou CDC73), identificado originalmente como a causa da síndrome de HPT-TM. Várias mutações inativadoras foram identificadas no *HRPT2* (localizado no cromossomo 1q21-31), que codifica uma proteína de 531 aminoácidos denominada parafibromina. As mutações genéticas responsáveis no *HRPT2* parecem ser necessárias, porém não suficientes, para o câncer das paratireoides.

Em geral, a identificação de defeitos genéticos adicionais nessas síndromes relacionadas com tumores das paratireoides e a variação observada na expressão/penetrância fenotípica indicam a multiplicidade de fatores genéticos responsáveis. Não obstante, a capacidade de detectar a presença dos principais elementos genéticos que contribuem facilitou bastante um controle mais apropriado dos membros da família de pacientes identificados com as síndromes hereditárias, como NEM 1, NEM 2 e HPT-TM.

Uma contribuição importante, por parte dos estudos sobre a origem genética do carcinoma das paratireoides, foi o reconhecimento de que as mutações envolvem uma via diferente da envolvida nos aumentos benignos da glândula. Diferentemente da patogênese das alterações genéticas observadas no câncer de cólon, em que as lesões evoluem de adenomas benignos para doença maligna por alterações genéticas progressivas, as alterações observadas comumente na maioria dos cânceres das paratireoides (mutações *HRPT2*) são verificadas raramente nos adenomas esporádicos das paratireoides.

As anormalidades no gene *Rb* foram as primeiras a serem observadas no câncer das paratireoides. O gene *Rb*, um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 13q14, esteve associado inicialmente ao neuroblastoma – porém, desde então, passou a ser implicado em outras neoplasias, incluindo o carcinoma das paratireoides. Os primeiros estudos implicavam as deleções alélicas do gene *Rb* em muitos carcinomas das paratireoides e na expressão reduzida ou ausente da proteína Rb. No entanto, por existirem, com frequência, grandes deleções no cromossomo 13 que incluem muitos genes além do *locus Rb* (com achados semelhantes em alguns carcinomas hipofisários), continua sendo possível que outros genes supressores tumorais no cromossomo 13 estejam desempenhando algum papel no carcinoma das paratireoides.

O estudo dos cânceres das paratireoides identificados em alguns pacientes com a síndrome de HPT-TM resultou na identificação de um papel muito mais significativo para as mutações no gene *HRPT2* na maioria dos carcinomas das paratireoides, incluindo os que se manifestam esporadicamente, sem qualquer associação aparente com a síndrome de HPT-TM. Mutações na região codificadora foram identificadas em 75 a 80% dos cânceres das paratireoides analisados, permitindo tirar a conclusão de que, com o acréscimo de mutações hipotéticas nas regiões não codificadoras, esse defeito genético pode ser observado essencialmente em todos os carcinomas das paratireoides. De importância especial foi a descoberta de que, em alguns cânceres esporádicos das paratireoides, foram identificadas mutações de linhagem germinativa, o que deu origem a uma investigação minuciosa das famílias desses pacientes, assim como a uma nova indicação clínica para os testes genéticos em tais circunstâncias.

A hipercalcemia que ocorre em membros da família (nos quais se verifica também a presença de mutações da linhagem germinativa) pode levar ao achado, por ocasião da cirurgia nas paratireoides, de tumores pré-malignos dessas glândulas.

Em síntese, parece que existem múltiplos fatores no câncer das paratireoides, além dos genes *HRPT2* e *Rb*, apesar de a mutação no gene *HRPT2* ser a anormalidade mais constante. O *RET* codifica um receptor tipo tirosina-quinase; mutações hereditárias específicas na linha germinativa deram origem a uma ativação constitutiva do receptor, explicando, dessa forma, a modalidade autossômica dominante de transmissão e o início relativamente precoce da neoplasia. Na síndrome NEM 2, o proto-oncogene *RET* pode ser responsável pelo distúrbio detectado mais precocemente, o distúrbio policlonal (hiperplasia das células C, a seguir transformada em um crescimento clonal – um carcinoma medular com a participação de outros defeitos genéticos ainda não devidamente caracterizados).

Em alguns adenomas das paratireoides, foi identificada a ativação de um proto-oncogene **(Fig. 424.3*B*)**. Foi identificada uma translocação recíproca que envolve o cromossomo 11 e que justapõe o promotor do gene *PTH* mais próximo de um produto gênico denominado *PRAD-1,* o qual codifica proteína ciclina D, que desempenha um papel-chave na divisão celular normal. Essa translocação mais outros mecanismos que causam uma expressão excessiva equivalente da ciclina D1 são observados em 20 a 40% dos adenomas das paratireoides.

Os modelos murinos confirmaram o papel de vários dos principais defeitos genéticos identificados na doença das paratireoides e nas síndromes de NEM. A perda do *locus* do gene *MEN1,* ou a expressão excessiva do proto-oncogene *PRAD-1* ou do proto-oncogene *RET* que sofreu mutação, foi analisada por manipulação genética em camundongos, com o início esperado de tumores das paratireoides ou carcinoma medular, respectivamente.

Sinais e sintomas Muitos pacientes com hiperparatireoidismo são assintomáticos. As manifestações de hiperparatireoidismo envolvem principalmente os rins e o sistema esquelético. O acometimento renal, seja por deposição de cálcio no parênquima ou por uma nefrolitíase recorrente, estava presente em 60 a 70% dos pacientes antes de 1970. Com uma identificação mais precoce, as complicações renais ocorrem em menos de 20% dos pacientes em muitas grandes séries. Os cálculos renais em geral são formados por oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio. Em alguns pacientes, os episódios repetidos de nefrolitíase ou a formação de grandes cálculos podem resultar em obstrução do trato urinário, infecção e perda da função renal. A nefrocalcinose pode ser responsável também pela redução da função renal e pela retenção de fosfato.

A manifestação óssea distintiva do hiperparatireoidismo é a *osteíte fibrosa cística*, que ocorria em 10 a 25% dos pacientes nas séries relatadas 50 anos atrás. Ao exame histológico, as características patognomônicas são um aumento no número de osteoclastos multinucleados gigantes em algumas áreas sobre a superfície do osso (lacunas de Howship), bem como a substituição dos elementos celulares e medulares normais por tecido fibroso. As alterações radiográficas consistem em reabsorção dos tufos das falanges e substituição do contorno cortical geralmente nítido do osso nos dedos por um contorno irregular (reabsorção subperiosteal). Nos últimos anos, a osteíte fibrosa cística tem sido rara no hiperparatireoidismo primário, provavelmente por causa da identificação mais precoce da doença.

A absortometria com raios X de dupla energia (DEXA, de *dual-energy x-ray absorptiometry*) da coluna vertebral proporciona estimativas quantitativas reprodutíveis (com uma variação percentual mínima) da densidade óssea vertebral. Do mesmo modo, a densidade óssea nas extremidades pode ser quantificada por densitometria do quadril ou do rádio distal em um local escolhido por ser essencialmente cortical. A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica muito sensível para estimativa da densidade da coluna, porém a reprodutibilidade da TC-padrão não ultrapassa 5%. As técnicas de TC mais recentes (TC “extrema” espiralada) são mais reprodutíveis, mas estão disponíveis atualmente apenas em um número limitado de centros médicos. A densidade óssea cortical é reduzida, enquanto a densidade do osso esponjoso, em especial na coluna vertebral, fica relativamente preservada. Nos pacientes sintomáticos, ocorrem também disfunções do SNC, de nervos periféricos e músculos, do trato gastrintestinal e das articulações. Foi relatado que manifestações neuropsiquiátricas significativas podem ser revertidas pela paratireoidectomia. Quando presentes em pacientes sintomáticos, as manifestações neuromusculares podem incluir fraqueza muscular proximal, fatigabilidade fácil e atrofia dos músculos, podendo ser tão impressionantes a ponto de sugerir um distúrbio neuromuscular primário. O elemento diferencial é a regressão completa da doença neuromuscular após a correção cirúrgica do hiperparatireoidismo.

As manifestações gastrintestinais às vezes são sutis, consistindo em queixas abdominais vagas e distúrbios do estômago e do pâncreas. Novamente, a relação de causa e efeito não é clara. Nos pacientes vítimas da NEM 1 com hiperparatireoidismo, a úlcera duodenal pode resultar de tumores pancreáticos associados que secretam quantidades excessivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). A pancreatite foi relatada em associação com o hiperparatireoidismo, porém a incidência e o mecanismo não foram estabelecidos.

Nesses últimos anos, muita atenção vem sendo dispensada para as manifestações do hiperparatireoidismo assintomático e a abordagem ideal das estratégias empregadas. Trata-se, atualmente, da forma mais prevalente da doença. O *hiperparatireoidismo primário assintomático* é definido como a presença de hiperparatireoidismo bioquimicamente confirmado (níveis de PTH elevados ou inapropriadamente normais, apesar da hipercalcemia), com ausência dos sinais e sintomas associados ao hiperparatireoidismo mais grave, como manifestações de doença renal ou óssea.

Três conferências sobre o assunto foram realizadas nos EUA nessas duas últimas décadas, sendo a mais recente em 2008.* As atas publicadas incluem a discussão de manifestações mais sutis da doença, sua história natural (sem paratireoidectomia) e as diretrizes tanto para indicações para cirurgia quanto para monitoração clínica em pacientes não operados.[1]

Os problemas de maior preocupação incluem o potencial de deterioração cardiovascular, a presença de sintomas neuropsiquiátricos e o estado de longo prazo da integridade óssea em pacientes não tratados cirurgicamente. O consenso atual é de que a monitoração clínica, mais do que a correção cirúrgica do hiperparatireoidismo, pode ser justificada em certos pacientes. De acordo com as recomendações atuais, os pacientes que apresentam doença leve, definida por critérios específicos **(Quadro 424.2)**, podem ser acompanhados com segurança seguindo as diretrizes de conduta **(Quadro 424.3)**. Entretanto, há uma incerteza crescente sobre as manifestações sutis da doença e, portanto, a indicação de cirurgia para a maioria dos pacientes. Entre as questões, destacam-se as evidências de deterioração subsequente (> 8 anos) na densidade mineral óssea depois de uma década de relativa estabilidade. Existe a preocupação de que essa deterioração de início tardio na densidade óssea dos pacientes não operados possa contribuir significativamente para o risco bem conhecido de fraturas dependente da idade (osteoporose). Um estudo relatou uma melhora significativa e sustentada da densidade mineral óssea após paratireoidectomia bem-sucedida, levantando, mais uma vez, a questão dos benefícios da cirurgia. Entretanto, outros estudos randomizados não relataram ganhos importantes depois da cirurgia.

QUADRO 424.2 DIRETRIZES PARA A CIRURGIA NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO ASSINTOMÁTICO[a]

Parâmetro	Diretriz
Cálcio sérico (acima do normal)	> 1 mg/dL
Cálcio na urina de 24 h	Nenhuma indicação*
Depuração da creatinina (calculada)[b]	Se < 60 mL/min
Densidade óssea	Escore T <–2,5 em qualquer um de três locais[c]**
Idade	< 50

[a] JP Bilezikian et al.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 94:335, 2009. [b]Depuração da creatinina calculada pela equação de Cockcroft-Gault ou pela equação de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). [c]Coluna, parte distal do rádio, quadril.

* N. de R.T. Pela recomendação de 2013, cálcio urinário > 400 µg/dia ou litíase urinária ou nefrocalcinose (raio X, ultrassonografia ou tomografia computadorizada).

** N. de R.T. Ou fratura vertebral em raio X, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou VFA (Vertebral Fracture Assessment pela DEXA).

QUADRO 424.3 DIRETRIZES PARA A MONITORAÇÃO NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO ASSINTOMÁTICO[a]

Parâmetro	Diretriz
Cálcio sérico	Anualmente
Cálcio na urina de 24 h	Recomendado
Depuração da creatinina	Recomendada
Creatinina sérica[b]	Anualmente
Densidade óssea	Anualmente (três locais)[a]

[a]Diretrizes atualizadas (JP Bilezikian et al.: J Clin Endocrinol Metab 2014; publicado eletronicamente antes de impresso). [b]Depuração da creatinina calculada pela equação de Cockcroft-Gault ou pela equação de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

De acordo com os relatos, a doença cardiovascular, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, defeitos funcionais cardíacos e disfunção endotelial, foi reversível em pacientes na Europa com doença sintomática mais grave após a cirurgia, levando à realização de numerosos estudos dessas manifestações cardiovasculares em pacientes com doença mais leve. Existem relatos de disfunção endotelial em pacientes com hiperparatireoidismo sintomático leve, porém os especialistas concluíram que há necessidade de mais observações, em particular para verificar se existe ou não a possibilidade de reversibilidade com a cirurgia.

Um tópico de interesse considerável e de alguma controvérsia é a avaliação do estado neuropsiquiátrico e da qualidade de vida (QDV) relacionado à saúde em pacientes com hiperparatireoidismo, tanto antes da cirurgia quanto em resposta à paratireoidectomia. Vários estudos observacionais sugerem uma melhora considerável no escore dos sintomas após a cirurgia. Entretanto, estudos randomizados de cirurgia *versus* observação forneceram resultados inconclusivos, em particular no que concerne aos benefícios da cirurgia. A maioria dos estudos conduzidos relata que o hiperparatireoidismo está associado a um aumento dos sintomas neuropsiquiátricos, de modo que esse problema continua sendo um fator significativo nas decisões relacionadas ao impacto da cirurgia nessa doença.

DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico é estabelecido pela detecção de níveis elevados de PTH imunorreativo em um paciente com hipercalcemia assintomática (ver “Diagnóstico diferencial: exames especiais”, adiante). O fosfato sérico costuma ser baixo, mas pode se mostrar normal, especialmente quando já se instalou um quadro de insuficiência renal.

Foram introduzidas várias modificações nos ensaios do PTH em um esforço de melhorar sua utilidade à luz das informações sobre o metabolismo do PTH (conforme discutido anteriormente). Os ensaios de primeira geração tinham como base o deslocamento do PTH radiomarcado de anticorpos que reagem com o PTH (também frequentemente denominados fragmentos de PTH). Os ensaios imunométricos ou de anticorpo duplo (um anticorpo em geral dirigido contra a porção carboxiterminal do PTH intacto para capturar o hormônio e um segundo anticorpo marcado radioativamente ou com enzima, em geral dirigido contra a porção aminoterminal do PTH intacto) melhoraram bastante a discriminação diagnóstica dos testes para eliminar a interferência de fragmentos circulantes e biologicamente inativos, os quais eram detectados pelos ensaios de primeira geração originais. Na atualidade, os ensaios com anticorpos duplos são designados como ensaios de segunda geração. Esses ensaios para o PTH em alguns centros e laboratórios foram substituídos por ensaios de terceira geração após a descoberta de que os grandes fragmentos de PTH, desprovidos apenas da porção aminoterminal extrema da molécula de PTH, também estão presentes no sangue e são incorretamente detectados como PTH intacto. Esses fragmentos de PTH aminoterminais truncados deixaram de ser identificados nos ensaios mais recentes de terceira geração pelo uso de um anticorpo de detecção dirigido contra o epítopo aminoterminal extremo. Esses ensaios podem ser úteis para estudos de pesquisa clínica, como no tratamento da doença renal crônica, porém o consenso é de que os ensaios tanto de segunda quanto de terceira geração são úteis no diagnóstico do hiperparatireoidismo primário e no diagnóstico da doença óssea com alto *turnover* na doença renal crônica.

Muitos testes com base nas respostas renais ao excesso de PTH (depuração renal de cálcio e fosfato; fosfato, cloreto e magnésio no sangue; monofosfato de adenosina [AMP] cíclico urinário ou nefrógeno) foram utilizados nas décadas precedentes. Esses testes possuem baixa especificidade para o hiperparatireoidismo e, portanto, não são custo-efetivos; foram substituídos por ensaios imunométricos para o PTH combinados com as mensurações simultâneas do cálcio no sangue **(Fig. 424.4)**.

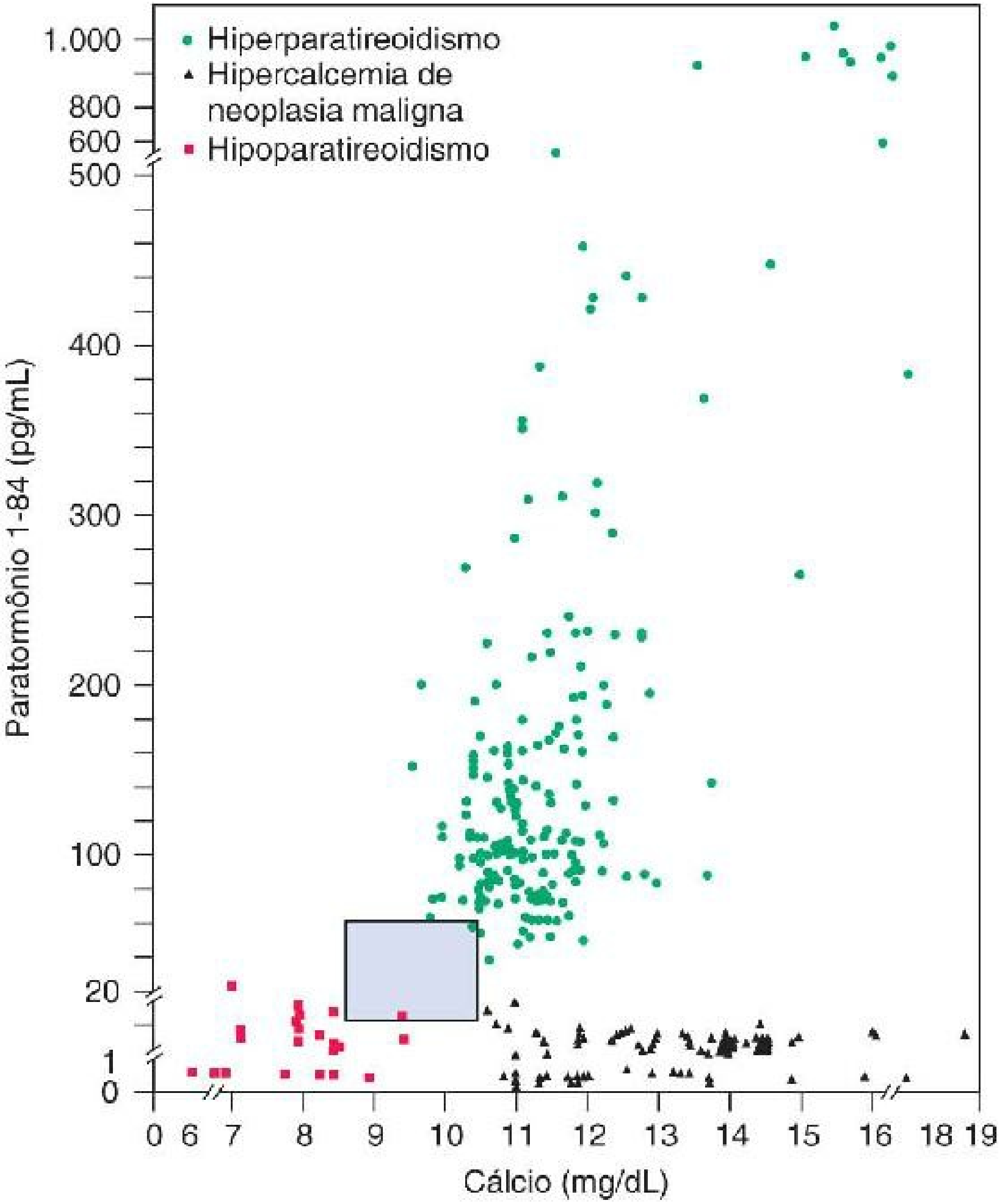

FIGURA 424.4 Níveis de paratormônio (PTH) imunorreativo detectado em pacientes com hiperparatireoidismo primário, hipercalcemia da neoplasia maligna e hipoparatireoidismo. A área dentro do retângulo representa os limites superior e normal do cálcio e/ou PTH imunorreativo no sangue. *(De SR Nussbaum, JT Potts, Jr, in L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; com autorização.)*

TRATAMENTO HIPERPARATIREOIDISMO

A excisão cirúrgica do tecido paratireoidiano anormal constitui o tratamento definitivo para essa doença. Entretanto, conforme assinalado anteriormente, a vigilância clínica sem cirurgia para pacientes com doença assintomática leve continua sendo preferida por alguns médicos e pacientes, em particular quando esses pacientes são mais idosos. Há evidências crescentes que favorecem a cirurgia, se for clinicamente viável, devido a preocupações sobre a instalação de doença óssea, cardiovascular e neuropsiquiátrica, mesmo no hiperparatireoidismo leve.

Em geral, são praticadas duas abordagens cirúrgicas. O procedimento convencional de paratireoidectomia consistia na exploração do pescoço com anestesia geral; esse procedimento está sendo substituído em muitos centros, sempre que possível, por um procedimento ambulatorial com anestesia local, denominado *paratireoidectomia minimamente invasiva*.

A exploração das paratireoides constitui um desafio, devendo ser realizada por um cirurgião experiente. Certas características ajudam a prever a patologia (p. ex., múltiplas glândulas anormais nos casos familiares). Entretanto, algumas decisões importantes acerca da conduta terapêutica só poderão ser tomadas durante a operação.

Com a cirurgia convencional, uma abordagem ainda se baseia na opinião de que apenas uma glândula (o adenoma) é anormal. Se for encontrada uma glândula aumentada de tamanho, deverá ser procurada também uma glândula normal. Nessa opinião, se uma biópsia de uma segunda glândula de tamanho normal confirmar sua normalidade histológica (e hipoteticamente também sua normalidade funcional), nenhuma exploração adicional, biópsia ou excisão será necessária. No outro extremo, existe o ponto de vista minoritário de que todas as quatro glândulas devem ser procuradas, com remoção da maior parte da massa total de tecido paratireoidiano. A preocupação com a primeira abordagem é de que a taxa de recidiva do hiperparatireoidismo pode ser alta no caso de passar despercebida uma segunda glândula anormal. A última abordagem pode envolver uma cirurgia desnecessária e uma taxa inaceitável de hipoparatireoidismo. Quando glândulas normais são encontradas em conjunto com uma glândula aumentada, a excisão do único adenoma costuma resultar em cura ou pelo menos em alguns anos sem sintomas. Os estudos de acompanhamento em longo prazo, destinados a estabelecer as verdadeiras taxas de recidiva, são limitados.

Recentemente, foi acumulada maior experiência com novas estratégias cirúrgicas que se caracterizam por uma abordagem minimamente invasiva orientada pela localização pré-operatória aprimorada e pelo monitoramento intraoperatório com ensaios para o PTH. As cintilografias pré-operatórias com sestamibe marcado com ^{99m}Tc com TC por emissão de fótons únicos (SPECT, de *single photon emission CT*) são usadas para prever a localização de uma glândula normal e obter amostras intraoperatórias do PTH antes e a intervalos de 5 minutos após a remoção de um adenoma suspeito, a fim de confirmar uma rápida queda (> 50%) para níveis normais de PTH. Em vários centros, uma combinação de imagens pré-operatórias com sestamibi, anestesia por bloqueio cervical, incisão cirúrgica mínima e mensurações intraoperatórias do PTH tornou possível a conduta cirúrgica bem-sucedida na condição de pacientes ambulatoriais com um benefício incontestável em termos de custo em comparação com a anestesia geral e uma cirurgia no pescoço mais extensa. O uso dessas abordagens minimamente invasivas depende do raciocínio clínico para selecionar os pacientes com pouquíssima probabilidade de terem doença de múltiplas glândulas (p. ex., NEM ou hiperparatireoidismo secundário). A crescente aceitação da técnica e sua facilidade relativa para o paciente reduziram o limiar para a realização da cirurgia.

A hipercalcemia grave pode proporcionar um indício pré-operatório sobre a presença de carcinoma das paratireoides. Nesses casos, quando se realiza uma exploração cervical, o tecido deve ser amplamente excisado.

Deve-se evitar a ruptura da cápsula a fim de prevenir a semeadura local das células tumorais. A hiperplasia de múltiplas glândulas, como pode ser prevista nos casos familiares, gera questões mais difíceis para a conduta cirúrgica. Estabelecido o diagnóstico de hiperplasia, todas as glândulas devem ser identificadas. Foram propostos dois esquemas para o tratamento cirúrgico, um dos quais consiste em remover totalmente três glândulas com excisão parcial da quarta glândula; convém deixar um bom suprimento sanguíneo para a glândula restante. Outros cirurgiões defendem a paratireoidectomia total com transplante imediato de porção de uma paratireoide removida e fragmentada nos músculos do antebraço, com a ideia de que a excisão cirúrgica será mais fácil a partir da área ectópica no braço se a hiperfunção vier a recidivar.

Em uma minoria dos casos, se não forem encontradas paratireoides anormais no pescoço, deverá ser decidida a questão de uma exploração adicional. Existem casos documentados de cinco ou seis paratireoides e de localizações incomuns para os adenomas, como no mediastino.

Quando é indicada uma segunda exploração das paratireoides, as técnicas minimamente invasivas para a localização pré-operatória, como ultrassonografia, TC e cintilografia com isótopos, são combinadas com a amostragem venosa e/ou arteriografia digital seletiva em um dos centros especializados nesses procedimentos. O monitoramento intraoperatório dos níveis de PTH por imunoensaios rápidos para o PTH pode ser útil para orientar a cirurgia. Em um centro, foram conseguidas curas em longo prazo com embolização seletiva ou injeção de grandes quantidades de material de contraste na circulação arterial terminal que alimenta o tumor paratireoidiano.

Um declínio no cálcio sérico ocorre ao longo de 24 horas após uma cirurgia bem-sucedida, e em geral os níveis sanguíneos de cálcio caem para valores baixo-normais por 3 a 5 dias até que o tecido paratireoidiano restante reinicie a secreção hormonal plena. Hipocalcemia pós-operatória aguda será provável somente se houver déficits minerais ósseos significativos ou se ocorrerem lesões de todas as paratireoides normais durante a cirurgia. Em geral, haverá poucos problemas nos pacientes com doença não complicada, como um único adenoma (claramente a maioria), que não sofrem de doença óssea sintomática nem de um grande déficit no mineral ósseo, suficientes em termos de vitamina D e magnésio, e que possuem boas funções renal e gastrintestinal. A extensão da hipocalcemia pós-operatória varia de acordo com a abordagem cirúrgica. Se todas as glândulas forem biopsiadas, a hipocalcemia poderá ser transitoriamente sintomática e mais prolongada. É mais provável que a hipocalcemia seja sintomática após uma segunda exploração das paratireoides, em particular quando o tecido paratireoidiano normal foi removido por ocasião da operação inicial e quando a manipulação e/ou a biópsia das glândulas normais restantes foram mais extensas na busca do adenoma que não havia sido identificado.

Os pacientes com hiperparatireoidismo apresentam uma absorção intestinal de cálcio eficiente devido aos níveis aumentados de $1{,}25(OH)_2D$ estimulados pelo excesso de PTH. Sabendo que a hipocalcemia significa que a cirurgia foi bem-sucedida, os pacientes podem passar a adotar uma alta ingestão de cálcio ou receber suplementos orais de cálcio. Apesar de uma hipocalcemia leve, a maioria dos pacientes não necessita de terapia parenteral. Se o cálcio sérico cai para < 2 mmol/L (8 mg/dL), *e se o nível de fosfato sobe simultaneamente*, deve ser aventada a possibilidade de que a cirurgia tenha causado hipoparatireoidismo. Na presença de hipocalcemia inesperada, deve-se considerar a possibilidade de hipomagnesemia coexistente, visto que interfere na secreção de PTH e causa hipoparatireoidismo funcional **(Cap. 423)**.

Os sinais de hipocalcemia consistem em espasmos musculares, sensação geral de ansiedade e sinais positivos de Chvostek e Trousseau em conjunto com um nível de cálcio sérico consistentemente < 2 mmol/L (8 mg/dL). A reposição parenteral do cálcio em um nível baixo deve ser instituída quando a hipocalcemia é sintomática. A velocidade e a duração da terapia intravenosa são determinadas pela intensidade dos sintomas e pela resposta do cálcio sérico ao tratamento. Uma infusão de 0,5 a 2 mg/kg por hora ou 30 a 100 mL/hora de uma solução com 1 mg/mL costuma ser suficiente para aliviar os sintomas. Em geral, a terapia parenteral é necessária apenas por poucos dias. Se os sintomas pioram ou se o cálcio parenteral é necessário por mais de 2 a 3 dias, deve ser iniciada a terapia com um análogo da vitamina D e/ou cálcio oral (2-4 g/dia) (ver adiante). O uso de calcitriol é custo-efetivo (nas doses de 0,5-1 μg/dia) por causa da rapidez do início do efeito e da interrupção imediata da ação quando o medicamento é suspenso, em comparação com outras formas de vitamina D. Uma elevação dos níveis sanguíneos de cálcio após vários meses de reposição de vitamina D pode indicar restauração e normalização da função paratireóidea. É apropriado também monitorar os níveis séricos seriados de PTH a fim de estimar a função glandular nesses pacientes.

Nos casos em que o paciente tinha deficiência de magnésio, ela pode complicar a evolução pós-operatória, visto que a deficiência de magnésio compromete a secreção de PTH. A hipomagnesemia deve ser corrigida sempre que for identificada. A reposição de magnésio pode ser efetiva por via oral (p. ex., $MgCl_2$, $MgOH_2$), porém a reposição parenteral é habitual para assegurar a recuperação pós-operatória, se houver suspeita de deficiência de magnésio devido à presença de baixos níveis sanguíneos de magnésio. Sabendo-se que o efeito depressivo do magnésio sobre as funções do sistema nervoso central e dos nervos periféricos não ocorre com níveis < 2 mmol/L (faixa normal de 0,8-1,2 mmol/L), a reposição parenteral pode ser realizada rapidamente. Uma dose cumulativa de até 0,5 a 1 mmol/kg de peso corporal pode ser administrada se houver uma hipomagnesemia significativa; com bastante frequência, porém, são suficientes as doses totais de 20 a 40 mmol.

TRATAMENTO CLÍNICO

As diretrizes para a recomendação de intervenção cirúrgica, quando viável **(Quadro 424.2)**, bem como para monitoração dos pacientes com hiperparatireoidismo assintomático que decidem não efetuar a paratireoidectomia **(Quadro 424.3)**, refletem as mudanças ocorridas desde a primeira conferência sobre esse assunto, realizada em 1990. A monitoração clínica em lugar da cirurgia corretiva continua sendo aceitável, porém é evidente que a intervenção cirúrgica constitui a opção recomendada com mais frequência pelos motivos citados anteriormente. As diretrizes rigorosas que favorecem a cirurgia incluem redução do nível recomendado de elevação do cálcio sérico, atenção mais cuidadosa para a integridade óssea por meio de referência com a massa óssea máxima em condições basais (escores T), em lugar da densidade óssea ajustada para a idade (escores Z), bem como a presença de qualquer fratura por fragilidade. As outras alterações assinaladas nas duas diretrizes **(Quadros 424.2 e 424.3)** refletem a experiência acumulada e as considerações práticas, como dificuldade na quantidade de coletas de urina. Apesar da utilidade das diretrizes, a importância da decisão de cada paciente e do médico e de suas preferências é evidente em todas as recomendações.

Quando não se opta pela cirurgia, ou quando esta não é clinicamente viável, há interesse no valor potencial de terapias clínicas específicas. Não existe qualquer experiência de longo prazo com relação a resultados clínicos específicos como prevenção de fraturas, porém já está bem estabelecido que os bifosfonatos aumentam significativamente a densidade mineral óssea, sem modificar o nível sérico de cálcio (como ocorre com os estrogênios, porém esses últimos não são preferidos devido aos efeitos adversos relatados em outros sistemas orgânicos). Os calcimiméticos que reduzem a secreção de PTH diminuem os níveis de cálcio, porém não afetam a densidade mineral óssea.

OUTRAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA RELACIONADAS COM AS PARATIREOIDES

Terapia com lítio O lítio, que é usado no tratamento da depressão bipolar e em outros transtornos psiquiátricos, provoca hipercalcemia em cerca de 10% dos pacientes tratados. A hipercalcemia depende do tratamento contínuo com lítio, regredindo e recidivando quando é suspenso e reiniciado. Os adenomas das paratireoides relatados em alguns pacientes hipercalcêmicos que estão sendo submetidos à terapia com lítio podem refletir a presença de um tumor paratireoidiano de ocorrência independente; não é necessário implicar um efeito permanente do lítio sobre o crescimento das paratireoides, pois a maioria dos pacientes consegue a reversão completa da hipercalcemia quando o lítio é suspenso. Entretanto, a estimulação prolongada da replicação das células paratireoidianas pelo lítio pode predispor ao surgimento de adenomas (como documentado no hiperparatireoidismo secundário e na insuficiência renal).

Com os níveis alcançados no sangue em pacientes tratados, pode-se mostrar *in vitro* que o lítio desloca a curva de secreção de PTH para a direita em resposta ao cálcio; isto é, são necessários níveis mais altos de cálcio para reduzir a secreção de PTH, agindo provavelmente ao nível do sensor do cálcio (ver adiante). Esse efeito pode induzir níveis elevados de PTH e consequente hipercalcemia em indivíduos no restante normais. Felizmente, em geral existem medicações alternativas para o transtorno psiquiátrico subjacente. A cirurgia das paratireoides não deve ser recomendada a menos que a hipercalcemia e os níveis elevados de PTH persistam após a suspensão do lítio.

DISTÚRBIOS GENÉTICOS QUE CAUSAM SÍNDROMES SEMELHANTES AO HIPERPARATIREOIDISMO

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar A HHF (também denominada *hipercalcemia benigna familiar*) é herdada como um traço autossômico dominante. Os indivíduos afetados são descobertos em virtude de hipercalcemia assintomática. Na maioria dos casos, a HHF (HHF1) é causada por uma mutação inativadora em um único alelo do CaSR (ver adiante), levando à secreção inapropriadamente normal ou até mesmo aumentada de PTH, enquanto outro distúrbio hipercalcêmico, isto é, a doença de Jansen extremamente rara, é causado por um receptor de PTH/PTHrP constitutivamente ativo nos tecidos-alvo. Entretanto, nem a HHF1 nem a doença de Jansen constituem um distúrbio de crescimento das paratireoides. Outras formas de HHF são causadas por mutações heterozigotas em *GNA11* (que codifica G11), uma das proteínas de sinalização pós-receptor do CaSR (HHF2), ou por mutações em *AP2S1* (HHF3).

A fisiopatologia da HHF1 já está elucidada. O principal defeito consiste na percepção anormal do cálcio sanguíneo pela glândula paratireoide e pelo túbulo renal, causando secreção inapropriada de PTH e reabsorção excessiva de cálcio nos túbulos renais distais. O CaSR é um membro da terceira família de GPCRs (tipo C ou tipo III). O receptor responde à concentração aumentada de cálcio no LEC, suprimindo a secreção de PTH por meio da sinalização de segundos mensageiros que envolvem as subunidades α da proteína G, G11 e Gq, proporcionando, assim, uma regulação da secreção de PTH por *feedback* negativo. Foram identificadas muitas mutações inativadoras diferentes do CaSR em pacientes com HHF1. Essas mutações diminuem a capacidade do sensor de ligar-se ao cálcio, e os receptores mutantes funcionam como se os níveis sanguíneos de cálcio estivessem baixos; ocorre secreção excessiva de PTH por uma glândula normal nos demais aspectos. Cerca de 66% dos pacientes com HHF possuem mutações na região de codificação das proteínas do gene. Os 33% restantes das famílias podem apresentar mutações no promotor do gene CaSR ou são causados por mutações em outros genes.

Mesmo antes da elucidação da fisiopatologia da HHF, uma grande quantidade de evidência clínica serviu para distinguir o distúrbio do hiperparatireoidismo primário, sendo essas características clínicas ainda úteis no diagnóstico diferencial. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário apresentam menos de 99% de reabsorção renal do cálcio, enquanto a maioria dos pacientes com HHF realiza mais de 99% de reabsorção. A hipercalcemia na HHF pode ser identificada com frequência nos membros afetados das famílias durante a primeira década de vida, enquanto a hipercalcemia raramente ocorre nos pacientes com hiperparatireoidismo primário ou com as síndromes de NEM que têm menos de 10 anos de idade. O PTH pode estar elevado nas diferentes formas de HHF, porém os valores em geral estão normais ou mais baixos para o mesmo grau de elevação do cálcio observado em pacientes com hiperparatireoidismo primário. A cirurgia das paratireoides, realizada em uns poucos pacientes com HHF antes de a natureza da síndrome ter sido compreendida, resultou em hipoparatireoidismo permanente; não obstante, a hipocalciúria persistia, demonstrando que a hipocalciúria não depende do PTH (sabe-se agora que é decorrente do CaSR anormal no rim).

Observa-se a presença de poucos sinais ou sintomas clínicos em pacientes com HHF, o que não ocorre com outras anormalidades endócrinas. A maioria dos pacientes é identificada como resultado de triagem familiar depois que a hipercalcemia é detectada em um probando. Nos pacientes operados inadvertidamente para hiperparatireoidismo primário, as glândulas paratireoides aparecem normais ou moderadamente hiperplásicas. A cirurgia das paratireoides não é apropriada, e, em vista da ausência de sintomas, o tratamento clínico também não parece necessário para conseguir baixar o cálcio. Uma exceção notável à regra contra cirurgia das paratireoides nessa síndrome é a ocorrência, em geral em casamentos consanguíneos (em virtude da raridade da mutação gênica), de um estado homozigoto ou heterozigoto composto, resultando em grave comprometimento da função do CaSR. Nessa condição, de hipercalcemia neonatal grave, a paratireoidectomia total é obrigatória, porém têm sido utilizados agentes calcimiméticos como medida temporária. Foram relatados casos raros, porém bem documentados, de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida devido a anticorpos dirigidos contra o CaSR. Esses casos parecem constituir uma complicação de um distúrbio autoimune subjacente e respondem às terapias dirigidas contra o distúrbio subjacente.

Doença de Jansen As mutações ativadoras no receptor de PTH/PTHrP (PTH1R) foram identificadas como a causa dessa rara síndrome autossômica dominante. Levando em conta que as mutações resultam em ativação constitutiva da função do receptor, uma única cópia anormal do receptor mutante é suficiente para causar a doença, sendo responsável, portanto, por sua modalidade dominante de transmissão. O distúrbio dá origem a um nanismo com membros curtos, devido à regulação anormal da maturação dos condrócitos nas placas de crescimento do osso que são formadas por meio de um processo endocondral. Na vida adulta, existem várias anormalidades no osso, incluindo múltiplas áreas de reabsorção císticas semelhantes às observadas no hiperparatireoidismo grave. Em geral, observa-se a presença de hipercalcemia e hipofosfatemia com níveis indetectáveis ou baixos de PTH. A patogênese das anormalidades nas placas de crescimento na doença de Jansen foi confirmada por experiências transgênicas nas quais a expressão-alvo do receptor mutante de PTH/PTHrP para a camada de condrócitos em proliferação da placa de crescimento imitava várias características do distúrbio humano. A **Figura 424.5** ilustra algumas dessas mutações genéticas nas glândulas paratireoides ou nas células-alvo do PTH que afetam o metabolismo do Ca^{2+}.

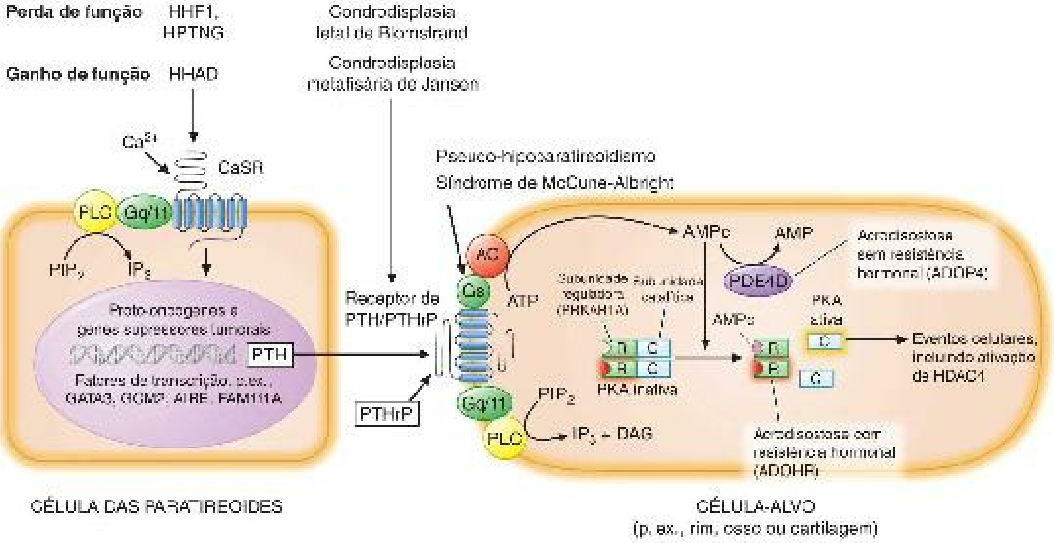
Perda de função HHF1, HPTNG
Ganho de função HHAD
Condrodisplasia letal de Blomstrand
Condrodisplasia metafisária de Jansen
Ca^{2+}
CaSR
PLC
Gq/11
PIP_2
IP_3
Proto-oncogenes e genes supressores tumorais
PTH
Fatores de transcrição, p. ex., GATA3, GCM2, AIRE, FAM111A
CÉLULA DAS PARATIREOIDES
Pseudo-hipoparatireoidismo
Síndrome de McCune-Albright
Receptor de PTH/PTHrP
PTHrP
AC
Gs
ATP
AMPc
AMP
PDE4D
Acrodisostose sem resistência hormonal (ADOP4)
Subunidade reguladora (PRKAR1A)
Subunidade catalítica
R
C
PKA inativa
AMPc
PKA ativa
Eventos celulares, incluindo ativação de HDAC4
Gq/11
PLC
PIP_2
IP_3 + DAG
Acrodisostose com resistência hormonal (ADOHR)
CÉLULA-ALVO
(p. ex., rim, osso ou cartilagem)

FIGURA 424.5 Ilustração de algumas mutações genéticas que alteram o metabolismo do cálcio por meio de seus efeitos sobre a célula das paratireoides ou as células-alvo de ação do paratormônio (PTH). As alterações na produção de PTH pela célula das paratireoides podem ser causadas por mudanças na resposta ao cálcio do líquido extracelular (Ca^{2+}), que são detectadas pelo receptor sensor de cálcio (CaSR). Além disso, o PTH (ou o peptídeo relacionado com o PTH [PTHrP]) pode apresentar eficácia alterada nas células-alvo, como nas células tubulares proximais, por meio da função alterada de seu receptor (receptor de PTH/PTHrP) ou das proteínas de transdução de sinais, proteínas G, como a $G_s\alpha$, que está ligada à adenilato-ciclase (AC), a enzima responsável pela produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (estão também ilustradas as Gq/11, que ativam uma via alternativa de transmissão de sinais do receptor envolvendo a geração de trifosfato de inositol [IP_3] ou diacilglicerol [DAG]). As mutações com perda de função heterozigóticas no CaSR causam hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), e as mutações homozigóticas (mutação de ambos os alelos), hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG); a mutação com ganho de função heterozigótica causa hipocalcemia hipercalciúrica autossômica dominante (HHAD). Outros defeitos na função das células das paratireoides que ocorrem em nível da regulação gênica (oncogenes ou genes supressores tumorais) ou fatores de transcrição são discutidos no texto. A condrodisplasia letal de Blomstrand é causada por mutações com perda de função homozigóticas ou heterozigóticas compostas no receptor de PTH/PTHrP, um distúrbio letal no período neonatal, enquanto o pseudo-hipoparatireoidismo envolve a inativação em nível das proteínas G, especificamente mutações que eliminam ou que reduzem a atividade da $G_s\alpha$ no rim (ver texto para mais detalhes). Pode ocorrer acrodisostose com (acrodisostose com resistência hormonal [ADOHR]; subunidade reguladora mutante de proteína-quinase A [PKA]) ou sem resistência hormonal (ADOP4; PDE4D mutante). A condrodisplasia metafisária de Jansen e a síndrome de McCune-Albright representam

mutações com ganho de função no receptor de PTH/PTHrP e na proteína de $G_s\alpha$, respectivamente. ATP, trifosfato de adenosina; PLC, fosfolipase C; AIRE, regulador autoimune.

HIPERCALCEMIA RELACIONADA COM NEOPLASIA MALIGNA

Síndromes clínicas e mecanismos da hipercalcemia A hipercalcemia causada por neoplasia maligna é comum (ocorrendo em até 20% dos pacientes com câncer, em especial com certos tipos de tumor, como o carcinoma de pulmão), na maioria das vezes grave e difícil de controlar e, em raras ocasiões, difícil de distinguir do hiperparatireoidismo primário. Apesar de a neoplasia maligna ser clinicamente óbvia com bastante frequência ou prontamente identificável pela história médica, ocasionalmente a hipercalcemia pode ser causada por um tumor oculto. Antigamente, a hipercalcemia associada à neoplasia maligna era considerada como provocada por invasão local e destruição do osso pelas células tumorais; agora, são conhecidos muitos casos que resultam da elaboração, pelas células malignas, de mediadores humorais da hipercalcemia. O PTHrP é o agente humoral responsável na maioria dos tumores sólidos que causam hipercalcemia.

Na previsão da hipercalcemia, a natureza histológica do tumor é mais importante que a extensão das metástases esqueléticas. O carcinoma de pequenas células (células em grão de aveia) e o adenocarcinoma de pulmão, apesar de serem os tumores pulmonares mais comuns associados a metástases esqueléticas, raramente causam hipercalcemia. Em contrapartida, muitos pacientes com carcinomas de células escamosas do pulmão desenvolvem hipercalcemia. Os estudos histológicos do osso em pacientes com o carcinoma de células escamosas ou epidermoide de pulmão, em locais invadidos pelo tumor, assim como em áreas afastadas da invasão tumoral, revelam maior reabsorção óssea.

Dois mecanismos principais de hipercalcemia entram em ação na hipercalcemia do câncer. Muitos tumores sólidos associados a hipercalcemia, em particular os tumores de células escamosas e renais, produzem e secretam PTHrP que causa maior reabsorção óssea e medeia a hipercalcemia por ações sistêmicas sobre o esqueleto. De modo alternativo, ocorre invasão direta da medula óssea com neoplasias malignas hematológicas, como leucemia, linfoma e mieloma múltiplo. Linfocinas e citocinas (incluindo PTHrP) produzidas pelas células envolvidas na resposta da medula óssea aos tumores promovem a reabsorção do osso por meio da destruição local. Vários hormônios, análogos de hormônios, citocinas e fatores do crescimento foram implicados como resultado de ensaios clínicos, testes *in vitro* ou isolamento químico. O fator etiológico produzido pelos linfócitos normais ativados, bem como pelas células do mieloma e do linfoma, denominado originalmente *fator ativador dos osteoclastos,* parece agora representar a ação biológica de várias citocinas, provavelmente a interleucina 1 e a linfotoxina ou o fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*). Em alguns linfomas, existe um terceiro mecanismo, causado por maior nível sanguíneo de 1,25$(OH)_2$D, produzido pelos linfócitos anormais.

No mecanismo mais comum, em geral denominado *hipercalcemia humoral da neoplasia maligna*, os tumores sólidos (em particular, cânceres de pulmão e rim), nos quais as metástases ósseas estão ausentes, são mínimos ou não podem ser identificados clinicamente, secretam PTHrP, que pode ser medido pelo imunoensaio. A secreção pelos tumores do fator semelhante ao PTH, PTHrP, ativa o PTH1R, resultando em fisiopatologia estreitamente semelhante àquela do hiperparatireoidismo, porém com níveis normais ou suprimidos de PTH. O quadro clínico assemelha-se ao do hiperparatireoidismo primário (a hipofosfatemia acompanha a hipercalcemia), e a eliminação ou a regressão do tumor primário resultam em desaparecimento da hipercalcemia.

À semelhança do hiperparatireoidismo, os pacientes com hipercalcemia humoral da neoplasia maligna apresentam excreção urinária elevada de AMPc nefrogênico, hipofosfatemia e aumento da depuração urinária de fosfato. Entretanto, na hipercalcemia humoral da neoplasia maligna, o PTH imunorreativo é suprimido ou não se mostra identificável, o que torna mais fácil o diagnóstico diferencial. Outras características do distúrbio diferem daquelas do hiperparatireoidismo verdadeiro. Embora as ações biológicas do PTH e do PTHrP sejam exercidas pelo mesmo receptor, diferenças sutis na ativação do receptor pelos dois ligantes devem ser responsáveis por parte da discordância observada na fisiopatologia, quando ocorre excesso de um ou do outro peptídeo. Outras citocinas elaboradas pela neoplasia maligna também podem contribuir para as variações decorrentes do hiperparatireoidismo nesses pacientes. Os pacientes com hipercalcemia humoral da neoplasia maligna podem ter níveis baixos ou normais de 1,25$(OH)_2$D, em vez dos níveis elevados como acontece no hiperparatireoidismo verdadeiro. Em alguns pacientes com hipercalcemia humoral da neoplasia maligna, a reabsorção osteoclástica não é acompanhada por resposta osteoblástica ou de formação do osso, o que implica a inibição do acoplamento normal da formação e reabsorção do osso.

Vários ensaios diferentes (anticorpo único ou duplo, epítopos diferentes) foram desenvolvidos para detectar o PTHrP. A maioria dos dados indica que os níveis circulantes de PTHrP são indetectáveis (ou estão baixos) nos indivíduos normais, exceto, talvez, durante a gravidez (níveis altos no leite humano), e elevados na maioria dos pacientes cancerosos com a síndrome humoral. Os mecanismos etiológicos na hipercalcemia do câncer podem ser múltiplos no mesmo paciente. Por exemplo, no carcinoma de mama (metastático para o osso), assim como em um tipo distintivo de linfoma de células T/leucemia iniciado pelo vírus I linfotrópico de células T humanas, a hipercalcemia é causada pela lise local direta do osso, assim como por mecanismo humoral que envolve a produção excessiva de PTHrP. Foi relatado que o hiperparatireoidismo coexiste com a síndrome cancerosa humoral e, raramente, com o hiperparatireoidismo ectópico devido à elaboração tumoral de PTH verdadeiro.

Problemas diagnósticos Os níveis de PTH medidos pela técnica de duplo anticorpo não são identificáveis ou se mostram extremamente baixos na hipercalcemia tumoral, como seria de esperar com a mediação da hipercalcemia por um fator diferente do PTH (a hipercalcemia suprime as glândulas paratireoides normais). Em um paciente com sintomas mínimos que possam ser atribuídos à hipercalcemia, os níveis de PTH baixos ou que não podem ser identificados podem chamar a atenção para possível neoplasia maligna oculta (exceto por casos muito raros de hiperparatireoidismo ectópico).

Comumente, o diagnóstico de hipercalcemia do câncer não é difícil, pois os sintomas causados pelo tumor são proeminentes quando a hipercalcemia é detectada. Na verdade, a hipercalcemia pode ser observada incidentalmente durante a pesquisa de paciente com neoplasia maligna conhecida ou presumida. A suspeita clínica de que a neoplasia maligna constitui a causa da hipercalcemia é realçada quando existem outros sinais ou sintomas de um processo paraneoplásico, como perda de peso, fadiga, fraqueza muscular ou erupção cutânea inexplicável, ou quando há sintomas específicos para determinado tumor. Os tumores de células escamosas estão associados mais frequentemente a hipercalcemia, em particular os tumores de pulmão, rim, cabeça e pescoço e trato urogenital. O exame radiológico pode concentrar-se nessas áreas quando a evidência clínica não é clara. As cintilografias ósseas com bifosfonato marcado com tecnécio são úteis à identificação das metástases osteolíticas. A sensibilidade é alta, porém a especificidade é baixa; os resultados devem ser confirmados pelas radiografias convencionais a fim de certificar-se de que as áreas de maior captação são decorrentes de fato das metástases osteolíticas. As biópsias de medula óssea são úteis nos pacientes com anemia ou esfregaços anormais do sangue periférico.

TRATAMENTO HIPERCALCEMIA RELACIONADA COM NEOPLASIA MALIGNA

O tratamento da hipercalcemia da neoplasia maligna deve ser dirigido primeiro ao controle do tumor; a redução da massa tumoral costuma corrigir a hipercalcemia. Se o paciente apresenta hipercalcemia grave, mas que comporta boa probabilidade em termos de terapia efetiva do tumor, o tratamento da hipercalcemia deve ser vigoroso enquanto se espera pelos resultados da terapia definitiva. Se a hipercalcemia ocorre nos estágios mais avançados de tumor resistente à terapia antitumoral, o tratamento da hipercalcemia deve ser criterioso, pois os altos níveis de cálcio podem exercer ligeiro efeito sedativo. As terapias padronizadas para a hipercalcemia (abordadas adiante) são aplicáveis aos pacientes com neoplasia maligna.

HIPERCALCEMIA RELACIONADA COM A VITAMINA D

A hipercalcemia causada pela vitamina D pode ser decorrente da ingestão excessiva ou do metabolismo anormal da vitamina, o qual costuma ser adquirido em associação com um distúrbio granulomatoso generalizado. O metabolismo da vitamina D é estreitamente regulado, em particular a atividade da 1α-hidroxilase renal, a enzima responsável pela produção de $1,25(OH)_2D$ (**Cap. 423**). A regulação da 1α-hidroxilase e a supressão por *feedback* normal pela $1,25(OH)_2D$ parecem atuar menos adequadamente em lactentes do que em adultos, e sua atuação encontra-se deficiente, ou mesmo inexistente, em locais além dos túbulos renais. Esses fenômenos podem explicar a ocorrência de hipocalcemia em consequência da produção excessiva de $1,25(OH)_2D$ em lactentes com síndrome de Williams (ver adiante) ou em adultos com sarcoidose ou linfoma.

Intoxicação por vitamina D A ingestão crônica de 40 a 100 vezes a demanda fisiológica normal de vitamina D (quantidades > 40.000-100.000 U/dia) costuma ser necessária para produzir uma hipercalcemia significativa em indivíduos normais. O limite superior estabelecido de ingestão dietética é de 2.000 U/dia (50 μg/dia) em adultos, por causa da preocupação acerca dos possíveis efeitos tóxicos das doses suprafisiológicas cumulativas. Hoje, essas recomendações são consideradas excessivamente restritivas, visto que existem algumas estimativas de que, nos indivíduos idosos que residem em latitudes do norte, podem ser necessárias 2.000 U/dia ou mais para evitar a insuficiência de vitamina D.

A hipercalcemia na intoxicação por vitamina D deve-se a uma ação biológica excessiva da vitamina, o que representa, talvez, a consequência dos maiores níveis de 25(OH)D, e não apenas dos maiores níveis do metabólito ativo $1,25(OH)_2D$ (esse último pode não se encontrar elevado na intoxicação por vitamina D). A atividade biológica de 25(OH)D é incontestável, embora baixa, no intestino e no osso. A produção de 25(OH)D é regulada menos rigorosamente do que a da $1,25(OH)_2D$. Por conseguinte, as concentrações de 25(OH)D estão elevadas várias vezes em pacientes com aporte excessivo de vitamina D.

O diagnóstico é consubstanciado ao documentar a existência de níveis elevados de 25(OH)D superiores a 100 mg/mL. A hipercalcemia costuma ser controlada pela restrição da ingestão dietética de cálcio e pela atenção apropriada à hidratação. Essas medidas, mais a suspensão da vitamina D, em geral levam à resolução da hipercalcemia. Todavia, as reservas de vitamina D na gordura podem ser substanciais, e a intoxicação pela vitamina D pode persistir por várias semanas após se interromper a ingestão da vitamina. Esses pacientes respondem aos glicocorticoides, que, nas doses de 100 mg/dia de hidrocortisona ou de seu equivalente, costumam normalizar os níveis séricos de cálcio depois de vários dias; a intoxicação grave pode exigir uma terapia intensiva.

Sarcoidose e outras doenças granulomatosas Nos pacientes com sarcoidose e outras doenças granulomatosas, como tuberculose e infecções fúngicas, um excesso de $1,25(OH)_2D$ é sintetizado nos macrófagos ou outras células nos granulomas. Com efeito, foram relatados níveis aumentados de $1,25(OH)_2D$ em pacientes anéfricos com sarcoidose e hipercalcemia. Os macrófagos obtidos do tecido granulomatoso convertem a 25(OH)D em $1,25(OH)_2D$ em uma taxa aumentada. Existe uma correlação positiva nos pacientes com sarcoidose entre os níveis de 25(OH)D (que refletem o aporte de vitamina D) e as concentrações circulantes de $1,25(OH)_2D$, enquanto normalmente não há qualquer aumento da $1,25(OH)_2D$ com níveis crescentes de 25(OH)D devido a múltiplos controles por *feedback* sobre a 1α-hidroxilase renal **(Cap. 423)**. A regulação habitual da produção de metabólitos ativos pelo cálcio e pelo fosfato ou pelo PTH não funciona nesses pacientes. A depuração da $1,25(OH)_2D$ do sangue também pode estar diminuída na sarcoidose. Em geral, os níveis de PTH são baixos, e os níveis de $1,25(OH)_2D$ são elevados, porém o hiperparatireoidismo primário e a sarcoidose podem coexistir em alguns pacientes.

O tratamento da hipercalcemia pode ser empreendido com frequência evitando a exposição excessiva à luz solar, bem como limitando a ingestão de vitamina D e cálcio. No entanto, pode-se presumir que a sensibilidade anormal à vitamina D e a regulação anormal da síntese da $1,25(OH)_2D$ persistirão enquanto a doença for ativa. Como alternativa, os glicocorticoides na posologia equivalente de 100 mg/dia de hidrocortisona ou doses equivalentes de glicocorticoides podem ajudar a controlar a hipercalcemia. Parece que os glicocorticoides atuam ao bloquear a produção excessiva de $1,25(OH)_2D$, bem como a resposta a essa vitamina nos órgãos-alvo.

Hipercalcemia idiopática da lactância Esse distúrbio raro, que em geral recebe a designação de *síndrome de Williams*, é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por múltiplos defeitos do desenvolvimento congênitos, como estenose aórtica supravalvular, deficiência intelectual e fácies de elfo, em associação com a hipercalcemia decorrente da sensibilidade anormal à vitamina D. A hipercalcemia associada à síndrome foi reconhecida pela primeira vez na Inglaterra, após o enriquecimento do leite com vitamina D. As anormalidades cardíacas e de desenvolvimento foram descritas independentemente, porém a conexão entre esses defeitos e a hipercalcemia só foi descrita posteriormente. Os níveis de 1,25$(OH)_2D$ podem estar elevados, variando de 46 a 120 nmol/L (150-500 pg/mL). O mecanismo da sensibilidade anormal à vitamina D e dos níveis circulantes aumentados de 1,25$(OH)_2D$ continua obscuro. Os estudos sugerem que mutações genéticas envolvendo microdeleções no *locus* da elastina e talvez em outros genes no cromossomo 7 podem desempenhar algum papel na patogênese. Outra causa de hipercalcemia em lactentes e em crianças pequenas consiste em uma deficiência de 24-hidroxilase, que compromete o metabolismo da 1,25$(OH)_2D$.

HIPERCALCEMIA ASSOCIADA À RENOVAÇÃO ÓSSEA ELEVADA

Hipertireoidismo Até 20% dos pacientes hipertireoidianos possuem concentrações séricas de cálcio alto-normais ou ligeiramente elevadas; a hipercalciúria é ainda mais comum. A hipercalcemia deve-se a um aumento do remodelamento ósseo, com a reabsorção do osso ultrapassando sua formação. As grandes elevações de cálcio não são típicas, e sua presença sugere uma doença concomitante, como o hiperparatireoidismo. Em geral, o diagnóstico é evidente; todavia, em certas ocasiões, os sinais de hipertireoidismo podem ser ocultos, em particular no indivíduo idoso (**Cap. 405**). A hipercalcemia é controlada pelo tratamento do hipertireoidismo. Os relatos de que o próprio hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) exerce normalmente um efeito protetor do osso sugerem que os níveis de TSH suprimidos também podem desempenhar algum papel na hipercalcemia.

Imobilização É uma causa rara da hipercalcemia em adultos na ausência de doença associada, mas pode provocar hipercalcemia em crianças e adolescentes, em particular após lesão da medula espinal e paraplegia ou quadriplegia. Com o reinício da deambulação, os níveis de cálcio em crianças costumam normalizar-se.

O mecanismo parece envolver uma desproporção entre a formação e a reabsorção do osso, estando a primeira diminuída, e a segunda, aumentada. A hipercalciúria e maior mobilização do cálcio esquelético podem manifestar-se em voluntários normais submetidos a prolongado repouso no leito, apesar de a hipercalcemia ser incomum. No entanto, a imobilização de adulto com doença associada a alto remodelamento do osso, como a doença de Paget, pode causar hipercalcemia.

Tiazidas A administração de benzotiadiazinas (tiazidas) pode causar hipercalcemia em pacientes com altas taxas de renovação óssea. Tradicionalmente, as tiazidas estão associadas a um agravamento da hipercalcemia no hiperparatireoidismo primário, porém esse efeito também pode ser observado em outros estados de alto remodelamento do osso. O mecanismo da ação das tiazidas é complexo. A administração crônica de tiazidas induz uma redução no cálcio urinário; o efeito hipocalciúrico parece refletir a exacerbação da reabsorção tubular proximal de sódio e cálcio em resposta à depleção de sódio. Parte desse efeito renal é decorrente da intensificação da ação do PTH, sendo mais pronunciado nos indivíduos com secreção intacta de PTH. Entretanto, as tiazidas causam hipocalciúria nos pacientes hipoparatireoidianos que estão recebendo altas doses de vitamina D e reposição oral de cálcio quando a ingestão de sódio é restrita. Esse achado representa a base lógica para o uso das tiazidas como um adjuvante da terapia nos pacientes hipoparatireoidianos, como é abordado adiante. A administração de tiazidas em indivíduos normais acarreta um aumento transitório no cálcio sanguíneo (em geral dentro da variação alta/normal) que reverte aos níveis preexistentes após cerca de uma semana de administração contínua. Se a função hormonal e o metabolismo do cálcio e do osso forem normais, os controles homeostáticos serão restaurados para contrabalançar o efeito das tiazidas que consiste em elevar os níveis de cálcio. Na presença de hiperparatireoidismo ou de maior renovação óssea decorrente de outra causa, os mecanismos homeostáticos são ineficazes. Os efeitos anormais das tiazidas sobre o metabolismo do cálcio desaparecem alguns dias após a interrupção do medicamento.

Intoxicação por vitamina A A intoxicação por vitamina A constitui uma causa rara de hipercalcemia e aparece mais comumente como efeito colateral de modismo dietético (Cap. 96e). Os níveis de cálcio podem se mostrar elevados na faixa de 3 a 3,5 mmol/L (12-14 mg/dL) após a ingestão de 50.000 a 100.000 unidades de vitamina A diariamente (10-20 vezes a demanda diária mínima). Os aspectos típicos da hipercalcemia significativa são fadiga, anorexia e, em alguns casos, dor muscular e óssea intensa. Admite-se que a ingestão excessiva de vitamina A acelere a reabsorção óssea.

O diagnóstico pode ser estabelecido pela anamnese e pela mensuração dos níveis de vitamina A no soro. Ocasionalmente, as radiografias esqueléticas revelam calcificações periosteais, em particular nas mãos. A suspensão da vitamina costuma estar associada ao imediato desaparecimento da hipercalcemia e à reversão das alterações esqueléticas. À semelhança da intoxicação pela vitamina D, a administração de 100 mg/dia de hidrocortisona ou de seu equivalente leva a uma rápida normalização dos níveis séricos de cálcio.

HIPERCALCEMIA ASSOCIADA À INSUFICIÊNCIA RENAL

Hiperparatireoidismo secundário grave A patogênese do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica não está totalmente elucidada. A resistência ao nível normal de PTH constitui um importante fator que contribui para o desenvolvimento da hipocalcemia, que, por sua vez, representa um estímulo para o aumento de volume das glândulas paratireoides. Entretanto, achados recentes indicaram que ocorre um aumento na produção de FGF23 pelos osteócitos (e, possivelmente, pelos osteoblastos) do osso bem antes da detecção de uma elevação do PTH. O FGF23 é um potente inibidor da 1α-hidroxilase renal, e a redução da 1,25(OH)$_2$ vitamina D dependente do FGF23 parece constituir um importante estímulo para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário.

O hiperparatireoidismo secundário ocorre não apenas em pacientes com insuficiência renal, mas também naqueles com osteomalacia devido a múltiplas causas (**Cap. 423**), incluindo deficiência da ação da vitamina D e pseudo-hipoparatireoidismo (resposta deficiente ao PTH distalmente ao PTHR1). Em ambos os distúrbios, a hipocalcemia parece ser o denominador comum para desencadear o hiperparatireoidismo secundário. Do ponto de vista conceitual, o hiperparatireoidismo primário (1º) e o secundário (2º) podem ser diferenciados pelo crescimento autônomo das paratireoides no hiperparatireoidismo primário (presumivelmente irreversível) e pela resposta adaptativa das paratireoides no hiperparatireoidismo secundário (reversível). De fato, a reversão ao longo de algumas semanas a partir de um padrão anormal de secreção, acompanhada pela involução da massa das paratireoides e sua normalização, ocorre nos pacientes com osteomalacia que foram tratados efetivamente com cálcio e vitamina D. Entretanto, já foi reconhecido que um crescimento clonal excessivo verdadeiro (irreversível) pode manifestar-se na insuficiência renal crônica de longa duração tratada de maneira inadequada (p. ex., hiperparatireoidismo terciário [3º]; ver adiante).

Os pacientes com hiperparatireoidismo secundário podem desenvolver dor óssea, calcificação ectópica e prurido. A doença óssea observada nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário e doença renal crônica é denominada *osteodistrofia renal* e afeta principalmente a renovação óssea. Entretanto, a osteomalacia com frequência também é encontrada e pode estar relacionada aos níveis circulantes de FGF23.

Dois outros distúrbios esqueléticos foram frequentemente associados, no passado, a pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos a diálise de longo prazo, os quais receberam agentes fixadores de cálcio contendo alumínio. A deposição de alumínio no osso (ver adiante) leva a um quadro semelhante ao da osteomalacia. A outra entidade é uma doença com baixa renovação óssea, denominada doença óssea “aplásica” ou “adinâmica”; os níveis de PTH estão mais baixos do que aqueles em geral observados em pacientes portadores de DRC com hiperparatireoidismo secundário. Admite-se que a condição seja causada, pelo menos em parte, pela supressão excessiva do PTH, que pode ser ainda maior do que anteriormente se admitia em vista da evidência de que parte do PTH imunorreativo, detectado pela maioria dos ensaios para PTH existentes no comércio, não representa a molécula biologicamente ativa de comprimento total (como abordado anteriormente), mas pode consistir em fragmentos cujas regiões aminoterminais foram truncadas e não ativam o PTH1R.

TRATAMENTO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

A terapia clínica destinada a reverter o hiperparatireoidismo secundário na DRC consiste em redução do fosfato sanguíneo excessivo por restrição do fosfato dietético, uso de antiácidos não absorvíveis e acréscimo minucioso e seletivo de calcitriol (0,25-2 µg/dia) ou análogos relacionados. O carbonato de cálcio tornou-se preferido aos antiácidos que contêm alumínio para prevenir a doença óssea induzida por alumínio. Todavia, os géis sintéticos que também se ligam ao fosfato (como sevelâmer; **Cap. 335**) são, hoje, amplamente usados, com a vantagem de evitar não apenas a retenção de alumínio, como também uma carga excessiva de cálcio, que pode contribuir para calcificações cardiovasculares. O calcitriol intravenoso (ou análogos relacionados), administrado na forma de vários pulsos por semana, ajuda a controlar o hiperparatireoidismo secundário. A terapia clínica, administrada de forma agressiva, porém cuidadosa, pode, com bastante frequência, mas nem sempre, reverter o hiperparatireoidismo, bem como seus sintomas e manifestações.

Alguns pacientes desenvolvem manifestações graves de hiperparatireoidismo secundário, como hipercalcemia, prurido, calcificações extraesqueléticas e ossos doloridos, apesar dos esforços médicos agressivos de suprimir o hiperparatireoidismo. A hipersecreção de PTH que não responde mais ao tratamento clínico, um estado de hiperparatireoidismo grave em pacientes com DRC que exige cirurgia, foi designada como *hiperparatireoidismo terciário*. A cirurgia das paratireoides é necessária para controlar essa condição. Com base na evidência genética proporcionada pelo exame de amostras dos tumores nesses pacientes, a emergência de uma função paratireoidiana autônoma é decorrente de um crescimento monoclonal excessivo de uma ou mais glândulas paratireoides anteriormente hiperplásicas. A resposta adaptativa tornou-se um componente independente para a doença, achado que parece enfatizar a importância do controle clínico ideal para reduzir a resposta proliferativa das células paratireoidianas que torna possível a mudança genética irreversível.

Intoxicação pelo alumínio Essa intoxicação (e, com frequência, a hipercalcemia como complicação do tratamento clínico) era observada no passado nos pacientes em diálise crônica; as manifestações consistiam em demência aguda e osteomalacia refratária e grave. Ocorrem dor óssea, múltiplas fraturas que não consolidam, em particular das costelas e da pelve, além de miopatia proximal. A hipercalcemia instala-se quando esses pacientes são tratados com vitamina D ou calcitriol por causa da responsividade esquelética comprometida. O alumínio está presente no local da mineralização osteoide, a atividade osteoblástica é mínima, e a incorporação do cálcio no esqueleto mostra-se comprometida. Atualmente, o distúrbio é raro, visto que se evita o uso de antiácidos contendo alumínio ou de alumínio em excesso no esquema de diálise **(Cap. 429)**.

Síndrome de leite-álcali A síndrome de leite-álcali deve-se à ingestão excessiva de cálcio e antiácidos absorvíveis, como leite ou carbonato de cálcio. Tornou-se muito menos frequente desde que os inibidores da bomba de prótons e outros tratamentos se tornaram disponíveis para a doença da úlcera péptica. Durante certo tempo, a maior utilização do carbonato de cálcio no tratamento do hiperparatireoidismo secundário resultou no reaparecimento da síndrome. Foram descritas várias apresentações clínicas – aguda, subaguda e crônica –, as quais exibem hipercalcemia, alcalose e insuficiência renal. A forma crônica da doença, denominada *síndrome de Burnett*, está associada ao dano renal irreversível. As síndromes agudas são revertidas quando o excesso de cálcio e os álcalis absorvíveis são suspensos.

A suscetibilidade individual é importante na patogênese, pois alguns pacientes são tratados com esquemas que contêm carbonato de cálcio e álcalis sem desenvolverem a síndrome. Uma variável é a absorção fracional do cálcio como uma função da ingestão de cálcio. Alguns indivíduos absorvem alta fração de cálcio, mesmo com ingestões de mais de 2 g de cálcio elementar por dia, em vez de reduzirem a absorção de cálcio com alta ingestão, como ocorre na maioria dos indivíduos normais. Foi postulado que a ligeira hipercalcemia resultante após as refeições nesses pacientes contribui para o surgimento da alcalose. A instalação da hipercalcemia induz a maior excreção de sódio e alguma depleção da água corporal total. Esses fenômenos e talvez alguma supressão da secreção de PTH endógeno decorrente de ligeira hipercalcemia resultam em maior reabsorção de bicarbonato e em alcalose na vigência de contínua ingestão de carbonato de cálcio. A própria alcalose acelera seletivamente a reabsorção de cálcio no néfron distal, agravando, assim, a hipercalcemia. O ciclo de hipercalcemia ligeira → retenção de bicarbonato → alcalose → retenção renal de cálcio → hipercalcemia significativa perpetua e agrava a hipercalcemia, bem como a alcalose, enquanto continuarem sendo ingeridos o cálcio e os álcalis absorvíveis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: EXAMES ESPECIAIS

O diagnóstico diferencial de hipercalcemia é mais bem estabelecido pelo uso de critérios clínicos; todavia, os ensaios imunométricos para medir o PTH são particularmente úteis para diferenciar as principais causas **(Fig. 424.6)**. As manifestações clínicas que merecem ênfase são a presença ou a ausência de sinais ou sintomas de doença, e a evidência de cronicidade. Se for excluída a fadiga ou a depressão, mais de 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário sofrerão de *hipercalcemia assintomática*; em geral, os sintomas de malignidade estão presentes na hipercalcemia associada ao câncer. Outros distúrbios do hiperparatireoidismo e da neoplasia maligna causam menos de 10% dos casos de hipercalcemia, e algumas das causas não paratireoidianas estão associadas a manifestações claras, como insuficiência renal.

O hiperparatireoidismo é o provável diagnóstico nos pacientes com *hipercalcemia crônica*. Se a hipercalcemia se manifestou por mais de um ano, em geral a neoplasia maligna pode ser excluída como causa. Um aspecto impressionante da hipercalcemia associada à neoplasia maligna é a rapidez da evolução, fazendo os sinais e sintomas da neoplasia maligna subjacente estarem evidentes meses após a identificação da hipercalcemia. As considerações clínicas são úteis para chegar ao diagnóstico correto da causa de hipercalcemia, porém os testes laboratoriais apropriados são essenciais para fazer um diagnóstico definitivo. O imunoensaio para o PTH costuma distinguir o hiperparatireoidismo de todas as outras causas de hipercalcemia (as exceções incluem relatos muito raros de produção ectópica de excesso de PTH por tumores não paratireoidianos). Os pacientes com hiperparatireoidismo possuem níveis elevados de PTH apesar da hipercalcemia, enquanto os pacientes com neoplasia maligna e com as outras causas da hipercalcemia (exceto os distúrbios mediados pelo PTH, como a hipercalcemia induzida pelo lítio) possuem níveis de hormônio abaixo dos valores normais ou impossíveis de detectar. Os ensaios com base no método com anticorpo duplo contra o PTH exibem sensibilidade muito alta (em especial se for avaliado simultaneamente o cálcio sérico), assim como alta especificidade para o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário **(Fig. 424.4)**.

Em resumo, os valores de PTH mostram-se elevados em mais de 90% das causas da hipercalcemia relacionadas com as paratireoides, não são identificáveis ou se encontram baixos na hipercalcemia relacionada com a neoplasia maligna, e não são identificáveis ou se mostram normais nas causas da hipercalcemia relacionadas com a vitamina D e com alto remodelamento ósseo. Em vista da especificidade do imunoensaio para o PTH e da alta frequência de hiperparatireoidismo nos pacientes hipercalcêmicos, constitui conduta custo-efetiva medir o nível de PTH em todos os pacientes hipercalcêmicos, a menos que a neoplasia maligna ou doença não paratireoidiana específica sejam óbvias. Os resultados falso-positivos do ensaio para o PTH são raros. Os imunoensaios para o PTHrP são úteis, ajudando a fazer o diagnóstico de certos tipos de hipercalcemia associada à neoplasia maligna. Apesar de a HHF estar relacionada com as paratireoides, a doença deve ser tratada de maneira diferente do hiperparatireoidismo. As características clínicas e a baixa excreção urinária de cálcio podem ajudar a fazer essa distinção. Sabendo que a malignidade e o hiperparatireoidismo aumentam de incidência com a idade, eles podem coexistir como duas causas independentes da hipercalcemia.

Os níveis de 1,25$(OH)_2D$ estão elevados em muitos pacientes (mas não em todos) com hiperparatireoidismo primário. Em outros distúrbios associados à hipercalcemia, as concentrações de 1,25$(OH)_2D$ estão baixas ou, quando muito, estão normais. Todavia, esse teste possui baixa especificidade e não é custo-efetivo, visto que nem todos os pacientes com hiperparatireoidismo apresentam níveis elevados de 1,25$(OH)_2D$, e nem todos aqueles com hipercalcemia não associada às paratireoides exibem supressão da 1,25$(OH)_2D$. Entretanto, a determinação da 1,25$(OH)_2D$ é extremamente valiosa para estabelecer a causa da hipercalcemia na sarcoidose e em certos linfomas.

Uma abordagem geral útil é esboçada na **Figura 424.6**. Quando o paciente está *assintomático* e existe evidência de *cronicidade* para a hipercalcemia, o hiperparatireoidismo é quase certamente a causa. Se os níveis de PTH (em geral medidos pelo menos duas vezes) estiverem elevados, a impressão clínica é confirmada, e pouquíssima avaliação adicional será necessária. Se houver apenas uma curta história ou ausência de dados acerca da duração da hipercalcemia, deverá ser aventada *neoplasia maligna oculta*; não estando os níveis de PTH elevados, deverá ser realizada uma avaliação abrangente para possível neoplasia maligna, incluindo radiografia de tórax, TC de tórax e abdome, bem como cintilografia óssea. Os imunoensaios para o PTHrP podem ser particularmente úteis nessas situações. Convém dar também a devida atenção aos indícios de possíveis distúrbios hematológicos subjacentes, como anemia, globulina plasmática aumentada e imunoeletroforese sérica anormal; as cintilografias ósseas podem ser negativas em alguns pacientes com metástases, como acontece no mieloma múltiplo. Finalmente, se um paciente com hipercalcemia crônica estiver assintomático e, portanto, a neoplasia maligna parecer improvável em bases clínicas, mas os valores do PTH não estiverem elevados, é útil procurar outras causas crônicas da hipercalcemia, como sarcoidose oculta. Uso de suplementos dietéticos e de medicamentos pode sugerir intoxicação por vitaminas D ou A, ou a utilização de tiazidas.

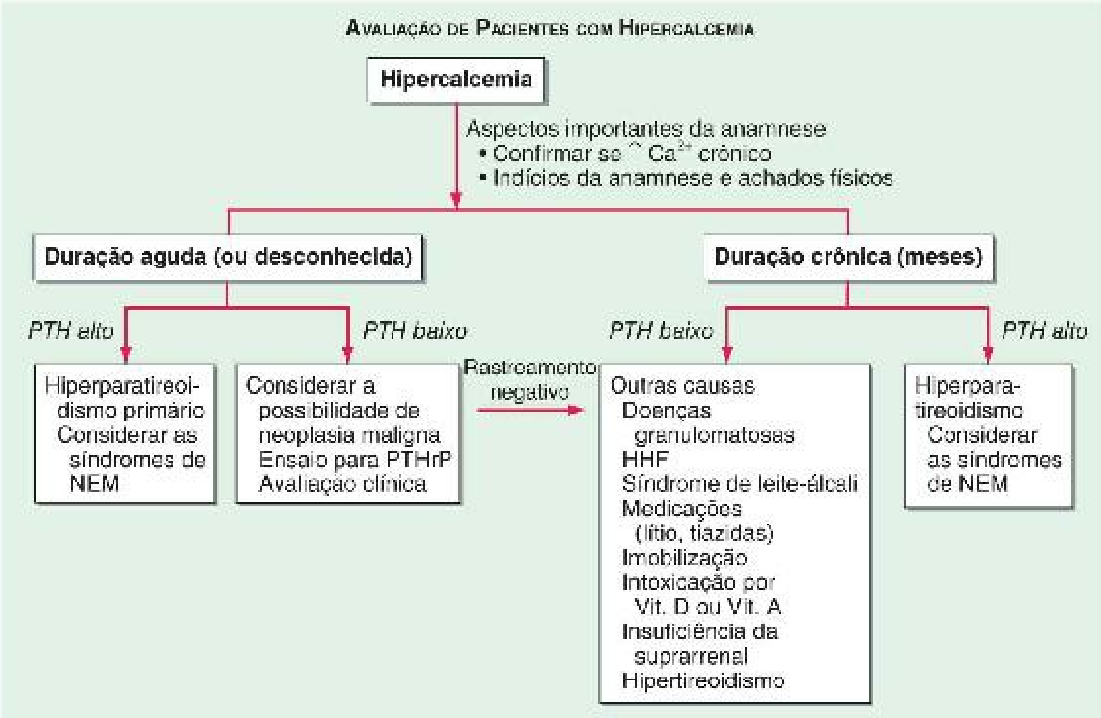
Avaliação de Pacientes com Hipercalcemia
Hipercalcemia
Aspectos importantes da anamnese
• Confirmar se ↑ Ca^{2+} crônico
• Indícios da anamnese e achados físicos
Duração aguda (ou desconhecida)
Duração crônica (meses)
PTH alto
PTH baixo
PTH baixo
PTH alto
Hiperparatireoidismo primário
Considerar as síndromes de NEM
Considerar a possibilidade de neoplasia maligna
Ensaio para PTHrP
Avaliação clínica
Rastreamento negativo
Outras causas
Doenças granulomatosas
HHF
Síndrome de leite-álcali
Medicações (lítio, tiazidas)
Imobilização
Intoxicação por Vit. D ou Vit. A
Insuficiência da suprarrenal
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo
Considerar as síndromes de NEM

FIGURA 424.6 Algoritmo para a avaliação de pacientes com hipercalcemia. Ver detalhes no texto. HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; NEM, neoplasia endócrina múltipla; PTH, paratormônio; PTHrP, peptídeo relacionado com o paratormônio; Vit, vitamina.

TRATAMENTO ESTADOS HIPERCALCÊMICOS

A abordagem ao tratamento clínico da hipercalcemia varia de acordo com sua gravidade **(Quadro 424.4)**. Uma hipercalcemia leve, < 3 mmol/L (12 mg/dL), pode ser controlada com hidratação. Uma hipercalcemia mais grave (níveis de 3,2-3,7 mmol/L [13-15 mg/dL]) deve ser tratada agressivamente; acima desse nível, a hipercalcemia pode ameaçar a vida, tornando necessária a adoção de medidas emergenciais. Ao utilizar uma combinação de abordagens na hipercalcemia grave, a concentração sérica de cálcio pode ser reduzida em 0,7 a 2,2 mmol/L (3-9 mg/dL) em 24 a 48 horas na maioria dos pacientes, o que é suficiente para eliminar os sintomas agudos, prevenir a morte provocada por possível crise hipercalcêmica e permitir a realização de avaliação diagnóstica. A seguir, a terapia pode ser dirigida ao distúrbio subjacente – o que constitui a segunda prioridade.

A hipercalcemia instala-se em virtude da liberação excessiva de cálcio esquelético, da maior absorção intestinal de cálcio ou da excreção renal inadequada de cálcio. Boa compreensão da patogênese específica ajuda a orientar a terapia. Por exemplo, a hipercalcemia nos pacientes com neoplasia maligna deve-se principalmente à liberação excessiva de cálcio esquelético, por isso consegue-se melhora apenas mínima com a restrição de cálcio dietético. Por outro lado, os pacientes com hipersensibilidade à vitamina D ou intoxicação pela vitamina D exibem absorção intestinal excessiva de cálcio, e a restrição de cálcio dietético é benéfica. Função renal diminuída ou depleção do LEC reduzem a excreção urinária de cálcio. Nessas situações, a reidratação consegue reduzir rapidamente ou reverter a hipercalcemia, apesar de a maior reabsorção óssea persistir. Como esboçado adiante, quanto mais intensa for a hipercalcemia, maior será o número de terapias combinadas a serem utilizadas. As abordagens de ação rápida (horas) – reidratação, diurese forçada e calcitonina – podem ser usadas com os agentes antirreabsortivos mais eficazes, como os bifosfonatos (pois a hipercalcemia grave costuma envolver reabsorção óssea excessiva).

HIDRATAÇÃO, AUMENTO NO APORTE DE SAL, DIURESE LEVE E FORÇADA

O primeiro princípio do tratamento consiste em restaurar a hidratação normal. Muitos pacientes hipercalcêmicos ficam desidratados por causa dos vômitos, da inanição e/ou dos defeitos induzidos pela hipercalcemia na capacidade de concentração urinária. A queda resultante na taxa de filtração glomerular é acompanhada por redução adicional na depuração tubular renal de sódio e cálcio. A restauração de um volume normal do LEC corrige essas anormalidades e aumenta a excreção urinária de cálcio em 2,5 a 7,5 mmol/dia (100-300 mg/dia). Ao aumentar a excreção urinária de sódio para 400 a 500 mmol/dia, consegue-se tornar maior a excreção urinária de cálcio do que apenas com a reidratação. Após ter conseguido a reidratação, podem-se administrar solução salina ou furosemida ou ácido etacrínico duas vezes ao dia para deprimir os mecanismos de reabsorção tubular para o cálcio (devendo-se tomar cuidado em prevenir a desidratação). O uso combinado dessas terapias consegue aumentar a excreção urinária de cálcio para ≥ 12,5 mmol/dia (500 mg/dia) na maioria dos pacientes hipercalcêmicos. Como isso representa uma porcentagem substancial do reservatório de cálcio permutável, a concentração sérica de cálcio em geral cai para 0,25 a 0,75 mmol/L (1-3 mg/dL) dentro de 24 horas. É preciso tomar precauções para evitar a depleção de potássio e de magnésio; os cálculos renais que contêm cálcio constituem uma complicação potencial.

Nas circunstâncias que representam ameaça à vida, a abordagem precedente pode ser adotada de maneira mais agressiva, porém a disponibilidade de agentes efetivos para bloquear a reabsorção óssea (como os bifosfonatos) reduziu a necessidade de esquemas de diurese extrema **(Quadro 424.4)**. A depleção de potássio e magnésio é inevitável, a não ser quando se faz sua reposição; o edema pulmonar pode ser desencadeado. As complicações potenciais podem ser reduzidas pelo monitoramento cuidadoso da pressão venosa central e dos eletrólitos plasmáticos ou urinários; pode ser necessária a cateterização vesical. O tratamento com diálise pode ser necessário quando a função renal está comprometida.

QUADRO 424.4 **TERAPIAS PARA A HIPERCALCEMIA GRAVE**

Tratamento	Início da ação	Duração da ação	Vantagens	Desvantagens
Terapias mais úteis				
Hidratação com solução salina	Horas	Durante a infusão	Reidratação sempre necessária	Sobrecarga de volume
Diurese forçada, solução salina mais diurético de alça	Horas	Durante o tratamento	Ação rápida	Sobrecarga de volume, descompensação cardíaca, monitoração intensiva, distúrbio eletrolítico, inconveniência
Pamidronato	1-2 dias	10-14 dias a semanas	Alta potência; início de ação intermediário	Febre em 20% dos casos, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, raramente necrose da mandíbula
Zoledronato	1-2 dias	> 3 semanas	Igual às do pamidronato (podem ser de maior duração)	Iguais às do pamidronato, acima
Calcitonina	Horas	1-2 dias	Início rápido de ação, útil como adjuvante na hipercalcemia grave	Taquifilaxia rápida
Terapias com indicação especial				
Fosfato oral	24 h	Durante o uso	Tratamento crônico (com hipofosfatemia); baixa toxicidade se o fosfato for < 4 mg/dL	Uso limitado, exceto como adjuvante ou terapia crônica
Glicocorticoides	Dias	Dias, semanas	Terapia oral, agente antitumoral	Ativos apenas em certas neoplasias malignas, excesso de vitamina D e sarcoidose; efeitos colaterais dos glicocorticoides
Diálise	Horas	Durante o uso e 24-48 h daí em diante	Útil na insuficiência renal; início do efeito em horas; pode reverter imediatamente a hipercalcemia potencialmente fatal	Procedimento complexo, reservado para circunstâncias extremas ou especiais

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, com alta afinidade pelo osso, em especial nas áreas de maior remodelamento ósseo, onde funcionam como poderosos inibidores da reabsorção óssea. Esses compostos com tropismo para o osso mostram-se estáveis *in vivo* porque as enzimas fosfatases não conseguem hidrolisar a ligação central carbono-fósforo-carbono. Os bifosfonatos concentram-se em áreas de alto remodelamento ósseo e são captados pelos osteoclastos e inibem sua ação; o mecanismo de ação é complexo. As moléculas dos bifosfonatos que contêm grupos amino na estrutura das cadeias laterais (ver adiante) interferem na prenilação das proteínas, podendo resultar em apoptose celular. Os bifosfonatos que contêm grupos não amino altamente ativos também são metabolizados em produtos citotóxicos.

O bifosfonato inicial usado extensamente na prática clínica, o etidronato, era eficaz, mas possuía várias desvantagens, como a capacidade de inibir a formação óssea, assim como bloquear a reabsorção. Subsequentemente, vários compostos de segunda ou de terceira geração passaram a constituir os esteios da terapia antirreabsortiva para o tratamento da hipercalcemia e da osteoporose. Os bifosfonatos mais recentes possuem relação altamente favorável de bloqueio da reabsorção *versus* inibição da formação óssea; eles inibem a reabsorção esquelética mediada pelos osteoclastos, porém não causam defeitos de mineralização nas posologias habituais. Possuem estruturas semelhantes, porém as vias de administração, a eficácia, a toxicidade e os efeitos colaterais variam. A potência dos compostos para a inibição da reabsorção óssea varia em mais de 10.000 vezes, aumentando na ordem de etidronato, tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato e zoledronato. O uso intravenoso do pamidronato e do zoledronato foi aprovado para o tratamento da hipercalcemia; entre 30 e 90 mg de pamidronato, administrados como uma única dose intravenosa durante poucas horas, normalizam o cálcio sérico em 24 a 48 horas com um efeito que dura várias semanas em 80 a 100% dos pacientes. O zoledronato administrado como infusão em doses de 4 ou 8 mg/5 minutos tem efeito mais rápido e mais duradouro do que o pamidronato em comparação direta.

Esses fármacos são extensamente usados nos pacientes com câncer. Melhoras absolutas, em termos de sobrevida, são observadas com o pamidronato e o zoledronato, por exemplo, no mieloma múltiplo. No entanto, apesar de ainda raros, estão sendo feitos relatos cada vez mais frequentes de necrose mandibular, em especial após uma cirurgia odontológica, principalmente em pacientes com câncer tratados com múltiplas doses dos bifosfonatos mais potentes.

CALCITONINA

A calcitonina atua poucas horas após sua administração, principalmente por meio de receptores existentes nos osteoclastos, bloqueando a reabsorção óssea. A calcitonina, depois de 24 horas de uso, não é mais efetiva para reduzir o cálcio. A taquifilaxia, um fenômeno conhecido com esse medicamento, parece explicar os resultados, pois o medicamento com frequência é eficaz nas primeiras 24 horas de uso. Por conseguinte, na hipercalcemia que representa ameaça à vida, a calcitonina pode ser usada efetivamente nas primeiras 24 horas em combinação com a reidratação e a diurese salina, enquanto se espera pelos efeitos mais persistentes de um bifosfonato, administrado simultaneamente, como o pamidronato. As doses habituais de calcitonina são de 2 a 8 U/kg do peso corporal, por via intravenosa (IV), subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) a cada 6 a 12 horas.

OUTRAS TERAPIAS

O *denosumabe*, um anticorpo que bloqueia o ligante de RANK (RANKL) e que reduz acentuadamente o número e a função dos osteoclastos, foi aprovado para o tratamento da osteoporose. Além disso, parece constituir um tratamento efetivo para reverter a hipercalcemia da neoplasia maligna, porém ainda não foi aprovado para essa indicação. A *plicamicina* (anteriormente, mitramicina), que inibe a reabsorção óssea, e o *nitrato de gálio*, que exerce uma ação hipocalcêmica também ao inibir a reabsorção óssea, não são mais utilizados devido à disponibilidade de alternativas superiores, como os bifosfonatos.

Os *glicocorticoides* são úteis, em particular na hipercalcemia que complica certas neoplasias malignas. Esses fármacos aumentam a excreção urinária de cálcio e diminuem sua absorção intestinal quando administrados em doses farmacológicas; todavia, causam também um equilíbrio negativo do cálcio esquelético. Nos indivíduos normais e nos pacientes com hiperparatireoidismo primário, os glicocorticoides não aumentam nem reduzem a concentração sérica de cálcio. No entanto, nos pacientes com hipercalcemia decorrente de certas malignidades osteolíticas, os glicocorticoides podem ser eficazes em virtude de seus efeitos antitumorais. As neoplasia malignas nas quais a hipercalcemia responde aos glicocorticoides consistem em mieloma múltiplo, leucemia, doença de Hodgkin, outros linfomas e carcinoma de mama, pelo menos no início da evolução dessa doença. Os glicocorticoides também são efetivos no tratamento da hipercalcemia causada por intoxicação pela vitamina D e sarcoidose. São igualmente úteis na forma rara de hipercalcemia, atualmente reconhecida em determinados distúrbios autoimunes nos quais anticorpos inativadores contra o receptor imitam a HHF. Os níveis elevados de PTH e cálcio são reduzidos efetivamente pelos glicocorticoides. Em todas as situações precedentes, o efeito hipocalcêmico manifesta-se ao longo de vários dias, e a posologia habitual de glicocorticoides é de 40 a 100 mg de prednisona (ou de seu equivalente) diariamente, em quatro doses fracionadas. Os efeitos colaterais da terapia crônica com glicocorticoides podem ser aceitáveis em algumas circunstâncias.

A *diálise* com frequência constitui o tratamento de escolha para a hipercalcemia grave complicada por insuficiência renal, cujo tratamento clínico é extremamente difícil. A diálise peritoneal com líquido de diálise isento de cálcio consegue remover 5 a 12,5 mmol (200-500 mg) de cálcio em 24 a 48 horas e baixar a concentração sérica de cálcio em 0,7 a 3 mmol/L (3-12 mg/dL). São perdidas grandes quantidades de fosfato durante a diálise, e a concentração sérica de fosfato inorgânico costuma cair, agravando potencialmente a hipercalcemia. Por isso, a concentração sérica de fosfato inorgânico deve ser medida após a diálise, e os suplementos de fosfato devem ser acrescentados na dieta ou nos líquidos de diálise, se necessário.

A terapia com *fosfato* por via oral (VO) ou IV desempenha um papel limitado em certas circunstâncias **(Cap. 423)**. A correção da hipofosfatemia reduz a concentração sérica de cálcio por vários mecanismos, como a troca de osso/cálcio. O tratamento oral habitual consiste em 1 a 1,5 g de fósforo ao dia durante vários dias, em doses fracionadas. Em geral, acredita-se, porém sem que isso tenha sido estabelecido, que a toxicidade não ocorre quando a terapia se limita a restaurar e normalizar as concentrações séricas do fosfato inorgânico.

Ao se elevar a concentração sérica do fosfato inorgânico até acima do valor normal, consegue-se reduzir os níveis séricos de cálcio, às vezes de forma impressionante. O fosfato intravenoso constitui um dos tratamentos mais significativamente efetivos disponíveis para a hipercalcemia grave, sendo, porém, tóxico e mesmo perigoso (hipocalcemia fatal). Por esses motivos, raramente é usado e apenas nos pacientes profundamente hipercalcêmicos com insuficiências cardíaca ou renal em que a diálise, que constitui a alternativa preferível, não é exequível ou não está disponível.

RESUMO

As várias terapias para a hipercalcemia são listadas no **Quadro 424.4**. A escolha depende da doença subjacente, da gravidade da hipercalcemia, do nível sérico de fosfato inorgânico, bem como das funções renal, hepática e da medula óssea. Uma hipercalcemia leve (≤ 3 mmol/L [12 mg/dL]) em geral pode ser controlada pela hidratação. Uma hipercalcemia acentuada (≥ 3,7 mmol/L [15 mg/dL]) torna necessária uma correção rápida. A calcitonina deve ser administrada por causa de seu rápido bloqueio, embora de curta duração, da reabsorção óssea, e o pamidronato ou o zoledronato IV também devem ser administrados, apesar de o início de sua ação ser retardado por 1 a 2 dias. Além disso, durante as primeiras 24 a 48 horas, deve-se induzir uma diurese agressiva de sódio-cálcio com solução salina IV, e, após reidratação, devem-se administrar grandes doses de furosemida ou ácido etacrínico, porém apenas quando se dispõe de monitoramento apropriado, e quando as funções cardíaca e renal estão adequadas. Os graus intermediários de hipercalcemia entre 3,0 e 3,7 mmol/L (12 e 15 mg/dL) devem ser abordados com hidratação vigorosa, e, a seguir, deve ser feita a escolha mais apropriada entre as combinações usadas para o paciente com hipercalcemia grave.

HIPOCALCEMIA

(Ver também Cap. 65.)

FISIOPATOLOGIA DA HIPOCALCEMIA: CLASSIFICAÇÃO COM BASE NO MECANISMO

A *hipocalcemia crônica* é menos comum do que a hipercalcemia; as causas incluem insuficiência renal crônica, hipoparatireoidismo hereditário e adquirido, deficiência de vitamina D, pseudo-hipoparatireoidismo e hipomagnesemia **(Quadro 424.5)**.

Hipocalcemia mais aguda do que crônica é observada em pacientes gravemente enfermos ou como consequência de certas medicações e, com bastante frequência, não requer tratamento específico. A hipocalcemia transitória é observada na sepse grave, em queimaduras, na lesão renal aguda e em transfusões extensas com sangue citratado. Foi relatado que até 50% dos pacientes em ambiente de terapia intensiva possuem concentrações de cálcio < 2,1 mmol/L (8,5 mg/dL), porém a maioria deles não apresenta redução no cálcio ionizado. Os pacientes com sepse grave podem ter uma redução no cálcio ionizado (hipocalcemia verdadeira), porém, em outros indivíduos gravemente enfermos, a hipoalbuminemia é a causa primária da menor concentração total de cálcio. A alcalose aumenta a ligação do cálcio às proteínas e, nessas circunstâncias, devem ser feitas mensurações diretas do cálcio ionizado.

Medicações, como a protamina, a heparina e o glucagon, podem causar hipocalcemia transitória. Essas formas de hipocalcemia não costumam estar associadas à tetania e regridem com a melhora da condição médica global. A hipocalcemia observada após transfusões repetidas de sangue citratado costuma regredir rapidamente.

Os pacientes com *pancreatite aguda* apresentam hipocalcemia que persiste durante a inflamação aguda e cujo grau varia de acordo com a gravidade da doença. A causa da hipocalcemia não foi esclarecida. Foi relatado que os valores do PTH ficam baixos, normais ou elevados, e já foram postuladas tanto a resistência ao PTH quanto sua secreção comprometida. Ocasionalmente, um cálcio total cronicamente baixo e concentração baixa de cálcio ionizado são detectados em paciente idoso, sem causa óbvia e com escassez de sintomas; a patogênese não foi esclarecida.

Contudo, a hipocalcemia crônica em geral é sintomática, requerendo tratamento. As manifestações neuromusculares e neurológicas da hipocalcemia crônica consistem em espasmos musculares, espasmo carpopedal, caretas faciais e, nos casos extremos, espasmo laríngeo e convulsões. Pode ocorrer parada respiratória. Aumento da pressão intracraniana ocorre em alguns pacientes com hipocalcemia de longa duração, na maioria das vezes em associação com papiledema. As alterações mentais são irritabilidade, depressão e psicose. O intervalo QT no eletrocardiograma é prolongado, ao contrário de seu encurtamento observado com a hipercalcemia. Ocorrem arritmias, e a eficácia dos digitais pode ser reduzida. Pode haver cólicas intestinais e má absorção crônica. Os sinais de Chvostek ou Trousseau podem ser usados para confirmar uma tetania latente.

A classificação da hipocalcemia, mostrada no **Quadro 424.5**, baseia-se em uma premissa útil, do ponto de vista organizacional, de que o PTH é responsável pela regulação minuto a minuto da concentração plasmática de cálcio e, portanto, de que a ocorrência de hipocalcemia deve significar uma falência da ação homeostática do PTH. A ausência de resposta ao PTH poderá ocorrer se houver uma falência hereditária ou adquirida das paratireoides, se o PTH for ineficaz nos órgãos-alvo, ou se a ação do hormônio estiver sendo sobrepujada pela perda de cálcio por parte do LEC com um ritmo mais rápido que sua reposição.

QUADRO 424.5 **CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA HIPOCALCEMIA (EXCLUINDO AS CONDIÇÕES NEONATAIS)**

PTH ausente	
Hipoparatireoidismo hereditário Hipoparatireoidismo adquirido	Hipomagnesemia
PTH ineficaz	
Doença renal crônica Ausência da vitamina D ativa ↓ Ingestão dietética ou da luz solar Metabolismo defeituoso: Terapia anticonvulsivante Raquitismo tipo I dependente de vitamina D	Vitamina D ativa ineficaz Má absorção intestinal Raquitismo tipo II dependente de vitamina D Pseudo-hipoparatireoidismo
PTH sobrepujado	
Hiperfosfatemia aguda grave Lise tumoral Lesão renal aguda Rabdomiólise	Osteíte fibrosa após paratireoidectomia

Abreviação: PTH, paratormônio.

PARATORMÔNIO AUSENTE

Independentemente de ser hereditário ou adquirido, o hipoparatireoidismo possui vários componentes comuns. Os sintomas da hipocalcemia não tratada são compartilhados por ambos os tipos de hiperparatireoidismo, embora o início do hipoparatireoidismo hereditário possa ser mais gradual e possa estar associado a outros defeitos de desenvolvimento. A calcificação dos núcleos da base e as síndromes extrapiramidais são mais comuns e de início mais precoce no hipoparatireoidismo hereditário. Nas décadas precedentes, o hipoparatireoidismo adquirido secundário a uma cirurgia no pescoço era mais comum que o hipoparatireoidismo hereditário, porém a frequência da falência das paratireoides induzida cirurgicamente diminuiu como resultado das técnicas cirúrgicas aprimoradas que preservam as glândulas paratireoides e o aumento da utilização da terapia não cirúrgica para o hipertireoidismo. O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP), um exemplo muito mais da ação ineficiente do PTH que de uma falência da produção por parte das paratireoides, pode compartilhar várias características com o hipoparatireoidismo, como calcificação extraóssea e manifestações extrapiramidais, como movimentos coreoatetóticos e distonia.

O papiledema e a pressão intracraniana elevada podem ocorrer no hipoparatireoidismo tanto hereditário quanto adquirido, o mesmo ocorrendo com as alterações crônicas nas unhas dos dedos e nos pelos, assim como nas cataratas lenticulares, sendo estas últimas em geral reversíveis com o tratamento da hipocalcemia. Certas manifestações cutâneas, incluindo alopecia e candidíase, são características do hipoparatireoidismo hereditário associado à insuficiência poliglandular autoimune **(Cap. 408)**.

A hipocalcemia associada à hipomagnesemia está associada tanto à liberação deficiente do PTH quanto a uma responsividade comprometida ao hormônio. Os pacientes com hipocalcemia secundária à hipomagnesemia possuem níveis ausentes ou baixos de PTH circulante, o que é indicativo de liberação reduzida do hormônio, não obstante um estímulo fisiológico máximo por parte da hipocalcemia. Os níveis plasmáticos de PTH normalizam-se com a correção da hipomagnesemia. Assim, o hipoparatireoidismo com baixos níveis de PTH no sangue pode ser decorrente de falência glandular hereditária, falência glandular adquirida ou disfunção glandular aguda, porém reversível (hipomagnesemia).

Anormalidades genéticas e hipoparatireoidismo hereditário O hipoparatireoidismo hereditário pode ocorrer como entidade isolada sem outras manifestações endócrinas ou dermatológicas. Em geral, ocorre em associação a outras anormalidades, como desenvolvimento defeituoso do timo ou falência de outros órgãos endócrinos, como as suprarrenais, a tireoide ou o ovário **(Cap. 408)**. O hipoparatireoidismo hereditário manifesta-se, com frequência, ao longo da primeira década de vida, mas pode aparecer em épocas subsequentes.

Os defeitos genéticos associados ao hipoparatireoidismo servem para ilustrar a complexidade do desenvolvimento dos órgãos, a biossíntese e a secreção hormonais, assim como os padrões teciduais específicos da função endócrina efetora **(Fig. 424.5)**. Com frequência, o hipoparatireoidismo é isolado, significando um distúrbio funcional altamente específico. Quando o hipoparatireoidismo está associado a outros defeitos de desenvolvimento ou orgânicos, o tratamento da hipocalcemia ainda pode ser eficaz.

Uma forma rara de hipoparatireoidismo associado ao desenvolvimento defeituoso tanto do timo quanto das paratireoides recebe a designação de *síndrome de DiGeorge* ou *síndrome velocardiofacial.* Estão presentes defeitos congênitos cardiovasculares, faciais e outros defeitos de desenvolvimento, e os pacientes podem morrer no início da infância com infecções graves, hipocalcemia e crises convulsivas, ou complicações cardiovasculares. Os pacientes podem sobreviver até a vida adulta, e ocorrem, então, formas mais leves e incompletas. A maioria dos casos é esporádica, porém já foi descrita uma forma autossômica dominante envolvendo microdeleções do cromossomo 22q11.2. Deleções menores no cromossomo 22 são observadas nas formas incompletas da síndrome de DiGeorge, com aparecimento na infância ou adolescência, que se manifestam principalmente por falência das glândulas paratireoides. O defeito no cromossomo 22 é denominado agora *DSG1*; mais recentemente, foi reconhecido também um defeito no cromossomo 10p – atualmente denominado *DSG2.* Os fenótipos parecem semelhantes. Os estudos sobre o defeito do cromossomo 22 evidenciaram um fator de transcrição TBX1. As deleções do gene murino ortólogo mostram um fenótipo semelhante ao da síndrome humana.

Outro defeito de desenvolvimento autossômico dominante, caracterizado por hipoparatireoidismo, surdez e displasia renal (HDR, de *hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia*), foi estudado ao nível genético. As anormalidades citogenéticas em algumas das famílias apontam para defeitos de translocação no cromossomo 10, como na síndrome de DiGeorge. Entretanto, a falta de imunodeficiência e de defeitos cardíacos diferenciam as duas síndromes. Modelos murinos, assim como a análise delecional em alguns pacientes com HDR, apontaram para o fator de transcrição GATA3, importante no desenvolvimento embrionário e que se expressa no rim em desenvolvimento, nas estruturas auriculares e nas paratireoides.

Foi reconhecido outro par de distúrbios de desenvolvimento acoplados que envolvem as paratireoides. A *síndrome de Kenney-Caffey tipo 1* caracteriza-se por hipoparatireoidismo, baixa estatura, osteosclerose e ossos corticais espessos. Um defeito observado em pacientes do Oriente Médio, em particular na Arábia Saudita, denominado *síndrome de Sanjad-Sakati*, também exibe falha no crescimento e outras características dismórficas. Essa síndrome, claramente autossômica recessiva, liga-se a um gene no cromossomo 1q42-q43. Ambas as síndromes envolvem aparentemente uma proteína chaperona, denominada *TBCE,* relevante para a função da tubulina. Recentemente, foi definido um defeito em FAM111A como causa da *síndrome de Kenney-Caffey tipo 2*.

O hipoparatireoidismo pode ocorrer em associação com uma complexa síndrome autoimune hereditária que envolve a falha das suprarrenais, dos ovários, do sistema imune e das paratireoides em associação com candidíase mucocutânea recorrente, alopecia, vitiligo e anemia perniciosa **(Cap. 408)**. Já foi identificado o gene responsável no cromossomo 21q22.3. O produto proteico, semelhante a um fator de transcrição, foi denominado *regulador autoimune* (AIRE, de *autoimmune regulator*). Ocorre uma mutação em um códon de interrupção em muitas famílias finlandesas com esse distúrbio, comumente designado como *deficiência poliglandular autoimune tipo 1*, enquanto outra mutação AIRE (Y85C) em geral é observada em judeus do Iraque e descendentes iranianos.

O hipoparatireoidismo é observado em dois distúrbios associados à disfunção mitocondrial e à miopatia, um denominado *síndrome de Kearns-Sayre* (SKS), com oftalmoplegia e retinopatia pigmentar, e o outro denominado *síndrome MELAS,* com encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao acidente vascular encefálico (de *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*). Já foram identificadas mutações ou deleções em genes mitocondriais.

Várias formas de hipoparatireoidismo, raras em frequência, são observadas como defeitos isolados; os mecanismos genéticos são variados. A herança inclui caráter autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X. Foram reconhecidos três defeitos autossômicos distintos envolvendo o gene das paratireoides: um é dominante, enquanto os outros dois são recessivos. A forma dominante possui mutação pontual na sequência de sinais, região extremamente importante envolvida no transporte intracelular do precursor hormonal. Uma mutação de Arg para Cys interfere no processamento do precursor, e acredita-se que possa desencadear uma resposta celular apoptótica, atuando, assim, como dominante negativa. As outras duas formas são recessivas. Uma mutação pontual bloqueia também a clivagem do precursor do PTH, porém requer ambos os alelos para causar o hipoparatireoidismo. A terceira envolve uma única mudança nas bases de nucleotídeos que resulta em defeito com junção dos éxons; o éxon perdido contém o promotor – consequentemente, o gene é silenciado. Uma forma recessiva ligada ao X de hipoparatireoidismo foi descrita em homens, e o defeito foi localizado no cromossomo Xq26-q27, envolvendo talvez o gene *SOX3*.

São detectadas anormalidades no CaSR em três distúrbios hipocalcêmicos distintos. Todos são raros, porém mais de 10 mutações diferentes com ganho de função foram encontradas em uma forma de hipocalcemia denominada *hipercalciúria hipocalcêmica autossômica dominante (HHAD)*. O receptor percebe o nível de cálcio no ambiente como excessivo e suprime a secreção de PTH, resultando em hipocalcemia. A hipocalcemia é agravada pela atividade constitutiva do receptor no túbulo renal, causando excreção de quantidades inapropriadas de cálcio. O reconhecimento da síndrome é importante, pois os esforços para tratar a hipocalcemia com análogos da vitamina D e maior ingestão de cálcio oral exacerbam a excreção urinária de cálcio já excessiva (vários gramas ou mais por 24 horas), dando origem a dano renal irreversível em virtude dos cálculos e das calcificações ectópicas.

Outras causas de hipoparatireoidismo isolado incluem mutações inativadoras homozigóticas do fator de transcrição específico das paratireoides, GCM2, que levam a uma forma autossômica recessiva da doença, ou mutações pontuais heterozigóticas do GCM2, que possuem um efeito negativo dominante sobre a proteína de tipo selvagem, levando, assim, a uma forma autossômica dominante de hipoparatireoidismo. Além disso, foram identificadas mutações heterozigotas em G11, uma das duas proteínas de sinalização distais ao CaSR, como causa de hipoparatireoidismo autossômico dominante.

A *síndrome de Bartter* é um grupo de distúrbios associados a distúrbios no equilíbrio eletrolítico e acidobásico, às vezes com nefrocalcinose e outras características. Estão envolvidos vários tipos de canais iônicos ou de transportadores. Curiosamente, a *síndrome de Bartter tipo V* exibe os distúrbios eletrolíticos e do pH observadas em outras síndromes, mas parece decorrente de ganho de função no CaSR. O defeito pode ser mais grave que na HHAD e explica as características adicionais observadas além da hipocalcemia e da hipercalciúria.

Como acontece com os distúrbios autoimunes que bloqueiam o CaSR (abordados anteriormente em condições hipercalcêmicas), existem autoanticorpos que pelo menos transitoriamente ativam o CaSR, resultando em secreção suprimida de PTH e hipocalcemia. A intensidade desse distúrbio pode aumentar e diminuir.

Hipoparatireoidismo adquirido O *hipoparatireoidismo crônico adquirido* costuma representar o resultado da remoção cirúrgica inadvertida de todas as glândulas paratireoides; em alguns casos, nem todo o tecido é removido, porém a parte restante sofre um comprometimento do suprimento vascular secundário às alterações fibróticas no pescoço que ocorrem após a cirurgia. No passado, a causa mais frequente de hipoparatireoidismo adquirido era a cirurgia para o hipertireoidismo. Atualmente, o hipoparatireoidismo em geral ocorre após cirurgia para o hiperparatireoidismo quando o cirurgião, ao se deparar com o dilema de remover uma quantidade demasiado pequena de tecido e, portanto, de não curar o hiperparatireoidismo, acaba removendo uma quantidade excessiva. A função paratireoidiana pode não estar totalmente ausente em todos os pacientes com hipoparatireoidismo pós-operatório.

As causas raras do hipoparatireoidismo crônico adquirido consistem em dano actínico subsequente à terapia com iodo radioativo do hipertireoidismo e dano glandular observado nos pacientes com hemocromatose ou hemossiderose após repetidas transfusões de sangue. A infecção pode acometer uma ou mais das paratireoides, porém não costuma causar hipoparatireoidismo, pois raramente são afetadas as quatro glândulas.

O *hipoparatireoidismo transitório* é frequente após uma cirurgia para o hiperparatireoidismo. Depois de um período variável de hipoparatireoidismo, a função normal das paratireoides pode retornar graças à hiperplasia ou à recuperação do tecido restante. Ocasionalmente, a recuperação ocorre meses após a cirurgia.

TRATAMENTO

HIPOPARATIREOIDISMO ADQUIRIDO E HEREDITÁRIO

O tratamento envolve a reposição com vitamina D ou 1,25(OH)$_2$D, combinada com uma alta ingestão oral de cálcio. Na maioria dos pacientes, os níveis de cálcio e fosfato no sangue são controlados satisfatoriamente, porém alguns pacientes mostram resistência e certa fragilidade, com tendência a alternâncias entre hipocalcemia e hipercalcemia. Para muitos pacientes, a vitamina D, nas doses de 40.000 a 120.000 U/dia (1-3 mg/dia), combinada com ≥ 1 g de cálcio elementar, é satisfatória. A enorme variedade posológica reflete a variação observada de um paciente para outro, o que torna necessário um controle preciso em cada paciente. Em comparação com as necessidades diárias típicas em pacientes euparatireoidianos de 200 U/dia (ou, em pacientes mais velhos, de até 800 U/dia), a alta dose de vitamina D (até 100 vezes mais alta) reflete a conversão reduzida de vitamina D em 1,25(OH)$_2$D. Atualmente, muitos médicos utilizam 0,5 a 1 µg de calcitriol no tratamento desses pacientes, em especial quando seu controle é difícil. Por causa de seu armazenamento na gordura, quando a vitamina D é suspensa, precisam transcorrer algumas semanas para se observar o desaparecimento dos efeitos biológicos, em comparação com uns poucos dias para o calcitriol, que possui rápida renovação.

Cálcio e vitamina D orais restauram o equilíbrio global do cálcio-fosfato, porém não revertem a reabsorção urinária reduzida de cálcio típica do hipoparatireoidismo. Por conseguinte, é preciso tomar cuidado para evitar a excreção urinária excessiva de cálcio após terapia de reposição com vitamina D e cálcio; caso contrário, pode haver desenvolvimento de nefrocalcinose e formação de cálculos renais, e observa-se um aumento no risco de DRC. Os diuréticos tiazídicos reduzem o cálcio na urina em até 100 mg/dia nos pacientes hipoparatireoidianos que estão recebendo vitamina D, desde que sejam mantidos em uma dieta pobre em sódio. O uso de tiazidícos parece benéfico por diminuir a hipercalciúria e facilitar o controle diário desses pacientes.

Na atualidade, existem ensaios clínicos do PTH administrado por via parenteral (PTH[1-34] ou PTH[1-84]) em pacientes com hipoparatireoidismo, proporcionando maior facilidade de manutenção dos níveis séricos de cálcio e redução da excreção urinária de cálcio (desejável para proteger o indivíduo contra qualquer lesão renal). Todavia, a terapia com PTH para o tratamento do hipoparatireoidismo ainda não foi aprovada.

Hipomagnesemia A hipomagnesemia grave (< 0,4 mmol/L; < 0,8 mEq/L) está associada à hipocalcemia **(Cap. 423)**. A restauração do déficit corporal total de magnésio induz uma rápida reversão da hipocalcemia. Existem pelo menos duas causas da hipocalcemia – secreção comprometida do PTH e responsividade reduzida ao PTH. **Para uma discussão mais detalhada das causas e do tratamento da**

hipomagnesemia, ver Capítulo 423.

Os efeitos do magnésio sobre a secreção de PTH são semelhantes aos do cálcio; a hipermagnesemia suprime e a hipomagnesemia estimula a secreção de PTH. Contudo, normalmente os efeitos do magnésio sobre a secreção de PTH têm pouco significado, pois os efeitos do cálcio predominam. É necessária maior mudança no magnésio que no cálcio para poder influenciar a secreção de hormônio. Não obstante, poderia esperar-se que a hipomagnesemia viesse a aumentar a secreção de hormônio. Por isso, é surpreendente constatar que a hipomagnesemia grave está associada a uma menor secreção de PTH. A explicação para esse paradoxo é que a hipomagnesemia crônica grave acarreta deficiência de magnésio intracelular, o que interfere na secreção e nas respostas periféricas ao PTH. O mecanismo das anormalidades celulares causadas pela hipomagnesemia é desconhecido, mas foram propostos efeitos sobre a adenilato-ciclase (da qual o magnésio é um cofator).

Os níveis de PTH não são identificáveis ou se mostram inapropriadamente baixos na hipomagnesemia grave não obstante o estímulo da hipocalcemia acentuada, e a repleção aguda do magnésio induz um rápido aumento no nível de PTH. Com frequência, os níveis séricos de fosfato não estão elevados, diferentemente da situação observada no hipoparatireoidismo adquirido ou idiopático, provavelmente porque a deficiência de fosfato é, com frequência, observada na hipomagnesemia (**Cap. 393**).

A menor responsividade periférica ao PTH ocorre também em alguns pacientes, conforme documentado por resposta subnormal no fósforo urinário e na excreção urinária de AMPc após a administração de PTH exógeno aos pacientes hipocalcêmicos e hipomagnesêmicos. Tanto a menor secreção de PTH quanto a falta de resposta renal ao PTH administrado podem ocorrer no mesmo paciente. Quando é realizada a repleção aguda do magnésio, a restauração dos níveis de PTH para valores normais ou supranormais pode preceder a restauração do cálcio sérico normal em vários dias.

TRATAMENTO HIPOMAGNESEMIA

A repleção de magnésio cura a condição. A repleção deve ser feita por via parenteral. Merece muita atenção a restauração do déficit intracelular, que pode ser considerável. Após a administração por via intravenosa de magnésio, seus níveis séricos podem retornar transitoriamente até a faixa normal – porém, e a menos que a terapia de reposição seja adequada, o magnésio sérico acabará caindo novamente. Se a hipomagnesemia for causada por perda renal de magnésio, pode ser necessária a administração prolongada de magnésio para evitar a recidiva (**Cap. 423**).

PARATORMÔNIO INEFETIVO

O PTH não é ativo o suficiente para evitar totalmente a hipocalcemia (apesar de reter uma atividade fosfatúrica, por exemplo). Esse problema ocorre quando o complexo PTH1R-proteína de sinalização está defeituoso (como nas diferentes formas de pseudo-hipoparatireoidismo [PHP], discutidas adiante); quando a ação do PTH para promover a absorção de cálcio da dieta por meio da síntese de 1,25(OH)$_2$D não é suficiente, devido à deficiência de vitamina D ou devido à sua ineficácia (defeitos no receptor ou na síntese de vitamina D), ou na DRC, em que a ação do PTH na elevação do cálcio está comprometida.

Em geral, a hipofosfatemia é mais grave do que a hipocalcemia nos estados de deficiência de vitamina D devido à secreção aumentada de PTH, que, embora seja parcialmente efetiva na elevação do cálcio do sangue, é prontamente capaz de promover a excreção urinária de fosfato.

Por outro lado, o PHP apresenta uma fisiopatologia diferente daquela dos outros distúrbios de ação inefetiva do PTH. O PHP é semelhante ao hipoparatireoidismo (no qual a síntese do PTH é deficiente) e manifesta-se por hipocalcemia e hiperfosfatemia, apesar de os níveis de PTH estarem elevados. A causa do distúrbio consiste em ativação dependente de PTH defeituosa do complexo de proteínas G estimuladoras ou do efetor distal, a proteína-quinase A (PKA), resultando na incapacidade do PTH de aumentar o AMPc intracelular ou de responder a níveis elevados de AMPc (ver adiante).

Doença renal crônica Os progressos no tratamento clínico da DRC permitem atualmente que muitos pacientes sobrevivam por várias décadas; como consequência, há também tempo suficiente para o desenvolvimento das manifestações da osteodistrofia renal, as quais precisam ser controladas para evitar qualquer morbidade adicional. Na atualidade, acredita-se que o comprometimento na produção de 1,25(OH)$_2$D seja o principal fator que causa deficiência de cálcio, hiperparatireoidismo secundário e doença óssea; em geral, a hiperfosfatemia só ocorre nos estágios mais avançados da doença. Os baixos níveis de 1,25(OH)$_2$D, devido à produção aumentada de FGF23 no osso, são de importância crítica no desenvolvimento da hipocalcemia. O estado urêmico também causa redução da absorção intestinal por mecanismos diferentes dos defeitos no metabolismo da vitamina D. Todavia, o tratamento com quantidades suprafisiológicas da vitamina D ou de calcitriol pode corrigir a absorção de cálcio comprometida. Como são observados níveis elevados de FGF23 até mesmo nos estágios iniciais da DRC, e foi relatada sua correlação com uma taxa aumentada de mortalidade e hipertrofia ventricular esquerda, existe um interesse atual por abordagens visando reduzir a absorção intestinal de fosfato no início da evolução da doença renal e diminuir, assim, os níveis de FGF23. Todavia, existe uma preocupação quanto à possibilidade de a suplementação de vitamina D aumentar os níveis circulantes de FGF23 em pacientes com DRC. Embora os análogos da vitamina D melhorem a sobrevida nessa população de pacientes, é notável que com frequência ocorram elevações pronunciadas do FGF23.

A hiperfosfatemia na DRC diminui os níveis sanguíneos de cálcio por vários mecanismos, incluindo depósito extraósseo de cálcio e fosfato, comprometimento da ação de reabsorção óssea do PTH e redução da produção de 1,25$(OH)_2D$ pelo tecido renal remanescente.

TRATAMENTO DOENÇA RENAL CRÔNICA

A terapia para a DRC (**Cap. 335**) envolve o controle apropriado dos pacientes antes da diálise e o ajuste dos esquemas uma vez iniciada a diálise. Deve-se dispensar a devida atenção para a restrição de fosfato na dieta; evitar os antiácidos ligadores de fosfato que contêm alumínio para prevenir o problema da intoxicação pelo alumínio; proporcionar uma ingestão oral adequada de cálcio, em geral 1 a 2 g/dia, e fornecer uma suplementação com 0,25 a 1 μg/dia de calcitriol ou outras formas ativadas de vitamina D. Cada paciente precisa ser monitorado rigorosamente. A terapia tem como meta restaurar o equilíbrio normal do cálcio a fim de prevenir a osteomalacia e o hiperparatireoidismo secundário grave (em geral recomenda-se manter os níveis de PTH entre 100 e 300 pg/mL) e, diante da evidência de alterações genéticas e crescimento monoclonal excessivo das paratireoides nos pacientes com DRC, prevenir que a forma secundária se transforme em hiperparatireoidismo autônomo. A redução da hiperfosfatemia e a restauração da absorção intestinal normal do cálcio pelo calcitriol podem melhorar os níveis sanguíneos de cálcio e reduzir as manifestações do hiperparatireoidismo secundário. Levando em conta que a doença óssea adinâmica pode ocorrer em associação com baixos níveis de PTH, é importante evitar a supressão excessiva das paratireoides ao mesmo tempo em que são reconhecidos os efeitos benéficos do controle do hiperparatireoidismo secundário. Esses pacientes devem ser atentamente monitorados com ensaios do PTH que detectam apenas o PTH(1-84) de comprimento pleno para certificar-se de que estão sendo dosados os fragmentos de PTH biologicamente ativos, e não os fragmentos inibitórios inativos. O uso de agentes de ligação do fosfato, como o sevelâmer, só é aprovado na doença renal em estágio terminal, porém pode ser necessário iniciar esse tratamento muito mais cedo durante a evolução da doença renal, a fim de evitar o aumento do FGF23 e seus efeitos "*off-target*".

Deficiência de vitamina D decorrente da dieta e/ou da luz solar inadequadas A deficiência de vitamina D provocada por ingestão insuficiente de produtos lácteos enriquecidos com vitamina D, ausência de suplementação dessa vitamina e exposição reduzida à luz solar nos idosos, em particular durante o inverno nas latitudes setentrionais, é mais comum nos EUA do que antes se reconhecia. As biópsias de osso em pacientes idosos com fratura de quadril (o que documenta a osteomalacia), bem como os níveis anormais de metabólitos da vitamina D, PTH, cálcio e fosfato, indicam que a deficiência de vitamina D pode ocorrer em até 25% dos pacientes idosos, em particular nas latitudes setentrionais nos EUA. As concentrações de 25(OH)D são baixas ou baixo-normais nesses pacientes. A análise histomorfométrica quantitativa de amostras de biópsia óssea desses indivíduos revela suturas osteoides alargadas compatíveis com osteomalacia **(Cap. 423)**. A hipersecreção de PTH compensa a tendência à queda do cálcio no sangue, porém também aumenta a excreção renal de fosfato e, portanto, causa osteomalacia.

O tratamento envolve a reposição adequada com vitamina D e cálcio até que as deficiências tenham sido corrigidas. A hipocalcemia grave raramente ocorre na deficiência de vitamina D moderadamente grave dos idosos, porém a deficiência de vitamina D deve ser aventada no diagnóstico diferencial de hipocalcemia leve.

Hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo secundário, hipofosfatemia acentuada e uma grande variedade de deficiências nutricionais ocorrem com as doenças gastrintestinais. A disfunção hepatocelular pode acarretar redução nos níveis de 25(OH)D, como ocorre na cirrose hepática portal ou na biliar, e a má absorção de vitamina D e de seus metabólitos, incluindo 1,25$(OH)_2$D, pode ocorrer em várias doenças intestinais, hereditárias ou adquiridas. A própria hipocalcemia pode resultar em esteatorreia, devido à produção deficiente de enzimas pancreáticas e sais biliares. Dependendo do distúrbio, a vitamina D ou seus metabólitos podem ser administrados por via parenteral, garantindo níveis sanguíneos adequados de metabólitos ativos.

Metabolismo defeituoso da vitamina D • ***TERAPIA ANTICONVULSIVANTE*** A terapia anticonvulsivante com qualquer um de vários agentes induz uma deficiência adquirida de vitamina D por aumentar a conversão da vitamina D em compostos inativos e/ou por causar resistência à sua ação. Quanto mais precária for a ingestão de vitamina D na dieta, maior será a probabilidade de a terapia anticonvulsivante resultar em metabolismo mineral e ósseo anormal.

RAQUITISMO DEPENDENTE DE VITAMINA D TIPO I O raquitismo dependente de vitamina D tipo I, anteriormente denominado *pseudorraquitismo resistente à vitamina D*, difere do raquitismo verdadeiro resistente à vitamina D (raquitismo dependente de vitamina D tipo II, ver adiante), visto que em geral é menos grave, e as anormalidades bioquímicas e radiográficas podem ser revertidas com doses apropriadas do metabólito ativo da vitamina, a 1,25$(OH)_2$D. O calcitriol em quantidades fisiológicas cura a doença **(Cap. 423)**. Esse achado é compatível com a fisiopatologia do distúrbio, que é autossômico recessivo, e sabe-se agora que é causado por mutações no gene que codifica a 25(OH)D-1α-hidroxilase. Ambos os alelos são inativados em todos os pacientes, e os heterozigotos compostos, que contêm mutações distintas, são comuns.

As características clínicas consistem em hipocalcemia, na maioria das vezes com tetania ou convulsões, hipofosfatemia, hiperparatireoidismo secundário e osteomalacia, com frequência associada a deformidades esqueléticas e aumento dos níveis de fosfatase alcalina. O tratamento consiste em reposição de doses fisiológicas de $1,25(OH)_2D$ **(Cap. 423)**.

RAQUITISMO DEPENDENTE DE VITAMINA D TIPO II O raquitismo dependente de vitamina D tipo II resulta da resistência do órgão-alvo ao metabólito ativo $1,25(OH)_2D$. As manifestações clínicas assemelham-se às da doença tipo I e incluem hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatireoidismo secundário e raquitismo, bem como alopecia parcial ou total. Os níveis plasmáticos de $1,25(OH)_2D$ estão elevados de acordo com a refratariedade dos órgãos-alvo. Esse distúrbio é causado por mutações no gene que codifica o receptor da vitamina D; o tratamento é difícil e exige infusões de cálcio regulares e em geral noturnas, que melhoram acentuadamente o crescimento, mas que não restauram o crescimento dos cabelos **(Cap. 423)**.

Pseudo-hipoparatireoidismo O PHP refere-se a um grupo de distúrbios hereditários distintos. Os pacientes com PHP tipo Ia (PHP-Ia) caracterizam-se por sinais e sintomas de hipocalcemia em associação a defeitos esqueléticos e de desenvolvimento distintos. A hipocalcemia é devida a uma resposta deficiente ao PTH, que provavelmente se restringe aos túbulos renais proximais. A hiperplasia das paratireoides, que representa uma resposta à hipocalcemia resistente a hormônio, causa elevação dos níveis de PTH. Estudos tanto clínicos quanto básicos esclareceram alguns aspectos desses distúrbios, incluindo o espectro clínico variável, a fisiopatologia, os defeitos genéticos e seu modo de herança.

Uma classificação funcional das várias formas de PHP é apresentada no **Quadro 424.6**. O esquema de classificação baseia-se nos sinais de ação ineficaz do PTH (baixo nível de cálcio e nível elevado de fosfato), na resposta baixa ou normal do AMPc urinário ao PTH exógeno, na presença ou ausência da *osteodistrofia hereditária de Albright* (OHA) e em ensaios para dosar a concentração da subunidade $G_s\alpha$ da enzima adenilato-ciclase. Com a utilização desses critérios, identificam-se quatro tipos: PHP tipos Ia e Ib; pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP) e PHP-II.

QUADRO 424.6 **CLASSIFICAÇÃO DO PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (PHP) E DO PSEUDOPSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (PPHP)**

Tipo	Hipocalcemia, hiperfosfatemia	Resposta do AMPc urinário ao PTH	PTH sérico	Deficiência da subunidade $G_s\alpha$	OHA	Resistência a outros hormônios, além do PTH
PHP-Ia	Sim	↓	↑	Sim	Sim	Sim
PPHP	Não	Normal	Normal	Sim	Sim	Não
PHP-Ib	Sim	↓	↑	Não	Não	Sim (em alguns pacientes)
PHP-II	Sim	Normal	↑	Não	Não	Não
Acrodisostose com resistência hormonal	Sim	Normal (porém resposta fosfatúrica ↓)	↑	Não	Sim	Sim

Abreviações: ↓, reduzida; ↑, aumentada; OHA, osteodistrofia hereditária de Albright; PTH, paratormônio.

PHP-IA E PHP-IB Os indivíduos com PHP-I, o mais comum dos distúrbios, apresentam uma resposta do AMPc urinário deficiente à administração de PTH exógeno. Os pacientes com PHP-I são divididos em tipo Ia e tipo Ib. Os pacientes com PHP-Ia exibem evidências de OHA e quantidades reduzidas de proteína/atividade de $G_s\alpha$, conforme determinado em tecidos facilmente acessíveis, como eritrócitos, linfócitos e fibroblastos. Os pacientes com PHP-Ib em geral carecem de evidências de OHA e apresentam uma atividade de $G_s\alpha$ normal. O PHP-Ic, algumas vezes listado como uma terceira forma de PHP-I, representa, na realidade, uma variante do PHP-Ia, embora a $G_s\alpha$ mutante exiba atividade normal em certos ensaios *in vitro*.

A maioria dos pacientes que apresentam PHP-Ia revela a presença de elementos característicos de OHA, que consistem em baixa estatura, face arredondada, obesidade, anomalias esqueléticas (braquidactilia), comprometimento intelectual e/ou calcificações heterotópicas. Os pacientes possuem níveis de cálcio baixos e de fosfato altos, como acontece com o hipoparatireoidismo verdadeiro. No entanto, os níveis de PTH mostram-se elevados, refletindo resistência à ação do hormônio.

Depósitos amorfos de cálcio e fosfato são encontrados nos núcleos da base em cerca de 50% dos pacientes. Os defeitos nos ossos metacarpais e metatarsais às vezes são acompanhados também por falanges curtas, o que reflete possivelmente o fechamento prematuro das epífises. Os achados típicos são o quarto e o quinto metacarpos, bem como os metatarsos, curtos. Em geral, os defeitos são bilaterais. As exostoses e o rádio curvo são frequentes.

Herança e defeitos genéticos Já foram identificados múltiplos defeitos no *locus GNAS* em pacientes com PHP-Ia, PHP-Ib e PPHP. Esse gene, que está localizado no cromossomo 20q13.3, codifica a subunidade α da proteína G estimuladora ($G_s\alpha$), entre outros produtos (ver adiante). As mutações incluem anormalidades nas junções de união associadas à produção deficiente de mRNA, mutações pontuais, inserções e/ou deleções, que resultam, todas elas, em uma proteína com função defeituosa, com consequente redução de 50% na atividade da $G_s\alpha$ nos eritrócitos e em outras células.

As análises detalhadas da transmissão da doença em famílias afetadas esclareceram muitos aspectos de PHP-Ia, PPHP e PHP-Ib **(Fig. 424.7)**. As duas primeiras entidades, com frequência identificadas em múltiplas gerações, apresentam um padrão de herança compatível com impressão (*imprinting*) genética. O fenômeno da impressão genética, que envolve a metilação de *loci* genéticos, independente de qualquer mutação, compromete a transcrição do alelo materno ou paterno **(Cap. 82)**. O transcrito $G_s\alpha$ é expresso de modo bialélico na maioria dos tecidos; a expressão do alelo paterno é silenciada por mecanismos ainda desconhecidos em alguns tecidos, incluindo os túbulos renais proximais e a tireoide; por conseguinte, a herança de um alelo paterno defeituoso não tem qualquer implicação no que concerne à função hormonal. Dessa maneira, as mulheres com PHP-Ia ou PPHP terão filhos com PHP-Ia, se essas crianças herdarem o alelo com a mutação *GNAS*; em contrapartida, se o alelo mutante for herdado de um homem afetado por um dos distúrbios, a prole irá exibir PPHP. De acordo com esses dados em seres humanos, estudos de ablação de genes em camundongos mostraram que a herança do alelo $G_s\alpha$ mutante da fêmea produz uma proteína $G_s\alpha$ muito reduzida no córtex renal, na hipocalcemia e na resistência ao PTH. A prole que herdava o alelo mutante do macho não mostrava qualquer evidência de resistência ao PTH nem de hipocalcemia.

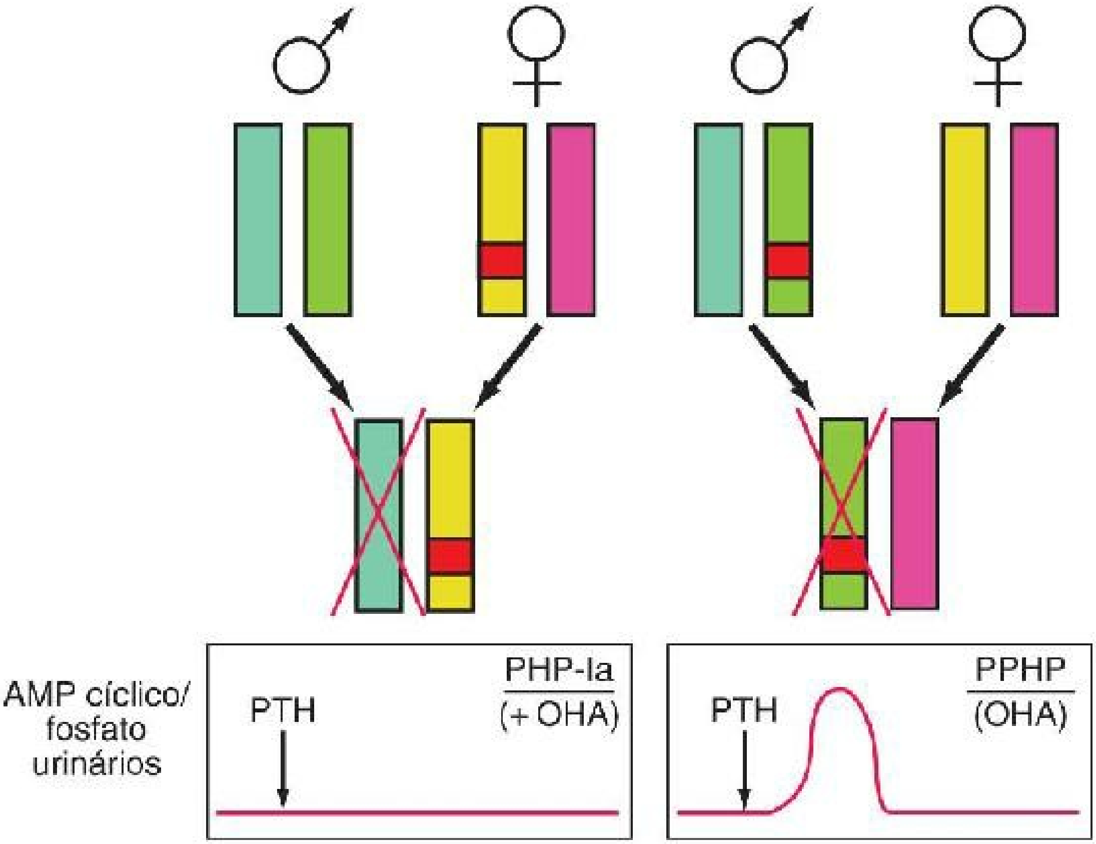

FIGURA 424.7 Impressão paterna da resistência renal ao paratormônio (PTH). Observa-se uma excreção urinária reduzida de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico e fosfato em pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo tipo Ia (PHP-Ia). No córtex renal, há um silenciamento seletivo da expressão paterna de $G_s\alpha$. A doença manifesta-se apenas nos pacientes que herdam o gene defeituoso de portadora feminina obrigatória (*à esquerda*). Se o defeito genético for herdado de um portador masculino obrigatório do gene, não haverá anormalidade bioquímica; a administração de PTH acarreta um aumento apropriado na concentração urinária de AMP cíclico e fosfato (pseudo-PHP [PPHP]; *à direita*). Ambos os padrões de herança levam à osteodistrofia hereditária de Albright (OHA), talvez devido à insuficiência de haplótipo – isto é, ambas as cópias de $G_s\alpha$ precisam estar ativas para o desenvolvimento normal dos ossos.

A impressão (*imprinting*) é seletiva para cada tecido. A expressão paterna de $G_s\alpha$ não é silenciada na maioria dos tecidos. Assim, parece provável que o fenótipo OHA reconhecido na PPHP, assim como na PHP-Ia, reflita uma insuficiência haplo de $G_s\alpha$ durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal.

Os complexos mecanismos que controlam o gene *GNAS* contribuem para os desafios enfrentados para desvendar a patogênese desses distúrbios, em especial a do PHP-Ib. Pesquisas intensivas de famílias nas quais múltiplos membros são afetados pelo PHP-

Ib, bem como estudos da regulação complexa do *locus* do gene *GNAS*, mostram atualmente que o PHP-Ib é causado por microdeleções dentro do *locus GNAS* ou proximalmente, as quais estão associadas a uma perda da metilação do DNA em um ou vários *loci* do alelo materno **(Quadro 424.6)**. Essas anormalidades na metilação silenciam a expressão do gene. Isso leva à resistência ao PTH nos túbulos renais proximais – onde a $G_s\alpha$ parece ser expressa exclusivamente a partir do alelo materno.

O PHP-Ib, que carece do fenótipo OHA na maioria dos casos, compartilha com o PHP-Ia a hipocalcemia e a hiperfosfatemia causadas pela resistência ao PTH e, portanto, a resposta urinária atenuada do AMP cíclico ao PTH administrado, um teste padronizado para determinar a presença ou a ausência de resistência hormonal **(Quadro 424.6)**. Além disso, essas anormalidades endócrinas só se tornam evidentes se a mutação causadora da doença for herdada da mãe. A responsividade do osso pode ser excessiva em vez de atenuada em pacientes com PHP-Ib (e PHP-Ia), com base em relatos de casos que enfatizaram um padrão semelhante ao da osteíte fibrosa em vários pacientes com PHP-Ib.

O *PHP-II* refere-se aos pacientes com hipocalcemia e hiperfosfatemia, que apresentam uma resposta urinária normal do AMPc, porém com resposta fosfatúrica comprometida ao PTH. Em uma variante de PHP-II, designada como acrodisostose com resistência hormonal (ADOHR), os pacientes apresentam um defeito na subunidade reguladora da PKA (PRKAR1A) que medeia a resposta ao PTH distalmente à produção de AMPc. A acrodisostose sem resistência hormonal é causada por mutações na fosfodiesterase 4 (ADOP4) AMPc-seletiva. Ainda não foi definido por que a resistência ao PTH em alguns pacientes, designada como PHP-II sem anormalidades ósseas, desaparece mediante tratamento com suplementos de vitamina D.

O diagnóstico de tais estados com resistência hormonal em geral pode ser feito sem dificuldade quando existe história familiar positiva para características de OHA em associação aos sinais e sintomas de hipocalcemia. Em ambas as categorias – PHP-Ia e PHP-Ib –, os níveis séricos de PTH mostram-se elevados, em particular quando os pacientes são hipocalcêmicos. Todavia, os pacientes com PHP-Ib ou PHP-II sem acrodisostose só apresentam hipocalcemia com níveis elevados de PTH, como evidência de resistência ao hormônio. No PHP-Ia e no PHP-Ib, a resposta do AMPc urinário à administração de PTH exógeno é atenuada. O diagnóstico de PHP-II, na ausência de acrodisostose, é mais complexo, e deve-se descartar a possibilidade de deficiência de vitamina D antes de poder considerar esse diagnóstico.

TRATAMENTO PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

O tratamento do PHP assemelha-se ao do hipoparatireoidismo, exceto que as doses de cálcio e de vitamina D em geral são mais baixas. Os pacientes com PHP não apresentam resistência ao PTH nos túbulos distais – por conseguinte, a depuração urinária de cálcio costuma estar reduzida, e esses indivíduos não correm risco de desenvolver nefrocalcinose como os pacientes portadores de hipoparatireoidismo verdadeiro, a não ser que seja feito um tratamento excessivo, por exemplo, após completar o desenvolvimento puberal e a maturação esquelética, quando o tratamento com cálcio e 1,25$(OH)_2$D deve ser reduzido. A variabilidade na resposta exige estabelecer um esquema ideal para cada paciente, com base na manutenção de níveis sanguíneos de cálcio e de uma excreção urinária de cálcio apropriados e na manutenção do nível de PTH dentro da faixa normal ou levemente acima.

PARATORMÔNIO SOBREPUJADO

Ocasionalmente, a perda de cálcio pelo LEC é tão acentuada que o PTH não consegue estabelecer um equilíbrio. Essas situações incluem a pancreatite aguda e hiperfosfatemia aguda grave, na maioria das vezes em associação com insuficiência renal, condições nas quais existe um efluxo rápido de cálcio a partir do LEC. A hipocalcemia grave pode instalar-se rapidamente; o PTH sobe em resposta à hipocalcemia, porém não consegue normalizar o cálcio no sangue.

Hiperfosfatemia aguda grave A hiperfosfatemia grave está associada a uma extensa lesão tecidual ou destruição celular **(Cap. 423)**. A combinação de maior liberação de fosfato pelo músculo e menor capacidade de excretar o fósforo em virtude da insuficiência renal causa hiperfosfatemia moderada a grave, sendo a última responsável pela saída de cálcio do sangue e por hipocalcemia de leve a moderada. A hipocalcemia em geral é abolida com o reparo tecidual e a restauração da função renal quando os valores do fósforo e da creatinina se normalizam. Pode haver mesmo um curto período hipercalcêmico na fase oligúrica da recuperação da função renal. Esta sequência, hipocalcemia grave seguida por hipercalcemia leve, reflete a deposição generalizada de cálcio no músculo e subsequente redistribuição de parte do cálcio para o LEC depois que os níveis de fosfato se normalizam.

Outras causas de hiperfosfatemia incluem hipotermia, insuficiência hepática maciça e neoplasias malignas hematológicas devido à alta renovação celular da neoplasia maligna ou à destruição celular induzida pela quimioterapia.

TRATAMENTO HIPERFOSFATEMIA AGUDA GRAVE

O tratamento tem por objetivo reduzir o fosfato do sangue pela administração de antiácidos ligadores de fosfato ou diálise, que com frequência é necessária para o controle da DRC. A reposição do cálcio poderá ser necessária quando a hipocalcemia for intensa e sintomática, porém a administração de cálcio durante o período hiperfosfatêmico tende a aumentar a deposição extraóssea de cálcio e agravar o dano tecidual. Os níveis de 1,25$(OH)_2$D podem ser baixos durante a fase hiperfosfatêmica e retornar ao normal durante a fase oligúrica da recuperação.

Osteíte fibrosa após paratireoidectomia A hipocalcemia intensa após cirurgia das paratireoides é rara agora que a osteíte fibrosa cística constitui uma manifestação infrequente do hiperparatireoidismo. Porém, quando a osteíte fibrosa cística é grave, podem existir déficits significativos do mineral ósseo. Após a paratireoidectomia, a hipocalcemia poderá persistir por vários dias se a reposição do cálcio for inadequada. O tratamento pode exigir a administração parenteral de cálcio; o acréscimo de calcitriol e a suplementação oral de cálcio são necessários ocasionalmente por semanas a um ou dois meses até que os defeitos ósseos tenham sido corrigidos (o que, evidentemente, comporta benefícios terapêuticos no esqueleto), tornando possível suspender o cálcio parenteral e/ou reduzir sua dose.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPOCALCEMIA

Deve-se tomar cuidado de se certificar se existe de fato hipocalcemia verdadeira; além disso, a hipocalcemia transitória aguda pode ser manifestação de ampla variedade de enfermidades agudas graves, como discutido anteriormente. Porém, a *hipocalcemia crônica* em geral pode ser atribuída a uns poucos distúrbios associados a PTH ausente ou ineficaz. Os critérios clínicos importantes são a duração da doença, os sinais ou sintomas de distúrbios associados e a presença de características que sugerem anormalidade hereditária. A história nutricional pode ser útil para reconhecer uma baixa ingestão de vitamina D e de cálcio nos idosos, e história de ingestão excessiva de álcool pode sugerir deficiência de magnésio.

O hipoparatireoidismo e o PHP são enfermidades que duram a vida inteira, em geral (porém nem sempre) aparecendo por ocasião da adolescência; assim, o início recente de hipocalcemia em um adulto deve-se mais provavelmente a deficiências nutricionais, insuficiência renal ou distúrbios intestinais que resultam em deficiência ou ineficácia da vitamina D. No entanto, uma cirurgia no pescoço, mesmo em passado remoto, pode estar associada ao início tardio do hipoparatireoidismo pós-operatório. Uma história de distúrbio convulsivo aponta para o tópico de medicação anticonvulsivante. Os defeitos de desenvolvimento podem apontar para o diagnóstico de PHP. O raquitismo, bem como uma ampla variedade de síndromes e deformidades neuromusculares, pode indicar uma ação ineficaz da vitamina D, seja em virtude de defeitos no metabolismo dessa vitamina, seja por causa de sua deficiência.

Um padrão de *cálcio baixo com fósforo alto* na ausência de insuficiência renal ou de destruição tecidual maciça significa quase invariavelmente hipoparatireoidismo ou PHP. Um padrão de c*álcio e fósforo baixos* aponta para a ausência ou ineficácia da vitamina D, prejudicando, dessa forma, a ação do PTH sobre o metabolismo do cálcio (porém não a depuração do fosfato). A ineficácia relativa do PTH na homeostase do cálcio na deficiência de vitamina D, a terapia anticonvulsivante, os distúrbios gastrintestinais e os defeitos hereditários no metabolismo da vitamina D resultam em hiperparatireoidismo secundário como mecanismo de compensação. O excesso de PTH, agindo sobre o transporte de fosfato no túbulo renal, é responsável pela perda renal de fosfato e hipofosfatemia.

Podem ocorrer exceções a esses padrões. A maioria das formas de hipomagnesemia é decorrente de uma deficiência nutricional prolongada como a observada em alcoolistas crônicos. Não obstante o fato de que a hipocalcemia se deve principalmente à ausência aguda de PTH, em geral os níveis de fosfato são baixos, em vez de elevados, como acontece no hipoparatireoidismo. A insuficiência renal crônica com frequência está associada à hipocalcemia e à hiperfosfatemia, apesar do hiperparatireoidismo secundário.

O diagnóstico costuma ser estabelecido pela aplicação do imunoensaio para PTH, por testes para os metabólitos da vitamina D e pela determinação da resposta do AMPc urinário ao PTH exógeno. No hipoparatireoidismo hereditário e adquirido, bem como na hipomagnesemia grave, o PTH é indetectável ou está inapropriadamente na faixa normal **(Fig. 424.4)**. Esse achado em um paciente hipocalcêmico fala a favor do hipoparatireoidismo, ao contrário do que ocorre com a ação ineficaz do PTH, caso em que mesmo hipocalcemia leve está associada a níveis elevados desse hormônio. Por conseguinte, a incapacidade de detectar níveis elevados de PTH estabelece o diagnóstico de hipoparatireoidismo; os níveis elevados sugerem a presença de hiperparatireoidismo secundário, conforme observado em muitas das situações nas quais o hormônio é ineficaz devido à presença de anormalidades associadas na ação da vitamina D. Valores baixos ou normais-baixos de 25(OH)D indicam deficiência de vitamina D devido à falta de luz solar, ingestão inadequada de vitamina D ou má absorção intestinal. O reconhecimento de que hipocalcemia leve, raquitismo e hipofosfatemia são causados por terapia anticonvulsivante é feito pela anamnese.

TRATAMENTO ESTADOS HIPOCALCÊMICOS

O tratamento de hipoparatireoidismo, PHP, insuficiência renal crônica e defeitos hereditários no metabolismo da vitamina D envolve o uso de vitamina D ou de seus metabólitos, bem como suplementação com cálcio. A vitamina D propriamente dita constitui a forma de custo mais baixo de reposição da vitamina D e, com frequência, é usada no tratamento do hipoparatireoidismo não complicado e em alguns distúrbios associados a uma ação ineficaz dessa vitamina. Quando a vitamina D é usada profilaticamente, como acontece nos idosos ou indivíduos que estão recebendo terapia anticonvulsivante crônica, há uma margem de segurança mais ampla que com os metabólitos mais potentes. No entanto, a maioria das condições nas quais a vitamina D é administrada cronicamente para hipocalcemia exige quantidades 50 a 100 vezes maiores que a dose de reposição diária, pois a formação de 1,25(OH)$_2$D é deficiente. Nessas situações, a vitamina D não é mais segura que o metabólito ativo, pois pode ocorrer intoxicação durante a terapia com altas doses (por causa do armazenamento na gordura). O calcitriol é mais rápido no início de sua ação e possui também uma meia-vida biológica mais curta.

A vitamina D (pelo menos 1.000 U/dia [2-3 μg/dia] [níveis mais altos são necessários nos indivíduos mais velhos]) ou o calcitriol (0,25-1,0 μg/dia) são necessários para prevenir o raquitismo nos indivíduos normais. Em contrapartida, em geral são necessárias 40.000 a 120.000 U (1-3 mg) de vitamina D_2 ou D_3 no hipoparatireoidismo. A dose de calcitriol não precisa ser modificada no hipoparatireoidismo, pois o defeito reside na hidroxilação pela 25(OH)D-1α-hidroxilase. O calcitriol é usado também nos distúrbios da 25(OH)D-1α-hidroxilase; os defeitos no receptor da vitamina D são muito mais difíceis de tratar.

Os pacientes com hipoparatireoidismo devem receber 2 a 3 g de cálcio elementar por VO a cada dia. Os dois agentes, vitamina D ou calcitriol e cálcio oral, podem ser modificados independentemente um do outro. A excreção urinária de cálcio precisa ser cuidadosamente monitorada. Se a hipocalcemia alterna com episódios de hipercalcemia em pacientes altamente frágeis com hipoparatireoidismo, a administração de calcitriol e o uso de tiazídicos, como abordado anteriormente, pode facilitar a conduta terapêutica. Os ensaios clínicos com PTH(1-34) ou PTH(1-84) são promissores, porém esses tratamentos alternativos ainda não foram aprovados.

---

[1] N. de R.T. A quarta conferência foi realizada em 2013.

425

Osteoporose

Robert Lindsay, Felicia Cosman

A osteoporose, uma condição que se caracteriza por menor resistência do osso, é prevalente entre as mulheres na pós-menopausa, mas também ocorre em homens e mulheres com condições subjacentes ou fatores de risco significativos associados à desmineralização óssea. Suas principais manifestações clínicas são as fraturas vertebrais e do quadril, embora possam ocorrer fraturas em qualquer local do esqueleto. A osteoporose afeta quase 10 milhões de indivíduos nos EUA, porém apenas uma pequena proporção é diagnosticada e tratada.

DEFINIÇÃO

A *osteoporose* é definida como uma redução na resistência do osso que resulta em maior risco de fraturas. A perda de tecido ósseo está associada à deterioração na microarquitetura esquelética. A Organização Mundial da Saúde (OMS) oferece uma definição operacional da osteoporose como uma densidade óssea que cai em 2,5 desvios-padrão (DPs) abaixo da média para adultos jovens sadios do mesmo sexo – também denominado como um *escore T* de –2,5. As mulheres na pós-menopausa que caem para a extremidade inferior da faixa normal dos jovens (um escore T < –1,0) são definidas como tendo densidade óssea baixa e também têm risco aumentado de osteoporose. Embora o risco seja menor nesse grupo, mais de 50% das fraturas entre mulheres na pós-menopausa, incluindo fraturas de quadril, ocorrem nesse grupo com baixa densidade óssea, visto que o número de indivíduos nessa categoria é muito maior que aquele que está dentro da faixa de osteoporose. Em consequência, há tentativas constantes de identificar indivíduos dentro da faixa de densidade óssea baixa, os quais correm alto risco de fraturas e podem se beneficiar de uma intervenção farmacológica. Além disso, alguns recomendam utilizar o risco de fraturas como critério "diagnóstico" para a osteoporose.

EPIDEMIOLOGIA

Nos EUA, até 9 milhões de adultos sofrem de osteoporose (escore T < –2,5 na coluna ou no quadril), e outros 48 milhões de indivíduos apresentam níveis de massa óssea que impõem um maior risco de desenvolver osteoporose (p. ex., escore T da massa óssea <

–1,0). A osteoporose ocorre com mais frequência com a idade avançada, quando se constata uma perda progressiva de tecido ósseo. Nas mulheres, a perda da função ovariana por ocasião da menopausa (por volta dos 50 anos de idade) desencadeia uma rápida perda óssea, razão pela qual a maioria das mulheres preenche critério para o diagnóstico de osteoporose aos 70 a 80 anos de idade. Conforme a população continua envelhecendo, o número de indivíduos com osteoporose e fraturas também irá continuar aumentando, apesar de uma redução identificada no risco relacionado com a idade. Nos EUA, estima-se que cerca de 2 milhões de fraturas ocorrem anualmente em consequência da osteoporose, e a expectativa é a de que esse número irá aumentar à medida que a população continua envelhecendo.

A epidemiologia das fraturas acompanha a tendência à perda da densidade óssea, com aumentos exponenciais nas fraturas tanto de quadril quanto vertebrais com a idade. As fraturas da parte distal do rádio exibem uma epidemiologia ligeiramente diferente, aumentando sua frequência antes dos 50 anos e alcançando um platô por volta dos 60 anos, com aumento relacionado com a idade apenas modesto a partir dessa idade. Em contrapartida, as taxas de incidência de fraturas de quadril duplicam a cada cinco anos depois dos 70 anos de idade **(Fig. 425.1)**. Essa epidemiologia distinta pode estar relacionada com a maneira como as pessoas caem quando envelhecem, com um menor número de quedas sobre a mão hiperestendida e mais quedas diretamente sobre o quadril. Cerca de 300.000 fraturas de quadril ocorrem a cada ano nos EUA, a maioria das quais exige hospitalização e intervenção cirúrgica. A probabilidade de que um indivíduo branco de 50 anos de idade venha a sofrer uma fratura de quadril no transcorrer de sua vida é de 14% para as mulheres e de 5% para os homens; o risco para afrodescendentes é menor (aproximadamente metade dessas taxas), enquanto o risco para asiáticos é aproximadamente igual ao dos brancos. As fraturas de quadril estão associadas a uma alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (20-50%) e a uma taxa de mortalidade entre 5 e 20% durante o ano subsequente à cirurgia. Existe também uma morbidade significativa, com cerca de 20 a 40% dos sobreviventes necessitando de cuidados em longo prazo, e muitos deles são incapazes de voltar a funcionar como antes da ocorrência de fratura.

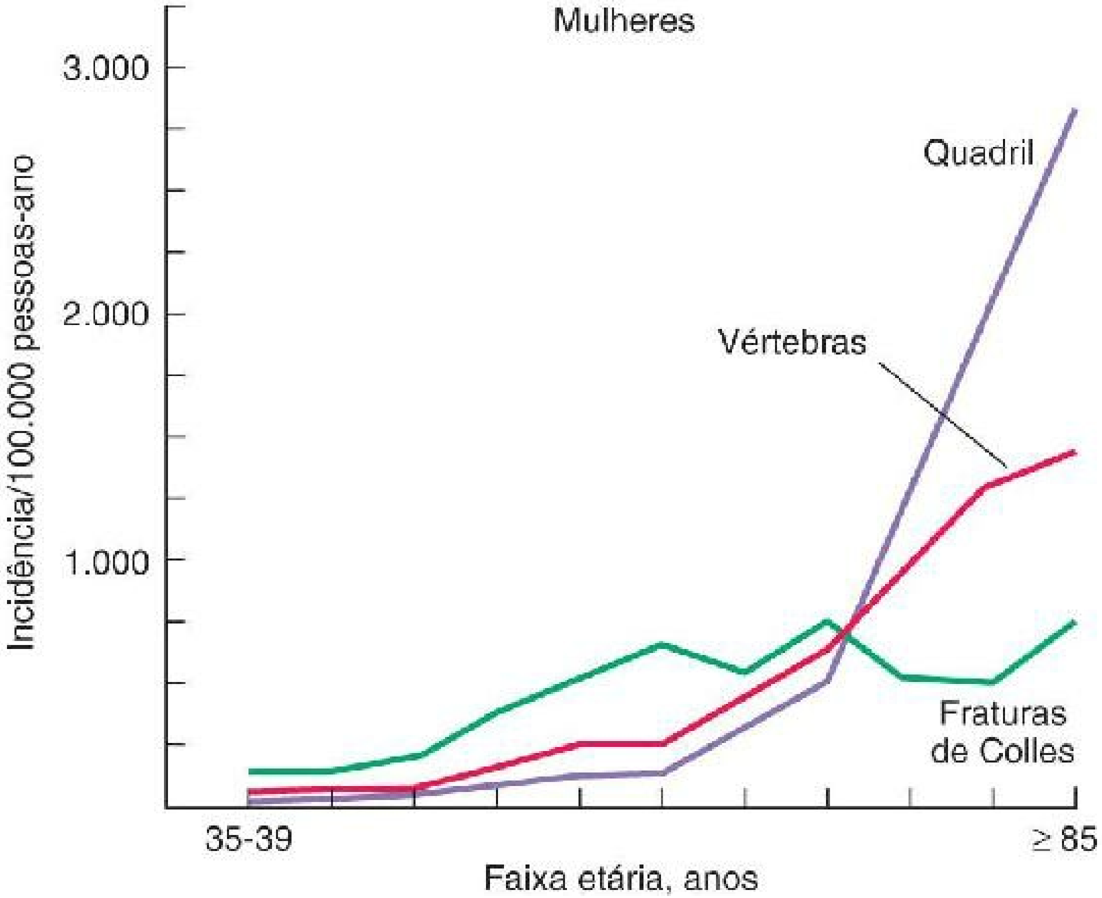

FIGURA 425.1 **Epidemiologia das fraturas vertebrais, de quadril e de Colles com a idade.** *(Adaptada de C Cooper, LJ Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; com autorização.)*

Ocorrem cerca de 550.000 fraturas vertebrais por esmagamento a cada ano nos EUA. Apenas uma fração (estimada em um terço) é reconhecida clinicamente, visto que muitas são relativamente assintomáticas e identificadas de modo incidental durante uma radiografia realizada para outra finalidade **(Fig. 425.2)**. As fraturas vertebrais só raramente exigem hospitalização, porém estão associadas a morbidade de longo prazo e um leve aumento nas taxas de mortalidade, relacionadas principalmente a doenças pulmonares. Múltiplas fraturas vertebrais são responsáveis por perda de altura (com frequência de vários centímetros), cifose e dor e desconforto secundários relacionados com uma biomecânica alterada do tronco. As fraturas torácicas podem estar associadas a doença pulmonar restritiva, enquanto as fraturas lombares estão associadas a sintomas abdominais que incluem distensão, saciedade precoce e constipação.

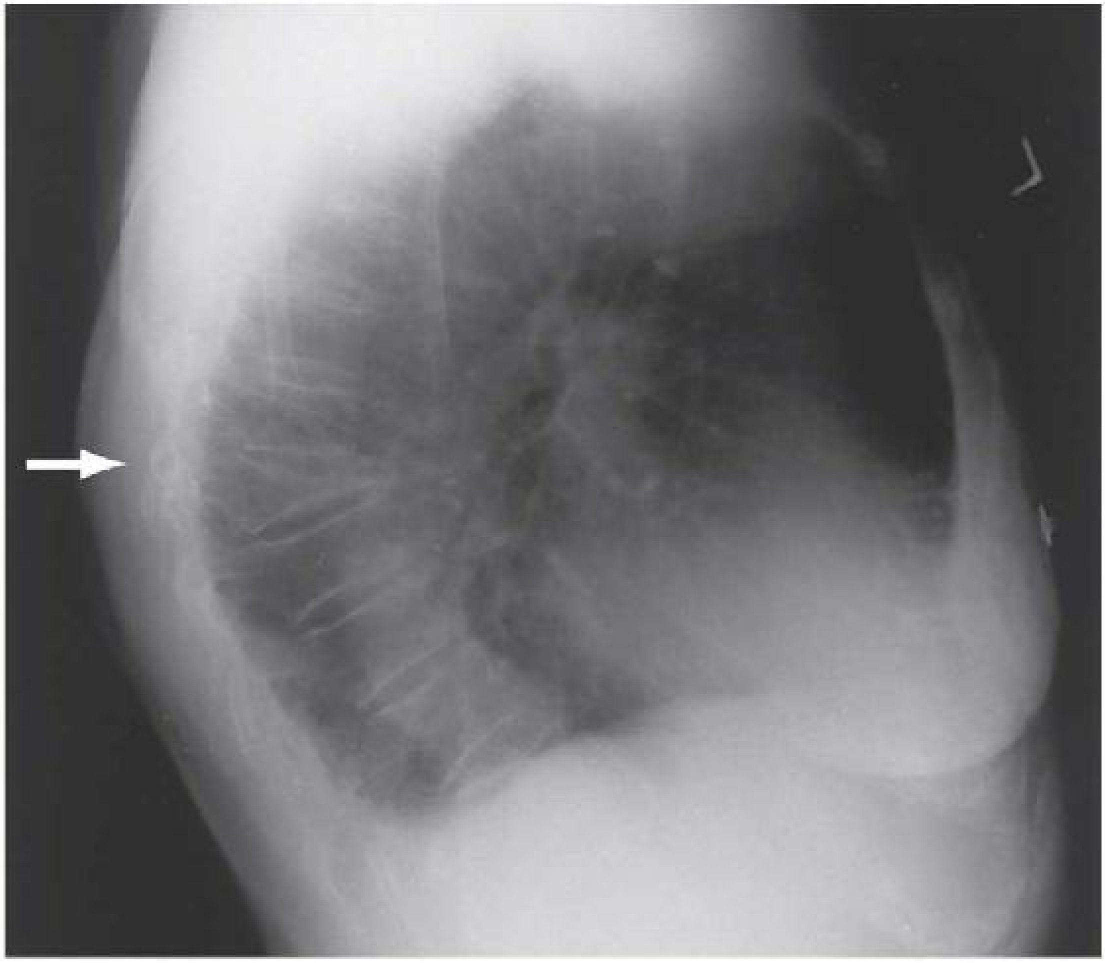

FIGURA 425.2 **Radiografia lateral da coluna** mostrando osteopenia grave e deformidade grave tipo em cunha (compressão anterior grave).

Nos EUA, ocorrem cerca de 400.000 fraturas do punho e 135.000 fraturas pélvicas a cada ano. As fraturas do úmero e de outros ossos (estimadas em cerca de 675.000 por ano) também ocorrem com a osteoporose, e isso não é surpreendente se for considerado o fato de que a perda óssea constitui um fenômeno sistêmico. Embora algumas fraturas resultem de traumatismo significativo, o limiar para a ocorrência de fratura é reduzido no osso osteoporótico **(Fig. 425.3)**. Além da densidade óssea, existem vários fatores de risco para a ocorrência de fratura, e os mais comuns estão resumidos no **Quadro 425.1**. Idade, fraturas prévias (em particular fraturas recentes), história familiar de fraturas relacionadas com a osteoporose, baixo peso corporal, tabagismo e consumo excessivo de álcool são todos preditores independentes de fraturas. As doenças crônicas com um componente inflamatório que aumenta o remodelamento ósseo, como a artrite reumatoide, elevam o risco de osteoporose, o mesmo ocorrendo com as doenças associadas à má absorção. As doenças crônicas que elevam o risco de quedas ou de fragilidade, incluindo a demência, a doença de Parkinson e a esclerose múltipla, também aumentam o risco de fratura.

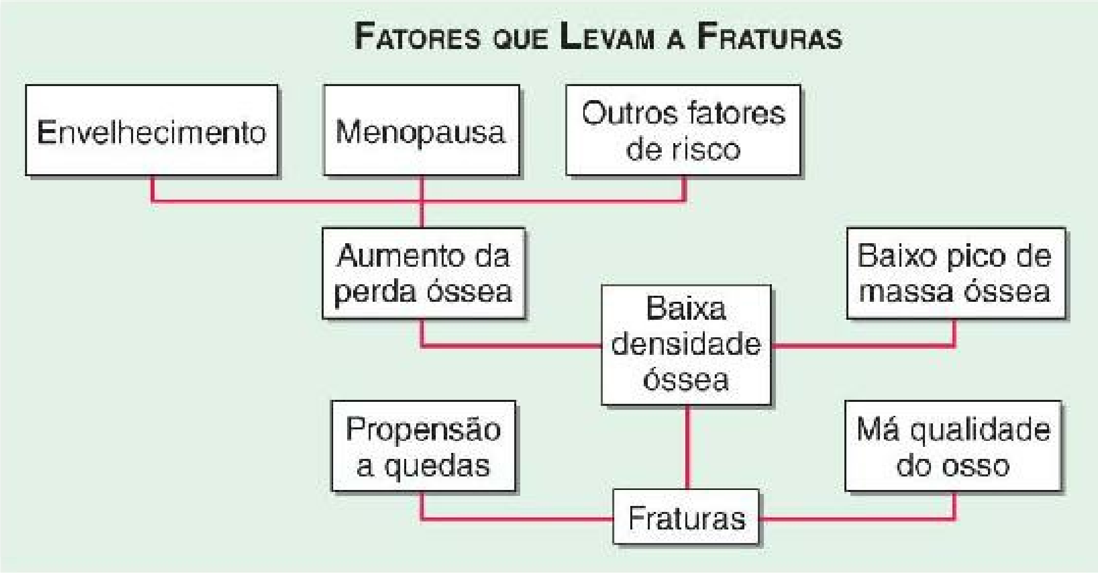

FIGURA 425.3 Fatores que levam a fraturas osteoporóticas.

Nos EUA e na Europa, as fraturas relacionadas com a osteoporose são mais comuns entre as mulheres que nos homens, presumivelmente em virtude de um pico mais baixo da massa óssea, assim como da perda óssea na pós-menopausa observada em mulheres. No entanto, essa diferença sexual na densidade óssea e o aumento relacionado com a idade nas fraturas de quadril não são tão evidentes em algumas outras culturas, possivelmente em virtude da genética, do nível de atividade física ou da dieta.

As próprias fraturas representam fatores de risco para a ocorrência de futuras fraturas **(Quadro 425.1)**. As fraturas vertebrais aumentam o risco de outras fraturas vertebrais, assim como de fraturas do esqueleto periférico, como quadril e punho. As fraturas do punho também elevam o risco de fraturas vertebrais e do quadril. O risco de fraturas subsequentes é particularmente elevado nos primeiros anos depois da primeira fratura, declinando de modo considerável depois disso. Como consequência, entre os indivíduos com mais de 50 anos de idade, qualquer fratura deve ser considerada como estando relacionada potencialmente com a osteoporose, independentemente das circunstâncias da fratura. A fratura do osso osteoporótico é mais provável que aquela do osso normal para qualquer nível de traumatismo, e uma fratura em alguém com mais de 50 anos de idade torna necessária uma avaliação para detectar a possível presença de osteoporose. Isso com frequência não ocorre, visto que os cuidados após a fratura nem sempre são bem coordenados.

QUADRO 425.1 CONDIÇÕES, DOENÇAS E MEDICAMENTOS QUE CONTRIBUEM PARA A OSTEOPOROSE E PARA FRATURAS

Fatores relacionados com o estilo de vida

Abuso de álcool
Baixa ingestão de cálcio
Alta ingestão de sal
Atividade física inadequada
Imobilização
Tabagismo (ativo ou passivo)
Quedas
Magreza excessiva

Deficiência de vitamina D Excesso de vitamina A		Fraturas prévias
Fatores genéticos		
Fibrose cística Síndrome de Ehlers-Danlos Doença de Gaucher Doenças do depósito do glicogênio	Homocistinúria Hipofosfatasia Hipercalciúria idiopática Síndrome de Marfan Síndrome do cabelo enroscado de Menkes	Osteogênese imperfeita História parental de fratura de quadril Porfiria Síndrome de Riley-Day Hemocromatose
Estados hipogonádicos		
Insensibilidade aos androgênios Anorexia nervosa e bulimia	Hiperprolactinemia Menopausa prematura Insuficiência ovariana prematura	Amenorreia atlética Pan-hipopituitarismo Síndromes de Turner e Klinefelter
Distúrbios endócrinos		
Insuficiência da suprarrenal Diabetes melito (tipos 1 e 2)	Síndrome de Cushing Hiperparatireoidismo	Adiposidade central Tireotoxicose
Distúrbios gastrintestinais		
Doença celíaca *Bypass* gástrico Cirurgia gastrintestinal	Doença inflamatória intestinal Má absorção	Cirrose biliar primária Doença pancreática
Distúrbios hematológicos		
Mieloma múltiplo Hemofilia Talassemia	Gamopatia monoclonal Leucemia e linfomas	Doença falciforme Mastocitose sistêmica
Doenças reumatológicas e autoimunes		
Espondilite anquilosante	Outras doenças reumáticas e autoimunes	Artrite reumatoide Lúpus
Distúrbios do sistema nervoso central		
Epilepsia Esclerose múltipla	Doença de Parkinson Lesão medular	AVE
Condições e doenças diversas		
Aids/HIV Alcoolismo Amiloidose Acidose metabólica crônica DPOC	ICC Depressão DRET Hipercalciúria Escoliose idiopática Distrofia muscular	Doença óssea pós-transplante Sarcoidose Perda de peso
Fármacos		
Alumínio (em antiácidos) Anticoagulantes (heparina) Anticonvulsivantes Inibidores da aromatase	Glicocorticoides ($\geq$ 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por $\geq$ 3 meses) Antagonistas e agonistas do hormônio de liberação das gonadotrofinas Lítio Metotrexato IBP	Tamoxifeno (uso na pré-menopausa) Tiazolidinedionas (como pioglitazona e rosiglitazona) Hormônios tireoidianos (em excesso) Nutrição parenteral Medroxiprogesterona de depósito (contracepção pré-menopausa)

Barbitúricos Agentes quimioterápicos para câncer Ciclosporina A e tacrolimo	ISRS

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRET, doença renal em estágio terminal; IBP, inibidores da bomba de prótons; ISRS, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.
Fonte: De 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

FISIOPATOLOGIA

REMODELAMENTO ÓSSEO

A osteoporose resulta da perda óssea devido a modificações relacionadas com a idade no remodelamento ósseo, assim como de fatores extrínsecos e intrínsecos que exageram esse processo. Essas modificações podem se sobrepor a um baixo pico de massa óssea. Por conseguinte, a compreensão do processo de remodelamento ósseo é fundamental para entender a fisiopatologia da osteoporose **(Cap. 423)**. Durante o crescimento, o esqueleto aumenta de tamanho por crescimento linear e por aposição de um novo tecido ósseo sobre as superfícies externas da cortical **(Fig. 425.4)**. Esse último processo é denominado *modelagem*, um processo que também permite aos ossos longos adaptarem seu formato aos estresses que lhes são impostos. Uma produção maior de hormônios sexuais na puberdade é necessária para a maturação esquelética, que alcança massa e densidade máximas no início da vida adulta. É por volta da puberdade que o dimorfismo sexual no tamanho esquelético se torna óbvio, porém a densidade óssea verdadeira continua sendo semelhante entre os sexos. A nutrição e o estilo de vida também desempenham um papel importante no crescimento, porém os fatores genéticos são os principais determinantes da massa e da densidade esqueléticas máximas. Numerosos genes controlam o crescimento esquelético, o pico da massa óssea e as dimensões corporais, assim como a estrutura e a densidade esqueléticas. Estimativas de hereditariedade de 50 a 80% para a densidade e o tamanho dos ossos foram obtidas tendo como base estudos realizados em gêmeos. Apesar de o pico de massa óssea ser mais baixo com bastante frequência entre os indivíduos com antecedentes familiares de osteoporose, os estudos de associação de genes candidatos (receptor da vitamina D; colágeno tipo I, receptor de estrogênio [ER, de *estrogen receptor*] e interleucina 6 [IL-6], e fator de crescimento semelhante à insulina tipo I [IGF-I, de *insulin-like growth factor I*]) com a massa óssea, a renovação óssea e a prevalência de fraturas foram inconsistentes. Os estudos de ligação sugerem que um *locus* genético no cromossomo 11 está associado a alta massa óssea. Mostrou-se que as famílias com alta massa óssea e sem muita perda óssea aparente relacionada com a idade possuem uma mutação pontual em *LRP5*, uma proteína relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade. O papel desse gene na população geral não é claro, porém uma mutação não funcional resulta em síndrome de osteoporose-pseudoglioma, e a sinalização de *LRP5* parece ser importante no controle da formação óssea. O *LRP5* atua por meio da via de sinalização de Wnt. Com a ativação de *LRP5* e Wnt, a beta-catenina é translocada para o núcleo, possibilitando a estimulação da formação, da ativação e do tempo de sobrevida dos osteoblastos, bem como a supressão da atividade dos osteoclastos, aumentando, assim, a formação óssea. O produto dos osteócitos, a esclerostina, é um inibidor negativo da sinalização de Wnt.

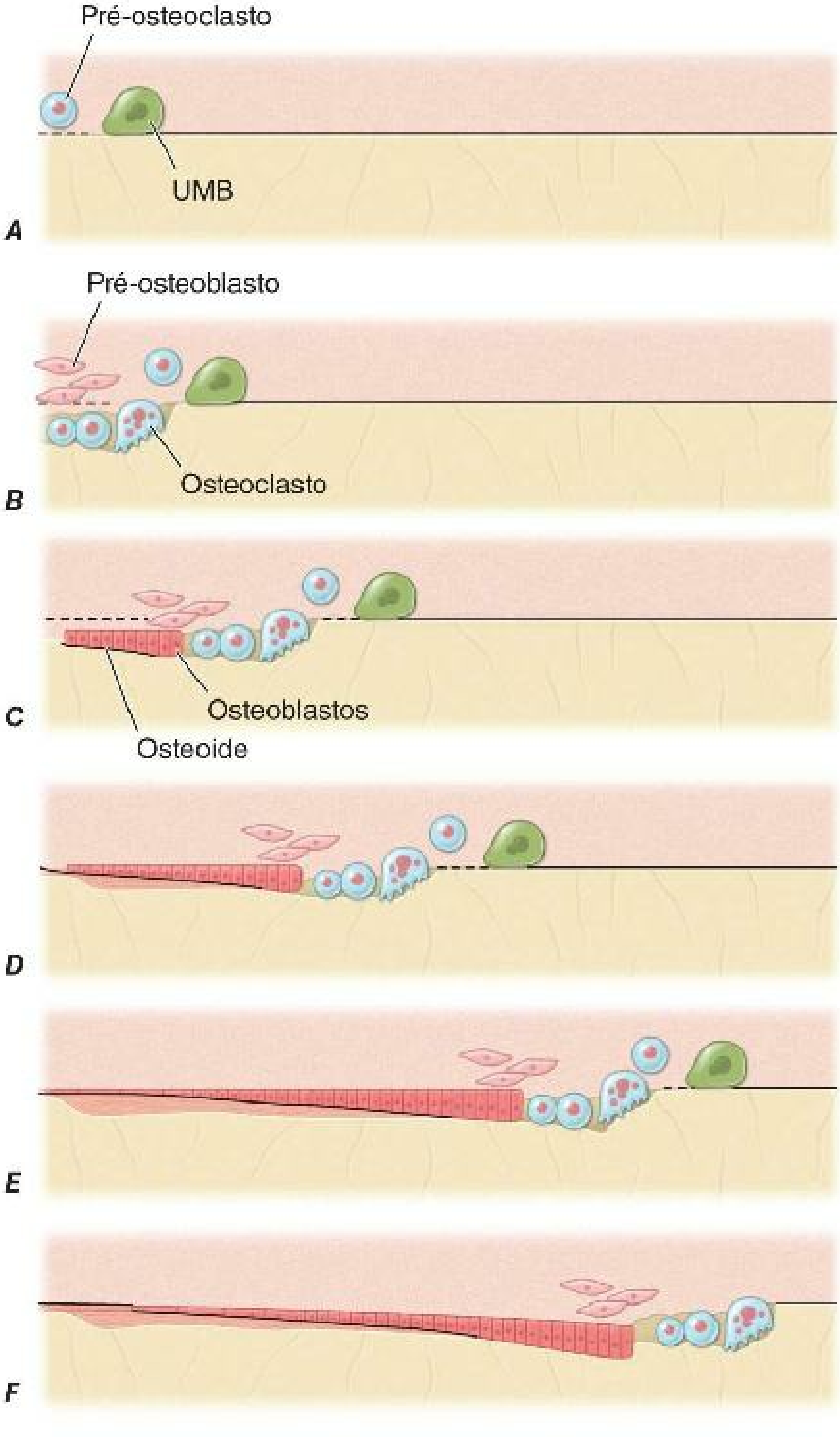
Pré-osteoclasto
UMB
A
Pré-osteoblasto
Osteoclasto
B
Osteoblastos
C
Osteoide
D
E
F

FIGURA 425.4 Mecanismo de remodelamento ósseo. A unidade molecular básica (UMB) movimenta-se ao longo da superfície trabecular com uma velocidade de cerca de 10 µm/dia. A figura mostra o remodelamento durante um período de cerca de 120 dias. ***A.*** A geração de células que revestem a UMB se contrai para expor o colágeno e atrair os pré-osteoclastos. ***B.*** Os osteoclastos fundem-se em células multinucleadas que reabsorvem uma cavidade. As células mononucleares continuam o processo de reabsorção, e os pré-osteoblastos são estimulados a proliferar. ***C.*** Os osteoblastos alinham-se na parte inferior da cavidade e começam a formar osteoide (*em preto*). ***D.*** Os osteoblastos continuam a formação e a mineralização. O osteoide precedente começa a se mineralizar (*linhas horizontais*). ***E.*** Os osteoblastos começam a se achatar. ***F.*** Os osteoblastos transformam-se em células de revestimento; o remodelamento ósseo na superfície inicial (*à esquerda do desenho*) está agora completo, porém a UMB ainda está avançando (*para a direita*). *(Adaptada de SM Ott, em JP Bilezikian et al. [eds]: Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241.)*

Estudos do genoma para massa óssea reduzida sugerem a participação de múltiplos genes, muitos dos quais também estão implicados no controle do tamanho corporal.

Nos adultos, é o remodelamento ósseo, e não a modelagem, que representa o processo esquelético metabólico principal. O remodelamento ósseo desempenha duas funções primárias: (1) reparar as microlesões dentro do esqueleto para manter a resistência esquelética e o vigor relativo do esqueleto e (2) suprir cálcio a partir do esqueleto para manter o cálcio sérico. O remodelamento pode ser ativado por microlesões do osso como resultado de um estresse excessivo ou acumulado. As demandas agudas de cálcio envolvem a reabsorção mediada pelos osteoclastos e o transporte do cálcio pelos osteócitos. As demandas crônicas de cálcio resultam em hiperparatireoidismo secundário, remodelamento ósseo aumentado e perda global de tecido ósseo.

O remodelamento ósseo também é regulado por vários hormônios circulantes, incluindo estrogênios, androgênios, vitamina D e paratormônio (PTH, de *parathyroid hormone*), assim como por fatores do crescimento produzidos localmente, como o IGF-I e o hormônio do crescimento imunorreativo II (IGH-II, de *immunoreactive growth hormone II*), o fator de crescimento transformador β (TGF-β, de *transforming growth factor β*), o peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP, de *parathyroid hormone-related peptide*), as interleucinas (ILs), as prostaglandinas e membros da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*). Esses fatores modulam principalmente o ritmo com que são ativados os novos locais de remodelamento, processo que resulta, inicialmente, em reabsorção óssea pelos osteoclastos, seguida por um período de reparo durante o qual um novo tecido ósseo é sintetizado pelos osteoblastos. A citocina responsável pela comunicação entre os osteoblastos, outras células da medula e osteoclastos é o ligante do RANK (RANKL; RANK, de *receptor activator of nuclear factor-κB*, ativador do receptor do fator nuclear κB [NF-κB]). O RANKL, um membro da família do TNF, é secretado pelos osteoblastos e por certas células do sistema imune **(Cap. 423)**. O receptor osteoclástico para essa proteína é denominado *RANK*. A ativação do RANK pelo RANKL é uma via comum final no desenvolvimento, na ativação e no tempo de sobrevida dos osteoclastos. Um atrativo humoral para o RANKL, também secretado pelos osteoblastos, é a *osteoprotegerina* (OPG)**(Fig. 425.5)**. A modulação do recrutamento e da atividade dos osteoclastos parece relacionada com a interação entre esses três fatores. Parece que os estrogênios são essenciais na modulação da secreção da OPG e, talvez, também do RANKL. Influências adicionais incluem nutrição (em particular a ingestão de cálcio) e nível de atividade física.

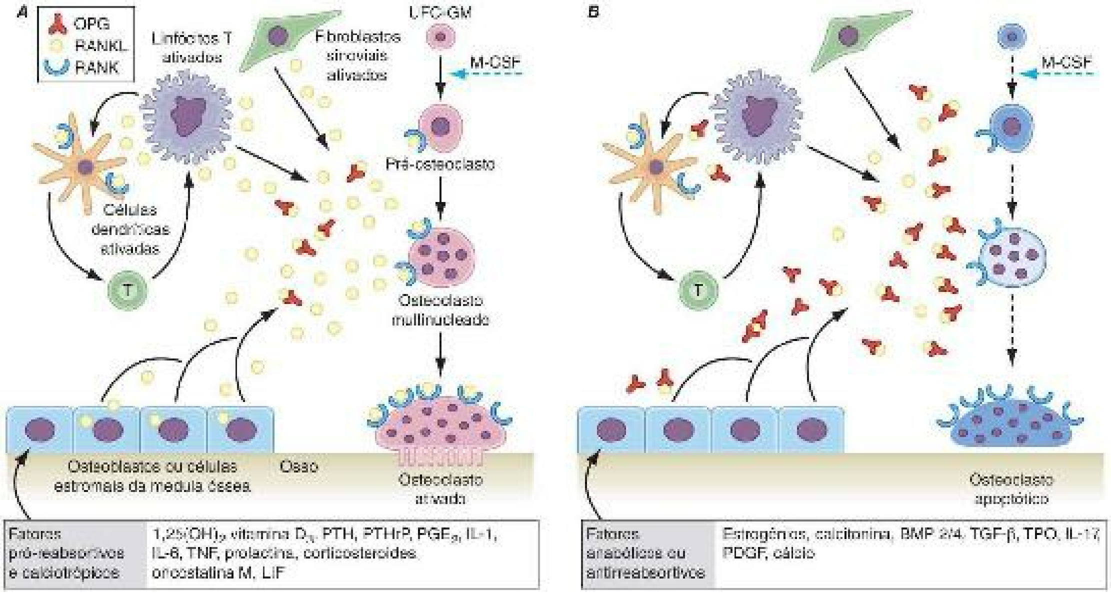
A
OPG
RANKL
RANK
Linfócitos T ativados
Fibroblastos sinoviais ativados
UFC-GM
M-CSF
Pré-osteoclasto
Células dendríticas ativadas
T
Osteoclasto multinucleado
Osteoblastos ou células estromais da medula óssea
Osso
Osteoclasto ativado
Fatores pró-reabsortivos e calciotrópicos
1,25(OH)2 vitamina D3, PTH, PTHrP, PGE2, IL-1, IL-6, TNF, prolactina, corticosteroides oncostatina M, LIF
B
M-CSF
T
Osteoclasto apoptótico
Fatores anabólicos ou antirreabsortivos
Estrogênios, calcitonina, BMP 2/4, TGF-β, TPO, IL-17, PDGF, cálcio

FIGURA 425.5 Controle hormonal da reabsorção óssea. *A.* Fatores pró-reabsortivos e calciotrópicos. ***B.*** Fatores anabólicos e antiosteoclásticos. A expressão do ligante do RANK (RANKL) é induzida em osteoblastos, células T ativadas, fibroblastos sinoviais e células estromais da medula óssea. Liga-se ao receptor RANK ligado à membrana para promover a diferenciação, a ativação e a sobrevida dos osteoclastos. Em contrapartida, a expressão da osteoprotegerina (OPG) é induzida por fatores que bloqueiam o catabolismo ósseo e que promovem efeitos anabólicos. A OPG liga-se ao RANKL e o neutraliza, resultando em bloqueio na osteoclastogênese e em diminuição da sobrevida dos osteoclastos preexistentes. UFC-GM, unidades formadoras de colônias, de granulócitos macrófagos; IL, interleucina; LIF, fator inibidor da leucemia, de *leukemia inhibitory factor*; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos, de *macrophage colony-stimulating factor*; PDGF, fator de crescimento derivado de

plaquetas, de *platelet-derived growth factor*; PGE_2, prostaglandina E_2; PTH, paratormônio; PTHrP, peptídeo relacionado com o PTH; RANK, ativador do receptor do fator nuclear NF-κB; TGF-β, fator de crescimento transformador β; TNF, fator de necrose tumoral; TPO, trombospondina; BMP, proteínas morfogênicas do osso. *(De WJ Boyle et al.: Nature 423: 337, 2003.)*

Em adultos jovens, o osso reabsorvido é substituído por uma quantidade igual de tecido ósseo novo. Assim sendo, a massa do esqueleto mantém-se constante depois que é alcançado um pico de massa óssea na vida adulta. Entretanto, após os 30 a 45 anos de idade, os processos de reabsorção e de formação sofrem um desequilíbrio, e a reabsorção supera a formação. Esse desequilíbrio pode começar em idades diferentes e varia em diferentes sítios esqueléticos, tornando-se exagerado nas mulheres após a menopausa. A perda óssea excessiva pode ser devida a um aumento na atividade osteoclástica e/ou a uma redução na atividade osteoblástica. Além disso, um aumento na frequência de ativação do remodelamento e, consequentemente, no número de locais de remodelamento pode ampliar o pequeno desequilíbrio observado em cada unidade de remodelamento. Um maior recrutamento dos locais de remodelamento ósseo produz uma redução reversível no tecido ósseo, mas também pode resultar em perda permanente de tecido e desarranjo da arquitetura esquelética. No osso trabecular, se os osteoclastos penetram nas trabéculas, deixará de existir um molde para a ocorrência da formação de osso novo, e, como consequência, haverá uma perda rápida de osso, e a conectividade esponjosa será prejudicada. Um maior número de locais de remodelamento aumenta a probabilidade desse evento. No osso cortical, uma ativação maior do remodelamento cria um osso mais poroso. O efeito dessa porosidade aumentada sobre a resistência do osso cortical pode ser modesto se o diâmetro global do osso não for modificado. Entretanto, uma menor aposição de osso novo sobre a superfície periosteal acoplada a uma reabsorção endocortical aumentada do osso reduz a resistência biomecânica dos ossos longos. Até mesmo um discreto exagero na perda óssea normal aumenta o risco de fraturas relacionadas com a osteoporose devido às alterações arquiteturais que ocorrem, e a osteoporose é principalmente uma doença de desorganização da arquitetura esquelética. O principal instrumento clinicamente disponível (absortometria de raios X de dupla energia) mede a massa, e não a arquitetura. Dados emergentes da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução sugerem que o envelhecimento está associado a alterações na microestrutura do tecido ósseo, incluindo aumento da porosidade cortical e redução da espessura cortical.

NUTRIÇÃO COM CÁLCIO

O pico da massa óssea pode ser afetado por uma ingestão inadequada de cálcio durante o crescimento, entre outros fatores nutricionais (calorias, proteína e outros minerais), resultando em maior risco de osteoporose nas fases subsequentes da vida. Durante a fase adulta da vida, uma ingestão insuficiente de cálcio contribui para o hiperparatireoidismo secundário relativo, assim como para um aumento na taxa de remodelamento ósseo para que sejam mantidos níveis normais de cálcio sérico. O PTH estimula a hidroxilação da vitamina D no rim, dando origem a maiores níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D), assim como a um aumento na absorção gastrintestinal de cálcio. O PTH reduz também a perda renal de cálcio. Estas são todas respostas homeostáticas compensatórias apropriadas, capazes de ajustar a economia do cálcio, porém os efeitos em longo prazo são prejudiciais para o esqueleto, pois as taxas de remodelamento aumentadas e o desequilíbrio persistente entre a reabsorção e a formação nos locais de remodelamento se combinam para acelerar a perda de tecido ósseo.

Ingestões diárias totais de cálcio < 400 mg são prejudiciais para o esqueleto, e ingestões na faixa de 600 a 800 mg, aproximadamente a ingestão média entre adultos nos EUA, provavelmente também não são ideais. A ingestão diária recomendada de 1.000 a 1.200 mg para adultos acomoda a heterogeneidade populacional no controle do balanço do cálcio **(Cap. 95e)**. Esses aportes devem ser, de preferência, de fontes dietéticas, e os suplementos só devem ser usados quando houver escassez do aporte dietético. O suplemento deve conter uma quantidade de cálcio suficiente para que o aporte total seja de cerca de 1.200 mg/dia.

VITAMINA D

(Ver também Cap. 423.) A deficiência grave de vitamina D provoca raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. Contudo, houve um acúmulo de evidência indicando que a insuficiência de vitamina D pode ser mais prevalente que se pensava previamente, em particular entre os indivíduos que correm maior risco, como os idosos, aqueles que vivem em latitudes mais ao norte e indivíduos com nutrição precária, má absorção ou doença hepática ou renal crônica. Os indivíduos de pele escura também correm alto risco de deficiência de vitamina D. Há controvérsias sobre os níveis séricos ideais de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), e alguns recomendam níveis > 20 ng/mL, enquanto outros defendem uma meta ideal de > 75 nmol/L (30 ng/mL). Para alcançar esse nível na maioria dos adultos, é necessário um aporte de 800 a 1.000 unidades/dia, em particular no caso de indivíduos que evitam a luz solar ou que utilizam rotineiramente loções bloqueadoras dos raios ultravioleta. A insuficiência de vitamina D resulta em hiperparatireoidismo secundário compensatório e constitui um fator de risco importante para a osteoporose e as fraturas. Alguns estudos mostram que mais de 50% dos pacientes internados em um serviço de clínica geral exibem características bioquímicas de deficiência de vitamina D, incluindo maiores níveis de PTH e de fosfatase alcalina e níveis mais baixos de cálcio ionizado. Nas mulheres que vivem em latitudes ao norte, os níveis de vitamina D diminuem durante os meses de inverno. Isso está associado à perda óssea sazonal, refletindo maior renovação do osso. Até mesmo entre indivíduos ambulatoriais saudáveis, a prevalência da deficiência leve de vitamina D está aumentando, em parte devido a uma exposição diminuída à luz solar, em conjunto com maior uso de filtros solares potentes. O tratamento com vitamina D pode normalizar os níveis e prevenir o aumento associado no remodelamento ósseo, na perda óssea e na ocorrência de fraturas. Uma melhora da função muscular e da marcha associada a uma redução nas taxas de quedas e fraturas também foi documentada entre indivíduos de latitudes setentrionais que apresentam maior aporte de vitamina D e níveis mais altos de 25(OH)D (ver adiante). A suficiência da vitamina D também pode afetar o risco e/ou a gravidade de outras doenças, incluindo cânceres (colorretal, de próstata e mama), doenças autoimunes e diabetes; entretanto, muitos estudos observacionais sugerindo esses benefícios extraesqueléticos potenciais não foram confirmados em ensaios clínicos controlados randomizados.

ESTADO ESTROGÊNICO

A deficiência estrogênica provavelmente causa perda óssea por dois mecanismos distintos, porém inter-relacionados: (1) ativação de novos locais de remodelamento ósseo e (2) exagero do desequilíbrio entre formação e reabsorção ósseas. A mudança na frequência de ativação causa uma perda óssea transitória até que tenha sido alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico entre reabsorção e formação. Entretanto, o desequilíbrio no remodelamento resulta em uma redução permanente na massa. Além disso, a própria presença de mais locais de remodelamento no esqueleto eleva a probabilidade de penetração das trabéculas, eliminando o molde sobre o qual poderá ser formado o osso novo e acelerando a perda de tecido ósseo.

O estado mais comum de deficiência de estrogênio é a interrupção da função ovariana por ocasião da menopausa, a qual ocorre, em média, aos 51 anos de idade **(Ca p. 413)**. Assim sendo, com a atual expectativa de vida, uma mulher comum passará cerca de 30 anos sem um aporte ovariano de estrogênio. O mecanismo pelo qual a deficiência de estrogênio causa perda óssea está resumido na **Figura 425.5**. As células da medula óssea (macrófagos, monócitos, precursores dos osteoclastos, mastócitos), assim como as células ósseas (osteoblastos, osteócitos, osteoclastos), expressam os receptores estrogênicos (ERs) α e β. A perda de estrogênio faz aumentar a produção de RANKL e pode reduzir a produção de osteoprotegerina, aumentando o recrutamento de osteoclastos. O estrogênio também pode desempenhar um papel importante por determinar o período de vida das células ósseas, controlando a taxa de apoptose. Assim sendo, nas situações de privação de estrogênio, a sobrevida dos osteoblastos pode ser reduzida, enquanto a longevidade e a atividade dos osteoclastos aumentam. A velocidade e a duração da perda óssea após a menopausa são heterogêneas e imprevisíveis. Após a perda da superfície no osso esponjoso, a velocidade da perda óssea deve declinar. No osso cortical, a perda é mais lenta, porém continua por um período maior.

Uma vez que o remodelamento é iniciado na superfície do osso, conclui-se que o osso trabecular – que possui uma área de superfície consideravelmente maior (80% do total) do que o osso cortical – será afetado preferencialmente pela deficiência estrogênica. As fraturas ocorrem mais precocemente nos locais em que o osso trabecular contribui mais para a resistência do osso; como consequência, as fraturas vertebrais são a consequência mais precoce da deficiência estrogênica.

ATIVIDADE FÍSICA

A inatividade, como o repouso prolongado no leito ou uma paralisia, resulta em perda óssea significativa. Consequentemente, os atletas possuem massa óssea mais alta que a população geral. Essas alterações na massa esquelética são mais acentuadas quando o estímulo começa durante o crescimento e antes da idade da puberdade. Os adultos são menos capazes que as crianças de aumentar a massa óssea após a restauração da atividade física. Os dados epidemiológicos confirmam os efeitos benéficos dos altos níveis crônicos de atividade física sobre o esqueleto. O risco de fratura é menor nas comunidades rurais e nos países em que a atividade física é mantida até uma idade mais avançada. Contudo, quando o exercício é iniciado durante a vida adulta, os efeitos de um exercício moderado sobre o esqueleto são modestos, com um aumento da massa óssea de 1 a 2% nos estudos em curto prazo com menos de dois anos de duração. Argumenta-se que os indivíduos mais ativos apresentam menor probabilidade de sofrer quedas e são mais capazes de se proteger ao caírem, reduzindo, assim, o risco de fratura.

DOENÇA CRÔNICA

Várias doenças genéticas e adquiridas estão associadas a um aumento no risco de osteoporose **(Quadro 425.1)**. Os mecanismos que contribuem para a perda óssea são diferentes para cada doença e resultam de múltiplos fatores, incluindo nutrição, níveis reduzidos de atividade física e fatores que afetam as taxas de remodelamento ósseo. Na maioria das circunstâncias, mas não em todas, o diagnóstico primário é feito antes de a osteoporose se manifestar clinicamente.

MEDICAMENTOS

Um grande número de medicamentos usados na prática clínica tem efeitos potencialmente deletérios sobre o esqueleto **(Quadro 425.1)**. Os *glicocorticoides* são a causa mais comum de osteoporose induzida por medicação. Com demasiada frequência, não é possível determinar o grau em que a osteoporose está relacionada ao glicocorticoide ou a outros fatores, pois o tratamento se sobrepõe aos efeitos da doença primária, que por si só pode estar associada à perda óssea (p. ex., artrite reumatoide). As doses excessivas de hormônio tireoidiano podem acelerar o remodelamento ósseo e resultar em perda óssea.

Outras medicações exercem efeitos menos prejudiciais sobre o esqueleto que as doses farmacológicas de glicocorticoides. Acredita-se que os *anticonvulsivantes* aumentam o risco de osteoporose, embora muitos indivíduos acometidos tenham insuficiência concomitante de 1,25$(OH)_2D$, visto que alguns anticonvulsivantes induzem o sistema do citocromo P450 e o metabolismo da vitamina D. Os pacientes submetidos a transplante correm alto risco de perda óssea rápida e de fratura, não apenas em virtude dos glicocorticoides, mas também devido ao tratamento com outros agentes *imunossupressores*, como ciclosporina e tacrolimo (FK506). Além disso, com bastante frequência, esses pacientes sofrem de anormalidades metabólicas subjacentes, como insuficiência hepática ou renal, que predispõem à perda óssea.

Os inibidores da aromatase, os quais bloqueiam significativamente a enzima aromatase que transforma os androgênios e outros precursores suprarrenais em estrogênio, reduzem drasticamente os níveis circulantes de estrogênio pós-menopausa. Mostrou-se que esses agentes, que são usados em vários estágios do tratamento do câncer de mama, também exercem um efeito prejudicial sobre a densidade óssea e elevam o risco de fratura. Mais recentemente, vários agentes foram implicados no aumento da perda óssea e de fraturas, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da bomba de prótons e tiazolidinedionas. Em alguns casos, é difícil separar o risco adquirido pela doença subjacente daquele atribuível ao medicamento. Por exemplo, tanto a depressão quanto o diabetes melito constituem fatores de risco para fratura.

TABAGISMO

O uso de cigarros durante um longo período comporta efeitos deletérios sobre a massa óssea. Esses efeitos podem ser mediados diretamente, por efeitos tóxicos sobre os osteoblastos, ou indiretamente, modificando o metabolismo do estrogênio. Em média, as tabagistas alcançam a menopausa 1 a 2 anos antes que a população geral. O fumo de cigarros exerce também efeitos secundários que podem modular o estado esquelético, incluindo doenças respiratórias e de outra natureza intercorrente, fragilidade, quantidade reduzida de exercício, nutrição precária e necessidade de utilizar medicações adicionais (p. ex., glicocorticoides para a doença pulmonar).

MEDIDA DA MASSA ÓSSEA

Dispõe-se de várias técnicas não invasivas para estimar a massa ou a densidade esquelética. Elas incluem densitometria óssea por meio de absortometria de raios X de dupla energia (DEXA, de *dual-energy x-ray absorptiometry*), absortometria de raios X de energia única (SXA, de *single-energy x-ray absorptiometry*), tomografia computadorizada (TC) quantitativa e ultrassonografia (US). A DEXA é uma técnica radiográfica altamente acurada que se tornou o padrão para medir a densidade óssea. Embora possa ser usada para as mensurações de qualquer área esquelética, as determinações clínicas em geral são feitas para a coluna lombar e o quadril. A DEXA também pode ser usada para medir a composição corporal. Na técnica com DEXA são usadas duas energias de raios X para estimar a área de tecido mineralizado, e o conteúdo mineral é dividido pela área, o que corrige em parte as diferenças devidas ao tamanho corporal. Entretanto, essa correção é apenas parcial, pois a DEXA é uma técnica de rastreamento bidimensional que não pode estimar a profundidade nem o comprimento posteroanterior do osso. Por conseguinte, as pessoas pequenas e magras tendem a apresentar uma densidade mineral óssea (DMO) abaixo da média, uma característica que é importante na interpretação dos resultados quando a DMO é medida em adultos jovens e que precisa ser levada em consideração em qualquer idade. Os esporões ósseos, que são comuns na osteoartrite, tendem a aumentar falsamente a densidade óssea da coluna vertebral e representam um problema específico na mensuração da coluna em indivíduos idosos. Levando-se em conta que a instrumentação para DEXA é proporcionada por vários fabricantes diferentes, o resultado varia em termos absolutos. Por conseguinte, tornou-se uma prática padronizada relacionar os resultados com valores “normais”, utilizando escores T (um escore T de 1 é igual a 1 DP), que comparam os resultados individuais com aqueles de uma população jovem com equivalência de raça e sexo. Os escores Z (também medidos em DP) comparam os resultados individuais com aqueles de uma população de idade equivalente, que também apresenta equivalência para raça e sexo. Assim sendo, uma mulher de 60 anos com um escore Z de –1 (1 DP abaixo da média para a idade) possui um escore T de –2,5 (2,5 DPs abaixo da média para um grupo controle jovem) **(Fig. 425.6)**. Um escore T abaixo de –2,5 na coluna lombar, no colo do fêmur ou no quadril como um todo tem sido definido como diagnóstico de osteoporose. Conforme assinalado anteriormente, como mais de 50% das fraturas ocorrem em indivíduos com massa óssea baixa, e não com osteoporose por DMO, há esforços contínuos para redefinir a doença como risco de fratura, em lugar de uma DMO específica. De acordo com esse conceito, as fraturas da coluna e do quadril que ocorrem na ausência de traumatismo significativo seriam consideradas suficientes para estabelecer o diagnóstico de osteoporose, independentemente da DMO. As fraturas em outros locais, como pelve, parte proximal do úmero e punho, seriam equivalentes a um diagnóstico de osteoporose na presença de baixa DMO. A TC também pode ser usada para medir a coluna vertebral e o quadril, porém raramente é usada em clínica, em parte devido à maior exposição à radiação e a seu custo, além de uma menor quantidade de dados para confirmar sua capacidade de prever o risco de fratura, em comparação com a DMO por DEXA. A TC periférica de alta resolução é usada para medir o osso no antebraço ou na tíbia como instrumento de pesquisa para obter de modo não invasivo alguma medida da arquitetura esquelética. A ressonância magnética (RM) também pode ser usada em pesquisa para obter alguma informação sobre a arquitetura no antebraço e, talvez, no quadril.

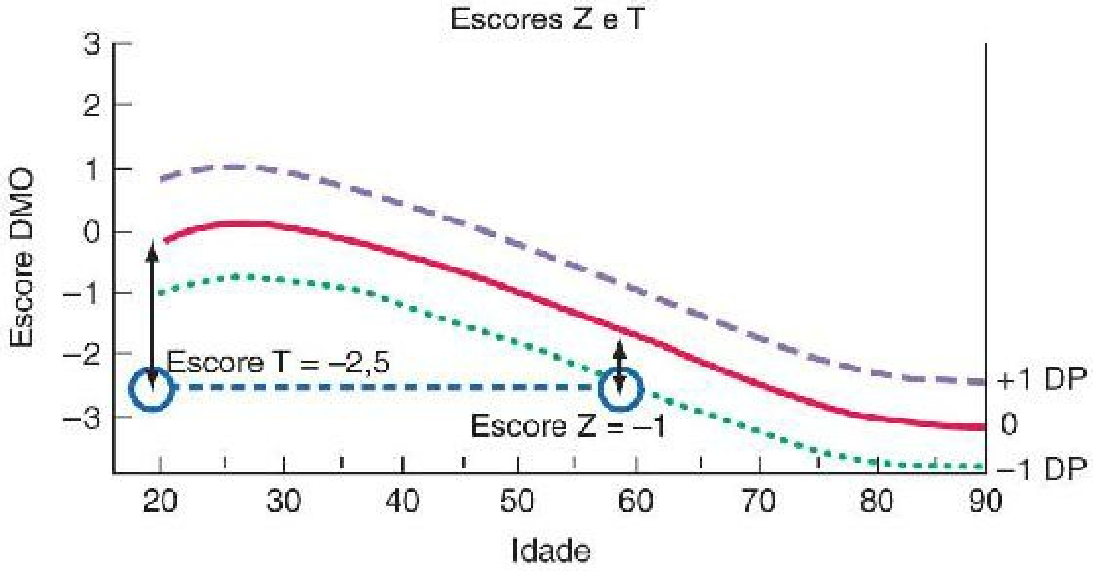

FIGURA 425.6 **Relação entre os escores Z e T** em uma mulher de 60 anos de idade. DMO, densidade mineral óssea; DP, desvio-padrão.

O equipamento de DEXA também pode ser usado para obter imagens laterais da coluna, de T4 a L4, uma técnica denominada avaliação de fraturas vertebrais (AFV). Embora a AFV não seja tão definitiva quanto a radiografia, trata-se de um instrumento de triagem valioso quando a perda de peso, a dor lombar e a mudança postural sugerem a presença de fratura vertebral não diagnosticada. Além disso, como as fraturas vertebrais são tão prevalentes com o avanço da idade, o exame de imagem das vértebras para triagem é recomendado em mulheres e homens com baixa massa óssea (escore T < 1) em torno de 70 e 80 anos de idade, respectivamente.

A US é usada para medir a massa óssea calculando a atenuação do sinal quando passa através do osso ou a velocidade com que atravessa o osso. Ainda não foi esclarecido se a US consegue avaliar outras propriedades do osso além da massa (p. ex., qualidade), porém essa é uma vantagem potencial da técnica. Tendo em vista seu custo relativamente baixo e sua mobilidade, a US pode ser usada como procedimento de triagem em estabelecimentos ou feiras de saúde.

Todas essas técnicas para medir a DMO foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) com base em sua capacidade de prever o risco de fratura. O quadril é o local preferido da mensuração na maioria dos indivíduos, pois permite prever o risco de sua fratura, que é a consequência mais importante da osteoporose, melhor do que qualquer outro local de mensuração da densidade óssea. Quando as mensurações do quadril são realizadas pela DEXA, a coluna vertebral pode ser medida ao mesmo tempo. Nos indivíduos mais jovens, como as mulheres na perimenopausa ou no início da pós-menopausa, as mensurações da coluna podem ser o indicador mais sensível de perda óssea. Um instrumento de avaliação de risco (FRAX) incorpora a DMO do colo do fêmur para avaliar o risco de fratura de 10 anos (ver adiante).

QUANDO MEDIR A MASSA ÓSSEA

Foram desenvolvidas diretrizes clínicas para a utilização da densitometria óssea na prática clínica. As diretrizes originais da National Osteoporosis Foundation recomendam as mensurações da massa óssea em mulheres na pós-menopausa, admitindo que elas tenham um ou mais fatores de risco para osteoporose além de idade, sexo e deficiência estrogênica. As diretrizes também recomendam que a mensuração da massa óssea deva ser considerada em *todas* as mulheres por volta dos 65 anos de idade, posição ratificada pela U.S. Preventive Health Services Task Force. Os critérios aprovados para reembolso pelo Medicare da DMO estão resumidos no **Quadro 425.2**.

QUADRO 425.2 **INDICAÇÕES PARA DENSITOMETRIA ÓSSEA**

Considerar a densitometria óssea nos seguintes indivíduos:

- Mulheres a partir dos 65 anos de idade e homens a partir dos 70 anos, independentemente dos fatores de risco clínicos
- Mulheres mais jovens na pós-menopausa, mulheres na transição da menopausa e homens de 50 a 69 anos de idade com fatores de risco clínicos para fratura
- Adultos que sofreram uma fratura depois dos 50 anos de idade
- Adultos com uma condição (p. ex., artrite reumatoide) ou em uso de medicamento (p. ex., glicocorticoides, em uma dose diária de ≥ 5 mg de prednisona ou equivalente por ≥ 3 meses) associados a uma baixa massa óssea ou a uma perda óssea

Fonte: De 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

QUANDO TRATAR COM BASE NOS RESULTADOS DA MASSA ÓSSEA

A maioria das diretrizes sugere que os pacientes devem ser considerados para tratamento quando a DMO for > 2,5 DPs abaixo do valor médio para adultos jovens (escore T ≤ –2,5) na coluna, no quadril como um todo ou no colo do fêmur. O tratamento também deve ser considerado nas mulheres na pós-menopausa com fatores de risco, até mesmo quando a DMO não se enquadra na faixa para osteoporose. Os fatores de risco (idade, fratura prévia, história familiar de fratura do quadril, peso corporal baixo, consumo de cigarros, uso excessivo de álcool, uso de esteroides e artrite reumatoide) podem ser combinados com a DMO para determinar a probabilidade de uma fratura ao longo de um período de 5 ou 10 anos. Os limiares para o tratamento dependem das análises de custo-eficácia, porém provavelmente serão de cerca de 1% por ano de risco nos EUA.

ABORDAGEM AO PACIENTE:
Osteoporose

A transição da perimenopausa é uma boa oportunidade para iniciar uma discussão acerca dos fatores de risco para osteoporose e uma análise das indicações para uma DMO. Uma anamnese minuciosa e um bom exame físico devem ser realizados para identificar os fatores de risco para osteoporose. Um escore Z baixo aumenta a suspeita de doença secundária. Uma perda da altura de > 2,5 a 3,8 cm constitui uma indicação para AFV por DEXA ou radiografia, a fim de descartar a possibilidade de fraturas vertebrais assintomáticas, assim como a presença de cifose significativa ou dor lombar, em particular quando teve início após a menopausa. Em indivíduos apropriados, a DMO de triagem e o exame de imagem das vértebras devem ser recomendados, conforme assinalado anteriormente, mesmo na ausência de qualquer fator de risco específico **(Quadro 425.3)**. Nas pacientes que se apresentam com fraturas, é importante certificar-se de que não são causadas por uma malignidade subjacente. Em geral isso é esclarecido pela radiografia de rotina, porém ocasionalmente poderão ser necessários os exames TC, RM ou cintilografias com radionuclídeos.

QUADRO 425.3 **INDICAÇÕES PARA EXAME DE IMAGEM DAS VÉRTEBRAS**

Considerar a realização de exames de imagem das vértebras nos seguintes indivíduos:

- Em todas as mulheres a partir dos 70 anos de idade e em todos os homens a partir dos 80 anos se o escore T para densidade mineral óssea (DMO) for de –1,0 ou inferior
- Em mulheres de 65 a 69 anos de idade e em homens de 75 a 79 anos se o escore T para DMO for de –1,5 ou inferior
- Em mulheres na pós-menopausa de 50 a 64 anos de idade e em homens de 50 a 69 anos com fatores de risco específicos:
  - Fratura causada por pequeno traumatismo
  - História de perda de altura de 4 cm ou mais
  - Perda de altura prospectiva de 2 cm ou mais
  - Tratamento com glicocorticoides recente ou atual de longo prazo

Fonte: De 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE ROTINA

Não existe um algoritmo estabelecido para a avaliação das mulheres que se apresentam com osteoporose. A avaliação geral que inclui hemograma completo, cálcio sérico e urinário de 24 horas, provas de função renal e hepática e nível de 25(OH)D é útil para identificar causas secundárias selecionadas de massa óssea baixa, em particular em mulheres com fraturas ou escores Z muito baixos. Um nível sérico elevado de cálcio sugere hiperparatireoidismo ou neoplasia maligna, enquanto um nível sérico reduzido de cálcio pode refletir desnutrição e osteomalacia. Na presença de hipercalcemia, o nível sérico de PTH estabelece a diferença entre hiperparatireoidismo (PTH ↑) e uma neoplasia maligna (PTH ↓), e um nível alto de PTHrP pode ajudar a documentar a presença de hipercalcemia humoral da malignidade **(Cap. 424)**. Um cálcio urinário baixo (< 50 mg/24 h) sugere osteomalacia, desnutrição ou má absorção; um cálcio urinário alto (> 300 mg/24 h) é indicativo de hipercalciúria e deve ser pesquisado em maior profundidade. A hipercalciúria ocorre principalmente em três situações: (1) perda renal de cálcio, que é mais comum em homens com osteoporose; (2) hipercalciúria absortiva, que pode ser idiopática ou estar associada a quantidades aumentadas de $1{,}25(OH)_2D$ na doença granulomatosa, ou (3) neoplasias malignas hematológicas ou condições associadas a uma renovação óssea excessiva, como doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. A hipercalciúria renal é tratada com diuréticos tiazídicos, os quais reduzem o cálcio urinário e ajudam a melhorar a economia do cálcio.

Os indivíduos com fraturas relacionadas com a osteoporose ou densidade óssea na faixa osteoporótica devem fazer uma dosagem do nível sérico de 25(OH)D, pois a ingestão de vitamina D necessária para conseguir um nível-alvo > 20-30 ng/mL é altamente variável. Os níveis de vitamina D devem ser otimizados em todos os indivíduos sob tratamento para osteoporose. O hipertireoidismo deve ser avaliado medindo-se o hormônio estimulante da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*).

Quando existe suspeita clínica da síndrome de Cushing, o nível urinário de cortisol livre ou um cortisol sérico em jejum deve ser medido após a administração de dexametasona na noite do dia anterior. Quando se suspeita de doença intestinal, má absorção ou desnutrição, devem-se verificar os níveis séricos de albumina e colesterol, e deve-se solicitar um hemograma. A má absorção assintomática pode ser prenunciada por anemia (macrocítica – deficiência de vitamina B_{12} ou de folato; microcítica – deficiência de ferro) ou níveis séricos baixos de colesterol ou urinários de cálcio. Se essas ou outras características sugerirem má absorção, torna-se necessária uma avaliação adicional. A doença celíaca assintomática com má absorção seletiva está sendo observada com frequência cada vez maior; o diagnóstico pode ser feito realizando-se os testes dos anticorpos para antigliadina, antiendomísio ou contra a transglutaminase, mas pode exigir também uma biópsia endoscópica. Uma prova terapêutica com dieta isenta de glúten pode ser confirmatória **(Cap. 349)**. Quando a osteoporose é observada em associação a sintomas de erupção cutânea, múltiplas alergias, diarreia ou rubor, a mastocitose deve ser excluída utilizando-se a coleta urinária de 24 horas para a determinação da histamina ou a triptase sérica.

O mieloma pode disfarçar-se como osteoporose generalizada, porém manifesta-se mais comumente com dor óssea e lesões características "em saca-bocado" na radiografia. A eletroforese do soro e da urina e a determinação das cadeias leves livres no soro são necessárias para excluir esse diagnóstico. Mais comumente, verifica-se a presença de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, de *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), e o paciente é monitorado subsequentemente para assegurar que não se trata de mieloma incipiente. Cerca de 1% dos pacientes com MGUS evolui para o mieloma a cada ano. Uma biópsia da medula óssea poderá ser necessária para excluir o mieloma (nos pacientes com resultados eletroforéticos duvidosos) e pode ser usada também para excluir mastocitose, leucemia e outros distúrbios infiltrativos da medula óssea, como a doença de Gaucher. As síndromes de MGUS, apesar de serem benignas, também podem estar associadas a uma redução da massa óssea e elevação da renovação óssea.

BIÓPSIA ÓSSEA

A marcação óssea com tetraciclina permite determinar a velocidade de remodelamento, assim como avaliar para a detecção de outras doenças ósseas metabólicas. O uso atual dos testes para DMO, em associação com uma avaliação hormonal e marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo, substituiu, em grande parte, o uso clínico da biópsia óssea, embora permaneça um importante instrumento na pesquisa clínica e na avaliação do mecanismo de ação dos medicamentos para osteoporose.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Dispõe-se de vários testes bioquímicos que fornecem um índice da velocidade global de remodelamento do osso **(Quadro 425.4)**. Os marcadores bioquímicos em geral são caracterizados como aqueles relacionados principalmente com a *formação* ou a *reabsorção ósseas*. Esses testes medem o estado global de remodelamento ósseo em um único ponto no tempo. Sua utilização clínica foi dificultada pela variabilidade biológica (relacionada em parte com o ritmo circadiano), assim como pela variabilidade analítica, embora a última esteja melhorando.

QUADRO 425.4 **INDICAÇÕES PARA DETERMINAÇÃO DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS**

Os marcadores bioquímicos de renovação óssea podem:

- Prever o risco de fratura, independentemente da densidade óssea
- Prever o grau de redução do risco de fratura quando repetidos depois de 3 a 6 meses de tratamento com terapias aprovadas pela FDA
- Prever a magnitude do aumento da DMO com terapias aprovadas pela FDA
- Prever a velocidade da perda óssea
- Ajudar a determinar a adesão do paciente ao tratamento e de sua persistência com o tratamento da osteoporose
- Ajudar a determinar a duração do "período sem medicação" (os dados são bastante limitados para sustentar essa aplicação, porém existem estudos em andamento)

Abreviações: DMO, densidade mineral óssea; FDA, U.S. Food and Drug Administration.
Fonte: Adaptado de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

No entanto, os marcadores da reabsorção óssea podem ajudar na previsão do risco de fratura, independentemente da densidade óssea, em particular nos indivíduos idosos. Nas mulheres com 65 anos de idade ou mais, quando os resultados da densidade óssea são maiores do que os limiares habituais para tratamento já assinalados, um alto nível de reabsorção óssea deve levar à consideração da necessidade de tratamento. O principal uso dos marcadores bioquímicos reside no monitoramento da resposta ao tratamento. Com a introdução dos agentes terapêuticos antirreabsortivos, o remodelamento ósseo declina rapidamente, com a queda na reabsorção ocorrendo mais precocemente que a queda na formação. A inibição da reabsorção óssea é máxima dentro de três meses ou mais. Por conseguinte, a medição da reabsorção óssea (o telopeptídeo C [CTX] é o marcador preferido) antes de iniciar a terapia e dentro de 3 a 6 meses após sua instituição fornece uma estimativa mais precoce da resposta do paciente do que a densitometria óssea. Um declínio nos marcadores reabsortivos pode ser verificado após tratamento com agentes antirreabsortivos potentes, como os bisfosfonatos, o denosumabe ou o estrogênio em dose-padrão; esse efeito é menos acentuado após tratamento com agentes mais fracos, como raloxifeno ou calcitonina intranasal. Uma resposta do marcador bioquímico à terapia é particularmente útil para os pacientes assintomáticos e pode ajudar a garantir uma adesão de longo prazo ao tratamento. Os marcadores de renovação óssea também são úteis para monitorar os efeitos dos agentes osteoanabólicos, como 1-34hPTH ou teriparatida, que aumentam rapidamente a formação óssea (o marcador P1NP é preferido, porém a osteocalcina é uma alternativa razoável) e a reabsorção óssea subsequente. A sugestão recente de "períodos sem medicação" (ver adiante) criou outra aplicação dos marcadores bioquímicos, possibilitando a avaliação do efeito livre de fármacos, como os bifosfonatos.

TRATAMENTO OSTEOPOROSE

MANEJO DOS PACIENTES COM FRATURAS

O tratamento de um paciente com osteoporose envolve com frequência o controle das fraturas agudas, assim como o tratamento da doença subjacente. As fraturas de quadril exigem quase sempre o reparo cirúrgico para que o paciente possa voltar a deambular. Dependendo da localização e da gravidade da fratura, da condição da articulação adjacente e do estado geral do paciente, os procedimentos podem incluir redução aberta e fixação interna com pinos e placas, hemiartroplastias e artroplastias totais. Esses procedimentos cirúrgicos são seguidos de reabilitação intensa na tentativa de devolver aos pacientes seu nível funcional antes da fratura. As fraturas dos ossos longos (p. ex., punho) com frequência exigem fixação externa ou interna. Outras fraturas (p. ex., vertebrais, das costelas e pélvicas) em geral são tratadas com tratamento de suporte, dispensando qualquer tratamento ortopédico específico.

Apenas cerca de 25 a 30% das fraturas vertebrais por compressão manifestam-se com dor de início súbito nas costas. Para as fraturas agudamente sintomáticas, o tratamento com analgésicos é necessário, incluindo anti-inflamatórios não esteroides e/ou paracetamol, às vezes com o acréscimo de um agente opioide (codeína ou oxicodona). Alguns ensaios clínicos randomizados de pequeno porte sugerem que a calcitonina pode reduzir a dor relacionada com a fratura vertebral aguda por compressão. A injeção percutânea de cimento artificial (polimetilmetacrilato) dentro do corpo vertebral (vertebroplastia ou cifoplastia) pode proporcionar alívio imediato e significativo da dor em pacientes com dor intensa em consequência de fraturas de vértebras agudas ou subagudas. As preocupações quanto à segurança incluem extravasamento do cimento com sequelas neurológicas e risco aumentado de fraturas em vértebras adjacentes devido à rigidez mecânica do osso tratado. Não se sabe exatamente quais os pacientes que seriam candidatos ideais a esse procedimento. Períodos curtos de repouso no leito podem ser úteis para o controle da dor; no entanto, em geral a mobilização precoce é recomendada porque ajuda a prevenir a perda óssea adicional associada à imobilização. Ocasionalmente, o uso de uma órtese elástica macia pode facilitar a mobilização mais precoce. Os espasmos musculares ocorrem com frequência nas fraturas agudas por compressão e podem ser tratados com relaxantes musculares e calor local.

A dor intensa em geral regride em 6 a 10 semanas. A dor intensa mais crônica pode sugerir a possibilidade de mieloma múltiplo ou doença metastática subjacente. A dor crônica após fratura vertebral provavelmente não é de origem óssea; com efeito, está relacionada a uma pressão anormal exercida sobre os músculos, ligamentos e tendões e à artrite secundária dos processos articulares associada a alterações no formato do tórax e/ou abdome. O tratamento efetivo da dor crônica é difícil e pode exigir analgésicos, às vezes incluindo opioides. O repouso frequente e intermitente em decúbito dorsal ou em posição semirreclinada costuma ser necessário para permitir o relaxamento dos tecidos moles que estão sob tensão. Os exercícios de fortalecimento da musculatura paravertebral podem ser benéficos. O calor local ajuda a relaxar os músculos e a reduzir o componente muscular do desconforto. Várias modalidades físicas, como a US e a estimulação neural transcutânea, podem ser benéficas em alguns pacientes. A dor também ocorre na região do pescoço, não como resultado das fraturas por compressão (que quase nunca ocorrem na coluna cervical como resultado da osteoporose), mas em virtude da sobrecarga crônica associada às tentativas de elevar a cabeça em uma pessoa com cifose torácica acentuada.

As fraturas vertebrais múltiplas com frequência estão associadas a sintomas psicológicos; essa situação nem sempre é reconhecida. As mudanças na configuração corporal e a dor nas costas podem dar origem a uma enorme perda da autoimagem e depressão secundária. O equilíbrio alterado, induzido pela cifose e pelo deslocamento anterior do centro da gravidade do corpo, gera o temor de cair, com uma tendência consequente a permanecer em ambientes fechados e ao início do isolamento social. Algumas vezes, esses sintomas podem ser aliviados pelo apoio da família e/ou por psicoterapia. As medicações poderão ser necessárias quando houver características depressivas. Múltiplas fraturas de vértebras torácicas podem estar associadas a sintomas de doença pulmonar restritiva e aumento das infecções pulmonares. Múltiplas fraturas de vértebras lombares com frequência estão associadas a dor abdominal, constipação intestinal, distensão e saciedade precoce. Múltiplas fraturas de vértebras estão associadas a uma maior mortalidade específica da idade.

Diversos estudos mostram que a maioria dos pacientes que sofrem fraturas na vida adulta não é avaliada nem tratada para a osteoporose. As estimativas sugerem que apenas cerca de 20% dos pacientes com fraturas recebem cuidados de acompanhamento. Os pacientes que sofrem fraturas agudas correm risco acentuadamente elevado de mais fraturas, em particular no decorrer dos primeiros anos, e a intervenção farmacológica pode reduzir substancialmente esse risco. Recentemente, vários estudos demonstraram a eficiência de um programa relativamente simples e de baixo custo que diminui o risco de fraturas subsequentes. No sistema de Kaiser, estima-se que houve um declínio de 20% na ocorrência de fraturas de quadril com a introdução do denominado serviço de ligação para fraturas. Isso costuma envolver um profissional da área de saúde (em geral um enfermeiro), cuja tarefa é coordenar os cuidados de acompanhamento e orientação de pacientes que sofrem fraturas. Se for possível repetir a experiência de Kaiser, deverá haver uma economia significativa nos cuidados de saúde, bem como uma acentuada queda na incidência de fraturas de quadril e uma acentuada melhora nas taxas de morbidade e mortalidade entre a população idosa.

CONTROLE DA DOENÇA SUBJACENTE

Os pacientes que apresentam fraturas típicas relacionadas com a osteoporose (certamente do quadril e da coluna) podem receber um diagnóstico de osteoporose e podem ser tratados de maneira adequada. Os pacientes com osteoporose por DMO são tratados de modo semelhante. Outros pacientes com fraturas e aqueles com redução da massa óssea podem ser classificados de acordo com o futuro risco de fraturas e tratados se esse risco for suficientemente alto. Todavia, é preciso ressaltar que a avaliação dos riscos é uma ciência inexata quando aplicada a pacientes individuais. As fraturas são eventos prováveis que podem ocorrer com qualquer pessoa. Com frequência, os pacientes não compreendem os benefícios relativos dos medicamentos, em comparação com os riscos percebidos dos próprios medicamentos.

Redução dos fatores de risco Existem vários instrumentos para a avaliação dos riscos. O instrumento mais comumente disponível é o FRAX, desenvolvido por um grupo de trabalho para a OMS e disponível como parte do relatório de muitas DEXA. Está também disponível *on-line (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9)* **(Fig. 425.7)**. Nos EUA, foi estimado que o tratamento de um paciente é custo-efetivo se o risco de fratura significativa em 10 anos (incluindo quadril, coluna clínica, parte proximal do úmero e tíbia) pelo FRAX for ≥ 20% e/ou se o risco em 10 anos de fratura de quadril for ≥ 3%. O FRAX é um instrumento imperfeito, visto que não inclui qualquer avaliação de risco de quedas, e as causas secundárias são excluídas quando a DMO é considerada. Além disso, não inclui qualquer termo para múltiplas fraturas ou fraturas recentes *versus* antigas. Todavia, mostra-se útil como instrumento educativo para os pacientes.

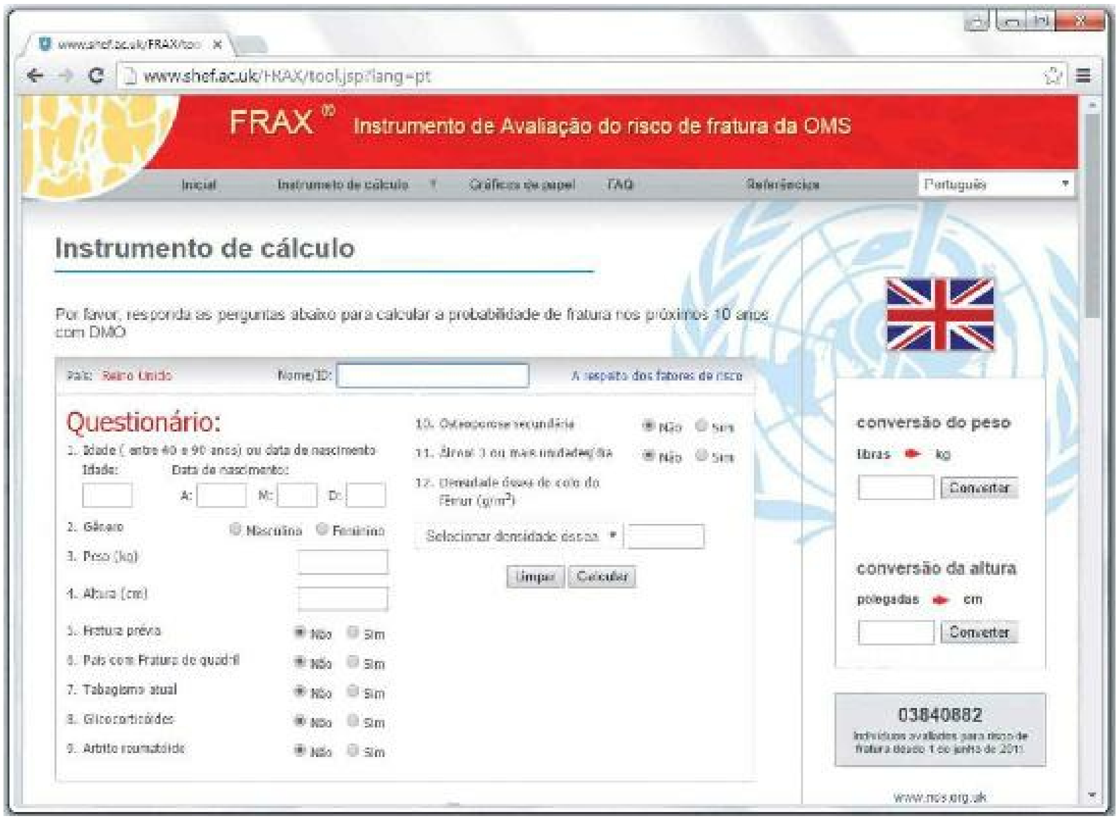

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Reino Unido
Nome/ID:
A respeito dos fatores de risco

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento
Idade:
Data de nascimento: A: M: D:
2. Gênero ○ Masculino ○ Feminino
3. Peso (kg)
4. Altura (cm)
5. Fratura prévia ● Não ○ Sim
6. Pais com Fratura de quadril ● Não ○ Sim
7. Tabagismo atual ● Não ○ Sim
8. Glicocorticóides ● Não ○ Sim
9. Artrite reumatóide ● Não ○ Sim
10. Osteoporose secundária ● Não ○ Sim
11. Álcool 3 ou mais unidades/dia ● Não ○ Sim
12. Densidade óssea do colo do Fêmur (g/m²)
Selecionar densidade óssea

conversão do peso
libras kg

conversão da altura
polegadas cm

03840882
Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

FIGURA 425.7 Instrumento de cálculo FRAX. Quando as respostas às perguntas indicadas são preenchidas, a calculadora pode ser usada para avaliar a probabilidade de fratura em 10 anos. A calculadora (disponível *online* em *http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9*) também pode ajustar o risco para vários grupos étnicos.

Após a avaliação dos riscos, os pacientes devem receber uma educação abrangente para reduzir o impacto dos fatores de risco modificáveis associados à perda óssea e a quedas. Todas as medicações que aumentam o risco de quedas, perda óssea ou fraturas devem ser revistas para certificar-se de que todas são indispensáveis e estão sendo usadas nas menores doses necessárias. Para os que recebem reposição de hormônio tireoidiano, deve-se efetuar uma avaliação do TSH para confirmar que o paciente não está recebendo uma dose excessiva, visto que a tireotoxicose bioquímica e sintomática pode estar associada a um aumento da perda óssea. Para os pacientes que fumam, devem ser feitos todos os esforços capazes de facilitar o abandono do tabagismo. A redução dos fatores de risco para a ocorrência de quedas também inclui o tratamento do abuso de álcool e uma revisão do esquema terapêutico para quaisquer medicamentos que possam estar associados à hipotensão ortostática e/ou sedação, incluindo hipnóticos e ansiolíticos. Se houver noctúria, a frequência deve ser reduzida, se possível (p. ex., diminuindo ou modificando o uso de diuréticos), pois a necessidade de levantar-se no meio da noite constitui um fator desencadeante comum de queda. Os pacientes devem ser instruídos acerca da segurança ambiental no que concerne à eliminação de fios elétricos expostos, cordas das cortinas, capachos escorregadiços e mesas móveis. Evitar o apoio dos pés descalços sobre assoalhos de madeira, checar as condições dos tapetes (em particular nas escadas) e proporcionar boa iluminação nos trajetos para os banheiros e para fora da casa são medidas preventivas importantes. Recomenda-se o tratamento para uma visão inadequada, a qual representa um problema particularmente com a percepção da profundidade, que está associada principalmente a maior risco de quedas. Os pacientes idosos com deficiências neurológicas (p. ex., acidente vascular encefálico, doença de Parkinson, doença de Alzheimer) correm um risco particularmente alto de cair e necessitam de supervisão e assistência especializadas.

Recomendações nutricionais • ***CÁLCIO*** Uma grande quantidade de dados indica que a ingestão ideal de cálcio reduz a perda óssea e suprime a renovação óssea. Os aportes recomendados pelo Institute of Medicine são mostrados no **Quadro 425.5**.

QUADRO 425.5 INGESTÃO ADEQUADA DE CÁLCIO

Grupo por estágio de vida	Estimativa da ingestão diária adequada de cálcio, mg/dia
Crianças pequenas (1-3 anos)	500
Crianças de mais idade (4-8 anos)	800
Adolescentes e adultos jovens (9-18 anos)	1.300
Homens e mulheres (19-50 anos)	1.000
Homens e mulheres (51 anos e de mais idade)	1.200

Nota: As necessidades durante a gravidez e a lactação são as mesmas das mulheres não grávidas (p. ex., 1.300 mg/dia para adolescentes/adultos jovens e 1.000 mg/dia para ≥ 19 anos).
Fonte: Adaptado de Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997, National Academy Press.

Os National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) documentaram de modo consistente que o aporte médio de cálcio é consideravelmente menor do que essas recomendações. As fontes alimentares de cálcio são os produtos lácteos (leite, iogurte e queijo) e os alimentos enriquecidos, como certos cereais, panquecas, lanches, sucos e biscoitos. Alguns desses alimentos enriquecidos contêm a mesma quantidade de cálcio do leite por porção. Os vegetais de folhas verdes e nozes, em particular amêndoas, também constituem fontes de cálcio, embora sua biodisponibilidade possa ser menor que a dos produtos lácteos. A ingestão de cálcio a partir da dieta também pode ser avaliada **(Quadro 425.6)**, e dispõe-se de calculadores em *NOF.org* ou *NYSOPEP.org*.

QUADRO 425.6 MÉTODO SIMPLES PARA O CÁLCULO DO APORTE DIETÉTICO DE CÁLCIO

ETAPA 1: estimar o aporte de cálcio de alimentos ricos em cálcio

	Cálcio estimado/porção,

Produto	# de porções/dia	em mg	Cálcio em mg
Leite (240 mL)	__________	× 300	= __________
Iogurte (180 mL)	__________	× 300	= __________
Queijo (28 gramas)	__________	× 200	= __________
Alimentos ou sucos enriquecidos	__________	× 80 a 1.000	= __________
	Subtotal = __________		
ETAPA 2: total obtido + 250 mg para fontes não lácteas			
= cálcio dietético total	Cálcio TOTAL, em mg = __________		

Fonte: Adaptado de SM Krane, MF Holick, Chap. 355, em *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998.

Se houver necessidade de um suplemento de cálcio, deve ser fornecido em doses suficientes para complementar a ingestão dietética e obter um aporte total no nível desejado (1.000-1.200 mg/dia). As doses de suplementos devem ser ≤ 600 mg de cada vez, visto que a fração de absorção do cálcio diminui com doses mais altas. Os suplementos de cálcio devem ser calculados com base no conteúdo de cálcio elementar do suplemento, e não no peso do sal de cálcio. Os suplementos de cálcio que contêm carbonato devem ser tomados preferencialmente com os alimentos, pois necessitam de ácido para sua solubilidade. Os suplementos de citrato de cálcio podem ser tomados a qualquer hora. Para confirmar a biodisponibilidade, os suplementos de cálcio podem ser colocados em vinagre destilado. Devem se dissolver dentro de 30 minutos.

Vários ensaios clínicos controlados de cálcio, em sua maior parte em associação com vitamina D, confirmaram a ocorrência de reduções nas fraturas clínicas, incluindo fraturas do quadril (redução do risco de cerca de 20-30%). Todos os estudos recentes de agentes farmacológicos foram empreendidos no contexto de reposição do cálcio (± vitamina D). Assim sendo, constitui uma prática padronizada garantir a ingestão adequada de cálcio e vitamina D nos pacientes com osteoporose, independentemente de estarem ou não recebendo terapia farmacológica adicional. Uma revisão sistemática confirmou uma resposta maior da DMO à terapia antirreabsortiva quando a ingestão de cálcio era adequada.

Embora os efeitos colaterais do cálcio suplementar sejam mínimos (eructação e constipação, principalmente com sais de carbonato), nos indivíduos com história de cálculos renais deve-se fazer uma determinação do cálcio urinário de 24 horas antes de recomendar maior ingestão de cálcio, a fim de evitar uma hipercalciúria significativa. Muitos estudos confirmam um aumento pequeno, porém significativo, no risco de cálculos renais com o uso de suplementos de cálcio, mas não com o cálcio dietético. Uma análise recente dos dados publicados sugeriu que um elevado aporte de cálcio proveniente de suplementos está associado a um aumento no risco de doença cardíaca. Esse é um assunto em evolução, em que estudos adicionais confirmam ou refutam esse achado. Como um elevado aporte de suplementos de cálcio aumenta o risco de cálculos renais e não confere qualquer benefício adicional ao esqueleto, a recomendação de um aporte total entre 1.000 e 1.200 mg/dia é razoável.

VITAMINA D A vitamina D é sintetizada na pele sob a influência do calor e da luz ultravioleta **(Cap. 423)**. No entanto, grandes segmentos da população não obtêm uma quantidade suficiente de vitamina D que lhes permita manter o que é considerado agora um suprimento adequado (25[OH]D sérico consistentemente > 75 μmol/L [30 ng/mL]). Tendo em vista que a suplementação com vitamina D em doses que poderiam proporcionar esses níveis séricos é segura e de baixo custo, o Institute of Medicine (com base na obtenção de um nível sérico de 20 ng/mL) recomenda um aporte diário de 200 UI para adultos com < 50 anos de idade, 400 UI para aqueles com 50 a 70 anos, e 600 UI para aqueles com > 70 anos. Os comprimidos com múltiplas vitaminas em geral contêm 400 UI, e muitos suplementos de cálcio também contêm vitamina D. Alguns dados sugerem que podem ser necessárias doses mais altas (≥ 1.000 UI) nos idosos e em pacientes com doenças crônicas. O relatório do Institute of Medicine sugere que é seguro tomar até 4.000 UI/dia. Para indivíduos com osteoporose ou para aqueles que correm risco de osteoporose, o uso de 1.000 a 2.000 UI/dia em geral consegue manter níveis séricos de 25(OH)D acima de 30 ng/mL.

OUTROS NUTRIENTES Outros nutrientes, como sal, altas ingestões de proteína animal e cafeína, podem exercer efeitos moderados sobre a excreção ou a absorção do cálcio. O estado adequado da vitamina K é necessário para a carboxilação adequada da osteocalcina. Os estados em que a nutrição ou o metabolismo da vitamina K é prejudicado, como acontece com a terapia prolongada com varfarina, estiveram associados com massa óssea reduzida. A pesquisa acerca da ingestão de refrigerantes à base de cola é controversa, porém sugere uma possível associação com massa óssea reduzida por meio de fatores que independem da cafeína. Embora os vegetais de folhas verde-escuras, como o espinafre e a couve, contenham uma quantidade razoável de cálcio, o elevado conteúdo de oxalato reduz sua absorção (mas não inibe simultaneamente a absorção do cálcio de outros alimentos ingeridos).

O magnésio é abundante nos alimentos, e sua deficiência é bastante rara na ausência de uma doença crônica grave. A suplementação de magnésio pode estar justificada nos pacientes com doença inflamatória intestinal, doença celíaca, quimioterapia, diarreia intensa, desnutrição ou alcoolismo. Os fitoestrogênios dietéticos, que derivam principalmente dos produtos com soja e dos legumes (p. ex., grão-de-bico e lentilhas), exercem alguma atividade estrogênica, mas são insuficientemente potentes para justificar sua utilização no lugar de um agente farmacológico no tratamento da osteoporose.

Os pacientes com fraturas do quadril costumam ser frágeis e relativamente desnutridos. Alguns dados sugerem um melhor resultado nesses pacientes quando lhes é fornecida uma suplementação calórica e proteica. A ingestão excessiva de proteína pode aumentar a excreção renal de cálcio, porém isso pode ser corrigido por uma ingestão adequada de cálcio.

Exercício físico Nos indivíduos jovens, o exercício aumenta a probabilidade de que venham a alcançar o pico máximo de massa óssea determinado geneticamente. As metanálises de estudos realizados em mulheres na pós-menopausa indicam que o exercício com carga previne a perda óssea, mas não parece resultar em qualquer ganho substancial de massa óssea. Esse efeito benéfico desaparece quando o exercício é interrompido. A maioria dos estudos é de curta duração, e um efeito mais substancial sobre a massa óssea é provável quando o exercício continua por um período mais longo. O exercício também exerce efeitos benéficos sobre a função neuromuscular e aprimora a coordenação, o equilíbrio e a resistência, reduzindo, assim, o risco de quedas. Um programa de caminhadas constitui uma forma prática de começar. Outras atividades, como dança, esportes com raquete, esqui *cross-country* e o uso do equipamento dos ginásios, também são recomendadas, dependendo da preferência pessoal e da condição geral do paciente. Até mesmo as mulheres que não conseguem caminhar são beneficiadas pela natação ou pelos exercícios aquáticos, nem tanto pelos efeitos sobre o osso, que são relativamente pequenos, mas em virtude dos efeitos sobre o músculo. Os hábitos relacionados com o exercício devem ser consistentes, de preferência pelo menos três vezes por semana.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Antes de meados da década de 1990, o tratamento com estrogênio, tanto isoladamente quanto em associação com uma progestina, era o principal agente terapêutico para a prevenção ou o tratamento da osteoporose. Atualmente, existem vários novos medicamentos aprovados para a osteoporose e mais desses medicamentos estão em fase de desenvolvimento. Alguns são agentes que tratam especificamente a osteoporose (bisfosfonatos, calcitonina, denosumabe e teriparatida [1-34hPTH]); outros, como os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs, de *selective estrogen response modulators*), e, mais recentemente, uma medicação de combinação de estrogênio/SERM possuem efeitos mais amplos. A disponibilidade desses fármacos permite ajustar a terapia às necessidades de cada paciente.

Estrogênios Uma grande quantidade de dados proporcionados por ensaios clínicos indica que vários tipos de estrogênios (estrogênios equinos conjugados, estradiol, estrona, estrogênios esterificados, etinil estradiol e mestranol) reduzem a renovação óssea, previnem a perda óssea e induzem pequenos aumentos na massa óssea da coluna vertebral, do quadril e do corpo como um todo. Os efeitos do estrogênio são observados em mulheres com menopausa natural ou cirúrgica, assim como em mulheres na pós-menopausa com ou sem osteoporose estabelecida. Os estrogênios são eficazes quando administrados por via oral (VO) ou transdérmica. Para as vias de administração tanto oral quanto transdérmica, agora os preparados combinados de estrogênio/progestina estão disponíveis em muitos países, eliminando o problema de ter que tomar dois comprimidos ou de utilizar um adesivo e progestina oral.

Dose de estrogênio Para os estrogênios orais, as doses convencionais recomendadas são de 0,3 mg/dia para os estrogênios esterificados, 0,625 mg/dia para os estrogênios equinos conjugados e 5 μg/dia para o etinil estradiol. Para o estrogênio transdérmico, a dose usada comumente fornece 50 μg de estradiol ao dia, apesar de uma dose menor poder ser apropriada em algumas pacientes. Os dados de dose-resposta para os estrogênios equinos conjugados indicam que as doses mais baixas (0,3 e 0,45 mg/dia) são efetivas. Doses ainda menores estiveram associadas a uma proteção da massa óssea.

DADOS RELACIONADOS COM FRATURAS Os bancos de dados epidemiológicos indicam que as mulheres que realizam reposição estrogênica apresentam uma redução de 50%, em média, nas fraturas osteoporóticas, incluindo as de quadril. O efeito benéfico do estrogênio é maior entre aquelas que iniciam a reposição precocemente e continuam realizando o tratamento; o benefício declina após a interrupção, de forma a não existir um efeito protetor residual contra as fraturas 10 anos após essa interrupção. O primeiro ensaio clínico destinado a avaliar as fraturas como consequências secundárias, o Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS), não mostrou efeito algum da terapia hormonal sobre as fraturas do quadril ou outras fraturas clínicas em mulheres com doença arterial coronariana já estabelecida. Esses dados tornaram extremamente importantes os resultados da Women's Health Initiative (WHI) (**Cap. 413**). O braço de tratamento com estrogênio-progestina da WHI em > 16.000 mulheres sadias na pós-menopausa indicou que a terapia hormonal reduz o risco de fratura de quadril e vertebral clínica em 34% e diminui o risco de todas as fraturas clínicas em 24%. Foi observada uma eficácia semelhante para fraturas com estrogênio isoladamente em mulheres que foram submetidas a histerectomia.

Alguns ensaios clínicos menores avaliaram a ocorrência de fraturas vertebrais como um desfecho da terapia estrogênica. Eles mostraram consistentemente que o tratamento estrogênico reduz a incidência de fratura vertebral por compressão.

A WHI já proporcionou uma enorme quantidade de dados sobre os efeitos multissistêmicos da terapia hormonal. Os estudos observacionais precedentes sugeriram que a reposição estrogênica poderia reduzir a doença cardíaca, porém a WHI mostrou que o tratamento combinado com estrogênio-progestina aumenta o risco de infarto do miocárdio fatal e não fatal em cerca de 29%, confirmando os dados do estudo HERS. Outros riscos relativos importantes incluíram um aumento de 40% no acidente vascular encefálico, de 100% na doença tromboembólica venosa e de 26% no risco de câncer de mama. As análises subsequentes confirmaram o risco aumentado de acidente vascular encefálico e, em um subestudo, mostraram um aumento de duas vezes na incidência de demência. Outros benefícios, além das reduções na incidência de fraturas assinaladas, incluíram uma redução de 37% no risco de câncer de cólon. Esses riscos relativos devem ser interpretados levando em consideração o risco absoluto **(Fig. 425.8)**. Por exemplo, de um total de 10.000 mulheres tratadas com estrogênio-progestina durante um ano, haverá um excesso de oito infartos, um excesso de oito cânceres de mama, um excesso de 18 eventos tromboembólicos venosos, menos cinco fraturas do quadril, menos 44 fraturas clínicas e menos seis cânceres colorretais. Esses números devem ser multiplicados pelos anos de tratamento hormonal. Não foi constatado efeito do tratamento hormonal sobre o risco de câncer uterino ou de mortalidade total.

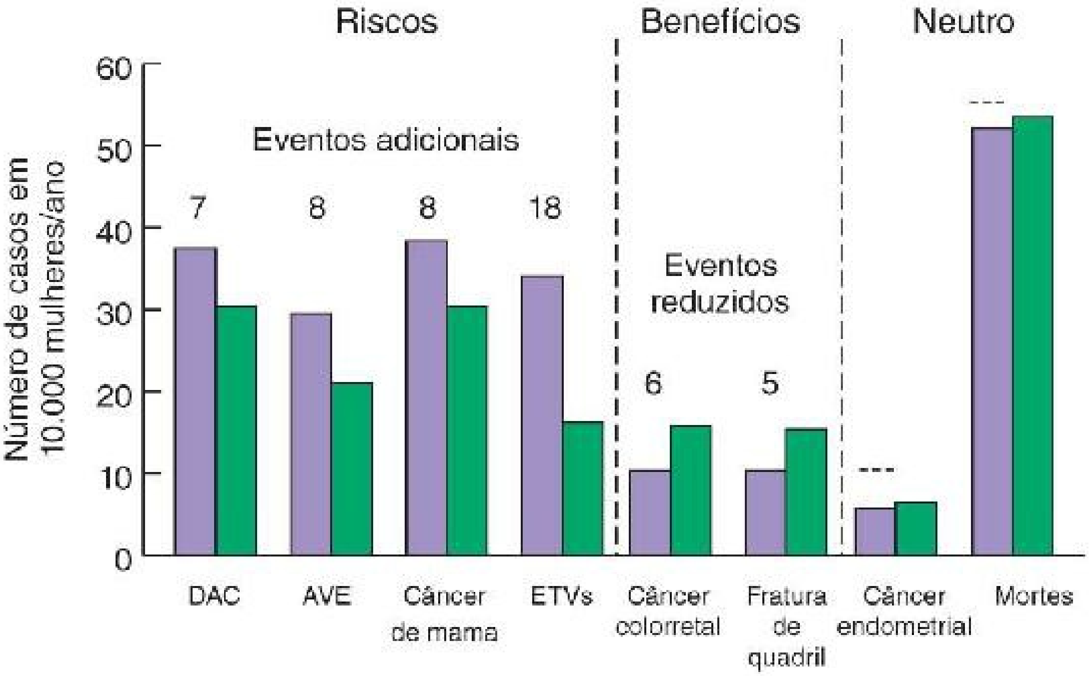

FIGURA 425.8 Efeitos da terapia hormonal sobre as taxas de eventos: *verde*, placebo; *roxo*, estrogênio e progestina. AVE, acidente vascular encefálico; DAC, doença arterial coronariana; ETVs, eventos tromboembólicos venosos. *(Adaptada de Women's Health Initiative. WHI HRT Update. Disponível em http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm.)*

É importante assinalar que esses achados da WHI aplicam-se especificamente ao tratamento hormonal na forma de estrogênio equino conjugado mais acetato de medroxiprogesterona. Os benefícios e riscos relativos do estrogênio sem qualquer oposição nas mulheres submetidas a histerectomia variam bastante. Ainda se observam benefícios contra a ocorrência de fraturas, assim como um maior risco de trombose venosa e acidente vascular encefálico, de magnitude semelhante aos riscos da terapia hormonal combinada. Em contrapartida, porém, o braço apenas com estrogênio da WHI não indicou aumento do risco de infarto nem de câncer de mama. Os dados sugerem que pelo menos alguns dos efeitos prejudiciais da terapia combinada estão relacionados com o componente progestina. Além disso, existe a possibilidade, sugerida por dados obtidos em primatas, de que o risco aumenta principalmente em mulheres que apresentam deficiência de estrogênio de alguns anos de duração antes de iniciar o tratamento. (A mulher média na WHI tinha mais de 10 anos transcorridos desde o último ciclo menstrual.) Entretanto, existe uma relutância entre as mulheres em usar terapia estrogênica/hormonal, e a U.S. Preventive Services Task Force sugeriu especificamente que a terapia estrogênica/hormonal não seja usada para prevenção de doença.

MECANISMO DE AÇÃO Dois subtipos de ERs, α e β, foram identificados no osso e em outros tecidos. As células de linhagem monocítica expressam tanto ERα quanto ERβ, o mesmo ocorrendo com os osteoblastos. Os efeitos mediados pelo estrogênio variam de acordo com o tipo de receptor. Ao utilizar modelos de camundongos desprovidos (*knockout*) de ER, a eliminação do ERα produz uma redução moderada na massa óssea, enquanto uma mutação de ERβ exerce menor efeito sobre o osso. Um paciente do sexo masculino com uma mutação homozigota de ERα apresentou uma densidade óssea extremamente reduzida, assim como anormalidades no fechamento das epífises, confirmando o importante papel do ERα na biologia do osso. O mecanismo da ação do estrogênio no osso é uma área de investigação ativa **(Fig. 425.5)**. Apesar de os dados serem conflitantes, os estrogênios podem inibir diretamente os osteoclastos. Todavia, os efeitos do estrogênio (e do androgênio) sobre a reabsorção óssea são mediados, em sua maioria, por meio de fatores parácrinos produzidos pelos osteoblastos e osteócitos. Essas ações incluem diminuição na produção de RANKL e aumento na produção de OPG pelos osteoblastos.

Progestinas Nas mulheres com útero, a progestina diária ou a progestina cíclica pelo menos 12 dias por mês são prescritas em combinação com os estrogênios, com a finalidade de reduzir o risco de câncer uterino. O acetato de medroxiprogesterona e o acetato de noretindrona enfraquecem a resposta da lipoproteína de alta densidade ao estrogênio, porém isso não ocorre com a progesterona micronizada. Acetato de medroxiprogesterona e progesterona micronizada não parecem exercer um efeito independente sobre o osso; com doses mais baixas de estrogênio, o acetato de noretindrona pode exercer um benefício adicional. No tecido mamário, as progestinas podem aumentar o risco de câncer de mama.

MODULADORES SELETIVOS DA RESPOSTA AO ESTROGÊNIO

Dois SERMs são usados atualmente em mulheres na pós-menopausa: o raloxifeno, aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose, bem como para a prevenção do câncer de mama, e o tamoxifeno, aprovado para a prevenção e o tratamento do câncer de mama. Um terceiro SERM, o bazedoxifeno, foi complexado com estrogênio conjugado, criando um complexo de estrogênio seletivo tecidual (TSEC, de *tissue selective estrogen complex*). Esse agente foi aprovado para a prevenção da osteoporose.

O *tamoxifeno* reduz a renovação óssea e a perda de osso em mulheres na pós-menopausa, em comparação com os grupos que receberam placebo. Esses achados confirmam o conceito de que o tamoxifeno atua como um agente estrogênico no osso. Existem dados limitados acerca do efeito do tamoxifeno sobre o risco de fraturas, porém o estudo Breast Cancer Prevention indicou uma possível redução nas fraturas clínicas vertebrais, do quadril e de Colles. O principal benefício do tamoxifeno é observado na ocorrência do câncer de mama. O ensaio clínico sobre prevenção do câncer de mama indicou que a administração de tamoxifeno durante 4 a 5 anos reduziu a incidência de novo câncer de mama invasivo e não invasivo em cerca de 45% nas mulheres com risco aumentado de câncer de mama. A incidência de cânceres de mama ER-positivos foi reduzida em 65%. O tamoxifeno aumenta o risco de câncer uterino e aumenta o risco de trombose venosa, cataratas e, possivelmente, acidente vascular encefálico em mulheres na pós-menopausa, limitando seu uso para a prevenção do câncer de mama em mulheres com risco baixo ou moderado.

O *raloxifeno* (60 mg/dia) exerce efeitos sobre a renovação óssea e a massa óssea muito semelhantes aos observados com o tamoxifeno, indicando que esse agente também é estrogênico sobre o esqueleto. O efeito do raloxifeno sobre a densidade óssea (+1,4-2,8% *versus* placebo na coluna vertebral, no quadril e no corpo como um todo) é algo menor do que o observado com doses padronizadas de estrogênios. O raloxifeno reduz a ocorrência de fratura vertebral em 30 a 50%, dependendo da população; no entanto, não existem dados confirmando que o raloxifeno possa reduzir o risco de fraturas não vertebrais durante um período de oito anos de observação.

O raloxifeno, como o tamoxifeno e o estrogênio, exerce efeitos em outros sistemas orgânicos. O efeito mais benéfico parece ser uma redução na ocorrência de câncer de mama invasivo (principalmente uma redução no tipo ER-positivo) de cerca de 65% nas mulheres que tomam raloxifeno em comparação com placebo. Em um estudo direto, o raloxifeno foi tão efetivo quanto o tamoxifeno na prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco, e, atualmente, o raloxifeno já está aprovado pela FDA para essa indicação. Em outro estudo, o raloxifeno não exerceu qualquer efeito sobre a doença cardíaca em mulheres com risco aumentado desse evento. Ao contrário do tamoxifeno, o raloxifeno não está associado a um aumento no risco de câncer uterino nem de doença uterina benigna. O raloxifeno aumenta a ocorrência de ondas de calor, mas reduz o colesterol sérico total e das lipoproteínas de baixa densidade, a lipoproteína(a) e o fibrinogênio. O raloxifeno, que exerce efeitos positivos sobre o câncer de mama e as fraturas vertebrais, tornou-se um agente útil para o tratamento da mulher assintomática mais jovem na pós-menopausa. Em algumas mulheres, pode ocorrer recidiva das ondas de calor da menopausa. Em geral, essa recorrência é evanescente; todavia, em certas ocasiões, tem impacto suficiente sobre a vida diária e o sono para exigir a interrupção do fármaco. O raloxifeno aumenta o risco de trombose venosa profunda e pode aumentar o risco de morte por acidente vascular encefálico entre mulheres idosas. Por conseguinte, seu uso em geral não é recomendado em mulheres com mais de 70 anos de idade.

A principal vantagem do composto *bazedoxifeno/estrogênio conjugado* é o fato de que o bazedoxifeno protege o tecido uterino dos efeitos do estrogênio, permitindo evitar o uso de uma progestina, enquanto se utiliza um estrogênio principalmente para controlar os sintomas menopáusicos. O TSEC atua na prevenção da perda óssea de modo levemente mais potente do que o raloxifeno isoladamente e parece ser seguro para a mama.

MECANISMO DE AÇÃO DOS MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO Todos os SERMs se unem ao ER, porém cada agente produz uma conformação ímpar receptor-medicamento. Em consequência, as proteínas coativadoras ou correpressoras específicas ligam-se ao receptor **(Cap. 400e)**, resultando em efeitos diferenciais sobre a transcrição gênica, que variam dependendo dos fatores de transcrição presentes na célula. Outro aspecto da seletividade é a afinidade de cada SERM para os diferentes subtipos de ERα e ERβ, que se expressam diferentemente em vários tecidos. Esses efeitos teciduais seletivos dos SERMs proporcionam a possibilidade de ajustar a terapia estrogênica de forma a satisfazer melhor as necessidades e o perfil dos fatores de risco de determinado paciente.

Bisfosfonatos O alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico foram aprovados para a prevenção e o tratamento da osteoporose pós-menopausa. A alendronato, o risedronato e o ácido zoledrônico também foram aprovados para o tratamento da osteoporose induzida por esteroides, enquanto o risedronato e o ácido zoledrônico foram aprovados para a prevenção da osteoporose induzida por esteroides.

O alendronato, o risedronato e o ácido zoledrônico estão aprovados para o tratamento da osteoporose em homens.

Mostrou-se que o *alendronato* reduz a renovação óssea e aumenta a massa óssea em até 8% *versus* um placebo na coluna vertebral e em 6% *versus* um placebo no quadril. Múltiplos ensaios clínicos avaliaram seu efeito sobre a ocorrência de fraturas. O Fracture Intervention Trial forneceu evidência em mais de 2.000 mulheres com fraturas vertebrais prevalentes de que o tratamento diário com alendronato (5 mg/dia durante dois anos e 10 mg/dia durante nove meses daí em diante) reduz o risco de fraturas vertebrais em cerca de 50%, de fraturas vertebrais múltiplas em até 90% e de fraturas do quadril em até 50%. Vários ensaios clínicos subsequentes confirmaram esses achados **(Fig. 425.9)**. Por exemplo, em um estudo com mais de 1.900 mulheres com baixa massa óssea tratadas com alendronato (10 mg/dia) *versus* placebo, a incidência de todas as fraturas não vertebrais foi reduzida em cerca de 47% após apenas um ano. Nos EUA, a dose de 10 mg está aprovada para o tratamento da osteoporose, enquanto a dose de 5 mg/dia é usada para prevenção.

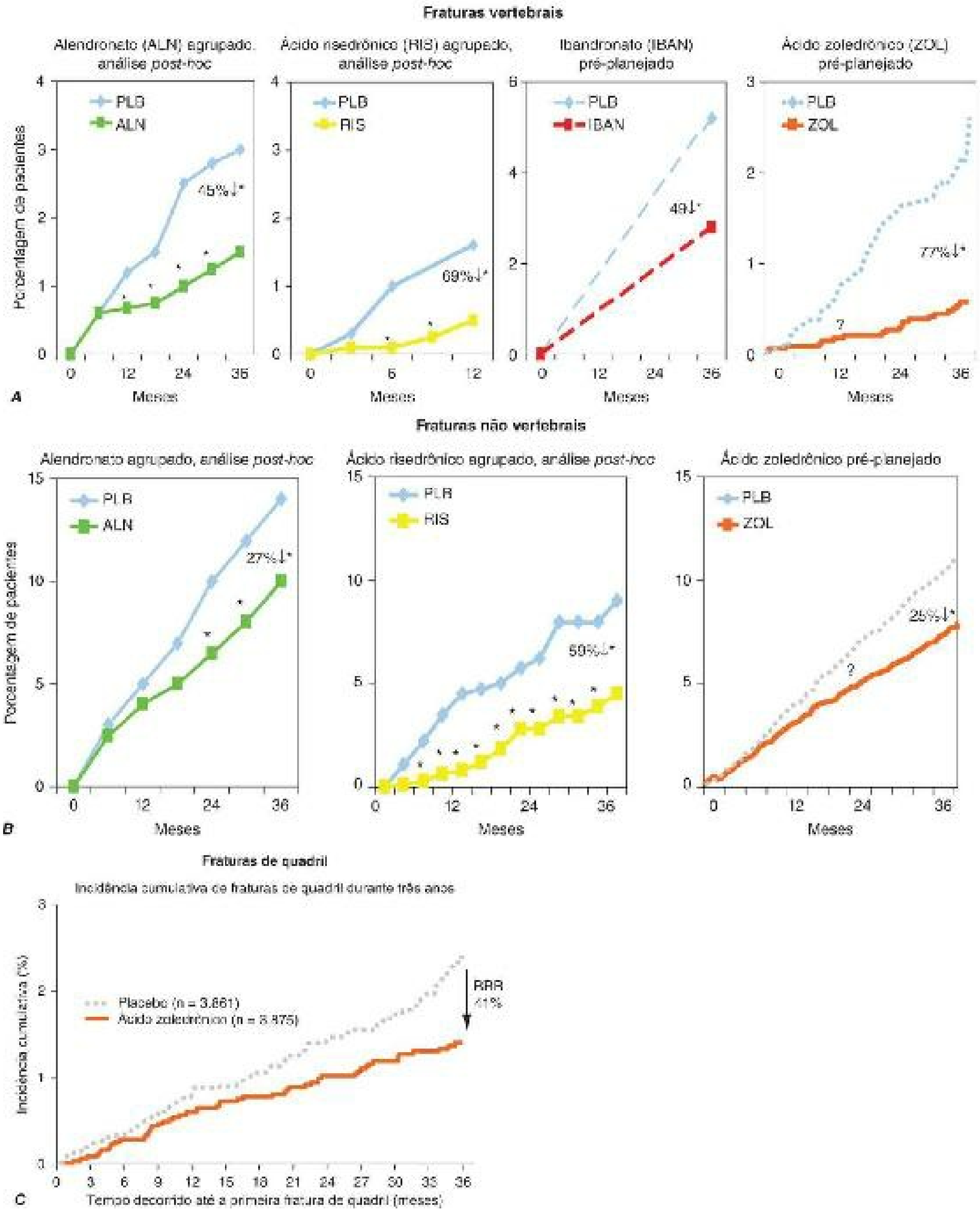

FIGURA 425.9 **Efeitos de vários bifosfonatos** sobre fraturas vertebrais clínicas (***A***), fraturas não vertebrais (***B***) e fraturas de quadril (***C***). PLB, placebo; RRR, redução do risco relativo. *(De DM Black et al.: J Clin Endocrinol Metab 85:4118, 2000; C Roux et al.: Curr Med Res Opin 4:433, 2004; CH Chesnut et al.: J Bone Miner Res 19:1241, 2004; DM Black et al.: N Engl J Med 356:1809, 2007; JT Harrington et al.: Calcif Tissue Int 74:129, 2003.)*

Os ensaios clínicos destinados a comparar o alendronato administrado uma única vez por semana, na posologia de 70 mg, com uma posologia diária de 10 mg, mostraram equivalência no que concerne às respostas da massa óssea e da renovação óssea. Como consequência, a terapia realizada uma única vez por semana em geral é preferida, por causa da baixa incidência de efeitos colaterais gastrintestinais e da facilidade de administração. O alendronato deve ser administrado com um copo cheio de água antes do desjejum, pois os bisfosfonatos são precariamente absorvidos. Por causa do potencial de irritação esofágica, o alendronato está contraindicado nos pacientes com estreitamento ou esvaziamento inadequado do esôfago. Recomenda-se que os pacientes permaneçam na posição ereta por pelo menos 30 minutos após tomarem a medicação, a fim de evitar irritação esofágica. Foram descritos casos de esofagite, úlcera esofágica e estreitamento esofágico, porém a incidência parece ser baixa. Nos ensaios clínicos, a sintomatologia gastrintestinal global não foi diferente com alendronato em relação ao placebo. O alendronato está disponível também em um preparado que contém vitamina D.

O *risedronato* também reduz a renovação óssea e aumenta a massa óssea. Ensaios clínicos controlados demonstraram uma redução de 40 a 50% no risco de fraturas vertebrais durante três anos, acompanhada por uma redução de 40% nas fraturas clínicas não vertebrais. O único ensaio clínico planejado especificamente para avaliar o resultado em termos de fratura do quadril (HIP) indicou que o risedronato reduziu em 40% o risco de fratura do quadril em mulheres na sétima década de vida com osteoporose confirmada. Em contrapartida, o risedronato não foi eficaz para reduzir a ocorrência de fraturas do quadril em mulheres mais idosas (com mais de 80 anos) sem osteoporose comprovada. Os estudos mostraram que a dose de 35 mg de risedronato administrada uma vez por semana é terapeuticamente equivalente a 5 mg/dia, enquanto a dose de 150 mg uma vez por mês é terapeuticamente equivalente a 35 mg uma vez por semana. Os pacientes devem tomar o risedronato com um copo cheio de água potável, para facilitar sua chegada ao estômago, e não devem se deitar por 30 minutos após terem tomado o medicamento. A incidência de efeitos colaterais gastrintestinais nos ensaios clínicos com risedronato foi semelhante à observada com um placebo. Recentemente, foi aprovada uma nova preparação, que permite que o risedronato seja tomado com alimento.

O *etidronato* foi o primeiro bisfosfonato a ser aprovado, inicialmente para ser usado na doença de Paget e na hipercalcemia. Esse agente também foi utilizado em ensaios clínicos de osteoporose de menor magnitude do que aqueles realizados com o alendronato e o risedronato, porém ainda não foi aprovado pela FDA para o tratamento da osteoporose. O etidronato apresenta provavelmente alguma eficácia contra a fratura vertebral quando administrado na forma de um esquema cíclico intermitente (duas semanas de tratamento, dois meses e meio sem tratamento). Sua eficácia contra as fraturas não vertebrais não foi estudada.

O *ibandronato* é o terceiro aminobisfosfonato aprovado nos EUA. Em ensaios clínicos, foi constatado que o ibandronato (2,5 mg/dia) reduz o risco de fratura vertebral em cerca de 40%, porém não exerce qualquer efeito global sobre as fraturas não vertebrais. Em uma análise *post hoc* de indivíduos com um escore T de –3 ou ainda mais baixo para o colo do fêmur, o ibandronato reduziu o risco de fraturas não vertebrais em cerca de 60%. Em ensaios clínicos, doses de ibandronato de 150 mg/mês por VO ou de 3 mg a cada três meses por via intravenosa (IV) exerceram maiores efeitos sobre a renovação e a massa óssea do que 2,5 mg/dia. Os pacientes devem tomar o ibandronato oral da mesma forma que os outros bisfosfonatos, porém com um período de 1 hora antes de ingerir qualquer outro alimento ou bebida (a não ser água).

O *ácido zoledrônico* é um poderoso bisfosfonato com um esquema de administração único (5 mg por infusão IV lenta anualmente). Os dados confirmam que ele é altamente efetivo na redução do risco de fratura. Em um estudo com > 7.000 mulheres acompanhadas durante um período de três anos, o ácido zoledrônico (três infusões anuais) reduziu o risco de fraturas vertebrais em 70%, o risco de fraturas não vertebrais em 25% e o risco de fraturas do quadril em 40%. Esses resultados estiveram associados a menor perda de altura e incapacidade. Na população tratada, houve um risco aumentado de sintomas transitórios pós-dose (reação de fase aguda), manifestados por febre, artralgia, mialgias e cefaleia. Os sintomas em geral têm duração de menos de 48 horas. Foi observado um risco aumentado de fibrilação atrial e redução transitória, mas não permanente da função renal em comparação com o placebo. Uma avaliação detalhada de todos os bisfosfonatos não conseguiu confirmar que esses agentes aumentam o risco de fibrilação atrial. O ácido zoledrônico é o único agente contra a osteoporose que foi estudado em indivíduos idosos com fratura prévia de quadril. O risco de todas as fraturas clínicas foi reduzido significativamente em cerca de 35%, e houve uma tendência a uma redução do risco de segunda fratura de quadril (magnitude do efeito semelhante àquela observada anteriormente). Houve também uma redução na taxa de mortalidade de cerca de 30%, que não foi totalmente explicada pelo risco reduzido de fratura do quadril.

Recentemente, tem havido uma preocupação relacionada com dois efeitos colaterais potenciais associados ao uso dos bisfosfonatos. O primeiro é a osteonecrose dos maxilares (ONM). A ONM em geral ocorre após um procedimento dentário em que há exposição do osso (extrações ou implantes dentários). Acredita-se que o osso exposto se torna infectado e morre. A ONM não é rara entre vítimas de câncer com mieloma múltiplo ou pacientes tratados com altas doses de bisfosfonatos para metástases ósseas, porém é rara entre indivíduos com osteoporose que recebem doses habituais de bisfosfonatos. O segundo efeito colateral é denominado fratura atípica de fêmur. Trata-se de fraturas incomuns que ocorrem distalmente ao trocanter menor e em qualquer ponto ao longo do corpo do fêmur. Com frequência são precedidas de dor na parte lateral da coxa ou na virilha, a qual pode ocorrer por várias semanas ou meses antes da fratura. As fraturas ocorrem com traumatismo trivial, algumas vezes de modo totalmente espontâneo, e são principalmente transversas, com quebra medial quando completas e minimamente cominutivas. Com frequência, observa-se uma reação periosteal localizada, compatível com fratura por estresse, no córtex lateral (Fig. 425.10). O risco global é baixo (sugerido em cerca de 1/100 a 1/10 do risco de fraturas do quadril), porém sua incidência parece aumentar com o uso prolongado dos bisfosfonatos. Embora as fraturas possam estar relacionadas com o uso de bisfosfonatos em muitos indivíduos, elas claramente ocorrem em pacientes sem exposição prévia a esses fármacos. Quando completas, exigem fixação cirúrgica, e sua consolidação pode ser difícil. A medicação anabólica pode acelerar a consolidação dessas fraturas em alguns pacientes, e, algumas vezes, pode-se evitar a cirurgia. Os pacientes que começam a tomar bisfosfonatos precisam ser alertados sobre a necessidade de notificar o médico se tiverem dor na coxa ou na virilha. Algumas vezes, radiografias de rotina revelam espessamento cortical ou até mesmo fratura por estresse; todavia, com mais frequência, é necessária a realização de RM ou de cintilografia óssea com tecnécio. A presença de uma anormalidade requer um período mínimo de modificação da sustentação do peso, e pode ser necessário o uso de haste profilática para o fêmur. É importante saber que essas fraturas podem ser bilaterais, de modo que, quando se identifica uma anormalidade, deve-se examinar o outro fêmur.

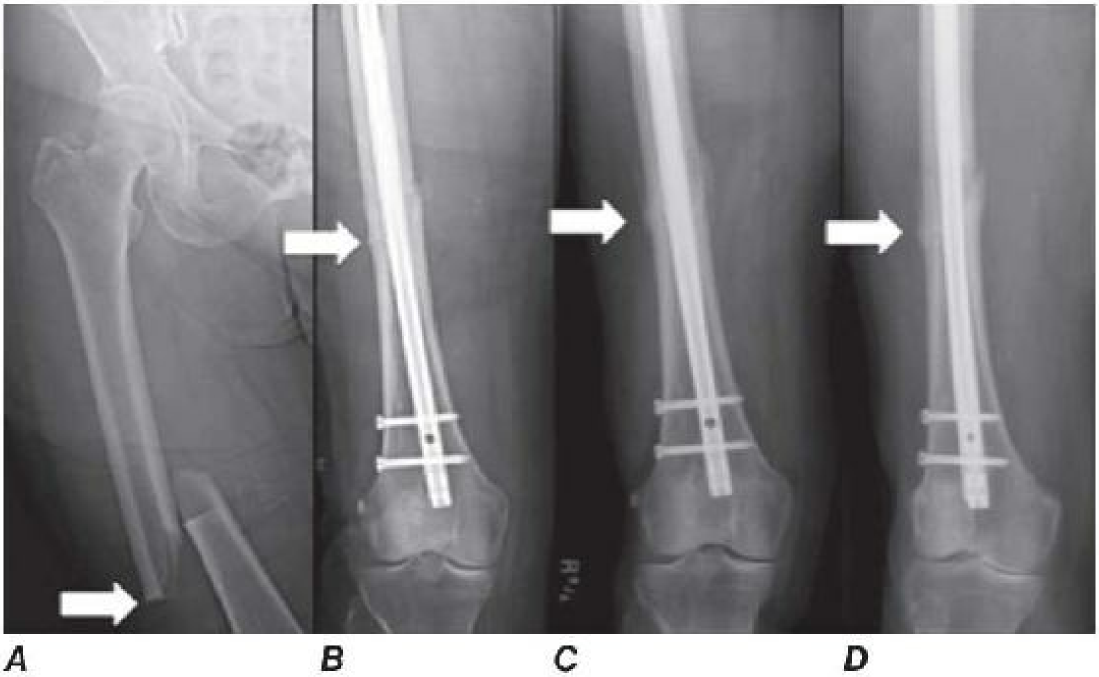

FIGURA 425.10 Fratura atípica de fêmur (FAF) da diáfise do fêmur. ***A.*** Observa-se a linha de fratura transversa no córtex lateral, que se torna oblíqua à medida que progride medialmente através do fêmur (*seta branca*) . ***B.*** Na radiografia obtida

imediatamente após a colocação de haste intramedular, uma pequena área de espessamento periosteal do córtex lateral é visível (*seta branca*). ***C.*** Na radiografia obtida depois de seis semanas, observa-se a formação de calo no local da fratura (*seta branca*). ***D.*** Na radiografia obtida com três meses, observa-se um calo maduro que não conseguiu transpor o espaço cortical (*seta branca*). Observa-se o espessamento periosteal e/ou endosteal localizado do córtex lateral no local da fratura (*seta branca*). *(De E Shane et al.: J Bone Min Res 29:1-23, 2014. Cortesia de Fergus McKiernan.)*

MECANISMO DE AÇÃO Os bisfosfonatos são estruturalmente aparentados com os pirofosfatos, compostos que são incorporados dentro da matriz óssea. Os bisfosfonatos prejudicam especificamente a função dos osteoclastos e reduzem o número dessas células, em parte ao induzirem apoptose. Evidências recentes sugerem que os bisfosfonatos que contêm nitrogênio inibem também a prenilação proteica, um dos produtos finais na via do ácido mevalônico, ao inibirem a enzima farnesil-pirofosfato-sintase. Esse efeito altera a movimentação intracelular das proteínas e pode levar, finalmente, à apoptose. Alguns bisfosfonatos são retidos por longos períodos no esqueleto e podem exercer efeitos em longo prazo. As consequências disso, se houver alguma, são desconhecidas.

Calcitonina A calcitonina é um hormônio polipeptídico produzido pela glândula tireoide **(Cap. 424)**. Seu papel fisiológico não é claro, pois nenhuma doença esquelética foi descrita em associação à deficiência ou ao excesso de calcitonina. Os preparados de calcitonina foram aprovados pela FDA para doença de Paget, hipercalcemia e osteoporose em mulheres com mais de cinco anos após a menopausa. Surgiram preocupações sobre um possível aumento na incidência de câncer associado ao uso da calcitonina. Inicialmente, o câncer observado acometeu a próstata, porém uma análise de todos os dados sugeriu um aumento mais generalizado no risco de câncer. Na Europa, a European Medicines Agency (EMA) retirou a indicação para osteoporose, e um FDA Advisory Committee votou por uma mudança semelhante nos EUA.

A calcitonina injetável produz pequenos aumentos na massa óssea da coluna lombar. Contudo, a dificuldade de administração e as reações frequentes, incluindo náuseas e rubor facial, limitam sua utilização generalizada. Um *spray* nasal que contém calcitonina (200 UI/dia) está disponível para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Um estudo sugere que a calcitonina nasal produz pequenos aumentos na massa óssea e pequena redução no número de novas fraturas vertebrais nos pacientes tratados com calcitonina *versus* aqueles que recebem apenas cálcio. Não houve eficácia comprovada contra as fraturas não vertebrais.

A calcitonina não está indicada para a prevenção da osteoporose e não é suficientemente potente para prevenir a perda óssea em mulheres na pós-menopausa inicial. Ela pode exercer um efeito analgésico sobre a dor óssea, tanto na forma subcutânea quanto possivelmente na forma nasal.

MECANISMO DE AÇÃO A calcitonina suprime a atividade osteoclástica pela ação direta sobre o receptor da calcitonina nos osteoclastos. Os osteoclastos expostos à calcitonina não conseguem manter sua borda pregueada ativa, que mantém normalmente um íntimo contato com o osso subjacente.

Denosumabe Foi constatado que um novo agente, que foi administrado duas vezes por ano por via subcutânea (SC) em um estudo clínico controlado randomizado de mulheres na pós-menopausa com osteoporose, aumenta a DMO na coluna, no quadril e no antebraço e reduz as fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais durante um período de três anos em 70, 40 e 20%, respectivamente **(Fig. 425.11)**. Outros ensaios clínicos indicam a capacidade de aumentar a massa óssea em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea (acima da faixa osteoporótica) e em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama tratadas com agentes hormonais. Além disso, um estudo realizado em homens com câncer de próstata tratados com agonista do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH, de *gonadotropin-releasing hormone*) indicou a capacidade do denosumabe de melhorar a massa óssea e reduzir a ocorrência de fraturas vertebrais. O denosumabe foi aprovado pela FDA, em 2010, para o tratamento de mulheres na pós-menopausa que correm alto risco de fraturas osteoporóticas, incluindo aquelas com história de fraturas ou múltiplos fatores de risco para fraturas e aquelas que não responderam ou que são intolerantes a outros tratamentos para a osteoporose. O denosumabe também foi aprovado para o tratamento da osteoporose em homens com alto risco, em homens com câncer de próstata tratados com agonista do GnRH e em mulheres com câncer de mama tratadas com inibidor da aromatase.

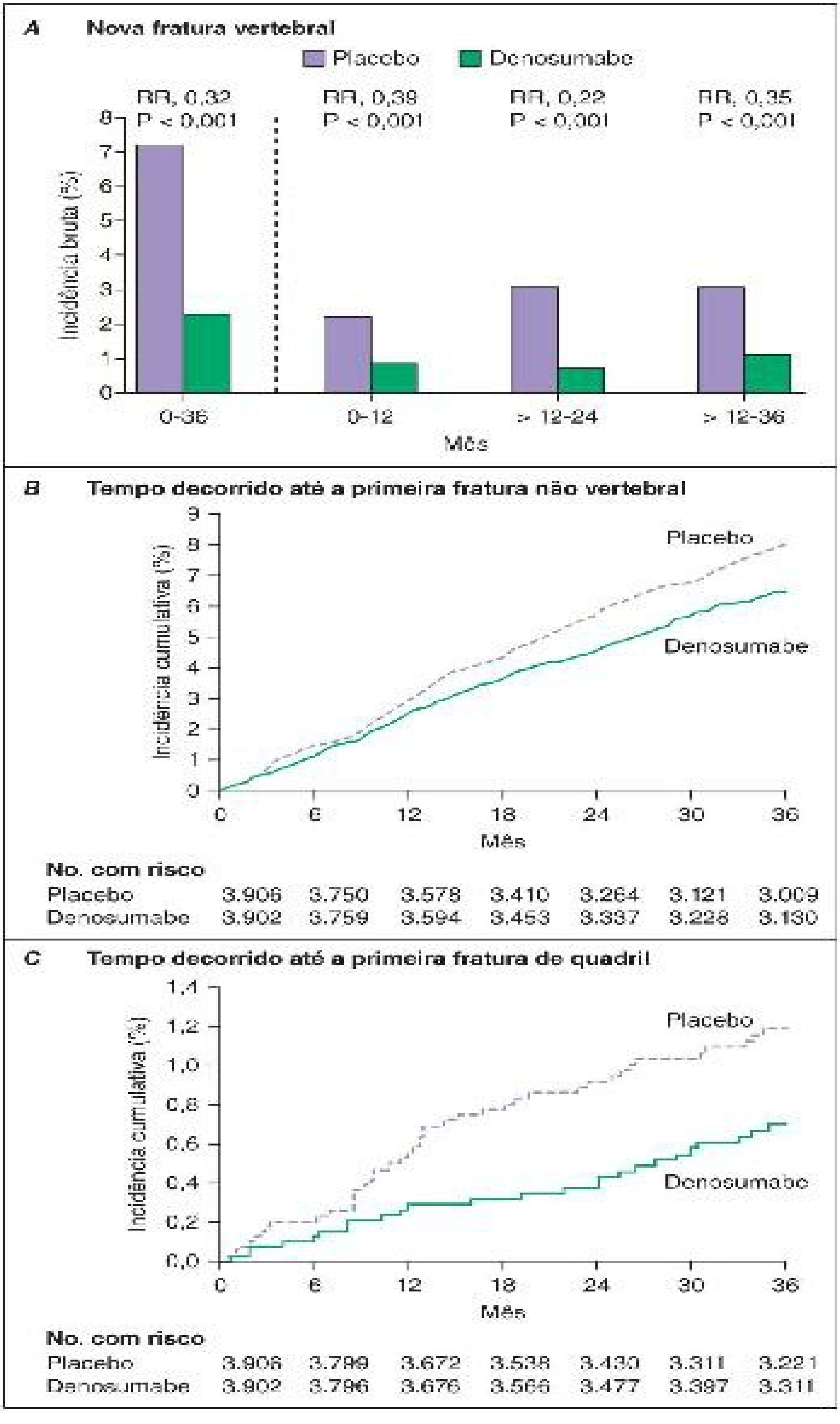

A Nova fratura vertebral

B Tempo decorrido até a primeira fratura não vertebral

No. com risco							
Placebo	3.906	3.750	3.578	3.410	3.264	3.121	3.009
Denosumabe	3.902	3.759	3.594	3.453	3.337	3.228	3.130

C Tempo decorrido até a primeira fratura de quadril

No. com risco							
Placebo	3.906	3.799	3.672	3.538	3.430	3.311	3.221
Denosumabe	3.902	3.796	3.676	3.566	3.477	3.397	3.311

FIGURA 425.11 Efeitos do denosumabe sobre novas fraturas vertebrais (***A***) e tempo para fraturas não vertebrais e do quadril (***B*** e ***C***). RR, risco relativo. *(De SR Cummings et al.: N Engl J Med 361:756, 2009.)*

MECANISMO DE AÇÃO O denosumabe é um anticorpo monoclonal inteiramente humano dirigido contra o RANKL, o efetor comum final da formação, da atividade e da sobrevida dos osteoclastos. O denosumabe liga-se ao RANKL, inibindo sua capacidade de iniciar a formação dos osteoclastos maduros a partir dos precursores osteoclásticos e de levar os osteoclastos maduros até a superfície óssea, iniciando a reabsorção óssea. Ele também desempenha um papel na redução da sobrevida dos osteoclastos. Por meio dessas ações sobre o osteoclasto, o denosumabe induz uma poderosa ação antirreabsortiva, conforme avaliação bioquímica e histomorfométrica, e pode contribuir para a ocorrência de ONM. Foi também observada a ocorrência de fraturas atípicas do fêmur. As reações adversas graves consistem em hipocalcemia, infecções cutâneas (em geral celulite dos membros inferiores) e reações dermatológicas, como dermatite, exantemas e eczemas. Os efeitos do denosumabe são rapidamente reversíveis. Se for interrompido, haverá uma rápida perda do osso se não for administrado outro agente.

Paratormônio O PTH endógeno é um peptídeo de 84 aminoácidos que é em grande parte responsável pela homeostase do cálcio **(Cap. 424)**. Embora a elevação crônica do PTH, como a que ocorre no hiperparatireoidismo, esteja associada a uma perda óssea (em particular de osso cortical), o PTH, quando administrado de modo exógeno como injeção diária, exerce efeitos anabólicos sobre o osso. A teriparatida (1-34hPTH) foi aprovada para o tratamento da osteoporose tanto em homens quanto em mulheres com alto risco de fraturas. Em um estudo importante (tempo mediano de tratamento: 19 meses de duração), a administração diária de 20 μg de teriparatida por injeção SC reduziu as fraturas vertebrais em 65% e as fraturas não vertebrais em 45% **(Fig. 425.12)**. O tratamento é realizado como uma única injeção diária administrada por um período máximo de dois anos. A teriparatida produz aumentos na massa óssea e medeia os aprimoramentos arquitetônicos na estrutura esquelética. Esses efeitos são menos acentuados quando os pacientes foram expostos previamente aos bisfosfonatos, possivelmente em proporção à potência do efeito antirreabsortivo. Quando a teriparatida está sendo aventada para pacientes que não receberam qualquer tratamento prévio, deve ser administrada preferencialmente como monoterapia e seguida de um agente antirreabsortivo, como um bisfosfonato. Se o tratamento com teriparatida não for seguido de agente antirreabsortivo, o osso adquirido é rapidamente perdido.

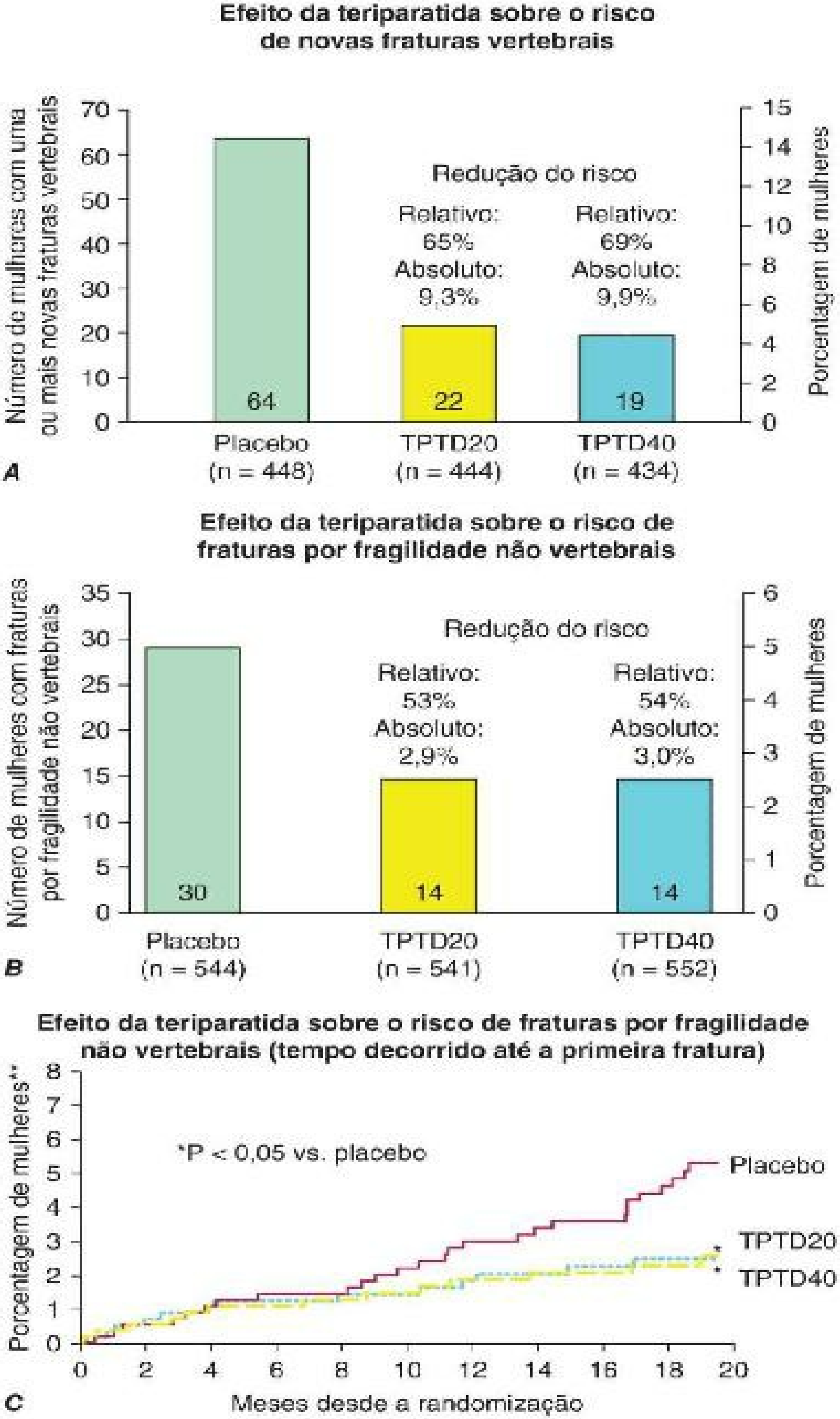Efeito da teriparatida sobre o risco de novas fraturas vertebrais
Número de mulheres com uma ou mais novas fraturas vertebrais
70
60
50
40
30
20
10
0
Porcentagem de mulheres
15
14
12
10
8
6
4
2
0
Redução do risco
Relativo: 65%
Absoluto: 9,3%
Relativo: 69%
Absoluto: 9,9%
64
22
19
Placebo (n = 448)
TPTD20 (n = 444)
TPTD40 (n = 434)
A
Efeito da teriparatida sobre o risco de fraturas por fragilidade não vertebrais
Número de mulheres com fraturas por fragilidade não vertebrais
35
30
25
20
15
10
5
0
Porcentagem de mulheres
6
5
4
3
2
1
0
Redução do risco
Relativo: 53%
Absoluto: 2,9%
Relativo: 54%
Absoluto: 3,0%
30
14
14
Placebo (n = 544)
TPTD20 (n = 541)
TPTD40 (n = 552)
B
Efeito da teriparatida sobre o risco de fraturas por fragilidade não vertebrais (tempo decorrido até a primeira fratura)
Porcentagem de mulheres**
8
7
6
5
4
3
2
1
0
*P < 0,05 vs. placebo
Placebo
TPTD20
TPTD40
*
*
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Meses desde a randomização
C

FIGURA 425.12 **Efeitos da teriparatida (TPTD)** sobre novas fraturas vertebrais (***A***) e fraturas por fragilidade não vertebrais (***B*** e ***C***). *(De RM Neer et al.: N Engl J Med 344:1434, 2001.)*

Os efeitos colaterais da teriparatida são, em geral, leves e podem incluir cãibras da perna, dor muscular, fraqueza, tontura, cefaleia e náuseas. Os roedores submetidos a um tratamento prolongado com PTH em doses relativamente altas desenvolvem osteossarcomas. Estudos de vigilância de longo prazo sugerem não haver qualquer associação entre a administração de teriparatida durante dois anos e o risco de osteossarcoma nos seres humanos.

O uso de PTH pode ser limitado por sua modalidade de administração; estão sendo pesquisadas modalidades alternativas de aplicação. A frequência ideal de administração também não foi estabelecida, sendo possível que o PTH possa ser efetivo quando utilizado intermitentemente. O custo também pode ser um fator limitante. Em algumas situações, o efeito do PTH pode ser intensificado pela combinação com um agente antirreabsortivo. Isso pode ser particularmente importante em pacientes previamente tratados com bisfosfonatos.

MECANISMO DE AÇÃO A administração de PTH exógeno parece exercer ações diretas sobre a atividade osteoblástica, com evidência bioquímica e histomorfométrica de formação óssea *de novo* precoce em resposta ao PTH, antes da ativação da reabsorção óssea. Subsequentemente, o PTH ativa o remodelamento ósseo, porém ainda parece favorecer muito mais a formação do que a reabsorção de osso. O PTH estimula a sinalização de Wnt e a produção de IGF-I e de colágeno e parece aumentar o número de osteoblastos ao estimular a replicação, acelerar o recrutamento dos osteoblastos e inibir a apoptose. Diferentemente de todos os outros tratamentos, o PTH produz um aumento verdadeiro no tecido ósseo e uma restauração aparente da microarquitetura do osso **(Fig. 425.13)**.

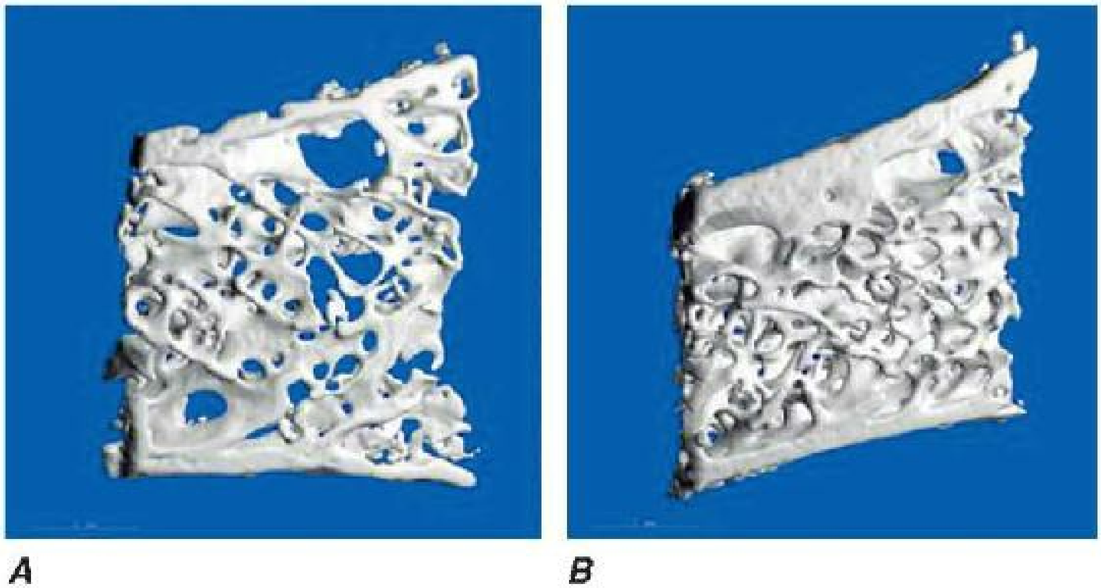

FIGURA 425.13 Efeito do tratamento com paratormônio (PTH) sobre a microarquitetura óssea. Duas amostras de biópsia de uma mulher de 64 anos de idade antes (***A***) e depois (***B***) do tratamento com PTH. *(De DW Dempster et al.: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.)*

Fluoreto O fluoreto esteve disponível por muitos anos e é um potente estimulador das células osteoprogenitoras quando estudadas *in vitro*. Foi utilizado em múltiplos estudos sobre osteoporose com resultados conflitantes, em parte devido ao uso de doses e preparados variáveis. Apesar dos acréscimos na massa óssea de até 10%, não existem efeitos consistentes do fluoreto sobre a fratura vertebral ou não vertebral. Em verdade, esta última pode até mesmo aumentar quando são usadas altas doses de fluoreto. Esse fármaco continua sendo um agente experimental, apesar de sua longa história e dos múltiplos estudos.

Ranelato de estrôncio O ranelato de estrôncio foi aprovado em vários países da Europa para o tratamento da osteoporose. Ele aumenta a massa óssea em todo o esqueleto; nos ensaios clínicos, o medicamento reduziu o risco de fraturas vertebrais em 37% e o de fraturas não vertebrais em 14%. Parece ser moderadamente antirreabsortivo, porém sem acarretar muita redução na formação óssea (medida bioquimicamente). O estrôncio é incorporado na hidroxiapatita, substituindo o cálcio, característica essa que poderia explicar alguns de seus benefícios relacionados com as fraturas. Foram observados pequenos aumentos nos riscos de trombose venosa, algumas vezes reações dermatológicas graves, crises convulsivas e alterações da cognição, exigindo um estudo adicional. Um aumento no risco de doença cardiovascular também foi associado ao uso do estrôncio, de modo que a EMA atualmente restringiu seu uso.

Outros agentes anabólicos potenciais Vários pequenos estudos sobre o hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*), isoladamente ou em combinação com outros agentes, não evidenciaram efeitos positivos consistentes nem substanciais sobre a massa esquelética. Muitos desses estudos foram realizados durante períodos relativamente curtos, e os efeitos do GH, do hormônio liberador do hormônio do crescimento e dos IGFs ainda estão em fase de pesquisa. Os esteroides anabólicos, principalmente os derivados da testosterona, atuam essencialmente como agentes antirreabsortivos destinados a reduzir a renovação óssea, mas também podem estimular a atividade osteoblástica. Ainda não foram esclarecidos os efeitos sobre a massa óssea, porém em geral parecem ser fracos, e sua utilização é limitada pelos efeitos colaterais masculinizantes. Vários estudos observacionais sugeriram que as estatinas, que são usadas no tratamento da hipercolesterolemia, podem estar associadas a uma massa óssea aumentada e a uma redução das fraturas, porém as conclusões feitas a partir dos ensaios clínicos têm sido, em grande parte, negativas. Estão sendo conduzidos estudos iniciais com anticorpos antiesclerostina, os quais inibem a esclerostina, aceleram Wnt e podem ser altamente anabólicos para o osso. O odanacatibe é um antirreabsortivo e estimulador parcial da formação óssea misto que atualmente está em fase avançada de desenvolvimento.

ABORDAGENS NÃO FARMACOLÓGICAS

Em alguns estudos iniciais, almofadas protetoras usadas ao redor da superfície externa da coxa, que cobrem a região trocantérica do quadril, foram capazes de prevenir fraturas de quadril em idosos residentes em clínicas de repouso. Ensaios clínicos controlados e randomizados com protetores para o quadril não foram capazes de confirmar esses achados iniciais. Por conseguinte, a eficácia dos protetores de quadril permanece controversa até o momento.

A *cifoplastia* e a *vertebroplastia* também são abordagens não farmacológicas úteis para o tratamento das fraturas vertebrais dolorosas. No entanto, ainda não se dispõe de dados de longo prazo.

MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

Ainda não existem diretrizes bem aceitas para monitorar o tratamento da osteoporose. Sabendo-se que a maioria dos tratamentos para osteoporose produz, em média, aumentos pequenos ou moderados da massa óssea, seria razoável considerar a DMO como um instrumento de monitoramento. As mudanças devem ser superiores a cerca de 4% na coluna vertebral e 6% no quadril para serem consideradas significativas em qualquer indivíduo. O quadril é o local preferido por causa da área de superficie mais extensa e da maior reprodutibilidade. Os aumentos induzidos pela medicação podem levar vários anos para produzir mudanças dessa magnitude (se é que realmente ocorrem). Como consequência, pode-se argumentar que a DMO deveria ser repetida a intervalos > 2 anos. Apenas as reduções significativas da DMO deveriam induzir a realização de uma mudança no esquema médico, pois espera-se que muitos indivíduos não evidenciarão respostas maiores do que os limites de identificação das atuais técnicas de mensuração.

Os marcadores bioquímicos da renovação óssea poderão revelar-se úteis para monitorar o tratamento, porém existe pouquíssima evidência concreta apoiando atualmente esse conceito; falta esclarecer que parâmetro de avaliação seria mais útil. Se forem utilizados os marcadores da renovação óssea, deverá ser feita uma determinação antes de começar a terapia e que será repetida ≥ 4 meses depois de iniciada. Em geral, uma mudança nos marcadores da renovação óssea deve ser 30 a 40% mais baixa que a medida basal para ser significativa por causa da variabilidade biológica e da técnica inerente a esses testes. Uma mudança positiva nos marcadores bioquímicos e/ou na densidade óssea pode ser útil para ajudar os pacientes a aderir aos esquemas de tratamento.

OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES

As fraturas osteoporóticas são uma consequência bem caracterizada do hipercortisolismo associado à síndrome de Cushing. No entanto, o uso terapêutico de glicocorticoides é incontestavelmente a forma de osteoporose mais comum induzida por glicocorticoides. Esses agentes são usados amplamente no tratamento de uma grande variedade de distúrbios, incluindo distúrbios pulmonares crônicos, artrite reumatoide e outras doenças do tecido conectivo, doença inflamatória intestinal e após transplante. A osteoporose e as fraturas correlatas são efeitos colaterais graves da terapia crônica com glicocorticoides. Levando-se em conta que os efeitos dos glicocorticoides sobre o esqueleto com frequência se sobrepõem às consequências do envelhecimento e da menopausa, não é de surpreender que as mulheres e os idosos sejam acometidos mais frequentemente. Entretanto, a resposta do osso aos glicocorticoides é extremamente heterogênea, e até mesmo os indivíduos jovens em fase de crescimento tratados com glicocorticoides podem apresentar fraturas.

O risco de fratura depende da dose e da duração da terapia com glicocorticoide, apesar de dados recentes sugerirem que pode não existir uma dose totalmente segura. A perda óssea é mais rápida durante os meses iniciais do tratamento, e o osso trabecular é afetado mais intensamente que o osso cortical. Como resultado, mostrou-se que as fraturas aumentam três meses após o início do tratamento com esteroides. Observa-se um aumento no risco de fratura no esqueleto tanto axial quanto apendicular, incluindo o risco de fratura do quadril. A perda óssea pode ocorrer com qualquer via de administração de esteroides, incluindo os glicocorticoides inalados em altas doses e as injeções intra-articulares. A administração em dias alternados não parece reduzir os efeitos ósseos dos glicocorticoides.

FISIOPATOLOGIA

Os glicocorticoides aumentam a perda óssea por múltiplos mecanismos, incluindo (1) inibição da função osteoblástica e aumento na apoptose dos osteoblastos, resultando em menor síntese de osso novo; (2) estimulação da reabsorção óssea, provavelmente como um efeito secundário; (3) comprometimento da absorção intestinal de cálcio, provavelmente por um efeito que independe da vitamina D; (4) aumento na perda urinária de cálcio e talvez indução de um certo grau de hiperparatireoidismo secundário; (5) redução dos androgênios suprarrenais e supressão da secreção ovariana e testicular de estrogênios e androgênios e (6) indução da miopatia devida aos glicocorticoides, que pode exacerbar os efeitos sobre o esqueleto e a homeostase do cálcio, além de aumentar o risco de quedas.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Por causa da prevalência da perda óssea induzida por glicocorticoides, é importante avaliar o estado do esqueleto em todos os pacientes que irão iniciar ou já estejam sob terapia com glicocorticoides de longo prazo. Os fatores de risco modificáveis devem ser identificados, incluindo aqueles relacionados com as quedas. O exame deve incluir a determinação da altura e da força muscular. A avaliação laboratorial deve incluir uma determinação do cálcio urinário de 24 horas. Todos os pacientes que estão recebendo glicocorticoides de longo prazo (mais de três meses) devem ter sua massa óssea medida tanto na coluna vertebral quanto no quadril utilizando DEXA. Se puder ser medida apenas uma única área esquelética, é preferível avaliar a coluna nos indivíduos com menos de 60 anos e o quadril naqueles com mais de 60 anos.

PREVENÇÃO

A perda óssea causada pelos glicocorticoides pode ser prevenida, e pode-se conseguir uma redução significativa no risco de fratura. As estratégias devem incluir o uso da menor dose de glicocorticoide que seja adequada para o controle da doença. As vias de administração tópica e inalada são preferidas, quando apropriadas. A redução dos fatores de risco é importante, incluindo o abandono do tabagismo, a limitação no consumo de álcool e a participação em exercícios com carga, quando apropriado. Todos os pacientes devem receber uma quantidade adequada de cálcio e de vitamina D na alimentação ou em suplementos.

TRATAMENTO

OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES

Em ensaios clínicos de grande porte, vários bisfosfonatos (alendronato, risedronato e ácido zoledrônico) demonstraram reduzir o risco de fraturas vertebrais em pacientes tratados com glicocorticoides, além de melhorar a massa óssea na coluna e no quadril. A teriparatida também melhora a massa óssea e reduz o risco de fraturas na osteoporose induzida por glicocorticoides, em comparação com um agente comparativo ativo (alendronato).

426e

Doença de Paget e outras displasias ósseas

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

DOENÇA DE PAGET DO OSSO

A doença de Paget é um distúrbio localizado do remodelamento ósseo que afeta extensas áreas não contíguas do esqueleto. O processo patológico é iniciado por uma reabsorção hiperativa do osso osteoclástico, acompanhada por um aumento compensatório na formação de osso novo osteoblástico, resultando em um mosaico estruturamente organizado de osso reticulado e lamelar. O osso pagético é expandido, menos compacto e mais vascular; por conseguinte, é mais suscetível a deformidades e fraturas. Apesar de a maioria dos pacientes ser assintomática, não é rara a ocorrência de sintomas que resultam diretamente do acometimento ósseo (dor óssea, artrite secundária, fraturas) ou secundariamente da expansão do osso, causando compressão do tecido neural circundante.

Epidemiologia Existe uma enorme variação geográfica na frequência da doença de Paget, com alta prevalência na Europa Ocidental (Grã-Bretanha, França e Alemanha, excluindo, porém, Suíça e Escandinávia) e entre aqueles que imigraram para a Austrália, a Nova Zelândia, a África do Sul e as Américas do Norte e do Sul. A doença é rara nas populações nativas das Américas, da África, da Ásia e do Oriente Médio; quando ela ocorre, os indivíduos acometidos em geral têm uma ancestralidade europeia, confirmando a teoria da migração. Por motivos que ainda não foram esclarecidos, a prevalência e a gravidade da doença de Paget estão diminuindo, enquanto a idade por ocasião do diagnóstico está aumentando.

A prevalência é maior em homens e aumenta com a idade. As séries de necropsia revelam a presença de doença de Paget em cerca de 3% daqueles com mais de 40 anos. A prevalência de radiografias esqueléticas positivas nos pacientes com mais de 55 anos é de 2,5% para homens e de 1,6% para mulheres. Os níveis elevados de fosfatase alcalina (ALP, de *alkaline phosphatase*) nos pacientes assintomáticos evidenciam uma incidência ajustada à idade de 12,7 e 7 por 100.000 pessoas-ano em homens e mulheres, respectivamente.

Etiologia A etiologia da doença de Paget do osso continua sendo desconhecida, porém a evidência apoia etiologias tanto genéticas quanto virais. Uma história familiar positiva é encontrada em 15 a 25% dos pacientes e, quando presente, eleva 7 a 10 vezes a prevalência da doença entre os parentes em primeiro grau.

Foi estabelecida uma base genética clara para vários distúrbios ósseos familiares raros que se assemelham clínica e radiologicamente à doença de Paget, mas que têm uma apresentação mais grave e um início mais precoce. Uma deleção homozigota do gene *TNFRSF11B*, que codifica a osteoprotegrina **(Fig. 426e.1)**, causa a *doença de Paget juvenil*, também conhecida como *hiperfosfatasia idiopática familiar*, um distúrbio que se caracteriza por diferenciação e reabsorção osteoclásticas descontroladas. Os padrões familiares da doença em várias grandes famílias são compatíveis com um padrão de herança autossômica dominante com penetrância variável. A *osteólise expansível familiar*, a *hiperfosfatasia esquelética expansível* e a *doença de Paget de início precoce* estão associadas a mutações no gene *TNFRSF11A*, que codifica o ativador do receptor do fator nuclear κB (RANK, de *receptor activator of nuclear factor-κB*), um membro da superfamília do fator de necrose tumoral que é essencial para a diferenciação dos osteoclastos **(Fig. 426e.1)**. Por fim, as mutações no gene da proteína contendo valosina provocam uma síndrome rara com herança autossômica dominante e penetrância variável, conhecida como *miopatia por corpúsculo de inclusão com doença de Paget e demência frontotemporal* (MCIDPDF). O papel dos fatores genéticos está menos esclarecido na forma mais comum de doença de Paget de início tardio. Embora tenham sido descritas algumas famílias com mutações no gene que codifica o RANK, as mutações mais comuns identificadas nos casos familiares e esporádicos de doença de Paget têm sido no gene *SQSTM1* (sequestassomo 1 ou proteína p62) no domínio de fixação da ubiquitina C-terminal. A proteína p62 está envolvida na sinalização do fator nuclear κB (NF-κB, de *nuclear factor-κB*) e regula a diferenciação osteoclástica. A variabilidade fenotípica nos pacientes com mutações *SQSTM1* sugere que fatores adicionais, como outras influências genéticas ou infecções virais, podem influenciar a expressão clínica da doença.

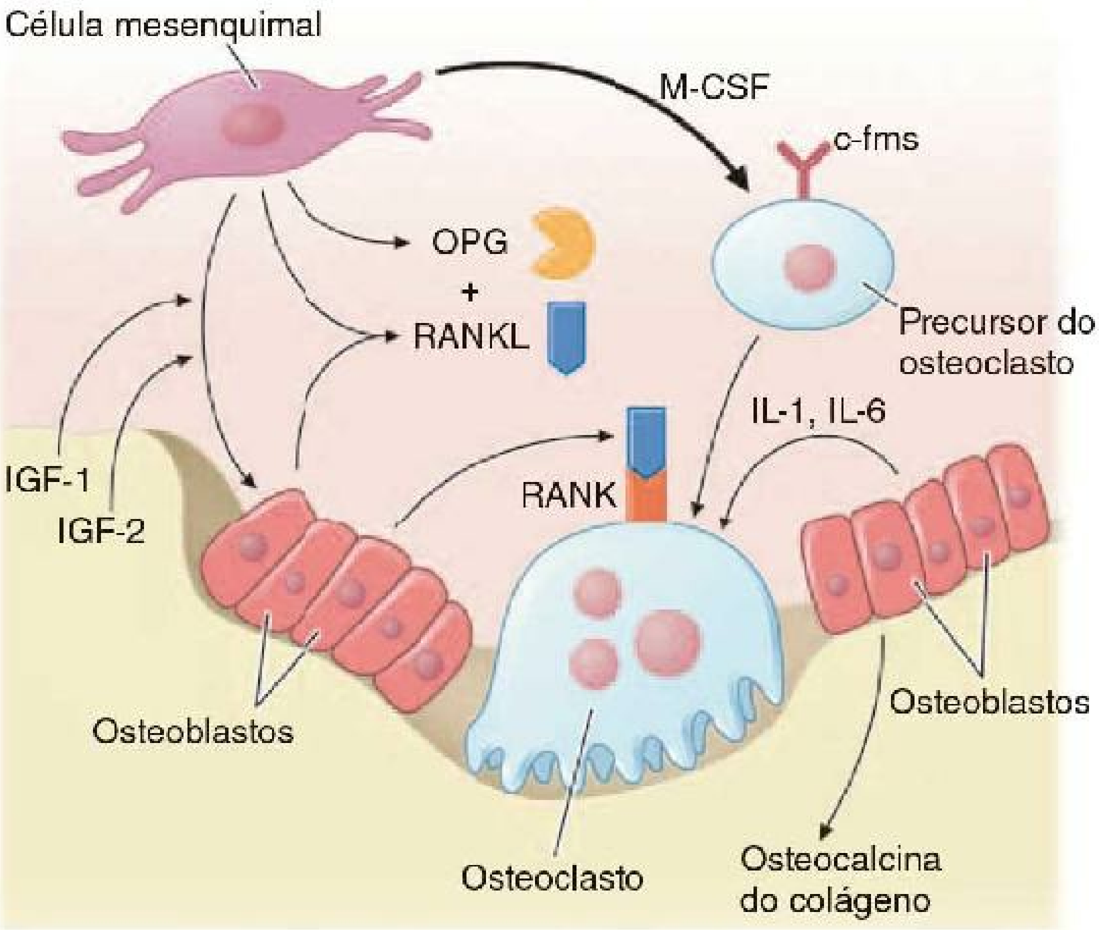

FIGURA 426e.1 Diagrama ilustrando os fatores que promovem a diferenciação e a função dos osteoclastos e dos osteoblastos e o papel da via ativador do receptor do fator nuclear κB (RANK). As células estromais da medula óssea (mesenquimais) e os osteoblastos diferenciados produzem múltiplos fatores de crescimento e citocinas, incluindo o fator estimulador das colônias de macrófagos (M-CSF, de *macrophage colony-stimulating factor*), para modular a osteoclastogênese. RANKL (ligante do ativador do receptor do fator nuclear κB) é produzido pelos progenitores dos osteoblastos e por osteoblastos maduros e pode ligar-se a um receptor "chamariz" solúvel, conhecido como OPG (osteoprotegerina) para inibir a ação do RANKL. Como alternativa, uma interação célula-célula entre os progenitores dos osteoblastos e dos osteoclastos permite ao RANKL ligar-se a seu receptor acoplado à membrana, RANK, estimulando desse modo a diferenciação e a função dos osteoclastos. O RANK liga-se a proteínas intracelulares denominadas TRAFs (fatores associados ao receptor do fator de necrose tumoral, de *tumor necrosis factor receptor-associated factors*), que fazem a mediação da sinalização do receptor por meio de fatores de transcrição, como o fator nuclear κB (NF-κB). O M-CSF une-se a seu receptor, c-fms, que é o homólogo celular do oncogene do *fms*. Ver no texto o papel potencial dessas vias nos distúrbios da função dos osteoclastos, como a doença de Paget e a osteopetrose. IL, interleucina; IGF,

fator do crescimento semelhante à insulina, de *insulin-like growth factor*.

Várias linhas de evidência sugerem que uma infecção viral pode contribuir para as manifestações clínicas da doença de Paget, incluindo (1) a presença de inclusões citoplasmáticas e nucleares semelhantes aos paramixovírus (vírus do sarampo e sincicial respiratório) nos osteoclastos pagéticos e (2) RNA mensageiro (mRNA) viral nos osteoclastos precursores e maduros. A etiologia viral é apoiada também pela conversão dos precursores dos osteoclastos para osteoclastos semelhantes aos pagéticos por vetores que contêm o nucleocapsídeo do vírus do sarampo ou genes da matriz. Entretanto, a etiologia viral tem sido questionada pela impossibilidade de se cultivar um vírus vivo a partir do osso pagético e de clonar genes virais inteiros a partir do material obtido de pacientes com a doença de Paget.

Fisiopatologia A principal anormalidade na doença de Paget é o aumento no número e na atividade dos osteoclastos. Os osteoclastos pagéticos são grandes, seu número aumenta 10 a 100 vezes e também possuem um número maior de núcleos (até 100, em comparação com 3 a 5 núcleos no osteoclasto normal). Os osteoclastos hiperativos podem gerar um aumento de sete vezes nas superfícies reabsortivas e uma velocidade de erosão de 9 µg/dia (o normal é de 1 µg/dia). Foram identificadas várias causas para o aumento do número e da atividade dos osteoclastos pagéticos: (1) os precursores osteoclásticos são hipersensíveis à $1,25(OH)_2D_3$; (2) os osteoclastos são hiper-responsivos ao ligante do RANK (RANKL), o fator estimulador dos osteoclastos que medeia os efeitos da maioria dos fatores osteotrópicos sobre a formação dos osteoclastos; (3) as células estromais da medula óssea das lesões pagéticas exibem maior expressão de RANKL; (4) o recrutamento dos precursores dos osteoclastos é aumentado pela interleucina (IL) 6, cujos níveis sanguíneos são mais altos nos pacientes com doença de Paget ativa e cuja expressão é mais acentuada nos osteoclastos pagéticos; (5) a expressão do proto-oncogene *c-fos*, que acelera a atividade osteoclástica, é aumentada, e (6) o oncogene antiapoptótico *Bcl-2* no osso pagético exibe uma expressão mais acentuada. Numerosos osteoblastos são recrutados para os locais de reabsorção ativa e produzem grandes quantidades de matriz de osso novo. Como resultado, a renovação óssea é alta, e a massa óssea é normal ou aumentada, em vez de reduzida, a não ser que exista deficiência concomitante de cálcio e/ou de vitamina D.

O aspecto mais característico da doença de Paget é uma reabsorção óssea aumentada, acompanhada por formação acelerada do osso. Uma fase osteolítica inicial envolve reabsorção óssea proeminente e hipervascularização acentuada. Ao exame radiográfico, isso se manifesta como uma cunha lítica expansiva, ou lesão em “chama de vela”. A segunda fase é um período de formação e reabsorção ósseas muito ativas que substituem o osso lamelar normal por osso imaturo (reticulado). O tecido conectivo fibroso pode substituir a medula óssea normal. Na fase esclerótica final, a reabsorção óssea declina progressivamente e produz um osso pagético ou em mosaico duro, denso e menos vascularizado, que representa a denominada fase de exaustão da doença de Paget. Todas as três fases podem estar presentes ao mesmo tempo em locais esqueléticos diferentes.

Manifestações clínicas O diagnóstico com frequência é estabelecido em pacientes assintomáticos devido à detecção de níveis elevados de ALP nos exames de rotina da bioquímica do sangue, ou devido a uma anormalidade em uma radiografia óssea obtida para outra indicação. As áreas esqueléticas envolvidas mais comumente são a pelve, os corpos vertebrais, o crânio, o fêmur e a tíbia. Os casos familiares com apresentação precoce com frequência exibem numerosos locais ativos de acometimento esquelético.

O sintoma inicial mais comum consiste em dor, que pode resultar de aumento da vascularização óssea, de lesões líticas expandidas, fraturas, arqueamento ou outras deformidades. O arqueamento do fêmur ou da tíbia acarreta anormalidades da marcha e produz estresses mecânicos anormais com osteoartrite secundária das articulações do quadril ou do joelho. O arqueamento dos ossos longos causa também dor nos membros por distensão dos músculos que se inserem no osso amolecido pelo processo pagético. A dor nas costas resulta de vértebras pagéticas aumentadas, fraturas por compressão vertebral, estenose vertebral, alterações degenerativas das articulações e mecânica corporal alterada, com cifose e inclinação anterógrada do segmento superior do dorso. Raramente, a compressão da medula espinal pode resultar do aumento de volume do osso ou da síndrome do roubo vascular. O acometimento do crânio pode causar cefaleias, aumento simétrico ou assimétrico dos ossos parietais ou frontais (bossa frontal) e aumento do tamanho da cabeça. A expansão craniana pode estreitar os forames cranianos e causar complicações neurológicas, incluindo perda auditiva secundária ao dano do nervo coclear devido ao acometimento do osso temporal, paralisias de nervos cranianos e amolecimento da base do crânio (*platibasia*), com o risco de compressão do tronco encefálico. O acometimento pagético dos ossos faciais pode causar deformidade facial, queda dos dentes e outras condições odontológicas e, raramente, compressão da via respiratória.

As fraturas são complicações sérias da doença de Paget e em geral ocorrem nos ossos longos em áreas de lesões líticas ativas ou expansivas. Os locais comuns de fraturas são a diáfise femoral e as regiões subtrocantéricas. As neoplasias com origem no osso pagético são raras (< 0,5%). A incidência de sarcoma parece estar diminuindo, possivelmente por causa do tratamento mais efetivo e mais precoce com os potentes agentes antirreabsortivos. A maioria dos tumores é representada por osteossarcomas, que em geral se manifestam com dor recente em uma lesão pagética de longa duração.

Os tumores de células gigantes benignos ricos em osteoclastos podem ter origem em áreas adjacentes ao osso pagético e respondem à terapia com glicocorticoides.

As complicações cardiovasculares podem ocorrer nos pacientes com acometimento de grandes porções (15-35%) do esqueleto e alto grau de atividade da doença (ALP quatro vezes acima do valor normal). A extensa derivação arteriovenosa (*shunts*) e os grandes aumentos no fluxo sanguíneo através do osso pagético vascularizado dão origem a um estado de alto débito e aumento de volume do coração. Entretanto, a insuficiência cardíaca de alto débito é relativamente rara e, em geral, instala-se nos pacientes com alguma patologia cardíaca concomitante. Além disso, estenose aórtica calcificada e calcificações vasculares difusas já foram associadas à doença de Paget.

Diagnóstico O diagnóstico pode ser sugerido durante o exame clínico pela presença de um crânio aumentado de volume com bossa frontal, arqueamento de um membro ou baixa estatura com postura simiesca. Um membro com alguma área de calor e hipersensibilidade à palpação pode sugerir uma lesão pagética subjacente. Outros achados incluem deformidade óssea da pelve, do crânio, da coluna e dos membros; acometimento artrítico das articulações adjacentes às lesões, e discrepância no comprimento das pernas que resulta de deformidades dos ossos longos.

A doença de Paget em geral é diagnosticada a partir de anormalidades radiológicas e bioquímicas. Os achados radiográficos típicos da doença de Paget incluem aumento ou expansão de um osso inteiro ou de uma única área de um osso longo, espessamento cortical, irregularidade das demarcações trabeculares e alterações líticas e escleróticas típicas. As radiografias do crânio **(Fig. 426e.2)** revelam regiões de “algodão em rama”, ou de osteoporose circunscrita, espessamento de áreas diploicas e aumento de volume e esclerose de uma única porção ou de um osso inteiro ou de mais de um osso do crânio. O espessamento cortical vertebral das placas terminais superior e inferior cria uma vértebra tipo “moldura”. O aumento difuso e radiodenso de uma vértebra recebe a designação de “vértebra de marfim”. As radiografias da pelve podem demonstrar ruptura ou fusão das articulações sacroilíacas; lesões poróticas e radiodensas do ilíaco com espirais de trabeculação grosseira; linha ileopectínea espessada e esclerótica (sinal da borda), e amolecimento com protrusão do acetábulo, com migração axial dos quadris e contratura funcional em flexão. As radiografias dos ossos longos revelam uma deformidade com arqueamento e alterações pagéticas típicas de espessamento e expansão corticais e áreas de transparência e esclerose **(Fig. 426e.3)**. As cintilografias ósseas com radionuclídeo marcado com ^{99m}Tc são menos específicas, porém mais sensíveis que as radiografias comuns para identificar os locais de lesões esqueléticas ativas. Embora a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) não sejam necessárias na maioria dos casos, a TC pode ser útil para avaliar a possibilidade de fratura, enquanto a RM é necessária para estabelecer a possibilidade de sarcoma, tumor de células gigantes e doença metastática no osso pagético. O diagnóstico definitivo de neoplasia maligna com frequência exige a realização de uma biópsia óssea.

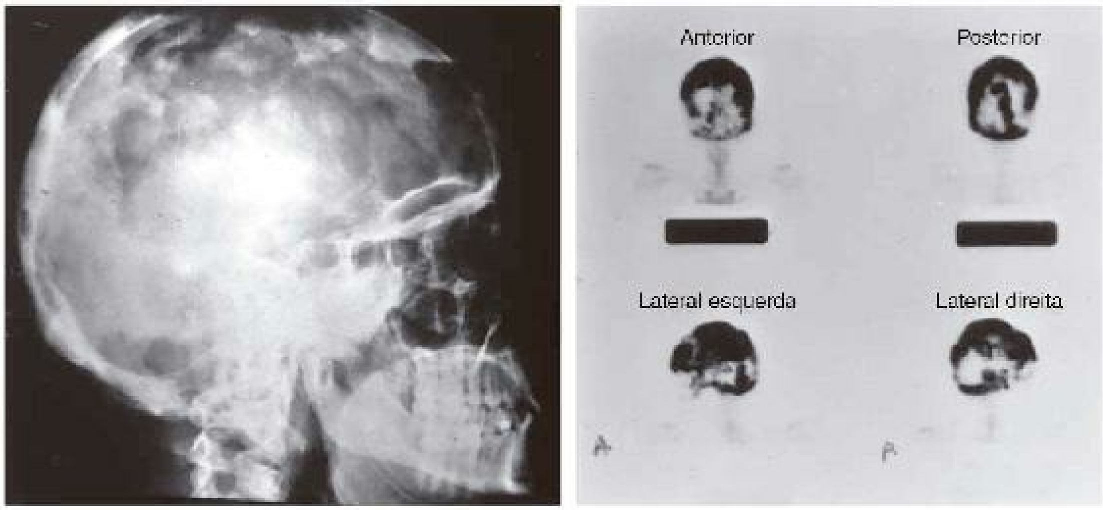
Anterior
Posterior
Lateral esquerda
Lateral direita
A
P

FIGURA 426e.2 **Uma mulher de 48 anos com doença de Paget do crânio.** ***À esquerda.*** Radiografia lateral mostrando áreas de reabsorção e esclerose do osso. ***À direita.*** Cintilografia óssea com ^{99m}Tc HDP com vistas anterior, posterior e lateral do crânio mostrando a captação difusa do isótopo pelos ossos frontal, parietal, occipital e petroso.

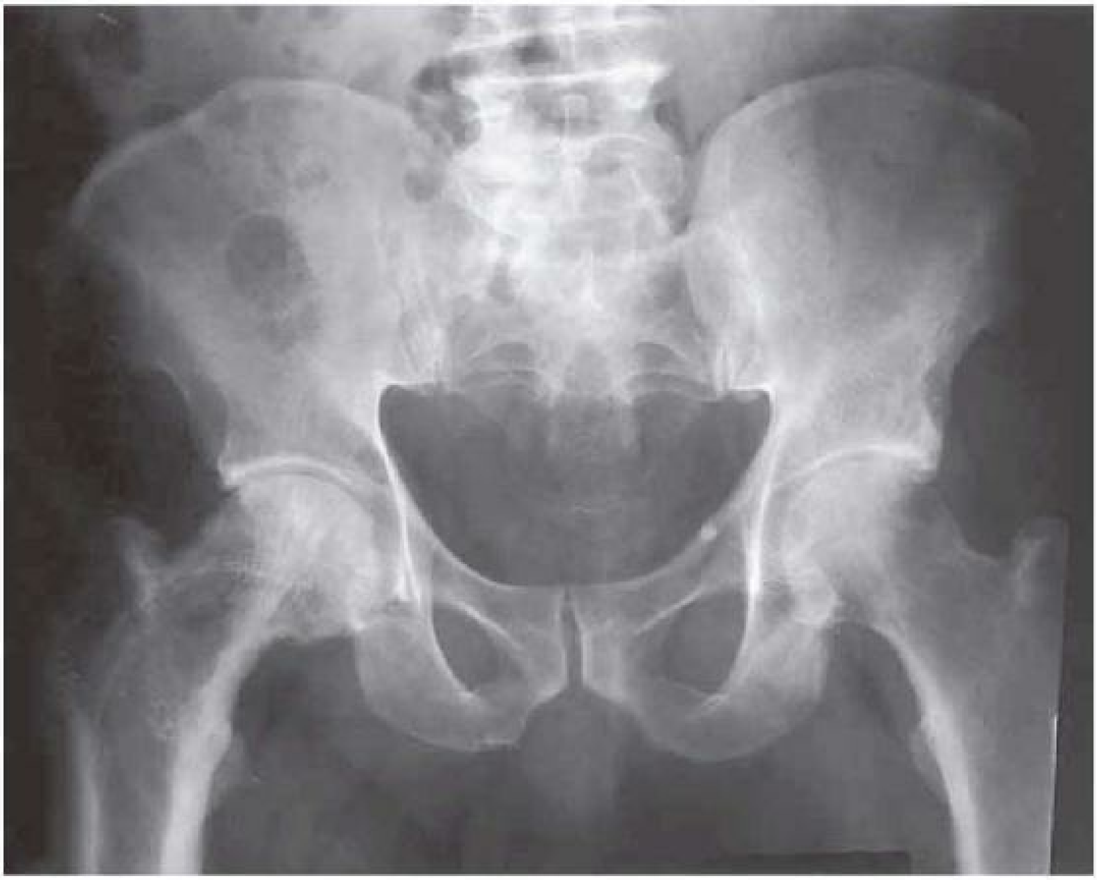

FIGURA 426e.3 Radiografia de um homem de 73 anos com doença de Paget do fêmur proximal direito. Observa-se a natureza grosseira do padrão trabecular, com acentuado espessamento cortical e estreitamento do espaço articular compatível com osteoartrite secundária à deformidade pagética do fêmur direito.

A avaliação bioquímica é útil para fazer o diagnóstico, assim como para o tratamento da doença de Paget. O grande aumento na renovação óssea pode ser monitorado com o uso de marcadores bioquímicos da formação e da reabsorção ósseas. A elevação paralela nos marcadores de formação e reabsorção do osso confirma o acoplamento da formação e da reabsorção ósseas na doença de Paget. O grau de elevação dos marcadores ósseos reflete a extensão e a gravidade da doença. Os pacientes com a elevação mais alta de ALP (10 vezes o limite superior do normal) exibem acometimento do crânio e de pelo menos outra área esquelética. Valores mais baixos sugerem acometimento menos extenso ou uma fase quiescente da doença. Para a maioria dos pacientes, a ALP sérica total continua sendo o teste de escolha tanto para estabelecer o diagnóstico quanto para determinar a resposta ao tratamento. Por vezes, um paciente sintomático com evidência de progressão em um único local pode ter um nível total normal de ALP, porém um aumento na ALP específica do osso. Por motivos que ainda não estão esclarecidos, a osteocalcina sérica, outro marcador de formação óssea, nem sempre está elevada, razão pela qual sua utilização não é recomendada para o diagnóstico e o tratamento da doença de Paget. Os marcadores da reabsorção óssea (N-telopeptídeo ou C-telopeptídeo séricos ou urinários medidos no sangue ou na urina) também estão elevados na doença de Paget ativa e diminuem mais rapidamente em resposta à terapia do que a ALP.

Os níveis séricos de cálcio e de fosfato são normais na doença de Paget. A imobilização de um paciente com doença de Paget ativa pode, embora raramente, causar hipercalcemia e hipercalciúria e aumentar o risco de nefrolitíase. Entretanto, a descoberta de hipercalcemia, até mesmo na presença de imobilização, deve induzir a realização de uma busca de outra causa de hipercalcemia. Em contrapartida, a hipocalcemia ou um ligeiro hiperparatireoidismo secundário pode manifestar-se nos pacientes com doença de Paget e formação óssea muito ativa e ingestão insuficiente de cálcio e vitamina D dietéticos, em particular durante a terapia com bifosfonatos quando a reabsorção óssea é suprimida rapidamente e a formação ativa do osso prossegue. Por conseguinte, a ingestão adequada de cálcio e de vitamina D deve ser instituída antes da administração de bifosfonatos.

TRATAMENTO DOENÇA DE PAGET DO OSSO

O desenvolvimento de agentes farmacológicos efetivos e potentes **(Quadro 426e.1)** mudou a filosofia terapêutica do tratamento apenas dos pacientes sintomáticos para o tratamento dos pacientes assintomáticos que correm risco de complicações. A terapia farmacológica está indicada nas seguintes circunstâncias: para controlar os sintomas causados pela doença de Paget metabolicamente ativa, como dor óssea, fratura, cefaleia, dor da radiculopatia ou artropatia pagética, ou complicações neurológicas; para reduzir o fluxo sanguíneo local e minimizar a perda sanguínea operatória nos pacientes que precisam se submeter a uma cirurgia em uma área pagética ativa; para reduzir a hipercalciúria que pode ocorrer durante a hospitalização; para minorar o risco de complicações quando a atividade da doença é alta (ALP elevada) e o local de acometimento envolve ossos que participam na sustentação do peso corporal, áreas adjacentes às grandes articulações, corpos vertebrais e o crânio. Ainda não foi determinado se a terapia precoce previne as complicações subsequentes. Um estudo randomizado de mais de 1.200 pacientes do Reino Unido mostrou não haver qualquer diferença na dor óssea, na taxa de fraturas, na qualidade de vida e na perda auditiva entre pacientes que receberam terapia farmacológica para controlar os sintomas (dor óssea) e aqueles que receberam bifosfonatos para normalizar os níveis séricos de ALP. Entretanto, o agente mais potente (ácido zoledrônico) não foi usado, e a duração da observação (em média, três anos, com variação de 2 a 5 anos) pode não ter sido longa o suficiente para avaliar o impacto do tratamento sobre os resultados de longo prazo. Parece provável que a restauração da arquitetura normal do osso após a supressão da atividade pagética irá prevenir a ocorrência de deformidades e complicações adicionais.

Os agentes aprovados para o tratamento da doença de Paget suprimem os ritmos muito altos de reabsorção óssea e, secundariamente, reduzem as altas taxas de formação óssea **(Quadro 426e.1)**. Como resultado da menor renovação do osso, os padrões estruturais pagéticos, incluindo as áreas de osso reticulado precariamente mineralizado, são substituídos por um osso esponjoso ou lamelar mais normal. A renovação óssea reduzida pode ser documentada por um declínio da ALP sérica e dos marcadores urinários ou séricos da reabsorção (N-telopeptídeo, C-telopeptídeo).

O primeiro agente clinicamente útil, o etidronato, raramente é usado hoje, visto que as doses necessárias para suprimir a reabsorção óssea podem prejudicar a mineralização, exigindo que o fármaco seja administrado durante um período de seis meses no máximo, seguido por um período de seis meses sem uso do medicamento. Os bifosfonatos orais de segunda geração, tiludronato, alendronato e risedronato, são mais potentes que o etidronato no controle da renovação óssea e, assim, induzem remissão mais prolongada com uma dose mais baixa. Essas doses mais baixas reduzem o risco de mineralização alterada e osteomalacia. Os bifosfonatos orais devem ser tomados em jejum pela manhã e seguidos pela manutenção da postura ereta sem alimentos, líquidos ou outros medicamentos por 30 a 60 minutos. A eficácia de agentes diferentes, com base em sua capacidade de normalizar ou reduzir os níveis de ALP, está resumida no **Quadro 426e.1**, embora as taxas de resposta não sejam comparáveis, pois elas são obtidas de estudos diferentes.

QUADRO 426e.1 AGENTES FARMACOLÓGICOS APROVADOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PAGET

Nome	Dose e forma de administração	Normalização da ALP
Ácido zoledrônico	5 mg IV durante 15 min	90% dos pacientes em 6 meses
Pamidronato	30 mg IV/dia durante 4 h por 3 dias	~50% dos pacientes
Risedronato	30 mg VO/dia durante 2 meses	73% dos pacientes
Alendronato	40 mg VO/dia durante 6 meses	63% dos pacientes
Tiludronato	800 mg VO/dia durante 3 meses	35% dos pacientes
Etidronato	200-400 mg VO/dia por 6 meses	15% dos pacientes
Calcitonina	100 U SC diariamente durante 6-18 meses (pode ser reduzida para 50 U 3x/semana)	(Redução da ALP em até 50%)

Abreviações: ALP, fosfatase alcalina; IV, intravenosa; VO, via oral; SC, subcutânea.

Os bifosfonatos intravenosos aprovados para a doença de Paget incluem o pamidronato e o ácido zoledrônico. Embora a dose recomendada de pamidronato seja de 30 mg dissolvidos em 500 mL de solução salina normal ou glicose intravenosa (IV) durante 4 horas, em três dias consecutivos, um esquema mais simples e usado com mais frequência consiste em uma única infusão de 60 a 90 mg em pacientes com elevação discreta da ALP sérica e em múltiplas infusões de 90 mg naqueles com níveis mais elevados de ALP. Em muitos pacientes, em particular naqueles que apresentam doença grave ou que necessitam de rápida normalização do remodelamento ósseo (sintomas neurológicos, doença óssea intensa devido a uma lesão lítica, risco de fratura iminente ou pré-tratamento antes de cirurgia eletiva em uma área de doença ativa), o tratamento com ácido zoledrônico constitui a primeira escolha. Esse fármaco normaliza a ALP em cerca de 90% dos pacientes dentro de seis meses, e o efeito terapêutico persiste durante pelo menos um período adicional de seis meses na maioria dos casos. Cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam uma síndrome semelhante à gripe depois da primeira infusão, que pode ser melhorada, em parte, mediante pré-tratamento com paracetamol ou anti-inflamatório não esteroide (AINE). Nos pacientes com alto remodelamento ósseo, a vitamina D e o cálcio devem ser administrados para prevenir a hipocalcemia e o hiperparatireoidismo secundário. A remissão após tratamento com bifosfonatos IV, em particular o ácido zoledrônico, pode persistir por mais de um ano. Os bifosfonatos não devem ser usados em pacientes com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular < 35 mL/min).

A forma injetável subcutânea de calcitonina de salmão foi aprovada para o tratamento da doença de Paget. Os efeitos colaterais comuns da terapia com calcitonina são náuseas e rubor facial. A resistência secundária após o uso prolongado pode ser decorrente da formação de anticorpos anticalcitonina, ou de uma infrarregulação (*downregulation*) dos receptores da calcitonina na superfície das células osteoclásticas. A menor potência e a modalidade injetável de aplicação fazem esse agente ser uma opção terapêutica menos atraente que deve ficar reservada para os pacientes que não toleram os bifosfonatos ou que apresentam alguma contraindicação para seu uso. Nos relatos iniciais, o denosumabe, um anticorpo contra RANKL, mostrou-se promissor, mas ele não foi aprovado para essa indicação.

DISTÚRBIOS ÓSSEOS ESCLEROSANTES

OSTEOPETROSE

Osteopetrose refere-se a um grupo de distúrbios causados por acentuada deterioração da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Outros termos usados com frequência incluem doença óssea marmórea, que engloba o aspecto radiográfico sólido do esqueleto envolvido, e doença de Albers-Schonberg, que se refere à forma adulta mais leve de osteopetrose, também conhecida como osteopetrose autossômica dominante tipo II. Os principais tipos de osteopetrose incluem as formas maligna (grave, infantil, autossômica recessiva) e benigna (adulta, autossômica dominante) tipos I e II. Uma forma intermediária rara autossômica recessiva comporta um prognóstico mais benigno. A deficiência da anidrase carbônica (CA) autossômica recessiva II produz osteopetrose de gravidade intermediária associada a acidose tubular renal e calcificação cerebral.

Etiologia e genética Modelos animais de ocorrência natural e de supressão (*knockout*) gênica com fenótipos semelhantes àqueles dos distúrbios humanos foram utilizados para explorar a base genética da osteopetrose. O defeito primário na osteopetrose é a inexistência de reabsorção do osso osteoclástico e a preservação da formação normal de osso osteoblástico. A osteoprotegerina (OPG) é um receptor "chamariz" solúvel que se une ao ligante do RANK derivado dos osteoblastos, que faz a mediação da diferenciação e da ativação dos osteoclastos **(Fig. 426e.1)**. Camundongos transgênicos com expressão excessiva de OPG desenvolvem osteopetrose, presumivelmente por bloquearem o ligante do RANK. Os camundongos com deficiência de RANK carecem de osteoclastos e desenvolvem uma osteopetrose grave.

As mutações recessivas de CA II impedem que os osteoclastos possam gerar um ambiente ácido na zona clara entre sua borda pregueada e a superfície mineral adjacente. Portanto, a ausência de CA II prejudica a reabsorção óssea osteoclástica. Em outras formas de doença humana há defeitos genéticos menos claros. Cerca de 50% dos pacientes com osteopetrose infantil maligna possuem uma mutação no gene *TCIRG1* que codifica a subunidade específica do osteoclasto da bomba protônica vacuolar, que medeia a acidificação da interface entre o mineral ósseo e a borda enrugada do osteoclasto. As mutações no gene para o canal do cloreto *CICN7* causam osteopetrose autossômica dominante tipo II.

Apresentação clínica A incidência de osteopetrose grave (maligna) autossômica recessiva oscila de 1 em 200.000 a 1 em 500.000 nascimentos vivos. Se houver falha no remodelamento ósseo e da cartilagem, poderá ocorrer paralisia de um ou mais nervos cranianos, em virtude do estreitamento dos forames cranianos. A falha da modelagem esquelética resulta também em espaço medular inadequado, resultando em hematopoiese extramedular com hiperesplenismo e pancitopenia. A hipocalcemia provocada pela ausência de reabsorção osteoclástica do osso pode ocorrer em lactentes e crianças pequenas. A doença infantil sem tratamento é fatal, na maioria das vezes antes dos 5 anos de idade.

A osteopetrose adulta (benigna) é uma doença autossômica dominante em geral diagnosticada pela descoberta de alterações esqueléticas típicas em adultos jovens submetidos a avaliação radiológica para detectar uma possível fratura. A prevalência é de 1 em 100.000 a 1 em 500.000 adultos. A evolução nem sempre é benigna, visto que as fraturas podem ser acompanhadas por perda da visão, surdez, atraso psicomotor, osteomielite mandibular e outras complicações em geral associadas à forma juvenil. Em algumas famílias, a não penetrância resulta em gerações saltadas, enquanto em outras as crianças com acometimento acentuado nascem em famílias com doença benigna. A forma da doença mais leve não costuma exigir tratamento.

Radiografia Existem aumentos simétricos generalizados na massa óssea, com espessamento do osso tanto cortical quanto trabecular. Ocorre espessamento das diáfises e das metáfises, bem como faixas alternantes escleróticas e brilhantes podem ser visualizadas nas cristas ilíacas, nas extremidades dos ossos longos e nos corpos vertebrais. Em geral, o crânio fica espessado, em particular em sua base, havendo pneumatização inadequada dos seios paranasais e das células mastóideas.

Achados laboratoriais Os únicos achados laboratoriais significativos são os níveis séricos elevados da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP, de *tartrate-resistant acid phosphatase*) que deriva dos osteoclastos e a isoenzima cerebral da creatina-quinase. O cálcio sérico pode ser baixo na doença grave, e os níveis de paratormônio e de 1,25-di-hidroxivitamina D podem estar elevados em resposta à hipocalcemia.

TRATAMENTO OSTEOPETROSE

O transplante de medula óssea HLA-idêntica alogênica tem sido bem-sucedido em algumas crianças. Após o transplante, a medula óssea contém células progenitoras e osteoclastos com funcionamento normal. A cura é mais provável quando as crianças são submetidas ao transplante antes dos 4 anos de idade. O transplante de medula óssea proveniente de doadores não idênticos HLA-compatíveis comporta uma taxa de insucesso muito mais alta. Estudos limitados realizados em pequenos números de pacientes sugeriram a ocorrência de benefícios variáveis após o tratamento com interferon γ-1β, 1,25-di-hidroxivitamina D (que estimula diretamente os osteoclastos), metilprednisolona e uma dieta pobre em cálcio/rica em fosfato.

A intervenção cirúrgica está indicada para eliminar a compressão do nervo óptico ou auditivo. O atendimento ortopédico é necessário para o tratamento cirúrgico de fraturas e suas complicações, incluindo consolidação viciosa e deformidade pós-fratura.

PICNODISOSTOSE

É uma forma autossômica recessiva de osteosclerose que se acredita ter afetado o pintor impressionista francês Henri de Toulouse-Lautrec. A base molecular envolve mutações no gene que codifica a catepsina K, uma metaloproteinase lisossômica altamente expressa nos osteoclastos e importante para a degradação da matriz óssea. Os osteoclastos estão presentes, porém não funcionam normalmente. A picnodisostose é uma forma de nanismo com membros curtos que se manifesta com fraturas frequentes, porém em geral com duração normal da vida do indivíduo. As características clínicas incluem baixa estatura; cifoescoliose e deformidades do tórax; palato alto e arqueado; proptose, escleróticas azuladas; características dismórficas que incluem face e queixo pequenos, proeminência fronto-occipital, nariz afilado e bicudo, crânio volumoso e ângulo mandibular obtuso, e mãos pequenas e quadradas com unhas hipoplásicas. As radiografias demonstram um aumento generalizado na densidade óssea, porém e ao contrário da osteopetrose, os ossos longos exibem um formato normal. As suturas cranianas separadas, incluindo a patência persistente da fontanela anterior, são características desse distúrbio. Pode haver também hipoplasia dos seios paranasais, da mandíbula, das clavículas distais e das falanges distais. A persistência dos dentes decíduos e a esclerose da calvária (calota craniana) e da base do crânio também são comuns. A avaliação histológica mostra uma arquitetura normal do osso cortical com atividades osteoblásticas e osteoclásticas reduzidas. A bioquímica sérica é normal e, diferentemente da osteopetrose, não existe anemia. Não se conhece tratamento para essa condição e não há relatos de tentativas de transplante de medula óssea.

DISPLASIA DIAFISÁRIA PROGRESSIVA

Também conhecida como *doença de Camurati-Engelmann*, a displasia diafisária progressiva é um distúrbio autossômico dominante que se caracteriza radiograficamente por hiperostose diafisária e espessamento simétrico e aumento do diâmetro das superfícies endosteais e periosteais das diáfises dos ossos longos, em particular do fêmur e da tíbia e, com menos frequência, da fíbula, do rádio e da ulna. O defeito genético responsável pela doença foi localizado na área do cromossomo 19q13.2, que codifica o fator de crescimento tumoral (TGF, de *tumor growth factor*) β1. A mutação promove a ativação do TGF-β1. A gravidade clínica é variável. Os sintomas de apresentação mais comuns são dor e hipersensibilidade nas áreas acometidas, fadiga, desgaste muscular e distúrbios da marcha. A fraqueza pode ser confundida com distrofia muscular. A constituição corporal característica inclui membros finos com pouca massa muscular, porém proeminente, ossos palpáveis e, quando o crânio é acometido, cabeça volumosa com fronte proeminente e proptose. Os pacientes também podem apresentar sinais de paralisia dos nervos cranianos, hidrocefalia, hipogonadismo central e fenômeno de Raynaud. Ao exame radiográfico, observa-se a formação endosteal e periosteal progressiva e irregular de osso novo nas diáfises dos ossos longos. A cintilografia óssea mostra maior captação do radiomarcador nas áreas acometidas.

O tratamento com pequenas doses de glicocorticoides elimina a dor óssea e pode reverter a formação de osso anormal. A terapia intermitente com bifosfonatos produziu melhora clínica em um número limitado de pacientes.

HIPEROSTOSE CORTICAL GENERALIZADA

Conhecida também como *doença de van Buchem*, é um distúrbio autossômico recessivo que se caracteriza por hiperostose endosteal em que a osteosclerose acomete o crânio, a mandíbula, as clavículas e as costelas. As principais manifestações devem-se aos forames cranianos estreitados com compressões neurais que podem resultar em atrofia óptica, paralisia facial e surdez. Os adultos podem ter mandíbula aumentada. Os níveis séricos de ALP podem estar elevados, o que reflete o remodelamento ósseo não acoplado com altas taxas de formação osteoblástica e baixa reabsorção osteoclástica. Como resultado, existe maior acúmulo de osso normal. A hiperostose endosteal com sindactilia, conhecida como *esclerosteose*, é uma forma mais grave. Os defeitos genéticos tanto na esclerosteose quanto na doença de van Buchem foram imputados à mesma região do cromossomo 17q12-q21. É possível que ambas as condições possam ter mutações desativadoras no gene *BEER* (regulador do equilíbrio que se expressa no osso, de *bone-expressed equilibrium regulator*).

MELORREOSTOSE

A melorreostose (do grego, que significa "hiperostose de fluxo [corrente]") pode ocorrer esporadicamente ou adotar um padrão compatível com o distúrbio autossômico recessivo. A principal manifestação é a hiperostose linear progressiva em um ou mais ossos de um único membro, em geral inferior. O nome provém do aspecto radiográfico do osso acometido, que é semelhante à cera fundida que escorreu ao longo de uma vela. Os sintomas aparecem durante a infância como dor ou rigidez na área do osso esclerótico. Podem existir massas associadas de tecido mole ectópico, constituídas por cartilagem ou tecido ósseo, e alterações cutâneas sobre o osso envolvido, que consistem em áreas semelhantes à esclerodermia e à hipertricose. A doença não progride em adultos, porém a dor e a rigidez podem persistir. Os exames laboratoriais não proporcionam dados especiais. Não há etiologia conhecida. Não há tratamento específico. Muitas vezes, as intervenções cirúrgicas destinadas a corrigir as contraturas não são bem-sucedidas.

OSTEOPOIQUILOSE

A tradução literal de osteopoiquilose é "ossos manchados"; trata-se de uma condição autossômica dominante benigna na qual inúmeros pequenos focos com formatos variáveis (em geral arredondados ou ovais) de esclerose óssea são observados nas epífises e nas metáfises adjacentes. As lesões podem acometer qualquer osso, com exceção do crânio, das costelas e das vértebras. Elas podem ser identificadas erroneamente como lesões metastáticas. Os principais aspectos que permitem fazer a diferenciação são que as lesões ósseas da osteopoiquilose são estáveis ao longo do tempo e não acumulam o radionucleotídeo à cintilografia óssea. Em algumas famílias, a osteopoiquilose está associada a nevos de tecido conectivo, conhecidos como *dermatofibrose lenticular disseminada*, também denominada *síndrome de Buschke-Ollendorff*. O exame histológico revela trabéculas espessadas normais nos demais aspectos e ilhas de osso cortical normal. Nenhum tratamento está indicado para essa afecção.

OSTEOSCLEROSE ASSOCIADA À HEPATITE C

A osteosclerose associada à hepatite C (HCAO, de *hepatitis C-associated osteosclerosis*) é uma osteosclerose difusa adquirida rara em adultos com infecção prévia por hepatite C. Após um período latente de vários anos, os pacientes desenvolvem dor óssea apendicular difusa e aumento generalizado na massa óssea com ALP sérica elevada. A biópsia óssea e a histomorfometria revelam maiores ritmos de formação óssea, reabsorção óssea diminuída com acentuada redução nos osteoclastos e osso lamelar denso. Um paciente possuía níveis séricos aumentados de OPG, e a biópsia óssea mostrou grandes números de osteoblastos positivos para OPG e um número reduzido de osteoclastos. A terapia empírica inclui controle da dor, e pode haver uma resposta benéfica aos bifosfonatos. A terapia antiviral por longo prazo pode reverter a doença óssea.

DISTÚRBIOS ASSOCIADOS COM MINERALIZAÇÃO DEFEITUOSA

HIPOFOSFATASIA

Trata-se de um distúrbio hereditário raro que se manifesta como raquitismo em lactentes e crianças ou como osteomalacia em adultos, com níveis séricos paradoxalmente baixos de ALP. A frequência das formas graves neonatal e infantil é de cerca de 1 em 100.000 nascimentos vivos no Canadá, onde a doença é mais comum em virtude de sua alta prevalência entre menonitas e huteritas. É rara em afro-americanos. A gravidade da doença é extremamente variável, oscilando de morte intrauterina associada à profunda hipomineralização esquelética em um extremo até a perda prematura dos dentes como a única manifestação em alguns adultos. Os casos raros são herdados de forma autossômica recessiva, porém os padrões genéticos são menos claros para as formas mais leves. A doença é causada por uma deficiência da ALP tecidual inespecífica (osso/fígado/rim) (TNSALP, de *tissue nonspecific ALP*), que, apesar de onipresente, resulta apenas em anormalidades ósseas. Os níveis e as funções das proteínas das outras isoenzimas de ALP (células germinativa, intestinal, placentária) são normais. A ALP defeituosa torna possível o acúmulo de seus principais substratos de ocorrência natural, incluindo fosfoetanolamina (PEA), pirofosfato inorgânico (PPi) e piridoxal 5’-fosfato (PLP). O acúmulo de PPi interfere na mineralização em virtude de sua ação como um poderoso inibidor do crescimento dos cristais de hidroxiapatita.

A hipofosfatasia perinatal manifesta-se durante a gestação e é complicada com frequência por polidrâmnio e morte intrauterina. A forma infantil torna-se clinicamente evidente antes dos 6 meses de idade, com ausência de progressão, deformidades raquíticas, craniossinostose funcional apesar de fontanelas amplamente abertas (que na verdade são áreas hipomineralizadas da calota craniana), pressão intracraniana elevada e tórax instável, além de predisposição à pneumonia. Hipercalcemia e hipercalciúria são comuns. Essa forma tem uma taxa de mortalidade de cerca de 50%. O prognóstico parece ser melhor em crianças que sobrevivem à idade de lactente. A hipofosfatasia infantil comporta uma apresentação clínica variável. A perda prematura dos dentes decíduos (antes dos 5 anos) constitui o elemento mais característico da doença. O raquitismo é responsável pela deambulação retardada com marcha anserina (gingante), baixa estatura e crânio dolicocefálico com bossa frontal. A doença costuma melhorar durante a puberdade, mas pode recidivar na vida adulta. A hipofosfatasia adulta manifesta-se durante a meia-idade com fraturas de estresse extremamente dolorosas dos metatarsos cuja consolidação é precária ou com dor na coxa causada por pseudofraturas femorais.

A pesquisa laboratorial revela baixos níveis de ALP e níveis normais ou elevados de cálcio e fósforo séricos apesar da evidência clínica e radiológica de raquitismo ou osteomalacia. Os níveis séricos de paratormônio, 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D são normais. A elevação de PLP é específica para a doença óssea e pode estar presente até mesmo nos pais assintomáticos de crianças gravemente acometidas. Como a vitamina B_6 induz um aumento nos níveis de PLP, os suplementos dessa vitamina devem ser suspensos uma semana antes de iniciar a realização dos testes. Há testes clínicos disponíveis para detectar mutações de perda de função dentro do gene *ALPL* que codifica TNSALP.

Não existe qualquer terapia clínica estabelecida. Ao contrário do que ocorre com as outras formas de raquitismo e osteomalacia, a suplementação de cálcio e vitamina D deve ser evitada, visto que pode agravar a hipercalcemia e a hipercalciúria. Uma dieta pobre em cálcio, os glicocorticoides e a calcitonina foram usados em um pequeno número de pacientes com respostas variáveis. Sabendo-se que a consolidação das fraturas é precária, a colocação de hastes intramedulares é preferível para o reparo das fraturas agudas e para a prevenção de fraturas.

OSTEOMALACIA AXIAL

Distúrbio raro que se caracteriza por mineralização esquelética defeituosa, apesar de níveis séricos normais de cálcio e fosfato. Clinicamente, o distúrbio manifesta-se em homens de meia-idade ou idosos com desconforto crônico no esqueleto axial. A coluna cervical também pode estar presente. Os achados radiográficos consistem principalmente em osteosclerose decorrente do padrão trabecular grosseiro típico da osteomalacia. Coluna, pelve e costelas são mais comumente afetadas. As alterações histológicas mostram mineralização defeituosa e osteoblastos inativos. O defeito primário parece ser um defeito adquirido na função dos osteoblastos. A evolução é benigna e não existe tratamento estabelecido. As terapias com cálcio e vitamina D não são efetivas.

FIBROGÊNESE ÓSSEA IMPERFEITA

Essa é uma condição rara e de etiologia desconhecida. Ela se manifesta em ambos os sexos, na meia-idade ou nas fases subsequentes da vida, com dor esquelética refratária progressiva e fraturas, agravamento da imobilização e evolução debilitante. A avaliação radiográfica revela osteomalacia generalizada, osteopenia e pseudofraturas ocasionais. As características histológicas incluem um padrão desordenado de fibrilas colágenas com abundantes osteoblastos e osteoclastos. Não há tratamento efetivo. A remissão espontânea foi relatada em um pequeno número de pacientes. O cálcio e a vitamina D não proporcionaram benefício.

DISPLASIA FIBROSA E SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

A displasia fibrosa é um distúrbio esporádico que se caracteriza pela presença de uma (forma monostótica) ou mais (forma poliostótica) lesões esqueléticas fibrosas em expansão constituídas por mesênquima formador de osso. A associação da forma poliostótica com manchas café com leite e hiperfunção de um sistema endócrino, como a pseudopuberdade precoce de origem ovariana, é conhecida como *síndrome de McCune-Albright* (SMA). Um espectro dos fenótipos é causado por mutações ativadoras no gene *GNAS1*, que codifica a subunidade α da proteína G estimuladora ($G_s\alpha$). Como as mutações pós-zigóticas ocorrem em diferentes estágios do desenvolvimento inicial, a extensão e o tipo de tecidos afetados são variáveis e explicam o padrão em mosaico das alterações cutâneas e ósseas. A ligação ao trifosfato de guanosina (GTP) ativa a proteína reguladora $G_s\alpha$ e mutações nas regiões de $G_s\alpha$ inibem de maneira seletiva a atividade da guanosina trifosfatase (GTPase), resultando em estimulação constitutiva da via de transdução do sinal da proteína-quinase A do monofosfato de adenosina (AMP) cíclico. Tais mutações do receptor acoplado à proteína $G_s\alpha$ podem causar função autônoma no osso (receptor do paratormônio), na pele (receptor do hormônio estimulador dos melanócitos) e em várias glândulas endócrinas, incluindo ovário (receptor do hormônio folículo-estimulante), tireoide (receptor do hormônio estimulante da tireoide), suprarrenal (receptor do hormônio adrenocorticotrófico) e hipófise (receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento). As lesões esqueléticas são formadas essencialmente por células mesenquimais que não se diferenciam em osteoblastos, resultando na formação de um osso imperfeito. Em algumas áreas do osso, células semelhantes aos fibroblastos adquirem características dos osteoblastos, pois passam a produzir uma matriz extracelular que se organiza em osso reticulado. Pode haver calcificações em algumas áreas. Em outras áreas, as células possuem características de condrócitos e produzem uma matriz extracelular semelhante à cartilagem.

Apresentação clínica A displasia fibrosa ocorre com frequência igual em ambos os sexos, enquanto a SMA com puberdade precoce é mais comum (10:1) em meninas. A forma monostótica é a mais comum e costuma ser diagnosticada em pacientes entre 20 e 30 anos sem lesões cutâneas associadas. A forma poliostótica manifesta-se em crianças com menos de 10 anos e pode progredir à medida que a idade aumenta. A doença de início precoce costuma ser mais grave. As lesões podem tornar-se quiescentes na puberdade e progredir durante a gestação ou com a terapia estrogênica. Na displasia fibrosa poliostótica, as lesões acometem mais comumente a maxila e outros ossos craniofaciais, as costelas e as porções metafisárias ou diafisárias do fêmur proximal ou da tíbia. As lesões ósseas em expansão podem causar dor, deformidade, fraturas e encarceramento de nervos. A degeneração sarcomatosa com acometimento dos ossos faciais ou do fêmur é rara (menos de 1%). O risco de transformação maligna aumenta com a irradiação, que revelou ser um tratamento ineficaz. Em raros pacientes com lesões disseminadas, a perda renal de fosfato e a hipofosfatemia podem causar raquitismo ou osteomalacia. A hipofosfatemia pode ser causada pela produção de um fator fosfatúrico pelo tecido fibroso anormal.

Os pacientes com SMA podem apresentar manchas café com leite, que são lesões cutâneas planas e hiperpigmentadas que possuem bordas irregulares (“costa do Maine”), ao contrário das lesões café com leite da neurofibromatose, que possuem bordas regulares (“costa da Califórnia”). A endocrinopatia mais comum é a pseudopuberdade precoce isossexual em meninas. Outros distúrbios endócrinos menos comuns incluem tireotoxicose, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperparatireoidismo, hiperprolactinemia e pseudopuberdade precoce em meninos.

Achados radiográficos Nos ossos longos, as lesões fibrosas displásicas são áreas bem definidas e radiotransparentes com corticais finas e um aspecto de vidro fosco. As lesões podem ser lobuladas com áreas trabeculadas de radiotransparência **(Fig. 426e.4)**. O acometimento dos ossos faciais em geral manifesta-se como lesões radiodensas, que podem dar origem a um aspecto leonino (leontíase óssea). As lesões cranianas expansíveis podem acarretar o estreitamento dos forames e causar lesões ópticas, reduzir a audição e criar outras manifestações de compressão dos nervos cranianos.

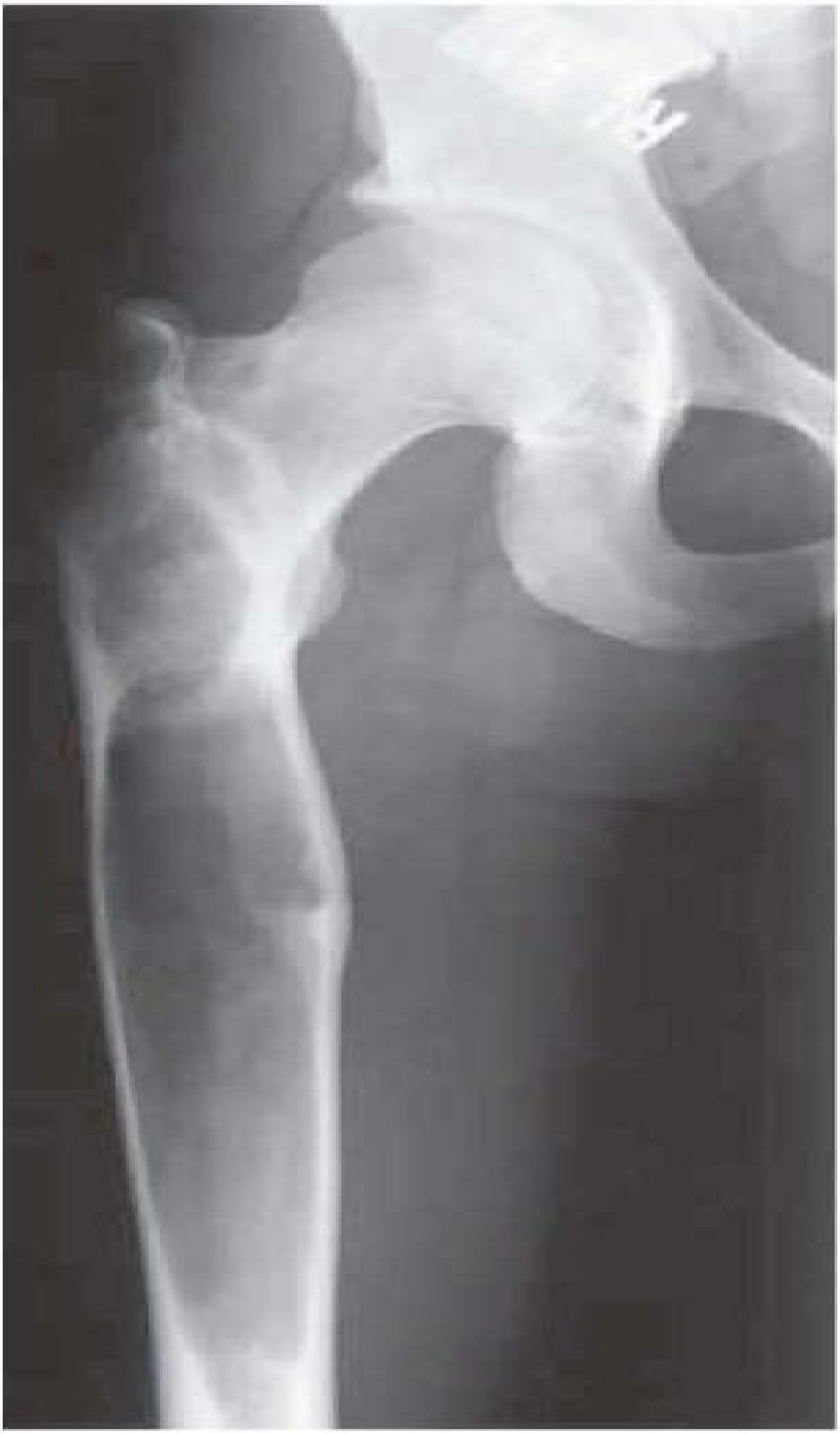

FIGURA 426e.4 Radiografia de um jovem de 16 anos com displasia fibrosa do fêmur proximal direito. Observar as múltiplas lesões císticas, incluindo a grande lesão transparente na diáfise média proximal com recortes da superfície interior. O colo do fêmur contém duas lesões císticas transparentes.

Resultados laboratoriais A ALP sérica ocasionalmente está elevada, porém os níveis de cálcio, paratormônio, 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D são normais. Os pacientes com lesões poliostóticas extensas podem apresentar hipofosfatemia, hiperfosfatúria e osteomalacia. A hipofosfatemia e a fosfatúria estão relacionadas diretamente com os níveis do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23, de *fibroblast growth factor 23*). Os marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo podem estar elevados.

TRATAMENTO

DISPLASIA FIBROSA E SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

A consolidação espontânea das lesões não ocorre, e nenhum tratamento efetivo foi estabelecido. Melhora na dor óssea e a resolução parcial ou completa das lesões radiográficas foram relatadas após a terapia IV com bifosfonatos. A estabilização cirúrgica é utilizada para prevenir a fratura patológica ou a destruição do espaço articular de uma grande articulação, assim como para eliminar a compressão das raízes nervosas ou dos nervos cranianos ou a obstrução de seios da face.

OUTRAS DISPLASIAS DE OSSOS E CARTILAGENS

PAQUIDERMOPERIOSTOSE

A paquidermoperiostose, ou osteoartropatia hipertrófica (primária ou idiopática), é um distúrbio autossômico dominante que se caracteriza pela formação de osso novo periosteal que envolve as extremidades distais. As lesões manifestam-se como baqueteamento digital e hiperidrose e espessamento da pele, principalmente da face e da fronte. As alterações em geral aparecem durante a adolescência, progridem ao longo da próxima década e, a seguir, tornam-se quiescentes. Durante a fase ativa, o aumento progressivo das mãos e dos pés produz um aspecto semelhante a uma pata, que pode ser confundido com a acromegalia. Podem ocorrer também artralgias, pseudogota e mobilidade limitada. O distúrbio deve ser diferenciado da osteopatia hipertrófica secundária que se instala durante a evolução dos distúrbios pulmonares graves. As duas condições podem ser diferenciadas pela radiografia convencional dos dedos, na qual a paquidermoperiostose secundária exibe uma exuberante formação de osso novo periosteal e uma superfície lisa e ondulante. Em contrapartida, a osteopatia hipertrófica primária exibe uma superfície periosteal irregular.

Não existem exames de sangue ou de urina que sejam diagnósticos. O líquido sinovial não possui um perfil inflamatório. Não há tratamento específico, porém uma experiência limitada com colchicina sugere algum benefício no controle das artralgias.

OSTEOCONDRODISPLASIAS

Incluem várias centenas de distúrbios hereditários do tecido conectivo. Essas anormalidades primárias da cartilagem manifestam-se como distúrbios no crescimento da cartilagem e do osso. São descritas aqui algumas condrodisplasias selecionadas da placa de crescimento. **Para uma discussão das condrodisplasias, ver Capítulo 427.**

Acondrodisplasia Trata-se de uma forma relativamente comum de nanismo com membros curtos que ocorre em 1 em 15.000 a 1 em 40.000 nascimentos vivos. A doença é causada por uma mutação do gene do receptor 3 do fator de crescimento do fibroblasto (*FGFR3*, de *fibroblast growth factor receptor 3*) que resulta em um estado com ganho de função. A maioria dos casos é representada por mutações esporádicas. No entanto, quando o distúrbio aparece em determinadas famílias, o padrão de herança é compatível com um distúrbio autossômico dominante. O defeito primário reside na proliferação anormal dos condrócitos na placa de crescimento, que acarreta o surgimento de ossos longos curtos, porém proporcionalmente espessos. Outras regiões dos ossos longos podem ser relativamente preservadas. O distúrbio manifesta-se pela presença de membros curtos (em particular as porções proximais), tronco normal, cabeça volumosa, nariz em sela e uma lordose lombar exagerada. A deformidade vertebral acentuada pode resultar em compressão medular. O distúrbio homozigoto é mais grave que a forma esporádica e pode acarretar morte neonatal. A pseudoacondroplasia é clinicamente semelhante à acondrodisplasia, porém sem anormalidades cranianas.

Encondromatose Também denominada *discondroplasia* ou *doença de Ollier*, é um distúrbio da placa de crescimento no qual a cartilagem primária não é reabsorvida. A ossificação da cartilagem prossegue normalmente, porém não ocorre sua reabsorção normal, resultando em acúmulo de cartilagem. As alterações são mais acentuadas nas extremidades dos ossos longos, onde ocorrem os ritmos de crescimento mais acelerados. O condrossarcoma só se instala raramente. A associação de encondromatose e hemangiomas cavernosos da pele e dos tecidos moles é conhecida como *síndrome de Maffucci*. Tanto a doença de Ollier quanto a síndrome de Maffucci estão associadas a várias doenças malignas, incluindo o tumor de células da granulosa do ovário e o glioma cerebral.

Exostoses múltiplas Entidade denominada também de *aclasia (áclase) diafisária*, ou *osteocondromatose,* trata-se de um distúrbio genético que adota um padrão de herança autossômico dominante. Nessa condição, áreas das placas de crescimento acabam sendo deslocadas, presumivelmente pelo crescimento através de um defeito no pericôndrio. As lesões começam com a invasão vascular da cartilagem da placa de crescimento, resultando em um achado radiográfico característico de uma massa que está em comunicação direta com a cavidade medular do osso progenitor. A cortical subjacente é reabsorvida. A doença é causada por mutações inativadoras dos genes *EXT1* e *EXT2*, cujos produtos regulam normalmente o processamento das proteínas citoesqueléticas dos condrócitos. Os produtos do gene *EXT* funcionam provavelmente como supressores tumorais, com a mutação caracterizada por perda de função resultando em proliferação anormal da cartilagem da placa de crescimento. Lesões solitárias ou múltiplas estão localizadas nas metáfises dos ossos longos. Apesar de em geral serem assintomáticas, as lesões podem interferir na função das articulações ou dos tendões ou comprimir os nervos periféricos. O aumento de tamanho das lesões deixa de ocorrer quando o crescimento cessa, mas podem recidivar durante a gravidez. Existe um pequeno risco de transformação maligna para condrossarcoma.

CALCIFICAÇÃO E OSSIFICAÇÃO EXTRAESQUELÉTICA (ECTÓPICA)

A deposição de cristais de fosfato de cálcio (*calcificação*) ou a formação de osso verdadeiro (*ossificação*) em tecidos moles não ósseos podem ocorrer por um de três mecanismos: (1) calcificação metastática decorrente de um produto supranormal da concentração de cálcio × fosfato no líquido extracelular; (2) calcificação distrófica decorrente de deposição mineral dentro de um tecido metabolicamente deteriorado ou morto não obstante os níveis séricos normais de cálcio e fosfato e (3) ossificação ectópica, ou formação óssea verdadeira. Os distúrbios que podem causar calcificação ou ossificação extraesquelética estão listados no **Quadro 426e.2**.

QUADRO 426e.2 DOENÇAS E CONDIÇÕES ASSOCIADAS À CALCIFICAÇÃO E OSSIFICAÇÃO ECTÓPICAS

Calcificação metastática
  Estados hipercalcêmicos
    Hiperparatireoidismo primário
    Sarcoidose
    Intoxicação pela vitamina D
    Síndrome leite-álcali
    Insuficiência renal
  Hiperfosfatemia
    Calcinose tumoral
    Hiperparatireoidismo secundário

Calcificação distrófica
  Distúrbios inflamatórios
    Esclerodermia
    Dermatomiosite
    Lúpus eritematoso sistêmico
  Induzida por trauma
Ossificação ectópica
  Miosite ossificante
    Pós-cirurgia
    Queimaduras

Pseudo-hipoparatireoidismo
Insuficiência renal
Hemodiálise
Lise celular após quimioterapia
Terapia com vitamina D e fosfato

Lesão neurológica
Outros traumatismos
Fibrodisplasia ossificante progressiva

CALCIFICAÇÃO METASTÁTICA

A calcificação dos tecidos moles pode complicar as doenças associadas a hipercalcemia significativa, hiperfosfatemia ou ambas. Além disso, os tratamentos com vitamina D e fosfato ou a administração de cálcio na presença de leve hiperfosfatemia, como ocorre durante a hemodiálise, podem induzir calcificação ectópica. A precipitação de fosfato de cálcio pode complicar qualquer distúrbio quando o produto da concentração sérica de cálcio × fosfato for > 75. A deposição inicial de fosfato de cálcio ocorre na forma de pequenos cristais precariamente organizados, os quais subsequentemente se organizam em cristais de hidroxiapatita. A calcificação que ocorre nos estados hipercalcêmicos com fosfato normal ou baixo demonstra certa predileção pelos rins, pelos pulmões e pela mucosa gástrica. A hiperfosfatemia com cálcio sérico normal ou baixo pode promover a calcificação dos tecidos moles com predileção pelos rins e pelas artérias. Os distúrbios do cálcio e do fosfato na insuficiência renal e na hemodiálise são causas comuns de calcificação dos tecidos moles (metastática).

CALCINOSE TUMORAL

Distúrbio genético raro que se caracteriza por massas de calcificações metastáticas nos tecidos moles ao redor das principais articulações, com mais frequência os ombros, os quadris e os tornozelos. A calcinose tumoral difere dos outros distúrbios porque as massas periarticulares contêm cristais de hidroxiapatita ou complexos amorfos de fosfato de cálcio, enquanto na fibrodisplasia ossificante progressiva (adiante) ocorre a formação de um osso verdadeiro nos tecidos moles. Cerca de um terço dos casos de calcinose tumoral são de natureza familiar, tendo sido relatadas modalidades de herança tanto autossômica recessiva quanto autossômica dominante. A doença está associada também a uma anormalidade com expressão variável da dentição que se caracteriza pela presença de raízes bulbosas curtas, calcificação da polpa e dentina radicular depositada nas espirais. O defeito primário responsável pela calcificação metastática parece ser a hiperfosfatemia, que resulta da maior capacidade do túbulo renal de reabsorver o fosfato filtrado. A calcificação espontânea dos tecidos moles está relacionada com o fosfato sérico elevado, que, em conjunto com o cálcio sérico normal, ultrapassa o produto da concentração de 75.

Todos os pacientes norte-americanos relatados eram afro-americanos. A doença em geral manifesta-se na infância e persiste por toda a vida do paciente. As massas calcificadas são indolores e crescem com ritmos variáveis, às vezes tornando-se volumosas e proeminentes. Com frequência, as massas estão localizadas perto das principais articulações, mas continuam sendo extracapsulares. A amplitude de movimento articular não costuma ser restrita, a não ser quando os tumores são muito volumosos. As complicações incluem compressão das estruturas neurais e ulceração da pele suprajacente com drenagem de um líquido calcário e o risco de infecção secundária. Os pequenos depósitos que não são detectados pelas radiografias convencionais podem ser identificados pela cintilografia óssea com ^{99m}Tc. Os achados laboratoriais mais comuns são hiperfosfatemia e elevação dos níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D. Os níveis séricos de cálcio, paratormônio e ALP em geral são normais. A função renal também costuma ser normal. As excreções urinárias de cálcio e fosfato são baixas, e os equilíbrios de cálcio e fosfato são positivos.

Uma forma adquirida da doença pode ocorrer com outras causas de hiperfosfatemia, como o hiperparatireoidismo secundário associado à hemodiálise, o hipoparatireoidismo, o pseudo-hipoparatireoidismo e a lise celular maciça após quimioterapia para leucemia. Os traumatismos teciduais provocados pelo movimento articular podem contribuir para as calcificações periarticulares. As calcificações metastáticas são observadas também nas condições associadas à hipercalcemia, como sarcoidose, intoxicação pela vitamina D, síndrome leite-álcali e hiperparatireoidismo primário. No entanto, nessas condições, os depósitos minerais ocorrem mais provavelmente nos órgãos responsáveis pelo transporte de prótons, como rins, pulmões e mucosa gástrica, nos quais um meio alcalino é gerado pelas bombas de prótons.

TRATAMENTO CALCINOSE TUMORAL

Os sucessos terapêuticos foram conseguidos com a remoção cirúrgica das massas subcutâneas calcificadas, as quais não tendem a recidivar se toda a calcificação tiver sido removida do local. A redução do fosfato sérico pela restrição crônica de fósforo pode ser conseguida utilizando apenas uma baixa ingestão dietética de fósforo ou em combinação com os quelantes orais do fosfato. O acréscimo do agente fosfatúrico acetazolamida pode ser útil. A experiência limitada com a utilização da ação fosfatúrica da calcitonina merece testes adicionais.

CALCIFICAÇÃO DISTRÓFICA

A calcificação pós-traumática pode ocorrer com níveis séricos normais de cálcio e fosfato e um produto de solubilidade iônica normal. O mineral é depositado na forma de fosfato de cálcio amorfo ou cristais de hidroxiapatita. A calcificação dos tecidos moles que complicam os distúrbios do tecido conectivo, como esclerodermia, dermatomiosite e lúpus eritematoso sistêmico, pode afetar áreas localizadas da pele ou o tecido subcutâneo mais profundo e recebe a designação de *calcinose circunscrita*. A deposição mineral em locais de lesão tecidual mais profunda, incluindo as áreas periarticulares, é denominada *calcinose universal*.

OSSIFICAÇÃO ECTÓPICA

A formação óssea extraesquelética verdadeira que começa em áreas de fascite após cirurgia, traumatismo, queimaduras ou lesão neurológica é denominada *miosite ossificante*. O osso formado é organizado como estrutura lamelar ou trabecular, com osteoblastos e osteoclastos normais conduzindo um remodelamento ativo. Podem estar presentes sistemas de Havers bem desenvolvidos e elementos medulares. Uma segunda causa de formação óssea ectópica ocorre no distúrbio hereditário denominado *fibrodisplasia ossificante progressiva.*

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

Também denominada *miosite ossificante progressiva,* trata-se de um distúrbio autossômico dominante raro que se caracteriza por deformidades congênitas das mãos e dos pés e tumefação episódica dos tecidos moles que acabam sofrendo ossificação. A formação óssea ectópica ocorre nas fáscias, nos tendões, nos ligamentos e no tecido conectivo dentro dos músculos voluntários. O endurecimento sensível e gomoso, às vezes induzido por traumatismos, instala-se no tecido mole e sofre calcificação gradual. Eventualmente, forma-se um osso heterotópico nesses locais de traumatismo dos tecidos moles. A morbidade resulta da interferência do osso heterotópico no movimento e na função normais dos músculos e de outros tecidos moles. A mortalidade em geral está relacionada com a doença pulmonar restritiva causada pela impossibilidade de expansão torácica. Os exames laboratoriais não proporcionam dados especiais.

Não há terapia clínica efetiva. Bifosfonatos, glicocorticoides e uma dieta pobre em cálcio não conseguiram interromper a progressão da ossificação. A remoção cirúrgica do osso ectópico não é recomendada, visto que o traumatismo da cirurgia pode induzir a formação de novas áreas de osso heterotópico. Complicações dentárias, incluindo a maxila congelada, podem ocorrer após a injeção de anestésicos locais. Assim, a TC da mandíbula deve ser obtida para identificar as áreas iniciais de ossificação dos tecidos moles antes que possam ser evidenciadas pela radiografia convencional.

SEÇÃO 5

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

427

Distúrbios hereditários do tecido conectivo

Darwin J. Prockop, John F. Bateman

CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO TECIDO CONECTIVO

Algumas das condições mais comuns que são transmitidas geneticamente em famílias consistem em distúrbios que provocam alterações clinicamente evidentes no esqueleto, na pele ou em outros tecidos relativamente acelulares, os quais têm sido amplamente definidos como tecidos conectivos. Por serem hereditários, esses distúrbios foram reconhecidos como potencialmente atribuíveis a mutações de genes pouco depois da introdução dos princípios de genética na medicina. Nessas últimas décadas, muitos desses distúrbios foram associados a mutações em várias centenas de diferentes genes. Entretanto, a classificação dos distúrbios com base em suas manifestações clínicas ou nas mutações que os provocam representa um desafio tanto para o médico quanto para o geneticista.

Um importante progresso nesse campo foi realizado por McKusick, quando sugeriu que um grupo de distúrbios, que incluía ossos quebradiços em crianças (osteogênese imperfeita), hiperelasticidade da pele (síndrome de Ehlers-Danlos) e deformidades características do esqueleto (síndrome de Marfan), deveria ser considerado como "distúrbios hereditários do tecido conectivo", e que as mutações responsáveis por esses distúrbios deveriam ser encontradas nos genes que codificam as proteínas dos tecidos.

As informações sobre os distúrbios continuaram a ser obtidas em dois níveis. As classificações clínicas iniciais sugeridas por McKusick e outros tiveram de ser aprimoradas conforme mais pacientes eram examinados. Por exemplo, alguns pacientes apresentavam alterações cutâneas semelhantes àquelas comumente observadas na síndrome de Ehlers-Danlos, porém essa característica era obscurecida por outras manifestações, como hipotonia extrema ou ruptura súbita de vasos sanguíneos de grande calibre. Para dar conta de todo o espectro de apresentações observadas em pacientes e famílias, muitos dos distúrbios foram reclassificados várias vezes, e cada um deles foi dividido em uma série de subtipos. Por exemplo, um esforço recente para classificar todos os distúrbios hereditários que alteram o esqueleto definiu 456 condições distintas, as quais foram divididas em 40 grupos principais.

A identificação de mutações que causam as doenças seguiu um caminho paralelo. Os primeiros genes clonados relacionados com os tecidos conectivos foram dois genes que codificam o colágeno tipo I, a proteína mais abundante nos ossos, na pele, nos tendões e em vários outros tecidos. Alguns dos primeiros ensaios realizados em pacientes com osteogênese imperfeita (OI) revelaram mutações nos genes do colágeno tipo I. Dados bioquímicos utilizando culturas de fibroblastos da pele de pacientes afetados demonstraram que as mutações alteram drasticamente a síntese ou a estrutura das fibras colágenas. Os resultados estimularam esforços para identificar mutações adicionais em genes que codificam proteínas estruturais. Os genes dos colágenos proporcionaram um paradigma atraente para a pesquisa de mutações, visto que foi encontrada uma série de diferentes tipos de colágenos em diferentes tecidos conectivos, e os genes dos colágenos foram facilmente isolados em virtude de suas sequências individuais singulares. Além disso, os genes dos colágenos são particularmente vulneráveis a um grande número de mutações diferentes devido aos requisitos estruturais incomuns da proteína. A pesquisa de mutações nos genes dos colágenos foi produtiva, visto que foram identificadas mutações na maioria dos pacientes com OI, em muitos pacientes com hiperelasticidade da pele, em alguns pacientes com nanismo e em pacientes com outros distúrbios, incluindo síndrome de Alport, que inicialmente não foram classificados como distúrbios do tecido conectivo. Além disso, mutações em genes dos colágenos foram identificadas em um subgrupo de pacientes com diagnóstico de osteoartrite e em outro subgrupo de pacientes com diagnóstico de osteoporose. Todavia, a pesquisa de mutações expandiu-se rapidamente para centenas de outros genes, incluindo genes para outras proteínas estruturais, para o processamento pós-tradução de proteínas estruturais e para fatores de crescimento e seus receptores, bem como outros genes cujas funções ainda não estão totalmente conhecidas.

Em muitos casos, as mutações ajudaram a definir o subtipo clínico do distúrbio. Entretanto, isso não ocorreu em outros distúrbios. Foi constatado que alguns pacientes com as mesmas apresentações clínicas tinham mutações em diferentes genes. Além disso, também foi observado que alguns pacientes com manifestações diferentes apresentavam mutações nos mesmos genes. Foi difícil estabelecer se uma mudança na estrutura de determinado gene causava as alterações fenotípicas observadas nos pacientes e não representava simplesmente um polimorfismo neutro. Por conseguinte, tem havido discussões contínuas para definir se os distúrbios devem ser classificados com base nas apresentações clínicas ou com base nas anormalidades genéticas. Para ilustrar o problema, foi constatado que mutações em 226 genes estavam associadas aos 456 distúrbios definidos do esqueleto, porém a nosologia mais atual continua sendo um "híbrido" entre uma lista de distúrbios clinicamente definidos, aguardando uma definição molecular, e um banco de dados anotados documentando o espectro fenotípico produzido por mutações em determinado gene. Um sistema mais simples de classificação demonstrou ser possível para um distúrbio hereditário raro da pele, a epidermólise bolhosa. O distúrbio foi definido pela primeira vez pela presença de bolhas induzidas por atrito. Em seguida, foi dividido em subtipos, que foram definidos pelas camadas ultraestruturais da pele que sofriam clivagem e formação de bolhas. Subsequentemente, foi constatado que os pacientes em cada subtipo apresentavam, em sua maioria, mutações em genes expressos na camada correspondente da pele. Entretanto, mesmo com esses pacientes, a força da correlação genótipo-fenótipo varia, e ainda não foram encontradas mutações em todos os pacientes.

Por fim, relatórios de consenso apresentados por especialistas no campo e fontes como o banco de dados do Online Mendelian Inheritance in Man fornecem valiosos recursos para médicos que pesquisam diagnósticos para pacientes com manifestações clínicas incomuns. Todavia, os pacientes com as formas mais comuns dos distúrbios apresentam mutações em um número limitado de genes. Este capítulo trata principalmente desses distúrbios mais comuns.

COMPOSIÇÃO DOS TECIDOS CONECTIVOS

Os tecidos conectivos, como a pele, o osso, a cartilagem, os ligamentos e os tendões, constituem os arcabouços estruturais essenciais do corpo, importantes para o desenvolvimento e a função. Consistem em uma complexa rede de matriz extracelular de colágenos, proteoglicanas e grande número de glicoproteínas e proteínas não colágenas. Embora essas combinações precisas de até cerca de 500 unidades de construção potenciais da matriz extracelular proporcionem uma função tecidual específica, existem muitas semelhanças gerais na composição, como o papel das fibrilas de colágeno compostas na produção da força e do formato, fibrilas de elastina e proteoglicanas e outras proteínas de interação e glicoproteínas que aprimoram a função **(Quadro 427.1)**. Os componentes mais abundantes consistem em três colágenos fibrilares semelhantes (tipos I, II e III). Eles possuem uma força de tração semelhante, como fios de aço. Os três colágenos fibrilares distribuem-se de maneira específica nos tecidos: o colágeno tipo I é responsável pela maior parte da proteína da derme, dos ligamentos, dos tendões e do osso desmineralizado; o tipo I e o tipo III são as proteínas mais abundantes dos vasos sanguíneos de grande calibre, e o tipo II é a proteína mais abundante da cartilagem.

QUADRO 427.1 CONSTITUINTES DOS TECIDOS CONECTIVOS

Tecido conectivo	Principais constituintes	Quantidades aproximadas, % do peso seco	Características ou funções
Derme, ligamentos, tendões	Colágeno tipo I	80	Grandes feixes de fibrilas
	Colágeno tipo III	5-15	Fibrilas finas
	Colágeno tipo IV, lamininas e nidogênio	< 5	Formam as lâminas basais sob o epitélio
	Colágenos tipos V, VI e VII	< 5	O tipo V modifica as fibrilas tipo I; o tipo VI forma fibrilas em esferas; o tipo VII forma fibrilas de ancoragem para a epiderme
	Agregados de fibrilina/elastina	< 5	Proporcionam elasticidade
	Fibronectina	< 5	Associada a fibras de colágeno e superfícies celulares
	Proteoglicanas[a]/hialuronano	< 0,5	Fornecem resiliência
Osso (desmineralizado)	Colágeno tipo I	90	Rede complexa de fibrilas
	Colágeno tipo VI	1-2	Microfibrilas em esferas
	Proteoglicanas[a]/hialuronano	1	Função incerta
	Osteonectina, osteopontina, osteocalcina, α2-glicoproteína e sialoproteínas	1-5	Podem regular a mineralização
Aorta	Colágeno tipo I	20-40	Rede de fibrilas
	Colágeno tipo III	20-40	Fibrilas finas
	Agregados de fibrilina/elastina	20-40	Proporcionam elasticidade
	Colágeno tipo IV, lamininas e nidogênio	< 5	Formam a lâmina basal sob as células endoteliais
	Colágenos tipos V e VI	< 2	O tipo V modifica as fibrilas tipo I; o tipo VI forma microfibrilas em esferas
	Proteoglicanas[a]/hialuronano	< 3	Fornecem resiliência
Cartilagem	Colágeno tipo II	40-50	Arcos de fibrilas finas
	Colágeno tipo IX	5-10	Liga fibrilas do tipo II e outros componentes
	Colágeno tipo VI	< 1	Microfibrilas em esferas, em grande parte pericelulares
	Colágeno tipo X	5-10	Forma uma rede pericelular na cartilagem da placa de crescimento hipertrófica

	Colágeno tipo XI	< 10	Incorporado em algumas fibrilas tipo II
	Proteoglicanas[a]/hialuronano	15-50	Fornecem resiliência
	Pequenas proteínas de repetição ricas em leucina (SLRPs; > 6 tipos)	< 5	Múltiplas funções na montagem e função do tecido

[a] Foram identificadas mais de 30 proteoglicanas. Elas diferem nas estruturas das proteínas centrais e em seu conteúdo de cadeias laterais de glicosaminoglicanos de condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato, sulfato de dermatana e sulfato de queratina. A lâmina basal contém uma proteoglicana com cadeia lateral de sulfato de heparana que se assemelha à heparina.

BIOSSÍNTESE E RENOVAÇÃO DOS TECIDOS CONECTIVOS

Os tecidos conectivos estão entre os componentes mais estáveis dos organismos vivos, porém não são inertes. Durante o desenvolvimento embrionário, as membranas dos tecidos conectivos já aparecem no estágio inicial do blastocisto de quatro células, proporcionando força e uma base estrutural para o embrião em desenvolvimento. Com a formação dos vasos sanguíneos e do esqueleto, ocorre um rápido aumento na síntese, na degradação e na ressíntese dos tecidos conectivos. A renovação prossegue em um ritmo mais lento, porém ainda rápido, durante todo o desenvolvimento pós-natal e, em seguida, alcança um pico durante o estirão de crescimento da puberdade. Durante a vida adulta, a renovação metabólica da maioria dos tecidos conectivos é lenta, porém prossegue em um ritmo moderado no osso. Com a idade, a desnutrição, a falta de atividade física e um baixo estresse gravitacional, a taxa de degradação da maioria dos tecidos conectivos, em particular o osso e a pele, começa a ultrapassar a taxa de síntese, de modo que ocorre retração dos tecidos. Na inanição, uma grande fração do colágeno na pele e em outros tecidos conectivos sofre degradação e fornece aminoácidos para a gliconeogênese **(Cap. 97)**. Tanto na osteoartrite quanto na artrite reumatoide, ocorre extensa degradação do colágeno das cartilagens articulares. Os glicocorticoides enfraquecem a maioria dos tecidos ao diminuir a síntese de colágeno. Entretanto, em muitos estados patológicos, observa-se um depósito de colágeno em excesso. Na maioria das lesões teciduais, as respostas inflamatórias e imunes estimulam o depósito de fibrilas de colágeno na forma de cicatrizes fibróticas. O depósito das fibrilas é, em grande parte, irreversível e impede a regeneração dos tecidos normais na cirrose hepática, na fibrose pulmonar, na aterosclerose e na nefrosclerose.

Estrutura e biossíntese dos colágenos fibrilares A força de tração das fibras de colágeno provém principalmente da automontagem dos monômeros de proteínas em grandes estruturas fibrilares, em um processo que se assemelha à cristalização. A automontagem requer monômeros de estrutura altamente uniforme e relativamente rígida. Depende também de uma complexa série de etapas de processamento pós-tradução, que mantêm a solubilidade dos monômeros até que eles sejam transportados aos sítios extracelulares apropriados para a montagem das fibrilas. Devido à necessidade estrita de uma automontagem correta, não é surpreendente que a ocorrência de mutações nos genes dos colágenos fibrilares provoque muitas das doenças dos tecidos conectivos.

Os monômeros dos três colágenos fibrilares são formados a partir de três cadeias polipeptídicas, denominadas *cadeias* α, que se enrolam uma ao redor da outra em uma conformação de hélice tripla semelhante a uma corda. A hélice tripla é uma estrutura singular entre as proteínas, conferindo rigidez à molécula. Ela também orienta as cadeias laterais de aminoácidos de "dentro para fora" em relação à maioria das outras proteínas, de modo que os resíduos com carga elétrica e hidrofóbicos na superfície podem direcionar a automontagem dos monômeros em fibrilas. A conformação helicoidal tríplice do monômero é gerada porque cada uma das cadeias α possui uma sequência repetitiva de aminoácidos, em que a glicina (Gly) aparece a cada terceiro aminoácido. Cada cadeia α contém cerca de 1.000 aminoácidos. Por conseguinte, a sequência de cada cadeia α pode ser designada como $(\text{-Gly-X-Y-})_n$, onde X e Y representam aminoácidos diferentes da glicina e n é > 338. A presença de glicina, o menor dos aminoácidos, a cada terceira posição na sequência é crítica, visto que esse resíduo precisa se encaixar em um espaço esfericamente restrito no meio da hélice, onde as três cadeias se reúnem. A necessidade de um resíduo de glicina a cada terceira posição explica os graves efeitos das mutações que convertem qualquer um dos resíduos de glicina em um aminoácido com cadeia lateral mais volumosa (ver adiante). Muitos dos aminoácidos nas posições X e Y consistem em prolina e hidroxiprolina, que, em virtude de suas estruturas em anel, conferem rigidez adicional à hélice tripla. Outras posições X e Y são ocupadas por aminoácidos com carga elétrica ou hidrofóbicos que dirigem com precisão a montagem lateral e longitudinal dos monômeros em fibrilas finas altamente organizadas. As mutações que substituem aminoácidos em algumas posições X e Y também podem, em raras situações, produzir doenças genéticas.

As fibras formadas pelos três colágenos fibrilares diferem quanto à sua espessura e ao seu comprimento, embora tenham uma estrutura fina semelhante. Quando examinadas à microscopia eletrônica, todas exibem um padrão característico de estriações transversais, que têm cerca de um quarto do comprimento dos monômeros e refletem o acondicionamento preciso em fibrilas. Entretanto, os três colágenos fibrilares diferem nas sequências encontradas nas posições X e Y das cadeias α e, portanto, em algumas de suas propriedades físicas. O colágeno tipo I compõe-se de duas cadeias α1(I) e de uma terceira cadeia α2(I) que difere ligeiramente em sua sequência de aminoácidos. O colágeno tipo II é composto de três cadeias α(II) idênticas. O colágeno tipo III é composto de três cadeias α1(III) idênticas.

Para que um monômero de estrutura correta alcance o local apropriado de montagem das fibrilas, a biossíntese dos colágenos fibrilares envolve um grande número de etapas de processamento singulares **(Fig. 427.1)**. O monômero, inicialmente sintetizado na forma de um precursor solúvel denominado *procolágeno*, contém um domínio globular adicional em cada extremidade. À medida que as cadeias pró-α de procolágeno são sintetizadas nos ribossomos, as extremidades N-terminais livres deslocam-se para o interior das cisternas do retículo endoplasmático rugoso. Os peptídeos sinalizadores nas extremidades N-terminais são clivados e começam reações pós-tradução adicionais. Os resíduos de prolina na posição Y das sequências repetitivas -Gly-X-Y- são convertidos em hidroxiprolina pela enzima prolil-hidroxilase. A hidroxilação dos resíduos de prolil é essencial para o dobramento das três cadeias α do monômero em uma hélice tripla na temperatura corporal. A enzima exige a presença de ácido ascórbico como um de seus cofatores essenciais, uma observação que explica por que as feridas não conseguem cicatrizar no escorbuto **(Cap. 96e)**. No escorbuto, algumas das proteínas insuficientemente hidroxiladas e não dobradas se acumulam nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso e são lentamente degradadas. Os resíduos de lisina na posição Y também são hidroxilados à hidroxilisina por uma lisil-hidroxilase distinta. Muitos dos resíduos de hidroxilisina são glicosilados com galactose ou com galactose e glicose. Um grande oligossacarídeo rico em manose é montado no pró-peptídeo C-terminal de cada cadeia. As cadeias pró-α são montadas por meio de interações entre esses pró-peptídeos C-terminais que controlam a seleção das cadeias associadas apropriadas para formar hetero ou homotrímeros e fornecer o registro de cadeias corretas necessário para a formação subsequente da hélice tripla do colágeno. Após a montagem das três cadeias pró-α pelos pró-peptídeos C-terminais, forma-se um núcleo de hélice tripla próximo à extremidade C-terminal, e a conformação helicoidal propaga-se em direção à extremidade N-terminal como um zíper que se assemelha ao processo de cristalização. O dobramento na hélice tripla é espontâneo em solução; entretanto, conforme discutido adiante, a identificação de mutações raras que causam OI demonstrou que o dobramento no interior da célula é assessorado por proteínas auxiliares. Em seguida, a proteína totalmente dobrada é secretada. Após a secreção, o procolágeno é processado em colágeno pela clivagem dos N-pró-peptídeos e C-pró-peptídeos por duas proteinases específicas. A liberação dos pró-peptídeos diminui a solubilidade da proteína em cerca de 1.000 vezes. A energia entrópica liberada impulsiona a automontagem do colágeno em fibrilas. As fibras colágenas automontadas exibem considerável força de tração, porém sua força é aumentada ainda mais por reações de ligação cruzada que formam ligações covalentes entre as cadeias α em uma molécula e as cadeias α em moléculas adjacentes.

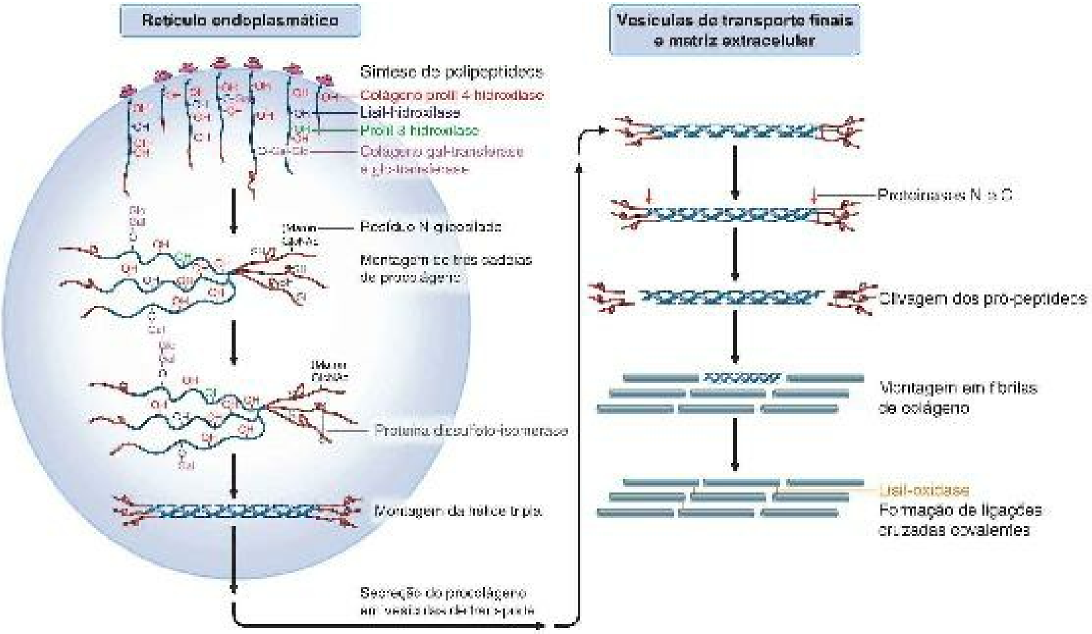
Retículo endoplasmático
Síntese de polipeptídeos
Colágeno prolil 4-hidroxilase
Lisil-hidroxilase
Prolil 3-hidroxilase
Colágeno gal-transferase e glc-transferase
Resíduo N-glicosilado
Montagem de três cadeias de procolágeno
Proteína dissulfeto-isomerase
Montagem da hélice tripla
Secreção do procolágeno em vesículas de transporte
Vesículas de transporte finais e matriz extracelular
Proteinases N e C
Clivagem dos pró-peptídeos
Montagem em fibrilas de colágeno
Lisil-oxidase
Formação de ligações cruzadas covalentes
OH
Glc
Gal
Man
GlcNAc

FIGURA 427.1 **Resumo esquemático da biossíntese dos colágenos fibrilares.** *(Modificada e reproduzida com autorização de J Myllyharju, KI Kivirikko: Trends in Genetics 20:33, 2004.)*

Embora a montagem dos monômeros de colágeno em fibras seja uma reação espontânea, o processo nos tecidos é modulado pela presença de colágenos menos abundantes (tipo V com tipo I, e tipo XI com tipo II) e por outros componentes, como uma série de pequenas proteínas ricas em leucina (SLRPs, de *small leucine-rich proteins*). Alguns dos componentes menos abundantes alteram a taxa de montagem das fibrilas, enquanto outros modificam a morfologia das fibras ou suas interações com células e outras moléculas.

As fibras de colágeno são resistentes à maioria das proteases; entretanto, durante a degradação dos tecidos conectivos, são clivadas por metaloproteinases (colagenases) específicas da matriz, que provocam a abertura parcial das hélices triplas em estruturas semelhantes à gelatina, as quais são ainda degradadas por proteinases menos específicas.

OUTROS COLÁGENOS E MOLÉCULAS RELACIONADAS

As propriedades singulares da hélice triplas são usadas para definir uma família de pelo menos 28 colágenos que contêm sequências repetitivas de -Gly-X-Y- e formam hélices triplas de comprimento e complexidade variáveis. As proteínas são heterogêneas tanto em sua estrutura quanto em sua função, e muitas delas constituem os locais de mutações que provocam doenças genéticas. Por exemplo, o colágeno tipo IV encontrado nas membranas basais é composto de três cadeias α sintetizadas a partir de qualquer um de seis genes diferentes. A ocorrência de mutações em qualquer um dos seis genes pode causar a síndrome de Alport.

Agregados de fibrilina e elastina Além da força de tração, muitos tecidos como o pulmão, os vasos sanguíneos de grande calibre e os ligamentos necessitam de elasticidade. A elasticidade foi originalmente atribuída a uma proteína amorfa semelhante à borracha, denominada *elastina.* Análises subsequentes estimuladas, em grande parte, por descobertas de mutações que causam a síndrome de Marfan (SMF) demonstraram que a elasticidade reside em fibrilas finas compostas principalmente por glicoproteínas grandes, denominadas *fibrilinas.* As fibrilinas contêm grandes números de domínios semelhantes ao fator de crescimento epidérmico intercalados com domínios característicos ricos em cisteína, que também são encontrados em proteínas de ligação do fator de crescimento transformador β (TGF-β, de *transforming growth factor β*). As fibrilinas são montadas em longos filamentos semelhantes a esferas, que também contêm numerosos outros componentes, incluindo quantidades pequenas e variáveis de elastina, proteínas morfogênicas do osso (BMPs, de *bone morphogenic proteins*) e glicoproteínas associadas a microfibrilas (MAGPs, de *microfibril-associated glycoproteins*). Os princípios pelos quais as fibrilas conferem elasticidade ao tecido e sua montagem no processo de biossíntese ainda estão em fase de pesquisa. Além de sua contribuição para a estrutura da matriz celular, as fibrilinas desempenham um importante papel na sinalização do TGF-β.

Proteoglicanas A resiliência à compressão dos tecidos conectivos, como a cartilagem ou a aorta, é explicada, em grande parte, pela presença das proteoglicanas. As proteoglicanas são compostos de uma proteína central à qual está ligada uma grande série de polímeros de dissacarídeos de carga negativa (em grande parte, sulfatos de condroitina). Foram identificadas pelo menos 30 proteoglicanas. Essas proteoglicanas variam em sua ligação aos colágenos e a outros componentes da matriz, porém ainda não foram definidas funções específicas para a maioria deles. A principal proteoglicana da cartilagem, denominada *agrecano*, possui uma proteína central de 2.000 aminoácidos que é decorada com cerca de 100 cadeias laterais de sulfato de condroitina e sulfato de queratina. Por sua vez, a proteína central liga-se a longas cadeias do dissacarídeo polimérico, o hialuronano, para formar agregados de proteoglicanas, uma das maiores estruturas macromoleculares solúveis na natureza. Em virtude de sua carga altamente negativa e estrutura extensa, o agregado de proteoglicanas liga-se a grandes quantidades de água e pequenos íons para distender a arcada tridimensional de fibras de colágeno encontradas nos mesmos tecidos. Por conseguinte, esse agregado torna a cartilagem resiliente à pressão.

DISTÚRBIOS ESPECÍFICOS

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)

A característica central da OI consiste em uma acentuada diminuição da massa óssea que torna os ossos quebradiços. O distúrbio com frequência está associado a escleras azuis, anormalidades dentárias (dentinogênese imperfeita), perda progressiva da audição e história familiar positiva. A maioria dos pacientes apresenta mutações em um dos dois genes que codificam o colágeno tipo I.

Classificação A OI foi originalmente classificada em dois subtipos, *congênita* e *tardia*, dependendo da idade de início dos sintomas. Sillence sugeriu uma série de subtipos com base nos achados clínicos e radiológicos e no modo de herança. À semelhança dos outros distúrbios discutidos aqui, a descrição de formas recessivas raras de OI e a descoberta de mutações em novos genes deram ensejo a uma discussão sobre a classificação dos distúrbios com base nos fenótipos clínicos ou nos genes responsáveis. Em curto prazo, a classificação com base nas apresentações clínicas parece ser a de maior utilidade **(Quadro 427.2)**.

QUADRO 427.2 CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)

Fenótipo	Tipo	Manifestações típicas	Herança	Defeito gênico	Defeito proteico
OI não deformante com escleras azuladas	I	Fragilidade óssea leve a moderada, estatura normal ou quase normal, escleras azuladas, dentição normal na maioria dos casos, surdez em cerca de 50%	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Haploinsuficiência do colágeno tipo I
OI perinatal letal	II	Fragilidade óssea extrema, baixa estatura, arqueamento dos ossos longos, escleras azuladas	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutações estruturais do colágeno tipo I
		Escleras normais/azuladas pálidas, dentição e audição normais	AR	*CRTAP* *LEPRE1* *PPIB*	Modificação e mecanismo de dobramento pós-tradução do colágeno
OI progressivamente deformante	III	Deformidade óssea moderada a grave, escleras azuladas ao nascimento, surdez e dentição anormal comuns	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutações estruturais do colágeno tipo I
			AR	*CRTAP* *LEPRE1* *PPIB* *FKBP10* *SERPINH1*	Modificação e mecanismo de dobramento pós-tradução do colágeno
				BMP1	Remoção proteolítica do N-pró-peptídeo do procolágeno
				WNT1	Via de sinalização celular Wnt
				SERPINF1	PEDF –

					sinalização do fator de crescimento?
				TMEM38B	Canal de cátions, liberação de Ca^{2+}
OI variável comum com escleras normais	IV	Fragilidade óssea leve a moderada, escleras normais, dentição variável, surdez em < 10%	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutações estruturais do colágeno tipo I
				WNT1	Via de sinalização celular Wnt
			AR	*CRTAP* *FKBP10*	Modificação e mecanismo de dobramento pós-tradução do colágeno
				SP7/OSX	Fator de transcrição, defeito na formação óssea
OI com calcificação das membranas interósseas	V	Calcificação das membranas interósseas no antebraço e nas pernas e/ou calo hipertrófico; deformidade óssea variável, escleras e dentição normais	AD	*IFITM5*	Fator de transcrição, defeito na formação óssea
Síndrome de Bruck tipo 1		Contraturas com pterígio, fraturas na lactância ou no início da infância, baixa estatura pós-natal, grave deformidade dos membros e escoliose progressiva	AR	*FKBP10*	Mecanismo de dobramento do colágeno
Síndrome de Bruck tipo 2		Iguais às da síndrome de Bruck tipo 1	AR	*PLOD2*	Modificação da lisina pós-tradução do colágeno

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.
Nota: As mutações predominantes nos genes da OI (> 90%) ocorrem em *COL1A1* e *COL1A2* (em negrito).

O tipo I é o subtipo mais leve, podendo produzir deformidades leves ou nenhuma deformidade aparente do esqueleto. A maioria dos pacientes apresenta escleras nitidamente azuis. O tipo II produz ossos tão quebradiços que é letal *in utero* ou pouco depois do nascimento; pode ser subclassificado nos tipos IIA, IIB e IIC, dependendo dos achados radiológicos. Entre as formas não letais, o tipo III é progressivamente deformante, com deformidade óssea moderada grave, e o tipo IV (OI variável comum com escleras normais) apresenta fragilidade óssea leve a moderada.

As classificações dos pacientes com base nos tipos de OI não permitem consistentemente prever a evolução clínica da doença. Alguns pacientes parecem normais ao nascimento e exibem agravamento progressivo; outros sofrem múltiplas fraturas na lactância e na infância, melhoram depois da puberdade e sofrem fraturas com mais frequência em fases posteriores da vida. As mulheres são particularmente propensas a fraturas durante a gravidez e após a menopausa. Algumas mulheres de famílias com variantes leves de OI não desenvolvem fraturas até depois da menopausa, e pode ser difícil distinguir sua doença da osteoporose pós-menopausa.

Incidência A OI tipo I apresenta uma frequência de cerca de 1 em 15.000 a 20.000 nascimentos. A OI tipo II tem uma incidência relatada de cerca de 1 em 60.000. Apenas um número limitado de pacientes com formas graves de OI foi relatado, e a incidência combinada das formas graves passíveis de identificação ao nascimento (tipos II, III e IV) pode ser superior a 1 em 60.000.

Efeitos esqueléticos Na OI tipo I, a fragilidade dos ossos pode ser intensa o suficiente para limitar a atividade física ou tão leve a ponto de o indivíduo não perceber qualquer incapacidade. As radiografias de crânio de pacientes com doença leve podem revelar uma aparência mosqueada devido à existência de pequenas ilhas de ossificação irregular. Na OI tipo II, a ossificação de muitos ossos com frequência se mostra incompleta. Pode-se verificar a presença de costelas em contas de rosário ou fraturadas e ossos longos deformados (*accordina femora*). Por motivos ainda não esclarecidos, os ossos longos podem ser espessos ou finos. Nos tipos III e IV, as múltiplas fraturas por estresse físico mínimo podem produzir deformidades graves. A cifoescoliose pode comprometer a respiração, provocar *cor pulmonale* e predispor a infecções pulmonares. O aparecimento de depósitos de mineral “semelhantes a pipocas” em radiografias das extremidades dos ossos longos constitui um sinal sombrio. Os sintomas neurológicos progressivos podem resultar de compressão basilar e hidrocefalia comunicante. A OI tipo V é reconhecida pela presença de luxação das cabeças dos rádios e formação de calo hiperplásico.

Em todas as formas da OI, a densidade mineral óssea encontra-se diminuída. Todavia, pode ser difícil avaliar o grau de osteopenia, visto que as fraturas recorrentes limitam o exercício e, em consequência, diminuem a massa óssea. Surpreendentemente, as fraturas parecem ter consolidação normal.

Manifestações oculares As escleras podem ser normais, cinzentas, ligeiramente azuladas ou azul-brilhantes. A cor é provavelmente produzida por um adelgaçamento das camadas de colágeno das escleras, permitindo a observação das camadas coroides. Entretanto, as escleras azuis representam um caráter hereditário em algumas famílias que não possuem maior fragilidade óssea.

Dentinogênese Os dentes podem ser normais, apresentar pigmentação moderada ou ser visivelmente anormais. Em geral, o esmalte tem aspecto normal, porém os dentes podem exibir uma coloração âmbar, castanho-amarelada ou cinza-azulada translúcida característica, devido a uma deficiência da dentina que é rica em colágeno tipo I. Os dentes decíduos em geral são menores do que o normal, enquanto os dentes permanentes com frequência exibem o formato de sino e são restritos na base. Em alguns pacientes, os dentes fraturam facilmente e precisam ser extraídos. Todavia, defeitos semelhantes nos dentes podem ser herdados sem qualquer evidência de OI.

Perda auditiva Em geral começa durante a segunda década de vida e acomete mais de 50% dos indivíduos com mais de 30 anos de idade. A perda pode ser condutiva, neurossensorial ou mista, e sua intensidade varia. A orelha média costuma apresentar desenvolvimento inadequado, ossificação deficiente, persistência de cartilagem em áreas normalmente ossificadas e depósitos anormais de cálcio.

Outras manifestações As alterações em outros tecidos conectivos podem incluir pele fina que forma cicatrizes extensas, frouxidão articular com luxações permanentes indistinguíveis daquelas da síndrome de Ehlers-Danlos (SED) e, em certas ocasiões, manifestações cardiovasculares, como insuficiência aórtica, valva mitral flácida, incompetência mitral e fragilidade dos vasos sanguíneos de grande calibre. Por motivos desconhecidos, alguns pacientes desenvolvem episódios de um estado hipermetabólico com níveis séricos elevados de tiroxina, hipertermia e sudorese excessiva.

Defeitos moleculares Das cerca de 1.360 mutações gênicas específicas atualmente descritas na OI, mais de 90% consistem em mutações heterozigotas em *COL1A1* ou *COL1A2*, os genes que codificam as cadeias pró-α1 ou pró-α2 do procolágeno tipo I **(Quadro 427.2)**.

A maioria dos pacientes com OI tipo I e escleras azuladas apresenta mutações que reduzem a síntese das cadeias de pró-α1 para cerca da metade. As mutações que reduzem a síntese das cadeias pró-α2 produzem fenótipos ligeiramente mais graves e defeitos cutâneos semelhantes aos da SED.

Ao contrário das mutações nulas encontradas na OI tipo I, as variantes graves (tipos II, III e IV) são causadas, em sua maioria, por mutações que produzem cadeias pró-α estruturalmente anormais, que apresentam comprometimento de sua montagem ou dobramento anormal da hélice tripla. Como no caso das mutações do colágeno em outras doenças do tecido conectivo, essas mutações estruturais em geral são divididas em duas categorias funcionais. Em primeiro lugar, as mutações relativamente raras no domínio do C-pró-peptídeo podem impedir ou comprometer seriamente a montagem inicial dos trímeros de procolágeno. Essas cadeias de dobramento incorreto são retidas no retículo endoplasmático (RE) e constituem alvos de degradação pela via proteassômica associada ao RE. Como essas mutações induzem uma resposta de estresse do RE, a resposta à proteína mal enovelada (UPR, de *unfolded protein response*) pode ter muitos efeitos distais sobre as células. O estresse do RE é um novo conceito na fisiopatologia da doença do tecido conectivo e foi mais bem caracterizado para as condrodisplasias (ver adiante).

Entretanto, as mutações mais comuns do colágeno tipo I consistem em substituições de uma única base, que levam à introdução de um aminoácido com cadeia lateral volumosa no lugar dos resíduos de glicina que aparecem a cada terceiro aminoácido na hélice tripla. Com efeito, qualquer um dos 338 resíduos de glicina no domínio helicoidal da cadeia pró-α1 ou pró-α2 do procolágeno tipo I constitui um local potencial de mutação produtora de doença. Essas mutações comprometem a integridade estrutural da hélice tripla, causando ruptura do dobramento da hélice, retenção dos trímeros mutantes no RE e aumento da hidroxilação e glicosilação pós-tradução das lisinas. As mutações da hélice contendo colágeno podem formar agregados insolúveis no RE, que são degradados pelo sistema de autofagossomas-endossomas, e não pelos proteassomas.

Ocorre uma sequência semelhante de eventos com mutações menos comuns que produzem deleções parciais de genes, duplicações parciais de genes e mutações de junção (*splicing*). Além de seus efeitos intracelulares, o colágeno contendo mutante estruturalmente anormal que é secretado pela célula também pode ter efeitos extracelulares importantes. Por exemplo, a presença de uma cadeia pró-α anormal em uma molécula de procolágeno pode interferir na clivagem do N-pró-peptídeo da proteína. A persistência do N-pró-peptídeo em uma fração das moléculas interfere na automontagem do colágeno normal, resultando na formação de fibrilas de colágeno finas e irregulares. Além disso, se os colágenos estruturalmente anormais forem incorporados em fibrilas, podem exercer um efeito desestabilizante e podem ser seletivamente degradados, ou podem alterar as interações do colágeno com outros componentes do tecido conectivo, afetando a arquitetura e a estabilidade.

Várias generalizações podem ser feitas acerca das mutações nos genes do colágeno tipo I. Uma delas é a de que os pacientes não aparentados raramente apresentam a mesma mutação no mesmo gene. As substituições da glicina na região N-terminal da hélice tripla tendem a produzir fenótipos mais leves, aparentemente porque têm menos efeito sobre a propagação semelhante a um zíper da conformação helicoidal tríplice a partir da extremidade C-terminal. Substituições raras de aminoácidos com carga elétrica (Asp, Arg) ou de um aminoácido ramificado (Val) nas posições X ou Y produzem fenótipos letais, aparentemente porque estão localizados em sítios de montagem lateral dos monômeros ou ligação de outros componentes da matriz.

A pesquisa de mutações que causam as formas menos comuns e autossômicas recessivas de OI identificou mutações em genes para uma série de proteínas que são essenciais para o dobramento do monômero de procolágeno no momento apropriado: a proteína associada à cartilagem (*CRTAP*, de *cartilage-associated protein*), a prolil-3-hidroxilase (*LEPRE1*/P3H1), a ciclofilina B (*PPIB*), a proteína semelhante à chaperona do colágeno HSP47 (*SERPINH1*) e a proteína chaperona do procolágeno FKBP65

(*FKBP10*). Recentemente, foram caracterizadas mutações em componentes distais adicionais da via de fibrilogênese do colágeno: o *BMP1*, o gene que codifica uma metaloproteinase que cliva o C-pró-peptídeo do procolágeno tipo I, e o *PLOD2* (LH2, lisil-oxidase 2), que está envolvido no estabelecimento das ligações cruzadas do colágeno. Além dessas ligações que afetam a via de montagem do colágeno, foram caracterizadas mutações em genes envolvidos na regulação da formação e da mineralização ósseas, como *SP7* (osterix), *IFITM5*, *WNT1* e *TMEM38B* **(Quadro 427.2)**.

Herança e mosaicismo nas células de linhagem germinativa e nas células somáticas A OI tipo I é herdada como caráter autossômico dominante. Entretanto, alguns pacientes com OI tipo I parecem apresentar novas mutações esporádicas, ou um diagnóstico que foi omitido em gerações anteriores. A maioria dos casos de OI letal resulta de mutações esporádicas que ocorrem na linhagem germinativa em um dos pais. Em virtude da possibilidade de mosaicismo na linhagem germinativa para mutações recém produzidas, existe uma probabilidade de cerca de 7% de que um segundo filho possa herdar uma variante de OI grave.

Diagnóstico A OI em geral é diagnosticada com base em critérios clínicos. A presença de fraturas, em conjunto com escleras azuis, dentinogênese imperfeita ou história familiar da doença, costuma ser suficiente para estabelecer o diagnóstico. Devem ser excluídas outras causas de fraturas patológicas, incluindo síndrome da criança espancada, deficiências nutricionais, neoplasias malignas e outros distúrbios hereditários, como condrodisplasias e hipofosfatasia, que podem ter uma apresentação superposta. A ausência de equimoses superficiais pode ser útil para diferenciar a OI da síndrome da criança espancada. As radiografias em geral revelam uma diminuição da densidade óssea, que pode ser verificada por absortometria de raios X ou fótons. O exame microscópico do osso pode ser útil no diagnóstico. Atualmente, o diagnóstico, à semelhança de outros distúrbios genéticos, é estabelecido rotineiramente por meio de sequenciamento do gene-alvo candidato e sequenciamento do exoma, porém o sequenciamento completo do genoma poderá ser usado no futuro.

TRATAMENTO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Muitos pacientes com OI levam vidas produtivas e bem-sucedidas, a despeito das deformidades graves. Os que apresentam formas leves da doença podem necessitar de pouco tratamento quando as fraturas diminuem depois da puberdade; todavia, as mulheres exigem atenção especial durante a gravidez e após a menopausa, quando as fraturas aumentam novamente. As crianças acometidas de maneira mais grave necessitam de um programa abrangente de fisioterapia e tratamento cirúrgico das fraturas e das deformidades esqueléticas.

Muitas das fraturas são apenas levemente deslocadas e apresentam pouco edema dos tecidos moles; por conseguinte, podem ser tratadas com suporte ou tração mínimos durante uma semana ou duas, seguidos de gesso leve. Se as fraturas forem relativamente indolores, a fisioterapia poderá ser iniciada precocemente. Uma quantidade criteriosa de exercícios evita a perda de massa óssea secundária à inatividade física. Alguns médicos defendem a inserção de hastes de aço nos ossos longos para corrigir as deformidades dos membros; é difícil avaliar os riscos/benefícios e os custos/benefícios desses procedimentos. A intervenção convencional agressiva em geral justifica-se nos casos de pneumonia e *cor pulmonale*. Para a perda auditiva grave, a estapedectomia, ou substituição do estribo por uma prótese, pode ser bem-sucedida. Os pacientes com distúrbio moderado a grave devem ser avaliados periodicamente para antecipar a ocorrência de possíveis problemas neurológicos. Cerca de 50% das crianças apresentam um aumento considerável do crescimento quando recebem hormônio do crescimento. Foi introduzido o tratamento com bisfosfonatos para diminuir a perda óssea nas formas moderada a grave de OI. Observa-se consistentemente uma melhora da densidade mineral óssea nos pacientes. Alguns ensaios clínicos observaram uma melhora na incidência de dor óssea e fraturas; entretanto, existem questões ainda não resolvidas sobre os melhores protocolos de administração e os riscos associados a seu uso em longo prazo em pacientes com OI. Por essas razões, o consenso atual é de que a terapia com bisfosfonatos deve ser restrita aos casos moderados a graves de OI, nos quais os possíveis benefícios superam os riscos. Além disso, foi conduzido um ensaio clínico em que os pacientes foram tratados com infusão intravenosa de células da medula óssea, designadas como células-tronco mesenquimatosas ou células do estroma multipotenciais (MSCs, de *multipotential stromal cells*; ver **Cap. 90e**). Foram obtidos resultados promissores, porém o estudo clínico exigiu um transplante de medula óssea prévio com medula de um doador normal que foi subsequentemente usado como fonte de MSCs normais. Em consequência, o procedimento não foi amplamente adotado. Entretanto, os resultados sugerem a possibilidade de que, no futuro, será possível desenvolver tratamentos efetivos com células-tronco para a OI.

O aconselhamento e o apoio emocional são importantes para os pacientes e seus pais; em alguns países, existem organizações leigas que oferecem ajuda nessas áreas. A ultrassonografia (US) pré-natal pode detectar fetos gravemente acometidos por volta de 16 semanas de gestação. O diagnóstico é rotineiramente estabelecido a partir do DNA do sangue.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS (SED)

A SED caracteriza-se por hiperelasticidade da pele e hipermobilidade das articulações, porém a categoria inclui raros casos de pacientes com outras manifestações distintas. São encontradas mutações em diferentes tipos de colágeno em muitos pacientes, porém outros genes estão envolvidos em formas raras. Contrariamente às expectativas iniciais, não foi descrito paciente com mutações no gene da elastina na SED.

Classificação Foram definidos vários tipos de SED com base na extensão do comprometimento da pele, das articulações e de outros tecidos, no modo de herança, bem como nas análises molecular e bioquímica **(Quadro 427.3)**. A SED clássica abrange uma forma grave da doença (tipo I) e uma forma mais leve (tipo II), caracterizadas por hipermobilidade articular e pele de textura aveludada, hiperextensibilidade e formação fácil de cicatrizes. Na SED hipermóvel (tipo III), a hipermobilidade articular é mais proeminente do que as alterações cutâneas. Na SED do tipo vascular (tipo IV), as alterações da pele são mais proeminentes do que as alterações articulares, e os pacientes têm predisposição à morte súbita por ruptura de vasos sanguíneos de grande calibre ou outros órgãos ocos. A SED tipo V assemelha-se à SED tipo II, porém é herdada como caráter ligada ao X. A SED do tipo ocular-escoliótico (tipo VI) caracteriza-se por escoliose, fragilidade ocular e deformidade da córnea em formato de cone (ceratocone). A SED do tipo artrocalásico (tipo VIIA e B) caracteriza-se por hipermobilidade articular pronunciada, difícil de distinguir da SED tipo III, exceto pelos defeitos moleculares específicos no processamento do procolágeno tipo I em colágeno. A SED do tipo periodontótico (tipo VIII) diferencia-se pelas alterações periodontais proeminentes. Os tipos IX, X e XI da SED foram definidos com base em dados bioquímicos e clínicos preliminares. A SED causada pela deficiência de tenascina X não foi incluída em qualquer tipo específico; trata-se de uma forma autossômica recessiva da síndrome semelhante à SED II. A forma valvar cardíaca da SED possui características semelhantes à SED II, mas também envolve alterações graves da aorta. A forma da SED progeroide exibe características tanto da SED quanto da progeria. Devido à superposição dos sinais e sintomas, muitos pacientes e famílias com algumas das características da SED não podem ser enquadrados em qualquer dos tipos definidos.

QUADRO 427.3 **DIFERENTES FORMAS DA SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS (SED)**

Tipo	Manifestações típicas	Herança	Defeito gênico	Defeito proteico
Clássica (SED I – grave e SED II – leve)	Hiperextensibilidade e fragilidade da pele, hipermobilidade articular, fragilidade dos tecidos manifestada por cicatrizes atróficas largas	AD	*COL5A1* *COL5A2*	Colágeno V

		AD	*COL1A1*	Cadeias de pró-α1(I) e pró-α2(I) do procolágeno I
		AD, AR	*COL1A2*	
Hipermóvel (SED III)	Hipermobilidade articular, comprometimento moderado da pele, ausência de fragilidade tecidual	AD	*TNXB*	Tenascina X
Vascular (SED IV)	Acentuada redução do tempo de sobrevida devido à ruptura espontânea de órgãos internos, como artérias e intestinos; a pele é fina, translúcida e frágil, com extensa formação de equimoses; articulações menores hipermóveis; aparência facial característica	AD	*COL3A1*	Colágeno III
SED ligada ao X (SED V)	Semelhante ao tipo clássico	Recessiva ligada ao X	Desconhecido	Desconhecido
SED VI ocular-escoliótica (SED VIA e SED VIB)	Manifestações da SED clássica e hipotonia muscular intensa após o nascimento, cifoescoliose progressiva, constituição marfanoide, osteopenia, algumas vezes ruptura do globo do olho e de artérias de grande calibre	AR	*PLOD1*	Deficiência da atividade de procolágeno-lisina 5-dioxigenase (SED VIA)
			Desconhecido para a SED VIB	Desconhecido para a SED VIB
SED VII artrocalásica (SED VIIA e SED VIIB)	Luxação bilateral congênita do quadril, articulações hipermóveis, comprometimento moderado da pele, osteopenia	AD	*COL1A1*	Mutações que impedem a clivagem dos N-pró-peptídeos
			COL1A2	
SED dermatoesparática VIIC	Pele redundante e frágil, hérnias proeminentes, frouxidão articular, características dismórficas	AR	*ADAMTS2*	Deficiência de procolágeno I N-terminal proteinase
SED periodontótica VIII	Periodontose absortiva com a perda prematura dos dentes permanentes, fragilidade da pele, lesões cutâneas	AD	Desconhecido	Desconhecido
SED devido à deficiência de tenascina X	Semelhantes à SED II	AR	*TNXB*	Tenascina X
SED, forma progeroide		AR?	*B4GALT7*	Deficiência de galactosiltransferase 7 (síntese deficiente de proteoglicanas de sulfato de dermatana)

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

Incidência A incidência global da SED é de cerca de 1 em 5.000 nascimentos, com taxa mais elevada em negros. Os tipos clássico e hipermóvel da SED são os mais comuns.

Os pacientes com as formas mais leves com frequência não procuram assistência médica.

Pele As alterações cutâneas variam desde uma pele fina e aveludada até uma pele acentuadamente hiperextensível (síndrome da "pessoa de borracha") ou facilmente rasgada ou ferida. Os pacientes com a SED clássica desenvolvem cicatrizes características em "papel de cigarro". Na SED do tipo vascular, verifica-se o desenvolvimento de cicatrizes extensas e hiperpigmentação sobre as proeminências ósseas, e a pele pode ficar tão fina que os vasos sanguíneos subcutâneos se tornam visíveis. No tipo periodontótico da SED, a pele mostra-se mais frágil do que hiperextensível e cicatriza, formando cicatrizes pigmentadas atróficas. Ocorre fácil formação de equimoses em vários tipos de SED.

Alterações ligamentares e articulares A frouxidão e a hipermobilidade das articulações variam desde luxações leves até luxações irredutíveis dos quadris e de outras articulações grandes. Nas formas leves, os pacientes aprendem a evitar a luxação ao limitar a atividade física. Nas formas mais graves, pode ser necessário reparo cirúrgico. Alguns pacientes apresentam dificuldade progressiva com a idade.

Outras manifestações Ocorrem o prolapso da valva mitral e hérnias, em particular no tipo I. É comum a observação de pé plano e escoliose leve a moderada. A frouxidão articular extrema e as luxações repetidas podem levar à artrite degenerativa. No tipo ocular-escoliótico da SED, o olho pode sofrer ruptura com traumatismo mínimo, e a cifoescoliose pode provocar comprometimento respiratório. Além disso, as escleras podem ser azuis.

Defeitos moleculares Subgrupos de pacientes com diferentes tipos de SED apresentam mutações nos genes estruturais dos colágenos **(Quadro 427.3)**. Incluem mutações no gene *COL1A1* em alguns pacientes com SED clássica moderadamente grave (tipo I); mutações no *COL1A2* em raros pacientes com uma forma valvar aórtica de SED; mutações em dois dos três genes (*COL5A1* e *COL5A2*) para o colágeno tipo V, um colágeno menor encontrado em associação ao colágeno tipo I, em cerca da metade dos pacientes com SED clássica (tipos I e II); mutações no gene *COL3A1* para o colágeno tipo III, que é abundante na aorta, em pacientes com a SED vascular frequentemente letal (tipo IV).

Algumas das mutações relacionadas ao colágeno tipo I alteram o processamento da proteína ou genes para as enzimas de processamento. A SED artrocalásica (tipo VII) é causada por mutações na sequência de aminoácidos que tornam o procolágeno tipo I resistente à clivagem pela procolágeno N-proteinase, ou por mutações que diminuem a atividade da enzima. A persistência do N-pró-peptídeo causa a formação de fibrilas de colágeno que são finas e irregulares. Alguns dos pacientes apresentam ossos frágeis e, portanto, um fenótipo que se superpõe ao da OI. A SED do tipo ocular-escoliótico (tipo VI) é causada por mutações homozigotas ou heterozigotas compostas no gene *PLOD1*, que codifica a procolágeno-lisina 5-dioxigenase (lisil-hidroxilase 1), uma enzima necessária para a formação de ligações cruzadas estáveis nas fibras de colágeno.

Alguns pacientes com SED hipermóvel (tipo III) e alguns com SED leve (tipo II) apresentam mutações no gene *TNXB*, que codifica a tenascina X, outro componente menor do tecido conectivo que parece regular a montagem das fibras de colágeno. Foram encontradas mutações em proteoglicanas em alguns pacientes. A forma progeroide da SED resulta de mutações autossômicas recessivas no *B4GALT7*, o gene da β-1,4-galactosiltransferase 7, uma enzima chave na adição de cadeias de glicosaminoglicanas às proteoglicanas.

Diagnóstico O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e cada vez mais no sequenciamento do DNA. As correlações entre genótipo e fenótipo podem representar um desafio, porém os testes genéticos ou bioquímicos são particularmente úteis para o diagnóstico da SED vascular tipo IV com seu prognóstico ruim.

A exemplo de outras doenças hereditárias do tecido conectivo, observa-se um elevado grau de variabilidade entre membros da mesma família que apresentam a mesma mutação. Alguns pacientes apresentam aumento das fraturas, e é difícil distingui-los daqueles que apresentam OI. Algumas famílias com aneurismas aórticos hereditários exibem mutações no gene do colágeno tipo III, sem qualquer evidência de SED ou de OI.

TRATAMENTO SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

O reparo cirúrgico e o ajuste dos ligamentos articulares exigem uma cuidadosa avaliação de cada paciente, visto que os ligamentos com frequência não seguram suturas. Os pacientes com fácil formação de equimoses devem ser avaliados à procura de distúrbios hemorrágicos. Os pacientes com SED tipo IV e seus familiares devem ser avaliados em intervalos regulares para a detecção precoce de aneurismas; todavia, o reparo cirúrgico pode ser difícil devido à friabilidade dos tecidos. Além disso, as mulheres com SED tipo IV devem ser aconselhadas sobre o maior risco de ruptura uterina, sangramento e outras complicações da gravidez.

CONDRODISPLASIAS

(Ver também Cap. 426e.) As condrodisplasias (CDs), também designadas como displasias esqueléticas, são distúrbios hereditários do esqueleto que se caracterizam por nanismo e proporções corporais anormais. A categoria também inclui alguns indivíduos com estatura e proporções corporais normais que apresentam manifestações, como alterações oculares ou fenda palatina, que são comuns nas CDs mais graves. Muitos pacientes desenvolvem alterações articulares degenerativas, podendo ser difícil diferenciar a CD leve em adultos da osteoartrite generalizada primária. Um número indefinido de pacientes apresenta mutações no colágeno mais abundante na cartilagem (tipo II) ou nos colágenos menos abundantes (tipos X ou XI). Outros pacientes têm mutações em genes que codificam outros componentes da cartilagem ou proteínas necessárias ao desenvolvimento embrionário da cartilagem, incluindo uma mutação comum em um gene para um receptor do fator de crescimento dos fibroblastos.

Classificação Foram definidos mais de 200 tipos e subtipos distintos com base em critérios como "que levam à morte" (tanatofóricos), que provocam ossos "torcidos" (diastróficos), que acometem as metáfises (metafisários), as epífises (epifisários) e a coluna (espôndilo-), e que produzem alterações histológicas, como o aumento aparente do material fibroso nas epífises (fibrocondrogênese). Além disso, diversos epônimos baseiam-se nos relatos dos primeiros casos ou de casos mais abrangentes. As formas graves das doenças provocam nanismo com distorções grosseiras da maioria das estruturas cartilaginosas e de outras estruturas, incluindo o olho. É mais difícil classificar as formas leves. Entre as manifestações, destacam-se cataratas, degeneração do vítreo e descolamento da retina, fronte alta, fácies hipoplásica, fenda palatina, membros curtos e distorções grosseiras das epífises, das metáfises e das superfícies articulares. Os pacientes com a síndrome de Stickler (artro-oftalmopatia hereditária) são classificados em três tipos, com base em uma combinação do fenótipo ocular e das mutações gênicas.

INCIDÊNCIA

A incidência global de todas as formas de CD varia de 1 por 2.500 a 1 por 4.000 nascimentos. Os dados sobre a frequência de cada uma das CDs são incompletos, porém a incidência da síndrome de Stickler é de 1 em 10.000. Por conseguinte, a doença provavelmente está entre os distúrbios hereditários mais comuns do tecido conectivo.

Defeitos moleculares As mutações no gene *COL2A1* para o colágeno tipo II da cartilagem são encontradas em uma fração de pacientes com CDs tanto leves quanto graves. Por exemplo, uma mutação no gene que substitui um resíduo de arginina por cisteína foi encontrada em três famílias distintas com displasia espondiloepifisária (DEE) e osteoartrite (OA) generalizada precoce. Foram também encontradas mutações no gene, frequentemente mutações de substituição da glicina com a hélice tripla do colágeno II, em algumas CDs letais, caracterizadas por deformidades visíveis dos ossos e da cartilagem, como aquelas observadas na displasia espondiloepifisária congênita, na displasia espondiloepimetafisária congênita, na hipocondrogênese/acondrogênese tipo II e na síndrome de Kniest. Entretanto, a maior incidência de mutações de *COL2A1* ocorre em pacientes com as manifestações distintas da síndrome de Stickler, que se caracteriza por alterações esqueléticas, anormalidades orofaciais e anormalidades auditivas. As mutações no *COL2A1* são, em sua maioria, códons de interrupção prematura que produzem haploinsuficiência. Além disso, alguns dos pacientes com a síndrome de Stickler ou com uma síndrome estreitamente relacionada apresentam mutações em dois genes específicos para o colágeno tipo XI, que consiste em um heterotrímero incomum formado a partir de cadeias α codificadas pelo gene do colágeno tipo II (*COL2A1*) e por dois genes distintos para o colágeno tipo XI (*COL11A1* e *COL11A2*). São também encontradas mutações no gene *COL11A1* em pacientes com síndrome de Marshall, que se assemelha à síndrome de Stickler clássica, porém com perda auditiva e manifestações dismórficas mais graves, como face média plana ou retraída com ponte nasal plana, nariz curto, narinas antevertidas, filtro longo e olhos grandes.

As CDs também são causadas por mutações nos colágenos menos abundantes encontrados na cartilagem. Por exemplo, pacientes com CD metafisária de Schmid exibem mutações no gene do colágeno tipo X, um colágeno curto que forma redes, encontrado na zona hipertrófica da cartilagem endocondral. A síndrome caracteriza-se por baixa estatura, coxa vara, metáfises alargadas e marcha anserina. À semelhança de outros genes do colágeno, as mutações mais comuns são de dois tipos: mutações sem sentido, que levam a uma haploinsuficiência, e mutações estruturais, que comprometem a montagem dos colágenos. No colágeno tipo X, todas as mutações estruturais detectadas ocorrem no domínio NC1 C-terminal, que coordena a formação dos trímeros. Esse domínio NC1 é funcionalmente equivalente ao C-pró-peptídeo dos colágenos fibrilares. Essas mutações comprometem a estrutura do domínio NC1, levando a um dobramento incorreto e ao início do estresse do RE celular por meio da UPR. Embora a UPR tenha evoluído para permitir o ajuste das células à capacidade de dobramento do RE a diferentes cargas de dobramento de proteínas, ela é exibida pelas células quando proteínas mutantes incorretamente dobradas se acumulam no RE. A ativação da UPR atenua a tradução das proteínas e ativa as vias de degradação das proteínas mutantes, como a degradação associada ao RE. Se essas estratégias não reduzirem a resposta ao estresse o suficiente, pode ocorrer morte celular. Na CD metafisária de Schmid, o colágeno tipo X mutante incorretamente dobrado induz a UPR, resultando em consequências distais que contribuem para a fisiopatologia. Esse mecanismo geral também pode contribuir para a patologia em outras CDs (e em outros distúrbios dos tecidos conectivos) em que mutações gênicas resultam em anormalidades estruturais das proteínas.

Alguns pacientes apresentam mutações em genes para proteínas que interagem com os colágenos. Os pacientes com pseudoacondroplasia ou displasia epifisária múltipla autossômica dominante apresentam mutações no gene da proteína da matriz oligomérica da cartilagem (*COMP*, de *cartilage oligomeric matrix protein*), uma proteína que interage tanto com os colágenos quanto com as proteoglicanas na cartilagem. Entretanto, algumas famílias com displasia epifisária múltipla exibem um defeito em um dos três genes do colágeno tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2* e *COL9A3*) ou na matrilina-3, outra proteína extracelular encontrada na cartilagem. Com mutações de dobramento incorreto na COMP e na matrilina-3, foi descrita a ativação da UPR, fornecendo mais uma evidência de que a UPR constitui um componente da patologia dessas condições.

Algumas CDs são causadas por mutações em genes que afetam o desenvolvimento inicial da cartilagem e estruturas relacionadas. A forma mais comum de nanismo de membros curtos, a acondroplasia, é causada por mutações no gene para um receptor do fator de crescimento do fibroblasto (*FGFR3*, de *fibroblast growth factor receptor 3*). As mutações no gene *FGFR3* que causam acondroplasias são incomuns em vários aspectos. Em mais de 90% dos pacientes, verifica-se a mesma mutação de base única no gene que converte a glicina em arginina na posição 380 do gene *FGFR3.* A maioria dos pacientes possui novas mutações esporádicas, e, por conseguinte, essa alteração do nucleotídeo deve ser uma das mutações recorrentes mais comuns no genoma humano. A mutação causa a desregulação da transdução de sinais por meio do receptor e o desenvolvimento inapropriado da cartilagem. Foram encontradas mutações que alteram outros domínios do *FGFR3* em pacientes com os distúrbios mais graves de hipocondroplasia e displasia tanatofórica, bem como em algumas famílias com uma variante de craniossinostose. Entretanto, a maioria dos pacientes com craniossinostose parece exibir mutações no gene *FGFR2.* As semelhanças entre os fenótipos produzidos por mutações nos genes dos receptores FGF e por mutações em proteínas estruturais da cartilagem provavelmente são explicadas pela observação de que a atividade dos FGFs é regulada, em parte, pela ligação dos FGFs a proteínas sequestradas na matriz extracelular. Por conseguinte, a situação acompanha as interações entre os TGFs e a fibrilina na SMF (ver adiante).

Outras mutações envolvem as proteoglicanas da cartilagem, o agrecano (*AGC1*) e o perlecano (*HSPG2*), e a via de sulfatação pós-tradução das proteoglicanas (DTDST, *PAPSS2* e *CHST3*). Foram definidas mutações em mais de 45 outros genes nas condrodisplasias.

Diagnóstico O diagnóstico das CDs é estabelecido com base na aparência física, nos exames oftalmológicos com lâmpada de fenda, nos achados radiológicos, nas alterações histológicas e na evolução clínica. A avaliação dos pacientes por especialistas na área em geral é necessária ao estabelecimento do diagnóstico. Para o diagnóstico molecular, são utilizados o sequenciamento de genes específicos e do exoma ou estratégias de sequenciamento mais globais. Tendo em vista o amplo espectro de fenótipos da CD, esses testes estão se tornando instrumentos diagnósticos essenciais. Para a síndrome de Stickler, critérios diagnósticos mais precisos possibilitaram a identificação de variantes tipo I com mutações no gene *COL2A1* com alto grau de acurácia. Foi sugerido que a variante tipo II com mutações no gene *COL11A1* pode ser identificada com base em um fenótipo vítreo "em esferas", enquanto a variante tipo III com mutações no gene *COL11A2* pode ser identificada com base nas manifestações sistêmicas características sem comprometimento ocular. É possível estabelecer um diagnóstico pré-natal com base na análise do DNA obtido das vilosidades coriônicas ou do líquido amniótico.

TRATAMENTO CONDRODISPLASIAS

O tratamento é sintomático e direcionado às manifestações secundárias, como artrite degenerativa. Muitos pacientes necessitam de substituição cirúrgica da articulação e cirurgia corretiva da fenda palatina. Os olhos devem ser cuidadosamente monitorados à procura de desenvolvimento de cataratas e necessidade de terapia com *laser* para evitar o descolamento da retina. Em geral, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a obesidade e os esportes de contato. O aconselhamento para os problemas psicológicos relacionados com a baixa estatura é de suma importância, e, em muitos países, foram formados grupos de apoio.

SÍNDROME DE MARFAN (SMF)

A SMF inclui manifestações que afetam primariamente o esqueleto, o sistema cardiovascular e os olhos. A maioria dos pacientes apresenta mutações no gene da fibrilina-1.

Classificação A SMF foi inicialmente caracterizada por uma tríade de manifestações: (1) alterações esqueléticas, que incluem membros longos e finos, com frequência associados a articulações frouxas; (2) visão reduzida em consequência de luxação das lentes (*ectopia lentis*) e (3) aneurismas aórticos. Um grupo internacional de especialistas desenvolveu uma série de "critérios de Ghent", que são úteis na classificação dos pacientes.

Incidência e herança A incidência da SMF está entre as mais altas de qualquer distúrbio hereditário: cerca de 1 em 3.000/5.000 nascimentos na maioria dos grupos raciais e étnicos. As síndromes relacionadas são menos comuns. Em geral, as mutações são herdadas como traços autossômicos dominantes, porém cerca de 25% dos pacientes apresentam mutações novas esporádicas.

Efeitos esqueléticos Os pacientes apresentam membros longos e em geral são altos em comparação com outros familiares. A razão entre o segmento superior (do topo da cabeça até o topo do ramo púbico) e o segmento inferior (do topo do ramo púbico até o solo) em geral é dois desvios-padrão abaixo da média para a idade, a raça e o sexo. As mãos e dedos são longos e finos, possuindo a aparência de uma aranha (aracnodactilia). Muitos pacientes exibem deformidades torácicas graves, como depressão (*pectus excavatum*), protrusão (*pectus carinatum*) ou assimetria. A escoliose é frequente e costuma ser acompanhada de cifose. O palato alto e arqueado, bem como os arcos do pé altos ou o pé plano, é comum. Alguns pacientes exibem hipermobilidade articular grave semelhante à SED. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética da região sacral lombar frequentemente revelam aumento do canal neural, adelgaçamento dos pedículos e das lâminas, alargamento dos forames ou meningocele anterior (ectasia dural).

Manifestações cardiovasculares As anormalidades cardiovasculares constituem a principal fonte de morbidade e mortalidade **(Cap. 301)**. O prolapso da valva mitral surge precocemente na vida e, em cerca de 25% dos pacientes, evolui para a insuficiência da valva mitral de gravidade crescente. A dilatação da croça da aorta e os seios de Valsalva constituem manifestações características e sombrias da doença que podem surgir em qualquer idade. A taxa de dilatação é imprevisível, mas pode levar a insuficiência aórtica, dissecção da aorta e ruptura. A dilatação provavelmente é acelerada por estresses físico e emocional, bem como pela gravidez. Os pacientes em geral diferem daqueles com aneurismas aórticos familiares que tendem a desenvolver aneurismas na parte abdominal da aorta. Entretanto, a localização dos aneurismas é um tanto variável, e a alta incidência de aneurismas aórticos na população geral (1 em 100) torna difícil o diagnóstico diferencial, a não ser que outras manifestações da SMF estejam claramente presentes.

Manifestações oculares A luxação do cristalino para cima é comum. Em geral, não é progressiva, mas pode contribuir para a formação de cataratas. O globo do olho com frequência está alongado, e os pacientes são, em sua maioria, míopes, porém com visão adequada. Pode ocorrer descolamento da retina.

Outras manifestações Podem ocorrer estrias nos ombros e nas nádegas. Diversos pacientes desenvolvem pneumotórax espontâneo. As hérnias inguinais e incisionais são comuns. Em geral, os pacientes são magros, com pouca gordura subcutânea, porém os adultos podem desenvolver obesidade centrípeta.

Defeitos moleculares Mais de 90% dos pacientes clinicamente classificados como portadores de SMF pelos "critérios de Ghent" apresentam uma mutação no gene da fibrilina-1 (*FBN1*). São encontradas mutações no mesmo gene em alguns pacientes que não preenchem os critérios de Ghent. Além disso, alguns pacientes com SMF sem mutações no gene *FBN1* possuem mutações no gene para o receptor 2 do TGF-β (*TGFBR2*). Ademais, são encontradas mutações no *TGFBR2* ou no *TGFBR1* na síndrome de Loeys-Dietz relacionada, que se caracteriza por aneurismas da aorta, fenda palatina e hipertelorismo. As mutações no gene *FBN2*, que se assemelha estruturalmente ao gene *FBN1*, são encontradas em pacientes com síndrome de aracnodactilia contratural congênita semelhante à SMF.

As mutações do gene *FBN1* estão distribuídas através de seus 65 éxons de codificação. A maioria consiste em mutações privadas, porém cerca de 10% são mutações novas recorrentes que estão localizadas, em grande parte, em sequências CpG, conhecidas como "pontos quentes". As mutações mais graves estão localizadas nos códons centrais (24-32). Cerca de um terço das mutações introduzem códons de terminação prematura, e cerca de dois terços consistem em mutações de sentido incorreto que alteram domínios de ligação do cálcio nos domínios repetitivos da proteína semelhantes ao fator de crescimento da epiderme. Mutações mais raras alteram o processamento da proteína. Como em muitas doenças genéticas, não é possível prever a gravidade do fenótipo a partir da natureza da mutação.

A descoberta de que síndromes semelhantes à SMF são causadas por mutações no *TGFBR1* e no *TGFBR2* reorientou a atenção para a semelhança estrutural entre a fibrilina-1 e as proteínas de ligação do TGF-β que sequestram o TGF-β na matriz extracelular. Em consequência, foi constatado que algumas das manifestações da SMF surgem de alterações em sítios de ligação que modulam a biodisponibilidade do TGF-β durante o desenvolvimento do esqueleto e de outros tecidos. De modo semelhante, as mutações *TGFBR1* e *TGFBR2* na síndrome de Loeys-Dietz alteram a sinalização do TGF-β. Tanto na SMF quanto na síndrome de Loeys-Dietz, os mecanismos patogênicos envolvem uma sinalização aumentada do TGF-β, o que contribui para a formação de aneurismas.

Diagnóstico Todos os pacientes com suspeita de diagnóstico de SMF devem ser submetidos a um exame com lâmpada de fenda e a um ecocardiograma. Além disso, deve-se descartar a possibilidade de homocistinúria pela análise dos aminoácidos no plasma **(Cap. 434e)**. O diagnóstico de SMF de acordo com os padrões internacionais de Ghent dá ênfase aos critérios principais, os quais incluem a presença de pelo menos quatro anormalidades esqueléticas: *ectopia lentis*; dilatação da parte ascendente da aorta com ou sem dissecção; ectasia dural, e parente consanguíneo que preencha os mesmos critérios, com ou sem diagnóstico de DNA. O diagnóstico final baseia-se em uma avaliação ponderada dos principais critérios, em conjunto com vários critérios menores. A ausência de alterações oculares sugere a síndrome de Loeys-Dietz, enquanto a presença de contraturas com alguns dos sinais de OI sugere aracnodactilia contratural congênita.

Dispõe-se de exames complementares com base no sequenciamento dos genes ou na detecção de defeitos proteicos. Os resultados provavelmente não irão alterar o tratamento ou o prognóstico, porém são úteis para informar os pacientes e suas famílias, bem como para excluir rapidamente o diagnóstico nos familiares não afetados.

TRATAMENTO SÍNDROME DE MARFAN

O propranolol e outros agentes bloqueadores β-adrenérgicos são utilizados para reduzir a pressão arterial e, portanto, retardar ou prevenir a dilatação aórtica. A correção cirúrgica da aorta e das valvas aórtica e mitral foi bem-sucedida em muitos pacientes, porém os tecidos com frequência são friáveis. Os pacientes devem ser alertados de que os riscos são aumentados por esforço físico intenso, estresse emocional e gravidez.

A escoliose tende a ser progressiva, devendo ser tratada por órteses mecânicas e fisioterapia se for superior a 20°, ou por cirurgia, se progredir para > 45°. A luxação do cristalino raramente exige remoção cirúrgica, porém os pacientes devem ser rigorosamente acompanhados à procura de descolamento da retina. O achado de que a fisiopatologia na SMF envolve alterações na sinalização do TGF-β sugeriu a possibilidade de novas estratégias terapêuticas. A atenuação da sinalização do TGF-β com agentes como os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (p. ex., losartana) foi efetiva em estudos de animais e demonstrou ser muito promissora em pequenos estudos observacionais de pacientes com SMF, reduzindo significativamente o aumento progressivo da aorta. Com base nesses resultados, estão sendo conduzidos ensaios clínicos randomizados de grande porte de bloqueadores dos receptores de angiotensina na SMF.

DOENÇAS RELACIONADAS COM A ELASTINA

Foram encontradas mutações no gene da elastina (*ELN*) em pacientes com estenose aórtica supravalvar e pele que fica pendurada em pregas frouxas e redundantes (*cutis laxa*). Conforme indicado no **Quadro 427.3**, os pacientes com formas graves de SED apresentam alterações semelhantes da pele, que inicialmente foram consideradas como um achado refletindo as alterações na elastina.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA (EB)

A EB foi definida como a categoria de distúrbios hereditários que acometem a pele, caracterizada especificamente pela formação de bolhas em decorrência de atrito. Com base nesse critério, foi possível definir subtipos pela camada ultraestrutural da pele onde ocorrem a clivagem e a formação de bolhas. Esses critérios funcionais e anatômicos possibilitaram estabelecer que a maioria dos pacientes com um subtipo específico apresenta mutações nos genes que codificam uma proteína estrutural ou uma proteína de adesão celular, expressa na camada correspondente da pele.

Classificação e incidência Os quatro tipos principais de EB são os seguintes: (1) EB simples, em que ocorre clivagem dentro da epiderme, (2) EB juncional, em que ocorre clivagem dentro da lâmina lúcida, (3) EB distrófica, em que a clivagem é observada dentro da sublâmina densa, e (4) síndrome de Kindler, com nível misto de clivagem em diferentes camadas. Os pacientes são então separados em subtipos maiores e menores, com base nas manifestações clínicas e na análise das mutações.

A incidência da EB nos EUA é de cerca de 1 em 50.000.

Defeitos moleculares As localizações anatômicas distintas na pele permitiram relacionar os subtipos clínicos de EB com mutações em componentes específicos. Na EB simples, são encontradas mutações principalmente nos genes das queratinas principais das células epiteliais basais (queratinas 5 e 14) e nas proteínas de adesão celular, plectina, α6β4 integrina, placofilina-1 e desmoplaquina. Os pacientes com a síndrome relacionada, a ictiose epidermolítica, possuem mutações na queratina 1 e na queratina 10. Na EB juncional, ocorrem mutações no colágeno tipo XVII, em uma laminina (laminina-332) e na α6β4 integrina. Na síndrome grave de EB distrófica, ocorrem mutações no gene que codifica o colágeno tipo VII, que forma longas alças que ancoram a epiderme à derme. Os pacientes com manifestações mais complexas da condição classificada como síndrome de Kindler apresentam mutações na kindlina-1, uma proteína de adesão focal envolvida na ativação da integrina.

Diagnóstico e tratamento O diagnóstico baseia-se na pele que se rompe facilmente e forma bolhas com traumatismos mínimos. Em geral, a EB simples é mais leve do que a EB juncional ou a EB distrófica. As variantes da EB distrófica em geral apresentam cicatrizes grandes e proeminentes. A classificação precisa dentro dos subtipos costuma exigir um mapeamento imunofluorescente. Foram desenvolvidos testes diagnósticos de DNA como instrumentos de pesquisa, embora não estejam amplamente disponíveis. O tratamento é sintomático. Novas abordagens terapêuticas estão sendo exploradas, como terapia gênica, terapia de substituição de proteínas e terapia celular.

SÍNDROME DE ALPORT (SA)

A SA é um distúrbio hereditário caracterizado por hematúria e várias manifestações associadas. A SA não foi inicialmente considerada como distúrbio do tecido conectivo.

Entretanto, a pesquisa de mutações nos genes que codificam o colágeno constatou que a maioria dos pacientes apresentava mutações no colágeno encontrado nas membranas basais (tipo IV). Na atualidade, são reconhecidas quatro formas de SA: (1) a SA clássica, herdada como distúrbio ligado ao X, com hematúria, surdez neurossensorial e deformação cônica da superfície anterior da lente (lenticone); (2) um subtipo da forma ligada ao X associado à leiomiomatose difusa; (3) uma forma autossômica recessiva e (4) uma forma autossômica dominante. Ambas as formas autossômicas, recessiva e dominante, podem causar doença renal sem surdez ou lenticone.

Incidência A incidência da SA é de cerca de 1 em 10.000 nascimentos na população geral e atinge 1 em 5.000 em alguns grupos étnicos. Cerca de 80% dos pacientes com a SA apresentam a variante ligada ao X clássica.

Defeitos moleculares A maioria dos pacientes apresenta mutações em quatro dos seis genes das cadeias de colágeno tipo IV (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* e *COL4A6*). Os genes das proteínas estão dispostos em pares sucessivos, em diferentes cromossomos, em uma orientação incomum frente a frente e com promotores superpostos, isto é, os genes *COL4A1* e *COL4A2* estão frente a frente no cromossomo 13q34, os genes *COL4A3* e *COL4A4* estão no cromossomo 2q35-37, e os genes *COL4A5* e *COL4A6* estão no cromossomo Xq22. As variantes ligadas ao X são causadas por mutações no gene *COL4A5* ou por deleções parciais de ambos os genes, *COL4A4* e *COL4A5*, adjacentes. As variantes autossômicas recessivas são causadas por mutações nos genes *COL4A3* ou *COL4A4*. As mutações responsáveis pelas variantes autossômicas dominantes ainda são desconhecidas, mas foram mapeadas no mesmo *locus* que os genes *COL4A3* e *COL4A4*.

Diagnóstico O diagnóstico de SA clássica baseia-se na herança ligada ao cromossomo X de hematúria, surdez neurossensorial e lenticone. Este último, em conjunto com a hematúria, é patognomônico da SA clássica. A surdez neurossensorial atinge primariamente a faixa de alta frequência. Em geral, pode ser detectada apenas por audiograma e não costuma ser progressiva. Em virtude da transmissão ligada ao X, as mulheres geralmente são subdiagnosticadas e costumam ser menos gravemente acometidas do que os homens. A hematúria em geral evolui para a nefrite, podendo causar insuficiência renal no final da adolescência, em homens acometidos, e em idade mais avançada, em algumas mulheres. O transplante renal geralmente é bem-sucedido.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as contribuições de Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp, Leena Ala-Kokko e Malwina Czarny-Ratajcak para este capítulo em edições anteriores do Harrison. Os autores também desejam agradecer David Sillence por seu

aconselhamento especializado sobre as classificações dos tipos de OI.

428

Hemocromatose

Lawrie W. Powell

DEFINIÇÃO

A hemocromatose é um distúrbio hereditário comum do metabolismo do ferro que se caracteriza por uma desregulação da absorção intestinal de ferro, com consequente depósito de quantidades excessivas do metal nas células parenquimatosas, resultando em lesão tecidual e comprometimento da função em uma ampla variedade de órgãos. O pigmento de depósito de ferro nos tecidos é denominado *hemossiderina*, visto que se acredita ser derivado do sangue. O termo *hemossiderose* é utilizado para descrever a presença de ferro corável nos tecidos; entretanto, o ferro tecidual deve ser quantificado para avaliar de maneira acurada o estado do ferro corporal (ver adiante e **Cap. 126**). A *hemocromatose* refere-se a um grupo de doenças genéticas que predispõem à sobrecarga de ferro, levando potencialmente à fibrose e à falência orgânica. As principais manifestações clínicas consistem em cirrose hepática, diabetes melito, artrite, miocardiopatia e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Embora haja controvérsias quanto às definições, a seguinte terminologia é amplamente aceita.

1. A *hemocromatose hereditária* é causada, com mais frequência, por um gene mutante denominado *HFE*, o qual está estreitamente ligado ao *locus* HLA-A no cromossomo 6p (ver "Base genética", adiante). Os indivíduos que são homozigotos para a mutação correm risco aumentado de sobrecarga de ferro e respondem por 80 a 90% dos casos de hemocromatose hereditária clínica em indivíduos de descendência da Europa setentrional. Nessas pessoas, a doença relacionada à sobrecarga de ferro caracteriza-se pela presença de fibrose hepática, cirrose, artropatia ou carcinoma hepatocelular. Formas mais raras de hemocromatose não relacionada ao *HFE* são causadas por mutações de outros genes envolvidos no metabolismo do ferro **(Quadro 428.1)**. A doença pode ser reconhecida durante os estágios iniciais, quando a sobrecarga de ferro e a lesão orgânica são mínimas. Nesse estágio, a doença é mais bem designada como *hemocromatose incipiente* ou *hemocromatose pré-cirrótica.*
2. A *sobrecarga de ferro secundária* ocorre em consequência de uma anemia por sobrecarga de ferro, como talassemia ou anemia sideroblástica, em que a

eritropoiese está aumentada, porém é ineficaz. Nos distúrbios adquiridos de sobrecarga de ferro, os depósitos maciços de ferro nos tecidos parenquimatosos podem resultar nas mesmas manifestações clínicas e patológicas observadas na hemocromatose.

PREVALÊNCIA

As mutações na hemocromatose associada ao *HFE* estão entre os alelos de doenças hereditárias mais comuns, apesar de sua prevalência variar em diferentes grupos étnicos. Mostra-se mais comum em populações originárias da Europa setentrional, onde cerca de 1 em cada 10 indivíduos é portador heterozigoto, enquanto 0,3 a 0,5% é homozigoto. Todavia, a expressão da doença mostra-se variável e é modificada por diversos fatores, em especial o consumo de álcool e a ingestão alimentar de ferro, a perda de sangue associada à menstruação e à gravidez e a doação de sangue. Estudos populacionais recentes indicam que cerca de 30% dos homens homozigotos podem desenvolver doença relacionada à sobrecarga de ferro, enquanto cerca de 6% desenvolvem cirrose hepática; para as mulheres, a incidência é mais próxima de 1%. Presumivelmente, ainda existem genes modificadores não identificados responsáveis pela expressão, e há algumas evidências iniciais que sustentam essa hipótese. Quase 70% dos pacientes não tratados desenvolvem os primeiros sintomas entre 40 e 60 anos. A doença raramente manifesta-se antes dos 20 anos, embora com o uso de triagem familiar (ver “Triagem para hemocromatose”, adiante) e exames periódicos de saúde seja possível identificar indivíduos assintomáticos com sobrecarga de ferro, incluindo mulheres jovens que menstruam.

Em contraste com a hemocromatose associada ao gene *HFE*, as formas de hemocromatose não associadas ao *HFE* **(Quadro 428.1)** são raras, porém acometem todas as raças e pessoas jovens (hemocromatose juvenil).

QUADRO 428.1 **CLASSIFICAÇÃO DOS ESTADOS DE SOBRECARGA DE FERRO**

Hemocromatose hereditária

- Hemocromatose relacionada ao *HFE* (tipo 1)
  - Homozigosidade C282Y
  - Heterozigosidade composta C282Y/H63D
- Hemocromatose não relacionada ao *HFE*
  - Hemocromatose juvenil (tipo 2A) (mutação da hemojuvelina)
  - Hemocromatose juvenil (tipo 2B) (mutações da hepcidina)
  - Mutação do receptor de transferrina 2, *TFR2* (tipo 3)
  - Mutação do gene da ferroportina-1, *SLC11A3* (tipo 4)

Sobrecarga adquirida de ferro

- Anemias por sobrecarga de ferro
  - Talassemia *major*
  - Anemia sideroblástica
  - Anemias hemolíticas crônicas
- Hepatopatia crônica
  - Hepatite C
  - Cirrose alcoólica, especialmente quando avançada
  - Esteato-hepatite não alcoólica

Sobrecarga de ferro transfusional e parenteral	Porfiria cutânea tardia
Sobrecarga dietética de ferro	Síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica
	Após derivação portocava
Outras	
Sobrecarga de ferro na África Subsaariana	
Sobrecarga de ferro neonatal	
Aceruloplasminemia	
Atransferrinemia congênita	

BASE GENÉTICA

A mutação mais comum consiste em uma mutação homozigota G para A no gene *HFE*, resultando na substituição de cisteína por tirosina na posição 282 (C282Y). É identificada em 85 a 90% dos pacientes com hemocromatose hereditária em populações da Europa setentrional, porém é encontrada em apenas 60% dos casos em populações do Mediterrâneo (p. ex., sul da Itália). Uma segunda mutação de *HFE* relativamente comum (H63D) resulta na substituição de ácido histidina por ácido aspártico no códon 63. A homozigosidade para H63D não está associada a uma sobrecarga de ferro clinicamente significativa. Alguns heterozigotos compostos (p. ex., uma cópia de cada C282Y e H63D) exibem um aumento leve a moderado das reservas corporais de ferro, porém desenvolvem doença clínica apenas em associação a cofatores, como consumo maciço de álcool ou esteatose hepática. Por conseguinte, a hemocromatose associada ao gene *HFE* é herdada como caráter autossômico recessivo; os heterozigotos apresentam um aumento mínimo ou inexistente das reservas de ferro. Todavia, esse leve aumento do ferro hepático pode atuar como cofator, podendo modificar a expressão de outras doenças, como a porfiria cutânea tardia (PCT) ou a esteato-hepatite não alcoólica.

A ocorrência de mutações em outros genes envolvidos no metabolismo do ferro é responsável pela hemocromatose não associada ao *HFE*, incluindo a hemocromatose juvenil, que acomete indivíduos na segunda e na terceira décadas de vida **(Quadro 428.1)**. As mutações nos genes que codificam a hepcidina, o receptor 2 da transferrina (TfR2, de *transferrin receptor 2*) e a hemojuvelina **(Fig. 428.1)** resultam em características clinicopatológicas que são indistinguíveis da hemocromatose associada ao *HFE*. Entretanto, as mutações na ferroportina, que é responsável pelo efluxo do ferro dos eritrócitos e da maioria dos outros tipos de células, resultam em sobrecarga de ferro das células reticuloendoteliais e dos macrófagos, bem como das células parenquimatosas.

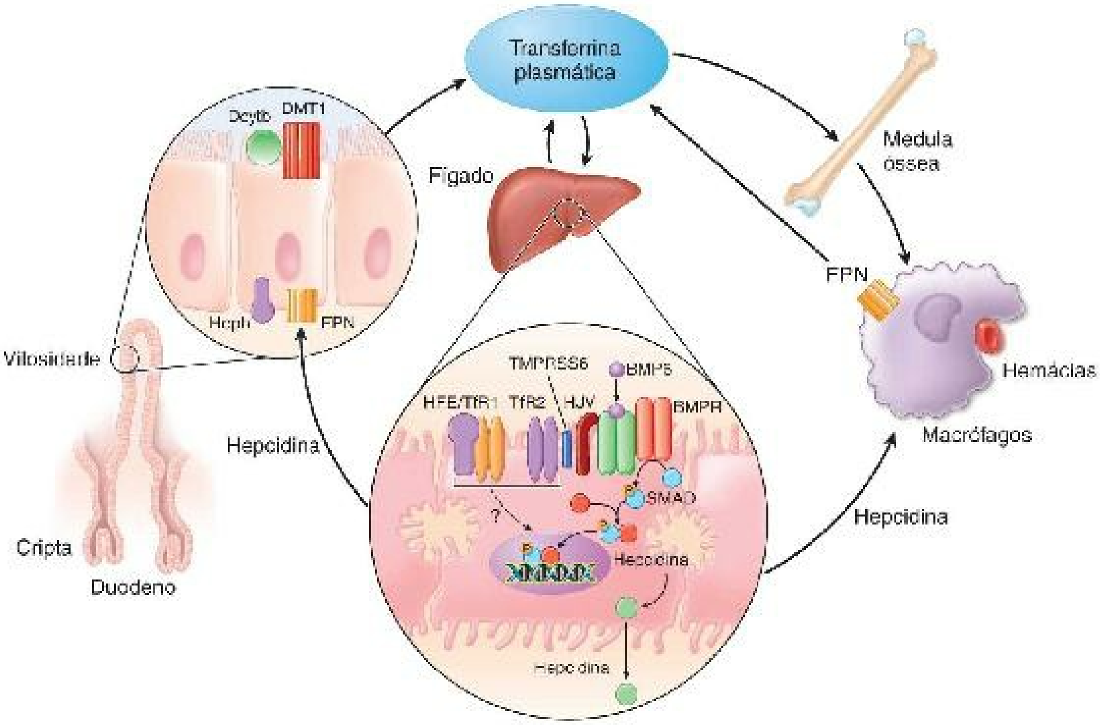

FIGURA 428.1 Vias de homeostase normal do ferro. O ferro inorgânico proveniente da dieta atravessa a borda em escova dos enterócitos duodenais por meio do transportador de metal divalente 1 tipo (DMT-1, de *divalent metal-ion transporter 1*) após redução do ferro no estado férrico (Fe^{3+}) em ferroso (Fe^{2+}) pelo citocromo B duodenal (DcytB, de *duodenal cytochrome B*). A seguir, o ferro é transferido do enterócito para a circulação por um processo que exige o exportador de ferro basolateral, a ferroportina (FPN), e a ferro-oxidase hefaestina (Heph, de *hephaestin*). Na circulação, o ferro liga-se à transferrina plasmática, sendo então distribuído para locais de utilização e armazenamento de ferro. Grande parte dessa transferrina diférrica fornece o ferro às células eritroides imaturas na medula óssea para a síntese de hemoglobina. No final de sua vida, os eritrócitos senescentes são fagocitados por macrófagos, e o ferro retorna à circulação após exportação pela ferroportina. O peptídeo derivado do fígado, a hepcidina, reprime o transporte basolateral de ferro no intestino, bem como a liberação de ferro dos macrófagos e de outras células, e atua como regulador central do trânsito corporal de ferro. A hepcidina responde a mudanças nas necessidades corporais de ferro por meio de sinais mediados pela transferrina diférrica por meio de dois mecanismos. Um deles envolve HFE e receptor 2 da transferrina (TfR2), enquanto o segundo envolve a hemojuvelina (HJV) e a via da proteína morfogenética do osso (BMP, de *bone morphogenetic protein*)/SMAD. A TMPRSS6 é uma protease que modula a atividade da HJV. O heme é metabolizado pela heme-oxigenase no interior dos enterócitos, e o ferro liberado segue, então, a mesma via. As mutações nos genes que codificam o HFE, o TfR2, a hemojuvelina e a hepcidina produzem redução da liberação de hepcidina e aumento da absorção de ferro,

resultando em hemocromatose **(Quadro 428.1)**.

FISIOPATOLOGIA

Em condições normais, o conteúdo corporal de ferro, da ordem de 3 a 4 g, é mantido, de modo que sua absorção pela mucosa intestinal seja igual à perda. Essa quantidade é de cerca de 1 mg/dia nos homens e de 1,5 mg/dia nas mulheres que menstruam. Na hemocromatose, a absorção pela mucosa é maior do que as necessidades corporais e atinge 4 mg/dia ou mais. O acúmulo progressivo de ferro aumenta os níveis plasmáticos de ferro e a saturação de transferrina e resulta em elevação progressiva da ferritina plasmática **(Fig. 428.2)**. Um peptídeo derivado do fígado, a hepcidina, reprime o transporte basolateral do ferro no intestino, bem como sua liberação dos macrófagos e de outras células por sua ligação à ferroportina. Por sua vez, a hepcidina responde a sinais no fígado mediados por HFE, TfR2 e hemojuvelina **(Fig. 428.1)**. Por conseguinte, a hepcidina é uma molécula crucial no metabolismo do ferro, ligando as reservas corporais à absorção intestinal de ferro.

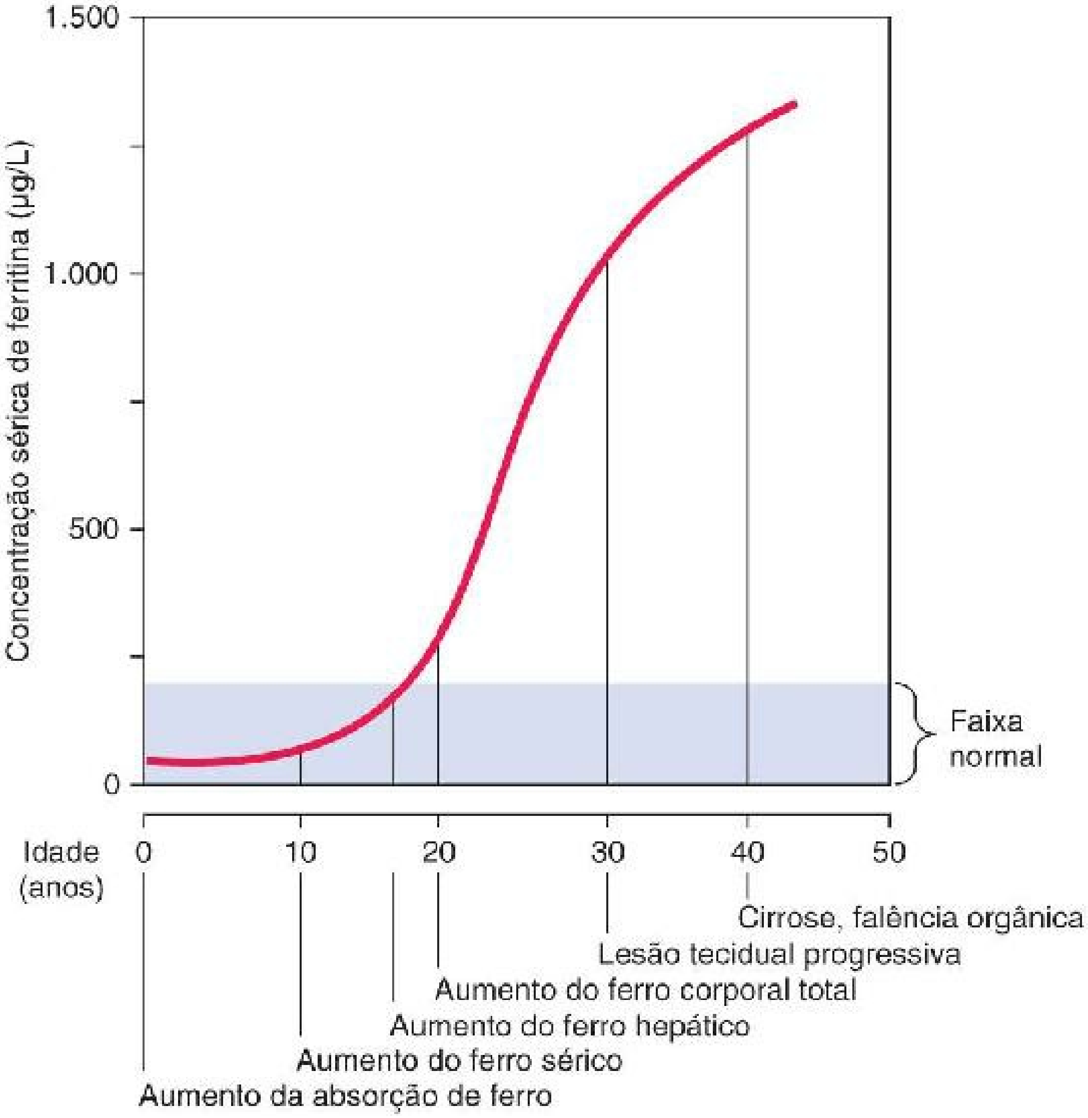

FIGURA 428.2 Sequência de eventos na hemocromatose genética e sua correlação com a concentração sérica de ferritina. Ocorre aumento da absorção de ferro durante toda a vida. A doença sintomática franca em geral surge entre os 40 e 60 anos, porém a doença latente pode ser detectada muito antes.

O gene *HFE* codifica uma proteína de 343 aminoácidos que está estruturalmente relacionada com proteínas da classe I do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*). O defeito básico na hemocromatose associada ao *HFE* consiste na ausência de expressão de HFE na superfície celular (devido à mutação C282Y). A proteína HFE normal (do tipo selvagem) forma um complexo com a β_2-microglobulina e o receptor 1 da transferrina (TfR1). Essa interação é totalmente abolida pela mutação C282Y. Em consequência, a proteína HFE mutante permanece retida no interior da célula, reduzindo a captação de ferro mediada pelo TfR1 nas células das criptas intestinais. Esse comprometimento da captação de ferro mediada pelo TfR1 leva a uma suprarregulação do transportador de metal divalente (DMT-1) na borda em escova das células vilosas, resultando em aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro **(Fig. 428.1)**. Na doença avançada, o organismo pode conter 20 g ou mais de ferro, que se depositam principalmente nas células parenquimatosas do fígado, do pâncreas e do coração. O ferro no fígado e no pâncreas pode aumentar até 50 a 100 vezes e, no coração, 5 a 25 vezes. O depósito de ferro na hipófise provoca hipogonadismo hipogonadotrófico em ambos os sexos. A lesão tecidual pode resultar da ruptura dos lisossomos carregados de ferro, da peroxidação lipídica das organelas subcelulares pelo excesso de ferro, ou da estimulação da síntese de colágeno por células estreladas ativadas.

Ocorre *sobrecarga secundária de ferro* com depósito nas células parenquimatosas em distúrbios crônicos da eritropoiese, em particular naqueles causados por defeitos na síntese de hemoglobina ou por eritropoiese ineficaz, como anemia sideroblástica e talassemia **(Cap. 127)**. Nesses distúrbios, observa-se um aumento da absorção de ferro. Além disso, esses pacientes necessitam de transfusão de sangue e, com frequência, são tratados inapropriadamente com ferro. A PCT, um distúrbio que se caracteriza por um defeito na biossíntese das porfirinas **(Cap. 430)**, também pode estar associada a depósitos excessivos de ferro no parênquima. A magnitude da carga de ferro na PCT em geral é insuficiente para provocar lesão tecidual. Entretanto, alguns pacientes com PCT também apresentam mutações no gene *HFE*, e alguns deles têm infecção associada ao vírus da hepatite C (HCV, de *hepatitis C virus*). Embora a relação entre esses distúrbios ainda não tenha sido esclarecida, a sobrecarga de ferro acentua a deficiência hereditária de enzimas na PCT e deve ser evitada, em conjunto com outros agentes (álcool, estrogênios, compostos haloaromáticos) capazes de exacerbar a PCT. Outra causa de sobrecarga de ferro no parênquima hepático é a aceruloplasminemia hereditária. Nesse distúrbio, o comprometimento da mobilização do ferro devido à deficiência de ceruloplasmina (uma ferroxidase) provoca sobrecarga de ferro nos hepatócitos.

A *ingestão excessiva de ferro* durante muitos anos raramente leva ao desenvolvimento da hemocromatose. Foi relatada uma importante exceção na África do Sul entre grupos que tinham o hábito de ingerir bebidas fermentadas em recipientes feitos de ferro. A hemocromatose tem sido descrita em indivíduos aparentemente normais que usaram ferro medicinal durante muitos anos, embora esses indivíduos provavelmente tivessem distúrbios genéticos.

O denominador comum em todos os pacientes com hemocromatose consiste em *quantidades excessivas de ferro nos tecidos parenquimatosos.* A administração parenteral de ferro sob a forma de transfusões de sangue ou de preparações de ferro resulta predominantemente em sobrecarga de ferro nas células reticuloendoteliais. Isso parece produzir menos lesão tecidual do que a sobrecarga de ferro das células parenquimatosas.

No fígado, o ferro parenquimatoso encontra-se nas formas de ferritina e hemossiderina. Nos estágios iniciais, esses depósitos localizam-se nas células parenquimatosas periportais, em especial no interior dos lisossomos do citoplasma pericanalicular dos hepatócitos. Esse estágio evolui para a fibrose perilobular e, por fim, para o depósito de ferro no epitélio dos ductos biliares, nas células de Kupffer e nos septos fibrosos devido à ativação das células estreladas. No estágio avançado, verifica-se o desenvolvimento de cirrose macronodular ou macro e micronodular mista. A fibrose e a cirrose hepáticas correlacionam-se significativamente com a concentração hepática de ferro.

Na necropsia, o fígado e o pâncreas nodulares aumentados exibem uma cor de ferrugem. Histologicamente, observa-se um aumento do ferro em muitos órgãos, em particular no fígado, no coração e no pâncreas e, em menor grau, nas glândulas endócrinas. A epiderme é fina, e a melanina encontra-se aumentada nas células da camada basal e da derme. Verifica-se a presença de depósitos de ferro ao redor das células de revestimento sinovial das articulações.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os homozigotos para C282Y podem ser caracterizados pelo estágio de progressão da seguinte maneira: (1) uma predisposição genética sem anormalidades; (2) sobrecarga de ferro sem sintomas; (3) sobrecarga de ferro com sintomas (p. ex., artrite e fadiga) e (4) sobrecarga de ferro com lesão orgânica − em particular cirrose. Por conseguinte, muitos indivíduos com sobrecarga significativa de ferro são assintomáticos. Por exemplo, em um estudo de 672 indivíduos homozigotos para C282Y assintomáticos – identificados por meio de triagem familiar ou exames de saúde de rotina –, houve sobrecarga hepática de ferro (graus 2-4) em 56 e 34,5% dos homens e das mulheres, respectivamente; fibrose hepática (estágios 2-4) em 18,4 e 5,4%, respectivamente, e cirrose em 5,6 e 1,9%, respectivamente.

Os sintomas iniciais são, com frequência, inespecíficos e consistem em letargia, artralgia, alterações na cor da pele, perda da libido e manifestações de diabetes melito. Na doença avançada, os sinais proeminentes incluem hepatomegalia, aumento da pigmentação, angiomas aracneiformes, esplenomegalia, artropatia, ascite, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, perda dos pelos corporais, atrofia testicular e icterícia.

Em geral, o *fígado* é o primeiro órgão a ser acometido, e verifica-se a presença de hepatomegalia em mais de 95% dos pacientes sintomáticos. Pode ocorrer aumento do fígado na ausência de sintomas ou de anormalidades nas provas de função hepática. As manifestações de hipertensão portal e varizes esofágicas são menos comuns do que na cirrose de outras etiologias. O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em cerca de 30% dos pacientes com cirrose e constitui a causa mais comum de morte em pacientes tratados – daí a importância do diagnóstico e do tratamento precoces. A incidência aumenta com a idade, sendo mais comum nos homens. Ocorre quase exclusivamente em pacientes cirróticos.

Os pacientes com doença avançada apresentam pigmentação cutânea excessiva. A tonalidade metálica ou cinza-ardósia típica algumas vezes é descrita como *bronzeamento* e resulta do aumento da melanina e do ferro na derme. Em geral, a pigmentação é difusa e generalizada, porém pode ser mais pronunciada na face, no pescoço, nas faces extensoras dos antebraços, no dorso das mãos, nas pernas e na região genital, bem como nas cicatrizes.

O *diabetes melito,* que ocorre em cerca de 65% dos pacientes com doença avançada, tem mais tendência a acometer indivíduos com história familiar de diabetes, sugerindo que a lesão direta das ilhotas pancreáticas pelo depósito de ferro ocorre em combinação com outros fatores de risco. O tratamento assemelha-se ao das outras formas de diabetes, embora a resistência à insulina seja mais comum em associação com a hemocromatose. As complicações tardias são idênticas àquelas observadas em outras causas de diabetes melito.

Verifica-se o desenvolvimento de *artropatia* em 25 a 50% dos pacientes sintomáticos. Em geral, ela surge depois dos 50 anos, mas pode ocorrer como primeira manifestação ou muito tempo depois do tratamento. As articulações das mãos, sobretudo a segunda e a terceira articulações metacarpofalangianas, em geral são as primeiras articulações acometidas, uma característica que ajuda a distinguir a condrocalcinose associada à hemocromatose da forma idiopática **(Cap. 395)**. Além disso, pode ocorrer poliartrite progressiva, acometendo punhos, quadris, tornozelos e joelhos. Os episódios agudos e breves de sinovite podem estar associados a depósitos de pirofosfato de cálcio (condrocalcinose ou pseudogota), principalmente nos joelhos. As manifestações radiológicas incluem alterações císticas dos ossos subcondrais, perda da cartilagem articular com estreitamento do espaço articular, desmineralização difusa, proliferação óssea hipertrófica e calcificação sinovial. A artropatia tende a progredir, a despeito da remoção do ferro por flebotomia. Embora a relação dessas anormalidades com o metabolismo do ferro seja desconhecida, a ocorrência de alterações semelhantes em outras formas de sobrecarga de ferro sugere que o ferro está diretamente envolvido.

O *comprometimento cardíaco* constitui a manifestação inicial em cerca de 15% dos pacientes sintomáticos. A manifestação mais comum consiste em insuficiência cardíaca congestiva, que ocorre em cerca de 10% dos adultos jovens com a doença, em especial naqueles com hemocromatose juvenil. Os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva podem surgir subitamente, com rápida evolução para a morte se não for tratada. Ocorre aumento difuso do coração, e pode-se estabelecer um diagnóstico incorreto de miocardiopatia idiopática se outras manifestações francas estiverem ausentes. As arritmias cardíacas incluem batimentos supraventriculares prematuros, taquiarritmias paroxísticas, *flutter* atrial, fibrilação atrial e graus variáveis de bloqueio atrioventricular.

O *hipogonadismo,* que é observado em ambos os sexos, pode preceder outras manifestações clínicas. As manifestações incluem perda da libido, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecomastia e pelos corporais escassos. Essas alterações resultam primariamente da produção diminuída de gonadotrofinas, devido ao comprometimento da função hipotalâmico-hipofisária pelo depósito de ferro. A insuficiência suprarrenal, o hipotireoidismo e o hipoparatireoidismo constituem manifestações raras.

DIAGNÓSTICO

A associação de (1) hepatomegalia, (2) pigmentação cutânea, (3) diabetes melito, (4) cardiopatia, (5) artrite e (6) hipogonadismo deve sugerir o diagnóstico. Entretanto, conforme assinalado anteriormente, pode haver sobrecarga significativa de ferro na ausência dessas manifestações ou com apenas algumas delas. Por conseguinte, é necessário um alto índice de suspeição para estabelecer o diagnóstico precoce. A instituição do tratamento antes da ocorrência de lesão orgânica permanente pode reverter a toxicidade do ferro e restaurar a expectativa de vida ao normal.

A anamnese deve ser particularmente detalhada quanto à ocorrência de doença em outros familiares, consumo de álcool, ingestão de ferro e uso de grandes doses de ácido ascórbico, que promovem a absorção de ferro **(Cap. 96e)**. Devem-se efetuar exames apropriados para excluir o depósito de ferro em consequência de doença hematológica. A presença de doenças hepática, pancreática, cardíaca e articular deve ser confirmada pelo exame físico, por radiografias e por provas de função desses órgãos.

O grau de aumento das reservas corporais totais de ferro pode ser avaliado por meio de (1) determinação do ferro sérico e porcentagem de saturação da transferrina (ou da capacidade de ligação do ferro não saturada), (2) determinação da concentração sérica de ferritina, (3) biópsia hepática com determinação da concentração de ferro e cálculo do índice de ferro hepático **(Quadro 428.2)** e (4) ressonância magnética (RM) do fígado. Além disso, a realização de flebotomia semanal e o cálculo da quantidade de ferro removido antes da depleção das reservas de ferro (1 mL de sangue = cerca de 0,5 mg de ferro) também proporcionam uma avaliação retrospectiva das reservas corporais de ferro.

QUADRO 428.2 **VALORES REPRESENTATIVOS DO FERRO EM INDIVÍDUOS NORMAIS, EM PACIENTES**

COM HEMOCROMATOSE E NAQUELES COM DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Determinação	Normal	Hemocromatose sintomática	Homozigotos com hemocromatose assintomática precoce	Heterozigotos	Doença hepática alcoólica
Ferro plasmático, µmol/L (µg/dL)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Geralmente elevado	Elevado ou normal	Frequentemente elevado
Capacidade total de ligação do ferro, µmol/L (µg/dL)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Elevada ou normal	45-66 (250-370)
Saturação da transferrina, %	22-45	50-100	50-100	Normal ou elevada	27-60
Ferritina sérica, µg/L		1.000-6.000	200-500	Geralmente < 500	10-500
Homens	20-250				
Mulheres	15-150				
Ferro hepático, µg/g de peso seco	300-1.400	6.000-18.000	2.000-4.000	300-3.000	300-2.000
Índice do ferro hepático	< 1,0	> 2	1,5-2	< 2	< 2

Cada um desses métodos para avaliação das reservas de ferro tem suas vantagens e limitações. O nível sérico de ferro e a porcentagem de saturação da transferrina apresentam-se elevados no início da evolução da doença, porém sua especificidade é reduzida pela taxa significativa de resultados falso-positivos e falso-negativos. Por exemplo, a concentração sérica de ferro pode encontrar-se aumentada em pacientes com hepatopatia alcoólica sem sobrecarga de ferro; todavia, nessa situação, o índice de ferro hepático não costuma estar aumentado como na hemocromatose **(Quadro 428.1)**. Em indivíduos saudáveis sob os demais aspectos, uma saturação da transferrina sérica em jejum superior a 45% é anormal e sugere homozigosidade para a hemocromatose.

Em geral, a concentração sérica de ferritina fornece um bom índice das reservas corporais de ferro, esteja ela diminuída ou aumentada. De fato, um aumento de 1 µg/L nos níveis séricos de ferritina reflete um aumento de cerca de 5 mg nas reservas corporais. Na maioria dos pacientes com hemocromatose que não recebem tratamento, o nível sérico de ferritina apresenta-se significativamente aumentado **(Fig. 428.2 e Quadro 428.1)**, e a obtenção de um nível sérico de ferritina superior a 1.000 µg/L constitui o preditor mais definitivo de expressão da doença entre indivíduos homozigotos para a mutação C282Y. Todavia, em pacientes com inflamação e necrose hepatocelular, os níveis séricos de ferritina podem estar elevados desproporcionalmente em relação às reservas corporais de ferro devido à sua liberação aumentada dos tecidos. Por conseguinte, deve-se repetir a determinação da ferritina sérica após regressão da lesão hepatocelular aguda (p. ex., na doença hepática alcoólica). Em geral, as determinações combinadas da porcentagem de saturação de transferrina e dos níveis séricos de ferritina proporcionam uma prova de triagem simples e confiável para a hemocromatose, incluindo a fase pré-cirrótica da doença. Se um desses exames estiver anormal, deve-se efetuar um teste genético para hemocromatose **(Fig. 428.3)**.

O papel da biópsia hepática no diagnóstico e no tratamento da hemocromatose foi reavaliado em decorrência da ampla disponibilidade do teste genético para a mutação C282Y. A ausência de fibrose grave pode ser prevista de modo acurado na maioria dos pacientes por meio de variáveis clínicas e bioquímicas. Por conseguinte, praticamente não existe risco de fibrose grave em um indivíduo homozigoto C282Y com (1) níveis séricos de ferritina inferiores a 1.000 μg/L, (2) valores séricos normais de alanina aminotransferase, (3) ausência de hepatomegalia e (4) ausência de consumo excessivo de álcool. Entretanto, é preciso frisar que a biópsia hepática constitui o único método confiável para estabelecer ou excluir a presença de cirrose hepática, que é um fator fundamental na determinação do prognóstico e do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A biópsia também permite uma estimativa histoquímica do ferro tecidual, bem como a determinação da concentração hepática de ferro. O aumento da densidade hepática secundária ao depósito de ferro pode ser demonstrado por tomografia computadorizada (TC) ou por RM, e, com o avanço da tecnologia, a RM tornou-se mais acurada na determinação da concentração hepática de ferro.

TRIAGEM PARA HEMOCROMATOSE

Uma vez estabelecido o diagnóstico de hemocromatose, é importante proceder ao aconselhamento e à triagem de outros membros da família **(Cap. 84)**. Os familiares assintomáticos e sintomáticos com a doença em geral apresentam aumento da saturação de transferrina e concentrações séricas elevadas de ferritina. Essas alterações ocorrem até mesmo antes do aumento acentuado nas reservas **(Fig. 428.2)**. Todos os parentes de primeiro grau dos pacientes com hemocromatose devem ser testados para as mutações C282Y e H63D e aconselhados adequadamente **(Fig. 428.3)**. Nos indivíduos acometidos, é importante confirmar ou excluir a presença de cirrose e começar o tratamento o mais cedo possível. Para os filhos de um probando identificado, o teste para o *HFE* do outro genitor é útil, visto que, se for normal, a criança é simplesmente um heterozigoto obrigatório e não corre qualquer risco. De outro modo, para fins práticos, as crianças não precisam ser avaliadas antes dos 18 anos.

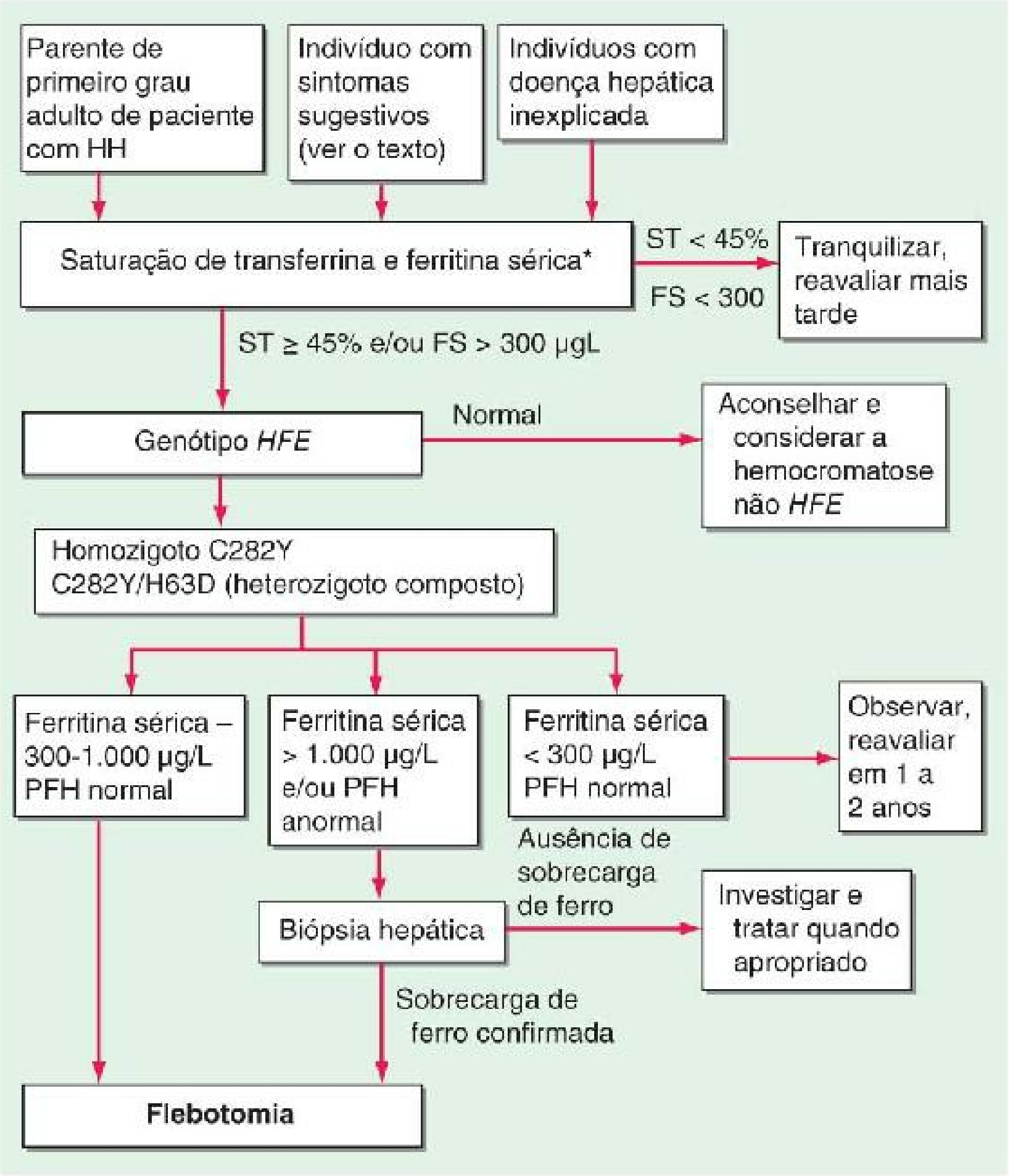
Parente de primeiro grau adulto de paciente com HH
Indivíduo com sintomas sugestivos (ver o texto)
Indivíduos com doença hepática inexplicada
Saturação de transferrina e ferritina sérica*
ST < 45%
FS < 300
Tranquilizar, reavaliar mais tarde
ST ≥ 45% e/ou FS > 300 μgL
Genótipo *HFE*
Normal
Aconselhar e considerar a hemocromatose não *HFE*
Homozigoto C282Y
C282Y/H63D (heterozigoto composto)
Ferritina sérica – 300-1.000 μg/L PFH normal
Ferritina sérica > 1.000 μg/L e/ou PFH anormal
Ferritina sérica < 300 μg/L PFH normal
Observar, reavaliar em 1 a 2 anos
Ausência de sobrecarga de ferro
Biópsia hepática
Investigar e tratar quando apropriado
Sobrecarga de ferro confirmada
Flebotomia

*Por conveniência, ambos genótipo e fenótipo (exames de ferro) podem ser executados juntos, em consulta única, em parentes de primeiro grau.

FIGURA 428.3 **Algoritmo para triagem da hemocromatose associada ao gene *HFE*.** HH, hemocromatose hereditária, indivíduo homozigoto (C282Y +/+); PFH, prova de função hepática; FS, concentração de ferritina sérica; ST, saturação da transferrina.

O papel da triagem de população para a hemocromatose é controverso. Estudos recentes indicam que, para os médicos, é altamente efetivo proceder a uma triagem dos indivíduos utilizando a saturação de transferrina e os níveis séricos de ferritina. Essa triagem também detecta a presença de deficiência de ferro. A triagem genética da população normal é possível, porém provavelmente não é custo-efetiva.

TRATAMENTO HEMOCROMATOSE

O tratamento da hemocromatose envolve a remoção do excesso de ferro corporal e o tratamento de suporte dos órgãos lesados. A remoção do ferro é efetuada, de preferência, por flebotomia de 500 mL, uma ou duas vezes por semana. Embora ocorra um declínio inicial moderado do hematócrito para cerca de 35 mL/dL, o nível estabiliza-se depois de várias semanas. A saturação da transferrina plasmática permanece aumentada até que ocorra depleção das reservas de ferro disponíveis. Em contrapartida, a concentração plasmática de ferritina cai progressivamente, refletindo a diminuição gradual das reservas corporais de ferro. Uma unidade de 500 mL de sangue contém 200 a 250 mg de ferro, e pode ser necessário remover até 25 g de ferro ou mais. Por conseguinte, em pacientes com doença avançada, a flebotomia semanal pode ser necessária durante 1 a 2 anos e deve ser mantida até que o nível sérico de ferritina seja inferior a 50 μg/L. Depois disso, são efetuadas flebotomias a intervalos apropriados para manter os níveis de ferritina entre 50 e 100 μg/L. Em geral, é suficiente uma flebotomia a cada três meses.

Os agentes quelantes, como a desferroxamina, quando administrados por via parenteral, removem de 10 a 20 mg de ferro por dia, ou seja, uma quantidade muito menor do que a mobilizada por uma flebotomia semanal. A flebotomia também é menos dispendiosa, mais conveniente e mais segura para a maioria dos pacientes. Entretanto, os agentes quelantes estão indicados quando a anemia ou a hipoproteinemia são graves o suficiente para impedir a realização de flebotomia. A infusão subcutânea de desferroxamina utilizando uma bomba portátil constitui a maneira mais efetiva de administrar o fármaco.

Recentemente, um agente quelante de ferro oral efetivo, o deferasirox (Exjade), tornou-se disponível, porém ainda está em ensaios clínicos. Esse agente mostra-se efetivo na talassemia e na sobrecarga de ferro secundária, porém seu papel na sobrecarga de ferro primária ainda não foi estabelecido.

O consumo de álcool deve ser fortemente reduzido ou eliminado, visto que aumenta quase 10 vezes o risco de cirrose na hemocromatose hereditária. Não há necessidade de ajustes dietéticos, embora se deva evitar o uso de vitamina C e suplementos de ferro. O tratamento das insuficiências hepática e cardíaca, bem como do diabetes melito, assemelha-se ao tratamento convencional dessas afecções. A perda da libido e as alterações nas características sexuais secundárias são tratadas com reposição de testosterona e tratamento com gonadotrofinas **(Cap. 411)**.

A doença hepática terminal pode constituir uma indicação para transplante de fígado, embora os resultados sejam melhores quando se pode remover previamente o excesso de ferro. As evidências disponíveis indicam que a anormalidade metabólica fundamental da hemocromatose é revertida pelo transplante de fígado bem-sucedido.

PROGNÓSTICO

As principais causas de morte consistem em insuficiência cardíaca, insuficiência hepatocelular ou hipertensão portal e carcinoma hepatocelular.

Obtém-se melhora da expectativa de vida com a remoção das reservas excessivas de ferro e a manutenção dessas reservas em níveis quase normais. A taxa de sobrevida de cinco anos com o tratamento aumenta de 33 para 89%. Com flebotomias repetidas, o fígado diminui de tamanho, a função hepática melhora, a pigmentação da pele diminui e a insuficiência cardíaca pode ser revertida. Observa-se melhora do diabetes em cerca de 40% dos pacientes, porém a remoção do excesso de ferro tem pouco efeito sobre o hipogonadismo ou a artropatia. A fibrose hepática pode diminuir, porém a cirrose estabelecida é irreversível. Ocorre carcinoma hepatocelular como sequela tardia em pacientes que apresentam cirrose no início da doença. O aumento aparente de sua incidência em pacientes tratados provavelmente está relacionado com o aumento do tempo de sobrevida. O carcinoma hepatocelular raramente se desenvolve se a doença for tratada no estágio pré-cirrótico. Com efeito, a expectativa de vida dos homozigotos tratados antes do desenvolvimento de cirrose é normal.

Não é demais ressaltar a importância da triagem familiar e do diagnóstico e do tratamento precoces. Os indivíduos assintomáticos detectados por meio de estudos familiares devem ser submetidos ao tratamento com flebotomia se houver aumento moderado ou intenso das reservas de ferro. A avaliação das reservas de ferro a intervalos apropriados também é importante. Com essa abordagem de tratamento, é possível evitar a maioria das manifestações da doença.

PAPEL DAS MUTAÇÕES DO *HFE* EM OUTRAS DOENÇAS HEPÁTICAS

Existe um considerável interesse no papel das mutações do *HFE* e do ferro hepático em várias outras doenças hepáticas. Diversos estudos mostraram uma prevalência aumentada de mutações do *HFE* em pacientes que apresentam PCT. O ferro acentua a deficiência enzimática hereditária na PCT e suas manifestações clínicas. A situação na esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) não está tão bem definida, porém alguns estudos demonstraram uma prevalência aumentada de mutações do *HFE* em pacientes com EHNA. Entretanto, o papel do tratamento com flebotomia não está comprovado. Na infecção crônica pelo HCV, as mutações do *HFE* não são mais comuns, porém alguns indivíduos apresentam aumento do ferro hepático. Antes de iniciar o tratamento antiviral nesses pacientes, é razoável efetuar uma flebotomia para remover as reservas excessivas de ferro, visto que esse procedimento reduz os níveis das enzimas hepáticas.

Não há aumento na frequência de mutações do *HFE* na doença hepática alcoólica. A hemocromatose no indivíduo com consumo maciço de álcool pode ser diferenciada da doença hepática alcoólica pela presença da mutação C282Y.

A doença hepática terminal também pode estar associada a um grau de sobrecarga de ferro observado na hemocromatose. O mecanismo é incerto, embora os estudos conduzidos tenham demonstrado que o álcool suprime a secreção hepática de hepcidina. A hemólise também desempenha um papel. As mutações do *HFE* não são comuns.

Um grande estudo populacional recente mostrou que os indivíduos homozigotos para C282Y correm risco aumentado de câncer de mama e câncer colorretal.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A mutação do *HFE* tem sua origem na Europa setentrional (Céltica ou Nórdica), com uma taxa de portador heterozigoto de cerca de 1 em 10 (1 em 8 na Irlanda). Por conseguinte, a hemocromatose associada ao *HFE* é muito rara em populações não europeias, por exemplo, na Ásia. Entretanto, a hemocromatose não associada ao *HFE*, em consequência de mutações em outros genes envolvidos no metabolismo de ferro **(Fig. 428.1)**, é ubíqua e deve ser considerada quando for constatada a presença de sobrecarga de ferro.

429

Doença de Wilson

George J. Brewer

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *ATP7B*, que codifica uma adenosina trifosfatase (ATPase) transportadora de cobre ligada à membrana. As manifestações clínicas resultam dos efeitos tóxicos do cobre e afetam basicamente o fígado e o cérebro. Devido à disponibilidade de tratamento eficiente, é importante estabelecer esse diagnóstico precocemente.

A frequência da doença de Wilson, na maioria das populações, é de cerca de 1 em 30.000 a 40.000, e a dos portadores de mutações do *ATP7B,* de cerca de 1%. Os irmãos de pacientes diagnosticados apresentam um risco de doença de Wilson de 1 em 4, enquanto as crianças cujo um dos pais é acometido apresentam um risco de 1 em 200. Como foram relatadas inúmeras mutações inativadoras do gene *ATP7B*, a triagem das mutações para diagnóstico não constitui uma rotina, embora futuramente possa ser prática. A análise do haplótipo do DNA pode ser utilizada para estabelecer o genótipo dos irmãos de paciente acometido. Foi relatado um distúrbio multissistêmico raro do metabolismo do cobre, com características das doenças de Menkes e de Wilson. Foi denominado síndrome de MEDNIK (deficiência intelectual, enteropatia, surdez, neuropatia, ictiose, ceratodermia, de *mental retardation, enteropathy, deafness, neuropathy, ichthyosis, keratodermia*). Essa síndrome é causada por mutações no gene *AP1S1*, que codifica uma proteína adaptadora necessária para o tráfego intracelular das proteínas da bomba de cobre ATP7A (doença de Menkes) e ATP7B (doença de Wilson).

PATOGÊNESE

A deficiência da proteína ATP7B compromete a excreção biliar de cobre, resultando em balanço positivo e acúmulo hepático de cobre, bem como em efeitos tóxicos desse metal por lesão oxidante. O excesso de cobre hepático liga-se inicialmente à metalotioneína; a lesão hepática começa quando essa capacidade de armazenamento é ultrapassada, algumas vezes aos 3 anos de idade. A incorporação deficiente do cobre na apoceruloplasmina leva a um excesso de catabolismo e baixos níveis sanguíneos de ceruloplasmina. Em geral, os níveis séricos de cobre são inferiores à faixa normal, devido aos baixos níveis sanguíneos de ceruloplasmina, que normalmente se liga a > 90% do cobre sérico. Com a evolução da doença, os níveis séricos de cobre não ligado à ceruloplasmina (cobre “livre”) aumentam, resultando em acúmulo de cobre em outras partes do corpo (p. ex., no cérebro, com consequente doença neurológica e psiquiátrica).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Manifestações hepáticas A doença de Wilson pode apresentar-se como hepatite, cirrose ou descompensação hepática. Em geral, os pacientes são acometidos na metade ou no final da adolescência nos países ocidentais, embora a idade de apresentação seja muito ampla, estendendo-se até a quinta década de vida. Pode ocorrer um episódio de hepatite – com elevação dos níveis séricos de aminotransferase, com ou sem icterícia –, seguido de regressão espontânea. Com frequência, a hepatite sofre recidiva, e a maioria desses pacientes acaba desenvolvendo cirrose. A descompensação hepática está associada a níveis séricos elevados de bilirrubina, redução da albumina sérica e dos fatores da coagulação, ascite, edema periférico e encefalopatia hepática. Na insuficiência hepática grave, pode ocorrer anemia hemolítica em razão da liberação, na corrente sanguínea, de grandes quantidades de cobre derivado da necrose hepatocelular. A associação de hemólise e hepatopatia torna provável o diagnóstico de doença de Wilson.

Manifestações neurológicas As manifestações neurológicas da doença de Wilson aparecem em pacientes no início da segunda década de vida, embora a idade de início se estenda até a sexta década de vida. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) revelam lesão dos núcleos da base e, às vezes, da ponte, do bulbo, do tálamo, do cerebelo e das áreas subcorticais. Os três principais distúrbios do movimento incluem distonia, incoordenação e tremor. A disartria e a disfagia são comuns. Em alguns pacientes, o quadro clínico assemelha-se muito ao da doença de Parkinson. A distonia pode afetar qualquer parte do corpo e pode levar a posições grotescas dos membros, do pescoço e do tronco. Os distúrbios autonômicos podem incluir hipotensão ortostática e anormalidades da sudorese, bem como disfunções intestinal, vesical e sexual. Podem ocorrer perda da memória, cefaleia do tipo enxaqueca e convulsões. Os pacientes têm dificuldade em se concentrar nas tarefas, porém a cognição em geral não está muito prejudicada. As anormalidades sensoriais e a fraqueza muscular não são manifestações da doença.

Manifestações psiquiátricas Metade dos pacientes com doença neurológica apresenta uma história de transtornos do comportamento, com início cinco anos antes do diagnóstico. As manifestações são diversas, podendo incluir perda do controle emocional (ataques de cólera, crises de choro), depressão, hiperatividade ou perda da inibição sexual.

Outras manifestações Algumas mulheres sofrem repetidos abortos espontâneos, e a maioria apresenta amenorreia antes do diagnóstico. A colelitíase e a nefrolitíase ocorrem com frequência aumentada. Alguns pacientes apresentam osteoartrite, em particular do joelho. A hematúria microscópica é comum, e pode ocorrer aumento dos níveis de excreção urinária de fosfatos, aminoácidos, glicose ou uratos; entretanto, é raro haver desenvolvimento completo da síndrome de Fanconi. Podem-se observar catarata em girassol e anéis de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre na borda externa da córnea). Relataram-se anormalidades eletrocardiográficas, bem como outras anormalidades cardíacas, embora sua ocorrência seja incomum.

DIAGNÓSTICO

Os testes diagnósticos para doença de Wilson estão relacionados no **Quadro 429.1**. Os níveis séricos de ceruloplasmina não devem ser utilizados para o estabelecimento do diagnóstico definitivo, visto que se mostram normais em até 10% dos pacientes afetados e se apresentam reduzidos em 20% dos portadores. Os anéis de Kayser-Fleischer **(Fig. 429.1)** só podem ser diagnosticados definitivamente por um oftalmologista, utilizando uma lâmpada de fenda. São encontrados em mais de 99% dos pacientes com as formas neurológica/psiquiátrica da doença, sendo descritos muito raramente na ausência de doença de Wilson. Os anéis de Kayser-Fleischer são observados em apenas cerca de 30 a 50% dos pacientes diagnosticados no estágio hepático ou pré-sintomático; por conseguinte, sua ausência não descarta a possibilidade do diagnóstico.

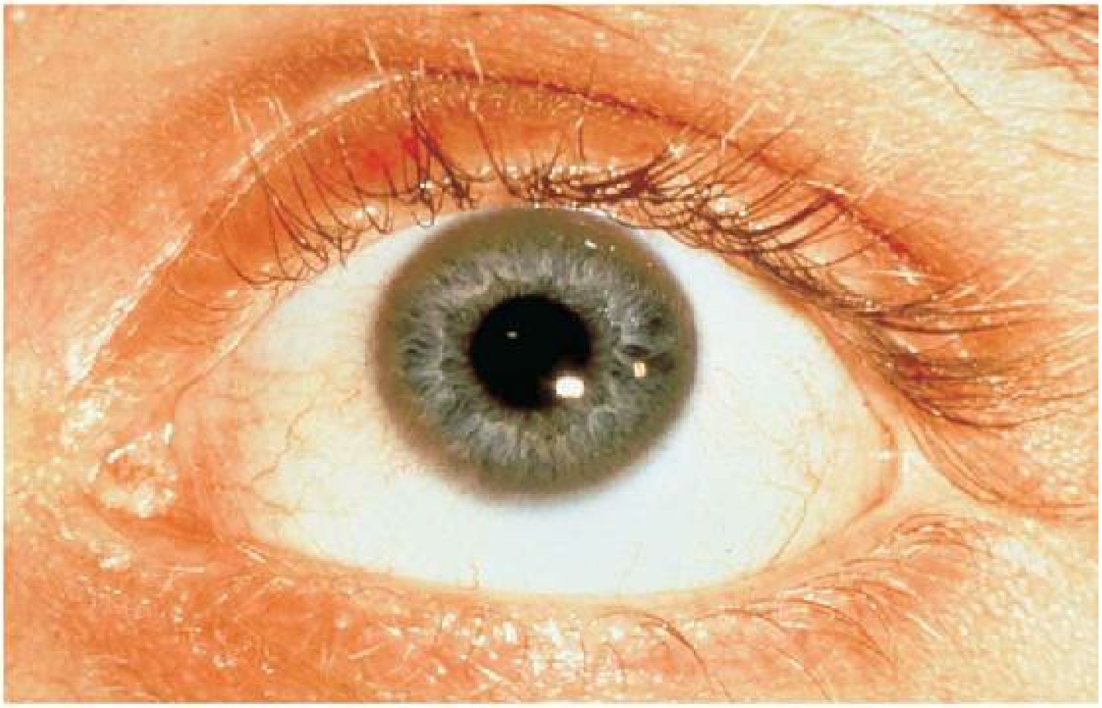

FIGURA 429.1 Anel de Kayser-Fleischer. Embora, neste caso, o anel acastanhado

que circunda a córnea seja claramente visível à vista desarmada, a confirmação em geral é feita por exame com lâmpada de fenda.

QUADRO 429.1 **TESTES ÚTEIS PARA A DOENÇA DE WILSON**

Teste	Utilidade[a]	Valor normal	Portadores heterozigotos	Doença de Wilson
Ceruloplasmina sérica	+	180-350 mg/L (18-35 mg/dL)	Baixa em 20%	Baixa em 90%
Anéis de Kayser-Fleischer	++	Ausentes	Ausentes	Presentes em > 99% na presença de sintomas neurológicos ou psiquiátricos Presentes em 30-50% na apresentação hepática e no estágio pré-sintomático
Cobre na urina (24 h)	+++	0,3-0,8 µmol (20-50 µg)	Normal a 1,3 µmol (80 µg)	> 1,6 µmol (> 100 µg) em pacientes sintomáticos; 0,9 a > 1,6 µmol (60 a > 100 µg) em pacientes pré-sintomáticos
Cobre hepático	++++	0,3-0,8 µmol/g (20-50 µg/g de tecido)	Normal a 2,0 µmol (125 µg)	> 3,1 µmol (> 200 µg) (a hepatopatia obstrutiva pode produzir resultados falso-positivos)
Análise do haplótipo	++++ (apenas irmãos)	0 tipado	1 tipado	2 tipados

[a] Faixa de utilidade: + (ligeiramente útil) a ++++ (muito útil).

A determinação do cobre urinário constitui um importante instrumento diagnóstico, porém a urina precisa ser coletada com cuidado para evitar a contaminação. Os pacientes sintomáticos sempre apresentam níveis urinários de cobre > 1,6 µmol (> 100 µg) por 24 horas. Os heterozigotos exibem valores < 1,3 µmol (< 80 µg) por 24 horas. Cerca de 50% dos pacientes pré-sintomáticos que serão acometidos apresentam valores elevados diagnósticos do cobre urinário, enquanto os outros 50% têm níveis dentro de uma faixa intermediária de 0,9 a 1,6 µmol (60-100 µg) por 24 horas. Como os heterozigotos podem apresentar valores de até 1,3 µmol (80 µg) por 24 horas, os pacientes cujos níveis estão nessa faixa podem necessitar de biópsia hepática para o diagnóstico definitivo.

O “padrão-ouro” para o diagnóstico continua sendo a biópsia hepática com ensaio quantitativo do cobre. Os pacientes afetados apresentam valores > 3,1 µmol/g (> 200 µg/g do peso seco do fígado). As colorações para o cobre não são confiáveis. Podem-se obter resultados falso-positivos na presença de hepatopatia obstrutiva de longa duração, que pode elevar os níveis hepáticos e urinários de cobre e que raramente provoca anéis de Kayser-Fleischer.

TRATAMENTO DOENÇA DE WILSON

Os tratamentos recomendados para a remoção do cobre estão listados no **Quadro**

429.2. A penicilamina antigamente era o principal tratamento, mas hoje só desempenha um pequeno papel em virtude de seus efeitos tóxicos e por frequentemente agravar a doença neurológica presente quando utilizada como terapia inicial. Se for administrada, a penicilamina deve ser sempre acompanhada de piridoxina (25 mg/dia). A trientina é um agente quelante menos tóxico que está suplantando a penicilamina quando há indicação de agente quelante.

Para os pacientes com hepatite ou cirrose, porém sem evidência de descompensação hepática ou sintomas neurológicos/psiquiátricos, o zinco é a terapia de escolha, embora alguns recomendem a terapia com trientina. O zinco possui eficácia comprovada na doença de Wilson e é essencialmente atóxico. Produz um balanço de cobre negativo ao bloquear sua absorção intestinal e induz a síntese hepática de metalotioneína, sequestrando, assim, o cobre tóxico adicional. Todos os pacientes pré-sintomáticos devem ser tratados profilaticamente, visto que a penetrância da doença se aproxima de 100%.

A primeira etapa na avaliação dos pacientes que apresentam descompensação hepática consiste em estabelecer a gravidade da doença, que pode ser estimada com o índice prognóstico de Nazer **(Quadro 429.3)**. Os pacientes com pontuações inferiores a 7 em geral podem ser tratados com terapia clínica. Nos pacientes com pontuações > 9, deve-se considerar imediatamente um transplante de fígado. Para pacientes com pontuações entre 7 e 9, é necessária uma avaliação clínica para decidir a recomendação entre transplante ou tratamento clínico. Uma combinação de trientina e zinco tem sido utilizada para tratar os pacientes com pontuação de Nazer de até 9, mas eles devem ser observados cuidadosamente à procura de sinais de deterioração hepática, que exige transplante.

QUADRO 429.2 **FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA REMOÇÃO DO COBRE NA DOENÇA DE WILSON**

Estado da doença	Primeira escolha	Segunda escolha
Hepática inicial		
Hepatite ou cirrose sem descompensação	Zinco[a]	Trientina
Descompensação hepática		
Leve	Trientina[b] e zinco	Penicilamina[b] e zinco
Moderada	Trientina e zinco	Transplante hepático
Grave	Transplante hepático	Trientina e zinco
Neurológica/psiquiátrica inicial	Tetratiomolibdato[c] e zinco	Zinco
Manutenção	Zinco	Trientina
Pré-sintomática	Zinco	Trientina
Pediátrica	Zinco	Trientina
Mulheres grávidas	Zinco	Trientina

[a] O acetato de zinco é fornecido na forma de Galzin, fabricado por Gate Pharmaceutical. A dose recomendada para adultos para todas as indicações

anteriores é de 50 mg de zinco elementar, três vezes ao dia, sendo cada dose separada por um intervalo de pelo menos 1 hora do consumo de alimentos e bebidas, exceto água, bem como das doses de trientina ou de penicilamina. [b]A trientina é fornecida como Syprine, e a penicilamina, como Cuprimine, ambas fabricadas pela Merck. A dose recomendada para adultos para ambos os fármacos é de 500 mg, duas vezes ao dia, sendo cada dose administrada pelo menos meia hora antes ou 2 horas depois das refeições, com intervalo de pelo menos 1 hora em relação à administração de zinco. [c]O tetratiomolibdato está sendo estudado em ensaios clínicos.

QUADRO 429.3 **ÍNDICE PROGNÓSTICO DE NAZER**

		Escore (pontuação)				
Medida laboratorial	**Valor normal**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Bilirrubina sérica[a]	0.2-1.2 mg/dL	< 5,8	5,8-8,8	8,8-11,7	11,7-17,5	> 17,5
Aspartato aminotransferase sérica	10-35 UI/L	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
Prolongamento do tempo de protrombina (s)	—	< 4	4-8	9-12	13-20	> 20

[a]Na presença de hemólise, a bilirrubina sérica não pode ser utilizada como medida da função hepática até o desaparecimento da hemólise.
Fonte: Modificado de H Nazer et al.: Gut 27:1377, 1986; com autorização de BMJ Publishing Group.

Para o tratamento clínico inicial dos pacientes com descompensação hepática, o esquema recomendado consiste em um agente quelante (de preferência trientina) mais zinco **(Quadro 429.2)**. Todavia, o zinco não deve ser ingerido simultaneamente com a trientina, visto que irá se ligar ao zinco, formando complexos terapeuticamente ineficazes. A administração dos dois fármacos deve ser separada por um intervalo de pelo menos 1 hora.

Para a terapia inicial dos distúrbios neurológicos, o tetratiomolibdato está surgindo como fármaco de escolha em virtude do rápido controle do cobre livre, da preservação da função neurológica e da baixa toxicidade. A penicilamina e a trientina devem ser evitadas, visto que ambas estão associadas a um elevado risco de agravamento do distúrbio neurológico. Até que o tetratiomolibdato se torne comercialmente disponível, recomenda-se a terapia com zinco. Apesar de sua ação relativamente lenta, o zinco em si não exacerba as anormalidades neurológicas. Embora o transplante hepático possa aliviar os sintomas neurológicos, ele só exerce esse efeito por meio da remoção do cobre, que pode ser efetuada com mais segurança e menor custo com agentes que removem o cobre. As pacientes grávidas devem ser tratadas com zinco ou trientina durante toda a gravidez, porém sem controle estrito do cobre, visto que a deficiência de cobre pode ser teratogênica.

A terapia de remoção do cobre deve ser permanente. Com o tratamento, a função hepática costuma ser recuperada depois de cerca de um ano, embora geralmente haja lesão hepática residual. Os sintomas neurológicos e psiquiátricos costumam melhorar depois de 6 a 24 meses de tratamento.

MONITORAÇÃO DA TERAPIA DE REMOÇÃO DO COBRE

Quando a trientina ou a penicilamina são usadas pela primeira vez, é necessário monitorar a toxicidade farmacológica, em particular mielossupressão e proteinúria.

Devem-se efetuar hemogramas completos, perfis de bioquímica convencionais e exame de urina a intervalos semanais, durante um mês; em seguida, a intervalos de duas semanas, durante duas ou três meses; em seguida, a intervalos mensais, durante três ou quatro meses, e, por fim, a intervalos de 4 a 6 meses.

Os efeitos da trientina e da penicilamina na remoção do cobre podem ser monitorados pelo acompanhamento dos níveis séricos de cobre “livre” de 24 horas. É mais difícil interpretar as alterações do cobre urinário, visto que sua excreção reflete o efeito do fármaco, bem como a carga corporal de cobre. O cobre livre sérico é calculado subtraindo o cobre da ceruloplasmina do cobre sérico total. Cada 10 mg/L (1 mg/dL) de ceruloplasmina contribuem com 0,5 µmol/L (3 µg/dL) de cobre sérico. O valor normal do cobre livre no soro é de 1,6 a 2,4 µmol/L (10-15 µg/dL); com frequência, o nível alcança 7,9 µmol/L (50 µg/dL) na doença de Wilson não tratada. Com o tratamento, o nível sérico de cobre livre deve ser < 3,9 µmol/L (< 25 µg/dL).

O tratamento com zinco não exige monitoração do sangue ou da urina quanto à toxicidade. O único efeito colateral significativo consiste em queimação gástrica ou náusea em cerca de 10% dos pacientes, em geral com a primeira dose administrada pela manhã. Esse efeito pode ser atenuado se a primeira dose for tomada 1 hora antes de desjejum, ou se o zinco for tomado com uma pequena quantidade de proteína. Como o zinco afeta principalmente o cobre fecal, pode-se utilizar o cobre urinário de 24 horas para refletir a carga corporal. O valor típico nos pacientes sintomáticos não tratados é > 3,1 µmol (> 200 µg) por 24 horas. Esse nível deve diminuir, durante os primeiros 1 a 2 anos de terapia, para < 2,0 µmol (< 125 µg) durante 24 horas. Raramente, alcança-se um valor normal (0,3-0,8 µmol [20-50 µg]) durante a primeira década de tratamento, e sua observação pode levar à suspeita de tratamento excessivo (deficiência de cobre), cujo primeiro sinal é a anemia e/ou leucopenia.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

A idade de início da doença clínica pode ser consideravelmente mais jovem na Índia e no Extremo Oriente; nessas regiões, o início com frequência é observado em crianças de apenas 5 ou 6 anos. A incidência da doença pode aumentar em certas populações, em consequência do efeito fundador. Por exemplo, na Sardenha a incidência pode atingir 1 em 3.000. Nos países onde a penicilamina, a trientina e o acetato de zinco (Galzin) não estão disponíveis ou não podem ser adquiridos, os sais de zinco, como gliconato ou sulfato, oferecem uma opção alternativa de tratamento.

430

Porfirias

Robert J. Desnick, Manisha Balwani

As porfirias são distúrbios metabólicos, sendo resultantes, cada uma delas, da deficiência de uma enzima específica na via de biossíntese do heme **(Fig. 430.1 e Quadro 430.1)**. Essas deficiências enzimáticas são herdadas como traços autossômicos dominantes, autossômicos recessivos ou ligados ao X, com exceção da porfiria cutânea tardia (PCT), que em geral é esporádica **(Quadro 430.1)**. As porfirias são classificadas em *hepáticas* ou *eritropoiéticas*, dependendo do local primário de produção excessiva e de acúmulo das porfirinas ou de seus respectivos precursores **(Quadros 430.1 e 430.2)**, embora algumas exibam características que se superpõem. Por exemplo, a PCT, a porfiria mais comum, é hepática e manifesta-se na forma de fotossensibilidade cutânea com formação de vesículas, que em geral caracteriza as porfirias eritropoiéticas. As principais manifestações das porfirias hepáticas agudas são neurológicas, incluindo dor abdominal neuropática, neuropatia motora periférica e transtornos mentais, sendo as crises com frequência desencadeadas por dieta, determinados fármacos e alterações hormonais. Enquanto as porfirias hepáticas mostram-se sintomáticas principalmente em adultos, as variantes homozigóticas raras das porfirias hepáticas autossômicas dominantes em geral manifestam-se clinicamente antes da puberdade.

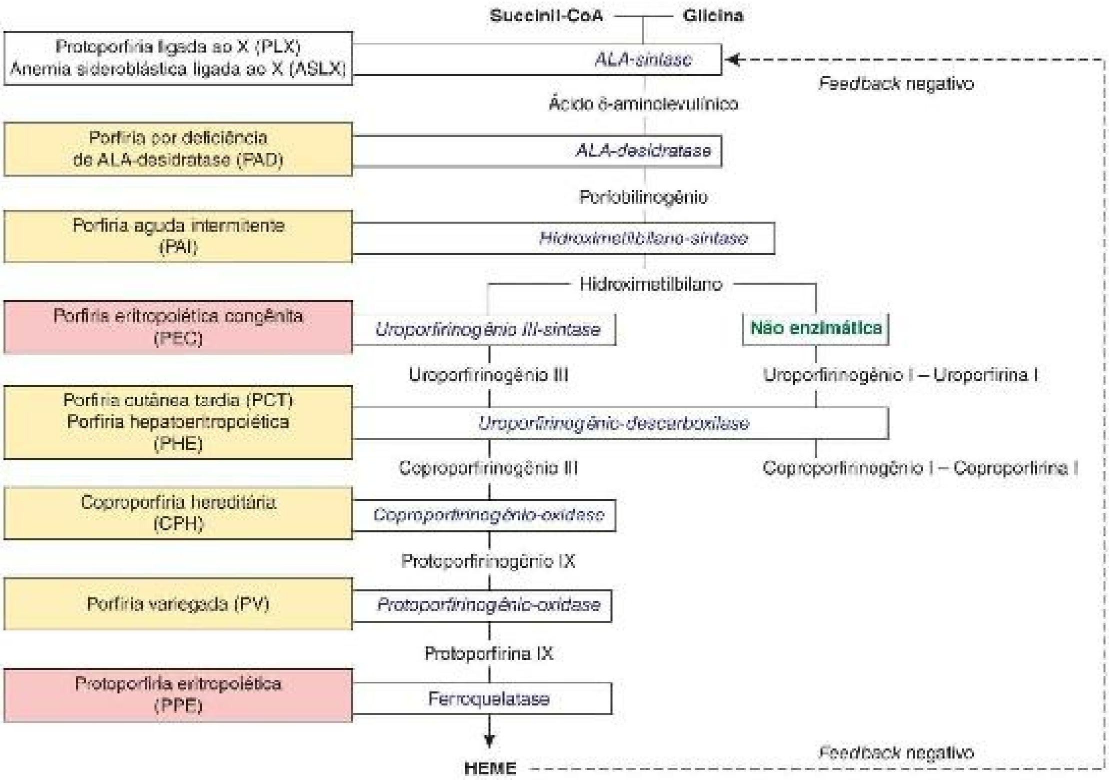
Succinil-CoA
Glicina
Protoporfiria ligada ao X (PLX)
Anemia sideroblástica ligada ao X (ASLX)
ALA-sintase
Feedback negativo
Ácido δ-aminolevulínico
Porfiria por deficiência de ALA-desidratase (PAD)
ALA-desidratase
Porfobilinogênio
Porfiria aguda intermitente (PAI)
Hidroximetilbilano-sintase
Hidroximetilbilano
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)
Uroporfirinogênio III-sintase
Não enzimática
Uroporfirinogênio III
Uroporfirinogênio I – Uroporfirina I
Porfiria cutânea tardia (PCT)
Porfiria hepatoeritropoiética (PHE)
Uroporfirinogênio-descarboxilase
Coproporfirinogênio III
Coproporfirinogênio I – Coproporfirina I
Coproporfiria hereditária (CPH)
Coproporfirinogênio-oxidase
Protoporfirinogênio IX
Porfiria variegada (PV)
Protoporfirinogênio-oxidase
Protoporfirina IX
Protoporfiria eritropoiética (PPE)
Ferroquelatase
HEME
Feedback negativo

FIGURA 430.1 A via de biossíntese do heme nos seres humanos, indicando, *em quadros ligados*, a enzima que, quando deficiente, provoca a respectiva porfiria. As porfirias hepáticas são mostradas nos *quadros amarelos*, e as porfirias eritropoiéticas, nos *quadros rosas*; ALA, ácido 5-aminolevulínico.

Por outro lado, as porfirias eritropoiéticas em geral manifestam-se no nascimento ou no início da infância na forma de fotossensibilidade cutânea ou, no caso da porfirina eritropoética congênita (PEC), até mesmo *in utero,* como hidropsia fetal não imune. A sensibilidade cutânea à luz solar deve-se à excitação das porfirinas em excesso na pele pela luz ultravioleta de ondas longas, resultando em lesão celular, fibrose e desfiguramento. Por conseguinte, as porfirias são distúrbios metabólicos em que fatores ambientais, fisiológicos e genéticos interagem para causar a doença.

Como muitos sintomas das porfirias são inespecíficos, o estabelecimento do diagnóstico com frequência é tardio. Faz-se necessária a determinação laboratorial dos precursores das porfirinas (ácido 5′-aminolevulínico [ALA] e porfobilinogênio [PBG]) ou das porfirinas na urina, no plasma, nos eritrócitos ou nas fezes, para confirmar ou excluir os vários tipos de porfiria (ver adiante). Todavia, o diagnóstico definitivo exige a demonstração do defeito gênico específico **(Quadro 430.3)**. Os genes que codificam todas as enzimas de biossíntese do heme foram caracterizados, possibilitando a identificação das mutações que causam cada porfiria **(Quadro 430.2)**. Hoje, as análises de genética molecular tornaram possível a identificação precisa dos heterozigotos ou homozigotos e o estabelecimento do diagnóstico pré-natal em famílias com mutações conhecidas.

QUADRO 430.1 **PORFIRIAS HUMANAS: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS**

Porfirias	Enzima deficiente	Herança	Principais sintomas NV ou FC+	Atividade enzimática, % do normal	Aumento dos precursores das porfirinas porfirinas		
					Eritrócitos	Urina	Fezes
Porfirias hepáticas							
Porfiria por deficiência de 5-ALA (PAD)	ALA-desidratase	AR	NV	~5	Zn-protoporfirina	ALA, coproporfirina III	—
Porfiria aguda intermitente (PAI)	HMB-sintase	AD	NV	~50	—	ALA[a], PBG, uroporfirina	—
Porfiria cutânea tardia (PCT)	URO-descarboxilase	AD	FC	~20	—	Uroporfirina, 7-carboxilato porfirina	Isocopr
Coproporfiria hereditária (CPH)	COPRO-oxidase	AD	NV e FC	~50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coprop III
Porfiria variegada (PV)	PROTO-oxidase	AD	NV e FC	~50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coprop III, protopo
Porfirias eritropoiéticas							
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	URO-sintase	AR	FC	1-5	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I[b] Coproporfirina I[b]	Coprop
Protoporfiria eritropoiética (PPE)	Ferroquelatase	AR[a]	FC	~20-30	Protoporfirina	—	Protopo
Protoporfiria ligada ao X (PLX)	ALA-sintase 2	LX	FC	> 100[c]	Protoporfirina	—	Protopo

[a] O polimorfismo no íntron 3 do alelo de tipo selvagem afeta o nível de atividade enzimática e a expressão clínica. [b] Isômeros tipo I. [c] Atividade aumer a mutações com "ganho de função" no éxon 11 de *ALAS2*.

Abreviações: AD, autossômica dominante; ALA, ácido 5-aminolevulínico; AR, autossômica recessiva; COPRO, coproporfirina; FC, fotossensibilidade NV, neurovisceral; PBG, porfobilinogênio; PROTO, protoporfirina IX; URO, uroporfirina; LX, ligada ao X.

Além de revisões recentes das porfirias, *websites* informativos e atualizados são patrocinados pela American Porphyria Foundation (*www.porphyriafoundation.com*) e pela European Porphyria Initiative (*www.porphyria-europe.org*). Uma extensa lista de fármacos seguros e não seguros para os indivíduos com porfirias agudas é fornecida na Drug Database for Acute Porphyrias (*http://www.drugs-porphyria.com*).

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As porfirias são doenças metabólicas pan-étnicas que afetam indivíduos no mundo inteiro. As porfirias hepáticas agudas – a porfiria aguda intermitente (PAI), a coproporfiria hereditária (CPH) e a porfiria variegada (PV) – são distúrbios autossômicos dominantes. A frequência da PAI, a porfiria hepática mais comum, é de cerca de 1 em 20.000 indivíduos brancos de ancestralidade da Europa Ocidental; a doença é particularmente frequente nos escandinavos, com uma frequência de cerca de 1 em 10.000 na Suécia. A PV é particularmente frequente na África do Sul, onde sua alta prevalência (> 10.000 pacientes afetados) resulta, em parte, de um "efeito fundador" genético. A porfiria hepática aguda autossômica recessiva, a porfiria por deficiência de ALA-desidratase (PAD), é muito rara, e menos de 20 pacientes foram identificados no mundo inteiro.

As protoporfirias eritropoiéticas – a PEC, a protoporfiria eritropoiética (PPE) e a protoporfiria ligada ao X (PLX) – também são pan-étnicas. A PPE é a porfiria mais comum em crianças, enquanto a PEC é muito rara, com cerca de 200 casos relatados no mundo inteiro. A frequência da PPE varia globalmente, visto que a maioria dos pacientes apresenta a mutação de *FECH* de baixa expressão comum, cuja frequência varia em diferentes populações. Ocorre raramente em africanos, é encontrada em cerca de 10% dos indivíduos brancos e é frequente (cerca de 30%) nos japoneses.

As porfirias autossômicas recessivas – PAD, PEC, PPE e porfiria hepatoeritropoiética (PHE) – são mais frequentes em regiões com altas taxas de casamentos consanguíneos. A PCT, que em geral é esporádica, ocorre com mais frequência em países onde seus fatores de risco predisponentes, como hepatite C e HIV, são mais prevalentes.

BIOSSÍNTESE DO HEME

A biossíntese do heme envolve oito etapas enzimáticas na conversão da glicina e da succinil-CoA em heme **(Fig. 430.2 e Quadro 430.2)**. Essas oito enzimas são codificadas por nove genes, visto que a primeira enzima da via, a 5´-aminolevulinato-sintase (ALA-sintase), possui dois genes que codificam isoenzimas específicas de expressão ubíqua (*ALAS1*) e específica das células eritróides (*ALAS2*). A primeira e as últimas três enzimas da via estão localizadas nas mitocôndrias, enquanto as outras quatro localizam-se no citoplasma. O heme é necessário para uma variedade de hemoproteínas, como a hemoglobina, a mioglobina, os citocromos da cadeira respiratória e as enzimas do citocromo P450 (CYP). A síntese da hemoglobina nas células precursoras eritroides responde por cerca de 85% da síntese diária do heme nos seres humanos. Os hepatócitos são responsáveis pela maior parte da síntese restante, principalmente para a síntese de CYP, que são particularmente abundantes no retículo endoplasmático do fígado e cuja renovação é mais rápida que a de muitas outras hemoproteínas, como os citocromos da cadeia respiratória mitocondrial. Conforme ilustrado na Figura 430.2, os intermediários da via são os precursores porfirínicos ALA e PBG, bem como as porfirinas (principalmente em suas formas reduzidas, conhecidas como *porfirinogênios*). Pelo menos nos seres humanos, esses intermediários não se acumulam em quantidades significativas em condições normais ou desempenham funções fisiológicas importantes.

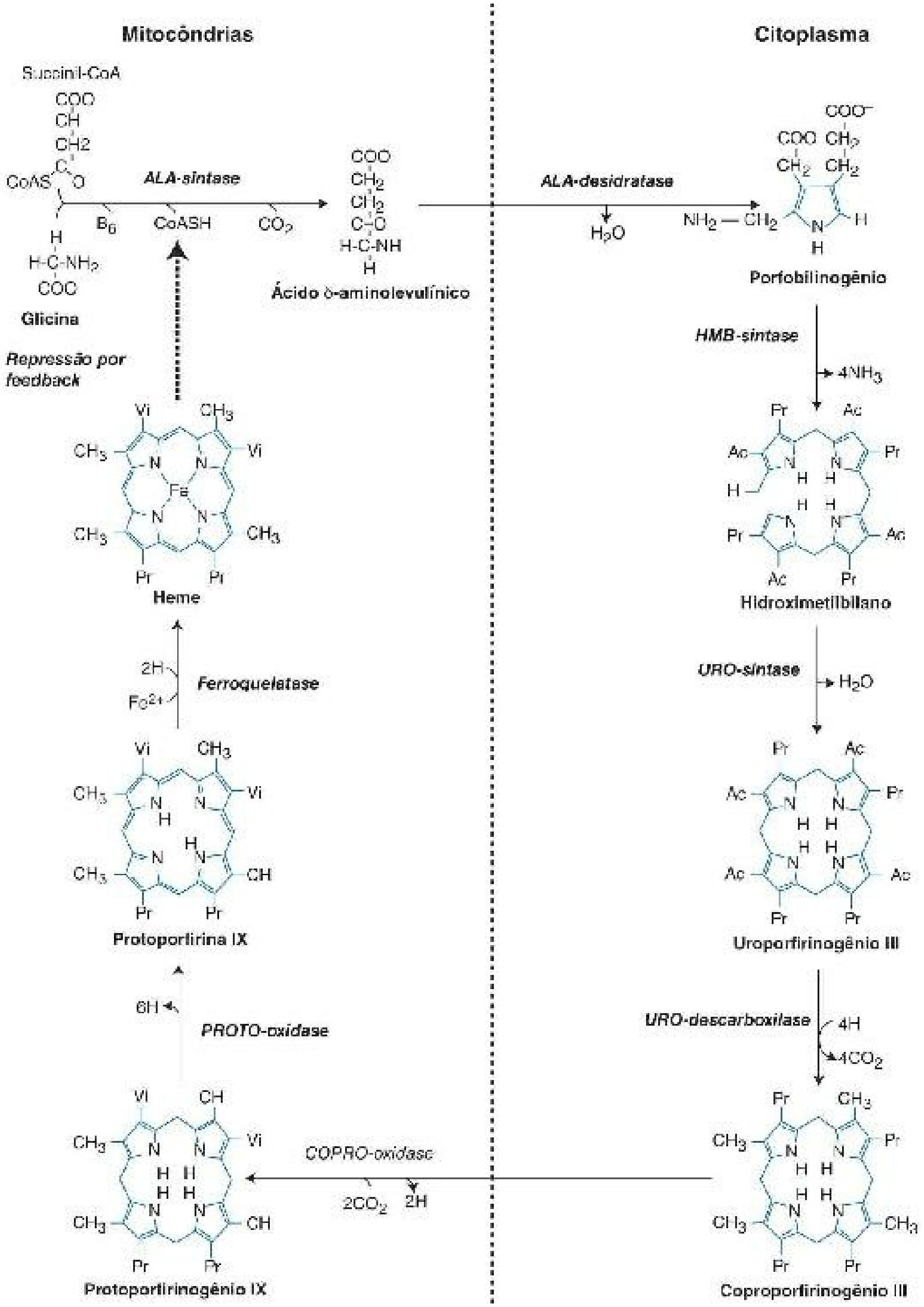
Mitocôndrias
Citoplasma
Succinil-CoA
Glicina
ALA-sintase
B6
CoASH
CO2
Ácido δ-aminolevulínico
ALA-desidratase
H2O
Porfobilinogênio
Repressão por feedback
HMB-sintase
4NH3
Hidroximetilbilano
Heme
Ferroquelatase
2H
Fe2+
URO-sintase
H2O
Protoporfirina IX
Uroporfirinogênio III
PROTO-oxidase
6H
URO-descarboxilase
4H
4CO2
COPRO-oxidase
2CO2
2H
Protoporfirinogênio IX
Coproporfirinogênio III
Vi
CH3
Pr
Ac
Fe

FIGURA 430.2 A via de biossíntese do heme, mostrando as oito enzimas e seus

substratos e produtos. Quatro das enzimas estão localizadas nas mitocôndrias; as demais, no citosol. ALA, ácido 5-aminolevulínico; HMB, hidroximetilbilano; COPRO, coproporfirina; PROTO, protopofirina; URO, uroporfirina; CoA, coenzima A.

A primeira enzima, a ALA-sintase, catalisa a condensação da glicina, ativada por fosfato de piridoxal e succinil-CoA, formando ALA. No fígado, essa enzima limitadora de velocidade pode ser induzida por uma variedade de fármacos, esteroides e outras substâncias químicas. Diferentes formas não eritroides (p. ex., de manutenção) e específicas dos eritroides da ALA-sintase são codificadas por genes distintos, localizados nos cromossomos 3p21.1 (*ALAS-1*) e Xp11.2 (*ALAS2*), respectivamente. A ocorrência de defeitos no gene eritroide *ALAS2*, que diminuem sua atividade, causa anemia sideroblástica ligada ao X (ASLX). Recentemente, foi constatado que as mutações com ganho de função no último éxon (11) de *ALAS2,* que aumentam sua atividade, provocam uma forma de PPE ligada ao X, conhecida como *protoporfiria ligada ao X* (PLX).

A segunda enzima, a ALA-desidratase, catalisa a condensação de duas moléculas de ALA para formar PBG. A hidroximetilbilano-sintase (HMB-sintase, também conhecida como PBG-deaminase) catalisa a condensação entre a cabeça e a cauda de quatro moléculas de PBG por uma série de desaminações, com a formação do tetrapirrol linear HMB. A uroporfirinogênio III-sintase (URO-sintase) catalisa o rearranjo e a rápida ciclização do HMB para formar o porfirinogênio octacarboxilato fisiológico assimétrico, o uroporfirinogênio (UROgênio) III.

A quinta enzima da via, a uroporfirinogênio-descarboxilase (URO-descarboxilase), catalisa a remoção sequencial dos quatro grupos carboxila das cadeias laterais de ácido acético do UROgênio III para formar o coproporfirinogênio (COPROgênio) III, um porfirinogênio tetracarboxilato. A seguir, esse composto penetra nas mitocôndrias por meio de um transportador específico, ABCB6, onde a COPRO-oxidase, a sexta enzima, catalisa a descarboxilação de dois dos quatro grupos do ácido propiônico para formar os dois grupos vinila do protoporfirinogênio (PROTOgênio) IX, um porfirinogênio decarboxilato. A seguir, a PROTO-oxidase oxida o PROTOgênio IX em protoporfirina IX pela remoção de seis átomos de hidrogênio. O produto da reação é uma porfirina (forma oxidada), diferente dos intermediários tetrapirrólicos anteriores, que são porfirinogênios (formas reduzidas). Por fim, ocorre a inserção do ferro ferroso na protoporfirina IX para formar o heme, uma reação catalisada pela oitava enzima da via, a ferroquelatase (também conhecida como heme-sintetase ou proto-heme-ferroliase).

QUADRO 430.2 **ENZIMAS E GENES DE BIOSSÍNTESE DO HEME NOS SERES HUMANOS**

	Gene

Enzima	Símbolo do gene	Localização cromossômica	cDNA (pb)	Tamanho (kb)	Éxons[a]	Proteína (aa)	Localização subcelular	Mutaçõe conhecid
ALA-sintase								
De manutenção	*ALAS1*	3p21.1	2.199	17	11	640	M	—
Específica do eritroide	*ALAS2*	Xp11.2	1.937	22	11	587	M	> 30
ALA-desidratase								
De manutenção	*ALAD*	9q32	1.149	15,9	12 (1A + 2 – 12)	330	C	12
Específica do eritroide	*ALAD*	9q32	1.154	15,9	12 (1B + 2 – 12)	330	C	—
HMB-sintase								
De manutenção	*HMBS*	11q23.3	1.086	11	15 (1 + 3 – 15)	361	C	> 315
Específica do eritroide	*HMBS*	11q23.3	1.035	11	15 (2 – 15)	344	C	10
URO-sintase								
De manutenção	*UROS*	10q26.2	1.296	34	10 (1 + 2B – 10)	265	C	39
Específica do eritroide	*UROS*	10q26.2	1.216	34	10 (2A + 2B – 10)	265	C	4
URO-descarboxilase	*UROD*	1p34.1	1.104	3	10	367	C	108
COPRO-oxidase	*CPOX*	3q12.1	1.062	14	7	354	M	51
PROTO-oxidase	*PPOX*	1q23.3	1.431	5,5	13	477	M	129
Ferroquelatase	*FECH*	18q21.31	1.269	45	11	423	M	125

[a] O número de éxons e aqueles que codificam formas de manutenção e específicas do eritroide distintas estão indicados entre parênteses. [b] Número de m Human Gene Mutation Database (*www.hgmd.org*). [c] Cristalizada da enzima purificada humana (H), de *Escherichia coli* (E), de *Bacillus subtilis* (B) ou no Protein Data Bank (*www.rcsb.org*).

Abreviações: C, citoplasma; M, mitocôndria; ALA, ácido 5-aminolevulínico; HMB, hidroximetilbilano; COPRO, coproporfirina; PROTO, protopofi

Fonte: De KE Anderson et al.: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bo* CR Scriver et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2991-3062.

REGULAÇÃO DA BIOSSÍNTESE DO HEME

A regulação da síntese do heme difere nos dois tecidos principais envolvidos na formação do heme, o fígado e a hemácia. No fígado, a concentração de heme “livre” regula a síntese e a translocação mitocondrial da forma de manutenção da ALA-sintase 1. O heme reprime a síntese do RNA mensageiro (mRNA) da ALA-sintase 1 e interfere no transporte da enzima do citosol para as mitocôndrias. A ALA-sintase 1 hepática é aumentada por muitas das mesmas substâncias químicas que induzem as enzimas do citocromo P450 no retículo endoplasmático do fígado. Como a maior parte do heme no fígado é utilizada para a síntese das enzimas do citocromo P450, a ALA-sintase 1 hepática e o citocromo P450 são regulados de modo coordenado, e muitos fármacos que induzem a ALA-sintase 1 hepática também induzem os CYPs. As outras enzimas da biossíntese hepática do heme estão presumivelmente expressas em níveis constantes, embora suas atividades relativas e propriedades cinéticas sejam diferentes. Por exemplo, os indivíduos normais exibem alta atividade da ALA-desidratase, porém baixa atividade da HMB-sintase, sendo esta última a segunda etapa limitadora de velocidade da via.

Na hemácia, os novos mecanismos reguladores permitem a produção das quantidades muito grandes de heme necessárias à síntese da hemoglobina. A resposta a estímulos para a síntese da hemoglobina ocorre durante a diferenciação celular, resultando em aumento no número de células. A ALA-sintase 2 específica dos eritroides é expressa em níveis mais altos do que a enzima de manutenção, e os mecanismos de controle específicos das células eritroides regulam outras enzimas da via, bem como o transporte de ferro nas células eritroides. Foram identificadas transcrições distintas específicas das células eritroides e não eritroides ou “de manutenção” para as primeiras quatro enzimas da via. Conforme assinalado anteriormente, as ALA-sintases de manutenção e específicas das células eritroides são codificadas por genes em cromossomos diferentes; porém, para cada um dos três genes seguintes da via, transcritos tanto eritroides quanto não eritroides são transcritos por promotores alternativos de seus respectivos genes únicos **(Quadro 430.2)**.

CLASSIFICAÇÃO DAS PORFIRIAS

Conforme assinalado anteriormente, as porfirias podem ser classificadas em *hepáticas* ou *eritropoiéticas,* dependendo de os intermediários da biossíntese do heme que se acumulam terem sua origem inicial no fígado ou nos eritrócitos em desenvolvimento, ou em *agudas* ou *cutâneas,* com base nas manifestações clínicas. O **Quadro 430.1** relaciona as porfirias, seus principais sintomas e anormalidades bioquímicas fundamentais. Quatro das cinco porfirias hepáticas – a PAI, a CPH, a PV e a PAD – manifestam-se durante a vida adulta com crises agudas de manifestações neurológicas e níveis elevados de um ou ambos os precursores das porfirinas, ALA e PBG, sendo, portanto, classificadas como *porfirias agudas.* Os pacientes com PAD também manifestaram a doença na lactância e na adolescência. O quinto distúrbio hepático, a PCT, manifesta-se na forma de lesões cutâneas vesiculosas. A CPH e a PV também apresentam manifestações cutâneas semelhantes às da PCT.

As porfirias eritropoiéticas – a PEC, a PPE e a PLX recém descrita – caracterizam-se por elevações das porfirinas na medula óssea e nos eritrócitos e manifestam-se na forma de fotossensibilidade cutânea. As lesões cutâneas na PEC assemelham-se às da PCT, porém em geral são muito mais graves, enquanto a PPE e a PLX provocam um tipo mais imediato, doloroso e não vesiculoso de fotossensibilidade. A PPE é a porfiria mais comum que causa sintomas antes da puberdade. Cerca de 20% dos pacientes com PPE apresentam anormalidades insignificantes da função hepática, enquanto até cerca de 5% desenvolvem complicações hepáticas que podem se tornar potencialmente fatais. A PLX tem uma apresentação clínica semelhante à da PPE, causando fotossensibilidade e doença hepática.

DIAGNÓSTICO DA PORFIRIA

Deverão ser utilizados alguns exames de laboratório de primeira linha específicos e sensíveis sempre que houver sinais ou sintomas sugerindo o diagnóstico de porfiria **(Quadro 430.3)**. Se um exame de primeira linha for significativamente anormal, é necessário efetuar testes mais abrangentes para estabelecer o tipo de porfiria, incluindo a mutação gênica específica responsável.

QUADRO 430.3 DIAGNÓSTICO DAS PORFIRIAS AGUDAS E CUTÂNEAS

Sintomas	Exame de primeira linha: anormalidade	Porfiria possível	Exame de segunda linha se o de primeira linha for positivo – incluir: porfirinas urinárias (U), plasmáticas (P) e fecais (F); para as porfirias agudas, acrescentar a HMB-sintase eritrocitária; para as lesões cutâneas bolhosas, acrescentar as porfirinas P e eritrocitárias	Exame confirmatório: ensaio enzimático e/ou análise da mutação
Neuroviscerais	**Amostra U:** ↑↑ ALA e PBG normal	PAD	**Porfirinas U:** ↑↑, principalmente COPRO III **Porfirinas P e F:** normais ou ligeiramente ↑ **HMB-sintase eritrocitária:** normal	Excluir as outras causas da elevação do ALA; ↓↓ atividade da ALA-desidratase eritrocitária (< 10%); análise da mutação de ALA-desidratase
	Amostra U: ↑↑ PBG	PAI	**Porfirinas U:** ↑↑, principalmente URO e COPRO **Porfirinas P e F:** normais ou ligeiramente ↑ **HMB-sintase eritrocitária:** geralmente ↓	Análise da mutação de HMB-sintase
	“	CPH	**Porfirinas U:** ↑↑, principalmente COPRO III **Porfirinas P:** normais ou ligeiramente ↑ (↑ na presença de lesões cutâneas) **Porfirinas F:** ↑↑, principalmente COPRO III	Determinação da HMB-sintase eritrocitária: atividade normal Análise da mutação de COPRO-oxidase

	“	PV	**Porfirinas U:** ↑↑, principalmente COPRO III **Porfirinas P:** ↑↑ (pico de fluorescência característico em pH neutro) **Porfirinas F:** ↑↑, principalmente COPRO e PROTO	Determinação da HMB-sintase eritrocitária: atividade normal Análise da mutação de PROTO-oxidase
Lesões cutâneas bolhosas	**P:** ↑ porfirinas	PCT e PHE	**Porfirinas U:** ↑↑, principalmente URO e heptacarboxilato porfirina **Porfirinas P:** ↑↑ **Porfirinas F:** ↑↑, incluindo o aumento da ISOCOPRO **Porfirinas eritrocitárias:** ↑↑ PROTO zinco na PHE[a]	Atividade da URO-descarboxilase eritrocitária: 50% do normal na PCT familiar (cerca de 20% de todos os casos de PCT); substancialmente deficiente na PHE Análise da mutação de URO-descarboxilase: presença de mutação(ões) na PCT familiar (heterozigota) e na PHE (homozigota)
	"	CPH e PV	Ver CPH e PV anteriormente; além disso, ALA e PBG U: podem estar ↑	
	“	PEC	**Porfirinas eritrocitárias e U:** ↑↑, principalmente URO I e COPRO I **Porfirinas F:** ↑↑, principalmente COPRO I	↓↓ da URO-sintase eritrocitária (< 15%) Análise da mutação de URO-sintase
Fotossensibilidade não bolhosa	**P:** porfirinas geralmente ↑	PPE	**Porfirinas eritrocitárias:** ↓↓, principalmente PROTO livre **Porfirinas U:** normais **Porfirinas F:** normais ou ↓, principalmente PROTO	Análise da mutação de *FECH*
	P: porfirinas geralmente ↑	PLX	**Porfirinas eritrocitárias:** ↑↑, PROTO livre e zinco aproximadamente iguais **Porfirinas U:** normais **Porfirinas F:** normais ou ↑, principalmente PROTO	Análise da mutação de *ALAS2*

[a] Aumentos inespecíficos nas protoporfirinas ligadas ao zinco são comuns em outras porfirias.

Abreviações: PAD, porfiria por deficiência de 5-ALA-desidratase; PAI, porfiria aguda intermitente; ALA, ácido 5-aminolevulínico; PEC, porfiria eritropoiética congênita; COPRO, coproporfirina; PPE, protoporfiria eritropoiética; F, fecal; CPH, coproporfiria hereditária; PHE, porfiria hepatoeritropoiética; ISOCOPRO, isocoproporfirina; P, plasmática; PBG, porfobilinogênio; PCT, porfiria cutânea tardia; PROTO, protoporfirina IX; U, urina; URO, uroporfirina; PV, porfiria variegada; PLX, protoporfiria ligada ao X; HMB, hidroximetilbilano.

Fonte: Com base em KE Anderson et al.: Ann Intern Med 142:439, 2005.

Porfirias agudas deve-se suspeitar de porfiria aguda em pacientes com sintomas neuroviscerais após a puberdade, como dor abdominal, e nos casos em que a avaliação clínica inicial não sugere outra etiologia. Os precursores das porfirinas na urina (ALA e PBG) devem ser medidos **(Fig. 430.2)**. O PBG urinário praticamente mostra-se sempre aumentado durante crises agudas de PAI, CPH e PV, enquanto não fica consideravelmente elevado em qualquer outra afecção clínica. Por conseguinte, essa medida é tanto sensível quanto específica. Pode-se utilizar um método para teste domiciliar rápido do PBG urinário, como o *kit* Trace PBG (Thermo Scientific). Os resultados dos exames de urina de uma única micção são altamente informativos, visto que se espera a ocorrência de elevações consideráveis do PBG durante os ataques agudos de porfiria. Uma coleta de 24 horas pode retardar desnecessariamente o diagnóstico. A mesma amostra de urina de uma única micção deve ser preservada para a determinação quantitativa de ALA, PBG e creatinina, a fim de confirmar o resultado qualitativo do PBG e também detectar pacientes com PAD. As porfirinas urinárias podem permanecer elevadas por mais tempo do que os precursores das porfirinas na CPH e na PV. Por conseguinte, é útil medir as porfirinas urinárias totais na mesma amostra, tendo em mente que as elevações das porfirinas urinárias com frequência são inespecíficas. A determinação das porfirinas urinárias isoladamente deve ser evitada para triagem, visto que as porfirinas podem ficar aumentadas em outros distúrbios além das porfirias, como doença hepática crônica, e o estabelecimento de um diagnóstico incorreto de porfiria pode resultar de elevações mínimas das porfirinas urinárias que carecem de significado diagnóstico. A determinação da HMB-sintase eritrocitária não é útil como exame de primeira linha. Além disso, a atividade enzimática não está diminuída em todos os pacientes com PAI, a obtenção de um valor normal baixo limítrofe não é diagnóstica, e a enzima não está deficiente em outras porfirias agudas.

Porfirias cutâneas As lesões cutâneas bolhosas que surgem na porfiria são quase sempre acompanhadas de aumentos das porfirinas plasmáticas totais. Prefere-se o uso de um método fluorométrico, visto que as porfirinas no plasma de pacientes com PV estão, em sua maior parte, ligadas de modo covalente às proteínas plasmáticas e podem ser detectadas menos facilmente por meio de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, de *high-performance liquid chromatography*). A faixa normal das porfirinas plasmáticas fica ligeiramente maior em pacientes com doença renal em estágio terminal.

Embora a determinação das porfirinas plasmáticas totais em geral possa detectar a presença de PPE e PLX, a determinação da protoporfirina eritrocitária é mais sensível. Ocorrem elevações da protoporfirina eritrocitária em muitas outras afecções. Por conseguinte, o diagnóstico de PPE deve ser confirmado pela demonstração de um aumento predominante na protoporfirina livre mais do que na protoporfirina ligada ao zinco. Na PLX, tanto a protoporfirina livre quanto a ligada ao zinco estão acentuadamente aumentadas em proporções aproximadamente iguais. A interpretação dos resultados laboratoriais pode ser difícil, visto que o termo *protoporfirina eritrocitária livre* algumas vezes representa, na realidade, a protoporfirina ligada ao zinco.

Justifica-se a realização de um exame mais extenso quando o teste inicial é positivo. Uma elevação considerável do PBG pode ser devida a PAI, CPH ou PV. Essas porfirias agudas podem ser diferenciadas pela determinação das porfirinas urinárias (utilizando a mesma amostra de urina de micção única), das porfirinas fecais e das porfirinas plasmáticas. Os ensaios para a COPRO-oxidase ou PROTO-oxidase não estão amplamente disponíveis. Mais especificamente, a análise das mutações por meio de sequenciamento dos genes que codificam a HMB-sintase, a COPRO-oxidase e a PROTO-oxidase irá detectar quase todas as mutações que causam doença e irá estabelecer o diagnóstico, mesmo quando os níveis urinários de ALA e PBG retornam a seus valores normais ou quase normais. As várias porfirias que causam lesões cutâneas bolhosas são diferenciadas pela determinação das porfirinas na urina, nas fezes e no plasma. Essas porfirias também devem ser confirmadas em nível do DNA pela demonstração da(s) mutação(ões) causal(ais). Com frequência, é difícil estabelecer o diagnóstico ou "excluir" uma porfiria em pacientes que tiveram sintomas sugestivos há vários meses ou anos, bem como em parentes de pacientes com porfirias agudas, visto que os precursores das porfirinas e as porfirinas podem estar normais. Nessas situações, a detecção da mutação gênica específica no caso índice pode estabelecer o diagnóstico e facilitar o diagnóstico e o aconselhamento genético de familiares em risco. O parecer de um laboratório e médico especialista irá ajudar a selecionar o gene ou os genes de biossíntese do heme a serem seqüenciados.

PORFIRIAS HEPÁTICAS

As concentrações plasmáticas e urinárias acentuadamente elevadas dos precursores das porfirinas, ALA e/ou PBG, que se originam do fígado, são particularmente evidentes durante os episódios de manifestações neurológicas das quatro porfirias agudas – PAD, PAI, CPH e PV. Na PCT, as porfirinas em excesso também se acumulam inicialmente no fígado e provocam a formação de vesículas crônicas nas áreas da pele expostas ao sol.

PORFIRIA POR DEFICIÊNCIA DE ALA-DESIDRATASE (PAD)

A PAD é uma porfiria hepática aguda autossômica recessiva rara, causada por deficiência grave na atividade da ALA-desidratase. Até hoje, existem poucos casos documentados, alguns deles em crianças ou adultos jovens, nos quais foram identificadas mutações genéticas específicas. Esses homozigotos afetados apresentavam menos de 10% da atividade normal da ALA-desidratase nos eritrócitos, enquanto os pais clinicamente assintomáticos e parentes heterozigotos apresentavam níveis de atividade de cerca da metade dos valores normais e não excretavam maiores quantidades de ALA. A frequência da PAD não é conhecida, porém a frequência dos indivíduos heterozigotos com atividade da ALA-desidratase de menos de 50% do normal foi de cerca de 2% em um estudo de triagem conduzido na Suécia. Como existem múltiplas causas para a atividade deficiente da ALA-desidratase, é importante confirmar o diagnóstico de PAD por meio de análise das mutações.

Manifestações clínicas A apresentação clínica depende da quantidade de atividade residual da ALA-desidratase. Dos seis pacientes documentados, quatro eram adolescentes do sexo masculino que exibiam sintomas semelhantes aos da PAI, incluindo dor abdominal e neuropatia. Um desses pacientes era um lactente com doença mais grave, incluindo atraso do crescimento que já começou ao nascimento. A idade mais precoce de início e as manifestações mais graves observadas nesse paciente refletem uma deficiência mais significativa na atividade da ALA-desidratase. Outro paciente desenvolveu polineuropatia motora aguda aos 63 anos, que estava associada a distúrbio mieloproliferativo. Era heterozigoto para uma mutação de *ALAD*, presumivelmente presente nos eritroblastos que sofreram expansão clonal devido à neoplasia maligna da medula óssea.

Diagnóstico Todos os pacientes apresentaram níveis significativamente elevados de ALA no plasma e na urina e coproporfirina (COPRO) III urinária; a atividade da ALAD nos eritrócitos foi de menos de 10% do normal. Deve-se considerar a possibilidade de tirosinemia hereditária tipo 1 (deficiência de fumaril-acetoacetase) e intoxicação pelo chumbo no diagnóstico diferencial, visto que a succinil-acetona (que se acumula na tirosinemia hereditária e que se assemelha estruturalmente ao ALA) ou o chumbo podem inibir a ALA-desidratase, aumentar a excreção urinária de ALA e COPRO III, bem como produzir manifestações que se assemelham às das porfirias agudas. Os heterozigotos são clinicamente assintomáticos e não excretam maiores níveis de ALA, mas podem ser detectados pela demonstração de níveis intermediários de atividade da ALA-desidratase eritrocitária ou pela identificação de mutação específica no gene *ALAD*. Até o momento, os estudos moleculares realizados em pacientes com PAD identificaram nove mutações pontuais, duas mutações em locais de junção e uma deleção de duas bases no gene *ALAD* (Human Gene Mutation Database; *http://www.hgmd.org*). Os pais em cada um desses casos não eram consanguíneos, e os casos índices herdaram uma mutação diferente de *ALAD* de cada genitor. O diagnóstico pré-natal desse distúrbio é possível pela determinação da atividade da ALA-desidratase e/ou mutação gênica em culturas de vilosidades coriônicas ou amniócitos.

TRATAMENTO PORFIRIA POR DEFICIÊNCIA DE ALA-DESIDRATASE

O tratamento das crises agudas de PAD assemelha-se ao da PAI (ver adiante). O lactente gravemente acometido, citado anteriormente, recebeu suporte com hiperalimentação e transfusões sanguíneas periódicas, porém não respondeu à hemina intravenosa e morreu após transplante de fígado.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

Essa porfiria hepática é um distúrbio autossômico dominante, resultante de níveis de atividade da HMB-sintase de 50% do normal. A doença é disseminada, sendo, porém, especialmente comum na Escandinávia e na Grã-Bretanha. A expressão clínica é altamente variável, e a ativação da doença com frequência está relacionada com fatores ambientais ou hormonais, como fármacos, dieta e hormônios esteroides. É possível prevenir os episódios evitando os fatores precipitantes conhecidos. Foi também descrita a ocorrência de PAI dominante homozigota rara em crianças (ver adiante).

Manifestações clínicas Acredita-se que a indução da enzima hepática limitadora de velocidade, a ALA-sintase, nos heterozigotos com atividade da HMB-sintase de 50% do normal, esteja na base dos episódios agudos na PAI. O distúrbio permanece latente (ou assintomático) na maioria dos indivíduos heterozigotos para mutações de *HMB*, sendo este quase sempre o caso antes da puberdade. Nos pacientes que não apresentam história de sintomas agudos, a excreção dos precursores das porfirinas costuma ser normal, sugerindo que uma atividade da HMB-sintase hepática de 50% do normal é suficiente, não havendo aumento na atividade da ALA-sintase. Todavia, em condições nas quais ocorre o aumento da síntese do heme no fígado, a atividade da HMB-sintase de 50% do normal pode tornar-se um fator limitante, podendo haver acúmulo e excreção urinária de ALA, PBG e outros intermediários da via do heme. Os fatores precipitantes comuns incluem esteroides endógenos e exógenos, agentes porfirinogênicos, consumo de álcool e dieta com baixo teor calórico, em geral instituída para perda de peso.

O fato de a PAI ser quase sempre latente antes da puberdade sugere que os níveis de hormônios esteroides no adulto são importantes para sua expressão clínica. Os sintomas são mais comuns em mulheres, sugerindo um papel para os estrogênios ou os progestágenos. Os episódios pré-menstruais são provavelmente devidos à progesterona endógena. As porfirias agudas são, algumas vezes, exacerbadas por esteroides exógenos, incluindo contraceptivos orais contendo progestágenos. Surpreendentemente, a gravidez é, em geral, bem tolerada, sugerindo que alterações metabólicas benéficas possam melhorar os efeitos dos níveis elevados de progesterona. O **Quadro 430.4** fornece uma lista parcial dos principais fármacos que demonstram ser prejudiciais na PAI (bem como na CPH e na PV). Existem extensas listas de fármacos não seguros e seguros disponíveis em *websites* e patrocinadas pela American Porphyria Foundation (*www.porphyriafoundation.com*), pela European Porphyria Initiative (*www.porphyria.e* *urope.com*) e no *website* Drug Database for Acute Porphyrias (*www.drugs-porphyria.com*). A redução da ingestão de calorias e carboidratos, como a que pode ocorrer na doença ou na tentativa de perder peso, também pode aumentar a excreção de precursores das porfirinas e induzir episódios de porfiria. O aumento da ingestão de carboidratos pode melhorar os episódios. Estudos realizados em um modelo murino de PAI *knockout* indicam que o gene *ALAS1* hepático é regulado pelo coativador do receptor γ ativado por proliferador de peroxissomos 1α (PGC-1α). O PGC-1α hepático é induzido pelo jejum, o que ativa, por sua vez, a transcrição de *ALAS1*, resultando em aumento na biossíntese do heme. Esse achado sugere a existência de uma importante ligação entre o estado nutricional e os episódios nas porfirias agudas. As crises também podem ser provocadas por infecções, cirurgia e etanol.

QUADRO 430.4 **SUBSTÂNCIAS E FÁRMACOS NÃO SEGUROS NA PORFIRIA**

Porfirinogênicos documentados	**Provavelmente porfirinogênicos**	
Ácido nicotínico/meclozina/hidroxizina	Altretamina	Levonorgestrel
Ácido valproico	Aminofilina	Lidocaína
Carbamazepina	Amiodarona	Limeciclina
Carisoprodol	Amitriptilina	Lopinavir
Cetoconazol	Amprenavir	Lutropina α
Clindamicina	Anlodipino	Meclozina
Cloranfenicol	Aprepitanto	Medroxiprogesterona + estrogênio
Dextropropoxifeno	Atorvastatina	Mesilato de ergoloide
Di-hidralazina	Azatioprina	Metirapona
Di-hidroergotamina	Bosentana	Metoclopramida
Di-hidrogesterona	Bromocriptina	Metronidazol
Drospirenona + estrogênio	Buspirona	Moxonidina
Espironolactona	Bussulfano	Nandrolona
Etonogestrel	Butilescopolamina	Nefazodona
Fenitoína	Cabergolina	Nelfinavir
Fenobarbital	Ceftriaxona + lidocaína	Nevirapina
Fosfenitoína sódica	Cerivastatina	Nifedipino
Hidralazina	Cetirizina	Nimodipino
Hidroxizina	Ciclizina	Nitrazepam
Indinavir	Ciproterona	Noretisterona
Lidocaína	Claritromicina	Nortriptilina
Linestrenol	Clemastina	Oxcarbazepina
Linestrenol + estrogênio	Clonidina	Oxitetraciclina

Mecilinam
Medroxiprogesterona
Megestrol
Metildopa
Metilergometrina
Mifepristona
Nitrofurantoína
Noretisterona
Norgestimato + estrogênio
Orfenadrina
Pivampicilina
Pivmecilinam
Primidona
Quetamina
Rifampicina
Ritonavir
Sulfadiazina + trimetoprima
Tamoxifeno
Testosterona, injeção
Tiopental
Trimetoprima
Venlafaxina
Vimblastina
Vincristina
Vindesina
Vinorelbina
Xilometazolina
Zaleplona
Ziprasidona
Zolmitriptana
Zolpidem
Zuclopentixol

Colineteofilinato
Danazol
Delavirdina
Desogestrel + estrogênio
Di-hidrogesterona
Diazepam
Diclofenaco
Dienogeste + estrogênio
Difenidramina
Diltiazem
Disopiramida
Dissulfiram
Drospirenona + estrogênio
Eritromicina
Estramustina
Etoposídeo
Etossuximida
Exemestano
Felbamato
Felodipino
Fenazona + cafeína
Fluconazol
Flunitrazepam
Fluvastatina
Glibenclamida
Halotano
Hiosciamina
Ifosfamida
Imipramina
Irinotecano
Isoniazida
Isradipino
Itraconazol
Lamivudina + zidovudina
Lansoprazol
Lercanidipino

Paclitaxel
Paroxetina
Pioglitazona
Probenecida
Progesterona, gel vaginal
Quinidina
Rabeprazol
Raloxifeno
Rifabutina
Riluzol
Risperidona
Rosiglitazona
Saquinavir
Selegilina
Sinvastatina
Sulfassalazina
Telitromicina
Teofilina
Terbinafina
Terfenadina
Testosterona, adesivo transdérmico
Tetraciclina
Tiamazol
Tibolona
Ticlopidina
Tinidazol
Tiotepa
Topiramato
Topotecana
Toremifeno
Tramadol
Trimegestona + estrogênio
Verapamil
Voriconazol
Zidovudina/AZT

Possivelmente porfirinogênicos

Aceclofenaco
Flucloxacilina
Nateglinida
Zolpidem

Ácido tolfenâmico
Acitretina
Acrivastina
Álcool diclorobenzílico
Alfuzosina
Anastrozol
Auranofina
Aurotiomalato de sódio
Azelastina
Benzatropina
Benzidamina
Betaxolol
Bicalutamida
Biperideno
Bupropiona
Canrenoato de potássio
Carvedilol
Cetobemidona + DDBA
Cetoconazol
Cetorolaco
Ciclandelato
Ciclofosfamida
Ciclosporina
Cipro-heptadina
Cisaprida
Citalopram
Clometiazol
Clomifeno
Clomipramina
Clopidogrel
Clorambucila
Clorciclizina + guaifenesina
Cloroquina
Clorprotixeno
Clorzoxazona
Clotrimazol
Cortisona
Dacarbazina
Fluoxetina
Flupentixol
Flutamida
Fluvoxamina
Folitropina α e β
Fosfato
Galantamina
Glimepirida
Glipizida
Gonadorrelina
Gonadotrofina coriônica
Gramicidina
Guaifenesina
Hidrocortisona
Hidroxicarbamida
Hidroxicloroquina
Ibutilida
Imatinibe
Indometacina
Lamotrigina
Letrozol
Levodopa + benserazida
Levonorgestrel intrauterino
Levosimendana
Lidocaína
Linezolida
Lofepramina
Lomustina
Malation
Maprotilina
Mebendazol
Mefloquina
Melfalano
Melperona
Mepenzolato
Mepivacaína
Mercaptopurina
Metadona
Nilutamida
Noscapina
Oleato de sódio + clorocimol
Omeprazol
Oxibutinina
Oxicodona
Pantoprazol
Papaverina
Parecoxibe
Pentifilina
Pentoxiverina
Pizotifeno
Polidocanol
Poliestradiol
Pravastatina
Prednisolona
Prilocaína
Proguanil
Propafenona
Pseudoefedrina + dexbronfeniramina
Quinagolida
Quinina
Quinupristina + dalfopristina
Reboxetina
Repaglinida
Rizatriptana
Rofecoxibe
Ropinirol
Ropivacaína
Roxitromicina
Sertralina
Sevoflurano
Sibutramina
Sildenafila
Sirolimo
Sulindaco
Sumatriptana
Tacrolimo
Zuclopentixol

Daunorrubicina
Desogestrel
Ditranol
Docetaxel
Donepezila
Doxiciclina
Ebastina
Econazol
Efavirenz
Escitalopram
Esomeprazol
Estavudina
Estradiol/comprimidos
Estrio/creme vaginal, comprimido
Estriol/comprimidos
Estrogênio, conjugado
Extrato de quilaia
Fenilpropanolamina + cinarizina
Finasterida
Flecainida

Metilprednisolona
Metixeno
Metolazona
Metronidazol
Mexiletina
Mianserina
Midazolam
Minoxidil
Minoxidil
Mirtazapina
Mitomicina
Mitoxantrona
Moclobemida
Montelucaste
Morfina + escopolamina
Multivitaminas
Mupirocina
Nabumetona
Nafarrelina
Naltrexona

Tadalafila
Tegafur + uracila
Telmisartana
Tioguanina
Tioridazina
Tolterodina
Torsemida
Triancinolona
Triexifenidil
Trimipramina
Valeriana
Venlafaxina
Vimblastina
Vincristina
Vindesina
Vinorelbina
Xilometazolina
Zaleplona
Ziprasidona
Zolmitriptana

Nota: Com base na lista de "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria", Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Suécia. Ver também o *website* Drug Database for Acute Porphyrias (*www.drugs-porphyria.com*) para uma lista de busca de substâncias e fármacos seguros e não seguros.

Como os sintomas neuroviscerais raramente ocorrem antes da puberdade e com frequência são inespecíficos, é necessário um elevado índice de suspeição para estabelecer o diagnóstico. A doença pode ser incapacitante, porém raramente é fatal. A dor abdominal, o sintoma mais comum, costuma ser constante e mal localizada, embora possa ocorrer em cólica. É comum a ocorrência de íleo paralítico, distensão abdominal e redução dos ruídos intestinais. Todavia, podem ocorrer aumento dos ruídos intestinais e diarreia. Hipersensibilidade abdominal, febre e leucocitose em geral são ausentes ou leves, visto que os sintomas se mostram mais neurológicos do que inflamatórios. Ocorrem náusea, vômito, constipação, taquicardia, hipertensão, sintomas mentais, dor nos membros, na cabeça, no pescoço ou no tórax, fraqueza muscular, perda sensorial, disúria e retenção urinária. Taquicardia, hipertensão, inquietação, tremor e sudorese excessiva são causados pela hiperatividade simpática.

A neuropatia periférica, que se deve à degeneração axonal (mais do que à desmielinização), afeta primariamente os neurônios motores. Não ocorre neuropatia significativa em todas as crises; os sintomas abdominais costumam ser mais proeminentes. A neuropatia motora afeta inicialmente os músculos proximais, com maior frequência os dos ombros e dos braços. A evolução e o grau de comprometimento mostram-se variáveis e, algumas vezes, podem ser focais, acometendo nervos cranianos. Os reflexos tendíneos profundos podem ser normais ou hiperativos, mas se tornam diminuídos ou ausentes com a evolução da neuropatia. As alterações sensoriais, como parestesias e perda da sensibilidade, são menos proeminentes. Ocorrem paralisia respiratória e bulbar e morte especialmente quando o diagnóstico e o tratamento são demorados. A morte súbita pode resultar de hiperatividade simpática e arritmias cardíacas.

Nas crises agudas, podem ocorrer sintomas mentais, como ansiedade, insônia, depressão, desorientação, alucinações e paranoia. As convulsões podem ser decorrentes de efeitos neurológicos ou da hiponatremia. O tratamento das convulsões é difícil, visto que a maioria dos agentes anticonvulsivantes pode exacerbar a PAI (o clonazepam pode ser mais seguro do que a fenitoína ou os barbitúricos). A hiponatremia resulta do comprometimento do hipotálamo e da secreção inapropriada de vasopressina, ou da depleção dos eletrólitos em consequência de vômitos, diarreia, ingestão deficiente ou perda renal excessiva de sódio. Podem ocorrer hipertensão persistente e comprometimento da função renal. Com a resolução do episódio, a dor abdominal pode desaparecer em poucas horas, e a paresia começa a melhorar no decorrer de alguns dias, podendo continuar melhorando durante vários anos.

A PAI dominante homozigota é uma forma rara de PAI em que os pacientes herdam mutações de *HMBS* de cada um dos genitores heterozigotos; em consequência, esses pacientes apresentam uma atividade enzimática muito baixa (menos de 2%). A doença foi descrita em uma menina holandesa, dois irmãos ingleses jovens e um menino espanhol. Nesses pacientes homozigotos acometidos, a doença manifestou-se na lactância com retardo do crescimento, atraso do desenvolvimento, cataratas bilaterais e/ou hepatoesplenomegalia. As concentrações urinárias de ALA e PBG estavam acentuadamente elevadas. Todas as mutações de *HMBS* desses pacientes (R167W, R167Q e R172Q) situavam-se no éxon 10, a cinco bases de distância. Os exames de imagem de ressonância magnética (RM) do cérebro de crianças com PAI homozigota sugeriram a ocorrência de lesão primariamente na substância branca mielinizada no pós-natal, enquanto os tratos mielinizados no período pré-natal estavam normais. Em sua maioria, as crianças com PAI homozigota morrem em uma idade precoce.

Diagnóstico Os níveis de ALA e PBG mostram-se consideravelmente elevados no plasma e na urina, sobretudo durante os episódios agudos, e só se tornam normais após um período latente prolongado. Por exemplo, a excreção urinária de PBG durante uma crise em geral é de 50 a 200 mg/24 horas (220-880 μmol/24 horas) (normal, 0-4 mg/24 horas [0-18 μmol/24 horas]), enquanto a excreção urinária de ALA é de 20 a 100 mg/24 horas (150-760 μmol/24 horas) (normal, 1-7 mg/24 horas [8-53 μmol/24 horas]). Como os níveis frequentemente permanecem elevados após a resolução dos sintomas, o diagnóstico de um episódio agudo em um paciente com PAI comprovada bioquimicamente baseia-se principalmente nas manifestações clínicas. A excreção de ALA e de PBG diminui no decorrer de alguns dias após a administração intravenosa de hemina. A normalidade dos níveis urinários de PBG antes da hemina exclui efetivamente a PAI como causa dos sintomas recorrentes. Em geral, as porfirinas fecais mostram-se normais ou exibem elevação mínima na PAI, diferente da CPH e da PV. A maioria dos heterozigotos com PAI sem história de sintomas apresenta uma excreção urinária normal de ALA e PBG. Por conseguinte, a detecção da mutação de *HMBS* na família irá diagnosticar os familiares assintomáticos.

Os pacientes com mutações de *HMBS* no início do códon de tradução no éxon 1 e no local doador de junção 5' do íntron 1 apresentam níveis enzimáticos normais nos eritrócitos e atividade deficiente apenas nos tecidos não eritroides. Isso se deve ao fato de que as formas eritroide e de manutenção da HMB-sintase são codificadas por um único gene, o que possui dois promotores. Por conseguinte, o ensaio enzimático pode não ser diagnóstico, e deve-se realizar um teste genético para confirmar o diagnóstico.

Foram identificadas mais de 390 mutações de *HMBS* na PAI, incluindo mutações de sentido incorreto, sem sentido e de junção, bem como inserções e deleções, sendo a maioria das mutações encontrada apenas em uma ou algumas famílias (Human Gene Mutation Database, *http://www.hgmd.org*). O diagnóstico pré-natal de um feto de alto risco pode ser estabelecido mediante a cultura de células amnióticas ou das vilosidades coriônicas. Entretanto, esse estudo raramente é efetuado, visto que o prognóstico dos indivíduos com mutações de *HMBS* costuma ser favorável.

TRATAMENTO PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Durante os episódios agudos, pode ser necessário o uso de analgésicos narcóticos para a dor abdominal, enquanto os fenotiazínicos mostram-se úteis para náuseas, vômitos, ansiedade e inquietude. Pode-se administrar hidrato de cloral para a insônia, e os benzodiazepínicos provavelmente são seguros em baixas doses, se houver necessidade de tranquilizante leve. Uma carga de carboidratos, em geral com glicose intravenosa (pelo menos 300 g ao dia), pode ser efetiva nas crises agudas mais leves de porfiria (na ausência de paresia, hiponatremia, etc.) se não houver disponibilidade de hemina. A hemina intravenosa é mais efetiva e deve ser usada como terapia de primeira linha para todos os episódios agudos. O esquema padrão é de 3 a 4 mg/kg de heme na forma de hematina liofilizada (Recordati Pharmaceuticals), heme albumina (hematina reconstituída com albumina humana) ou heme arginato (Orphan Europe), infundidos diariamente, durante quatro dias. O heme arginato e a heme albumina são quimicamente estáveis e têm menos tendência a produzir flebite ou efeito anticoagulante do que a hematina. A recuperação depende do grau de lesão neuronal e, em geral, é rápida com a instituição precoce do tratamento. A recuperação da neuropatia motora grave pode exigir meses ou anos. Ao identificar e evitar os fatores desencadeantes, é possível acelerar a recuperação de uma crise e prevenir episódios futuros. Os fatores desencadeantes em geral são múltiplos, e a remoção de um ou mais deles acelera a recuperação, bem como ajuda a prevenir episódios futuros. As crises frequentes observadas durante a fase lútea do ciclo menstrual podem ser evitadas com um análogo do hormônio liberador das gonadotrofinas, o qual impede a ovulação e a produção de progesterona, ou pela administração preventiva de hematina mensalmente.

O risco de hipertensão e doença renal crônica em longo prazo apresenta-se aumentado na PAI; vários pacientes foram submetidos a transplante renal bem-sucedido. É comum a detecção de anormalidades crônicas de baixo grau nas provas de função hepática, e verifica-se um aumento no risco de carcinoma hepatocelular. Recomenda-se a obtenção de imagens hepáticas pelo menos anualmente para a detecção precoce desses tumores.

Um transplante hepático alogênico foi efetuado em uma jovem de 19 anos com PAI heterozigota que sofreu 37 crises agudas nos 29 meses que antecederam o transplante. Após o transplante, os níveis urinários elevados de ALA e BPG retornaram a seus valores normais em 24 horas, e a paciente não apresentou qualquer episódio neurológico agudo durante mais de três anos após o transplante. Dois pacientes portadores de PAI foram submetidos a transplante de fígado e rim combinado em decorrência de crises não controladas de porfiria aguda, neuropatia periférica crônica e insuficiência renal exigindo diálise. Ambos os pacientes tiveram uma melhora notável, sem crises posteriores e com níveis urinários normais de PBG após o transplante, bem como melhora das manifestações neuropáticas. Mais recentemente, um grupo do Reino Unido relatou sua experiência com transplante de fígado em 10 pacientes com PAI com crises recorrentes refratárias ao tratamento clínico e comprometendo a qualidade de vida. Os pacientes tiveram uma resolução bioquímica e sintomática completa depois do transplante. Os pesquisadores relataram uma elevada taxa de trombose da artéria hepática em sua série. Todavia, o transplante de fígado é um procedimento de alto risco que deve ser considerado como último recurso em pacientes com episódios recorrentes graves. Recentemente, a terapia gênica direcionada para o fígado teve sucesso comprovado na prevenção de episódios bioquímicos induzidos por fármacos em um modelo murino de PAI humana, e foram iniciados ensaios clínicos do gene AAV-*HMBS*. Além disso, estudos pré-clínicos de uma terapia de interferência de RNA (RNAi) direcionada para o fígado com o objetivo de inibir o mRNA do *ALAS1* hepático acentuadamente elevado no modelo murino de PAI evitou os episódios bioquímicos induzidos e diminuiu rapidamente o mRNA do *ALAS1* durante uma crise.

PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA (PCT)

A PCT, a mais comum das porfirias, pode ser esporádica (tipo 1) ou familiar (tipo 2), podendo, também, desenvolver-se após a exposição do indivíduo a hidrocarbonetos aromáticos halogenados. A URO-descarboxilase hepática está deficiente em todos os tipos de PCT, e, para que haja manifestação de sintomas clínicos, a deficiência dessa enzima precisa ser substancial (cerca de 20% da atividade normal ou menos); é atualmente atribuída à geração de um inibidor da URO-descarboxilase no fígado, que forma uroporfometeno na presença de ferro e em condições de estresse oxidativo. Os pacientes com PCT não apresentam, em sua maioria (cerca de 80%), mutações de *UROD* e são considerados como portadores de doença esporádica (tipo 1). Os pacientes que apresentam PCT e são heterozigotos para mutações de *UROD* possuem PCT familiar (tipo 2). Nesses pacientes, a herança de mutação de *UROD* de um dos genitores resulta em 50% da atividade enzimática normal no fígado e em todos os outros tecidos, constituindo um fator predisponente significativo, porém insuficiente por si só, para causar PCT sintomática. Conforme discutido adiante, outros fatores genéticos e ambientais contribuem para a suscetibilidade a ambos os tipos de PCT. Como a penetrância do traço genético é baixa, muitos pacientes com PCT familiar (tipo 2) não apresentam história familiar da doença. A PHE é uma forma autossômica recessiva de porfiria, a qual resulta da deficiência sistêmica acentuada de atividade da URO-descarboxilase, com sintomas clínicos na infância.

Manifestações clínicas A principal manifestação clínica consiste em lesões cutâneas bolhosas que aparecem mais comumente no dorso das mãos **(Fig. 430.3)**. Essas vesículas sofrem ruptura e formam crostas, deixando áreas de atrofia e cicatrizes. As lesões também podem ocorrer nos antebraços, na face, nas pernas e nos pés. É comum haver a friabilidade da pele e pequenas pápulas brancas, denominadas *milia*, em especial no dorso das mãos e dedos. A hipertricose e a hiperpigmentação, sobretudo na face, são particularmente desagradáveis nas mulheres. Em certas ocasiões, a pele nas áreas expostas ao sol sofre acentuado espessamento, com cicatrizes e calcificação que lembram a esclerose sistêmica. Não há manifestações neurológicas.

Diversos fatores de suscetibilidade, além das mutações herdadas de *UROD* na PCT tipo 2, podem ser reconhecidos clinicamente, podendo afetar o tratamento do paciente. Esses fatores consistem em hepatite C, HIV, consumo excessivo de álcool, níveis elevados de ferro e estrogênios. A importância do excesso de ferro hepático como fator precipitante é reforçada pelo achado de que a incidência das mutações comuns que causam hemocromatose, as mutações do gene da hemocromatose (*HFE*), C282Y e H63D, está aumentada em pacientes com PCT dos tipos 1 e 2 **(Cap. 428)**. O consumo excessivo de álcool é um fator contribuinte reconhecido há muito tempo, assim como o uso de estrogênio em mulheres. O HIV é, provavelmente, um fator de risco independente, porém menos comum, que, à semelhança da hepatite C, não causa PCT isoladamente. Múltiplos fatores de suscetibilidade que parecem atuar de modo sinérgico podem ser identificados no paciente portador de PCT. Os pacientes com PCT apresentam doença hepática crônica e, algumas vezes, cirrose, correndo maior risco de carcinoma hepatocelular. Diversas substâncias químicas também podem induzir a PCT; na década de 1950, ocorreu uma epidemia de PCT no leste da Turquia, em consequência do consumo de trigo contaminado com o fungicida hexaclorobenzeno. A PCT também ocorre após exposição a outras substâncias químicas, como os di e triclorofenóis, bem como 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-(*p*)-dioxina (TCDD, dioxina).

Diagnóstico As porfirinas mostram-se aumentadas no fígado, no plasma, na urina e nas fezes. O nível urinário de ALA pode ficar ligeiramente elevado, enquanto o nível de PBG está normal. As porfirinas urinárias consistem principalmente em uroporfirinas e heptacarboxilato porfirina, com quantidades menores de coproporfirina e hexa e pentacarboxilato porfirinas. As porfirinas plasmáticas também se apresentam aumentadas, e a cintilografia fluorométrica do plasma diluído em pH neutro pode diferenciar rapidamente a PV da PCT **(Quadro 430.3)**. As isocoproporfirinas, aumentadas nas fezes e, algumas vezes, no plasma e na urina, são diagnósticas da deficiência de URO-descarboxilase hepática.

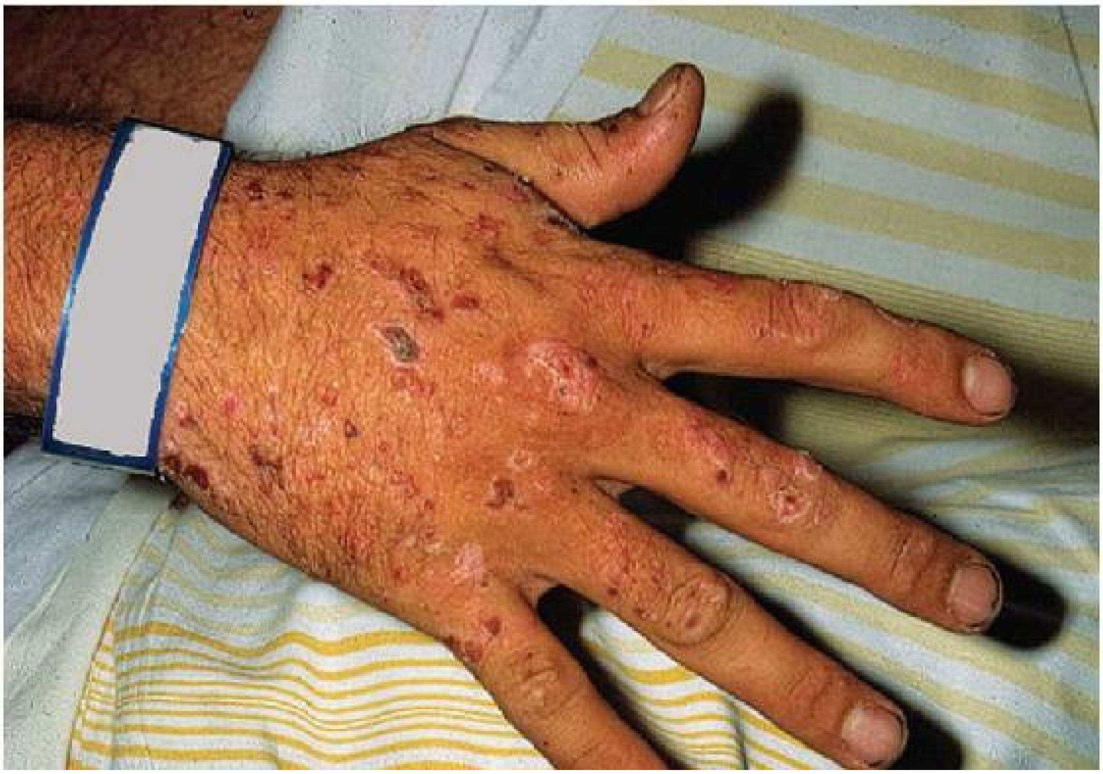

FIGURA 430.3 **Lesões cutâneas típicas em paciente com porfiria cutânea tardia.** Lesões crostosas crônicas resultantes da formação de bolhas devido à fotossensibilidade no dorso da mão de um paciente com porfiria cutânea tardia.

(Cortesia de Dr. Karl E. Anderson, com autorização.)

A PCT tipo 2 e a PHE podem ser diferenciadas do tipo 1 pelo achado de atividade reduzida da URO-descarboxilase nos eritrócitos. A atividade da URO-descarboxilase no fígado, nos eritrócitos e nos fibroblastos cutâneos em cultura na PCT tipo 2 é de cerca de 50% do normal nos indivíduos acometidos, bem como nos familiares com doença latente. Na PHE, a atividade da URO-descarboxilase mostra-se acentuadamente deficiente, com níveis típicos de 3 a 10% do normal. Foram identificadas mais de 121 mutações no gene *UROD* (Human Gene Mutation Database; *www.hgmd.org*). Entre as mutações listadas no banco de dados, cerca de 65% consistem em mutações de sentido incorreto ou sem sentido, e cerca de 10% consistem em mutações de local de junção. A maioria das mutações de *UROD* foi identificada em apenas uma ou duas famílias.

TRATAMENTO PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA

O álcool, os estrogênios, os suplementos de ferro e, se possível, qualquer fármaco capaz de exacerbar a doença devem ser suspensos; todavia, essa conduta nem sempre produz melhora. Pode-se obter quase sempre uma resposta completa por meio de tratamento padrão, isto é, flebotomias repetidas, para reduzir o ferro hepático. É possível remover uma unidade (450 mL) de sangue a cada 1 a 2 semanas. A meta é reduzir gradualmente o excesso de ferro hepático até que os níveis séricos de ferritina alcancem os limites inferiores da normalidade. Como a sobrecarga de ferro não é acentuada na maioria dos casos, pode ocorrer remissão depois de apenas cinco ou seis flebotomias; todavia, os pacientes com PCT que apresentam hemocromatose podem necessitar de mais tratamentos para reduzir os níveis de ferro à sua faixa normal. Para documentar qualquer melhora na PCT, é mais conveniente acompanhar a concentração plasmática total de porfirina, que se normaliza algum tempo após ser alcançado o nível-alvo de ferritina. É necessário acompanhar rigorosamente os níveis de hemoglobina ou o hematócrito e a ferritina sérica para evitar o desenvolvimento de deficiência de ferro e anemia. Após a remissão, pode não ser necessário continuar a flebotomia. Os níveis plasmáticos de porfirina devem ser acompanhados em intervalos de 6 a 12 meses para a detecção precoce de recorrências, tratadas com flebotomias adicionais.

Quando a flebotomia está contraindicada ou é pouco tolerada, uma alternativa consiste no uso de um esquema de cloroquina ou hidroxicloroquina em baixas doses, que formam complexos com as porfirinas em excesso, promovendo sua excreção. Devem-se administrar pequenas doses (p. ex., 125 mg de fosfato de cloroquina duas vezes por semana), visto que as doses-padrão podem induzir aumentos transitórios e, por vezes, acentuados na fotossensibilidade e na lesão hepatocelular. Estudos recentes indicam que a hidroxicloroquina em baixas doses é tão segura e efetiva quanto a flebotomia na PCT. A obtenção de imagem hepática pode estabelecer o diagnóstico ou excluir a complicação de carcinoma hepatocelular. O tratamento da PCT em pacientes com doença renal em estágio terminal é facilitado pela administração de eritropoetina.

COPROPORFIRIA HEREDITÁRIA (CPH)

A CPH é uma porfiria hepática autossômica dominante que decorre de uma atividade da COPRO-oxidase de 50% do normal. A doença manifesta-se com crises agudas, a exemplo da PAI. Pode ocorrer também fotossensibilidade cutânea, embora seja observada com muito menos frequência do que na PV. Os pacientes com CPH podem apresentar crises agudas e fotossensibilidade cutânea em conjunto ou separadamente. A CPH é menos comum do que a PAI e a PV. A CPH dominante homozigota e harderoporfiria, uma variante bioquimicamente distinguível da CPH, apresentam sintomas clínicos em crianças (ver adiante).

Manifestações clínicas A CPH é influenciada pelos mesmos fatores que provocam episódios na PAI. A doença permanece latente antes da puberdade, e os sintomas, praticamente idênticos aos da PAI, são mais comuns nas mulheres. A CPH é, em geral, menos grave do que a PAI. As lesões cutâneas bolhosas são idênticas às da PCT e da PV, surgindo na infância nos casos homozigotos raros.

Diagnóstico A COPRO III mostra-se acentuadamente aumentada na urina e nas fezes em pacientes com doença sintomática, persistindo com frequência, em especial nas fezes, na ausência de sintomas. Os níveis urinários de ALA e PBG mostram-se maiores (porém menos do que na PAI) durante as crises, porém podem normalizar-se mais rapidamente do que na PAI após a resolução dos sintomas. As porfirinas no plasma em geral mostram-se normais ou apenas ligeiramente aumentadas, mas podem ficar mais elevadas nos casos em que apresentam lesões cutâneas. O diagnóstico de CPH é facilmente confirmado pelo aumento das porfirinas fecais, que consistem quase exclusivamente em COPRO III, diferenciando-a de outras porfirias.

Embora o diagnóstico possa ser confirmado pela determinação da atividade da COPRO-oxidase, os ensaios para essa enzima mitocondrial não estão amplamente disponíveis, exigindo células diferentes dos eritrócitos. Até o momento, foram identificadas mais de 64 mutações no gene *CPOX*, as quais 67% consistem em mutações de sentido incorreto ou sem sentido (Human Gene Mutation Database; *www.hgmd.org*). A detecção de uma mutação de *CPOX* em um indivíduo sintomático permite a identificação de familiares assintomáticos.

TRATAMENTO COPROPORFIRIA HEREDITÁRIA

Os sintomas neurológicos devem ser tratados como na PAI (ver anteriormente). A flebotomia e a cloroquina não são efetivas para as lesões cutâneas.

PORFIRIA VARIEGADA (PV)

A PV é uma porfiria hepática autossômica dominante que resulta da atividade deficiente da PROTO-oxidase, a sétima enzima na via de biossíntese do heme, podendo manifestar-se na forma de sintomas neurológicos, fotossensibilidade ou ambos. A PV é particularmente comum na África do Sul, onde 3 em cada 1.000 indivíduos brancos são acometidos. A maioria desses indivíduos consiste em descendentes de um casal que emigrou da Holanda para a África do Sul em 1688. Em outros países, a PV é menos comum do que a PAI. Foram também relatados casos raros de PV dominante homozigota, que se manifesta na infância com sintomas cutâneos.

Manifestações clínicas A PV pode manifestar-se na forma de fotossensibilidade cutânea, crises neuroviscerais agudas ou ambas. Em dois estudos de grande porte de pacientes com PV, 59% tinham apenas lesões cutâneas, 20% exibiam apenas crises agudas, e 22% apresentavam ambas. As crises agudas são idênticas às da PAI, sendo precipitadas pelos mesmos fatores observados na PAI (ver anteriormente). As manifestações cutâneas bolhosas assemelham-se às da PCT, porém são mais difíceis de tratar, sendo, em geral, de maior duração. A PV homozigota está associada a fotossensibilidade, sintomas neurológicos e distúrbios do desenvolvimento, incluindo retardo do crescimento na lactância ou na infância. Todos os casos apresentam níveis eritrocitários aumentados de protoporfirina ligada ao zinco, um achado típico em todas as porfirias homozigotas descritas até hoje.

Diagnóstico Os níveis urinários de ALA e PBG mostram-se aumentados durante as crises agudas; todavia, podem normalizar-se mais rapidamente do que na PAI. Os aumentos na protoporfirina e na COPRO III fecais, assim como na COPRO III urinária, são mais persistentes. Os níveis plasmáticos de porfirina também se mostram elevados, em particular na presença de lesões cutâneas. A PV pode ser diferenciada rapidamente das outras porfirias pelo exame do espectro de emissão de fluorescência das porfirinas no plasma, em pH neutro, visto que a PV possui um pico de fluorescência singular em pH neutro.

Os ensaios para a atividade da PROTO-oxidase em fibroblastos ou linfócitos em cultura não estão amplamente disponíveis. Foram identificadas mais de 174 mutações no gene *PPOX* de pacientes não aparentados com PV (Human Gene Mutation Database; *www.hgmd.org*). A mutação de sentido incorreto R59W constitui a mutação comum na maioria dos indivíduos da África do Sul com PV, descendentes holandeses. Cinco mutações sem sentido foram comuns em pacientes ingleses e franceses com PV; entretanto, a maioria das mutações foi encontrada em apenas uma ou duas famílias.

TRATAMENTO PORFIRIA VARIEGADA

As crises agudas devem ser tratadas como na PAI, e o tratamento com hemina deve ser instituído precocemente na maioria dos casos. Além de evitar a exposição ao sol, existem poucas medidas efetivas para o tratamento das lesões cutâneas. O β-caroteno, as flebotomias e a cloroquina não são úteis.

PORFIRIAS ERITROPOIÉTICAS

Nas porfirias eritropoiéticas, as porfirinas em excesso dos precursores dos eritrócitos na medula óssea são transportadas pelo plasma até a pele, resultando em fotossensibilidade cutânea.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AO X (ASLX)

A ASLX resulta da atividade deficiente da forma eritroide da ALA-sintase (ALA-sintase 2) e está associada a uma eritropoiese ineficaz, fraqueza e palidez.

Manifestações clínicas Em geral, os indivíduos do sexo masculino com ASLX desenvolvem anemia hemolítica refratária, palidez e fraqueza durante a lactância. Apresentam hiperesplenismo secundário, passam a exibir sobrecarga de ferro e podem desenvolver hemossiderose. A gravidade depende do nível de atividade residual da ALA-sintase eritroide e da responsividade da mutação específica à suplementação com piridoxal 5′-fosfato (ver adiante). O esfregaço de sangue periférico revela anemia microcítica hipocrômica com acentuada anisocitose, poiquilocitose e policromasia; os leucócitos e as plaquetas exibem aspecto normal. O conteúdo de hemoglobina mostra-se reduzido, e tanto o volume corpuscular médio quanto a concentração de hemoglobina corpuscular média estão diminuídos. Recentemente, foram descritos pacientes com doença mais leve de início tardio.

Diagnóstico O exame da medula óssea revela hipercelularidade com desvio para a esquerda e eritropoiese megaloblástica com maturação anormal. Observa-se uma variedade de sideroblastos corados pelo azul da Prússia. Os níveis urinários dos precursores das porfirinas e as porfirinas tanto urinárias quanto fecais mostram-se normais. A atividade da ALA-sintase 2 eritroide encontra-se diminuída na medula óssea, porém é difícil medir essa enzima na presença da enzima de manutenção ALA-sintase 1 normal. O diagnóstico definitivo requer a demonstração de mutações no gene

ALAS2 eritroide.

TRATAMENTO ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AO X

A anemia grave pode responder à suplementação com piridoxina. Esse cofator é essencial à atividade da ALA-sintase, tendo sido detectadas mutações no local de ligação da piridoxina da enzima em vários pacientes que responderam ao tratamento. A suplementação do cofator pode permitir a eliminação da transfusão ou reduzir sua frequência. Os pacientes que não respondem podem tornar-se dependentes de transfusões e exigir terapia com agentes quelantes.

PORFIRIA ERITROPOIÉTICA CONGÊNITA (PEC)

A PEC, também conhecida como doença de Günther, é um distúrbio autossômico recessivo. Ela é causada pela atividade acentuadamente deficiente, porém não ausente, da URO-sintase, com consequente acúmulo dos isômeros URO I e COPRO I. A PEC está associada a anemia hemolítica e lesões cutâneas.

Manifestações clínicas Em geral, a fotossensibilidade cutânea intensa começa no início da lactância. A pele sobre as áreas expostas ao sol é friável, e as bolhas e as vesículas tendem a sofrer ruptura e infecção. Ocorrem espessamento da pele, hipo e hiperpigmentação focais, assim como hipertricose da face e dos membros. A infecção secundária das lesões cutâneas pode resultar em desfiguramento da face e das mãos. As porfirinas depositam-se nos dentes e nos ossos. Em consequência, os dentes adquirem uma coloração marrom e fluorescem com exposição à luz ultravioleta de ondas longas. A hemólise provavelmente decorre do acentuado aumento das porfirinas eritrocitárias, resultando em esplenomegalia. Foram também descritos adultos com uma forma mais leve de início mais tardio da doença.

Diagnóstico A URO e a COPRO (principalmente os isômeros tipo I) acumulam-se na medula óssea, nos eritrócitos, no plasma, na urina e nas fezes. A porfirina predominante nas fezes é a COPRO I. O diagnóstico de PEC pode ser confirmado pela demonstração de deficiência acentuada na atividade da URO-sintase e/ou identificação de mutações específicas no gene *UROS*. A doença pode ser detectada *in utero* pela determinação das porfirinas no líquido amniótico e pela atividade da URO-sintase em culturas de células amnióticas ou vilosidades coriônicas, ou pela detecção das mutações gênicas específicas da família. As análises moleculares dos alelos mutantes de pacientes não aparentados revelaram a presença de mais de 48 mutações do gene *UROS,* incluindo quatro no promotor específico eritroide do gene *UROS*. As correlações entre genótipo e fenótipo podem prever a gravidade da doença. O fenótipo da PEC pode ser modulado por variações de sequência na ALA-sintase 2 eritroide específica, cuja mutação em geral causa PLX. Foi identificada uma mutação (p.ArgR216WTrp) em *GATA1*, que codifica o fator de transcrição específico eritroide ligada ao X, a proteína de ligação de GATA 1 (*GATA1*), em um indivíduo com PEC, trombocitopenia e β-talassemia.

TRATAMENTO PORFIRIA ERITROPOIÉTICA CONGÊNITA

Os casos graves com frequência exigem transfusões para a anemia. As transfusões crônicas de sangue suficiente para suprimir a eritropoiese são efetivas para reduzir a produção de porfirina, porém resultam em sobrecarga de ferro. A esplenectomia pode reduzir a hemólise e diminuir as necessidades de transfusões. É importante proteger o indivíduo da luz solar e de traumatismos mínimos da pele. O β-caroteno pode ter algum valor. As infecções bacterianas que complicam o quadro devem ser prontamente tratadas. Recentemente, o transplante de medula óssea e do sangue do cordão umbilical demonstrou ser curativo em várias crianças que dependiam de transfusões, proporcionando uma base racional para a terapia gênica de células-tronco.

PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA (PPE)

A PPE é um distúrbio hereditário que resulta da atividade deficiente da ferroquelatase, a última enzima na via de biossíntese do heme. A PPE é a porfiria eritropoiética mais comum em crianças e, depois da PCT, a segunda porfiria mais comum em adultos. Os pacientes com PPE apresentam uma baixa atividade de FECH, de apenas 15 a 25% do normal nos linfócitos e em cultura de fibroblastos. A protoporfirina acumula-se nos reticulócitos da medula óssea e, em seguida, aparece no plasma; é captada pelo fígado e excretada na bile e nas fezes. A protoporfirina transportada para os vasos na pele provoca fotossensibilidade sem formação de bolhas. Na maioria dos pacientes sintomáticos (cerca de 90%) com esse distúrbio autossômico recessivo, uma mutação em um alelo *FECH* é herdada como uma alteração intrônica 3 (IVS3) (IVS3-48T>C) relativamente comum (cerca de 10% dos indivíduos brancos normais), que resulta em baixa expressão da enzima normal. Em cerca de 10% das famílias com PPE, foram encontradas duas mutações *FECH*. Recentemente, foram descritas mutações de deleção no éxon 11 do gene *ALAS2*, causando PLX que é clinicamente indistinguível da PPE. A deleção dos aminoácidos C-terminais da ALAS2 resulta em aumento de sua atividade e no acúmulo de protoporfirina. A PLX é responsável por cerca de 2 a 10% dos casos com fenótipo PPE na Europa e na América do Norte.

Manifestações clínicas A fotossensibilidade cutânea, que difere da observada em outras porfirias, em geral começa na infância e consiste em dor, rubor e prurido, que surgem dentro de poucos minutos após exposição à luz solar **(Fig. 430.4)**. A fotossensibilidade está associada a elevações substanciais da protoporfirina eritrocitária e só ocorre em pacientes com genótipos que resultam em atividade da ferroquelatase abaixo de cerca de 35% do normal. As lesões vesiculosas são incomuns. Pode-se observar o aparecimento de rubor, tumefação, sensação de queimação e prurido pouco depois de exposição ao sol, assemelhando-se ao angioedema. Os sintomas dolorosos podem parecer desproporcionais em relação ao comprometimento cutâneo visível. Em cerca de 10% dos casos, ocorrem vesículas e bolhas esparsas. As alterações cutâneas crônicas podem incluir liquenificação, pseudovesículas de consistência coriácea, sulcos labiais e alterações ungueais. A cicatrização pronunciada é rara, assim como alterações pigmentares, friabilidade e hirsutismo. A não ser que surjam complicações hepáticas ou outras complicações, os níveis de protoporfirina e os sintomas de fotossensibilidade permanecem notavelmente estáveis no decorrer de muitos anos na maioria dos pacientes. Os fatores que exacerbam as porfirias hepáticas desempenham pouco ou nenhum papel na PPE.

A fonte primária do excesso de protoporfirina é constituída pelos reticulócitos da medula óssea. A protoporfirina eritrocitária apresenta-se na forma livre (não formando complexo com zinco) e liga-se principalmente à hemoglobina. No plasma, a protoporfirina liga-se à albumina. Em geral, a hemólise e a anemia são discretas ou estão ausentes.

Embora a PPE seja uma porfiria eritropoiética, até 20% dos pacientes acometidos podem apresentar anormalidades mínimas da função hepática, e, em cerca de 5% desses pacientes, o acúmulo das protoporfirinas provoca doença hepática crônica, que pode evoluir para a insuficiência hepática e a morte. A protoporfirina é insolúvel, e as quantidades excessivas formam estruturas cristalinas nos hepatócitos **(Fig. 430.4)**, podendo diminuir o fluxo biliar hepático. Estudos realizados no modelo murino de PPE mostraram que o epitélio dos ductos biliares pode ser lesado pela bile tóxica, resultando em fibrose biliar. Por conseguinte, a doença hepática rapidamente progressiva parece relacionada com os efeitos colestáticos das protoporfirinas e está associada a níveis crescentes de protoporfirina devido ao comprometimento da excreção hepatobiliar e à maior fotossensibilidade. As complicações hepáticas também se caracterizam frequentemente por crescentes níveis de protoporfirinas nos eritrócitos e no plasma, bem como por dor abdominal e dor nas costas intensas, em especial no quadrante superior direito. Em alguns pacientes, ocorrem cálculos biliares constituídos, pelo menos em parte, de protoporfirina. As complicações hepáticas parecem ser maiores na PPE autossômica recessiva devido a duas mutações *FECH* e na PLX.

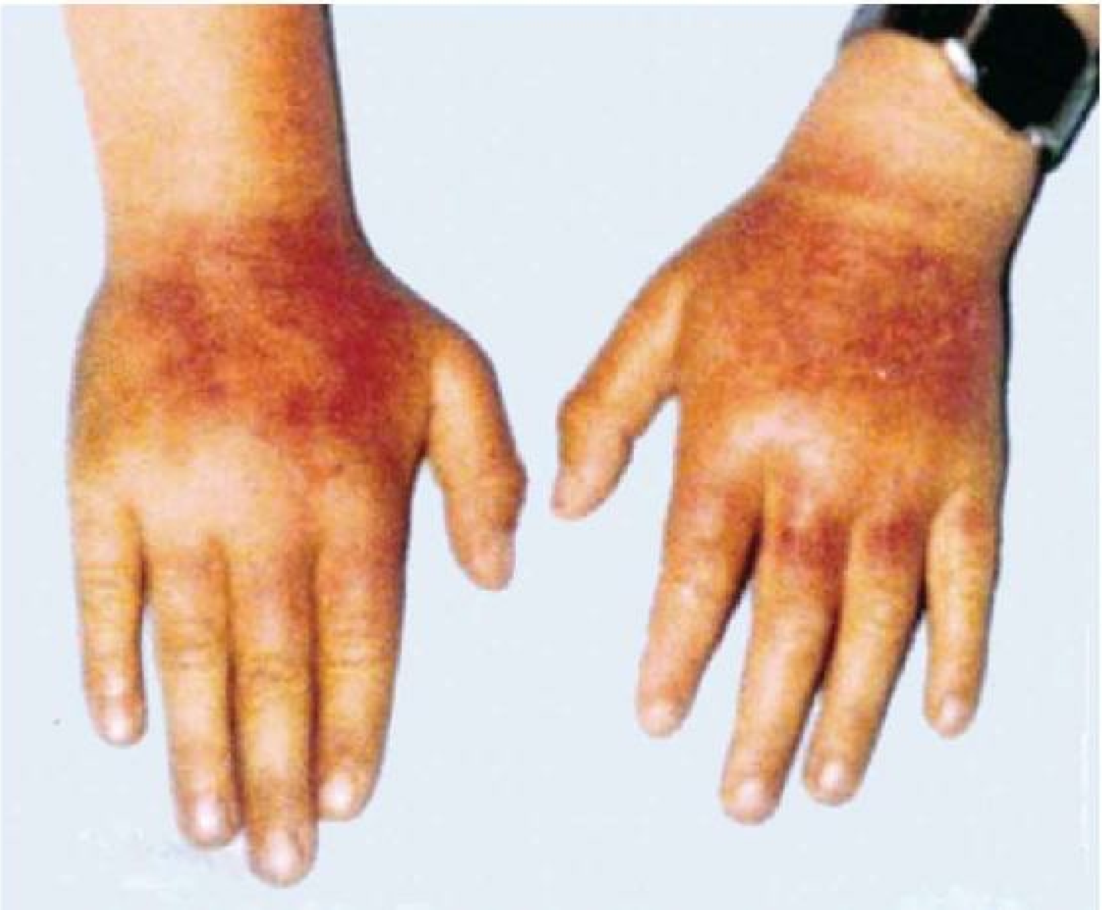

FIGURA 430.4 **Eritema e edema das mãos** decorrente de fotossensibilidade aguda em um menino de 10 anos com protoporfiria eritropoiética. *(De P Poblette-Gutierrez et al.: Eur J Dermatol 16:230, 2006.)*

Diagnóstico Essa doença caracteriza-se, fundamentalmente, por um considerável aumento da protoporfirina eritrocitária, que se mostra predominantemente na forma livre, não formando complexo com zinco. Os níveis de protoporfirina também estão variavelmente aumentados na medula óssea, no plasma, na bile e nas fezes. As concentrações de protoporfirina eritrocitária são maiores em outras condições, como intoxicação pelo chumbo, deficiência de ferro, vários distúrbios hemolíticos, todas as formas homozigotas de outras porfirias e, algumas vezes, mesmo nas porfirias agudas. Todavia, em todas essas condições, diferente da PPE, a protoporfirina forma complexo com zinco. Por conseguinte, após a detecção de um aumento da protoporfirina eritrocitária em um paciente com suspeita de PPE, é importante confirmar o diagnóstico por um ensaio capaz de distinguir a protoporfirina livre da protoporfirina que forma complexo com zinco. Os eritrócitos na PPE também exibem fluorescência vermelha sob microscopia de fluorescência em 620 nm. Os níveis urinários de porfirinas e seus precursores mostram-se normais. A atividade da ferroquelatase em linfócitos ou fibroblastos cultivados encontra-se diminuída. Recomenda-se o diagnóstico por análise de mutações no DNA para detectar a(s) mutação(ões) *FECH* causadora(s) e/ou a presença do alelo de baixa expressão IVS3-48T>C. Até o momento, foram identificadas mais de 190 mutações no gene *FECH,* muitas das quais resultam em uma proteína enzimática instável ou ausente (alelos nulos) (Human Gene Mutation Database; *www.hgmd.org*). Os estudos realizados sugerem que os pacientes com PPE que apresentam um alelo nulo (e o alelo de baixa expressão IVS3-48T>C) correm maior risco de desenvolver complicações hepáticas graves.

Na PLX, os níveis eritrocitários de protoporfirina parecem estar mais elevados do que em outras formas de PPE, e as proporções de protoporfirinas livres e com zinco podem alcançar 50%. Até o momento, foram descritas quatro mutações *ALAS2*, três deleções de uma a quatro bases e uma nova mutação sem sentido, que aumentam acentuadamente a atividade da ALA-sintase 2 e causam PLX. A PLX é responsável por cerca de 2% dos pacientes com o fenótipo de PPE na Europa Ocidental. Estudos recentes mostram que cerca de 10% dos pacientes norte-americanos com fenótipo de PPE apresentam PLX.

TRATAMENTO PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA

É essencial que o paciente evite a exposição à luz solar e utilize roupas destinadas a proteger de condições com fotossensibilidade crônica. O β-caroteno oral (120-180 mg/dL) pode melhorar a tolerância à luz solar em alguns pacientes. Os efeitos benéficos do β-caroteno podem envolver a neutralização do oxigênio singlete ou dos radicais livres. Pode ser necessário ajustar a dose para manter os níveis séricos de caroteno na faixa recomendada de 10 a 15 mmol/L (600-800 mg/dL). A discreta despigmentação da pele em consequência da carotenemia é o único efeito colateral significativo. A afamelanotida, um análogo do hormônio estimulador dos melanócitos α (α-MSH, de *α-melanocyte-stimulating hormone*), completou os ensaios clínicos de fase III nos EUA para pacientes com PPE e PLX.

O tratamento das complicações hepáticas, que podem ser acompanhadas de neuropatia motora, é difícil. A colestiramina e outros absorventes de porfirinas, como o carvão ativado, podem interromper a circulação êntero-hepática da protoporfirina e promover sua excreção fecal, resultando em alguma melhora. A esplenectomia pode ser útil quando a doença é acompanhada de hemólise e esplenomegalia significativas. A plasmaférese e a hemina por via intravenosa algumas vezes são benéficas.

O transplante de fígado foi realizado em alguns pacientes com PPE e PLX que apresentavam complicações hepáticas graves; com frequência, o transplante é bem-sucedido em curto prazo. Entretanto, a doença costuma sofrer recidiva no fígado transplantado devido à contínua produção de protoporfirina em excesso na medula óssea. Em um estudo retrospectivo de 17 pacientes com PPE submetidos a transplante de fígado, 11 (65%) tiveram doença hepática com PPE recorrente. Deve-se considerar o tratamento com hematina e plasmaférese após o transplante para prevenir a recidiva da doença hepática. Entretanto, o transplante de medula óssea, que tem sido bem-sucedido na PPE humana e que evitou a ocorrência de doença hepática em um modelo murino, deve ser considerado após o transplante hepático, se for possível encontrar um doador apropriado.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Dr. Karl E. Anderson pela revisão dos originais, bem como pelos comentários e sugestões úteis. Esse trabalho foi financiado, em parte, pelo Porphyrias Consortium (U54 DK083909), em parte pelos National Institutes of Health (NIH) Rare Disease Clinical Research Network (RDCRN), financiado por meio de colaboração entre o NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR) no National Center for Advancing Translational Science (NCATS) e o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). O conteúdo é exclusivamente da responsabilidade dos autores e não representa necessariamente a visão oficial dos National Institutes of Health. MB recebeu um prêmio de desenvolvimento de carreira K23-DK-095946.

431e

Distúrbios do metabolismo das purinas e das pirimidinas

Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann

As purinas (adenina e guanina) e as pirimidinas (citosina, timina, uracila) desempenham funções fundamentais na replicação do material genético, na transcrição gênica, na síntese das proteínas e no metabolismo celular. Os distúrbios que envolvem anormalidades no metabolismo dos nucleotídeos incluem desde doenças relativamente comuns – como a hiperuricemia e a gota, em que ocorre aumento na produção ou diminuição na excreção de um produto metabólico final do metabolismo das purinas (ácido úrico) – até deficiências enzimáticas raras, que afetam a síntese ou a degradação das purinas e das pirimidinas. A compreensão dessas vias bioquímicas levou, em alguns casos, ao desenvolvimento de formas específicas de tratamento, como o uso do alopurinol e do febuxostate para reduzir a produção de ácido úrico.

METABOLISMO DO ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico é o produto da degradação final das purinas nos seres humanos. Trata-se de um ácido fraco com pK_a de 5,75 e 10,3. Os uratos, que são as formas ionizadas do ácido úrico, predominam no líquido plasmático extracelular e no sinovial, com cerca de 98% na forma de urato monossódico em pH de 7,4.

O plasma é saturado com urato monossódico em uma concentração de 405 µmol/L (6,8 mg/dL) a 37°C. Por conseguinte, em concentrações mais altas, o plasma torna-se supersaturado, criando o potencial de precipitação de cristais de urato. Entretanto, a concentração plasmática de urato pode atingir 4.800 µmol/L (80 mg/dL) sem precipitação, talvez devido à presença de substâncias solubilizantes.

O pH da urina influencia acentuadamente a solubilidade do ácido úrico. Na presença de pH de 5,0, a urina é saturada com ácido úrico em concentrações que variam de 360 a 900 µmol/L (6-15 mg/dL). Em pH de 7,0, ocorre saturação em concentrações situadas entre 9.480 e 12.000 µmol/L (158-200 mg/dL). As formas ionizadas do ácido úrico na urina consistem em uratos monossódicos, dissódicos, de potássio, de amônio e de cálcio.

Embora os nucleotídeos das purinas sejam sintetizados e degradados em todos os tecidos, o urato só é produzido nos tecidos que contêm a xantina-oxidase, primariamente o fígado e o intestino delgado. A produção de urato varia de acordo com o conteúdo de purina da dieta e as taxas de biossíntese, degradação e recuperação das purinas (**Fig. 431e.1**). Em condições normais, são excretados 66 a 75% do urato pelos rins, enquanto a maior parte do restante é eliminada pelo intestino.

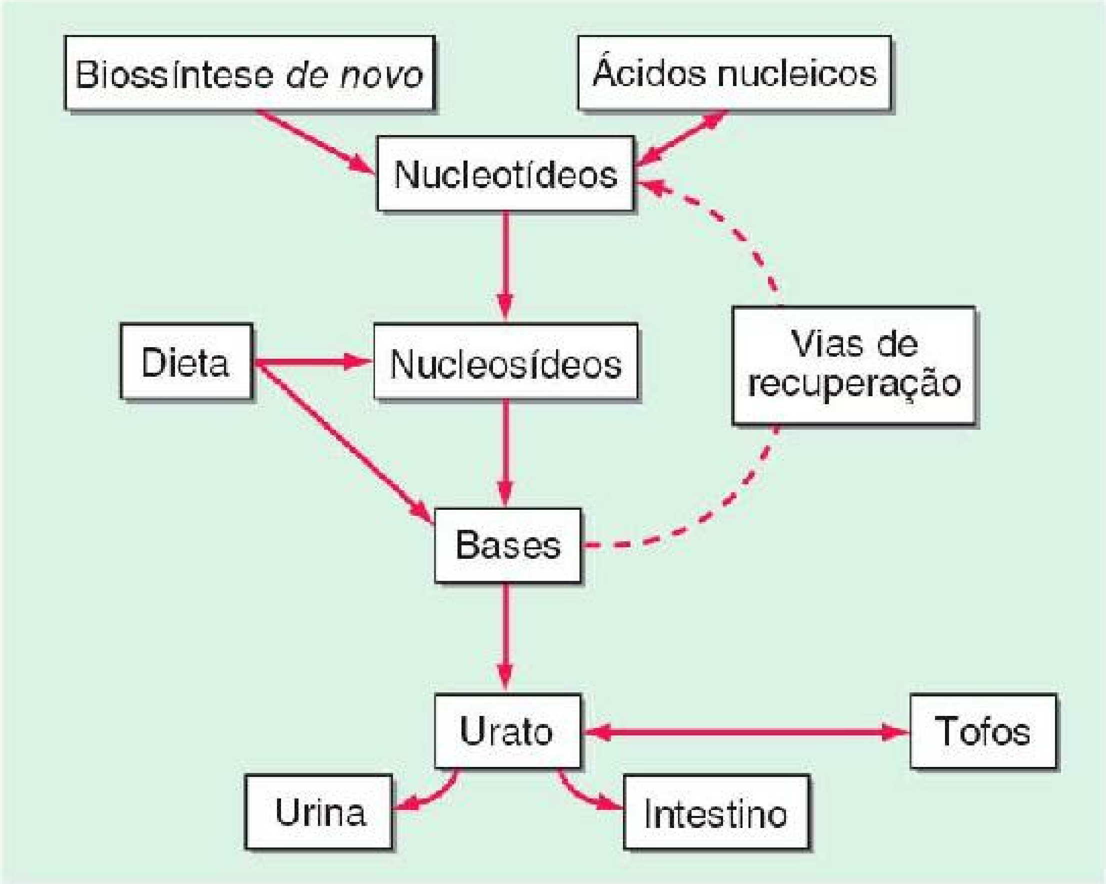

FIGURA 431e.1 **O reservatório do urato corporal total é o resultado final entre a produção e a excreção de urato.** A produção de urato é influenciada pela ingestão alimentar das purinas e pelas taxas de biossíntese *de novo* das purinas a partir de precursores não purínicos, renovação dos ácidos nucleicos e recuperação pelas atividades da fosforribosiltransferase. O urato formado normalmente é excretado pelas vias urinária e intestinal. A hiperuricemia pode resultar do aumento da produção, da diminuição da excreção ou da combinação de ambos os mecanismos. Na presença de hiperuricemia, o urato pode precipitar e depositar-se nos tecidos na forma de tofos.

Os rins depuram o urato do plasma e mantêm um equilíbrio fisiológico ao utilizar transportadores de ânions orgânicos (OATs, de *organic anion transporters*) específicos, como o transportador de urato 1 (URAT1, SLC22A12) (**Fig. 431e.2**). Em seres humanos, OAT1 (SLC22A6), OAT2 (SLC22A7) e OAT3 (SLC22A8) localizam-se na membrana basolateral das células tubulares renais proximais. OAT4 (SLC22A11), OAT10 (SLC22A13) e URAT1 localizam-se na membrana apical com borda em escova dessas células. Esses últimos transportadores carregam o urato e outros ânions orgânicos para dentro das células tubulares a partir do lúmen em troca de ânions orgânicos intracelulares. No interior da célula, o urato deve passar para o lado basolateral do lúmen por meio de um processo controlado por transportadores dependentes de voltagem, incluindo o transportador de glicose 9 (GLUT9, SLC2A9). Os agentes *uricosúricos* **(Quadro 431e.1)** inibem diretamente o URAT1 no lado apical da célula tubular (a denominada "*cis*-inibição"). Em contrapartida, os compostos *antiuricosúricos* (i.e., os que promovem a hiperuricemia), como o nicotinato, o pirazinoato, o lactato e outros ácidos orgânicos aromáticos, servem como ânions de troca no interior da célula, estimulando, assim, a troca aniônica e a reabsorção de urato ("*trans*-estimulação"). As atividades do URAT1, de outros OATs e do transportador aniônico de sódio resultam na excreção de 8 a 12% do urato filtrado na forma de ácido úrico.

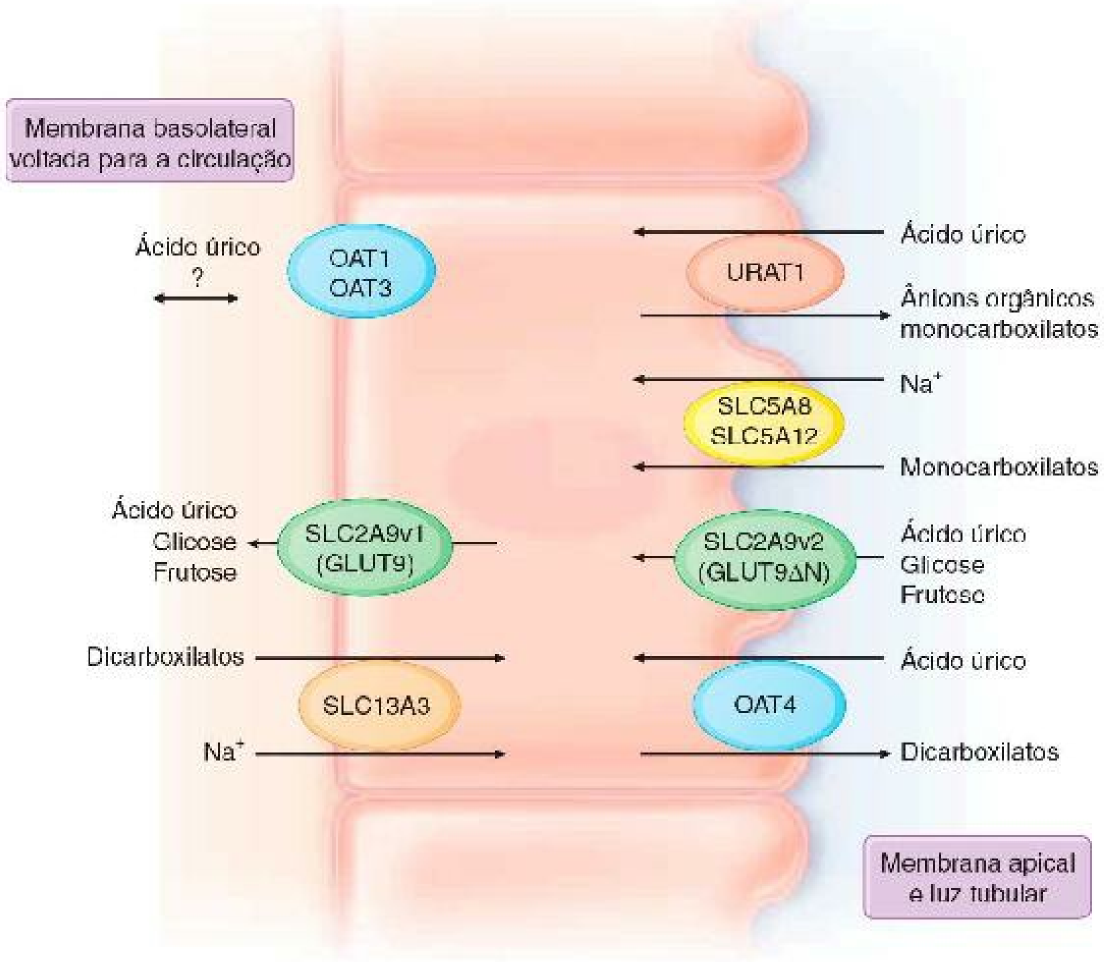
Membrana basolateral voltada para a circulação
Ácido úrico ?
OAT1
OAT3
Ácido úrico
URAT1
Ânions orgânicos monocarboxilatos
Na+
SLC5A8
SLC5A12
Monocarboxilatos
Ácido úrico
Glicose
Frutose
SLC2A9v1 (GLUT9)
SLC2A9v2 (GLUT9ΔN)
Ácido úrico
Glicose
Frutose
Dicarboxilatos
Ácido úrico
SLC13A3
OAT4
Na+
Dicarboxilatos
Membrana apical e luz tubular

FIGURA 431e.2 Representação esquemática do processamento do ácido úrico pelo rim. Uma complexa inter-relação de transportadores nos lados tanto apical quanto basolateral da célula epitelial tubular renal está envolvida na reabsorção do ácido úrico. Ver detalhes no texto. Os compostos uricosúricos inibem, em sua maioria, o

URAT1 no lado apical, bem como o OAT1, o OAT3 e o GLUT9 no lado basolateral.

QUADRO 431e.1 **MEDICAMENTOS COM ATIVIDADE URICOSÚRICA**

Acetoexamida	Fenolsulfonftaleína
Ácido ascórbico	Glicerila guaiacolato
Agentes de contraste radiológicos	Glicocorticoides
Azauridina	Glicopirrolato
Benzobromarona	Halofenato
Calcitonina	Hormônio adrenocorticotrófico
Citrato	Losartana
Clorprotixeno	Meclofenamato
Dicumarol	Probenecida
Diflunisal	Salicilatos (> 2 g/dia)
Estrogênios	Sulfimpirazona
Fenilbutazona	Tetraciclina com prazo de validade vencido
Fenofibrato	Zoxazolamina

As crianças apresentam, em sua maioria, concentrações de urato de 180 a 240 µmol/L (3-4 mg/dL). Os níveis começam a aumentar no sexo masculino durante a puberdade, porém permanecem baixos nas mulheres até a menopausa. As médias mais recentes de valores séricos de urato em homens e mulheres na pré-menopausa nos EUA são de 415 e 360 µmol/L (6,14 e 4,87 mg/dL), respectivamente, conforme dados de 2007 e 2008 do National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES). Após a menopausa, os valores para as mulheres aumentam até próximo aos dos homens. Na idade adulta, as concentrações elevam-se uniformemente com o decorrer do tempo e variam de acordo com a estatura, o peso corporal, a pressão arterial, a função renal e o consumo de álcool.

HIPERURICEMIA

A hiperuricemia pode resultar de aumento na produção ou diminuição na excreção de ácido úrico, ou uma associação de ambos os processos. Ela predispõe algumas pessoas a desenvolver manifestações clínicas que incluem a artrite gotosa **(Cap. 395)**, a urolitíase e a disfunção renal (ver adiante).

A hiperuricemia em geral é definida como uma concentração plasmática (ou sérica) de urato > 405 µmol/L (> 6,8 mg/dL). O risco de desenvolver artrite gotosa ou urolitíase aumenta com níveis mais elevados de urato, sendo o aumento proporcional ao grau de elevação. A prevalência de hiperuricemia está aumentando entre pacientes adultos em nível ambulatorial e mesmo mais marcadamente entre pacientes hospitalizados. A prevalência de gota nos EUA mais que duplicou entre as décadas de

1960 e 1990. Com base em dados do NHANES de 2007 e 2008, essas tendências continuam, com uma prevalência aproximada de gota em homens de 5,9% (6,1 milhões) e em mulheres de 2,0% (2,2 milhões). Os níveis séricos médios de urato subiram para 6,14 mg/dL em homens e 4,87 mg/dL em mulheres, com consequente prevalência de hiperuricemia de 21,2 e 21,6%, respectivamente (com a *hiperuricemia* sendo definida como um nível sérico de urato > 7,0 mg/dL [415 μmol/L] para homens e > 5,7 mg/dL [340 μmol/L] para mulheres). Esses números representam um aumento de 1,2% na prevalência de gota, um aumento de 0,15 mg/dL no nível sérico de urato e um aumento de 3,2% na prevalência de hiperuricemia em relação aos números relatados no NHANES-III (1988-1994). Acredita-se que essa elevação tenha sido causada por aumentos na obesidade e na hipertensão e, talvez, por melhor cuidado médico e longevidade aumentada.

CAUSAS DE HIPERURICEMIA

A hiperuricemia pode ser classificada em primária ou secundária, dependendo de a causa ser inata ou por distúrbio adquirido. Todavia, é mais conveniente classificá-la com relação à fisiopatologia subjacente, ou seja, se resulta de aumento da produção, diminuição da excreção ou associação de ambos os processos **(Fig. 431e.1 e Quadro 431e.2)**.

QUADRO 431e.2 CLASSIFICAÇÃO DA HIPERURICEMIA DE ACORDO COM A FISIOPATOLOGIA

Superprodução de urato		
Idiopática primária	Doenças mieloproliferativas	Rabdomiólise
Deficiência de HPRT	Policitemia vera	Exercício físico
Hiperatividade da PRPP-sintetase	Psoríase	Álcool
Processos hemolíticos	Doença de Paget	Obesidade
Doenças linfoproliferativas	Glicogenoses III, V e VII	Dieta rica em purinas
Diminuição da excreção de ácido úrico		
Idiopática primária	Cetoacidose por inanição	Ingestão de fármacos
Insuficiência renal	Beriliose	Salicilatos (< 2 g/dia)
Doença renal policística	Sarcoidose	Diuréticos
Diabetes insípido	Intoxicação por chumbo	Álcool
Hipertensão arterial	Hiperparatireoidismo	Levodopa
Acidose	Hipotireoidismo	Etambutol
Acidose láctica	Toxemia da gravidez	Pirazinamida
Cetoacidose diabética	Síndrome de Bartter	Ácido nicotínico
	Síndrome de Down	Ciclosporina
Mecanismo combinado		
Deficiência de glicose-6-fosfatase	Deficiência de frutose-1-fosfato-aldolase	Álcool
		Choque

Abreviações: HPRT, hipoxantina fosforribosiltransferase, de *hypoxanthine phosphoribosyltransferase*; PRPP, fosforribosil pirofosfato, de *phosphoribosylpyrophosphate*.

Aumento da produção de urato A dieta contribui para o nível sérico de urato proporcionalmente a seu conteúdo de purinas. A restrição estrita da ingestão de purinas reduz os níveis séricos médios de urato em cerca de 60 µmol/L (1 mg/dL) e a excreção urinária de ácido úrico em cerca de 1,2 mmol/dia (200 mg/dia). Os alimentos com alto conteúdo de ácido nucleico incluem fígado, outras vísceras (timo, pâncreas), rins e anchova.

As fontes endógenas da produção de purinas também influenciam os níveis séricos de urato **(Fig. 431e.3)**. A biossíntese *de novo* das purinas é um processo de múltiplas etapas que leva à formação de monofosfato de inosina (IMP, de *inosine monophosphate*). As taxas de biossíntese das purinas e a produção de urato são predominantemente determinadas pela amidofosforribosiltransferase (amidoPRT, de *amidophosphoribosyltransferase*), que combina o fosforribosil pirofosfato (PRPP) com a glutamina. Uma via reguladora secundária é o resgate de bases de purina pela hipoxantina fosforribosiltransferase (HPRT). A HPRT catalisa a combinação das bases purínicas hipoxantina e guanina com o PRPP, formando os respectivos ribonucleotídeos IMP e monofosfato de guanosina (GMP, de *guanosine monophosphate*).

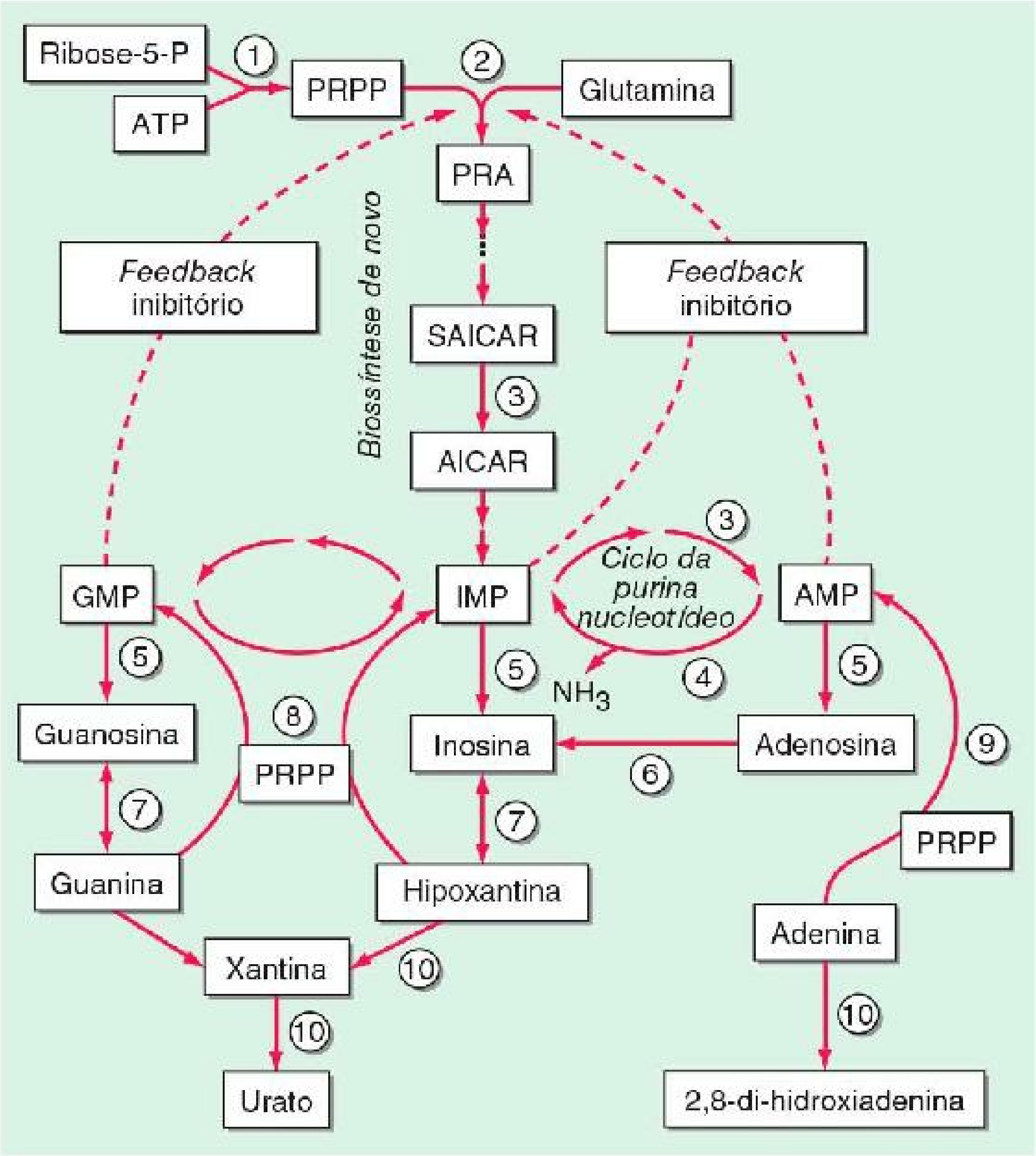
Ribose-5-P
ATP
①
PRPP
②
Glutamina
PRA
Feedback inibitório
Feedback inibitório
Biossíntese de novo
SAICAR
③
AICAR
GMP
IMP
③
Ciclo da purina nucleotídeo
AMP
⑤
⑤
NH3
④
⑤
Guanosina
⑧
PRPP
Inosina
Adenosina
⑥
⑨
⑦
⑦
PRPP
Guanina
Hipoxantina
Adenina
Xantina
⑩
⑩
⑩
Urato
2,8-di-hidroxiadenina

FIGURA 431e.3 Esquema abreviado do metabolismo das purinas. (1) Fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetase, (2) amidofosforribosiltransferase (amidoPRT), (3) adenilosuccinato-liase, (4) (mio)adenilato (AMP)-desaminase, (5) 5′-nucleotidase, (6) adenosina-desaminase, (7) fosforilase dos nucleosídeos das purinas, (8) hipoxantina fosforribosiltransferase (HPRT), (9) adenina fosforribosiltransferase (APRT, de *adenine phosphoribosyltransferase*) e (10) xantina-oxidase. PRA, fosforribosilamina, de *phosphoribosylamine*; SAICAR, succinilaminoimidazol carboxamida ribotídeo; AICAR, aminoimidazol carboxamida ribotídeo; GMP, guanilato; IMP, monofosfato de inosina; ATP, trifosfato de adenosina, de *adenosine triphosphate*.

Os níveis séricos de urato estão intimamente relacionados com as taxas de nova produção de purinas, a qual depende, em parte, do nível de PRPP, conforme evidenciado por dois erros inatos do metabolismo de purinas ligados ao X (Quadro 431e.3). A atividade aumentada da PRPP-sintetase e a deficiência de HPRT estão associadas com a produção excessiva de purinas, a hiperuricemia e a hiperuricacidúria (ver adiante a descrição clínica).

QUADRO 431e.3 **ERROS INATOS DO METABOLISMO DAS PURINAS**

Enzima	Atividade	Herança	Características clínicas	Características laboratoriais
Hipoxantina fosforribosiltransferase	Deficiência completa	Ligada ao X	Automutilação, coreoatetose, gota e litíase por ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosúria
	Deficiência parcial	Ligada ao X	Gota e litíase por ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosúria
Fosforribosilpirofosfato-sintetase	Hiperatividade	Ligada ao X	Gota, litíase por ácido úrico e surdez	Hiperuricemia, hiperuricosúria
Adenina fosforribosiltransferase	Deficiência	Autossômica recessiva	Litíase de 2,8-di-hidroxiadenina	—
Xantina-oxidase	Deficiência	Autossômica recessiva	Xantinúria e litíase por xantina	Hipouricemia, hipouricosúria
Adenilsuccinato-liase	Deficiência	Autossômica recessiva	Autismo e retardo psicomotor	—
Mioadenilato desaminase	Deficiência	Autossômica recessiva	Miopatia com intolerância ao exercício ou assintomática	—
Adenosina desaminase	Deficiência	Autossômica recessiva	Imunodeficiência combinada severa e displasia condro-óssea	—
Fosforilase de nucleosídeos de purina	Deficiência	Autossômica recessiva	Imunodeficiência mediada por células T	—

A degradação acelerada dos nucleotídeos das purinas também pode causar hiperuricemia, isto é, em condições de rápida renovação, proliferação ou morte celular, como nas crises blásticas leucêmicas, terapia citotóxica das neoplasias malignas, hemólise ou rabdomiólise. A hiperuricemia pode resultar da excessiva degradação de trifosfato de adenosina (ATP) do músculo esquelético após exercício físico vigoroso ou estado de mal epiléptico, bem como nas doenças do depósito de glicogênio tipos III, V e VII (Cap. 433e). A hiperuricemia do infarto do miocárdio, da inalação de fumaça e da insuficiência respiratória aguda também pode estar relacionada com a degradação acelerada do ATP.

Diminuição da excreção de ácido úrico Mais de 90% dos indivíduos com hiperuricemia persistente apresentam um defeito no processamento renal do ácido úrico. Para qualquer concentração plasmática de urato, os pacientes com gota excretam cerca de 40% menos ácido úrico que aqueles sem a doença. Quando os níveis plasmáticos de urato estão elevados por ingestão ou infusão de purinas, a excreção de ácido úrico aumenta em pacientes com e sem gota; porém, naqueles com gota, as concentrações plasmáticas de urato devem ser 60 a 120 μmol/L (1-2 mg/dL) maiores que o normal para obter taxas equivalentes de excreção de ácido úrico.

Teoricamente, a redução na excreção de ácido úrico pode resultar de diminuição da filtração glomerular, diminuição da secreção tubular ou aumento da reabsorção tubular. A diminuição da filtração de urato não parece causar hiperuricemia primária, mas contribui efetivamente para a hiperuricemia da insuficiência renal. Apesar de a hiperuricemia estar sempre presente na doença renal crônica, a correlação entre as concentrações séricas de creatinina, ureia e urato é fraca. A eliminação extrarrenal de ácido úrico aumenta à medida que a disfunção renal se torna mais grave.

Muitos agentes que causam hiperuricemia exercem seus efeitos estimulando a reabsorção em vez de inibindo a secreção. Essa estimulação parece ocorrer por intermédio de um processo de reabsorção renal "iniciadora" de urato pela carga das células epiteliais tubulares proximais dependente de sódio com ânions capazes de "*trans*-estimular" a reabsorção de urato. Os transportadores monocarboxílicos acoplados ao sódio SMCT1 e 2 (SLC5A8, SLC5A12) na borda em escova das células tubulares proximais fazem a mediação da carga dependente de sódio dessas células com monocarboxilatos. Um transportador semelhante, SLC13A3, medeia o influxo dependente de sódio de dicarboxilatos para dentro da célula epitelial a partir da membrana basolateral. Sabe-se que alguns desses carboxilatos causam hiperuricemia, incluindo o pirazinoato (do tratamento com pirazinamida), o nicotinato (do tratamento com niacina) e os ácidos orgânicos lactato, β-hidroxibutirato e acetoacetato. Os ânions mono e divalentes tornam-se substratos do URAT1 e do OAT4, respectivamente, e são trocados por ácido úrico a partir do túbulo proximal. Os níveis sanguíneos aumentados desses ânions resultam em aumento de sua filtração glomerular e maior reabsorção pelas células tubulares proximais. O aumento nas concentrações celulares intraepiteliais leva a uma reabsorção aumentada de ácido úrico ao promover a troca de ânions dependente de URAT1, OAT4 e OAT10. Os salicilatos em baixas doses também promovem a hiperuricemia por meio desse mecanismo. A carga de sódio das células tubulares proximais também provoca retenção de urato ao reduzir o volume de líquido extracelular e ao aumentar a liberação de angiotensina II, insulina e paratormônio. Transportadores adicionais de ânions orgânicos, o OAT1, o OAT2 e o OAT3, estão envolvidos no movimento do ácido úrico através da membrana basolateral, embora os mecanismos detalhados ainda estejam sendo elucidados.

O GLUT9 (SLC2A9) é um transportador de hexose eletrogênico com variantes de junção (*splicing*) que medeiam a correabsorção de ácido úrico em conjunto com glicose e frutose na membrana apical (GLUT9ΔN/SLC2A9v2), bem como através da membrana basolateral (SLC2A9v1), e, portanto, na circulação. O GLUT9 foi identificado recentemente como um transportador de urato de alta capacidade, com taxas 45 a 60 vezes mais rápidas que sua atividade de transporte de glicose/frutose. O GLUT9 pode ser responsável pela associação observada entre o consumo de refrigerantes adoçados com frutose e um risco aumentado de hiperuricemia e gota. Os estudos de associação genômica ampla (GWAS, de *genome-wide association studies*) sugerem que os polimorfismos em SLC2A9 podem desempenhar um importante papel na suscetibilidade à gota na população branca. A presença de um alelo variante predisponente aumenta o risco relativo de desenvolvimento da gota em 30 a 70%, mais provavelmente por meio do aumento da expressão da isoforma mais curta, SLC2A9v2 (GLUT9ΔN). Notavelmente, esses polimorfismos explicam apenas cerca de 6% da diferença nos níveis séricos de ácido úrico em indivíduos brancos. Certamente, a gota é poligênica e complexa e, no momento, a utilidade dos exames genéticos para polimorfismos relevantes permanece sob investigação e sem utilidade clínica.

O álcool promove a hiperuricemia em razão do aumento na produção de urato e da diminuição na excreção de ácido úrico. O consumo excessivo de álcool acelera a degradação hepática de ATP, aumentando a produção de urato. O consumo de álcool também pode induzir a hiperacidemia láctica, que bloqueia a secreção de ácido úrico. O teor mais elevado de purina de algumas bebidas alcoólicas também pode constituir um fator. O consumo de cerveja confere maior risco de gota que destilados, e a ingesta moderada de vinho não aumenta o risco de gota. A ingesta de carne vermelha e frutose aumenta o risco de gota, enquanto a ingesta de laticínios pobres em gordura, vegetais ricos em purinas, grãos integrais, nozes e legumes, frutas menos adocicadas, café e vitamina C reduz o risco.

AVALIAÇÃO

A hiperuricemia não necessariamente representa uma doença nem uma indicação específica para tratamento. A decisão acerca do tratamento depende da causa e das consequências potenciais da hiperuricemia em cada indivíduo.

A quantificação da excreção de ácido úrico pode ser utilizada para determinar se a hiperuricemia é causada por produção excessiva ou excreção diminuída. Com uma dieta isenta de purinas, os homens com função renal normal excretam < 3,6 mmol/dia (600 mg/dia). Por conseguinte, a hiperuricemia em indivíduos que excretam ácido úrico acima desse nível, durante uma dieta isenta de purinas, decorre da produção excessiva de purinas; para os que excretam quantidades menores com uma dieta isenta de purinas, representa a consequência de uma diminuição da excreção. Se a avaliação for efetuada enquanto o paciente estiver seguindo uma dieta regular, poderá ser utilizado o nível de 4,2 mmol/dia (800 mg/dia) como valor discriminativo.

COMPLICAÇÕES

A complicação mais reconhecida da hiperuricemia é a *artrite gotosa.* O NHANES de 2007 e 2008 encontrou uma prevalência de gota entre adultos nos EUA de 3,9%, com valores de cerca de 6% para homens e de cerca de 2% para mulheres. Quanto mais elevado o nível sérico de urato, maior a probabilidade de um indivíduo manifestar gota. Em um estudo, a incidência de gota foi de 4,9% para os indivíduos com concentrações séricas de urato > 540 μmol/L (> 9,0 mg/dL) em comparação com 0,5% para aqueles com valores situados entre 415 e 535 μmol/L (7,0 e 8,9 mg/dL). As complicações da gota correlacionam-se com a duração e a gravidade da hiperuricemia. **Para uma discussão mais detalhada da gota, ver Capítulo 395.**

A hiperuricemia também provoca vários problemas renais: (1) nefrolitíase; (2) nefropatia por urato, uma causa rara da insuficiência renal atribuída ao depósito de cristais de urato monossódico no interstício renal, e (3) nefropatia por ácido úrico, uma causa reversível da insuficiência renal aguda resultante do depósito de grandes quantidades de cristais de ácido úrico nos ductos coletores renais, na pelve e nos ureteres.

Nefrolitíase A nefrolitíase por ácido úrico ocorre mais comumente em indivíduos que apresentam gota. Na gota, a prevalência de nefrolitíase correlaciona-se com os níveis séricos e urinários de ácido úrico, atingindo cerca de 50% na presença de níveis séricos de urato de 770 μmol/L (13 mg/dL) ou excreção urinária de ácido úrico > 6,5 mmol/dia (1.100 mg/dia).

Os cálculos de ácido úrico podem surgir em indivíduos sem evidência de artrite, dos quais apenas 20% apresentam hiperuricemia. O ácido úrico também pode desempenhar um papel em outros tipos de cálculo renal. Alguns indivíduos sem gota, mas com cálculos de oxalato de cálcio ou fosfato de sódio têm hiperuricemia ou hiperuricacidúria. O ácido úrico pode atuar como núcleo sobre o qual o oxalato de cálcio pode precipitar, ou diminuir o produto de formação para a cristalização do oxalato de cálcio.

Nefropatia por urato Algumas vezes denominada *nefrose por urato*, a nefropatia por urato constitui manifestação tardia da gota grave que se caracteriza, histologicamente, por depósitos de cristais de urato monossódico circundados por reação inflamatória de células gigantes no interstício medular e nas pirâmides. Hoje, o distúrbio é raro, não podendo ser diagnosticado na ausência de artrite gotosa. As lesões podem ser clinicamente silenciosas ou causar proteinúria, hipertensão e insuficiência renal.

Nefropatia por ácido úrico Essa causa reversível da insuficiência renal aguda é decorrente da precipitação do ácido úrico nos túbulos renais e nos ductos coletores, causando a obstrução do fluxo de urina. A nefropatia por ácido úrico desenvolve-se após a súbita superprodução de urato e hiperuricacidúria pronunciada. Os fatores que favorecem a formação de cristais de ácido úrico incluem a desidratação e a acidose. Essa forma de insuficiência renal aguda é observada com mais frequência durante a fase "blástica" agressiva da leucemia ou do linfoma, antes da terapia citolítica ou concomitantemente com ela, mas também foi relatada em indivíduos com outras neoplasias, após crises epilépticas e exercício físico vigoroso com estresse térmico. Os exames de necropsia demonstram precipitados intraluminais de ácido úrico, dilatação dos túbulos proximais e glomérulos proximais. Acredita-se que os eventos patogênicos iniciais consistam na obstrução dos ductos coletores com ácido úrico e na obstrução da vasculatura renal distal.

Quando reconhecida, a nefropatia por ácido úrico é potencialmente reversível. O tratamento apropriado tem reduzido a taxa de mortalidade de cerca de 50% para praticamente zero. Os níveis séricos não são confiáveis para estabelecer o diagnóstico, visto que esse distúrbio tem ocorrido na presença de concentrações de urato que variam de 720 a 4.800 μmol/L (12-80 mg/dL). A característica distintiva é a concentração urinária de ácido úrico. Na maioria das formas de insuficiência renal aguda com diminuição do débito urinário, o conteúdo de ácido úrico da urina apresenta-se normal ou reduzido, e a relação entre ácido úrico e creatinina é < 1. Na nefropatia por ácido úrico aguda, a relação entre ácido úrico e creatinina em uma amostra de urina aleatória ou amostra de 24 horas é > 1, um valor elevado a ponto de ser essencialmente diagnóstico.

HIPERURICEMIA E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica **(Cap. 422)** caracteriza-se por obesidade abdominal com adiposidade visceral, diminuição da tolerância à glicose em virtude da resistência à insulina com hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade, diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade e hiperuricemia. A hiperinsulinemia diminui a excreção renal de ácido úrico e de sódio. Não surpreende o fato de que a hiperuricemia resultante de hiperinsulinemia euglicêmica possa preceder o início de diabetes tipo 2, hipertensão, doença arterial coronariana (DAC) e gota em indivíduos com síndrome metabólica.

TRATAMENTO HIPERURICEMIA

HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA

A hiperuricemia está presente em cerca de 21% da população em pelo menos 25% dos indivíduos hospitalizados. A maioria das pessoas com hiperuricemia não corre risco clínico. No passado, a associação da hiperuricemia com a doença cardiovascular e a insuficiência renal levou ao uso de agentes redutores do urato em pacientes com hiperuricemia assintomática. Hoje, essa prática não é mais recomendada, exceto para os indivíduos que recebem tratamento com agentes citolíticos para doenças neoplásicas, os quais são tratados com agentes hipouricemiantes em um esforço para prevenir a nefropatia por ácido úrico. Como a hiperuricemia pode ser um componente da síndrome metabólica, sua presença constitui uma indicação para a triagem e o tratamento agressivo de qualquer obesidade, hiperlipidemia, diabetes melito ou hipertensão associados.

As pessoas com hiperuricemia, em especial aquelas com níveis séricos de urato mais elevados, têm risco de desenvolver artrite gotosa. Entretanto, a maioria dos indivíduos com hiperuricemia nunca desenvolve gota, e o tratamento profilático não está indicado. Além disso, nem a lesão renal estrutural nem os tofos são identificáveis antes do primeiro episódio. A redução da função renal não pode ser atribuída à hiperuricemia assintomática, e o tratamento dessa hiperuricemia não altera a evolução da disfunção renal em pacientes com doença renal. O aumento do risco de formação de cálculos em indivíduos com hiperuricemia assintomática não foi estabelecido.

Por conseguinte, como o tratamento com agentes anti-hiperuricêmicos específicos acarreta inconveniências, custo e toxicidade potencial, o tratamento de rotina da hiperuricemia assintomática não se justifica, exceto na prevenção da nefropatia por ácido úrico aguda. Além disso, não se recomenda a triagem de rotina para a hiperuricemia assintomática. Entretanto, se for estabelecido o diagnóstico de hiperuricemia, será preciso determinar a causa. Os fatores causais deverão ser corrigidos se a afecção for secundária, devendo-se tratar os problemas associados, como hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito e obesidade.

HIPERURICEMIA SINTOMÁTICA

Ver Capítulo 395 para o tratamento da gota, incluindo a nefrose por urato.

Nefrolitíase Recomenda-se a terapia anti-hiperuricêmica para o indivíduo que apresenta artrite gotosa e cálculos contendo ácido úrico ou cálcio, os quais podem ocorrer em associação com a hiperuricacidúria. Independentemente da natureza dos cálculos, a ingestão de líquido deve ser suficiente para produzir um volume diário de urina > 2 L. A alcalinização da urina com bicarbonato de sódio ou acetazolamida pode ser justificada para aumentar a solubilidade do ácido úrico. O tratamento específico dos cálculos de ácido úrico exige a redução das concentrações urinárias de ácido úrico com um inibidor da xantina-oxidase, como o alopurinol ou o febuxostate.* Esses agentes diminuem a concentração sérica de urato e a excreção urinária de ácido úrico nas primeiras 24 horas, com redução máxima em duas semanas. O alopurinol pode ser administrado uma vez ao dia devido à meia-vida longa (18 horas) de seu metabólito ativo, o oxipurinol. Nos estudos com o febuxostate, a dose geralmente recomendada de alopurinol (300 mg/dia) foi efetiva para obter uma concentração sérica alvo de urato abaixo de 6,0 mg/dL (357 µmol/L) em < 50% dos pacientes; esse resultado sugeriu que devem ser consideradas doses maiores. O fármaco mostra-se efetivo para os pacientes com insuficiência renal, porém a dose deve ser reduzida. O alopurinol também é útil para reduzir a recidiva dos cálculos de oxalato de cálcio em pacientes com gota e em indivíduos sem gota que apresentam hiperuricemia ou hiperuricacidúria. O febuxostate (40-80 mg/dia) também é administrado uma vez ao dia, e não há necessidade de ajustar as doses na presença de disfunção renal leve a moderada. O citrato de potássio (30-80 mmol/dia por via oral em doses fracionadas) fornece um tratamento alternativo para os pacientes com cálculos de ácido úrico apenas ou com cálculos mistos de cálcio/ácido úrico. Indica-se também um inibidor da xantina-oxidase para o tratamento dos cálculos renais de 2,8-di-hidroxiadenina.[1]

Nefropatia por ácido úrico Tal nefropatia com frequência é passível de prevenção, e o tratamento apropriado imediato reduz acentuadamente a taxa de mortalidade. A hidratação por via intravenosa vigorosa e a diurese com furosemida diluem o ácido úrico nos túbulos e promovem um fluxo urinário ≥ 100 mL/h. A administração de acetazolamida, 240 a 500 mg a cada 6 a 8 horas, e bicarbonato de sódio, 89 mmol/L por via intravenosa, aumenta a alcalinidade da urina e, portanto, solubiliza mais ácido úrico. É importante assegurar que o pH urinário permaneça > 7,0 e investigar a ocorrência de sobrecarga circulatória. Além disso, o tratamento anti-hiperuricêmico na forma de alopurinol, em dose única de 8 mg/kg, deve ser administrado para reduzir a quantidade de urato que alcança os rins. Se a insuficiência renal persistir, as doses diárias subsequentes deverão ser reduzidas para 100 a 200 mg, visto que o oxipurinol, o metabólito ativo do alopurinol, acumula-se na insuficiência renal. Apesar dessas medidas, a hemodiálise pode ser necessária. A urato-oxidase também pode ser administrada por via intravenosa na prevenção ou no tratamento da síndrome de lise tumoral.

HIPOURICEMIA

A hipouricemia, definida por uma concentração sérica de urato inferior a 120 µmol/L (< 2,0 mg/dL), pode resultar da diminuição na produção de urato, do aumento da excreção de ácido úrico ou da combinação de ambos os mecanismos. Isso ocorre em < 0,2% da população geral e em < 0,8% dos indivíduos hospitalizados. A hipouricemia não causa sintomas nem patologia e, por isso, não requer tratamento.

A maioria dos casos de hipouricemia resulta do aumento da excreção renal de ácido úrico. O achado de quantidades normais de ácido úrico em uma amostra de urina de 24 horas de um indivíduo com hipouricemia fornece uma evidência de causa renal. As medicações com propriedades uricosúricas **(Quadro 431e.1)** incluem ácido acetilsalicílico (em doses > 2,0 g/dia), losartana, fenofibrato, meios de contraste radiológicos e glicerila guaiacolato. A hiperalimentação parenteral total também pode causar hipouricemia, possivelmente em consequência do elevado conteúdo de glicina da fórmula de infusão. Outras causas do aumento da depuração de urato consistem em afecções, como doença neoplásica, cirrose hepática, diabetes melito e secreção inapropriada de vasopressina; defeitos no transporte tubular renal, como síndrome de Fanconi primária e síndromes de Fanconi causadas por doença de Wilson, cistinose, mieloma múltiplo e intoxicação por metais pesados, e defeitos congênitos isolados no transporte bidirecional do ácido úrico. A hipouricemia pode ser um distúrbio familiar que em geral é herdado como caráter autossômico recessivo. A maioria dos casos resulta de uma mutação com perda de função do *SLC22A12,* o gene que codifica o URAT-1, com consequente aumento da depuração renal de urato. Os indivíduos com *SLC22A12* normal mais provavelmente apresentam um defeito em outros transportadores do urato. Embora a hipouricemia em geral seja assintomática, alguns pacientes apresentam nefrolitíase por urato ou insuficiência renal induzida por exercício.

ERROS INATOS SELECIONADOS DO METABOLISMO DE PURINAS E PIRIMIDINAS

(Ver também Quadros 431e.3 e 431e.4 e Figs. 431e.3 e 431e.4.) Mais de 30 defeitos nas vias metabólicas humanas de purina e pirimidina foram identificados até o momento. Muitos desses defeitos são benignos, porém cerca da metade está associada a manifestações clínicas, e alguns causam morbidade e mortalidade significativas. Os avanços na genética, bem como na cromatografia líquida de alto desempenho e na espectrometria de massa em *tandem*, facilitaram o diagnóstico.

QUADRO 431e.4 **ERROS INATOS DO METABOLISMO DAS PIRIMIDINAS**

Enzima	Atividade	Herança	Características clínicas	Características laboratoriais
Uridina 5′-monofosfato-sintetase	Deficiência	Autossômica recessiva	Cristalúria do ácido orótico; uropatia obstrutiva, anemia megaloblástica hipocrômica	Acidúria orótica
Pirimidina 5′-nucleotidase	Deficiência	Autossômica recessiva	Anemia hemolítica	Pontilhado basófilo dos eritrócitos; níveis elevados de ribonucleotídeos da citidina e da uridina
Pirimidina 5′-nucleotidase	Hiperatividade	Não definida	Atraso do desenvolvimento, convulsões, ataxia, déficit	Hipouricosúria

			de linguagem	
Timidina-fosforilase	Deficiência	Autossômica recessiva	Encefalopatia neurogastrintestinal mitocondrial	Hipouricosúria
Di-hidropirimidina-desidrogenase	Deficiência	Autossômica recessiva	Convulsões, atraso motor e deficiência intelectual	Níveis elevados de uracila, timina e 5-hidroximetiluracil e níveis baixos de di-hidropirimidinas na urina
Di-hidropirimidinase	Deficiência	Não definida	Convulsões, deficiência intelectual	Di-hidropirimidinúria
Ureidopropionase	Deficiência	Não definida	Hipotonia, distonia, atraso do desenvolvimento	Excreção urinária elevada de *N*-carbamil-β-alanina e ácido *N*-carbamil-β-aminoisobutírico

DISTÚRBIOS DAS PURINAS

Deficiência de hipoxantina fosforribosiltransferase O gene HPRT está localizado no cromossomo X. Os homens afetados são hemizigotos para o gene mutante; as mulheres portadoras são assintomáticas. A deficiência completa de HPRT, conhecida como síndrome de Lesch-Nyhan, caracteriza-se por hiperuricemia, comportamento automutilante, coreoatetose, espasticidade e deficiência intelectual. A deficiência parcial de HPRT, a síndrome de Kelley-Seegmiller, está associada à hiperuricemia, mas não exibe manifestações do sistema nervoso central. Em ambos os distúrbios, a hiperuricemia resulta da produção excessiva de urato, podendo causar cristalúria de ácido úrico, nefrolitíase, uropatia obstrutiva e artrite gotosa. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado com alopurinol podem evitar ou eliminar todos os problemas atribuíveis à hiperuricemia sem afetar as anormalidades neurológicas ou do comportamento.

Aumento da atividade da fosforribosilpirofosfato-sintetase A exemplo dos estados de deficiência de HPRT, a hiperatividade da PRPP-sintetase é ligada ao cromossomo X, resultando em artrite gotosa e nefrolitíase por ácido úrico. Em algumas famílias, ocorre surdez neurossensorial.

Deficiência de adenina fosforribosiltransferase (APRT) A deficiência de APRT é herdada de modo autossômico recessivo. Os indivíduos acometidos apresentam cálculos renais compostos de 2,8-di-hidroxiadenina. Os indivíduos brancos com o distúrbio apresentam deficiência total (tipo I), enquanto os japoneses exibem alguma atividade enzimática mensurável (tipo II). A expressão do defeito é semelhante nas duas populações, assim como a frequência do estado heterozigoto (0,4-1,1 por 100). O tratamento com alopurinol evita a formação de cálculos.

Xantinúria hereditária A deficiência de xantina-oxidase faz toda a purina na urina ocorrer na forma de hipoxantina e xantina. Cerca de dois terços dos indivíduos deficientes são assintomáticos. No restante, ocorrem cálculos renais compostos de xantina.

Deficiência de mioadenilato desaminase Descreveram-se as formas primária (hereditária) e secundária (adquirida) da deficiência de mioadenilato desaminase. A forma primária é herdada como um caráter autossômico recessivo. Clinicamente, alguns pacientes apresentam sintomas miopáticos relativamente leves com o exercício ou outros fatores desencadeantes, mas a maioria dos indivíduos com esse defeito é assintomática. Por conseguinte, deve-se investigar outra explicação para a miopatia observada nos pacientes sintomáticos com essa deficiência. A deficiência adquirida ocorre em associação a uma ampla variedade de doenças neuromusculares, como distrofias musculares, neuropatias, miopatias inflamatórias e doenças vasculares do colágeno.

Deficiência de adenilossuccinato-liase A deficiência dessa enzima deve-se a um caráter autossômico recessivo e provoca acentuado atraso psicomotor, convulsões e outros distúrbios do movimento. Todos os indivíduos com tal deficiência apresentam deficiência intelectual, e a maioria é autista.

Deficiência de adenosina desaminase e deficiência de fosforilase dos nucleosídeos das purinas Ver Capítulo 374.

DISTÚRBIOS DAS PIRIMIDINAS

A pirimidina citidina é encontrada no DNA e no RNA; constitui um par de base complementar para a guanina. A timidina é encontrada apenas no DNA, onde forma um par com a adenina. A uridina é encontrada somente no RNA e pode formar um par com a adenina ou a guanina nas estruturas secundárias do RNA. As pirimidinas podem ser sintetizadas por uma via original **(Fig. 431e.4)** ou reutilizadas em uma via de recuperação. Embora mais de 25 enzimas diferentes participem do metabolismo das pirimidinas, os distúrbios dessas vias são raros. Foram descobertos sete distúrbios do metabolismo das pirimidinas **(Quadro 431e.4)**, três dos quais são discutidos adiante.

Acidúria orótica A acidúria orótica hereditária é causada por mutações em uma enzima bifuncional, a uridina 5′-monofosfato (UMP) sintase, que converte o ácido orótico em UMP na via de síntese original **(Fig. 431e.4)**. O distúrbio caracteriza-se por anemia megaloblástica hipocrômica que não responde à vitamina B_{12} nem ao ácido fólico, atraso do crescimento e anormalidades neurológicas. A excreção aumentada de ácido orótico provoca cristalúria e uropatia obstrutiva. A reposição de uridina (100-200 mg/kg/dia) corrige a anemia, reduz a excreção de ácido orótico e melhora as outras sequelas do distúrbio.

Deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase A pirimidina 5´-nucleotidase catalisa a remoção do grupo fosfato dos monofosfatos dos ribonucleosídeos pirimidínicos (citidina 5´-monofosfato ou UMP) (Fig. 431e.4). A deficiência hereditária dessa enzima provoca anemia hemolítica com pontilhado basófilo proeminente nos eritrócitos. Acredita-se que a hemólise seja induzida pelo acúmulo de pirimidinas ou de difosfato de citidina colina. Não há tratamento específico. Relatou-se a deficiência adquirida de pirimidina 5´-nucleotidase na intoxicação por chumbo e na talassemia.

Deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase A di-hidropirimidina desidrogenase é a enzima limitadora da velocidade na via de degradação da uracila e da timina (Fig. 431e.4). A deficiência dessa enzima provoca excreção urinária excessiva de uracila e timina. Além disso, essa deficiência causa disfunção cerebral inespecífica com distúrbios convulsivos, atraso motor e deficiência intelectual. Não há tratamento específico disponível.

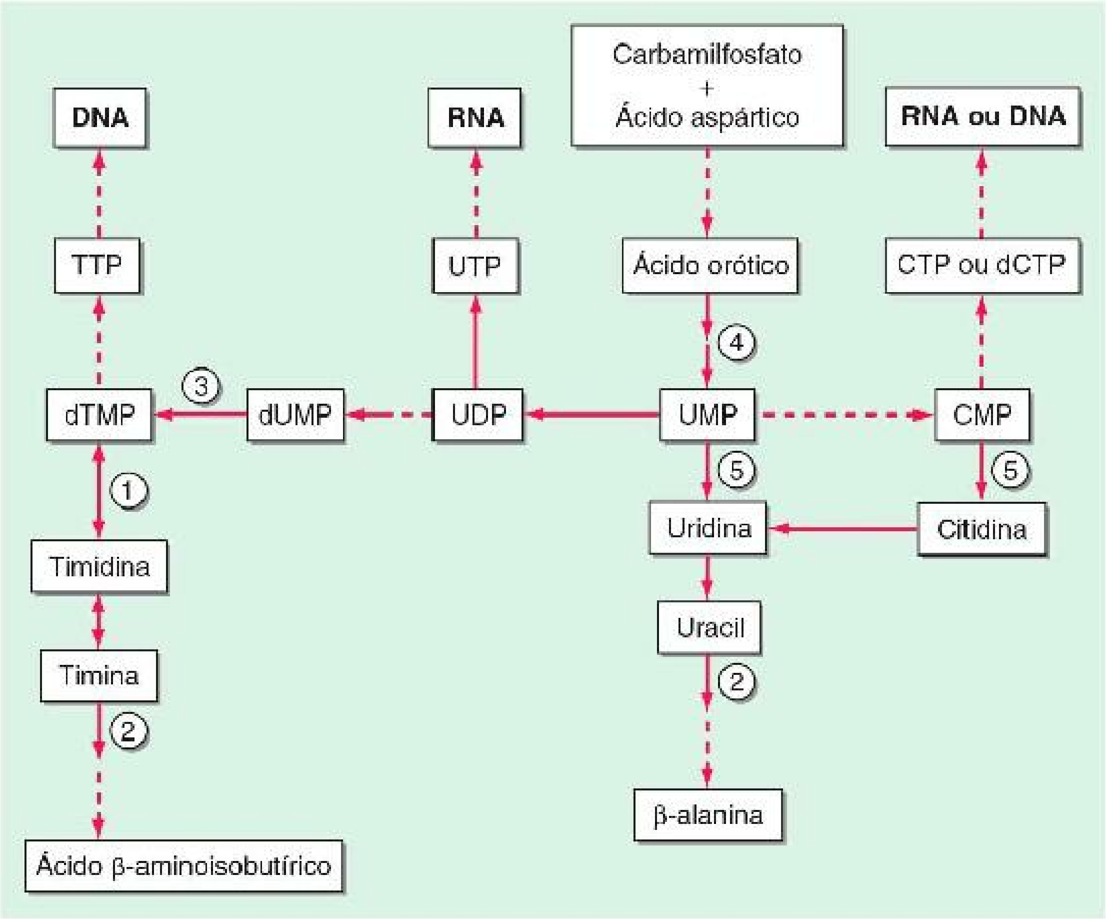
Carbamilfosfato
+
Ácido aspártico
DNA
RNA
RNA ou DNA
TTP
UTP
Ácido orótico
CTP ou dCTP
④
③
dTMP
dUMP
UDP
UMP
CMP
①
⑤
⑤
Uridina
Citidina
Timidina
Timina
Uracil
②
②
β-alanina
Ácido β-aminoisobutírico

FIGURA 431e.4 **Esquema abreviado do metabolismo das pirimidinas.** (1) Timidina-quinase, (2) di-hidropirimidina-desidrogenase, (3) timidilato-sintase, (4) UMP-sintase, (5) 5′-nucleotidase. CMP, citidina 5′-monofosfato; UMP, uridina 5′-monofosfato; UDP, uridina 5′-difosfato; dUMP, desoxiuridina 5′-monofosfato; dTMP, desoxitimidina 5′-monofosfato; UTP, trifosfato de uridina; TTP, trifosfato de timidina.

Efeitos dos fármacos sobre o metabolismo das pirimidinas Diversos medicamentos podem influenciar o metabolismo das pirimidinas. Os agentes antineoplásicos fluorodesoxiuridina e 5-fluoruracila, bem como o agente antimicrobiano fluorocitosina, causam citotoxicidade quando convertidos em fluorodesoxiuridilato, um inibidor suicida específico da timidilato-sintase. A fluorocitosina deve ser convertida em 5-fluoruracila para ser eficaz. Essa conversão é catalisada pela atividade da citosina-desaminase. A ação da fluorocitosina é seletiva devido à presença da citosina-desaminase nas bactérias e nos fungos, mas não nas células humanas. A di-hidropirimidina desidrogenase está envolvida na degradação da 5-fluoruracila. Em consequência, a deficiência dessa enzima está associada à neurotoxicidade da 5-fluoruracila.

A leflunomida, que é usada para tratar a artrite reumatoide, inibe a síntese original de pirimidina por meio da inibição da di-hidro-orotato desidrogenase, resultando em um efeito antiproliferativo sobre as células T. O alopurinol, que inibe a xantina-oxidase na via metabólica das purinas, também inibe a atividade da orotidina 5′-fosfato-descarboxilase, uma etapa na síntese de UMP. Consequentemente, o alopurinol está associado com excreção aumentada de orotidina e ácido orótico. Não há efeitos clínicos conhecidos por essa inibição.

---

[1] N. de R.T. Ainda não disponível no Brasil.

432e

Doenças de depósito lisossômico

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

Os *lisossomos* são organelas subcelulares heterogêneas que contêm hidrolases específicas, as quais permitem o processamento ou a degradação seletivos de proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídeos. Existem mais de 40 doenças de depósito lisossômico (DDLs) diferentes, classificadas com base na natureza do material depositado **(Quadro 432e.1)**. Vários dos distúrbios mais prevalentes estão revisados aqui: doença de Tay-Sachs, doença de Fabry, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, deficiências da lipase ácida lisossômica, mucopolissacaridoses e doença de Pompe. As DDLs devem ser consideradas no diagnóstico diferencial dos pacientes com degeneração neurológica, renal ou muscular e/ou hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatia ou displasias e deformidades esqueléticas inexplicadas. Os achados físicos são doença-específicos, e ensaios enzimáticos ou testes genéticos podem ser usados para estabelecer um diagnóstico definitivo. Embora a nosologia das DDLs separe as variantes em fenótipos distintos, trata-se de uma abordagem heurística, e, na clínica, cada doença exibe, em certo grau, um espectro mais ou menos contínuo de manifestações, desde variantes graves até atenuadas.

QUADRO 432e.1 **DOENÇAS DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO SELECIONADAS**

Distúrbio[a]	Deficiência enzimática (tratamento específico)	Material armazenado	Tipos clínicos (início)	Herança	Neuroló
Mucopolissacaridoses (MPSs)					
MPS I H, Hurler (136)	α-L-iduronidase (TE, TMO)	Dermatan sulfato Heparan sulfato	Infantil Intermediário	AR	Deficiên intelectua
MPS I H/S, Hurler/Scheie			Adulto		Deficiên intelectua
MPS I S, Scheie					Nenhuma
MPS II, Hunter (136)	Iduronato sulfatase (TE)	Dermatan sulfato Heparan sulfato	Infantil grave Juvenil leve	Ligada ao X	Deficiên intelectua menor g forma le

MPS III A, Sanfilippo A (136)	Heparan *N*-sulfatase	Heparan sulfato	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua grave
MPS III B, Sanfilippo B (136)	*N*-acetil-α-glicosaminidase	Heparan sulfato	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua grave
MPS III C, Sanfilippo C (136)	Acetil-CoA: α-glicosaminidase *N*-acetiltransferase	Heparan sulfato	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua grave
MPS III D, Sanfilippo D (136)	*N*-acetilglicosamina-6-sulfato-sulfatase	Heparan sulfato	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua grave
MPS IV A, Morquio A (136)	*N*-acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatase (estudos com TE)	Condroitina-6-sulfato Queratan sulfato	Infância	AR	Nenhuma
MPS IV B, Morquio (136)	β-galactosidase		Infância	AR	Nenhuma
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsulfatase B (TE, TMO)	Dermatan sulfato	Infantil tardio	AR	Nenhuma
MPS VII (136)	β-glucuronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato	Neonatal Infantil Adulto	AR	Deficiênc intelectua ausente e alguns ac
Gangliosidoses GM_2					
Doença de Tay-Sachs (153)	β-hexosaminidase A	Gangliosídeos GM_2	Infantil Juvenil	AR	Deficiênc intelectua convulsõ forma juv tardia
Doença de Sandhoff (153)	β-hexosaminidases A e B	Gangliosídeos GM_2	Infantil	AR	Deficiênc intelectua convulsõ
Glicoesfingolipidoses neutras					
Doença de Fabry (150)	α-galactosidase A (TE)	Globotriaosilceramida	Infância	Ligada ao X	Acropare dolorosas
Doença de Gaucher (146)	β-glicosidase ácida (TE, SRT)	Glicosilceramida	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	AR	Nenhuma ++++ ++
Doença de Niemann-Pick (144) A e B	Esfingomielinase (estudos com TE)	Esfingomielina	Neuronopática tipo A Não neuronopática tipo B	AR	Deficiênc intelectua convulsõ
Glicoproteinoses					

Fucosidose (140)	α-fucosidase	Glicopeptídeos, oligossacarídeos	Infantil Juvenil	AR	Deficiênc intelectua
α-manosidose (140)	α-manosidase	Oligossacarídeos	Infantil Variante mais leve	AR	Deficiênc intelectua
β-manosidose (140)	β-manosidase	Oligossacarídeos		AR	Convulsõ deficiênc intelectua
Aspartilglicosaminúria (141)	Aspartilglicosaminidase	Aspartilglicosamina, glicopeptídeos	Adultos jovens	AR	Deficiênc intelectua
Sialidose (140)	Neuraminidase	Sialiloligossacarídeos	Tipo I, congênito Tipo II, infantil e juvenil	AR	Mioclonia deficiênc intelectua
Mucolipidoses (MLs)					
ML-II, doença da célula I (138)	UDP-*N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase	Glicoproteína, glicolipídeos	Infantil	AR	Deficiênc intelectua
ML-III, pseudopolidistrofia de Hurler (138)	UDP-*N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase	Glicoproteína, glicolipídeos	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua
Leucodistrofias					
Doença de Krabbe (147)	Galactosilceramidase (TMO/TCTH)	Galactosilceramida Galactosil esfingosina	Infantil	AR	Deficiênc intelectua
Leucodistrofia metacromática (148)	Arilsulfatase A	Sulfato de cerebrosídeo	Infantil Juvenil Adulto	AR	Deficiênc intelectua demência psicose n adulto
Deficiência de múltiplas sulfatases (149)	Enzima conversora da cisteína do local ativo em C_α-formilglicina	Sulfatídeos; mucopolissacarídeos	Infantil tardio	AR	Deficiênc intelectua
Distúrbios dos lipídeos neutros					
Doença de Wolman (142)	Lipase ácida lisossômica (estudos com TE)	Ésteres de colesteril, triglicerídeos	Infantil	AR	Deficiênc intelectua
Doença do depósito de ésteres de colesteril (142)	Lipase ácida lisossômica (estudos com TE)	Ésteres de colesteril	Infância	AR	Nenhuma
Doença de Farber	Ceramidase ácida	Ceramida	Infantil	AR	Deficiênc

(143)			Juvenil		intelectua ocasiona
Distúrbios do glicogênio					
Doença de Pompe (135)	α-glicosidase ácida (TE)	Glicogênio	Infantil de início tardio	AR	Neuromu
Deficiência de GAA de início tardio (135)	α-glicosidase ácida (TE)	Glicogênio	Variável: juvenil a adulto	AR	Neuromu
Doença de Danon (154)	LAMP-2 (proteína de membrana associada a lisossomo-2)	Glicogênio	Variável: infância a adulto	Ligada ao X (Dominante?)	Miocardi Neuromu Deficiênc intelectua inconsist

[a]Os números entre parênteses referem-se aos capítulos de Scriver et al.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 9th ed. New York,

Abreviações: AR, autossômica recessiva; CoA, coenzima A; TMO/TCTH, transplante de medula óssea ou células-tronco hematopoiéticas; TE, terapi

PATOGÊNESE

A biogênese dos lisossomos envolve a síntese contínua das hidrolases lisossômicas, proteínas essenciais da membrana, e novas membranas. Os lisossomos originam-se da fusão de vesículas da rede trans-Golgi com endossomos tardios. A maturação dessas vesículas é acompanhada de acidificação progressiva dentro das organelas, e esse gradiente facilita a dissociação de receptores e ligantes dependente do pH, bem como a ativação das hidrolases lisossômicas. Os lisossomos são componentes do sistema lisossomo/autofagia/mitofagia, o qual pode estar alterado nas DDLs.

As anormalidades em qualquer etapa de biossíntese podem comprometer a ativação enzimática e produzir o distúrbio de depósito lisossômico. Após a clipagem da sequência líder, ocorre o remodelamento de oligossacarídeos complexos (incluindo o ligante direcionado ao lisossomo manose-6-fosfato, bem como cadeias de oligossacarídeos ricas em manose de muitas hidrolases lisossômicas solúveis) durante o trânsito pelo complexo de Golgi. As proteínas de membrana lisossômicas integrais ou associadas são distribuídas para a membrana ou para o interior do lisossomo por vários sinais peptídicos diferentes. A fosforilação, a sulfatação, o processamento proteolítico adicional e a organização macromolecular de heterômeros ocorrem ao mesmo tempo. Essas modificações pós-tradução são fundamentais para a função enzimática, e os defeitos podem resultar em múltiplas deficiências de enzimas/proteínas.

A via comum final das DDLs é o acúmulo de macromoléculas específicas no interior dos tecidos e das células que normalmente têm fluxo elevado desses substratos. A maioria das deficiências das enzimas lisossômicas resulta de mutações pontuais ou de rearranjos genéticos em um *locus* que codifica uma única hidrolase lisossômica. Entretanto, algumas mutações causam deficiências de várias hidrolases lisossômicas diferentes por alteração das enzimas/proteínas envolvidas em funções-alvo, modificações de locais ativos ou associação macromolecular ou tráfego. Todas as DDLs são herdadas como distúrbios autossômicos recessivos, exceto as doenças de Hunter (mucopolissacaridose tipo II), de Danon e de Fabry, que são ligadas ao X. O acúmulo de substrato leva à distorção lisossômica, a qual tem consequências patológicas significativas. Além disso, quantidades anormais de metabólitos também podem ter efeitos farmacológicos importantes sobre a fisiopatologia e a propagação da doença.

Para muitas DDLs, os substratos acumulados são sintetizados de modo endógeno no interior de locais teciduais específicos da patologia. Outras doenças apresentam mais suprimentos de substratos exógenos. Por exemplo, os substratos são entregues por captação mediada pelo receptor de lipoproteínas de baixa densidade na doença de Fabry e nas doenças do depósito de éster de colesteril (CESDs, de *cholesteryl ester storage diseases*), ou por fagocitose na doença de Gaucher tipo 1. A *hipótese do limiar* refere-se a um nível de atividade enzimática abaixo do qual a doença ocorre; pequenas alterações na atividade enzimática próxima do limiar podem levar à doença ou evitá-la. Um elemento fundamental desse modelo é que a atividade enzimática pode ser estimulada por alterações no fluxo de substratos com base na constituição genética, na renovação celular, na reciclagem ou nas demandas metabólicas. Por conseguinte, determinado nível residual de enzima pode ser adequado para o substrato em alguns tecidos ou células, mas não em outros. Além disso, existem diversas variantes de cada DDL em nível clínico. Por conseguinte, esses distúrbios representam um contínuo de manifestações não facilmente dissociadas em entidades distintas. As bases dessas variações ainda não foram detalhadamente elucidadas.

DISTÚRBIOS SELECIONADOS

DOENÇA DE TAY-SACHS

Cerca de 1 em 30 judeus *ashkenazi* é portador da doença de Tay-Sachs, que é causada pela deficiência total de hexosaminidase A (Hex A) que resulta de cadeias α defeituosas. A forma infantil é uma doença neurodegenerativa fatal com macrocefalia, perda da habilidade motora, aumento da reação de sobressalto e mancha vermelho-cereja na mácula retiniana. A forma de início na juventude apresenta ataxia e demência, com morte em torno dos 10 aos 15 anos de idade. O distúrbio de início na idade adulta caracteriza-se por inabilidade na infância, fraqueza motora progressiva na adolescência, sintomas espinocerebelares do neurônio motor inferior e disartria na idade adulta. A inteligência declina lentamente, e a psicose é comum. Recomenda-se a triagem para os portadores da doença de Tay-Sachs na população de judeus *ashkenazi*. A doença de Sandhoff, causada por deficiência em Hex A e Hex B resultando de cadeias β defeituosas, é fenotipicamente semelhante à doença de Tay-Sachs, mas também inclui hepatoesplenomegalia e displasias ósseas.

DOENÇA DE FABRY

A doença de Fabry é um distúrbio ligado ao cromossomo X que resulta de mutações no gene A da α-galactosidase. A prevalência estimada de homens hemizigotos varia de 1 em 40.000 a 1 em 3.500 em populações selecionadas. Clinicamente, a doença manifesta-se por angioceratomas (lesões cutâneas telangiectásicas), hipoidrose, opacidades da córnea e do cristalino, acroparestesia e doença progressiva de pequenos vasos dos rins, do coração e do cérebro.

Os angioceratomas e as acroparestesias podem aparecer na infância. Os angioceratomas são pontilhados, vermelho-escuros a preto-azulados, planos ou levemente elevados e em geral simétricos; além disso, não empalidecem à pressão. Variam de tamanho, desde quase invisíveis até vários milímetros de diâmetro, e tendem a aumentar de tamanho e número com a idade. Em geral, são mais densos entre o umbigo e os joelhos – "a área da roupa de banho" –, mas podem ocorrer em qualquer local, incluindo as superfícies mucosas. Os angioceratomas também podem ocorrer em várias outras DDLs muito raras. As lesões da córnea e do cristalino, detectáveis no exame com lâmpada de fenda, podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico de doença de Fabry. A dor em queimação, episódica e debilitante das mãos, dos pés e das partes proximais dos membros (acroparestesia) pode durar vários minutos a dias e ser precipitada por mudanças de temperatura, exercício, fadiga ou febre. A dor abdominal pode assemelhar-se à da apendicite ou cólica renal. Ocorrem proteinúria, isostenúria e disfunção renal progressiva da segunda à quarta década de vida; cerca de 5% dos homens com insuficiência renal idiopática apresentam mutações no gene A da α-galactosidase. Hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, dor torácica anginosa e insuficiência cardíaca congestiva podem ocorrer da terceira à quarta década de vida. Cerca de 1 a 3% dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica idiopática apresentam doença de Fabry. Da mesma forma, cerca de 3 a 5% dos homens com acidente vascular encefálico (AVE) idiopático com 35 a 50 anos de idade têm mutações no gene A da α-galactosidase. Ocorrem também linfedema das pernas sem hipoproteinemia e diarreia episódica. A morte é causada por insuficiência renal ou doença cardiovascular ou vascular cerebral em pacientes homens não tratados. As variantes com atividade residual no gene A da α-galactosidase podem exibir manifestações de início tardio, limitadas ao sistema cardiovascular, que se assemelham à miocardiopatia hipertrófica. As variantes com manifestações cardíacas, renais ou do sistema nervoso central (SNC) predominantes estão se tornando mais bem definidas. Até 70% das mulheres heterozigotas podem exibir manifestações clínicas. Porém, nas mulheres, a doença cardíaca é a manifestação clínica que mais ameaça a vida, seguida em frequência por AVE e, depois, doença renal.

A fenitoína e a carbamazepina diminuem a acroparestesia crônica e episódica. A hemodiálise crônica ou o transplante renal podem salvar a vida de pacientes com insuficiência renal. A terapia enzimática elimina os lipídeos depositados em uma variedade de células, em particular as do endotélio vascular renal, do cardíaco e do cutâneo. A insuficiência renal parece ser irreversível. A instituição precoce da terapia enzimática pode evitar ou retardar a progressão das complicações potencialmente fatais.

DOENÇA DE GAUCHER

A doença de Gaucher é um distúrbio autossômico recessivo que resulta da atividade deficiente da β-glicosidase ácida; descreveram-se cerca de 400 mutações no *locus GBA1* desses pacientes. As variantes da doença são classificadas com base na ausência ou na presença e na progressão do comprometimento neuronopático.

A doença de Gaucher tipo 1 é uma doença não neuronopática que pode se manifestar desde a infância até a idade adulta, com doença visceral lenta a rapidamente progressiva. O diagnóstico é estabelecido em cerca de 55 a 60% dos pacientes com menos de 20 anos nas populações brancas e em uma idade ainda mais jovem nos demais grupos. Esse padrão de apresentação é nitidamente bimodal, com picos em menores de 10 a 15 anos e em torno de 25 anos. Os pacientes mais jovens tendem a exibir maior grau de hepatoesplenomegalia e citopenias sanguíneas associadas. Em contrapartida, o grupo etário mais velho exibe maior tendência à doença óssea crônica. A hepatoesplenomegalia ocorre em praticamente todos os pacientes sintomáticos e pode ser de grau leve ou maciço. A anemia e a trombocitopenia associadas mostram-se variáveis e não estão diretamente relacionadas com o volume do fígado ou do baço. A disfunção hepática grave é incomum. Os infartos esplênicos podem assemelhar-se ao abdome agudo. A hipertensão pulmonar e o acúmulo alveolar de células de Gaucher são incomuns, porém potencialmente fatais, podendo ocorrer em qualquer idade. As mutações de *GBA1* nos estados hetero ou homozigoto constituem um fator de risco significativo para o início precoce ou mais rapidamente progressivo da doença de Parkinson.

Todos os pacientes com doença de Gaucher têm infiltração não uniforme da medula óssea por macrófagos carregados de lipídeos chamados de *células de Gaucher*. Esse fenômeno pode levar ao preenchimento extenso da medula óssea com subsequente infarto, isquemia, necrose e destruição de osso cortical. O acometimento da medula óssea dissemina-se das partes proximais para as distais dos membros e pode afetar extensamente o esqueleto axial, causando colapso vertebral. Além do acometimento da medula óssea, o remodelamento ósseo encontra-se deficiente, com perda do cálcio ósseo total, levando a osteopenia, osteonecrose, infarto avascular e fraturas vertebrais por compressão e comprometimento da medula espinal. A necrose asséptica da cabeça do fêmur é comum, assim como a fratura do colo do fêmur. O mecanismo pelo qual os macrófagos acometidos da medula óssea interagem com os osteoclastos e/ou osteoblastos, causando doença óssea, não está definido por completo. A dor óssea crônica e mal definida pode ser debilitante e está pouco correlacionada com os achados radiográficos. As "crises ósseas" estão associadas à dor excruciante localizada e, às vezes, a eritema local, febre e leucocitose. Essas crises representam infartos agudos do osso, conforme evidenciado em cintilografias pela ausência de captação localizada dos agentes do pirofosfato. O diagnóstico é estabelecido por uma redução da atividade da β-glicosidase ácida (0-20% do normal) em células nucleadas. A enzima não está presente nos líquidos corporais. A sensibilidade do teste enzimático é baixa para a detecção de heterozigotos; prefere-se o teste molecular por sequenciamento de *GBA1*. A frequência da doença varia de cerca de 1 em 1.000 indivíduos nos judeus *ashkenazi* a menos de 1 em 100.000 indivíduos em outras populações; cerca de 1 em cada 12 a 15 judeus *ashkenazi* é portador do alelo da doença de Gaucher. Quatro mutações comuns são responsáveis por cerca de 85% das mutações nessa população de pacientes acometidos: N370S (1226G), 84GG (uma inserção de G na posição 84 do cDNA), L444P (1448C) e IVS-2 (uma mutação de junção do íntron 2).

Os estudos de genótipo/fenótipo indicam a existência de significativa correlação, embora não absoluta, entre o tipo e a gravidade da doença e o genótipo de *GBA1*. A mutação mais comum na população de judeus *ashkenazi* (N370S) compartilha associação de 100% com a doença de Gaucher não neuronopática ou tipo 1. Os genótipos N370S/N370S e N370S/outro alelo mutante estão associados a doença de início mais tardio/menos grave e doença de início mais precoce/grave, respectivamente. Foi calculado que até 50 a 60% dos indivíduos com o genótipo N370S/N370S são assintomáticos. Outros alelos são L444P (atividade muito baixa), 84GG (nulo) ou IVS-2 (nulo) e alelos raros/particulares ou não caracterizados. Os pacientes L444P/L444P quase sempre apresentam doença potencialmente fatal a bastante grave/de início precoce, e muitos deles apresentam comprometimento do SNC nas duas primeiras décadas de vida.

O tratamento sintomático das citopenias sanguíneas e as cirurgias de substituição articular continuam tendo papel importante no tratamento. Todavia, no momento a terapia enzimática intravenosa regular constitui o tratamento de escolha para os pacientes significativamente acometidos, mostrando-se altamente eficaz e segura para diminuir a hepatoesplenomegalia, bem como para melhorar os valores hematológicos. A doença óssea diminui, mas não é eliminada, com a terapia enzimática. Os pacientes adultos podem beneficiar-se pelo tratamento adjuvante com bisfosfonatos, que melhoram a densidade óssea. Os pacientes que não podem ser tratados com enzimas, pelo fato de não ser efetiva ou porque apresentam alergia ou outras hipersensibilidades, podem receber *terapia de redução de substrato* com medicamentos que diminuem a produção das moléculas lipídicas complexas degradadas pela β-glicosidase ácida.

A doença de Gaucher tipo 2 é uma doença do SNC rara, progressiva e grave que leva à morte por volta dos 2 anos de idade. A doença de Gaucher tipo 3 apresenta manifestações muito variáveis no SNC e nas vísceras. Pode apresentar-se no início da infância com doença visceral maciça rapidamente progressiva e progride lentamente para o comprometimento estático do SNC; na adolescência, com demência; ou no início da idade adulta, com convulsões mioclônicas incontroláveis e rapidamente progressivas, bem como doença visceral leve. A doença visceral tipo 3 é quase idêntica à tipo 1, porém costuma ser mais grave. Os achados iniciais do SNC podem limitar-se a defeitos do olhar lateral conjugado, que podem permanecer estáticos por várias décadas. A deficiência intelectual pode ser lentamente progressiva ou estática. Essa variante é mais frequente entre indivíduos de descendência sueca. O envolvimento visceral, mas não do SNC, responde à terapia enzimática.

DOENÇA DE NIEMANN-PICK

As doenças de Niemann-Pick são distúrbios autossômicos recessivos que resultam de defeitos da esfingomielinase ácida. Os tipos A e B são diferenciados pela idade de início precoce e pela doença progressiva do SNC no tipo A. Em geral, o distúrbio tipo A tem início no primeiro semestre de vida, com deterioração rapidamente progressiva do SNC, espasticidade, atraso do crescimento e hepatoesplenomegalia maciça. O tipo B tem início tardio e mais variável, caracterizando-se por progressão da hepatoesplenomegalia com o consequente desenvolvimento de cirrose e a substituição hepática por células espumosas. Os pacientes acometidos apresentam doença pulmonar progressiva com dispneia, hipoxemia e padrão de infiltrado reticular na radiografia de tórax. As células espumosas estão presentes nos alvéolos, nos vasos linfáticos e nas artérias pulmonares. A doença hepática e a doença pulmonar progressivas levam à morte na adolescência ou no início da vida adulta.

O diagnóstico é estabelecido pela acentuada redução (1-10% do normal) da atividade da esfingomielinase nas células nucleadas. Não existe tratamento específico para a doença de Niemann-Pick. A eficácia do transplante de fígado ou de medula óssea ainda não foi claramente estabelecida. Ensaios clínicos com a terapia enzimática estão em fase 2 e 3.

As doenças de Niemann-Pick C são doenças progressivas do SNC causadas por mutações em NPC1 ou NPC2. Elas se apresentam com doença hepática ou esplênica, mas suas principais manifestações são doença progressiva do SNC ao longo de uma ou duas décadas. O tratamento com agentes inibidores do substrato (p. ex., Miglustat) e a depleção do substrato com ciclodextrina mostraram-se promissores.

LIPASE ÁCIDA LISOSSÔMICA

A deficiência de lipase ácida lisossômica pode resultar na doença de Wolman (deficiência grave) ou na CESD, que se apresenta mais tarde e tem alguma (3-10%) atividade enzimática residual. A doença de Wolman apresenta-se na primeira infância com hepatoesplenomegalia, diarreia, vômitos e distensão abdominal, algumas vezes com calcificação suprarrenal, anemia e hiperlipidemia mista. A morte ocorre antes de 1 ano de idade e costuma ser causada por má absorção intestinal grave. A CESD é heterogênea e apresenta-se com hepatomegalia e esteatose hepática em qualquer idade entre a infância ou a idade adulta. A CESD deve ser incluída no diagnóstico diferencial de todos os pacientes com hipercolesterolemia isolada. A doença pode progredir para fibrose hepática, cirrose e insuficiência hepática. Além disso, os pacientes costumam desenvolver doença vascular aterosclerótica de início muito precoce, a qual pode ameaçar a vida na infância. Os resultados preliminares do tratamento com terapia de reposição enzimática são promissores para a doença de Wolman e a CESD.

MUCOPOLISSACARIDOSES

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência de α-L-iduronidase. Tradicionalmente, o contínuo do comprometimento tem sido dividido em três categorias: (1) doença de Hurler (MPS I H), caracterizada por deficiência grave com neurodegeneração, (2) doença de Scheie (MPS I S), que se refere à doença de início mais tardio sem comprometimento neurológico e com doença relativamente menos grave em outros sistemas orgânicos, e (3) síndrome de Hurler-Scheie (MPS I H/S), para os pacientes que apresentam um quadro intermediário entre esses dois extremos. A MPS I H/S caracteriza-se por doença somática grave, em geral sem deterioração neurológica franca.

Com frequência, a MPS I manifesta-se na lactância ou no início da infância com rinite crônica, turvação da córnea e hepatoesplenomegalia. Com a evolução da doença, quase todos os sistemas orgânicos podem ser afetados. Nas formas mais graves, as doenças cardíacas e respiratórias tornam-se potencialmente fatais na infância. A doença esquelética pode ser bastante grave, resultando em mobilidade muito limitada.

Atualmente, há dois tratamentos para as doenças MPS I. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento-padrão para pacientes que apresentam a doença com menos de 2 anos de idade e que parecem ter ou estão sob risco de degeneração neurológica. O TCTH resulta em estabilização da doença do SNC e reverte a hepatoesplenomegalia. Além disso, melhora a doença cardíaca e a respiratória. O TCTH não elimina a doença corneana ou resulta na resolução da doença esquelética progressiva. A terapia enzimática alivia efetivamente a hepatoesplenomegalia e melhora a doença cardíaca e a respiratória. A enzima não penetra efetivamente no SNC nem afeta diretamente a doença do SNC. A terapia enzimática e o TCTH parecem ter efeitos semelhantes em sinais e sintomas viscerais. A terapia enzimática apresenta menor risco de complicações potencialmente fatais e, por conseguinte, pode ter vantagens para os pacientes com manifestações atenuadas sem doença do SNC. Uma combinação de terapia enzimática e TCTH, com a terapia enzimática instituída antes do transplante, tem sido utilizada em uma tentativa de diminuir a carga da doença. A experiência com essa abordagem não está bem documentada, mas parece ter vantagens sobre o tratamento exclusivo com TCTH.

A terapia enzimática para a doença de Maroteaux-Lamy (MPS VI) recebeu aprovação da U.S. Food and Drug Administration (FDA). Esse distúrbio autossômico recessivo muito raro caracteriza-se por hepatoesplenomegalia, doença óssea, cardiopatia e comprometimento respiratório semelhantes aos observados na MPS I; todavia, a MPS VI deve-se à deficiência de arilsulfatase B e não está associada à degeneração neurológica.

A doença de Hunter (MPS II) é um distúrbio ligado ao X causado por deficiência na iduronato sulfato-sulfatase e tem manifestações semelhantes àquelas da MPS I, incluindo degeneração neurológica. Não há opacificação da córnea nem outra doença ocular. À semelhança da MPS I, a MPS II é clinicamente variável, com variantes do SNC, e não do SNC. O TCTH não tem sido bem-sucedido no tratamento da doença do SNC associada à MPS II. A FDA e a European Medicines Agency (EMA) aprovaram a reposição enzimática para o tratamento das manifestações viscerais da MPS II.

DOENÇA DE POMPE

A deficiência de maltase ácida (GAA, α-glicosidase ácida), também denominada doença de Pompe, é a única DDL de glicogênio. A forma infantil grave clássica manifesta-se com hipotonia, miocardiopatia e hepatoesplenomegalia. Essa variante, rapidamente progressiva, em geral resulta em morte no primeiro ano de vida. Entretanto, a exemplo de outras DDLs, existem formas de início precoce e de início tardio dessa doença. As variantes de início tardio podem ser comuns, com até 1 em 40.000; os pacientes com início tardio apresentam miopatia lentamente progressiva, que pode se assemelhar a uma distrofia muscular da cintura escapular e da cintura pélvica. A insuficiência respiratória pode constituir o sinal de apresentação ou pode desenvolver-se com a evolução da doença. Nos estágios tardios da doença, os pacientes podem exigir ventilação mecânica, queixar-se de dificuldade de deglutição e apresentar perda do controle intestinal e vesical. A miocardiopatia não costuma ser observada nas variantes de início tardio da doença de Pompe.

A FDA e a EMA aprovaram a terapia enzimática para a doença de Pompe. Esse tratamento prolonga claramente a sobrevida na forma infantil, resultando em melhora consistente da função cardíaca. A função respiratória também melhora na maioria dos lactentes tratados. Alguns lactentes demonstraram notável melhora das funções motoras, enquanto outros tiveram alterações mínimas no tônus ou na força muscular. A prevenção da deterioração foi demonstrada com a terapia enzimática com GAA nas formas de início tardio. A intervenção precoce com o tratamento enzimático com GAA nesses pacientes pode limitar ou evitar a deterioração, porém a doença muito avançada apresenta componentes irreversíveis significativos.

433e

Doenças de depósito do glicogênio e outros distúrbios hereditários do metabolismo dos carboidratos

Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen

O metabolismo dos carboidratos exerce um papel vital na função celular, fornecendo a energia necessária à maioria dos processos metabólicos. A **Figura 433e.1** mostra as vias bioquímicas relevantes envolvidas no metabolismo desses carboidratos. A glicose é o principal substrato do metabolismo energético nos seres humanos. O metabolismo da glicose gera trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*) por meio da glicólise e da fosforilação oxidativa mitocondrial. O corpo obtém a glicose pela ingestão de polissacarídeos, principalmente amido, e dissacarídeos, incluindo lactose, maltose e sacarose. A galactose e a frutose são dois outros monossacarídeos que atuam como fontes de combustível para o metabolismo celular; entretanto, sua função como fonte de energia é muito menos significativa do que a da glicose. A galactose é derivada da lactose (galactose + glicose), que é encontrada nos laticínios, e constitui um importante componente de determinados glicolipídeos, glicoproteínas e glicosaminoglicanos. A frutose é encontrada em frutas, em vegetais e no mel. A sacarose (frutose + glicose) é outra fonte dietética de frutose e é um adoçante comumente usado.

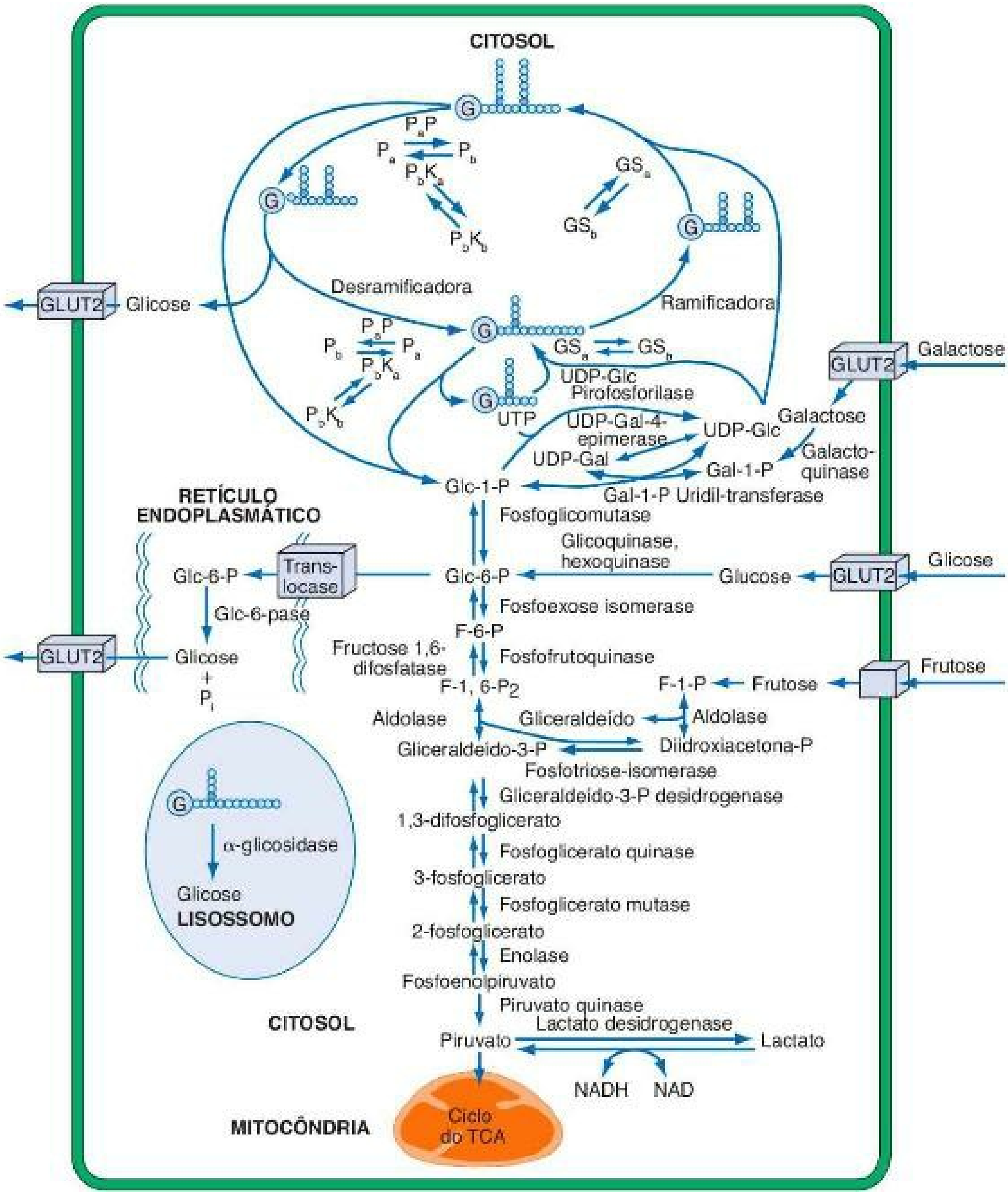
CITOSOL
G
P_aP
P_a
P_b
P_bK_a
P_bK_b
GS_a
GS_b
GLUT2
Glicose
Desramificadora
Ramificadora
P_b
P_a
GS_a
GS_b
UDP-Glc
Pirofosforilase
UTP
UDP-Gal-4-
epimerase
UDP-Gal
UDP-Glc
Galactose
Galacto-
quinase
Gal-1-P
Gal-1-P Uridil-transferase
GLUT2
Galactose
Glc-1-P
RETÍCULO
ENDOPLASMÁTICO
Fosfoglicomutase
Glicoquinase,
hexoquinase
Glc-6-P
Trans-
locase
Glc-6-P
Glucose
GLUT2
Glicose
Glc-6-pase
GLUT2
Glicose
+
P_i
Fosfoexose isomerase
F-6-P
Fructose 1,6-
difosfatase
Fosfofrutoquinase
F-1, 6-P_2
F-1-P
Frutose
Frutose
Aldolase
Gliceraldeído
Aldolase
Gliceraldeído-3-P
Diidroxiacetona-P
Fosfotriose-isomerase
Gliceraldeído-3-P desidrogenase
1,3-difosfoglicerato
Fosfoglicerato quinase
3-fosfoglicerato
Fosfoglicerato mutase
2-fosfoglicerato
Enolase
Fosfoenolpiruvato
α-glicosidase
Glicose
LISOSSOMO
CITOSOL
Piruvato quinase
Lactato desidrogenase
Piruvato
Lactato
NADH
NAD
MITOCÔNDRIA
Ciclo
do TCA

FIGURA 433e.1 **Vias metabólicas relacionadas com as doenças de depósito do glicogênio, bem como os distúrbios da galactose e da frutose.** As abreviações não padronizadas são as seguintes: GS_a, glicogênio-sintase ativa; GS_b, glicogênio-sintase inativa; P_a, fosforilase ativa; P_b, fosforilase inativa; P_aP, fosforilase α fosfatase; P_bK_a, fosforilase β quinase ativa; P_bK_b, fosforilase β quinase inativa; G, glicogenina, a proteína inicial para a síntese de glicogênio. *(Modificada de AR Beaudet, in KJ Isselbacher et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed., New York, McGraw-Hill, 1994, p. 1855.)*

O glicogênio, a forma de armazenamento da glicose nas células animais, é composto de resíduos de glicose unidos em cadeias lineares por ligações α1-4 e ramificados a intervalos de 4 a 10 resíduos por ligações α1-6. Ele forma uma molécula semelhante a uma árvore e pode ter um peso molecular de muitos milhões. O glicogênio pode agregar-se, formando estruturas reconhecíveis à microscopia eletrônica. Com a exceção da doença tipo 0, os defeitos no metabolismo do glicogênio causam um acúmulo de glicogênio nos tecidos, daí a denominação de *doenças de depósito do glicogênio* (DDGs). A estrutura do glicogênio armazenado pode ser normal ou anormal nos vários distúrbios. Os defeitos nas vias de gliconeogênese ou glicólise, incluindo o metabolismo da galactose e da frutose, em geral não resultam em acúmulo de glicogênio.

As manifestações clínicas dos vários distúrbios do metabolismo dos carboidratos diferem de maneira acentuada. Os sintomas variam de inócuos a letais. Diferentemente dos distúrbios do metabolismo de lipídeos, mucopolissacaridoses ou outras doenças de armazenamento, muitos distúrbios de carboidratos têm sido efetivamente manejados com terapia dietética. Todos os genes responsáveis pelos defeitos hereditários do metabolismo dos carboidratos foram clonados, e as mutações foram identificadas. Os avanços na nossa compreensão da base molecular dessas doenças estão sendo usados para melhorar o diagnóstico e o tratamento. Alguns desses distúrbios são candidatos à terapia de reposição enzimática, à terapia de redução de substratos e aos ensaios clínicos iniciais de terapia gênica.

Historicamente, as DDGs foram categorizadas numericamente, seguindo a ordem de identificação dos defeitos enzimáticos. São também classificadas de acordo com os órgãos acometidos (fígado, músculos e/ou coração) e as manifestações clínicas. Esse último é o sistema seguido neste capítulo **(Quadro 433e.1)**. A frequência global de todas as formas de DDG é de cerca de 1 em 20.000 nascimentos vivos. A maioria é herdada como traço autossômico recessivo; porém, a deficiência de fosfoglicerato-quinase, uma forma de deficiência de fosforilase-quinase (PhK) hepática, e a deficiência da proteína 2 da membrana associada ao lisossomo (LAMP2, de *lysosomal-associated membrane protein 2*) são distúrbios ligados ao X. Os distúrbios mais comuns na infância são a deficiência de glicose-6-fosfatase (tipo I), deficiência de α-glicosidase ácida lisossômica (tipo II), deficiência da enzima desramificadora (tipo III) e deficiência de PhK hepática (tipo IX). O distúrbio mais comum no adulto é a deficiência de miofosforilase (tipo V ou doença de McArdle).

QUADRO 433e.1 CARACTERÍSTICAS DAS DOENÇAS DE DEPÓSITO DO GLICOGÊNIO E DISTÚRBIOS DA GALACTOSE E DA FRUTOSE

Tipo/nome comum	Defeito básico	Características clínicas	Comentários
Glicogenoses hepáticas			
Distúrbios com hepatomegalia e hipoglicemia			
Ia/von Gierke	Glicose-6-	Atraso do crescimento, aumento do fígado e	Comum, hipoglicemia

	fosfatase	do rim, hipoglicemia, elevação dos níveis sanguíneos de lactato, colesterol, triglicerídeos e ácido úrico	grave; as complicações tardias na idade adulta incluem adenomas hepáticos, carcinoma hepático e insuficiência renal
Ib	Glicose-6-fosfato-translocase	Iguais às do tipo Ia, com achados adicionais de neutropenia e disfunção dos neutrófilos	~10% do tipo I
IIIa/Cori ou Forbes	Enzima desramificadora hepática e muscular	*Infância:* hepatomegalia, atraso do crescimento, fraqueza muscular, hipoglicemia, hiperlipidemia, elevação de aminotransferases hepáticas; os sintomas hepáticos melhoram com a idade *Idade adulta:* atrofia muscular e fraqueza; início na terceira ou na quarta década; miocardiopatia variável, cirrose hepática, insuficiência hepática progressiva	Comum, hipoglicemia de intensidade intermediária; adenomas hepáticos, cirrose hepática e carcinoma hepático podem ocorrer
IIIb	Enzima desramificadora hepática (atividade desramificadora muscular normal)	Os sintomas hepáticos são iguais aos do tipo IIIa; ausência de sintomas musculares	~15% do tipo III
VI/Hers	Fosforilase hepática	Hepatomegalia, hipoglicemia variável, hiperlipidemia e cetose; os sintomas podem melhorar com a idade	Rara, frequentemente uma glicogenose “benigna”, casos graves estão sendo reconhecidos
IX/deficiência de fosforilase-quinase	Subunidade α da fosforilase-quinase hepática	Iguais às do tipo VI	Comum, ligada ao X, menos grave do que as formas autossômicas; variabilidade clínica dentro dos subtipos e entre eles; casos graves estão sendo reconhecidos
0/deficiência de glicogênio-sintase	Glicogênio-sintase	Hipoglicemia e cetose em jejum, aumento do ácido láctico e hiperglicemia após uma carga de glicose, ausência de hepatomegalia	Diminuição das reservas de glicogênio
XI/Fanconi-Bickel	Transportador de glicose 2	Atraso do crescimento, baixa estatura, raquitismo hipofosfatêmico, acidose metabólica, hepatomegalia, disfunção tubular renal proximal, comprometimento da utilização de glicose e galactose	Rara, consanguinidade em 70%
Distúrbios com cirrose hepática			
IV/Andersen	Enzima ramificadora	Atraso do crescimento, hipotonia, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrose e insuficiência hepática progressiva (morte em geral antes do quinto ano); alguns sem progressão	Uma das glicogenoses mais raras; existem outras variantes neuromusculares
Glicogenoses musculares			
Distúrbios com déficit de energia muscular			

V/McArdle	Fosforilase muscular	Intolerância ao exercício, câibras musculares, mioglobinúria no exercício extenuante, aumento da CK, fenômeno de “segundo fôlego”	Comum, predomínio masculino
VII/Tarui	Fosfofrutoquinase – subunidade M	Iguais às do tipo V, com achados adicionais de hemólise compensada, mialgia	Prevalente nos judeus *ashkenazi* e japoneses
Deficiência de fosfoglicerato-quinase	Fosfoglicerato-quinase	Iguais às do tipo V, com achados adicionais de anemia hemolítica e disfunção do SNC	Rara, ligada ao X
Deficiência de fosfoglicerato-mutase	Fosfoglicerato-mutase – subunidade M	Iguais às do tipo V	Rara, a maioria dos pacientes é afro-americana
Deficiência de lactato desidrogenase	Desidrogenase do ácido láctico – subunidade M	Iguais às do tipo V, com achados adicionais de erupção cutânea eritematosa e rigidez uterina resultando em dificuldade de parto nas mulheres	Rara
Deficiência de frutose 1,6-difosfato-aldolase A	Frutose 1,6-difosfato-aldolase A	Iguais às do tipo V, com achado adicional de anemia hemolítica	Rara
Deficiência de piruvato-quinase	Piruvato-quinase – isozima muscular	Câibras musculares e/ou fraqueza muscular fixa	Rara
Deficiência de fosforilase-quinase muscular	Fosforilase-quinase específica do músculo	Iguais às do tipo V; alguns pacientes podem ter fraqueza e atrofia musculares	Rara, autossômica recessiva
Deficiência de β-enolase	β-enolase muscular	Intolerância ao exercício	Rara
Distúrbios com miopatia esquelética progressiva e/ou miocardiopatia			
II/Pompe	α-glicosidase ácida lisossômica	*Infantil:* hipotonia, fraqueza muscular, cardiomegalia e insuficiência cardíaca, morte precoce; *início tardio* (*juvenil e do adulto*): fraqueza e atrofia progressivas do músculo esquelético, os músculos proximais e respiratórios ficam gravemente acometidos	Comum, nível indetectável ou muito baixo de atividade enzimática na forma infantil; atividade enzimática residual variável na forma de início tardio
Deficiência de PRKAG2	Proteína-quinase gama 2 ativada pelo AMP	Miocardiopatia grave e insuficiência cardíaca precoce (9-55 anos); a forma fetal congênita é rapidamente fatal com miocardiopatia hipertrófica e síndrome de Wolff-Parkinson-White	Muito rara, autossômica dominante
Doença de Danon	Proteína 2 da membrana associada ao lisossomo (LAMP2)	Miocardiopatia grave e insuficiência cardíaca (8-15 anos)	Muito rara, ligada ao X
Distúrbios da galactose			
Galactosemia com deficiência de uridiltransferase	Galactose 1-fosfato-uridiltransferase	Vômitos, hepatomegalia, icterícia, cataratas, aminoacidúria, atraso do crescimento	Ocorrem complicações a longo prazo, apesar do diagnóstico e do tratamento precoces

Deficiência de galactoquinase	Galactoquinase	Cataratas	Benignos
Deficiência de difosfato uridina galactose 4-epimerase	**Difosfato uridina galactose 4-epimerase**	**Semelhante à deficiência de transferase, com achados adicionais de hipotonia e surdez nervosa**	**Existe uma variante benigna**
Distúrbios da frutose			
Frutosúria essencial	Frutoquinase	Assintomática, substâncias redutoras na urina positivas	Benigna, autossômica recessiva
Intolerância hereditária à frutose	Frutose 1,6-difosfato-aldolase B	Vômitos, letargia, atraso do crescimento, insuficiência hepática, aversão a doces, gravidade dos sintomas dependente da idade/quantidade de açúcar ingerido	Prognóstico satisfatório com diagnóstico precoce e restrição da frutose, autossômica recessiva
Deficiência de frutose 1,6-difosfatase	Frutose 1,6-difosfatase	Hipoglicemia episódica, acidemia hiperláctica e cetoacidose geralmente após doença, hepatomegalia	Evitar o jejum, prognóstico satisfatório

Abreviações: AMP, monofosfato de adenosina; CK, creatina-quinase, de *creatine kinase*; SNC, sistema nervoso central; M, músculo.

GLICOGENOSES HEPÁTICAS SELECIONADAS

DISTÚRBIOS COM HEPATOMEGALIA E HIPOGLICEMIA

DDG tipo I (deficiência de glicose-6-fosfatase ou translocase, doença de von Gierke) A DDG tipo I é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência de glicose-6-fosfatase no fígado, nos rins e na mucosa intestinal. Existem dois subtipos de DDG I: o tipo Ia, em que a enzima glicose-6-fosfatase se encontra defeituosa, e o tipo Ib, em que a translocase que transporta a glicose-6-fosfato através da membrana microssômica se apresenta defeituosa. Os defeitos em ambos os subtipos levam à conversão hepática inadequada de glicose-6-fosfato em glicose, de modo que os indivíduos acometidos são suscetíveis à hipoglicemia de jejum.

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS Os indivíduos com DDG tipo I podem desenvolver hipoglicemia e acidose láctica durante o período neonatal; entretanto, mais comumente, exibem hepatomegalia aos 3 a 4 meses de idade. A hipoglicemia, convulsões hipoglicêmicas e acidose láctica podem ocorrer depois de um breve jejum. Essas crianças em geral têm fácies semelhantes às de uma boneca, com bochechas gordas, membros relativamente finos, baixa estatura e abdome protuberante, devido à hepatomegalia maciça. Os rins estão aumentados, porém o baço e o coração são de tamanho normal. Os hepatócitos estão distendidos pelo glicogênio e pela gordura, com grandes vacúolos lipídicos proeminentes. Apesar da hepatomegalia, os níveis das enzimas hepáticas em geral estão normais ou quase normais. O aparecimento fácil de equimoses e a ocorrência de epistaxe estão associados a um tempo de sangramento prolongado, em virtude do comprometimento da agregação/adesão plaquetária.

Verifica-se a presença de hiperuricemia. A hiperlipidemia inclui a elevação de triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade e fosfolipídeos. Os pacientes com tipo Ib apresentam achados adicionais de neutropenia e comprometimento da função dos neutrófilos, resultando em infecções bacterianas recorrentes, bem como ulceração da mucosa oral e intestinal. Os pacientes com DDG I podem apresentar diarreia intermitente, que pode se agravar com a idade. Na DDG Ib, a diarreia é causada, em grande parte, pela perda da função da barreira mucosa causada pela inflamação.

COMPLICAÇÕES EM LONGO PRAZO Em geral, a gota torna-se sintomática por ocasião da puberdade em consequência da hiperuricemia prolongada. A puberdade com frequência está atrasada. Quase todas as pacientes mulheres têm achados ultrassonográficos compatíveis com ovários policísticos; todavia, não são observadas outras manifestações clínicas da síndrome dos ovários policísticos, como acne e hirsutismo. Vários relatos de gestação bem-sucedida em pacientes com DDG I sugerem que a fertilidade não é afetada. Foi relatado um aumento do sangramento durante os ciclos menstruais, incluindo menorragia potencialmente fatal. Em decorrência das anormalidades lipídicas, observa-se um aumento do risco de pancreatite. Os pacientes com DDG I podem correr risco aumentado de doença cardiovascular. Podem-se observar fraturas frequentes e evidências radiográficas de osteopenia/osteoporose em pacientes adultos; o conteúdo mineral do osso rádio mostra-se significativamente reduzido em pacientes pré-púberes. A hipertensão pulmonar, embora seja rara, tem sido relatada. Na segunda ou na terceira década de vida, a maioria dos pacientes com DDG tipo I apresenta adenomas hepáticos, que podem sofrer hemorragia e que, em alguns casos, tornam-se malignos. A doença renal constitui uma complicação tardia grave. Quase todos os pacientes com mais de 20 anos apresentam proteinúria, e muitos têm hipertensão, cálculos renais, nefrocalcinose e alteração da depuração da creatinina. Os achados laboratoriais incluem níveis anormalmente elevados de lactato sanguíneo, triglicerídeos, colesterol e ácido úrico. Em alguns pacientes, a função renal deteriora e progride para a insuficiência completa, exigindo diálise ou transplante.

DIAGNÓSTICO A apresentação clínica e os valores plasmáticos anormais de lactato e lipídeos sugerem que o paciente pode apresentar DDG I; entretanto, a análise das mutações com base nos genes proporciona um meio não invasivo de estabelecer um diagnóstico definitivo para a maioria dos pacientes com doença dos tipos Ia e Ib. Antes da clonagem dos genes da glicose-6-fosfatase e da glicose-6-fosfato-translocase, o diagnóstico definitivo exigia uma biópsia hepática para demonstrar uma deficiência.

DDG tipo III (deficiência da enzima desramificadora, dextrinose-limite) A DDG tipo III é um distúrbio autossômico recessivo causado por uma deficiência da enzima desramificadora do glicogênio. A enzima desramificadora e a fosforilase são responsáveis pela degradação completa do glicogênio. Quando a enzima desramificadora está deficiente, a degradação do glicogênio é incompleta. O glicogênio anormal acumula-se com cadeias externas curtas e assemelha-se à dextrina.

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS A deficiência da enzima desramificadora do glicogênio causa hepatomegalia, hipoglicemia, baixa estatura, miopatia esquelética variável e miocardiopatia. O distúrbio em geral acomete tanto o fígado quanto o músculo e, em tais casos, é denominado DDG *tipo IIIa*. Todavia, em cerca de 15% dos pacientes, a doença parece acometer apenas o fígado e é classificada como *tipo IIIb*. Hipoglicemia e hiperlipidemia ocorrem em crianças. Na doença tipo III (diferentemente da doença tipo I), a cetose em jejum pode ser proeminente, as aminotransferases estão elevadas e as concentrações de lactato e de ácido úrico em geral estão normais. Os níveis séricos de creatina-quinase (CK) algumas vezes podem ser usados para identificar pacientes com acometimento muscular, porém a presença de níveis normais não exclui a deficiência enzimática muscular. Na maioria dos pacientes com doença tipo III, a hepatomegalia regride com a idade; entretanto, podem ocorrer cirrose hepática e carcinoma hepatocelular tardiamente na vida adulta. Podem ocorrer adenomas hepáticos, embora sejam menos comuns do que na DDG I. Foi relatada a presença de hipertrofia ventricular esquerda e arritmias potencialmente fatais. Os indivíduos com doença tipo IIIa podem apresentar fraqueza muscular na infância, que pode se tornar intensa depois da terceira ou da quarta década de vida. Os ovários policísticos são comuns na DDG III, e algumas pacientes desenvolvem características da síndrome do ovário policístico, como hirsutismo e ciclos menstruais irregulares. Os relatos de gestação bem-sucedida em mulheres com DDG III sugerem que a fertilidade é normal.

DIAGNÓSTICO Na DDG tipo IIIa, a atividade deficiente da enzima desramificadora pode ser demonstrada no fígado, no músculo esquelético e no coração. Por outro lado, os pacientes com o tipo IIIb apresentam uma deficiência da enzima desramificadora no fígado, mas não no músculo. O fígado apresenta hepatócitos distendidos por acúmulo de glicogênio; áreas de fibrose também são notadas muito cedo na evolução da doença. No passado, a determinação definitiva do subtipo exigia ensaios enzimáticos do fígado e do músculo. Na atualidade, as análises com base no DNA fornecem um meio não invasivo de determinar o subtipo desses distúrbios na maioria dos pacientes. Todavia, o grande tamanho do gene e a distribuição das mutações privadas nesse gene representam desafios para a análise com base no DNA.

DDG tipo IX (deficiência de fosforilase-quinase hepática) Os defeitos da PhK produzem um grupo heterogêneo de glicogenoses. O complexo enzimático PhK consiste em quatro subunidades (α, β, γ e δ). Cada uma dessas subunidades é codificada por genes diferentes (cromossomo X e autossomos), que são expressos diferencialmente em diversos tecidos. A deficiência de PhK pode ser dividida em vários subtipos com base no gene/subunidade envolvidos, nos tecidos principalmente acometidos e no modo de herança. O subtipo mais comum é a deficiência de PhK hepática ligada ao X, que é uma das glicogenoses hepáticas mais comuns. A atividade da PhK também pode estar deficiente nos eritrócitos e nos leucócitos, porém está normal no músculo. Em geral, a criança entre 1 e 5 anos apresenta atraso do crescimento e hepatomegalia. As crianças tendem, eventualmente, a exibir padrões de crescimento normais iniciados por um estirão de crescimento tardio durante a puberdade. A fibrose hepática foi identificada em alguns pacientes, incluindo crianças. Os níveis de colesterol, triglicerídeos e enzimas hepáticas estão levemente elevados. A cetose de jejum constitui outra característica da doença. Os níveis dos ácidos láctico e úrico em geral estão normais. A hipoglicemia costuma ser leve; porém, a variabilidade fenotípica está sendo cada vez mais reconhecida com envolvimento significativo em alguns casos da forma ligada ao X. O acúmulo de glicogênio hepático (partículas β, forma de roseta) tem aspecto rasgado ou rompido e é menos compacto do que o glicogênio visto na DDG tipo I ou tipo III. A hepatomegalia e a bioquímica sanguínea anormal retornam gradualmente a seu estado normal com a idade. A maioria dos adultos alcança uma estatura final normal e é praticamente assintomática, apesar de uma deficiência persistente da PhK. O prognóstico em geral é satisfatório, e os pacientes adultos apresentam hepatomegalia mínima. Alguns pacientes têm cetose significativa e hepatopatia progressiva que pode avançar para fibrose e insuficiência hepática. Recomenda-se que os pacientes adultos sejam monitorados quanto a complicações hepáticas com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) realizadas regularmente.

O tratamento baseia-se nos sintomas. Uma dieta rica em carboidratos e refeições frequentes é efetiva para a prevenção da hipoglicemia. Alguns pacientes não necessitam de qualquer tratamento específico. Estudos recentes mostraram que a instituição precoce de um regime de tratamento alimentar com amido de milho e proteína, mesmo em pacientes aparentemente estáveis, pode evitar as complicações em longo prazo. Cetonas e glicose sanguíneas devem ser avaliadas em momentos de estresse.

Outros subtipos de DDG tipo IX incluem uma forma autossômica recessiva de deficiência de PhK hepática e muscular, uma forma autossômica recessiva de deficiência de PhK hepática que com frequência evolui para a cirrose hepática, uma deficiência de PhK específica do músculo que provoca cãibras e mioglobinúria com o exercício, e uma deficiência de PhK cardíaca específica que é letal durante a lactância, devido ao depósito maciço de glicogênio no miocárdio. O achado de deficiência de PhK na deficiência de PhK cardíaca específica pode ser um fenômeno secundário, pois um grupo desses pacientes tem mutações em PRKAG2.

Outras glicogenoses hepáticas com hepatomegalia e hipoglicemia Tais distúrbios incluem a deficiência de fosforilase hepática (doença de Hers, tipo VI) e a glicogenose hepática com síndrome de Fanconi (tipo XI). Os pacientes com DDG tipo VI têm retardo de crescimento, hiperlipidemia e hipercetose, além de hepatoesplenomegalia e hipoglicemia. Alguns pacientes têm evolução clínica benigna. A DDG XI é causada por defeitos no transportador de glicose 2 (GLUT-2, de *glucose transporter 2*), que transporta a glicose e a galactose para dentro e para fora dos hepatócitos, das células pancreáticas e das membranas basolaterais das células epiteliais intestinais e renais. A doença caracteriza-se por disfunção dos túbulos renais proximais, comprometimento na utilização da glicose e da galactose, assim como acúmulo de glicogênio no fígado e nos rins.

GLICOGENOSES MUSCULARES SELECIONADAS

DISTÚRBIOS COM DÉFICIT ENERGÉTICO MUSCULAR

DDG tipo V (deficiência de fosforilase muscular, doença de McArdle) A DDG tipo V é um distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência da fosforilase muscular. A doença de McArdle é o protótipo do distúrbio da energia muscular, pois a deficiência enzimática limita a geração de ATP por glicogenólise e resulta em acúmulo de glicogênio.

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS Em geral, os sintomas desenvolvem-se pela primeira vez na idade adulta e envolvem intolerância ao exercício com cãibras musculares. Dois tipos de atividade tendem a causar sintomas: (1) exercício breve de grande intensidade, como uma corrida de curta distância ou o transporte de cargas pesadas, e (2) atividade menos intensa, porém prolongada, como subir escadas ou caminhar em subidas. A maioria dos pacientes consegue realizar um exercício moderado, como caminhar em local plano, por longos períodos. Os pacientes costumam exibir o fenômeno de “segundo fôlego”, no qual, depois de um curto intervalo após o início de esforço físico intenso, são capazes de continuar a atividade sem dor. Embora a maioria dos pacientes tenha dor muscular episódica e cãibras em consequência do exercício, 35% relatam uma dor permanente, que afeta seriamente o sono e outras atividades. Cerca de 50% dos pacientes relatam a eliminação de urina cor de vinho de Borgonha após o exercício; essa coloração resulta de mioglobinúria secundária à rabdomiólise. A mioglobinúria intensa após o exercício vigoroso pode levar à insuficiência renal. A heterogeneidade clínica é incomum; entretanto, existem casos com início tardio dos sintomas na oitava década de vida, bem como casos que se apresentam precocemente com hipotonia, fraqueza muscular generalizada e insuficiência respiratória progressiva, que com frequência é letal.

Embora o envolvimento cardíaco não costume estar associado com a deficiência de fosforilase muscular, a miocardiopatia hipertrófica foi observada em um paciente adulto com DDG V. Em raras situações, os achados eletromiográficos podem sugerir miopatia inflamatória, um diagnóstico que pode ser confundido com polimiosite. Esses pacientes podem correr risco de miopatia e rabdomiólise induzidas por estatinas.

Durante o repouso, o nível sérico de CK costuma estar elevado; depois do exercício, os níveis de CK aumentam ainda mais. O exercício também aumenta os níveis de amônia, inosina, hipoxantina e ácido úrico; essas anormalidades refletem resíduos de reciclagem acelerada de nucleotídeos de purinas musculares como resultado de produção insuficiente de ATP. A produção de desidrogenase do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADH) é insuficiente durante o exercício físico.

DIAGNÓSTICO A ausência de aumento do lactato sanguíneo e as elevações exageradas da amônia sanguínea após um teste de exercício isquêmico são indicativas de glicogenose muscular e sugerem um defeito na conversão do glicogênio ou da glicose em lactato. Entretanto, a resposta anormal ao exercício também pode ocorrer com outros defeitos da glicogenólise ou glicólise, como as deficiências de fosfofrutoquinase muscular ou enzima desramificadora (quando o teste é realizado após o jejum). O teste de esforço detecta a frequência cardíaca característica durante o fenômeno de segundo fôlego (*second-wind*). O diagnóstico definitivo é estabelecido com base no ensaio enzimático em tecido muscular ou na análise de mutação do gene da miofosforilase.

DISTÚRBIOS COM MIOPATIA ESQUELÉTICA PROGRESSIVA E/OU MIOCARDIOPATIA

Doença de Pompe, DDG tipo II (deficiência de α-1,4-glicosidase ácida) A doença de Pompe é um distúrbio autossômico recessivo causado por uma deficiência da α-1,4-glicosidase ácida lisossômica, uma enzima responsável pela degradação do glicogênio nos lisossomos. A doença caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio nos lisossomos, em oposição a seu acúmulo no citoplasma, como nas outras glicogenoses.

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS O distúrbio abrange uma variedade de fenótipos. Cada um deles inclui miopatia, porém difere na idade de início, na extensão do acometimento de órgãos e na gravidade clínica. O mais grave é a forma infantil com cardiomegalia, hipotonia e morte antes de 1 ano de idade. Os lactentes podem ter aparência normal ao nascimento, porém logo manifestam fraqueza muscular generalizada com dificuldade de alimentação, macroglossia, hepatomegalia e insuficiência cardíaca congestiva, devido a uma miocardiopatia hipertrófica.

A forma de início tardio (forma juvenil/infantil tardia ou do adulto) caracteriza-se por manifestações musculares esqueléticas, em geral com comprometimento cardíaco mínimo ou ausente e uma evolução mais lentamente progressiva. Em geral, a forma juvenil apresenta um atraso dos marcos motores (se a idade de início for suficientemente precoce) e dificuldade na deambulação. Com a progressão da doença, os pacientes com frequência desenvolvem dificuldade de deglutição, fraqueza muscular proximal e acometimento dos músculos respiratórios. A morte pode ocorrer antes do final da segunda década.

Os adultos em geral apresentam-se entre a segunda e a sétima década com miopatia lentamente progressiva sem envolvimento cardíaco evidente. O quadro clínico é dominado pela fraqueza muscular proximal lentamente progressiva, com acometimento das cinturas pélvica e escapular. A cintura pélvica, os músculos paraespinais e o diafragma são mais gravemente acometidos. Os sintomas respiratórios consistem em sonolência, cefaleia matinal, ortopneia e dispneia aos esforços. Em raros casos, os pacientes apresentam insuficiência respiratória como sintoma inicial. Aneurismas de artéria basilar e dilatação da aorta ascendente foram observados em pacientes com a doença de Pompe. Ptose, fraqueza da língua, dismotilidade gastrintestinal e incontinência devido à perda de tônus esfincteriano são atualmente reconhecidas como parte do espectro clínico. Os indivíduos com doença avançada em geral necessitam de alguma forma de ventilação e são dependentes de andadores ou cadeiras de roda.

Os achados laboratoriais incluem níveis séricos elevados de CK, aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase. Os níveis urinários de glicose tetrassacarídeo (Hex 4), um subproduto da quebra do glicogênio, estão elevados, em especial na doença mais grave. Nos lactentes, a radiografia de tórax revela cardiomegalia maciça, e os achados eletrocardiográficos incluem um complexo QRS de alta voltagem e encurtamento do intervalo PR. A biópsia muscular mostra vacúolos que se coram positivamente para o glicogênio; o nível de fosfatase ácida muscular está elevado, devido, presumivelmente, a um aumento compensatório das enzimas lisossômicas. A eletromiografia revela características miopáticas, com irritabilidade das fibras musculares e descargas pseudomiotônicas. A CK sérica nem sempre está elevada nos adultos, e, dependendo do músculo biopsiado ou testado, a histologia ou a eletromiografia podem não se mostrar anormais. O músculo acometido deve ser examinado.

DIAGNÓSTICO A etapa confirmatória para o diagnóstico da doença de Pompe é o ensaio enzimático, que demonstra a deficiência da α-glicosidase ácida, ou o sequenciamento gênico com duas mutações patogênicas no gene GAA. A atividade enzimática pode ser medida no músculo, em fibroblastos cutâneos cultivados ou no sangue. A deficiência costuma ser mais grave na forma infantil. O diagnóstico precoce é fundamental para a eficácia do tratamento.

DDG simulando miocardiopatia hipertrófica As deficiências da LAMP2, também denominada doença de Danon, ou da subunidade não catalítica gama 2 ativada pelo monofosfato de adenosina (AMP) da proteína-quinase (PRKAG2) resultam em acúmulo de glicogênio no coração e no músculo esquelético. A deficiência de LAMP2 é ligada ao X, enquanto a deficiência de PRKAG2 é autossômica dominante. Clinicamente, ambos os subgrupos de pacientes se apresentam primariamente com miocardiopatia hipertrófica. As anormalidades eletrofisiológicas, em particular pré-excitação ventricular e defeitos de condução, podem diferenciá-los dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica em decorrência de defeitos nos genes das proteínas do sarcômero. Nos pacientes com deficiência de LAMP2, retardos mentais são comuns, e o início dos sintomas cardíacos, incluindo dor torácica, palpitação, síncope e parada cardíaca, pode ocorrer entre 8 e 15 anos, o que é mais cedo do que a idade média de 33 anos para os pacientes com deficiência de PRKAG2. Já foram descritos pacientes tão jovens como 9 anos com deficiência de PRKAG2. Uma forma congênita rapidamente fatal de PRKAG2 se manifesta no início da infância com miocardiopatia hipertrófica grave e síndrome de Wolff-Parkinson-White. Nesses pacientes, foi constatado que os níveis de PhK estão baixos. O prognóstico para deficiência de LAMP2 é ruim, com insuficiência cardíaca terminal progressiva no início da vida adulta. Em contraste, exceto na forma congênita fatal, a sobrevida em longo prazo é possível para pacientes com miocardiopatia causada por mutações PRKAG2. Alguns pacientes necessitam do implante de marca-passo e do controle agressivo de arritmias. A insuficiência cardíaca congestiva foi documentada em pacientes com deficiência de PRKAG2.

TRATAMENTO

DDG SIMULANDO MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

O transplante cardíaco tem sido sugerido como medida preventiva para a deficiência de LAMP2 e para a deficiência de PRKAG2 não congênita.

DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO METABOLISMO DA GALACTOSE

A *galactosemia* “clássica” é causada pela deficiência de galactose 1-fosfato-uridiltransferase (GALT). Trata-se de uma doença grave, com incidência de 1 em 60.000 e início precoce dos sintomas. Normalmente, o recém-nascido recebe até 40% da ingestão calórica na forma de lactose (glicose + galactose). Sem a transferase, o lactente é incapaz de metabolizar galactose 1-fosfato **(Fig. 433e.1)**, que se acumula, resultando em lesão das células parenquimatosas dos rins, do fígado e do cérebro. Após a primeira alimentação, os lactentes podem apresentar vômitos, diarreia, hipotonia, icterícia e hepatomegalia. Os pacientes com galactosemia correm risco aumentado de sepse neonatal por *Escherichia coli*; o início da sepse com frequência precede o diagnóstico de galactosemia.

A triagem neonatal disseminada para a galactosemia tem identificado esses lactentes em um estágio precoce e permitiu submetê-los a uma restrição dietética. A eliminação da galactose da dieta reverte o atraso do crescimento, bem como as disfunções renal e hepática, melhorando o prognóstico. Entretanto, no acompanhamento de longo prazo, algumas pacientes ainda apresentam insuficiência ovariana, que se manifesta na forma de amenorreia primária ou secundária, bem como atraso do desenvolvimento e incapacidades de aprendizagem, cuja intensidade aumenta com a idade. Entre as mulheres com galactosemia clássica, 80 a 90% ou mais relatam hipogonadismo hipergonadotrófico. Embora a maioria das pacientes seja infértil quando alcança a idade reprodutiva, algumas conseguem engravidar. Várias mutações parecem ser protetoras, em particular a mutação p.Ser135Leu, que é mais comum na população afro-americana. Os métodos para a preservação da fertilidade, como a criopreservação, ainda estão em estágios experimentais. Além disso, a maioria dos pacientes apresenta distúrbios da fala, e uma proporção menor demonstra crescimento deficiente, bem como comprometimento da função motora e do equilíbrio (com ou sem ataxia franca). Os adultos com dietas sem laticínios podem apresentar catarata, tremores e densidade óssea reduzida. O tratamento da galactosemia para prevenir as complicações de longo prazo continua sendo um desafio.

A deficiência de *galactoquinase* **(Fig. 433e.1)** provoca catarata. A deficiência de *uridina difosfato galactose 4-epimerase* pode ser benigna quando a deficiência enzimática se limita às células sanguíneas, mas pode ser tão grave quanto a galactosemia clássica quando a deficiência enzimática é generalizada.

DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO METABOLISMO DA FRUTOSE

A deficiência de *frutoquinase* ou frutosemia essencial **(Fig. 433e.1)** causa um distúrbio benigno que costuma ser um achado casual por meio da detecção de frutose como substância redutora na urina.

A deficiência de *frutose 1,6-bifosfato-aldolase* (aldolase B, intolerância hereditária à frutose) é uma doença grave em lactentes. Esses pacientes são saudáveis e assintomáticos até que a frutose ou a sacarose (açúcar de mesa) sejam ingeridas (em geral em frutas, cereal adoçado ou fórmulas contendo sacarose). As manifestações clínicas podem incluir icterícia, hepatomegalia, vômitos, letargia, irritabilidade e convulsões. A incidência de doença celíaca é maior entre pacientes com intolerância hereditária à frutose (> 10%) do que na população geral (1-3%). Os achados laboratoriais incluem tempo de coagulação prolongado, hipoalbuminemia, elevação da bilirrubina e dos níveis de aminotransferases, bem como disfunção tubular renal proximal. Se a doença não for diagnosticada e o consumo do açúcar nocivo continuar, os episódios de hipoglicemia recorrem, e as insuficiências hepática e renal irão progredir, levando, consequentemente, à morte. O tratamento requer a eliminação de todas as fontes de sacarose, frutose e sorbitol da dieta. Por meio desse tratamento, as disfunções hepática e renal melhoram, e é comum haver recuperação do crescimento; o desenvolvimento intelectual geralmente não é afetado. Com o decorrer do tempo, os sintomas do paciente tornam-se mais leves, mesmo após a ingestão de frutose, e o prognóstico de longo prazo é bom.

A deficiência de *frutose 1,6-difosfatase* caracteriza-se por episódios potencialmente fatais, na infância, de acidose, hipoglicemia, hiperventilação, convulsões e coma. Esses episódios são deflagrados por infecções febris e gastrenterite quando a ingestão oral de alimento diminui. Os achados laboratoriais revelam um baixo nível de glicemia, níveis elevados de lactato e ácido úrico, bem como acidose metabólica. Ao contrário da intolerância hereditária à frutose, essa deficiência em geral não está associada com aversão aos doces, e as funções tubular renal e hepática são normais. O tratamento das crises agudas exige a correção da hipoglicemia e da acidose por infusão intravenosa (IV). Mais tarde, evitar o jejum e eliminar a frutose e a sacarose da dieta impedem a ocorrência de episódios adicionais. Um carboidrato de liberação lenta, como o amido de milho, é útil para a prevenção da hipoglicemia em longo prazo. O prognóstico é bom, uma vez que os pacientes que sobrevivem à infância se desenvolvem normalmente.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As DDGs e outros distúrbios hereditários do metabolismo dos carboidratos, apesar de raros, têm sido relatados na maioria das etnias. As mutações genéticas prevalentes para cada doença podem variar em diferentes etnias, porém os sintomas clínicos são notavelmente semelhantes, e as diretrizes para o tratamento aplicam-se a todas as populações. A prática do rastreamento em recém-nascidos deve ser considerada no mundo todo para interceptar a rápida progressão de muitas dessas doenças.

434e

Distúrbios hereditários do metabolismo dos aminoácidos em adultos

Nicola Longo

Os aminoácidos não são apenas os “blocos de construção” das proteínas, mas também atuam como neurotransmissores (glicina, glutamato, ácido γ-aminobutírico) ou precursores de hormônios, coenzimas, pigmentos, purinas ou pirimidinas. Oito aminoácidos, denominados *essenciais*, não podem ser sintetizados pelos seres humanos, precisando ser obtidos de fontes alimentares. Os demais são formados endogenamente. Cada aminoácido possui uma via de degradação própria pela qual seus componentes de nitrogênio e carbono são utilizados para a síntese dos outros aminoácidos, carboidratos e lipídeos. Os distúrbios do metabolismo e do transporte de aminoácidos **(Cap. 435e)** são individualmente raros – a incidência varia de 1 em 10.000 para a cistinúria ou fenilcetonúria a 1 em 200.000 para a homocistinúria ou alcaptonúria – mas coletivamente talvez acometam 1 em 1.000 recém-nascidos. Quase todos são transmitidos de modo autossômico recessivo.

As manifestações dos distúrbios hereditários do catabolismo dos aminoácidos estão resumidas no **Quadro 434e.1**. Em geral, esses distúrbios são denominados de acordo com o composto que se acumula em concentrações maiores no sangue (-*emias*) ou na urina (-*úrias*). Nas aminoacidopatias, o aminoácido progenitor é encontrado em excesso, enquanto os produtos em suas vias catabólicas se acumulam nas acidemias orgânicas. O composto ou os compostos específicos que se acumulam dependem do local de bloqueio enzimático, da reversibilidade das reações proximais à lesão e da disponibilidade de vias alternativas de “vazão” metabólica. É comum haver heterogeneidade bioquímica e genética. São reconhecidas cinco formas distintas de hiperfenilalaninemia, nove formas de homocistinúria e acidemia metilmalônica. Tal heterogeneidade reflete a presença de uma série grande de defeitos moleculares.

QUADRO 434e.1 **DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DO METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS**

Aminoácido	Situação	Defeito enzimático	Achados clínicos	Herança
Fenilalanina	Fenilcetonúria	Fenilalanina-hidroxilase	Deficiência intelectual, microcefalia, hipopigmentação da pele e dos cabelos, eczema, odor “de rato”	AR

	Deficiência de DHPR	Di-hidropteridina-redutase	Deficiência intelectual, hipotonia, espasticidade, mioclonia	AR
	Deficiência de PTPS	6-piruvoil-tetraidropterina-sintase	Distonia, deterioração neurológica, convulsões, deficiência intelectual	AR
	Deficiência de GTP ciclo-hidrolase I	GTP ciclo-hidrolase I	Deficiência intelectual, convulsões, distonia, instabilidade da temperatura	AR
	Deficiência de carbinolamina-desidratase	Pterina-4α-carbinolamina-desidratase	Hiperfenilalaninemia transitória (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)	Fumarilacetoacetato-hidrolase	Insuficiência hepática, cirrose, raquitismo, atraso do crescimento, neuropatia periférica, odor de “repolho cozido”	AR
	Tirosinemia tipo II (oculocutânea)	Tirosina-transaminase	Ceratose palmoplantar, erosões dolorosas da córnea com fotofobia, deficiência intelectual (?)	AR
	Tirosinemia tipo III	4-hidroxifenilpiruvato-dioxigenase	Hipertirosinemia com função hepática normal, deficiência intelectual ocasional	AR
	Hawkinsinúria	4-hidroxifenilpiruvato-dioxigenase	Atraso transitório do crescimento, acidose metabólica na lactância	AD
	Alcaptonúria	Ácido homogentísico-oxidase	Ocronose, artrite, comprometimento das valvas cardíacas, calcificação das artérias coronárias	AR
	Albinismo (oculocutâneo)	Tirosinase	Hipopigmentação dos cabelos, da pele e do fundo do olho; perda visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Diferentes enzimas ou transportadores	Hipopigmentação do fundo do olho, perda visual	AR, LX
	Distonia responsiva à DOPA	Tirosina-hidroxilase	Rigidez, hipotonia do tronco, tremor, deficiência intelectual	AR
GABA	Acidúria 4-hidroxibutírica	Semialdeído succínico-desidrogenase	Convulsões, deficiência intelectual, ataxia	AR
Triptofano	Triptofanúria	Desconhecido	Deficiência intelectual, ataxia, fotossensibilidade cutânea	AR
	Hidroxicinureninúria	Cinureninase	Deficiência intelectual, espasticidade	AR
Histidina	Histidinemia	Histidina-amônia-liase	Benignos	AR
	Acidúria urocânica	Urocanase	Benignos	AR
	Acidúria formiminoglutâmica	Formiminotransferase	Deficiência intelectual ocasional	AR
Glicina	Encefalopatia por glicina	Clivagem da glicina (4 enzimas)	Convulsões infantis, letargia, apneia, deficiência intelectual	AR

			profunda	
	Sarcosinemia	Sarcosina-desidrogenase	Benignos	AR
	Hiperoxalúria tipo I	Alanina:glioxilato-aminotransferase	Nefrolitíase de oxalato de cálcio, insuficiência renal	AR
	Hiperoxalúria tipo II	Ácido D-glicérico-desidrogenase/glioxilato-redutase	Nefrolitíase de oxalato de cálcio, insuficiência renal	AR
Serina	Deficiência de fosfoglicerato-desidrogenase	Fosfoglicerato-desidrogenase	Convulsões, microcefalia, deficiência intelectual	AR
Prolina	Hiperprolinemia tipo I	Prolina-oxidase	Benignos	AR
	Hiperprolinemia tipo II	Δ^1-pirrolina-5-carboxilato-desidrogenase	Convulsões febris, deficiência intelectual	AR
	Hiperidroxiprolinemia	Hidroxiprolina-oxidase	Benignos	AR
	Deficiência de prolidase	Prolidase	Deficiência intelectual leve, dermatite crônica	AR
Metionina	Hipermetioninemia	Metionina-adenosiltransferase	Geralmente benignos	AR
	Deficiência de S-adenosil-homocisteína-hidrolase	S-adenosil-homocisteína-hidrolase	Hipotonia, deficiência intelectual, ausência dos reflexos tendíneos, mielinização tardia	AR
	Deficiência de glicina N-metiltransferase	Glicina N-metiltransferase	Elevação das transaminases hepáticas	AR
	Deficiência de adenosina-quinase	Adenosina-quinase	Deficiência intelectual, convulsões, disfunção hepática	AR
Homocistina	Homocistinúria	Cistationina β-sintase	Luxação do cristalino, doença vascular trombótica, deficiência intelectual, osteoporose	AR
	Homocistinúria	5,10-metilenotetraidrofolato-redutase	Deficiência intelectual, anormalidades da marcha e psiquiátricas, acidentes vasculares encefálicos recorrentes	AR
	Homocistinúria	Metionina-sintase (cbIE, -G)	Deficiência intelectual, hipotonia, convulsões, anemia megaloblástica	AR
	Homocistinúria e acidemia metilmalônica	Metabolismo e efluxo lisossomal de vitamina B_{12} (cblC, -D, -F, -J, -X)	Deficiência intelectual, letargia, atraso do crescimento, hipotonia, convulsões, anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Cistationinúria	β-cistationinase	Benignos	AR
Cistina	Cistinose	Cistinosina CTNS (efluxo lisossômico)	Síndrome de Fanconi renal, raquitismo, fotofobia, hipotonia, insuficiência renal	AR
S-sulfo-l-cisteína	Sulfocisteinúria	Deficiência de sulfato-oxidase ou cofator molibdênio	Convulsões, deficiência intelectual, luxação do cristalino	AR

Lisina	Hiperlisinemia, sacaropinúria	Semialdeído α-aminoadípico-sintase	Benignos	AR
	Convulsões dependentes de piridoxina	L-Δ^1-piperideína-6-carboxilato-desidrogenase	Convulsões	AR
Lisina, triptofano	Acidemia α-cetoadípica	Ácido α-cetoadípico-desidrogenase	Benignos	?
	Acidemia glutárica tipo I	Glutaril-CoA-desidrogenase	Atetose e distonia severa progressiva, atrasos motores	AR
	Acidemia glutárica tipo II	Flavoproteína de transferência de elétrons (ETF) ou ETF:ubiquinona-oxidorredutase	Hipoglicemia, acidose metabólica, odor de “pés suados”, hipotonia, miocardiopatia	AR
Ornitina	Atrofia convoluta da coroide e retina	Ornitina-δ-aminotransferase	Miopia, cegueira noturna, perda da visão periférica, catarata, degeneração coriorretiniana	AR
Ciclo da ureia	Deficiência de carbamoilfosfato-sintase-1	Carbamoilfosfato-sintase-1	Letargia que progride para o coma, aversão às proteínas, deficiência intelectual, hiperamonemia	AR
	Deficiência de *N*-acetilglutamato-sintase	*N*-acetilglutamato-sintase	Letargia que progride para o coma, aversão às proteínas, deficiência intelectual, hiperamonemia	AR
	Deficiência de ornitina-transcarbamilase	Ornitina-transcarbamilase	Letargia que progride para o coma, aversão às proteínas, deficiência intelectual, hiperamonemia	LX
	Citrulinemia tipo I	Argininossuccinato-sintase	Letargia que progride para o coma, aversão às proteínas, deficiência intelectual, hiperamonemia	AR
	Acidemia argininossuccínica	Argininossuccinato-liase	Letargia que progride para o coma, aversão às proteínas, deficiência intelectual, hiperamonemia, tricorrexe nodosa	AR
	Deficiência de arginase	Arginase	Tetraparesia espástica, deficiência intelectual, hiperamonemia leve	AR
	Hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinúria	Transportador de ornitina mitocondrial ORNT1	Vômitos, letargia, atraso do crescimento, deficiência intelectual, confusão episódica, hiperamonemia, intolerância às proteínas	AR
	Citrulinemia tipo II	Transportador de aspartato/glutamato mitocondrial CTLN2	Colestase intra-hepática neonatal, apresentação no adulto com alterações súbitas do comportamento e estupor, coma, hiperamonemia	AR

Prolina, ornitina, arginina	Deficiência de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato-sintase	Δ^1-pirrolina-5-carboxilato-sintase	Hipotonia, convulsões, neurodegeneração, neuropatia periférica, frouxidão articular, hiperelasticidade cutânea, catarata subcapsular, hiperamonemia	AR
Glutamina	Deficiência de glutamina-sintase	Glutamina-sintase	Malformações do encéfalo, paquigiria, convulsões, hipotonia, características dismórficas	AR
Valina	Hipervalinemia	Valina-aminotransferase	Vômitos, febre, atraso do crescimento, hipotonia	AR
	Deficiência de isobutiril-CoA-desidrogenase	Isobutiril-CoA-desidrogenase	Atraso do crescimento, anemia e miocardiopatia dilatada (?)	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Leucina-isoleucina-aminotransferase	Convulsões, atraso do crescimento, deficiência intelectual	?
Valina, leucina, isoleucina	Doença da urina tipo xarope de bordo	Desidrogenase cetoácida de cadeia ramificada (deficiência de E1α, E1β, E2, E3)	Letargia, vômitos, encefalopatia, convulsões, deficiência intelectual, odor de “xarope de bordo”, intolerância às proteínas	AR
Leucina	Acidemia isovalérica	Isovaleril-CoA-desidrogenase	Acidose, cetose, vômitos, coma, hiperamonemia, odor de “pés suados”, intolerância às proteínas	AR
	3-metilcrotonil glicinúria	3-metilcrotonil-CoA-carboxilase	Acidose metabólica induzida por estresse, hipotonia, hipoglicemia, odor de “urina de gato”	AR
	Acidúria 3-metilglutacônica tipo I	Deficiência de 3-metilglutaconil-CoA-hidratase	Acidose induzida por estresse, leucodistrofia, hipotonia, hepatomegalia	AR
	Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase	Hipoglicemia hipocetótica e acidose induzidas por estresse, encefalopatia, hiperamonemia	AR
Isoleucina	2-metilbutirilglicinúria	2-metilbutiril-CoA-desidrogenase	Acidose metabólica/hipoglicemia induzidas por jejum	AR
	Deficiência de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA-desidrogenase	2-metil-3-hidroxibutiril-CoA-desidrogenase	Regressão do desenvolvimento, convulsões e rigidez algumas vezes deflagradas por doenças	LX
	Deficiência de 3-oxotiolase	3-oxotiolase	Acidose e cetose induzidas por jejum, vômitos, letargia	AR
Valina, isoleucina, metionina, treonina	Acidemia propiônica (pccA, -B, -C)	Propionil-CoA-carboxilase	Cetoacidose metabólica, hiperamonemia, hipotonia, letargia, coma, intolerância às proteínas, deficiência intelectual, hiperglicinemia	AR
	Deficiência múltipla de carboxilase/biotinidase	Holocarboxilase-sintase ou biotinidase	Cetoacidose metabólica, exantema difuso, alopecia, convulsões, deficiência intelectual	AR
	Acidemia	Metilmalonil-CoA-	Cetoacidose metabólica,	AR

	metilmalônica (mutase, racemase, CbIA, -B)	mutase/racemase ou cobalamina redutase/adenosiltransferase	hiperamonemia, hipertonia, letargia, coma, intolerância às proteínas, deficiência intelectual, hiperglicinemia

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; Cbl, cobalamina; DHPR, di-hidropteridina-redutase; DOPA, di-hidroxifenilalanina; GABA, ácido γ-aminobutírico; GTP, guanosina 5’-trifosfato; LX, ligada ao X; CoA, coenzima A.

As manifestações desses distúrbios diferem amplamente **(Quadro 434e.1)**. Alguns, como a sarcosinemia, não produzem qualquer consequência clínica. No outro extremo, a deficiência completa de ornitina-transcarbamilase é letal no recém-nascido não tratado. A disfunção do sistema nervoso central (SNC), na forma de atraso do desenvolvimento, convulsões, alterações do sensório ou distúrbios do comportamento, ocorre em mais da metade dos distúrbios. Em muitos distúrbios dos intermediários do ciclo da ureia, ocorrem vômitos induzidos por proteína, disfunção neurológica e hiperamonemia. A cetoacidose metabólica, com frequência acompanhada de hiperamonemia, é um achado frequente à apresentação nos distúrbios do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Alguns distúrbios provocam comprometimento tecidual ou orgânico focal, como hepatopatia, insuficiência renal, anormalidades cutâneas ou lesões oculares.

A análise dos aminoácidos plasmáticos (por cromatografia de troca iônica), dos ácidos orgânicos urinários (por cromatografia gasosa/espectrometria de massa) e do perfil das acilcarnitinas plasmáticas (por espectrometria de massa em *tandem*) é comumente utilizada para diagnosticar e monitorar a maioria desses distúrbios. O diagnóstico é confirmado por ensaio enzimático em células ou tecidos do paciente ou por teste de DNA. Em muitas dessas doenças, as manifestações clínicas poderão ser evitadas ou amenizadas se o diagnóstico for estabelecido em um estágio inicial e se o tratamento apropriado (p. ex., restrição alimentar de proteínas ou aminoácidos ou suplementação de vitamina) for prontamente instituído. Por esse motivo, os programas de triagem de recém-nascidos procuram identificar vários dos referidos distúrbios. Os lactentes com triagem positiva devem ser submetidos a avaliação metabólica adicional (em geral sugerida pelo programa de triagem de recém-nascidos) para confirmar ou excluir o diagnóstico. Os casos confirmados devem ser encaminhados a um centro especializado em metabolismo para a instituição do tratamento. Os pais precisam ser aconselhados sobre o risco de recorrência da doença em futuras gestações. Em alguns casos, os pais precisam efetuar testes para excluir alterações metabólicas observadas em portadores para alguns de tais distúrbios (como algumas formas de homocistinúria), ou devido à possibilidade de apresentarem eles próprios um distúrbio (como a acidemia glutárica tipo 1, a deficiência de metilcrotonil-coenzima A-carboxilase ou defeitos na oxidação dos ácidos graxos). Alguns distúrbios metabólicos podem permanecer assintomáticos até a idade adulta, manifestando-se apenas quando o jejum ou um estresse intenso exigem a atividade total das vias metabólicas afetadas para produzir energia.

Neste capítulo, são discutidos distúrbios selecionados que ilustram os princípios, as propriedades e os problemas apresentados pelos distúrbios do metabolismo dos aminoácidos.

HIPERFENILALANINEMIAS

As hiperfenilalaninemias **(Quadro 434e.1)** resultam de uma redução na conversão da fenilalanina em tirosina. A mais comum e clinicamente importante é a *fenilcetonúria* (frequência de 1:10.000), uma doença autossômica recessiva caracterizada por maiores concentrações de fenilalanina e seus subprodutos nos líquidos corporais, bem como por deficiência intelectual grave se o distúrbio não for tratado na lactância. Ela resulta de uma redução da atividade da fenilalanina-hidroxilase. O acúmulo de fenilalanina inibe o transporte de outros aminoácidos necessários à síntese das proteínas ou neurotransmissores, diminui a síntese e aumenta a degradação da mielina, produzindo a formação inadequada de norepinefrina e serotonina. A fenilalanina é um inibidor competitivo da tirosinase, uma enzima essencial na via de síntese da melanina, inibição que acarreta a hipopigmentação dos cabelos e da pele. As crianças com fenilcetonúria clássica não tratadas são normais ao nascimento, porém não conseguem atingir os marcos de desenvolvimento inicial, apresentam microcefalia e demonstram o comprometimento progressivo da função cerebral. Em uma fase mais avançada da vida, os principais problemas clínicos são hiperatividade, convulsões e deficiência intelectual grave. As anormalidades eletroencefalográficas, o odor “de rato” da pele, dos cabelos e da urina (decorrente do acúmulo de fenilacetato), bem como a tendência ao desenvolvimento de hipopigmentação e eczema, completam o quadro clínico devastador. Em contrapartida, as crianças acometidas que são detectadas e tratadas ao nascimento não exibem nenhuma dessas anormalidades.

TRATAMENTO FENILCETONÚRIA

Para evitar a deficiência intelectual, o diagnóstico e a instituição do tratamento nutricional da fenilcetonúria clássica devem ser realizados antes de a criança completar 2 semanas de vida. Por esse motivo, efetua-se a triagem, na maioria dos recém-nascidos na América do Norte, na Austrália e na Europa, pela determinação dos níveis sanguíneos de fenilalanina. Os valores anormais são confirmados por meio da análise quantitativa dos aminoácidos plasmáticos. A restrição alimentar de fenilalanina em geral é instituída se os níveis sanguíneos de fenilalanina forem > 360 μmol/L (6 mg/dL). O tratamento consiste em dieta especial com baixo teor de fenilalanina e suplementada com tirosina, visto que esta se torna um aminoácido essencial na deficiência de fenilalanina-hidroxilase. Com o tratamento, as concentrações plasmáticas de fenilalanina devem ser mantidas entre 120 e 360 μmol/L (2 e 6 mg/dL). A restrição alimentar deve ser mantida e monitorada indefinidamente. Alguns pacientes com as formas mais leves de fenilcetonúria (fenilalanina < 1.200 μm à apresentação) têm maior tolerância às proteínas da dieta e manifestam melhora do controle metabólico quando tratados com tetraidrobiopterina (5-20 mg/kg/dia), um cofator essencial da fenilalanina-hidroxilase.

Muitas mulheres com fenilcetonúria que são tratadas desde a lactância alcançam a idade adulta e conseguem engravidar. Se os níveis maternos de fenilalanina não forem estritamente controlados antes e no decorrer da gravidez, a prole correrá maior risco de defeitos congênitos e microcefalia (*fenilcetonúria materna*). Após o nascimento, essas crianças apresentam deficiência intelectual grave e atraso do crescimento. Os riscos na gravidez podem ser minimizados ao manter uma dieta com restrição de fenilalanina e assegurar rigorosa restrição da fenilalanina dois meses antes da concepção e durante toda a gestação.

HOMOCISTINÚRIAS (HIPER-HOMOCISTEINEMIAS)

As homocistinúrias compreendem nove distúrbios distintos do ponto de vista bioquímico e clínico **(Quadro 434e.1)**, os quais se caracterizam por um aumento da concentração do aminoácido contendo enxofre, a homocistina, no sangue e na urina.

A homocistinúria clássica, a mais comum (frequência de 1:200.000), resulta de redução da atividade da cistationina β-sintase **(Fig. 434e.1)**, a enzima dependente do fosfato de piridoxal que condensa a homocisteína com a serina, formando cistationina. A maioria dos pacientes apresenta-se entre os 3 e os 5 anos com luxação do cristalino e deficiência intelectual (em cerca de 50% dos casos). Alguns pacientes desenvolvem compleição marfanoide e evidências radiológicas de osteoporose.

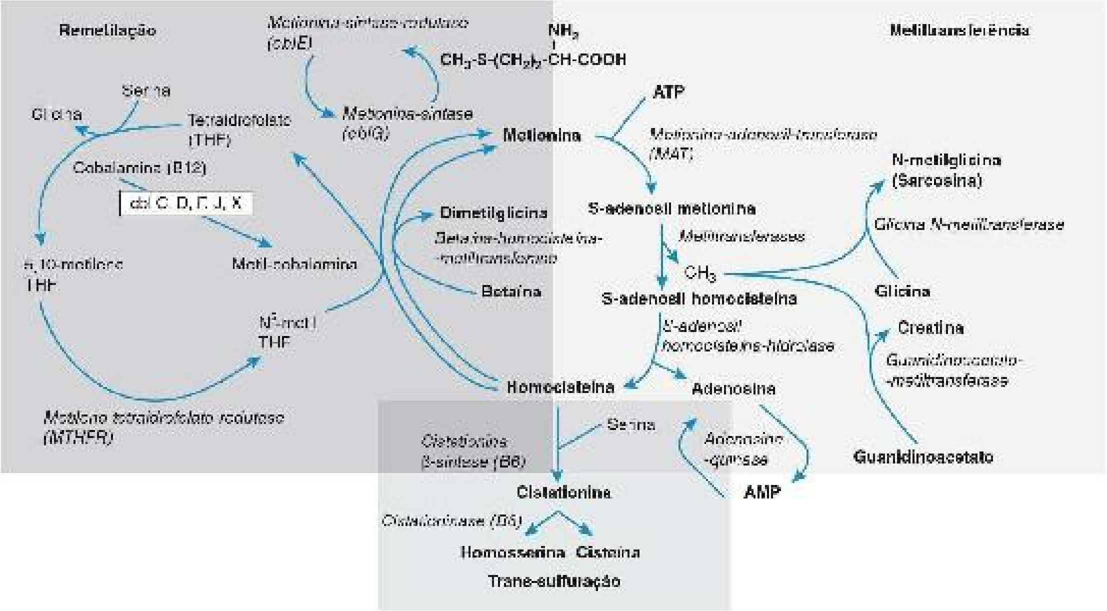
Remetilação
Metionina-sintase-redutase
(cblE)
NH₂
CH₃-S-(CH₂)₂-CH-COOH
Metiltransferência
Serina
Glicina
Tetraidrofolato
(THF)
Metionina-sintase
(cblG)
Metionina
ATP
Metionina-adenosil-transferase
(MAT)
Cobalamina (B12)
cbl C, D, F, J, X
N-metilglicina
(Sarcosina)
Dimetilglicina
S-adenosil metionina
Betaína-homocisteína-
-metiltransferase
Metiltransferases
Glicina N-metiltransferase
5,10-metileno
THF
Metil-cobalamina
CH₃
Betaína
S-adenosil homocisteína
Glicina
N⁵-metil
THF
S-adenosil
homocisteína-hidrolase
Creatina
Guanidinoacetato-
-metiltransferases
Homocisteína
Adenosina
Metileno tetraidrofolato redutase
(MTHFR)
Serina
Cistationina
β-sintase (B6)
Adenosina
-quinase
Guanidinoacetato
Cistationina
AMP
Cistationinase (B6)
Homosserina
Cisteína
Trans-sulfuração

FIGURA 434e.1 Vias, enzimas e coenzimas envolvidas nas homocistinúrias. A metionina transfere um grupo metila durante sua conversão em homocisteína. Os defeitos na transferência de metila ou no metabolismo subsequente da homocisteína pela cistationina β-sintase dependente de fosfato de piridoxal (vitamina B_6) aumentam os níveis plasmáticos de metionina. A homocisteína é transformada em metionina por meio de remetilação. Isso ocorre por meio da metionina-sintase, uma reação que exige metilcobalamina e ácido fólico. As deficiências nessas enzimas ou a ausência de cofatores estão associadas a níveis diminuídos ou normais de metionina. Em uma via alternativa, a homocisteína pode ser remetilada pela betaína:homocisteína-metiltransferase; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Podem ocorrer complicações vasculares potencialmente fatais (que afetam as artérias coronárias, renais e cerebrais) durante a primeira década de vida, constituindo a principal causa de morbidade e mortalidade. A homocistinúria clássica pode ser diagnosticada pela análise dos aminoácidos plasmáticos, os quais revelam níveis elevados de metionina e a presença de homocistina livre. A homocisteína plasmática total também se mostra extremamente elevada (em geral > 100 μ*M*). O tratamento consiste em dieta especial, com restrição de proteína e metionina, além de suplemento de cistina. Em cerca de 50% dos pacientes, a administração de piridoxina oral (25-500 mg/dia) produz uma redução da metionina plasmática e da concentração de homocistina nos líquidos corporais. É preciso evitar a deficiência de folato e de vitamina B_{12} por meio de suplementação adequada. A betaína também é eficaz para reduzir os níveis de homocistina em pacientes que não respondem à piridoxina.

As outras formas de homocistinúria resultam de déficit na remetilação de homocisteína em metionina. Isso pode ser causado por defeito na metionina-sintase ou disponibilidade reduzida de dois cofatores essenciais, 5-metiltetraidrofolato e metilcobalamina (metil-vitamina B_{12}).

A *hiper-homocisteinemia* refere-se a um aumento na concentração plasmática total de homocisteína com ou sem elevação da homocistina livre (na forma dissulfeto). A hiper-homocisteinemia, na ausência de homocistinúria significativa, é observada em alguns heterozigotos para os defeitos genéticos mencionados anteriormente ou em homozigotos para as variantes mais leves. São também observadas alterações dos níveis de homocisteína com o aumento da idade, com o tabagismo, em mulheres na pós-menopausa, em pacientes com insuficiência renal, hipotireoidismo, leucemia, doença inflamatória intestinal ou psoríase e durante a terapia com certos fármacos, como metotrexato, óxido nítrico, isoniazida e alguns agentes antiepilépticos. A homocisteína atua como agente aterogênico e trombofílico. O aumento na homocisteína plasmática total é um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC), doença vascular cerebral e doença arterial periférica, bem como para trombose venosa profunda **(Cap. 291e)**. A homocisteína é sinérgica com a hipertensão e o tabagismo, enquanto é aditiva com outros fatores de risco que predispõem à doença arterial periférica. Além disso, a hiper-homocisteinemia e a deficiência de folato e vitamina B_{12} foram associadas a um maior risco de defeitos do tubo neural em mulheres grávidas. Os suplementos vitamínicos são efetivos na redução dos níveis plasmáticos de homocisteína nesses casos, embora haja efeito limitado na doença cardiovascular.

ALCAPTONÚRIA

A alcaptonúria é um distúrbio raro (frequência de 1:200.000) do catabolismo da tirosina, em que a deficiência de homogentisato 1,2-dioxigenase (também conhecida como *ácido homogentísico-oxidase*) leva à excreção de grandes quantidades de ácido homogentísico na urina e ao acúmulo de pigmento do ácido homogentísico oxidado nos tecidos conectivos (*ocronose*). A alcaptonúria pode não ser reconhecida até a meia-idade, quando se verifica o desenvolvimento de doença articular degenerativa. Antes dessa idade, cerca de 50% dos pacientes podem ser diagnosticados devido à presença de urina escura. Em geral, aparecem focos de pigmento castanho-acinzentado na esclera e escurecimento generalizado da concha, anti-hélice e, por fim, hélice da orelha após os 30 anos. A dor lombar em geral surge entre os 30 e os 40 anos. A *artrite ocronótica* é anunciada pela ocorrência de dor, rigidez e alguma limitação do movimento dos quadris, dos joelhos e dos ombros. A artrite aguda pode assemelhar-se à artrite reumatoide, porém as pequenas articulações costumam ser preservadas. Ocorre a pigmentação das valvas cardíacas, da laringe, das membranas timpânicas e da pele e, em alguns pacientes, formam-se cálculos renais ou prostáticos pigmentados. A deposição de pigmento no coração e nos vasos sanguíneos leva à estenose aórtica com necessidade de substituição valvar, em especial após os 60 anos. Deve-se suspeitar do diagnóstico em paciente cuja urina escurece até tornar-se preta. O ácido homogentísico na urina é identificado pela análise dos ácidos orgânicos na urina. A artrite ocronótica é tratada de maneira sintomática com analgésicos, cirurgia de coluna e artroplastia **(Cap. 394)**. O ácido ascórbico e a restrição proteica não são efetivos na redução da produção de ácido homogentísico. Por outro lado, a nitisona (2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-cicloexanediona), um fármaco utilizado na tirosinemia tipo I, diminui a excreção urinária de ácido homogentísico e, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas, pode prevenir as complicações de longo prazo da alcaptonúria.

DEFEITOS DO CICLO DA UREIA

O excesso de amônia gerado a partir do nitrogênio das proteínas é removido pelo ciclo da ureia, um processo mediado por diversas enzimas e transportadores **(Quadro 434e.1)**. A ausência completa de qualquer uma dessas enzimas em geral provoca hiperamonemia grave em recém-nascidos, enquanto podem ser observadas variantes mais leves em adultos. O acúmulo de amônia e glutamina leva à formação de edema cerebral e provoca toxicidade neuronal direta. As deficiências nas enzimas do ciclo da ureia são individualmente raras; entretanto, quando consideradas como grupo, afetam cerca de 1 em 25.000 indivíduos. Todas elas são transmitidas como traços autossômicos recessivos, com exceção da deficiência de ornitina-transcarbamilase, a qual é ligada ao X. Os hepatócitos de indivíduos do sexo feminino com deficiência de ornitina-transcarbamilase expressam o alelo normal ou mutante devido à inativação aleatória do X, podendo ser incapazes de remover o excesso de amônia se as células mutantes forem predominantes.

Os lactentes com defeitos clássicos do ciclo da ureia recusam-se a alimentar-se com 1 a 4 dias de vida e apresentam letargia, evoluindo para o coma e a morte. As deficiências enzimáticas mais leves manifestam-se na forma de aversão às proteínas, vômitos recorrentes, cefaleia, oscilações do humor, fadiga crônica, irritabilidade e desorientação, podendo evoluir para o coma. Os indivíduos do sexo feminino com deficiência de ornitina-transcarbamilase podem ser identificados no parto devido à combinação de jejum involuntário e estresse, que favorecem o catabolismo. O diagnóstico requer a determinação dos níveis plasmáticos de amônia e aminoácidos, bem como do ácido orótico urinário, úteis para diferenciar entre as deficiências de ornitina-transcarbamilase e carbamil fosfato-sintase 1, bem como N-acetilglutamato-sintase. A hiperamonemia também pode ser causada por doença hepática de qualquer etiologia e várias acidemias orgânicas, assim como defeitos na oxidação dos ácidos graxos (esses dois últimos excluídos pela análise dos ácidos orgânicos na urina e do perfil plasmático de acilcarnitina).

TRATAMENTO

DEFEITOS DO CICLO DA UREIA

O tratamento objetiva interromper o catabolismo e a produção de amônia, fornecendo calorias adequadas (na forma de glicose intravenosa [IV] e lipídeos no paciente comatoso) e, se necessário, insulina. O excesso de nitrogênio é removido pela administração de fenilacetato e benzoato por via IV (0,25 g/kg como dose inicial e, subsequentemente, como infusão durante 24 horas), conjugados com a glutamina e glicina, respectivamente, formando moléculas hidrossolúveis de fenilacetilglutamina e ácido hipúrico, de maneira eficiente excretadas na urina. A arginina (200 mg/kg/dia) torna-se um aminoácido essencial (exceto na deficiência de arginase), devendo ser administrada por via intravenosa para o restabelecimento da síntese das proteínas. Se essas medidas não conseguirem reduzir a amônia, deverá ser iniciada imediatamente a hemodiálise. O tratamento crônico consiste em dieta com restrição de proteína, suplementos de fenilbutirato, glicerol fenilbutirato (um fármaco líquido mais bem tolerado pela maioria dos pacientes), arginina ou citrulina, dependendo do diagnóstico específico. Deve-se considerar a possibilidade de transplante de fígado em pacientes cujos defeitos graves do ciclo da ureia são de difícil controle clínico.

A hiperamonemia por deficiência funcional de glutamina-sintase pode ocorrer em pacientes submetidos a quimioterapia para diferentes neoplasias malignas ou transplantes de órgãos sólidos. Isso também pode ocorrer na cirrose hepática. Vários desses pacientes foram recuperados com êxito da hiperamonemia utilizando o protocolo anteriormente descrito para os defeitos do ciclo da ureia.

435e

Defeitos hereditários do transporte de membrana

Nicola Longo

Transportadores de membrana específicos fazem a mediação da passagem de uma ampla variedade de substâncias pelas membranas celulares. As classes de substratos consistem em aminoácidos, açúcares, cátions, ânions, vitaminas e água. O número de distúrbios hereditários do transporte de membrana continua aumentando com a identificação de novos transportadores na membrana plasmática ou em organelas intracelulares e a elucidação da origem molecular de doenças cuja fisiopatologia era desconhecida. Os primeiros distúrbios do transporte identificados foram os que acometem o intestino ou o rim, porém os processos de transporte estão se mostrando essenciais à função normal de todos os órgãos. A ocorrência de mutações nas moléculas transportadoras causa distúrbios do coração, dos músculos, do cérebro, assim como dos órgãos endócrinos e sensoriais **(Quadro 435e.1)**. Os defeitos hereditários que comprometem o transporte de aminoácidos específicos que podem se manifestar em adultos são discutidos aqui como exemplos das anormalidades encontradas; outros defeitos são considerados em outras partes deste livro.

QUADRO 435e.1 DISTÚRBIOS GENÉTICOS DO TRANSPORTE DE MEMBRANA (EXEMPLOS SELECIONADOS)

Classe de substância e distúrbio	Substratos individuais	Tecidos que manifestam o defeito de transporte	Defeito molecular	Principais manifestações clínicas	Herança
Aminoácidos					
Cistinúria	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de cistina dibásica compartilhado *SLC3A1*, *SLC7A9*	Nefrolitíase por cistina	AR
Aminoacidúria dibásica	Lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador dibásico *SLC7A7*	Intolerância proteica, hiperamonemia, deficiência intelectual	AR
Doença de Hartnup	Aminoácidos neutros	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de aminoácidos neutros *SLC6A19*	Aminoacidúria neutra constante, sintomas intermitentes de pelagra	AR

Citrulinemia tipo 2	Aspartato, glutamato, malato	Membrana mitocondrial interna	Transportador mitocondrial de aspartato/glutamato 2 *SLC25A13*	Súbitas alterações comportamentais com estupor, coma, hiperamonemia	AR
Hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinúria	Ornitina, citrulina	Membrana mitocondrial interna	Transportador de ornitina mitocondrial *SLC25A15*	Vômitos, letargia, atraso do crescimento, deficiência intelectual, confusão episódica, hiperamonemia, intolerância às proteínas	AR
Histidinúria	Histidina	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de histidina	Deficiência intelectual	AR
Iminoglicinúria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de glicina-imino ácido compartilhado *SLC36A2*, *SLC6A19*, *SLC6A20*	Nenhuma	AR
Aminoacidúria dicarboxílica	Ácido glutâmico, ácido aspártico	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de aminoácidos dicarboxílicos compartilhados	Nenhuma	Provavelmente AR
Cistinose	Cistina	Membranas lisossômicas	Transportador de cistina lisossômico	Insuficiência renal, hipotireoidismo, cegueira	AR
Hexoses					
Má absorção de glicose-galactose	D-glicose D-galactose	Túbulo renal proximal, mucosa jejunal	Transportador de glicose/galactose dependente de sódio SGLT1	Diarreia aquosa com a ingestão de glicose, lactose, sacarose ou galactose	AR
Defeito no transporte de glicose	D-glicose	Barreira hematencefálica ubíqua	Transportador facilitador de glicose GLUT1	Convulsões, deficiência intelectual	AD
Síndrome de Fanconi-Bickel	D-glicose	Fígado, rins, pâncreas, intestino	Transportador facilitador de glicose GLUT2	Retardo do crescimento, raquitismo, glicogenose hepatorrenal, hipo e hiperglicemia	AR
Urato					
Hipouricemia	Ácido úrico	Túbulo renal proximal	Transportador de urato *SLC22A12*	Hipouricemia, urolitíase de ácido úrico	AR
Vitaminas					
Anemia megaloblástica	Tiamina	Ubíquo	Transportador de tiamina *SLC19A2*	Anemia megaloblástica,	AR

responsiva à tiamina				surdez, diabetes melito	
Outros					
Deficiência de carnitina	Carnitina	Rim, músculo, coração	Transportador de carnitina OCTN2	Hipoglicemia hipocetótica, miocardiopatia, morte súbita	AR
Deficiência de creatina	Creatina	Encéfalo	Transportador de creatina *SLC6A8*	Deficiência intelectual, convulsões, hipotonia	LX

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; LX, recessiva ligada ao X.

CISTINÚRIA

A cistinúria (frequência de 1 em 10.000 a 1 em 15.000) é um distúrbio autossômico recessivo causado por transportadores defeituosos no ápice da borda em escova do túbulo renal proximal e nas células do intestino delgado. Caracteriza-se por comprometimento da reabsorção e excreção urinária excessiva dos aminoácidos dibásicos lisina, arginina, ornitina e cistina. Como a cistina é pouco solúvel, sua excreção excessiva predispõe à formação de cálculos renais, ureterais e vesicais. Tais cálculos são responsáveis pelos sinais e sintomas do distúrbio.

Existem duas variantes da cistinúria. Os homozigotos para ambas as variantes apresentam excreção urinária elevada de cistina, lisina, arginina e ornitina. Os heterozigotos tipo I em geral apresentam excreção urinária normal de aminoácidos, enquanto os heterozigotos não tipo I (antigamente denominados tipos II e III) exibem, em sua maioria, uma elevação moderada na excreção urinária de cada um dos quatro aminoácidos. O gene da cistinúria tipo I (*SLC3A1*, cromossomo 2p16.3) codifica uma glicoproteína de membrana. A cistinúria não tipo I é causada por mutações em *SLC7A9* (cromossomo 19q13), que codifica o transportador de aminoácido $b^{0,+}$. A glicoproteína codificada pelo *SLC3A1* favorece o processamento correto do transportador de membrana $b^{0,+}$ e explica a razão pela qual a ocorrência de mutações em dois genes diferentes causa uma doença semelhante.

Os cálculos de cistina são responsáveis por 1 a 2% dos cálculos do trato urinário, porém constituem a causa mais comum dos cálculos em crianças. Os homozigotos para a cistinúria excretam regularmente 2.400 a 7.200 μmol (600 a 1.800 mg) de cistina diariamente. Como a solubilidade máxima da cistina, na faixa fisiológica do pH urinário de 4,5 a 7,0, é de cerca de 1.200 μmol/L (300 mg/dL), a cistina precisa ser diluída com 2,5 a 7 L de água para prevenir a cristalúria. A formação de cálculos costuma se manifestar na segunda ou na terceira década de vida, mas pode ocorrer no primeiro ano de vida. Os sinais e sintomas são os típicos da urolitíase: hematúria, dor no flanco, cólica renal, uropatia obstrutiva e infecção **(Cap. 342)**. A urolitíase recorrente pode levar à insuficiência renal progressiva.

Deve-se suspeitar de cistinúria após a observação de cristais hexagonais típicos no sedimento da urina resfriada, acidificada e concentrada, ou depois da realização de um teste de nitroprussiato urinário. A análise quantitativa dos aminoácidos na urina confirma o diagnóstico de cistinúria ao demonstrar a excreção excessiva e seletiva de cistina, lisina, arginina e ornitina. As medidas quantitativas são importantes para diferenciar os heterozigotos dos homozigotos e acompanhar a excreção de cistina livre durante o tratamento.

O tratamento objetiva evitar a formação de cristais de cistina por aumentar o volume urinário e manter um pH alcalino da urina. A ingestão de líquido superior a 4 L/dia é essencial, sendo ideais 5 a 7 L/dia. A concentração urinária de cistina deve ser < 1.000 µmol/L (250 mg/L). A ingestão hídrica diária necessária para manter essa diluição da cistina excretada deve ser distribuída ao longo das 24 horas, com ingestão de um terço do volume total entre a hora de deitar e 3 horas da manhã. A solubilidade da cistina aumenta acentuadamente acima de um pH de 7,5, e a alcalinização da urina (com bicarbonato ou citrato de potássio) pode ser terapêutica. A penicilamina (1-3 g/dia) e a tiopronina (α-mercaptopropionilglicina, 800-1.200 mg/dia, em quatro doses fracionadas) sofrem troca de sulfidrila-dissulfeto com a cistina para formar dissulfetos mistos. Como esses dissulfetos são muito mais solúveis do que a cistina, a terapia farmacológica pode evitar a formação de cálculos e promover sua dissolução. A penicilamina pode ter efeitos colaterais significativos, de modo que seu uso deve ser reservado aos pacientes que não respondem à hidratação isolada ou que estão incluídos em uma categoria de alto risco (p. ex., um rim remanescente, insuficiência renal). Quando o tratamento clínico falha, a litotripsia por onda de choque, a ureteroscopia e a nefrolitotomia percutânea mostram-se efetivas para a maioria dos cálculos. A cirurgia urológica a céu aberto é considerada para os cálculos coraliformes complexos, ou quando o paciente apresenta anormalidades renais ou ureterais concomitantes. Alguns pacientes evoluem para a insuficiência renal, necessitando de transplante renal.

AMINOACIDÚRIA DIBÁSICA (INTOLERÂNCIA PROTEICA LISINÚRICA)

Esse distúrbio caracteriza-se por um defeito na reabsorção tubular renal dos três aminoácidos dibásicos, lisina, arginina e ornitina, mas *não* da cistina (*intolerância proteica lisinúrica*). Os homozigotos mostram transporte intestinal defeituoso de aminoácidos dibásicos, bem como perdas renais exageradas. A intolerância proteica lisinúrica é mais comum na Finlândia (1 em 60.000), no sul da Itália e no Japão, sendo rara em outros locais. O defeito no transporte afeta mais o transporte da membrana basolateral do que o da membrana luminal e está associado ao comprometimento do ciclo da ureia. O gene deficiente (*SLC7A7*, cromossomo 14q11.2) codifica o transportador de membrana, y^+LAT, que se associa à cadeia pesada 4F2 da glicoproteína de superfície celular, formando o transportador completo independente de sódio y^+L.

As manifestações estão relacionadas ao comprometimento no ciclo da ureia e à disfunção imune potencialmente atribuível à produção excessiva de óxido nítrico secundária ao aprisionamento intracelular de arginina. Os pacientes acometidos apresentam-se na infância com hepatoesplenomegalia, intolerância às proteínas e intoxicação episódica por amônia. Os pacientes mais velhos apresentam osteoporose grave, déficit de função renal, proteinose alveolar pulmonar, distúrbios autoimunes variados e uma deficiência imune incompletamente caracterizada. As concentrações plasmáticas de lisina, arginina e ornitina estão reduzidas, enquanto a excreção urinária de lisina e ácido orótico está aumentada. Pode-se observar o desenvolvimento de hiperamonemia após a ingestão de cargas de proteína ou na presença de infecções, provavelmente devido a quantidades insuficientes de arginina e ornitina para manter a função adequada do ciclo da ureia. A terapia consiste em restrição alimentar de proteína e suplementação de citrulina (2-8 g/dia), um aminoácido neutro que serve de combustível para o ciclo da ureia quando metabolizado em arginina e ornitina. A doença pulmonar responde aos glicocorticoides ou à lavagem broncoalveolar em alguns pacientes. As mulheres com intolerância proteica lisinúrica que engravidam têm risco aumentado de anemia, toxemia e complicações hemorrágicas durante o parto. Isso pode ser minimizado pela terapia nutricional agressiva e pelo controle da pressão arterial. Os lactentes podem apresentar restrição do crescimento intrauterino, porém têm função neurológica normal.

CITRULINEMIA TIPO 2 (DEFICIÊNCIA DE CITRINA)

A citrulinemia tipo 2 é uma condição recessiva causada pela deficiência do transportador mitocondrial aspartato-glutamato AGC2 (citrina). Um defeito nesse transportador reduz a disponibilidade do aspartato citoplasmático para se combinar com a citrulina, prejudicando o ciclo da ureia e reduzindo a transferência de equivalentes redutores do citosol para a mitocôndria pelo sistema de transporte (*shuttle*) malato-aspartato NADH (desidrogenase do dinucleotídeo de adenina-nicotinamida). As mutações no gene *SLC25A13* no cromossomo 7q21.3 que codifica esse transportador são raras em indivíduos brancos, mas acometem cerca de 1:20.000 pessoas descendentes do Japão, da China e do sudeste da Ásia com penetrância variável.

A doença em geral apresenta-se com início súbito entre 20 e 50 anos com episódios recorrentes de hiperamonemia associada a sintomas neuropsiquiátricos, como alteração do estado mental, irritabilidade, convulsões ou coma, lembrando a encefalopatia hepática. Alguns pacientes podem buscar atenção médica por hipertrigliceridemia, pancreatite, hepatoma ou esteatose hepática histologicamente semelhante à esteato-hepatite não alcoólica. Sem tratamento, a maioria dos pacientes morre com edema cerebral alguns anos após o início da doença. Os episódios costumam ser desencadeados por medicamentos (como o paracetamol), cirurgia, consumo de álcool ou grande ingesta de açúcar, sendo que essas últimas condições causam produção excessiva de NADH. O NADH não é gerado pelo metabolismo de proteínas ou gorduras, e muitos indivíduos com citrulinemia tipo 2 preferem espontaneamente alimentos como carne, ovos e peixe, evitando os carboidratos.

Os exames laboratoriais durante uma crise aguda incluem elevação de amônia, citrulina e arginina com níveis normais ou baixos de glutamina, a qual costuma estar aumentada em defeitos clássicos no ciclo da ureia. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de mutações no gene *SLC25A13*. O transplante de fígado evita a progressão da doença e normaliza os parâmetros bioquímicos. Uma dieta rica em gorduras e proteínas e pobre em carboidratos com suplementos de arginina e piruvato também é efetiva na prevenção de episódios adicionais, pelo menos em curto prazo.

DOENÇA DE HARTNUP

A doença de Hartnup (frequência de 1 em 24.000) é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por lesões cutâneas semelhantes à pelagra, manifestações neurológicas variáveis e aminoacidúria neutra e aromática. Alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, glutamina, asparagina e histidina são excretadas na urina em quantidades 5 a 10 vezes maiores que o normal, e o transporte intestinal desses aminoácidos é defeituoso. O transportador defeituoso de aminoácidos neutros B°AT1 é codificado pelo gene *SLC6A19* no cromossomo 5p15 e requer colectrina ou enzima conversora de angiotensina 2 para a expressão na superfície no rim e no intestino, respectivamente.

As manifestações clínicas resultam da deficiência nutricional do aminoácido essencial triptofano, causada por sua má absorção intestinal e renal, bem como de niacina, que deriva, em parte, do metabolismo do triptofano. Apenas uma pequena fração de pacientes com os achados químicos desse distúrbio manifesta uma síndrome semelhante à pelagra, implicando que as manifestações dependem de outros fatores além do defeito de transporte. Deve-se suspeitar do diagnóstico de doença de Hartnup em todo paciente com manifestações clínicas de pelagra que não apresenta história de deficiência nutricional de niacina **(Cap. 96e)**. As manifestações neurológicas e psiquiátricas incluem desde crises de ataxia cerebelar a labilidade emocional leve até *delirium* franco, sendo em geral acompanhadas de exacerbações da erupção cutânea eritematosa e eczematoide. Febre, luz solar, estresse e terapia com sulfonamida provocam recidivas clínicas. O diagnóstico é estabelecido pela detecção da aminoacidúria neutra, que não ocorre na deficiência nutricional de niacina. O tratamento é direcionado à reposição da niacina e consiste em dieta rica em proteínas, bem como suplementação diária de nicotinamida (50-250 mg).

436e

Atlas de manifestações clínicas das doenças metabólicas

J. Larry Jameson

O termo *metabolismo* deriva do grego *metabol*, que significa “mudança”. O metabolismo inclui um amplo conjunto de vias químicas necessárias para o desenvolvimento normal e a homeostase. Na prática, os médicos em geral empregam o termo *metabolismo* para se referirem à utilização de energia para o anabolismo ou o catabolismo. Alternativamente, o metabolismo intermediário descreve as numerosas vias celulares que convertem fontes de energia de uma forma em outra (p. ex., ciclo do ácido cítrico). O campo emergente da *metabolômica* baseia-se na premissa de que a identificação e a medida de produtos metabólicos deverão ampliar nossos conhecimentos de fisiologia e doença.

Ao longo dos anos, a classificação das doenças metabólicas ultrapassou as vias tradicionais envolvidas no metabolismo energético para incluir distúrbios como as doenças de depósito lisossômico ou as doenças do tecido conectivo. Assim, as doenças metabólicas na realidade refletem distúrbios da biologia celular, e muitas delas têm uma base genética bem definida. Por exemplo, as doenças do armazenamento do glicogênio **(Cap. 432e)** resultam de uma variedade de defeitos genéticos, em geral em uma enzima lisossômica, provocando acúmulo de substrato no interior do lisossomo. Certas lipodistrofias e miocardiopatias podem ser causadas por mutações da lâmina A, uma proteína estrutural encontrada no envelope nuclear. Os defeitos de membrana **(Cap . 435e)**, que costumam envolver transportadores de aminoácidos, açúcares ou íons, causam distúrbios como a cistinúria, a doença de Hartnup ou a doença de Wilson **(Cap. 429)**. As doenças do tecido conectivo **(Cap. 427)** com frequência envolvem defeitos na síntese ou na estrutura do colágeno (osteogênese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alport) ou em outras proteínas estruturais da matriz extracelular, como a fibrilina (síndrome de Marfan). Muitos distúrbios metabólicos originam-se de defeitos em enzimas envolvidas na síntese ou na degradação de aminoácidos, carboidratos, lipídeos, purinas ou pirimidinas **(Caps. 431e, 433e e 434e)**. Os distúrbios das lipoproteínas **(Cap. 421)** são causados por defeitos em uma ampla gama de vias celulares, incluindo receptores de membrana (o receptor da lipoproteína de baixa densidade), defeitos enzimáticos (lipoproteína lipase), proteínas de transporte (apolipoproteína B100) ou transportadores (transportador com cassete de ligação ao trifosfato de adenosina [ATP] ABCA1). Em alguns casos, as anormalidades metabólicas induzem respostas fisiológicas compensatórias que refletem as interações de múltiplas vias metabólicas. Por exemplo, a síndrome metabólica **(Cap. 422)**, que inclui uma série de achados clínicos (obesidade central, hipertrigliceridemia, nível reduzido de colesterol de lipoproteína de alta densidade, hiperglicemia e hipertensão), provavelmente tem múltiplas origens genéticas e ambientais. A síndrome de Cushing reflete os efeitos metabólicos do excesso de cortisol sobre múltiplos tecidos **(Cap. 406)**.

Essa definição mais ampla resulta em um número excessivo de doenças metabólicas, que atinge a casa dos milhares. Felizmente, existem fontes de referências abrangentes, como Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID) (*http://www.ommbid.com/*) e Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*). O estudo das doenças metabólicas tem sido de inestimável valor para a compreensão da genética humana, esclarecendo princípios como padrões de herança, expressividade variável, variação fenotípica e novas abordagens de terapia, que incluem programas de triagem, transplante de sangue e de órgãos, terapia gênica e reposição enzimática **(Cap. 82)**.

Este atlas proporciona uma análise visual de distúrbios metabólicos selecionados com referências dos tópicos no texto. O autor incentiva o exame de ilustrações adicionais passíveis de facilitar a aprendizagem entre nossos colegas, ampliando, assim, a identificação e os cuidados de pacientes com essas doenças.

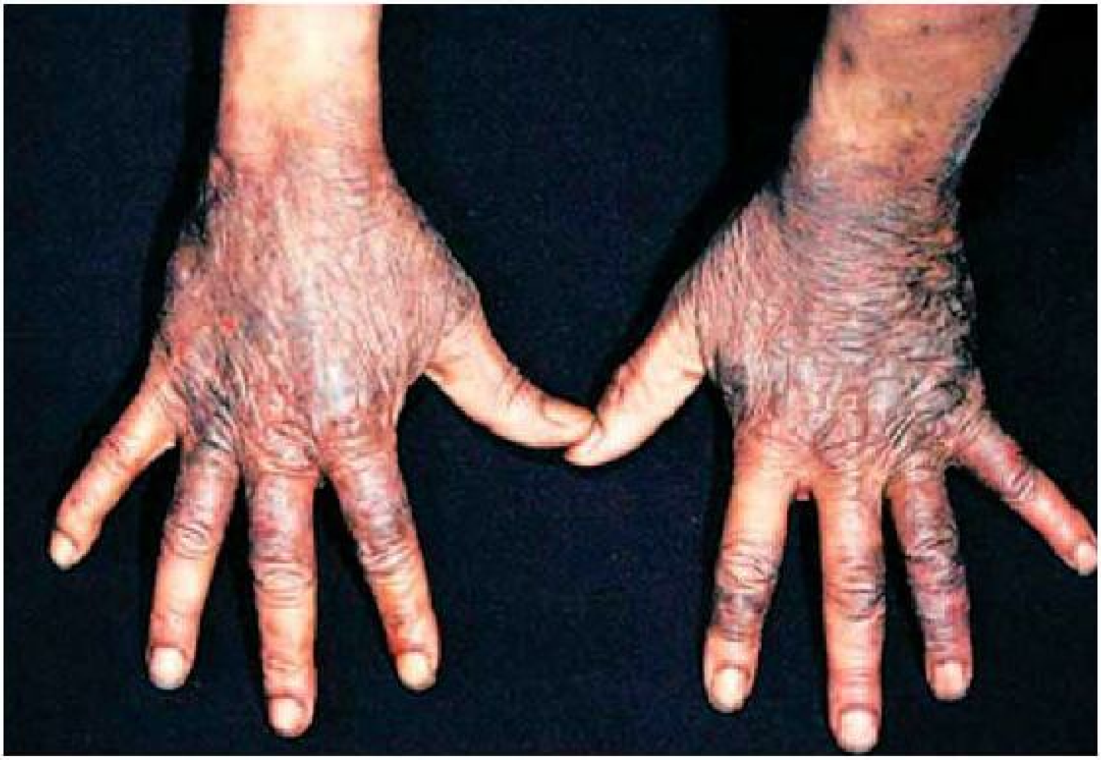

FIGURA 436e.1 **“Luva” da pelagra (deficiência de niacina).** Observe a pele endurecida, liquenificada, pigmentada e descamativa nos dorsos das mãos. *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick’s Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* **Ver Capítulo 96e.**

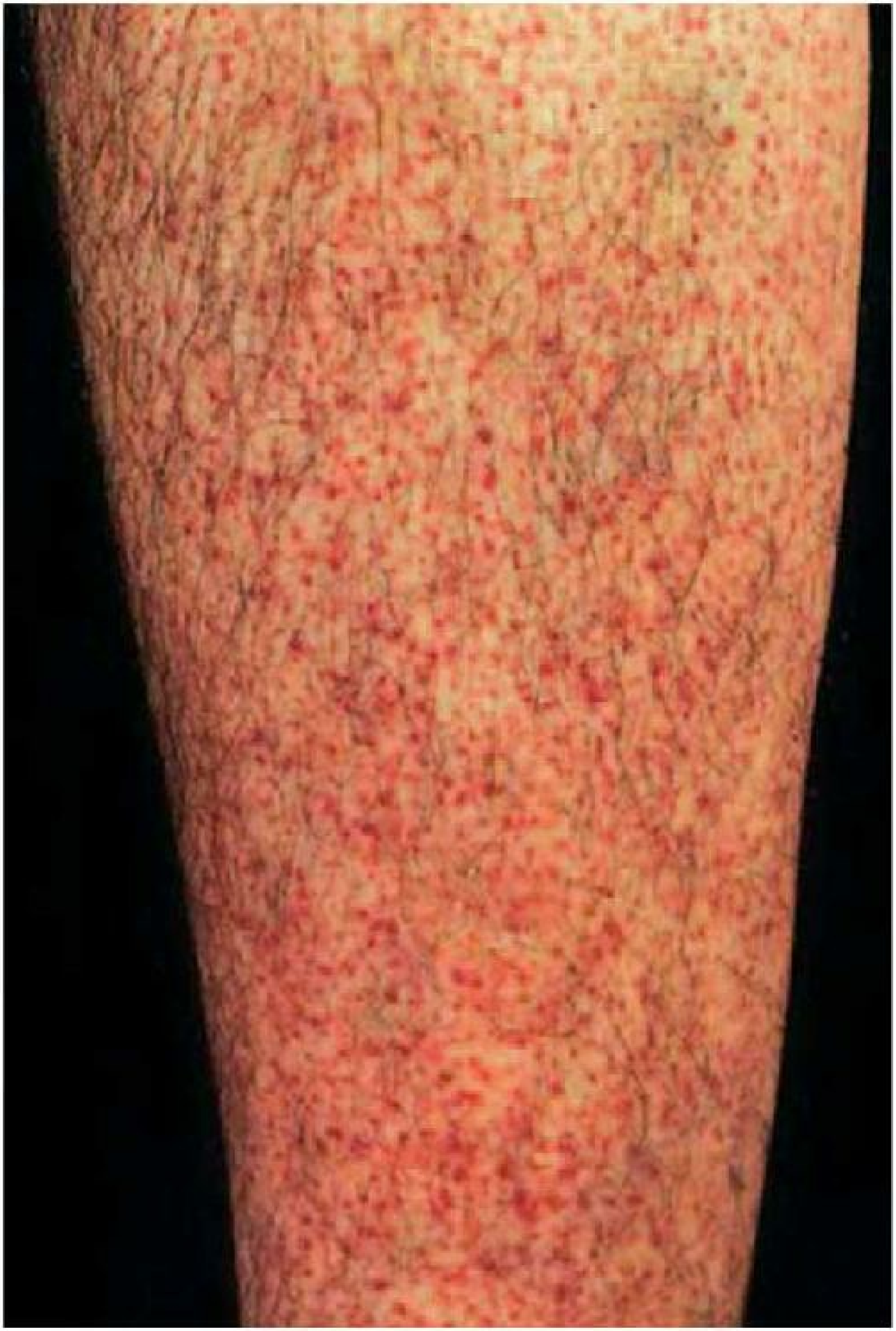

FIGURA 436e.2 Escorbuto (deficiência de vitamina C). Observe a hemorragia perifolicular na perna. Os folículos mostram-se frequentemente obstruídos por queratina (hiperceratose perifolicular). Essa erupção ocorreu em um indigente etilista de 46 anos, que também tinha sangramento gengival e dentes frouxos. *(Fonte: K Wolff*

et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.) Ver **Capítulo 96e.**

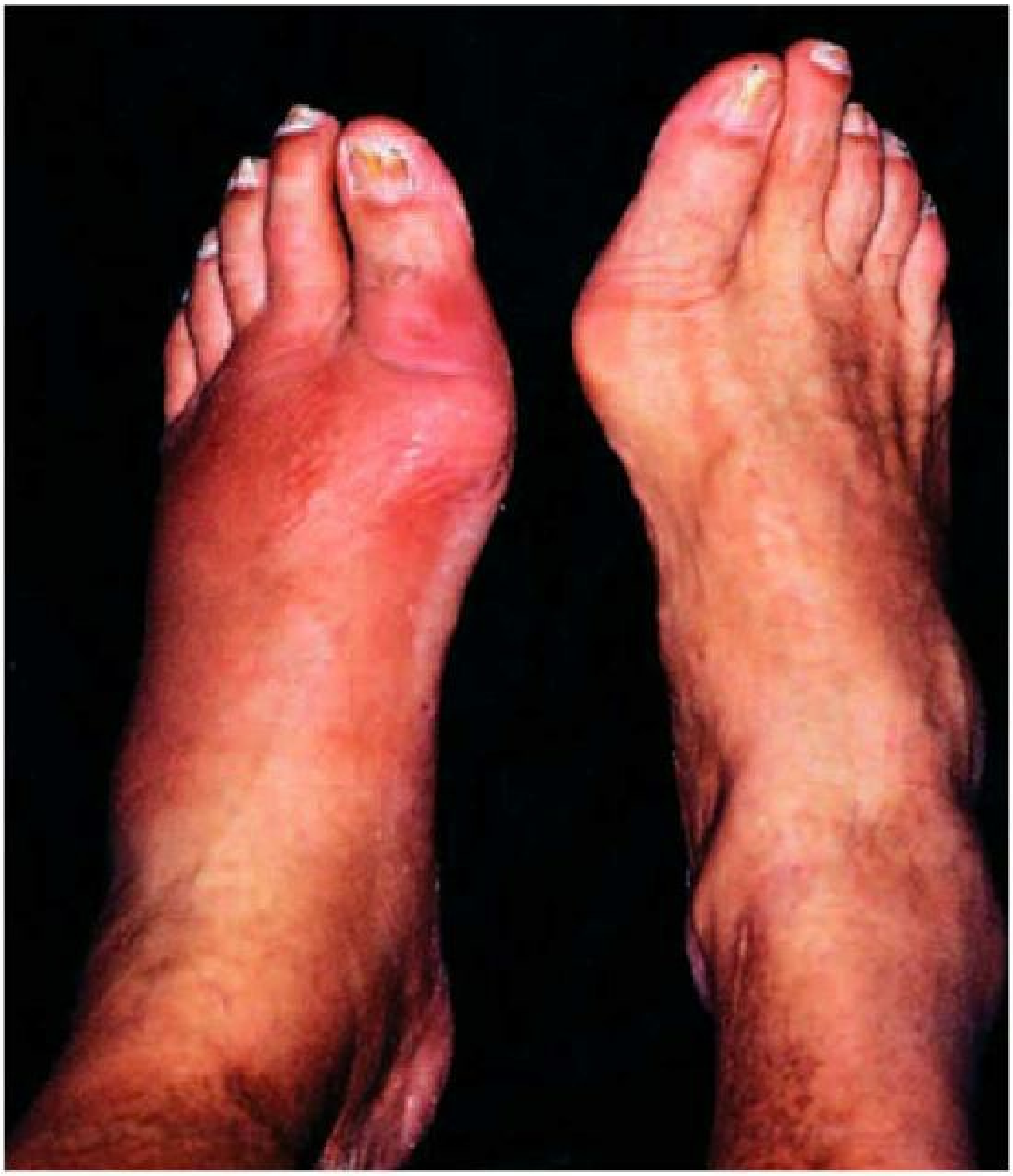

FIGURA 436e.3 **Podagra com inflamação gotosa da primeira articulação metatarsofalângica esquerda.** Observe o edema e o eritema. *(De KJ Knoop et al.: The Atlas of Emergency Medicine, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002. Cortesia de Kevin J. Knoop, M.D., M.S.; com autorização.)* Ver **Capítulos 395** e **431e.**

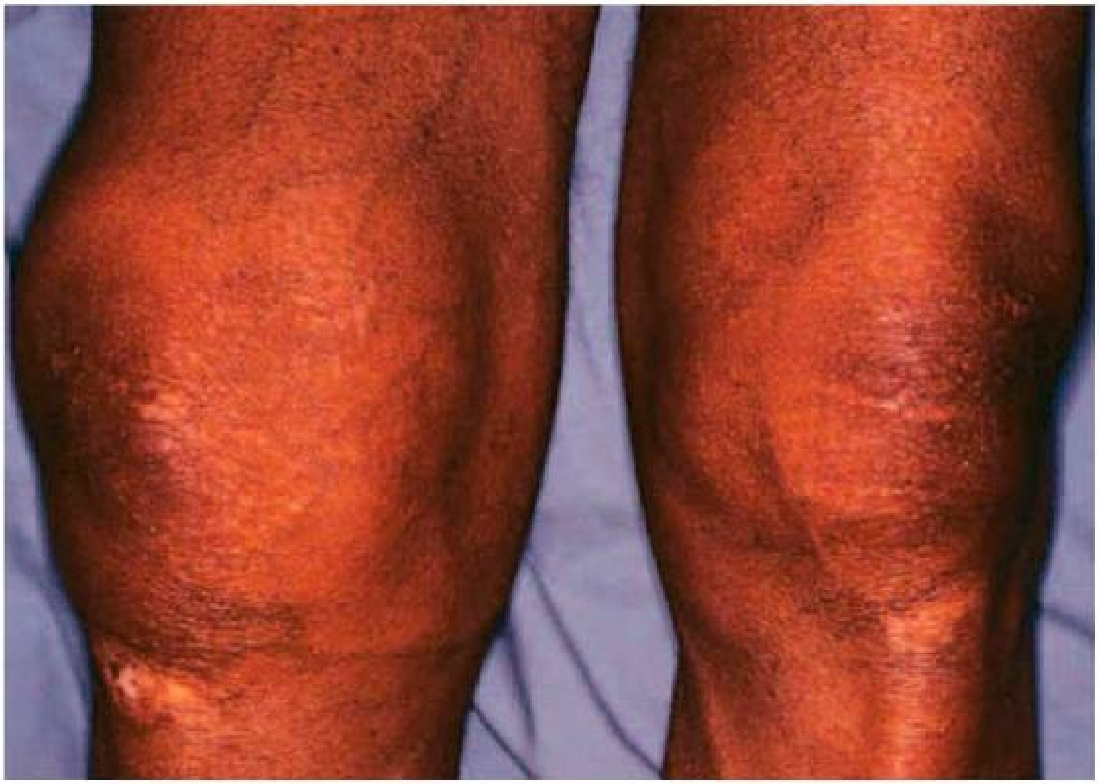

FIGURA 436e.4 Grandes tofos de gota localizados no joelho direito e ao seu redor. *(Cortesia de Daniel L. Savitt, M.D.; com autorização.)* **Ver Capítulos 395 e 431e.**

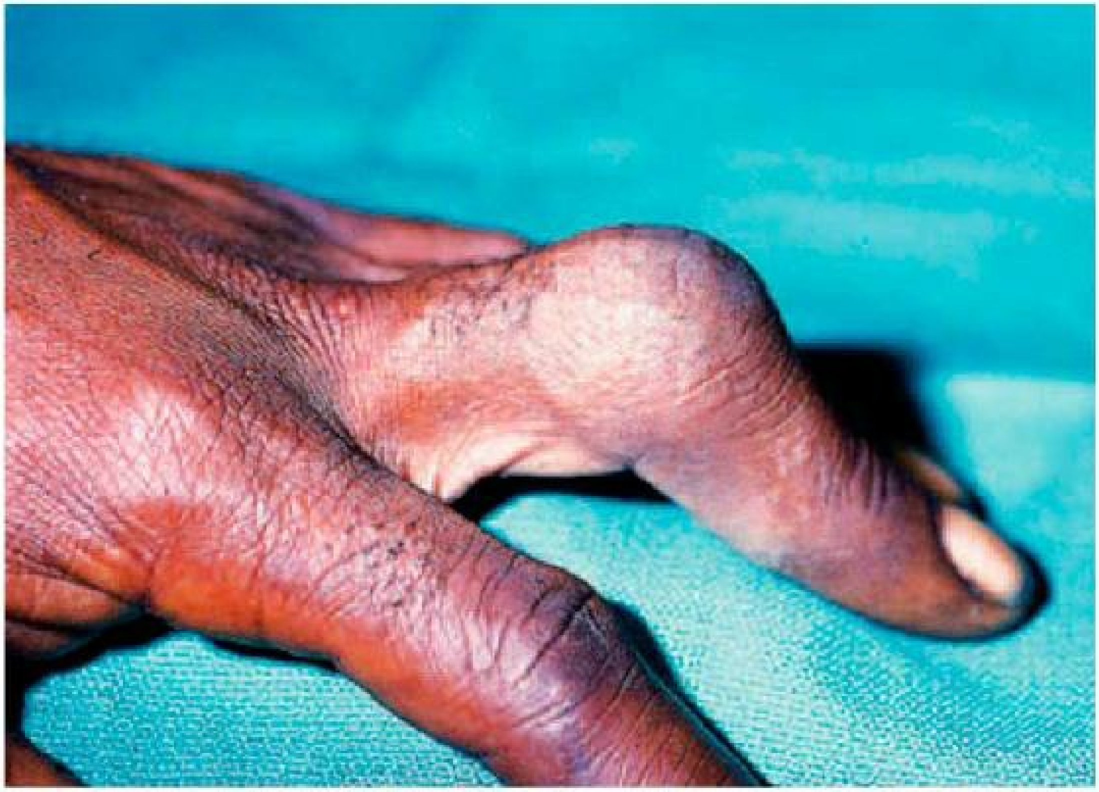

FIGURA 436e.5 Artrite gotosa do dedo da mão. O dedo da mão constitui um local incomum de artrite gotosa. O exame do líquido sinovial confirmou o diagnóstico. *(Cortesia de Alan B. Storrow, M.D.; com autorização.)* **Ver Capítulos 395 e 431e.**

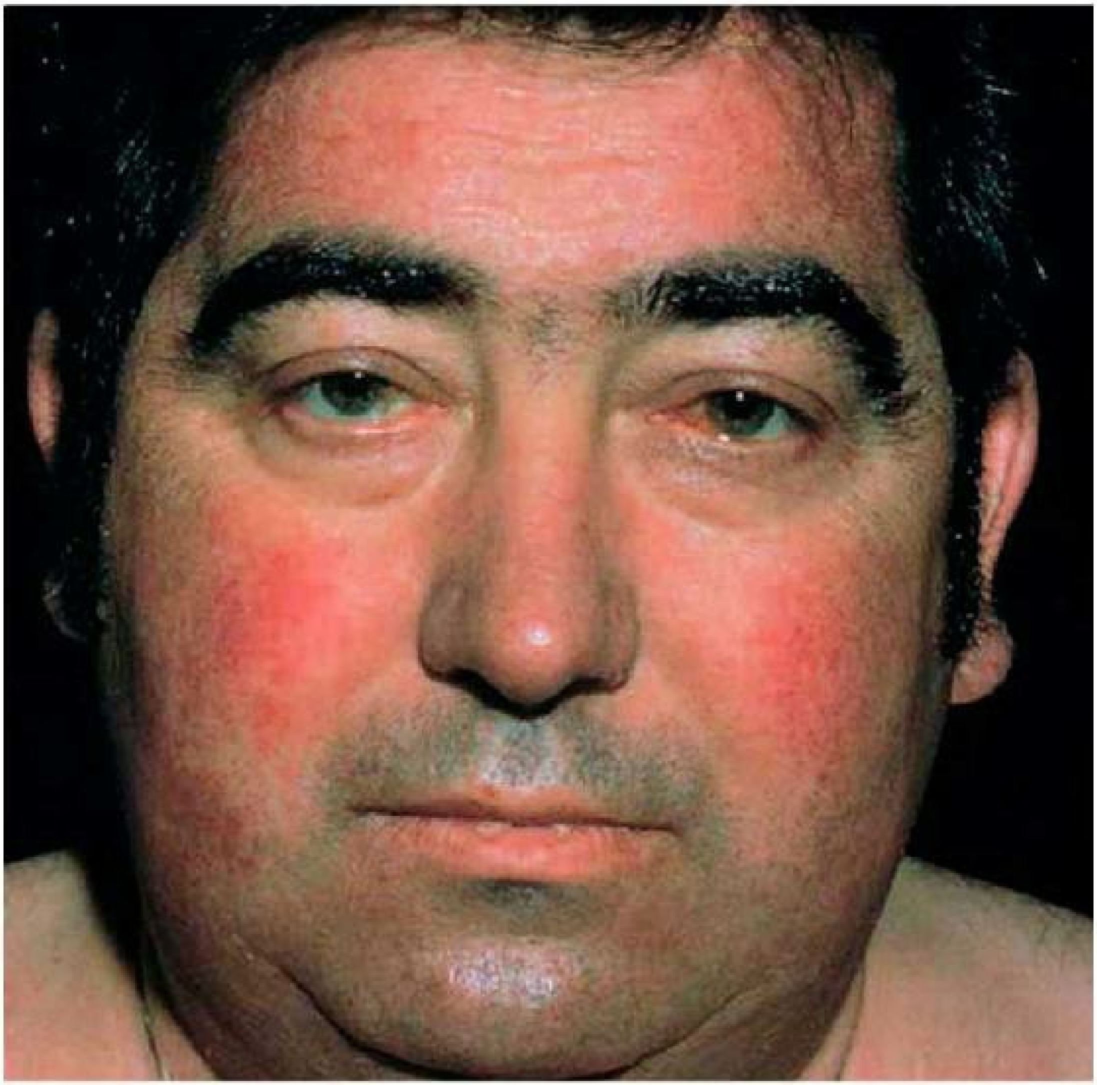

FIGURA 436e.6 Síndrome de Cushing. Observe a fácies pletórica de lua cheia com eritema e telangiectasias das bochechas e da fronte. A face e o pescoço mostram deposição aumentada de gordura, a qual também era vista nas áreas supraclaviculares (não mostradas aqui). *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* **Ver Capítulo 406.**

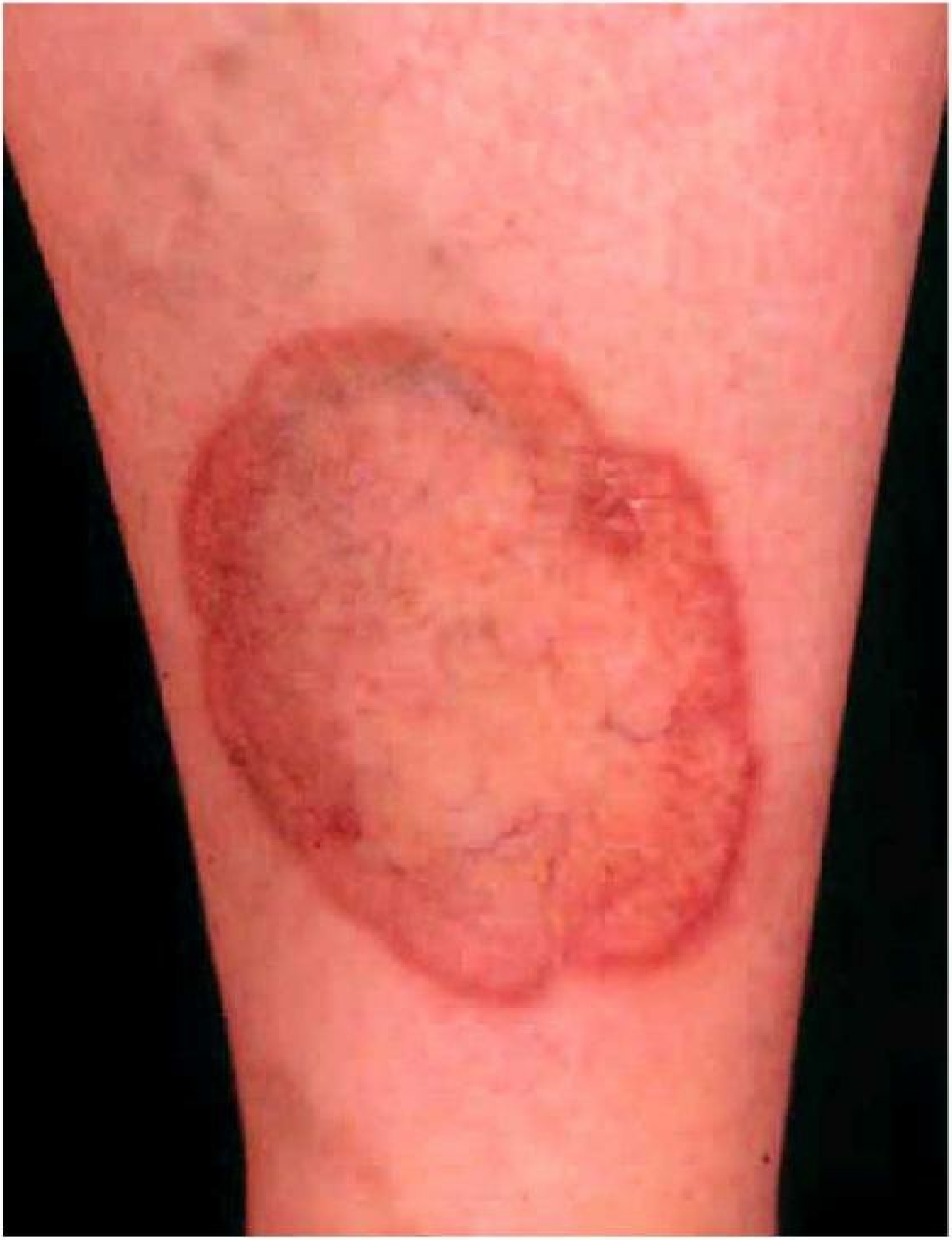

FIGURA 436e.7 **Necrobiose lipoídica do diabético.** É mostrada uma placa simétrica grande com coloração castanho-rosada, bem demarcada, elevada, com bordas firmes e centro amarelo nas regiões pré-tibiais de uma mulher diabética com 28 anos. As áreas centrais das lesões estão deprimidas, com alterações atróficas de adelgaçamento da epiderme e telangiectasia sobre um fundo amarelo. *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* Ver **Capítulo 417.**

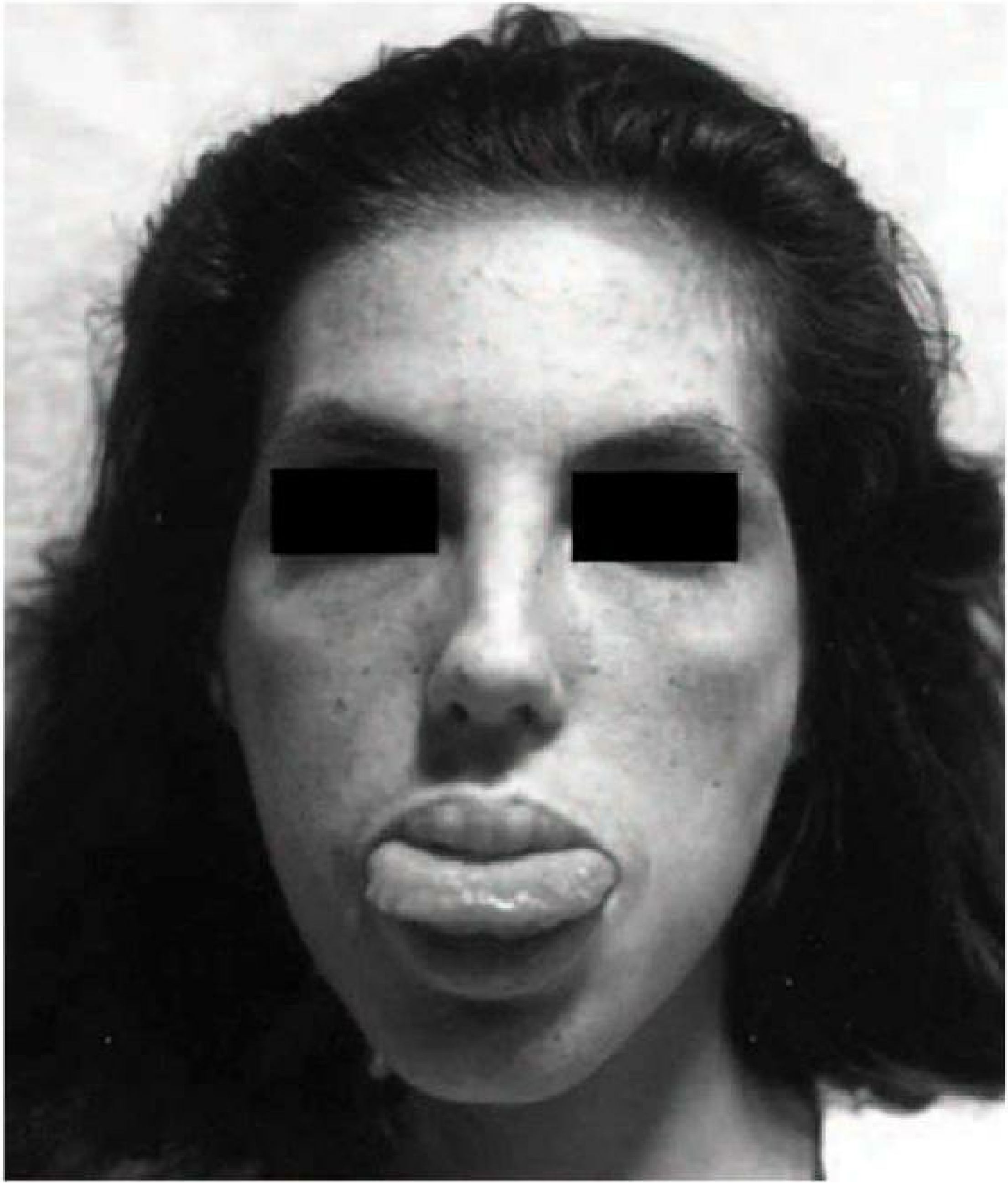

FIGURA 436e.8 Paciente com síndrome de neoplasia endócrina múltipla 2B. Observe os múltiplos neuromas sobre os lábios e a língua, bem como a face marfanoide. *(Fonte: DG Gardner, D Shoback, eds: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2006, www.accessmedicine.com.)* **Ver Capítulo 408.**

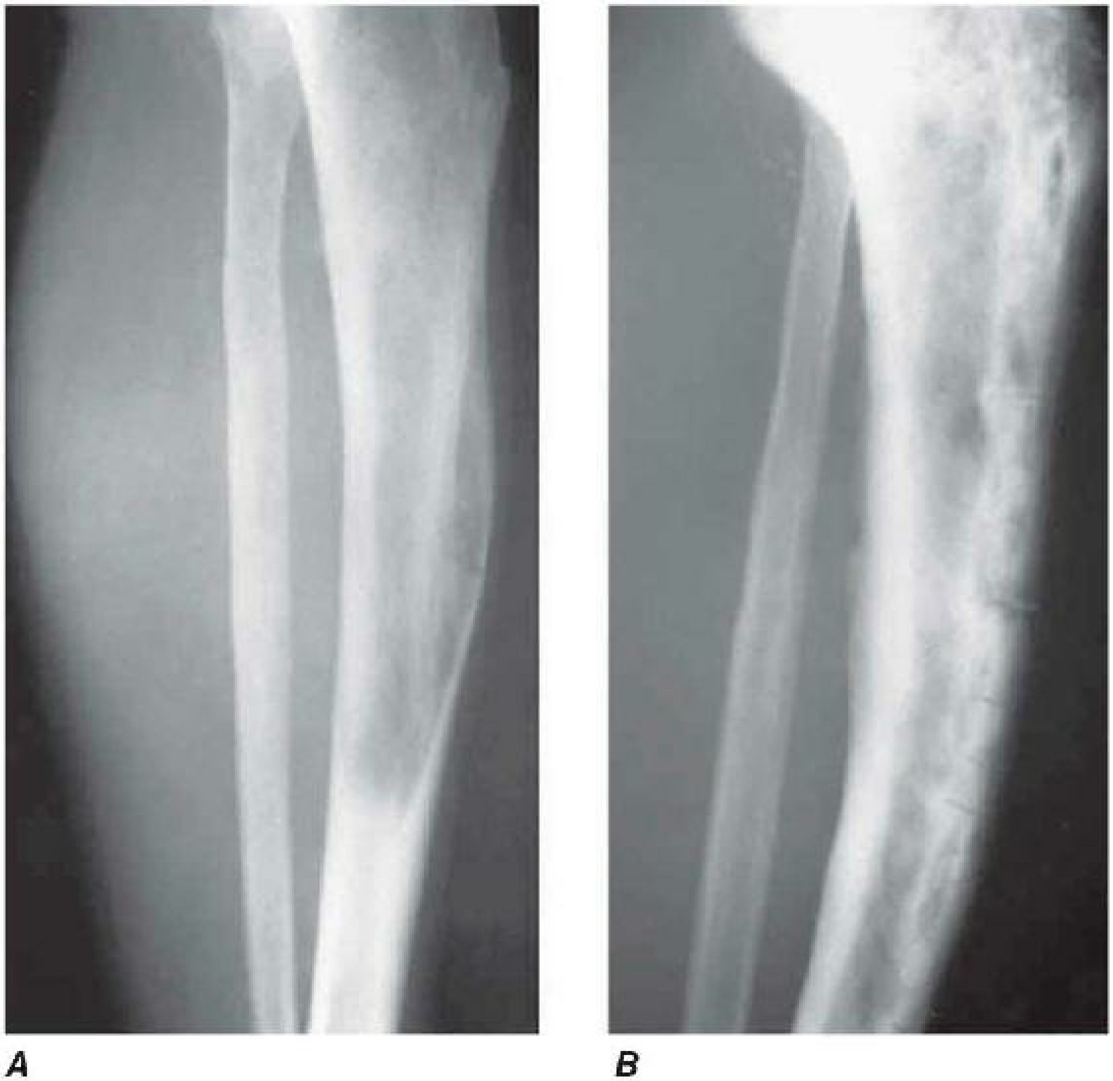

FIGURA 436e.9 Radiografias iniciais e tardias da doença de Paget da tíbia de um paciente masculino, realizada com 45 (***A***) e 65 anos (***B***). *(Fonte: HB Skinner: Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2007, www.accessmedicine.com.)* **Ver Capítulo 426e.**

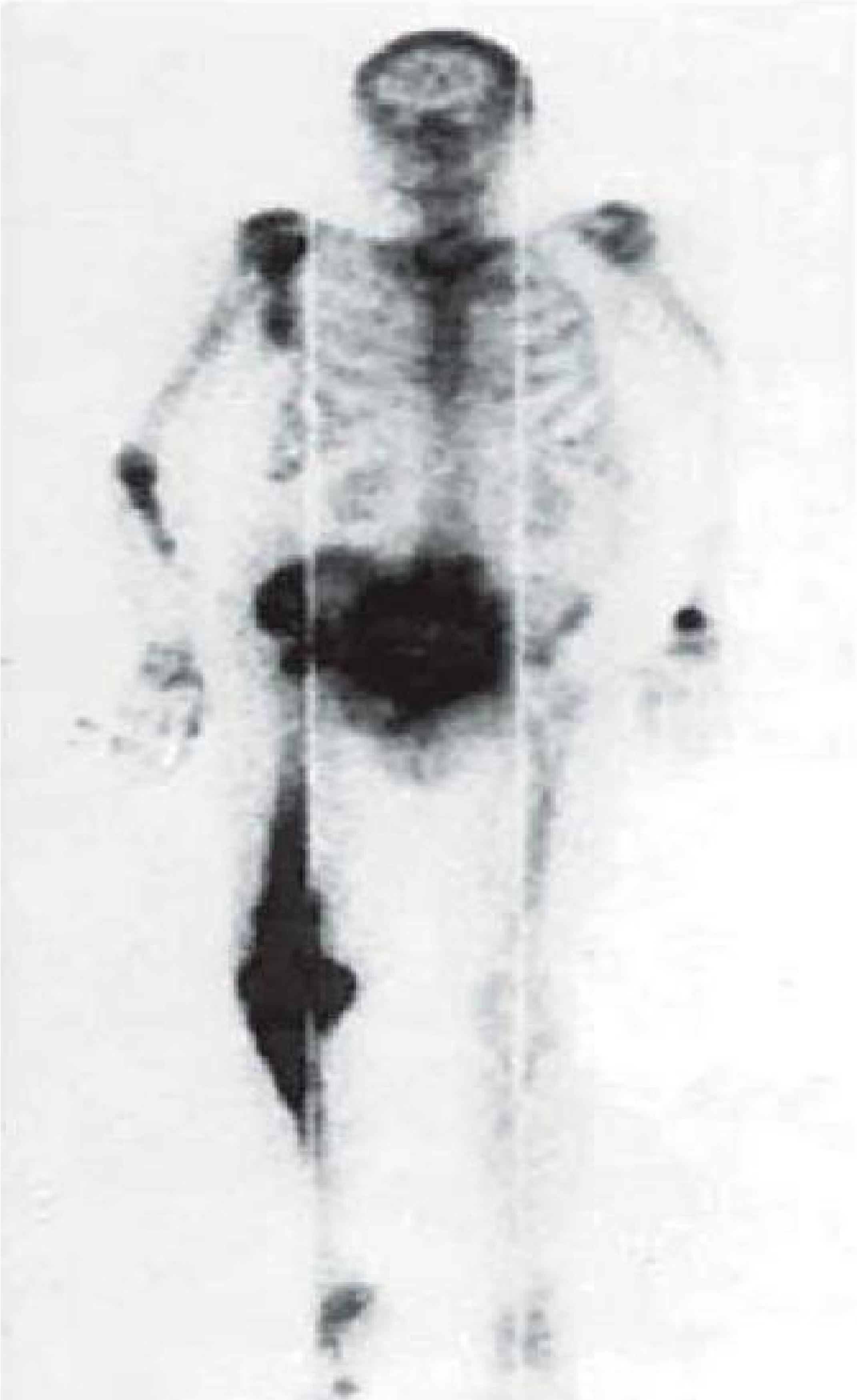

FIGURA 436e.10 Cintilografia óssea de um paciente com doença de Paget grave do crânio, das costelas, da coluna vertebral, da pelve, do fêmur direito e do acetábulo. Observe a localização do isótopo identificador de osso (bifosfonato marcado com ^{99m}Tc) nessas áreas. *(Fonte: DG Gardner, D Shoback, eds: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2006, www.accessmedicine.com.)* Ver **Capítulo 426e.**

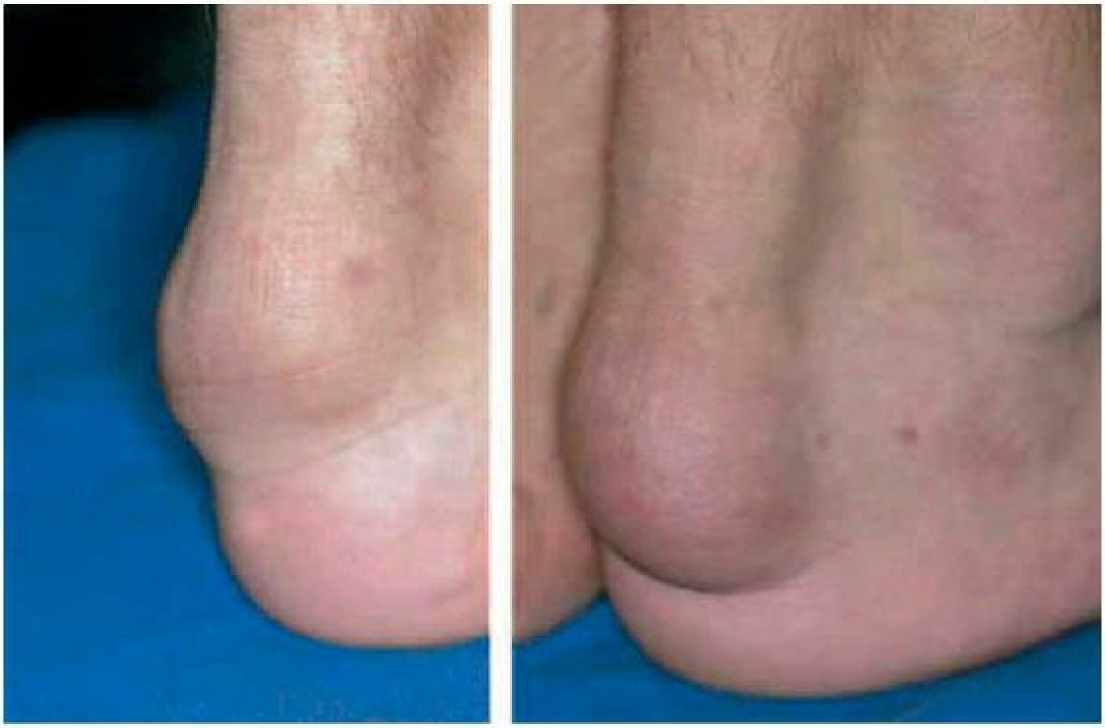

FIGURA 436e.11 Xantomas tendíneos. Tumores subcutâneos grandes aderidos aos tendões de Aquiles. *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* Ver **Capítulo 421.**

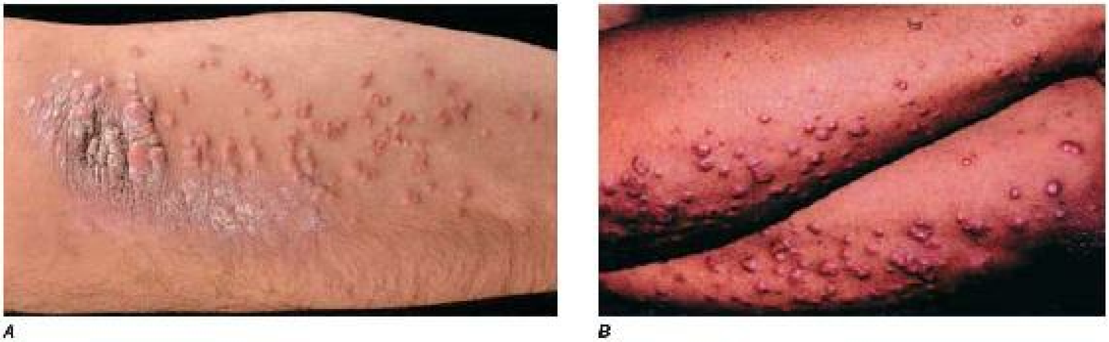

FIGURA 436e.12 Xantomas eruptivos papulosos. ***A.*** Pápulas múltiplas, distintas e vermelho-amareladas que se tornaram confluentes no cotovelo de um indivíduo branco com diabetes melito não controlado. Essas lesões estavam presentes em ambos os cotovelos e nas nádegas. ***B.*** Xantomas eruptivos papulosos nos cotovelos e nos braços de um paciente afro-americano. *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* Ver **Capít**

ulo 421.

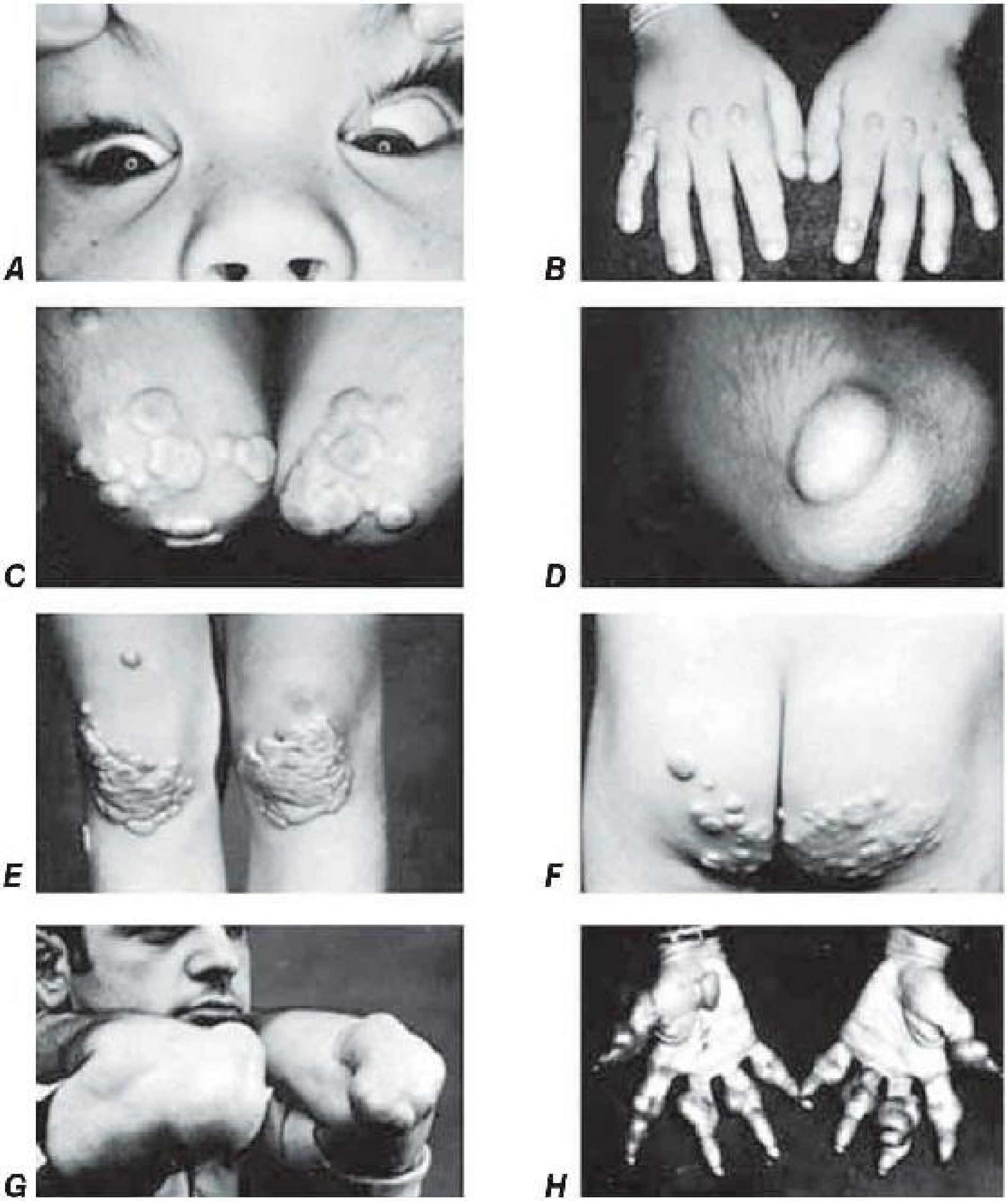

FIGURA 436e.13 Formas de xantomas e outros depósitos lipídicos frequentemente observados na hipercolesterolemia familiar, forma homozigota. ***A.*** Arco corneano. ***B, E*** e ***F***. Xantomas planos cutâneos, que em geral apresentam uma tonalidade laranja brilhante. ***C, D*** e ***G***. Xantomas tuberosos nos cotovelos. *(Fonte para painéis C e D: CR Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.)* ***H.*** Xantomas tendíneos e tuberosos. *(Painel H reproduzido por cortesia do Dr. A. Khachadurian; com autorização.)* Ver **Capítulo 421.**

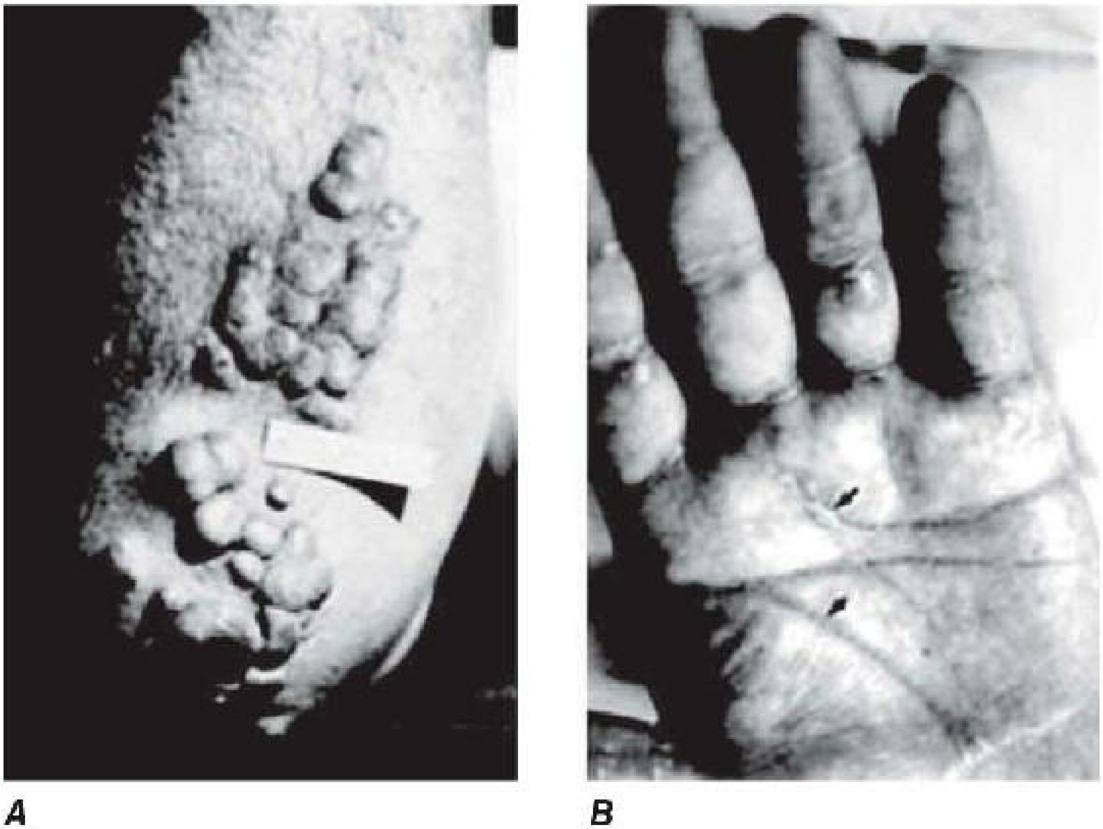

FIGURA 436e.14 Exemplos de xantomas em indivíduos com hiperlipoproteinemia tipo III. ***A.*** Xantomas tuberoeruptivos dos cotovelos. ***B.*** Xantomas tuberosos dos dedos das mãos e xantomas das pregas palmares (xantoma estriado palmar) (*setas*). *(Cortesia do Dr. Thomas P. Bersot; com autorização.)* **Ver Capítulo 421.**

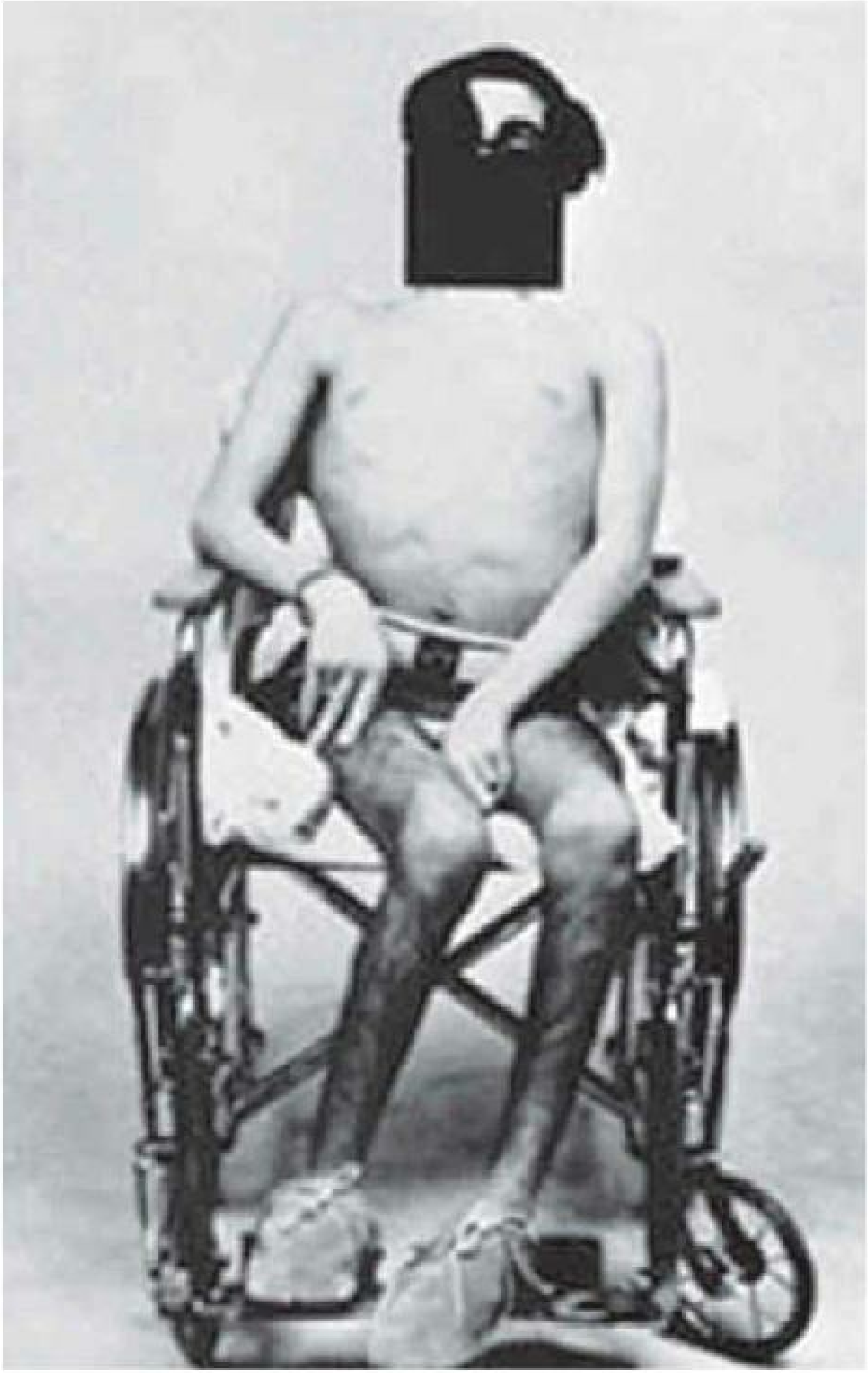

FIGURA 436e.15 **Paciente de 17 anos com abetalipoproteinemia,** apresentando fraqueza generalizada, cifoscoliose e lordose. *(Cortesia dos Drs. Peter Herbert, Gerd*

Assmann, Antonio M. Gotto, Jr., e Donald Fredrickson; com autorização.) **Ver Capítulo 421.**

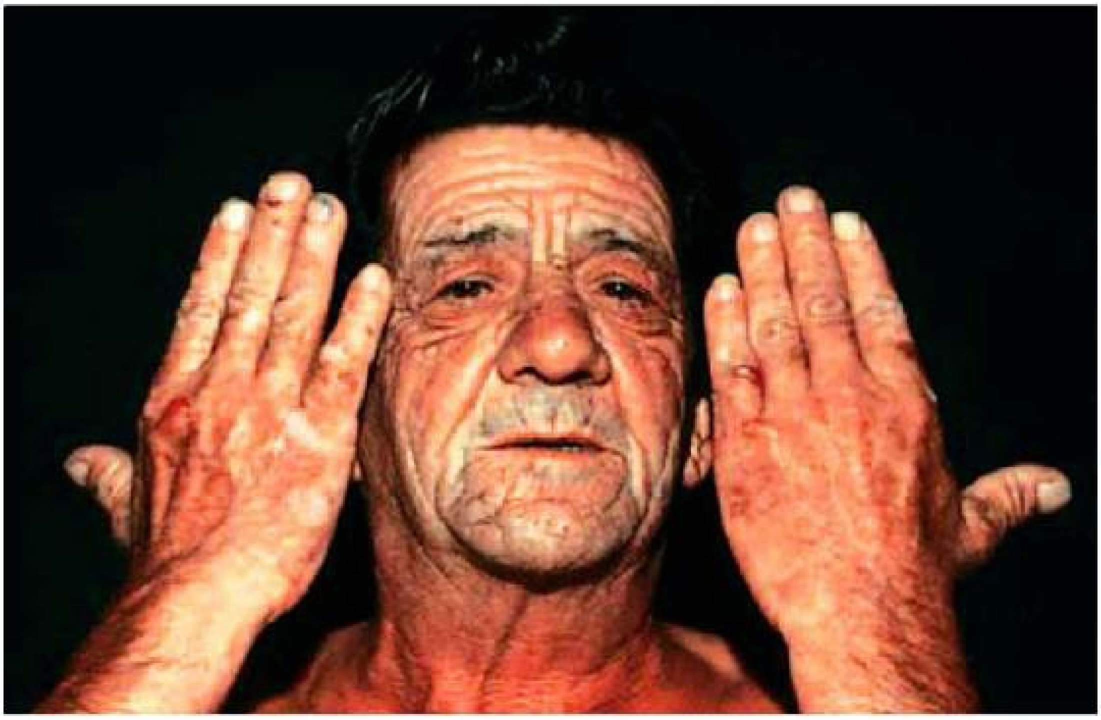

FIGURA 436e.16 Porfiria cutânea tardia. Coloração violácea das regiões periorbitária e malar, hiperpigmentação e hipertricose da face; bolhas, crostas e cicatrizes nos dorsos das mãos. *(Fonte: K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)* **Ver Capítulo 430.**

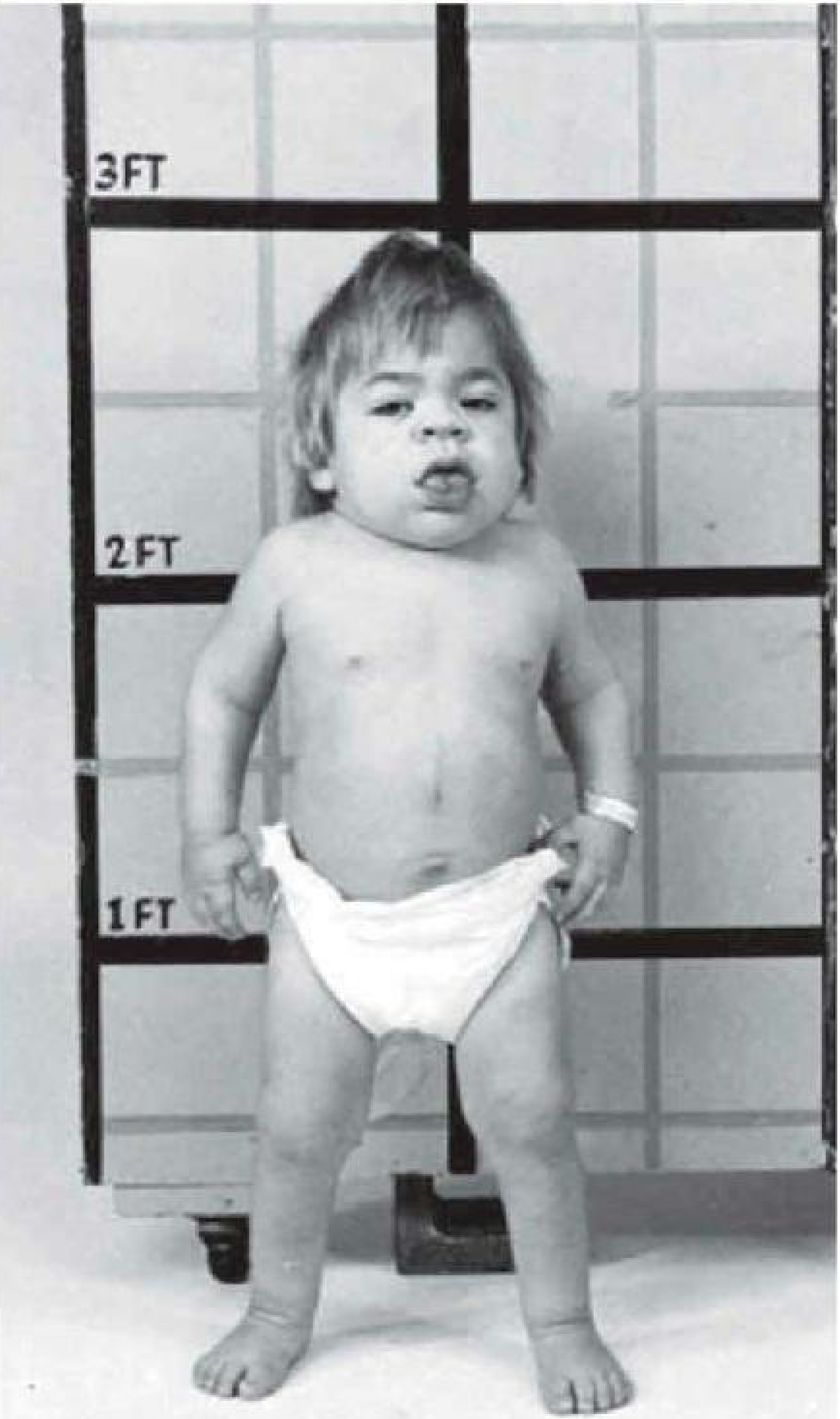
3FT
2FT
1FT

FIGURA 436e.17 Mucopolissacaridose tipo IH (síndrome de Hurler) em um menino de 4 anos. O diagnóstico foi estabelecido aos 15 meses de idade, quando o paciente apresentou retardo do desenvolvimento, hepatomegalia e comprometimento do esqueleto. Por ocasião da fotografia, o paciente estava com baixa estatura, macroglossia, secreção nasal persistente, rigidez articular e hidrocefalia. As habilidades de linguagem verbal consistiam em 4 a 5 palavras. O paciente apresentava grave perda auditiva e utilizava aparelho para audição. *(Fonte: CR Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.)* **Ver Capítulo 432e.**

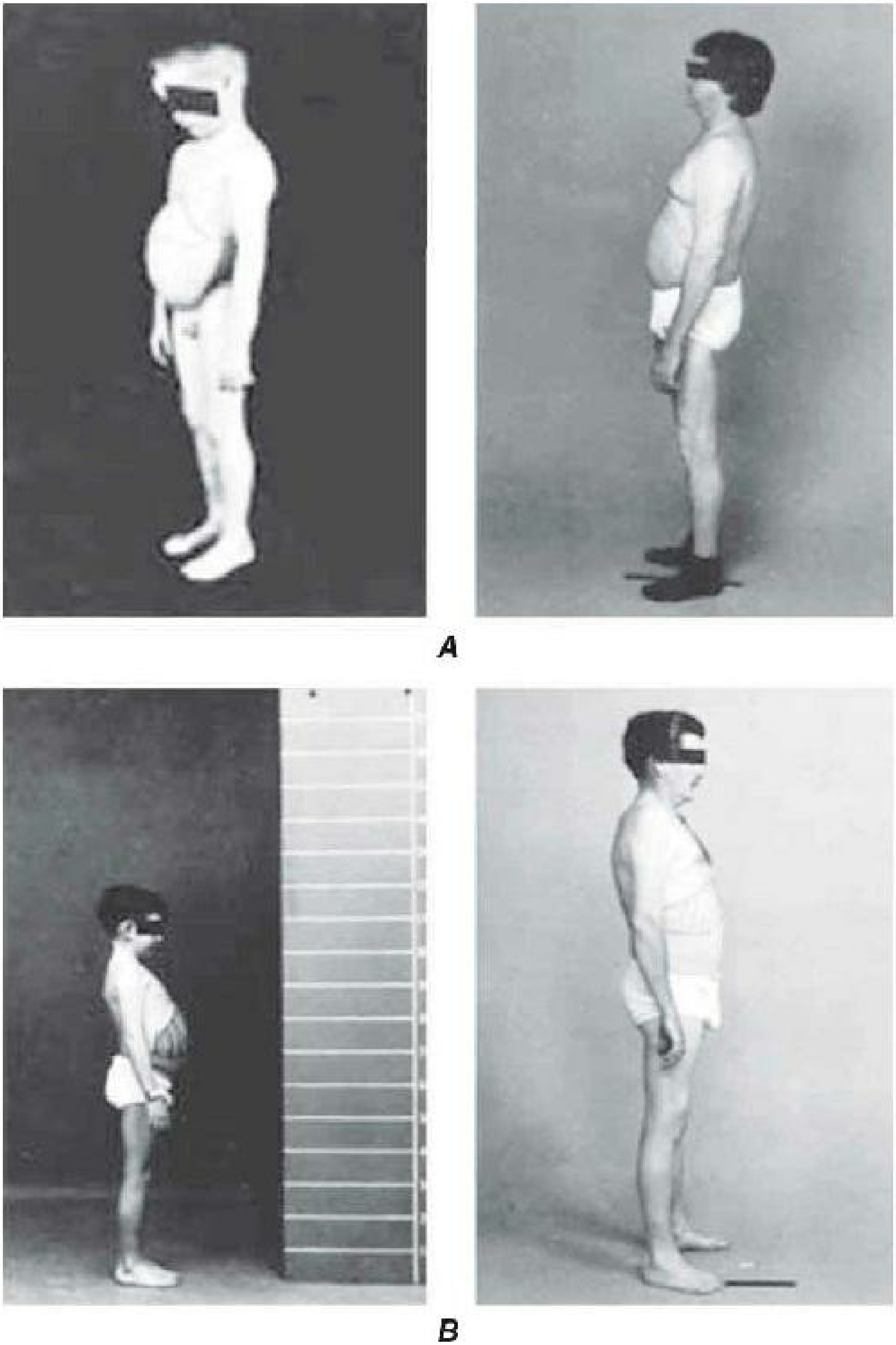

FIGURA 436e.18 Crescimento e desenvolvimento em dois pacientes com doença de depósito do glicogênio tipo Ia. ***A.*** Paciente aos 7 e aos 39 anos. ***B.*** Outro paciente aos 10 e aos 33 anos. Ambos os pacientes sobreviveram apesar do tratamento inadequado de sua doença. Observe que o abdome se torna menos protuberante com a

idade. A hipoglicemia também melhora com a idade. Entretanto, na vida adulta, ambos os pacientes continuam com baixa estatura e apresentam gota, múltiplos adenomas hepáticos e doença renal progressiva. *(Fonte: CR Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.)* Ver **Capítulo 433e**.

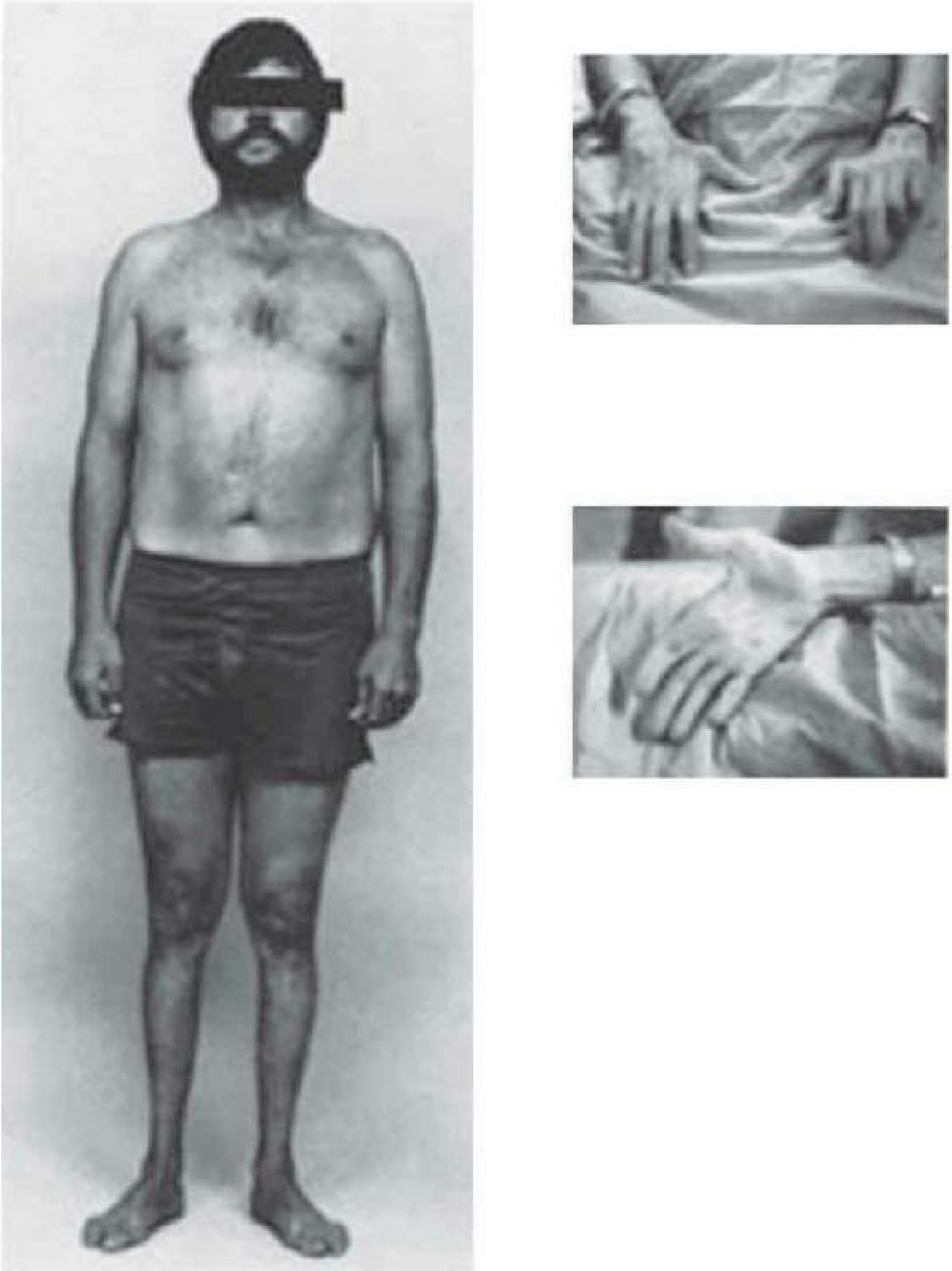

FIGURA 436e.19 **Miopatia progressiva em um paciente com glicogenose tipo IIIa.** O paciente apresenta deficiência da enzima desramificadora tanto no fígado quanto

no músculo (subtipo IIIa). Quando criança, apresentou hepatomegalia, hipoglicemia e retardo do crescimento. Depois da puberdade, a hepatomegalia desapareceu, e ele atingiu uma estatura normal. Observe a emaciação muscular na parte distal das pernas e de ambas as mãos aos 44 anos *(painel da esquerda)*; esse quadro progrediu para uma atrofia muscular pronunciada aos 53 anos (*dois painéis da direita*). *(Fonte: CR Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.)* **Ver Capítulo 433e.**

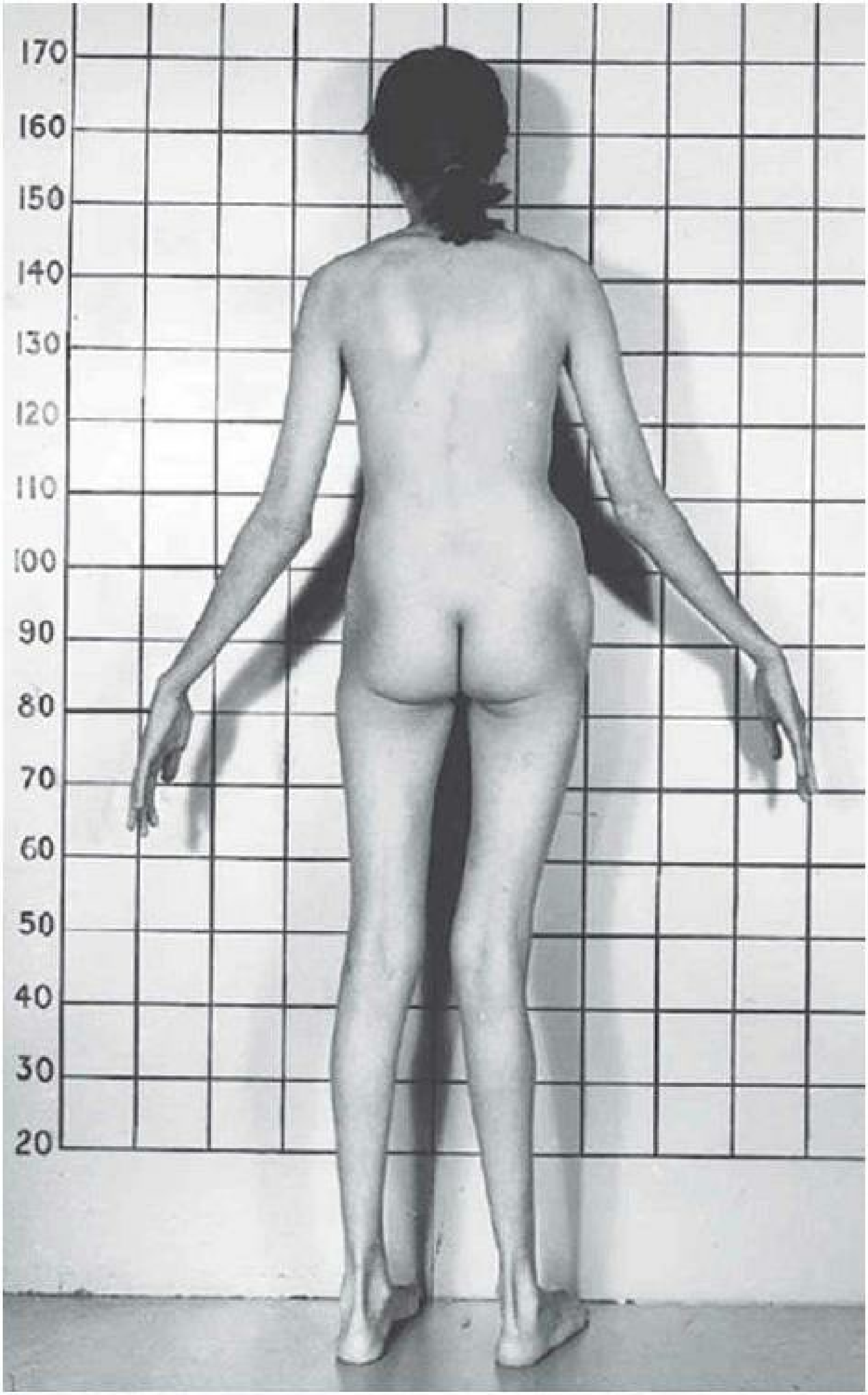
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

FIGURA 436e.20 Características esqueléticas da síndrome de Marfan em uma

menina de 16 anos. Observe membros longos (associados a uma estatura alta desproporcional), dedos das mãos longos, escoliose e genuvalgo. *(Fonte: CR Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.)* **Ver Capítulo 427.**

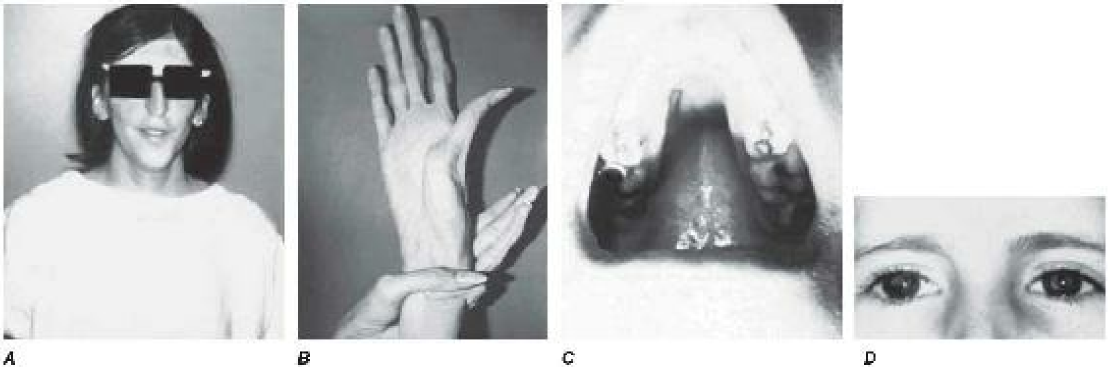

FIGURA 436e.21 Síndrome de Marfan. ***A.*** Face alongada e estreita. ***B.*** Aracnodactilia e sinal do punho positivo. ***C.*** Arco do palato alto. ***D.*** Ectopia do cristalino associada a aneurisma aórtico e regurgitação aórtica grave em uma adolescente. *(Fonte: V Fuster et al. [eds]: Hurst's The Heart, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2004, www.accessmedicine.com.)* **Ver Capítulo 427.**

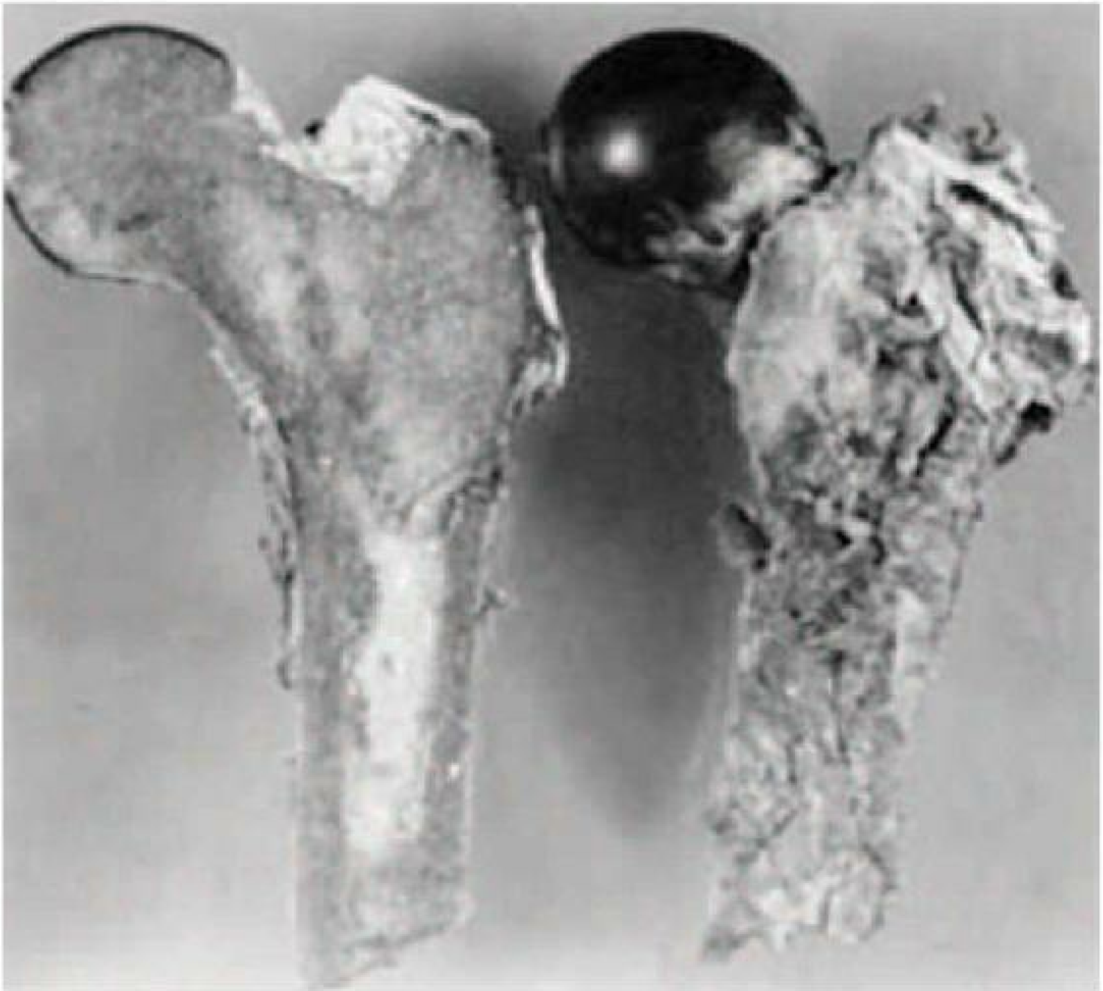

FIGURA 436e.22 **Pigmentação ocronótica do fêmur** de um paciente de 56 anos com alcaptonúria. *(Cortesia do Dr. H. W. Edmonds, do Washington Hospital Center, Washington, DC; com autorização.)* Ver **Capítulo 434e.**

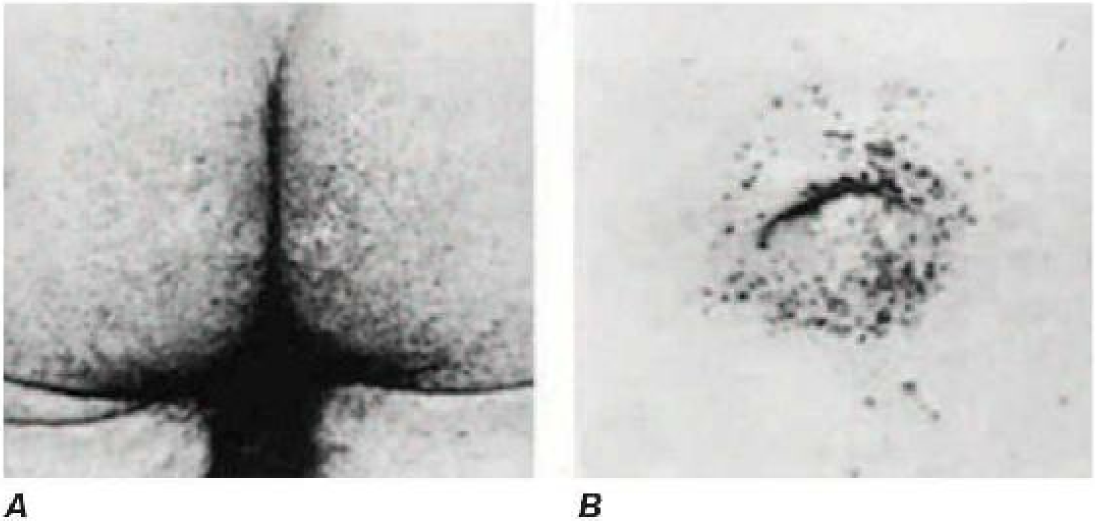

FIGURA 436e.23 **Grupos de angioceratomas (telangiectasias)** nas nádegas (*A*) e na área umbilical (***B***) de um indivíduo com doença de Fabry hemizigótica. *(Fonte: CR*

Scriver et al. [eds]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommbid.com.) Ver **Capítulo 432e**.

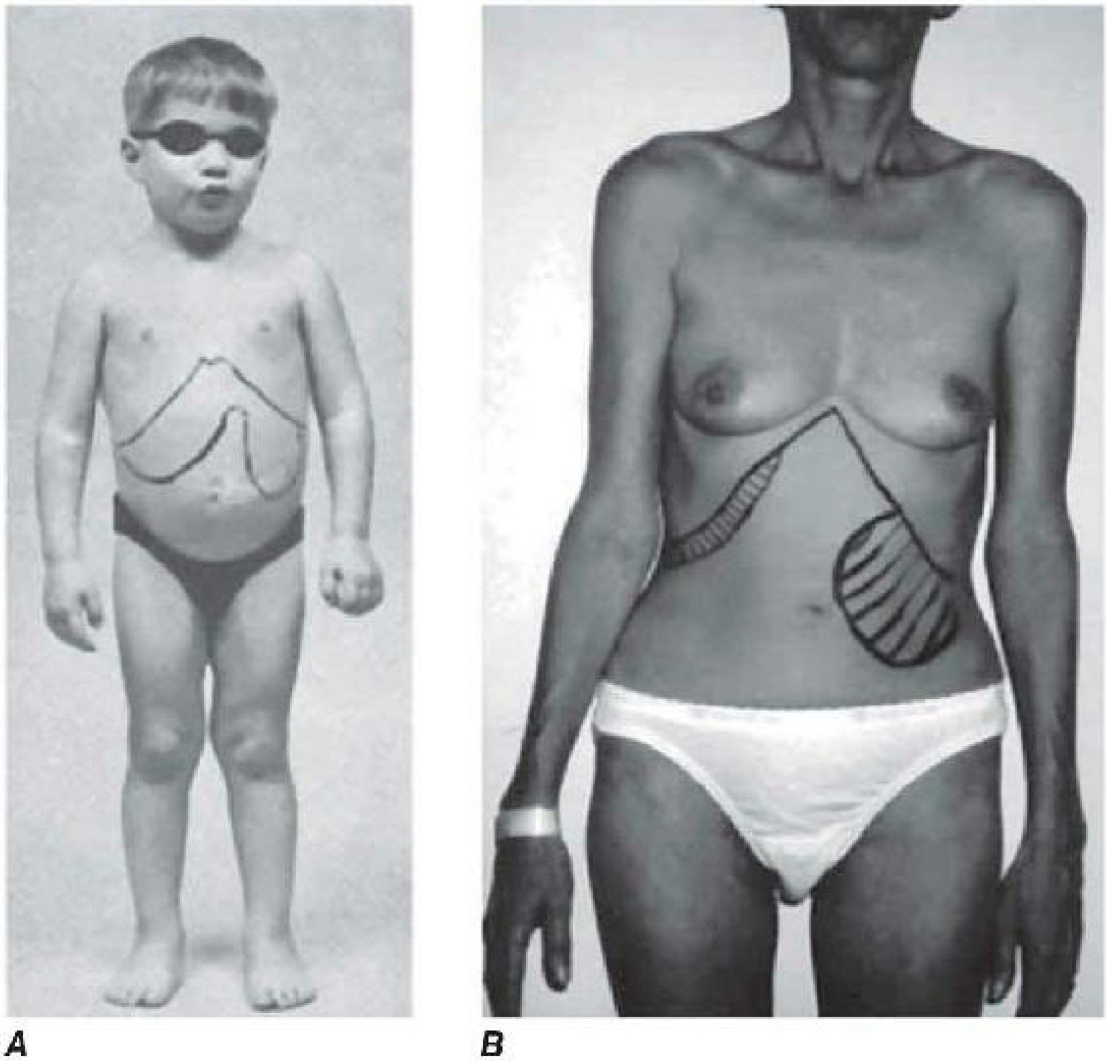

FIGURA 436e.24 **Dois pacientes com doença de Niemann-Pick tipo B.** ***A.*** Paciente de 4,7 anos. *(De DS Fredrickson, HR Sloan, in JB Stanbury et al.: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1972. Usada com autorização.)* ***B.*** Paciente de 44 anos. Ver **Capítulo 432e**.

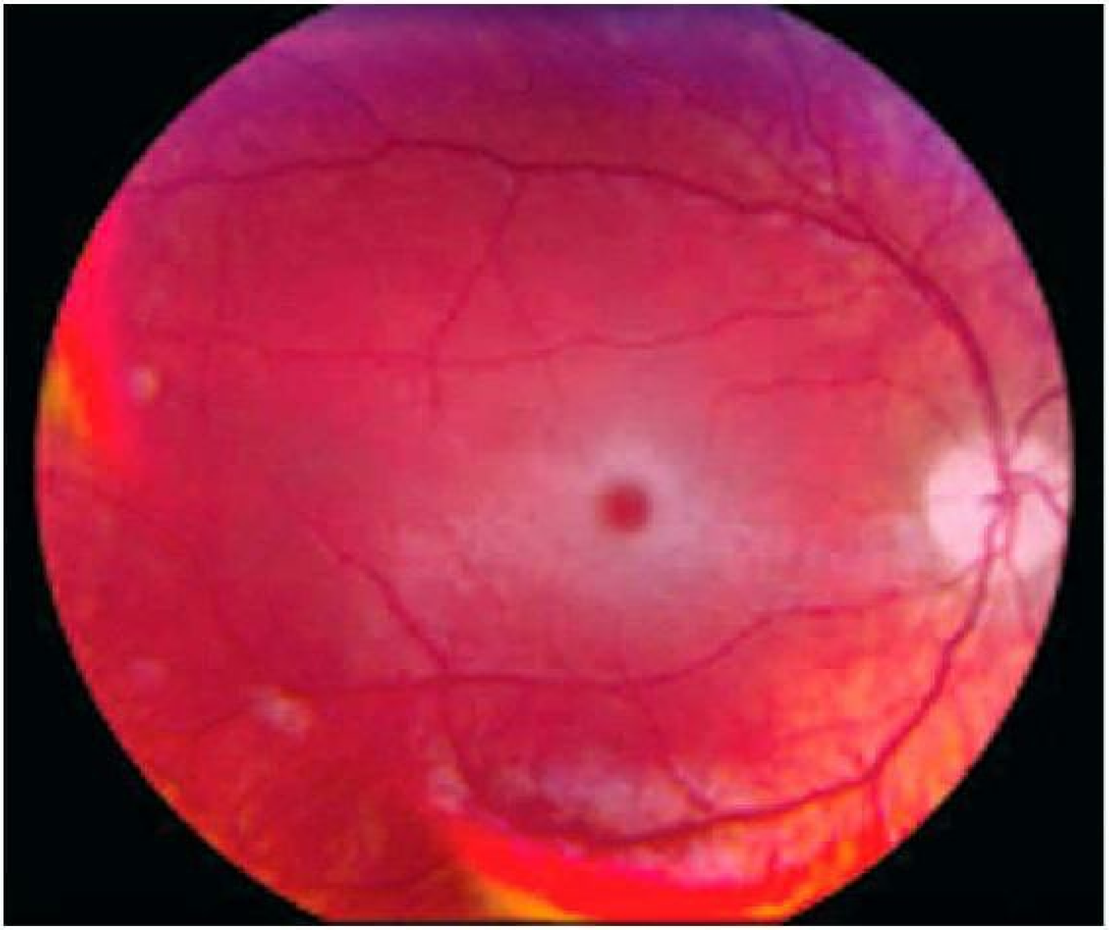

FIGURA 436e.25 **Mancha vermelho-cereja no olho de um paciente com doença de Tay-Sachs.** *(De http://www.nei.nih.gov/resources.)* **Ver Capítulo 432e.**

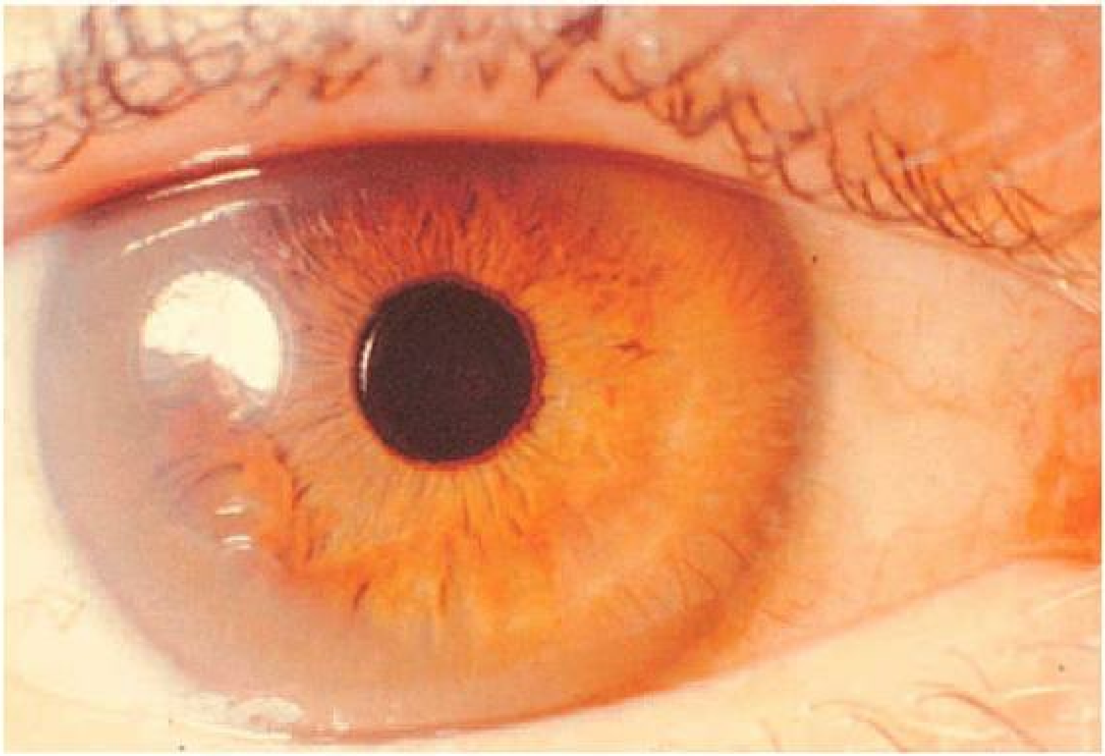

FIGURA 436e.26 **Anel de Kayser-Fleischer.** As manifestações desenvolvem-se na doença de Wilson por deposição de cobre na membrana de Descemet, produzindo uma pigmentação acastanhada da córnea periférica. Não deve ser confundido com o anel lipídico amarelo-esbranquiçado do arco senil, comum no indivíduo idoso e que, em certas ocasiões, indica hiperlipidemia, em particular quando aparece em uma idade jovem. *(Cortesia de Jonathan C. Horton, M.D., Ph.D.; com autorização.)* **Ver Capítulo 429.**

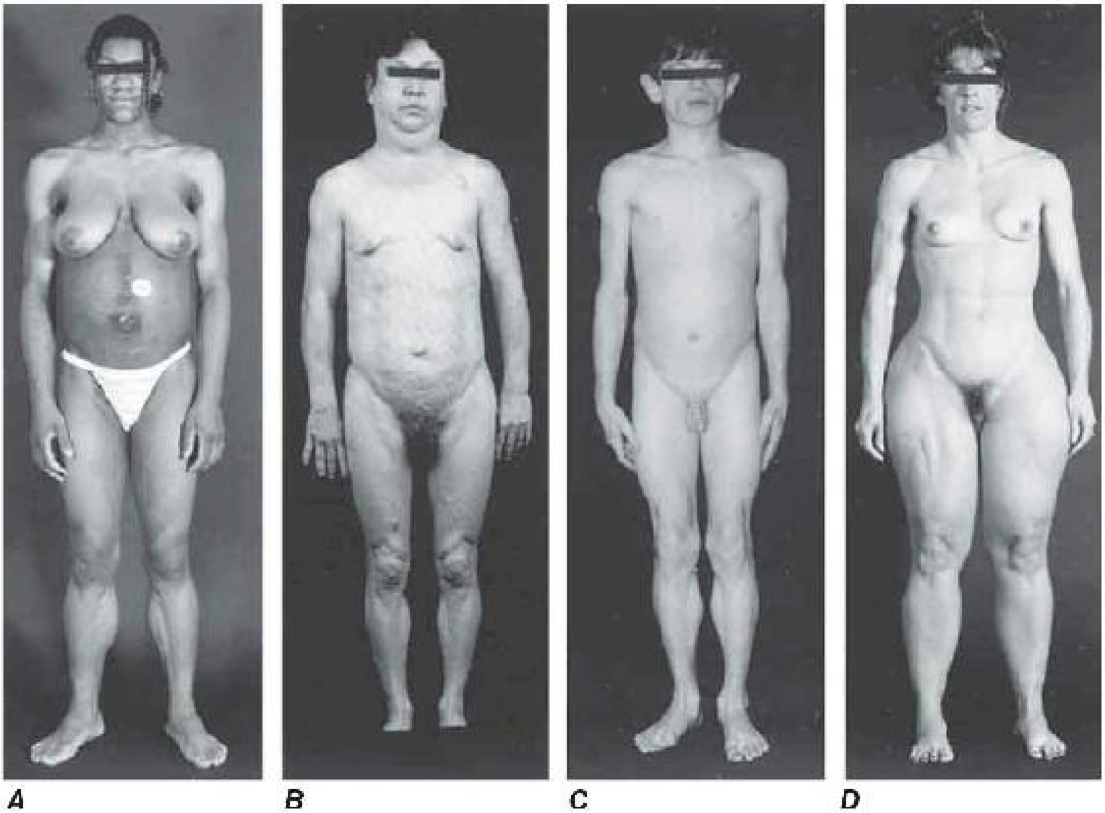

FIGURA 436e.27 **Vista anterior de pacientes com diferentes formas de lipodistrofia.** ***A.*** Distrofia generalizada congênita: menina de 16 anos com perda generalizada da gordura, características acromegaloides, acantose *nigricans* grave que afeta as axilas e o abdome, bem como hérnia umbilical. *(De A Garg et al.: J Clin Endocrinol Metab 84:3390, 1999; com autorização.)* ***B.*** Lipodistrofia parcial familiar, variedade Dunnigan: mulher de 43 anos com acentuada perda da gordura subcutânea em ambos os membros e no tronco, bem como excesso de depósito de gordura na face, no queixo, na área supraclavicular e no lábio maior do pudendo. *(De JM Peters et al.: Nat Genet 18;292, 1998; com autorização.)* ***C.*** Lipodistrofia generalizada adquirida: menino de 10 anos que desenvolveu perda generalizada da gordura, afetando também as palmas das mãos e as plantas dos pés após a ocorrência de paniculite aos 3 meses de idade. ***D.*** Lipodistrofia parcial adquirida: mulher de 30 anos com início da lipodistrofia aos 14 anos. Observe a perda de gordura na face, no pescoço, nos membros superiores,

no tronco e na porção anterior das coxas. Observa-se um acúmulo de gordura em excesso nos quadris e em outras regiões dos membros inferiores.

Parte 17: Distúrbios neurológicos

SEÇÃO 1

DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

437

Abordagem ao paciente com doença neurológica

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

As doenças neurológicas são comuns e dispendiosas. De acordo com estimativas feitas pela Organização Mundial da Saúde, os distúrbios neurológicos afetam mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo, constituem 12% da carga global de doença e causam 14% das mortes globais **(Quadro 437.1)**. Esses números só devem aumentar à medida que a população mundial envelhece. A maioria dos pacientes com sintomas neurológicos procura o auxílio de internistas e outros médicos generalistas em vez de neurologistas. Como hoje existem tratamentos para muitos desses distúrbios, uma abordagem hábil ao diagnóstico é importante. Erros costumam resultar da confiança excessiva em exames neurorradiológicos caros e outros exames laboratoriais, os quais, embora úteis, não substituem a anamnese e o exame físico. A abordagem adequada ao paciente com doença neurológica começa ao lado do paciente e concentra-se no problema clínico primeiro em termos anatômicos e depois em termos fisiopatológicos; somente depois deve-se cogitar um diagnóstico específico. Esse método garante que a tecnologia seja aplicada criteriosamente, um diagnóstico correto seja estabelecido de maneira eficiente e o tratamento seja instituído de forma diligente.

QUADRO 437.1 **ANOS DE VIDA GLOBAIS AJUSTADOS POR INCAPACIDADE (DALYs) E NÚMERO DE MORTES ANUAIS PARA DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS SELECIONADOS EM 2010**

Distúrbio	DALYs	Mortes
Dor lombar e no pescoço	116.704.000	—
Doenças cerebrovasculares	102.232.000	5.874.000
Meningite e encefalite	26.540.000	541.000
Enxaqueca	22.362.000	—
Epilepsia	17.429.000	177.000
Demência	11.349.000	485.000
Doença de Parkinson	1.918.000	111.000
% do total de DALYs ou mortes por todas as causas que são neurológicas	**12,0%**	**13,6%**
% mudança de DALYs para distúrbios neurológicos entre 2000 e 2010	**51,6%**	**114,3%**

Fonte: R Lozano et al: Lancet 380: 2095, 2012.

O MÉTODO NEUROLÓGICO

DEFINIÇÃO DA ANATOMIA

A primeira prioridade é identificar a região do sistema nervoso que provavelmente é responsável pelos sintomas. O distúrbio pode ser delimitado em uma área específica, é multifocal, ou um processo difuso está presente? Os sintomas são restritos ao sistema nervoso, ou surgem no contexto de uma doença sistêmica? O problema atinge o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP), ou ambos? Caso seja no SNC, acomete o córtex cerebral, os núcleos da base, o tronco encefálico, o cerebelo ou a medula espinal? As meninges, sensíveis à dor, estão acometidas? Caso seja no SNP, o distúrbio localiza-se nos nervos periféricos e, nesse caso, os nervos motores ou sensoriais são primeiramente afetados, ou uma lesão na junção neuromuscular ou no músculo é mais provável?

Os primeiros indícios para definir a área anatômica de envolvimento aparecem na anamnese, e então dirige-se o exame físico para confirmar ou excluir essas impressões e esclarecer incertezas. Um exame físico mais detalhado de uma determinada região do SNC ou do SNP muitas vezes é indicado. Por exemplo, o exame de um paciente que se apresenta com história de parestesias e fraqueza ascendentes deve ser orientado para decidir, entre outras coisas, se a localização da lesão é na medula espinal ou nos nervos periféricos. Dor focal no dorso, um nível sensorial medular e incontinência sugerem uma origem na medula espinal, enquanto um padrão em bota e luva de perda sensorial sugere neuropatia periférica; arreflexia geralmente indica neuropatia periférica, mas também pode estar presente no choque raquimedular associado a distúrbios agudos da medula espinal.

Decidir “onde está a lesão” limita as etiologias possíveis a um número finito, manejável. Além disso, essa estratégia é uma salvaguarda contra erros graves. Sintomas de vertigem recorrente, diplopia e nistagmo não devem desencadear “esclerose múltipla” como resposta (etiologia), mas “tronco encefálico” ou “ponte” (localização); assim, o diagnóstico de malformação arteriovenosa no tronco encefálico não deixará de ser feito por não ter sido considerado. De modo semelhante, a combinação de neurite óptica e paraparesia espástica sugere doença do nervo óptico e da medula espinal; esclerose múltipla (EM), neurossífilis (NS) e deficiência de vitamina B_{12} são distúrbios tratáveis que podem produzir essa síndrome. Depois que a pergunta “onde está a lesão?” for respondida, pode-se então cuidar da pergunta “qual é a lesão?”.

IDENTIFICAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA

Os indícios da fisiopatologia da doença também podem estar presentes na anamnese. Os distúrbios neuronais primários (substância cinzenta) podem apresentar-se como perturbações cognitivas precoces, distúrbios do movimento ou crises epilépticas, enquanto o envolvimento da substância branca produz predominantemente distúrbios dos “tratos longitudinais” das vias motoras, sensoriais, visuais e cerebelares. Os sintomas progressivos e simétricos com frequência têm origem metabólica ou degenerativa; nesses casos, as lesões não costumam ser nitidamente circunscritas. Assim, é improvável que um paciente com paraparesia e nível sensorial na medula espinal tenha a deficiência de vitamina B_{12} como explicação. O sintoma de Lhermitte (sensação semelhante a um choque elétrico suscitada pela flexão do pescoço) decorre da geração ectópica de impulsos nas vias da substância branca e típica da desmielinização na medula espinal cervical; das muitas causas possíveis, esse sintoma pode indicar EM em adulto jovem ou espondilose cervical compressiva em uma pessoa mais velha. Sintomas que pioram após exposição ao calor ou exercício podem indicar bloqueio da condução em axônios desmielinizados, como ocorre na EM. Um paciente com episódios recorrentes de diplopia e disartria associados ao exercício ou fadiga pode ter um distúrbio da transmissão neuromuscular, como *miastenia gravis*. Escotomas visuais que avançam lentamente com bordas luminosas são diagnósticos da depressão cortical propagada, como ocorre na enxaqueca.

ANAMNESE NEUROLÓGICA

A atenção à descrição dos sintomas apresentados pelo paciente e relatados por familiares e outros com frequência permite a localização acurada e a determinação da causa provável das queixas, mesmo antes do exame neurológico ser realizado. A anamnese ajuda a orientar o exame neurológico que se segue. Cada queixa deve ser perscrutada o máximo possível para elucidar a localização da lesão, a fisiopatologia subjacente provável e etiologias em potencial. Por exemplo, um paciente se queixa de fraqueza do braço direito. Quais são as manifestações associadas? O paciente tem dificuldade para pentear os cabelos ou alcançar um objeto no alto (proximal), ou para abotoar uma camisa ou abrir uma garrafa de rosca (distal)? As associações negativas podem ser cruciais. O paciente com hemiparesia direita sem déficit de linguagem provavelmente tem uma lesão (da cápsula interna, do tronco encefálico ou da medula espinal) diferente daquela do paciente com hemiparesia direita e afasia (hemisfério esquerdo). Outras informações importantes da anamnese incluem:

1. *Evolução temporal da doença.* É importante determinar o momento preciso do iníci e a taxa de progressão dos sintomas apresentados pelo paciente. O início rápido de uma queixa neurológica, que ocorre dentro de segundos ou minutos, em geral indica evento vascular, crise epiléptica ou enxaqueca. O início de sintomas sensoriais localizados em um membro que se espalham dentro de alguns segundos para partes adjacentes do membro e depois para outras regiões do corpo sugere crise epiléptica. Um início mais gradual e sintomas menos bem-localizados indicam a possibilidade de um ataque isquêmico transitório (AIT). Uma progressão semelhante porém mais lenta de sintomas acompanhados de náuseas ou perturbação visual sugere enxaqueca. A presença de sintomas sensoriais “positivos” (p. ex., formigamento ou sensações difíceis de descrever) ou movimentos motores involuntários sugere convulsão; em contrapartida, a perda transitória de uma função (sintomas negativos) sugere AIT. Um início hesitante em que os sintomas aparecem, se estabilizam e depois avançam ao longo de horas ou dias também sugere doença cerebrovascular; uma história adicional de remissão transitória ou regressão indica que o processo é mais provavelmente isquêmico do que hemorrágico. Uma evolução gradual dos sintomas durante horas ou dias sugere um processo tóxico, metabólico, infeccioso ou inflamatório. Sintomas progressivos associados a manifestações sistêmicas de febre, rigidez de nuca e alteração do nível de consciência indicam um processo infeccioso. Sintomas recorrentes e remitentes que acometem diferentes níveis do sistema nervoso sugerem EM ou outros processos inflamatórios. Sintomas lentamente progressivos sem remissões são típicos dos distúrbios neurodegenerativos, infecções crônicas, intoxicações graduais e neoplasias.
2. *Descrição da queixa pelo paciente.* As mesmas palavras muitas vezes significam coisas diferentes para pacientes distintos. “Tontura” pode implicar síncope iminente, sensação de desequilíbrio ou vertigem rotatória real. “Dormência” pode significar a perda completa da sensibilidade, uma sensação positiva como formigamento ou até mesmo fraqueza. A expressão “visão turva” pode ser usada para descrever perda visual unilateral, como na cegueira monocular transitória ou diplopia. A interpretação do verdadeiro significado das palavras usadas pelo paciente para descrever os sintomas evidentemente torna-se ainda mais complexa quando há diferenças linguísticas e culturais.
3. *Confirmação da história por terceiros.* Quase sempre é proveitoso obter

informações adicionais de familiares, amigos, ou outros observadores para corroborar ou expandir a descrição do paciente. Perda de memória, afasia, perda da compreensão, intoxicação e outros fatores podem prejudicar a capacidade do paciente de comunicar-se normalmente com o médico ou impedir a franqueza acerca dos fatores que contribuíram para a doença. Episódios de perda da consciência exigem a obtenção de detalhes fornecidos por um observador para definir de maneira precisa o que aconteceu durante o evento.

4. *História familiar.* Muitas doenças neurológicas têm componente genético subjacente A presença de um distúrbio mendeliano, como a doença de Huntington ou a neuropatia de Charcot-Marie-Tooth, muitas vezes torna-se óbvia quando dados familiares estão disponíveis. Perguntas mais detalhadas sobre a história familiar com frequência são necessárias nos distúrbios poligênicos, como EM, enxaqueca e muitos tipos de epilepsia. É importante obter a história familiar sobre todas as doenças, além dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Uma propensão familiar à hipertensão arterial ou cardiopatia é relevante para o paciente que se apresenta com acidente vascular encefálico. Existem inúmeras doenças neurológicas hereditárias que estão associadas a manifestações multissistêmicas, as quais podem fornecer indícios do diagnóstico correto (p. ex., neurofibromatose, doença de Wilson, distúrbios mitocondriais).
5. *Doenças clínicas.* Muitas doenças neurológicas ocorrem no contexto de distúrbios sistêmicos. Diabetes, hipertensão e dislipidemia predispõem a doenças cerebrovasculares. Uma lesão expansiva solitária no cérebro pode ser um abscesso no paciente com cardiopatia valvar, uma hemorragia primária no paciente com coagulopatia, linfoma ou toxoplasmose no paciente com Aids, ou metástase no paciente com câncer. Pacientes com neoplasias malignas também podem apresentar síndrome paraneoplásica neurológica **(Cap. 122)** ou complicações decorrentes de quimioterapia ou radioterapia. A síndrome de Marfan e os distúrbios do colágeno relacionados predispõem à dissecção das artérias cranianas e hemorragia subaracnóidea aneurismática; esta última também pode ocorrer na doença renal policística. Vários distúrbios neurológicos acompanham os estados de disfunção tireoidiana ou outras endocrinopatias. É especialmente importante pesquisar doenças sistêmicas nos pacientes com neuropatia periférica. A maioria dos pacientes em coma hospitalizados apresenta uma causa metabólica, tóxica ou infecciosa.
6. *Utilização e uso abusivo de fármacos e exposição a toxinas*. É essencial indagar sobre a história do uso de fármacos e drogas ilícitas. Sedativos, antidepressivos e outros medicamentos psicoativos são frequentemente associados a estados confusionais agudos no idoso. Os antibióticos aminoglicosídeos podem exacerbar

sintomas de fraqueza em pacientes com distúrbios da transmissão neuromuscular, como *miastenia gravis*, e causar tontura em razão da ototoxicidade. A vincristina e outros agentes antineoplásicos podem causar neuropatia periférica, e imunossupressores como a ciclosporina às vezes provocam encefalopatia. A ingestão excessiva de vitaminas pode acarretar doenças; por exemplo, vitamina A e pseudotumor cerebral, ou piridoxina e neuropatia periférica. Muitos pacientes não se dão conta de que hipnóticos, remédios para resfriado e pílulas para emagrecer vendidos sem prescrição médica são na verdade fármacos. O álcool, a mais comum das neurotoxinas, em geral não é reconhecido como tal pelos pacientes, e outras drogas ilícitas como a cocaína e a heroína podem gerar uma extensa variedade de anormalidades neurológicas. A história de exposição ambiental ou industrial a neurotoxinas pode fornecer um indício fundamental; às vezes é preciso consultar os colegas de trabalho do paciente ou seu empregador.

7. *Formulação de uma impressão sobre o paciente.* Aproveite a oportunidade, enquanto obtém a anamnese, para formar uma impressão sobre o paciente. As informações lhe são apresentadas de forma direta, ou seguem um trajeto sinuoso? Há evidências de ansiedade, depressão ou hipocondria? Há algum indício de problemas de linguagem, memória, compreensão ou comportamento impróprio? A avaliação neurológica começa logo que o paciente entra na sala e a apresentação inicial é feita.

O EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico é desafiador e complexo; possui muitos componentes e exige uma série de habilidades que só poderão ser dominadas mediante o uso repetido das mesmas técnicas em grande número de indivíduos com e sem doença neurológica. O domínio do exame neurológico completo costuma ser importante apenas para os médicos que praticam a neurologia e especialidades associadas. Todavia, o conhecimento do exame básico, sobretudo dos componentes que são eficazes no rastreamento de disfunção neurológica, é essencial a todos os médicos, em particular os clínicos gerais.

Com relação a este exame, não existe uma sequência única e universalmente aceita que deva ser seguida, porém a maioria dos clínicos começa com a avaliação do estado mental, seguida pela avalição dos nervos cranianos, do sistema motor, do sistema sensorial, da coordenação e da marcha. Seja o exame físico básico ou abrangente, é imprescindível executá-lo de maneira ordenada e sistemática para evitar erros e omissões sérias. Assim, o melhor meio de aprender e ganhar experiência no exame neurológico é escolher uma determinada abordagem e praticá-la frequentemente, usando a mesma sequência exata de cada vez.

A descrição detalhada do exame neurológico a seguir apresenta as partes mais usadas do exame, com ênfase particular nos componentes considerados mais úteis na avaliação de problemas neurológicos comuns. Cada seção também inclui uma breve descrição do exame mínimo necessário para o rastreamento adequado de anormalidades em um paciente que não tenha sintomas sugestivos de disfunção neurológica. Um exame de rastreamento realizado assim pode ser concluído em 3 a 5 minutos.

Vale a pena mencionar vários pontos adicionais acerca do exame. Em primeiro lugar, ao registrar as observações, é importante descrever objetivamente os achados em vez de utilizar termos médicos maldefinidos (p. ex., “o paciente geme à fricção do esterno” em vez de “embotado”). Em segundo lugar, anormalidades sutis do SNC são mais bem detectadas pela comparação cuidadosa do desempenho do paciente em tarefas que exigem ativação simultânea dos dois hemisférios cerebrais (p. ex., teste de pronação-desvio dos braços estendidos com os olhos fechados; extinção de um lado à aplicação bilateral de toque leve, também com os olhos fechados; ou redução da oscilação de um braço ou discreta assimetria à deambulação). Em terceiro lugar, se a queixa do paciente for desencadeada por alguma atividade, reproduza a atividade no consultório. Se a queixa do paciente for tontura quando a cabeça é girada em uma direção, solicite que o paciente repita o gesto e pesquise sinais associados ao exame físico (p. ex., nistagmo ou dismetria). Caso haja dor após caminhada de dois quarteirões, peça que o paciente saia do consultório, caminhe essa distância e retorne imediatamente, e repita as partes relevantes do exame físico. Por fim, o uso de testes que são ajustados ao problema do paciente pode ter valor na avaliação das alterações ao longo do tempo. Os testes de deambulação por uma distância de 7,5 metros (normal, 5 a 6 segundos; observe se necessita de auxílio), batidas repetidas com dedos das mãos ou dos pés (normal, 20 a 25 batidas em 5 segundos), ou escrita à mão são exemplos.

EXAME DO ESTADO MENTAL

- *Exame mínimo: durante a entrevista, pesquise dificuldades na comunicação e determine se o paciente é capaz de recordar e compreender eventos recentes e pregressos.*

O exame do estado mental começa tão logo o médico passa a observar e conversar com o paciente. Se a anamnese levantar alguma preocupação com anormalidades da função cortical superior ou se forem observados problemas cognitivos durante a entrevista, um exame detalhado do estado mental está indicado. A capacidade de compreender a linguagem usada durante o exame físico, a formação cultural, experiência educacional, problemas sensoriais ou motores ou distúrbios comórbidos do paciente devem ser levados em conta na aplicabilidade dos testes e na interpretação dos resultados.

O miniexame do estado mental (MEM) de Folstein é um exame de rastreamento padronizado da função cognitiva de fácil execução e que demora <10 minutos para ser concluído. Usando-se valores ajustados à idade para definir o desempenho normal, o teste tem sensibilidade de cerca de 85% e especificidade de 85% para definir o diagnóstico de demência moderada ou grave, sobretudo em pacientes de nível educacional mais elevado. Quando há tempo suficiente disponível, o MEM é um dos melhores métodos para documentar o estado mental atual do paciente, sendo particularmente útil como avaliação inicial para comparação com escores futuros do mesmo exame.

Os elementos individuais do exame do estado mental podem ser subdivididos em nível de consciência, orientação, fala e linguagem, memória, base de informações, compreensão e discernimento, pensamento abstrato e cálculos.

O *nível de consciência* é o estado relativo do paciente de percepção acerca de si mesmo e do ambiente, e abrange desde a vigília plena até o coma. Quando o paciente não está em vigília plena, o médico deve descrever as respostas ao estímulo mínimo necessário para suscitar uma reação, variando desde comandos verbais a um estímulo doloroso leve como uma compressão do músculo trapézio. As respostas que são dirigidas para o estímulo e significam algum grau de função cerebral intacta (p. ex., abrir os olhos e olhar para o médico ou movimentar-se para afastar um estímulo doloroso) devem ser distinguidas das respostas reflexas de origem medular (p. ex., resposta de flexão tríplice – flexão do tornozelo, joelho e quadril em resposta a um estímulo doloroso no pé).

Para testar a *orientação*, solicita-se que a pessoa diga seu nome, localização e tempo (dia da semana e data); o tempo costuma ser a primeira dimensão afetada em uma variedade de distúrbios.

Avalia-se a *fala* observando articulação, velocidade, ritmo e prosódia (i.e., as alterações no tom e na acentuação das sílabas e palavras).

Avalia-se a *linguagem* observando o conteúdo da fala e da escrita do paciente, a resposta a comandos falados e a capacidade de ler. Uma sequência típica de testes é pedir que o paciente denomine componentes sucessivamente mais detalhados da roupa, de um relógio ou caneta; repita a frase “nem aqui, nem ali, nem lá”, siga um comando verbal de três etapas; e escreva uma frase e leia e responda a um comando escrito.

Analisa-se a *memória* de acordo com três escalas temporais principais: (1) avalia-se a memória imediata dizendo-se uma lista de três itens e pedindo que o paciente a repita imediatamente; (2) testa-se a memória a curto prazo pedindo-lhe que recorde os mesmos três itens 5 e 15 minutos depois; e (3) testa-se a memória a longo prazo determinando o quão bem o paciente é capaz de fornecer uma história cronológica coerente de sua doença ou eventos pessoais.

Avalia-se a *base de informações* por meio de perguntas sobre eventos históricos ou atuais importantes, com atenção especial à escolaridade e às experiências da vida.

As anormalidades da *compreensão* e do *discernimento* geralmente são detectadas durante a entrevista do paciente; obtém-se uma avaliação mais detalhada pedindo-se que o paciente descreva como ele reagiria a situações que apresentam diversos resultados possíveis (p. ex., “O que você faria se encontrasse uma carteira na calçada?”).

Testa-se o *pensamento abstrato* solicitando que o paciente descreva semelhanças entre vários objetos ou conceitos (p. ex., maçã e laranja, cadeira e poltrona, poesia e escultura) ou que cite itens que tenham os mesmos atributos (p. ex., lista de animais de quatro patas).

A *capacidade de cálculo* é avaliada pedindo-se que o paciente execute cálculos que sejam apropriados à sua idade e escolaridade (p. ex., subtração seriada de 7 de 100 ou 3 de 20; ou problemas de palavras envolvendo aritmética simples).

EXAME DO NERVO CRANIANO

- *Exame mínimo: verifique o fundo de olho, campos visuais, tamanho e reatividade pupilares, movimentos extraoculares e movimentos faciais.*

Os nervos cranianos (NC) são mais bem examinados em ordem numérica, exceto pelo agrupamento dos NC III, IV e VI em razão de sua função semelhante.

NC I (olfatório) O teste geralmente é omitido, a menos que haja suspeita de doença do lobo frontal inferior (p. ex., meningioma). Pede-se que o paciente, com os olhos fechados, inale um odor leve como pasta de dente ou café e o identifique.

NC II (óptico) Verifique a acuidade visual (com correção por óculos ou lentes de contato) usando a tabela de Snellen ou recurso semelhante. Teste os campos visuais pela confrontação, isto é, comparando os campos visuais do paciente com os seus próprios campos. Como teste de rastreamento, em geral é suficiente examinar os campos visuais dos dois olhos simultaneamente; deve-se testar o campo de cada olho individualmente se houver alguma razão para suspeitar de problema visual pela história ou por outros elementos do exame físico, ou se o teste de rastreamento revelar uma anormalidade. O médico coloca-se à frente do paciente a uma distância aproximada de 60 cm a 1 m e coloca as mãos na periferia dos próprios campos visuais no plano equidistante entre ele e o paciente. Instrui-se o paciente a olhar diretamente no centro da face do médico e indicar quando observar um dos dedos se mover. Começando pelos dois quadrantes inferiores e depois pelos dois quadrantes superiores, move-se o dedo indicador da mão direita, mão esquerda, ou das duas mãos simultaneamente e observa-se se o paciente detecta os movimentos. Um único movimento de pequena amplitude do dedo é suficiente para uma resposta normal. A campimetria e o teste da tela tangente devem ser usados para mapear completamente os defeitos dos campos visuais ou pesquisar anormalidades sutis. O fundo de olho deve ser examinado com o oftalmoscópio, e a cor, o tamanho e o grau de tumefação ou elevação do disco óptico precisam ser observados, bem como a cor e textura da retina. Os vasos retinianos devem ser analisados quanto a tamanho, regularidade, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos, etc.

NC III, IV e VI (oculomotor, troclear e abducente) Descreva o tamanho e a forma das pupilas e a reação à luz e à convergência (i.e., quando os olhos convergem enquanto seguem o dedo do médico movido em direção à ponta do nariz). Para verificar os movimentos extraoculares, solicita-se que o paciente mantenha a cabeça parada enquanto segue com os olhos o movimento da ponta de um dedo. Move-se o alvo lentamente nos planos horizontal e vertical; observam-se qualquer paresia, nistagmo ou anormalidades do seguimento contínuo (movimentos sacádicos, ataxia oculomotora, etc.). Se necessário, a posição relativa dos olhos pode ser avaliada, na posição primária e no olhar multidirecional, comparando-se os reflexos de uma luz forte nas duas pupilas. Na prática, contudo, é mais útil determinar se o paciente relata diplopia em qualquer direção do olhar; a diplopia verdadeira quase sempre deve desaparecer com um olho fechado. O nistagmo horizontal é mais bem avaliado a 45°, e não no olhar lateral extremo (que é desconfortável para o paciente); o alvo deve ser mantido na posição lateral por pelo menos alguns segundos para detectar uma anormalidade.

NC V (trigêmeo) Examine a sensibilidade nos três territórios dos ramos do nervo trigêmeo (oftálmico, maxilar e mandibular) em cada lado da face. A exemplo de outras partes do exame sensorial, a verificação de duas modalidades sensoriais oriundas de vias anatômicas diferentes (p. ex., tato leve e temperatura) é suficiente como exame de triagem. A pesquisa das outras modalidades, do reflexo corneano e do componente motor do NC V (músculo masseter, que cerra a mandíbula) é indicada quando sugerida pela anamnese.

NC VII (facial) Procure assimetria na face em repouso e aos movimentos espontâneos. Verifique a capacidade do paciente de levantar as sobrancelhas, franzir a fronte, fechar os olhos, sorrir e inflar as bochechas. Procure particularmente diferenças da força dos músculos faciais inferiores em relação aos superiores; a fraqueza dos dois terços inferiores da face com preservação do terço superior sugere lesão do neurônio motor superior, enquanto a fraqueza de todo um lado sugere lesão do neurônio motor inferior.

NC VIII (vestibulococlear) Examine a capacidade do paciente de ouvir um esfregar de dedos ou a voz sussurrada em cada orelha. O exame da condução aérea em relação à condução óssea mastoide (Rinne) e da lateralização de um diapasão de 512 Hz colocado no centro da fronte (Weber) deve ser realizado se a anamnese ou o exame físico detectarem alguma anormalidade. Qualquer problema suspeito deve ser investigado com audiometria formal. **Para discussão adicional da avaliação da função do nervo vestibular no contexto de tontura, perda de audição ou coma, ver Capítulos 28, 43 e 328, respectivamente.**

NC IX, X (glossofaríngeo, vago) Observe a posição e simetria do palato e da úvula em repouso e à fonação (“aaahh”). O reflexo faríngeo (“nauseoso”) é examinado estimulando-se a parede faríngea posterior em cada lado com um objeto rombo estéril (p. ex., abaixador de língua), mas com frequência o reflexo está ausente em indivíduos normais.

NC XI (acessório espinal) Verifique o encolhimento dos ombros (músculo trapézio) e a rotação da cabeça para cada lado (músculo esternocleidomastóideo) contra resistência.

NC XII (hipoglosso) Inspecione a língua quanto a atrofia ou fasciculações, posição à protrusão e força quando estendida contra a face interna das bochechas de cada lado.

EXAME MOTOR

- *Exame mínimo: pesquise atrofia muscular e avalie o tônus dos membros. Verifique força dos membros superiores por meio do teste de pronação-desvio e a força dos extensores dos punhos ou dedos. Avalie a força da extremidade inferior verificando a força dos extensores dos artelhos e fazendo o paciente andar normalmente e sobre os calcanhares e dedos.*

O exame motor inclui observações do aspecto, do tônus, e da força dos músculos. Embora seja em parte um teste da função motora, a marcha costuma ser avaliada em separado ao final do exame físico.

Aspecto Inspecione e palpe os grupos musculares sob boa iluminação e com o paciente em uma posição confortável e simétrica. Pesquise fasciculações, dor à palpação e atrofia ou hipertrofia musculares. Movimentos involuntários podem estar presentes em repouso (p. ex., tiques, mioclonias, coreoatetose), durante uma postura sustentada (tremor de “rolar pílulas” da doença de Parkinson), ou com movimentos voluntários (tremor de intenção da doença cerebelar ou tremor familiar).

Tônus O tônus muscular é avaliado pela resistência ao movimento passivo de um membro relaxado. Muitos pacientes têm dificuldade em relaxar durante esse procedimento, portanto, convém distrair o paciente para minimizar os movimentos ativos. Nos membros superiores, o tônus é avaliado por pronação e supinação rápidas do antebraço e por flexão e extensão do punho. Nos membros inferiores, com o paciente em decúbito dorsal, o médico coloca suas mãos atrás dos joelhos e os eleva rapidamente; no tônus normal, os tornozelos são arrastados sobre a superfície da maca por uma distância variável antes de se erguerem, enquanto na hipertonia ocorre elevação imediata dos calcanhares acima da superfície. A hipotonia é mais comumente devida a distúrbios do neurônio motor inferior ou dos nervos periféricos. A hipertonia pode ser evidente como espasticidade (resistência determinada pelo ângulo e pela velocidade do movimento; doença do trato corticoespinal), rigidez (resistência semelhante em todos os ângulos de movimento; doença extrapiramidal), ou paratonia (alterações flutuantes da resistência; vias do lobo frontal ou dificuldade normal em relaxar). No parkinsonismo, observa-se a rigidez em roda dentada, na qual o movimento passivo provoca interrupções abruptas da resistência.

Força O teste de pronação-desvio é um método extremamente útil de rastreamento de fraqueza dos membros superiores. O paciente é solicitado a manter os dois braços em extensão total e paralelos ao solo, com os olhos fechados. Essa posição deve ser mantida por cerca de 10 segundos; qualquer flexão do cotovelo ou dedos ou pronação do antebraço, em especial se assimétrica, é sinal de fraqueza em potencial. A força muscular também é avaliada pedindo-se que o paciente exerça esforço máximo daquele músculo ou grupo muscular particular que está sendo testado. É importante isolar os músculos o máximo possível, isto é, segurar o membro de modo a que apenas os músculos de interesse sejam ativos. Também é útil palpar os músculos acessíveis durante a contração. A graduação da força muscular e a avaliação do esforço do paciente são uma arte que demanda tempo e prática. A força muscular é tradicionalmente graduada por meio da seguinte escala:

0 = ausência de movimento
1 = abalo ou traço de contração, mas sem movimento associado na articulação
2 = movimento com gravidade eliminada
3 = movimento contra gravidade, mas não contra resistência
4– = movimento contra um grau leve de resistência
4 = movimento contra resistência moderada
4+ = movimento contra forte resistência
5 = força plena

Contudo, em muitos casos é mais prático utilizar os seguintes termos:

Paralisia = ausência de movimento
Fraqueza intensa = movimento com gravidade eliminada

Fraqueza moderada = movimento contra gravidade, mas não contra resistência
Fraqueza leve = movimento contra resistência moderada
Força plena

A detecção do padrão de fraqueza é tão importante quanto a avaliação do seu grau. Fraqueza unilateral ou bilateral dos extensores do membro superior e flexores do membro inferior ("fraqueza piramidal") sugere lesão do trato piramidal, fraqueza proximal bilateral sugere miopatia e fraqueza distal bilateral sugere neuropatia periférica.

EXAME REFLEXO

- *Exame mínimo: pesquise os reflexos bicipital, patelar e do calcâneo.*

Reflexos de força muscular Aqueles comumente testados incluem os reflexos bicipital (C5, C6), braquiorradial (C5, C6) e tricipital (C7, C8) nos membros superiores e os reflexos patelar (L3, L4) e aquileu (S1, S2) nos membros inferiores. O paciente deve estar relaxado e o músculo posicionado a meio caminho entre a contração plena e a extensão. Os reflexos podem ser aumentados pedindo-se que o paciente contraia voluntariamente outros grupamentos musculares distantes (manobra de Jendrassik). Por exemplo, os reflexos dos membros superiores podem ser reforçados pelo trincamento voluntário dos dentes, enquanto o reflexo aquileu, entrelaçando-se os dedos fletidos das duas mãos e tentando separá-los. Para cada reflexo testado, os dois lados devem ser testados sequencialmente, e é importante determinar qual o menor estímulo necessário para suscitar um reflexo em vez da resposta máxima. Os reflexos são graduados de acordo com a seguinte escala:

0 = ausente
1 = presente, mas diminuído
2 = normoativo
3 = exacerbado
4 = clônus

Reflexos cutâneos O reflexo cutâneo-plantar é provocado ao raspar com um objeto pontudo, como um abaixador de língua, a face lateral da planta do pé começando perto do calcanhar e indo em direção à parte anterior do pé até o hálux. O reflexo normal consiste na flexão plantar dos dedos. Nas lesões do neurônio motor superior acima do nível S1 na medula espinal, observa-se extensão paradoxal do hálux, associada à abertura em leque e extensão dos outros dedos (a chamada *resposta plantar em extensão*, ou *sinal de Babinski*). Entretanto, apesar de sua popularidade, a confiabilidade e validade do sinal de Babinski para identificação da fraqueza do neurônio motor superior é limitada – é muito mais útil confiar nos testes de tônus, força, reflexos de estiramento e coordenação. Os reflexos abdominais superficiais são suscitados por meio de um golpe delicado com objeto pontudo (p. ex., extremidade de madeira de um *swab* com ponta de algodão) na superfície abdominal e observação do movimento do umbigo. Normalmente, o umbigo desvia-se em direção ao quadrante estimulado. Nas lesões do neurônio motor superior, tais reflexos estão ausentes. Eles têm particular utilidade quando os reflexos abdominais superiores (nível da medula espinal T9), mas não os inferiores (T12), estão preservados, indicando lesão da medula espinal entre T9 e T12, ou quando a resposta é assimétrica. Outros reflexos cutâneos úteis incluem o cremastérico (elevação ipsilateral do testículo após estímulo na face medial da coxa; mediado por L1 e L2) e o esfincteriano (contração do esfincter anal após estímulo por espetadela na região perianal; mediado por S2, S3, S4). É particularmente importante testar esses reflexos em todo paciente com suspeita de lesão da medula espinal ou das raízes lombossacrais.

Reflexos primitivos Nas doenças das vias do lobo frontal, vários reflexos primitivos, normalmente ausentes no adulto, podem aparecer. A resposta de sucção é provocada tocando-se levemente o centro dos lábios, e o reflexo dos pontos cardeais, estimulando-se o ângulo da boca com um abaixador de língua; o paciente moverá os lábios para sugar ou deslocará a boca na direção do estímulo. O médico pesquisa o reflexo de preensão tocando a palma da mão, entre o polegar e o dedo indicador, com os próprios dedos; a resposta positiva consiste na preensão forte da mão do médico. Em muitos casos, um golpe delicado no dorso da mão resulta na abertura da mão. A resposta palmomentoniana é a contração do músculo mentoniano (queixo) ipsilateral a um estímulo de arranhão aplicado em diagonal à palma.

EXAME DE SENSIBILIDADE

- *Exame mínimo: investigue se o paciente consegue sentir um toque leve e a temperatura de um objeto frio na parte distal de cada um dos membros. Utilize estimulação dupla simultânea com toque leve nas mãos. Realize a manobra de Romberg.*

A avaliação da sensibilidade costuma ser a parte menos fidedigna do exame físico, porque é subjetiva e difícil de quantificar. No paciente cooperativo e lúcido, o exame sensorial pode ser extremamente útil à localização precisa de uma lesão. Nos pacientes pouco cooperativos ou incapazes de compreender o exame, pode ser inútil. O exame deve concentrar-se na lesão suspeita. Por exemplo, nas anormalidades da medula espinal, raízes espinais ou nervos periféricos, devem-se testar todas as modalidades sensoriais à procura de um padrão compatível com um nível medular e distribuição de um dermátomo ou nervo periférico. Nos pacientes com lesões no tronco encefálico ou acima dele, o rastreamento das modalidades sensoriais primárias com testes da sensibilidade “cortical” é suficiente.

As cinco modalidades sensoriais primárias – tato leve, dor, temperatura, vibração e propriocepção – são examinadas em cada membro. Avalia-se o tato leve estimulando a pele com toques únicos e muito delicados do dedo do médico ou com um chumaço de algodão. Pesquisa-se a dor usando um alfinete de segurança novo, e a temperatura com um objeto de metal (p. ex., diapasão) que foi imerso em água fria e quente. O exame da vibração em geral utiliza um diapasão de 128 Hz aplicado à falange distal do hálux ou do dedo médio da mão, logo abaixo do leito ungueal. Ao colocar um dedo no lado oposto da articulação sob teste, o médico compara o limiar de percepção vibratória do paciente com o seu próprio. Para o exame da propriocepção, o médico segura o dedo ou membro distal e lateralmente à articulação a ser examinada; pequenas excursões de 1 a 2 mm em geral são percebidas. A manobra de Romberg é um teste principalmente da propriocepção. O paciente é solicitado a permanecer com os pés tão próximos quanto necessário para manter o equilíbrio enquanto os olhos estão abertos, e então os olhos são fechados. A perda do equilíbrio ao fechar os olhos é uma resposta anormal.

A sensibilidade “cortical” é mediada pelos lobos parietais e representa uma integração das modalidades sensoriais primárias; a pesquisa da sensibilidade cortical é oportuna apenas quando a sensibilidade primária está intacta. A estimulação dupla simultânea é especialmente útil como teste de rastremanto da função cortical; com o paciente de olhos fechados, o médico toca levemente uma ou as duas mãos e pede que o paciente identifique os estímulos. Se houver lesão do lobo parietal, o paciente pode ser incapaz de identificar o estímulo no lado contralateral, quando as duas mãos são tocadas. Outras modalidades que dependem do córtex parietal incluem a discriminação de dois estímulos próximos (discriminação de dois pontos), a identificação de um objeto apenas a partir do tato e manipulação (estereognosia) e a identificação de números ou letras escritos na superfície da pele (grafestesia).

EXAME DE COORDENAÇÃO

- *Exame mínimo: observe o paciente em repouso e durante movimentos espontâneos Teste movimentos alternantes rápidos das mãos e dos pés e do dedo para o nariz.*

A coordenação compreende a orquestração e fluidez dos movimentos. Até mesmo atos simples exigem a cooperação de músculos agonistas e antagonistas, manutenção da postura e mecanismos complexos para controlar a velocidade e amplitude dos movimentos. Parte dessa integração depende da função normal dos sistemas cerebelar e dos núcleos da base. Contudo, a coordenação também requer força muscular intacta e informações cinestésicas e proprioceptivas. Assim, se o exame físico revelar anormalidades do sistema motor ou sensorial, a coordenação do paciente deve ser avaliada com essas limitações em mente.

Os movimentos alternados rápidos nos membros superiores são testados em separado de cada lado, pedindo-se que o paciente cerre o punho, estenda parcialmente o dedo indicador e, então, bata com este dedo no polegar distal o mais rápido possível. No membro inferior, o paciente bate com o pé contra o solo ou a mão do médico. O teste dedo-nariz é sobretudo um teste da função cerebelar; o paciente é solicitado a tocar repetidamente com o dedo indicador no próprio nariz e depois no dedo esticado do médico, que se move a cada repetição. Um teste semelhante para o membro inferior consiste em pedir ao paciente que eleve a perna e toque no dedo do médico com o hálux. Outro teste cerebelar nos membros inferiores é a manobra do calcanhar-joelho-canela; na posição em decúbito dorsal, o paciente é solicitado a tocar com o calcanhar de cada pé no joelho da outra perna e então deslizá-lo ao longo da canela. Em todos esses movimentos, observam-se precisão, velocidade e ritmo.

EXAME DA MARCHA

- *Exame mínimo: observe o paciente durante a deambulação normal, sobre os calcanhares e nas pontas dos dedos e ao longo de uma linha reta.*

A observação da marcha do paciente é a parte mais importante do exame neurológico. A marcha normal exige que múltiplos sistemas – incluindo força, sensibilidade e coordenação – funcionem de modo altamente integrado. Podem ser detectadas anormalidades inesperadas que levam o médico a retornar, em mais detalhes, a outros aspectos do exame físico. Deve-se observar enquanto o paciente deambula e faz uma volta normal, anda sobre os calcanhares, nas pontas dos dedos e deambula pé ante pé ao longo de uma linha reta. O exame pode revelar redução da oscilação de um braço (doença do trato corticoespinal), postura encurvada e marcha em pequenos passos (parkinsonismo), marcha instável de base alargada (ataxia), marcha em tesoura (espasticidade), ou marcha escarvante com batida dos pés no solo (doença da coluna posterior ou dos nervos periféricos), ou o paciente pode parecer imobilizado (apraxia nas doenças do lobo frontal).

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Os dados clínicos obtidos na anamnese e no exame físico são interpretados para encontrar a localização anatômica que melhor explica os achados clínicos **(Quadro 437.2)**, reduzir a lista de possibilidades diagnósticas e selecionar os exames laboratoriais com maior probabilidade de serem informativos. A avaliação laboratorial pode incluir (1) eletrólitos séricos; hemograma completo; e provas de função renal, hepática, endócrina e imune; (2) exame do líquido cerebrospinal; (3) exames neurorradiológicos dirigidos **(Cap. 440e)**; ou (4) exames eletrofisiológicos **(Cap. 442e)**. A localização anatômica, o modo de início e a evolução da doença, outros dados clínicos e os achados laboratoriais são então integrados para estabelecer o diagnóstico etiológico.

QUADRO 437.2 **ACHADOS ÚTEIS PARA LOCALIZAÇÃO DENTRO DO SISTEMA NERVOSO**

	Sinais
Cérebro	Estado mental anormal ou deficiência cognitiva
	Convulsões
	Fraqueza[a] e anormalidades sensoriais unilaterais, incluindo a cabeça e os membros
	Anormalidades dos campos visuais
	Anormalidades dos movimentos (p. ex., incoordenação difusa, tremor, coreia)
Tronco encefálico	Anormalidades isoladas dos nervos cranianos (únicos ou múltiplos)
	Fraqueza[a] "cruzada" e anormalidades sensoriais da cabeça e dos membros, por exemplo, fraqueza da face direita e do braço e perna esquerdos
Medula espinal	Dor ou hipersensibilidade no dorso
	Fraqueza[a] e anormalidades sensoriais que poupam a cabeça
	Achados mistos dos neurônios motores superior e inferior
	Nível sensorial
	Disfunção esfinctérica
Raízes espinais	Dor irradiada no membro
	Fraqueza[b] ou anormalidades sensoriais após distribuição da raiz **(ver Figs. 31.2 e 31.3)**
	Arreflexia
Nervos periféricos	Dor leve ou distal no membro
	Fraqueza[b] ou anormalidades sensoriais após distribuição nervosa **(ver Figs. 31.2 e 31.3)**
	Distribuição "em meia-e-luva" de perda sensorial
	Arreflexia
Junção neuro-muscular	Fraqueza bilateral, incluindo face (ptose, diplopia, disfagia) e partes proximais dos membros
	Fraqueza piorando aos esforços
	Preservação da sensibilidade
Músculos	Fraqueza proximal ou distal bilateral
	Preservação da sensibilidade

[a] Fraqueza juntamente com outras anormalidades sugestivas de um padrão "do neurônio motor superior", isto é, espasticidade, fraqueza dos extensores > flexores nos membros inferiores e flexores > extensores nos membros inferiores e hiperreflexia.

[b] Fraqueza juntamente com outras anormalidades sugestivas de um padrão "do neurônio motor inferior", isto é, flacidez e hiporreflexia.

O exame neurológico pode ser normal mesmo em pacientes com doença neurológica grave, como convulsões, meningite crônica ou AIT. Um paciente comatoso pode chegar sem qualquer história disponível, e nesses casos a abordagem é descrita no **Capítulo 3**

28. Em outros pacientes, uma anamnese inadequada é contornada por uma série de exames físicos sucessivos, a partir dos quais se deduz a evolução da doença. Nos casos duvidosos, é útil ter em mente que as apresentações incomuns de doenças comuns são mais prováveis do que as etiologias raras. Assim, mesmo em hospitais terciários, acidentes vasculares encefálicos múltiplos geralmente decorrem de êmbolos em vez de vasculite, e a demência com mioclonias geralmente é doença de Alzheimer em vez de um distúrbio causado por príons ou síndrome paraneoplásica. Por fim, a tarefa mais importante para um médico de assistência primária diante de um paciente que tenha uma nova queixa neurológica é avaliar a urgência de encaminhá-lo ao especialista. Aqui, o principal é identificar rapidamente os pacientes que provavelmente têm infecções do sistema nervoso, acidentes vasculares encefálicos agudos e compressão da medula espinal ou outras lesões expansivas tratáveis e providenciar assistência imediata.

438e

Exame neurológico de triagem

Daniel H. Lowenstein

O conhecimento sobre o exame neurológico básico é uma habilidade clínica essencial. Um exame neurológico simples – avaliação do estado mental, dos nervos cranianos, do sistema motor, do sistema sensorial, da coordenação e da marcha – pode ser feito com confiabilidade em 3 a 5 minutos. Embora, a princípio, os componentes do exame possam parecer desafiadores, em geral as habilidades melhoram rapidamente com a repetição e a prática. Este vídeo apresenta a técnica para realizar exames de triagem simples e eficientes.

Vídeo 438e.1 Exame neurológico de triagem

439e

Vídeo atlas de exames neurológicos detalhados

Martin A. Samuels

Os exames neurológicos detalhados são ferramentas insubstituíveis para a obtenção de diagnósticos eficientes de distúrbios neurológicos. O domínio de seus detalhes exige conhecimento da anatomia e da fisiologia do sistema nervoso normal, em combinação com a experiência pessoal na execução de exames ordenados e sistemáticos em um grande número de pacientes e de indivíduos saudáveis. Nas mãos de um grande médico, o exame neurológico se transforma em algo extremamente belo – o pináculo da arte da medicina. Neste vídeo, os componentes dos exames são apresentados com riqueza de detalhes, com ênfase especial naqueles elementos que são mais úteis para a avaliação de problemas neurológicos comuns.

Vídeo 439e.1 Introdução e exame físico geral relevante para a neurologia

Vídeo 439e.2 Estado mental

Vídeo 439e.3 Nervos cranianos

Vídeo 439e.4 Motor

Vídeo 439e.5 Sensorial

Vídeo 439e.6 Reflexos

Vídeo 439e.7 Coordenação e caminhada

440e

Exames de neuroimagem nos distúrbios neurológicos

William P. Dillon

O médico que atende pacientes com sintomas neurológicos defronta-se com uma miríade de opções de exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), angiotomografia computadorizada (angioTC), TC por perfusão (TCp), ressonância magnética (RM), angiorressonância magnética (ARM), RM funcional (RMf), espectroscopia por RM (ERM), neurografia por RM (NRM), imagem por tensor de difusão, imagens de ressonância magnética ponderada em suscetibilidade (SWI), RM com marcador de *spin* arterial (ASL) e RM por perfusão (RMp). Além disso, um número cada vez maior de técnicas de neurorradiologia intervencionista está disponível, incluindo embolização com cateter angiográfico, instalação de *coils* e colocação de *stents* em estruturas vasculares e técnicas diagnósticas e intervencionistas na coluna vertebral, como discografia, injeções transforaminal e translaminar epidural e de raiz nervosa e tampão sanguíneo (*blood patches*). A angioTC com multidetectores (angioTCMD) e a ARM com gadolínio reduziram as indicações da angiografia convencional, atualmente reservada aos pacientes nos quais o detalhe dos pequenos vasos é essencial ao diagnóstico, ou quando se planeja terapia intervencionista concomitante **(Quadro 440e.1)**.

QUADRO 440e.1 **DIRETRIZES PARA O USO DE TC, US E RM**

Situação	Técnica recomendada
Hemorragia	
Parenquimatosa aguda	TC, RM
Subaguda/crônica	RM
Subaracnóidea	TC, angioTC, punção lombar → angiografia
Aneurisma	Angiografia > angioTC, ARM
Infarto isquêmico	
Infarto hemorrágico	TC ou RM
Infarto não hemorrágico	RM com difusão > TC, angioTC, angiografia
Dissecção carotídea ou vertebral	RM/ARM
Insuficiência vertebrobasilar	angioTC, RM/ARM

Estenose carotídea	angioTC, ARM > US
Suspeita de lesão expansiva	
Neoplasia, primária ou metastática	RM + contraste
Infecção/abscesso	RM + contraste
Imunossupressão com achados focais	RM + contraste
Malformações vasculares	RM ± angiografia
Distúrbios da substância branca	RM
Doença desmielinizante	RM ± contraste
Demência	RM > TC
Traumatismos	
Traumatismo agudo	TC
Lesão por cisalhamento/hemorragia crônica	RM + SWI
Cefaleia/enxaqueca	TC/RM
Convulsão	
Primeiro episódio, sem déficits neurológicos focais	RM > TC
Parcial complexa/refratária	RM
Neuropatia craniana	RM + contraste
Doença meníngea	RM + contraste
Coluna vertebral	
Dor lombar	
Sem déficits neurológicos	RM ou TC após 6 semanas
Com déficits focais	RM > TC
Estenose do canal vertebral	RM ou TC
Espondilose cervical	RM, TC, mielografia por TC
Infecção	RM + contraste, TC
Mielopatia	RM + contraste
Malformação arteriovenosa	RM + contraste, angiografia

Abreviações: ARM, angiorressonância magnética; angioTC, angiotomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; US, ultrassonografia; SWI, imagem ponderada em suscetibilidade.

Em geral, a RM é mais sensível do que a TC para a detecção de lesões no sistema nervoso central (SNC), sobretudo na medula espinal, nos nervos cranianos e nas estruturas da fossa posterior. A RM por difusão, uma sequência sensível ao movimento microscópico da água, é a técnica mais sensível para a detecção de um acidente vascular encefálico isquêmico agudo ou da medula espinal, e também é útil na detecção de encefalite, abscessos e doenças priônicas. Contudo, a TC é realizada rapidamente e mais acessível, o que a torna uma opção prática na avaliação inicial dos pacientes com alterações agudas do estado mental, suspeita de AVE agudo, hemorragia e traumatismo cranioencefálico ou raquimedular. A TC também é mais sensível do que a RM para a visualização de detalhes ósseos finos, sendo indicada na avaliação inicial da perda auditiva condutiva, bem como de lesões da base do crânio e da calvária. A RM pode, no entanto, adicionar informações diagnósticas importantes relacionadas com processos infiltrativos da medula óssea que são difíceis de detectar na TC.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

TÉCNICA

A imagem da TC é uma representação transversal da anatomia criada por análise computadorizada da atenuação dos feixes de raios X que atravessaram um corte do corpo. À medida que o feixe de raios X, colimados para a largura desejada do corte, gira em torno do paciente, atravessa regiões selecionadas do corpo. Raios X que não são atenuados por estruturas corporais são detectados por detectores sensíveis a raio X alinhados 180° a partir do tubo de raio X. Um computador calcula uma imagem de "projeção retrógrada" a partir do perfil de atenuação de raio X de 360°. Uma atenuação maior dos raios X (p. ex., causada pelos ossos) resulta em áreas de alta "densidade" (mais brancas), enquanto as estruturas dos tecidos moles, que têm baixa atenuação dos raios X, como órgãos e cavidades preenchidas com ar, são hipodensas (mais pretas). A resolução de uma imagem depende da dose de radiação, do tamanho do detector, da colimação (espessura do corte), do campo de visão e do tamanho da matriz de exposição. Um tomógrafo computadorizado moderno é capaz de obter cortes de apenas 0,5 a 1 mm, com resolução dentro do plano de aquisição (*in-plane*) a uma velocidade de 0,3 segundos por rotação; exames completos do crânio podem ser concluídos em 1 a 10 segundos.

A TC com multidetectores (TCMD) é o padrão atual na maioria dos setores de radiologia. Detectores únicos ou múltiplos (4 a 320) de estado sólido, posicionados em oposição à fonte de raios X, geram múltiplos cortes por revolução do feixe em torno do paciente. A mesa move-se continuamente através do feixe em rotação do raio X, gerando uma "hélice" contínua de informação que pode ser reformatada em várias espessuras e planos de fatias. As vantagens da TCMD são o tempo de exame mais curto, a movimentação reduzida do paciente e dos órgãos e a capacidade de obter imagens dinamicamente durante a infusão de contraste intravenoso, as quais podem ser usadas para construir a angioTC de estruturas vasculares e imagens de perfusão por TC **(Figs. 440e.1*B* e *C*)**. A angioTC pode ser exibida em três dimensões produzindo imagens semelhantes a angiografia **(Figs. 440e.1*C*, 440e.2*E* *e F e ver Fig. 446.4*)**. A angioTC mostrou-se útil na avaliação das anatomias arterial e venosa cervical e intracraniana.

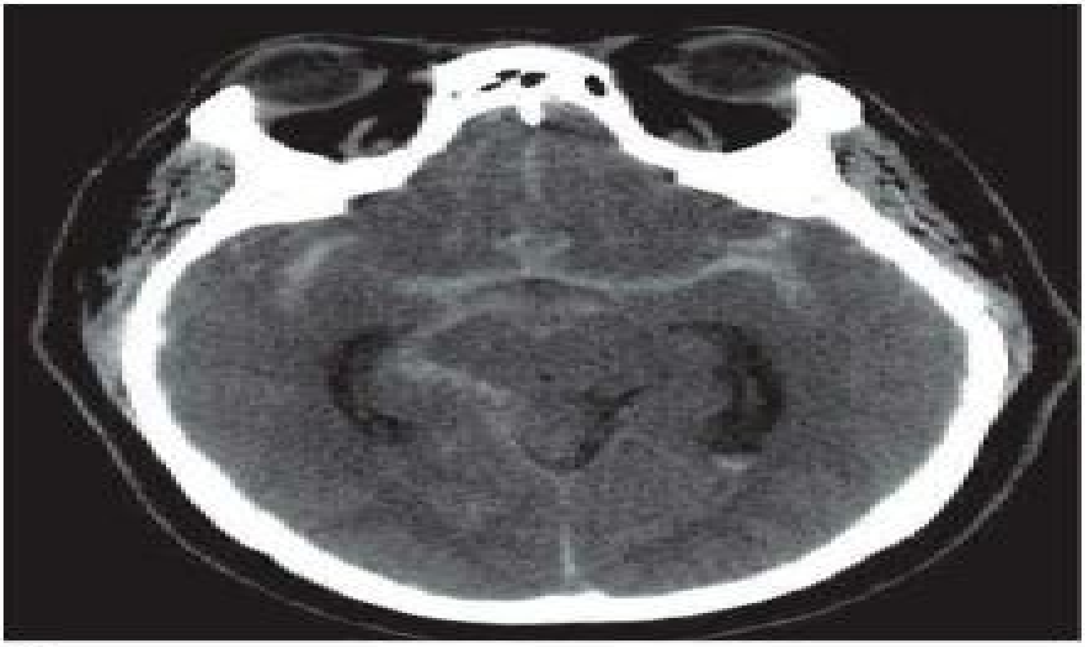

A

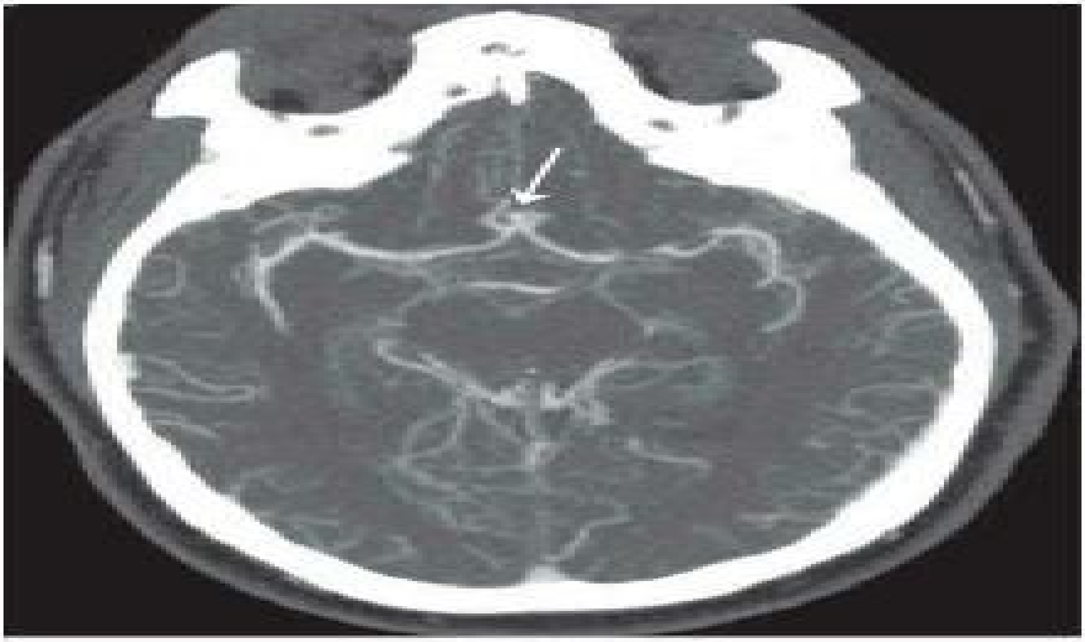

B

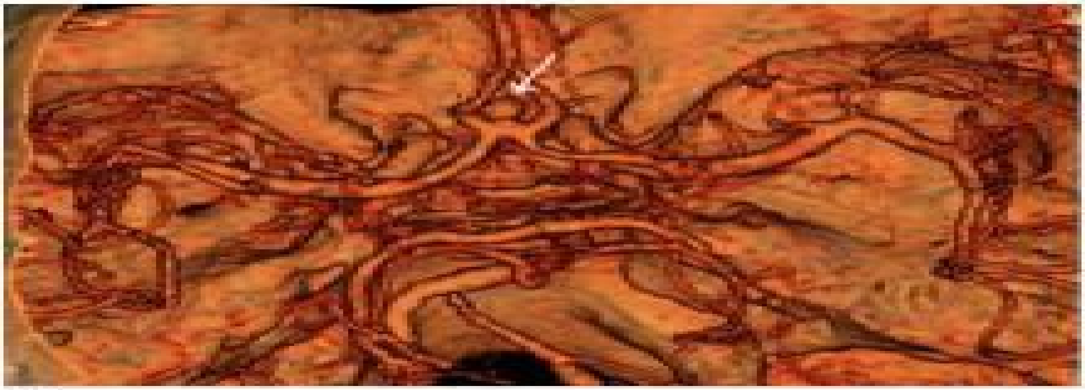

C

FIGURA 440e.1 Angiotomografia computadorizada (angioTC) de aneurisma roto da artéria cerebral anterior em paciente que se apresentou com cefaleia aguda. ***A.*** A TC sem contraste demonstra hemorragia subaracnóidea e hidrocefalia obstrutiva leve. ***B***. O corte da angioTC sem contraste demonstra aumento da artéria cerebral anterior (*seta*) . ***C.*** A reconstrução de superfície em 3D computacional confirma o aneurisma da artéria cerebral anterior e mostra sua orientação e relação com vasos contíguos (*seta*). A imagem da angioTC é produzida pelos cortes de 0,5 a 1 mm na TC helicoidal realizada durante infusão rápida em bólus de meio de contraste intravenoso.

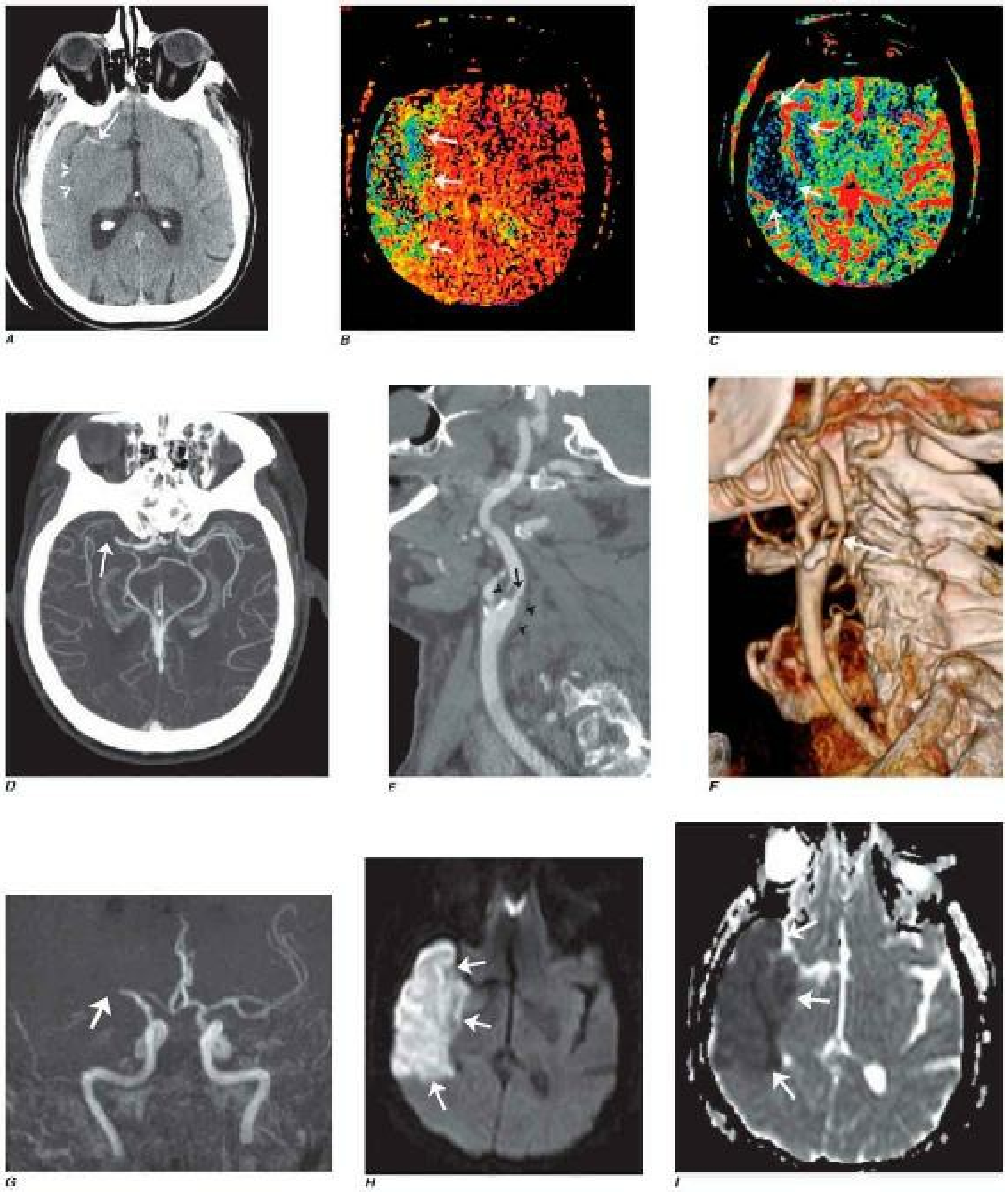

FIGURA 440e.2 Hemiparesia esquerda aguda decorrente de oclusão da ACM. *A*. A tomografia computadorizada axial sem contraste demonstra hiperdensidade dentro da

ACM direita (*seta*) associada a hipodensidade sutil envolvendo o putame direito (*pontas de setas*). ***B***. Mapa paramétrico de perfusão da TC de tempo de trânsito médio indicando tempo de trânsito médio prolongado envolvendo o território cerebral médio direito (*setas*). ***C.*** O mapa do VSC mostra que ele está reduzido envolvendo uma área no defeito mostrado em ***B***, indicando uma alta probabilidade de infarto (*setas*). ***D.*** A projeção axial de intensidade máxima de angioTC pelo polígono de Willis demonstra oclusão abrupta da ACM direita proximal (*seta*). ***E.*** A reformatação sagital através da artéria carótida interna direita demonstra placa hipodensa repleta de material lipídico (*pontas de setas*) estreitando o lúmen (*seta preta*) . ***F.*** A imagem de angioTC superficial tridimensional demonstra calcificação e estreitamento da artéria carótida interna direita (*seta*) compatível com doença aterosclerótica. ***G.*** A projeção coronal de intensidade máxima de ARM mostra oclusão (*seta*) da ACM direita. ***H***. e ***I.*** Imagem em difusão axial (***H***) e imagem de coeficiente de difusão aparente (***I***) documentando a presença de um infarto da ACM direita. ACM, artéria cerebral média; angioTC, angiotomografia computadorizada; ARM, angiorressonância magnética; VSC, volume sanguíneo cerebral.

Contraste iodado intravenoso é frequentemente administrado para identificar ambas as estruturas vasculares e detectar defeitos da barreira hematencefálica (BHE) associados a distúrbios como tumores, infartos e infecções. No SNC normal, apenas os vasos e as estruturas que não têm BHE (p. ex., a glândula hipófise, o plexo coroide e a dura-máter) são realçados após a administração de contraste. O uso de agentes de contraste iodados traz risco pequeno de reação alérgica e aumenta o custo do exame. Embora útil para caracterizar lesões expansivas e essencial na realização da angioTC, a decisão de administrar contraste sempre deve ser considerada cuidadosamente.

INDICAÇÕES

A TC é o exame de escolha na avaliação de alteração aguda do estado mental, achados neurológicos focais, traumatismo agudo do encéfalo e da coluna vertebral, suspeita de hemorragia subaracnóidea e perda auditiva condutiva **(Quadro 440e.1)**. A TC complementa a RM na avaliação da base do crânio, órbita e estruturas ósseas da coluna vertebral. Na coluna vertebral, a TC ajuda a avaliar os pacientes com estenose vertebral óssea e espondilose, mas a RM muitas vezes é preferida naqueles com déficits neurológicos. A TC também pode ser obtida após injeção intratecal de contraste para avaliar as cisternas intracranianas (*cisternografia por TC*) em busca de fístula de líquido cerebrospinal (LCS), bem como o espaço subaracnóideo espinal (*mielo-TC*), embora a administração intratecal de gadolínio combinada com RM também possa ser complementar.

COMPLICAÇÕES

A TC é segura, rápida e confiável. A exposição à radiação depende da dose utilizada, mas normalmente se situa entre 2 e 5 mSv (milisievert) para um exame de TC de crânio rotineiro. Deve-se ter a cautela de reduzir a exposição durante o exame de crianças. Com o advento da TCMD, angioTC e TCp, o benefício deve ser pesado contra o aumento das doses de radiação associado a essas técnicas. O *software* avançado de redução de ruído agora possibilita exames de TC diagnósticos aceitáveis com doses de radiação 30 a 40% menores.

As complicações mais frequentes estão associadas ao uso de agentes de contraste intravenosos. Embora duas grandes categorias de meio de contraste, iônicos e não iônicos, estejam em uso, os agentes iônicos foram amplamente substituídos pelos compostos não iônicos mais seguros.

A *nefropatia por contraste* pode resultar de alterações hemodinâmicas, obstrução tubular renal e lesão celular, ou reações imunológicas aos agentes de contraste. Uma elevação da creatinina sérica de pelo menos 85 μmol/L (1 mg/dL) em um período de 48 horas após a administração do contraste é frequentemente usada como definição de nefropatia por contraste, embora outras causas de insuficiência renal aguda devam ser excluídas. O prognóstico é em geral favorável, voltando os níveis da creatinina sérica ao nível inicial em 1 a 2 semanas. Os fatores de risco da nefropatia por contraste incluem idade avançada (mais de 80 anos), doença renal preexistente (creatinina sérica > 2 mg/dL), rim único, diabetes melito, desidratação, paraproteinemia, uso concomitante de fármaco nefrotóxico ou agentes quimioterápicos e dose alta de contraste. Os pacientes com diabetes e os que têm insuficiência renal leve devem ser bem hidratados antes da administração de agentes de contraste, embora se devam considerar cuidadosamente técnicas radiológicas alternativas, como a RM ou exames de TC sem contraste ou ultrassonografia (US). Os meios não iônicos, de baixa osmolaridade, produzem menos anormalidades no fluxo sanguíneo renal e menos lesão das células endoteliais, mas ainda devem ser usados com cautela nos pacientes sob risco de reação alérgica. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é um indicador mais confiável de função renal se comparado com a creatinina isoladamente, pois leva em consideração idade, raça e sexo. Em um estudo, 15% dos pacientes ambulatoriais com creatinina sérica normal tiveram uma depuração estimada de creatinina de 50 mL/min/1,73 m^2 ou menos (o normal é 90 mL/min/1,73 m^2 ou mais). O limiar exato de TFGe, abaixo do qual se deve considerar suspensão do contraste intravenoso, é controverso. O risco de nefropatia de contraste aumenta em pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2; no entanto, a maior parte desses pacientes terá apenas um aumento temporário da creatinina. O risco de diálise após receber contraste aumenta significativamente em pacientes com TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2. Assim, um limiar de

TFGe entre 60 e 30 mL/min/1,73 m² é adequado; entretanto, o número exato é um pouco arbitrário. Uma creatinina de 1,6 em um homem não afro-americano de 70 anos de idade corresponde a uma TFGe de cerca de 45 mL/min/1,73 m². O American College of Radiology sugere o uso de uma TFGe de 45 mL/min/1,73 m² como um limiar abaixo do qual o contraste iodado não deve ser administrado sem consideração séria do potencial para nefropatia por contraste. Se o contraste tem de ser administrado a um paciente com TFGe menor que 45 mL/min/1,73 m², o paciente deve ser hidratado, e uma redução na dose de contraste deve ser considerada. O uso de outros agentes como bicarbonato e acetilcisteína pode reduzir a incidência de nefropatia por contraste.

Alergia As reações imediatas após meio de contraste intravenoso podem ocorrer por vários mecanismos. As reações mais graves estão relacionadas com hipersensibilidade alérgica (anafilaxia) e variam desde urticária leve até broncospasmo e morte. A patogênese dessas reações alérgicas não é plenamente compreendida, mas se acredita que inclua a liberação de mediadores, como a histamina, reações antígeno-anticorpo e ativação do complemento. As reações alérgicas graves ocorrem em cerca de 0,04% dos pacientes que recebem agentes não iônicos, 6 vezes menos do que com os agentes iônicos. Os fatores de risco são história prévia de reação a contraste (probabilidade de cinco vezes de aumento), alergia alimentar e/ou medicamentosa e atopia (asma e febre do feno). O valor preditivo de alergias específicas, como aquelas a moluscos, já considerado importante, na verdade é hoje reconhecido como não confiável. No entanto, em pacientes com uma história preocupante para potenciais reações alérgicas, um procedimento com TC ou RM sem contraste deve ser considerado uma alternativa à administração de contraste. Se o contraste iodado for absolutamente necessário, deverá ser usado um agente não iônico junto de preparo com glicocorticoides e anti-histamínicos **(Quadro 440e.2)**; no entanto, o preparo não garante a segurança. Os pacientes com reações alérgicas ao contraste iodado em geral não reagem ao contraste da RM com gadolínio, embora tais reações possam ocorrer. É prudente preparar os pacientes com história prévia de alergia a administração de contraste de RM de maneira semelhante. Reações não imediatas (>1 hora após injeção) são frequentes e provavelmente relacionadas com reações imunes mediadas por célula T. Elas costumam ser urticariais, mas podem ocasionalmente ser mais graves. Provocação com fármaco e teste cutâneo podem ser necessários para determinar o agente causador envolvido, bem como determinar uma alternativa segura.

QUADRO 440e.2 **DIRETRIZES PARA O PREPARO DE PACIENTES COM ALERGIA PRÉVIA A CONTRASTE**

12 horas antes do exame:

Prednisona, 50 mg VO *ou* metilprednisolona, 32 mg VO

2 horas antes do exame:
Prednisona, 50 mg VO *ou* metilprednisolona, 32 mg VO *e* cimetidina, 300 mg VO *ou* ranitidina, 150 mg VO

Imediatamente antes do exame:

Difenidramina, 50 mg IV (como alternativa, pode ser administrada VO 2 horas antes do exame)

Outros efeitos adversos da TC são raros, mas incluem sensação de calor por todo o corpo e gosto metálico durante a administração intravenosa de meios de contraste iodados. O extravasamento de meio de contraste, embora raro, pode ser doloroso e causar síndrome compartimental. Quando isso ocorre, a consulta com um cirurgião plástico é indicada. Pacientes com doença cardíaca significativa podem apresentar risco aumentado para reações ao contraste, e nesses pacientes, limites ao volume e osmolalidade do meio de contraste devem ser considerados. Pacientes que podem ser submetidos a terapia radioativa sistêmica com iodo para doença da tireoide ou câncer não devem receber contraste iodado, se possível, porque isso irá reduzir a captação do radioisótopo no tumor ou tireoide (ver *American College of Radiology Manual on Contrast Media*, Versão 9, 2013; *http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2013_Contrast_Media.pdf*).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

TÉCNICA

A RM é uma interação complexa entre prótons de hidrogênio nos tecidos biológicos, um campo magnético estático (o ímã) e energia na forma de ondas de radiofrequência (RF) em uma frequência específica introduzida por bobinas colocadas próximas à parte do corpo em estudo. As imagens são realizadas por processamento computadorizado de informação de ressonância recebido de prótons no corpo. A força do campo do ímã está diretamente relacionada com a relação sinal/ruído. Embora os ímãs de 1,5 T tenham se tornado as unidades-padrão de RM de alto campo, ímãs de 3 T estão hoje disponíveis e oferecem nítidas vantagens para imagens do encéfalo e sistema musculoesquelético. Equipamentos de RM com ímãs de campo ainda maior (7 T) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) prometem resolução aumentada e informação anatomofuncional sobre uma variedade de distúrbios. A localização espacial é obtida por gradientes magnéticos que circundam o ímã principal, conferindo discretas alterações no campo magnético em todo o volume a ser examinado. Pulsos de RF excitam transitoriamente o estado de energia dos prótons de hidrogênio no corpo. A RF é administrada a uma frequência específica para a força do campo do ímã. O retorno subsequente ao estado de energia em equilíbrio (*relaxamento*) dos prótons de hidrogênio resulta na liberação de energia de RF (o *eco*), detectada pelas bobinas que liberaram os pulsos de RF. A análise de Fourier é empregada para transformar o eco em informações usadas para formar uma imagem de RM. Assim, a imagem por RM constitui um mapa da distribuição dos prótons de hidrogênio, sendo a intensidade do sinal conferida pela densidade de prótons de hidrogênio e por diferenças nos tempos de relaxamento (ver adiante) dos prótons de hidrogênio em diferentes moléculas. Embora a RM clínica atualmente utilize a distribuição ubíqua dos prótons de hidrogênio, as pesquisas sobre a obtenção de imagens a partir do sódio e carbono e espectroscopia parecem promissoras.

Tempos de relaxamento T1 e T2 A taxa de retorno ao equilíbrio de prótons perturbados é chamada de *taxa de relaxamento*. A taxa de relaxamento varia entre tecidos normais e patológicos. A taxa de relaxamento de um próton de hidrogênio em um tecido é influenciada por interações locais com moléculas circundantes e seus vizinhos atômicos. Duas taxas de relaxamento, T1 e T2, influenciam a intensidade do sinal da imagem. O tempo de relaxamento T1 é o tempo, medido em milissegundos, necessário para que 63% dos prótons de hidrogênio retornem ao seu estado de equilíbrio normal, enquanto o relaxamento T2 é o tempo necessário para que 63% dos prótons se tornem defasados devido a interações entre prótons adjacentes. A intensidade e o contraste de imagem do sinal dentro de vários tecidos podem ser modulados pela modificação dos parâmetros de aquisição, como o intervalo entre os pulsos de RF (TR) e o tempo entre o pulso de RF e a recepção do sinal (TE). Imagens ponderadas em T1 são produzidas mantendo-se TR e TE relativamente curtas, enquanto o uso de tempos de TR e TE mais longos produz imagens ponderadas em T2. A gordura e a hemorragia subaguda têm taxas de relaxamento T1 relativamente mais curtas e, por conseguinte, intensidade do sinal mais alta do que o cérebro nas imagens em T1. As estruturas que contêm mais água, como LCS e edema, têm taxas de relaxamento T1 e T2 longas, resultando em sinal de intensidade relativamente menor nas imagens em T1 e maior intensidade nas imagens em T2 **(Quadro 440e.3)**. A substância cinzenta contém 10 a 15% mais água do que a substância branca, o que responde por boa parte do seu contraste intrínseco na RM **(Fig. 440e.6*B*)**. As imagens em T2 são mais sensíveis do que as imagens em T1 ao edema, desmielinização, infarto e hemorragia crônica, enquanto as imagens em T1 são mais sensíveis para a hemorragia subaguda e estruturas adiposas.

QUADRO 440e.3 **ALGUMAS INTENSIDADES COMUNS NAS SEQUÊNCIAS DE RM PONDERADAS EM T1 E T2**

			Intensidade do sinal			
Imagem	**TR**	**TE**	**LCS**	**Gordura**	**Encéfalo**	**Edema**
T1	Curta	Curta	Baixa	Alta	Baixa	Baixa
T2	Longa	Longa	Alta	Baixa	Alta	Alta

FLAIR (T2)	Longa	Longa	Baixa	Média	Alta	Alta

Abreviações: FLAIR, recuperação de inversão com atenuação do líquido; LCS, líquido cerebrospinal; TE, intervalo entre pulso de radiofrequência e recepção de sinal; TR, intervalo entre pulsos de radiofrequência.

Existem muitas sequências de pulso de RM, e cada uma pode ser obtida em vários planos **(Figs. 440e.2, 440e.3 e 440e.4)**. A seleção de um protocolo apropriado que melhor responda a dada questão clínica depende de uma história médica precisa e indicação do exame. A recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) é uma sequência de pulso útil que produz imagens em T2 nas quais a intensidade do sinal normalmente alta do LCS é suprimida **(Fig. 440e.6*B*)**. As imagens em FLAIR são mais sensíveis do que as imagens em *spin*-eco convencionais para a detecção de lesões contendo água ou edema. As imagens em SWI como em gradiente-eco são muito sensíveis à suscetibilidade magnética gerada por sangue, cálcio e ar, sendo rotineiramente obtidas em pacientes com suspeita de doença provocada por micro-hemorragias, como metástases amiloides, hemorrágicas e estados trombóticos **(Fig. 440e.5*C*)**. As imagens de RM podem ser geradas em qualquer plano sem mudar a posição do paciente. Porém, cada sequência deve ser obtida separadamente, e sua aquisição leva em média 1 a 10 minutos. Imagens volumétricas tridimensionais também são possíveis com a RM, resultando em um volume de dados tridimensional que pode ser reformatado em qualquer orientação para enfatizar certos processos patológicos.

Material de contraste da RM O metal pesado gadolínio constitui a base de todos os agentes de contraste intravenosos de RM atualmente aprovados. O gadolínio é uma substância paramagnética, ou seja, reduz os tempos de relaxamento T1 e T2 dos prótons de água próximos, resultando em sinal hiperintenso nas imagens em T1 e hipointenso nas imagens em T2 (as últimas exigem uma concentração local suficiente, em geral na forma de bólus intravenoso). Ao contrário dos agentes de contraste iodados, o efeito dos agentes de contraste de RM depende da presença de prótons de hidrogênio locais sobre os quais possam exercer o efeito desejado. Existem nove agentes de gadolínio diferentes aprovados nos Estados Unidos (EUA) para uso com RM. Eles diferem de acordo com a porção quelada anexa, que também afeta a força de quelação do elemento gadolínio, que é tóxico em outros aspectos. A molécula quelante que carrega o gadolínio pode ser classificada por sua base macrocíclica ou pela geometria linear, bem como em iônica ou não iônica. A maior parte é excretada pelo sistema renal. Os agentes cíclicos são menos propensos a liberar o elemento gadolínio e, portanto, são considerados a categoria mais segura.

HIPERSENSIBILIDADE ALÉRGICA O gadolínio DTPA (dietilenetriamina do ácido penta-acético) não atravessa a BHE íntegra imediatamente, mas é captado por lesões desprovidas de BHE **(Fig. 440e.3*A*)** e pelas áreas do encéfalo que em geral não têm

BHE (hipófise, dura-máter, plexo coroide). Contudo, mostrou-se que o gadolínio atravessa lentamente uma BHE íntegra se fornecido ao longo do tempo, sobretudo no contexto de redução da depuração renal ou inflamação das meninges. Os agentes costumam ser bem tolerados; eventos adversos gerais após injeção variam de 0,07 a 2,4%. Reações alérgicas verdadeiras são raras (0,004 a 0,7%), mas foram relatadas. Reações graves potencialmente fatais são muito raras; em um relato, ocorreram apenas 55 reações em 20 milhões de doses. No entanto, a taxa de reação adversa em pacientes com história anterior de reação ao gadolínio é oito vezes maior do que o normal. Outros fatores de risco incluem atopia ou asma (3,7%); embora não haja nenhuma reatividade cruzada ao material de contraste iodado, aqueles com resposta alérgica anterior ao iodo devem ser considerados sob maior risco. O gadolínio pode ser administrado com segurança tanto a crianças como a adultos, mas em geral deve-se evitar a sua administração a crianças menores de 6 meses.

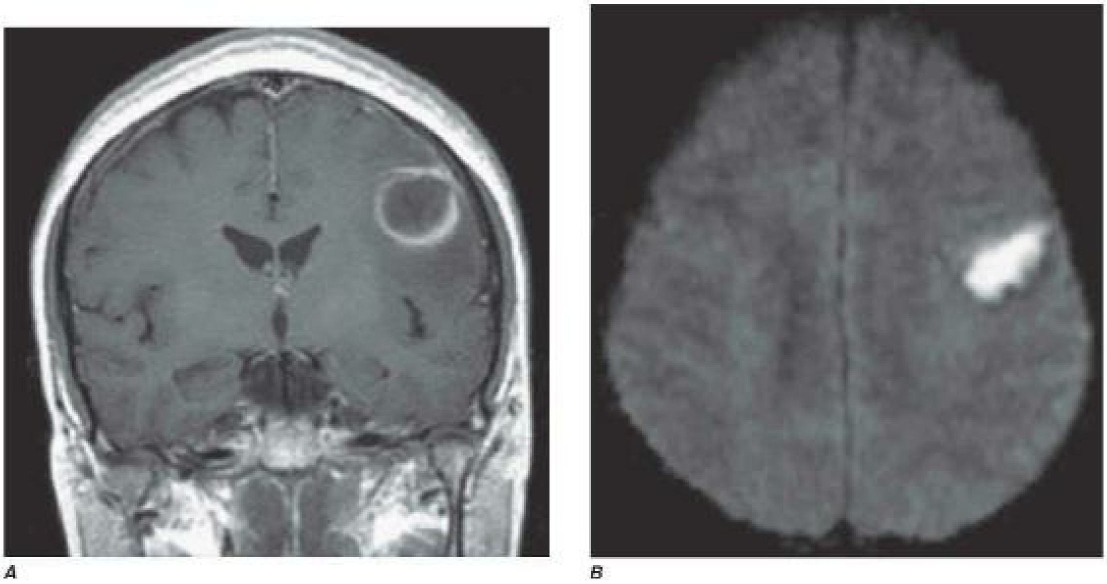

FIGURA 440e.3 Abscesso cerebral em paciente com febre e hemiparesia direita. ***A.*** A imagem coronal ponderada em T1 após contraste detecta massa com captação anelar de contraste no lobo frontal esquerdo. ***B.*** A imagem axial ponderada em difusão demonstra difusão restrita (sinal hiperintenso) dentro da lesão, a qual nesse contexto é altamente sugestiva de abscesso cerebral.

NEFROTOXICIDADE A insuficiência renal induzida por contraste não ocorre com agentes de gadolínio. Uma complicação rara, fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), ocorreu em pacientes com insuficiência renal grave que foram expostos a agentes de contraste de gadolínio. Relatou-se o início da FSN entre 5 e 75 dias após a exposição; as características histológicas incluem feixes de colágeno espessados com fendas circundantes, depósito de mucina bem como aumento do número de fibrócitos e fibras elásticas na pele. Além dos sintomas dermatológicos, outras manifestações incluem fibrose difusa dos músculos esqueléticos, ossos, pulmões, pleura, pericárdio, miocárdio, rins, testículos e dura-máter. O American College of Radiology recomenda que se obtenha uma avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) nas 6 semanas anteriores à administração de agente de contraste de RM à base de gadolínio em pacientes com:

1. História de doença renal (incluindo rim solitário, transplante renal, tumor renal)
2. > 60 anos de idade
3. História de hipertensão
4. História de diabetes
5. História de doença hepática grave, transplante de fígado ou transplante de fígado pendente: para esses pacientes, recomenda-se que a avaliação da TFG do paciente seja quase contemporânea ao exame de RM.

A incidência de FSN em pacientes com disfunção renal grave (TFG < 30) varia de 0,19 a 4%. Outros fatores de risco para FSN incluem lesão renal aguda, uso de agentes não macrocíclicos e exposição repetida ou de alta dose ao gadolínio. O Comitê do American College of Radiology sobre Fármacos e Meios de Contraste declara que os pacientes que recebem qualquer agente que contenha gadolínio devem ser considerados em risco de FSN se estiverem sob diálise (de qualquer tipo); tiverem doença renal grave ou terminal (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) sem diálise; TFGe de 30 a 40 mL/min/1,73 m^2 sem diálise (já que a TGF pode oscilar); ou tiverem insuficiência renal aguda.

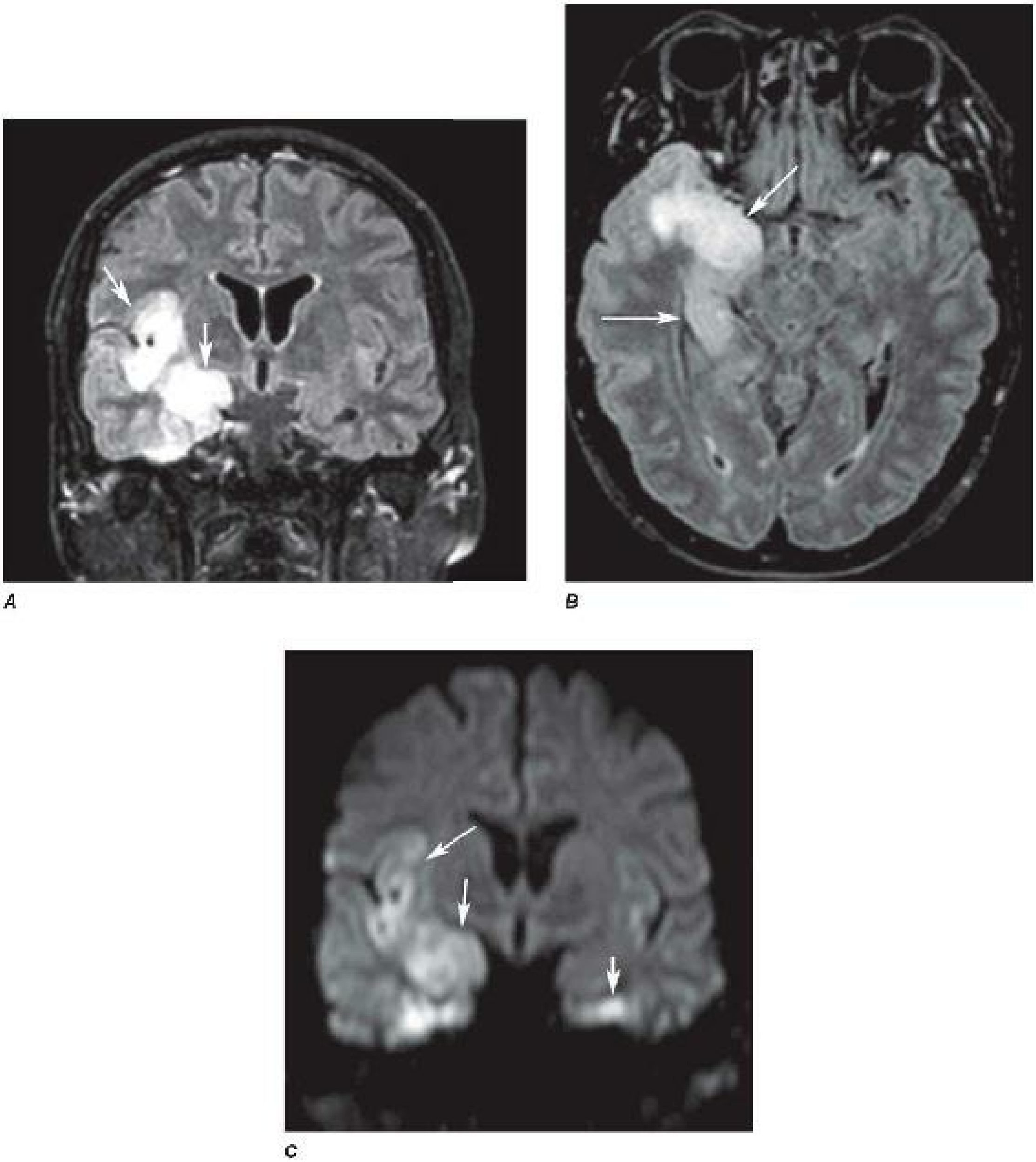

FIGURA 440e.4 Encefalite herpética em paciente que se apresentou com alteração do estado mental e febre. ***A.*** e ***B.*** As imagens coronal (***A***) e axial (***B***) ponderadas em T2 com recuperação de inversão com atenuação do líquido demonstram expansão e sinal hiperintenso envolvendo o lobo temporal medial direito e córtex insular (*setas*). ***C***. A imagem coronal ponderada em difusão revela sinal hiperintenso, o qual indica a restrição da difusão do lobo temporal medial direito e hipocampo (*setas*), bem como envolvimento sutil do lobo temporal inferior esquerdo (*ponta de seta*). Este achado é mais compatível com morte neuronal, podendo ser encontrado no infarto agudo, na encefalite e em outros distúrbios inflamatórios. A suspeita diagnóstica de encefalite herpética foi confirmada pela análise de reação em cadeia da polimerase do líquido cerebrospinal.

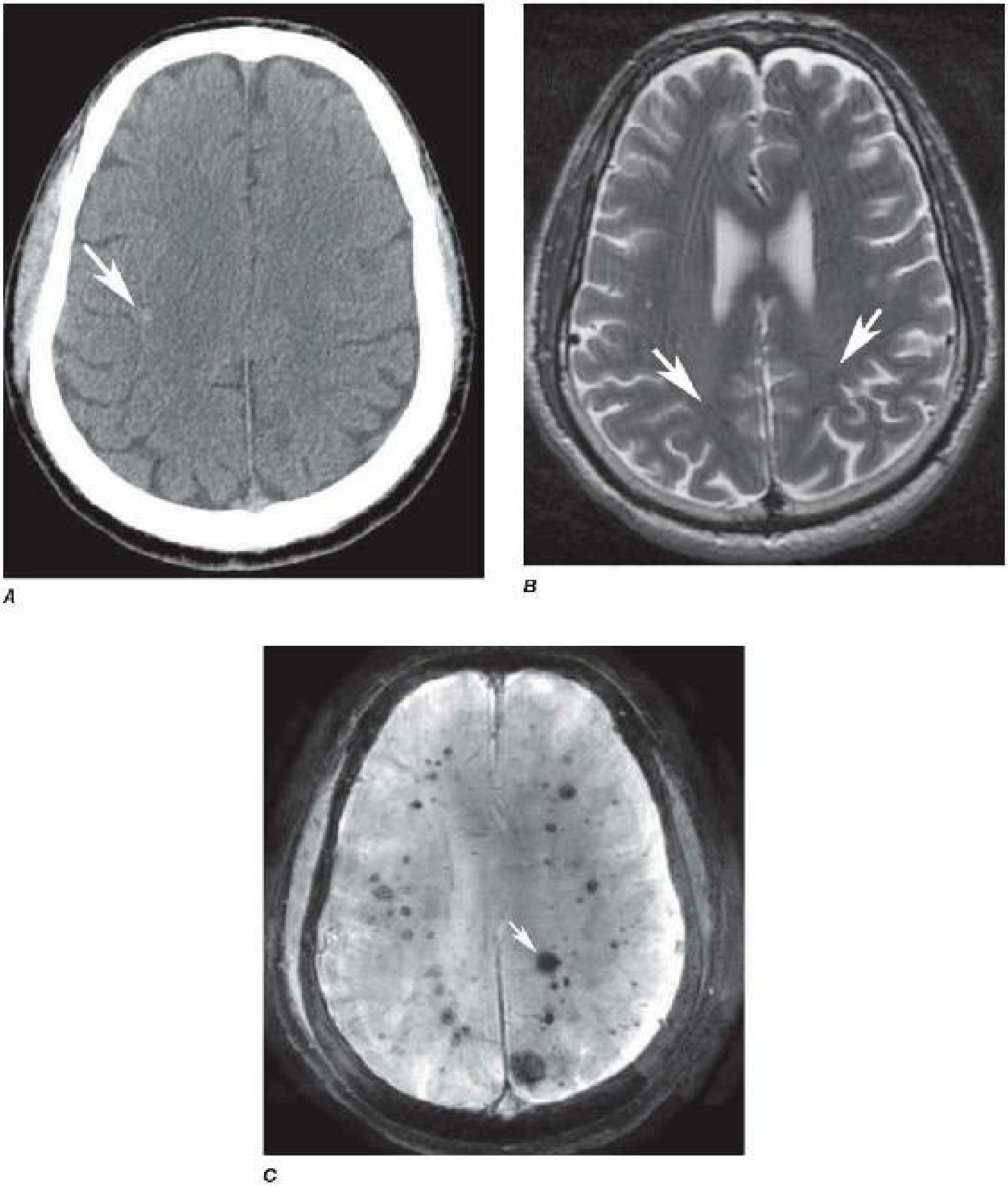

FIGURA 440e.5 Imagem em SWI em um paciente com malformações cavernosas familiares. ***A.*** Tomografia computadorizada sem contraste mostrando lesão hiperdensa no hemisfério direito (*seta*). ***B.*** Imagem *spin*-eco rápida ponderada em T2 mostrando lesões hipodensas sutis (*setas*). ***C.*** Imagem em SWI demonstrando inúmeras lesões hipodensas com malformações cavernosas com deposição de hemossiderina (*seta*).

COMPLICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Do ponto de vista do paciente, a RM pode ser intimidante, exigindo um nível de cooperação maior do que a TC. O paciente deita sobre uma mesa que se desloca para dentro de uma abertura longa e estreita dentro do ímã. Aproximadamente 5% da população sofre de claustrofobia grave no ambiente de RM. Isso pode ser reduzido por sedação leve, mas continua sendo um problema para alguns. Pelo fato de tomar 3 a 10 minutos por sequência, o movimento do paciente durante uma sequência de RM distorce todas as imagens; assim, os pacientes não cooperativos devem ser sedados para a RM ou examinados com TC. Em geral, crianças menores de 8 anos necessitam de sedação consciente para realizar a RM completa sem artefato de movimento.

A RM é considerada segura para os pacientes, mesmo em campos magnéticos de potência muito alta. No entanto, lesões graves podem advir da atração de objetos ferromagnéticos pelo ímã, os quais atuam como mísseis se trazidos para muito próximo do ímã. Do mesmo modo, implantes ferromagnéticos, como clipes de aneurisma, podem mover-se dentro do ímã, causando lesão dos vasos sanguíneos e mesmo morte. Corpos estranhos metálicos no olho podem deslocar-se e causar hemorragia intraocular; o rastreamento de fragmentos metálicos oculares é indicado aos pacientes que têm história de trabalho com metais ou corpos estranhos metálicos oculares. Os marca-passos cardíacos implantados contraindicam a RM em função do risco de induzir a arritmias; entretanto, alguns marca-passos mais novos mostram-se seguros. Todos os profissionais de saúde e pacientes devem ser submetidos ao rastreamento e cuidadosamente instruídos a fim de prevenir tais desastres, pois o ímã está sempre "ativado". O **Quadro 440e.4** lista contraindicações comuns para RM.

QUADRO 440e.4 **CONTRAINDICAÇÕES COMUNS PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Marca-passo cardíaco ou eletrodos permanentes de marca-passo

Cardioversor desfibrilador implantável (CDI)

Próteses cocleares

Estimuladores do crescimento ósseo

Estimuladores da medula espinal

Dispositivos eletrônicos de infusão

Clipes de aneurisma intracraniano (alguns, mas não todos)

Implantes oculares (alguns) ou corpo estranho metálico ocular

Prótese em pistão de estapedectomia de McGee

Implante peniano Duraphase

Cateter de Swan-Ganz

Plugues de estoma magnéticos

Implantes dentários magnéticos

Esfincteres magnéticos

Filtros da veia cava inferior ferromagnéticos, *coils*, *stents* – considerados seguros 6 semanas após a implantação

Maquiagem palpebral tatuada (contém material ferromagnético e pode irritar os olhos)

Nota: Ver também *http://www.mrisafety.com*.

ANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A *angiorressonância magnética* (ARM) é um termo geral que descreve várias técnicas que resultam em imagens ponderadas vasculares. Elas fornecem um mapa do fluxo vascular, e não o mapa anatômico mostrado por angiografia convencional. Nas sequências de RM em *spin*-eco rotineiras, os prótons em movimento (p. ex., sangue circulante, LCS) exibem sinais complexos à RM que vão do hiperintenso ao hipointenso em relação ao tecido estacionário de fundo. O sangue rapidamente circulante não retorna o sinal (ausência de sinal) nas imagens em T1 ou T2 em *spin*-eco. O fluxo sanguíneo mais lento, como o das veias ou distal a estenoses arteriais, pode aparecer com sinal hiperintenso. No entanto, usando sequências de pulso especiais chamadas de *sequências de gradiente eco*, é possível aumentar a intensidade do sinal de prótons em movimento em contraste com o fundo hipointenso de tecido estacionário. Isso cria imagens semelhantes a angiografia, que podem ser manipuladas em três dimensões para destacar a anatomia vascular e as relações.

A chamada RM em *time-of-flight* (TOF) baseia-se na supressão do tecido imóvel a fim de produzir um fundo hipointenso para o sinal hiperintenso do sangue em movimento que entra no corte; as estruturas arteriais ou venosas podem ser realçadas. Uma sequência típica da ARM em TOF resulta em uma série de cortes de RM contíguos finos (0,6 a 0,9 mm de espessura), que podem ser observados como uma pilha e manipulados para criar um conjunto de dados de imagens angiográficas passíveis de serem reformatadas e visualizadas em diferentes planos e ângulos, de maneira bem semelhante à angiografia convencional **(Fig. 440e.2*G*)**.

A ARM de contraste de fases tem um tempo de aquisição mais longo do que a ARM em TOF – mas, além de fornecer informações anatômicas semelhantes às propiciadas pelas imagens em TOF, pode ser usada para demonstrar a velocidade e direção do fluxo sanguíneo em um dado vaso. Por meio da seleção de diferentes parâmetros da imagem, velocidades sanguíneas distintas são realçadas; assim, podem-se obter imagens de ARM venosas e arteriais seletivas. Uma vantagem da ARM de contraste de fases é a excelente supressão das estruturas hiperintensas no fundo.

A ARM também pode ser obtida durante a infusão de contraste. As vantagens consistem em tempos de exame menores (1 a 2 minutos *versus* 10 minutos), menos artefatos relacionados com o fluxo e imagens de resolução mais alta. Recentemente, a ARM com a administração de contraste tornou-se o padrão para a ARM vascular extracraniana. Essa técnica consiste na rápida realização de sequências em TOF coronais tridimensionais durante infusão em bólus de agente de contraste gadolínio. A técnica apropriada e o momento de aquisição da imagem em relação à administração do contraste são cruciais para o sucesso.

A ARM tem resolução espacial inferior à da angiografia convencional; por isso, a detecção de anormalidades nos pequenos vasos, como vasculite e vasospasmo distal, é problemática. A ARM também é menos sensível ao sangue que flui lentamente e, assim, pode não diferenciar entre oclusões totais e subtotais de maneira fidedigna. O movimento do paciente ou de estruturas anatômicas pode distorcer as imagens da ARM, criando artefatos. Apesar dessas limitações, a ARM mostrou-se útil na avaliação da circulação carótida e da vertebral extracraniana, das artérias intracranianas de maior calibre e dos seios durais. Também se revelou útil na detecção não invasiva de aneurismas intracranianos e malformações vasculares.

RM ECOPLANAR

Os recentes avanços dos gradientes, do *software* e dos processadores de computadores de alta velocidade permitem a realização extremamente rápida da RM do crânio. Com a RM ecoplanar (EPI), gradientes rápidos são ligados e desligados em altas velocidades para criar as informações usadas na geração de uma imagem. Na realização rotineira de imagem de *spin*-eco, imagens do cérebro podem ser obtidas em 5 a 10 minutos. Com a EPI, todas as informações necessárias ao processamento de uma imagem são acumuladas em milissegundos, e as informações de todo o encéfalo são obtidas em menos de 1 a 2 minutos, de acordo com o grau de resolução necessário ou desejado. A RM rápida reduz o movimento do paciente e do órgão e é a base da imagem de perfusão durante infusão de contraste e exames de movimento cinemático. A EPI também é a sequência usada para obter imagem por difusão e tratografia, bem como RMf e exames arteriais de ressonância com marcador de spin **(Figs. 440e.2*H*, 440e.3, 440e.4*C* *e*** ***440e.6; e ver Fig. 446.16*)**.

As imagens por perfusão e por difusão são técnicas de EPI úteis à detecção precoce de lesão isquêmica do encéfalo, podendo, juntas, ser valiosas para demonstrar tecidos infartados e isquêmicos, mas potencialmente viáveis, sob risco de infarto (i.e., a penumbra isquêmica). As imagens ponderadas em difusão (DWI) avaliam o movimento microscópico da água; a restrição anormal do movimento aparece como sinal relativamente hiperintenso nas imagens ponderadas em difusão. O tecido infartado reduz o movimento da água nas células e nos tecidos intersticiais, resultando em sinal hiperintenso na DWI. A DWI é a técnica mais sensível para detecção de infarto cerebral agudo de <7 dias de duração **(Fig. 440e.2*H*)**. Também é bastante sensível para detecção de tecido cerebral que está morrendo ou está morto secundário a encefalite, bem como formação de abscesso **(Fig. 440e.3*B*)**.

A RM por perfusão envolve a aquisição de imagens de gradiente ecoplanares rápidas durante bólus intravenoso rápido do agente de contraste gadolínio. Volume sanguíneo cerebral relativo, tempo médio de trânsito e mapas de fluxo sanguíneo cerebral são então produzidos. Um retardo no tempo de trânsito médio assim como uma redução do volume sanguíneo cerebral e do fluxo sanguíneo cerebral são típicos de infarto. No contexto da redução do fluxo sanguíneo, um tempo de trânsito médio do contraste prolongado ou volume sanguíneo cerebral elevado podem indicar o tecido suprido por fluxo colateral sob risco de infarto. A imagem de RM por perfusão também pode ser usada na avaliação de tumores cerebrais para diferenciar tumores primários intra-axiais, cuja BHE é relativamente íntegra, a partir de tumores extra-axiais ou metástases, que demonstram uma BHE relativamente mais permeável.

A técnica de tensor de difusão é derivada de sequências de imagens de RM por difusão, que avalia a direção do movimento microscópico da água ao longo dos tratos de substância branca. Essa técnica tem grande potencial na avaliação da maturação cerebral e de entidades patológicas que acometem a integridade da arquitetura da substância branca. Comprovou-se que é valiosa na avaliação pré-operatória da anatomia do trato da substância branca subcortical antes de uma cirurgia para tumor cerebral (Fig. 440e.6).

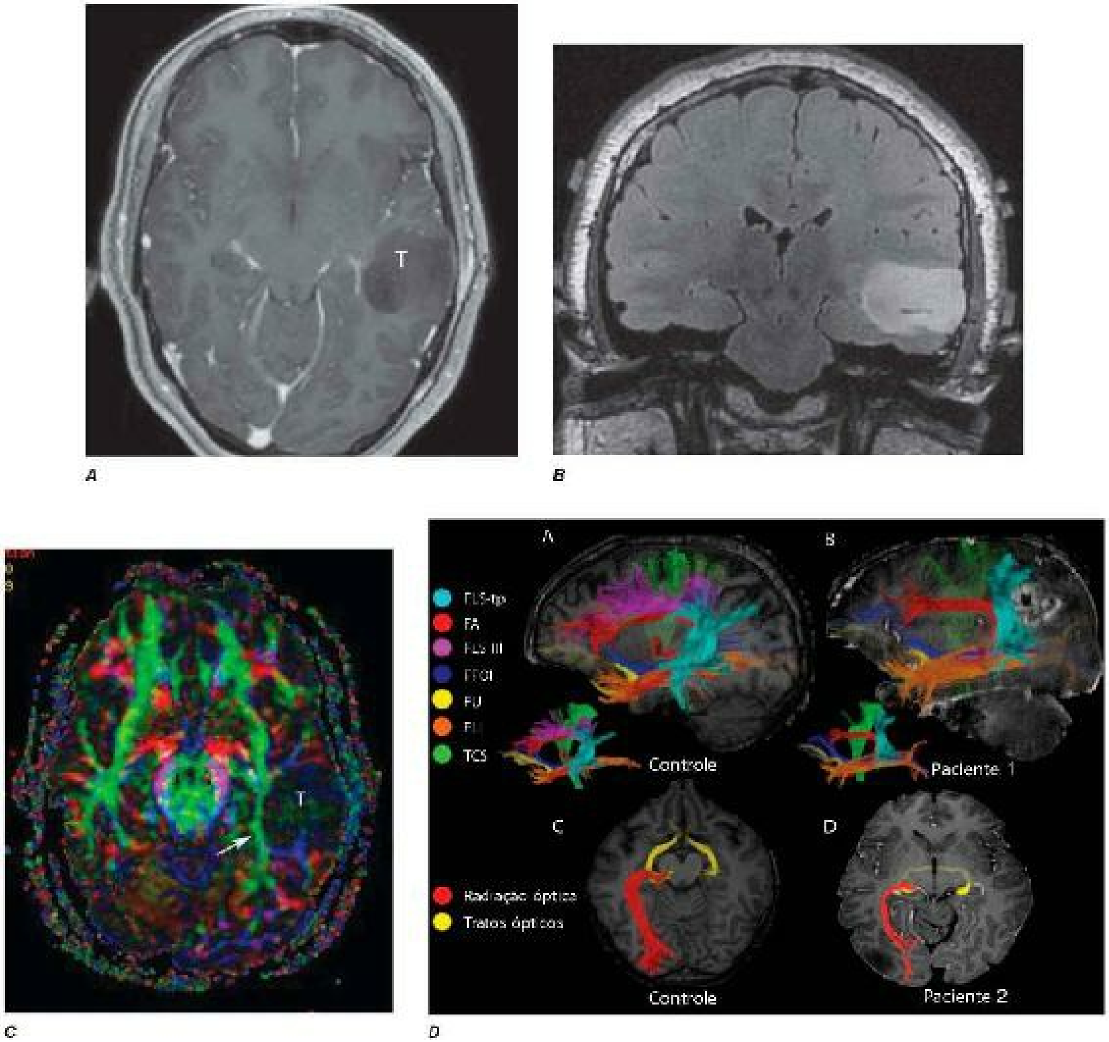

FIGURA 440e.6 Tratografia por difusão no glioma cerebral. Vias associativas e descendentes em um indivíduo saudável (*A*) e em um paciente com glioblastoma de

lobo parietal (***B***) que se apresenta com déficit de linguagem: a massa causa ruptura do complexo arqueado-FLS, em particular de sua porção anterior (FLS III). Também são mostrados o trato óptico bilateral e as vias de radiação ópticas esquerdas em um indivíduo saudável (***C***) e em um paciente com oligoastrocitoma occipital esquerdo de grau II (***D***): a massa causa ruptura da radiação óptica esquerda. *Mostrada na orientação neurológica, ou seja, o cérebro esquerdo aparece no lado esquerdo da imagem.* FA, segmento longo do fascículo arqueado; FFOI: fascículo fronto-occipital inferior; FLI, fascículo longitudinal inferior; FLS III, fascículo longitudinal superior III ou segmento anterior do fascículo arqueado; FLS-tp, porção temporoparietal do fascículo longitudinal superior ou segmento posterior do fascículo arqueado; FU, fascículo uncinado; T, tumor; TCS, trato corticoespinal. *(Parte D cortesia de Eduardo Caverzasi e Roland Henry.)*

A RMf do cérebro é uma técnica de EPI que localiza regiões de atividade no cérebro após ativação da tarefa. A atividade neuronal desencadeia um ligeiro aumento da distribuição do fluxo de sangue oxigenado para uma região específica do cérebro ativado. Isso resulta em uma alteração no equilíbrio de oxiemoglobina e desoxiemoglobina, que produz um aumento de 2 a 3% na intensidade do sinal dentro das veias e dos capilares locais. Estudos adicionais determinarão se essas técnicas têm relação custo/benefício favorável ou utilidade clínica, mas atualmente a localização pré-operatória dos córtices somatossensorial e auditivo é possível. Tal técnica mostrou-se útil para neurocientistas interessados no estudo da localização de certas funções cerebrais.

RM COM MARCADOR DE SPIN ARTERIAL

A ASL (*arterial spin labeling*) é uma técnica de RM não invasiva quantitativa que mede o fluxo sanguíneo cerebral. A travessia do sangue no pescoço é marcada por um pulso de RM, e depois realiza-se a imagem no cérebro após um curto atraso. O sinal no cérebro reflete o fluxo sanguíneo. A ASL é uma técnica especialmente importante para pacientes com insuficiência renal e pacientes pediátricos nos quais o uso de traçadores radioativos ou agentes de contraste exógenos é contraindicado. O fluxo cerebral aumentado é mais facilmente identificado do que o fluxo lento, que pode algumas vezes ser difícil de quantificar. Essa técnica também pode ser útil na detecção de *shunting* arteriovenoso em malformações e fístulas arteriovenosas.

NEUROGRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A NRM é uma técnica radiológica ponderada em T2 promissora na detecção do sinal hiperintenso em nervos periféricos irritados, inflamados ou infiltrados. As imagens são obtidas por meio de sequências em *spin*-eco rápidas com a supressão da gordura ou sequências curtas de recuperação da inversão. Os nervos irritados ou infiltrados demonstram sinal hiperintenso nas imagens em T2. Isso é indicado em pacientes com radiculopatia cujos exames de RM convencionais da coluna são normais ou naqueles com suspeita de encarceramento de nervo periférico ou traumatismo.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A PET (*positron emission tomography*) baseia-se na detecção de pósitrons emitidos durante a degradação de um radionuclídeo injetado em um paciente. A substância mais utilizada é a ^{18}F-fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose captada pelas células competitivamente com a 2-desoxiglicose. Várias imagens de atividade de captação de glicose são formadas após 45 a 60 minutos. Imagens revelam diferenças na atividade de glicose regional entre estruturas cerebrais normais e patológicas. A FDG-PET é usada principalmente na detecção de doença metastática extracraniana; no entanto, uma menor atividade de FDG nos lobos parietais está associada a doença de Alzheimer, um achado que pode simplesmente refletir a atrofia que ocorre nos últimos estágios da doença. Os equipamentos com PET-TC combinados, nos quais a TC e a PET são obtidas ao mesmo tempo, estão substituindo a PET isolada na maioria das indicações clínicas. Os aparelhos de RM-PET também foram desenvolvidos e podem ser comprovadamente úteis para realização de imagem do cérebro e outros órgãos sem a exposição à radiação da TC. Avanços mais recentes de ligando PET incluem traçadores amiloides, como o composto B de Pittsburgh (PIB) e 18-F AV-45 (florbetapir) e traçadores PET tau, como 18F-T807 e T808. Alguns estudos mostraram um aumento da porcentagem de deposição amiloide em pacientes com doença de Alzheimer em comparação com comprometimento cognitivo leve e controles saudáveis; no entanto, até 25% dos pacientes cognitivamente “normais” apresentam anormalidades na imagem de PET amiloide. Isso pode refletir processos de doença subclínica ou variação do normal. A imagem tau pode ser mais específica para doença de Alzheimer, e estudos clínicos estão em andamento.

MIELOGRAFIA

TÉCNICA

A mielografia envolve a instilação intratecal de um meio de contraste iodado hidrossolúvel de formulação especial para o interior do espaço subaracnóideo lombar ou cervical. A TC costuma ser realizada após a mielografia (*mielo-TC*) para demonstrar melhor a medula espinal e as raízes, as quais aparecem como defeitos de preenchimento do espaço subaracnóideo opacificado. A *mielo-TC em dose baixa*, na qual a TC é realizada após injeção subaracnóidea de uma pequena quantidade de contraste relativamente diluído, substituiu a mielografia convencional em muitas indicações, reduzindo desse modo a exposição à radiação e ao meio de contraste. Os novos tomógrafos com múltiplos detectores obtêm exames de TC rapidamente, de modo que reformatações nos planos sagital e coronal, equivalentes às incidências tradicionais da mielografia, são rotineiras atualmente.

INDICAÇÕES

A mielografia foi praticamente substituída pela mielo-TC e RM no diagnóstico das doenças do canal vertebral e da medula espinal **(Quadro 440e.1)**. As indicações remanescentes para a mielografia convencional com radiografias simples consistem na avaliação da suspeita de cistos meníngeos ou aracnóideos, bem como a localização de fístulas do LCS. A mielografia convencional e mielo-TC fornecem as informações mais precisas em pacientes com fusão vertebral prévia e dispositivos de fixação vertebral.

CONTRAINDICAÇÕES

A mielografia é relativamente segura; entretanto, deve ser realizada com cautela em todo paciente com suspeita de hipertensão intracraniana, com evidências de obstrução do canal vertebral ou com história de reação alérgica a meios de contraste intratecais. Nos pacientes com suspeita de obstrução do canal vertebral, a RM é a técnica preferida. Se a mielografia for necessária, apenas uma pequena quantidade de contraste deverá ser instilada abaixo da lesão a fim de reduzir o risco de deterioração neurológica. A punção lombar deve ser evitada em pacientes com distúrbios hemorrágicos, como aqueles em terapia anticoagulante, e naqueles com infecções dos tecidos moles sobrejacentes **(Cap. 443e)**.

COMPLICAÇÕES

A cefaleia é a complicação mais frequente da mielografia, sendo relatada em 5 a 30% dos pacientes. Raramente, também podem ocorrer náuseas e vômitos. A cefaleia postural (cefaleia pós-punção lombar) costuma ser causada pelo extravasamento do LCS no local da punção, resultando em hipotensão do LCS. Uma incidência maior é observada entre mulheres mais jovens e com o uso de agulhas espinais de tipo cortante de maior calibre. Caso uma cefaleia significativa persista por mais de 48 horas, deverá ser considerada a colocação de um tampão sanguíneo (*blood patch*) extradural. **O tratamento da cefaleia pós-punção lombar é descrito no Capítulo 21**. A síncope vasovagal pode ocorrer durante a punção lombar, sendo acentuada pela posição ereta usada durante a mielografia lombar. A hidratação adequada antes e depois da mielografia reduz a incidência dessa complicação.

A perda auditiva é uma complicação rara da mielografia. Ela pode resultar do efeito tóxico direto do meio de contraste ou de uma alteração do equilíbrio da pressão entre o LCS e a perilinfa na orelha interna. A punção da medula espinal é uma complicação rara, porém grave, da punção cervical (C1 a 2) ou lombar alta. O risco de punção da medula espinal é maior em pacientes com estenose do canal vertebral, malformações de Chiari ou nas situações com redução do volume de LCS. Nessas circunstâncias, uma injeção lombar em dose baixa, seguida de TC ou RM em cortes finos, é uma alternativa mais segura do que a punção cervical. Reações de contraste intratecal são raras, mas meningite asséptica e encefalopatia são complicações relatadas. Essa última em geral é relacionada com a dose e associada à entrada do contraste no espaço subaracnóideo intracraniano. Convulsões ocorrem após a mielografia em 0,1 a 0,3% dos pacientes. Os fatores de risco incluem um distúrbio convulsivo preexistente e o uso de uma dose de iodo total > 4.500 mg. Outras complicações relatadas incluem hipertermia, alucinações, depressão e estados de ansiedade. Tais efeitos colaterais neurotóxicos foram reduzidos pelo desenvolvimento de agentes de contraste não iônicos hidrossolúveis, bem como pela elevação da cabeça e hidratação generosa após a mielografia.

INTERVENÇÕES NA COLUNA VERTEBRAL

DISCOGRAFIA

A avaliação de dorsalgia e radiculopatia pode exigir procedimentos diagnósticos que tentam reproduzir a dor do paciente ou aliviá-la, indicando sua fonte correta antes da fusão lombar. A discografia é realizada pela introdução fluoroscópica de uma agulha de calibre 22 a 25 no disco intervertebral e subsequente injeção de 1 a 3 mL de meio de contraste. A pressão intradiscal é registrada, bem como a resposta do paciente à injeção de contraste. Em geral, o paciente sente pouca ou nenhuma dor durante a injeção em um disco normal, o qual não aceita muito mais do que 1 mL de material de contraste mesmo a pressões de até 415 a 690 kPa (60 a 100 lb/in^2). Obtêm-se TC e radiografias simples após o procedimento. Surgiram preocupações de que a discografia possa contribuir para uma taxa acelerada de degeneração do disco.

INJEÇÕES SELETIVAS NAS RAÍZES NERVOSAS E NO ESPAÇO EXTRADURAL ESPINAL

Bloqueios seletivos percutâneos das raízes nervosas e do espaço peridural com associações de glicocorticoides e anestésicos poderão ser diagnósticos e terapêuticos, especialmente se a dor do paciente for aliviada. Em geral, instilam-se 1 a 2 mL de um preparado de um glicocorticoide de longa ação como a betametasona e um anestésico de longa ação como a bupivacaína a 0,75% em partes iguais, sob orientação da TC ou fluoroscopia no espaço intraespinal peridural ou adjacente a uma raiz nervosa emergente.

ANGIOGRAFIA

A angiografia por cateter é indicada na avaliação de doenças dos pequenos vasos intracranianos (como as vasculites), malformações vasculares e aneurismas, bem como nos procedimentos terapêuticos endovasculares **(Quadro 440e.1)**. A angiografia foi substituída pela TC/angioTC ou RM/ARM em muitas indicações.

A angiografia traz o mais alto risco de morbidade entre todos os procedimentos radiológicos diagnósticos, devido à necessidade de inserir um cateter em um vaso sanguíneo, dirigir o cateter até a localização desejada, injetar material de contraste para visualizar o vaso e remover o cateter enquanto se garante a hemostasia. Os procedimentos transcateterais terapêuticos (ver adiante) tornaram-se opções importantes para o tratamento de algumas doenças vasculares encefálicas. A decisão de realizar um procedimento angiográfico diagnóstico ou terapêutico requer a avaliação cuidadosa dos objetivos do exame e seus riscos inerentes.

Para aumentar a tolerância aos agentes de contraste, os pacientes submetidos à angiografia devem receber boa hidratação antes e depois do procedimento. Como a via femoral é mais usada, deve-se comprimir a artéria femoral após o procedimento para prevenir a formação de hematoma. O local de punção e os pulsos distais devem ser avaliados cuidadosamente após o procedimento; as complicações podem incluir hematoma na coxa ou êmbolos para o membro inferior.

COMPLICAÇÕES

Uma punção da artéria femoral comum possibilita o acesso retrógrado via aorta para o arco aórtico e os grandes vasos. A complicação mais temida da angiografia cerebral é o AVE. Podem-se formar trombos sobre a ponta do cateter (ou dentro dela), e um trombo aterosclerótico ou placa podem ser deslocados pelo cateter ou fio-guia, ou pela força da injeção, e embolizar distalmente para a circulação cerebral. Os fatores de risco para complicações isquêmicas incluem experiência limitada por parte do angiografista, aterosclerose, vasospasmo, baixo débito cardíaco, menor capacidade de transporte de oxigênio, idade avançada e história de enxaqueca. O risco de uma complicação neurológica varia, mas é de cerca de 4% para ataque isquêmico transitório e AVE, 1% para déficit permanente e <0,1% para morte.

O material de contraste iônico injetado na vasculatura cerebral poderá ser neurotóxico se a BHE for rompida, seja por doença subjacente, seja pela injeção de agente de contraste hiperosmolar. Os meios de contraste iônicos são menos bem tolerados do que os não iônicos, provavelmente porque podem induzir a alterações nos potenciais elétricos das membranas celulares. Os pacientes com dolicoectasia da artéria basilar podem sofrer disfunção reversível do tronco encefálico e perda aguda de memória de curto prazo durante a angiografia em decorrência do trânsito lento do material de contraste e da consequente exposição prolongada do encéfalo. Raras vezes, um aneurisma intracraniano rompe-se durante a injeção de contraste angiográfico, causando hemorragia subaracnóidea, talvez em razão da injeção sob alta pressão.

ANGIOGRAFIA ESPINAL

A angiografia espinal pode ser indicada para avaliar malformações vasculares e tumores, bem como identificar a artéria de Adamkiewicz **(Cap. 456)** antes do reparo de um aneurisma aórtico. O procedimento é longo e requer o uso de volumes de contraste relativamente grandes; a incidência de complicações graves, como paraparesia, turvação da visão e alterações da fala, é de cerca de 2%. A ARM com a administração de gadolínio tem sido usada com sucesso neste contexto, bem como a angioTC com contraste iodado, prometendo substituir a angiografia espinal diagnóstica em algumas indicações.

NEURORRADIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Este campo, em rápido desenvolvimento, oferece novas opções terapêuticas aos pacientes com problemas neurovasculares difíceis. Os procedimentos disponíveis incluem a terapia usando *coils* (molas) destacáveis para aneurismas, embolização aderente líquida ou particulada de malformações arteriovenosas, sistemas de recuperação por *stents* para embolectomia, angioplastia por balão e instalação de *stents* em estenose ou vasospasmo arterial, embolização transarterial ou transvenosa de fístulas arteriovenosas durais, oclusão por balão de fístulas carótido-cavernosas e vertebrais, tratamento endovascular de malformações da veia de Galeno, embolização pré-operatória de tumores e trombólise de tromboses arterial ou venosa agudas. Muitos desses distúrbios colocam o paciente em alto risco de hemorragia cerebral, infarto ou morte.

As maiores taxas de complicações são encontradas nas terapias que visam tratar as doenças de risco mais alto. O advento dos *coils* eletroliticamente destacáveis criou uma nova era no tratamento dos aneurismas cerebrais. Dois estudos randomizados detectaram reduções de morbidade e mortalidade após 1 ano entre os pacientes com aneurisma tratados com *coils* destacáveis em comparação com o grampeamento neurocirúrgico. Resta definir qual será o papel dos *coils* em relação às opções cirúrgicas, mas em vários centros a introdução de *coils* tornou-se o tratamento-padrão de muitos aneurismas.

441e

Atlas de neuroimagem

Andre D. Furtado, William P. Dillon

Este atlas compreende 48 casos para auxiliar o médico no cuidado de pacientes com sintomas neurológicos. A maioria das imagens mostradas são de ressonância magnética (RM); outras técnicas ilustradas incluem angiorressonância magnética (ARM), angiografia convencional e tomografia computadorizada (TC). Muitas categorias diferentes de doenças neurológicas estão ilustradas, incluindo vários exemplos de etiologias isquêmicas, inflamatórias, hereditárias, vasculares e neoplásicas.

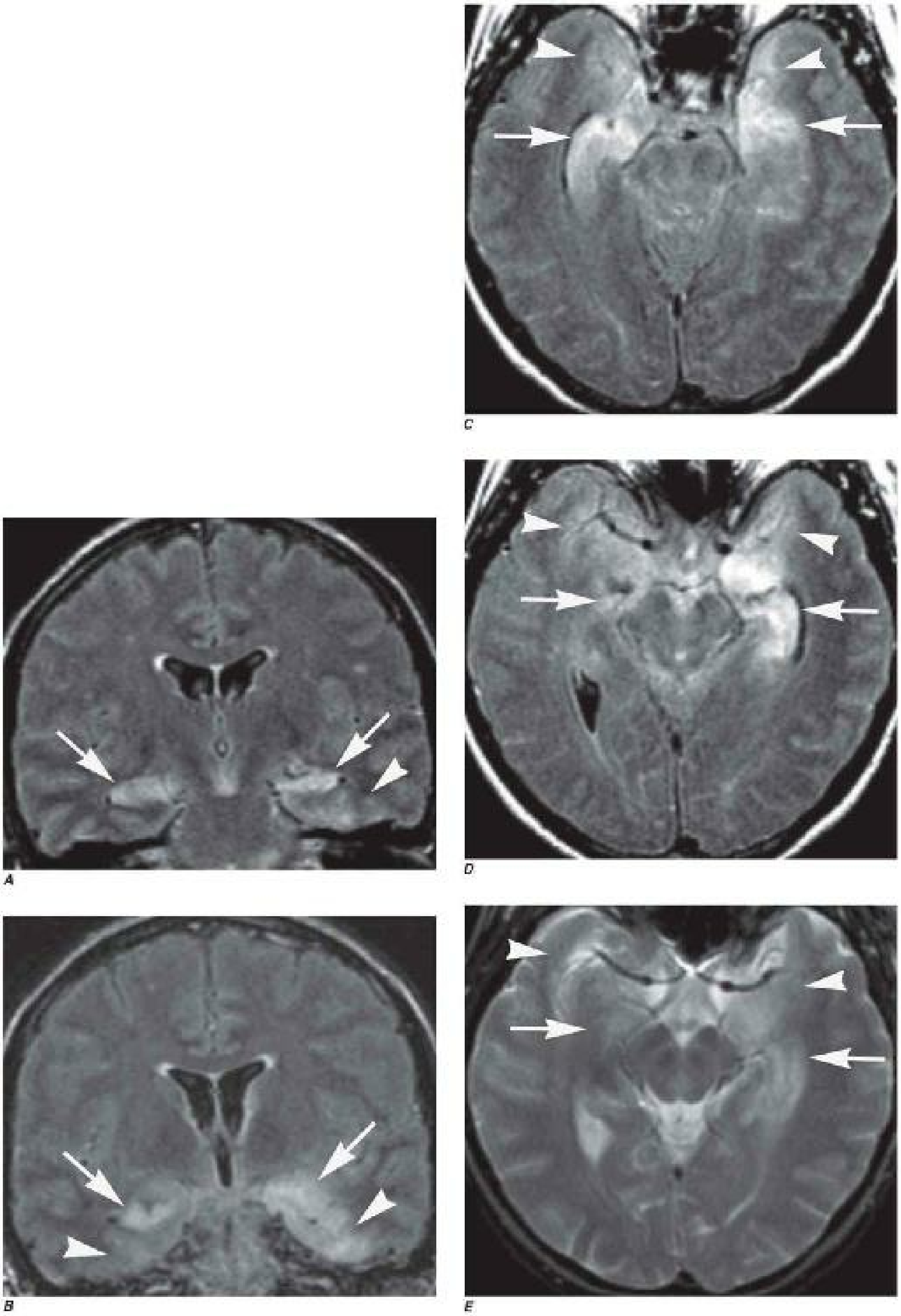

FIGURA 441e.1 Encefalite límbica (Cap. 122). As imagens de RM coronal (***A***, ***B***), axial FLAIR (***C***, ***D***) e axial em T2 (***E***) demonstram sinal hiperintenso anormal nos lobos temporais mesiais bilaterais (*pontas de setas*), incluindo hipocampo (mais acentuados à esquerda do que à direita), sem efeito compressivo significativo (*setas*). As imagens

obtidas com gadolínio (não ilustradas) não mostraram realce dos sinais.

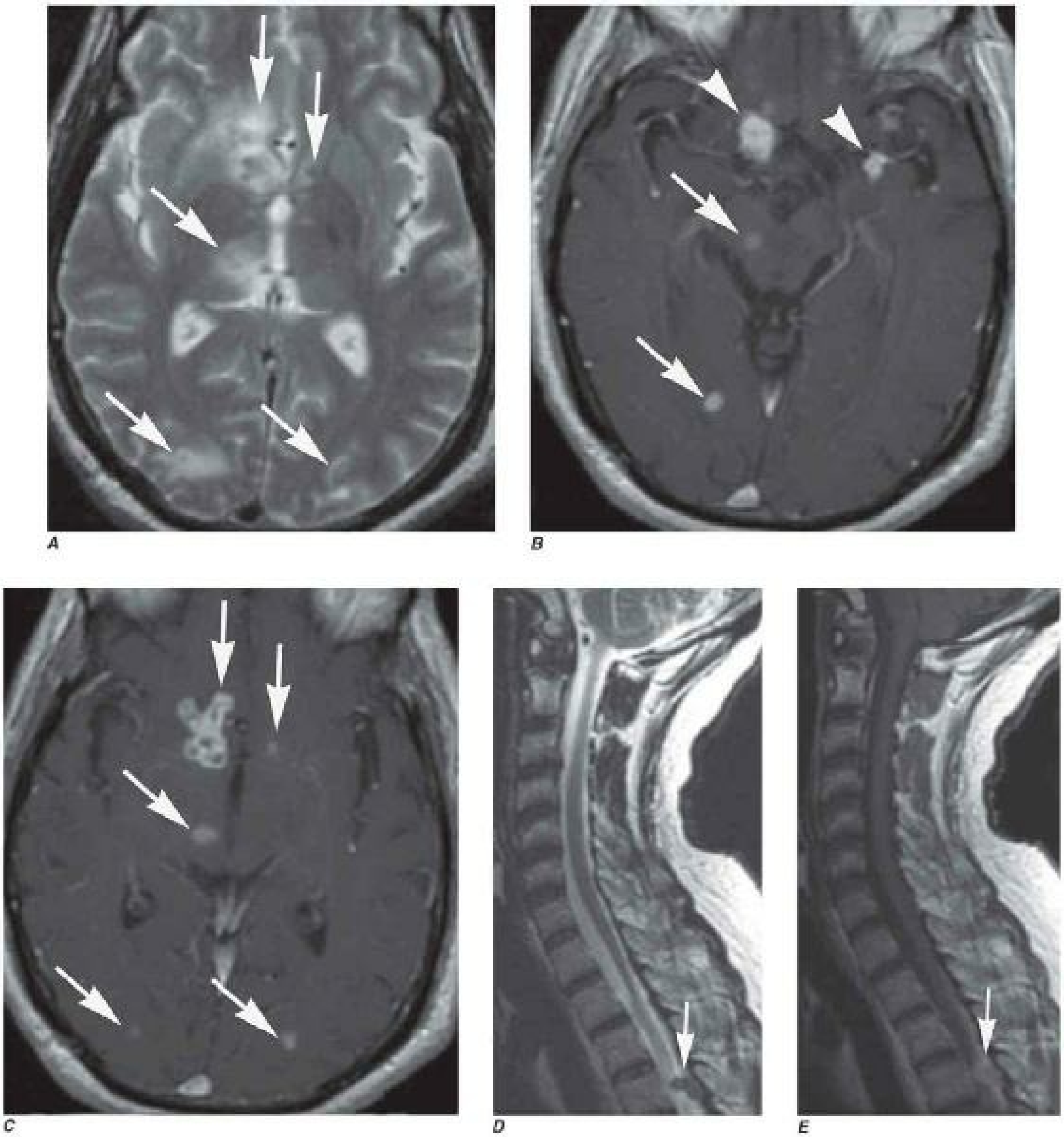

FIGURA 441e.2 Tuberculose do sistema nervoso central (Cap. 202). A imagem de RM axial em T2 (*A*) revela várias lesões (*setas*) com sinal hiperintenso periférico e sinal hipointenso central, localizadas predominantemente no córtex e na substância branca subcortical, assim como nos núcleos da base. As imagens de RM axiais em T1 após a infusão de gadolínio (***B***, ***C***) demonstram captação periférica do contraste pelas lesões (*setas*) e outras lesões no espaço subaracnóideo (*pontas de setas*). A RM sagital em T2 da coluna cervical (***D***) mostra uma lesão hipointensa no espaço subaracnóideo ao nível de T5 (*seta*). A imagem sagital em T1 contrastada com gadolínio da coluna cervical (***E***) demonstra captação pela lesão no espaço subaracnóideo ao nível de T5 (*seta*).

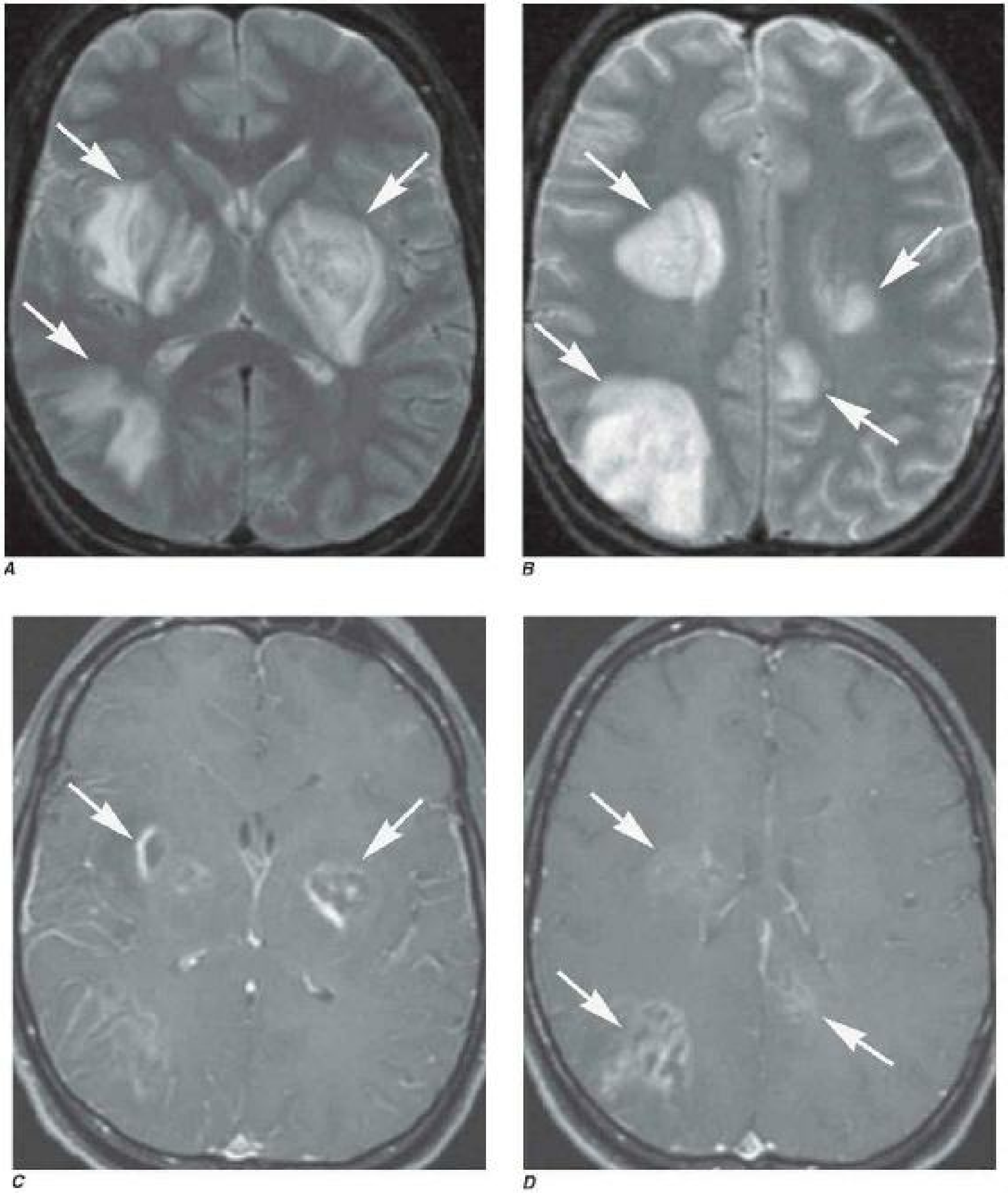
A
B
C
D

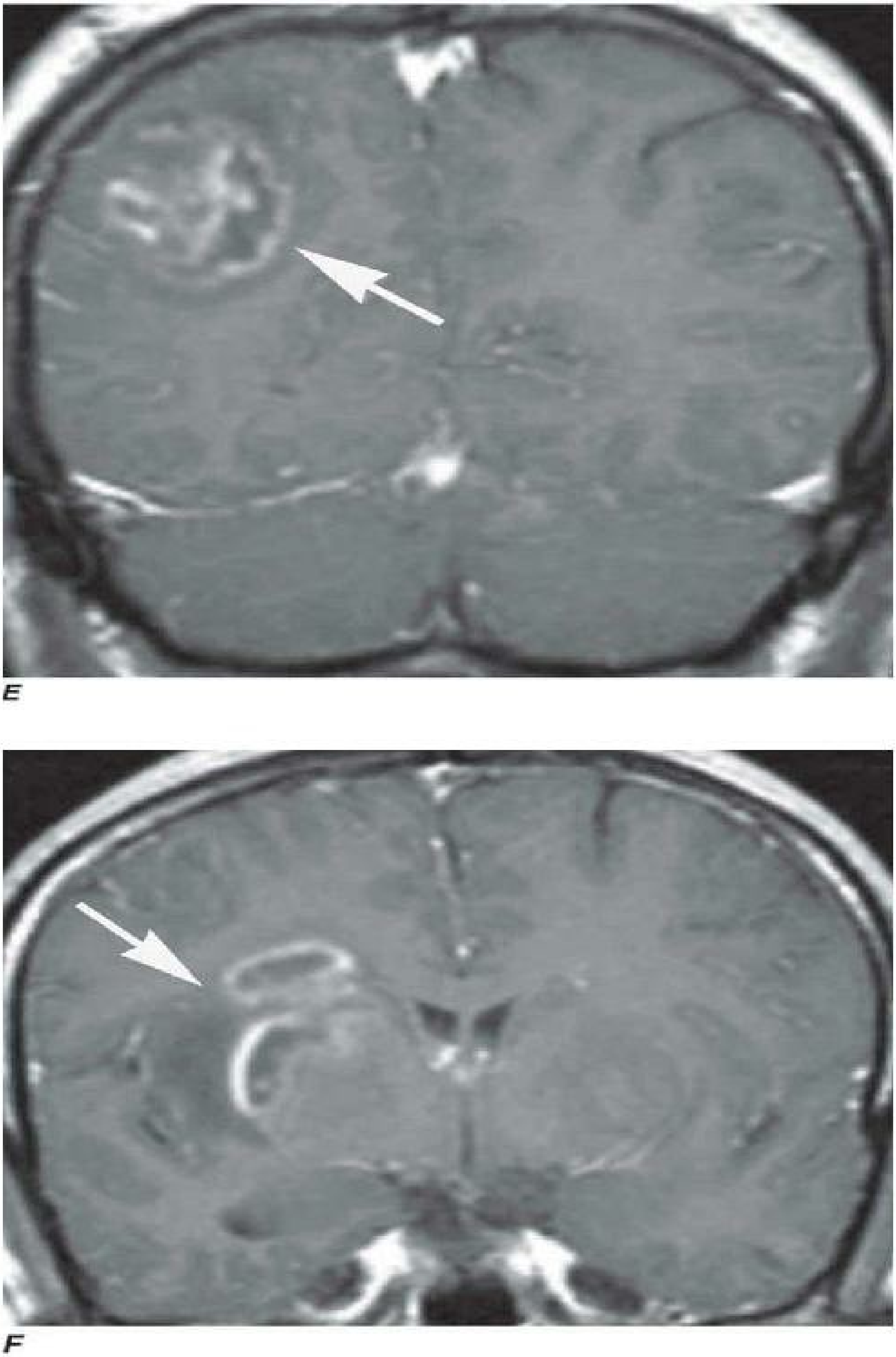

FIGURA 441e.3 Neurossífilis (Cap. 206)**: Caso I.** As imagens de RM axial em T2 (***A***, ***B***) demonstram áreas bem demarcadas de sinal hiperintenso anormal nos núcleos da base bilateralmente e em distribuição cuneiforme no lobo parietal direito (*setas*).

Imagens axiais em T1 (***C***, ***D***) após a administração de gadolínio. As imagens coronais em T1 (***E***, ***F***) contrastadas com gadolínio mostram realce periférico irregular das lesões (*setas*).

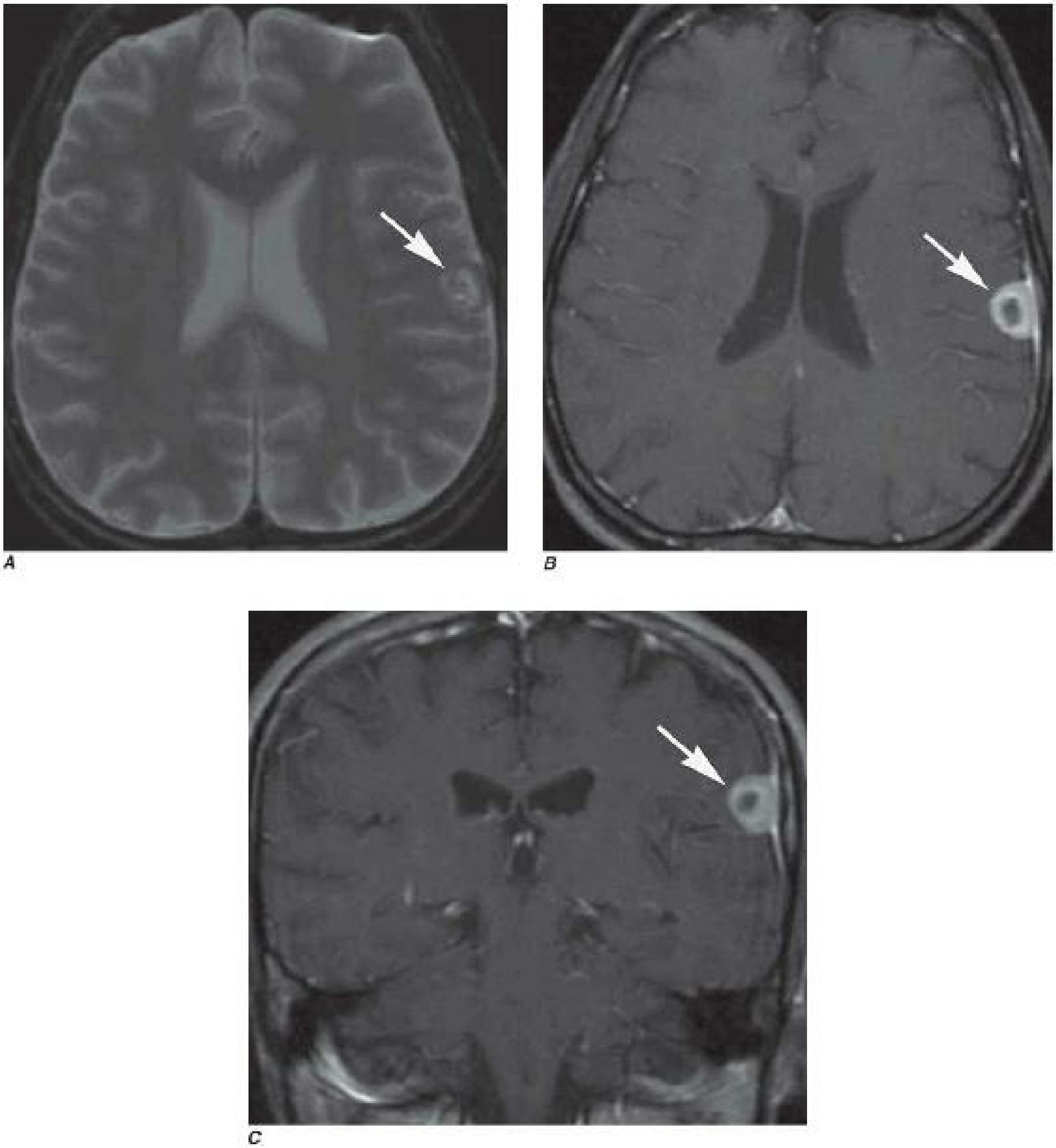

FIGURA 441e.4 Neurossífilis (Cap. 206): Caso II. A imagem de RM axial em T2 (***A***) demonstra uma lesão hiperintensa na periferia e hipointensa no centro, fixada à dura-máter e em posição lateral ao lobo frontal esquerdo (*seta*). As imagens de RM axial (***B***) e coronal (***C***) em T1 com gadolínio revelam realce periférico da lesão (*setas*).

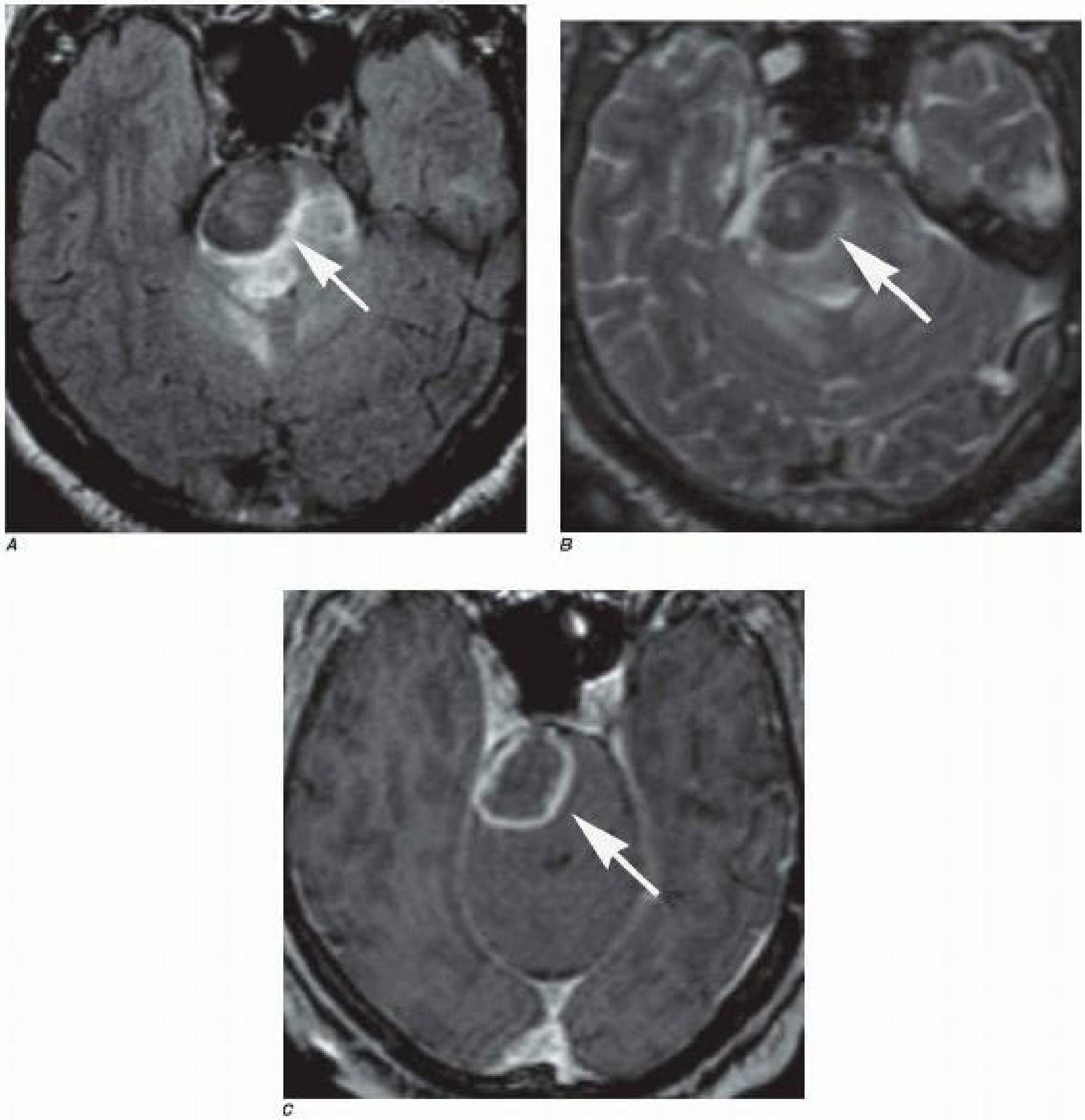

FIGURA 441e.5 **Histoplasmose da ponte** (**Cap. 236**)**.** As imagens de RM axial FLAIR (***A***) e em T2 (***B***) demonstram massa com sinal hipointenso no lado direito da ponte (*setas*) com edema vasogênico circundante. A imagem axial em T1 obtida após a infusão de gadolínio (***C***) revela realce periférico da lesão no lado direito da ponte (*seta*). É importante ressaltar que não há evidência de restrição à difusão (imagem não ilustrada).

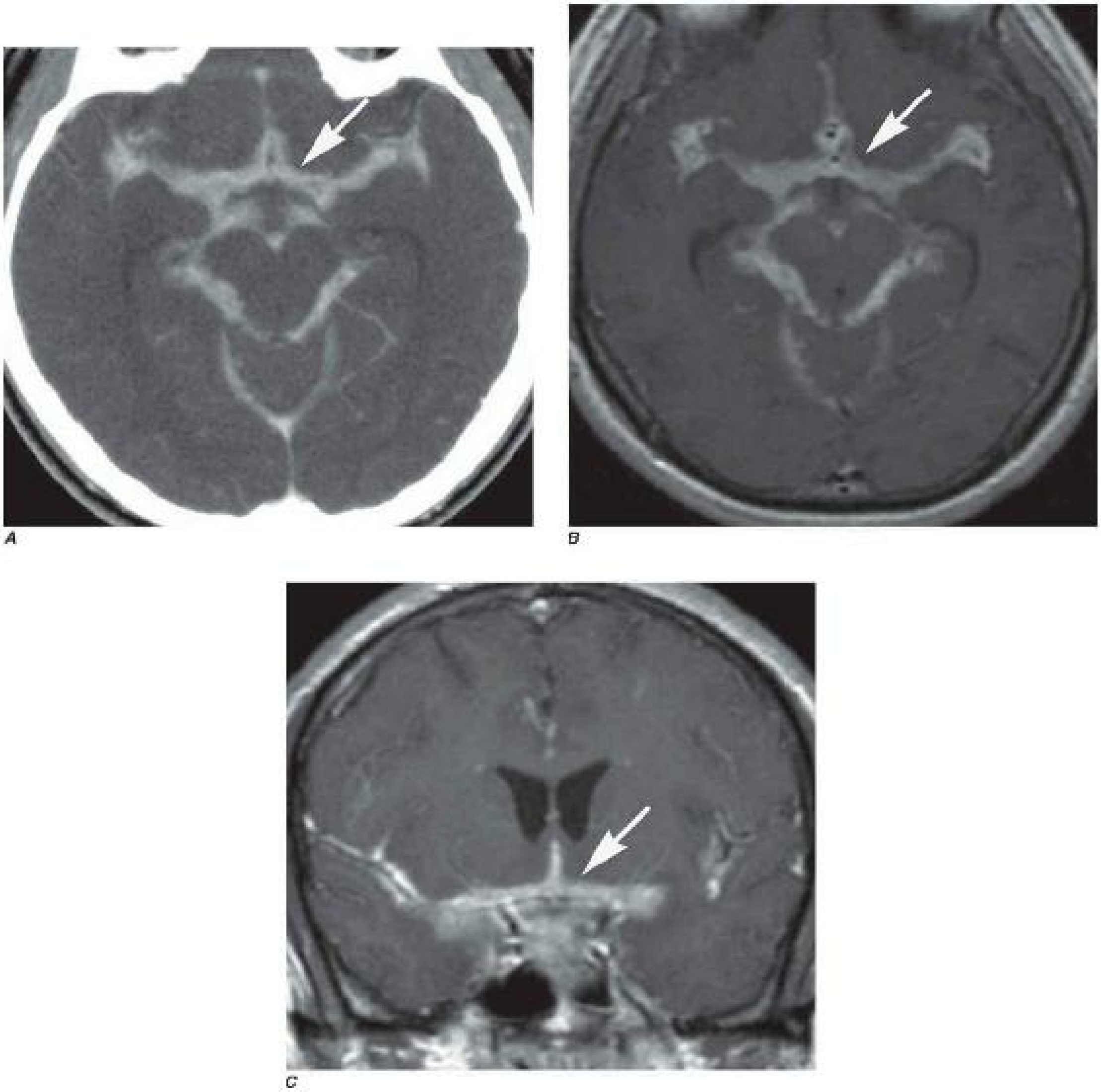

FIGURA 441e.6 Meningite associada à coccidioidomicose (Cap. 237). A TC axial pós-contraste (*A*) e as imagens de RM axial (*B*) e coronal (*C*) em T1 com gadolínio demonstram realce das cisternas perimesencefálicas (*setas*) e também das fissuras de Sylvius e inter-hemisférica.

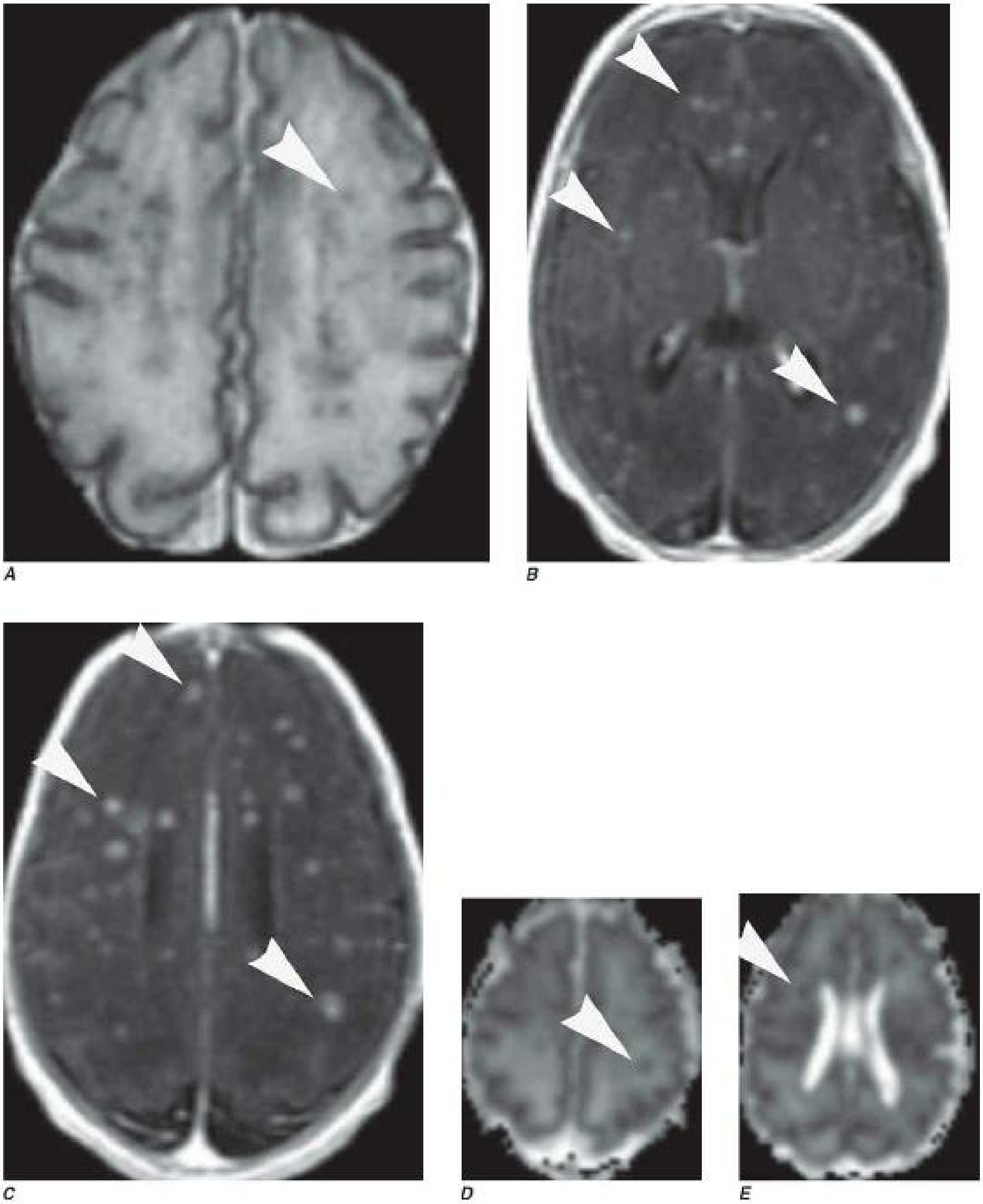

FIGURA 441e.7 Candidíase em um recém-nascido (Cap. 240). A imagem de RM axial em T2 (*A*) demonstra vários focos puntiformes de sinal hipointenso distribuídos difusamente no parênquima cerebral (*ponta de seta*). As imagens axiais em T1 após a infusão de gadolínio (***B***, ***C***) evidenciam realce marcante das lesões (*pontas de setas*). O mapa do coeficiente de difusão aparente – ADC (*apparent diffusion coefficient*) (***D***, ***E***) revela difusão restrita das moléculas de água nas lesões (*pontas de setas*).

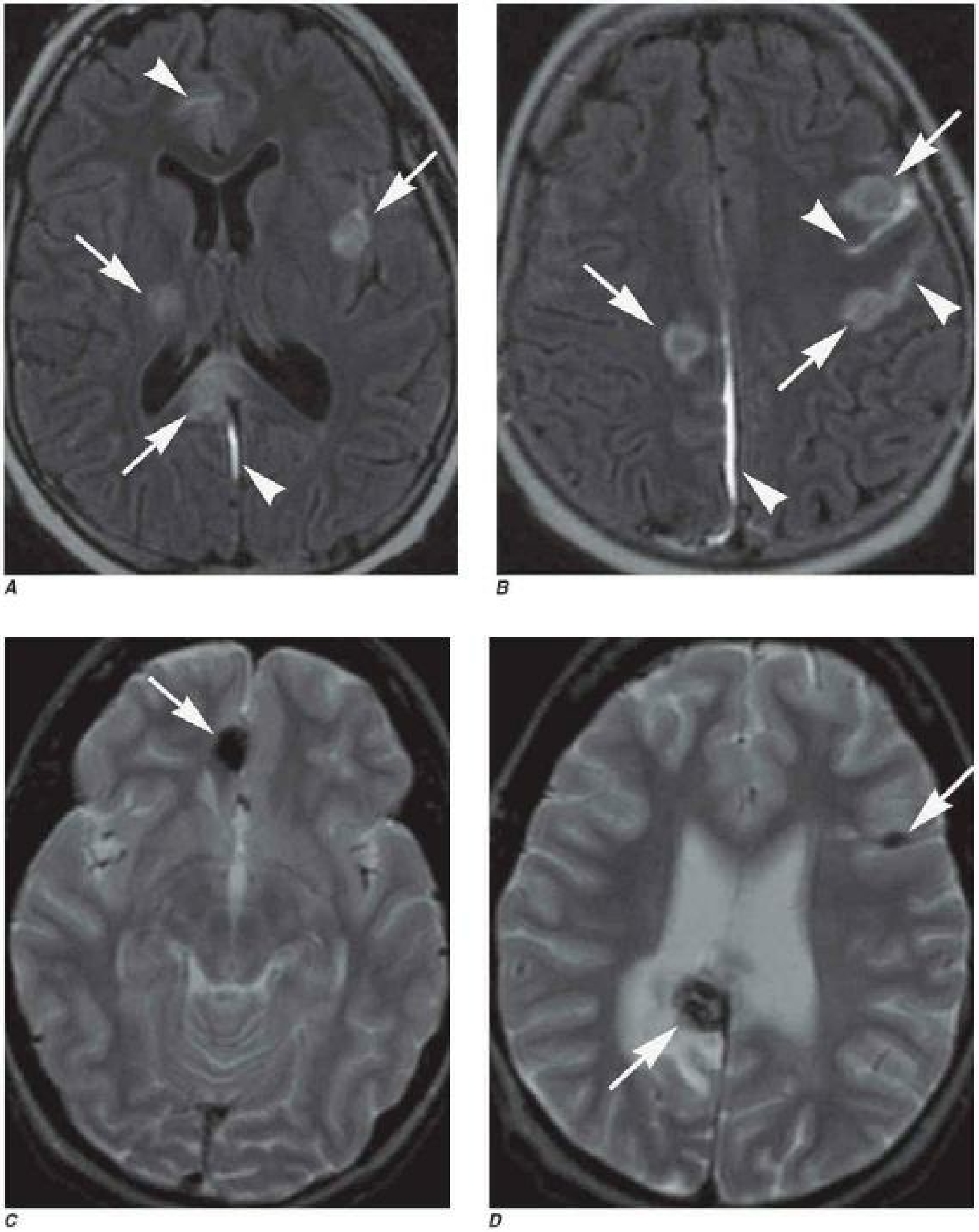
A
B
C
D

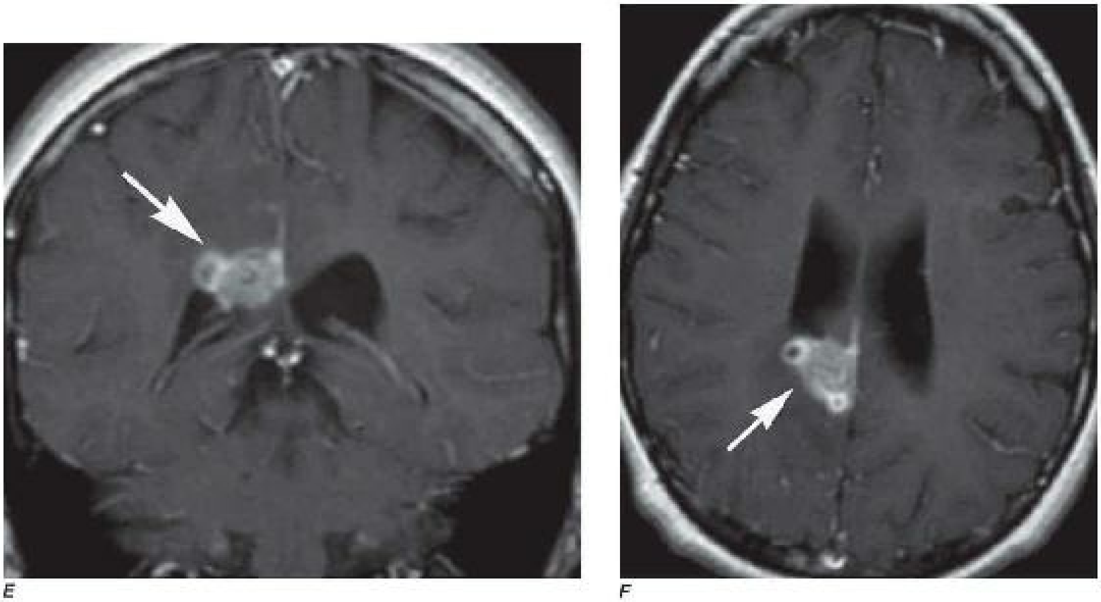

FIGURA 441e.8 Aspergilose do sistema nervoso central (SNC) (Cap. 241)**.** As imagens axiais da RM FLAIR (***A***, ***B***) demonstram várias áreas com sinal hiperintenso anormal nos núcleos da base, bem como no córtex e na substância branca subcortical (*setas*). Também há sinal hiperintenso anormal no espaço subaracnóideo adjacente às lesões (*pontas de setas*), que pode corresponder ao sangue ou ao nível de proteína elevado. As imagens axiais da RM em T2 (***C***, ***D***) demonstram sinal hipointenso intrínseco nas lesões (*setas*), sugerindo a presença de produtos sanguíneos. Algumas das lesões também têm edema vasogênico. Após a infusão de gadolínio, as imagens coronal (***E***) e axial (***F***) da RM em T1 mostram realce periférico das lesões (*setas*).

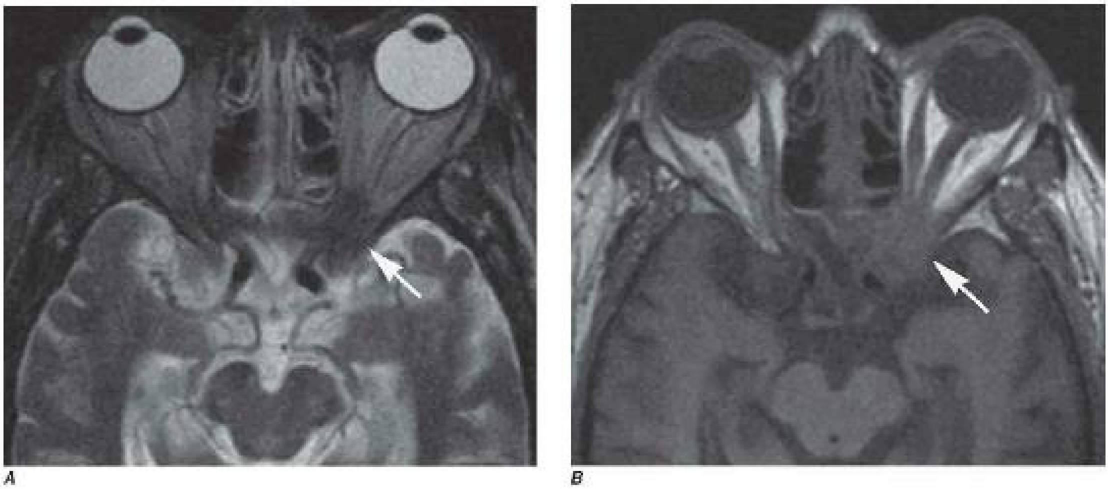

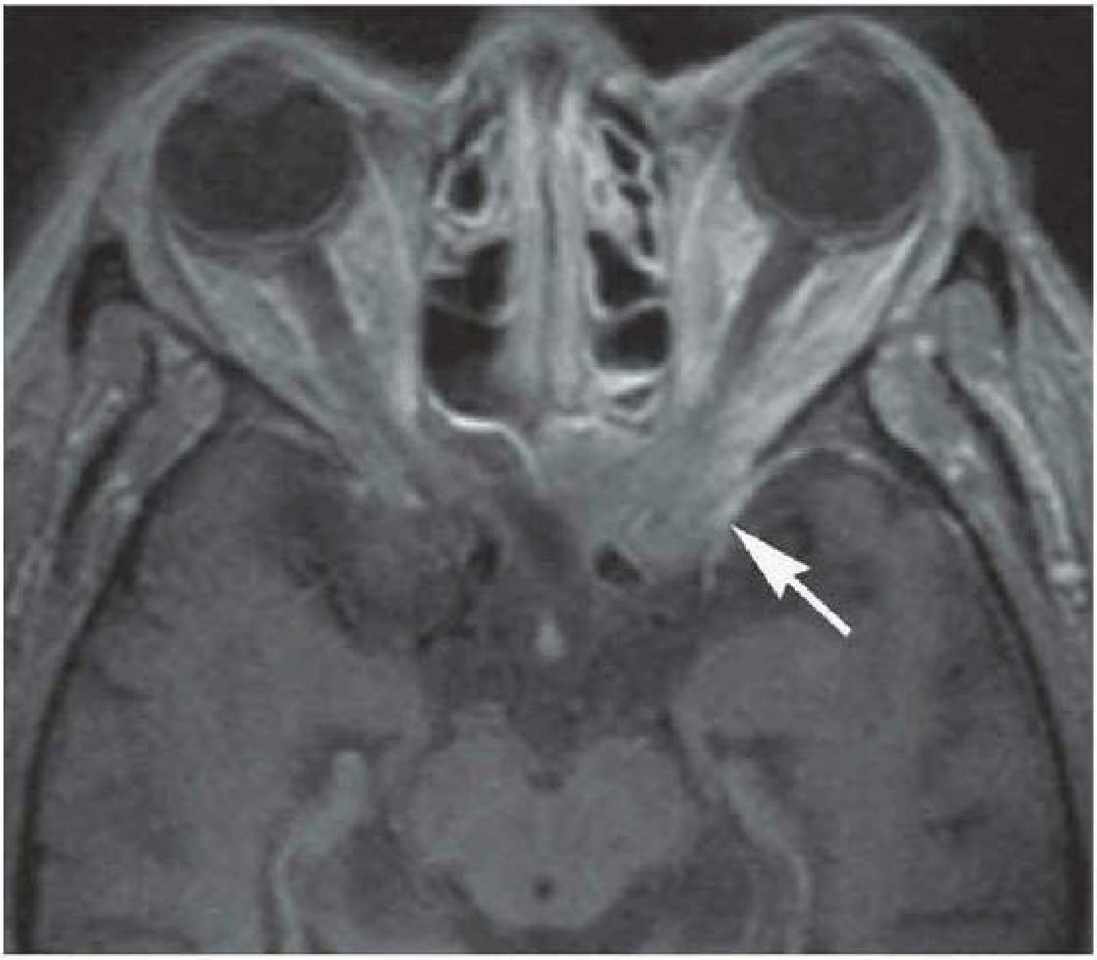

FIGURA 441e.9 Aspergilose invasiva dos seios paranasais (Cap. 241). A imagem axial da RM em T2 (*A*) demonstra uma lesão hipointensa de formato irregular no ápice da órbita esquerda (*seta*). ***B***. A imagem em T1 após a infusão de gadolínio mostra sinal hipointenso no processo clinoide anterior esquerdo (*seta*) . ***C***. A imagem em T1 contrastada com gadolínio revela realce da lesão (*seta*).

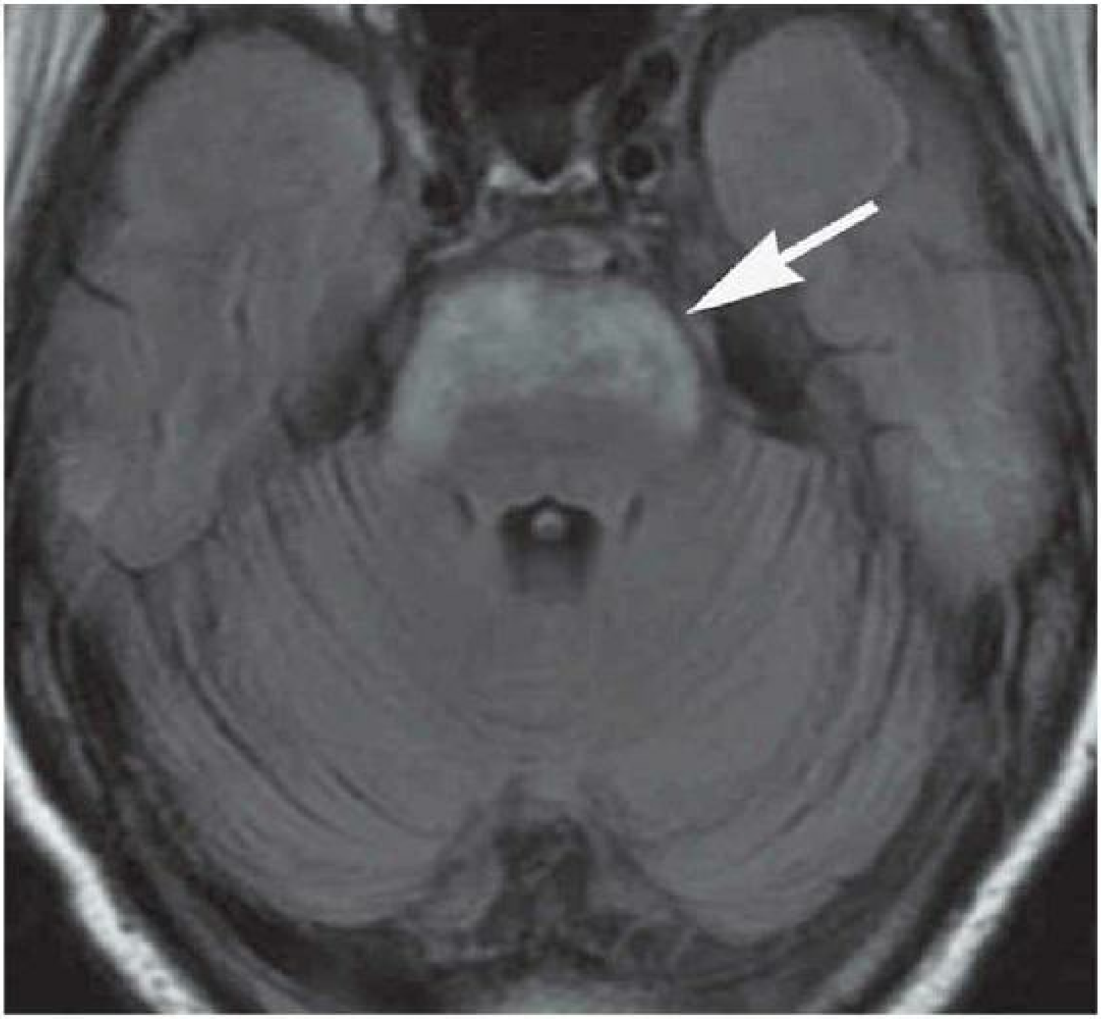

FIGURA 441e.10 Doença de Behçet (Cap. 387). A imagem axial da RM FLAIR demonstra sinal hiperintenso envolvendo a região anterior da ponte (*seta*); após a administração de gadolínio, a lesão não foi realçada (imagem não ilustrada). As lesões no tronco encefálico são típicas da doença de Behçet, causadas principalmente por vasculite e, em alguns casos, desmielinização.

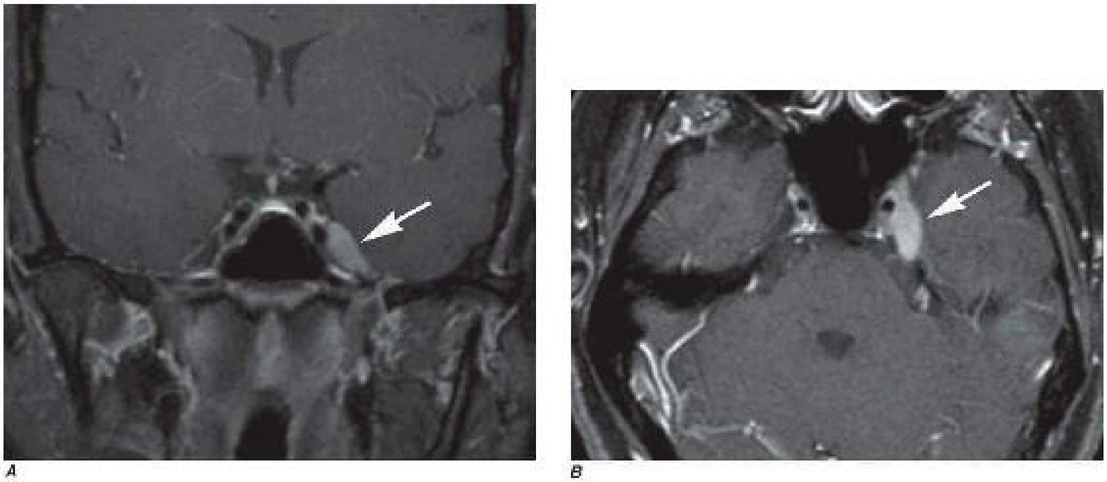

FIGURA 441e.11 Neurossarcoidose (Cap. 390): Caso I. As imagens coronal (*A*) e

axial (***B***) em T1 obtidas após a infusão de gadolínio com supressão da gordura demonstram massa bem delimitada com realce homogêneo centrada no cavo de Meckel à esquerda (*setas*).

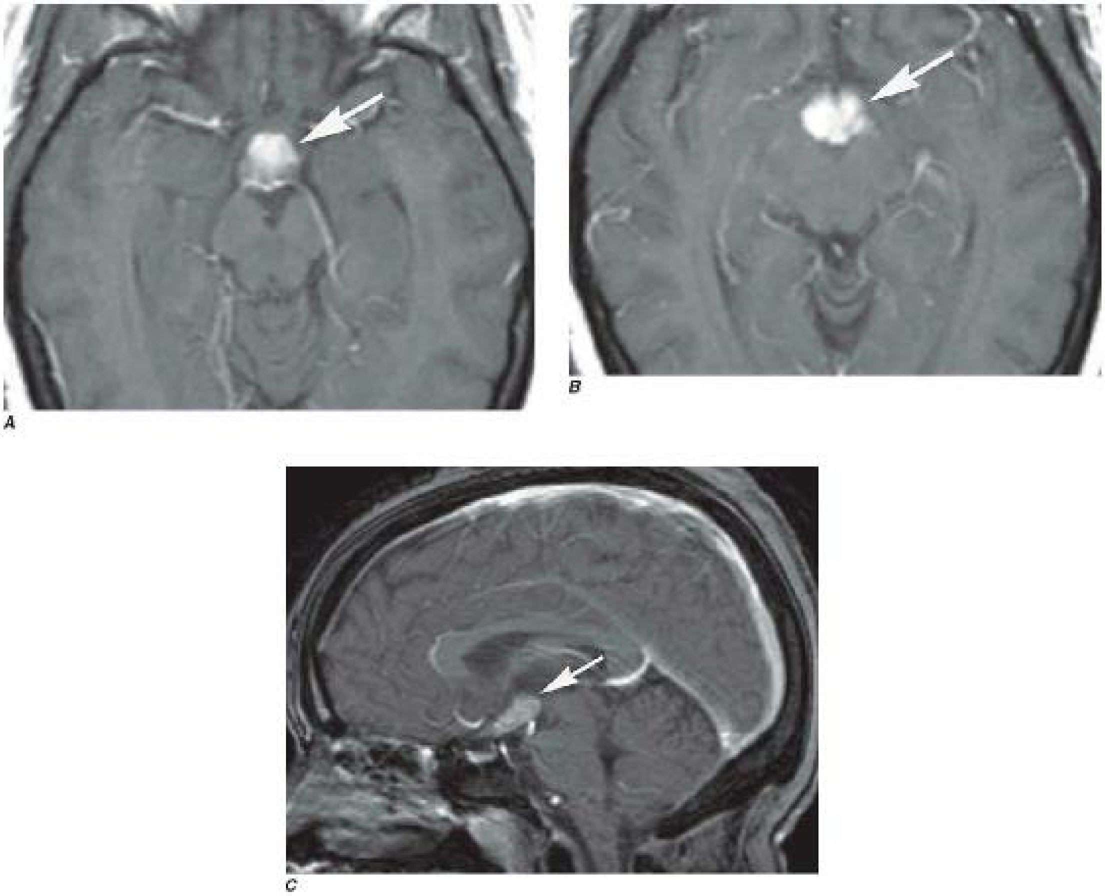

FIGURA 441e.12 Neurossarcoidose (Cap. 390): Caso II. As imagens axiais (***A***, ***B***) e coronal (***C***) em T1 com gadolínio e supressão de gordura revelam massa com realce homogêneo no hipotálamo e na haste hipofisária (*setas*).

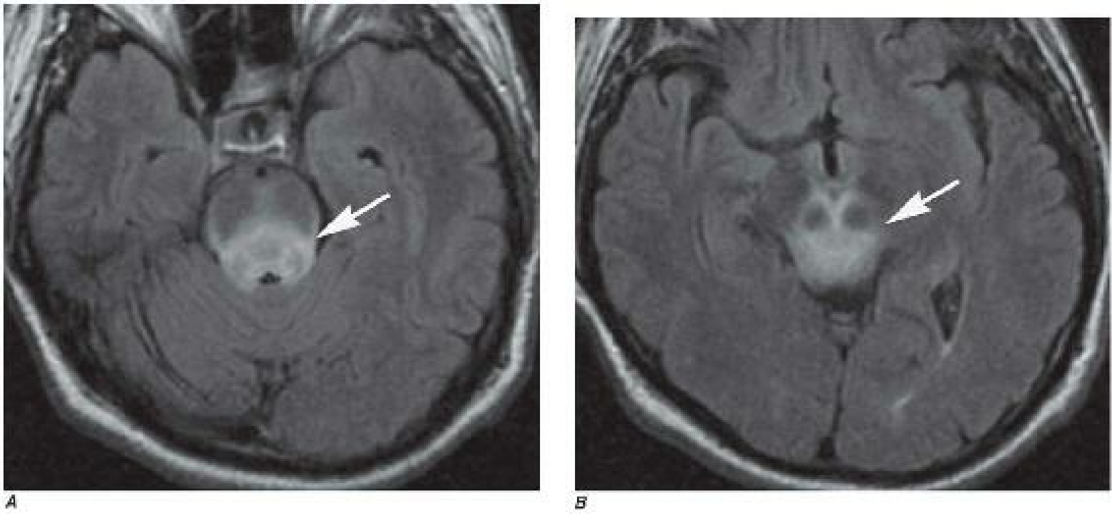

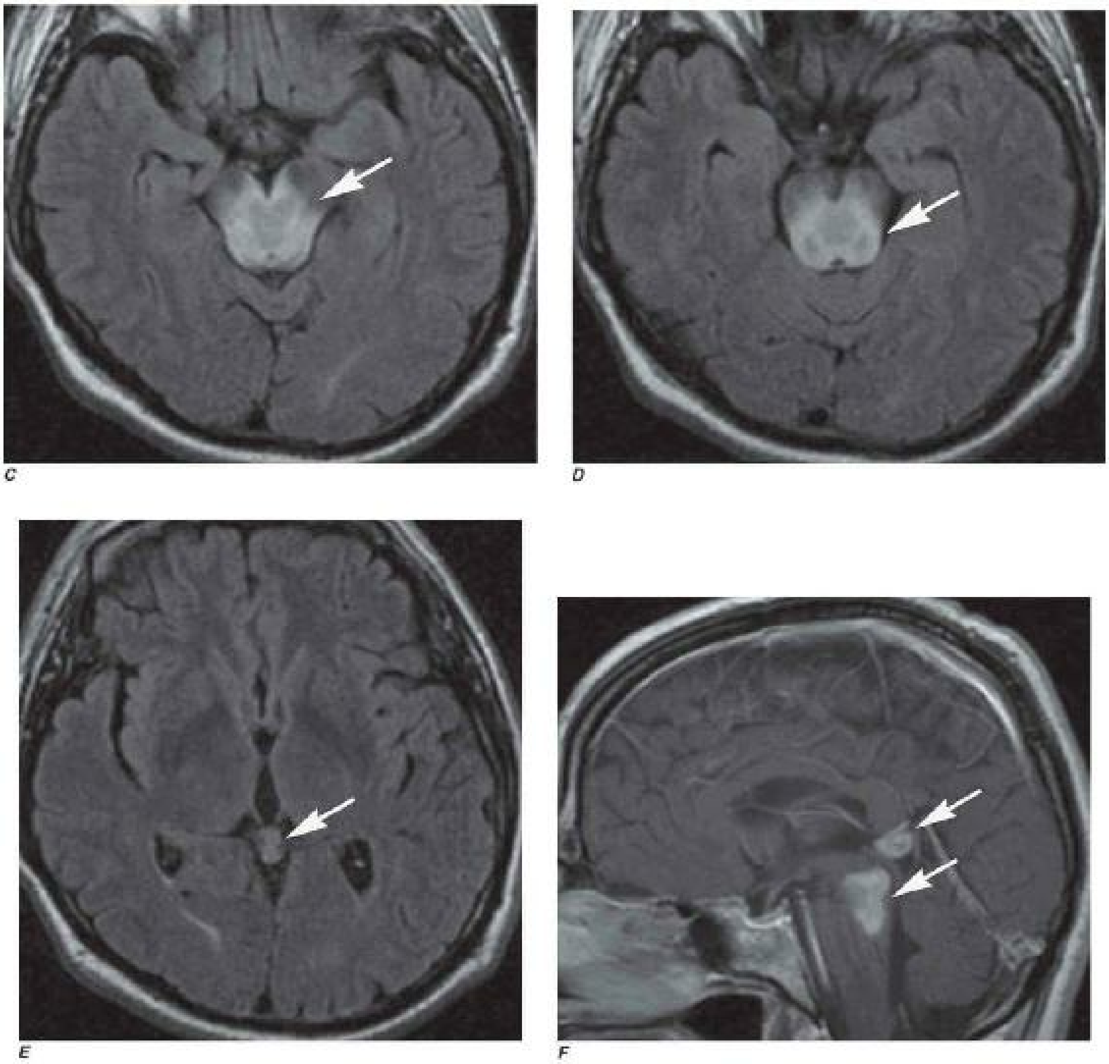

FIGURA 441e.13 Neurossarcoidose (Cap. 390): Caso III. As imagens axiais FLAIR (***A-E***) demonstram sinal hiperintenso e ligeira expansão no mesencéfalo, na região dorsal da ponte e na pineal (*setas*), sem efeito expansivo significativo. As imagens sagitais em T1 com gadolínio (***F***) e supressão de gordura mostram realce anormal do mesencéfalo, da ponte dorsal e da região pineal (*setas*).

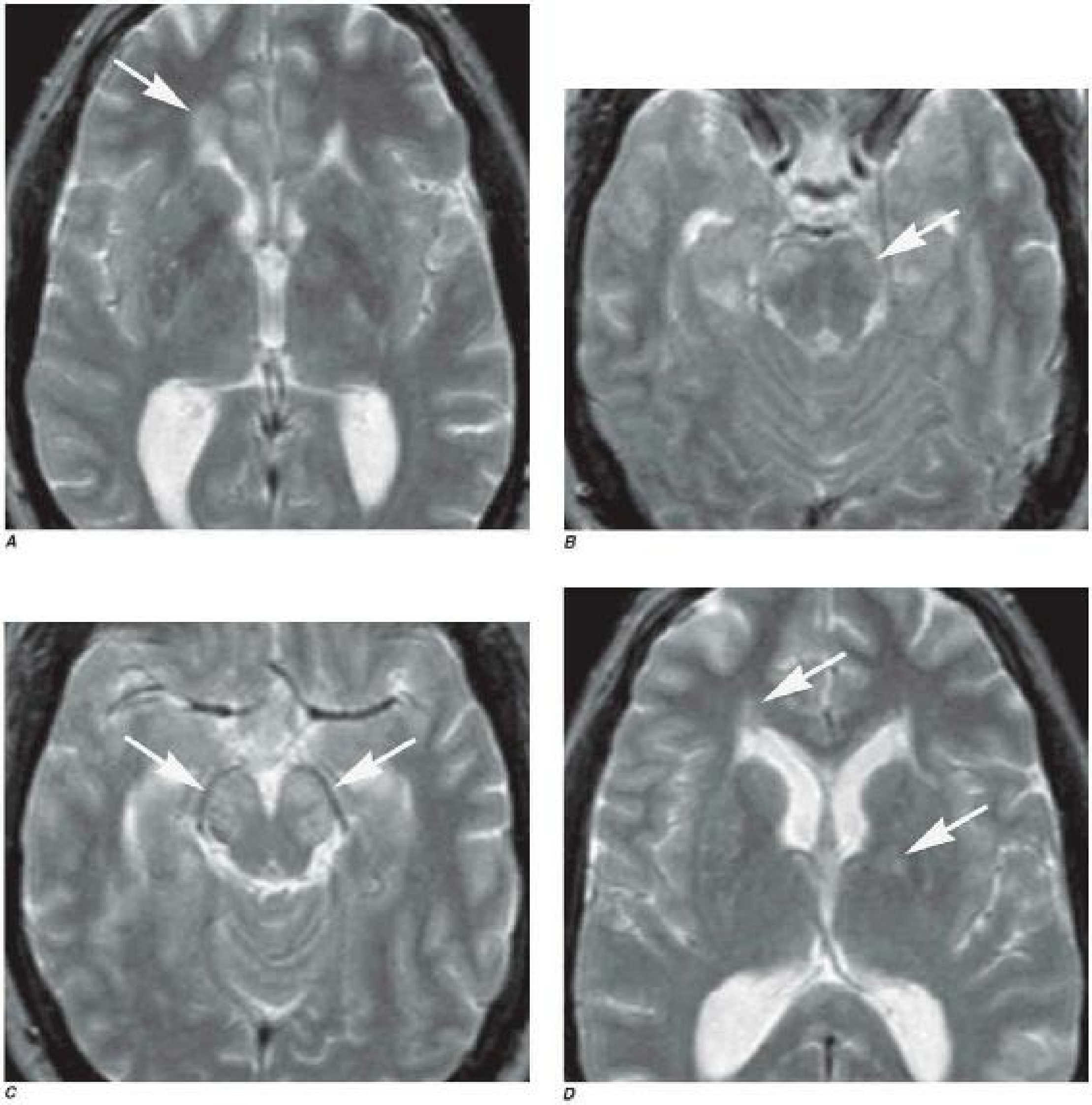
A
B
C
D

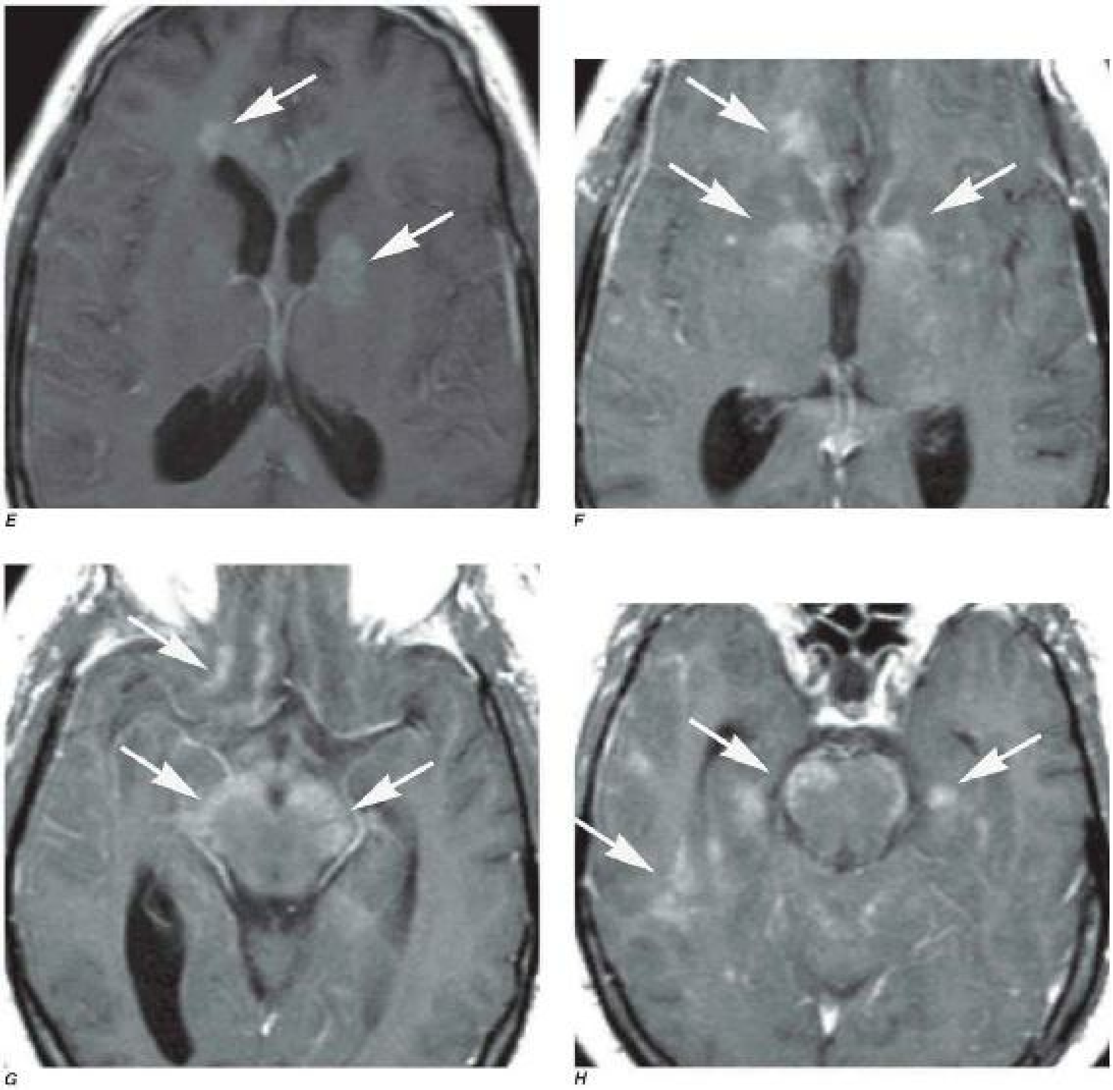

FIGURA 441e.14 Neurossarcoidose (Cap. 390): Caso IV. As imagens axiais em T2 (***A-D***) revelam numerosas áreas com sinal hiperintenso anormal envolvendo o corpo caloso, a cápsula interna esquerda e o globo pálido, os pedúnculos cerebrais bilaterais, os giros retos bilaterais, a substância branca periventricular do lobo frontal direito e algumas áreas dispersas bilateralmente nos lobos temporais. As imagens em T1 com gadolínio (***E-H***) demonstram realce anormal dessas áreas com sinal hiperintenso em T2.

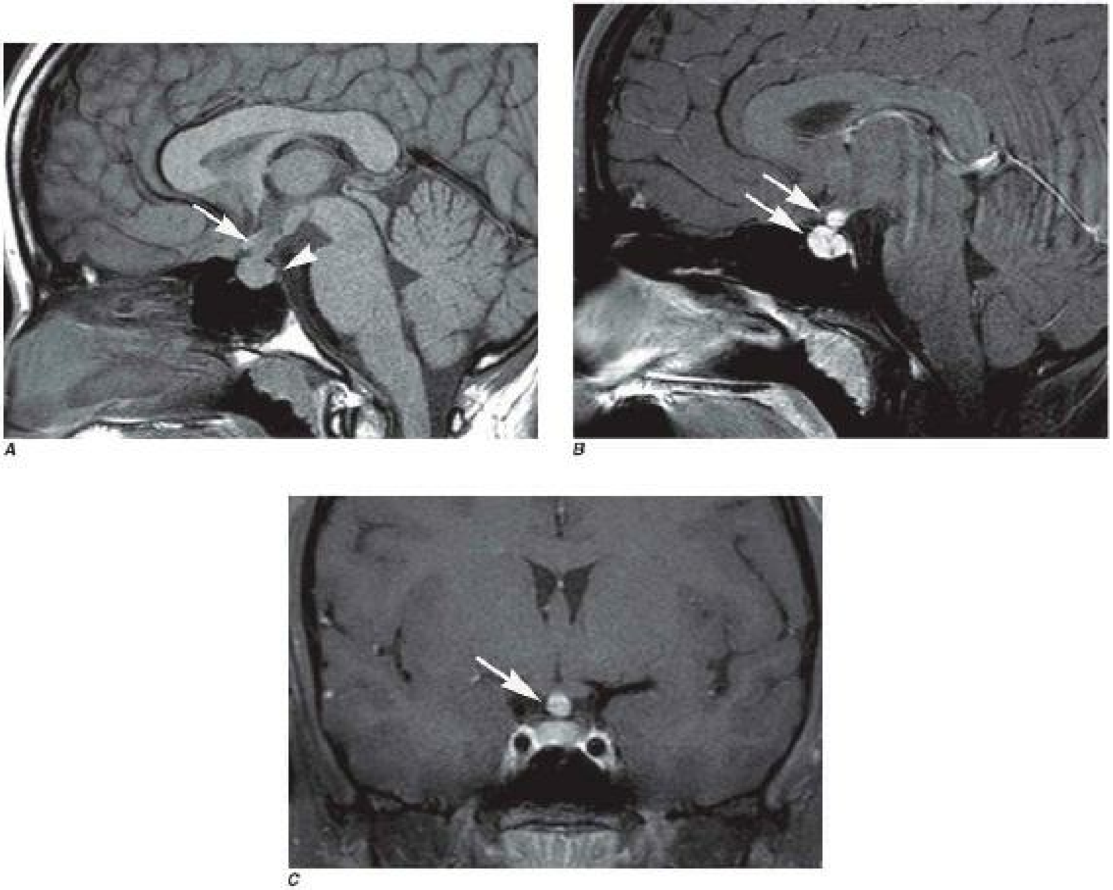

FIGURA 441e.15 Histiocitose (Cap. 404). A imagem sagital em T1 (*A*) demonstra alargamento da haste hipofisária (*seta*) e ausência do sinal hiperintenso intrínseco da neuro-hipófise em T1 (*ponta de seta*). As imagens sagital e coronal em T1 com gadolínio (***B***, ***C***) revelam realce da haste e do infundíbulo hipofisários (*setas*).

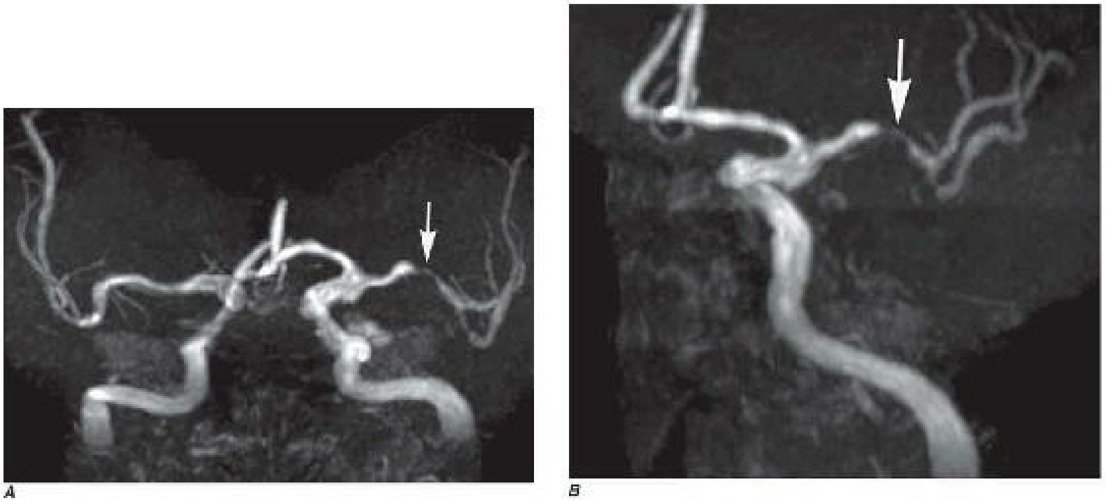

FIGURA 441e.16 Estenose da artéria cerebral média (Cap. 446). A angiorressonância magnética (ARM) *time-of-flight* (TOF) (***A***, ***B***) demonstra estreitamento do segmento M1 esquerdo, que provavelmente se deve à aterosclerose (*setas*).

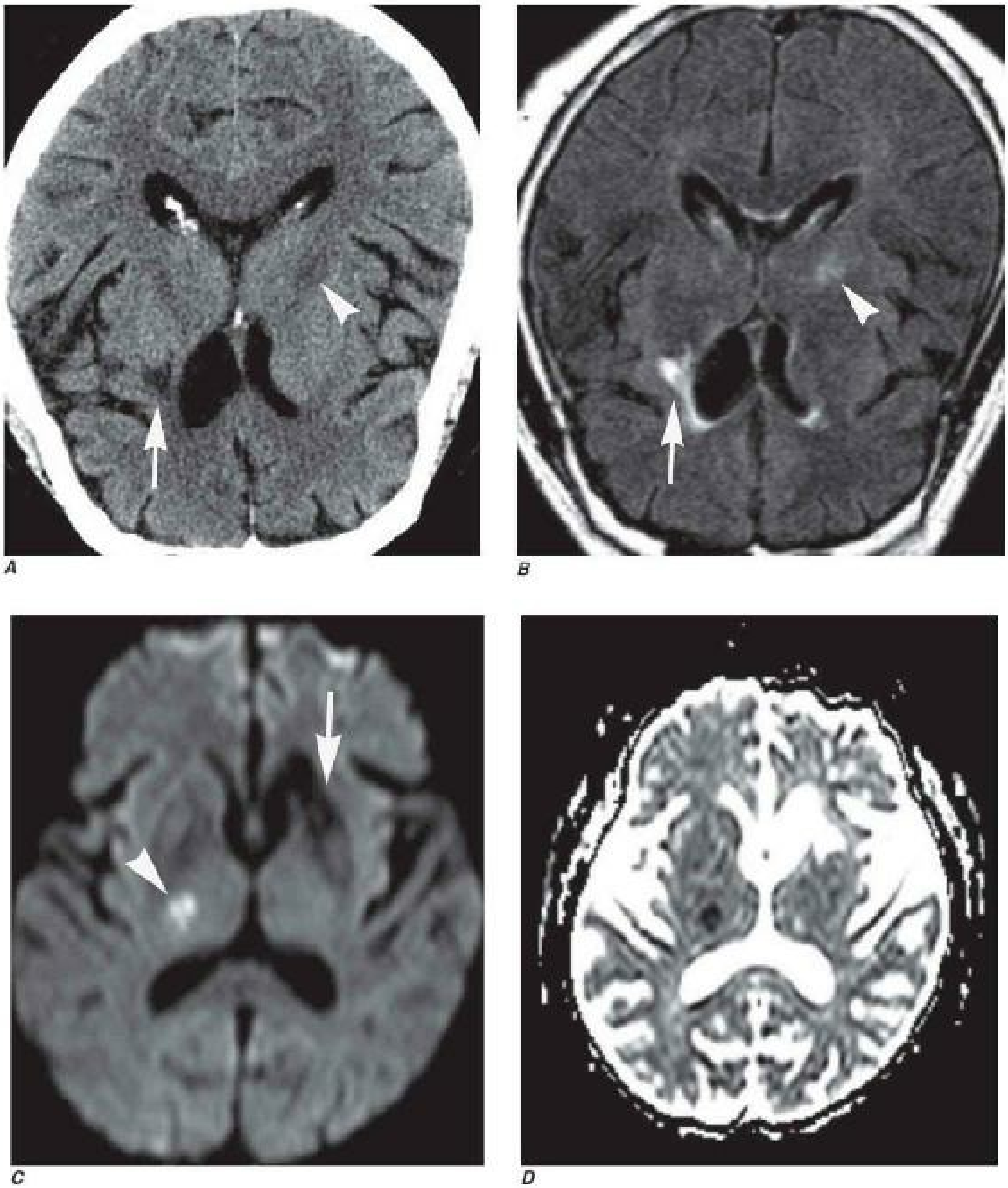

FIGURA 441e.17 Infarto lacunar (Cap. 446). A TC axial sem contraste (*A*) demonstra hipodensidade anormal na parte anterior do putame esquerdo e na porção anterior da cápsula interna com dilatação *ex-vacuo* do corno frontal adjacente do ventrículo lateral esquerdo, achado sugestivo de infarto antigo (*seta*). Também há uma área pequena de hipodensidade discreta na porção posterior da cápsula interna direita, que pode corresponder a um infarto agudo (*ponta de seta*). A imagem axial da RM FLAIR (***B***) mostra sinal hiperintenso anormal no putame esquerdo anterior e na porção anterior da cápsula interna com dilatação *ex-vacuo* do corno frontal adjacente do ventrículo lateral esquerdo, o que sugere infarto antigo (*seta*). Também há uma área pequena de hiperintensidade discreta no ramo posterior da cápsula interna direita, que pode corresponder a um infarto lacunar agudo (*ponta de seta*). A imagem de difusão

(***C***) e o mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC) (***D***) revelam restrição da difusão da água na lesão da porção posterior da cápsula interna direita; isso é muito sugestivo de infarto lacunar agudo (*ponta de seta*). Não há indícios de restrição da difusão no infarto antigo (*seta*).

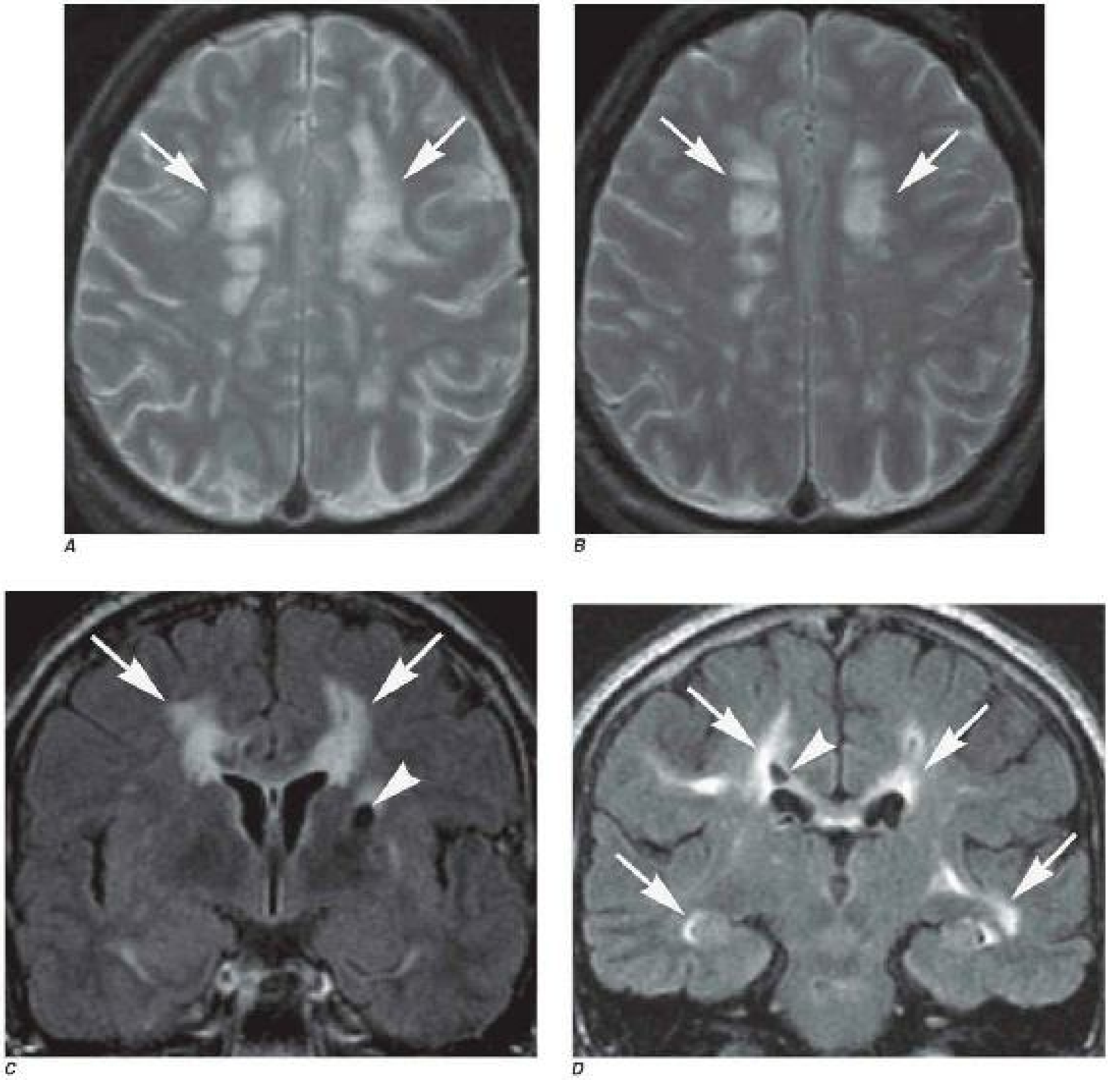

FIGURA 441e.18 Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) (Cap. 446). As imagens de RM axiais em T2 (***A***, ***B***) demonstram várias áreas com sinal hiperintenso anormal na substância branca periventricular (*setas*). As imagens coronais da RM FLAIR (***C***, ***D***) evidenciam diversas áreas com sinal hiperintenso anormal na substância branca periventricular bilateralmente, incluindo os lobos temporais (*setas*). Em algumas dessas áreas, há pequenos focos de perda tecidual (encefalomalácia) (*pontas de setas*).

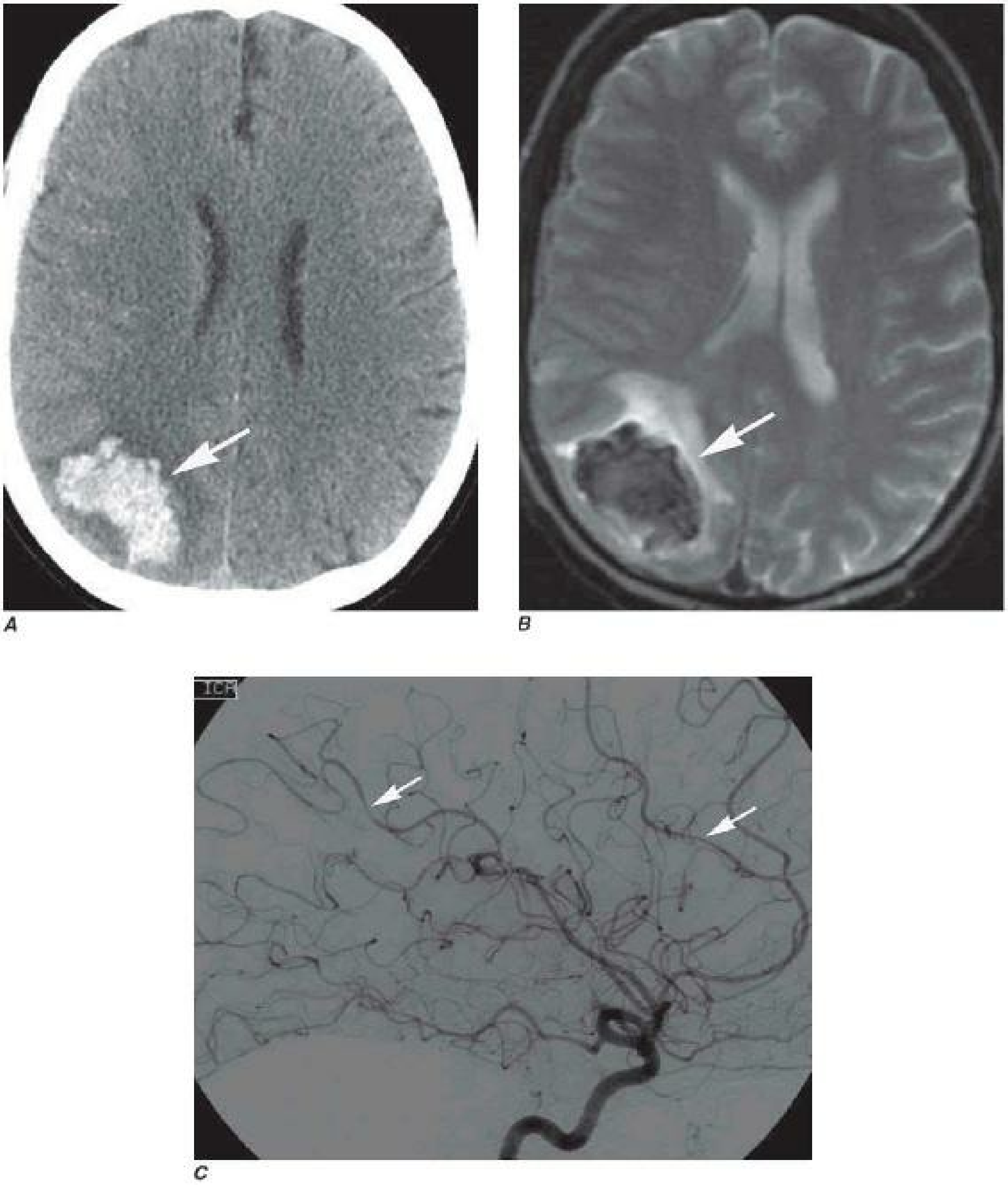

FIGURA 441e.19 Vasculite do SNC (Cap. 446). A TC axial sem contraste (***A***) mostra um grande hematoma intraparenquimatoso hiperdenso circundado por edema vasogênico hipodenso no lobo parietal direito. A RM axial em T2 (***B***) revela um grande hematoma intraparenquimatoso hipointenso circundado por edema vasogênico hiperintenso no lobo parietal direito. A angiografia convencional (***C***) demonstra vários segmentos de estreitamento das artérias intracranianas, alguns com áreas associadas de dilatação arterial focal. Essas anormalidades sugerem vasculite.

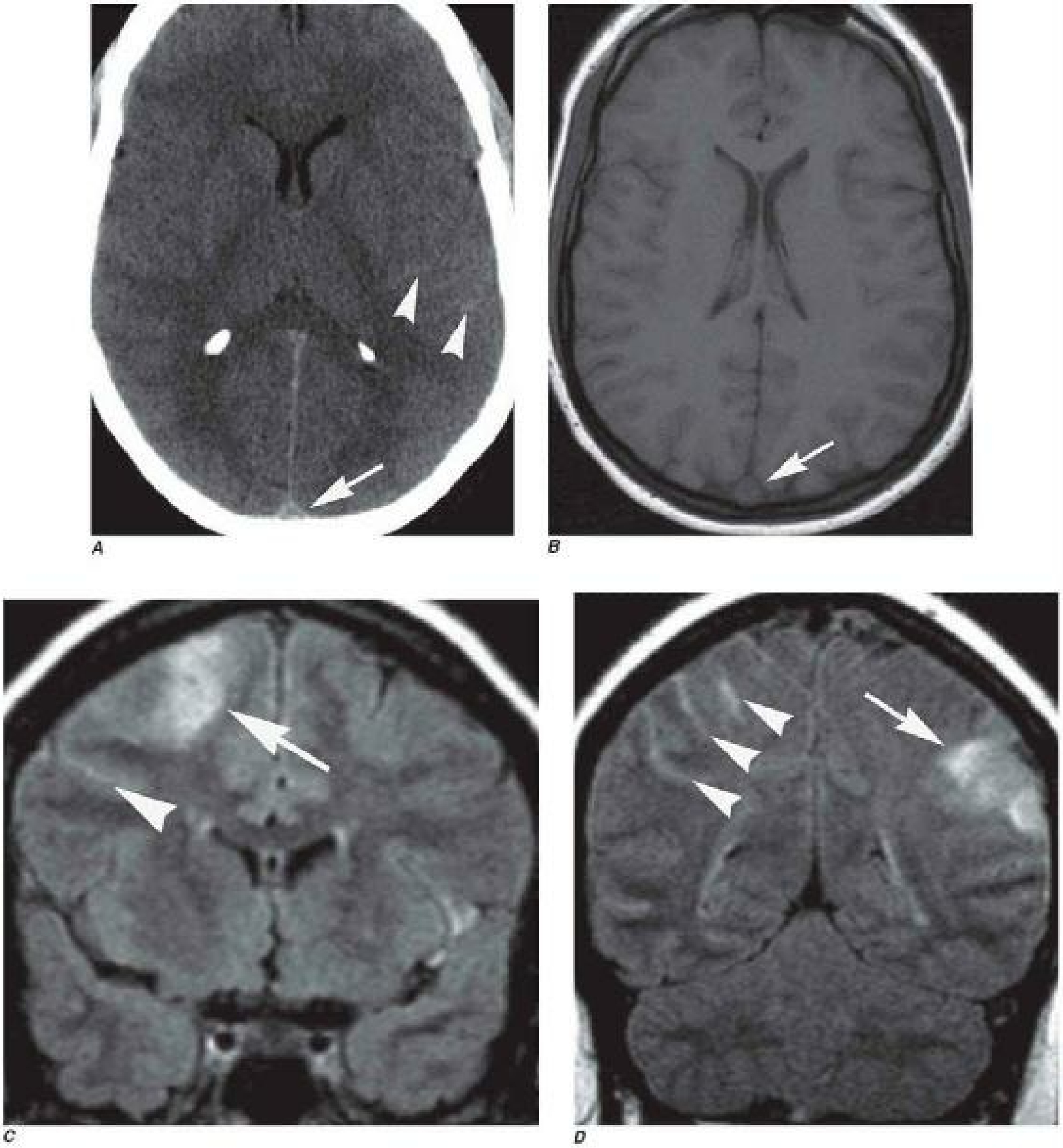
A
B
C
D

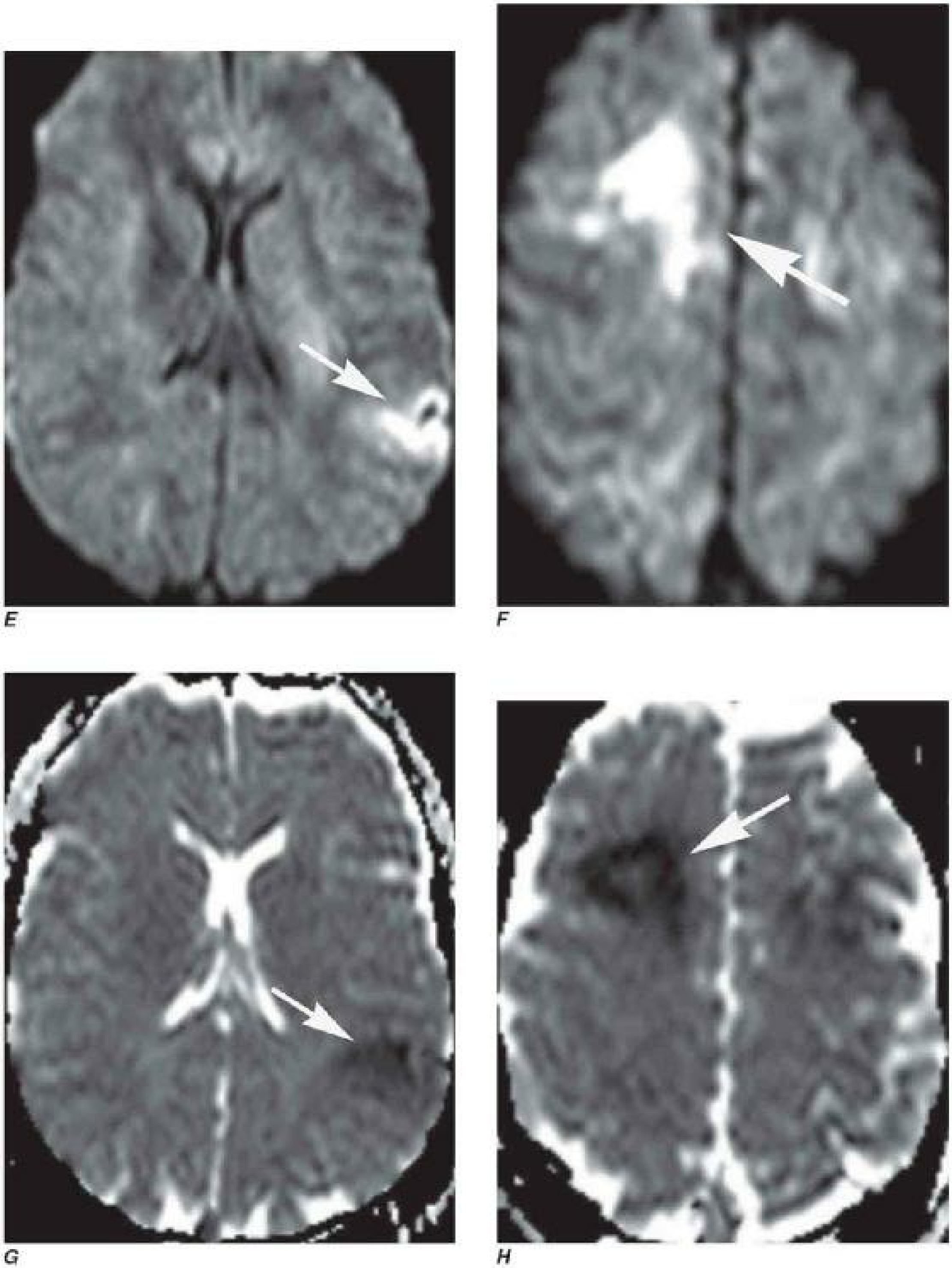
E
F
G
H

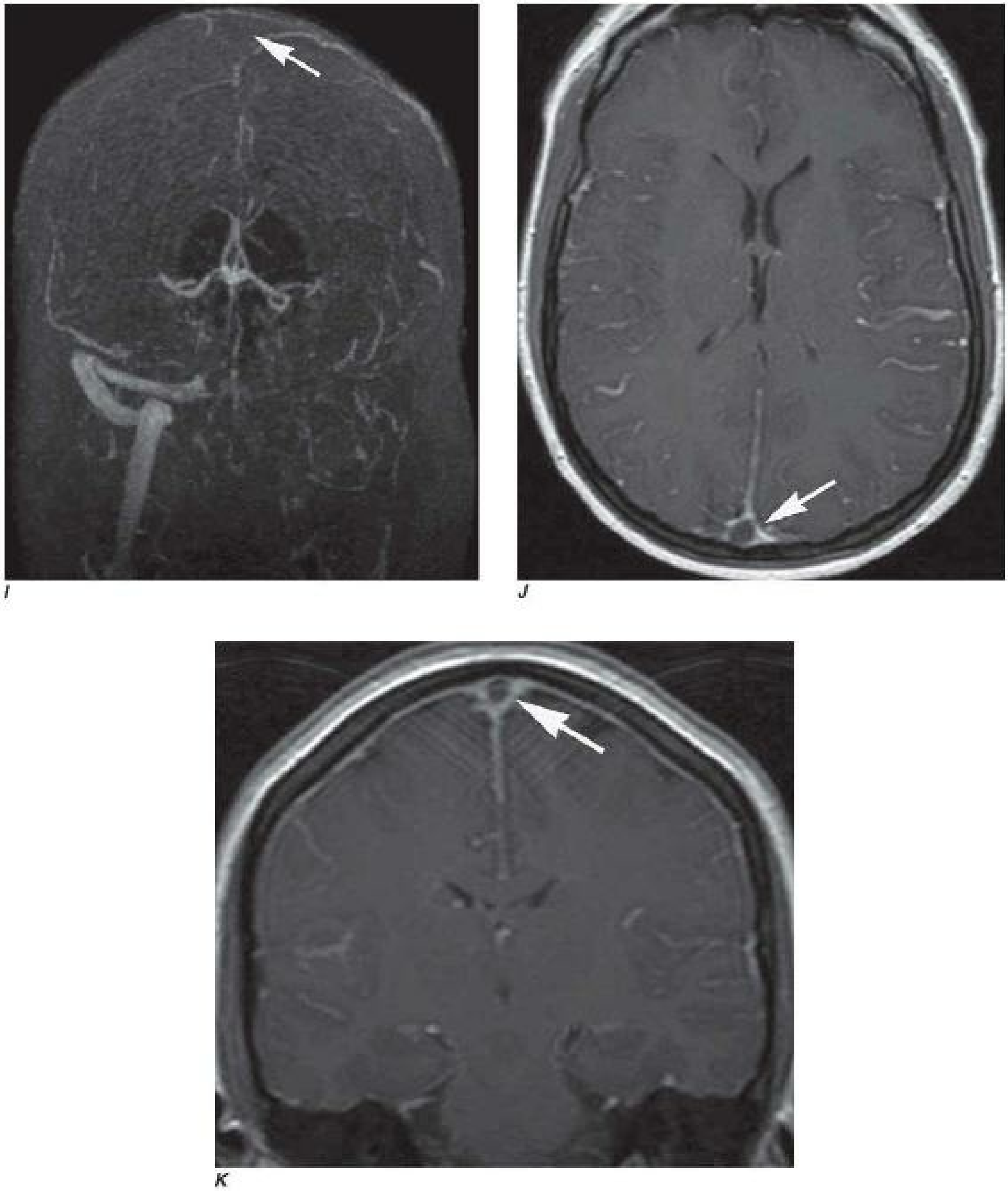

FIGURA 441e.20 Trombose do seio sagital superior (Cap. 446). A TC do crânio sem contraste (***A***) demonstra hiperdensidade no seio sagital superior sugestiva de trombose (*seta*) e pequenas áreas hiperdensas lineares em alguns sulcos do lobo temporal, sugerindo hemorragia subaracnóidea (*pontas de setas*). A imagem axial em T1 (***B***) mostra ausência do sinal de fluxo no seio sagital superior e sugere trombose. As imagens coronais da RM FLAIR (***C***, ***D***) demonstram áreas com sinal hiperintenso anormal nas substâncias cinzenta e branca subcortical dos lobos frontal direito e parietal esquerdo, assim como nos sulcos adjacentes. Essas anormalidades sugerem edema vasogênico com hemorragia subaracnóidea (*pontas de setas*). As imagens de difusão (***E***, ***F***) e os mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC) (***G***, ***H***) revelam restrição da difusão nas áreas anormais em FLAIR e sugerem infarto. A flebografia

contrastada do cérebro (***I***) evidencia ausência de sinais no seio sagital superior, que se estende inferiormente até a confluência dos seios, bem como no seio transverso esquerdo e na veia jugular. As imagens axial (***J***) e coronal (***K***) em T1 com gadolínio demonstram uma falha de enchimento no seio sagital superior, o que é sugestivo de trombose.

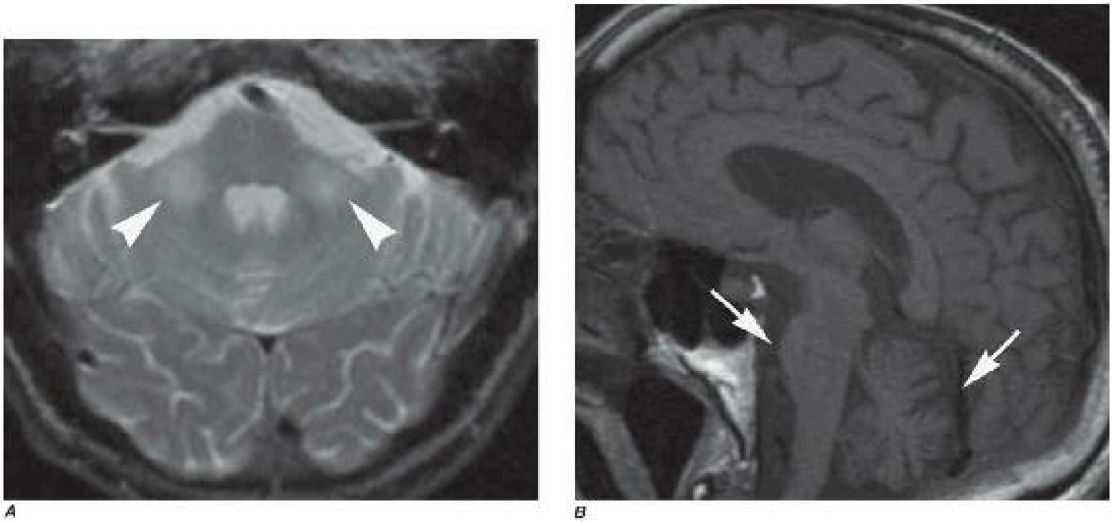

FIGURA 441e.21 Atrofia multissistêmica (Cap. 449). A imagem axial da RM em T2 (***A***) demonstra áreas simétricas e mal-delimitadas com sinal hiperintenso anormal nos pedúnculos cerebelares médios bilateralmente (*pontas de setas*). A imagem sagital da RM em T1 (***B***) evidencia atrofia da ponte e dilatação das fissuras cerebelares em consequência da atrofia cerebelar (*setas*).

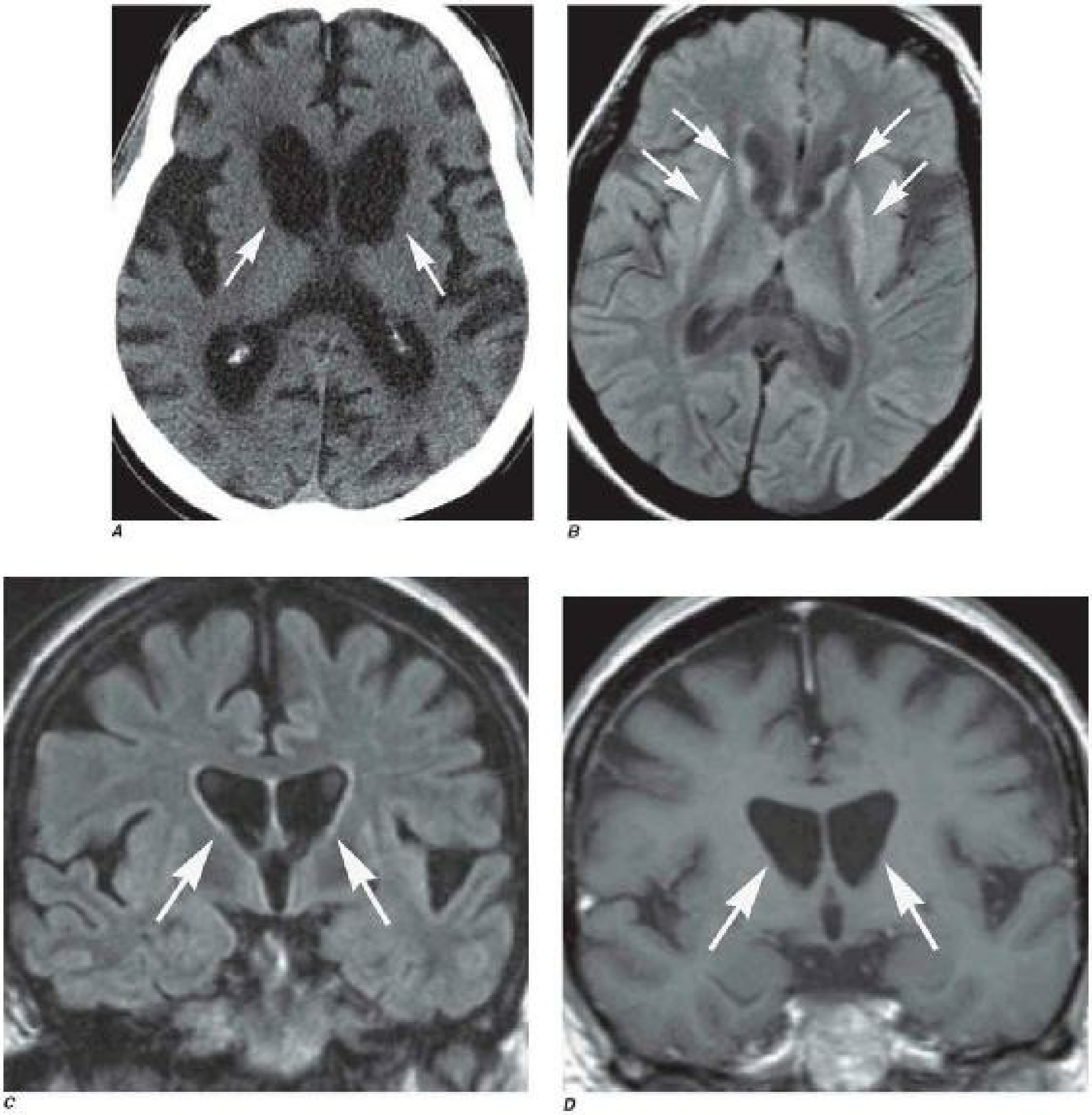

FIGURA 441e.22 Doença de Huntington (Cap. 449). A TC axial sem contraste (*A*) demonstra atrofia grave bilateral e simétrica dos núcleos caudados, do putame e do globo pálido, com aumento resultante dos cornos frontais dos ventrículos laterais (*setas*). Também há proeminência difusa dos sulcos, indicando atrofia cortical generalizada. As imagens axial (***B***) e coronal (***C***) FLAIR revelam sinais hiperintensos anormais bilaterais e simétricos no núcleo caudado e no putame. A imagem coronal em T1 (***D***) mostra dilatação dos cornos frontais com configuração anormal. Observe também a redução difusa do sinal da medula óssea, que pode representar anemia ou doença mieloproliferativa.

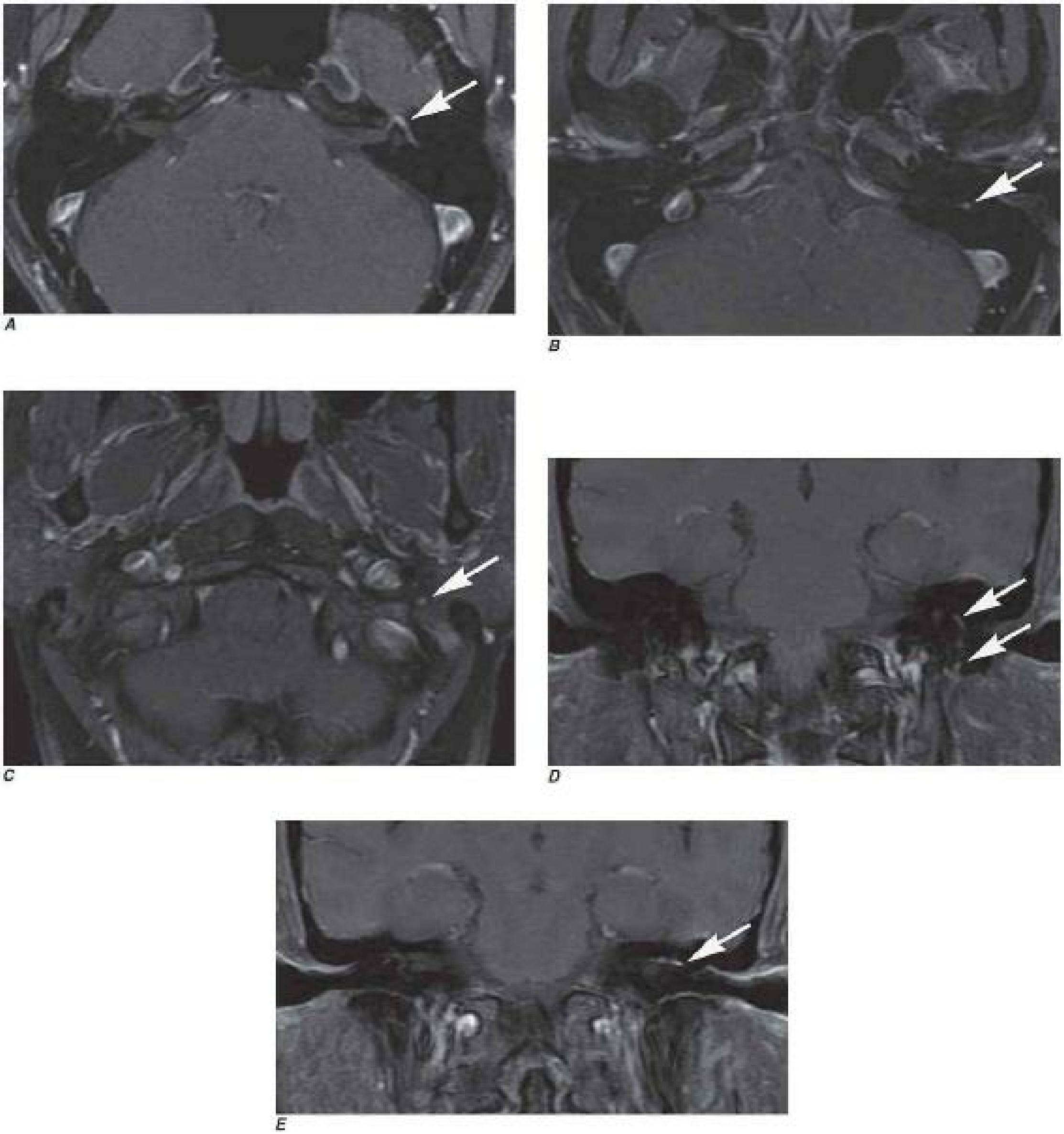

FIGURA 441e.23 **Paralisia de Bell** (Cap. 455). As imagens axiais em T1 com gadolínio e supressão de gordura (***A-C***) demonstram captação linear homogênea e difusa ao longo do nervo facial esquerdo, envolvendo o segundo e o terceiro segmentos (joelho, timpânico e mastoide) dentro do osso temporal (*setas*). Observe que não há indícios de lesão expansiva. Um achado que pode sugerir erroneamente realce do sinal do nervo facial no forame estilomastóideo é o realce da artéria estilomastóidea, que entra no forame e irriga a cavidade timpânica, o antro timpânico, as células mastóideas e os canais semicirculares. As imagens coronais em T1 com gadolínio e supressão de gordura (***D, E***) revelam o trajeto do nervo facial realçado (*setas*). Embora essas anormalidades sejam muito sugestivas da paralisia de Bell, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos.

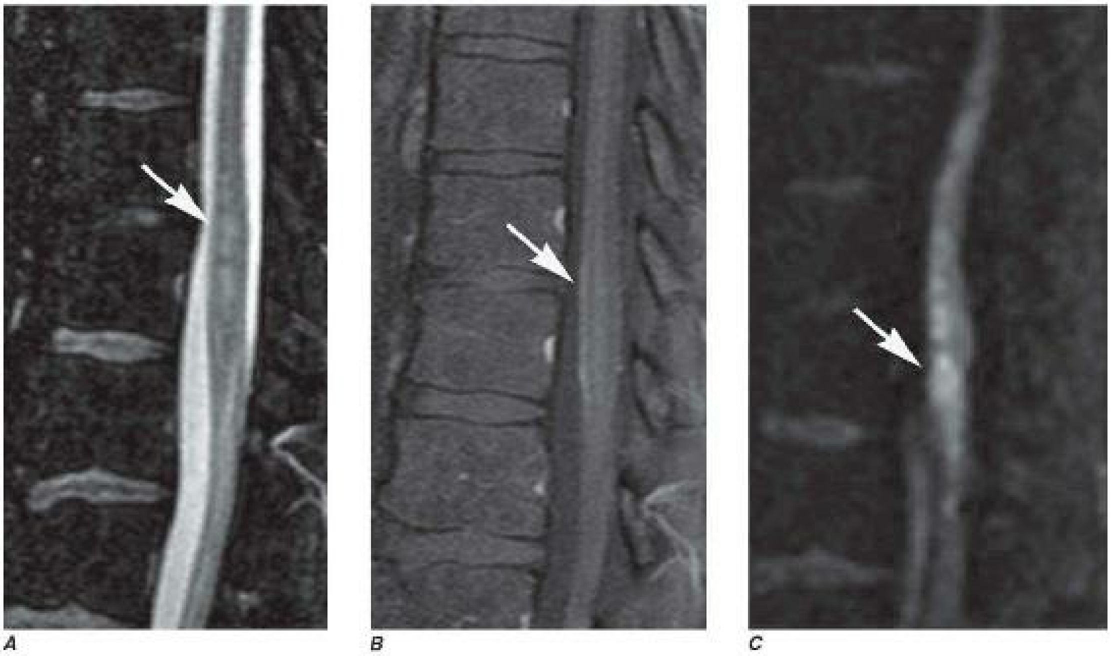

FIGURA 441e.24 Infarto da medula espinal (Cap. 456). A imagem sagital da RM em T2 da coluna lombar (***A***) demonstra áreas mal-definidas com sinal hiperintenso anormal no cone medular e expansão discreta da medula espinal (*seta*). A imagem em T1 da coluna lombar com gadolínio (***B***) revela realce leve (*seta*). A imagem sagital da RM de difusão da coluna lombar (***C***) mostra restrição à difusão (*seta*) nas áreas com sinal hiperintenso anormal na imagem em T2 (***A***).

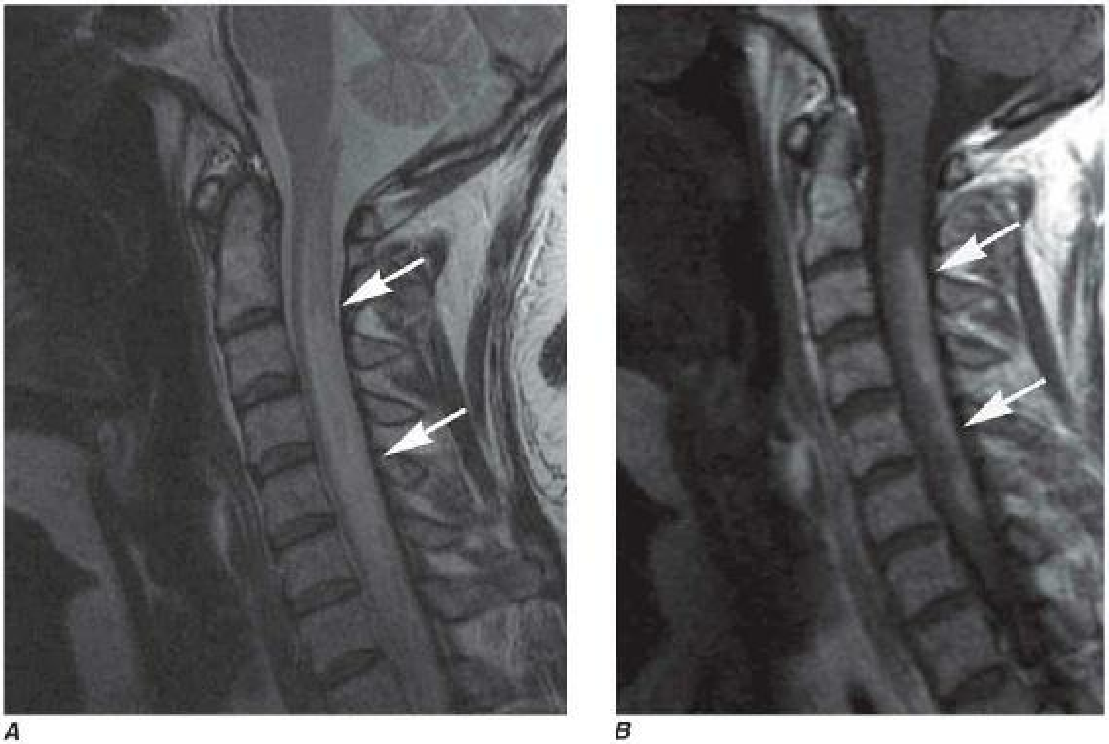

FIGURA 441e.25 Mielite transversa aguda (Cap. 456). A imagem sagital da RM em T2 (***A***) demonstra sinal hiperintenso anormal na medula cervical, que se estende de C1

a T1 com expansão espinal associada (*setas*). A imagem sagital em T1 com gadolínio (***B***) revela captação anormal pela metade posterior da medula espinal entre C2 e T1 (*setas*).

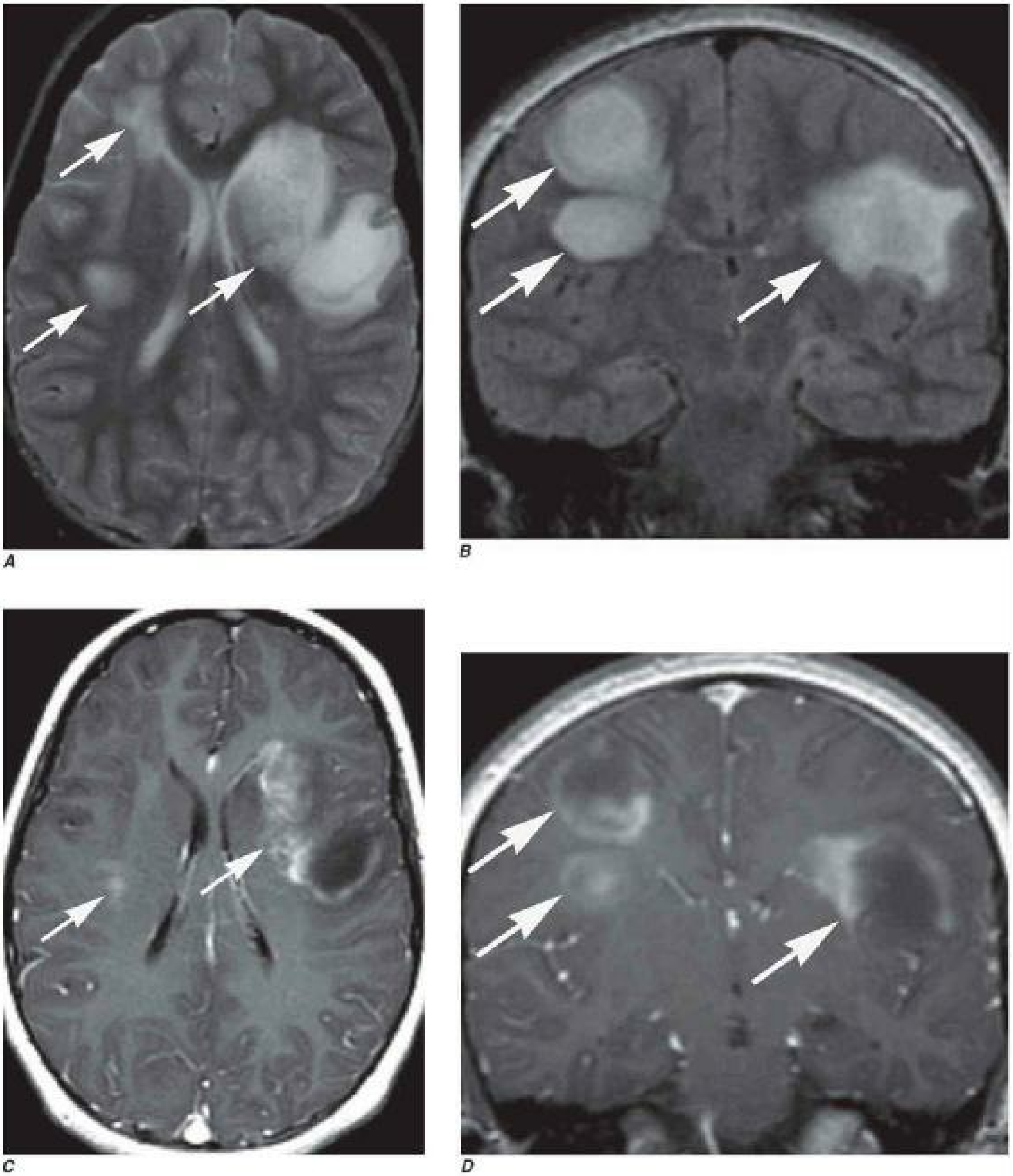

FIGURA 441e.26 Encefalomielite disseminada aguda (EMDA) (Cap. 458). A imagem axial em T2 (***A***) e a imagem coronal FLAIR (***B***) demonstram áreas anormais com sinal hiperintenso que envolvem predominantemente a substância branca subcortical do lobo frontal bilateralmente, assim como a cabeça do núcleo caudado esquerdo. Após a administração de gadolínio, as imagens axial (***C***) e coronal (***D***) em T1 correspondentes demonstram realce irregular compatível com quebra da barreira hematencefálica e inflamação; algumas lesões apresentam realce periférico parcial, que é típico de desmielinização.

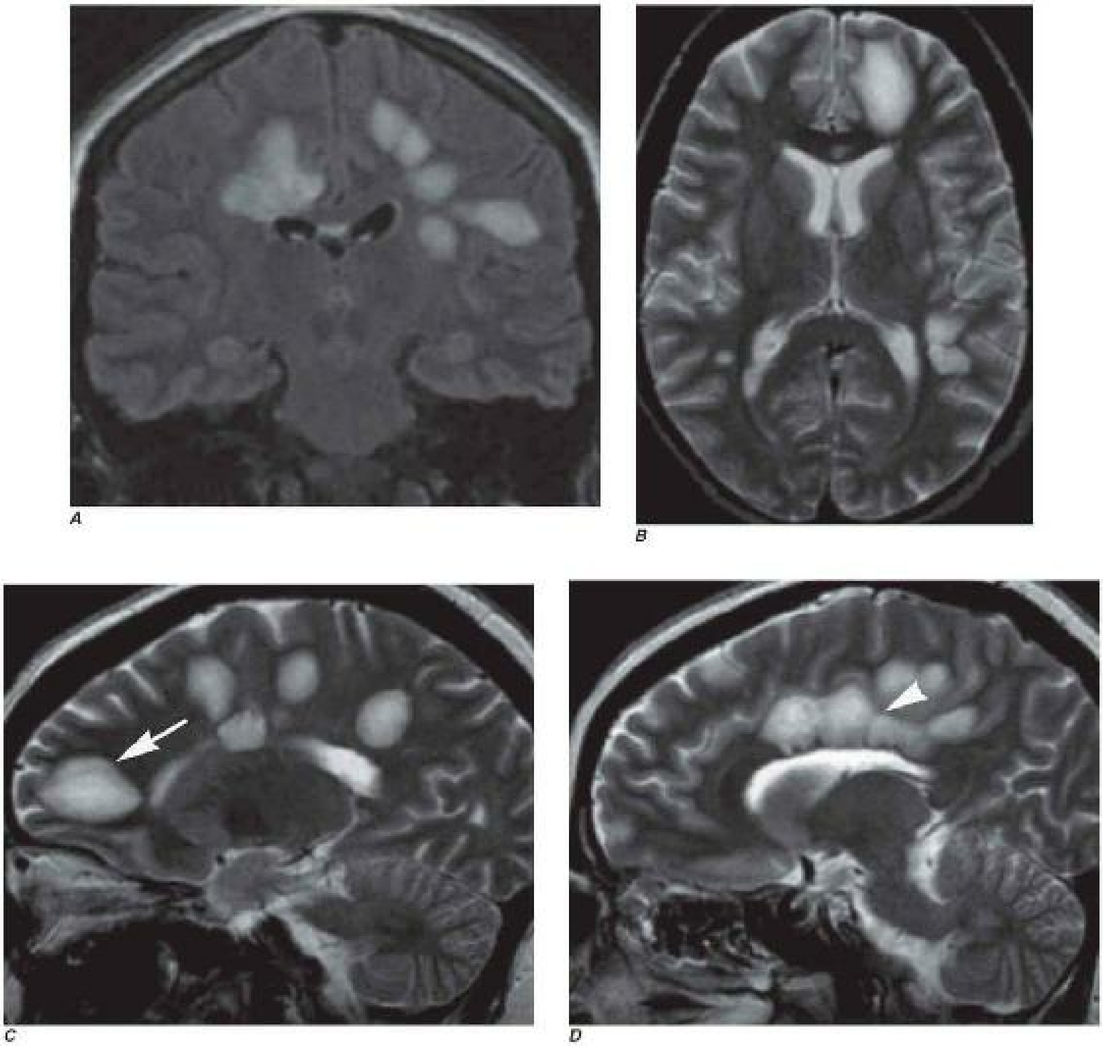
A
B
C
D

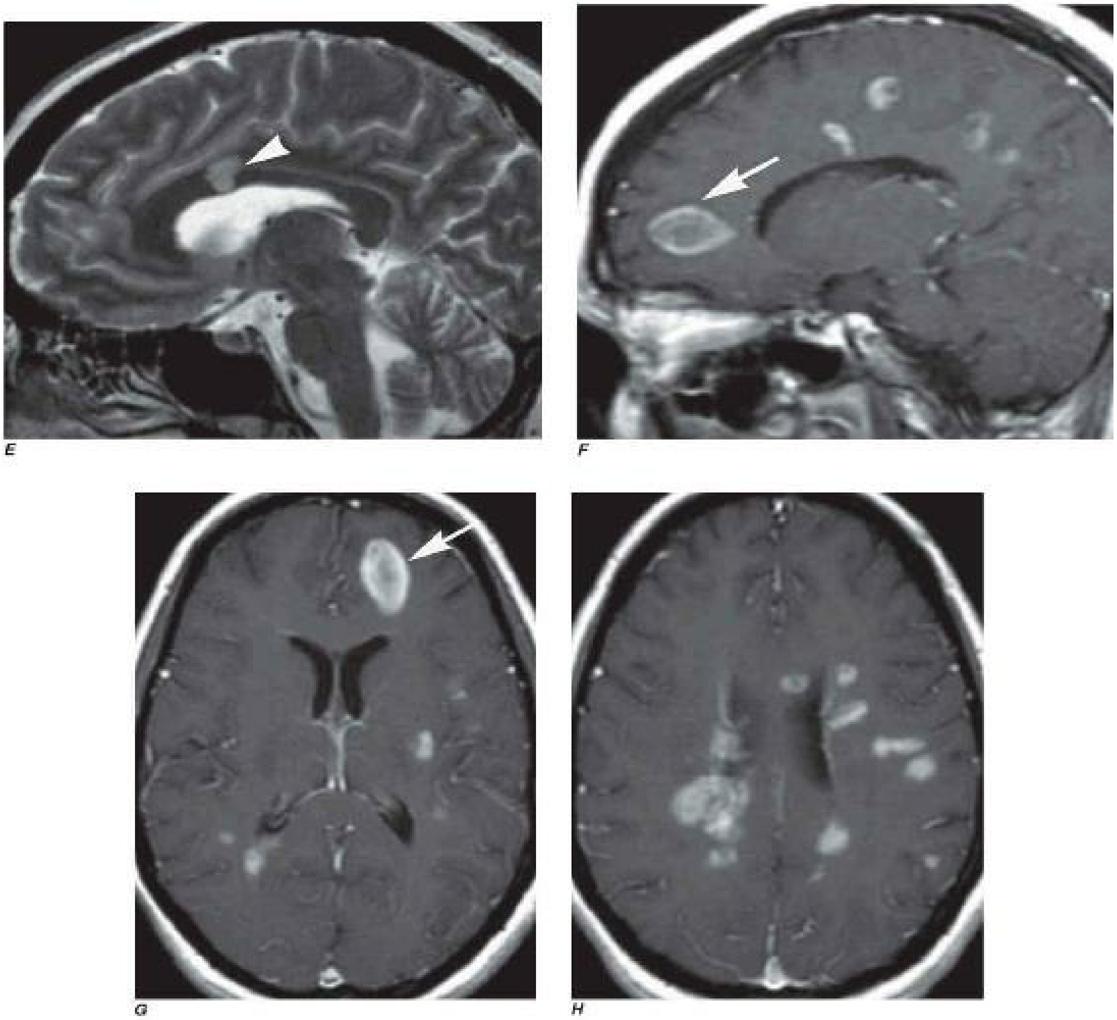

FIGURA 441e.27 Esclerose concêntrica de Baló (uma variante da esclerose múltipla) (Cap. 458). A imagem coronal da RM FLAIR (***A***) demonstra várias áreas com sinal hiperintenso anormal na substância branca supratentorial bilateralmente. As lesões têm formato ovoide, orientação perpendicular aos ventrículos laterais e pouco efeito compressivo. As imagens axial (***B***) e sagitais (***C-E***) da RM em T2 revelam várias áreas com sinal hiperintenso anormal na substância branca supratentorial bilateralmente, bem como envolvimento do corpo e do esplênio do corpo caloso, além da interface calososseptal (*ponta de seta*). Algumas lesões apresentam camadas concêntricas, que são típicas da esclerose concêntrica de Baló (*setas*). As imagens sagital (***F***) e axiais (***G, H***) da RM em T1 com gadolínio mostram realce anormal de todas as lesões, das quais algumas apresentam realce periférico concêntrico (*setas*).

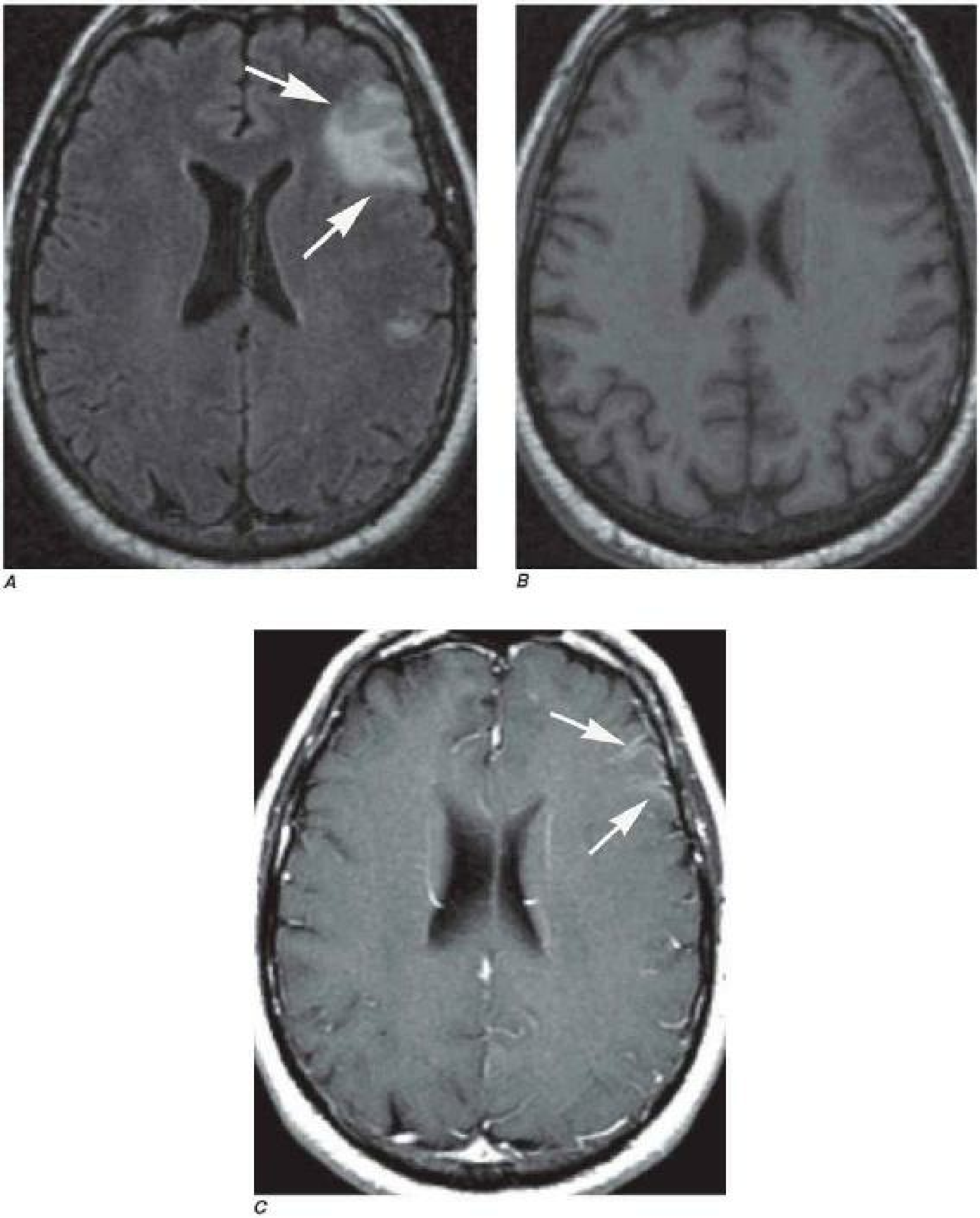

FIGURA 441e.28 Encefalopatia de Hashimoto (Cap. 164). A imagem axial FLAIR (*A*) demonstra uma área focal de sinal hiperintenso anormal que envolve as substâncias branca e cinzenta do lobo frontal esquerdo. Também há uma pequena área de sinal hiperintenso anormal no giro pré-central. A imagem axial em T1 (***B***, ***C***) antes e depois do gadolínio demonstram realce cortical/pial na região do sinal hiperintenso em FLAIR.

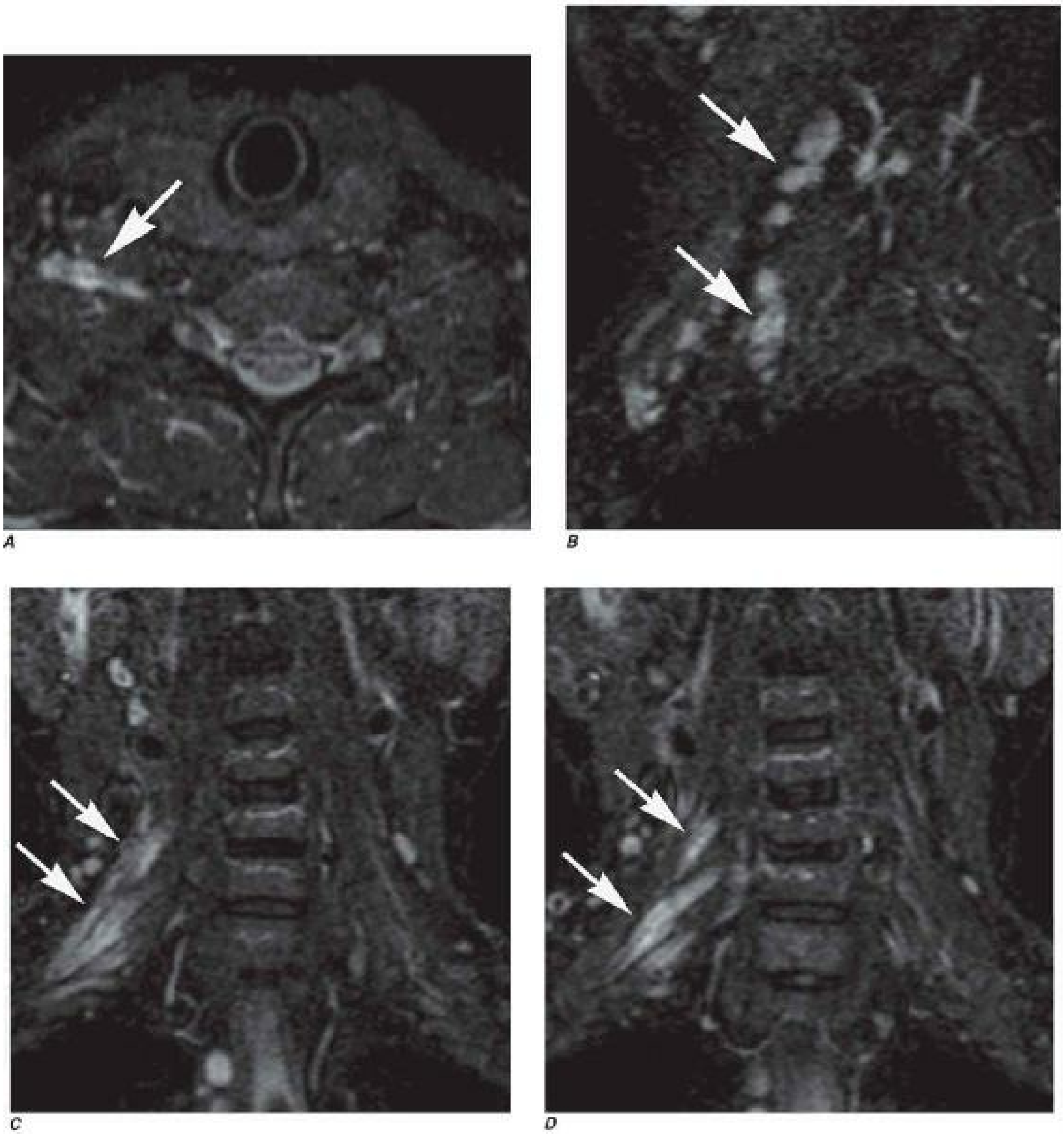
A
B
C
D

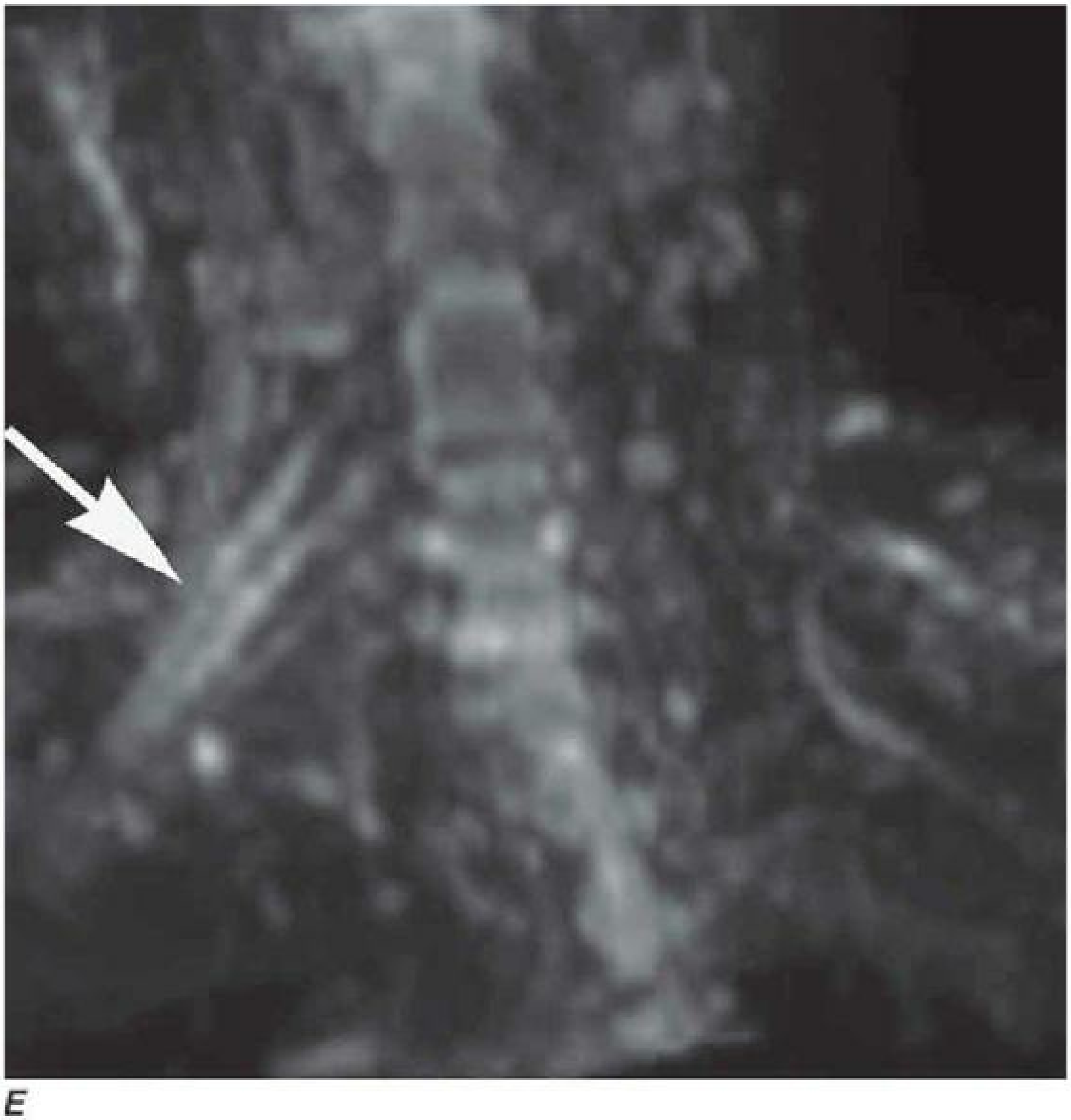

FIGURA 441e.29 Plexopatia braquial (Cap. 459). As imagens axial (***A***), sagital (***B***) e coronal (***C***, ***D***) na sequência de recuperação da inversão com tau curto (STIR) mostram aumento anormal e sinal hiperintenso anormal envolvendo as raízes nervosas direitas de C6, C7 e C8, bem como os troncos e as divisões que se originam dessas raízes (*setas*). A imagem de RM em difusão (***E***) demonstra difusão anormalmente reduzida dentro das raízes nervosas direitas de C6, C7 e C8, bem como seus troncos e suas divisões correspondentes (*seta*). Essas alterações são compatíveis com plexopatia braquial induzida pela radiação.

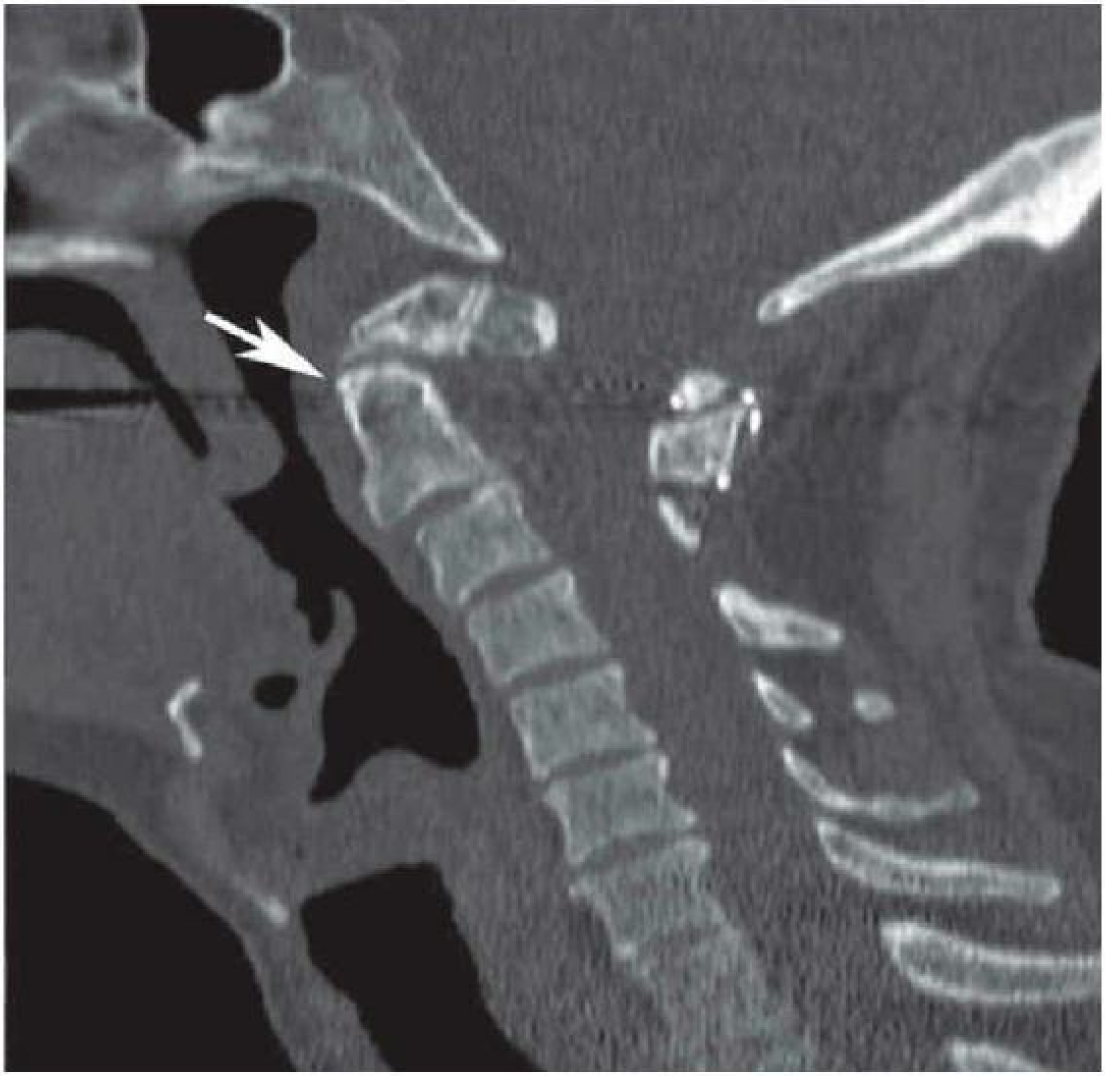

FIGURA 441e.30 Luxação anterior do processo denteado. A imagem sagital da TC demonstra que a ponta do processo denteado estava abaixo do arco anterior de C2 (*seta*), indicando luxação anterior.

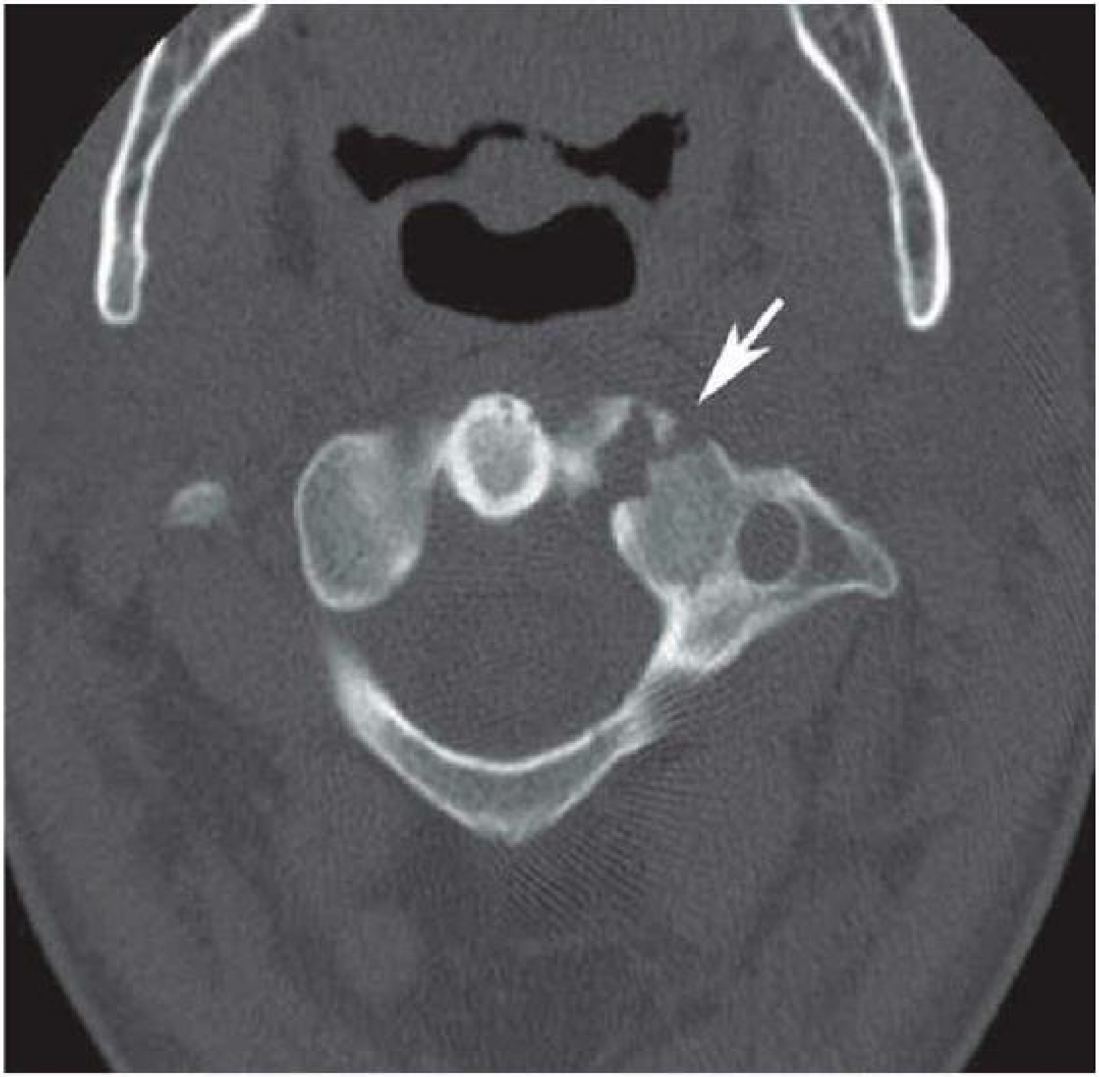

FIGURA 441e.31 Fratura da faceta articular. A imagem da TC axial demonstra fratura da faceta da vértebra C2 (*seta*).

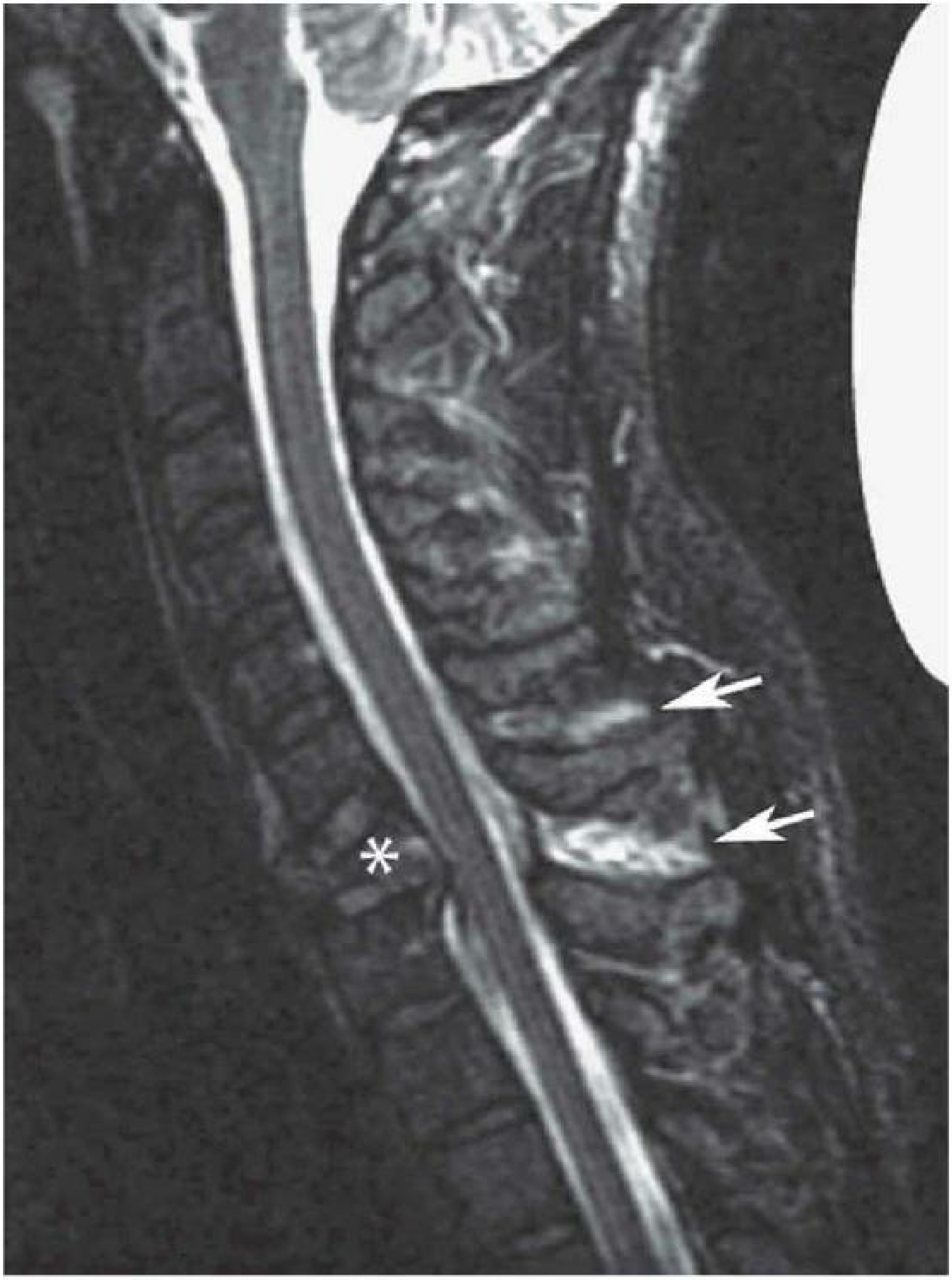

FIGURA 441e.32 Fratura compressiva. Esta imagem de RM sagital em T2 demonstra fratura compressiva de C7 (*) e sinal hiperintenso dentro dos processos espinhosos de C6-C7 (*setas*) e, em menor grau, também em C5-C6. Isso sugere lesão do ligamento interespinoso. Observe a almofada sob o pescoço do paciente para manter o alinhamento cervical durante o exame.

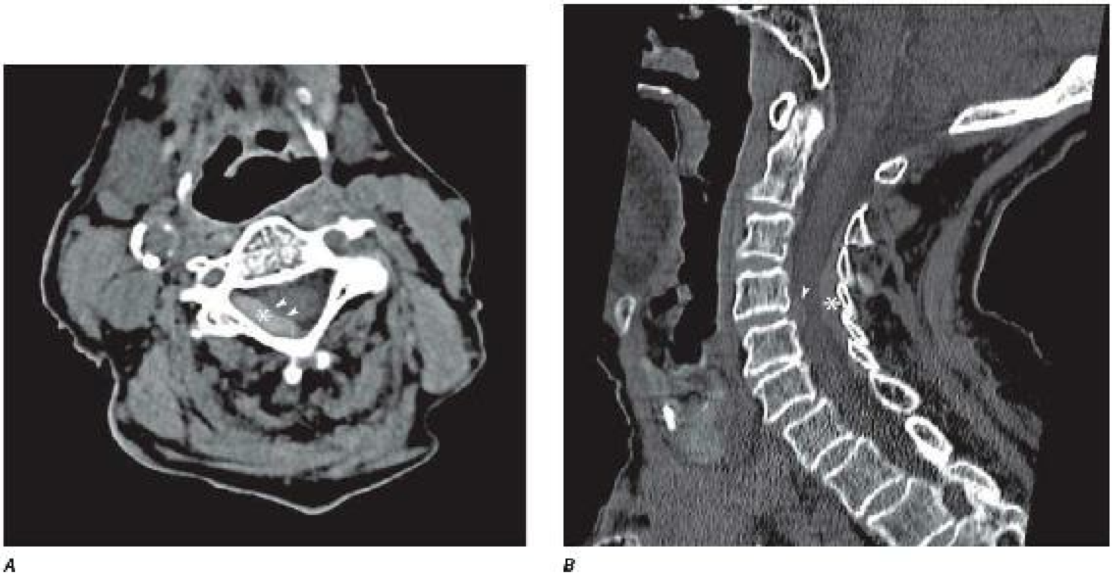

FIGURA 441e.33 Hematoma epidural. TC axial sem contraste (***A***) demonstrando uma coleção epidural hiperdensa na coluna cervical (*), que era compatível com hemorragia aguda. Observe também o efeito compressivo sobre a medula espinal (*pontas de setas*). A imagem sagital da TC reformatada (***B***) revelou a extensão do hematoma epidural agudo (*) e um disco abaulado (*ponta de seta*), que acentuava o estreitamento do canal da medula espinal. A TC é a modalidade de exame preferida para detectar hematoma agudo.

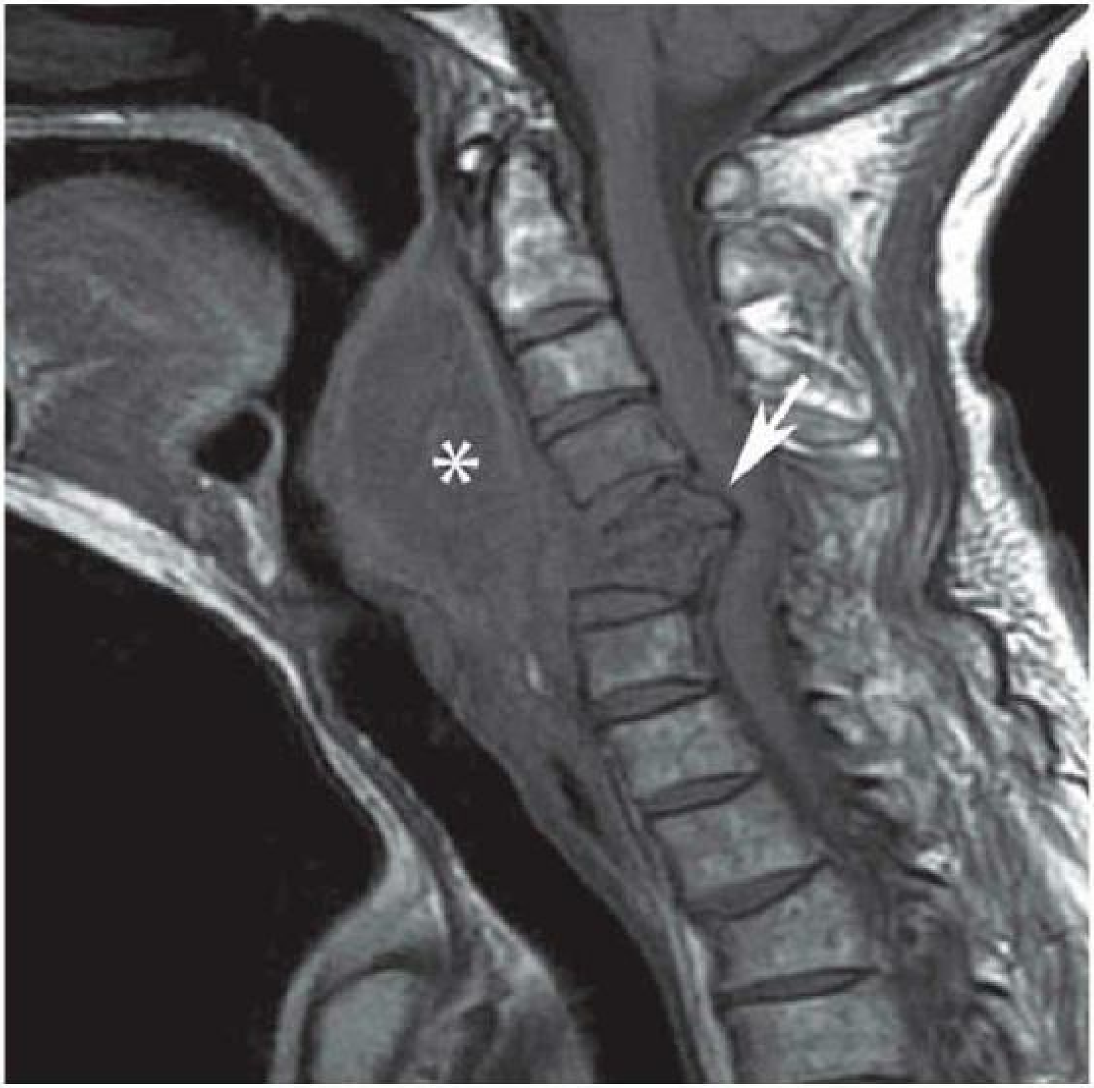

FIGURA 441e.34 Massa nos tecidos moles retrofaríngeos. A imagem sagital de RM em T1 demonstra fratura por hiperflexão com retropulsão da parede posterior no canal em C5 e C6 (*seta*). Também há um hematoma retrofaríngeo volumoso (*). A distância entre a parede posterior da via respiratória e a parede anterior do corpo vertebral não deveria ser maior que 6 mm em C2, ou maior que 20 mm em C6 (regra mnemônica: “6 em 2 e 20 em 6”).

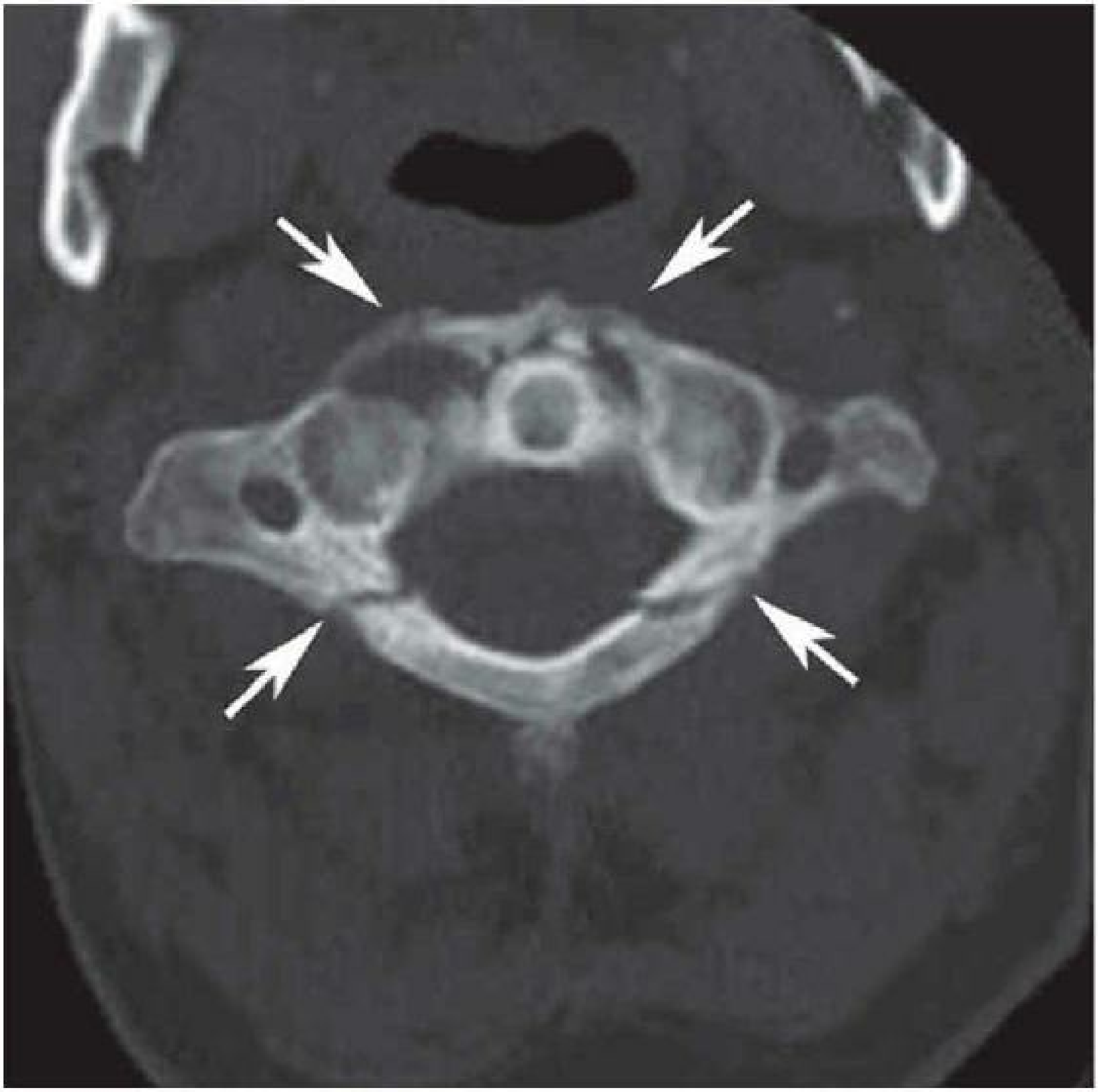

FIGURA 441e.35 Fratura de Jefferson. A imagem axial da TC demonstra quatro linhas de fratura (*setas*) separando C1 em quatro partes. Em geral, a fratura de Jefferson é causada por impactos axiais no crânio (p. ex., mergulho em águas rasa

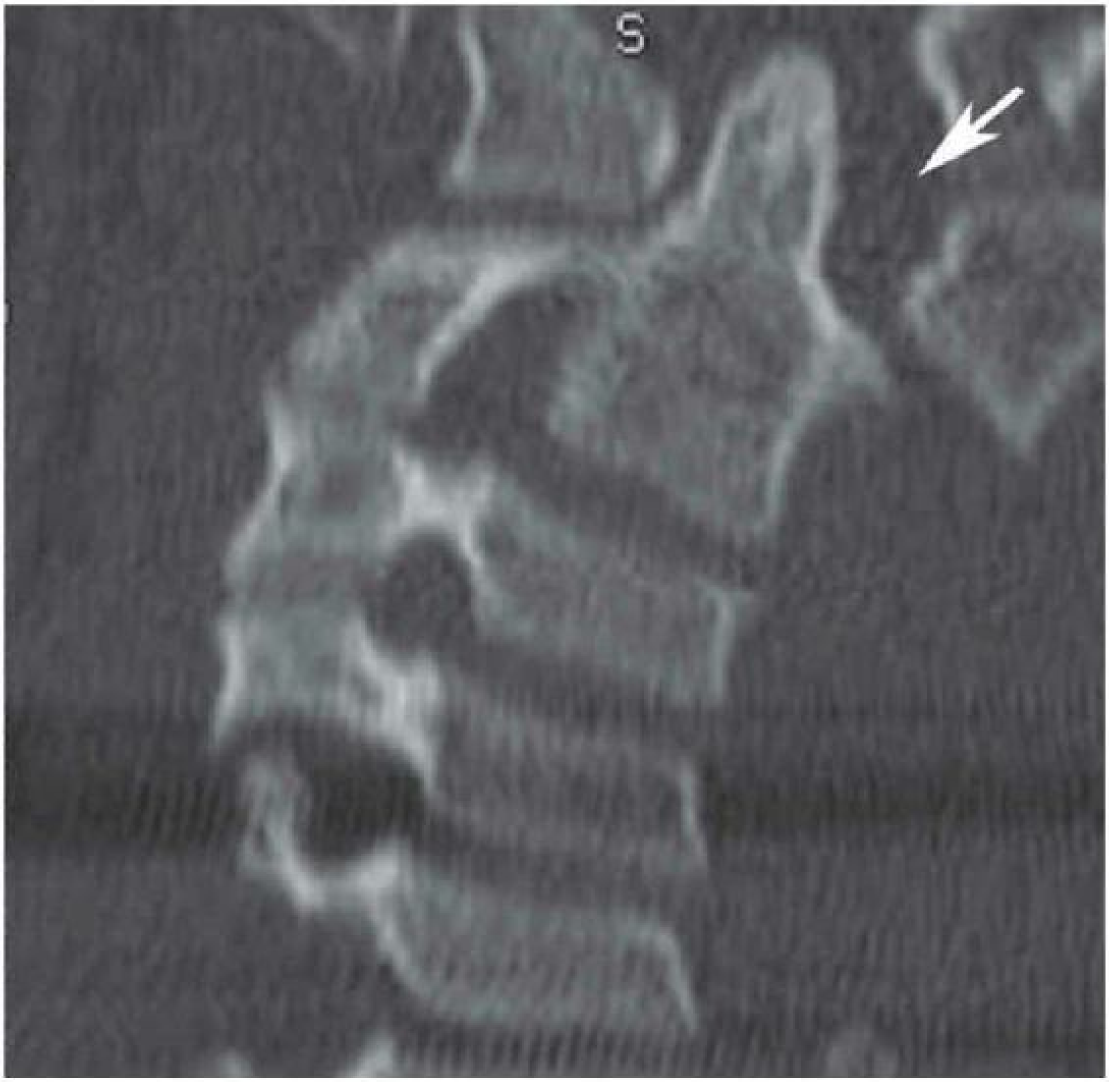

FIGURA 441e.36 Lesão ligamentar após trauma. A reconstrução da imagem da TC no plano coronal demonstra assimetria anormal entre o processo denteado e as massas laterais de C1, indicando ruptura do ligamento transverso.

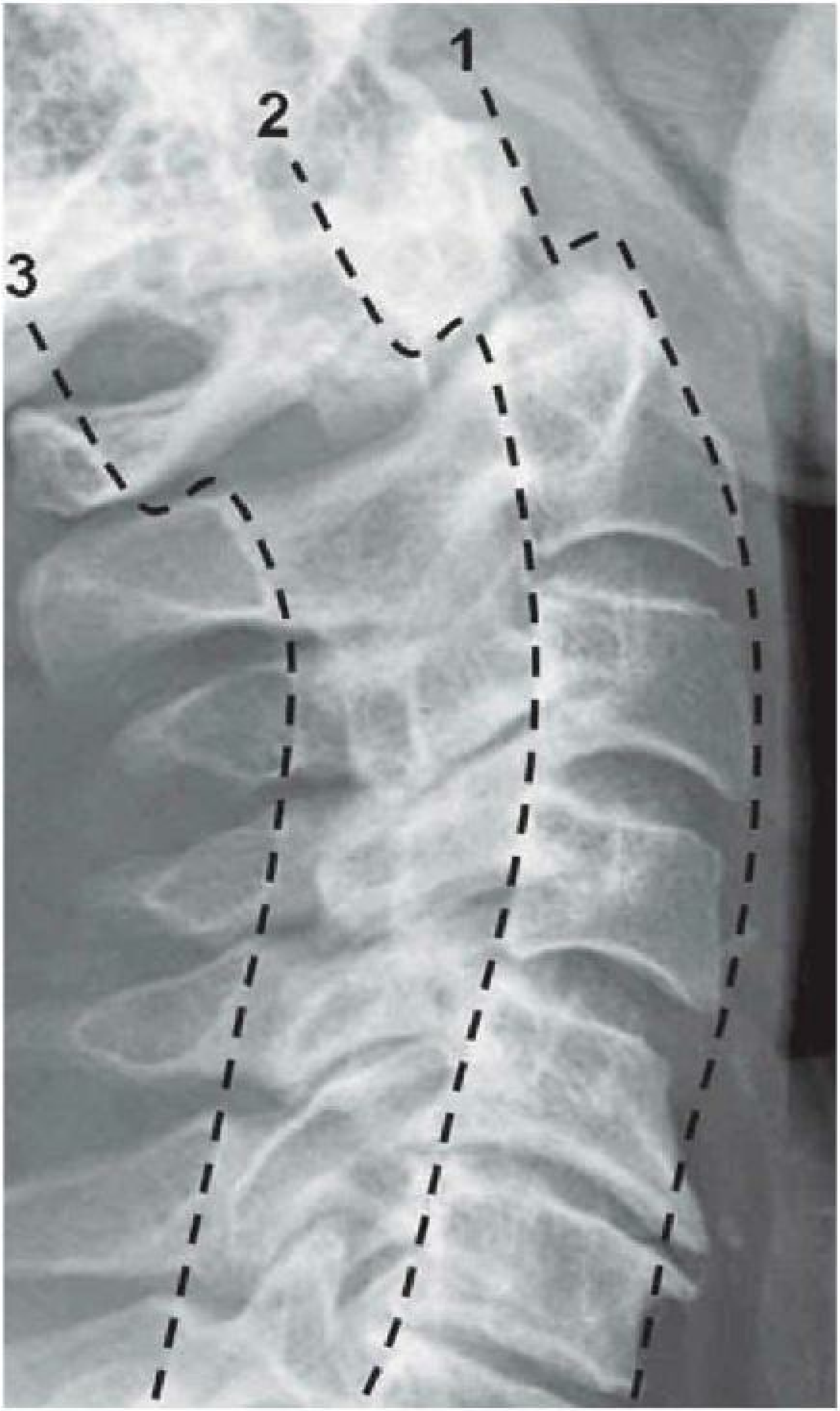
1
2
3

FIGURA 441e.37 Fratura do odontoide. A imagem da TC sagital demonstra anormalidades nas principais linhas de referência cervicais. 1: Linha anterior do corpo vertebral; 2: linha posterior do corpo vertebral; 3: linha espinolaminar.

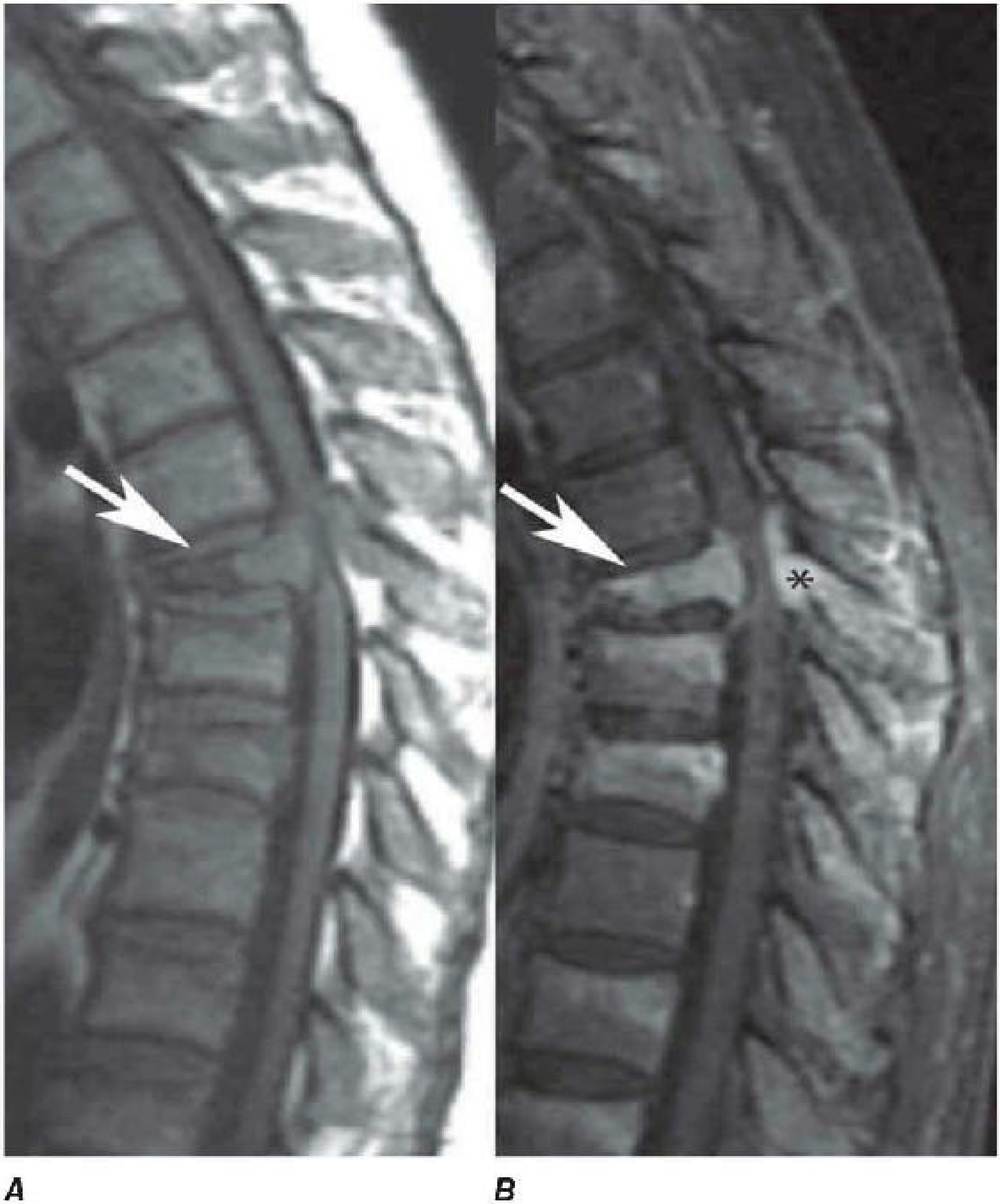

FIGURA 441e.38 Fratura patológica. A imagem sagital de RM em T1 (*A*) demonstra um corpo vertebral de T6 cuneiforme (*seta*). A imagem sagital de RM em T1 após a administração de contraste (*B*) define a extensão do tumor para dentro do espaço epidural e o acometimento do arco posterior (*); essas anormalidades são altamente sugestivas de tumor ósseo primário ou metastático.

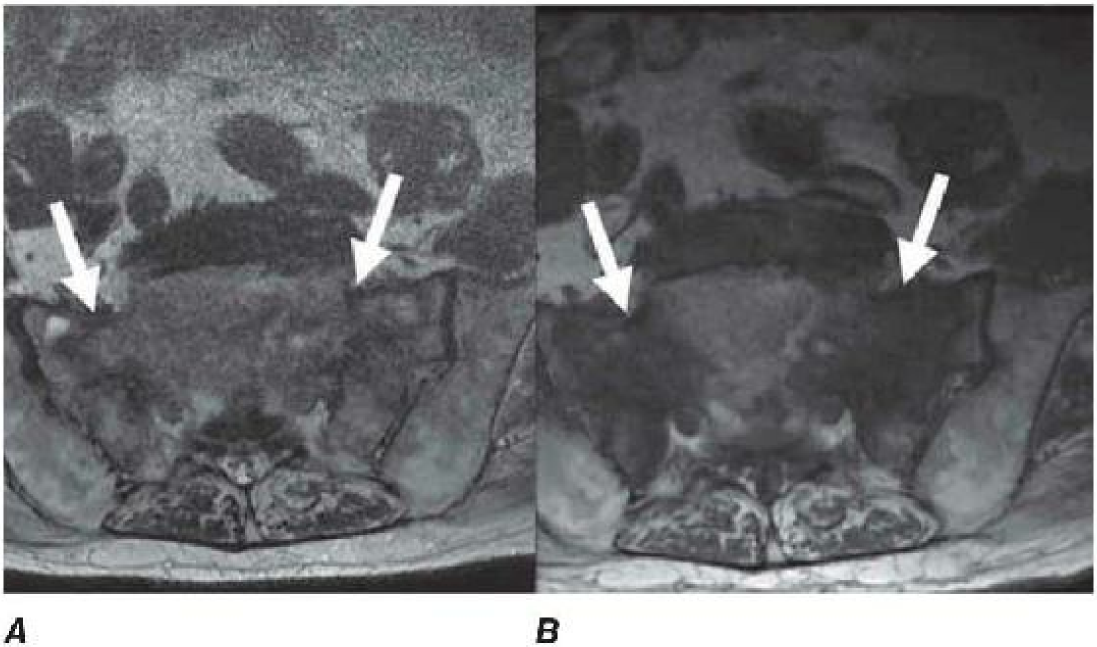

FIGURA 441e.39 Fratura por insuficiência sacral. As imagens axiais de RM em T2 (***A***) e T1 (***B***) demonstram sinais simétricos hiperintensos em T2 e hipointensos em T1, envolvendo longitudinalmente as asas do sacro (*setas*).

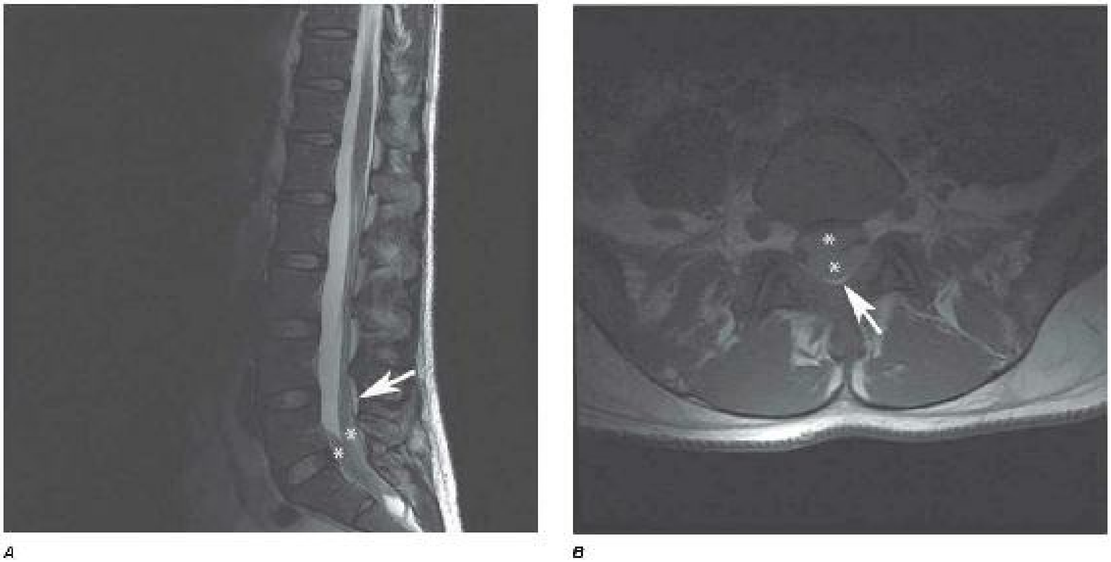

FIGURA 441e.40 Hematoma subdural. As imagens de RM sagital em T2 (***A***) e axial em T1 sem contraste (***B***) demonstram uma coleção subdural na região lombossacral (**). Observe que a gordura epidural está comprimida mas não afetada (*seta*).

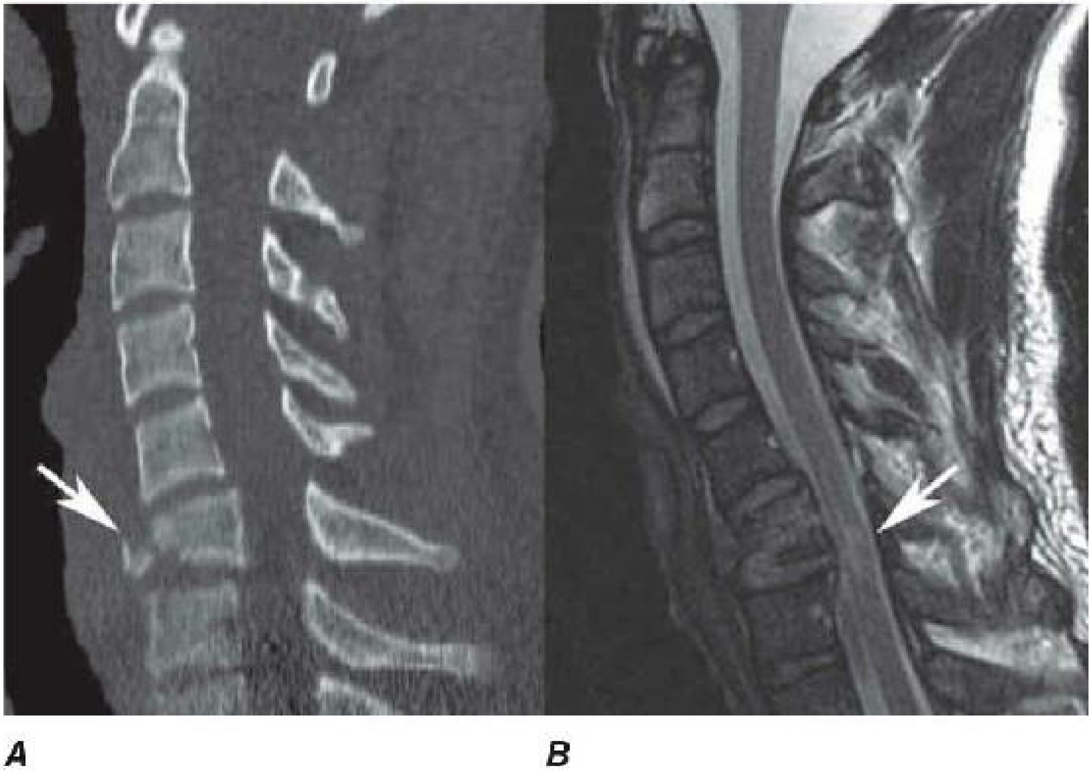

FIGURA 441e.41 Fratura em gota de lágrima. A imagem da TC sagital (*A*) demonstra uma linha de fratura separando o ângulo anteroinferior de C6 (*seta*). A imagem de RM sagital em T2 (***B***) mostra lesão da medula espinal (*seta*).

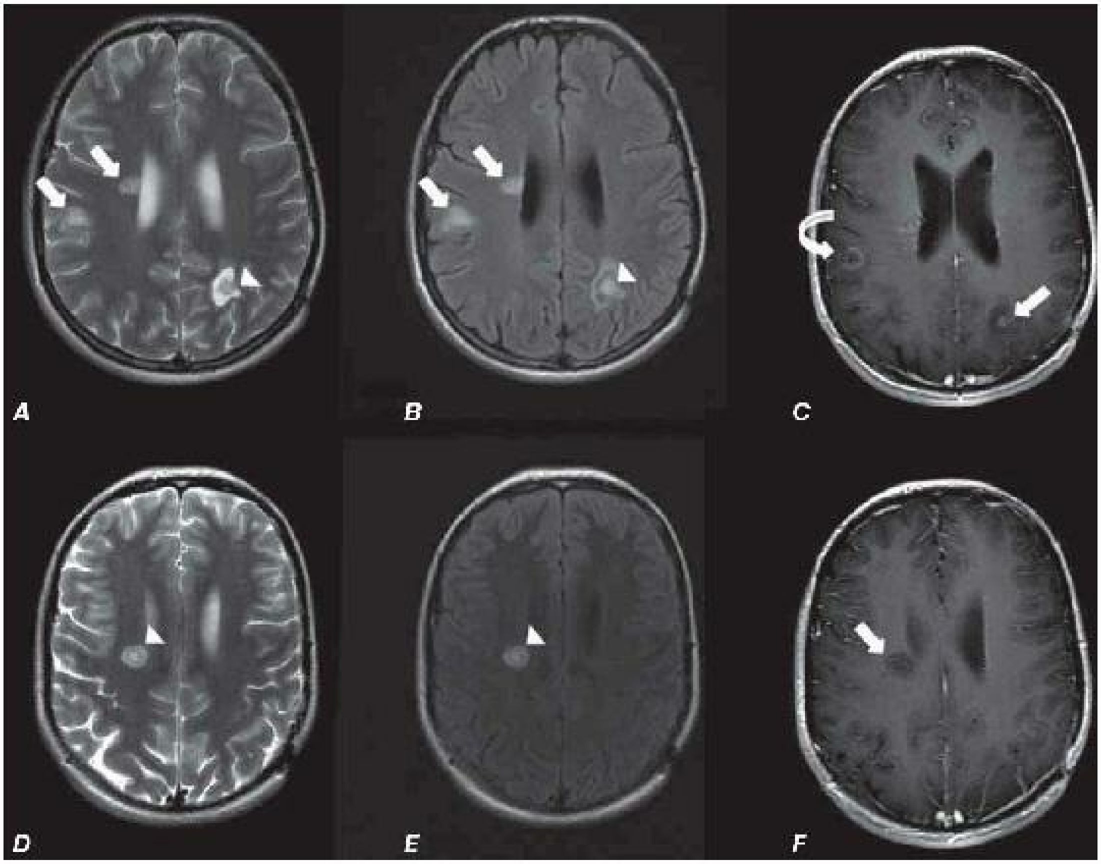

FIGURA 441e.42 Doença desmielinizante (esclerose múltipla, Cap. 458). A RM axial em T2 (***A***, ***D***) e a RM axial em T2 FLAIR (***B***, ***E***) demonstram múltiplas lesões hiperintensas envolvendo a substância branca periventricular e subcortical (*setas*). Embora nem sempre estejam presentes, o aspecto de "lesão dentro de lesão" (*pontas de setas*) é típico de doença desmielinizante. A RM em T1 após contraste (***C***, ***F***) mostra realce parcial da lesão (*setas*), que costuma ser periférico, incompleto e em forma de "C" (*seta curva*).

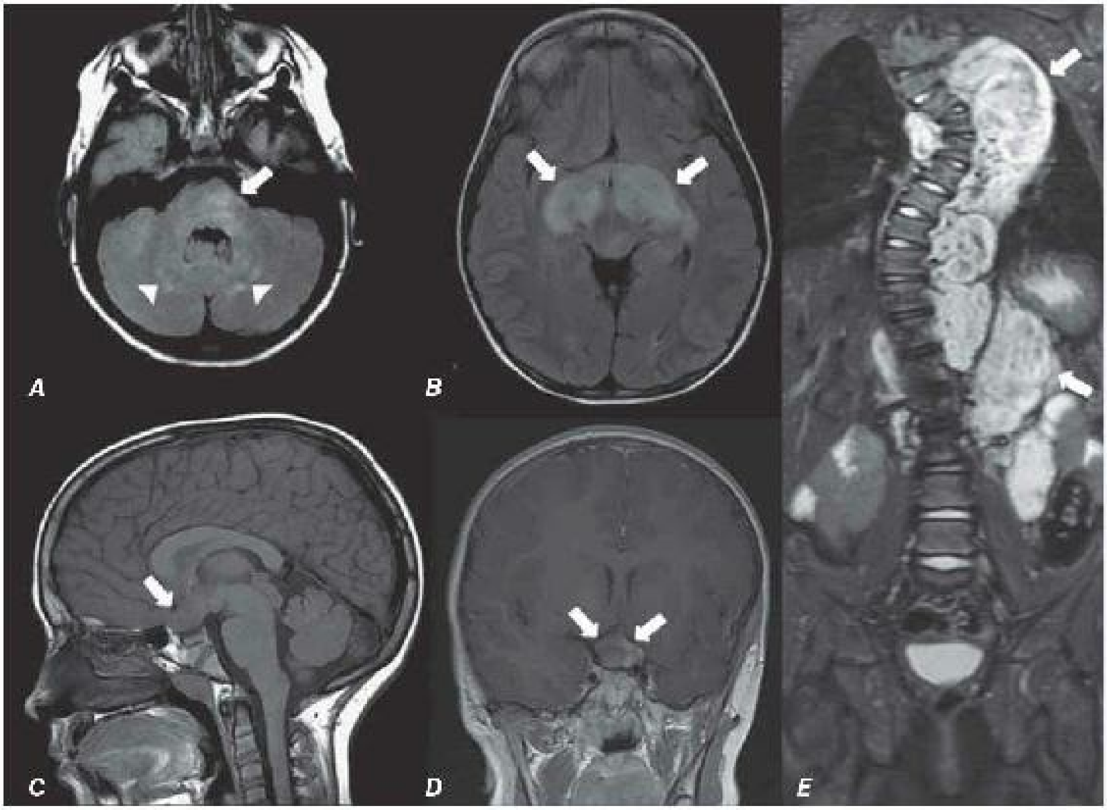

FIGURA 441e.43 Neurofibromatose tipo 1 (Cap. 118). A RM em T2 FLAIR (***A***, ***B***) demonstra múltiplas lesões hiperintensas envolvendo o tronco encefálico e núcleos da base (*setas*), bem como os hemisférios cerebelares profundos (*pontas de setas*). A RM sagital e coronal em T1 após contraste (***C***, ***D***) mostra aumento do quiasma óptico com uma área de realce à esquerda, representando um glioma de vias ópticas (*setas*). A RM coronal em STIR (***E***) mostra escoliose toracolombar e um grande neurofibroma plexiforme paravertebral (*setas*).

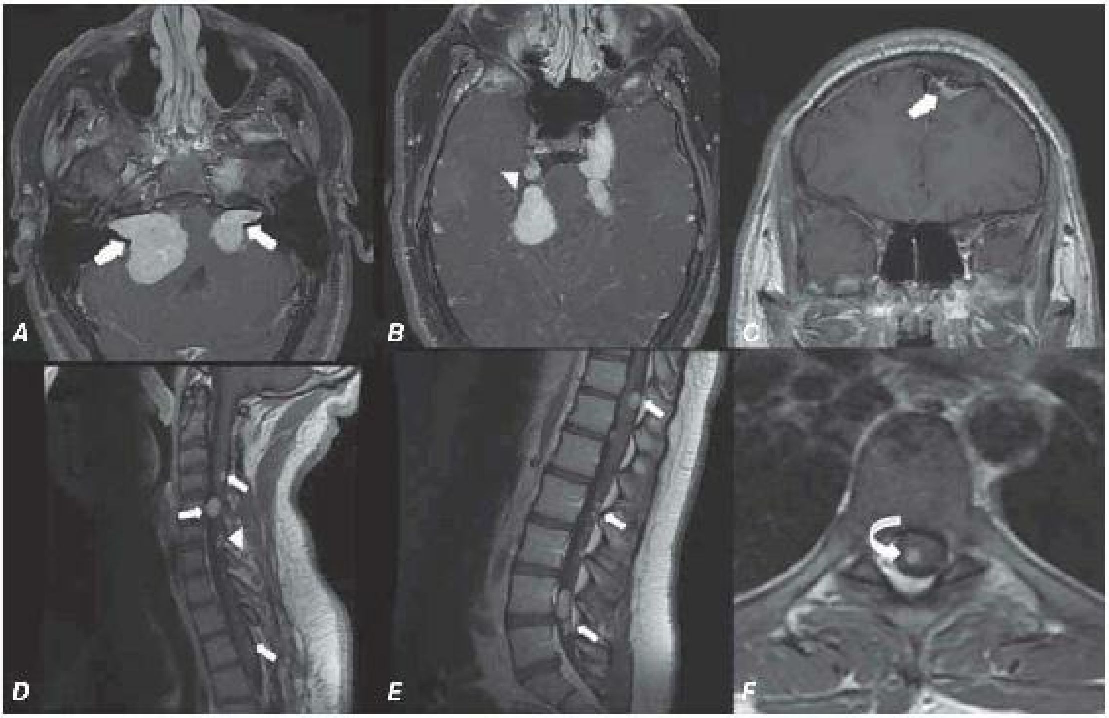

FIGURA 441e.44 Neurofibromatose tipo 2 (Cap. 118). A RM axial em T1 após contraste (***A***, ***B***) mostra lesões expansivas realçadas nas cisternas pontocerebelares bilaterais estendendo-se até os canais auditivos internos, consistentes com schwannomas vestibulares (*setas*), bem como na cisterna pré-pontina bilateral, consistentes com schwannomas do trigêmeo (*pontas de setas*). A RM coronal e axial em T1 após gadolínio (***C***) demonstra uma lesão intensamente realçada com base dural típica de um pequeno meningioma (*setas*). As imagens sagitais (***D***, ***E***) em T1 após gadolínio mostram lesões extramedulares intradurais sugestivas de schwannomas espinais múltiplos (*setas pequenas*). A lesão plana de base dural pode representar um meningioma espinal (*ponta de seta*). A imagem axial em T1 após gadolínio (***F***) mostra uma lesão intramedular que se realça, mais consistente com um ependimoma (*seta curva*).

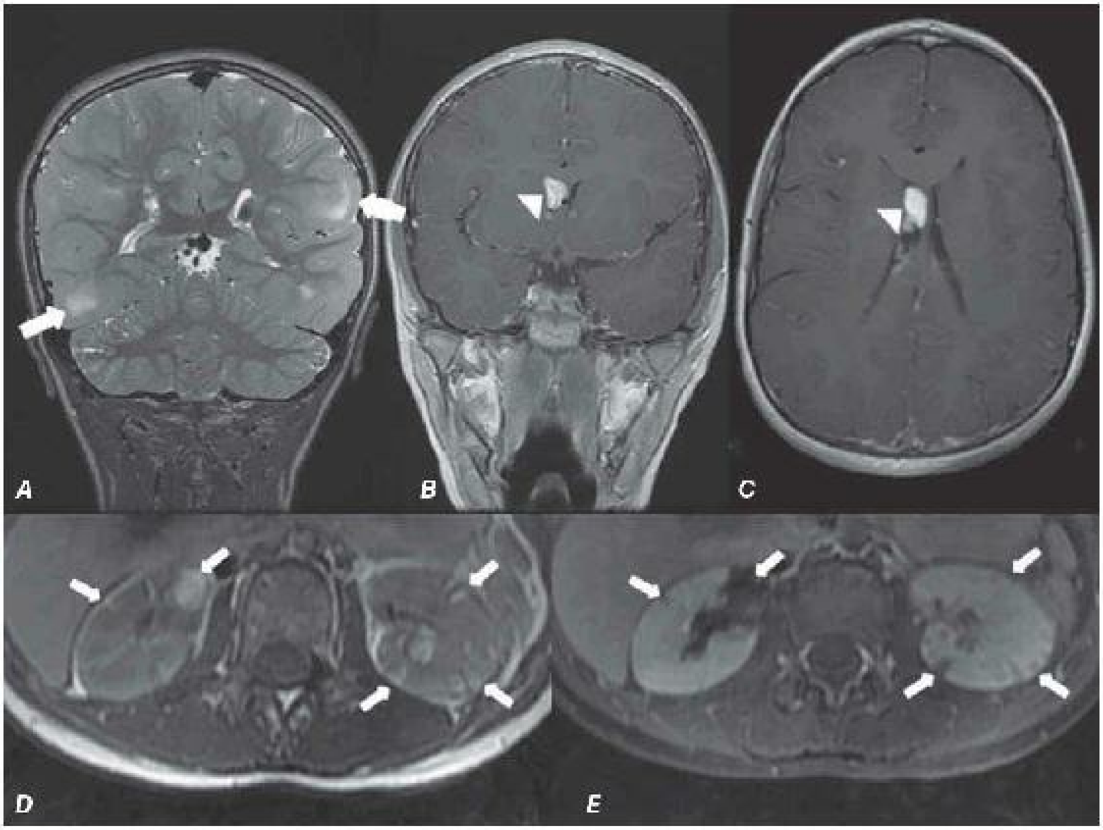

FIGURA 441e.45 Esclerose tuberosa (Cap. 118). A RM coronal em T2 (***A***) mostra múltiplas lesões hiperintensas em T2 com distribuição cortical e subcortical (*setas*). A imagem coronal e axial em T1 após contraste (***B***, ***C***) demonstra um nódulo expansivo com realce intenso na proximidade do forame de Monro direito, consistente com um astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) (*pontas de setas*). A imagem em T1 (***D***) e após contraste em T1 com saturação de gordura (***E***) mostra múltiplas lesões renais bilaterais com intensidade de sinal de gordura, consistente com angiomiolipomas (*setas pequenas*).

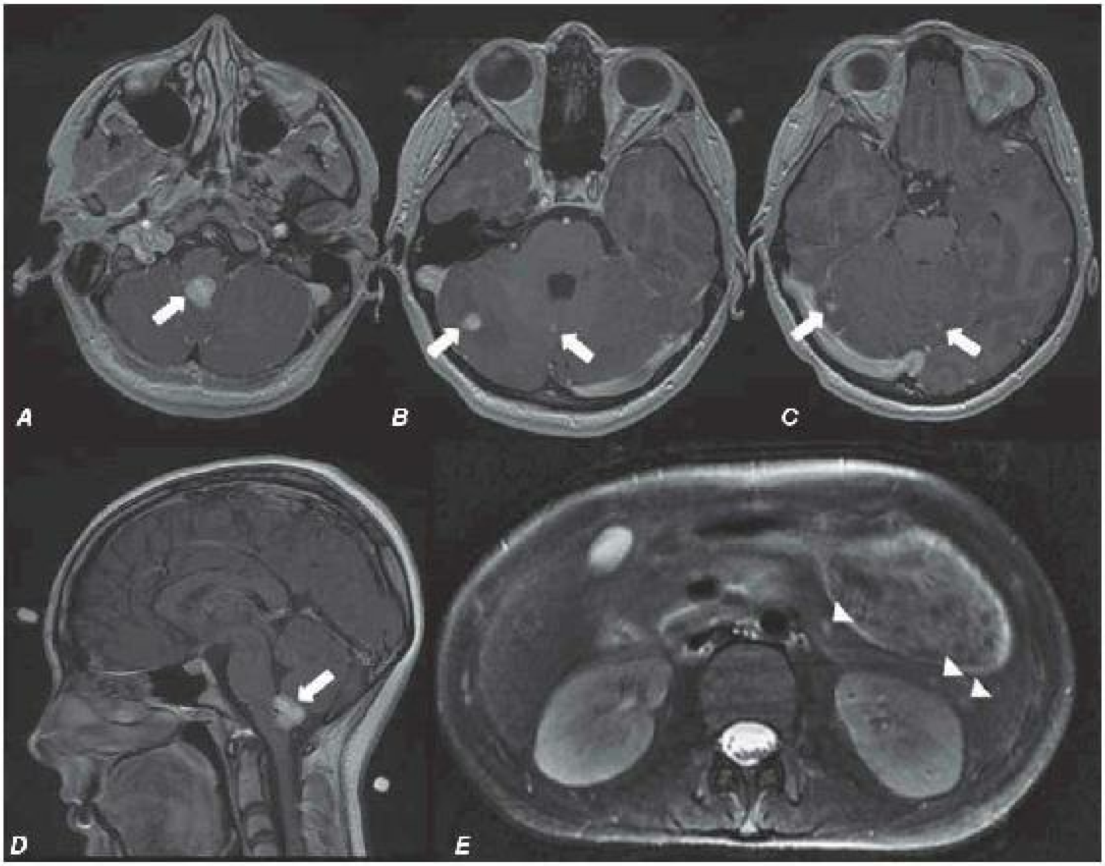

FIGURA 441e.46 Von Hippel-Lindau (VHL) (Cap. 408). A imagem axial em T1 após contraste (***A-C***) demonstra múltiplos nódulos realçados na fossa posterior (*setas*). A imagem sagital em T1 após contraste (***D***) mostra sinal de fluxo vascular dentro do nódulo realçado na região do forame de Magendie (*seta*), indicando aumento de vascularidade. A RM de vigilância axial do abdome em T2 (***E***) mostra múltiplos cistos pancreáticos pequenos (*pontas de setas*). Esse paciente não apresentava tumor de saco endolinfático, carcinoma de células renais, tumor pancreático neuroendócrino nem feocromocitoma, todos esses podendo também ocorrer na doença de von Hippel-Lindau.

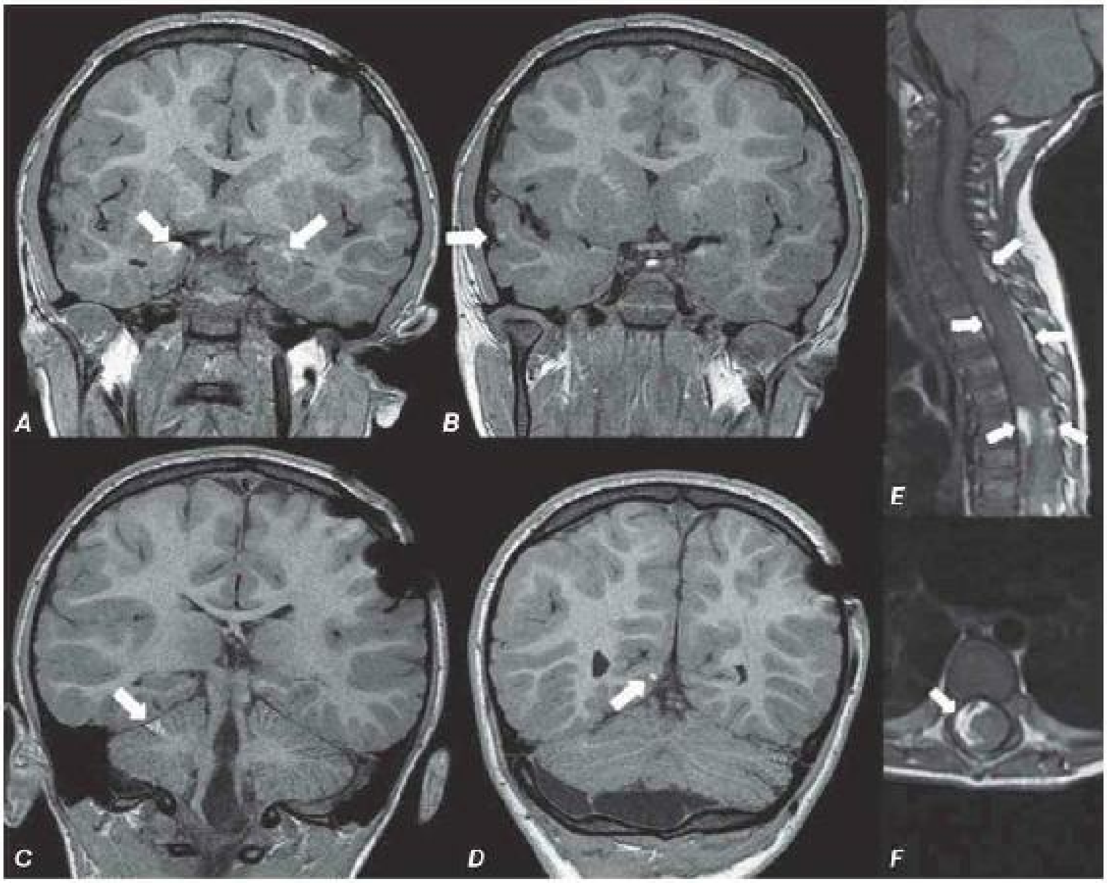

FIGURA 441e.47 Melanose neurocutânea. A RM coronal em T1 (***A-D***) mostra múltiplas lesões com sinal hiperintenso intrínseco em T1 na amígdala bilateralmente, no giro temporal superior direito, no hemisfério cerebelar direito e no córtex occipital medial direito (*setas*). As imagens sagitais e axiais da coluna em T1 (***E***, ***F***) revelam lesões intradurais extramedulares, também com sinal hiperintenso intrínseco em T1 devido a melanoma maligno (*setas*).

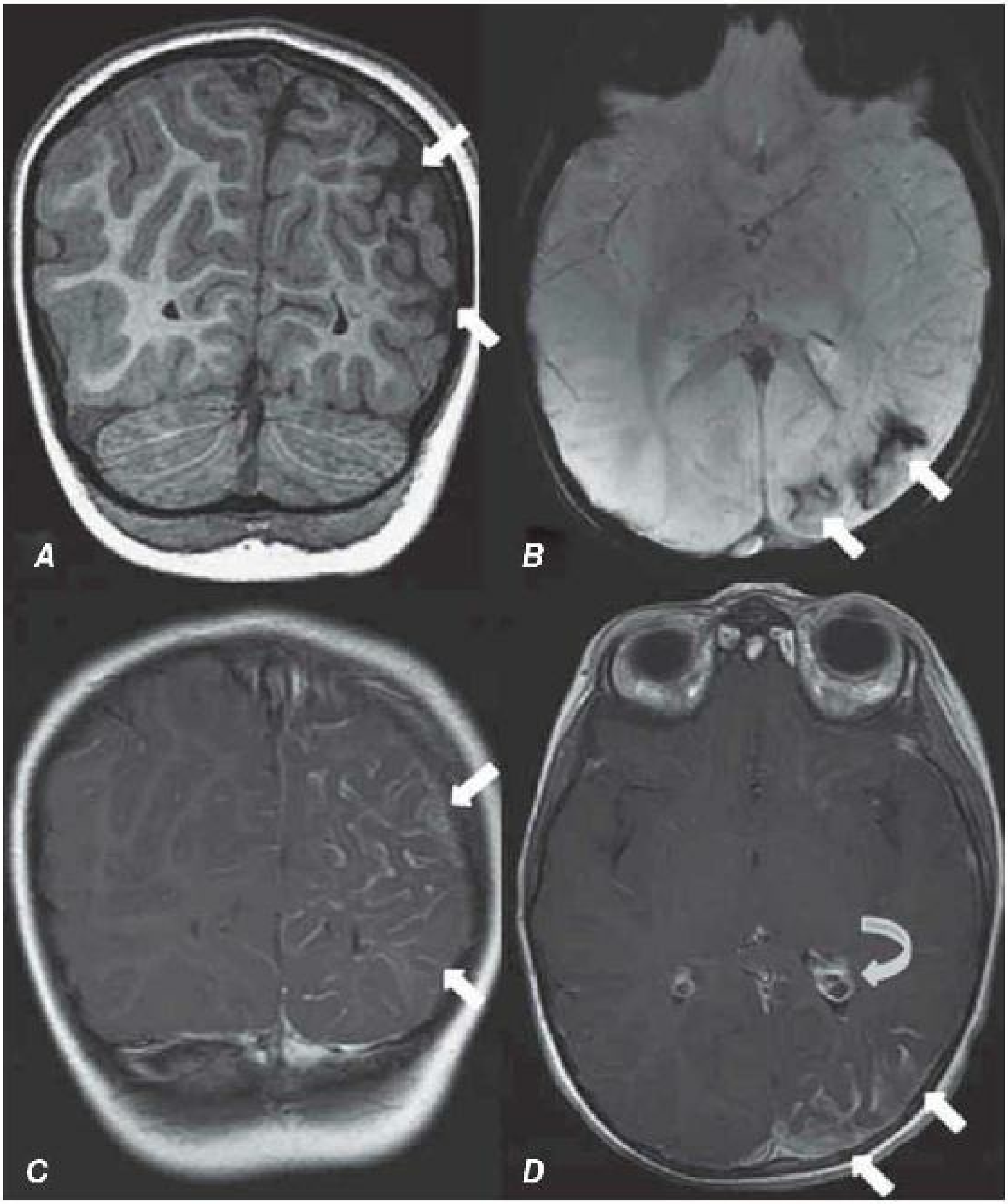

FIGURA 441e.48 Síndrome de Sturge-Weber. A RM coronal em T1 (*A*) mostra aumento de volume dos sulcos no lobo parietal esquerdo, consistente com perda de volume do parênquima cerebral (*setas*). A imagem axial de suscetibilidade demonstra efeito de suscetibilidade nessa região, consistente com calcificações (*setas*). As imagens coronais e axiais em T1 após gadolínio (***C***, ***D***) revelam aumento do realce leptomeníngeo (*setas*) e aumento de volume do plexo coroide esquerdo (*seta curva*).

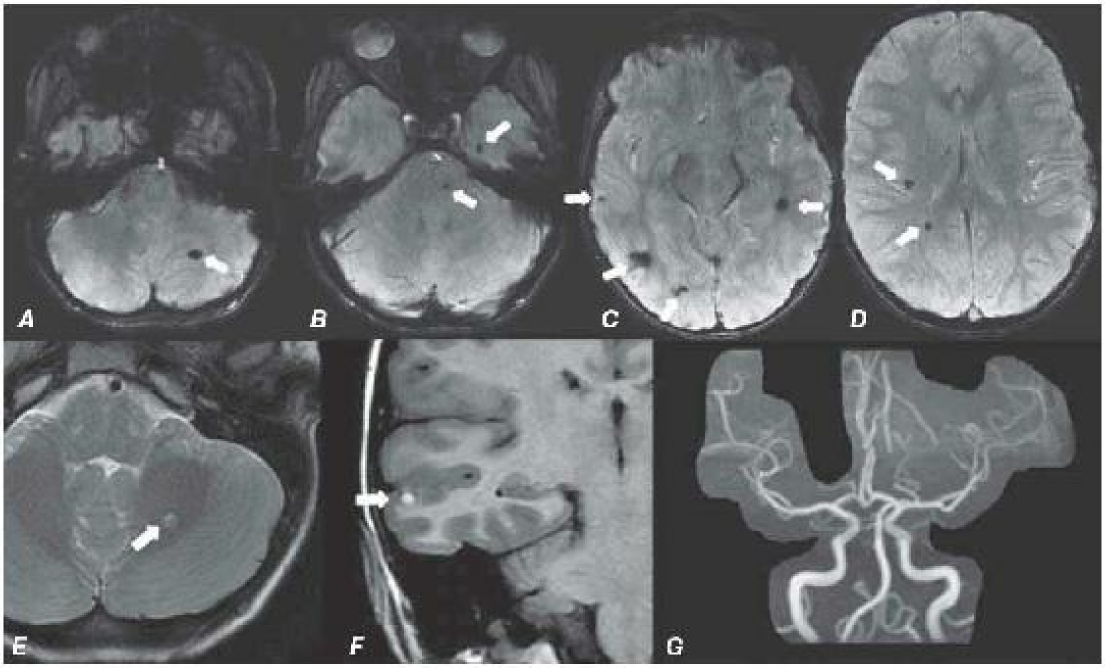

FIGURA 441e.49 Cavernomas múltiplos (Cap. 446). A imagem axial de suscetibilidade (***A-D***) mostra múltiplos focos de suscetibilidade envolvendo bilateralmente os hemisférios cerebrais, a ponte e o cerebelo esquerdo, o que, em um paciente jovem, mais provavelmente representa cavernomas múltiplos (*setas*). Essas lesões têm intensidade de sinal variável na RM em T2 (***E***) e em T1 (***F***), relacionada com estágios diferentes de degradação da hemoglobina (*setas*). Os cavernomas não são visualizados na ARM com TOF (***G***); assim, essa condição é designada como malformações vasculares angiograficamente ocultas. Deve-se observar que, em pacientes idosos, a angiopatia amiloide pode ter aspecto semelhante.

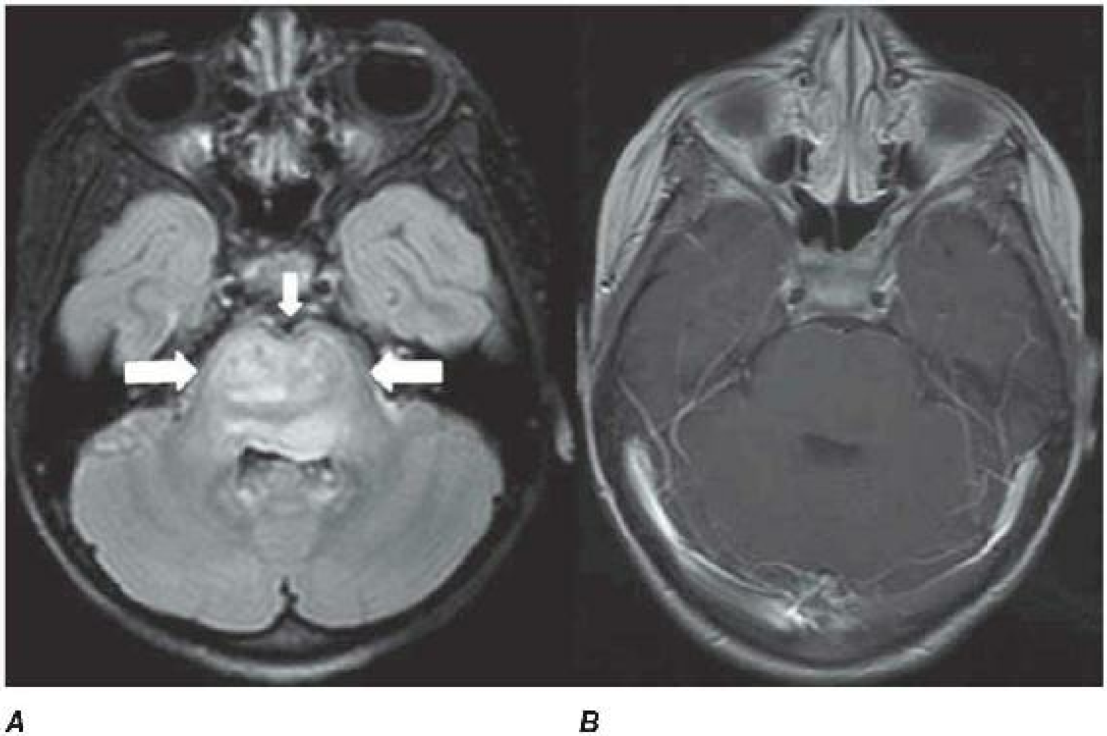

FIGURA 441e.50 Glioma de tronco encefálico (Cap. 118). A imagem axial em T2 FLAIR (***A***) mostra sinal hiperintenso em T2 e marcado aumento de volume da ponte (*setas grandes*), a qual engolfa a artéria basilar (*seta pequena*). Esse achado é característico de glioma do tronco encefálico. No momento do diagnóstico, essas lesões costumam ser de baixo grau sem realce anormal, como demonstrado na imagem axial em T1 após contraste (***B***).

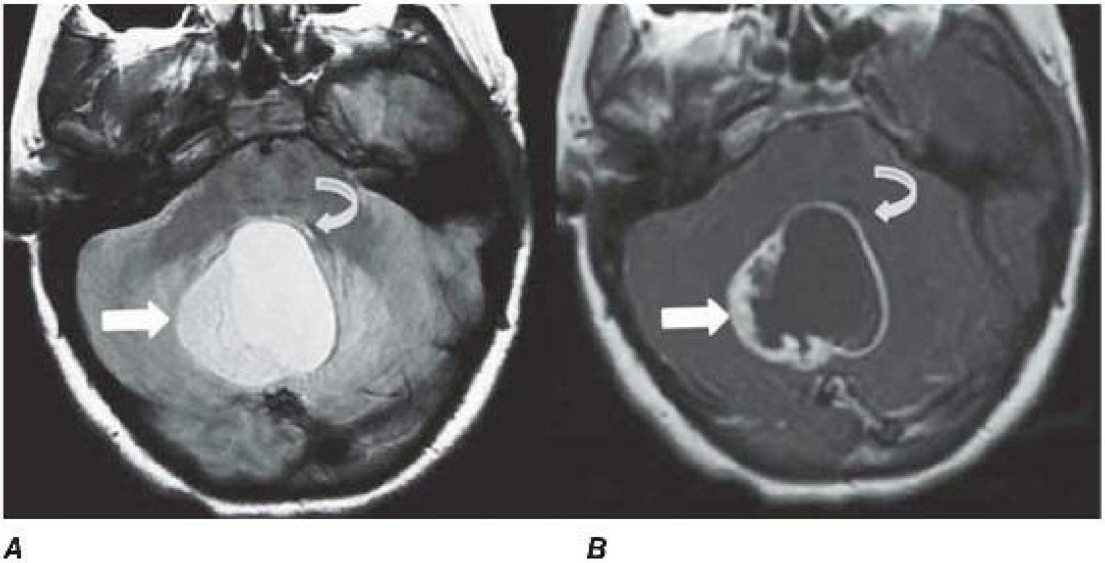

FIGURA 441e.51 Astrocitoma pilocítico (Cap. 118). As imagens axiais em T2 e T1 após gadolínio (***A***, ***B***) mostram uma lesão cística com realce periférico e um componente de realce sólido localizado na fossa posterior (*setas*). Esses achados são sugestivos de astrocitoma pilocítico. Observe que a lesão exerce efeito de massa sobre

o quarto ventrículo, que está comprimido (*setas curvas*).

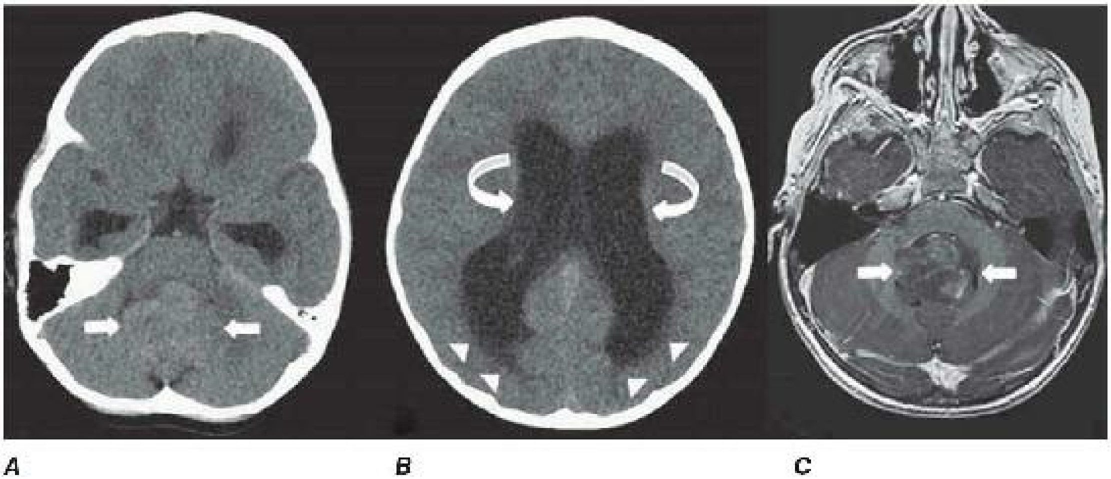

FIGURA 441e.52 Ependimoma de quarto ventrículo causando hidrocefalia (Cap. 118). A imagem axial de TC sem contraste (***A***, ***B***) demonstra uma lesão expansiva isodensa em relação ao parênquima, preenchendo o quarto ventrículo (*setas*) e causando obstrução ao fluxo de líquido cerebrospinal, dilatação dos ventrículos laterais e hidrocefalia (*setas curvas*). A hipoatenuação dentro da substância branca periventricular representa fluxo transependimário (*pontas de setas*). A RM axial em T1 após gadolínio confirma a presença de massa com realce heterogêneo preenchendo o quarto ventrículo (*seta*), a qual é sugestiva de ependimoma.

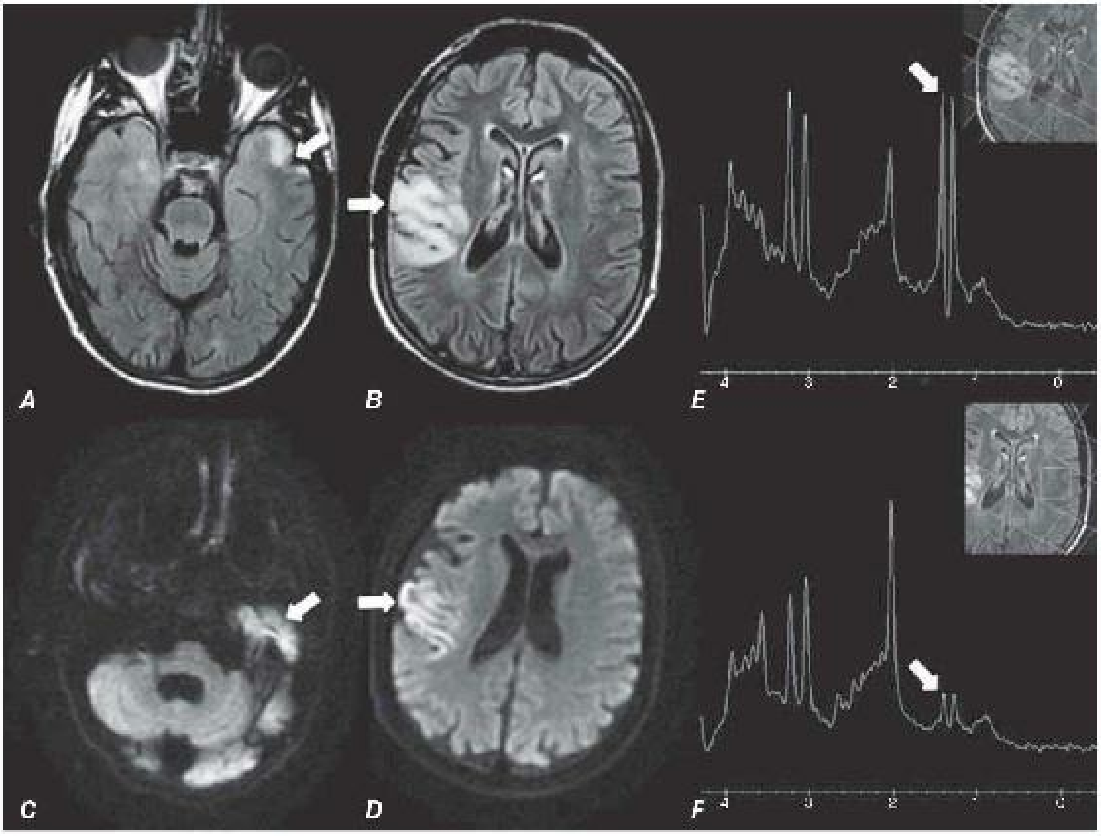

FIGURA 441e.53 Síndrome de encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e

episódios semelhantes ao AVE (MELAS) (Cap. 462e). A RM axial em T2 FLAIR (***A***, ***B***) mostra áreas de aumento de sinal em T2 envolvendo o córtex e a substância branca subcortical no lobo frontal direito posterior e no lobo temporal esquerdo anterior, consistentes com edema (*setas*). A imagem axial em difusão (***C***, ***D***) mostra redução da difusão por edema citotóxico, consistente com infartos (*setas*). A RM com espectroscopia da lesão frontal direita (***E***) revela aumento importante do lactato (*seta*), um achado esperado no infarto independente da etiologia. Porém, a RM com espectroscopia do cérebro contralateral de aspecto normal (***F***) mostra lactato levemente elevado (*seta*), o que sugere um distúrbio mitocondrial; AVE, acidente vascular encefálico.

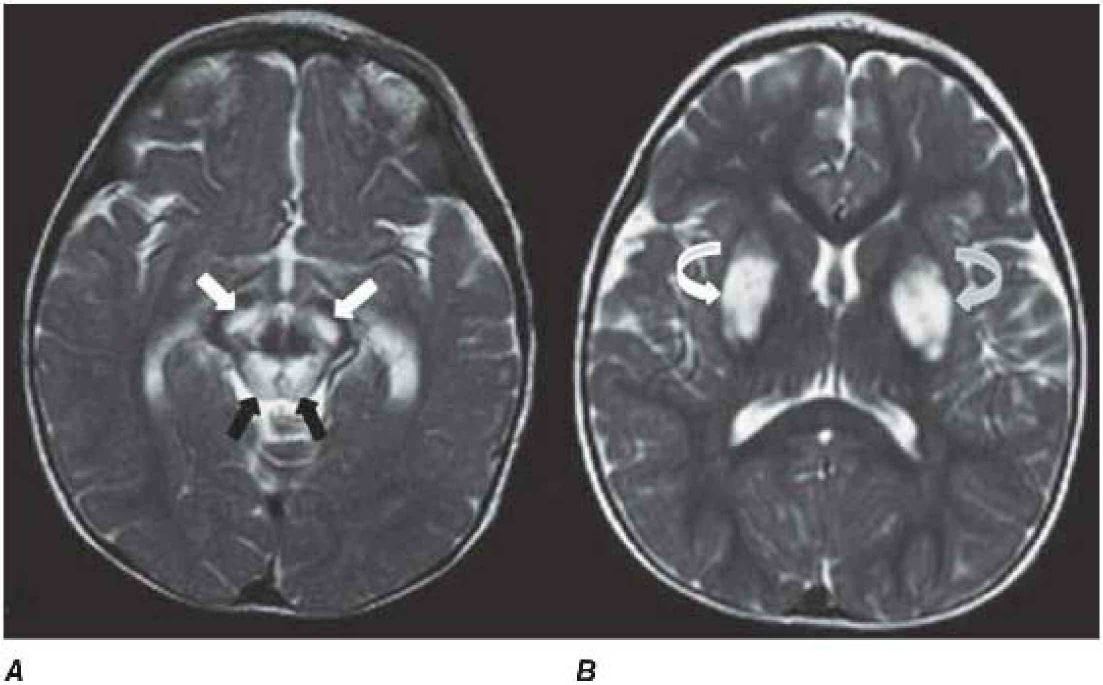

FIGURA 441e.54 Doença de Leigh (encefalomielopatia necrosante subaguda) (Cap. 85e). A RM axial em T2 (***A***, ***B***) demonstra aumento de sinal em T2 envolvendo a substância negra (*setas brancas*) e o mesencéfalo dorsal (*setas pretas*), bem como o putame bilateralmente (*setas curvas*). Esse é um padrão comum do distúrbio mitocondrial da doença de Leigh secundária à deficiência de citocromo oxidase (CO IV).

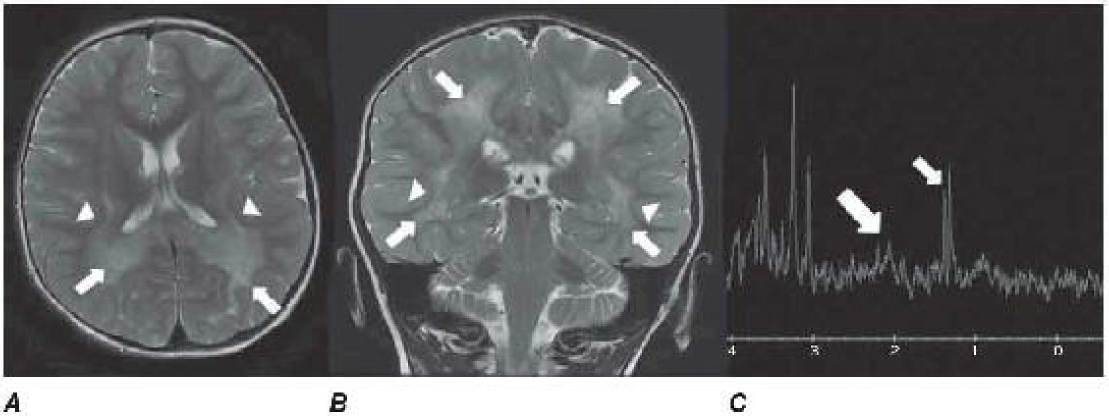

FIGURA 441e.55 Doença de Krabbe (Cap. 432e). As RMs axiais e coronais em T2 (***A***, ***B***) mostram sinal hiperintenso em T2 envolvendo predominantemente a substância branca posterior bilateralmente (*setas*) poupando as fibras U subcorticais (*pontas de setas*). A RM com espectroscopia da substância branca parietal esquerda (***C***) mostra N-acetil-aspartato marcadamente reduzido (*seta grande*) e aumento de lactato/lipídeos (*seta pequena*), consistente com lesão neuronal grave.

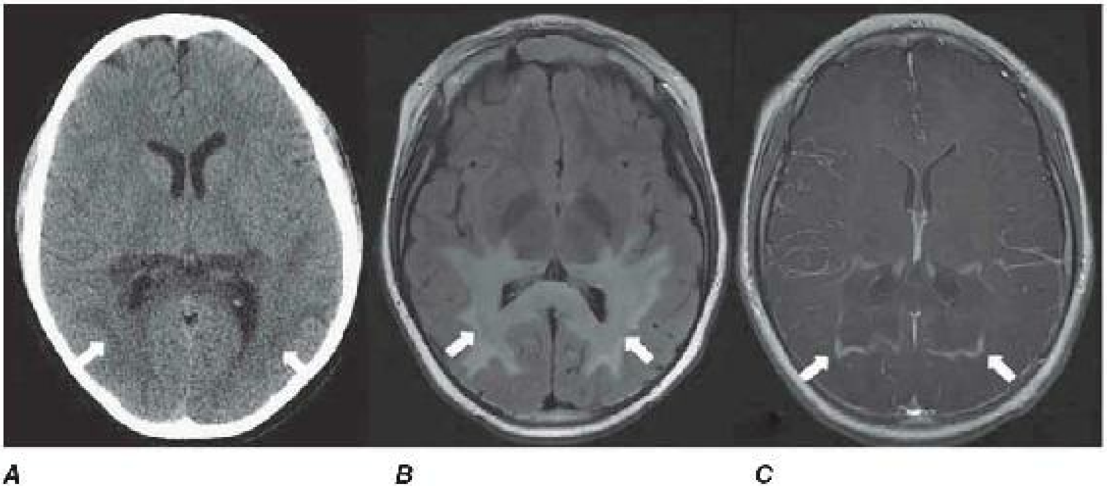

FIGURA 441e.56 Adrenoleucodistrofia ligada ao X (Cap. 459). A TC axial sem contraste (***A***) demonstra áreas de atenuação envolvendo a substância branca posterior bilateralmente (*setas*). A RM axial em T2 FLAIR (***B***) revela aumento de sinal em T2 consistente com edema (*setas*). A imagem axial em T1 após gadolínio (***C***) mostra realce periférico das lesões parietais bilateralmente (*setas*). Esses achados são típicos de adrenoleucodistrofia.

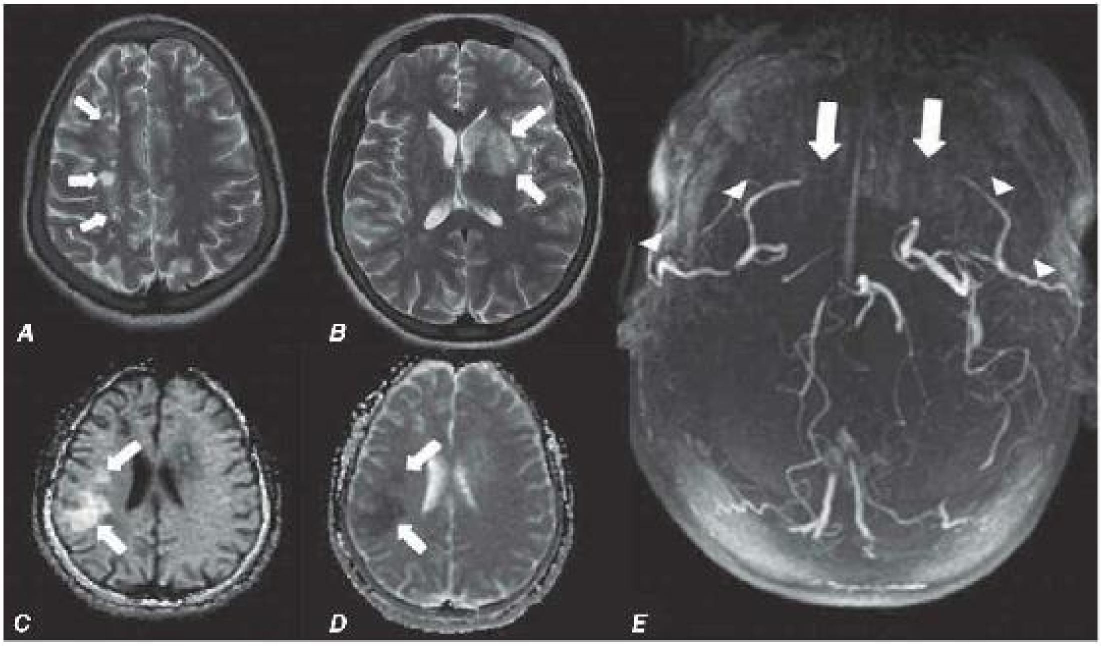

FIGURA 441e.57 Anemia falciforme e doença de moyamoya (Cap. 446). A RM axial em T2 (***A***, ***B***) mostra múltiplas áreas pequenas de encefalomalácia por infartos prévios em zonas de perfusão limítrofe entre os territórios das artérias cerebral anterior e média (*setas pequenas*). Também há uma área de edema envolvendo os núcleos da base à esquerda por um infarto subagudo em evolução (*seta*). A imagem axial em difusão (***C***) com mapa ADC correspondente (***D***) mostra uma área de restrição da difusão na região frontoparietal direita, consistente com um infarto agudo (*setas*). A ARM com TOF (***E***) mostra ausência de fluxo nas artérias carótidas internas distais e nas artérias cerebrais médias proximais (*setas*) por doença de moyamoya. Observe também que esse paciente está no pós-operatório de encéfalo-duro-artério-sinangiose (EDAS) (*pontas de setas*) bilateral, um procedimento cirúrgico para criar uma anastomose indireta entre ramos da artéria carótida externa com ramos distais da artéria cerebral média.

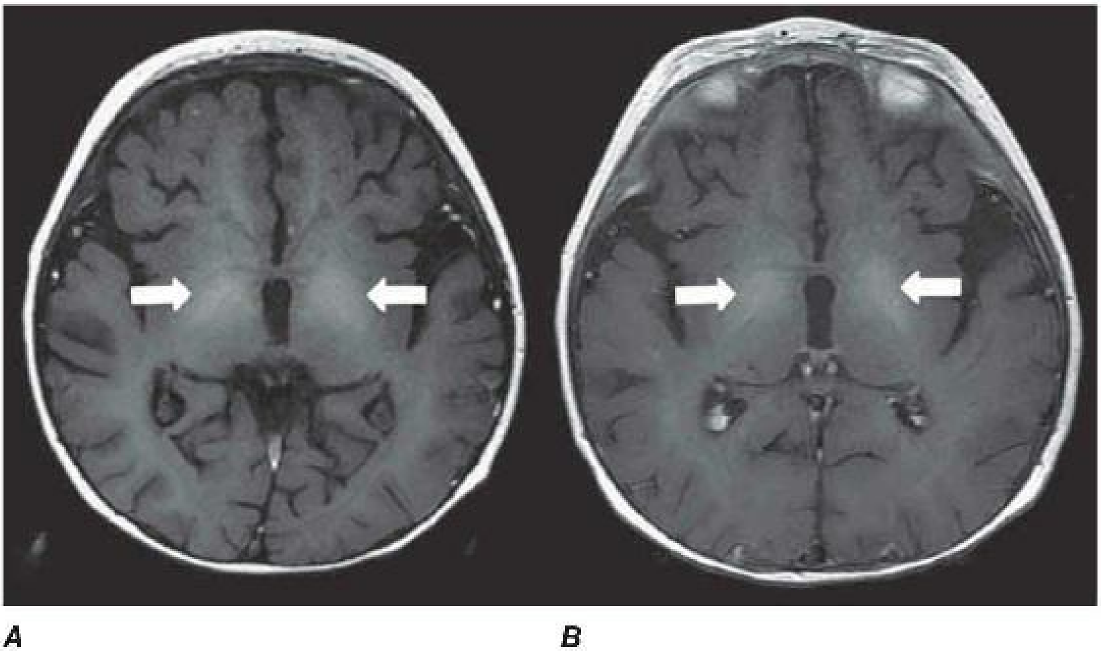

FIGURA 441e.58 **Encefalopatia hepática (Cap. 330).** A RM axial em T1 (***A***, ***B***) mostra hipersinal intrínseco em T1 envolvendo os núcleos da base bilateralmente, em especial o globo pálido (*setas*).

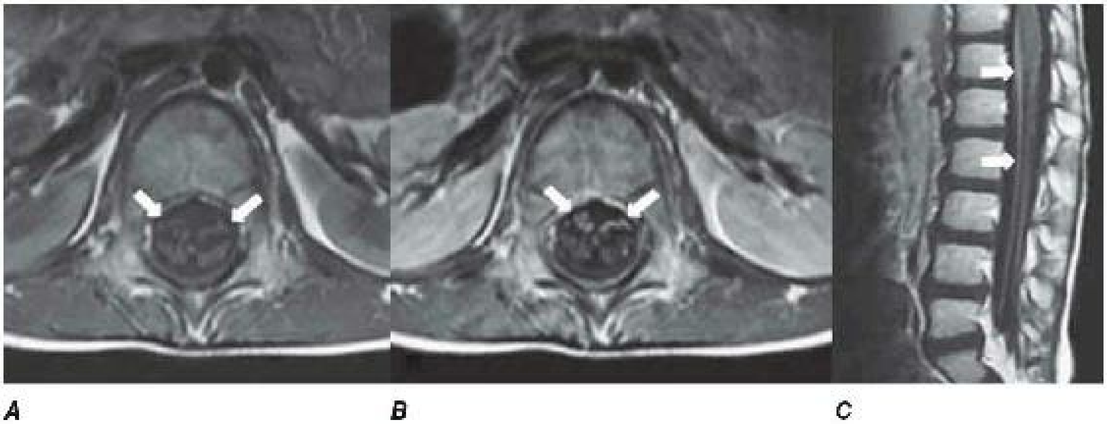

FIGURA 441e.59 **Síndrome de Guillain-Barré (Cap. 460).** A RM axial em T1 antes do contraste (***A***) e a RM axial e sagital em T1 depois do contraste (***B***, ***C***) mostram espessamento e aumento do realce nas raízes anteriores da cauda equina (*setas*).

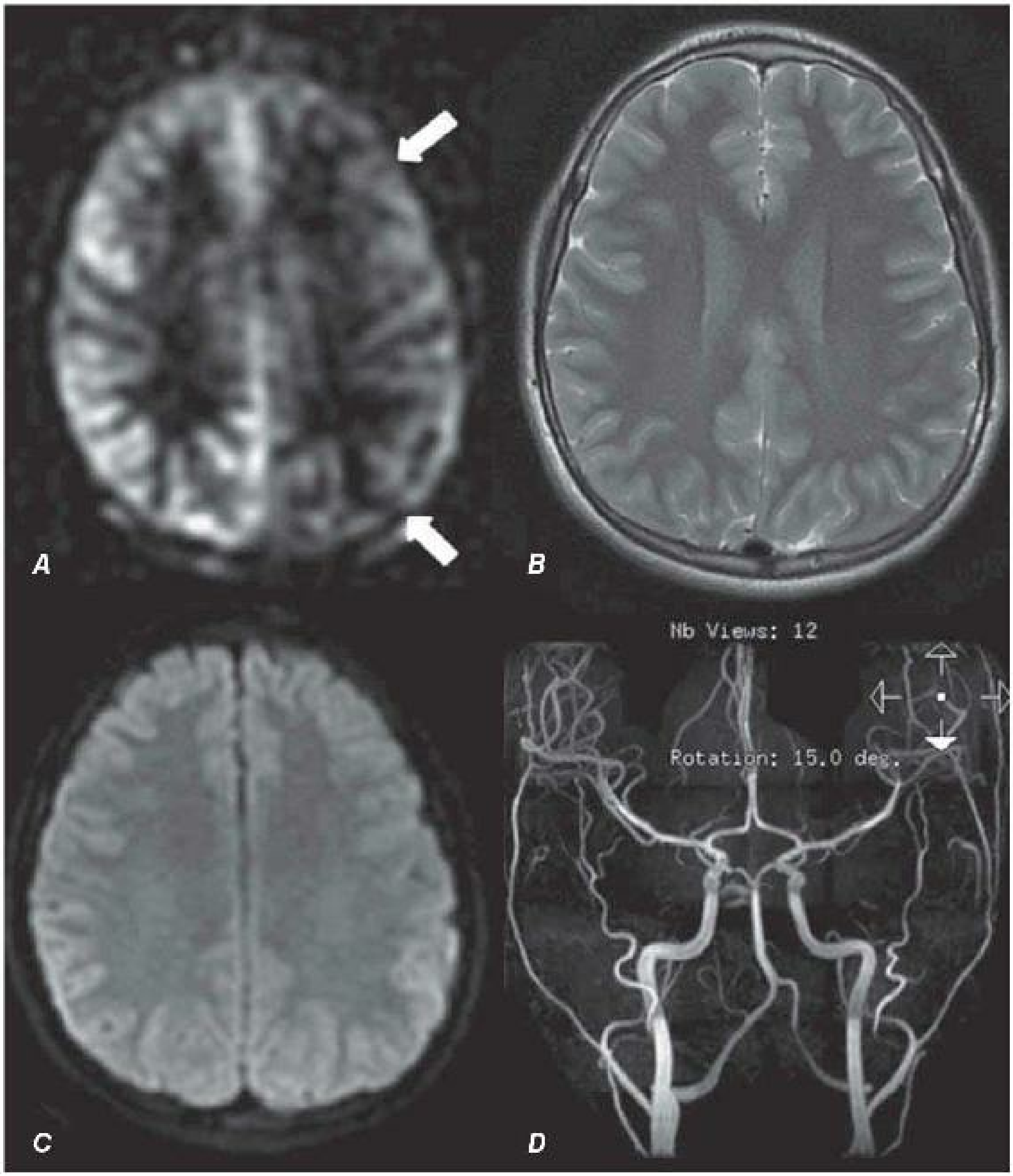

FIGURA 441e.60 **Enxaqueca hemiplégica** (Cap. 447)**.** A RM axial de perfusão sem contraste usando técnica de RM com marcador de *spin* arterial (ASL) (***A***) demonstra redução do fluxo sanguíneo cerebral para o hemisfério esquerdo (*setas*) em paciente com hemiparesia direita associada com sintomas de enxaqueca. Não foi vista nenhuma anormalidade nas imagens em T2, nas imagens em difusão ou na ARM com TOF (***B-D***) para sugerir acidente vascular encefálico (AVE).

442e

Exames eletrodiagnósticos nos distúrbios do sistema nervoso: EEG, potenciais evocados e EMG

Michael J. Aminoff

ELETROENCEFALOGRAMA

A atividade elétrica do cérebro (o eletroencefalograma [EEG]) é facilmente registrada por meio de eletrodos aplicados no couro cabeludo. A diferença de potencial entre os pares de eletrodos posicionados no couro cabeludo (derivação bipolar) ou entre eletrodos específicos e um ponto de referência comum relativamente inativo (derivação referencial) é amplificada e exibida na tela de um computador, no osciloscópio ou no papel. Sistemas digitais permitem que o EEG seja reconstruído e visualizado em qualquer formato desejado, sendo manipulado para uma análise mais detalhada, possibilitando também que técnicas computadorizadas sejam usadas para detectar certas anormalidades. As características do EEG normal dependem da idade e do nível de vigília do paciente. Em geral, a atividade rítmica registrada representa os potenciais pós-sinápticos das células piramidais orientadas verticalmente no córtex cerebral e é classificada com base em sua frequência. Nos adultos normais despertos e deitados tranquilamente com os olhos fechados, o EEG mostra, nas regiões posteriores, um ritmo alfa de 8 a 13 Hz, entremeado com quantidade variável de atividade beta mais rápida (>13 Hz) generalizada; o ritmo alfa é atenuado quando os olhos são abertos **(Fig. 442e.1)**. No estado de sonolência, o ritmo alfa também diminui e, no sono superficial, as atividades mais lentas nas faixas teta (4 a 7 Hz) e delta (<4 Hz) tornam-se mais evidentes.

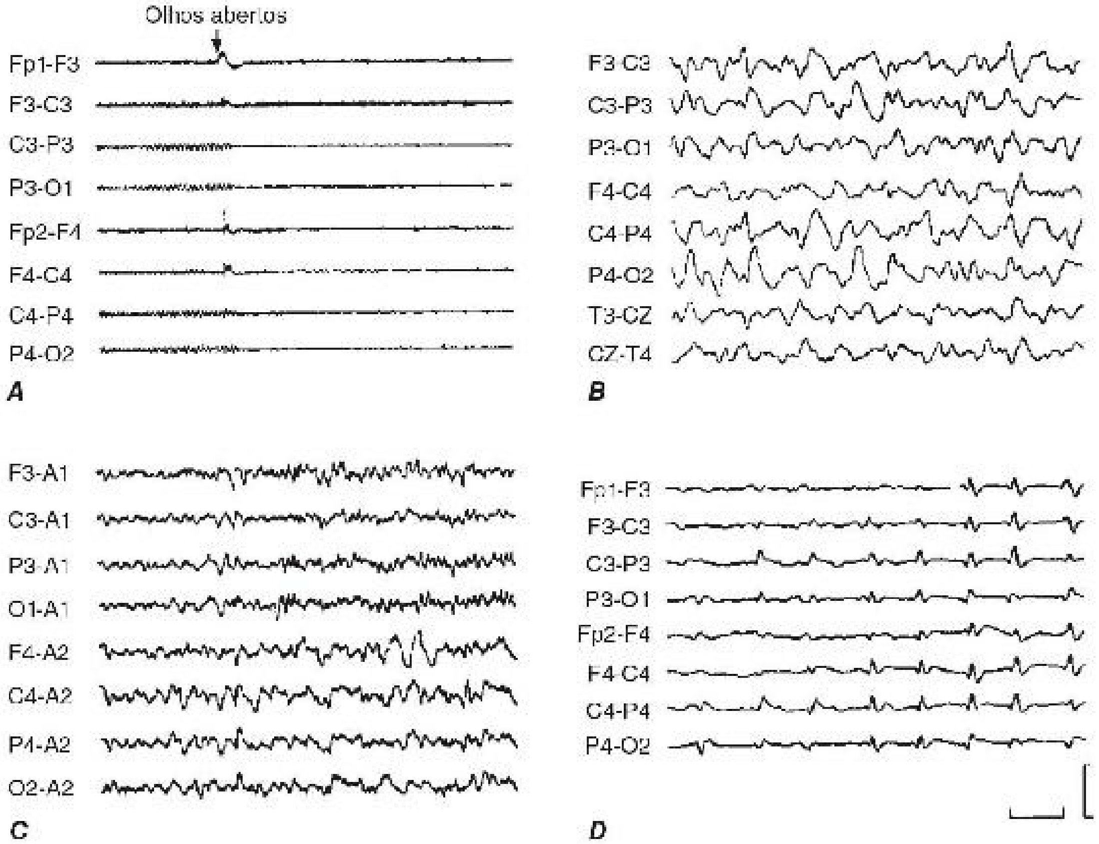
Olhos abertos
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
A
F3-C3
C3-P3
P3-O1
F4-C4
C4-P4
P4-O2
T3-CZ
CZ-T4
B
F3-A1
C3-A1
P3-A1
O1-A1
F4-A2
C4-A2
P4-A2
O2-A2
C
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
D

FIGURA 442e.1 ***A.*** EEG normal demonstrando ritmo alfa de 9 Hz nas derivações posteriores, que é atenuado com a abertura dos olhos. ***B.*** EEG anormal com atividade lenta difusa irregular em um paciente obnubilado com encefalite. ***C.*** Atividade lenta irregular na região central direita com ritmo de base difusamente lento em um paciente com glioma parietal direito. ***D.*** Complexos periódicos com frequência de 1/segundo em um paciente com doença de Creutzfeldt-Jakob. Calibração horizontal: 1 s; calibração vertical: 200 μV em A, 300 μV em outros painéis. Nesta figura e nas subsequentes, as posições dos eletrodos são indicadas à esquerda de cada registro e estão de acordo com o sistema internacional 10:20. A, lobo da orelha; C, central; F, frontal; Fp, polo frontal; P, parietal; T, temporal, O, occipital. As posições do lado direito estão indicadas por números pares, as posições do lado esquerdo por números ímpares, e as posições da linha média pela letra Z. (*De MJ Aminoff [ed]: Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 6th ed. Oxford, Elsevier Saunders, 2012.*)

Em geral, os procedimentos de ativação são realizados durante o registro do EEG na tentativa de desencadear anormalidades. Esses procedimentos costumam incluir hiperventilação (por 3 a 4 minutos), fotoestimulação, sono e privação de sono durante a noite que antecede o exame.

A eletroencefalografia tem custo relativamente baixo e pode facilitar a investigação clínica em diversos contextos.

O EEG E A EPILEPSIA

O EEG é muito útil na avaliação dos pacientes sob suspeita de epilepsia. A existência de atividade epiléptica no EEG – isto é, atividade rítmica repetitiva anormal com princípio e fim súbitos, bem como evolução típica – estabelece o diagnóstico inequivocamente. Contudo, a ausência da atividade epiléptica no EEG acompanhando um distúrbio comportamental episódico não exclui a existência de um distúrbio epiléptico porque o EEG pode ser normal em algumas epilepsias focais. Nas epilepsias tônico-clônicas generalizadas, o EEG sempre é anormal durante os episódios clínicos. Com frequência, não é possível registrar um EEG durante os episódios clínicos que podem representar as crises epilépticas, sobretudo quando sua ocorrência é imprevisível ou infrequente. A monitoração contínua por longos períodos em unidades de telemetria por vídeo-EEG tornou mais fácil a detecção dos correspondentes eletrocerebrais desses episódios clínicos. A monitoração por meio de uma dessas técnicas ajuda a confirmar que o paciente tem crises epilépticas, caracterizar os episódios clinicamente duvidosos e determinar a frequência dos eventos epilépticos.

Os resultados do EEG também no período interictal podem demonstrar certas anormalidades muito sugestivas do diagnóstico de epilepsia. Essa *atividade epileptiforme* consiste em paroxismos de descargas anormais que contêm pontas ou ondas agudas. A presença de atividade epileptiforme não é específica da epilepsia, mas sua prevalência é muito maior nos pacientes epilépticos do que nos indivíduos normais. Contudo, mesmo no paciente com epilepsia confirmada, o EEG interictal inicial de rotina pode ser normal em até 60% dos casos. Por essa razão, o EEG não estabelece o diagnóstico da epilepsia em muitos casos.

As anormalidades do EEG têm sido utilizadas para classificar os distúrbios epilépticos e escolher os agentes anticonvulsivantes apropriados a cada caso **(Fig. 442e.2)**. A atividade de ponta-onda generalizada transitória, que ocorre durante e entre as crises epilépticas dos pacientes com crises de ausência típicas, contrasta com as descargas epileptiformes interictais focais ou os padrões ictais encontrados nos pacientes com crises focais. Essas últimas crises podem não apresentar correlativos no EEG ou podem estar associadas à atividade rítmica anormal com frequência variável, distribuição localizada ou generalizada e padrão estereotipado para cada paciente. É importante reconhecer as lesões epileptogênicas focais ou lateralizadas, principalmente quando se considera a possibilidade de realizar tratamento cirúrgico. Contudo, a monitoração prolongada e intensiva das manifestações clínicas e do EEG é essencial aos candidatos à intervenção cirúrgica e, em geral, isso também inclui o registro por eletrodos intracranianos (subdurais, extradurais ou intracerebrais).

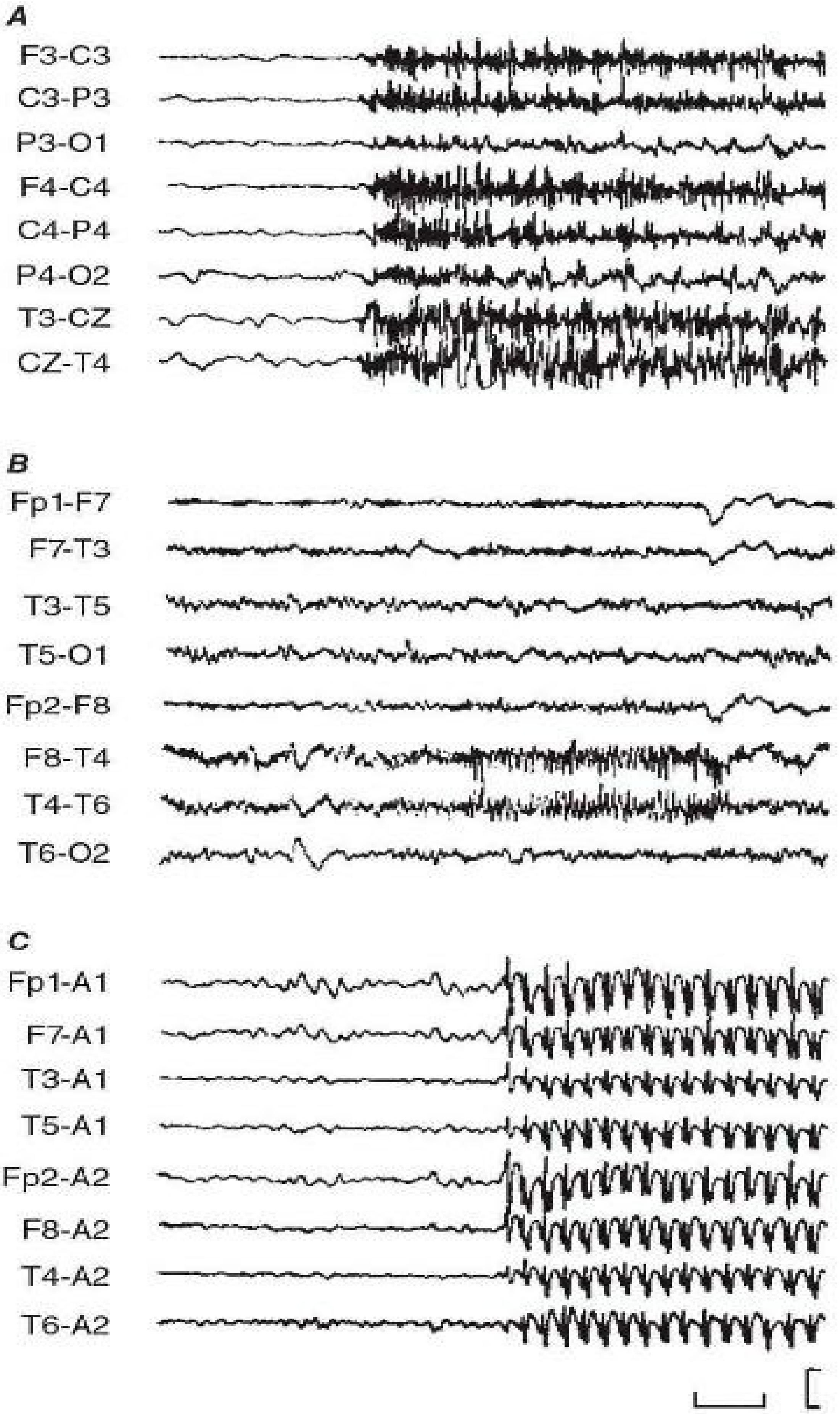
A
F3-C3
C3-P3
P3-O1
F4-C4
C4-P4
P4-O2
T3-CZ
CZ-T4
B
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
C
Fp1-A1
F7-A1
T3-A1
T5-A1
Fp2-A2
F8-A2
T4-A2
T6-A2

FIGURA 442e.2 Crises epilépticas eletrográficas. ***A.*** Início de uma crise tônica com atividade aguda repetitiva generalizada com início sincrônico nos dois hemisférios. ***B.*** Paroxismo de pontas repetitivas de início súbito na região temporal direita, durante um episódio clínico evidenciado pelo comprometimento transitório da consciência. ***C.*** Atividade de ponta-onda generalizada a 3 Hz com início sincrônico nos dois hemisférios durante uma crise de ausência (pequeno mal). Calibração horizontal: 1 s; calibração vertical: 400 µV em *A*, 200 µV em *B* e 750 µV em *C*. *(De MJ Aminoff [ed]: Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 6th ed. Oxford, Elsevier Saunders, 2012.)*

Os achados do EEG podem indicar o prognóstico do distúrbio convulsivo: em geral, um EEG normal implica um prognóstico melhor, enquanto um ritmo de base anormal ou atividade epileptiforme profusa sugerem um prognóstico ruim. As alterações do EEG não ajudam a determinar quais pacientes com traumatismo craniano, acidente vascular encefálico (AVE) ou tumores cerebrais terão crises epilépticas porque, nesses casos, a atividade epileptiforme é comumente encontrada, independente da ocorrência de crises epilépticas. Os achados do EEG têm utilidade limitada para determinar se os medicamentos anticonvulsivantes podem ser suspensos após vários anos sem crises convulsivas. Crises epilépticas subsequentes podem ocorrer depois da interrupção do tratamento anticonvulsivante, apesar do EEG normal ou, por outro lado, podem não ocorrer apesar de uma anormalidade persistente no exame. A decisão de suspender o tratamento anticonvulsivante deve basear-se no quadro clínico, e o EEG é útil apenas para fornecer algumas informações quando há ambiguidade clínica ou o paciente precisa ser tranquilizado de que determinada conduta é acertada.

O EEG não tem utilidade no tratamento do estado de mal epiléptico tônico-clônico, exceto quando o médico não tem certeza de que as crises epilépticas estejam ocorrendo em um paciente comatoso. Nos pacientes tratados por meio de coma induzido com fármacos em razão do estado de mal epiléptico refratário, os resultados do EEG indicam o nível da anestesia e se ainda há atividade epiléptica. Durante o estado de mal epiléptico, o EEG mostra atividade eletrográfica repetida ou descargas de ponta-onda contínuas. No estado de mal epiléptico não convulsivo, distúrbio que pode passar despercebido a menos que seja obtido um EEG, este exame também pode mostrar atividade de ponta-onda contínua ("estupor de ponta-onda") ou, menos comumente, paroxismos eletrográficos repetitivos (estado de mal epiléptico focal).

EEG E COMA

O EEG tende a ficar mais lento à medida que a consciência é deprimida, independentemente da causa subjacente **(Fig. 442e.1)**. Outros achados podem sugerir algumas possibilidades diagnósticas, por exemplo, quando as crises epilépticas eletrográficas são detectadas ou há uma anormalidade focal sugestiva de lesão estrutural. Em geral, o EEG torna-se mais lento nas encefalopatias metabólicas e pode haver ondas trifásicas. Essas alterações não permitem diferenciar o distúrbio metabólico subjacente, mas ajudam a excluir outros processos encefalopáticos ao indicar a natureza difusa da disfunção cerebral. A resposta do EEG à estimulação externa tem utilidade prognóstica porque a reatividade eletrocerebral implica um nível mais superficial de coma do que um EEG não reativo, indicando um prognóstico melhor. Os exames repetidos fornecem uma ideia mais clara quanto ao prognóstico do que um único registro e complementam o exame clínico realizado para acompanhar a evolução do caso. À medida que a profundidade do coma aumenta, o EEG torna-se não reativo e pode mostrar um padrão de surto-supressão com surtos de atividade de frequência mista intercalados por períodos de inatividade cerebral relativa. Em outros casos, há redução da amplitude do EEG até que, por fim, não se detecta qualquer atividade. Esse silêncio eletrocerebral não necessariamente reflete lesão cerebral irreversível, porque pode ocorrer de maneira reversível nos pacientes com hipotermia ou *overdose* de fármacos. O prognóstico do silêncio eletrocerebral, quando detectado por meio de técnica apropriada, depende do contexto clínico no qual é diagnosticado. Por exemplo, nos pacientes com anoxia cerebral grave, o silêncio eletrográfico em um exame tecnicamente satisfatório significa que não haverá recuperação cognitiva útil.

Em pacientes com suspeita clínica de morte cerebral, um EEG registrado com os padrões técnicos adequados pode ser confirmatório ao mostrar silêncio eletrocerebral, mas devem ser excluídos distúrbios que possam produzir aspecto eletroencefalográfico semelhante mas reversível. A existência de atividade EEG residual nos casos suspeitos de morte cerebral não confirma o diagnóstico, assim como não o exclui. O EEG costuma ser normal em pacientes com a síndrome do encarceramento **(Cap. 446)**, e ajuda a diferenciar esse distúrbio do estado comatoso com o qual costuma haver confusão clínica.

O EEG EM OUTROS DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Nos países desenvolvidos, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são usadas como técnica não invasiva de rastreamento para as anormalidades estruturais focais do cérebro, como tumores, infartos ou hematomas **(Fig. 442e.1)**. No entanto, o EEG ainda é utilizado com essa finalidade em algumas regiões do mundo, embora as lesões infratentoriais ou com crescimento lento possam não ser reconhecidas. Ondas lentas focais, perda localizada da atividade eletrocerebral ou distúrbios eletrocerebrais mais generalizados são alterações detectadas comumente, mas não indicam a natureza da patologia subjacente.

Nos pacientes com encefalopatia aguda, os complexos periódicos de ondas lentas focais ou lateralizados, às vezes com configuração aguda, sugerem o diagnóstico de encefalite herpética, enquanto as descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs) são encontradas comumente nos distúrbios hemisféricos agudos, como hematoma, abscesso ou tumor rapidamente expansivo. Na demência, os achados do EEG em geral são inespecíficos e não distinguem de maneira confiável as diferentes causas subjacentes de declínio cognitivo, exceto nos raros casos em que a existência de complexos com frequência de repetição regular (complexos periódicos) reforça o diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob **(Fig. 442e.1)** ou panencefalite esclerosante subaguda. Na maioria dos pacientes com demência, o EEG é normal ou difusamente lento e, isoladamente, as alterações não podem indicar se um paciente tem demência ou diferenciar entre demência ou pseudodemência.

MONITORAMENTO CONTÍNUO DO EEG

Em geral, o EEG breve obtido rotineiramente não revela anormalidades transitórias e infrequentes. A monitoração contínua ao longo de 12 ou 24 horas (ou mais) pode detectar anormalidades ou registrar episódios clínicos que, de outra forma, poderiam passar despercebidos. Com frequência, o EEG é registrado continuamente nos pacientes em estado crítico de forma a detectar alterações precoces do estado neurológico. Nesses casos, a monitoração contínua do EEG tem sido usada para detectar intercorrências agudas como crises epilépticas não convulsivas ou isquemia cerebral progressiva; monitorar a função cerebral dos pacientes com distúrbios metabólicos, inclusive insuficiência hepática; e controlar o nível da anestesia do coma induzido farmacologicamente.

MAGNETOENCEFALOGRAFIA E EXAMES DE IMAGEM POR FONTE MAGNÉTICA

O registro do campo magnético da atividade elétrica do cérebro (magnetoencefalografia [MEG]) é uma técnica usada para examinar a atividade do encéfalo e que está menos sujeita às distorções causadas por outros tecidos biológicos do que no EEG convencional. A MEG é realizada apenas em alguns centros especializados em razão de sua complexidade e do custo do equipamento necessário. Esse exame permite localizar a fonte da atividade e o registro simultâneo da RM por uma técnica conhecida como *aquisição de imagem por fonte magnética*. Nos pacientes com epilepsia focal, a MEG ajuda a localizar os focos epileptogênicos que devem ser extirpados cirurgicamente e a orientar a colocação dos eletrodos intracranianos para monitoração eletrofisiológica. A MEG também tem sido usada para mapear tumores cerebrais, identificar o sulco central antes de uma intervenção cirúrgica e localizar áreas corticais funcionalmente importantes (p. ex., áreas envolvidas no processamento da linguagem).

POTENCIAIS EVOCADOS

POTENCIAIS EVOCADOS SENSORIAIS

O registro não invasivo dos potenciais espinais ou cerebrais evocados por estimulação de vias aferentes específicas permite a monitoração da integridade funcional dessas vias, mas não indica as bases patológicas das lesões que as afetam. Esses potenciais evocados (PE) são tão pequenos em comparação com a atividade de base do EEG que as respostas aos estímulos precisam ser registradas e uma média calculada por computador para permitir seu reconhecimento e sua definição. A atividade de base do EEG, que não tem qualquer relação temporal fixa com o estímulo, é excluída por esse procedimento.

Os *potenciais evocados visuais* (PEV) são desencadeados por estimulação monocular com um padrão de tabuleiro de damas alternante (chamado "padrão-reverso") e são registrados por eletrodos na região occipital, na linha média, 5 cm para a direita, 5 cm para a esquerda. O componente de maior importância clínica é a chamada resposta P100, um pico positivo com latência de aproximadamente 100 ms. Deve-se observar a sua presença, latência e simetria nos dois lados do couro cabeludo. As alterações de amplitude são menos úteis para o reconhecimento da patologia. Os PEV são muito úteis para detectar disfunção das vias visuais anteriores ao quiasma óptico. Na neurite óptica aguda grave, a P100 costuma estar suprimida ou profundamente atenuada; à medida que há recuperação clínica, ela é recuperada, mas a latência ampliada em geral persiste indefinidamente em patamares anormais. Desse modo, os resultados do PEV ajudam a detectar neurite óptica subclínica ou preexistente. Esse exame também pode ser alterado pelas anormalidades oculares e outras causas de doença do nervo óptico, como isquemia ou compressão tumoral. PEV normais podem ser obtidos com estímulos luminosos do tipo *flashes* nos pacientes com cegueira cortical.

Os PEV rotineiros registram a resposta global de uma área cortical relativamente grande e, por essa razão, podem não detectar anormalidades nos traçados das ondas. Uma técnica mais moderna conhecida como *PEV multifocal* determina as respostas de 120 setores específicos em cada olho afetado e é mais sensível do que o PEV convencional.

Os *potenciais evocados auditivos do tronco encefálico* (PEATE) são desencadeados pela estimulação monoauricular com cliques repetitivos e são registrados entre o vértice do couro cabeludo e o processo mastoide ou o lobo da orelha. Uma série de potenciais designados por números romanos ocorre nos primeiros 10 ms depois do estímulo e representa em parte a ativação sequencial das diferentes estruturas das vias neurais existentes entre o nervo auditivo (onda I) e o colículo inferior (onda V) no mesencéfalo. O exame avalia a presença, a latência e a latência entre os picos dos cinco primeiros potenciais positivos registrados no vértice. Os achados desse exame são úteis ao rastreamento para neurinomas do nervo acústico, detecção de doenças do tronco encefálico e avaliação dos pacientes em coma. Os PEATE são geralmente normais no coma causado por distúrbios metabólicos/tóxicos ou na doença bi-hemisférica, mas costumam apresentar anormalidades quando há doenças do tronco encefálico.

Os *potenciais evocados somatossensoriais* (PESS) são registrados no couro cabeludo e na coluna vertebral em resposta à estimulação elétrica de um nervo periférico (misto ou cutâneo). A configuração, a polaridade e a latência das respostas dependem do nervo estimulado e da disposição dos eletrodos de registro. Os PESS são utilizados para avaliar os componentes proximais (inacessíveis de outra forma) do sistema nervoso periférico e a integridade das vias somatossensoriais centrais, especialmente em pacientes comatosos ou com suspeita de morte cerebral.

Utilidade clínica dos PEs Os exames de PE podem detectar e localizar lesões nas vias aferentes no sistema nervoso central (SNC). Eles têm sido usados particularmente para investigar pacientes com suspeita de esclerose múltipla (EM), diagnóstico que requer o reconhecimento de lesões multifocais na substância branca. Nos pacientes com evidências clínicas de lesão única localizada, a detecção eletrofisiológica de anormalidades em outras áreas ajuda a reforçar o diagnóstico, embora não o estabeleça em definitivo. As anormalidades em várias modalidades de PE não são específicas da EM e podem ocorrer na Aids, na doença de Lyme, no lúpus eritematoso sistêmico, na neurossífilis, nas degenerações espinocerebelares, na paraplegia espástica familiar e na deficiência de vitamina E ou B_{12}, entre outros distúrbios. Desse modo, a utilidade diagnóstica das alterações eletrofisiológicas depende das circunstâncias nas quais elas ocorrem. Essas anormalidades podem ajudar a localizar lesões em áreas amplas do SNC, mas as tentativas de realizar a localização precisa podem ser frustrantes porque os geradores de alguns dos componentes são desconhecidos.

Em alguns casos, os achados dos PE têm significado prognóstico. A perda bilateral dos componentes do PESS gerados no córtex cerebral significa que a cognição possa não ser recuperada pelos pacientes em coma pós-traumático ou pós-anóxico, mas os PE também ajudam a avaliar os pacientes com suspeita de morte cerebral. Nos pacientes em coma de etiologia desconhecida, a preservação dos PEATE sugere etiologia tóxico-metabólica ou doença bi-hemisférica. Nos pacientes com lesões da medula espinal, os PESS têm sido utilizados para avaliar se a lesão medular é completa ou incompleta. A presença ou o reaparecimento precoce das respostas geradas no nível cortical à estimulação de um nervo situado abaixo do segmento da medula espinal lesionado indica lesão incompleta e, por conseguinte, prognóstico mais favorável quanto à recuperação funcional. Em cirurgia, a monitoração intraoperatória dos PE das estruturas neurais colocadas em risco pelo procedimento permite a imediata detecção de disfunção e, desse modo, evita ou atenua uma complicação neurológica.

As acuidades visual e auditiva podem ser avaliadas por meio das técnicas dos PE nos pacientes cujo estado mental ou idade impede os exames oftalmológicos ou audiológicos convencionais.

POTENCIAIS EVOCADOS COGNITIVOS

Alguns componentes dos PE dependem da atenção mental do indivíduo e da situação em que o estímulo ocorre, mais do que simplesmente das características físicas do estímulo. Esses potenciais “relacionados com o evento” (PRE) ou “endógenos” estão relacionados até certo ponto com os aspectos cognitivos, diferenciando entre um estímulo-alvo que ocorre raramente e os outros estímulos mais frequentes. Na prática clínica, as atenções têm sido voltadas principalmente para o chamado componente P3 do PRE, também conhecido como componente P300 em razão de sua polaridade positiva e sua latência de cerca de 300 a 400 ms depois da aplicação de estímulo auditivo. O componente P3 tem latência prolongada em muitos pacientes com demência, mas costuma ser normal nos indivíduos com depressão ou outros transtornos psiquiátricos que simulam a demência. Desse modo, os PRE algumas vezes ajudam a diferenciar esses distúrbios quando há incerteza clínica, embora uma resposta com latência normal não exclua demência.

POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES

Os potenciais elétricos registrados no músculo ou na medula espinal depois da estimulação do córtex motor ou das vias motoras centrais são conhecidos como *potenciais evocados motores*. Na prática clínica, essas respostas são registradas mais comumente sob a forma de potenciais de ação muscular compostos desencadeados pela estimulação magnética transcutânea do córtex motor. Um campo magnético intenso, mas de curta duração, é gerado pela passagem de uma corrente por uma bobina, e isso desencadeia correntes ativadoras nos tecidos neurais subjacentes. O procedimento é indolor e aparentemente seguro. Estudos descreveram anormalidades em vários distúrbios neurológicos com acometimento clínico ou subclínico das vias motoras centrais, inclusive EM e doenças do neurônio motor. Além de sua utilidade potencial no diagnóstico ou na avaliação da extensão do acometimento patológico, essa técnica fornece informações importantes do ponto de vista prognóstico (p. ex., ao sugerir a possibilidade de recuperação da função motora após um AVE) e propicia um meio de monitoração intraoperatória da integridade funcional dos tratos motores centrais. No entanto, ela não é amplamente utilizada na prática clínica.

ESTUDOS ELETROFISIOLÓGICOS DE MÚSCULOS E NERVOS

A unidade motora é o elemento básico da função motora. Ela é constituída de uma célula do corno anterior, seu axônio e suas junções neuromusculares e todas as fibras musculares inervadas pelo axônio. A quantidade de unidades motoras de um músculo varia de cerca de dez nos músculos extraoculares até vários milhares nos grandes músculos da perna. Existem variações expressivas na quantidade média de fibras musculares dentro das unidades motoras de um músculo específico, isto é, no índice de inervação dos diferentes músculos. Desse modo, o índice de inervação é <25 no músculo reto lateral ou platisma dos humanos, mas oscila entre 1.600 e 1.700 na cabeça medial do músculo gastrocnêmio. As fibras musculares de cada unidade motora são classificadas em dois tipos gerais segundo suas propriedades contráteis, coloração histoquímica e respostas típicas à fadiga. Dentro de cada unidade motora, todas as fibras musculares são do mesmo tipo.

ELETROMIOGRAFIA

O padrão de atividade elétrica do músculo (i.e., eletromiografia [EMG]) pode ser registrado em repouso e durante a atividade por um eletrodo de agulha inserido no músculo. O tipo e o padrão das anormalidades estão relacionados com distúrbios em diferentes níveis da unidade motora.

Em condições normais, o músculo relaxado é eletricamente silencioso, exceto na região da placa motora, mas se observa atividade espontânea anormal **(Fig. 442e.3)** em vários distúrbios neuromusculares, em especial nos que estão associados à desenervação ou às alterações inflamatórias do músculo afetado. Os *potenciais de fibrilação* e as *ondas agudas positivas* (que refletem a irritabilidade das fibras musculares), bem como as descargas repetitivas complexas, são encontrados comumente – embora nem sempre – no músculo desnervado e podem ocorrer após traumatismo muscular e em alguns distúrbios miopáticos, sobretudo doenças inflamatórias como a polimiosite. Depois de uma lesão neuropática aguda, essas alterações são encontradas mais precocemente nos músculos proximais do que nos distais e, em alguns casos, não ocorrem nos músculos distais dos membros antes de 4 a 6 semanas; quando estão presentes, eles podem persistir indefinidamente, a menos que haja reinervação ou o músculo sofra degeneração completa a ponto de não restarem tecidos viáveis. Os *potenciais de fasciculação* (que refletem a atividade espontânea das unidades motoras) são típicos dos distúrbios neuropáticos lentamente progressivos, sobretudo os que causam degeneração das células do corno anterior (como a esclerose lateral amiotrófica). As *descargas miotônicas* – descargas de alta frequência com potenciais derivados de fibras musculares isoladas, cuja amplitude e frequência aumentam e diminuem – são típicas dos distúrbios miotônicos como a distrofia miotônica ou a miotonia congênita, mas ocorrem em alguns casos de polimiosite ou em outros distúrbios mais raros.

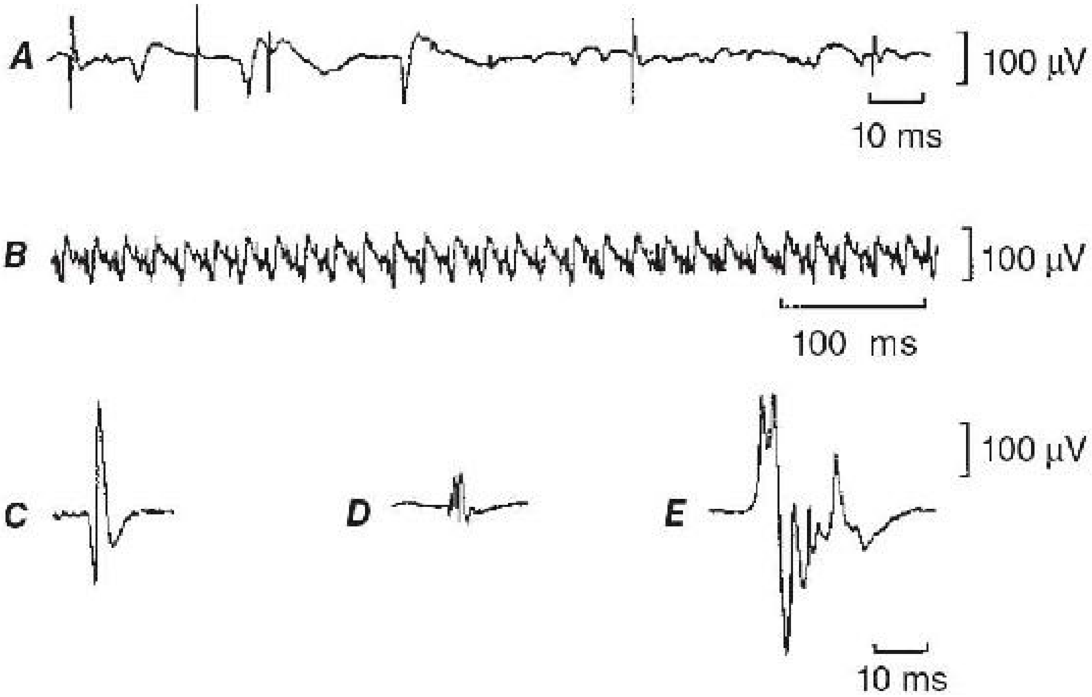

FIGURA 442e.3 Atividade registrada durante a eletromiografia (EMG). ***A.*** Potenciais de fibrilação espontâneos e ondas agudas positivas. ***B.*** Descargas repetitivas complexas registradas no músculo parcialmente desnervado em repouso. ***C.*** Potencial de ação da unidade motora trifásico normal. ***D.*** Potencial de ação da unidade motora polifásico, pequeno e de curta duração, observado comumente nos distúrbios miopáticos. ***E***. Potencial de ação da unidade motora polifásico e de longa duração, observado nos distúrbios neuropáticos crônicos.

A contração voluntária suave de um músculo ativa um pequeno número de unidades motoras. O exame registra os potenciais gerados por todas as fibras musculares das unidades que se encontram dentro da faixa de captação do eletrodo-agulha **(Fig. 442e.3)**. Os parâmetros dos potenciais de ação das unidades motoras normais dependem do músculo examinado e da idade do paciente, mas sua duração normalmente varia de 5 a 15 ms, a amplitude oscila entre 200 μV e 2 mV e a maioria é bifásica ou trifásica. O número de unidades ativadas depende da intensidade da atividade voluntária. A intensificação da contração muscular está associada ao aumento do número de unidades motoras ativadas (recrutadas) e à elevação da frequência com que elas deflagram. Com a contração máxima, o número de unidades motoras ativadas é tão grande que os potenciais de ação das unidades motoras isoladas não podem ser mais diferenciados, e diz-se que foi gerado um padrão de interferência completa.

A incidência dos potenciais de ação das unidades motoras polifásicos (i.e., com mais de quatro fases), pequenos e de curta duração em geral aumenta no músculo miopático, e quantidades excessivas de unidades são ativadas com determinado grau de atividade voluntária. Por outro lado, a perda das unidades motoras, que ocorre nos distúrbios miopáticos, diminui a quantidade de unidades ativadas durante uma contração máxima e aumenta sua frequência de deflagração, isto é, há um padrão de interferência parcial ou reduzida. A configuração e as dimensões dos potenciais também podem ser anormais, dependendo da duração do processo neuropático. Inicialmente, as unidades motoras restantes têm configuração normal, mas à medida que ocorre a reinervação, aumentam sua amplitude e duração, tornando-se polifásicos **(Fig. 442e.3)**.

Algumas vezes, os potenciais de ação da mesma unidade motora deflagram mantendo uma relação temporal consistente entre si, de modo que são registradas descargas duplas, triplas ou múltiplas, em especial na tetania, no espasmo hemifacial ou na mioquimia.

O silêncio elétrico caracteriza a contração muscular sustentada e involuntária que ocorre com a deficiência de fosforilase, e essa condição é conhecida como contratura.

A EMG possibilita a detecção e a caracterização dos distúrbios das unidades motoras como neurogênicos ou miopáticos. Nos distúrbios neurogênicos, o padrão dos músculos afetados pode localizar a lesão nas células do corno anterior ou em alguma área específica à medida que os axônios estendem-se ao longo de uma raiz nervosa, um plexo nos membros e os nervos periféricos até suas ramificações terminais. Contudo, as anormalidades observadas não permitem firmar um diagnóstico etiológico específico, exceto quando são combinadas com as manifestações clínicas e os resultados de outros exames laboratoriais.

As anormalidades detectadas podem dar uma ideia quanto à gravidade de um distúrbio agudo dos nervos periféricos ou cranianos (ao indicar se houve desenervação e a extensão da lesão) e se o processo patológico está em atividade ou é progressivo nos distúrbios degenerativos ou crônicos, como a esclerose lateral amiotrófica. Essas informações são importantes para a definição do prognóstico.

Existem várias abordagens quantitativas à análise da EMG. A mais comum é determinar a duração e amplitude médias de 20 potenciais de ação de unidades motoras utilizando uma técnica padronizada. A técnica de macro-EMG fornece informações quanto ao número e ao tamanho das fibras musculares de um território mais amplo das unidades motoras e também tem sido utilizada para estimar o número de unidades motoras de um músculo. A EMG de varredura é uma técnica computadorizada utilizada para estudar a topografia dos potenciais de ação das unidades motoras e, principalmente, as distribuições espacial e temporal da atividade de cada unidade. A técnica de EMG de uma única fibra está descrita separadamente adiante.

ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA

O registro da resposta elétrica de um músculo à estimulação do seu nervo motor em dois ou mais pontos ao longo do seu trajeto **(Fig. 442e.4)** permite determinar a velocidade de condução das fibras motoras de condução mais rápida entre os pontos de estimulação. A latência e a amplitude da resposta elétrica do músculo (i.e., o potencial de ação muscular composto) à estimulação do seu nervo motor em um ponto distal também são comparadas com valores definidos nos indivíduos normais. Os estudos da condução dos nervos sensoriais são realizados por meio das determinações da velocidade de condução e da amplitude dos potenciais de ação das fibras sensoriais, quando essas fibras são estimuladas em um ponto e as respostas são registradas em outro ponto situado ao longo do trajeto do nervo. Nos adultos, a velocidade de condução normalmente varia de 50 a 70 m/s no braço e entre 40 e 60 m/s na perna.

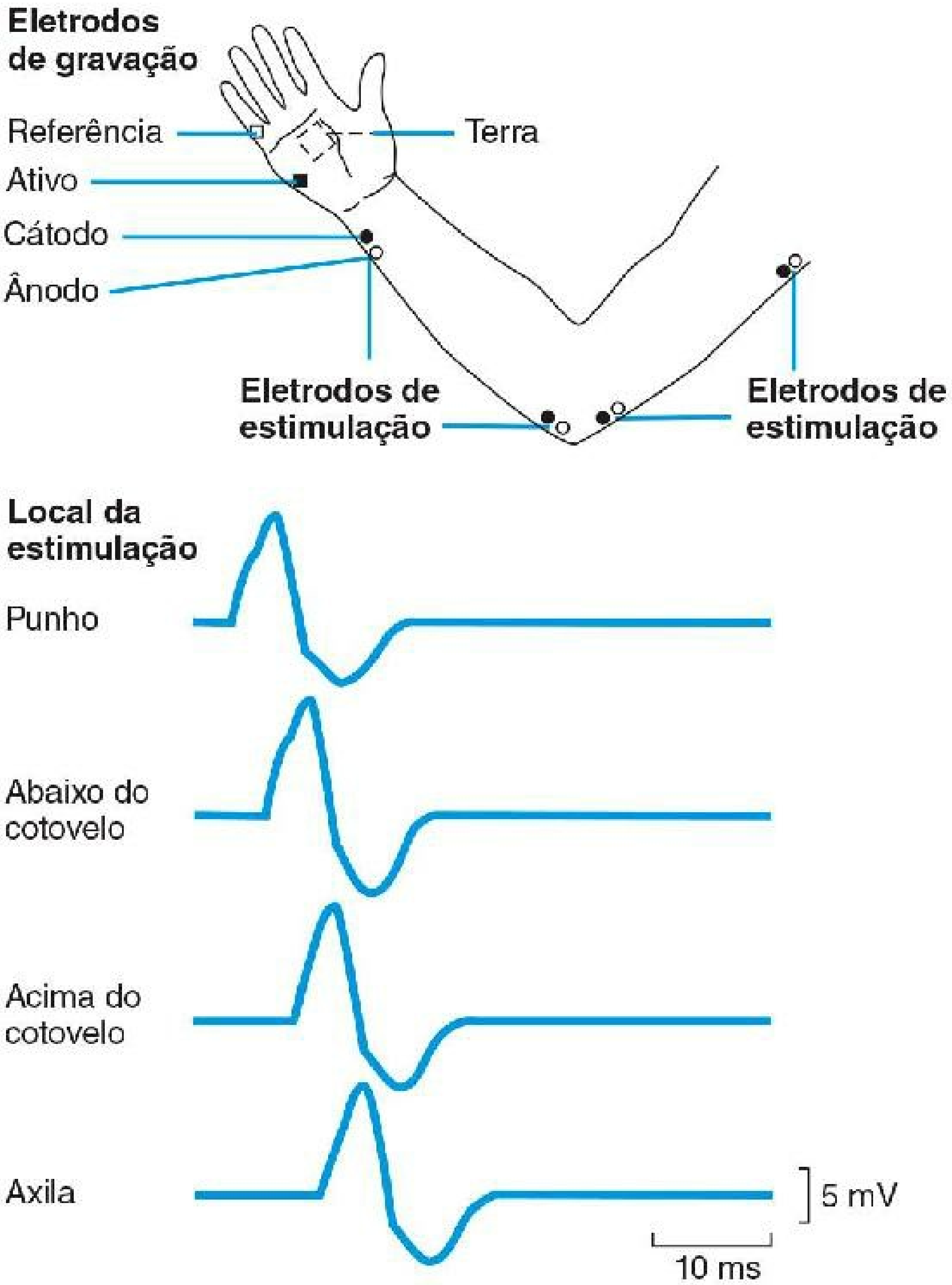
Eletrodos
de gravação
Referência
Ativo
Cátodo
Ânodo
Terra
Eletrodos de
estimulação
Eletrodos de
estimulação
Local da
estimulação
Punho
Abaixo do
cotovelo
Acima do
cotovelo
Axila
5 mV
10 ms

FIGURA 442e.4 Configuração para o estudo da condução motora do nervo ulnar. Um eletrodo de superfície registra as respostas do músculo abdutor do dedo mínimo à estimulação supramáxima do nervo em diferentes pontos, conforme ilustrado nos traçados inferiores. *(De MJ Aminoff: Electromyography in Clinical Practice: Electrodiagnostic Aspects of Neuromuscular Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1998.)*

Os estudos da condução nervosa complementam a EMG e permitem determinar a existência e a extensão das doenças dos nervos periféricos. Esse exame é particularmente útil para determinar se os sintomas sensoriais originam-se de uma patologia proximal ou distal aos gânglios das raízes dorsais (no primeiro caso, os estudos da condução sensorial periférica são normais) e se a disfunção neuromuscular está relacionada com alguma doença dos nervos periféricos. Nos pacientes com mononeuropatia, esses estudos têm valor inestimável como forma de localizar uma lesão nervosa focal, determinar a extensão e gravidade da patologia subjacente, obter uma ideia quanto ao prognóstico e detectar acometimento subclínico de outros nervos. Eles permitem que uma polineuropatia seja diferenciada de uma neuropatia múltipla, o que tem implicações etiológicas importantes. Os exames de condução nervosa oferecem a oportunidade de acompanhar a progressão e a resposta terapêutica dos distúrbios dos nervos periféricos e têm sido utilizados com frequência crescente com essa finalidade em experiências clínicas. Os estudos da condução nervosa podem sugerir os mecanismos patológicos subjacentes a cada caso. Em geral, a velocidade de condução está muito reduzida, as latências das unidades motoras terminais estão prolongadas e os potenciais de ação compostos dos nervos sensoriais e motores podem estar dispersos nas neuropatias desmielinizantes (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia inflamatória crônica, leucodistrofia metacromática ou algumas neuropatias hereditárias); o bloqueio da condução é comum nas formas adquiridas dessas neuropatias. Por outro lado, a velocidade de condução é normal ou está apenas ligeiramente diminuída, os potenciais de ação dos nervos sensoriais são pequenos ou indetectáveis e há indícios eletromiográficos de desenervação nas neuropatias axoniais, como a que ocorre nos distúrbios metabólicos ou tóxicos.

A utilidade e o papel complementar da EMG e dos estudos da condução nervosa ficam mais evidentes quando se referem a um problema clínico comum. Dormência e parestesia do primeiro quirodáctilo com atrofia associada dos músculos intrínsecos da mão podem ser causadas por lesão da medula espinal, radiculopatia de C8/T1, plexopatia braquial (tronco inferior ou cordão medial) ou lesão do nervo ulnar. Quando os potenciais de ação do nervo sensorial podem ser registrados normalmente no punho após a estimulação das fibras digitais do dedo afetado, a patologia provavelmente é proximal aos gânglios da raiz dorsal (i.e., o paciente tem radiculopatia ou lesão mais central); por outro lado, a ausência de potenciais sensoriais sugere patologia distal. A EMG indica se o padrão dos músculos afetados refere-se ao território radicular ou do nervo ulnar, ou se é mais extenso (sugerindo, desse modo, plexopatia). Os estudos de condução do nervo ulnar em geral também irão diferenciar entre uma radiculopatia (achados normais) e uma neuropatia ulnar (achados anormais), identificando o local de uma lesão do nervo ulnar. O nervo é estimulado em vários pontos ao longo de seu trajeto para determinar se o potencial de ação composto registrado em um músculo distal suprido por ele mostra marcada alteração de tamanho ou área ou uma mudança desproporcional na latência, com a estimulação em um determinado local. Desse modo, os resultados dos estudos eletrofisiológicos permitem o estabelecimento do diagnóstico definitivo e orientam o tratamento a ser instituído nos casos em que há incerteza clínica.

ESTUDOS DA ONDA F

A estimulação de um nervo motor gera impulsos que se dispersam tanto em sentido antidrômico (i.e., na direção da medula espinal) quanto ortodrômico (na direção das terminações nervosas). Esses impulsos antidrômicos podem fazer que algumas células do corno anterior deflagrem e produzam uma resposta motora pequena, que ocorre muito depois da resposta direta desencadeada pela estimulação do nervo. Em algumas situações, a onda F gerada dessa forma é anormal (ausente ou retardada) nas patologias proximais do sistema nervoso periférico, como as radiculopatias; por essa razão, pode ser útil detectar anormalidades dessa onda quando os estudos da condução nervosa são normais. Entretanto, em geral, a utilidade clínica dos estudos da onda F é decepcionante, exceto talvez na síndrome de Guillain-Barré, na qual a onda F muitas vezes está ausente ou retardada.

ESTUDOS DO REFLEXO H

O reflexo H é registrado facilmente apenas no músculo sóleo (S1) dos adultos normais. Esse reflexo é desencadeado pela estimulação de baixa intensidade do nervo tibial e representa um reflexo monossináptico, no qual as fibras aferentes do fuso muscular (Ia) constituem o arco aferente e os axônios motores alfa a via eferente. Em geral, o reflexo H está ausente bilateralmente nos pacientes idosos ou com polineuropatias e pode desaparecer unilateralmente nas radiculopatias de S1.

RESPOSTA MUSCULAR À ESTIMULAÇÃO NERVOSA REPETITIVA

A amplitude da resposta elétrica de um músculo à estimulação elétrica supramáxima do seu nervo motor está relacionada com a quantidade de fibras musculares ativadas. A transmissão neuromuscular pode ser testada por vários protocolos diferentes, porém o mais útil é registrar com eletrodos de superfície a resposta elétrica de um músculo à estimulação supramáxima do seu nervo motor por choques repetitivos (2 a 3 Hz) aplicados antes e a intervalos predeterminados depois da contração voluntária máxima.

Em geral, há pouca ou nenhuma alteração no tamanho da resposta muscular após a estimulação repetitiva de um nervo motor com estímulos de 2 a 3 Hz aplicados a intervalos pré-definidos após a contração voluntária do músculo por cerca de 20 a 30 segundos, mesmo que a atividade precedente na região juncional influencie a liberação de acetilcolina e, desse modo, a amplitude dos potenciais da placa motora desencadeados por um estímulo de teste. Isso ocorre porque as quantidades de acetilcolina liberadas são maiores do que normalmente seriam necessárias para trazer os potenciais da placa motora ao limiar de geração dos potenciais de ação das fibras musculares. Nos distúrbios da transmissão neuromuscular, esse fator de segurança está reduzido. Desse modo, na *miastenia gravis*, a estimulação repetitiva (principalmente a uma frequência entre 2 e 5 Hz) pode reduzir a transmissão neuromuscular com decréscimo da intensidade da resposta registrada nos músculos afetados. De modo semelhante, logo após um período de atividade voluntária máxima, estímulos isolados ou repetitivos do nervo motor podem desencadear respostas musculares mais intensas do que antes, indicando que quantidades maiores de fibras musculares gerem a resposta. Essa facilitação pós-ativação da transmissão neuromuscular é seguida de um período prolongado de depressão, que atinge intensidade máxima em 2 a 4 minutos depois do período de condicionamento e estende-se por cerca de 10 minutos ou mais, intervalo durante o qual as respostas têm intensidade reduzida.

As respostas decrescentes à estimulação repetitiva a 2 a 5 Hz são comuns na *miastenia gravis*, mas também ocorrem nas síndromes miastênicas congênitas (**Cap. 46 1**). Na síndrome miastênica de Lambert-Eaton, na qual há liberação insuficiente de acetilcolina na junção neuromuscular, o potencial de ação muscular composto gerado por um único estímulo costuma ser muito pequeno. Com a estimulação repetitiva com frequências de até 10 Hz, as primeiras respostas podem diminuir em intensidade, mas as respostas subsequentes aumentam. Quando são utilizadas frequências de estimulação mais altas (20 a 50 Hz), o aumento pode ser dramático, de modo que a amplitude dos potenciais de ação compostos atinge, por fim, dimensões várias vezes maiores que a da resposta inicial. Nos pacientes com botulismo, a resposta à estimulação repetitiva é semelhante à observada na síndrome miastênica de Lambert-Eaton, embora os resultados sejam até certo ponto mais variáveis e nem todos os músculos sejam afetados.

ELETROMIOGRAFIA DE FIBRA ÚNICA

Essa técnica é particularmente útil para detectar distúrbios da transmissão neuromuscular. Um eletrodo de agulha especial é introduzido no músculo e posicionado de forma a registrar os potenciais de ação de duas fibras musculares pertencentes à mesma unidade motora. O intervalo de tempo entre os dois potenciais varia de acordo com as descargas consecutivas; isso é conhecido como *jitter neuromuscular*. O *jitter* pode ser quantificado como a diferença média entre os intervalos de diversos potenciais consecutivos e, normalmente, varia de 10 a 50 μs. Esse valor aumenta quando a transmissão neuromuscular está alterada por alguma razão e, em alguns casos, os impulsos gerados pelas fibras musculares isoladas não ocorrem em razão do bloqueio dos impulsos na junção neuromuscular. A EMG de fibra única é mais sensível do que a estimulação nervosa repetitiva ou a determinação dos níveis de anticorpos contra o receptor da acetilcolina no diagnóstico da *miastenia gravis*.

A EMG de fibra única também pode ser utilizada para determinar a densidade média das fibras das unidades motoras (i.e., o número médio de fibras musculares por unidade motora dentro da área de registro) e estimar o número de unidades motoras de um músculo, mas isso não tem relevância clínica muito clara.

REFLEXOS DE PISCAMENTO

A estimulação elétrica ou mecânica do nervo supraorbital em um dos lados provoca duas respostas reflexas independentes dos músculos orbiculares dos olhos – uma resposta R1 ipsilateral com latência aproximada de 10 ms e uma resposta R2 bilateral com latência na faixa de 30 ms. Os nervos trigêmeo e facial constituem, respectivamente, os arcos aferente e eferente desse reflexo. As anormalidades de um desses nervos ou as lesões intrínsecas da medula oblonga ou da ponte podem causar perda unilateral ou bilateral dessa resposta e, por essa razão, os achados do exame ajudam a identificar ou localizar as referidas patologias.

443e

Técnica de punção lombar

Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

Quando realizada por profissionais habilidosos, a punção lombar (PL) costuma ser um procedimento seguro. As complicações significativas são extremamente raras, mas podem incluir herniação cerebral, lesão da medula espinal ou das raízes nervosas, hemorragia (hematoma espinal) ou infecção. As complicações leves são mais comuns e podem incluir dor lombar, cefaleia pós-PL e dor radicular ou parestesia. (Ver **Vídeo 48 6e.1** - Tutorial de procedimento clínico: punção lombar)

EXAMES DE IMAGEM E ANÁLISES LABORATORIAIS ANTES DA PL

Os pacientes com alterações do nível de consciência, déficit neurológico focal, convulsão de início recente, papiledema ou imunossupressão encontram-se sob maior risco de desenvolver herniação cerebelar ou tentorial potencialmente fatal após a PL. Nesses casos, antes da PL, devem ser realizados exames neurológicos de imagem para excluir lesão tumoral focal ou edema difuso. Os exames de imagem devem incluir a coluna vertebral dos pacientes com sintomas sugestivos de compressão medular, inclusive dor lombar, fraqueza dos membros inferiores, retenção urinária ou incontinência. Nos pacientes sob suspeita de meningite que precisarem realizar exames neurológicos de imagem antes da PL com finalidade diagnóstica, deverão ser administrados antibióticos antes dos exames, de preferência após a coleta das amostras para hemocultura.

A PL não deve ser realizada sobre a pele infectada, porque os microrganismos podem ser introduzidos no espaço subaracnóideo (ESA).

Os pacientes que apresentam distúrbios da coagulação (como trombocitopenia) também estão em risco mais elevado de desenvolver hematomas subdurais ou epidurais espinais após a PL, podendo estas duas complicações causar lesão das estruturas neurais e/ou paralisia irreversível. Se houver suspeita de distúrbio hemorrágico, a contagem das plaquetas, a razão normalizada internacional (INR) e o tempo de tromboplastina parcial deverão ser determinados antes da PL. Hoje, não existem dados disponíveis para avaliar a segurança da PL nos pacientes com contagens baixas das plaquetas, mas as contagens <20.000/μL são consideradas contraindicações à PL. As complicações hemorrágicas ocorrem raramente nos pacientes com contagens de plaquetas ≥50.000/µL e INR ≤1,5. Algumas instituições recomendam que a contagem de plaquetas seja >40.000 antes da PL.

DIRETRIZES PARA PACIENTES QUE RECEBEM MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES OU ANTIPLAQUETÁRIOS

Há um risco aumentado de complicações hemorrágicas se uma PL for realizada em um paciente que recebe medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes. O risco é ainda maior quando múltiplos medicamentos anticoagulantes são usados ou quando o nível de anticoagulação é elevado. O local mais comum de sangramento é o espaço epidural. Os sintomas de sangramento após uma PL podem incluir um déficit sensorial ou motor e/ou disfunção intestinal/vesical; a dor lombar ocorre com menos frequência. Para déficits graves como a paraparesia, a intervenção cirúrgica imediata, idealmente dentro de 8 horas do início da fraqueza, é importante para minimizar a incapacidade permanente; a intervenção cirúrgica após 24 horas está associada com desfechos ruins.

Existem apenas dados limitados para guiar as decisões sobre a realização de PL em pacientes que recebem fármacos anticoagulantes. As informações sobre o manejo de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes durante procedimentos cirúrgicos invasivos costumam estar disponíveis a partir das informações de prescrição fornecidas pelo fabricante do medicamento. Foram desenvolvidas diretrizes baseadas em evidências para o manejo de procedimentos anestésicos regionais, incluindo bloqueios espinais e epidurais, em pacientes que recebem anticoagulantes pela American Society of Regional Anesthesia and Pain (ASRA); essas diretrizes podem ajudar na tomada de decisões ao considerar a PL em pacientes que recebem anticoagulação. O manejo desses pacientes pode ser complexo e deve levar em consideração o risco da hemorragia relacionada à PL e o risco de reverter a anticoagulação terapêutica antes da PL. As diretrizes para alguns anticoagulantes comumente utilizados estão resumidas adiante.

Heparina não fracionada, dose terapêutica O ASRA 2010 Practice Advisory recomenda a suspensão da heparina não fracionada (HNF) 2 a 4 horas antes da remoção de cateteres espinais ou epidurais para minimizar o risco de hematoma. Diretrizes semelhantes são razoáveis para pacientes submetidos a PL: suspender a HNF 2 a 4 horas antes da PL; documentar um tempo de tromboplastina parcial (TTP) normal antes do procedimento; e documentar uma contagem plaquetária normal em pacientes que tenham recebido heparina por 4 dias ou mais devido ao risco de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). A meia-vida da heparina é de 60 a 90 minutos.

Heparina não fracionada, dose profilática Há apenas alguns poucos relatos de casos de hematoma espinal resultante de procedimentos anestésicos espinais ou epidurais em pacientes recebendo HNF subcutânea em dose baixa; as diretrizes da ASRA afirmam que não há contraindicação para o uso dessas técnicas de anestesia em pacientes que recebem HNF profilática em dose de 5.000 U por via subcutânea duas vezes ao dia. Da mesma forma, a PL em pacientes que recebem 5.000 U de HNF subcutânea duas vezes ao dia tem pouca probabilidade de resultar em hematoma espinal. As precauções para minimizar o risco incluem as seguintes: documentar um TTP normal antes da PL; documentar uma contagem de plaquetas normal em pacientes que tenham recebido heparina por 4 dias ou mais; e realizar a PL 1 a 2 horas antes da próxima dose de heparina, quando o efeito da heparina deve ser mínimo.

Heparina de baixo peso molecular, dose terapêutica (p. ex., enoxaparina 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas) Os pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular (HBPM) têm risco aumentado de hematoma espinal ou epidural após a PL. A HBPM deve ser evitada por pelo menos 24 horas antes do procedimento.

Heparina de baixo peso molecular, dose profilática (p. ex., enoxaparina 0,5 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas) Os pacientes que recebem HBPM em dose profilática têm coagulação alterada. As diretrizes da ASRA recomendam que se aguarde pelo menos 10 a 12 horas após uma dose profilática de HBPM antes da inserção de um cateter espinal ou epidural para minimizar o risco de hematoma espinal ou epidural. Diretrizes semelhantes são razoáveis para pacientes submetidos a uma PL.

Varfarina A punção espinal está contraindicada durante a terapia com varfarina.

Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) As diretrizes da ASRA concluem que o uso desses fármacos não parece estar associado com risco significativo adicional de sangramento espinal em pacientes submetidos a anestesia espinal ou epidural. Da mesma forma, é improvável que a PL cause sangramento em pacientes que recebem esses fármacos. A reversão do efeito sobre a função plaquetária exige a suspensão do fármaco por aproximadamente 10 dias no caso de ácido acetilsalicílico e 48 horas para AINE.

Ticlopidina/clopidogrel O risco real de hematoma espinal com esses fármacos não é conhecido. Com base em informações dos fabricantes e em revisões cirúrgicas, as diretrizes da ASRA sugerem a suspensão da ticlopidina 14 dias antes de um procedimento espinal ou epidural e a suspensão do clopidogrel por 7 dias antes do procedimento. Diretrizes semelhantes são razoáveis para a realização da PL.

Abciximabe, eptifibatide e outros inibidores da glicoproteína IIb/IIIa plaquetária O risco real de hematoma espinal com esses fármacos é desconhecido. A agregação plaquetária permanece anormal por 24 a 48 horas após a suspensão do abciximabe e por 4 a 8 horas após a suspensão do eptifibatide. As diretrizes da ASRA recomendam que se evitem procedimentos espinais e epidurais até que a função plaquetária volte ao normal. Diretrizes semelhantes são razoáveis para a realização da PL.

Inibidores diretos da trombina (p. ex., argatrobana, bivalirudina) As diretrizes da ASRA recomendam que se evite a realização de anestesia espinal ou epidural em pacientes que recebem inibidores da trombina.

Inibidor oral do fator Xa (p. ex., rivaroxabana) As informações do fabricante da rivaroxabana incluem um alerta sobre a ocorrência de hematomas epidurais ou espinais em pacientes tratados com rivaroxabana que receberam anestesia espinal ou epidural ou foram submetidos a PL. A PL deve ser evitada em pacientes que recebem esse fármaco.

ANALGESIA

A ansiedade e a dor podem ser atenuadas antes de iniciar o procedimento. A ansiedade é reduzida pela administração de 1 a 2 mg de lorazepam VO 30 minutos antes do procedimento, ou por via IV 5 minutos antes. A anestesia tópica pode ser conseguida pela aplicação de um creme à base de lidocaína. A lidocaína a 4% é eficaz quando aplicada 30 minutos antes do procedimento, enquanto a mistura de lidocaína/prilocaína requer um intervalo de 60 a 120 minutos. O creme deve ser aplicado em uma camada espessa de forma a cobrir completamente a pele, sendo um curativo oclusivo aplicado para manter o creme no local.

POSICIONAMENTO

O posicionamento adequado do paciente é essencial. O procedimento deve ser efetuado em uma superfície firme e, se for necessário realizar a PL à beira do leito, o paciente deve ser posicionado na beira da cama, e não no meio. O paciente deve deitar-se de lado e de costas para o examinador, “enrolando-se como se fosse uma bola”. O pescoço deve ser flexionado suavemente para frente e as coxas devem ser puxadas na direção do abdome; os ombros e a pelve devem ficar alinhados verticalmente, sem inclinação para frente ou para trás **(Fig. 443e.1)**. A medula espinal termina em torno do nível da vértebra L1 em 94% dos indivíduos. Nos casos restantes, o cone da medula espinal estende-se até o espaço intervertebral de L2-L3. Por essa razão, a PL deve ser realizada no espaço intervertebral L3-L4 ou abaixo disso. Um parâmetro anatômico útil é uma linha traçada entre as cristas ilíacas posterossuperiores, que corresponde exatamente ao nível do espaço intervertebral de L3-L4. O espaço intervertebral é localizado depois da palpação suave para identificar os processos espinhosos de cada vértebra.

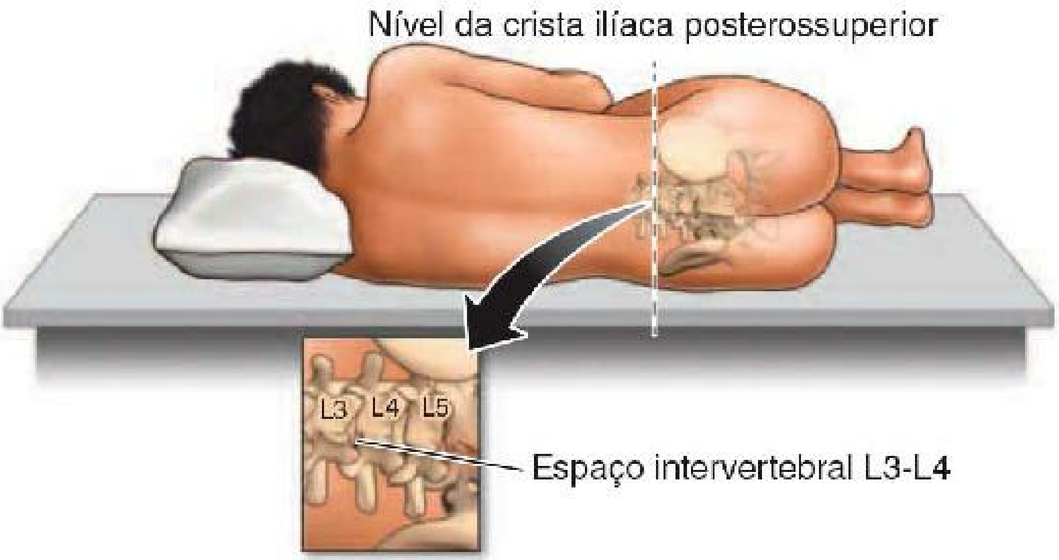
Nível da crista ilíaca posterossuperior
L3
L4
L5
Espaço intervertebral L3-L4

FIGURA 443e.1 **Posicionamento correto do paciente em decúbito lateral.** Observe que os ombros e os quadris estão em um plano vertical e o dorso fica perpendicular ao leito. *(De RP Simon et al [eds]: Clinical Neurology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)*

Uma alternativa à posição de decúbito lateral é a posição sentada. O paciente senta-se à beira do leito com os pés apoiados em uma cadeira. Recebe instruções para flexionar o corpo para frente como se tentasse tocar o umbigo com o nariz. É importante que o paciente não se incline simplesmente para frente à beira do leito, pois esta não é uma posição ideal para o afastamento dos processos espinhosos. Em alguns casos, a PL dos pacientes obesos é realizada mais facilmente na posição sentada. Uma desvantagem dessa posição é que a determinação da pressão de abertura pode não ser exata. Nos casos em que a PL for difícil, tendo como base a palpação das marcas anatômicas, pode-se utilizar a ultrassonografia para orientar a introdução da agulha. Em algumas situações particularmente difíceis, pode ser necessário fazer a colocação da agulha guiada por tomografia computadorizada (TC).

TÉCNICA

Quando o local desejado para a introdução da agulha está determinado, o examinador deve colocar luvas estéreis. Uma máscara deve ser usada se o médico for injetar material no espaço espinal ou epidural para evitar a disseminação de gotículas de flora oral durante o procedimento. Depois de limpar a pele com iodo-povidona ou um desinfetante semelhante, a área deve ser coberta com um campo estéril, e o local escolhido para a introdução da agulha deve ser enxugado com uma compressa de gaze estéril. A desinfecção adequada da região reduz o risco de introduzir bactérias no ESA ou em outras estruturas. O anestésico local (em geral lidocaína a 1%, 3 a 5 mL no total) deve ser injetado no tecido subcutâneo – mas, nas situações que não constituem emergências, pode-se aplicar um creme anestésico tópico (ver anteriormente). Quando há tempo suficiente, a dor provocada pela injeção da lidocaína pode ser atenuada pelas injeções repetidas e lentas, cada qual mais profunda do que a anterior, ao longo de um intervalo aproximado de 5 minutos. Cerca de 0,5 a 1,0 mL da lidocaína é injetado de cada vez, e geralmente a agulha não é retrocedida entre as injeções. Um intervalo de cerca de 15 segundos entre as injeções ajuda a diminuir a dor da injeção subsequente. O objetivo é introduzir cada minidose do anestésico em uma área já anestesiada pela injeção anterior. Cerca de 5 a 10 minidoses são injetadas, totalizando cerca de 5 mL de lidocaína.

Se for possível, a PL deverá ser postergada por 10 a 15 minutos após a conclusão das injeções do anestésico, porque isso reduz significativamente a dor provocada pelo procedimento, podendo até eliminá-la. Mesmo um intervalo de 5 minutos ajuda a atenuar a dor.

A agulha de PL (em geral calibre 20 ou 22) é introduzida na linha média a meia distância entre os processos espinhosos, sendo avançada lentamente. O bisel da agulha deve ser mantido em posição horizontal paralela à direção das fibras da dura-máter, com a porção plana do bisel apontada para cima, o que reduz a lesão das fibras da dura-máter à medida que são penetradas. Quando a PL é realizada nos pacientes sentados, o bisel deve ser mantido na posição vertical. Na maioria dos adultos, a agulha é avançada por 4 a 5 cm antes de atingir o ESA; o médico costuma perceber que entrou no espaço subdural pelo desaparecimento repentino da resistência ou por um estalido. Se não aparecer líquido apesar da posição aparentemente correta da agulha, esta poderá ser girada em 90° a 180°. Se ainda assim não houver drenagem de líquido, o estilete deverá ser reintroduzido e a agulha avançada ligeiramente. Alguns médicos interrompem momentaneamente a introdução da agulha para retirar o estilete e verificar se há saída de líquido cerebrospinal (LCS). Se não for possível avançar a agulha porque ela encontrou um osso, se o paciente sentir dor aguda irradiada para uma das pernas, ou se não aparecer líquido (punção seca), a agulha deverá ser retirada parcialmente e reintroduzida com um ângulo diferente. Se na segunda tentativa a agulha também encontrar um osso (indicando que não foi introduzida exatamente entre os processos espinhosos), deverá ser retirada por inteiro e o paciente deverá ser reposicionado. Em alguns casos, a segunda tentativa é bem-sucedida quando o paciente retifica completamente a coluna vertebral antes de ser reposicionado. Em seguida, a agulha poderá ser reintroduzida no mesmo nível ou em um nível adjacente.

Quando o ESA é atingido, o manômetro deve ser fixado à agulha para medir a pressão de abertura. O médico deve verificar se há oscilações normais da pressão do

LCS com as pulsações e as respirações. O limite superior normal da pressão de abertura dos pacientes em posição supina é de 180 mmH_2O nos adultos, mas pode chegar a 200 a 250 mmH_2O nos indivíduos obesos.

O LCS deve ser deixado gotejar nos tubos de coleta; ele não deve ser aspirado com uma seringa. Conforme a indicação clínica, o líquido deve ser recolhido para realizar os seguintes exames: (1) contagem diferencial de células; (2) concentração de proteínas e glicose; (3) cultura (bactérias, fungos, micobactérias e vírus); (4) esfregaços (p. ex., Gram e álcool-ácido-resistente); (5) testes para antígenos (p. ex., aglutinação do látex); (6) reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação do DNA ou RNA dos microrganismos (p. ex., herpes-vírus simples, enterovírus); (7) dosagens dos anticorpos contra microrganismos; (8) imunoeletroforese para determinação do nível das gamaglobulinas e distribuição oligoclonal; e (9) citologia. Embora 15 mL de LCS sejam suficientes para realizar todos os exames citados, a positividade das culturas para fungos e micobactérias aumenta quando são utilizados volumes maiores. Em geral, 20 a 30 mL podem ser retirados dos adultos sem acarretar riscos.

A punção sanguinolenta causada pela perfuração de um vaso meníngeo ("punção traumática") pode ser confundida com hemorragia subaracnóidea (HSA). Nesses casos, o espécime de LCS deve ser centrifugado imediatamente após a coleta; o sobrenadante claro depois da centrifugação do LCS sugere o diagnóstico de punção traumática, enquanto o sobrenadante xantocrômico indica HSA. Em geral, o LCS sanguinolento devido à perfuração de um vaso meníngeo clareia gradativamente nos tubos sucessivos, enquanto o mesmo não acontece com o sangue originado da HSA. Além da HSA, o LCS xantocrômico também pode ser detectado nos pacientes com doença hepática e quando a concentração proteica está acentuadamente elevada [>1,5 a 2,0 g/L (150 a 200 mg/dL)].

Antes da retirada da agulha de PL, o estilete deve ser reintroduzido para evitar a possibilidade de aprisionamento de raiz nervosa na dura-máter à medida que a agulha é removida; o aprisionamento pode provocar o vazamento do LCS dural, que causa cefaleia. Alguns médicos questionam a segurança dessa manobra, tendo em vista o risco potencial de uma lesão por picada do estilete no profissional. Entretanto, esse tipo de acidente é improvável quando se considera a flexibilidade do estilete fino, que tende a se dobrar em vez de penetrar na pele com a qual entra em contato. Depois da PL, o paciente costuma ser colocado em uma posição confortável de decúbito baixo por 30 a 60 minutos antes de levantar-se, embora isso possa ser desnecessário porque não parece afetar a incidência de cefaleia (ver adiante).

CEFALEIA PÓS-PL

A principal complicação da PL é a cefaleia, que ocorre em 10 a 30% dos pacientes. O risco dessa complicação aumenta nas faixas etárias mais baixas e no sexo feminino. Em geral, a cefaleia pós-PL começa nas primeiras 48 horas, mas pode demorar até 12 dias para surgir. A dor está significativamente relacionada com a posição do corpo, porque começa quando o paciente fica sentado ou de pé e melhora quando se deita ou aplica compressão abdominal. Quanto mais tempo o paciente ficar de pé, maior será o período de latência até que a cefaleia regrida. Em geral, a dor é difusa, mas pode ser pulsátil; sua localização é occipitofrontal. Náuseas e rigidez de nuca frequentemente acompanham a cefaleia e, em alguns casos, os pacientes referem turvação visual, fotofobia, zumbido e vertigem. Em mais de 75% dos casos, os sintomas regridem por completo dentro de uma semana, mas podem persistir por semanas ou até meses em alguns poucos pacientes.

A cefaleia pós-PL é causada pela redução da pressão do LCS em razão do extravasamento persistente pelo local onde a agulha penetrou no ESA. A diminuição do volume do LCS reduz o efeito de amortecimento e sustentação do cérebro, de forma que, quando o paciente está de pé, provavelmente há dilatação e tensão das estruturas de ancoragem cerebral (seios durais sensíveis à dor), que provocam dor. Embora a hipotensão intracraniana seja a explicação habitual para a cefaleia pós-PL, esta síndrome pode ocorrer nos pacientes com pressão liquórica normal.

Como a cefaleia pós-PL costuma regredir sem tratamento específico, este consiste basicamente em medidas de suporte como analgésicos orais (paracetamol, AINE, opioides **[Cap. 18]**) e antieméticos. Os pacientes podem melhorar quando são colocados em uma posição confortável (em especial decúbito baixo ou posição de Trendelenburg com a cabeça para baixo). Alguns pacientes podem sentir alívio temporário da dor quando ingerem cafeína.

Para os pacientes com dor persistente, o tratamento com cafeína IV (500 mg em 500 mL de soro fisiológico administrados em 2 horas) pode ser eficaz, mas a fibrilação atrial é um efeito colateral raro. De modo alternativo, um tampão sanguíneo epidural obtido com a injeção de 15 mL de sangue autólogo costuma ser efetivo (*blood patch*); a injeção é dirigida ao espaço epidural ao nível da PL inicial. Na maioria dos casos, esse procedimento é realizado por um especialista em dor ou um anestesiologista. O tampão sanguíneo produz efeitos imediatos, e isso torna improvável que a vedação do orifício dural pelo coágulo de sangue seja seu único mecanismo de ação. A melhora imediata pode ser atribuída à compressão do espaço liquórico pelo coágulo, aumentando a pressão do LCS. Alguns médicos reservam o tampão sanguíneo epidural para os pacientes que não melhoram com a infusão de cafeína, enquanto outros preferem aplicá-lo como primeira medida terapêutica para os sintomas persistentes pós-PL.

O **Quadro 443e.1** relaciona as estratégias indicadas para reduzir a incidência da cefaleia pós-PL. A utilização de agulhas mais finas está associada a um risco menor;

em um estudo, o risco de cefaleia depois da utilização da agulha convencional calibre 24 a 27 (Quinke) variou de 5 a 12%, em comparação com 20 a 40% quando foi utilizada uma agulha calibre 20 ou 22. As agulhas mais finas geralmente exigem a utilização de um introdutor e estão associadas à drenagem mais lenta do LCS. A utilização de uma agulha atraumática (de Sprotte, em ponta de lápis ou não cortante) diminui a incidência das cefaleias moderadas a graves, quando comparada com as agulhas convencionais de PL (de Quinke ou traumáticas) **(Fig. 443e.2)**. Entretanto, como as agulhas atraumáticas são mais difíceis de usar, podem ser necessárias mais tentativas de punção eficaz, sobretudo nos pacientes com sobrepeso. Também pode ser necessário utilizar um introdutor com a agulha atraumática, que não tem a ponta biselada cortante costumeira. Com as agulhas atraumáticas de Sprotte, há um risco pequeno de quebra ou outros acidentes com o instrumento. Outra estratégia usada para reduzir a incidência de cefaleia é recolocar o estilete antes de retirar a agulha de PL.

QUADRO 443e.1 **COMO REDUZIR A INCIDÊNCIA DE CEFALEIA PÓS-PL**

Estratégias eficazes
Utilizar agulha fina (22 ou menor)
Utilizar agulha atraumática (de Sprotte ou outras)
Recolocar o estilete antes de remover a agulha
Introduzir a agulha com o bisel orientado em direção cefalocaudal (quando utilizar uma agulha convencional)
Estratégias ineficazes
Repouso no leito (até 4 horas) depois da PL
Administração suplementar de líquidos
Redução do volume de LCS recolhido
Mobilização imediata após a PL

Abreviação: PL, punção lombar.

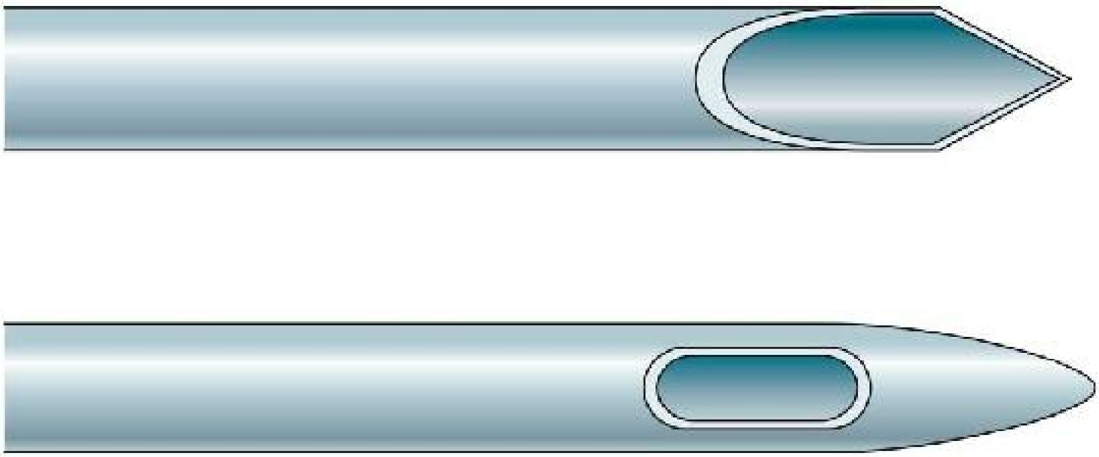

FIGURA 443e.2 Comparação da agulha de PL tradicional (“cortante” ou de Quinke) com a agulha “atraumática” (de Sprotte). A agulha “atraumática” possui

seu orifício na superfície, tendo este desenho o propósito de reduzir as chances de cortar as fibras da dura-máter que, depois da sua protrusão pelo orifício dural, podem ser responsáveis pelo extravasamento subsequente do LCS e pela cefaleia pós-PL. *(De SR Thomas et al: BMJ 321:986, 2000.)*

Em geral, os pacientes são instruídos a permanecer em decúbito baixo por até uma hora depois da PL. Todavia, os estudos que compararam a mobilização logo depois da PL com o repouso no leito por até 4 horas não mostraram diferenças significativas na incidência de cefaleia, sugerindo que a prática rotineira de permanecer na posição de decúbito baixo após a PL possa ser desnecessária.

VALORES NORMAIS

(Ver Quadro 443e.2.) No LCS sem infecção, a contagem normal dos leucócitos é menor que 5 células mononucleares (linfócitos e monócitos) por µL. Os leucócitos polimorfonucleares (PMN) não são encontrados no LCS normal não centrifugado; contudo, alguns raros PMN podem ser detectados nas amostras de LCS centrifugadas ou concentradas, como as utilizadas para exame citológico. As hemácias (eritrócitos) em geral não estão presentes no LCS; porém, se forem originadas de punção traumática, sua contagem diminui à medida que se recolhe mais LCS. As concentrações de glicose no LCS <40 mg/dL (<2,2 mmol/L) são anormais.

QUADRO 443e.2 **LÍQUIDO CEREBROSPINAL (LCS)**[a]

Componente	Unidades SI	Unidades convencionais
Glicose	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dL
Lactato	1-2 mmol/L	10-20 mg/dL
Proteínas totais		
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dL
Cisterna	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dL
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dL
Albumina	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dL
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dL
Índice de IgG[b]	0,29-0,59	
Bandas oligoclonais	< 2 bandas ausentes na amostra de soro pareada	
Amônia	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Pressão do LCS		50-180 mmH$_2$O
Volume do LCS (adulto)	~150 mL	
Eritrócitos	0	0
Leucócitos		
Total	0-5 células mononucleares por mm^3	

Contagem diferencial	
Linfócitos	60-70%
Monócitos	30-50%
Neutrófilos	Nenhum

[a] Como as concentrações no LCS são valores determinados em equilíbrio, recomendam-se determinações dos mesmos parâmetros no plasma sanguíneo obtido na mesma ocasião. Entretanto, há um intervalo até o estabelecimento do equilíbrio, e os níveis cerebrospinais dos constituintes plasmáticos, que podem oscilar rapidamente (como a glicose plasmática), podem não atingir patamares estáveis até depois de um intervalo expressivo.

[b] Índice de IgG = IgG do LCS (mg/dL) × albumina sérica (g/dL)/IgG sérica (g/dL) × albumina do LCS (mg/dL).

444e

Biologia das doenças neurológicas

Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal

O sistema nervoso humano é o órgão da consciência, da cognição, da ética e do comportamento; como tal, é a estrutura mais complexa que se conhece. Mais de 33% dos 23.000 genes codificados no genoma humano são expressos no sistema nervoso. O cérebro maduro compõe-se de 100 bilhões de neurônios, vários milhões de quilômetros de axônios e dendritos e $>10^{15}$ sinapses. Os neurônios existem dentro de um parênquima denso de células gliais multifuncionais que sintetizam mielina, preservam a homeostase e regulam as respostas imunes. Medidos contra esse cenário de complexidade, os avanços das neurociências moleculares têm sido extraordinários. Este capítulo revê temas selecionados em neurociências que oferecem um contexto para a compreensão dos mecanismos fundamentais subjacentes às doenças neurológicas.

NEUROGENÉTICA

O panorama da neurologia foi transformado pela genética molecular moderna. Várias centenas de doenças neurológicas e psiquiátricas podem hoje ser diagnosticadas por meio de teste genético (*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests*). A maioria delas representa mutações altamente penetrantes que causam distúrbios neurológicos raros; de maneira alternativa, representam causas monogênicas raras de fenótipos comuns. Exemplos desses últimos incluem mutações da proteína precursora de amiloide na doença de Alzheimer familiar, a proteína tau associada a microtúbulos (MAPT) na demência frontotemporal e a α-sinucleína na doença de Parkinson. Tais descobertas foram profundamente importantes porque o gene mutante em um distúrbio familiar muitas vezes codifica uma proteína que também está implicada na patogênese (embora sem sofrer mutação) na forma esporádica típica. O mecanismo comum envolve desarranjo no processamento e, por fim, agregação da proteína, levando à morte celular (ver “Agregação Proteica e Neurodegeneração”, adiante).

Há otimismo de que distúrbios genéticos complexos, que são devidos a combinações de fatores genéticos e ambientais, tenham se tornado agora problemas tratáveis. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) foram realizados em diversos distúrbios neurológicos complexos, com muitas centenas de variantes identificadas, sendo que quase todas elas conferem apenas um pequeno aumento no risco de doença (1,15 a 1,5 vezes). Tais estudos são fundamentados na hipótese da "doença comum, variante comum", uma vez que examinam os alelos de risco potencial que são relativamente frequentes (p. ex., >5%) na população geral. Mais de 1.500 estudos de associação genômica ampla foram realizados, com sucessos notáveis como a identificação de mais de 110 alelos de risco para esclerose múltipla **(Cap. 458)**. Além disso, com o uso de ferramentas da bioinformática, variantes de risco podem ser alinhadas nas vias biológicas funcionais para identificar novos mecanismos patogênicos, assim como revelar heterogeneidade (p. ex., vias diferentes em indivíduos diferentes). Apesar desses êxitos, muitos geneticistas experientes questionam o valor real das variantes comuns associadas a doença, particularmente se elas de fato são causadoras ou se são meramente marcadoras das localizações aproximadas das mutações raras mais importantes e verdadeiramente causadoras.

Esse debate estabeleceu o estágio para a próxima revolução na genética humana, possibilitada pelo desenvolvimento de metodologias de sequenciamento de alto débito cada vez mais eficientes e custo-efetivas. Já é possível sequenciar um genoma humano inteiro em cerca de uma hora, a um custo de apenas 1.300 dólares para toda a sequência de codificação ("exoma completo") ou 3.000 dólares para todo o genoma; certamente esses custos continuarão caindo. Isso viabiliza a busca por variações da sequência que causam doença em pacientes isolados com a possibilidade de identificar variantes raras que causam doença. A utilidade dessa abordagem foi demonstrada pelo sequenciamento do genoma completo em um paciente com neuropatia de Charcot-Marie-Tooth: mutações heterozigotas compostas no gene *SH3TC2* foram identificadas, e mais tarde ficou comprovado que cossegregavam com a doença em outros membros da família.

Cada vez mais se reconhece que nem todas as doenças ou predisposições genéticas são causadas por alterações simples na sequência linear de nucleotídeos dos genes. Mutações causadoras de doença também ocorrem comumente em sequências não codificadoras de DNA. Por exemplo, expansões de repetição intrônicas de GGGGCC grandes em um gene de função desconhecida *C9orf 72* (janela aberta de leitura 72 do cromossomo 9) foram recentemente identificadas como uma causa comum de demência frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica (ELA). Essa mutação é a causa mais comum tanto de ELA familiar como esporádica identificada até aqui. Demonstrou-se que estava associada a inclusões de TDP-43 (proteína tar de ligação ao DNA 43) tanto nos neurônios do hipocampo como cerebrais. Curiosamente, apesar da ausência de um códon inicial, as três sequências alternativas de dipeptídeos que consistem em dois aminoácidos são traduzidas e encontradas em tecido cerebral *post mortem* de pacientes acometidos. Três mecanismos patogênicos potenciais foram propostos, como (1) haploinsuficiência, (2) toxicidade repetida mediada por RNA e (3) toxicidade de proteína de dipeptídeo. A possibilidade de toxicidade do RNA é sustentada pela descoberta de focos de RNA intranuclear contendo repetições de hexanucleotídeo *C9orf 72* e proteínas específicas de ligação ao RNA. O mRNA de *C9orf 72* forma quadruplexos de DNA e RNA, que em seguida podem impedir a transcrição e também ligar fatores de transcrição. Mutações tanto em *TARDP* (proteína de ligação ao DNA em região transativa) quanto em *FUS* (fundido em sarcoma) também codificam polipeptídeos de processamento de DNA/RNA e são uma causa de ELA familiar e esporádica.

À medida que a complexa arquitetura do genoma humano se torna mais bem-definida, muitos distúrbios que são consequência de alterações no número de cópias dos genes (efeitos da "dose de genes") resultando em *crossing-over* desigual provavelmente também serão identificados. Até 5 a 10% do genoma humano consistem em duplicações e deleções não homólogas, e estas parecem ocorrer em uma taxa mutacional muito mais alta do que é o caso para mutações de pares de base únicos. Os primeiros distúrbios do número de cópias a serem reconhecidos foram a doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 1A (CMT1A), causada por duplicação do gene que codifica a proteína da mielina PMP22, e a deleção recíproca do gene que causa a propensão hereditária à paralisia compressiva **(Cap. 459)**. Os efeitos da dose de genes estão implicados na etiologia de alguns casos de doença de Parkinson (α-sinucleína), doença de Alzheimer (proteína precursora de amiloide), amiotrofia espinal (sobrevida do neurônio motor 2), distúrbio desmielinizante da síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (proteína proteolipídica 1), leucodistrofia de início tardio (lamina B1) e uma variedade de distúrbios neurológicos do desenvolvimento. É provável que variações no número de cópias contribuam substancialmente para a variação genômica humana normal de muitos genes envolvidos na função neurológica e na regulação do crescimento celular e do metabolismo. Também já está claro que efeitos da dose de genes influenciam muitos fenótipos comportamentais, distúrbios do aprendizado e transtornos do espectro autista. Deleções em ch444eq e ch15q foram associadas com esquizofrenia, e deleções em 15q e 16p, com autismo. Curiosamente, a deleção de 16p também está associada com epilepsia. Duplicações do gene *MeCP2* ligado ao X causam autismo em homens e transtornos psiquiátricos com ansiedade em mulheres, enquanto mutações pontuais nesse gene produzem o distúrbio neurodesenvolvimental síndrome de Rett. A compreensão do papel da variação do número de cópias na doença humana ainda é rudimentar.

O papel da variação do processamento gênico (*splicing*) como um fator que contribui para doenças neurológicas é outra área de investigação ativa. *Processamento alternativo* refere-se à inclusão de diferentes combinações de éxons no mRNA maduro, resultando no potencial de muitos produtos proteicos diferentes codificados por um único gene. O processamento alternativo representa um mecanismo poderoso para a geração de complexidade e variação, e esse mecanismo parece ser altamente prevalente no sistema nervoso, afetando processos essenciais como os receptores de neurotransmissores e canais iônicos. Várias doenças que decorrem de anormalidades no processamento alternativo já são conhecidas. Um aumento da inclusão de transcritos de MAPT contendo o éxon 10 pode causar demência frontotemporal. Um processamento aberrante também contribui para a patogênese das distrofias musculares de Duchenne, miotônica e facioescapuloumeral; ataxia-telangiectasia; neurofibromatose; algumas ataxias hereditárias; e síndrome do X frágil, entre outros distúrbios. Também é provável que variações sutis do processamento influenciem muitos distúrbios geneticamente complexos. Uma variante de processamento da cadeia α do receptor da interleucina 7, que resulta na produção de um receptor mais solúvel e menos fixado à membrana, foi correlacionada com suscetibilidade à esclerose múltipla (EM) em diferentes populações.

A *epigenética* refere-se aos mecanismos pelos quais os níveis de expressão gênica podem ser modulados delicadamente, não por variações na sequência genética primária do DNA, mas por alterações pós-genômicas na estrutura do DNA e da cromatina, que influenciam como, quando e onde os genes são expressos. A metilação do DNA e a metilação e acetilação de proteínas histonas que interagem com o DNA nuclear formando cromatina são mediadores fundamentais desses eventos. Os processos epigenéticos parecem ser dinamicamente ativos até mesmo em neurônios pós-mitóticos. *Imprinting* refere-se a uma característica epigenética, presente em um subgrupo de genes, nos quais a expressão predominante de um alelo é determinada por seu genitor de origem. Os característicos distúrbios neurodesenvolvimentais síndrome de Prader-Willi (deficiência intelectual leve e anormalidades endócrinas) e síndrome de Angelman (atrofia cortical, desmielinização cerebelar, perda de células de Purkinje) são exemplos clássicos de distúrbios do *imprinting* cujas manifestações distintivas são determinadas dependendo de quem é responsável pela região genética crítica 15q11 a 13 – a cópia do cromossomo de origem paterna ou materna. Em um estudo de gêmeos monozigóticos discordantes para EM no qual a sequência inteira do DNA, transcriptoma (p. ex., níveis de mRNA) e metiloma foram avaliados em todo o genoma, identificaram-se diferenças alélicas tentadoras no uso da cópia paterna, comparada com a materna, para um grupo de genes. A expressão alélica preferencial, seja decorrente de *imprinting*, resistência a inativação do X ou outros mecanismos, provavelmente exerce papel relevante na determinação de comportamentos complexos e na suscetibilidade a muitos distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

Outro avanço é o desenvolvimento de modelos murinos transgênicos de doenças neurológicas, que foi particularmente frutífero na produção de modelos relevantes para doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e ELA. Esses modelos são úteis tanto para o estudo da patogênese da doença como para o desenvolvimento e teste de novas terapias. Novos modelos murinos transgênicos com expressão condicional incentivaram investigações em que a expressão tardia do gene evita compensação do desenvolvimento ou em que a reversibilidade de um fenótipo da doença pode ser examinada desativando-se um gene após o fenótipo da doença ter se manifestado. Também é possível examinar os efeitos da expressão gênica em subgrupos específicos de neurônios, como o córtex entorrinal, ou seletivamente nos neurônios, astrócitos ou micróglia. Modelos em *Caenorhabditis elegans* e *Drosophila* também foram extremamente úteis, sobremaneira no estudo de modificadores genéticos e em intervenções terapêuticas.

CANAIS IÔNICOS E CANALOPATIAS

O potencial de repouso dos neurônios e os potenciais de ação responsáveis pela condução de impulsos são gerados por meio de correntes iônicas e canais de íons. A maioria dos canais de íons tem sua abertura controlada, significando que são capazes de alternar entre conformações que estão abertas ou fechadas à condutância iônica. Os canais iônicos distinguem-se pelos íons específicos que conduzem; por sua cinética; e pela presença ou não das características de perceberem diretamente a voltagem, estarem ligados a receptores para neurotransmissores ou outros ligantes como as neurotrofinas, ou serem ativados por segundos mensageiros. As diferentes características de canais iônicos distintos fornecem um meio pelo qual a excitabilidade neuronal pode ser primorosamente modulada nos níveis celular e subcelular. Os distúrbios nos canais iônicos – canalopatias – são responsáveis por uma lista cada vez maior de doenças neurológicas humanas **(Quadro 444e.1)**. A maioria é causada por mutações nos genes dos canais iônicos ou por autoanticorpos contra proteínas desses canais. Um exemplo é a epilepsia, uma síndrome de causas diversas caracterizada por disparos sincrônicos e repetitivos de potenciais de ação neuronal. Os potenciais de ação costumam ser gerados pela abertura de canais de sódio e entrada de íons sódio a favor do gradiente de concentração intracelular. A despolarização da membrana neuronal abre os canais de potássio, resultando na saída de íons potássio, na repolarização, no fechamento do canal de sódio e na hiperpolarização. Os genes de subunidades do canal de sódio ou de potássio são há muito considerados genes patogênicos candidatos em síndromes epilépticas hereditárias, e recentemente tais mutações foram identificadas. Essas mutações parecem alterar a função normal de controle dos canais, aumentando a excitabilidade inerente das membranas neuronais nas regiões onde os canais anormais são expressos.

QUADRO 444e.1 **EXEMPLOS DE CANALOPATIAS NEUROLÓGICAS**

Categoria	Distúrbio	Tipo canal 1	Gene mutado	Capítulo
Genética				
Ataxias	Ataxia episódica 1 Ataxia episódica 2 Ataxia espinocerebelar 6	K Ca Ca	*KCNA1* *CACNL1A* *CACNL1A*	**450**
Enxaqueca	Enxaqueca hemiplégica familiar 1 Enxaqueca hemiplégica familiar 2	Ca Na	*CACNL1A* *SCN1A*	**447**
Epilepsia	Convulsões familiares neonatais benignas Epilepsia generalizada com crises febris mais	K Na	*KCNQ2*, *KCNQ3* *SCN1B*	**445**
Paralisia periódica	Paralisia periódica hiperpotassêmica Paralisia periódica hipopotassêmica	Na Ca	*SCN4A* *CACNL1A3*	**462e**
Miotonia	Miotonia congênita Paramiotonia congênita	Cl Na	*CLCN1* *SCN4A*	**462e**
Surdez	Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (surdez, intervalo QT prolongado e arritmia)	K	*KCNQ1*, *KCNE1*	**43**
	Surdez progressiva autossômica dominante	K	*KCNQ4*	
Autoimune				
Paraneoplásicos	Encefalite límbica Neuromiotonia adquirida Ataxia cerebelar Síndrome de Lambert-Eaton	Kv1 Kv1 Ca (tipo P/Q) Ca (tipo P/Q)	— — — —	**122**

Embora as manifestações clínicas das canalopatias variem bastante, uma característica comum é que as manifestações tendem a ser intermitentes ou paroxísticas, como ocorre na epilepsia, enxaqueca, ataxia, miotonia ou paralisia periódica. As exceções são distúrbios dos canais clinicamente progressivos, como a deficiência auditiva autossômica dominante. As canalopatias genéticas identificadas até o presente são distúrbios incomuns causados por mutações óbvias nos genes dos canais. À medida que o repertório completo dos canais iônicos humanos e das proteínas relacionadas for identificado, é provável que novas canalopatias sejam descobertas. Além dos distúrbios raros que resultam de mutações óbvias, também é provável que variações alélicas menos penetrantes nos genes dos canais ou no seu padrão de expressão possam originar suscetibilidade a algumas formas aparentemente esporádicas de epilepsia, enxaqueca ou outros distúrbios. Por exemplo, mutações no gene *Kir2.6* do canal de potássio foram encontradas em muitos indivíduos com paralisia periódica hipopotassêmica tireotóxica, um distúrbio semelhante à paralisia periódica hipopotassêmica mas precipitado por estresse decorrente de tireotoxicose ou sobrecarga de carboidratos.

NEUROTRANSMISSORES E SEUS RECEPTORES

A neurotransmissão sináptica é o meio predominante pelo qual os neurônios se comunicam entre si. Os neurotransmissores clássicos são sintetizados na região pré-sináptica da terminação nervosa, armazenados em vesículas e liberados na fenda sináptica, onde se ligam a receptores na célula pós-sináptica. Os neurotransmissores secretados são eliminados por recaptação para dentro do neurônio pré-sináptico (ou glia), por difusão para longe da fenda sináptica e/ou por inativação específica. Além dos neurotransmissores clássicos, identificaram-se muitos neuropeptídeos como neurotransmissores definidos ou prováveis; estes incluem a substância P, a neurotensina, as encefalinas, a β-endorfina, a histamina, o peptídeo intestinal vasoativo, a colecistocinina, o neuropeptídeo Y e a somatostatina. Os neurotransmissores peptídicos são sintetizados no corpo celular em vez de na terminação nervosa e podem colocalizar-se com os neurotransmissores clássicos em neurônios isolados. Muitos neuropeptídeos são importantes na modulação da dor, incluindo a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que causa cefaleias de padrão enxaquecoso nos pacientes. Como consequência, os antagonistas do receptor CGRP foram desenvolvidos e mostraram-se eficazes no tratamento das cefaleias do tipo enxaqueca. O óxido nítrico e o monóxido de carbono são gases que também parecem funcionar como neurotransmissores, em parte por sinalização de maneira retrógrada da célula pós-sináptica para a pré-sináptica.

Os neurotransmissores modulam a função das células pós-sinápticas por ligação a receptores específicos, dos quais existem dois tipos principais. Os *receptores ionotrópicos* são canais iônicos diretos que se abrem após a união com o neurotransmissor. Os *receptores metabotrópicos* interagem com proteínas G, estimulando a produção de segundos mensageiros e ativando proteína-quinases, que modulam uma variedade de eventos celulares. Os receptores ionotrópicos são estruturas com múltiplas subunidades, enquanto os receptores metabotrópicos compõem-se apenas de subunidades únicas. Uma diferença importante entre os receptores ionotrópicos e metabotrópicos é que a cinética dos efeitos dos primeiros é rápida (em geral <1 ms), pois a ligação do neurotransmissor altera diretamente as propriedades elétricas da célula pós-sináptica, enquanto os receptores metabotrópicos funcionam durante períodos de tempo mais longos. Essas propriedades diferentes contribuem para o potencial de sinalização seletiva e finamente modulada pelos neurotransmissores.

Os sistemas de neurotransmissores são perturbados em um grande número de distúrbios clínicos, dos quais alguns exemplos são descritos no **Quadro 444e.2**. Um exemplo é o envolvimento dos neurônios dopaminérgicos provenientes da substância negra do mesencéfalo e dirigidos para o estriado (via nigroestriatal) na doença de

Parkinson e em dependentes de heroína após a ingestão da toxina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetraidropiridina).

QUADRO 444e.2 PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS

Neurotransmissor	Anatomia	Aspectos clínicos
Acetilcolina (ACh) 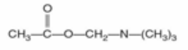 $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-N-(CH_3)_3$	Neurônios motores na medula espinal → junção neuromuscular	Acetilcolinesterases (gases neurais) *Miastenia gravis* (anticorpos antirreceptor de ACh) Síndromes miastênicas congênitas (mutações em subunidades do receptor de ACh) Síndrome de Lambert-Eaton (anticorpos contra canais de Ca prejudicam a liberação de ACh) Botulismo (a toxina compromete a liberação de ACh por exocitose)
	Prosencéfalo basal → córtex difuso	Doença de Alzheimer (morte celular seletiva) Epilepsia do lobo frontal autossômica dominante (mutações no receptor de ACh no SNC)
	Interneurônios no estriado	Doença de Parkinson (tremor)
	Sistema nervoso autônomo (parassimpático pré e pós-ganglionar; simpático pré-ganglionar)	
Dopamina 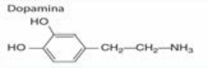	Substância negra → estriado (via nigroestriatal) Substância negra → sistema límbico e córtex difuso Núcleo arqueado do hipotálamo → adeno-hipófise (via veias portas)	Doença de Parkinson (morte celular seletiva) Parkinsonismo por MPTP (toxina transportada para os neurônios) Adição, transtornos do comportamento Inibe a secreção de prolactina
Norepinefrina (NE) 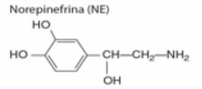	*Locus ceruleus* (ponte) → sistema límbico, hipotálamo, córtex Bulbo → *locus ceruleus*, medula espinal Neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático	Transtornos do humor (inibidores da MAOA e tricíclicos aumentam a NE e melhoram a depressão) Ansiedade Síndrome de taquicardia ortostática (mutações no transportador de NE)
Serotonina 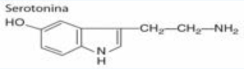	Núcleos da rafe pontina →projeções difusas Bulbo/ponte → corno dorsal da medula espinal	Transtornos do humor (ISRS melhoram a depressão) Via da dor na enxaqueca Via da dor
Ácido γ-aminobutírico (GABA) Ácido γ-aminobutírico (GABA) $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$	Principal neurotransmissor inibitório no cérebro; interneurônios corticais difusos e vias de projeção longas	Síndrome da pessoa rígida (anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico, a enzima biossintética de GABA) Epilepsia (a gabapentina e o ácido valproico aumentam o GABA)
Glicina Glicina H_2N-CH_2-COOH	Principal neurotransmissor inibitório na medula espinal	Espasticidade Hiperexplexia (síndrome do sobressalto mioclônico) decorrente de mutações no receptor de glicina
Glutamato 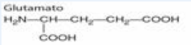 Glutamato $H_2N-\underset{\underset{COOH}{\|}}{CH}-CH_2-CH_2-COOH$	Principal neurotransmissor excitatório; localizado em todo o SNC, incluindo células piramidais corticais	Crises epilépticas devidas à ingestão de ácido domoico (análogo do glutamato) Encefalite de Rasmussen (anticorpos contra o

	receptor 3 de glutamato) Morte celular excitotóxica

Abreviações: ISRS, inibidor seletivo de recaptação da serotonina; MAOA, monoaminoxidase A; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina; SNC, sistema nervoso central.

Um segundo sistema dopaminérgico que surge no mesencéfalo é a via mediocorticolímbica, que está implicada na patogênese de comportamentos de adição que incluem a recompensa com drogas ilícitas. Seus componentes mais importantes incluem a área tegmentar ventral (ATV) mesencefálica, o feixe prosencefálico mediano e o *nucleus accumbens* **(ver Fig. 465e.2)**. A via colinérgica que se origina no núcleo basal de Meynert desempenha um papel na função de memória na doença de Alzheimer.

As drogas aditivas compartilham a propriedade de aumentar a liberação de dopamina no nucleus accumbens **(Cap. 465e)**. A anfetamina aumenta a liberação intracelular de dopamina por vesículas e reverte o transporte de dopamina por meio dos transportadores de dopamina. Os pacientes propensos à adição mostram maior ativação do *nucleus accumbens* após a administração de anfetamina. A cocaína liga-se a transportadores de dopamina e inibe a recaptação de dopamina. O etanol inibe os neurônios inibitórios na ATV, levando ao aumento da liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. Os opioides também desinibem os neurônios dopaminérgicos ligando-se aos receptores μ expressos por interneurônios que contêm ácido γ-aminobutírico (GABA) na ATV. A nicotina aumenta a liberação de dopamina por ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina nos corpos celulares e nos terminais nervosos dos neurônios dopaminérgicos da ATV. O tetraidrocanabinol, o ingrediente ativo da maconha, também aumenta os níveis de dopamina no *nucleus accumbens*. O bloqueio de dopamina no *nucleus accumbens* elimina os efeitos gratificantes das drogas aditivas.

Nem toda a comunicação intercelular no sistema nervoso ocorre via neurotransmissão. As junções abertas (*gap junctions*) propiciam condução elétrica direta entre neurônios e também criam aberturas para a difusão de íons e metabólitos entre células. Além dos neurônios, as junções abertas são espalhadas na glia, criando um sincício que protege os neurônios pela remoção do glutamato e do potássio do ambiente extracelular. As junções abertas consistem em proteínas transmembrana denominadas *conexinas*, que se dispõem em pares através de células adjacentes. Os mecanismos que envolvem as junções abertas foram relacionados com vários distúrbios neurológicos. Mutações da conexina 32, uma proteína da junção aberta expressa pelas células de Schwann, são responsáveis pela forma ligada ao X da doença de Charcot-Marie-Tooth **(Cap. 459)**. Mutações em uma das duas proteínas da junção aberta expressas na orelha interna – conexina 26 e conexina 31 – resultam em perda auditiva progressiva autossômica dominante **(Cap. 43)**. Ondas de cálcio gliais mediadas pelas junções abertas também parecem explicar o fenômeno de depressão propagada associado às auras de enxaqueca e à marcha das descargas epilépticas. A depressão propagada é uma resposta neural que sucede uma variedade de estímulos diferentes e caracteriza-se por expansão circunferencial de um potencial negativo, que se propaga a uma velocidade típica de 20 m/s e está associado a aumento do potássio extracelular.

VIAS DE SINALIZAÇÃO E TRANSCRIÇÃO GÊNICA

A questão fundamental de como a memória, o aprendizado e o pensamento são codificados no sistema nervoso será provavelmente esclarecida pela identificação das vias de sinalização envolvidas na diferenciação neuronal, orientação axonal e formação de sinapses, e por uma compreensão de como essas vias são moduladas com a experiência. Muitas famílias de fatores de transcrição, cada qual abrangendo múltiplos componentes, são expressas no sistema nervoso. A elucidação dessas vias de sinalização já começou a fornecer *insights* sobre a causa de uma variedade de distúrbios neurológicos, incluindo distúrbios hereditários de cognição como a deficiência intelectual ligada ao X. Este problema afeta cerca de 1 em 500 homens, e estudos de ligação em diferentes famílias sugerem que até 60 genes diferentes codificados pelo cromossomo X podem ser responsáveis. A formação de duplexes RNA-DNA que bloqueiam a transcrição também foi observada com expansões da repetição CGG que ocorrem na deficiência intelectual associada ao gene do X frágil. A síndrome de Rett, uma causa comum de deficiência intelectual progressiva ligada ao X (dominante) em mulheres, decorre de mutação em um gene (*MECP2*) que codifica uma proteína de ligação ao DNA envolvida na repressão da transcrição. Pelo fato de o cromossomo X abranger apenas cerca de 3% do DNA da linhagem germinativa, então por extrapolação, o número de genes que potencialmente contribuem para os distúrbios clínicos da inteligência humana deve ser potencialmente muito grande. Conforme discutido adiante, há evidências crescentes de que a transcrição gênica anormal pode desempenhar um papel nas doenças neurodegenerativas, como a doença de Huntington, na qual proteínas com expansões de poliglutamina ligam-se a fatores de transcrição e os sequestram. Um fator de transcrição crítico à sobrevida neuronal é a proteína CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta ao monofosfato de adenosina cíclico), que também exerce papel importante na memória no hipocampo. O fator de transcrição silenciador do elemento 1 do repressor do gene regulador (REST) coordena a expressão dos genes de estresse neuroprotetor durante o envelhecimento normal. Desativa genes envolvidos na morte celular e patologia e estimula fatores de proteção. Níveis altos de REST são associados a cognição normal mesmo na presença tanto de placas amiloides e emaranhamentos neurofibrilares. Embora o REST aumente com o envelhecimento normal, falha em aumentar no núcleo em pacientes com doença de Alzheimer e é encontrado agrupado com amiloide nos autofagossomos.

MIELINA E NEUROINFLAMAÇÃO

A mielina é a substância isolante de múltiplas camadas que circunda os axônios e acelera a condução de impulsos ao permitir que os potenciais de ação saltem entre regiões desnudas dos axônios (nodos de Ranvier) e ao longo de segmentos mielinizados. Interações moleculares entre a membrana de mielina e o axônio são essenciais para manter a estabilidade, a função e o tempo de vida normal de ambas as estruturas. Em geral, um único oligodendrócito embainha múltiplos axônios no sistema nervoso central (SNC), enquanto no sistema nervoso periférico (SNP) cada célula de Schwann mieliniza um único axônio. A mielina é um material rico em lipídeo formado por um processo espiralado da membrana da célula mielinizante em torno do axônio, criando várias camadas duplas da membrana que se sobrepõem estreitamente (mielina compacta) por meio de interações de proteínas carregadas. Diversos inibidores do crescimento axonal são expressos nas lamelas mais internas (periaxonal) da membrana de mielina (ver "Células-Tronco e Transplante", adiante). Vários distúrbios neurológicos clinicamente importantes são causados por mutações hereditárias nas proteínas da mielina do SNC ou do SNP **(Fig. 444e.1)**. Os componentes da mielina também têm propensão a servirem de autoantígenos nas afecções desmielinizantes autoimunes **(Fig. 444e.2)**.

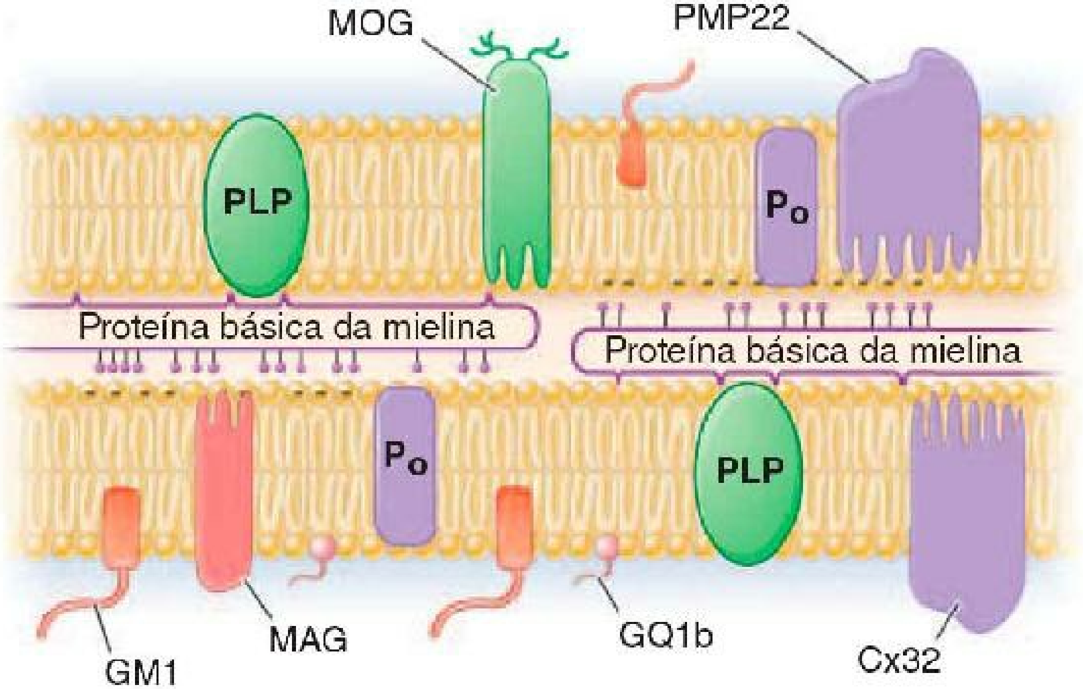

FIGURA 444e.1 Arquitetura molecular da bainha de mielina ilustrando as proteínas mais importantes relacionadas com doenças. A ilustração representa um composto de mielina do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP). As proteínas restritas à mielina do SNC são mostradas em *verde*, as proteínas da mielina do SNP são *roxas* e as proteínas presentes no SNC e SNP são *vermelhas*. No SNC, os

distúrbios alélicos ligados ao X, como a doença de Pelizaeus-Merzbacher e uma variante da paraplegia espástica familiar, são causados por mutações no gene da proteína proteolipídica (PLP), que normalmente promove a compactação extracelular entre lamelas adjacentes da mielina. O homólogo da PLP no SNP é a proteína P_0, cujas mutações causam a neuropatia doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 1B. A forma mais comum de CMT é o subtipo 1A, causado por uma duplicação do gene *PMP22*; deleções de *PMP22* são responsáveis por outra neuropatia hereditária denominada *propensão hereditária à paralisia por pressão* **(Cap. 459)**.

Na esclerose múltipla (EM), a proteína básica da mielina (MBP) e a proteína quantitativamente menor do SNC, glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG), provavelmente são antígenos das células T e B, respectivamente **(Cap. 458)**. A localização da MOG na lamela mais externa da membrana de mielina do SNC facilita seu ataque por autoanticorpos. No SNP, autoanticorpos contra gangliosídeos da mielina são implicados em diversos distúrbios, incluindo GQ1b na variante de Fisher da síndrome de Guillain-Barré, GM1 na neuropatia motora multifocal e componentes de sulfatídeo da glicoproteína associada à mielina (MAG) nas neuropatias periféricas associadas a gamopatias monoclonais **(Cap. 460)**.

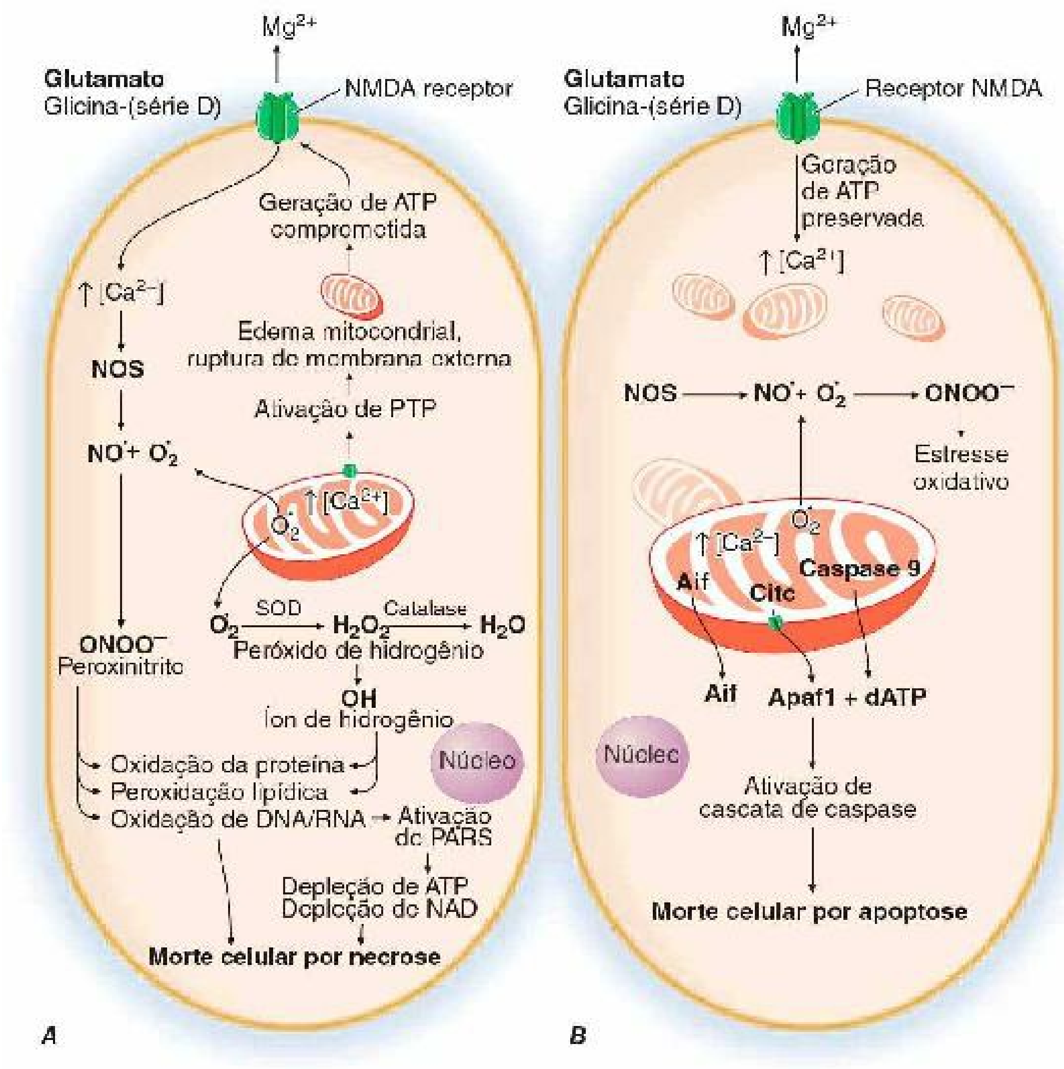

Mg^{2+}
Glutamato
Glicina-(série D)
NMDA receptor
Geração de ATP comprometida
↑ [Ca^{2+}]
NOS
Edema mitocondrial, ruptura de membrana externa
Ativação de PTP
$NO^{\cdot} + O_2^{\cdot}$
↑ [Ca^{2+}]
$O_2^{\cdot}$
$O_2^{\cdot}$
SOD
H_2O_2
Catalase
H_2O
Peróxido de hidrogênio
$ONOO^-$
Peroxinitrito
OH
Íon de hidrogênio
Oxidação da proteína
Peroxidação lipídica
Oxidação de DNA/RNA
Ativação de PARS
Núcleo
Depleção de ATP
Depleção de NAD
Morte celular por necrose
A
Mg^{2+}
Glutamato
Glicina-(série D)
Receptor NMDA
Geração de ATP preservada
↑ [Ca^{2+}]
NOS
$NO^{\cdot} + O_2^{\cdot}$
$ONOO^-$
Estresse oxidativo
$O_2^{\cdot}$
↑ [Ca^{2+}]
Aif
Citc
Caspase 9
Aif
Apaf1 + dATP
Núcleo
Ativação de cascata de caspase
Morte celular por apoptose
B

FIGURA 444e.2 Participação das mitocôndrias na morte celular. Um insulto excitotóxico grave (*A*) resulta em morte celular por necrose, enquanto um insulto excitotóxico leve (*B*) resulta em apoptose. Após um insulto grave (como isquemia), há um grande aumento da ativação por glutamato dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+}, ativação da óxido nítrico-sintase (NOS) e aumento do Ca^{2+} mitocondrial e da geração de superóxido seguido pela formação de $ONOO^-$. Esta sequência acarreta danos a macromoléculas celulares, incluindo o DNA, levando à ativação de poli-ADP-ribose-polimerase (PARS). O acúmulo mitocondrial de Ca^{2+} e o dano oxidativo ativam o poro de transição da permeabilidade (PTP), que está vinculado à morte celular excitotóxica. Um insulto excitotóxico leve pode advir de uma anormalidade no receptor de aminoácidos excitotóxicos, permitindo maior fluxo de Ca^{2+}, ou de deficiência na função de outros canais iônicos ou da produção de energia, o que pode permitir que o receptor NMDA dependente da voltagem seja ativado por concentrações ambientes de glutamato. Este evento pode então acarretar aumento do Ca^{2+} mitocondrial e produção de radicais livres, porém com geração de ATP relativamente preservada. Então, as mitocôndrias

podem liberar citocromo c (Citc), caspase 9, fator indutor da apoptose (Aif) e talvez outros mediadores que induzem apoptose. O papel preciso do PTP neste modo de morte celular ainda está sendo esclarecido, mas parece haver a participação do transportador de nucleotídeos de adenina, o qual é um componente-chave do PTP.

A especificação para células precursoras de oligodendrócitos (CPO) é transcricionalmente regulada pelos genes *Olig 2* e *Yin Yang 1,* enquanto a mielinização mediada por oligodendrócitos pós-mitóticos depende de um fator de transcrição diferente, o *fator regulador do gene da mielina (FRM).* É notável que no cérebro do adulto normal números grandes de CPO (expressando PDGFR-α e NG2) são amplamente distribuídos mas não mielinizam axônios, mesmo em ambientes desmielinizantes como lesões de EM. Várias famílias de moléculas foram atualmente identificadas e regulam a diferenciação e mielinização de oligodendrócitos, incluindo LINGO-1, PSA-NCAM, hialuronano, Nogo-A, a via Wnt, sinalização notch (e seu receptor Jagged) e o receptor do ácido retinoico RXRγ; todos são inibitórios, com exceção de RXRγ, que é excitatório. Todos são alvos potenciais para terapias de reparo da mielina, e um anticorpo monoclonal contra LINGO-1 está em teste clínico para remielinização na EM. Muito recentemente, uma série de observações salientou o conceito tradicional de que indícios derivados do axônio são sempre necessários para que ocorra mielinização. Axônios fixos (ou seja, mortos) poderiam ser de maneira eficiente mielinizados pelos oligodendrócitos *in vitro*, assim como os nanofios de poliestireno artificiais de diâmetro semelhante. Isso levou ao desenvolvimento de novos ensaios de rastreamento de alto rendimento baseados na mielinização de nanofios de poliestireno para identificar compostos que poderiam promover a mielinização.

Os macrófagos e micróglia representam os principais tipos de células no sistema nervoso responsáveis pela apresentação do antígeno e imunidade inata. Macrófagos cerebrais derivam de monócitos da medula óssea derivada de células-tronco hematopoiéticas ou de micróglia cerebral que migram do saco vitelino no início da embriogênese antes de a barreira hematencefálica ser formada. Em um modelo murino de uma desmielinização autoimune, descobriu-se que encefalomielite alérgica experimental (EAE) **(Fig. 444e.3)**, macrófagos derivados de monócitos da medula óssea, mas não micróglia, representam a população crítica que iniciou desmielinização inflamatória nas regiões paraxonais próximas dos nodos de Ranvier. Além disso, um papel inesperado para a micróglia cerebral também foi identificado na regulação de circuitos neurais por meio de aparamento de sinapses excitatórias e controle das densidades da espinha dendrítica; os camundongos com depleção de micróglia durante o desenvolvimento exibiram uma variedade de déficits de aprendizagem cognitiva e comportamentais, como comportamentos sociais anormais. Notavelmente, a depleção de micróglia em camundongos adultos pela administração de um inibidor seletivo de receptor 1 de fator estimulador de colônia (CSFR1) foi acompanhada de sua rápida repopulação, sugerindo que um *pool* de células precursoras microgliais residentes podem existir em todo o SNC.

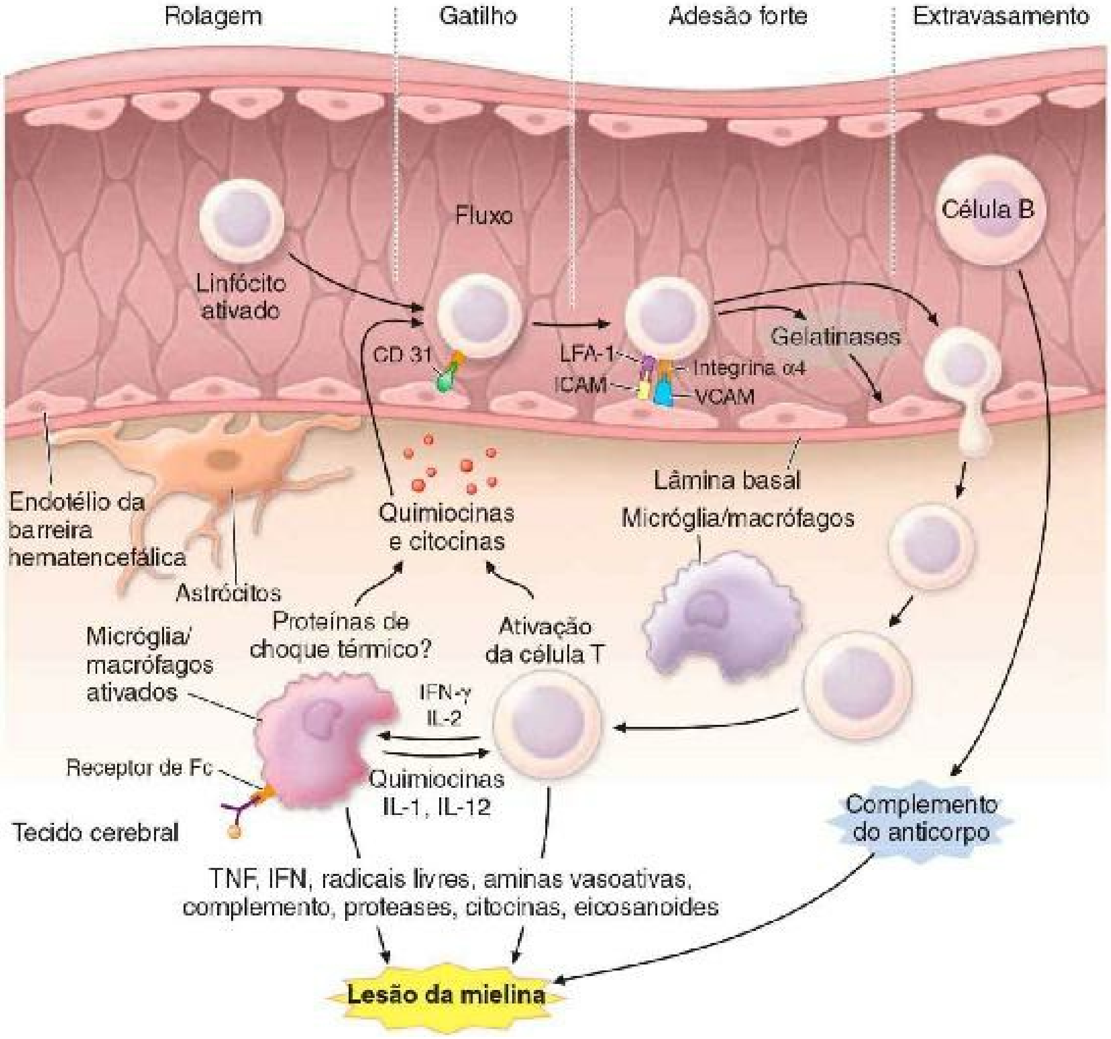
Rolagem
Gatilho
Adesão forte
Extravasamento
Fluxo
Célula B
Linfócito ativado
CD 31
LFA-1
ICAM
Integrina α4
VCAM
Gelatinases
Lâmina basal
Micróglia/macrófagos
Endotélio da barreira hematencefálica
Astrócitos
Quimiocinas e citocinas
Proteínas de choque térmico?
Ativação da célula T
Micróglia/ macrófagos ativados
IFN-γ
IL-2
Quimiocinas
IL-1, IL-12
Receptor de Fc
Tecido cerebral
Complemento do anticorpo
TNF, IFN, radicais livres, aminas vasoativas, complemento, proteases, citocinas, eicosanoides
Lesão da mielina

FIGURA 444e.3 Modelo da encefalomielite alérgica experimental (EAE). As etapas cruciais no desencadeamento e na progressão da doença incluem a ativação periférica das células T autorreativas preexistentes; o endereçamento ao sistema nervoso central (SNC) e o extravasamento através da barreira hematencefálica; a reativação das células T por autoantígenos expostos; a secreção de citocinas; a ativação da micróglia e astrócitos e o recrutamento de uma onda inflamatória secundária; e a destruição da mielina mediada imunologicamente. ICAM, molécula de adesão intercelular; IFN, interferon; IL, interleucina; LFA-1, antígeno 1 associado à função leucocitária; TNF, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão celular vascular.

MICROBIOTA E DOENÇA NEUROLÓGICA

O microbioma humano (Cap. 86e) representa o conjunto de genes de 10^{14} organismos que vivem em nosso intestino, pele, mucosa e outros locais. Diferentes comunidades microbianas são associadas a diferentes etnias, dietas e ambientes. Em qualquer indivíduo, a microbiota intestinal predominante pode ser notavelmente estável durante décadas, mas também pode ser alterada pela exposição a determinadas espécies microbianas, por exemplo pela ingestão de probióticos.

Há evidências convincentes de que os microrganismos do intestino podem moldar respostas imunes por meio da interação de seu metabolismo com o dos humanos. Essas interações intestino-cérebro provavelmente são importantes para a compreensão da patogênese de muitas doenças neurológicas autoimunes. Por exemplo, camundongos tratados com antibióticos de amplo espectro são resistentes a EAE, um efeito associado a reduções na produção de citocinas pró-inflamatórias e pelo contrário maior produção de interleucina de citocinas imunossupressoras (IL) 10 e IL-13 e um aumento dos linfócitos T e B reguladores. A administração oral de polissacarídeo A (PSA) de *Bacillus fragilis* também protege os camundongos de EAE, via aumentos na IL-10.

Além de efeitos inespecíficos na homeostase imune mediada por citocinas e células regulatórias, algumas proteínas microbianas podem desencadear, em indivíduos suscetíveis, uma resposta imune reativa cruzada contra uma proteína homóloga no sistema nervoso, um mecanismo chamado de *mímica molecular*. Exemplos incluem reatividade cruzada entre o canal aquoso de astrócito aquaporina-4 e uma permease transportadora ABC de *Clostridia perfringens* em neuromielite óptica **(Cap. 458)**; o gangliosídeo neural Gm1 e estruturas semelhantes que contêm ácido siálico de *Campylobacter jejuni* na síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**; e a proteína promotora do sono hipocretina e hemaglutinina do vírus da *influenza* H1N1 na narcolepsia **(Cap. 38)**, entre outros.

Recentemente, algumas observações atormentadoras envolveram o ambiente microbiano na patogênese de um espectro muito mais amplo de condições e comportamentos neurológicos, estendendo-se muito além das fronteiras tradicionais de patologias imunomediadas. Isso talvez não seja surpreendente, pois há muito se sabe na neurologia que as bactérias do intestino podem influenciar a função cerebral, com base principalmente em estudos clássicos que demonstram que produtos dos microrganismos intestinais podem piorar a encefalopatia hepática, formando a base do tratamento com antibióticos para esta doença.

Os camundongos que se desenvolveram em um ambiente completamente livre de germes apresentaram menos ansiedade, menos respostas a situações de estresse, mais comportamentos locomotivos exploratórios e comprometimento da formação da memória em comparação com suas contrapartes não livres de germes. Esses comportamentos foram relacionados com alterações na expressão gênica em vias relacionadas com sinalização neural, função sináptica e modulação de neurotransmissores. Além disso, esse comportamento poderia ser revertido quando os camundongos livres de germes dividiram o mesmo ambiente com camundongos não livres de germes.

O sistema nervoso autônomo entérico em humanos promove uma conexão neural bidirecional entre o cérebro e o intestino. O nervo vago, que inerva a parte superior do intestino e o cólon proximal, foi implicado em comportamentos semelhantes a ansiedade e depressão em camundongos. A ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* induziu alterações na expressão do neurotransmissor inibitório GABA1b em neurônios do córtex límbico, hipocampo e amígdala, associadas a níveis reduzidos de corticosteroides e redução de comportamentos semelhantes a ansiedade e depressão. Notavelmente, essas alterações poderiam ser bloqueadas por vagotomia.

Outra área de interesse emergente é em uma possível contribuição do microbioma do intestino para o autismo e distúrbios relacionados. Sabe-se, há muito tempo, que as crianças com espectro autista têm distúrbios gastrintestinais, e diz-se que a gravidade da disbiose está correlacionada com a gravidade do autismo. Um modelo murino de autismo foi recentemente induzido na prole após injeção, na mãe grávida, de análogo sintético de RNA viral de ácido poli-inosínico:policitidílico (poli I:C). Notavelmente, o tratamento oral da prole com *B. fragilis* corrigiu uma gama de comportamentos autísticos nesses camundongos e também melhorou a permeabilidade do intestino.

FATORES NEUROTRÓFICOS

Os fatores neurotróficos **(Quadro 444e.3)** são proteínas secretadas que modulam o crescimento, a diferenciação, o reparo e a sobrevida neuronais; alguns têm funções adicionais, incluindo papéis na neurotransmissão e na reorganização sináptica envolvida no aprendizado e na memória. A família de neurotrofinas (NT) engloba o fator de crescimento dos nervos (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), NT3 e NT4/5. As neurotrofinas atuam nos receptores TrK e p75 a fim de promover a sobrevida dos neurônios. O BDNF está ligado a sinaptogênese. Determinados polimorfismos estão ligados a risco aumentado de doença de Alzheimer (DA), e o BDNF é depletado na doença de Huntington. Em razão dos seus efeitos promotores da sobrevida e antiapoptóticos, os fatores neurotróficos são, em tese, excelentes candidatos ao tratamento de distúrbios caracterizados pela morte prematura de neurônios, como ocorre na ELA e em outras doenças degenerativas dos neurônios motores. Camundongos *knockout* que não possuem receptores para o fator neurotrófico ciliar (CNTF) ou BDNF mostram perda de neurônios motores, e a morte experimental de neurônios motores pode ser impedida por tratamento com diversos fatores neurotróficos, incluindo CNTF, BDNF e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Contudo, em estudos clínicos da fase 3, os fatores de crescimento foram ineficazes na ELA humana. O fator de crescimento fator neurotrófico derivado das células gliais (GDNF) é importante para a sobrevida de neurônios dopaminérgicos. Infusões diretas de GNDF mostraram promessa inicial na doença de Parkinson, mas os benefícios não foram replicados em um estudo clínico maior.

QUADRO 444e.3 **FATORES NEUROTRÓFICOS**

- Família de neurotrofinas
  - Fator de crescimento neural
  - Fator neurotrófico derivado do cérebro
  - Neurotrofina-3
  - Neurotrofina-4
  - Neurotrofina-6
- Família das citocinas
  - Fator neurotrófico ciliar
  - Fator inibitório da leucemia
  - Interleucina 6
  - Cardiotrofina-1
- Família dos fatores de crescimento transformador β
  - Família de fatores neurotróficos derivados da glia
  - Neurturina
  - Persefina
- Família de fatores de crescimento de fibroblastos
- Fator de crescimento de hepatócitos
- Família de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)
  - IGF-1
  - IGF-2

CÉLULAS-TRONCO E TRANSPLANTE

O sistema nervoso é tradicionalmente considerado um órgão não mitótico, em particular no que diz respeito aos neurônios. Tais conceitos foram contestados pela descoberta de que existem células-tronco ou progenitoras neurais no SNC adulto que são capazes de diferenciação, migração por longas distâncias e arborização axonal extensa e formação de sinapses com alvos apropriados. Essas capacidades também indicam que o repertório de fatores essenciais ao crescimento, à sobrevida, à diferenciação e à migração dessas células está presente no sistema nervoso maduro. Em roedores, as células-tronco neurais, definidas como células progenitoras capazes de diferenciação em células maduras da linhagem neural ou glial, foram experimentalmente propagadas a partir do SNC e dos tecidos neuroectodérmicos fetais, e também de regiões da matriz germinativa e do epêndima no adulto. O tecido do SNC fetal humano também é capaz de diferenciação em células com morfologia de neurônios, astrócitos e oligodendrócitos quando cultivadas na presença de fatores de crescimento.

Quando o repertório de sinais necessários para a especificação do tipo celular for mais bem compreendido, será possível dirigir *in vitro* a diferenciação em subpopulações neurais ou gliais específicas; essas células também poderiam ser construídas para expressar moléculas terapêuticas. Outra abordagem promissora é utilizar fatores de crescimento, como o BDNF, para estimular as células-tronco endógenas a proliferarem e migrarem para área de lesão neuronal.

Um maior avanço foi o desenvolvimento de células-tronco pluripotentes induzidas. Usando essa técnica, células somáticas adultas como os fibroblastos cutâneos foram tratadas com quatro fatores de pluripotência (SOX2, KLF4, cMYC e Oct4), e isso gera células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). Essas células-tronco derivadas do adulto evitam as questões éticas de utilização de células-tronco derivadas de embriões humanos. O desenvolvimento dessas células é uma grande promessa tanto para o estudo dos mecanismos da doença como para o teste de tratamentos. Ainda não há consenso sobre a melhor maneira de gerar e diferenciar iPSCs; entretanto, técnicas para evitar o uso de vetores virais e o uso de sistemas Cre-lox para remover fatores de reprogramação resultam em uma melhor combinação de perfis de expressão gênica com aqueles das células-tronco embrionárias. Ao longo dos anos, o campo de diferenciação direcionada usou três estratégias principais para especificar linhagens neurais de células-tronco pluripotentes humanas. Essas estratégias são formação de corpo embrioide, cocultura em alimentadores indutores neurais e indução neural direcionada. Até o momento, iPSCs foram produzidas a partir de pacientes com todas as principais doenças neurodegenerativas humanas, e estudos que as utilizam estão em andamento.

Embora as células-tronco representem uma imensa promessa para o tratamento de doenças neurológicas debilitantes, como a doença de Parkinson e o traumatismo raquimedular, deve-se enfatizar que a aplicação médica ainda está engatinhando. Grandes obstáculos são a geração de subtipos de neurônios definidos pela posição e pelo neurotransmissor e seu isolamento como populações puras das células desejadas. Isso é crucial para evitar a persistência de células-tronco embrionárias (ESC) indiferenciadas, que podem gerar tumores. O estabelecimento de conexões neurais apropriadas e controle aferente também é fundamental. Por exemplo, neurônios motores TE humanos precisarão ser introduzidos em múltiplos segmentos do neuroeixo, e então seus axônios terão de regenerar-se da medula espinal à musculatura distal.

O transplante experimental de neurônios dopaminérgicos fetais humanos em pacientes com doença de Parkinson mostrou que as células transplantadas podem sobreviver dentro do estriado do hospedeiro; contudo, alguns pacientes apresentaram discinesias incapacitantes e esta abordagem não está mais em desenvolvimento clínico. A possibilidade de que iPSCs sejam usadas na doença de Parkinson foi reforçada por estudos que mostram que elas podem ser diferenciadas em neurônios dopaminérgicos. Em seguida, demonstrou-se que os neurônios dopaminérgicos resgatam o fenótipo parkinsoniano em um modelo primata induzido por MPTP com excelente função de sobrevida neuronal dopaminérgica e ausência de supercrescimento neural. A correção das mutações tau em neurônios derivados de iPSC mostrou reverter o fenótipo tóxico na retração dendrítica e morte celular.

Mais um uso novo para iPSCs é triar fármacos como potenciais tratamentos para doenças neurodegenerativas e outras. A viabilidade disso foi mostrada com uso de macrófagos induzidos por iPSC de pacientes com doença de Gaucher e verificação da eficácia de chaperonas proteicas nessas células como meio de estabilizar a glucocerebrosidase mutante e aumentar sua atividade e a duração de seus efeitos.

Outras abordagens são tentar reduzir a expressão de proteínas, como amiloide, tau e α-sinucleína, implicadas na patogênese de doenças neurodegenerativas. Uma dificuldade tem sido que a reprogramação das células para iPSC reajusta sua identidade de volta para uma idade embrionária, que é uma barreira na modelagem de doenças de início tardio. Uma abordagem a isso tem sido expressar um fragmento do gene mutado, como uma porção de lamina A, que causa envelhecimento prematuro na progeria. Essa abordagem mostrou que a degeneração dendrítica e a perda progressiva de expressão de tirosina hidroxilase, bem como mitocôndrias aumentadas e inclusões precursoras de corpúsculo de Lewy, foram induzidas em neurônios dopaminérgicos derivados de iPSC com envelhecimento induzido por progerina.

Estudos de transplante em pacientes com doença de Huntington também relataram resultados promissores, embora muito preliminares. As CPO transplantadas em camundongos com distúrbio desmielinizante migraram efetivamente no novo ambiente, interagiram com axônios e mediaram a mielinização; essas experiências aumentam a esperança de que estratégias de transplante semelhantes poderão ser exequíveis nos distúrbios humanos da mielina, como a EM. A promessa das células-tronco para o tratamento de doenças neurodegenerativas e traumatismos neurais é grande, mas o desenvolvimento tem sido prejudicado por questões não resolvidas acerca da segurança (incluindo o risco teórico de transformação maligna das células transplantadas), ética (em particular acerca do uso de tecido fetal) e eficácia.

No cérebro em desenvolvimento, a matriz extracelular fornece sinais estimuladores e inibitórios que promovem a migração neuronal, expansão de neuritos e extensão dos axônios. Após lesão neuronal, a reexpressão de moléculas inibitórias como proteoglicanas de sulfato de condroitina pode prevenir a regeneração tecidual. A condroitinase degradou essas moléculas inibitórias e aumentou a regeneração axonal e recuperação motora em um modelo de traumatismo raquimedular em ratos. Diversas proteínas da mielina, especificamente a Nogo, glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (OMGP) e glicoproteína associada à mielina (MAG), também podem interferir na regeneração axonal. A sialidase, que cliva uma classe de receptores de MAG, amplia a expansão dos axônios. Anticorpos contra a proteína Nogo promovem a regeneração após isquemia focal ou lesão da medula espinal experimental. A Nogo, OMGP e MAG ligam-se ao mesmo receptor neural, o receptor de Nogo, que medeia sua função inibitória via sinalização no receptor p75 de neurotrofinas.

MORTE CELULAR: EXCITOTOXICIDADE E APOPTOSE

Excitotoxicidade refere-se à morte celular neuronal causada por ativação de receptores de aminoácidos excitatórios **(Fig. 444e.4)**. Evidências convincentes de um papel da excitotoxicidade, especialmente na lesão neuronal isquêmica, provêm de experiências em modelos animais. Os modelos experimentais de acidente vascular encefálico estão associados a aumento das concentrações extracelulares do aminoácido neurotransmissor excitatório glutamato, e a lesão neuronal é atenuada por desnervação dos neurônios que contêm glutamato ou pela administração de antagonistas do receptor de glutamato. A distribuição de células sensíveis à isquemia corresponde estreitamente à dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (exceto as células de Purkinje cerebelares, que são vulneráveis a hipoxia-isquemia mas não têm receptores de NMDA); e antagonistas competitivos e não competitivos de NMDA são eficazes na prevenção da isquemia focal. Na isquemia cerebral global, receptores não NMDA (ácido caínico e α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato [AMPA]) são ativados, e os antagonistas desses receptores são protetores. A lesão cerebral experimental induzida por hipoglicemia também é atenuada por antagonistas de NMDA.

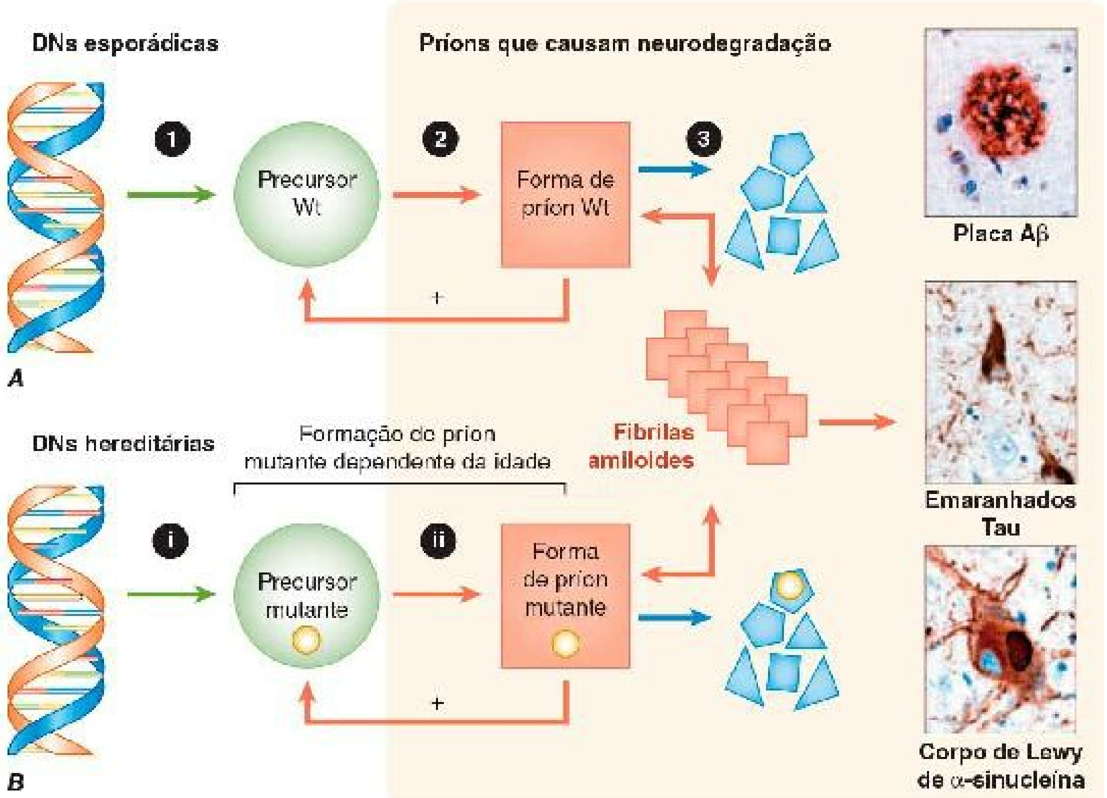
DNs esporádicas
Príons que causam neurodegradação
1
2
3
Precursor Wt
Forma de príon Wt
+
A
Placa Aβ
Emaranhados Tau
DNs hereditárias
Formação do príon mutante dependente da idade
Fibrilas amiloides
i
ii
Precursor mutante
Forma de príon mutante
+
B
Corpo de Lewy de α-sinucleína

FIGURA 444e.4 **Neurodegeneração causada por príons.** ***A.*** Em doenças neurodegenerativas (DN) esporádicas, príons de tipo selvagem (Wt) multiplicam-se por meio de ciclos de autopropagação de modificação pós-translacional, durante a qual a proteína precursora (*círculo verde*) é convertida na forma de príon (*quadrado vermelho*), que em geral tem alto conteúdo de folha β. Príons patogênicos são mais tóxicos como oligômeros e menos tóxicos após polimerização em fibrilas amiloides. Os polígonos pequenos (*azuis*) representam derivados de clivagem proteolítica do príon. Dependendo da proteína, as fibrilas coalescem em placas amiloides Aβ na doença de

Alzheimer (DA), emaranhados neurofibrilares na DA e doença de Pick ou corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson e demência com corpúsculos de Lewy. As metas medicamentosas para o desenvolvimento de terapêutica incluem: (1) reduzir a proteína precursora, (2) inibir a formação de príon e (3) aumentar a depuração de príon. ***B.*** A neurodegeneração hereditária de início tardio tem argumentos a favor de dois eventos distintos: O (*i*) primeiro evento é a síntese de proteína precursora mutante (*círculo verde*), e o (*ii*) segundo evento é a formação dependente da idade de príons mutantes (*quadrado vermelho*). A *barra amarela destacada* na estrutura do DNA representa mutação de um par básico dentro de um éxon, e os *círculos amarelos pequenos* significam a substituição de aminoácido mutante correspondentes. As *setas verdes* representam um processo normal; as *setas vermelhas*, um processo patogênico; e as *setas azuis*, um processo sabidamente ocorrido, mas que não se sabe se normal ou patogênico. *(Micrográficos preparados por Stephen J. DeArmond. Reimpressos com autorização de SB Prusiner: Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. Annu Rev Genet 47:601, 2013.)*

A excitotoxicidade não é um evento único, mas uma cascata de lesão celular. A excitotoxicidade causa influxo de cálcio para dentro das células, e boa parte do cálcio é sequestrada nas mitocôndrias em vez de no citoplasma. O cálcio citoplasmático aumentado causa disfunção metabólica e geração de radicais livres; ativa proteína-quinases, fosfolipases, sintase do óxido nítrico, proteases e endonucleases; e inibe a síntese de proteínas. A ativação da sintase do óxido nítrico gera óxido nítrico (NO•), que pode reagir com superóxido ($O•_2$) gerando peroxinitrito ($ONOO^-$), que pode ter papel direto na lesão neuronal. Outra via crítica é a ativação de poli-ADP-ribose-polimerase, que ocorre em resposta à lesão do DNA mediada pelos radicais livres. Experimentalmente, camundongos com mutações “por *knockout*” da sintase do óxido nítrico ou poli-ADP-ribose-polimerase neuronal, ou aqueles que hiperexpressam superóxido-dismutase, são resistentes à isquemia focal.

Outro aspecto de excitotoxicidade é que se demonstrou que a estimulação dos receptores NMDA extrassinápticos medeia a morte celular, enquanto a estimulação dos receptores sinápticos é protetora. Demonstrou-se que isso desempenha um papel nos modelos murinos transgênicos de doença de Huntington, nos quais o uso de baixa dose de memantina para bloquear seletivamente os receptores extrassinápticos é benéfico.

Embora a excitotoxicidade esteja claramente implicada na patogênese da morte celular no acidente vascular encefálico, até o presente o tratamento com antagonistas de NMDA não se mostrou clinicamente útil. Uma abordagem tem sido usar um inibidor da proteína pós-sináptica de densidade 95 que desacopla receptores NMDA de vias neurotóxicas, incluindo a geração de óxido nítrico. Essa abordagem foi eficaz em modelo de AVE em primatas e um ensaio clínico de fase 2 de AVE associado a reparo endovascular de aneurismas cerebrais. Os receptores transitórios de potencial (TRP) são canais de cálcio que são ativados por estresse oxidativo paralelamente às vias sinalizadoras excitotóxicas. Além disso, identificaram-se vias de influxo de cálcio independentes de glutamato via canais iônicos sensíveis a ácido. Tais canais transportam cálcio no contexto de acidose e depleção de substratos, e seu bloqueio farmacológico atenua sobremodo a lesão de um acidente vascular encefálico. Esses canais constituem um alvo em potencial de novos tratamentos para o acidente vascular encefálico.

A *apoptose*, ou morte celular programada, desempenha papel importante em situações fisiológicas e patológicas. Durante a embriogênese, as vias apoptóticas operam destruindo neurônios que deixam de diferenciar-se apropriadamente ou atingir seus alvos. Há evidências crescentes de aumento da taxa de morte celular apoptótica em diversas doenças neurológicas agudas e crônicas. A apoptose caracteriza-se por encolhimento neuronal, condensação da cromatina e fragmentação do DNA, enquanto a morte celular necrótica está associada a tumefação citoplasmática e mitocondrial seguida de dissolução da membrana celular. A morte apoptótica e a morte celular necrótica podem coexistir ou ser eventos sequenciais, dependendo da intensidade do insulto desencadeante. As reservas de energia celular parecem ter papel importante nessas duas formas de morte celular, com a apoptose favorecida nas condições em que os níveis de ATP são preservados. Encontraram-se evidências de fragmentação do DNA em uma série de distúrbios neurológicos degenerativos, incluindo DA, doença de Huntington e ELA. O distúrbio neurológico genético mais bem caracterizado em sua relação com a apoptose é a amiotrofia espinal infantil (doença de Werdnig-Hoffmann), na qual dois genes supostamente envolvidos nas vias da apoptose são responsáveis.

As mitocôndrias são essenciais no controle das vias apoptóticas específicas. A redistribuição do citocromo c, bem como do fator indutor de apoptose (AIF), a partir das mitocôndrias durante a apoptose leva à ativação de uma cascata de proteases intracelulares conhecidas como *caspases*. A apoptose independente de caspases ocorre após lesão do DNA, ativação da poli-ADP-ribose-polimerase e translocação de AIF para o interior do núcleo. A redistribuição do citocromo c é impedida pela produção excessiva da proteína apoptótica BCL2 e é promovida pela proteína pró-apoptótica BAX. Essas vias podem ser desencadeadas por ativação de um grande poro na membrana interna mitocondrial conhecido como *poro de transição da permeabilidade*, embora em outras circunstâncias elas ocorram de maneira independente. O poro de transição de permeabilidade é composto de dímeros de sintase de ATP e é ativado por ciclofilina D, levando a fluxos grandes de cálcio através da membrana mitocondrial interna. Determinadas formas de distrofias musculares congênitas são causadas por mutações em colágeno VI, que leva a ativação aumentada do poro de transição da permeabilidade. Estudos recentes sugeriram que o bloqueio do poro mitocondrial reduz a morte celular secundária a hipoglicemia e isquemia. Camundongos deficientes em ciclofilina D, proteína-chave envolvida na abertura do poro de transição da permeabilidade, são resistentes à necrose produzida por isquemia cerebral focal.

AGREGAÇÃO PROTEICA E NEURODEGENERAÇÃO

A possibilidade de que a agregação de proteínas exerça um papel na patogênese das doenças neurodegenerativas é um grande foco das pesquisas atuais. A agregação de proteínas é uma marca histopatológica importante das doenças neurodegenerativas. O depósito de β-amiloide está fortemente implicado na patogênese da DA. Mutações genéticas na DA familiar produzem quantidades aumentadas de β-amiloide com 42 aminoácidos, que têm maior propensão a agregar-se, em comparação com o β-amiloide de 40 aminoácidos. Além disso, mutações na proteína precursora amiloide (APP), que reduzem a produção de β-amiloide, protegem contra o desenvolvimento de DA e estão associadas a cognição preservada nos idosos. As mutações nos genes que codificam a MAPT resultam em alteração do processamento de tau e na produção de emaranhados neurofibrilares na demência frontotemporal e na paralisia supranuclear progressiva. A doença de Parkinson familiar está associada a mutações em *quinase de repetição rica em leucina 2* (*LRRK2*), *α-sinucleína*, *parkina*, *PINK1* e *DJ-1*. PINK1 é uma quinase mitocondrial (ver adiante) e DJ-1 é uma proteína envolvida na proteção do estresse oxidativo. A parkina, que causa doença de Parkinson autossômica recessiva de início precoce, é uma ligase da ubiquitina. A característica histopatológica típica da doença de Parkinson é o corpúsculo de Lewy, uma inclusão citoplasmática eosinofílica que contém neurofilamentos e α-sinucleína. A doença de Huntington e as degenerações cerebelares estão associadas a expansões das repetições de poliglutamina nas proteínas, que se agregam produzindo inclusões intranucleares neuronais. A ELA familiar está associada a mutações da superóxido-dismutase e inclusões citoplasmáticas que contêm superóxido-dismutase. Um achado importante foi a descoberta de que as inclusões ubiquitinadas observadas na maioria dos casos de ELA e a forma mais comum de demência frontotemporal são compostas de proteína de ligação ao TAR DNA 43 (TDP-43). Subsequentemente, as mutações no gene TDP-43 e no gene fundido em sarcoma (FUS) foram encontradas na ELA familiar. Ambas as proteínas estão envolvidas na regulação da transcrição assim como no metabolismo do RNA. No diabetes insípido neuro-hipofisário autossômico dominante, mutações da vasopressina resultam em processamento anormal da proteína, acúmulo no retículo endoplasmático e morte celular.

Outro mecanismo importante ligado à morte celular é a dinâmica mitocondrial, que se refere aos processos envolvidos no movimento da mitocôndria, assim como na fissão e fusão mitocondrial, que desempenham um papel crucial no *turnover* mitocondrial e na reposição de mitocôndrias danificadas. A disfunção mitocondrial é fortemente ligada à patogênese de diversas doenças neurodegenerativas, como a ataxia de Friedreich, causada por mutações em uma proteína de ligação ao ferro que desempenha um papel importante na transferência de ferro para agrupamentos de ferro-enxofre na aconitase e complexo I e II da cadeia de transporte de elétrons. A fissão mitocondrial é dependente das proteínas relacionadas com dinamina (Drp1), que se ligam ao seu receptor Fis, enquanto as mitofuscinas 1 e 2 (MF 1/2) e a proteína de atrofia óptica (OPA1) são responsáveis pela fusão da membrana mitocondrial externa e interna, respectivamente. As mutações em MFN2 causam neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A e mutações em OPA1 causam atrofia óptica dominante autossômica. Tanto a proteína β-amiloide como a proteína de huntington mutante induzem fragmentação mitocondrial e morte celular neuronal associada a aumento da atividade de Drp1. Além disso, as mutações nos genes que causam doença de Parkinson autossômica recessiva, parkina e PINK1, causam morfologia mitocondrial anormal e resultam em prejuízo da capacidade da célula em remover mitocôndrias lesionadas por autofagia.

A principal questão científica atual é se os agregados de proteína contribuem diretamente para a morte neuronal ou se são apenas espectadores secundários. Uma grande área de interesse atual em todas as doenças neurodegenerativas está em pequenos agregados proteicos denominados *oligômeros*. Esses agregados podem ser as espécies tóxicas de β-amiloide, α-sinucleína e proteínas com poliglutaminas expandidas, como aquelas associadas à doença de Huntington. Os agregados proteicos em geral são ubiquitinados, o que os orienta para degradação pelo componente 26S do proteossomo. A incapacidade de degradar os agregados de proteína pode acarretar disfunção celular, redução do transporte axonal e morte celular por mecanismos apoptóticos.

A autofagia é a degradação dos componentes cistólicos nos lisossomos. Há cada vez mais evidências de que a autofagia desempenha um papel importante na degradação dos agregados de proteínas nas doenças degenerativas e está comprometida na DA, doença de Parkinson e doença de Huntington. A autofagia é particularmente importante para a saúde dos neurônios, e a falência da autofagia contribui para a morte celular. Na doença de Huntington, ocorre uma falha no reconhecimento da carga, contribuindo para agregados da proteína e morte celular. A rapamicina, que induz autofagia, exerce efeitos terapêuticos benéficos nos modelos murinos transgênicos de DA, doença de Parkinson e doença de Huntington.

Há outras evidências para disfunção lisossômica e comprometimento da autofagia na doença de Parkinson. Mutações na glicocerebrosidase são associadas a 5% de todos os casos de doença de Parkinson, bem como 8 a 9% de pacientes com demência com corpúsculos de Lewy. Portanto, esta é a causa genética mais importante de ambos os distúrbios até aqui identificados. Parece haver interações recíprocas entre glicocerebrosidase e α-sinucleína. Demonstrou-se que concentrações de glicocerebrosidase e atividade enzimática são reduzidas na substância negra de pacientes esporádicos com doença de Parkinson. Além disso, α-sinucleína é degradada por autofagia mediada por chaperona e macro. A degradação de α-sinucleína mostrou ser comprometida em camundongos transgênicos deficientes em glicocerebrosidase, bem como em camundongos nos quais a enzima foi inibida. Além disso, sabe-se que a α-sinucleína inibe a atividade de glicocerebrosidase. Portanto, há *feedback* bidirecional entre α-sinucleína e glicocerebrosidase. Uma intervenção terapêutica atraente poderia ser usar chaperonas proteicas para aumentar a atividade e duração da ação de glicocerebrosidase. Isso também reduziria os níveis de α-sinucleína e bloquearia a degeneração de neurônios dopaminérgicos.

O complexo retrômero é um complexo de proteínas associado à membrana conservada que funciona no complexo endossômico-Golgi. O complexo retrômero contém um complexo seletor de cargo que consiste em VPS35, VPS26 e VPS29, junto com dímero de classificação de nexina. Recentemente, demonstrou-se que mutações em VPS35 eram a causa de doença de Parkinson autossômica dominante de início tardio. O retrômero também carrega APP para longe dos endossomos, onde é clivado gerando β-amiloide. Deficiências de VPS35 e VPS26 também foram identificadas no tecido cerebral do hipocampo de DA. Uma nova abordagem terapêutica a essas doenças pode portanto ser usar chaperonas para estabilizar o retrômero e reduzir a geração de β-amiloide e α-sinucleína.

Demonstrou-se que as mutações de LRRK2 tinham efeitos sobre a depuração de vesículas derivadas de Golgi por meio do sistema de autofagia-lisossomo tanto *in vitro* como *in vivo*. As mutações de LRRK2 também estão ligadas a síntese elevada de proteína mediada por fosforilação de proteína ribossômica s15. O bloqueio desta fosforilação reduz perda da neurite mediada por LRRK2 e morte celular em neurônios dopaminérgicos e corticais.

Curiosamente, em modelos experimentais da doença de Huntington e da degeneração cerebelar, os agregados de proteína não se correlacionam bem com a morte neuronal e podem ser protetores. Um volume substancial de evidências sugere que as proteínas mutantes com expansões de poliglutamina nessas doenças ligam-se a fatores de transcrição e que isso contribui para a patogênese das doenças. Na doença de Huntington, há disfunção do corregulador transcricional, PGC-1α, regulador fundamental da biogênese mitocondrial. Há evidências de que a função deficiente de PGC-1α também é importante tanto na doença de Parkinson como na DA, tornando-o um alvo atraente para os tratamentos. Os agentes que suprarregulam a transcrição gênica são neuroprotetores em modelos dessas doenças em animais. Criaram-se diversos compostos que bloqueiam a produção e/ou agregação de β-amiloide, e esses agentes estão sendo analisados em estudos clínicos preliminares em humanos. Outra abordagem sob investigação é a imunoterapia com anticorpos que ligam β-amiloide, tau e α-sinucleína. Esses estudos mostraram eficácia na prevenção de disseminação de amiloide, tau e α-sinucleína em estudos em animais, trazendo esperança de que isso possa levar a terapias eficazes por meio do bloqueio da propagação neurônio-a-neurônio. Dois ensaios clínicos de imunoterapia β-amiloide, no entanto, não mostraram eficácia, embora tal estratégia terapêutica ainda esteja sendo estudada.

PRÍONS E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

À medida que se aprende mais sobre a etiologia e patogênese das doenças neurodegenerativas, ficou claro que as anormalidades histológicas que já foram curiosidades, na verdade, são propensas a refletir as etiologias. Por exemplo, as placas amiloides em kuru e na doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) são preenchidas com príons PrP^{Sc} que se acumularam nas fibrilas. As três últimas décadas testemunharam uma explosão de novo conhecimento sobre príons. Durante muitos anos, acreditava-se que kuru, DCJ e *scrapie* de ovelhas eram causadas por vírus de ação lenta, mas um grande corpo de evidências experimentais defende que os patógenos infecciosos que causam essas doenças são desprovidos de ácido nucleico. Esses patógenos são chamados de príons, que são compostos de proteínas codificadas pelo hospedeiro que adotam conformações alternativas **(Cap. 453e)**. Príons têm autopropagação por meio da imposição de suas conformações na proteína precursora normal; a maioria dos príons é enriquecida para β-folha e pode acumular nas fibrilas amiloides.

Assim como as placas em kuru e DCJ que são compostas por príons PrP, as placas amiloides em DA são preenchidas com príons Aβ que polimerizaram em fibrilas. Essa relação entre os achados neuropatológicos e o príon etiológico foi fortalecida pela ligação genética entre DCJ familiar e mutações no gene PrP, bem como (conforme descrito antes) entre DA familiar e mutações no gene *APP*. Além disso, uma mutação no gene *APP* que evita formação de peptídeo Aβ foi correlacionada com uma redução da incidência de DA na Islândia.

As doenças neurodegenerativas hereditárias oferecem um *insight* importante na patogênese daquelas esporádicas mais comuns. Embora as proteínas mutantes que causam esses distúrbios sejam expressas nos cérebros de pessoas no início da vida, as doenças não ocorrem há muitas décadas. Muitas explicações para o início tardio das doenças neurodegenerativas familiares foram oferecidas, mas nenhuma tem suporte de evidências experimentais substanciais. O início tardio pode ser devido a um segundo evento em que uma proteína mutante, após sua conversão em um príon, começa a se acumular em uma idade um pouco avançada (Fig. 444e.5). Tal formulação também é compatível com dados que mostram que os mecanismos de controle de qualidade da proteína diminuem em eficiência com a idade. Assim, as formas de príon tanto de tipo selvagem como mutantes são propensas a ser degradadas de maneira eficiente em pessoas mais jovens, porém são menos bem tratadas em indivíduos idosos. Essa explicação é compatível com a visão de que as doenças neurodegenerativas são distúrbios do sistema nervoso em envelhecimento.

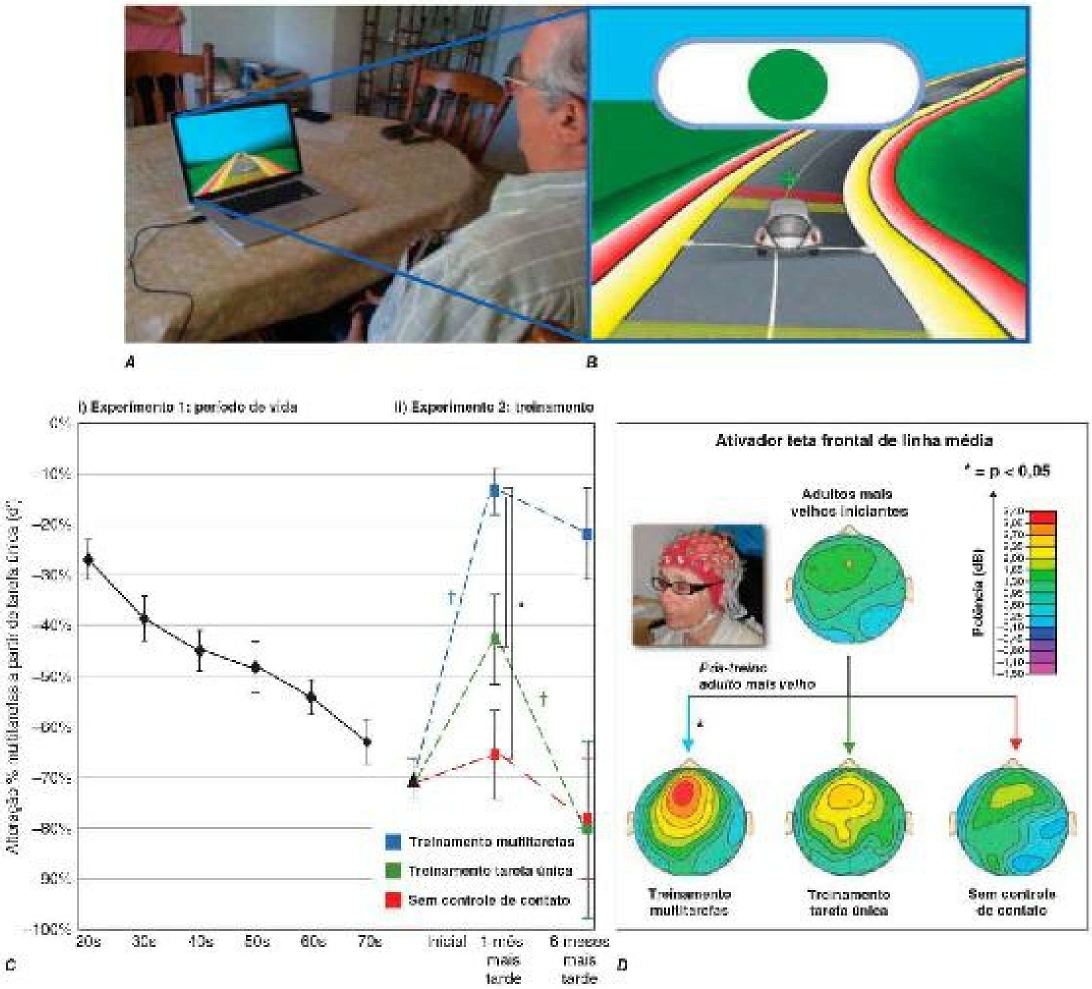

FIGURA 444e.5 O treinamento com vídeo-game pode melhorar o desempenho cognitivo. ***A*.** Um participante mais velho participando do treinamento NeuroRacer (dirigir enquanto responde a sinais-alvo), com (***B***) captura da tela da sessão de treinamento experimental. ***C*.** Os custos de multitarefas do NeuroRacer para discriminação-alvo aumentaram (i.e., uma porcentagem maior de redução do desempenho de tarefa única ao desempenhar multitarefas) em (*i*) forma linear ao longo do período de vida e com (*ii*) custos antes do treinamento 1 mês após o treinamento e 6 meses após o treinamento, mostrando um benefício diferencial de treinamento multitarefas comparado com um grupo de controle sem contato e um grupo de treinamento com tarefa única. ***D*.** A atividade teta frontal de linha média obtida com

eletroencefalograma mostrou atividade significativamente aumentada apenas após treinamento multitarefas, mimetizando o padrão de alterações nos dados comportamentais bem como as melhorias de desempenho em testes não treinados de memória de trabalho e atenção sustentada (não apresentada). Para detalhes, ver JA Anguera et al: Nature 501:97, 2013.

Uma nova classificação para doenças neurodegenerativas pode ser proposta com base não apenas na apresentação fenotípica tradicional e na neuropatologia, mas também na etiologia de príon **(Quadro 444e.4)**. Ao longo da última década, acumulou-se um corpo crescente de dados experimentais, implicando príons em cada uma dessas doenças. Além de kuru e DCJ, a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e a insônia fatal em humanos são causadas por príons PrP^{Sc}. Em animais, príons PrP^{Sc} causam scrapie de ovelhas e cabritos, encefalopatia espongiforme bovina (EEB), doença consumptiva crônica (DCC) de veados, encefalopatia espongiforme felina e encefalopatia transmissível de marta (ETM). De maneira semelhante ao PrP, Aβ, tau, α-sinucleína, superóxido dismutase 1 (SOD1) e possivelmente huntingtina adotam conformações alternativas que se tornam autopropagadoras e, portanto, cada proteína pode tornar-se um príon e ser transferida para neurônios sinapticamente conectados. Além disso, cada um desses príons provoca uma constelação distinta de doenças neurodegenerativas.

QUADRO 444e.4 **CLASSIFICAÇÃO BASEADA EM PRÍON DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Doenças neurodegenerativas	Proteínas príon causadoras
Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) Kuru Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Insônia fatal Encefalopatia espongiforme bovina (EEB) *Scrapie* Doença consumptiva crônica (DCC) Encefalopatia espongiforme felina Encefalopatia transmissível de marta	PrP^{Sc}
Doença de Alzheimer (DA)	Aβ → tau
Doença de Parkinson	α-sinucleína
Demências frontotemporais (DFT) DFT pós-traumática, chamada de encefalopatia traumática crônica	Tau, TDP43, FUS (C9orf72, progranulina)
Esclerose lateral amiotrófica	SOD1, TDP43, FUS (C9orf72)
Doença de Huntington	Huntingtina

As evidências de etiologia por príon de DA advêm de uma série de experimentos de transmissão inicialmente realizados em saguis e mais recentemente em camundongos transgênicos (Tg) inoculados com um peptídeo sintético Aβ desdobrado em um príon.

Estudos com a proteína tau mostraram que ela não apenas caracteriza a patogênese da DA, mas também causa doenças como as demências frontotemporais que incluem encefalopatia traumática crônica, que foi relatada tanto em atletas de esportes de contato como em militares que sofreram lesões cerebrais traumáticas. Uma série de estudos incisivos usando células cultivadas e camundongos Tg demonstrou que tau pode tornar-se um príon e multiplicar-se no cérebro. Ao contrário dos príons Aβ e tau, uma cepa de príons α-sinucleína encontrada nos cérebros de pacientes que morreram de atrofia de múltiplos sistemas (AMS) matou o camundongo Tg hospedeiro cerca de 90 dias após a inoculação intracerebral, enquanto príons de α-sinucleína formados espontaneamente nos cérebros de camundongos Tg mataram camundongos receptores em aproximadamente 200 dias.

Durante muitos anos, o argumento mais citado contra príons foi a existência de cepas que produziram apresentações clínicas e padrões diferentes de lesões neuropatológicas. Alguns pesquisadores argumentaram que as informações biológicas carregadas em diferentes cepas de príon poderiam ser codificadas apenas dentro do ácido nucleico. Subsequentemente, muitos estudos demonstraram que a variação especificada pela cepa é cifrada na conformação de PrP^{Sc}, mas os mecanismos moleculares responsáveis pelo armazenamento de informações biológicas continua enigmático. Demonstrou-se que os padrões neuroanatômicos de depósito de príon são dependentes da cepa específica de príon. Evidências convincentes de suporte a essa proposição foram acumuladas para príons PrP, Aβ, tau e α-sinucleína.

Embora o número de príons identificados em mamíferos e em fungos continue crescendo, a existência de príons em outra filogenia continua indeterminada. Alguns príons de mamíferos realizam funções vitais e não causam doença; esses príons não patogênicos incluem a proteína de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática (CPEB), a proteína mitocondrial de sinalização antiviral (MAVS) e o antígeno 1 intracelular restrito à célula T (TIA-1).

Todas as proteínas príon de mamíferos adotam uma conformação rica em β-folha e parecem oligomerizar prontamente à medida que esse processo se torna autopropagador. O controle do estado autopropagador de príons benignos de mamíferos não está bem compreendido, mas é crucial para o bem-estar do hospedeiro. Em contrapartida, os príons patogênicos de mamíferos parecem multiplicar-se exponencialmente, mas os mecanismos pelos quais eles causam doença ainda não estão bem definidos. Não se sabe se os príons multiplicam-se como monômeros ou oligômeros; notavelmente, o tamanho-alvo da radiação ionizante de príons PrP^{Sc} parece sugerir que é um trímero. Acredita-se que os estados oligoméricos de príons patogênicos de mamíferos sejam formas tóxicas, e a aglomeração em polímeros maiores, como as fibrilas amiloides, parece ser um mecanismo para minimizar a toxicidade.

Até o momento, não há medicação que impeça ou até mesmo retarde uma doença neurodegenerativa humana. O desenvolvimento de fármacos projetados para inibir a conversão das proteínas precursoras normais em príons ou para aumentar a degradação dos príons concentra-se no passo inicial de acúmulo de príon. Embora tenham sido identificados vários fármacos que cruzam a barreira hematencefálica e prolongam as vidas dos camundongos infectados com príons de *scrapie*, não foi identificado nenhum que estenda as vidas dos camundongos Tg que replicam príons de DCJ humana. Apesar da duplicação dos tempos de incubação em camundongos inoculados com príons de *scrapie*, todos os camundongos subsequentemente sucumbem à doença. Pelo fato de todos os camundongos tratados desenvolverem disfunção neurológica ao mesmo tempo, a taxa de mutação como julgado pela resistência ao fármaco é propensa a chegar a 100%, o que é muito maior do que as taxas de mutação registradas para bactérias e vírus. As mutações em príons parecem propensas a representar variantes conformacionais que são selecionadas em mamíferos em que a sobrevida torna-se limitada pelos príons de replicação mais rápida. Os resultados desses estudos tornam provável que coquetéis de fármacos que atacam uma variedade de conformadores de príon sejam necessários para o desenvolvimento de terapêutica eficaz.

NEUROCIÊNCIA SISTÊMICA

Neurociência sistêmica refere-se ao estudo das funções dos circuitos neurais e de como eles se relacionam com a função cerebral, o comportamento, a atividade motora e a cognição. As técnicas de imagens cerebrais, principalmente a ressonância magnética funcional (RMf) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), possibilitam a investigação de processos cognitivos como a percepção, o discernimento, a atenção e o pensamento de maneira não invasiva e em indivíduos acordados. Isso levou a descobertas sobre como as redes de neurônios atuam para produzir o comportamento. Muitos dos estudos atuais procuram determinar a conectividade dos circuitos neurais, como eles operam e como isso pode ser então ajustado para expandir o conhecimento dos processos fisiológicos. A RMf utiliza mecanismos de contraste relacionados com alterações fisiológicas nos tecidos, e pode-se estudar a perfusão cerebral observando a evolução temporal de alterações no sinal da água cerebral à medida que o bólus injetado do contraste paramagnético gadolínio desloca-se pelo cérebro. Mais recentemente, a fim de estudar alterações locais intrínsecas relacionadas com o contraste produzidas na oxigenação sanguínea com a atividade cerebral, utilizou-se contraste dependente do nível de oxigênio sanguíneo (BOLD, de *blood-oxygen-level-dependent*) para obter uma técnica não invasiva rápida de avaliação funcional. Essas técnicas foram utilizadas de maneira fidedigna tanto no campo das ciências comportamentais como das cognitivas. Um exemplo é a aplicação da RMf para demonstrar os sistemas de neurônios-espelho, vias imitativas ativadas quando se observam as ações dos outros. Acredita-se que os neurônios-espelho sejam importantes para o condicionamento social e em muitas formas de aprendizado, e anormalidades dos neurônios-espelho podem dar origem a alguns transtornos autistas.

Tanto métodos de conectividade estrutural como funcional apresentam disfunção da rede em larga escala na DA e demência frontotemporal. As redes almejadas foram definidas como rede default na DA e rede salience na demência frontotemporal. A rede *default* é caracterizada por uma área reduzida de metabolismo de glicose no córtex temporoparietal, que precede o início de demência e que está em uma área preferencialmente afetada por deposição amiloide. Essas redes são agora consideradas vias responsáveis pela disseminação de proteínas anormalmente modeladas (príons; ver anteriormente), incluindo β-amiloide, tau e α-sinucleína.

Outros exemplos do uso de RMf incluem o estudo de memória, revelando que não apenas a atividade do hipocampo está correlacionada com a consolidação da memória declarativa, mas também envolve ativação do córtex pré-frontal medial ventral. A consolidação da memória ao longo do tempo resulta em menor atividade do hipocampo e ativação progressivamente mais forte na região pré-frontal ventral medial associada à evocação de memórias consolidadas. A RMf também foi utilizada para identificar sequências de ativação cerebral envolvidas nos movimentos normais e alterações na sua ativação associadas a lesão e recuperação, para planejar procedimentos neurocirúrgicos e, notavelmente, reconstruir imagens visuais reais do córtex occipital. Interfaces não invasivas cérebro-computador têm potencial extraordinário para fazer avanços no desenvolvimento de robótica e dispositivos de exoesqueleto guiados por atividade cerebral para pacientes com uma variedade de problemas do sistema nervoso. A imagem do tensor de difusão é uma técnica de RM recém-desenvolvida que mede a organização axonal macroscópica em tecidos do sistema nervoso; parece ser útil à avaliação da mielina e de lesões axonais, bem como do desenvolvimento cerebral. Os avanços na compreensão do processamento neural levaram ao desenvolvimento da capacidade de demonstrar que os humanos têm controle voluntário *on-line* dos neurônios do lobo temporal.

As capacidades multitarefas, como atenção a tarefas quando frente a distrações, diminuem à medida que envelhecemos devido a um declínio do sistema de controle cognitivo pré-frontal medial. Quando frente a um desafio multitarefas, o treinamento com vídeo-game pode melhorar as capacidades de controle cognitivo aumentando a supressão pré-frontal da rede *default* e, como medido por eletrencefalografia e RMf, resultam em uma melhora do desempenho que é mantida e, de maneira importante, transfere-se para outras tarefas cognitivas não associadas ao paradigma de treinamento.

Um avanço recente significativo na neuropatologia descobriu que o tratamento detergente com dodecil sulfato de sódio (SDS) pode deixar o cérebro transparente, removendo lipídeos enquanto preserva a maioria das proteínas e elementos estruturais e fornece oportunidades para identificar estruturas cerebrais e redes neurais com detalhes sem precedentes.

Outra tecnologia terapêutica que tem implicações abrangentes para o desenvolvimento de novas intervenções para condições neurológicas, incluindo as comportamentais, foi o desenvolvimento de estimulação cerebral profunda como uma intervenção terapêutica altamente eficaz para o tratamento de neurônios com disparos excessivos no núcleo subtalâmico de pacientes com doença de Parkinson e o córtex pré-cingulado em pacientes com depressão.

INICIATIVA BRAIN (PESQUISA DO CÉREBRO POR MEIO DE NEUROTECNOLOGIAS INOVADORAS AVANÇADAS)

A iniciativa BRAIN, grande em alcance, foi lançada em 2013 para acelerar o desenvolvimento de avanços para compreender, tratar, reparar e evitar distúrbios neurológicos comuns que, juntos, acometem mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo. Sua meta inicial é reunir especialistas em neurobiologia (incluindo optogenética), engenharia, tecnologia da informação e outros campos para desenvolver nova visualização e métodos eletrofisiológicos para definir melhor e compreender os circuitos neurais e todas as conexões entre neurônios isolados. O anúncio da iniciativa BRAIN ocorreu apenas algumas semanas após um programa similarmente ambicioso, o Human Brain Project (HBP), ter sido revelado pela União Europeia. O HBP procura moldar neurônios isolados, circuitos neurais e finalmente todo o cérebro usando tecnologias da computação. Sua arquitetura também prevê dispor dados clínicos e de biomarcadores de grandes bancos de dados de cuidados em saúde para identificar bioassinaturas associadas a fenótipos humanos, possivelmente levando a uma reclassificação fundamental da doença, um conceito também proposto por outros, incluindo um relatório de 2011 da National Academy of Sciences (Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease). Supõe-se que esses dois projetos ambiciosos sejam complementares e com o tempo esperançosamente tornem-se cada vez mais integrados. As descobertas que estão surgindo com certeza também estimulam uma gama de questões éticas, muitas das quais não são exclusivas das neurociências, mas de fato entram em foco nesta área de maneira pontual. Elas incluem possíveis riscos à privacidade das informações pessoais sobre a saúde, capacidades cognitivas ou atributos comportamentais; a inviolabilidade dos pensamentos privados; bem como as preocupações relativas às tecnologias de neuroaperfeiçoamento, como seu potencial uso militar. As duas iniciativas, BRAIN e HBP, criaram componentes éticos fortes para assegurar que esses programas sejam realizados, desde o início e até onde for possível, compatíveis com princípios éticos orientadores que incluem respeito pelos indivíduos, beneficência pública, justiça e equidade, deliberação democrática e transparência.

SEÇÃO 2

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

445

Crises epilépticas e epilepsia

Daniel H. Lowenstein

Uma *crise epiléptica* (do inglês *seizure* e do latim *sacire*, “ser invadido”, “ser possuído”) é um evento paroxístico causado por uma atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica no cérebro. De acordo com a distribuição das descargas, essa atividade cerebral anormal pode ter várias manifestações, que variam desde uma atividade motora dramática até fenômenos sensoriais dificilmente discerníveis por um observador. Embora diversos fatores influenciem a incidência e prevalência de crises epilépticas, cerca de 5 a 10% da população apresentarão pelo menos uma crise epiléptica, sendo as maiores incidências verificadas no início da infância e na idade adulta avançada.

O significado do termo *crise epiléptica* tem de ser cuidadosamente distinguido daquele de epilepsia. *Epilepsia* descreve uma afecção na qual uma pessoa apresenta crises epilépticas *recorrentes* desencadeadas por um processo subjacente crônico. Tal definição subentende que uma pessoa com uma única crise ou com crises epilépticas recorrentes secundárias a circunstâncias corrigíveis ou evitáveis não necessariamente tem epilepsia. Epilepsia diz respeito a um fenômeno clínico mais do que a uma entidade patológica única, pois existem muitas formas e causas de epilepsia. Não obstante, entre as muitas causas de epilepsia figuram várias *síndromes epilépticas*, cujas características clínicas e patológicas são distintivas e sugerem uma etiologia subjacente específica.

Quando se emprega como definição de epilepsia a ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas, a incidência da afecção é de cerca de 0,3 a 0,5% em diferentes populações no mundo inteiro, e estimou-se a sua prevalência em 5 a 30 pessoas por 1.000.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

A determinação do tipo de crise é fundamental para organizar a abordagem diagnóstica sobre etiologias específicas, selecionar o tratamento apropriado e fornecer informações potencialmente vitais acerca do prognóstico. A Comissão de Classificação e Terminologia da International League Against Epilepsy (ILAE), na sua gestão de 2005 a 2009, forneceu uma versão atualizada para a classificação das crises epilépticas **(Quadro 445.1)**. Esse sistema baseia-se nas manifestações clínicas das crises epilépticas e nos achados eletroencefalográficos associados. Outras características que podem ajudar na diferenciação, como a etiologia ou o substrato celular, não são levadas em consideração no sistema de classificação, mas isso sem dúvida mudará no futuro, à medida que se aprender mais sobre os mecanismos fisiopatológicos que dão origem aos tipos específicos de crise epiléptica.

QUADRO 445.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS**

1. **Crises epilépticas focais**
   (Podem ser descritas ainda como tendo características motoras, sensoriais, autonômicas, cognitivas ou outras)
2. **Crises epilépticas generalizadas**
   a. Ausência
      Típica
      Atípica
   b. Tônico-clônica
   c. Clônica
   d. Tônica
   e. Atônica
   f. Mioclônica
3. **Podem ser focais, generalizadas ou não classificáveis**
   Espasmos epilépticos

Um princípio fundamental é que as crises podem ser focais ou generalizadas. *As crises epilépticas focais* originam-se dentro de redes limitadas a um hemisfério cerebral (observe que o termo *crises epilépticas parciais* não é mais usado). *As crises generalizadas* surgem e rapidamente envolvem redes distribuídas por ambos os hemisférios cerebrais. As crises epilépticas focais em geral estão associadas a anormalidades estruturais do cérebro. As crises generalizadas, ao contrário, podem decorrer de anormalidades celulares, bioquímicas ou estruturais que têm distribuição mais disseminada. Entretanto, existem exceções claras em ambos os casos.

CRISES EPILÉPTICAS FOCAIS

As crises epilépticas focais surgem a partir de uma rede neuronal localizada distintamente dentro de um hemisfério cerebral ou distribuída mais amplamente, porém ainda situada dentro do hemisfério. Com o novo sistema de classificação, foram eliminadas as subcategorias de “crises epilépticas focais simples” e “crises epilépticas focais complexas”. Em seu lugar, dependendo da presença de comprometimento cognitivo, podem ser descritas como crises epilépticas focais, com ou sem manifestações discognitivas. As crises epilépticas focais também podem evoluir para crises epilépticas generalizadas. No passado, esse tipo era designado como *crises epilépticas focais com generalização secundária,* porém o novo sistema baseia-se em descrições específicas do tipo de crises epilépticas generalizadas que evoluem a partir da crise epiléptica focal.

O eletroencefalograma (EEG) interictal (i.e., entre as crises epilépticas) de rotina em pacientes com crises epilépticas focais está frequentemente normal ou pode demonstrar descargas breves, denominadas *pontas epileptiformes* ou *ondas agudas.* Como as crises epilépticas focais podem surgir a partir do lobo temporal medial ou do lobo frontal inferior (i.e., regiões distantes do couro cabeludo), o EEG registrado durante a crise epiléptica pode não ser localizador do foco. Entretanto, o foco da crise epiléptica costuma ser detectado com o uso de eletrodo esfenoidal ou eletrodos intracranianos cirurgicamente implantados.

Crises epilépticas focais sem manifestações discognitivas As crises epilépticas focais podem causar sintomas motores, sensoriais, autonômicos ou psíquicos sem comprometimento da cognição. Por exemplo, um paciente que apresenta uma crise motora focal oriunda do córtex motor primário direito próximo à região que controla os movimentos da mão irá perceber o aparecimento de movimentos involuntários na mão esquerda contralateral. Em geral, esses movimentos são clônicos (i.e., movimentos repetitivos de flexão/extensão) em uma frequência de cerca de 2 a 3 Hz; pode-se observar também uma postura tônica pura. Uma vez que a região cortical que controla o movimento da mão é imediatamente adjacente à da expressão facial, a crise também pode causar movimentos anormais da face, sincrônicos aos movimentos da mão. O EEG registrado com eletrodos no couro cabeludo durante a crise (i.e., um EEG ictal) pode demonstrar descargas anormais em uma região muito limitada na área apropriada do córtex cerebral se o foco da crise comprometer a convexidade do cérebro. Entretanto, a atividade epiléptica que ocorre em estruturas mais profundas algumas vezes não é detectada pelo EEG convencional e pode necessitar de eletrodos intracranianos para sua detecção.

Vale a pena mencionar três características adicionais das crises motoras focais. Primeiramente, em alguns pacientes os movimentos motores anormais podem começar em uma região muito restrita, como os dedos, e avançar de modo gradual (em questão de segundos a minutos) para incluir uma parcela maior do membro. Esse fenômeno, originalmente descrito por Hughlings Jackson e conhecido como “marcha jacksoniana”, representa a extensão da atividade epiléptica para uma região progressivamente maior do córtex motor. Em segundo lugar, os pacientes podem apresentar paresia localizada (paralisia de Todd) durante alguns minutos a muitas horas na região acometida após a crise epiléptica. Em terceiro, em casos raros, a crise epiléptica persiste durante horas ou dias. Tal situação, denominada *epilepsia parcial contínua,* muitas vezes é refratária ao tratamento clínico.

As crises focais também podem manifestar-se como alterações na sensibilidade somática (p. ex., parestesias), na visão (luzes piscando ou alucinações constituídas), no equilíbrio (sensação de queda ou vertigem), ou na função autonômica (rubor, sudorese, piloereção). As crises focais oriundas do córtex frontal ou do temporal também podem causar alterações na audição, olfato, ou função cortical superior (sintomas psíquicos). Elas incluem a sensação de odores incomuns e intensos (p. ex., borracha queimando ou querosene) ou sons (grosseiros ou altamente complexos), ou uma sensação epigástrica que ascende do estômago ou tórax para a cabeça. Alguns pacientes descrevem sentimentos singulares, como medo, sensação de mudança iminente, dissociação, despersonalização, *déjà vu*, ou ilusões de que os objetos estão se tornando menores (micropsia) ou maiores (macropsia). Esses eventos “internos” subjetivos, que não são diretamente observáveis por outra pessoa, são designados como *auras*.

Crises epilépticas focais com manifestações discognitivas As crises epilépticas focais também podem ser acompanhadas de comprometimento transitório da capacidade do paciente de manter contato normal com o ambiente. O paciente é incapaz de responder adequadamente a comandos visuais ou verbais durante a crise e tem memória ou percepção comprometidas da fase ictal. As crises epilépticas costumam começar com aura (i.e., crise focal sem distúrbio cognitivo) estereotipada para cada paciente. O início da fase ictal muitas vezes corresponde a uma parada comportamental brusca ou olhar vago e imóvel, que assinala o começo do período de comprometimento da percepção consciente. A parada do comportamento em geral acompanha-se de *automatismos*, que são comportamentos involuntários automáticos, com ampla variedade de manifestações. Os automatismos podem consistir em comportamentos muito básicos, como mastigar, estalar os lábios, deglutir, ou movimentos de apanhar objetos ou limpar com as mãos, ou comportamentos mais elaborados, como a expressão de emoção ou o ato de correr. Em geral, o paciente está confuso após a crise epiléptica, e a transição até a recuperação plena da consciência pode demorar de segundos até 1 hora. O exame físico imediatamente após a crise pode evidenciar amnésia anterógrada ou, nos casos envolvendo o hemisfério dominante, afasia pós-ictal.

A variedade de comportamentos clínicos possivelmente vinculados às crises focais é tão extensa que se aconselha extrema cautela antes de concluir que os episódios estereotipados de comportamento bizarro atípico não advêm de atividade epiléptica. Nesses casos, exames EEG detalhados adicionais podem ser úteis.

EVOLUÇÃO DAS CRISES FOCAIS PARA CRISES GENERALIZADAS

As crises focais podem disseminar-se e comprometer ambos os hemisférios cerebrais, produzindo uma crise generalizada, em geral do tipo tônico-clônica (descrito adiante). Essa evolução é observada com frequência após crises focais, que surgem a partir de um foco no lobo frontal, mas também pode associar-se a crises focais que ocorrem em outras áreas do cérebro. Muitas vezes, é difícil diferenciar uma crise focal, que evolui para uma generalizada, de uma crise tônico-clônica primária de início generalizado, visto que os espectadores tendem a enfatizar a fase epiléptica generalizada, mais dramática da crise epiléptica, e omitir os sintomas focais mais sutis presentes no início. Em alguns casos, o início focal da crise só fica evidente quando uma anamnese minuciosa identifica uma aura prévia. Porém, com frequência o início focal não é clinicamente evidente e só é estabelecido por uma análise cuidadosa do EEG. Não obstante, a diferenciação entre essas duas entidades é importantíssima, pois pode haver diferenças substanciais na avaliação e no tratamento das epilepsias associadas a crises focais *versus* generalizadas.

CRISES EPILÉPTICAS GENERALIZADAS

Acredita-se que as crises generalizadas tenham a sua origem em algum ponto do cérebro, porém passam a ocupar imediata e rapidamente redes neuronais em ambos os hemisférios. Diversos tipos de crises generalizadas apresentam características que as incluem em categorias distintas e que facilitam o diagnóstico clínico.

Crises de ausência típicas As crises de ausência típicas caracterizam-se por lapsos breves e súbitos da consciência, sem perda do controle postural. Em geral, a crise dura apenas alguns segundos, a consciência retorna tão subitamente quanto foi perdida e não há confusão pós-ictal. Embora a breve perda da consciência possa não ser evidente clinicamente ou ser a única manifestação da descarga epiléptica, as crises de ausência em geral acompanham-se de sinais motores bilaterais sutis, como rápido piscar de olhos, movimentos mastigatórios, ou movimentos clônicos de pequena amplitude das mãos.

As crises de ausência típicas estão associadas a um grupo de epilepsias geneticamente determinadas que começam em geral na infância (entre 4 e 8 anos) ou no início da adolescência e são o principal tipo de crise em 15 a 20% das crianças com epilepsia. As crises podem ocorrer centenas de vezes durante o dia, mas a criança pode não ter consciência ou ser incapaz de expressar sua ocorrência. Como os sinais clínicos das crises são sutis, especialmente para pais que podem não ter nenhuma experiência prévia com crises epilépticas, não causa surpresa o fato de que o primeiro indício da epilepsia de ausência muitas vezes corresponda a "devaneios" inexplicados e piora do rendimento escolar identificada por um professor.

A marca eletrofisiológica das crises de ausência típicas é uma descarga em ponta-onda generalizada simétrica de 3 Hz, que começa e cessa bruscamente, sobre um EEG de base normal. Períodos de descargas em ponta-onda com duração de mais de alguns segundos em geral correlacionam-se com sinais clínicos, mas o EEG muitas vezes demonstra um número muito maior de períodos de atividade cortical anormal do que se poderia suspeitar clinicamente. A hiperventilação tende a desencadear essas descargas eletrográficas e até mesmo as próprias crises, e é uma manobra rotineira durante o registro do EEG.

Crises de ausência atípicas As crises de ausência atípicas exibem características que as distinguem das manifestações clínicas e eletrofisiológicas das crises de ausência típicas. Por exemplo, a perda de consciência tem duração maior e início e fim menos abruptos, e a crise acompanha-se de sinais motores mais evidentes que podem incluir características focais ou de lateralização. O EEG mostra um padrão lento e generalizado de ponta-onda, com frequência ≤ 2,5 por segundo, além de outros tipos de atividade anormal. As crises de ausência atípicas costumam associar-se a anormalidades estruturais difusas ou multifocais do cérebro e, portanto, podem acompanhar outros sinais de disfunção neurológica, como deficiência intelectual. Além disso, em comparação com as crises de ausência típicas, apresentam pior resposta ao tratamento com anticonvulsivantes.

Crises tônico-clônicas generalizadas As crises tônico-clônicas de início generalizado são o principal tipo de crise em cerca de 10% de todas as pessoas com epilepsia. Também são o tipo mais comum de crise nos distúrbios metabólicos e, portanto, são frequentes em muitas situações clínicas diferentes. A crise costuma iniciar-se bruscamente, sem aviso prévio, porém alguns pacientes descrevem sintomas premonitórios vagos nas horas que a antecedem. Esse pródromo é distinto das auras estereotípicas associadas a crises focais com generalização. A fase inicial da crise costuma ser de contração tônica dos músculos de todo o corpo, fato responsável por diversas características clássicas do evento. A contração tônica dos músculos da expiração e da laringe no início da crise produz um lamento alto, ou "grito ictal". A respiração é prejudicada, as secreções acumulam-se na orofaringe e surge cianose. A contração dos músculos da mandíbula pode levar o paciente a morder a língua. Um aumento acentuado do tônus simpático gera aumentos da frequência cardíaca, da pressão arterial e do tamanho das pupilas. Após 10 a 20 segundos, a fase tônica da crise epiléptica evolui para a fase clônica, produzida pela superposição de períodos de relaxamento muscular sobre a contração muscular tônica. Os períodos de relaxamento progressivamente aumentam até o final da fase ictal, a qual costuma durar não mais que 1 minuto. A fase pós-ictal se caracteriza por ausência de responsividade, flacidez muscular e salivação excessiva que pode causar respiração ruidosa e obstrução parcial das vias respiratórias. Nesse momento, pode ocorrer incontinência urinária ou fecal. Os pacientes gradualmente recuperam a consciência em alguns minutos ou horas e, durante essa transição, há um período de confusão pós-ictal. Mais tarde, os pacientes queixam-se de cefaleia, fadiga e mialgia, que podem durar muitas horas. A duração da alteração de consciência na fase pós-ictal pode ser extremamente longa (i.e., de muitas horas) nos pacientes com crises prolongadas ou doenças subjacentes do sistema nervoso central (SNC), como atrofia cerebral alcoólica.

O EEG durante a fase tônica da crise exibe um aumento progressivo da atividade rápida e generalizada de baixa voltagem, seguida por descargas polipontas generalizadas de alta amplitude. Na fase clônica, a atividade de alta amplitude é interrompida por ondas lentas, criando um padrão de ponta-onda. O EEG pós-ictal demonstra lentidão difusa que gradualmente é revertida à medida que o paciente acorda.

Existem diversas variantes da crise tônico-clônica generalizada, incluindo crises tônicas puras e clônicas puras. Vale a pena mencionar as crises tônicas breves, com apenas alguns segundos de duração, pois costumam associar-se a síndromes epilépticas específicas que apresentam fenótipos epilépticos mistos, como a síndrome de Lennox-Gastaut (descrita adiante).

Crises atônicas As crises epilépticas atônicas se caracterizam por perda súbita de tônus muscular postural com duração de 1 a 2 segundos. A consciência é brevemente prejudicada, mas não costuma haver confusão pós-ictal. Uma crise muito breve pode gerar apenas queda rápida da cabeça ou movimento de inclinação da cabeça, enquanto uma crise mais longa leva o paciente a cair. Isso pode ser extremamente perigoso, pois existe um risco substancial de traumatismo craniano direto na queda. O EEG evidencia descargas em ponta-onda breves e generalizadas, seguidas imediatamente por ondas lentas difusas que se correlacionam com a perda do tônus muscular. À semelhança das crises tônicas puras, as crises atônicas em geral são vistas associadas a síndromes de epilepsia conhecidas.

Crises mioclônicas A mioclonia é uma contração muscular súbita e breve que pode comprometer uma parte ou todo o corpo. Uma forma fisiológica comum e normal de mioclonia é o movimento de abalo súbito observado ao adormecer. A mioclonia patológica é vista com mais frequência associada a distúrbios metabólicos, doenças degenerativas do SNC, ou lesão cerebral anóxica **(Cap. 330)**. Embora a distinção de outras formas de mioclonia seja imprecisa, as crises mioclônicas são consideradas eventos epilépticos verdadeiros, pois são causadas por disfunção cortical (*versus* subcortical ou espinal). O EEG pode mostrar descargas bilateralmente sincrônicas em ponta-onda simultâneas à mioclonia, embora aquelas possam ser mascaradas por artefato de movimento. As crises mioclônicas costumam coexistir com outras formas de crises epilépticas generalizadas, mas são a característica predominante da epilepsia mioclônica juvenil (descrita adiante).

CRISES EPILÉPTICAS ATUALMENTE NÃO CLASSIFICÁVEIS

Nem todos os tipos de crises epilépticas podem ser designados como focais ou generalizados e, portanto, devem ser considerados como “não classificáveis” até que evidências adicionais permitam uma classificação válida. Os *espasmos epilépticos* são um exemplo. Caracterizam-se por uma flexão ou extensão brevemente sustentada dos músculos predominantemente proximais, incluindo os músculos do tronco. Nesses pacientes, o EEG costuma revelar hipsarritmias, que consistem em ondas lentas gigantes e difusas, com fundo caótico de espículas multifocais irregulares e ondas agudas. Durante o espasmo clínico, observa-se uma supressão acentuada do EEG de fundo (a “resposta eletrodecremental”). A eletromiografia (EMG) também revela um padrão romboide característico, que pode ajudar a distinguir os espasmos das crises tônicas e mioclônicas breves. Os espasmos epilépticos ocorrem predominantemente em lactentes e resultam provavelmente de diferenças da função neuronal e da conectividade no SNC imaturo *versus* maduro.

SÍNDROMES DE EPILEPSIA

As síndromes epilépticas são distúrbios nos quais a epilepsia é uma característica predominante, e existem evidências suficientes (p. ex., por observações clínicas, eletroencefalográficas, radiológicas ou genéticas) em favor de um mecanismo subjacente comum. Três síndromes epilépticas são descritas em seguida; exemplos adicionais com origem genética conhecida são apresentados no **Quadro 445.2**.

QUADRO 445.2 **EXEMPLOS DE GENES ASSOCIADOS ÀS SÍNDROMES EPILÉPTICAS**[a]

Gene (*locus*)	Função do gene	Síndrome clínica	Comentários
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidade do receptor nicotínico da acetilcolina; mutações causam redução do fluxo de Ca^{2+} através do receptor; isso pode	Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante (ELFNAD); início na infância; crises noturnas breves com movimentos motores proeminentes; muitas vezes, diagnóstico errôneo de distúrbio do sono primário	Rara; identificada pela primeira vez em uma família australiana grande; outras famílias encontradas com mutações em *CHRNA2* ou *CHRNB2*, e algumas famílias

	reduzir a quantidade de liberação de GABA nas terminações pré-sinápticas		parecem ter mutações em outros *loci*
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades do canal de potássio dependente da voltagem; mutações em regiões do poro podem causar redução de 20 a 40% das correntes de potássio, o que dificulta a repolarização	Crises neonatais familiares benignas (CNFB); herança autossômica dominante; início na primeira semana de vida em recém-nascidos normais em outros aspectos; em geral remissão em semanas ou meses; epilepsia a longo prazo em 10 a 15%	Rara; outras famílias encontradas com mutações de *KCNQ3* ou uma inversão no cromossomo 5; sequência e homologia funcional à *KCNQ1*, cujas mutações causam a síndrome do QT longo e uma síndrome cardíaco-auditiva
SCN1A (2q24.3)	Subunidade α de um canal de sódio dependente de voltagem; numerosas mutações afetando correntes de sódio que causam ganho ou perda de função; os efeitos parecem estar relacionados com a expressão em células excitatórias ou inibitórias	Epilepsia generalizada com crises febris *plus* (EGCF+); herança autossômica dominante; apresenta-se com crises febris com cerca de 1 ano de idade, o que pode persistir >6 anos e, depois, tipos variáveis de crises não associadas com febre; numerosas outras síndromes, incluindo quase 80% dos pacientes com síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica grave na infância) e alguns casos da síndrome de Lennox-Gastaut	Incidência incerta; EGCF+ identificada em outras famílias com mutações em outras subunidades do canal de sódio (*SCN2B* e *SCN2A*) e subunidade do receptor GABA$_A$ (*GABRG2* e *GABRA1*); heterogeneidade fenotípica significativa em uma mesma família, incluindo membros com apenas crises febris
LGI1 (10q24)	Gene inativado do glioma rico em leucina 1; evidência prévia de papel na progressão de tumor glial; estudos recentes sugerem uma influência no desenvolvimento pós-natal de circuitos glutamatérgicos no hipocampo	Epilepsia parcial autossômica dominante com características auditivas (EPADCA); uma forma de epilepsia do lobo temporal com sintomas auditivos ou afasia como manifestação importante de crise focal; idade de início em geral entre 10 e 25 anos	Mutações encontradas em até 50% das famílias contendo dois ou mais indivíduos portadores de epilepsia idiopática relacionada com localização com sintomas auditivos ictais, sugerindo que pelo menos outro gene pode acarretar essa síndrome
DEPDC5 (22q12.2)	Desalinhado, domínio de Egl-10 e pleckstrina contendo a proteína 5; exerce efeito inibitório em processos mediados pelo alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), como crescimento e proliferação celular	Epilepsia focal familiar com focos variáveis (EFFFV) autossômica dominante; familiares têm crises que se originam de diferentes regiões corticais; exames de neuroimagem geralmente normais, mas pode haver alterações sutis; estudos recentes sugerem também a associação com epilepsia benigna com pontas centrotemporais	Estudos de famílias com número limitado de membros afetados revelaram mutações em cerca de 12% das famílias; assim, pode haver uma causa relativamente comum de epilepsias focais lesão-negativas com suspeita de base genética
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, um inibidor não caspase de cisteína-protease; a proteína normal pode bloquear a apoptose neuronal por inibição das caspases direta ou indiretamente (via	Epilepsia mioclônica progressiva (EMP) (doença de Unverricht-Lundborg); herança autossômica recessiva; idade de início entre 6 a 15 anos, crises mioclônicas, ataxia e declínio cognitivo progressivo; o cérebro mostra degeneração neuronal	Em geral rara, mas relativamente comum na Finlândia e no oeste do Mediterrâneo (mais de 1 em 20.000); papel preciso da cistatina B na doença humana desconhecido, porém camundongos com mutações

	catepsinas), ou controle da proteólise		nulas da cistatina B apresentam síndrome semelhante
EPM2A (6q24)	Laforina, uma proteína tirosinofosfatase (PTP); envolvida no metabolismo do glicogênio e pode ter atividade antiapoptótica	Epilepsia mioclônica progressiva (doença de Lafora); herança autossômica recessiva; início aos 6 a 19 anos de idade, morte dentro de 10 anos; degeneração cerebral associada a corpúsculos de inclusão intracelulares de poliglicosana em numerosos órgãos	EMP mais comum no sul da Europa, no Oriente Médio, norte da África e subcontinente indiano; heterogeneidade genética; não se sabe se o fenótipo de crises decorre de degeneração ou dos efeitos diretos da expressão anormal de laforina
Duplocortina (Xq21-24)	*Duplocortina*, expressa sobretudo nos lobos frontais; regula diretamente a polimerização dos microtúbulos e a formação de feixes	Lissencefalia clássica associada a deficiência intelectual grave e crises epilépticas em meninos; heterotopia em faixa subcortical com achados mais sutis em meninas (supostamente devido à inativação aleatória do X); dominante ligado ao X	Relativamente rara mas de incidência incerta, aumento recente da determinação devido ao aperfeiçoamento das técnicas de imagem; relação desconhecida entre o defeito da migração e o fenótipo de crises epilépticas

[a] As primeiras cinco síndromes citadas no quadro (ELFNAD, CNFB, EGCF+, EPADCA e EFFFV) são exemplos de epilepsias idiopáticas associadas a mutações genéticas identificadas. As três últimas síndromes são exemplos dos vários distúrbios mendelianos nos quais as crises epilépticas fazem parte do fenótipo.

Abreviações: GABA, ácido γ-aminobutírico; EMP, epilepsia mioclônica progressiva.

EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) é um distúrbio epiléptico generalizado de causa desconhecida que surge no início da adolescência e costuma caracterizar-se por abalos mioclônicos bilaterais que podem ser únicos ou repetitivos. As crises mioclônicas são mais frequentes pela manhã, após o paciente acordar, e podem ser provocadas por privação do sono. A consciência é preservada, a menos que a mioclonia seja especialmente intensa. Muitos pacientes também apresentam crises tônico-clônicas generalizadas, e até 33% têm crises de ausência. Embora a remissão completa seja relativamente incomum, as crises costumam responder bem à medicação anticonvulsivante apropriada. Muitas vezes há história familiar de epilepsia, e estudos das ligações genéticas sugerem uma causa poligênica.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

A síndrome de Lennox-Gastaut ocorre em crianças e é definida pela seguinte tríade: (1) múltiplos tipos de crises epilépticas (que costumam incluir crises tônico-clônicas generalizadas, atônicas e ausência atípica); (2) EEG com descargas em ponta-onda lentas (< 3 Hz) e várias outras anormalidades; e (3) disfunção cognitiva na maioria dos casos, mas não em todos. A síndrome de Lennox-Gastaut associa-se a doença ou disfunção do SNC de várias etiologias, incluindo mutações *de novo*, anormalidades do desenvolvimento, hipoxia/isquemia perinatal, traumatismo, infecção e outras lesões adquiridas. A natureza multifatorial dessa síndrome sugere que se trate de uma resposta inespecífica do cérebro à lesão neural difusa. Infelizmente, muitos pacientes têm prognóstico reservado em razão da doença subjacente do SNC e das consequências físicas e psicossociais da epilepsia grave malcontrolada.

SÍNDROME DE EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

A síndrome de epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a síndrome mais associada a crises focais com manifestações discognitivas e fornece um exemplo de uma síndrome de epilepsia com características clínicas, eletroencefalográficas e anatomopatológicas distintivas **(Quadro 445.3)**. A ressonância magnética (RM) de alta resolução pode detectar a esclerose hipocampal típica que parece ser essencial à fisiopatologia da ELTM em muitos pacientes **(Fig. 445.1)**. O reconhecimento dessa síndrome é especialmente importante, pois ela tende a ser refratária ao tratamento com anticonvulsivantes, mas responde bem à intervenção cirúrgica. Avanços na compreensão dos mecanismos básicos da epilepsia originaram-se de estudos com modelos experimentais de ELTM, descritos adiante.

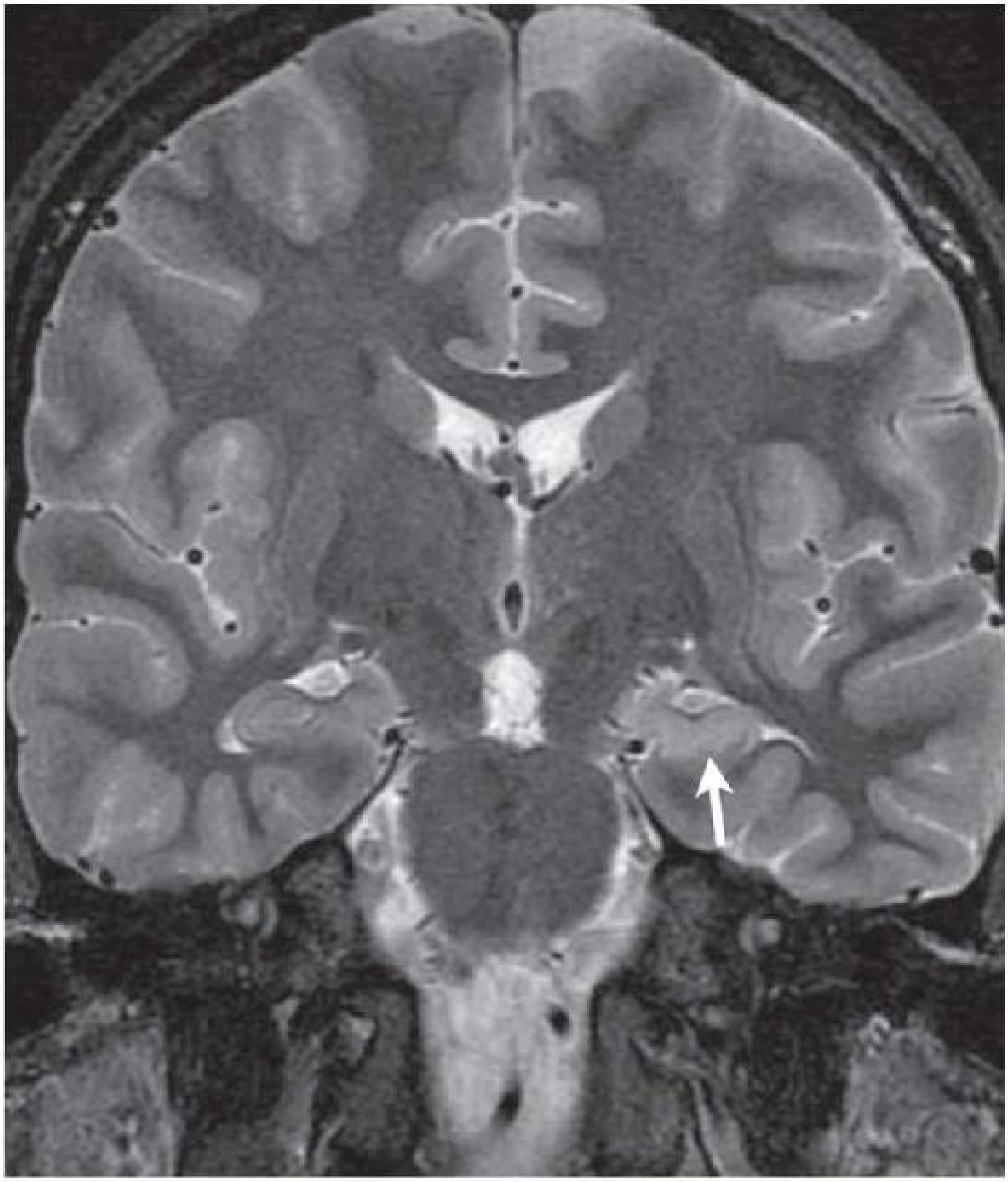

FIGURA 445.1 Epilepsia do lobo temporal mesial. O eletroencefalograma e a semiologia da crise eram consistentes com um foco no lobo temporal esquerdo. Essa imagem de ressonância magnética coronal de alta resolução ponderada em T2 com *fast spin echo* obtida com 3 tesla está ao nível dos corpos do hipocampo e mostra sinal aumentado anormal, borramento da arquitetura da lâmina interna e tamanho reduzido do hipocampo esquerdo (*seta*) em relação à direita. Essa tríade de achados no exame de imagem é consistente com esclerose do hipocampo.

QUADRO 445.3 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

Anamnese	
História de crises febris	Raras crises epilépticas com generalização secundária
História familiar positiva para epilepsia	As crises podem remitir e reaparecer

Início precoce	Crises frequentemente intratáveis
Observações clínicas	
Aura comum	Desorientação pós-ictal
Parada do comportamento/olhar fixo	Perda de memória
Automatismos complexos	Disfasia (com foco no hemisfério dominante)
Postura anormal unilateral	
Exames laboratoriais	
Pontas temporais anteriores unilaterais ou bilaterais no EEG	
Hipometabolismo na PET interictal	
Hipoperfusão na SPECT interictal	
Déficits de memória específicos para alguns pontos no teste do amobarbital intracraniano (teste de Wada)	
Achados na RM	
Hipocampo pequeno com sinal hiperintenso nas sequências ponderadas em T2	
Lobo temporal pequeno	
Corno temporal aumentado	
Achados patológicos	
Perda altamente seletiva de populações celulares específicas do hipocampo na maioria dos casos	

Abreviações: EEG, eletroencefalograma; PET, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; RM, ressonância magnética; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos.

CAUSAS DAS CRISES EPILÉPTICAS E DA EPILEPSIA

As crises epilépticas resultam de um desvio no equilíbrio normal entre excitação e inibição no SNC. Em função das várias propriedades que controlam a estabilidade neuronal, não causa surpresa o fato de existirem muitas formas diferentes de perturbar esse equilíbrio normal e, portanto, muitas causas diferentes para as crises epilépticas e a epilepsia. Três observações clínicas importantes enfatizam como diversos fatores determinam por que certas afecções causam crises epilépticas ou epilepsia em um dado paciente.

1. *O cérebro normal é capaz de sofrer uma crise epiléptica sob as circunstâncias apropriadas, havendo diferenças entre as pessoas na suscetibilidade ou no limiar para as crises*. Por exemplo, as crises podem ser induzidas por febre alta em crianças normais sob outros aspectos e que nunca desenvolvem outros problemas neurológicos, incluindo epilepsia. Porém, as crises febris ocorrem apenas em uma proporção pequena de crianças. Isso implica que há vários *fatores endógenos* subjacentes que influenciam o limiar para ter uma crise epiléptica. Alguns desses fatores são genéticos, visto que a história familiar de epilepsia tem uma clara influência na probabilidade de ocorrência de crises em pessoas normais sob outros aspectos. O desenvolvimento normal também desempenha papel importante, pois o

cérebro parece apresentar limiares diferentes para crise epiléptica em diferentes estágios de maturação.

2. *Existem diversas afecções que apresentam altíssima probabilidade de acarretar u distúrbio epiléptico crônico.* Um dos melhores exemplos disso é o traumatismo craniano grave penetrante, associado a risco de quase 45% de epilepsia subsequente. A alta propensão da lesão cerebral traumática grave de gerar epilepsia sugere que a lesão resulte em uma modificação patológica persistente no SNC que transforma uma rede neural presumivelmente normal em outra anormalmente hiperexcitável. Esse processo é conhecido como *epileptogênese*, e as alterações específicas que resultam em diminuição do limiar para crises epilépticas podem ser consideradas *fatores epileptogênicos*. Outros processos associados à epileptogênese incluem acidentes vasculares encefálicos, infecções e anormalidades do desenvolvimento do SNC. De modo semelhante, as anormalidades genéticas associadas a epilepsia provavelmente envolvem processos que desencadeiam o surgimento de conjuntos específicos de fatores epileptogênicos.
3. *As crises epilépticas são episódicas.* Os pacientes com epilepsia têm crises de maneira intermitente e, de acordo com a causa subjacente, muitos permanecem completamente normais por meses ou até mesmo anos entre as crises. Isso sugere a existência de *fatores desencadeantes* ou precipitantes importantes que induzem crises no paciente com epilepsia. De modo análogo, fatores desencadeantes são responsáveis pela ocorrência da crise epiléptica única em indivíduos sem epilepsia. Os elementos precipitantes incluem aqueles decorrentes de processos fisiológicos intrínsecos, como estresse psicológico ou físico, privação do sono, ou alterações hormonais associadas ao ciclo menstrual. Também incluem fatores exógenos como exposição a substâncias tóxicas e certos fármacos.

Essas observações enfatizam o conceito de que muitas causas de crises epilépticas e epilepsia resultam de uma interação dinâmica entre fatores endógenos, fatores epileptogênicos e fatores desencadeantes. O papel em potencial de cada um precisa ser cuidadosamente analisado ao se definir a conduta apropriada para um paciente com crises epilépticas. Por exemplo, a identificação de fatores predisponentes (p. ex., história familiar de epilepsia) em paciente com crises febris pode aumentar a indicação para acompanhamento mais atento e avaliação diagnóstica mais agressiva. A descoberta de uma lesão epileptogênica ajuda a estimar a recorrência das crises epilépticas e a duração da terapia. Por fim, a remoção ou modificação de um fator desencadeante pode ser um método eficaz e mais seguro de prevenir novas crises epilépticas do que o uso profilático de anticonvulsivantes.

CAUSAS RELACIONADAS À IDADE

Na prática, vale a pena considerar as etiologias das crises epilépticas com base na idade do paciente, pois a idade é um dos fatores mais importantes para determinar a incidência e a provável causa das crises ou da epilepsia **(Quadro 445.4)**. Durante o *período neonatal e início da lactância,* as causas em potencial incluem encefalopatia hipóxico-isquêmica, traumatismo, infecção do SNC, anormalidades congênitas do SNC e distúrbios metabólicos. Os recém-nascidos de mães que utilizaram drogas neurotóxicas como cocaína, heroína ou etanol são suscetíveis a crises por abstinência da droga nos primeiros dias de vida. Hipoglicemia e hipocalcemia, que podem ocorrer como complicações secundárias de lesão perinatal, também são causas de crises epilépticas logo após o nascimento. As crises epilépticas provocadas por erros inatos do metabolismo em geral manifestam-se quando a alimentação regular é iniciada, com 2 a 3 dias de vida. A deficiência de piridoxina (vitamina B_6), uma causa importante de crises neonatais, é tratada efetivamente com a reposição da piridoxina. As formas idiopáticas e hereditárias das crises neonatais também são vistas nesse período.

QUADRO 445.4 **CAUSAS DE CRISES EPILÉPTICAS**

Recém-nascidos (menos de 1 mês)	Hipoxia e isquemia perinatais Hemorragia e traumatismo intracranianos Infecção do SNC Distúrbios metabólicos (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de piridoxina) Abstinência de drogas Distúrbios do desenvolvimento Distúrbios genéticos
Lactentes e crianças (mais de 1 mês e menos de 12 anos)	Crises febris Distúrbios genéticos (síndromes metabólicas, degenerativas, de epilepsia primária) Infecção do SNC Distúrbios do desenvolvimento Traumatismos
Adolescentes (12 a 18 anos)	Traumatismos Distúrbios genéticos Infecção Uso de drogas ilícitas Tumor cerebral
Adultos jovens (18 a 35 anos)	Traumatismos Abstinência de álcool Uso de drogas ilícitas Tumor cerebral Autoanticorpos
Adultos mais velhos (mais de 35 anos)	Doença vascular cerebral Tumor cerebral Abstinência de álcool Distúrbios metabólicos (uremia, insuficiência hepática, anormalidades eletrolíticas, hipoglicemia, hiperglicemia) Doença de Alzheimer e outras doenças degenerativas do SNC

Autoanticorpos

Abreviação: SNC, sistema nervoso central.

As crises epilépticas mais comuns que surgem no *final da lactância e no início da segunda infância* são as crises febris, que são crises associadas a febre sem evidências de infecção do SNC ou outras causas definidas. A prevalência global é de 3 a 5% e ainda mais alta em algumas regiões do mundo, como a Ásia. Os pacientes com frequência têm história familiar de crises febris ou epilepsia. As crises febris ocorrem entre 3 meses e 5 anos de idade, e têm um pico de incidência entre os 18 e 24 meses. O quadro típico é o de uma criança que apresenta crise tônico-clônica generalizada durante uma enfermidade febril gerada por uma infecção comum da infância, por exemplo, otite média, infecção respiratória ou gastrenterite. A crise é mais propensa a ocorrer durante a fase de elevação da curva de temperatura (i.e., no primeiro dia) do que nos estágios subsequentes da enfermidade. Uma crise febril *simples* é um evento único isolado, breve e de apresentação simétrica. As crises febris *complexas* apresentam atividade epiléptica repetida, duram mais de 15 minutos, ou têm características focais. Cerca de 33% dos pacientes com crises febris sofrem recorrência, porém menos de 10% têm três ou mais episódios. As recorrências são mais prováveis quando a crise febril ocorre no primeiro ano de vida. As crises febris simples não se associam a aumento do risco de epilepsia, enquanto as crises febris complexas encerram risco de 2 a 5%; outros fatores de risco incluem a presença de déficits neurológicos prévios e história familiar de crises sem relação com a febre.

A *infância* assinala a época em que muitas síndromes epilépticas bem definidas se manifestam. Algumas crianças, normais nos demais aspectos, desenvolvem crises tônico-clônicas generalizadas idiopáticas sem outras características que se encaixem em síndromes específicas. A epilepsia do lobo temporal em geral manifesta-se na infância e pode ter relação com a esclerose do lobo temporal mesial (como parte da síndrome de ELTM) ou outras anormalidades focais, como disgenesia cortical. Outros tipos de crises focais, incluindo aquelas que evoluem para crises generalizadas, podem ser uma manifestação relativamente tardia de um distúrbio do desenvolvimento, de uma lesão adquirida como traumatismo craniano, de infecção do SNC (em especial encefalite viral) ou, muito raramente, de tumor do SNC.

O período da *adolescência e início da idade adulta* é uma fase de transição, durante a qual síndromes epilépticas de origem genética ou idiopática, como a EMJ e a epilepsia de ausência juvenil, tornam-se menos comuns, enquanto as epilepsias secundárias a lesões adquiridas do SNC começam a predominar. As crises epilépticas que começam em pacientes dessa faixa etária podem estar associadas a traumatismo craniano, infecções do SNC (incluindo parasitoses como a cisticercose), tumores cerebrais, anormalidades congênitas do SNC, uso de drogas ilícitas ou abstinência de álcool. Autoanticorpos dirigidos contra antígenos do SNC como receptores de glutamato ou canais de potássio são uma causa recentemente reconhecida de epilepsia que também começa a aparecer nesse grupo etário (embora casos de autoimunidade sejam cada vez mais descritos na população pediátrica), incluindo pacientes sem um câncer identificável. Essa etiologia deve ser suspeitada quando uma pessoa previamente normal apresenta um padrão de crises epilépticas particularmente agressivo ao longo de semanas a meses e se caracteriza por crises cada vez mais frequentes e prolongadas combinadas com declínio cognitivo **(Cap. 122)**.

O traumatismo craniano é uma causa comum de epilepsia em adolescentes e adultos. A lesão craniana pode ser causada por uma variedade de mecanismos, e a probabilidade de desenvolver epilepsia correlaciona-se fortemente com a gravidade da lesão. Um paciente com trauma craniano penetrante, fratura craniana com afundamento, hemorragia intracraniana ou coma ou amnésia pós-traumática prolongada apresenta um risco de 30 a 50% de ter epilepsia, enquanto aqueles com lesão craniana fechada e contusão cerebral têm risco de 5 a 25%. Crises epilépticas recorrentes costumam surgir em 1 ano após o traumatismo craniano, embora já se tenham descrito intervalos de mais de 10 anos. Em estudos controlados, traumatismos cranianos leves, definidos como concussão com amnésia ou perda de consciência por <30 minutos, estiveram associados a aumento apenas discreto da probabilidade de epilepsia. Não obstante, a maioria dos epileptólogos conhece casos de pacientes que apresentaram crises focais horas ou dias após um traumatismo craniano leve e depois tiveram crises epilépticas crônicas do mesmo tipo; esses casos podem representar exemplos raros de epilepsia crônica secundária a traumatismo craniano leve.

As causas de crises epilépticas em *adultos mais velhos* incluem doença vascular cerebral, traumatismo (incluindo hematoma subdural), tumores do SNC e doenças degenerativas. A doença vascular cerebral possivelmente é a responsável por cerca de 50% dos casos novos de epilepsia em pacientes acima de 65 anos. As crises epilépticas agudas (i.e., que ocorrem no momento do acidente vascular encefálico) são vistas com maior frequência no acidente vascular embólico do que no hemorrágico ou trombótico. As crises epilépticas crônicas surgem de meses a anos após o evento inicial e estão associadas a todas as formas de acidente vascular encefálico.

Distúrbios metabólicos como desequilíbrio eletrolítico, hipo ou hiperglicemia, insuficiência renal e insuficiência hepática podem causar crises epilépticas em qualquer idade. De modo semelhante, os distúrbios endócrinos, as doenças hematológicas, as vasculites e muitas outras afecções sistêmicas podem causar crises epilépticas ao longo de uma ampla faixa etária. Uma extensa variedade de fármacos e substâncias de uso abusivo sabidamente precipitam crises epilépticas **(Quadro 445.5)**.

QUADRO 445.5 **FÁRMACOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS QUE PODEM CAUSAR CRISES EPILÉPTICAS**

Agentes alquilantes (p. ex., bussulfano, clorambucil)
Antimaláricos (cloroquina, mefloquina)
Antimicrobianos/antivirais
Betalactâmicos e compostos afins
Quinolonas
Aciclovir
Isoniazida
Ganciclovir
Anestésicos e analgésicos
Meperidina
Fentanil
Tramadol
Anestésicos locais
Suplementos alimentares
Efedra (*ma huang*)
Gingko
Agentes imunomoduladores
Ciclosporina
OKT3 (anticorpos monoclonais contra células T)
Tacrolimo
Interferons
Psicotrópicos
Antidepressivos (p. ex., bupropiona)
Antipsicóticos (p. ex., clozapina)
Lítio
Agentes de contraste radiológicos
Abstinência de drogas
Álcool
Baclofeno
Barbitúricos (ação curta)
Benzodiazepínicos (ação curta)
Zolpidem
Drogas de abuso
Anfetamina
Cocaína
Fenciclidina
Metilfenidato
Flumazenil[a]

[a] Em pacientes dependentes de benzodiazepínicos.

MECANISMOS BÁSICOS

MECANISMOS DE INÍCIO E PROPAGAÇÃO DA CRISE EPILÉPTICA

A atividade epiléptica focal pode começar em uma região bem definida do córtex e, depois, lentamente invadir as regiões vizinhas. A característica fundamental de uma crise epiléptica bem definida é uma “ponta” eletrográfica devido a disparos intensos quase simultâneos de um grande número de neurônios excitatórios locais, resultando em uma hipersincronização aparente dos disparos excitatórios em uma região cortical relativamente grande. A atividade paroxística em neurônios individuais (a “mudança de despolarização paroxística”) é causada por despolarização de duração relativamente longa da membrana neuronal decorrente do influxo de cálcio extracelular (Ca^{2+}), o qual leva à abertura dos canais de sódio (Na^+) dependentes da voltagem, influxo de Na^+ e geração de potenciais de ação repetitivos. Isso é seguido de um pós-potencial hiperpolarizante mediado pelos receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA) ou canais de potássio (K^+), de acordo com o tipo celular. As salvas sincronizadas de um número suficiente de neurônios resultam na chamada descarga em ponta no EEG.

A onda de disseminação da crise é alentecida e, por fim, interrompida pela hiperpolarização intacta e uma inibição "circundante" criada pela ativação progressiva de neurônios inibitórios. Com ativação suficiente, há recrutamento dos neurônios circundantes por diversos mecanismos sinápticos e não sinápticos, incluindo: (1) aumento do K^+ extracelular, que amortece a hiperpolarização e despolariza neurônios vizinhos; (2) acúmulo de Ca^{2+} nas terminações pré-sinápticas, levando a maior liberação de neurotransmissores; e (3) ativação induzida pela despolarização do subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) do receptor de aminoácidos excitatórios, que causa influxo adicional de Ca^{2+} e ativação neuronal; e (4) interações efáticas relacionadas a alterações da osmolaridade tecidual e edema celular. O recrutamento de uma quantidade suficiente de neurônios leva à propagação de correntes excitatórias para áreas contíguas por meio de conexões corticais locais, e para áreas mais distantes por meio de vias comissurais longas como o corpo caloso.

Muitos fatores controlam a excitabilidade neuronal e, dessa maneira, existem muitos mecanismos em potencial para alterar a propensão do neurônio a apresentar atividade paroxística. Os mecanismos *intrínsecos* ao neurônio incluem alterações na condutância dos canais iônicos, nas características de resposta dos receptores da membrana, no tamponamento citoplasmático, nos sistemas de segundo mensageiro e na expressão de proteínas determinada pela transcrição, tradução e modificação pós-tradução dos genes. Os mecanismos *extrínsecos* ao neurônio abrangem modificações na quantidade ou no tipo de neurotransmissores presentes na sinapse, modulação de receptores por íons extracelulares e outras moléculas e propriedades temporais espaciais dos impulsos aferentes sinápticos e não sinápticos. As células não neuronais, como os astrócitos e oligodendrócitos, também exercem um papel importante em muitos desses mecanismos.

Determinadas causas reconhecidas de crises epilépticas são explicadas por esses mecanismos. A ingestão acidental de ácido domoico, um análogo do glutamato (o principal neurotransmissor excitatório do cérebro), causa crises epilépticas profundas por meio da ativação direta de receptores de aminoácidos excitatórios em todo o SNC. A penicilina, capaz de reduzir o limiar para crises epilépticas em humanos e um potente convulsivante em modelos experimentais, reduz a inibição ao antagonizar os efeitos do GABA no seu receptor. Os mecanismos básicos de outros fatores desencadeantes de crises epilépticas, como privação do sono, febre, abstinência alcoólica, hipoxia e infecção, são menos bem compreendidos, mas presume-se que envolvam perturbações análogas da excitabilidade neuronal. Do mesmo modo, os fatores endógenos que determinam o limiar individual para crise epiléptica também podem estar relacionados com tais propriedades.

O conhecimento dos mecanismos responsáveis pelo início e pela propagação da maioria das crises generalizadas (incluindo os tipos tônico-clônico, mioclônico e atônico) ainda é rudimentar e reflete a compreensão limitada sobre a conectividade do cérebro no nível dos sistemas. Sabe-se muito mais sobre a origem das descargas em ponta-onda generalizadas das crises de ausência. Elas parecem ter relação com os ritmos oscilatórios normalmente gerados durante o sono por circuitos que conectam o tálamo e o córtex. Esse comportamento oscilatório envolve uma interação entre receptores $GABA_B$, canais de Ca^{2+} do tipo T e canais de K^+ localizados dentro do tálamo. Estudos farmacológicos indicam que a modulação desses receptores e canais pode induzir crises de ausência, e há boas evidências de que as formas genéticas da epilepsia de ausência possam estar associadas a mutações de componentes desse sistema.

MECANISMOS DA EPILEPTOGÊNESE

Epileptogênese refere-se à transformação da rede neuronal normal em uma rede que é cronicamente hiperexcitável. Muitas vezes há um atraso de meses a anos entre a lesão inicial do SNC, como traumatismo, acidente vascular encefálico ou infecção e a primeira crise epiléptica. A lesão parece desencadear um processo que gradualmente diminui o limiar para crise epiléptica na região afetada, até que ocorre uma crise espontânea. Em muitas formas genéticas e idiopáticas de epilepsia, presume-se que a epileptogênese seja determinada por eventos regulados ao longo do desenvolvimento.

Estudos patológicos do hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal levaram à sugestão de que algumas formas de epileptogênese teriam relação com *alterações estruturais nas redes neuronais.* Por exemplo, muitos pacientes com ELTM sofrem perda altamente seletiva de neurônios, o que pode contribuir para a inibição dos principais neurônios excitatórios contidos no giro denteado. Há também evidências de que, em resposta à perda de neurônios, ocorre reorganização ou “brotamento” dos neurônios sobreviventes de uma forma que afetaria a excitabilidade da rede. Algumas dessas alterações são vistas em modelos experimentais de crises elétricas prolongadas ou lesão cerebral traumática. Assim, uma lesão inicial como o traumatismo craniano pode gerar uma região focal de modificação estrutural que causa hiperexcitabilidade local. A hiperexcitabilidade local origina novas alterações estruturais que evoluem ao longo do tempo, até que a lesão focal produz crises epilépticas clinicamente evidentes. Modelos semelhantes forneceram fortes sinais de alterações a longo prazo nas *propriedades bioquímicas intrínsecas das células* contidas na rede, como alterações crônicas na função do receptor de glutamato ou GABA. Pesquisas recentes sugeriram que a indução de cascatas inflamatórias também pode representar um fator crítico nesses processos.

CAUSAS GENÉTICAS DE EPILEPSIA

O progresso recente mais importante nas pesquisas sobre epilepsia foi a identificação de mutações genéticas associadas a uma variedade de síndromes epilépticas **(Quadro 445.2)**. Embora a maioria das mutações identificadas até o presente cause formas raras de epilepsia, sua descoberta proporcionou avanços conceituais extremamente importantes. Por exemplo, parece que muitas das epilepsias idiopáticas hereditárias (i.e., as formas relativamente "puras" de epilepsia nas quais as crises são uma anormalidade fenotípica e a estrutura e função cerebrais são de resto normais) advêm de mutações que afetam a função dos canais iônicos. Portanto, essas síndromes fazem parte do grupo maior de canalopatias que causam distúrbios paroxísticos como arritmias cardíacas, ataxia episódica, fraqueza periódica e enxaqueca hemiplégica familiar. Em contrapartida, as mutações gênicas observadas nas epilepsias sintomáticas (i.e., distúrbios nos quais outras anormalidades neurológicas, como deficiência cognitiva, coexistem com as crises epilépticas) estão se mostrando associadas a vias que incluem o desenvolvimento do SNC ou a homeostase neuronal. Mutações *de novo* podem explicar uma proporção significativa dessas síndromes, em especial aquelas que começam no início da infância. Um desafio atual é identificar os múltiplos genes de suscetibilidade que originam as formas mais comuns de epilepsia idiopática. Estudos recentes sugerem que as mutações nos canais iônicos e variantes em números de cópias podem contribuir para a causa em um subgrupo desses pacientes.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Os agentes antiepilépticos parecem atuar basicamente por bloqueio do início ou da propagação das crises epilépticas. Isso ocorre por meio de diversos mecanismos que modificam a atividade dos canais iônicos ou dos neurotransmissores, e na maioria dos casos os fármacos possuem efeitos pleiotrópicos. Os mecanismos incluem inibição dos potenciais de ação dependentes do Na^+ de maneira dependente da frequência (p. ex., fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, lacosamida, rufinamida), inibição dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem (fenitoína, gabapentina, pregabalina), facilitação da abertura dos canais de potássio (ezogabina), atenuação da atividade do glutamato (lamotrigina, topiramato, felbamato), potencialização da função dos receptores de GABA (benzodiazepínicos e barbitúricos), aumento da disponibilidade de GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) e modulação da liberação de vesículas sinápticas (levetiracetam). Os dois fármacos mais eficazes nas crises de ausência, etossuximida e ácido valproico, provavelmente atuam inibindo os canais de Ca^{2+} do tipo T em neurônios talâmicos.

Ao contrário da quantidade relativamente grande de antiepilépticos capazes de atenuar a atividade epiléptica, hoje não existem fármacos conhecidos que impeçam a formação de um foco epiléptico após lesão do SNC. O futuro desenvolvimento desses agentes "antiepileptogênicos" proporcionará uma forma importante de prevenir o surgimento de epilepsia após lesões como traumatismo craniano, acidente vascular encefálico e infecção do SNC.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Crise epiléptica

Quando o paciente é atendido logo após uma crise epiléptica, as prioridades iniciais são atenção aos sinais vitais, suporte respiratório e cardiovascular e tratamento das crises epilépticas, caso elas retornem (ver "Tratamento: Crises epilépticas e epilepsia", adiante). Afecções potencialmente letais, como infecção do SNC, desequilíbrios metabólicos ou intoxicação farmacológica, devem ser reconhecidas e tratadas da maneira adequada.

Quando o paciente não está agudamente enfermo, a avaliação inicial concentra-se na pesquisa da história de crises epilépticas prévias **(Fig. 445.2)**. Se essa for a primeira crise, deve-se enfatizar o seguinte: (1) definir se o episódio descrito era crise epiléptica ou outro evento paroxístico, (2) determinar a causa da crise epiléptica pela identificação de fatores de risco e eventos desencadeantes, e (3) decidir se é necessário instituir terapia anticonvulsivante além do tratamento da doença subjacente.

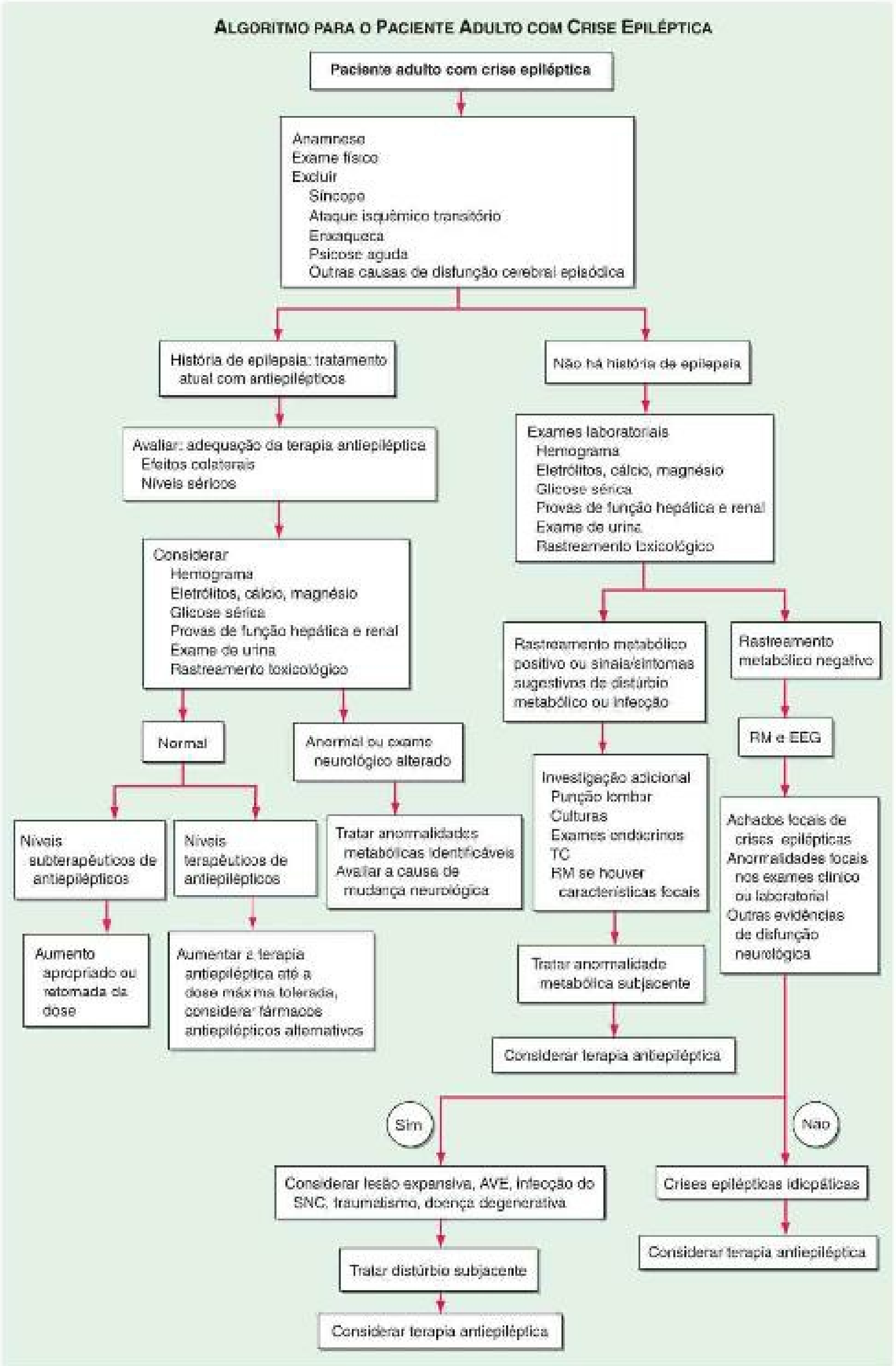
ALGORITMO PARA O PACIENTE ADULTO COM CRISE EPILÉPTICA
Paciente adulto com crise epiléptica
Anamnese
Exame físico
Excluir
Síncope
Ataque isquêmico transitório
Enxaqueca
Psicose aguda
Outras causas de disfunção cerebral episódica
História de epilepsia: tratamento atual com antiepilépticos
Não há história de epilepsia
Avaliar: adequação da terapia antiepiléptica
Efeitos colaterais
Níveis séricos
Exames laboratoriais
Hemograma
Eletrólitos, cálcio, magnésio
Glicose sérica
Provas de função hepática e renal
Exame de urina
Rastreamento toxicológico
Considerar
Hemograma
Eletrólitos, cálcio, magnésio
Glicose sérica
Provas de função hepática e renal
Exame de urina
Rastreamento toxicológico
Rastreamento metabólico positivo ou sinais/sintomas sugestivos de distúrbio metabólico ou infecção
Rastreamento metabólico negativo
Normal
Anormal ou exame neurológico alterado
RM e EEG
Investigação adicional
Punção lombar
Culturas
Exames endócrinos
TC
RM se houver características focais
Níveis subterapêuticos de antiepilépticos
Níveis terapêuticos de antiepilépticos
Tratar anormalidades metabólicas identificáveis
Avaliar a causa de mudança neurológica
Achados focais de crises epilépticas
Anormalidades focais nos exames clínico ou laboratorial
Outras evidências de disfunção neurológica
Aumento apropriado ou retomada da dose
Aumentar a terapia antiepiléptica até a dose máxima tolerada, considerar fármacos antiepilépticos alternativos
Tratar anormalidade metabólica subjacente
Considerar terapia antiepiléptica
Sim
Não
Considerar lesão expansiva, AVE, infecção do SNC, traumatismo, doença degenerativa
Crises epilépticas idiopáticas
Tratar distúrbio subjacente
Considerar terapia antiepiléptica
Considerar terapia antiepiléptica

FIGURA 445.2 Avaliação do paciente adulto com crise epiléptica. AVE, acidente vascular encefálico; EEG, eletroencefalograma; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central; TC, tomografia computadorizada.

No paciente com crises prévias ou história conhecida de epilepsia, a avaliação é dirigida para: (1) identificação da causa subjacente e fatores precipitantes, e (2) determinação da adequação da terapia atual do paciente.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

O primeiro objetivo é determinar se o evento de fato foi uma crise epiléptica. Uma anamnese minuciosa é essencial, pois *em muitos casos, o diagnóstico de crise epiléptica se baseia unicamente em critérios clínicos – o exame físico e os testes laboratoriais costumam ser normais.* As perguntas devem concentrar-se exatamente nos sintomas que ocorreram antes, durante e após o episódio a fim de discriminar entre crise epiléptica e outros eventos paroxísticos (ver "Diagnóstico diferencial das crises epilépticas", adiante). As crises epilépticas com frequência ocorrem fora do ambiente hospitalar, e o paciente pode não ter consciência das fases ictal e pós-ictal imediata; portanto, as testemunhas do evento devem ser inquiridas cuidadosamente.

A anamnese deve concentrar-se nos fatores de risco e eventos predisponentes. Os indícios de predisposição a crises epilépticas incluem história de crises febris, auras ou crises epilépticas breves anteriores não reconhecidas como tais, e história familiar de crises epilépticas. Fatores epileptogênicos como traumatismo craniano anterior, acidente vascular encefálico, tumor ou infecção do SNC devem ser identificados. Nas crianças, uma avaliação cuidadosa dos marcos do desenvolvimento pode proporcionar evidências de uma doença subjacente do SNC. Também é necessário identificar fatores desencadeantes como privação do sono, doenças sistêmicas, desequilíbrios eletrolíticos ou metabólicos, infecção aguda, fármacos que reduzem o limiar para crises epilépticas **(Quadro 445.5)** ou uso de álcool ou drogas ilícitas.

O exame físico geral inclui uma pesquisa de sinais de infecção ou enfermidade sistêmica. Um exame cuidadoso da pele pode revelar sinais de distúrbios neurocutâneos, como esclerose tuberosa ou neurofibromatose, ou de uma doença renal ou hepática crônica. A detecção de organomegalia pode indicar uma doença metabólica de depósito, e a assimetria dos membros fornece um indício de lesão cerebral no início do desenvolvimento. Deve-se procurar por sinais de traumatismo craniano e uso de álcool e drogas ilícitas. A ausculta cardíaca e das artérias carótidas pode evidenciar uma anormalidade que predisponha a doença vascular cerebral.

Todos os pacientes necessitam de exame neurológico completo, com ênfase especial na pesquisa de sinais de doença hemisférica cerebral **(Cap. 437)**. Uma avaliação cuidadosa do estado mental (incluindo a memória, a função da linguagem e o pensamento abstrato) pode sugerir lesões nos lobos frontal anterior, parietal ou temporal. O teste dos campos visuais ajuda no rastreamento de lesões das vias ópticas e dos lobos occipitais. Os testes de rastreamento da função motora, como o de pronação-desvio, reflexos tendíneos profundos, marcha e coordenação, podem sugerir lesões do córtex motor (frontal), e os testes da sensibilidade cortical (p. ex., estimulação simultânea dupla) podem detectar lesões no córtex parietal.

EXAMES LABORATORIAIS

Exames de sangue de rotina estão indicados para identificar as causas metabólicas mais comuns das crises epilépticas, como anormalidades nos eletrólitos, glicose, cálcio ou magnésio e doenças hepática ou renal. Também se deve solicitar rastreamento para toxinas no sangue e na urina de todos os pacientes que pertençam aos grupos de risco apropriados, principalmente se não for identificado um fator de risco precipitante claro. A punção lombar é indicada se houver qualquer suspeita de meningite ou encefalite, e é obrigatória em todos os pacientes infectados pelo HIV, mesmo na ausência de sinais ou sintomas sugestivos de infecção. O teste para autoanticorpos no soro e no líquido cerebrospinal (LCS) deve ser considerado em pacientes com uma forma muito agressiva de epilepsia associada a outras anormalidades, como distúrbios cognitivos.

EXAMES ELETROFISIOLÓGICOS

Todos os pacientes com suspeita de um distúrbio epiléptico devem ser avaliados com EEG tão logo quanto possível. **Os detalhes do EEG são descritos no Capítulo 442e.**

Na avaliação de um paciente com suspeita de epilepsia, a presença de *atividade epiléptica eletrográfica* durante o evento clinicamente evidente – isto é, atividade rítmica repetitiva anormal com início e fim distintos – estabelece o diagnóstico claramente. Contudo, a ausência de atividade epiléptica eletrográfica não exclui um distúrbio epiléptico porque crises focais podem originar-se de uma região do córtex que não pode ser detectada por eletrodos no couro cabeludo. O EEG sempre é anormal durante crises tônico-clônicas generalizadas. Como as crises epilépticas são infrequentes e imprevisíveis, muitas vezes é impossível realizar o EEG durante um evento clínico. A monitoração contínua por longos períodos em unidades de telemetria com vídeo-EEG de pacientes hospitalizados ou o uso de equipamento portátil para registrar o EEG continuamente por ≥24 horas em pacientes ambulatoriais facilita a captura dos achados eletrofisiológicos associados aos eventos clínicos. Em particular, a telemetria com vídeo-EEG é hoje um exame rotineiro para o diagnóstico preciso de epilepsia em pacientes com eventos mal caracterizados ou crises epilépticas de difícil controle.

O EEG também pode ser útil no período interictal ao mostrar certas anormalidades que são altamente sugestivas do diagnóstico de epilepsia. Essa *atividade epileptiforme* consiste em paroxismos de descargas anormais que contêm pontas ou ondas agudas. A presença de atividade epileptiforme não é específica de epilepsia, mas tem uma prevalência bem maior em pacientes com epilepsia do que em indivíduos normais.

Contudo, mesmo no paciente com epilepsia confirmada, o EEG interictal inicial rotineiro pode ser normal em até 60% dos casos. Por essa razão, o EEG não estabelece o diagnóstico da epilepsia em muitos casos.

O EEG também é usado para classificar os distúrbios epilépticos e ajudar na seleção de fármacos anticonvulsivantes. Por exemplo, atividade de ponta-onda generalizada episódica costuma ser encontrada em pacientes com epilepsia de ausência típica e pode ser vista com outras síndromes de epilepsia generalizada. Descargas epileptiformes interictais focais sustentam o diagnóstico de um distúrbio epiléptico focal, como a epilepsia do lobo temporal ou crises do lobo frontal, de acordo com a localização das descargas.

Também se pode usar o EEG rotineiro registrado no couro cabeludo para avaliar o prognóstico dos distúrbios epilépticos; em geral, um EEG normal significa prognóstico melhor, enquanto um ritmo de base anormal ou atividade epileptiforme profusa sugere prognóstico reservado. Infelizmente, o EEG não se mostrou útil na predição de quais pacientes com distúrbios predisponentes, como traumatismo craniano ou tumor cerebral, terão epilepsia, porque nessas circunstâncias a atividade epileptiforme é comumente encontrada, independentemente da ocorrência de crises epilépticas.

A magnetoencefalografia (MEG) oferece outro modo não invasivo de avaliar a atividade cortical. Em vez de medir a atividade elétrica do cérebro, ela mede os pequenos campos magnéticos que são gerados por essa atividade. Pode-se analisar a fonte da atividade epileptiforme vista na MEG e estimar sua origem no cérebro por intermédio de uma variedade de técnicas matemáticas. Essas estimativas da origem podem então ser transferidas para uma imagem anatômica do cérebro, como uma RM (descrita adiante), para gerar uma imagem da origem magnética (IOM). A IOM pode ser útil para localizar focos epilépticos em potencial.

EXAMES DE IMAGEM CEREBRAL

Quase todos os pacientes com crises epilépticas de início recente devem ser submetidos a exames de imagem cerebral para determinar se existe uma anormalidade estrutural responsável. A única exceção em potencial a essa regra são crianças que apresentam uma história inequívoca e um exame físico sugestivo de distúrbio epiléptico generalizado benigno, como epilepsia de ausência. Demonstrou-se que a RM é superior à tomografia computadorizada (TC) na detecção de lesões cerebrais associadas à epilepsia. Em alguns casos, a RM identifica lesões como tumores, malformações vasculares e outras patologias que exigem tratamento urgente. A disponibilidade de métodos mais modernos de RM, como scanner de 3-Tesla, imagens paralelas com bobinas multicanais, imagem estrutural tridimensional em resolução submilimétrica e uso disseminado de novas sequências na RM, como FLAIR (*fluid-attenuated inversion* *recovery* – recuperação de inversão com atenuação do líquido), aumentou a sensibilidade para a detecção de anormalidades da arquitetura cortical, incluindo atrofia hipocampal associada à esclerose temporal mesial e anormalidades da migração neuronal cortical. Nesses casos, os achados podem não levar a terapia imediata, mas proporcionam uma explicação das crises epilépticas do paciente e apontam para a necessidade de terapia farmacológica antiepiléptica crônica ou possível ressecção cirúrgica.

No paciente com suspeita de infecção do SNC ou lesão expansiva, deve-se obter uma TC em regime de emergência caso não se disponha imediatamente de RM. Do contrário, é satisfatório obter uma RM alguns dias após a avaliação inicial. Procedimentos de imagens funcionais, como a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT), também são usados para avaliar determinados pacientes com crises epilépticas refratárias ao tratamento clínico (descritas adiante).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS CRISES EPILÉPTICAS

O Quadro 445.6 enumera distúrbios que podem simular crises epilépticas. Na maioria dos casos, é possível distinguir as crises de outras afecções por meio de uma anamnese meticulosa e exames laboratoriais relevantes. Ocasionalmente, podem ser necessários outros exames, como monitoração por vídeo-EEG, estudos do sono, *tilt test* ou eletrofisiologia cardíaca para chegar ao diagnóstico correto. Duas das síndromes não epilépticas mais comuns no diagnóstico diferencial são descritas adiante.

QUADRO 445.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS CRISES EPILÉPTICAS

Síncope
Síncope vasovagal
Arritmia cardíaca
Cardiopatia valvar
Insuficiência cardíaca
Hipotensão ortostática
Transtornos psicológicos
Crise psicogênica
Hiperventilação
Ataque de pânico
Desequilíbrios metabólicos
"Apagões" em alcoolistas
Delirium tremens
Hipoglicemia
Hipóxia
Fármacos psicoativos
(p. ex., alucinógenos)
Enxaqueca
Enxaqueca confusional
Ataque isquêmico transitório (AIT)
AIT da artéria basilar
Distúrbios do sono
Narcolepsia/cataplexia
Mioclonia benigna do sono
Distúrbios do movimento
Tiques
Mioclonia não epiléptica
Coreoatetose paroxística
Considerações especiais em crianças
Crises de perda de fôlego
Enxaqueca com dor abdominal recorrente e vômitos cíclicos
Vertigem paroxística benigna
Apneia
Terrores noturnos
Sonambulismo

Enxaqueca basilar

SÍNCOPE

(Ver também o Cap. 27.) O dilema diagnóstico mais frequente é diferenciar entre uma crise epiléptica generalizada e síncope. As observações feitas pelo paciente e por expectadores capazes de ajudar a discriminar as duas são citadas no **Quadro 445.7**. As características de uma crise epiléptica incluem a presença de aura, cianose, inconsciência, manifestações motoras durante mais de 15 segundos, desorientação pós-ictal, dores musculares e sonolência. Ao contrário, a probabilidade de um episódio de síncope é maior se o acontecimento tiver sido provocado por dor aguda ou ansiedade ou ocorrido logo após levantar-se da posição deitada ou sentada. Pacientes com síncope costumam descrever uma transição estereotipada da consciência para inconsciência que inclui cansaço, sudorese, náusea e visão em túnel, e apresentam uma perda relativamente breve da consciência. Cefaleia ou incontinência em geral sugerem uma crise epiléptica, mas às vezes também ocorrem na síncope. Um breve período (i.e., 1 a 10 segundos) de atividade motora convulsiva é frequentemente observado logo após o início de um episódio de síncope, sobretudo se o paciente permanecer em postura ereta após desmaiar (p. ex., na cadeira de dentista) e, portanto, tiver redução persistente da perfusão cerebral. Raramente, um episódio de síncope induz uma crise tônico-clônica plena. Nesses casos, a avaliação deve concentrar-se na causa do evento de síncope e na possibilidade de o paciente ter propensão a crises recorrentes.

QUADRO 445.7 **MANIFESTAÇÕES QUE DISTINGUEM ENTRE CRISE TÔNICO-CLÔNICA GENERALIZADA E SÍNCOPE**

Características	Crise epiléptica	Síncope
Fatores desencadeantes imediatos	Geralmente nenhum	Estresse emocional, manobra de Valsalva, hipotensão ortostática, etiologias cardíacas
Sintomas premonitórios	Nenhum ou aura (p. ex., odor estranho)	Cansaço, náuseas, sudorese, visão em túnel
Postura no início	Variável	Em geral ereta
Transição para a inconsciência	Geralmente imediata	Gradual ao longo de segundos[a]
Duração da inconsciência	Minutos	Segundos
Duração dos movimentos tônicos ou clônicos	30 a 60 s	Jamais passa de 15 s
Aspecto da face durante o evento	Cianose, espuma na boca	Palidez
Desorientação e sonolência após o evento	Muitos minutos a horas	< 5 min
Mialgias após o evento	Geralmente	Às vezes
Mordedura da língua	Às vezes	Raramente

Incontinência	Às vezes	Às vezes
Cefaleia	Às vezes	Raramente

[a] Pode ser súbita com certas arritmias cardíacas.

CRISES PSICOGÊNICAS

As crises psicogênicas são comportamentos não epilépticos que se assemelham a crises epilépticas. Com frequência, fazem parte de uma reação de conversão precipitada por sofrimento psicológico subjacente. Certos comportamentos, como virar a cabeça de um lado para o outro, movimentos de abalos assimétricos e de grande amplitude dos membros, abalos dos quatro membros sem perda de consciência e impulsos pélvicos, estão mais associados a crises psicogênicas do que a crises epilépticas. As crises psicogênicas muitas vezes duram mais do que as crises epilépticas e podem ir e vir durante minutos a horas. Entretanto, a distinção às vezes é difícil com base apenas no exame clínico, e existem muitos exemplos de erros diagnósticos cometidos por epileptólogos experientes. Isso é especialmente válido no caso das crises psicogênicas que se assemelham a crises focais com manifestações discognitivas, pois as manifestações comportamentais de crises focais (sobretudo as originárias do lobo frontal) podem ser extremamente incomuns e, em ambos os casos, o EEG de superfície rotineiro pode ser normal. A monitoração por vídeo-EEG costuma ser útil quando as observações clínicas não permitem o diagnóstico. Crises tônico-clônicas generalizadas sempre produzem anormalidades acentuadas no EEG durante e após a crise. Nas suspeitas de crises focais oriundas do lobo temporal, o uso de eletrodos adicionais além das localizações convencionais no couro cabeludo (p. ex., eletrodos esfenoidais) pode ser necessário para localizar um foco epiléptico. A medição dos níveis séricos de prolactina também ajuda a discriminar entre crises orgânicas e psicogênicas, já que a maioria das crises generalizadas e algumas crises focais são acompanhadas de elevações da prolactina sérica (durante os primeiros 30 minutos do período pós-ictal imediato), enquanto as crises psicogênicas não o são. O diagnóstico de crises psicogênicas não exclui um diagnóstico concomitante de epilepsia, pois os dois muitas vezes coexistem.

TRATAMENTO CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA

O tratamento de um paciente com distúrbio epiléptico quase sempre é multimodal e envolve o tratamento das afecções subjacentes que causem ou contribuam para as crises epilépticas, a exclusão de fatores precipitantes, a supressão das crises recorrentes por terapia profilática com antiepilépticos ou cirurgia e a discussão de diversas questões psicológicas e sociais. Os planos terapêuticos devem ser individualizados, tendo em vista os muitos tipos e as diversas causas de crises e as diferenças da eficácia e toxicidade dos antiepilépticos em cada paciente. Em quase todos os casos, um neurologista com experiência no tratamento de epilepsia deve elaborar e supervisionar a implementação da estratégia terapêutica. Além disso, pacientes com epilepsia refratária e aqueles que necessitam de múltiplos fármacos anticonvulsivantes devem receber assistência regular de um neurologista.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS SUBJACENTES

Se a única causa da crise epiléptica for um distúrbio metabólico, como anormalidade dos eletrólitos séricos ou da glicemia, o tratamento visa reverter o problema metabólico e prevenir sua recorrência. A terapia com antiepilépticos em geral é desnecessária, a menos que seja impossível corrigir prontamente o distúrbio metabólico e o paciente corra risco de apresentar novas crises. Se a causa aparente de uma crise tiver sido um fármaco (p. ex., teofilina) ou o uso de drogas ilícitas (p. ex., cocaína), o tratamento apropriado consiste em evitar a substância; os anticonvulsivantes em geral são desnecessários, a menos que ocorram novas crises na ausência desses fatores desencadeantes.

As crises epilépticas causadas por lesões estruturais do SNC, como tumor cerebral, malformação vascular ou abscesso cerebral, podem não recorrer após o tratamento apropriado da lesão subjacente. Entretanto, apesar da eliminação da lesão estrutural, existe o risco de permanecer um foco de crise epiléptica no tecido circundante ou de aparecer um novo foco como resultado de gliose e outros processos induzidos por cirurgia, radiação ou outras terapias. Portanto, a maioria dos pacientes é mantida com antiepilépticos por pelo menos 1 ano, e tentativas de suspender a medicação só devem ser feitas se o paciente estiver totalmente livre de crises epilépticas. Se as crises forem refratárias à medicação, o paciente pode beneficiar-se da remoção cirúrgica da região epiléptica do cérebro (ver adiante).

EVITAÇÃO DE FATORES PRECIPITANTES

Infelizmente, sabe-se pouco sobre os fatores específicos que determinam precisamente quando uma crise ocorrerá em um paciente com epilepsia. Alguns são capazes de identificar situações particulares que parecem reduzir o seu limiar para crises epilépticas; essas situações devem ser evitadas. Por exemplo, um paciente que apresente crises em circunstâncias de privação do sono deve obviamente ser aconselhado a manter um horário de sono normal. Muitos pacientes observam associação entre ingestão de álcool e crises epilépticas, e devem ser incentivados a modificar seus hábitos de consumo de álcool de acordo com isso. Também existem casos relativamente raros de pacientes com crises epilépticas induzidas por estímulos altamente específicos, como monitores de *videogame*, música, ou a voz de um indivíduo ("epilepsia reflexa"). Como costuma haver uma associação entre estresse e crises epilépticas, técnicas de redução do estresse, como exercício físico, meditação e psicoterapia, podem ajudar.

TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIEPILÉPTICA

A administração de antiepilépticos é a base do tratamento da maioria dos pacientes com epilepsia. O objetivo global é prevenir completamente as crises sem causar quaisquer efeitos indesejáveis, de preferência com uma única medicação no esquema posológico que o paciente possa seguir com facilidade. A classificação das crises epilépticas é um elemento importante para elaborar o plano terapêutico, pois alguns antiepilépticos têm atividades diferentes contra os vários tipos de crises. Entretanto, há uma superposição considerável entre muitos antiepilépticos, de modo que a escolha do tratamento muitas vezes é determinada mais por necessidades específicas do paciente, sobretudo pela sua avaliação dos efeitos colaterais.

Quando iniciar a farmacoterapia antiepiléptica A terapia farmacológica deve ser iniciada em todo paciente com crises recorrentes de etiologia desconhecida, ou com uma causa conhecida que seja irreversível. A conduta de instituir tratamento em paciente após uma crise única é controversa. Os pacientes com crises únicas por lesões identificadas, como um tumor do SNC, infecção ou traumatismo, nas quais existam fortes evidências de que a lesão seja epileptogênica, devem ser tratados. O risco de recorrência em um paciente com crise epiléptica aparentemente não provocada ou idiopática é incerto, e as estimativas variam de 31 a 71% nos primeiros 12 meses após a crise inicial. Essa incerteza decorre de diferenças nos tipos subjacentes de crise epiléptica e nas etiologias nos vários estudos epidemiológicos publicados. Os fatores de risco em geral aceitos como associados à recorrência das crises incluem: (1) exame neurológico anormal, (2) crises que se manifestam como estado de mal epiléptico, (3) paralisia de Todd pós-ictal, (4) história familiar significativa de crises epilépticas ou (5) EEG anormal. A maioria dos pacientes com um ou mais desses fatores de risco deve ser tratada. Questões como o trabalho ou a condução de veículo também podem influenciar a decisão de iniciar a medicação. Por exemplo, um paciente com uma única crise idiopática cujo trabalho depende da condução de veículos pode preferir usar antiepilépticos em vez de arriscar-se a apresentar uma nova crise e perder a prerrogativa de conduzir veículos.

Seleção de fármacos antiepilépticos O Quadro 445.8 apresenta os fármacos disponíveis nos EUA, e o Quadro 445.9 cita as principais características farmacológicas dos agentes mais usados. No mundo, os mais antigos, como fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital e etossuximida, costumam ser utilizados como tratamento de primeira linha na maioria dos distúrbios epilépticos, pois, no cômputo geral, são tão eficazes quanto os medicamentos mais modernos e significativamente mais baratos. A maioria dos novos fármacos que se tornaram disponíveis na última década é usada como politerapia ou alternativa de tratamento, porém muitos estão sendo usados como monoterapia de primeira linha.

QUADRO 445.8 **SELEÇÃO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

Tônico-clônica de início generalizado	Focal	Ausência típica	Ausência atípica, mioclônica, atônica
Primeira linha			
Lamotrigina	Lamotrigina	Ácido valproico	Ácido valproico
Ácido valproico	Carbamazepina	Etossuximida	Lamotrigina
	Oxcarbazepina	Lamotrigina	Topiramato
	Fenitoína		
	Levetiracetam		
Alternativas			
Zonisamida[a]	Topiramato	Lamotrigina	Clonazepam
Fenitoína	Zonisamida[a]	Clonazepam	Felbamato
Carbamazepina	Ácido valproico		Clobazam
Oxcarbazepina	Tiagabina[a]		Rufinamida
Topiramato	Gabapentina[a]		
Fenobarbital	Lacosamida[a]		
Primidona	Exogabina[a]		
Felbamato	Fenobarbital		
	Primidona		
	Felbamato		

[a] Como terapia adjunta.

QUADRO 445.9 **DOSES E EFEITOS ADVERSOS DOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS COMUMENTE USADO**

Nome genérico	Principais usos	Dose típica; intervalo entre as doses	Meia-vida	Faixa terapêutica	Efeitos adversos	
					Neurológicos	Sistêmicos
Carbamazepina[c]	Tônico-clônica Início focal	600-1.800 mg/d (15-35 mg/kg, criança); 2×/dia (cápsulas ou comprimidos), 3-4×/dia (suspensão	10-17 h (variável devido a autoindução: completa 3-5 semanas após o início)	4-12 μg/mL	Ataxia Tontura Diplopia Vertigem	Anemia aplásica Leucopenia Irritação gastrintestinal Hepatotoxicidade Hiponatremia

		oral)				
Clobazam	Síndrome de Lennox-Gastaut	10-40 mg/d (5-20 mg/d para pacientes < 30 kg de peso corporal); 2×/dia	36-42 h (71-82 h para metabólito menos ativo)	Não estabelecida	Fadiga Sedação Ataxia Agressividade Insônia	Constipação Anorexia Exantema
Clonazepam	Ausência Ausência atípica Mioclônica	1-12 mg/d; 1-3×/dia	24-48 h	10-70 ng/mL	Ataxia Sedação Letargia	Anorexia
Etossuximida	Ausência	750-1.250 mg/d (20-40 mg/kg); 1-2×/dia	60 h, adultos 30 h, crianças	40-100 µg/mL	Ataxia Letargia Cefaleia	Irritação gastrintestinal Exantema Supressão da medula óssea
Ezogabina	Início focal	800-1.200 mg/d; 3×/dia	7-11 h	Não estabelecida	Tontura Fadiga Sedação Confusão Vertigem Tremor	Anormalidades retinianas Alteração de coloração da pele Condução cardíaca (prolongamento do intervalo QT) Retenção urinária
Felbamato	Início focal Síndrome de Lennox-Gastaut Tônico-clônica	2.400-3.600 mg/d, 3-4×/dia	16-22 h	30-60 µg/mL	Insônia Tontura Sedação Cefaleia	Anemia aplásica Insuficiência hepática Perda de peso Irritação gastrintestinal
Gabapentina	Início focal	900-2.400 mg/d; 3-4×/dia	5-9 h	2-20 µg/mL	Sedação Tontura Ataxia Fadiga	Irritação gastrintestinal Ganho de peso Edema
Lacosamida	Início focal	200-400 mg/dia; 2x/dia	13 h	Não estabelecida	Tontura Ataxia Diplopia Vertigem	Irritação gastrintestinal Condução cardíaca (prolongamento do intervalo PR)
Lamotrigina[c]	Início focal Tônico-clônica Ausência atípica	150-500 mg/d; 2×/dia (liberação imediata), diário (liberação	25 h 14 h (com indutores enzimáticos), 59 h (com ácido	2,5-20 µg/mL	Tontura Diplopia Sedação Ataxia Cefaleia	Exantema Síndrome de Stevens-Johnson

	Mioclônica Síndrome de Lennox-Gastaut	prolongada) (dose diária menor para esquemas com ácido valproico; dose diária maior para esquemas com um indutor enzimático)	valproico)			
Levetiracetam[c]	Início focal	1.000-3.000 mg/d; 2×/dia (liberação imediata), diário (liberação prolongada)	6-8 h	5-45 µg/mL	Sedação Fadiga Incoordenação Alterações do humor	Anemia Leucopenia
Oxcarbazepina[c]	Início focal Tônico-clônica	900-2.400 mg/dia (30-45 mg/kg, crianças); 2×/dia	10-17 h (para o metabólito ativo)	10-35 µg/mL	Fadiga Ataxia Tontura Diplopia Vertigem Cefaleia	Ver carbamazepina
Fenobarbital	Tônico-clônica Início focal	60-180 mg/d; 1-3×/dia	90 h	10-40 µg/mL	Sedação Ataxia Confusão Tontura Diminuição da libido Depressão	Exantema
Fenitoína (difenil-hidantoína)	Tônico-clônica Início focal	300-400 mg/dia (3-6 mg/kg, adultos; 4-8 mg/kg, crianças); 1-3×/dia	24 h (ampla variação, dependente da dose)	10-20 µg/mL	Tontura Diplopia Ataxia Incoordenação Confusão	Hiperplasia gengival Linfadenopatia Hirsutismo Osteomalácia Traços faciais grosseiros Exantema
Primidona	Tônico-clônica Início focal	750-1.000 mg/d; 2-3×/dia	Primidona, 8-15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4-12 µg/mL Fenobarbital, 10-40 µg/mL	Os mesmos do fenobarbital	
Rufinamida	Síndrome de Lennox-	3.200 mg/dia (45 mg/kg, crianças);	6-10 h	Não estabelecida	Sedação Fadiga Tontura	Irritação gastrintestinal Leucopenia

	Gastaut	2×/dia			Ataxia Cefaleia Diplopia	Condução cardíaca (encurtamento do intervalo QT)
Tiagabina	Início focal	32-56 mg/d; 2-4×/dia (como adjunto em esquemas antiepilépticos indutores de enzimas)	2-5 h (com indutor enzimático), 7-9 h (sem indutor enzimático)	Não estabelecida	Confusão Sedação Depressão Tontura Problemas da fala ou da linguagem Parestesias Psicose	Irritação gastrintestinal
Topiramato	Início focal Tônico-clônica Síndrome de Lennox-Gastaut	200-400 mg/d; 2×/dia (liberação imediata), diário (liberação prolongada)	20 h (liberação imediata), 30 h (liberação prolongada)	2-20 µg/mL	Lentidão psicomotora Sedação Problemas da fala ou da linguagem Fadiga Parestesias	Cálculos renais (evitar o uso com outros inibidores da anidrase carbônica) Glaucoma Perda de peso Hipo-hidrose
Ácido valproico (valproato de sódio, divalproato de sódio)[c]	Tônico-clônica Ausência Ausência atípica Mioclônica Início focal Atônica	750-2.000 mg/d (20-60 mg/kg); 2-4×/dia (liberação imediata e tardia), diário (liberação prolongada)	15 h	50-125 µg/mL	Ataxia Sedação Tremor	Hepatotoxicidade Trombocitopenia Irritação gastrintestinal Ganho de peso Alopecia transitória Hiperamonemia
Zonisamida	Início focal Tônico-clônica	200-400 mg/d; 1-2×/dia	50-68 h	10-40 µg/mL	Sedação Tontura Confusão Cefaleia Psicose	Anorexia Cálculos renais Hipo-hidrose

[a] Apenas exemplos; favor pesquisar em outras fontes para listas mais abrangentes de todas as potenciais interações medicamentosas. [b] Fenitoína, carba
[c] Produto de liberação prolongada disponível.

Além da eficácia, os fatores que influenciam a escolha de uma medicação inicial incluem a conveniência da posologia (p. ex., 1 *versus* 3 ou 4×/dia) e os efeitos colaterais em potencial. A esse respeito, vários dos fármacos mais recentes têm a vantagem de menos interações medicamentosas e posologia mais conveniente. Quase todos os antiepilépticos comumente empregados causam efeitos colaterais semelhantes dose-relacionados, como sedação, ataxia e diplopia. O uso prolongado de alguns agentes em adultos, em particular no indivíduo idoso, pode levar à osteoporose. Um acompanhamento cuidadoso é necessário para garantir que esses efeitos colaterais sejam prontamente reconhecidos e revertidos. A maioria dos fármacos mais antigos e alguns dos recentes também causam toxicidade idiossincrásica, como exantema, supressão da medula óssea ou hepatotoxicidade. Embora raros, esses efeitos colaterais devem ser considerados durante a seleção do fármaco, e os pacientes devem ser instruídos sobre os sinais ou sintomas que devem indicar a necessidade de alertar seu médico. Para alguns fármacos, exames laboratoriais (p. ex., hemograma completo e provas de função hepática) são recomendados antes da instituição de um medicamento (para definir valores iniciais) e durante as doses iniciais e o ajuste da dose do agente. É importante observar que estudos mostraram que indivíduos asiáticos portadores do alelo do antígeno leucocitário humano HLA-B*1502 têm risco particularmente elevado de desenvolver reações cutâneas graves pela carbamazepina e fenitoína. Assim, a origem racial e o genótipo são fatores adicionais a serem considerados na seleção do fármaco.

SELEÇÃO DO ANTIEPILÉPTICO NAS CRISES FOCAIS A carbamazepina (ou o fármaco relacionado, oxcarbazepina), a lamotrigina, a fenitoína e o levetiracetam são, atualmente, os fármacos de escolha para o tratamento inicial das crises focais, incluindo as que evoluem em crises generalizadas. No total, esses fármacos têm eficácia muito semelhante, mas diferenças na farmacocinética e na toxicidade são os principais determinantes de seu uso em cada paciente. Por exemplo, uma vantagem da carbamazepina (que também está disponível em apresentação de liberação lenta) é que seu metabolismo segue a farmacocinética de primeira ordem, o que permite a relação linear entre a dose, os níveis séricos e a toxicidade. A carbamazepina pode causar leucopenia, anemia aplástica ou hepatotoxicidade e, portanto, está contraindicada em pacientes predispostos a esses problemas. A oxcarbazepina tem a vantagem de ser metabolizada de uma forma que evita um metabólito intermediário associado a alguns dos efeitos colaterais da carbamazepina. Também possui menos interações medicamentosas do que a carbamazepina. A lamotrigina tende a ser bem tolerada em termos de efeitos colaterais. Contudo, os pacientes devem permanecer particularmente vigilantes quanto à possibilidade de ocorrer exantema durante o início do tratamento. Tal reação pode ser gravíssima e levar à síndrome de Stevens-Johnson se não for reconhecida e se o medicamento não for suspenso imediatamente. Esse risco pode ser reduzido pelo uso de doses iniciais baixas e aumento gradual. A lamotrigina deve ser introduzida com doses baixas quando acrescentada à terapia com ácido valproico, pois este inibe o metabolismo daquela, o que prolonga muito a sua meia-vida. A fenitoína tem meia-vida relativamente longa e oferece a vantagem de possibilitar uma ou duas doses diárias, em comparação com a posologia de duas a três doses/dia de muitos dos outros fármacos. Contudo, a fenitoína exibe propriedades de cinética não linear, de modo que pequenos aumentos na dose acima daquela de manutenção convencional podem desencadear efeitos colaterais acentuados. Esta é uma das principais causas de intoxicação aguda por fenitoína. O uso a longo prazo de fenitoína está associado a efeitos cosméticos indesejados (p. ex., hirsutismo, características faciais grosseiras, hipertrofia gengival) e efeitos no metabolismo ósseo. Devido a esses efeitos, a fenitoína costuma ser evitada em pacientes jovens com possibilidade de necessitar do fármaco por muitos anos. O levetiracetam tem a vantagem de não apresentar interação medicamentosa conhecida, tornando-o especialmente útil em idosos e em pacientes que usam outros fármacos. Porém, um número significativo de pacientes que usam levetiracetam se queixam de irritabilidade, ansiedade e outros sintomas psiquiátricos. O topiramato pode ser usado para crises tanto focais quanto generalizadas. Da mesma forma que outros fármacos antiepilépticos, o topiramato pode causar retardo psicomotor significativo e outros problemas cognitivos. Além disso, ele não deve ser usado em pacientes sob risco de desenvolver glaucoma ou cálculos renais.

O ácido valproico é uma alternativa eficaz para alguns pacientes com crises focais, sobremaneira quando estas apresentam generalização. Os efeitos gastrintestinais são menores quando se usa a formulação de liberação prolongada (Depakote). Há necessidade de exames laboratoriais para monitorar a toxicidade, pois o ácido valproico pode, raramente, causar hepatotoxicidade e supressão da medula óssea de forma reversível. Esse fármaco, de modo geral, deve ser evitado em pacientes com hepatopatia ou doença prévia da medula óssea. A insuficiência hepática fatal irreversível, que ocorre como um efeito colateral idiossincrásico em vez de relacionado com a dose, é uma complicação relativamente rara; seu risco é mais alto nas crianças com menos de 2 anos, principalmente nas que usam outros antiepilépticos ou que apresentam erros inatos do metabolismo.

A zonisamida, a tiagabina, a gabapentina, a lacosamida e a ezogabina são fármacos adicionais hoje usados no tratamento das crises focais com ou sem evolução para crises generalizadas. O fenobarbital e outros compostos barbitúricos eram comumente usados como terapia de primeira linha para muitas formas de epilepsia. Entretanto, os barbitúricos costumam causar sedação em adultos, hiperatividade em crianças e outras alterações cognitivas mais sutis; portanto, seu uso deve ser restrito a situações em que não existam alternativas terapêuticas adequadas.

SELEÇÃO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS PARA CRISES GENERALIZADAS A lamotrigina e o ácido valproico são atualmente considerados a melhor escolha inicial para o tratamento das crises tônico-clônicas generalizadas primárias. O topiramato, a zonisamida, a fenitoína, a carbamazepina e a oxcarbazepina constituem alternativas adequadas. O ácido valproico também é particularmente efetivo para crises de ausência, mioclônicas e atônicas. Ele é o fármaco de escolha em pacientes com síndromes de epilepsia generalizada que apresentam tipos mistos de crises. Um fato importante é que a carbamazepina, a oxcarbazepina e a fenitoína podem agravar certos tipos de crises generalizadas, como as crises de ausência, mioclônicas, tônicas e atônicas. A etossuximida tem particular eficácia no tratamento das crises de ausência não complicadas, mas não é eficaz contra crises tônico-clônicas ou focais. O monitoramento periódico do hemograma é necessário, pois a etossuximida causa raramente supressão da medula óssea. A lamotrigina parece ser particularmente eficaz em síndromes epilépticas com tipos mistos de crises generalizadas, como a EMJ e a síndrome de Lennox-Gastaut. O topiramato, a zonisamida e o felbamato têm eficácia ampla semelhante.

INSTITUIÇÃO E MONITORAMENTO DO TRATAMENTO

Como a resposta a qualquer antiepiléptico é imprevisível, os pacientes devem ser cuidadosamente instruídos sobre a abordagem terapêutica. O objetivo é prevenir as crises e minimizar os efeitos colaterais do tratamento; a determinação da dose ideal muitas vezes é questão de tentativa e erro. Esse processo pode levar meses ou mais se a frequência original das crises for baixa. A maioria dos fármacos antiepilépticos deve ser introduzida de forma relativamente lenta para minimizar os efeitos colaterais. Os pacientes devem saber que efeitos colaterais menores, como sedação leve, alterações sutis da cognição ou desequilíbrio, melhoram após alguns dias. As doses iniciais em geral são as menores doses enumeradas na coluna da dose no **Quadro 445.9**. Aumentos subsequentes só devem ser feitos após ser atingido um estado de equilíbrio dinâmico com a dose prévia (i.e., após um intervalo de cinco ou mais meias-vidas).

O monitoramento dos níveis séricos dos antiepilépticos pode ser muito útil para definir o esquema posológico inicial. Entretanto, as faixas terapêuticas publicadas de concentrações farmacológicas séricas são apenas uma referência para se determinar a dose adequada para um dado paciente. Os determinantes-chave são as medidas clínicas da frequência das crises epilépticas e a presença de efeitos colaterais, e não os valores laboratoriais. Os testes convencionais do nível sérico do fármaco medem a sua quantidade total (i.e., a forma livre e a ligada à proteína). Contudo, é a concentração livre do fármaco que reflete os níveis extracelulares no cérebro e correlaciona-se melhor com a eficácia. Assim, pacientes com níveis reduzidos de proteínas séricas (p. ex., redução da albumina sérica por disfunção hepática ou renal) podem apresentar aumento da proporção entre o fármaco livre e o ligado; porém, a concentração de fármaco livre pode ser adequada para controlar as crises epilépticas. Esses pacientes podem ter um nível “subterapêutico” do fármaco, mas a dose só deve ser alterada se as crises não estiverem sob controle, e não apenas para atingir um nível “terapêutico”. Também é proveitoso monitorar os níveis de fármaco livre nesses pacientes. Na prática, além de ser útil durante a instituição da terapia ou para modificá-la, o monitoramento dos níveis dos antiepilépticos tem utilidade para documentar a adesão à terapia.

Se as crises epilépticas persistirem mesmo com aumentos graduais até a dose máxima tolerada e com adesão documentada, torna-se necessário mudar para outro antiepiléptico. Em geral, isso é feito mantendo-se o paciente com o primeiro fármaco enquanto se acrescenta o segundo. A dose do segundo fármaco deve ser ajustada de modo a reduzir a frequência de crises sem causar toxicidade. Uma vez atingido esse objetivo, pode-se retirar gradualmente o primeiro fármaco (em geral, ao longo de algumas semanas, a menos que exista toxicidade significativa). Em seguida, a dose do segundo fármaco é novamente ajustada com base na resposta das crises e nos efeitos colaterais. A monoterapia deve ser o objetivo, sempre que possível.

QUANDO SUSPENDER O TRATAMENTO

No total, cerca de 70% das crianças e 60% dos adultos que apresentam controle completo das crises com antiepilépticos podem mais tarde suspender o tratamento. O seguinte perfil de paciente tem maior probabilidade de permanecer sem crises após a suspensão do tratamento farmacológico: (1) controle clínico completo das crises por 1 a 5 anos; (2) um único tipo de crise, seja focal ou generalizado; (3) exame neurológico normal, incluindo a inteligência; e (4) EEG normal. O intervalo livre de crises ideal é desconhecido e, sem dúvida, varia para as diferentes formas de epilepsia. Entretanto, parece razoável tentar suspender o tratamento após dois anos em um paciente que preencha todos os critérios já citados, que esteja motivado para suspender a medicação e compreenda claramente os riscos e benefícios em potencial. Na maioria dos casos, é preferível reduzir a dose do fármaco de modo gradual ao longo de 2 a 3 meses. A maioria das recidivas ocorre nos três primeiros meses após a suspensão da terapia, e os pacientes devem ser aconselhados a evitar situações potencialmente perigosas como conduzir veículos ou praticar natação durante esse período.

TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

Cerca de 33% dos pacientes com epilepsia não respondem ao tratamento com um antiepiléptico único, tornando-se necessário tentar uma combinação de fármacos para controlar as crises. Pacientes que apresentam epilepsia focal relacionada com uma lesão estrutural subjacente ou aqueles com múltiplos tipos de crise epiléptica e atraso do desenvolvimento são particularmente propensos a necessitar de vários fármacos. Hoje, não existem diretrizes nítidas para a polifarmácia racional; porém, teoricamente a combinação de fármacos com mecanismos de ação diferentes pode ser mais útil. Na maioria dos casos, a terapia de combinação inicial inclui fármacos de primeira linha (i.e., carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico, levetiracetam e fenitoína). Se esses fármacos não obtiverem sucesso, a adição de outros medicamentos como topiramato, zonisamida, lacosamida ou tiagabina está indicada. Pacientes com crises mioclônicas resistentes ao ácido valproico podem beneficiar-se do acréscimo de clonazepam ou clobazam, e aqueles com crises de ausência podem responder a uma combinação de ácido valproico e etossuximida. Os mesmos princípios relativos ao monitoramento da resposta terapêutica, toxicidade e níveis séricos da monoterapia aplicam-se à polifarmácia, e devem-se reconhecer as interações medicamentosas em potencial. Se não houver melhora, pode-se acrescentar um terceiro fármaco enquanto os dois primeiros são mantidos. Se houver resposta, o menos eficaz ou o menos bem tolerado dos dois primeiros fármacos deve ser retirado gradualmente.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

Cerca de 20 a 30% dos pacientes com epilepsia continuam apresentando crises apesar dos esforços para identificar uma combinação eficaz de antiepilépticos. Para alguns deles, a cirurgia pode ser extremamente eficaz e gerar uma redução substancial da frequência de crises, e até mesmo controlá-las completamente. O conhecimento do valor em potencial da cirurgia tem especial importância quando as crises epilépticas de um paciente não são controladas com o tratamento inicial, pois esses pacientes em geral não respondem a tentativas subsequentes de administração de medicação. Em vez de submeter o paciente a anos de terapia clínica sem sucesso e ao trauma psicossocial e aumento da mortalidade associados à persistência das crises, o paciente deve ser submetido a uma tentativa eficiente, porém relativamente curta, de tratamento clínico e, em seguida, ser encaminhado para avaliação cirúrgica.

O procedimento cirúrgico mais comum para pacientes com epilepsia do lobo temporal envolve a ressecção do lobo temporal anteromedial (lobectomia temporal) ou uma remoção mais limitada do hipocampo e da amígdala subjacentes (amigdalo-hipocampectomia). Crises focais oriundas de regiões extratemporais podem ser abolidas por uma ressecção neocortical focal, com remoção precisa de uma lesão identificada (lesionectomia). A ressecção neocortical localizada sem uma lesão clara identificada na RM também é possível quando outros testes (p. ex., MEG, PET, SPECT) implicam uma região cortical focal como zona de início das crises. Quando for impossível remover a região cortical, a transecção subpial múltipla, que interrompe as conexões intracorticais, é às vezes usada para prevenir a propagação das crises. A hemisferectomia ou ressecção multilobar tem utilidade em alguns pacientes com crises graves por anormalidades hemisféricas como hemimegaloencefalia ou outras anormalidades displásicas, e demonstrou-se que a corpocalosotomia é eficaz nas crises tônicas ou atônicas incapacitantes, em geral quando estas integram uma síndrome de crises mistas (p. ex., síndrome de Lennox-Gastaut).

A avaliação pré-cirúrgica visa identificar a base funcional e estrutural do distúrbio epiléptico do paciente. O monitoramento por vídeo-EEG durante a internação do paciente é usado para definir a localização anatômica do foco epiléptico e correlacionar a atividade eletrofisiológica anormal com manifestações comportamentais da crise. Os registros rotineiros em couro cabeludo ou com eletrodos esfenoidais e uma RM de alta resolução costumam ser suficientes para a localização do foco epileptogênico, especialmente quando os achados são concordantes. Os exames de imagem funcionais, como SPECT, PET e MEG, são exames adjuvantes que podem ajudar a revelar ou verificar a localização de uma região epileptogênica aparente. Uma vez identificada a localização presumida do início da crise epiléptica, outros exames, incluindo testes neuropsicológicos e o teste do amobarbital intracarotídeo (teste de Wada) e a RM funcional, podem ser usados para avaliar a localização da linguagem e da memória e determinar as possíveis consequências funcionais da ressecção cirúrgica da região epileptogênica. Em algumas situações, a avaliação não invasiva padronizada não é suficiente para localizar a zona de início das crises, e o monitoramento invasivo, como os eletrodos implantados profundos ou subdurais, é necessário para a localização mais definitiva. A extensão exata da ressecção a ser realizada pode também ser determinada pela realização de mapeamento cortical durante o procedimento cirúrgico, permitindo uma ressecção refinada. Isso envolve registros eletrocorticográficos realizados com eletrodos na superfície do cérebro para identificar a extensão das perturbações epileptiformes. Se a região a ser ressecada estiver dentro ou próxima de regiões cerebrais suspeitas de terem função sensorimotora ou de linguagem, realiza-se o mapeamento por estimulação cortical elétrica no paciente acordado para determinar a função das regiões corticais em questão a fim de evitar a ressecção do chamado córtex eloquente e, desse modo, minorar os déficits após a cirurgia.

Os avanços na avaliação pré-cirúrgica e nas técnicas microcirúrgicas geraram aumento constante no sucesso das cirurgias para epilepsia. As complicações clinicamente significativas da cirurgia são de menos de 5%, e o uso de procedimentos para mapeamento funcional reduziu sobremodo as sequelas neurológicas decorrentes da remoção ou secção do tecido cerebral. Por exemplo, cerca de 70% dos pacientes tratados com lobectomia temporal se tornarão livres das crises epilépticas, e outros 15 a 25% apresentarão redução mínima de 90% na frequência de crises. Observa-se, também, melhora acentuada em pacientes tratados com hemisferectomia para distúrbios epilépticos catastróficos secundários a grandes anormalidades hemisféricas. Após a cirurgia, os pacientes em geral precisam continuar a usar terapia farmacológica antiepiléptica, mas a acentuada redução das crises pode ter um efeito muito benéfico sobre a qualidade de vida.

Nem todos os pacientes refratários ao tratamento clínico são candidatos adequados à cirurgia de ressecção. Por exemplo, alguns pacientes têm crises oriundas de mais de um foco, tornando o risco de continuação das crises ou de dano em potencial da cirurgia inaceitavelmente alto. A estimulação do nervo vago (ENV) tem sido usada em alguns desses casos, embora os resultados sejam limitados e seja difícil predizer os pacientes que se beneficiariam. Um novo dispositivo implantável que pode detectar o início de uma crise (em algumas situações antes que ela se torne clinicamente aparente) e liberar um estímulo elétrico (Neuro-Estimulação Responsiva) foi recentemente aprovado e pode ser benéfico em pacientes selecionados. No momento há estudos avaliando a eficácia da radiocirurgia estereotática, termoablação com *laser* e estimulação cerebral profunda (ECP) como outras opções ao tratamento cirúrgico na epilepsia refratária.

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

O estado de mal epiléptico refere-se a crises epilépticas contínuas ou crises distintas repetitivas com perda da consciência no período interictal. O estado de mal epiléptico tem numerosos subtipos, incluindo o estado de mal epiléptico convulsivo generalizado (EMECG) (p. ex., crises eletrográficas generalizadas persistentes, coma e movimentos tônico-clônicos) e estado de mal epiléptico não convulsivo (p. ex., crises de ausência ou crises focais persistentes, com confusão ou comprometimento parcial da consciência e anormalidades motoras mínimas). A duração da atividade epiléptica suficiente para preencher critérios da definição de estado de mal epiléptico foi tradicionalmente especificada como de 15 a 30 minutos. Porém, uma definição mais prática é considerar como estado de mal epiléptico uma situação em que a duração das crises leva ao uso agudo de terapia anticonvulsivante. Para o EMECG, essa duração geralmente é quando as crises se prolongam por mais de 5 minutos.

O EMECG é uma emergência e deve ser tratado imediatamente, pois podem surgir disfunção cardiorrespiratória, hipertermia e desequilíbrios metabólicos como consequência de crises prolongadas, e esses distúrbios podem levar a lesão neuronal irreversível. Além disso, pode ocorrer lesão do SNC até mesmo quando o paciente é paralisado com bloqueio neuromuscular mas continua a apresentar crises eletrográficas. As causas mais comuns de estado de mal epiléptico são suspensão dos anticonvulsivantes ou baixa adesão à terapia, distúrbios metabólicos, toxicidade medicamentosa, infecção do SNC, tumores do SNC, epilepsia refratária e traumatismo craniano.

O EMECG é óbvio quando o paciente apresenta crises francas. Entretanto, após 30 a 45 minutos de crises ininterruptas, os sinais podem tornar-se cada vez mais sutis. Os pacientes podem apresentar movimentos clônicos discretos apenas dos dedos ou movimentos finos e rápidos dos olhos. Pode haver episódios paroxísticos de taquicardia, hipertensão e midríase. Nesses casos, o EEG pode ser a única maneira de estabelecer o diagnóstico. Assim, se o paciente parar de apresentar crises evidentes porém permanecer comatoso, deve-se realizar um EEG para descartar a persistência do estado de mal epiléptico. Obviamente, isso também é essencial quando um paciente com EMECG é paralisado com bloqueio neuromuscular, com a finalidade de proteger as vias respiratórias.

As primeiras etapas no tratamento do paciente em EMECG consistem em ficar atento para qualquer problema cardiorrespiratório agudo ou hipertermia, realizar um exame clínico e neurológico sucinto, obter acesso venoso e enviar amostras para exames laboratoriais com o intuito de identificar anormalidades metabólicas. Em seguida, institui-se sem demora a terapia anticonvulsivante; a conduta terapêutica é mostrada na Figura 445.3.

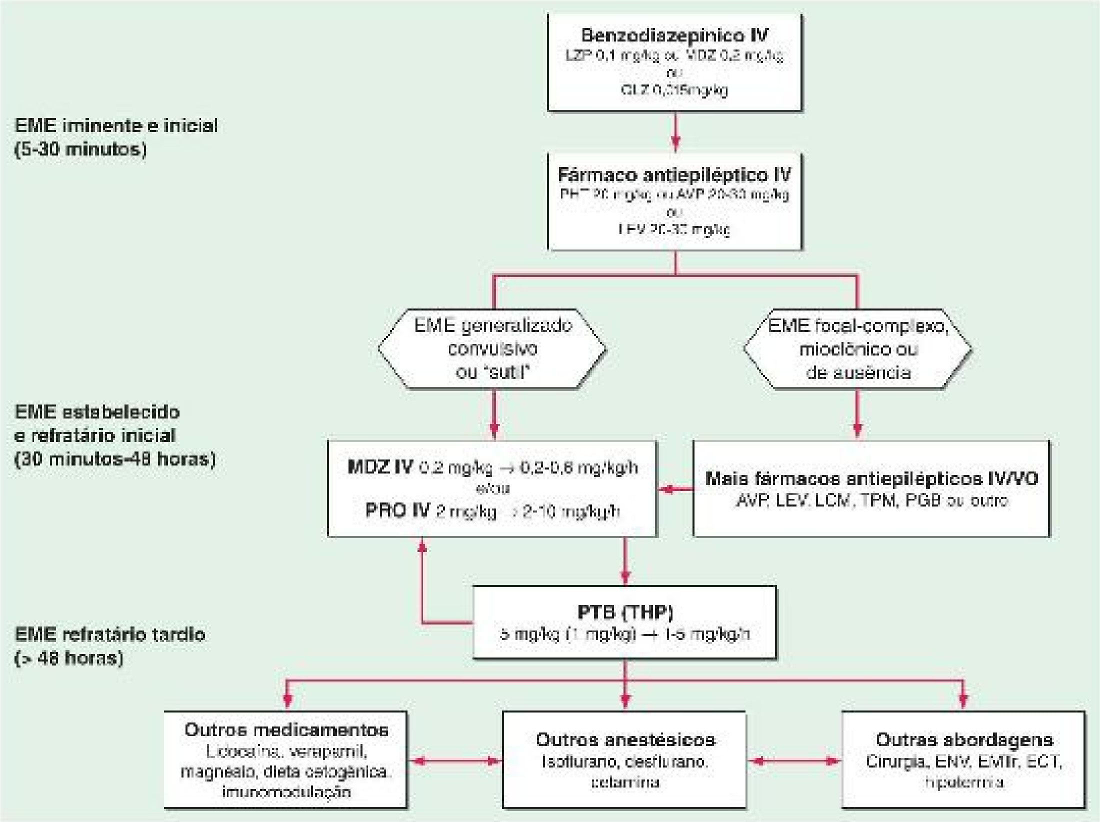
Benzodiazepínico IV
LZP 0,1 mg/kg ou MDZ 0,2 mg/kg
ou
CLZ 0,015mg/kg
EME iminente e inicial
(5-30 minutos)
Fármaco antiepiléptico IV
PHT 20 mg/kg ou AVP 20-30 mg/kg
ou
LEV 20-30 mg/kg
EME generalizado
convulsivo
ou "sutil"
EME focal-complexo,
mioclônico ou
de ausência
EME estabelecido
e refratário inicial
(30 minutos-48 horas)
MDZ IV 0,2 mg/kg → 0,2-0,6 mg/kg/h
e/ou
PRO IV 2 mg/kg → 2-10 mg/kg/h
Mais fármacos antiepilépticos IV/VO
AVP, LEV, LCM, TPM, PGB ou outro
PTB (THP)
5 mg/kg (1 mg/kg) → 1-5 mg/kg/h
EME refratário tardio
(> 48 horas)
Outros medicamentos
Lidocaína, verapamil,
magnésio, dieta cetogênica,
imunomodulação
Outros anestésicos
Isoflurano, desflurano,
cetamina
Outras abordagens
Cirurgia, ENV, EMTr, ECT,
hipotermia

FIGURA 445.3 Tratamento farmacológico do estado de mal epiléptico (EME) tônico-clônico generalizado em adultos. AVP, ácido valproico; CLZ, clonazepam; ECT, eletroconvulsoterapia; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; ENV, estimulação do nervo vago; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LZP, lorazepam; MDZ, midazolam; PGB, pregabalina; PHT, fenitoína ou fosfenitoína; PRO, propofol; PTB, pentobarbital; THP, tiopental; TPM, topiramato. *(De AO Rossetti, DH Lowenstein: Lancet Neurol 10:922, 2011.)*

Acredita-se que o tratamento do estado de mal epiléptico não convulsivo seja menos urgente do que o do EMECG, pois as crises contínuas não se acompanham dos desequilíbrios metabólicos graves vistos no EMECG. Contudo, as evidências sugerem que o estado de mal epiléptico não convulsivo, em especial aquele causado por atividade epiléptica focal contínua, está associado a lesão celular na região do foco epiléptico; por conseguinte, esse distúrbio deve ser tratado o mais prontamente possível com base na conduta descrita para o EMECG.

ALÉM DAS CRISES EPILÉPTICAS: OUTRAS CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

COMPORTAMENTO INTERICTAL

Os efeitos adversos da epilepsia muitas vezes transcendem as crises clínicas, e a extensão desses efeitos depende principalmente da etiologia da epilepsia, da frequência e intensidade das crises e dos efeitos colaterais da terapia antiepiléptica. Muitos pacientes com epilepsia permanecem totalmente normais entre as crises e são capazes de levar vidas altamente bem-sucedidas e produtivas. Ao contrário, pacientes com crises secundárias a anormalidades do desenvolvimento ou lesão cerebral adquirida podem apresentar disfunção cognitiva e outros déficits neurológicos. Anormalidades interictais frequentes do EEG associam-se a disfunção sutil da memória e da atenção. Os pacientes com muitas crises epilépticas, sobretudo as originárias do lobo temporal, costumam perceber um déficit da memória a curto prazo, que pode piorar com o tempo.

Os pacientes com epilepsia estão sob risco de diversos problemas psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade e psicose. Esse risco varia consideravelmente e depende de muitos fatores, como a etiologia, a frequência e a intensidade das crises e a idade e história pessoal ou familiar prévia de transtorno psiquiátrico. A depressão é observada em cerca de 20% dos pacientes, e a incidência de suicídio é maior em pacientes epilépticos do que na população geral. A depressão deve ser tratada com psicoterapia ou medicação. Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) apresentam efeitos mínimos sobre as crises, enquanto os antidepressivos tricíclicos podem reduzir o limiar epiléptico. A ansiedade pode ser um sintoma da crise, e o comportamento ansioso ou psicótico pode ocorrer durante um *delirium* pós-ictal. A psicose pós-ictal é um fenômeno raro que ocorre após um período de aumento da frequência das crises epilépticas. Costuma haver um breve intervalo lúcido, que dura até 1 semana, seguido por dias a semanas de comportamento agitado e psicótico. A psicose costuma ter uma resolução espontânea, porém frequentemente exige tratamento com antipsicóticos ou ansiolíticos.

Persiste a controvérsia sobre a existência de uma “personalidade interictal” estereotipada em alguns pacientes com epilepsia (em especial a epilepsia do lobo temporal). A visão predominante é de que traços de personalidade atípicos ocorrem em diversas epilepsias (p. ex., epilepsia de lobo frontal e generalizada) e podem resultar de lesões cerebrais estruturais subjacentes, efeitos de fármacos antiepilépticos e fatores psicossociais relacionados ao sofrimento por uma doença crônica, bem como da própria epilepsia.

MORTALIDADE DA EPILEPSIA

Os pacientes com epilepsia correm um risco de morte que é aproximadamente 2 a 3 vezes mais alto do que o esperado em população equivalente sem epilepsia. A maior parte do aumento da mortalidade decorre da etiologia subjacente da epilepsia, por exemplo, tumores ou acidentes vasculares encefálicos em pacientes mais velhos. Contudo, um número significativo de pacientes morre devido a acidentes, estado de mal epiléptico e uma síndrome conhecida como *morte inesperada súbita em pacientes epilépticos*, que em geral acomete pessoas jovens com crises epilépticas motoras e tende a ocorrer à noite. Sua causa é desconhecida; pode advir dos efeitos das crises mediados pelo tronco encefálico sobre as funções pulmonares, cardíacas e de despertar. Estudos recentes sugerem que, em algumas situações, uma mutação genética pode ser a causa da epilepsia e de defeitos de condução cardíaca que dão origem à morte súbita.

QUESTÕES PSICOSSOCIAIS

A epilepsia continua cercada por estigmas culturais, embora estes estejam diminuindo lentamente nas sociedades com programas educacionais de saúde eficazes. Muitos pacientes com epilepsia nutrem temores como os de vir a apresentar deficiência intelectual ou morrer durante uma crise. Essas questões precisam ser cuidadosamente abordadas, orientando-se o paciente sobre a epilepsia e tranquilizando-o no sentido de que os familiares, professores, colegas de trabalho e outros conhecidos estão igualmente bem informados. Uma fonte útil de informação é a página de internet *www.epilepsy.com*.

EMPREGO, CONDUÇÃO DE VEÍCULOS E OUTRAS ATIVIDADES

Muitos pacientes com epilepsia enfrentam dificuldades para obter ou manter empregos, mesmo quando suas crises estão bem controladas. Nos EUA, as legislações federal e estadual buscam evitar que os empregadores discriminem indivíduos com epilepsia, e os pacientes devem ser incentivados a compreender e reclamar seus direitos legais. Os pacientes nessas circunstâncias também podem beneficiar-se muito da assistência de instituições de saúde que atuem em sua defesa.

A perda da habilitação para conduzir veículos é uma das consequências sociais mais danosas da epilepsia. Os médicos devem ser muito claros acerca da legislação local relacionada com habilitação e epilepsia, pois as leis variam consideravelmente entre os estados e os países. Em todos os casos, o médico é responsável por alertar o paciente contra o risco que impõe a si mesmo e aos outros ao dirigir se as crises não estiverem controladas (a menos que os episódios não se associem a perda da consciência ou do controle motor). Em geral, a maioria dos Estados permite que os pacientes conduzam veículos após um período sem crises (em uso ou não de medicamentos) variável de 3 meses a 2 anos.

Os pacientes com crises parcialmente controladas também devem enfrentar o risco de estar em situações nas quais o comprometimento da consciência ou a perda do controle motor poderia acarretar dano grave ou morte. Assim, de acordo com o tipo e a frequência de crises epilépticas, muitos pacientes precisam ser orientados a evitar trabalhar em locais altos ou com maquinaria, ou a ter alguém por perto durante atividades como banho de banheira e prática de natação.

QUESTÕES ESPECIAIS RELACIONADAS COM MULHERES E EPILEPSIA

EPILEPSIA CATAMENIAL

Algumas mulheres sofrem aumento acentuado na frequência de crises durante a época da menstruação. Acredita-se que isso seja mediado pelos efeitos do estrogênio e da progesterona sobre a excitabilidade neuronal ou pelas alterações nos níveis dos antiepilépticos em consequência de uma alteração na sua ligação às proteínas ou no metabolismo. Algumas pacientes podem beneficiar-se de aumentos nas doses dos medicamentos antiepilépticos durante a menstruação. As progestinas naturais ou a medroxiprogesterona por via intramuscular podem ser benéficas para um subgrupo de mulheres.

GESTAÇÃO

A maioria das mulheres com epilepsia que engravida apresenta uma gestação sem complicações e dá à luz um bebê normal. Contudo, a epilepsia impõe alguns riscos importantes à gestação. A frequência das crises epilépticas durante a gravidez não se modifica em cerca de 50% das mulheres, aumenta em 30% e diminui em 20%. As modificações na frequência das crises epilépticas são atribuídas aos efeitos endócrinos da gravidez sobre o SNC, às variações na farmacocinética dos antiepilépticos (como aceleração do metabolismo hepático dos fármacos ou efeitos sobre a ligação a proteínas plasmáticas) e a modificações na adesão ao tratamento. Convém avaliar as pacientes a intervalos frequentes durante a gravidez e monitorar os níveis séricos dos anticonvulsivantes. A medição da concentração de fármaco não ligado às proteínas pode ser útil se houver aumento na frequência das crises epilépticas ou agravamento dos efeitos colaterais dos antiepilépticos.

A incidência global de anormalidades fetais em recém-nascidos de mães com epilepsia é de 5 a 6%, comparada com 2 a 3% para mulheres sadias. Parte dessa incidência maior é decorrente dos efeitos teratogênicos dos antiepilépticos, e o risco aumenta com a quantidade de medicamentos usados (p. ex., risco de malformações de 10 a 20 % com três fármacos) e, possivelmente, com doses mais altas. Uma metanálise recente de registros e coortes de gestações publicados verificou que as malformações mais comuns eram defeitos nos sistemas cardiovascular e musculoesquelético (1,4 a 1,8%). O ácido valproico está fortemente associado a um risco aumentado de consequências fetais adversas (7 a 20%). Achados recentes de um grande registro de gestações sugerem que, com exceção do topiramato, os antiepilépticos mais novos são muito mais seguros do que o ácido valproico.

Como o dano em potencial das crises convulsivas não controladas sobre a mãe e o feto é considerado maior do que o dos efeitos teratogênicos dos fármacos antiepilépticos, atualmente recomenda-se que as mulheres grávidas sejam mantidas sob tratamento farmacológico eficaz. Se possível, parece prudente manter a paciente em monoterapia com a menor dose eficaz, sobretudo no primeiro trimestre. Entretanto, para algumas mulheres, o tipo e a frequência das crises epilépticas podem permitir um desmame seguro dos antiepilépticos antes da concepção. As pacientes também devem tomar folato (1 a 4 mg/dia), pois acredita-se que os efeitos antifolato dos anticonvulsivantes desempenham um papel no desenvolvimento dos defeitos do tubo neural; entretanto, os benefícios desse tratamento ainda não foram comprovados nesse contexto.

Fármacos que induzem enzimas, como a fenitoína, a carbamazepina, a oxcarbazepina, o topiramato, o fenobarbital e a primidona, causam deficiência transitória e reversível dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K em cerca de 50% dos recém-nascidos. Embora a hemorragia neonatal seja incomum, a mãe deve ser tratada com vitamina K oral (20 mg/dia, filoquinona) nas duas últimas semanas da gravidez, e o bebê deve receber vitamina K intramuscular (1 mg) ao nascimento.

CONTRACEPÇÃO

Deve-se tomar cuidado especial ao prescrever anticonvulsivantes às mulheres que usam contraceptivos orais. Fármacos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e topiramato podem diminuir significativamente a eficácia dos contraceptivos orais pela indução enzimática e outros mecanismos. As pacientes devem ser aconselhadas a usar formas alternativas de contracepção, ou a medicação contraceptiva deve ser modificada para compensar os efeitos dos agentes antiepilépticos.

AMAMENTAÇÃO

Os antiepilépticos são excretados, em graus variáveis, no leite materno. A proporção entre a concentração do fármaco no leite materno e no soro varia de cerca de 5% (ácido valproico) até 300% (levetiracetam). Tendo em vista os benefícios gerais do aleitamento materno e a ausência de evidências de efeitos deletérios a longo prazo no lactente exposto a antiepilépticos, mães com epilepsia podem ser incentivadas a amamentar. Porém, isso deve ser reavaliado se houver qualquer evidência de efeitos do fármaco sobre o lactente, como letargia ou recusa alimentar.

446

Doenças vasculares encefálicas

Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

As doenças vasculares encefálicas incluem alguns dos distúrbios mais comuns e devastadores: acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e AVE hemorrágico. O AVE é a segunda principal causa de morte no mundo todo, tendo causado 6,2 milhões de mortes em 2011 e apresentando o dobro da taxa de doença cardíaca na China. Os AVEs causam cerca de 200.000 mortes por ano nos Estados Unidos (EUA) e são uma causa importante de incapacidade. A incidência de doenças vasculares encefálicas aumenta com a idade, e acredita-se que o número de AVE cresça à medida que a população idosa aumenta, prevendo-se a duplicação do número de mortes por AVE em 2030 nos EUA. Um AVE, ou derrame, é definido por um início abrupto de déficit neurológico que é atribuível a uma causa vascular focal. Assim, a definição de AVE é clínica, e usam-se os exames laboratoriais, incluindo os neurorradiológicos, para sustentar o diagnóstico. As manifestações clínicas do AVE são altamente variáveis em função da anatomia complexa do encéfalo e sua vasculatura. A *isquemia cerebral* é causada pela redução do fluxo sanguíneo durante mais do que vários segundos. Os sintomas neurológicos manifestam-se em segundos porque os neurônios carecem de glicogênio, portanto a insuficiência de energia instaura-se rapidamente. Se a interrupção do fluxo durar mais do que alguns minutos, sobrevém o *infarto* ou morte de tecido cerebral. Quando o fluxo sanguíneo é restaurado rapidamente, o tecido cerebral se recupera totalmente e os sintomas do paciente são apenas transitórios: isso é denominado *ataque isquêmico transitório* (AIT). A definição de AIT exige que todos os sinais e sintomas neurológicos desapareçam dentro de 24 horas sem evidência de infarto cerebral nos exames de imagem. Terá havido AVE se os sinais e sintomas neurológicos durarem >24 horas ou se for demonstrado infarto cerebral. Uma redução generalizada do fluxo sanguíneo cerebral decorrente de hipotensão sistêmica (p. ex., arritmia cardíaca, infarto do miocárdio ou choque hemorrágico) em geral produz síncope (**Cap. 27**). Se o hipofluxo sanguíneo cerebral persistir por mais tempo, pode ocorrer infarto nas zonas de fronteira entre as distribuições das principais artérias cerebrais. Nos casos mais graves, a *hipoxia-isquemia global* causa lesão cerebral difusa; a resultante plêiade de sequelas cognitivas denomina-se *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (**Cap. 330**). Em contrapartida, a *isquemia focal* – ou infarto focal – costuma ser causada por trombose dos vasos cerebrais ou por êmbolos provenientes de uma fonte arterial proximal ou do coração. A *hemorragia intracraniana* é causada por sangramento diretamente dentro ou ao redor do cérebro; produz sintomas neurológicos ao acarretar um efeito de massa sobre as estruturas neurais, pelos efeitos tóxicos do sangue, ou por elevação da pressão intracraniana.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doença cerebrovascular

A avaliação rápida é essencial para o emprego de intervenções que necessitam correr contra o tempo, como a trombólise. Contudo, muitos pacientes com AVE agudo não procuram auxílio médico por conta própria, porque raras vezes sentem dor e também porque perdem a noção de que algo está errado (anosognosia); com frequência é um membro da família ou espectador que pede ajuda. Portanto, os pacientes e seus familiares devem ser aconselhados a chamarem o serviço médico de emergência imediatamente caso apresentem ou testemunhem o início súbito de qualquer um dos seguintes sintomas: perda da função sensorial e/ou motora em um lado do corpo (quase 85% dos pacientes com AVE isquêmico têm hemiparesia); alteração da visão, da marcha, ou da capacidade de falar ou compreender; ou caso sintam cefaleia intensa súbita.

Outras causas comuns de sintomas neurológicos de início súbito que podem simular AVE incluem crise epiléptica, tumor intracraniano, enxaqueca e encefalopatia metabólica. Uma história adequada por parte de um observador de que não ocorreu atividade epiléptica no início exclui crises epilépticas de maneira razoável; entretanto, as crises parciais complexas continuadas sem atividade tônico-clônica podem algumas vezes simular um AVE. Os tumores podem se apresentar com sintomas neurológicos agudos devidos a hemorragia, crises epilépticas ou hidrocefalia. De maneira surpreendente, a enxaqueca **(Cap. 447)** pode simular AVE, mesmo em pacientes sem história significativa de enxaqueca. Quando o episódio de enxaqueca ocorre sem cefaleia (enxaqueca acefálgica), o diagnóstico pode ser especialmente difícil. Pacientes sem história prévia de enxaqueca podem iniciar com enxaqueca sem dor mesmo após os 65 anos de idade. A perturbação sensorial muitas vezes é proeminente, e o déficit sensorial, bem como quaisquer déficits motores, tende a migrar lentamente ao longo de um membro durante minutos em vez de segundos como no AVE. O diagnóstico de enxaqueca torna-se mais seguro quando a perturbação cortical começa a transpor fronteiras vasculares, ou se houver sintomas visuais típicos, como escotomas cintilantes. Algumas vezes pode ser impossível fazer o diagnóstico de enxaqueca até que tenham ocorrido vários episódios sem sinais ou sintomas residuais e sem alterações na ressonância magnética (RM) cerebral. Em geral, as encefalopatias metabólicas produzem alterações flutuantes no estado mental sem achados neurológicos focais. Contudo, no contexto de AVE ou lesão cerebral prévia, um paciente com febre ou sepse pode apresentar hemiparesia recorrente, que desaparece rapidamente quando a infecção é tratada. O processo metabólico serve para "desencobrir" um déficit prévio.

Uma vez definido o diagnóstico de AVE, é necessário um exame de neuroimagem para determinar se a causa do AVE é isquemia ou hemorragia **(Fig. 446.1)**. A tomografia computadorizada (TC) do encéfalo é a técnica-padrão para se detectar a presença ou ausência de hemorragia intracraniana (ver "Exames de imagem", adiante). Se o AVE for isquêmico, a administração de ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) ou a trombectomia mecânica endovascular podem ser benéficas à restauração da perfusão cerebral (ver "Tratamento: acidente vascular encefálico isquêmico agudo", adiante). O tratamento clínico para reduzir o risco de complicações torna-se a próxima prioridade, seguido de planos de prevenção secundária. No caso do AVE isquêmico, diversas estratégias reduzem o risco de AVE subsequente em todos os pacientes, enquanto outras estratégias são eficazes para aqueles que apresentam causas específicas de AVE, como êmbolos cardíacos e aterosclerose da artéria carótida. Para o AVE hemorrágico, a hemorragia subaracnóidea (HSA) por um aneurisma e a hemorragia intracerebral hipertensiva são duas causas importantes. O tratamento e a prevenção da hemorragia intracerebral hipertensiva são descritos adiante neste capítulo. **A HSA é descrita no Capítulo 330.**

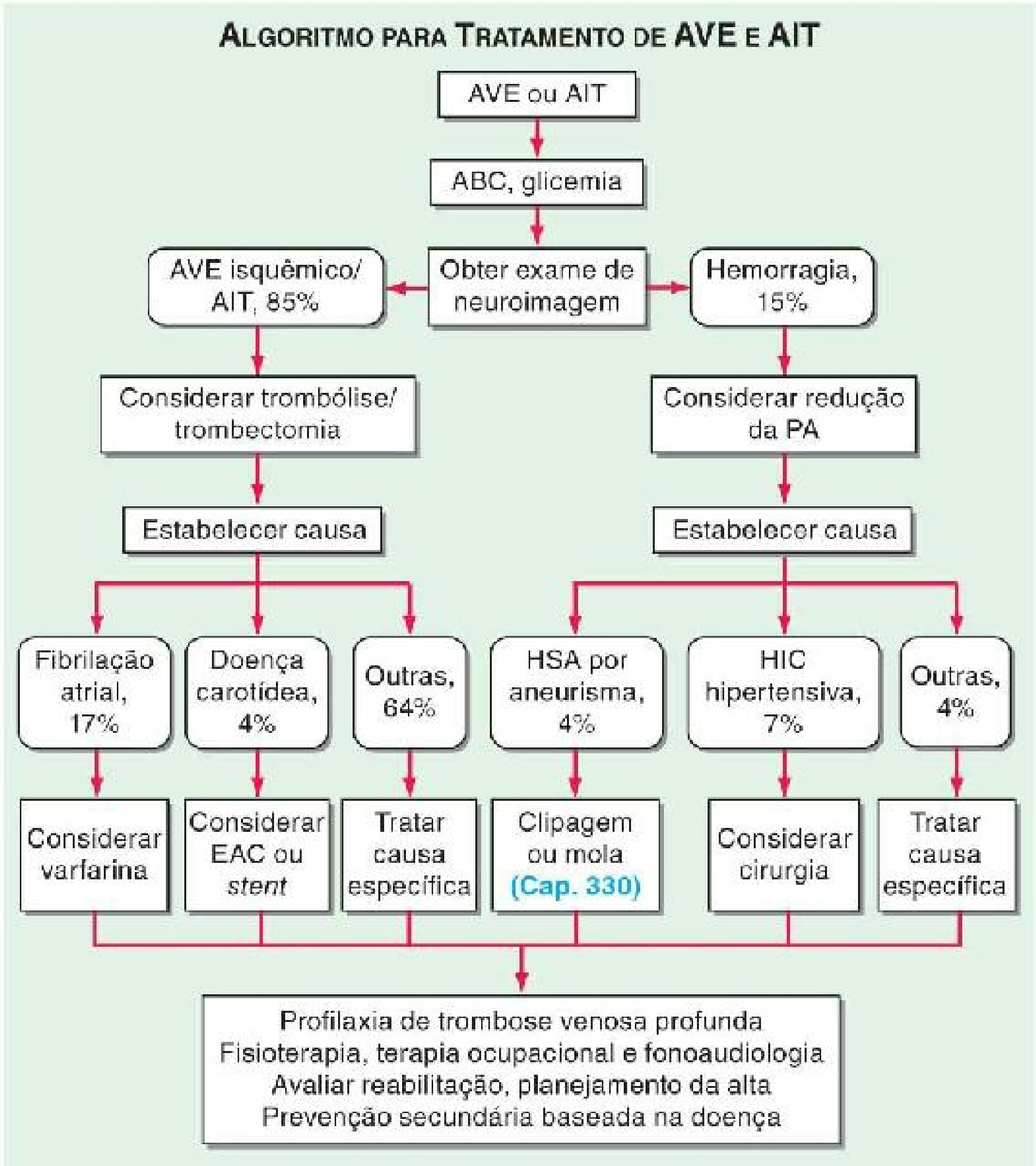
ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE AVE E AIT
AVE ou AIT
ABC, glicemia
Obter exame de neuroimagem
AVE isquêmico/ AIT, 85%
Hemorragia, 15%
Considerar trombólise/ trombectomia
Considerar redução da PA
Estabelecer causa
Estabelecer causa
Fibrilação atrial, 17%
Doença carotídea, 4%
Outras, 64%
HSA por aneurisma, 4%
HIC hipertensiva, 7%
Outras, 4%
Considerar varfarina
Considerar EAC ou *stent*
Tratar causa específica
Clipagem ou mola (Cap. 330)
Considerar cirurgia
Tratar causa específica
Profilaxia de trombose venosa profunda
Fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia
Avaliar reabilitação, planejamento da alta
Prevenção secundária baseada na doença

FIGURA 446.1 Tratamento clínico de AVE e AIT. Os *quadros arredondados* são diagnósticos; os *retângulos* são intervenções. Os números são percentuais do total de AVE. ABC, via respiratória, respiração, circulação; AIT, ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; EAC, endarterectomia carotídea; HIC, hemorragia intracerebral; HSA, hemorragia subaracnóidea; PA, pressão arterial.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

FISIOPATOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

A oclusão aguda de um vaso intracraniano reduz o fluxo sanguíneo para a região cerebral que ele supre. O grau de redução do fluxo é uma função do fluxo sanguíneo colateral, e este depende da anatomia vascular (que pode ser alterada pela doença), do local de oclusão e da pressão arterial sistêmica. Uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral para zero causa morte do tecido cerebral em 4 a 10 minutos; valores < 16 a 18 mL/100 g de tecido por minuto causam infarto dentro de 1 hora; e valores < 20 mL/100 g de tecido por minuto causam isquemia sem infarto, exceto quando se prolongarem por várias horas ou dias. Se o fluxo sanguíneo for restaurado para o tecido isquêmico antes de haver infarto, o paciente pode apresentar apenas sintomas transitórios, e a síndrome clínica é denominada AIT. Outro conceito importante é a *penumbra isquêmica*, definida como a área de tecido isquêmico, mas com disfunção reversível ao redor de uma área central de infarto. A penumbra pode ser visualizada por meio das imagens de perfusão-difusão por RM ou TC (ver adiante e **Figs. 446.15 e 446.16**). A penumbra isquêmica progredirá para infarto subsequente se o fluxo não mudar – portanto, salvar a penumbra isquêmica é o objetivo das terapias de revascularização.

O infarto cerebral focal ocorre por meio de duas vias distintas **(Fig. 446.2)**: (1) uma via necrótica na qual a degradação do citoesqueleto celular é rápida, devido principalmente a insuficiência de energia da célula; e (2) uma via apoptótica na qual as células são programadas para morrer. A isquemia produz necrose ao privar os neurônios de glicose e oxigênio, o que por sua vez resulta em incapacidade das mitocôndrias de produzir ATP. Sem ATP, as bombas iônicas da membrana param de funcionar e os neurônios se despolarizam, permitindo que o cálcio intracelular se eleve. A despolarização celular também induz liberação de glutamato pelas terminações sinápticas; o glutamato extracelular em excesso produz neurotoxicidade por meio da ativação dos seus receptores pós-sinápticos, que aumentam o influxo neuronal de cálcio. Radicais livres são produzidos por degradação dos lipídeos da membrana e disfunção mitocondrial. Os radicais livres causam destruição catalítica das membranas e provavelmente danificam outras funções vitais das células. Graus menores de isquemia, vistos dentro da penumbra isquêmica, favorecem a morte celular apoptótica, que ocorre dias a semanas depois. A febre agrava muito a lesão cerebral durante a isquemia, bem como a hiperglicemia [glicose > 11,1 mmol/L (200 mg/dL)], portanto é sensato suprimir a febre e evitar a hiperglicemia tanto quanto possível. O valor da hipotermia leve induzida para melhorar os desfechos no AVE é objeto de pesquisas clínicas contínuas.

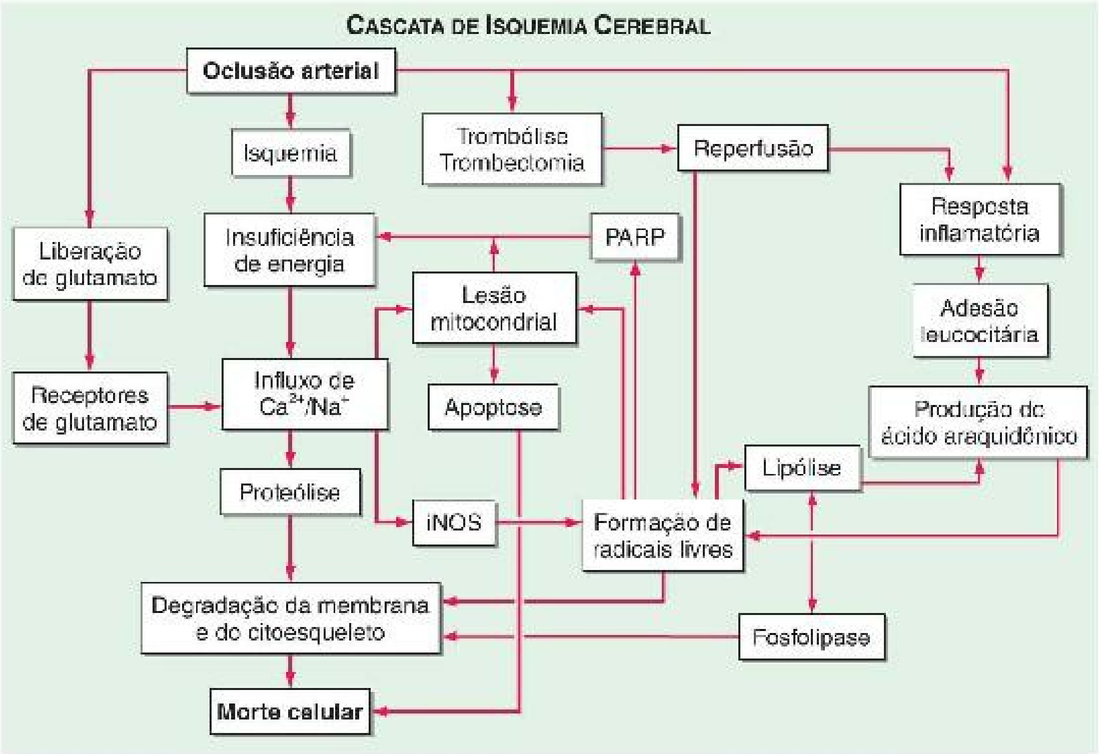
CASCATA DE ISQUEMIA CEREBRAL
Oclusão arterial
Isquemia
Trombólise Trombectomia
Reperfusão
Resposta inflamatória
Liberação de glutamato
Insuficiência de energia
PARP
Lesão mitocondrial
Adesão leucocitária
Receptores de glutamato
Influxo de Ca2+/Na+
Apoptose
Produção de ácido araquidônico
Lipólise
Proteólise
iNOS
Formação de radicais livres
Degradação da membrana e do citoesqueleto
Fosfolipase
Morte celular

FIGURA 446.2 Principais etapas na cascata de isquemia cerebral. Ver detalhes no texto. iNOS, óxido nítrico-sintase induzível; PARP, poli-A-ribose-polimerase.

TRATAMENTO

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO AGUDO

Após a definição do diagnóstico clínico de AVE, deve-se seguir um processo ordenado de avaliação e tratamento (Fig. 446.1). O primeiro objetivo é prevenir ou reverter a lesão cerebral. Dá-se atenção à via respiratória, à respiração e à circulação do paciente, e trata-se a hipoglicemia ou hiperglicemia, se tiver sido identificada. Deve-se realizar uma TC sem contraste do encéfalo em regime de emergência para diferenciar entre AVE isquêmico e hemorrágico; não há achados clínicos fidedignos que permitam uma distinção definitiva entre isquemia e hemorragia, porém depressão maior do nível de consciência, pressão arterial inicial mais alta ou piora dos sintomas após o início favorecem a hemorragia, e um déficit que é máximo no início ou que remite sugere isquemia. Os tratamentos que visam reverter ou minorar a extensão do infarto tecidual e melhorar o desfecho clínico se enquadram em seis categorias: (1) suporte clínico; (2) trombólise IV; (3) revascularização endovascular; (4) tratamento antitrombótico; (5) neuroproteção e (6) centros especializados em AVE e reabilitação.

SUPORTE CLÍNICO

Quando ocorre infarto cerebral, o objetivo imediato é otimizar a perfusão cerebral na penumbra isquêmica circundante. Também se dá atenção à prevenção das complicações comuns de pacientes restritos ao leito – infecções (pneumonia, urinárias e cutâneas) e trombose venosa profunda (TVP) com embolia pulmonar. A heparina subcutânea (não fracionada e de baixo peso molecular) é segura e pode ser usada de forma concomitante. O uso de dispositivos de compressão pneumática tem benefício comprovado para reduzir o risco de TVP e é uma alternativa segura à heparina.

Como o fluxo sanguíneo colateral dentro do cérebro isquêmico pode depender da pressão arterial, há controvérsia sobre a necessidade de reduzir agudamente a pressão arterial. A pressão arterial deve ser reduzida se houver hipertensão maligna **(Cap. 298)** ou isquemia miocárdica concomitante ou se a pressão arterial for >185/110 mmHg e for prevista terapia trombolítica. Frente às demandas competitivas do miocárdio e do encéfalo, a redução da frequência cardíaca com um bloqueador β_1-adrenérgico (como o esmolol) pode ser a primeira etapa para diminuir o trabalho cardíaco e manter a pressão arterial. Foi concluído que a redução rotineira da pressão arterial piora os desfechos clínicos. A febre é nociva e deve ser tratada com antipiréticos e resfriamento da superfície corporal. A glicemia deve ser monitorada e mantida < 10,0 mmol/L (180 mg/dL) por meio de infusão de insulina, se necessário.

Entre 5 e 10% dos pacientes apresentam edema cerebral suficiente para causar embotamento ou herniação cerebral. O edema atinge o auge no segundo ou terceiro dia, mas pode causar efeito de massa por cerca de 10 dias. Quanto maior o infarto, maior a probabilidade de haver edema clinicamente significativo. Podem-se usar restrição hídrica e manitol IV para elevar a osmolaridade sérica, mas deve-se evitar a hipovolemia, porque poderia contribuir para a hipotensão e agravar o infarto. A análise combinada de três estudos randomizados realizados na Europa sobre hemicraniectomia (craniotomia e remoção temporária de parte do crânio) mostra que tal procedimento reduz significativamente a mortalidade, e os desfechos clínicos dos sobreviventes são aceitáveis. O volume de infarto cerebral pelas imagens ponderadas em difusão durante o AVE agudo é um preditor de deterioração que exige hemicraniectomia.

Vigilância especial é oportuna para pacientes com infarto cerebelar. Esses AVEs podem simular labirintite em razão da vertigem e dos vômitos proeminentes; a presença de dor na cabeça ou no pescoço deve alertar o médico a considerar um infarto cerebelar por dissecção da artéria vertebral. Mesmo quantidades pequenas de edema cerebelar podem aumentar agudamente a pressão intracraniana (PIC) pela obstrução do fluxo de líquido cerebrospinal (LCS) que leva a hidrocefalia ou pela compressão direta do tronco encefálico. A resultante compressão do tronco encefálico pode resultar em coma e parada respiratória e exige descompressão cirúrgica de emergência. A descompressão suboccipital profilática de grandes infartos cerebelares antes que ocorra compressão do tronco encefálico, embora não tenha sido testada rigorosamente em um estudo clínico, é instituída na maioria dos centros especializados em AVE.

TROMBÓLISE INTRAVENOSA

O estudo rtPA Stroke Study do National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) mostrou benefício claro do rtPA IV em pacientes selecionados com AVE agudo. O estudo do NINDS usou rtPA IV (0,9 mg/kg até no máximo 90 mg; 10% em bólus, o restante durante 60 minutos) *versus* placebo em pacientes com AVE isquêmico nas primeiras três horas após o início. Metade dos pacientes foi tratada dentro de 90 minutos. Ocorreu hemorragia intracraniana sintomática em 6,4% dos pacientes no grupo do rtPA e em 0,6% no grupo de placebo. No grupo do rtPA houve aumento absoluto significativo de 12% no número de pacientes apenas com incapacidade mínima (32% para placebo e 44% para rtPA) e redução não significativa de 4% na mortalidade (21% para placebo e 17% para rtPA). Assim, a despeito da maior incidência de hemorragia intracraniana sintomática, o tratamento com rtPA IV em 3 horas após o início do AVE isquêmico melhorou o desfecho clínico.

Três ensaios clínicos subsequentes do rtPA IV não confirmaram esse benefício, talvez devido à dose de rtPA usada, ao momento de sua administração e ao pequeno tamanho da amostra. Quando os dados de todos os ensaios clínicos randomizados com rtPA IV foram combinados, porém, a eficácia foi confirmada na janela de tempo < 3 horas, e é provável que a janela de tempo se estenda para 4,5 horas e, possivelmente, para 6 horas. Com base nesses resultados combinados, o European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III explorou a segurança e a eficácia do rtPA na janela de tempo de 3 a 4,5 horas. Ao contrário do estudo NINDS, foram excluídos pacientes com mais de 80 anos de idade e pacientes diabéticos com AVE prévio. Nesse estudo randomizado de 821 pacientes, a eficácia foi mais uma vez confirmada, embora o efeito do tratamento fosse menos robusto do que na janela de tempo de 0 a 3 horas. No grupo do rtPA, 52,4% dos pacientes alcançaram um desfecho bom em 90 dias em comparação com 45,2% no grupo placebo (razão de chance [OR] 1,34, $p = 0{,}04$). A taxa de hemorragia intracraniana sintomática foi de 2,4% no grupo tratado com rtPA e de 0,2% no grupo placebo ($p = 0{,}008$).

Com base nesses dados, o rtPA está sendo submetido a revisão para aprovação na janela de 3 a 4,5 horas na Europa e no Canadá, porém ainda está aprovado apenas para 0 a 3 horas nos EUA e no Canadá. O uso do rtPA IV é hoje considerado um componente central em centros especializados em AVE (ver adiante). Ele representa o primeiro tratamento que comprovadamente melhora os desfechos clínicos no AVE isquêmico, sendo custo-efetivo e poupando custos. Técnicas avançadas de neuroimagem (ver seção de neuroimagem adiante) podem ajudar a selecionar os pacientes além da janela de 4,5 horas que irão se beneficiar com a trombólise, mas isso ainda está sob investigação. O momento do início do AVE é definido como o momento em que os sintomas do paciente foram testemunhados como iniciando ou o momento em que ele foi visto normal pela última vez. Um paciente que acorda com AVE tem o início definido como o momento em que ele foi dormir. O **Quadro 446.1** resume os critérios de elegibilidade e as instruções para administração de rtPA IV.

QUADRO 446.1 ADMINISTRAÇÃO DE ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO TECIDUAL RECOMBINANTE (rtPA) INTRAVENOSO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO AGUDO[a]

Indicação	Contraindicação
Diagnóstico clínico de AVE Início dos sintomas até o momento de administração do fármaco ≤ 4,5 h[b] TC mostrando ausência de hemorragia ou edema de > 1/3 do território da ACM Idade de 18 anos ou mais Consentimento pelo paciente ou seu representante	PA persistente > 185/110 mmHg a despeito do tratamento Plaquetas <100.000; Ht < 25%; glicemia < 50 ou > 400 mg/dL Uso de heparina nas últimas 48 h e TTP prolongado, ou INR elevado Sintomas em rápida melhora AVE ou traumatismo craniano prévio nos últimos 3 meses; hemorragia intracraniana prévia Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias Sintomas de AVE leve Hemorragia digestiva nos últimos 21 dias Infarto do miocárdio recente Coma ou estupor

Administração do rtPA
Acesso IV com dois cateteres IV periféricos (evitar colocação de cateter arterial ou central)
Rever elegibilidade para rtPA
Administrar 0,9 mg/kg (máximo, 90 mg) IV como 10% da dose total em bólus, seguidos pelo resto da dose total durante 1 h
Monitoração contínua da pressão arterial com manguito
Nenhum outro tratamento antitrombótico por 24 h
Se houver declínio do estado neurológico ou pressão arterial descontrolada, suspender infusão, fornecer crioprecipitado e repetir imagem cerebral como emergência
Evitar cateterismo uretral por ≥ 2 h

[a] Ver na bula da embalagem do ativador do plasminogênio tecidual a lista completa de contraindicações e doses. [b] Dependendo do país, o rtPA IV pode ser aprovado para até 4,5 h com restrições adicionais.

Abreviações: ACM, artéria cerebral média; Ht, hematócrito; INR, razão normalizada internacional; PA, pressão arterial; TTP, tempo de tromboplastina parcial.

REVASCULARIZAÇÃO ENDOVASCULAR

O AVE isquêmico por oclusão de um grande vaso intracraniano resulta em altas taxas de morbidade e mortalidade. As oclusões desses vasos calibrosos [artéria cerebral média (ACM), artéria carótida interna intracraniana e artéria basilar] costumam envolver um coágulo volumoso e com frequência não são desobstruídas apenas pelo rtPA IV. Por conseguinte, há interesse crescente no uso de trombolíticos por via intra-arterial para aumentar a concentração do fármaco no coágulo e minorar as complicações hemorrágicas sistêmicas. O estudo Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II detectou benefício da pró-uroquinase intra-arterial em oclusões agudas da ACM até a sexta hora após o início do AVE. O tratamento intra-arterial de oclusões da artéria basilar também pode ser benéfico a alguns pacientes. A administração intra-arterial de um agente trombolítico para AVE isquêmico agudo não foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA); contudo, muitos centros de AVE oferecem tal tratamento com base nesses dados.

A trombectomia mecânica endovascular foi estudada como tratamento alternativo ou adjunto do AVE agudo em pacientes que não são elegíveis para trombolíticos – ou têm contraindicações a eles –, ou naqueles que não apresentaram recanalização vascular com trombolíticos IV (ver **Fig. 446.15**). Os estudos Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) e multi-MERCI investigaram a capacidade de um novo dispositivo de trombectomia endovascular de restaurar a perviedade de vasos intracranianos ocluídos em 8 horas após o início dos sintomas de AVE isquêmico em comparação com um grupo-controle histórico. A recanalização do vaso-alvo ocorreu em 48 a 58% dos pacientes tratados e em 60 a 69% dos pacientes após o uso de métodos endovasculares adjuvantes, e a recanalização bem-sucedida após 90 dias correlacionou-se bem com desfechos favoráveis. Com base em tais dados não randomizados, a FDA aprovou esse dispositivo como o primeiro dispositivo para revascularização de vasos ocluídos no AVE isquêmico agudo, até mesmo quando o paciente já recebeu rtPA e essa terapia não foi bem-sucedida. O ensaio clínico Penumbra Pivotal Stroke testou outro dispositivo mecânico que demonstrou taxas ainda mais altas de recanalização e também levou à autorização do dispositivo testado pela FDA. Mais recentemente, dois dispositivos Stentriever (*stents* não destacáveis) mostraram melhorar de forma significativa a recanalização vascular em comparação com o primeiro dispositivo MERCI aprovado, alcançando taxas de recanalização de 90% na maioria dos vasos intracranianos de grande calibre.

Em 2013, três ensaios randomizados endovasculares com controles não endovasculares não encontraram benefícios com a terapia endovascular. O maior foi o Interventional Management of Stroke III que randomizou 656 pacientes com AVE isquêmico agudo dentro de 3 horas do início de rtPA IV (0,9 mg/kg) isoladamente *versus* rtPA IV (0,6 mg/kg) seguido por tratamento adjuvante endovascular com rtPA IA ou trombectomia endovascular assim que possível. Os desfechos não foram estatisticamente significativos entre esses grupos, e houve mais complicações (sobretudo sangramento na virilha) no grupo endovascular. O estudo SYNTHESIS com base na Itália randomizou 363 pacientes para rtPA IV *versus* rtPA intra-arterial para pacientes dentro de 3 horas do início do AVE. Não foram encontradas diferenças entre os grupos em 90 dias. Esses dois ensaios clínicos relativamente grandes indicam que a terapia endovascular usando principalmente o rtPA intra-arterial não é melhor do que a terapia IV, mas ainda há muitas dúvidas. Relativamente poucos pacientes receberam terapias mecânicas para retração do coágulo, e aqueles que o fizeram receberam dispositivos hoje reconhecidos como inferiores. Estudos avaliando dispositivos mais eficazes para a trombectomia estão atualmente em andamento.

Como o uso de dispositivos endovasculares em combinação com o rtPA parece relativamente seguro, alguns centros continuam a oferecer a terapia endovascular. Isso se aplica a pacientes não elegíveis para rtPA IV (cirurgia recente, AVE após cateterismo cardíaco, etc.), e a trombectomia continua sendo usada devido à percepção de melhores desfechos em pacientes com os dispositivos mais efetivos. Centros abrangentes para tratamento de AVE estão se credenciando para oferecer essa terapia em contraponto aos centros primários de AVE, os quais oferecem apenas o rtPA IV.

TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO

Inibição plaquetária O ácido acetilsalicílico é o único agente antiplaquetário que se mostrou eficaz no tratamento agudo do AVE isquêmico; existem diversos agentes antiplaquetários comprovados para a prevenção secundária do AVE (ver adiante). Dois estudos de grande porte, o International Stroke Trial (IST) e o Chinese Acute Stroke Trial (CAST), concluíram que o uso de ácido acetilsalicílico nas primeiras 48 horas após o início do AVE reduziu minimamente o risco de recorrência e a mortalidade do AVE. Entre 19.435 pacientes no IST, aqueles alocados para receber ácido acetilsalicílico, 300 mg/dia, tiveram um número pouco menor de mortes nos primeiros 14 dias (9,0 vs. 9,4%), um número significativamente menor de AVE isquêmico recorrente (2,8 vs. 3,9%), nenhum excesso de AVE hemorrágico (0,9 vs. 0,8%) e uma tendência à redução das mortes ou dependência após 6 meses (61,2 vs. 63,5%). No CAST, 21.106 pacientes com AVE isquêmico receberam 160 mg/dia de ácido acetilsalicílico ou placebo por até 4 semanas. No grupo do ácido acetilsalicílico, houve reduções muito pequenas da mortalidade precoce (3,3 vs. 3,9%), do AVE isquêmico recorrente (1,6 vs. 2,1%) e da dependência por ocasião da alta ou morte (30,5 vs. 31,6%). Esses estudos mostraram que o uso de ácido acetilsalicílico no tratamento do AVE isquêmico agudo é seguro e traz um benefício final pequeno. Para cada 1.000 AVEs agudos tratados com ácido acetilsalicílico, aproximadamente 9 mortes ou recorrências não fatais do AVE serão prevenidas nas primeiras semanas, e cerca de 13 pacientes a menos morrerão ou ficarão dependentes após 6 meses.

O clopidogrel está sendo testado como maneira de evitar a ocorrência de AVE após AIT e AVE isquêmico menor (ver adiante).

Anticoagulação Numerosos estudos clínicos não mostraram nenhum benefício da anticoagulação no tratamento primário da isquemia cerebral aterotrombótica. Vários estudos investigaram os agentes antiplaquetários *versus* anticoagulantes administrados nas primeiras 12 a 24 horas após o evento inicial. O estudo norte-americano Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), que usou uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) experimental, não mostrou qualquer benefício sobre o ácido acetilsalicílico. O uso de heparina não fracionada subcutânea *versus* ácido acetilsalicílico foi testado no IST. A heparina fornecida SC não demonstrou benefício sobre o ácido acetilsalicílico e aumentou as taxas de sangramento. Diversos estudos das HBPM também mostraram ausência de benefício consistente no AVE isquêmico agudo. Além disso, os estudos em geral mostraram risco excessivo de hemorragia cerebral e sistêmica com anticoagulação aguda. Uma metanálise recente de todas as formas de heparina não encontrou benefício para pacientes com AVE agudo com alto ou baixo risco para eventos trombóticos. Portanto, os estudos não apoiam o uso de heparina ou outros anticoagulantes em pacientes com AVE aterotrombótico.

NEUROPROTEÇÃO

A neuroproteção é o conceito de instituir um tratamento que prolonga a tolerância do cérebro à isquemia. Os fármacos que bloqueiam as vias dos aminoácidos excitatórios mostraram-se capazes de proteger os neurônios e a glia em animais, mas, apesar de vários estudos clínicos humanos, seus efeitos benéficos ainda não foram demonstrados. A hipotermia é um tratamento neuroprotetor poderoso em pacientes com parada cardíaca **(Cap. 330)** e é neuroprotetora em modelos animais de AVE, mas não foi adequadamente estudada em pacientes com AVE isquêmico, estando associada com aumento nas taxas de pneumonia, o que poderia ter impacto adverso sobre os desfechos do AVE.

CENTROS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E REABILITAÇÃO

A assistência aos pacientes em unidades de AVE seguida de serviços de reabilitação melhora os resultados neurológicos e reduz a mortalidade. A aplicação de protocolos clínicos e profissionais dedicados ao paciente com AVE pode melhorar a assistência. Isso inclui o uso de normas padronizadas para AVE. As equipes de AVE que oferecem avaliação de emergência 24 horas por dia a pacientes com AVE agudo para tratamento clínico agudo e consideração de trombólise ou terapias endovasculares são componentes essenciais dos centros de AVE.

A reabilitação apropriada do paciente com AVE inclui fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia precoces. Ela visa educar o paciente e sua família sobre o déficit neurológico, prevenir as complicações da imobilidade (p. ex., pneumonia, TVP e embolia pulmonar, úlceras de decúbito na pele e contraturas musculares) e oferecer incentivo e instrução para a superação do déficit. O uso de meias de compressão pneumática tem benefício comprovado na redução do risco de TVP e é uma alternativa segura à heparina. O objetivo da reabilitação é possibilitar o retorno do paciente ao lar e maximizar a recuperação por meio de um esquema individualizado seguro e progressivo. Além disso, mostrou-se que o uso da terapia de restrição do movimento (imobilização do lado não acometido) melhora a hemiparesia após o AVE, até mesmo anos após o evento, o que sugere que a fisioterapia pode recrutar vias neurais não utilizadas. Novas terapias robóticas também parecem promissoras. O sistema nervoso humano é mais adaptável do que se acreditava, e o desenvolvimento de estratégias físicas e farmacológicas para aumentar a recuperação neural é uma área ativa de pesquisas.

ETIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

(Figs. 446.1 e 446.3 e Quadro 446.2.) Embora o tratamento inicial do AVE isquêmico agudo muitas vezes independa da etiologia, definir a causa é essencial para a redução do risco de recorrência. Deve-se dar atenção especial a fibrilação atrial e aterosclerose das carótidas, pois essas etiologias têm estratégias comprovadas de prevenção secundária. A apresentação clínica e os achados do exame físico muitas vezes estabelecem a causa do AVE ou reduzem o número de possibilidades. O uso criterioso dos exames laboratoriais e neurorradiológicos conclui a avaliação inicial. No entanto, quase 30% dos AVEs permanecem inexplicados após avaliação extensa.

O exame físico deve concentrar-se no sistema vascular periférico e cervical (ausculta das carótidas à procura de sopros e pressão arterial), no coração (arritmia, sopros), nos membros (êmbolos periféricos) e na retina (efeitos da hipertensão e êmbolos de colesterol [placas de Hollenhorst]). Realiza-se um exame neurológico completo para localizar anatomicamente o AVE. O exame de neuroimagem quase sempre é realizado, sendo essencial para os pacientes candidatos a trombólise; pode ser combinado com a angiografia por TC ou RM para visualizar a vasculatura do pescoço e os vasos intracranianos (ver "Exames de imagem", adiante). Uma radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG), exame de urina, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), eletrólitos séricos, ureia, creatinina, glicemia, lipidograma, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial (TTP) muitas vezes são úteis e devem ser considerados em todos os pacientes. Um ECG pode mostrar arritmias ou revelar evidências de infarto agudo do miocárdio (IAM) recente. De todos esses estudos, apenas os exames de imagem cerebral, a glicemia e, talvez, o TTP/razão normalizada internacional (INR) são necessários antes do rtPA IV; os resultados dos outros exames não devem retardar a rápida administração de rtPA IV se o paciente for elegível.

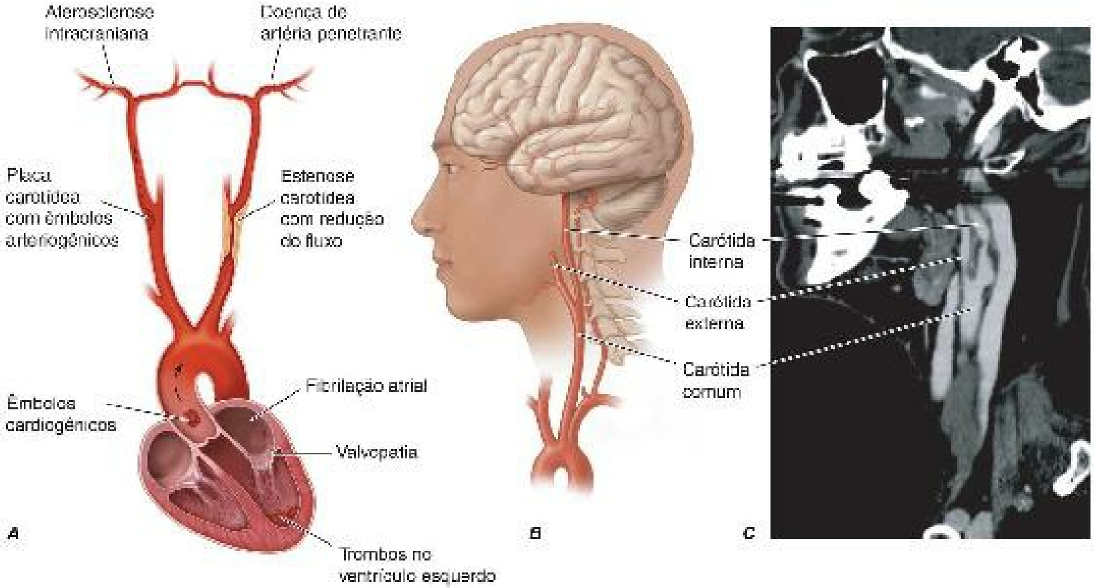
Aterosclerose intracraniana
Doença de artéria penetrante
Placa carotídea com êmbolos arteriogênicos
Estenose carotídea com redução do fluxo
Êmbolos cardiogênicos
Fibrilação atrial
Valvopatia
Trombos no ventrículo esquerdo
A
Carótida interna
Carótida externa
Carótida comum
B
C

FIGURA 446.3 Fisiopatologia do AVE isquêmico. ***A.*** Diagrama ilustrativo dos três principais mecanismos que originam o AVE isquêmico: (1) oclusão de um vaso intracraniano por êmbolo que se origina em local distante (p. ex., fontes cardiogênicas como fibrilação atrial ou êmbolos artério-arteriais de placas ateroscleróticas carotídeas), muitas vezes acometendo os grandes vasos intracranianos; (2) trombose *in situ* de um vaso intracraniano, em geral afetando as pequenas artérias penetrantes que se originam nas principais artérias intracranianas; (3) hipoperfusão causada por estenose limitante do fluxo de um grande vaso extracraniano (p. ex., carótida interna) ou intracraniano, frequentemente gerando isquemia na "zona de fronteira". ***B.*** e ***C.*** Diagrama e angiotomografia computadorizada (angio TC) reformatada das artérias carótidas comum, interna e externa. Neste paciente, identificou-se uma estenose de alto grau da artéria carótida interna, que pode estar associada a êmbolos cerebrais ou a isquemia limitante do fluxo.

Acidente vascular encefálico cardioembólico A embolia cardíaca é responsável por cerca de 20% de todos os AVEs isquêmicos. O AVE devido a cardiopatia advém principalmente de embolia de material trombótico que se forma na parede atrial ou ventricular ou nas valvas cardíacas esquerdas. Então, esses trombos se desprendem e embolizam para a circulação arterial. O trombo pode fragmentar-se ou sofrer lise rapidamente, produzindo apenas um AIT. De outro modo, a oclusão arterial pode durar mais tempo, produzindo um AVE. Os AVEs embólicos tendem a ocorrer subitamente com o déficit neurológico máximo presente desde o início. Com a reperfusão após isquemia mais prolongada, pode ocorrer hemorragia petequial dentro do território isquêmico. Isso em geral não tem importância clínica e deve ser distinguido da hemorragia intracraniana franca na região do AVE isquêmico, na qual o efeito de massa da hemorragia pode causar declínio significativo da função neurológica.

Os êmbolos oriundos do coração alojam-se com maior frequência na artéria carótida interna intracraniana, na ACM, na artéria cerebral posterior (ACP), ou em um de seus ramos; infrequentemente, a artéria cerebral anterior (ACA) é envolvida. Êmbolos grandes o suficiente para ocluir o tronco da ACM (3 a 4 mm) acarretam grandes infartos que afetam a substância cinzenta e branca profunda e algumas partes da superfície cortical e sua substância branca subjacente. Um êmbolo pequeno pode ocluir um ramo arterial cortical ou penetrante pequeno. A localização e o tamanho do infarto dentro de um território vascular dependem da extensão da circulação colateral.

As causas mais significativas de AVE cardioembólico na maior parte do mundo são fibrilação atrial não reumática (muitas vezes chamada de não valvar), IAM, valvas protéticas, cardiopatia reumática e miocardiopatia isquêmica **(Quadro 446.2)**. Os distúrbios cardíacos que produzem embolia cerebral são discutidos nos capítulos sobre cardiopatias. Alguns aspectos pertinentes são enfatizados aqui.

QUADRO 446.2 **CAUSAS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO**

Causas comuns	Causas incomuns
Trombose	Distúrbios com hipercoagulabilidade
AVE lacunar (de pequenos vasos)	Deficiência de proteína C[a]
Trombose de grandes vasos	Deficiência de proteína S[a]
Desidratação	Deficiência de antitrombina III[a]
Oclusão embólica	Síndrome antifosfolipídeo
Artério-arterial	Mutação do fator V de Leiden[a]
Bifurcação carotídea	Mutação G20210 da protrombina[a]
Arco da aorta	Câncer sistêmico
Dissecção arterial	Anemia falciforme
Cardioembólica	β-talassemia
Fibrilação atrial	Policitemia vera
Trombo mural	Lúpus eritematoso sistêmico
Infarto do miocárdio	Homocisteinemia
Miocardiopatia dilatada	Púrpura trombocitopênica trombótica
Lesões valvares	Coagulação intravascular disseminada
Estenose mitral	Disproteinemias[a]
Valva mecânica	Síndrome nefrótica[a]
Endocardite bacteriana	Doença inflamatória intestinal[a]
Embolia paradoxal	Contraceptivos orais
Comunicação interatrial	Trombose de seio venoso[b]
Forame oval patente	Displasia fibromuscular
Aneurisma do septo atrial	Vasculite
Contraste do eco espontâneo	Vasculite sistêmica (PAN, granulomatose com poliangeíte (de Wegener), de Takayasu, arterite de células gigantes)
Drogas estimulantes: cocaína, anfetamina	Vasculite primária do SNC
	Meningite (sifilítica, tuberculosa, fúngica, bacteriana, por herpes-zóster)
	Vasculopatia não inflamatória
	Síndrome de vasoconstrição reversível
	Doença de Fabry
	Linfoma angiocêntrico
	Cardiogênica
	Calcificação da valva mitral
	Mixoma atrial

	Tumor intracardíaco
	Endocardite marântica
	Endocardite de Libman-Sacks
	Vasospasmo da hemorragia subaracnóidea
	Doença de moyamoya
	Eclâmpsia

[a]Causam principalmente trombose de seio venoso. [b]Pode estar associada a qualquer distúrbio com hipercoagulabilidade.
Abreviações: PAN, poliarterite nodosa; SNC, sistema nervoso central.

A fibrilação atrial não reumática é a causa mais comum de embolia cerebral. O suposto mecanismo de AVE é a formação de trombo no átrio fibrilante ou apêndice atrial, com subsequente embolização. Os pacientes com fibrilação atrial correm um risco anual médio de AVE de cerca de 5%. O risco de AVE pode ser estimado calculando-se o escore CHADS2 **(Quadro 446.3)**. O aumento do átrio esquerdo é outro fator de risco para a formação de trombos atriais. A cardiopatia reumática costuma causar AVE isquêmico quando há estenose mitral proeminente ou fibrilação atrial. Um IAM recente pode ser fonte de êmbolos, especialmente quando é transmural e afeta a parede ventricular anteroapical, e mostrou-se que a anticoagulação profilática após o IAM reduz o risco de AVE. O prolapso da valva mitral não costuma ser fonte de êmbolos, a menos que seja grande.

QUADRO 446.3 **RECOMENDAÇÕES SOBRE USO CRÔNICO DE AGENTES ANTITROMBÓTICOS PARA VÁRIAS CONDIÇÕES CARDÍACAS**

Condição	Recomendação
Fibrilação atrial não valvar	Calcular o escore CHADS2[a]
• Escore CHADS2 0	Ácido acetilsalicílico ou nenhum antitrombótico
• Escore CHADS2 1	Ácido acetilsalicílico ou anticoagulante oral
• Escore CHADS2 > 1	Anticoagulante oral
Doença reumática da valva mitral	
• Com fibrilação atrial, embolização prévia ou trombo na aurícula do átrio ou diâmetro do átrio esquerdo > 55 mm	Anticoagulante oral
• Embolização ou coágulo na aurícula, apesar de anticoagulante oral	Anticoagulante oral mais ácido acetilsalicílico
Prolapso da valva mitral	
• Assintomático	Nenhuma terapia
• Com AVE ou AIT criptogênico nos demais aspectos	Ácido acetilsalicílico
• Fibrilação atrial	Anticoagulante oral
Calcificação do anel mitral	
• Sem fibrilação atrial, porém com embolização sistêmica AVE ou AIT criptogênico nos demais aspectos	Ácido acetilsalicílico

• Embolização recorrente, apesar do uso de ácido acetilsalicílico	Anticoagulante oral
• Com fibrilação atrial	Anticoagulante oral
Calcificação da valva aórtica	
• Assintomática	Nenhuma terapia
• AVE ou AIT criptogênico nos demais aspectos	Ácido acetilsalicílico
Ateroma móvel do arco aórtico	
• AVE ou AIT criptogênico nos demais aspectos	Ácido acetilsalicílico ou anticoagulante oral
Forame oval patente	
• AVE isquêmico ou AIT criptogênico nos demais aspectos	Ácido acetilsalicílico
• Indicação para anticoagulante oral (trombose venosa profunda ou estado hipercoagulável)	Anticoagulante oral
Valva cardíaca mecânica	
• Disco inclinável Medtronic-Hall ou valva bicúspide, em posição aórtica, com tamanho normal do átrio esquerdo e ritmo sinusal	Antagonistas de vitamina K INR 2,5, faixa de 2 a 3
• Valva bicúspide ou de disco inclinável, em posição mitral	Antagonistas de vitamina K INR 3,0, faixa de 2,5 a 3,5
• Infarto miocárdico anterior-apical ou aumento do átrio esquerdo, em posição mitral ou aórtica	Antagonistas de vitamina K INR 3,0, faixa de 2,5 a 3,5
• Posição mitral ou aórtica, com fibrilação atrial ou estado hipercoagulável ou fração de ejeção baixa, ou doença vascular aterosclerótica	Ácido acetilsalicílico mais antagonistas de vitamina K INR 3,0, faixa de 2,5 a 3,5
• Embolização sistêmica, apesar do INR-alvo	Acrescentar ácido acetilsalicílico e/ou aumentar INR; se o alvo prévio era de 2,5, aumentar para 3,0, com faixa de 2,5 a 3,5; se o alvo prévio era de 3,0, aumentar para 3,5, com faixa de 3 a 4
Valva bioprotética	
• Sem outra indicação para terapia com antagonistas de vitamina K	Ácido acetilsalicílico
Endocardite infecciosa	Evitar os agentes antitrombóticos
Endocardite trombótica não bacteriana	
• Com embolização sistêmica	Dose integral de heparina não fracionada ou HBPM SC

[a] O escore CHADS2 é calculado da seguinte maneira: 1 ponto para idade acima de 75 anos, 1 ponto para hipertensão, 1 ponto para insuficiência cardíaca congestiva, 1 ponto para diabetes e 2 pontos para AVE ou AIT; a soma dos pontos fornece o escore CHADS2 total.
Nota: A dose de ácido acetilsalicílico é de 50 a 325 mg/dia; o INR alvo para anticoagulante oral é de 2 a 3, a não ser que especificado de outro modo. Anticoagulante oral: antagonistas de vitamina K, inibidor da trombina, inibidor do fator Xa oral.
Abreviações: AIT, ataque isquêmico transitório; HBPM, heparina de baixo peso molecular; INR, razão normalizada internacional.
Fontes: Modificado de DE Singer et al: Chest 133:546S, 2008; DN Salem et al: Chest 133:593S, 2008.

A embolização paradoxal ocorre quando trombos venosos migram para a circulação arterial, em geral através de um forame oval persistente ou comunicação interatrial. O ecocardiograma com contraste de bolha (injeção IV de solução salina agitada associada a ecocardiografia transtorácica ou transesofágica) pode demonstrar um *shunt* cardíaco direita-esquerda, revelando o percurso da embolização paradoxal. Como alternativa, deduz-se a presença de *shunt* direita-esquerda se, imediatamente após a injeção IV de solução salina agitada, a "assinatura" ultrassonográfica das bolhas é observada durante avaliação da ACM por Doppler transcraniano; devem-se considerar malformações arteriovenosas (MAVs) pulmonares se esse teste for positivo mas o ecocardiograma não revelar um *shunt* intracardíaco. Ambas as técnicas são altamente sensíveis para a detecção de *shunts* direita-esquerda. Além de coágulo, os êmbolos de gordura e tumor, endocardite bacteriana, ar intravenoso e êmbolos de líquido amniótico associado ao parto às vezes são responsáveis por embolização paradoxal. A importância de um forame oval patente (FOP) como causa de AVE é debatida, em particular porque eles ocorrem em cerca de 15% da população geral. Alguns estudos sugeriram que o risco só está elevado na presença de aneurisma coexistente do septo atrial. A presença de uma fonte venosa de êmbolo, mais comumente trombose venosa profunda, pode servir de confirmação da importância do FOP com *shunt* direita-esquerda em determinado caso. Três ensaios clínicos randomizados de oclusão de FOP para a prevenção secundária de AVE isquêmico foram negativos, embora nenhum deles tivesse isoladamente força para ser conclusivo. No momento, não há evidência que sustente o fechamento percutâneo do FOP para a prevenção de AVE.

A endocardite bacteriana pode ser uma fonte de vegetações valvares que geram êmbolos sépticos. O aparecimento de sinais e sintomas multifocais em paciente com AVE torna mais provável a endocardite bacteriana. Ocorrem infartos de tamanho microscópico, e grandes infartos sépticos podem evoluir para abscessos cerebrais ou causar hemorragia dentro do infarto, o que geralmente impede o uso de anticoagulação ou trombolíticos. Os aneurismas micóticos causados por êmbolos sépticos também podem apresentar-se como HSA ou hemorragia intracerebral.

Acidente vascular encefálico embólico artério-arterial A formação de trombos em placas ateroscleróticas pode embolizar para artérias intracranianas, produzindo AVE embólico artério-arterial. Com menos frequência, um vaso afetado pode sofrer trombose aguda. À diferença dos vasos miocárdicos, a embolia artério-arterial, em vez de trombose local, parece ser o mecanismo vascular dominante que causa isquemia cerebral de grandes vasos. Qualquer vaso enfermo pode ser a fonte de embolia, incluindo o arco aórtico e as artérias carótidas comuns, as carótidas internas, vertebrais e basilar.

ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA A aterosclerose dentro da artéria carótida ocorre com mais frequência dentro da bifurcação da carótida comum e da artéria carótida interna proximal; o sifão carotídeo (porção dentro do seio cavernoso) também é vulnerável à aterosclerose. Sexo masculino, idade mais avançada, tabagismo, hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia são fatores de risco para doença carotídea, bem como para AVE em geral **(Quadro 446.4)**. Estima-se que a aterosclerose carotídea produza 10% dos AVEs isquêmicos. **Ver discussão adicional sobre a patogênese da aterosclerose no Capítulo 291e**.

QUADRO 446.4 **FATORES DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**

Fator de risco	Risco relativo	Redução do risco relativo com tratamento	Número necessário para tratar[a] Prevenção primária	Número necessário para tratar[a] Prevenção secundária
Hipertensão arterial	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilação atrial	1,8-2,9	68% com varfarina, 21% com ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes melito	1,8-6	Nenhum efeito comprovado		
Tabagismo	1,8	50% em 1 ano, risco basal 5 anos após cessação		
Hiperlipidemia	1,8-2,6	16-30%	560	230
Estenose carotídea assintomática	2,0	53%	85	N/A
Estenose carotídea sintomática (70-99%)		65% em 2 anos	N/A	12
Estenose carotídea sintomática (50-69%)		29% em 5 anos	N/A	77

[a] Número necessário para tratar a fim de prevenir um AVE por ano. A prevenção de outros desfechos cardiovasculares não é considerada aqui.

Abreviação: N/A, não aplicável.

A doença da carótida pode ser classificada segundo o estado sintomático ou assintomático da estenose e o grau de estenose (estreitamento percentual do segmento mais estreito em comparação com um segmento não acometido). A doença carotídea sintomática significa que o paciente apresentou um AVE ou AIT dentro da distribuição vascular da artéria, e está associada a risco mais alto de AVE subsequente do que a estenose assintomática, na qual o paciente está livre de sintomas e a estenose é detectada por meio de rastreamento. Graus maiores de estreitamento arterial geralmente estão associados a risco mais alto de AVE, exceto quanto ao fato de que aqueles com quase-oclusão estão sob menor risco de AVE.

OUTRAS CAUSAS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EMBÓLICO ARTÉRIO-ARTERIAL A *aterosclerose intracraniana* produz AVE por um mecanismo embólico ou por trombose *in situ* de um vaso acometido. É mais comum em pacientes asiáticos e afrodescendentes. O risco de AVE recorrente é de cerca de 15% por ano, semelhante ao da aterosclerose carotídea sintomática não tratada.

A *dissecção* da artéria carótida interna ou vertebral ou até mesmo de vasos distais ao polígono de Willis é uma fonte comum de AVE embólico em pacientes jovens (idade inferior a 60 anos). A dissecção costuma ser dolorosa e precede o AVE em várias horas ou dias. As dissecções extracranianas raras vezes causam hemorragia, presumivelmente graças à adventícia resistente desses vasos. As dissecções intracranianas, em contrapartida, podem produzir HSA porque a adventícia dos vasos intracranianos é delgada e pseudoaneurismas podem se formar, exigindo tratamento urgente para evitar nova ruptura. O tratamento dos pseudoaneurismas assintomáticos após dissecção provavelmente não é necessário. A causa da dissecção em geral é desconhecida, e a recorrência é rara. A síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, a doença de Marfan, a necrose cística da média e a displasia fibromuscular estão associadas a dissecções. Um traumatismo (em geral acidente com veículo motorizado ou lesão desportiva) pode causar dissecções das artérias carótida e vertebral. A terapia de manipulação da coluna vertebral está associada com dissecção da artéria vertebral e AVE. A maioria das dissecções melhora espontaneamente, e um AVE ou AIT são incomuns após duas semanas. Embora não existam estudos comparando a anticoagulação e os agentes antiplaquetários, muitos médicos tratam com anticoagulantes e, então, convertem para terapia antiplaquetária após demonstração da recanalização vascular satisfatória.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO DE PEQUENOS VASOS

A expressão *infarto lacunar* refere-se a um infarto após oclusão aterotrombótica ou lipoialinótica de uma pequena artéria no encéfalo. *AVE de pequenos vasos* denota oclusão de uma artéria penetrante pequena e, atualmente, é a denominação preferível. Os AVEs de pequenos vasos respondem por cerca de 20% do total de AVEs.

Fisiopatologia O tronco da ACM, as artérias que constituem o polígono de Willis (segmento A1, artérias comunicantes anterior e posterior e segmento P1) e as artérias basilar e vertebrais dão origem a ramos de 30 a 300 μm que penetram nas substâncias cinzenta e branca profundas do cérebro e do tronco encefálico **(Fig. 446.4)**. Cada um desses ramos pode ocluir-se por doença aterotrombótica na sua origem ou em decorrência de espessamento lipoialinótico. A trombose desses vasos causa infartos pequenos que são chamados *lacunas* (em latim, “lagos” de líquido observados à necropsia). Esses infartos variam de 3 mm a 2 cm de diâmetro. A hipertensão arterial e a idade são os principais fatores de risco.

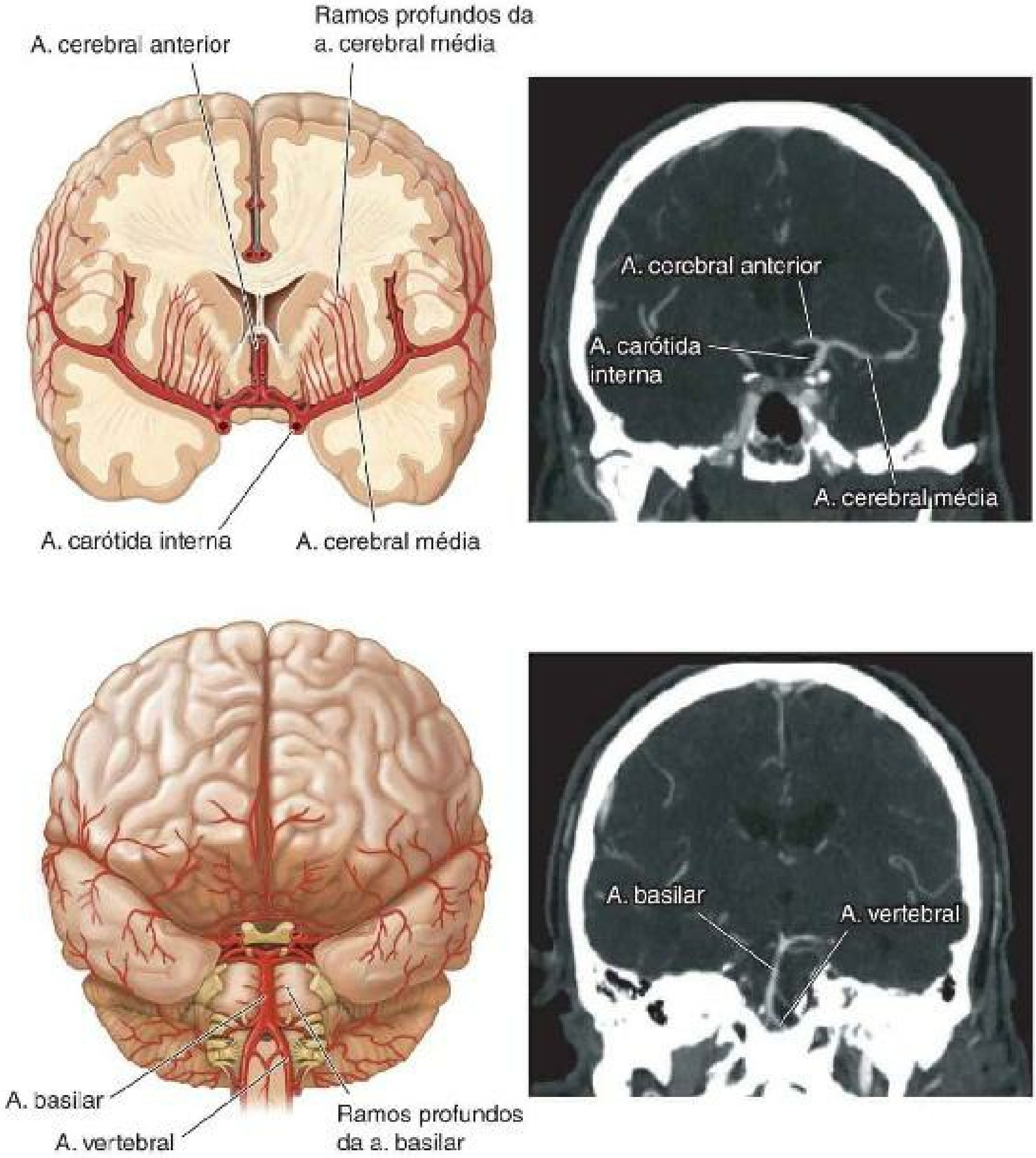
Ramos profundos da a. cerebral média
A. cerebral anterior
A. carótida interna
A. cerebral média
A. cerebral anterior
A. carótida interna
A. cerebral média
A. basilar
A. vertebral
Ramos profundos da a. basilar
A. basilar
A. vertebral

FIGURA 446.4 **Diagramas e angiotomografias computadorizadas (angioTC) reformatadas em cortes coronais** ilustrando as artérias penetrantes profundas implicadas em AVE de pequenos vasos. Na circulação anterior, artérias penetrantes pequenas, denominadas lentículo-estriadas, originam-se da parte proximal das artérias cerebrais anterior e média e suprem estruturas subcorticais profundas (*painéis superiores*). Na circulação posterior, artérias semelhantes nascem diretamente das artérias vertebrais e basilar para suprir o tronco encefálico (*painéis inferiores*). A oclusão de uma única artéria penetrante produz uma área distinta de infarto (cuja denominação patológica é “lacuna”, ou lago). Observe que tais vasos são pequenos demais para serem visualizados na angiotomografia.

Manifestações clínicas As síndromes de AVE de pequenos vasos mais comuns são: (1) *hemiparesia motora pura* por um infarto no ramo posterior da cápsula interna ou na ponte; a face, o braço e a perna quase sempre são acometidos; (2) *AVE sensorial puro* por infarto no tálamo ventrolateral; (3) *hemiparesia atáxica* por infarto na parte ventral da ponte ou cápsula interna; (4) e *disartria e mão ou braço inábil* devido a infarto na parte ventral da ponte ou no joelho da cápsula interna.

Sintomas transitórios (AIT de pequenos vasos) podem anunciar um infarto de pequenos vasos; podem ocorrer várias vezes por dia e durar apenas alguns minutos. A recuperação de um AVE de pequenos vasos tende a ser mais rápida e completa do que a recuperação de um AVE de grandes vasos; em alguns casos, contudo, há incapacidade permanente grave.

Uma fonte de grandes vasos (trombose ou embolia) pode manifestar-se primeiro como uma síndrome com infarto de pequenos vasos. Portanto, a pesquisa de fontes embólicas (artérias carótidas e coração) não deve ser completamente abandonada na avaliação desses pacientes. A prevenção secundária de AVE de pequenos vasos envolve modificação de fatores de risco, especificamente redução na pressão arterial (ver “Tratamento: Prevenções Primária e Secundária de AVE e AIT”, adiante).

CAUSAS MENOS COMUNS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

(Quadro 446.2.) *Distúrbios de hipercoagulação* **(Cap. 78)** primariamente aumentam o risco de trombose venosa, incluindo o seio venoso. O lúpus eritematoso sistêmico com endocardite de Libman-Sacks é uma causa de AVE embólico. Tais distúrbios se sobrepõem com a síndrome antifosfolipídeo, que provavelmente requer anticoagulação a longo prazo para prevenir a recorrência do AVE. A homocisteinemia pode também causar tromboses arteriais; esse distúrbio é causado por várias mutações nas vias da homocisteína e responde a diferentes formas de cobalamina, dependendo da mutação.

A *trombose sinusal venosa* do seio lateral ou sagital ou das pequenas veias corticais (trombose venosa cortical) ocorre como uma complicação do uso de contraceptivos orais, da gravidez e do puerpério, de doença inflamatória intestinal, infecções intracranianas (meningite) e desidratação. Também é vista em pacientes com trombofilia confirmada em laboratório, incluindo policitemia, anemia falciforme, deficiência das proteínas C e S, mutação do fator V de Leiden (resistência à proteína C ativada), deficiência de antitrombina III, homocisteinemia e a mutação da protrombina G20210. As mulheres que usam contraceptivos orais e têm a mutação da protrombina G20210 estão sob risco particularmente alto de trombose sinusal. Os pacientes apresentam-se com cefaleia, sinais neurológicos focais (em especial paraparesia) e crises epilépticas. Muitas vezes, a TC é normal a menos que tenha ocorrido uma hemorragia venosa intracraniana, mas a oclusão do seio venoso é prontamente visualizada pela venografia por ressonância magnética (RM) ou TC ou pela angiografia convencional por raios X. Com graus maiores de trombose sinusal, o paciente pode desenvolver sinais de PIC elevada e coma. A heparina intravenosa, independentemente da presença de hemorragia intracraniana, reduz a morbidade e a mortalidade, e os desfechos a longo prazo costumam ser bons. A heparina evita trombose adicional e reduz a hipertensão venosa e a isquemia. Se não for encontrado um estado de hipercoagulabilidade subjacente, muitos médicos tratam com antagonistas da vitamina K por 3 a 6 meses e, em seguida, convertem para o ácido acetilsalicílico, de acordo com o grau de resolução do trombo no seio venoso. A anticoagulação muitas vezes é continuada indefinidamente se for diagnosticada trombofilia.

A *anemia falciforme* (doença SS) é uma causa comum de AVE em crianças. Um subgrupo de portadores homozigotos dessa mutação da hemoglobina apresenta AVE na infância, e esse evento pode ser previsto pela documentação de fluxo sanguíneo em alta velocidade dentro das ACM por meio de ultrassonografia com Doppler transcraniano. Em crianças que são identificadas com altas velocidades, o tratamento agressivo com exsanguineotransfusões reduz muito o risco de AVE, e se as exsanguineotransfusões forem interrompidas, a taxa de AVE aumenta novamente junto com as velocidades dentro das ACMs.

A *displasia fibromuscular* afeta as artérias cervicais e ocorre principalmente em mulheres. As artérias carótidas ou vertebrais mostram inúmeros anéis de estreitamento segmentar alternados com dilatação. A oclusão vascular costuma ser incompleta. O processo com frequência é assintomático, mas às vezes está associado a um sopro audível, AIT ou AVE. O envolvimento das artérias renais é comum e pode causar hipertensão arterial. A causa e a história natural da displasia fibromuscular são desconhecidas **(Cap. 302)**. Um AIT ou AVE costuma ocorrer apenas quando a artéria é gravemente estreitada ou sofre dissecção. A anticoagulação ou terapia antiplaquetária podem ser úteis.

A *arterite temporal (de células gigantes)* **(Cap. 385)** é uma afecção relativamente comum de pessoas idosas na qual o sistema carotídeo externo, em particular as artérias temporais, sofre inflamação granulomatosa subaguda com células gigantes. A oclusão das artérias ciliares posteriores provenientes da artéria oftálmica acarreta cegueira em um ou ambos os olhos e pode ser prevenida com glicocorticoides. Raramente causa AVE, pois a artéria carótida interna não costuma sofrer inflamação. A arterite de células gigantes idiopática envolvendo os grandes vasos oriundos do arco da aorta (*arterite de Takayasu*) pode causar trombose carotídea ou vertebral; é rara no hemisfério ocidental.

A *arterite necrosante* (ou *granulomatosa*), ocorrendo de maneira isolada ou associada a poliarterite nodosa generalizada ou granulomatose com poliangeíte (de Wegener), envolve os ramos pequenos distais (diâmetro <2 mm) das principais artérias intracranianas e produz pequenos infartos isquêmicos no encéfalo, nervo óptico e medula espinal. O LCS muitas vezes mostra pleocitose, e o nível de proteína está elevado. A *vasculite primária do sistema nervoso central* é rara; os vasos de tamanho pequeno ou médio em geral são acometidos, sem vasculite sistêmica aparente. O diagnóstico diferencial inclui outras vasculopatias inflamatórias, incluindo infecção (tuberculose, infecção fúngica), sarcoidose, linfoma angiocêntrico, meningite carcinomatosa e causas não inflamatórias, como aterosclerose, êmbolos, doença do tecido conectivo, vasospasmos, vasculopatia associada a enxaqueca e causas associadas a fármacos. Alguns casos surgem no período puerperal e são autolimitados.

Os pacientes com qualquer forma de vasculopatia podem apresentar-se com progressão insidiosa de infartos combinados das substâncias branca e cinzenta, cefaleia proeminente e declínio cognitivo. A biópsia cerebral ou a angiografia radiográfica convencional de alta resolução costumam ser necessárias para estabelecer o diagnóstico **(Fig. 446.5)**. Um perfil inflamatório identificado na punção lombar favorece uma causa inflamatória. Nos casos em que a inflamação é confirmada, é necessária geralmente uma imunossupressão agressiva com glicocorticoides, e muitas vezes com ciclofosfamida, para prevenir a progressão; uma investigação diligente de causas infecciosas, como a tuberculose, é essencial antes de se instituir a imunossupressão. Com o reconhecimento e tratamento imediatos, muitos pacientes podem ter excelente recuperação.

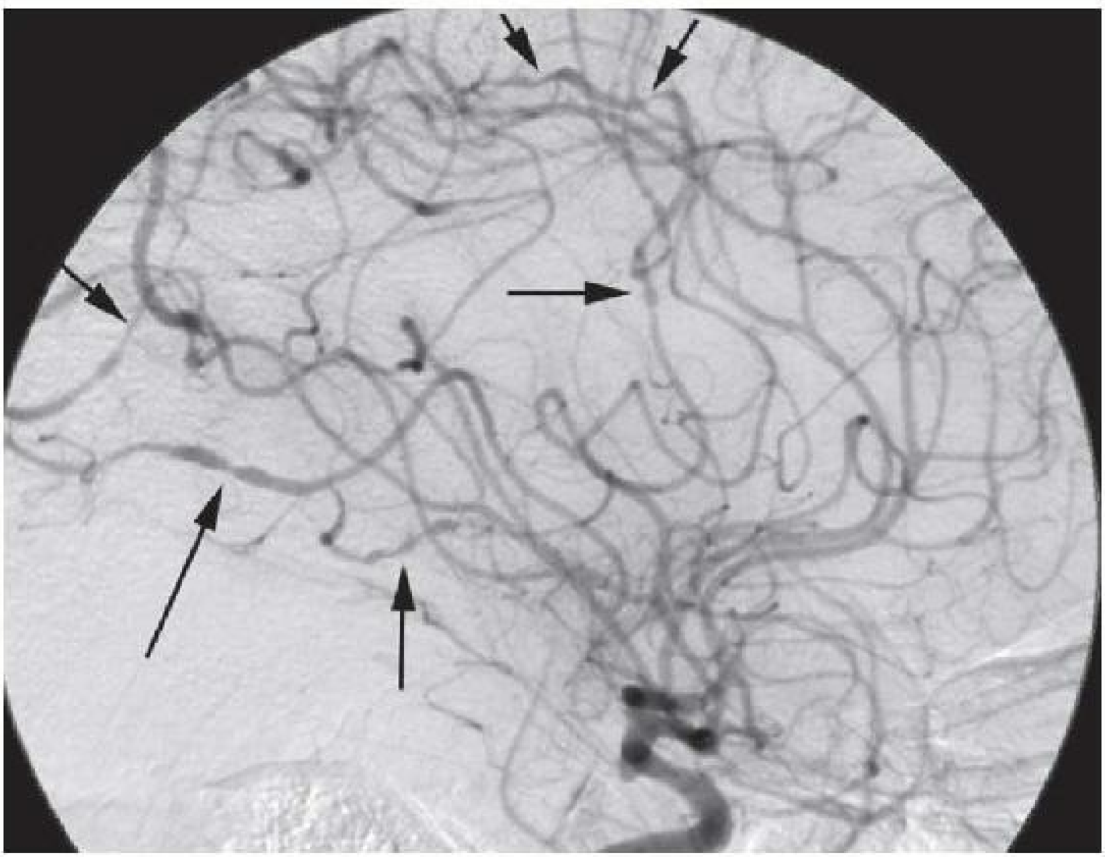

FIGURA 446.5 Angiografia cerebral de um homem de 32 anos com vasculopatia do

sistema nervoso central. Observe o aspecto marcante em contas (*setas*), típico de vasculopatia.

As *drogas*, em particular as anfetaminas e talvez a cocaína, podem causar AVE por meio de hipertensão aguda ou vasculopatia induzida por droga. Não existem dados sobre o valor de qualquer tratamento. A fenilpropanolamina foi relacionada com hemorragia intracraniana, bem como a cocaína e a metanfetamina, talvez em consequência de vasculopatia induzida por drogas. A *doença de moyamoya* é uma doença oclusiva mal compreendida que envolve as grandes artérias intracranianas, especialmente a artéria carótida interna distal e o tronco da ACM e ACA. Não há inflamação vascular. As artérias lentículo-estriadas desenvolvem uma circulação colateral rica ao redor da lesão oclusiva, o que confere a impressão de "baforada de fumaça" (em japonês, *moyamoya*) na angiografia convencional. Outros vasos colaterais incluem anastomoses transdurais entre os ramos superficiais corticais das artérias meníngeas e do couro cabeludo. A doença ocorre sobretudo em crianças ou adultos jovens asiáticos, mas o aspecto pode ser idêntico em adultos que têm aterosclerose, particularmente em associação com o diabetes. A hemorragia intracraniana pode resultar de ruptura de canais anastomóticos transdurais e piais; assim, a anticoagulação é arriscada. A ruptura de artérias lentículo-estriadas dilatadas pode produzir hemorragia parenquimatosa, e pode ocorrer oclusão progressiva das grandes artérias superficiais, produzindo AVE na distribuição das grandes artérias. A revascularização cirúrgica (*bypass*) por uma comunicação entre as artérias carótidas extracranianas e artérias na dura-máter ou a ACM pode prevenir AVE e hemorragia.

A *síndrome da encefalopatia posterior reversível* (SEPR) pode ocorrer com traumatismo craniano, crises convulsivas, enxaqueca, uso de fármacos simpaticomiméticos, eclâmpsia e puerpério **(Cap. 463e)**. A fisiopatologia é incerta, mas provavelmente envolve um estado de hiperperfusão com vasoconstrição segmentar cerebral difusa e edema cerebral. Os pacientes queixam-se de cefaleia e exibem sinais e sintomas neurológicos flutuantes, em especial sintomas visuais. Às vezes, sobrevém infarto cerebral, mas os achados clínicos e radiológicos sugerem que a isquemia é totalmente reversível. Os achados da RM são característicos com edema presente dentro dos lobos occipitais, mas podem ser generalizados e não respeitar nenhum território vascular. A intimamente relacionada *síndrome de vasoconstrição cerebral reversível* (SVCR) costuma se apresentar com cefaleia súbita e intensa simulando HSA. Os pacientes podem experimentar infarto isquêmico e hemorragia intracerebral, em geral apresentando hipertensão grave de início recente. A angiografia convencional com raios X revela alterações no calibre vascular difusamente pelos hemisférios lembrando uma vasculite, mas o processo não é inflamatório. Os bloqueadores dos canais de cálcio orais podem ser efetivos para a remissão, e a recorrência é rara.

A *leucoaraiose*, ou *doença da substância branca periventricular*, decorre de inúmeros infartos de pequenos vasos dentro da substância branca subcortical. É prontamente vista na TC ou RM como áreas de lesão da substância branca em volta dos ventrículos e na coroa radiada. A fisiopatologia da doença é lipoialinose das pequenas artérias penetrantes dentro da substância branca, provavelmente oriunda de hipertensão crônica. Os pacientes com doença da substância branca periventricular podem desenvolver uma síndrome de demência subcortical, e é provável que essa forma comum de demência possa ser retardada ou evitada com agentes anti-hipertensivos **(Cap. 448)**.

A *CADASIL* (arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia) é um distúrbio hereditário que se apresenta com AVE de pequenos vasos, demência progressiva e alterações simétricas extensas da substância branca, muitas vezes incluindo os lobos temporais anteriores, visualizadas na RM. Cerca de 40% dos pacientes têm enxaqueca com aura, que frequentemente se manifesta como déficits motores ou sensoriais transitórios. O início costuma se dar na quarta ou quinta décadas de vida. Esse distúrbio autossômico dominante é causado por uma das várias mutações em *Notch-3*, membro de uma família de genes altamente conservados caracterizados pelas repetições do fator de crescimento epidérmico em seu domínio extracelular. Outras síndromes monogênicas de AVE isquêmico incluem arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL) e endoteliopatia, retinopatia, nefropatia e acidente vascular encefálico hereditários (HERNS). A doença de Fabry também produz arteriopatia de grandes vasos e infartos de pequenos vasos.

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO

AITs são episódios de sintomas de AVE de breve duração; a definição padronizada de duração é < 24 horas, mas a maioria dos AITs dura <1 hora. Se um infarto cerebral relevante for identificado nos exames de imagem, a entidade clínica é classificada como AVE independentemente da duração dos sintomas. As causas de AIT são semelhantes às causas de AVE, mas como os AIT podem anunciar um AVE, são um fator de risco importante que deve ser considerado em separado e com urgência. Os AITs podem advir de êmbolos para o encéfalo ou de trombose *in situ* de um vaso intracraniano. Com um AIT, o vaso sanguíneo ocluído reabre e a função neurológica é restaurada.

O risco de AVE após um AIT é de 10 a 15% nos primeiros três meses, e a maioria dos eventos ocorre nos primeiros dois dias. Esse risco pode ser diretamente estimado utilizando o método ABCD^2 bem validado **(Quadro 446.5)**. Portanto, avaliação e tratamento urgentes são justificados. Como as etiologias do AVE e do AIT são idênticas, a avaliação do AIT deve igualar-se à do AVE **(Figs. 446.1 e 446.3)**. A característica melhora do AIT é uma contraindicação à trombólise. Porém, como o risco de AVE subsequente nos primeiros dias após um AIT é alto, a oportunidade de se administrar rtPA mais rapidamente caso um AVE ocorra pode justificar a hospitalização da maioria dos pacientes. A combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel foi recentemente relatada para a prevenção de AVE após AIT como melhor do que o uso apenas do ácido acetilsalicílico em um grande estudo randomizado na China e está sendo submetida a uma avaliação semelhante em um ensaio clínico (estudo POINT) financiado pelo National Institutes of Health (NIH).

QUADRO 446.5 RISCO DE AVE APÓS ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO: ESCORE ABCD[a]

Fator clínico	Escore
A: Idade ≥60 anos	1
B: PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg	1
C: Sintomas clínicos	
Fraqueza unilateral	2
Distúrbio da fala sem fraqueza	1
D: Duração	
> 60 min	2
10-59 min	1
D: Diabetes (medicações orais ou insulina)	1
Escore total	**Soma de cada categoria**
Escore total para ABCD[a]	Taxa de acidente vascular encefálico em 3 meses (%)[b]
0	0
1	2
2	3
3	3
4	8
5	12
6	17
7	22

[a] Escore ABCD, *age*, *blood pressure*, *clinical symptoms*, *duration*, *diabetes*.

[b] As faixas de dados são de cinco coortes.

Abreviações: AVE, acidente vascular encefálico, PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

Fonte: SC Johnston et al: Validation and refinement of score to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 369: 283, 2007.

TRATAMENTO PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DE AVE E AIT

PRINCÍPIOS GERAIS

Uma série de intervenções clínicas e cirúrgicas, bem como modificações do estilo de vida, está disponível para prevenção do AVE. Algumas delas são amplamente aplicáveis devido ao baixo custo e risco mínimo; outras são dispendiosas e encerram risco substancial, mas podem ser valiosas em alguns pacientes de alto risco. A identificação e o controle dos fatores de risco modificáveis, em especial a hipertensão, constituem a melhor estratégia para reduzir a carga do AVE, e foi possível diminuir substancialmente o número total de AVEs por esses meios **(Quadro 446.4)**.

FATORES DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE

A relação dos vários fatores de risco da aterosclerose é descrita no **Capítulo 291e**. Idade mais avançada, diabetes melito, hipertensão, tabagismo, colesterol sanguíneo anormal (particularmente, nível baixo de lipoproteína de alta densidade [HDL] e/ou nível alto de lipoproteína de baixa densidade [LDL]) e outros são fatores de risco comprovados ou prováveis de AVE isquêmico, sobretudo por seu elo com a aterosclerose. O risco de um segundo AVE é bem mais alto nos indivíduos com AVE ou AIT prévio. Muitos distúrbios cardíacos predispõem a AVE, incluindo fibrilação atrial e IAM recente. Contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal elevam o risco de AVE e, embora raros, certos estados de hipercoagulabilidade hereditários e adquiridos predispõem a AVE.

A hipertensão é o fator de risco mais significativo; em geral, toda hipertensão deve ser tratada com um alvo de menos de 140 a 150/90 mmHg. Porém, muitos neurologistas vasculares recomendam que as diretrizes para a prevenção secundária de AVE devam visar uma redução da pressão arterial para 130/80 mmHg ou menos. A presença de doença vascular encefálica conhecida não contraindica o tratamento destinado a alcançar normotensão. Além disso, o valor do tratamento da hipertensão sistólica em pacientes de mais idade foi claramente estabelecido. A redução da pressão arterial a níveis abaixo dos que tradicionalmente definem hipertensão parece reduzir o risco de AVE ainda mais. Os dados são particularmente fortes em favor dos diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Vários estudos confirmaram que as estatinas reduzem o risco de AVE até mesmo em pacientes sem LDL elevada ou HDL baixa. O estudo clínico Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) mostrou benefício na redução secundária de AVE nos pacientes com AVE ou AIT recente que foram tratados com atorvastatina, 80 mg/dia. O ensaio clínico sobre prevenção primária, Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), constatou que pacientes com baixos níveis de LDL (menos de 130 mg/dL) causados pela elevação da proteína C-reativa beneficiaram-se do uso diário dessa estatina. A ocorrência de AVE primário foi reduzida em 51% (razão de chance de 0,49, $p = 0{,}004$), e não houve nenhum aumento nas taxas de hemorragia intracraniana. As metanálises também sustentaram um efeito primário do tratamento com estatinas administradas agudamente para o AVE isquêmico. Portanto, deve-se considerar a prescrição de uma estatina para todos os pacientes com AVE isquêmico prévio. O fumo deve ser desestimulado em todos os pacientes **(Cap. 470)**. O uso de pioglitazona (um agonista do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo) em pacientes com diabetes tipo 2 e AVE prévio pode reduzir o risco de AVE recorrente, IAM ou morte vascular, mas ainda não foi realizado nenhum estudo com poder estatístico suficiente para detectar de maneira definitiva uma redução em AVE na população diabética em geral.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

Os *antiagregantes plaquetários* podem prevenir eventos aterotrombóticos, incluindo AIT e AVE, por inibição da formação de agregados plaquetários intra-arteriais. Estes podem formar-se em artérias acometidas, induzir a formação de trombos e ocluir ou enviar êmbolos para a circulação distal. O ácido acetilsalicílico, o clopidogrel e a combinação de ácido acetilsalicílico mais dipiridamol de liberação lenta são os agentes antiplaquetários mais usados para essa finalidade. A ticlopidina foi praticamente abandonada em razão dos seus efeitos adversos, mas pode ser usada como alternativa ao clopidogrel.

O ácido acetilsalicílico é o antiplaquetário mais amplamente estudado. Ele acetila a cicloxigenase plaquetária, que inibe de maneira irreversível a formação nas plaquetas de tromboxano A_2, uma prostaglandina vasoconstritora e agregante plaquetária. Esse efeito é permanente e dura por toda a vida da plaqueta, que em geral é de 8 dias. Paradoxalmente, o ácido acetilsalicílico também inibe a formação nas células endoteliais de prostaciclina, uma prostaglandina vasodilatadora e antiagregante. Esse efeito é transitório. Tão logo o ácido acetilsalicílico seja eliminado do sangue, as células endoteliais nucleadas voltam a produzir prostaciclina. O ácido acetilsalicílico em baixas doses fornecido 1 x/dia inibe a produção plaquetária de tromboxano A_2 sem inibir substancialmente a formação de prostaciclina. Não foi comprovado que doses maiores de ácido acetilsalicílico sejam mais efetivas do que as doses mais baixas.

A ticlopidina e o clopidogrel bloqueiam o receptor de difosfato de adenosina (ADP) nas plaquetas e, assim, previnem a cascata que resulta em ativação do receptor da glicoproteína IIb/IIIa, que leva à ligação do fibrinogênio à plaqueta e consequente agregação plaquetária. A ticlopidina é mais eficaz do que o ácido acetilsalicílico; contudo, tem a desvantagem de causar diarreia, exantema e, em raros casos, neutropenia e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). O clopidogrel raramente causa PTT, e não provoca neutropenia. O ensaio clínico Clopidogrel *versus* Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), que levou à aprovação pela FDA, concluiu que o aumento da eficácia foi limítrofe sobre o ácido acetilsalicílico na redução do risco de AVE. O ensaio clínico Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH) foi um grande estudo multicêntrico randomizado e duplo-cego que comparou o clopidogrel em combinação com o ácido acetilsalicílico *versus* o clopidogrel isolado na prevenção secundária de AIT ou AVE. O estudo MATCH não observou diferença na prevenção de AIT ou AVE com essa combinação, mas mostrou aumento pequeno porém significativo de complicações hemorrágicas graves (3% vs. 1%). No ensaio clínico Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA), que incluiu um subgrupo de pacientes com AVE ou AIT prévios juntamente com outros grupos sob alto risco de eventos cardiovasculares, não houve benefício do clopidogrel combinado com ácido acetilsalicílico em comparação com o ácido acetilsalicílico isolado. Por fim, o estudo SPS3 avaliou a combinação a longo prazo de clopidogrel e ácido acetilsalicílico *versus* clopidogrel de forma isolada em AVE de pequenos vasos e não encontrou melhora na prevenção de AVE, tendo encontrado aumento significativo em hemorragia e morte. Assim, o uso a longo prazo de clopidogrel em combinação com ácido acetilsalicílico não é recomendado para a prevenção de AVE.

Porém, a combinação a curto prazo de clopidogrel e ácido acetilsalicílico pode ser efetiva na prevenção secundária de AVE. Um estudo com 5.170 pacientes chineses arrolados dentro de 24 horas de um AIT ou AVE isquêmico menor concluiu que um esquema de clopidogrel-ácido acetilsalicílico (clopidogrel 300 mg em dose de ataque e, depois, 75 mg/dia com ácido acetilsalicílico 75 mg nos primeiros 21 dias) era superior ao ácido acetilsalicílico de forma isolada (75 mg/dia), com redução no risco de AVE em 90 dias de 11,7 para 8,2% ($p < 0{,}001$) e sem aumento em hemorragias graves. Um ensaio clínico internacional financiado pelo NIH com delineamento semelhante está em andamento.

O dipiridamol é um antiplaquetário que inibe a captação de adenosina por uma variedade de células, incluindo as do endotélio vascular. A adenosina acumulada inibe a agregação. Pelo menos em parte, por meio dos seus efeitos sobre as fosfodiesterases da plaqueta e da parede vascular, o dipiridamol também potencializa os efeitos antiagregantes da prostaciclina e do óxido nítrico produzidos pelo endotélio e atua inibindo a fosfodiesterase plaquetária, que é responsável pela degradação do AMP cíclico. A resultante elevação do AMP cíclico inibe a agregação das plaquetas. O dipiridamol é absorvido erraticamente, de acordo com o pH gástrico, porém uma apresentação mais recente combina o dipiridamol de liberação programada, 200 mg, com ácido acetilsalicílico, 25 mg, e tem melhor biodisponibilidade oral. Esse fármaco de combinação foi testado em três estudos clínicos. O estudo European Stroke Prevention Study (ESPS) II mostrou eficácia de 50 mg/dia de ácido acetilsalicílico e dipiridamol de liberação lenta na prevenção de AVE, e uma redução do risco significativamente melhor quando os dois agentes foram combinados. O estudo aberto ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) confirmou os resultados do ESPS-II. Após 3,5 anos de acompanhamento, 13% dos pacientes em uso de ácido acetilsalicílico e dipiridamol e 16% daqueles em uso de ácido acetilsalicílico isolado [razão de risco de 0,80, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,66 a 0,98] apresentaram o desfecho primário de morte por todas as causas vasculares. No estudo Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS), a combinação de dipiridamol de liberação prolongada e ácido acetilsalicílico foi comparada diretamente com clopidogrel com e sem o bloqueador do receptor de angiotensina telmisartana; não houve diferenças nas taxas de segundo AVE (9% cada) ou no grau de incapacidade em pacientes com seguimento médio de 2,4 anos. A telmisartana tampouco teve qualquer efeito nesses desfechos. Isso sugere que tais esquemas antiplaquetários são semelhantes e também levanta uma questão acerca da omissão de prescrição de agentes para bloquear a via da angiotensina em todos os pacientes com AVE. O principal efeito colateral do dipiridamol é a cefaleia. Uma cápsula combinando dipiridamol de liberação lenta e ácido acetilsalicílico foi aprovada para prevenção de AVE.

Muitos estudos clínicos de grande porte mostraram claramente que a maioria dos antiplaquetários reduz o risco de todos os eventos aterotrombóticos vasculares importantes (i.e., AVE isquêmico, IAM e morte por todas as causas vasculares) em pacientes sob risco de tais eventos. A redução *relativa* global no risco de AVE não fatal é de 25 a 30%, e a de todos os eventos vasculares é de aproximadamente 25%. A redução *absoluta* varia muito, de acordo com o risco do paciente em questão. Os indivíduos de muito baixo risco para AVE parecem obter a mesma redução relativa, porém seus riscos podem ser tão baixos que o “benefício” é insignificante. Em contrapartida, os indivíduos com risco de 10 a 15% de eventos vasculares por ano obtêm uma redução para cerca de 7,5 a 11%.

O ácido acetilsalicílico é barato, pode ser fornecido em baixas doses e recomendado a todos os adultos para prevenir AVE e IAM. Contudo, pode causar desconforto epigástrico, ulceração gástrica e hemorragia digestiva, a qual pode ser assintomática ou pôr em risco a vida. Em consequência, nem todas as pessoas de 40 a 50 anos de idade devem ser aconselhadas a tomar ácido acetilsalicílico regularmente, porque o risco de AVE aterotrombótico é baixíssimo e sobrepujado pelo risco de efeitos adversos. Por outro lado, todo paciente que sofreu um AVE aterotrombótico ou AIT e não tenha contraindicações deve tomar regularmente um antiplaquetário, porque o risco anual médio de outro AVE é de 8 a 10%; uma parcela adicional de alguns pontos percentuais apresentará IAM ou morte vascular. Obviamente, a probabilidade de benefício supera em muito os riscos do tratamento.

A escolha do antiplaquetário e de sua dose deve ser contrabalançada com o risco de AVE, o benefício esperado, o risco e o custo do tratamento. Contudo, não há dados definitivos e as opiniões variam. Muitas autoridades acreditam que o ácido acetilsalicílico em doses baixas (30 a 75 mg/dia) e altas (650 a 1.300 mg/dia) tem eficácia aproximadamente igual. Alguns preconizam doses muito baixas para evitar efeitos adversos, e ainda outros preferem doses muito altas para garantir o benefício máximo. A maioria dos médicos na América do Norte recomenda 81 a 325 mg/dia, enquanto a maioria dos europeus recomenda 50 a 100 mg. O clopidogrel e o dipiridamol de liberação prolongada mais ácido acetilsalicílico estão sendo cada vez mais recomendados como fármacos de primeira linha para prevenção secundária. De modo semelhante, a escolha de ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou dipiridamol mais ácido acetilsalicílico deve ponderar o fato de que os últimos são mais eficazes do que o ácido acetilsalicílico, porém o custo é mais alto, e isso provavelmente afetará a adesão do paciente a longo prazo. O uso de estudos de agregação plaquetária em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico é controverso, devido aos dados limitados disponíveis.

ANTICOAGULAÇÃO E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EMBÓLICO

Diversos estudos mostraram que a anticoagulação (faixa de INR de 2 a 3) em pacientes com fibrilação atrial não valvar (não reumática) (FANV) crônica previne embolia cerebral e AVE e é segura. Para a prevenção primária e para pacientes que sofreram um AVE ou AIT, a anticoagulação com um antagonista de vitamina K reduz o risco em cerca de 67%, o que claramente ultrapassa o risco de 1 a 3% por ano de complicação hemorrágica grave. Os antagonistas de vitamina K são difíceis de dosar, seus efeitos variam muito conforme a ingesta dietética de vitamina K e exigem monitoramento frequente no sangue do TTP/INR. Vários novos anticoagulantes orais demonstraram recentemente ser mais convenientes e eficazes para a prevenção de AVE na FANV. Um ensaio clínico randomizado comparou o inibidor da trombina oral, a dabigatrana, com os antagonistas de vitamina K em um ensaio clínico de não inferioridade para evitar o AVE ou a embolização sistêmica na FANV. Foram usadas duas doses de dabigatrana: 110 e 150 mg/dia. Ambas as doses de dabigatrana não foram inferiores aos antagonistas de vitamina K na prevenção de um segundo AVE e embolização sistêmica, e a dose mais alta foi superior (risco relativo de 0,66; IC de 95%, 0,53 a 0,82; $P < 0{,}001$) e a taxa de sangramento significativo foi mais baixa com a dose menor de dabigatrana, em comparação com os antagonistas de vitamina K. A dabigatrana não necessita de monitoramento sanguíneo para ajuste de dose e seu efeito independe da ingesta oral de vitamina K. Novos inibidores orais do fator Xa também mostraram ser equivalentes ou mais seguros e efetivos do que os antagonistas de vitamina K na prevenção de AVE em FANV. No estudo Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE), os pacientes foram randomizados entre apixabana, 5 mg 2x/dia e varfarina com ajuste de dose (INR 2 a 3). O desfecho combinado de AVE isquêmico ou hemorrágico ou embolia sistêmica ocorreu em 1,27% dos pacientes no grupo da apixabana e em 1,6% no grupo da varfarina ($p < 0{,}001$ para não inferioridade e $p < 0{,}01$ para superioridade). O sangramento grave foi de 1% a menos, favorecendo a apixabana ($p < 0{,}001$). Resultados semelhantes foram obtidos no Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF). Aqui, os pacientes com FANV foram randomizados para rivaroxabana *versus* varfarina: 1,7% do grupo do fator Xa e 2,2% do grupo da varfarina alcançaram o desfecho de AVE e embolia sistêmica ($p < 0{,}001$ para não inferioridade); a hemorragia intracraniana também foi menos frequente com a rivaroxabana. Por fim, o inibidor do fator Xa, edoxabana, também se mostrou não inferior à varfarina. Assim, os inibidores orais do fator Xa são no mínimo uma alternativa adequada aos antagonistas de vitamina K, sendo provavelmente superiores em termos de eficácia e, talvez, de adesão ao tratamento.

Para os pacientes que não podem usar anticoagulantes, clopidogrel mais ácido acetilsalicílico foi comparado com ácido acetilsalicílico de forma isolada no Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-A). O clopidogrel combinado com ácido acetilsalicílico foi mais efetivo do que o uso exclusivo de ácido acetilsalicílico na prevenção de eventos vasculares, principalmente AVE; entretanto, ele aumenta o risco de sangramento significativo (risco relativo de 1,57, $p < 0{,}001$).

A decisão de usar anticoagulação na prevenção primária baseia-se principalmente nos fatores de risco **(Quadro 446.3)**. A história de AIT ou de AVE faz a balança se inclinar a favor da anticoagulação, independentemente de outros fatores de risco. A fibrilação atrial intermitente tem o mesmo risco de AVE que a fibrilação atrial crônica, e diversos estudos ambulatoriais de AVE aparentemente “criptogênico” encontraram evidências de fibrilação atrial intermitente em quase 20% dos pacientes monitorados por algumas semanas. A avaliação de marca-passos implantados também confirma uma associação entre fibrilação atrial subclínica e risco de AVE. Assim, para pacientes com AVE embólico aparentemente criptogênico (sem evidência de qualquer outra causa de AVE), o monitoramento ambulatorial por 3 a 4 semanas é uma estratégia razoável para determinar a melhor terapia profilática.

Em razão do alto risco anual de AVE na cardiopatia reumática não tratada com fibrilação atrial, a profilaxia primária contra AVE não foi estudada em um desenho duplo-cego. Esses pacientes geralmente recebem anticoagulação a longo prazo. A dabigatrana e os inibidores orais do fator Xa não foram estudados nessa população.

A anticoagulação também reduz o risco de embolia no IAM. A maioria dos clínicos recomenda um ciclo de três meses de anticoagulação quando há infarto anterior com ondas Q, disfunção significativa do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva, trombose mural ou fibrilação atrial. Os anticoagulantes orais são recomendados a longo prazo se a fibrilação atrial persistir.

O AVE secundário a tromboembolismo é uma das complicações mais graves do implante de uma valva cardíaca protética. A intensidade da anticoagulação e/ou da terapia antiplaquetária é definida pelo tipo de valva protética e sua localização. A dabigatrana pode ser menos efetiva do que a varfarina, e os inibidores orais do fator Xa não foram estudados nessa população.

Se a fonte embólica não puder ser eliminada, na maioria dos casos deve-se continuar a anticoagulação indefinidamente. Muitos neurologistas recomendam a combinação de agentes antiplaquetários com anticoagulantes para os pacientes que "falham" durante a anticoagulação (i.e., têm outro AVE ou AIT), mas não há uma base de evidências para isso.

ANTICOAGULAÇÃO E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NÃO CARDIOGÊNICO

Os dados não apoiam o uso de antagonistas de vitamina K a longo prazo para prevenção de AVE aterotrombótico, na doença vascular encefálica intracraniana ou extracraniana. O estudo Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) concluiu que não havia benefício da varfarina sódica (INR 1,4 a 2,8) sobre o ácido acetilsalicílico, 325 mg, para prevenção secundária de AVE, mas encontrou uma taxa de sangramento um pouco mais alta no grupo da varfarina; um estudo europeu confirmou esse achado. O estudo Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease (WASID) (ver adiante) demonstrou ausência de benefício da varfarina (INR 2 a 3) sobre o ácido acetilsalicílico em pacientes com aterosclerose intracraniana sintomática, e também encontrou complicações hemorrágicas mais frequentes.

TRATAMENTO ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA

A aterosclerose carotídea pode ser removida cirurgicamente (endarterectomia) ou atenuada pela colocação de *stent* endovascular, com ou sem angioplastia com balão. A anticoagulação não foi comparada diretamente com a terapia antiplaquetária para doença carotídea.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A *estenose carotídea sintomática* foi pesquisada nos estudos North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) e European Carotid Surgery Trial (ECST). Ambos mostraram benefício substancial da cirurgia em pacientes com estenose igual ou superior a 70%. No NASCET, o risco cumulativo médio de AVE ipsilateral após 2 anos foi de 26% para os pacientes tratados clinicamente e de 9% para aqueles submetidos ao mesmo tratamento clínico mais endarterectomia carotídea. Essa redução *absoluta* de 17% no grupo cirúrgico equivale a uma redução de 65% do risco *relativo* em favor da cirurgia **(Quadro 446.4)**. O NASCET também mostrou benefício significativo, embora menos robusto, para os pacientes com estenose de 50 a 70%. O estudo ECST encontrou malefícios para os pacientes com estenose inferior a 30% tratados cirurgicamente.

O risco de AVE de um paciente e o possível benefício da cirurgia estão relacionados com a presença de sintomas retinianos *versus* hemisféricos, grau de estenose arterial, extensão dos distúrbios clínicos associados (deve-se ressaltar que os estudos NASCET e ECST excluíram pacientes de "alto risco" com doenças cardíaca, pulmonar ou renal significativas), morbidade e mortalidade da cirurgia na instituição, momento de realização da cirurgia em relação aos sintomas e outros fatores. Uma metanálise recente dos estudos clínicos NASCET e ECST mostrou que a endarterectomia é mais benéfica quando realizada nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas. Além disso, o benefício é mais marcante em pacientes com mais de 75 anos, e os homens parecem se beneficiar mais do que as mulheres.

Em resumo, um paciente com isquemia hemisférica sintomática recente, estenose de alto grau na artéria carótida interna apropriada e taxas de morbidade e mortalidade perioperatórias institucionais de 6% ou menos geralmente deve ser submetido a endarterectomia carotídea. Contudo, se a taxa de AVE perioperatório for superior a 6% para um dado cirurgião, os benefícios da endarterectomia carotídea tornam-se duvidosos.

As indicações de tratamento cirúrgico da *doença carotídea assintomática* foram esclarecidas pelos resultados dos estudos Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) e Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). O ACAS encaminhou aleatoriamente pacientes com 60% ou mais de estenose para tratamento clínico com ácido acetilsalicílico ou o mesmo tratamento clínico mais endarterectomia carotídea. O grupo cirúrgico teve um risco de AVE ipsilateral (e qualquer AVE ou morte perioperatórios) ao longo de 5 anos de 5,1%, em comparação com risco de 11% no grupo clínico. Embora isso demonstre redução de 53% do risco *relativo*, a redução do risco *absoluto* é de apenas 5,9% durante 5 anos, ou 1,2% por ano **(Quadro 446.4)**. Quase metade dos AVEs no grupo cirúrgico foi causada por angiografias pré-operatórias. O estudo ACST randomizou pacientes assintomáticos com estenose carotídea superior a 60% para endarterectomia ou tratamento clínico. O risco de AVE em 5 anos no grupo cirúrgico (incluindo AVE ou morte perioperatória) foi de 6,4%, em comparação com 11,8% no grupo tratado clinicamente (redução do risco relativo de 46% e redução do risco absoluto de 5,4%).

Em ambos os estudos, ACAS e ACST, a taxa de complicações perioperatórias foi mais alta em mulheres, talvez anulando qualquer benefício na redução do risco de AVE em 5 anos. É possível que, com um acompanhamento mais longo, surja um benefício claro para as mulheres. Na atualidade, a endarterectomia carotídea em mulheres assintomáticas permanece particularmente controversa.

Em resumo, a história natural da estenose assintomática é uma taxa de AVE de cerca de 2% por ano, enquanto os pacientes sintomáticos correm um risco anual de AVE de 13%. A recomendação de revascularização carotídea a um paciente assintomático permanece controversa e depende de muitos fatores, incluindo a preferência do paciente, o grau de estenose, a idade, o sexo e as comorbidades. O tratamento clínico para redução dos fatores de risco da aterosclerose, incluindo agentes para reduzir o colesterol e medicamentos antiplaquetários, geralmente é recomendado aos pacientes com estenose assintomática da artéria carótida. A exemplo da fibrilação atrial, é imperativo aconselhar o paciente sobre AIT, de modo que o tratamento seja revisto caso ele se torne sintomático.

TRATAMENTO ENDOVASCULAR

A angioplastia com balão associada a colocação de *stent* está sendo cada vez mais usada para abrir artérias carótidas estenóticas e mantê-las pérvias. Essas técnicas podem tratar a estenose carotídea não apenas na bifurcação, como também próximo à base do crânio e nos segmentos intracranianos. O ensaio clínico Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) randomizou pacientes de alto risco (definidos como aqueles com doença coronariana ou pulmonar clinicamente significativa, oclusão carotídea contralateral, reestenose após endarterectomia, paralisia do nervo laríngeo contralateral, cirurgia radical no pescoço ou radioterapia prévia, ou idade superior a 80 anos) com estenose carotídea sintomática superior a 50% ou estenose assintomática maior que 80% para colocação de *stent* combinada com dispositivo distal de proteção contra êmbolos ou endarterectomia. O risco de morte, AVE ou IAM no decorrer de 30 dias e de AVE ipsilateral ou morte em 1 ano foi de 12,2% no grupo do *stent* e de 20,1% no grupo da endarterectomia (*p* = 0,055), o que sugere que a colocação de *stent* é no mínimo comparável à endarterectomia como opção terapêutica para esse grupo de pacientes sob alto risco cirúrgico. Contudo, os desfechos das duas intervenções podem não ter sido melhores do que deixar as estenoses carotídeas sem tratamento, sobretudo nos pacientes assintomáticos, e boa parte do benefício observado no grupo tratado com *stent* veio de uma redução de IAM na época do procedimento. Dois estudos randomizados comparando *stents* com endarterectomia em pacientes de baixo risco foram publicados. O ensaio clínico Carotid Revascularization Endarterectomy *versus* Stent Trial (CREST) recrutou pacientes com estenose assintomática ou sintomática. O risco de AVE em 30 dias foi de 4,1% no grupo em que foi colocado o *stent* e de 2,3% no grupo com intervenção cirúrgica, porém o risco em 30 dias de IAM foi de 1,1% no grupo do *stent* e de 2,3% no grupo cirúrgico, sugerindo uma equivalência de risco relativa entre os dois procedimentos. No acompanhamento mediano de 2,5 anos, o parâmetro de avaliação final combinado de AVE, IAM e morte foi o mesmo (7,2% para o *stent* vs. 6,8% para cirurgia). A taxa de reestenose em 2 anos também foi semelhante em ambos os grupos. O estudo International Carotid Stenting (ICSS) randomizou pacientes sintomáticos para *stent versus* endarterectomia e encontrou um resultado diferente: em 120 dias, a incidência de AVE, IAM ou morte foi de 8,5% no grupo do *stent versus* 5,2% no grupo da endarterectomia (p = 0,006); atualmente está em andamento o seguimento por prazo maior. As diferenças entre os delineamentos dos ensaios clínicos, a seleção do *stent* e a experiência profissional podem explicar essas importantes diferenças observadas. Até que sejam obtidos mais dados, continua havendo controvérsia quanto à seleção dos pacientes para a colocação de *stent* ou a realização de endarterectomia; é provável que ambos os procedimentos tenham riscos similares quando realizados por médicos experientes.

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO

A cirurgia de revascularização (*bypass*) extracraniana-intracraniana (EC-IC) mostrou-se ineficaz para estenoses ateroscleróticas inacessíveis à endarterectomia carotídea convencional. Em pacientes com AVE recente, uma oclusão carotídea associada e evidências de perfusão inadequada do cérebro medida por tomografia por emissão de pósitrons, não foi encontrado benefício com a revascularização EC-IC em um estudo que foi interrompido por futilidade.

ATEROSCLEROSE INTRACRANIANA

O ensaio clínico WASID randomizou pacientes com estenose sintomática (50 a 99%) de um grande vaso intracraniano para receber ácido acetilsalicílico em alta dose (1.300 mg/dia) ou varfarina (INR-alvo, 2,0 a 3,0), com desfecho primário combinado de AVE isquêmico, hemorragia cerebral ou morte por outra causa vascular que não AVE. O estudo foi interrompido precocemente em razão do risco elevado de eventos adversos relacionados com a anticoagulação por varfarina. Com acompanhamento médio de 1,8 ano, o desfecho primário foi observado em 22,1% no grupo do ácido acetilsalicílico e em 21,8% no grupo da varfarina. Ocorreu morte por qualquer causa em 4,3% do grupo do ácido acetilsalicílico e em 9,7% do grupo da varfarina; 3,2% dos pacientes sob ácido acetilsalicílico sofreram hemorragia significativa, em comparação com 8,3% dos pacientes em uso de varfarina.

Foi concluído que a colocação de *stent* intracraniano para aterosclerose intracraniana é dramaticamente prejudicial em comparação com ácido acetilsalicílico no estudo Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). Esse estudo incluiu pacientes recentemente sintomáticos com AIT ou AVE pequeno em associação com estenose intracraniana de 70 a 99% para colocação primária de *stent* autoexpansivo ou para manejo clínico. Ambos os grupos receberam clopidogrel, ácido acetilsalicílico, estatina e controle agressivo da pressão arterial. O desfecho de AVE ou morte ocorreu em 14,7% do grupo com *stent* e em 5,8% dos grupos tratados clinicamente ($p = 0,002$). Essa taxa reduzida de segundo AVE foi significativamente menor do que no estudo WASID e sugere que o manejo clínico agressivo teve influência marcante no risco de AVE secundário.

Trombose sinusal dural Existem evidências limitadas em favor do uso por curto prazo de anticoagulantes, independentemente da presença de hemorragia intracraniana, para infarto venoso após trombose sinusal. O desfecho a longo prazo para a maioria dos pacientes, mesmo aqueles com hemorragia intracerebral, é excelente.

SÍNDROME DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Uma anamnese e um exame neurológico minuciosos frequentemente localizam a região de disfunção cerebral; se essa região corresponder a uma determinada distribuição arterial, as possíveis causas responsáveis pela síndrome podem ser estreitadas. Isso tem especial importância quando o paciente apresenta-se com AIT e exame físico normal. Por exemplo, se um paciente manifestar perda da linguagem e hemianopsia homônima direita, deve-se realizar uma pesquisa das causas de embolia da artéria cerebral média esquerda. O achado de estenose isolada da artéria carótida interna direita nesse paciente sugere estenose carotídea assintomática, e a pesquisa de outras causas de AVE deve prosseguir. As seções a seguir descrevem os achados clínicos da isquemia cerebral associada com territórios vasculares cerebrais mostrados nas **Figuras 446.4** e **446.6 a 446.14**. As síndromes de AVE dividem-se em: (1) AVE de um grande vaso da circulação anterior; (2) AVE de um grande vaso da circulação posterior e (3) doença dos pequenos vasos em qualquer leito vascular.

Acidente vascular encefálico na circulação anterior A artéria carótida interna e seus ramos constituem a circulação anterior do cérebro. Os vasos podem ser ocluídos por doença vascular intrínseca (p. ex., aterosclerose ou dissecção) ou oclusão embólica de uma fonte proximal, conforme descrito antes. A oclusão de cada um dos principais vasos intracranianos acarreta manifestações clínicas distintas.

ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA A oclusão da ACM proximal ou de um de seus principais ramos decorre mais frequentemente de um êmbolo (artério-arterial, cardíaco, ou de fonte desconhecida) em vez de aterotrombose intracraniana. A aterosclerose da ACM proximal pode produzir êmbolos distais para o território da cerebral média ou, menos comumente, AIT por hipofluxo. A formação de vasos colaterais por meio dos vasos leptomeníngeos muitas vezes impede que a estenose da ACM se torne sintomática.

Os ramos corticais da ACM irrigam a face lateral do hemisfério, exceto (1) o polo frontal e uma faixa ao longo da margem superomedial dos lobos frontal e parietal, supridos pela ACA e (2) as convoluções dos polos temporal inferior e occipital, supridas pela ACP (**Figs. 446.6**, **446.7**, **446.8** e **446.9**).

A ACM proximal (segmento M1) dá origem a ramos penetrantes (denominados *artérias lentículo-estriadas*) que suprem o putame, a parte externa do globo pálido, o ramo posterior da cápsula interna, a coroa radiada adjacente e a maior parte do núcleo caudado **(Fig. 446.6)**. Na fissura de Sylvius, a ACM da maioria dos pacientes divide-se em *superior* e *inferior* (ramos M2). Os ramos da divisão inferior suprem o córtex parietal inferior e temporal, e aqueles da divisão superior suprem o córtex frontal e parietal superior **(Fig. 446.7)**.

Se houver oclusão de toda a ACM em sua origem (obstruindo seus ramos penetrantes e corticais) e as colaterais distais forem limitadas, os achados clínicos são hemiplegia contralateral, hemianestesia, hemianopsia homônima e 1 ou 2 dias de olhar preferencial para o lado ipsilateral. A disartria é comum em decorrência da fraqueza facial. Quando o hemisfério dominante é comprometido, também se observa afasia global, e quando o hemisfério não dominante é afetado, detectam-se anosognosia, apraxia construcional e negligência **(Cap. 36)**.

As síndromes completas da ACM são mais frequentes quando um êmbolo oclui o tronco da artéria. O fluxo sanguíneo colateral cortical e as diferentes configurações arteriais provavelmente são responsáveis pelo aparecimento de muitas síndromes parciais. As síndromes parciais também podem advir de êmbolos que penetram na ACM proximal sem oclusão completa, ocluem ramos distais da ACM, ou fragmentam-se e deslocam-se distalmente.

As síndromes parciais devidas à oclusão embólica de um único ramo incluem fraqueza da mão, ou do braço e da mão (síndrome braquial), ou fraqueza facial com afasia disfluente (de Broca) **(Cap. 36)**, com ou sem fraqueza do braço (síndrome opercular frontal). Uma combinação de distúrbios sensoriais, fraqueza motora e afasia disfluente sugere que um êmbolo pode ter ocluído a divisão superior proximal e gerado infarto em grandes partes do córtex frontal e parietal **(Fig. 446.7)**. Se houver afasia fluente (de Wernicke) sem fraqueza, a divisão inferior da ACM que supre a parte posterior (córtex temporal) do hemisfério dominante provavelmente está implicada. Uma fala incompreensível e a incapacidade de compreender a linguagem escrita e falada são manifestações proeminentes, muitas vezes acompanhadas de quadrantanopsia superior homônima contralateral. Heminegligência ou agnosia espacial sem fraqueza indica que a divisão inferior da ACM no hemisfério não dominante foi comprometida.

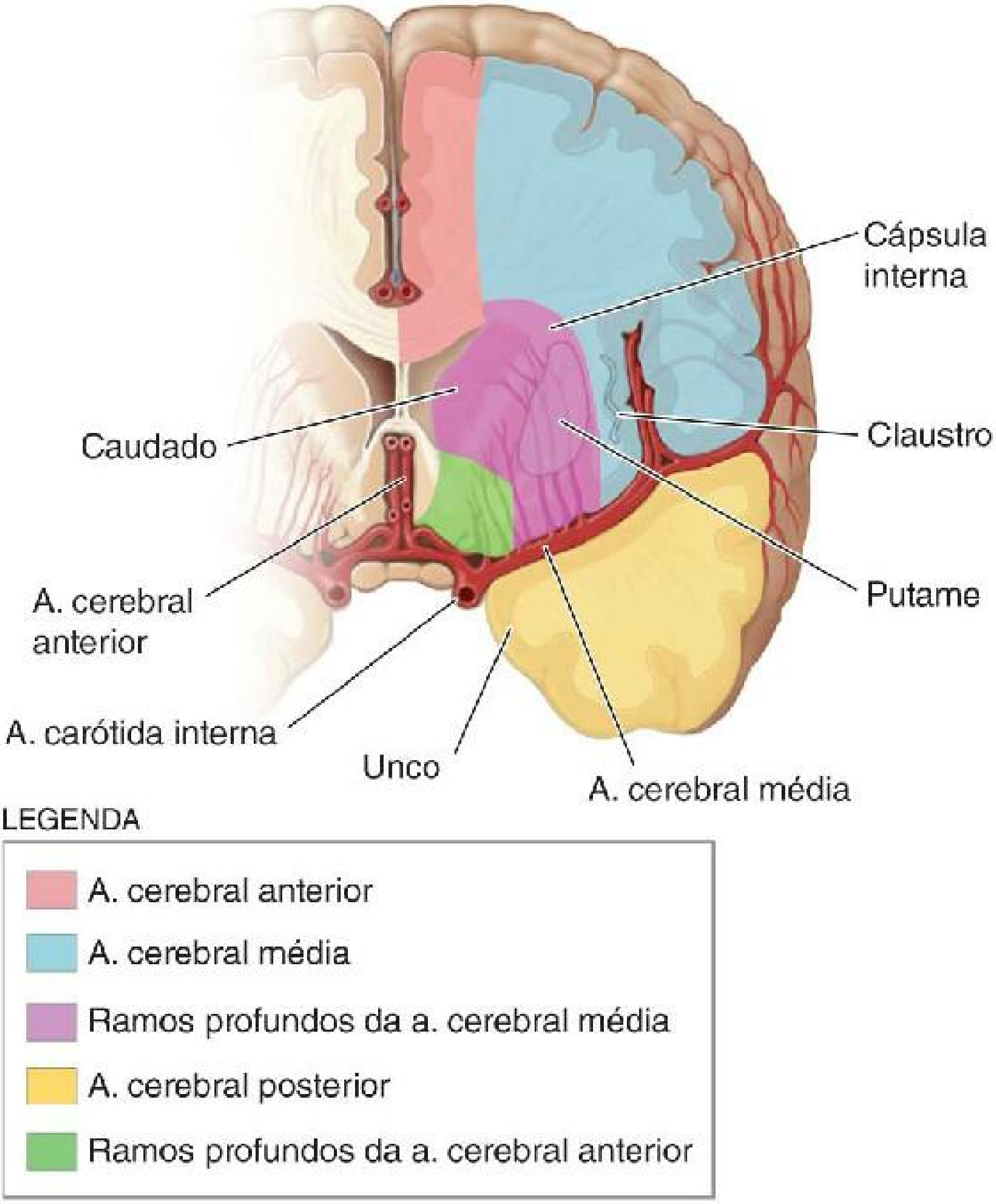
Cápsula interna
Caudado
Claustro
A. cerebral anterior
Putame
A. carótida interna
Unco
A. cerebral média
LEGENDA
🟥 A. cerebral anterior
🟦 A. cerebral média
🟪 Ramos profundos da a. cerebral média
🟨 A. cerebral posterior
🟩 Ramos profundos da a. cerebral anterior

FIGURA 446.6 Diagrama de um hemisfério cerebral em corte coronal mostrando os territórios dos principais vasos cerebrais que se originam nas artérias carótidas internas.

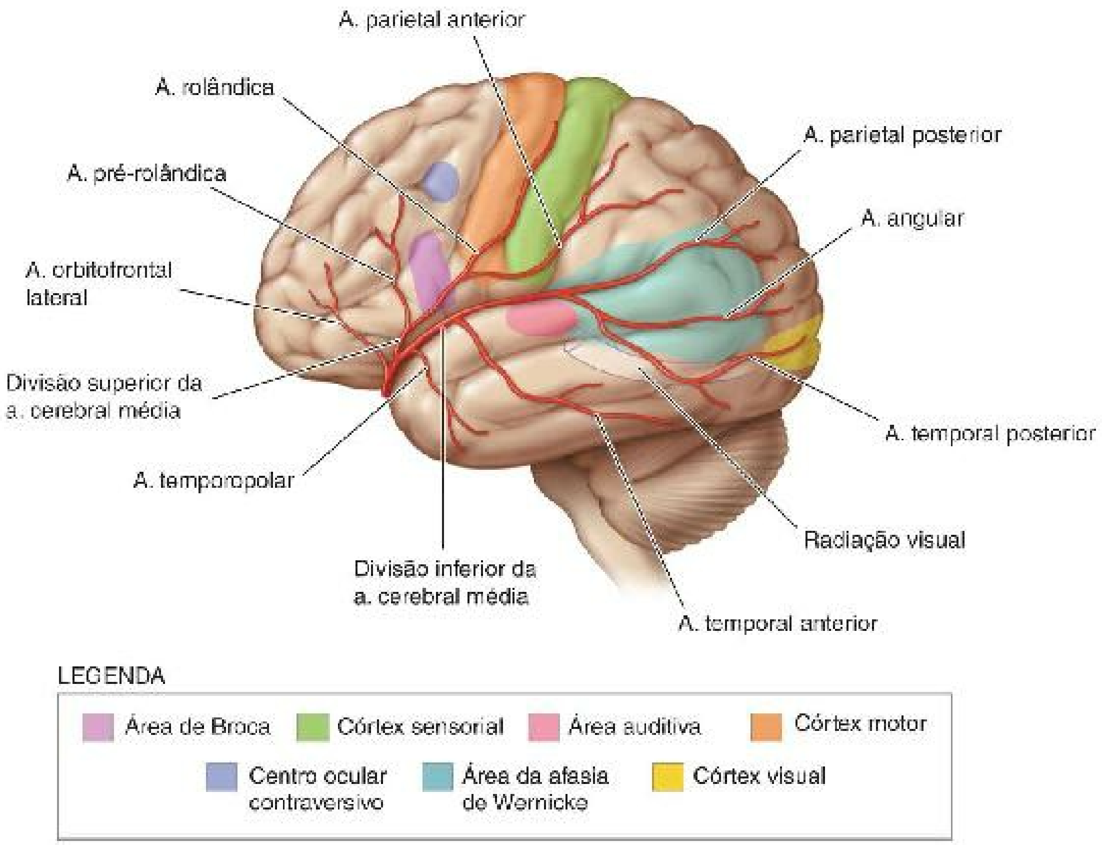
A. parietal anterior
A. rolândica
A. pré-rolândica
A. orbitofrontal lateral
Divisão superior da a. cerebral média
A. temporopolar
Divisão inferior da a. cerebral média
A. parietal posterior
A. angular
A. temporal posterior
Radiação visual
A. temporal anterior
LEGENDA
Área de Broca
Córtex sensorial
Área auditiva
Córtex motor
Centro ocular contraversivo
Área da afasia de Wernicke
Córtex visual

FIGURA 446.7 Diagrama de um hemisfério cerebral, face lateral, mostrando os ramos e a distribuição da artéria cerebral média e as principais regiões de localização cerebral. Observe a bifurcação da artéria cerebral média em uma divisão superior e outra inferior.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

Paralisia da face, braço e perna contralaterais; disfunção sensorial na mesma área (dor, toque com algodão, vibração, propriocepção, discriminação entre dois pontos, estereognosia, localização tátil, barognosia, cutaneografia): *área motora somática para face e braço e fibras que descendem da área da perna para penetrar na coroa radiada e no sistema sensorial somático correspondente*

Afasia motora: *área motora da fala do hemisfério dominante*

Afasia central, surdez para palavras, anomia, fala incompreensível, agrafia sensorial, acalculia, alexia, agnosia digital, confusão entre direito-esquerdo (os últimos quatro compreendem a síndrome de Gerstmann): *área da fala central suprassilviana e córtex parietoccipital no hemisfério dominante*

Afasia de condução: *área central da fala (opérculo parietal)*

Apractognosia do hemisfério não dominante, anosognosia, hemiassomatognosia, negligência unilateral, agnosia da metade esquerda do espaço externo, "apraxia" do vestir, "apraxia" construcional, distorção das coordenadas visuais, localização imprecisa no hemicampo, capacidade prejudicada de avaliar distâncias, leitura de baixo para cima, ilusões visuais (p. ex., pode parecer que outra pessoa está andando por meio de uma mesa): *lobo parietal não dominante (área correspondente à da fala no hemisfério dominante); a perda de memória topográfica, em geral, decorre de lesão não dominante, às vezes, de uma lesão dominante*

Hemianopsia homônima (muitas vezes quadrantanopsia inferior homônima): *radiação óptica profunda para a segunda convolução temporal*

Paralisia do olhar conjugado para o lado oposto: *campo visual contraversivo frontal ou fibras de projeção*

A oclusão de um vaso lentículo-estriado produz AVE de pequenos vasos (lacunar) dentro da cápsula interna **(Fig. 446.6)**. Isso gera AVE motor puro ou sensorimotor contralateral à lesão. A isquemia dentro do joelho da cápsula interna causa fraqueza principalmente facial seguida de fraqueza do braço e depois da perna à medida que a isquemia se desloca posteriormente dentro da cápsula. De outro modo, a mão contralateral pode tornar-se atáxica e a disartria será proeminente (síndrome lacunar da mão inábil e disartria). Um infarto lacunar afetando o globo pálido e o putame muitas vezes tem poucos sinais clínicos, mas há relatos de parkinsonismo e hemibalismo.

ARTÉRIA CEREBRAL ANTERIOR A ACA divide-se em dois segmentos: o polígono de Willis pré-comunicante (A1), ou tronco, que conecta a artéria carótida interna à artéria comunicante anterior, e o segmento pós-comunicante (A2), distal à artéria comunicante anterior **(Figs. 446.4, 446.6 e 446.8)**. O segmento A1 dá origem a diversos ramos penetrantes profundos que suprem o ramo anterior da cápsula interna, a substância perfurada anterior, a amígdala, o hipotálamo anterior e a parte inferior da cabeça do núcleo caudado **(Fig. 446.6)**.

A oclusão da ACA proximal costuma ser bem tolerada em função do fluxo colateral através da artéria comunicante anterior e de colaterais através da ACM e da ACP. A oclusão de um único segmento A2 resulta nos sintomas contralaterais citados na **Figura 446.8**. Se ambos os segmentos A2 derivarem de um tronco encefálico anterior único (atresia do segmento A1 contralateral), a oclusão pode afetar ambos os hemisférios. Ocorrem abulia profunda (retardo nas respostas verbais e motoras) e sinais piramidais bilaterais com paraparesia ou tetraparesia e incontinência urinária.

ARTÉRIA COROIDAL ANTERIOR Esta artéria origina-se da artéria carótida interna e irriga o ramo posterior da cápsula interna e a região de substância branca posterolateral a ela, pela qual passam algumas fibras geniculocalcarinas **(Fig. 446.9)**. A síndrome completa de oclusão da artéria coroidal anterior consiste em hemiplegia contralateral, hemianestesia (hipoestesia) e hemianopsia homônima. Entretanto, já que esse território também é suprido por vasos penetrantes da ACM proximal e artérias coroidal posterior e comunicante posterior, podem ocorrer efeitos mínimos e, com frequência, os pacientes têm recuperação substancial. Os AVE coroidais anteriores em geral resultam de trombose *in situ* do vaso, e este é particularmente vulnerável a oclusão iatrogênica durante o clampeamento cirúrgico de aneurismas oriundos da artéria carótida interna.

ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA O quadro clínico de oclusão da artéria carótida interna varia segundo a causa da isquemia: a propagação de um trombo, embolia ou hipofluxo. O córtex suprido pelo território da ACM é o mais afetado. Com um polígono de Willis competente, a oclusão pode passar despercebida. Se o trombo propagar-se até a artéria carótida interna e daí para a ACM, ou embolizá-la, os sintomas são idênticos aos da oclusão da ACM proximal (ver anteriormente). Às vezes, ocorre infarto maciço de toda a substância branca profunda e da superfície cortical. Quando as origens da ACA e da ACM são ocluídas no topo da artéria carótida, ocorrem abulia ou estupor com hemiplegia, hemianestesia e afasia ou anosognosia. Quando a ACP origina-se da artéria carótida interna (configuração denominada *artéria cerebral posterior fetal*), ela também pode ser ocluída e dar origem a sintomas relacionados com seu território periférico **(Figs. 446.8 e 446.9)**.

Além de suprir o córtex ipsilateral, a artéria carótida interna perfunde o nervo óptico e a retina via artéria oftálmica. Em cerca de 25% dos casos de doença sintomática da carótida interna, cegueira monocular transitória (amaurose fugaz) recorrente alerta para a presença da lesão. Em geral, os pacientes descrevem uma sombra horizontal que desce ou sobe verticalmente através do seu campo visual. Queixam-se, ainda, de visão turva nesse olho e de desaparecimento da metade superior ou inferior da visão. Na maioria dos casos, esses sintomas duram apenas alguns minutos. Raramente, isquemia ou infarto da artéria oftálmica ou central da retina ocorre por ocasião de um AIT ou de um infarto cerebral.

Um sopro carotídeo prolongado e agudo que desaparece gradualmente na diástole está muitas vezes associado a lesões altamente estenóticas. À medida que a estenose se torna mais pronunciada e o fluxo distal fica reduzido, o sopro torna-se mais fraco e pode desparecer quando a oclusão é iminente.

ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM Todos os sinais e sintomas de oclusão da carótida interna também podem acompanhar a oclusão da artéria carótida comum. A claudicação da mandíbula pode resultar do baixo fluxo nos ramos externos da carótida. A oclusão bilateral da artéria carótida comum em sua origem pode ocorrer na arterite de Takayasu **(Cap. 385)**.

Acidente vascular encefálico na circulação posterior A circulação posterior é composta pelo par de artérias vertebrais, artéria basilar e par de artérias cerebrais posteriores. As artérias vertebrais se unem para formar a artéria basilar na junção bulbopontina. A artéria basilar se divide nas duas artérias cerebrais posteriores na fossa interpeduncular (Figs. 446.4, 446.8 e 446.9). Essas grandes artérias dão origem a ramos circunferenciais longos e curtos e a ramos penetrantes profundos menores que suprem o cerebelo, bulbo, ponte, mesencéfalo, subtálamo, tálamo, hipocampo e lobos temporal medial e occipital. A oclusão de cada vaso produz sua síndrome distintiva própria.

ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR Em 75% dos casos, ambas as ACP originam-se na bifurcação da artéria basilar; em 20%, uma delas provém da artéria carótida interna ipsilateral, via artéria comunicante posterior; em 5%, ambas nascem das respectivas artérias carótidas ipsilaterais (Figs. 446.8 e 446.9). O segmento pré-comunicante, ou P1, da artéria cerebral posterior verdadeira é atrésico nesses casos.

As síndromes da ACP geralmente resultam da formação de ateromas ou êmbolos que se alojam no topo da artéria basilar; a doença da circulação posterior também pode ser causada por dissecção da artéria vertebral e displasia fibromuscular.

Comumente se observam duas síndromes clínicas na oclusão da ACP: (1) *síndrome de P1:* sinais mesencefálicos, subtalâmicos e talâmicos, devidos a doença do segmento P1 da ACP ou de seus ramos penetrantes (artérias talamogeniculada, de Percheron e coroidal posterior); e (2) *síndrome de P2:* sinais do córtex temporal e do lobo occipital, devidos a oclusão do segmento P2 distal à junção da ACP com a artéria comunicante posterior.

SÍNDROMES DE P1 O infarto costuma ocorrer no subtálamo e no tálamo medial ipsilaterais e no pedúnculo cerebral e mesencéfalo ipsilaterais (Figs. 446.9 e 446.14). Pode sobrevir paralisia do terceiro nervo craniano com ataxia contralateral (síndrome de Claude) ou hemiplegia contralateral (síndrome de Weber). A ataxia indica envolvimento do núcleo rubro ou do trato dentatorrubrotalâmico; a hemiplegia é localizada no pedúnculo cerebral (Fig. 446.14). Se o núcleo subtalâmico for acometido, pode ocorrer hemibalismo contralateral. A oclusão da artéria de Percheron produz paresia do olhar para cima e sonolência, e muitas vezes abulia. Um infarto extenso do mesencéfalo e do subtálamo decorrente de oclusão bilateral da ACP proximal apresenta-se como coma, pupilas não reativas, sinais piramidais bilaterais e rigidez de descerebração.

A oclusão dos ramos penetrantes das artérias talâmicas e talamogeniculadas produz síndromes lacunares talâmicas e talamocapsulares menos extensas. A *síndrome talâmica de Déjerine-Roussy* consiste em perda sensorial contralateral, seguida mais tarde de dor agonizante, lancinante ou em queimação nas áreas afetadas. É persistente e responde mal aos analgésicos. Anticonvulsivantes (carbamazepina ou gabapentina) ou antidepressivos tricíclicos podem ser benéficos.

SÍNDROMES DE P2 (Figs. 446.8 e 446.9) A oclusão da ACP distal causa infarto dos lobos temporal medial e occipital. A manifestação habitual é hemianopsia homônima contralateral com preservação da mácula. Ocasionalmente, apenas o quadrante superior do campo visual é comprometido. Se as áreas de associação visual forem poupadas e apenas o córtex calcarino estiver comprometido, o paciente pode ter consciência dos déficits visuais. O envolvimento do lobo temporal medial e do hipocampo pode causar prejuízo agudo da memória, principalmente se o acidente ocorrer no hemisfério dominante. A deficiência em geral melhora, porque a memória tem representação bilateral. Se o hemisfério dominante for afetado e o infarto ampliar-se, comprometendo o esplênio do corpo caloso, o paciente pode evidenciar alexia sem agrafia. Agnosia visual para faces, objetos, símbolos matemáticos e cores, e anomia com erros parafásicos (afasia amnésica) também podem ocorrer, mesmo na ausência de envolvimento do corpo caloso. A oclusão da artéria cerebral posterior pode produzir *alucinose peduncular* (alucinações visuais com cenas e objetos em cores vívidas).

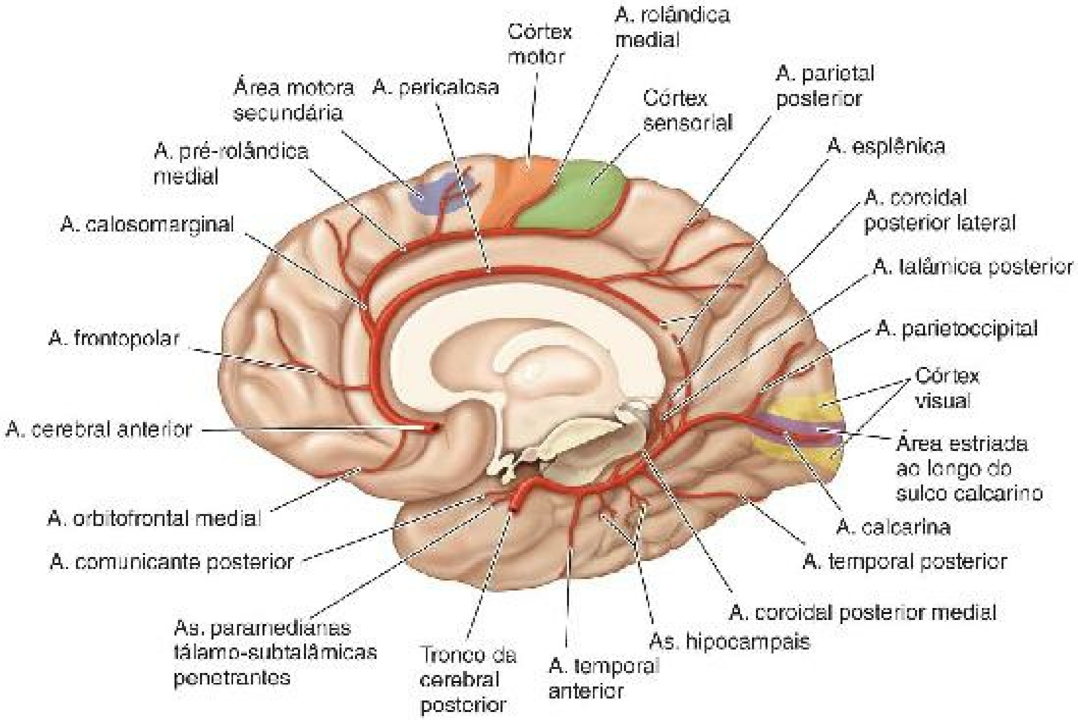
A. rolândica medial
Córtex motor
A. parietal posterior
Área motora secundária
A. pericalosa
Córtex sensorial
A. pré-rolândica medial
A. esplênica
A. calosomarginal
A. coroidal posterior lateral
A. talâmica posterior
A. parietoccipital
A. frontopolar
Córtex visual
A. cerebral anterior
Área estriada ao longo do sulco calcarino
A. calcarina
A. orbitofrontal medial
A. comunicante posterior
A. temporal posterior
A. coroidal posterior medial
As. hipocampais
As. paramedianas tálamo-subtalâmicas penetrantes
Tronco da cerebral posterior
A. temporal anterior

FIGURA 446.8 Diagrama de um hemisfério cerebral, face medial, mostrando os ramos e a distribuição da artéria cerebral anterior e as principais regiões de localização cerebral.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

Paralisia do pé e da perna contralaterais: *área motora da perna*

Menor grau de paresia do braço contralateral: *área do braço no córtex ou fibras descendentes para a coroa radiada*

Perda sensorial cortical nos dedos, pé e perna: *área sensorial para o pé e a perna*

Incontinência urinária: *área sensorimotora do lóbulo paracentral*

Reflexo de preensão contralateral, reflexo de sucção, *gegenhalten* (rigidez paratônica): *face medial do lobo frontal posterior; provavelmente área motora suplementar*

Abulia (mutismo acinético), lentidão, retardo, interrupção intermitente, falta de espontaneidade, sussurros, distração reflexa para visões e sons: *localização incerta – provavelmente giro do cíngulo e parte inferior medial dos lobos frontal, parietal e temporal*

Dificuldade da marcha e estação (apraxia da marcha): *córtex frontal próximo à área motora da perna*

Dispraxia dos membros esquerdos, afasia tátil nos membros esquerdos: *corpo caloso*

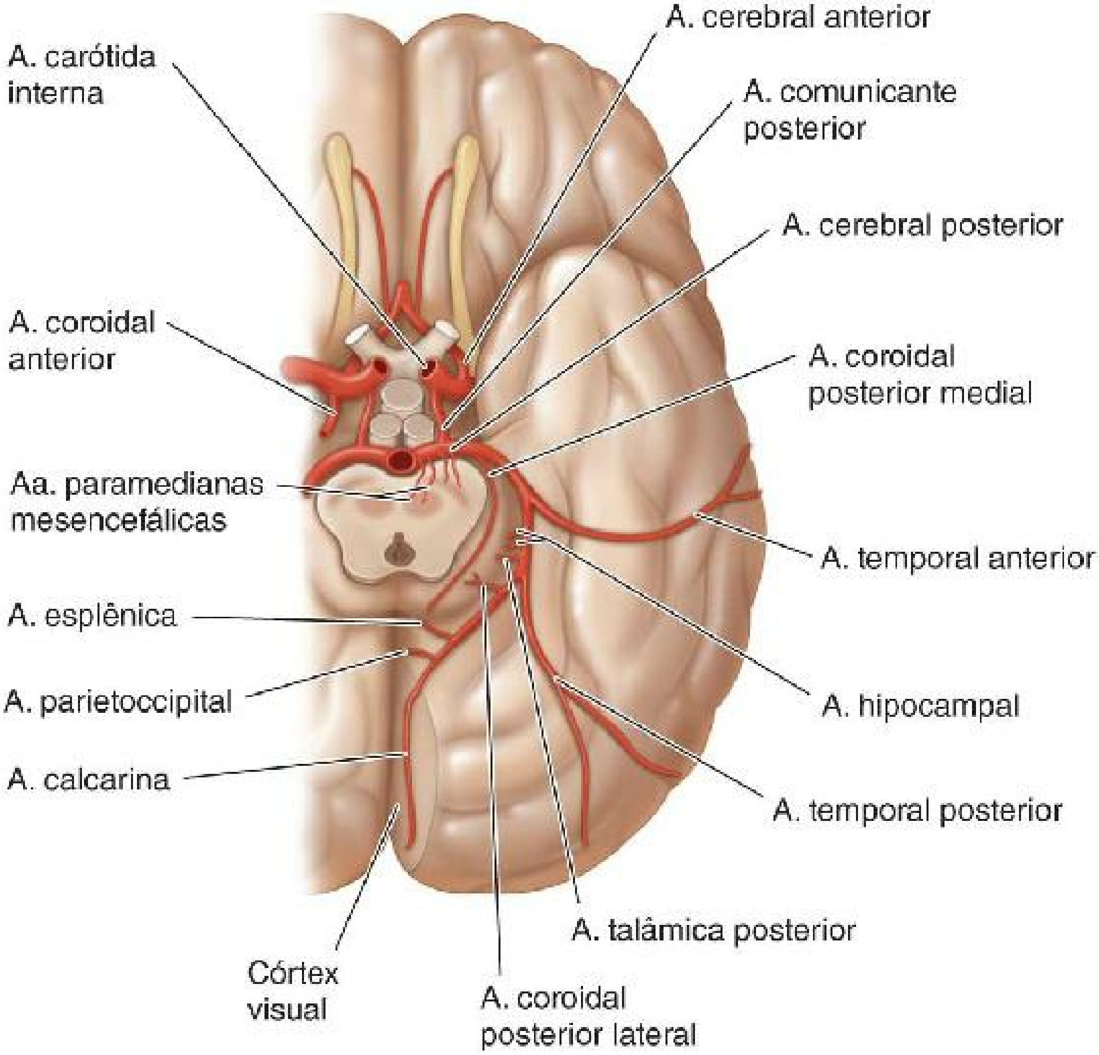
A. carótida interna
A. cerebral anterior
A. comunicante posterior
A. cerebral posterior
A. coroidal anterior
A. coroidal posterior medial
Aa. paramedianas mesencefálicas
A. temporal anterior
A. esplênica
A. parietoccipital
A. hipocampal
A. calcarina
A. temporal posterior
A. talâmica posterior
Córtex visual
A. coroidal posterior lateral

FIGURA 446.9 Face inferior do cérebro com os ramos e a distribuição da artéria cerebral posterior e principais estruturas anatômicas.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

Território periférico (ver também Fig. 446.12). Hemianopsia homônima (muitas vezes, dos quadrantes superiores): *córtex calcarino ou radiação óptica vizinha*. Hemianopsia homônima bilateral, cegueira cortical, consciência ou negação da cegueira; denominação tátil, acromatopsia (cegueira para cores), incapacidade de ver movimentos de vaivém, incapacidade de perceber objetos não situados centralmente, apraxia dos movimentos oculares, incapacidade para contar ou enumerar objetos, tendência a esbarrar em coisas que o paciente vê e tenta evitar: *lobo occipital bilateral com possível comprometimento do lobo parietal*. Dislexia verbal sem agrafia, anomia para cores: *lesão calcarina dominante e parte posterior do corpo caloso*. Defeito da memória: *lesão bilateral do hipocampo ou apenas do lado dominante*. Desorientação topográfica e prosopagnosia: *geralmente lesões do giro lingual e calcarino não dominante*. Simultanagnosia, heminegligência visual: *córtex visual dominante, hemisfério contralateral*. Alucinações visuais não formadas, alucinose peduncular, metamorfopsia, telopsia, expansão visual ilusória, paliopsia, distorção dos contornos, fotofobia central: *córtex calcarino*. Alucinações complexas: *em geral hemisfério não dominante*.

Território central. Síndrome talâmica: perda sensorial (todas as modalidades), dor espontânea e disestesias, coreoatetose, tremor de intenção, espasmos da mão, hemiparesia leve: *núcleo posteroventral do tálamo; comprometimento do corpo subtalâmico adjacente ou de seus tratos aferentes*. Síndrome talamoperfurada: ataxia cerebelar cruzada com paralisia ipsilateral do terceiro nervo craniano (síndrome de Claude): *trato dentatotalâmico e terceiro nervo dele derivado*. Síndrome de Weber: paralisia do terceiro nervo e hemiplegia contralateral: *terceiro nervo e pedúnculo cerebral*. Hemiplegia contralateral: *pedúnculo cerebral*. Paralisia ou paresia dos movimentos oculares verticais, desvio assimétrico, respostas pupilares lentas à luz, discreta miose e ptose (nistagmo de retração e “cobertura” das pálpebras podem estar associados): *fibras supranucleares para o terceiro nervo, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch e comissura posterior*. Tremor de ação atáxico, rítmico contralateral; tremor postural rítmico ou de “retenção” (tremor rubro): *trato dentatotalâmico*.

O infarto bilateral das ACPs distais produz cegueira cortical (cegueira com preservação da fotorreação pupilar). O paciente muitas vezes não tem consciência da cegueira ou pode até negá-la (*síndrome de Anton*). Podem persistir pequenas ilhas de visão, e o paciente pode relatar que a visão flutua à medida que as imagens são capturadas nas partes preservadas. Raramente, apenas a visão periférica é perdida e a visão central é poupada, levando a uma visão “em cano de revólver”. As lesões na área de associação visual bilaterais podem resultar em *síndrome de Balint*, um distúrbio da varredura visual ordenada do ambiente **(Cap. 36)**, em geral resultando de infartos secundários a baixo fluxo na “área de fronteira” entre os territórios de ACM e ACP distal, como ocorre após parada cardíaca. O paciente pode ter persistência de uma imagem visual por vários minutos, apesar de olhar para outra cena (*palinopsia*) ou incapacidade de sintetizar toda uma imagem (*assimultanagnosia*). A oclusão embólica do topo da artéria basilar pode produzir qualquer um ou todos os sintomas do território central ou periférico. A característica clínica é início súbito de sinais bilaterais, como ptose, assimetria pupilar ou ausência de fotorreação, e sonolência.

ARTÉRIAS VERTEBRAL E CEREBELAR INFERIOR POSTERIOR A artéria vertebral, que se origina do tronco braquicefálico à direita e da artéria subclávia à esquerda, divide-se em quatro segmentos. O primeiro (V1) segue de sua origem até ingressar no sexto ou quinto forame vertebral transverso. O segundo (V2) atravessa os forames vertebrais de C6 a C2. O terceiro (V3) atravessa o forame transverso e circunda o arco do atlas para perfurar a dura-máter no forame magno. O quarto segmento (V4) ascende e une-se à outra artéria vertebral para constituir a artéria basilar; somente o quarto segmento dá origem a ramos que suprem o tronco encefálico e o cerebelo. A artéria cerebelar inferior posterior (ACIP) supre, em seu segmento proximal, a região lateral do bulbo e, em seus ramos distais, a face inferior do cerebelo.

As lesões aterotrombóticas têm predileção pelos segmentos V1 e V4 da artéria vertebral. O primeiro segmento pode ser acometido na origem do vaso e produzir êmbolos para a circulação posterior; o fluxo colateral da artéria vertebral contralateral ou das artérias cervical ascendente, tireocervical ou occipital geralmente é suficiente para prevenir AIT ou AVE por hipofluxo. Quando uma artéria vertebral sofre atresia e uma lesão aterotrombótica ameaça a origem da outra, a circulação colateral, que também pode incluir fluxo retrógrado a partir da artéria basilar, muitas vezes é insuficiente **(Figs. 446.4 e 446.9)**. Nesse contexto, podem ocorrer AIT por hipofluxo, consistindo em síncope, vertigem e hemiplegia alternada; esse estado também prepara o terreno para trombose. A doença do quarto segmento distal da artéria vertebral pode promover a formação de trombos, que se manifestam como embolia ou com propagação, como trombose da artéria basilar. Estenose proximal à origem da ACIP pode ameaçar a região lateral do bulbo e a face posterior inferior do cerebelo.

Se a artéria subclávia for ocluída proximalmente à origem da artéria vertebral, há inversão na direção do fluxo sanguíneo na artéria vertebral ipsilateral. O exercício do braço ipsilateral pode aumentar a demanda pelo fluxo vertebral, produzindo AIT da circulação posterior, ou “roubo subclávio”.

Embora a doença ateromatosa dificilmente estreite o segundo e o terceiro segmentos da artéria vertebral, essa região está sujeita a dissecção, displasia fibromuscular e, raras vezes, compressão por esporões osteofíticos dentro dos forames vertebrais.

A oclusão embólica ou trombose de um segmento V4 causa isquemia do bulbo lateral. A plêiade de vertigem, dormência da face ipsilateral e dos membros contralaterais, diplopia, rouquidão, disartria, disfagia e síndrome de Horner ipsilateral denomina-se *síndrome bulbar lateral* (ou *síndrome de Wallenberg*) (Fig. 446.10). A maioria dos casos resulta de oclusão da artéria vertebral ipsilateral; nos demais, a oclusão da ACIP é implicada. A oclusão dos ramos penetrantes bulbares da artéria vertebral ou ACIP resulta em síndromes parciais. *Hemiparesia não é uma manifestação de oclusão da artéria vertebral; contudo, a tetraparesia pode advir de oclusão da artéria espinal anterior.*

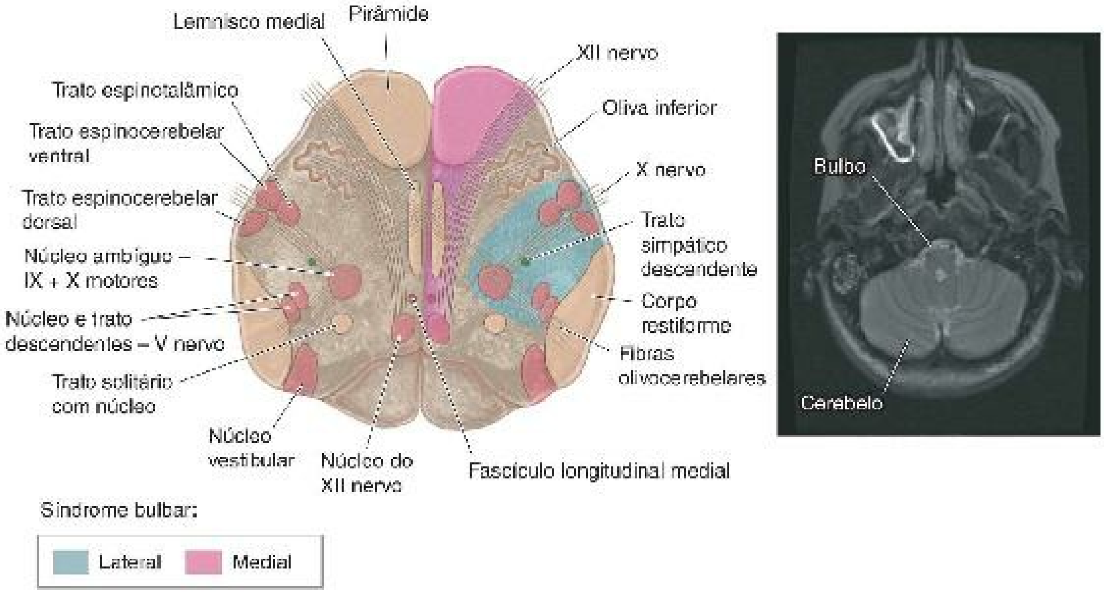
Lemnisco medial
Pirâmide
XII nervo
Trato espinotalâmico
Oliva inferior
Trato espinocerebelar ventral
X nervo
Trato espinocerebelar dorsal
Trato simpático descendente
Núcleo ambíguo – IX + X motores
Corpo restiforme
Núcleo e trato descendentes – V nervo
Fibras olivocerebelares
Trato solitário com núcleo
Núcleo vestibular
Núcleo do XII nervo
Fascículo longitudinal medial
Síndrome bulbar:
Lateral
Medial
Bulbo
Cerebelo

FIGURA 446.10 Corte axial na altura do bulbo, delineado esquematicamente à esquerda, com ressonância magnética correspondente à direita. Observe que nas Figuras 446.10 a 446.14, todos os desenhos são orientados com a face dorsal embaixo, reproduzindo a orientação do tronco encefálico que é comumente vista em todos os exames de neuroimagem modernos. As regiões aproximadas envolvidas nas síndromes de AVE bulbar medial e lateral são mostradas.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

1. Síndrome bulbar medial (oclusão da artéria vertebral ou de um ramo da artéria vertebral ou basilar inferior)
   No lado da lesão
      Paralisia com atrofia de metade da língua: *décimo segundo nervo ipsilateral*
   No lado oposto à lesão
      Paralisia do braço e da perna, poupando a face; perda da sensibilidade tátil e proprioceptiva em metade do corpo: *trato piramidal e lemnisco medial contralaterais*
2. Síndrome bulbar lateral (a oclusão de um dos cinco ramos pode ser responsável - artérias vertebral; cerebelar inferior posterior; bulbar lateral superior, média ou inferior)
   No lado da lesão

Dor, dormência, alteração da sensibilidade em metade da face: *trato descendente e núcleo do quinto nervo*

Ataxia dos membros, queda para o lado da lesão: *incerto – corpo restiforme, hemisfério cerebelar, fibras cerebelares, trato espinocerebelar (?)*

Nistagmo, diplopia, oscilopsia, vertigem, náuseas, vômitos: *núcleo vestibular*

Síndrome de Horner (miose, ptose, diminuição da sudorese): *trato simpático descendente*

Disfagia, rouquidão, paralisia do palato, paralisia de prega vocal, diminuição do reflexo do vômito: *fibras emergentes do nono e décimo nervos*

Perda da gustação: *núcleo e trato solitários*

Dormência do braço, do tronco ou da perna ipsilaterais: *núcleos cuneiforme e grácil*

Fraqueza da parte inferior da face: *fibras do neurônio motor superior genufletidas para o núcleo facial ipsilateral*

No lado oposto à lesão

Disfunção da sensibilidade para dor e temperatura em metade do corpo, às vezes na face: *trato espinotalâmico*

3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusão da artéria vertebral): combinação das síndromes medial e lateral
4. Síndrome pontinobulbar lateral (oclusão de artéria vertebral): combinação de síndrome bulbar lateral e síndrome pontina inferior lateral
5. Síndrome da artéria basilar (a síndrome da artéria vertebral única é equivalente): combinação das várias síndromes do tronco encefálico mais aquelas que surgem na distribuição da artéria cerebral posterior.

   Sinais bilaterais de tratos longitudinais (sensoriais e motores; anormalidades cerebelares e de nervos cranianos periféricos): *tratos longitudinais bilaterais, cerebelares e de nervos cranianos periféricos*

Paralisia ou fraqueza de todos os membros, além de toda a musculatura bulbar: *tratos corticobulbar e corticoespinal bilateralmente*

Raramente, ocorre uma *síndrome bulbar medial* com infarto da pirâmide e hemiparesia contralateral do braço e da perna, poupando a face. Se o lemnisco medial e as fibras emergentes do nervo hipoglosso forem atingidos, ocorrem perda contralateral da propriocepção e fraqueza ipsilateral da língua.

O infarto cerebelar com edema pode acarretar *parada respiratória súbita* devida à PIC elevada na fossa posterior. Sonolência, sinais de Babinski, disartria e fraqueza bifacial podem estar ausentes ou manifestar-se apenas por breve período antes de ocorrer parada respiratória. Instabilidade da marcha, cefaleia, tontura, náuseas e vômitos podem ser os únicos sinais e sintomas iniciais e devem levantar suspeita dessa complicação iminente, que pode exigir descompressão neurocirúrgica, muitas vezes com prognóstico excelente. A diferenciação entre esses sintomas e os sintomas de labirintite viral pode ser um desafio, mas cefaleia, rigidez de nuca e dismetria unilateral sugerem AVE.

ARTÉRIA BASILAR Os ramos da artéria basilar suprem a base da ponte e a região superior do cerebelo e reúnem-se em três grupos: (1) paramedianos, em número de 7 a 10, que suprem uma cunha da ponte nos dois lados da linha média; (2) circunferenciais curtos, em número de 5 a 7, que irrigam os 66% laterais da ponte e os pedúnculos cerebelares médio e superior; e (3) circunferenciais longos bilaterais (artérias cerebelares superior e inferior anterior), que circundam a ponte e suprem os hemisférios cerebelares.

Podem ocorrer lesões ateromatosas em qualquer ponto ao longo do tronco da basilar, porém são mais frequentes nos segmentos basilar proximal e vertebral distal. Em geral, as lesões ocluem a artéria basilar proximal e uma ou ambas as artérias vertebrais. O quadro clínico varia segundo a disponibilidade de fluxo colateral retrógrado pelas artérias comunicantes posteriores. Raramente, a dissecção de uma artéria vertebral pode envolver a artéria basilar e, de acordo com a localização da luz verdadeira e falsa, produzir inúmeros AVEs de artérias penetrantes.

Embora a aterotrombose às vezes oclua a parte distal da artéria basilar, os êmbolos cardíacos ou originados nos segmentos vertebral proximal ou basilar são mais comumente responsáveis pelas síndromes do "topo da basilar".

Uma vez que o tronco encefálico contém muitas estruturas em estreita proximidade, várias síndromes clínicas podem surgir quando há isquemia, refletindo envolvimento dos tratos corticospinais e corticobulbares, tratos sensoriais ascendentes e núcleos de nervos cranianos **(Figs. 446.11, 446.12, 446.13 e 446.14)**.

Os sintomas de isquemia transitória ou infarto no território de artéria basilar em geral não indicam se a própria artéria basilar ou um de seus ramos está afetado, mas essa distinção tem importantes implicações terapêuticas. *Contudo, é fácil reconhecer o quadro de oclusão basilar completa como uma plêiade de sinais bilaterais dos tratos longitudinais (sensoriais e motores) com sinais de disfunção de nervos cranianos e do cerebelo*. Um estado de "encarceramento" (*locked-in*) com preservação da consciência, tetraplegia e sinais dos nervos cranianos sugere um infarto completo da ponte e do mesencéfalo inferior. O objetivo terapêutico é reconhecer uma oclusão basilar *iminente* antes que ocorra um infarto devastador. Uma série de AITs e um AVE flutuante lentamente progressivo são extremamente significativos, pois costumam prenunciar oclusão aterotrombótica da artéria vertebral distal ou basilar proximal.

Os AITs na distribuição da artéria basilar proximal podem provocar vertigem (muitas vezes descrita pelo paciente como "sensação de estar nadando", "oscilação", “deslocamento”, “instabilidade” ou “sensação de cabeça oca”). Outros sintomas que alertam para trombose basilar incluem diplopia, disartria, dormência facial ou perioral e sintomas hemissensoriais. Em geral, os sintomas de um AIT dos ramos basilares afetam um dos lados do tronco encefálico, enquanto os sintomas de um AIT da artéria basilar em geral afetam ambos os lados, embora se tenha enfatizado a existência de hemiparesia “de alerta” como sintoma inicial de oclusão basilar. Com maior frequência, os AITs, independentemente de serem secundários a oclusão iminente da artéria basilar ou de um ramo basilar, tem curta duração (5 a 30 minutos) e são repetitivos, ocorrendo várias vezes ao dia. O padrão sugere redução intermitente do fluxo. Muitos neurologistas utilizam heparina para prevenir a propagação do coágulo.

A oclusão aterotrombótica da artéria basilar com infarto em geral causa sinais bilaterais do tronco encefálico. Paresia do olhar ou oftalmoplegia internuclear associada a hemiparesia ipsilateral podem ser as únicas manifestações de isquemia bilateral do tronco encefálico. Mais frequentemente, há sinais inequívocos de doença pontina bilateral. A trombose completa da basilar tem alta mortalidade.

A oclusão de um ramo da artéria basilar em geral causa sinais e sintomas *unilaterais* envolvendo nervos motores, sensoriais e cranianos. Enquanto os sintomas permanecerem unilaterais, deve-se diminuir a preocupação com oclusão iminente da basilar.

A oclusão da artéria cerebelar superior resulta em ataxia cerebelar ipsilateral acentuada, náusea e vômitos, disartria e perda contralateral das sensações para dor e temperatura nos membros, no corpo e na face (tratos espino e trigeminotalâmico). Surdez parcial, tremor atáxico do membro superior ipsilateral, síndrome de Horner e mioclonia palatina também ocorrem raramente. Síndromes parciais são frequentes **(Fig. 446.13)**. Com AVEs grandes, a tumefação e o efeito de massa podem comprimir o mesencéfalo ou provocar hidrocefalia; tais sintomas podem evoluir rapidamente. Uma intervenção neurocirúrgica pode salvar a vida do paciente nesses casos.

A oclusão da artéria cerebelar inferior anterior produz graus variáveis de infarto, já que as dimensões dessa artéria e o território por ela suprido variam inversamente com os da ACIP. Os principais sintomas compreendem: (1) surdez ipsilateral, fraqueza facial, vertigem, náusea e vômitos, nistagmo, zumbido, ataxia cerebelar, síndrome de Horner e paresia do olhar lateral conjugado; e (2) perda contralateral das sensações para dor e temperatura. Uma oclusão próxima à origem da artéria pode gerar sinais do trato corticoespinal **(Fig. 446.11)**.

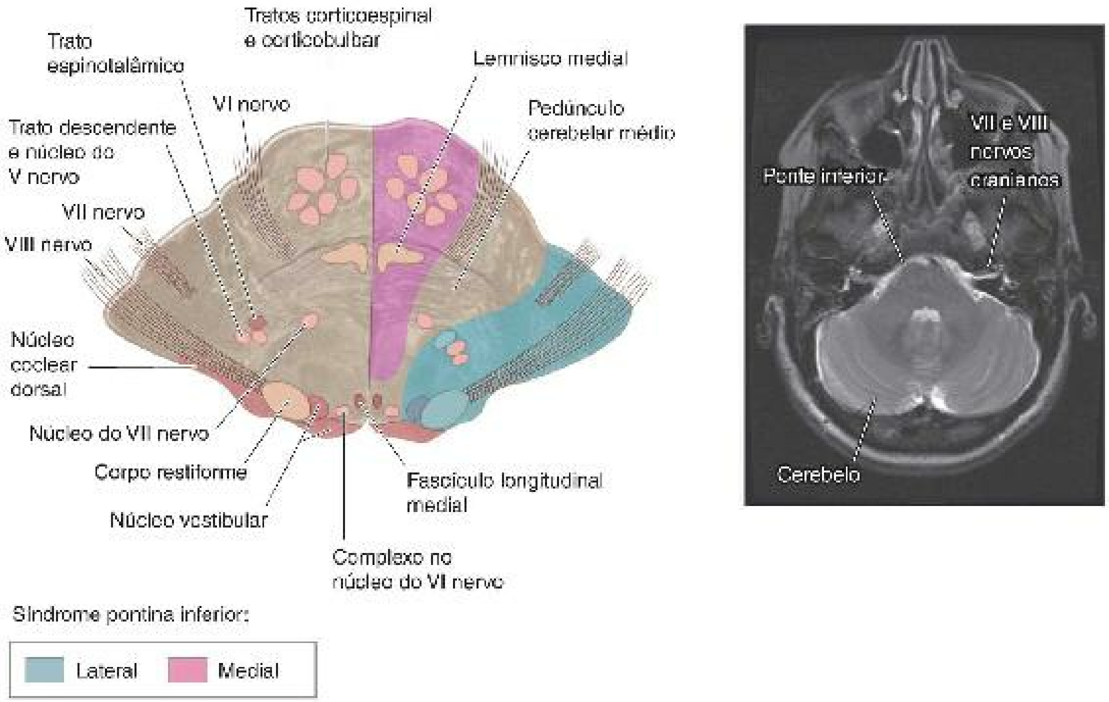
Trato espinotalâmico
Tratos corticoespinal e corticobulbar
Lemnisco medial
VI nervo
Pedúnculo cerebelar médio
Trato descendente e núcleo do V nervo
VII nervo
VIII nervo
Núcleo coclear dorsal
Núcleo do VII nervo
Corpo restiforme
Núcleo vestibular
Fascículo longitudinal medial
Complexo no núcleo do VI nervo
Síndrome pontina inferior:
Lateral
Medial
VII e VIII nervos cranianos
Ponte inferior
Cerebelo

FIGURA 446.11 Corte axial na altura da ponte inferior, delineado esquematicamente à esquerda, com ressonância magnética correspondente à direita. São mostradas as regiões aproximadas envolvidas nas síndromes de AVE pontino inferior medial e lateral.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

1. Síndrome pontina inferior medial (oclusão de ramo paramediano da artéria basilar)
   No lado da lesão
   - Paralisia do olhar conjugado para o lado da lesão (preservação da convergência): *centro do olhar conjugado lateral*

   Nistagmo: *núcleo vestibular*
   - Ataxia de membros e marcha: provavelmente *pedúnculo cerebelar médio*
   - Diplopia no olhar lateral: *nervo abducente*

   No lado oposto à lesão
   - Paralisia da face, do braço e da perna: *trato corticobulbar e corticoespinal na ponte inferior*
   - Deficiência das sensações tátil e proprioceptiva em metade do corpo: *lemnisco medial*
2. Síndrome pontina inferior lateral (oclusão da artéria cerebelar inferior anterior)
   No lado da lesão
   - Nistagmo horizontal e vertical, vertigem, náuseas, vômitos, oscilopsia: *nervo ou núcleo vestibular*
   - Paralisia facial: *sétimo nervo*

Paralisia do olhar conjugado para o lado da lesão: *centro do olhar conjugado lateral*
Surdez, zumbido: *nervo auditivo ou núcleo coclear*
Ataxia: *pedúnculo cerebelar médio e hemisfério cerebelar*
Deficiência da sensibilidade na face: *trato descendente e núcleo do quinto nervo*

No lado oposto à lesão

Deficiência da sensibilidade para dor e temperatura em metade do corpo (pode incluir a face): *trato espinotalâmico*

A oclusão de um dos ramos circunferenciais curtos da artéria basilar afeta os dois terços laterais da ponte e o pedúnculo cerebelar médio ou superior, enquanto a oclusão de um dos ramos paramedianos afeta uma área cuneiforme em um dos lados da ponte medial **(Figs. 446.11, 446.12 e 446.13)**.

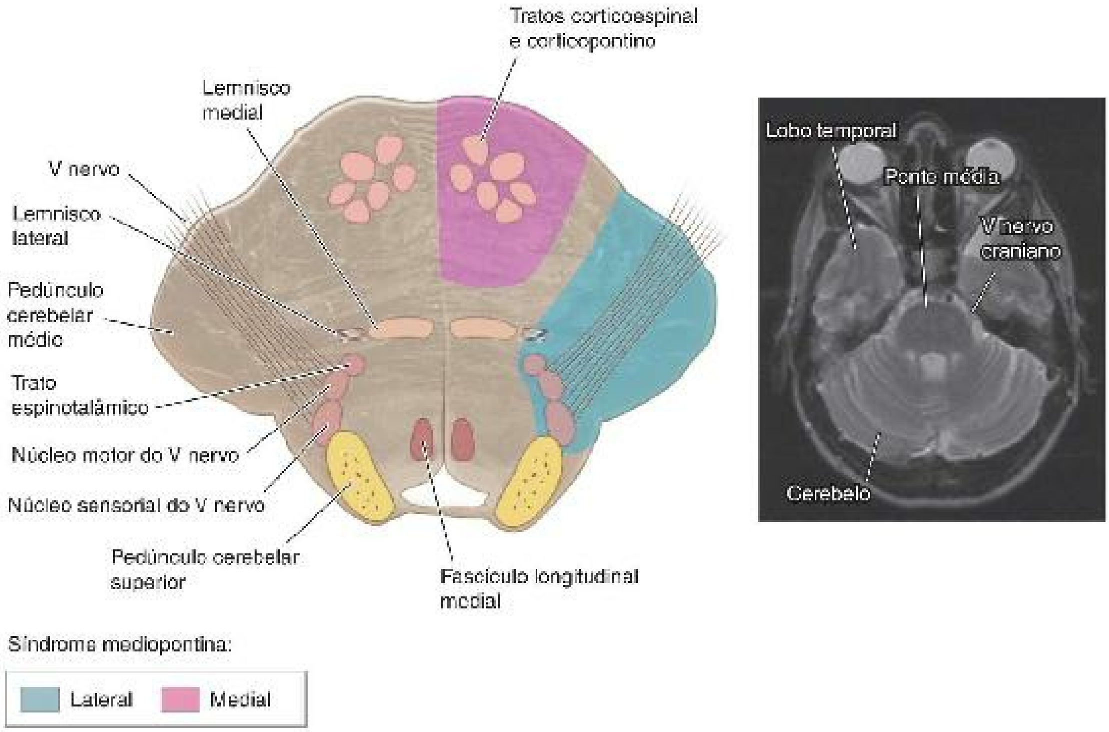
Tratos corticoespinal e corticopontino
Lemnisco medial
V nervo
Lemnisco lateral
Pedúnculo cerebelar médio
Trato espinotalâmico
Núcleo motor do V nervo
Núcleo sensorial do V nervo
Pedúnculo cerebelar superior
Fascículo longitudinal medial
Síndrome mediopontina:
Lateral
Medial
Lobo temporal
Ponte média
V nervo craniano
Cerebelo

FIGURA 446.12 Corte axial na altura da ponte média, delineado esquematicamente à esquerda, com ressonância magnética correspondente à direita. São mostradas as regiões aproximadas envolvidas nas síndromes de AVE mediopontina medial e lateral.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

1. Síndrome mediopontina medial (ramo paramediano da artéria basilar média)

No lado da lesão

Ataxia dos membros e da marcha (mais proeminente no comprometimento bilateral): *núcleos da ponte*

No lado oposto à lesão

Paralisia da face, do braço e da perna: *trato corticobulbar e corticoespinal*
Deficiência variável das sensações tátil e proprioceptiva quando a lesão se estende posteriormente: *lemnisco medial*

2. Síndrome mediopontina lateral (artéria circunferencial curta)
   No lado da lesão
   Ataxia dos membros: *pedúnculo cerebelar médio*
   Paralisia dos músculos da mastigação: *fibras motoras ou núcleo do quinto nervo craniano*
   Deficiência da sensibilidade no lado da face: *fibras sensoriais ou núcleo do quinto nervo*
   No lado oposto à lesão
   Deficiência das sensações para dor e temperatura nos membros e no tronco: *trato espinotalâmico*

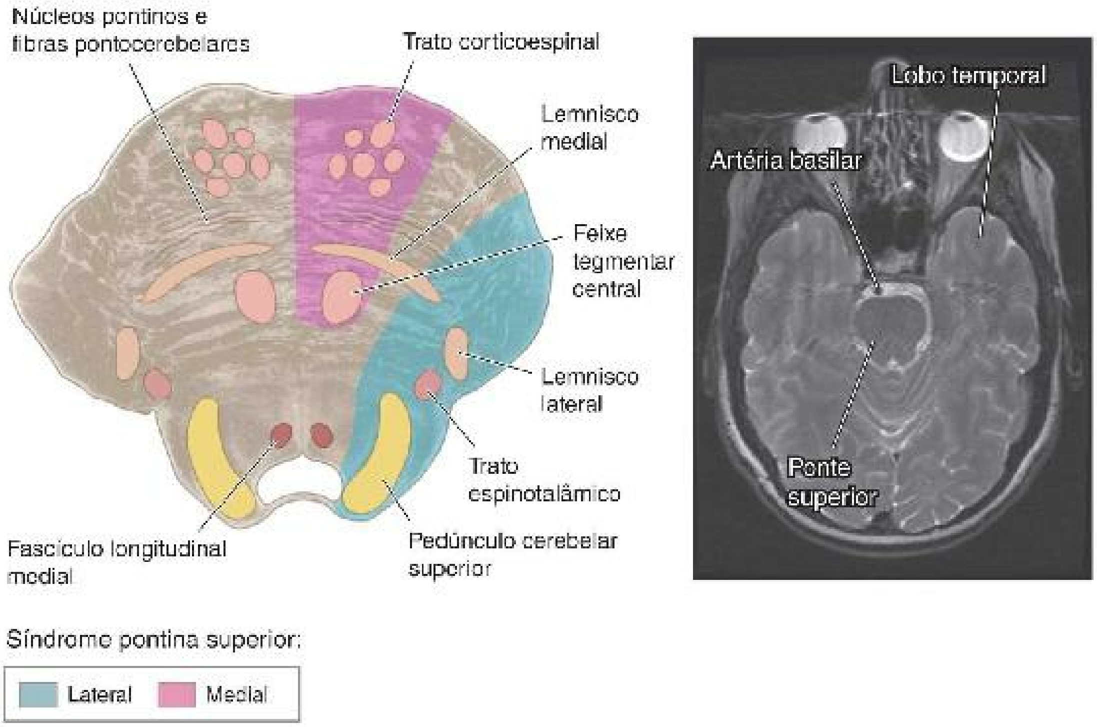
Núcleos pontinos e fibras pontocerebelares
Trato corticoespinal
Lemnisco medial
Feixe tegmentar central
Lemnisco lateral
Trato espinotalâmico
Pedúnculo cerebelar superior
Fascículo longitudinal medial
Síndrome pontina superior:
Lateral
Medial
Lobo temporal
Artéria basilar
Ponte superior

FIGURA 446.13 Corte axial na altura da ponte superior, delineado esquematicamente à esquerda, com ressonância magnética correspondente à direita. São mostradas as regiões aproximadas envolvidas nas síndromes de AVE pontino superior medial e lateral.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

1. Síndrome pontina superior medial (ramos paramedianos da artéria basilar superior)
   No lado da lesão
   Ataxia cerebelar (provavelmente): *pedúnculos cerebelares superior e/ou médio*

    Oftalmoplegia internuclear: *fascículo longitudinal medial*
    Síndrome mioclônica, palato, faringe, pregas vocais, aparelho respiratório, face, aparelho oculomotor, etc.: *localização incerta – feixe tegmentar central, projeção denteada, núcleo olivar inferior*
  No lado oposto à lesão
    Paralisia da face, do braço e da perna: *trato corticobulbar e corticoespinal*
    Raramente são afetados tato, vibração e propriocepção: *lemnisco medial*

2. Síndrome pontina superior lateral (síndrome da artéria cerebelar superior)
  No lado da lesão
    Ataxia dos membros e da marcha, queda para o lado da lesão: *pedúnculos cerebelares médio e superior, superfície superior do cerebelo, núcleo denteado*
    Tontura, náuseas, vômitos; nistagmo horizontal: *núcleo vestibular*
    Paresia do olhar conjugado (ipsilateral): *olhar contralateral pontino*
    Desvio assimétrico: *não definido*
    Miose, ptose, diminuição da sudorese na face (síndrome de Horner): *fibras simpáticas descendentes*
    Tremor: localização incerta – *núcleo denteado, pedúnculo cerebelar superior*
  No lado oposto à lesão
    Deficiência das sensações para dor e temperatura na face, nos membros e no tronco: *trato espinotalâmico*
    Deficiência das sensações tátil, vibratória e proprioceptiva, mais na perna do que no braço (há uma tendência a incongruência entre os déficits da dor e do tato): *lemnisco medial (parte lateral)*

EXAMES DE IMAGEM

Ver também o Capítulo 440e.

TC As imagens por TC identificam ou excluem hemorragia como a causa do AVE e identificam hemorragias extraparenquimatosas, neoplasias, abscessos e outros distúrbios que simulam um AVE. As TCs de encéfalo obtidas nas primeiras horas após um infarto em geral não mostram anormalidades, e o infarto pode não ser visto de maneira confiável por 24 a 48 horas. A TC pode não mostrar pequenos AVEs isquêmicos na fossa posterior devido a artefatos ósseos; pequenos infartos na superfície cortical também podem não ser vistos.

A TC com contraste aumenta a especificidade ao mostrar captação de contraste por infartos subagudos e permitir a visualização das estruturas venosas. Combinada aos tomógrafos multidetectores, pode-se realizar uma angiotomografia (angioTC) com administração de contraste iodado IV para visualização das artérias cervicais e intracranianas, veias intracranianas, arco da aorta e até mesmo as artérias coronárias em uma sessão radiológica. A doença carotídea e as oclusões vasculares intracranianas são prontamente identificadas com este método **(Fig. 446.3)**. Após um bólus de contraste IV, também podem ser demonstrados déficits da perfusão cerebral produzidos por oclusão vascular **(Fig. 446.15)**, que podem ser usados para predizer a região cerebral infartada e a região sob risco de infarto adicional (i.e., a penumbra isquêmica; ver "Fisiopatologia do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico", anteriormente). A TC também é sensível à detecção de HSA (embora não sirva para excluí-la), e a angioTC identifica aneurismas intracranianos facilmente **(Cap. 330)**. Em virtude de sua rapidez e ampla disponibilidade, a TC sem contraste do encéfalo é a modalidade radiológica de escolha em pacientes com AVE agudo **(Fig. 446.1)**, e a angioTC e imagem de perfusão por TC também são complementos úteis e convenientes.

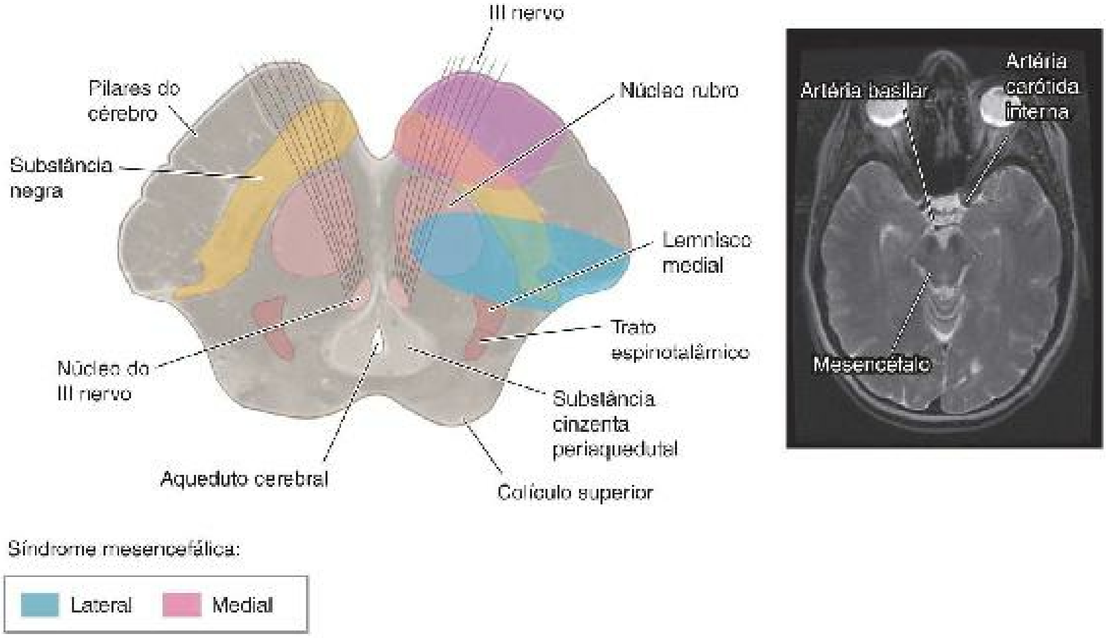
III nervo
Pilares do cérebro
Núcleo rubro
Substância negra
Lemnisco medial
Trato espinotalâmico
Núcleo do III nervo
Substância cinzenta periaquedutal
Aqueduto cerebral
Colículo superior
Síndrome mesencefálica:
Lateral
Medial
Artéria basilar
Artéria carótida interna
Mesencéfalo

FIGURA 446.14 Corte axial na altura do mesencéfalo, delineado esquematicamente à esquerda, com ressonância magnética correspondente à direita. São mostradas as regiões aproximadas envolvidas nas síndromes de AVE mesencefálico medial e lateral.

Sinais e sintomas: *estruturas envolvidas*

1. Síndrome mesencefálica medial (ramos paramedianos das artérias basilar superior e cerebral posterior proximal)
   No lado da lesão
      Olho "para baixo e para fora" secundário à ação desimpedida do quarto e sexto nervos cranianos, com pupila dilatada e não responsiva: *fibras do terceiro nervo*
   No lado oposto à lesão
      Paralisia da face, do braço e da perna: *trato corticobulbar e corticoespinal*

descendo no pedúnculo cerebral

2. Síndrome mesencefálica lateral (síndrome de pequenas artérias penetrantes oriundas da artéria cerebral posterior)

   No lado da lesão

   Olho "para baixo e para fora" secundário à ação desimpedida do quarto e sexto nervos cranianos, com pupila dilatada e não responsiva: *fibras do terceiro nervo e/ou núcleo do terceiro nervo*

   No lado oposto à lesão

   Hemiataxia, hipercinesias, tremor: *núcleo rubro, via dentatorrubrotalâmica*

RM A RM documenta de maneira fidedigna a extensão e a localização do infarto em todas as áreas do cérebro, incluindo a fossa posterior e a superfície cortical. Ela também identifica hemorragia intracraniana e outras anormalidades e, com a utilização de sequências especiais, pode ser tão sensível quanto a TC para a detecção de hemorragia intracerebral aguda. Os equipamentos de RM com magnetos de força mais alta produzem imagens mais fidedignas e precisas. A imagem ponderada em difusão é mais sensível para um infarto cerebral incipiente do que as sequências de RM básicas ou a TC **(Fig. 446.16)**, assim como a imagem em FLAIR **(Cap. 440e)**. Por meio da administração IV do contraste gadolínio, realizam-se exames da perfusão por RM. Regiões encefálicas que mostram perfusão ruim, mas sem anormalidades na difusão, fornecem, em comparação com a TC, uma medida equivalente da penumbra isquêmica. A angiorressonância magnética (ARM) é altamente sensível para estenose da artéria carótida interna extracraniana e dos grandes vasos intracranianos. Com graus maiores de estenose, a angiografia por RM tende a superestimar o grau de estenose em comparação com a angiografia convencional por raios X. A RM com saturação de gordura é uma sequência de imagem usada para visualizar dissecções arteriais extra ou intracranianas. Essa técnica sensível delineia o sangue coagulado dentro da parede vascular com dissecção. A imagem sensível ao ferro (ISI; *iron-sensitive imaging*) é útil para detectar microssangramentos cerebrais que podem estar presentes na angiopatia amiloide cerebral e em outros distúrbios hemorrágicos.

A RM tem custo maior e é mais demorada do que a TC, estando menos prontamente disponível. A claustrofobia e a logística da realização de exames de imagem em pacientes criticamente enfermos também limitam a sua aplicação. A maioria dos protocolos de AVE agudo usa a TC em razão dessas limitações. Contudo, a RM mostra-se útil após o período agudo porque define mais claramente a extensão da lesão tecidual e discrimina entre regiões novas e antigas de infarto cerebral. A RM pode ter utilidade especial nos pacientes com AIT, pois também apresenta maior probabilidade de identificar infartos novos, os quais são um forte fator preditivo de AVE subsequente.

Angiografia cerebral A angiografia cerebral convencional por raios X é o padrão-ouro para a identificação e quantificação de estenoses ateroscleróticas das artérias cerebrais e para a identificação e caracterização de outras patologias, como aneurismas, vasospasmo, trombos intraluminais, displasia fibromuscular, fístula arteriovenosa, vasculite e canais colaterais de fluxo sanguíneo. A angiografia convencional tem riscos de lesão arterial, hemorragia inguinal, AVE embólico e insuficiência renal secundária à nefropatia por contraste; portanto, deve ser reservada a situações em que os métodos menos invasivos sejam inadequados. Conforme revisado antes neste capítulo, a terapia endovascular do AVE não se comprovou efetiva em três estudos randomizados, e essa área permanece sob investigação.

Técnicas ultrassonográficas Uma estenose na origem da artéria carótida interna pode ser identificada e quantificada de maneira confiável por uma ultrassonografia que combine a imagem ultrassonográfica em modo B com Doppler para se avaliar a velocidade de fluxo (ultrassonografia "dúplex"). A avaliação com Doppler transcraniano (DTC) do fluxo na ACM, ACA e ACP e do fluxo vertebrobasilar também é útil. Esta última técnica pode detectar lesões estenóticas nas grandes artérias intracranianas, pois tais lesões aumentam a velocidade do fluxo sistólico. O DTC pode ser útil na trombólise e melhorar a recanalização de artérias de grande calibre após a administração de rtPA; o benefício clínico potencial desse tratamento é objeto de pesquisa de estudos em andamento. O DTC também pode detectar microêmbolos em placas carotídeas assintomáticas em outros aspectos. Em muitos casos, a ARM combinada com a ultrassonografia carotídea e transcraniana elimina a necessidade da angiografia radiográfica convencional na avaliação de estenose vascular. Como alternativa, pode-se realizar angiotomografia de toda a cabeça e do pescoço durante o exame de imagem inicial do AVE agudo. Como esse exame avalia todo o sistema arterial relevante para AVE, exceto o coração, boa parte da investigação do AVE pode ser concluída com esse único exame neurorradiológico.

Técnicas de perfusão As técnicas com xenônio (principalmente TC por xenônio) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem quantificar o fluxo sanguíneo cerebral. Essas ferramentas costumam ser usadas para pesquisa **(Cap. 440e)**, mas podem ser úteis para determinar a significância da estenose arterial e planejar a cirurgia de revascularização. As técnicas de SPECT e perfusão por RM descrevem o fluxo sanguíneo cerebral relativo. Como observado antes, a TC é usada como modalidade radiológica inicial para um AVE agudo, e alguns centros combinam a angiotomografia e a perfusão por TC com a TC sem contraste. A imagem de perfusão por TC aumenta a sensibilidade da detecção de isquemia, e pode medir a penumbra isquêmica **(Fig. 446.15)**. Como alternativa, pode-se combinar a perfusão por RM com a difusão por RM para identificar a penumbra isquêmica como a área de desigualdade entre as duas sequências de imagem (Fig. 446.16).

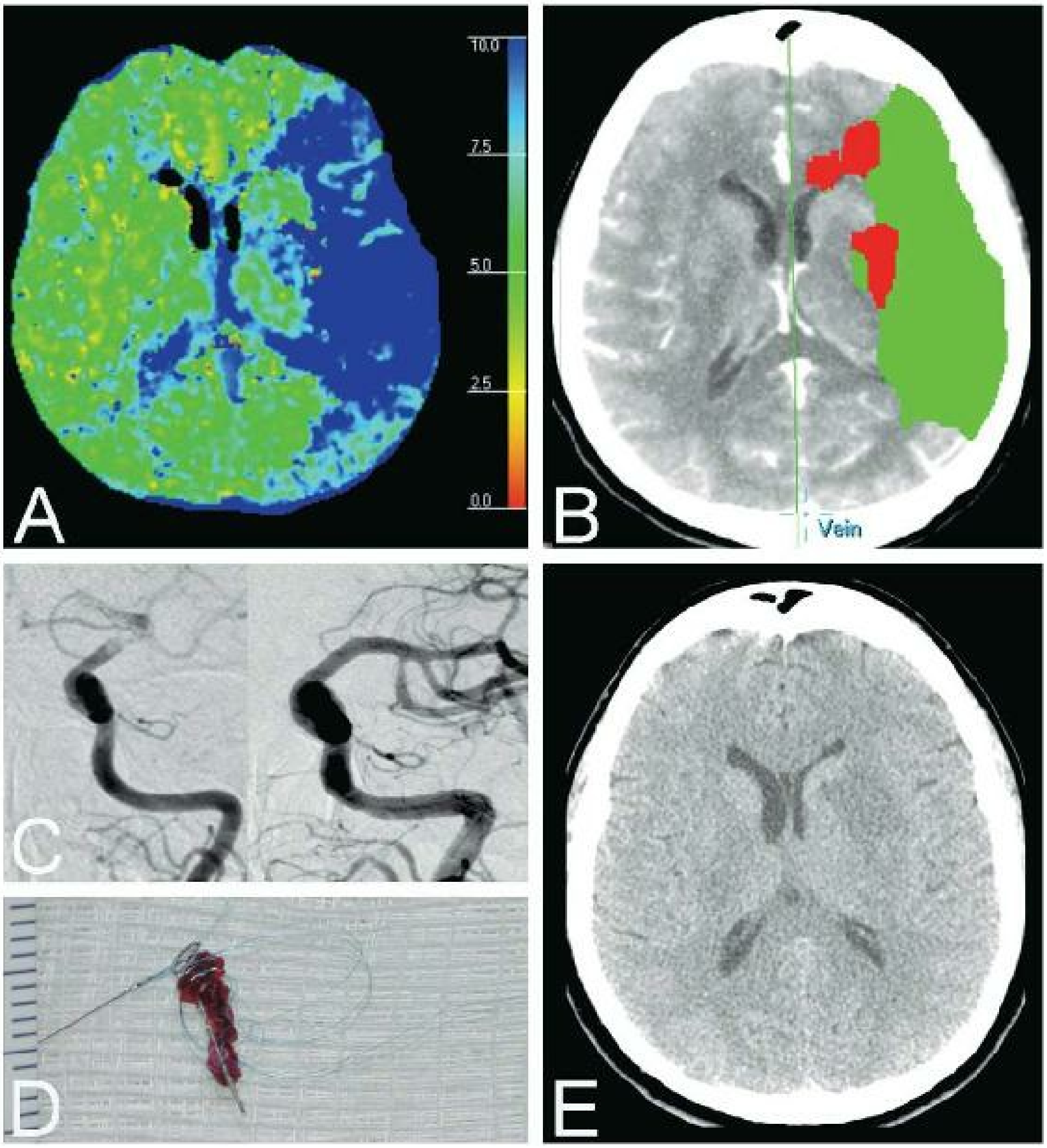

FIGURA 446.15 AVE agudo da artéria cerebral média (ACM) esquerda com hemiplegia direita mas linguagem preservada. ***A.*** Mapa por tomografia computadorizada (TC) do tempo de trânsito médio da perfusão mostrando retardo da perfusão na distribuição da ACM esquerda (*azul*) . ***B.*** Região prevista de infarto (*vermelho*) e penumbra (*verde*) com base em dados da perfusão da TC. ***C.*** Angiografia convencional mostrando oclusão da bifurcação carótida interna-ACM esquerda (*painel à esquerda*) e revascularização dos vasos após trombectomia bem-sucedida 8 horas depois do início dos sintomas de AVE (*painel à direita*). ***D.*** Coágulo removido com um dispositivo de trombectomia (L5, Concentric Medical, Inc.). ***E.*** TC do encéfalo dois dias depois; observe o infarto na região prevista em ***B*** mas preservação da região da

penumbra pela revascularização bem-sucedida.

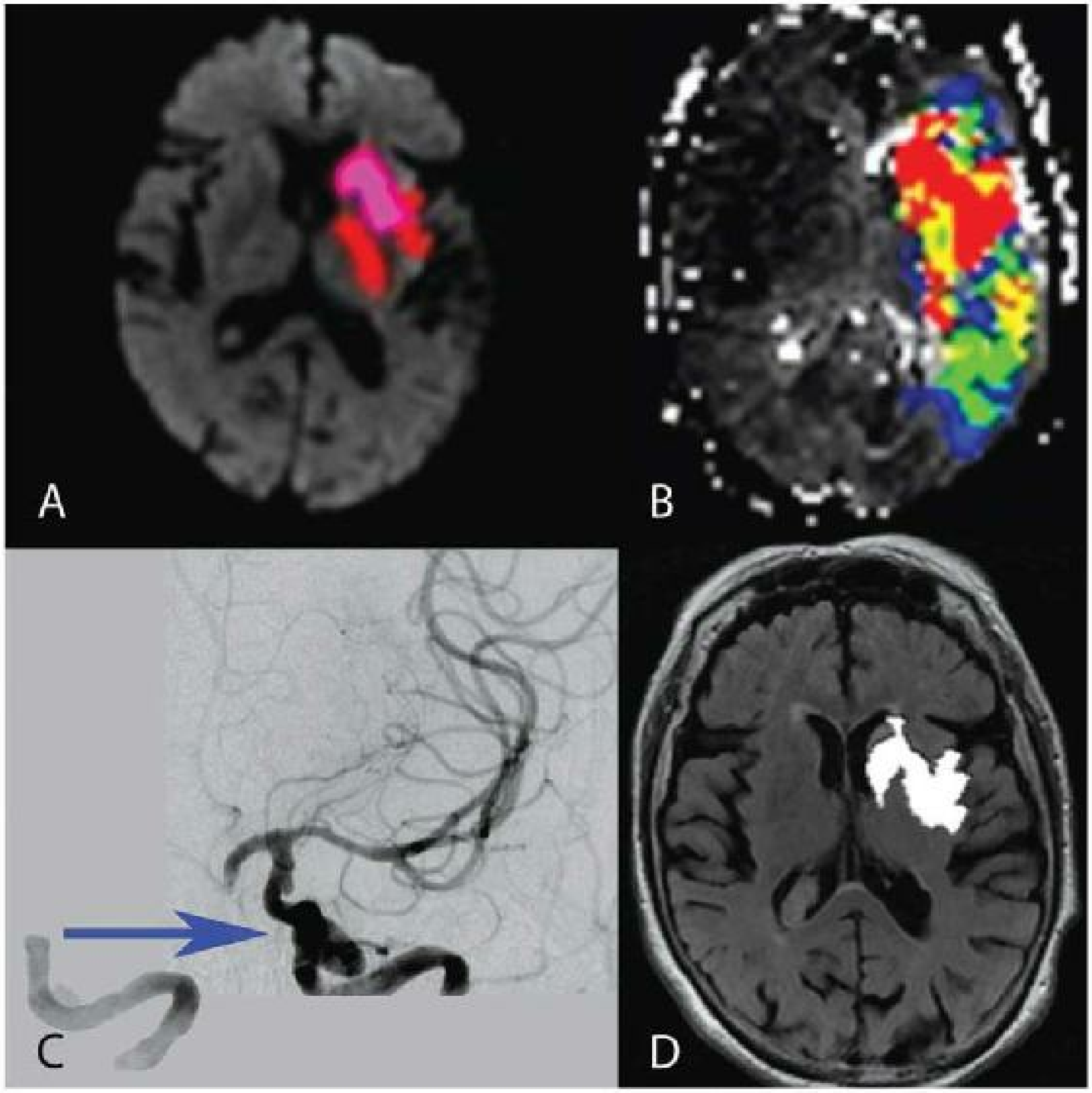

FIGURA 446.16 Ressonância magnética (RM) de AVE agudo. ***A.*** Imagem ponderada em difusão (DWI) de RM de uma mulher de 82 anos de idade, 2,5 horas após o início de fraqueza do lado direito e afasia, revelando difusão restrita dentro dos núcleos da base esquerdos e cápsula interna (*regiões coloridas*). ***B.*** Defeito de perfusão dentro do hemisfério esquerdo (*sinal colorido*) após administração de contraste de gadolínio por injeção IV. A discrepância entre a região de perfusão deficiente mostrada em ***B*** e o déficit de difusão mostrado em ***A*** é denominada desequilíbrio de difusão-perfusão e fornece uma estimativa da penumbra isquêmica. Sem tratamento específico, a região de infarto expande-se até grande parte do déficit de perfusão ou todo ele. ***C.*** Angiografia cerebral da artéria carótida interna esquerda da mesma paciente, antes (*à esquerda*) e depois (*à direita*) de embolectomia endovascular bem-sucedida. A oclusão está dentro do ramo terminal da carótida. ***D.*** Imagem de recuperação de inversão com atenuação do líquido obtida três dias depois, mostrando uma região de infarto (*indicada em branco*),

que corresponde à imagem DWI inicial em **A**, porém nem toda a área de risco mostrada em **B**, sugerindo que a embolectomia bem-sucedida preservou uma grande região de tecido cerebral do infarto. *(Cortesia de Gregory Albers, MD, Stanford University; com autorização.)*

HEMORRAGIA INTRACRANIANA

As hemorragias são classificadas por sua localização e pela patologia vascular subjacente. O sangramento dentro dos espaços subdural e extradural é produzido principalmente por traumatismo. A HSA resulta de trauma ou ruptura de um aneurisma intracraniano ou malformação arteriovenosa (MAV) **(Cap. 330)**. Aqui, são consideradas as hemorragias intracerebral e intraventricular.

DIAGNÓSTICO

A hemorragia intracraniana muitas vezes é descoberta na TC sem contraste do crânio durante a avaliação aguda de um AVE. Como é mais amplamente disponível e de logística mais fácil, a TC é o método preferido durante a avaliação aguda do AVE **(Fig. 446.1)**. A localização da hemorragia restringe o diagnóstico diferencial a algumas entidades. O **Quadro 446.6** cita as causas e os espaços anatômicos envolvidos nas hemorragias.

QUADRO 446.6 **CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACRANIANA**

Causa	Localização	Comentários
Traumatismo cranioencefálico	Intraparenquimatosa: lobos frontais, lobos temporais anteriores; subaracnóidea; extra-axial (subdural, epidural)	Lesão em golpe e contragolpe durante desaceleração cerebral
Hemorragia hipertensiva	Putame, globo pálido, tálamo, hemisfério cerebelar, ponte	Hipertensão crônica produz hemorragia de pequenos vasos (cerca de 30-100 µm) nessas regiões
Transformação de AVE isquêmico prévio	Núcleos da base, regiões subcorticais, lobar	Ocorre em 1-6% dos AVEs isquêmicos, com predileção pelos infartos hemisféricos grandes
Tumor cerebral metastático	Lobar	Câncer de pulmão, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de tireoide, mixoma atrial
Coagulopatia	Qualquer	Risco de expansão continuada do hematoma
Droga	Qualquer, lobar, subaracnóidea	Cocaína, anfetamina
Malformação arteriovenosa	Lobar, intraventricular, subaracnóidea	Risco é de ~2-3% por ano para sangramento se não houver ruptura prévia
Aneurisma	Subaracnóidea, intraparenquimatosa, raramente subdural	Aneurismas micóticos e não micóticos
Angiopatia	Lobar	Doença degenerativa dos vasos intracranianos;

amiloide		associada com demência, rara em pacientes < 60 anos
Angioma cavernoso	Intraparenquimatosa	Vários angiomas cavernosos ligados a mutações dos genes *KRIT1*, *CCM2* e *PDCD10*
Fístula arteriovenosa dural	Lobar, subaracnóidea	Produz sangramento por hipertensão venosa
Telangiectasias capilares	Em geral no tronco encefálico	Causa rara de hemorragia

MANEJO DE EMERGÊNCIA

Deve-se ter muita atenção com o controle das vias respiratórias, pois a redução do nível de consciência é comum e, em muitos casos, progressiva. A pressão arterial inicial deve ser mantida até que os resultados da TC sejam revistos e demonstrem uma hemorragia intracerebral (HIC). Teoricamente, uma pressão arterial maior deveria promover a expansão do hematoma, mas ainda não está claro se a redução da pressão arterial reduz o crescimento do hematoma. Ensaios clínicos recentes mostraram que a pressão arterial sistólica (PAS) pode ser reduzida com segurança aguda e rapidamente para < 140 mmHg em pacientes com HIC espontânea cuja PAS inicial era de 150 a 220 mmHg. O estudo INTERACT2 é o único grande ensaio clínico de fase 3 a avaliar o efeito da redução aguda da pressão arterial no desfecho funcional da HIC. O INTERACT2 randomizou pacientes com HIC espontânea dentro de 6 horas do início e com PAS basal de 150 a 220 mmHg para dois alvos diferentes de PAS (< 140 mmHg e < 180 mmHg). Naqueles com alvo de PAS < 140 mmHg, 52% tiveram desfecho de morte ou incapacidade maior em 90 dias em comparação com 55,6% daqueles com um alvo de PAS < 180 mmHg (p = 0,06). Houve significativa tendência a melhores desfechos no grupo de pressão arterial menor, embora ambos os grupos apresentassem mortalidade semelhante. Esse estudo mostra que tal redução não é prejudicial e pode ser modestamente benéfica em casos de HIC. Assim, é razoável ter um alvo de PAS <140 mmHg inicialmente nesse grupo de pacientes. Em pacientes com PAS mais elevada na apresentação ou em coma profundo e com possível PIC elevada, não está claro se os resultados do INTERACT2 são aplicáveis. Nos pacientes com monitoramento da PIC, as recomendações atuais são de manter a pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média [PAM] menos a PIC) acima de 60 mmHg. A pressão arterial deve ser reduzida com fármacos IV não vasodilatadores, como nicardipino, labetalol ou esmolol. Os pacientes com hemorragia cerebelar ou com estado mental deprimido e evidência radiológica de hidrocefalia devem passar por avaliação neurocirúrgica urgente; esses pacientes necessitam de monitoramento cuidadoso, pois podem piorar rapidamente. Com base no exame clínico e nos achados da TC, podem ser necessários exames de imagem adicionais, como RM ou angiografia. Os pacientes com estupor ou coma e com sinais clínicos e radiológicos de herniação costumam ser tratados de maneira presuntiva para PIC elevada com intubação traqueal, administração de diuréticos osmóticos como manitol ou solução salina hipertônica e elevação da cabeceira do leito até a consultoria cirúrgica (**Cap. 330**). A reversão da coagulopatia e a consideração de evacuação cirúrgica do hematoma (detalhada adiante) são dois outros aspectos principais do manejo inicial de emergência.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

A HIC é responsável por cerca de 10% de todos os AVEs, e em torno de 35 a 45% dos pacientes morrem no primeiro mês. As taxas de incidência são particularmente altas em asiáticos e negros. Hipertensão arterial, coagulopatia, drogas simpaticomiméticas (cocaína, metanfetamina) e angiopatia amiloide cerebral causam a maioria dessas hemorragias. Idade avançada e consumo intenso de álcool elevam o risco, e o uso de cocaína e metanfetamina é uma das causas mais importantes no jovem.

Hemorragia intracerebral hipertensiva • ***FISIOPATOLOGIA*** A HIC hipertensiva geralmente resulta de ruptura espontânea de uma pequena artéria penetrante profunda do cérebro. Os locais mais comuns são os núcleos da base (em especial o putame), o tálamo, o cerebelo e a ponte. As artérias pequenas nessas áreas parecem ser mais propensas a lesão vascular induzida por hipertensão. Quando as hemorragias ocorrem em outras áreas cerebrais ou em pacientes não hipertensos, deve-se dar maior consideração a outras causas, como distúrbios hemorrágicos, neoplasias, malformações vasculares e angiopatia amiloide cerebral. A hemorragia pode ser pequena, ou um coágulo grande pode formar-se e comprimir o tecido adjacente, causando herniação e morte. O sangue pode dissecar até o espaço ventricular, o que aumenta substancialmente a morbidade e pode causar hidrocefalia.

A maioria das HICs hipertensivas se desenvolve inicialmente ao longo de 30 a 90 minutos, enquanto aquelas associadas com terapia anticoagulante podem evoluir por até 24 a 48 horas. Porém, sabe-se agora que cerca de um terço dos pacientes mesmo sem coagulopatia podem ter expansão significativa do hematoma no primeiro dia. Em 48 horas, os macrófagos começam a fagocitar a hemorragia na sua superfície externa. Após 1 a 6 meses, a hemorragia em geral terá se transformado em uma cavidade alaranjada em forma de fenda, revestida com cicatriz glial e macrófagos repletos de hemossiderina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS A HIC costuma se apresentar como o início abrupto de um déficit neurológico focal. Crises epilépticas são incomuns. Embora os sintomas clínicos possam ser máximos no início, é comum que o déficit focal piore ao longo de 30 a 90 minutos e esteja associado com diminuição do nível de consciência e com sinais de PIC elevada, como cefaleia e vômitos.

O putame é o local mais comum de hemorragia hipertensiva, e a cápsula interna adjacente geralmente é lesada **(Fig. 446.17)**. Portanto, hemiparesia contralateral é o sinal sentinela. Quando leve, a face enfraquece em um lado durante 5 a 30 minutos, a fala torna-se incompreensível, o braço e a perna enfraquecem de maneira gradual e os olhos desviam-se para o lado oposto da hemiparesia. A paralisia pode piorar até que os membros afetados se tornem flácidos ou em extensão rígida. Quando as hemorragias são grandes, a sonolência leva ao estupor à medida que surgem sinais de compressão do tronco encefálico superior. Sobrevém coma, acompanhado de respiração profunda, irregular e intermitente, pupila ipsilateral dilatada e fixa e rigidez de descerebração. Nos casos mais leves, o edema no tecido cerebral adjacente pode causar deterioração progressiva ao longo de 12 a 72 horas.

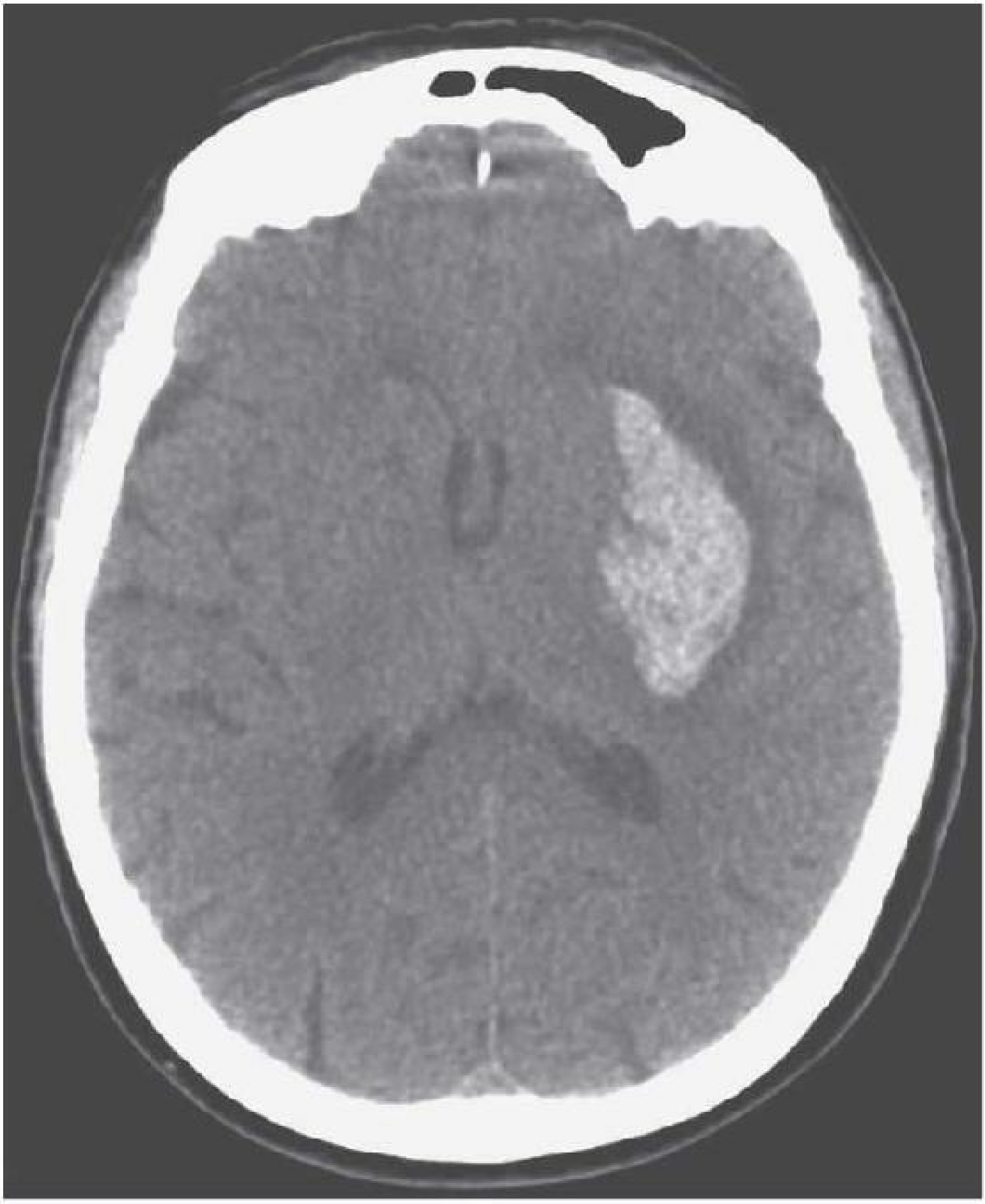

FIGURA 446.17 Hemorragia hipertensiva. A tomografia computadorizada transaxial sem contraste da região dos núcleos da base revela hematoma envolvendo o putame esquerdo em paciente com início rapidamente progressivo de hemiparesia direita.

As hemorragias talâmicas também produzem hemiplegia ou hemiparesia contralateral por compressão ou dissecção até a cápsula interna adjacente. Em geral, há um déficit sensorial proeminente envolvendo todas as modalidades. Afasia, frequentemente com repetição preservada, pode ocorrer após hemorragia no tálamo dominante, e apraxia construcional ou mutismo ocorre em alguns casos de hemorragia não dominante. Também pode haver um defeito dos campos visuais homônimos. As hemorragias talâmicas causam várias perturbações oculares típicas em razão da extensão inferiormente para o mesencéfalo rostral. Essas perturbações incluem desvio dos olhos para baixo e para dentro, de modo que eles parecem estar olhando para o nariz, pupilas anisocóricas com ausência da reação fotomotora, desvio assimétrico para baixo e medialmente do olho oposto à hemorragia, síndrome de Horner ipsilateral, ausência de convergência, paralisia do olhar vertical e nistagmo de retração. Os pacientes podem depois apresentar uma síndrome de dor contralateral crônica (síndrome de Déjerine-Roussy).

Nas hemorragias pontinas, costuma ocorrer coma profundo com tetraplegia em questão de minutos. Em geral, há rigidez de descerebração proeminente e pupilas “puntiformes” (1 mm) que reagem à luz. Há comprometimento dos movimentos oculares horizontais reflexos suscitados pela rotação da cabeça (manobra oculocefálica ou dos olhos de boneca) ou pela irrigação das orelhas com água gelada **(Cap. 328)**. Hiperpneia, hipertensão arterial grave e hiperidrose são comuns. A maioria dos pacientes com coma profundo por hemorragia pontina acaba morrendo, mas hemorragias pequenas são compatíveis com sobrevivência.

As hemorragias cerebelares costumam desenvolver-se ao longo de várias horas e se caracterizam por cefaleia occipital, vômitos repetidos e ataxia da marcha. Nos casos leves, pode não haver outros sinais neurológicos além de ataxia da marcha. A tontura ou vertigem pode ser proeminente. Com frequência há paresia do olhar lateral conjugado em direção ao lado da hemorragia, desvio forçado dos olhos para o lado oposto, ou paralisia do sexto nervo ipsilateral. Sinais oculares menos frequentes incluem blefarospasmo, fechamento involuntário de um olho, oscilação ocular e desvio assimétrico. Podem ocorrer disartria e disfagia. À medida que as horas passam, o paciente frequentemente torna-se estuporoso e depois comatoso devido à compressão do tronco encefálico ou hidrocefalia obstrutiva; uma evacuação cirúrgica imediata antes da compressão do tronco encefálico pode salvar a vida do paciente. A hidrocefalia devido à compressão do quarto ventrículo é aliviada por drenagem ventricular externa, mas a evacuação definitiva do hematoma é recomendada. Se os núcleos cerebelares profundos forem poupados, é comum a recuperação plena.

Hemorragia lobar O principal déficit neurológico de uma hemorragia occipital é a hemianopsia; de uma hemorragia temporal esquerda, afasia e *delirium*; de uma hemorragia parietal, hemiperda sensorial; e de uma hemorragia frontal, fraqueza do braço. As grandes hemorragias podem estar associadas a estupor ou coma se comprimirem o tálamo ou o mesencéfalo. A maioria dos pacientes com hemorragias lobares tem cefaleias focais, e mais de metade apresenta vômitos ou sonolência. Rigidez de nuca e crises epilépticas são incomuns.

Outras causas de hemorragia intracerebral A *angiopatia amiloide cerebral* é uma doença do idoso na qual ocorre degeneração arteriolar e o amiloide deposita-se nas paredes das artérias cerebrais. A angiopatia amiloide causa hemorragias lobares únicas e recorrentes e provavelmente é a causa mais comum de hemorragia lobar no idoso. Responde por algumas hemorragias intracranianas associadas a trombólise IV instituída para um IAM. Pode-se suspeitar desse distúrbio em pacientes que se apresentam com várias hemorragias (e infartos) ao longo de alguns meses ou anos, ou em pacientes com "micro-hemorragias" vistas nas sequências de RM cerebral sensíveis a hemossiderina (imagens sensíveis ao ferro), mas ele é diagnosticado definitivamente por demonstração patológica à coloração com vermelho do Congo de amiloide nos vasos cerebrais. Variações alélicas ε2 e ε4 do gene da apolipoproteína E estão associadas a risco mais alto de hemorragia lobar recorrente e, portanto, podem ser marcadores da angiopatia amiloide. Atualmente, não há terapia específica. Os antigoagulantes orais em geral são evitados.

A *cocaína* e a *metanfetamina* constituem causas frequentes de AVE em pacientes jovens (menos de 45 anos). A HIC, o AVE isquêmico e a HSA estão associados ao uso de estimulantes. Os achados angiográficos variam desde artérias totalmente normais à oclusão ou estenose de grandes vasos, vasospasmo, ou alterações compatíveis com vasculopatia. O mecanismo do AVE relacionado com simpaticomiméticos é desconhecido, mas a cocaína aumenta a atividade simpática, causando hipertensão aguda e, às vezes, grave, e isso pode provocar hemorragia. Pouco mais de metade das hemorragias intracranianas relacionadas com estimulantes é intracerebral, e as demais são subaracnóideas. Nos casos de HSA, costuma ser identificado um aneurisma sacular. Supõe-se que a hipertensão aguda cause a ruptura do aneurisma.

O *traumatismo cranianoencefálico* muitas vezes causa hemorragia intracraniana. Os locais comuns são intracerebrais (especialmente os lobos temporal e frontal inferior) e nos espaços subaracnóideo, subdural e extradural. Deve-se considerar traumatismo em todo paciente com déficit neurológico agudo inexplicado (hemiparesia, estupor ou confusão), sobretudo se o déficit tiver ocorrido no contexto de uma queda (**Cap. 457e**).

As hemorragias intracranianas associadas à *terapia anticoagulante* podem ocorrer em qualquer localização; com frequência são lobares ou subdurais. As HICs relacionadas a anticoagulantes podem continuar a evoluir ao longo de 24 a 48 horas, em especial se a coagulopatia não for totalmente revertida. A coagulopatia e a trombocitopenia devem ser revertidas rapidamente, conforme descrito adiante. Uma HIC associada a *distúrbios hematológicos* (leucemia, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica) pode ocorrer em qualquer local e apresentar-se como inúmeras HICs. O sangramento na pele e nas mucosas costuma ser evidente e oferece um indício do diagnóstico.

A hemorragia dentro de um *tumor cerebral* pode ser a primeira manifestação de neoplasia. Coriocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de células renais e carcinoma broncogênico estão entre os tumores metastáticos mais comuns associados a HIC. O glioblastoma multiforme em adultos e o meduloblastoma em crianças também podem ter áreas de HIC.

A *encefalopatia hipertensiva* é uma complicação da hipertensão maligna. Nesta síndrome aguda, a hipertensão grave está associada a cefaleia, náuseas, vômitos, crises epilépticas, confusão, estupor e coma. Podem ocorrer sinais neurológicos focais ou de lateralização, transitórios ou permanentes, mas são infrequentes, e sugerem alguma outra doença vascular (hemorragia, embolia ou trombose aterosclerótica). Há hemorragias e exsudatos retinianos, papiledema (retinopatia hipertensiva) e evidências de doença renal e cardíaca. Na maioria dos casos, a PIC e os níveis de proteína do LCS estão elevados. A RM do cérebro mostra um padrão de edema cerebral posterior (occipital > frontal) que é reversível e denominado *leucoencefalopatia posterior reversível*. A hipertensão pode ser essencial ou secundária a doença renal crônica, glomerulonefrite aguda, toxemia aguda da gravidez, feocromocitoma ou a outras causas. A redução da pressão arterial reverte o processo, mas pode ocorrer um AVE, especialmente se a pressão arterial for reduzida com rapidez excessiva. O exame patológico revela edema cerebral multifocal a difuso e hemorragias de vários tamanhos, de petequiais a maciças. À microscopia, há necrose das arteríolas, infartos cerebrais diminutos e hemorragias. A expressão *encefalopatia hipertensiva* deve ser reservada para esta síndrome, e não para cefaleias recorrentes crônicas, tontura, AITs recorrentes, ou AVEs pequenos que muitas vezes ocorrem associados a hipertensão arterial.

A *hemorragia intraventricular primária* é rara e deve levar a uma investigação de anomalia vascular subjacente. Algumas vezes o sangramento inicia dentro da substância periventricular do cérebro e disseca até o sistema ventricular, sem deixar sinais de hemorragia intraparenquimatosa. De outro modo, o sangramento pode originar-se das veias periependimárias. A vasculite, em geral poliarterite nodosa ou lúpus eritematoso, pode provocar hemorragia em qualquer região do sistema nervoso central; a maioria das hemorragias está associada a hipertensão, mas a própria arterite pode causar sangramento devido à ruptura da parede vascular. Quase 50% dos pacientes com hemorragia intraventricular primária apresentam uma fonte identificável de sangramento detectada na angiografia convencional.

A *sepse* pode causar hemorragias petequiais pequenas por toda a substância branca cerebral. A *doença de moyamoya*, basicamente doença arterial oclusiva que causa sintomas isquêmicos, às vezes produz HIC, sobretudo em jovens. As hemorragias na medula espinal costumam advir de uma MAV, malformação cavernosa ou tumor metastático. A *hemorragia espinal* extradural produz uma síndrome rapidamente progressiva de compressão da medula espinal ou de raízes nervosas (**Cap. 456**). As hemorragias medulares em geral apresentam-se com dor no dorso e alguma manifestação de mielopatia.

Avaliação laboratorial e neurorradiológica Os pacientes devem realizar exames rotineiros de bioquímica sanguínea e testes hematológicos. A contagem plaquetária e o TP/TTP/INR são importantes para a identificação de coagulopatias. A TC detecta de maneira confiável hemorragias focais agudas no espaço supratentorial. Raramente, hemorragias pontinas ou bulbares muito pequenas podem não ser bem delineadas em razão do movimento e de artefato induzido pelo osso, que obscurece as estruturas na fossa posterior. Após as primeiras duas semanas, os valores de atenuação dos raios X do sangue coagulado diminuem até que ele se torna isodenso com o cérebro circundante. O efeito de massa e o edema podem permanecer. Em alguns casos, uma orla circundante de captação de contraste aparece após 2 a 4 semanas e pode persistir por meses. A RM, embora mais sensível para delinear as lesões da fossa posterior, costuma ser desnecessária para o diagnóstico primário na maioria dos casos. Imagens de sangue fluindo na RM podem identificar uma MAV como a causa da hemorragia. A RM, a angiotomografia (angioTC) e a angiografia convencional são usadas quando a causa da hemorragia intracraniana é incerta, particularmente se o paciente for jovem ou não tiver hipertensão e o hematoma não estiver em um dos locais habituais de hemorragia hipertensiva. A angioTC ou a TC pós-contraste podem revelar uma ou mais áreas pequenas de reforço dentro de um hematoma; acredita-se que esses “sinais focais” representem sangramento continuado. A presença de um desses sinais de sangramento focal está associada a risco aumentado de expansão do hematoma, mortalidade elevada e menor probabilidade de desfecho funcional favorável. Alguns centros realizam rotineiramente a TC com angioTC e a TC pós-contraste no momento do exame inicial para identificar rapidamente qualquer etiologia macrovascular da hemorragia e fornecer, ao mesmo tempo, informações de prognóstico. Como os pacientes apresentam sinais neurológicos focais e rebaixamento da consciência, e muitas vezes exibem sinais de PIC elevada, a punção lombar costuma ser desnecessária e deve ser evitada, pois poderia induzir herniação cerebral.

TRATAMENTO HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

MANEJO AGUDO

Embora quase 40% dos pacientes com HIC hipertensiva morram, outros têm uma recuperação boa a total se sobreviverem à hemorragia inicial. O sistema de escore para

HIC **(Quadro 446.7)** é uma escala de graduação clínica validada que tem utilidade para a estratificação do risco de mortalidade e desfecho clínico. Qualquer coagulopatia identificada deve ser corrigida tão logo possível. Para pacientes que usam antagonistas da vitamina K, a correção rápida da coagulopatia pode ser obtida pela infusão de concentrado de complexo de protrombina (CCP), o qual pode ser administrado rapidamente, com a vitamina K sendo administrada de maneira concomitante. O plasma fresco congelado é uma alternativa, mas costuma exigir maior quantidade de líquidos e maior tempo para obter a reversão adequada em relação ao CCP. Não há antídoto efetivo para a HIC associada com o inibidor da trombina oral dabigatrana, embora FEIBA (inibidor do fator VIII com atividade de *bypass*) e o fator VIIa recombinante tenham sido tentados em casos individuais. O CCP pode reverter parcialmente os efeitos dos inibidores orais do fator Xa, sendo razoável administrá-los, quando disponíveis. Quando a HIC está associada com trombocitopenia (contagem de plaquetas <50.000/µL), está indicada a transfusão de plaquetas frescas. O papel da transfusão de plaquetas de forma empírica ou com base em ensaios urgentes de inibição plaquetária permanece incerto.

Os hematomas podem aumentar por várias horas após a hemorragia inicial, mesmo em pacientes sem coagulopatia. Porém, o mecanismo exato não está claro. Um ensaio clínico de fase 3 do tratamento com fator VIIa recombinante reduziu a expansão do hematoma; entretanto, não houve melhora dos desfechos clínicos, de modo que, no momento atual, não se pode recomendar o uso desse fármaco. O risco teórico da pressão arterial agudamente elevada sobre a expansão do hematoma forma a base da consideração para estudos clínicos recentemente completados ou em andamento sobre a redução aguda da pressão arterial.

QUADRO 446.7 **ESCORE PARA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC)**

Fator clínico ou imagem	Pontuação
Idade	
< 80 anos	0
≥ 80 anos	1
Volume do hematoma	
< 30 mL	0
≥ 30 mL	1
Presença de hemorragia intraventricular	
Não	0
Sim	1
Origem infratentorial da hemorragia	
Não	0

Sim		1
Escore da escala de coma de Glasgow		
13-15		0
5-12		1
3-4		2
Escore total	Soma de cada categoria acima	
Escore total para HIC	**% Mortalidade em 30 dias (IC 95%)**	**% Deambulação independente com 12 meses (IC 95%)**
0	0 (0-13)	70 (53-84)
1	13 (4-29)	60 (47-73)
2	26 (11-46)	33 (21-48)
3	72 (53-86)	13 (5-25)
4	97 (82-100)	3 (0-16)
5	100 (54-100)	8 (0-38)

Nota: Embora um escore HIC de 6 seja possível com a escala, isso raramente é observado e tem elevada chance de ser fatal.
Abreviação: IC, intervalo de confiança.
Fonte: JC Hemphill et al: Stroke 32:891, 2001; JC Hemphill et al: Neurology 73:1088, 2009.

A evacuação dos hematomas supratentoriais não parece melhorar o prognóstico na maioria dos casos. O estudo International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) randomizou pacientes com HIC supratentorial para evacuação cirúrgica precoce ou tratamento clínico inicial. Não se observou benefício no braço de cirurgia precoce, embora a análise tenha sido complicada pelo fato de que 26% dos pacientes no grupo de tratamento clínico inicial foram submetidos a cirurgia subsequente em razão de deterioração neurológica. O estudo de seguimento STICH-II concluiu que a cirurgia dentro de 24 horas de hemorragia lobar supratentorial não melhorava os desfechos gerais, mas poderia ter um papel em pacientes selecionados gravemente afetados. Assim, os dados existentes não sustentam a evacuação cirúrgica rotineira de hemorragias supratentoriais em pacientes estáveis. Porém, muitos centros ainda consideram a cirurgia para pacientes considerados como resgatáveis e que apresentam deterioração neurológica progressiva devido a herniação. As técnicas cirúrgicas continuam a evoluir, e a evacuação endoscópica minimamente invasiva de um hematoma está atualmente sendo investigada em ensaios clínicos.

Para as hemorragias cerebelares, deve-se consultar imediatamente um neurocirurgião para ajudar na avaliação; a maioria dos hematomas cerebelares com diâmetro > 3 cm precisará de evacuação cirúrgica. Se o paciente estiver alerta, sem sinais focais do tronco encefálico e se o hematoma tiver diâmetro < 1 cm, a remoção cirúrgica costuma ser desnecessária. Os pacientes com hematomas entre 1 e 3 cm demandam observação cuidadosa para sinais de depressão da consciência, hidrocefalia progressiva e insuficiência respiratória súbita. A hidrocefalia causada por hematoma cerebelar não deve ser tratada somente com drenagem ventricular.

O tecido ao redor de hematomas é deslocado e comprimido, mas não necessariamente infartado. Por conseguinte, nos sobreviventes, costuma ocorrer uma melhora acentuada à medida que o hematoma é reabsorvido e o tecido adjacente recupera sua função. O tratamento cuidadoso do paciente durante a fase aguda da hemorragia pode possibilitar uma recuperação considerável.

Surpreendentemente, a PIC é normal até mesmo com grandes HICs. Porém, se o hematoma causar desvio marcado da linha média das estruturas com consequente obnubilação, coma ou hidrocefalia, os agentes osmóticos podem ser instituídos em preparação para a colocação de uma ventriculostomia ou monitor da PIC no parênquima **(Cap. 330)**. Depois que a PIC for registrada, a drenagem de LCS (se disponível), a terapia osmótica e o manejo da pressão podem ser ajustados àquele paciente para manter a pressão de perfusão cerebral (PAM-PIC) acima de 60 mmHg. Por exemplo, se a PIC estiver alta, pode-se drenar o LCS do espaço ventricular e prosseguir com a terapia osmótica; uma elevação persistente ou progressiva da PIC pode suscitar a evacuação cirúrgica do coágulo. De modo alternativo, se a PIC for normal ou apenas minimamente elevada, intervenções como a terapia osmótica podem ser reduzidas de maneira gradual. Como a hiperventilação pode na verdade acarretar isquemia por vasoconstrição cerebral, a hiperventilação induzida deve ser limitada à reanimação aguda do paciente com PIC elevada presuntiva e eliminada depois que outras terapias (agentes osmóticos ou intervenção cirúrgica) forem instituídas. Os glicocorticoides são inúteis para o edema de um hematoma intracerebral.

PREVENÇÃO

A hipertensão é a principal causa de HIC primária. A prevenção visa reduzir a hipertensão crônica, eliminar o uso excessivo de álcool e interromper o uso de drogas ilícitas como cocaína e anfetaminas. Os pacientes com angiopatia amiloide devem geralmente evitar os anticoagulantes orais, mas os agentes antiplaquetários podem ser administrados se houver indicação com base na doença vascular aterotrombótica.

ANOMALIAS VASCULARES

As anomalias vasculares dividem-se em malformações vasculares congênitas e lesões vasculares adquiridas.

MALFORMAÇÕES VASCULARES CONGÊNITAS

As *malformações arteriovenosas* (MAVs) verdadeiras, anomalias venosas e telangiectasias capilares são lesões que costumam permanecer clinicamente silenciosas por toda a vida. As MAVs são provavelmente congênitas, porém foram relatados casos de lesões adquiridas.

As MAVs verdadeiras são *shunts* congênitos entre os sistemas arterial e venoso que podem apresentar-se como cefaleia, crises epilépticas e hemorragia intracraniana. As MAVs consistem em um emaranhado de vasos anormais ao longo da superfície cortical ou profundamente dentro da substância cerebral. As MAVs variam quanto a seu tamanho, desde uma pequena mancha com alguns milímetros de diâmetro a uma grande massa de canais tortuosos, compondo um *shunt* arteriovenoso de magnitude suficiente para elevar o débito cardíaco e precipitar insuficiência cardíaca. Os vasos sanguíneos que formam o emaranhado interposto entre as artérias e as veias em geral são anormalmente delgados e assemelham-se, histologicamente, tanto a artérias quanto a veias. As MAVs ocorrem em todas as partes dos hemisférios cerebrais, do tronco encefálico e da medula espinal, porém as maiores localizam-se com mais frequência na metade posterior dos hemisférios, formando comumente uma lesão cuneiforme que se estende do córtex até o ventrículo.

O sangramento, a cefaleia ou crises convulsivas são mais comuns entre 10 e 30 anos de idade, e às vezes somente na sexta década. As MAVs são mais frequentes em homens, e descreveram-se casos familiares raros. As MAVs familiares podem constituir parte da síndrome autossômica dominante de telangiectasia hemorrágica hereditária (Osler-Rendu-Weber), devido a mutações na endoglina ou na quinase 1 semelhante ao receptor de activina, ambas envolvidas na angiogênese e sinalização do fator de crescimento transformador (TGF).

A cefaleia (sem sangramento) pode ser hemicraniana e latejante, como a enxaqueca, ou difusa. Convulsões focais, com ou sem generalização, ocorrem em cerca de 30% dos casos. Metade das MAVs ficam evidentes como HICs. Na maioria, a hemorragia é principalmente intraparenquimatosa, com extensão ao espaço subaracnóideo em alguns casos. O sangue não costuma depositar-se nas cisternas basilares, e vasospasmo cerebral sintomático é raro. O risco de ruptura de uma MAV é fortemente influenciado por uma história de ruptura prévia. Embora as MAVs não rotas tenham uma taxa de hemorragia de aproximadamente 2 a 4% por ano, as MAVs com ruptura prévia podem ter taxas de até 17% ao ano, pelo menos no primeiro ano. As hemorragias podem ser maciças, levando à morte, ou ter diâmetro de apenas 1 cm, produzindo sintomas focais leves ou nenhum déficit. A MAV pode ser grande o suficiente para roubar sangue do tecido cerebral normal adjacente ou aumentar a pressão venosa de forma significativa, produzindo infarto venoso localmente e em áreas distantes do cérebro. Isso é visto com maior frequência com MAVs grandes no território da ACM.

As MAVs grandes da circulação anterior podem estar associadas a um sopro sistólico e diastólico (às vezes audível pelo próprio paciente) sobre o olho, fronte ou pescoço e pulso carotídeo célere. A cefaleia no início da ruptura da MAV em geral não é tão explosiva quanto a da ruptura de um aneurisma. A RM é melhor que a TC para o diagnóstico, porém uma TC sem contraste às vezes detecta calcificação da MAV e o contraste pode demonstrar vasos sanguíneos anormais. Uma vez identificada, a angiografia convencional é o padrão-ouro para se avaliar a anatomia precisa da MAV.

O tratamento cirúrgico das MAVs que se apresentam como hemorragia, geralmente feito em conjunto com embolização pré-operatória para reduzir o sangramento operatório, costuma ser indicado para as lesões acessíveis. A irradiação estereotáxica, uma alternativa à cirurgia, pode produzir esclerose lenta da MAV ao longo de 2 a 3 anos.

Podem-se usar várias características angiográficas para ajudar a predizer o risco de sangramento futuro. Paradoxalmente, as lesões menores parecem ter uma taxa de hemorragia mais alta. A presença de drenagem venosa profunda, estenose do fluxo de saída venoso e aneurisma intranidal pode aumentar o risco de ruptura. Devido à taxa anual relativamente baixa de hemorragia e ao risco de complicações devido ao tratamento cirúrgico ou endovascular, a indicação de cirurgia em MAVs assintomáticas é debatida. O estudo ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) randomizou pacientes para manejo clínico *versus* intervenção (cirurgia, embolização endovascular, combinação de embolização e cirurgia ou *gamma knife*). O estudo foi interrompido prematuramente por dano, com o braço de tratamento clínico alcançando o desfecho de morte ou AVE sintomático em 10,1% dos pacientes em comparação com 30,7% no grupo de intervenção com um acompanhamento médio de 33 meses. Esses achados altamente significativos argumentam contra a intervenção de rotina para pacientes que se apresentam sem hemorragia, embora continue o debate em relação à possibilidade de generalização desses resultados.

As *anomalias venosas* resultam do desenvolvimento de drenagem venosa anômala do cérebro, cerebelo ou tronco encefálico. Tais estruturas são, ao contrário das MAVs, canais venosos funcionantes. Têm pouca importância clínica e devem ser ignoradas se forem encontradas casualmente em exames de imagem cerebrais. A ressecção cirúrgica dessas anomalias pode acarretar infarto e hemorragia venosos. As anomalias venosas podem estar associadas a malformações cavernosas (ver adiante), as quais apresentam algum risco de sangramento.

As *telangiectasias capilares* são malformações capilares verdadeiras que muitas vezes formam extensas redes vasculares por meio de uma estrutura cerebral normal nos demais aspectos. A ponte e a substância branca cerebral profunda são localizações típicas, e essas malformações capilares podem ser vistas em pacientes com a síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditária (de Osler-Rendu-Weber). Se ocorrer sangramento, este raramente produz efeito de massa ou sintomas significativos. Não existem opções terapêuticas.

LESÕES VASCULARES ADQUIRIDAS

Os *angiomas cavernosos* são tufos de sinusoides capilares que se formam dentro da substância branca hemisférica profunda e do tronco encefálico sem quaisquer estruturas neurais normais interpostas. A patogênese é obscura. Os angiomas cavernosos familiares foram mapeados em diversos genes diferentes: *KRIT1, CCM2* e *PDCD10*. O *KRIT1* e o *CCM2* desempenham um papel na formação dos vasos sanguíneos, enquanto o *PDCD10* é um gene apoptótico. Os angiomas cavernosos medem <1 cm de diâmetro e muitas vezes são acompanhados de uma anomalia venosa. O sangramento costuma ter pequeno volume, causando efeito de massa apenas leve. O risco de sangramento para malformações cavernosas únicas é de 0,7 a 1,5% por ano, e pode ser mais alto em pacientes com hemorragia clínica prévia ou várias malformações. Podem ocorrer crises epilépticas se a malformação estiver localizada próxima ao córtex cerebral. A ressecção cirúrgica elimina o risco de hemorragia e pode reduzir o risco de crise epiléptica, mas em geral é reservada às malformações que se formam perto da superfície cerebral. A radioterapia não se mostrou benéfica.

As *fístulas arteriovenosas durais* são conexões adquiridas, geralmente de uma artéria dural para um seio dural. Os pacientes podem queixar-se de um sopro cefálico sincrônico com o pulso (“zumbido pulsátil”) e cefaleia. De acordo com a magnitude do *shunt*, as pressões venosas podem subir o suficiente para causar isquemia cortical ou hipertensão venosa e hemorragia, em particular HSA. As técnicas cirúrgicas e endovasculares costumam ser curativas. Tais fístulas podem formar-se em consequência de traumatismo, porém a maioria é idiopática. Existe uma associação entre as fístulas e a trombose de seio dural. Observou-se o aparecimento de fístulas meses a anos após a trombose sinusal venosa, o que sugere que fatores angiogênicos elaborados pelo processo trombótico podem levar à formação dessas conexões anômalas. De outro modo, as fístulas arteriovenosas durais podem produzir oclusão sinusal venosa ao longo do tempo, talvez em função da pressão elevada e do hiperfluxo através de uma estrutura venosa.

447

Enxaqueca e outras cefaleias primárias

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

Os princípios gerais da cefaleia como um sintoma cardinal são descritos no **Capítulo 21**; neste capítulo são discutidos os distúrbios nos quais a cefaleia e suas características associadas ocorrem na ausência de causas exógenas. Os mais comuns são enxaqueca, cefaleia tensional e cefalalgias autonômicas do trigêmeo, principalmente a cefaleia em salvas; a lista completa está resumida no **Quadro 447.1**.

QUADRO 447.1 PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DE CEFALEIA, MODIFICADO DE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS-III-BETA (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013)

1. Enxaqueca	1.1 Enxaqueca sem aura
	1.2 Enxaqueca com aura
	1.2.1 Enxaqueca com aura típica
	1.2.1.1 Aura típica com cefaleia
	1.2.1.2 Aura típica sem cefaleia
	1.2.2 Enxaqueca com aura no tronco encefálico
	1.2.3 Enxaqueca hemiplégica
	1.2.3.1 Enxaqueca hemiplégica familiar (EHF)
	1.2.3.1.1 Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1
	1.2.3.1.2 Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2
	1.2.3.1.3 Enxaqueca hemiplégica familiar tipo 3
	1.2.3.2 Enxaqueca hemiplégica esporádica
	1.2.4 Enxaqueca retiniana
	1.3 Enxaqueca crônica
	1.4 Complicações da enxaqueca
	1.4.1 Estado enxaquecoso
	1.4.2 Aura persistente sem infarto
	1.4.3 Infarto enxaquecoso
	1.4.4 Enxaqueca com convulsão desencadeada por aura
	1.5 Enxaqueca provável
	1.5.1 Enxaqueca provável sem aura
	1.5.2 Enxaqueca provável com aura
	1.6 Síndromes episódicas que podem estar associadas à enxaqueca
	1.6.1 Distúrbios gastrintestinais recorrentes
	1.6.1.1 Síndrome de vômitos cíclicos
	1.6.1.2 Enxaqueca abdominal
	1.6.2 Vertigem paroxística benigna
	1.6.3 Torcicolo paroxístico benigno
2. Cefaleia tensional	2.1 Cefaleia tensional episódica pouco frequente
	2.2 Cefaleia tensional episódica frequente
	2.3 Cefaleia tensional crônica
3. Cefalalgias autonômicas	3.1 Cefaleia em salvas

do trigêmeo	3.1.1 Cefaleia em salvas episódica 3.1.2 Cefaleia em salvas crônica 3.2 Hemicrania paroxística 3.2.1 Hemicrania paroxística episódica 3.2.2 Hemicrania paroxística crônica 3.3 Crises de cefaleia neuralgiformes unilaterais de curta duração 3.3.1 Crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT) 3.3.2 Crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com sintomas autônomos cranianos (SUNA) 3.4 Hemicrania contínua
4. Outros distúrbios primários de cefaleia	4.1 Cefaleia primária da tosse 4.2 Cefaleia primária do esforço 4.3 Cefaleia primária associada à atividade sexual 4.4 Cefaleia primária em trovoada 4.5 Cefaleia por estímulo frio 4.5.1 Cefaleia atribuída à aplicação externa de um estímulo frio 4.5.2 Cefaleia atribuída à ingestão ou inalação de um estímulo frio 4.6 Cefaleia por pressão externa 4.6.1 Cefaleia por compressão externa 4.6.2 Cefaleia por tração externa 4.7 Cefaleia primária em facadas 4.8 Cefaleia numular 4.9 Cefaleia hípnica 4.10 Cefaleia diária persistente nova (CDPN)

ENXAQUECA

A enxaqueca, a segunda causa mais comum de cefaleia e a causa mais comum de incapacidade neurológica relacionada à cefaleia no mundo, aflige cerca de 15% das mulheres e 6% dos homens ao longo de um período de 1 ano. Em geral, é uma cefaleia episódica associada a determinadas manifestações, como sensibilidade à luz, som ou movimento; náuseas e vômitos frequentemente acompanham a cefaleia. Uma descrição útil de enxaqueca é uma síndrome recorrente de cefaleia associada a outros sintomas de disfunção neurológica em várias combinações **(Quadro 447.2)**. A enxaqueca muitas vezes é reconhecida por seus desencadeadores, chamados de *gatilhos*.

QUADRO 447.2 **SINTOMAS QUE ACOMPANHAM CRISES GRAVES DE ENXAQUECA EM 500 PACIENTES**

Sintoma	Pacientes acometidos (%)
Náusea	87
Fotofobia	82
Sensação de cabeça vazia	72
Hipersensibilidade no couro cabeludo	65
Vômitos	56
Distúrbios visuais	36
Parestesias	33
Vertigem	33
Fotopsia	26

Alteração do nível de consciência	18
Diarreia	16
Espectros de fortificação	10
Síncope	10
Convulsões	4
Estado confusional	4

Fonte: De NH Raskin: *Headache*, 2nd ed. New York, Churchill Livingston, 1988; com autorização.

O encéfalo do paciente com enxaqueca é particularmente sensível a estímulos ambientais e sensoriais; os pacientes propensos a enxaqueca não se acostumam facilmente com os estímulos sensoriais. Tal sensibilidade é amplificada nas mulheres durante o ciclo menstrual. A cefaleia pode ser desencadeada ou amplificada por vários gatilhos, incluindo reflexos e luzes brilhantes, ruídos e outros estímulos aferentes; fome; cansaço por estresse; cansaço físico; tempestades ou alterações da pressão barométrica; flutuações hormonais da menstruação; ausência ou excesso de sono; e álcool ou outros estímulos químicos, como os nitratos. Conhecer a suscetibilidade de um paciente aos gatilhos específicos ajuda a criar estratégias terapêuticas envolvendo ajustes do estilo de vida.

Patogênese A sensibilidade sensorial, característica da enxaqueca, provavelmente se deve a uma disfunção dos sistemas de controle sensitivos monoaminérgicos localizados no tronco encefálico e no hipotálamo **(Fig. 447.1)**.

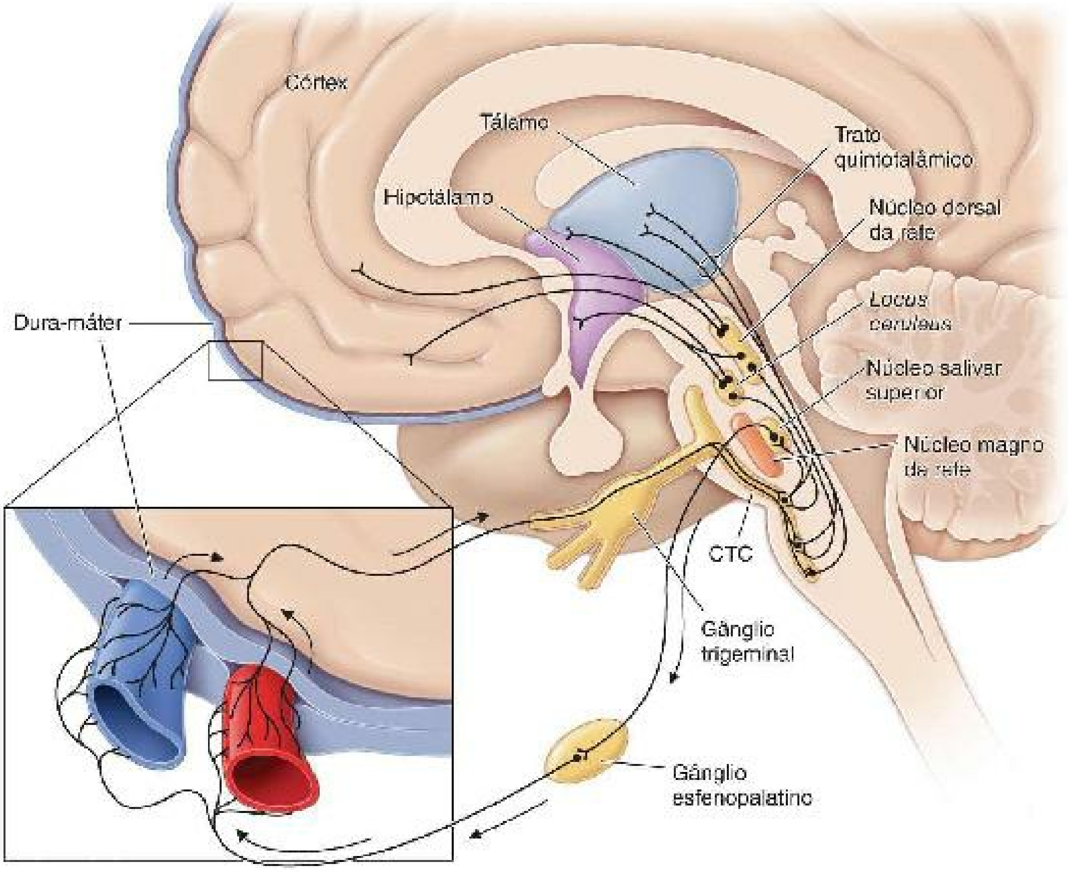
Córtex
Tálamo
Trato quintotalâmico
Hipotálamo
Núcleo dorsal da rafe
Locus ceruleus
Dura-máter
Núcleo salivar superior
Núcleo magno da rafe
CTC
Gânglio trigeminal
Gânglio esfenopalatino

FIGURA 447.1 Vias do tronco encefálico que modulam os impulsos sensoriais. A principal via para dor na enxaqueca é a via aferente trigeminovascular dos vasos meníngeos, que passam através dos gânglios trigeminais e fazem sinapse nos neurônios de segunda ordem no complexo trigeminocervical (CTC). Tais neurônios seguem no trato quintotalâmico e, após cruzarem o tronco encefálico, realizam sinapse nos neurônios talâmicos. Modulação importante dos impulsos nociceptivos trigeminovasculares advém do núcleo posterior da rafe, *locus ceruleus* e núcleo magno da rafe.

A ativação de células no núcleo trigeminal resulta na liberação de neuropeptídeos vasoativos, em particular o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), nas terminações vasculares do nervo trigêmeo e dentro do núcleo trigeminal. Os antagonistas do receptor CGRP, *gepantes*, foram confirmados como eficazes no tratamento agudo da enxaqueca, e os anticorpos monoclonais contra CGRP se mostraram eficazes em dois ensaios clínicos em fase inicial. Centralmente, os neurônios trigeminais de segunda ordem cruzam a linha média e projetam-se para os núcleos ventrobasal e posterior do tálamo para processamento adicional. Além disso, há projeções para a substância cinzenta periaquedutal e o hipotálamo, a partir das quais sistemas descendentes recíprocos estabeleceram efeitos antinociceptivos. Outras regiões do tronco encefálico propensas a ser envolvidas na modulação descendente da dor trigeminal incluem o *locus ceruleus* na ponte e o bulbo rostroventromedial.

Dados farmacológicos e outros dados apontam para o envolvimento do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT; também conhecido como serotonina) na enxaqueca. Há cerca de 60 anos descobriu-se que a metissergida antagonizava determinadas ações periféricas da 5-HT, tendo sido introduzida como o primeiro fármaco capaz de evitar crises de enxaqueca. Os *triptanos* foram criados para estimular seletivamente as subpopulações de receptores de 5-HT; existem pelo menos 14 tipos diferentes de receptores de 5-HT em humanos. Os triptanos são agonistas potentes dos receptores de 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, e alguns são ativos nos receptores de 5-HT_{1F}; os últimos são agonistas exclusivos chamados de *ditanos*. Os triptanos impedem a sinalização nervosa nas vias nociceptivas do sistema trigeminovascular, pelo menos no núcleo caudal do trigêmeo e no tálamo sensorial trigeminal, além da vasoconstrição cerebral, enquanto os *ditanos* mostram-se agora conclusivamente eficazes na enxaqueca aguda, atuando apenas nos alvos neurais. Hoje, uma interessante variedade de alvos neurais está sendo ativamente estudada para o tratamento agudo e preventivo da enxaqueca.

Os dados também sustentam um papel para a dopamina na fisiopatologia da enxaqueca. A maior parte dos sintomas de enxaqueca pode ser induzida por estimulação dopaminérgica. Além disso, há hipersensibilidade dos receptores da dopamina naqueles que sofrem de enxaqueca, conforme demonstrado pela indução de bocejo, náuseas, vômitos, hipotensão e outros sintomas de uma crise de enxaqueca pelos agonistas dopaminérgicos com doses que não afetam os indivíduos que não têm enxaqueca. Os antagonistas dos receptores de dopamina são agentes terapêuticos eficazes na enxaqueca, em especial quando administrados por via parenteral ou simultaneamente com outros agentes antienxaqueca. Além disso, a ativação hipotalâmica, anterior à observada na cefaleia em salvas, tem sido atualmente demonstrada na fase premonitória de enxaqueca usando exame de imagem funcional, e isso pode representar uma chave para a compreensão de uma parte do papel da dopamina no distúrbio.

Os genes da enxaqueca identificados por estudos de famílias com enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) revelam envolvimento de canais iônicos, sugerindo que alterações na excitabilidade da membrana podem predispor à enxaqueca. As mutações que envolvem o gene *CACNA1A* do canal de cálcio dependente de voltagem tipo $\text{Ca}_v2.1$ (P/Q) são atualmente reconhecidas como as responsáveis pela EHF 1; essa mutação é responsável por cerca de 50% das EHFs. As mutações no gene *ATP1A2* da Na^+-K^+ATPase, designadas EHF 2, são responsáveis por cerca de 20% das EHFs. As mutações de *SCN1A* do canal de sódio dependente da voltagem neuronal causam EHF 3. Neuroimagens funcionais sugerem que regiões do tronco encefálico na enxaqueca

(Fig. 447.2) e a região de substância cinzenta hipotalâmica posterior próxima às células do marca-passo circadiano humano do núcleo supraquiasmático na cefaleia em salvas (Fig. 447.3) são boas candidatas para o envolvimento específico na cefaleia primária.

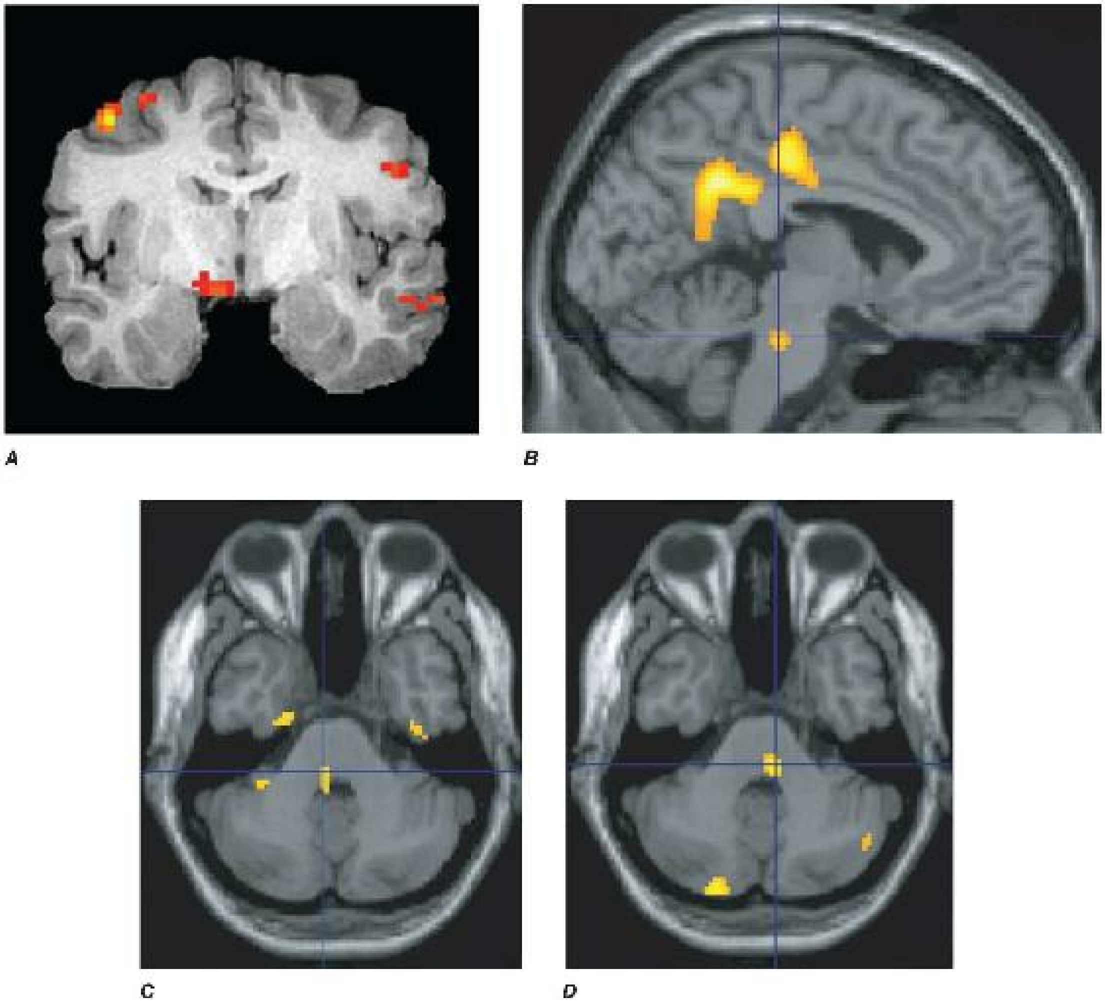

FIGURA 447.2 Ativação da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) na enxaqueca. A ativação hipotalâmica, do mesencéfalo dorsal e pontina dorsolateral é observada em crises desencadeadas na fase premonitória antes da dor, enquanto nas crises de enxaqueca, a ativação pontina dorsolateral persiste, assim como na enxaqueca crônica (não mostrada). A área pontina dorsolateral, que inclui o *locus ceruleus* noradrenérgico, é fundamental para a expressão da enxaqueca. Além disso, a lateralização das alterações nessa região do mesencéfalo se correlaciona com a lateralização da dor na cabeça na enxaqueca hemicraniana; as imagens mostradas nos painéis ***C*** e ***D*** são de pacientes com enxaqueca aguda, com dor na cabeça no lado direito e esquerdo, respectivamente. *(Painel A de FH Maniyar et al: Brain 137:232, 2014; painel B de SK Afridi et al: Arch Neurol 2005;62:1270; painéis C e D de SK Afridi et al: Brain 128:932, 2005.)*

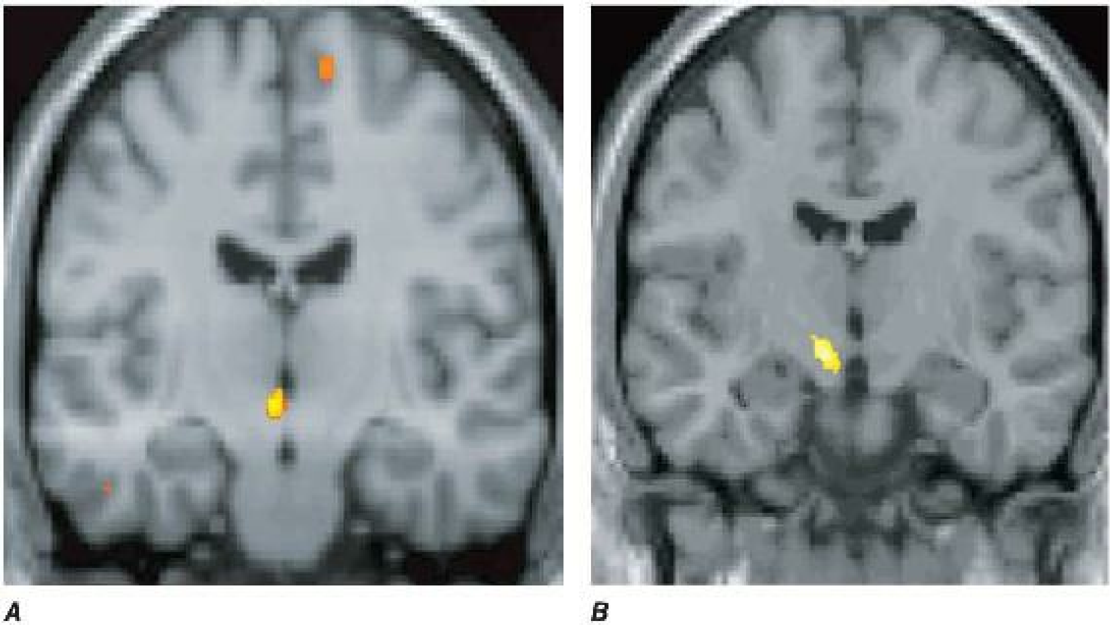

FIGURA 447.3 ***A.*** Ativação da substância cinzenta hipotalâmica posterior por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons em um paciente com cefaleia em salvas aguda. *(De A May et al: Lancet 352: 275, 1998.)* ***B.*** A imagem de alta resolução de ressonância magnética ponderada em T1, obtida com morfometria baseada em voxel, mostra aumento da atividade da substância cinzenta, lateralizada no lado da dor de um paciente com cefaleia em salvas. *(De A May et al: Nat Med 5:836, 1999.)*

Diagnóstico e manifestações clínicas Os critérios diagnósticos para enxaqueca estão listados no **Quadro 447.3**. Um alto índice de suspeição é essencial para diagnosticar a enxaqueca: a aura da enxaqueca, que consiste em perturbações visuais com *flashes* luminosos ou linhas em ziguezague que se movem ao longo do campo visual, ou outros sintomas neurológicos, é relatada em apenas 20 a 25% dos pacientes. Um diário da cefaleia muitas vezes ajuda a definir o diagnóstico; também é útil na avaliação da incapacidade e frequência do tratamento para crises agudas. Pacientes com episódios de enxaqueca que ocorrem diariamente ou quase diariamente apresentam enxaqueca crônica (ver “Cefaleia diária crônica” no **Cap. 21**). A enxaqueca deve ser diferenciada da cefaleia tensional (discutida adiante), a síndrome de cefaleia primária mais comum observada na população. A enxaqueca apresenta várias formas definidas **(Quadro 447.1)**: enxaqueca com e sem aura e enxaqueca crônica, a qual pode ocorrer por 15 dias ou mais no mês, sendo a mais importante. *A enxaqueca em seu nível mais básico é a cefaleia com manifestações associadas, e a cefaleia tensional é aquela que se apresenta sem manifestações. A maioria dos pacientes com cefaleia incapacitante provavelmente tem enxaqueca.*

QUADRO 447.3	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS DA ENXAQUECA
Crises repetidas de cefaleia que duram 4 a 72 horas em pacientes com exame físico normal, nenhuma outra	

causa razoável para cefaleia e:	
Pelo menos duas das seguintes manifestações:	**Além de pelo menos uma das seguintes manifestações:**
Dor unilateral	Náuseas/vômitos
Dor latejante	Fotofobia e fonofobia
Agravamento por movimento	
Intensidade moderada ou grave	

Fonte: Adaptado de International Headache Society Classification. (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013.)

Os pacientes com enxaqueca acefálgica (aura típica sem cefaleia, 1.2.1.2 no **Quadro 447.1**) apresentam sintomas neurológicos recorrentes, em geral com náuseas e vômitos, mas com pouca ou nenhuma dor na cabeça. A vertigem pode ser proeminente; estima-se que 33% dos pacientes encaminhados por vertigem ou tontura tiveram um diagnóstico primário de enxaqueca. A aura da enxaqueca pode apresentar sintomas proeminentes do tronco encefálico, e os termos *enxaqueca da artéria basilar* e *tipo artéria basilar* foram atualmente substituídos por *enxaqueca com aura do tronco encefálico* **(Quadro 447.1)**.

TRATAMENTO ENXAQUECA

Quando se estabelece o diagnóstico de enxaqueca, é importante avaliar a extensão da doença do paciente e sua incapacidade. O Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) é uma ferramenta bem validada e fácil de usar **(Fig. 447.4)**.

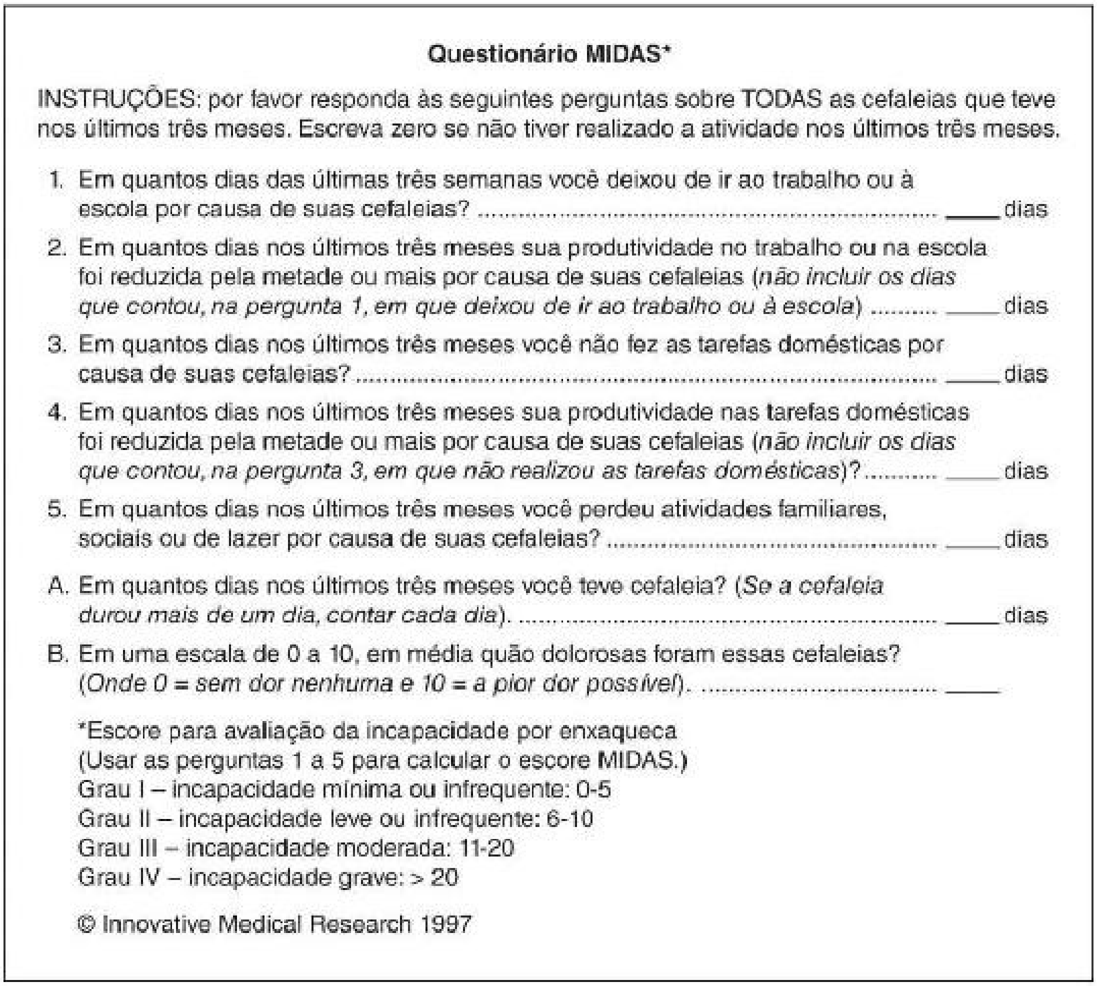

Questionário MIDAS*

INSTRUÇÕES: por favor responda às seguintes perguntas sobre TODAS as cefaleias que teve nos últimos três meses. Escreva zero se não tiver realizado a atividade nos últimos três meses.

1. Em quantos dias das últimas três semanas você deixou de ir ao trabalho ou à escola por causa de suas cefaleias? .... ____ dias
2. Em quantos dias nos últimos três meses sua produtividade no trabalho ou na escola foi reduzida pela metade ou mais por causa de suas cefaleias (*não incluir os dias que contou, na pergunta 1, em que deixou de ir ao trabalho ou à escola*) .... ____ dias
3. Em quantos dias nos últimos três meses você não fez as tarefas domésticas por causa de suas cefaleias? .... ____ dias
4. Em quantos dias nos últimos três meses sua produtividade nas tarefas domésticas foi reduzida pela metade ou mais por causa de suas cefaleias (*não incluir os dias que contou, na pergunta 3, em que não realizou as tarefas domésticas*)? .... ____ dias
5. Em quantos dias nos últimos três meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de lazer por causa de suas cefaleias? .... ____ dias

A. Em quantos dias nos últimos três meses você teve cefaleia? (*Se a cefaleia durou mais de um dia, contar cada dia*). .... ____ dias

B. Em uma escala de 0 a 10, em média quão dolorosas foram essas cefaleias? (*Onde 0 = sem dor nenhuma e 10 = a pior dor possível*). .... ____

*Escore para avaliação da incapacidade por enxaqueca
(Usar as perguntas 1 a 5 para calcular o escore MIDAS.)
Grau I – incapacidade mínima ou infrequente: 0-5
Grau II – incapacidade leve ou infrequente: 6-10
Grau III – incapacidade moderada: 11-20
Grau IV – incapacidade grave: > 20

© Innovative Medical Research 1997

FIGURA 447.4 Questionário do escore para avaliação da incapacidade por enxaqueca (Migraine Disability Assessment Score – MIDAS).

A orientação do paciente é um aspecto importante do tratamento da enxaqueca. Informações para pacientes estão disponíveis em endereços eletrônicos como *www.achenet.org*, a página da internet do American Council for Headache Education (ACHE). É útil aos pacientes compreender que a enxaqueca é uma tendência hereditária à cefaleia; que a enxaqueca pode ser modificada e controlada por ajustes no estilo de vida bem como por medicamentos, mas não pode ser erradicada; e que, exceto em algumas ocasiões nas mulheres em tratamento com estrogênios ou contraceptivos, a enxaqueca não está associada a doenças graves ou ameaçadoras à vida.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A enxaqueca pode muitas vezes ser tratada, até certo ponto, por diversas medidas não farmacológicas. A maioria dos pacientes se beneficia da identificação e prevenção de gatilhos da cefaleia. Um estilo de vida moderado é útil, incluindo dieta saudável, exercícios regulares, padrões de sono regulares, além de evitar o consumo excessivo de cafeína e álcool e evitar mudanças agudas nos níveis de estresse, sendo particularmente importantes os efeitos-rebote.

As medidas que beneficiam determinado indivíduo devem ser usadas rotineiramente, pois fornecem uma abordagem simples, de relação custo-benefício favorável, para o tratamento da enxaqueca. Os pacientes com enxaqueca não são mais estressados do que os indivíduos sem cefaleia; uma resposta excessiva às mudanças de estresse parece ser a questão. Como o estresse da vida diária não pode ser eliminado, diminuir a resposta de uma pessoa ao estresse, por meio de várias técnicas, é útil para muitos pacientes. Essas técnicas podem incluir ioga, meditação transcendental, hipnose e técnicas de condicionamento, como o *biofeedback*. Para a maioria dos pacientes, essa abordagem é, na melhor das hipóteses, um adjuvante à farmacoterapia. Medidas não farmacológicas provavelmente não evitam todos os episódios de enxaqueca. Quando tais medidas falham na prevenção de uma crise, as abordagens farmacológicas são necessárias para abortá-la.

TERAPIAS PARA CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA

O princípio da terapia farmacológica é a utilização criteriosa de um ou mais dos muitos medicamentos que são eficazes na enxaqueca **(Quadro 447.4)**. A seleção do esquema ideal para determinado paciente depende de vários fatores, sendo que o mais importante deles é a gravidade da crise. As crises leves de enxaqueca podem geralmente ser tratadas com agentes orais; a taxa média de eficácia é de 50 a 70%. As crises graves de enxaqueca podem exigir terapia parenteral. A maioria dos medicamentos eficazes no tratamento da enxaqueca são membros de uma das três principais classes farmacológicas: anti-inflamatórios não esteroides, agonistas dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$ e antagonistas do receptor de dopamina.

QUADRO 447.4 **TRATAMENTO DA ENXAQUECA AGUDA**

Medicamento	Dosagem
Analgésicos simples	
Paracetamol, ácido acetilsalicílico, cafeína	Dois comprimidos ou cápsulas de 6/6 h (máximo de 8 por dia)
AINEs	
Naproxeno	220-550 mg VO 2×/dia
Ibuprofeno	400 mg VO a cada 3-4 h
Ácido tolfenâmico	200 mg VO; pode ser repetido ×1 após 1-2 h
Diclofenaco K	50 mg VO com água
Agonistas dos receptores de 5-HT$_1$	
Orais	
Ergotamina, 1 mg, cafeína, 100 mg	1-2 comprimidos no início, então um comprimido a cada meia hora (máximo de 6 por dia, 10 por semana)

Naratriptano	Um comprimido de 2,5 mg no início; pode repetir 1 × após 4 h
Rizatriptano	Um comprimido de 5-10- mg no início; pode ser repetido após 2 h (máx. 30 mg/dia)
Sumatriptano	Um comprimido de 50-100 mg no início; pode ser repetido após 2 h (máx. 200 mg/dia)
Frovatriptano	Um comprimido de 2,5 mg no início, pode ser repetido após 2 h (máx. 5 mg/dia)
Almotriptano	Um comprimido de 12,5 mg no início, pode ser repetido após 2 h (máx. 25 mg/dia)
Eletriptano	40 ou 80 mg
Zolmitriptano	Um comprimido de 2,5 mg no início; pode ser repetido após 2 h (máx. 10 mg/dia)
Nasais	
Di-hidroergotamina	Antes do *spray* nasal, a bomba deve ser acionada 4×; 1 *spray* (0,5 mg) é administrado, seguido em 15 min de um segundo *spray*
Sumatriptano	*Spray* intranasal de 5-20 mg em 4 *sprays* de 5 mg ou um único *spray* de 20 mg (pode ser repetido 1× após 2 h, não exceder uma dose de 40 mg/dia)
Zolmitriptano	*Spray* intranasal de 5 mg com *spray* único (pode ser repetido 1× após 2 h, não exceder uma dose de 10 mg/dia)
Parenterais	
Di-hidroergotamina	1 mg IV, IM ou SC no início e a cada 1 h (máximo de 3 mg/dia, 6 mg/semana)
Sumatriptano	6 mg SC no início (pode ser repetido 1× após 1 h até um máximo de 2 doses em 24 h)
Antagonistas do receptor de dopamina	
Orais	
Metoclopramida	5-10 mg/dia
Proclorperazina	1-25 mg/dia
Parenterais	
Clorpromazina	0,1 mg/kg IV a 2 mg/min; máximo de 35 mg/dia
Metoclopramida	10 mg IV
Proclorperazina	10 mg IV
Outros	
Orais	
Paracetamol, 325 mg, *mais* dicloralfenazona, 100 mg, *mais* isometepteno, 65 mg	Duas cápsulas no início seguidas de 1 cápsula a cada 1 h (máximo de 5 cápsulas)
Nasais	
Butorfanol	1 mg (1 *spray* em uma narina), pode ser repetido, se necessário, em 1 a 2 h
Parenterais	
Opioides	Várias fórmulas e dosagens; ver **Quadro 18.1**

Nota: Antieméticos (p. ex., domperidona, 10 mg ou ondansetrona, 4 a 8 mg) ou procinéticos (p. ex., metoclopramida, 10 mg) algumas vezes são adjuvantes úteis.
Abreviações: 5-HT, 5-hidroxitriptamina; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

Em geral, uma dose adequada de qualquer agente escolhido deve ser usada o mais rápido possível após o início de uma crise. Se for necessária medicação adicional dentro de 60 minutos, é porque os sintomas retornaram ou não diminuíram, e a dose inicial deve ser aumentada para crises subsequentes, ou uma classe diferente de medicamentos deve ser tentada como tratamento de primeira linha. O tratamento da enxaqueca tem de ser individualizado; não é possível uma abordagem-padrão para todos os pacientes. Um esquema terapêutico talvez tenha de ser constantemente aprimorado até que se identifique um que forneça ao paciente o alívio rápido, completo e consistente com mínimos efeitos colaterais **(Quadro 447.5)**.

QUADRO 447.5 ESTRATIFICAÇÃO CLÍNICA DE TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA ENXAQUECA AGUDA

Situação clínica	**Opções de tratamento**
Falha dos AINEs/analgésicos	**Primeira opção** Sumatriptano, 50 mg ou 100 mg VO Almotriptano, 12,5 mg VO Rizatriptano, 10 mg VO Eletriptano, 40 mg VO Zolmitriptano, 2,5 mg VO **Efeito mais lento/melhor tolerabilidade** Naratriptano, 2,5 mg VO Frovatriptano, 2,5 mg VO **Cefaleia infrequente** Ergotamina/cafeína 1-2/100 mg VO *Spray* nasal de di-hidroergotamina, 2 mg
Náuseas precoces ou dificuldade de tomar comprimidos	*Spray* nasal de zolmitriptano, 5 mg *Spray* nasal de sumatriptano, 20 mg Disco MLT de rizatriptano, 10 mg
Recorrência da cefaleia	Ergotamina, 2 mg (mais eficaz VR/em geral com cafeína) Naratriptano, 2,5 mg VO Almotriptano, 12,5 mg VO Eletriptano, 40 mg
Tolerância precária a tratamentos agudos	Naratriptano, 2,5 mg Almotriptano, 12,5 mg
Vômitos precoces	*Spray* nasal de zolmitriptano, 5 mg Sumatriptano, 25 mg VR Sumatriptano SC, 6 mg
Cefaleia associada à menstruação	**Profilaxia** Ergotamina VO à noite Adesivos de estrogênio **Tratamento** Triptanos

	Spray nasal de di-hidroergotamina
Sintomas de desenvolvimento muito rápido	*Spray* nasal de zolmitriptano, 5 mg Sumatriptano SC, 6 mg Di-hidroergotamina IM, 1 mg

Abreviação: AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) A gravidade e a duração da crise de enxaqueca podem ser reduzidas significativamente pelos AINEs **(Quadro 447.4)**. Na verdade, muitas enxaquecas não diagnosticadas são autotratadas com AINEs sem prescrição. Há um consenso de que os AINEs são mais eficazes quando administrados no início da crise de enxaqueca. Entretanto, a eficácia desses agentes na enxaqueca costuma ser baixa nas crises de enxaqueca moderadas ou graves. A combinação de paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína foi aprovada para uso pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da enxaqueca leve a moderada. Demonstrou-se que a combinação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida é comparável com uma única dose de sumatriptano. A dispepsia e a irritação gastrintestinal são efeitos colaterais importantes dos AINEs.

AGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT$_{1B/1D}$

Fórmulas orais A estimulação dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$ pode interromper uma crise aguda de enxaqueca. A ergotamina e a di-hidroergotamina são agonistas não seletivos dos receptores, enquanto os triptanos são agonistas seletivos dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$. Diversos triptanos, agonistas dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$ — sumatriptano, almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano e zolmitriptano — estão atualmente disponíveis para o tratamento da enxaqueca.

Cada fármaco na classe dos triptanos tem propriedades farmacológicas semelhantes, mas varia ligeiramente em termos de eficácia clínica. O rizatriptano e o eletriptano são os triptanos mais eficazes atualmente disponíveis nos EUA. O sumatriptano e o zolmitriptano apresentam taxas de eficácia semelhantes, bem como o momento de início, com uma vantagem de apresentação com múltiplas fórmulas, enquanto o almotriptano apresenta uma taxa de eficácia semelhante ao sumatriptano e é mais bem tolerado. Além disso, o frovatriptano e o naratriptano apresentam um início ligeiramente mais lento e são mais bem tolerados. A eficácia clínica parece estar relacionada mais ao $t_{máx.}$ (tempo para atingir o nível plasmático máximo) do que à potência, meia-vida ou biodisponibilidade. Esta observação é compatível com um grande volume de dados que indicam que analgésicos de ação mais rápida são mais eficazes do que os agentes de ação mais lenta.

Infelizmente, a monoterapia com um agonista oral do receptor de 5-HT$_{1B/1D}$ não resulta em um alívio rápido, consistente e completo da enxaqueca em todos os pacientes. Os triptanos não são eficazes na enxaqueca com aura, a menos que administrados após o fim da aura e o início da cefaleia. Os efeitos colaterais são comuns, embora frequentemente leves e transitórios. Além disso, os agonistas dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$ são contraindicados em indivíduos com história de doença cardiovascular e cerebrovascular. A recorrência da cefaleia, dentro do tempo de evolução de uma crise, é outra importante limitação do uso de triptanos e ocorre, pelo menos ocasionalmente, na maioria dos pacientes. As evidências de ensaios clínicos controlados randomizados mostram que a coadministração de um AINE de ação mais longa, naproxeno 500 mg, com sumatriptano irá aumentar o efeito inicial do sumatriptano e, de maneira importante, reduzir as taxas de recorrência de cefaleia.

As preparações de ergotamina oferecem um modo não seletivo de estimular os receptores de 5-HT$_1$. Deve-se buscar uma dose não nauseante de ergotamina. Com exceção da formulação sublingual, as formulações orais de ergotamina também contêm 100 mg de cafeína (teoricamente para aumentar a absorção de ergotamina e possivelmente adicionar mais atividade analgésica). A dose média de ergotamina oral para uma crise de enxaqueca é de 2 mg. Como os estudos clínicos que demonstraram a eficácia da ergotamina na enxaqueca antecedem as metodologias dos experimentos clínicos usados para os triptanos, é difícil avaliar a eficácia clínica da ergotamina *versus* triptanos. Em geral, a ergotamina parece apresentar uma incidência muito maior de náuseas do que os triptanos, porém menos recorrência da cefaleia.

Fórmulas nasais As fórmulas nasais de di-hidroergotamina, zolmitriptano ou sumatriptano podem ser úteis em pacientes que necessitam de uma via não oral de administração. Os *sprays* nasais resultam em níveis sanguíneos substanciais em um período de 30 a 60 minutos. Embora em teoria os *sprays* nasais possam fornecer alívio mais rápido e eficaz de uma crise de enxaqueca do que as formulações orais, sua eficácia relatada é de apenas 50 a 60%. Estudos com uma formulação inalatória de di-hidroergotamina indicam que seus problemas de absorção podem ser superados para se produzir início rápido de ação com boa tolerabilidade.

Fórmulas parenterais A administração de medicamentos por injeções, como a di-hidroergotamina e o sumatriptano, está aprovada pela FDA para alívio rápido de uma crise de enxaqueca. Os picos de níveis plasmáticos de di-hidroergotamina são atingidos 3 minutos após uma dose IV, 30 minutos após uma dose IM e 45 minutos após uma dose SC. Se uma crise ainda não tiver atingido o pico, a administração de 1 mg de di-hidroergotamina por vias subcutânea ou intramuscular é suficiente para 80 a 90% dos pacientes. O sumatriptano, 4 a 6 mg SC, é eficaz em cerca de 50 a 80% dos pacientes e pode ser administrado somente com uma agulha sem dispositivos de aplicação.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Fórmulas orais Os antagonistas dos receptores de dopamina orais podem ser considerados uma terapia adjuvante na enxaqueca. A absorção do fármaco é prejudicada durante a enxaqueca devido à redução da motilidade gastrintestinal. A absorção tardia ocorre mesmo na ausência de náuseas e está relacionada com a gravidade da crise, e não com sua duração. Portanto, quando os agentes orais AINEs e/ou triptanos não atingem o efeito desejado, a adição de um antagonista dos receptores de dopamina, como metoclopramida 10 mg ou domperidona 10 mg (não disponível nos EUA), deve ser considerada para aumentar a absorção gástrica. Além disso, os antagonistas dos receptores de dopamina diminuem as náuseas/vômitos e restabelecem a motilidade gástrica normal.

Fórmulas parenterais Os antagonistas dos receptores de dopamina (p. ex., clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida) parenterais também podem promover um alívio agudo significativo da enxaqueca; eles podem ser utilizados em combinação aos agonistas dos receptores de 5-HT$_{1B/1D}$ parenterais. Um protocolo intravenoso comum usado para o tratamento de enxaqueca grave é a administração, durante 2 minutos, de uma mistura de 5 mg de proclorperazina e 0,5 mg de di-hidroergotamina.

OUTROS MEDICAMENTOS PARA ENXAQUECA AGUDA

Fórmulas orais A combinação de paracetamol, dicloralfenazona e isometepteno, uma a duas cápsulas, foi classificada pela FDA como “possivelmente” eficaz no tratamento da enxaqueca. Tendo em vista que os estudos clínicos que demonstraram a eficácia de tal combinação analgésica na enxaqueca ocorreram antes das metodologias dos experimentos clínicos usados com os triptanos, é difícil comparar a eficácia deste composto simpaticomimético com outros agentes.

Fórmulas nasais Uma preparação nasal de butorfanol está disponível para o tratamento de dor aguda. Assim como todos os opioides, o uso de butorfanol nasal apresenta um papel pequeno no tratamento da enxaqueca.

Fórmulas parenterais Os opioides são pouco eficazes no tratamento agudo da enxaqueca. Por exemplo, a meperidina intravenosa (50 a 100 mg) é administrada com frequência no setor de emergência. Este esquema “funciona” no sentido de que a dor da enxaqueca é eliminada. Entretanto, é claramente insatisfatório para pacientes com cefaleia recorrente. Os opioides não tratam os mecanismos da cefaleia subjacente; ao contrário, eles atuam na alteração da sensação de dor, e não há evidências de que seu uso possa diminuir a probabilidade de uma resposta aos triptanos no futuro. Além disso, em pacientes fazendo uso de opioides orais, como oxicodona ou hidrocodona, a habituação ou adição podem confundir muito o tratamento da enxaqueca. A abstinência e/ou retirada dos opioides pode agravar e acentuar a enxaqueca. Portanto, recomenda-se que o consumo de opiáceos na enxaqueca seja limitado a pacientes com cefaleias graves, mas pouco frequentes, que não respondem a outras abordagens farmacológicas ou que apresentam contraindicações para outras terapias.

CEFALEIA POR USO EXCESSIVO DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos para crises agudas, em particular a codeína ou analgésicos compostos que contêm barbitúricos, têm uma propensão a agravar a frequência da cefaleia e induzir um estado de cefaleia refratária diária ou quase diária chamado de *cefaleia por uso excessivo de medicamentos*. Este distúrbio provavelmente não é uma entidade distinta de cefaleia, mas uma reação do paciente com enxaqueca a determinado medicamento. Pacientes com enxaqueca, que apresentam cefaleia em dois ou mais dias por semana, devem ser orientados sobre o uso frequente de analgésicos (ver “Cefaleia diária crônica” **no Cap. 21**).

TRATAMENTOS PREVENTIVOS PARA ENXAQUECA

Os pacientes com crises de enxaqueca em frequência crescente, ou com crises que não respondem ou respondem precariamente a tratamentos abortivos, são bons candidatos aos agentes preventivos. Em geral, uma medicação preventiva deve ser considerada no subgrupo de pacientes com cinco ou mais crises por mês. Efeitos colaterais significativos estão associados ao uso de muitos desses agentes; além disso, a determinação da dose pode ser difícil, pois as doses recomendadas foram obtidas para diferentes distúrbios de enxaqueca. O mecanismo de ação desses fármacos é obscuro; parece provável que a sensibilidade do cérebro subjacente à enxaqueca seja modificada. Os pacientes em geral começam com uma dose baixa de um tratamento escolhido; a dose é então gradualmente aumentada até um máximo razoável que atinja benefício clínico.

Os medicamentos que apresentam uma capacidade de estabilizar a enxaqueca são listados no **Quadro 447.6**. Os medicamentos devem ser tomados diariamente, e em geral há um intervalo de 2 a 12 semanas antes que os efeitos possam ser observados. Os medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento profilático da enxaqueca incluem propranolol, timolol, valproato de sódio, topiramato e metissergida (não disponível). Além disso, vários outros medicamentos parecem apresentar eficácia profilática. Esse grupo inclui amitriptilina, nortriptilina, flunarizina, fenelzina, gabapentina e ciproeptadina. Ensaios placebo-controlados de toxina onabotulínica tipo A na enxaqueca episódica foram negativos, enquanto, em geral, os ensaios placebo-controlados na enxaqueca crônica foram positivos. A fenelzina e a metissergida costumam ser reservadas para casos recalcitrantes devido ao seu potencial grave de efeitos colaterais. A fenelzina é um inibidor da monoaminoxidase (IMAO); por isso, alimentos que contêm tiramina, descongestionantes e meperidina são contraindicados. A metissergida pode causar fibrose retroperitoneal ou valvar cardíaca quando usada por mais de 6 meses, sendo portanto necessário monitoramento para pacientes que usam tal fármaco; o risco de fibrose é de cerca de 1:1.500, e há probabilidade de reversão após a suspensão do fármaco.

QUADRO 447.6 **TRATAMENTOS PREVENTIVOS PARA ENXAQUECA**[a]

Medicamento	**Dose**	**Efeitos colaterais selecionados**
Pizotifeno[b]	0,5-2 mg/dia	Ganho de peso Sonolência
Betabloqueador		
Propranolol	40-120 mg 2x/dia	Diminuição de energia
Metoprolol	25-100 mg 2x/dia	Cansaço Sintomas posturais Contraindicado na asma
Antidepressivos		
Amitriptilina	10-75 mg à noite	Sonolência
Dosulepina	25-75 mg à noite	
Nortriptilina	25-75 mg à noite	***Nota***: Alguns pacientes precisam de uma dose total de apenas 10 mg, embora geralmente sejam necessários 1 a 1,5 mg/kg de peso corporal
Venlafaxina	75-150 mg/dia	
Anticonvulsivantes		
Topiramato	25-200 mg/dia	Parestesias Sintomas cognitivos Perda de peso Glaucoma Cuidado com litíase renal
Valproato	400-600 mg 2x/dia	Sonolência Ganho de peso Tremor Queda de cabelo

		Anormalidades fetais
		Anormalidades hematológicas ou hepáticas
Fármacos serotoninérgicos		
Metissergida[c]	1-4 mg 1x/dia	Sonolência
		Cãibras nas pernas
		Queda de cabelo
		Fibrose retroperitoneal (é necessário 1 mês de suspensão do fármaco a cada 6 meses)
Outras classes		
Flunarizina[b]	5-15 mg/dia	Sonolência
		Ganho de peso
		Depressão
		Parkinsonismo
Candesartano	16 mg/dia	Tontura
Enxaqueca crônica		
Toxina onabotulínica tipo A	155 U	Perda do vinco das sobrancelhas
Nenhuma evidência convincente de experimentos controlados		
Verapamil		
Estudos controlados não demonstram *nenhum efeito*		
Nimodipino		
Clonidina		
Inibidores da recaptação seletiva de serotonina: fluoxetina		

[a] Os profiláticos mais usados são citados com dose típicas e efeitos colaterais comuns. Nem todos os medicamentos listados são aprovados pela U.S. Food and Drug Administration; regulamentos e diretrizes locais devem ser consultados. [b] Não disponível nos Estados Unidos. [c] Não está disponível em todo o mundo atualmente.

A probabilidade de sucesso com qualquer um dos fármacos antienxaqueca é de 50 a 75%. Muitos pacientes são tratados adequadamente com doses baixas de amitriptilina, propranolol, candesartano, topiramato ou valproato. Se esses agentes falharem ou induzirem efeitos colaterais inaceitáveis, poderão ser usados agentes de segunda linha, como a metissergida ou a fenelzina. Uma vez atingida a estabilização, o fármaco é continuado por cerca de 6 meses e depois gradualmente reduzido para avaliar a necessidade de continuação. Muitos pacientes conseguem descontinuar o medicamento e ter crises menos frequentes e mais leves por longos períodos, sugerindo que tais fármacos alteram a história natural da enxaqueca.

CEFALEIA TENSIONAL

Características clínicas O termo *cefaleia tensional* (CT) é bastante utilizado para descrever uma síndrome de dor de cabeça crônica, caracterizada por um desconforto bilateral como uma faixa apertada. A dor costuma desenvolver-se lentamente, oscilar em intensidade e pode persistir de maneira mais ou menos contínua por muitos dias. A cefaleia pode ser episódica ou crônica (presente por mais de 15 dias por mês).

Uma abordagem clínica útil é diagnosticar a CT em pacientes cujas cefaleias são completamente isentas de manifestações associadas, como náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, latejamento e agravamento com movimentos. Tal abordagem quase distingue a enxaqueca, que tem uma ou mais dessas manifestações e é o principal diagnóstico diferencial da CT. A definição principal da International Headache Society de CT permite a presença de náuseas, fotofobia ou fonofobia em várias combinações, embora a definição do apêndice não; isso ilustra a dificuldade para distinguir essas duas entidades clínicas. Na prática clínica, é altamente recomendado dicotomizar os pacientes com base na presença de manifestações associadas (enxaqueca) e na ausência de manifestações associadas (CT). Na verdade, os pacientes cujas cefaleias ajustam-se ao fenótipo de CT e que têm enxaquecas em outros momentos, junto com história familiar de enxaqueca, doenças migranosas da infância ou gatilhos típicos para suas crises de enxaqueca, podem ser biologicamente diferentes dos que possuem CT sem nenhuma das manifestações. A CT pode ser infrequente (episódica) ou ocorrer por 15 dias ou mais no mês (crônica).

Fisiopatologia A fisiopatologia da CT ainda não foi completamente compreendida. Parece que a CT é decorrente de um distúrbio apenas de modulação de dor no sistema nervoso central, ao contrário da enxaqueca, que envolve um distúrbio da modulação sensorial mais generalizado. Os dados sugerem uma contribuição genética à CT, mas isso talvez não seja um achado válido: pelos critérios diagnósticos atuais, os estudos indubitavelmente incluíram muitos pacientes com enxaqueca. O nome *cefaleia tensional* implica que a dor decorre de *tensão nervosa,* mas não há evidências claras da tensão como etiologia. A contração muscular tem sido considerada uma manifestação que distingue a CT da enxaqueca, porém não parece haver diferenças na contração entre os dois tipos de cefaleia.

TRATAMENTO CEFALEIA TENSIONAL

A dor da CT geralmente pode ser tratada com analgésicos simples como paracetamol, ácido acetilsalicílico ou AINEs. As abordagens comportamentais, como relaxamento, também podem ser eficazes. Os estudos clínicos demonstraram que os triptanos na CT pura são inúteis, embora sejam eficazes na CT quando o paciente também tem enxaqueca. Para CT crônica, a amitriptilina é o único tratamento comprovado **(Quadro 447.6)**; outros tricíclicos, inibidores da recaptação seletiva de serotonina e os benzodiazepínicos não se mostraram eficazes. Não há evidências de eficácia da acupuntura. Ensaios controlados por placebos com toxina onabotulínica tipo A na CT foram negativos.

CEFALALGIAS AUTONÔMICAS DO TRIGÊMEO, INCLUINDO CEFALEIA EM SALVAS

As cefalalgias autonômicas do trigêmeo (CATs) correspondem a um grupo de cefaleias primárias, incluindo cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, SUNCT (crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento)/SUNA (crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com sintomas autônomos cranianos) e hemicrania contínua **(Quadro 447.1)**. As CATs são caracterizadas por crises de dor de cabeça de relativamente curta duração associadas a sintomas autônomos cranianos, como lacrimejamento, hiperemia conjuntival ou congestão nasal **(Quadro 447.7)**. A dor em geral é intensa e pode ocorrer mais de uma vez ao dia. Devido à congestão nasal e rinorreia associadas, os pacientes muitas vezes são diagnosticados de maneira errada com “cefaleia sinusal” e tratados com descongestionantes, que são ineficazes.

QUADRO 447.7 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS CEFALALGIAS AUTONÔMICAS DO TRIGÊMEO**

	Cefaleia em salvas	**Hemicrania paroxística**	**SUNCT/SUNA**
Sexo	M > F	F = M	F ~ M
Dor			
Tipo	Em facadas, incômoda	Latejante, incômoda, em facadas	Queimação, em facadas, aguda
Gravidade	Excruciante	Excruciante	Intensa a excruciante
Local	Órbita, têmpora	Órbita, têmpora	Periorbital
Frequência da crise	1/dias alternados a 8/dia	1 a 20/dia (> 5/dia durante mais da metade do tempo)	3-200/dia
Duração da crise	15-180 min	2-30 min	5-240 s
Manifestações autonômicas	Sim	Sim	Sim (hiperemia conjuntival proeminente e lacrimejamento)[a]
Características enxaquecosas[b]	Sim	Sim	Sim
Gatilho de álcool	Sim	Não	Não
Gatilho cutâneo	Não	Não	Sim
Efeito da indometacina	–	Sim[c]	–

Tratamento abortivo	Injeção ou *spray* nasal de sumatriptano Oxigênio	Nenhum tratamento eficaz	Lidocaína (IV)
Tratamento profilático	Verapamil Metissergida Lítio	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentina

[a]Se hiperemia conjuntival e lacrimejamento não estão presentes, considere SUNA. [b]Náuseas, fotofobia ou fonofobia; fotofobia e fonofobia são geralmente unilaterais no lado da dor. [c]Indica resposta completa à indometacina.

Abreviações: SUNA, crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com sintomas autônomos cranianos; SUNCT, crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento.

As CATs devem ser diferenciadas das cefaleias de curta duração que não têm síndromes autonômicas cranianas proeminentes, sobretudo a neuralgia do trigêmeo, a cefaleia primária em facadas e a cefaleia hípnica. O padrão cíclico, bem como a duração, a frequência e o momento das crises, são úteis na classificação dos pacientes. Os pacientes com CAT devem submeter-se a exames de imagem e de função da hipófise, pois há um excesso de apresentações de CAT em pacientes com cefaleia relacionada com tumor hipofisário.

Cefaleia em salvas A cefaleia em salvas é uma forma rara de cefaleia primária com uma frequência na população de cerca de 0,1%. A dor é profunda, em geral retro-orbital, muitas vezes de intensidade excruciante, não flutuante e de característica explosiva. Uma característica fundamental da cefaleia em salvas é a periodicidade. Pelo menos uma das crises diárias de dor recorre aproximadamente na mesma hora todo dia, ao longo do episódio de salvas. O paciente típico com cefaleia em salvas tem surtos diários de uma ou duas crises de dor unilateral de duração relativamente curta por 8 a 10 semanas por ano, o que costuma ser acompanhado de um intervalo sem dor que dura em média um pouco menos de 1 ano. A cefaleia em salvas é caracterizada como crônica quando permanece em remissão menos de 1 mês sem tratamento. Em geral, os pacientes sentem-se perfeitamente bem entre os episódios. O início é noturno em cerca de 50% dos pacientes, sendo os homens acometidos com frequência três vezes maior do que as mulheres. Os pacientes com cefaleia em salvas tendem a deslocar-se durante as crises, andando, balançando ou esfregando a cabeça para alívio; alguns podem mesmo tornar-se agressivos. Este é um grande contraste em relação aos pacientes com enxaqueca, que preferem permanecer quietos durante a crise.

A cefaleia em salvas está associada a sintomas ipsilaterais de ativação autonômica parassimpática craniana: hiperemia conjuntival ou lacrimejamento, rinorreia ou congestão nasal ou disfunção simpática craniana, como ptose. O déficit simpático é periférico e provavelmente causado por ativação parassimpática com lesão das fibras simpáticas ascendentes que circundam uma artéria carótida dilatada ao entrar na cavidade craniana. Quando presentes, há probabilidade muito maior de a fotofobia e fonofobia serem unilaterais e no mesmo lado da dor, e não bilaterais, como na enxaqueca. Tal fenômeno de fotofobia/fonofobia unilaterais é característico da CAT. A cefaleia em salvas provavelmente seja um distúrbio envolvendo os neurônios do marca-passo central na região hipotalâmica posterior **(Fig. 447.3)**.

TRATAMENTO CEFALEIA EM SALVAS

O tratamento mais satisfatório é a administração de fármacos que evitam os episódios em salvas até que a crise tenha passado. Entretanto, o tratamento de crises agudas é necessário para todos os pacientes com cefaleia em salvas em algum momento.

TRATAMENTO DA CRISE AGUDA

As crises de cefaleia em salvas atingem o pico rapidamente, sendo portanto necessário um tratamento com início rápido. Muitos pacientes com cefaleia em salvas aguda respondem muito bem à inalação de oxigênio. Este pode ser administrado como oxigênio a 100% em 10 a 12 L/minuto por 15 a 20 minutos. Parece que o fluxo alto e o alto conteúdo de oxigênio são importantes. O sumatriptano, 6 mg SC, tem início rápido e em geral encurtará uma crise para 10 a 15 minutos; não há evidências de taquifilaxia. Os *sprays* nasais de sumatriptano (20 mg) e zolmitriptano (5 mg) são eficazes na cefaleia em salvas aguda, oferecendo uma opção útil para pacientes que podem não querer autoinjetar diariamente. O sumatriptano oral é ineficaz para prevenção ou tratamento agudo da cefaleia em salvas.

TRATAMENTOS PREVENTIVOS (QUADRO 447.8)

A escolha de um tratamento preventivo na cefaleia em salvas depende, em parte, da duração da crise. Os pacientes com surtos longos ou aqueles com cefaleia em salvas crônica requerem medicamentos seguros quando tomados por longos períodos. Para pacientes com surtos relativamente curtos, ciclos limitados de glicocorticoides ou metissergida orais (não disponível nos EUA) podem ser muito úteis. Um ciclo de prednisona por 10 dias, começando com 60 mg/dia durante 7 dias, seguidos de redução gradual rápida, interrompe o episódio de dor em muitos pacientes. O lítio (400 a 800 mg todos os dias) parece ser particularmente útil para a forma crônica do distúrbio.

Muitos especialistas preconizam o verapamil como tratamento preventivo de primeira linha para pacientes com cefaleia em salvas crônica ou surtos prolongados. Embora o verapamil seja comparável com o lítio na prática, alguns pacientes requerem doses maiores de verapamil do que as administradas para cardiopatias. A dose inicial varia de 40 a 80 mg 2×/dia; doses eficazes podem ser de até 960 mg/dia. Os efeitos colaterais, como constipação e edema nas pernas, podem ser problemáticos. Contudo, a principal preocupação é com a segurança cardiovascular do verapamil, em particular com doses altas. O verapamil pode causar bloqueio atrioventricular ao alentecer a condução no nó atrioventricular, um distúrbio que pode ser monitorado acompanhando-se o intervalo PR em um ECG-padrão. Cerca de 20% dos pacientes tratados com verapamil desenvolvem anormalidades no ECG, que podem ser observadas com doses de 240 mg/dia; tais anormalidades podem piorar com o tempo em pacientes com doses estáveis. Recomenda-se um ECG no início para todos os pacientes. O ECG é repetido 10 dias após uma mudança de dose nos pacientes cuja dose está sendo aumentada acima de 240 mg/dia. Os aumentos das doses em geral são feitos com incrementos de 80 mg. Para pacientes que estão usando verapamil por longo prazo, aconselha-se monitoramento com ECG a cada 6 meses.

QUADRO 447.8 **TRATAMENTO PREVENTIVO DA CEFALEIA EM SALVAS**

Prevenção de curto prazo	Prevenção de longo prazo
Cefaleia em salvas episódica	**Cefaleia em salvas episódica e cefaleia em salvas crônica prolongada**
Prednisona, 1 mg/kg até 60 mg todos os dias, reduzindo gradualmente durante 21 dias Metissergida, 3-12 mg/dia Verapamil, 160-960 mg/dia Injeção no nervo occipital maior	Verapamil, 160-960 mg/dia Lítio, 400-800 mg/dia Metissergida[a] 3-12 mg/dia Topiramato[b] 100-400 mg/dia Gabapentina[b] 1.200-3.600 mg/dia Melatonina[b] 9-12 mg/dia

[a]Não disponível em todo o mundo. [b]Não comprovado, mas com benefício potencial.

TERAPIA DE NEUROESTIMULAÇÃO

Quando as terapias clínicas falham na cefaleia em salvas crônica, estratégias de neuroestimulação podem ser utilizadas. A estimulação cerebral profunda da região da substância cinzenta hipotalâmica posterior tem sido bem-sucedida em uma proporção substancial de pacientes, embora a sua relação risco-benefício a tenha tornado inadequada, com tantas outras opções disponíveis atualmente. Resultados favoráveis também foram relatados com a abordagem menos invasiva de estimulação do nervo occipital, com a estimulação do gânglio esfenopalatino e com uma estimulação não invasiva do nervo vago.

HEMICRANIA PAROXÍSTICA

A hemicrania paroxística (HP) caracteriza-se por episódios de cefaleia unilaterais, graves, frequentes e de curta duração. Assim como a cefaleia em salvas, a dor tende a ser retro-orbital, mas pode-se senti-la em toda a cabeça, sendo associada a fenômenos autonômicos como lacrimejamento e congestão nasal. Afirma-se que os pacientes com remissões têm HP episódica, enquanto aqueles com a forma não remitente apresentam

HP crônica. As características essenciais da HP são: dor unilateral e muito intensa; crises de curta duração (2 a 45 minutos); crises muito frequentes (em geral, mais de cinco por dia); manifestações autonômicas acentuadas ipsilaterais à dor; curso rápido (menos de 72 horas); e resposta excelente à indometacina. Diferente da cefaleia em salvas, que acomete predominantemente os homens, a proporção homens:mulheres na HP é quase de 1:1.

A indometacina (25 a 75 mg 3×/dia), que pode suprimir completamente as crises de HP, é o tratamento de escolha. Embora a terapia possa ser complicada por efeitos colaterais gastrintestinais, hoje não há alternativas consistentemente eficazes. O topiramato é útil em alguns casos. O piroxicam tem sido usado, embora não seja tão eficaz quanto a indometacina. O verapamil, eficaz para a cefaleia em salvas, não parece útil na HP. Em pacientes ocasionais, a HP pode coexistir com a neuralgia do trigêmeo (síndrome HP-neuralgia do trigêmeo); à semelhança da síndrome em salvas-neuralgia do trigêmeo, cada componente pode exigir tratamento em separado.

A HP secundária é relatada com lesões na sela túrcica, incluindo malformações arteriovenosas, meningioma do seio cavernoso, patologia hipofisária e tumores epidermoides. A HP secundária é mais provável se o paciente exigir altas doses (mais de 200 mg/dia) de indometacina. Em pacientes com HP bilateral aparente, deve-se suspeitar de aumento na pressão do líquido cerebrospinal (LCS). É importante observar que a indometacina reduz a pressão do LCS. Quando é considerado um diagnóstico de HP, deve-se realizar uma ressonância magnética (RM) para excluir lesão hipofisária.

SUNCT/SUNA

A SUNCT (crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento) é uma síndrome primária de cefaleia caracterizada por dor intensa, unilateral, orbital ou temporal, em facadas ou latejante. O diagnóstico requer pelo menos 20 crises que durem de 5 a 240 segundos; deve haver hiperemia conjuntival e lacrimejamento ipsilateral. Em alguns pacientes, a hiperemia conjuntival ou o lacrimejamento não estão presentes, e pode-se estabelecer o diagnóstico de SUNA (crises de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com sintomas autônomos cranianos).

DIAGNÓSTICO A dor de SUNCT/SUNA é unilateral, podendo ser localizada em qualquer local na cabeça. Três padrões básicos podem ser observados: facadas isoladas, em geral de curta duração; grupos de facadas; ou uma crise mais longa que compreende muitas facadas, entre as quais a dor não desaparece completamente, produzindo, assim, um fenômeno “dentes de serra” com crises que duram muitos minutos. Cada padrão pode ser observado no contexto de uma cefaleia subjacente contínua. As características que levam a um diagnóstico suspeito de SUNCT são a capacidade de desencadeamento cutâneo (ou outros) das crises, ausência de período refratário para desencadeamento entre crises e ausência de resposta à indometacina. Com exceção do distúrbio sensorial trigeminal, o exame neurológico é normal na SUNCT primária.

O diagnóstico de SUNCT/SUNA frequentemente se confunde com a neuralgia do trigêmeo (NT), em particular na primeira divisão do nervo trigêmeo **(Cap. 455)**. Sintomas autônomos cranianos mínimos ou ausentes e um nítido período refratário para desencadeamento indicam o diagnóstico de NT.

SUNCT SECUNDÁRIA (SINTOMÁTICA) A SUNCT pode ser observada com lesões hipofisárias ou da fossa posterior. Todos os pacientes com SUNCT/SUNA devem ser avaliados com exames da função hipofisária e RM cerebral da hipófise.

TRATAMENTO SUNCT/SUNA

TERAPIA ABORTIVA

A terapia das crises agudas não é um conceito útil na SUNCT/SUNA, pois as crises são de duração muito curta. Entretanto, a lidocaína intravenosa, que suspende os sintomas, pode ser usada nos pacientes hospitalizados.

TERAPIA PREVENTIVA

O objetivo do tratamento é a prevenção a longo prazo para minimizar a incapacidade e a hospitalização. O tratamento preventivo mais eficaz é a lamotrigina, 200 a 400 mg/dia. O topiramato e a gabapentina também podem ser eficazes. Os pacientes relataram que a carbamazepina, 400 a 500 mg/dia, oferece benefício modesto.

As abordagens cirúrgicas, como a descompressão microvascular ou os procedimentos trigeminais destrutivos, raramente são úteis e muitas vezes produzem complicações a longo prazo. Uma injeção no nervo occipital maior produziu benefícios limitados em alguns pacientes. A estimulação do nervo occipital é provavelmente útil nesse subgrupo de pacientes. O completo controle com estimulação cerebral profunda da região hipotalâmica posterior foi relatado em um único paciente. Para casos intratáveis, a prevenção a curto prazo com lidocaína intravenosa pode ser eficaz, assim como a estimulação do nervo occipital.

Hemicrania contínua As características essenciais da hemicrania contínua são dor unilateral moderada e contínua associada a oscilações de dor intensa; resolução completa da dor com indometacina; e exacerbações que podem ser associadas a manifestações autonômicas, como hiperemia conjuntival, lacrimejamento e fotofobia no lado afetado. A idade de início varia de 11 a 58 anos; as mulheres são acometidas duas vezes mais do que os homens. A causa é desconhecida.

TRATAMENTO HEMICRANIA CONTÍNUA

O tratamento é feito com indometacina; outros AINEs parecem trazer pouco ou nenhum benefício. Uma injeção intramuscular de 100 mg de indometacina foi proposta como recurso diagnóstico, e a administração com uma injeção de placebo em modo cego pode ser muito útil diagnosticamente. Como alternativa, uma prova terapêutica com indometacina oral, começando com 25 mg 3×/dia, depois 50 mg 3×/dia e, em seguida, 75 mg 3×/dia, pode ser tentada. Podem ser necessárias até duas semanas com dose máxima para avaliar se uma dose é eficaz. O topiramato é útil em alguns pacientes. A estimulação do nervo occipital provavelmente apresenta um papel em pacientes com hemicrania contínua incapazes de tolerar a indometacina.

OUTRAS CEFALEIAS PRIMÁRIAS

Cefaleia primária da tosse A cefaleia primária da tosse é uma cefaleia generalizada que começa repentinamente, tem a duração de alguns minutos, algumas vezes até algumas horas, e é precipitada pela tosse; é passível de prevenção ao se evitar a tosse ou outros eventos precipitantes, o que pode incluir espirros, esforço, risos ou a inclinação. Em todos os pacientes com essa síndrome, etiologias graves têm de ser excluídas antes que um diagnóstico de cefaleia primária da tosse “benigna” possa ser estabelecido. Uma malformação de Chiari ou qualquer lesão que cause obstrução das vias de LCS ou desloque estruturas cerebrais podem ser a causa da cefaleia. Outros distúrbios que podem apresentar-se com a cefaleia da tosse ou aos esforços como sintoma inicial incluem aneurisma cerebral, estenose da carótida e doença vertebrobasilar. A cefaleia da tosse benigna pode assemelhar-se à cefaleia aos esforços benigna (adiante), porém os pacientes com o primeiro distúrbio são mais velhos.

TRATAMENTO CEFALEIA PRIMÁRIA DA TOSSE

A indometacina, 25 a 50 mg, 2 ou 3×/dia, é o tratamento de escolha. Alguns pacientes com cefaleia da tosse conseguem a interrupção completa da crise com punção lombar; esta é uma opção simples se comparada ao uso prolongado de indometacina e é eficaz em cerca de um terço dos pacientes. O mecanismo de tal resposta é obscuro.

Cefaleia primária do esforço A cefaleia primária aos esforços tem características semelhantes às da cefaleia da tosse e da enxaqueca. Pode ser precipitada por qualquer forma de exercício; muitas vezes tem a característica de latejamento da enxaqueca. A dor, que pode durar 5 minutos ou 24 horas, é bilateral e latejante no início; as características da enxaqueca podem desenvolver-se em pacientes suscetíveis. A duração tende a ser mais curta em adolescentes do que em adultos. A cefaleia primária aos esforços pode ser prevenida evitando-se esforços excessivos, particularmente em climas quentes ou altas altitudes.

O mecanismo de cefaleia primária aos esforços é desconhecido. A distensão venosa aguda provavelmente explica uma síndrome – o início agudo da cefaleia com esforço e suspensão da respiração, como na cefaleia do levantador de peso. Como o esforço pode resultar em cefaleia em diversos distúrbios subjacentes graves, estes devem ser considerados em pacientes com cefaleia aos esforços. A dor da angina pode ser referida na cabeça, provavelmente por conexões centrais de aferentes vagais, podendo apresentar-se como cefaleia aos esforços (cefalgia cardíaca). A ligação com exercícios é o principal indício clínico de origem cardíaca. O feocromocitoma às vezes causa cefaleia aos esforços. As lesões intracranianas e a estenose das artérias carótidas são outras etiologias possíveis.

TRATAMENTO CEFALEIA PRIMÁRIA DO ESFORÇO

Os esquemas de exercícios devem começar modestamente e progredir de modo gradual para níveis mais altos de intensidade. A indometacina em doses diárias de 25 a 150 mg costuma ser eficaz na cefaleia aos esforços benigna. Indometacina (50 mg), ergotamina (1 mg VO), di-hidroergotamina (2 mg por *spray* nasal) ou metissergida (1 a 2 mg VO administrados 30 a 45 minutos antes do exercício) são medidas profiláticas úteis.

Cefaleia primária associada à atividade sexual Três tipos de cefaleia associada à atividade sexual são relatados: dor surda na cabeça e pescoço que se intensifica à medida que aumenta a excitação sexual; cefaleia súbita, explosiva e intensa que ocorre no orgasmo; e cefaleia postural que se desenvolve após o coito e é semelhante à cefaleia da hipotensão liquórica. A última pode surgir com atividade sexual vigorosa e é uma forma de cefaleia de baixa pressão do LCS (**Cap. 21**). As cefaleias que se desenvolvem no momento do orgasmo nem sempre são benignas; 5 a 12% dos casos de hemorragia subaracnóidea são precipitados pela relação sexual. A cefaleia do coito é relatada por homens mais frequentemente do que por mulheres e pode ocorrer em qualquer momento durante os anos de atividade sexual. Pode desenvolver-se em várias ocasiões em sucessão e depois não perturbar mais o paciente mesmo sem mudança evidente da atividade sexual. Nos pacientes que interrompem a atividade sexual quando a cefaleia é observada pela primeira vez, a dor pode desaparecer em um período de 5 minutos até 2 horas. Em metade dos pacientes, a cefaleia do coito desaparece em 6 meses. Metade dos pacientes com cefaleia do coito apresenta história de cefaleia aos esforços, mas não há maior frequência de cefaleia da tosse. A enxaqueca provavelmente é mais comum em pacientes com cefaleia do coito.

TRATAMENTO CEFALEIA PRIMÁRIA ASSOCIADA À ATIVIDADE SEXUAL

As cefaleias do coito benignas recorrem de maneira irregular e infrequente. O tratamento muitas vezes pode ser limitado à orientação e ao aconselhamento para interromper a atividade sexual se surgir uma cefaleia leve, de advertência. O propranolol pode ser usado para evitar a cefaleia que recorre regularmente ou com frequência, mas a dose necessária varia de 40 a 200 mg/dia. Uma alternativa é o agente bloqueador dos canais de cálcio diltiazem, 60 mg 3×/dia. A ergotamina (1 mg) ou a indometacina (25 a 50 mg) tomadas 30 a 45 minutos antes da atividade sexual também podem ser úteis.

Cefaleia primária em trovoada O início súbito de cefaleia intensa pode ocorrer na ausência de qualquer provocação conhecida. O diagnóstico diferencial inclui sangramento-sentinela de um aneurisma intracraniano, dissecção arterial cervicocefálica e trombose venosa cerebral. As cefaleias de início explosivo também podem ser causadas pela ingestão de fármacos simpaticomiméticos ou de alimentos que contêm tiramina em um paciente que está usando IMAO, ou podem ser um sintoma de feocromocitoma. Não se sabe se a cefaleia em trovoada pode ser a apresentação de um aneurisma cerebral não rompido. Quando os exames de neuroimagem e a punção lombar excluem hemorragia subaracnóidea, os pacientes com cefaleia em trovoada em geral ficam um longo período muito bem. Em um estudo de pacientes cuja tomografia computadorizada (TC) e achados do LCS foram negativos, cerca de 15% apresentaram episódios recorrentes de cefaleia em trovoada e, quase metade dos pacientes desenvolveu subsequentemente enxaqueca ou CT.

A primeira apresentação de qualquer cefaleia grave de início súbito deve ser vigorosamente investigada com neuroimagem (TC ou, quando possível, RM com angiografia por RM) e exame do LCS. A angiografia cerebral formal deve ser reservada aos casos nos quais nenhum diagnóstico primário está disponível e para situações clínicas particularmente sugestivas de aneurisma intracraniano. A vasoconstrição cerebral segmentar reversível pode ser observada na cefaleia em trovoada primária sem aneurisma intracraniano. Na presença de leucoencefalopatia posterior, o diagnóstico diferencial inclui angeíte cerebral, toxicidade por fármaco (ciclosporina, metotrexato/citarabina intratecal, pseudoefedrina ou cocaína), efeitos pós-transfusão e angiopatia pós-parto. O tratamento com nimodipina pode ser útil, embora por definição a vasoconstrição da cefaleia primária em trovoada resolva-se espontaneamente.

Cefaleia por estímulo frio Ela se refere à dor de cabeça desencadeada pela aplicação ou ingestão/inalação de algo frio. Acontece rapidamente e em geral termina em 10 a 30 minutos após a remoção do estímulo. Ela é mais bem reconhecida como cefaleia do "cérebro congelado" ou cefaleia do sorvete, que ocorre com a sua ingestão. Embora o frio possa ser desconfortável, em algum nível, para muitas pessoas, é a natureza confiável, grave e um tanto prolongada dessas dores que a distingue. O potencial de ação transitório do receptor da subfamília M membro 8 (TRPM8), um conhecido sensor de temperatura fria, pode ser um mediador dessa síndrome.

Cefaleia por pressão externa A pressão externa de compressão ou tração sobre a cabeça pode produzir uma dor com algum componente generalizado, embora geralmente se concentre em torno do local da pressão. Ela costuma desaparecer em uma hora após a remoção do estímulo. Exemplos de estímulos incluem capacetes, óculos de natação ou rabos de cavalo muito longos. O tratamento consiste em reconhecer o problema e remover o estímulo.

Cefaleia primária em facadas As características essenciais da cefaleia primária em facadas são dor em facadas restritas à cabeça ou, raramente, à face, que duram de 1 a muitos segundos ou minutos e ocorrem como uma única facada ou uma série delas; ausência de características autonômicas cranianas; ausência de gatilhos cutâneos das crises; e um padrão de recorrência em intervalos irregulares (horas a dias). As dores foram descritas de maneiras variadas como "dores do furador de gelo" ou "estocadas e solavancos". São mais comuns em pacientes com outras cefaleias primárias, como enxaqueca, CAT e hemicrania contínua.

TRATAMENTO CEFALEIA PRIMÁRIA EM FACADAS

A resposta da cefaleia primária em facadas à indometacina (25 a 50 mg 2 ou 3×/dia) costuma ser excelente. De modo geral, os sintomas vêm e vão, e, após um período de controle com indometacina, é apropriado suspender o tratamento bem como observar o resultado.

Cefaleia numular A cefaleia numular é sentida como um desconforto fixo arredondado ou elíptico, que varia em tamanho de 1 a 6 cm e que pode ser contínua ou intermitente. Raras vezes, pode ser multifocal. Pode ser episódica, porém é mais frequentemente contínua durante as exacerbações. Acompanhando a dor, pode haver um distúrbio sensorial local, como alodinia ou hipestesia. Lesões dermatológicas ou ósseas locais precisam ser excluídas por exames e investigação. Esta condição pode ser difícil de tratar; tricíclicos, como a amitriptilina, ou anticonvulsivantes, como o topiramato ou valproato, são com mais frequência tentados.

Cefaleia hípnica Esta síndrome de cefaleia começa algumas horas após o início do sono. As cefaleias duram 15 a 30 minutos e são moderadamente graves e generalizadas, mas podem ser unilaterais e latejantes. Os pacientes podem relatar volta ao sono apenas para serem acordados por uma nova crise algumas horas mais tarde; até três repetições deste padrão ocorrem durante a noite. Cochilos durante o dia também podem precipitá-la. A maioria dos pacientes é do sexo feminino, e o início em geral ocorre após os 60 anos de idade. As cefaleias, em sua maioria, são bilaterais, mas podem ser unilaterais. Fotofobia, fonofobia e náuseas costumam estar ausentes. A principal consideração secundária neste tipo de cefaleia é a hipertensão arterial malcontrolada; o monitoramento da pressão arterial de 24 horas é recomendado para detectar este distúrbio tratável.

TRATAMENTO CEFALEIA HÍPNICA

Os pacientes com cefaleia hípnica geralmente respondem a uma dose de carbonato de lítio (200 a 600 mg) na hora de dormir. Para os intolerantes ao lítio, verapamil (160 mg) ou metissergida (1 a 4 mg ao dormir) podem ser estratégias alternativas. Uma ou duas xícaras de café ou cafeína, 60 mg VO, ao dormir são eficazes em 33% dos pacientes. Alguns relatos de casos também sugerem que a flunarizina, 5 mg ao dormir, pode ser eficaz.

Cefaleia diária persistente nova A cefaleia primária diária persistente nova (CDPN) ocorre em homens e mulheres. Pode ser do tipo enxaquecoso, com características de enxaqueca ou assintomática, semelhante ao início de uma nova CT. As manifestações de enxaqueca são comuns e consistem em cefaleia unilateral e dor latejante; cada manifestação está presente em cerca de 33% dos pacientes. Náuseas, fotofobia e/ou fonofobia ocorrem em metade dos pacientes. Alguns pacientes têm história prévia de cefaleia; entretanto, a proporção de pessoas acometidas pela CDPN com enxaqueca preexistente não é maior do que a frequência de enxaqueca na população geral. Após 24 meses, cerca de 86% dos pacientes deixam de ter cefaleia. O tratamento do tipo enxaquecoso consiste na utilização de terapias preventivas na enxaqueca (ver anteriormente). A CDPN sem manifestações é uma das formas de cefaleia primária mais refratárias ao tratamento. As terapias preventivas comuns podem ser oferecidas, mas frequentemente são ineficazes. As CDPNs secundárias são discutidas no **Capítulo 21**.

448

Doença de Alzheimer e outras demências

William W. Seeley, Bruce L. Miller

DOENÇA DE ALZHEIMER

Aproximadamente 10% de todas as pessoas acima de 70 anos de idade apresentam uma perda de memória significativa e, em mais da metade, a causa é a doença de Alzheimer (DA). Estima-se que o custo médio total anual de cuidados com um único paciente com DA avançada seja >$50.000, enquanto o peso emocional para a família e cuidadores é incalculável. A DA pode se manifestar em pessoas mais jovens, como na terceira década de vida, mas é a causa mais comum de demência na velhice. Os pacientes costumam apresentar um início insidioso de perda episódica da memória, seguido por uma demência lentamente progressiva ao longo de vários anos. Na DA amnéstica típica, as imagens cerebrais revelam atrofia que se inicia nos lobos temporais médios, antes de se espalhar para os lobos parietais medial e lateral, lobos temporais e córtex frontal lateral. Microscopicamente, há placas neuríticas contendo substância amiloide (Aβ), emaranhados neurofibrilares (ENFs) compostos de filamentos tau hiperfosforilados e acúmulo de Aβ nas paredes dos vasos no córtex e leptomeninges (ver "Patologia," adiante). A identificação de mutações e genes causadores e de suscetibilidade à DA forneceu os fundamentos para um rápido progresso na compreensão das bases biológicas do distúrbio. O principal risco genético para DA é a apolipoproteína ε4 (Apo ε4). Os portadores de um alelo de E4 aumentam o risco de DA em 2 a 3 vezes, enquanto a presença de dois alelos aumenta o risco em 16 vezes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As alterações cognitivas da DA tendem a seguir um padrão típico, começando com deficiência de memória e expandindo-se para déficits espaço-visuais e da linguagem. Contudo, cerca de 20% dos pacientes com DA apresentam-se com queixas não relacionadas à memória, como dificuldade na escolha de palavras, dificuldade organizacional ou orientação espacial. Em outros pacientes, a disfunção de processamento visual ascendente (conhecida como síndrome de atrofia cortical posterior) ou uma afasia "logopênica" progressiva são as principais manifestações de DA por anos antes da progressão envolvendo a memória e outros domínios cognitivos. Outros pacientes, ainda, podem apresentar uma síndrome distônica rígida acinética assimétrica ("corticobasal") ou uma "variante frontal" disexecutiva de DA.

Nos estágios iniciais da DA amnéstica típica, a perda de memória pode não ser reconhecida ou ser descrita como o início do esquecimento da velhice. Quando a perda de memória se torna mais evidente para o paciente e cônjuge e desvia 1,5 abaixo do padrão normal nos testes de memória padronizados, é aplicado o termo comprometimento cognitivo leve (CCL). Essa ideia fornece informações prognósticas úteis, porque em torno de 50% dos pacientes com CCL (quase 12% ao ano) evoluem para DA em 5 anos. O construto do CCL vai sendo substituído pela noção de "DA sintomática precoce", significando que a DA é considerada a causa da doença subjacente (com base nas evidências clínicas e de biomarcadores) em um paciente que permanece funcionalmente compensado. Mesmo no início do quadro, a "DA prodrômica" se refere a uma pessoa com evidências de biomarcadores de DA (imagem amiloide positiva na tomografia por emissão de pósitrons ou baixa concentração de $A\beta_{42}$ no líquido cerebrospinal e tau ligeiramente elevada) na ausência de sintomas. Esses refinamentos foram desenvolvidos em antecipação aos ensaios de tratamento e prevenção dos estágios iniciais, que já se iniciaram em humanos. Novas evidências sugerem que as crises convulsivas parciais e, algumas vezes generalizadas, são precursores de DA e podem ocorrer antes do início da demência.

Por fim, com a DA, os problemas cognitivos começam a interferir nas atividades diárias, como cuidar das finanças, seguir instruções de trabalho, dirigir, fazer compras e cuidar da casa. Alguns pacientes não percebem essas dificuldades (*anosognosia*), mas a maioria permanece muito preocupada com seus déficits. Alterações no ambiente (viagens, mudanças, hospitalização) tendem a desestabilizar o paciente. Com o tempo, os pacientes se perdem em caminhadas ou dirigindo. O traquejo social, os comportamentos de rotina e a conversação superficial podem ser surpreendentemente normais, mesmo nos estágios tardios da doença.

Nos estágios intermediários da DA, o paciente é incapaz de trabalhar, além de se perder e se confundir com facilidade, exigindo supervisão diária. A linguagem torna-se comprometida – primeiro a denominação, depois a compreensão e por fim a fluência. Dificuldades em encontrar palavras e circolocução podem ser evidentes nos estágios iniciais, mesmo quando os testes formais mostram uma fluência e denominação intacta. A *apraxia* surge, e os pacientes têm problemas na execução de tarefas motoras sequenciais. Os déficits espaço-visuais começam a interferir nos hábitos de vestir-se, comer ou mesmo andar, e os pacientes não conseguem resolver adivinhações simples e copiar figuras geométricas. Realizar cálculos simples ou dizer que horas são também torna-se difícil.

Nos estágios tardios, alguns pacientes permanecem com a capacidade de caminhar, vagando sem rumo. A perda do discernimento e do raciocínio cognitivo é inevitável.

Delírios são comuns, geralmente simples, com temas comuns de roubo, infidelidade ou identificação incorreta. Cerca de 10% dos pacientes com DA manifestam a *síndrome de Capgras*, acreditando que um cuidador foi substituído por um impostor. Ao contrário da demência de corpos de Lewy (DCL), na qual a síndrome de Capgras é uma característica inicial, na DA essa síndrome surge mais tarde. A desinibição e uma beligerância não característica podem ocorrer e alternar com passividade e afastamento. Os padrões de sono-vigília são alterados, e o hábito de vagar durante a noite perturba o domicílio. Alguns pacientes apresentam marcha arrastada, com rigidez muscular generalizada associada à lentidão e inadequação dos movimentos. Os pacientes frequentemente parecem parkinsonianos **(Cap. 449)**, mas raras vezes apresentam tremores de alta amplitude e baixa frequência em repouso. Há uma grande sobreposição entre a doença de Parkinson (DP) e a DA e, alguns pacientes com DA desenvolvem características mais clássicas de DP.

Nos estágios finais, os pacientes com DA se tornam rígidos, mudos, incontinentes e acamados, necessitando de ajuda para comer, vestir-se e ir ao banheiro. Reflexos tendíneos hiperativos e espasmos mioclônicos (contrações bruscas breves de vários músculos ou de todo o corpo) podem ocorrer de forma espontânea ou em resposta a estímulos físicos ou auditivos. Com frequência, a morte decorre de desnutrição, infecções secundárias, embolia pulmonar, cardiopatia ou, mais comumente, aspiração. A duração típica da DA é de 8 a 10 anos, mas a evolução varia de 1 a 25 anos. Por motivos desconhecidos, alguns pacientes com DA apresentam uma diminuição constante nas funções, enquanto outros têm períodos prolongados sem muitas pioras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No início da evolução da doença, outras etiologias de demências devem ser excluídas **(ver Quadros 35.1, 35.3 e 35.4)**. Os exames de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] e ressonância magnética [RM]) não mostram um padrão único específico de DA e podem ser normais no início da doença. À medida que a DA progride, uma atrofia cortical mais distribuída, porém geralmente com predominância posterior, torna-se aparente em associação com a atrofia de estruturas da memória temporal medial **(ver Cap. 35, Fig. 35.1)**. A principal indicação dos exames de imagem é excluir outros distúrbios, como neoplasias primárias e secundárias, demência vascular, doença difusa da substância branca e hidrocefalia normobárica (HNB). As imagens também ajudam a distinguir a DA de outros distúrbios degenerativos, como demência frontotemporal (DFT) ou doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ), com padrões de imagens com características diferentes. Os exames de imagem funcionais, como a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), revelam hipometabolismo do córtex parietotemporal posterior na DA **(ver Fig. 35.1)**. A PET também pode ser utilizada para detectar a presença de amiloide fibrilar no cérebro **(ver Fig. 35.4)**, e a positividade para amiloide na PET é necessária para a entrada em ensaios de tratamento para DA. Entretanto, as barreiras da interpretação continuam a limitar o uso da PET amiloide na avaliação clínica de rotina. Embora a ligação amiloide na PET seja típica de DA, muitos indivíduos idosos assintomáticos apresentam captação de amiloide, e a probabilidade desses indivíduos virem a apresentar DA clínica ainda está em estudo. Do mesmo modo, a demência por um distúrbio não DA pode ser a etiologia subjacente em um paciente com amiloide positivo na imagem. O eletroencefalograma (EEG) é normal ou mostra um retardo inespecífico; o EEG prolongado pode ser utilizado para diagnosticar crises não convulsivas intermitentes. O exame de rotina do líquido cerebrospinal (LCS) também é normal. O nível de $A\beta_{42}$ no LCS é reduzido, enquanto a proteína tau está elevada, mas as características do teste ainda tornam a interpretação difícil para pacientes individualmente. *Um declínio lentamente progressivo da memória e orientação, resultados normais de exames laboratoriais e RM ou TC que demonstrem apenas atrofia cortical difusa ou predominantemente posterior e hipocampal* são altamente sugestivos de DA. O diagnóstico clínico de DA, realizado após cuidadosa avaliação, é confirmado à necropsia em 90% das vezes, e os casos diagnosticados de maneira errônea em geral representam um dos outros distúrbios demenciais descritos adiante, neste capítulo, uma mistura de DA com patologia vascular ou DCL.

Indícios clínicos simples são úteis no diagnóstico diferencial. Alteração precoce e proeminente da marcha com perda de memória apenas leve sugere demência vascular ou, raramente, HNB (ver adiante). O tremor em repouso com a postura parada, bradicinesia e máscara facial sugerem DP **(Cap. 449)**. Quando a demência ocorre após um diagnóstico bem estabelecido de DP, a demência relacionada com doença de Parkinson (DDP) costuma ser o diagnóstico correto, mas muitos pacientes com esse diagnóstico irão apresentar uma combinação de DA e DCL na necropsia. O surgimento precoce de características parkinsonianas, alucinações visuais ou erro delirante de identificação sugere DCL. O alcoolismo crônico deve suscitar a pesquisa de deficiências de vitaminas. A perda da posição das articulações e da sensibilidade vibratória, acompanhada de sinais de Babinski, sugere deficiência de vitamina B_{12} **(Cap. 456)**. O início precoce de convulsões focais sugere neoplasia cerebral primária ou metastática **(Cap. 118)**. Uma história pregressa ou contínua de depressão levanta a suspeita de prejuízo cognitivo relacionado com depressão, embora a DA possa caracterizar pródromo depressivo. Uma história de tratamento de insônia, ansiedade, transtorno psiquiátrico ou epilepsia leva a pensar em intoxicação medicamentosa crônica. A rápida progressão em poucas semanas ou meses, associada com rigidez e mioclonia, sugere DCJ **(Cap. 453e)**. Alterações comportamentais proeminentes com orientação espacial íntegra e atrofia focal predominantemente anterior nos exames de neuroimagem são típicas da DFT. Uma história familiar positiva de demência sugere uma das formas familiares de DA ou outros distúrbios genéticos associados à demência, como DFT (ver adiante), DH (ver adiante), doença priônica **(Cap. 453e)** ou ataxias hereditárias raras **(Cap. 450)**.

EPIDEMIOLOGIA

Os fatores de risco mais importantes para DA são idade avançada e história familiar positiva. A frequência de DA aumenta a cada década da idade adulta, atingindo 20 a 40% da população com mais de 85 anos. Uma história familiar positiva de demência sugere uma contribuição genética para a DA, embora ocorra uma herança dominante autossômica em apenas 2% dos pacientes. O sexo feminino é um fator de risco, independentemente da maior longevidade das mulheres, e as mulheres portadoras de um alelo de Apo ε4 são mais suscetíveis do que os homens portadores de ε4. Uma história de traumatismo craniano com concussão aumenta o risco de DA. A DA é mais comum nos grupos com nível educacional inferior, porém a educação influencia a capacidade de ser submetido a testes e, obviamente, a DA acomete pessoas de todos os níveis intelectuais. Um estudo observou que a capacidade de expressar linguagem escrita complexa no início da idade adulta correlacionou-se com a redução do risco de DA. Numerosos fatores ambientais, incluindo alumínio, mercúrio e vírus, foram propostos como causadores de DA, mas estudos rigorosos não conseguiram demonstrar um papel significativo para qualquer dessas exposições. De modo semelhante, vários estudos sugeriram que o uso de anti-inflamatórios não esteroides está associado à redução do risco de DA, mas isso não foi confirmado em estudos prospectivos de grande porte. As doenças vasculares e em particular o acidente vascular encefálico (AVE) parecem reduzir o limiar da expressão clínica da DA. Além disso, em muitos pacientes com DA, a angiopatia amiloide pode causar micro-hemorragias, grandes hemorragias lobares, infartos isquêmicos (a maioria na substância branca subcortical) ou, em casos raros, uma leucoencefalopatia inflamatória. O diabetes triplica o risco de DA. Níveis de homocisteína e colesterol elevados; hipertensão; níveis séricos de ácido fólico reduzidos; baixa ingestão alimentar de frutas, vegetais e vinho tinto; e pouca prática de exercício estão sendo explorados como fatores de risco em potencial para a DA.

PATOLOGIA

À necropsia, a degeneração mais precoce e mais grave costuma ser observada no lobo temporal medial (córtex entorrinal/perirrinal e hipocampo), córtex temporal lateral e núcleo basal de Meynert. Os achados microscópicos característicos são placas neuríticas e ENFs **(Fig. 448.1)**. Essas lesões acumulam-se em pequenos números durante o envelhecimento do cérebro, mas dominam o quadro na DA. Há crescentes evidências sugerindo que as espécies amiloides solúveis, denominadas *oligômeros*, podem causar disfunção celular e representam a molécula tóxica inicial na DA. Por fim, uma polimerização adicional de amiloide e a formação de fibrilas levam ao desenvolvimento das placas neuríticas, que contêm um núcleo central de amiloide, proteoglicanas, Apo ε4, α-antiquimotripsina e outras proteínas. Aβ é uma proteína de 39-42 aminoácidos derivada da proteólise de uma proteína transmembrana maior, a *proteína precursora amiloide* (APP), quando ela é clivada pelas β e γ- secretases **(Fig. 448.2)**. A função normal dos peptídeos Aβ permanece desconhecida. A APP tem propriedades neurotróficas e neuroprotetoras. O cerne da placa é circundado por um halo, que contém neurites distróficas, tau-imunorreativas e micróglia ativada. O acúmulo de Aβ nas arteríolas cerebrais denomina-se *angiopatia amiloide*. Os ENFs são compostos de fibrilas citoplasmáticas neuronais que se coram pela prata compostas de proteína tau (τ) anormalmente fosforilada; eles surgem como pares de filamentos helicoidais à microscopia eletrônica. Tau liga-se a e estabiliza os microtúbulos, sustentando o transporte axonal de organelas, glicoproteínas, neurotransmissores e outras substâncias importantes por todo o neurônio. Uma vez hiperfosforilada, a tau não pode se ligar mais adequadamente aos microtúbulos e se redistribuir do axônio por todo o citoplasma neuronal e dendritos distais, comprometendo a função. Por fim, os pacientes com DA em geral apresentam comorbidades de DCL ou patologias vasculares. Em modelos animais de DA, a diminuição da tau neuronal melhora o déficit cognitivo e as convulsões, mesmo que a $A\beta_{42}$ continue a se acumular, aumentando a esperança de terapias de redução de tau em humanos. Bioquimicamente, a DA está associada a uma diminuição nos níveis corticais de proteínas e neurotransmissores, sobretudo a acetilcolina, sua enzima sintética colina acetiltransferase e receptores colinérgicos nicotínicos. A redução da acetilcolina reflete a degeneração dos neurônios colinérgicos nos núcleos da base de Meynert, que se projetam por todo o córtex. Há também uma depleção noradrenérgica e serotonérgica, em função da degeneração dos núcleos do tronco encefálico, como o *locus ceruleus* e a rafe dorsal, em que inclusões citoplasmáticas neuronais de tau imunorreativa podem ser identificadas, mesmo em indivíduos sem ENFs no córtex entorrinal.

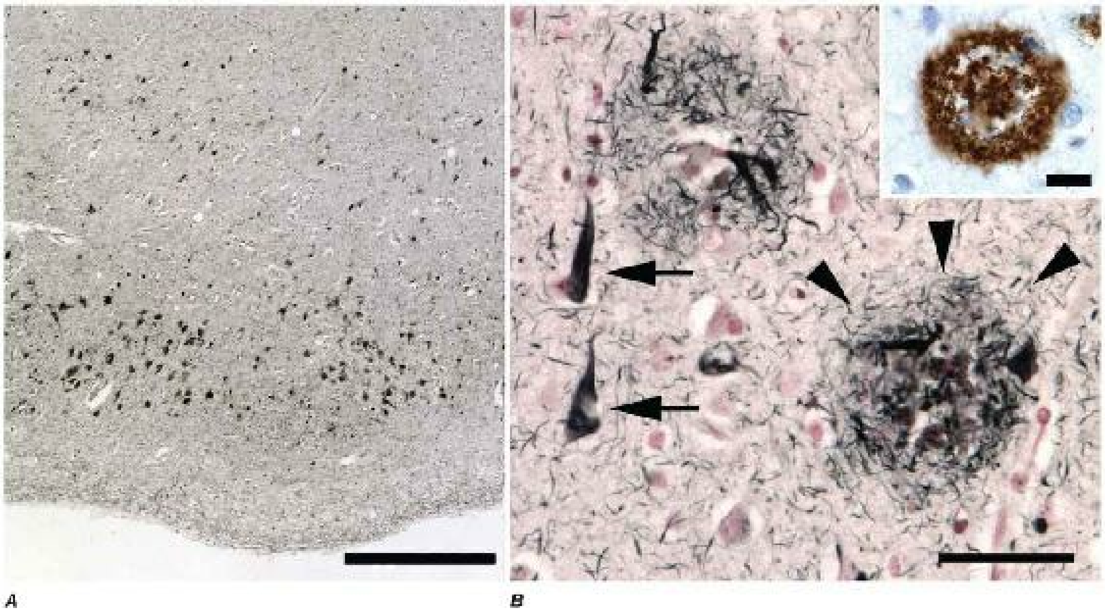

FIGURA 448.1 Neuropatologia da doença de Alzheimer. ***A.*** Degeneração inicial das neurofibrilas, consistindo em emaranhados neurofibrilares e grupos de neutrófilos, afetando preferencialmente os lobos temporais mediais, em especial os neurônios piramidais estrelados que compõem as ilhas de camada 2 de córtex entorrinal, como mostrado. ***B.*** O maior aumento revela a natureza dos emaranhados fibrilares (*setas*) e a estrutura complexa das placas neuríticas (*pontas de setas*), cujo principal componente é a Aβ (o *destaque* mostra imuno-histoquímica para Aβ). As barras da escala são de 500 µM em *A*, 50 µM em *B* e 20 µM no destaque em *B*.

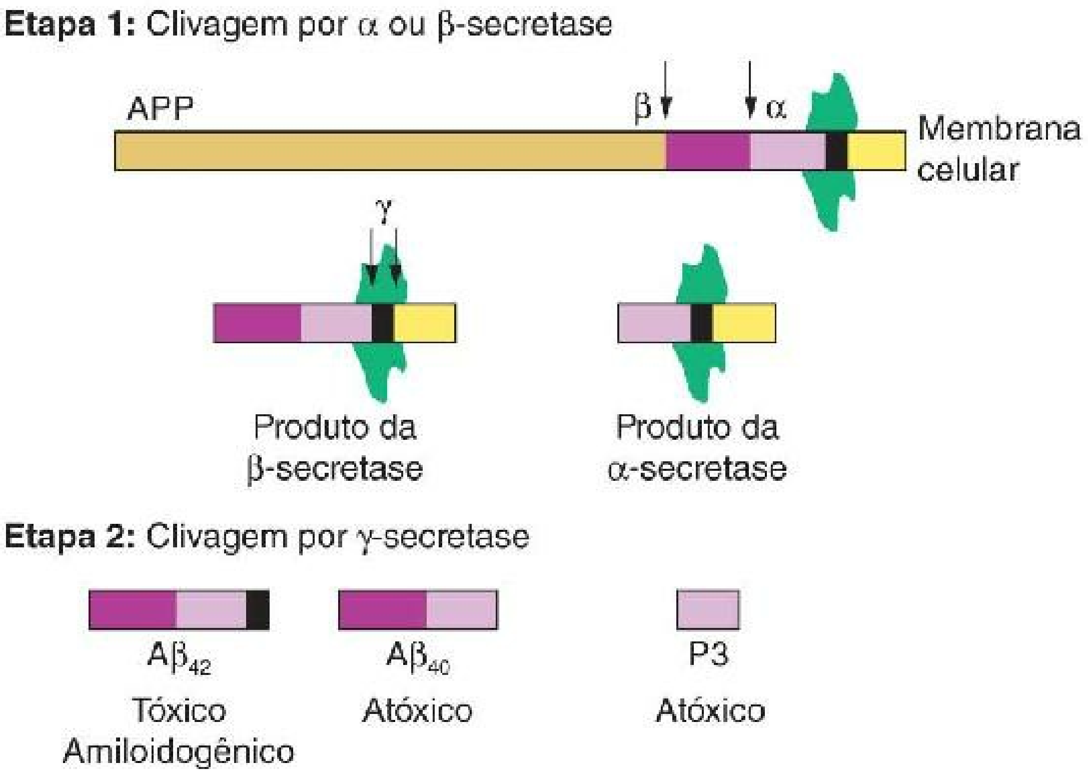
Etapa 1: Clivagem por α ou β-secretase
APP
β
α
Membrana celular
γ
Produto da β-secretase
Produto da α-secretase
Etapa 2: Clivagem por γ-secretase
Aβ42
Tóxico
Amiloidogênico
Aβ40
Atóxico
P3
Atóxico

FIGURA 448.2 A proteína precursora de amiloide (APP) é catabolizada por α, β e

γ-secretases. Uma etapa inicial essencial é a digestão pela β-secretase (BASE) ou α-secretase (ADAM10 ou ADAM17 [TACE]), gerando produtos atóxicos menores. A clivagem dos produtos da β-secretase pela γ-secretase (etapa 2) resulta em peptídeos tóxicos de $A\beta_{42}$ ou atóxicos de $A\beta_{40}$; a clivagem dos produtos da α-secretase pela γ-secretase produz o peptídeo atóxico P3. O excesso de produção de $A\beta_{42}$ é o ponto inicial do dano celular na doença de Alzheimer (DA). Os tratamentos para DA se concentram em uma tentativa de reduzir os acúmulos de $A\beta_{42}$ pelos antagonistas β ou γ-secretases, promovendo α-secretase ou eliminando $A\beta_{42}$ que se formou pelo uso de anticorpos específicos.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Vários genes desempenham um papel importante na patogênese da DA. Um deles é o gene *APP* no cromossomo 21. Os adultos com trissomia do 21 (síndrome de Down) consistentemente desenvolvem características neuropatológicas típicas de DA se sobrevivem acima dos 40 anos de idade, e muitos desenvolvem uma demência progressiva sobreposta à sua deficiência intelectual basal. A dose extra do gene *APP* no cromossomo 21 é a causa inicial de DA em adultos com síndrome de Down e resulta de um excesso de produção de amiloide cerebral. Apoiando essa hipótese, algumas famílias com doença de Alzheimer familiar (DAF) de idade precoce apresentam mutações no gene *APP*. Embora muito raras, essas famílias foram os primeiros exemplos de transmissão autossômica dominante monogênica da DA.

A investigação de grandes famílias com DAF em várias gerações motivou a descoberta de dois genes adicionais da DA, as *pré-senilinas.* A pré-senilina-1 (*PS-1*) situa-se no cromossomo 14 e codifica uma proteína chamada de S182. Mutações nesse gene causam a DA de idade precoce, antes dos 60 anos de idade ou, muitas vezes, antes do 50 anos, com transmissão autossômica dominante de alta penetrância. Mais de 100 mutações diferentes foram descobertas no gene *PS-1* em famílias com ampla variedade de procedências étnicas. A pré-senilina 2 (*PS-2*) situa-se no cromossomo 1 e codifica uma proteína denominada STM2. Uma mutação do gene *PS-2* foi encontrada pela primeira vez em um grupo de famílias norte-americanas de etnia germânica Volga. As mutações de *PS-1* são bem mais comuns do que as de *PS-2*. As pré-senilinas são altamente homólogas e codificam proteínas semelhantes que pareciam ter sete domínios transmembrana (daí a denominação *STM*, *seven transmembrane*), mas estudos posteriores sugeriram oito desses domínios, com uma nona região submembrana. A S182 e a STM2 são proteínas neuronais citoplasmáticas amplamente expressas em todo o sistema nervoso. São homólogas com a proteína de tráfego celular sel 12, encontrada no nematódeo *Caenorhabditis elegans.* Pacientes com mutações nos genes da pré-senilina apresentam níveis elevados de $A\beta_{42}$, e mutações em *PS-1* produzem aumento de

$A\beta_{42}$ em meios de cultura celular. Há evidências de que o gene *PS-1* esteja envolvido na clivagem da APP no sítio de γ-secretase, e mutações nos dois genes (*PS-1* ou *APP*) podem alterar a clivagem da γ-secretase. Mutações no gene *PS-1* constituem a causa mais comum de DAF de idade precoce, representando quase 40 a 70% de todos os casos. Mutações de *PS-1* tendem a produzir DA com idade de início menor (idade média de 45 anos), bem como evolução mais curta e mais rapidamente progressiva (duração média de 6 a 7 anos) do que a doença causada por mutações de *PS-2* (início médio de 53 anos; duração de 11 anos). Embora alguns portadores de mutações de *PS-2* tenham apresentado o início da demência após os 70 anos, as mutações nas pré-senilinas raras vezes levam à DA de idade tardia. Testes genéticos clínicos para essas mutações raras estão disponíveis, mas eles provavelmente são reveladores apenas na DAF de idade precoce e devem ser realizados em associação com um aconselhamento genético formal.

O gene *Apo* ε no cromossomo 19 está envolvido na patogênese da DA. A proteína, apolipoproteína E, participa no transporte do colesterol **(Cap. 421)**, e o gene apresenta três alelos: ε2, ε3 e ε4. O alelo Apo ε4 confere aumento do risco de DA na população geral, incluindo formas esporádicas e familiares de início tardio. Em torno de 24 a 30% da população branca sem demência apresenta, pelo menos, um alelo ε4 (frequência de alelos de 12 a 15%), e cerca de 2% são homozigotos para ε4/ε4. Entre os pacientes com DA, 40 a 65% apresentam pelo menos um alelo ε4, uma elevação altamente significativa comparada aos controles. Por outro lado, muitos pacientes com DA não têm o alelo ε4, e portadores de ε4 podem jamais apresentar DA. Por isso, o ε4 não é necessário nem suficiente como causa da DA. No entanto, o alelo de Apo ε4 representa o fator de risco genético mais importante para DA esporádica e atua como um modificador de doença dose-dependente, com as idades mais precoces de início associadas à homozigose de ε4. Os mecanismos precisos pelos quais a Apo ε4 confere risco de DA ou acelera seu início permanecem desconhecidos, mas ε4 leva a uma eliminação menos eficiente do amiloide e à produção de fragmentos tóxicos a partir da clivagem da molécula. A Apo ε pode ser identificada nas placas neuríticas e talvez esteja implicado na formação dos emaranhados neurofibrilares, já que se liga à proteína tau. A Apo ε4 diminui as ramificações neuríticas em culturas de neurônios de gânglios das raízes dorsais, talvez indicando um papel deletério na resposta cerebral a lesão. Algumas evidências sugerem que o alelo ε2 possa reduzir o risco de DA. A utilização do teste de Apo ε no diagnóstico de DA permanece controversa. Não está indicado como teste preditivo de DA em pessoas normais porque seu valor preditivo exato é obscuro, e muitos indivíduos com o alelo ε4 jamais apresentarão demência. Muitos heterozigotos e homozigotos do ε4 cognitivamente normais exibiram redução da função das taxas metabólicas corticais cerebrais com PET, sugerindo anormalidades pré-sintomáticas decorrentes de DA ou uma vulnerabilidade hereditária da rede-alvo da DA. Em pessoas dementes que satisfazem os critérios clínicos de DA, a detecção de um alelo ε4 aumenta a fidedignidade do diagnóstico. Contudo, a ausência de um alelo ε4 não pode ser considerada evidência contra DA. Além disso, todos os pacientes com demência, incluindo aqueles com o alelo ε4, necessitam de uma investigação sobre as causas reversíveis da sua deficiência cognitiva. Não obstante, a Apo ε4 continua a ser o marcador biológico mais importante associado ao risco de DA, e os estudos sobre o papel funcional de ε4 e utilidade diagnóstica estão avançando rapidamente. O alelo ε4 não está associado ao risco para DFT, DCL ou DCJ, embora algumas evidências sugiram que ε4 possa exacerbar o fenótipo de distúrbios degenerativos não DA, traumatismos cranianos e outras lesões cerebrais. Genes adicionais provavelmente estão envolvidos na DA, sobretudo como alelos de menor risco para formas esporádicas da doença. Estudos associados ao genoma incluíram a clusterina (*CLU*), uma proteína do grupo das clatrinas, ligada ao fosfatidilinositol (*PICALM*) e genes do receptor 1 (*CR1*) de componentes do complemento (3b/4b). *CLU* pode desempenhar um papel na produção de sinapse, *PICALM* participa na endocitose mediada pela clatrina, e *CR1* pode estar envolvido na depuração amiloide pela via do complemento. *TREM2* é um gene envolvido com inflamação, que aumenta a probabilidade de demência. Portadores da mutação homozigótica desenvolvem uma demência frontal com cistos ósseos (doença de Nasu-Hakola), enquanto heterozigotos apresentam uma predisposição ao desenvolvimento de DA.

TRATAMENTO DOENÇA DE ALZHEIMER

O tratamento da DA é desafiador e gratificante apesar da ausência de cura ou tratamento farmacológico vigoroso. A ênfase é na melhora a longo prazo dos problemas comportamentais e neurológicos associados, bem como no fornecimento de suporte ao cuidador.

A construção de uma boa relação com o paciente, familiares e outros cuidadores é essencial para o manejo bem-sucedido. Nos estágios iniciais da DA, recursos de auxílio à memória, como cadernos de notas e lembretes diários, podem ser úteis. Os membros da família devem enfatizar atividades agradáveis e tentar diminuir as atividades que provocam estresse no paciente. Cozinhas, banheiros, escadas e quartos devem ser seguros e, por fim, os pacientes terão de parar de dirigir. A perda de independência e a mudança de ambiente podem agravar a confusão, agitação e raiva. A comunicação e tranquilização repetidas são necessárias. A síndrome de “burnout” do cuidador é comum, muitas vezes resultando na colocação do paciente em lares para idosos ou novos problemas de saúde para o cuidador. Respeitar o descanso do cuidador ajuda a manter um ambiente terapêutico bem-sucedido a longo prazo. O uso de centros de permanência diurna do adulto pode ser de grande utilidade. Os grupos de apoio locais e nacionais, nos EUA, como a Alzheimer's Association e a Family Caregiver Alliance, são recursos valiosos. O acesso à internet para esses recursos tornou-se disponível para médicos e familiares nos últimos anos.

Donepezila (dose-alvo, 10 mg/dia), rivastigmina (dose-alvo, 6 mg 2× ao dia ou adesivo de 9,5 mg/dia), galantamina (dose-alvo 24 mg/dia, liberação lenta) e memantina (dose-alvo 10 mg 2× ao dia) são aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de DA. Em função da hepatotoxicidade, a tacrina deixou de ser usada. Os escalonamentos de dose para cada uma dessas medicações devem ser realizados durante 4 a 6 semanas para minimizar os efeitos colaterais. A ação farmacológica da donepezila, rivastigmina e galantamina é a inibição das colinesterases, principalmente acetilcolinesterase, com o resultante aumento dos níveis cerebrais de acetilcolina. A memantina parece atuar bloqueando os receptores de glutamato de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) hiperexcitados. Estudos cruzados duplo-cegos, controlados por placebo, com inibidores da colinesterase e memantina, na DA moderada ou grave, foram associados a melhores classificações, por parte do cuidador, de funcionamento dos pacientes e a uma aparente diminuição da taxa de declínio nos escores de testes cognitivos durante períodos de até 3 anos. O paciente típico fazendo uso de um inibidor da colinesterase mantém seu escore no miniexame do estado mental (MEM) por pelo menos um ano, enquanto os pacientes tratados com placebo diminuem 2 a 3 pontos no mesmo período de tempo. A memantina, usada junto com inibidores da colinesterase ou de maneira isolada, alentece a deterioração cognitiva e reduz a carga do cuidador em pacientes com DA moderada a grave, mas não está aprovada para a DA leve. Cada um desses compostos possui eficácia apenas modesta para a DA. Os inibidores da colinesterase são relativamente fáceis de administrar, e seus principais efeitos colaterais são sintomas gastrintestinais (náuseas, diarreia, cólicas), alteração do sono com sonhos desagradáveis ou vívidos, bradicardia (em geral benigna) e cãibras musculares.

Em um estudo observacional prospectivo, o uso da terapia de reposição de estrogênio pareceu proteger – em cerca de 50% – contra o desenvolvimento de DA em mulheres. Esse estudo pareceu confirmar os resultados de dois outros estudos de casos-controle prévios. Já um estudo prospectivo controlado com placebo da terapia com estrogênio-progesterona combinados para mulheres assintomáticas na pós-menopausa pareceu aumentar, em vez de reduzir, a prevalência da demência. Esse estudo reduziu intensamente o entusiasmo pelas terapias hormonais para a prevenção da demência. Além disso, nenhum benefício foi observado no tratamento da DA com estrogênio isoladamente.

Um ensaio controlado com extrato de *Ginkgo biloba* mostrou uma melhora modesta na função cognitiva em indivíduos com DA e demência vascular. Infelizmente, um estudo multicêntrico abrangente de prevenção durante 6 anos sobre o uso do *Ginkgo biloba* não encontrou redução da progressão para demência no grupo tratado.

A vacinação contra $A\beta_{42}$ foi muito eficaz em modelos de DA em camundongos, ajudando a depurar o amiloide cerebral e evitando seu acúmulo adicional. Em ensaios com humanos, essa abordagem levou a complicações potencialmente fatais, incluindo meningoencefalite, em um pequeno grupo de pacientes. Outra técnica experimental no tratamento da DA é o uso de inibidores das β e γ-secretases, que diminuem a produção de $A\beta_{42}$, mas os dois primeiros experimentos placebo-controlados de inibidores de γ-secretase, tarenflubil e semagacestate, foram negativos, e o semagacestate pode ter acelerado o declínio cognitivo em comparação com o placebo. A imunização passiva com anticorpos monoclonais contra $A\beta_{42}$ foi tentada em DA leve e moderada. Esses estudos foram negativos, levando à sugestão de que os pacientes tratados estavam em um estágio muito avançado para responder a terapias de diminuição de amiloide. Portanto, novos ensaios foram iniciados com indivíduos com DA leve assintomáticos, em formas autossômicas dominantes assintomáticas de DA e em idosos cognitivamente normais, mas com amiloide positivo no PET. Medicamentos que modificam a fosforilação e agregação da tau, incluindo anticorpos contra tau, começam a ser estudados como tratamentos possíveis para DA e distúrbios relacionados a tau não DA, incluindo DFT e paralisia supranuclear progressiva.

Vários estudos retrospectivos sugerem que anti-inflamatórios não esteroides e inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas) podem ter um efeito protetor na demência se utilizados antes do início da doença, mas não influenciam clinicamente a DA sintomática. Por fim, hoje existe forte interesse na relação entre o diabetes e a DA, sendo realizados estudos sobre a regulação da insulina.

É comum haver depressão leve a moderada nos estágios iniciais da DA, e ela pode responder aos antidepressivos ou inibidores da colinesterase. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (IRSSs) são comumente utilizados em função de seus baixos efeitos colaterais anticolinérgicos (p. ex., escitalopram, dose-alvo de 5 a 10 mg/dia). As convulsões podem ser tratadas com levetiracetam, a menos que o paciente já tenha um esquema diferente que seja eficaz antes do início da DA. Agitação, insônia, alucinações e beligerância são características especialmente problemáticas de alguns pacientes com DA, e tais comportamentos podem levar à colocação do paciente em um lar para idosos. Os antipsicóticos atípicos de geração mais recente, como risperidona, quetiapina e olanzapina, estão sendo usados em baixas doses para tratar esses sintomas neuropsiquiátricos. Os poucos estudos controlados que compararam fármacos com intervenção comportamental no tratamento da agitação sugerem leve eficácia com efeitos colaterais significativos relacionados com o sono, a marcha e complicações cardiovasculares, como um aumento do risco de morte. Todos os antipsicóticos possuem um aviso de tarja preta da FDA, devendo ser usados com cautela em idosos com demência. Contudo, o tratamento comportamental não farmacológico diário e cuidadoso muitas vezes não está disponível, tornando os medicamentos necessários para alguns pacientes. Por fim, os medicamentos com efeitos anticolinérgicos fortes devem ser vigilantemente evitados, como os soníferos vendidos com prescrição e os isentos de prescrição (p. ex., difenidramina) ou terapias para incontinência (p. ex., oxibutina).

DEMÊNCIA VASCULAR

A demência associada à doença cerebrovascular pode ser dividida em duas categorias gerais: demência por múltiplos infartos e doença difusa da substância branca (também chamada de *leucoaraiose, leucoencefalopatia arteriosclerótica subcortical* ou *doença de Binswanger*). A doença cerebrovascular parece ser uma causa mais comum de demência na Ásia do que na Europa e América do Norte, talvez devido ao aumento da prevalência de aterosclerose intracraniana. Indivíduos que tiveram vários AVEs podem desenvolver déficits cognitivos crônicos, comumente denominados *demência por múltiplos infartos*. Os AVEs podem ser grandes ou pequenos (às vezes, lacunares) e em geral comprometem diversas regiões do encéfalo. A ocorrência de demência depende, em parte, do volume total de dano cerebral. Os pacientes costumam relatar episódios anteriores distintos de súbita deterioração neurológica. Muitos pacientes com demência por múltiplos infartos têm história de hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana (DAC) ou outras manifestações de aterosclerose difusa. O exame físico em geral demonstra déficits neurológicos focais, como hemiparesia, sinal de Babinski unilateral, defeito dos campos visuais ou paralisia pseudobulbar. AVE recorrentes resultam em progressão escalonada da doença. Exames de neuroimagem revelam múltiplas áreas de infarto. Assim, a anamnese e os achados neurorradiológicos diferenciam esta afecção da DA; entretanto, a DA e os infartos múltiplos são comuns e, às vezes, ocorrem de maneira concomitante. Com o envelhecimento normal, há também o acúmulo de substância amiloide nos vasos sanguíneos cerebrais, o que gera um quadro denominado *angiopatia amiloide cerebral* (sem demência), que predispõe pessoas mais velhas a hemorragia lobar e micro-hemorragias cerebrais. Pacientes com DA apresentam maior risco de angiopatia amiloide, e essa associação pode explicar algumas das ligações observadas entre DA e AVE.

Na RM, alguns indivíduos com demência apresentam hiperintensidades do sinal de T2 bilaterais na substância branca subcortical, o que é denominado *doença difusa da* *substância branca,* muitas vezes ocorrendo em associação com infartos lacunares **(ver Fig. 35.2)**.A demência pode ter um início insidioso e progressão lenta, características que a diferenciam da demência por múltiplos infartos, porém outros pacientes exibem deterioração escalonada mais típica da demência por múltiplos infartos. Os sintomas iniciais são confusão leve, apatia, ansiedade, psicose e déficits da memória, habilidades espaciais ou função executiva. Mais tarde, surgem dificuldades acentuadas do discernimento e orientação, bem como dependência de outras pessoas para as atividades diárias. Euforia, exultação, depressão ou comportamento agressivo são comuns à medida que a doença avança. Sinais piramidais e cerebelares podem estar presentes, e um distúrbio da marcha pode ser observado em pelo menos metade desses pacientes. Na doença avançada, são frequentes incontinência urinária e disartria, com ou sem outras características pseudobulbares (p. ex., disfagia, labilidade emocional). Crises epilépticas e abalos mioclônicos aparecem em uma minoria dos pacientes. Frequentemente, esse distúrbio resulta de isquemia crônica de uma doença oclusiva intestinal, penetrando as artérias e arteríolas cerebrais (microangiopatia). Toda estenose patogênica dos pequenos vasos cerebrais pode ser um fator subjacente crítico, embora a hipertensão seja a principal causa. O termo *doença de Binswanger* deve ser usado com cautela, já que, claramente, não identifica uma entidade única.

Outras causas raras de doença da substância branca também apresentam demência, como a leucodistrofia metacromática do adulto (deficiência de arilsulfatase A) e a leucodistrofia multifocal progressiva **(Cap. 164)**. Uma forma de herança dominante de doença da substância branca é conhecida como *arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia* (CADASIL), discutida adiante em "Outras Causas de Demência."

Os distúrbios mitocondriais podem apresentar-se com episódios semelhantes a AVE e acometer os núcleos da base ou o córtex seletivamente. Muitos desses pacientes mostram outros achados sugestivos de doença neurológica ou sistêmica, como oftalmoplegia, degeneração da retina, surdez, miopatia, neuropatia ou diabetes. O diagnóstico é difícil, mas os níveis de lactato e piruvato no soro – ou (especialmente) no LCS – podem ser anormais, e uma biópsia do tecido afetado, de preferência músculo, pode ser diagnóstica.

O tratamento da demência vascular deve concentrar-se na prevenção de lesão isquêmica nova por meio da estabilização ou remoção das causas subjacentes, como hipertensão, diabetes, tabagismo ou falta de exercícios. A recuperação da função cognitiva perdida não é provável, embora oscilações com períodos de melhora sejam comuns.

ESPECTRO DE DEGENERAÇÃO LOBAR

FRONTOTEMPORAL

A *demência frontotemporal* (DFT) se refere a um grupo de síndromes clínicas associadas à patologia da degeneração lobar frontotemporal (DLFT). A DFT geralmente se inicia na quinta a sétima décadas de vida e é quase tão prevalente quanto a DA nessa faixa etária. Os estudos iniciais sugeriram que a DFT pode ser duas vezes mais comum em homens do que em mulheres, embora relatos mais recentes levantem alguma dúvida sobre esse achado. Apesar de uma história familiar de demência ser comum, a herança autossômica dominante é observada em cerca de 10 a 20% de todos os casos de DFT.

A heterogeneidade clínica observada na DFT familiar é notável. Três síndromes clínicas centrais foram descritas **(Fig. 448.3)**. Na variante comportamental (DFTvc), a síndrome DFT mais comum, as disfunções dos sistemas social e emocional se manifestam como apatia, desinibição, compulsão, perda de empatia e gula, muitas vezes, mas não sempre, acompanhadas por déficits no controle executivo. Duas formas de afasia progressiva primária (APP), as variantes semânticas e não fluentes/agramáticas, costumam ser consequências de DLFT e incluídas no grupo de DFT. Na variante semântica, os pacientes perdem lentamente a capacidade para decodificar palavras, objetos, pessoas e emoções, enquanto pacientes com a variante não fluente/agramática desenvolvem uma profunda incapacidade para produzir palavras, muitas vezes com proeminente incapacidade motora da fala. Qualquer uma dessas três síndromes clínicas, porém mais frequentemente a DFTvc, pode ser acompanhada de doença do neurônio motor (DNM), caso em que é aplicado o termo DFT-DNM. Além disso, a síndrome corticobasal (SCB) e a síndrome de paralisia supranuclear progressiva (PSP) podem ser consideradas como parte do espectro clínico de DLFT. Os pacientes também podem evoluir de qualquer uma das síndromes descritas para características proeminentes de outra síndrome.

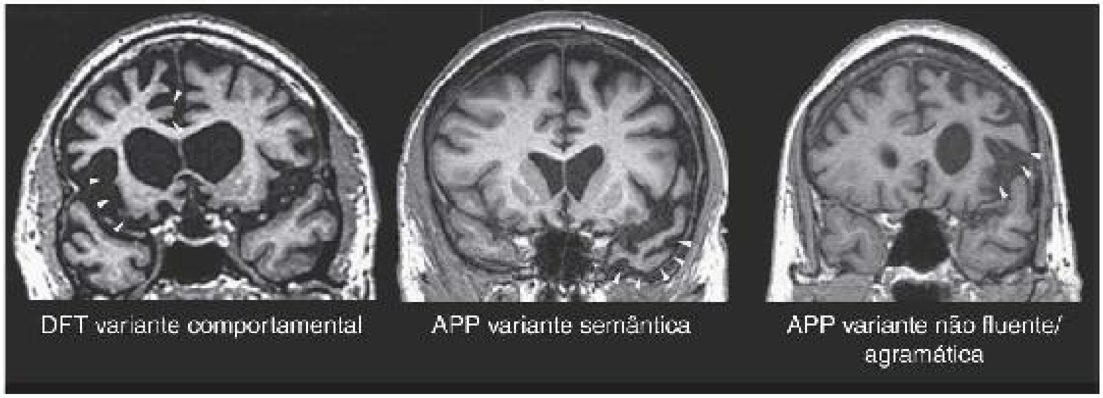
DFT variante comportamental
APP variante semântica
APP variante não fluente/ agramática

FIGURA 448.3 Três síndromes clínicas principais de demência frontotemporal (DFT). Cortes coronais de ressonância magnética de pacientes com DFT variante comportamental (*à esquerda*), demência semântica (*centro*) e afasia não fluente

progressiva (*à direita*). Áreas de atrofia precoce e grave em cada síndrome são destacadas (*pontas de setas brancas*). A variante comportamental caracteriza atrofia do cingulado anterior e frontoinsular, disseminando para córtex pré-frontal orbital e dorsolateral. A variante semântica da afasia progressiva primária (APP) mostra importante atrofia temporopolar, mais frequentemente à esquerda. A variante de APP não fluente/agramática é associada à degeneração dominante opercular frontal e insular dorsal.

Os achados à beira do leito são ditados pela localização anatômica do distúrbio. A degeneração predominante do hemisfério direito ou pré-frontal medial/cingulado, orbital e insular anterior indica DFTvc. Pacientes com APP não fluente/agramática apresentam degeneração opercular frontal (dominante) à esquerda e do giro pré-central, enquanto a atrofia temporal anterior esquerda se apresenta na variante semântica da APP. A capacidade construtiva visual, cálculos aritméticos e navegação podem permanecer normais tardiamente em qualquer síndrome de DFT. Muitos pacientes com afasia não fluente ou DFTvc desenvolvem tardiamente síndrome de PSP, conforme a doença avança para estruturas do diencéfalo e tronco encefálico, ou características semelhantes à SCB, à medida que a doença progride para os córtices perirrolândicos dorsal e lateral.

As mutações mais comuns de herança autossômica dominante que causam DFT envolvem os genes *C9ORF72* (cromossomo 9), *GRN* (cromossomo 17) e *MAPT* (cromossomo 17). Expansões de hexanucleotídeos (GGGGCC) na porção não codificante de *C9ORF72* foram recentemente identificadas e representam a causa genética mais comum de DFT familiar ou esporádica (em geral se apresentando como DFTvc, com ou sem DNM) e esclerose lateral amiotrófica (ELA). As expansões estão associadas à redução na expressão de mRNA de *C9ORF72*, focos de mRNA nuclear contendo porções transcritas da expansão e outros mRNAs, inclusões citoplasmáticas neuronais contendo proteínas com repetições de dipeptídeos traduzidos de mRNA de repetições e inclusões gliais e citoplasmáticas neuronais de proteínas de ligação ao DNA de resposta transativa de 43 kDa (TDP-43). O significado patogênico dessas várias características é um tópico de robusta investigação. As mutações de *MAPT* levam a alterações no *splicing* alternativo de tau ou causam perda de função na molécula tau, alterando, portanto, a ligação aos microtúbulos. Com o *GRN*, mutações na sequência de codificação do gene que codifica a proteína progranulina resultam em degradação do mRNA em consequência do decaimento mediado por mutação *nonsense*, fornecendo um raro exemplo de uma mutação autossômica dominante que leva à haploinsuficiência e a uma redução de cerca de 50% nos níveis da proteína progranulina circulante. Curiosamente, há um relato de caso recente de um paciente com mutações em *GRN* nos dois cromossomos que desenvolveu lipofuscinose neuronal ceroide, o que levou os investigadores a se concentrarem nos lisossomos como o sítio da disfunção molecular na DFT associada a *GRN*. A progranulina é um fator de crescimento que se liga aos receptores do fator de necrose tumoral (TNF) e participa da reparação tecidual e crescimento tumoral. Ainda não se sabe como as mutações na progranulina levam à DFT, porém os mecanismos mais prováveis incluem a disfunção lisossomal e um aumento da neuroinflamação. As mutações de *MAPT* e *GRN* estão associadas a características parkinsonianas, enquanto a ELA é rara. Com menor frequência, as mutações nos genes da proteína contendo valosina (*VCP*, cromossomo 9) e proteína 2b corporal multivesicular carregada (*CHMP2b,* cromossomo 3) também podem levar à DFT autossômica dominante familiar. As mutações nos genes *TARDBP* (que codifica TDP-43) e *FUS* (que codifica a fusão no sarcoma [FUS]) (ver adiante) causam ELA familiar, algumas vezes associada à síndrome DFT, embora haja poucos relatos de pacientes apresentando DFT apenas.

A principal característica na macroscopia da DLFT é a atrofia focal do córtex frontal, insular e/ou temporal, que pode ser visualizada em exames de neuroimagem **(Fig. 448.3)** e, com frequência, é intensa na necropsia. Apesar da aparência de doença avançada, entretanto, os exames de imagem sugerem que a atrofia costuma se iniciar de modo focal em um hemisfério, antes de se disseminar para outras regiões anatomicamente interconectadas, incluindo os núcleos da base. A perda da inervação serotonérgica cortical é observada em muitos pacientes. Ao contrário da DA, o sistema colinérgico é relativamente poupado na DFT, o que contribui para a pouca eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase nesse grupo.

Embora estudos iniciais tenham sugerido que 15 a 30% dos pacientes com DFT apresentam DA subjacente na necropsia, o refinamento progressivo no diagnóstico clínico aumentou a acurácia da previsão patológica, e a maioria dos pacientes diagnosticados com DFT em uma clínica de demência com experiência em DFT irá mostrar uma patologia de DLFT subjacente. Os achados microscópicos observados em todos os pacientes com DLFT incluem gliose, microvacuolização e perda neuronal, mas a doença apresenta subtipos de acordo com a composição de proteína das inclusões neuronais e gliais, que contêm tanto tau ou TDP-43 em cerca de 90% dos pacientes, com os aproximadamente 10% restantes mostrando inclusões contendo FUS **(Fig.448.4)**.

A toxicidade e a capacidade de disseminação dos agregados de tau estão subjacentes à patogênese de muitos casos familiares e surgem como um fator-chave nas tauopatias esporádicas, embora a perda da função de estabilização dos microtúbulos de tau também possa desempenhar um papel. TDP-43 e FUS, por outro lado, são proteínas ligadas ao RNA/DNA, cujos papéis na função neuronal ainda estão sendo ativamente investigados, mas um papel-chave podem ter as chaperonas de mRNAs do neurônio distal, para a tradução dependente de atividade nas espículas dendríticas. Como essas proteínas também formam agregados intracelulares e produzem uma progressão anatômica semelhante, a toxicidade e disseminação da proteína também pode ser um fator muito importante na patogênese de DLFT-TDP e DLFT-FUS.

Cada vez mais, as proteínas mal dobradas estão sendo reconhecidas como tendo propriedades "semelhantes a príons" nas doenças neurodegenerativas pelo fato de que elas podem funcionar como moldes de mau dobramento para suas proteínas originais, um processo que cria uma amplificação exponencial de mau dobramento proteico no interior da célula e que pode promover a propagação transcelular e mesmo transináptica de proteínas entre as células. Essa hipótese pode fornecer uma explicação unificada para os padrões estereotípicos de disseminação da doença observados em cada síndrome **(Cap. 444e)**.

Embora o termo *doença de Pick* tenha sido utilizado inicialmente para descrever um distúrbio degenerativo progressivo caracterizado pelo envolvimento seletivo do neocórtex anterior frontal e temporal e, na patologia, por inclusões citoplasmáticas intraneuronais (*corpos de Pick*), o termo é utilizado na atualidade apenas em referência a uma entidade histopatológica específica de DLFT-tau. Os corpos de Pick clássicos são argirofílicos, corando positivamente com o método de prata de Bielschowsky (mas não com o método de Gallyas) e também com os imunocorantes para a tau hiperfosforilada. O reconhecimento das três principais classes moleculares de DLFT permitiu a distinção entre os subtipos de DLFT dentro de cada classe. Esses subtipos, baseados na morfologia e distribuição das inclusões neuronais e gliais **(Fig. 448.5)**, são os responsáveis na grande maioria dos pacientes, e alguns subtipos apresentam fortes associações clínicas e genéticas **(Fig. 448.4)**. Apesar desse progresso, os dados disponíveis ainda não permitem uma indicação confiável do subtipo de DLFT subjacente, ou mesmo da principal classe molecular, baseando-se apenas nas manifestações clínicas. Imagens moleculares na PET, com ligantes escolhidos para se ligarem às proteínas tau mal dobradas, são uma grande promessa e já estão sendo aplicadas no estudo de pacientes com DA e DFT. Como DLFT-tau e DLFT-TDP são responsáveis por 90% dos pacientes com DLFT, a capacidade histopatológica para detectar a deposição da proteína tau *in vivo* irá aumentar muito a indicação precisa, especialmente quando as imagens de PET são negativas para substância amiloide.

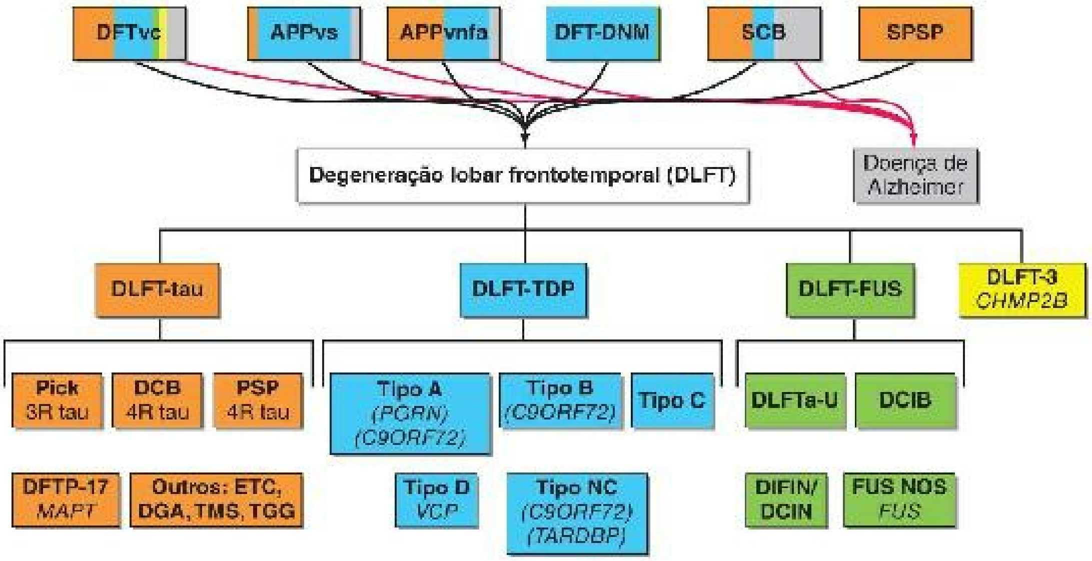
DFTvc
APPvs
APPvnfa
DFT-DNM
SCB
SPSP
Degeneração lobar frontotemporal (DLFT)
Doença de Alzheimer
DLFT-tau
DLFT-TDP
DLFT-FUS
DLFT-3
CHMP2B
Pick
3R tau
DCB
4R tau
PSP
4R tau
Tipo A
(PGRN)
(C9ORF72)
Tipo B
(C9ORF72)
Tipo C
DLFTa-U
DCIB
DFTP-17
MAPT
Outros: ETC, DGA, TMS, TGG
Tipo D
VCP
Tipo NC
(C9ORF72)
(TARDBP)
DIFIN/
DCIN
FUS NOS
FUS

FIGURA 448.4 **As síndromes de demências frontotemporais são unidas por patologia de degeneração lobar frontotemporal subjacente,** que podem ser divididas de acordo com a presença de tau, TDP-43, ou inclusões contendo FUS nos neurônios e na glia. As correlações entre as síndromes clínicas e as principais classes moleculares são mostradas com cores sombreadas. Apesar da melhora no diagnóstico da síndrome clínica, um pequeno percentual de pacientes com algumas síndromes de demência frontotemporal irá apresentar neuropatologia da doença de Alzheimer na necropsia (*em cinza*). APPvnfa, afasia progressiva primária variante não fluente/agramática; APPvs, afasia progressiva primária variante semântica; DCB, degeneração corticobasal; DCIB, doença de corpos de inclusão basofílicos; DCIN, doença com corpos de inclusão do neurofilamento; DFT-DNM, demência frontotemporal com doença do neurônio motor; DFTP-17, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17; DFTvc, demência frontotemporal variante comportamental; DGA, doença dos grânulos argirofílicos; DIFIN, doença de inclusão de filamentos intermediários neuronais; DLFTa-U, degeneração lobar frontotemporal atípica com inclusões ubiquitina-positivas; ETC, encefalopatia traumática crônica; FUS, fundida em sarcoma; PSP, paralisia supranuclear progressiva; SCB, síndrome corticobasal; SPSP, síndrome de paralisia supranuclear progressiva; TGG, tauopatia globular glial; NC, não classificado; TMS, tauopatia multissistêmica.

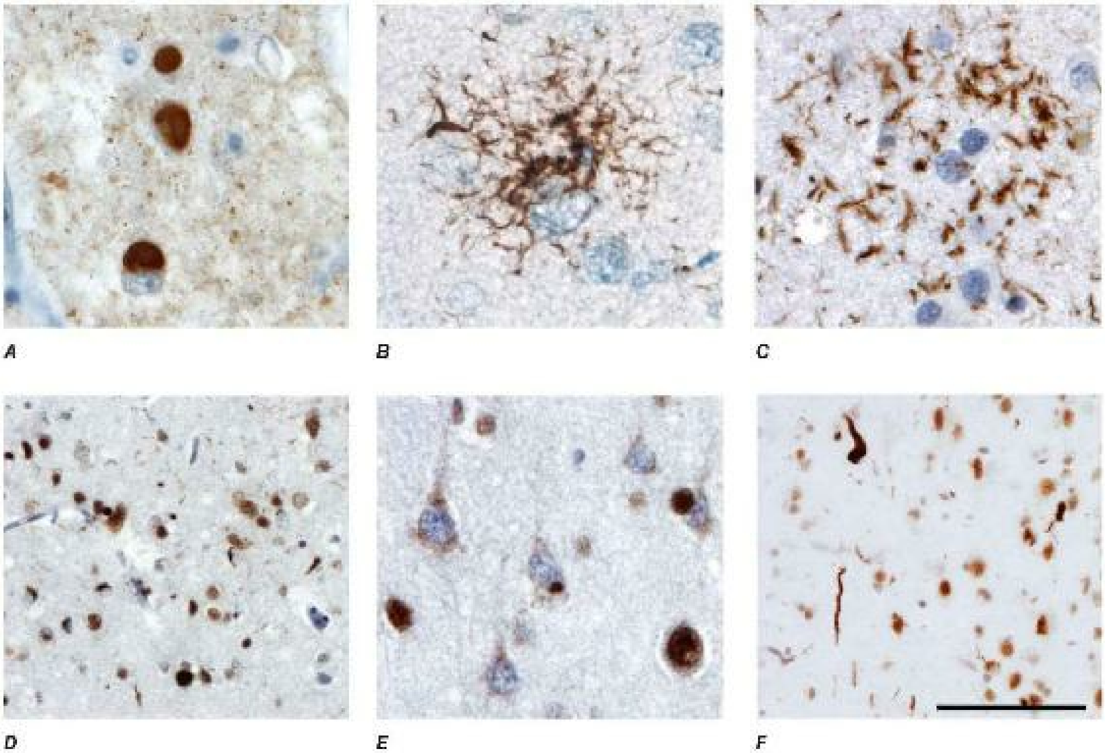

FIGURA 448.5 Neuropatologia na degeneração lobar frontotemporal (DLFT). DLFT-tau (***A–C***) e DLFT-TDP (***D–F***) são responsáveis por mais de 90% dos pacientes com DLFT e revelam na imuno-histoquímica lesões características de cada um dos subtipos histopatológicos principais em cada classe: (***A***) corpos de Pick na doença de Pick; (***B***) astrócitos em tufos na paralisia supranuclear progressiva; (***C***) uma placa de astrócitos na degeneração corticobasal; (***D***) inclusões citoplasmáticas compactas pequenas ou neuronais crescênticas e aglomerados de neutrófilos na DLFT-TDP, tipo A; (***E***) inclusões citoplasmáticas neuronais difusas/granulares (com poucos aglomerados de neutrófilos) na DLFT-TDP, tipo B; e (***F***) neuritos longos, tortuosos e distróficos na DLFT-TDP, tipo C. A TDP pode ser observada dentro do núcleo de neurônios sem inclusões, mas deslocada no citoplasma e formando inclusões na DLFT-TDP. Os imunocorantes são três repetições de tau (***A***), fosfo-tau (***B*** e ***C***) e TDP-43 (***D–F***). Os cortes são corados com hematoxilina. A barra da escala se aplica a todos os painéis e representa 50 μm em ***A***, ***B***, ***C*** e ***E*** e 100 μm em ***D*** e ***F***.

A carga sobre os cuidadores de pacientes com DFT é extremamente alta, sobretudo quando a doença perturba as funções de núcleo emocional e de personalidade do ente querido. O tratamento é sintomático, e não há terapias que detenham a progressão ou melhorem os sintomas. Muitos dos comportamentos que acompanham a DFT, como depressão, hiperoralidade, compulsões e irritabilidade, podem ser melhorados com antidepressivos, especialmente ISRS. A associação a outros distúrbios motores como parkinsonismo exige o uso cauteloso de antipsicóticos, que podem exacerbar esse problema.

A *síndrome de paralisia supranuclear progressiva* (SPSP; também conhecida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski) é um distúrbio degenerativo que envolve tronco encefálico, núcleos da base, estruturas límbicas e áreas selecionadas do córtex. Clinicamente, a SPSP se inicia com quedas e alterações de personalidade sutis ou da função executiva (como rigidez mental, impulsividade ou apatia). Logo em seguida, surge uma síndrome oculomotora progressiva que começa com espasmos em ondas quadradas, seguidos por movimentos sacádicos alentecidos (vertical pior que o horizontal) antes de resultar em oftalmoparesia supranuclear progressiva. Disartria, disfagia e rigidez axial simétrica podem ser características proeminentes que surgem em qualquer ponto na doença. Uma característica típica é a postura rígida e instável com hiperextensão do pescoço e marcha lenta, espasmódica, com quedas para a frente. Quedas frequentes inexplicadas e, às vezes, impressionantes são comuns em razão da combinação de rigidez axial, incapacidade de olhar para baixo e discernimento precário. Mesmo que os pacientes tenham movimentos oculares voluntários gravemente limitados, eles conservam os reflexos oculocefálicos (demonstrados usando uma manobra vertical dos olhos de boneca); assim, o distúrbio oculomotor é supranuclear. A demência se sobrepõe a DFTvc, manifestando-se como apatia, disfunção executiva frontal, prejuízos de julgamento, lentidão do pensamento, incapacidade de fluência verbal e dificuldades de ações sequenciais, além de troca de uma tarefa por outra. Essas manifestações são comuns na apresentação e costumam preceder a síndrome motora. Alguns pacientes com um diagnóstico patológico de PSP iniciam com uma afasia não fluente ou distúrbio motor da fala e progridem para a SPSP clássica. A resposta à L-dopa é limitada ou ausente; não há outro tratamento. A morte ocorre 5 a 10 anos após o início. Assim como na doença de Pick, cada vez mais o termo PSP é utilizado para se referir a uma entidade histopatológica específica, dentro da classificação de DLFT-tau. Na paralisia supranuclear progressiva (PSP), o acúmulo de quatro repetições de tau hiperfosforilada é observado nos neurônios e na glia. As inclusões neuronais em geral tomam a forma de ENFs, que podem ser grandes, esféricos ("globosos") e grosseiros no tronco encefálico, núcleo dentado cerebelar e neurônios diencefálicos. A deposição de tau é mais proeminente nas estruturas subcorticais (incluindo núcleo subtalâmico, globo pálido, substância negra, *locus ceruleus*, substância cinzenta periaquedutal, núcleo oculomotor e núcleo dentado do cerebelo). Os ENFs neocorticais, como aqueles na DA, frequentemente assumem uma morfologia mais em forma de chama, mas à microscopia eletrônica pode-se demonstrar que os emaranhados PSP consistem em túbulos retos em vez dos filamentos helicoidais aos pares encontrados na DA. Além disso, a PSP está associada a patologias gliais tau-positivas, como astrócitos em tufos **(Fig. 448.5)**, astrócitos espinhosos e inclusões espiraladas oligodendrogliais ("corpos espiralados"). A maioria dos pacientes com

SPSP apresenta PSP na necropsia, embora um pequeno número apresente outra tauopatia (degeneração corticobasal [DCB] ou doença de Pick; Fig. 448.4).

Além da sua superposição com DFT e DCB (ver adiante), a PSP frequentemente é confundida com a *doença de Parkinson* (DP). Embora os pacientes com DP idosos possam apresentar limitação do olhar para cima, eles não desenvolvem paresia do olhar para baixo ou outras anormalidades dos movimentos oculares voluntários típicas da PSP. A demência ocorre em cerca de 20% dos pacientes com DP, muitas vezes devido ao surgimento de uma síndrome completa semelhante à DCL. Além disso, as síndromes comportamentais verificadas na DCL diferem daquelas da PSP (ver adiante). A demência na DP torna-se mais provável com o aumento da idade, maior intensidade dos sinais extrapiramidais, longa duração da doença e presença de depressão. Os pacientes com DP que desenvolvem demência também apresentam atrofia cortical nos exames de neuroimagem. Na neuropatologia, pode haver alterações relacionadas à DA no córtex, inclusões de α-sinucleína relacionadas a DCL no sistema límbico e no córtex ou nenhuma alteração microscópica específica, além da gliose e perda neuronal. **A DP é discutida em detalhes no Capítulo 449.**

A *síndrome corticobasal* (SCB) é um distúrbio do movimento associado à demência lentamente progressiva e à atrofia grave do córtex pré-rolândico e dos núcleos da base (substância negra e estrato pálido). Em geral, os pacientes se apresentam com uma rigidez assimétrica inicialmente, distonia, mioclonia e apraxia de um membro, às vezes associada ao fenômeno do membro fantasma, em que o membro apresenta ações motoras não intencionais, como agarrar, tatear, ficar à deriva ou cair. Por fim, a SCB se torna bilateral e leva à disartria, retardo na marcha, tremor de ação e em geral uma demência predominantemente frontal. Enquanto a SCB se refere a uma síndrome clínica, a DCB se refere a uma entidade histopatológica específica de DLFT-tau **(Fig. 448.4)**. Embora já se tenha pensado que a SCB fosse patognomônica de DCB, cada vez mais se reconhece que a SBC pode ser decorrente de DCB, PSP, DLFT-TDP ou mesmo DA. Na DCB, as características microscópicas incluem neurônios balonados, acromáticos, tau-positivos; placas de astrócitos **(Fig. 448.5)**; e outras morfopatologias distróficas de tau glial que se sobrepõem às observadas na PSP. Mais especificamente, a DCB caracteriza uma carga de tauopatia grave na substância branca subcortical, que consiste em emaranhados e corpos oligodendrogliais espiralados. Como observado na Figura 448.4, os pacientes com DFTvc, APP não fluente/agramática e SPSP também podem apresentar DCB na necropsia, enfatizando a importância da diferenciação clínica e das estruturas patológicas, além da terminologia. O tratamento para SCB permanece sintomático; não há terapia modificadora da doença.

DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON COM

CORPOS DE LEWY

As síndromes de demência parkinsoniana estão constantemente em estudo, sendo muitos casos unificados por patologia de corpos de Lewy e neurite que vai da parte inferior do tronco encefálico até a substância negra, sistema límbico e córtex. A síndrome clínica da DCL é caracterizada por alucinações visuais, parkinsonismo, flutuação da consciência, quedas e, muitas vezes, distúrbio comportamental do sono de movimentos oculares rápidos (REM). A demência pode preceder ou suceder o aparecimento de parkinsonismo. Assim, uma via ocorre em pacientes com DP crônica sem deficiência cognitiva que lentamente manifestam demência associada a alucinações visuais e vigília flutuante. Quando isso ocorre após um diagnóstico estabelecido de DP, muitos usam o termo *demência relacionada com doença de Parkinson (DDP)*. Em outros pacientes, a demência e a síndrome neuropsiquiátrica precedem ou surgem em conjunto ao parkinsonismo, e esta constelação é chamada de DCL. DDP e DCL podem ser acompanhadas ou antecedidas por sintomas de patologias do tronco encefálico abaixo da substância negra, incluindo constipação, vertigem ortostática ou distúrbio comportamental do sono REM, e muitos pesquisadores conceituam esses distúrbios como pontos de um espectro de uma patologia de α-sinucleína.

Os pacientes com DDP e DCL são altamente sensíveis a perturbações metabólicas, e em alguns a primeira manifestação da doença é o *delirium*, muitas vezes precipitado por infecção ou outra enfermidade sistêmica. O *delirium* de alucinação induzido pela L-dopa, prescrita para sintomas parkinsonianos atribuídos à DP, também podem fornecer a indicação inicial para o diagnóstico de DDP ou DCL. Em contrapartida, os pacientes com déficits cognitivos leves e alucinações podem receber medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos, que induzem parkinsonismo profundo em baixas doses devido a uma perda neuronal dopaminérgica negra relacionada com a DCL. Mesmo sem um fator precipitante subjacente, as flutuações podem ser acentuadas na DCL, ocorrendo confusão episódica ou até mesmo estupor entremeados com intervalos lúcidos. Entretanto, apesar do padrão flutuante, as manifestações clínicas principais persistem, exceto o *delirium*, que desaparece após a correção do fator iniciador. Na função cognitiva, as manifestações de DCL preservam relativamente a memória, mas são observados déficits espaço-visuais e executivos mais graves do que nos pacientes com DA inicial.

A característica neuropatológica mais importante na DCL é a presença dos corpos de Lewy e neurites de Lewy em todo o núcleo específico do tronco encefálico, substância negra, amígdala, giro do cíngulo e, finalmente, neocórtex. Os corpos de Lewy são inclusões citoplasmáticas intraneuronais coradas pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e pela ubiquitina, mas hoje são identificados com anticorpos para a proteína pré-sináptica, α-sinucleína. Eles são compostos de neurofilamentos retos de 7 a 20 nm de comprimento com material amorfo circundante e contêm epítopos reconhecidos por anticorpos contra as proteínas fosforiladas e não fosforiladas dos neurofilamentos, ubiquitina e α-sinucleína. Os corpos de Lewy em geral são encontrados na substância negra de pacientes com DP idiopática, onde podem ser imediatamente observados com coloração de hematoxilina e eosina. Um déficit colinérgico profundo, devido a envolvimento do prosencéfalo basal e do núcleo pedunculopontino, está presente em muitos pacientes com DCL, podendo ser um fator responsável pelas oscilações, falta de atenção e alucinações visuais.

Em razão da superposição com a DA e do déficit colinérgico na DCL, os inibidores da colinesterase frequentemente fornecem benefício significativo, reduzindo a alucinose, estabilizando os sintomas ilusionais e até mesmo ajudando com distúrbio comportamental do sono REM em alguns pacientes. Programas de exercícios maximizam a função motora e protegem contra lesão relacionada com quedas. Os antidepressivos muitas vezes são necessários. Os antipsicóticos atípicos podem ser necessários para psicose, mas podem piorar as síndromes extrapiramidais, mesmo em doses baixas, e aumentam o risco de morte. Os pacientes com DCL são extremamente sensíveis aos medicamentos dopaminérgicos, que devem ser cuidadosamente ajustados; a tolerabilidade pode aumentar como o uso concomitante de um inibidor da colinesterase.

OUTRAS CAUSAS DE DEMÊNCIA

As *doenças priônicas*, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), são condições neurodegenerativas raras (prevalência de cerca de um por milhão) que produzem demência. A DCJ é um distúrbio rapidamente progressivo associado com demência, sinais corticais focais, rigidez e mioclonia, causando a morte em menos de 1 ano após o surgimento dos primeiros sintomas. A rapidez da progressão verificada na DCJ é incomum na DA, de modo que a distinção entre os dois distúrbios costuma ser direta. A DCB e a DCL, demências degenerativas mais rápidas com anormalidades proeminentes do movimento, têm maior probabilidade de serem confundidas com a DCJ. O diagnóstico diferencial para DCJ inclui outras demências rapidamente progressivas, como encefalitides virais ou bacterianas, encefalopatia de Hashimoto, vasculites do sistema nervoso central (SNC), linfomas ou síndromes paraneoplásicas/autoimunes. Os complexos periódicos acentuadamente anormais no EEG serpenteado cortical e as hiperintensidades dos núcleos da base em imagens de RM com recuperação de inversão com atenuação do líquido são características diagnósticas de DCJ, embora, raras vezes, convulsões prolongadas focais ou generalizadas possam produzir uma imagem semelhante. **As doenças priônicas são discutidas em detalhes no Capítulo 453e.**

A *doença de Huntington* (DH) **(Cap. 449)** é um distúrbio cerebral degenerativo autossômico dominante. As marcas clínicas da DH incluem coreia, alteração do comportamento e um distúrbio da função executiva. Os sintomas costumam começar na quarta ou quinta décadas, mas há uma ampla faixa, que vai da infância até mais de 70 anos. A memória em geral não é acometida até a doença avançada, mas atenção, discernimento, percepção e funções executivas frequentemente apresentam-se comprometidas desde o estágio inicial. Depressão, apatia, retraimento social, irritabilidade e desinibição intermitente são comuns. Podem ocorrer delírios e comportamento obsessivo-compulsivo. A duração da doença é variável, mas normalmente permanece por cerca de 15 anos.

A *hidrocefalia normobárica* (HNB) é uma síndrome relativamente incomum, porém tratável. As características clínicas, fisiológicas e neurorradiológicas da HNB devem ser cuidadosamente distinguidas daquelas de outras demências associadas a prejuízo da marcha. Historicamente, muitos pacientes tratados como se tivessem HNB sofriam de outras demências, em particular DA, demência vascular, DCL e PSP. A HNB compreende a tríade clínica de marcha anormal (atáxica ou apráxica), demência (em geral leve a moderada, com uma ênfase no prejuízo da função executiva) e urgência ou incontinência urinária. Os exames de neuroimagem revelam ventrículos laterais aumentados (hidrocefalia) com pouca ou nenhuma atrofia cortical, embora as fissuras silvianas possam parecer abertas (os chamados “vasos carregadores” – *boxcarring*), o que pode ser confundido com atrofia perissilviana. Essa síndrome é uma hidrocefalia comunicante com um aqueduto de Sylvius patente **(ver Fig. 35.3)**, ao contrário da estenose aquedutal, em que o aqueduto é pequeno. A pressão de abertura da punção lombar situa-se na faixa normal alta, e os níveis de proteína e glicose e a contagem celular do LCS são normais. A HNB pode ser causada por obstrução do fluxo normal de LCS sobre as convexidades cerebrais e retardo na reabsorção para o sistema venoso. A natureza indolente do processo resulta em ventrículos laterais aumentados com elevação relativamente leve da pressão do LCS. Supõe-se que o edema, o estiramento e a distorção dos tratos da substância branca subfrontal possam produzir sintomas clínicos, mas a fisiopatologia subjacente exata permanece obscura. Alguns pacientes têm história de distúrbios que produziram cicatrizes meníngeas (obstruindo a reabsorção do LCS), como meningite prévia, hemorragia subaracnóidea ou traumatismo craniano. Outros com hidrocefalia congênita prolongada, mas assintomática, podem ter um início, na idade adulta, de deterioração da marcha ou memória que é confundida com a HNB. Diferente da DA, o paciente com HNB queixa-se de distúrbio precoce e proeminente da marcha sem atrofia cortical na TC ou RM.

Várias tentativas para melhorar o diagnóstico de HNB e para prever o sucesso do *shunting* ventricular já foram feitas usando diversos estudos especiais. Esses testes incluíram a cisternografia com radionuclídeos (mostrando um retardo na absorção do

LCS na convexidade) e vários esforços para monitorar e alterar a dinâmica do fluxo do LCS, inclusive o teste de infusão com pressão constante. Contudo, nenhum dos exames mostrou-se específico ou regularmente útil. Pode ocorrer uma melhora transitória da marcha ou cognição após a punção lombar (ou punções seriadas) com remoção de 30 a 50 mL de LCS, mas tal achado também não é um fator preditivo fidedigno de melhora pós-derivação. Talvez a estratégia mais confiável seja um período de avaliação rigorosa do paciente antes, durante e após drenagem lombar do LCS. Ocasionalmente, quando um paciente com DA apresenta-se com marcha deficiente (às vezes por lesão vascular subfrontal concomitante) e atrofia cortical ausente ou apenas leve na TC ou RM, distinguir HNB de DA pode ser desafiador. Atrofia hipocampal na RM favorece DA, enquanto uma marcha típica, “magnética” com rotação externa do quadril, afastamento pequeno dos pés e passadas curtas, junto com balanço ou instabilidade proeminente do tronco, favorecem HNB. O diagnóstico de HNB deve ser evitado quando não se detecta hidrocefalia nos exames de imagem, mesmo se os sintomas corresponderem em outros aspectos. De 30 a 50% dos pacientes identificados por avaliação cuidadosa como tendo HNB melhoram com derivação ventricular. A marcha pode melhorar mais do que a cognição, porém muitas falhas relatadas na melhora cognitiva podem ter resultado de uma associação à DA. Melhora pouco duradoura é comum. Os pacientes devem ser selecionados cuidadosamente para derivação, pois hematoma subdural, infecção e falha da derivação são complicações conhecidas e podem ser uma causa de colocação precoce em casas de repouso de um paciente com demência previamente leve.

A *hipotensão intracraniana,* algumas vezes chamada de síndrome do cérebro flácido, é um distúrbio provocado por baixa pressão do LCS, levando a uma diminuição da pressão ao longo das estruturas subcorticais e interrupção da função cerebral. Ela se manifesta de modo variável com cefaleia, frequentemente exacerbada pela tosse ou manobra de Valsalva, vômitos, interrupção dos ciclos de dormir-despertar e, algumas vezes, como uma síndrome semelhante à DFTvc. Embora possa ser idiopática, essa síndrome pode ser provocada por extravasamento liquórico secundário à punção lombar, traumatismo craniano ou cistos aracnoides da medula espinal. O tratamento consiste em encontrar e corrigir os extravasamentos liquóricos.

A demência pode acompanhar o *alcoolismo crônico* **(Cap. 467)** e pode resultar de sua associação à desnutrição, em especial de vitaminas do complexo B, sobretudo a tiamina. Outros aspectos ainda indefinidos do alcoolismo crônico também podem, contudo, produzir lesão cerebral. Uma síndrome rara de demência e crises epilépticas com degeneração do corpo caloso foi descrita principalmente em homens italianos que consumiam vinho tinto (doença de Marchiafava-Bignami).

A *deficiência de tiamina (vitamina B_1)* causa a encefalopatia de Wernicke **(Cap. 33**

0). A apresentação clínica típica é um paciente desnutrido (em muitos casos, alcoolista) com confusão, ataxia e diplopia resultando de inflamação e necrose das estruturas de linha média periventriculares, como tálamo dorsomedial, corpos mamilares, linha média do cerebelo, substância cinzenta periaquedutal e núcleos trocleares e abducentes. A lesão do tálamo dorsomedial correlaciona-se mais estreitamente com a perda de memória. A administração diligente de tiamina parenteral (100 mg IV durante 3 dias, seguidos por uma dose oral diária) pode reverter a doença se instituída nos primeiros dias após o início dos sintomas. A deficiência de tiamina prolongada não tratada pode resultar em uma síndrome amnéstica profunda e irreversível (síndrome de Korsakoff) ou mesmo a morte.

Na *síndrome de Korsakoff*, o paciente é incapaz de recordar informações novas apesar da memória imediata, atenção e nível de consciência normais. A memória para eventos novos é seriamente comprometida, enquanto o conhecimento adquirido antes da doença permanece relativamente íntegro. Os pacientes mostram-se facilmente confusos, desorientados e incapazes de armazenar informações por mais do que alguns minutos. Superficialmente, podem ser conversadores, atraentes e capazes de executar tarefas simples bem como seguir comandos imediatos. A confabulação é comum, embora nem sempre esteja presente. Não há tratamento específico porque a deficiência de tiamina prévia produz lesão irreversível dos núcleos talâmicos mediais e corpos mamilares. A atrofia dos corpos mamilares pode ser visível na RM na fase crônica **(ver Fig. 330.6)**.

A *deficiência de vitamina* B_{12}, assim como ocorre na anemia perniciosa, leva à anemia megaloblástica e também pode danificar o sistema nervoso **(Caps. 128 e 456)**. Neurologicamente, produz mais comumente uma síndrome da medula espinal (mielopatia) que envolve as colunas posteriores (perda das sensações proprioceptiva e vibratória) e os tratos corticospinais (reflexos tendíneos hiperativos com sinais de Babinski); também acomete os nervos periféricos (neuropatia), resultando em perda sensorial com reflexos tendíneos diminuídos. A lesão dos axônios mielinizados também pode causar demência. O mecanismo de lesão neurológica é incerto, mas pode estar relacionado com a deficiência de *S*-adenosilmetionina (essencial à metilação dos fosfolipídeos da mielina) em função da redução da atividade de metionina sintase ou do acúmulo de metilmalonato, homocisteína e propionato, fornecendo substratos anormais à síntese dos ácidos graxos na mielina. O uso de bloqueadores da histamina ou metformina, dietas vegetarianas, autoimunidade contra células parietais gástricas e várias causas de má absorção são as causas típicas de deficiência de vitamina B_{12}. As sequelas neurológicas da deficiência de vitamina B_{12} podem ocorrer na ausência de manifestações hematológicas, devendo-se evitar o uso do hemograma completo e esfregaço sanguíneo como substitutos da determinação dos níveis séricos de vitamina B_{12}. O tratamento com vitamina B_{12} parenteral (1.000 μg IM diariamente por 1 semana, semanalmente por 1 mês e mensalmente pelo resto da vida na anemia perniciosa) detém a progressão da doença se instituído de imediato, mas a reversão completa da lesão avançada do sistema nervoso não ocorre.

A deficiência de ácido nicotínico (*pelagra*) está associada a um exantema cutâneo em áreas expostas ao sol, glossite e estomatite angular **(Cap. 96e)**. A carência nutricional grave de ácido nicotínico junto com outras vitaminas B, como a piridoxina, pode resultar em paraparesia espástica, neuropatia periférica, fadiga, irritabilidade e demência. Esta síndrome foi observada em prisioneiros de guerra e em campos de concentração, mas deve ser considerada em qualquer indivíduo desnutrido. Os níveis séricos baixos de folato parecem ser um índice aproximado de desnutrição, mas a deficiência de folato isolada não é uma causa comprovada da demência.

As *infecções do SNC* costumam causar *delirium* e outras síndromes neurológicas agudas. Entretanto, algumas infecções crônicas do SNC, especialmente aquelas associadas à meningite crônica **(Cap. 165)**, podem produzir uma doença demencial. Deve-se suspeitar de meningite infecciosa crônica nos pacientes que se apresentam com demência ou síndrome comportamental, cefaleia, meningismo, neuropatia craniana e/ou radiculopatia. Cerca de 20 a 30% dos pacientes nos estágios avançados da infecção pelo HIV apresentam demência **(Cap. 226)**. As manifestações cardinais incluem atraso psicomotor, apatia e perda de memória. Esta síndrome pode resultar de infecções oportunistas secundárias, mas também pode ser causada por infecção direta dos neurônios do SNC pelo HIV. A neurossífilis **(Cap. 206)** foi uma causa comum de demência na era pré-antibiótica; ela atualmente é rara, mas ainda pode ser encontrada em pacientes com múltiplos parceiros sexuais, em especial entre pacientes com HIV. As alterações características do LCS consistem em pleiocitose, aumento de proteínas e teste positivo para Venereal Disease Research Laboratory (VDRL).

Neoplasias primárias e metastáticas do SNC **(Cap. 118)** costumam produzir achados neurológicos focais e convulsões, em vez de demência, mas se o crescimento tumoral se iniciar nos lobos frontal ou temporal, as manifestações iniciais podem ser perda de memória ou alterações do comportamento. Uma síndrome paraneoplásica de demência associada a carcinoma oculto (com frequência, câncer de pulmão de pequenas células) denomina-se *encefalite límbica*. Nesta síndrome, podem ocorrer confusão, agitação, crises epilépticas, memória fraca, alterações emocionais e demência franca. A *encefalite paraneoplásica associada a anticorpos do receptor de NMDA* se manifesta como um distúrbio psiquiátrico progressivo, com perda de memória e convulsões; os pacientes afetados são frequentemente mulheres jovens com teratomas ovarianos **(Cap. 122)**.

Um *distúrbio epiléptico não convulsivo* **(Cap. 445)** pode estar subjacente a uma síndrome de confusão, diminuição da consciência e fala truncada. Com frequência, suspeita-se de um transtorno psiquiátrico, mas o EEG demonstra a natureza epiléptica da doença. Se recorrente ou persistente, o distúrbio pode ser denominado *estado de mal epiléptico parcial complexo*. A anormalidade cognitiva muitas vezes responde à terapia anticonvulsivante. A etiologia pode ser pequenos AVEs prévios ou traumatismo craniano; alguns casos são idiopáticos.

É importante reconhecer as *doenças sistêmicas* que afetam indiretamente o encéfalo e produzem confusão crônica ou demência. Tais distúrbios incluem hipotireoidismo; vasculite; e doenças hepáticas, renais ou pulmonares. A encefalopatia hepática pode começar com irritabilidade e confusão que evoluem lentamente para agitação, letargia e coma.

A *vasculite isolada do SNC* (angeíte granulomatosa do SNC) **(Caps. 385 e 446)** ocasionalmente provoca uma encefalopatia crônica com confusão, desorientação e diminuição da consciência. Cefaleia é comum, podendo ocorrer AVE e neuropatias cranianas. Os exames neurorradiológicos podem ser normais ou detectar anormalidades inespecíficas. A análise do LCS revela pleocitose leve ou elevação do nível de proteína. A angiografia cerebral pode mostrar estenose que envolve vasos de médio calibre, mas alguns pacientes têm apenas doença dos pequenos vasos, não revelada pela angiografia. O aspecto angiográfico é inespecífico, podendo ser simulado por aterosclerose, infecção ou outras causas de doença vascular. Uma biópsia cerebral ou meníngea demonstra a proliferação de células endoteliais e infiltrados mononucleares dentro das paredes dos vasos sanguíneos. O prognóstico com frequência é reservado, embora o distúrbio possa remitir espontaneamente. Alguns pacientes respondem aos glicocorticoides ou à quimioterapia.

A *exposição crônica a metais* representa uma causa rara de demência. A chave para o diagnóstico é levantar a história de exposição no trabalho ou no lar. Há relatos de intoxicação crônica por chumbo decorrente de vitrificação a fogo inadequada de cerâmica. Fadiga, depressão e confusão podem estar associadas à dor abdominal episódica e neuropatia periférica. Linhas de chumbo acinzentadas aparecem nas gengivas, em geral acompanhadas de anemia com pontilhado basófilo nos eritrócitos. A apresentação clínica pode assemelhar-se à porfiria intermitente aguda, incluindo níveis elevados de porfirinas urinárias em decorrência de inibição da ácido δ-aminolevulínico desidrase. O tratamento utiliza a quelação com agentes, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A intoxicação crônica por mercúrio produz demência, neuropatia periférica, ataxia e tremor que podem evoluir para o tremor de intenção cerebelar ou coreoatetose. A confusão e a perda de memória da intoxicação crônica por arsênico também estão associadas com náuseas, perda de peso, neuropatia periférica, pigmentação e descamação da pele, bem como linhas brancas transversais nas unhas dos dedos (linhas de Mees). O tratamento baseia-se na quelação com dimercaprol (BAL). A intoxicação por alumínio é rara, mas foi documentada na síndrome de demência da diálise, na qual a água usada durante a diálise renal estava contaminada com quantidades excessivas de alumínio. Essa intoxicação resultou em encefalopatia progressiva associada a confusão, afasia disfluente, perda de memória, agitação e, depois, letargia e estupor. Parada da fala e abalos mioclônicos foram comuns e associados a alterações intensas e generalizadas no EEG. O problema foi eliminado pelo uso de água desiodada na diálise.

Traumatismos recorrentes na cabeça em atletas profissionais podem levar a uma demência previamente chamada de síndrome "*punch-drunk*" ou *demência do pugilista,* mas hoje conhecida como encefalopatia traumática crônica (ETC), mostrando sua relevância para atletas de esportes de contato, além do boxe. Os sintomas podem ser progressivos, começando tardiamente na carreira do atleta ou, com mais frequência, após a aposentadoria. No início, ocorre alteração da personalidade associada à instabilidade social e, às vezes, paranoia e delírios. Depois, a perda de memória evolui para a demência de desenvolvimento pleno, muitas vezes acompanhada de sinais parkinsonianos e ataxia ou tremor de intenção. Na necropsia, o córtex cerebral apresenta alterações de ENFs imunorreativos a tau, mais proeminentes do que as placas amiloides (que costumam ser difusas ou ausentes, em vez de neuríticas). Os ENFs e os astrócitos tau-positivos são frequentemente agrupados nos sulcos corticais profundos, e também foram relatadas inclusões de TDP-43, destacando a sobreposição com o espectro de DLFT. A perda dos neurônios na substância negra é uma característica variável.

O hematoma subdural crônico **(Cap. 457e)** está ocasionalmente associado à demência, muitas vezes no contexto de uma atrofia cortical subjacente a condições como DA ou DH.

A *amnésia global transitória* (AGT) caracteriza-se pelo início súbito de déficit grave da memória episódica, que em geral acomete pessoas com mais de 50 anos. A amnésia frequentemente acontece no contexto de estímulo emocional ou esforço físico. Durante o episódio, o indivíduo se mostra alerta e comunicativo, a cognição geral parece intacta, e não há outros sinais ou sintomas neurológicos. O paciente pode parecer confuso e fazer perguntas repetidas sobre sua localização no tempo e no espaço. A capacidade de formar memórias novas retorna após um período de horas, e o indivíduo volta ao normal sem qualquer recordação do período do episódio. Com frequência, nenhuma causa é determinada, mas doença vascular encefálica, epilepsia (7% em um estudo), enxaqueca ou arritmia cardíaca foram implicadas. Cerca de um quarto dos pacientes apresentam crises recorrentes. Casos raros de perda de memória permanente foram relatados em pacientes com crises semelhantes à AGT, em geral representando infartos isquêmicos do hipocampo ou núcleo talâmico dorsomedial bilateralmente. A atividade convulsiva causada por DA deve sempre ser suspeita nessa síndrome.

O *complexo ELA/parkinsonismo/demência de Guam* é uma doença degenerativa rara observada em nativos chamorros da ilha de Guam (situada no oceano Pacífico). Os indivíduos podem apresentar qualquer combinação de características de parkinsonismo, demência e DNM. Os aspectos anatomopatológicos mais típicos são a presença de ENF nos neurônios em degeneração do córtex e da substância negra, bem como a perda de neurônios motores na medula espinal, embora reanálises recentes tenham mostrado que alguns pacientes com essa doença também apresentam patologia de TDP-43 coexistente. As evidências epidemiológicas apoiam possível causa ambiental, como exposição a neurotoxina ou um agente infeccioso, com período de latência longo. Uma neurotoxina-candidata interessante, porém não comprovada, é a da semente de uma falsa palmeira que, tradicionalmente, os habitantes de Guam utilizavam para fabricar farinha. A síndrome de ELA não está mais presente em Guam, mas a doença demencial com rigidez continua a ser observada.

Raramente, as leucodistrofias de início no adulto, doenças de depósito lisossômico e outras doenças genéticas causam demência na meia-idade ou idade avançada. A leucodistrofia metacromática (LDM) causa síndrome psiquiátrica progressiva ou demência associada a anormalidade da substância branca frontal extensa, confluente. A LDM é diagnosticada por medição da atividade de enzima arilsulfatase A nos leucócitos. Relataram-se apresentações da adrenoleucodistrofia de início na idade adulta em portadores do sexo feminino, e tais pacientes frequentemente apresentam envolvimento da medula espinal e substância branca posterior. A adrenoleucodistrofia é diagnosticada pela medição dos ácidos graxos de cadeia muito longa. A CADASIL é outra síndrome genética associada à doença da substância branca, muitas vezes de predomínios frontal e temporal. O diagnóstico é feito por biópsia da pele, que mostra grânulos osmofílicos nas arteríolas ou, cada vez mais, por testes genéticos para mutações em Notch 3. As lipofuscinoses ceroides neuronais consistem em um grupo geneticamente heterogêneo de distúrbios associados a mioclonia, convulsões, perda de visão e demência progressiva. O diagnóstico é feito pelo achado de inclusões curvilíneas eosinofílicas nos leucócitos ou tecido neural.

A *amnésia psicogênica* para memórias pessoais importantes pode ser observada. Não se sabe se isso resulta de exclusão deliberada de memórias desagradáveis, fingimento evidente de doença ou repressão inconsciente, e provavelmente depende do paciente. A amnésia para eventos específicos é mais propensa a ocorrer após crimes violentos, como homicídio de um parente ou amigo próximo ou abuso sexual. Pode surgir em associação à intoxicação por drogas ou álcool e, às vezes, na esquizofrenia. A amnésia psicogênica mais prolongada ocorre em estados de fuga que também sucedem comumente um estresse emocional grave. O paciente em estado de fuga sofre perda súbita da identidade pessoal, podendo ser encontrado vagueando longe do lar. *Diferente da amnésia neurológica, os estados de fuga estão associados com amnésia para a identidade pessoal e eventos estreitamente relacionados com o passado pessoal.* Ao mesmo tempo, a memória para outros eventos recentes e a capacidade de aprender e usar informações novas mostram-se preservadas. Os episódios costumam durar horas ou dias e, às vezes, semanas ou meses, enquanto o paciente assume uma nova identidade. À recuperação, há amnésia residual para o período de fuga. Muito raramente, a perda seletiva de informações autobiográficas reflete uma lesão focal de áreas cerebrais envolvidas com essas funções.

Os *transtornos psiquiátricos* podem simular demência. Indivíduos gravemente deprimidos ou ansiosos podem parecer dementes, um fenômeno algumas vezes denominado *pseudodemência*. A memória e linguagem em geral se mostram intactas quando se realizam testes cuidadosos, e uma perturbação significativa da memória sugere demência subjacente, ainda que o paciente esteja deprimido. Os pacientes com esse problema podem sentir-se confusos e incapazes de realizar tarefas rotineiras. Sintomas vegetativos são comuns, como insônia, falta de energia, inapetência e preocupação com a função intestinal. O início costuma ser mais abrupto, e o ambiente psicossocial pode sugerir razões fortes para a depressão. Tais pacientes respondem ao tratamento da doença psiquiátrica subjacente. Em geral, não é difícil distinguir entre esquizofrenia e demência – mas, às vezes, a distinção se torna problemática. A esquizofrenia costuma ter idade de início bem menor (segunda e terceira décadas) do que a maioria das doenças demenciais e está associada à memória intacta. Os delírios e alucinações da esquizofrenia são geralmente mais complexos, bizarros e ameaçadores do que aqueles da demência. Alguns esquizofrênicos crônicos apresentam demência progressiva inexplicada, em idade avançada, não relacionada com a DA. Por outro lado, DFT, DH, demência vascular, DCL, DA ou leucoencefalopatia podem começar com manifestações semelhantes à esquizofrenia, induzindo a diagnóstico errôneo do transtorno psiquiátrico. Início tardio, déficits significativos em testes cognitivos e presença de neuroimagem anormal sugerem uma condição degenerativa. A perda de memória também pode fazer parte de um *distúrbio de conversão*. Nesta situação, os pacientes queixam-se amargamente da perda de memória, mas os testes cognitivos cuidadosos não confirmam os déficits ou demonstram padrões incoerentes ou incomuns de problemas cognitivos. O comportamento do paciente e suas respostas “erradas” às perguntas muitas vezes indicam que ele compreende a pergunta e sabe a resposta correta.

O embotamento da cognição por *uso crônico de drogas ou medicamentos*, com frequência prescritos por médicos, é uma causa importante de demência. Os sedativos, tranquilizantes e analgésicos, usados para tratar insônia, dor, ansiedade ou agitação, podem gerar confusão, perda de memória e letargia, sobretudo no idoso. A suspensão do medicamento ofensor muitas vezes melhora o estado mental.

449

Doença de Parkinson e outros distúrbios do movimento

C. Warren Olanow, Anthony H. V. Schapira, Jose A. Obeso

DOENÇA DE PARKINSON E DISTÚRBIOS RELACIONADOS

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ultrapassada apenas pela doença de Alzheimer (DA). Seus achados clínicos principais foram descritos pela primeira vez pelo médico inglês James Parkinson em 1817. É importante observar que James Parkinson era um médico generalista que capturou a essência dessa condição com base em uma inspeção visual de um pequeno número de pacientes. Estima-se que cerca de 1 milhão de pessoas nos Estados Unidos (EUA), 1 milhão na Europa Ocidental e 5 milhões no mundo sofram desse distúrbio. A DP acomete homens e mulheres de todas as etnias, de todas as ocupações e de todos os países. A idade mediana de início é de cerca de 60 anos. A frequência da DP aumenta com o envelhecimento, porém podem ser observados casos em pacientes em torno de 20 anos e até mais jovens. Com base no envelhecimento da população e nas projeções demográficas, estima-se que a prevalência da doença aumente de maneira dramática nas próximas décadas.

Clinicamente, a DP caracteriza-se por tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e comprometimento da marcha, conhecidos como as “características essenciais” da doença. Outros achados podem incluir congelamento da marcha (*freezing*), instabilidade postural, dificuldades na fala, distúrbios autonômicos, alterações sensoriais, distúrbios do humor, disfunção do sono, déficit cognitivo e demência **(Quadro 449.1)**.

Do ponto de vista patológico, as características essenciais da DP consistem em degeneração dos neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra (SNc), redução da dopamina estriatal e inclusões proteináceas intracitoplasmáticas, conhecidas como corpos de Lewy que contêm primariamente a proteína alfa sinucleína **(Fig. 449.1)**. Embora o interesse tenha sido principalmente concentrado no sistema dopaminérgico, a degeneração neuronal com formação de corpúsculos de inclusão também pode afetar os neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert (NBM), os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* (LC), os neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe do tronco encefálico e neurônios do sistema olfatório, hemisférios cerebrais, medula espinal e sistema nervoso autônomo periférico. Essa patologia “não dopaminérgica” é provavelmente responsável pelo desenvolvimento das características clínicas não dopaminérgicas listadas no **Quadro 449.1** distinguidas pela falta de resposta satisfatória à terapia de reposição dopaminérgica. Há evidências de que a patologia dos corpos de Lewy comece no sistema nervoso autônomo periférico, no sistema olfatório e no núcleo motor dorsal do nervo vago na parte inferior do tronco encefálico, disseminando-se, em seguida, de maneira previsível e sequencial para afetar a parte superior do tronco encefálico e os hemisférios cerebrais (estadiamento Braak). Esses estudos sugerem que a degeneração dos neurônios dopaminérgicos ocorre em um estágio intermediário da doença. De fato, estudos epidemiológicos sugerem que os sintomas que refletem degeneração não dopaminérgica, como constipação intestinal, anosmia, distúrbio do sono REM e desnervação cardíaca, podem preceder o início das manifestações motoras clássicas da DP.

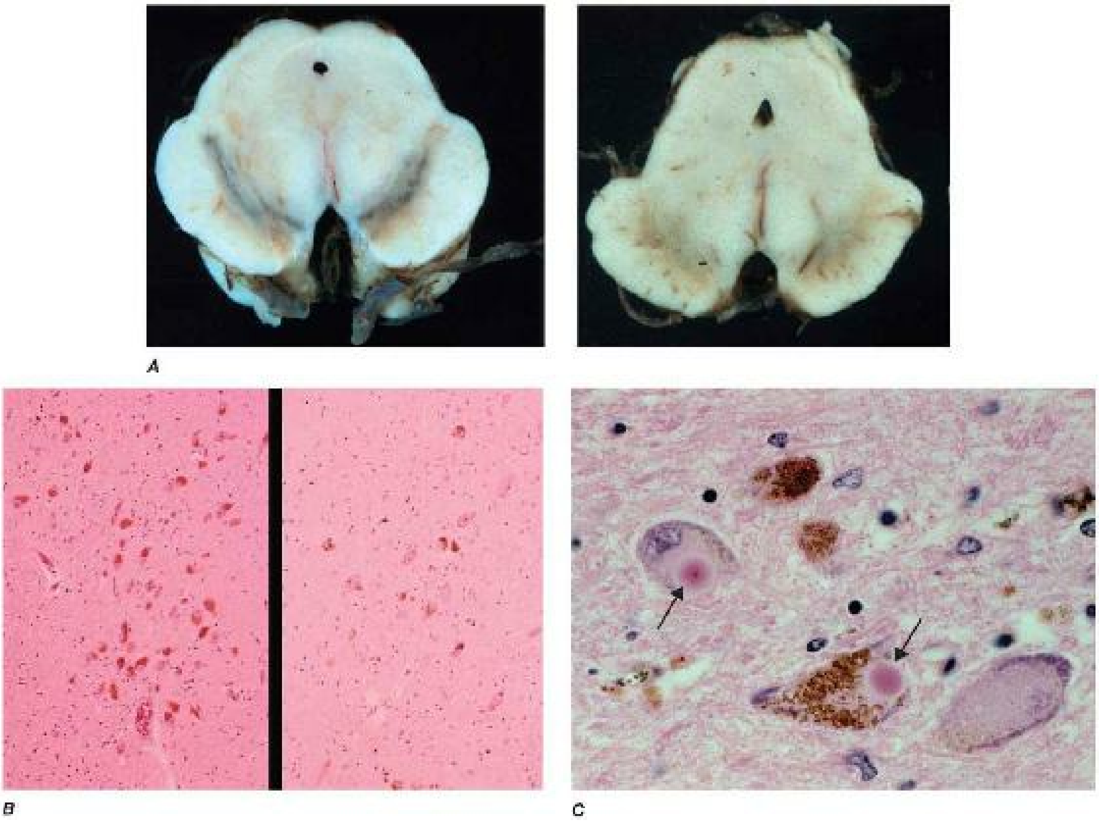

FIGURA 449.1 Amostras patológicas de um paciente com doença de Parkinson (DP) em comparação com um controle normal, mostrando (*A*) a redução do pigmento na SNc na DP (*à direita*) *versus* controle (*à esquerda*), (***B***) o número reduzido de células na SNc na DP (*à direita*) em comparação com o controle (*à esquerda*), e (***C***) os corpos de Lewy (*setas*) dentro dos neurônios dopaminérgicos melanizados na DP. SNc, parte compacta da substância negra.

QUADRO 449.1 **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON**

Características motoras essenciais	Outras características motoras	Características não motoras
Bradicinesia Tremor de repouso Rigidez Distúrbio da marcha/instabilidade postural	Micrografia Fácies em máscara (hipomimia) Diminuição do piscar de olhos Voz baixa (hipofonia) Disfagia Congelamento (*freezing*)	Anosmia Distúrbios sensoriais (p. ex., dor) Transtornos do humor (p. ex., depressão) Distúrbios do sono (p. ex., DCR) Distúrbios autonômicos Hipotensão ortostática Distúrbios gastrintestinais Distúrbios geniturinários Disfunção sexual Déficit cognitivo (CCL/demência)

Abreviações: CCL, comprometimento cognitivo leve; DCR, distúrbio comportamental do sono REM.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O parkinsonismo é um termo genérico empregado para definir uma síndrome manifestada por bradicinesia com rigidez e/ou tremor. Apresenta um diagnóstico diferencial **(Quadro 449.2)** que reflete a ocorrência de lesão de diferentes componentes dos núcleos da base. Os núcleos da base compreendem um grupo de núcleos subcorticais que incluem o estriado (putame e núcleo caudado), o núcleo subtalâmico (NST), o segmento externo do globo pálido (GPe), o segmento interno do globo pálido (GPi) e a SNc **(Fig. 449.2)**. Entre as diferentes formas de parkinsonismo, a DP é a mais comum (cerca de 75% dos casos). Historicamente, a DP era diagnosticada com base na presença de duas das três características parkinsonianas (tremor, rigidez, bradicinesia). Entretanto, estudos *post mortem* verificaram uma taxa de erro de 24% quando esses critérios eram utilizados para o diagnóstico. Subsequentemente, estudos de correlação clínico-patológicos determinaram que o parkinsonismo associado a tremor de repouso, assimetria e boa resposta à levodopa tinha mais tendência a prever o diagnóstico patológico correto. Com a revisão desses critérios (conhecidos como critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido), o diagnóstico clínico de DP é confirmado patologicamente em até 99% dos casos. Uma definição mais completa da DP deve incorporar na atualidade o fato de que existe patologia disseminada além do sistema dopaminérgico, características clínicas não dopaminérgicas e não motoras e um estágio pré-motor da doença.

QUADRO 449.2 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO PARKINSONISMO**

Doença de Parkinson Genética Esporádica Demência de	Parkinsonismo atípico Atrofia de múltiplos sistemas (AMS) Tipo cerebelar (AMS-c) Tipo Parkinson (AMS-p) Paralisia supranuclear	Parkinsonismo secundário Induzido por fármacos Tumor Infecção Vascular Hidrocefalia de pressão	Outros distúrbios neurodegenerativos Doença de Wilson Doença de Huntington Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro SCA 3 (ataxia espinocerebelar)

corpos de Lewy	progressiva Degeneração ganglionar corticobasal Demência frontotemporal	normal Traumatismos Insuficiência hepática Toxinas (p. ex., monóxido de carbono, manganês, MPTP, cianeto, hexano, metanol, dissulfeto de carbono)	Ataxia associada ao X frágil-tremor-parkinsonismo Doença priônica Distonia-parkinsonismo (DYT3) Doença de Alzheimer com parkinsonismo

Abreviações: MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina.

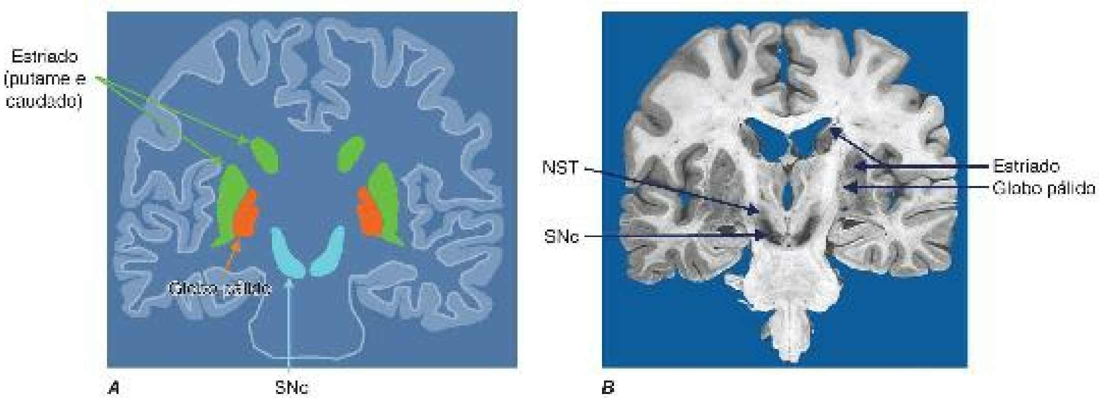

FIGURA 449.2 Núcleos da base. Cortes coronais esquemáticos (***A***) e *post mortem* (***B***), ilustrando os vários componentes dos núcleos da base. NST, núcleo subtalâmico; SNc, parte compacta da substância negra.

O exame de imagem do sistema dopaminérgico do cérebro na DP com tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou com tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT) revela uma redução da captação de marcadores dopaminérgicos estriatais, sobretudo na parte posterior do putame com relativa preservação do núcleo caudado (Fig. 449.3), refletindo a degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados. O exame de imagem pode ser útil em casos de incerteza diagnóstica (p. ex., tremor distônico, tremor essencial) ou em estudos de pesquisa, porém é raramente necessário na prática de rotina, visto que o diagnóstico em geral pode ser estabelecido baseando-se apenas nos critérios clínicos. Isso poderá mudar no futuro, quando houver uma terapia modificadora da doença tendo em vista a importância de estabelecer o diagnóstico o mais cedo possível. Não se utiliza como rotina o teste genético na atualidade; entretanto, ele pode ser útil para identificar indivíduos de risco em uma situação de pesquisa. As mutações do gene *LRRK2* (ver adiante) despertaram interesse particular, visto que constituem a causa mais comum de DP familiar e são responsáveis por cerca de 1% dos casos esporádicos típicos da doença. As mutações em *LRRK2* constituem causas particularmente comuns de DP em judeus asquenazes e árabes berberes da África do Norte. A penetrância das mutações *LRRK2* mais comuns varia de 28 a 74%, sendo fortemente relacionada com a idade do portador, com 50% sendo acometidos até os 60 anos. As mutações no gene *parkin* devem ser consideradas em pacientes cuja doença se instala antes dos 40 anos de idade.

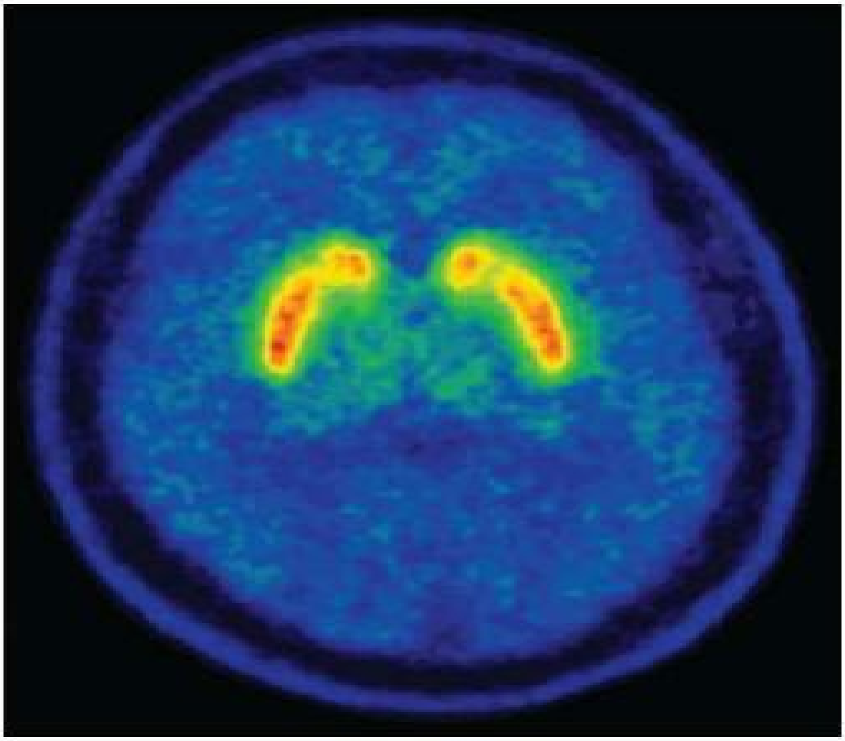

A

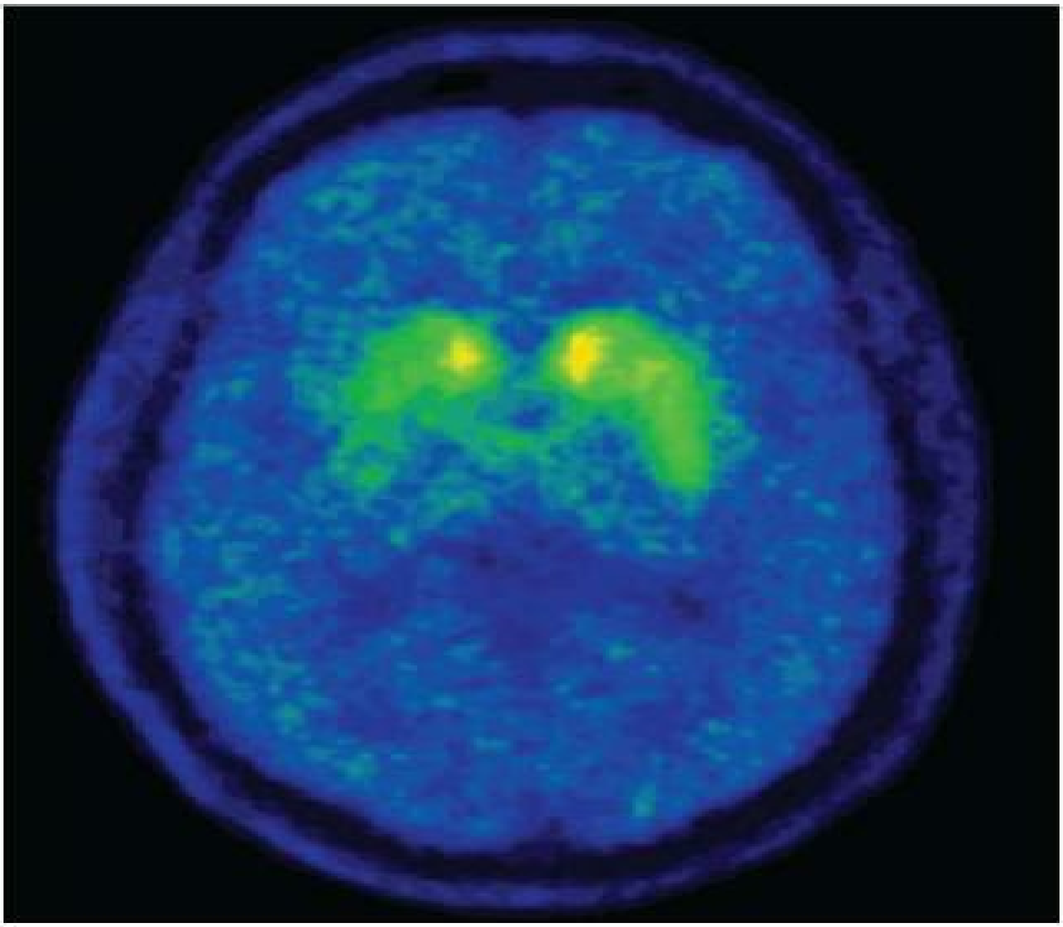

B

FIGURA 449.3 Tomografia por emissão de pósitrons de [^{11}C]di-hidrotetrabenazina (um marcador de VMAT2) em controle saudável (*A*) e na doença de Parkinson (*B*). Observe a captação reduzida do estriado na DP em comparação com a do indivíduo de controle, que tende a ser mais pronunciada no caudado do que no putame. *(Cortesia do Dr. Jon Stoessl.)*

Parkinsonismo atípico e secundário O parkinsonismo atípico refere-se a um grupo de condições neurodegenerativas que costumam estar associadas a uma neurodegeneração mais disseminada encontrada na DP (comprometimento frequente do estriado e/ou globo pálido, bem como da SNc). Como grupo, manifestam-se como parkinsonismo (rigidez e bradicinesia), porém se caracterizam por um quadro clínico ligeiramente diferente daquele da DP, refletindo diferenças na patologia subjacente. O parkinsonismo nessas condições caracteriza-se em geral pelo comprometimento precoce da fala e da marcha, ausência de tremor de repouso, ausência de assimetria motora, resposta precária ou ausente à levodopa e evolução clínica agressiva. Nos estágios iniciais, podem obter algum benefício modesto da levodopa e pode ser difícil diferenciá-los da DP. Do ponto de vista patológico, a neurodegeneração costuma envolver a degeneração da SNc, mas ocorre sem corpos de Lewy (ver adiante para as condições individuais). Os exames de neuroimagem do sistema dopaminérgico não costumam ser úteis, pois a depleção de dopamina pode ser vista tanto na DP como no parkinsonismo atípico. Por outro lado, a imagem metabólica das conexões entre núcleos da base e tálamo (usando PET com 2-F-desoxiglicose) pode ser útil, demonstrando um padrão de atividade diminuída na GPi com atividade aumentada no tálamo, ou seja, o inverso daquilo observado na DP.

A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) manifesta-se como uma combinação de características parkinsonianas, cerebelares e autonômicas e pode ser dividida em uma forma predominante parkinsoniana (AMS-p) ou cerebelar (AMS-c). Clinicamente, há suspeita de AMS quando um paciente apresenta parkinsonismo atípico em associação a sinais cerebelares e/ou disfunção autonômica precoce e proeminente, em geral hipotensão ortostática **(Cap. 454)**. Do ponto de vista patológico, a AMS caracteriza-se por degeneração da SNc, do estriado, cerebelo e núcleos olivares inferiores, associada a inclusões citoplasmáticas gliais (ICG) características, que se coram para α-sinucleína. A ressonância magnética (RM) pode mostrar acúmulo patológico de ferro no estriado nas imagens em T2, alterações de hipersinal na região da superfície externa do putame (borda do putame) na AMS-p ou atrofia de cerebelo e tronco encefálico (o sinal pontino denominado "sinal de cruz" **[Fig. 454.2]**) na AMS-c. Mutações no gene *CoQ2* que codifica a paraidroxibenzoato-polipprenil transferase, uma enzima envolvida na biossíntese de coenzima Q10 (CoQ10), um cofator da cadeia respiratória mitocondrial, foram identificadas nas formas familiar e esporádica da AMS.

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é uma forma de parkinsonismo atípico que se caracteriza por movimentos sacádicos lentos, apraxia das pálpebras e movimentos oculares restritos, com comprometimento particular do olhar para baixo. Com frequência, os pacientes exibem hiperextensão do pescoço, com distúrbio precoce da marcha e quedas. Nos estágios mais avançados, a dificuldade da fala e da deglutição e o déficit cognitivo tornam-se evidentes. A RM pode revelar atrofia característica do mesencéfalo, com preservação relativa da ponte (o "sinal de beija-flor" nas imagens sagitais médias). Do ponto de vista patológico, a PSP caracteriza-se por degeneração da SNc, do estriado, do núcleo subtalâmico, núcleos talâmicos da linha média e do pálido, juntamente com emaranhados neurofibrilares e ICG que se coram para tau.

A degeneração ganglionar corticobasal é menos comum e, em geral, manifesta-se com contrações distônicas assimétricas e falta de habilidade de uma mão associada a distúrbios sensoriais corticais que se manifestam como apraxia, agnosia, mioclonia focal de membros ou fenômeno do membro "fantasma" (em que o membro assume uma posição no espaço sem que o paciente tenha consciência dele). Pode ocorrer demência em qualquer estágio da doença. Há necessidade de características corticais e de núcleos da base para se fazer o diagnóstico. Com frequência, a RM revela atrofia cortical assimétrica. Os achados patológicos incluem degeneração neuronal acromática com depósitos de tau. Uma vez que outros distúrbios como a PSP podem se apresentar de modo semelhante, o termo síndrome de núcleos corticobasais deve ser usado até que um diagnóstico exato possa ser confirmado patologicamente.

O parkinsonismo secundário pode ocorrer como resultado de fármacos, acidente vascular encefálico, tumor, infecção ou exposição a toxinas, como monóxido de carbono ou manganês. Os agentes bloqueadores da dopamina, como os neurolépticos, constituem a causa mais comum de parkinsonismo secundário. Esses medicamentos são mais amplamente usados em psiquiatria, *porém os médicos devem estar atentos para o fato de que determinados fármacos, como a metoclopramida e a clorpromazina, que são principalmente usados no tratamento de problemas gastrintestinais, também são agentes neurolépticos* e causas comuns de parkinsonismo secundário (bem como discinesia tardia; ver adiante). Outros fármacos passíveis de causar parkinsonismo secundário incluem tetrabenazina, bloqueadores dos canais de cálcio (flunarizina, cinarizina), amiodarona e lítio.

Por fim, o parkinsonismo pode ser observado como característica de outros distúrbios degenerativos, como doença de Wilson, doença de Huntington (particularmente a forma juvenil, conhecida como variante de Westphal), distonia responsiva à dopa e distúrbios neurodegenerativos com acúmulo de ferro no cérebro, como a neurodegeneração associada à pantotenato quinase (NAPQ) (antes conhecida como doença de Hallervorden-Spatz).

Algumas características que sugerem parkinsonismo podem ser devidas a uma condição distinta da DP e são apresentadas no **Quadro 449.3**.

QUADRO 449.3 **CARACTERÍSTICAS QUE SUGEREM UMA CAUSA ATÍPICA OU SECUNDÁRIA PARA O PARKINSONISMO**

Sinais/sintomas	Diagnóstico alternativo a considerar
Anamnese	
Comprometimento precoce da fala e da marcha (ausência de tremor, ausência de assimetria motora)	Parkinsonismo atípico
Exposição a neurolépticos	Parkinsonismo induzido por fármacos
Início antes dos 40 anos	Forma genética de DP
Doença hepática	Doença de Wilson, degeneração hepatolenticular não Wilson
Alucinações precoces e demência com desenvolvimento tardio de características da DP	Demência de corpos de Lewy
Diplopia, comprometimento do olhar para baixo	PSP
Resposta deficiente ou ausente a uma tentativa adequada de levodopa	Parkinsonismo atípico ou secundário
Exame físico	
Demência como característica inicial ou precoce	Demência de corpos de Lewy
Hipotensão ortostática proeminente	AMS-p
Sinais cerebelares proeminentes	AMS-c
Movimentos sacádicos lentos com comprometimento do olhar para baixo	PSP
Tremor postural simétrico de alta frequência (6 a 10 Hz), com componente cinético proeminente	Tremor essencial

Abreviações: AMS-c, atrofia de múltiplos sistemas tipo cerebelar; AMS-p, atrofia de múltiplos sistemas tipo Parkinson; DP, doença de Parkinson; PSP, paralisia supranuclear progressiva.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Os casos de DP são, em sua maioria, esporádicos (cerca de 85 a 90%) e de causa desconhecida. Estudos em gêmeos sugerem que os fatores ambientais provavelmente desempenham um papel importante em pacientes com mais de 50 anos de idade, enquanto os fatores genéticos são mais importantes em pacientes mais jovens. Os estudos epidemiológicos também sugerem risco aumentado em consequência de exposição à pesticida, residência rural e ingestão de água de poço e risco reduzido com tabagismo e cafeína. Entretanto, até o momento nenhum fator ambiental foi comprovado como causa de DP. A hipótese ambiental recebeu apoio com a demonstração, na década de 1980, de que a MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina), um subproduto da produção ilícita de uma droga semelhante à heroína, causava uma síndrome semelhante à DP em adictos no Norte da Califórnia. A MPTP é transportada até o sistema nervoso central, onde é oxidada para formar MPP^+, uma toxina mitocondrial que é captada seletivamente pelos neurônios dopaminérgicos, causando a sua lesão. Contudo, a MPTP ou compostos semelhantes à MPTP não foram associados à DP esporádica.

Cerca de 10 a 15% dos casos são de origem familiar, e foram identificadas múltiplas mutações específicas e associações gênicas **(Quadro 449.4)**. Fatores genéticos também foram ligados a casos esporádicos, com muitos casos típicos de DP sendo portadores da mutação *LRRK2* e estudos de associação genômica ampla (GWAS) implicando a alfa sinucleína, a tau e o HLA como fatores de risco. Foi proposto que os casos de DP possam ser devidos, em sua maioria, a um "duplo golpe" envolvendo uma interação entre uma mutação gênica que induz suscetibilidade acoplada à exposição e um fator ambiental tóxico que pode induzir alterações epigenéticas ou somáticas no DNA. Nesse quadro, ambos os fatores são necessários para o desenvolvimento da DP, porém a presença de um deles não é suficiente para causar a doença.

QUADRO 449.4 **CAUSAS GENÉTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON**

Nome	Cromossomo	*Locus*	Gene	Herança
Park 1	Crs 4	q21-23	α-*sinucleína*	AD
Park 2	Crs 6	q25-27	*Parkin*	AR
Park 3	Crs 2	p13	Desconhecido	AD
Park 4	Crs 4	q21-23	α-*sinucleína*	AD
Park 5	Crs 4	p14	*UCHL-1*	AD
Park 6	Crs 1	p35-36	*PINK-1*	AR
Park 7	Crs 1	p36	*DJ-1*	AR
Park 8	Crs 12	p11-q13	*LRRK2*	AR/Esp
Park 9	Crs 1	p36	*ATP13A2*	AR
Park 10	Crs 1	p32	Desconhecido	Esp
Park 11	Crs 2	q36-37	*GIGYF2*	AD
Park 12	Crs X	q21-25	Desconhecido	Esp
Park 13	Crs 2	p13	*Omi/HtrA2*	AD
Park 14	Crs 22	q13	*PLA2G6*	AR
Park 15	Crs 22	q12-13	*FBX07*	AR
Park 16	Crs 1	q32	Desconhecido	Esp

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; Crs, cromossomo; Esp, esporádica.

Vários fatores foram implicados na patogênese da morte celular na DP, incluindo estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial e estresse proteolítico. Estudos recentes demonstraram que, com o envelhecimento, os neurônios dopaminérgicos substituem o sódio pelo cálcio, através dos canais de cálcio, potencialmente tornando esses neurônios de alta energia vulneráveis à neurotoxicidade mediada pelo cálcio.

Qualquer que seja o mecanismo patogênico envolvido, a morte celular parece ocorrer, pelo menos em parte, por meio de um processo "suicida" ou apoptótico mediado por sinais. Cada um desses mecanismos oferece um alvo potencial para agentes neuroprotetores. Entretanto, não está claro qual desses fatores é primário, se o mecanismo é o mesmo em cada caso individual, se eles agem como uma rede de forma que pode ser necessário um coquetel de agentes para fornecer neuroproteção ou se os achados até o momento representam meramente epifenômenos não relacionados com a verdadeira causa da morte celular ainda não descoberta **(Fig. 449.4)**.

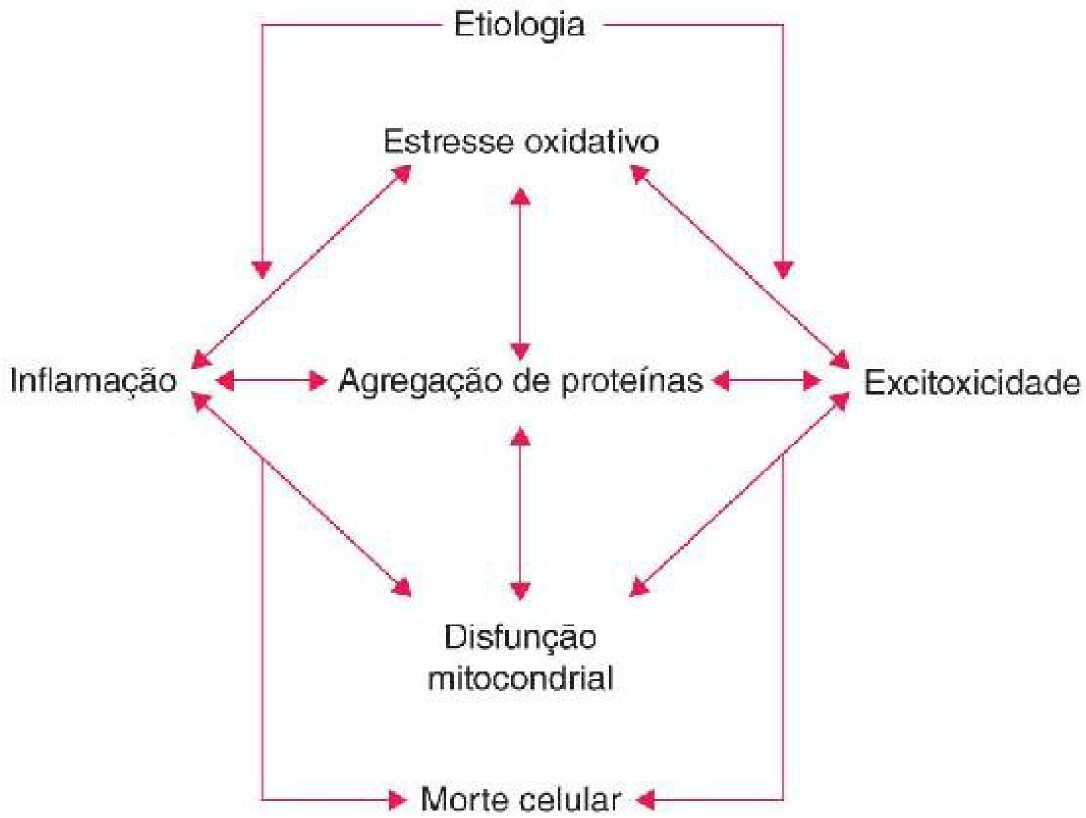

FIGURA 449.4 Representação esquemática de como os fatores patogênicos implicados na doença de Parkinson interagem na forma de rede, levando por fim à morte celular. Esta figura ilustra como a interferência em qualquer um desses fatores pode não necessariamente interromper a cascata de morte celular. *(Adaptada de CW Olanow: Movement Disorders 22:S-335, 2007.)*

As mutações genéticas podem não causar todos os casos de DP, mas podem ser úteis para apontar vias patogênicas específicas e mecanismos centrais para um processo neurodegenerativo que poderiam ser relevantes a todas as formas da doença. Até o momento, o maior interesse se concentrou nas vias implicadas por mutações em *α-sinucleína*, *LRRK2* e *PINK1/Parkin*.

A maior parte do interesse está na *α-sinucleína*. As mutações na *α*-sinucleína causam formas familiares raras de DP, e a α-sinucleína constitui o principal componente dos corpos de Lewy em pacientes com DP esporádica **(Fig. 449.1)**. Além disso, a duplicação ou a triplicação da *α-sinucleína* de tipo selvagem também pode causar uma forma de DP, indicando que a produção excessiva da proteína normal isoladamente pode causar a doença. Mais recentemente, a patologia de Lewy foi descoberta em neurônios dopaminérgicos embrionários saudáveis que foram implantados no núcleo estriado de pacientes com DP, sugerindo que a proteína anormal foi transferida das células acometidas para os neurônios dopaminérgicos saudáveis não acometidos. Com base nesses achados, foi proposto que a α-sinucleína é um príon e que a DP é um distúrbio priônico. Aqui é proposto que, como a proteína priônica PrP^{C}, a α-sinucleína pode dobrar-se de forma errada e formar folhetos ricos na forma β, gerar agregados e oligômeros tóxicos, polimerizar para formar placas amiloides (i.e., corpos de Lewy), causar neurodegeneração e se disseminar para envolver neurônios não afetados. De fato, a injeção de fibrilas de α-sinucleína no núcleo estriado promove o desenvolvimento da patologia de Lewy nos neurônios hospedeiros, neurodegeneração, anormalidades comportamentais e a disseminação da patologia de α-sinucleína para locais anatomicamente conectados. Mais suporte para essa hipótese vem da demonstração de que a inoculação de α-sinucleína derivada de corpos de Lewy humanos induz patologia de Lewy disseminada em camundongos e primatas. Coletivamente, essa evidência sustenta a possibilidade de que terapias neuroprotetoras para a DP possam ser desenvolvidas com base na inibição do acúmulo ou na aceleração da retirada de agregados de α-sinucleína.

Mutações no gene da glicocerebrosidase (*GBA*) associado com a doença de Gaucher numericamente representam o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DP. Embora o mecanismo responsável não seja conhecido com exatidão, é importante notar que mutações em *GBA* estão associadas com alteração na autofagia e na função lisossomal, podendo prejudicar a eliminação da α-sinucleína.

Seis mutações *LRRK2* diferentes foram ligadas à DP, sendo a Gly2019Ser a mais comum delas. O mecanismo responsável pela morte celular com essa mutação não é conhecido, mas acredita-se que envolva alterações na atividade da quinase com mudanças na fosforilação de proteínas-alvo (incluindo a autofosforilação) e possivelmente disfunção lisossomal. Os inibidores da quinase podem bloquear a toxicidade associada com mutações *LRRK2* em modelos de laboratório, e tem havido muito interesse no desenvolvimento de fármacos dirigidos a esse alvo. Porém, é provável que os inibidores da quinase sejam tóxicos, o papel fisiológico de *LRRK2* não é conhecido e a grande maioria dos pacientes com DP não é portadora da mutação *LRRK2*.

Mutações em *PINK1* e *parkin* foram implicadas em disfunção mitocondrial como possível causa de DP. Estudos recentes sugerem um papel para as proteínas parkin e

PINK1 na renovação e eliminação de mitocôndrias danificadas (mitofagia), e as mutações em *parkin* e *PINK1* causam disfunção mitocondrial em animais transgênicos que pode ser corrigida com expressão aumentada de parkin. Isso é particularmente atraente porque estudos *post mortem* em pacientes com DP mostram um defeito no complexo I da cadeia respiratória em neurônios da SNc.

Assim, há cada vez mais evidências de que a genética é importante nas formas familiar e “esporádica” da DP. Acredita-se que a melhor compreensão das vias responsáveis pela morte celular causada por essas mutações permitirá o desenvolvimento de modelos animais de DP mais relevantes e alvos para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores.

FISIOPATOLOGIA DA DP

O modelo clássico da organização dos núcleos da base no estado normal e na DP é apresentado na **Figura 449.5**. Em relação à função motora, uma série de circuitos ou alças neuronais liga os núcleos da base com regiões motoras corticais correspondentes de maneira somatotópica. O estriado é a principal região aferente dos núcleos da base, enquanto o GPi e a SNr constituem as principais regiões eferentes. As regiões aferentes e eferentes são conectadas por vias diretas e indiretas, que exercem efeitos recíprocos sobre a atividade da via eferente. A eferência dos núcleos da base fornece o tônus inibitório (GABAérgico) aos neurônios talâmicos e do tronco encefálico, que, por sua vez, se conectam com sistemas motores no córtex cerebral e na medula espinal para controlar a função motora. Do ponto de vista fisiológico, a redução da atividade neuronal no GPi/SNr está associada com a facilitação dos movimentos e vice-versa. Projeções dopaminérgicas de neurônios da SNc servem para modular a descarga neuronal e estabilizar a rede dos núcleos da base. Acredita-se que os núcleos da base e as alças corticais ganglionares semelhantes também sejam importantes na regulação das funções normais de comportamento, emoções e cognição.

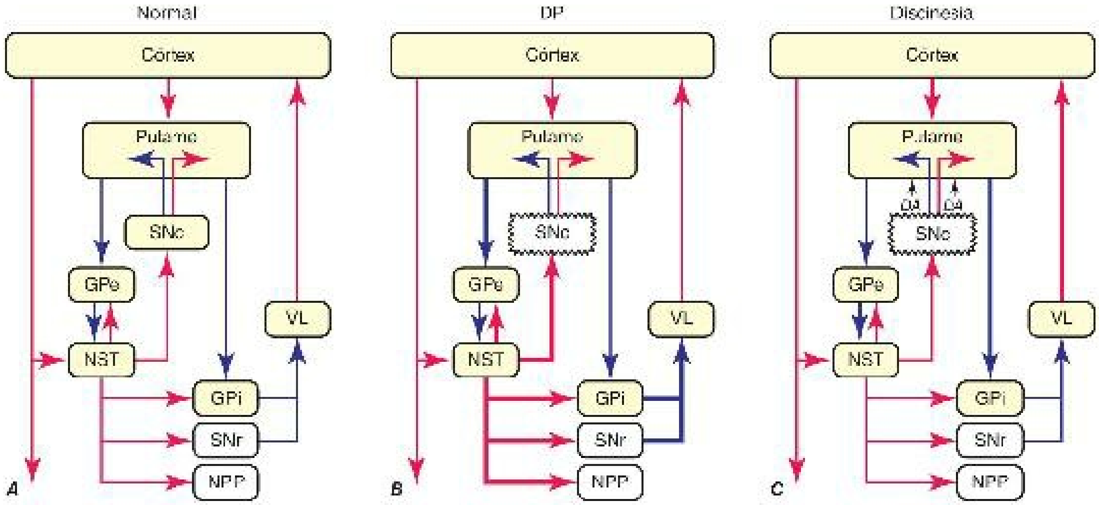

FIGURA 449.5 Organização dos núcleos da base. Modelo clássico da organização dos núcleos da base no estado normal (***A***), na doença de Parkinson (DP) (***B***) e na discinesia induzida por levodopa (***C***). As conexões inibitórias são mostradas como *setas azuis*, e as excitatórias, como *setas vermelhas*. O estriado é a principal região aferente e recebe a sua principal aferência do córtex. O GPi e a SNr são as principais regiões eferentes, que se projetam para as regiões tálamo-cortical e motora do tronco encefálico. O estriado e o GPi/SNr estão conectados por vias diretas e indiretas. De acordo com esse modelo, o parkinsonismo resulta de um aumento da descarga neuronal no NST e no GPi, e lesões ou a ECP desses alvos podem proporcionar benefício. Esse conceito levou à justificativa de intervenções cirúrgicas para a DP. Também de acordo com esse modelo, a discinesia resulta de descarga diminuída das regiões eferentes, resultando em ativação cortical excessiva pelo tálamo. Esse componente do modelo não é totalmente correto, visto que as lesões do GPi melhoram, e não aumentam, a discinesia na DP, sugerindo que a frequência de descarga constitui apenas um dos componentes que levam ao desenvolvimento da discinesia. ECP, estimulação cerebral profunda; GPe, segmento externo do globo pálido; GPi, segmento interno do globo pálido; NPP, núcleo pedunculopontino; NST, núcleo subtalâmico; SNc, parte compacta da substância negra; SNr, parte reticulada da substância negra; VL, tálamo ventrolateral. *(Derivada de JA Obeso et al: Trends Neurosci 23:S8, 2000.)*

Na DP, a desnervação dopaminérgica com perda do tônus dopaminérgico leva a um aumento da descarga de neurônios no NST e GPi, inibição excessiva do tálamo, redução da ativação dos sistemas motores corticais e desenvolvimento das manifestações parkinsonianas **(Fig. 449.5)**. O papel atual da cirurgia no tratamento da DP baseia-se nesse modelo, que previu que as lesões ou a estimulação de alta frequência do NST ou do GPi podem reduzir essa atividade neuronal excessiva e melhorar as manifestações da DP.

TRATAMENTO DOENÇA DE PARKINSON

LEVODOPA

Desde a sua introdução no final da década de 1960, a levodopa tem sido a base da terapia para a DP. Experimentos realizados por Carlsson, no final da década de 1950, demonstraram que o bloqueio da captação de dopamina com reserpina tornava os coelhos parkinsonianos; isso podia ser revertido com o precursor da dopamina, a levodopa. Subsequentemente, Hornykiewicz demonstrou uma deficiência de dopamina no estriado de pacientes com DP e sugeriu o benefício potencial da terapia de reposição dopaminérgica. A dopamina não atravessa a barreira hematencefálica (BHE), de modo que os ensaios clínicos foram iniciados com levodopa, um precursor da dopamina. Os estudos realizados durante a década seguinte confirmaram o valor da levodopa e revolucionaram o tratamento da DP.

A levodopa é administrada rotineiramente em associação com um inibidor da descarboxilase periférica para impedir o seu metabolismo periférico à dopamina e evitar o desenvolvimento de náuseas e vômitos, devido à ativação dos receptores de dopamina na área postrema, que não são protegidos pela BHE. Nos EUA, a levodopa é combinada com o inibidor da descarboxilase, carbidopa, enquanto em muitos outros países, é combinada com benserazida. A levodopa também está disponível em formulações de liberação prolongada, bem como em combinação com inibidor da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (ver adiante). A levodopa continua sendo o tratamento sintomático mais efetivo para a DP e o padrão-ouro para comparação com novas terapias. Nenhum tratamento clínico ou cirúrgico atual proporciona benefícios antiparkinsonianos superiores aos que podem ser obtidos com a levodopa. A levodopa beneficia as manifestações motoras clássicas da DP, prolonga a independência e a capacidade de trabalho, melhora a qualidade de vida e aumenta o tempo de sobrevida. Quase todos os pacientes com DP têm uma melhora, e a ausência de resposta a uma tentativa adequada deve levar ao questionamento do diagnóstico.

Entretanto, a terapia com levodopa tem limitações importantes. Os efeitos colaterais dopaminérgicos agudos incluem náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. São habitualmente transitórios e, em geral, podem ser evitados com titulação gradual. Se persistirem, podem ser tratados com doses adicionais de um inibidor da descarboxilase periférica (p. ex., carbidopa) ou com um agente bloqueador de dopamina periférico, como a domperidona (não disponível nos EUA). Mais importantes são as complicações motoras (ver adiante) que surgem na maioria dos pacientes com tratamento de longo prazo com levodopa. Além disso, a doença continua a progredir e podem ocorrer manifestações como queda, congelamento da marcha, disfunção autonômica, distúrbios do sono e demência com a progressão da doença, que não são controladas de forma adequada pela levodopa. Com efeito, essas manifestações não dopaminérgicas (especialmente quedas e demência) constituem a principal fonte de incapacidade e o principal motivo da internação de pacientes com DP avançada em clínicas de repouso.

As complicações motoras induzidas pela levodopa consistem em flutuações na resposta motora (episódios "*on*" quando o fármaco está agindo e episódios "*off*" quando as características parkinsonianas retornam) e movimentos involuntários conhecidos como discinesias **(Fig. 449.6)**. Quando os pacientes tomam inicialmente levodopa, os benefícios são duradouros (muitas horas), embora o fármaco tenha uma meia-vida relativamente curta (60 a 90 minutos). Entretanto, com o tratamento continuado, a duração do benefício após uma dose individual torna-se progressivamente mais curta até se aproximar da meia-vida do fármaco. Essa perda de benefício é conhecida como *efeito "wear-off"*. Em casos mais graves, os pacientes podem experimentar um retardo da fase "*on*" ("*on*" tardio) ou ausência de resposta a determinada dose (ausência de "*on*"). As discinesias tendem a ocorrer no pico da concentração plasmática de levodopa e no momento do benefício clínico máximo (discinesia do pico de dose). Em geral, são de natureza coreiforme, mas podem manifestar-se como movimentos distônicos, mioclonia ou outros distúrbios do movimento. As discinesias não são incômodas quando discretas, mas podem ser incapacitantes quando intensas e podem limitar a capacidade de utilizar integralmente a levodopa para controlar as manifestações da DP. Nos estados mais avançados, os pacientes podem seguir um ciclo entre períodos de "liga" (*on*) complicados por discinesias incapacitantes e períodos de "desliga" (*off*) em que apresentam parkinsonismo grave e posturas distônicas dolorosas. Os pacientes também podem sofrer de "discinesias difásicas", que ocorrem quando a dose de levodopa começa a exercer o seu efeito e, novamente, quando desaparece. Em geral, essas discinesias consistem em movimentos transitórios, estereotípicos e rítmicos, que acometem predominantemente os membros inferiores e que muitas vezes estão associados a parkinsonismo em outras regiões do corpo. Podem ser aliviadas pelo aumento da dose de levodopa, embora doses mais altas possam induzir discinesia de pico da dose mais intensa.

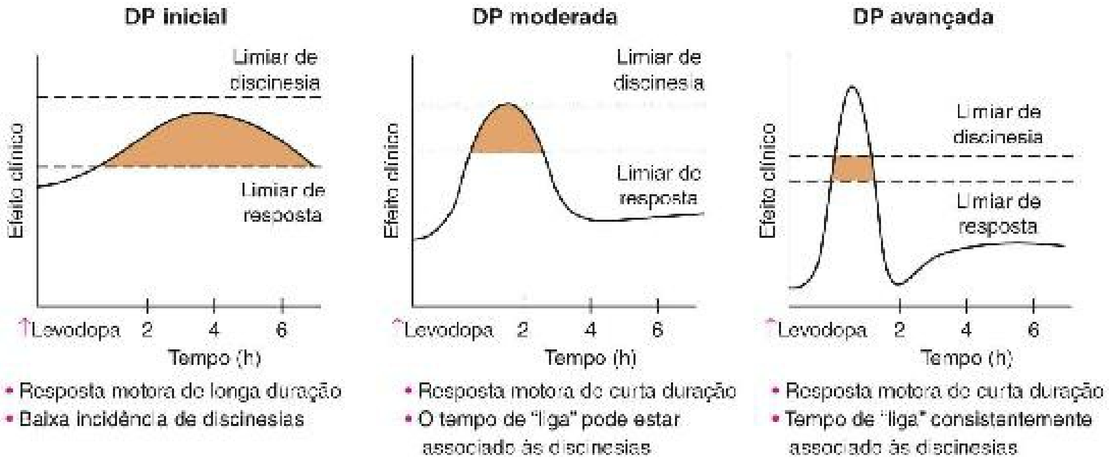

FIGURA 449.6 Alterações da resposta motora associadas ao tratamento crônico com levodopa. Complicações motoras induzidas pela levodopa. Ilustração esquemática da redução gradual da duração de uma resposta motora benéfica à levodopa (desgaste) e do aparecimento de discinesias complicando o tempo de "liga". DP, doença de Parkinson.

A causa das complicações motoras induzidas pela levodopa não é precisamente conhecida. Elas têm mais tendência a ocorrer em mulheres e jovens com doença mais grave e com o uso de doses mais altas (mg/kg) de levodopa. O modelo clássico dos núcleos da base tem sido útil para compreender a origem das manifestações motoras na DP, porém demonstrou ter menos valor para elucidar as discinesias induzidas pela levodopa **(Fig. 449.5)**. De acordo com o modelo, a reposição de dopamina poderia inibir excessivamente o sistema eferente do globo pálido, levando, assim, a um aumento da atividade tálamo-cortical, estimulação aumentada de regiões motoras corticais e desenvolvimento de discinesia. Entretanto, as lesões do globo pálido que destroem por completo a sua eferência estão associadas a uma melhora, e não à indução de discinesia, conforme sugerido pelo modelo clássico. Na atualidade, acredita-se que a discinesia resulte de alterações induzidas pela levodopa no padrão de descarga neuronal do GPi (pausas, arrancadas, sincronismo, etc.) e na atividade oscilatória, e não simplesmente apenas da frequência de descarga. Isso, por sua vez, leva à transmissão de informação incorreta do globo pálido para o tálamo/córtex, resultando em discinesia. As lesões cirúrgicas ou a estimulação de alta frequência podem melhorar a discinesia por interferir (bloquear ou mascarar) essa atividade neuronal anormal e impedir a transferência de informações erradas para os sistemas motores.

Informações atuais sugerem que a alteração dos padrões de descarga neuronal e as complicações motoras estão relacionadas com a reposição não fisiológica de levodopa. Os níveis estriatais de dopamina costumam estar mantidos dentro de um nível relativamente constante. Na DP, os neurônios dopaminérgicos degeneram, e a dopamina estriatal depende da disponibilidade periférica de levodopa. Doses intermitentes de levodopa de ação curta resultam em níveis plasmáticos flutuantes devido à variabilidade no trânsito do fármaco do estômago ao duodeno, onde é absorvido, e à meia-vida curta do fármaco. Essa variabilidade resulta em exposição dos receptores de dopamina a concentrações patologicamente altas e baixas de dopamina. Foi formulada a hipótese de que o suprimento mais contínuo de levodopa poderia impedir o desenvolvimento das complicações motoras. De fato, um estudo controlado recente demonstrou que a infusão intraintestinal contínua de levodopa/carbidopa na forma de gel intestinal (Duodopa) está associada com melhora significativa no tempo “desliga” e no tempo “liga” sem discinesia em pacientes com DP avançada em comparação com a otimização das doses orais padronizadas de levodopa.

Podem-se também observar alterações do comportamento em pacientes tratados com levodopa. Foi descrita uma síndrome de desregulação da dopamina, em que os pacientes têm compulsão pela levodopa e tomam doses frequentes e desnecessárias do medicamento de modo adicto. Os pacientes com DP que tomam altas doses de levodopa também podem desenvolver comportamentos estereotipados não intencionais, como montagem e desmontagem sem sentido ou coleção e ordenação de objetos. Isso é conhecido como “*punding*”, um termo tomado da descrição sueca para os comportamentos sem sentido observados em usuários crônicos de anfetamina. Em certas ocasiões, ocorrem hipersexualidade e outros transtornos de controle dos impulsos com o uso da levodopa, embora esses distúrbios sejam mais observados com agonistas da dopamina.

AGONISTAS DA DOPAMINA

Os agonistas da dopamina constituem um grupo diverso de fármacos, que atuam diretamente sobre os receptores de dopamina. Diferentemente da levodopa, os agonistas da dopamina não necessitam de metabolismo a um produto ativo nem sofrem metabolismo oxidativo. Os primeiros agonistas da dopamina foram derivados do esporão do centeio (ergot) (p. ex., bromocriptina, pergolida, cabergolina) e estavam associados a efeitos colaterais relacionados ao esporão do centeio, incluindo lesão de valvas cardíacas. Esses fármacos foram substituídos, em grande parte, por uma segunda geração de agonistas da dopamina não ergot (p. ex., pramipexol, ropinirol, rotigotina). Em geral, os agonistas da dopamina não têm eficácia comparável à da levodopa. Foram inicialmente introduzidos como adjuvantes da levodopa para aumentar a função motora e reduzir o tempo de "desliga" em pacientes com flutuações motoras. Mais tarde, foi constatado que os agonistas da dopamina, possivelmente em razão de sua ação relativamente longa, têm menos tendência a induzir discinesia, em comparação com a levodopa. Por esse motivo, muitos médicos iniciam a terapia com um agonista da dopamina, embora a levodopa suplementar seja por fim necessária em quase todos os pacientes. Tanto o ropinirol quanto o pramipexol estão disponíveis em formulações orais de liberação imediata (3×/dia) e liberação prolongada (1×/dia). A rotigotina é administrada na forma de disco transdérmico uma vez ao dia. A apomorfina é um agonista da dopamina com eficácia comparável à da levodopa, porém precisa ser administrada por via parenteral e tem meia-vida e duração de atividade muito curtas (45 minutos). Em geral, é administrada por via injetável como agente de resgate para o tratamento dos episódios de "desliga" graves. A apomorfina também pode ser administrada por infusão contínua subcutânea, e foi demonstrado que ela reduz tanto o tempo de "desliga" quanto a discinesia em pacientes com doença avançada. Entretanto, essa abordagem não foi aprovada nos EUA.

O uso de agonistas da dopamina está associado com vários efeitos colaterais. Os efeitos colaterais agudos são primariamente dopaminérgicos e incluem náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. À semelhança da levodopa, esses efeitos em geral podem ser evitados com uma titulação lenta. Os efeitos colaterais associados ao uso crônico incluem alucinações e déficit cognitivo. Foi relatada a ocorrência de sedação, com episódios súbitos de adormecimento à direção de veículo motorizado. Os pacientes devem ser alertados acerca desse problema potencial e não devem dirigir quando estiverem cansados. Os agonistas da dopamina podem também estar associados a transtornos do controle dos impulsos, incluindo jogo patológico, hipersexualidade, compulsão alimentar e compras compulsivas. A causa precisa desses problemas e a razão pela qual parecem ocorrer mais frequentemente com os agonistas da dopamina do que com a levodopa ainda não foram resolvidas, porém foram implicados os sistemas de recompensa associados à dopamina e alterações no estriado ventral e regiões orbitofrontais. Em geral, os efeitos colaterais crônicos são relacionados à dose e podem ser evitados ou minimizados com doses mais baixas. As injeções de apomorfina e os discos de rotigotina podem ser complicados pelo desenvolvimento de lesões cutâneas nos locais de administração.

INIBIDORES DA MAO-B

Os inibidores da monoaminoxidase tipo B (MAO-B) bloqueiam o metabolismo central da dopamina e aumentam as concentrações sinápticas do neurotransmissor. A selegilina e a rasagilina são inibidores suicidas relativamente seletivos da enzima MAO-B. Clinicamente, os inibidores da MAO-B proporcionam um benefício antiparkinsoniano modesto quando usados como monoterapia no início da doença e produzem redução do tempo de “desliga” quando empregados como adjuvante da levodopa em pacientes com flutuações motoras. Os inibidores da MAO-B em geral são seguros e bem tolerados. Podem aumentar a discinesia em pacientes tratados com levodopa, porém esse problema normalmente pode ser controlado com uma redução da dose de levodopa. A inibição da isoforma MAO-A impede o metabolismo da tiramina no intestino, resultando em uma reação hipertensiva potencialmente fatal, conhecida como “efeito do queijo”, visto que pode ser precipitada por alimentos ricos em tiramina, como alguns queijos, carnes envelhecidas e vinho tinto. A selegilina e a rasagilina não inibem funcionalmente a MAO-A e não estão associadas com um efeito do queijo nas doses geralmente usadas na prática clínica. Há riscos teóricos de uma reação serotoninérgica em pacientes em uso concomitante de antidepressivos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs), porém raras vezes são encontrados.

O interesse nos inibidores da MAO-B também se concentrou em seu potencial de efeitos modificadores da doença. A toxicidade da MPTP pode ser evitada pela coadministração de um inibidor da MAO-B, que bloqueia a sua conversão no íon piridínio tóxico MPP^+. Os inibidores da MAO-B também têm o potencial de bloquear o metabolismo oxidativo da dopamina e impedir o estresse oxidativo. Além disso, tanto a selegilina quanto a rasagilina incorporam um anel propargil dentro de sua estrutura molecular, que proporciona efeitos antiapoptóticos em modelos laboratoriais. O estudo DATATOP mostrou que a selegilina retarda significativamente o tempo até a emergência da incapacidade, exigindo a introdução de levodopa, em pacientes com DP não tratada. Entretanto, não foi possível estabelecer se isso foi devido a um efeito neuroprotetor que retardou a progressão da doença, ou a um efeito sintomático que meramente ocultou a neurodegeneração contínua. Mais recentemente, o estudo ADAGIO demonstrou que o tratamento precoce com rasagilina, 1 mg/dia, mas não 2 mg/dia, produziu benefícios que não foram obtidos com o tratamento usando o mesmo fármaco iniciado mais tarde, em concordância com um efeito modificador da doença; todavia, a importância de longo prazo desses achados é incerta.

INIBIDORES DA COMT

Quando administrada com um inibidor da descarboxilase, a levodopa é primariamente metabolizada pela COMT. Os inibidores da COMT aumentam a meia-vida de eliminação da levodopa e a sua disponibilidade no cérebro. A combinação da levodopa com um inibidor da COMT reduz o tempo de "desliga" e prolonga o tempo de "liga" em pacientes com flutuações motoras, enquanto aumentam os escores motores. Foram aprovados dois inibidores da COMT, a tolcapona e a entacapona. Existe também um comprimido de combinação de levodopa, carbidopa e entacapona.

Os efeitos colaterais dos inibidores da COMT são principalmente dopaminérgicos (náuseas, vômitos, aumento da discinesia) e, em geral, podem ser controlados com a redução da dose de levodopa em 20 a 30%. Foi descrita a ocorrência de diarreia intensa com a tolcapona e, em menor grau, com a entacapona, exigindo a interrupção da medicação em 5 a 10% dos indivíduos. Foram relatados casos de hepatotoxicidade fatal com a tolcapona, e é necessário proceder a uma monitoração periódica da função hepática. Esse problema não foi observado com a entacapona. A coloração da urina pode ser observada com ambos os inibidores da COMT, devido ao acúmulo de um metabólito, embora isso não constitua um problema clínico.

Foi proposto que a administração inicial de levodopa em combinação com um inibidor da COMT para aumentar a sua meia-vida de eliminação poderia proporcionar um suprimento mais contínuo de levodopa se administrada em intervalos frequentes e reduzir o risco de complicações motoras. Embora esse resultado tenha sido demonstrado em um modelo pré-clínico de MPTP e a infusão contínua reduza o tempo de "desliga" e a discinesia em pacientes com DP avançada, não foi detectado nenhum benefício da administração inicial de levodopa com um inibidor da COMT, em comparação com a levodopa isoladamente, em pacientes com DP no estágio inicial no estudo STRIDE-PD. Isso pode ter ocorrido porque a combinação não foi administrada em intervalos suficientemente frequentes para fornecer disponibilidade contínua da levodopa. Por enquanto, o principal valor dos inibidores da COMT continua sendo em pacientes que experimentam flutuações motoras.

OUTROS TRATAMENTOS CLÍNICOS

Os agentes anticolinérgicos de ação central, como o triexifenidil e a benztropina, foram usados historicamente para o tratamento da DP, mas perderam o seu lugar com a introdução dos agentes dopaminérgicos. Seu principal efeito clínico é exercido no tremor, embora não haja certeza de que esse efeito benéfico seja superior àquele que pode ser obtido com agentes como a levodopa e os agonistas da dopamina. Mesmo assim, podem ser úteis em determinados pacientes com tremor intenso. Seu uso é limitado, em particular no idoso, devido à sua propensão a induzir uma variedade de efeitos colaterais, incluindo disfunção urinária, glaucoma e, sobretudo, comprometimento cognitivo.

A amantadina também tem importância histórica. Originalmente introduzida como agente antiviral, foi constatado que ela também exerce efeitos antiparkinsonianos, os quais se acredita hoje serem devidos ao antagonismo do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Enquanto alguns médicos fazem uso da amantadina em pacientes com doença no estágio inicial em função de seus efeitos sintomáticos leves, o fármaco é mais largamente usado como agente antidiscinesia em pacientes com DP avançada. Com efeito, é o único agente oral que, em estudos controlados, demonstrou reduzir a discinesia sem piorar as manifestações parkinsonianas, embora os benefícios possam ser relativamente transitórios. O déficit cognitivo é uma preocupação importante. Outros efeitos colaterais incluem livedo reticular e ganho ponderal. A amantadina deve ser sempre suspensa de modo gradual, visto que os pacientes podem apresentar sintomas tipo abstinência.

Várias novas classes de fármacos estão sob investigação em uma tentativa de aumentar os efeitos antiparkinsonianos, reduzir o tempo "desliga" e tratar ou evitar a discinesia. Isso inclui antagonistas da adenosina A_{2A}, agonistas nicotínicos, antagonistas do glutamato e agonistas 5-HT$_{1A}$.

O **Quadro 449.5** fornece uma lista dos principais fármacos e doses disponíveis.

QUADRO 449.5 **FÁRMACOS COMUMENTE USADOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON**[a]

Agente	Doses disponíveis	Dose típica
Levodopa[a]		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	200-1.000 mg de levodopa/dia 2-4 vezes/dia
Benserazida/levodopa	25/100, 50/200 mg	
Carbidopa/levodopa LC	25/100, 50/200 mg	
Benserazida/levodopa MDS	25/200, 25/250 mg	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	
Carbidopa/levodopa/	12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200,	

entacapona	37,5/150/200, 50/200/200 mg	
Agonistas da dopamina		
Pramipexol	0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 1,5 mg	0,25-1,0 mg, 3 vezes/dia
Pramipexol LP	0,375, 0,75, 1,5, 3,0, 4,5 mg	1-3 mg/dia
Ropinirol	0,25, 0,5, 1,0, 3,0 mg	6-24 mg/dia
Ropinirol LP	2, 4, 6, 8 mg	6-24 mg/dia
Rotigotina, adesivo transdérmico	2, 4, 6, 8 mg por adesivo	4-24 mg/dia
Apomorfina SC		2-8 mg
Inibidores da COMT		
Entacapona	200 mg	200 mg com cada dose de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100-200 mg, 3 vezes/dia
Inibidores da MAO-B		
Selegilina	5 mg	5 mg, 2 vezes/dia
Rasagilina	0,5, 1,0 mg	1,0 mg diariamente, pela manhã

[a] O tratamento deve ser individualizado. Em geral, os fármacos devem ser iniciados em doses baixas e titulados até a dose ideal.
Nota: Os fármacos não devem ser interrompidos de modo abrupto, porém gradualmente reduzidos ou removidos, quando apropriado.
Abreviações: COMT, catecol-*O*-metiltransferase; MAO-B, monoaminoxidase tipo B.

NEUROPROTEÇÃO

Apesar dos muitos agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento da DP, os pacientes continuam a experimentar progressão da doença com incapacidade intolerável. Uma terapia neuroprotetora que diminua ou interrompa a progressão da doença permanece sendo a principal necessidade clínica não alcançada na DP. Conforme citado antes, testes com determinados fármacos (p. ex., selegilina e rasagilina) forneceram resultados positivos consistentes com um efeito modificador da doença. Entretanto, não é possível determinar se os resultados positivos são devidos a uma neuroproteção, com redução da progressão da doença, ou a efeitos sintomáticos confundidores que mascaram a progressão contínua. A CoQ10, um potencializador biológico e antioxidante mitocondrial, atraiu a atenção com um estudo preliminar positivo, mas isso não se repetiu em ensaios clínicos duplo-cegos maiores.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico da DP vem sendo usado há mais de um século. Lesões induzidas no córtex motor melhoraram o tremor, porém foram associadas a déficits motores, de modo que essa abordagem foi abandonada. Mais tarde, foi constatado que lesões efetuadas no núcleo ventral intermediário (VIM) do tálamo reduziam o tremor contralateral sem induzir hemiparesia; contudo, essas lesões não melhoraram significativamente outras manifestações mais incapacitantes da DP. Na década de 1990, foi demonstrado que lesões na porção posteroventral do GPi (território motor) melhoravam a rigidez e a bradicinesia, bem como o tremor. É importante ressaltar que a palidotomia também foi associada a uma acentuada melhora da discinesia contralateral. Esse procedimento teve aceitação com a maior compreensão da fisiopatologia da DP (ver anteriormente). Todavia, o procedimento não é ideal para pacientes com doença bilateral, visto que as lesões bilaterais estão associadas a efeitos colaterais como disfagia, disartria e comprometimento da cognição, tendo sido grandemente substituído pela estimulação cerebral profunda (ECP). Lesões unilaterais do NST estão associadas com um benefício antiparkinsoniano maior e redução da necessidade de levodopa, mas há preocupação sobre o risco de hemibalismo, e esse procedimento não é comumente realizado.

A maioria dos procedimentos cirúrgicos para a DP realizados atualmente usa a ECP. Neste procedimento, um eletrodo é implantado na área-alvo e conectado a um estimulador inserido SC na parede torácica. A ECP simula os efeitos de uma lesão sem exigir a realização de uma lesão cerebral. O mecanismo exato pelo qual a ECP funciona não está completamente claro, mas ela pode agir rompendo a sinalização anormal associada com a DP e as complicações motoras. As variáveis de estimulação podem ser ajustadas em relação à configuração do eletrodo, voltagem, frequência e duração dos pulsos para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos colaterais adversos. Nos casos em que ocorrem efeitos colaterais intoleráveis, a estimulação pode ser interrompida, e o sistema removido. O procedimento não requer a realização de uma lesão no cérebro e, portanto, é apropriado para procedimentos bilaterais com relativa segurança.

A ECP para a DP tem como principais alvos o NST ou o GPi. Ela fornece resultados dramáticos, particularmente em relação à redução no período “desliga” e discinesias, mas não melhora nem evita o desenvolvimento de características que não respondem à levodopa, como congelamento, quedas e demência. Por conseguinte, o procedimento está principalmente indicado para pacientes que sofrem de incapacidade em decorrência de tremor intenso ou complicações motoras induzidas pela levodopa, que não podem ser controladas satisfatoriamente com manipulação farmacológica. Em tais pacientes, foi demonstrado que a ECP melhora a qualidade de vida em comparação com a melhor terapia clínica. Podem ocorrer efeitos colaterais relacionados com o procedimento cirúrgico (hemorragia, infarto, infecção), o sistema de ECP (infecção, ruptura do fio, deslocamento do fio, ulceração da pele) ou com a própria estimulação (anormalidades oculares e da fala, contrações musculares, parestesias, depressão e, raramente, suicídio). Estudos recentes indicam que os benefícios após ECP do NST e

GPi são comparáveis, mas que a estimulação do GPi pode estar associada a uma redução da frequência de depressão. Embora nem todos os pacientes com DP sejam candidatos, o procedimento é extremamente benéfico para muitos deles. Estudos de ECP em pacientes com DP inicial mostram benefício em comparação com o tratamento clínico, mas isso deve ser ponderado contra o custo do procedimento e os riscos de efeitos colaterais. Estudos de longo prazo demonstram benefícios continuados em relação às características motoras clássicas da DP, mas a ECP não evita o desenvolvimento de características não dopaminérgicas, as quais continuam a ser uma fonte de incapacidade. Os estudos continuam a avaliar a maneira ideal de usar a ECP (estimulação de baixa vs. alta frequência, sistemas fechados, etc.). A comparação da ECP com outras terapias que visam melhorar a função motora sem causar discinesia, como infusões de duodopa e apomorfina, ainda não foi realizada. Estudos estão examinando outros alvos de ECP passíveis de beneficiar a disfunção da marcha, a depressão e o comprometimento cognitivo em pacientes com DP.

TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS PARA DP

Tem havido considerável interesse científico e público por várias novas intervenções que estão sendo investigadas como possíveis tratamentos para a DP. Estas incluem terapias baseadas em células (como transplante de células dopaminérgicas fetais da substância negra ou neurônios dopaminérgicos derivados de células-tronco), terapia gênica e fatores tróficos. As estratégias de transplante baseiam-se no conceito da implantação de células dopaminérgicas no estriado para substituir os neurônios dopaminérgicos da SNc em degeneração. As células mesencefálicas fetais da substância negra demonstraram sobreviver à implantação, reinervar o estriado de modo organotípico e restaurar a função motora em modelos de DP. Entretanto, dois estudos duplo-cegos não conseguiram demonstrar qualquer benefício significativo do transplante nigral fetal em comparação com uma cirurgia quanto aos principais parâmetros finais de avaliação. Além disso, o enxerto de células nigrais fetais está associado a uma forma previamente não reconhecida de discinesia que persiste após redução ou mesmo interrupção da levodopa. Foi postulado que isso está relacionado com a liberação desregulada de dopamina a partir de neurônios serotonérgicos. Ademais, há evidências de que, após muitos anos, os neurônios dopaminérgicos embrionários saudáveis transplantados de doadores não aparentados desenvolvem patologia de DP e se tornam disfuncionais, sugerindo a transferência de α-sinucleína dos neurônios afetados para os não afetados de modo semelhante aos príons (ver discussão anterior). Talvez mais importante ainda seja o fato de que não se sabe ao certo como a reposição de células dopaminérgicas por si só irá melhorar as manifestações não dopaminérgicas, como quedas e demência, que constituem as principais fontes de incapacidade em pacientes com doença avançada. Essas mesmas questões aplicam-se aos neurônios dopaminérgicos derivados de células-tronco, que ainda não foram testados de forma adequada em pacientes com DP e que apresentam a preocupação adicional de tumores e efeitos colaterais não previstos. O futuro próximo para essa tecnologia como tratamento para DP, pelo menos no estado atual, não é promissor, não havendo base científica para o tratamento rotineiro com células-tronco como vem sendo alardeado em alguns países.

Os fatores tróficos são uma série de proteínas que aumentam o crescimento neuronal e restauram a função dos neurônios lesados. Há diversos fatores tróficos diferentes que demonstraram efeitos benéficos sobre os neurônios dopaminérgicos em estudos laboratoriais. O fator neurotrófico derivado das células gliais (GDNF) e a neurturina atraíram atenção especial como possíveis terapias para a DP. Porém, estudos duplo-cegos de infusões intraventriculares e intraputaminais de GDNF não demonstraram benefício em comparação com placebo em pacientes com DP, possivelmente devido à liberação inadequada da molécula trófica na região-alvo.

A administração de genes tem potencial para fornecer a liberação disseminada na região-alvo e a expressão a longo prazo de uma proteína terapêutica com um único procedimento. A terapia com genes envolve a colocação do DNA de uma proteína terapêutica em um vetor viral que pode ser então oferecido a regiões-alvo específicas. O DNA da proteína terapêutica é incorporado no genoma das células hospedeiras e liberado continuamente. O vírus AAV2 tem sido usado com mais frequência como vírus vetor, visto que ele não promove uma resposta inflamatória, não se incorpora ao genoma do hospedeiro e está associado a uma expressão transgênica duradoura. Estudos clínicos com a oferta do fator trófico neurturina pelo AAV2 demostraram resultados promissores em ensaios abertos, mas não em estudos duplo-cegos, possivelmente porque o dano axonal na DP impediu o transporte retrógrado da proteína até neurônios dopaminérgicos na SNc, onde ela deve induzir a suprarregulação de genes de reparo necessários para a resposta trófica. Porém, um estudo duplo-cego subsequente com AAV2-neurturina administrado no putame e na SNc também falhou.

A administração de genes também está sendo explorada como um meio de ofertar descarboxilase de ácidos aromáticos com ou sem tirosina hidroxilase ao estriado para facilitar a produção de dopamina e descarboxilase de ácido glutâmico ao NST para inibir os disparos neuronais hiperativos. Nenhum desses procedimentos foi estabelecido como efetivo em pacientes com DP. Além disso, embora a tecnologia de administração de genes tenha um grande potencial, essa abordagem também está associada ao risco de efeitos colaterais inesperados, e as condutas atuais dirigidas ao sistema nigroestriado não consideram as manifestações não dopaminérgicas da doença.

MANEJO DAS MANIFESTAÇÕES NÃO MOTORAS E NÃO

DOPAMINÉRGICAS DA DP

Ainda que o manejo da DP se concentre primariamente nas manifestações dopaminérgicas da doença, o tratamento das manifestações não dopaminérgicas não deve ser ignorado. Algumas manifestações não motoras, embora provavelmente não reflitam uma patologia dopaminérgica, beneficiam-se mesmo assim dos agentes dopaminérgicos. Por exemplo, condições como ansiedade, ataques de pânico, depressão, sudorese, problemas sensoriais, congelamento da marcha e constipação intestinal tendem a agravar-se durante os períodos de "desliga" e podem se beneficiar de um melhor controle dopaminérgico. Durante a evolução da doença, cerca de 50% dos pacientes com DP sofrem de depressão, que costuma ser subdiagnosticada e pouco tratada. Os antidepressivos não devem deixar de ser administrados, em particular nos pacientes com depressão maior. As síndromes da serotonina têm constituído um problema teórico com o uso combinado de ISRS e inibidores da MAO-B, porém são raramente encontradas. A ansiedade pode ser tratada com benzodiazepínicos de ação curta.

A psicose pode ser um problema em alguns pacientes com DP. Diferentemente da DA, as alucinações costumam ser visuais, formadas e não ameaçadoras. É importante observar que elas podem limitar o uso de agentes dopaminérgicos para a obtenção de controle motor satisfatório. A psicose na DP costuma responder a doses baixas de neurolépticos atípicos e permite que as doses mais altas de levodopa sejam toleradas. A clozapina é o fármaco mais efetivo, mas pode estar associada a agranulocitose, sendo necessária monitoração regular. Por esse motivo, muitos médicos começam com quetiapina, apesar de não ser tão efetiva em ensaios clínicos controlados. As alucinações em pacientes com DP frequentemente anunciam o desenvolvimento de demência.

A demência relacionada com DP (DDP) é comum e, por fim, acomete até 80% dos pacientes. Sua frequência aumenta com a idade e, ao contrário da DA, afeta primariamente as funções executivas e a atenção, com preservação relativa da linguagem, memória e cálculo. Quando a demência precede a disfunção motora ou desenvolve-se dentro de 1 ano após o seu início, é designada, por convenção, como demência de corpos de Lewy (DCL; **Cap. 448**). Esses pacientes são particularmente propensos a ter alucinações e flutuações diurnas. Do ponto de vista patológico, a DCL caracteriza-se pela presença de corpos de Lewy distribuídos por todo o córtex cerebral (sobretudo no hipocampo e na tonsila cerebelar) e também costuma estar associada com patologia de DA. É provável que a DCL e a DDP representem um espectro da DP, mais do que entidades separadas. O comprometimento cognitivo leve (CCL) frequentemente precede o início da demência e é um índice mais confiável de demência iminente na DP do que na população geral. Os agentes dopaminérgicos podem agravar a função cognitiva em pacientes com demência e devem ser interrompidos ou a sua dose reduzida para obter um meio termo entre benefício antiparkinsoniano e preservação da função cognitiva. Os fármacos em geral são suspensos na seguinte sequência: anticolinérgicos, amantadina, agonistas da dopamina, inibidores da COMT e inibidores da MAO-B. Por fim, os pacientes com déficit cognitivo devem receber a menor dose de levodopa padronizada que forneça efeitos antiparkinsonianos significativos e não piore a função mental. Agentes anticolinesterase como a rivastigmina e o donepezil reduzem a taxa de deterioração em medidas da função cognitiva e podem melhorar a atenção, mas não costumam melhorar a função cognitiva de forma significativa.

Os distúrbios autonômicos são comuns e, com frequência, exigem atenção. A hipotensão ortostática pode ser problemática e contribuir para as quedas. O tratamento inicial deve incluir a adição de sal à dieta e a elevação da cabeceira da cama para evitar a natriurese noturna. O uso de baixas doses de fludrocortisona ou midodrina controla a maioria dos casos. A vasopressina, a eritropoetina e o precursor da norepinefrina 3-0-metilDOPS podem ser usados nos casos mais graves ou refratários. Se a hipotensão ortostática for proeminente no estágio inicial da doença, deve-se considerar a possibilidade de AMS. A disfunção sexual pode ser controlada com sildenafila ou tadalafila. Os problemas urinários, particularmente nos homens, devem ser tratados em conjunto com um urologista para excluir problemas de próstata. Os agentes colinérgicos, como a oxibutinina, podem ser úteis. A constipação intestinal pode representar um problema muito importante para pacientes com DP. Laxativos suaves ou enemas podem ser úteis, porém o médico deve assegurar inicialmente que o paciente esteja ingerindo quantidades adequadas de líquido e consumindo uma dieta rica em fibras, com vegetais verdes e farelo. Os agentes que promovem a motilidade gastrintestinal (GI) também podem ser úteis.

Os distúrbios do sono são comuns em pacientes com DP, e muitos deles têm sono fragmentado, com sonolência excessiva durante o dia. A síndrome das pernas inquietas, a apneia do sono e outros distúrbios do sono devem ser tratados, quando apropriado. O distúrbio comportamental do sono REM (DCR) é uma síndrome que se caracteriza por movimentos violentos e vocalização durante o sono REM, representando a atuação de sonhos, devido a uma falha da inibição normal dos movimentos motores que acompanha o sono REM. Muitos pacientes com DP têm história de DCR anterior ao início das manifestações motoras clássicas da DP, e a maioria dos casos de DCR desenvolve uma α-sinucleinopatia (DP ou AMS). Em geral, o clonazepam em baixas doses (0,5 a 1 mg ao deitar) mostra-se efetivo para controlar esse problema. A consulta com um especialista em sono e a realização de polissonografia podem ser necessárias para a identificação e o tratamento ideal dos problemas do sono.

TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

A disfunção da marcha com quedas constitui uma importante causa de incapacidade na DP. A terapia dopaminérgica pode ajudar os pacientes cuja marcha se agrava no período de "desliga"; entretanto, não se dispõe atualmente de nenhuma terapia específica. Bengalas e andadores podem se tornar necessários para aumentar a estabilidade e reduzir o risco de quedas.

O congelamento, no qual os pacientes subitamente ficam parados no lugar por segundos ou minutos como se seus pés estivessem colados no chão, é uma importante causa de quedas. O congelamento pode ocorrer durante períodos "liga" ou "desliga". O congelamento durante os períodos de "desliga" pode responder à terapia dopaminérgica, porém não existe nenhum tratamento específico para o congelamento da marcha durante o período de "liga". Alguns pacientes respondem a indícios sensoriais, como marchar no lugar, cantar ou caminhar sobre uma linha imaginária.

Foi demonstrado que os exercícios com uma mobilidade articular completa ativos e passivos mantêm e até melhoram a função em pacientes com DP, e os exercícios ativos e passivos com movimentação articular completa reduzem o risco de artrite e congelamento articular. Alguns estudos laboratoriais sugerem a possibilidade de que os exercícios também possam ter efeitos neuroprotetores, mas isso não foi confirmado na DP. Os exercícios costumam ser recomendados para todos os pacientes com DP. Está menos claro se há necessidade de fisioterapia ou exercícios específicos, como o *tai chi*. É importante que o paciente mantenha o máximo possível suas atividades sociais e intelectuais. A educação, a assistência com planejamento financeiro, os serviços sociais e a atenção para a segurança domiciliar são elementos importantes do plano geral de cuidados. Existem informações disponíveis em numerosas fundações para DP e na internet, porém elas devem ser revisadas com o médico para garantir a sua acurácia. As necessidades do cuidador não devem ser desprezadas. O cuidado de um paciente com DP envolve esforço e trabalho substanciais, e verifica-se uma incidência aumentada de depressão entre cuidadores. Grupos de apoio para pacientes e cuidadores podem ser úteis.

MANEJO ATUAL DA DP

O tratamento da DP deve ser individualizado tendo em vista as necessidades de cada paciente, e não existe nenhuma abordagem única de tratamento universalmente aceita e aplicável a todas as pessoas. Evidentemente, se for demonstrado que um agente exerce efeitos modificadores na doença, ele deve ser iniciado por ocasião do diagnóstico. Com efeito, a constipação intestinal, o DCR e a anosmia podem representar manifestações pré-motoras da DP e levar à instituição de uma terapia modificadora da doença, mesmo antes do início das manifestações motoras clássicas da doença. Entretanto, nenhuma terapia até o momento comprovou ser modificadora da doença. Por enquanto, os médicos devem usar seu julgamento para decidir se é necessário ou não introduzir a rasagilina (ver anteriormente) ou outros fármacos em função de seus possíveis efeitos modificadores da doença.

A próxima questão importante a considerar é estabelecer quando se deve iniciar a terapia sintomática. Na atualidade, vários estudos sugerem que pode ser melhor iniciar a terapia por ocasião do diagnóstico (ou logo depois disso), a fim de preservar os mecanismos compensatórios benéficos e, possivelmente, proporcionar um benefício funcional mesmo no estágio inicial da doença. A levodopa continua sendo a terapia sintomática mais efetiva para a DP, e alguns recomendam o seu início imediato em doses baixas (≤400 mg/dia), enquanto outros preferem adiar o tratamento com levodopa, sobretudo em pacientes mais jovens, a fim de reduzir o risco de complicações motoras. Outra abordagem é iniciar o tratamento com um inibidor da MAO-B e/ou agonista da dopamina e reservar a levodopa para estágios mais avançados, quando esses fármacos já não conseguem mais proporcionar um controle satisfatório. Ao tomar essa decisão, a idade do paciente, o grau de incapacidade e o perfil de efeitos colaterais do fármaco precisam ser considerados. Em pacientes com incapacidade mais grave, no idoso, naqueles com comprometimento cognitivo, ou quando o diagnóstico for incerto, a maioria dos médicos inicia o tratamento com levodopa. Independentemente da escolha inicial, é importante não negar o uso da levodopa aos pacientes quando não conseguem um controle adequado com medicações alternativas.

Se houver complicações motoras, os pacientes podem inicialmente ser tratados com a manipulação da frequência e dose da levodopa ou com a combinação de doses menores de levodopa com um agonista da dopamina, um inibidor da COMT ou um inibidor da MAO-B. A amantadina é o único fármaco que demonstrou tratar a discinesia sem piorar o parkinsonismo, mas os benefícios podem ter curta duração e há efeitos colaterais importantes relacionados com a função cognitiva. Nos casos avançados, pode ser necessário considerar um tratamento cirúrgico, como a ECP se o paciente for um candidato apropriado; entretanto, conforme já descrito, esses procedimentos têm suas próprias complicações. A infusão intraintestinal contínua de gel intestinal de levodopa/carbidopa (Duodopa) parece oferecer benefícios semelhantes à ECP, mas também exige uma intervenção cirúrgica com complicações potencialmente graves. A infusão contínua de apomorfina é outra opção de tratamento e não exige cirurgia, mas está associada com nódulos cutâneos potencialmente problemáticos. Aguardam-se estudos comparativos dessas abordagens em pacientes com doença mais avançada. Esforços constantes estão sendo envidados para o desenvolvimento de uma formulação oral ou transdérmica de levodopa de ação longa capaz de reproduzir as propriedades farmacocinéticas de uma infusão de levodopa.

Essa formulação poderia proporcionar todos os benefícios da levodopa sem complicações motoras e evitar a necessidade de polifarmácia e intervenção cirúrgica.

A **Figura 449.7** apresenta uma árvore de decisão que considera as várias opções de tratamento e pontos de decisão para o manejo da DP.

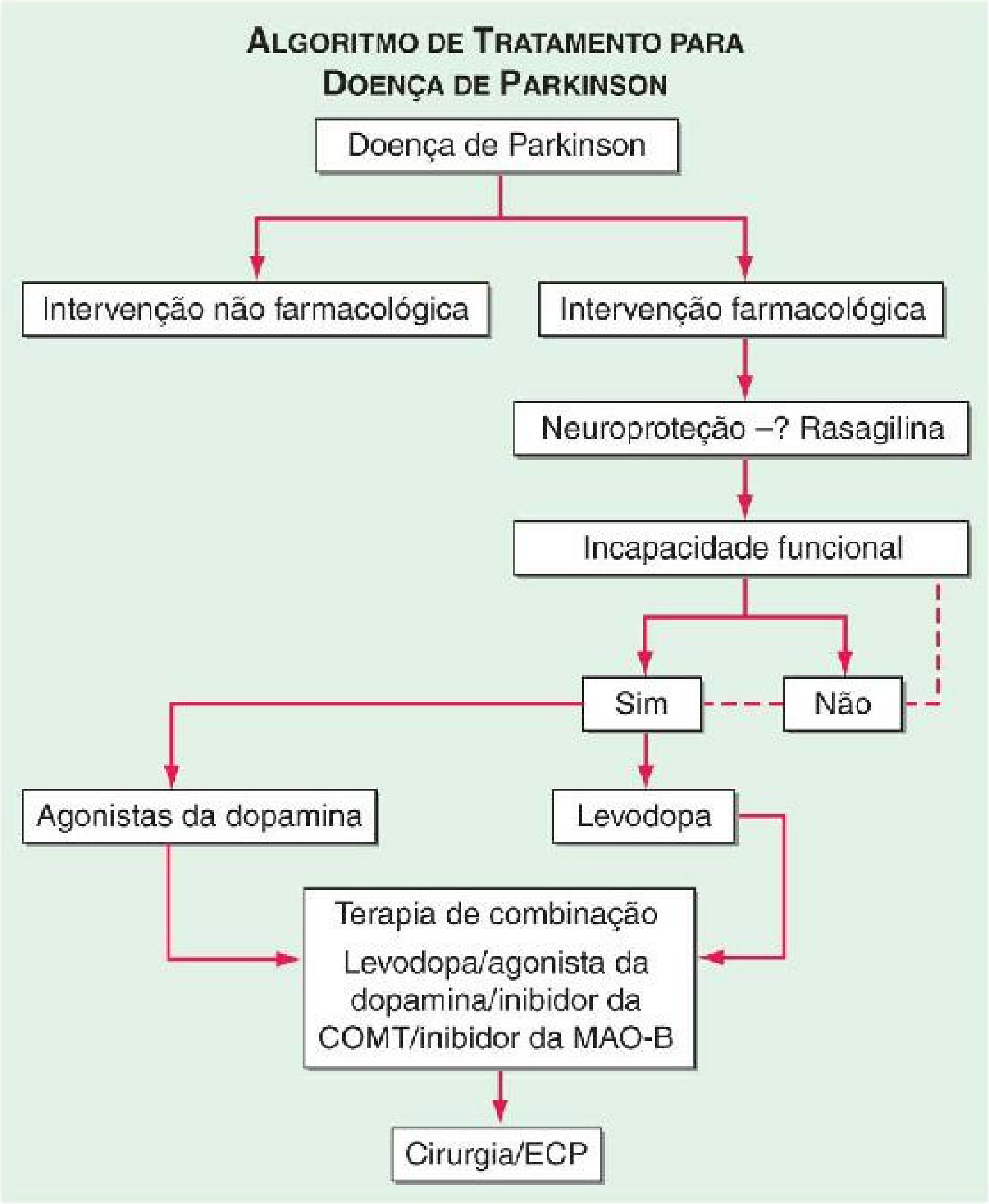
ALGORITMO DE TRATAMENTO PARA DOENÇA DE PARKINSON
Doença de Parkinson
Intervenção não farmacológica
Intervenção farmacológica
Neuroproteção –? Rasagilina
Incapacidade funcional
Sim
Não
Agonistas da dopamina
Levodopa
Terapia de combinação
Levodopa/agonista da dopamina/inibidor da COMT/inibidor da MAO-B
Cirurgia/ECP

FIGURA 449.7 Opções de tratamento para o manejo da doença de Parkinson (DP). Os pontos de decisão incluem: (1) introdução de terapia neuroprotetora: não existe nenhum fármaco estabelecido ou atualmente aprovado para neuroproteção ou modificação da doença, porém existem vários agentes que exibem esse potencial com base em estudos laboratoriais e clínicos preliminares (p. ex., rasagilina 1 mg/dia, coenzima Q10, 1.200 mg/dia, agonistas da dopamina ropinirol e pramipexol). (2)

Quando iniciar a terapia sintomática: há uma tendência a iniciar a terapia por ocasião do diagnóstico ou no início da evolução da doença, visto que os pacientes podem exibir alguma incapacidade, mesmo em um estágio inicial, e existe a possibilidade de que o tratamento precoce possa preservar mecanismos compensatórios benéficos; entretanto, alguns especialistas recomendam aguardar o aparecimento de incapacidade funcional para iniciar o tratamento. (3) Que tipo de terapia iniciar: muitos especialistas preferem iniciar com um inibidor da MAO-B em pacientes levemente acometidos, devido ao bom perfil de segurança do fármaco e ao potencial de efeito modificador da doença; agonistas da dopamina para pacientes mais jovens com incapacidade funcional significativa para reduzir o risco de complicações motoras; e levodopa para pacientes com doença mais avançada, pacientes idosos ou aqueles com comprometimento cognitivo. Estudos recentes sugerem o uso precoce de polifarmácia com doses baixas de vários medicamentos para evitar efeitos colaterais associados a doses altas de qualquer agente isoladamente. (4) Tratamento das complicações motoras: em geral, as complicações motoras são controladas com terapia de combinação para reduzir a discinesia e aumentar o tempo de "liga". Quando os tratamentos clínicos não conseguem fornecer controle satisfatório, podem-se considerar terapias cirúrgicas como a ECP ou a infusão contínua de levodopa/carbidopa em gel intestinal. (5) Abordagens não farmacológicas: intervenções, como exercício físico, orientação e apoio devem ser consideradas durante a evolução da doença. ECP, estimulação cerebral profunda. *(Adaptada de CW Olanow et al: Neurology 72:S1, 2009.)*

DISTÚRBIOS DOS MOVIMENTOS HIPERCINÉTICOS

Os distúrbios dos movimentos hipercinéticos caracterizam-se por movimentos involuntários não acompanhados de fraqueza e que ocorrem de forma isolada ou em combinação **(Quadro 449.6)**. Os principais distúrbios dos movimentos hipercinéticos e as doenças às quais estão associados são considerados nesta seção.

QUADRO 449.6 **DISTÚRBIOS DOS MOVIMENTOS HIPERCINÉTICOS**

Tremor	Oscilação rítmica de uma parte do corpo devido a contrações musculares intermitentes.
Distonia	Contrações musculares sustentadas ou repetidas, padronizadas e involuntárias, frequentemente associadas a movimentos de torção e postura anormal.
Atetose	Movimentos involuntários lentos, distais e de contração com propensão para afetar os braços e as mãos (isso representa uma forma de distonia com mobilidade aumentada).
Coreia	Movimentos involuntários não padronizados, rápidos, semipropositais, graciosos e semelhantes a uma dança, que acometem grupos musculares proximais ou distais. Quando os movimentos são de grande amplitude e predominam em distribuição proximal, usa-se o termo *balismo*.
Mioclonias	Abalos musculares súbitos, breves (<100 ms), arrítmicos e semelhantes a choques.
Tiques	Contrações musculares breves, repetidas e estereotipadas que em geral podem ser suprimidas por um

curto período de tempo. Podem ser simples e acometer um único grupo muscular, ou complexas, afetando diversas atividades motoras.

TREMOR

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O tremor consiste em contrações alternadas de músculos agonistas e antagonistas de maneira oscilante e rítmica. Pode ser mais proeminente em repouso (tremor de repouso), ao assumir uma postura (tremor postural) ou ao alcançar ativamente um alvo (tremor cinético). O tremor também é avaliado com base na distribuição, frequência e disfunção neurológica relacionada.

A DP caracteriza-se por tremor de repouso, o tremor essencial (TE) caracteriza-se por um tremor postural (tentando manter uma postura), e a doença cerebelar, por tremor intencional ou cinético (ao tentar alcançar um alvo). Os indivíduos normais podem ter um tremor fisiológico, que se manifesta como tremor postural ou de ação leve e de alta frequência (10 a 12 Hz) que em geral não tem nenhuma consequência clínica e que muitas vezes só é identificado com um acelerômetro. Pode-se observar um tremor fisiológico exacerbado (TFE) em até 10% da população, frequentemente em associação com ansiedade, fadiga, distúrbio metabólico (p. ex., hipertireoidismo, anormalidades eletrolíticas), fármacos (p. ex., valproato, lítio) ou toxinas (p. ex., álcool). O tratamento é inicialmente direcionado para controlar qualquer distúrbio subjacente e, se necessário, muitas vezes pode ser melhorado com β-bloqueador.

TREMOR ESSENCIAL

O TE é o distúrbio do movimento mais comum, afetando cerca de 5 a 10 milhões de indivíduos nos EUA. Pode apresentar-se na infância, porém a sua prevalência aumenta de maneira acentuada acima dos 70 anos de idade. O TE caracteriza-se por um tremor de alta frequência (até 6 a 10 Hz) que afeta predominantemente os membros superiores. O tremor se manifesta mais como tremor postural ou de ação (cinético) e, em casos graves, pode interferir com funções como a alimentação e a ingesta líquida. Em geral, é bilateral e simétrico, mas pode começar em um dos lados e permanecer assimétrico. Os pacientes com TE grave podem ter tremor intencional, com ultrapassagem e lentidão do movimento. O tremor envolve a cabeça em cerca de 30% dos casos, a voz em cerca de 20%, a língua em cerca de 20%, a face/mandíbula em cerca de 10% e os membros inferiores em cerca de 10%. O tremor melhora com a ingestão de álcool e piora com o estresse. Pode haver comprometimento sutil da coordenação ou da caminhada em cooperação, e também foram descritos distúrbios da audição, cognição, personalidade, humor e olfato, mas o exame neurológico costuma ser normal com exceção do tremor. O principal diagnóstico diferencial é o tremor distônico (ver adiante) ou a DP. A DP pode ser habitualmente diferenciada do TE com base na presença de bradicinesia, rigidez, micrografia e outras manifestações parkinsonianas. Entretanto, o examinador deve estar atento para o fato de que os pacientes com DP podem exibir tremor postural, enquanto os pacientes com TE podem desenvolver tremor de repouso. Em geral, surgem após um período de latência de alguns segundos (tremor emergente). O examinador precisa ter o cuidado de diferenciar o efeito do tremor sobre a medição do tônus no TE da rigidez em "roda dentada" encontrada na DP.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A etiologia e a fisiopatologia do TE não são conhecidas. Cerca de 50% dos casos apresentam uma história familiar positiva, com padrão de herança autossômico dominante. Estudos de ligação detectaram *loci* nos cromossomos 3q13 (ETM-1), 2p22-25 (ETM-2) e 6p23 (ETM-3), mas não foram identificados genes causadores até o momento. Os GWAS demonstraram uma associação com o gene *LINGO1*, o qual está envolvido na diferenciação de oligodendrócitos e na mielinização, particularmente em pacientes com TE que inicia ainda na idade jovem. Recentemente, uma mutação sem sentido no gene fundido em sarcoma (*FUS*) foi implicada como causa de TE em múltiplas gerações de uma família no Canadá; esse achado é de particular interesse, pois mutações diferentes em *FUS* são uma causa conhecida de esclerose lateral amiotrófica familiar **(Cap. 452)**. É provável que haja muitos outros genes não descobertos para TE. O cerebelo e as olivas inferiores foram implicados como possíveis locais de um "marca-passo do tremor", com base na presença de sinais cerebelares e aumento da atividade metabólica e do fluxo sanguíneo nessas regiões em alguns pacientes. Alguns estudos patológicos descreveram patologia cerebelar com perda de células de Purkinje e torpedos axonais, mas esses achados são controversos e o correlato patológico exato do TE ainda não foi definido.

TRATAMENTO

Muitos casos são leves e não exigem tratamento além da tranquilização do paciente. Em certas ocasiões, o tremor pode ser intenso e interferir na alimentação, na escrita e nas atividades cotidianas. Isso é mais provável de ocorrer à medida que o paciente envelhece e costuma estar associado com uma redução na frequência do tremor. Betabloqueadores e primidona são as terapias farmacológicas padronizadas para o TE e ajudam em cerca de 50% dos casos. O propranolol (20 a 120 mg ao dia, administrado em doses fracionadas) em geral é efetivo quando usado em doses relativamente baixas; entretanto, doses mais altas podem ser efetivas em alguns pacientes. O fármaco está contraindicado para pacientes com bradicardia ou asma. O tremor das mãos tende a melhorar acentuadamente, enquanto o tremor da cabeça é, com frequência, refratário. A primidona pode ser útil, mas deve ser iniciada em doses baixas (12,5 mg) com aumentos graduais (125 a 250 mg, 3×/dia) para evitar a sedação. Foram relatados benefícios com a gabapentina e o topiramato. Injeções de toxina botulínica podem ser úteis no tremor dos membros ou da voz, porém o tratamento pode estar associado a fraqueza muscular secundária. As intervenções cirúrgicas dirigidas para o núcleo VIM do tálamo podem ser muito efetivas nos casos graves e resistentes a fármacos.

DISTONIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A distonia é um distúrbio que tem como característica as contrações musculares involuntárias sustentadas (> 100 ms) ou repetitivas, muitas vezes associadas a movimentos contorcidos e posturas anormais. A distonia pode incluir desde contrações discretas em determinado grupo muscular até o comprometimento grave e incapacitante de múltiplos grupos musculares. A frequência é estimada em 300.000 casos nos EUA, porém é provável que seja bem mais alta, visto que muitos casos não são reconhecidos. A distonia costuma aparecer com movimentos voluntários (distonia de ação) e pode se estender e envolver grupos musculares e regiões do corpo não necessárias para determinada ação (inundação). Pode ser agravada pelo estresse e por fadiga, enquanto é atenuada pelo relaxamento e truques sensoriais, como tocar a parte afetada do corpo (gesto antagonista). A distonia pode ser classificada de acordo com a idade de início (infantil vs. do adulto), a sua distribuição (focal, multifocal, segmentar ou generalizada) ou etiologia (primária ou secundária).

DISTONIAS PRIMÁRIAS

Pelo menos 16 mutações em genes estão associadas com distonia e são classificadas como *DYT1–DYT16*. A distonia de torção idiopática (DYT1) ou distonia de Oppenheim é, predominantemente, uma forma de distonia de início na infância, com padrão de herança autossômico dominante, que acomete principalmente famílias judias asquenazes. Na maioria dos pacientes, a idade de início é de menos de 26 anos (média de 14 anos). Nos pacientes cujo início ocorre na juventude, a distonia começa no pé ou no braço, e em 60 a 70% dos casos evolui, acometendo outros membros, bem como a cabeça e o pescoço. Nos casos graves, os pacientes podem sofrer deformidades posturais incapacitantes, que comprometem a mobilidade. A gravidade pode variar dentro de uma família, e alguns parentes acometidos exibem incapacidade grave, enquanto outros apresentam distonia leve, que pode até mesmo não ser reconhecida. Os casos de início na infância estão ligados, em sua maioria, a uma mutação no gene *DYT1*, localizado no cromossomo 9q34, resultando em deleção de um trinucleotídeo GAG, com perda de um par de resíduos de ácido glutâmico na proteína torsina A. São encontradas mutações *DYT1* em 90% dos pacientes judeus asquenazes com distonia

DYT1 que provavelmente estão relacionadas a um efeito de fundador ocorrido há cerca de 350 anos. Observa-se uma penetrância variável, e apenas cerca de 30% dos portadores do gene expressam um fenótipo clínico. Não se sabe por que alguns portadores do gene expressam distonia, e outros não. A função da torsina A permanece desconhecida; entretanto, trata-se de um membro da família AAA$^+$ (ATPase) que se assemelha às proteínas do choque térmico e que pode estar relacionado com processamento e transporte de proteínas. A patologia exata responsável pela distonia DYT1 não é conhecida.

A distonia responsiva a dopa (DRD) da variante Segawa (DYT5) é uma forma de distonia de início na infância, de herança dominante, causada por uma mutação no gene que codifica a GTP ciclo-hidrolase I, a enzima de limitação de velocidade na síntese de tetraidrobiopterina. Essa mutação acarreta um defeito na síntese bioquímica da tirosina hidroxilase, a enzima limitadora de velocidade na formação da dopamina. Em geral, a DRD manifesta-se no início da infância (1 a 12 anos) e caracteriza-se por distonia do pé, que interfere na deambulação. Com frequência, os pacientes exibem flutuações diurnas, com agravamento da marcha no decorrer do dia e melhora com o sono. A DRD caracteriza-se por uma resposta excelente e duradoura a baixas doses de levodopa. Alguns pacientes podem exibir manifestações parkinsonianas, mas que podem ser diferenciadas da DP juvenil por imagem de dopamina normal e ausência de discinesias induzidas por levodopa. Em certas ocasiões, a DRD pode ser confundida com paralisia cerebral, visto que os pacientes parecem apresentar espasticidade, aumento dos reflexos e sinais de Babinski (que provavelmente refletem uma contração distônica, e não uma lesão do neurônio motor superior). Qualquer paciente com suspeita de distonia de início na infância deve receber uma prova terapêutica de levodopa para excluir essa condição tratável.

Foram identificadas mutações no gene *THAP1* (DYT6) no cromossomo 8p21q22 em famílias Amish, e essas mutações respondem por até 25% dos casos de distonia de torção primária de início na juventude não DYT1. Esses pacientes têm mais tendência a apresentar distonia que começa nos músculos braquiais e cervicais, podendo tornar-se posteriormente generalizada e associada a um comprometimento da fala. A distonia mioclônica (DYT11) resulta de uma mutação no gene épsilon-sarcoglicana no cromossomo 7q21. Em geral, manifesta-se como uma combinação de distonia e espasmos mioclônicos, muitas vezes acompanhada de transtornos psiquiátricos.

DISTONIAS FOCAIS

Estas são as formas mais comuns de distonia. Surgem na quarta a sexta décadas e acometem mais as mulheres do que os homens. Os principais tipos são os seguintes: (1) *blefarospasmo* – contrações distônicas das pálpebras, com aumento do piscar, que podem interferir na leitura, no ato de ver televisão e dirigir. Essa forma pode ser algumas vezes tão grave a ponto de causar cegueira funcional. (2) *Distonia oromandibular* (DOM) – contrações dos músculos da parte inferior da face, lábios, língua e mandíbula (abertura ou fechamento). A síndrome de Meige é uma combinação de DOM e blefarospasmo, que acomete predominantemente mulheres com mais de 60 anos de idade. (3) *Disfonia espasmódica* – contrações distônicas das pregas vocais durante a fonação, com consequente comprometimento da fala. A maioria dos casos acomete os músculos adutores e confere à fala um timbre sufocado ou sobrecarregado. Menos comumente, os músculos abdutores são acometidos, deixando a voz com um timbre soproso ou sussurrante. (4) *Distonia cervical* – contrações distônicas dos músculos do pescoço, levando a cabeça a desviar para um lado (*torcicolo*), para a frente (*anterocolo*) ou para trás (*retrocolo*). As contrações musculares podem ser dolorosas e associadas a radiculopatia cervical secundária. (5) *Distonias dos membros* – podem acometer os braços ou as pernas e, com frequência, são desencadeadas por atividades específicas, como escrever (cãibra do escritor), tocar um instrumento musical (cãibra do músico) ou arremesso (*yips*). As distonias focais podem estender-se e acometer outras regiões do corpo (cerca de 30% dos casos) e, com frequência, são diagnosticadas incorretamente como problemas de origem psiquiátrica ou ortopédica. A causa não é conhecida, porém foram sugeridos fatores genéticos, autoimunidade e traumatismo. As distonias focais muitas vezes estão associadas a um tremor de alta frequência, que se assemelha ao TE. Em geral, o tremor distônico pode ser diferenciado do TE, visto que tende a ocorrer em associação à contração distônica e desaparece com o alívio da distonia.

DISTONIAS SECUNDÁRIAS

Desenvolvem-se em consequência do uso de fármacos ou outros distúrbios neurológicos. A distonia induzida por fármaco é mais observada com os agentes neurolépticos ou após tratamento crônico com levodopa em pacientes com DP e pode ser aguda ou crônica (ver adiante). A distonia secundária também pode ser observada após lesões isoladas no estriado e ocasionalmente no globo pálido, tálamo, córtex e tronco encefálico devido a infarto, anoxia, distúrbios metabólicos, traumatismo, tumor, infecção ou toxinas, como manganês ou monóxido de carbono. Nesses casos, a distonia costuma assumir uma distribuição segmentar, mas ela pode ser generalizada quando as lesões são bilaterais ou disseminadas. Mais raramente, pode haver desenvolvimento de distonia após lesão de nervo periférico; neste caso, está associada a manifestações da síndrome de dor regional complexa **(Cap. 454)**. Uma origem psicogênica é responsável por alguns casos de distonia que se apresenta com posturas distônicas fixas e imóveis (ver adiante).

SÍNDROMES DE DISTONIA-*PLUS*

A distonia pode ocorrer como parte de outras condições neurodegenerativas, como doença de Huntington, DP, doença de Wilson, degeneração corticobasilar ganglionar, PSP, forma de Lubag de distonia-parkinsonismo (DYT3) e encefalopatias mitocondriais. Ao contrário das distonias primárias, a distonia em geral não constitui a manifestação neurológica dominante nessas condições.

FISIOPATOLOGIA DA DISTONIA

A base fisiopatológica da distonia não é completamente conhecida. O fenômeno se caracteriza por disparos sincrônicos de contração simultânea de grupos musculares agonistas e antagonistas com recrutamento de grupos musculares que não são necessários para um determinado movimento (inundação). A distonia se caracteriza por desarranjo do princípio fisiológico básico de ação-seleção, levando a recrutamento anormal de músculos inapropriados para uma determinada ação com inibição inadequada dessa atividade motora não desejada. Do ponto de vista fisiológico, a perda de inibição é observada em múltiplos níveis do sistema motor (p. ex., córtex, tronco encefálico, medula espinal) acompanhada por reorganização e aumento da excitabilidade cortical. A atenção tem sido focalizada para os núcleos da base como local de origem de pelo menos alguns tipos de distonias, visto que existem alterações no fluxo sanguíneo e metabolismo nessas estruturas. Além disso, as lesões do GPi podem induzir distonia, e a ablação cirúrgica ou a ECP do globo pálido pode melhorar a distonia. O sistema dopaminérgico também foi implicado, visto que as terapias dopaminérgicas podem tanto induzir quanto tratar algumas formas de distonia. É interessante observar que nenhuma patologia específica foi identificada de maneira consistente na distonia primária.

TRATAMENTO DISTONIA

O tratamento da distonia é, em sua maior parte, sintomático, exceto nos raros casos em que há possibilidade de correção do distúrbio subjacente primário. A doença de Wilson deve ser excluída em pacientes jovens com distonia. Deve-se realizar uma prova terapêutica com levodopa em todos os casos de distonia de início na infância para excluir a DRD. Os anticolinérgicos em altas doses (p. ex., triexifenidil, 20 a 120 mg/dia) podem ser benéficos em crianças, porém raramente podem ser toleradas altas doses, devido à ocorrência de efeitos colaterais relacionados a comprometimento cognitivo com alucinações. O baclofeno oral (20 a 120 mg) também pode ser útil, porém os benefícios, quando presentes, costumam ser modestos, e os efeitos colaterais de sedação, fraqueza e perda da memória podem ser problemáticos. A infusão intratecal de baclofeno tende a ser mais proveitosa, particularmente na distonia das pernas e do tronco, porém os benefícios em geral não são duradouros, e as complicações podem ser graves, incluindo infecção, crises convulsivas e coma. A tetrabenzina (dose inicial habitual de 12,5 mg/dia, com dose média de 25 a 75 mg/dia durante o tratamento) é outra consideração, porém o seu uso pode ser limitado pela ocorrência de sedação e desenvolvimento de parkinsonismo. Os neurolépticos podem melhorar, bem como induzir distonia, porém não são recomendados, devido a seu potencial de induzir parkinsonismo e outros distúrbios do movimento, incluindo distonia tardia. O clonazepam e o diazepam raramente são efetivos.

A toxina botulínica tornou-se o tratamento preferido para pacientes com distonia focal, em particular quando o comprometimento limita-se a pequenos grupos musculares, como no blefarospasmo, no torcicolo e na disfonia espasmódica. A toxina botulínica atua ao bloquear a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, resultando em redução de contrações musculares distônicas; entretanto, podem ocorrer fraqueza excessiva, que pode ser desagradável, principalmente se acometer os músculos do pescoço e da deglutição. Dispõe-se de dois sorotipos da toxina botulínica (A e B). Ambos são efetivos, e ainda não está claro se há vantagens de um sobre o outro. Não são observados efeitos colaterais sistêmicos com as doses empregadas, porém os benefícios são transitórios, e são necessárias injeções repetidas a intervalos de 2 a 5 meses. Alguns pacientes deixam de responder após terem obtido um benefício inicial. Isso foi atribuído à formação de anticorpos, porém é preciso excluir a possibilidade de seleção incorreta de músculos, técnica de injeção errônea e dose inadequada.

O tratamento cirúrgico constitui uma alternativa para pacientes com distonia grave que não respondem a outros tratamentos. No passado, foram usados procedimentos periféricos, como rizotomia e miotomia, para o tratamento da distonia cervical; todavia, hoje, raras vezes são utilizados. A ECP do globo pálido pode proporcionar benefícios marcantes a pacientes com distonia DYT1 primária. A ECP representa um grande avanço terapêutico, visto que antes não havia nenhum tratamento consistentemente efetivo, em particular para esses pacientes que apresentavam incapacidade grave. Os benefícios tendem a ser obtidos com uma menor frequência de estimulação e muitas vezes ocorrem depois de uma latência relativamente longa (semanas) em comparação com a DP. Em geral, são obtidos melhores resultados em pacientes mais jovens com doença de curta duração. Estudos recentes sugerem que a ECP também pode ser valiosa para pacientes com distonias focais e secundárias, embora os resultados sejam menos consistentes. As medidas de suporte, como fisioterapia e educação, são importantes e devem fazer parte do esquema de tratamento.

Os médicos devem conhecer a tempestade distônica, uma condição rara porém potencialmente fatal que pode ocorrer em resposta a uma situação de estresse, como cirurgia em pacientes com distonia preexistente. Consiste no início agudo de contrações distônicas generalizadas e persistentes que podem acometer as pregas vocais ou os músculos laríngeos, resultando em obstrução das vias respiratórias. Os pacientes podem experimentar rabdomiólise com insuficiência renal e devem ser manejados em unidade de terapia intensiva com proteção das vias respiratórias, quando necessário. O tratamento pode ser instituído com um anticolinérgico (ou uma combinação deles), difenidramina, baclofeno, benzodiazepínicos e agentes dopaminérgicos. Pode ser difícil controlar os espasmos, e a anestesia com paralisia muscular pode ser necessária. A maioria dos casos de tempestade distônica –se não todos – é devida a uma causa secundária.

COREIAS

DOENÇA DE HUNTINGTON (DH)

A DH é um distúrbio autossômico dominante, progressivo, fatal e de alta penetrância, caracterizado por disfunção motora, comportamental, oculomotora e cognitiva. A doença foi designada em homenagem a George Huntington, um médico de família que descreveu casos em Long Island, Nova Iorque, no século XIX. O início é observado entre 25 e 45 anos de idade (faixa de 3 a 70 anos), com prevalência de 2 a 8 casos por 100.000 e idade média de morte de 60 anos. A DH é prevalente na Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália, porém é rara em negros africanos e asiáticos. A DH se caracteriza por movimentos coreiformes involuntários, rápidos, não padronizados e semipropositais e, por essa razão, foi primeiramente chamada de coreia de Huntington. Nos estágios iniciais, a coreia tende a ser focal ou segmentar, porém evolui com o passar do tempo, acometendo diversas regiões do corpo. Disartria, distúrbio da marcha, anormalidades oculomotoras, distúrbios comportamentais e comprometimento cognitivo com demência também são características comuns. Com a progressão da doença, tende a haver redução da coreia e aparecimento de distonia, rigidez, bradicinesia e mioclonias. A perda de peso progressiva apesar do aporte calórico adequado prediz o surgimento do declínio funcional. Em pacientes mais jovens (cerca de 10% dos casos), a DH pode manifestar-se como uma síndrome acinética-rígida ou parkinsoniana (variante de Westphal). Por fim, os pacientes com DH desenvolvem transtornos comportamentais e cognitivos, e a maioria evolui para demência. A depressão com tendências suicidas, o comportamento agressivo e a psicose podem constituir manifestações proeminentes. Os pacientes com DH também podem desenvolver diabetes melito não insulino-dependente e anormalidades neuroendócrinas, como disfunção hipotalâmica. Um diagnóstico clínico de DH pode ser fortemente suspeitado em casos de coreia com história familiar positiva, mas os testes genéticos fornecem a confirmação final do diagnóstico. A doença acomete predominantemente o estriado. Na RM, pode-se visualizar atrofia progressiva das cabeças dos núcleos caudados, os quais formam as margens dos ventrículos laterais (Fig. 449.8), mas o putame também pode ser afetado de maneira igual ou pior. Observa-se a ocorrência de atrofia cortical mais difusa nos estágios intermediários e avançados da doença. Alguns estudos incluem redução da atividade metabólica no núcleo caudado e putame. Podem ser utilizados testes genéticos para confirmar o diagnóstico e detectar indivíduos de risco na família; entretanto, esse teste deve ser realizado com cautela e em colaboração com conselheiros treinados, visto que a obtenção de resultados positivos pode agravar a depressão e gerar reações suicidas. A neuropatologia da DH consiste em perda neuronal proeminente e gliose no núcleo caudado e putame; alterações semelhantes também estão disseminadas no córtex cerebral. São encontradas inclusões intraneuronais contendo agregados de ubiquitina e da proteína mutante huntingtina nos núcleos dos neurônios afetados.

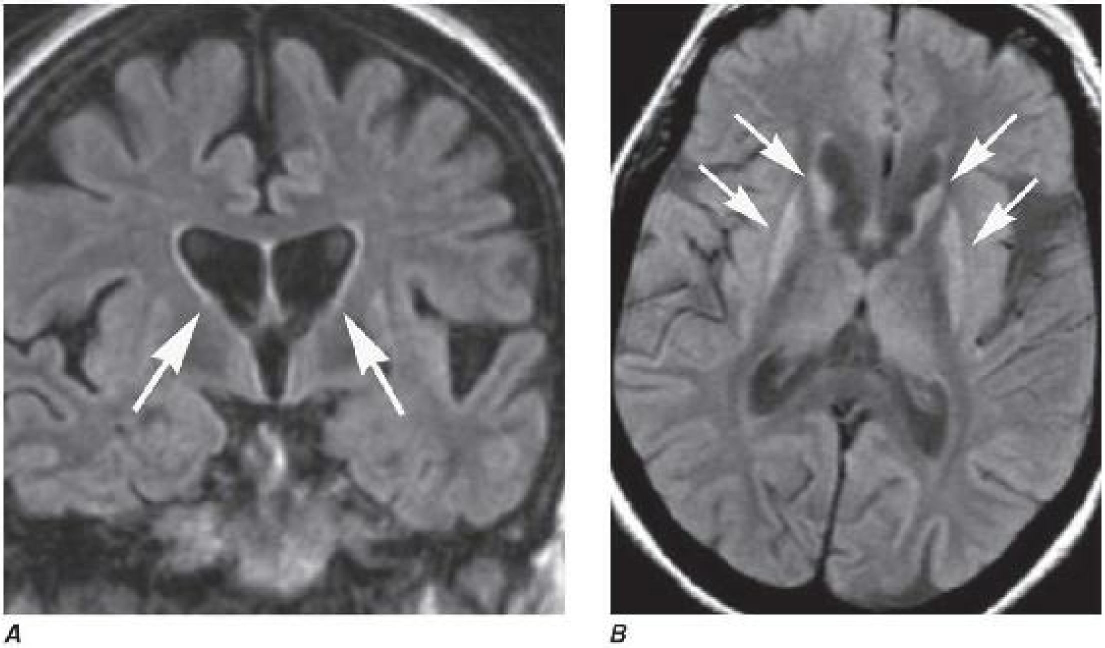

FIGURA 449.8 Doença de Huntington. ***A.*** Ressonância magnética em recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) mostrando alargamento dos ventrículos laterais refletindo a atrofia típica (*setas*). ***B.*** Imagem FLAIR axial mostrando um sinal hiperintenso anormal no núcleo caudado e no putame (*setas*).

Em uma tentativa de desenvolver terapias neuroprotetoras, tem havido intenso esforço para definir o estágio pré-clínico da DH. Comprometimento motor sutil, alterações cognitivas e alterações em exames de imagem podem ser detectados em pessoas sob risco que mais tarde desenvolvem a forma clínica da doença. A definição da taxa de proteção dessas características é fundamental para futuros estudos de possíveis terapias modificadoras da doença.

Etiologia A DH é causada por aumento no número de repetições de poliglutamina (CAG) (> 40) na sequência de codificação do gene da huntingtina, localizado no braço curto do cromossomo 4. Quanto maior o número de repetições, mais cedo a doença se manifesta. São descritas formas intermediárias da doença com 36 a 39 repetições em alguns pacientes, em geral com envolvimento clínico menos intenso. A aceleração do processo tende a ocorrer sobretudo nos indivíduos do sexo masculino, e as gerações subsequentes apresentam maiores números de repetições e idade mais precoce de início da doença, um fenômeno designado como antecipação. O gene codifica a proteína citoplasmática altamente conservada, a huntingtina, que está amplamente distribuída em neurônios de todo o sistema nervoso central (SNC), mas cuja função ainda não é conhecida. Podem ser induzidos modelos de DH com patologia estriatal por meio de agentes excitotóxicos, como os ácidos caínico e 3-nitropopriônico, que promovem a entrada de cálcio dentro da célula e citotoxicidade. Foi demonstrada a presença de disfunção mitocondrial no estriado e no músculo esquelético de indivíduos pré-sintomáticos e sintomáticos. Fragmentos da proteína huntingtina mutante podem ser tóxicos, possivelmente por translocação para dentro do núcleo e interferência na regulação de proteínas. Inclusões intraneuronais encontradas em regiões afetadas na DH podem representar um mecanismo protetor destinado a segregar e facilitar a depuração dessas proteínas tóxicas.

TRATAMENTO DOENÇA DE HUNTINGTON

Embora o gene para a DH tenha sido identificado há mais de duas décadas, ainda não existe terapia modificadora para a doença. O tratamento atual envolve uma abordagem multidisciplinar, com aconselhamento médico, neuropsiquiátrico, social e genético para os pacientes e suas famílias. Os agentes bloqueadores da dopamina podem controlar os movimentos coreiformes. A tetrabenazina (um agente de depleção da dopamina pré-sináptica) foi aprovada para o tratamento da coreia nos EUA, mas pode causar parkinsonismo secundário. Os neurolépticos não costumam ser recomendados em razão do seu potencial de induzir outros distúrbios do movimento mais problemáticos e porque a coreia da DH tende a ser autolimitada e, em geral, não é incapacitante. A depressão e a ansiedade podem representar problemas maiores, e os pacientes devem ser tratados com agentes antidepressivos e ansiolíticos apropriados e monitorados quanto ao aparecimento de mania e ideação suicida. A psicose pode ser tratada com antipsicóticos atípicos, como clozapina (50 a 600 mg/dia), quetiapina (50 a 600 mg/dia) e risperidona (2 a 8 mg/dia). Não existe nenhum tratamento adequado para o declínio cognitivo ou motor. Uma terapia neuroprotetora que diminua ou interrompa a progressão da doença constitui a principal necessidade clínica não alcançada na DH. Fármacos que melhoram a função mitocondrial e aumentam a eliminação das mitocôndrias defeituosas estão sendo testados como possíveis terapias modificadoras da doença. Os agentes antiglutamato, os estabilizadores da dopamina, os inibidores da caspase, os fatores neurotróficos e o transplante de células estriatais fetais constituem áreas de pesquisa ativa, porém nenhuma ainda demonstrou ter um efeito benéfico na DH. O potencial para uso de bloqueio da transcrição do gene mutante da huntingtina com RNAs pequenos de interferência (siRNAs) é uma área estimulante que está sendo explorada.

DISTÚRBIOS SEMELHANTES À DOENÇA DE HUNTINGTON

Também foi identificado um grupo de raras condições hereditárias que podem simular a DH, designadas de distúrbios semelhantes à DH (HDL, de *Huntington's disease-like*). HDL-1, 2 e 4 são condições autossômicas dominantes que costumam se apresentar na idade adulta. A HDL-1 se deve à expansão de uma repetição de octapeptídeo em *PRNP*, o gene que codifica a proteína priônica **(Cap. 453e)**. Assim, HDL-1 é adequadamente considerada uma doença priônica. Os pacientes apresentam início de alteração da personalidade na terceira ou quarta décadas, seguida de coreia, rigidez, mioclonia, ataxia e epilepsia. A HDL-2 se manifesta na terceira ou quarta décadas de vida com vários distúrbios do movimento, incluindo coreia, distonia ou parkinsonismo e demência. Os pacientes são, em sua maioria, de descendência africana. Algumas vezes, pode ser observada acantocitose nesses pacientes, condição esta que deve ser diferenciada da neuroacantocitose. A HDL-2 é causada por uma expansão de repetição de trinucleotídeos CTG/CAG anormalmente expandida no gene *juntofilina-3* (*JPH3*). A patologia da HDL-2 consiste em inclusões intranucleares imunorreativas para a ubiquitina e repetições de poliglutamina expandidas. A HDL-4, a condição mais comum nesse grupo, é causada por expansão de repetições de trinucleotídeos em *TBP*, o gene que codifica a proteína de ligação TATA envolvida na regulação da transcrição; essa condição é idêntica à ataxia espinocerebelar (SCA) 17 **(Cap. 451e)**, e a maioria dos pacientes se apresenta primariamente com ataxia em vez de coreia. As mutações do gene *C9Orf* associado com a esclerose lateral amiotrófica também foram relatadas em algumas pessoas com um fenótipo HDL.

OUTRAS COREIAS

A coreia pode ser observada em diversos outros distúrbios. A coreia de Sydenham (originalmente denominada dança de São Vito) é mais comum no sexo feminino e observada na infância (5 a 15 anos). Com frequência, surge em associação a uma exposição prévia à infecção por estreptococo do grupo A, e acredita-se que seja de natureza autoimune. Caracteriza-se pelo início agudo de movimentos coreiformes e distúrbios do comportamento. Com a redução da incidência da febre reumática, a incidência da coreia de Sydenham caiu, mas ainda é observada nos países em desenvolvimento. Em geral, a coreia responde a agentes bloqueadores da dopamina, ao ácido valproico e à carbamazepina, porém é autolimitada, e o tratamento costuma ser restrito àqueles com coreia intensa. A coreia pode sofrer recidiva posteriormente durante a vida, sobretudo em associação com gravidez (coreia gravídica) ou tratamento com hormônios sexuais. Vários relatos documentaram casos de coreia em associação com a encefalite por anticorpos contra o receptor NMDA após encefalite por vírus herpes simples.

A coreia-acantocitose (neuroacantocitose) é um distúrbio autossômico recessivo progressivo e fatal que se caracteriza pela coreia associada a anormalidades eritrocitárias no esfregaço de sangue periférico (acantócitos). A coreia pode ser grave e estar associada a comportamento automutilante, distonia, tiques, crises convulsivas e polineuropatia. Foram descritas mutações no gene *VPS13A*, que codifica a coreína. Uma forma do distúrbio ligada ao X e fenotipicamente similar foi descrita em indivíduos de idade mais avançada que exibem reatividade com antígenos do grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod). Foi também descrita uma coreia hereditária benigna da infância (CHB1) causada por mutações no gene para o fator de transcrição da tireoide 1, bem como coreia senil benigna de início tardio (CHB2). É importante assegurar que os pacientes com esses tipos de coreia não tenham DH.

A coreia também pode ocorrer em associação a doenças vasculares, hipo e hiperglicemia e diversas infecções e doenças degenerativas. O lúpus eritematoso sistêmico constitui o distúrbio sistêmico mais comum que causa coreia, a qual pode durar dias a anos. A coreia também pode ser observada com hipertireoidismo, distúrbios autoimunes, incluindo síndrome de Sjögren, distúrbios infecciosos, incluindo doença pelo HIV, alterações metabólicas e policitemia rubra vera (após cirurgia cardíaca aberta na população pediátrica) e em associação a muitos medicamentos (em particular anticonvulsivantes, cocaína, estimulantes do SNC, estrogênios, lítio). A coreia é comumente vista em associação ao tratamento crônico com levodopa (discutida na seção de DP, anteriormente). A coreia também pode ser observada em síndromes paraneoplásicas associadas a anticorpos anti-CRMP-5 ou anti-Hu (**Cap. 122**).

HEMIBALISMO

O hemibalismo é uma forma violenta de coreia, que consiste em movimentos de arremesso, abruptos e de grande amplitude em um lado do corpo. Os músculos proximais dos membros tendem a ser afetados predominantemente. Esses movimentos podem afetar apenas um membro (monobalismo) ou, mais excepcionalmente, ambos os membros superiores ou inferiores (parabalismo). Os movimentos podem ser intensos a ponto de causar exaustão, desidratação, lesão local e, nos casos extremos, morte. Felizmente, os fármacos bloqueadores da dopamina podem ser muito úteis, e é importante notar que o hemibalismo costuma ser autolimitado e tende a melhorar de forma espontânea após semanas ou meses. A causa mais comum consiste em uma lesão parcial (infarto ou hemorragia) no NST; entretanto, casos raros também podem ser observados com lesões do putame, tálamo e córtex parietal. Nos casos extremos, a palidotomia pode ser muito efetiva. Curiosamente, as lesões induzidas cirurgicamente e a ECP do NST na DP não costumam estar associadas ao hemibalismo.

TIQUES

O *tique* é uma contração motora estereotipada breve, rápida, recorrente e aparentemente despropositada. Os tiques motores podem ser simples, quando o movimento afeta apenas um grupo muscular (p. ex., piscar, contorcer o nariz, sacudir o pescoço), ou complexos, com comprometimento coordenado de múltiplos grupos musculares (p. ex., saltar, fungar, bater com a cabeça e ecopraxia [movimentos de imitação]). Os tiques fônicos (ou vocais) também podem ser simples (p. ex., gemidos) ou complexos (p. ex., ecolalia [repetição das palavras de outras pessoas], palilalia [repetição das próprias palavras] e coprolalia [expressão de palavras obscenas]). Os pacientes também podem apresentar tiques sensoriais, compostos de sensações focais desagradáveis na face, na cabeça ou no pescoço. Eles podem ser leves e de pouca consequência clínica ou intensos e incapacitantes para o paciente.

SÍNDROME DE TOURETTE (ST)

A ST é um distúrbio neurocomportamental cuja denominação foi dada em homenagem ao neurologista francês Georges Gilles de la Tourette. Acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino, e a prevalência é estimada em 0,03 a 1,6%, porém é provável que muitos casos leves não cheguem à atenção médica. A ST caracteriza-se por múltiplos tiques motores que costumam ser acompanhados de vocalizações (tiques fônicos). Em geral, os pacientes podem suprimir voluntariamente os tiques por curtos períodos de tempo, mas, em seguida, têm um impulso irresistível de expressá-los. Os tiques variam quanto à sua intensidade e podem estar ausentes por dias ou semanas para então recorrer, algumas vezes em um padrão distinto. Os tiques tendem a surgir entre 2 e 15 anos de idade (idade média de 7 anos) e, com frequência, atenuam-se ou até mesmo desaparecem na idade adulta. Os transtornos comportamentais associados incluem ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno obsessivo-compulsivo. Os pacientes podem apresentar transtornos de personalidade, comportamentos autodestrutivos, dificuldades na escola e comprometimento das relações interpessoais. Os tiques podem apresentar-se na idade adulta e também podem ser observados em associação a vários outros distúrbios, incluindo DP, DH, traumatismo, distonia, fármacos (p. ex., levodopa, neurolépticos) e toxinas.

Etiologia e fisiopatologia Acredita-se que a ST seja um distúrbio genético, porém ainda não foi identificada nenhuma mutação gênica específica. As evidências atuais sustentam um padrão de herança complexo, com um ou mais genes relevantes, múltiplos *loci*, baixa penetrância e influências ambientais. O risco de uma família com uma criança acometida ter um segundo caso é de cerca de 25%. A fisiopatologia da ST não é conhecida, porém foram sugeridas alterações na neurotransmissão da dopamina, opioides e sistemas de segundos mensageiros. Alguns casos de ST podem representar a consequência de uma resposta autoimune à infecção por estreptococos β-hemolíticos (distúrbio neuropsiquiátrico autoimune pediátrico associado à infecção estreptocócica [PANDAS/DNAPAE]); todavia, essa entidade permanece controversa.

TRATAMENTO SÍNDROME DE TOURETTE

Os pacientes com doença leve muitas vezes necessitam apenas de orientação e aconselhamento (para eles mesmos e seus familiares). O tratamento farmacológico está indicado quando os tiques são incapacitantes e interferem na qualidade de vida. A terapia é individualizada e não há regime terapêutico singular que tenha sido avaliado de maneira adequada em ensaios duplo-cegos. Alguns médicos utilizam o α-agonista clonidina, começando com doses baixas e aumentando gradualmente a dose e a frequência até obter um controle satisfatório. A guanfacina (0,5 a 2 mg/dia) é um α-agonista preferido por alguns médicos, visto que exige apenas uma única dose ao dia. Outros médicos preferem usar neurolépticos. Os neurolépticos atípicos costumam ser usados inicialmente (risperidona, olanzapina, ziprasidona), pois se acredita que estejam associados a risco reduzido de discinesia tardia. Se eles não forem efetivos, doses baixas de neurolépticos clássicos como haloperidol, flufenazina, pimozida ou tiaprida podem ser tentadas, pois o risco de discinesia tardia em pessoas jovens é relativamente baixo. As injeções de toxina botulínica podem ser efetivas para controlar os tiques focais que acometem pequenos grupos musculares. As manifestações comportamentais e, em particular, a ansiedade e as compulsões podem constituir uma característica incapacitante da ST e devem ser tratadas. Atualmente, está sendo investigado o valor potencial da ECP dirigida para a parte anterior da cápsula interna, o GPi ou o tálamo.

MIOCLONIA

A mioclonia é um movimento breve, rápido (< 100 ms), brusco e semelhante a um choque que consiste em descargas musculares únicas ou repetitivas. Os abalos mioclônicos podem ser focais, multifocais, segmentares ou generalizados e podem ocorrer de modo espontâneo, em associação a movimentos voluntários (mioclonia de ação) ou em resposta a um estímulo externo (mioclonia reflexa ou de sobressalto). A mioclonia negativa consiste em uma perda breve de atividade muscular (p. ex., asterixe na insuficiência hepática). As contrações mioclônicas podem ser intensas e interferir com o movimento normal, ou benignas e sem consequência clínica – como são comumente observadas em pessoas normais ao acordar ou adormecer (movimentos hipnogógicos).

Os abalos mioclônicos diferem dos tiques, uma vez que não costumam ser repetitivos e podem interferir nos movimentos voluntários normais e não são suprimíveis. Eles podem surgir em associação com descargas neuronais anormais em regiões corticais, subcorticais, tronco encefálico ou medula espinal e podem estar associados com lesões em cada uma dessas regiões, particularmente em associação com hipoxemia (em especial após parada cardíaca), encefalopatia e neurodegeneração. A mioclonia reversível pode ser observada com distúrbios metabólicos (insuficiência renal, desequilíbrio eletrolítico, hipocalcemia), toxinas e muitos medicamentos. A mioclonia essencial é um distúrbio familiar relativamente benigno, caracterizado por movimentos multifocais muito rápidos semelhantes a raios e que costumam ser sensíveis ao álcool. Uma mutação no gene épsilon-sarcoglicana foi associada com diversas mioclonias vistas com distonia (distonia mioclônica).

TRATAMENTO MIOCLONIA

O tratamento consiste principalmente em terapia do distúrbio subjacente ou remoção do agente agressor. A terapia farmacológica envolve um agente GABAérgico (ou uma combinação deles), como ácido valproico (800 a 3.000 mg/dia), piracetam (8 a 20 g/dia), clonazepam (2 a 15 mg/dia), levetiracetam (1.000 a 3.000 mg/dia) ou primidona (500 a 1.000 mg/dia), e pode estar associada com melhora clínica significativa em casos crônicos (p. ex., mioclonia pós-anoxia, epilepsia mioclônica progressiva). O precursor da serotonina 5-hidroxitriptofano (mais carbidopa) pode ser útil em alguns casos de mioclonia pós-anóxica.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO INDUZIDOS POR FÁRMACOS

Esse grupo importante de distúrbios do movimento está associado principalmente a fármacos que bloqueiam os receptores dopaminérgicos (neurolépticos) ou a transmissão dopaminérgica central. Esses fármacos são bastante usados em psiquiatria, porém é importante reconhecer que os medicamentos usados no tratamento de náusea ou vômitos (p. ex., proclorperazina) ou distúrbios gastresofágicos (p. ex., metoclopramida) são agentes neurolépticos. Os distúrbios dos movimentos hipercinéticos secundários a agentes neurolépticos podem ser divididos entre os que têm apresentação aguda, subaguda ou após exposição prolongada (síndromes tardias). Os fármacos bloqueadores da dopamina também podem estar associados a uma síndrome parkinsoniana reversível para a qual os anticolinérgicos são, com frequência, prescritos concomitantemente, porém existe a preocupação de que isso possa aumentar o risco de desenvolvimento de uma síndrome tardia.

AGUDOS

A distonia constitui a reação medicamentosa hipercinética aguda mais comum. Em geral, é generalizada em crianças e focal em adultos (p. ex., blefarospasmo, torcicolo ou distonia oromandibular). A reação pode desenvolver-se dentro de poucos minutos de exposição e pode ser tratada com sucesso na maioria dos casos pela administração parenteral de anticolinérgicos (benztropina ou difenidramina), benzodiazepínicos (lorazepam, clonazepam ou diazepam) ou agonistas da dopamina. O início abrupto de espasmos graves pode ocasionalmente ser confundido com uma convulsão; porém, não há perda da consciência, automatismos ou achados pós-ictais típicos da epilepsia. O início agudo de coreia, comportamentos estereotipados e tiques também pode ser visto, em particular após exposição a estimulantes do SNC, como metilfenidato, cocaína ou anfetaminas.

SUBAGUDOS

A acatisia é a reação mais comum nessa categoria. Consiste em inquietação motora, com necessidade de mover-se, que é aliviada pelo movimento. O tratamento consiste na remoção do agente agressor. Quando isso não é possível, os sintomas podem ser aliviados com benzodiazepínicos, anticolinérgicos, β-bloqueadores ou agonistas dopaminérgicos.

SÍNDROMES TARDIAS

Esses distúrbios desenvolvem-se dentro de meses a anos após o início do tratamento com neurolépticos. A discinesia tardia (DT) é a síndrome mais comum e costuma se apresentar com movimentos coreiformes envolvendo a boca, os lábios e a língua. Nos casos graves, o tronco, os membros e os músculos respiratórios também podem ser afetados. Em cerca de 33% dos pacientes, a DT sofre remissão dentro de 3 meses após a interrupção do fármaco, e a maioria dos pacientes melhora de modo gradual no decorrer de vários anos. Os movimentos anormais também podem aparecer ou piorar após a interrupção do agente agressor. Os movimentos são frequentemente leves e mais incômodos para a família do que para o paciente, mas podem ser intensos e incapacitantes, sobretudo no contexto de um transtorno psiquiátrico subjacente. Acredita-se que os antipsicóticos atípicos (p. ex., clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol) estejam associados com menor risco de DT em comparação com os antipsicóticos tradicionais, embora isso ainda não tenha sido estabelecido em estudos controlados. Os pacientes mais jovens correm menor risco de desenvolver DT induzida por neurolépticos, enquanto foi relatado um maior risco para os idosos, as mulheres e os pacientes com disfunção cerebral orgânica subjacente. O uso crônico está associado a um risco aumentado, e, especificamente, a Food and Drug Administration dos EUA alertou que o uso da metoclopramida por mais de 12 semanas aumenta o risco de DT. Como a DT pode ser permanente e resistente ao tratamento, os antipsicóticos devem ser usados de modo criterioso, os neurolépticos atípicos devem ser os agentes preferidos, sempre que possível, e a necessidade de uso contínuo deve ser monitorada regularmente.

O tratamento consiste principalmente na interrupção do agente agressor. Se o paciente estiver recebendo um antipsicótico tradicional, e a sua suspensão não for possível, deve-se tentar substituí-lo por um antipsicótico atípico. A interrupção abrupta de um neuroléptico deve ser evitada, visto que a abstinência aguda pode induzir um agravamento. A DT pode persistir após a suspensão dos antipsicóticos, e o seu tratamento pode ser difícil. Pode-se algumas vezes obter benefícios com o ácido valproico, anticolinérgicos ou injeções de toxina botulínica. Em casos refratários, os depletores de catecolaminas, como a tetrabenazina, podem ser úteis, mas esse fármaco está associado com sedação e hipotensão ortostática dose-dependentes e pode induzir parkinsonismo como efeito colateral. Outras abordagens incluem o baclofeno (40 a 80 mg/dia), o clonazepam (1 a 8 mg/dia) ou o ácido valproico (750 a 3.000 mg/dia). Em alguns casos, os movimentos anormais são refratários ao tratamento.

A exposição crônica a neurolépticos também pode estar associada a distonia tardia, com comprometimento preferencial dos músculos axiais e movimentos oscilantes característicos do tronco e da pelve. A distonia tardia pode ser mais problemática do que a discinesia tardia e costuma persistir apesar da suspensão do medicamento. Ácido valproico, anticolinérgicos e toxina botulínica podem algumas vezes ser benéficos, mas os pacientes são frequentemente refratários ao tratamento clínico. A acatisia tardia, a síndrome de Tourette tardia e a síndrome de tremor tardio são raras, mas também podem ocorrer após exposição crônica a neurolépticos.

Os medicamentos neurolépticos também podem estar associados a uma síndrome neuroléptica maligna (SNM). A SNM caracteriza-se por início agudo ou subagudo de rigidez muscular, temperatura elevada, alteração do estado mental, hipertermia, taquicardia, pressão arterial lábil, insuficiência renal e elevação pronunciada dos níveis de creatina-quinase. Em geral, os sintomas evoluem dentro de dias ou semanas após o início do fármaco. A SNM também pode ser precipitada pela interrupção abrupta dos medicamentos dopaminérgicos em pacientes com DP. O tratamento envolve a suspensão imediata do agente antipsicótico ofensivo e a introdução de um agente dopaminérgico (p. ex., um agonista da dopamina ou levodopa), dantroleno ou benzodiazepínico. Pode ser necessário realizar o tratamento em uma unidade de terapia intensiva, incluindo medidas de suporte, como controle da temperatura corporal (antipiréticos e cobertores de resfriamento), hidratação, reposição de eletrólitos e controle da função renal e da pressão arterial.

Os fármacos e as drogas que possuem atividade semelhante à serotonina (triptofano, MDMA ou *ecstasy*, meperidina) ou que bloqueiam a recaptação da serotonina podem induzir uma síndrome serotonérgica rara, porém potencialmente fatal, cujas características são confusão, hipertermia, taquicardia e coma, bem como rigidez, ataxia e tremor. Com frequência, a mioclonia constitui uma manifestação proeminente, em contraste com a SNM, com a qual se assemelha. Os pacientes podem ser tratados com propranolol, diazepam, difenidramina, clorpromazina ou ciproeptadina, além de medidas de suporte.

Diversos fármacos também podem estar associados ao parkinsonismo (ver anteriormente) e a distúrbios dos movimentos hipercinéticos. Alguns exemplos incluem fenitoína (coreia, distonia, tremor, mioclonia), carbamazepina (tiques e distonia), antidepressivos tricíclicos (discinesias, tremor, mioclonia), fluoxetina (mioclonia, coreia, distonia), contraceptivos orais (discinesia), β-adrenérgicos (tremor), buspirona (acatisia, discinesias, mioclonia) e digoxina, cimetidina, diazóxido, lítio, metadona e fentanil (discinesias).

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS

As discinesias paroxísticas constituem um grupo de distúrbios raros, caracterizados por movimentos involuntários breves e episódicos, que podem se manifestar como vários tipos de movimentos hipercinéticos, incluindo coreia, distonia, tremor e balismo. Há duas categorias principais: (1) *discinesia cinesiogênica paroxística*, quando os movimentos involuntários são desencadeados por movimentos súbitos, e (2) *discinesia não cinesiogênica paroxística*, quando os ataques não são induzidos por movimentos. Há casos raros de *discinesia induzida por exercícios,* quando os ataques são induzidos por exercícios prolongados.

A discinesia cinesiogênica paroxística (DCP) se caracteriza por ataques breves e autolimitados induzidos por movimentos como o ato de correr, mas também algumas vezes por estímulo sonoro ou luminoso inesperado. Os episódios podem afetar um lado do corpo, ter duração de segundos a minutos e recorrer várias vezes por dia. Eles costumam se manifestar como postura distônica de um membro, mas podem também se tornar generalizados. A DCP é mais comumente familiar, com um padrão de herança autossômica dominante, mas pode também ocorrer secundariamente a vários distúrbios cerebrais, como esclerose múltipla ou hiperglicemia. A DCP é mais frequente em homens (4:1), e o início costuma ser na primeira ou segunda décadas de vida. Cerca de 70% dos pacientes relatam sintomas como formigamento ou dormência no membro acometido antes do ataque por alguns milissegundos. A evolução é relativamente benigna e há uma tendência para a resolução das crises com o tempo. A causa é desconhecida, mas uma mutação no gene da proteína transmembrana rica em prolina 2 (*PRRT2*) que pode estar envolvido na liberação de neurotransmissores foi identificada. O tratamento com terapia anticonvulsivante em doses baixas, como a carbamazepina ou a fenitoína, é aconselhado quando os ataques são frequentes e interferem com as atividades diárias, sendo efetivo em cerca de 80% dos pacientes. Algumas características clínicas da DCP (ataques abruptos e de curta duração precedidos por uma "aura") e sua resposta favorável aos anticonvulsivantes levaram à especulação de que tivessem origem epiléptica, mas isso não foi confirmado.

A discinesia não cinesiogênica paroxística (DNCP) envolve episódios de discinesia generalizada precipitados por álcool, cafeína, estresse ou fadiga. Em comparação com a DCP, os episódios têm duração relativamente maior (minutos a horas) e são menos frequentes (um a três por dia). A DNCP é herdada de maneira autossômica dominante com padrão de penetrância incompleta em cerca de 80% dos casos. Uma mutação de sentido trocado (*missense*) no gene regulador da miofibrilogênese (*MR-1*) foi identificada em várias famílias. O reconhecimento da condição e a eliminação dos fatores precipitantes subjacentes, quando possível, são a primeira medida terapêutica. A tetrabenazina, os neurolépticos, os agentes bloqueadores da dopamina, o propranolol, o clonazepam e o baclofeno podem ser úteis. O tratamento pode não ser necessário se o distúrbio for leve e autolimitado. A maioria dos pacientes com DNCP não se beneficia dos agentes anticonvulsivantes, mas alguns podem responder ao clonazepam ou a outros benzodiazepínicos.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio neurológico que afeta cerca de 10% da população adulta (rara em asiáticos), podendo causar morbidade significativa em alguns indivíduos. Foi descrita pela primeira vez no século XVII por um médico inglês (Thomas Willis), porém apenas recentemente foi reconhecida como um distúrbio dos movimentos genuíno. Os quatro sintomas essenciais necessários para o diagnóstico são os seguintes: desejo de movimentar as pernas, em geral causado ou acompanhado de sensação desagradável nas pernas; sintomas que começam ou pioram com o repouso; alívio parcial ou completo com o movimento; agravamento no final do dia ou à noite.

Os sintomas começam mais comumente nas pernas, mas podem disseminar-se para os membros superiores ou até mesmo surgir neles. A sensação desagradável costuma ser descrita como uma sensação de arrepio e formigamento, parestesia ou queimação. Em cerca de 80% dos pacientes, a SPI está associada a movimentos periódicos das pernas (MPP) durante o sono e, em certas ocasiões, durante a vigília. Esses movimentos involuntários costumam ser breves, durando não mais do que alguns segundos e recorrendo a cada 5 a 90 segundos. A inquietude e os MPPs são uma causa importante de distúrbio do sono nos pacientes, causando má qualidade do sono e sonolência diurna.

A SPI é uma condição heterogênea. A SPI primária é genética, e foram encontrados vários *loci* com padrão de herança autossômico dominante, embora a penetrância possa ser variável. A idade média de início nas formas genéticas é de 27 anos, embora sejam conhecidos casos pediátricos. A intensidade dos sintomas é variável. A SPI secundária pode estar associada a gravidez ou a diversos distúrbios subjacentes, incluindo anemia, deficiência de ferritina, insuficiência renal e neuropatia periférica. A patogênese provavelmente envolve comprometimento da função dopaminérgica, que pode ser periférico ou central, em associação a uma anormalidade do metabolismo do ferro. O diagnóstico é estabelecido em bases clínicas, mas pode ser confirmado por polissonografia e demonstração de MPP. O exame neurológico é normal. A SPI secundária deve ser excluída, e devem-se determinar os níveis de ferritina e glicose e a função renal.

A maioria dos indivíduos com SPI tem sintomas discretos, que não exigem tratamento específico. Em primeiro lugar, devem-se tentar medidas gerais para melhorar a higiene e a qualidade do sono. Se os sintomas permanecerem intrusivos, são administradas baixas doses de agonistas da dopamina, por exemplo, pramipexol (0,25 a 0,5 mg) ou ropinirol (1 a 2 mg), 1 a 2 horas antes de deitar. A levodopa pode ser efetiva, porém está frequentemente associada a um aumento (disseminação ou agravamento da inquietude e seu aparecimento mais cedo durante o dia) ou rebote (reaparecimento, algumas vezes com agravamento dos sintomas, em um momento compatível com a meia-vida curta do fármaco). Outros fármacos que podem ser efetivos incluem anticonvulsivantes, analgésicos e opiáceos. O tratamento da SPI secundária deve ser direcionado para a correção do distúrbio subjacente, por exemplo, reposição de ferro para a anemia. A infusão de ferro também pode ser útil para a SPI primária grave, porém isso exige a supervisão de um especialista.

DISTÚRBIOS QUE APRESENTAM UMA COMBINAÇÃO DE PARKINSONISMO E MOVIMENTOS HIPERCINÉTICOS

DOENÇA DE WILSON

A doença de Wilson (DW) é um distúrbio de herança autossômica recessiva do metabolismo do cobre, que pode se manifestar com distúrbios neurológicos, psiquiátricos e hepáticos, isoladamente ou em combinação. Ela é causada por mutações no gene que codifica a ATPase tipo P. A doença foi descrita de modo abrangente pela primeira vez pelo neurologista inglês Kinnier Wilson no início do século XIX, embora, aproximadamente na mesma época, os médicos alemães Kayser e Fleischer tivessem observado, separadamente, a associação característica da pigmentação da córnea com manifestações hepáticas e neurológicas. A DW tem uma prevalência mundial de cerca de 1 em 30.000, com frequência de portador do gene de 1 em 90. Cerca de 50% dos pacientes com DW (em particular pacientes mais jovens) manifestam anormalidades hepáticas. O restante apresenta doença neurológica (com ou sem anormalidades hepáticas subjacentes), e uma pequena proporção tem problemas hematológicos ou psiquiátricos no início da doença.

O início do distúrbio neurológico manifesta-se habitualmente na segunda década, com tremor e rigidez. O tremor, que é bilateral e assimétrico, em geral acomete os membros superiores. O tremor pode ser intencional ou, em certas ocasiões, de repouso e, na doença avançada, pode assumir uma característica de batimento de asa. Outras manifestações incluem parkinsonismo com bradicinesia, distonia (particularmente careta facial), disartria e disfagia. Mais da metade dos pacientes com manifestações neurológicas têm uma história de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, flutuações do humor e psicose franca. São observados anéis de Kayser-Fleischer (KF) em 80% daqueles com apresentação hepática e em quase todos os que exibem manifestações neurológicas. Os anéis de KF representam o depósito de cobre na membrana de Descemet ao redor da córnea. Consistem em uma faixa ou círculo acinzentado característico no limbo da córnea e são mais bem detectados pelo exame com lâmpada de fenda. O exame neuropatológico caracteriza-se por neurodegeneração e astrogliose nos núcleos da base, particularmente no estriado.

A DW deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de um distúrbio do movimento nas primeiras décadas de vida. Pode-se verificar a presença de baixos níveis sanguíneos de cobre e ceruloplasmina e níveis elevados de cobre urinário, porém a observação de níveis normais não exclui o diagnóstico. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro costuma revelar atrofia cerebral generalizada nos casos estabelecidos, e cerca de 50% exibem hipointensidade de sinal em T2 no caudado, putame, globo pálido, substância negra e núcleo rubro. Entretanto, a correlação das alterações radiográficas com as manifestações clínicas não é boa. É muito raro que os pacientes com DW e achados neurológicos não apresentem anéis de KF e, assim, quando se considera o diagnóstico, é fundamental o exame sob lâmpada de fenda. A biópsia hepática com demonstração de níveis elevados de cobre continua sendo o padrão-ouro para o estabelecimento do diagnóstico.

Na ausência de tratamento, a evolução é progressiva e leva à disfunção neurológica grave e morte precoce. O tratamento tem por objetivo reduzir os níveis teciduais de cobre, e a terapia de manutenção visa impedir o reacúmulo. Não existe consenso claro sobre o tratamento, e todos os pacientes devem ser tratados em uma unidade especializada em DW. A penicilamina é frequentemente usada para aumentar a excreção de cobre, mas pode levar a um agravamento dos sintomas nos estágios iniciais do tratamento. Os efeitos colaterais são comuns e, em certo grau, podem ser atenuados pela coadministração de piridoxina. O tetratiomolibdato bloqueia a absorção de cobre e pode ser usado no lugar da penicilamina. A trientina e o zinco são fármacos úteis para a terapia de manutenção. O tratamento efetivo pode reverter as manifestações neurológicas na maioria dos pacientes, em particular quando iniciado precocemente. Alguns pacientes estabilizam, porém alguns podem ainda evoluir, sobretudo aqueles com doença hepatocerebral. Os anéis de KF tendem a diminuir depois de 3 a 6 meses e a desaparecer em 2 anos. A adesão do paciente à terapia de manutenção constitui um grande desafio no tratamento de longo prazo.

NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO DE FERRO NO CÉREBRO

A neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro (NAFC) representa um grupo de distúrbios hereditários caracterizados por acúmulo de ferro nos núcleos da base. Clinicamente, eles podem se manifestar como um distúrbio neurológico progressivo que se manifesta com diversas características, incluindo parkinsonismo, distonia, anormalidades neuropsiquiátricas e degeneração retiniana. Também pode haver distúrbios cognitivos e disfunção cerebelar. A apresentação costuma ocorrer na infância, mas foram descritos casos em adultos. Até o momento foram identificados múltiplos genes. A neurodegeneração associada à pantotenato quinase (NAPQ), antes chamada de doença de Hallervorden-Spatz e causada por uma mutação no gene *PANK2*, é a forma mais comum de NAPQ, sendo responsável por cerca de 50% dos casos. Ela inicia-se geralmente no começo da infância e se manifesta com uma combinação de distonia, parkinsonismo e espasticidade. A ressonância magnética (RM) mostra uma anormalidade característica de hipossinal no centro do globo pálido nas imagens em

T2, conhecida como “olho do tigre” e causada por acúmulo de ferro. Várias outras mutações em genes foram descritas em associação com o acúmulo de ferro, incluindo mutações em *PLA2G6, C19orf12, FA2H, ATP13A2, WDR45, FTL, CP* e *DCAF17*. Porém, deve-se ter cautela para não supor que todos os casos com acúmulo de ferro nos núcleos da base representam uma NAPQ, pois o acúmulo de ferro em regiões específicas dos núcleos da base é normal, e o acúmulo excessivo de ferro pode ocorrer na região dos núcleos da base como consequência de neurodegeneração de múltiplas causas não relacionadas com um defeito no metabolismo do ferro.

OUTROS DISTÚRBIOS

A acantocitose, algumas atrofias espinocerebelares e paraparesias espásticas hereditárias e a DH também podem se apresentar com características parkinsonianas associadas com movimentos involuntários. O diagnóstico nesses casos é mais bem estabelecido com a testagem genética.

DISTÚRBIOS PSICOGÊNICOS

Praticamente todos os distúrbios do movimento, incluindo tremor, tiques, distonia, mioclonias, coreia, balismo e parkinsonismo, podem ter origem psicogênica. O tremor que afeta os membros superiores é o distúrbio do movimento psicogênico mais comum. Os movimentos psicogênicos podem resultar de um transtorno somatoforme ou de conversão, simulação (p. ex., busca de ganho financeiro) ou transtorno factício (p. ex., busca de ganho psicológico). Os distúrbios dos movimentos psicogênicos são comuns (estimativa de 2 a 3% dos pacientes em ambulatório de distúrbios do movimento), mais frequentes em mulheres, incapacitantes para o paciente e a sua família e dispendiosos para a sociedade (estimativa de 20 bilhões de dólares por ano). As manifestações clínicas sugestivas de distúrbio do movimento psicogênico incluem início agudo e padrão de movimento anormal, que é incompatível com um distúrbio do movimento conhecido. O diagnóstico baseia-se na qualidade não orgânica do movimento, na ausência de achados de um processo mórbido orgânico e nas manifestações positivas que assinalam especificamente uma doença psicogênica, como variabilidade e distratibilidade. Por exemplo, a magnitude de um tremor psicogênico é aumentada com a atenção e diminui ou até mesmo desaparece quando se distrai o paciente, solicitando que execute uma tarefa diferente, ou quando ele não percebe que está sendo observado. Outras manifestações positivas que sugerem um problema psicogênico incluem uma frequência do tremor que é variável ou que adota a frequência do movimento no membro contralateral e uma resposta positiva à medicação placebo. As manifestações associadas podem incluir achados sensoriais não anatômicos, fraqueza involuntária e astasia-abasia (marcha rodopiante bizarra; **Cap. 32**) e múltiplas queixas somáticas sem patologia subjacente (transtorno somatoforme). Problemas psiquiátricos comórbidos, como ansiedade, depressão e trauma emocional, podem estar presentes, mas não são necessários para estabelecer o diagnóstico de um distúrbio do movimento psicogênico. Os distúrbios dos movimentos psicogênicos podem ocorrer como entidade isolada ou em associação a um problema orgânico subjacente. Com frequência, o diagnóstico pode ser estabelecido baseando-se apenas nas manifestações clínicas, e podem-se evitar exames ou medicamentos desnecessários. Pode haver problemas psiquiátricos subjacentes, que devem ser identificados e tratados; entretanto, muitos pacientes com distúrbios dos movimentos psicogênicos não apresentam patologia psiquiátrica evidente. A psicoterapia e a hipnose podem ser valiosas para pacientes com reação de conversão, e a terapia cognitivo-comportamental pode ser útil para pacientes com transtornos somatoformes. Os pacientes com hipocondria, transtornos factícios e simulação têm prognóstico reservado.

450

Distúrbios atáxicos

Roger N. Rosenberg

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Distúrbios atáxicos

Os sinais e sintomas de ataxia consistem em comprometimento da marcha, fala indistinta ("escandida"), borramento visual secundário a nistagmo, incoordenação das mãos e tremor aos movimentos. Essas manifestações resultam de acometimento do cerebelo e de suas vias aferentes e eferentes, incluindo as vias espinocerebelares, e do trato frontopontocerebelar proveniente do lobo frontal rostral. A ataxia cerebelar verdadeira deve ser distinguida daquela associada a doenças do nervo vestibular ou do labirinto, pois a última acarreta um distúrbio da marcha associado a grau significativo de tontura, sensação de cabeça vazia ou percepção de movimento **(Cap. 28)**. A ataxia cerebelar verdadeira é desprovida dessas queixas de vertigem, e a marcha instável advém nitidamente de desequilíbrio. As perturbações sensoriais às vezes também simulam o desequilíbrio de uma doença cerebelar; na ataxia sensorial, o desequilíbrio piora abruptamente quando os impulsos aferentes visuais são removidos (sinal de Romberg). Raras vezes, a fraqueza dos músculos proximais dos membros inferiores simula uma doença cerebelar. No paciente que se apresenta com ataxia, o ritmo e o padrão de aparecimento dos sintomas cerebelares ajudam a estreitar as possibilidades diagnósticas **(Quadro 450.1)**. Um aumento gradual e progressivo dos sintomas com acometimento bilateral e simétrico sugere uma etiologia genética, metabólica, imune ou tóxica. Já sintomas focais unilaterais com cefaleia e redução do nível de consciência, acompanhados de paralisia de nervos cranianos ipsilaterais e fraqueza contralateral, indicam uma lesão cerebelar expansiva.

QUADRO 450.1 **ETIOLOGIA DA ATAXIA CEREBELAR**

Sinais simétricos e progressivos			Sinais cerebelares focais e ipsilaterais		
Aguda (horas a dias)	Subaguda (dias a semanas)	Crônica (meses a anos)	Aguda (horas a dias)	Subaguda (dias a semanas)	Crônica (meses a anos)

Intoxicação: álcool, lítio, fenitoína, barbitúricos (história e rastreamento toxicológico positivos) Cerebelite viral aguda (LCS compatível com infecção viral aguda) Síndrome pós-infecciosa	Intoxicação: mercúrio, solvente, gasolina, cola; quimioterápicos citotóxicos, agentes hemoterapêuticos Alcoólica-nutricional (deficiência das vitaminas B_1 e B_{12}) Doença de Lyme	Síndrome paraneoplásica Síndrome do anticorpo antigliadina Hipotireoidismo Doenças hereditárias *Tabes dorsalis* (sífilis terciária) Toxicidade da fenitoína Amiodarona	Vascular: infarto cerebelar, hemorragia ou hematoma subdural Infecciosa: abscesso cerebelar (lesão expansiva na RM/TC, história compatível com a lesão)	Neoplásica: glioma cerebelar ou tumor metastático (RM/TC positivas para neoplasia) Desmielinizante: esclerose múltipla (anamnese, LCS e RM compatíveis) Leucoencefalopatia multifocal progressiva relacionada com a Aids (teste HIV positivo e contagem de CD4+ para Aids)	Gliose estável secundária a lesão vascular ou placa desmielinizante (lesão estável na RM/TC presente há mais de vários meses) Lesão congênita: malformações de Dandy-Walker ou Chiari (malformação observada na RM/TC)

Abreviações: LCS, líquido cerebrospinal; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

ATAXIA SIMÉTRICA

A ataxia progressiva e simétrica pode ser classificada com relação ao seu início como aguda (horas ou dias), subaguda (semanas ou meses) ou crônica (meses a anos). As ataxias agudas e reversíveis incluem aquelas causadas por intoxicação por álcool, fenitoína, lítio, barbitúricos e outros fármacos. A intoxicação provocada por exposição ao tolueno, a inalação de gasolina, a inalação de cola, o uso de tinta em aerossol ou a exposição a mercúrio metílico ou bismuto são causas adicionais de ataxia aguda ou subaguda, bem como o tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos, como fluoruracila e paclitaxel. Os pacientes com uma síndrome pós-infecciosa (especialmente após varicela) podem apresentar ataxia da marcha e disartria leve, ambas reversíveis **(Cap. 458)**. Causas infecciosas raras de ataxia incluem poliovírus, vírus Coxsackie, Echo, Epstein-Barr, toxoplasmose, *Legionella* e doença de Lyme.

O desenvolvimento subagudo de ataxia da marcha ao longo de semanas a meses (degeneração do verme cerebelar) pode advir dos efeitos combinados de alcoolismo e desnutrição, particularmente se houver deficiências de vitaminas B_1 e B_{12}. A hiponatremia também foi associada a ataxia. A ataxia cerebelar paraneoplásica está associada a uma série de tumores (e autoanticorpos) diferentes, como os cânceres de mama e ovário (anti-Yo), câncer pulmonar de pequenas células (anticanal de cálcio dependente da voltagem do tipo PQ) e doença de Hodgkin (anti-Tr) **(Cap. 122)**. Outra síndrome paraneoplásica associada a mioclonia e opsoclono ocorre nos cânceres de mama (anti-Ri) e de pulmão e no neuroblastoma. A elevação dos anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD) foi associada a uma síndrome atáxica progressiva que afeta a fala e a marcha. Para todas as ataxias paraneoplásicas, a síndrome neurológica pode ser o sintoma de apresentação do câncer. Outra ataxia progressiva mediada imunologicamente está associada a anticorpos antigliadina (e antiendomísio) e ao haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA) DQB1*0201; em alguns pacientes acometidos, a biópsia do intestino delgado revela atrofia das vilosidades compatível com enteropatia sensível ao glúten **(Cap. 349)**. Por fim, a ataxia progressiva subaguda pode ser causada por uma doença devida a príon, sobretudo quando uma etiologia infecciosa, como a transmissão por hormônio do crescimento humano contaminado, é responsável **(Cap. 453e)**.

A ataxia da marcha simétrica crônica sugere uma ataxia hereditária (discutida adiante), um distúrbio metabólico ou uma infecção crônica. O hipotireoidismo sempre deve ser considerado como uma forma prontamente tratável e reversível de ataxia da marcha. As doenças infecciosas que podem apresentar-se com ataxia são sífilis meningovascular e *tabes dorsalis* devido à degeneração das colunas posteriores e das vias espinocerebelares na medula espinal.

ATAXIA FOCAL

A ataxia focal aguda comumente resulta de doença cerebrovascular, em geral infarto isquêmico ou hemorragia cerebelar. Tais lesões resultam em sintomas cerebelares ipsilaterais ao cerebelo lesionado e podem estar associadas à redução do nível de consciência em razão de compressão do tronco encefálico e hipertensão intracraniana; pode haver sinais pontinos ipsilaterais, incluindo paralisia do VI e do VII nervos cranianos. Sinais focais ou progressivos de ataxia aguda também devem levantar suspeita imediata de hematoma subdural na fossa posterior, abscesso bacteriano, ou tumor cerebelar primário ou metastático. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) revelam processos clinicamente significativos desse tipo. Muitas dessas lesões representam emergências neurológicas verdadeiras, pois pode ocorrer uma herniação súbita, seja rostralmente através do tentório, seja por uma herniação caudal das amígdalas cerebelares através do forame magno, a qual costuma ser devastadora. Pode ser necessária descompressão cirúrgica aguda **(Cap. 330)**. Linfoma ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em paciente com Aids podem manifestar-se como uma síndrome cerebelar focal aguda ou subaguda. As etiologias crônicas de ataxia progressiva incluem esclerose múltipla **(Cap. 458)** e lesões congênitas, como uma malformação de Chiari **(Cap. 456)** ou um cisto congênito de fossa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

Estas podem evidenciar modos de herança autossômico dominante, autossômico recessivo ou materno (mitocondrial). Uma classificação genômica **(Cap. 451e)** praticamente suplantou as classificações prévias baseadas apenas na expressão clínica.

Embora as manifestações clínicas e os achados neuropatológicos de doença cerebelar dominem o quadro clínico, também pode haver alterações típicas dos núcleos da base, do tronco encefálico, da medula espinal, dos nervos ópticos, da retina e dos nervos periféricos. Em grandes famílias com ataxias hereditárias dominantes, observam-se muitas gradações, desde manifestações puramente cerebelares até distúrbios mistos do cerebelo e do tronco encefálico, síndromes cerebelares e dos núcleos da base e doenças da medula espinal ou dos nervos periféricos. Raramente verifica-se também demência. O quadro clínico pode ser homogêneo dentro de uma família com ataxia de herança dominante, porém às vezes a maioria dos membros acometidos da família demonstra uma síndrome típica, enquanto um ou vários membros têm um fenótipo inteiramente diferente.

ATAXIAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

As ataxias espinocerebelares (SCA, de *spinocerebellar ataxia*) autossômicas incluem a SCA do tipo 1 ao tipo 36, a atrofia dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL) e a ataxia episódica (AE) dos tipos 1 a 7 **(Cap. 451e)**. A SCA1, SCA2, SCA3 (doença de Machado-Joseph [DMJ]), SCA6, SCA7 e SCA17 são causadas por expansões das repetições da trinca CAG em diferentes genes. A SCA8 origina-se de uma expansão de repetições CTG não traduzidas, a SCA12 está ligada a repetições CAG não traduzidas e a SCA10 é devida a repetições de pentanucleotídeos não traduzidas. Os fenótipos clínicos dessas SCA se sobrepõem. O genótipo tornou-se o padrão-ouro para o diagnóstico e a classificação. A trinca CAG codifica a glutamina, e essas expansões da repetição CAG resultam em proteínas poliglutamina expandidas, denominadas *ataxinas*, que produzem um ganho tóxico de função com herança autossômica dominante. Embora o fenótipo seja variável para qualquer gene patogênico, cada ataxia resulta em um padrão relativamente singular de perda neuronal com gliose. Estudos imuno-histoquímicos e bioquímicos mostraram acúmulo citoplasmático (SCA2), neuronal (SCA1, DMJ, SCA7) e nucleolar (SCA7) das proteínas ataxinas mutantes que contêm poliglutamina. As ataxinas de poliglutamina expandida com mais de cerca de 40 glutaminas são potencialmente tóxicas para os neurônios por diversas razões: altos níveis de expressão gênica da ataxina poliglutamina mutante nos neurônios acometidos; alteração conformacional da proteína agregada para uma estrutura β-pregueada; transporte anormal da ataxina para o interior do núcleo (SCA1, DMJ, SCA7); ligação a outras proteínas de poliglutamina, incluindo a proteína de transcrição de ligação a TATA e a proteína de ligação a CREB, prejudicando suas funções; alteração da eficiência do sistema ubiquitina-proteossomo de renovação das proteínas; e indução de apoptose neuronal. Uma idade de início menor (antecipação) e uma doença mais agressiva em gerações subsequentes decorrem de expansão adicional da repetição CAG e poliglutamina mais numerosa na ataxina mutante. Os distúrbios mais comuns são discutidos adiante.

SCA1

A SCA1 era antigamente denominada *atrofia olivopontocerebelar,* mas os dados genômicos mostraram que a entidade corresponde a diferentes genótipos com manifestações clínicas sobrepostas.

Sinais e sintomas A SCA1 caracteriza-se pelo desenvolvimento, no início ou em meados da idade adulta, de ataxia cerebelar progressiva do tronco e dos membros, dificuldades do equilíbrio e da marcha, lentidão dos movimentos voluntários, fala escandida, movimentos oculares nistagmoides e tremor oscilatório da cabeça e do tronco. Também podem ocorrer disartria, disfagia e paralisias oculomotoras e faciais. Os sintomas extrapiramidais incluem rigidez, fácies imóvel e tremor parkinsoniano. Os reflexos costumam ser normais, mas os reflexos patelar e aquileu podem ser abolidos e pode haver respostas plantares em extensão. Pode-se observar demência, mas em geral ela é discreta. É comum haver deficiência da função esfinctérica, com incontinência urinária e, às vezes, fecal. A RM revela atrofia do cerebelo e do tronco encefálico **(Fig. 450.1)**.

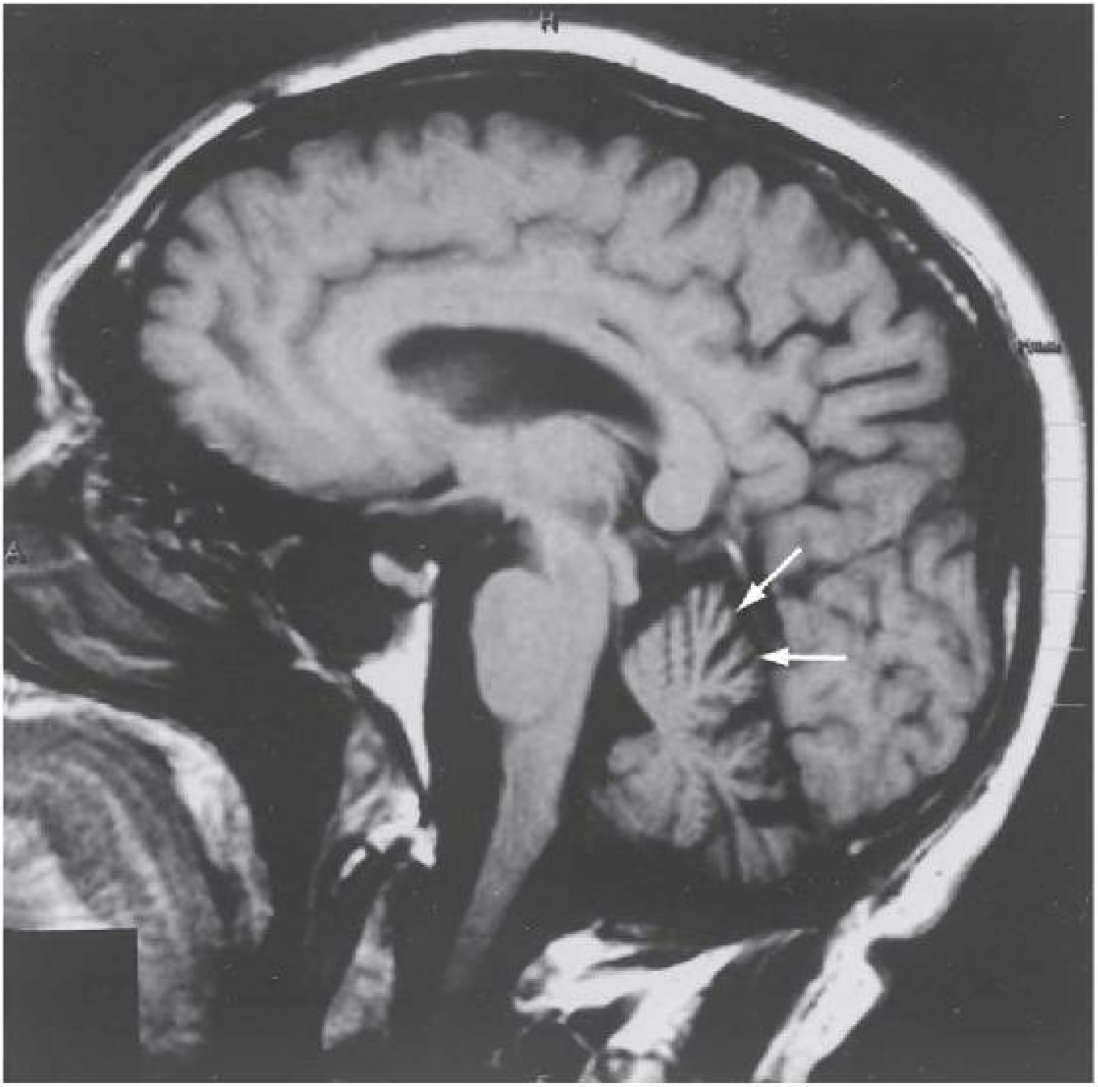

FIGURA 450.1 Ressonância magnética (RM) sagital do cérebro de homem de 60 anos de idade com ataxia da marcha e disartria devidas à ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1), ilustrando atrofia cerebelar (*setas*). *(Reproduzida, com autorização, de RN Rosenberg, P Khemani, in RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed. London, Elsevier, 2015.)*

À inspeção *post mortem* do cérebro, observa-se acentuado encolhimento da metade ventral da ponte, desaparecimento da eminência olivar na face ventral do bulbo e atrofia cerebelar. O exame histológico mostra perda variável de células de Purkinje, números reduzidos de células nos estratos molecular e granuloso, desmielinização do pedúnculo cerebelar médio e dos hemisféricos cerebelares e perda intensa de células nos núcleos pontinos e nas olivas. Nos casos com manifestações extrapiramidais, encontram-se alterações degenerativas no estriado, em especial no putame, e perda das células pigmentadas da substância negra. Com frequência está presente degeneração mais disseminada no sistema nervoso central (SNC), incluindo o comprometimento das colunas posteriores e das fibras espinocerebelares.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A SCA1 codifica um produto gênico, denominado *ataxina 1*, que é uma nova proteína de função desconhecida. O alelo mutante tem 40 repetições CAG localizadas dentro da região codificadora, enquanto os alelos de indivíduos não acometidos têm ≤36 repetições. Descreveram-se alguns pacientes com 38 a 40 repetições CAG. Há correlação direta entre maior quantidade de repetições e menor idade de início na SCA1. Os pacientes juvenis têm números maiores de repetições, e a antecipação está presente nas gerações subsequentes. Camundongos transgênicos portadores do gene da SCA1 manifestaram ataxia e patologia das células de Purkinje. A localização nuclear, mas não a agregação, da ataxina 1 parece ser necessária para a morte celular desencadeada pela proteína mutante.

SCA2

Sinais e sintomas Outro fenótipo clínico, SCA2, foi descrito em pacientes de Cuba e da Índia. É provável que os pacientes cubanos descendam de um ancestral comum e que a população descrita corresponda ao maior grupo homogêneo de pacientes com ataxia já descrito. A idade de início varia de 2 a 65 anos, e há variedade clínica considerável dentro das famílias. Embora os achados neuropatológicos e clínicos sejam compatíveis com o diagnóstico de SCA1, incluindo movimentos oculares sacádicos lentos, ataxia, disartria, rigidez parkinsoniana, palidez do disco óptico, espasticidade leve e degeneração da retina, a SCA2 é uma forma singular de doença degenerativa cerebelar.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O gene nas famílias com SCA2 também contém expansões das repetições CAG que codificam uma proteína contendo poliglutamina, ataxina 2. Os alelos normais possuem 15 a 32 repetições; os alelos mutantes, 35 a 77 repetições.

DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH/SCA3

A DMJ foi descrita pela primeira vez entre portugueses e seus descendentes na Nova Inglaterra e na Califórnia. Em seguida, foi encontrada em famílias de Portugal, Austrália, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, França, Índia, Israel, Itália, Japão, Espanha, Taiwan e Estados Unidos. Na maioria das populações, é a ataxia autossômica dominante mais comum.

Sinais e sintomas A DMJ foi classificada em três tipos clínicos. Na DMJ tipo I (tipo esclerose lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonia), os déficits neurológicos surgem nas primeiras duas décadas de vida e envolvem fraqueza e espasticidade dos membros, principalmente das pernas, muitas vezes acompanhadas de distonia da face, do pescoço, do tronco e dos membros. São comuns clonos patelar e aquileu, bem como respostas plantares em extensão. A marcha é lenta e rígida, com uma base discretamente alargada e cambaleios de um lado para o outro; essa marcha resulta de espasticidade, não de ataxia verdadeira. Não há titubeação do tronco. A fraqueza e a espasticidade faríngeas causam dificuldade na fala e na deglutição. A proeminência do nistagmo horizontal e vertical, a perda dos movimentos oculares sacádicos rápidos, sácades hipermétricos e hipométricos e a deficiência do olhar vertical para cima são dignos de nota. Fasciculações faciais, mioquimia facial, fasciculações linguais sem atrofia, oftalmoparesia e proeminência ocular são manifestações precoces comuns.

Na DMJ tipo II (tipo atáxico), déficits cerebelares verdadeiros de disartria e ataxia da marcha e dos membros surgem entre a segunda e a quarta décadas de vida, junto com déficits corticoespinais e extrapiramidais de espasticidade, rigidez e distonia. O tipo II é a forma mais comum da DMJ. Também há oftalmoparesia, déficits do olhar vertical para cima e fasciculações faciais e linguais. A DMJ tipo II deve ser diferenciada da SCA1 e da SCA2, distúrbios clinicamente semelhantes.

A DMJ tipo III (tipo atáxico-amiotrófico) surge entre a quinta e a sétima décadas de vida como um distúrbio pancerebelar que inclui disartria e ataxia da marcha e dos membros. Perda sensorial distal das sensações de dor, toque, vibração e propriocepção e atrofia distal são proeminentes, indicando a presença de neuropatia periférica. Os reflexos tendíneos profundos estão reduzidos ou abolidos, e não há achados corticoespinais ou extrapiramidais.

A idade de início média dos sintomas na DMJ é 25 anos. Os déficits neurológicos sempre avançam e levam à morte por debilitação dentro de 15 anos a partir do início, principalmente nos pacientes com doença tipos I e II. Em geral, os pacientes preservam plena a função intelectual.

Os principais achados histopatológicos são perda variável de neurônios e substituição glial no corpo estriado, com perda intensa de neurônios na parte compacta da substância negra. Perda moderada de neurônios ocorre no núcleo dentado do cerebelo e no núcleo rubro. Detecta-se perda de células de Purkinje e células granulosas no córtex cerebelar. Ocorre também perda celular no núcleo dentado e nos núcleos motores dos nervos cranianos. A preservação das olivas inferiores diferencia a DMJ de outras ataxias com herança dominante.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O gene da DMJ foi mapeado em 14q24,3-q32. Expansões instáveis da repetição CAG estão presentes no gene da DMJ, que codifica uma proteína contendo poliglutamina denominada ataxina 3 ou DMJ-ataxina. Uma idade de início menor está associada a repetições mais longas. Os alelos de indivíduos normais possuem entre 12 e 37 repetições CAG, e os alelos da DMJ têm 60 a 84 repetições CAG. Agregados contendo poliglutamina de ataxina 3 (ataxina da DMJ) foram descritos nos núcleos de neurônios que estavam sofrendo degeneração. A ataxina da DMJ codifica uma ubiquitina-protease, que é inativa em decorrência das poliglutaminas expandidas. A função dos proteossomos está comprometida, resultando em depuração alterada das proteínas e perda neuronal cerebelar.

SCA6

O rastreamento genômico para repetições CAG em outras famílias com ataxia autossômica dominante e perda sensorial vibratória e proprioceptiva demonstrou a presença de outro *locus*. Curiosamente, mutações diferentes no mesmo gene da subunidade α_{1A} do canal de cálcio dependente da voltagem (CACNLIA4; também chamado de gene *CACNA1A*) em 19p13 resultam em distúrbios clínicos diferentes. As expansões das repetições CAG (21 a 27 nos pacientes; 4 a 16 trincas em indivíduos normais) acarretam ataxia progressiva de início tardio com degeneração cerebelar. Mutações de sentido errôneo nesse gene resultam em enxaqueca hemiplégica familiar. Mutações sem sentido resultando em interrupção da síntese proteica do produto gênico causam ataxia cerebelar paroxística hereditária ou AE. Alguns pacientes com enxaqueca hemiplégica familiar apresentam ataxia progressiva e também têm atrofia cerebelar.

SCA7

Este distúrbio distingue-se de todas as outras SCA pela presença de degeneração pigmentar da retina. As anormalidades visuais aparecem primeiro como cegueira para as cores azul-amarela e evoluem para perda visual franca com degeneração da mácula. Em quase todos os demais aspectos, a SCA7 assemelha-se a várias outras SCA em que a ataxia é acompanhada de diversos achados não cerebelares, como oftalmoparesia e respostas plantares extensoras. O defeito genético é uma expansão das repetições CAG no gene da SCA7 em 3p14-p21.1. O tamanho das repetições expandidas na SCA7 é altamente variável. Assim, a intensidade dos achados clínicos varia desde ausência de sintomas a um quadro leve com início tardio dos sintomas a uma doença grave e agressiva na infância com rápida progressão. Observou-se antecipação acentuada, em especial quando há transmissão paterna. A proteína patogênica, ataxina 7, forma agregados nos núcleos dos neurônios afetados, conforme também foi descrito para a SCA1 e a SCA3/DMJ.

SCA8

Esta forma de ataxia é causada por expansão das repetições CTG em uma região não traduzida de um gene no cromossomo 13q21. Existe acentuada predileção materna na transmissão, o que talvez reflita contrações da repetição durante a espermatogênese. A mutação não é totalmente penetrante. Os sintomas incluem disartria lentamente progressiva e ataxia da marcha começando em torno dos 40 anos de idade, com variação entre 20 e 65 anos. Outras manifestações compreendem nistagmo, espasticidade dos membros inferiores e redução da sensação vibratória. Os indivíduos gravemente acometidos deixam de deambular durante a quarta à sexta décadas. A RM revela atrofia cerebelar. O mecanismo da doença pode envolver um efeito "tóxico" dominante que ocorre em nível do RNA, como na distrofia miotônica.

ATROFIA DENTATORRUBROPALIDOLUISIANA

A ADRPL tem apresentação variável que pode incluir ataxia progressiva, coreoatetose, distonia, crises epilépticas, mioclonia e demência. A ADRPL origina-se de repetições instáveis da trinca CAG na matriz de leitura aberta de um gene denominado *atrofina*, localizado no cromossomo 12p12-ter. Expansões maiores são encontradas em pacientes cuja doença começa mais cedo. O número de repetições é de 49 nos pacientes com ADRPL e ≤26 em indivíduos normais. Ocorre antecipação em gerações sucessivas, com início mais precoce da doença associado a aumento do número de repetições CAG nas crianças que herdam a doença do pai. Uma família bem-caracterizada da Carolina do Norte apresenta uma variante fenotípica conhecida como *síndrome do Rio Haw*, atualmente reconhecida como devida à mutação da ADRPL.

ATAXIA EPISÓDICA

Os tipos 1 e 2 são dois distúrbios raros de herança dominante mapeados nos cromossomos 12p (gene do canal de potássio) para o tipo 1 e 19p para o tipo 2. Os pacientes com AE tipo 1 têm episódios breves de ataxia com mioquimia e nistagmo que duram minutos apenas. Um sobressalto, mudança abrupta da postura e exercício podem induzir os episódios. A acetazolamida ou anticonvulsivantes podem ser terapêuticos. Os pacientes com AE tipo2 apresentam episódios de ataxia com nistagmo que podem durar horas ou dias. O estresse, exercício ou fadiga excessiva podem ser fatores desencadeantes. A acetazolamida pode ser terapêutica e reverter a alcalose intracelular relativa detectada na espectroscopia por ressonância magnética. Detectaram-se mutações sem sentido com um códon de parada responsáveis pela AE tipo 2 no gene *CACNA1A*, que codifica a subunidade α_{1A} do canal de cálcio dependente da voltagem (ver "SCA6", anteriormente).

ATAXIAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS

Ataxia de Friedreich É a forma de ataxia hereditária mais comum, e responde por metade de todas as ataxias hereditárias. Pode ocorrer em uma forma clássica ou associada a uma síndrome geneticamente determinada de deficiência da vitamina E; as duas formas são clinicamente indistinguíveis.

SINAIS E SINTOMAS A ataxia de Friedreich manifesta-se antes dos 25 anos de idade por uma marcha titubeante progressiva, quedas frequentes e vacilação no andar. Os membros inferiores são mais intensamente afetados do que os superiores. Às vezes, o sintoma inicial é disartria; raras vezes, o sinal inicial é escoliose progressiva, deformidade dos pés, nistagmo ou cardiopatia.

O exame neurológico revela nistagmo, perda dos movimentos oculares sacádicos rápidos, vacilação do tronco na marcha, disartria, dismetria e ataxia do tronco e dos membros. Em geral, detectam-se respostas plantares em extensão (com tônus normal no tronco e nos membros), reflexos tendíneos profundos abolidos e fraqueza (distal maior do que proximal). Ocorre perda das sensações vibratória e proprioceptiva. A idade mediana de óbito é 35 anos. As mulheres têm prognóstico significativamente melhor do que os homens.

Ocorre comprometimento cardíaco em 90% dos pacientes. Relataram-se cardiomegalia, hipertrofia simétrica, sopros e distúrbios da condução. Em um pequeno percentual dos pacientes, há deficiência intelectual moderada ou síndromes psiquiátricas. Observa-se alta incidência de diabetes melito (20%), associado a resistência à insulina e disfunção das células β pancreáticas. As deformidades musculoesqueléticas são comuns e incluem pé cavo, pé equinovaro e escoliose. A RM da medula espinal mostra atrofia **(Fig. 450.2)**.

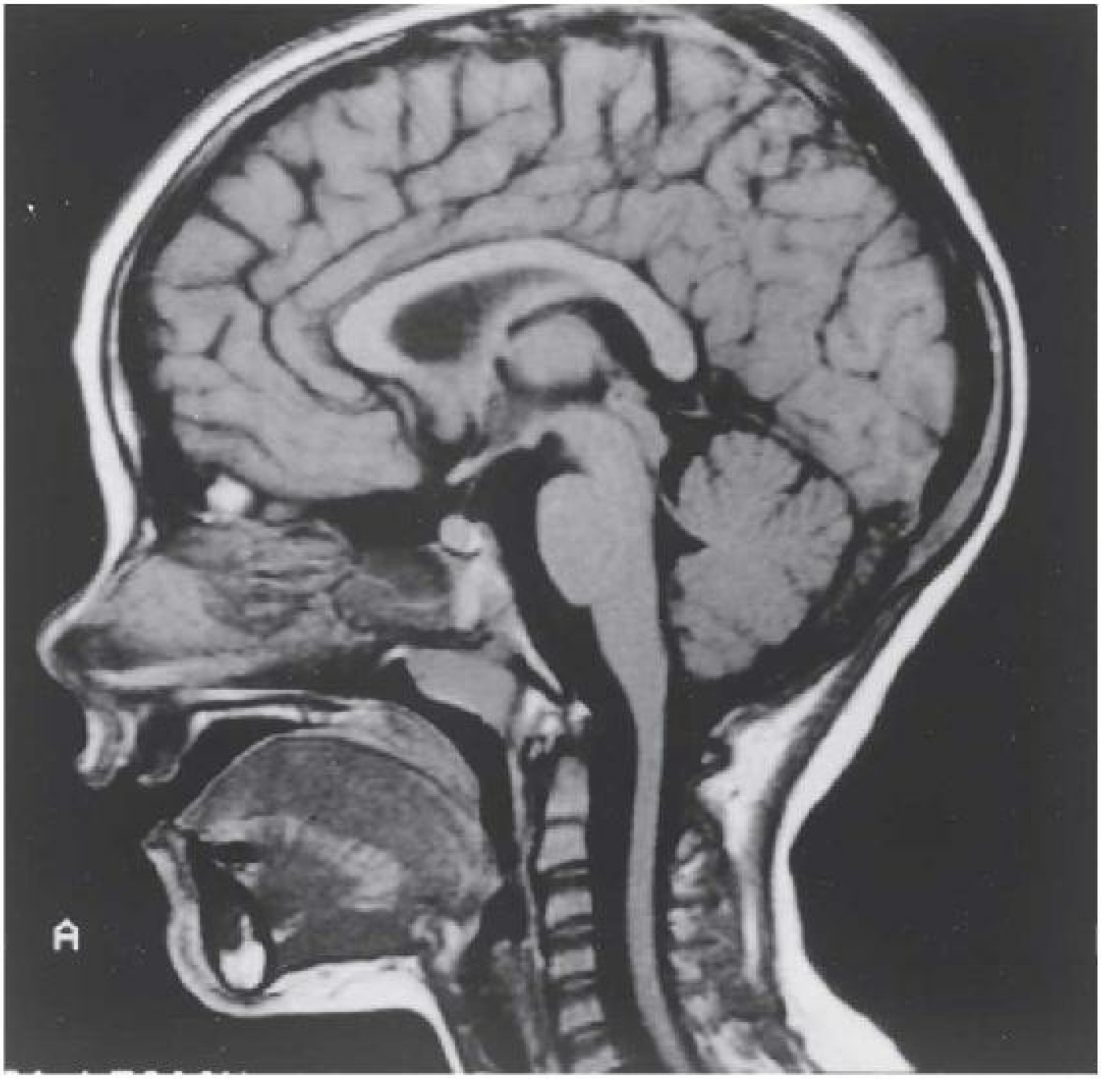

FIGURA 450.2 Ressonância magnética (RM) sagital do cérebro e da medula espinal de paciente com ataxia de Friedreich, mostrando atrofia da medula espinal. *(Reproduzida, com autorização, de RN Rosenberg, P Khemani, in RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed. London, Elsevier, 2015.)*

Os principais locais da patologia são a medula espinal, as células ganglionares das raízes dorsais e os nervos periféricos. Pode ocorrer atrofia discreta do cerebelo e dos giros cerebrais. Esclerose e degeneração ocorrem predominantemente nos tratos espinocerebelares, nos tratos corticoespinais laterais e nas colunas posteriores. Foi descrita degeneração dos núcleos glossofaríngeo, vago, hipoglosso e cerebelares profundos. O córtex cerebral é histologicamente normal, salvo pela perda das células de Betz nos giros pré-centrais. Os nervos periféricos são extensamente acometidos, com perda de fibras mielinizadas grandes. A patologia cardíaca consiste em hipertrofia e fibrose miocíticas, displasia fibromuscular vascular focal com depósito de substância positiva para o ácido periódico de Schiff (PAS) na túnica média ou subíntima, miocitopatia com núcleos pleomorfos incomuns e degeneração focal de nervos e gânglios cardíacos.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A forma clássica da ataxia de Friedreich foi mapeada no cromossomo 9q13-q21.1, e o gene mutante, *frataxina*, contém repetições da trinca GAA expandidas no primeiro íntron. Há homozigosidade para a expansão das repetições GAA em mais de 95% dos pacientes. Pessoas normais têm 7 a 22 repetições GAA, e os pacientes, 200 a 900. Uma síndrome clínica mais variada foi descrita em heterozigotos compostos, que possuem uma cópia da expansão de GAA e na outra cópia uma mutação de ponto no gene da *frataxina*. Quando a mutação de ponto localiza-se na região do gene que codifica a metade aminoterminal da frataxina, o fenótipo é mais leve, muitas vezes com marcha espástica, reflexos preservados ou exacerbados, ausência de disartria e ataxia leve ou ausente.

Pacientes com ataxia de Friedreich têm níveis indetectáveis ou baixíssimos de mRNA da *frataxina*, comparados com portadores e indivíduos normais não aparentados; assim, a doença parece advir de perda da expressão da proteína frataxina. A frataxina é uma proteína mitocondrial envolvida na homeostase do ferro. O acúmulo mitocondrial de ferro devido à perda do transportador de ferro codificado pelo gene da *frataxina* mutante resulta em ferro intramitocondrial oxidado. Por sua vez, o excesso de ferro oxidado resulta em oxidação de componentes celulares e lesão celular irreversível.

Descreveram-se duas formas de ataxia hereditária associada a anormalidades nas interações da vitamina E (α-tocoferol) com a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Estas são a abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) e a ataxia com deficiência de vitamina E (ADVE). A abetalipoproteinemia é causada por mutações no gene que codifica a maior subunidade da proteína de transferência microssômica de triglicerídeos (MTP). Defeitos na MTP prejudicam a formação e a secreção de VLDL no fígado. Esse defeito resulta em deficiência no transporte de vitamina E para os tecidos, incluindo os sistemas nervosos central e periférico, pois a VLDL é a molécula que transporta a vitamina E e outros substitutos lipossolúveis. A ADVE deve-se a mutações no gene da proteína de transferência do α-tocoferol (α-TTP). Tais pacientes têm capacidade reduzida de ligação da vitamina E à VLDL produzida e secretada pelo fígado, resultando em deficiência de vitamina E nos tecidos periféricos. Portanto, a ausência de VLDL (abetalipoproteinemia) ou a dificuldade de ligação da vitamina E à VLDL (ADVE) produz uma síndrome atáxica. Mais uma vez, uma classificação baseada no genótipo mostrou-se essencial para se desvendarem as diversas formas da síndrome da doença de Friedreich, que podem ser clinicamente indistinguíveis.

Ataxia-telangiectasia • *SINAIS E SINTOMAS* Os pacientes com ataxia-telangiectasia (AT) apresentam-se na primeira década de vida com lesões telangiectásicas progressivas associadas a déficits da função cerebelar e nistagmo. As manifestações neurológicas são aquelas observadas na doença de Friedreich, que deve ser incluída no diagnóstico diferencial. Podem surgir ataxia do tronco e dos membros, disartria, respostas plantares em extensão, abalos mioclônicos, arreflexia e déficits sensoriais distais. Há alta incidência de infecções pulmonares recorrentes e neoplasias dos sistemas linfático e reticuloendotelial nos pacientes com AT. Descreveram-se hipoplasia tímica com imunodeficiências celulares e humorais (IgA e IgG2), envelhecimento precoce e distúrbios endócrinos, como diabetes melito tipo 1. Há incidência aumentada de linfomas, doença de Hodgkin, leucemias agudas de células T e câncer de mama.

As alterações neuropatológicas mais marcantes incluem perda de células de Purkinje, granulosas e em cesto no córtex cerebelar e de neurônios nos núcleos cerebelares profundos. As olivas inferiores do bulbo também sofrem perda neuronal. Há perda dos neurônios do corno anterior da medula espinal e das células ganglionares das raízes dorsais, associada a desmielinização da coluna posterior da medula espinal. Um timo pouco desenvolvido ou ausente é o defeito mais comum do sistema linfoide.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

O gene da AT (gene *ATM*) codifica uma proteína que é semelhante a diversas fosfatidil-inositol-3´-quinases de leveduras e mamíferos envolvidas na transdução de sinais mitogênicos, na recombinação meiótica e no controle do ciclo celular. Demonstrou-se um reparo defeituoso do DNA em fibroblastos de AT expostos à luz ultravioleta. A descoberta do *ATM* possibilita o diagnóstico precoce e a identificação de heterozigotos sob risco de câncer (p. ex., câncer de mama).

ATAXIAS MITOCONDRIAIS

Identificaram-se síndromes espinocerebelares com mutações no DNA mitocondrial (mtDNA). São conhecidas 30 mutações de ponto patogênicas do mtDNA e 60 tipos diferentes de deleções do mtDNA, e várias delas causam ou estão associadas à ataxia (**Cap. 462e**).

TRATAMENTO DISTÚRBIOS ATÁXICOS

A tarefa mais importante na assistência a pacientes com ataxia é identificar as entidades patológicas tratáveis. As lesões expansivas devem ser reconhecidas prontamente e tratadas de maneira apropriada. Os distúrbios paraneoplásicos com frequência são identificados pelos padrões clínicos da doença que eles produzem, medição de autoanticorpos específicos e detecção do câncer primário; esses distúrbios muitas vezes são refratários ao tratamento, mas alguns pacientes melhoram após a remoção do tumor ou com imunoterapia **(Cap. 122)**. A ataxia com anticorpos antigliadina e enteropatia sensível ao glúten podem melhorar com uma dieta livre de glúten. As síndromes de má absorção que acarretam deficiência de vitamina E podem provocar ataxia. Deve-se considerar a forma de ataxia de Friedreich associada à deficiência de vitamina E e medir os níveis séricos de vitamina E. A terapia com vitamina E está indicada nesses raros pacientes. Devem-se determinar os níveis séricos das vitaminas B_1 e B_{12} e, em caso de deficiência, administrá-las aos pacientes. O hipotireoidismo é fácil de tratar. O líquido cerebrospinal deve ser testado quanto à presença de sífilis em pacientes com ataxia progressiva e outras manifestações de *tabes dorsalis*. Do mesmo modo, devem-se definir os títulos de anticorpos para a doença de Lyme e *Legionella* e, nos pacientes positivos, instituir antibioticoterapia apropriada. As aminoacidopatias, leucodistrofias, anormalidades do ciclo da ureia e encefalomiopatias mitocondriais podem gerar ataxia, e algumas terapias nutricionais ou metabólicas estão disponíveis para tais distúrbios. Os efeitos nocivos da fenitoína e do álcool sobre o cerebelo são bem conhecidos, e a exposição a essas substâncias deve ser evitada em pacientes com ataxia de qualquer etiologia.

Não existe tratamento comprovado para qualquer uma das ataxias autossômicas dominantes (SCA1 a 36). Há evidências preliminares de que a idebenona, removedor de radicais livres, melhore a hipertrofia miocárdica em pacientes com ataxia de Friedreich clássica; contudo, não existem quaisquer evidências atuais de que melhore a função neurológica. Um estudo preliminar de pequeno porte em uma população mista de pacientes com diferentes ataxias hereditárias levantou a possibilidade de que o antagonista do glutamato, o riluzol, possa proporcionar um benefício modesto. Os quelantes de ferro e fármacos antioxidantes são potencialmente nocivos nos pacientes com ataxia de Friedreich, pois podem aumentar a lesão do miocárdio. A acetazolamida pode reduzir a duração dos sintomas da ataxia episódica. No presente, a identificação do genótipo de pessoas sob risco, junto com aconselhamento familiar e genético apropriado, pode reduzir a incidência dessas síndromes cerebelares nas futuras gerações **(Cap. 84)**.

LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS

1. Baylor College of Medicine; Houston, Texas
   http://www.bcm.edu/genetics/index.cfm?pmid=21387

2. GeneDx
   http://www.genedx.com
3. Transgenomic
   http://www.transgenomic.com/labs/neurology

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

As ataxias com formas de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial estão presentes no mundo todo. A doença de Machado-Joseph (SCA3) (autossômica dominante) e a ataxia de Friedreich (autossômica recessiva) são os tipos mais comuns na maioria das populações. Há marcadores genéticos comercialmente disponíveis para identificar de maneira precisa a mutação genética para o diagnóstico correto e também para o planejamento familiar. A detecção precoce da doença pré-clínica assintomática pode reduzir ou eliminar a herança da ataxia em algumas famílias no mundo todo.

451e

Classificação das ataxias espinocerebelares

Roger N. Rosenberg

As ataxias com herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial estão presentes em todo o mundo. A doença de Machado-Joseph (SCA3) (autossômica dominante) e a ataxia de Friedreich (autossômica recessiva) são os tipos mais comuns na maioria das populações. Marcadores de mutações estão atualmente disponíveis para identificar portadores em risco em suas famílias, permitindo a identificação precisa da mutação genética para o diagnóstico correto e, também, para o planejamento familiar. A identificação dos portadores da mutação e o planejamento familiar permitem a detecção precoce da doença pré-clínica assintomática e reduzem ou eliminam a forma hereditária de ataxia em famílias específicas, mundialmente.

QUADRO 451e.1 **CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (SCA)**

Nome	*Locus*	Fenótipo
SCA1 (autossômica dominante tipo 1)	6p22-p23 com repetições CAG (exônicas); proteína nuclear ácida rica em leucina (LANP), proteína de interação específica para a região Ataxina-1	Ataxia com oftalmoparesia, achados piramidais e extrapiramidais; disponibilidade de teste genético; 6% de todos os casos de ataxia cerebelar autossômica dominante (AD)
SCA2 (autossômica dominante tipo 2)	12q23-q24.1 com repetições CAG (exônicas) Ataxina-2	Ataxia com movimentos sacádicos lentos e achados piramidais e extrapiramidais mínimos; disponibilidade de teste genético; 13% de todos os casos de ataxia cerebelar AD
Doença de Machado-Joseph/ SCA3 (autossômica dominante tipo 3)	14q24.3-q32 com repetições CAG (exônicas); codifica uma ubiquitina-protease (inativa com expansão da poliglutamina); alteração da renovação de proteínas celulares DMJ–ataxina-3	Ataxia com oftalmoparesia e sinais piramidais, extrapiramidais e amiotróficos variáveis; demência (leve); 23% de todos os casos de ataxia cerebelar AD; disponibilidade de teste genético
SCA4 (autossômica dominante tipo 4)	16q22.1-ter; proteína com homologia de domínio de plecstrina, família G, membro 4 (PLEKHG4; puratrofina-1: atrofia das células de Purkinje associada à proteína-1, incluindo o fator de repetição de espectrina e de troca de nucleotídeo de guanina, GEF para Rho GTPases)	Ataxia com movimentos oculares normais, neuropatia axonal sensorial e sinais piramidais; disponibilidade de teste genético

SCA5 (autossômica dominante tipo 5)	11p12-q12; mutações da espectrina β–III; (SPTBN2); estabiliza o transportador de glutamato EAAT4; descendentes do presidente Abraham Lincoln	Ataxia e disartria; disponibilidade de teste genético
SCA6 (autossômica dominante tipo 6)	19p13.2 com repetições de CAG do gene (exônico) dos canais α_{1A} de cálcio dependentes de voltagem; proteína CACNA1A, subunidade de canal de cálcio tipo P/Q	Ataxia e disartria, nistagmo, perda sensorial proprioceptiva leve; disponibilidade de teste genético
SCA7 (autossômica dominante tipo 7)	3p14.1-p21.1 com repetições CAG (exônicas); ataxina 7; subunidade de GCN5, complexos contendo histona-acetiltransferase; proteína de ligação da ataxina 7; proteína associada a Cbl (CAP; SH3D5)	Oftalmoparesia, perda visual, ataxia, disartria, resposta plantar em extensão, degeneração retiniana pigmentar; disponibilidade de teste genético
SCA8 (autossômica dominante tipo 8)	13q21 com repetições CTG; não codificadoras; região 3´ não traduzida do RNA transcrito; KLHL1AS	Ataxia da marcha, disartria, nistagmo, espasticidade das pernas e redução da sensação vibratória; disponibilidade de teste genético
SCA10 (autossômica dominante tipo 10)	22q13; repetição do pentanucleotídeo ATTCT; não codificadora, íntron 9	Ataxia da marcha, disartria, nistagmo; crises parciais complexas e motoras generalizadas; polineuropatia; disponibilidade de teste genético
SCA11 (autossômica dominante tipo 11)	15q14-q21.3 por ligação	Ataxia lentamente progressiva da marcha e dos membros, disartria, nistagmo vertical, hiper-reflexia
SCA12 (autossômica dominante tipo 12)	5q31-q33 por ligação; repetição CAG; proteína-fosfatase 2A, subunidade reguladora B (PPP2R2B); proteína PP2A, serina/treonina-fosfatase	Tremor, movimentos reduzidos, reflexos exacerbados, distonia, ataxia, disautonomia, demência, disartria; disponibilidade de teste genético
SCA13 (autossômica dominante tipo 13)	19q13.3-q14.4; canais de potássio dependentes de voltagem; KCNC3	Ataxia, pernas > braços; disartria, nistagmo horizontal, desenvolvimento motor retardado; atraso do desenvolvimento mental; reflexos tendíneos exacerbados; RM: atrofia cerebelar e pontina; disponibilidade de teste genético
SCA14 (autossômica dominante tipo 14)	19q-13.4; proteína-quinase Cγ (PRKCG), mutações *missense*, incluindo deleção dentro da matriz de leitura e mutação de um local de emenda entre outras; serina/treonina quinase	Ataxia da marcha; ataxia das pernas > braços; disartria; ataxia pura com início mais tardio; mioclonias; tremor da cabeça e dos membros; aumento dos reflexos tendíneos profundos nos tornozelos; distonia e neuropatia sensorial eventuais; disponibilidade de teste genético
SCA15 (autossômica dominante tipo 15)	3p24.2-3pter; receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 1 (ITPRI)	Ataxia da marcha e dos membros, disartria; nistagmo; RM: atrofia da parte superior do verme cerebelar; hemisférios e amígdalas preservados
SCA16 (autossômica dominante tipo 16)	8q22.1-24.1	Ataxia cerebelar pura e tremor da cabeça, ataxia da marcha e disartria; nistagmo provocado pelo olhar horizontal; RM: atrofia cerebelar; não há alterações no tronco encefálico

SCA17 (autossômica dominante tipo 17)	6q27; expansão de CAG no gene da proteína de ligação a TATA (*TBP*)	Ataxia da marcha, demência, parkinsonismo, distonia, coreia, crises epilépticas; RM mostra atrofia cerebral e cerebelar; disponibilidade de teste genético
SCA18 (autossômica dominante tipo 18)	7q22-q32	Ataxia, neuropatia motora/sensorial; tremor da cabeça; disartria; respostas plantares em extensão em alguns pacientes; neuropatia axonal sensorial; EMG: desnervação; RM: atrofia cerebelar
SCA19 (autossômica dominante tipo 19)	1p21-q21; KCND3; mutações *missense*; T352P; M373I; S390N; alélica com SCA22; sobrepõe-se com o *locus* de SCA22	Ataxia, tremor, deficiência cognitiva, mioclonias; RM: atrofia cerebelar
SCA20 (autossômica dominante)	11p13-q11; duplicação de 260 kb	Disartria; ataxia da marcha; movimentos sacádicos provocados pelo olhar; tremor palatino; TC: calcificação do núcleo dentado; RM: atrofia cerebral
SCA21 (autossômica dominante)	7p21.3-p15.1	Ataxia, disartria, manifestações extrapiramidais de acinesia, rigidez, tremor, deficiência cognitiva; reflexos tendíneos profundos reduzidos; RM: atrofia cerebelar, núcleos da base e tronco encefálico normais
SCA22 (autossômica dominante)	1p21-q23; deleção (no quadro); V338E; G345V; T377M; alélico com SCA19; canais de KCND3; Kv4.3	Ataxia cerebelar pura; disartria; disfagia; nistagmo; RM: atrofia cerebelar
SCA23 (autossômica dominante)	20p13-12.3; prodinorpin *missense* a (proteína PDYN); R138S; L211S; R212W; R215C	Ataxia da marcha; disartria; ataxia dos membros; nistagmo ocular, dismetria; perda da vibração nas pernas; respostas plantares em extensão; RM: atrofia cerebelar
SCA25 (autossômica dominante)	2p15-p21	Ataxia, nistagmo; perda vibratória nos pés; perda nociceptiva em alguns; dor abdominal; náuseas e vômitos podem ser proeminentes; reflexos aquileus ausentes; potenciais de ação ausentes nos nervos sensoriais; RM: atrofia cerebelar, tronco encefálico normal
SCA26 (autossômica dominante)	19p13.3	Ataxia da marcha; ataxia dos membros; disartria; nistagmo; RM: atrofia cerebelar
SCA27 (autossômica dominante)	13q34; proteína 14 do fator de crescimento de fibroblastos; mutação F145S; reduz a estabilidade da proteína	Tremor dos membros e da cabeça e discinesia orofacial; ataxia dos braços > pernas, ataxia da marcha; disartria; nistagmo; sintomas psiquiátricos; deficiência cognitiva; RM: atrofia cerebelar; disponibilidade de teste genético
SCA28 (autossômica dominante)	18p11.22-q11.2; mutações no gene da família proteína ATPase 3-like 2 (proteína AFG3L2): N432T; S674L; E691K; A694E; R702Q	Ataxia dos membros e da marcha; disartria; nistagmo; oftalmoparesia; hiper-reflexia das pernas e respostas plantares em extensão; RM: atrofia cerebelar
SCA30 (autossômica dominante)	4q34.3-q35.1; gene candidato *ODZ3*	Gene candidato *ODZ3*; ataxia da marcha, disartria, movimentos sacádicos; nistagmo, reflexos tendíneos vigorosos nas pernas; RM: atrofia cerebelar
SCA31 (autossômica dominante)	16q22.1; associado a NEDD4 (BEAN)	Inserções de repetições de pentanucleotídeos $(TGGAA)_n$; previamente chamado de SCA4; ataxia da marcha; dismetria de membros; RM: atrofia cerebelar

SCA32 (autossômica dominante)	7q32-q33	Ataxia, azoospermia, deficiência intelectual; ausência de células germinativas na biópsia de testículo
SCA35 (autossômica dominante)	20p13; proteína TGM6; transglutaminase 6	Ataxia; dismetria ocular; sinais do neurônio motor superior; extensores plantares; início na quinta década
SCA36 (autossômica dominante)	20p13; grande expansão intrônica de GGCCTG (1500-2500); mutação também de phe265leu; ganho e função de RNA; microRNA; supressão de MIR 1292	Ataxia; início na quinta ou sexta década; distúrbio do neurônio motor; fasciculações de atrofias agrupadas (biópsia muscular); reflexos aumentados; flexores plantares
Doença de príons (autossômica dominante)	20p13;pro102leu; mutações ala 117 val; acúmulo da forma resistente de proteinase k PrP27-30 no cérebro; epônimo: doença de Gerstmann-Straüssler-Scheinker mutação Glu200Lys; aumento de repetições de octapeptídeos; epônimo: doença de Creutzfeldt-Jakob	Ataxia; demência da terceira a sétima décadas Ataxia; demência; rigidez
Síndrome de hamartomas múltiplos (autossômica dominante)	10q23.31; fosfatase e tensina homóloga (PTEN); síndrome de Cowden; síndrome de Lhermitte-Duclos	Hamartomas cutâneos; ataxia; deficiência intelectual; aumento da pressão intracraniana; epilepsia
Ataxia cerebelar, surdez e narcolepsia (autossômica dominante)	19p13.2; éxon 21; mutações *missense* ala570val; val606phe	Ataxia; surdez; cataplexia narcolepsia; distúrbios do sono REM
Ataxia cerebelar (não progressiva), deficiência intelectual (autossômica dominante)	1p36.31-p36.23	Ataxia, deficiência intelectual
Demência familiar com angiopatia amiloide e ataxia espástica (autossômica dominante)	13q14.2; proteína de membrana integral 2B (ITM2B)	Ataxia; demência; angiopatia amiloide
Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (autossômica dominante)	12p13.31 com repetições CAG (exônicas) Atrofina 1	Ataxia, coreoatetose, distonia, crises epilépticas, mioclonias, demência; disponibilidade de teste genético
Ataxia de Friedreich (autossômica recessiva)	9q13-q21.1 com repetições GAA intrônicas, no íntron ao fim do éxon 1 Frataxina defeituosa; regulação anormal do metabolismo do ferro mitocondrial; o ferro acumula-se nas mitocôndrias das leveduras mutantes	Ataxia, arreflexia, respostas plantares em extensão, déficits da propriocepção, miocardiopatia, diabetes melito, escoliose, deformidades dos pés; atrofia óptica; forma de início tardio, de até 50 anos com reflexos tendíneos profundos preservados, progressão mais lenta, deformidades esqueléticas reduzidas, associada a um número intermediário de repetições GAA e mutações *missense* em um alelo da frataxina; disponibilidade de teste genético
Síndrome de deficiência de vitamina E (autossômica recessiva)	8q13.1-q13.3 (deficiência de α-TTP)	O mesmo fenótipo mapeado em 9q, porém associado a deficiência de vitamina E; disponibilidade de teste genético

Neuropatia atáxica sensorial e oftalmoparesia (SANDO) com disartria (autossômica recessiva)	15q25; mutações no gene da DNA polimerase gama (*POLG*) que produz deleções do mtDNA	Ataxia de início no adulto jovem, neuropatia sensorial, oftalmoparesia, perda auditiva, sintomas gástricos; uma variante de oftalmoplegia externa progressiva; RM: anormalidades cerebelares e talâmicas; elevação discreta do lactato e da creatina-quinase
Síndrome de von Hippel-Lindau (autossômica dominante)	3p26-p25	Hemangioblastoma cerebelar; feocromocitoma
Mioclonias do Báltico (síndrome de Unverricht-Lundborg) (recessiva)	21q22.3; cistatina B; repetições extras de 12 pares de bases, repetições em tandem	Epilepsia mioclônica; ataxia de início tardio; responde ao ácido valproico, clonazepam; fenobarbital
Síndrome de Marinesco-Sjögren (recessiva)	5q31; proteína SIL 1, fator de permuta de nucleotídeos para a proteína do choque térmico 70 (HSP70); chaperona HSPA5; duplicação homozigota de nucleotídeo 4 no éxon 6; também heterozigoto composto	Ataxia, disartria; nistagmo; retardo da maturação motora e mental; rabdomiólise após doença viral; fraqueza; hipotonia; arreflexia; cataratas na infância; baixa estatura; cifoescoliose; contraturas; hipogonadismo
Ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	Cromossomo 13q12; gene SACS; perda da atividade do peptídeo sacsina	Início na infância de ataxia, espasticidade, disartria, edema muscular distal, deformidade dos pés, estrias na retina, prolapso de válvula mitral
Síndrome de Kearns-Sayre (esporádica)	Deleção de mtDNA e mutações de duplicação	Ptose, oftalmoplegia, degeneração retiniana pigmentar, miocardiopatia, diabetes melito, surdez, bloqueio atrioventricular, aumento de proteínas no LCS, ataxia
Síndrome de epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF) (herança materna)	Mutação no mtDNA do tRNA^{lys} em 8344; mutação também em 8356	Epilepsia mioclônica, miopatia com fibras vermelhas anfractuosas, ataxia
Síndrome de encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e acidente vascular encefálico (MELAS) (herança materna)	Mutação de tRNA^{leu} em 3243; também em 3271 e 3252	Cefaleia, AVE, acidose láctica, ataxia
Neuropatia; ataxia; retinite pigmentosa (NARP)	ATPase6 (complexo 5); mutação pontual do mtDNA em 8993	Neuropatia; ataxia; retinite pigmentosa; demência; crises epilépticas
Ataxia episódica tipo 1 (AE-1) (autossômica dominante)	12p13; gene do canal de potássio dependente de voltagem, *KCNA1*; mutações Phe249Leu; síndrome variável	Ataxia episódica durante minutos; provocada por sobressalto ou exercício; com mioquimia da face e das mãos; os sinais cerebelares não são progressivos; movimentos coreoatetoides; responde à fenitoína; disponibilidade de teste genético
Ataxia episódica tipo 2 (AE-2) (autossômica dominante)	19p-13 (*CACNA1A*) (alélico com SCA6) (subunidade α_{1A}-do canal de cálcio dependente de voltagem); mutações pontuais ou pequenas deleções; alélico com SCA6 e enxaqueca hemiplégica familiar	Ataxia episódica durante dias; provocada por estresse, fadiga; com nistagmo do olhar para baixo; vertigem; vômitos; cefaleia; ocorre atrofia cerebelar; sinais cerebelares progressivos; responde à acetazolamida; disponibilidade de teste genético
Ataxia episódica tipo 3 (autossômica dominante)	1q42	Ataxia episódica; 1 min a mais de 6 h; induzida por movimentos; vertigem e zumbido; cefaleia; responde

		à acetazolamida
Ataxia episódica tipo 4 (autossômica dominante)	Não mapeada	Ataxia episódica; vertigem; diplopia; defeito na perseguição ocular lenta; não responde à acetazolamida
Ataxia episódica tipo 5 (autossômica dominante)	2q22-q23; proteína CACNB4β4	Ataxia episódica; horas a semanas; crises epilépticas
Ataxia episódica tipo 6 com convulsões, enxaqueca e hemiplegia alternante (autossômica dominante)	SLC1A3; 5p13; proteína EAAT1; mutações *missense*; transportador de glutamato glial (GLAST); 1047 C para G; prolina para arginina	Ataxia, duração de 2 a 4 dias; hipotonia episódica; convulsões; enxaqueca, hemiplegia alternante; ataxia de tronco leve; coma; doença febril como uma desencadeadora dos sintomas; RM: atrofia cerebelar
Ataxia episódica tipo 7 (autossômica dominante)	19q13	Ataxia episódica; vertigem; fraqueza; menos de 24 h
Ataxia episódica com coreoatetose paroxística e espasticidade (distonia-9) (DYT9; CSE) (autossômica dominante)	1p	Ataxia; movimentos involuntários; distonia; cefaleia; paraplegia espástica; responde ocasionalmente à acetazolamida
Síndrome de tremor/ataxia do X frágil (STAXF), dominante ligada ao X	Xq27.3; expansão pré-mutação de CGG no gene *FMR1*; expansões de 55 a 200 repetições na UTR 5′ do mRNA de FMR-1; suposto efeito tóxico dominante no RNA	Ataxia de início tardio com tremor, deficiência cognitiva, parkinsonismo eventual; geralmente acomete homens, mas há relatos de acometimento de mulheres; a síndrome é provável se o homem acometido tiver neto com deficiência intelectual (síndrome do X frágil); a RM mostra sinal hiperintenso em T2 nos pedúnculos cerebelares médios, atrofia cerebelar e às vezes atrofia cerebral disseminada; disponibilidade de teste genético
Ataxia-telangiectasia (autossômica recessiva)	11q22-23; gene *ATM* para regulação dos ciclos celulares; transdução do sinal mitogênico e recombinação meiótica; nível elevado de α-fetoproteína sérica; deficiência de imunoglobulinas	Telangiectasia, ataxia, disartria, infecções pulmonares, neoplasias do sistema linfático; deficiências de IgA e IgG; diabetes melito, câncer de mama; testes genéticos disponíveis; coreia; distonia
Ataxia cerebelar de início precoce com preservação dos reflexos tendíneos profundos (autossômica recessiva)	13q11-12	Ataxia; neuropatia; reflexos tendíneos profundos preservados; funções cognitivas e visuoespaciais deficientes; RM: atrofia cerebelar
Ataxia com apraxia oculomotora (AAO1) (autossômica recessiva)	9p21; a proteína é membro da superfamília da tríade da histidina, papel no reparo do DNA; elevação de colesterol LDL sérico e diminuição do nível de albumina sérica; APTX, aprataxina	Ataxia; disartria; dismetria dos membros; distonia; apraxia oculomotora; atrofia óptica; neuropatia motora; perda sensorial tardia (vibratória); disponibilidade de teste genético
Ataxia com apraxia oculomotora (AAO2) (autossômica recessiva)	9q34; proteína senataxina, envolvida na maturação e terminação do RNA; superfamília de helicase 1; elevação dos níveis de α-fetoproteína sérica; SETX, senataxina	Ataxia da marcha; coreoatetose; distonia; apraxia oculomotora; neuropatia, perda vibratória, perda proprioceptiva e perda discreta do tato leve; reflexos tendíneos profundos abolidos; resposta plantar em extensão; disponibilidade de teste genético

Ataxia cerebelar com deficiência da coenzima Q10 muscular (autossômica recessiva)	9p13	Ataxia; hipotonia; crises epilépticas; deficiência intelectual; reflexos tendíneos profundos aumentados; respostas plantares em extensão; níveis de coenzima Q10 reduzidos, sendo que 25% dos pacientes têm bloqueio na transferência de elétrons para o complexo 3; pode responder à coenzima Q10
Doença de Refsum (autossômica recessiva)	10pter; elevação do ácido fitânico sérico; fitanoil-COH hidroxilase e PEX7	Retinite pigmentosa; ataxia; surdez sensorioneural; neuropatia desmielinizante
Xantomatose cerebrotendinosa (autossômica recessiva)	2p33; elevação dos níveis de colesterol; CYP27; esterol 27 hidroxilase	Ataxia espástica; deficiência intelectual; demência; xantomas nos tendões; diarreia; catarata
Síndrome de Joubert (autossômica recessiva)	9q34.3	Ataxia; ptose; deficiência intelectual; apraxia oculomotora; nistagmo; retinopatia; protrusão rítmica da língua; hiperpneia ou apneia episódica; depressões nos pulsos e cotovelos; telecanto; micrognatia
Anemia sideroblástica e ataxia espinocerebelar (recessiva ligada ao X)	Xq13; transportador do cassete 7 de ligação ao ATP (ABCB7; ABC7); membrana interna mitocondrial; homeostase do ferro; exportação da matriz para o espaço intermembrana	Ataxia; níveis de protoporfirina eritrocitária livre elevados; sideroblastos em anel na medula óssea; mulheres heterozigotas podem ter anemia leve, mas não ataxia
Ataxia espinocerebelar de início infantil de Nikali e colaboradores (autossômica recessiva)	10q23.3-q24,1; proteína cintilante (gene) homozigota para mutações *missense* Tyr508Cys	Ataxia no lactente, neuropatia sensorial; atetose; déficit auditivo, reflexos tendíneos profundos reduzidos; oftalmoplegia, atrofia óptica; crises epilépticas; hipogonadismo primário no sexo feminino
Hipoceruloplasminemia com ataxia e disartria (autossômica recessiva)	Gene da ceruloplasmina; 3q23-q25 (trp 858 ter)	Ataxia da marcha e disartria; hiper-reflexia; atrofia cerebelar na RM; depósito de ferro no cerebelo, núcleos da base, tálamo e fígado; início na quarta década
Ataxia espinocerebelar com neuropatia (SCAN1) (autossômica recessiva)	Tirosil-DNA fosfodiesterase-1 (TDP-1) 14q31-q32	Início na segunda década; ataxia da marcha, disartria, crises epilépticas, atrofia do verme cerebelar na RM, dismetria
Ataxia cerebelar tipo 1 (autossômica recessiva)	6p25 SCAR8; SYNE1; envelope nuclear 1 de repetições de espectrina	Ataxia pura
Ataxia cerebelar tipo 2 (autossômica recessiva)	1q42;ADCK3 (CABC1); aarf-domínio contendo quinase 3; elevação dos níveis séricos de lactato e diminuição dos níveis de coenzima Q10	Ataxia; deficiência intelectual; mioclonia; epilepsia; intolerância ao exercício; acidente vascular encefálico ou episódios isquêmicos transitórios
Doença de Niemann-Pick tipo C	18q11; NPCI; NPCH1 e 2; biópsia de pele (coloração para filipina)	Ataxia; oftalmoplegia supranuclear vertical; esplenomegalia; distonia; deficiência cognitiva

Abreviações: EMG, eletromiografia; LCS, líquido cerebrospinal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; REM, movimentos rápidos dos olhos; RM, ressonância magnética; SCA, ataxia espinocerebelar, de *spinocerebellar ataxia*; TC, tomografia computadorizada; UTR, região sem tradução, de *untranslated region*.

452

Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças do neurônio motor

Robert H. Brown Jr.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a forma mais comum de doença progressiva do neurônio motor. É um grande exemplo de doença neurodegenerativa, e alguns consideram-na a mais devastadora das doenças neurodegenerativas.

PATOLOGIA

A marca patológica dos distúrbios degenerativos do neurônio motor é a morte dos neurônios motores inferiores (que consistem nas células do corno anterior da medula espinal e seus homólogos no tronco encefálico, que inervam a musculatura bulbar) e dos neurônios motores superiores ou corticospinais (originam-se da camada 5 do córtex motor e descem pelo trato piramidal para formar sinapses com os neurônios motores inferiores, seja direta ou indiretamente via interneurônios) **(Cap. 30)**. Embora no início possa envolver perda seletiva de função apenas dos neurônios motores superiores ou inferiores, a ELA termina causando perda progressiva de ambas as categorias de neurônios motores. De fato, se não houver comprometimento nítido de ambos os tipos de neurônio motor, o diagnóstico de ELA é duvidoso. Em um subgrupo de casos, a ELA surge concomitantemente com demência frontotemporal **(Cap. 448)**; nessas situações, há degeneração dos neurônios corticais frontotemporais e atrofia cortical correspondente.

Outras doenças do neurônio motor envolvem apenas subconjuntos específicos de neurônios motores **(Quadros 452.1 e 452.2)**. Assim, na paralisia bulbar e na amiotrofia espinal (AME; também denominada *atrofia muscular progressiva*), os neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinal, respectivamente, são comprometidos com maior intensidade. Em contrapartida, a paralisia pseudobulbar, a esclerose lateral primária (ELP) e a paraplegia espástica familiar (PEF) comprometem apenas os neurônios motores superiores que inervam o tronco encefálico e a medula espinal.

QUADRO 452.1 **ETIOLOGIA DAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR**

Categoria diagnóstica	Investigação
Lesões estruturais Tumores parassagitais ou do forame magno Espondilose cervical Malformação de Chiari com siringomielia Malformação arteriovenosa da medula espinal	RM do crânio (incluindo forame magno e coluna cervical)
Infecções Bacterianas – tétano, Lyme Virais – poliomielite, herpes-zóster Retrovirais – mielopatia	Exame, cultura do LCS Título de anticorpos de Lyme Anticorpos antivirais Títulos de HTLV-1
Intoxicações, agentes físicos Toxinas – chumbo, alumínio, outras Fármacos – estricnina, fenitoína Curto-circuito elétrico, irradiação com raios X	Urina de 24 horas para metais pesados Nível sérico de chumbo
Mecanismos imunológicos Discrasias plasmocitárias Polirradiculopatia autoimune Neuropatia motora com bloqueio da condução Paraneoplásicos Paracarcinomatosos	Hemograma completo[a] Velocidade de hemossedimentação[a] Proteína total[a] Anticorpos anti-GM1[a] Anticorpos anti-Hu RM, biópsia de medula óssea
Metabólicos Hipoglicemia Hiperparatireoidismo Hipertireoidismo Deficiência de folato, vitaminas B_{12} e E Má absorção Deficiência de cobre, zinco Disfunção mitocondrial	Glicemia em jejum[a] Bioquímica de rotina, incluindo cálcio[a] PTH Função tireoidiana[a] Níveis de vitamina B_{12}, vitamina E e folato[a] Níveis séricos de cobre, zinco[a] Gordura fecal em 24 h, caroteno, tempo de protrombina Lactato, piruvato e amônia em jejum Considerar análise do mtDNA
Hiperlipidemia	Eletroforese dos lipídeos
Hiperglicinúria	Aminoácidos urinários e séricos Aminoácidos do LCS
Distúrbios hereditários Superóxido-dismutase TDP43 FUS/TLS Defeito do receptor de androgênio (doença de Kennedy) Deficiência de hexosaminidase Deficiência de α-glicosidase infantil (doença de Pompe)	Análise mutacional do DNA dos leucócitos

[a] Indica os exames que devem ser obtidos em todos os casos.

Abreviações: FUS/TLS, fundido em sarcoma/translocado em lipossarcoma; HTLV-1, vírus linfotrópico de células T humanas; LCS, líquido cerebrospinal; PTH, paratormônio; RM, ressonância magnética.

QUADRO 452.2 DOENÇAS ESPORÁDICAS DO NEURÔNIO MOTOR

Crônicas	Entidade
Neurônios motores superior e inferior	Esclerose lateral amiotrófica
Predominantemente neurônios motores superiores	Esclerose lateral primária
Predominantemente neurônios motores inferiores	Neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução Neuropatia motora com paraproteinemia ou câncer

	Neuropatias periféricas com predomínio motor
Outras	
Associada a outros distúrbios neurodegenerativos	
Distúrbios secundários dos neurônios motores (ver **Quadro 452.1**)	
Agudas	
Poliomielite	
Herpes-zóster	
Vírus Coxsackie	
Vírus do Oeste do Nilo	

Em todas essas doenças, os neurônios motores atingidos encolhem, muitas vezes com acúmulo de lipídeo pigmentado (lipofuscina) que normalmente se desenvolve nessas células com o avançar da idade. Na ELA, o citoesqueleto do neurônio motor é comprometido logo no início da doença. Aumentos focais são frequentes nos axônios motores proximais; ao exame ultraestrutural, esses “esferoides” compõem-se de acúmulos de neurofilamentos e outras proteínas. É comum na ELA esporádica e familiar que os neurônios acometidos demonstrem agregados positivos para ubiquitina, em geral associados com a proteína TDP43 (ver adiante). Também se observa proliferação da astróglia e da micróglia, que sempre acompanha todos os processos degenerativos do sistema nervoso central (SNC).

A morte dos neurônios motores periféricos do tronco encefálico e da medula espinal gera desnervação e consequente atrofia das fibras musculares correspondentes. Evidências histoquímicas e eletrofisiológicas indicam que, nas fases iniciais da doença, o músculo desnervado pode ser reinervado por brotamento de terminações nervosas motoras distais próximas, embora a reinervação nessa doença seja consideravelmente menos extensa do que na maioria dos distúrbios que comprometem os neurônios motores (p. ex., poliomielite, neuropatia periférica). Com a progressão da desnervação, percebe-se facilmente a atrofia muscular em biópsias musculares e ao exame clínico. Essa é a origem do termo *amiotrofia*. A perda dos neurônios corticais resulta em adelgaçamento nos tratos corticospinais que trafegam pela cápsula interna **(Fig. 452.1)** e pelo tronco encefálico até as colunas lateral e anterior de substância branca na medula espinal. A perda das fibras das colunas laterais e a consequente gliose fibrilar conferem certa firmeza à medula (*esclerose lateral*). Uma característica marcante da doença é a seletividade da morte de células neuronais. Pela microscopia óptica, todo o aparato sensorial, os mecanismos regulatórios para o controle e coordenação dos movimentos, permanece intacto. Exceto nos casos de demência frontotemporal, os componentes cerebrais necessários para o processamento cognitivo também são preservados. Entretanto, as colorações imunológicas indicam que os neurônios portadores de ubiquitina, marcador de degeneração, também são detectados em sistemas não motores. Além disso, estudos do metabolismo da glicose na doença também indicam a existência de disfunção neuronal fora do sistema motor. Dentro do sistema motor, verifica-se alguma seletividade de comprometimento. Desse modo, os neurônios motores essenciais à motilidade ocular não são acometidos, tampouco os neurônios parassimpáticos da medula espinal sacral (o núcleo de Onufrowicz, ou Onuf) que inervam os esfincteres do intestino e da bexiga.

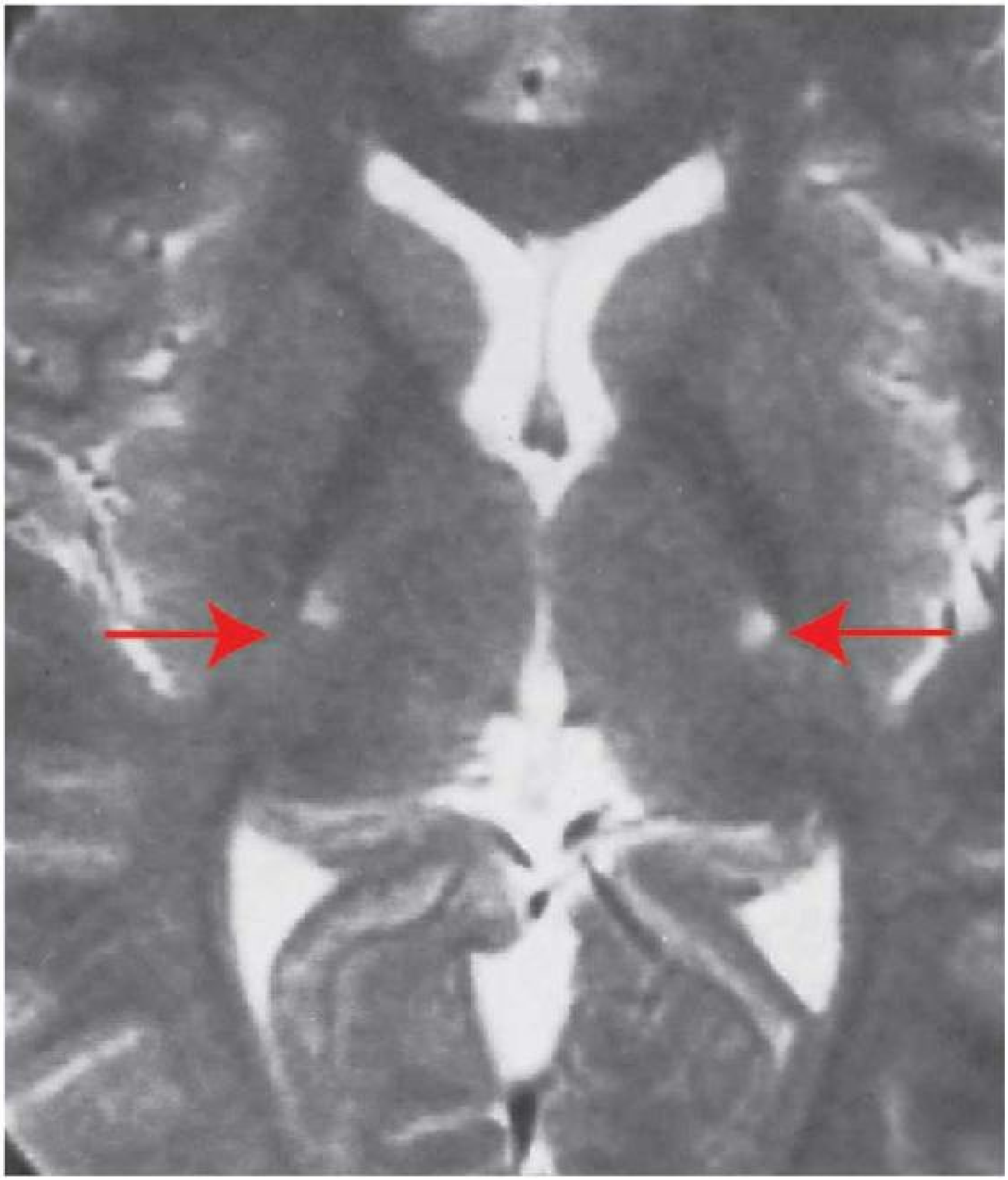

FIGURA 452.1 Esclerose lateral amiotrófica. Ressonância magnética (RM) axial em T2 dos ventrículos laterais do encéfalo, revelando sinal hiperintenso anormal dentro dos tratos corticospinais (*setas*). Esse achado na RM representa aumento do conteúdo de água nos tratos de mielina, que estão sofrendo degeneração walleriana secundária à

perda de neurônios motores corticais. Esse achado está comumente presente na ELA, mas também pode ser visto na encefalopatia relacionada com Aids, infarto ou outras entidades patológicas que produzem perda neuronal corticoespinal em distribuição simétrica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações da ELA são um pouco variáveis, de acordo com um comprometimento mais acentuado dos neurônios corticospinais ou dos neurônios motores inferiores do tronco encefálico e da medula espinal. Com a disfunção do neurônio motor inferior e desnervação precoce, a primeira evidência típica da doença é início insidioso de fraqueza assimétrica, em geral distalmente em um dos membros. Uma anamnese detalhada muitas vezes revela o início recente de cãibras com os movimentos voluntários, nas primeiras horas da manhã (p. ex., ao se espreguiçar na cama). A fraqueza causada pela desnervação associa-se à emaciação e atrofia progressivas dos músculos e, em especial no início da doença, abalos espontâneos das unidades motoras ou fasciculações. Nas mãos, é comum predomínio da fraqueza extensora sobre a flexora. Quando a desnervação inicial compromete a musculatura bulbar, em vez dos músculos dos membros, o problema inicial é dificuldade de mastigação, deglutição e dos movimentos da face e língua. O envolvimento precoce dos músculos respiratórios pode levar à morte antes de surgir doença avançada em outros locais. Quando o comprometimento corticoespinal é acentuado, há hiperatividade dos reflexos de estiramento muscular (reflexos tendíneos) e, com frequência, resistência espástica à movimentação passiva dos membros acometidos. Os pacientes com hiperatividade reflexa significativa queixam-se de rigidez muscular, a qual costuma ser desproporcional à fraqueza. A degeneração de projeções corticobulbares que inervam o tronco encefálico gera disartria e o exagero das expressões motoras de emoção. O último gera um excesso involuntário de riso ou choro (afeto pseudobulbar).

Praticamente qualquer grupo muscular pode ser o primeiro a evidenciar sinais de doença, mas com o decorrer do tempo uma quantidade cada vez maior de músculos é envolvida até que, em última instância, o distúrbio adota distribuição simétrica em todas as regiões. Uma das características da ELA é o fato de que, independentemente de a doença inicial ter comprometido os neurônios motores superiores ou inferiores, ambos os grupos serão comprometidos. Mesmo nos estágios tardios da doença, as funções sensorial, vesical, intestinal e cognitiva são preservadas. Mesmo quando há doença grave do tronco encefálico, a motilidade ocular é poupada até fases muito avançadas da enfermidade. Conforme citado, em alguns casos (em particular nos casos familiares), a ELA surge junto com a demência frontotemporal, que se caracteriza por anormalidades precoces do comportamento com manifestações comportamentais proeminentes indicativas de disfunção do lobo frontal.

Um comitê da World Federation of Neurology estabeleceu diretrizes para o diagnóstico de ELA. É essencial para o diagnóstico o envolvimento simultâneo dos neurônios motores superior e inferior com fraqueza progressiva, e a exclusão de todas as alternativas de diagnósticos. O distúrbio é classificado como ELA “definida” quando três ou quatro dos seguintes locais são acometidos: neurônios motores bulbares, cervicais, torácicos e lombossacrais. Quando dois locais são comprometidos, o diagnóstico é “provável”, e quando apenas um local é implicado, o diagnóstico é “possível”. Faz-se uma exceção para aqueles que apresentam sinais dos neurônios motores superior e inferior progressivos em apenas um local e uma mutação do gene que codifica a superóxido-dismutase (SOD1; adiante).

EPIDEMIOLOGIA

A doença tem progressão inexorável e leva ao óbito por paralisia respiratória; a sobrevida mediana é de 3 a 5 anos. Existem relatos muito raros de estabilização ou até mesmo regressão da ELA. Na maioria das sociedades, a incidência é de 1 a 3 por 100.000 e a prevalência, 3 a 5 por 100.000. É notável que cerca de 1 em cada 1.000 mortes de adultos na América do Norte e na Europa Ocidental (e provavelmente em outros locais) se devam à ELA; isso prediz que cerca de 300.000 pessoas atualmente vivas nos Estados Unidos (EUA) morrerão por ELA. Existem vários focos endêmicos com prevalência maior no oeste do Pacífico (p. ex., em regiões específicas de Guam ou de Papua-Nova Guiné). Nos EUA e na Europa, os homens são um pouco mais acometidos do que as mulheres. Estudos epidemiológicos incriminaram fatores de risco para essa doença, incluindo exposição a pesticidas e inseticidas, tabagismo e, em um estudo, serviço militar. Embora a ELA seja na grande maioria dos pacientes um distúrbio esporádico, 5 a 10% dos casos são herdados de modo autossômico dominante.

ELA FAMILIAR

Diversas formas de doença seletiva do neurônio motor são hereditárias **(Quadro 452.3)**. A ELA familiar (ELAF) acomete os neurônios motores tanto corticospinais quanto inferiores. Afora sua herança autossômica dominante, a ELAF é clinicamente indistinguível da ELA esporádica. Estudos genéticos identificaram mutações em vários genes, incluindo aqueles que codificam a proteína C9orf 72 (fase de leitura aberta 72 no cromossomo 9), a enzima citosólica SOD1 (superóxido-dismutase), as proteínas de ligação do RNA, a TDP43 (codificada pelo gene da proteína de ligação do DNA TAR) e FUS/TLS (fundida em sarcoma/translocada em lipossarcoma), como as causas mais comuns de ELAF. As mutações em C9orf72 são responsáveis por cerca de 45 a 50%

dos casos de ELAF e talvez por 4 a 5% dos casos de ELA esporádica. As mutações em SOD1 explicam outros 20% dos casos de ELAF, enquanto a TDP43 e a FUS/TLS representam, cada uma, em torno de 5% dos casos familiares. Foi recentemente relatado que cerca de 1 a 2% dos casos são causados por mutações também em genes que codificam as proteínas optineurina e profilina 1.

Mutações raras em outros genes também são claramente implicadas em doenças semelhantes à ELA. Assim, um distúrbio motor familiar de herança dominante que em alguns indivíduos assemelha-se estreitamente ao fenótipo da ELA decorre de mutações em um gene que codifica uma proteína de ligação a vesículas. Uma doença predominantemente do neurônio motor inferior com rouquidão precoce devida a disfunção laríngea foi atribuída a mutações no gene que codifica a proteína motora acessória celular dinactina. Mutações na senataxina, uma helicase, produzem uma variante da ELA de início no adulto jovem e evolução lenta. A síndrome de Kennedy é um distúrbio ligado ao X de início no adulto que pode simular ELA, conforme descrito adiante.

As análises genéticas também estão começando a elucidar a patogênese de algumas doenças do neurônio motor de início na infância. Por exemplo, uma doença degenerativa predominantemente do neurônio motor superior e lentamente incapacitante que começa na primeira década é causada por mutações no gene que expressa uma nova molécula sinalizadora com propriedades de um fator de permuta de guanina, denominada *alsina*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como a ELA permanece intratável, é obrigatório excluir as causas potencialmente remediáveis de disfunção do neurônio motor **(Quadro 452.1)**. Isso é especialmente válido nos casos atípicos em função de: (1) restrição aos neurônios motores superiores ou inferiores, (2) comprometimento de outros neurônios que não os motores e (3) evidências de bloqueio da condução neuronal motora nos exames eletrofisiológicos. A compressão da medula espinal cervical ou da junção cervicobulbar por tumores na região cervical ou no forame magno ou por espondilose cervical com osteófitos que se projetem para o canal vertebral pode produzir fraqueza, atrofia e fasciculações dos membros superiores e espasticidade das pernas, em um quadro que se assemelha muito a ELA. A ausência de comprometimento dos nervos cranianos pode ajudar na diferenciação, embora algumas lesões do forame magno comprimam o XII nervo craniano (hipoglosso), com resultante paralisia da língua. A ausência de dor ou alterações sensoriais, função intestinal e vesical normais, exames radiológicos da coluna vertebral normais e líquido cerebrospinal (LCS) sem anormalidades favorecem ELA. Quando houver dúvida, deve-se realizar RM e mielografia contrastada para visualização da medula espinal cervical.

Outra entidade importante no diagnóstico diferencial da ELA é a *neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução*, discutida adiante. Uma neuropatia axonal motora inferior difusa que simula ELA às vezes surge associada a distúrbios hematopoiéticos, como linfoma ou mieloma múltiplo. Nesse contexto clínico, a presença de um componente M no soro deve motivar a consideração de biópsia da medula óssea. A doença de Lyme **(Cap. 210)** também pode causar neuropatia axonal motora inferior, porém com dor intensa nas partes proximais dos membros e pleocitose no LCS.

Outros distúrbios tratáveis que ocasionalmente simulam ELA incluem intoxicação crônica por chumbo e tireotoxicose. Essas doenças podem ser sugeridas pela história social ou ocupacional do paciente ou por manifestações clínicas incomuns. Quando a história familiar for positiva, devem-se excluir os distúrbios que envolvem os genes que codificam C9orf72, SOD1 citosólica, TDP43, FUS/TLS, bem como a deficiência de hexosaminidase A ou α-glicosidase no adulto **(Cap. 432e)**. Estas são facilmente identificadas por exames laboratoriais apropriados. Às vezes, fasciculações benignas motivam preocupações por se assemelharem, à inspeção, aos abalos fasciculares que acompanham a degeneração do neurônio motor. A ausência de fraqueza, atrofia ou fenômenos de desnervação ao exame eletrofisiológico em geral exclui ELA ou outras enfermidades neurológicas graves. Os pacientes que se recuperam da poliomielite podem apresentar deterioração tardia dos neurônios motores que se manifesta clinicamente por fraqueza progressiva, atrofia e fasciculações. A causa é desconhecida, mas acredita-se que seja um reflexo de lesão anterior subletal dos neurônios motores pelo poliovírus **(Cap. 228)**.

Raras vezes, a ELA desenvolve-se concomitantemente a aspectos indicativos de neurodegeneração mais disseminada. Assim, pode-se algumas vezes encontrar pacientes com ELA típica sob outros aspectos com um distúrbio de movimento parkinsoniano ou demência frontotemporal, em particular nos casos de mutações C9orf72, que fortemente sugerem que a ocorrência simultânea dos dois distúrbios é uma consequência direta da mutação do gene. Como outro exemplo, descreveu-se amiotrofia proeminente como um distúrbio de herança dominante em indivíduos com comportamento bizarro e um distúrbio do movimento sugestivo de parkinsonismo; muitos desses casos foram atribuídos a mutações que alteram a expressão da proteína tau no cérebro **(Cap. 448)**. Em outros casos, a ELA surge simultaneamente com demência frontotemporal marcante. Foi também descrito um distúrbio semelhante à ELA em alguns indivíduos com encefalopatia traumática crônica, associada ao depósito de TDP43 e emaranhamentos neurofibrilares nos neurônios motores.

PATOGÊNESE

A causa da ELA esporádica não está bem-definida. Diversos mecanismos que reduzem a viabilidade dos neurônios motores foram elucidados em camundongos e ratos induzidos a manifestar doença do neurônio motor por transgenes de SOD1 com mutações associadas à ELA. Pode-se agrupar grosseiramente as causas genéticas de ELA em três categorias. Em um grupo, o problema primário é a instabilidade inerente das proteínas mutantes, com perturbações subsequentes na degradação de proteínas (SOD1, ubiquilina-1 e -2, p62). No segundo, a categoria que cresce mais rapidamente, os genes mutantes causadores perturbam o processamento, transporte e metabolismo do RNA (C9orf73, TDP43, FUS). No caso de C9orf72, a patologia molecular é uma expansão de uma repetição intrônica de hexanucleotídeos (-GGGGCC-) além de um limite superior normal de 30 repetições para centenas ou mais repetições. Conforme observado em outros distúrbios de repetições intrônicas, como a distrofia miotônica **(Cap. 462e)** e a atrofia espinocerebelar tipo 8 **(Cap. 450)**, os dados sugerem que as repetições intrônicas expandidas geram a expansão das repetições do RNA que formam focos intranucleares e conferem toxicidade por sequestrarem fatores de transcrição ou por sofrerem translação proteica não canônica em todas as fases de leitura possíveis dos tratos de RNA expandidos. TDP43 e FUS são proteínas multifuncionais que se ligam ao RNA e ao DNA e deslocam-se entre o núcleo e o citoplasma, desempenhando múltiplos papéis no controle da proliferação celular, reparo e transcrição do DNA e tradução dos genes, tanto no citoplasma quanto localmente em espinhos dendríticos, em resposta à atividade elétrica. Ainda não foi esclarecido como as mutações em FUS/TLS provocam morte celular dos neurônios motores, embora isso possa representar a perda de função de FUS/TLS no núcleo ou uma função tóxica adquirida das proteínas mutantes no citosol. No terceiro grupo de genes ELA, o problema primário é o defeito no citoesqueleto e transporte axonal (dinactina, profilina-1). É marcante que variantes em outros genes (p. ex., EphA4) influenciem a sobrevida na ELA, mas não a suscetibilidade a ELA. Além de defeitos primários a montante, também está evidente que o processo final de morte neuronal é complexo e envolve múltiplos processos celulares que aceleram a morte celular. Isso inclui mas não se limita a excitotoxicidade, comprometimento do transporte axonal, estresse oxidativo, ativação de estresse do retículo endoplasmático e resposta a proteínas não dobradas e disfunção mitocondrial.

Múltiplos estudos recentes demonstraram de modo convincente que células não neuronais influenciam significativamente a evolução da doença, pelo menos em camundongos transgênicos com ELA. Outro achado notável em distúrbios neurodegenerativos é o fato de que proteínas disformes, que surgem a partir de defeitos gênicos nas formas familiares dessas doenças, costumam estar implicadas em formas esporádicas do distúrbio. Por exemplo, mutações de linhagem germinativa nos exames que codificam o β-amiloide e a α-sinucleína causam formas familiares das doenças de

Alzheimer e de Parkinson, e a ocorrência de anormalidades não hereditárias pós-tradução nessas proteínas também é essencial na doença de Alzheimer e doença de Parkinson esporádicas. De maneira análoga, relatos recentes sugerem que modificações pós-tradução não hereditárias em SOD1 são patogênicas na ELA esporádica.

TRATAMENTO ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Nenhum tratamento detém o processo patológico subjacente na ELA. O fármaco riluzol (100 mg/dia) foi aprovado para a ELA, pois produz discreto aumento da sobrevida. Em um estudo, a taxa de sobrevida após 18 meses com riluzol foi semelhante à do placebo aos 15 meses. Não se sabe exatamente o mecanismo desse efeito; talvez o riluzol reduza a excitotoxicidade por diminuição da liberação de glutamato. O riluzol costuma ser bem tolerado; às vezes ocorrem náuseas, tontura, perda de peso e elevação das enzimas hepáticas. Estudos fisiopatológicos da ELA relacionada com SOD1 mutante em camundongos revelaram alvos do tratamento; em consequência, várias terapias estão sendo investigadas em estudos clínicos sobre ELA, incluindo estudos experimentais de moléculas pequenas, células-tronco mesenquimais e imunossupressão. Intervenções como oligonucleotídeos de sentido inverso (ASO), que diminuem a expressão da proteína SOD1 mutante, prolongam a sobrevida em camundongos e ratos com ELA transgênicos, e também estão em fase pré-ensaio clínico para a ELA mediada por SOD1.

Na ausência de um tratamento básico para a ELA, diversos recursos de reabilitação podem ajudar substancialmente os pacientes com ELA. Órteses para pé caído facilitam a deambulação ao eliminar a necessidade de flexão excessiva do quadril e prevenir tropeções sobre o pé flácido. As talas para extensão dos dedos da mão potencializam a preensão. A assistência respiratória pode preservar a vida. Em pacientes que optem por não fazer uso de ventilação a longo prazo por traqueostomia, a ventilação com pressão positiva pela boca ou pelo nariz proporciona alívio transitório (de várias semanas) da hipercapnia e da hipoxia. Um dispositivo respiratório (Cough Assist Device [Dispositivo de Auxílio da Tosse]) que produz tosse artificial também é extremamente benéfico para alguns pacientes. É altamente eficaz na limpeza das vias respiratórias e prevenção de pneumonia por aspiração. Quando a doença bulbar afeta a mastigação e deglutição, uma gastrostomia costuma ser útil, restaurando a nutrição e hidratação normais. Felizmente, uma variedade crescente de sintetizadores da fala está disponível para amplificar a fala quando há paralisia bulbar avançada. Esses equipamentos facilitam a comunicação oral e podem ser eficazes para uso telefônico.

Em contrapartida com a ELA, vários distúrbios **(Quadros 452.1 e 452.3)** que exibem alguma semelhança clínica com a ELA são tratáveis. Por essa razão, uma pesquisa minuciosa das causas de doença secundária do neurônio motor é oportuna.

OUTRAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

Nessas doenças do neurônio motor, os neurônios motores periféricos são afetados sem que existam evidências de comprometimento do sistema motor corticoespinal **(Quadros 452.1, 452.2 e 452.3)**.

QUADRO 452.3 **DOENÇAS GENÉTICAS DO NEURÔNIO MOTOR**

Doença	*Locus*	Gene	Herança	Início habitual	Função gênica	Achados incomuns
I. Neurônios motores superior e inferior (ELA familiar)						
ELA1	21q	Superóxido-dismutase	AD	Adulto	Antioxidante de proteína	
ELA2	2q	Alsina	AR	Juvenil	Sinalização de GEF	Manifestações corticospinais, corticobulbares graves
ELA4	9q	Senataxina	AD	Juvenil tardia	DNA helicase	Início no final da infância
ELA6	16p	FUS/TLS	AD	Adulto	Ligação do DNA, RNA	
ELA8	20q	Proteína B associada à vesícula	AD	Adulto	Trânsito vesicular	
ELA9	14q	Angiogenina	AD	Adulto	RNAse, angiogênese	
ELA10	1q	TDP43	AD	Adulto	Ligação do DNA, RNA	
ELA12	10p	Optineurina	AD/AR	Adulto	Atenua NF-κB	
ELA13	12q	Ataxina -2	AD	Adulto	Repetição citotóxica estendida CAG	
ELA14	9p	Proteína contendo valosina	AD	Adulto	ATPase	
ELA18	17p	Profilina-1	AD	Adulto	Envolvida na polimerização da actina	
ELA19	2q	ErbB4	AD	Adulto	Molécula de sinalização	
ELA20	12q	HNRNPA1	AD	Adulto	Proteína de ligação do RNA heteronuclear	
ELA21	5q	MTR3	AD	Adulto	Proteína da matriz nuclear	Envolvimento precoce vocal/bulbar

ELA	2p	Dinactina	AD	Adulto	Transporte axonal	
ELA	17q	Paraoxonases 1 a 3	AD	Adulto	Destoxifica intoxicantes	
ELA	mtDNA	Citocromo c oxidase		Adulto	Geração de ATP	
ELA	mtDNA	Isoleucina do tRNA		Adulto	Geração de ATP	
II. Neurônios motores inferiores						
Atrofias musculares espinais	5q	Sobrevida do neurônio motor	AR	Infância inicial	Metabolismo do RNA	
GM2-gangliosidose						
1. Doença de Sandhoff	5q	Hexosaminidase B	AR	Infância	Reciclagem dos gangliosídeos	
2. Variante AB	5q	Proteína ativadora de GM2	AR	Infância	Reciclagem dos gangliosídeos	
3. Doença de Tay-Sachs do adulto	15q	Hexosaminidase A	AR	Infância	Reciclagem dos gangliosídeos	
Atrofia muscular espinobulbar ligada ao X	Xq	Receptor de androgênio	RX	Adulto	Sinalização nuclear	
III. Neurônio motor superior (PEFs selecionadas)						
SPG3A	14q	Atlastina	AD	Infância	GTPase – reciclagem de vesículas	
SPG4	2p	Espastina	AD	Início da vida adulta	Família da ATPase – associada a microtúbulos	Alguma perda sensorial
SPG6	15q	NIPA1	AD	Início da vida adulta	Transportador ou receptor de membrana	Deleção em Prader-Willi, Angelman
SPG8	8q	Estrumpelina	AD	Início da vida adulta	Ubíqua, tipo espectrina	
SPG10	12q	Cadeia pesada da cinesina KIF5A	AD	Segunda-terceira décadas	Proteína associada à função motora	± Neuropatia periférica, deficiência intelectual
SPG12	19q	Reticulina 2	AD	Infância	Proteína do RE, interage com a espastina	
SPG13	2q	Proteína do choque térmico 60	AD	Início da vida adulta	Proteína chaperona	
SPG17	11q	Prata (BSCL2)	AD	Variável	Proteína de membrana no RE	Amiotrofia das mãos, pés

SPG31	2p	REEP1	AD	Precoce	Proteína mitocondrial	Raramente, amiotrofia
SPG33	10q	ZFYVE27	AD	Adulto	Interage com a espastina	Pé equino
SPG42	3q	Transportador de acetil-CoA	AD	Variável	Transportador solúvel	
SPG72	5q	REEP2	AD	Infância	Proteína do RE	
SPG5	8q	Citocromo P450	AR	Variável	Degrada substâncias endógenas	Perda sensorial
SPG7	16q	Paraplegina	AR	Variável	Proteína mitocondrial	Raramente, atrofia óptica, ataxia
SPG11	15q	Espatacsina	AR	Infância	Citosólica, associada à membrana?	Alguma perda sensitiva, corpo caloso fino
SPG15	14q	Espastizina	AR	Infância	Proteína de dedo de zinco	Alguma amiotrofia, alguns achados em SNC
SPG20	13q	Espartina	AR	Infância	Proteína de transporte endossômica	
SPG21	15q	Maspardina	AR	Infância	Proteína de transporte endossômica	
SPG35	16q	Ácido graxo 2-hidrolase	AR	Infância	Proteína de membrana	Múltiplas manifestações do SNC
SPG39	19p	Neuropatia alvo esterase	AR	Início da infância	Esterase	
SPG44	1q	Conexina 47	AR	Infância	Proteína de junção comunicante	Possíveis manifestações leves do SNC
SPG46	9p	β-Glicosidase 2	AR	Infância	Glicosídeo hidrolase	Corpo caloso fino, deficiência intelectual
SPG2	Xq	Proteína proteolipídeo	RX	Início da infância	Proteína mielina	Algumas vezes, muitas manifestações do SNC
SPG1	Xq	L1-CAM	RX	Infância inicial	Molécula de adesão celular	
SPG22	Xq	SLC16A2	RX	Infância inicial	Transportador do ácido monocarboxílico	
	Xq	Adrenoleucodistrofia	RX	Início da	Proteína	Possível

				vida adulta	transportadora de ligação do ATP	insuficiência suprarrenal, inflamação do SNC
IV. Síndromes de ELA-*plus*						
ELA com demência frontotemporal, doença de Parkinson	9p	C9orf72				
Amiotrofia com transtornos do comportamento Parkinsonismo	17q	Proteína Tau				

Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; BSCL2, lipodistrofia congênita de Bernadelli-Seip 2B; ELA, esclerose lateral amiotrófica; FUS/TLS, fundida em sarcoma/translocada em lipossarcoma; PEF, paraplegia espástica familiar; RX, recessiva ligada ao X; SNC, sistema nervoso central; TDP43, proteína de ligação do DNA Tar 43kd.

Amiotrofia espinobulbar ligada ao x (doença de Kennedy) Esta é uma doença do neurônio motor inferior ligada ao X na qual surgem fraqueza progressiva e emaciação dos músculos bulbares e dos membros em homens de meia-idade, acompanhadas de insensibilidade aos androgênios, que se manifesta por ginecomastia e redução da fertilidade **(Cap. 411)**. Além da ginecomastia, que pode ser sutil, dois achados que diferenciam esse distúrbio da ELA são ausência de sinais de doença do trato piramidal (espasticidade) e presença de uma sutil neuropatia sensorial em alguns pacientes. O defeito molecular subjacente corresponde a uma expansão da repetição de trinucleotídeos (-CAG-) no primeiro éxon do gene do receptor de androgênio no cromossomo X. Um teste do DNA está disponível. Parece existir correlação inversa entre o número de repetições -CAG- e a idade de início da doença.

Doença de Tay-Sachs do adulto Diversos relatos descreveram neuropatias predominantemente do neurônio motor inferior, iniciadas no adulto, que decorriam de deficiência da enzima β-hexosaminidase (hex A). Elas tendem a distinguir-se da ELA em razão de serem lentamente progressivas; pode haver disartria e atrofia cerebelar evidente nos exames de imagem. Em casos raros, também pode haver espasticidade, embora em geral esta não ocorra **(Cap. 432e)**.

Atrofia muscular espinal As AMEs são uma família de doenças seletivas no neurônio motor inferior de início precoce. A despeito de alguma variabilidade no fenótipo (principalmente quanto à idade de início), o defeito na maioria das famílias com AME reside em um *locus* no cromossomo 5 que codifica uma suposta proteína de sobrevida do neurônio motor (SMN, *survival motor neuron*), a qual é importante na formação e no tráfego de complexos de RNA através da membrana nuclear. Ao exame neuropatológico, essas doenças caracterizam-se por extensa perda de grandes neurônios motores; a biópsia muscular mostra evidências de atrofia por desnervação. Descreveram-se diversas formas clínicas.

A *AME do lactente* (AME I, doença de Werdnig-Hoffmann) tem o início mais precoce e a evolução mais rapidamente fatal. Em alguns casos, já se evidencia até mesmo antes do nascimento, indicada pela redução dos movimentos fetais no fim do terceiro trimestre. Embora alertas, os lactentes acometidos são fracos e flácidos (hipotônicos) e não apresentam os reflexos miotáticos. A morte em geral ocorre no primeiro ano de vida. A *AME crônica da infância* (AME II) inicia-se mais tarde na infância e evolui mais lentamente. A *AME juvenil* (AME III, doença de Kugelberg-Welander) manifesta-se no final da infância e tem evolução lenta e arrastada. Ao contrário da maioria das doenças com desnervação, nesse distúrbio crônico a fraqueza é maior nos músculos proximais; de fato, o padrão de fraqueza clínica pode sugerir uma miopatia primária, como a distrofia da cintura dos membros. Evidências de desnervação em exames eletrofisiológicos e na biópsia muscular diferenciam a AME III das síndromes miopáticas. Não existe nenhuma terapia primária para a AME, embora dados experimentais notáveis tenham indicado recentemente que é possível fornecer o gene SMN ausente a neurônios motores usando vírus adenoassociados (p. ex., AAV9) administrados por via intravenosa ou intratecal imediatamente após o nascimento.

Neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução Nesse distúrbio, a função do neurônio motor inferior é comprometida regional e cronicamente por bloqueios da condução eminentemente focais. Muitos casos apresentam títulos elevados de anticorpos monoclonais e policlonais contra o gangliosídeo GM1; supõe-se que os anticorpos produzam desmielinização seletiva focal paranodal dos neurônios motores. A neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução não se associa a sinais corticospinais. Ao contrário da ELA, a neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução pode responder de modo formidável a tratamentos como imunoglobulina IV ou quimioterapia; portanto, é importante que se exclua tal condição ao se contemplar o diagnóstico de ELA.

Outras formas de doença do neurônio motor inferior Em certas famílias, foram descritas outras síndromes que se caracterizam por disfunção seletiva do neurônio motor inferior com um padrão semelhante ao da AME. Existem raras formas autossômicas dominantes e ligadas ao X de AME aparente. Há uma variante da ELA de início juvenil, a síndrome de Fazio-Londe, que envolve principalmente a musculatura inervada pelo tronco encefálico. Também se observa um componente de disfunção do neurônio motor inferior em alguns distúrbios degenerativos, como a doença de Machado-Joseph e outras degenerações olivopontinocerebelares relacionadas (**Cap. 450**).

DISTÚRBIOS SELECIONADOS DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR

Esclerose lateral primária Esse distúrbio raríssimo surge de forma esporádica em adultos de meia-idade ou mais velhos. Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza espástica progressiva dos membros, precedida ou acompanhada de disartria espástica e disfagia, o que indica comprometimento associado dos tratos corticospinal e corticobulbar. Não há fasciculações, amiotrofia e alterações sensoriais; a eletromiografia e a biópsia muscular não mostram desnervação. Ao exame neuropatológico, verificam-se perda seletiva das grandes células piramidais no giro pré-central e degeneração das projeções corticoespinais e corticobulbares. Os neurônios motores periféricos e outros sistemas neuronais são poupados. A evolução da ELP é variável; apesar de ter-se descrito sobrevida a longo prazo, a evolução pode ser tão agressiva quanto a da ELA, com uma sobrevida de cerca de 3 anos entre o início da doença e a morte. No início de sua evolução, a ELP pode ser confundida com a esclerose múltipla ou outras doenças desmielinizantes, como a adrenoleucodistrofia (**C ap. 458**). Uma mielopatia sugestiva de ELP é infrequentemente observada na infecção retroviral pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) (**Cap. 456**). A evolução clínica e os exames laboratoriais ajudarão a distinguir essas possibilidades.

Paraplegia espástica familiar Em sua forma pura, a PEF costuma ser transmitida de modo autossômico; a maioria dos casos de início no adulto é herdada de modo dominante. Os sintomas costumam surgir na terceira ou quarta década de vida, e caracterizam-se por fraqueza espástica progressiva com início nas partes distais dos membros inferiores; contudo, existem variantes com início tão precoce que o diagnóstico diferencial inclui paralisia cerebral. A PEF apresenta uma sobrevida longa, talvez por poupar a função respiratória. Nas fases avançadas da doença, pode haver urgência e incontinência urinárias e, às vezes, incontinência fecal; a função sexual tende a ser preservada.

Nas formas puras de PEF, a fraqueza espástica das pernas muitas vezes é acompanhada de anormalidades (de vibração e posição) das colunas posteriores e disfunção intestinal e vesical. Alguns membros da família podem ter espasticidade sem sintomas clínicos.

Ao contrário, particularmente quando herdada de modo recessivo, a PEF pode ter formas complexas ou complicadas nas quais a função alterada do trato corticoespinal e da coluna posterior é acompanhada de envolvimento significativo de outras regiões do sistema nervoso, incluindo amiotrofia, deficiência intelectual, atrofia óptica e neuropatia sensorial.

Em termos neuropatológicos, a PEF corresponde a uma degeneração dos tratos corticospinais, que têm um aspecto quase normal no tronco encefálico, mas evidenciam crescente atrofia em níveis mais caudais da medula espinal; de fato, o quadro patológico é de uma axonopatia distal das fibras neuronais longas dentro do SNC.

Defeitos em numerosos *loci* podem originar formas de PEF de herança dominante ou recessiva **(Quadro 452.3)**. Na atualidade, já foram identificados mais de 30 genes da PEF. O gene mais comumente implicado na PEF de herança dominante denomina-se *espastina*, que codifica uma proteína de interação microtubular. A forma dominante de início na infância mais comum origina-se de mutações no gene *atlastina*. Constatou-se que uma proteína de cadeia pesada cinesina implicada na função motora dos microtúbulos era defeituosa em uma família com PEF de idade de início variável.

Uma forma de início no lactente da PEF recessiva ligada ao X origina-se de mutações no gene da proteína proteolipídica da mielina. Este é um exemplo de variação alélica bastante marcante, pois a maioria das outras mutações do mesmo gene não causa PEF, mas sim a doença de Pelizaeus-Merzbacher, um distúrbio difuso da mielina do SNC. Outra variante recessiva é causada por defeitos no gene *paraplegina*. A paraplegina tem homologia com metaloproteases que são importantes na função mitocondrial em leveduras.

PÁGINAS DA INTERNET

Várias páginas da internet fornecem informações valiosas sobre a ELA, incluindo aqueles oferecidos pela Muscular Dystrophy Association (*www.mdausa.org*), Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (*www.alsa.org*) e World Federation of Neurology e a Unidade Neuromuscular da Washington University in St. Louis (*www.neuro.wustl.edu*).

453e

Doenças priônicas

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

Príons são proteínas que adotam uma conformação alternativa, a qual se torna autopropagante. Alguns príons causam degeneração do sistema nervoso central (SNC). Antes relegados como causas de um grupo de distúrbios raros do SNC, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), os príons – como as evidências crescentes mostram – também parecem ser importantes em doenças mais comuns, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP). Embora a DCJ seja causada pelo acúmulo de PrP^{Sc}, dados crescentes sugerem que príons Aβ causem a DA, príons de α-sinucleína causem a DP e príons tau causem as demências frontotemporais (DFTs). Neste capítulo, nossa discussão se limita à DCJ, a qual costuma se apresentar com demência rapidamente progressiva e anormalidades motoras. A doença é lentamente progressiva e em geral causa a morte dentro de 9 meses de seu início. A maioria dos pacientes com DCJ tem entre 50 e 75 anos de idade; porém, há casos relatados tanto de pacientes bem jovens, de apenas 17 anos, quanto de indivíduos mais velhos, com até 83 anos.

A DCJ é um distúrbio dentro de um grupo de doenças causadas por príons compostos pela proteína priônica (PrP). Os príons PrP se reproduzem por ligação à isoforma *c*elular normal da *pr*oteína *p*riônica (PrP^{C}), e podem estimular a conversão de PrP^{C} na isoforma patogênica (PrP^{Sc}). A PrP^{C} é rica em hélice α e tem poucas estruturas β, enquanto a PrP^{Sc} tem menos hélices α e alto conteúdo de estruturas β **(Fig. 453e.1)**. Essa transição estrutural de α para β na PrP é o evento fundamental subjacente nesse grupo de doenças priônicas **(Quadro 453e.1)**.

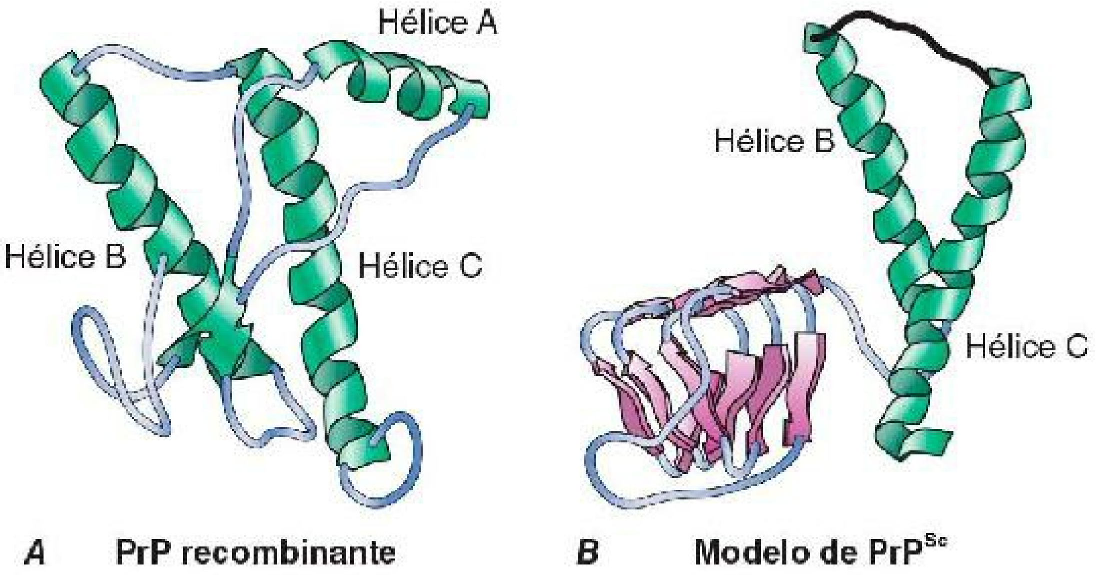

A PrP recombinante **B** Modelo de PrP$^{\text{Sc}}$

FIGURA 453e.1 Estruturas das proteínas priônicas. ***A.*** Estrutura de ressonância magnética nuclear (RMN) da PrP (90-231) recombinante (rec) de hamster sírio. Supostamente, a estrutura da forma α-helicoidal de PrP$^{\text{rec}}$(90-231) assemelha-se à de PrP$^{\text{C}}$. A PrP$^{\text{rec}}$(90-231) é vista a partir da interface em que se acredita que a PrP$^{\text{Sc}}$ se ligue à PrP$^{\text{C}}$. São mostradas: α-hélices A (resíduos 144-157), B (172-193) e C (200-227). Fitas planas delineiam os filamentos β S1 (129-131) e S2 (161-163). ***B.*** Modelo estrutural da PrP$^{\text{Sc}}$. A região 90-160 assumiu uma arquitetura β-helicoidal enquanto as hélices COOH-terminais B e C são preservadas como na PrP$^{\text{C}}$.

QUADRO 453e. 1 GLOSSÁRIO DA TERMINOLOGIA DE PRÍONS

Príon	Partículas *in*fecciosas *pro*teináceas que não apresentam ácido nucleico. Os príons são compostos inteiramente de proteínas dobradas de maneira alternativa que se autopropagam. Cepas distintas de príons exibem propriedades biológicas diferentes, as quais são herdadas epigeneticamente. Os príons PrP podem causar *scrapie* em ovelhas e cabras e doenças neurodegenerativas relacionadas em humanos, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).
PrP$^{\text{Sc}}$	Isoforma da proteína priônica causadora de doença. Esta proteína é a única macromolécula identificável em preparações purificadas de príons de *scrapie*.
PrP$^{\text{C}}$	Isoforma celular da proteína priônica. PrP$^{\text{C}}$ é o precursor de PrP$^{\text{Sc}}$.
PrP 27-30	Fragmento de PrP$^{\text{Sc}}$, gerado pela remoção da terminação NH$_2$ por digestão limitada com proteinase K. A PrP 27-30 retém a infectividade do príon e polimeriza-se em amiloide.
PRNP	Gene da PrP localizado no cromossomo 20 humano.
Bastonete de príon	Agregado de príons composto principalmente de moléculas PrP 27 a 30. Criado por extração com detergente e proteólise limitada da PrP$^{\text{Sc}}$. Morfológica e histoquimicamente indistinguível de muitos amiloides.
Amiloide PrP	Amiloide contendo PrP no cérebro de animais ou humanos com doença priônica; muitas vezes acumula-se como placas.

Quatro conceitos novos surgiram a partir dos estudos dos príons: (1) os príons são os únicos patógenos transmissíveis conhecidos desprovidos de ácido nucleico; todos os outros agentes infecciosos possuem genomas compostos de RNA ou DNA que dirigem a síntese da sua prole. (2) As doenças priônicas podem se manifestar como distúrbios infecciosos, genéticos e esporádicos; nenhum outro grupo de afecções com uma etiologia única apresenta-se com espectro tão amplo de manifestações clínicas. (3) As doenças priônicas resultam do acúmulo de PrP^{Sc}, cuja conformação difere substancialmente daquela de seu precursor, PrP^{C}. (4) Cepas distintas de príons exibem diferentes propriedades biológicas, as quais são herdadas epigeneticamente. Em outras palavras, a PrP^{Sc} pode existir em várias conformações diferentes, muitas das quais parecem determinar um fenótipo patológico específico.

Não se sabe como uma determinada conformação de uma molécula de PrP^{Sc} é conferida à PrP^{C} durante a replicação dos príons para produzir a PrP^{Sc} com a mesma conformação. Além disso, ignoram-se os fatores que definem onde no SNC uma dada molécula de PrP^{Sc} será depositada.

ESPECTRO DAS DOENÇAS PRIÔNICAS

A forma esporádica da DCJ é a doença priônica mais comum em humanos. A DCJ esporádica (DCJe) responde por cerca de 85% de todos os casos de doenças priônicas humanas por PrP, enquanto as doenças priônicas hereditárias representam 10 a 15% do total **(Quadro 453e.2)**. A DCJ familiar (DCJf), a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e a insônia fatal familiar (IFF) são doenças priônicas de herança dominante causadas por mutações no gene da PrP.

Embora as doenças infecciosas causadas por príons PrP respondam por menos de 1% de todos os casos e uma infecção não pareça exercer papel importante na história natural dessas doenças, a transmissibilidade dos príons é uma característica biológica importante. Acredita-se que a doença kuru das tribos Fore em Papua-Nova Guiné tenha se originado do consumo de cérebros de parentes mortos durante rituais de canibalismo. Com o abandono desses rituais no fim da década de 1950, o kuru praticamente desapareceu, exceto por alguns pacientes recentes que demonstraram períodos de incubação de mais de 40 anos. A DCJ iatrogênica (DCJi) parece advir da inoculação acidental de príons em pacientes. A DCJ variante (DCJv) em adolescentes e adultos jovens na Europa resulta da exposição a carne bovina contaminada com encefalopatia espongiforme bovina (EEB). Embora casos eventuais de DCJ iatrogênica ainda ocorram, essa forma de DCJ está atualmente diminuindo graças a medidas de saúde pública que visam evitar a disseminação de príons PrP.

Seis doenças de animais são causadas por príons **(Quadro 453e.2)**. O *scrapie* em ovelhas e cabras é o protótipo de doença priônica. Acredita-se que a encefalopatia da marta, a EEB, a encefalopatia espongiforme felina e a encefalopatia exótica de ungulados decorram do consumo de alimentos infectados com príons. A epidemia de

EEB surgiu na Grã-Bretanha no final da década de 1980 e comprovou-se advir do canibalismo industrial. Não se sabe se a EEB começou como um caso esporádico de EEB em uma vaca ou como *scrapie* em ovelhas. A origem da doença consumptiva crônica (DCC), uma afecção priônica endêmica em cervos e alces em regiões da América do Norte, é incerta. Em contraste com outras doenças causadas por príons, a DCC é altamente contagiosa. As fezes de cervídeos infectados assintomáticos contêm príons que provavelmente são responsáveis pela disseminação da DCC.

QUADRO 453e.2 **DOENÇAS PRIÔNICAS POR PrP**

Doença	Hospedeiro	Mecanismo patogênico
Humano		
Kuru	Tribos Fore	Infecção por meio de rituais de canibalismo
DCJi	Humanos	Infecção por hGH, enxertos de dura-máter, etc. contaminados com príons
DCJv	Humanos	Infecção por príons bovinos
DCJf	Humanos	Mutações na linhagem germinativa em *PRNP*
GSS	Humanos	Mutações na linhagem germinativa em *PRNP*
IFF	Humanos	Mutação na linhagem germinativa em *PRNP* (D178N, M129)
DCJe	Humanos	Mutação somática ou conversão espontânea de PrP^{C} em PrP^{Sc}?
IFe	Humanos	Mutação somática ou conversão espontânea de PrP^{C} em PrP^{Sc}?
Animal		
Scrapie	Ovelhas, cabras	Infecção em ovelhas geneticamente suscetíveis
EEB	Gado	Infecção com RCO contaminada com príons
ETM	Martas	Infecção por príons de ovelhas ou do gado
DCC	Cervo norte-americano, alce	Desconhecido
EEF	Gatos	Infecção por carne contaminada com príons
Encefalopatia exótica dos ungulados	Cudo maior, niala ou oryx	Infecção com RCO contaminada com príons

Abreviações: DCC, doença consumptiva crônica; DCJe, doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica; DCJf, doença de Creutzfeldt-Jakob familiar; DCJi, doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica; DCJv, doença de Creutzfeldt-Jakob variante; EEB, encefalopatia espongiforme bovina; EEF, encefalopatia espongiforme felina; ETM, encefalopatia transmissível de marta; GSS, doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hCG, hormônio do crescimento humano; IFe, insônia fatal esporádica; RCO, refeição de carne e osso.

EPIDEMIOLOGIA

A DCJ é encontrada no mundo todo. A incidência da DCJe fica em torno de um caso por milhão de habitantes, portanto a doença responde por uma em cada 10.000 mortes. Como a DCJe é uma doença neurodegenerativa dependente da idade, espera-se que sua incidência aumente constantemente à medida que os segmentos populacionais mais velhos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento continuam a expandir-se. Embora tenham sido descritos muitos grupos geográficos de casos de DCJ, mostrou-se que cada um deles segregou-se com uma mutação do gene de PrP. As tentativas de identificar uma exposição comum a algum agente etiológico não tiveram êxito nos casos esporádicos e familiares. A ingestão de carne de ovelha ou cabra infectada com *scrapie* como uma causa de DCJ em humanos não foi demonstrada por estudos epidemiológicos, porém a especulação acerca dessa via de inoculação potencial continua. De especial interesse são os caçadores de cervos que manifestam DCJ, porque mostrou-se que até 90% dos cervos apartados em alguns rebanhos de caça abrigavam príons da DCC. Ainda não se sabe se a doença priônica em cervos ou alces foi transmitida a bovinos, ovelhas ou diretamente a humanos. Estudos com roedores mostraram que pode ocorrer infecção oral por príons, mas o processo é ineficiente em comparação com a inoculação intracerebral.

PATOGÊNESE

As doenças priônicas humanas foram inicialmente classificadas como distúrbios neurodegenerativos de etiologia desconhecida com base nas alterações patológicas limitadas ao SNC. Com a transmissão de kuru e DCJ para macacos, os pesquisadores começaram a ver essas doenças como infecções do SNC causadas por vírus lentos. Embora a natureza familiar de um subgrupo de casos de DCJ esteja bem descrita, a importância dessa observação tornou-se mais obscura com a transmissão da DCJ para animais. Depois, o significado da DCJ hereditária tornou-se claro com a descoberta de mutações no gene *PRNP* desses pacientes. O conceito de príon explica como uma entidade pode manifestar-se como uma doença tanto hereditária quanto infecciosa. Além disso, a marca de todas as doenças priônicas, sejam esporádicas, de herança dominante ou adquiridas por infecção, é que elas envolvem o metabolismo aberrante da PrP.

Uma característica importante que distingue entre príons e vírus é o achado de que ambas as isoformas de PrP são codificadas por um gene cromossômico. Em humanos, o gene PrP é designado *PRNP* e localiza-se no braço curto do cromossomo 20. A proteólise limitada de PrP^{Sc} produz uma molécula menor resistente a proteases de cerca de 142 aminoácidos, designada PrP 27-30; a PrP^{C} é totalmente hidrolisada nas mesmas condições **(Fig. 453e.2)**. Na presença de um detergente, a PrP 27-30 polimeriza-se em amiloide. Bastonetes priônicos formados por proteólise limitada e extração por detergente são indistinguíveis dos filamentos que se agregam formando placas amiloides de PrP no SNC. Os bastonetes e filamentos amiloides de PrP encontrados no tecido cerebral exibem morfologia ultraestrutural semelhante e birrefringência amarelo-dourada a esverdeada após coloração com o corante vermelho congo.

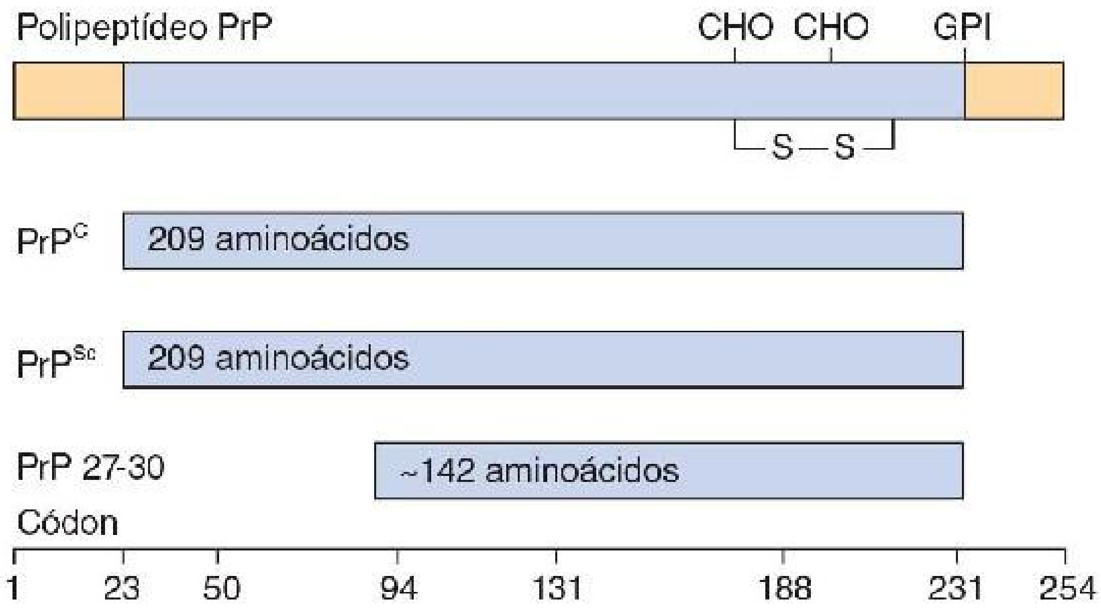

FIGURA 453e.2 Isoformas de proteínas priônicas. Diagrama de barras da PrP de hamster sírio, que consiste em 254 aminoácidos. Após o processamento das terminações NH_2 e COOH, PrP^C e PrP^{Sc} consistem em 209 resíduos. Após a proteólise limitada, a terminação NH_2 de PrP^{Sc} é retirada para formar PrP 27-30 composta de cerca de 142 aminoácidos. GPI, local de ligação da âncora glicosilfosfatidil-inositol; S—S, ligação dissulfeto; CHO, açúcares ligados a N.

Cepas de príons Cepas distintas de príons exibem diferentes propriedades biológicas, as quais são herdadas epigeneticamente. A existência de cepas de príons levantou a questão de como as informações biológicas hereditárias podem ser cifradas em outra molécula que não um ácido nucleico. Várias cepas de príons foram definidas por tempos de incubação e distribuição da vacuolização neuronal. Subsequentemente, verificou-se que os padrões de depósito de PrP^{Sc} correlacionam-se com os perfis de vacuolização, e também usaram-se esses padrões para caracterizar as cepas.

Evidências convincentes de que informações específicas da cepa são cifradas na estrutura terciária da PrP^{Sc} provêm da transmissão de duas doenças priônicas humanas hereditárias diferentes a camundongos que expressavam um transgene de PrP humano-murino quimérico. Na IFF, o fragmento de PrP^{Sc} resistente à protease após desglicosilação tem massa molecular de 19 kDa, enquanto na DCJf e na maioria das doenças priônicas esporádicas, o fragmento tem 21 kDa (Quadro 453e.3). Mostrou-se que essa diferença na massa molecular decorre de locais distintos de clivagem proteolítica nas terminações NH_2 das duas moléculas de PrP^{Sc} humanas, refletindo estruturas terciárias diferentes. Essas conformações diferentes não eram inesperadas porque as sequências de aminoácidos das PrP diferem.

QUADRO 453e.3 **CEPAS DISTINTAS DE PRÍONS GERADAS EM HUMANOS COM DOENÇAS PRIÔNICAS**

HEREDITÁRIAS E TRANSMITIDAS A CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS[a]

Inóculo	Espécie de hospedeiro	Genótipo PrP do hospedeiro	Tempo de incubação [dias ± EPM] (n/n_0)	PrP^{Sc} (kDa)
Nenhum	Humano	IFF(D178N, M129)		19
IFF	Camundongo	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
IFF → Tg(MHu2M)	Camundongo	Tg(MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Nenhum	Humano	DCJf(E200K)		21
DCJf	Camundongo	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
DCJf → Tg(MHu2M)	Camundongo	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

[a] Os camundongos Tg(MHu2M) expressam um gene de PrP humano-murino quimérico.
Nota: O fenótipo clínico-patológico é determinado pela conformação de PrP^{Sc}, de acordo com os resultados da transmissão de príons humanos de pacientes com IFF a camundongos transgênicos.
Abreviações: DCJf, doença de Creutzfeldt-Jakob familiar; EPM, erro-padrão da média; IFF, insônia familiar fatal.

Extratos do cérebro de pacientes com IFF transmitiram a doença para camundongos que expressavam um transgene de PrP humano-murino quimérico e induziram a formação da PrP^{Sc} de 19 kDa, enquanto extratos cerebrais de pacientes com DCJf e DCJe produziram a PrP^{Sc} de 21 kDa em camundongos que expressavam o mesmo transgene. Na segunda passagem, essas diferenças se mantiveram, o que demonstra que a PrP^{Sc} quimérica pode existir em duas conformações distintas com base nos tamanhos dos fragmentos resistentes a proteases, embora a sequência de aminoácidos de PrP^{Sc} seja invariável.

Essa análise foi ampliada quando se identificaram pacientes com insônia fatal esporádica (IFe). Embora não tivessem mutação do gene *PRNP*, os pacientes exibiram um fenótipo clínico e patológico que era indistinguível daquele de pacientes com IFF. Além disso, encontrou-se a PrP^{Sc} de 19 kDa no cérebro desses pacientes, e na transmissão da doença priônica para camundongos que expressavam um transgene de PrP humano-murino quimérico também se encontrou a PrP^{Sc} de 19 kDa. Tais achados indicam que o fenótipo da doença é ditado pela conformação da PrP^{Sc}, e não pela sequência de aminoácidos. A PrP^{Sc} atua como um modelo para a conversão da PrP^{C} na PrP^{Sc} nascente. Na transmissão de príons para camundongos que expressavam um transgene de PrP quimérico de hamster-camundongo, uma alteração da conformação de PrP^{Sc} acompanhou-se do aparecimento de uma nova cepa de príons.

Muitas novas cepas de príons foram geradas utilizando PrP recombinante (rec) produzida em bactérias; a PrP^{rec} foi polimerizada em fibrilas amiloides e inoculada em camundongos transgênicos que expressavam níveis altos de PrP^{C} murina de tipo silvestre; aproximadamente 500 dias depois, os camundongos morreram de doença priônica. Os períodos de incubação dos “príons sintéticos” em camundongos dependem das condições utilizadas para a polimerização das fibrilas amiloides. Os amiloides altamente estáveis deram origem a príons estáveis com longos períodos de incubação;

os amiloides de baixa estabilidade resultaram em príons com curtos períodos de incubação. Os amiloides de estabilidade intermediária deram origem a príons com estabilidades e períodos de incubação intermediários. Esses achados são compatíveis com estudos anteriores, mostrando que os períodos de incubação dos príons sintéticos e dos príons de ocorrência natural são diretamente proporcionais à estabilidade do príon.

Barreira da espécie Estudos sobre o papel das estruturas primárias e terciárias da PrP na transmissão das doenças priônicas forneceram novas descobertas sobre a patogênese dessas enfermidades. A sequência de aminoácidos de PrP codifica a espécie do príon, e o príon obtém sua sequência de PrP$^{\mathrm{Sc}}$ do último mamífero no qual ele se transmitiu. Embora a estrutura primária de PrP provavelmente seja o determinante mais importante, senão o único, da estrutura terciária de PrP$^{\mathrm{C}}$, a PrP$^{\mathrm{Sc}}$ parece funcionar como um modelo na determinação da estrutura terciária das moléculas de PrP$^{\mathrm{Sc}}$ nascentes à medida que são formadas a partir de PrP$^{\mathrm{C}}$. Por sua vez, a diversidade priônica parece ser cifrada na conformação da PrP$^{\mathrm{Sc}}$, e assim as cepas de príons parecem representar conformações diferentes da PrP$^{\mathrm{Sc}}$.

Em geral, a transmissão das doenças por PrP priônicas de uma espécie para outra é ineficiente, pois nem todos os animais que recebem a inoculação intracerebral manifestam a doença, e aqueles que adoecem o fazem somente após longos períodos de incubação que podem aproximar-se da expectativa de vida natural do animal. Essa “barreira da espécie” à transmissão correlaciona-se com o grau de similaridade entre as sequências de aminoácidos da PrP$^{\mathrm{C}}$ no hospedeiro inoculado e da PrP$^{\mathrm{Sc}}$ no inóculo de príon. A importância da similaridade da sequência entre a PrP do hospedeiro e do doador sugere que a PrP$^{\mathrm{C}}$ interage diretamente com a PrP$^{\mathrm{Sc}}$ no processo de conversão em príon.

DOENÇAS POR PrP PRIÔNICAS ESPORÁDICAS E HEREDITÁRIAS

Diversos cenários podem explicar o início de uma doença priônica esporádica: (1) uma mutação somática pode ser a causa e assim seguir um caminho semelhante ao das mutações da linhagem germinativa nas doenças hereditárias. Nessa situação, a PrP$^{\mathrm{Sc}}$ mutante deve ser capaz de atingir a PrP$^{\mathrm{C}}$ do tipo selvagem, processo que sabidamente é possível para algumas mutações porém improvável para outras. (2) A barreira de ativação que separa a PrP$^{\mathrm{C}}$ do tipo silvestre da PrP$^{\mathrm{Sc}}$ poderia ser transposta em raras ocasiões quando vista no contexto de uma população. A maioria dos indivíduos seria poupada, enquanto se observariam casos em idosos com incidência aproximada de 1 por milhão. (3) A PrP$^{\mathrm{Sc}}$ pode estar presente em baixos níveis em algumas células normais, nas quais realiza alguma função importante, ainda desconhecida. Supõe-se que o nível de PrP^{Sc} nessas células seja baixo o suficiente para não ser detectado por bioensaio. Em alguns estados metabólicos alterados, os mecanismos celulares de depuração da PrP^{Sc} seriam comprometidos, então a taxa de formação de PrP^{Sc} começaria a exceder a capacidade celular de depurá-la. O terceiro possível mecanismo é atraente porque sugere que a PrP^{Sc} não é apenas uma proteína mal dobrada, como proposto pelo primeiro e segundo mecanismos, mas uma molécula de outra conformação que exerceria uma função. Além disso, a variedade de estados conformacionais que a PrP^{Sc} pode adotar, conforme descrito, levanta a possibilidade de que a PrP^{Sc} ou outra proteína semelhante a príon poderia atuar em um processo como a memória a curto prazo, no qual o armazenamento de informações ocorre na ausência de síntese de proteínas novas.

Detectaram-se mais de 40 mutações diferentes que resultam em substituições não conservadoras no gene *PRNP* humano e segregam-se com as doenças priônicas humanas hereditárias. Mutações de sentido errôneo e expansões da região de repetições de octapeptídeos do gene são responsáveis por formas familiares das doenças priônicas. Cinco mutações diferentes do gene *PRNP* foram ligadas geneticamente a doenças priônicas hereditárias.

Alguns fenótipos variam drasticamente dentro das famílias, e fenótipos específicos tendem a ser observados em certas mutações. Um fenótipo clínico indistinguível da DCJe típica costuma ser visto com substituições nos códons 180, 183, 200, 208, 210 e 232. As substituições nos códons 102, 105, 117, 198 e 217 estão associadas à variante GSS das doenças priônicas. A sequência da PrP humana normal contém cinco repetições de uma sequência de oito aminoácidos. As inserções de duas a nove octarrepetições extras frequentemente causam fenótipos variáveis, desde um distúrbio indistinguível da DCJe a uma doença demencial lentamente progressiva com duração de muitos anos a um distúrbio de início em idade precoce que é semelhante à DA. Uma mutação no códon 178 que resulta na substituição de ácido aspártico por asparagina produz a IFF, se uma metionina for codificada no resíduo 129 polimorfo no mesmo alelo. A DCJ típica é observada se houver mutação D178N de uma valina codificada na posição 129 do mesmo alelo.

POLIMORFISMOS DO GENE *PRNP* HUMANO

Os polimorfismos influenciam a suscetibilidade às formas esporádicas, hereditárias e infecciosas das doenças priônicas. O polimorfismo metionina/valina na posição 129 não apenas modula a idade de início de algumas doenças priônicas hereditárias, como também pode determinar o fenótipo clínico. O achado de que a homozigosidade no códon 129 predispõe à DCJe corrobora a existência de um modelo de produção de príons que favorece as interações de PrP entre proteínas homólogas.

A substituição pelo resíduo básico lisina na posição 218 na PrP murina resultou em inibição negativa dominante da replicação de príons em camundongos transgênicos. Essa mesma lisina na posição 219 na PrP humana foi encontrada em 12% da população japonesa, e esse grupo parece ser resistente às doenças priônicas. A inibição negativa dominante da replicação priônica também foi encontrada com a substituição pelo resíduo básico arginina na posição 171; as ovelhas com arginina são resistentes ao *scrapie*, mas suscetíveis aos príons da EEB que foram inoculados por via intracerebral.

DOENÇAS POR PrP PRIÔNICAS INFECCIOSAS

DCJ IATROGÊNICA

A transmissão acidental da DCJ a humanos parece ter ocorrido por transplante de córnea, implantação de eletrodos de eletroencefalograma (EEG) contaminados e procedimentos cirúrgicos. Córneas de doadores com DCJ não evidente foram transplantadas em receptores aparentemente sadios que manifestaram a DCJ após longos períodos de incubação. Os mesmos eletrodos de EEG impropriamente descontaminados que causaram DCJ em dois pacientes jovens com epilepsia intratável causaram DCJ em um chimpanzé 18 meses após sua implantação experimental.

Os procedimentos cirúrgicos podem ter resultado na inoculação acidental de príons em pacientes, supostamente porque algum instrumento ou aparelho na sala de cirurgia foi contaminado quando um paciente com DCJ submeteu-se à cirurgia. Embora a epidemiologia desses estudos seja altamente sugestiva, não há prova da ocorrência desses episódios.

Enxertos de dura-máter Registraram-se mais de 160 casos de DCJ após implantação de enxertos de dura-máter. Parece que todos os enxertos foram adquiridos de um único fabricante cujos procedimentos de preparação eram inadequados para inativar os príons humanos. Um caso de DCJ ocorreu após reparo de perfuração da membrana timpânica com enxerto de pericárdio.

Terapia com hormônio do crescimento humano e gonadotrofina hipofisária A transmissão de príons da DCJ por preparações contaminadas de hormônio do crescimento humano (hGH) extraídas de hipófises humanas foi responsável pela ocorrência de distúrbios cerebelares fatais com demência em mais de 180 pacientes com idade de 10 a 41 anos. Esses pacientes receberam injeções de hGH a cada 2 a 4 dias durante 4 a 12 anos. Se for considerado que esses pacientes desenvolveram DCJ por injeções de preparados de hGH contaminados com príons, os possíveis períodos de incubação variam de 4 a 30 anos. Apenas hGH recombinante é utilizado atualmente com fins terapêuticos, de forma que a possibilidade de contaminação por príons não é mais um problema. Quatro casos de DCJ ocorreram em mulheres que receberam gonadotrofina hipofisária humana.

DCJ VARIANTE

A ocorrência geográfica e a cronologia restritas da DCJv levantaram a possibilidade de que príons da EEB tenham sido transmitidos a humanos por meio do consumo de carne de vaca contaminada. Ocorreram mais de 190 casos de DCJv, com mais de 90% destes na Grã-Bretanha. A DCJv também foi relatada em pacientes que viviam ou provinham da França, Irlanda, Itália, Holanda, Portugal, Espanha, Arábia Saudita, Estados Unidos, Canadá e Japão.

O declínio contínuo no número de casos de DCJv nessa última década fornece um argumento de que não haverá uma epidemia de doença por príons na Europa semelhante àquelas observadas para a EEB e o kuru. O que é certo é a necessidade de impedir a entrada de carne contaminada com príons na alimentação humana.

As evidências mais convincentes de que a DCJv origina-se de príons da EEB foram obtidas de experiências em camundongos que expressavam o transgene de PrP bovino. Príons da EEB e DCJv foram transmitidos de maneira eficiente a esses camundongos transgênicos e com períodos de incubação semelhantes. Em contraste com príons da DCJe, os príons da DCJv não transmitiram a doença com eficiência a camundongos que expressavam um transgene de PrP humano-murino quimérico. Estudos iniciais com camundongos não transgênicos sugeriram que a DCJv e a EEB poderiam advir da mesma fonte, porque ambos os inóculos transmitiram a doença com períodos de incubação semelhantes porém muito longos.

As tentativas de determinar a origem dos príons da EEB e da DCJv basearam-se em estudos da transmissão em camundongos, alguns dos quais foram descritos antes, bem como estudos da conformação e glicosilação da PrP^{Sc}. Um cenário sugere que uma determinada conformação da PrP^{Sc} bovina foi selecionada pela resistência ao calor durante o processo de clarificação e, depois, resselecionada inúmeras vezes à medida que o gado infectado pela ingestão de refeição de carne e osso (RCO) contaminada com príon foi abatido e sua carniça transformada em mais RCO. Os casos de DCJ variante praticamente desapareceram com a proteção do suprimento de carne bovina na Europa.

NEUROPATOLOGIA

Frequentemente, o cérebro de pacientes com DCJ não apresenta qualquer anormalidade reconhecível ao exame macroscópico. Os pacientes que sobrevivem por vários anos exibem graus variáveis de atrofia cerebral.

À microscopia óptica, as marcas patológicas da DCJ são degeneração espongiforme e gliose astrocitária. A ausência de resposta inflamatória na DCJ e em outras doenças priônicas é uma característica patológica importante desses distúrbios degenerativos. A degeneração espongiforme caracteriza-se por muitos vacúolos de 1 a 5 μm no neurópilo entre os corpos celulares neuronais. Em geral, as alterações espongiformes ocorrem no córtex cerebral, putame, núcleo caudado, tálamo e camada molecular do cerebelo. A gliose astrocitária é uma característica constante, mas inespecífica das doenças priônicas. A proliferação difusa de astrócitos fibrosos é observada em toda a substância cinzenta de cérebros infectados com príons da DCJ. Processos astrocitários repletos de filamentos gliais formam redes extensas.

Encontraram-se placas amiloides em cerca de 10% dos casos de DCJ. Príons da DCJ purificados de humanos e animais exibem as características ultraestruturais e histoquímicas de amiloide quando tratados com detergentes durante proteólise limitada. Na primeira passagem a partir de alguns casos japoneses de DCJ humana, encontraram-se placas amiloides em cérebros de camundongos. Essas placas são coradas com antissoros criados contra PrP.

As placas amiloides da doença GSS são morfologicamente distintas daquelas vistas no kuru ou no *scrapie*. As placas de GSS consistem em uma área densa central de amiloide circundada por glóbulos menores de amiloide. Do ponto de vista ultraestrutural, são constituídas por uma rede fibrilar radiante de fibrilas amiloides com degeneração neurítica escassa ou inexistente. As placas podem distribuir-se por todo o cérebro, porém são encontradas com maior frequência no cerebelo. Muitas vezes, estão localizadas adjacentes a vasos sanguíneos. Observou-se angiopatia congofílica em alguns casos da doença GSS.

Na DCJv, uma característica típica é a presença de "placas floridas". Estas são compostas de uma zona central de amiloide de PrP, circundada por vacúolos em um padrão que sugere as pétalas de uma flor.

ACHADOS CLÍNICOS

Sintomas prodrômicos inespecíficos ocorrem em cerca de 33% dos pacientes com DCJ, e podem incluir fadiga, distúrbio do sono, perda de peso, cefaleia, ansiedade, vertigem, mal-estar e dor indefinida. A maioria dos pacientes com DCJ apresenta-se com déficits da função cortical superior. Da mesma forma, sintomas psiquiátricos, como depressão, psicose e alucinações visuais, costumam ser as características definidoras da doença. Tais déficits quase sempre evoluem durante semanas ou meses para um estado de demência profunda, caracterizado por perda de memória, discernimento deficiente e declínio de praticamente todos os aspectos da função intelectual. Alguns pacientes manifestam deficiência visual ou marcha cerebelar e déficits da coordenação. Com frequência, os déficits cerebelares são rapidamente seguidos de demência progressiva. Os problemas visuais muitas vezes começam com visão turva e acuidade reduzida, seguidas rapidamente de demência.

Outros sinais e sintomas incluem disfunção extrapiramidal manifestada por rigidez, fácies semelhante a máscara ou (menos comumente) movimentos coreoatetoides; sinais piramidais (em geral leves); crises epilépticas (em geral tônico-clônicas) e, com menos frequência, hipoestesia; paralisia do olhar supranuclear, atrofia óptica; e sinais vegetativos como alterações do peso, da temperatura, da sudorese ou da menstruação.

Mioclonias A maioria dos pacientes (cerca de 90%) com DCJ exibe mioclonias, as quais aparecem em épocas diversas ao longo da doença. Ao contrário de outros movimentos involuntários, as mioclonias persistem durante o sono. A mioclonia por sobressalto, suscitada por ruídos altos ou luzes fortes, é frequente. É importante ressaltar que as mioclonias não são específicas nem exclusivas da DCJ e tendem a ocorrer posteriormente na evolução da doença. Demência com mioclonia também pode ser causada por DA **(Cap. 448)**, demência de corpos de Lewy **(Cap. 448)**, degeneração corticobasal **(Cap. 448)**, encefalite criptocócica **(Cap. 239)** ou o distúrbio de epilepsia mioclônica chamado doença de Unverricht-Lundborg **(Cap. 445)**.

Evolução clínica Nos casos documentados de transmissão acidental de DCJ para humanos, um período de incubação de 1,5 a 2 anos precedeu o início da doença clínica. Em outros casos, foram sugeridos períodos de incubação de até 40 anos. A maioria dos pacientes com DCJ vive 6 a 12 meses após o início dos sinais e sintomas clínicos, enquanto alguns vivem por até 5 anos.

DIAGNÓSTICO

A constelação de demência, mioclonias e paroxismos elétricos periódicos em paciente afebril de 60 anos de idade geralmente indica DCJ. As anormalidades clínicas na DCJ são limitadas ao SNC. Febre, velocidade de hemossedimentação elevada, leucocitose no sangue periférico ou pleocitose no líquido cerebrospinal (LCS) devem alertar o médico para outra etiologia que explique a disfunção do SNC do paciente, embora existam raros casos de DCJ em que se observa pleocitose leve no LCS.

Variações na evolução típica aparecem nas formas hereditárias e transmissíveis da doença. A DCJf tem idade de início média mais baixa do que a DCJe. Na doença GSS, a ataxia costuma ser uma manifestação inicial e proeminente, com a demência ocorrendo nas fases tardias da doença. A doença GSS apresenta-se antes da DCJ (idade média, 43 anos), e nos casos típicos é mais lentamente progressiva do que a DCJ; a morte em geral ocorre dentro de 5 anos após o início. A IFF caracteriza-se por insônia e disautonomia; a demência ocorre apenas na fase terminal da doença. Identificaram-se casos esporádicos raros. A DCJv tem evolução clínica incomum, com um pródromo psiquiátrico proeminente que pode incluir alucinações visuais e ataxia precoce, enquanto a demência franca em geral é um sinal tardio de DCJv.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas condições simulam a DCJ. A demência de corpos de Lewy **(Cap. 448)** é o distúrbio mais comumente confundido com a DCJ. Pode apresentar-se de maneira subaguda com *delirium*, mioclonias e manifestações extrapiramidais. Outros distúrbios neurodegenerativos **(Cap. 448)** a serem considerados abrangem DA, demência frontotemporal (DFT), degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, lipofuscinose ceroide e epilepsia mioclônica com corpúsculos de Lafora **(Cap. 445)**. A ausência de anormalidades na ressonância magnética (RM) ponderada em difusão e recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) quase sempre distingue essas afecções demenciais da DCJ.

A encefalopatia de Hashimoto, que se apresenta como uma encefalopatia subaguda progressiva com mioclonias e complexos trifásicos periódicos no EEG, deve ser excluída em todo caso em que se suspeite de DCJ. É diagnosticada pela detecção de altos títulos de anticorpos antitireoglobulina ou antiperoxidase tireoidiana (antimicrossômicos) no sangue e melhora após tratamento com glicocorticoides. Ao contrário da DCJ, flutuações na intensidade são típicas da encefalopatia de Hashimoto.

As vasculites intracranianas **(Cap. 385)** podem ocasionar quase todos os sinais e sintomas associados à DCJ, às vezes sem anormalidades sistêmicas. Mioclonias são excepcionais em uma vasculite cerebral, mas crises epilépticas focais podem confundir o quadro. Cefaleia proeminente, ausência de mioclonias, alteração gradual nos déficits, LCS anormal e alterações focais da substância branca na RM ou anormalidades angiográficas favorecem o diagnóstico de vasculite.

Condições paraneoplásicas **(Cap. 122)**, em especial a encefalite límbica e a encefalite cortical, também podem simular a DCJ. Em muitos desses pacientes, a demência aparece antes do diagnóstico de um tumor, e em alguns jamais se detecta o tumor. A detecção de anticorpos paraneoplásicos muitas vezes é a única forma de distinguir esses casos da DCJ.

Outras doenças que podem simular a DCJ incluem neurossífilis **(Cap. 206)**, complexo demencial da Aids **(Cap. 226)**, leucoencefalopatia multifocal progressiva **(Cap. 164)**, panencefalite esclerosante subaguda, panencefalite progressiva por rubéola, encefalite por herpes simples **(Cap. 164)**, tumor intracraniano difuso (gliomatose cerebral; **Cap. 118**), encefalopatia anóxica, demência da diálise, uremia, encefalopatia hepática, encefalopatia autoimune dos canais de potássio dependentes de voltagem (VGkC) e intoxicação por lítio ou bismuto.

EXAMES LABORATORIAIS

O único exame diagnóstico específico para a DCJ e outras doenças priônicas em humanos é a medida da PrP^{Sc}. O método mais usado envolve proteólise limitada que gera PrP 27-30, a qual é detectada por imunoensaio após desnaturação. O imunoensaio dependente da conformação (IDC) baseia-se em epítopos imunorreativos que são expostos na PrP$^{\mathrm{C}}$ mas ocultos na PrP$^{\mathrm{Sc}}$. Em humanos, pode-se estabelecer o diagnóstico de DCJ por biópsia cerebral se for detectada a PrP$^{\mathrm{Sc}}$. Se não houver meios de medir a PrP$^{\mathrm{Sc}}$, mas a constelação de alterações patológicas que costuma ser encontrada na DCJ for vista na biópsia cerebral, o diagnóstico é razoavelmente seguro (ver "Neuropatologia", anteriormente). A alta sensibilidade e especificidade da fita cortical e a hiperintensidade dos núcleos da base na RM FLAIR e ponderada com difusão para o diagnóstico da DCJ diminuíram acentuadamente a necessidade de biópsia cerebral em pacientes com suspeita de DCJ. Como a PrP$^{\mathrm{Sc}}$ não se distribui uniformemente por todo o SNC, a ausência aparente de PrP$^{\mathrm{Sc}}$ em amostra limitada, como biópsia, não exclui as doenças priônicas. À necropsia, devem-se obter amostras cerebrais suficientes para o imunoensaio de PrP$^{\mathrm{Sc}}$, de preferência por IDC, e imuno-histoquímica de cortes teciduais.

Para definir o diagnóstico de DCJe ou doença priônica familiar, deve-se decifrar a sequência do gene *PRNP*. A detecção da sequência do gene *PRNP* do tipo selvagem possibilita o diagnóstico de DCJe se não houver história sugestiva de exposição a uma fonte exógena de príons. A identificação de uma mutação na sequência do gene *PRNP* que codifica uma substituição não conservadora de aminoácido fala a favor de uma doença priônica familiar.

A TC pode ser normal ou mostrar atrofia cortical. A RM é valiosa para se distinguir entre DCJe e a maioria dos outros distúrbios. Nas sequências FLAIR e imagens ponderadas em difusão, cerca de 90% dos pacientes mostram sinal hiperintenso nos núcleos da base e uma "fita cortical" de hiperintensidade **(Fig. 453e.3)**. Esse padrão não é observado em outros distúrbios neurodegenerativos, mas foi encontrado infrequentemente na encefalite viral, nas síndromes paraneoplásicas, ou na ocorrência de crises epilépticas. Quando o padrão típico da RM está presente, no contexto clínico apropriado, o diagnóstico é facilitado. Contudo, alguns casos de DCJe não mostram esse padrão típico, e ainda são necessários outros métodos de diagnóstico precoce.

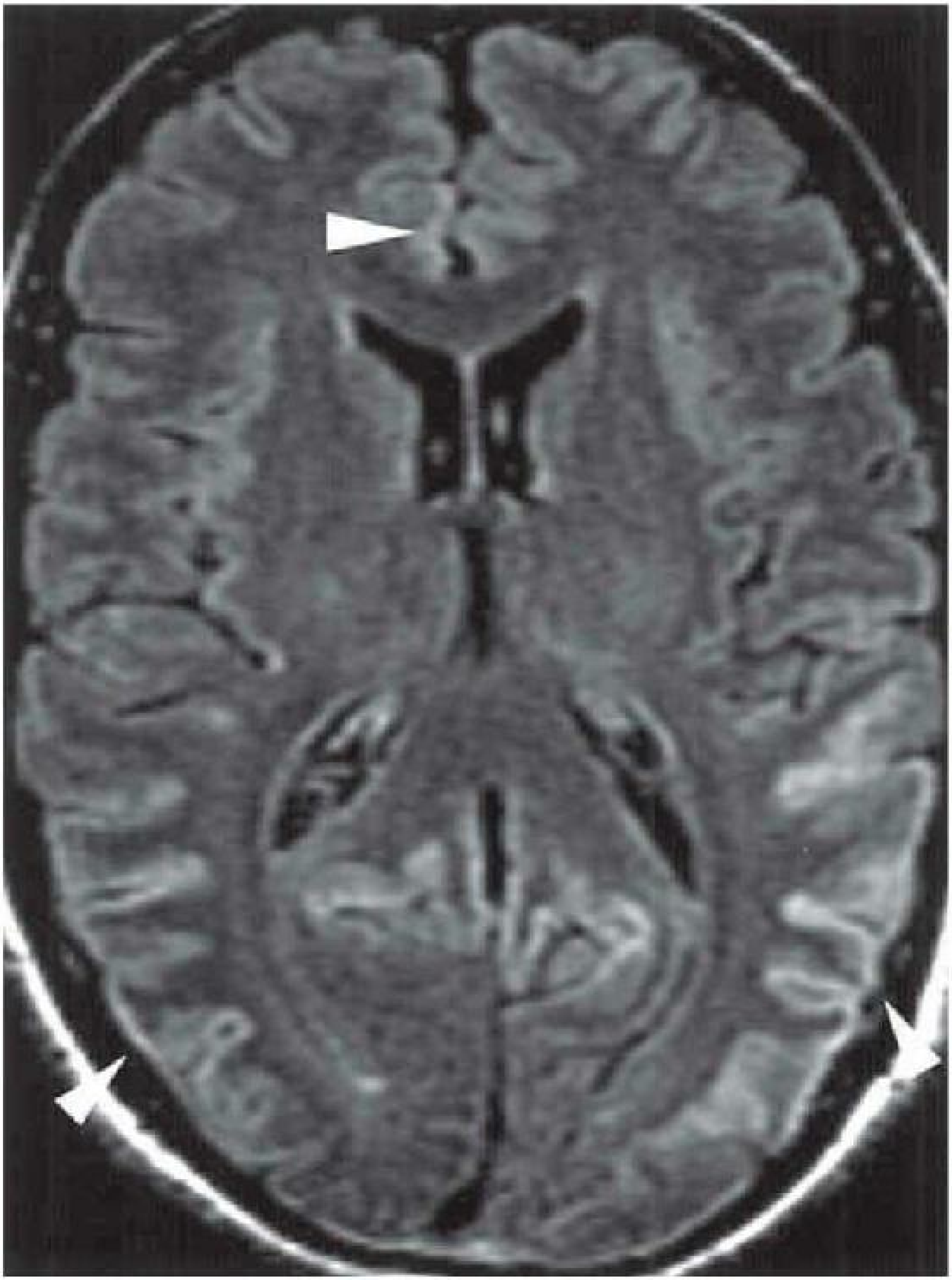

FIGURA 453e.3 **RM ponderada em T2 (FLAIR)** mostrando hiperintensidade no córtex de paciente com DCJ esporádica. Essa chamada "fita cortical" hiperintensa, junto com o sinal hiperintenso nos núcleos da base nas imagens ponderadas em T2 ou difusão, auxilia no diagnóstico de DCJ.

O LCS quase sempre é normal, mas pode mostrar elevação da proteína e, raramente, pleocitose leve. Embora a proteína do estresse 14-3-3 esteja elevada no LCS de alguns pacientes com DCJ, elevações semelhantes da proteína 14-3-3 são encontradas em pacientes com outras afecções; portanto, essa elevação é inespecífica. De forma semelhante, elevações da enolase específica de neurônio e tau no LCS ocorrem na DCJ, porém carecem de especificidade para o diagnóstico.

O EEG com frequência é útil no diagnóstico da DCJ, embora apenas 60% dos indivíduos apresentem o padrão típico. Durante a fase inicial da DCJ, o EEG costuma ser normal ou mostrar apenas atividade teta esparsa. Nos casos mais avançados, veem-se descargas agudas repetidas, de alta voltagem, trifásicas e polifásicas, porém em muitos casos sua presença é transitória. A presença desses paroxismos periódicos estereotipados com duração <200 ms, ocorrendo a cada 1 a 2 s, torna bastante provável o diagnóstico de DCJ. Tais descargas são frequentemente mas nem sempre simétricas; pode haver predomínio da amplitude em um dos lados. À medida que a DCJ avança, os ritmos de base normais tornam-se fragmentados e mais lentos.

CUIDADO DOS PACIENTES COM DCJ

Embora não deva ser considerada uma doença contagiosa nem transmissível, a DCJ é transmissível. O risco de inoculação acidental por aerossóis é muito baixo; não obstante, os procedimentos que produzem aerossóis devem ser realizados em gabinetes de biossegurança certificados. O Centers for Disease Control and Prevention e o National Institutes of Health recomendam o nível 2 de biossegurança para as práticas clínicas, o equipamento de contenção e as instalações. O principal problema na assistência de pacientes com DCJ é a infecção inadvertida de profissionais de saúde por ferimentos com agulha e perfurações. Os eletrodos eletroencefalográficos e as agulhas eletromiográficas não devem ser reutilizados após a realização de exames em pacientes com DCJ.

Não há razão para patologistas ou funcionários de necrotérios se recusarem a realizar necropsias em pacientes cujo diagnóstico clínico foi DCJ. As práticas microbiológicas convencionais descritas aqui, junto com as recomendações específicas de descontaminação, parecem ser precauções adequadas para a assistência aos pacientes com DCJ e para o manejo de amostras infectadas.

DESCONTAMINAÇÃO DE PRÍONS DA DCJ

Os príons são extremamente resistentes aos procedimentos comuns de inativação, e há certa divergência quanto às condições ideais de esterilização. Alguns pesquisadores recomendam o tratamento de materiais contaminados por DCJ uma vez com NaOH 1 *N* à temperatura ambiente, mas acredita-se que esse procedimento possa ser insuficiente para esterilização. Recomenda-se o autoclave a 134°C por 5 horas ou tratamento com NaOH 2 *N* por várias horas para esterilização dos príons. O termo *esterilização* subentende destruição completa dos príons; qualquer infectividade residual pode ser perigosa. Estudos recentes mostraram que os príons da DCJe aderidos a superfícies de aço inoxidável são resistentes à inativação por autoclave a 134°C durante 2 horas; a exposição de príons aderidos a uma solução ácida detergente antes da autoclave tornou-os suscetíveis à inativação.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Não existe uma intervenção eficaz conhecida para prevenir ou tratar a DCJ. O achado de que os fenotiazínicos e as acridinas inibem a formação de PrP^{Sc} em células cultivadas levou a estudos clínicos da quinacrina em pacientes com DCJ. Infelizmente, a quinacrina não foi capaz de diminuir a taxa de declínio cognitivo na DCJ, possivelmente pelo fato de o fármaco não ter alcançado concentrações terapêuticas no cérebro. Embora a inibição do sistema de transporte de glicoproteína P (Pgp) tenha resultado em níveis de quinacrina substancialmente mais altos no cérebro de camundongos, não houve aumento dos períodos de incubação dos príons após o tratamento com este fármaco. Ainda não está definido se essa abordagem pode ser empregada no tratamento da DCJ.

Assim como as acridinas, mostrou-se que os anticorpos anti-PrP eliminam a PrP^{Sc} de células cultivadas. Além disso, mostrou-se que tais anticorpos administrados a camundongos por injeção ou produzidos a partir de um transgene previnem a doença priônica quando os príons são introduzidos por uma via periférica, como inoculação intraperitoneal. Infelizmente, os anticorpos foram ineficazes em camundongos inoculados com príons por via intracerebral. Diversos fármacos, incluindo polissulfato de pentosana, bem como derivados da porfirina e fenilidrazina, retardam o início da doença em animais inoculados por via intracerebral com príons se os fármacos forem administrados por via intracerebral logo após a inoculação.

PRÍONS DIFERENTES CAUSANDO OUTRAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Há uma literatura rapidamente crescente demonstrando que, além da PrP, outras proteínas, incluindo beta amiloide (Aβ), tau, α-sinucleína e huntingtina, podem se tornar príons **(Cap. 444e)**. Estudos experimentais mostraram que camundongos transgênicos que expressam a proteína precursora amiloide (APP) mutante desenvolvem placas amiloides contendo fibrilas compostas do peptídeo Aβ dentro de cerca de 1 ano após inoculação com peptídeos Aβ sintéticos polimerizados em fibrilas amiloides ou extratos preparados a partir dos cérebros de pacientes com DA. Agregados de tau mutante em camundongos transgênicos e células cultivadas podem desencadear a agregação de tau em fibrilas que lembram aquelas encontradas em emaranhados neurofibrilares e corpúsculos de Pick. Tais emaranhados têm sido encontrados em DA, DFTs, doença de Pick e alguns casos de lesão cerebral pós-traumática, todas estas com probabilidade de serem causadas pelas isoformas de príon de Aβ e/ou tau.

Em pacientes com DP avançada que receberam enxertos de neurônios de substância nigra fetal, corpúsculos de Lewy contendo α-sinucleína rica em folhas β foram identificados em células enxertadas aproximadamente 10 anos após o transplante, sugerindo o transporte axonal de α-sinucleína mal dobrada para dentro de neurônios enxertados, onde ela iniciou a agregação de α-sinucleína nascente em fibrilas que coalesceram em corpos de Lewy. Esses achados combinados com estudos da atrofia de múltiplos sistemas (AMS) sugerem que as sinucleinopatias são causadas por príons. Homogenatos cerebrais de pacientes com AMS injetados em camundongos transgênicos transmitiram neurodegeneração letal em cerca de 3 meses; além disso, a sinucleína recombinante injetada em camundongos selvagens iniciou a deposição de fibrilas de sinucleína.

Em resumo, evidências crescentes sugerem que as proteínas que causam DA, DP, DFTs, ELA e mesmo DH adquirem conformações alternativas que podem se autopropagar. Cada uma dessas doenças neurodegenerativas é causada por uma proteína diferente que sofre uma transformação conformacional para se tornar um príon. Os príons explicam muitas das características que as doenças neurodegenerativas têm em comum: (1) incidência que aumenta com a idade, (2) progressão constante ao longo de anos, (3) disseminação de uma região do SNC para outra, (4) depósitos proteicos consistindo em fibrilas amiloides e (5) início tardio de formas herdadas de doenças neurodegenerativas. Notavelmente, as placas amiloides que contêm PrP^{Sc} são uma característica não obrigatória da doença pela proteína PrP priônica em humanos e animais. Além disso, as placas amiloides na DA não se correlacionam com o nível de demência; entretanto, o nível de peptídeo Aβ solúvel (oligomérico) correlaciona-se efetivamente com a perda da memória e outros déficits intelectuais.

454

Distúrbios do sistema nervoso autônomo

Phillip A. Low, John W. Engstrom

O sistema nervoso autônomo (SNA) inerva todo o neuroeixo e permeia todos os sistemas orgânicos. Regula a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca, o sono e as funções vesical e intestinal. Opera de maneira automática; sua importância plena só é reconhecida quando a função do SNC é comprometida, resultando em disautonomia. **Os distúrbios do hipotálamo que perturbam a homeostase são abordados nos Capítulos 23 e 401e.**

ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA

A atividade do SNA é regulada por neurônios centrais responsivos a diferentes impulsos aferentes. Após integração central das informações aferentes, o controle autonômico é ajustado para permitir a função dos principais sistemas orgânicos de acordo com as necessidades de todo o organismo. As conexões entre o córtex cerebral e os centros autonômicos no tronco encefálico coordenam o controle autonômico com as funções mentais superiores.

Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático deixam o sistema nervoso central (SNC) no terceiro, sétimo, nono e décimo nervos cranianos e no segundo e terceiro nervos sacrais, enquanto os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático deixam a medula espinal entre o primeiro segmento torácico e o segundo lombar **(Fig. 454.1)**. Esses últimos são delicadamente mielinizados. Os neurônios pré-ganglionares, localizados nos gânglios fora do SNC, dão origem aos nervos autônomos pós-ganglionares não mielinizados que inervam órgãos e tecidos em todo o corpo. As respostas à estimulação simpática e parassimpática costumam ser antagônicas **(Quadro 454.1)**, refletindo as interações altamente coordenadas dentro do SNC; as resultantes alterações na atividade parassimpática e simpática proporcionam um controle mais preciso das respostas autonômicas do que seria alcançado pela modulação de um único sistema.

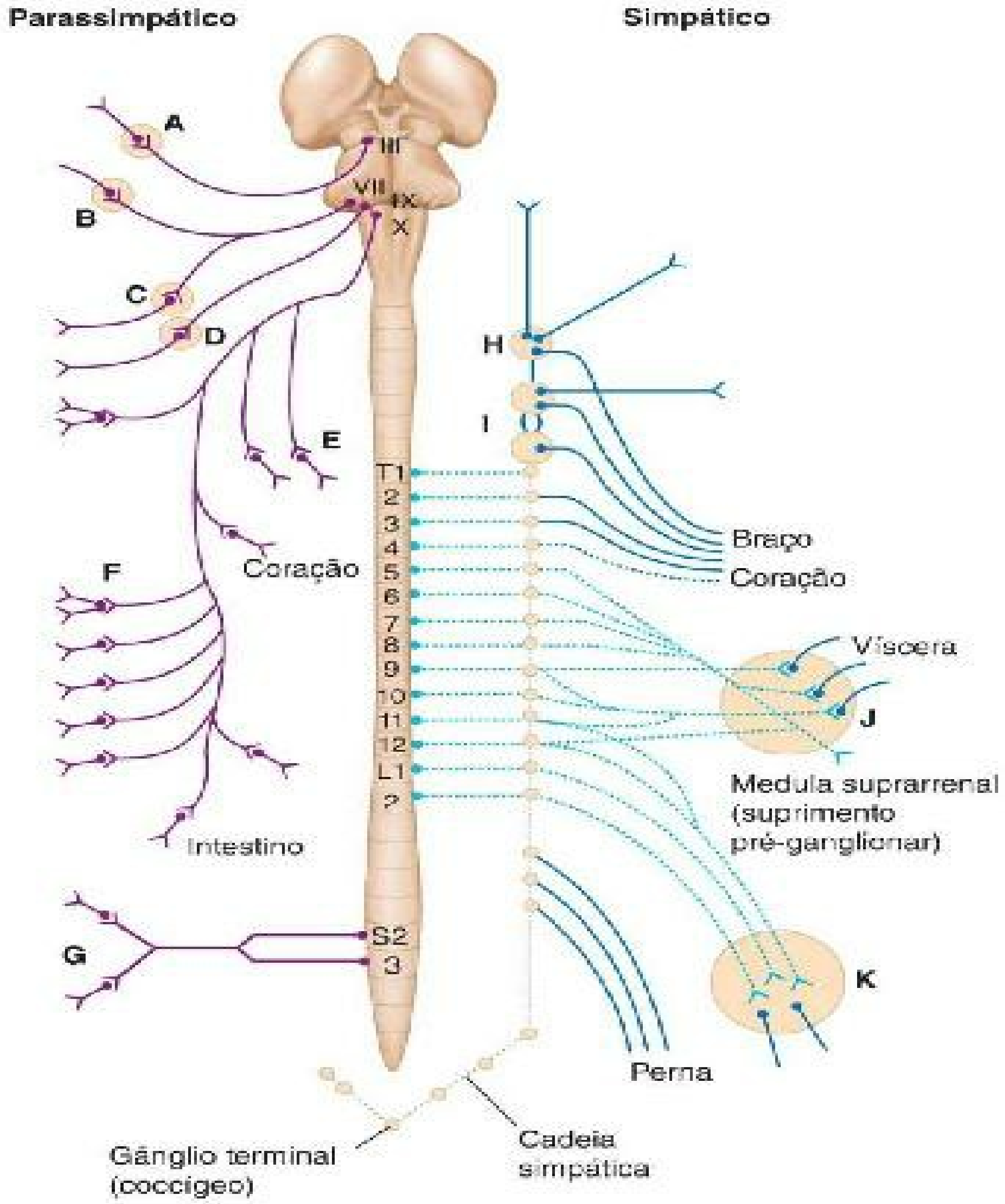
Parassimpático
Simpático
A
III
VII
IX
X
B
C
D
E
Coração
F
Intestino
G
S2
3
H
I
T1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
L1
2
Braço
Coração
Víscera
J
Medula suprarrenal (suprimento pré-ganglionar)
K
Perna
Gânglio terminal (coccígeo)
Cadeia simpática

Sistema parassimpático
dos nervos cranianos III, VII, IX e X e dos nervos sacrais 2 e 3

Sistema simpático
de T1-L2
Fibras pré-ganglionares ┈┈┈
Fibras pós-ganglionares ───

A	Gânglio ciliar
B	Gânglio esfenopalatino (pterigopalatino)
C	Gânglio submandibular
D	Gânglio ótico
E	Células ganglionares vagais na parede cardíaca
F	Células ganglionares vagais na parede intestinal
G	Gânglios pélvicos

H	Gânglio cervical superior
I	Gânglio cervical intermédio e gânglio cervical inferior (estrelado), incluindo gânglio T1
J	Gânglio celíaco e outros abdominal
K	Gânglios simpáticos abdominais inferiores

FIGURA 454.1 Representação esquemática do sistema nervoso autônomo. *(De M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.)*

QUADRO 454.1 CONSEQUÊNCIAS FUNCIONAIS DA ATIVAÇÃO NORMAL DO SNA

	Simpático	Parassimpático
Frequência cardíaca	Aumentada	Reduzida
Pressão arterial	Aumentada	Levemente reduzida
Bexiga	Aumento do tônus esfinctérico	Micção (redução do tônus)
Motilidade intestinal	Reduzida	Aumentada
Pulmões	Broncodilatação	Broncoconstrição
Glândulas sudoríparas	Sudorese	—
Pupilas	Midríase	Miose
Glândulas suprarrenais	Liberação de catecolaminas	—
Função sexual	Ejaculação, orgasmo	Ereção
Glândulas lacrimais	—	Lacrimejamento
Glândulas parótidas	—	Salivação

A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor pré-ganglionar para ambas as divisões do SNA, bem como o neurotransmissor pós-ganglionar dos neurônios parassimpáticos; os receptores pré-ganglionares são nicotínicos, enquanto os pós-ganglionares são de tipo muscarínico. A norepinefrina (NE) é o neurotransmissor dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, exceto os neurônios colinérgicos que inervam as glândulas sudoríparas écrinas.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

CLASSIFICAÇÃO

Os distúrbios do SNA podem decorrer de patologia no SNC ou no sistema nervoso periférico (SNP) **(Quadro 454.2)**. Os sinais e sintomas podem resultar de interrupção do ramo aferente, dos centros processadores no SNC, ou do ramo eferente dos arcos reflexos que controlam as respostas autonômicas. Por exemplo, uma lesão do bulbo produzida por tumor na fossa posterior pode prejudicar as respostas da PA a mudanças posturais e gerar hipotensão ortostática (HO). A HO também pode advir de lesões da medula espinal ou de fibras nervosas vasomotoras periféricas (p. ex., neuropatia autonômica diabética). As lesões do ramo eferente causam HO mais consistente e grave. O local de interrupção do reflexo em geral é estabelecido pelo contexto clínico em que a disautonomia aparece, combinado com o uso criterioso de testes do SNA e exames de neuroimagem. A presença ou ausência de sinais do SNC, a associação com polineuropatia sensorial ou motora, doenças clínicas, o uso de medicações e a história familiar com frequência são considerações importantes. Algumas síndromes não se enquadram facilmente em nenhum esquema de classificação.

QUADRO 454.2 **CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS CLÍNICOS**

I. Distúrbios autonômicos com envolvimento cerebral
  A. Associados a degeneração de múltiplos sistemas
    1. Degeneração de múltiplos sistemas: insuficiência autonômica clinicamente proeminente
      a. Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)
      b. Doença de Parkinson com insuficiência autonômica
      c. Doença com corpos de Lewy difusos (alguns casos)
    2. Degeneração de múltiplos sistemas: a insuficiência autonômica em geral não é clinicamente proeminente
      a. Doença de Parkinson
      b. Outros distúrbios extrapiramidais [atrofias espinocerebelares hereditárias, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, doença de Machado-Joseph, síndrome do X frágil (FXTAS)]
  B. Não associados à degeneração de múltiplos sistemas (distúrbios focais do SNC)
    1. Distúrbios devidos principalmente ao envolvimento do córtex cerebral
      a. Lesões do córtex frontal causando incontinência urinária/fecal
      b. Crises epilépticas focais (lobo temporal ou cíngulo anterior)
      c. Infarto cerebral da ínsula
    2. Distúrbios dos circuitos límbico e paralímbico
      a. Síndrome de Shapiro (agenesia do corpo caloso, hiperidrose, hipotermia)
      b. Crises epilépticas autonômicas
      c. Encefalite límbica
    3. Distúrbios do hipotálamo
      a. Deficiência de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff)
      b. Síndrome diencefálica
      c. Síndrome neuroléptica maligna
      d. Síndrome serotoninérgica
      e. Insônia familiar fatal
      f. Síndromes do hormônio antidiurético (ADH) (diabetes insípido, secreção inapropriada de ADH)
      g. Alterações da regulação da temperatura (hipertermia, hipotermia)
      h. Perturbações da função sexual
      i. Perturbações do apetite
      j. Perturbações da PA/FC e função gástrica
      k. Síndrome de Horner
    4. Distúrbios do tronco encefálico e cerebelo
      a. Tumores da fossa posterior
      b. Siringobulbia e malformação de Arnold-Chiari
      c. Distúrbios do controle da PA (hipertensão, hipotensão)
      d. Arritmias cardíacas
      e. Apneia central do sono
      f. Insuficiência dos barorreflexos
      g. Síndrome de Horner
      h. Síndromes vertebrobasilar e medular lateral (de Wallenberg)
      i. Encefalite do tronco encefálico

II. Distúrbios autonômicos com envolvimento da medula espinal
  A. Tetraplegia traumática
  B. Siringomielia
  C. Degeneração combinada subaguda
  D. Esclerose múltipla e neuromielite óptica
  E. Esclerose lateral amiotrófica
  F. Tétano
  G. Síndrome do homem rígido
  H. Tumores da medula espinal
III. Neuropatias autonômicas

A. Neuropatias autonômicas agudas/subagudas
  1. Ganglionopatia autonômica autoimune (GAA) subaguda
    a. Neuropatia autonômica paraneoplásica subaguda
    b. Síndrome de Guillain-Barré
    c. Botulismo
    d. Porfiria
    e. Neuropatias autonômicas induzidas por fármacos – estimulantes, abstinência de drogas, vasoconstritores, vasodilatadores, antagonistas dos receptores beta, beta-agonistas
    f. Neuropatias autonômicas induzidas por toxinas
    g. Neuropatia colinérgica subaguda
B. Neuropatias autonômicas periféricas crônicas
  1. Neuropatia de fibras pequenas distais
  2. Insuficiência simpática e parassimpática combinada
    a. Amiloidose
    b. Neuropatia autonômica diabética
    c. Ganglionopatia autonômica autoimune (paraneoplásica e idiopática)
    d. Neuronopatia sensorial com insuficiência autonômica
    e. Disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day)
    f. Diabética, urêmica ou deficiência nutricional
    g. Disautonomia do idoso
  3. Distúrbios de intolerância ortostática reduzida: síncope reflexa, STOP, associados a repouso prolongado no leito, associados a viagens espaciais, fadiga crônica

Abreviações: FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; SNC, sistema nervoso central; STOP, síndrome de taquicardia ortostática postural.

SINTOMAS DE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

As manifestações clínicas podem resultar de perda da função, hiperatividade ou desregulação dos circuitos autonômicos. Os distúrbios da função autonômica devem ser considerados nos pacientes com HO inexplicável, síncope, disfunção do sono, alteração da sudorese (hiperidrose ou hipoidrose), impotência, constipação ou outros sintomas gastrintestinais (distensão, náusea, vômitos tardios, diarreia) ou distúrbios vesicais (polaciúria, hesitação ou incontinência). Os sintomas podem ter distribuição generalizada ou regional. A anamnese autonômica concentra-se nas funções sistêmicas (PA, frequência cardíaca, sono, febre, sudorese) e no envolvimento de sistemas orgânicos individuais (pupilas, intestino, bexiga, função sexual). O perfil de sintomas autonômicos é um questionário autoaplicado que pode ser utilizado para avaliação formal. É também importante reconhecer os efeitos moduladores da idade. Por exemplo, a HO produz tontura no jovem, ao passo que a lentidão cognitiva é bem mais importante no idoso. Os sintomas específicos de intolerância ortostática são variados **(Quadro 454.3)**. Os sintomas autonômicos podem variar abruptamente, refletindo a natureza dinâmica do controle autonômico sobre a função homeostática. Por exemplo, a HO pode manifestar-se apenas no início da manhã, após uma refeição, com o exercício ou com elevação da temperatura ambiente, de acordo com o leito vascular regional afetado pela disautonomia.

QUADRO 454.3 SINTOMAS DE INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA

Pré-síncope (tontura)	88%

Fraqueza ou fadiga	72%
Dificuldade cognitiva (raciocínio/concentração)	47%
Visão turva	47%
Tremores	38%
Vertigem	37%
Palidez	31%
Ansiedade	29%
Palpitações	26%
Sensação de pele “pegajosa”	19%
Náuseas	18%

Fonte: PA Low et al: Mayo Clin Proc 70:617, 1995.

Os sintomas iniciais podem ser menosprezados. A impotência, embora não seja específica de insuficiência autonômica, muitas vezes a indica em homens e pode preceder outros sintomas por anos **(Cap. 67)**. Uma redução na frequência de ereções matinais espontâneas pode ocorrer meses antes da perda da intumescência peniana noturna e surgimento de impotência total. A disfunção vesical também pode ser um evento precoce em homens e mulheres, especialmente naqueles com etiologia no SNC. Os pés frios podem indicar constrição vasomotora periférica aumentada. Uma doença cerebral e da medula espinal acima do nível da coluna lombar resulta primeiro em polaciúria e pequenos volumes urinários e, mais tarde, incontinência (bexiga espástica ou do neurônio motor superior). Em contrapartida, a doença das fibras nervosas autonômicas do SNP acarreta grandes volumes vesicais, polaciúria e incontinência por transbordamento (bexiga flácida ou do neurônio motor inferior). A medição do volume vesical (resíduo pós-miccional) é um teste à beira do leito útil para se diferenciar entre disfunção da bexiga relacionada com o neurônio motor superior e inferior nos estágios iniciais de disautonomia. A disfunção autonômica gastrintestinal costuma se apresentar como constipação intensa. Pode ocorrer diarreia (em geral no diabetes melito) devido ao rápido trânsito do conteúdo ou à incoordenação da atividade motora do intestino delgado, ou por um mecanismo osmótico secundário a crescimento bacteriano excessivo associado a estase no intestino delgado. O comprometimento da função secretora glandular pode gerar dificuldades na ingestão de alimentos devido à redução da salivação, ou irritação ocular por diminuição do lacrimejamento. Em alguns casos, a elevação da temperatura e a vasodilatação resultam de anidrose, pois a sudorese é uma forma importante de dissipação do calor **(Cap. 23)**. A ausência de sudorese após um banho quente, durante o exercício ou em um dia de calor pode sugerir disfunção sudomotora.

QUADRO 454.4 PREVALÊNCIA DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA EM DIFERENTES DISTÚRBIOS

Distúrbio	Prevalência

Envelhecimento	14-20%
Neuropatia diabética	10%
Outras neuropatias autonômicas	10-50 por 100.000
Atrofia de múltiplos sistemas	5-15 por 100.000
Insuficiência autonômica pura	10-30 por 100.000

A HO (também chamada de *hipotensão ortostática ou postural*) talvez seja a manifestação mais incapacitante da disfunção autonômica. Sua prevalência é relativamente alta, sobretudo quando se inclui a hipotensão ortostática associada ao envelhecimento e ao diabetes melito **(Quadro 454.4)**. A HO pode causar diversos sintomas, incluindo redução da nitidez ou perda da visão, tontura, sudorese, deficiência auditiva, palidez e fraqueza. Ocorre síncope quando a queda da PA prejudica a perfusão cerebral. Outras manifestações de diminuição dos barorreflexos são hipertensão de decúbito, frequência cardíaca fixa independentemente da postura, hipotensão pós-prandial e elevação noturna excessiva da PA. Muitos pacientes com HO recebem um diagnóstico prévio de hipertensão ou têm hipertensão de decúbito concomitante, que reflete a grande importância dos barorreflexos na manutenção da normotensão postural e em decúbito. O aparecimento de HO em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo pode indicar tratamento excessivo ou o início de um distúrbio autonômico. As causas mais comuns de HO não são de origem neurológica; devem ser distinguidas das causas neurogênicas **(Quadro 454.5)**. **As causas neurocardiogênicas e cardíacas de síncope são abordadas no Capítulo 27.**

QUADRO 454.5 CAUSAS NÃO NEUROGÊNICAS DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

Insuficiência de bomba cardíaca
- Infarto do miocárdio
- Miocardite
- Pericardite constritiva
- Estenose aórtica
- Taquiarritmias
- Bradiarritmias
- Nefropatia perdedora de sal
- Insuficiência da suprarrenal
- Diabetes insípido
- Obstrução venosa

Volume intravascular reduzido
- Esforço ou levantamento de peso, micção, defecação
- Desidratação
- Diarreia, vômitos
- Hemorragia
- Queimaduras

Distúrbios metabólicos
- Insuficiência adrenocortical
- Hipoaldosteronismo
- Feocromocitoma
- Depleção grave de potássio

Acúmulo venoso
- Álcool
- Dilatação pós-prandial dos leitos vasculares esplâncnicos
- Exercício vigoroso com dilatação dos leitos vasculares esqueléticos
- Calor: ambiente quente, banhos quentes de chuveiro ou banheira, febre
- Período prolongado deitado ou de pé
- Sepse

Fármacos
- Anti-hipertensivos
- Diuréticos
- Vasodilatadores: nitratos, hidralazina
- Agentes alfa e betabloqueadores
- Sedativos do sistema nervoso central: barbitúricos, opioides
- Antidepressivos tricíclicos
- Fenotiazinas

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Hipotensão ortostática e outros distúrbios do SNA

A primeira etapa na avaliação da HO sintomática é a exclusão de causas tratáveis. A anamnese deve incluir uma revisão dos medicamentos que possam afetar o SNA **(Quadro 454.6)**. As principais classes de fármacos que podem causar HO são diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, etanol, narcóticos, insulina, agonistas da dopamina, barbitúricos e bloqueadores do canal de cálcio. Contudo, a precipitação de HO por medicamentos também pode ser o primeiro sinal de um distúrbio autonômico subjacente. A anamnese pode revelar uma causa subjacente dos sintomas (p. ex., diabetes, doença de Parkinson) ou mecanismos específicos (p. ex., insuficiência da bomba cardíaca, volume intravascular reduzido). Deve-se investigar a relação dos sintomas com as refeições (congestão esplâncnica), o ato de levantar-se ao acordar pela manhã (depleção do volume intravascular), o aquecimento do ambiente (vasodilatação), ou a prática de exercícios (vasodilatação arteriolar muscular). O período de tempo de pé até o primeiro sintoma ou a pré-síncope **(Cap. 27)** deve ser definido para o manejo.

QUADRO 454.6 **ALGUNS FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA FUNÇÃO AUTONÔMICA**

Sintoma	Classe de fármaco	Exemplos específicos
Impotência	Opioides	Paracetamol + codeína
	Esteroides anabolizantes	—
	Alguns antiarrítmicos	Prazosina
	Alguns anti-hipertensivos	Clonidina

	Alguns diuréticos Alguns ISRS	Benazepril Venlafaxina
Retenção urinária	Opioides	Fentanil
	Descongestionantes	Bronfeniramina
		Difenidramina
Sudorese	Alguns anti-hipertensivos	Anlodipino
	Alguns ISRS	Citalopram
	Opioides	Morfina
Hipotensão	Tricíclicos	Amitriptilina
	Betabloqueadores	Propranolol
	Diuréticos	HCTZ
	BCCs	Verapamil

Abreviações: BCC, bloqueadores do canal de cálcio; HCTZ, hidroclorotiazida; ISRS, inibidores seletivos de recaptação da serotonina.

O exame físico inclui a medição da PA e da frequência cardíaca em decúbito e de pé. A HO é definida por queda persistente da PA sistólica (≥ 20 mmHg) ou diastólica (≥ 10 mmHg) em 2 a 3 minutos após a adoção da posição ereta. Nas causas não neurogênicas de HO (como hipovolemia), a queda da PA é acompanhada de elevação compensatória da frequência cardíaca de mais de 15 bpm. Um indício importante de que o paciente tem HO neurogênica é o agravamento ou a precipitação da condição por estresse autonômico (como uma refeição, banho quente e exercício). O exame neurológico deve incluir um exame do estado mental (distúrbios neurodegenerativos), exames dos nervos cranianos (deficiência do olhar para baixo na paralisia supranuclear progressiva; pupilas anormais na síndrome de Horner ou de Adie), tônus muscular (para a doença de Parkinson e parkinsonismo) e reflexos e exame da sensibilidade (polineuropatias). Nos pacientes sem diagnóstico inicial claro, as avaliações de acompanhamento a cada poucos meses ou sempre que os sintomas piorarem podem revelar a causa subjacente.

Os distúrbios da função autonômica devem ser considerados nos pacientes com sintomas de alterações da sudorese (hiper ou hipoidrose), gastroparesia (distensão, náuseas, vômitos tardios), impotência, constipação ou disfunção vesical (polaciúria, hesitação ou incontinência).

TESTES AUTONÔMICOS

As provas de função autonômica são úteis para documentar anormalidades quando os achados da anamnese e do exame físico são inconclusivos, para se detectar envolvimento subclínico, ou para acompanhar a evolução de um distúrbio autonômico.

Variação da frequência cardíaca com a respiração profunda Isso testa o componente parassimpático dos reflexos cardiovasculares via nervo vago. Os resultados são influenciados por múltiplos fatores, incluindo posição do indivíduo (em decúbito, sentada ou ortostática), frequência e profundidade da respiração (6 incursões por minuto e capacidade vital forçada [CVF] de >1,5 L são o ideal), idade, medicamentos, peso e grau de hipocapnia. A interpretação dos resultados pressupõe a comparação dos dados do teste com os resultados de controles de mesma idade obtidos em circunstâncias idênticas de exame. Por exemplo, o limite inferior da variação normal da frequência cardíaca com a respiração profunda em pessoas <20 anos é >15 a 20 bpm, mas em pessoas com mais de 60 anos é de 5 a 8 bpm. A variação da frequência cardíaca com a respiração profunda (arritmia sinusal respiratória) é abolida pela atropina, o antagonista do receptor muscarínico de ACh, mas não é afetada por bloqueio simpático pós-ganglionar (p. ex., propranolol).

Resposta de Valsalva Esta resposta **(Quadro 454.7)** avalia a integridade do controle pelos barorreflexos da frequência cardíaca (parassimpática) e da PA (adrenérgica). Em condições normais, aumentos da PA no seio carotídeo desencadeiam uma redução da frequência cardíaca (aumento do tônus vagal), enquanto reduções da PA desencadeiam um aumento da frequência cardíaca (redução do tônus vagal). A resposta de Valsalva é testada em decúbito dorsal. O indivíduo expira contra a glote fechada (ou em um manômetro, mantendo uma pressão expiratória constante de 40 mmHg, durante 15 segundos enquanto se medem as alterações da frequência cardíaca e da PA batimento a batimento. Existem quatro fases na resposta da PA e da frequência cardíaca à manobra de Valsalva. As fases I e III são mecânicas e relacionadas com alterações da pressão intratorácica e intra-abdominal. No início da fase II, a redução do retorno venoso resulta em queda do volume sistólico e da PA, compensada por uma combinação de taquicardia reflexa e aumento da resistência periférica total. O aumento da resistência periférica total detém a queda da PA cerca de 5 a 8 segundos após o início da manobra. A parte final da fase II começa com elevação progressiva da PA até ou acima do nível inicial. O retorno venoso e o débito cardíaco voltam ao normal na fase IV. A vasoconstrição arteriolar periférica persistente e aumento do tônus adrenérgico cardíaco resultam em elevação excessiva temporária da PA e bradicardia na fase IV (mediadas pelo reflexo dos barorreceptores).

QUADRO 454.7 **ALTERAÇÕES NORMAIS DA PRESSÃO ARTERIAL E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A MANOBRA DE VALSALVA**

Fase	Manobra	Pressão arterial	Frequência cardíaca	Comentários
I	Expiração forçada com a glote parcialmente	Elevação; compressão aórtica em decorrência da pressão intratorácica	Redução	Mecânica

	fechada	elevada		
II *inicial*	Expiração continuada	Queda; retorno venoso diminuído ao coração	Aumento (taquicardia reflexa)	Redução do tônus vagal
II *tardia*	Expiração continuada	Elevação; aumento reflexo na resistência vascular periférica	Aumenta em taxa mais lenta	Exige uma resposta simpática eferente intacta
III	Final da expiração	Queda; aumento da capacitância do leito pulmonar	Aumento adicional	Mecânica
IV	Recuperação	Elevação; vasoconstrição persistente e aumento do débito cardíaco	Bradicardia compensatória	Exige uma resposta simpática eferente intacta

A função autonômica durante a manobra de Valsalva pode ser medida pelas alterações batimento a batimento da PA ou pela frequência cardíaca. A *relação de Valsalva* é definida como a taquicardia máxima na fase II dividida pela bradicardia mínima da fase IV **(Quadro 454.8)**. A relação reflete a integridade de todo o arco reflexo barorreceptor e dos eferentes simpáticos para os vasos sanguíneos.

QUADRO 454.8 VIAS NEURAIS IMPLICADAS EM ALGUNS TESTES AUTONÔMICOS PADRONIZADOS

Teste avaliado	Procedimento	Função autonômica
FCRP	6 incursões respiratórias profundas/minuto	Função cardiovagal
Relação de Valsalva	Pressão expiratória, 40 mmHg por 10 a 15 segundos	Função cardiovagal
TQRAS	Teste do reflexo axonal nos 4 membros	Função sudomotora pós-ganglionar
PA_{BB} à MV	Resposta da PA_{BB} à MV	Função adrenérgica: controle adrenérgico por barorreflexos da função vagal e vasomotora
ICPC	Resposta da PA_{BB} e da frequência cardíaca à ICPC	Respostas adrenérgica e cardiovagal à ICPC

Abreviações: FCRP, resposta da frequência cardíaca à respiração profunda; ICPC, inclinação com a cabeça para cima, *tilt-test*; MV, manobra de Valsalva; PA_{BB}, pressão arterial batimento a batimento; TQRAS, teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor.

Função sudomotora A sudorese é induzida pela liberação de ACh a partir de fibras simpáticas pós-ganglionares. O teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor (TQRAS) é uma medida da função autonômica regional mediada pela sudorese induzida por ACh. Uma resposta diminuída ou ausente indica lesão do axônio sudomotor pós-ganglionar. Por exemplo, a sudorese pode ser reduzida nos pés em consequência de polineuropatia distal (p. ex., no diabetes). O teste do suor termorregulador (TST) é uma medida qualitativa da produção regional de suor que ocorre como resposta à elevação da temperatura corporal em condições controladas. Um pó indicador colocado na superfície anterior do corpo muda de cor de acordo com a produção de suor durante a elevação da temperatura. O padrão de alterações da cor é uma medida da secreção regional de suor. Uma lesão pós-ganglionar está presente se ambos os testes mostrarem ausência de sudorese. Em uma lesão pré-ganglionar, o TQRAS está normal, porém o TST mostra anidrose.

Registros da PA ortostática As determinações batimento a batimento da PA realizadas nas posições de decúbito dorsal, inclinação de 70° e inclinada para trás são úteis para se quantificar a insuficiência ortostática no controle da PA. Possibilita um período de repouso de 20 minutos em decúbito dorsal antes de se avaliarem as alterações da PA durante a inclinação. A alteração da PA combinada com a monitoração da frequência cardíaca mostra-se útil para a avaliação de pacientes sob suspeita de HO ou síncope inexplicada.

Teste da mesa inclinada para síncope A grande maioria dos pacientes com síncope não tem insuficiência autonômica. O teste da mesa inclinada (*tilt-test*) pode ser usado para firmar o diagnóstico de síncope vasovagal com sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. Utiliza-se um protocolo padronizado que especifica o equipamento de inclinação, o ângulo e a duração da inclinação e o procedimento para provocação de vasodilatação (p. ex., nitroglicerina sublingual ou em aerossol). Um teste estimulado com nitroglicerina positivo prediz recorrência da síncope. As recomendações para a realização de testes de inclinação na suspeita de síncope foram incorporadas em diretrizes consensuais.

SÍNDROMES ESPECÍFICAS DE DISFUNÇÃO DO SNA

ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS (CAP. 449)

A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) é uma entidade que compreende a insuficiência autonômica (HO ou bexiga neurogênica) *e* parkinsonismo (AMS-p) ou síndrome cerebelar (AMS-c). A AMS-p é a forma mais comum; o parkinsonismo é atípico, visto que não está habitualmente associado a tremor significativo nem a uma resposta à levodopa. A HO sintomática dentro de 1 ano após o início do parkinsonismo indica o futuro desenvolvimento de AMS-p em 75% dos pacientes. Há uma frequência muito elevada de impotência em homens. Embora as anormalidades autonômicas sejam comuns na doença de Parkinson avançada **(Cap. 449)**, a intensidade e a distribuição da falência autonômica são mais significativas e generalizadas na AMS. A ressonância magnética (RM) do cérebro é um exame complementar auxiliar útil; na AMS-p, o depósito de ferro no estriado pode ser evidenciado como hipointensidade na imagem ponderada em T2, enquanto na AMS-c ocorre atrofia cerebelar com um sinal hiperintenso característico em T2 ("sinal de cruz") na ponte (Fig. 454.2). A inervação adrenérgica pós-ganglionar cardíaca, medida pela captação de fluorodopamina na tomografia por emissão de pósitrons, está acentuadamente reduzida na disautonomia da doença de Parkinson (DP), enquanto costuma estar normal na AMS. As alterações neuropatológicas incluem perda de neurônios e gliose em muitas regiões do SNC, incluindo o tronco encefálico, o cerebelo, o estriado e a coluna celular intermediolateral da medula espinal toracolombar.

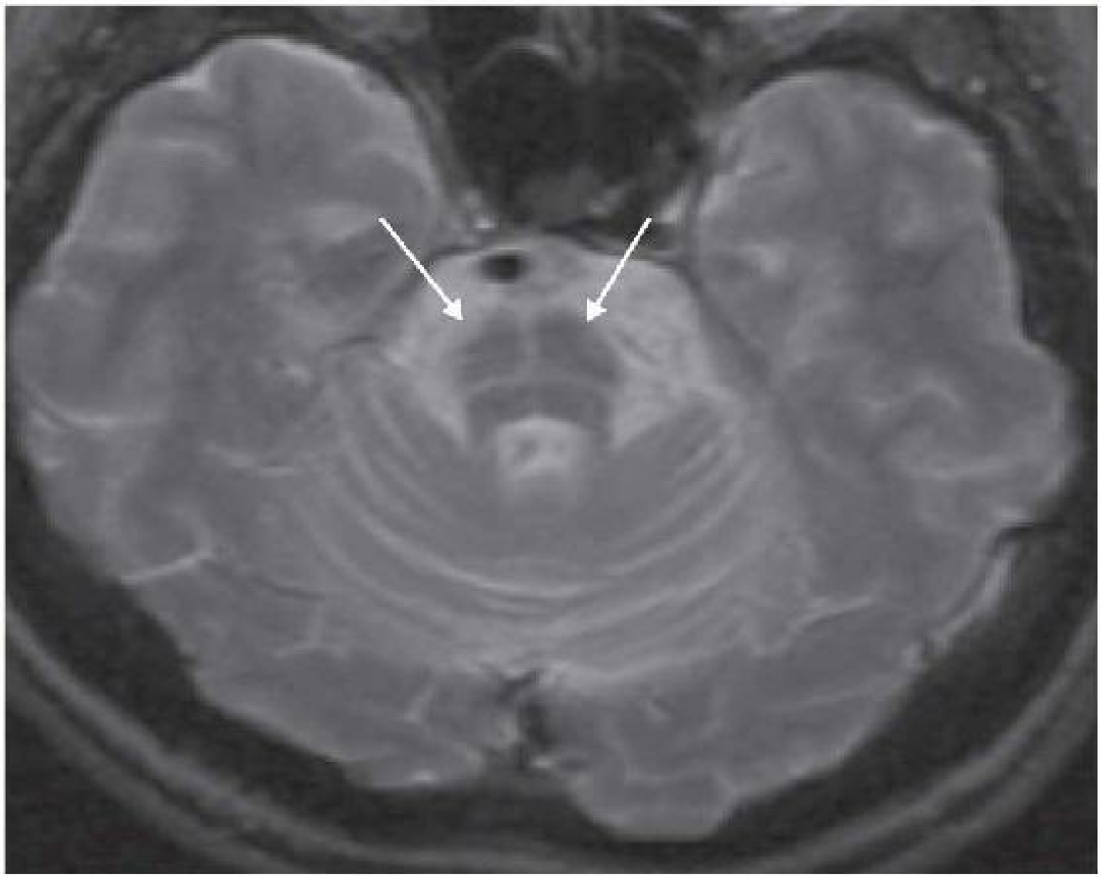

FIGURA 454.2 Atrofia de múltiplos sistemas, tipo cerebelar (AMS-c). RM no plano axial ponderada em T2 ao nível da ponte, mostrando um sinal hiperintenso característico, "o sinal de cruz". Esse aspecto também pode ser visto em algumas atrofias espinocerebelares, bem como em outras condições neurodegenerativas que afetam o tronco encefálico.

A AMS é incomum, com prevalência estimada de 2 a 5 por 100.000 pessoas. Ela costuma surgir no início da sexta década de vida, sendo os homens um pouco mais acometidos do que as mulheres e a maioria dos casos sendo esporádicos. O diagnóstico deve ser considerado em adultos com mais de 30 anos que apresentam HO ou incontinência urinária com parkinsonismo pouco responsível à reposição de dopamina ou com uma síndrome cerebelar. A AMS geralmente tem curso progressivo até a morte

7 a 10 anos após o início da doença, mas a sobrevida além de 15 anos já foi relatada. Os fatores que predizem um prognóstico pior incluem rápida progressão da incapacidade, disfunção vesical, gênero feminino, subtipo AMS-p e idade maior no início da doença. As tentativas de reduzir a progressão da AMS têm tido pouco sucesso, incluindo estudos com lítio, hormônio do crescimento, riluzol, rasagilina, minociclina e um ensaio clínico recente com rifampicina.

O tratamento é sintomático para HO neurogênica (ver adiante), distúrbios do sono incluindo estridor laríngeo, e disfunção gastrintestinal (GI) e urinária. O manejo GI inclui pequenas refeições frequentes, dieta branda, emolientes fecais e laxativos formadores de volume. O tratamento da gastroparesia é difícil; a metoclopramida estimula o esvaziamento gástrico, porém agrava o parkinsonismo por bloquear os receptores de dopamina centrais. O antagonista dos receptores periféricos de dopamina (D_2 e D_3) domperidona foi usado em pacientes com vários distúrbios GIs em muitos países e agora está disponível nos EUA por meio do programa U.S. Food and Drug Administration's (FDA) Expanded Access to Investigational Drugs.

A disfunção autonômica também é um achado comum na demência de corpos de Lewy **(Cap. 448)**; a intensidade costuma ser menor do que aquela vista na AMS ou na DP. Na esclerose múltipla (EM; **Cap. 458**), as complicações autonômicas refletem a localização do comprometimento da EM no SNC e, em geral, agravam-se com a duração da doença e incapacidade.

MEDULA ESPINAL

As lesões da medula espinal por qualquer causa podem resultar em déficits autonômicos focais ou hiper-reflexia autonômica (p. ex., transecção ou hemissecção da medula espinal), afetando as funções intestinal, vesical, sexual, termorreguladora ou cardiovascular. Os pacientes tetraparéticos exibem hipertensão de decúbito e HO após inclinação para cima. A *disreflexia autonômica* descreve um aumento dramático da PA em pacientes com lesões traumáticas da medula espinal acima do nível T6, frequentemente em resposta à estimulação da bexiga, da pele ou dos músculos. Uma bexiga distendida ou obstruída, a palpação suprapúbica, a inserção de cateter e a infecção urinária são desencadeantes comuns. Os sintomas associados podem incluir rubor facial, cefaleia, hipertensão ou piloereção. As complicações potenciais consistem em vasospasmo ou hemorragia intracraniana, arritmias cardíacas e morte. O reconhecimento da síndrome, a identificação do desencadeante e a monitoração cuidadosa da PA durante procedimentos em pacientes com lesão aguda ou crônica da medula espinal são essenciais. Em pacientes com hipertensão de decúbito, pode-se reduzir a PA inclinando-se a cabeça para cima ou sentando o paciente. Agentes vasodilatadores podem ser usados para tratar elevações agudas da PA. A clonidina pode ser usada como profilaxia para reduzir a hipertensão secundária à estimulação da bexiga. Elevações ou reduções perigosas da temperatura corporal podem resultar de uma incapacidade de perceber a sensação que acompanha a exposição ao calor ou ao frio ou de controlar a vasoconstrição periférica ou a sudorese abaixo do nível da lesão da medula espinal.

DISTÚRBIOS DOS NERVOS PERIFÉRICOS E DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

As neuropatias periféricas **(Cap. 459)** são a causa mais comum de insuficiência autonômica crônica. As polineuropatias que comprometem pequenas fibras mielinizadas e não mielinizadas dos nervos simpáticos e parassimpáticos ocorrem comumente no diabetes melito, na amiloidose, no alcoolismo crônico, na porfiria e na síndrome de Guillain-Barré. Os distúrbios da junção neuromuscular com comprometimento autonômico incluem o botulismo e a síndrome de Lambert-Eaton **(Cap. 461)**.

Diabetes melito A neuropatia autonômica em pacientes com diabetes aumenta a taxa de mortalidade em 1,5 a 3 vezes, mesmo após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular. As estimativas de risco de mortalidade em 5 anos entre esses pacientes variam de 15 a 53%. Embora muitas mortes ocorram por doença vascular secundária, há pacientes que sofrem especificamente de parada cardíaca por neuropatia autonômica. O envolvimento autonômico também prediz outras complicações, incluindo doença renal, acidente vascular encefálico (AVE) e apneia do sono. **O diabetes melito é discutido nos Capítulos 417 a 419.**

Amiloidose A neuropatia autonômica ocorre nas formas esporádicas e familiares de amiloidose **(Cap. 137)**. O tipo AL (cadeia leve de imunoglobulina) está associado à amiloidose primária ou à amiloidose secundária a mieloma múltiplo. O tipo ATTR, o qual tem a transtiretina como principal componente proteico, é responsável pela forma mais comum de amiloidose hereditária. Embora os pacientes costumem se apresentar com polineuropatia dolorosa distal acompanhada de perda sensorial, a insuficiência autonômica pode preceder o surgimento de polineuropatia ou ocorrer de maneira isolada. Pode-se definir o diagnóstico por eletroforese de proteína do sangue e urina, biópsia tecidual (coxim adiposo abdominal, mucosa retal, ou nervo sural) para pesquisar depósitos de amiloide e teste genético para a mutação da transtiretina nos casos familiares. O tratamento dos casos familiares com transplante de fígado pode ser bem-sucedido. A resposta da amiloidose primária ao melfalano e ao transplante de células-tronco tem sido variável. A morte geralmente advém de comprometimento cardíaco ou renal. Estudos de necropsia revelam depósito de amiloide em muitos órgãos, inclusive dois locais que contribuem para a insuficiência autonômica: vasos sanguíneos intraneurais e gânglios autonômicos. O exame patológico revela perda de fibras nervosas não mielinizadas e mielinizadas.

Neuropatia alcoólica As anormalidades da função simpática eferente e vagal parassimpática costumam ser leves na polineuropatia alcoólica. A HO costuma ocorrer por envolvimento do tronco encefálico em vez de lesão do SNP. Um grande problema é impotência, mas anormalidades concomitantes dos hormônios gonadais podem ser importantes para esse sintoma. Os sintomas clínicos de insuficiência autonômica geralmente aparecem apenas quando a neuropatia periférica tipo meias-luvas é proeminente, e em geral há encefalopatia de Wernicke coexistente **(Cap. 330)**. O envolvimento autonômico pode contribuir para as elevadas taxas de mortalidade associadas ao alcoolismo **(Cap. 467)**.

Porfirias **(Cap. 430)** A disfunção autonômica é mais extensivamente documentada na porfiria intermitente aguda, mas também pode ocorrer na porfiria variegata e na coproporfiria hereditária. Os sintomas autonômicos incluem taquicardia, sudorese, retenção urinária, dor abdominal, náuseas e vômitos, insônia, hipertensão e (menos comumente) hipotensão. Outro sintoma proeminente é a ansiedade. Uma função autonômica anormal pode ser verificada durante os ataques agudos e as remissões. Níveis elevados de catecolaminas durante os ataques agudos correlacionam-se com o grau de taquicardia e hipertensão que está presente.

Síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)** As flutuações da PA e as arritmias por instabilidade autonômica podem ser graves. Estima-se que 2 a 10% dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré grave sofram colapso cardiovascular fatal. Também pode ocorrer envolvimento autonômico gastrintestinal, perturbações esfinctéricas, sudorese anormal e disfunção pupilar. Descreveu-se desmielinização dos nervos vago e glossofaríngeo, da cadeia simpática e dos ramos brancos comunicantes. Curiosamente, o grau de comprometimento autonômico não depende da intensidade da neuropatia motora ou sensorial. A neuropatia autonômica e sensorial aguda é uma variante que poupa o sistema motor e apresenta-se com HO neurogênica e graus variáveis de perda sensorial. Ela é tratada de maneira semelhante à síndrome de Guillain-Barré, mas o prognóstico é menos favorável, com déficits sensoriais graves persistentes e graus variáveis de HO em muitos pacientes.

Ganglionopatia autonômica autoimune (GAA) Este distúrbio apresenta-se com início subagudo de distúrbios autonômicos com HO, neuropatia entérica (gastroparesia, íleo paralítico, constipação/diarreia), bexiga flácida e insuficiência colinérgica (p. ex., perda da sudorese, complexo *sicca* e pupila tônica). Uma forma crônica de GAA lembra a insuficiência autonômica pura (ver adiante). Os autoanticorpos contra o receptor ganglionar de ACh (A_3 AChR), que estão presentes em cerca de metade dos pacientes, são considerados diagnósticos de GAA. A patologia mostra envolvimento preferencial de pequenas fibras nervosas não mielinizadas com preservação das grandes e mielinizadas. O início da neuropatia sucede uma infecção viral em 50% dos casos. Até 33% dos pacientes não tratados apresentam melhora funcional significativa com o passar do tempo. As imunoterapias que foram relatadas como úteis incluem plasmaférese, imunoglobulina intravenosa, glicocorticoides, azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila. HO, gastroparesia e sintomas *sicca* podem ser manejados de forma sintomática.

A GAA também pode ocorrer como paraneoplasia, com adenocarcinoma ou carcinoma de pulmão de pequenas células, linfoma ou timoma sendo as neoplasias mais comuns **(Cap. 122)**. Nos casos de paraneoplasia, achados distintivos adicionais, como envolvimento cerebelar ou demência, podem estar presentes **(ver Quadros 122.1, 122.2 e 122.3)**. A neoplasia pode estar oculta e possivelmente suprimida pelos autoanticorpos.

Botulismo A toxina botulínica liga-se às terminações nervosas colinérgicas pré-sinápticas e, após captação para dentro do citosol, bloqueia a liberação de ACh. Essa neuropatia colinérgica aguda apresenta-se como paralisia motora e distúrbios autonômicos, incluindo visão turva, secura na boca, náuseas, pupilas não reativas ou de reação lenta, constipação e retenção urinária **(Cap. 178)**.

INSUFICIÊNCIA AUTONÔMICA PURA (IAP)

Esta síndrome esporádica consiste em hipotensão postural, impotência, disfunção vesical e sudorese deficiente. O distúrbio começa na meia-idade e acomete mais mulheres do que homens. Os sintomas podem ser incapacitantes, mas a doença não abrevia a expectativa de vida. As características clínicas e farmacológicas sugerem envolvimento primário dos neurônios simpáticos pós-ganglionares. Uma redução acentuada da densidade de neurônios nos gânglios simpáticos resulta em baixos níveis plasmáticos de NE em decúbito dorsal e hipersensibilidade noradrenérgica. Alguns pacientes inicialmente rotulados com esse diagnóstico mais tarde desenvolvem GAA ou AMS. As biópsias de pele podem demonstrar inclusões fosforiladas de α-sinucleína em fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares adrenérgicas e colinérgicas em alguns indivíduos com IAP, o que os diferencia da GAA e sugere que a IAP seja uma sinucleinopatia; os pacientes com DP também têm inclusões de α-sinucleína em biópsias de nervos simpáticos.

SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL (STOP)

Esta síndrome caracteriza-se por intolerância ortostática sintomática (sem HO) e aumento da frequência cardíaca para >120 bpm ou aumento de >30 bpm na posição ereta que cede quando o paciente senta ou deita. As mulheres são acometidas com frequência cinco vezes maior do que os homens, e a maioria apresenta a síndrome entre 15 e 50 anos de idade. Sintomas de pré-síncope (tontura, fraqueza, visão turva) combinados com os de hiperatividade autonômica (palpitações, tremores, náuseas) são comuns. Também se observam episódios recorrentes inexplicados de disautonomia e fadiga. A patogênese não está clara, mas há evidências crescentes de desnervação simpática distalmente nas pernas com preservação da função cardiovascular. Hipovolemia, acúmulo venoso, comprometimento da regulação no tronco encefálico ou atividade simpática aumentada podem ser fatores importantes. O tratamento ideal não está claro, mas a expansão do volume de líquidos com água, sal e fludrocortisona pode ser útil como intervenção inicial. Se essa abordagem não for adequada, pode-se tentar midodrina, piridostigmina, fenobarbital, betabloqueadores ou clonidina. O recondicionamento e um programa contínuo de exercícios são adjuntos importantes no tratamento.

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS

Existem cinco neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas conhecidas (NHSA I a V). As variantes autonômicas mais importantes são NHSA I e NHSA III. A NHSA I é de herança dominante e muitas vezes se apresenta como neuropatia de pequenas fibras distais (síndrome dos pés ardentes) associada com perda sensorial e úlceras no pé. O gene responsável mais comum, no cromossomo 9q, é o *SPTLC1*. SPTLC é uma enzima importante na regulação da ceramida. As células de pacientes com NHSA I com a mutação produzem níveis superiores aos normais de glicosilceramida, talvez desencadeando apoptose. A NHSA III (síndrome de Riley-Day; disautonomia familiar) é um distúrbio autossômico recessivo de crianças e adultos que acomete judeus asquenazes e é bem menos prevalente do que a NHSA I. Pode haver redução do lacrimejamento, hiperidrose, sensibilidade reduzida à dor, arreflexia, ausência das papilas fungiformes da língua e labilidade da PA. Crises abdominais episódicas e febre são comuns. O exame patológico dos nervos revela perda de neurônios simpáticos, parassimpáticos e sensoriais. O gene defeituoso, *IKBKAP*, pode impedir a transcrição normal de moléculas importantes no desenvolvimento neural.

HIPERIDROSE PRIMÁRIA

Essa síndrome apresenta-se com sudorese excessiva das palmas das mãos e das plantas dos pés iniciando na infância e começo da idade adulta. A condição tende a melhorar com a idade. O distúrbio acomete cerca de 0,6 a 1,0% da população. A etiologia não está clara, mas pode haver um componente genético, pois 25% dos pacientes têm história familiar positiva. O distúrbio pode ser socialmente incômodo (p. ex., ao apertar a mão de alguém) ou até incapacitante (p. ex., impossibilidade de escrever sem borrar o papel). Antiperspirantes tópicos às vezes são úteis. Agentes anticolinérgicos potentes, como o glicopirrolato, 1 a 2 mg VO 3 vezes/dia, são mais eficazes. A ganglionectomia ou simpatectomia em T2 é bem-sucedida em mais de 90% dos pacientes com hiperidrose palmar. O advento da simpatectomia T2 transaxilar endoscópica reduziu a taxa de complicações do procedimento. A complicação pós-operatória mais comum é a hiperidrose compensatória, a qual melhora espontaneamente depois de alguns meses. Outras potenciais complicações incluem hiperidrose recorrente (16%), síndrome de Horner (<2%), sudorese gustatória, infecção de ferida operatória, hemotórax e neuralgia intercostal. Utilizou-se injeção local de toxina botulínica para bloquear as fibras simpáticas pós-ganglionares colinérgicas dirigidas às glândulas sudoríparas em pacientes com hiperidrose palmar. Essa abordagem é limitada em função da necessidade de injeções repetidas (o efeito costuma durar 4 meses antes de diminuir gradualmente).

SÍNDROMES DE HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA AGUDA

O médico pode ser confrontado algumas vezes com um estado agudo de hiperatividade simpática.

Tempestade autonômica é um estado agudo de atividade simpática incessante que resulta em combinações variáveis de alterações na PA e frequência cardíaca, temperatura corporal, respiração e sudorese. As causas da tempestade autonômica são lesão do cérebro e da medula espinal, toxinas e fármacos, neuropatia autonômica e quimiodectomas (p. ex., feocromocitoma). A lesão cerebral é a causa mais comum de tempestade autonômica e em geral resulta de traumatismo craniano grave e encefalopatia pós-reanimação depois de uma lesão cerebral anóxico-isquêmica. A tempestade autonômica também pode acompanhar outras lesões intracranianas agudas, como hemorragia, infarto cerebral, tumores rapidamente expansivos, hemorragia subaracnóidea, hidrocefalia, ou (menos comumente) lesão aguda da medula espinal. A situação mais consistente é de uma catástrofe intracraniana aguda de tamanho suficiente para produzir uma descarga maciça de catecolaminas. A liberação pode causar crises epilépticas, edema pulmonar neurogênico e lesão miocárdica. As manifestações abrangem febre, taquicardia, hipertensão, taquipneia, hiperidrose, midríase e rubor. As lesões da alça aferente do barorreflexo podem resultar em tempestades autonômicas recorrentes mais leves; muitas delas ocorrem após irradiação do pescoço.

Fármacos e toxinas também podem ser responsáveis, incluindo simpaticomiméticos como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas e antidepressivos tricíclicos; tétano; e, com menor frequência, toxina botulínica. A cocaína, incluindo o *crack*, pode causar um estado hipertensivo com hiperestimulação do SNC. Uma *overdose* de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, pode causar rubor, hipertensão, taquicardia, febre, midríase, anidrose e psicose tóxica. O estado hiperadrenérgico que acompanha a síndrome de Guillain-Barré pode produzir uma tempestade autonômica moderada. O feocromocitoma apresenta-se com estado hiperadrenérgico paroxístico ou incessante, cefaleia, hiperidrose, palpitações, ansiedade, tremor e hipertensão. *Síndrome neuroléptica maligna* refere-se a uma síndrome de rigidez muscular, hipertermia e hipertensão em pacientes psicóticos tratados com fenotiazinas **(Cap. 449)**. O tratamento da tempestade autonômica envolve a exclusão de outras causas de instabilidade autonômica, como hipertermia maligna, porfiria e crises epilépticas. Sepse e encefalite devem ser excluídas com exames apropriados. Deve-se realizar um eletroencefalograma (EEG) para detectar atividade epileptiforme; frequentemente, são necessárias RM do encéfalo e da medula espinal. O paciente deve ser assistido em unidade de terapia intensiva. O tratamento com sulfato de morfina (10 mg 4/4 horas) e labetalol (100 a 200 mg 2×/dia) pode ser útil. Pode ser necessário manter o tratamento de suporte por várias semanas. Para a tempestade autonômica crônica e mais leve, o propranolol e/ou a clonidina podem ser efetivos.

CONDIÇÕES VARIADAS

Outros distúrbios associados à insuficiência autonômica incluem infecções, neoplasias malignas, intoxicação (organofosforados) e envelhecimento. Os distúrbios do hipotálamo podem afetar a função autonômica e produzir anormalidades no controle da temperatura, saciedade, função sexual e ritmos circadianos **(Cap. 403)**.

DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEXA E CAUSALGIA

A impossibilidade de identificar um papel importante do SNA na patogênese desses distúrbios resultou em uma mudança de nomenclatura. Atualmente, usa-se a designação síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) tipos I e II em vez de distrofia simpática reflexa (DSR) e causalgia.

A SDCR tipo I é uma síndrome de dor regional que costuma ocorrer após lesão tecidual e que mais comumente afeta um membro. Exemplos de lesões associadas incluem trauma em ombro ou membro, fraturas, infarto do miocárdio ou AVE. Ocorrem *alodinia* (a percepção de um estímulo indolor como doloroso), *hiperpatia* (resposta de dor exacerbada a um estímulo doloroso) e dor espontânea. Os sintomas não estão relacionados com a intensidade do traumatismo inicial e não se limitam à distribuição de um único nervo periférico. A SDCR tipo II é uma síndrome de dor regional que surge após lesão de um nervo periférico específico, em geral um grande tronco nervoso.

A dor espontânea começa no território do nervo atingido, mas depois se estende para fora da distribuição do nervo.

A dor (geralmente em queimação ou tipo elétrica) é a característica clínica primária da SDCR. Disfunção vasomotora, anormalidades sudomotoras ou edema focal podem ocorrer de maneira isolada ou em combinação, mas devem estar presentes para se definir o diagnóstico. As síndromes de dor no membro que não satisfazem esses critérios são mais bem classificadas como “dor no membro – sem outra especificação”. Na SDCR, sudorese localizada (aumento do débito de suor em repouso) e alterações do fluxo sanguíneo podem provocar diferenças da temperatura entre os membros acometido e ileso.

A SDCR tipo I (DSR) foi classicamente dividida em três fases clínicas. A fase I consiste em dor e tumefação da parte distal do membro, que ocorre entre algumas semanas a 3 meses após o evento desencadeante. A dor é difusa, espontânea e pode ser em queimação, latejante ou constante. O membro comprometido apresenta-se quente e edematoso e as articulações doloridas. Verificam-se aumento da sudorese e crescimento de pelos. Na fase II (3 a 6 meses após o início), surge uma pele fina, brilhante e fria. Após mais 3 a 6 meses (fase III), atrofia da pele e do tecido subcutâneo mais contraturas em flexão completam o quadro clínico. Exames autonômicos ou cintilografias ósseas podem ser úteis quando há dúvidas em relação ao diagnóstico.

A história natural da SDCR típica pode ser mais benigna e mais variável do que previamente reconhecido. Criaram-se diversos tratamentos cirúrgicos e clínicos, com relatos conflitantes acerca da eficácia. Os ensaios clínicos sugerem que a mobilização precoce com fisioterapia ou um curso breve de glicocorticoides podem ser úteis para a SDCR tipo I ou II. Outros tratamentos clínicos incluem o uso de bloqueadores adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroides, bloqueadores dos canais de cálcio, fenitoína, opioides e calcitonina. O bloqueio do gânglio estrelado é uma técnica invasiva comumente usada que muitas vezes oferece alívio temporário da dor, mas a eficácia de bloqueios repetidos é incerta.

TRATAMENTO INSUFICIÊNCIA AUTONÔMICA

O tratamento da insuficiência autonômica visa à causa específica e ao alívio dos sintomas. Tem importância especial a remoção de fármacos ou a melhora de distúrbios subjacentes que causem ou agravem os sintomas autonômicos, especialmente no idoso. Por exemplo, a HO pode ser causada ou agravada por inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos tricíclicos, levodopa, álcool ou insulina. O **Quadro 454.6** resume os fármacos que podem causar HO por classe, mecanismo suposto e magnitude da queda da PA.

ORIENTAÇÃO DO PACIENTE

Apenas uma minoria dos pacientes com HO precisa de terapia farmacológica. Todos os pacientes devem ser instruídos sobre os mecanismos de normotensão postural (estado do volume, leito vascular de resistência e capacitância, autorregulação) e sobre a natureza do estresse ortostático (momento do dia e a influência das refeições, calor, posição ereta e exercício). Os pacientes devem aprender a reconhecer os sintomas ortostáticos no início (em especial sintomas cognitivos sutis, fraqueza e fadiga) e a modificar ou evitar as atividades que provocam episódios. Outras medidas favoráveis podem incluir a manutenção de um diário da PA e orientação nutricional (sal/líquidos). A instrução sobre manobras físicas que reduzem a HO na posição ereta e a prática de treinamento postural e de resistência são intervenções úteis.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

As abordagens não farmacológicas são resumidas no **Quadro 454.9**. A ingestão adequada de sal e líquidos para produzir um débito urinário de 1,5 a 2,5 L (contendo >170 mEq de Na^+) a cada 24 horas é essencial. A elevação da cabeceira da cama durante o sono minimiza os efeitos da hipertensão noturna em decúbito. Quando possível, deve-se evitar a posição deitada prolongada. Os pacientes são aconselhados a sentar-se com as pernas pendendo sobre a borda da cama por vários minutos antes de se levantarem no início da manhã; outras situações de estresse postural devem ser igualmente abordadas de maneira gradual. Uma manobra física que pode reduzir a HO consiste em cruzar as pernas, mantendo a contração dos músculos das pernas por 30 segundos. Essa manobra comprime as veias das pernas e aumenta a resistência sistêmica. Vestes compressivas, como meias de compressão e cintas abdominais, às vezes são úteis, mas desconfortáveis para muitos pacientes. Para a piora transitória da HO, a ingestão de dois copos de água de 250 mL pode elevar a PA na posição ereta em 20 a 30 mmHg por cerca de 2 horas, começando cerca de 20 minutos após a carga hídrica. O paciente pode aumentar a ingesta de sal e líquidos (tratamento *bouillon* ou caldo), aumentar o uso de contramanobras físicas (elevar as pernas em posição supina) ou fazer temporariamente compressão corporal total (pressão de compressão de 30 a 40 mmHg).

QUADRO 454.9 **TRATAMENTO INICIAL DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (HO)**
Instrução ao paciente: mecanismos e situações de estresse da HO
Dieta rica em sal (10-20 g/dia)
Aumento da ingestão de líquidos (2 L/dia)
Elevação da cabeceira da cama em 10 cm para minimizar a hipertensão supina
Manutenção de estímulos posturais

Aprendizado de contramanobras físicas
Vestes compressivas

Correção da anemia

A anemia deve ser corrigida com eritropoetina, administrada por via subcutânea nas doses de 25 a 75 U/kg 3 vezes por semana. O hematócrito aumenta após 2 a 6 semanas. Uma dose de manutenção semanal em geral é necessária. Porém, o volume intravascular aumentado que acompanha a elevação do hematócrito pode exacerbar a hipertensão de decúbito.

Se tais medidas forem insuficientes, pode ser necessário tratamento farmacológico. A midodrina, um agonista α_1 de ação direta que não cruza a barreira hematencefálica, é efetiva. Tem duração de ação de 2 a 4 horas. A dose habitual é 5 a 10 mg VO 3 vezes por dia, mas alguns pacientes respondem melhor a doses decrescentes (p. ex., 15 mg ao acordar, 10 mg ao meio-dia e 5 mg à tarde). A midodrina não deve ser tomada após as 18 horas. Os efeitos colaterais incluem prurido, piloereção desconfortável e hipertensão de decúbito, particularmente em doses mais altas. A droxidopa foi recentemente aprovada pela FDA para tratamento da HO neurogênica associada com IAP, DP ou AMS; a droxidopa oral é convertida em NE e em ensaios clínicos de curta duração foi efetiva na redução dos sintomas de HO. A piridostigmina parece melhorar a HO sem agravar a hipertensão de decúbito por meio do aumento da transmissão ganglionar (máxima na posição ereta, mínima em decúbito). A fludrocortisona reduz a HO, mas agrava a hipertensão em decúbito. Em doses de 0,1 mg/dia a 0,3 mg 2 vezes ao dia VO, aumenta a conservação renal de sódio e a sensibilidade das arteríolas à NE. Os pacientes suscetíveis podem apresentar sobrecarga hídrica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão de decúbito ou hipopotassemia. Durante a administração crônica de fludrocortisona, suplementos de potássio muitas vezes são necessários. Devem-se evitar elevações persistentes da PA em decúbito >180/110 mmHg. Pode-se autotratar a hipertensão de decúbito (>180/110 mmHg) evitando-se a posição supina (p. ex., dormir em posição semirrecumbente) e reduzindo-se a fludrocortisona. Um cálice de vinho por dia, se solicitado pelo paciente, pode ser ingerido pouco antes da hora de deitar. Se essas medidas simples não surtirem efeito, os fármacos a serem considerados incluem hidralazina oral (25 mg à hora de deitar), nifedipina oral (10 mg à hora de deitar), ou um adesivo de nitroglicerina.

Uma combinação medicamentosa promissora (atomoxetina e ioimbina) foi estudada para uso em pessoas com HO grave que não responde a outros agentes, como pode ocorrer em alguns pacientes com diabetes e neuropatia autonômica grave não responsiva a outros fármacos. A atomoxetina bloqueia o transportador de recaptação de NE, e a ioimbina bloqueia receptores α_2 que fazem a mediação da alça de *feedback* simpático para sub-regulação da PA em resposta à atomoxetina. O resultado é um aumento dramático na PA e na tolerância à posição de ortostatismo. Essa combinação não é aprovada pela FDA para esse propósito. É possível que a duração de ação limitada do fármaco possa ser usada para retirar o tratamento medicamentoso quando se prevê a posição supina (p. ex., antes de deitar).

A HO pós-prandial pode responder a diversas medidas. Refeições pequenas, frequentes e pobres em carboidratos diminuem a congestão esplâncnica após as refeições e minimizam a HO pós-prandial. Os inibidores das prostaglandinas (ibuprofeno ou indometacina) tomados às refeições ou a midodrina (10 mg à refeição) podem ser úteis. O análogo da somatostatina octreotida é benéfico no tratamento da síncope pós-prandial por inibição da liberação de peptídeos GIs que exercem efeitos vasodilatadores e hipotensivos. A dose subcutânea varia de 25 μg 2 vezes ao dia a 200 μg 3 vezes ao dia.

455

Neuralgia do trigêmeo, paralisia de Bell e outros distúrbios dos nervos cranianos

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

Os sinais e sintomas de patologia dos nervos cranianos são comuns em medicina interna. Com frequência, surgem no contexto de uma anormalidade neurológica difusa e, em tais situações, o acometimento de nervos cranianos pode representar a manifestação inicial da doença. Em outros distúrbios, o acometimento restringe-se principalmente a um ou vários nervos cranianos; esses distúrbios distintos são revistos neste capítulo. **Os distúrbios do movimento ocular foram discutidos no Capítulo 39, os distúrbios da audição no Capítulo 43, e a vertigem e os distúrbios da função vestibular no Capítulo 28.**

DOR OU DORMÊNCIA FACIAL

ASPECTOS ANATÔMICOS

O nervo trigêmeo (V nervo craniano) supre a sensibilidade da pele da face e da metade anterior da cabeça **(Fig. 455.1)**. A parte motora inerva os músculos envolvidos na mastigação (incluindo masseter e pterigóideo), assim como o tensor do tímpano na orelha média (audição especialmente para tons de alta frequência). É o maior dos nervos cranianos. Ele deixa a porção lateral média da ponte e atravessa a fossa craniana média até o gânglio semilunar (de Gasser, trigeminal) no cavo de Meckel, onde se divide em três ramos (oftálmico [V1], maxilar [V2] e mandibular [V3]). V1 e V2 atravessam o seio cavernoso para emergir na fissura orbital superior e no forame redondo, localizados, respectivamente, acima e abaixo da órbita ocular; V3 emerge pelo forame oval. O nervo trigêmeo é predominantemente sensitivo, e a inervação motora é conduzida apenas por V3. A córnea é inervada primariamente por V1, embora um crescente inferior possa ser inervado por V2. Na entrada da ponte, fibras de dor e temperatura descem sem cruzar até o segmento superior da medula espinal cervical como o trato espinal do V, antes de fazer sinapse com o núcleo espinal do V; isso explica a dormência facial que ocorre nas lesões medulares acima de C2. No tronco encefálico, o trato espinal do V também se localiza adjacente às fibras cruzadas ascendentes do trato espinotalâmico, produzindo perda sensitiva "cruzada" para dor e temperatura (face ipsilateral, braço/tronco/perna contralateral) em caso de lesão do tronco encefálico lateral inferior. O V NC também é embainhado por mielina derivada de oligodendrócito, e não derivada de célula de Schawnn, por até 7 mm após sua saída do tronco encefálico, o que difere dos poucos milímetros dos outros nervos cranianos e espinais. Isso talvez explique a alta frequência da neuralgia do trigêmeo na esclerose múltipla **(Cap. 458)**, um distúrbio da mielina de oligodendrócitos.

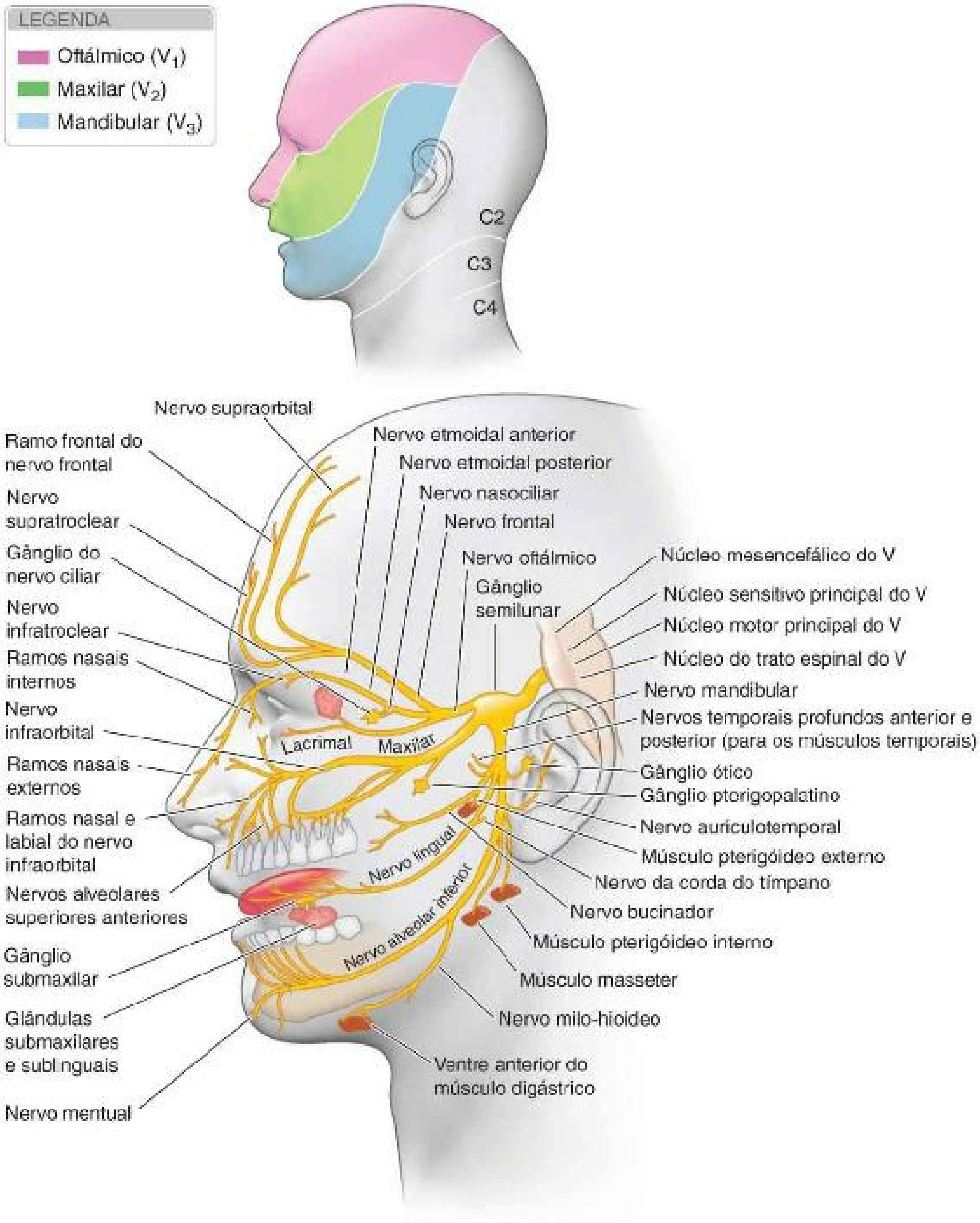
LEGENDA
Oftálmico (V_1)
Maxilar (V_2)
Mandibular (V_3)
C2
C3
C4
Nervo supraorbital
Ramo frontal do nervo frontal
Nervo supratroclear
Gânglio do nervo ciliar
Nervo infratroclear
Ramos nasais internos
Nervo infraorbital
Ramos nasais externos
Ramos nasal e labial do nervo infraorbital
Nervos alveolares superiores anteriores
Gânglio submaxilar
Glândulas submaxilares e sublinguais
Nervo mentual
Nervo etmoidal anterior
Nervo etmoidal posterior
Nervo nasociliar
Nervo frontal
Nervo oftálmico
Gânglio semilunar
Núcleo mesencefálico do V
Núcleo sensitivo principal do V
Núcleo motor principal do V
Núcleo do trato espinal do V
Nervo mandibular
Nervos temporais profundos anterior e posterior (para os músculos temporais)
Gânglio ótico
Gânglio pterigopalatino
Nervo auriculotemporal
Músculo pterigóideo externo
Nervo da corda do tímpano
Nervo bucinador
Músculo pterigóideo interno
Músculo masseter
Nervo milo-hioideo
Ventre anterior do músculo digástrico
Lacrimal
Maxilar
Nervo lingual
Nervo alveolar inferior

FIGURA 455.1 **O nervo trigêmeo, seus ramos e distribuição sensitiva na face.** As três principais divisões sensitivas do nervo trigêmeo consistem nos nervos oftálmico, maxilar e mandibular. *(Adaptada de Waxman SG: Clinical Neuroanatomy, 26th ed. http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos*

os direitos reservados.)

NEURALGIA DO TRIGÊMEO (*TIC DOULOUREUX*)

Manifestações clínicas A neuralgia do trigêmeo caracteriza-se por paroxismos de dor excruciante nos lábios, gengivas, bochechas ou queixo e, muito raramente, na distribuição da divisão oftálmica do V nervo. A dor raras vezes dura mais de poucos segundos ou 1 ou 2 minutos, mas pode ser tão forte que o paciente se contrai, daí o termo *tic*. Os paroxismos, sentidos como golpes únicos ou salvas, tendem a recorrer frequentemente, de dia e à noite, às vezes ao longo de várias semanas. Podem ocorrer de maneira espontânea ou com movimentos das áreas acometidas durante os atos de falar, mastigar ou sorrir. Outra característica típica é a presença de zonas de gatilho, em geral na face, nos lábios ou na língua, que provocam os episódios; os pacientes podem relatar que estímulos táteis – por exemplo, lavar o rosto, escovar os dentes, ou exposição a uma lufada de ar — geram dor excruciante. Uma característica essencial da neuralgia do trigêmeo é que o exame físico não demonstra sinais objetivos de perda sensitiva.

A neuralgia do trigêmeo é relativamente comum, com incidência anual estimada de 4 a 8 por 100.000 indivíduos. As pessoas de meia-idade e idosas são acometidas de maneira predominante, e cerca de 60% dos casos ocorrem em mulheres. O início é súbito, e os episódios tendem a persistir por semanas ou meses antes da remissão espontânea. As remissões podem ser prolongadas, porém na maioria dos pacientes o distúrbio recorre.

Fisiopatologia Os sintomas resultam de geração ectópica de potenciais de ação nas fibras aferentes sensíveis à dor da raiz do V nervo craniano, pouco antes de ela entrar na superfície lateral da ponte. A compressão ou outra patologia do nervo acarreta desmielinização das fibras grandes mielinizadas que não conduzem a sensação de dor, mas tornam-se hiperexcitáveis e eletricamente acopladas às fibras de dor menores, não mielinizadas ou pouco mielinizadas em estreita proximidade; isso pode explicar por que os estímulos táteis, conduzidos pelas fibras grandes mielinizadas, suscitam paroxismos de dor. Hoje, acredita-se que a compressão da raiz do nervo trigêmeo por um vaso sanguíneo, mais frequentemente a artéria cerebelar superior ou às vezes uma veia tortuosa, seja a origem da neuralgia do trigêmeo na maioria dos casos. Nos casos de compressão vascular, a perda de firmeza do cérebro relacionada com a idade e o aumento da espessura e tortuosidade dos vasos podem explicar a prevalência da neuralgia do trigêmeo na idade avançada.

Diagnóstico diferencial A neuralgia do trigêmeo deve ser diferenciada de outras causas de dor da face e de cefaleia **(Cap. 21)** e das dores com origem em doenças de mandíbula, dentes ou seios paranasais. A dor da enxaqueca ou da cefaleia em salvas tende a ser profunda e constante, ao contrário da característica lancinante superficial da neuralgia do trigêmeo; raramente, a cefaleia em salvas está associada a neuralgia do trigêmeo, síndrome conhecida como *cluster-tic*. Na arterite temporal, há dor facial superficial mas que não costuma ser descrita como um choque, o paciente muitas vezes queixa-se de mialgias e outros sintomas sistêmicos e em geral há aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) **(Cap. 385)**. Quando a neuralgia do trigêmeo acomete um adulto jovem ou é bilateral, a esclerose múltipla (EM) passa a ser uma possibilidade relevante, e nesses casos a causa é uma placa desmielinizante na zona de entrada da raiz do V nervo na ponte; com frequência, um exame físico cuidadoso detecta evidências de perda sensitiva na face. Os casos que são secundários a lesões expansivas – como aneurismas, neurofibromas, schwannomas do acústico, ou meningiomas – em geral produzem sinais objetivos de perda sensorial na distribuição do nervo trigêmeo (neuropatia do trigêmeo, ver adiante).

Avaliação laboratorial Se houver suspeita de arterite temporal, deve-se medir a VHS. Nos casos típicos de neuralgia do trigêmeo, os exames neurorradiológicos costumam ser desnecessários, mas podem ser oportunos se a EM for uma possibilidade ou na avaliação de lesões vasculares sobrejacentes a fim de se planejar a cirurgia de descompressão.

TRATAMENTO NEURALGIA DO TRIGÊMEO

O tratamento farmacológico com carbamazepina é efetivo em 50 a 75% dos pacientes. Deve-se iniciá-lo como dose única diária de 100 mg ingerida com alimento, aumentando-a gradualmente (em 100 mg/dia em doses fracionadas, a cada 1 a 2 dias) até se obter alívio substancial (>50%) da dor. A maioria dos pacientes necessita de dose de manutenção de 200 mg 2 vezes ao dia. Doses >1.200 mg ao dia não oferecem benefício adicional. Tontura, desequilíbrio, sedação e casos raros de agranulocitose são os efeitos colaterais mais importantes da carbamazepina. Se for eficaz, o tratamento em geral é mantido por cerca de 1 mês para então ser reduzido de modo progressivo de acordo com a tolerância. A oxcarbazepina (300 a 1.200 mg, 2x/dia) é uma alternativa para a carbamazepina; produz menos toxicidade da medula óssea e, provavelmente, é igualmente efetiva. Se esses fármacos não forem bem tolerados ou não forem efetivos, outras opções incluem a lamotrigina, 400 mg ao dia, ou a fenitoína, 300 a 400 mg ao dia. O baclofeno também pode ser tentado, isolado ou em combinação com um anticonvulsivante. A dose inicial é 5 a 10 mg 3 vezes ao dia, aumentada gradualmente, conforme a necessidade, até 20 mg 4 vezes ao dia.

Se o tratamento farmacológico falhar, deve-se propor a terapia cirúrgica. O método mais amplamente usado na atualidade é a descompressão microvascular para aliviar a compressão do nervo trigêmeo em sua saída da ponte. Esse procedimento exige craniotomia suboccipital. Esse procedimento parece ter taxa de eficácia acima de 70%, com baixa taxa de recorrência da dor nos pacientes que respondem; a resposta é melhor para os sintomas clássicos semelhantes ao tique do que para a dor facial não lancinante. Em um pequeno número de casos, há lesão perioperatória dos nervos cranianos VIII ou VII ou do cerebelo, ou uma síndrome pós-operatória de extravasamento de líquido cerebrospinal. A angiorressonância magnética de alta resolução pode ser útil no pré-operatório para visualização das relações entre a raiz do V nervo craniano e os vasos sanguíneos contíguos.

A radiocirurgia com *gamma knife* do nervo trigêmeo também é utilizada para tratamento e resulta em alívio completo – algumas vezes com início retardado – da dor em mais de 66% dos pacientes e baixo risco de dormência facial persistente; a resposta é, algumas vezes, duradoura, porém ocorre dor recorrente em 2 a 3 anos em 50% dos pacientes. Quando comparada com a descompressão cirúrgica, a cirurgia com *gamma knife* parece ser um pouco menos efetiva, porém está associada a menos complicações graves.

Em outro procedimento, a rizotomia térmica com radiofrequência, produz-se uma lesão térmica no gânglio trigeminal ou no nervo trigêmeo. Hoje, é usada com menos frequência do que no passado. Ocorre alívio de curto prazo em mais de 95% dos pacientes; entretanto, estudos de longo prazo indicam que a dor sofre recidiva em até 33% dos pacientes tratados. No pós-operatório, é comum haver dormência parcial da face, é possível ocorrer fraqueza do músculo masseter (mandíbula), particularmente após procedimentos bilaterais, e a rizotomia para a neuralgia da primeira divisão do trigêmeo pode ser seguida de desnervação da córnea, com ceratite secundária.

NEUROPATIA DO TRIGÊMEO

Diversas afecções podem acometer o nervo trigêmeo **(Quadro 455.1)**. A maioria manifesta-se por perda sensitiva na face ou fraqueza dos músculos da mandíbula. O desvio da mandíbula à abertura indica fraqueza dos músculos pterigóideos no lado para o qual ocorre o desvio. Alguns casos decorrem da síndrome de Sjögren ou de uma doença vascular do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, ou doença mista do tecido conectivo. Entre as causas infecciosas, devem-se considerar o herpes-zóster (agudo ou pós-herpético) e a hanseníase. Tumores da fossa craniana média (meningiomas), do nervo trigêmeo (schwannomas) ou da base do crânio (tumores metastáticos) podem causar uma combinação de sinais motores e sensitivos. Lesões do seio cavernoso podem acometer a primeira e a segunda divisões do nervo trigêmeo, enquanto lesões da fissura orbital superior podem atingir a primeira divisão (oftálmica); a anestesia da córnea que as acompanha aumenta o risco de ulceração (neuroceratite).

QUADRO 455.1 **DISTÚRBIOS DO NERVO TRIGÊMEO**

Lesões nucleares (do tronco encefálico)
Esclerose múltipla
Acidente vascular encefálico
Siringobulbia
Glioma
Linfoma
Lesões pré-ganglionares
Neuroma do acústico
Meningioma
Metástases
Meningite crônica
Aneurisma carótido-cavernoso
Lesões do gânglio de Gasser
Neuroma do trigêmeo
Herpes-zóster
Infecção (propagação de otite média ou mastoidite)

Lesões do nervo periférico
Carcinoma nasofaríngeo
Traumatismos
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Sjögren
Doenças do colágeno vascular
Sarcoidose
Hanseníase
Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Neuropatia idiopática do trigêmeo

A perda da sensibilidade isolada sobre o mento (neuropatia mentoniana) pode ser a única manifestação de câncer sistêmico. Raras vezes, observa-se uma forma idiopática de neuropatia do trigêmeo. Caracteriza-se por dormência e parestesias, às vezes bilateralmente, com perda da sensibilidade no território do nervo trigêmeo, mas sem perda de força da mandíbula. A recuperação gradual é a regra. O espasmo tônico dos músculos da mastigação, conhecido como trismo, é indicativo do tétano **(Cap. 177)** ou pode ocorrer em pacientes sendo tratados com fenotiazinas.

FRAQUEZA FACIAL

ASPECTOS ANATÔMICOS

(Fig. 455.2.) O VII nervo craniano supre todos os músculos relacionados com a expressão facial. O componente sensitivo é pequeno (nervo intermédio); conduz a sensação do paladar dos dois terços anteriores da língua e provavelmente os impulsos cutâneos da parede anterior do canal auditivo externo. O núcleo motor do VII nervo situa-se anterior e lateralmente ao núcleo do abducente. Após deixar a ponte, o VII nervo entra no meato acústico interno com o nervo acústico. O nervo continua seu trajeto em seu próprio canal ósseo, o facial, e sai do crânio via forame estilomastóideo. Em seguida, atravessa a glândula parótida e subdivide-se para suprir os músculos faciais.

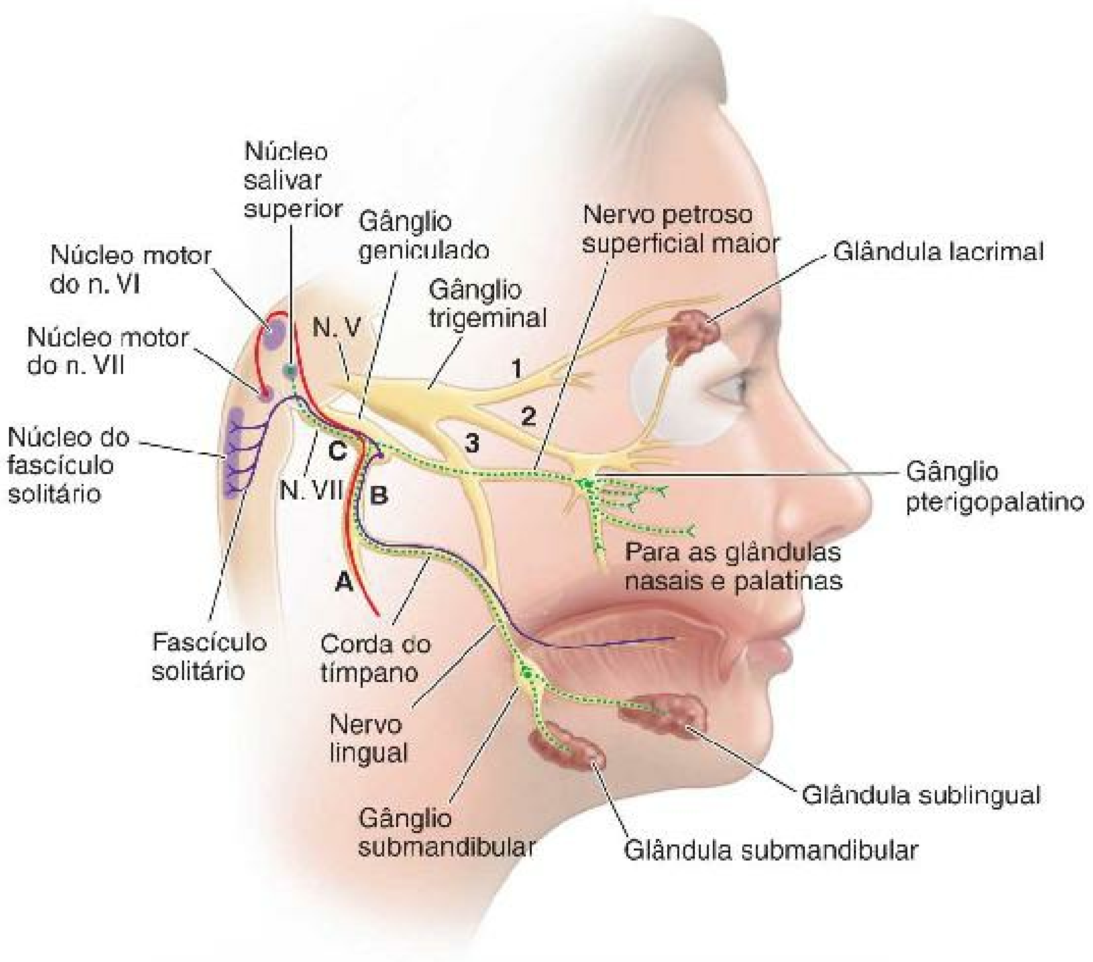
Núcleo salivar superior
Gânglio geniculado
Nervo petroso superficial maior
Glândula lacrimal
Núcleo motor do n. VI
Gânglio trigeminal
Núcleo motor do n. VII
N. V
1
2
3
Núcleo do fascículo solitário
C
N. VII
B
Gânglio pterigopalatino
Para as glândulas nasais e palatinas
A
Fascículo solitário
Corda do tímpano
Nervo lingual
Gânglio submandibular
Glândula sublingual
Glândula submandibular

FIGURA 455.2 O nervo facial. A, B e C denotam, respectivamente, lesões do nervo facial no forame estilomastóideo e distal e proximal ao gânglio geniculado. As *linhas verdes* indicam as fibras parassimpáticas, as *linhas vermelhas*, as fibras motoras, e as *linhas roxas*, as fibras aferentes viscerais (paladar). *(Adaptada de MB Carpenter: Core Text of Neuroanatomy, 2nd ed. Williams & Wilkins, 1978.)*

A interrupção completa do nervo facial no forame estilomastóideo paralisa todos os músculos da expressão facial. O ângulo da boca pende, as rugas e pregas cutâneas desaparecem, a fronte não franze e as pálpebras não se fecham. À tentativa de fechar as pálpebras, o olho do lado paralisado rola para cima (fenômeno de Bell). A pálpebra inferior afasta-se da conjuntiva, permitindo que as lágrimas escoem sobre a bochecha. O alimento acumula-se entre os dentes e os lábios, e saliva pode escorrer pelo canto da boca. O paciente queixa-se de sensação de peso ou dormência na face, mas raras vezes detecta-se perda sensorial e o paladar permanece intacto.

Se a lesão estiver localizada na parte da orelha média, ocorre perda do paladar nos dois terços anteriores da língua ipsilateral. Se o nervo para o estapédio for interrompido, ocorre hiperacusia (sensibilidade a sons altos). Lesões no meato acústico interno podem afetar os nervos auditivo e vestibular adjacentes, causando surdez, zumbido ou tontura. Lesões intrapontinas que paralisam a face em geral também atingem o núcleo abducente e, com frequência, os tratos corticoespinal e sensorial.

Se a paralisia facial estiver presente há algum tempo e a recuperação da função motora for parcial, é possível que surja uma contração difusa contínua dos músculos faciais. A fissura palpebral fica mais estreita, e a prega nasolabial aprofunda-se. As tentativas de movimentar um grupo de músculos faciais podem resultar em contração de todos (movimentos associados, ou sincinesia). Podem ocorrer espasmos faciais, iniciados por movimentos da face (espasmo hemifacial). A regeneração anômala das fibras do VII nervo podem resultar em outros fenômenos problemáticos. Se fibras originalmente conectadas com o orbicular do olho passarem a inervar o orbicular da boca, o fechamento das pálpebras pode causar retração da boca, ou se fibras originalmente conectadas com os músculos da face passarem a inervar a glândula lacrimal, é possível a ocorrência de lacrimejamento anômalo ("lágrimas de crocodilo") a qualquer atividade dos músculos faciais, como o ato de comer. Outra sincinesia facial é desencadeada pela abertura da mandíbula, que provoca fechamento das pálpebras no lado da paralisia facial (piscadela mandibular).

PARALISIA DE BELL

A forma mais comum de paralisia facial é a paralisia de Bell. A incidência anual desse distúrbio idiopático gira em torno de 25 por 100.000 por ano, ou cerca de 1 em 60 pessoas ao longo da vida. Gravidez e diabetes melito são fatores de risco.

Manifestações clínicas O início da paralisia de Bell é razoavelmente abrupto e, como regra, a fraqueza chega ao máximo em 48 horas. Dor retroauricular pode anteceder a paralisia em 1 ou 2 dias. Pode haver perda unilateral do paladar e hiperacusia. Em alguns casos, há linfocitose leve no líquido cerebrospinal. A ressonância magnética pode revelar tumefação e captação uniforme de contraste do gânglio geniculado e do nervo facial e, em alguns casos, aprisionamento do nervo tumefacto no osso temporal. Cerca de 80% dos pacientes recuperam-se por completo em algumas semanas ou meses. A eletromiografia pode ter algum valor para o prognóstico; evidências de desnervação após 10 dias indicam que houve degeneração axônica, que a regeneração irá demorar (em geral 3 meses) e poderá ser parcial. A presença de paralisia parcial na primeira semana é o sinal prognóstico mais favorável. Recorrências são observadas em cerca de 7% dos casos.

Fisiopatologia Na paralisia de Bell aguda, ocorre inflamação do nervo facial com células mononucleares, o que é compatível com uma causa infecciosa ou imune. O DNA do herpes-vírus simples (HSV) tipo 1 foi frequentemente detectado no líquido endoneural e no músculo auricular posterior, sugerindo que, na maioria dos casos, a reativação desse vírus no gânglio geniculado pode ser o fator responsável. A reativação do vírus varicela-zóster está associada à paralisia de Bell em até 33% dos casos, podendo representar a segunda causa mais frequente. Vários outros vírus também foram implicados menos comumente. Uma incidência maior de paralisia de Bell também foi relatada entre receptores da vacina contra *influenza* intranasal inativada, e supôs-se que isso poderia resultar da enterotoxina da *Escherichia coli* usada como adjuvante ou da reativação do vírus latente.

Diagnóstico diferencial Existem muitas outras causas de paralisia facial aguda que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da paralisia de Bell. A doença de Lyme pode causar paralisia facial unilateral ou bilateral; em áreas endêmicas, 10% dos casos de paralisia facial ou mais provavelmente decorrem de infecção por *Borrelia burgdorferi* **(Cap. 210)**. A síndrome de Ramsay Hunt, causada pela reativação do herpes-zóster no gânglio geniculado, é uma paralisia facial grave associada a erupção vesiculosa no canal auditivo externo e às vezes na faringe e em outras partes do tegumento; com frequência, o VIII nervo craniano também é afetado. Paralisia facial frequentemente bilateral ocorre na sarcoidose **(Cap. 390)** e na síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**. A hanseníase costuma envolver o nervo facial, e neuropatia facial também ocorre no diabetes melito, nas doenças do tecido conectivo, incluindo síndrome de Sjögren e amiloidose. A rara síndrome de Melkersson-Rosenthal consiste em paralisia facial recorrente; edema facial (particularmente labial) recorrente – e, por fim, permanente –; e, com menor constância, plicatura da língua. Sua causa é desconhecida. Os neuromas do acústico atingem o nervo facial por meio de compressão local. Infartos, lesões desmielinizantes da EM e tumores são as lesões pontinas comuns que interrompem as fibras do nervo facial; outros sinais de envolvimento do tronco encefálico costumam estar presentes. Os tumores que invadem o osso temporal (do glomo carotídeo, colesteatoma, dermoide) podem produzir paralisia facial, porém o início é insidioso e a evolução, progressiva.

Todas essas formas de paralisia facial nuclear ou periférica têm de ser distinguidas do tipo supranuclear. Na última, os músculos frontal e orbicular do olho da região frontal são menos acometidos do que os da parte inferior da face, pois os músculos faciais superiores são inervados por vias corticobulbares de ambos os córtex motores, enquanto os músculos faciais inferiores o são apenas pelo hemisfério oposto. Nas lesões supranucleares, pode haver dissociação dos movimentos faciais emocionais e voluntários e, com frequência, coexiste algum grau de paralisia do braço e da perna ou afasia (nas lesões do hemisfério dominante).

Avaliação laboratorial O diagnóstico de paralisia de Bell em geral pode ser definido clinicamente em pacientes com (1) apresentação típica, (2) nenhum fator de risco ou sintoma preexistente de outras causas de paralisia facial, (3) ausência de lesões cutâneas de herpes-zóster no canal auditivo externo e (4) exame neurológico normal, exceto do nervo facial. É essencial dar atenção especial ao VIII nervo craniano, que segue próximo ao nervo facial na junção pontobulbar e no osso temporal, e aos demais nervos cranianos. Nos casos atípicos ou incertos, podem-se solicitar VHS, exames para detectar diabetes melito, título de anticorpos para doença de Lyme, enzima conversora de angiotensina e exames de imagem do tórax para a possibilidade de sarcoidose, punção lombar para uma possível síndrome de Guillain-Barré, ou RM. A RM com frequência mostra tumefação e captação de contraste pelo nervo facial na paralisia de Bell idiopática (Fig. 455.3).

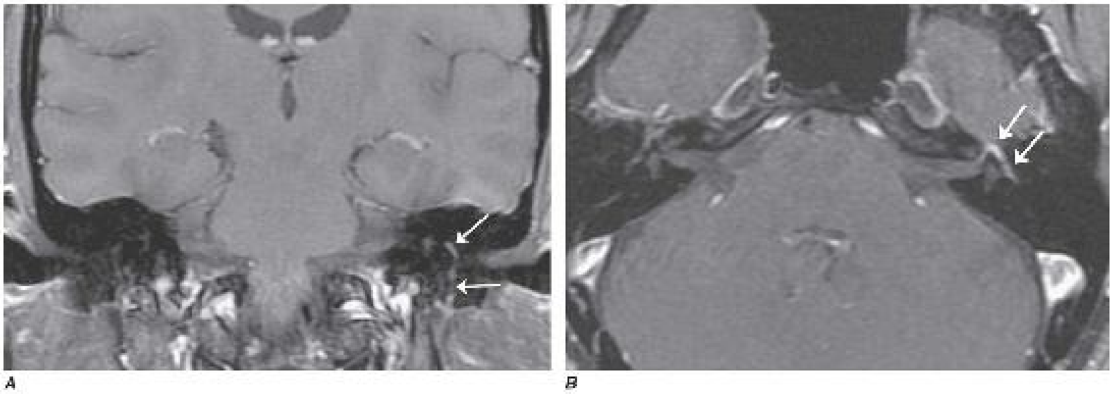

FIGURA 455.3 **Imagens axial e coronal ponderadas em T1, após gadolínio, com supressão de gordura** mostram captação linear regular difusa do nervo facial esquerdo, envolvendo o joelho, a corda do tímpano e o segmento mastoide dentro do osso temporal (*setas*), sem evidências de lesão de massa. Embora altamente sugestivos de paralisia de Bell, achados semelhantes podem ser vistos com outras etiologias, como doença de Lyme, sarcoidose e disseminação maligna perineural.

TRATAMENTO PARALISIA DE BELL

As medidas sintomáticas incluem (1) uso de fita adesiva para baixar a pálpebra superior durante o sono e prevenir ressecamento da córnea e (2) massagem dos músculos enfraquecidos. Um ciclo de glicocorticoides, como 60 a 80 mg de prednisona ao dia durante os primeiros 5 dias com retirada progressiva nos 5 dias seguintes, reduz modestamente o período de recuperação e melhora o resultado funcional. Embora ensaios clínicos randomizados de grande porte e bem controlados não tenham encontrado qualquer benefício adicional dos agentes antivirais valaciclovir (1.000 mg ao dia, durante 5 a 7 dias) ou aciclovir (400 mg 5x/dia, durante 10 dias) em comparação com os glicocorticoides isoladamente, alguns dados anteriores sugerem que a terapia com prednisona mais valaciclovir pode ser marginalmente superior à prednisona isoladamente, sobretudo em pacientes com apresentação clínica grave. Para os pacientes com paralisia permanente após paralisia de Bell, diversos procedimentos estéticos vêm sendo usados para restabelecer uma aparência relativamente simétrica da face.

OUTROS DISTÚRBIOS MOTORES FACIAIS

O espasmo hemifacial consiste em contrações involuntárias, indolores e irregulares em um lado da face. A maioria dos casos parece estar relacionada à compressão vascular do nervo facial em sua saída na ponte. Outros casos desenvolvem-se como sequela da paralisia de Bell ou são secundários à compressão e/ou desmielinização por tumor, infecção ou EM. Casos leves podem ser tratados com carbamazepina, gabapentina ou, se esses medicamentos falharem, baclofeno. Injeções locais de toxina botulínica nos músculos afetados podem aliviar os espasmos por 3 a 4 meses, e as infiltrações podem ser repetidas. Os casos refratários causados pela compressão vascular geralmente respondem à descompressão cirúrgica do nervo facial. O blefarospasmo é um espasmo recorrente involuntário das pálpebras que ocorre em pessoas idosas como um fenômeno isolado, ou com graus variáveis de espasmo de outros músculos faciais. Os casos graves persistentes de blefarospasmo podem ser tratados por injeção local de toxina botulínica no músculo orbicular do olho. A mioquimia facial refere-se a uma atividade de ondulações finas dos músculos faciais; pode ser causada por EM ou suceder a síndrome de Guillain-Barré **(Cap. 460)**.

A hemiatrofia facial ocorre sobretudo em mulheres e caracteriza-se pelo desaparecimento da gordura nos tecidos cutâneos e subcutâneos em um lado da face. Em geral, começa na adolescência ou no início da idade adulta e é lentamente progressiva. Na sua forma avançada, o lado acometido da face é magro, e a pele é fina, enrugada e acastanhada. Os pelos faciais podem encanecer e cair, e as glândulas sebáceas tornam-se atróficas. Pode ocorrer envolvimento bilateral. Uma forma limitada de esclerose sistêmica (esclerodermia) pode ser a etiologia de alguns casos. O tratamento é estético e consiste em transplante de pele e gordura subcutânea.

OUTROS DISTÚRBIOS DE NERVOS CRANIANOS

NEURALGIA GLOSSOFARÍNGEA

Esta forma de neuralgia envolve o IX (glossofaríngeo) e às vezes partes do X (vago) nervos cranianos. Assemelha-se à neuralgia do trigêmeo em muitos aspectos, porém é bem menos comum. A dor é intensa e paroxística; origina-se de um lado da orofaringe, aproximadamente na fossa tonsilar. Em alguns casos, a dor localiza-se na orelha ou pode irradiar-se a partir da orofaringe para a orelha, em razão de acometimento do ramo timpânico do nervo glossofaríngeo. A deglutição ou a tosse podem desencadear espasmos de dor. Não existe déficit sensitivo ou motor demonstrável; o nervo glossofaríngeo supre a sensação de paladar do terço posterior da língua e, junto com o nervo vago, a sensibilidade na faringe posterior. Relataram-se sintomas cardíacos – bradicardia ou assistolia, hipotensão e síncope. A neuralgia do glossofaríngeo pode resultar de compressão vascular, EM, ou tumores, mas muitos casos são idiopáticos. O tratamento clínico é semelhante ao da neuralgia do trigêmeo, e em geral a carbamazepina é a primeira escolha. Se a terapia farmacológica for malsucedida, os procedimentos cirúrgicos, incluindo descompressão microvascular se houver compressão vascular evidente, ou rizotomia das fibras glossofaríngeas e vagais no bulbo jugular, com frequência obtêm êxito.

A neuropatia glossofaríngea em conjunto com as paralisias dos nervos vago e acessório também pode ocorrer com infecção por herpes-zóster, ou com tumor ou aneurisma na fossa posterior ou no forame jugular. Rouquidão decorrente de paralisia das pregas vocais, alguma dificuldade à deglutição, desvio do palato mole para o lado íntegro, anestesia da parede posterior da faringe e perda de força da parte superior dos músculos trapézio e esternocleidomastóideo compõem a síndrome do forame jugular (Quadro 455.2).

QUADRO 455.2 **SÍNDROMES DE NERVOS CRANIANOS**

Local	Nervos cranianos	Causas habituais
Fissura esfenoide (orbital superior)	III, IV, primeira divisão do V, VI	Tumores invasivos do osso esfenoide; aneurismas
Parede lateral do seio cavernoso	III, IV, primeira divisão do V, VI, muitas vezes com proptose	Infecção, trombose, aneurisma, ou fístula do seio cavernoso; tumores invasivos dos seios paranasais e da sela turca; granuloma benigno responsivo a glicocorticoides
Espaço retroesfenóideo	II, III, IV, V, VI	Grandes tumores da fossa craniana média
Ápice do osso petroso	V, VI	Petrosite; tumores do osso petroso
Meato acústico interno	VII, VIII	Tumores do osso petroso (cistos dermoides etc.); processos infecciosos; neuroma do acústico
Ângulo pontocerebelar	V, VII, VIII e, às vezes, IX	Neuroma do acústico; meningioma
Forame jugular	IX, X, XI	Tumores e aneurismas
Espaço lateral e posterior ao processo condilar	IX, X, XI, XII	Tumores da glândula parótida e do glomo carotídeo e tumores metastáticos

Espaço retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII, e síndrome de Horner	Tumores da glândula parótida, glomo carotídeo, linfonodos; tumor metastático; adenite tuberculosa

DISFAGIA E DISFONIA

Quando a parte intracraniana do nervo vago (X nervo craniano) é interrompida, o palato mole pende ipsilateralmente e não levanta à fonação. Há perda do reflexo do vômito no lado acometido, bem como do “movimento de cortina” da parede lateral da faringe, de modo que os pilares movem-se medialmente à medida que o palato levanta quando o paciente diz “ah”. A voz parece rouca e ligeiramente anasalada, com a prega vocal imóvel a meio caminho entre a abdução e a adução. Também pode haver perda da sensibilidade no meato acústico externo e na face posterior do pavilhão auricular.

Os ramos faríngeos de ambos os nervos vagos podem ser acometidos na difteria; a voz adquire tom anasalado e ocorre regurgitação de líquidos pelo nariz durante a deglutição.

A lesão do nervo vago na bainha carotídea também pode ocorrer com a dissecção da carótida ou com endarterectomia. O nervo vago pode ser comprometido ao nível meníngeo por processos neoplásicos e infecciosos e dentro do bulbo por tumores, lesões vasculares (p. ex., síndrome bulbar lateral) e doenças do neurônio motor. Também pode ser acometido por infecção pelo vírus varicela-zóster. A polimiosite e a dermatomiosite, que causam rouquidão e disfagia por acometimento direto de músculos laríngeos e faríngeos, podem ser confundidas com doenças dos nervos vagos. A disfagia também é um sintoma em alguns pacientes com distrofia miotônica. **As causas não neurológicas de disfagia foram descritas no Capítulo 53.**

Os nervos laríngeos recorrentes, em especial o esquerdo, são lesados com maior frequência em razão de alguma doença intratorácica. Aneurisma do arco aórtico, dilatação do átrio esquerdo e tumores do mediastino e dos brônquios são causas muito mais frequentes de paralisia isolada da prega vocal do que os distúrbios intracranianos. Contudo, um número substancial de casos de paralisia do nervo laríngeo recorrente permanece idiopático.

Ao deparar-se com um caso de paralisia laríngea, o médico deve tentar determinar o local da lesão. Caso seja intrabulbar, em geral haverá outros sinais, como disfunção cerebelar ipsilateral, perda da sensibilidade dolorosa e térmica na face ipsilateral e no braço e na perna contralaterais e síndrome de Horner ipsilateral. Se a lesão for extrabulbar, com frequência os nervos glossofaríngeo e espinal acessório estarão comprometidos (síndrome do forame jugular). Se for extracraniana no espaço retroparotídeo ou lateral e posterior ao processo condilar, pode haver uma combinação de paralisias dos IX, X, XI e XII nervos cranianos, além de síndrome de Horner **(Quadro 455.2)**. Na ausência de perda sensitiva no palato e na faringe, bem como de fraqueza palatina ou disfagia, a lesão situa-se abaixo da origem dos ramos faríngeos, o que deixa o nervo vago em uma posição alta na região cervical; então, a localização habitual da doença é o mediastino.

FRAQUEZA CERVICAL

O comprometimento isolado do nervo acessório (XI nervo craniano) pode ocorrer em qualquer parte de seu trajeto, resultando em paralisia parcial ou total dos músculos esternocleidomastóideo e trapézio. Mais comumente, o acometimento ocorre combinado com déficits do IX e do X nervos cranianos no forame jugular ou após sua saída do crânio **(Quadro 455.2)**. Descreveu-se uma forma idiopática de neuropatia do acessório, similar à paralisia de Bell, que pode recidivar em alguns casos. A maioria dos pacientes recupera-se, mas não todos.

PARALISIA DA LÍNGUA

O nervo hipoglosso (XII nervo craniano) supre os músculos ipsilaterais da língua. Pode haver comprometimento do núcleo do nervo ou de suas fibras de saída por lesões intrabulbares como um tumor, poliomielite ou, com maior frequência, doença do neurônio motor. Lesões das meninges basais e dos ossos occipitais (platibasia, invaginação dos côndilos occipitais, doença de Paget) podem comprimir o nervo em seu trajeto extrabulbar ou no canal hipoglosso. Podem ocorrer lesões isoladas de causa desconhecida. Desenvolvem-se atrofia e fasciculação da língua semanas a meses após a interrupção do nervo.

PARALISIA DE MÚLTIPLOS NERVOS CRANIANOS

Vários nervos cranianos podem ser acometidos por um mesmo processo mórbido. Nessa situação, o problema clínico principal é determinar se a lesão reside no tronco encefálico ou fora dele. Lesões situadas na superfície do tronco encefálico caracterizam-se por comprometimento de nervos cranianos adjacentes (com frequência ocorrendo em sucessão) e acometimento tardio e bastante discreto das vias sensitivas e motoras longitudinais, bem como de estruturas segmentares no interior do tronco encefálico. O oposto é válido para lesões primárias dentro do tronco encefálico. É mais provável que a lesão extrabulbar cause erosão óssea ou aumento dos forames de saída dos nervos cranianos. A lesão intrabulbar que acomete os nervos cranianos muitas vezes provoca paralisia sensorial ou motora cruzada (sinais dos nervos cranianos em um lado do corpo e sinais dos tratos no lado oposto).

O envolvimento de múltiplos nervos cranianos fora do tronco encefálico frequentemente é resultado de traumatismo, infecções localizadas, incluindo infecção pelo vírus varicela-zóster, meningite infecciosa ou não **(Caps. 164 e 165)**, doenças granulomatosas, como granulomatose de Wegener, doença de Behçet, distúrbios vasculares, incluindo aqueles associados ao diabetes, aneurismas crescentes, ou tumores com infiltração local. Entre os tumores, observou-se que cânceres nasofaríngeos, linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colesteatomas, carcinomas e sarcomas podem envolver uma sucessão de nervos cranianos inferiores. Considerando suas relações anatômicas, as paralisias de múltiplos nervos cranianos formam inúmeras síndromes distintivas, citadas no **Quadro 455.2**. A sarcoidose é a causa de alguns casos de neuropatia craniana múltipla; tuberculose, malformação de Chiari, platibasia e invaginação basilar do crânio são outras possíveis causas. Um distúrbio puramente motor sem atrofia sempre levanta a suspeita de *miastenia gravis* (**Cap. 461**). Conforme mencionado antes, a síndrome de Guillain-Barré costuma afetar os nervos faciais bilateralmente. Na variante de Fisher da síndrome de Guillain-Barré, ocorre paresia oculomotora com ataxia e arreflexia nos membros (**Cap. 460**). A encefalopatia de Wernicke pode causar oftalmoplegia intensa combinada com outros sinais do tronco encefálico (**Cap. 330**).

A *síndrome do seio cavernoso* (**Fig. 455.4**) é um distúrbio distintivo que em geral põe em risco a vida. Muitas vezes, apresenta-se como dor orbital ou facial; tumefação orbital e quemose causadas por oclusão das veias oftálmicas; febre; neuropatia oculomotora afetando o III, o IV e o VI nervos cranianos; e neuropatia do trigêmeo afetando as divisões oftálmica (V1) e, às vezes, maxilar (V2) do nervo trigêmeo. A trombose do seio cavernoso, muitas vezes secundária a infecção por celulite orbital (frequentemente *Staphylococcus aureus*), uma fonte cutânea na face, ou rinossinusite (em especial com mucormicose em pacientes diabéticos), é a causa mais frequente; outras etiologias incluem aneurisma da artéria carótida, fístula carótido-cavernosa (pode haver um sopro orbital), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, outros tumores, ou um distúrbio granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Os dois seios cavernosos comunicam-se diretamente por meio de canais intercavernosos; assim, o envolvimento de um lado pode estender-se e tornar-se bilateral. O diagnóstico precoce é essencial, sobretudo nos casos de infecção, e o tratamento depende da etiologia subjacente.

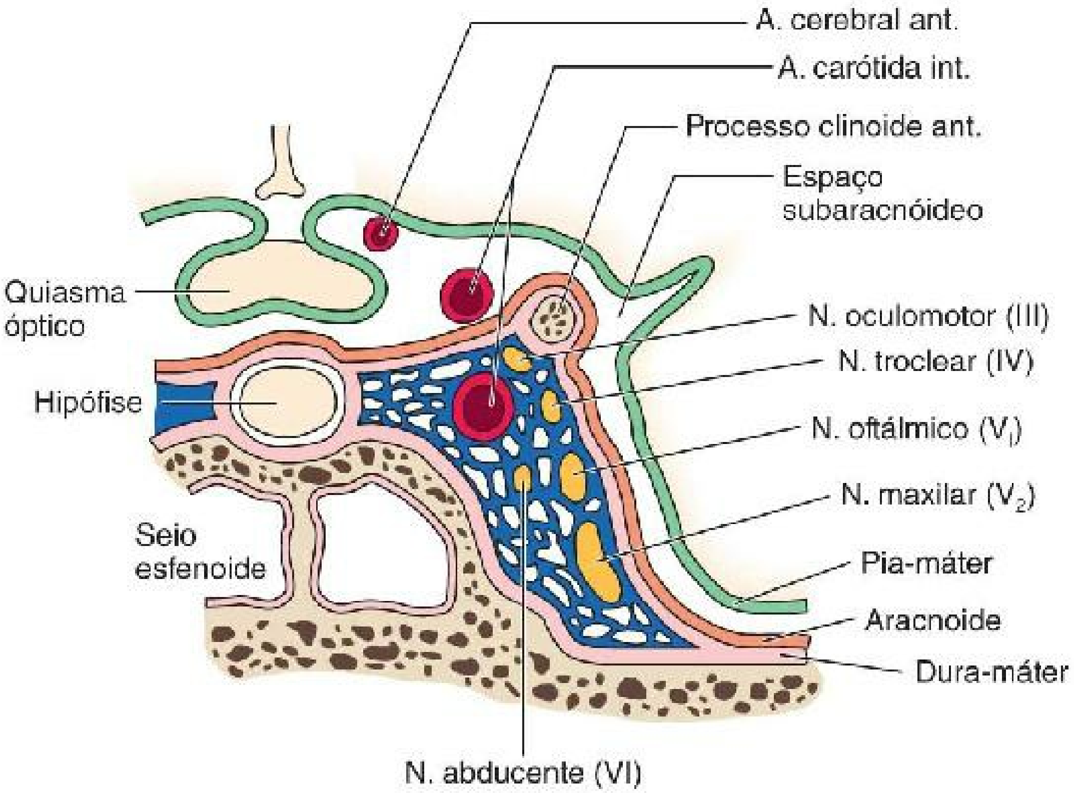
A. cerebral ant.
A. carótida int.
Processo clinoide ant.
Espaço subaracnóideo
Quiasma óptico
Hipófise
N. oculomotor (III)
N. troclear (IV)
N. oftálmico (V_1)
N. maxilar (V_2)
Seio esfenoide
Pia-máter
Aracnoide
Dura-máter
N. abducente (VI)

FIGURA 455.4 Anatomia do seio cavernoso em secção coronal, ilustrando a localização dos nervos cranianos em relação ao seio vascular, artéria carótida interna (que se curva anteriormente ao corte) e estruturas circundantes.

Nos casos infecciosos, a administração imediata de antibióticos de amplo espectro, a drenagem das cavidades de quaisquer abscessos e a identificação do microrganismo ofensivo são imprescindíveis. A terapia anticoagulante pode beneficiar os casos de trombose primária. Pode haver necessidade de reparo ou oclusão da artéria carótida para o tratamento das fístulas ou aneurismas. A síndrome de Tolosa-Hunt costuma responder aos glicocorticoides. A melhora acentuada da dor em geral é evidente em alguns dias; a prednisona oral (60 mg/dia) em geral é mantida por duas semanas e, então, suspensa gradualmente ao longo de um mês ou mais se houver recidiva da dor. Por vezes, há necessidade de associar um medicamento imunossupressor, como azatioprina ou metotrexato, para manter a resposta inicial aos glicocorticoides.

Ocasionalmente, observa-se uma forma idiopática de acometimento de múltiplos nervos cranianos em um ou nos dois lados da face. A síndrome consiste no início subagudo de dor facial incômoda, seguida de paralisia de nervos cranianos motores. As manifestações clínicas superpõem-se às da síndrome de Tolosa-Hunt e parecem resultar de inflamação idiopática da dura-máter, que pode ser visualizada na RM. A síndrome em geral responde ao tratamento com glicocorticoides.

456

Distúrbios da medula espinal

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

As doenças da medula espinal são frequentemente devastadoras. Podem causar tetraplegia, paraplegia e déficits sensoriais bem além do dano que infligiriam em qualquer outra parte do sistema nervoso porque a medula espinal contém, em uma pequena área de corte transversal, quase todos os sistemas motores eferentes e sensoriais aferentes do tronco e dos membros. Muitas doenças da medula espinal são reversíveis se reconhecidas e tratadas em fase precoce **(Quadro 456.1)**; portanto, estão entre as emergências neurológicas mais críticas. O uso eficiente de procedimentos diagnósticos, orientado pelo conhecimento da anatomia e das manifestações clínicas das doenças comuns da medula espinal, é essencial para maximizar a chance de um bom resultado.

QUADRO 456.1 DISTÚRBIOS TRATÁVEIS DA MEDULA ESPINAL

Compressivos

- Neoplasia extradural, intradural ou intramedular
- Abscesso extradural
- Hemorragia extradural
- Espondilose cervical
- Hérnia de disco
- Compressão pós-traumática por fratura ou luxação vertebral ou hemorragia

Vasculares

- Malformação arteriovenosa e fístula dural
- Síndrome antifosfolipídeo e outros estados de hipercoagulabilidade

Inflamatórios

- Esclerose múltipla
- Neuromielite óptica
- Mielite transversa
- Sarcoidose
- Mielopatia relacionada com Sjögren
- Mielopatia relacionada com lúpus eritematoso sistêmico
- Vasculite

Infecciosos

  Vírus: VZV, HSV-1 e 2, CMV, HIV, HTLV-1, outros
  Bactérias e micobactérias: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis, outras
  Mycoplasma pneumoniae
  Parasitárias: esquistossomose, toxoplasmose

Do desenvolvimento
  Siringomielia
  Meningomielocele
  Síndrome da medula presa

Metabólicos
  Deficiência de vitamina B_{12} (degeneração combinada subaguda)
  Deficiência de cobre

Abreviações: CMV, citomegalovírus; HSV, herpes-vírus simples; HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas; VZV, vírus varicela-zóster.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Doença da medula espinal

ANATOMIA DA MEDULA ESPINAL RELEVANTE PARA OS SINAIS CLÍNICOS

A medula espinal é uma extensão tubular fina do sistema nervoso central contida dentro do canal vertebral ósseo. Origina-se no bulbo e continua em sentido caudal até o cone medular ao nível lombar; sua extensão fibrosa, o filo terminal, acaba no cóccix. A medula espinal do adulto mede cerca de 46 cm de comprimento, exibe forma oval ou redonda e é mais larga nas regiões cervical e lombar, onde se situam os neurônios que inervam, respectivamente, os membros superiores e inferiores. Os tratos de substância branca contendo as vias sensoriais ascendentes e motoras descendentes localizam-se na periferia, enquanto os corpos das células nervosas estão aglomerados em uma região interna em forma de trevo de quatro folhas que circunda o canal central (anatomicamente, uma extensão do quarto ventrículo). As membranas que revestem a medula espinal – pia-máter, aracnoide e dura-máter – mantêm continuidade com as membranas encefálicas, e o líquido cerebrospinal fica contido no espaço subaracnóideo, entre a pia-máter e a aracnoide.

A medula espinal possui 31 segmentos, cada um definido por uma raiz motora ventral de saída e uma raiz sensitiva dorsal de entrada. Durante o desenvolvimento embrionário, o crescimento da medula se dá em ritmo menor do que o da coluna vertebral, e a medula espinal madura termina aproximadamente ao nível do primeiro corpo vertebral lombar. Os nervos espinais inferiores percorrem um trajeto para baixo progressivamente mais longo até sair pelos forames intervertebrais. Os primeiros sete pares de nervos espinais cervicais saem acima dos corpos vertebrais de mesmo número, enquanto todos os nervos subsequentes saem abaixo dos corpos vertebrais de número correspondente, pois existem oito segmentos espinais cervicais, mas apenas sete vértebras cervicais. A relação entre os segmentos da medula espinal e os corpos vertebrais correspondentes é mostrada no **Quadro 456.2**. Essas relações assumem importância especial para a localização de lesões que comprimem a medula espinal. A perda sensorial abaixo do nível circunferencial da cicatriz umbilical, por exemplo, corresponde ao segmento T10 da coluna vertebral, mas indica comprometimento da medula adjacente ao sétimo ou oitavo corpo vertebral torácico **(Figs. 31.2 e 31.3)**. Ademais, em cada nível os principais tratos ascendentes e descendentes são organizados somatotopicamente com uma distribuição lamelar que reflete a origem ou o destino das fibras nervosas.

QUADRO 456.2 **NÍVEIS DA MEDULA ESPINAL RELATIVOS AOS CORPOS VERTEBRAIS**

Nível da medula espinal	Corpo vertebral correspondente
Cervical superior	Igual ao nível medular
Cervical inferior	1 nível acima
Torácico superior	2 níveis acima
Torácico inferior	2 a 3 níveis acima
Lombar	T10-T12
Sacral	T12-L1

Definição do nível da lesão A presença de um nível definido horizontalmente abaixo do qual a função sensorial, motora e autonômica é acometida é o achado essencial de uma lesão medular. Pesquisa-se o *nível sensorial* solicitando que o paciente identifique um estímulo doloroso ou frio aplicado às pernas e à parte inferior do tronco e deslocado sucessivamente para cima em direção ao pescoço de cada lado. A perda sensorial abaixo desse nível constitui o resultado de lesão do trato espinotalâmico no lado oposto, um a dois segmentos acima no caso de lesão unilateral da medula espinal, e no nível de uma lesão bilateral. A discrepância no nível de uma lesão unilateral decorre do trajeto das fibras sensoriais de segunda ordem, que se originam no corno dorsal e ascendem para um ou dois níveis, quando cruzam anteriormente ao canal central para unir-se ao trato espinotalâmico oposto. Lesões que seccionam o trato corticoespinal e outros tratos motores descendentes causam paraplegia ou tetraplegia, reflexos tendíneos profundos exacerbados, sinais de Babinski e, por fim, espasticidade (síndrome do neurônio motor superior). A lesão transversa da medula espinal também produz perturbações autonômicas, que consistem em alteração da sudorese abaixo do nível medular implicado e disfunção vesical, intestinal e sexual.

O nível mais superior de uma lesão da medula espinal também pode ser localizado por atenção aos *sinais segmentares* correspondentes à inervação motora ou sensorial prejudicada por um dado segmento medular. É possível perceber uma faixa de sensação alterada (hiperalgesia ou hiperpatia) na extremidade superior do distúrbio sensorial, fasciculações ou atrofia em músculos inervados por um ou vários segmentos ou redução ou abolição de reflexo tendíneo profundo. Esses sinais também podem ocorrer em distúrbios focais das raízes ou de nervos periféricos; por conseguinte, são mais úteis quando se acompanham de sinais de lesão dos tratos longitudinais. Nas lesões transversais agudas e graves, no início é possível haver flacidez em vez de espasticidade dos membros. Esse estado de "choque raquimedular" dura vários dias, raramente semanas, e não deve ser confundido com lesão extensa das células do corno anterior em muitos segmentos medulares, nem com polineuropatia aguda.

As principais manifestações da lesão transversa em cada nível da medula espinal são resumidas adiante.

MEDULA CERVICAL Lesões na medula cervical superior produzem tetraplegia e fraqueza do diafragma. O nível mais alto de perda de força e abolição de reflexos nas lesões de C5-C6 ocorre no bíceps; em C7 nos extensores dos dedos e do punho; e em C8 nos flexores dos dedos e do punho. A síndrome de Horner (miose, ptose e hipoidrose facial) pode acompanhar uma lesão da medula cervical em qualquer nível.

MEDULA TORÁCICA Aqui as lesões são localizadas pelo nível sensorial no tronco e, quando presente, pela dor na linha média do dorso. Marcadores úteis do nível sensitivo no tronco são os mamilos (T4) e a cicatriz umbilical (T10). Fraqueza das pernas e anormalidades da função vesical e intestinal acompanham a paralisia. Lesões em T9-T10 paralisam os músculos abdominais inferiores, mas poupam os superiores, resultando no movimento para cima da cicatriz umbilical quando a parede abdominal se contrai (*sinal de Beevor*).

MEDULA LOMBAR As lesões em L2-L4 paralisam a flexão e a adução da coxa, enfraquecem a extensão da perna no joelho e anulam o reflexo patelar. Lesões em L5-S1 paralisam os movimentos do pé e do tornozelo, a flexão do joelho e a extensão da coxa, abolindo o reflexo aquileu (S1).

MEDULA SACRAL/CONE MEDULAR O cone medular é a terminação caudal afunilada da medula espinal, compreendendo os segmentos sacrais inferiores e coccígeo único. A síndrome do cone medular consiste em anestesia bilateral em sela (S3-S5), disfunção vesical e intestinal proeminente (retenção e incontinência urinárias com tônus anal flácido) e impotência. Os reflexos bulbocavernoso (S2-S4) e anal (S4-S5) estão ausentes **(Cap. 437)**. A força muscular está em grande parte preservada. Ao contrário, as lesões da cauda equina, as raízes nervosas oriundas da medula espinal inferior, caracterizam-se por dor lombar e radicular, fraqueza assimétrica e perda sensorial nas pernas, arreflexia variável nos membros inferiores e preservação relativa da função intestinal e vesical. Lesões expansivas no canal vertebral inferior frequentemente produzem um quadro clínico misto, com elementos da cauda equina e do cone medular. **As síndromes da cauda equina também são discutidas no Capítulo 22.**

Padrões especiais das doenças da medula espinal A localização das principais vias ascendentes e descendentes da medula espinal é ilustrada na **Figura 456.1**. A maioria dos tratos de fibras – incluindo as colunas posteriores e os tratos espinocerebelar e piramidal – estão situados no lado do corpo que eles inervam. Contudo, as fibras aferentes que medeiam a sensação de dor e temperatura ascendem com o trato espinotalâmico contralateral ao lado que elas suprem. As relações anatômicas desses vários tratos produzem síndromes típicas que fornecem indícios do processo mórbido subjacente.

SÍNDROME HEMIMEDULAR DE BROWN-SEQUARD Consiste em fraqueza (trato corticoespinal) e perda ipsilaterais da sensação proprioceptiva e vibratória (coluna posterior), com perda contralateral das sensações de dor e temperatura (trato espinotalâmico) um ou dois níveis abaixo da lesão. Os sinais segmentares, como dor radicular, atrofia muscular ou perda de reflexo tendíneo profundo, são unilaterais. As formas parciais são mais comuns do que a síndrome totalmente desenvolvida.

SÍNDROME CENTROMEDULAR Essa síndrome resulta de lesão seletiva dos neurônios na substância cinzenta e dos tratos espinotalâmicos que estão cruzando em torno do canal central. Na medula cervical, a síndrome centromedular produz fraqueza dos braços desproporcional à fraqueza das pernas e perda sensorial "dissociada", que significa perda da sensibilidade álgica e térmica sobre ombros, parte inferior do pescoço e parte superior do tronco (distribuição em capa), em contraste com a preservação das sensibilidades tátil leve, proprioceptiva e vibratória nessas regiões. Traumatismo da medula espinal, siringomielia e tumores medulares intrínsecos são as principais causas.

SÍNDROME DA ARTÉRIA ESPINAL ANTERIOR O infarto da medula espinal em geral resulta de oclusão ou hipofluxo nesta artéria. O resultado é a destruição tecidual bilateral em diversos segmentos contíguos com preservação das colunas posteriores. Todas as funções da medula espinal – motora, sensitiva e autonômica – são perdidas abaixo do nível da lesão, com a notável exceção das sensibilidades vibratória e proprioceptiva que se mantêm íntegras.

SÍNDROME DO FORAME MAGNO Lesões nessa área interrompem a decussação das fibras do trato piramidal destinadas aos membros inferiores, que cruzam abaixo daquelas dos braços, resultando em perda de força das pernas (*paresia crural*). Lesões compressivas próximas ao forame magno podem produzir fraqueza do ombro e braço ipsilaterais seguida por fraqueza da perna ipsilateral, depois da perna contralateral e finalmente do braço contralateral, o chamado padrão "em sentido horário", que pode começar em qualquer um dos quatro membros. Em geral, há dor suboccipital, que poupa pescoço e ombros.

SÍNDROMES INTRA E EXTRAMEDULARES Convém distinguir entre processos *intramedulares*, que surgem dentro da substância da medula espinal, e *extramedulares*, aqueles que ocorrem fora da medula espinal, mas que comprimem a medula espinal ou seu suprimento vascular. As características que as distinguem são apenas relativas e servem como referências clínicas. Nas lesões extramedulares, a dor radicular muitas vezes é proeminente e há perda sensitiva sacral precoce e fraqueza espástica nas pernas com incontinência em razão da localização superficial das fibras sensitivas e motoras correspondentes nos tratos espinotalâmico e corticoespinal **(Fig. 456.1)**. As lesões intramedulares tendem a causar dor em queimação mal localizada, em vez de dor radicular, e poupam a sensibilidade nas áreas perineal e sacral ("preservação sacral") refletindo a configuração lamelar do trato espinotalâmico, com essas fibras dispostas mais lateralmente; os sinais do trato corticoespinal aparecem mais tarde. Nas lesões extramedulares, faz-se uma distinção adicional entre massas extradurais e intradurais, pois as primeiras em geral são malignas, e as últimas, benignas (sendo a causa mais comum o neurofibroma). Em consequência, sintomas de longa duração favorecem a origem intradural.

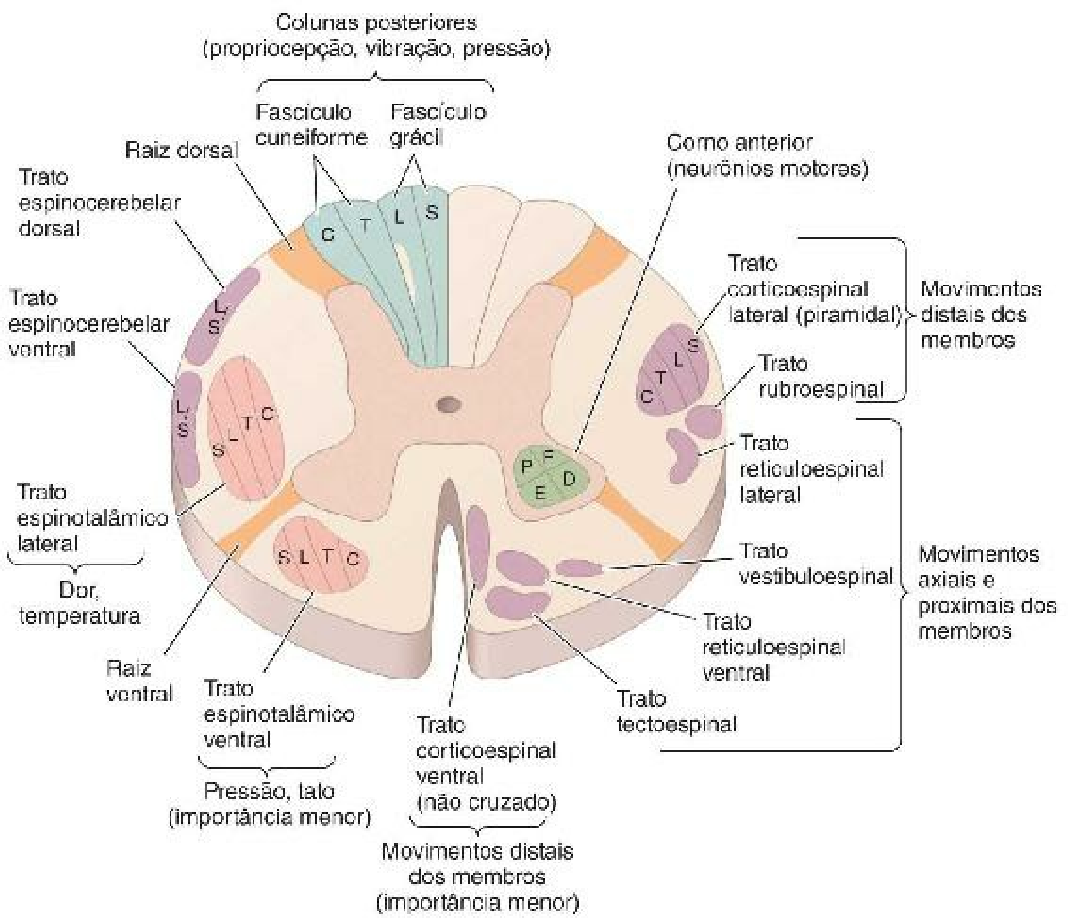
Colunas posteriores
(propriocepção, vibração, pressão)
Fascículo cuneiforme
Fascículo grácil
Raiz dorsal
Trato espinocerebelar dorsal
Trato espinocerebelar ventral
Trato espinotalâmico lateral
Dor, temperatura
Raiz ventral
Trato espinotalâmico ventral
Pressão, tato (importância menor)
Trato corticoespinal ventral (não cruzado)
Movimentos distais dos membros (importância menor)
Corno anterior (neurônios motores)
Trato corticoespinal lateral (piramidal)
Trato rubroespinal
Movimentos distais dos membros
Trato reticuloespinal lateral
Trato vestibuloespinal
Trato reticuloespinal ventral
Trato tectoespinal
Movimentos axiais e proximais dos membros
C T L S
L S
L S
S L T C
S L T C
C T L S
P F E D

FIGURA 456.1 Corte transversal da medula espinal, representação composta, ilustrando as principais vias ascendentes (*à esquerda*) e descendentes (*à direita*). Os tratos espinotalâmicos lateral e ventral ascendem contralaterais ao lado do corpo que é inervado. C, cervical; D, distal; E, extensores; F, flexores; L, lombar; P, proximal; S, sacral; T, torácico.

DOENÇAS AGUDAS E SUBAGUDAS DA MEDULA ESPINAL

Os sintomas iniciais das doenças estruturais da medula espinal, que evoluem ao longo de dias ou semanas, são dor focal no pescoço ou dorso, seguida por várias combinações de parestesias, perda sensorial, fraqueza motora e anormalidades esfinctéricas. É possível haver apenas sintomas sensitivos leves ou uma transecção funcional devastadora da medula espinal. As formas parciais envolvem seletivamente as colunas posteriores, os tratos espinotalâmicos anteriores, ou são limitadas a um dos lados da medula. As parestesias ou a dormência podem começar nos pés e ascender de maneira simétrica ou assimétrica. Tais sintomas podem simular uma polineuropatia, mas a constatação de um nível medular sensitivo bem delimitado indica a natureza mielopática do processo.

Nos casos graves e abruptos, é possível encontrar arreflexia indicando choque raquimedular, mas sobrevém hiper-reflexia ao longo de dias ou semanas; a paralisia arrefléxica persistente com nível sensitivo indica necrose de múltiplos segmentos da medula espinal.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Mielopatia compressiva e não compressiva

DISTINÇÃO ENTRE MIELOPATIA COMPRESSIVA E NÃO COMPRESSIVA

A prioridade é excluir uma compressão tratável da medula espinal causada por uma massa passível de tratamento. As causas comuns são tumor, abscesso ou hematoma extradural, hérnia de disco, ou outra patologia vertebral. A compressão extradural devida a câncer ou abscesso muitas vezes causa sinais de alerta de dor no pescoço ou dorso, perturbações vesicais e sintomas sensitivos que precedem o início da paralisia. Subluxação vertebral, hemorragia e etiologias não compressivas como infarto são mais propensas a produzir mielopatia sem sintomas precedentes. A ressonância magnética (RM) com gadolínio, centrada no nível de suspeita clínica, é o primeiro procedimento diagnóstico, se estiver disponível; em alguns casos, é apropriado examinar toda a coluna vertebral (regiões cervical a sacral) para pesquisar lesões adicionais clinicamente ocultas. Uma vez excluídas as lesões compressivas, consideram-se as causas não compressivas de mielopatia aguda que são intrínsecas à medula, compreendendo sobretudo etiologias vasculares, inflamatórias e infecciosas.

MIELOPATIAS COMPRESSIVAS

Compressão neoplásica da medula espinal Nos adultos, a maioria das neoplasias é de origem extradural, oriunda de metástases para a coluna vertebral adjacente. É provável que a propensão de tumores sólidos a enviar metástases para a coluna vertebral reflita a alta proporção de medula óssea localizada no esqueleto axial. Praticamente qualquer tumor maligno pode enviar metástases para a coluna vertebral, sendo particularmente frequentes os de mama, pulmão, próstata e rim, além de linfoma e mieloma. A coluna torácica é atingida com mais frequência; as exceções são metástases de câncer prostático e ovariano, que ocorrem de forma desproporcional nas vértebras lombares e sacrais, talvez a partir de disseminação pelo plexo de Batson, uma rede de veias ao longo do espaço extradural anterior. As neoplasias retroperitoneais (especialmente, linfomas ou sarcomas) entram no canal vertebral a partir dos forames intervertebrais e produzem dor radicular, com sinais de fraqueza correspondente ao nível do envolvimento das raízes nervosas.

A dor costuma ser o sintoma inicial de metástase espinal, podendo ser constante e localizada ou aguda e irradiante. A dor agrava-se com movimento, tosse ou espirros e desperta o paciente à noite. Uma dor persistente de início recente no dorso, em particular na região torácica (que raramente é acometida por espondilose), deve levantar suspeita imediata de metástase vertebral. Raras vezes, a dor é leve ou inexiste. Radiografias simples da coluna vertebral e cintilografias ósseas com radionuclídeo têm papel limitado no diagnóstico porque não detectam 15 a 20% das lesões vertebrais metastáticas e não mostram massas paravertebrais que alcançam o espaço extradural a partir dos forames intervertebrais. A RM proporciona excelente resolução anatômica da extensão dos tumores espinais **(Fig. 456.2)** e é capaz de distinguir entre lesões malignas e outras massas – abscesso extradural, tuberculoma ou hemorragia extradural, entre outras — que se apresentam de maneira semelhante. Em geral, as metástases vertebrais são hipointensas com relação ao sinal normal da medula óssea nas imagens obtidas na RM em T1; após a administração de gadolínio, a captação de contraste pode enganosamente “normalizar” o aspecto do tumor ao aumentar sua intensidade, equiparando-a à da medula óssea normal. As infecções da coluna vertebral (osteomielite e distúrbios relacionados) distinguem-se porque, ao contrário dos tumores, podem atravessar o espaço discal e envolver o corpo vertebral adjacente.

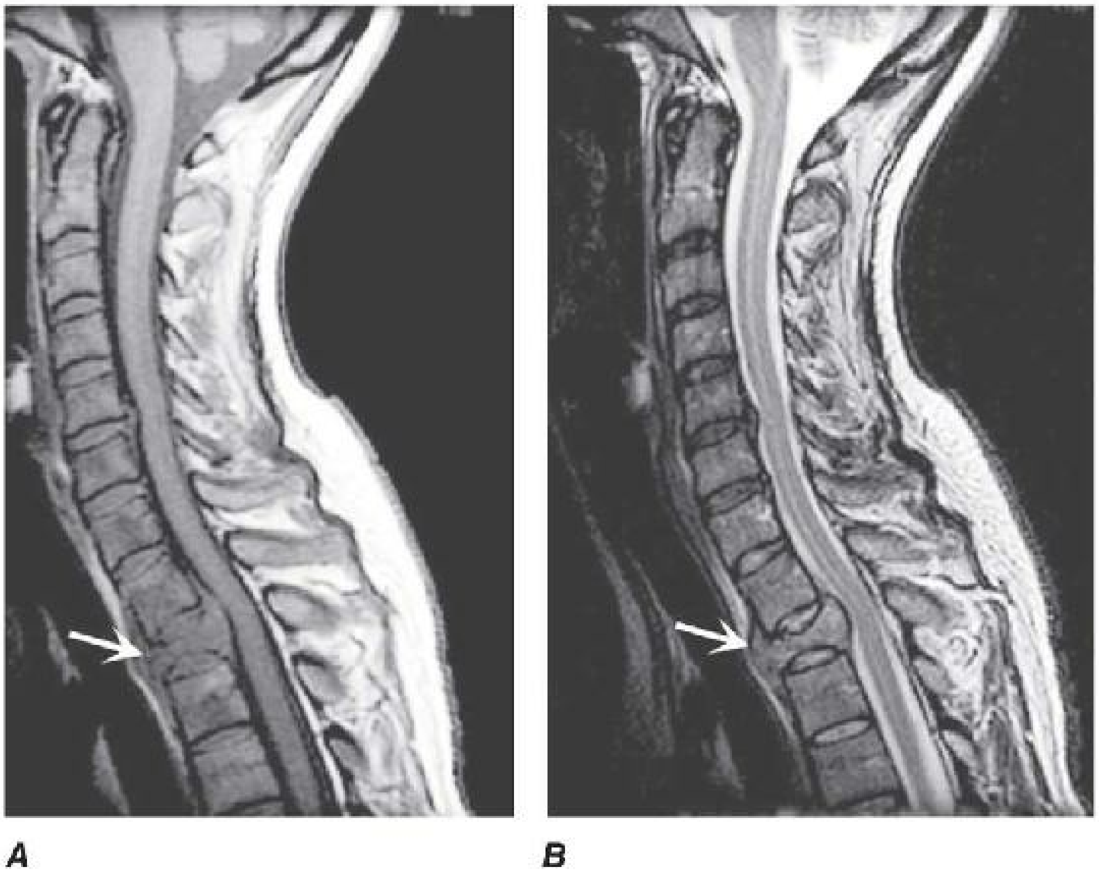

FIGURA 456.2 Compressão extradural da medula espinal decorrente de carcinoma de mama. Imagens sagitais de ressonância magnética ponderadas em T1 (*A*) e T2 (*B*) da junção cervicotorácica revelam infiltração e colapso do corpo da segunda vértebra torácica, com deslocamento posterior e compressão da medula espinal torácica superior. O sinal hipointenso da medula óssea em *A* significa substituição por tumor.

Se houver suspeita de compressão da medula espinal, o exame de imagem deve ser prontamente realizado. Caso haja sintomas radiculares mas sem evidências de mielopatia, em geral é seguro adiar o exame de imagem por 24 a 48 horas. São detectadas metástases extradurais assintomáticas em outro local em até 40% dos pacientes que se apresentam com compressão medular em um nível; portanto, frequentemente obtêm-se imagens de toda a coluna vertebral quando há possibilidade de neoplasia epidural.

TRATAMENTO COMPRESSÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ESPINAL

O tratamento da compressão medular inclui glicocorticoides para reduzir o edema medular, radioterapia local (iniciada o mais cedo possível) para a lesão sintomática e terapia específica para o tipo de tumor subjacente. Os glicocorticoides (dexametasona, até 40 mg/dia) podem ser administrados antes do exame de imagem se houver suspeita clínica de compressão medular, e a medicação é mantida em dose menor até a conclusão da radioterapia (em geral 3.000 cGy administrados em 15 frações diárias) e/ou até a descompressão cirúrgica. Em um ensaio randomizado controlado, a abordagem inicial com cirurgia seguida de radioterapia se mostrou mais efetiva do que apenas radioterapia para pacientes com uma única área de compressão medular por tumor extradural; contudo, pacientes com compressão medular recorrente, metástase cerebral, tumores radiossensíveis ou sintomas motores graves com >48 horas de duração foram excluídos desse ensaio. A radioterapia isoladamente talvez seja efetiva mesmo para algumas metástases caracteristicamente radiorresistentes. Pode-se esperar uma boa resposta à radioterapia em indivíduos que estejam deambulando à apresentação. O tratamento costuma impedir o aparecimento de nova fraqueza, e ocorre alguma recuperação da função motora em até 33% dos pacientes tratados. Os déficits motores (paraplegia ou tetraplegia), uma vez estabelecidos há mais de 12 horas, em geral não melhoram, e, depois de 48 horas, o prognóstico de recuperação motora substancial é reservado. Embora a maioria dos pacientes não sofra recidiva nos vários meses seguintes à radioterapia, com sobrevida além de 2 anos, a recidiva torna-se cada vez mais provável e pode ser tratada com radioterapia adicional. Com técnicas mais recentes, como radiocirurgia estereotática, é possível administrar doses maiores de radiação focal com taxas semelhantes de resposta em comparação com a radioterapia tradicional. A biópsia da massa extradural é desnecessária nos pacientes com câncer primário conhecido, porém está indicada quando não houver história de câncer subjacente. A cirurgia, seja descompressão por laminectomia ou ressecção do corpo vertebral, também está indicada quando os sinais de compressão da medula espinal tiverem se agravado apesar da radioterapia, quando a dose máxima de radioterapia tolerada já tiver sido aplicada no local, ou quando uma fratura por compressão vertebral ou instabilidade da coluna estiver contribuindo para a compressão da medula espinal.

Ao contrário dos tumores do espaço extradural, a maioria das lesões expansivas intradurais é benigna e de crescimento lento. Meningiomas e neurofibromas representam a maioria delas, com casos eventuais devidos a cordomas, lipomas, dermoides ou sarcomas. Os meningiomas **(Fig. 456.3)** frequentemente situam-se posteriores à medula espinal torácica ou próximos ao forame magno, embora possam surgir das meninges em qualquer ponto ao longo do canal vertebral. Os neurofibromas são tumores benignos da bainha do nervo que surgem perto da raiz posterior; quando múltiplos, a neurofibromatose é a etiologia provável. O quadro em geral se inicia com sintomas sensoriais radiculares, seguidos por uma síndrome da medula espinal assimétrica e progressiva. O tratamento é ressecção cirúrgica.

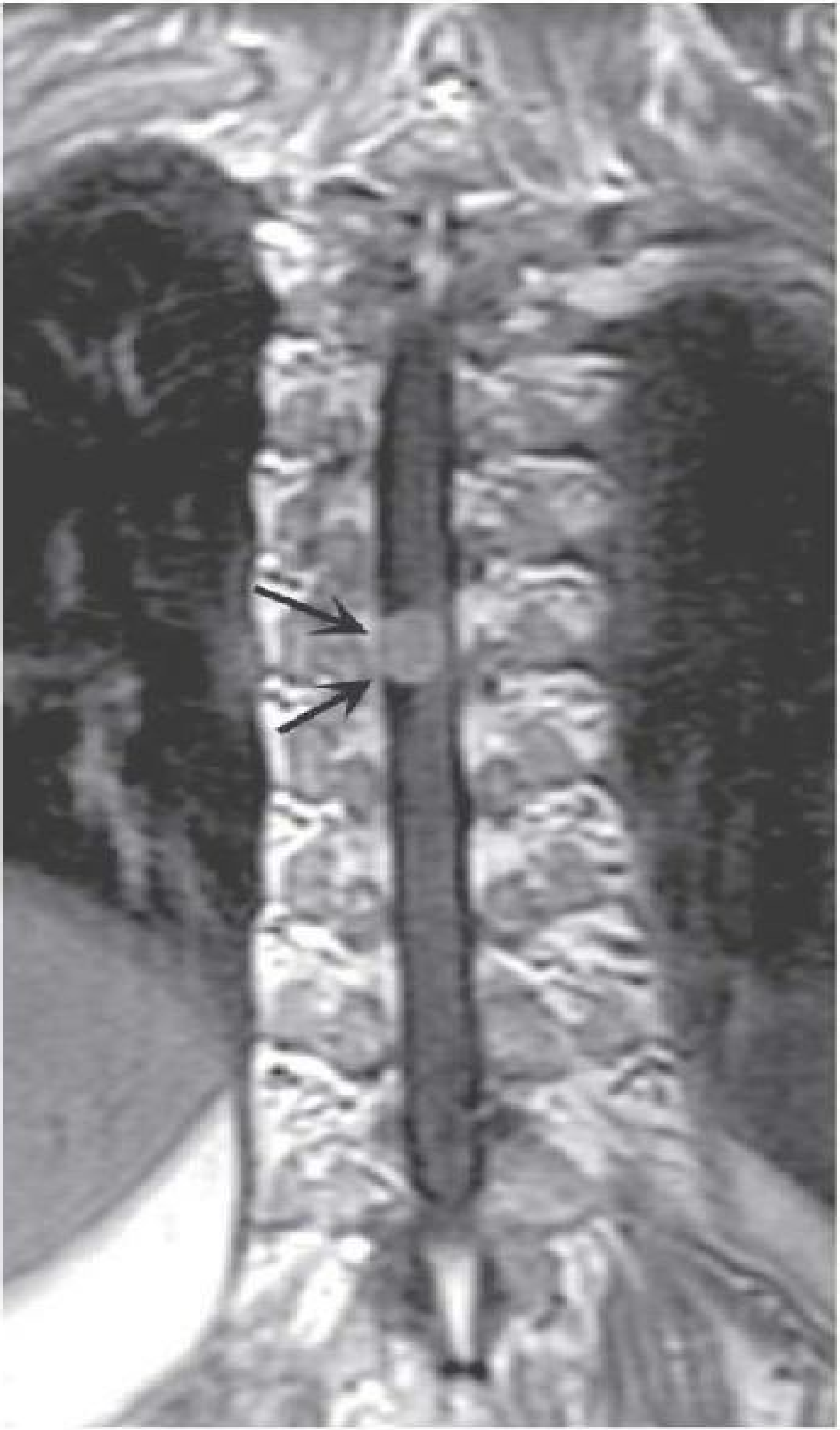

FIGURA 456.3 Ressonância magnética de meningioma torácico. A imagem coronal ponderada em T1 pós-contraste da medula espinal torácica demonstra captação intensa e uniforme de contraste por uma massa extramedular bem circunscrita (*setas*) que desloca a medula espinal para a esquerda.

Os tumores intramedulares primários da medula espinal são incomuns. Os portadores se apresentam com síndrome centromedular ou hemimedular, frequentemente na região cervical. É possível haver dor em queimação mal localizada nos membros com preservação da sensibilidade sacral. Em adultos, essas lesões são ependimomas, hemangioblastomas ou astrocitomas de baixo grau **(Fig. 456.4)**. A ressecção completa de um ependimoma intramedular muitas vezes é possível por meio de técnicas microcirúrgicas. A redução do volume de um astrocitoma intramedular também pode ser útil, já que costumam ser lesões de crescimento lento; o valor da radioterapia e da quimioterapia adjuvantes é incerto. Também podem ocorrer tumores intramedulares secundários (metastáticos), sobretudo em pacientes com doença metastática avançada **(Cap. 118)**, embora não sejam tão frequentes quanto as metástases cerebrais.

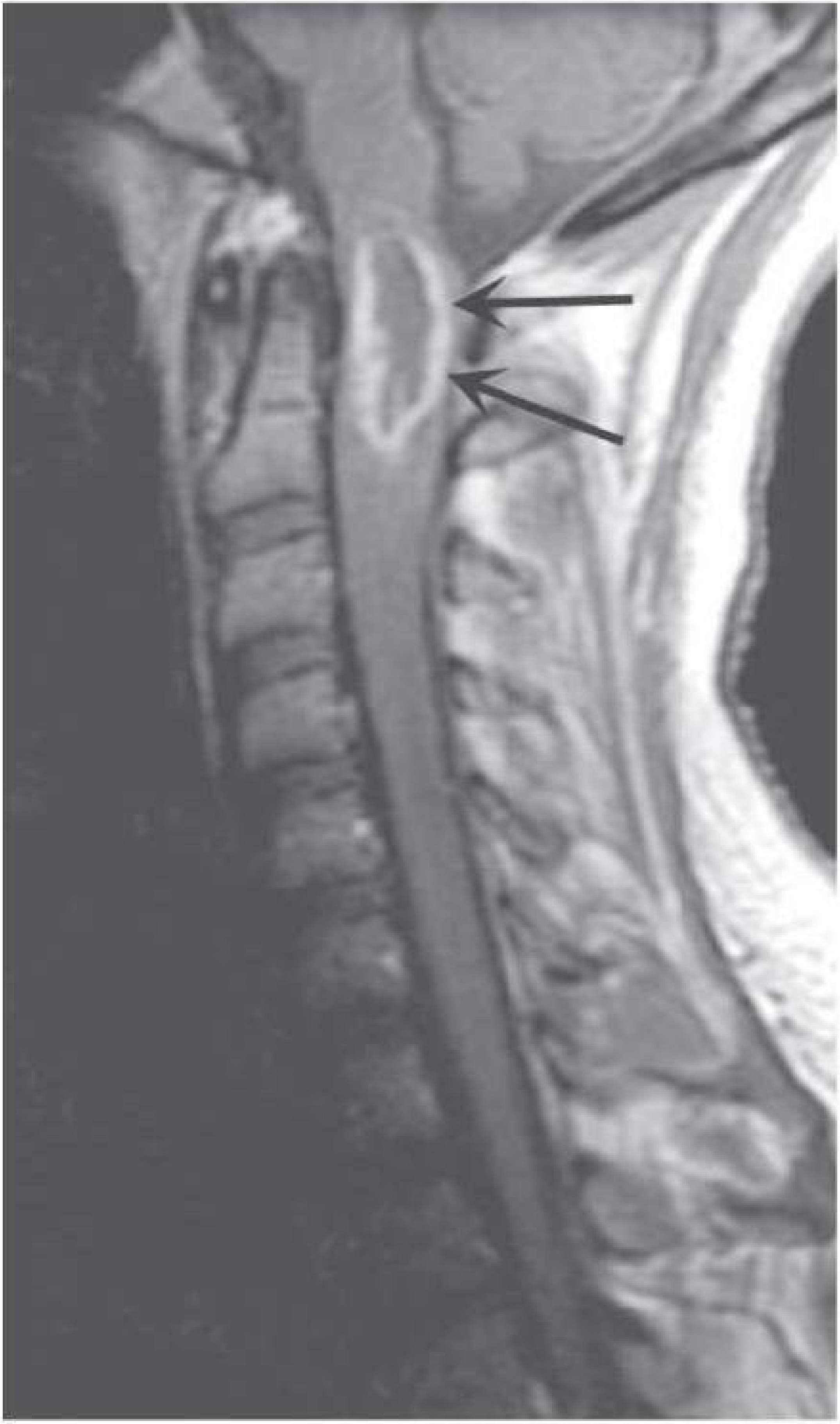

FIGURA 456.4 Ressonância magnética de um astrocitoma intramedular. A imagem sagital ponderada em T1 pós-contraste da coluna cervical mostra expansão da medula cervical superior por lesão expansiva com origem dentro da medula espinal na junção cervicobulbar. A massa apresenta captação periférica irregular de contraste (*setas*).

Abscesso extradural espinal O abscesso extradural espinal manifesta-se por dor na linha média do dorso ou cervical, febre e fraqueza progressiva dos membros. O reconhecimento imediato deste processo distinto pode prevenir sequelas permanentes. Quase sempre há dor incômoda, seja sobre a coluna vertebral ou em padrão radicular. A duração da dor antes da apresentação em geral é ≤ 2 semanas, porém em alguns casos pode ser de vários meses ou mais. A febre, normalmente mas não invariavelmente, está presente e é acompanhada por leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa. À medida que o abscesso se expande, ocorre lesão adicional da medula espinal resultante de congestão e trombose venosas. Com o surgimento de perda de força e outros sinais de mielopatia, a progressão pode ser rápida e irreversível. Também se conhece uma forma granulomatosa estéril mais crônica de abscesso, em geral após tratamento de infecção extradural aguda.

Os fatores de risco incluem estado de imunodeficiência (diabetes melito, insuficiência renal, alcoolismo, câncer), abuso de drogas intravenosas e infecções da pele ou de outros tecidos. Cerca de 66% das infecções extradurais resultam de disseminação hematogênica de bactérias a partir da pele (furunculose), tecidos moles (abscessos faríngeos ou dentários; rinossinusite) ou vísceras profundas (endocardite bacteriana). Os demais casos surgem da extensão direta de infecção local no espaço extradural; exemplos de distúrbios locais predisponentes são osteomielite vertebral, úlceras de decúbito, punção lombar, anestesia extradural ou cirurgia na coluna vertebral. A maioria dos casos deve-se ao *Staphylococcus aureus*; bacilos Gram-negativos, *Streptococcus*, anaeróbios e fungos também causam abscessos extradurais. A tuberculose de uma fonte vertebral adjacente (doença de Pott) continua sendo uma causa importante nos países subdesenvolvidos.

A RM (Fig. 456.5) localiza o abscesso e exclui outras causas de mielopatia. As hemoculturas são positivas em mais da metade dos casos, mas a aspiração direta do abscesso durante a cirurgia com frequência se faz necessária para o diagnóstico microbiológico. A punção lombar é necessária apenas se encefalopatia ou outros sinais clínicos levantarem suspeita de meningite associada, que ocorre em menos de 25% dos casos. O nível da punção deve ser planejado para minimizar o risco de meningite pela introdução da agulha através do tecido infectado. Uma punção cervical alta algumas vezes é a abordagem mais segura. As anormalidades do líquido cerebrospinal (LCS) nos abscessos epidural e subdural incluem pleocitose com preponderância de células polimorfonucleares, nível de proteína elevado e hipoglicorraquia, mas o microrganismo responsável não é cultivado, a menos que haja meningite associada.

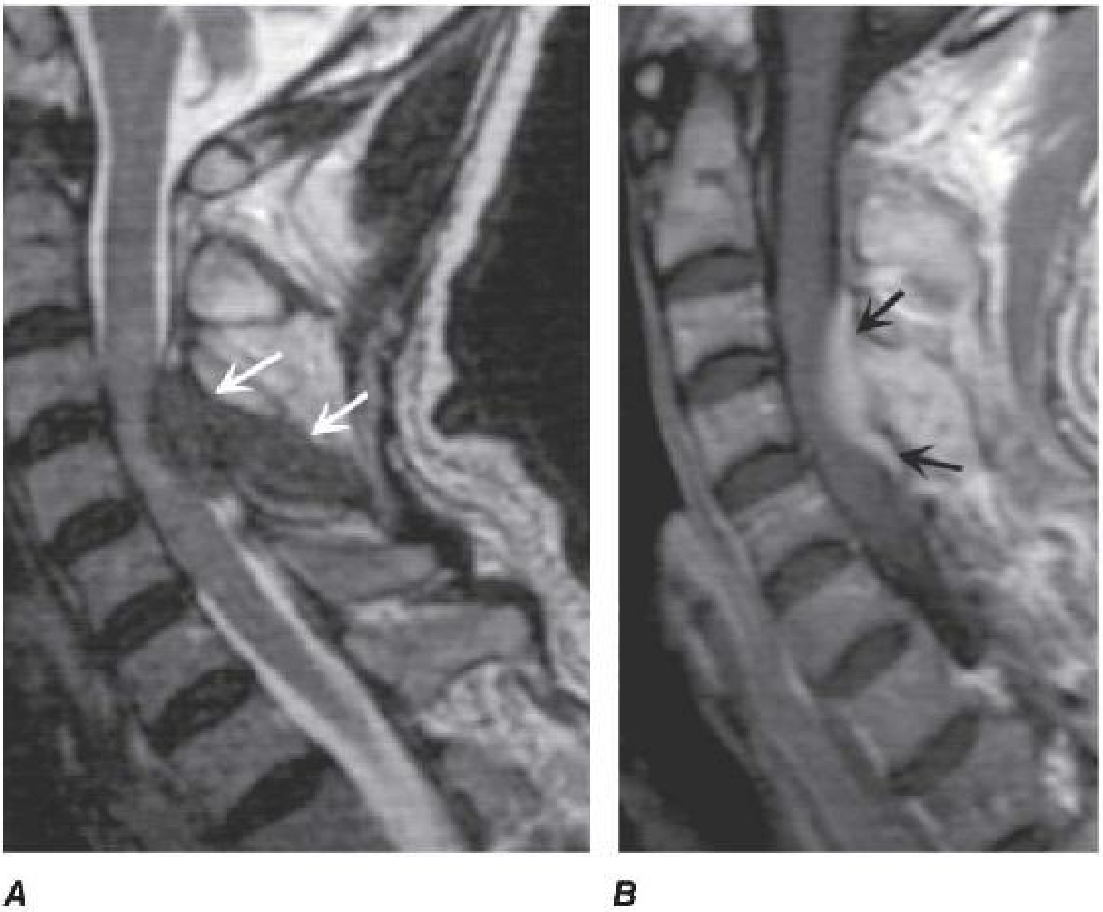

FIGURA 456.5 Ressonância magnética (RM) de abscesso espinal extradural causado por tuberculose. ***A.*** Sequência *spin-echo* livre de RM sagital em T2. Uma massa hipointensa substitui os elementos posteriores de C3 e estende-se em direção extradural, comprimindo a medula espinal (*setas*). ***B.*** A imagem sagital ponderada em T1 após administração de contraste revela captação difusa pelo processo extradural (*setas*) com extensão ao espaço extradural.

TRATAMENTO ABSCESSO EXTRADURAL ESPINAL

O tratamento é por laminectomia descompressiva com desbridamento, combinada com antibioticoterapia prolongada. A evacuação cirúrgica previne o desenvolvimento de paralisia e pode melhorar ou reverter a paralisia em evolução, mas é improvável que melhore déficits presentes há vários dias. Os antibióticos de amplo espectro devem ser instituídos de maneira empírica antes da cirurgia, e depois modificados com base nos resultados da cultura; a medicação é mantida por pelo menos 6 semanas. Se a cirurgia estiver contraindicada ou caso haja paraplegia ou tetraplegia fixa com baixa probabilidade de melhora após a cirurgia, pode-se prescrever a administração prolongada de antibióticos sistêmicos e orais; nesses casos, a escolha dos antibióticos pode ser orientada pelos resultados das hemoculturas. A intervenção cirúrgica inicial continua a ser o tratamento de escolha, a menos que o abscesso tenha tamanho muito limitado e produza pouco ou nenhum sinal neurológico.

Com diagnóstico e tratamento imediatos do abscesso extradural espinal, até 66% dos pacientes têm recuperação significativa.

Hematoma extradural espinal A hemorragia no espaço extradural (ou subdural) causa dor focal ou radicular de início agudo seguida por sinais variáveis de distúrbio da medula espinal ou do cone medular. Anticoagulação terapêutica, traumatismo, tumor ou discrasias sanguíneas são situações predisponentes. Casos raros são complicações de punção lombar ou anestesia epidural. A RM e a tomografia computadorizada (TC) confirmam a suspeita clínica e podem delinear a extensão do sangramento. O tratamento apropriado consiste em reversão imediata de qualquer distúrbio de coagulação subjacente e descompressão cirúrgica. A recuperação após a cirurgia pode ser substancial, sobretudo em pacientes com alguma função motora preservada antes da cirurgia. Considerando o risco de hemorragia, deve-se evitar a punção lombar sempre que possível em pacientes com trombocitopenia ou outras coagulopatias.

Hematomielia A hemorragia na substância da medula espinal é um efeito raro de traumatismo, malformação vascular intraparenquimatosa (ver adiante), vasculite secundária a poliarterite nodosa ou lúpus eritematoso sistêmico (LES), distúrbios hemorrágicos, ou neoplasia da medula espinal. A hematomielia apresenta-se como mielopatia transversa dolorosa aguda. Em caso de lesões volumosas, a extensão para o espaço subaracnóideo resulta em hemorragia subaracnóidea **(Cap. 330)**. O diagnóstico é feito por meio de RM ou TC. A terapia é de suporte, e a intervenção cirúrgica em geral não é benéfica. Uma exceção é a hematomielia causada por malformação vascular subjacente, caso em que a angiografia espinal seletiva com oclusão endovascular pode estar indicada, ou a intervenção cirúrgica para evacuar o coágulo e remover a lesão vascular subjacente.

MIELOPATIAS NÃO COMPRESSIVAS

As causas mais frequentes de mielopatia transversa aguda não compressiva são infarto da medula espinal; distúrbios inflamatórios sistêmicos, como LES e sarcoidose; doenças desmielinizantes, como esclerose múltipla (EM); neuromielite óptica (NMO); mielite transversa pós-infecciosa ou idiopática, considerada um distúrbio imune relacionado com a encefalomielite disseminada aguda **(Cap. 458)**; e causas infecciosas (principalmente virais). Após exclusão de compressão da medula espinal, a investigação se inicia com punção lombar e pesquisa de doenças sistêmicas subjacentes

(Quadro 456.3).

QUADRO 456.3 **INVESTIGAÇÃO DE MIELOPATIA TRANSVERSA AGUDA**

1. RM da medula espinal com e sem contraste (excluir causas compressivas).
2. Exame do LCS: contagem de células, proteína, glicose, índice/taxa de síntese de IgG, bandas oligoclonais, VDRL; coloração de Gram, bacilos álcool-ácido-resistentes e tinta nanquim; PCR para VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovírus, HIV; anticorpos anti-HTLV-1, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*; culturas para vírus, bactérias, micobactérias e fungos.
3. Exames de sangue para infecção: HIV; RPR; anticorpos IgG e IgM contra enterovírus; anticorpos IgM contra caxumba, sarampo, rubéola, arbovírus do grupo B, *Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Bartonella henselae*, esquistossomos; culturas para *B. melitensis*. Considerar também culturas nasal/faríngea/anal para enterovírus; EPF para ovos de *Schistosoma*.
4. Doenças imunomediadas: VHS; FAN; ANE; dsDNA; fator reumatoide; anti-SSA; anti-SSB, níveis de complemento; anticorpos antifosfolipídeos e anticardiolipina; p-ANCA; anticorpos antimicrossomais e antitireoglobulina; se houver suspeita da síndrome de Sjögren, teste de Schirmer, cintilografia das glândulas salivares e biópsia de glândula salivar/lacrimal.
5. Sarcoidose: enzima conversora de angiotensina sérica; Ca sérico; Ca na urina de 24 horas; radiografia de tórax; TC de tórax; cintilografia corporal total com gálio; biópsia de linfonodo.
6. Doenças desmielinizantes: RM do encéfalo, potenciais evocados, bandas oligoclonais no LCS, anticorpos da neuromielite óptica (anticorpo antiaquaporina-4 [NMO]).
7. Causas vasculares: RM, mielo-TC; angiografia espinal.

Abreviações: FAN, fatores antinucleares; ANE, peptídeo ativador de neutrófilos epiteliais; CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; EPF, exame parasitológico de fezes; HHV, herpes-vírus humano; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HSV, herpes-vírus simples; HTLV, vírus de leucemia/linfoma de células T humanas; LCS, líquido cerebrospinal; p-ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear; PCR, reação em cadeia da polimerase; RM, ressonância magnética; RPR, teste de reagina plasmática rápida; TC, tomografia computadorizada; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VHS, velocidade de hemossedimentação; VZV, vírus varicela-zóster.

Infarto da medula espinal A medula espinal é nutrida por três artérias que seguem um trajeto vertical sobre sua superfície: uma artéria espinal anterior única e um par de artérias espinais posteriores. A artéria espinal anterior tem origem em ramos pareados das artérias vertebrais na junção craniocervical e é nutrida por vasos radiculares que se originam em C6, em um nível torácico superior e, com maior constância, em T11-L2 (artéria de Adamkiewicz). Em cada segmento, pares de ramos penetrantes originam-se da artéria espinal anterior para suprir os dois terços anteriores da medula; as artérias espinais posteriores, que frequentemente se tornam menos distintas abaixo do nível torácico médio, suprem as colunas posteriores.

A isquemia da medula espinal pode ocorrer em qualquer nível; contudo, a presença da artéria de Adamkiewicz abaixo, e da circulação arterial espinal anterior acima, cria uma região de fluxo sanguíneo limítrofe nos segmentos torácicos superiores. Em caso de hipotensão ou de clampeamento da aorta, o infarto medular costuma ocorrer ao nível de T3-T4, e também nas zonas limítrofes entre os territórios das artérias espinais anterior e posterior. Essa última pode resultar em síndrome rapidamente progressiva ao longo de horas, com perda de força e espasticidade, mas com poucas alterações sensitivas.

O infarto agudo no território da *artéria espinal anterior* acarreta paraplegia ou tetraplegia, perda sensorial dissociada afetando as sensibilidades álgica e térmica, mas poupando a vibratória e a proprioceptiva, além de perda do controle esfincteriano ("síndrome medular anterior"). O início pode ser súbito e dramático, porém o mais comum é que seja progressivo ao longo de minutos ou algumas horas, de maneira bem diferente dos acidentes vasculares nos hemisférios cerebrais. Dor aguda na linha média do dorso ou irradiada, localizada na área de isquemia, é frequente. Arreflexia, causada por choque raquimedular, costuma surgir no início; com o tempo, aparecem hiperreflexia e espasticidade. Menos comum é o infarto no território das *artérias espinais posteriores*, resultando em perda da função da coluna posterior, de um ou de ambos os lados.

As causas de infarto medular incluem aterosclerose, aneurisma dissecante da aorta, obstrução da artéria vertebral ou dissecção cervical, cirurgia da aorta ou hipotensão grave por qualquer causa. A "mielopatia do surfista" na região cervical provavelmente tem origem vascular. Êmbolos cardiogênicos, vasculite **(Cap. 385)** e doença do colágeno vascular (em particular LES **[Cap. 378]**, síndrome de Sjögren **[Cap. 383]** e síndrome antifosfolipídeo **[Cap. 379]**) são outras etiologias. Casos eventuais desenvolvem-se por *embolia de material do núcleo pulposo* nos vasos espinais, geralmente secundária a traumatismo vertebral local. Em um número substancial de casos, nenhuma causa é encontrada, e suspeita-se de tromboembolismo de artérias nutrícias. A RM pode deixar de demonstrar infartos da medula espinal, sobretudo no primeiro dia, porém com frequência a imagem se torna anormal no nível acometido.

No infarto da medula espinal supostamente causado por tromboembolismo, a anticoagulação aguda não está indicada, com exceção da rara crise isquêmica transitória ou do infarto incompleto com evolução hesitante ou progressiva. A síndrome antifosfolipídeo é tratada com anticoagulação **(Cap. 379)**. A drenagem lombar do líquido cerebrospinal foi descrita como tratamento bem-sucedido em alguns casos de infarto medular e já foi usada profilaticamente durante cirurgia da aorta, mas não foi estudada de maneira sistemática.

Mielopatias inflamatórias e imunes (mielite) Nesta ampla categoria estão incluídas as afecções desmielinizantes, isto é, EM, NMO e mielite pós-infecciosa, bem como sarcoidose e doenças do tecido conectivo. Em cerca de um quarto dos casos de mielite, nenhuma causa subjacente é identificada. Mais tarde, alguns pacientes apresentam sintomas adicionais de doença imunomediada. *Episódios recorrentes de mielite* geralmente decorrem de uma das doenças imunomediadas ou de infecção pelo herpes-vírus simples (HSV) tipo 2 (adiante).

ESCLEROSE MÚLTIPLA A EM pode manifestar-se com mielite aguda, particularmente em indivíduos de ascendência asiática ou africana. Em brancos, as crises de EM raras vezes causam mielopatia transversa (i.e., crises com distúrbios sensitivos bilaterais, perda de força uni ou bilateral e sintomas vesicais ou intestinais), mas estão entre as causas mais comuns de síndrome medular parcial. Os achados da RM na mielite associada à EM consistem em tumefação leve da medula espinal e áreas difusas ou multifocais de sinal anormal nas sequências ponderadas em T2. Em muitos casos agudos ocorre captação de contraste indicativa de ruptura da barreira hematencefálica associada à inflamação. A RM do cérebro é de grande utilidade para avaliar a probabilidade de que a mielite represente um episódio inicial de EM. Um exame normal indica baixo risco de evolução para EM, cerca de 10 a 15% em 5 anos; em contrapartida, o achado de múltiplas lesões periventriculares hiperintensas em T2 indica alto risco, superior a 50% em 5 anos e superior a 90% em 14 anos. O LCS pode ser normal, porém com maior frequência ocorre pleocitose leve de células mononucleares, com níveis normais ou um pouco elevados de proteína no LCS; a presença de bandas oligoclonais é variável, mas quando elas são encontradas, é maior a probabilidade do diagnóstico de EM.

Não há estudos adequados sobre tratamento da mielite transversa associada à EM. A metilprednisolona intravenosa (500 mg 1×/dia durante 3 dias) seguida por prednisona oral (1 mg/kg/dia durante várias semanas, com suspensão gradual) tem sido usada como tratamento inicial. Um ciclo de plasmaférese é indicado nos casos graves se os glicocorticoides não forem efetivos. **A EM é discutida no Capítulo 458.**

NEUROMIELITE ÓPTICA A NMO é um distúrbio desmielinizante imunomediado que consiste em mielopatia grave e que se estende em sentido longitudinal, isto é, a lesão distribui-se por três ou mais segmentos vertebrais. A NMO está associada a neurite óptica, que é frequentemente bilateral e que pode preceder ou suceder a um episódio de mielite em semanas ou meses, bem como ao comprometimento do tronco encefálico e, em alguns casos, do hipotálamo. Na NMO também é possível ocorrer mielite recorrente sem comprometimento do nervo óptico; os indivíduos acometidos em geral são do sexo feminino e, com frequência, de ancestralidade asiática. Estudos do LCS revelam pleocitose mononuclear variável de até várias centenas de células por microlitro; ao contrário da EM, as bandas oligoclonais costumam estar ausentes. Em 60 a 70% dos pacientes com NMO, verifica-se a presença de autoanticorpos séricos, com valor diagnóstico, dirigidos contra a proteína do canal de água, a aquaporina-4. A NMO também foi associada ao LES e a anticorpos antifosfolipídeos (ver adiante), bem como a outras doenças do tecido conectivo; raros casos são de origem paraneoplásica. O tratamento consiste em glicocorticoides e, para os casos refratários, plasmaférese (como na EM, ver anteriormente). Trabalhos preliminares sugerem que o tratamento com azatioprina, micofenolato ou anticorpo monoclonal anti-CD20 (anticélula B) pode proteger contra recidivas subsequentes; em geral, recomenda-se tratamento por 5 anos ou mais. **A NMO é discutida no Capítulo 458.**

DISTÚRBIOS SISTÊMICOS IMUNOMEDIADOS A mielite ocorre em um pequeno número de pacientes com LES, e muitos desses casos estão associados a anticorpos antifosfolipídeos e/ou antiaquaporina-4. Os pacientes com anticorpos antiaquaporina-4 tendem a ter mielite com extensão longitudinal nas imagens de RM, são considerados portadores de distúrbio no espectro da NMO, e têm risco aumentado de episódios futuros de mielite e/ou neurite óptica. O LCS costuma estar normal ou revelar pleocitose linfocitária discreta; as bandas oligoclonais são um achado variável. Embora não haja ensaios sistemáticos sobre o tratamento da mielite do LCS, com base em dados limitados, têm-se recomendado doses altas de glicocorticoides seguidas por ciclofosfamida. Os episódios agudos de mielite transversa que não respondam inicialmente aos glicocorticoides são muitas vezes tratados com um curso de plasmaférese. A síndrome de Sjögren **(Cap. 383)** também pode estar associada com o espectro de doenças da NMO e também com casos de mielopatia progressiva transversa aguda ou crônica. As demais mielites imunomediadas são síndrome antifosfolipídeo **(Cap. 379)**, doença mista do tecido conectivo **(Cap. 382)**, síndrome de Behçet **(Cap. 387)** e vasculite relacionada com poliarterite nodosa, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA), ou vasculite primária do sistema nervoso central **(Cap. 385)**.

Outra consideração importante neste grupo é a mielopatia da sarcoidose, que pode se manifestar como distúrbio lentamente progressivo ou recidivante. A RM revela tumefação edematosa da medula espinal, que pode simular um tumor; quase sempre há captação de gadolínio pelas lesões ativas e, em alguns casos, realce nodular da superfície adjacente da medula. As lesões podem ser simples ou múltiplas, e, nas imagens axiais, costuma verificar-se a captação da medula central. O perfil típico do LCS consiste em pleocitose linfocitária variável e níveis ligeiramente elevados de proteína; em uma minoria de casos, ocorrem redução da glicose e bandas oligoclonais. O diagnóstico é particularmente difícil quando as manifestações sistêmicas de sarcoidose são escassas ou ausentes (quase 50% dos casos) ou quando outras manifestações neurológicas da doença – como neuropatia craniana, comprometimento do hipotálamo, ou captação meníngea de contraste visualizada na RM – estão ausentes. Exame oftalmológico com lâmpada de fenda para pesquisa de uveíte, radiografia e TC de tórax para avaliar comprometimento pulmonar e linfadenopatia mediastinal, dosagem da enzima conversora de angiotensina no soro ou no LCS (ECA; no LCS positiva em apenas uma minoria dos casos), cálcio sérico e cintilografia com gálio podem auxiliar no diagnóstico. A utilidade do nível de ECA no LCS é incerta. O tratamento inicial é com glicocorticoides por via oral; nos casos resistentes, tem-se utilizado o inibidor do fator de necrose tumoral α, infliximabe. **A sarcoidose é discutida no Capítulo 390.**

MIELITE PÓS-INFECCIOSA Muitos casos de mielite, denominada *pós-infecciosa* ou *pós-vacinal*, resultam de infecção ou vacinação. Vários agentes infecciosos foram implicados, incluindo vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), micoplasma, *influenza*, sarampo, varicela, rubéola e caxumba. Assim como no distúrbio relacionado, encefalomielite disseminada aguda **(Cap. 458)**, a mielite transversa pós-infecciosa muitas vezes começa quando o paciente parece estar se recuperando de uma infecção, ou nos dias ou semanas subsequentes, mas não é possível isolar um agente infeccioso no sistema nervoso nem no LCS. A hipótese é de que a mielite represente um distúrbio autoimune desencadeado pela infecção, e não decorra de infecção direta da medula espinal. Não foi conduzido nenhum ensaio clínico controlado randomizado avaliando a terapia; o tratamento costuma ser feito com glicocorticoides ou, nos casos fulminantes, plasmaférese.

MIELITE INFECCIOSA AGUDA Diversos vírus estão associados a uma mielite aguda de natureza infecciosa, em vez de pós-infecciosa. Não obstante, muitas vezes é difícil distinguir os dois processos. O herpes-zóster é a mielite viral mais bem caracterizada, mas o HSV tipos 1 e 2, o EBV, o CMV e o vírus da raiva são outras etiologias bem descritas. O HSV-2 (e menos comumente o HSV-1) produz uma síndrome característica de neurite da cauda equina sacral recorrente associada a surtos de herpes genital (síndrome de Elsberg). A poliomielite é o protótipo de mielite viral, porém restringe-se mais ou menos à substância cinzenta anterior da medula que contém os neurônios motores espinais. Uma síndrome tipo-pólio também pode ser causada por um grande número de enterovírus (incluindo enterovírus 71 e Coxsackie), além do vírus do Oeste do Nilo e outros flavivírus. Recentemente, casos de paralisia em crianças e adolescentes foram associados à infecção por enterovírus D-68, mas não se estabeleceu relação causal. Infecções mielíticas virais crônicas, como as causadas pelo HIV e pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), são discutidas adiante.

As mielites bacteriana e micobacteriana (a maioria é essencialmente um abscesso) são menos comuns do que as virais e muito menos frequentes do que o abscesso cerebral bacteriano. Praticamente qualquer espécie patogênica pode ser responsável, inclusive *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Treponema pallidum* (sífilis). O *Mycoplasma pneumoniae* pode causar mielite, mas seu estado é incerto uma vez que muitos casos são mais propriamente classificados como pós-infecciosos.

A esquistossomose **(Cap. 259)** é uma causa importante de mielite parasitária nas regiões endêmicas. O processo é intensamente inflamatório e granulomatoso, causado por uma resposta local às enzimas digestivas de tecido provenientes dos ovos do parasita, em geral *Schistosoma mansoni*. A toxoplasmose **(Cap. 253)** por vezes pode causar mielite focal, e essa possibilidade deve ser especialmente considerada nos pacientes com Aids **(Cap. 226)**.

Nos casos suspeitos de mielite viral, pode-se instituir o tratamento específico enquanto se aguarda a confirmação laboratorial. As mielites por herpes-zóster, HSV e EBV são tratadas com aciclovir intravenoso (10 mg/kg 8/8 h) ou valaciclovir oral (2 mg 3×/dia) por 10 a 14 dias; o CMV, com ganciclovir (5 mg/kg IV 2×/dia) mais foscarnet (60 mg/kg IV 3×/dia) ou cidofovir (5 mg/kg por semana por 2 semanas).

Lesão elétrica de alta voltagem As lesões medulares são evidentes após eletrocussão a partir de raios elétricos ou outros acidentes com exposição elétrica. A síndrome consiste em perda de força aguda (frequentemente com alteração da sensibilidade e distúrbios cerebrais focais), seguida alguns dias ou até mesmo semanas mais tarde por mielopatia que pode ser grave e permanente. Trata-se de lesão rara, e os dados limitados incriminam uma patologia vascular envolvendo a artéria espinal anterior e seus ramos em alguns casos. O tratamento é de suporte.

MIELOPATIAS CRÔNICAS

MIELOPATIA ESPONDILÓTICA

A mielopatia espondilótica é uma das causas mais comuns de compressão crônica da medula e de dificuldade da marcha em idosos. Dor com rigidez no pescoço e ombro são os primeiros sintomas; a compressão de raízes nervosas pelo crescimento de osso e tecidos moles resulta em dor radicular no braço, com mais frequência na distribuição de C5 ou C6. A compressão da medula cervical, que ocorre em menos de 33% dos casos, acarreta paraparesia espástica lentamente progressiva, às vezes assimétrica, e muitas vezes acompanhada de parestesias nos pés e nas mãos. A sensibilidade vibratória está reduzida nas pernas, o sinal de Romberg está presente e por vezes há um nível sensitivo vibratório na parte superior do tórax. Em alguns casos, a tosse ou o esforço para defecar provocam fraqueza na perna ou dor que se irradia para braço ou ombro. Perda sensorial em dermátomos nos braços, atrofia dos músculos intrínsecos da mão, aumento dos reflexos tendíneos profundos nos membros inferiores e reflexo cutâneo-plantar em extensão são comuns. Ocorre urgência ou incontinência urinária nos casos avançados, mas há muitas causas alternativas desses problemas em indivíduos de mais idade. O reflexo tendíneo nos membros superiores com frequência está reduzido em algum nível, com maior frequência no bíceps (C5-C6). Em casos individuais, predominam os sinais radiculares, os mielopáticos ou uma combinação de ambos. Deve-se considerar o diagnóstico nos casos de mielopatia cervical progressiva, parestesias dos pés e das mãos ou emaciação das mãos.

O diagnóstico é habitualmente estabelecido por meio de RM e pode ser suspeito com base na TC; as radiografias simples são menos úteis. A compressão extrínseca e a deformação são visualizadas nos cortes axiais, e as sequências ponderadas em T2 podem revelar áreas de sinal hiperintenso dentro da medula espinal adjacente ao local de compressão. Um colar cervical pode ser útil nos casos mais leves, mas o tratamento definitivo exige descompressão cirúrgica. A laminectomia posterior ou uma abordagem anterior com ressecção do material do disco protruso pode ser necessária. **A espondilose cervical e doenças degenerativas relacionadas da coluna vertebral são descritas no Capítulo 22.**

MALFORMAÇÕES VASCULARES DA MEDULA ESPINAL E DURA-MÁTER

As malformações vasculares da medula espinal e da dura-máter sobrejacente são causas tratáveis de mielopatia progressiva. As mais comuns são as fístulas localizadas na dura-máter ou posteriormente ao longo da superfície medular. A maioria das fístulas arteriovenosas (AV) da dura-máter está localizada no nível torácico médio ou abaixo e costuma consistir em uma conexão direta entre uma artéria nutrícia radicular na bainha da raiz nervosa e veias durais. A apresentação típica é a de um homem de meia-idade com mielopatia progressiva que se agrava lenta ou intermitente e que pode ter períodos de remissão, algumas vezes simulando a EM. A deterioração aguda causada por hemorragia na medula espinal (hematomielia) ou no espaço subaracnóideo também pode ocorrer, mas é rara. Uma progressão saltatória é o quadro mais comum e resulta de isquemia e edema locais devido à congestão venosa. A maioria dos pacientes apresenta distúrbios sensitivos, motores e vesicais. O distúrbio motor pode predominar e produzir uma mistura de sinais do neurônio motor superior e outros restritos do neurônio motor inferior, simulando esclerose lateral amiotrófica (ELA). Pode haver dor sobre a coluna torácica, disestesias ou dor radicular. Outros sintomas sugestivos de malformação arteriovenosa (MAV) incluem claudicação intermitente; sintomas que se alteram com postura, esforços, manobra de Valsalva, ou menstruação; e febre.

Com menor frequência, as MAV são intramedulares, e não durais. Um distúrbio incomum é uma mielopatia torácica progressiva com paraparesia que se desenvolve ao longo de semanas ou meses, caracterizada patologicamente por vasos hialinizados anormalmente espessos dentro da medula espinal (mielopatia subaguda necrótica ou síndrome de Foix-Alajouanine).

Sopros espinais são infrequentes, mas devem ser pesquisados em repouso e após exercício nos casos suspeitos. Um nevo vascular na pele sobrejacente pode indicar malformação vascular subjacente (como ocorre na síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber). A RM de alta resolução com contraste detecta os vasos drenadores de muitas MAVs, mas não de todas elas **(Fig. 456.6)**. Uma proporção incerta de MAV pode ser visualizada por meio de mielotomografia computadorizada como vasos aumentados ao longo da superfície medular. O diagnóstico definitivo exige angiografia espinal seletiva, que também irá definir os vasos nutrícios e a extensão da malformação. A embolização com oclusão dos principais vasos nutrícios pode estabilizar um déficit neurológico progressivo ou proporcionar recuperação gradual. Algumas lesões, especialmente fístulas da dura-máter, podem ser tratadas com ressecção cirúrgica.

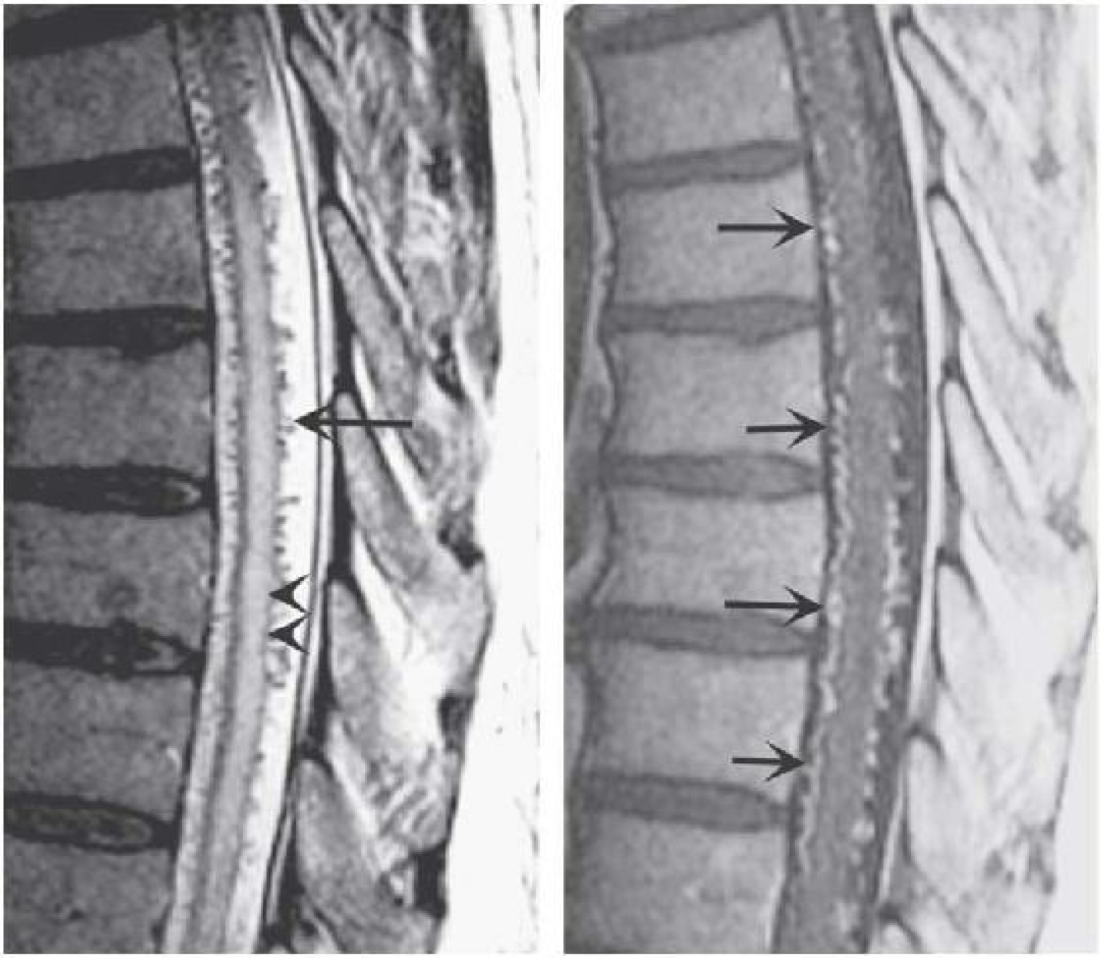

FIGURA 456.6 Malformação arteriovenosa. Ressonância magnética em corte sagital da medula espinal torácica: imagem após contraste com técnica de *spin-echo* ponderada em T2 (*à esquerda*) e T1 (*à direita*). Na imagem em T2, observa-se sinal hiperintenso anormal na parte central da medula espinal (*pontas de setas*). Numerosas áreas pontilhadas de ausência de sinal marcam as faces dorsal e ventral da medula espinal (*seta*). Representam o plexo venoso anormalmente dilatado suprido por fístula arteriovenosa dural. Após administração de contraste (*à direita*), visualizam-se múltiplas veias serpentiformes captantes de contraste (*setas*) nas partes ventral e dorsal da medula espinal torácica, diagnósticas de fístula arteriovenosa. O paciente era um homem de 54 anos de idade com história de paraparesia progressiva nos últimos 4 anos.

MIELOPATIAS ASSOCIADAS A RETROVÍRUS

A mielopatia associada ao HTLV-1, antes denominada paraparesia espástica tropical, é uma síndrome espástica lentamente progressiva com distúrbios sensitivos e vesicais variáveis. Aproximadamente metade dos pacientes têm dor leve no dorso ou na perna. Os sinais neurológicos podem ser assimétricos, com frequência sem um nível sensitivo bem definido; o único sinal nos membros superiores é hiper-reflexia após vários anos de doença. O início é insidioso, e a doença é lentamente progressiva em ritmo variável; a maioria dos pacientes deixa de deambular no decorrer de 10 anos. Essa apresentação pode lembrar a EM progressiva primária ou uma MAV torácica. O diagnóstico é definido pela demonstração de anticorpos anti-HTLV-1 no soro por meio de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e confirmado por radioimunoprecipitação ou *Western blot*. Em especial nas áreas endêmicas, o achado de soropositividade para HTLV-1 em paciente com mielopatia não necessariamente prova que este vírus seja a causa. O índice de anticorpos LCS/soro pode dar apoio ao estabelecer a síntese intratecal de anticorpos favorecendo a mielopatia por HTVL-1 em detrimento do estado de portador assintomático. A dosagem de DNA pró-viral por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) no soro e nas células do LCS pode ser útil como parte subsidiária do diagnóstico, porque os níveis de DNA pró-viral podem ser maiores nos pacientes com mielopatia. A mielopatia parece resultar de ataque imunomediado à medula espinal e não de infecção direta pelo vírus. Não existe tratamento eficaz, mas a terapia sintomática para a espasticidade e os sintomas vesicais pode ser útil.

Uma mielopatia progressiva também pode resultar de infecção pelo HIV (**Cap. 226**). Caracteriza-se por degeneração vacuolar dos tratos posterior e lateral que se assemelha à degeneração combinada subaguda (ver adiante).

SIRINGOMIELIA

A siringomielia é uma cavidade do desenvolvimento da medula cervical que pode aumentar e produzir mielopatia progressiva ou se manter assintomática. Os sintomas começam de maneira insidiosa na adolescência ou no início da idade adulta, evoluem irregularmente e podem sofrer parada espontânea por vários anos. Muitos pacientes jovens adquirem escoliose cervicotorácica. Mais de metade dos casos estão associados a malformações de Chiari do tipo 1, nas quais as amígdalas cerebelares projetam-se através do forame magno e para o canal vertebral cervical. A fisiopatologia da expansão da siringe é controversa, mas alguma interferência no fluxo normal de LCS parece ser provável, talvez pela malformação de Chiari. As cavitações adquiridas da medula espinal em áreas de necrose também são denominadas *siringes*; podem suceder traumatismo, mielite, tumores necróticos da medula espinal e aracnoidite crônica causada por tuberculose e outras etiologias.

A apresentação é de uma síndrome central da medula espinal que consiste em perda sensitiva dissociada (perda das sensibilidades álgica e térmica com preservação da tátil e vibratória) e perda de força arrefléxica nos membros superiores. O déficit sensitivo tem uma distribuição que fica "suspensa" sobre nuca, ombros e braços (distribuição em capa) ou nas mãos. A maioria dos casos começa de forma assimétrica, com perda sensitiva unilateral nas mãos que leva a lesões e queimaduras que não são percebidas pelo paciente. A emaciação muscular na parte inferior do pescoço, ombros, braços e mãos com reflexos assimétricos ou abolidos nos braços reflete a expansão da cavidade até a substância cinzenta da medula. À medida que a cavidade aumenta e comprime mais os tratos longitudinais, surgem espasticidade e perda de força nas pernas, disfunção vesical e intestinal e síndrome de Horner. Alguns pacientes apresentam dormência e perda sensitiva faciais por lesão do trato descendente do nervo trigêmeo (nível C2 ou acima). Nos casos com malformações de Chiari, podem ser relatadas cefaleia induzida por tosse e dor no pescoço, no braço ou na face. A extensão da siringe para o bulbo, siringobulbia, pode causar paralisia palatina ou das pregas vocais, disartria, nistagmo horizontal ou vertical, tontura episódica ou vertigem e fraqueza da língua com atrofia.

As imagens obtidas pela RM identificam com precisão as cavidades de siringe relacionadas com o desenvolvimento ou adquiridas e o aumento associado da medula espinal **(Fig. 456.7)**. Deve-se obter RM do encéfalo e de toda a medula espinal para delinear a extensão longitudinal completa da siringe, avaliar as estruturas da fossa posterior à procura da malformação de Chiari e determinar se há hidrocefalia.

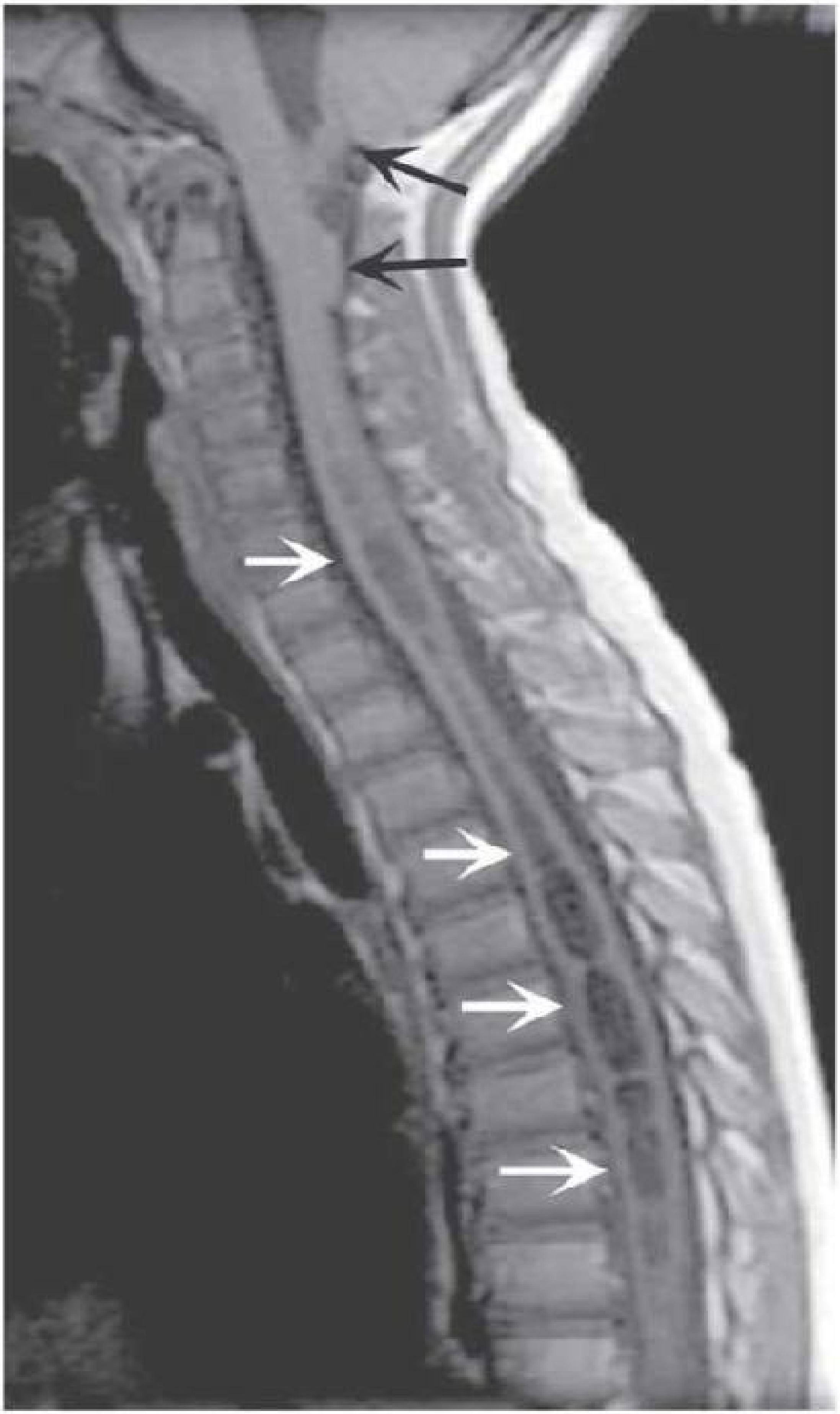

FIGURA 456.7 Ressonância magnética de siringomielia associada à malformação de Chiari. A imagem sagital ponderada em T1 da medula cervical e torácica superior revela a descida das amígdalas cerebelares abaixo do nível do forame magno (*setas pretas*). Dentro da substância da medula espinal cervical e torácica, o acúmulo de líquido cerebrospinal dilata o canal central (*setas brancas*).

TRATAMENTO SIRINGOMIELIA

O tratamento da siringomielia geralmente é insatisfatório. A herniação das amígdalas cerebelares pode ser descomprimida, em geral por craniectomia suboccipital, laminectomia cervical superior e colocação de enxerto de dura-máter. O efluxo do quarto ventrículo é restabelecido por esse procedimento. Se a cavidade da siringe for grande, alguns cirurgiões recomendam a descompressão direta ou drenagem por um de vários métodos, mas o benefício adicional desse procedimento é incerto, e as complicações são comuns. Nas malformações de Chiari, a derivação da hidrocefalia em geral precede qualquer tentativa de corrigir a siringe. A cirurgia pode estabilizar o déficit neurológico, e alguns pacientes melhoram. Os pacientes com poucos sintomas e sinais não precisam de cirurgia e são acompanhados com exames clínicos e de imagens seriados.

As cavidades siringes secundárias a traumatismo ou infecção são tratadas por meio de um procedimento de descompressão e drenagem no qual se insere uma pequena derivação entre a cavidade da siringe e o espaço subaracnóideo; como alternativa, pode-se fenestrar a cavidade. Os casos devidos a tumor intramedular em geral são tratados com ressecção do tumor.

MIELOPATIA CRÔNICA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Uma mielopatia progressiva crônica é a causa mais frequente de incapacidade nas formas progressivas primária e secundária de EM. O comprometimento normalmente é bilateral, porém assimétrico, e produz anormalidades motoras, sensitivas e distúrbios vesicais/intestinais. A deficiência motora fixa parece resultar de perda extensa de axônios nos tratos corticospinais. O diagnóstico é facilitado pela identificação de episódios prévios, como neurite óptica. A RM, exames do LCS e potenciais evocados confirmam o diagnóstico. O tratamento modificador da doença é indicado aos pacientes com mielopatia progressiva que também apresentem recidivas de EM coexistentes. Algumas vezes oferece-se a terapia a pacientes que tenham curso progressivo da doença sem recidivas, mas com exame de RM “ativo” (i.e., com presença de novos focos de lesão desmielinizante) apesar da falta de evidências a corroborar o valor do tratamento neste cenário. **A EM é descrita no Capítulo 458.**

DEGENERAÇÃO COMBINADA SUBAGUDA (DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B_{12})

Esta mielopatia tratável manifesta-se por parestesias subagudas das mãos e dos pés, perda da sensibilidade vibratória e da propriocepção e perda de força espástica e atáxica progressiva. A arreflexia causada por uma neuropatia periférica associada em paciente que também apresente sinal de Babinski é um indício diagnóstico importante. Atrofia óptica e irritabilidade ou outras alterações cognitivas podem ser proeminentes nos casos avançados, e ocasionalmente são os sintomas iniciais. A mielopatia da degeneração combinada subaguda tende a ser difusa em vez de focal; em geral, os sinais são simétricos e refletem comprometimento predominante dos tratos posterior e lateral, incluindo o sinal de Romberg. O diagnóstico é confirmado pelo achado de hemácias macrocíticas, concentração sérica baixa de vitamina B_{12}, níveis séricos aumentados de homocisteína e do ácido metilmalônico e, nos casos duvidosos, anticorpos anticélulas parietais e teste de Schilling. O tratamento é feito com terapia de reposição, começando com 1.000 μg de vitamina B_{12} por via intramuscular repetidos a intervalos regulares ou com subsequente tratamento por via oral (**Cap. 128**).

MIELOPATIA HIPOCÚPRICA

Esta mielopatia é semelhante à degeneração combinada subaguda (descrita antes), exceto por não haver neuropatia, e explica os casos com níveis séricos normais de vitamina B_{12}. Os níveis séricos de cobre estão baixos e, com frequência, também os da ceruloplasmina. Alguns casos sucedem procedimentos gastrintestinais que resultem em deficiência na absorção de cobre; outros casos foram associados a excesso de zinco proveniente de suplementos alimentares naturais ou, até pouco tempo, uso de cremes para dentadura contendo zinco, que compromete a absorção de cobre por meio da indução da metalotioneína, uma proteína de ligação do cobre. Muitos casos são idiopáticos. Pode-se esperar melhora ou, ao menos, estabilização após a reconstituição das reservas de cobre por suplementação oral. Não há anemia microcítica ou macrocítica. A fisiopatologia e a patologia da forma idiopática são desconhecidas.

TABES DORSALIS

As síndromes clássicas de *tabes dorsalis* e inflamação meningovascular da medula espinal atualmente são menos frequentes do que no passado, mas precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial das mielopatias. Os sintomas típicos de *tabes* são dores lancinantes evanescentes e repetitivas, que ocorrem sobretudo nos membros inferiores ou, com menor frequência, em dorso, tórax, abdome, membros superiores e face. Metade dos pacientes apresenta ataxia dos membros inferiores e da marcha secundária a perda da sensibilidade proprioceptiva. Parestesias, distúrbios da bexiga e dor abdominal aguda com vômitos (crise visceral) ocorrem em 15 a 30% dos pacientes. Os sinais cardinais de *tabes* são arreflexia nos membros inferiores; redução das sensibilidades proprioceptiva e vibratória; sinal de Romberg; e, em quase todos os casos, pupilas de Argyll Robertson bilateralmente, que não se constringem à luz mas reagem à acomodação. A polirradiculopatia do diabetes pode simular o *tabes*.

PARAPLEGIA ESPÁSTICA FAMILIAR

Muitos casos de mielopatia progressiva são de origem genética **(Cap. 452)**. Foram identificados mais de 30 diferentes *loci* causadores, incluindo formas autossômicas dominantes, autossômicas recessivas e ligadas ao X. Em especial para as formas recessivas ligadas ao X, é possível que não haja história familiar de mielopatia. A maioria dos pacientes se apresenta com espasticidade progressiva quase imperceptível e perda de força nos membros inferiores, geralmente – mas nem sempre – simétricas. Os sinais e sintomas sensitivos estão ausentes ou são leves, mas é possível haver distúrbios dos esfincteres. Em algumas famílias, sinais neurológicos adicionais são proeminentes, como nistagmo, ataxia ou atrofia óptica. A instalação pode ocorrer no primeiro ano de vida ou somente na idade adulta. Há apenas tratamentos sintomáticos.

ADRENOMIELONEUROPATIA

Esse distúrbio ligado ao X é uma variante da adrenoleucodistrofia. A maioria dos homens afetados tem história de disfunção suprarrenal e evoluem com paraparesia espástica (ou atáxica) progressiva a partir do início da idade adulta ou na meia-idade; alguns pacientes também têm neuropatia periférica leve. As mulheres heterozigotas podem apresentar mielopatia espástica mais lenta e de progressão insidiosa que começa mais tarde na idade adulta e sem disfunção suprarrenal. Em geral, define-se o diagnóstico pela demonstração de níveis elevados dos ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma e em fibroblastos cultivados. O gene responsável codifica a proteína da adrenoleucodistrofia (ALD), uma transportadora de membrana peroxissomal envolvida no transporte de ácidos graxos de cadeia longa aos peroxissomos para degradação. A reposição de esteroides está indicada se houver hipoadrenalismo, e tentou-se transplante de medula óssea e suplementos nutricionais para esse distúrbio, porém sem evidências claras de eficácia.

OUTRAS MIELOPATIAS CRÔNICAS

A esclerose lateral primária **(Cap. 452)** é um distúrbio degenerativo caracterizado por espasticidade progressiva com perda de força, subsequentemente acompanhada de disartria e disfonia; sintomas vesicais ocorrem na metade dos pacientes. A função sensitiva é preservada. O distúrbio assemelha-se à ELA e é considerado uma variante das degenerações do neurônio motor, mas sem as anormalidades típicas do neurônio motor inferior. Alguns casos podem representar paraplegia espástica familiar, em particular as variedades autossômicas recessivas ou ligadas ao X, nas quais a história familiar pode estar ausente.

A *síndrome da medula "presa"* é um distúrbio de desenvolvimento da parte inferior da medula espinal e raízes nervosas, que raramente se manifesta na vida adulta na forma de dor lombar acompanhada de uma síndrome da medula espinal e/ou raízes nervosas inferiores. Alguns pacientes apresentam uma perna mais curta ou deformidade do pé, indicando um processo de longa duração, enquanto em outros, a lesão congênita é indicada por uma depressão, tufo de pelos ou trato fistuloso na pele que recobre a região lombar inferior. O diagnóstico é estabelecido pela RM, que demonstra um cone medular de localização baixa e espessamento do filamento terminal. A RM também pode revelar diastematomielia (divisão da medula espinal inferior em duas metades), lipomas, cistos ou outras anormalidades congênitas da parte inferior da medula, coexistindo com a medula presa. O tratamento consiste em liberação cirúrgica.

Há várias causas tóxicas raras de mielopatia espástica, como o latirismo causado por ingestão de grão-de-bico contendo a excitotoxina β-*N*-oxalilaminoalanina (BOAA), encontrado principalmente nos países em desenvolvimento, e inalação de óxido nitroso, que produz uma mielopatia idêntica à degeneração combinada subaguda. O LES, a síndrome de Sjögren e a sarcoidose podem causar uma mielopatia sem evidências francas de doença sistêmica. As causas de mielopatia crônica relacionadas com câncer incluem, além da mielopatia compressiva neoplásica comum discutida antes, lesão devida à radiação **(Cap. 118)** e mielopatias paraneoplásicas raras. Essas últimas estão mais associadas com os cânceres de pulmão e de mama e anticorpos anti-Hu **(Cap. 122)** ou com linfoma que causa uma síndrome de destruição das células do corno anterior; a NMO **(Cap. 458)** raramente pode ter origem neoplásica. Nos pacientes com câncer, as metástases para a medula espinal provavelmente são mais comuns do que qualquer uma destas. Frequentemente, só é possível identificar uma causa de mielopatia intrínseca por meio de reavaliações periódicas.

REABILITAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA MEDULA ESPINAL

As perspectivas de recuperação após uma lesão destrutiva aguda da medula espinal caem após cerca de 6 meses. Atualmente, não há meios efetivos de promover o reparo do tecido lesionado da medula espinal; abordagens experimentais promissoras incluem o uso de fatores que influenciam a reinervação por axônios do trato corticoespinal, pontes de enxerto nervoso e bainha neural, formas de estimulação elétrica no local da lesão e introdução local de células-tronco. A incapacidade associada a lesões irreversíveis da medula espinal é determinada sobretudo pelo nível da lesão e de acordo com o grau de distúrbio funcional, se completo ou incompleto **(Quadro 456.4)**. Até mesmo lesões completas da medula cervical superior podem ser compatíveis com uma vida produtiva. Os objetivos principais são elaboração de um plano de reabilitação com expectativas realistas e atenção às complicações neurológicas, clínicas e psicológicas que surgem comumente.

QUADRO 456.4 **FUNÇÃO NEUROLÓGICA ESPERADA APÓS LESÕES COMPLETAS DA MEDULA ESPINAL**

Nível	Autocuidado	Transporte	Mobilidade máxima
Tetraplegia alta (C1-C4)	Dependente de outros; exige assistência respiratória	Dependente de outros	Cadeira de rodas motorizada
Tetraplegia baixa (C5-C8)	Parcialmente independente com equipamento de adaptação	Pode ser dependente ou independente	Pode usar cadeira de rodas manual, dirigir um automóvel com equipamento de adaptação
Paraplegia (abaixo de T1)	Independente	Independente	Deambula por curtas distâncias com auxílio

Fonte: Adaptado de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994; com autorização.

Muitos dos sintomas habituais associados a doenças clínicas, especialmente dor somática e visceral, podem estar ausentes, em razão da destruição de vias aferentes para dor. Febre inexplicável, agravamento da espasticidade ou deterioração da função neurológica devem levar à pesquisa imediata de infecção, tromboflebite ou de patologia intra-abdominal. A perda da termorregulação normal e a incapacidade de manter a temperatura corporal normal podem ocasionar febre recorrente (*febre tetraplégica*), mas a maioria dos episódios de febre resulta de infecção urinária, pulmonar, cutânea ou óssea.

Em geral, a disfunção vesical resulta de perda da inervação supraespinal do músculo detrusor da parede vesical e da musculatura do esfincter. Trata-se a espasticidade do detrusor com anticolinérgicos (oxibutinina, 2,5 a 5 mg 4×/dia) ou antidepressivos tricíclicos com propriedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/dia). Pode-se tratar a deficiência de relaxamento da musculatura esfinctérica durante o esvaziamento da bexiga (dissinergia urinária) com o bloqueador α-adrenérgico cloridrato de terazosina (1 a 2 mg 3 ou 4×/dia), com cateterismo intermitente ou, se não for possível, pelo uso de um cateter-condom em homens ou sonda vesical permanente. As opções cirúrgicas incluem a criação de uma bexiga artificial por isolamento de um segmento de intestino que possa ser cateterizado de forma intermitente (enterocistoplastia) ou drenado continuamente para um dispositivo externo (conduto urinário). O cateterismo é a melhor maneira de tratar a arreflexia da bexiga decorrente de choque raquimedular agudo ou lesões do cone medular. Na maioria dos pacientes, são necessários esquemas intestinais e desimpactação, para assegurar pelo menos duas evacuações por semana e evitar distensão ou obstrução do cólon.

Os pacientes com lesão medular aguda estão sob risco de trombose venosa e embolia pulmonar. Recomendam-se dispositivos de compressão da panturrilha e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular. Nos casos de paralisia persistente, a anticoagulação provavelmente deve ser mantida por três meses.

A profilaxia contra úlceras de decúbito deve incluir mudanças frequentes de posição na cadeira ou no leito, uso de colchões especiais e acolchoamento de áreas em que em geral as feridas por pressão ocorrem, como a proeminência sacral e os calcanhares. O tratamento precoce de úlceras com limpeza minuciosa, desbridamento cirúrgico ou enzimático de tecido necrótico e curativos e drenagem apropriados pode evitar infecção de tecidos moles ou osso adjacentes.

A espasticidade é auxiliada por exercícios de alongamento para manter a mobilidade das articulações. O tratamento farmacológico é efetivo, mas pode resultar em redução funcional, visto que alguns pacientes dependem da espasticidade como auxílio para manter-se de pé, mudar de posição ou deambular. O baclofeno (até 240 mg/dia em doses fracionadas) é efetivo; atua facilitando a inibição dos arcos motores reflexos mediados pelo ácido γ-aminobutírico. O diazepam atua por um mecanismo semelhante e ajuda a combater os espasmos nas pernas que interrompem o sono (2 a 4 mg ao deitar). A tizanidina (2 a 8 mg 3×/dia), um agonista adrenérgico α_2 que aumenta a inibição pré-sináptica de neurônios motores, é outra opção. Nos pacientes que não deambulam, pode-se usar o inibidor muscular direto dantroleno (25 a 100 mg 4x/dia), mas ele é potencialmente hepatotóxico. Nos casos refratários, a administração intratecal de baclofeno por meio de uma bomba implantada, injeções de toxina botulínica ou rizotomia dorsal podem ser necessárias para controlar a espasticidade.

Apesar da perda da função sensitiva, muitos pacientes com lesão da medula espinal apresentam dor crônica de intensidade suficiente para diminuir a sua qualidade de vida. Estudos controlados randomizados indicam que a gabapentina ou a pregabalina são úteis nesse contexto. A estimulação elétrica epidural e a infusão intratecal de medicamentos para dor foram testados com algum sucesso. **O tratamento da dor crônica é discutido no Capítulo 18.**

Nas lesões acima da saída das principais fibras simpáticas esplâncnicas em T6 é possível haver hiper-reflexia autonômica paroxística marcante. Cefaleia, rubor e sudorese acima do nível da lesão, bem como hipertensão com bradicardia ou taquicardia, são os principais sintomas. O fator desencadeante típico é um estímulo nocivo – por exemplo, distensão vesical ou intestinal, infecção urinária ou úlcera de decúbito — abaixo do nível da lesão medular. O tratamento consiste na remoção dos estímulos ofensivos; bloqueadores ganglionares (mecamilamina, 2,5 a 5 mg) ou outros anti-hipertensivos de curta ação são úteis em alguns pacientes.

A atenção a estes detalhes permite longevidade e vida produtiva para os pacientes com mielopatias transversas completas.

457e

Concussão e outras lesões cerebrais traumáticas

Allan H. Ropper

Quase 10 milhões de traumatismos cranianos ocorrem por ano nos Estados Unidos (EUA), e cerca de 20% deles são graves o bastante para lesionar o cérebro. Entre homens <35 anos, os acidentes, em geral colisões de veículos motorizados, são a principal causa de morte, e >70% dos casos incluem traumatismo craniano. Além disso, traumatismos cranianos leves são tão comuns que quase todos os médicos são solicitados a prestar assistência imediata ou atender pacientes que estejam apresentando diversas sequelas.

Os profissionais de saúde que assistem pacientes com traumatismo craniano devem saber que (1) um traumatismo raquimedular muitas vezes acompanha um traumatismo craniano, e deve-se ter a cautela na forma de manusear o paciente para evitar a compressão da medula devido à instabilidade da coluna vertebral; (2) a intoxicação está frequentemente associada com a lesão cerebral traumática e, quando apropriado, deve-se proceder à pesquisa de drogas e álcool; e (3) lesões adicionais, incluindo ruptura de órgãos abdominais, podem acarretar colapso vascular, choque ou angústia respiratória, os quais exigem atenção imediata.

TIPOS DE TRAUMATISMOS CRANIANOS

CONCUSSÃO

Essa forma de traumatismo craniano leve referia-se, no passado, à perda imediata e transitória da consciência, associada a um curto período de amnésia. Contudo, muitos pacientes não perdem a consciência após um traumatismo craniano menor, mas, em vez disso, ficam estonteados e confusos ou se sentem atordoados ou “vendo estrelas”, de modo que o termo *concussão* é atualmente aplicado a tais alterações cognitivas e da percepção experimentadas após um golpe na cabeça. A concussão grave pode desencadear uma crise epiléptica breve ou sinais autonômicos como palidez facial, bradicardia, desmaio com hipotensão discreta, ou reação pupilar lenta à luz; porém, a maioria dos pacientes logo retorna para um estado neurologicamente normal.

A mecânica da concussão típica envolve a desaceleração súbita da cabeça ao colidir com um objeto estacionário. Isso gera um movimento anteroposterior do cérebro dentro do crânio, devido à inércia e rotação dos hemisférios cerebrais sobre o fulcro da parte superior relativamente fixa do tronco encefálico. Acredita-se que a perda da consciência na concussão resulte de uma disfunção eletrofisiológica transitória do sistema ativador reticular no mesencéfalo superior, que se encontra no ponto de rotação **(Cap. 328)**. A transmissão de uma onda de energia cinética por todo o cérebro é uma explicação alternativa para a alteração da consciência.

Em geral, não há alterações cerebrais macroscópicas ou à microscopia óptica após uma concussão, mas alterações bioquímicas e ultraestruturais, como depleção de ATP mitocondrial e ruptura local da barreira hematencefálica, podem constituir anormalidades transitórias. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) costumam ser normais; contudo, em um pequeno número de pacientes, verifica-se a presença de fratura de crânio, hemorragia intracraniana ou contusão cerebral.

Um período breve de amnésia retrógrada e anterógrada é uma característica da concussão e cede rápido em pacientes alertas. A perda de memória se estende aos momentos antes do impacto, mas pode abranger dias ou semanas (raramente meses). No caso de lesões graves, o grau de amnésia retrógrada correlaciona-se aproximadamente com a gravidade do traumatismo. As memórias são recuperadas de forma errática a partir das mais distantes para as mais recentes, permanecendo por vezes ilhas de amnésia. O mecanismo da amnésia é desconhecido. A amnésia pós-traumática histérica não é incomum e deve ser considerada quando ocorrem anormalidades inexplicáveis do comportamento, como uma tendência a recontar eventos que não são lembrados em testes subsequentes, afeto bizarro, esquecimento do próprio nome, ou um déficit anterógrado persistente que é excessivo em comparação com o grau de lesão. **A amnésia é discutida no Capítulo 36.**

Uma concussão única não complicada apenas raramente acarreta alterações neurocomportamentais permanentes em pacientes sem problemas psiquiátricos preexistentes. No entanto, problemas residuais da memória e da concentração podem ter uma correlação anatômica com lesões cerebrais microscópicas (ver adiante).

Os mecanismos pelos quais uma lesão explosiva afeta o cérebro e causa sintomas associados com concussão – um problema principalmente na medicina militar – não são conhecidos. A energia de uma onda de explosão pode entrar no crânio a partir das aberturas das órbitas, dos canais auditivos e do forame magno. Não há alterações consistentes nos exames de imagem do cérebro, mas foram encontradas indicações mais sutis de lesão tecidual, comparáveis àquelas da concussão leve. Tem sido difícil separar os efeitos diretos da explosão das consequências de ser atirado contra objetos fixos ou traumatizado por debris voadores.

CONTUSÃO, HEMORRAGIA CEREBRAL E LESÕES AXONAIS POR CISALHAMENTO

Essas alterações patológicas resultam de traumatismo craniano grave. Uma equimose superficial do cérebro, ou *contusão*, consiste em graus variáveis de hemorragia petequial, edema e destruição tecidual. As contusões e hemorragias mais profundas resultam de forças mecânicas que deslocam e comprimem vigorosamente os hemisférios e de desaceleração do cérebro contra a parte interna do crânio, seja sob um ponto de impacto (lesão por golpe), seja quando o cérebro balança de volta, na área antipolar (lesão por contragolpe). Um traumatismo suficiente para causar inconsciência prolongada em geral produz algum grau de contusão. O impacto contundente por desaceleração, como o que ocorre contra um painel de automóvel ou na queda para a frente em uma superfície dura, causa contusões das superfícies orbitais dos lobos frontais e das partes anteriores e basais dos lobos temporais. Havendo forças laterais, como no impacto contra a coluna da porta de um automóvel, as contusões situam-se na convexidade lateral do hemisfério. Os sinais clínicos de contusão são determinados pela localização e pelo tamanho da lesão; com frequência, não há anormalidades neurológicas focais, porém essas regiões lesionadas constituem, posteriormente, os locais de cicatrizes gliais que podem produzir crises epilépticas. Hemiparesia ou preferência do olhar são típicas de contusões de tamanho moderado. Contusões bilaterais grandes provocam coma e postura em extensão, enquanto aquelas limitadas aos lobos frontais produzem um estado taciturno. As contusões no lobo temporal podem causar *delirium* ou uma síndrome agressiva, combativa.

As contusões agudas são facilmente visíveis à TC e à RM, aparecendo no início como hiperdensidades heterogêneas na TC e como áreas de sinal hiperintenso em sequências na RM em T2 e com recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR); também costuma haver edema cerebral localizado circundante **(Fig. 457e.1)** e algum grau de hemorragia subaracnóidea. A presença de sangue no líquido cerebrospinal (LCS) devido a traumatismo pode provocar reação inflamatória leve. Ao longo de alguns dias, as contusões adquirem captação periférica de contraste e edema, que podem ser confundidos com tumor ou abscesso. Reações gliais e de macrófagos resultam em depressões cicatriciais crônicas tingidas de hemossiderina no córtex (*plaques jaunes*), que constituem a principal fonte de epilepsia pós-traumática.

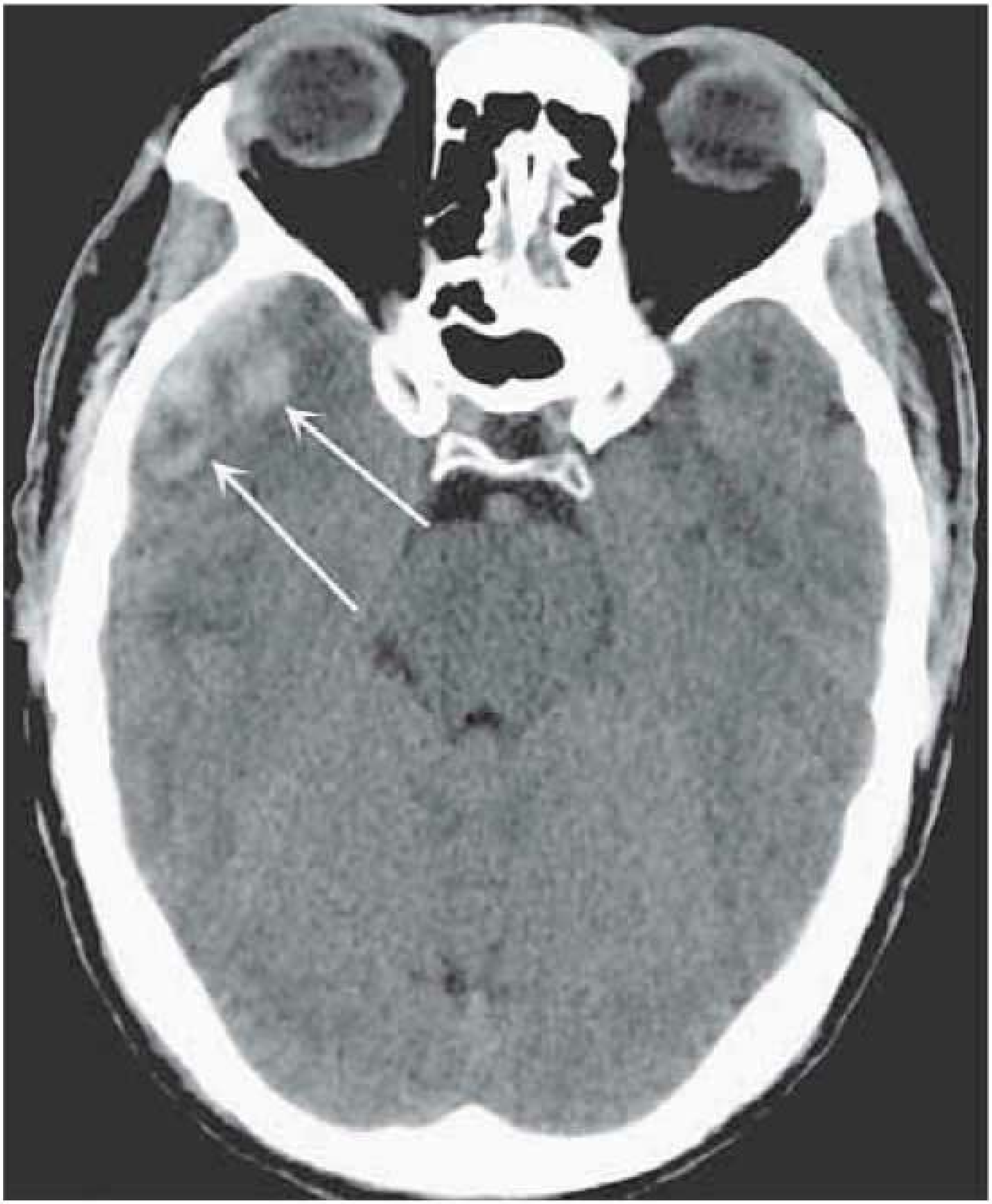

FIGURA 457e.1 Contusão cerebral traumática. TC sem contraste mostrando uma região hemorrágica hiperdensa no lobo temporal anterior.

As forças de torção ou cisalhamento no cérebro causam hemorragias nos núcleos da base e em outras regiões profundas. Hemorragias grandes após traumatismo leve sugerem que há uma diátese hemorrágica ou amiloidose cerebrovascular. Por motivos inexplicados, as hemorragias cerebrais profundas podem demorar vários dias para surgir após traumatismo grave. Portanto, a deterioração neurológica súbita em paciente comatoso ou uma elevação abrupta da pressão intracraniana (PIC) sugerem essa complicação e devem motivar avaliação por TC.

Um tipo de lesão especial da substância branca profunda consiste na ruptura mecânica difusa, ou cisalhamento, de axônios no momento do impacto. O achado mais típico são pequenas áreas de lesão tecidual no corpo caloso e na ponte dorsolateral. A presença de dano axonal multifocal disseminado em ambos os hemisférios, um estado chamado de lesão axonal difusa (LAD), tem sido proposta para explicar a persistência de coma e estado vegetativo após lesão cerebral fechada **(Cap. 328)**, mas pequenas lesões isquêmico-hemorrágicas no mesencéfalo e tálamo são uma explicação alternativa. Apenas as lesões graves por cisalhamento que contêm sangue são visualizadas na TC, em geral no corpo caloso e centro semioval **(Fig. 457e.2)**; contudo, sequências especiais da RM que detectam pequenas quantidades de sangue e imagem do tensor por difusão podem demonstrar tais lesões em toda a substância branca.

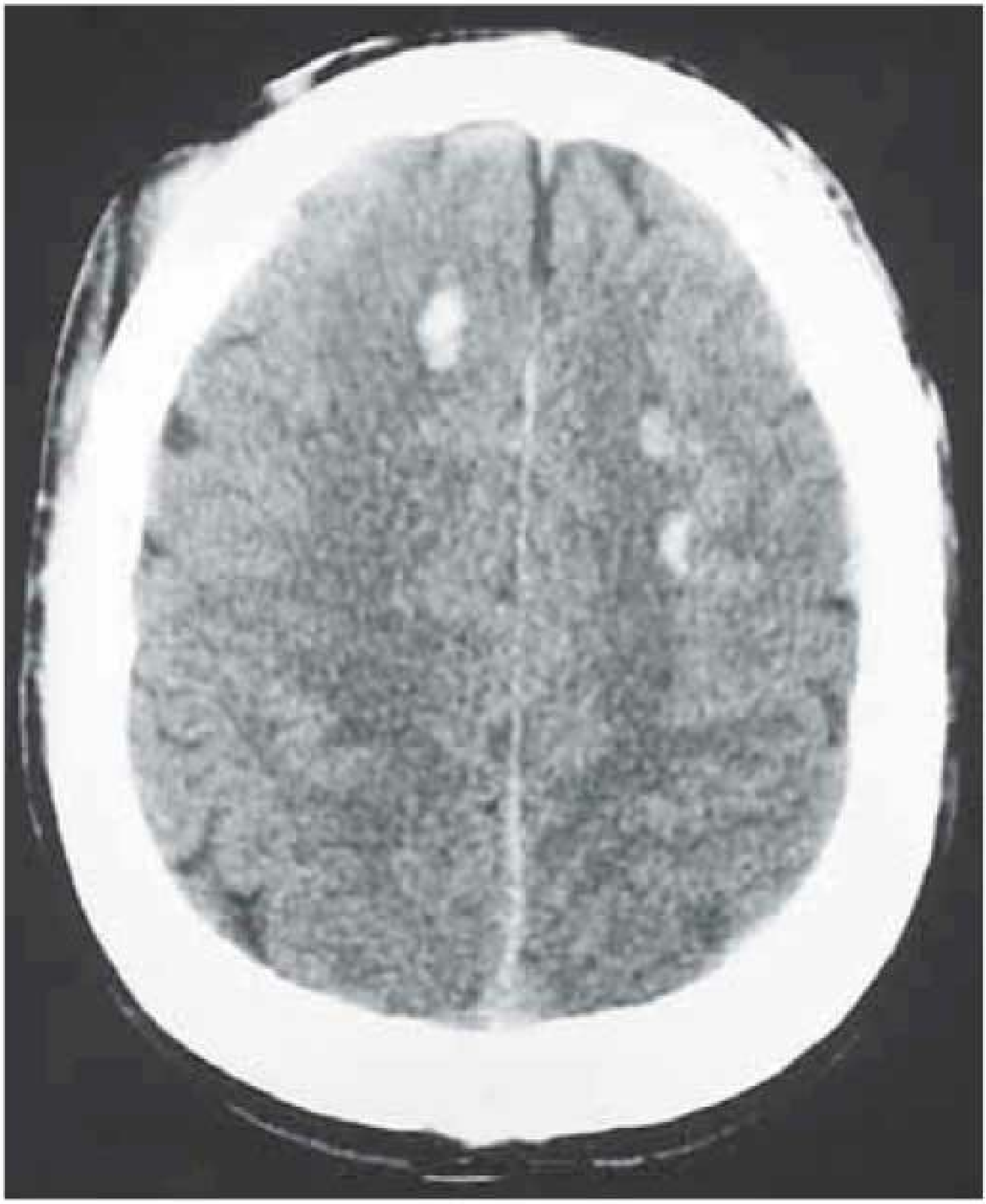

FIGURA 457e.2 **Inúmeras áreas pequenas de hemorragia e ruptura tecidual** na substância branca dos lobos frontais vistas na TC sem contraste. Essas áreas parecem refletir um tipo extremo de lesões axonais difusas por cisalhamento que ocorrem no traumatismo craniano fechado.

FRATURAS DE CRÂNIO

Um golpe no crânio que excede a tolerância elástica do osso causa fratura. As lesões intracranianas acompanham 66% das fraturas de crânio, e a presença de uma fratura aumenta em muitas vezes a chance de hematoma subdural ou extradural subjacente. Em consequência, as fraturas são, principalmente, indicadores do local e da gravidade do traumatismo. Se a membrana aracnoide subjacente for rompida, as fraturas constituem também vias potenciais para a entrada de bactérias no LCS, com risco de meningite, e para o extravasamento de LCS por meio da dura-máter. Se houver vazamento de LCS, ocorre cefaleia ortostática intensa em consequência da redução da pressão no compartimento liquórico.

A maioria das fraturas é linear e estende-se do ponto de impacto em direção à base do crânio. As fraturas basais costumam ser extensões de fraturas lineares adjacentes na convexidade do crânio, mas podem ocorrer independentemente devido a distensões no soalho da fossa craniana média ou no occipício. Em geral, localizam-se paralelamente ao osso petroso ou ao longo do osso esfenoide, em direção à sela túrcica e ao sulco etmoidal. Embora não tenha maiores complicações, a maioria das fraturas da base do crânio pode causar extravasamento de LCS, pneumocéfalo e fístulas carótido-cavernosas tardias. Hemotímpano (sangue atrás da membrana timpânica), equimose sobre o processo mastoide (sinal de Battle) e equimose periorbital ("sinal do guaxinim") estão associados a fraturas basilares. Como a radiografia rotineira pode não revelar fraturas basais, deve-se suspeitar da sua presença caso haja sinais clínicos.

O LCS pode extravasar por meio da lâmina cribriforme ou do seio paranasal adjacente e causar rinorreia do LCS (corrimento nasal aquoso). A rinorreia persistente e a meningite recorrente costumam exigir reparo cirúrgico de ruptura da dura-máter subjacente à fratura. Em geral, é difícil determinar o local do extravasamento, mas testes úteis incluem a instilação de contraste hidrossolúvel no LCS seguida de TC com o paciente em várias posições, ou a injeção de compostos de radionuclídeo ou fluoresceína no LCS e a introdução de compressas absorventes no nariz. A localização de um extravasamento intermitente raras vezes é delineada, e a maioria resolve-se espontaneamente.

Fraturas selares, mesmo aquelas associadas com disfunção neuroendócrina grave, às vezes são radiologicamente ocultas, ou evidenciam-se apenas por um nível hidroaéreo no seio esfenoide. Fraturas do dorso da sela podem causar paralisias do sexto ou do sétimo nervos cranianos ou lesão do nervo óptico.

As fraturas do osso petroso, especialmente aquelas orientadas com o eixo longitudinal do osso, podem ser acompanhadas de paralisia facial, ruptura dos ossículos da orelha e otorreia de LCS. Fraturas petrosas transversais são menos comuns; quase sempre lesionam a cóclea ou o labirinto e com frequência também o nervo facial. O sangramento externo na orelha em geral resulta de escoriação local do canal externo, mas também pode advir de fratura do osso petroso.

As fraturas do osso frontal em geral se apresentam com afundamento, acometendo os seios frontais e etmoidais e as órbitas. As fraturas com afundamento do crânio são compostas, mas podem ser assintomáticas porque a energia do impacto dissipa-se ao quebrar o osso; algumas têm contusões cerebrais subjacentes. O desbridamento imediato e a exploração das fraturas compostas são indispensáveis para evitar infecção; as fraturas simples geralmente não exigem cirurgia.

LESÕES DE NERVOS CRANIANOS

Os nervos cranianos mais frequentemente lesionados nos traumatismos cranianos são o olfatório, óptico, oculomotor e troclear; o primeiro e o segundo ramos do trigêmeo; e os nervos facial e vestibulococlear. A anosmia e a perda aparente da gustação (na verdade, perda da percepção de sabores aromáticos, com preservação da percepção dos gostos elementares) ocorrem em cerca de 10% das pessoas com traumatismo craniano grave, em especial devido a quedas sobre a parte posterior da cabeça. Essa sequela resulta de deslocamento do cérebro e cisalhamento de filamentos finos do nervo olfatório que seguem o seu trajeto ao longo da lâmina cribriforme. A recuperação pelo menos parcial da função olfatória e gustatória é esperada, mas se a anosmia persistir por vários meses o prognóstico é reservado. Lesões parciais do nervo óptico decorrentes de traumatismo fechado resultam em borramento visual, escotomas centrais ou paracentrais ou defeitos setoriais. Uma lesão orbital direta pode causar borramento visual de curta duração para objetos próximos devido à iridoplegia reversível. A diplopia limitada ao olhar para baixo e corrigida quando a cabeça é inclinada para o lado oposto ao do olho afetado indica lesão do nervo troclear (quarto nervo craniano). Muitas vezes ocorre como um problema isolado após traumatismo craniano leve, ou pode surgir por motivos desconhecidos após um atraso de vários dias. A lesão do nervo facial por uma fratura basal manifesta-se imediatamente em 3% dos traumatismos graves; também pode demorar 5 a 7 dias para aparecer. As fraturas do osso petroso, em particular do tipo transversal menos comum, são propensas a causar paralisia facial. A paralisia facial tardia que ocorre até uma semana após o trauma, cujo mecanismo é desconhecido, tem bom prognóstico. A lesão do oitavo nervo craniano por uma fratura do osso petroso causa perda auditiva, vertigem e nistagmo imediatamente após a lesão. A surdez devida à lesão do oitavo nervo craniano é rara e deve ser diferenciada da presença de sangue na orelha média, ou de ruptura dos ossículos da orelha média. Ocorrem tontura, zumbido e perda auditiva para tons altos na concussão coclear, com mais frequência após lesão explosiva.

CONVULSÕES

As *crises convulsivas* são surpreendentemente incomuns logo após um traumatismo craniano, mas pode haver um breve período de postura extensora tônica ou alguns movimentos clônicos dos membros logo após o momento do impacto. Contudo, as cicatrizes corticais superficiais que resultam das contusões são altamente epileptogênicas e depois podem manifestar-se como crises epilépticas, mesmo após muitos meses ou anos (**Cap. 445**). A intensidade do traumatismo determina aproximadamente o risco de crises epilépticas futuras. Estimou-se que 17% dos indivíduos com contusão cerebral, hematoma subdural ou perda prolongada de consciência apresentarão um distúrbio epiléptico, e que esse risco estende-se por um tempo indefinido, enquanto o risco é de 2% ou menos após traumatismo leve. A maioria das crises epilépticas no último grupo ocorre nos primeiros 5 anos após o traumatismo, mas seu início pode demorar décadas. Os traumatismos penetrantes têm taxa bem mais alta de epilepsia subsequente.

HEMATOMA SUBDURAL E EXTRADURAL

As hemorragias sob a dura-máter (subdurais) ou entre esta e o crânio (extradurais) têm características clínicas e radiológicas próprias. Estão algumas vezes associadas a contusões e outras lesões subjacentes, o que dificulta a determinação da contribuição relativa de cada componente para o estado clínico. O efeito expansivo e a elevação da PIC causados por esses hematomas podem pôr em risco a vida, o que torna obrigatório identificá-los imediatamente por TC ou RM e, quando apropriado, evacuá-los.

Hematoma subdural agudo (**Fig. 457e.3**) Um traumatismo craniano direto pode ser leve e não é essencial para que ocorra hemorragia subdural aguda, sobretudo no idoso e naqueles que usam medicamentos anticoagulantes. As forças de aceleração em si, como na lesão em chicotada, às vezes são suficientes para produzir hematoma subdural. Até 33% dos pacientes têm um intervalo lúcido durante minutos a horas antes de o coma sobrevir, porém a maioria apresenta-se sonolenta ou comatosa desde o momento da lesão. Cefaleia unilateral e midríase discreta no lado do hematoma estão frequentemente – mas nem sempre – presentes. Estupor ou coma, hemiparesia e aumento pupilar unilateral são os sinais dos hematomas maiores. Em um paciente que manifesta deterioração aguda, orifícios de trepanação (drenagem) ou craniotomia de emergência são apropriados. Os hematomas subdurais pequenos podem ser assintomáticos e em geral não precisam de evacuação se não sofrerem expansão.

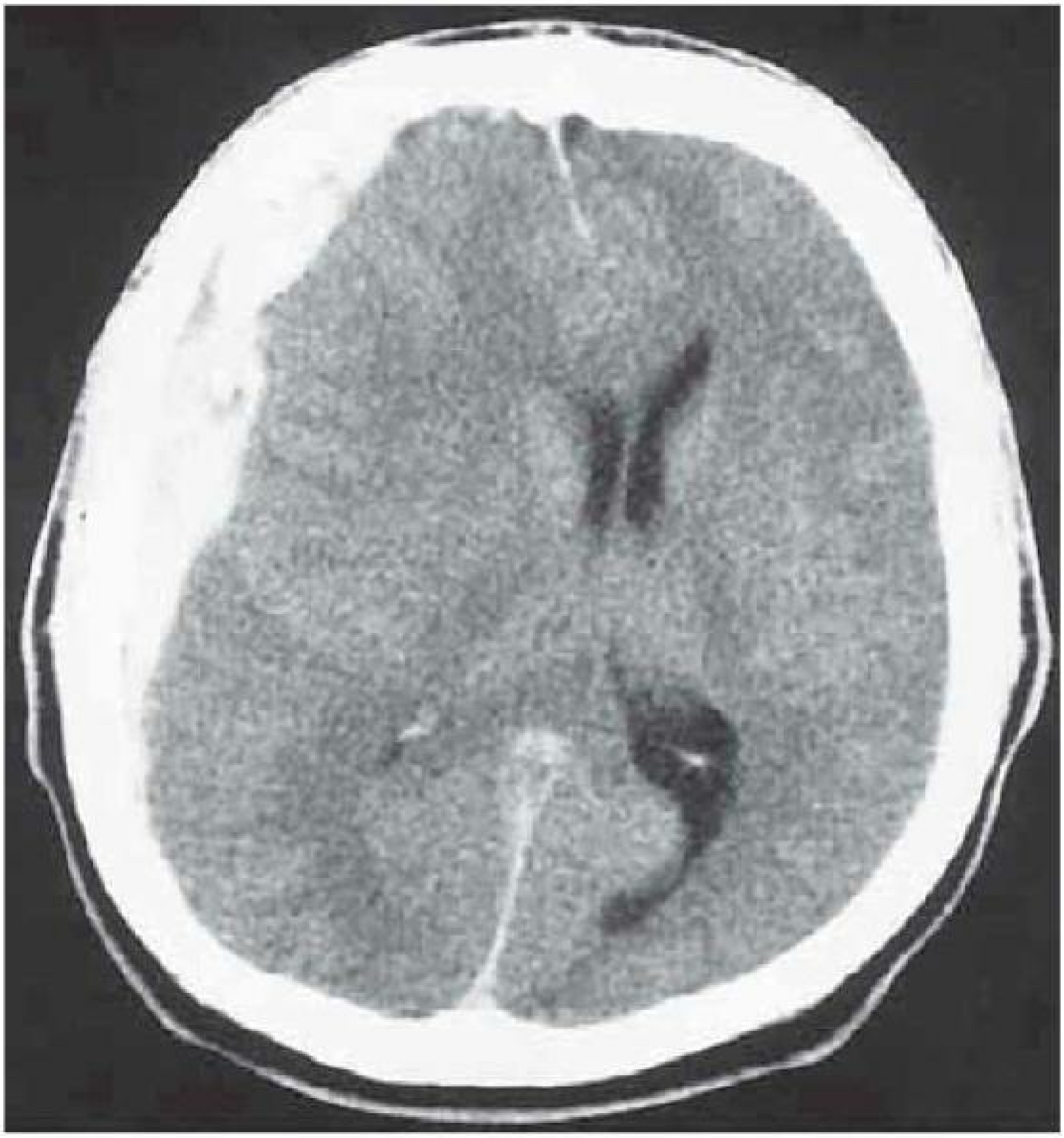

FIGURA 457e.3 Hematoma subdural agudo. A TC sem contraste revela um coágulo hiperdenso que tem borda irregular com o cérebro e causa mais deslocamento horizontal (efeito de massa) do que seria esperado por sua espessura. O efeito de massa desproporcional resulta da grande extensão rostrocaudal desses hematomas. Compare com a Figura 457e.4.

Uma síndrome de evolução subaguda devida a hematoma subdural ocorre dias a semanas após o traumatismo, com sonolência, cefaleia, confusão ou hemiparesia leve, habitualmente em alcoolistas e no idoso e, com frequência, após traumatismo apenas leve. Nos exames de imagem, os hematomas subdurais aparecem como coleções em forma de crescente sobre a convexidade do hemisfério, com maior frequência na região frontotemporal e com menor frequência na fossa média inferior ou sobre os polos occipitais (Fig. 457e.3). Os hematomas inter-hemisféricos, na fossa posterior ou bilaterais nas convexidades são menos frequentes e difíceis de diagnosticar clinicamente, mas em geral detectam-se sonolência e os sinais neurológicos esperados para cada região. O sangramento que causa hematomas maiores é predominantemente de origem venosa, porém muitas vezes encontram-se outros locais de sangramento arteriais à cirurgia, e alguns hematomas grandes têm origem exclusivamente arterial.

Hematoma extradural **(Fig. 457e.4)** Esses hematomas geralmente evoluem com mais rapidez do que os hematomas subdurais, portanto são mais traiçoeiros. Ocorrem em até 10% dos casos de traumatismo craniano grave e associam-se a lesão cortical subjacente com menor frequência do que os hematomas subdurais. A maioria dos pacientes está inconsciente quando socorrida. Um "intervalo lúcido" de vários minutos a horas antes que sobrevenha o coma é mais típico da hemorragia extradural, mas ainda é incomum, e a hemorragia extradural não é a única causa dessa sequência de eventos. Indicam-se evacuação cirúrgica rápida e ligadura ou cauterização do vaso lesionado, em geral a artéria meníngea média lacerada por uma fratura do crânio sobrejacente.

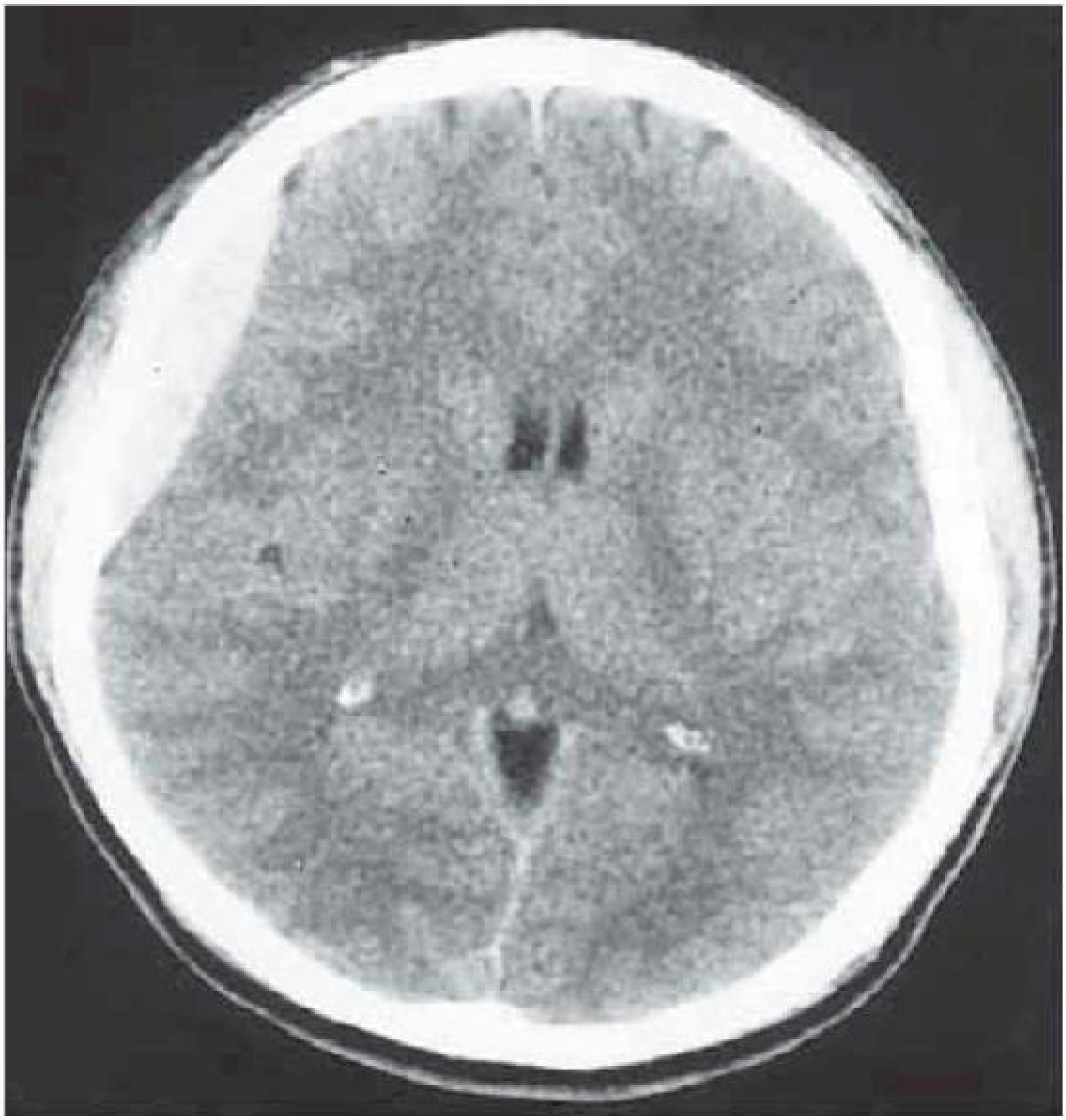

FIGURA 457e.4 Hematoma extradural agudo. A dura-máter firmemente aderida é descolada da tábua interna do crânio, produzindo uma hemorragia de forma lenticular típica na TC sem contraste. Os hematomas extradurais em geral são causados por uma ruptura da artéria meníngea média após fratura do osso temporal.

Hematoma subdural crônico **(Fig. 457e.5)** Uma síndrome de evolução subaguda devida a hematoma subdural ocorre dias a semanas após o traumatismo, com sonolência, cefaleia, confusão ou hemiparesia leve, habitualmente em alcoolistas e no idoso e, com frequência, após traumatismo apenas leve ou não percebido. Nos exames de imagem, os hematomas subdurais crônicos aparecem como coágulos em forma de crescente sobre a convexidade de um ou ambos os hemisférios, com mais frequência na região frontotemporal (Fig. 457e.3). Pode-se ou não obter uma história de traumatismo relacionado com o hematoma subdural crônico; a lesão pode ter sido trivial e esquecida, em particular no idoso e naqueles com uma diátese hemorrágica. Cefaleia é comum, mas não invariável. Outras manifestações que podem aparecer semanas depois incluem lentidão de raciocínio, alteração vaga de personalidade, crise epiléptica ou hemiparesia leve. A intensidade da cefaleia flutua, às vezes com mudanças na posição da cabeça.

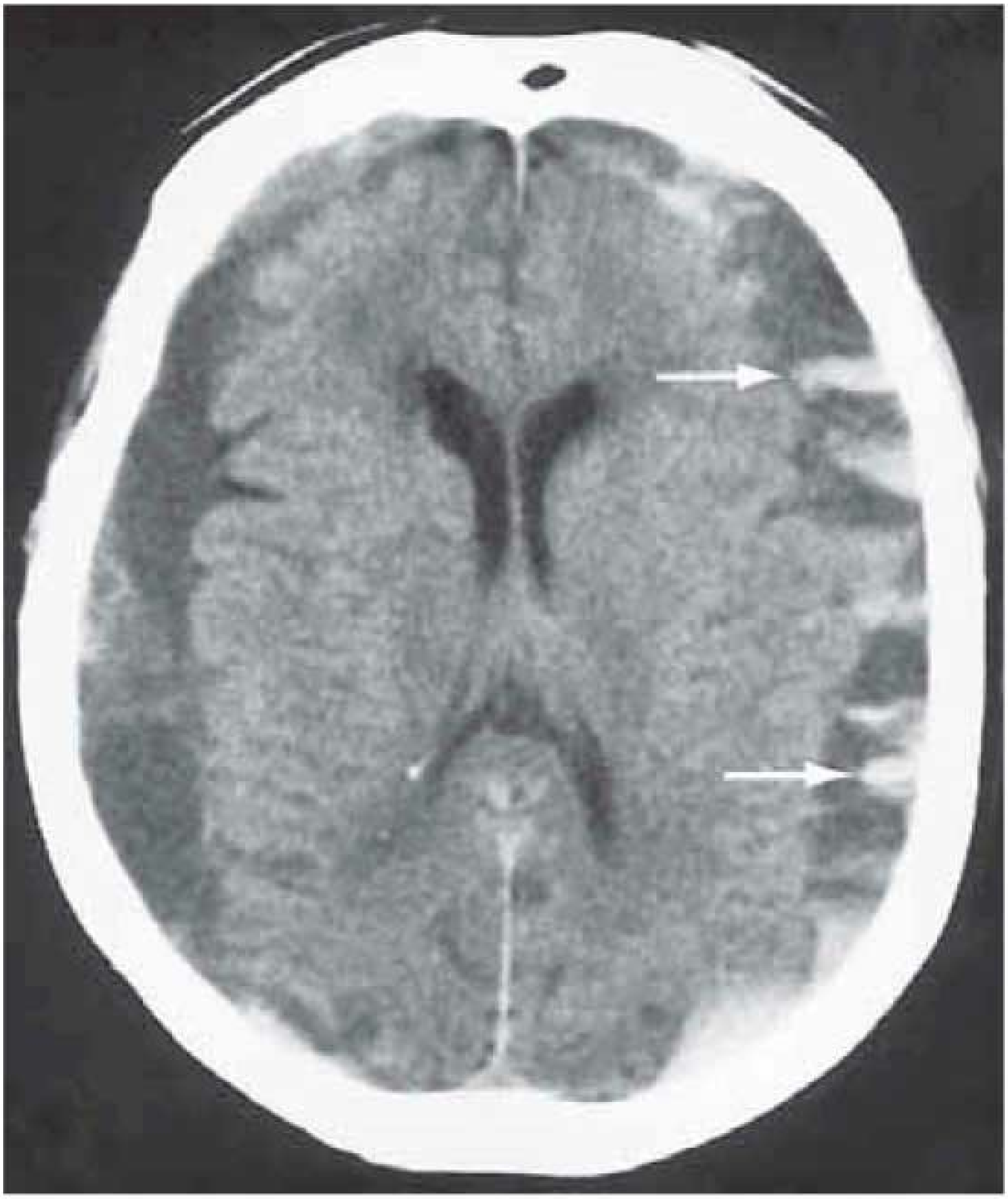

FIGURA 457e.5 TC de hematomas subdurais bilaterais crônicos de épocas diferentes. As coleções começaram como hematomas agudos e tornaram-se hipodensas em comparação com o cérebro adjacente, após um período em que elas eram isodensas e difíceis de detectar. Há algumas áreas de sangue em resolução entremeadas pela coleção formada mais recentemente à esquerda (*setas*).

Os hematomas subdurais bilaterais crônicos produzem síndromes clínicas intrigantes, e a impressão clínica inicial pode ser de acidente vascular encefálico, tumor cerebral, intoxicação medicamentosa, depressão, ou uma doença demencial. A sonolência, a desatenção e a incoerência do pensamento costumam ser mais proeminentes do que os sinais focais, como a hemiparesia. Raramente, hematomas crônicos causam breves episódios de hemiparesia ou de afasia, que são indistinguíveis dos ataques isquêmicos transitórios. Os pacientes com hematomas subdurais bilaterais não detectados exibem baixa tolerância à cirurgia, à anestesia e a fármacos depressores do sistema nervoso; a sonolência e a confusão persistem por longo período de tempo no pós-operatório.

A TC sem contraste mostra inicialmente uma massa hipodensa sobre a convexidade do hemisfério **(Fig. 457e.5)**. Entre 2 e 6 semanas após o sangramento inicial o coágulo torna-se isodenso em comparação com o cérebro adjacente e pode não ser evidente. Muitos hematomas subdurais que estão presentes por várias semanas contêm áreas de sangue entremeado com líquido seroso. Os hematomas crônicos bilaterais podem passar despercebidos devido à ausência de desvios teciduais laterais; essa circunstância é sugerida por uma TC "hipernormal" com sulcos corticais plenos e ventrículos pequenos. A infusão de meio de contraste mostra captação pela cápsula fibrosa vascular circundando a coleção. A RM é confiável para identificar hematomas subagudos e crônicos.

A observação clínica combinada com exames de imagem seriados é uma conduta sensata nos pacientes com poucos sintomas, como cefaleia isolada, e naqueles com coleções subdurais crônicas pequenas. O tratamento do hematoma subdural crônico que apresenta sintomas mínimos com glicocorticoides é preferido por alguns médicos, porém a evacuação cirúrgica costuma ser mais bem-sucedida. As membranas fibrosas que crescem a partir da dura-máter e encapsulam a coleção exigem ressecção cirúrgica para prevenir novos acúmulos de líquido. Os pequenos hematomas são reabsorvidos, deixando apenas as membranas organizadas. Nos exames de imagem, os hematomas subdurais muito crônicos são difíceis de distinguir de higromas, que são coleções de LCS por uma laceração na membrana aracnoide.

SÍNDROMES CLÍNICAS E TRATAMENTO DO TRAUMATISMO CRANIANO

TRAUMATISMO LEVE

O paciente que teve breve perda da consciência ou que ficou atordoado depois de um traumatismo craniano leve torna-se, em geral, totalmente alerta e atento dentro de poucos minutos, mas pode queixar-se de cefaleia, tontura, desmaio, náuseas, episódio único de vômito, dificuldade de concentração, breve período de amnésia ou leve turvação da visão. Essa síndrome de concussão típica tem bom prognóstico, com pouco risco de deterioração subsequente. As crianças são particularmente propensas a sonolência, vômitos e irritabilidade, e esses sintomas algumas vezes só ocorrem várias horas após traumatismos aparentemente triviais. Uma síncope vasovagal que sucede ao traumatismo pode gerar preocupação indevida. É comum haver cefaleia frontal ou generalizada nos dias seguintes ao traumatismo. Pode ser enxaquecosa (latejante e hemicraniana), ou contínua e bilateral. Após várias horas de observação, os pacientes com traumatismo leve podem ter alta, mas devem permanecer sob observação por um familiar ou amigo durante pelo menos um dia, com instruções escritas para retorno caso os sintomas piorem.

Cefaleia intensa persistente e vômitos repetidos sem alteração da consciência e sem sinais neurológicos focais em geral são benignos, mas deve-se obter uma TC, e um período de observação mais longo é apropriado. A decisão de solicitar exames de imagem também depende dos sinais clínicos sugestivos de que o impacto foi grave (p. ex., confusão persistente, hematoma periorbital ou mastoide, vômitos repetidos, fratura de crânio palpável), da gravidade de outras lesões corporais e do grau de vigilância que se pode esperar após a alta. Dois estudos indicaram que idade mais avançada, dois ou mais episódios de vômitos, amnésia anterógrada persistente ou retrógrada por mais de 30 minutos, crise epiléptica e intoxicação concomitante por fármaco ou álcool são indicadores sensíveis (mas não específicos) de hemorragia intracraniana que justificam a obtenção de uma TC. Pode ser apropriado ser mais liberal na solicitação de TC em crianças, pois um pequeno número, mesmo sem perda da consciência, exibirá lesões intracranianas traumáticas, mas isso expõe a criança à radiação.

Concussão nos esportes Na ausência atual de dados adequados, uma abordagem de bom senso à concussão atlética tem sido retirar o indivíduo do jogo imediatamente e evitar esportes de contato durante pelo menos vários dias após um traumatismo leve e por um maior período de tempo se houver traumatismo mais grave ou sintomas neurológicos prolongados, como cefaleia e dificuldade de concentração. O paciente não deve retornar ao jogo a menos que todos os sintomas estejam resolvidos e uma avaliação tenha sido feita por um profissional de saúde com experiência no tratamento de concussões. Após a recuperação, o indivíduo pode iniciar um programa gradual de atividade progressiva. Os atletas mais jovens são particularmente propensos a experimentar sintomas protraídos de concussão, podendo ser razoável um retorno mais lento ao esporte nesse grupo etário. Essas diretrizes visam, em parte, evitar uma perpetuação dos sintomas, mas também prevenir a rara *síndrome do segundo impacto,* na qual edema cerebral difuso e fatal sucede a um segundo traumatismo craniano leve.

No passado, o declínio mental em boxeadores no final de suas carreiras era chamado de *demência pugilística*. Há algumas evidências de que concussões repetidas por outros esportes estão associadas com um distúrbio cognitivo semelhante tardio e progressivo causado principalmente pela deposição de proteína tau em neurônios corticais. O cérebro desses pacientes mostra deposição de proteína tau nas camadas corticais superficiais e particularmente nas profundidades dos sulcos dentro do córtex frontal, um padrão denominado *encefalopatia traumática crônica* (ETC) e que difere de outros distúrbios neurodegenerativos. A ETC é uma entidade intensamente estudada e provocativa. A sua contribuição, se é que existe, para a demência tardia e parkinsonismo em ex-atletas, soldados ou outras pessoas com lesões concussivas repetidas é desconhecida. **A ETC também é discutida no Capítulo 444e.**

TRAUMATISMO DE INTENSIDADE INTERMEDIÁRIA

Os pacientes que não estão totalmente alerta ou que apresentam confusão persistente, alterações de comportamento, tontura extrema ou sinais neurológicos focais como hemiparesia devem ser hospitalizados e submetidos a um exame de imagem cerebral. Em geral, encontra-se contusão ou hematoma cerebral. As síndromes comuns incluem: (1) *delirium* com recusa a ser examinado ou movido, agressividade verbal e resistência se for perturbado (contusões do lobo temporal anterior); (2) estado mental quieto, desinteressado, lento (abulia), alternando com irascibilidade (contusões frontal inferior e frontopolar); (3) déficit focal como afasia ou hemiparesia leve (devida a hematoma subdural ou contusão da convexidade ou, menos frequentemente, dissecção da artéria carótida); (4) confusão e desatenção, baixo desempenho em tarefas mentais simples e orientação flutuante (associada a vários tipos de lesões, incluindo as descritas antes e com contusões frontais mediais e hematoma subdural inter-hemisférico); (5) vômitos repetidos, nistagmo, sonolência e instabilidade (concussão labiríntica, mas às vezes devido a hematoma subdural na fossa posterior ou dissecção da artéria vertebral); e (6) diabetes insípido (lesão da eminência mediana ou do pedículo hipofisário). As lesões de grau intermediário muitas vezes são complicadas por intoxicação por drogas ou álcool, e pode haver traumatismo raquimedular cervical clinicamente não evidenciado. As lesões explosivas costumam ser acompanhadas pela ruptura das membranas timpânicas.

Após remoção cirúrgica apropriada de hematomas, a maioria dos pacientes nessa categoria melhora ao longo de várias semanas. Durante a primeira semana, o nível de consciência, a memória e outras funções cognitivas com frequência flutuam, e agitação e sonolência são comuns. As alterações do comportamento tendem a piorar à noite, a exemplo da muitas outras encefalopatias, e podem ser tratadas com doses baixas de fármacos antipsicóticos. As anormalidades sutis da atenção, do intelecto, da espontaneidade e da memória normalizam-se semanas ou meses após o traumatismo, às vezes de maneira abrupta. Os problemas cognitivos persistentes são discutidos adiante.

TRAUMATISMO GRAVE

Os pacientes em coma desde o momento da lesão exigem assistência neurológica imediata e reanimação. Após a intubação, avaliam-se, tendo-se o cuidado de imobilizar a coluna cervical, a profundidade do coma, o tamanho e a reatividade das pupilas, os movimentos dos membros e as respostas de Babinski. Tão logo as funções vitais permitam e tenham-se obtido radiografias da coluna cervical e uma TC, o paciente deve ser transportado para uma unidade de terapia intensiva. A hipoxia deve ser revertida e deve-se utilizar soro fisiológico como solução na reanimação, em lugar de albumina. O achado de um hematoma extradural ou subdural ou hemorragia intracerebral extensa são geralmente indicações para cirurgia imediata e descompressão intracraniana nos pacientes que possam ser recuperados nos demais aspectos. A mensuração da PIC com um cateter ventricular ou dispositivo de fibra óptica para guiar o tratamento tem sido favorecida por muitas unidades, mas não melhora os desfechos clínicos. Soluções intravenosas hiperosmolares são usadas em vários regimes para limitar a pressão intracraniana. A abordagem inerentemente atraente de remover porções do crânio para descomprimir o conteúdo intracraniano, como tem sido feita com sucesso para o edema cerebral após infarto cerebral, ainda não se mostrou efetiva na lesão cerebral traumática. O uso de medicamentos antiepilépticos profiláticos tem sido recomendado, porém existem poucos dados que sustentem essa conduta. **O tratamento da PIC elevada, uma manifestação frequente do traumatismo craniano grave, é descrito no Capítulo 330.**

GRADUAÇÃO E PROGNÓSTICO

No traumatismo craniano grave, constatou-se que as manifestações clínicas de abertura ocular, melhor resposta motora dos membros e emissão verbal são fatores preditivos do prognóstico. Essas três respostas são avaliadas pela Escala de Coma de Glasgow; atribui-se um escore entre 3 e 15 **(Quadro 457e.1)**. Mais de 85% dos pacientes com escores agregados menores que 5 morrem dentro de 24 horas. Contudo, um grupo de pacientes com escores um pouco mais altos, incluindo alguns sem resposta pupilar à luz, sobrevivem, o que sugere que o tratamento inicial agressivo justifica-se na maioria dos pacientes. Pacientes com menos de 20 anos, em especial crianças, podem ter recuperação notável após manifestarem sinais neurológicos iniciais funestos. Em um grande estudo sobre traumatismo craniano grave, 55% das crianças tiveram bom prognóstico após 1 ano, em comparação com 21% dos adultos. Idade mais avançada, PIC elevada, hipoxia ou hipotensão precoce, compressão do tronco encefálico na TC ou RM e atraso na evacuação de hemorragias intracranianas grandes são indicadores de prognóstico ruim.

QUADRO 457e.1 **ESCALA DE COMA DE GLASGOW PARA TRAUMATISMO CRANIANO**

Abertura ocular (O)		Melhor resposta verbal (V)	
Espontânea	4	Orientada	5
À voz alta	3	Confusa, desorientada	4

À dor	2	Palavras inapropriadas	3
Sem resposta	1	Sons incompreensíveis	2
		Sem resposta	1
Melhor resposta motora (M)			
Obedece	6		
Localiza	5		
Retira (flexão)	4		
Flexão anormal	3		
Extensão	2		
Sem resposta	1		

Nota: Escore do coma = O + M + V. Os pacientes com escore de 3 ou 4 têm uma chance de 85% de morrer ou permanecer em estado vegetativo, enquanto escores superiores a 11 indicam probabilidade de apenas 5 a 10% de morte ou estado vegetativo e 85% de chance de incapacidade moderada ou boa recuperação. Escores intermediários correlacionam-se com chances proporcionais de recuperação.

SÍNDROME PÓS-CONCUSSÃO

A *síndrome pós-concussão* refere-se a um estado após traumatismo craniano leve que consiste em fadiga, tontura, cefaleia e dificuldade de concentração. A síndrome simula a astenia e a depressão ansiosa. Com base em modelos experimentais, propôs-se que lesões axonais sutis por cisalhamento ou alterações bioquímicas ainda indefinidas seriam responsáveis pelos sintomas cognitivos. Nos traumatismos moderados e graves, alterações neuropsicológicas como dificuldade de atenção, de memória e outros déficits cognitivos estão inegavelmente presentes e às vezes são graves, porém muitos problemas identificados em testes formais não afetam o funcionamento diário. Os escores dos testes tendem a melhorar rapidamente nos primeiros 6 meses após o traumatismo, e depois com lentidão durante anos.

O tratamento da síndrome pós-concussão requer a identificação e o tratamento de cada elemento separado de depressão, insônia, ansiedade, cefaleia persistente e tontura. Mostrou-se que uma explicação clara dos problemas que podem suceder à concussão reduz as queixas subsequentes. Deve-se ter o cuidado para evitar o uso prolongado de fármacos que causam dependência. A cefaleia pode ser inicialmente tratada com paracetamol e amitriptilina em baixas doses. Exercícios vestibulares **(Cap. 28)** e doses baixas de supressores vestibulares, como a prometazina, podem ser úteis quando o principal problema é a tontura. Os pacientes que após um traumatismo leve ou moderado têm dificuldade de memória ou na execução de tarefas cognitivas complexas no trabalho podem ser tranquilizados de que esses problemas costumam melhorar ao longo de 6 a 12 meses, e a carga de trabalho deve ser reduzida nesse intervalo. Convém obter testes neuropsicológicos quantitativos e seriados a fim de se ajustar o ambiente de trabalho às capacidades do paciente e documentar a melhora ao longo do tempo. O benefício potencial dos exercícios cognitivos é incerto, em contraste com o repouso e a redução dos desafios mentais. Os indivíduos previamente energéticos e resilientes em geral são aqueles que terão as melhores recuperações. Nos pacientes com sintomas persistentes, existe a possibilidade de simulação ou prolongamento em razão de litígio.

458

Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

As doenças desmielinizantes são distúrbios imunologicamente mediados que se caracterizam pela destruição preferencial da mielina do sistema nervoso central (SNC). O sistema nervoso periférico (SNP) é poupado, e a maioria dos pacientes não apresenta qualquer evidência de doença sistêmica associada. A esclerose múltipla, a doença mais comum dessa categoria, ocupa o segundo lugar, depois do traumatismo, como causa de incapacidade neurológica, começando no início ou na metade da vida adulta.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação, desmielinização, gliose (formação de cicatrizes) e perda neuronal; a evolução pode ser com recidivas e remissões ou progressiva. Em geral, as lesões da EM se desenvolvem em diferentes momentos e em localizações distintas do SNC (i.e., diz-se que a EM se propaga no tempo e no espaço). A EM acomete cerca de 350.000 indivíduos nos Estados Unidos (EUA) e 2,5 milhões no mundo. A evolução clínica é extremamente variável, desde um quadro benigno até doença rapidamente progressiva e incapacitante que exige ajustes profundos no estilo de vida.

PATOGÊNESE

Patologia As novas lesões da EM começam com revestimento perivenular por células mononucleares inflamatórias, predominantemente células T e macrófagos, que também infiltram a substância branca circundante. Nos locais de inflamação, a barreira hematencefálica (BHE) é afetada; entretanto, diferentemente do que ocorre na vasculite, a parede vascular é preservada. O envolvimento do sistema imune humoral também é evidente; linfócitos B, em pequeno número, também infiltram o sistema nervoso, há autoanticorpos específicos contra mielina presentes nas bainhas de mielina em degeneração, e o sistema complemento é ativado. A desmielinização é a marca patológica, e evidências de degeneração de mielina são encontradas bem no início do processo de lesão tissular. Uma característica notável das placas de EM é a sobrevivência de células precursoras de oligodendrócitos — e, em muitas lesões, essas células estão presentes em número maior do que no tecido normal —, mas elas não se diferenciam em células maduras produtoras de mielina. Em algumas lesões, os oligodendrócitos sobreviventes, ou aqueles que se diferenciam a partir de células precursoras, remielinizam parcialmente os axônios desnudos sobreviventes, produzindo as assim chamadas *placas fantasmas*. À medida que as lesões evoluem, ocorre proliferação acentuada de astrócitos (gliose). Com o tempo, estruturas linfocíticas ectópicas semelhantes a folículos, formadas por agregados de células T e B que lembram tecido linfoide secundário, surgem nas meninges e especialmente recobrindo os sulcos profundos do córtex além dos espaços perivasculares. Embora a preservação relativa dos axônios seja típica da EM, pode ocorrer também destruição axônica parcial ou total, sobretudo nas lesões altamente inflamatórias. Por conseguinte, a EM não é apenas uma doença da mielina, e a patologia neuronal está sendo cada vez mais reconhecida como um fator contribuinte importante para a incapacidade neurológica irreversível. Inflamação, desmielinização e formação de placas também ocorrem no córtex cerebral, e a perda significativa de axônios, indicando morte dos neurônios, é disseminada, em particular nos casos avançados (ver “Neurodegeneração”, adiante).

Fisiologia Nos axônios mielinizados, a condução nervosa ocorre de forma saltatória, com o impulso nervoso saltando de um nodo de Ranvier para o seguinte sem despolarização da membrana axonal abaixo da bainha de mielina entre os nós **(Fig. 458.1)**. Com isso, a velocidade de condução é consideravelmente maior (~70 m/s) em comparação com a velocidade (~1 m/s) produzida com a propagação contínua nos nervos não mielinizados. Ocorre bloqueio da condução quando o impulso nervoso não é capaz de atravessar o segmento desmielinizado. Isso pode acontecer quando a membrana axonal em repouso torna-se hiperpolarizada em razão da exposição dos canais de potássio dependentes da voltagem normalmente ocultos sob a bainha de mielina. Um bloqueio de condução temporário muitas vezes sucede um evento desmielinizante, antes que os canais de sódio (originalmente concentrados nos nodos) tenham chance de se redistribuir ao longo do axônio desnudo **(Fig. 458.1)**. Essa redistribuição mais tarde possibilita a propagação contínua dos potenciais de ação nervosos por meio do segmento desmielinizado. O bloqueio da condução pode ser incompleto, afetando as séries de impulsos de alta frequência, mas não as de baixa frequência. O bloqueio variável da condução pode resultar de temperatura corporal elevada ou alterações metabólicas e explicar flutuações clínicas de uma hora para outra ou em associação à febre ou ao exercício. Uma condução mais lenta ocorre quando os segmentos desmielinizados da membrana axônica são reorganizados para sustentar a propagação contínua (lenta) dos impulsos nervosos.

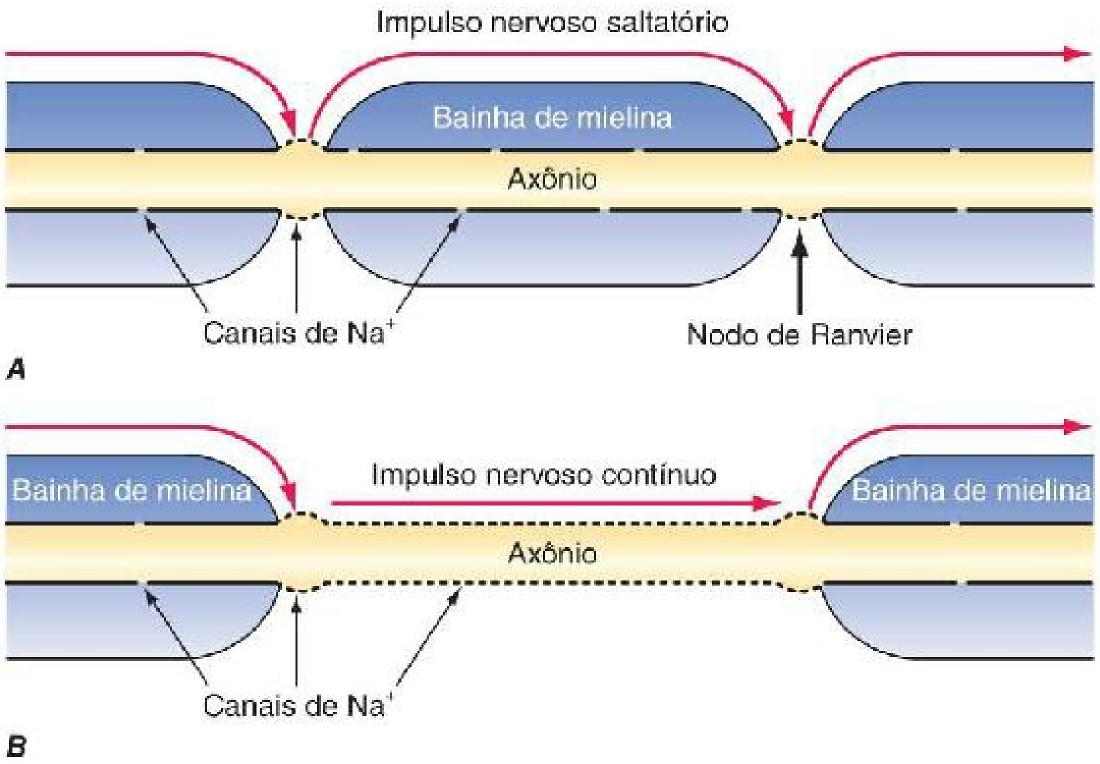

FIGURA 458.1 Condução nervosa nos axônios mielinizados e desmielinizados. ***A.*** Na condução nervosa saltatória nos axônios mielinizados, o impulso nervoso pula de um nodo de Ranvier para o seguinte. Os canais de sódio (mostrados como lacunas na linha preta contínua) estão concentrados nos nodos, onde ocorre despolarização axonal. ***B.*** Após a desmielinização, canais de sódio adicionais se redistribuem ao longo do axônio, permitindo, assim, a propagação contínua do potencial de ação nervoso apesar da ausência de mielina.

Epidemiologia A EM é aproximadamente três vezes mais comum em mulheres. A faixa etária típica para o início da doença é de 20 a 40 anos (um pouco mais tarde nos homens), mas a doença pode se apresentar em qualquer período da vida. Em cerca de 10% dos casos a doença se inicia antes dos 18 anos de idade, e em uma pequena porcentagem de casos, antes dos 10 anos de idade.

Variações na distribuição geográfica da EM foram observadas repetidamente, com a maior prevalência conhecida (250 por 100.000) nas Ilhas Orkney, situadas ao norte da Escócia. Em outras áreas da zona temperada (p. ex., norte da América do Norte e da Europa, sul da Austrália e da Nova Zelândia), a prevalência da EM é de 0,1 a 0,2%. Comparativamente, nos trópicos (p. ex., Ásia, África Equatorial e Oriente Médio), a prevalência costuma ser 10 a 20 vezes menor.

A prevalência da EM aumentou constantemente (e de maneira dramática) em diversas regiões do mundo durante a segunda metade do século passado, refletindo, presumivelmente, o impacto de algum desvio ambiental. Além disso, o fato de tal aumento ter ocorrido principalmente (ou exclusivamente) em mulheres indica que elas são mais responsivas a essa mudança ambiental.

Os fatores de risco bem estabelecidos para EM incluem deficiência de vitamina D, exposição ao vírus Epstein-Barr (EBV) após a primeira infância e tabagismo.

A deficiência de vitamina D foi associada a um aumento do risco de EM, e há dados a sugerir que a deficiência mantida pode aumentar a atividade da doença após sua instalação. Os efeitos imunorreguladores da vitamina D talvez expliquem essa aparente relação. A exposição da pele à radiação ultravioleta B do sol é essencial para a biossíntese da vitamina D, e esta produção endógena é a fonte mais importante de vitamina D na maioria dos indivíduos; uma dieta rica em peixes gordurosos é outra fonte de vitamina D. Nas maiores latitudes, a quantidade de radiação UVB que atinge a superfície da Terra costuma ser insuficiente, em particular durante os meses de inverno e, consequentemente, é comum encontrar níveis séricos baixos de vitamina D nas zonas de clima temperado. Com a prática comum de evitar a exposição direta aos raios solares e com o uso disseminado de filtros solares (fator de proteção solar [FPS] 15) que bloqueiam 94% da radiação UVB, seria esperado o agravamento da deficiência de vitamina D na população.

As evidências de que a infecção remota pelo EBV teria alguma participação na EM provêm de diversos estudos epidemiológicos e laboratoriais. O risco maior de mononucleose infecciosa (associado com infecção relativamente tardia por EBV) e títulos aumentados de anticorpos contra antígenos nucleares associados à latência do EBV foram repetidamente associados com risco de EM, embora um papel causal para o EBV não tenha sido estabelecido.

A história de tabagismo também foi associada com risco de EM. É interessante observar que em modelos animais de EM, os pulmões foram identificados como um local crítico para a ativação de linfócitos T patogênicos responsáveis pela desmielinização autoimune.

Dados recentes de estudos com modelos de EM também demonstraram que níveis altos de sódio na dieta ativam linfócitos T autorreativos patogênicos, o que sugere que a dieta com alto teor de sal, atualmente disseminada no mundo ocidental, pode fazer parte da explicação para o aumento observado da prevalência de EM nos últimos anos.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Os indivíduos brancos correm, inerentemente, maior risco de EM do que os africanos ou asiáticos, mesmo quando residem em ambiente semelhante. A EM também se concentra em algumas famílias, e estudos de adoção, meios-irmãos, gêmeos e cônjuges indicam que a agregação familiar decorre de fatores genéticos, e não ambientais **(Quadro 458.1)**.

A suscetibilidade à EM é poligênica, sendo que cada gene contribui com uma parcela relativamente pequena do risco global. O sinal mais forte de suscetibilidade nos estudos genômicos amplos foi identificado no gene HLA-DRB1 na região classe II do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), e tal associação responde por cerca de 10% do risco da doença. Essa associação HLA, descrita pela primeira vez há muitas décadas, sugere que a EM, em seu cerne, é uma doença autoimune antígeno-específica. Os estudos de associação do genoma inteiro já identificaram aproximadamente 110 outras variantes de suscetibilidade à EM, sendo que cada uma delas produz um efeito discreto sobre o risco de EM. A maioria dessas variantes genéticas associadas à EM desempenha papéis conhecidos no sistema imune adaptativo; por exemplo, os genes para o receptor de interleucina (IL) 7 (CD127), o receptor de IL-2 (CD25) e a molécula LFA-3 coestimuladora das células T (CD58); algumas variantes também influenciam a suscetibilidade a outras doenças autoimunes, além da EM. As variantes identificadas até agora carecem de especificidade e de sensibilidade para a EM; por conseguinte, neste momento elas não são úteis para estabelecer o diagnóstico nem para prever a futura evolução da doença.

QUADRO 458.1 **RISCO DE DESENVOLVER ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)**

1 em 3	Se um gêmeo idêntico tiver EM
1 em 15	Se um gêmeo fraterno tiver EM
1 em 25	Se um irmão tiver EM
1 em 50	Se um genitor ou meio-irmão tiver EM
1 em 100	Se um primo em primeiro grau tiver EM
1 em 1.000	Se o cônjuge tiver EM
1 em 1.000	Se ninguém da família tiver EM

IMUNOLOGIA Uma reação pró-inflamatória autoimune direcionada contra um componente da mielina no SNC e, talvez, contra outros elementos neurais também, continua sendo a base dos conceitos atuais sobre a patogênese da EM.

LINFÓCITOS T AUTORREATIVOS A proteína básica da mielina (MBP), uma proteína intracelular envolvida na compactação da mielina, é um antígeno importante para células T na encefalomielite alérgica experimental (EAE), um modelo laboratorial, e provavelmente também na EM em humanos. Foram identificadas células T reativas à MBP ativadas no sangue, no líquido cerebrospinal (LCS) e em lesões de EM. Além disso, o *DRB1*15:01* pode influenciar a resposta autoimune, visto que se liga com alta afinidade a um fragmento da MBP (que se estende pelos aminoácidos 89 a 96), estimulando respostas das células T a essa autoproteína. Duas populações diferentes de células T pró-inflamatórias provavelmente medeiam a autoimunidade na

EM. As células T auxiliares tipo 1 (TH1) que produzem interferon γ (IFN-γ) formam uma população efetora essencial, e, mais recentemente, foi estabelecido um papel para as células T T_H17 altamente pró-inflamatórias. As células T_H17 são induzidas pelo fator de crescimento transformador β (TGF-β) e pela IL-6 e são amplificadas por IL-21 e IL-23. As células T_H17 e os níveis de sua citocina correspondente IL-17 estão aumentados nas lesões de EM, bem como na circulação de indivíduos com EM ativa. Níveis circulantes elevados de IL-17 talvez sejam um marcador de evolução mais grave da EM. As citocinas T_H1, incluindo IL-2, fator de necrose tumoral α (TNF) e IFN-γ, também desempenham papéis-chave na ativação e na manutenção das respostas autoimunes, e tanto o TNF-α quanto o IFN-γ podem causar lesão direta de oligodendrócitos ou da membrana de mielina.

AUTOIMUNIDADE HUMORAL A ativação de células B e a resposta com anticorpos também parecem necessárias ao desenvolvimento pleno das lesões desmielinizantes, tanto em modelos experimentais quanto na EM humana. Clones restritos de células B de memória e plasmócitos, ativados e com experiência antigênica, estão presentes nas lesões de EM, em estruturas semelhantes a folículos linfoides nas meninges e recobrindo o córtex cerebral, e no LCS. Clones similares ou idênticos são encontrados em cada compartimento, indicando que uma resposta de células B altamente focal está ocorrendo localmente no interior do SNC nos pacientes com EM. Autoanticorpos específicos contra a mielina, alguns dirigidos contra uma proteína de mielina extracelular, a glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG), foram detectados ligados a restos de mielina vesiculados nas placas da EM. No LCS, níveis elevados de imunoglobulinas sintetizadas localmente e anticorpos oligoclonais, derivados da expansão de clones restritos de células B do SNC e plasmócitos, também são característicos da EM. O padrão de bandas oligoclonais é singular a cada indivíduo, e as tentativas de identificar os alvos desses anticorpos foram, em grande parte, malsucedidas.

DESENCADEANTES Estudos seriados de ressonância magnética (RM) na EM remitente-recorrente inicial revelam que surtos de atividade da doença inflamatória focal ocorrem com uma constância bem maior do que seria previsto pela frequência de recidivas. Por conseguinte, no início da EM, a maior parte da atividade da doença é clinicamente silenciosa. Embora os desencadeantes que causam essas crises não sejam conhecidos, é possível que semelhanças moleculares entre agentes ambientais, presumivelmente patógenos, e antígenos da mielina ativando células T patogênicas sejam responsáveis **(Cap. 377e)**.

Neurodegeneração Ocorre dano axônico em cada lesão recém-formada da EM, e acredita-se que a perda axônica cumulativa seja uma causa importante de incapacidade neurológica irreversível na EM. Até 70% dos axônios são perdidos nos tratos corticospinais laterais (p. ex., motores) em pacientes com paraparesia avançada por EM, e estudos longitudinais com RM sugerem que ocorre perda axônica progressiva com o passar do tempo nas lesões inativas estabelecidas. A desmielinização pode resultar em redução do suporte trófico dos axônios, redistribuição dos canais iônicos e desestabilização dos potenciais de ação da membrana. Inicialmente os axônios podem adaptar-se a essas lesões, mas, com o passar do tempo, muitas vezes ocorre degeneração distal e retrógrada. Portanto, a promoção da remielinização continua sendo um objetivo terapêutico importante.

Na EM progressiva, uma questão-chave não solucionada é se o processo neurodegenerativo principal ocorre primariamente no córtex cerebral, na substância branca, ou em alguma combinação dessas duas estruturas. Como mencionado antes, infiltrados de células B e T nas meninges são particularmente evidentes nos casos de EM progressiva, e esses “folículos linfoides” estão associados a ativação microglial subjacente, placas na substância cinzenta e perda de neurônios do córtex. Lesões na substância branca também podem contribuir para a EM progressiva tardia; as placas inativas em geral não são inflamatórias no centro, mas na periferia é possível encontrar micróglia e macrófagos além de evidências de lesão axonal em atividade. Isso sugere a presença de axonopatia lentamente progressiva possivelmente com expansão concêntrica, mesmo nos casos mais crônicos. Ademais, é possível haver inflamação difusa de baixo grau em uma grande área de substância branca associada com redução na coloração de mielina e lesão axonal (“matéria branca suja”). Outra característica da EM progressiva é a presença frequente de inflamação sem ruptura concomitante da BHE; é possível que essa característica explique o insucesso das imunoterapias incapazes de atravessar a BHE no tratamento de pacientes com EM progressiva.

As evidências corroboram a participação de um – ou provavelmente vários – dos seguintes mecanismos na EM progressiva. A morte axonal e neuronal pode resultar de excitotoxicidade mediada por glutamato, lesão oxidativa, acúmulo de ferro e/ou insuficiência mitocondrial ocorrendo como consequência de lesão devida a radicais livres ou acúmulo de deleções no DNA mitocondrial.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da EM pode ser abrupto ou insidioso. Os sintomas podem ser graves, ou parecer tão triviais que o paciente talvez não procure assistência médica por meses ou anos. De fato, na necropsia, cerca de 0,1% dos indivíduos assintomáticos em vida apresentarão, inesperadamente, evidências patológicas de EM. De forma semelhante, na era moderna, um exame de RM realizado por motivo não relacionado pode revelar evidências de EM assintomática. Os sintomas da EM são extremamente variados e dependem da localização e da gravidade das lesões no SNC **(Quadro 458.2)**. Com frequência, o exame revela evidências de disfunção neurológica, muitas vezes em locais assintomáticos. Por exemplo, um paciente pode apresentar sintomas em um dos membros inferiores e sinais em ambos.

QUADRO 458.2 **SINTOMAS INICIAIS DA EM**

Sintoma	Percentual dos casos	Sintoma	Percentual dos casos
Perda sensitiva	37	Lhermitte	3
Neurite óptica	36	Dor	3
Fraqueza	35	Demência	2
Parestesias	24	Perda visual	2
Diplopia	15	Paralisia facial	1
Ataxia	11	Impotência	1
Vertigem	6	Mioquimia	1
Crises paroxísticas	4	Epilepsia	1
Bexiga	4	Queda	1

Fonte: De WB Matthews et al: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

A *fraqueza dos membros* pode manifestar-se como perda da força, velocidade, ou destreza, como fadiga ou como distúrbio da marcha. A fraqueza induzida por exercício é um sintoma típico da EM. A fraqueza é do tipo relacionado com o neurônio motor superior **(Cap. 30),** sendo geralmente acompanhada por outros sinais piramidais, como espasticidade, hiper-reflexia e sinal de Babinski. Às vezes, observa-se abolição de reflexo tendíneo (simulando lesão do neurônio motor inferior) se uma lesão de EM acometer as fibras aferentes do reflexo na medula espinal **(ver Fig. 30.2)**.

A *espasticidade* **(Cap. 30)** comumente está associada com espasmos musculares espontâneos ou induzidos por movimento. Mais de 30% dos pacientes com EM têm espasticidade moderada a intensa, sobretudo nos membros inferiores. Em muitos casos, esse quadro é acompanhado de espasmos dolorosos que interferem com a capacidade de deambular, trabalhar ou cuidar de si mesmo. Às vezes, a espasticidade confere apoio involuntário ao peso corporal durante a deambulação e, nesses casos, seu tratamento pode ser mais nocivo do que benéfico.

A *neurite óptica* (NO) em geral se apresenta como diminuição da acuidade visual, falta de nitidez ou redução da percepção das cores (dessaturação) no campo central da visão. Tais sintomas podem ser leves ou evoluir para perda visual grave. Raramente, há perda total da percepção da luz. Os sintomas visuais costumam ser monoculares, mas podem ser bilaterais. A dor periorbital (agravada por movimentos oculares) muitas vezes precede ou acompanha a perda visual. Um defeito pupilar aferente **(Cap. 39)** costuma estar presente. A fundoscopia pode ser normal ou revelar edema do disco óptico (papilite). A palidez do disco óptico (atrofia óptica) comumente sucede a NO. A uveíte é incomum, devendo levantar a possibilidade de diagnósticos alternativos, como sarcoidose ou linfoma.

O *borramento visual* na EM pode resultar de NO ou diplopia (visão dupla); se o sintoma desaparecer quando um dos olhos for coberto, a causa será diplopia.

A *diplopia* pode resultar de oftalmoplegia internuclear (OIN) ou paralisia do VI nervo craniano (raramente do III ou IV). A OIN consiste em prejuízo na adução de um dos olhos em razão de lesão no fascículo longitudinal medial ipsilateral **(Caps. 41e e 42)**. Com frequência, observa-se nistagmo evidente no olho em abdução, junto com desvio assimétrico leve. A OIN bilateral é particularmente sugestiva de EM. Outras alterações comuns do olhar na EM incluem: (1) paralisia do olhar horizontal, (2) síndrome "um e meio" (paralisia do olhar horizontal mais OIN) e (3) nistagmo pendular adquirido.

Os *sintomas sensitivos* são variáveis, consistindo em parestesias (p. ex., formigamento, sensação de "alfinetadas e agulhadas" ou queimação dolorosa) e hipoestesia (p. ex., sensibilidade reduzida, dormência ou sensação de "perda" de parte do corpo). Sensações desagradáveis (p. ex., partes do corpo "inchadas", "molhadas", "em carne viva" ou "apertadas") também são comuns. A deficiência sensitiva do tronco e dos membros inferiores abaixo de uma linha horizontal no dorso (nível sensitivo) sugere que a medula espinal é a origem do distúrbio sensorial. Com frequência, acompanha-se de sensação de constrição semelhante a uma faixa ao redor do tronco. A dor é um sintoma comum na EM, sentida por mais de 50% dos pacientes. Pode ocorrer em qualquer área do corpo e mudar de localização ao longo do tempo.

A *ataxia* geralmente se manifesta na forma de tremores cerebelares **(Cap. 450)**. Ela também pode envolver a cabeça e o tronco, ou a voz, produzindo disartria cerebelar típica (fala escandida).

A *disfunção vesical* está presente em mais de 90% dos pacientes com EM, e em 33% deles a disfunção resulta em episódios semanais ou mais frequentes de incontinência. Durante a micção reflexa normal, o relaxamento do esfincter da bexiga (inervação α-adrenérgica) é coordenado com a contração do músculo detrusor na parede vesical (inervação colinérgica muscarínica). A *hiper-reflexia do detrusor*, decorrente da deficiência da inibição suprassegmentar, causa polaciúria, urgência, nictúria e esvaziamento incontrolável da bexiga. A *dissinergia do detrusor-esfincter*, secundária à perda da sincronização entre os músculos detrusor e o esfincter, causa dificuldade de iniciar e/ou interromper o jato urinário, acarretando hesitação, retenção urinária, incontinência por transbordamento e infecção recorrente.

Ocorre *constipação* em >30% dos pacientes. Urgência ou *incontinência fecal* são menos comuns (15%), mas podem ser socialmente debilitantes.

A *disfunção cognitiva* pode incluir perda de memória, desatenção, dificuldade nas funções de execução, memória, solução de problemas, processamento lento das informações e dificuldades de mudança entre tarefas cognitivas. No passado, acreditava-se que a euforia (humor elevado) fosse característica da EM, mas na verdade é incomum e ocorre em <20% dos pacientes. Disfunção cognitiva suficiente para comprometer as atividades cotidianas também ocorre, mas é rara.

A *depressão*, presente em 50% dos pacientes, pode ser reativa, endógena ou parte da própria doença, e pode contribuir para a fadiga.

A *fadiga* **(Cap. 29)** acomete 90% dos pacientes, sendo a razão mais comum de incapacidade para o trabalho na EM. Pode ser agravada por temperaturas elevadas, depressão, esforços excepcionais para executar atividades cotidianas básicas ou distúrbios do sono (p. ex., despertares noturnos frequentes para urinar).

A *disfunção sexual* pode manifestar-se como redução da libido, menor sensibilidade genital, impotência nos homens e menor lubrificação vaginal ou espasmos dos músculos adutores nas mulheres.

A *fraqueza facial* decorrente de lesão na ponte pode assemelhar-se à paralisia de Bell idiopática **(Cap. 455)**. Contudo, diferente desta, a fraqueza facial na EM não costuma estar associada à perda ipsilateral do paladar ou dor retroauricular.

A *vertigem* pode surgir subitamente por lesão no tronco encefálico e simular superficialmente a labirintite aguda **(Cap. 28)**. *Disacusia* **(Cap. 43)** também pode ocorrer na EM, mas não é comum.

Sintomas auxiliares *Sensibilidade ao calor* refere-se aos sintomas neurológicos produzidos pela elevação da temperatura central do corpo. Por exemplo, é possível haver borramento unilateral transitório da visão durante banho quente ou exercício físico (*sintoma de Uhthoff*). Também é comum que os sintomas da EM se agravem transitoriamente, às vezes de forma dramática, durante doenças febris (ver “Crises agudas ou episódios iniciais de desmielinização”, adiante). Tais sintomas relacionados com o calor provavelmente resultam de bloqueio transitório da condução (ver anteriormente).

O *sintoma de Lhermitte* é uma sensação de choque elétrico (suscitada por flexão ou outro movimento do pescoço) que se irradia ao longo do dorso até as pernas. Raramente, irradia-se para os braços. Costuma ser autolimitado, mas pode persistir por anos. Também pode ocorrer em outros distúrbios da coluna cervical (p. ex., espondilose cervical).

Os *sintomas paroxísticos* distinguem-se por sua duração breve (10 segundos a 2 minutos), alta frequência (5 a 40 episódios por dia), ausência de alteração da consciência ou do ritmo de base no eletroencefalograma durante os episódios, e evolução autolimitada (em geral, durante semanas a meses). Podem ser precipitados por hiperventilação ou movimento. Tais síndromes podem incluir o sintoma de Lhermitte; contrações tônicas de membro, face ou tronco (crises epilépticas tônicas); disartria e ataxia paroxísticas; distúrbios sensoriais paroxísticis; e várias outras síndromes menos bem-caracterizadas. Os sintomas paroxísticos provavelmente resultam de descargas espontâneas, oriundas das bordas das placas desmielinizadas e propagadas para tratos de substância branca adjacentes.

Neuralgia do trigêmeo, espasmo hemifacial e neuralgia do glossofaríngeo **(Cap. 455)** podem ocorrer quando a lesão desmielinizante envolve a zona de entrada (ou de saída) da raiz, respectivamente, do quinto, sétimo ou nono nervo craniano. A neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*) é uma dor facial muito breve e lancinante, com frequência desencadeada por impulso aferente a partir da face ou dos dentes. A maioria dos casos de neuralgia do trigêmeo não está relacionada com a EM; contudo, manifestações atípicas, como início antes dos 50 anos de idade, sintomas bilaterais, perda sensitiva objetiva ou dor não paroxística, devem levantar a suspeita de que a EM pode ser a responsável.

A *mioquimia facial* consiste em contrações tremulantes rápidas e persistentes da musculatura facial (em especial da parte inferior do orbicular do olho) ou uma contração que se propaga lentamente pela face. Resulta de lesões dos tratos corticobulbares ou do trajeto do nervo facial no tronco encefálico.

EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Há quatro tipos clínicos de EM **(Fig. 458.2)**:

1. A *EM remitente-recorrente* (EMRR) responde por 85% dos casos de EM no início caracteriza-se por crises isoladas que costumam evoluir durante dias a semanas (raramente, apenas horas). Com as crises iniciais, em geral há recuperação substancial ou total ao longo das semanas ou meses seguintes, mas à medida que as crises se sucedem a recuperação passa a ser menos evidente **(Fig. 458.2*A*)**. Entre os episódios, os pacientes são neurologicamente estáveis.
2. A *EM progressiva secundária* (EMPS) sempre começa como EMRR **(Fig. 458.2*B*)**. Em algum momento, porém, a evolução clínica da EMRR muda, de modo que o paciente passa a apresentar deterioração constante da função sem episódios agudos (que podem continuar ou cessar durante a fase progressiva). A EMPS produz maior grau de deficiência neurológica fixa do que a EMRR. Para um paciente com EMRR, o risco de evoluir com EMPS fica em torno de 2% ao ano, ou seja, a grande maioria dos casos de EMRR finalmente evolui para EMPS. A EMPS parece representar o estágio tardio da mesma doença subjacente à EMRR.
3. A *EM progressiva primária* (EMPP) responde por cerca de 15% dos casos. Tais

pacientes não apresentam crises, mas sim um declínio funcional constante desde o início da doença **(Fig. 458.2*C*)**. Em comparação com a EMRR, a distribuição entre os sexos é mais equânime, a doença começa mais tarde (média de idade próxima de 40 anos), e a incapacidade aparece mais rápido (pelo menos em relação ao início do primeiro sintoma clínico). Apesar dessas diferenças, a EMPP parece representar a mesma doença subjacente que a EMRR.

4. A *EM progressiva/recidivante* (EMPR) se superpõe à EMPP e à EMPS, respondendo por cerca de 5% dos pacientes com EM. Assim como aqueles com EMPP, esses pacientes apresentam deterioração constante do seu estado desde o início da doença. Contudo, assim como os pacientes com EMPS, eles apresentam episódios eventuais superpostos à sua evolução progressiva **(Fig. 458.2*D*)**.

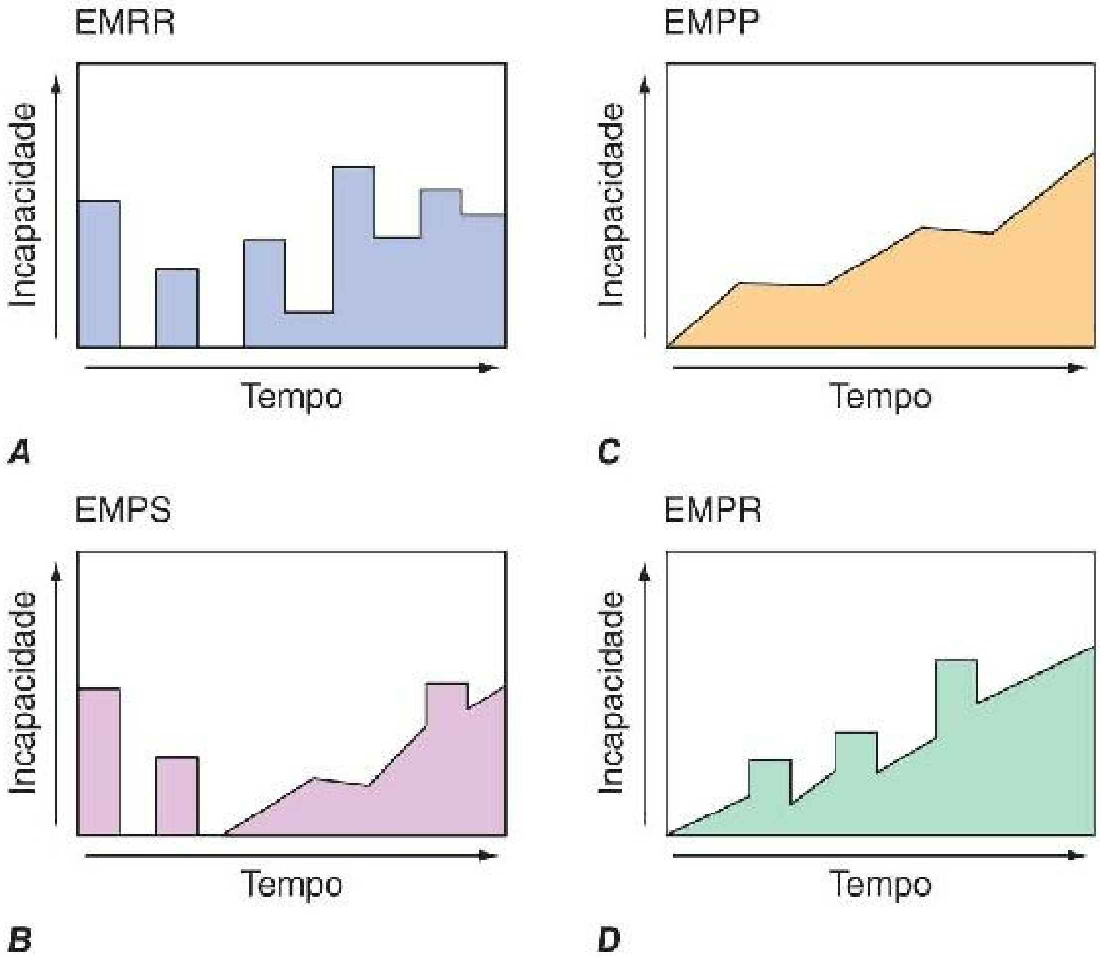

FIGURA 458.2 Evolução clínica da esclerose múltipla (EM). ***A.*** EM remitente/recorrente (EMRR). ***B.*** EM progressiva secundária (EMPS). ***C.*** EM progressiva primária (EMPP). ***D.*** EM progressiva/recidivante (EMPR).

DIAGNÓSTICO

Não há um exame diagnóstico definitivo para a EM. Os critérios de diagnóstico para a

EM clinicamente definida exigem comprovação de dois ou mais episódios sintomáticos e dois ou mais sinais que reflitam patologia em tratos da substância branca do SNC anatomicamente não contíguos **(Quadro 458.3)**. Os sintomas devem durar mais de 24 horas e ocorrer como episódios distintos e separados por 1 mês ou mais. Nos pacientes que apresentam apenas um dos dois sinais requeridos ao exame neurológico, o segundo pode ser documentado por alterações em exames complementares, como RM ou potenciais evocados (PE). De modo semelhante, nos protocolos diagnósticos mais recentes, o segundo episódio clínico (no tempo) pode ser definido apenas por achados no exame de RM, com o surgimento de novas lesões focais na substância branca à RM ou com a presença de uma lesão contrastada e uma lesão não contrastada em localização assintomática. Nos pacientes com evolução progressiva desde a instalação por 6 meses ou mais sem recidivas superpostas, pode-se usar a comprovação de síntese de IgG intratecal para corroborar o diagnóstico de EMPP.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Ressonância magnética A RM revolucionou o diagnóstico e o tratamento da EM **(Fig. 458.3)**; anormalidades características são detectadas em mais de 95% dos pacientes, embora mais de 90% das lesões visualizadas pela RM sejam assintomáticas. O aumento da permeabilidade vascular por ruptura da BHE é detectado por extravasamento do gadolínio (Gd) intravenoso para o interior do parênquima. Esse extravasamento ocorre no início do desenvolvimento de lesão da EM e serve como marcador útil de inflamação. A captação do Gd normalmente persiste por cerca de 1 mês, e a placa residual da EM permanece visível indefinidamente como área focal com sinal hiperintenso (lesão) nas imagens em *spin-echo* (ponderadas em T2) e em densidade protônica. As lesões costumam ser orientadas perpendicularmente à superfície ventricular, correspondendo ao padrão patológico de desmielinização perivenosa (dedos de Dawson). As lesões são multifocais no interior do cérebro, do tronco encefálico e da medula espinal As lesões com mais de 6 mm, localizadas em corpo caloso, substância branca periventricular, cerebelo ou medula espinal, são particularmente úteis ao diagnóstico. Os critérios atuais para utilização da RM no diagnóstico de EM encontram-se no **Quadro 458.3**.

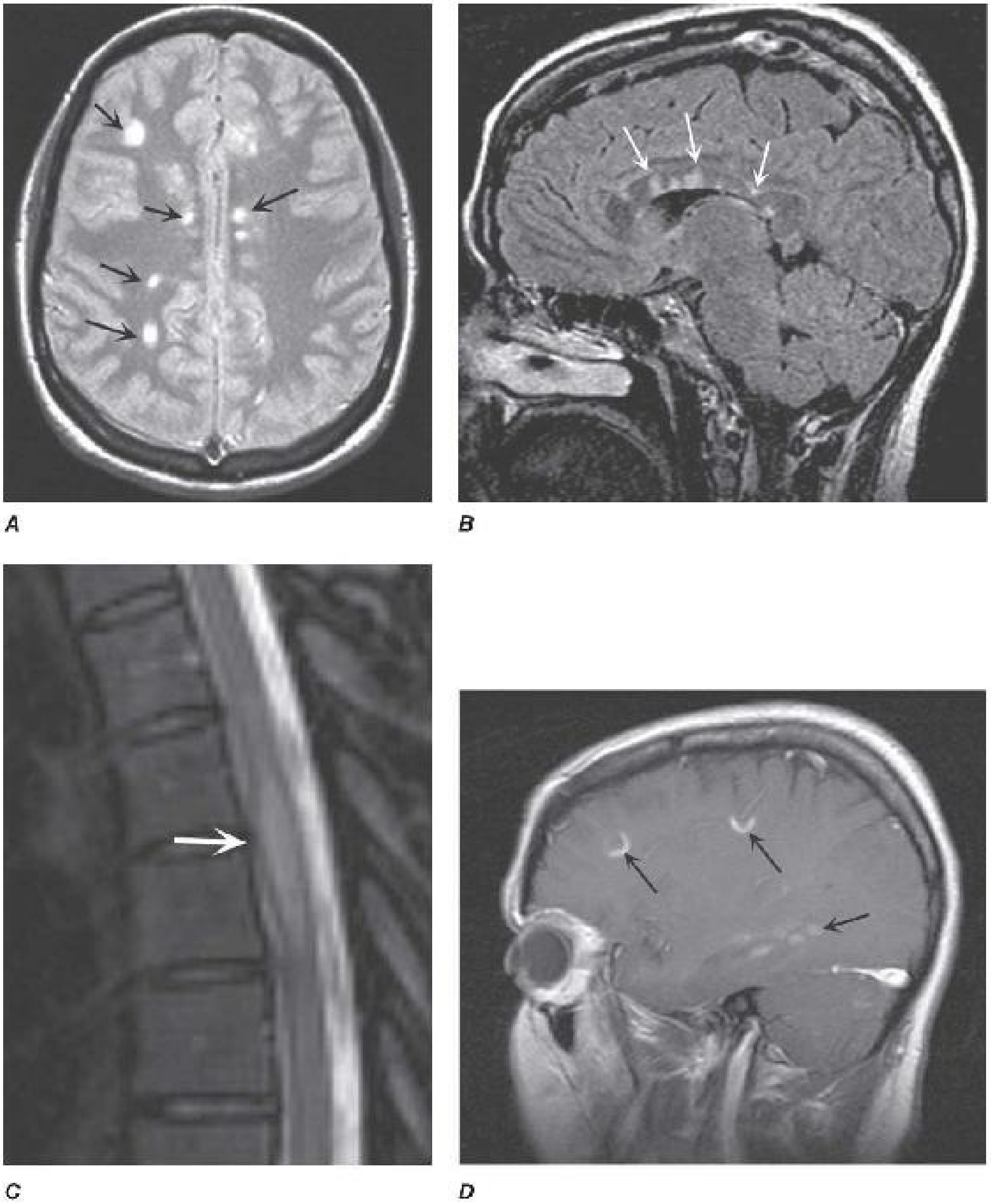

FIGURA 458.3 Achados nas imagens obtidas com ressonância magnética na esclerose múltipla (EM). ***A.*** Imagem axial em *first-echo* de sequência ponderada em T2, demonstrando múltiplas anormalidades de sinal hiperintenso na substância branca, típicas da EM. ***B.*** Imagem sagital ponderada em T2 FLAIR (recuperação de inversão com atenuação do líquido), em que o sinal hiperintenso do líquido cerebrospinal (LCS) foi suprimido. O LCS aparece escuro, enquanto as áreas de edema cerebral ou desmielinização apresentam sinal hiperintenso, conforme mostrado aqui no corpo caloso (*setas*). As lesões no corpo caloso anterior são frequentes na EM e raras na doença vascular. ***C.*** Imagem sagital em *fast spin echo* ponderada em T2 da coluna torácica, demonstrando lesão fusiforme de sinal hiperintenso na medula espinal torácica

média. ***D.*** Imagem sagital ponderada em T1, obtida após administração intravenosa de gadolínio DTPA, revelando áreas focais de ruptura da barreira hematencefálica, identificadas como regiões de sinal hiperintenso (*setas*).

QUADRO 458.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
Duas ou mais crises; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de episódio prévio	Nenhum
Duas ou mais crises; evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: • ≥ 1 lesão T2 na RM em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal) OU • Aguardar uma crise clínica adicional, implicando um local diferente no SNC
Uma crise; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por: • Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento OU • Nova(s) lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento de sua execução em relação ao exame na linha de base OU • Aguardar um segundo episódio clínico
Uma crise; evidência clínica objetiva de uma lesão (síndrome clinicamente isolada)	Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por: Para disseminação no espaço • ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal) OU • Aguardar um segundo episódio clínico implicando um local diferente do SNC E Para disseminação no tempo • Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento OU • Nova(s) lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento de sua execução em relação ao exame na linha de base OU • Aguardar um segundo episódio clínico
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 ano de progressão da doença (determinada de modo retrospectivo ou prospectivo) MAIS 2 dos 3 seguintes critérios Evidência de disseminação no espaço no cérebro, com base em ≥ 1 lesão T2+ nas regiões periventricular, justacortical ou infratentorial características da EM Evidência de disseminação no espaço na medula espinal com base em ≥ 2 lesões T2+ na medula espinal

	LCS positivo (evidência de bandas oligoclonais na focalização isoelétrica e/ou índice elevado de IgG)

Abreviações: EMPP, esclerose múltipla progressiva primária; LCS, líquido cerebrospinal; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central.
Fonte: De CH Polman et al: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the "McDonald Criteria." Ann Neurol 69:292, 2011.

O volume total do sinal anormal na imagem em T2 (a "carga de lesões") demonstra correlação significativa (embora fraca) com a incapacidade clínica, bem como medidas de atrofia cerebral. Cerca de 33% das lesões em T2 aparecem como lesões hipointensas (buracos negros) nas imagens em T1. Os buracos negros podem ser marcadores de desmielinização irreversível e de perda axonal, porém até esta medição depende da época da realização do exame (p. ex., em sua maioria, as lesões agudas captantes de Gd em T2 são hipointensas em T1).

Novos métodos de imagem com RM, como razão de transferência de magnetização (RTM) e espectroscopia por ressonância magnética (ERM), podem servir de marcadores da incapacidade clínica. A ERM quantifica moléculas, como o *N*-acetil-aspartato (NAA), um marcador da integridade neuronal, e a RTM pode ser capaz de diferenciar entre desmielinização e edema.

Potenciais evocados Os PE avaliam a função das vias aferentes (visuais, auditivas e somatossensoriais) ou eferentes (motoras) do SNC. Baseiam-se no cálculo computadorizado de médias para medir os potenciais elétricos do SNC evocados por estimulação repetitiva de determinados nervos periféricos ou do encéfalo. Fornecem mais informações quando as vias testadas não estão clinicamente afetadas. Por exemplo, em paciente com síndrome da medula espinal remitente e recidivante e déficits sensitivos nos membros inferiores, PE somatossensoriais anormais por estimulação do nervo tibial posterior fornecem poucas informações novas. Por outro lado, PE visuais anormais nesta circunstância permitem o diagnóstico de EM clinicamente definida **(Quadro 458.3)**. Anormalidades em uma ou mais modalidades de PE ocorrem em 80 a 90% dos pacientes com EM. As anormalidades dos PE não são específicas da EM, porém o retardo acentuado na latência de um componente específico dos PE (em oposição à redução da amplitude ou distorção do formato de onda) é sugestivo de desmielinização.

Líquido cerebrospinal As anormalidades do LCS encontradas na EM consistem em pleocitose das células mononucleares e aumento do nível de IgG, com síntese intratecal. A proteína total do LCS em geral está normal. Várias fórmulas distinguem entre a IgG de síntese intratecal e a IgG que penetrou o SNC passivamente a partir do soro. Uma fórmula, o índice de IgG no LCS, expressa a relação entre IgG e albumina no LCS dividida pela mesma relação no soro. A taxa de síntese da IgG utiliza as mesmas medidas de IgG e albumina no soro e LCS para calcular a taxa de síntese da IgG no

SNC. A medição das bandas oligoclonais (BOC) por eletroforese em gel de agarose no LCS também avalia a produção intratecal de IgG. Duas ou mais BOC isoladas, não presentes em uma amostra pareada de soro, são encontradas em >75% dos pacientes com EM. As BOC podem estar ausentes no início da EM e, em um determinado paciente, o número de faixas pode aumentar com o tempo.

Pleocitose leve do LCS (>5 células/μL) está presente em cerca de 25% dos casos, geralmente em pacientes jovens com EMRR. Pleocitose >75 células/μL, presença de leucócitos polimorfonucleares ou concentração de proteína >1 g/L (>100 mg/dL) no LCS devem pôr em dúvida o diagnóstico de EM.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nenhum sinal clínico ou exame isolado é diagnóstico de EM. O diagnóstico é facilmente estabelecido em um adulto jovem com sintomas recidivantes e remitentes envolvendo áreas diferentes da substância branca do SNC. A possibilidade de outro diagnóstico sempre deve ser considerada **(Quadro 458.4)**, em particular quando (1) os sintomas localizarem-se exclusivamente em fossa posterior, junção craniocervical ou medula espinal; (2) o paciente tiver menos de 15 anos ou mais de 60 anos de idade; (3) a evolução clínica for progressiva desde o início; (4) o paciente jamais tiver apresentado sintomas visuais, sensoriais ou vesicais; ou (5) os achados laboratoriais (p. ex., RM, LCS ou PE) forem atípicos. Do mesmo modo, sintomas incomuns ou raros na EM (p. ex., afasia, parkinsonismo, coreia, demência isolada, atrofia muscular intensa, neuropatia periférica, perda episódica da consciência, febre, cefaleia, crises epilépticas ou coma) devem aumentar a suspeita de diagnóstico alternativo. O diagnóstico também é difícil em pacientes com início rápido ou explosivo (semelhante a AVE) ou com sintomas leves e exame neurológico normal. Raras vezes, a inflamação e a tumefação intensas produzem lesão expansiva que simula tumor primário ou metastático. Atualmente, as doenças com maior chance de serem confundidas com EM são neuromielite óptica (ver adiante), sarcoidose, distúrbios vasculares (incluindo síndrome e vasculite com anticorpo antifosfolipídeo) e, raramente, linfoma do SNC. Os exames necessários para excluir outros diagnósticos variam de acordo com a situação clínica; contudo, velocidade de hemossedimentação, nível sérico de B_{12}, FAN e anticorpos treponêmicos provavelmente devem ser obtidos em todos os pacientes com suspeita de EM.

QUADRO 458.4 **DOENÇAS QUE PODEM SER CONFUNDIDAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)**

Encefalomielite disseminada aguda (EMDA)

Síndrome antifosfolipídeo

Doença de Behçet

Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL)

Leucodistrofias congênitas (p. ex., adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Neuropatia óptica isquêmica (arterítica e não arterítica)
Doença de Lyme
Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a AVE (MELAS)
Neoplasias (p. ex., linfoma, glioma, meningioma)
Sarcoidose
Síndrome de Sjögren
Acidente vascular encefálico e doença cerebrovascular isquêmica
Sífilis
Lúpus eritematoso sistêmico e doenças do colágeno vascular relacionadas
Paraparesia espástica tropical (infecção por HTLV-1/2)
Malformações vasculares (especialmente fístulas AV durais espinais)
Vasculite (primária do SNC ou outra)
Deficiência de vitamina B_{12}

Abreviações: AV, arteriovenosas; HTLV, vírus linfotrópico de células T humanas; SNC, sistema nervoso central.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com EM clinicamente evidente termina por apresentar incapacidade neurológica progressiva. Em estudos mais antigos, a maioria conduzida antes que as terapias modificadoras da doença estivessem amplamente disponíveis, apenas 20% dos pacientes não apresentavam alguma limitação funcional 15 anos após o início da doença, e entre 33 e 50% tinham evoluído para EMPS, requerendo assistência para deambular; além disso, 25 anos após a instalação da doença, cerca de 80% dos pacientes haviam atingido este nível de incapacidade. O prognóstico de longo prazo para EM não tratada parece ter melhorado nos últimos anos, ao menos em parte por causa do desenvolvimento de terapias para a forma inicial recidivante da doença. Além disso, o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença para a EM também parece ter melhorado favoravelmente o prognóstico de longo prazo. Embora seja difícil definir o prognóstico em determinado indivíduo, certas manifestações clínicas sugerem prognóstico mais favorável. Tais manifestações incluem NO ou sintomas sensoriais no início; menos de duas recidivas no primeiro ano de doença; e comprometimento mínimo após 5 anos. Já pacientes com ataxia do tronco, tremor de ação, sintomas piramidais ou evolução progressiva da doença são mais propensos a apresentar incapacidade. Os pacientes com evolução favorável de longo prazo tendem a desenvolver menos lesões na RM durante os primeiros anos da doença e vice-versa. Uma observação importante é que alguns pacientes apresentam uma variante benigna de EM e nunca desenvolvem incapacidade neurológica. Acredita-se que a probabilidade de EM benigna seja inferior a 20%. Os pacientes com EM benigna 15 anos após o início, que apresentem exames neurológicos totalmente normais, tendem a manter sua evolução benigna.

Nos pacientes com seu primeiro evento desmielinizante (i.e., síndrome clinicamente isolada), a RM do encéfalo fornece informações sobre o prognóstico. Com três ou mais lesões típicas nas imagens ponderadas em T2, o risco de EM após 20 anos é de cerca de 80%. Por outro lado, com RM do encéfalo normal, a probabilidade de EM cai para menos de 20%. De modo semelhante, a presença de duas ou mais lesões captantes de Gd no início são altamente preditivas de EM no futuro, bem como o aparecimento de novas lesões ponderadas em T2 ou captação de Gd nova 3 meses ou mais após o episódio inicial.

A mortalidade como consequência direta da EM é incomum, mas se estimou que a sobrevida após 25 anos seja de apenas 85% da taxa esperada. A morte pode ocorrer durante episódio agudo de EM, mas este fato é bem raro. Mais comumente, a morte decorre de complicação da EM (p. ex., pneumonia no indivíduo debilitado). A morte também pode resultar de suicídio. A terapia modificadora da doença instituída precocemente parece reduzir essa mortalidade excessiva.

Efeito da gravidez As pacientes grávidas com EM sofrem menos episódios do que o esperado durante a gestação (sobretudo no último trimestre), porém mais episódios do que o esperado nos primeiros 3 meses após o parto. Considerando o ano da gravidez como um todo (i.e., 9 meses da gestação mais 3 meses após o parto), a evolução geral da doença não é afetada. Assim, as decisões acerca de concepção devem basear-se (1) no estado físico da mãe, (2) na sua capacidade de cuidar da criança e (3) na disponibilidade de apoio social. A terapia modificadora da doença geralmente é suspensa durante a gravidez, embora o risco dos interferons e do acetato de glatirâmer (ver adiante) pareça baixo.

TRATAMENTO ESCLEROSE MÚLTIPLA

O tratamento da EM é dividido em várias categorias: (1) tratamento dos episódios agudos, (2) uso de agentes modificadores da doença que reduzem a atividade biológica da EM e (3) terapia sintomática. Não há no momento tratamentos que promovam remielinização ou reparo neural, mas diversas abordagens promissoras estão sendo investigadas.

A escala Expanded Disability Status Score (EDSS) é uma medida da incapacidade neurológica na EM amplamente utilizada **(Quadro 458.5)**. A maioria dos pacientes com escores EDSS <3,5 tem EMRR, deambula normalmente e não se mostra incapacitada; por outro lado, os pacientes com escores EDSS >5,5 têm EM progressiva (EMPS ou EMPP), incapacidade de deambular e incapacidade ocupacional.

QUADRO 458.5 SISTEMAS DE PONTUAÇÃO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)

Kurtzke Expanded Disability Status Score (EDSS)

0,0 = Exame neurológico normal (grau 0 em todos os quesitos do estado funcional [EF])
1,0 = Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em um EF (i.e., grau 1)
1,5 = Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de um EF (mais de um grau 1)
2,0 = Incapacidade mínima em um EF (um EF grau 2, outros 0 ou 1)
2,5 = Incapacidade mínima em dois EF (dois EF grau 2, outros 0 ou 1)
3,0 = Incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3, outros 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro EF (três/quatro EF grau 2, outros 0 ou 1) embora com deambulação plena
3,5 = Deambulação plena com incapacidade moderada em um EF (um grau 3) e um ou dois EF grau 2; ou dois EF grau 3; ou cinco EF grau 2 (outros 0 ou 1)
4,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por ~500 m
4,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por ~300 m
5,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por ~200 m
5,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por~100 m
6,0 = Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100 m com ou sem repouso

6,5 = Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20 m sem repouso
7,0 = Incapaz de deambular além de cerca de 5 m mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira de rodas; capaz de andar de cadeira de rodas e transferir-se sozinho
7,5 = Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira de rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se
8,0 = Essencialmente restrito ao leito ou cadeira, ou transportado em cadeira de rodas, porém fora do leito na maior parte do dia; mantém muitas funções de autocuidado; uso geralmente efetivo dos braços
8,5 = Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso efetivo dos braços; mantém algumas funções de autocuidado
9,0 = Paciente acamado e incapaz; pode comunicar-se e alimentar-se
9,5 = Paciente acamado e totalmente incapaz; incapaz de se comunicar ou se alimentar
10,0 = Morte por EM

Escore do estado funcional (EF)

A. Funções piramidais
0 = Normais
1 = Sinais anormais sem incapacidade
2 = Incapacidade mínima
3 = Paraparesia ou hemiparesia leve ou moderada ou monoparesia intensa
4 = Paraparesia ou hemiparesia acentuada, tetraparesia moderada ou monoplegia
5 = Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada
6 = Tetraplegia

B. Funções cerebelares
0 = Normais
1 = Sinais anormais sem incapacidade
2 = Ataxia leve
3 = Ataxia moderada de tronco ou membros
4 = Ataxia intensa de todos os membros
5 = Incapacidade de efetuar movimentos coordenados em razão de ataxia

C. Funções do tronco encefálico
0 = Normais
1 = Apenas sinais
2 = Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3 = Nistagmo intenso, fraqueza acentuada dos músculos extraoculares ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos
4 = Acentuada disartria ou outra incapacidade evidente
5 = Incapacidade de deglutir ou falar

D. Funções sensoriais
0 = Normais

1 = Diminuição apenas da sensibilidade vibratória ou da escrita de números, em 1 ou 2 membros
2 = Leve redução na sensibilidade tátil ou na sensibilidade à dor ou propriocepção e/ou redução moderada da sensibilidade vibratória em 1 ou 2 membros, ou redução apenas da sensibilidade vibratória em 3 ou 4 membros
3 = Redução moderada no tato ou da sensibilidade álgica ou da propriocepção e/ou perda praticamente total da sensibilidade vibratória em 1 ou 2 membros, ou ligeira redução do tato ou da sensibilidade para dor e/ou diminuição moderada em todos os testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros

4 = Acentuada redução do tato ou da sensação de dor ou perda de propriocepção, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros, ou redução moderada do tato ou da sensação de dor e/ou redução proprioceptiva acentuada em mais de 2 membros
5 = Perda (essencialmente) da sensibilidade em 1 ou 2 membros ou diminuição moderada do tato ou da sensação de dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo distal à cabeça
6 = Sensibilidade essencialmente perdida distal à cabeça

E. Funções intestinal e vesical
0 = Normais
1 = Hesitação, urgência ou retenção urinária leves
2 = Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas ou incontinência urinária rara
3 = Incontinência urinária frequente
4 = Necessidade de cateterismo quase constante
5 = Perda da função vesical
6 = Perda das funções intestinal e vesical

F. Funções visuais (ou ópticas)
0 = Normais
1 = Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor do que 20/30
2 = Pior olho com escotoma, acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59
3 = Pior olho com escotoma grande ou diminuição moderada dos campos, porém acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99
4 = Pior olho com acentuada redução dos campos e acuidade máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos
5 = Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) abaixo de 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos
6 = Grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menos

G. Funções cerebrais (ou mentais)
0 = Normais
1 = Apenas alteração do humor (não afeta o escore EDSS)
2 = Redução leve do raciocínio
3 = Redução moderada do raciocínio
4 = Redução acentuada do raciocínio
5 = Síndrome cerebral crônica – grave ou incompetente

Fonte: Adaptado de JF Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444, 1983.

CRISES AGUDAS OU EPISÓDIOS INICIAIS DE DESMIELINIZAÇÃO

Quando os pacientes sofrem deterioração aguda, é importante considerar se tal alteração reflete nova atividade da doença ou “pseudoexacerbação” resultante de aumento da temperatura ambiente, febre ou infecção. Quando se considera que a alteração clínica reflete uma pseudoexacerbação, o tratamento com glicocorticoide é inapropriado. Os glicocorticoides são usados em caso de primeira crise ou de exacerbação aguda. Eles são clinicamente benéficos a curto prazo ao reduzir a intensidade e encurtar a duração dos episódios. Não se sabe ao certo se o tratamento proporciona algum benefício a longo prazo na evolução da doença. Em consequência, as crises leves muitas vezes não são tratadas. Fisioterapia e terapia ocupacional ajudam a preservar a mobilidade e destreza manual.

O tratamento com glicocorticoides geralmente é feito com metilprednisolona intravenosa, 500 a 1.000 mg/dia durante 3 a 5 dias, sem redução gradual ou seguida por um ciclo de prednisona oral com dose inicial de 60 a 80 mg/dia e redução gradual ao longo de duas semanas. A metilprednisolona ou a dexametasona (em doses equivalentes) administradas por via oral podem substituir a parte intravenosa da terapia, embora as complicações GI sejam mais comuns por essa via. Quase sempre é possível realizar tratamento em regime ambulatorial.

Os efeitos colaterais da terapia com glicocorticoides a curto prazo consistem em retenção hídrica, perda de potássio, ganho ponderal, distúrbios gástricos, acne e labilidade emocional. Aconselha-se o uso concomitante de dieta pobre em sal e rica em potássio, bem como evitar diuréticos excretores de potássio. O carbonato de lítio (300 mg por via oral, 2×/dia) pode ajudar a controlar a labilidade emocional e a insônia associadas à terapia com glicocorticoides. Os pacientes com história de doença ulcerosa péptica podem necessitar de cimetidina (400 mg, 2×/dia) ou ranitidina (150 mg, 2×/dia). Os inibidores da bomba de prótons, como o pantoprazol (40 mg por via oral, 2×/ dia) reduzem a probabilidade de gastrite, particularmente quando administradas em grandes doses por via oral. A plasmaférese (cinco a sete trocas: 40 a 60 mL/kg por sessão, em dias alternados, por 14 dias) pode beneficiar pacientes com ataques fulminantes de desmielinização que não tenham respondido aos glicocorticoides. Entretanto, o custo é alto, e faltam evidências conclusivas de sua eficácia.

TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA FORMAS RECIDIVANTES DE EM (EMRR, EMPS COM EXACERBAÇÕES)

Dez destes agentes foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA): (1) IFN-β-1a, (2) IFN-β-1a, (3) IFN-β-1b, (4) acetato de glatirâmer, (5) natalizumabe, (6) fingolimode, (7) dimetil fumarato, (8) teriflunomida, (9) mitoxantrona e (10) alentuzumabe. Diversos outros agentes promissores estão em estágios variados do desenvolvimento de produtos. Cada um desses tratamentos também pode ser usado em pacientes com EMPS que continuem apresentando crises, visto que pode ser difícil diferenciar entre EMPS e EMRR, e considerando que os ensaios clínicos disponíveis, embora não definitivos, sugerem que esses pacientes algumas vezes podem obter benefício terapêutico. Assim, em vários ensaios clínicos de fase 3, os receptores desses agentes tiveram menos exacerbações clínicas e menos lesões novas à RM em comparação com os controles que receberam placebo **(Quadro 458.6)**. Em razão de sua toxicidade potencial como agente imunossupressor, a mitoxantrona geralmente fica reservada aos pacientes com incapacidade progressiva e insucesso com os demais tratamentos. Entretanto, quando se consideram os dados do **Quadro 458.6**, é importante observar que a eficácia relativa dos diferentes agentes não pode ser determinada por meio de comparações cruzadas entre ensaios clínicos. A eficácia relativa só pode ser determinada a partir de ensaios clínicos sem viés com comparação direta ("cabeça a cabeça").

QUADRO 458.6 RESULTADOS APÓS DOIS ANOS DAS TERAPIAS APROVADAS PELA FDA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA[a]

	Resultados clínicos[b]		Resultados na RM[c]	
Dose, via e esquema	**Taxa de crises, média**	**Alteração na intensidade da doença**	**Novas lesões em T2[d]**	**Carga total da doença**
IFN-β-1b, 250 µg SC em dias alternados	–34%[e]	–29% (NS)	–83%[f]	–17%[e]
IFN-β-1a, 30 µg IM 1×/semana	–18%[g]	–37%[g]	–36%[f]	-4% (NS)
IFN-β-1a, 44 µg SC 3×/semana	–32%[e]	–30%[g]	–78%[e]	–15%[e]
AG, 20 mg SC 1×/dia	–29%[f]	–12% (NS)	–38%[f]	–8%[f]
MTX, 12 mg/m^2 IV a cada 3 meses	–66%[e]	–75%[g]	–79%[g]	NR
NTZ, 300 mg IV 1×/mês	–68%[e]	–42%[e]	–83%[e]	–18%[e]
FGM, 0,5 mg VO 1×/dia	–55%[e]	–34%[f]	–74%[e]	–23%[e]
DMF, 240 mg VO 2×/dia	–52%[e]	–40%[f]	–71%[e]	NR
TF, 14 mg VO 1×/dia	–31%[e]	–26%[g]	–70%[e]	–20%[g]

[a] As reduções (ou aumentos) percentuais foram calculadas dividindo as taxas relatadas no grupo tratado pelas taxas comparáveis no grupo placebo, exceto para a carga de doença nas imagens de ressonância magnética (RM), calculada como a diferença na alteração percentual mediana entre os grupos tratado e placebo. [b] Intensidade = progressão de 1 ponto na escala Expanded Disability Status Score, mantida por 3 meses (no estudo de IFN-β-1a, 30 µg 1x/semana, essa alteração se manteve por 6 meses; no estudo de IFN-β-1b, manteve-se por 3 anos). [c] Estudos diferentes mediram os resultados na RM de maneira diversa, o que dificultou as comparações (os números para lesões novas em T2 representam a melhor situação em cada estudo). [d] Novas lesões vistas na RM em T2. [e] *p* = 0,001. [f] *p* = 0,01. [g] *p* = 0,05.

Abreviações: AG, acetato de glatirâmer; DMF, dimetil fumarato; FDA, U.S. Food and Drug Administration; FGM, fingolimode; IFN-β, interferon β; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MTX, mitoxantrona; NR, não relatado; NS, não significativo; NTZ, natalizumabe; SC, subcutânea; TF, teriflunomida; VO, via oral.

Interferon β O IFN-β é um interferon da classe I originalmente identificado por suas propriedades antivirais. Sua eficácia na EM provavelmente resulta das propriedades imunomoduladoras, incluindo (1) infrarregulação da expressão das moléculas do MHC nas células apresentadoras de antígenos, (2) redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos níveis de citocinas reguladoras, (3) inibição da proliferação das células T e (4) limitação do trânsito das células inflamatórias no SNC. O IFN-β reduz a frequência dos episódios e melhora os parâmetros de gravidade da doença, como progressão do EDSS e carga da doença documentada na RM. O IFN-β deve ser considerado em pacientes com EMRR ou EMPS com recidivas superpostas. Nos pacientes com EMPS, porém sem recidivas, a eficácia não foi estabelecida.

Ensaios clínicos com comparação cabeça a cabeça sugerem que a administração mais frequente e com doses mais altas de IFN-β é mais eficaz, porém também apresenta maior probabilidade de induzir a produção de anticorpos neutralizantes (ver adiante). O IFN-β-1a, na dose de 30 μg, é administrado por injeção intramuscular, uma vez por semana. O IFN-β-1a, 44 μg, é administrado por injeção subcutânea, três vezes por semana. O IFN-β-1b, 250 μg, é administrado por injeção subcutânea em dias alternados.

Os efeitos colaterais comuns da terapia com IFN-β incluem sintomas de tipo gripal (p. ex., febre, calafrios e mialgias) e anormalidades leves nos exames laboratoriais de rotina (p. ex., elevação das provas de função hepática ou linfopenia). Raramente ocorre hepatotoxicidade mais grave. O IFN-β subcutâneo também provoca reações no local de injeção (p. ex., dor, eritema, enduração ou, raras vezes, necrose cutânea). Em geral, os efeitos colaterais podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroides concomitantes. Foi relatada a ocorrência de depressão, aumento da espasticidade e alterações cognitivas, porém esses sintomas também podem ser causados pela doença subjacente. De qualquer modo, os efeitos colaterais da terapia com IFN-β geralmente desaparecem com o passar do tempo.

Cerca de 2 a 10% dos receptores de IFN-β-1a, 15 a 25% dos receptores de IFN-β-1a e 30 a 40% dos receptores de IFN-β-1b produzem anticorpos neutralizantes contra IFN-β, que podem desaparecer com o passar do tempo. Dois ensaios clínicos randomizados de grande porte (um deles com >2.000 pacientes) produziram evidências inequívocas de que os anticorpos neutralizantes reduzem a eficácia, conforme determinado por várias avaliações de RM. Entretanto, paradoxalmente, esses mesmos ensaios clínicos, apesar do grande poder estatístico, não conseguiram demonstrar qualquer impacto concomitante sobre os desfechos clínicos, como incapacidade e taxa de recidiva. O motivo dessa dissociação clínico-radiológica ainda não está elucidado. Para o paciente que esteja respondendo de modo satisfatório à terapia, a presença de anticorpos não deve afetar o tratamento. Já no paciente que não apresente resposta satisfatória à terapia, deve-se considerar um tratamento alternativo, mesmo se não houver anticorpos detectáveis.

Acetato de glatirâmer O acetato de glatirâmer é um polipeptídeo randômico sintético, constituído de quatro aminoácidos (ácidos L -glutâmico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina). Seu mecanismo de ação pode incluir (1) indução de células T supressoras específicas de antígenos; (2) ligação a moléculas do MHC, deslocando, assim, a MBP ligada; ou (3) alteração do equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e reguladoras. O acetato de glatirâmer reduz a taxa de crises (sejam elas medidas clinicamente ou pela RM) na EMRR. O acetato de glatirâmer também produziu melhoras nos parâmetros de gravidade da doença, embora, para incapacidade clínica, tal fato esteja menos estabelecido do que para o IFN-β. Todavia, dois ensaios clínicos de grande porte com avaliação cabeça a cabeça demonstraram que o impacto do acetato de glatirâmer sobre as recidivas clínicas e sobre a incapacidade foi comparável ao do IFN-β em alta dose e alta frequência. Portanto, o acetato de glatirâmer deve ser considerado como uma alternativa igualmente efetiva ao IFN-β em pacientes com EMRR. Sua utilidade na doença progressiva é desconhecida. O acetato de glatirâmer é administrado por injeção subcutânea de 20 mg todos os dias ou 40 mg três vezes por semana. Também ocorrem reações no local de injeção com o acetato de glatirâmer. No início, acreditava-se que fossem menos intensas do que as do IFN-β-1b, porém duas comparações de confronto recentes do IFN-β em altas doses e alta frequência com o acetato de glatirâmer não corroboraram essa impressão. Além disso, cerca de 15% dos pacientes apresentam um ou mais episódios de rubor, constrição torácica, dispneia, palpitações e ansiedade após a injeção. Essa reação sistêmica é imprevisível, breve (com duração de menos de 1 hora) e não tende a recidivar. Por fim, alguns pacientes apresentam lipoatrofia, que, em certas ocasiões, pode ser desfigurante, exigindo a interrupção do tratamento.

Natalizumabe O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a subunidade α_4 da integrina $\alpha_4\beta_1$, uma molécula de adesão celular expressa na superfície dos linfócitos. O natalizumabe impede a ligação dos linfócitos às células endoteliais, impedindo, assim, a penetração dos linfócitos na BHE e a sua entrada no SNC. O natalizumabe é altamente efetivo na redução da taxa de crises e melhora de forma significativa todos os parâmetros de gravidade da doença na EM. Além disso, é bem tolerado, e seu esquema posológico de infusões intravenosas mensais é muito conveniente para os pacientes. Contudo, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), um quadro potencialmente fatal resultante de infecção pelo vírus John Cunningham (JC), ocorreu em cerca de 0,3% dos pacientes tratados com natalizumabe. A incidência de LMP é muito baixa no primeiro ano de tratamento, mas aumenta no segundo ano até atingir o nível de cerca de 2 casos por 1.000 pacientes/ano. No entanto, pode-se usar a dosagem de anticorpos séricos contra o vírus JC para estratificação do risco. Assim, nos pacientes que não tenham esses anticorpos, o risco de LMP é mínimo ou inexistente (desde que se mantenham livres de anticorpos anti-JC). Por outro lado, nos pacientes portadores desses anticorpos (em especial aqueles com títulos elevados), o risco pode chegar a 0,6% ou mais. O risco também é alto nos pacientes que tenham recebido terapia imunossupressora. Hoje, o natalizumabe é recomendado apenas para pacientes com exame negativo para anticorpos anti-JC, a não ser que as terapias alternativas tenham fracassado ou que a evolução de sua doença seja particularmente agressiva. Os dados de comparações diretas demonstraram que o natalizumabe é superior ao IFN-β-1a em dose baixa (semanal) na EMRR. Contudo, sua eficácia relativa comparada aos demais agentes não foi estabelecida de forma conclusiva.

O natalizumabe, 300 mg, é administrado por infusão IV a cada mês. Em geral, esse tratamento é bem tolerado. Uma pequena porcentagem (menos de 10%) dos pacientes apresenta reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), e cerca de 6% desenvolvem anticorpos neutralizantes contra a molécula (persistentes em apenas metade dos casos).

O risco de LMP é a principal preocupação com o tratamento de longo prazo. Aproximadamente metade da população adulta é positiva para anticorpos anti-JC, indicando que tiveram uma infecção assintomática pelo vírus no passado. Não obstante, como o risco é extremamente baixo no primeiro ano de tratamento com natalizumabe (independentemente da presença dos anticorpos), este medicamento ainda pode ser usado com segurança em pacientes com soro positivo para anticorpo anti-JC pelo período de 12 meses. Após esse período, nos pacientes com soro positivo para o anticorpo, deve-se considerar enfaticamente a troca para outra terapia modificadora da doença. Já os pacientes persistentemente negativos para o anticorpo podem manter o tratamento indefinidamente. Até 2% dos pacientes soronegativos com EM submetidos a tratamento com natalizumabe sofrem soroconversão anualmente; assim, recomenda-se que se repita o exame sorológico para JC a cada 6 meses em todos os pacientes tratados com esse agente.

Fingolimode O fingolimode é um inibidor da esfingosina-1-fosfato (S1P), que impede a saída dos linfócitos dos órgãos linfoides secundários, como os linfonodos e o baço. Seu mecanismo de ação deve-se provavelmente em parte ao sequestro dos linfócitos na periferia, impedindo, assim, que circulem no SNC. O fingolimode reduz a taxa de crises e melhora significativamente todos os parâmetros de gravidade da doença na EM. É bem tolerado, e seu esquema posológico oral é muito conveniente para os pacientes. Um estudo randomizado comparativo de fase 3 e de grande porte demonstrou superioridade nítida do fingolimode sobre o IFN-β em baixas doses (semanalmente). Contudo, sua eficácia relativa comparada com outros agentes não foi estabelecida de forma conclusiva.

O fingolimode, 0,5 mg, é administrado por via oral diariamente. Em geral, o tratamento com fingolimode também é bem tolerado. Anormalidades discretas nos exames laboratoriais de rotina (p. ex., elevação das provas de função hepática ou linfopenia) são mais comuns do que em controles, algumas vezes exigindo suspensão do medicamento. Bloqueio da condução cardíaca de primeiro e segundo grau e bradicardia também podem ocorrer quando se inicia a terapia com fingolimode. Recomenda-se um período de observação de 6 horas (incluindo monitoramento com eletrocardiograma) para todos os pacientes recebendo sua primera dose, e aqueles com cardiopatia preexistente provavelmente não devem ser tratados com esse agente. Outros efeitos colaterais são edema da mácula e, raras vezes, infecção disseminada pelo vírus varicela-zóster (VZV); antes de iniciar o tratamento com fingolimode, indicam-se exame oftalmológico e vacina para VZV nos indivíduos soronegativos.

Dimetil fumarato (DMF) Embora o mecanismo de ação exato do DMF não seja totalmente conhecido, ele parece ter efeitos anti-inflamatórios por meio da modulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Além disso, o DMF inibe a ubiquilação e degradação do fator 2 relacionado ao fator nuclear E2 (Nrf2) – um fator de transcrição que se liga a elementos de resposta a antioxidantes (ARE) localizados no DNA e, assim, induz a transcrição de diversas proteínas antioxidantes. O DMF reduz a taxa de crises e melhora significativamente todos os parâmetros de gravidade da doença em pacientes com EM. Entretanto, sua posologia com doses orais duas vezes ao dia o torna de certa forma menos conveniente para os pacientes em comparação com as terapias orais diárias. Ademais, é provável que haja queda da adesão ao tratamento com o esquema de duas doses diárias—um fator preocupante dada a observação (em um pequeno ensaio clínico) de que o DMF administrado uma vez ao dia perde eficácia. Em ensaio de comparação direta, foram obtidas evidências de que o DMF é superior ao acetato de glatirâmer em alguns parâmetros de evolução.

O DMF, 240 mg, é administrado por via oral duas vezes ao dia. Efeitos gastrintestinais (desconforto abdominal, náuseas, vômitos, rubor e diarreia) são comuns no início do tratamento, mas em geral cedem com a continuação da administração. Outros efeitos adversos são redução leve nas contagens de neutrófilos e linfócitos e ligeiros aumentos nas enzimas hepáticas. De qualquer forma, de modo geral o tratamento com DMF é bem tolerado após um período inicial de adaptação. Após a liberação do DMF, foram relatados quatro casos de LMP em pacientes fazendo uso de outros produtos contendo DMF. Todos esses pacientes tinham linfocitopenia, e a maioria havia recebido tratamento imunossupressor e, portanto, a relação entre DMF e LMP (se houver) nesses casos é incerta. Mesmo assim, esses relatos destacam o fato, mencionado antes, de que a segurança a longo prazo jamais pode ser garantida por resultados de ensaios de curto prazo. No caso do DMF para EM, apenas o tempo e a experiência dirão se há ou não motivo de preocupação.

Teriflunomida A teriflunomida inibe a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase, componente-chave da via da biossíntese de pirimidina a partir de carbamoil fosfato e aspartato. Trata-se do metabólito ativo da leflunomida (aprovada pela FDA para tratamento de artrite reumatoide), e produz seus efeitos anti-inflamatórios limitando a proliferação de células T e B em divisão acelerada. Essa enzima não está envolvida na assim chamada “via de salvamento”, por meio da qual concentrados de pirimidina são reciclados para síntese de DNA e RNA em células em repouso e homeostaticamente proliferativas. Como consequência, a teriflunomida é considerada citostática e não citotóxica. A teriflunomida reduz a taxa de crises e melhora significativamente todos os parâmetros de gravidade da doença na EM. É bem tolerada, e sua posologia de uma dose diária é muito conveniente para os pacientes. Um ensaio clínico de comparação direta (cabeça a cabeça) sugeriu equivalência, mas não superioridade, entre teriflunomida e IFN-β-1a em doses altas (três vezes por semana). A teriflunomida, 7 ou 14 mg, é administrada diariamente por via oral. Nos principais ensaios clínicos, rarefação leve de cabelo e sintomas gastrintestinais (náuseas e diarreia) foram mais comuns no grupo ativo do que nos controles, mas, em geral, o tratamento com teriflunomida foi bem tolerado. Assim como com qualquer novo agente, a segurança a longo prazo não pode ser garantida pelos resultados de ensaios de curto prazo. Uma grande limitação, sobretudo nas mulheres em idade fértil, é a possibilidade de teratogenicidade (categoria X para uso em gestantes); a teriflunomida pode permanecer na corrente sanguínea por 2 anos, e recomenda-se que homens e mulheres expostos que desejem conceber recebam colestiramina ou carvão ativado para eliminar os resíduos do medicamento.

Cloridrato de mitoxantrona A mitoxantrona, uma antracenediona, exerce sua ação antineoplásica por (1) intercalação no DNA e produção de quebras de fita e ligações cruzadas entre fitas, (2) interferência na síntese do RNA e (3) inibição da topoisomerase II (envolvida no reparo do DNA). A FDA aprovou a mitoxantrona com base em um único estudo clínico de fase III (relativamente pequeno) na Europa, além de um estudo de fase II, ainda menor, concluído antes. A mitoxantrona recebeu (da FDA) a indicação mais abrangente entre os tratamentos hoje disponíveis para EM. Assim, é indicada para EMPS, EMPR e aos pacientes com EMRR que estejam piorando (pacientes cujo estado neurológico se mantenha significativamente alterado entre as crises de EM). Contudo, apesar dessa indicação ampla, os dados em favor de sua eficácia são mais fracos do que para as outras terapias aprovadas.

A mitoxantrona pode ser cardiotóxica (p. ex., miocardiopatia, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva irreversível). Em consequência, não se recomenda dose cumulativa >140 mg/m^2. Nas doses atualmente aprovadas (12 mg/m^2 a cada 3 meses), a duração máxima do tratamento é de apenas 2 a 3 anos. Além disso, mais de 40% das mulheres sofrem amenorreia, que pode ser permanente. Por fim, há risco de leucemia aguda por mitoxantrona, com risco estimado de no mínimo 1% considerando todo o período de vida, e essa complicação foi relatada em vários pacientes com EM tratados com mitoxantrona.

Considerando esses riscos e a lista crescente de alternativas, na atualidade a mitoxantrona raramente é usada no tratamento de EM. Ela não deve ser usada como agente de primeira linha em pacientes com EMRR ou com EMPS recidivante, mas pode ser considerada em determinados pacientes com evolução progressiva que não tenham tido sucesso com outros tratamentos.

Alentuzumabe O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o antígeno CD52, expresso em monócitos e linfócitos. Ele causa depleção de linfócitos (células B e T) e uma mudança na composição dos subtipos de linfócitos. Ambas as alterações, particularmente o impacto sobre os subtipos de linfócitos, são duradouras. Nos ensaios preliminares, o alentuzumabe reduziu de forma acentuada a taxa de crises e melhorou significativamente todos os parâmetros de gravidade da doença em pacientes com EM. Contudo, em dois ensaios de fase 3 seu impacto sobre a incapacidade clinicamente avaliada foi menos convincente. Observe-se que, em ambos os ensaios, utilizou-se para comparação o tratamento com altas doses de IFN-β-1a três vezes por semana. As agências europeia e canadense foram as primeiras a aprovar esse agente para uso em pacientes com EMRR; a FDA também aprovou o alentuzumabe, mas apenas após recurso que se seguiu à desaprovação inicial. As razões que embasaram a recusa inicial foram ausência de efeito convincente sobre a incapacidade e preocupações com possível toxicidade. As toxicidades preocupantes foram a ocorrência (durante e após o ensaio) de (1) doenças autoimunes, incluindo tireoidite, doença de Graves, trombocitopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, doença do anticorpo antimembrana basal glomerular e glomerulonefrite membranosa; (2) cânceres incluindo câncer da tireoide, melanoma, câncer de mama e cânceres relacionados com papilomavírus humano (HPV); (3) infecções graves; e (4) reações quando da infusão.

Iniciando e alterando o tratamento Antes, a maioria dos pacientes com formas recidivantes de EM recebia agentes injetáveis (IFN-β ou acetato de glatirâmer) como primeira linha de tratamento. Contudo, com a introdução de agentes orais efetivos e provavelmente seguros, incluindo DMF, fingolimode e teriflunomida, esta realidade começou a mudar. Além disso, a infusão mensal de natalizumabe, altamente efetiva, bem tolerada e aparentemente segura em pacientes negativos para anticorpos anti-JC, é uma opção interessante para muitos casos. Conforme já assinalado, com exceção dos agentes injetáveis de primeira geração, não há dados disponíveis sobre segurança a longo prazo e, para a maior parte, não há dados comparativos. O valor das terapias combinadas também é em grande parte desconhecido, embora em um ensaio clínico recente não se tenha demonstrado benefício adicional com a combinação de acetato de glatirâmer e IFN-β-1a em dose baixa uma vez por semana.

Apesar dessas incógnitas, os médicos devem tomar decisões com base nas melhores evidências disponíveis, além das considerações práticas. Em uma abordagem racional, as decisões iniciais são tomadas com base em dois níveis de agressividade da doença **(Fig. 458.4)**.

EVOLUÇÃO INICIAL LEVE Em caso de início recente, com exame normal ou incapacidade mínima (EDSS ≤ 2,5) ou baixa atividade da doença, justifica-se o uso de agente injetável (IFN-β ou acetato de glatirâmer) ou de agente por via oral (DMF, fingolimode ou teriflunomida). Embora não haja comparações diretas disponíveis, acredita-se que o natalizumabe seja mais efetivo do que os demais medicamentos e, portanto, esta terapia deve ser considerada em pacientes soronegativos para JCV, mesmo naqueles minimamente afetados pela doença. Os agentes injetáveis (IFN-β e acetato de glatirâmer) possuem um excelente histórico de segurança, mas a necessidade de injeções frequentes é um fator negativo, assim como o são alguns efeitos colaterais desagradáveis que contribuem para a perda de adesão ao tratamento. Alguns dos agentes por via oral (DMF e fingolimode) provavelmente são mais efetivos do que os injetáveis, mas os riscos a longo prazo não estão determinados; o DMF, pelo menos no início, produz sintomas gastrintestinais desagradáveis em muitos pacientes (que podem ser mitigados iniciando-se com um quarto da dose a ser aumentada de maneira gradual até a dose plena), e o fingolimode pode causar bradicardia e outros distúrbios cardíacos com relevância clínica a ser determinada. A teriflunomida talvez seja menos efetiva do que outros agentes de uso oral, e há preocupações acerca dos riscos duradouros para gestantes. De qualquer forma, sua segurança a longo prazo provavelmente está bem estabelecida considerando a exposição extensa de humanos como o metabólito ativo da leflunomida — um medicamento há muito aprovado pela FDA.

EVOLUÇÃO INICIAL MODERADA A GRAVE Na doença altamente ativa ou com incapacidade moderada (EDSS > 2,5), recomenda-se um agente oral altamente efetivo (DMF ou fingolimode) ou, se o paciente for soronegativo para vírus JC, terapia com infusão de natalizumabe.

Independentemente do agente escolhido em primeiro lugar, o tratamento deve ser alterado se o paciente continuar a ter recidivas, incapacidade neurológica progressiva ou, sujeito a debate, evidências atuais de atividade subclínica no exame de RM **(Fig. 458.4)**.

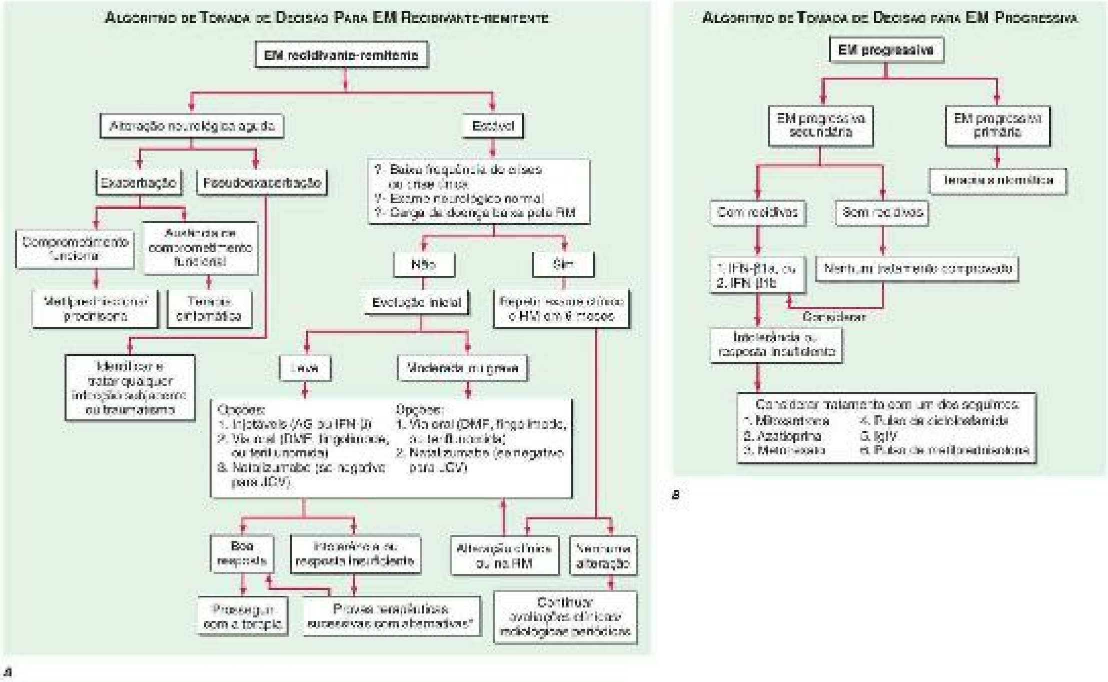
Algoritmo de Tomada de Decisão Para EM Recidivante-remitente
EM recidivante-remitente
Alteração neurológica aguda
Estável
Exacerbação
Pseudoexacerbação
1- Baixa frequência de crises ou crise única
2- Exame neurológico normal
3- Carga de doença baixa pela RM
Comprometimento funcional
Ausência de comprometimento funcional
Não
Sim
Metilprednisolona/ prednisona
Terapia sintomática
Evolução inicial
Repetir exame clínico e RM em 6 meses
Identificar e tratar qualquer infecção subjacente ou traumatismo
Leve
Moderada ou grave
Opções:
1. Injetáveis (AG ou IFN-β)
2. Via oral (DMF, fingolimode, ou teriflunomida)
3. Natalizumabe (se negativo para JCV)
Opções:
1. Via oral (DMF, fingolimode, ou teriflunomida)
2. Natalizumabe (se negativo para JCV)
Boa resposta
Intolerância ou resposta insuficiente
Alteração clínica ou na RM
Nenhuma alteração
Prosseguir com a terapia
Provas terapêuticas sucessivas com alternativas*
Continuar avaliações clínicas/ radiológicas periódicas
A
Algoritmo de Tomada de Decisão para EM Progressiva
EM progressiva
EM progressiva secundária
EM progressiva primária
Terapia sintomática
Com recidivas
Sem recidivas
1. IFN-β1a, ou
2. IFN-β1b
Nenhum tratamento comprovado
Considerar
Intolerância ou resposta insuficiente
Considerar tratamento com um dos seguintes:
1. Mitoxantrona
2. Azatioprina
3. Metotrexato
4. Pulso de ciclofosfamida
5. IgIV
6. Pulso de metilprednisolona
B

FIGURA 458.4 Tomada de decisões terapêuticas na esclerose múltipla (EM). *Inclui ensaios com preparações distintas de interferon β (IFN-β), particularmente avançando de uma vez por semana para posologias com doses mais frequentes. As opções também incluem natalizumabe em pacientes com sorologia positiva para vírus JC (JVC). AG, acetato de glatirâmer; DMF, dimetil fumarato; EM, esclerose múltipla; IgIV, imunoglobulina intravenosa; RM, ressonância magnética.

O impacto em longo prazo desses tratamentos sobre o curso da doença permanece controverso, embora diversos trabalhos recentes tenham demonstrado que tais agentes melhoram a evolução em longo prazo da EM, incluindo prolongamento do período até se chegar a determinadas incapacidades (p. ex., EMPS e auxílio para deambular) e redução da mortalidade relacionada com a EM. Esses benefícios parecem ser mais evidentes quando o tratamento é iniciado cedo no estágio de EMRR. Infelizmente, entretanto, os sintomas progressivos já estabelecidos não respondem bem ao tratamento com essas terapias modificadoras da doença. Como os sintomas progressivos provavelmente resultam de perda acumulada de axônios e neurônios, muitos especialistas acreditam hoje que o tratamento muito precoce com um fármaco modificador da doença seja apropriado para a maioria dos pacientes com EM. Também se justifica adiar a instituição do tratamento em pacientes com (1) exames neurológicos normais, (2) uma única crise da doença ou frequência baixa de crises e (3) baixa carga de doença, com base na avaliação pela RM do cérebro. No entanto, os pacientes não tratados devem ser acompanhados rigorosamente com RM do cérebro efetuada periodicamente; a necessidade de tratamento é reavaliada se os exames revelarem sinais de doença subclínica em curso. Por fim, eventuais deficiências de vitamina D devem ser corrigidas em todos os pacientes com EM, e em geral isso exige suplementação oral com 4.000 a 5.000 UI de vitamina D_3 diariamente.

TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA EM PROGRESSIVA

EMPS O IFN-β em dose alta provavelmente tem efeito benéfico em pacientes com EMPS que ainda apresentam recidivas agudas. O medicamento provavelmente não é efetivo em pacientes com EMPS que não tenham episódios agudos. Todos os demais agentes ainda não foram estudados para essa população de pacientes. Embora a mitoxantrona tenha sido aprovada para pacientes com EM progressiva, esta não foi a população analisada no ensaio principal. Portanto, não se podem fazer recomendações baseadas em evidências acerca do seu uso neste contexto.

EMPP Nenhuma terapia demonstrou convincentemente ser capaz de modificar a evolução da EMPP. Um ensaio clínico de fase 3 do acetato de glatirâmer na EMPP foi interrompido, em razão de ausência de eficácia. Um ensaio clínico de fase 2/3 do anticorpo monoclonal rituximabe (anti-CD20) na EMPP também foi negativo; todavia, em uma análise secundária pré-planejada, o tratamento parece ter reduzido discretamente a velocidade de progressão da incapacidade em pacientes com lesões contrastadas com Gd na admissão; os resultados de um ensaio clínico de acompanhamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20 totalmente humanizado (ocrelizumabe) estarão disponíveis em breve.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS SEM INDICAÇÃO FORMAL PARA EMRR E EMPS

A *azatioprina* (2 a 3 mg/kg/dia) tem sido usada principalmente na EMPS. Uma metanálise dos estudos publicados sugere que este medicamento apresenta efetividade limítrofe para redução das taxas de recidivas, mas não se demonstrou benefício sobre a progressão da incapacidade.

Um estudo mostrou que o *metotrexato* (7,5 a 20 mg/semana) reduziu a progressão da disfunção dos membros superiores na EMPS. Porém, considerando a possibilidade de lesão hepática irreversível, alguns especialistas recomendam biópsia hepática cega após 2 anos de tratamento.

A *ciclofosfamida* (700 mg/m^2 em doses bimestrais) pode ser útil aos pacientes refratários ao tratamento que (1) estejam bem nos demais aspectos, (2) sejam capazes de deambular e (3) tenham menos de 40 anos de idade. Como pode ser usada por períodos superiores a 3 anos, talvez seja preferível à mitoxantrona nessas circunstâncias.

A *imunoglobulina intravenosa* (IgIV), administrada em pulsos mensais (até 1 g/kg) por até 2 anos, parece reduzir as taxas anuais de exacerbações. Contudo, seu uso é limitado por seu alto custo, dúvida acerca da dose ideal e incerteza em torno do seu impacto na incapacidade a longo prazo.

A *metilprednisolona*, administrada em um estudo na forma de pulsos mensais de doses intravenosas altas, reduziu a progressão da incapacidade (ver anteriormente).

OUTRAS PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

Várias terapias propostas para a EM jamais foram submetidas ao escrutínio científico. Incluem intervenções nutricionais (p. ex., a dieta Swank, entre outras), megadoses de vitaminas, orotato de cálcio, picadas de abelhas, colostro de vaca, oxigênio hiperbárico, Procarin (combinação de histamina e cafeína), quelação, acupuntura, acupressão, vários fitoterápicos chineses, remoção das obturações dentárias de amálgama-mercúrio e muitas outras. Os pacientes devem evitar tratamentos não comprovados que sejam dispendiosos ou perigosos. Muitas dessas propostas carecem de plausibilidade biológica. Por exemplo, jamais se descreveu um caso fidedigno de intoxicação por mercúrio que se assemelhasse à EM típica.

Embora se tenha sugerido a possível participação de EBV, HHV-6 ou clamídia na EM, tais relatos não foram confirmados, e o tratamento com agentes antivirais ou antibióticos não é recomendado na atualidade.

Mais recentemente, a insuficiência cerebrospinal crônica foi proposta como causa de EM, tendo sido recomendada intervenção cirúrgica vascular. Entretanto, a impossibilidade de pesquisadores independentes de sequer se aproximarem das alegadas sensibilidade e especificidade de 100% para o procedimento diagnóstico levantou dúvida considerável quanto à veracidade da insuficiência cerebrospinal crônica como entidade patológica. Certamente, deve-se evitar qualquer cirurgia potencialmente perigosa até a disponibilidade de provas científicas mais rigorosas.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Para todos os pacientes, é conveniente estimular a atenção para um estilo de vida saudável, incluindo manutenção de aparência otimista, dieta saudável e atividade física regular, quando tolerada (a natação é, com frequência, bem tolerada, em razão do efeito de resfriamento da água fria). Também se justifica corrigir uma eventual deficiência de vitamina D com vitamina D oral e recomendar suplementação dietética com ácidos graxos insaturados (ômega 3) de cadeia longa (encontrados em peixes gordurosos, como o salmão), em virtude de suas propriedades imunomoduladoras.

Ataxia/tremor frequentemente são intratáveis. O clonazepam, 1,5 a 20 mg/dia; a primidona, 50 a 250 mg/dia; o propranolol, 40 a 200 mg/dia; ou a ondansetrona, 8 a 16 mg/dia, podem ser úteis. Pesos nos pulsos às vezes reduzem o tremor no braço ou na mão. A talamotomia, ou a estimulação cerebral profunda, foi tentada com sucesso variável.

A *espasticidade* e os *espasmos* podem melhorar com fisioterapia, exercícios regulares e alongamento. A exclusão dos fatores desencadeantes (p. ex., infecções, fecalomas, úlceras de decúbito) é importantíssima. Os medicamentos efetivos incluem baclofeno (20 a 120 mg/dia), diazepam (2 a 40 mg/dia), tizanidina (8 a 32 mg/dia), dantroleno (25 a 400 mg/dia) e cloridrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/dia). Para a espasticidade grave, uma bomba de baclofeno (que administra o fármaco diretamente no LCS) pode proporcionar alívio substancial.

A *fraqueza* algumas vezes pode melhorar com o uso de bloqueadores dos canais de potássio, como a 4-aminopiridina (10 a 40 mg/dia) e a 3,4-diaminopiridina (40 a 80 mg/dia), particularmente quando a perda de força dos membros inferiores interferir com a capacidade de deambulação do paciente. A FDA aprovou a 4-aminopiridina (20 mg/dia), que pode ser obtida como dalfampridina ou, com menor custo, em farmácia de manipulação. A principal preocupação com o uso desses agentes é a possibilidade de induzirem convulsões em altas doses.

A *dor* é tratada com anticonvulsivantes (carbamazepina, 100 a 1.000 mg/dia; fenitoína, 300 a 600 mg/dia; gabapentina, 300 a 3.600 mg/dia; ou pregabalina, 50 a 300 mg/dia), antidepressivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/dia; nortriptilina, 25 a 150 mg/dia; desipramina, 100 a 300 mg/dia; ou venlafaxina, 75 a 225 mg/dia) ou antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/dia). Se essas medidas falharem, o paciente deverá ser encaminhado a um programa de tratamento abrangente da dor.

O tratamento da *disfunção vesical* é mais bem-orientado por testes urodinâmicos. A restrição hídrica vespertina ou micção voluntária frequente podem melhorar a *hiper-reflexia do detrusor*. Se esses métodos falharem, o brometo de propantelina (10 a 15 mg/dia), a oxibutinina (5 a 15 mg/dia), o sulfato de hiosciamina (0,5 a 0,75 mg/dia), o tartarato de tolteridina (2 a 4 mg/dia) ou a solifenacina (5 a 10 mg/dia) poderão ajudar. A coadministração de pseudoefedrina (30 a 60 mg) às vezes é benéfica.

A *dissinergia do detrusor/esfincter* pode responder à fenoxibenzamina (10 a 20 mg/dia) ou ao cloridrato de terazosina (1 a 20 mg/dia). A perda da contração reflexa da parede vesical pode responder ao betanecol (30 a 150 mg/dia). Contudo, ambos os distúrbios muitas vezes exigem cateterismo.

As *infecções do trato urinário* devem ser tratadas prontamente. Os pacientes com grandes volumes urinários residuais pós-micção estão predispostos a infecções. A prevenção por acidificação da urina (com suco de *cranberry* ou vitamina C) inibe algumas bactérias. A administração profilática de antibióticos às vezes é necessária, mas pode induzir à colonização por microrganismos resistentes. O cateterismo intermitente ajuda a prevenir infecções recorrentes.

O tratamento da *constipação* inclui dietas ricas em fibras e líquidos. Os laxativos naturais ou outros podem ser úteis. A incontinência fecal pode responder à redução das fibras alimentares.

A *depressão* deve ser tratada. Os medicamentos utilizados incluem os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/dia, ou sertralina, 50 a 200 mg/dia), os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/dia; nortriptilina, 25 a 150 mg/dia; ou desipramina, 100 a 300 mg/dia) e os antidepressivos não tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/dia).

A *fadiga* pode melhorar com dispositivos de auxílio, ajuda domiciliar ou tratamento bem-sucedido da espasticidade. Os pacientes com noctúria frequente podem beneficiar-se de medicação anticolinérgica à hora de deitar. A fadiga primária da EM pode responder a amantadina (200 mg/dia), metilfenidato (5 a 25 mg/dia) ou modafinila (100 a 400 mg/dia).

Os *problemas cognitivos* podem responder ao inibidor da colinesterase cloridrato de donepezila (10 mg/dia).

Os *sintomas paroxísticos* respondem muito bem a doses baixas de anticonvulsivantes (acetazolamida, 200 a 600 mg/dia; carbamazepina, 50 a 400 mg/dia; fenitoína, 50 a 300 mg/dia; ou gabapentina, 600 a 1.800 mg/dia).

A *sensibilidade às altas temperaturas* pode ser contornada com evitação do calor, uso de condicionadores de ar ou trajes refrescantes.

A *disfunção sexual* pode ser auxiliada por lubrificantes, que ajudam a estimulação genital e a excitação sexual. O tratamento de dor, espasticidade, fadiga bem como das disfunções vesical/intestinal também pode ser útil. A sildenafila (50 a 100 mg), a tadalafila (5 a 20 mg), ou a vardenafila (5 a 20 mg), tomadas 1 a 2 horas antes do sexo, constituem atualmente o tratamento-padrão para a manutenção das ereções.

TERAPIAS EXPERIMENTAIS PROMISSORAS

Diversos ensaios clínicos estão em curso. Esses estudos incluem (1) anticorpos monoclonais anti-CD20 para depleção de células B e antirreceptor de IL-2; (2) antagonistas orais seletivos do receptor da esfingosina-1-fosfato para sequestro de linfócitos em órgãos linfoides secundários; (3) estriol para induzir estado semelhante à gravidez; (4) moléculas promotoras de remielinização; e (4) transplante de medula óssea.

VARIANTES CLÍNICAS DA EM

A *EM aguda* (variante de Marburg) é um processo desmielinizante fulminante que em alguns casos evolui para morte em 1 a 2 anos. Em geral, não há remissão. Quando a EM aguda se apresenta como lesão solitária, em geral cavitária, muitas vezes se suspeita de tumor cerebral. Em tais casos, a biópsia cerebral costuma ser necessária para estabelecer o diagnóstico. Um processo mediado por anticorpos parece responsável pela maioria dos casos. A variante de Marburg não parece suceder infecção ou vacinação, e não se sabe se tal síndrome representa uma forma extrema de EM ou outra entidade. Não há estudos controlados sobre tratamento; foram tentados glicocorticoides em altas doses, plasmaférese e ciclofosfamida, com benefício incerto.

NEUROMIELITE ÓPTICA

A neuromielite óptica (NMO; doença de Devic) é um distúrbio inflamatório agressivo caracterizado por crises recorrentes de NO e mielite **(Quadro 458.7)**. A NMO é mais frequente no sexo feminino (>3:1), inicia-se caracteristicamente na infância ou em adultos jovens e é mais incomum nos brancos em comparação com indivíduos com ancestrais asiáticos ou africanos. Os ataques de NO podem ser bilaterais (raros na EM) ou unilaterais; a mielite pode ser grave e transversa (rara na EM), sendo longitudinalmente extensa, acometendo três ou mais segmentos vertebrais contíguos. Também para diferenciar da EM, na NMO não ocorrem sintomas progressivos. No início, acreditava-se que a RM era normal na NMO, mas hoje se sabe que em aproximadamente metade dos casos há lesões envolvendo o hipotálamo causando uma endocrinopatia; o tronco encefálico inferior na forma de soluços ou vômitos incoercíveis em razão do envolvimento da área postrema no bulbo inferior; ou os hemisférios cerebrais produzindo sintomas focais, encefalopatia ou crises convulsivas. Lesões volumosas nos hemisférios cerebrais ao exame de RM podem ser assintomáticas, algumas vezes com aspecto "nebuloso" e, diferente das lesões da EM, em geral não são destrutivas, podendo se resolver completamente. As lesões medulares à RM consistem caracteristicamente em áreas de acentuação focal com edema e destruição de tecido, estendendo-se por três ou mais segmentos medulares, e nas sequências no plano axial, essas lesões estão concentradas na substância cinzenta da medula. Os achados no LCS incluem pleocitose maior do que a observada na EM, com neutrófilos e eosinófilos em alguns casos; BOC são incomuns, ocorrendo em menos de 30% dos pacientes com NMO. Na patologia da NMO, observa-se astrocitopatia distintiva com inflamação, perda de astrócitos e ausência de coloração imuno-histoquímica da proteína do canal de água aquaporina-4, além de espessamento da parede dos vasos sanguíneos, desmielinização e depósito de anticorpos e complemento.

QUADRO 458.7 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA NEUROMIELITE ÓPTICA**

Requisitos:

1. Neurite óptica
2. Mielite transversa aguda

Corroborativo (necessários 2 de 3 critérios):

1. Lesão medular com extensão longitudinal incluindo 3 ou mais segmentos vertebrais

2. Imagem de ressonância magnética cerebral normal ou sem reunir os critérios para esclerose múltipla

3. Soropositividade para aquaporina-4

Fonte: Adaptado de DM Wingerchuk et al: Neurology 66:1485, 2006.

A NMO é mais bem compreendida como uma síndrome de causas diversas. Até 40% dos pacientes apresentam doença autoimune sistêmica, frequentemente lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA), *miastenia gravis*, tireoidite de Hashimoto ou doença mista do tecido conectivo. Em outros, o início pode estar associado a infecção aguda por VZV, EBV, HIV ou tuberculose. Raros casos parecem ser paraneoplásicos e associados a câncer de mama e de pulmão ou outros cânceres. Entretanto, a NMO costuma ser idiopática. Em geral, a NMO é incapacitante com o passar do tempo; em uma série, ocorreu insuficiência respiratória causada por mielite cervical em cerca de 33% dos pacientes e, 8 anos após o início, 60% dos pacientes apresentavam cegueira, e mais de 50% tinham paralisia permanente de um ou mais membros.

Um autoanticorpo altamente específico, dirigido contra a proteína aquaporina-4, é encontrado no soro de cerca de 66% dos pacientes com diagnóstico clínico de NMO. Os pacientes soropositivos apresentam risco muito alto de recidivas futuras; sem tratamento, mais de metade sofrerá recidiva no prazo de 1 ano. A aquaporina-4 localiza-se nos pedicelos dos astrócitos em estreita aposição às superfícies endoteliais, assim como nas regiões paranodais próximo dos nodos de Ranvier. É provável que os anticorpos contra a aquaporina-4 sejam patogênicos, visto que a transferência passiva de anticorpos de pacientes com NMO para animais de laboratório reproduz as características histológicas da doença.

Quando a EM acomete indivíduos de ancestralidade africana ou asiática, as lesões desmielinizantes têm propensão a acometer predominantemente o nervo óptico e a medula espinal, constituindo um subtipo de EM denominado “EM opticospinal”. É interessante assinalar que alguns indivíduos com EM opticospinal são soropositivos para anticorpos antiaquaporina-4, sugerindo que esses casos representem um distúrbio do espectro da NMO.

TRATAMENTO NEUROMIELITE ÓPTICA

As terapias modificadoras da doença não foram rigorosamente estudadas na NMO. Os episódios agudos de NMO em geral são tratados com glicocorticoides em altas doses (solumedrol, 1 a 2 g/dia, durante 5 a 10 dias, seguidos de redução gradual da prednisona). A plasmaférese (7 sessões em dias alternados de 1,5 o volume de plasma) também tem sido usada empiricamente para episódios agudos que não respondam aos glicocorticoides. Dada a história natural desfavorável da NMO não tratada, recomenda-se profilaxia de recidivas para a maioria dos pacientes utilizando um dos seguintes esquemas: micofenolato de mofetil (250 mg 2×/dia, aumentando de forma gradual para 1.000 mg, 2×/dia); depleção das células B com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe); ou uma combinação de glicocorticoides (500 mg de metilprednisolona IV ao dia, durante 5 dias; em seguida, prednisona oral, 1 mg/kg/dia por 2 meses, seguidos de redução gradual da dose) mais azatioprina (2 mg/kg/dia, iniciada na semana 3). As evidências disponíveis sugerem que o uso do IFN-β não é efetivo e, paradoxalmente, pode aumentar o risco de recidivas da NMO.

ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA

A encefalomielite disseminada aguda (EMDA) tem evolução monofásica e muitas vezes está associada a uma infecção precedente (encefalomielite pós-infecciosa); cerca de 5% dos casos de EMDA ocorrem após imunização (encefalomielite pós-vacinal). A EMDA é bem mais comum em crianças, e muitos dos casos observados em adultos, a princípio diagnosticados como EMDA, subsequentemente tiveram recidivas tardias que os qualificaram como EM ou outro distúrbio inflamatório crônico, como vasculite, sarcoidose ou linfoma. A característica essencial da EMDA é a presença de pequenos focos amplamente dispersos de inflamação e desmielinização perivenulares, contrastando com as lesões desmielinizantes confluentes e maiores típicas da EM. Na forma mais explosiva de EMDA, a leucoencefalite hemorrágica aguda, as lesões são vasculíticas e hemorrágicas, e a evolução clínica é devastadora.

A encefalomielite pós-infecciosa está associada com mais frequência aos exantemas virais da infância. A infecção pelo vírus do sarampo constitui o antecedente mais comum (1 em 1.000 casos). No mundo inteiro, a encefalomielite do sarampo ainda é comum, embora o uso da vacina contra sarampo de vírus vivo tenha reduzido radicalmente sua incidência nos países desenvolvidos. Um quadro semelhante à EMDA ocorre raras vezes após vacinação com vírus do sarampo vivo (1 a 2 em 10^6 imunizações). Na atualidade, a EMDA está mais associada às infecções da varicela (catapora) (1 em 4.000 a 10.000 casos). Além disso, pode ocorrer após infecção pelos vírus da rubéola, caxumba, *influenza*, parainfluenza, EBV, HHV-6, HIV e outros vírus, bem como *Mycoplasma pneumoniae*. Alguns pacientes podem apresentar infecção inespecífica do trato respiratório superior ou nenhuma doença antecedente conhecida. Além do sarampo, a encefalomielite pós-vacinal também pode ocorrer após a administração das vacinas contra varíola (5 casos por milhão), raiva Semple e encefalite japonesa. As vacinas modernas que não necessitam de cultura viral em tecido do SNC reduziram o risco de EMDA.

Todas as formas de EMDA supostamente decorrem de resposta imune ao agente infeccioso ou vacina que então, por meio de reação cruzada, suscita uma resposta inflamatória desmielinizante. Autoanticorpos contra a MBP e outros antígenos da mielina foram detectados no LCS de alguns pacientes com EMDA. As tentativas de demonstrar invasão viral direta do SNC foram malsucedidas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos casos graves, o início é abrupto, e a progressão rápida (horas a dias). Na EMDA pós-infecciosa, a síndrome neurológica em geral começa no fim da evolução da doença viral, quando o exantema está esmaecendo. A febre reaparece, e podem ocorrer cefaleia, meningismo e letargia, progredindo para o coma. Crises convulsivas são comuns. Sinais de doença neurológica disseminada estão regularmente presentes (p. ex., hemiparesia ou tetraparesia, resposta plantar em extensão, abolição ou intensificação dos reflexos tendíneos, perda sensitiva e comprometimento do tronco encefálico). Na EMDA causada por varicela, o comprometimento cerebelar muitas vezes é evidente. Há elevação discreta das proteínas no LCS (0,5 a 1,5 g/L [50 a 150 mg/dL]). Em 80% dos pacientes, ocorre pleocitose linfocitária, geralmente contagem igual ou superior a 200 células/μL. Pacientes eventuais apresentam contagens mais elevadas ou um padrão misto de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos nos primeiros dias da doença. Relatou-se o aparecimento transitório de bandas oligoclonais no LCS. A RM costuma revelar alterações extensas no cérebro e na medula espinal, que consistem em hiperintensidade de sinal na substância branca em T2 e sequência de recuperação de inversão com atenuação do líquido com contraste de Gd nas sequências ponderadas em T1.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é mais confiável quando há história de vacinação recente ou de doença exantemática viral. Nos casos graves com envolvimento predominantemente cerebral, a possibilidade de encefalite aguda causada por infecção por herpes simples, ou outro vírus incluindo HIV, pode ser difícil de excluir **(Cap. 164)**; outras hipóteses a serem consideradas são estado de hipercoagulabilidade incluindo síndrome antifosfolipídeo, vasculite, neurossarcoidose, linfoma primário do SNC, ou metástase de câncer. Uma apresentação explosiva de EM pode simular EMDA, e particularmente em adultos, pode não ser possível distinguir essas condições no início. O início simultâneo de sinais e sintomas disseminados é comum na EMDA e raro na EM. De forma semelhante, meningismo, tontura, coma e crises convulsivas sugerem EMDA em detrimento de EM. Ao contrário da EM, o comprometimento do nervo óptico na EMDA costuma ser bilateral, e a mielopatia transversa é completa. Os achados da RM que favorecem o diagnóstico de EMDA incluem anormalidades extensas e relativamente simétricas da substância branca, lesões dos núcleos da base ou da substância cinzenta cortical e contraste de todas as áreas anormais com Gd. Por outro lado, BOC no LCS são mais comuns na EM. Em um estudo de pacientes adultos inicialmente considerados como portadores de EMDA, 30% sofreram recidivas adicionais durante o período de acompanhamento de 3 anos e foram classificados como portadores de EM. Foram também descritos alguns pacientes com “EMDA recorrente”, sobretudo crianças; entretanto, não é possível diferenciar essa entidade da EM atípica.

TRATAMENTO ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA

O tratamento inicial é com glicocorticoides em altas doses, assim como para as exacerbações da NMO (ver anteriormente); de acordo com a resposta, pode ser necessário manter o tratamento por 8 semanas. Os pacientes que não respondam em alguns dias podem ser beneficiados com um ciclo de plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa. O prognóstico reflete a intensidade da doença aguda subjacente. Em uma série de casos recentemente publicada de adultos com suposta EMDA, foram relatadas taxas de mortalidade entre 5 e 20%, e muitos sobreviventes tiveram sequelas neurológicas permanentes.

SEÇÃO 3

DISTÚRBIOS DOS NERVOS E DOS MÚSCULOS

459

Neuropatia periférica

Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

Os nervos periféricos são compostos de elementos sensoriais, motores e autonômicos. As doenças podem afetar o corpo celular de um neurônio ou seus processos periféricos, ou seja, axônios ou bainhas de mielina que os envolvem. A maioria dos nervos periféricos é mista e contém fibras sensoriais, motoras e autonômicas. Os nervos podem ser subdivididos em três grupos principais: grandes e mielinizados, pequenos e mielinizados e pequenos e não mielinizados. Os axônios motores em geral são fibras grandes e mielinizadas que conduzem rapidamente (cerca de 50 m/s). As fibras sensoriais podem ser de qualquer um dos três tipos. As fibras sensoriais calibrosas conduzem a propriocepção e a sensibilidade vibratória ao cérebro, enquanto as fibras finas mielinizadas e não mielinizadas transmitem as sensações de dor e temperatura. Os nervos autonômicos também têm diâmetros pequenos. Desse modo, as neuropatias periféricas podem afetar a função sensorial, motora ou autonômica, seja isolada ou simultaneamente. As neuropatias periféricas também podem ser subdivididas entre as que afetam sobretudo os corpos celulares (p. ex., neuronopatia ou ganglionopatia), a mielina (mielinopatia) e o axônio (axonopatia). Esses três tipos diferentes de neuropatia periférica têm manifestações clínicas e eletrofisiológicas diversas. Este capítulo descreve a investigação clínica dos pacientes sob suspeita de terem neuropatia periférica e também as neuropatias específicas, inclusive as adquiridas e as hereditárias. **As neuropatias inflamatórias são descritas no Capítulo 460.**

ABORDAGEM GERAL

Ao avaliar um paciente com neuropatia, o médico tem três objetivos principais: (1) determinar a localização da lesão, (2) definir a causa e (3) definir o tratamento mais apropriado. O primeiro objetivo é alcançado por uma história detalhada, um exame neurológico completo e testes eletrodiagnósticos e outros exames laboratoriais complementares (Fig. 459.1). Enquanto reúne essas informações, sete perguntas principais devem ser respondidas (Quadro 459.1), porque suas respostas costumam definir o tipo de patologia existente (Quadro 459.2). Apesar de uma extensa investigação, em cerca de 50% dos pacientes não é possível definir uma etiologia; em geral, esses pacientes têm polineuropatia predominantemente sensorial e são classificados como portadores de polineuropatia sensorial idiopática (PNSI) ou criptogênica (PNSC).

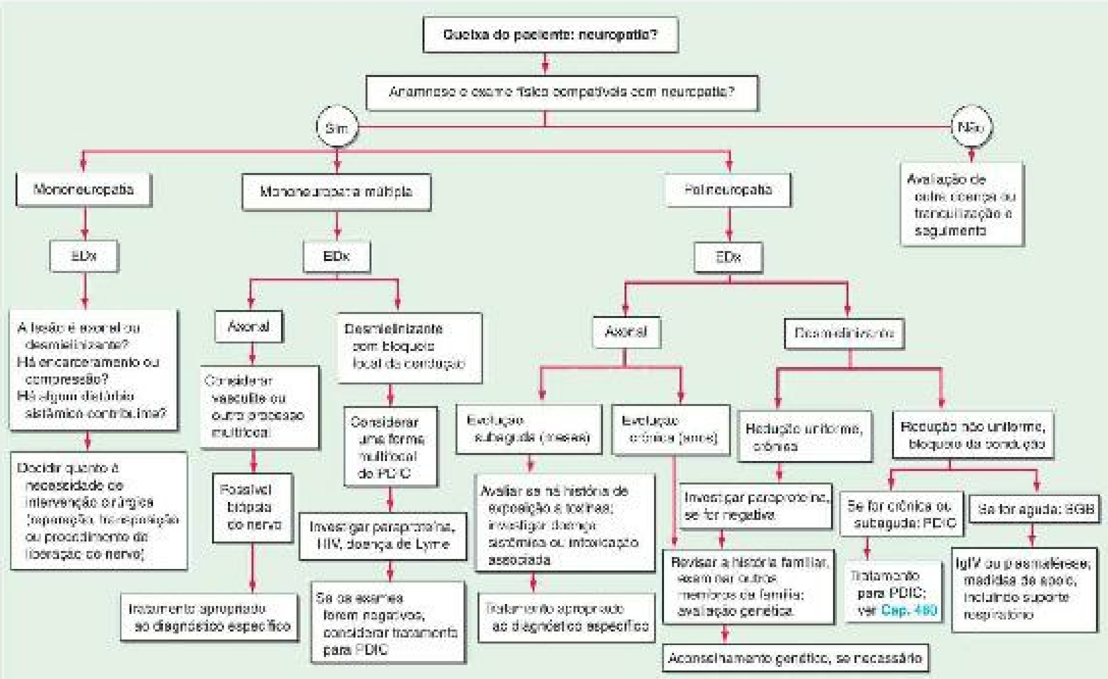

Queixa do paciente: neuropatia?
Anamnese e exame físico compatíveis com neuropatia?
Sim
Não
Mononeuropatia
Mononeuropatia múltipla
Polineuropatia
Avaliação de outra doença ou tranquilização e seguimento
EDx
EDx
EDx
A lesão é axonal ou desmielinizante? Há encarceramento ou compressão? Há algum distúrbio sistêmico contribuinte?
Decidir quanto à necessidade de intervenção cirúrgica (reparação, transposição ou procedimento de liberação do nervo)
Axonal
Desmielinizante com bloqueio focal da condução
Considerar vasculite ou outro processo multifocal
Possível biópsia do nervo
Tratamento apropriado ao diagnóstico específico
Considerar uma forma multifocal de PDIC
Investigar paraproteína, HIV, doença de Lyme
Se os exames forem negativos, considerar tratamento para PDIC
Axonal
Desmielinizante
Evolução subaguda (meses)
Evolução crônica (anos)
Avaliar se há história de exposição a toxinas; investigar doença sistêmica ou intoxicação associada
Tratamento apropriado ao diagnóstico específico
Redução uniforme, crônica
Redução não uniforme, bloqueio da condução
Investigar paraproteína, se for negativa
Revisar a história familiar, examinar outros membros da família; avaliação genética
Aconselhamento genético, se necessário
Se for crônica ou subaguda: PDIC
Se for aguda: SGB
Tratamento para PDIC; ver Cap. 460
IgIV ou plasmaférese; medidas de apoio, incluindo suporte respiratório

FIGURA 459.1 Abordagem à avaliação diagnóstica das neuropatias periféricas. EDx, exames eletrodiagnósticos; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IgIV, imunoglobulina intravenosa; PDIC, polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica; SGB, síndrome de Guillain-Barré.

INFORMAÇÕES DA HISTÓRIA E EXAME FÍSICO: SETE QUESTÕES PRINCIPAIS (QUADRO 459.1)

1. Quais são os sistemas afetados? É importante determinar se os sinais e os sintomas do paciente são motores, sensoriais, autonômicos ou uma combinação desses três elementos. Quando o paciente tem apenas fraqueza, sem qualquer indício de disfunção sensorial ou autonômica, deve-se considerar uma neuropatia motora, uma anormalidade das junções neuromusculares ou uma miopatia. Algumas neuropatias periféricas estão associadas à disfunção significativa do sistema nervoso autonômico. Os sinais e os sintomas de disfunção autonômica incluem episódios de desmaio ou hipotensão ortostática; intolerância ao calor; ou quaisquer distúrbios da função intestinal, vesical ou sexual (**Cap. 454**). Em geral, os pacientes têm redução ortostática da pressão arterial sem aceleração apropriada da frequência cardíaca. Disfunção autonômica sem diabetes deve alertar o médico para a possibilidade de polineuropatia amiloide. Em casos raros, uma síndrome de disautonomia global pode ser a única manifestação clínica de uma neuropatia periférica sem outras anormalidades sensoriais ou motoras. A maioria das neuropatias causa manifestações predominantemente sensoriais.

QUADRO 459.1 **ABORDAGEM DAS DOENÇAS NEUROPÁTICAS: SETE QUESTÕES PRINCIPAIS**

1. **Quais são os sistemas afetados?**
   - Motor, sensorial, autonômico ou misto
2. **Qual é a distribuição da fraqueza?**
   - Apenas distal *versus* proximal e distal
   - Focal/assimétrico *versus* simétrico
3. **Qual é a natureza do déficit sensorial?**
   - Perda da sensibilidade à temperatura ou dor em ardência ou pontadas (p. ex., fibras finas)
   - Perda da sensibilidade vibratória ou proprioceptiva (p. ex., fibras calibrosas)
4. **Há evidência de acometimento do neurônio motor superior?**
   - Sem déficit sensorial
   - Com déficit sensorial
5. **Como foi a evolução temporal?**
   - Aguda (dias até 4 semanas)
   - Subaguda (4 a 8 semanas)
   - Crônica (> 8 semanas)
   - Monofásica, progressiva ou recorrente-remitente
6. **Há evidência de uma neuropatia hereditária?**
   - História familiar de neuropatia
   - Inexistência de sintomas sensoriais, apesar dos sinais sensoriais
7. **Há outros distúrbios clínicos associados?**
   - Câncer, diabetes, doenças do tecido conectivo ou outros distúrbios autoimunes, infecção (p. ex., HIV, doença de Lyme, hanseníase)
   - Fármacos, inclusive preparações vendidas sem prescrição que podem causar neuropatia tóxica
   - Eventos, fármacos ou toxinas no passado

2. Qual é a distribuição da fraqueza? A definição do padrão de fraqueza (quando presente) é essencial ao diagnóstico e, nesse sentido, duas outras perguntas devem ser respondidas: (1) a fraqueza afeta apenas a extremidade distal, ou é proximal e distal? E (2) a fraqueza é focal e assimétrica, ou é simétrica? A fraqueza proximal e distal simétrica é típica das polineuropatias desmielinizantes imunes adquiridas, tanto em sua forma aguda (polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda [PDIA], também conhecida como síndrome de Guillain-Barré [SGB]) quanto crônica (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica [PDIC]). A importância de detectar fraqueza proximal e distal em um paciente com sintomas sensoriais e motores não pode ser menosprezada, porque isso define o subgrupo importante de pacientes que podem ter um distúrbio neuropático desmielinizante adquirido e curável (i.e., PDIA ou PDIC).

A detecção de um padrão de fraqueza multifocal ou assimétrica reduz as possibilidades do diagnóstico diferencial. Alguns distúrbios neuropáticos podem causar fraqueza unilateral dos membros. Quando não há sinais e sintomas sensoriais, essa fraqueza progressiva ao longo de semanas ou meses poderia sugerir doença do neurônio motor (p. ex., esclerose lateral amiotrófica [ELA]), mas também seria importante excluir neuropatia motora multifocal reversível **(Cap. 452)**. Nos pacientes que apresentam sinais e sintomas sensoriais e motores assimétricos (agudos ou subagudos), devem ser consideradas as radiculopatias, as plexopatias, as mononeuropatias compressivas ou as mononeuropatias múltiplas (p. ex., mononeuropatia multifocal).

3. Qual é a natureza do déficit sensorial? O paciente pode ter perda da sensibilidade (hipoestesia), alteração da sensibilidade táctil (hiperpatia ou alodinia) ou sensações espontâneas desconfortáveis (formigamento, ardência ou dor) **(Cap. 31)**. A dor neuropática pode ser ardente, incômoda e mal localizada (dor protopática), provavelmente transmitida pelas fibras nociceptivas C polimodais, ou aguda e lancinante (dor epicrítica) transmitida pelas fibras A-delta. Quando há perda da sensibilidade à dor e à temperatura, embora as sensibilidades vibratória e postural estejam preservadas e a força muscular e os reflexos tendíneos profundos e os exames da condução nervosa estejam normais, é provável que o paciente tenha uma neuropatia de fibras finas. Isso é importante, porque a causa mais provável das neuropatias de fibras finas (quando presente) é diabetes melito ou intolerância à glicose. A neuropatia amiloide também deve ser considerada nesses casos, mas a maioria dessas neuropatias de fibras finas não tem sua etiologia definida, apesar de extensa investigação detalhada.

Um déficit grave da propriocepção também reduz as possibilidades do diagnóstico diferencial. Os pacientes afetados relatam desequilíbrio, principalmente em ambientes pouco iluminados. Quando o exame neurológico detecta déficit profundo da propriocepção com déficit da sensibilidade vibratória e força normal, o médico deve considerar uma neuronopatia/ganglionopatia sensorial (**Quadro 459.2**, Padrão 8). Em especial, quando tal déficit é assimétrico ou afeta os braços mais do que as pernas, esse padrão sugere um processo não dependente da força, como se observa com as neuronopatias sensoriais.

QUADRO 459.2 PADRÕES DOS DISTÚRBIOS NEUROPÁTICOS

Padrão 1: fraqueza proximal e distal simétrica com déficit sensorial

Considerar: polineuropatia desmielinizante inflamatória (SGB e PDIC)

Padrão 2: déficit sensorial distal simétrico com ou sem fraqueza distal

Considerar: polineuropatia sensorial idiopática (PNSI) ou criptogênica (PNSC), diabetes melito e outros distúrbios metabólicos, fármacos, toxinas, familiares (NHSA), CMT, amiloidose e outros

Padrão 3: fraqueza distal assimétrica com déficit sensorial

Com acometimento de vários nervos

Considerar: PDIC multifocal, vasculites, crioglobulinemia, amiloidose, sarcoidose, causas infecciosas (hanseníase, Lyme, hepatite B, C ou E, HIV, CMV), NHPP, infiltração tumoral

Com acometimento de nervos/regiões isoladas

Considerar: Pode ser qualquer uma das citadas antes, mas também mononeuropatia, plexopatia ou radiculopatia compressivas

Padrão 4: fraqueza proximal e distal assimétrica com déficit sensorial

Considerar: polirradiculopatia ou plexopatia causada por diabetes melito, carcinomatose ou linfomatose meníngea, plexopatia hereditária (NHPP, ANH), idiopática

Padrão 5: fraqueza distal assimétrica sem déficit sensorial

Com sinais sugestivos de acometimento do neurônio motor superior

Considerar: doença do neurônio motor

Sem sinais sugestivos de acometimento do neurônio motor superior

Considerar: atrofia muscular progressiva, amiotrofia monomélica juvenil (doença de Hirayama), neuropatia motora multifocal, axonopatia motora adquirida multifocal

Padrão 6: déficit sensorial simétrico e arreflexia distal com sinais de acometimento do neurônio motor superior

Considerar: Deficiências de vitamina B_{12}, vitamina E e cobre com degeneração sistêmica combinada com neuropatia periférica ou leucodistrofias hereditárias (p. ex., adrenomieloneuropatia)

Padrão 7: fraqueza simétrica sem déficit sensorial

Com fraqueza proximal e distal

Considerar: AME

Com fraqueza distal

Considerar: neuropatia motora hereditária (AME “distal”) ou CMT atípica

Padrão 8: déficit da sensibilidade proprioceptiva assimétrico sem fraqueza

Considerar causas de neuropatia sensorial (ganglionopatia)

Câncer (neuropatia paraneoplásica)

Síndrome de Sjögren

Neuronopatia sensorial idiopática (possível variante da SGB)

Cisplatina e outros quimioterápicos

Toxicidade da vitamina B_6

Neuronopatia sensorial associada ao HIV

Padrão 9: sinais e sintomas autonômicos

Considerar neuropatias associadas à disfunção autonômica grave:

Neuropatia sensorial e autonômica hereditária
Amiloidose (formas familiar e adquirida)
Diabetes melito
Pandisautonomia idiopática (pode ser uma variante da SGB)
Porfirias
Neuropatia autonômica associada ao HIV
Vincristina e outros quimioterápicos

Abreviações: AME, amiotrofia espinal; ANH, amiotrofia neurálgica hereditária; CMT, doença de Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovírus; HIV, vírus da imunodeficiência humana; NHPP, neuropatia hereditária com propensão às paralisias compressivas; NHSA, neuropatia hereditária sensorial e autonômica; PDIC, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; SGB, síndrome de Guillain-Barré.

4. Há evidência de acometimento do neurônio motor superior? Quando o paciente apresenta sinais e sintomas sensoriais distais simétricos sugestivos de uma neuropatia sensorial distal, mas há outros indícios de acometimento dos neurônios motores superiores **(Cap. 30)**, o médico deve considerar um distúrbio como a degeneração sistêmica combinada com neuropatia. A causa mais comum desse padrão é a deficiência de vitamina B_{12}, mas também devem ser consideradas outras causas de degeneração sistêmica combinada com neuropatia (p. ex., deficiência de cobre, infecção pelo HIV, doença hepática grave, adrenomieloneuropatia).

5. Como foi a evolução temporal? É importante determinar quando começou a duração e a evolução dos sinais e dos sintomas do paciente. A doença tem evolução aguda (alguns dias até 4 semanas), subaguda (4 a 8 semanas) ou crônica (mais de 8 semanas)? A evolução é monofásica, progressiva ou recidivante? A maioria das neuropatias é insidiosa e lentamente progressiva. As neuropatias com apresentações aguda e subaguda incluem SGB, vasculites e radiculopatias associadas ao diabetes ou à doença de Lyme. A evolução recidivante pode ser evidenciada com a PDIC e a porfiria.

6. Há evidência de uma neuropatia hereditária? Nos pacientes com fraqueza distal lentamente progressiva ao longo de alguns anos, mas com pouquíssimos sintomas sensoriais, ainda que tenham déficits sensoriais significativos ao exame clínico, o médico deve considerar uma neuropatia hereditária (p. ex., doença de Charcot-Marie-Tooth [CMT]). Ao exame, os pés podem ter anormalidades dos arcos plantares e dos dedos (arcos elevados ou planos, dedos em martelo) e o paciente pode ter escoliose. Nos casos suspeitos, pode ser necessário realizar exames neurológicos e eletrofisiológicos dos familiares, assim como do paciente.

7. O paciente tem algum outro distúrbio clínico? É importante investigar a coexistência de outros distúrbios clínicos (p. ex., diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico); infecções pregressas ou atuais (p. ex., doença diarreica antes da SGB);

intervenções cirúrgicas (p. ex., *bypass* gástrico e neuropatias nutricionais); fármacos (neuropatia tóxica), inclusive preparações vitamínicas (B_6) vendidas sem prescrição; álcool; hábitos dietéticos; e uso de dentaduras (p. ex., os fixadores contêm zinco, que pode causar deficiência de cobre).

ABORDAGEM BASEADA NO RECONHECIMENTO DE PADRÕES DOS DISTÚRBIOS NEUROPÁTICOS

Com base nas respostas às sete perguntas fundamentais, os distúrbios neuropáticos podem ser classificados em vários padrões baseados na distribuição ou no padrão dos déficits sensoriais, motores e autonômicos **(Quadro 459.2)**. Cada padrão implica um diagnóstico diferencial restrito. O diagnóstico definitivo é estabelecido levando-se em consideração outros indícios como evolução temporal, coexistência de outras doenças, história familiar e resultados dos exames laboratoriais.

EXAMES ELETRODIAGNÓSTICOS

A avaliação eletrodiagnóstica dos pacientes sob suspeita de neuropatia periférica consiste em estudos da condução nervosa (ECN) e eletromiografia (EMG) com agulha. Além disso, os testes da função autonômica podem ser esclarecedores. Os resultados dos exames eletrofisiológicos fornecem informações adicionais quanto à distribuição da neuropatia, e isso reforça ou refuta os elementos obtidos com a anamnese e o exame físico; tal avaliação pode confirmar se o distúrbio neuropático é mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, radiculopatia, plexopatia ou polineuropatia generalizada. Do mesmo modo, a avaliação eletrodiagnóstica pode definir se o processo afeta apenas as fibras sensoriais, motoras ou autonômicas, ou se o acometimento é misto. Por fim, os resultados dos exames eletrofisiológicos podem ajudar a diferenciar entre axonopatias e mielinopatias, assim como entre degeneração axonal secundária às ganglionopatias e axonopatias dependentes da força (mais comuns).

Os ECNs são mais úteis para classificar uma neuropatia em secundária à degeneração axonal ou à desmielinização segmentar **(Quadro 459.3)**. Em geral, os potenciais de amplitude baixa com latências distais, velocidades de condução e potenciais tardios relativamente preservados, bem como fibrilações na EMG de agulha, sugerem neuropatia axonal. Já velocidades de condução lentas, latências distais e potenciais tardios prolongados, amplitudes relativamente preservadas e ausência de fibrilações na EMG de agulha sugerem neuropatia desmielinizante primária. A demonstração de lentidão homogênea da velocidade de condução, bloqueio da condução ou dispersão temporal também sugere neuropatia desmielinizante adquirida (p. ex., SGB ou PDIC), em vez de neuropatia desmielinizante hereditária (p. ex., CMT tipo 1).

QUADRO 459.3 **CARACTERÍSTICAS ELETROFISIOLÓGICAS: DEGENERAÇÃO AXONAL *VERSUS* DESMIELINIZAÇÃO SEGMENTAR**

	Degeneração axonal	**Desmielinização segmentar**
Testes de condução dos nervos motores		
Amplitude do PAMC	Reduzida	Normal (exceto com BC ou dispersão distal)
Latência distal	Normal	Prolongada
Velocidade de condução	Normal	Lenta
Bloqueio da condução	Ausente	Presente
Dispersão temporal	Ausente	Presente
Onda F	Normal ou ausente	Prolongada ou ausente
Reflexo H	Normal ou ausente	Prolongado ou ausente
Testes de condução dos nervos sensoriais		
Amplitude do PANS	Reduzida	Normal ou reduzida
Latência distal	Normal	Prolongada
Velocidade de condução	Normal	Lenta
EMG de agulha		
Atividade espontânea		
Fibrilações	Presente	Ausente
Fasciculações	Presente	Ausente
Potenciais das unidades motoras		
Recrutamento	Diminuído	Diminuído
Morfologia	Duração longa/ polifásicos	Normal

Abreviações: BC, bloqueio da condução; EMG, eletromiografia; PAMC, potencial de ação motor composto; PANS, potencial de ação do nervo sensorial.

Os exames da função autonômica são usados para determinar se há acometimento das fibras nervosas pequenas e mielinizadas (A-delta) ou não mielinizadas (C). Esses testes incluem resposta da frequência cardíaca às respirações profundas; determinação da frequência cardíaca; respostas da pressão arterial à manobra de Valsalva e ao teste de inclinação da mesa; e teste do reflexo axonal sudomotor quantitativo **(Cap. 454)**. Esses testes são especialmente úteis aos pacientes com neuropatia pura de pequenas fibras ou neuropatia autonômica, nos quais os ECNs rotineiros são normais.

OUTRAS INFORMAÇÕES LABORATORIAIS IMPORTANTES

Nos pacientes com neuropatia periférica simétrica generalizada, a investigação laboratorial padronizada deve incluir hemograma completo; painel bioquímico básico (incluindo eletrólitos e provas das funções renal e hepática); dosagens da glicose sanguínea em jejum (GSJ) e da HbA1c; exame simples de urina, provas de função tireóidea; vitamina B_{12}; folato; velocidade de hemossedimentação (VHS); fator reumatoide e fatores antinucleares (FAN); eletroforese das proteínas séricas (EPS) e imunoeletroforese ou imunofixação; e pesquisa da proteína de Bence Jones na urina. A quantificação da concentração de cadeias livres séricas e da razão kappa/lambda é mais sensível do que a EPS, imunoeletroforese ou imunofixação para a pesquisa de gamopatia monoclonal e, assim, deve ser realizada na suspeita de amiloidose. O inventário ósseo deve ser realizado nos pacientes com neuropatias desmielinizantes adquiridas e picos na banda M para detectar lesões osteoscleróticas ou líticas. Os pacientes com gamopatia monoclonal também devem ser encaminhados a um hematologista para avaliar a indicação de realizar biópsia da medula óssea. O teste oral de tolerância à glicose está indicado aos pacientes com neuropatias sensoriais dolorosas, mesmo que a GSJ e a HbA1c estejam normais, porque este primeiro exame é anormal em cerca de um terço dos casos. Além dos exames citados antes, os pacientes com padrão de acometimento sugestivo de mononeuropatia múltipla devem fazer uma investigação para vasculites, incluindo anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), crioglobulinas, sorologia para hepatites, *Western blot* para doença de Lyme, sorologia para HIV e, em alguns casos, dosagem do título de anticorpo para citomegalovírus (CMV).

Existem alguns painéis de autoanticorpos (vários anticorpos contra gangliosídeos) comercializados para o rastreamento rotineiro dos pacientes com neuropatia de forma a detectar os distúrbios tratáveis. Esses autoanticorpos não têm qualquer utilidade clínica comprovada ou nada acrescentam às informações obtidas com o exame clínico completo e a avaliação eletrodiagnóstica detalhada. O rastreamento para metais pesados também não é necessário como teste inicial, a menos que haja história de exposição potencial ou alterações sugestivas ao exame físico (p. ex., neuropatia sensitivomotora grave e neuropatia autonômica e alopecia – tálio; neuropatia sensitivomotora dolorosa grave com ou sem distúrbios gastrintestinal [GI] e linhas de Mee – arsênio; fraqueza dos músculos extensores do punho ou dos dedos e anemia com pontilhado basofílico nas hemácias – chumbo).

Nos pacientes sob suspeita de ter SGB ou PDIC, a punção lombar está indicada para detectar elevação das proteínas do líquido cerebrospinal (LCS). Nos casos idiopáticos da SGB e da PDIC, o LCS não deve ter pleocitose. Quando há células nesse líquido, deve-se considerar infecção pelo HIV, doença de Lyme, sarcoidose ou infiltração linfomatosa ou leucêmica das raízes nervosas. Alguns pacientes com SGB e PDIC têm provas de função hepática anormais. Nesses casos, também é importante investigar infecções pelos vírus das hepatites B e C, HIV, CMV e vírus Epstein-Barr (EBV). Nos pacientes com SGB em padrão axonal (evidenciado à EMG/ECN) ou com história sugestiva (p. ex., dor abdominal inexplicável, transtornos psiquiátricos, disfunção autonômica significativa), é recomendável realizar rastreamento para porfiria.

Nos pacientes com ataxia sensorial grave, deve-se considerar uma ganglionopatia ou neuronopatia sensorial. As causas mais comuns de ganglionopatias sensoriais são síndrome de Sjögren e neuropatia paraneoplásica. A neuropatia pode ser a primeira manifestação clínica da síndrome de Sjögren. Desse modo, o médico sempre deve investigar se há ressecamento da boca e dos olhos nos pacientes com sinais e sintomas sensoriais. Além disso, alguns pacientes podem apresentar o complexo seco sem todas as manifestações clínicas da síndrome de Sjögren. Desse modo, além da pesquisa rotineira de FAN, os pacientes com ataxia sensorial também devem fazer pesquisa para amiloidose sistêmica senil (ASS) e *single strand binding* (SSB). Os fatores antinucleares neuronais (p.ex., anticorpos anti-Hu) devem ser pesquisados para detectar uma possível ganglionopatia sensorial paraneoplásica **(Cap. 122)**. Esses anticorpos são detectados mais comumente nos pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células, mas também estão associados aos cânceres de mama, ovário, linfoma e outras neoplasias malignas. É importante ressaltar que a neuropatia paraneoplásica pode ocorrer antes do diagnóstico do câncer e que a detecção desses autoanticorpos deve indicar a investigação de uma neoplasia coexistente.

BIÓPSIAS DE NERVO

Hoje, as biópsias de nervo raramente estão indicadas para a investigação das neuropatias. A indicação principal desse tipo de biópsia é no caso de suspeita de neuropatia ou vasculite amiloide. Na maioria dos casos, as anormalidades demonstradas nas biópsias não ajudam a diferenciar entre as diversas formas de neuropatia periférica (além das informações que já foram conseguidas com o exame clínico e os ECNs). As biópsias de nervo devem ser realizadas apenas quando os ECNs são anormais. O nervo sural é biopsiado mais comumente porque é um nervo sensorial puro e a biópsia não causa déficit da função motora. Quando há suspeita de vasculite, a biópsia simultânea do músculo fibular curto subjacente realizada por uma única incisão pequena aumenta a positividade diagnóstica. Os tecidos podem ser analisados em preparação a fresco e corte em parafina para avaliar as estruturas de sustentação em busca de indícios de inflamação, vasculite ou deposição de amiloide. Os cortes em plástico de semitina, as preparações de fibras desfiadas e a microscopia eletrônica são usados para avaliar a morfologia das fibras nervosas e diferenciar entre axonopatias e mielinopatias.

BIÓPSIAS DE PELE

Em alguns casos, as biópsias de pele são realizadas para diagnosticar neuropatias com acometimento das fibras finas. Depois da biópsia de *punch* da pele do membro inferior distal, as técnicas de coloração imunológica podem ser usadas para determinar a densidade de fibras não mielinizadas finas. A densidade dessas fibras diminui nos pacientes com neuropatias de fibras finas e, em geral, os ECNs e as biópsias dos nervos avaliados rotineiramente são normais. Essa técnica pode oferecer uma avaliação objetiva aos pacientes com sintomas predominantemente subjetivos. Contudo, a biópsia de pele pouco acrescenta ao que já se sabe com base no exame clínico e nos testes eletrodiagnósticos.

DISTÚRBIOS ESPECÍFICOS

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é o tipo mais comum de neuropatia hereditária. Mais que uma doença, a CMT é uma síndrome causada por vários distúrbios geneticamente diferentes **(Quadro 459.4)**. Os vários subtipos da CMT são classificados de acordo com as velocidades de condução nervosa e a patologia predominante (p. ex., desmielinização ou degeneração axonal), o padrão hereditário (autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X) e as mutações genéticas específicas. A CMT tipo 1 (ou CMT1) inclui as neuropatias sensitivomotoras desmielinizantes, enquanto as neuropatias sensoriais axonais são classificadas como CMT2. Por definição, as velocidades de condução motora dos braços estão reduzidas a menos de 38 m/s na CMT1 e ficam acima de 38 m/s na CMT2. Entretanto, a maioria dos casos de CMT1 na verdade tem velocidades de condução dos nervos motores (VCNM) entre 20 e 25 m/s. Em geral, a CMT1 e a CMT2 começam na infância ou nos primeiros anos da vida adulta; contudo, a doença também pode começar em uma idade mais avançada, principalmente a CMT2. Com poucas exceções, essas duas variantes têm padrão hereditário autossômico dominante. A CMT3 é uma neuropatia autossômica dominante que começa na lactência e está associada à desmielinização ou à hipomielinização grave. A CMT4 é uma neuropatia autossômica recessiva que em geral começa na infância ou nos primeiros anos da vida adulta. Nenhuma variante da CMT tem tratamento específico, mas a fisioterapia e a terapia ocupacional podem ser benéficas, assim como a utilização de órteses (p. ex., órteses de tornozelo-pé para ptose dos pés) e outros dispositivos ortóticos.

CMT1 A CMT1 é a forma mais comum de neuropatia hereditária, e a razão entre CMT1:CMT2 é de cerca de 2:1. Em geral, os indivíduos afetados apresentam-se entre a primeira e a terceira décadas de vida com fraqueza distal do membro inferior (p. ex., ptose do pé), embora possam continuar assintomáticos até uma idade avançada. Os pacientes com CMT não costumam se queixar de dormência ou formigamento, e isso pode ajudar a diferenciar entre CMT e as neuropatias adquiridas, nas quais os sintomas sensoriais comumente predominam. Embora costumem ser assintomáticos nesse aspecto, o exame físico detecta redução de todas as modalidades de sensibilidade. Os reflexos de estiramento muscular estão suprimidos ou profundamente reduzidos. Em geral, há atrofia dos músculos localizados abaixo do joelho (sobretudo do compartimento anterior), e isso causa as chamadas pernas em garrafa de champanhe invertida.

Em geral, as VCNs oscilam na faixa de 20 a 25 m/s. As biópsias de nervo não costumam ser realizadas nos pacientes sob suspeita de CMT1, porque o diagnóstico pode ser firmado comumente por meio de testes não invasivos (p. ex., ECN e estudos genéticos). Contudo, quando são realizadas, as biópsias demonstram redução das fibras nervosas mielinizadas com perda predominante das fibras de grosso calibre e proliferação das células de Schwann ao redor das fibras finas ou desmielinizadas, formando os chamados bulbos de cebola.

A CMT1A é o subtipo mais comum da CMT1, representa 70% dos casos e é causada por uma duplicação de 1,5 megabases (Mb) dentro do cromossomo 17p11.2-12, no qual se localiza o gene da proteína 22 da mielina periférica (PMP-22). Desse modo, os pacientes têm três cópias do gene da PMP-22, em vez de duas. Essa proteína representa 2 a 5% das proteínas da mielina e está expressa nas regiões compactas da bainha de mielina periférica. Cerca de 20% dos pacientes com CMT1 têm CMT1B, que é causada por mutações da proteína zero da mielina (MPZ). A CMT1B é praticamente indistinguível da CMT1A sob os pontos de vista clínico, eletrofisiológico e histológico. A MPZ é uma proteína integrante da mielina e representa mais de 50% das proteínas da mielina dos nervos periféricos. As outras formas de CMT1 são muito menos comuns e também não podem ser diferenciadas entre si com base nos aspectos clínicos e eletrofisiológicos.

CMT2 A CMT2 tende a evidenciar-se em uma idade mais avançada, em comparação com a CMT1. Em geral, os pacientes apresentam os primeiros sintomas na segunda década de vida; alguns casos começam nos primeiros anos da infância, enquanto outros continuam assintomáticos até uma idade avançada. Clinicamente, a CMT2 é quase indistinguível da CMT1. Os ECNs são úteis nesse sentido; ao contrário da CMT1, as velocidades são normais ou estão apenas ligeiramente reduzidas. A causa mais comum da CMT2 é uma mutação do gene da mitofusina 2 (MFN2), que representa um terço do total de casos desta variante. A MFN2 localiza-se na membrana mitocondrial externa, onde regula a arquitetura da trama mitocondrial por fusão das mitocôndrias. Os outros genes associados à CMT2 são muito menos comuns.

CMTDI Nas CMTs dominantes-intermediárias (CMTDIs), as VCNs são mais rápidas em relação ao que é comumente visto na CMT1 (p. ex., >38 m/s), porém são mais lentas do que na CMT2.

CMT3 A CMT3 foi descrita originalmente por Dejerine e Sottas como uma polineuropatia sensitivomotora desmielizante, que começa na lactência ou nos primeiros anos da infância. As crianças afetadas apresentam fraqueza grave. As VCNs dos nervos motores estão acentuadamente reduzidas, em geral na faixa de 5 a 10 m/s ou menos. A maioria dos casos de CMT3 é causada por mutações pontuais dos genes da PMP-22, da MPZ ou do ERG2, que também são os genes responsáveis pela CMT1.

CMT4 A CMT4 é extremamente rara e caracteriza-se por uma polineuropatia sensitivomotora grave iniciada na infância, em geral com padrão hereditário autossômico recessivo. Os exames eletrofisiológicos e histológicos podem mostrar anormalidades desmielinizantes ou axonais. A CMT4 é geneticamente heterogênea **(Quadro 459.4)**.

CMT1X A CMT1X é um distúrbio dominante ligado ao X com manifestações clínicas semelhantes às da CMT1 e da CMT2, exceto pelo fato de que a neuropatia é muito mais grave nos homens do que nas mulheres. A CMT1X é responsável por cerca de 10 a 15% de todos os casos de CMT. Em geral, os pacientes do sexo masculino apresentam-se nas duas primeiras décadas de vida com atrofia e fraqueza dos segmentos proximais dos braços e das pernas, arreflexia, pé cavo e dedos do pé em martelo. As mulheres portadoras obrigatórias costumam ser assintomáticas, mas podem ter sinais e sintomas. Nas mulheres, o início geralmente ocorre após a segunda década de vida e a neuropatia é mais leve.

Os ECNs demonstram anormalidades típicas de desmielinização e degeneração axonal, que são mais graves nos homens em comparação com as mulheres. Nos homens, as VCNs dos nervos motores dos braços e das pernas estão moderadamente reduzidas (na faixa de 30 m/s ou menos). Cerca de 50% dos homens com CMT1X têm VCNs motoras entre 15 e 35 m/s, e em torno de 80% deles têm valores entre 25 e 35 m/s (redução intermediária). Por outro lado, cerca de 80% das mulheres com CMT1X têm VCN na faixa normal e 20% apresentam VCN na faixa intermediária. A CMT1X é causada por mutações do gene da conexina-32. As conexinas são proteínas estruturais das junções estreitas, que são importantes para a comunicação intercelular.

Neuropatia hereditária com propensão às paralisias compressivas (NHPP) A NHPP é um distúrbio autossômico dominante relacionado com a CMT1A. Embora a CMT1A em geral esteja associada a uma duplicação de 1,5 Mb no cromossomo 17p11.2, que resulta em uma cópia adicional do gene da PMP-22, a NHPP é causada pela transmissão hereditária do cromossomo com a deleção de 1,5 Mb correspondente a este segmento, e, por essa razão, os pacientes afetados têm apenas uma cópia do gene da

PMP-22. Em geral, os pacientes apresentam-se na segunda ou terceira décadas de vida com dormência e fraqueza na distribuição de alguns nervos periféricos, embora também possam ocorrer mononeuropatias múltiplas. A mononeuropatia ou as mononeuropatias múltiplas sintomáticas costumam ser desencadeadas por compressões triviais do(s) nervo(s), por exemplo, em consequência da utilização de um apoio lombar, da flexão dos cotovelos ou do entrecruzamento das pernas mesmo por um breve período. Essas mononeuropatias relacionadas com a compressão podem demorar semanas ou meses para regredir. Além disso, alguns pacientes desenvolvem uma neuropatia periférica sensitivomotora simétrica, generalizada e recidivante semelhante à CMT.

Amiotrofia neurálgica hereditária (ANH) A ANH é um distúrbio autossômico dominante evidenciado por episódios recidivantes de dor, fraqueza e déficit sensorial na distribuição do plexo braquial, que costumam ter início na infância. Esses episódios são semelhantes àqueles vistos na plexite braquial idiopática (ver adiante). Os episódios podem ocorrer no período pós-parto, após cirurgia ou em outras situações de estresse. A maioria dos pacientes recupera-se depois de várias semanas ou meses. Alguns pacientes têm aspecto ligeiramente dismórfico, inclusive hipotelorismo, pregas epicânticas, fenda palatina, micrognatismo e assimetria facial. A avaliação eletrodiagnóstica demonstra um processo axonal. A ANH é causada por mutações do gene da septina 9 (*SEPT9*). As septinas podem ser importantes na formação do citoesqueleto dos neurônios e desempenham um papel na divisão celular, mas o mecanismo responsável pela AHN é desconhecido.

Neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas (NHSA) As NHSA constituem um grupo muito raro de neuropatias hereditárias nas quais a disfunção sensorial e autonômica predomina em comparação com a fraqueza muscular, ao contrário da CMT na qual as anormalidades motoras são mais proeminentes **(Quadro 459.4)**. No entanto, os pacientes afetados podem ter fraqueza motora, e as manifestações clínicas podem ser semelhantes às da CMT. Essas neuropatias não têm tratamento específico, exceto quanto à profilaxia e ao tratamento das lesões cutâneas e ósseas mutilantes.

QUADRO 459.4 **CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH E NEUROPATIAS RELACIONADAS**

Nome	Herança	Localização do gene	Produto gênico
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	PMP-22 (em geral, duplicação do gene)
CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF

CMT1D	AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E (com surdez)	AD	17p11.2	Mutações pontuais do gene da PMP 22
CMT1F	AD	8p13-21	Cadeia leve do neurofilamentos
CMT1G	AD	14q32.33	INF2
CMT1X	Dominante ligada ao X	Xq13	Conexina -32
NHPP	AD	17p11.2 1q21-23	PMP-22 MPZ
CMT dominante-intermediária (CMTD1)			
CMTD1A	AD	10q24.1-25.1	?
CMTD1B	AD	19.p12-13.2	Dinamina 2
CMTD1C	AD	1p35	YARS
CMTD1D	AD	1q22	MPZ
CMT2			
CMT2A2 (alélica com a HMSN VI com atrofia óptica)	AD	1p36.2	MFN2
CMT2B	AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1 (alélica com a DMCM 1B)	AR	1q21.2	Lamina A/C
CMT2B2	AR e AD	19q13	MED25 para AR Desconhecido para AD
CMT2C (com paralisia das pregas vocais e do diafragma)	AD	12q23-24	TRPV4
CMT2D (alélica com a AME5 distal)	AD	7p14	Glicina-tRNA-sintetase
CMT2E (alélica com a CMT1F)	AD	8p21	Cadeia leve do neurofilamento
CMT2F	AD	7q11-q21	Proteína do choque térmico 1 de 27 kDa
CMT2G	AD	12q23	Desconhecido
CMT2I (alélica com a CMT1B)	AD	1q22	MPZ
CMT2J	AD	1q22	MPZ
CMT2H, CMT2K (alélica com a CMT4A)	AD	8q13-q21	GDAP1
CMT2L (alélica com a neuropatia motora hereditária distal tipo 2)	AD	12q24	Proteína do choque térmico 8
CMT2M	AD	16q22	Dinamina-2
CMT2N	AD	16q22.1	AARS
CMT2O	AD	14q32.31	DYNC1H1
CMT2P	AD	9q34.13	LRSAM1
CMT2P-Okinawa (HMSN2P)	AD	3q13-q14	TFG
CMT2X	Ligada ao X	Xq22-24	PRPS1
CMT3	AD	17p11.2	PMP-22

(doença de Dejerine-Sottas, neuropatia hipomielinizante congênita)	AD	1q21-23	MPZ
	AR	10q21.1-22.1	ERG2
	AR	19q13	Periaxina
CMT4			
CMT4A	AR	8q13-21.1	GDAP1
CMT4B1	AR	11q23	MTMR2
CMT4B2	AR	11p15	MTMR13
CMT4C	AR	5q23-33	SH3TC2
CMT4D (HMSN-Lom)	AR	8q24	NDRG1
CMT4E (neuropatia hipomielinizante congênita)	AR	Múltipla	Inclui PMP-22, MPZ e ERG2
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	Periaxina
CMT4G	AR	10q23.2	HKI
CMT4H	AR	12q12-q13	Frabina
CMT4J	AR	6q21	FIG4
ANH	AD	17q24	SEPT9
NHSA1A	AD	9q22	SPTLC1
NHSA1B	AD	3q21	RAB7
NHSA1C	AD	14q24.3	SPTLC2
NHSA1D	AD	14q21.3	ATL1
NHSA1E	AD	19p13.2	DNMT1
NHSA2A	AR	12p13.33	PRKWNK1
NHSA2B	AR	5p15.1	FAM134B
NHSA2C	AR	12q13.13	KIF1A
NHSA3	AR	9q21	IKAP
NHSA4	AR	3q	Receptor trkA/NGF
NHSA5	AD ou AR	1p11.2-p13.2	NGFb
NHSA6	AR	6p12.1	Distonina

Abreviações: AARS, alanil-tRNA-sintetase; AD, autossômica dominante; AME, atrofia muscular espinal; ANH, amiotrofia neurálgica hereditária; AR, autossômica recessiva; ATL, atlastina; CMT, doença de Charcot-Marie-Tooth; DMCM, distrofia muscular da cintura e dos membros; DNMT1, metiltransferase 1 do DNA; DYNC1HI, cadeia pesada 1 da dineína 1 citoplasmática; ERG2, proteína de resposta do crescimento inicial 2; FAM134B, família com sequência de similaridade 134, membro B; FIG4, proteína de ligação da actina F relacionada com a FDG1; GDAP1, proteína 1 associada à diferenciação induzida por gangliosídeo; HK1, hexoquinase-1; HMSN-P, neuropatia motora e sensorial hereditária proximal; INF2, formina 2 inversa; IKAP, proteína associada ao complexo das quinases B; LITAF, fator de necrose tumoral α induzida por lipopolissacarídeos; LRSAM3, proteína ubiquitina ligase E3; MED25, mediador 25; MFN2, gene 2 da mitofusina da proteína de fusão mitocondrial; MPZ, proteína zero da mielina; MTMR2, proteína 2 relacionada com a miotubularina; NDRG1, *N-myc downstream regulated* 1; NHPP, neuropatia hereditária com propensão às paralisias compressivas; NHSA, neuropatia hereditária sensorial e autonômica; PMP-22, proteína 22 da mielina periférica; PRKWNK1, proteína quinase 1 lisina-deficiente; PRPS1, sintetase 1 do fosforribosilpirofosfato; RAB7, proteína 7 relacionada ao Ras; SEPT9, fator de crescimento septina 9; SH3TC2, domínio SH3 e tetratricopeptídeo repetições 2; SPTLC, base da serina palmitoiltransferase de cadeia longa; TFG, gene fundido ao TRK; tRNA, ácido nucleico de transferência; TRPV4, canal de cátion de receptor transitório de potencial, subfamília V, membro 4; WNK1, deficiência de lisina WNK; YARS, tirosil-tRNA sintetase.
Fonte: Modificado de AA Amato, J Russell. *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

De todas as NHSA, apenas a NHSA1 geralmente se evidencia na idade adulta. A NHSA1 é a mais comum dessas neuropatias, sendo transmitida como traço autossômico dominante. Em geral, os pacientes com NHSA1 apresentam-se entre a segunda e a quarta décadas de vida. A NHSA1 está associada à degeneração das fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas finas, que acarreta déficits graves da sensibilidade à dor e à temperatura, úlceras profundas da derme, osteomielite recidivante, artropatia de Charcot, perda óssea, deformidades grosseiras das mãos e dos pés e amputações dos dedos das mãos. Embora a maioria dos pacientes com NHSA1 não se queixe de dormência, eles costumam referir dor em ardência, dor incômoda e persistente ou dores lancinantes. A neuropatia autonômica não é proeminente, mas pode haver disfunção vesical e déficit de transpiração nos pés. A NHSA1, a qual é mais comum, é causada por mutações do gene da base 1 da cadeia longa da serina palmitoiltransferase (*SPTLC1*).

OUTRAS NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS (QUADRO 459.5)

DOENÇA DE FABRY

A doença de Fabry (angioceratoma corporal difuso) é um distúrbio dominante ligado ao X. Embora os homens sejam afetados de maneira mais comum e intensa, as mulheres também podem demonstrar sinais graves da doença. Os angioceratomas são lesões maculopapulosas vermelho-purpúreas localizadas geralmente ao redor do umbigo, no escroto, na região inguinal e no períneo. Em geral, os homens referem dor em ardência ou dor lancinante nas mãos e nos pés a partir do final da infância ou nos primeiros anos da vida adulta. Contudo, a neuropatia costuma ser obscurecida pelas complicações devidas à aterosclerose prematura coexistente (p. ex., hipertensão, insuficiência renal, doença cardíaca e acidentes vasculares encefálicos), que comumente causam a morte do paciente na quinta década de vida. Alguns pacientes também têm miocardiopatia dilatada como principal manifestação clínica.

QUADRO 459.5 NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS RARAS

Distúrbios hereditários do metabolismo lipídico
Leucodistrofia metacromática
Doença de Krabbe (leucodistrofia de células globoides)
Doença de Fabry
Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatia
Doença de Refsum
Doença de Tangier
Xantomatose cerebrotendínea
Ataxia hereditária com neuropatia
Ataxia de Friedreich

- Deficiência de vitamina E
- Ataxia espinocerebelar
- Abetalipoproteinemia (doença de Bassen-Kornzweig)

Distúrbios de reparo anormal do DNA

- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Cockayne

Neuropatia axonal gigante

Porfirias

- Porfiria aguda intermitente (PAI)
- Coproporfiria hereditária (CPH)
- Porfiria variegada (PV)

Polineuropatia amiloide familiar (PAF)

- Relacionada à transtirretina
- Relacionada à gelsolina
- Relacionada à apolipoproteína A1

A doença de Fabry é causada por mutações do gene da α-galactosidase, que resultam na acumulação do triexosídeo de ceramida nos nervos e nos vasos sanguíneos. A redução da atividade dessa enzima é demonstrada nos leucócitos e nos fibroblastos em cultura. Os grânulos glicolipídicos podem ser detectados nas células ganglionares do sistema nervoso periférico e simpático e nas células perineurais. A terapia de reposição enzimática com α-galactosidase B pode melhorar a neuropatia quando os pacientes são tratados precocemente e antes da perda irreversível das fibras nervosas.

ADRENOLEUCODISTROFIA/ADRENOMIELONEUROPATIA

A adrenoleucodistrofia (ALD) e a adrenomieloneuropatia (AMN) são distúrbios alélicos dominantes ligados ao X, causados por mutações do gene do transportador do cassete de ligação (ABC) do trifosfato de adenosina. Os pacientes com ALD apresentam anormalidades do SNC. Contudo, 30% das mutações desse gene causam o fenótipo da AMN, que costuma se evidenciar entre a terceira e a quinta décadas de vida com neuropatia periférica leve a moderada combinada com paraplegia espástica progressiva **(Cap. 456)**. Em casos raros, os pacientes apresentam ataxia espinocerebelar iniciada na vida adulta ou apenas insuficiência suprarrenal.

A avaliação eletrodiagnóstica sugere uma axonopatia primária com desmielinização secundária. As biópsias de nervo demonstram perdas das fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas com inclusões lamelares no citoplasma das células de Schwann. Os níveis dos ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML, inclusive C24, C25 e C26) estão aumentados na urina. Cerca de dois terços dos pacientes têm evidências laboratoriais de insuficiência suprarrenal. O diagnóstico é confirmado pelos exames genéticos.

A insuficiência suprarrenal é tratada com reposição hormonal; contudo, não há tratamento comprovadamente eficaz para as manifestações neurológicas da ALD/AMN. As dietas com restrição de AGCML e suplementação com óleo de Lorenzo (ácidos erúcico e oleico) reduzem os níveis desses ácidos graxos e aumentam as concentrações do C22 no soro, nos fibroblastos e no fígado; contudo, várias experiências abertas de grande porte com o óleo de Lorenzo não conseguiram comprovar sua eficácia.

DOENÇA DE REFSUM

A doença de Refsum pode evidenciar-se entre a lactência e os primeiros anos da vida adulta com a tétrade clássica de (1) neuropatia periférica, (2) retinite pigmentosa, (3) ataxia cerebelar e (4) concentração alta de proteínas no LCS. A maioria dos pacientes desenvolve déficits sensoriais distais progressivos e fraqueza dos membros inferiores, que acarreta ptose dos pés na segunda década de vida. Em seguida, os músculos proximais dos braços e das pernas podem ficar fracos. Os pacientes também podem ter perda da audição neurossensorial, anormalidades da condução cardíaca, ictiose e anosmia.

Os níveis séricos do ácido fitânico estão elevados. Os ECNs sensoriais e motores demonstram amplitudes reduzidas, latências prolongadas e velocidades de condução lentas. A biópsia de nervo demonstra perda das fibras nervosas mielinizadas, e os axônios restantes geralmente têm camadas finas de mielina com formação dos bulbos de cebola típicos da doença.

A doença de Refsum é geneticamente heterogênea, mas o padrão hereditário é autossômico recessivo. A forma clássica da doença de Refsum, que começa na infância ou nos primeiros anos da vida adulta, é causada por mutações do gene que codifica a α-hidroxilase da fitanoil-CoA (*PAHX*). Em casos menos comuns, a doença é causada por mutações do gene que codifica a proteína do receptor 7 da peroxina (PRX7). Essas mutações resultam na acumulação do ácido fitânico nos sistemas nervosos central e periférico. A doença de Refsum é tratada pela abstenção dietética dos precursores do ácido fitânico (fitóis: óleos de peixe, laticínios e gorduras dos ruminantes).

DOENÇA DE TANGIER

A doença de Tangier é um distúrbio autossômico recessivo raro, que pode evidenciar-se por (1) mononeuropatias múltiplas assimétricas; (2) polineuropatia simétrica lentamente progressiva com acometimento predominante das pernas; ou (3) um padrão de pseudossiringomielia com déficit sensorial dissociado (i.e., sensibilidade anormal à dor/temperatura com preservação da sensibilidade vibratória/proprioceptiva dos braços **[Cap. 456]**). As tonsilas podem parecer edemaciadas e de coloração amarelo-alaranjada, e os pacientes também podem ter esplenomegalia e linfadenopatia.

A doença de Tangier é causada por mutações do gene do transportador 1 do cassete de ligação do ATP (ABC1), que aumentam acentuadamente os níveis do colesterol-lipoproteínas de alta densidade (HDL) e os níveis do triacilglicerol. As biópsias de nervo demonstram degeneração axonal com desmielinização e remielinização. A microscopia eletrônica evidencia acumulação anormal de lipídeos nas células de Schwann, sobretudo as que envolvem os nervos mielinizados e não mielinizados finos. A doença de Tangier não tem tratamento específico.

PORFIRIA

As porfirias constituem um grupo de distúrbios hereditários causados por anormalidades da biossíntese do heme **(Cap. 430)**. Três tipos de porfiria estão associados às neuropatias periféricas: porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH) e porfiria variegada (PV). As manifestações neurológicas agudas são semelhantes nos três tipos, com exceção de que a CPH e a PV causam erupção fotossensível, mas isso não ocorre com a PAI. As crises de porfiria podem ser desencadeadas por alguns fármacos (em geral, fármacos metabolizados pelo sistema P450), alterações hormonais (p. ex., gravidez, ciclo menstrual) e restrições dietéticas.

A crise aguda de porfiria pode começar com dor abdominal intensa. Em seguida, os pacientes podem apresentar agitação, alucinações ou convulsões. Vários dias depois, as dores lombares e das extremidades são seguidas de fraqueza semelhante ao padrão da SGB. A fraqueza pode afetar os braços e as pernas e ter distribuição assimétrica proximal ou distal, bem como afetar a face e os músculos bulbares. É comum haver disautonomia e sinais de hiperatividade simpática (p. ex., dilatação pupilar, taquicardia e hipertensão). Também pode haver constipação, retenção urinária e incontinência.

Em geral, as proteínas do LCS estão normais ou ligeiramente aumentadas. As provas de função hepática e os parâmetros hematológicos costumam estar normais. Alguns pacientes têm hiponatremia secundária à secreção inadequada do hormônio antidiurético **(Cap. 401e)**. A urina pode ter coloração acastanhada em razão da concentração alta dos metabólitos da porfirina. Os precursores intermediários do heme (i.e., ácido δ-aminolevulínico, porfobilinogênio, uroporfobilinogênio, coproporfirinogênio e protoporfirinogênio) acumulam-se na urina. As atividades enzimáticas específicas também podem ser determinadas nos eritrócitos e nos leucócitos. As principais anormalidades detectadas pela avaliação eletrodiagnóstica são reduções acentuadas das amplitudes dos potenciais de ação motores compostos (PAMC) e sinais de degeneração axonal ativa na EMG de agulha.

As porfirias têm padrão hereditário autossômico dominante. A PAI está associada à deficiência de porfobilinogênio-desaminase, a CPH é causada pela deficiência de coproporfirina-oxidase e a PV é secundária à deficiência de protoporfirinogênio-oxidase. A patogênese da neuropatia não está totalmente esclarecida. O tratamento com glicose e hematina pode reduzir a acumulação dos precursores do heme. A infusão intravenosa de glicose é iniciada a uma taxa de 10 a 20 g/hora. Se não houver melhora dentro de 24 horas, deve-se iniciar a infusão intravenosa de hematina na dose de 2 a 5 mg/kg/dia por 3 a 14 dias.

POLINEUROPATIA AMILOIDE FAMILIAR

A polineuropatia amiloide familiar (PAF) é genética e fenotipicamente heterogênea, sendo causada por mutações dos genes da transtirretina (TTR), da apolipoproteína A1 ou da gelsolina **(Cap. 137)**. A maioria dos pacientes com PAF tem mutações do gene da TTR. A deposição amiloide pode ser evidenciada nas biópsias do tecido adiposo abdominal, do reto ou dos nervos. As manifestações clínicas, a histopatologia e a avaliação eletrodiagnóstica demonstram anormalidades compatíveis com uma polineuropatia predominantemente axonal generalizada ou multifocal ou, em alguns casos, com uma polineuropatia sensitivomotora desmielinizante.

Os pacientes com PAF associada à TTR em geral têm início insidioso de dormência e parestesias dolorosas nos segmentos distais dos membros inferiores entre a terceira e quarta décadas de vida, embora alguns indivíduos comecem a apresentar sinais da doença em uma idade mais tardia. A síndrome do túnel do carpo (STC) é comum. A disfunção autonômica pode ser grave e causar hipotensão postural, constipação ou diarreia persistente, disfunção erétil e redução da transpiração. A deposição amiloide também ocorre no coração, nos rins, no fígado e nas córneas. Em geral, os pacientes morrem dentro de 10 a 15 anos depois do início dos sinais e dos sintomas em consequência de insuficiência cardíaca ou das complicações da desnutrição. Como o fígado produz grande parte da TTR presente no organismo, o transplante hepático tem sido realizado para tratar a PAF associada às mutações da TTR. Os níveis séricos da TTR diminuem depois do transplante, e existem relatos de melhoras das manifestações clínicas e dos resultados da avaliação eletrodiagnóstica.

Os pacientes com PAF associada à apolipoproteína A1 (tipo Van Allen) geralmente se apresentam na quarta década de vida com dormência e disestesias dolorosas nos segmentos distais dos membros. Os sintomas progridem de modo gradativo, causando fraqueza e atrofia proximais e distais. Embora a neuropatia autonômica não seja grave, alguns pacientes têm diarreia, constipação ou gastroparesia. A maioria dos pacientes morre em consequência das complicações sistêmicas da amiloidose (p. ex., insuficiência renal) dentro de 12 a 15 anos após o início da neuropatia.

A amiloidose associada à gelsolina (tipo finlandês) caracteriza-se por uma combinação de distrofia entrelaçada da córnea e neuropatias cranianas múltiplas, que geralmente começam na terceira década de vida. Com o tempo, os pacientes desenvolvem polineuropatia sensitivomotora generalizada leve. A disfunção autonômica não ocorre nessa doença.

NEUROPATIAS ADQUIRIDAS

AMILOIDOSE PRIMÁRIA OU AL (VER CAP. 137)

Além da PAF, a amiloidose também pode ser adquirida. Com a amiloidose primária ou AL, a deposição anormal de proteínas é composta de cadeias leves das imunoglobulinas. A amiloidose AL ocorre nos pacientes com mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma, outros plasmocitomas ou distúrbios linfoproliferativos, ou sem qualquer outra doença detectável.

Cerca de 30% dos pacientes com amiloidose primária AL têm polineuropatia, na maioria dos casos disestesias dolorosas e sensações de ardência nos pés. Contudo, o tronco pode ser envolvido e alguns pacientes apresentam um padrão de mononeuropatia múltipla. A STC ocorre em 25% dos pacientes e pode ser a primeira manifestação. A neuropatia tem progressão lenta e, por fim, os pacientes apresentam fraqueza e déficit sensorial associado ao acometimento das fibras grossas. A maioria dos pacientes tem disfunção autonômica evidenciada por hipotensão postural, síncope, incontinências urinária e fecal, constipação, impotência e redução da transpiração. Em geral, os pacientes morrem em consequência de suas doenças sistêmicas (insuficiência renal, doença cardíaca).

A proteína monoclonal pode ser composta por IgG, IgA, IgM ou apenas cadeias leves livres. Na amiloidose AL, a fração lambda (λ) é mais comum do que as cadeias leves κ (>2:1). A concentração de proteínas do LCS costuma estar elevada (com contagem normal de células) e, por essa razão, a neuropatia pode ser confundida com PDIC (**Cap. 460**). As biópsias de nervo demonstram degeneração axonal e deposição amiloide com padrão globular ou difuso e infiltração dos tecidos perineurais, epineurais e endoneurais e das paredes dos vasos sanguíneos.

A sobrevida média dos pacientes com amiloidose primária é inferior a dois anos, e as mortes geralmente são atribuídas à insuficiência cardíaca congestiva ou à falência renal progressiva. A quimioterapia com melfalano, prednisona e colchicina para reduzir a concentração das proteínas monoclonais e o transplante de células-tronco autólogas podem prolongar a sobrevida, mas existem dúvidas de que ocorra melhora da neuropatia.

NEUROPATIA DIABÉTICA

Nos países desenvolvidos, o diabetes melito (DM) é a causa mais frequente de neuropatia periférica. Essa doença está associada a vários tipos de polineuropatia:

polineuropatia sensorial ou sensitivomotora simétrica distal; neuropatia autonômica; caquexia neuropática diabética; polirradiculoneuropatias; neuropatias cranianas; e outras mononeuropatias. Os fatores de risco para a ocorrência de neuropatia incluem DM mal controlado e de longa duração e coexistência de retinopatia e nefropatia.

Polineuropatia diabética sensorial e sensitivomotora simétrica distal (PNSD) A PNSD é a forma mais comum de neuropatia diabética e evidencia-se por déficits sensoriais que começam nos dedos dos pés e, com o tempo, avançam gradativamente em direção proximal para as pernas, os braços e os dedos das mãos. Quando a neuropatia é grave, o paciente pode apresentar déficit sensorial no tronco (tórax e abdome), inicialmente na linha média da região anterior e, mais tarde, com progressão para as superfícies laterais. O paciente também pode ter formigamento, ardência e dores profundas e incômodas. Em geral, os ECNs mostram amplitudes reduzidas e lentidão leve a moderada das velocidades de condução (VC). A biópsia de nervoe demonstra degeneração axonal, hiperplasia endotelial e, ocasionalmente, inflamação perivascular. O controle rigoroso da glicose pode reduzir o risco de desenvolver neuropatia ou melhorar os sintomas neuropáticos preexistentes. Vários fármacos têm sido usados com sucesso variável para tratar os sintomas dolorosos associados à PNSD, inclusive antiepilépticos, antidepressivos, bloqueadores do canal de cálcio e outros analgésicos (Quadro 459.6).

QUADRO 459.6 **TRATAMENTO DAS NEUROPATIAS SENSORIAIS DOLOROSAS**

Terapia	Via de administração	Dose	Efeitos colaterais
Primeira linha			
Lidocaína, adesivo a 5%	Aplicar na região dolorida	Até 3 adesivos/dia	Irritação cutânea
Antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, nortriptilina)	VO	10-100 mg ao deitar	Distúrbios cognitivos, sedação, ressecamento dos olhos e da boca, retenção urinária, constipação
Gabapentina	VO	300-1.200 mg, 3×/dia	Distúrbios cognitivos, sedação, edema periférico
Pregabalina	VO	50-100 mg, 3×/dia	Distúrbios cognitivos, sedação, edema periférico
Duloxetina	VO	30-60 mg/dia	Distúrbios cognitivos, sedação, ressecamento dos olhos, sudorese, náuseas, diarreia, constipação
Segunda linha			
Carbamazepina	VO	200-400 mg a cada 6-8 horas	Distúrbios cognitivos, tontura, leucopenia, disfunção hepática
Fenitoína	VO	200-400 mg ao	Distúrbios cognitivos, tontura, disfunção hepática

		deitar	
Venlafaxina	VO	37,5-150 mg/dia	Astenia, sudorese, náuseas, constipação, anorexia, vômitos, sonolência, boca seca, tontura, agitação, ansiedade, tremor e turvação visual, além de ejaculação/orgasmo anormal e impotência
Tramadol	VO	50 mg, 4×/dia	Distúrbios cognitivos, desconforto GI
Terceira linha			
Mexiletina	VO	200-300 mg, 3×/dia	Arritmias
Outros fármacos			
Creme EMLA	Aplicação na pele	4×/dia	Eritema local
Lidocaína a 2,5%			
Prilocaína a 2,5%			
Creme de capsaicina a 0,025-0,075%	Aplicação na pele	4×/dia	Ardência dolorosa da pele

Fonte: Modificado de AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

Neuropatia autonômica diabética A neuropatia autonômica costuma estar associada à PNSD. A neuropatia autonômica pode evidenciar-se por transpiração anormal, distúrbio da termorregulação, ressecamento dos olhos e da boca, anormalidades pupilares, arritmias cardíacas, hipotensão postural, anormalidades GI (p. ex., gastroparesia, distensão pós-prandial, diarreia ou constipação crônica) e disfunção geniturinária (p. ex., impotência, ejaculação retrógrada, incontinência). Os testes da função autonômica geralmente são anormais, inclusive as respostas cutâneas simpáticas e o teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor. Em geral, os ECNs dos nervos sensoriais e motores demonstram as características descritas antes com referência à PNSD.

Neuropatia radiculoplexal diabética (amiotrofia diabética ou síndrome de Bruns-Garland) A neuropatia radiculoplexal diabética é a primeira manifestação do DM em cerca de um terço dos pacientes. Nos casos típicos, os pacientes apresentam dor intensa na região lombar baixa, no quadril e na coxa de um dos membros. Em casos raros, a polirradiculoneuropatia diabética começa nas duas pernas ao mesmo tempo. A atrofia e a fraqueza dos músculos proximais e distais do membro inferior afetado tornam-se evidentes após alguns dias ou semanas. A neuropatia geralmente se acompanha ou é prenunciada por emagrecimento grave. Em geral, a fraqueza progride ao longo de várias semanas ou meses, mas pode continuar sua progressão por 18 meses ou mais. Em seguida, há recuperação lenta, embora muitos pacientes fiquem com fraqueza, déficit sensorial e dor residuais. Ao contrário da neuropatia radiculoplexal lombossacral mais típica, alguns pacientes desenvolvem radiculopatia torácica ou, ainda mais raramente, polirradiculoneuropatia cervical. A concentração de proteínas do LCS em geral está elevada, embora a contagem de células esteja normal. A VHS está comumente aumentada. A avaliação eletrodiagnóstica detecta indícios de desnervação ativa dos músculos proximais e distais dos membros afetados e dos músculos paraespinais. As biópsias de nervo podem demonstrar degeneração axonal e inflamação perivascular. Alguns pacientes com dores graves são tratados na fase aguda com glicocorticoides, embora ainda não tenha sido realizado um estudo randomizado controlado; a história natural dessa neuropatia é de melhora gradativa.

Mononeuropatias diabéticas ou mononeuropatias múltiplas As mononeuropatias mais comuns são a neuropatia mediana do punho e a neuropatia ulnar do cotovelo, mas a neuropatia fibular da cabeça da fíbula e as neuropatias ciática, femoral lateral, cutânea ou craniana também ocorrem. Com relação às mononeuropatias cranianas, as paralisias do sétimo nervo são relativamente comuns, mas podem ter outras etiologias que não diabetes. Nos diabéticos, uma paralisia de terceiro nervo é mais comum, sendo seguida pelo sexto nervo e, com menor frequência, por paralisias de quarto nervo. As paralisias diabéticas do terceiro nervo craniano costumam preservar as pupilas **(Cap. 39)**.

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo está associado mais comumente a uma miopatia proximal, mas alguns pacientes desenvolvem neuropatia, com maior frequência a STC. Em casos raros, a polineuropatia sensorial generalizada caracteriza-se por parestesias dolorosas, e os pacientes também podem ter dormência nas pernas e nas mãos. O tratamento consiste no controle do hipotireoidismo.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren, que se caracteriza pelo complexo *sicca* de xeroftalmia, xerostomia e ressecamento das outras mucosas, pode ser complicada por neuropatia **(Cap. 383)**. A apresentação mais comum é de uma neuropatia sensitivomotora axonal dependente do comprimento, que se caracteriza sobretudo por déficits sensoriais nos segmentos distais dos membros. Também pode ser observada uma neuropatia pura com acometimento apenas das fibras finas, ou uma neuropatia craniana, principalmente do nervo trigêmeo. Essa síndrome também está associada à neuronopatia/ganglionopatia sensorial. Os pacientes com ganglionopatias sensoriais apresentam dormência e formigamento progressivos nos membros, no tronco e na face com um padrão não dependente do comprimento; por essa razão, os sintomas podem ser mais graves na face ou nos braços do que nas pernas. O início da neuropatia pode ser agudo ou insidioso. O exame sensorial demonstra déficits graves das sensibilidades vibratória e proprioceptiva, que acarretam ataxia sensorial.

Os pacientes com neuropatia secundária à síndrome de Sjögren podem ter FAN e SS-A/Ro e SS-B/La no soro, mas a maioria não tem tal anormalidade. Os ECNs demonstram amplitudes reduzidas dos potenciais sensoriais dos membros afetados. A biópsia de nervo demonstra degeneração axonal. É possível encontrar inflamação perivascular inespecífica, mas apenas em casos raros quando há vasculite necrosante. As neuropatias associadas à síndrome de Sjögren não têm tratamento específico. Quando há suspeita de vasculite, os fármacos imunossupressores podem ter efeitos benéficos. Em alguns casos, a neuronopatia/ganglionopatia sensorial estabiliza ou melhora com imunoterapia (incluindo IgIV).

ARTRITE REUMATOIDE

No mínimo 50% dos pacientes com artrite reumatoide (AR) têm neuropatias periféricas, que podem ter etiologia vasculítica **(Cap. 380)**. A neuropatia vasculítica pode evidenciar-se por mononeuropatia múltipla, um padrão de acometimento simétrico generalizado, ou uma combinação destes dois **(Cap. 385)**. As neuropatias também podem ser causadas pelos fármacos usados para tratar a AR (p. ex., bloqueadores do fator de necrose tumoral, leflunomida). Em geral, as biópsias de nervo demonstram espessamento dos vasos sanguíneos epineurais e endoneurais e também inflamação perivascular ou vasculite com infiltrados transmurais de células inflamatórias e necrose fibrinoide das paredes vasculares. A neuropatia costuma melhorar com o tratamento imunomodulador.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Entre 2 e 27% dos pacientes com LES têm neuropatias periféricas **(Cap. 378)**. Nos casos típicos, os pacientes acometidos apresentam déficit sensorial lentamente progressivo que começa nos pés. Alguns pacientes apresentam dor em ardência e parestesias com reflexos normais, e os ECNs sugerem uma neuropatia pura com acometimento apenas das fibras finas. As mononeuropatias múltiplas são menos comuns, provavelmente em consequência da vasculite necrosante. Em casos raros, pode-se observar uma polineuropatia sensitivomotora generalizada que preenche os critérios clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos e histopatológicos da SGB ou da PDIC. O tratamento imunossupressor traz efeitos benéficos aos pacientes com LES e neuropatia vasculítica. Os imunossupressores mostram menos tendência a serem eficazes nos pacientes com polineuropatia sensorial ou sensitivomotora generalizada sem indícios de vasculite. Os pacientes com neuropatia semelhante à SGB ou à PDIC devem ser tratados com os esquemas preconizados para essa condição **(Cap. 385)**.

ESCLEROSE SISTÊMICA (ESCLERODERMIA)

De 5 a 67% dos pacientes com esclerodermia apresentam polineuropatia simétrica distal predominantemente sensorial (**Cap. 382**). As mononeuropatias cranianas também podem ocorrer, com mais frequência do nervo trigêmeo, causando dormência e disestesias na face. As mononeuropatias múltiplas também ocorrem. A avaliação eletrodiagnóstica e os achados histológicos da biópsia de nervo indicam polineuropatia axonal mais sensorial que motora.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO (DMTC)

Cerca de 10% dos pacientes com DMTC desenvolvem polineuropatia sensitivomotora axonal distal leve.

SARCOIDOSE

O sistema nervoso periférico ou central é acometido em cerca de 5% dos pacientes com sarcoidose (**Cap. 390**). O nervo craniano mais afetado é o sétimo e, nesses casos, o acometimento pode ser bilateral. Alguns pacientes têm radiculopatia ou polirradiculopatia. Quando há acometimento generalizado das raízes nervosas, a apresentação clínica pode ser semelhante à da SGB ou da PDIC. Os pacientes também podem ter mononeuropatias múltiplas ou polineuropatia generalizada e lentamente progressiva, mais sensorial que motora. Alguns indivíduos têm neuropatia pura com acometimento apenas das fibras finas. A avaliação eletrodiagnóstica demonstra neuropatia axonal. As biópsias de nervo podem mostrar granulomas não caseosos infiltrando o endoneuro, o perineuro e o epineuro e também angeíte necrosante linfocítica. A neurossarcoidose pode melhorar com o tratamento com glicocorticoides ou outros imunossupressores.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA

A síndrome da hipereosinofilia caracteriza-se por eosinofilia associada a várias anormalidades cutâneas, cardíacas, hematológicas e neurológicas. Cerca de 6 a 14% dos pacientes têm neuropatia periférica generalizada ou mononeuropatia múltipla.

DOENÇA CELÍACA (ENTEROPATIA INDUZIDA PELO GLÚTEN OU ESPRU NÃO TROPICAL)

Algumas estimativas calcularam que 10% dos pacientes com doença celíaca tenham complicações neurológicas, principalmente ataxia e neuropatia periférica (**Cap. 349**). Polineuropatia sensitivomotora generalizada, neuropatia motora pura, mononeuropatias múltiplas, neuropatia autonômica, neuropatia de fibras finas e neuromiotonia foram associadas à doença celíaca ou aos anticorpos antigliadina/antiendomísio. As biópsias de nervo podem mostrar perda das fibras mielinizadas grossas. A neuropatia pode ser secundária à má absorção das vitaminas B_{12} e E. Contudo, alguns pacientes não têm deficiências vitamínicas expressivas. As bases patogênicas da neuropatia desses pacientes não estão esclarecidas, mas ela pode ter etiologia autoimune. A neuropatia não parece melhorar com a dieta de restrição do glúten. Nos pacientes com deficiência de vitamina B_{12} ou E, o tratamento de reposição pode melhorar ou estabilizar a neuropatia.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A retocolite ulcerativa e a doença de Crohn podem ser complicadas por SGB, PDIC, polineuropatia sensorial ou sensitivomotora axonal generalizada, neuropatia de fibras finas ou mononeuropatia **(Cap. 351)**. Essas neuropatias podem ser autoimunes, nutricionais (p. ex., deficiência de vitamina B_{12}), associadas ao tratamento (p. ex., metronidazol) ou idiopáticas. Alguns pacientes podem ter neuropatia aguda com desmielinização semelhante a da SGB, PDIC ou neuropatia motora multifocal, principalmente quando são tratados com bloqueadores do fator de necrose tumoral α.

NEUROPATIA URÊMICA

Cerca de 60% dos pacientes com insuficiência renal desenvolvem polineuropatias evidenciadas por dormência, formigamento, alodinia e fraqueza distal leve dependentes do comprimento. Em casos raros, os pacientes podem ter fraqueza e déficit sensorial rapidamente progressivos semelhantes aos da SGB, que melhora com o aumento da intensidade da diálise renal ou com o transplante. Também podem ocorrer mononeuropatias, das quais a mais comum é a STC. A neuropatia monomélica isquêmica (ver adiante) pode complicar os *shunts* arteriovenosos criados no braço para fazer diálise. A avaliação eletrodiagnóstica dos pacientes urêmicos demonstra indícios de uma polineuropatia sensitivomotora predominantemente axonal dependente do comprimento. As biópsias do nervo sural demonstram perda das fibras nervosas (sobretudo das fibras nervosas mielinizadas grossas), degeneração axonal ativa e desmielinização segmentar e paranodal. A polineuropatia sensitivomotora pode estabilizar com a hemodiálise e melhora com o transplante renal bem-sucedido.

DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Os pacientes com insuficiência hepática crônica frequentemente desenvolvem neuropatia sensitivomotora generalizada, que se caracteriza por dormência, formigamento e fraqueza leve dos segmentos distais, sobremaneira dos membros inferiores. A avaliação eletrodiagnóstica é compatível com axonopatia predominantemente sensorial. A biópsia do nervo sural demonstra desmielinização segmentar e perda axonal. Ainda não está claro se apenas a insuficiência hepática pode causar neuropatia periférica, porque a maioria dos pacientes tem doenças hepáticas secundárias a outros distúrbios (p. ex., alcoolismo ou hepatite viral) que também podem causar neuropatia.

POLINEUROPATIA DA DOENÇA CRÍTICA

As causas mais comuns de fraqueza aguda generalizada que resulta na internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) são a SGB e a *miastenia gravis* **(Cap. 461)**. Contudo, a fraqueza que se desenvolve nos pacientes em estado crítico internados na UTI costuma ser causada pela polineuropatia ou miopatia das doenças graves (PDG ou MDG) ou, muito menos comumente, pelo bloqueio neuromuscular prolongado. Com base no exame clínico e na avaliação eletrodiagnóstica, pode ser muito difícil diferenciar esses distúrbios. A maioria dos especialistas sugere que a MDG seja mais comum. A PDG e a MDG são complicações da sepse e da falência de múltiplos órgãos. Em geral, esses distúrbios evidenciam-se por incapacidade de realizar o desmame da ventilação mecânica. A encefalopatia coexistente pode dificultar o exame neurológico, principalmente seu componente sensorial. Os reflexos de estiramento muscular estão ausentes ou reduzidos.

A creatina-quinase (CK) sérica costuma estar normal, mas a elevação do seu nível sérico é mais sugestiva de MDG do que de PDG. Nesse primeiro distúrbio, os ECNs demonstram amplitudes indetectáveis ou acentuadamente reduzidas dos potenciais motores e sensoriais, mas os testes sensoriais estão relativamente preservados. Em geral, a EMG de agulha demonstra ondas agudas positivas e profusas e potenciais de fibrilação, sendo comum observar que os pacientes com fraqueza grave não conseguem recrutar potenciais de ação das unidades motoras. As bases patogênicas da PDG não estão definidas. É possível que as toxinas circulantes e as anormalidades metabólicas associadas à sepse e à falência de múltiplos órgãos dificultem o transporte axonal ou a função mitocondrial e resultem em degeneração dos axônios.

HANSENÍASE (LEPRA)

🌍 A hanseníase causada pela bactéria álcool-ácido resistente *Mycobacterium leprae* é a causa mais comum de neuropatia periférica no sudeste da Ásia, na África e na América do Sul **(Cap. 203)**. As manifestações clínicas podem ser de hanseníase tuberculoide ou lepromatosa nos dois extremos do espectro, ou da forma indeterminada (*borderline*) classificada entre os dois. As neuropatias são mais comuns nos pacientes com hanseníase indeterminada. Os nervos cutâneos superficiais das orelhas e dos segmentos distais dos membros são mais afetados. Também podem ocorrer mononeuropatias, mononeuropatias múltiplas ou polineuropatia sensitivomotora simétrica lentamente progressiva. Em geral, os ECNs dos nervos sensoriais estão suprimidos nos membros inferiores e reduzidos em amplitude nos braços. Os ECNs dos nervos motores podem demonstrar redução das amplitudes dos nervos acometidos, mas às vezes podem indicar uma polineuropatia desmielinizante. A hanseníase geralmente é diagnosticada pela biópsia das lesões cutâneas. A biópsia de nervo também pode firmar o diagnóstico, sobretudo quando não há lesões cutâneas aparentes. A forma tuberculoide caracteriza-se por granulomas, e os bacilos não estão presentes. Por outro lado, com a hanseníase lepromatosa, podem ser observadas grandes quantidades de bacilos infiltrantes, linfócitos T_H2 e macrófagos espumosos repletos de microrganismos com infiltração granulomatosa mínima. Os bacilos são demonstrados mais facilmente quando se utiliza o corante de Fite e, nessas preparações, eles aparecem como bastonetes vermelhos geralmente em grupos livres no endoneuro, dentro dos macrófagos ou dentro das células de Schwann.

Os pacientes com hanseníase costumam ser tratados com quimioterapia combinada: dapsona, rifampicina e clofazimina. Outros fármacos usados são talidomida, pefloxacino, ofloxacino, esparfloxacino, minociclina e claritromicina. Os pacientes costumam ser tratados por 2 anos. Em alguns casos, o tratamento é complicado pela chamada reação reversa, principalmente quando o paciente tem hanseníase indeterminada. A reação reversa pode ocorrer em qualquer fase do tratamento e ocorre em consequência de uma alteração para o extremo tuberculoide do espectro com a melhora da imunidade celular durante o tratamento. A resposta celular está hiper-regulada, conforme se evidencia pelas secreções aumentadas do fator de necrose tumoral α, do interferon gama e da interleucina 2 com formação de granulomas novos. Isso pode causar exacerbação da erupção e neuropatia, além de resultar no aparecimento de novas lesões. Os glicocorticoides em doses altas atenuam essa reação adversa e podem ser administrados profilaticamente no início do tratamento dos pacientes de alto risco. O eritema nodoso da hanseníase (ENH) também é tratado com glicocorticoides ou talidomida.

DOENÇA DE LYME

A doença de Lyme é causada pela infecção por *Borrelia burgdorferi*, um espiroqueta geralmente transmitido pelas picadas do *Ixodes dammini* (carrapato dos cervídeos) **(Cap. 210)**. As complicações neurológicas podem ocorrer no segundo e no terceiro estágios da infecção. A neuropatia facial é mais comum, sendo bilateral em cerca de 50% dos casos, mas a distribuição bilateral é rara com a paralisia de Bell idiopática. O acometimento dos nervos é comumente assimétrico. Alguns pacientes têm polirradiculoneuropatia ou mononeuropatias múltiplas. A avaliação eletrodiagnóstica sugere uma axonopatia primária. As biópsias de nervo podem demonstrar degeneração axonal com inflamação perivascular. A doença de Lyme é tratada com antibióticos **(Ca**

p. 210).

NEUROPATIA DIFTÉRICA

A difteria é causada pela bactéria *Corynebacterium diphtheriae* (**Cap. 175**). Os pacientes infectados apresentam sinais e sintomas gripais como mialgias difusas, cefaleia, fadiga, febre baixa e irritabilidade dentro de uma semana a 10 dias após a exposição. Cerca de 20 a 70% dos pacientes desenvolvem neuropatia periférica causada por uma toxina liberada pela bactéria. Três a quatro semanas depois da infecção, os pacientes podem perceber redução da sensibilidade na garganta e começam a desenvolver disfagia, disartria, rouquidão e turvação visual secundária ao déficit de acomodação. Uma polineuropatia generalizada pode ser detectada dois a três meses após a infecção inicial e caracteriza-se por dormência, parestesias e fraqueza dos braços e das pernas e, em alguns casos, insuficiência respiratória. O nível de proteínas do LCS pode estar elevado, com ou sem pleocitose linfocítica. A avaliação eletrodiagnóstica sugere uma polineuropatia sensitivomotora axonal difusa. A antitoxina e os antibióticos devem ser administrados nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. Embora o tratamento imediato reduza a incidência e a gravidade de algumas complicações (p. ex., miocardiopatia), isso não parece alterar a história natural da neuropatia periférica associada. Em geral, a neuropatia regride depois de vários meses.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

A infecção pelo HIV pode causar várias complicações neurológicas, incluindo neuropatias periféricas (**Cap. 226**). Cerca de 20% dos pacientes HIV-positivos desenvolvem neuropatias como efeito direto do próprio vírus, de outras infecções virais associadas (p. ex., CMV) ou dos efeitos neurotóxicos causados pelos fármacos antivirais (ver adiante). As principais apresentações clínicas da neuropatia periférica associada à infecção pelo HIV são: (1) polineuropatia simétrica distal; (2) polineuropatia desmielinizante inflamatória (incluindo SGB e PDIC); (3) mononeuropatias múltiplas (p. ex., vasculítica ou causada pelo CMV); (4) polirradiculopatia (em geral, associada ao CMV); (5) neuropatia autonômica; e (6) ganglionite sensorial.

Polineuropatia simétrica distal (PSD) associada ao HIV A PSD é o tipo mais comum de neuropatia periférica associada à infecção pelo HIV, sendo observada geralmente nos pacientes com Aids. Esse distúrbio caracteriza-se por dormência e parestesias dolorosas nos segmentos distais dos membros. As bases patogênicas da PSD não estão definidas, mas ela não é causada pela infecção propriamente dita dos nervos periféricos. A neuropatia pode ser mediada por mecanismos imunes, possivelmente em consequência da liberação de citocinas pelas células inflamatórias circundantes. A deficiência de vitamina B_{12} pode contribuir para alguns casos, mas não é uma causa importante na maioria dos casos de PSD. Alguns antivirais (p. ex., dideoxicitidina, dideoxinosina, estavudina) também são neurotóxicos e podem causar neuropatia sensorial dolorosa.

Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória associada ao HIV A PDIA e a PDIC podem ser complicações da infecção pelo HIV. A PDIA geralmente ocorre por ocasião da soroconversão, enquanto a PDIC pode evidenciar-se em qualquer fase da evolução da infecção. As manifestações clínicas e os resultados da avaliação eletrodiagnóstica são indistinguíveis da PDIA ou da PDIC idiopática (descritas no **Cap. 460**). Além dos níveis altos de proteínas, há pleocitose linfocítica no LCS, e tal anormalidade ajuda a diferenciar entre essa polirradiculoneuropatia associada ao HIV e a PDIA/PDIC idiopática.

Polirradiculopatia progressiva associada ao HIV Os pacientes com Aids podem desenvolver uma polirradiculoneuropatia lombossacral progressiva aguda, em geral secundária à infecção pelo citomegalovírus (CMV). Os pacientes referem dor radicular grave, dormência e fraqueza das pernas, geralmente com distribuição assimétrica. O exame do LCS é anormal e demonstra aumento das proteínas com concentração baixa de glicose e, sobretudo, pleocitose neutrofílica. A avaliação eletrodiagnóstica mostra indícios de degeneração axonal ativa. A polirradiculoneuropatia pode melhorar com o tratamento antirretroviral.

Mononeuropatias múltiplas associadas ao HIV Os pacientes infectados pelo HIV também podem desenvolver mononeuropatias múltiplas, geralmente no contexto de Aids. Esses pacientes têm fraqueza, dormência, parestesias e dor na distribuição dos nervos afetados. As biópsias de nervo podem mostrar degeneração axonal com vasculite necrosante ou inflamação perivascular. O tratamento com glicocorticoides está indicado para tratar a vasculite causada diretamente pelo HIV.

Neuronopatia/ganglionopatia sensorial associada ao HIV A ganglionite das raízes dorsais é uma complicação muito rara da infecção pelo HIV, mas a neuronopatia pode ser a primeira manifestação clínica. Os pacientes desenvolvem ataxia sensorial semelhante à da neuronopatia/ganglionopatia sensorial idiopática. Os ECNs demonstram potenciais de ação do nervo sensorial (PANS) com amplitudes reduzidas ou indetectáveis.

VÍRUS HERPES VARICELA-ZÓSTER

A neuropatia periférica causada pela infecção pelo vírus herpes varicela-zóster (VZV) resulta da reativação do vírus latente ou da infecção primária (**Cap. 217**). Dois terços das infecções dos adultos caracterizam-se por zóster dérmico, no qual a dor grave e as parestesias acometem um dermátomo e, depois de uma ou duas semanas, são seguidas de erupção vesicular na mesma distribuição. Cerca de 5 a 30% dos pacientes têm fraqueza dos músculos inervados pelas raízes correspondentes à distribuição dermatomial das lesões cutâneas. Cerca de 25% dos pacientes apresentam dor persistente (neuralgia pós-herpética, ou NPH). Um estudo clínico de grande porte demonstrou que a vacinação contra o VZV reduziu em 51% a incidência do herpes-zóster e em 67% a incidência de NPH entre os indivíduos vacinados. O tratamento da NPH é sintomático **(Quadro 459.6)**.

CITOMEGALOVÍRUS

O CMV pode causar polirradiculopatia lombossacral aguda e mononeuropatias múltiplas nos pacientes coinfectados pelo HIV e com outros tipos de imunodeficiência **(Cap. 219)**.

VÍRUS EPSTEIN-BARR

A infecção pelo EBV foi associada com SGB, neuropatias cranianas, mononeuropatia múltipla, plexopatia braquial, radiculoplexopatia lombossacral e neuronopatias sensoriais **(Cap. 218)**.

VÍRUS DA HEPATITE

Os vírus das hepatites B e C podem causar mononeuropatias múltiplas associadas à vasculite, PDIA ou PDIC **(Cap. 362)**.

NEUROPATIAS ASSOCIADAS AO CÂNCER

Os pacientes com neoplasias malignas podem desenvolver neuropatias atribuídas aos seguintes fatores: (1) efeito direto do câncer por invasão ou compressão dos nervos; (2) efeito remoto ou paraneoplásico; (3) efeito tóxico do tratamento; ou (4) efeito da disfunção imune causada pelos fármacos imunossupressores. O câncer associado mais comumente é o câncer de pulmão, mas as neuropatias também complicam os carcinomas de mama, ovário, estômago, intestino grosso, reto e outros órgãos, incluindo o sistema linfoproliferativo.

NEURONOPATIA/GANGLIONOPATIA SENSORIAL PARANEOPLÁSICA

A encefalomielite/neuronopatia sensorial paraneoplásica (EM/NSP) costuma complicar o carcinoma pulmonar de pequenas células **(Cap. 122)**. Em geral, os pacientes referem dormência e parestesias nos segmentos distais dos membros, frequentemente com distribuição assimétrica. O início pode ser agudo ou lentamente progressivo. O déficit grave da propriocepção causa ataxia sensorial. Alguns pacientes podem ter fraqueza, em geral secundária a mielite, neuronopatia motora ou síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE) associada. Muitos pacientes também apresentam confusão mental, perda da memória, depressão, alucinações, convulsões ou ataxia cerebelar. Os anticorpos policlonais antineuronais (IgG) dirigidos contra uma proteína de 35 ou 40 kD, ou um complexo de proteínas (conhecido como antígeno Hu), são detectados nos soros ou no LCS da maioria dos pacientes com EM/NSP. O LCS pode ser normal ou mostrar pleocitose linfocítica leve e níveis altos de proteínas. A EM/NSP provavelmente resulta da semelhança antigênica entre as proteínas expressas pelas células tumorais e neuronais, que acarreta uma resposta imune dirigida contra esses dois tipos celulares. O tratamento do câncer coexistente não costuma alterar a evolução da EM/NSP. Contudo, alguns pacientes podem melhorar após o tratamento do tumor primário. Infelizmente, a plasmaférese, a imunoglobulina intravenosa e os imunossupressores não se mostraram eficazes.

NEUROPATIA SECUNDÁRIA A INFILTRAÇÃO TUMORAL

As células malignas (principalmente da leucemia e do linfoma) podem infiltrar os nervos cranianos e periféricos e causar mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, polirradiculopatia, plexopatia ou até mesmo uma polineuropatia distal (ou proximal e distal) simétrica generalizada. A neuropatia associada à infiltração tumoral costuma ser dolorosa e pode ser a primeira manifestação clínica do câncer ou um sintoma indicativo de recidiva. A neuropatia pode melhorar com o tratamento da leucemia ou do linfoma coexistente, ou com glicocorticoides.

NEUROPATIA COMO COMPLICAÇÃO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Os pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) podem desenvolver neuropatias em consequência dos efeitos tóxicos da quimioterapia ou da radioterapia, das infecções ou de uma resposta autoimune dirigida contra os nervos periféricos. A neuropatia periférica do TMO geralmente está associada à doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). A DEVH crônica tem muitas características em comum com vários distúrbios autoimunes e é possível que a causa seja uma resposta imune dirigida contra os nervos periféricos. Os pacientes com DEVH crônica podem desenvolver neuropatias cranianas, polineuropatias sensitivomotoras, mononeuropatias múltiplas e neuropatias periféricas generalizadas graves (semelhantes à PDIA ou à PDIC). A neuropatia pode melhorar com a intensificação do tratamento imunossupressor ou imunomodulador e a regressão da DEVH.

LINFOMA

Os linfomas podem causar neuropatia por infiltração ou compressão direta dos nervos, ou por um processo paraneoplásico. A neuropatia pode ser unicamente sensorial ou motora, mas na maioria dos casos é sensitivomotora. O padrão de acometimento pode ser simétrico, assimétrico ou multifocal, e a evolução pode ser aguda, gradativamente progressiva ou recidivante e remitente. A avaliação eletrodiagnóstica pode ser compatível com um processo axonal ou desmielinizante. O exame do LCS pode mostrar pleocitose linfocítica e concentração alta de proteínas. As biópsias de nervo podem demonstrar células inflamatórias endoneurais quando as etiologias são infiltrativas e paraneoplásicas. Uma população monoclonal de células é mais sugestiva de invasão linfomatosa. A neuropatia pode melhorar com o tratamento do linfoma subjacente ou com tratamento imunomodulador.

MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo (MM) geralmente se apresenta entre a quinta e a sétima décadas de vida com fadiga, dor óssea, anemia e hipercalcemia **(Cap. 136)**. Cerca de 40% dos pacientes têm manifestações clínicas e resultados da avaliação eletrodiagnóstica indicativos de neuropatia. O padrão mais comum é de polineuropatia sensorial ou sensitivomotora axonal distal. Em casos menos comuns, os pacientes podem desenvolver polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica (ver POEMS, **Cap. 460**). O MM pode ser complicado pela polineuropatia amiloide e deve ser considerado nos pacientes com parestesias dolorosas, perda de discriminação de temperatura e picada de alfinete e disfunção autonômica (sugestiva de uma neuropatia de fibras finas) e STC. Os plasmocitomas em expansão também podem comprimir os nervos cranianos e as raízes espinais. Uma proteína monoclonal (geralmente formada de cadeias pesadas μ ou λ ou cadeias leves κ) pode ser detectada no soro ou na urina. Em geral, a avaliação eletrodiagnóstica demonstra amplitudes reduzidas com latências distais e velocidades de condução normais ou apenas ligeiramente alteradas. Também é comum encontrar uma neuropatia do nervo mediano no punho. A biópsia da gordura abdominal, do reto ou do nervo sural pode ser realizada para detectar deposição amiloide. Infelizmente, o tratamento do MM coexistente não costuma alterar a evolução da neuropatia.

NEUROPATIAS ASSOCIADAS COM GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (VER CAP. 460)

Neuropatias tóxicas secundárias à quimioterapia Muitos fármacos quimioterápicos comumente utilizados podem causar neuropatia tóxica **(Quadro 459.7)**. Os mecanismos pelos quais esses fármacos causam neuropatias tóxicas variam, assim como os tipos específicos de neuropatia produzidos. O risco de desenvolver uma neuropatia tóxica ou uma neuropatia mais grave parece ser maior nos pacientes com neuropatias preexistentes (p. ex., doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética) e nos indivíduos que também utilizam outros fármacos potencialmente neurotóxicos (p. ex., nitrofurantoína, isoniazida, dissulfiram, piridoxina). Em geral, os fármacos quimioterápicos causam neuropatia axonal ou neuronopatia/ganglionopatia predominantemente sensorial e dependente do comprimento.

QUADRO 459.7 NEUROPATIAS TÓXICAS SECUNDÁRIAS À QUIMIOTERAPIA

Fármaco	Mecanismo da neurotoxicidade	Características clínicas	Histopatologia do nervo	EMG/ECN
Alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vindesina, vinorelbina)	Interferem com a montagem dos microtúbulos axonais; interferem com o transporte axonal	PN SM simétrica das fibras pequenas e grandes; sintomas autonômicos comuns; neuropatias cranianas raras	Degeneração axonal das fibras mielinizadas e não mielinizadas; grumos de regeneração; desmielinização segmentar mínima	PN sensitivomotora axonal; desnervação distal na EMG; TSQ anormais, principalmente de sensibilidade vibratória
Cisplatina	Dano preferencial de gânglios de raízes dorsais: Ligação direta e cruzada ao DNA (?) Inibição da síntese proteica (?) Interferência no transporte axonal (?)	Neuropatia sensorial com acometimento preferencial das fibras grossas; ataxia sensorial	Perda das fibras mielinizadas e não mielinizadas, mais acentuada para as fibras grossas do que finas; degeneração axonal com grumos de fibras em regeneração; desmielinização segmentar secundária	PANS com amplitude reduzida ou indetectável e PAMC e EMG normais; TSQ anormais, principalmente da sensibilidade vibratória
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	Estimulam a formação dos microtúbulos axonais; interferem com o transporte axonal	PN predominantemente sensorial e simétrica; as modalidades de sensibilidade transmitidas pelas fibras grossas são as mais afetadas	Perda das fibras mielinizadas e não mielinizadas, mais acentuada para as fibras grossas do que finas; degeneração axonal com grumos de fibras em regeneração; desmielinização segmentar secundária	PN sensitivomotora axonal; desnervação distal na EMG; TSQ anormais, principalmente de sensibilidade vibratória
Suramina				
PN axonal	Desconhecido; inibição da ligação do fator de crescimento neurotrófico (?); armazenamento lisossômico neuronal (?)	PN simétrica predominantemente sensorial dependente do comprimento	Nenhuma descrição	Anormalidades compatíveis com PN SM axonal
PN desmielinizante	Desconhecido; efeitos imunomoduladores (?)	PN SM subaguda com fraqueza proximal e distal difusa; arreflexia;	Perda das fibras mielinizadas grossas e finas com desmielinização primária e degeneração	Anormalidades sugestivas de PN SM desmielinizante adquirida (p. ex., VC lentas,

		níveis altos de proteína no LCS	axonal secundária; infiltrados esparsos de células inflamatórias no epineuro e no endoneuro	latências distais e latências das ondas F prolongadas, bloqueio da condução, dispersão temporal)
Citarabina (ARA-C)	Desconhecido; toxicidade seletiva das células de Schwann (?); efeitos imunomoduladores (?)	Síndrome semelhante à SGB; neuropatia sensorial pura; plexopatia braquial	Perda das fibras nervosas mielinizadas; degeneração axonal; desmielinização segmentar; nenhuma inflamação	PN SM axonal, desmielinizante ou mista; desnervação na EMG
Etoposídeo (VP-16)	Desconhecido; toxicidade seletiva aos gânglios das raízes dorsais (?)	PN sensorial com acometimento predominante das fibras pequenas, dependente do comprimento	Nenhuma descrição	Anormalidades compatíveis com PN SM axonal
Bortezomibe	Desconhecido	PN sensorial com acometimento predominante das fibras finas, dependente do comprimento	Nenhum relato	Anormalidades compatíveis com neuropatia sensorial axonal com acometimento inicial das fibras finas (resultados anormais dos testes da função autonômica)

Abreviações: ECN, estudos da condução nervosa; EMG, eletromiografia; LCS, líquido cerebrospinal; PAMC, potencial de ação motor composto; PANS, potencial de ação do nervo sensorial; PN, polineuropatia; SGB, síndrome de Guillain-Barré; SM, sensitivomotora; TSQ, testes sensoriais quantitativos; VC, velocidades de condução.
Fonte: De AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

OUTRAS NEUROPATIAS TÓXICAS

As neuropatias podem ser complicações dos efeitos tóxicos de vários fármacos e outros tipos de exposição ambiental **(Quadro 459.8)**. As neuropatias associadas mais comumente a esses fármacos estão descritas adiante.

QUADRO 459.8 **NEUROPATIAS TÓXICAS**

Fármaco	Mecanismo da neurotoxicidade	Características clínicas	Histopatologia do nervo	EMG/ECN
Misonidazol	Desconhecido	Parestesias indolores e perda das sensibilidades transmitidas pelas fibras finas e grossas e, em alguns casos, fraqueza distal em um padrão dependente do comprimento	Degeneração axonal das fibras mielinizadas grossas; áreas de edema axonal; desmielinização segmentar	PANS com amplitude reduzida ou indetectável e PAMC com amplitudes normais ou apenas ligeiramente reduzidas
Metronidazol	Desconhecido	Parestesias	Degeneração	PANS com amplitude

		indolores e perda das sensibilidades transmitidas pelas fibras finas e grossas e, em alguns casos, fraqueza distal em um padrão dependente do comprimento	axonal	reduzida ou indetectável e PAMC com amplitudes normais
Cloroquina e hidroxicloroquina	As propriedades anfifílicas podem resultar na formação de complexos do fármaco com lipídeos, que são indigeríveis e causam a acumulação dos vacúolos autofágicos	Déficits das modalidades de sensibilidade transmitidas pelas fibras finas e grossas e fraqueza distal com padrão dependente do comprimento; a miopatia associada pode causar fraqueza proximal	Degeneração axonal com vacúolos autofágicos nos nervos e nas fibras musculares	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas; desnervação distal na EMG; irritabilidade e PAM com aspecto miopático nos segmentos proximais dos pacientes com miopatia tóxica associada
Amiodarona	As propriedades anfifílicas podem resultar na formação de complexos do fármaco com lipídeos, que são indigeríveis e causam a acumulação dos vacúolos autofágicos	Parestesias e dor com perda das modalidades de sensibilidade transmitidas pelas fibras grossas e finas e fraqueza distal com padrão dependente do comprimento; a miopatia associada pode causar fraqueza proximal	Degeneração axonal e desmielinização segmentar com inclusões mieloides nos nervos e nas fibras musculares	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas; também pode haver redução acentuada das VCs; desnervação distal na EMG; irritabilidade e PAM com aspecto miopático nos segmentos proximais dos pacientes com miopatia tóxica associada
Colchicina	Inibe a polimerização da tubulina para formar microtúbulos e interfere no fluxo axoplásmico	Dormência e parestesias com perda das sensibilidades transmitidas pelas fibras grossas em padrão dependente do comprimento; a miopatia associada pode causar fraqueza proximal, além de fraqueza distal	A biópsia de nervo demonstra degeneração axonal; a biópsia de músculo mostra fibras com vacúolos	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas; irritabilidade e PAM com aspecto miopático nos segmentos proximais dos pacientes com miopatia tóxica associada
Podofilina	Liga-se aos microtúbulos e interfere no fluxo axoplásmico	Déficit sensorial, formigamento, fraqueza muscular e redução dos reflexos de estiramento muscular com	Degeneração axonal	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas

		padrão dependente do comprimento; neuropatia autonômica		
Talidomida	Desconhecido	Dormência, formigamento, dor ardente e fraqueza com distribuição dependente do comprimento	Degeneração axonal; a necropsia demonstra degeneração dos gânglios das raízes dorsais	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Dissulfiram	Acumulação de neurofilamentos e interferência no fluxo axoplásmico	Dormência, formigamento e dor ardente com distribuição dependente do comprimento	Degeneração axonal com acumulação de neurofilamentos nos axônios	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Dapsona	Desconhecido	Fraqueza distal que pode progredir para os músculos proximais; déficit sensorial	Degeneração axonal e desmielinização segmentar	PAMC com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PANS com amplitudes normais ou reduzidas
Leflunomida	Desconhecido	Parestesias e dormência em padrão dependente do comprimento	Desconhecida	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Nitrofurantoína	Desconhecido	Dormência, parestesias dolorosas e fraqueza grave; podem ser semelhantes às da SGB	Degeneração axonal; a necropsia demonstra degeneração dos gânglios das raízes dorsais e das células dos cornos anteriores	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Piridoxina (vitamina B_6)	Desconhecido	Disestesias e ataxia sensorial; exame clínico detecta déficits das sensibilidades transmitidas pelas fibras grossas	Perdas acentuadas dos axônios e dos corpos celulares dos neurônios sensoriais dos gânglios das raízes dorsais	Amplitudes reduzidas ou PANS indetectáveis
Isoniazida	Inibe a piridoxalfosfoquinase e causa deficiência de piridoxina	Disestesias e ataxia sensorial; exame clínico detecta déficits das sensibilidades transmitidas pelas fibras grossas	Perdas acentuadas dos axônios e dos corpos celulares dos neurônios sensoriais dos gânglios das raízes dorsais e degeneração das colunas dorsais	Amplitudes reduzidas ou PANS indetectáveis e, em menor grau, reduções das amplitudes dos PAMC
Etambutol	Desconhecido	Dormência com	Degeneração	Amplitudes reduzidas ou

		déficits de sensibilidade transmitida pelas fibras grossas	axonal	PANS indetectáveis
Antinucleosídeos	Desconhecido	Disestesias e ataxia sensorial; exame clínico detecta déficits das sensibilidades transmitidas pelas fibras grossas	Degeneração axonal	Amplitudes reduzidas ou PANS indetectáveis
Fenitoína	Desconhecido	Dormência com déficits de sensibilidade transmitida pelas fibras grossas	Degeneração axonal e desmielinização segmentar	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Lítio	Desconhecido	Dormência com déficits de sensibilidade transmitida pelas fibras grossas	Degeneração axonal	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Acrilamida	Desconhecido; pode ser causada pela interferência com o transporte axonal	Dormência com déficits de sensibilidade transmitida pelas fibras grossas; ataxia sensorial; fraqueza distal leve	Degeneração dos axônios sensoriais dos nervos periféricos e das colunas posteriores, dos tratos espinocerebelares, dos corpos mamilares, dos tratos ópticos e dos tratos corticospinais do SNC	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Dissulfeto de carbono	Desconhecido	Dormência e formigamento com padrão dependente do comprimento e fraqueza distal leve	Áreas de edema axonal com acumulação de neurofilamentos	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Óxido de etileno	Desconhecido; pode atuar como agente alquilante e ligar-se ao DNA	Dormência e formigamento com padrão dependente do comprimento; pode haver fraqueza distal leve	Degeneração axonal	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Organofosforados	Ligam-se e inibem a esterase alvo da neuropatia	As primeiras manifestações são de bloqueio neuromuscular com fraqueza generalizada; mais tarde, surge PN sensitivomotora	Degeneração axonal com degeneração do fascículo grácil e dos tratos corticospinais	Fase inicial: deflagrações repetitivas dos PAMC e decréscimo com a estimulação repetitiva do nervo; depois, PN sensitivomotora axonal

		axonal		
Hexacarbonos	Desconhecido; podem causar ligações cruzadas covalentes entre os neurofilamentos	PN sensitivomotora aguda e grave, que pode ser semelhante à SGB	Degeneração axonal com axônios gigantes edemaciados com neurofilamentos	Anormalidades compatíveis com PN axonal sensitivomotora desmielinizante ou axonal mista – amplitudes reduzidas, latências distais prolongadas, bloqueio da condução e VCs lentas
Chumbo	Desconhecido; pode interferir com as mitocôndrias	Encefalopatia; neuropatia motora (em geral, semelhante à neuropatia motora com ptoses do punho e do pé); neuropatia autonômica; coloração azul-acinzentada das gengivas	Degeneração dos axônios motores	Redução das amplitudes dos PAMC com desnervação em atividade na EMG
Mercúrio	Desconhecido; pode combinar-se com os grupos sulfidrilas	Dor abdominal e síndrome nefrótica; encefalopatia; ataxia; parestesias	Degeneração axonal; degeneração dos gânglios das raízes dorsais e dos córtices calcarino e cerebelar	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Tálio	Desconhecido	Encefalopatia; sintomas sensoriais dolorosos; déficit leve da sensibilidade vibratória; também pode haver fraqueza distal ou generalizada; neuropatia autonômica; alopecia	Degeneração axonal	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas
Arsênio	Desconhecido; pode combinar-se com os grupos sulfidrilas	Desconforto abdominal, dor ardente e parestesias; fraqueza generalizada; insuficiência autonômica; podem ser semelhantes às da SGB	Degeneração axonal	PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC com amplitudes normais ou reduzidas; pode haver anormalidades sugestivas de desmielinização; latências distais prolongadas e VCs lentas
Ouro	Desconhecido	Parestesias distais e reduções de todas as modalidades de	Degeneração axonal	PANS com amplitudes baixas ou indetectáveis

sensibilidade

Abreviações: ECN, estudos da condução nervosa; EMG, eletromiografia; PAM; potencial de ação muscular; PAMC, potencial de ação motor composto; PANS, potencial de ação do nervo sensorial; PN, polineuropatia; SGB, síndrome de Guillain-Barré; SM, sensitivomotora; VC, velocidades de condução.
Fonte: De AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar miopatia tóxica que se caracteriza por fraqueza e atrofia proximais indolores e lentamente progressivas, mais acentuadas nas pernas do que nos braços. Além disso, também pode ocorrer neuropatia com ou sem miopatia, resultando em déficit sensorial e fraqueza distal. Em geral, a "neuromiopatia" ocorre nos pacientes que usam 500 mg/dia por um ano ou mais, mas também foi descrita nos pacientes tratados com apenas 200 mg/dia. Os níveis séricos da CK costumam estar elevados em consequência da miopatia associada. Os ECNs demonstram reduções leves das VCNs sensoriais e motores com diminuição leve a moderada das amplitudes, embora tais testes possam ser normais nos pacientes que apresentam apenas miopatia. A EMG demonstra potenciais de ação muscular miopáticos (PAMM), acentuação da atividade de inserção na forma de ondas agudas positivas, potenciais de fibrilação e, por vezes, potenciais miotônicos principalmente nos músculos proximais. Os PAMM neurogênicos e o recrutamento reduzido ocorrem nos músculos mais distais. As biópsias de nervo demonstram vacúolos autofágicos dentro das células de Schwann. Esses vacúolos também podem ser evidenciados nas biópsias de músculo. As bases patogênicas da neuropatia não estão esclarecidas, mas podem estar relacionadas com as propriedades anfifílicas desses fármacos. A cloroquina e a hidroxicloroquina contêm componentes hidrofóbicos e hidrofílicos que lhes permitem interagir com os fosfolipídeos aniônicos das membranas e das organelas celulares. Os complexos de fármaco e lipídeos podem ser resistentes à digestão pelas enzimas lisossômicas, resultando na formação dos vacúolos autofágicos repletos de restos mieloides que, por sua vez, causam degeneração dos nervos e das fibras musculares. Os sinais e os sintomas da neuropatia e da miopatia geralmente regridem após a interrupção do tratamento com esses fármacos.

AMIODARONA

A amiodarona pode causar uma neuromiopatia semelhante à da cloroquina e da hidroxicloroquina. Nos casos típicos, a neuromiopatia desenvolve-se nos pacientes tratados por dois a três anos. As biópsias de nervo demonstram desmielinização e perda axonal segmentares. A microscopia eletrônica mostra inclusões lamelares ou densas nas células de Schwann, nos pericitos e nas células endoteliais. As inclusões observadas nas biópsias de músculo e nervo persistem por até dois anos após a interrupção do tratamento com amiodarona.

COLCHICINA

A colchicina também pode causar neuromiopatia. Em geral, os pacientes apresentam fraqueza proximal e formigamento e dormência nos segmentos distais dos membros. A avaliação eletrodiagnóstica demonstra alterações compatíveis com uma polineuropatia axonal. A biópsia de músculo evidencia miopatia vacuolar, enquanto os nervos sensoriais apresentam degeneração axonal. A colchicina inibe a polimerização da tubulina para formar microtúbulos. A desestruturação dos microtúbulos provavelmente causa anormalidades do transporte intracelular das proteínas, dos nutrientes e das escórias metabólicas importantes para os músculos e os nervos.

TALIDOMIDA

A talidomida é um fármaco imunomodulador usado para tratar mieloma múltiplo, DEVH, hanseníase e outros distúrbios autoimunes. Esse fármaco foi associado a efeitos teratogênicos graves e também à neuropatia periférica, que pode limitar a dose usada. Os pacientes têm dormência, formigamento doloroso e ardência desconfortável nos pés e nas mãos e, menos comumente, fraqueza e atrofia dos músculos. Mesmo depois de interromper o tratamento por quatro a seis anos, cerca de 50% dos pacientes persistem com sintomas significativos. Os ECNs demonstram amplitudes reduzidas ou ausência absoluta dos PANS, com velocidades de condução preservadas (quando podem ser detectadas). Os ECNs dos nervos motores costumam ser normais. As biópsias de nervo demonstram degeneração dos axônios e das fibras mielinizadas de grosso calibre. A necropsia demonstra degeneração das células dos gânglios das raízes dorsais.

TOXICIDADE POR PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

A piridoxina é uma vitamina essencial que funciona como coenzima na transaminação e na descarboxilação. Entretanto, em doses altas (116 mg/dia), os pacientes tratados podem desenvolver neuropatia sensorial grave com disestesias e ataxia sensorial. Os ECNs demonstram PANS com amplitudes reduzidas ou indetectáveis e PAMC relativamente preservados. As biópsias de nervo mostram perda das fibras axonais de todos os diâmetros. Nos modelos animais, as anormalidades descritas foram perda das células dos gânglios das raízes dorsais e degeneração subsequente dos tratos sensoriais centrais e periféricos.

ISONIAZIDA

A neuropatia periférica é um dos efeitos colaterais mais comuns da isoniazida (INH). As doses padronizadas de INH (3 a 5 mg/kg/dia) estão associadas à incidência de 2% dessa complicação, mas a neuropatia periférica ocorre no mínimo em 17% dos pacientes tratados com doses maiores do que 6 mg/kg/dia. Os pacientes idosos e desnutridos e os “acetiladores lentos” são mais suscetíveis a desenvolver esse efeito colateral. A INH inibe a piridoxalfosfoquinase, resultando na deficiência de piridoxina e na neuropatia. A administração profilática de piridoxina (100 mg/dia) pode evitar a ocorrência desse efeito colateral.

AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Os análogos nucleosídeos como a zalcitabina (didesoxicitidina ou ddC), a didanosina (didesoxinosina ou ddI), a estavudina (d4T), a lamivudina (3TC) e o antirretroviral inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) são usados para tratar a infecção pelo HIV. Um dos principais efeitos colaterais que limitam as doses desses fármacos é a neuropatia dolorosa simétrica predominantemente sensorial e dependente do comprimento. A zalcitabina (ddC) é o mais extensamente estudado de todos os análogos nucleosídeos e, em doses acima de 0,18 mg/kg/dia, foi associada ao aparecimento subagudo de ardência grave e dores lancinantes nos pés e nas mãos. Os ECNs demonstram PANS com amplitudes reduzidas e estudos motores normais. Os análogos nucleosídeos inibem a DNA-polimerase mitocondrial, e este parece ser o mecanismo patogênico dessa neuropatia. Em consequência de um “efeito decrescente”, os pacientes podem continuar a ter agravação dos sintomas, mesmo duas a três semanas depois de interromperem o tratamento. Após a redução da dose, a melhora da neuropatia é evidenciada na maioria dos pacientes depois de vários meses (intervalo médio de cerca de 10 semanas).

NEUROPATIA DOS HEXACARBONOS (*n*-HEXANO, METIL *n*-BUTIL CETONA)/CHEIRADORES DE COLA

O *n*-hexano e a metil-*n*-butilcetona são solventes orgânicos industriais insolúveis em água e também estão presentes em algumas colas. A exposição por inalação, seja acidental ou intencional (cheirando cola), ou por absorção cutânea pode causar uma polineuropatia sensitivomotora subaguda grave. Os ECNs demonstram PANS e PAMC com amplitudes reduzidas e VCs ligeiramente lentas. As biópsias de nervo mostram perda das fibras mielinizadas e axônios gigantes, que se encontram repletos de neurofilamentos de 10 nm. A exposição aos hexacarbonos acarreta a formação de ligações cruzadas entre os neurofilamentos e isso provoca agregação, interferência com o transporte axonal, edema axonal e, por fim, degeneração dos axônios.

CHUMBO

A neuropatia associada ao chumbo não é comum, mas pode ocorrer em crianças que ingerem acidentalmente tintas à base de chumbo usadas nas construções antigas e nos trabalhadores das indústrias expostos aos produtos que contêm este metal pesado. A apresentação clínica mais comum da intoxicação pelo chumbo é encefalopatia; contudo, também podem ocorrer sinais e sintomas de neuropatia predominantemente motora. A neuropatia caracteriza-se por fraqueza de início insidioso e progressivo, em geral começando nos braços e afetando predominantemente os músculos extensores do punho e dos dedos, semelhante a uma neuropatia radial. A sensibilidade costuma ser preservada, mas o sistema nervoso autonômico pode ser afetado. Os exames laboratoriais podem demonstrar anemia hipocrômica microcítica com pontilhado basofílico nos eritrócitos, nível alto de chumbo sérico e concentração elevada de coproporfirina sérica. A urina de 24 horas demonstra níveis altos de excreção de chumbo. Os ECNs podem mostrar PAMC com amplitudes reduzidas, mas os PANS costumam estar normais. O mecanismo patogênico pode estar relacionado com o metabolismo anormal das porfirinas. A medida terapêutica mais importante é remover a fonte de exposição. O tratamento quelante com ácido etilenodiaminotetracético dissódico (EDTA), British anti-Lewisite (BAL) e penicilamina também tem eficácia variável.

MERCÚRIO

A toxicidade do mercúrio pode ser causada pela exposição aos compostos mercuriais orgânicos ou inorgânicos. A intoxicação por mercúrio evidencia-se por parestesias nas mãos e nos pés, que progridem em direção proximal e podem afetar a face e a língua. Alguns pacientes também podem ter fraqueza motora. Em geral, os sinais e sintomas referidos ao SNC obscurecem a neuropatia. A avaliação eletrodiagnóstica demonstra anormalidades compatíveis com polineuropatia sensitivomotora predominantemente axonal. Ao exame patológico, as principais estruturas afetadas parecem ser os gânglios das raízes dorsais. A medida terapêutica fundamental é remover a fonte de exposição.

TÁLIO

O tálio pode ser encontrado em sua forma monovalente ou trivalente e é usado principalmente como raticida. Em geral, a neuropatia tóxica evidencia-se por parestesias ardentes nos pés, dor abdominal e vômitos. Alguns pacientes também podem ter sede exagerada, distúrbios do sono e comportamento psicótico. Na primeira semana, os pacientes apresentam pigmentação dos cabelos, erupção semelhante à acne na região malar da face e hiper-reflexia. Em torno da segunda e terceira semanas, pode surgir instabilidade autonômica com oscilações da frequência cardíaca e da pressão arterial. Também é possível detectar hiporreflexia e alopecia, mas tais anormalidades não são evidentes antes da terceira ou quarta semana depois da exposição. Nos casos de intoxicação grave, pode haver fraqueza proximal e acometimento dos nervos cranianos. Alguns pacientes necessitam de ventilação mecânica em razão da disfunção dos músculos respiratórios. A dose letal de tálio é variável e oscila entre 8 e 15 mg/kg de peso corporal. A morte pode ocorrer em menos de 48 horas após a exposição a uma dose particularmente alta. Os ECNs demonstram indícios de polineuropatia sensitivomotora predominantemente axonal. Nos casos de intoxicação aguda, o ferrocianeto II férrico de potássio pode ajudar a evitar a absorção de tálio nos intestinos. Contudo, esse fármaco pode não ter utilidade depois que o tálio já tiver sido absorvido. Infelizmente, os agentes quelantes não são muito eficazes. A diurese adequada é essencial para ajudar a eliminar o tálio do organismo, sem aumentar sua liberação do soro para os tecidos.

ARSÊNIO

O arsênio é outro metal pesado que pode causar polineuropatia sensitivomotora tóxica. Essa neuropatia evidencia-se dentro de 5 a 10 dias após a ingestão do arsênio e progride ao longo de várias semanas, em alguns casos com manifestações clínicas semelhantes às da SGB. Nos casos típicos, os sintomas iniciais caracterizam-se por início súbito de desconforto abdominal, náuseas, vômitos, dor e diarreia e, depois de vários dias, dor ardente nos pés e nas mãos. O exame da pele pode ajudar a firmar o diagnóstico porque a perda da camada superficial da epiderme forma regiões variegadas de pigmentação cutânea aumentada ou reduzida várias semanas após a exposição aguda ou quando há ingestão crônica de doses baixas. As linhas de Mee, que são linhas transversais na base das unhas dos dedos das mãos e dos pés, não se tornam evidentes antes de um ou dois meses depois da exposição. Linhas de Mee múltiplas podem ocorrer nos pacientes com unhas grandes que tiveram exposição crônica ao arsênio. As linhas de Mee não são específicas da intoxicação por arsênio, porque também podem ocorrer após intoxicação por tálio. Como o arsênio é rapidamente eliminado do organismo, sua concentração sérica não é útil à confirmação do diagnóstico. Entretanto, os níveis desse metal pesado estão elevados na urina, nos cabelos e nas unhas dos dedos das mãos dos pacientes expostos. Anemia com pontilhado eritrocitário é comum e, ocasionalmente, os pacientes podem ter pancitopenia e anemia aplástica. Também é possível encontrar níveis altos de proteínas no LCS sem pleocitose, e isso pode levar ao diagnóstico errôneo de SGB. Em geral, os ECNs sugerem polineuropatia sensitivomotora axonal, embora também possam ocorrer anormalidades desmielinizantes. O tratamento quelante com BAL produz resultados inconsistentes e, por essa razão, não costuma ser recomendado.

NEUROPATIAS NUTRICIONAIS

COBALAMINA (VITAMINA B_{12})

A anemia perniciosa é a causa mais comum de deficiência de cobalamina. Outras causas incluem abstenção dietética (vegetarianos), gastrectomia, cirurgia de *bypass* gástrico, doença inflamatória intestinal, insuficiência pancreática, proliferação bacteriana excessiva e, possivelmente, bloqueadores histamínicos H2 e inibidores da bomba de prótons. A má absorção de cobalamina dos alimentos é uma causa pouco reconhecida. Nos casos típicos, isso ocorre nos indivíduos mais idosos e resulta da incapacidade de absorver essa vitamina dos alimentos proteicos. Em uma porcentagem expressiva dos pacientes com deficiência de vitamina B_{12}, não é possível definir qualquer causa detectável. O uso do óxido nitroso como anestésico ou sua inalação recreativa pode causar neuropatia aguda e degeneração combinada subaguda por deficiência de cobalamina.

Nos casos típicos, as queixas de dormências nas mãos começam antes que os pacientes percebam parestesias nos membros inferiores. A neuropatia sensorial afeta predominantemente as fibras grossas e interfere com a propriocepção e a vibração, preservando as modalidades sensoriais transmitidas pelas fibras finas; a instabilidade da marcha é atribuída à ataxia sensorial. Em combinação com a hiper-reflexia difusa e o desaparecimento do reflexo do calcâneo, essas manifestações clínicas sempre devem sugerir a possibilidade de deficiência de vitamina B_{12}. Alguns pacientes podem ter atrofia óptica e, nos casos graves, alterações comportamentais como irritabilidade leve e déficit de memória ou demência grave com psicose evidente. O quadro clínico completo de degeneração combinada subaguda não é comum. As manifestações clínicas referidas ao SNC, principalmente os sinais dos tratos piramidais, podem estar ausentes e, na verdade, alguns pacientes podem ter apenas sintomas de neuropatia periférica.

A avaliação eletrodiagnóstica demonstra neuropatia sensitivomotora axonal. O acometimento do SNC causa anormalidades das latências dos potenciais evocados visuais e somatossensoriais. O diagnóstico é confirmado pela demonstração dos níveis séricos baixos de cobalamina. Em até 40% dos pacientes, não há anemia ou macrocitose. Os níveis séricos do ácido metilmalônico e da homocisteína, que são os metabólitos acumulados quando as reações dependentes da cobalamina estão bloqueadas, também estão aumentados. Os anticorpos contra o fator intrínseco são detectados em cerca de 60% dos casos, e os anticorpos contra células parietais estão presentes em 90% dos pacientes com anemia perniciosa.

A deficiência de cobalamina pode ser tratada com vários esquemas de reposição. Um esquema típico consiste em 1.000 μg de cianocobalamina por via IM semanalmente durante um mês e, em seguida, mensalmente. Os pacientes com má absorção da cobalamina dietética podem absorver a cobalamina livre e, por essa razão, podem ser tratados com suplementos orais dessa vitamina. A dose oral de vitamina B_{12} é de 1.000 μg/dia e deve ser suficiente. O tratamento da deficiência de cobalamina em geral não reverte por completo as manifestações clínicas, e no mínimo 50% dos pacientes têm algum déficit neurológico irreversível.

DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

Nos países desenvolvidos, a deficiência de tiamina (vitamina B_1) não é uma causa comum de neuropatia periférica. Hoje, essa deficiência é mais encontrada como consequência de abuso crônico de álcool, vômitos recidivantes, nutrição parenteral total e cirurgia bariátrica. A polineuropatia associada à deficiência de tiamina pode ocorrer em adultos jovens e saudáveis que não ingerem quantidades excessivas de álcool, mas seguem dietas exageradamente restritivas. A tiamina é hidrossolúvel. Ela está presente na maioria dos tecidos animais e vegetais, mas as fontes principais são os grãos de cereais não refinados, germe de trigo, levedos e farinha de soja e também a carne de porco. O termo beribéri significa “não posso, não posso” no idioma cingalês, que é falado pelos nativos de uma região que antes era conhecida como Índias Orientais Holandesas (hoje Sri Lanka). O termo *beribéri seco* refere-se aos sintomas neuropáticos. O termo *beribéri úmido* é usado quando predominam manifestações cardíacas (em referência ao edema). O beribéri era relativamente incomum até o final do século XVIII, quando se tornou disseminado nas populações cujas dietas consistiam basicamente em arroz. Essa epidemia foi atribuída a uma nova técnica de processamento do arroz, que removia o germe da semente e tornava o chamado arroz polido deficiente em tiamina e outros nutrientes essenciais.

Os sintomas de neuropatia ocorrem com deficiência prolongada. A neuropatia começa com déficit sensorial leve e/ou disestesias ardentes nos dedos dos pés e das mãos, além de dores incômodas e cãibras nas pernas. A dor pode ser o sintoma predominante. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem manifestações de polineuropatia generalizada inespecífica com déficit sensorial distal nos pés e nas mãos.

As dosagens dos níveis de tiamina no sangue e na urina não são confiáveis para firmar o diagnóstico da deficiência dessa vitamina. A atividade da transcetolase eritrocitária e o aumento percentual da atividade (*in vitro*) após o acréscimo do pirofosfato de tiamina (PFT) podem ser mais sensíveis e confiáveis. A avaliação eletrodiagnóstica mostra anormalidades inespecíficas de polineuropatia sensitivomotora axonal. Quando o diagnóstico da deficiência de tiamina é confirmado ou suspeito, a reposição desta vitamina deve ser realizada até que a nutrição adequada seja reiniciada. Em geral, a tiamina é administrada por via intravenosa ou intramuscular na dose de 100 mg/dia. Embora as manifestações cardíacas melhorem acentuadamente com a reposição da vitamina, a melhora dos sintomas neuropáticos costuma ser mais variável e menos marcante.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E

O termo *vitamina E* é geralmente usado para o α-tocoferol, o mais ativo dos quatro tipos principais de vitamina E. Como a vitamina E está presente na gordura animal, nos óleos vegetais e em vários grãos, a deficiência costuma ocorrer por outros fatores que não a ingesta insuficiente. Em geral, a deficiência de vitamina E é secundária à má absorção de gorduras ou aos distúrbios raros do transporte dessa vitamina. Um distúrbio hereditário é a abetalipoproteinemia, uma doença autossômica dominante rara caracterizada por esteatorreia, retinopatia pigmentar, acantocitose e ataxia progressiva. Os pacientes com fibrose cística também podem ter deficiência de vitamina E secundária à esteatorreia. Existem formas genéticas de deficiência isolada dessa vitamina, que não estão associadas à má absorção dos lipídeos. A deficiência de vitamina E também pode ser causada por vários distúrbios colestáticos e hepatobiliares, bem como pelas síndromes do intestino curto resultante do tratamento cirúrgico das doenças intestinais.

As manifestações clínicas podem não ser evidenciadas antes de alguns anos após o início da deficiência. O surgimento dos sintomas tende a ser insidioso, e a progressão é lenta. As manifestações clínicas principais são ataxia espinocerebelar e polineuropatia e, consequentemente, são semelhantes à ataxia de Friedreich ou outras ataxias espinocerebelares. Os pacientes têm ataxia progressiva e sinais de disfunção do corno posterior, inclusive déficits de sensibilidade vibratória e da posição articular. Em consequência da polineuropatia, os pacientes têm hiporreflexia, mas as respostas plantares podem ser extensoras em consequência do acometimento da medula espinal. Outras manifestações neurológicas podem incluir oftalmoplegia, retinopatia pigmentar, cegueira noturna, disartria, pseudoatetose, distonia e tremor. A deficiência de vitamina E pode ser evidenciada por polineuropatia isolada, mas isso é muito raro. A positividade da dosagem dos níveis séricos dessa vitamina nos pacientes com polineuropatia é extremamente baixa, e tal exame não deve fazer parte da investigação rotineira.

O diagnóstico é firmado pela dosagem dos níveis séricos do α-tocoferol. A avaliação eletrodiagnóstica mostra anormalidades compatíveis com neuropatia axonal. O tratamento consiste na reposição oral de vitamina E, mas não são necessárias doses altas. Para os pacientes com deficiência pura de vitamina E, o tratamento consiste em 1.500 a 6.000 UI/dia em doses fracionadas.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B_6

A deficiência de vitamina B_6 (ou piridoxina) pode causar manifestações neuropáticas secundárias à deficiência ou à toxicidade. A toxicidade da vitamina B_6 foi descrita nas seções anteriores deste capítulo. A deficiência é encontrada mais comumente nos pacientes tratados com isoniazida ou hidralazina. A polineuropatia causada pela vitamina B_6 é inespecífica e evidencia-se por polineuropatia sensitivomotora axonal generalizada. A deficiência dessa vitamina pode ser detectada por um ensaio direto. A suplementação com 50 a 100 mg/dia de vitamina B_6 é recomendada para os pacientes tratados com isoniazida ou hidralazina. Essa mesma dose é suficiente como tratamento de reposição para os pacientes com deficiência nutricional.

PELAGRA (DEFICIÊNCIA DE NIACINA)

A pelagra é causada pela deficiência de niacina. Embora essa doença possa ser observada nos alcoolistas, a pelagra foi praticamente erradicada na maioria dos países ocidentais em razão do enriquecimento dos pães com niacina. No entanto, a pelagra ainda causa problemas em algumas regiões subdesenvolvidas, sobretudo na Ásia e na África, onde o milho é a fonte principal de carboidratos. As manifestações neurológicas são variáveis, e as anormalidades podem afetar o cérebro, a medula espinal e os nervos periféricos. Quando há acometimento dos nervos periféricos, a neuropatia geralmente é leve e assemelha-se ao beribéri. O tratamento consiste na administração de 40 a 250 mg/dia de niacina.

DEFICIÊNCIA DE COBRE

A mieloneuropatia secundária à deficiência de cobre é uma síndrome descrita recentemente. A maioria dos pacientes apresenta parestesias dos membros inferiores, fraqueza, espasticidade e distúrbios da marcha. A função sensorial das fibras grossas é anormal, os reflexos estão exacerbados e as respostas plantares são extensoras. Em alguns casos, a sensibilidade ao toque suave e à picada de alfinete está alterada, e os ECNs indicam, além da mielopatia, polineuropatia axonal sensitivomotora.

As anormalidades hematológicas são uma das complicações conhecidas da deficiência de cobre e incluem anemia microcítica, neutropenia e, ocasionalmente, pancitopenia. Como o cobre é absorvido no estômago e no jejuno proximal, muitos casos de deficiência deste elemento ocorrem nos pacientes que foram submetidos a alguma cirurgia gástrica. O excesso de zinco é uma causa conhecida da deficiência de cobre. O zinco hiper-regula a produção de metalotionina nos intestinos, que diminui a absorção de cobre. Os suplementos dietéticos excessivos de zinco ou as pastas de dente contendo zinco podem causar esse quadro clínico. Outras causas possíveis da deficiência de cobre incluem desnutrição, prematuridade, nutrição parenteral total e ingestão de agentes quelantes do cobre.

Depois da reposição oral ou intravenosa de cobre, alguns pacientes mostram melhora neurológica, mas isso pode demorar alguns meses ou não ocorrer em definitivo. A reposição consiste em sulfato ou gluconato de cobre na dose de 2 mg 1 a 3 vezes por dia. Quando a reposição oral de cobre não é eficaz, pode-se administrar cobre elementar na forma de sulfato ou cloreto de cobre por via intravenosa na dose de 2 mg durante 3 a 5 dias e, em seguida, semanalmente por um a dois meses até que os níveis sejam normalizados. A partir de então, a reposição oral de cobre pode ser reiniciada. Ao contrário das manifestações neurológicas, a maioria dos índices hematológicos normaliza por completo em resposta ao tratamento de reposição do cobre.

NEUROPATIA ASSOCIADA COM CIRURGIA GÁSTRICA

As cirurgias gástricas para tratar úlceras ou câncer ou reduzir o peso podem causar polineuropatia. Em geral, isso ocorre quando há emagrecimento rápido e significativo e vômitos persistentes e repetidos. O quadro clínico é de déficit sensorial agudo ou subagudo e fraqueza. A neuropatia que ocorre depois de cirurgias para redução do peso costuma se evidenciar nos primeiros meses após a intervenção. As cirurgias para redução do peso incluem gastrojejunostomia, grampeamento gástrico, gastroplastia com faixas verticais e gastrectomia com anastomose em Y de Roux. As primeiras manifestações geralmente incluem dormências e parestesias nos pés. Em muitos casos, não é possível definir qualquer fator nutricional específico.

O tratamento consiste em suplementação vitamínica parenteral, principalmente com tiamina. Alguns pacientes melhoram depois da suplementação, do suporte nutricional parenteral e da reversão do *bypass* cirúrgico. A duração e a gravidade dos déficits presentes antes da detecção e do tratamento da neuropatia são preditores importantes do prognóstico final.

POLINEUROPATIA SENSORIAL E SENSITIVOMOTORA IDIOPÁTICA (CRIPTOGÊNICA)

A PNSI é um diagnóstico de exclusão estabelecido após a obtenção das histórias clínica, familiar e social detalhadas; a realização do exame neurológico; e a conclusão dos exames laboratoriais dirigidos. Apesar da investigação detalhada, em cerca de 50% de todos os pacientes a causa da polineuropatia é idiopática. A PNSI deve ser considerada como uma categoria diagnóstica diferente de neuropatia periférica. O início da PNSI ocorre principalmente entre a sexta e a sétima décadas de vida. Os pacientes referem dormência, formigamento e, muitas vezes, dor ardente distal que sempre começa nos pés e, por fim, pode afetar os dedos e as mãos. Os pacientes apresentam déficit sensorial distal às picadas de alfinete, ao toque e à vibração nos dedos dos pés e nos pés e, ocasionalmente, também nos dedos das mãos. Os déficits significativos da propriocepção não são comuns, ainda que os pacientes possam referir instabilidade da marcha. Contudo, a marcha em linha paralela pode ser anormal em uma minoria dos casos. Os indícios subjetivos ou objetivos de fraqueza não são aspectos marcantes da doença. A maioria dos pacientes tem evidência de perda das fibras grossas e finas ao exame neurológico e à avaliação eletrodiagnóstica. Cerca de 10% dos pacientes têm indícios de acometimento apenas das fibras finas. O reflexo de estiramento dos músculos do tornozelo costuma estar abolido, embora possa estar preservado nos pacientes com perda predominante das fibras finas. Os resultados da avaliação eletrodiagnóstica podem incluir anormalidades isoladas dos potenciais de ação dos nervos sensoriais (em geral, redução da amplitude), evidências de neuropatia sensitivomotora axonal e exames absolutamente normais (quando há acometimento das fibras finas). O tratamento consiste basicamente em controlar a dor neuropática **(Quadro 459.6)**, quando presente. Esses fármacos não devem ser usados se o paciente tiver apenas dormência ou formigamento, mas não refere dor.

Embora não haja tratamento capaz de reverter a neuropatia periférica distal idiopática, o prognóstico é bom. Em geral, a progressão é mínima ou não ocorre, e os sinais e os sintomas sensoriais avançam em direção proximal até os joelhos e os cotovelos. Essa doença não causa déficits motores significativos ao longo do tempo. A evolução relativamente benigna desse distúrbio deve ser explicada aos pacientes.

MONONEUROPATIAS/PLEXOPATIAS/RADICULOPA

NEUROPATIA MEDIANA

A síndrome do túnel do carpo (STC) é causada pela compressão do nervo mediano no túnel do carpo no nível do punho. O nervo mediano entra na mão por esse túnel e estende-se sob o ligamento transverso do carpo. Os sintomas da STC consistem em dormência e parestesias com distribuição variável nos dedos polegar, indicador e médio e na metade do dedo anular. Em alguns casos, as parestesias podem afetar toda a mão e estendem-se ao antebraço ou ao braço, ou podem ficar limitadas a um ou dois dedos. Outro sintoma comum é dor, que pode ficar localizada na mão e no antebraço e, às vezes, afeta também o segmento proximal do braço. A STC é comum, sendo frequentemente confundida com a síndrome do desfiladeiro torácico. Os sinais e os sintomas da STC incluem redução da sensibilidade na distribuição do nervo mediano; reprodução da sensação de formigamento quando se aplica o martelo de percussão no punho (sinal de Tinel) ou o punho é flexionado por 30 a 60 segundos (sinal de Phalen); e fraqueza dos movimentos de oposição e abdução do polegar. A avaliação eletrodiagnóstica é extremamente sensível e mostra redução das amplitudes dos potenciais sensoriais e (em menor grau) motores do nervo mediano no punho. O tratamento consiste em evitar as atividades desencadeantes; controlar os distúrbios sistêmicos coexistentes (quando presentes); administrar anti-inflamatórios não esteroides; usar talas de imobilização do punho em posição neutra (volar), principalmente durante a noite; injetar glicocorticoides/anestésicos no túnel do carpo; e realizar a descompressão cirúrgica por secção do ligamento transverso do carpo. A opção cirúrgica deve ser considerada quando não há resposta satisfatória às medidas conservadoras; quando há atrofia e/ou fraqueza dos músculos tênares; e quando há potenciais de desnervação significativos na EMG.

As outras neuropatias do nervo mediano proximal são muito raras e incluem a síndrome do pronador redondo e a neuropatia interóssea anterior. Em geral, essas neuropatias representam formas parciais da plexite braquial.

NEUROPATIA ULNAR NO COTOVELO – “SÍNDROME DO TÚNEL CUBITAL”

O nervo ulnar passa pelo sulco condilar entre o epicôndilo medial e o olécrano. Os sintomas incluem parestesias, formigamento e dormência na região medial da mão, na metade do quarto quirodáctilo e em todo o quinto dedo; dor no cotovelo ou no antebraço; e fraqueza. Os sinais consistem em redução da sensibilidade na distribuição do nervo ulnar, sinal de Tinel no cotovelo e fraqueza e atrofia dos músculos da mão inervados pelo nervo ulnar. O sinal de Froment indica fraqueza do músculo adutor do polegar e consiste na flexão do polegar na articulação interfalângica quando o paciente tenta opor este dedo contra a borda lateral do segundo quirodáctilo. A avaliação eletrodiagnóstica pode demonstrar redução das VCNs motoras do nervo ulnar no nível do cotovelo com prolongamento das latências sensoriais desse nervo. O tratamento consiste em evitar os fatores agravantes, usar acolchoamento no cotovelo e realizar descompressão cirúrgica do nervo no túnel cubital. Em casos raros, as neuropatias ulnares também podem ocorrer no punho no canal ulnar (Guyon) ou na mão, geralmente após traumatismos.

NEUROPATIA RADIAL

O nervo radial gira ao redor do úmero proximal no sulco espiral e desce pela superfície lateral do braço e entra no antebraço, onde se divide para formar o nervo interósseo posterior e o nervo superficial. Os sinais e os sintomas incluem ptose do punho; fraqueza da extensão dos dedos; fraqueza da abdução do polegar; e déficit sensorial na membrana dorsal entre os dedos polegar e indicador. A força dos músculos tríceps e braquiorradial costuma estar preservada, assim como o reflexo tricipital. A maioria dos casos de neuropatia radial é causada por lesões compressivas transitórias (neuropráxicas), que regridem espontaneamente dentro de seis a oito semanas. Quando há compressão prolongada e lesão axonal grave, a recuperação pode demorar vários meses. O tratamento consiste em usar talas de imobilização do punho e dos dedos com as pontas viradas, evitar compressão adicional e fazer fisioterapia para evitar contraturas em flexão. Se não houver melhora dentro de 2 a 3 semanas, a avaliação eletrodiagnóstica deve ser realizada para confirmar o diagnóstico clínico e determinar a gravidade da lesão.

NEUROPATIA DO CUTÂNEO FEMORAL LATERAL (MERALGIA PARESTÉSICA)

O nervo cutâneo femoral lateral origina-se do plexo lombar alto (níveis medulares de L2/3), cruza o ligamento inguinal perto de sua inserção ao osso ilíaco e confere sensibilidade à região anterolateral da coxa. A neuropatia que afeta esse nervo também é conhecida como meralgia parestésica. Os sinais e sintomas consistem em parestesias, dormência e, ocasionalmente, dor na região lateral da coxa. Os sintomas são agravados quando o paciente fica de pé ou caminha e melhoram na posição sentada. A força muscular e os reflexos do joelho são normais. O diagnóstico é clínico e, em geral, não são realizados exames adicionais. A avaliação eletrodiagnóstica é necessária apenas para excluir plexopatia lombar, radiculopatia ou neuropatia femoral. Quando os sinais e os sintomas são típicos, a EMG não é necessária. Em geral, os sintomas regridem espontaneamente após algumas semanas ou meses, mas o paciente pode ficar com dormência irreversível. O tratamento consiste em perder peso e evitar cintos apertados. Também podem ser usados analgésicos (p. ex., lidocaína em adesivo), agentes não esteroides e, por vezes, fármacos para tratar a dor neuropática **(Quadro 459.6)**. Em casos raros, pode-se experimentar a injeção local do nervo com um anestésico. Não há indicação para intervenção cirúrgica.

NEUROPATIA FEMORAL

As neuropatias femorais podem ocorrer como complicações de hematomas retroperitoneais, posição de litotomia, artroplastia ou luxação do quadril, obstrução da artéria ilíaca, procedimentos das artérias femorais, infiltração por neoplasias malignas hematogênicas, traumatismo com perfuração da virilha, cirurgias pélvicas (inclusive histerectomia e transplante renal) e diabetes (uma forma parcial da plexopatia diabética lombossacral), mas alguns casos são idiopáticos. Os pacientes com neuropatia femoral têm dificuldade de estender os joelhos e flexionar o quadril. Os sintomas sensoriais envolvendo a região anterior da coxa e/ou a superfície medial da perna ocorreram em apenas metade dos casos relatados. Um componente doloroso marcante é exceção mais que a regra, pode ter início tardio e, em geral, tem evolução autolimitada. O reflexo do quadríceps (patelar) está reduzido.

NEUROPATIA CIÁTICA

As neuropatias ciáticas são complicações frequentes de artroplastia do quadril, cirurgias pélvicas nas quais os pacientes são colocados em posição de litotomia por períodos longos, traumatismo, hematomas, infiltração tumoral e vasculite. Além disso, muitas neuropatias ciáticas são idiopáticas. A fraqueza pode afetar todos os movimentos dos tornozelos e dos dedos dos pés, bem como a flexão da perna nos joelhos; a abdução e a extensão da coxa no nível do quadril estão preservadas. O déficit sensorial ocorre no pé por inteiro e na região lateral do segmento distal da perna. A contração do tornozelo e, ocasionalmente, o reflexo do tendão do jarrete interno estão reduzidos ou, na maioria dos casos, ausentes no lado afetado. A subdivisão fibular do nervo ciático costuma ser afetada desproporcionalmente ao seu correspondente tibial. Desse modo, os pacientes podem ter apenas fraqueza da dorsiflexão e eversão do tornozelo com preservação da flexão do joelho, da inversão do tornozelo e da flexão plantar; este quadro clínico pode levar ao diagnóstico errôneo de uma neuropatia fibular comum.

NEUROPATIA FIBULAR

O nervo ciático divide-se no segmento distal do fêmur para formar os nervos tibial e fibular. O nervo fibular comum estende-se posterior e lateralmente ao redor da cabeça fibular e passa sob o túnel fibular. Em seguida, esse nervo divide-se para formar dois nervos: o nervo fibular superficial, que inerva os músculos eversores do tornozelo e confere sensibilidade à região anterolateral distal da perna e dorso do pé; e o nervo fibular profundo, que inerva os músculos dorsiflexores do tornozelo e extensores dos dedos dos pés e uma pequena área de sensibilidade nas regiões dorsais do primeiro e do segundo pododáctilos.

Os sinais e sintomas consistem em ptose do pé (fraqueza da dorsiflexão do tornozelo, da extensão dos pododáctilos e da eversão do tornozelo) e déficit sensorial variável, que pode afetar as distribuições dos nervos fibulares superficial e profundo. Em geral, não há dor. Os sintomas podem começar ao acordar pela manhã. A neuropatia fibular deve ser diferenciada da radiculopatia de L5. Com essa última condição, os inversores e os eversores do tornozelo estão enfraquecidos e a EMG de agulha demonstra desnervação. A avaliação eletrodiagnóstica pode ajudar a localizar a lesão. As velocidades de condução motora do nervo fibular estão reduzidas, e a amplitude diminui ao longo da cabeça da fíbula. O tratamento consiste em perder peso rapidamente e evitar cruzar as pernas. A queda do pé é corrigida com uma tala para tornozelo. Uma almofada de joelho pode ser usada na região lateral para evitar compressão adicional. A maioria dos casos regride de forma espontânea após algumas semanas ou meses.

RADICULOPATIAS

As radiculopatias são causadas mais comumente pela compressão secundária à artropatia degenerativa e às hérnias de disco, mas há algumas etiologias raras **(Quadro 459.9)**. A doença vertebral degenerativa afeta algumas estruturas diferentes, que estreitam o diâmetro do forame neural ou do canal da medula espinal e comprometem a integridade da raiz nervosa; esta doença está descrita com mais detalhes no **Capítulo 2 2**.

QUADRO 459.9 **CAUSAS DE RADICULOPATIA**

- Hérnia do núcleo pulposo
- Doença articular degenerativa
- Artrite reumatoide
- Traumatismo
- Fratura com compressão do corpo vertebral
- Doença de Pott
- Compressão por massas extradurais (p. ex., meningioma, tumor metastático, hematoma, abscesso)
- Tumor neural primário (p. ex., neurofibroma, schwannoma, neurinoma)
- Meningite carcinomatosa
- Disseminação tumoral perineural (p. ex., câncer de próstata)
- Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda
- Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica
- Sarcoidose
- Amiloidoma
- Radiculopatia diabética
- Infecções (doença de Lyme, herpes-zóster, citomegalovírus, sífilis, esquistossomose, estrongiloidíase)

PLEXOPATIAS

PLEXO BRAQUIAL

O plexo braquial é formado por três troncos (superior, médio e inferior) com duas divisões (anterior e posterior) por tronco **(Fig. 459.2)**. Em seguida, os troncos dividem-se em três cordões (medial, lateral e posterior) e, a partir desses cordões, originam-se os diversos nervos terminais que inervam o braço. Os ramos primários anteriores de C5 e C6 fundem-se para formar o tronco superior; o ramo primário anterior de C7 continua e forma o tronco médio, enquanto os ramos anteriores de C8 e T1 reúnem-se para formar o tronco inferior. Vários distúrbios estão associados comumente à plexopatia braquial.

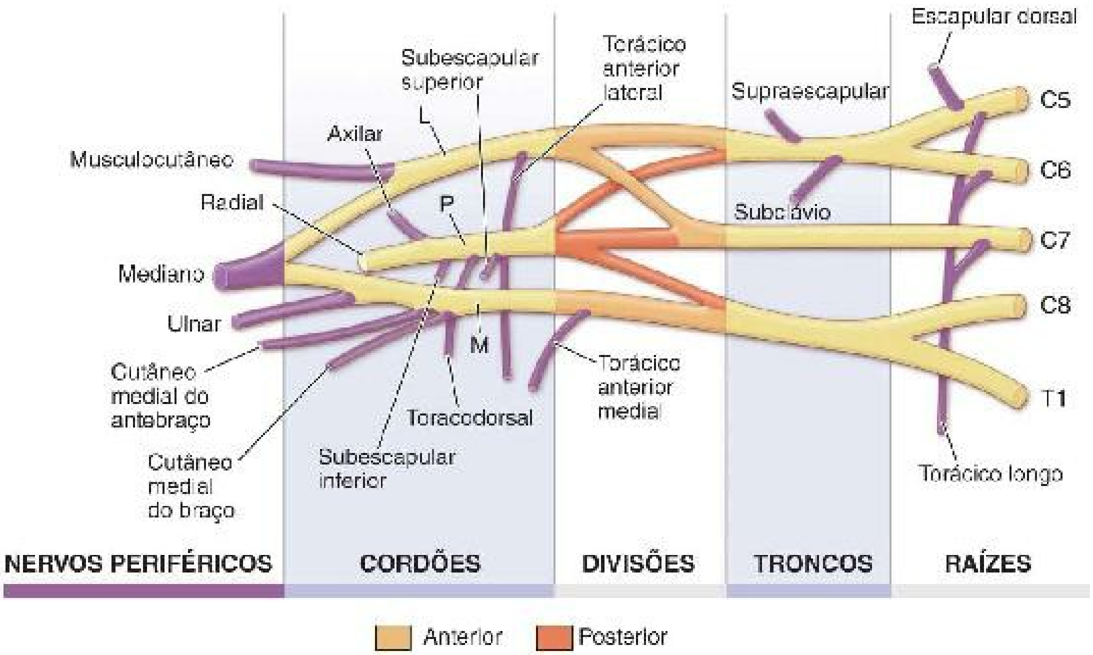
Escapular dorsal
Subescapular superior
Torácico anterior lateral
Supraescapular
C5
Axilar
L
Musculocutâneo
C6
Radial
P
Subclávio
C7
Mediano
Ulnar
M
C8
Cutâneo medial do antebraço
Torácico anterior medial
T1
Toracodorsal
Cutâneo medial do braço
Subescapular inferior
Torácico longo
NERVOS PERIFÉRICOS
CORDÕES
DIVISÕES
TRONCOS
RAÍZES
Anterior
Posterior

FIGURA 459.2 Anatomia do plexo braquial. L, lateral; M, medial; P, posterior. *(De J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126, com autorização.)*

Neuropatia do plexo braquial mediada imunologicamente A neuropatia do plexo braquial mediada imunologicamente (NPBI) também é conhecida por vários outros nomes, inclusive *plexite braquial aguda, amiotrofia neurálgica* e *síndrome de Parsonage-Turner*. Em geral, a NPBI tem início agudo com dor grave na região do ombro. A dor intensa costuma persistir por vários dias ou algumas semanas, mas a dor difusa pode estender-se por mais tempo. Os pacientes podem não perceber a fraqueza do braço nas fases iniciais da doença, porque a dor limita os movimentos. Contudo, à medida que a dor regride, a fraqueza e geralmente o déficit sensorial começam a ser percebidos. Em alguns casos, as crises são recidivantes.

As manifestações clínicas dependem da distribuição dos déficits (p. ex., tronco, divisões, cordões ou nervos terminais específicos). O padrão mais comum da NPBI envolve o tronco superior ou mononeuropatias isoladas ou múltiplas afetando principalmente os nervos supraescapular, torácico longo ou axilar. Além disso, os nervos frênico e interósseo anterior podem ser afetados simultaneamente. Todos esses nervos também podem ser afetados isoladamente. A avaliação eletrodiagnóstica ajuda a confirmar e a localizar a(s) área(s) afetada(s). O tratamento empírico da dor grave com glicocorticoides costuma ser usado na fase aguda.

Plexopatias braquiais associadas a neoplasias As neoplasias que afetam o plexo braquial podem ser tumores neurais primários, cânceres localizados com disseminação ao plexo (p. ex., tumor pulmonar de Pancoast ou linfoma) e tumores metastáticos. Os tumores primários do plexo braquial são menos comuns do que os secundários e incluem schwannomas, neurinomas e neurofibromas. Os tumores secundários do plexo braquial são mais frequentes e sempre são malignos. Esses cânceres podem originar-se de tumores locais com expansão ao plexo. Por exemplo, o tumor de Pancoast do lobo superior do pulmão pode invadir ou comprimir o tronco inferior, enquanto o linfoma primário originado dos linfonodos cervicais ou axilares também pode infiltrar este plexo. Nos casos típicos, os tumores de Pancoast evidenciam-se por dor de início insidioso no braço, distúrbios sensoriais nas superfícies mediais do antebraço e da mão e fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos da mão com síndrome de Horner ipsilateral. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) do tórax podem demonstrar disseminação do tumor ao plexo. A invasão metastática do plexo braquial pode ocorrer com a disseminação do câncer de mama aos linfonodos axilares com invasão local dos nervos adjacentes.

Plexopatias perioperatórias (esternotomia mediana) Os procedimentos cirúrgicos mais associados à plexopatia braquial como complicação pós-operatória são os que incluem esternotomias medianas (p. ex., cirurgias de coração aberto e toracotomias). As plexopatias braquiais ocorrem em cerca de 5% dos pacientes submetidos à esternotomia mediana e, nos casos típicos, afetam o tronco inferior. Desse modo, os pacientes têm déficits sensoriais nas superfícies mediais do antebraço e da mão e também fraqueza dos músculos intrínsecos da mão. O mecanismo da lesão está relacionado com o estiramento do tronco inferior e, por essa razão, a maioria dos pacientes recupera-se depois de alguns meses.

Plexo lombossacral O plexo lombossacral origina-se dos ramos primários ventrais do primeiro ao quarto nervos espinais lombares **(Fig. 459.3)**. Esses nervos estendem-se em direção lateral e inferior a partir da coluna vertebral dentro do músculo psoas maior. O nervo femoral origina-se dos ramos dorsais do segundo ao quarto ramos ventrais lombares. O nervo obturador origina-se dos ramos ventrais desses mesmos ramos lombares. O plexo lombar comunica-se com o plexo sacral por meio do tronco lombossacral, que contém algumas fibras originadas do quarto e todas as fibras originadas dos quintos ramos ventrais lombares **(Fig. 459.4)**.

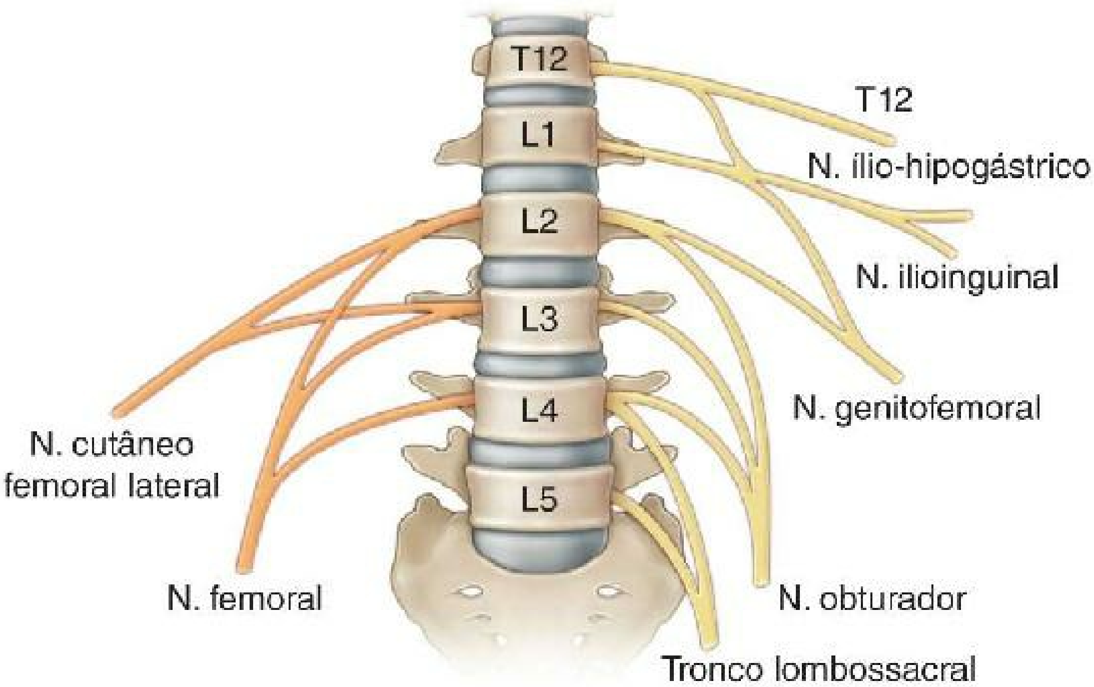
T12
L1
L2
L3
L4
L5
T12
N. ílio-hipogástrico
N. ilioinguinal
N. genitofemoral
N. cutâneo femoral lateral
N. femoral
N. obturador
Tronco lombossacral

FIGURA 459.3 Plexo lombar. As divisões posteriores estão representadas em laranja, e as divisões anteriores, em amarelo. *(De J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126, com autorização.)*

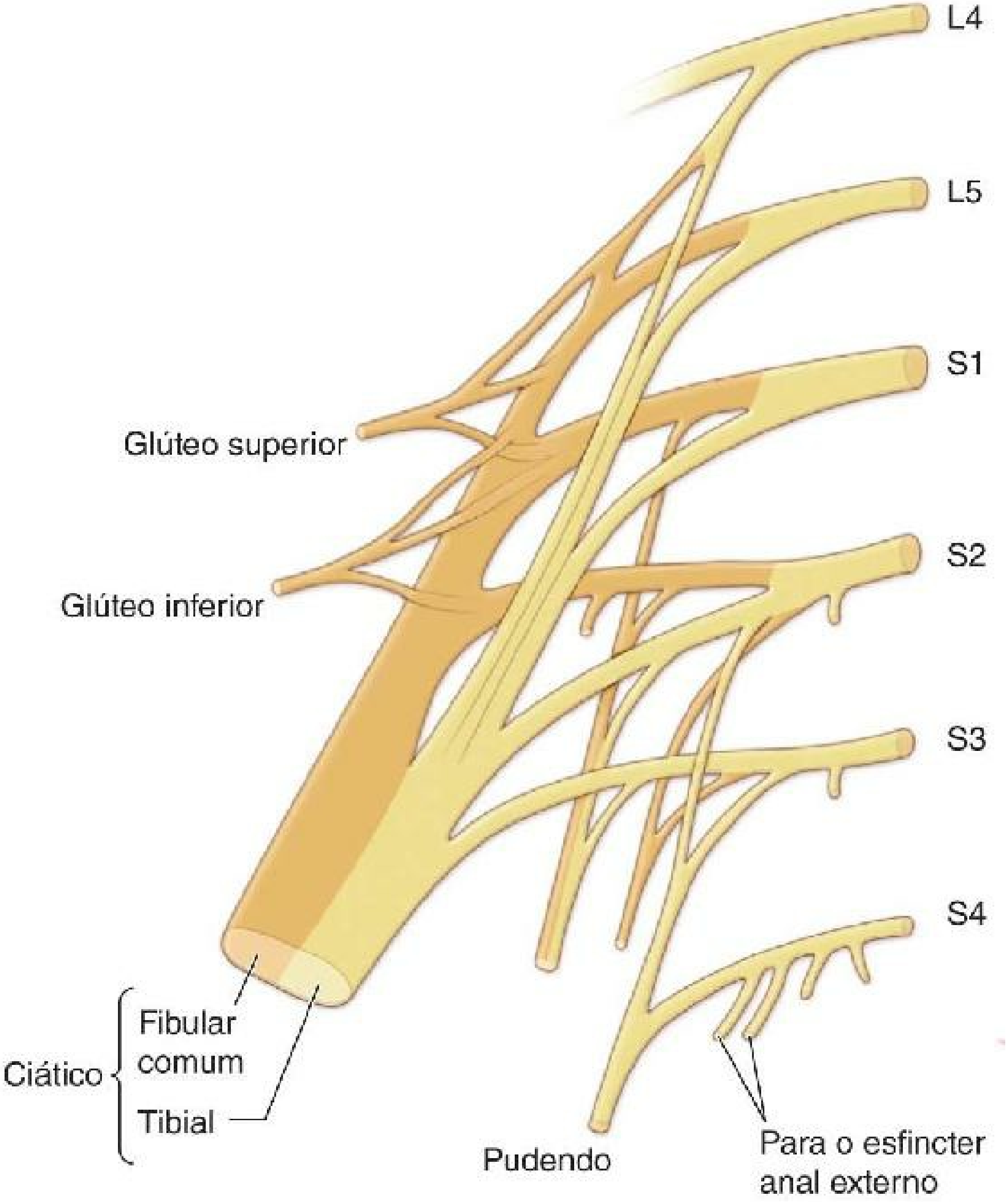
L4
L5
S1
S2
S3
S4
Glúteo superior
Glúteo inferior
Ciático
Fibular comum
Tibial
Pudendo
Para o esfincter anal externo

FIGURA 459.4 Plexo lombossacral. As divisões posteriores estão representadas *em laranja*, e as divisões anteriores, *em amarelo*. *(De J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126, com autorização.)*

O plexo sacral faz parte do plexo lombossacral, que é formado pela reunião do tronco lombossacral com os ramos ventrais do primeiro ao quarto nervos sacrais. Esse plexo está situado nas paredes posteriores e posterolaterais da pelve, e seus elementos convergem na direção na incisura ciática. O tronco lateral do nervo ciático (que origina o nervo fibular comum) origina-se da reunião dos ramos dorsais do tronco lombossacral (L4, L5) e dos ramos dorsais de S1 e dos ramos ventrais do nervo espinal S2. O tronco medial do nervo ciático (que origina o nervo tibial) provém dos ramos ventrais dos mesmos ramos ventrais (L4-S2).

PLEXOPATIAS LOMBOSSACRAIS

Nos casos típicos, as plexopatias são detectadas quando déficits sensitivos, motores e, se for o caso, anormalidades dos reflexos surgem em múltiplos nervos e em distribuições segmentares limitadas a um membro. Quando é possível determinar a localização dentro do plexo lombossacral, a designação como plexopatia lombar, plexopatia sacral, lesão do tronco lombossacral ou panplexopatia é a melhor localização que se pode esperar. Embora as plexopatias lombares possam ser bilaterais (em geral, são progressivas e cronologicamente dissociadas), as plexopatias sacrais mostram mais tendência a comportar-se dessa forma em razão de sua maior proximidade anatômica. O diagnóstico diferencial das plexopatias inclui distúrbios do cone medular e da cauda equina (polirradiculopatia). Quando a dor e o déficit sensorial são leves, deve-se considerar também uma doença do neurônio motor.

As causas das plexopatias lombossacrais estão relacionadas no **Quadro 459.10**. A radiculopatia diabética (descrita antes) é uma causa muito comum de fraqueza dolorosa das pernas. As plexopatias lombossacrais são complicações bem conhecidas da hemorragia retroperitoneal. Várias neoplasias malignas primárias e metastáticas também podem afetar o plexo lombossacral, inclusive carcinoma do colo uterino, do endométrio e do ovário; osteossarcoma; câncer de testículo; mieloma múltiplo; linfoma; leucemia mielocítica aguda; câncer do intestino grosso; carcinoma espinocelular do reto; adenocarcinoma de origem desconhecida; e câncer de próstata com disseminação intraneural.

QUADRO 459.10 **PLEXOPATIAS LOMBOSSACRAIS: ETIOLOGIAS**

- Hematoma retroperitoneal
- Abscesso do psoas
- Neoplasia maligna
- Neoplasia benigna
- Radiação
- Amiloidose
- Neuropatia radiculoplexal diabética
- Neuropatia radiculoplexal idiopática
- Sarcoidose
- Obstrução/cirurgia da aorta
- Posição de litotomia
- Artroplastia do quadril

- Fratura da pelve
- Traumatismo obstétrico

PLEXOPATIA INDUZIDA POR DOENÇA NEOPLÁSICA RECORRENTE OU RADIAÇÃO

O tratamento de várias neoplasias malignas frequentemente inclui radioterapia, cujo campo de exposição pode incluir partes do plexo braquial. Nesses casos, pode ser difícil determinar se uma plexopatia braquial ou lombossacral de início recente está relacionada com o tumor que invadiu o plexo ou com a lesão dos nervos induzida pela radiação. A radiação pode causar anormalidades da microcirculação e fibrose dos tecidos circundantes, que podem lesar os axônios e as células de Schwann. A plexopatia induzida pela radiação pode começar meses ou anos após o tratamento e é dose-dependente.

Em geral, a invasão tumoral é dolorosa e afeta mais comumente o tronco inferior, enquanto a lesão causada pela radiação costuma ser indolor e acomete o tronco superior. Os exames de imagem como TC e RM são úteis, mas seus resultados podem não ser confiáveis quando há invasão microscópica do plexo. A EMG pode ser esclarecedora quando há descargas mioquímicas, porque tal anormalidade é muito sugestiva de uma lesão induzida pela radiação.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DAS PLEXOPATIAS

A maioria dos pacientes com plexopatias é submetida a uma investigação por testes eletrodiagnósticos e RM. A dor grave causada pela plexopatia lombossacral idiopática pode melhorar com os ciclos breves de tratamento com glicocorticoides.

460

Síndrome de Guillain-Barré e outras neuropatias imunomediadas

Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia aguda, frequentemente grave e fulminante, de natureza autoimune. Ocorre ao longo do ano todo, com uma taxa situada entre 1 e 4 casos por 100.000 por ano; nos Estados Unidos (EUA), ocorrem cerca de 5.000 a 6.000 casos todo ano. Os indivíduos do sexo masculino correm risco ligeiramente maior de SGB e, nos países ocidentais, os adultos são acometidos com maior frequência do que as crianças.

Manifestações clínicas A SGB manifesta-se como paralisia motora arrefléxica de evolução rápida, com ou sem alterações sensoriais. O padrão habitual é de paralisia ascendente, que pode ser percebida inicialmente como sensação de peso nas pernas. A fraqueza surge em questão de horas a alguns dias e, muitas vezes, é acompanhada de disestesias com formigamento nos membros. Os membros inferiores costumam ser mais afetados do que os superiores, e a diparesia facial está presente em 50% dos indivíduos acometidos. Os nervos cranianos inferiores também são muitas vezes envolvidos, causando fraqueza bulbar e dificuldade no manejo de secreções e na manutenção das vias respiratórias; o diagnóstico nesses pacientes pode, de início, ser confundido com isquemia do tronco encefálico. A dor no pescoço, nos ombros, no dorso ou difusamente na coluna vertebral também é comum nos estágios iniciais da SGB, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes. A maioria dos pacientes precisa de hospitalização e, em diferentes séries, até 30% necessitam de assistência ventilatória em algum momento durante a doença. A necessidade de ventilação mecânica está associada a fraqueza mais intensa por ocasião da admissão, progressão rápida e presença de fraqueza facial e/ou bulbar durante a primeira semana dos sintomas. Febre e sintomas constitucionais estão ausentes no início, e se presentes, geram dúvida no diagnóstico. Os reflexos tendíneos profundos estão reduzidos ou abolidos nos primeiros dias de instalação. Os déficits sensoriais cutâneos (p. ex., perda das sensibilidades álgica e térmica) em geral são relativamente leves, mas as funções servidas por fibras sensoriais grandes, como os reflexos tendíneos profundos e a propriocepção, são mais intensamente afetadas. Nos casos graves, pode ocorrer disfunção vesical, mas que costuma ser transitória. Se a disfunção vesical for uma característica proeminente e surgir no início da evolução, devem-se considerar outras possibilidades diagnósticas que não a SGB, em particular as mielopatias. Depois que a piora clínica estaciona e o paciente atinge um patamar (quase sempre dentro de 4 semanas do início), é improvável que haja progressão adicional.

O envolvimento autonômico é comum e pode ocorrer até mesmo nos pacientes cuja SGB é leve nos demais aspectos. As manifestações mais comuns são perda do controle vasomotor com flutuação ampla da pressão arterial, hipotensão postural e arritmias cardíacas. Tais manifestações necessitam de monitoração cuidadosa e tratamento e podem ser fatais. A dor é outra característica comum da SGB; além da dor aguda descrita antes, pode haver dor incômoda e profunda nos músculos enfraquecidos, que os pacientes comparam àquela relacionada com a prática de exercícios pesados no dia anterior. Outras dores na SGB incluem dor disestésica nos membros como manifestação de acometimento de fibras nervosas sensoriais. Essas dores são autolimitadas e costumam responder aos analgésicos convencionais **(Cap. 18)**.

Foram identificados vários subtipos de SGB, determinados principalmente por distinções eletrodiagnósticas e patológicas **(Quadro 460.1)**. A variante mais comum é a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA). Além disso, há duas variantes axonais que, com frequência, são clinicamente graves – os subtipos de neuropatia axonal motora aguda (NAMA) e neuropatia axonal motossensorial aguda (NAMSA). Além disso, também há diversas síndromes limitadas ou regionais da SGB, destacando-se a síndrome de Miller Fisher (SMF), na qual o paciente se apresenta com ataxia e arreflexia dos membros em rápida evolução, sem fraqueza, e oftalmoplegia, muitas vezes com paralisia pupilar. A variante SMF responde por cerca de 5% de todos os casos e está fortemente associada a anticorpos contra o gangliosídeo GQ1b (ver “Imunopatogênese”, adiante). Outras variantes regionais da SGB são (1) formas sensoriais puras; (2) oftalmoplegia com anticorpos anti-GQ1b como parte da SGB motossensorial grave; (3) SGB com paralisia bulbar e facial grave, às vezes associada a infecção prévia por citomegalovírus (CMV) e anticorpos anti-GM2; e (4) pandisautonomia aguda **(Cap. 454)**.

QUADRO 460.1 **SUBTIPOS DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)**

Subtipo	Características	Eletrodiagnóstico	Patologia
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA)	Adultos são mais acometidos do que crianças; 90% dos casos no mundo ocidental; recuperação rápida; anticorpos anti-GM1 (<50%)	Desmielinizante	Primeiro ataque na superfície da célula de Schwann; lesão difusa da mielina, ativação de macrófagos e infiltração linfocitária; lesão axonal secundária variável
Neuropatia	Crianças e adultos jovens; prevalente	Axonal	Primeiro ataque aos nodos de

axonal motora aguda (NAMA)	na China e no México; pode ser sazonal; recuperação rápida; anticorpos anti-GD1a		Ranvier motores; ativação de macrófagos, poucos linfócitos, macrófagos periaxonais frequentes; extensão da lesão axonal altamente variável
Neuropatia axonal motossensorial aguda (NAMSA)	Principalmente adultos; incomum; recuperação lenta, com frequência incompleta; estreitamente relacionada com a NAMA	Axonal	Igual à NAMA, mas também afeta nervos e raízes sensoriais; lesão axonal geralmente intensa
Síndrome de Miller Fisher (SMF)	Adultos e crianças; oftalmoplegia, ataxia e arreflexia; anticorpos anti-GQ1b (90%)	Axonal ou desmielinizante	Poucos casos examinados; assemelha-se à PDIA

Eventos antecedentes Cerca de 70% dos casos de SGB ocorrem 1 a 3 semanas após processo infeccioso agudo, em geral respiratório ou gastrintestinal. As técnicas de cultura e soroepidemiológicas mostram que 20 a 30% de todos os casos que ocorrem na América do Norte, Europa e Austrália são precedidos de infecção ou reinfecção por *Campylobacter jejuni*. Uma proporção semelhante é precedida de infecção por herpes-vírus humano, frequentemente CMV ou vírus Epstein-Barr. Outros vírus (p. ex., HIV, hepatite E) e também o *Mycoplasma pneumoniae* foram identificados como agentes implicados em infecções antecedentes, além de imunizações recentes. A vacina de *influenza* porcina, amplamente administrada nos EUA em 1976, é o exemplo mais notável. Contudo, as vacinas anti-*influenza* em uso de 1992 a 1994 resultaram em apenas um caso adicional de SGB por milhão de pessoas vacinadas, e as vacinas anti-*influenza* sazonal mais recentes parecem conferir risco de SGB inferior a 1 por milhão de pessoas. Os estudos epidemiológicos voltados à vacinação contra H1N1 demonstraram apenas um ligeiro aumento no risco de SGB. As vacinas antimeningocócicas (Menactra) não parecem relacionadas com aumento do risco. Uma vacina antirrábica mais antiga, preparada em tecido do sistema nervoso, foi implicada como fator desencadeante de SGB nos países em desenvolvimento, onde ainda é usada; supostamente, o mecanismo é a imunização contra antígenos neurais. A SGB também ocorre com frequência maior do que a atribuída somente ao acaso nos pacientes com linfoma (incluindo doença de Hodgkin), em indivíduos soropositivos para HIV e em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). O *C. jejuni* também foi implicado em surtos de NAMA durante o verão entre crianças e adultos jovens expostos a galinhas em regiões rurais da China.

Imunopatogênese Diversas linhas de evidências corroboram uma base autoimune para a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA), o tipo mais comum e mais bem-estudado de SGB; o conceito aplica-se a todos os subtipos de SGB **(Quadro 460.1)**.

É provável que mecanismos imunes celulares e humorais contribuam para o dano tecidual na PDIA. A ativação da célula T é sugerida pelo achado de níveis elevados de citocinas e receptores de citocinas presentes no soro (interleucina [IL] 2, receptor solúvel de IL-2) e no líquido cerebrospinal (LCS) (IL-6, fator de necrose tumoral α, interferon γ). A PDIA também é muito semelhante a uma imunopatia experimental mediada por células T denominada *neurite alérgica experimental* (NAE). A NAE é induzida em animais de laboratório via sensibilização imune contra fragmentos de proteínas, em particular contra a proteína P2. A partir da analogia com a NAE, acreditou-se inicialmente que a PDIA pudesse ser um distúrbio mediado por células T; entretanto, dados atuais abundantes sugerem que autoanticorpos dirigidos contra determinantes não proteicos podem ser fundamentais em muitos casos.

Evidências circunstanciais sugerem que toda a SGB resulte de respostas imunológicas a antígenos alheios (agentes infecciosos, vacinas) que se dirigem erroneamente ao tecido nervoso do hospedeiro por meio de mecanismo de semelhança de epítopos (mimetismo molecular) **(Fig. 460.1)**. Os alvos neurais provavelmente são glicoconjugados, especificamente gangliosídeos **(Quadro 460.2; Fig. 460.2)**. Os gangliosídeos são glicoesfingolipídeos complexos que contêm um ou mais resíduos de ácido siálico; vários gangliosídeos participam nas interações entre células (incluindo aquelas entre axônios e a glia), modulação de receptores e regulação do crescimento. Eles são expostos na membrana plasmática das células, o que os torna suscetíveis a um ataque mediado por anticorpos. Gangliosídeos e outros glicoconjugados estão presentes em grande quantidade nos tecidos nervosos humanos e em locais-chave, como os nodos de Ranvier. Anticorpos antigangliosídeos, mais frequentemente contra GM1, são comuns na SGB (20 a 50% dos casos), sobretudo na NAMA e NAMSA e naqueles casos precedidos de infecção por *C. jejuni*. Além disso, o *C. jejuni* isolado em coproculturas de pacientes com SGB possui estruturas glicolipídicas que reagem antigenicamente de forma cruzada com gangliosídeos, incluindo o GM1, concentrados nos nervos humanos. Os resíduos de ácido siálico de cepas patogênicas de *C. jejuni* também podem desencadear a ativação das células dendríticas por meio de sinalização via receptor semelhante ao *Toll* (TLR4), promovendo a diferenciação das células B e a amplificação da autoimunidade humoral. Outra linha de evidências provém da experiência europeia com o uso parenteral de gangliosídeos cerebrais bovinos purificados para o tratamento de vários distúrbios neuropáticos. Entre 5 e 15 dias após a injeção, alguns receptores apresentam SGB axonal motora aguda com altos títulos de anticorpos anti-GM1 que reconhecem epítopos nos nodos de Ranvier e placas motoras. Experimentalmente, os anticorpos anti-GM1 são capazes de desencadear lesão mediada pelo complemento nas junções paranodais axônio-glia, desorganizando a aglomeração dos canais de sódio e provavelmente contribuindo para o bloqueio de condução (ver “Fisiopatologia”, adiante).

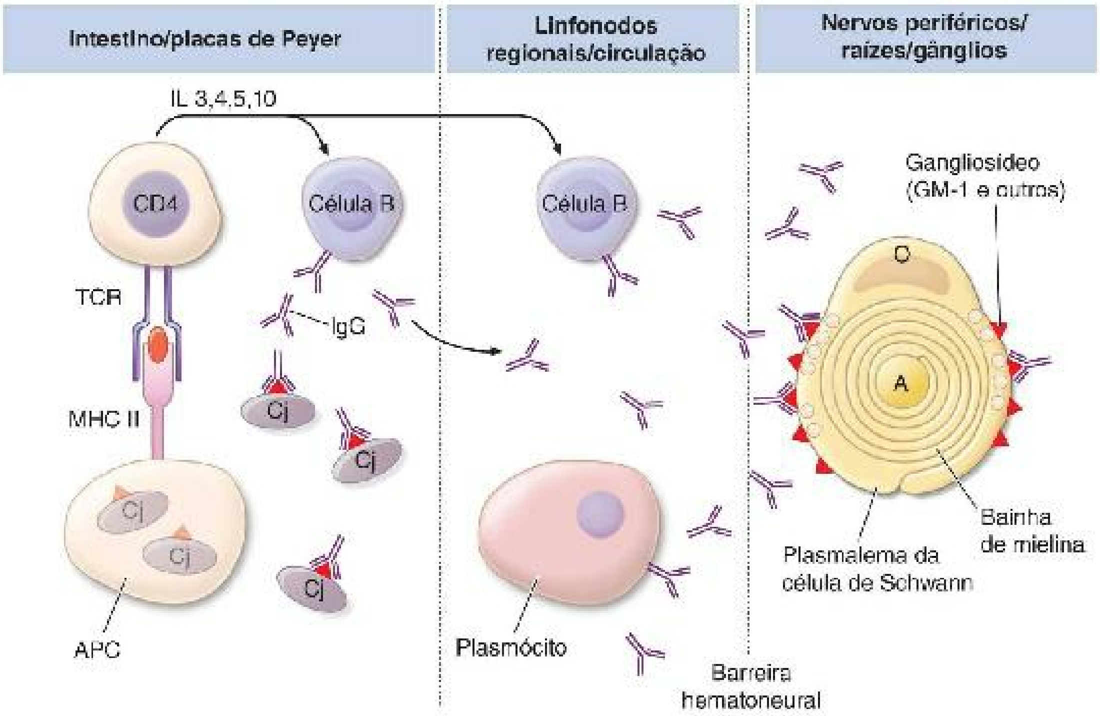
Intestino/placas de Peyer
Linfonodos regionais/circulação
Nervos periféricos/ raízes/gânglios
IL 3,4,5,10
CD4
Célula B
Célula B
Gangliosídeo (GM-1 e outros)
TCR
IgG
O
A
MHC II
Cj
Cj
Cj
Cj
Cj
Bainha de mielina
Plasmalema da célula de Schwann
APC
Plasmócito
Barreira hematoneural

FIGURA 460.1 Imunopatogênese postulada para a síndrome de Guillain-Barré (SGB) associada à infecção por *Campylobacter jejuni*. As células B reconhecem glicoconjugados do *C. jejuni* (Cj) (*triângulos*) que desencadeiam reação cruzada com gangliosídeo presente na superfície da célula de Schwann e na mielina subjacente dos nervos periféricos. Algumas células B, ativadas via mecanismo independente das células T, secretam principalmente IgM (não mostrado). Outras células B (*lado esquerdo superior*) são ativadas por uma via parcialmente dependente da célula T e secretam principalmente IgG; o auxílio das células T é fornecido pelas células CD4 ativadas localmente por fragmentos de proteínas Cj, que são apresentados na superfície de células apresentadoras de antígeno (APC). Um evento crítico no desenvolvimento da SGB é a fuga de células B ativadas das placas de Peyer para os linfonodos regionais. Células T ativadas provavelmente também atuam ajudando na abertura da barreira hematoneural, o que facilita a penetração de autoanticorpos patogênicos. As primeiras alterações na mielina (*à direita*) são edema entre as lamelas de mielina e a ruptura vesicular (*mostrada como bolhas circulares*) das camadas de mielina mais externas. Tais efeitos estão associados à ativação do complexo de ataque à membrana C5b-C9 e provavelmente são mediados pela entrada de cálcio; é possível que a citocina dos macrófagos, fator de necrose tumoral (TNF), também participe da lesão da mielina. A, axônio; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; MHC II, molécula do complexo de histocompatibilidade principal classe II; O, oligodendrócito; TCR, receptor de célula T.

Anticorpos anti-GQ1b são encontrados em mais de 90% dos pacientes com SMF **(Quadro 460.2; Fig. 460.2)**, e os títulos de IgG são mais altos no início da evolução.

Anticorpos anti-GQ1b não são encontrados em outras formas de SGB, a menos que haja envolvimento dos nervos motores extraoculares. Uma possível explicação para essa associação é que os nervos motores extraoculares são ricos em gangliosídeos GQ1b, em comparação com os nervos dos membros. Além disso, um anticorpo monoclonal anti-GQ1b contra *C. jejuni* isolado de um paciente com SMF bloqueou a transmissão neuromuscular experimentalmente.

QUADRO 460.2 **PRINCIPAIS ANTICORPOS ANTIGLICOLIPÍDEO IMPLICADOS NAS NEUROPATIAS IMUNES**

Apresentação clínica	Alvo dos anticorpos	Isótipo habitual
Neuropatias imunes agudas (síndrome de Guillain-Barré)		
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA)	Nenhum padrão claro	IgG (policlonal)
	GM1 mais comum	
Neuropatia axonal motora aguda (NAMA)	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc-GD1a (< 50% para qualquer um)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller Fisher (SMF)	GQ1b (> 90%)	IgG (policlonal)
Neuropatia cervicobraquial faríngea aguda (NCBFA)	GT1a (a maioria?)	IgG (policlonal)
Neuropatias imunes crônicas		
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) (75%)	P0, proteína P2 da mielina, PMP22, neurofascina	Nenhum padrão claro
PDIC-M (associada à MGUS) (25%)	Locais de ligação neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatia crônica sensorial > motora	SGPG, SGLPG (na MAG) (50%)	IgM (monoclonal)
	Incerto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatia motora multifocal (NMM)	GM1, GalNAc-GD1a, outros (25- 50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatia atóxica sensorial crônica	GD1b, GQ1b e outros gangliosídeos da série b	IgM (monoclonal)

Abreviações: MGUS, gamopatia monoclonal de significado indeterminado; MAG, glicoproteína associada à mielina; PDIC-M, PDIC com gamopatia monoclonal; Ig, imunoglobulina.
Fonte: Modificado de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.

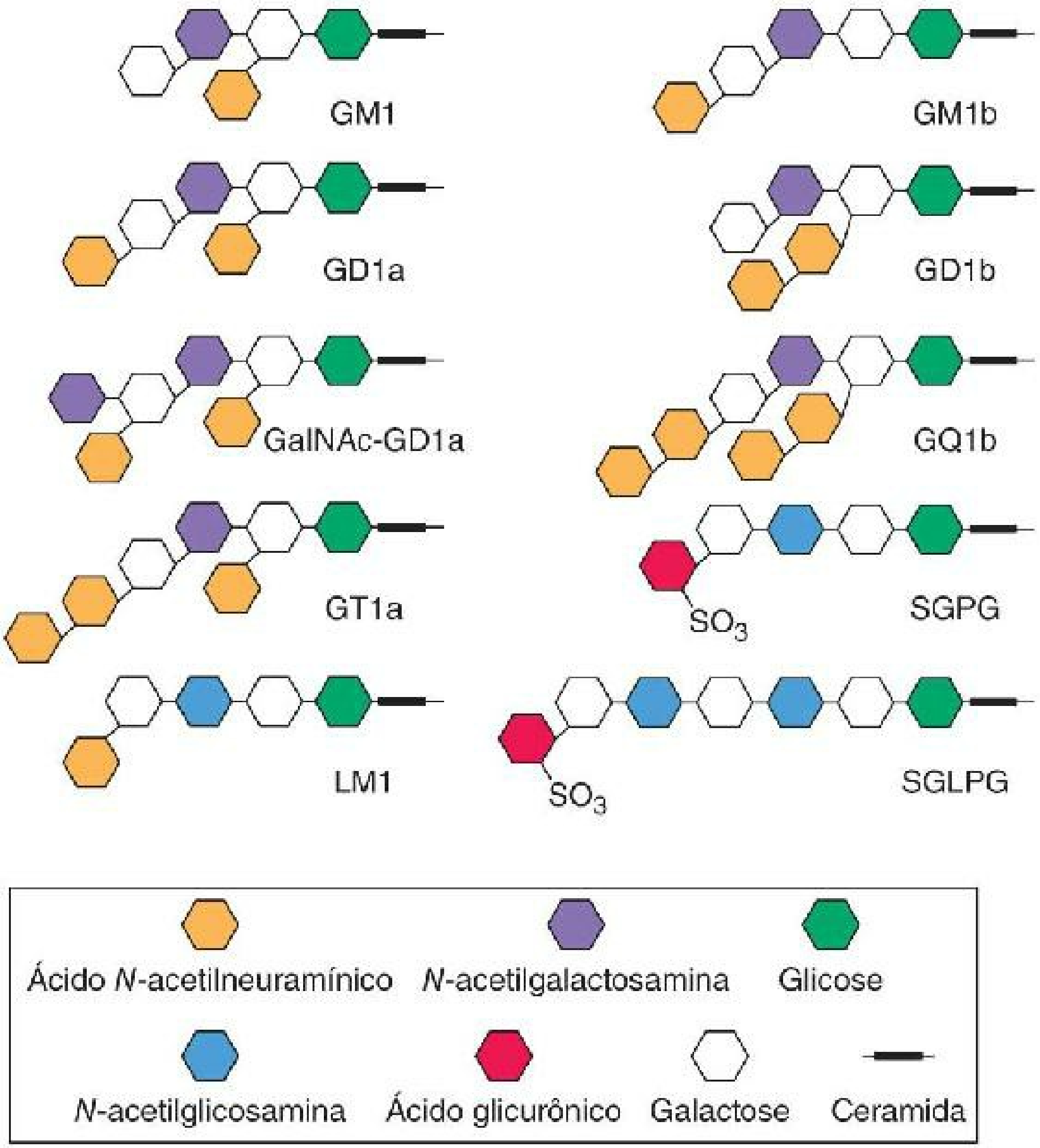
GM1
GM1b
GD1a
GD1b
GalNAc-GD1a
GQ1b
GT1a
SO3
SGPG
LM1
SO3
SGLPG
Ácido N-acetilneuramínico
N-acetilgalactosamina
Glicose
N-acetilglicosamina
Ácido glicurônico
Galactose
Ceramida

FIGURA 460.2 Glicolipídeos implicados como antígenos nas neuropatias mediadas imunologicamente. *(Modificada de HJ Willison, N Yuki: Brain 125: 2591, 2002.)*

Consideradas em conjunto, tais observações são evidências fortes, mas ainda inconclusivas, de que autoanticorpos têm participação importante na patogênese da SGB. Embora os autoanticorpos antigangliosídeo tenham sido estudados mais intensamente, outros alvos antigênicos também podem ser importantes. Em um trabalho publicado, identificaram-se anticorpos IgG anticélulas de Schwann e neurônios (região do cone de crescimento neural) em alguns casos de SGB. A comprovação de que esses anticorpos são patogênicos exige que eles sejam capazes de mediar a doença após transferência passiva direta a hospedeiro virgem; isso ainda não foi demonstrado, embora se tenha descrito um caso de possível transferência transplacentária maternofetal de SGB.

Na PDIA, uma etapa inicial na indução da lesão tecidual parece ser o depósito de complemento ao longo da superfície externa da célula de Schwann. A ativação do complemento suscita desintegração vesicular típica da bainha de mielina, e também leva ao recrutamento de macrófagos ativados, que participam da lesão à mielina e aos axônios. Na NAMA, o padrão é diferente, uma vez que o complemento se deposita junto com IgG nos nodos de Ranvier ao longo dos grandes axônios motores. É interessante assinalar que, nos casos de NAMA, os anticorpos contra GD1a parecem ter uma excelente especificidade, que favorece a ligação às raízes nervosas motoras, e não às sensitivas, embora esse gangliosídeo seja expresso em ambos os tipos de fibras

Fisiopatologia Nas formas desmielinizantes da SGB, a origem da paralisia flácida e do distúrbio sensorial é o bloqueio da condução. Esse achado, demonstrável eletrofisiologicamente, indica que as conexões axonais permanecem intactas. Portanto, a recuperação pode acontecer rapidamente à medida que a remielinização ocorra. Em casos graves de SGB desmielinizante, em geral ocorre degeneração axonal secundária; pode-se estimar sua extensão eletrofisiologicamente. Uma degeneração axonal secundária maior correlaciona-se com taxa de recuperação mais lenta e maior grau de incapacidade residual. Quando um padrão axonal primário é detectado em testes eletrofisiológicos, a implicação é que os axônios sofreram degeneração, foram desconectados de seus alvos, especificamente das junções neuromusculares, e, portanto, devem regenerar-se para que ocorra recuperação. Nos casos axonais motores em que a recuperação é rápida, acredita-se que a lesão se localize nos ramos motores pré-terminais, o que possibilita que a regeneração e a reinervação se deem rapidamente. De outro modo, nos casos leves, o brotamento colateral e a reinervação dos axônios motores sobreviventes próximos à junção neuromuscular podem começar a restabelecer a continuidade fisiológica com as células musculares ao longo de vários meses.

Características laboratoriais Os achados no LCS são distintos, consistindo em nível de proteína elevado [1 a 10 g/L (100 a 1.000 mg/dL)] sem pleocitose concomitante. O LCS é frequentemente normal quando os sintomas estão presentes há ≤ 48 horas; ao fim da primeira semana, o nível de proteína costuma estar elevado. Um aumento transitório da contagem de leucócitos no LCS (10 a 100/μL) ocorre às vezes na SGB típica nos demais aspectos; contudo, a pleocitose persistente do LCS sugere diagnóstico alternativo (mielite viral) ou concomitante, como infecção pelo HIV não identificada, leucemia ou linfoma com infiltração de nervos ou neurossarcoidose. Os sinais eletrodiagnósticos são leves ou estão ausentes nos estágios iniciais da SGB e tornam-se defasados na evolução clínica. Na PDIA, as manifestações iniciais são latências prolongadas da onda F, latências distais prolongadas e amplitudes reduzidas do potencial de ação muscular composto (PAMC), provavelmente em razão da predileção pelo comprometimento das raízes e terminações nervosas motoras distais no início da evolução. Mais tarde, pode-se observar redução da velocidade de condução, bloqueio de condução e dispersão temporal **(Quadro 460.1)**. Em certas ocasiões, os potenciais de ação de nervos sensoriais (PANS) podem estar normais nos pés (p. ex., nervo sural), enquanto estão anormais nos braços. Trata-se também de um sinal de que o paciente não apresenta uma das polineuropatias “dependentes de comprimento” mais típicas. Nos casos que apresentam patologia axonal primária, o principal achado eletrodiagnóstico consiste em redução da amplitude dos PAMC (e também PANS na NAMSA), sem retardo da condução nem prolongamento das latências distais.

Diagnóstico A SGB é uma entidade descritiva. O diagnóstico de PDIA é definido pelo reconhecimento do padrão de paralisia rapidamente progressiva com arreflexia, ausência de febre ou outros sintomas sistêmicos e eventos antecedentes característicos. Em 2011, o Brighton Collaboration desenvolveu um novo conjunto de definições para SGB em resposta às necessidades dos estudos epidemiológicos sobre vacinação e avaliação do risco de SGB **(Quadro 460.3)**. Esses critérios foram subsequentemente validados. Outros distúrbios que podem entrar no diagnóstico diferencial incluem mielopatias agudas (em especial com dor no dorso prolongada e alterações esfinctéricas); difteria (alterações orofaríngeas precoces); polirradiculite de Lyme e outras paralisias transmitidas via carrapatos; porfiria (dor abdominal, crises convulsivas, psicose); neuropatia vasculítica (medir velocidade de hemossedimentação, descrita adiante); poliomielite (febre e meningismo comuns); vírus do Oeste do Nilo; polirradiculite por CMV (em pacientes imunocomprometidos); neuropatia ou miopatia de doença crítica; distúrbios da junção neuromuscular, como *miastenia gravis* e botulismo (perda precoce da reatividade pupilar); intoxicações por organofosforados, tálio ou arsênico; intoxicação por moluscos paralíticos; ou hipofosfatemia grave (rara). Os exames laboratoriais são úteis principalmente para excluir afecções que simulam a SGB. Os sinais eletrodiagnósticos podem ser mínimos, e o nível de proteína do LCS pode não se elevar até o fim da primeira semana. Se a suspeita diagnóstica for forte, deve-se iniciar o tratamento sem aguardar o aparecimento dos achados eletrodiagnósticos e do LCS. Os pacientes com SGB que tenham fatores de risco para HIV ou com pleocitose no LCS devem realizar teste sorológico anti-HIV.

QUADRO 460.3 CRITÉRIOS BRIGHTON PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB) E SÍNDROME DE MILLER FISHER

Definições clínicas para o diagnóstico de SGB

Nível 1 de certeza diagnóstica

Perda de força bilateral E flácida dos membros

E

Redução ou abolição dos reflexos tendíneos profundos nos membros afetados

Força muscular preservada nos membros

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

Achados eletrofisiológicos consistentes com SGB

E

Dissociação albuminocitológica (i.e., elevação do nível de proteínas no LCS acima do valor normal E contagem total de leucócitos < 50 células/µL no LCS)

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado que explique a perda de força

Nível 2 de certeza diagnóstica

Perda de força bilateral E flácida dos membros

E

Redução ou abolição dos reflexos tendíneos profundos nos membros afetados

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

Contagem global de leucócitos no LSC < 50 células/µL (com ou sem elevação das proteínas no LCS acima do valor normal do laboratório)

OU

Se o LCS não tiver sido colhido ou os resultados não estiverem disponíveis, exames eletrofisiológicos consistentes com SGB

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado que explique a perda de força

Nível 3 de certeza diagnóstica

Perda de força bilateral e flácida dos membros

E

Redução ou abolição dos reflexos tendíneos profundos nos membros afetados

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado que explique a perda de força

Definições clínicas para o diagnóstico de síndrome de Miller Fisher

Nível 1 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral e redução ou abolição bilateral dos reflexos tendíneos, e ataxia

E

Dissociação albuminocitológica (i.e., elevação do nível de proteínas no LCS acima do valor normal e contagem total de leucócitos < 50 células/µL no LCS)

E

Estudos da condução nervosa normais, OU indicando envolvimento apenas dos nervos sensoriais

E

Nenhuma alteração no nível de consciência ou sinais do trato corticoespinal

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado

Nível 2 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral e redução ou abolição bilateral dos reflexos tendíneos e ataxia

E

Força muscular preservada nos membros

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

LCS com contagem global de leucócitos < 50 células /µL com ou sem elevação das proteínas no LCS acima do valor normal do laboratório

OU

Estudos da condução nervosa normais, OU indicando envolvimento apenas dos nervos sensoriais

E

Nenhuma alteração no nível de consciência ou sinais do trato corticoespinal

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado

Nível 3 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral e redução ou abolição bilateral dos reflexos tendíneos e ataxia

E

Preservação da força muscular nos membros

E

Padrão de doença monofásico e intervalo entre instalação e ponto máximo de fraqueza entre 12 horas e 28 dias com subsequente platô clínico

E

Nenhuma alteração no nível de consciência ou sinais do trato corticoespinal

E

Ausência de diagnóstico alternativo identificado

Abreviação: LCS, líquido cerebrospinal.

Fonte: De JJ Sejvar et al: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 29:599, 2011. Estudo de validação publicado por C Fokke et al: Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 137:33, 2014.

TRATAMENTO SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Na grande maioria dos pacientes com SGB, deve-se iniciar o tratamento tão logo seja possível após o diagnóstico. Cada dia conta; cerca de duas semanas após os primeiros sintomas motores, não se sabe se a imunoterapia ainda será efetiva. Se o paciente já tiver alcançado o estágio de platô, o tratamento provavelmente não estará mais indicado, a não ser que o paciente tenha fraqueza motora intensa e não se possa excluir a possibilidade de ocorrência de ataque imunológico ainda em curso. Pode-se instituir imunoglobulina intravenosa (IgIV) em altas doses ou plasmaférese, uma vez que ambas são igualmente efetivas. Uma combinação das duas terapias não é significativamente melhor do que qualquer uma isolada. A IgIV muitas vezes é a terapia inicial escolhida em razão da facilidade de administração e bom histórico de segurança. Dados não controlados também sugeriram que a IgIV talvez seja preferível à plasmaférese (PF) para as variantes de NAMA e SMF da SGB. A IgIV é administrada em infusão contínua durante 5 dias para uma dose total de 2 g/kg de peso corporal. Há algumas evidências de que os autoanticorpos da SGB são neutralizados por anticorpos anti-idiotípicos presentes nas preparações de IgIV, o que talvez explique seu efeito terapêutico. Um ciclo de plasmaférese em geral consiste em troca de 40 a 50 mL/kg de plasma 4 a 5 vezes por semana. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados indicou que o tratamento reduz em 50% a necessidade de ventilação mecânica (de 27% para 14% com PF) e aumenta a probabilidade de recuperação plena após 1 ano (de 55% para 68%). Uma melhora funcional significativa pode ocorrer no final da primeira semana de tratamento, ou ser retardada em várias semanas. A ausência de melhora perceptível após um ciclo de IgIV ou PF é indicação para tratamento alternativo. Entretanto, ocasionalmente há pacientes que, tratados no início da evolução da SGB, melhoram, mas, em seguida, sofrem recidiva no prazo de 1 mês. Nesses casos, a repetição breve do tratamento original costuma ser efetiva. Os glicocorticoides não se mostraram efetivos na SGB. Por vezes, pacientes com formas muito leves de SGB, sobretudo aqueles que já parecem ter alcançado um patamar quando examinados pela primeira vez, podem ser tratados de maneira conservadora sem IgIV ou PF.

Na fase de piora da SGB, a maioria dos pacientes necessita de monitoração em ambiente de terapia intensiva, com atenção especial a capacidade vital, ritmo cardíaco, pressão arterial, nutrição, profilaxia de trombose venosa profunda, função cardiovascular, consideração precoce de traqueostomia (após duas semanas de intubação) e fisioterapia torácica. Conforme assinalado, cerca de 30% dos pacientes com SGB necessitam de assistência ventilatória, às vezes por longos períodos (várias semanas ou mais). Mudanças frequentes de decúbito e cuidados com a pele são importantes, bem como exercícios diários cobrindo todo o arco de movimentos para evitar contraturas articulares e tranquilização diária acerca das perspectivas geralmente boas de recuperação.

Prognóstico e recuperação Cerca de 85% dos pacientes com SGB obtêm recuperação funcional completa ao longo de vários meses a 1 ano, embora achados menores ao exame (como arreflexia) possam persistir e os pacientes queixem-se frequentemente de sintomas persistentes, incluindo fadiga. A taxa de mortalidade é <5% em situações ideais; a morte costuma resultar de complicações pulmonares secundárias. O prognóstico é pior em pacientes com lesão axonal motora e sensorial proximal grave. Essa lesão axonal pode ser de natureza primária ou secundária (ver "Fisiopatologia", anteriormente), mas, seja qual for o caso, não é possível haver regeneração bem-sucedida. Outros fatores que reduzem a perspectiva de recuperação são idade avançada, episódio fulminante ou grave e demora na instituição do tratamento. Entre 5 e 10% dos pacientes com SGB típica apresentam uma ou mais recidivas tardias; tais casos são então classificados como polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).

POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA CRÔNICA

A PDIC distingue-se da SGB por sua evolução crônica. Em outros aspectos, essa neuropatia compartilha muitas características com a forma desmielinizante comum da SGB, incluindo nível de proteína elevado no LCS e achados eletrodiagnósticos de desmielinização adquirida. A maioria dos casos ocorre em adultos, e o sexo masculino é afetado com frequência um pouco maior. A incidência de PDIC é menor do que a de SGB, mas, em razão de sua evolução arrastada, a prevalência é maior.

Manifestações clínicas O início costuma ser gradual, ao longo de uns meses ou mais, porém em alguns casos o ataque inicial é indistinguível da SGB. Uma forma de PDIC de início agudo deve ser considerada quando a SGB evolui com piora por mais de 9 semanas desde a instalação ou quando recidiva pelo menos três vezes. Os sintomas são motores e sensitivos na maioria dos casos. A fraqueza dos membros é em geral simétrica, mas pode ser nitidamente assimétrica na variante denominada neuropatia sensitiva e motora desmielinizante adquirida multifocal (SMDAM) (síndrome de Lewis-Sumner), na qual ocorre acometimento de nervos periféricos distintos. Há considerável variabilidade de caso para caso. Alguns pacientes apresentam evolução crônica progressiva, enquanto outros, em geral pacientes mais jovens, têm evolução recorrente e remitente. Alguns têm apenas achados motores, e uma pequena proporção apresenta-se com síndrome relativamente pura de ataxia sensorial. Ocorrem tremores em cerca de 10% dos casos, que podem tornar-se mais evidentes nos períodos de piora subaguda ou melhora. Uma pequena proporção apresenta sinais de nervos cranianos, incluindo oftalmoplegia externa. A PDIC tende a melhorar ao longo do tempo com tratamento; o resultado é que, muitos anos após o início, quase 75% dos pacientes apresentam estado funcional razoável. A morte por PDIC é incomum.

Diagnóstico O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas, no LCS e em achados eletrofisiológicos típicos. O LCS em geral é acelular com nível de proteína elevado, em alguns casos várias vezes o valor normal. À semelhança da SGB, a pleocitose do LCS deve levar à consideração de infecção pelo HIV, leucemia ou linfoma e neurossarcoidose. Os achados eletrodiagnósticos revelam graus variáveis de redução da velocidade de condução, latências distais prolongadas, dispersão distal e temporal dos PAMC e bloqueio de condução como principais características. Em particular, a presença de bloqueio de condução é sinal certo de processo desmielinizante adquirido. Evidências de perda axonal, presumivelmente secundária à desmielinização, estão presentes em mais de 50% dos pacientes. A eletroforese de proteínas séricas com imunofixação está indicada para pesquisa de gamopatia monoclonal e distúrbios associados (ver "Gamopatia monoclonal de significado indeterminado", adiante). Em todos os pacientes com PDIC presuntiva, justifica-se excluir vasculite, doenças do colágeno vascular (em particular, LES), hepatite crônica, infecção pelo HIV, amiloidose e diabetes melito. Outros distúrbios associados incluem doença inflamatória intestinal e linfoma.

Patogênese Embora haja evidências de ativação imunológica na PDIC, os mecanismos precisos da patogênese são desconhecidos. A biópsia costuma revelar pouca inflamação e alterações "em bulbo de cebola" dos nervos (camadas imbricadas de processos atenuados das células de Schwann circundando um axônio), que resultam de desmielinização e remielinização recorrentes **(Fig. 460.1)**. A resposta ao tratamento sugere que a PDIC é imunologicamente mediada; de modo curioso, ao contrário da SGB, a PDIC responde aos glicocorticoides. A transferência passiva de desmielinização para animais de laboratório foi realizada recentemente por meio de IgG purificada do soro de alguns pacientes com PDIC, corroborando o conceito de patogênese autoimune humoral. A minoria dos pacientes apresenta anticorpos séricos anti P0, proteína P2 da mielina, PMP22 ou neurofascina. Também é significativo que uma doença semelhante à PDIC tenha ocorrido de forma espontânea no camundongo diabético não obeso (NOD) quando a molécula coestimuladora imune B7-2 (CD86) foi deletada geneticamente; isso sugere que a PDIC pode resultar de ativação alterada das células T por células apresentadoras de antígeno.

Em torno de 25% dos pacientes com manifestações clínicas de PDIC também apresentam gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Casos associados a IgA ou IgG kappa monoclonal em geral respondem ao tratamento de maneira tão favorável quanto aqueles que não apresentam gamopatia monoclonal. Pacientes com gamopatia monoclonal por IgM e anticorpos antiglicoproteína associada à mielina (MAG) apresentam uma polineuropatia distinta, tendem a ter mais achados sensoriais e evolução mais protraída e geralmente têm resposta menos satisfatória ao tratamento.

TRATAMENTO POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA CRÔNICA

A maioria das autoridades inicia o tratamento da PDIC quando a progressão é rápida ou a deambulação está comprometida. Se o distúrbio for leve, a conduta pode ser expectante, aguardando a remissão espontânea. Estudos controlados mostraram que IgIV em altas doses, PF e glicocorticoides foram mais efetivos do que placebo. O tratamento inicial costuma ser feito com IgIV, administrada na dose de 2,0 g/kg de peso corporal, fracionada ao longo de 2 a 5 dias; em geral, recomendam-se três ciclos mensais antes de concluir que o tratamento não foi bem-sucedido no paciente. Se o paciente responder, os intervalos entre as infusões podem ser gradualmente aumentados, ou pode-se reduzir a dose (p. ex., 1 g/kg por mês). A PF, que parece ser tão efetiva quanto a IgIV, é iniciada com 2 a 3 sessões por semana durante 6 semanas; também pode ser necessária a repetição periódica do tratamento. O tratamento com glicocorticoides orais é outra opção (60 a 80 mg/dia de prednisona VO durante 1 a 2 meses, seguidos de redução gradual da dose em 10 mg/mês conforme a tolerância), mas os efeitos adversos problemáticos a longo prazo incluem desmineralização óssea, hemorragia digestiva e alterações cushingoides. Até 33% dos pacientes com PDIC não respondem adequadamente à terapia inicial escolhida; deve-se, então, tentar um tratamento diferente. Pacientes refratários à terapia com IgIV, PF e glicocorticoides podem beneficiar-se com o tratamento usando imunossupressores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina e ciclofosfamida, administrados de maneira isolada ou como terapia adjuvante. A experiência preliminar com anti-CD20 (rituximabe) também foi promissora. O uso dessas terapias exige reavaliação periódica de riscos e benefícios. Em pacientes com neuropatia semelhante à PDIC que não respondam ao tratamento, é importante investigar a possibilidade da síndrome POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, gamopatia *m*onoclonal e alterações cutâneas [*s*kin]; ver adiante).

NEUROPATIA MOTORA MULTIFOCAL

A neuropatia motora multifocal (NMM) é uma neuropatia singular, porém incomum, em que o paciente se apresenta com fraqueza motora lentamente progressiva e atrofia que evoluem durante anos na distribuição de troncos nervosos específicos, associada a locais de bloqueio focal persistente da condução motora nos mesmos troncos nervosos. As fibras sensitivas são relativamente poupadas. Os membros superiores são mais afetados do que os inferiores, e mais de 75% dos pacientes são do sexo masculino. Alguns casos foram confundidos com formas do neurônio motor inferior da esclerose lateral amiotrófica (**Cap. 452**). Menos de 50% dos pacientes apresentam-se com altos títulos de anticorpos IgM policlonais contra o gangliosídeo GM1. É incerto como esse achado se correlaciona com os focos nítidos de bloqueio persistente da condução motora, mas os gangliosídeos GM1 ocorrem normalmente em altas concentrações nos nodos de Ranvier nas fibras nervosas periféricas. O exame patológico revela desmielinização e alterações inflamatórias leves nos locais de bloqueio de condução.

A maioria dos pacientes com NMM responde a altas doses de IgIV (doses iguais às da PDIC, citadas antes); há necessidade de repetição periódica do tratamento (em geral, pelo menos mensalmente) para manter o benefício. Alguns pacientes refratários responderam ao rituximabe ou à ciclofosfamida. Os glicocorticoides e a PF não são efetivos.

NEUROPATIAS COM GAMOPATIA MONOCLONAL

MIELOMA MÚLTIPLO

Uma polineuropatia clinicamente franca ocorre em cerca de 5% dos pacientes com o tipo comumente encontrado de mieloma múltiplo, que se apresenta com lesões ósseas osteoporóticas líticas ou difusas. Tais neuropatias são sensitivomotoras, em geral leves e lentamente progressivas, mas podem ser graves e em geral não são revertidas com a supressão bem-sucedida do mieloma. Na maioria dos casos, as características eletrodiagnósticas e patológicas são compatíveis com processo de degeneração axonal.

Em contrapartida, o mieloma com características osteoscleróticas, embora represente apenas 3% de todos os mielomas, está associado a polineuropatia em metade dos casos. Essas neuropatias, que também podem ocorrer com o plasmocitoma solitário, são peculiares porque: (1) geralmente são de natureza desmielinizante e assemelham-se à PDIC; (2) com frequência respondem à radioterapia ou à remoção da lesão primária; (3) estão associadas a proteínas monoclonais diferentes e cadeias leves (quase sempre lambda, ao contrário do predomínio de capa no tipo lítico de mieloma múltiplo); (4) são refratárias aos tratamentos padrões da PDIC; e (5) podem ocorrer associadas a outros achados sistêmicos, incluindo espessamento da pele, hiperpigmentação, hipertricose, organomegalia, endocrinopatia, anasarca e baqueteamento digital. Essas são as características da síndrome POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, gamopatia *m*onoclonal e alterações cutâneas [s*kin*]). Os níveis do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) estão aumentados no soro, e acredita-se que esse fator tenha alguma participação na patogênese desta síndrome. O tratamento da neuropatia deve ser direcionado para o mieloma osteosclerótico utilizando cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de células-tronco autólogas do sangue periférico.

Neuropatias também são encontradas em outras afecções sistêmicas com gamopatia, como macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose sistêmica primária e estados de crioglobulinemia (crioglobulinemia essencial mista, alguns casos de hepatite C).

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

As polineuropatias crônicas que ocorrem em associação com a MGUS em geral estão associadas aos isótipos de imunoglobulina IgG, IgA e IgM. Os pacientes apresentam, em sua maioria, sintomas sensoriais isolados na parte distal dos membros e características eletrodiagnósticas de polineuropatia sensitiva ou sensitivomotora axonal. Esses casos assemelham-se, nos demais aspectos, à polineuropatia sensorial idiopática, e a MGUS pode ser apenas coincidente. Em geral, não respondem às imunoterapias planejadas para reduzir a concentração da proteína monoclonal. Entretanto, alguns pacientes apresentam fraqueza generalizada, perda sensorial e estudos eletrodiagnósticos indistinguíveis da PDIC sem gamopatia monoclonal (ver “Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica”, anteriormente), e sua resposta aos imunossupressores também é semelhante. Uma exceção é a síndrome da gamopatia monoclonal por capa de IgM associada a uma neuropatia sensorial indolente, de longa duração, às vezes estática, frequentemente com tremor e ataxia sensorial. A maior parte dos pacientes são homens com mais de 50 anos de idade. Na maioria, a imunoglobulina IgM monoclonal liga-se a um constituinte normal dos nervos periféricos, a MAG, encontrada nas regiões paranodais das células de Schwann. A ligação parece ser específica para um epítopo de polissacarídeo que também é encontrado em outras glicoproteínas normais da mielina do nervo periférico, P0 e PMP22, e também em outros glicoesfingolipídeos relacionados com o nervo normal **(Fig. 460.1)**. Nos casos positivos para MAG, a paraproteína IgM incorpora-se às bainhas de mielina dos pacientes acometidos e alarga o espaço entre as lamelas de mielina, produzindo, então, um padrão ultraestrutural distinto. Desmielinização e remielinização são as marcas dessas lesões, mas, com o tempo, ocorre perda axonal. Essas polineuropatias com anti-MAG são caracteristicamente refratárias à imunoterapia. Em uma pequena proporção de pacientes (30% após 10 anos), a MGUS evolui ao longo do tempo para distúrbios francamente malignos, como mieloma múltiplo ou linfoma.

NEUROPATIA VASCULÍTICA

O envolvimento de nervos periféricos é comum na poliarterite nodosa (PAN), ocorrendo em metade de todos os casos clínicos e em 100% dos casos em estudos *post mortem* **(Cap. 385)**. O padrão mais comum é o de uma neuropatia multifocal (assimétrica) sensitivomotora (mononeuropatia múltipla) causada por lesões isquêmicas dos troncos e raízes de nervos; contudo, alguns casos de neuropatia por vasculite apresentam-se na forma de neuropatia sensitivomotora distal e simétrica. Os sintomas de neuropatia são comuns à apresentação dos pacientes com PAN. Os achados eletrodiagnósticos são aqueles de um processo axonal. As artérias de pequeno e médio calibres dos vasos dos nervos, particularmente os epineurais, são afetadas na PAN, resultando em neuropatia isquêmica difusa. A neuropatia também é muito frequente na angeíte alérgica e na granulomatose (síndrome de Churg-Strauss).

Sempre se deve considerar a hipótese de vasculite sistêmica quando uma mononeuropatia múltipla de evolução subaguda ou crônica ocorrer em associação a sintomas constitucionais (febre, anorexia, perda ponderal, perda de energia, mal-estar e dores inespecíficas). A suspeita de neuropatia vasculítica é confirmada por biópsia combinada de nervo e músculo, com técnicas seriadas em saltos ou cortes seriados.

Cerca de 33% dos casos de neuropatia vasculítica comprovados por biópsia “não são sistêmicos”, uma vez que a vasculite parece afetar somente os nervos periféricos. Os sintomas constitucionais estão ausentes, e a evolução é mais indolente do que a da PAN. A velocidade de hemossedimentação pode estar aumentada, mas outros testes para doença sistêmica são negativos. Entretanto, é provável o envolvimento clinicamente silencioso de outros órgãos, e a vasculite costuma ser encontrada no músculo biopsiado junto com o nervo.

A neuropatia vasculítica também pode ser vista como parte de uma síndrome vasculítica que ocorre no curso de outros distúrbios do tecido conectivo **(Cap. 385)**. A mais frequente é a artrite reumatoide, mas uma neuropatia isquêmica causada por envolvimento de vasos dos nervos também pode ocorrer na crioglobulinemia mista, na síndrome de Sjögren, na granulomatose com poliangeíte (de Wegener), na angeíte de hipersensibilidade, no lúpus eritematoso sistêmico e na esclerose sistêmica progressiva.

Algumas vasculites estão associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que, por vez, são subclassificados como citoplasmáticos (c-ANCA) ou perinucleares (p-ANCA). Os c-ANCA são dirigidos contra a proteinase 3 (PR3), ao passo que os p-ANCA têm como alvo a mieloperoxidase (MPO). Os PR3/c-ANCA estão associados à granulomatose com poliangeíte (de Wegener), enquanto os MPO/p-

ANCA costumam estar associados a poliangeíte microscópica, síndrome de Churg-Strauss e, mais raramente, PAN. Ressalte-se que o MPO/p-ANCA também foi encontrado na vasculite induzida por minociclina.

A conduta nessas neuropatias, incluindo a neuropatia vasculítica "não sistêmica", consiste no tratamento do distúrbio subjacente, bem como no uso agressivo de glicocorticoides e ciclofosfamida. O uso desses agentes imunossupressores resultou em notável melhora dos resultados, com taxas de sobrevida em 5 anos atualmente superiores a 80%. Em ensaios clínicos recentes, observou-se que a combinação de rituximabe e glicocorticoide não foi inferior à de ciclofosfamida e glicocorticoide. Assim, a terapia combinando glicocorticoide e rituximabe tem sido cada vez mais preconizada como padrão de tratamento inicial, particularmente nos casos de vasculite associada ao ANCA.

NEUROPATIA PARANEOPLÁSICA ANTI-Hu (CAP. 122)

Esse distúrbio incomum imunologicamente mediado manifesta-se como neuronopatia sensitiva (i.e., lesão seletiva dos corpos celulares dos nervos sensoriais nos gânglios das raízes dorsais). Muitas vezes, o início é assimétrico com disestesias e perda sensorial nos membros, que rapidamente evolui para afetar todos os membros, o tronco e a face. Ataxia sensorial marcante, pseudoatetose e incapacidade de deambular, levantar ou mesmo sentar sem apoio são características frequentes e secundárias à desaferenciação extensa. A neuronopatia sensorial subaguda é com frequência idiopática, porém mais da metade dos casos são paraneoplásicos, relacionados principalmente com câncer de pulmão, a maioria dos quais câncer de pulmão de pequenas células (CPPC). O diagnóstico de CPPC subjacente requer conhecimento da associação, testes para o anticorpo paraneoplásico e, com frequência, exame PET para detectar o tumor. Os antígenos-alvo são uma família de proteínas de ligação ao RNA (HuD, HuC e Hel-N1) que em tecidos normais são expressos apenas por neurônios. As mesmas proteínas costumam ser expressas pelo CPPC, desencadeando, em alguns pacientes, uma resposta imunológica caracterizada por anticorpos e células T citotóxicas que apresentam reação cruzada com as proteínas Hu dos neurônios nos gânglios das raízes dorsais, o que resulta em destruição neuronal mediada imunologicamente. Uma encefalomielite pode acompanhar a neuronopatia sensitiva, e supõe-se que tenha a mesma patogênese. Os sintomas neurológicos em geral precedem por ≤6 meses a identificação do CPPC. A neuronopatia sensorial segue seu curso em algumas semanas ou meses e estabiliza-se, deixando o paciente incapacitado. A maioria dos casos não responde ao tratamento com glicocorticoides, IgIV, PF ou agentes imunossupressores.

461

Miastenia gravis e outras doenças da junção neuromuscular

Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato

A *miastenia gravis* (MG) é um distúrbio neuromuscular caracterizado por fraqueza e fatigabilidade dos músculos esqueléticos. O defeito subjacente é a redução no número de receptores da acetilcolina (AChRs) disponíveis nas junções neuromusculares em razão de ataque autoimune mediado por anticorpos. O tratamento hoje disponível para a MG é altamente efetivo, embora a cura específica permaneça inalcançável.

FISIOPATOLOGIA

Na junção neuromuscular **(Fig. 461.1, Vídeo 461.1)**, a acetilcolina (ACh) é sintetizada na terminação nervosa motora e armazenada em vesículas (quanta). Quando um potencial de ação se propaga por um nervo motor e alcança a terminação nervosa, a ACh é liberada a partir de 150 a 200 vesículas e se combina com os AChRs, distribuídos densamente nos picos das pregas pós-sinápticas. O AChR é formado por cinco subunidades (2α, 1β, 1δ e 1γ ou ε) dispostas ao redor de um poro central. Quando a ACh se combina com os locais de ligação no AChR, o canal no AChR se abre, permitindo a entrada rápida de cátions, sobretudo sódio, o que produz a despolarização na região da placa motora da fibra muscular. Se a despolarização for suficientemente intensa, ela dá início a um potencial de ação que se propaga ao longo da fibra muscular, desencadeando a contração do músculo. Tal processo é rapidamente interrompido pela hidrólise da ACh pela enzima acetilcolinesterase (AChE), presente no interior das pregas sinápticas, e por difusão da ACh do receptor.

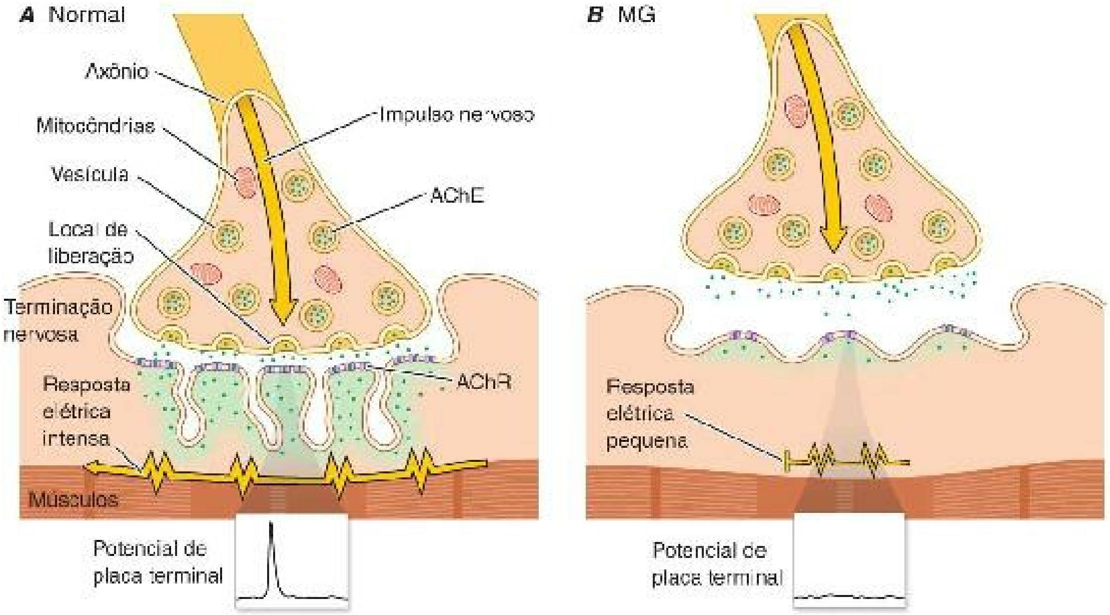
A Normal
Axônio
Mitocôndrias
Vesícula
Local de liberação
Terminação nervosa
Impulso nervoso
AChE
AChR
Resposta elétrica intensa
Músculos
Potencial de placa terminal
B MG
Resposta elétrica pequena
Potencial de placa terminal

FIGURA 461.1 Diagramas da junção neuromuscular (*A*) normal e (*B*) miastênica. AChE, acetilcolinesterase. Ver no texto a descrição da transmissão neuromuscular normal. A junção na *miastenia gravis* (MG) demonstra uma terminação nervosa normal; um número reduzido de receptores de acetilcolina (AChRs) (*pontilhado*); pregas pós-sinápticas simplificadas, achatadas; e espaço sináptico alargado. **Ver também Vídeo 461.1**. *(Modificada de DB Drachman: N Engl J Med 330:1797, 1994; com autorização.)*

Na MG, o defeito fundamental é a redução no número de AChRs disponíveis na membrana muscular pós-sináptica. Além disso, as pregas pós-sinápticas mostram-se achatadas ou “simplificadas”. Tais alterações reduzem a eficiência da transmissão neuromuscular. Por isso, embora a ACh seja liberada normalmente, produz potenciais pequenos na placa motora que podem ser incapazes de desencadear potenciais de ação musculares. A incapacidade de transmissão em muitas junções neuromusculares acarreta fraqueza da contração muscular.

A quantidade de ACh liberada por impulso normalmente diminui na atividade repetitiva (denominada *exaustão pré-sináptica*). No paciente miastênico, a reduzida eficiência da transmissão neuromuscular associada à exaustão normal resulta na ativação de um número cada vez menor de fibras musculares por impulsos nervosos sucessivos e, por conseguinte, aumenta a fraqueza ou *fadiga miastênica*. Esse mecanismo também é responsável pela resposta decrescente à estimulação nervosa repetitiva observada aos exames eletrodiagnósticos.

As anormalidades neuromusculares na MG são causadas por uma resposta autoimune mediada por anticorpos anti-AChR específicos. Tais anticorpos reduzem o número de AChRs disponíveis nas junções neuromusculares por meio de três mecanismos distintos: (1) renovação acelerada dos AChRs por meio de mecanismo envolvendo o entrecruzamento e a rápida endocitose dos receptores; (2) lesão da membrana muscular pós-sináptica por anticorpos em colaboração com o complemento; e (3) bloqueio do sítio ativo do AChR, ou seja, o local onde a ACh liga-se normalmente. Uma resposta imune à quinase específica do músculo (MuSK), uma proteína envolvida no agrupamento dos AChRs nas junções neuromusculares, também pode resultar em *miastenia gravis*, com redução dos AChRs demonstrada experimentalmente. Anticorpos anti-MuSK ocorrem em cerca de 40% dos pacientes sem anticorpos anti-AChR. Uma pequena proporção dos pacientes cujo soro é negativo para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK apresenta anticorpos para outra proteína na junção neuromuscular – a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (lrp4) – que é importante para o agrupamento de AChRs. Os anticorpos patogênicos são do tipo IgG e dependentes de células T. Assim, as estratégias imunoterapêuticas dirigidas contra as células B produtoras de anticorpos ou contra as células T auxiliares são efetivas nessa doença mediada por anticorpos.

O modo como a resposta autoimune se inicia e se mantém na MG ainda não está totalmente compreendido, porém o timo parece ter participação nesse processo. O timo é anormal em cerca de 75% dos pacientes com MG positiva para anticorpo anti-AChR; em 65%, ele é “hiperplásico”, com presença de centros germinativos ativos, detectados histologicamente, embora o timo hiperplásico não necessariamente fique aumentado. Uma parcela adicional de 10% dos pacientes apresenta tumores do timo (timomas). Células semelhantes às musculares (células mioides) no interior do timo, que expressam AChR na superfície, podem servir como fonte de autoantígeno e desencadear a reação autoimune dentro do timo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A MG não é rara, com prevalência de até 2 a 7 em 10.000. Acomete indivíduos de todas as faixas etárias, mas os picos de incidência ocorrem em mulheres na terceira e quarta décadas de vida, bem como nos homens na sexta e sétima décadas. De modo geral, as mulheres são mais afetadas em uma proporção de cerca de 3:2. As principais manifestações clínicas são *fraqueza* e *fatigabilidade* dos músculos. A fraqueza aumenta durante uso repetitivo (fadiga) ou no final do dia e pode melhorar após repouso ou sono. A evolução da MG costuma variar. Exacerbações e remissões podem ocorrer, sobretudo durante os primeiros anos após o início da doença. As remissões raramente são completas ou permanentes. Infecções ou distúrbios sistêmicos não relacionados com a miastenia podem provocar aumento da fraqueza miastênica, podendo precipitar uma “crise” (ver adiante).

A distribuição da fraqueza muscular segue um padrão típico. Os músculos cranianos, sobretudo os da pálpebra e os extraoculares, são acometidos no início da evolução da MG; a diplopia e a ptose são queixas iniciais comuns. A fraqueza facial produz uma expressão de "rosnar" quando o paciente tenta sorrir. A fraqueza na mastigação é mais perceptível após um esforço prolongado, como mastigar carne. A fala pode ter um timbre nasal, causado por fraqueza do palato, ou uma característica "mole" disártrica em razão da fraqueza da língua. A dificuldade na mastigação pode advir de fraqueza do palato, da língua ou da faringe, levando à regurgitação nasal ou aspiração de líquidos ou alimentos. A fraqueza bulbar é especialmente proeminente na MG com anticorpos anti-MuSK positivos. Em cerca de 85% dos pacientes, a fraqueza torna-se generalizada, afetando também os músculos dos membros. Permanecendo a fraqueza restrita aos músculos extraoculares por três anos, é provável que não se generalize, e diz-se que esses pacientes têm *MG ocular*. A fraqueza dos membros na MG com frequência é proximal e pode ser assimétrica. Apesar da fraqueza muscular, os reflexos tendíneos profundos são preservados. Se a fraqueza respiratória for muito grave a ponto de exigir assistência respiratória, diz-se que o paciente está em *crise*.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

(Quadro 461.1.) O diagnóstico pode ser considerado com base em fraqueza e fatigabilidade com a distribuição típica descrita antes, sem perda de reflexos ou déficit da sensibilidade ou de outra função neurológica. A hipótese diagnóstica sempre deve ser confirmada definitivamente antes do início do tratamento, o que é fundamental porque (1) outros distúrbios tratáveis podem ser muito semelhantes à MG e (2) o tratamento da MG pode envolver cirurgia bem como uso prolongado de medicamentos com efeitos colaterais potencialmente adversos.

QUADRO 461.1 **DIAGNÓSTICO DA *MIASTENIA GRAVIS* (MG)**

Anamnese

- Diplopia, ptose, disartria, disfagia, dispneia
- Fraqueza com distribuição característica: segmento proximal dos membros, músculos extensores do pescoço, generalizada
- Flutuação e fadiga: piora com atividade repetitiva, melhora com repouso
- Resultados de tratamentos anteriores

Exame físico

- Ptose, diplopia
- Pesquisa da força motora: exame quantitativo da força muscular
- Tempo de abdução dos braços para a frente (5 min)
- Medição da capacidade vital
- Ausência de outros sinais neurológicos

Exames laboratoriais

Radioimunoensaio para anti-AChR: Cerca de 85% positivo na MG generalizada; 50% na MG ocular; diagnóstico definitivo se positivo; resultado negativo não exclui MG; cerca de 40% dos pacientes com MG generalizada e anticorpos anti-AChR negativos têm anticorpos anti-MuSK

Estimulação nervosa repetitiva; decréscimo de mais de 15% em 3 Hz: altamente provável

Eletromiografia de fibra única: bloqueio e abalo, com densidade normal de fibras; confirmatório, mas inespecífico

Cloreto de edrofônio, 2 mg + 8 mg IV; diagnóstico altamente provável se for inequivocamente positivo

Para MG ocular ou craniana: excluir lesões intracranianas por meio de TC ou RM

Abreviações: AChR, receptor de acetilcolina; MuSK, tirosina-quinase músculo-específica; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

Anticorpos para AChR, MuSK, ou lpr4 Conforme mencionado antes, os anticorpos anti-AChR são detectáveis no plasma de cerca de 85% dos pacientes miastênicos, mas em apenas 50% daqueles com fraqueza limitada aos músculos oculares. A presença de anticorpos anti-AChR praticamente sela o diagnóstico de MG, porém um teste negativo não o exclui. O nível medido de anticorpos anti-AChR não reflete de maneira adequada a gravidade da MG em pacientes diferentes. Todavia, em um dado paciente, uma queda dos níveis de anticorpos induzida pelo tratamento geralmente mantém correlação com melhora clínica, enquanto pode ocorrer elevação do nível com as exacerbações. Constatou-se que anticorpos contra a MuSK estão presentes em cerca de 40% dos pacientes com MG generalizada sem anticorpos anti-AChR, e sua presença é um teste diagnóstico útil nesses pacientes. Os anticorpos anti-MuSK raramente estão presentes em pacientes com títulos positivos de anticorpos anti-AChR ou naqueles com MG limitada aos músculos oculares. Esses anticorpos podem interferir na aglomeração dos AChRs nas junções neuromusculares, como se sabe que a MuSK faz durante o desenvolvimento inicial. Uma pequena proporção dos pacientes com MG sem anticorpos para AChR ou MuSK pode apresentar anticorpos para lrp4, embora ainda não haja disponível comercialmente um teste para anticorpos anti-lrp4. Por fim, anticorpos antiagrina foram recentemente encontrados em alguns pacientes com MG. A agrina é uma proteína derivada de nervos motores que em geral se liga à Irp4 e, assim, talvez interfira com a aglomeração de AChRs na junção neuromuscular. É possível que haja outros anticorpos – ainda indefinidos – que prejudiquem a transmissão neuromuscular.

Teste eletrodiagnóstico A estimulação nervosa repetitiva pode fornecer evidências diagnósticas úteis de MG. A medicação anti-AChE deve ser interrompida 6 a 24 horas antes do teste. É melhor avaliar os músculos fracos ou os grupos musculares proximais. Choques elétricos devem ser fornecidos na frequência de 2 a 3/segundo aos nervos apropriados, e os potenciais de ação dos músculos devem ser registrados. Em indivíduos normais, a amplitude dos potenciais de ação musculares evocados não se modifica nessas frequências de estimulação. Entretanto, nos pacientes miastênicos, há rápida redução na amplitude das respostas evocadas (entre 10 e 15%).

Teste da anticolinesterase Os medicamentos que inibem a enzima AChE permitem que a ACh interaja repetidamente com o número limitado de AChRs na MG, produzindo melhora na força dos músculos. O edrofônio é mais usado no teste diagnóstico em razão de seu rápido início de ação (30 segundos) e curta duração do efeito (cerca de 5 minutos). Faz-se necessário estabelecer um desfecho objetivo para avaliar o efeito do edrofônio, como fraqueza dos músculos extraoculares, comprometimento da fala ou período em que o paciente consegue manter os braços em abdução para frente. Uma dose intravenosa inicial de 2 mg de edrofônio deve ser administrada. Se houver melhora evidente, o teste será considerado positivo e encerrado. Não ocorrendo alteração, administram-se mais 8 mg IV. A dose deve ser administrada em duas partes porque alguns pacientes reagem ao edrofônio com efeitos colaterais desagradáveis, como náusea, diarreia, salivação, fasciculações e, raras vezes, sintomas graves de síncope ou bradicardia. Deve-se dispor de atropina (0,6 mg) em uma seringa pronta para a administração intravenosa caso surjam esses sintomas. O teste do edrofônio atualmente é reservado para pacientes com achados clínicos sugestivos de MG, mas com resultados negativos nos títulos de anticorpos e testes eletrodiagnósticos. Testes falso-positivos ocorrem em alguns pacientes com outros distúrbios neurológicos, como esclerose lateral amiotrófica, e em indivíduos que reagem a placebo. Testes duvidosos ou falso-negativos também podem ocorrer. Em alguns casos, convém utilizar um fármaco de ação mais prolongada, como a neostigmina (15 mg VO), já que isso permite mais tempo para a avaliação detalhada da força muscular.

Síndromes miastênicas hereditárias As síndromes miastênicas congênitas (SMC) formam um grupo heterogêneo de distúrbios da junção neuromuscular que não são autoimunes, mas decorrem de mutações genéticas nas quais praticamente qualquer componente da junção neuromuscular pode estar afetado. Alterações na função da terminação nervosa pré-sináptica ou nas várias subunidades do AChR ou da AChE, as outras moléculas envolvidas no desenvolvimento da placa terminal, foram identificadas nas diferentes formas de SMC. Esses distúrbios compartilham muitas das manifestações clínicas da MG autoimune, incluindo fraqueza e fatigabilidade dos músculos esqueléticos que, em alguns casos, comprometem os músculos extraoculares (MEO), as pálpebras e os músculos proximais, semelhante à distribuição da MG autoimune. Deve-se suspeitar de SMC quando os sintomas de miastenia começarem na lactância ou na segunda infância e a pesquisa de anticorpos anti-AChR for negativa. Os defeitos genéticos de longe mais comuns ocorrem no AChR ou em outras moléculas pós-sinápticas (67% na série com 350 pacientes portadores de SMC da Clínica Mayo), com frequências aproximadamente iguais de anormalidades na AChE (13%) e nas diversas moléculas de manutenção (DOK7, GFPT etc.; ~14%). Nas formas que envolvem o AChR, identificou-se uma ampla variedade de mutações em cada uma das subunidades, mas a subunidade ε é afetada em cerca de 75% desses casos. Na maioria das formas hereditárias recessivas de SMC, as mutações são heteroalélicas; isto é, existem mutações diferentes que acometem 1 em cada 2 alelos. As características das quatro formas mais comuns de SMC estão resumidas no Quadro 461.2. Embora as manifestações clínicas bem como os testes eletrodiagnósticos e farmacológicos possam sugerir o diagnóstico correto, é necessário realizar uma análise molecular para determinar o defeito com precisão; isso pode levar a tratamento útil, assim como a aconselhamento genético.

QUADRO 461.2 SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

Tipo	Características clínicas	Eletrofisiologia	Genética	Efeitos na placa terminal	Tratamento
Canal lento	Mais comum; fraqueza dos extensores do antebraço; início entre a segunda e a terceira décadas; gravidade variável	Resposta muscular repetitiva à estimulação nervosa; abertura prolongada do canal e duração dos PPMM	Autossômica dominante; mutações no AChR α, β, ε	Miopatia excitotóxica da placa motora; diminuição dos AChRs; lesão pós-sináptica	Quinidina, fluoxetina: redução da lesão da placa motora; piora com anti-AChE
Canal rápido de baixa afinidade	Início precoce; moderadamente grave; ptose, envolvimento dos MEO; fraqueza e fadiga	Aberturas rápidas e infrequentes do canal; oposto à síndrome do canal lento	Autossômica recessiva; pode ser heteroalélica	Estrutura normal da placa motora	3,4-DAP; anti-AChE
Deficiência grave de AChR	Início precoce; gravidade variável; fadiga; manifestações típicas da MG	Resposta decrescente à estimulação nervosa repetitiva; diminuição da amplitude dos PPMM	Autossômica recessiva; as mutações de ε são as mais comuns; muitas mutações diferentes	Aumento da extensão das placas motoras; pregas sinápticas variáveis	Anti-AChE; 3,4-DAP
Deficiência de AChE	Início precoce; gravidade variável; escoliose; pode ter MEO normais, ausência de respostas pupilares	Resposta decrescente à estimulação nervosa repetitiva	Gene mutante para a âncora de colágeno da AChE (COLQ)	Terminações nervosas pequenas; pregas juncionais degenerativas	Piora com medicamentos anti-AChE; utilize albuterol, efedrina, 3,4-DAP

Abreviações: AChE, acetilcolinesterase; AChR, receptor de acetilcolina; 3,4-DAP, 3,4-diaminopiridina; MEO, músculos extraoculares; MG, *miastenia gravis*; PPMM, potenciais de placa motora em miniatura.

Diagnóstico diferencial Os outros distúrbios que causam fraqueza da musculatura craniana e/ou somática incluem as SMC não autoimunes discutidas antes, miastenia induzida por fármacos, síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE), neurastenia, hipertireoidismo (doença de Graves), botulismo, lesões expansivas intracranianas, distrofia oculofaríngea, miopatia mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre, oftalmoplegia externa progressiva). O tratamento com penicilamina (usada na esclerodermia ou na artrite reumatoide) pode resultar em MG autoimune verdadeira, mas a fraqueza geralmente é leve, e a recuperação ocorre semanas ou meses após a suspensão do medicamento. Os antibióticos aminoglicosídeos ou a procainamida podem causar exacerbação da fraqueza em pacientes miastênicos; doses muito altas podem causar fraqueza neuromuscular em indivíduos normais.

A SMLE é um distúrbio pré-sináptico da junção neuromuscular que pode causar fraqueza semelhante à da MG. Os músculos proximais dos membros inferiores são os mais afetados, porém outros músculos também podem ser acometidos. Os achados nos nervos cranianos, como ptose palpebral e diplopia, ocorrem em até 70% dos pacientes e se parecem com os da MG. Entretanto, os dois distúrbios são, em geral, rapidamente distinguidos, já que os pacientes com SMLE têm reflexos diminuídos ou abolidos e apresentam alterações autonômicas, como boca seca e impotência. A estimulação nervosa produz resposta inicial de baixa amplitude e, com baixas frequências de estimulação repetida (2 a 3 Hz), respostas decrescentes semelhantes àquelas da MG; entretanto, na presença de frequências altas (50 Hz), ou após a realização de exercício, ocorrem respostas incrementais. A SMLE é causada por autoanticorpos dirigidos contra os canais de cálcio tipo P/Q nas terminações nervosas motoras, detectados por radioimunoensaio em cerca de 85% dos pacientes com SMLE. Esses autoanticorpos levam à redução da liberação de ACh a partir das terminações nervosas. Muitos pacientes com SMLE apresentam um tumor associado, sendo o mais comum o câncer de pulmão de pequenas células, que se acredita ser o fator desencadeante da resposta autoimune. O diagnóstico de SMLE pode indicar a presença do tumor muito antes do que seria detectado, permitindo sua remoção precoce. O tratamento da SMLE envolve plasmaférese e imunossupressão, semelhante à MG. A 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) e a piridostigmina podem ser úteis para os sintomas. A 3,4-DAP atua bloqueando os canais de potássio, o que resulta em despolarização prolongada das terminações nervosas motoras e, consequentemente, aumento na liberação de ACh. A piridostigmina prolonga a ação da ACh, permitindo interações repetidas com os AChRs.

O *botulismo* **(Cap. 178)** é causado por toxinas bacterianas potentes, que são produzidas por qualquer uma das oito cepas diferentes de *Clostridium botulinum*. As toxinas clivam enzimaticamente proteínas específicas, que são essenciais para a liberação de ACh da terminação nervosa motora, interferindo, desse modo, na transmissão neuromuscular. Com maior frequência, o botulismo é causado pelo consumo de alimentos inadequadamente preparados contendo toxina. Raras vezes, os esporos quase ubíquos do *C. botulinum* germinam em feridas. Nos lactentes, os esporos podem germinar no trato gastrintestinal (GI) e liberar toxina, causando fraqueza muscular. Os pacientes apresentam fraqueza bulbar semelhante à miastenia (p. ex., diplopia, disartria, disfagia) e ausência de sinais e sintomas sensoriais. A fraqueza pode se generalizar para os membros, sendo possível haver insuficiência respiratória. Os reflexos estão presentes no início, mas podem diminuir com a progressão da doença. A consciência mantém-se normal. Os achados autonômicos incluem íleo paralítico, constipação, retenção urinária, pupilas dilatadas ou pouco reativas e boca seca. A demonstração da toxina no soro por bioensaio é definitiva, porém os resultados em geral levam um tempo relativamente longo e podem ser negativos. Os estudos de estimulação nervosa revelam achados de bloqueio neuromuscular pré-sináptico com redução dos potenciais de ação musculares compostos (PAMC), que aumentam de amplitude após estimulação repetitiva de alta frequência. O tratamento inclui suporte ventilatório e cuidados de suporte hospitalar agressivos (p. ex., nutrição, profilaxia para trombose venosa profunda), de acordo com a necessidade. Para que seja efetiva, a antitoxina deve ser administrada assim que possível e pode ser obtida junto aos Centers for Disease Control and Prevention. Dispõe-se de uma vacina preventiva para indivíduos que trabalham em laboratórios ou outros indivíduos altamente expostos.

Neurastenia é o termo histórico para uma síndrome de fadiga semelhante à miastenia sem origem orgânica. Esses pacientes podem se apresentar com sintomas subjetivos de fraqueza e fadiga, mas o teste muscular em geral revela a “liberação brusca” ou “fraqueza voluntária” típicas dos distúrbios não orgânicos; a queixa de fadiga nesses pacientes significa mais cansaço ou apatia do que redução da força muscular com esforço repetitivo. O hipertireoidismo é facilmente diagnosticado ou excluído pelas provas de função tireoidiana, que devem ser realizadas como rotina nos pacientes com suspeita de MG. As anormalidades da função tireoidiana (hiper ou hipotireoidismo) podem aumentar a fraqueza miastênica. Uma diplopia que simule os sintomas da MG ocasionalmente pode ocorrer em razão de lesão expansiva intracraniana que comprima os nervos para os MEO (p. ex., meningioma da crista esfenoidal), mas a ressonância magnética (RM) de crânio e órbitas costuma revelar a lesão.

A oftalmoplegia externa progressiva é um distúrbio raro que resulta em fraqueza dos MEO, a qual pode estar associada à perda de força dos músculos proximais dos membros e outras manifestações sistêmicas. A maioria dos pacientes com esse distúrbio apresenta distúrbios mitocondriais detectáveis por biópsia muscular (**Cap. 46 2e**).

Pesquisa de distúrbios associados **(Quadro 461.3.)** Os pacientes miastênicos têm incidência aumentada de vários distúrbios associados. Anormalidades do timo ocorrem em cerca de 75% dos pacientes com teste positivo para anticorpos anti-AChR, conforme mencionado. Uma alteração neoplásica (timoma) pode produzir aumento do timo, detectado por tomografia computadorizada (TC) do mediastino anterior. Normalmente, uma sombra tímica na TC pode estar presente até o início da idade adulta, mas o aumento do timo em um paciente com mais de 40 anos de idade é altamente suspeito de timoma. O hipertireoidismo ocorre em 3 a 8% dos pacientes, podendo agravar a fraqueza miastênica. Provas de função tireoidiana devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita de MG. Em razão da associação da MG com outros distúrbios autoimunes, deve-se realizar pesquisa de fator reumatoide e de fatores antinucleares no sangue. Qualquer infecção crônica pode exacerbar a MG, devendo ser realizada investigação cuidadosa. Por fim, os parâmetros da função ventilatória são valiosos considerando a frequência e a gravidade do comprometimento respiratório nos pacientes miastênicos.

QUADRO 461.3 **DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À *MIASTENIA GRAVIS* E EXAMES LABORATORIAIS RECOMENDADOS**

Doenças associadas

- *Distúrbios do timo:* timoma, hiperplasia
- *Outros distúrbios autoimunes:* tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, artrite reumatoide, lúpus eritematoso, distúrbios cutâneos, história familiar de doença autoimune
- *Distúrbios ou circunstâncias que podem exacerbar a* miastenia gravis*:* hipertireoidismo ou hipotireoidismo, infecção oculta, tratamento farmacológico de outros distúrbios (ver **Quadro 461.4**)
- *Distúrbios que podem interferir no tratamento:* tuberculose, diabetes melito, úlcera péptica, hemorragia digestiva, doença renal, hipertensão arterial, asma, osteoporose, obesidade

Exames laboratoriais ou procedimentos recomendados

- TC ou RM do tórax
- Exames para lúpus eritematoso, fator antinuclear, fator reumatoide, anticorpos antireoidianos
- Provas de função tireoidiana
- Teste PPD
- Medição da glicemia em jejum, hemoglobina A1c
- Provas de função pulmonar
- Densitometria óssea

Abreviações: PPD, derivado proteico purificado; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

Em razão dos efeitos colaterais dos glicocorticoides e outros imunossupressores usados no tratamento da MG, deve-se realizar investigação clínica completa, buscando, especificamente, evidências de infecção crônica ou latente (como tuberculose ou hepatite), hipertensão arterial, diabetes melito, doença renal e glaucoma.

TRATAMENTO *MIASTENIA GRAVIS*

O prognóstico melhorou muito em virtude dos avanços no tratamento. Quase todos os pacientes com miastenia podem voltar a ter vida normal plenamente produtiva com terapia apropriada. Os tratamentos mais úteis aos pacientes com MG são anticolinesterásicos, imunossupressores, timectomia e plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IgIV) **(Fig. 461.2)**.

TRATAMENTO DA MG

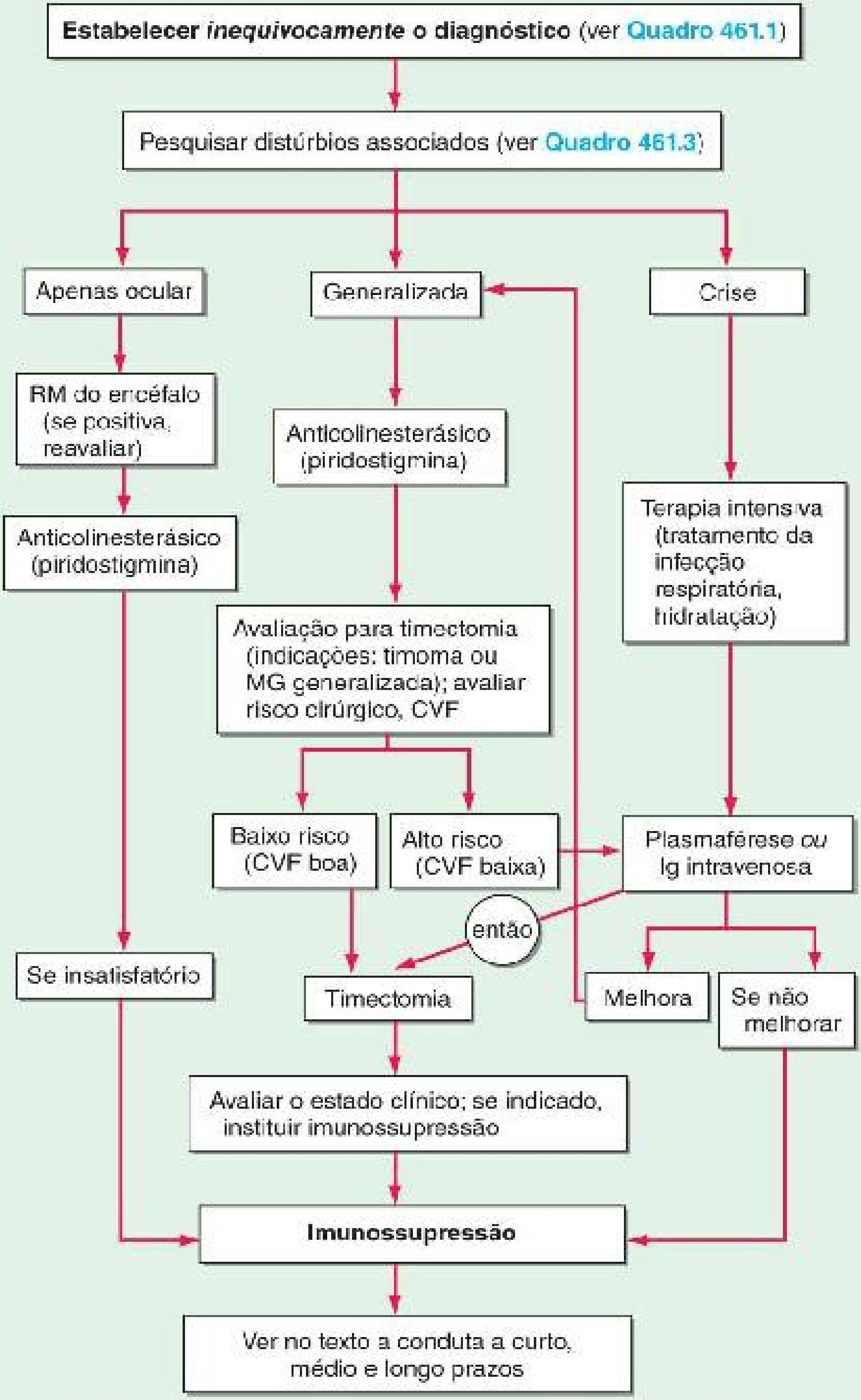
Estabelecer inequivocamente o diagnóstico (ver Quadro 461.1)
Pesquisar distúrbios associados (ver Quadro 461.3)
Apenas ocular
Generalizada
Crise
RM do encéfalo (se positiva, reavaliar)
Anticolinesterásico (piridostigmina)
Anticolinesterásico (piridostigmina)
Terapia intensiva (tratamento da infecção respiratória, hidratação)
Avaliação para timectomia (indicações: timoma ou MG generalizada); avaliar risco cirúrgico, CVF
Baixo risco (CVF boa)
Alto risco (CVF baixa)
Plasmaférese ou Ig intravenosa
então
Se insatisfatório
Timectomia
Melhora
Se não melhorar
Avaliar o estado clínico; se indicado, instituir imunossupressão
Imunossupressão
Ver no texto a conduta a curto, médio e longo prazos

FIGURA 461.2 Algoritmo para o tratamento da *miastenia gravis*. CVF, capacidade vital forçada; Ig, imunoglobulina; RM, ressonância magnética.

MEDICAMENTOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Produzem melhora pelo menos parcial na maioria dos pacientes miastênicos, ainda que melhora completa em poucos. Os pacientes com MG e exame positivo para anticorpos anti-MuSK em geral são menos beneficiados com o uso de agentes anticolinesterásicos do que aqueles com anticorpos anti-AChR. A piridostigmina é o agente anticolinesterásico mais amplamente utilizado. A ação benéfica da piridostigmina oral começa em 15 a 30 minutos e permanece por 3 a 4 horas, mas as respostas individuais variam. Inicia-se o tratamento com uma dose moderada, como, por exemplo, 30 a 60 mg 3 ou 4 vezes ao dia. A frequência e a dose do medicamento devem ser ajustadas de acordo com as necessidades de cada paciente durante o dia. Por exemplo, os pacientes com fraqueza na mastigação e deglutição podem se beneficiar com o uso do medicamento antes das refeições, de modo que o pico de ação coincida com o horário das refeições. Ocasionalmente a piridostigmina de ação prolongada é útil ao paciente durante a noite, porém não deve ser usada durante o dia em razão da absorção variável. A dose máxima benéfica de piridostigmina raras vezes excede 120 mg a cada 4 a 6 horas durante o dia. A overdose de anticolinesterásicos pode aumentar a fraqueza e causar outros efeitos colaterais. Em alguns pacientes, os efeitos colaterais muscarínicos dos anticolinesterásicos (diarreia, cólica abdominal, salivação, náuseas) limitam a dose tolerada. A atropina/difenoxilato ou a loperamida são úteis no tratamento dos sintomas gastrintestinais.

TIMECTOMIA

Devem-se distinguir duas questões: (1) remoção cirúrgica do timoma e (2) timectomia como tratamento da MG. A remoção cirúrgica do timoma é necessária em razão da possibilidade de disseminação local do tumor, embora a maioria dos timomas seja benigna. Na ausência de tumor, as evidências disponíveis sugerem que até 85% dos pacientes apresentam melhora após a timectomia; destes, cerca de 35% alcançam remissão livre de medicação. Entretanto, a melhora costuma ser retardada em meses ou anos. A vantagem da timectomia é oferecer a possibilidade de benefício a longo prazo, em alguns casos reduzindo ou eliminando a necessidade do tratamento clínico contínuo. A revisão dos trabalhos publicados demonstrou que, após timectomia, os pacientes com MG tiveram probabilidade 1,7 vezes maior de melhora e duas vezes maior de obter remissão em comparação com aqueles não submetidos à timectomia. Em decorrência desses benefícios em potencial e do risco desprezível em mãos hábeis, a timectomia ganhou ampla aceitação no tratamento da MG. É consenso que a timectomia deve ser realizada em todos os pacientes com miastenia generalizada que estejam entre a puberdade e no máximo 55 anos de idade. Ainda está em debate se a timectomia deve ser indicada para crianças, adultos com mais de 55 anos e pacientes cuja fraqueza se limite aos músculos oculares. Também há evidências de que os pacientes com MG e exame positivo para anticorpos anti-MuSK não respondem tão bem à timectomia em comparação com aqueles com anticorpos anti-AChR. A timectomia deve ser realizada em hospital onde tal procedimento seja frequente e cuja equipe se mostre experiente na assistência pré e pós-operatória, na anestesia e nas técnicas cirúrgicas de timectomia total. A timectomia nunca deve ser realizada como procedimento de emergência, mas apenas em pacientes adequadamente preparados. Se necessário, pode-se usar tratamento com IgIV ou plasmaférese antes da cirurgia, mas deve-se tentar evitar o uso de imunossupressores em razão do risco de infecção.

IMUNOSSUPRESSÃO

A imunossupressão, utilizando um ou mais dos agentes disponíveis, é efetiva em praticamente todos os pacientes com MG. A escolha dos fármacos ou de outros tratamentos imunomoduladores deve ser norteada pelos riscos e benefícios relativos para cada paciente, bem como pela urgência do tratamento. É útil elaborar um plano terapêutico com base em objetivos a curto, médio e longo prazos. Por exemplo, se melhora imediata for essencial dada a gravidade da fraqueza ou a necessidade do paciente de retomar suas atividades o mais cedo possível, indica-se a administração de IgIV ou a realização de plasmaférese. A médio prazo, os glicocorticoides e a ciclosporina ou o tacrolimo costumam produzir melhora clínica no prazo de 1 a 3 meses. Os efeitos benéficos da azatioprina e do micofenolato de mofetil em geral começam após muitos meses (até um ano), mas esses medicamentos oferecem vantagens no tratamento a longo prazo dos pacientes com MG. Há um corpo crescente de evidências corroborando a efetividade do rituximabe em muitos pacientes com MG, especialmente aqueles com anticorpos anti-MuSK.

Tratamento com glicocorticoides Os glicocorticoides, quando usados de modo adequado, melhoram a fraqueza miastênica na grande maioria dos pacientes. Para minorar os efeitos adversos, deve-se administrar a prednisona em dose única, e não em doses fracionadas ao longo do dia. A dose inicial deve ser relativamente baixa (15 a 25 mg/dia) para evitar o enfraquecimento precoce que ocorre em 33% dos pacientes tratados inicialmente com um esquema de altas doses. A dose deve ser aumentada aos poucos, conforme tolerado pelo paciente (em geral, em 5 mg/dia com intervalos de 2 a 3 dias), até que ocorra melhora clínica substancial ou uma dose de 50 a 60 mg/dia seja alcançada. Essa dose deve ser mantida por 1 a 3 meses e depois modificada de forma gradual para um esquema em dias alternados durante um período de mais 1 a 3 meses; o objetivo é reduzir a dose a zero ou a um nível mínimo no dia "sem medicação". Em geral, os pacientes começam a melhorar no prazo de algumas semanas após atingir-se a dose máxima, e a melhora continua a aumentar por meses ou anos. A dose de prednisona pode ser reduzida gradualmente, mas em geral são necessários meses ou anos para determinar a dose mínima efetiva, sendo essencial uma monitoração cuidadosa. Poucos pacientes são capazes de permanecer inteiramente sem agentes imunossupressores. Os pacientes em tratamento a longo prazo com glicocorticoides devem ser acompanhados cuidadosamente para prevenir ou tratar os efeitos colaterais adversos. Os erros mais comuns no tratamento dos pacientes miastênicos com glicocorticoides são: (1) persistência insuficiente – a melhora pode ser tardia e gradual; (2) redução gradual da dose muito precoce, muito rápida ou excessiva; e (3) falta de atenção para prevenir e tratar os efeitos colaterais.

A assistência aos pacientes tratados com glicocorticoides é descrita no Capítulo 406.

Outros fármacos imunossupressores O micofenolato de mofetil, a azatioprina, a ciclosporina, o tacrolimo e, ocasionalmente, a ciclofosfamida são eficazes em muitos pacientes, como monoterapia ou em várias combinações.

O micofenolato de mofetil tornou-se um dos fármacos mais usados no tratamento da MG em razão de sua efetividade e relativa ausência de efeitos colaterais. Recomenda-se dose de 1 a 1,5 g 2 vezes ao dia. O seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese das purinas por meio da via *de novo*. Como os linfócitos têm apenas a via *de novo*, e não a via de resgate alternativa presente em todas as outras células, o micofenolato inibe a proliferação dos linfócitos, mas não a de outras células. Esse agente não destrói nem elimina os linfócitos autorreativos preexistentes e, portanto, a melhora clínica pode ser retardada por muitos meses a 1 ano, até que os linfócitos autorreativos preexistentes morram espontaneamente. A vantagem do micofenolato é sua relativa falta de efeitos colaterais, às vezes produzindo apenas sintomas GI, desenvolvimento raro de leucopenia e risco muito pequeno de neoplasia maligna ou de leucoencefalopatia multifocal progressiva, inerente a todos os tratamentos imunossupressores. Embora dois estudos publicados não tenham tido resultados positivos, a maioria dos especialistas atribui os resultados negativos a falhas no desenho dos ensaios clínicos, e o micofenolato é amplamente usado para tratamento a longo prazo de pacientes miastênicos.

Até recentemente, a azatioprina era o agente imunossupressor mais usado para a MG, em razão de sua relativa segurança na maioria dos pacientes e longo histórico de uso. O seu efeito terapêutico pode ser adicional ao dos glicocorticoides e/ou permitir a redução da dose dos glicocorticoides. Contudo, até 10% dos pacientes são incapazes de tolerar a azatioprina em razão da ocorrência de reações idiossincrásicas, que consistem em sintomas gripais de febre e mal-estar, supressão da medula óssea ou anormalidades da função hepática. Uma dose inicial de 50 mg/dia deve ser usada por vários dias para testar a ocorrência desses efeitos colaterais. Se for tolerada, essa dose é aumentada de modo gradual para cerca de 2 a 3 mg/kg de peso corporal total ou até que a contagem de leucócitos caia para cerca de 3.000 a 4.000/µL. O efeito benéfico da azatioprina leva 3 a 6 meses para começar e até mais tempo para atingir o seu pico. Nos pacientes em uso de azatioprina, jamais se deve utilizar alopurinol para tratar hiperuricemia. Como os dois fármacos compartilham a via de degradação, o resultado pode ser supressão grave da medula óssea em função do aumento dos efeitos da azatioprina.

Os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo (FK506), são aproximadamente tão efetivos quanto a azatioprina, sendo cada vez mais usados no tratamento da MG. Seu efeito benéfico surge mais rápido do que o da azatioprina. Um dos dois fármacos pode ser usado isoladamente, mas em geral é empregado como adjuvante dos glicocorticoides para permitir a redução da dose do esteroide. A posologia habitual para a ciclosporina é 4 a 5 mg/kg/dia, e a dose média de tacrolimo, 0,07 a 0,1 mg/kg/dia, deve ser fracionada em duas doses iguais (para reduzir os efeitos colaterais). Os efeitos colaterais desses fármacos incluem hipertensão arterial e nefrotoxicidade, que devem ser cuidadosamente monitoradas. Os níveis sanguíneos “mínimos” devem ser dosados 12 horas após a dose noturna. A faixa terapêutica para o nível mínimo de ciclosporina é de 150 a 200 ng/L, e a do tacrolimo, de 5 a 15 ng/L.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal que se liga à molécula CD20 sobre os linfócitos B. Ele tem sido muito usado no tratamento de linfomas de células B e também se mostrou efetivo no tratamento de diversas doenças autoimunes incluindo artrite reumatoide, pênfigo e algumas neuropatias associadas a IgM. Existe hoje uma extensa literatura acerca dos benefícios do rituximabe na MG. O medicamento é particularmente efetivo em pacientes com MG com teste positivo para anticorpos anti-MuSK, embora alguns pacientes com MG e anticorpos anti-AChR também respondam. A posologia habitual é 375 mg/m^2, administrados por via IV em 4 infusões semanais, ou 1 g por via IV administrado em duas ocasiões com duas semanas de intervalo.

Para o paciente ocasional com MG que seja genuinamente refratário ao tratamento ideal com agentes imunossupressores convencionais, a ciclofosfamida em altas doses pode induzir a um benefício prolongado por “reiniciação” do sistema imune. Em altas doses, a ciclofosfamida elimina os linfócitos maduros, porém preserva os precursores hematopoiéticos (células-tronco), porque expressam a enzima aldeído desidrogenase, que hidrolisa a ciclofosfamida. Esse procedimento deve ser reservado aos pacientes realmente refratários e administrado apenas em instituições totalmente familiarizadas com tal conduta. Em geral há necessidade de imunoterapia de manutenção após a reiniciação para manter o efeito benéfico.

PLASMAFÉRESE E IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

A plasmaférese é usada no tratamento da MG. O plasma, que contém os anticorpos patogênicos, é mecanicamente separado das células sanguíneas, devolvidas ao paciente. Um ciclo de 5 trocas (3 a 4 L por troca) costuma ser administrado durante um período de 10 a 14 dias. A plasmaférese produz redução a curto prazo nos anticorpos anti-AChR, com melhora clínica de muitos pacientes. É útil como expediente temporário nos pacientes em estado grave ou para melhorar o estado do paciente antes da cirurgia (p. ex., timectomia).

As indicações para uso da IgIV são as mesmas da plasmaférese: produzir melhora rápida para ajudar o paciente durante um período difícil de fraqueza miastênica ou antes de cirurgia. Esse tratamento tem a vantagem de não precisar de equipamento especial nem de acesso venoso de grosso calibre. A dose habitual é 2 g/kg, em geral durante 5 dias (400 mg/kg/dia). Se tolerado, a dose total de IgIV pode ser administrada ao longo de um período de 3 a 4 dias. Ocorre melhora em cerca de 70% dos pacientes, iniciada durante o tratamento, ou no prazo de 1 semana, e permanecendo por semanas ou meses. O mecanismo de ação da IgIV é desconhecido; o tratamento não tem efeito consistente sobre a quantidade mensurável de anticorpos anti-AChR circulantes. As reações adversas não costumam ser graves, mas incluem cefaleia, sobrecarga hídrica e, raramente, meningite asséptica ou insuficiência renal. A IgIV raras vezes deve ser usada como tratamento a longo prazo no lugar da terapia imunossupressora planejada racionalmente. Infelizmente, há tendência crescente entre os médicos pouco familiarizados com as terapias imunossupressoras de depender de infusões repetidas de IgIV, que em geral produzem benefício apenas intermitente, não reduzem a resposta autoimune subjacente e são dispendiosas. O tratamento a médio e longo prazos dos pacientes miastênicos exige outros métodos descritos antes neste capítulo.

TRATAMENTO DA CRISE MIASTÊNICA

Tal crise é definida como agravamento da fraqueza suficiente para pôr em risco a vida do paciente; em geral, consiste em insuficiência respiratória causada por fraqueza do diafragma e dos músculos intercostais. Essas crises raramente ocorrem nos pacientes acompanhados de maneira apropriada. O tratamento deve ser realizado em unidade de terapia intensiva, com profissionais experientes em lidar com MG, insuficiência respiratória, doenças infecciosas e terapias hidreletrolítica. A possibilidade de a deterioração decorrer de doses excessivas de anticolinesterásicos (“crise colinérgica”) deve ser excluída pela interrupção temporária dos agentes anticolinesterásicos. A causa mais comum das crises é infecção intercorrente. A infecção deve ser tratada imediatamente, já que as defesas mecânicas e imunológicas do paciente devem estar comprometidas. O paciente miastênico com febre e no início de infecção deve ser tratado como os outros pacientes imunocomprometidos. Antibioticoterapia precoce e efetiva, assistência respiratória (de preferência não invasiva, utilizando pressão positiva bifásica nas vias respiratórias) e fisioterapia respiratória são essenciais no programa terapêutico. Conforme já descrito, a plasmaférese ou a IgIV são úteis para acelerar a recuperação.

MEDICAMENTOS A EVITAR EM PACIENTES MIASTÊNICOS

Há relatos de muitos medicamentos que agravam a fraqueza em pacientes com MG **(Quadro 461.4)**, mas nem todos os pacientes apresentam reação adversa a todos eles. Por outro lado, nem todos os fármacos "seguros" podem ser usados impunemente nos pacientes com MG. Como regra, os medicamentos citados devem ser evitados *sempre que possível*, e os pacientes miastênicos devem ser observados atentamente sempre que *qualquer medicamento novo* for introduzido.

QUADRO 461.4 **FÁRMACOS COM INTERAÇÕES NA *MIASTENIA GRAVIS* (MG)**

Medicamentos que podem agravar a MG
Antibióticos
Aminoglicosídeos: p. ex., estreptomicina, tobramicina, canamicina
Quinolonas: p. ex., ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, gatifloxacino
Macrolídeos: p. ex., eritromicina, azitromicina
Miorrelaxantes não despolarizantes para cirurgia
D-tubocurarina (curare), pancurônio, vecurônio, atracúrio
Betabloqueadores
Propranolol, atenolol, metoprolol
Anestésicos locais e agentes relacionados
Procaína, xilocaína em grandes quantidades
Procainamida (para arritmias)
Toxina botulínica
A toxina botulínica exacerba a fraqueza
Derivados da quinina
Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina
Magnésio
Reduz a liberação de acetilcolina
Penicilamina
Pode causar MG
Medicamentos com interações importantes na MG

Ciclosporina

Ampla gama de interações medicamentosas, que podem elevar ou reduzir os níveis de ciclosporina

Azatioprina

Evitar alopurinol – a combinação pode resultar em mielossupressão

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Para mensurar a eficácia do tratamento, bem como os efeitos colaterais induzidos por fármacos, é importante avaliar o estado clínico do paciente no início do tratamento e em exames periódicos de modo sistemático. Em razão da variabilidade dos sintomas da MG, devem-se considerar a história dos sintomas desde a última consulta e os achados ao exame físico. Os testes clínicos mais úteis são tempo de sustentação dos braços abduzidos para a frente (até 5 minutos completos), capacidade vital forçada, amplitude dos movimentos oculares e tempo até o aparecimento da ptose durante o olhar para cima. O exame muscular manual ou, de preferência, a dinamometria quantitativa dos músculos dos membros, em especial dos músculos proximais, também é importante. Um formulário com perguntas sobre a evolução recente pode servir como resumo do estado do paciente e guia dos resultados do tratamento; a **Figura 461.3** apresenta um formulário resumido. A redução progressiva do nível de anticorpos anti-AChR do paciente também é uma confirmação clinicamente válida sobre a efetividade do tratamento; já o aumento no nível de anticorpos anti-AChR na fase de redução da medicação imunossupressora prediz exacerbação clínica. Para que a medição quantitativa dos níveis de anticorpos anti-AChR seja confiável, o ideal é comparar os títulos de anticorpos de amostras séricas prévias congeladas com as amostras séricas atuais em ensaios executados simultaneamente.

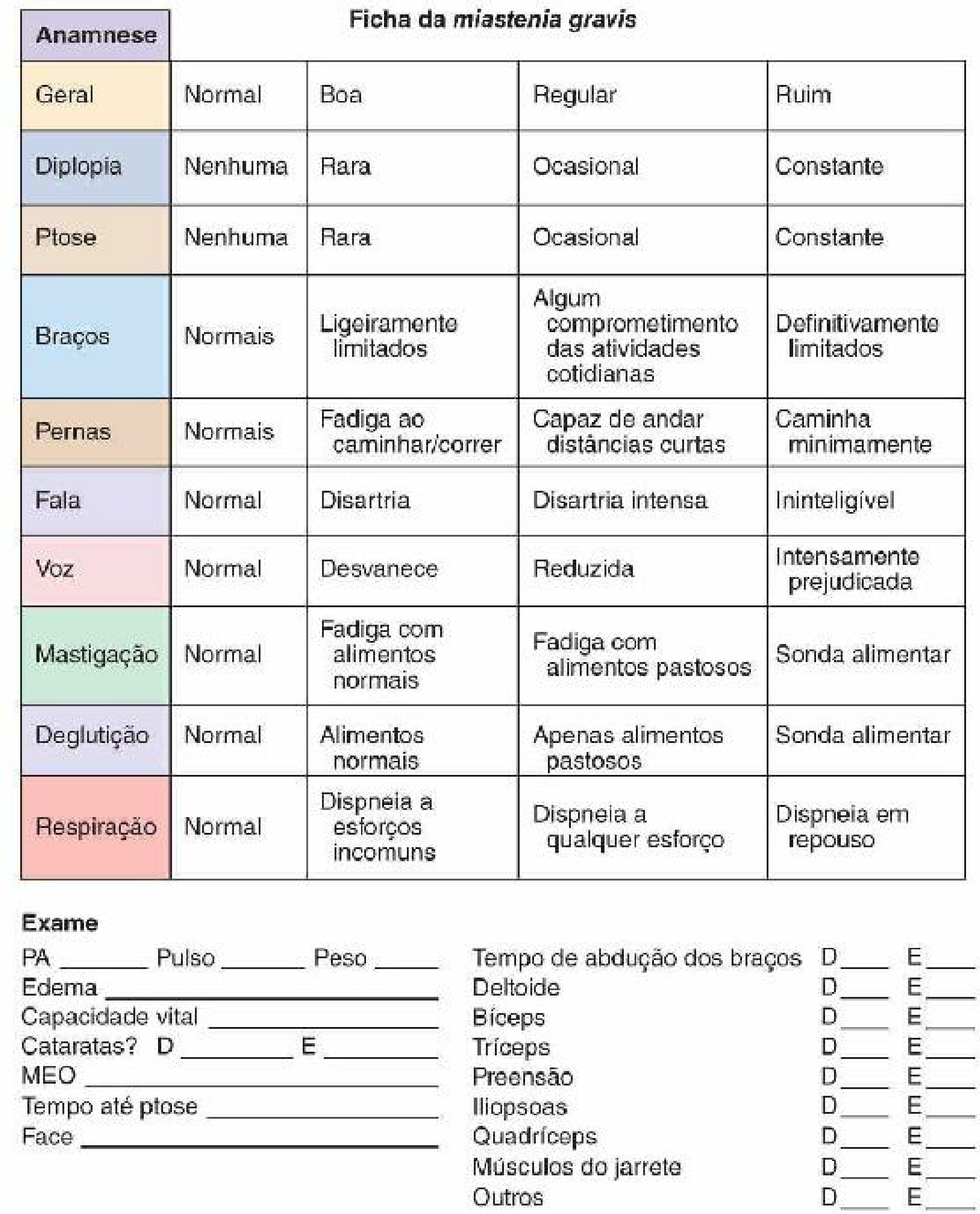

Ficha da *miastenia gravis*

Anamnese				
Geral	Normal	Boa	Regular	Ruim
Diplopia	Nenhuma	Rara	Ocasional	Constante
Ptose	Nenhuma	Rara	Ocasional	Constante
Braços	Normais	Ligeiramente limitados	Algum comprometimento das atividades cotidianas	Definitivamente limitados
Pernas	Normais	Fadiga ao caminhar/correr	Capaz de andar distâncias curtas	Caminha minimamente
Fala	Normal	Disartria	Disartria intensa	Ininteligível
Voz	Normal	Desvanece	Reduzida	Intensamente prejudicada
Mastigação	Normal	Fadiga com alimentos normais	Fadiga com alimentos pastosos	Sonda alimentar
Deglutição	Normal	Alimentos normais	Apenas alimentos pastosos	Sonda alimentar
Respiração	Normal	Dispneia a esforços incomuns	Dispneia a qualquer esforço	Dispneia em repouso

Exame

PA _______ Pulso _______ Peso _____
Edema ___________________________
Capacidade vital _________________
Cataratas? D _________ E _________
MEO _____________________________
Tempo até ptose __________________
Face ____________________________

Tempo de abdução dos braços D____ E____
Deltoide D____ E____
Bíceps D____ E____
Tríceps D____ E____
Preensão D____ E____
Iliopsoas D____ E____
Quadríceps D____ E____
Músculos do jarrete D____ E____
Outros D____ E____

FIGURA 461.3 **Formulário resumido de avaliação** para uso no tratamento da *miastenia gravis*. MEO, músculos extraoculares.

462e

Distrofias musculares e outras miopatias

Anthony A. Amato, Robert H. Brown Jr.

As doenças do músculo esquelético, ou miopatias, são distúrbios com alterações estruturais ou deficiência funcional dos músculos. São distinguíveis das outras doenças da unidade motora (p. ex., patologia do neurônio motor inferior ou da junção neuromuscular) pelos achados clínicos e laboratoriais típicos.

A miastenia gravis e os distúrbios relacionados são discutidos no Capítulo 461; dermatomiosite, polimiosite e miosite de corpos de inclusão são discutidas no Capítulo 388.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das miopatias apresenta-se com fraqueza simétrica e proximal dos membros (braços e pernas) com preservação dos reflexos e da sensibilidade. Entretanto, a fraqueza assimétrica e predominantemente distal pode ser observada em algumas miopatias. Perda sensorial associada sugere lesão de nervos periféricos ou do sistema nervoso central (SNC) em vez de miopatia. Às vezes, os distúrbios que afetam os corpos celulares dos nervos motores na medula espinal (doença da célula do corno anterior), a junção neuromuscular ou os nervos periféricos simulam os achados de miopatia.

Fraqueza muscular Os sintomas de fraqueza muscular podem ser intermitentes ou persistentes. Os distúrbios que causam *fraqueza intermitente* **(Fig. 462.1)** incluem a *miastenia gravis*, paralisias periódicas (hipopotassêmica, hiperpotassêmica e paramiotonia congênita), bem como deficiências energéticas metabólicas da glicólise (em especial a deficiência de miofosforilase) e da utilização dos ácidos graxos (deficiência de carnitina palmitoiltransferase e algumas miopatias mitocondriais). Os estados de deficiência energética causam degradação muscular relacionada com a atividade acompanhada de mioglobinúria, que se evidencia como urina castanho-clara ou castanho-escura.

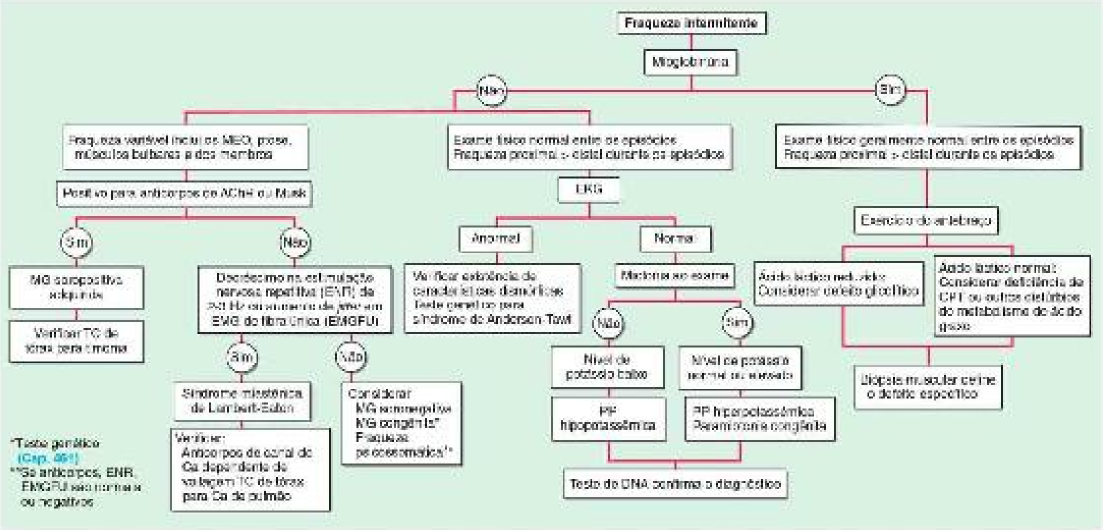
Fraqueza intermitente
Mioglobinúria
Não
Sim
Fraqueza variável inclui os MEO, ptose, músculos bulbares e dos membros
Positivo para anticorpos de AChR ou Musk
Sim
Não
MG soropositiva adquirida
Verificar TC de tórax para timoma
Decremento na estimulação nervosa repetitiva (ENR) de 2-3 Hz ou aumento de jitter em EMG de fibra única (EMGFU)
Sim
Não
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton
Verificar: Anticorpos de canal de Ca dependente de voltagem TC de tórax para Ca de pulmão
Considerar MG soronegativa MG congênita* Fraqueza psicossomática**
*Teste genético (Cap. 461)
**Se anticorpos, ENR, EMGFU são normais ou negativos
Exame físico normal entre os episódios Fraqueza proximal > distal durante os episódios
EKG
Anormal
Verificar existência de características dismórficas Teste genético para síndrome de Andersen-Tawil
Normal
Miotonia ao exame
Não
Sim
Nível de potássio baixo
Nível de potássio normal ou elevado
PP hipopotassêmica
PP hiperpotassêmica Paramiotonia congênita
Teste do DNA confirma o diagnóstico
Exame físico geralmente normal entre os episódios Fraqueza proximal > distal durante os episódios
Exercício do antebraço
Ácido láctico reduzido: Considerar defeito glicolítico
Ácido láctico normal: Considerar deficiência de CPT ou outros distúrbios do metabolismo de ácido graxo
Biópsia muscular define o defeito específico

FIGURA 462e.1 Avaliação diagnóstica de fraqueza intermitente. AChR, receptor de acetilcolina; CPT, carnitina palmitoiltransferase; MEO, músculos extraoculares; MG, *miastenia gravis*; PP, paralisia periódica.

A maior parte dos distúrbios musculares causa *fraqueza persistente* **(Fig. 462e.2)**. Na maioria, incluindo a maior parte dos tipos de distrofia muscular, polimiosite e dermatomiosite, os músculos proximais são mais fracos do que os distais e afetados de maneira simétrica, e os músculos faciais são poupados, um padrão denominado *cintura dos membros*. O diagnóstico diferencial é mais restrito para outros padrões de fraqueza. A fraqueza facial (dificuldade de fechar os olhos e comprometimento do sorriso) e a escápula alada **(Fig. 462e.3)** são típicas da distrofia facioescapuloumeral (DFEU). A fraqueza facial e distal dos membros, associada à miotonia da preensão da mão, é praticamente diagnóstica de distrofia miotônica do tipo 1. Quando outros músculos dos nervos cranianos são fracos, causando ptose ou fraqueza dos músculos extraoculares, os distúrbios mais importantes a considerar incluem os distúrbios da junção neuromuscular, distrofia muscular orofaríngea, miopatias mitocondriais ou algumas das miopatias congênitas **(Quadro 462e.1)**. Um padrão patognomônico da miosite de corpos de inclusão é a atrofia e fraqueza dos músculos flexores do antebraço (p. ex., flexores do pulso e dos dedos) e quadríceps, muitas vezes assimétrica. Com menor frequência, mas importante para o diagnóstico, há uma síndrome da cabeça caída indicativa de fraqueza seletiva dos músculos extensores do pescoço. As doenças neuromusculares mais importantes associadas a esse padrão de fraqueza incluem *miastenia gravis*, esclerose lateral amiotrófica, miopatia nemalínica de início tardio, hiperparatireoidismo, miosite focal e algumas formas de miopatia de corpos de inclusão. Um padrão final, reconhecido devido à fraqueza distal preferencial dos membros, é típico de uma categoria singular de distrofia muscular, as miopatias distais.

QUADRO 462e.1 **CAUSAS NEUROMUSCULARES DE PTOSE OU OFTALMOPLEGIA**

Neuropatia periférica
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Miller Fisher
Junção neuromuscular
Botulismo
Síndrome de Lambert-Eaton
Miastenia gravis
Miastenia congênita
Miopatia
Miopatias mitocondriais
Síndrome de Kearns-Sayre
Oftalmoplegia externa progressiva
Distrofia muscular oculofaríngea e oculofaringodistal
Distrofia miotônica (apenas ptose)
Miopatia congênita
Miotubular
Nemalínica (apenas ptose)
Hipertireoidismo/doença de Graves (oftalmoplegia sem ptose)
Miopatia hereditária com corpo de inclusão tipo 3

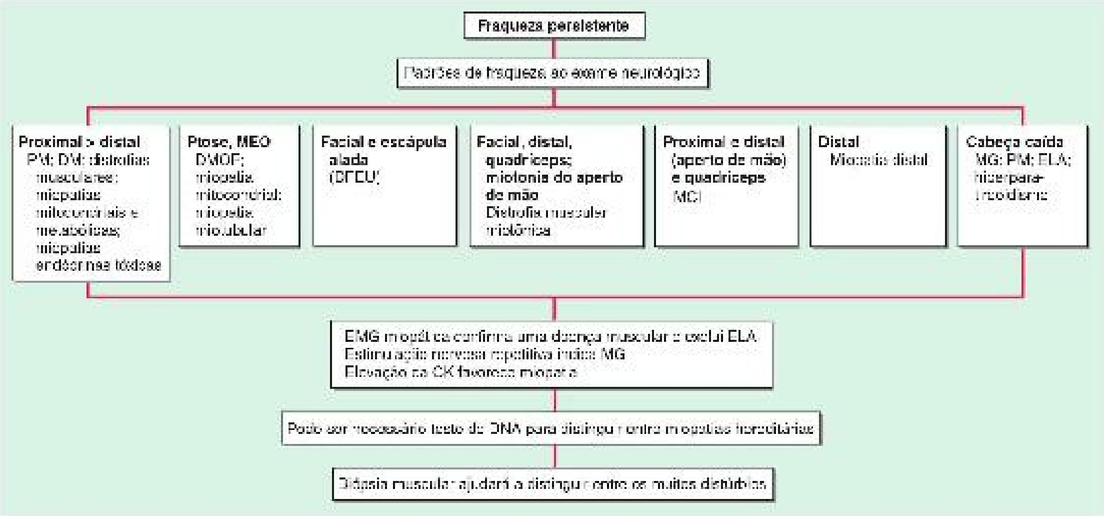
Fraqueza persistente
Padrões de fraqueza ao exame neurológico
Proximal > distal
PM; DM; distrofias musculares; miopatias mitocondriais e metabólicas; miopatias endócrinas tóxicas
Ptose, MEO
DMOF; miopatia mitocondrial; miopatia miotubular
Facial e escápula alada
(DFEU)
Facial, distal, quadríceps; miotonia do aperto de mão
Distrofia muscular miotônica
Proximal e distal (aperto de mão) e quadríceps
MCI
Distal
Miopatia distal
Cabeça caída
MG; PM; ELA; hiperparatireoidismo
EMG miopática confirma uma doença muscular e exclui ELA
Estimulação nervosa repetitiva indica MG
Elevação da CK favorece miopatia
Pode ser necessário teste de DNA para distinguir entre miopatias hereditárias
Biópsia muscular ajudará a distinguir entre os muitos distúrbios

FIGURA 462e.2 Avaliação diagnóstica da fraqueza persistente. O exame físico revela um de vários padrões de fraqueza. O padrão de fraqueza mais a avaliação laboratorial levam ao diagnóstico. CK, creatina-quinase; DFEU, distrofia facioescapuloumeral; DM, dermatomiosite; DMOF, distrofia muscular oculofaríngea; ELA, esclerose lateral amiotrófica; EMG, eletromiografia; MCI, miosite de corpos de inclusão; MEO, músculos extraoculares; MG, *miastenia gravis*; PM, polimiosite.

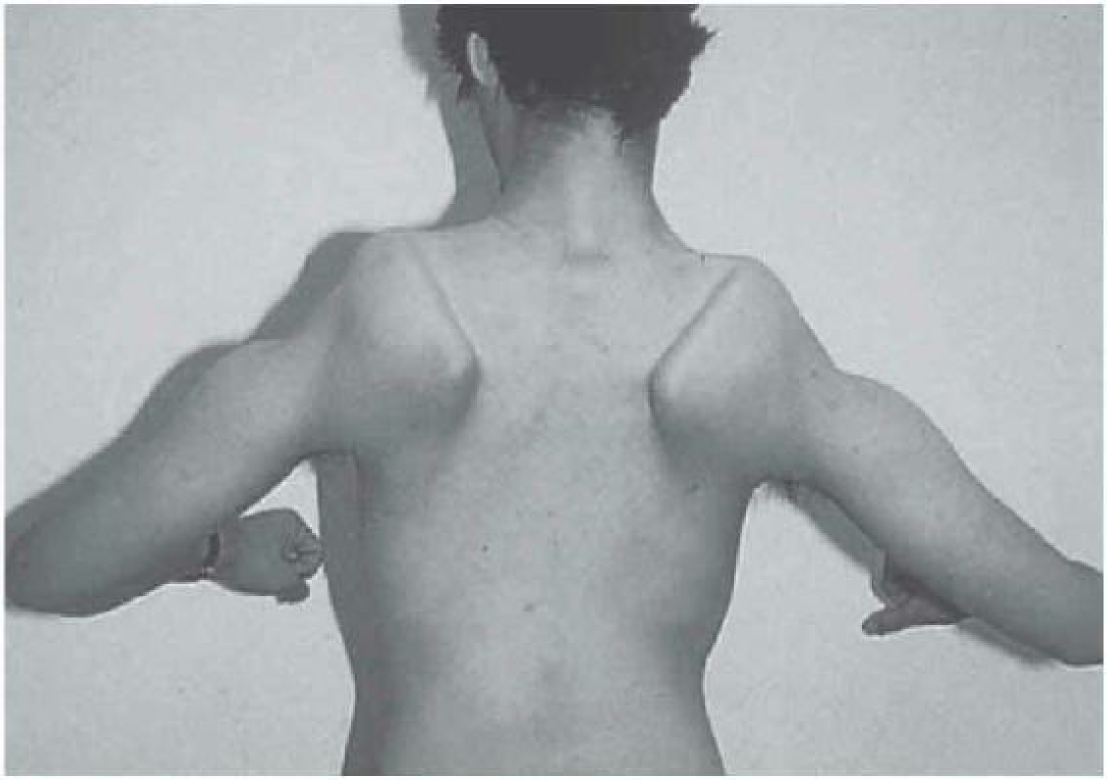

FIGURA 462e.3 **Distrofia facioescapuloumeral** com escápula alada proeminente.

É importante examinar as capacidades funcionais para ajudar a detectar certos padrões de fraqueza **(Quadro 462e.2)**. O sinal de Gowers **(Fig. 462e.4)** é de particular utilidade. A observação da marcha de um indivíduo pode revelar postura lordótica causada por fraqueza combinada do tronco e quadris, frequentemente exacerbada por marcha digitígrada **(Fig. 462e.5)**. A marcha anserina é causada por incapacidade dos músculos dos quadris fracos de impedir a queda ou descida do quadril. A hiperextensão do joelho (*genu recurvatum*) é típica da fraqueza do músculo quadríceps; e a marcha escarvante, causada pelo pé caído, acompanha a fraqueza distal.

QUADRO 462e.2 **OBSERVAÇÕES AO EXAME FÍSICO QUE REVELAM FRAQUEZA MUSCULAR**

Déficit funcional	Fraqueza muscular
Incapacidade de fechar os olhos forçosamente	Músculos faciais superiores
Incapacidade de franzir os lábios	Músculos faciais inferiores
Incapacidade de elevar a cabeça em decúbito ventral	Músculos extensores do pescoço
Incapacidade de elevar a cabeça em decúbito dorsal	Músculos flexores do pescoço
Incapacidade de elevar os braços acima da cabeça	Músculos proximais dos braços (podem ser apenas os músculos estabilizadores da escápula)
Incapacidade de deambular sem hiperestender os joelhos (*genu recurvatum*)	Músculos extensores do joelho
Incapacidade de deambular com os calcanhares tocando no solo (marcha digitígrada)	Encurtamento do tendão de Aquiles
Incapacidade de levantar o pé à deambulação (marcha	Compartimento anterior da perna

escarvante ou pé caído)	
Incapacidade de deambular sem marcha anserina	Músculos do quadril
Incapacidade de levantar-se do chão sem escalar os próprios membros (sinal de Gowers)	Músculos do quadril, coxa e tronco
Incapacidade de levantar-se da cadeira sem usar os braços	Músculos do quadril

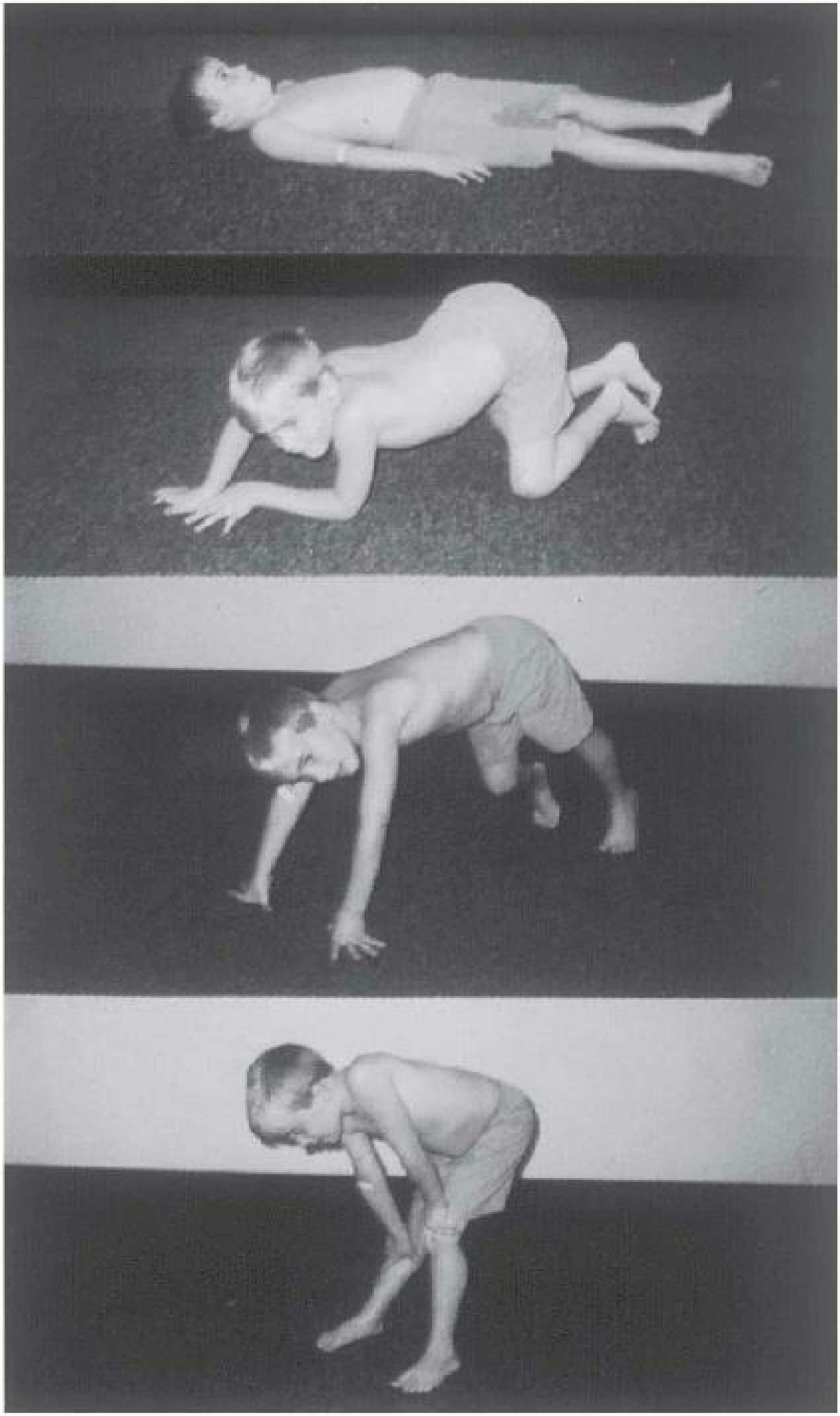

FIGURA 462e.4 **Sinal de Gowers.** O paciente utiliza os braços para escalar as próprias pernas na tentativa de levantar-se do chão.

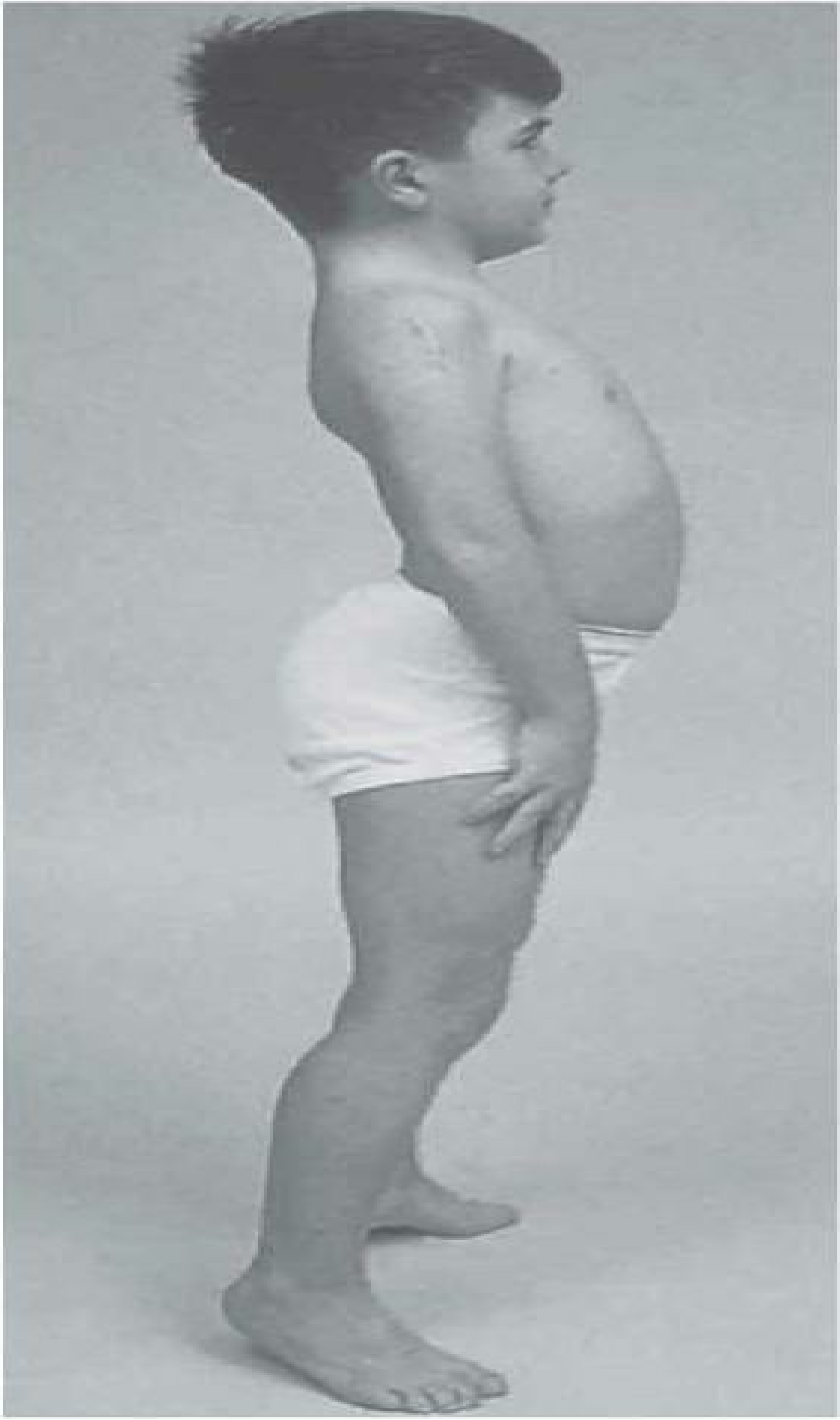

FIGURA 462e.5 **Postura lordótica,** exacerbada pela marcha digitígrada, associada à fraqueza do tronco e dos quadris.

Qualquer distúrbio que cause fraqueza muscular pode ser acompanhado de *fadiga*, que diz respeito à incapacidade de manter ou sustentar uma força (fatigabilidade patológica). Essa alteração deve ser diferenciada da astenia, um tipo de fadiga causado por cansaço excessivo ou falta de energia. Os sintomas associados ajudam a diferenciar entre astenia e fatigabilidade patológica. A astenia muitas vezes é acompanhada por uma tendência a evitar atividades físicas, queixa de sonolência diurna, necessidade de sonecas frequentes e dificuldade de concentrar-se em atividades como leitura. Pode haver sensações de estresse esmagador e depressão. Por isso, a astenia não é miopatia. Diferentemente, a fatigabilidade patológica ocorre nos distúrbios da transmissão neuromuscular e distúrbios que alteram a produção de energia, como os defeitos da glicólise, o metabolismo dos lipídeos ou a produção mitocondrial de energia. A fatigabilidade patológica também ocorre nas miopatias crônicas devido à dificuldade de executar uma tarefa com menos músculo. A fatigabilidade acompanha-se de achados clínicos ou laboratoriais anormais. A fadiga sem essas características associadas quase nunca indica miopatia primária.

Dores musculares (mialgias), cãibras e rigidez A dor muscular pode estar relacionada com cãibras, espasmos, contraturas e músculos rígidos. Diferentemente, a mialgia verdadeira (desconforto muscular), localizada ou generalizada, pode ser acompanhada de fraqueza, dor à palpação ou tumefação. Determinados fármacos causam mialgia verdadeira **(Quadro 462e.3)**.

QUADRO 462e.3 FÁRMACOS E DROGAS QUE CAUSAM MIALGIA VERDADEIRA
Cimetidina
Cocaína
Ciclosporina
Danazol
Emetina
Ouro
Heroína
Labetalol
Metadona
D-penicilamina
Estatinas e outros agentes hipolipêmicos
L-triptofano
Zidovudina

Existem dois distúrbios musculares dolorosos de importância especial, nenhum dos quais associado a fraqueza muscular. A *fibromialgia* é um tipo comum, porém mal compreendido, da síndrome de dor miofascial. Os pacientes queixam-se de dor e hipersensibilidade musculares intensas, bem como apresentam pontos de gatilho dolorosos, perturbação do sono e fatigabilidade fácil. A creatina-quinase (CK) sérica, a velocidade de hemossedimentação (VHS), a eletromiografia (EMG) e a biópsia muscular são normais **(Cap. 396)**. A *polimialgia reumática* ocorre principalmente em pacientes com mais de 50 anos e caracteriza-se pela rigidez e dor nos ombros, região lombar, quadris e coxas **(Cap. 385)**. A VHS mostra-se elevada, enquanto a CK sérica, a EMG e a biópsia muscular são normais. A arterite temporal, afecção inflamatória das artérias de calibres médio e grande, em geral afetando um ou mais ramos da artéria carótida, pode acompanhar a polimialgia reumática. A visão é ameaçada por neurite óptica isquêmica. Os glicocorticoides podem aliviar as mialgias e proteger contra a perda visual.

Dor muscular localizada é mais frequentemente traumática. Uma causa comum de dor de início abrupto é a ruptura de um tendão, que deixa o ventre muscular com aspecto arredondado e mais curto em comparação com o lado normal. Os tendões bicipital braquial e aquileu são particularmente vulneráveis à ruptura. Infecção ou infiltração neoplásica do músculo são causas raras de dor muscular localizada.

A *cãibra* ou *espasmo muscular* é uma contração muscular localizada, involuntária e dolorosa com endurecimento visível ou palpável do músculo. As cãibras têm início súbito, com curta duração e podem causar postura anormal da articulação. A EMG mostra disparo das unidades motoras, refletindo sua origem de descargas neurais espontâneas. Cãibras musculares frequentemente ocorrem nos distúrbios neurogênicos, sobretudo doença do neurônio motor **(Cap. 452)**, radiculopatias e polineuropatias **(Cap . 459)**, mas não são uma característica da maioria das doenças musculares primárias. A distrofia muscular de Duchenne é uma exceção, pois queixas relacionadas aos músculos da panturrilha são comuns. Cãibras musculares também são frequentes durante a gravidez.

Contratura muscular é diferente de cãibra muscular. Nos dois fenômenos, o músculo endurece, mas uma contratura está associada à falta de energia nos distúrbios glicolíticos. O músculo é incapaz de relaxar após uma contração ativa. A EMG mostra silêncio elétrico. A confusão é criada porque contratura também se refere a um músculo que não pode ser alongado passivamente até sua extensão apropriada (contratura fixa) em decorrência de fibrose. Em alguns distúrbios musculares, em especial na distrofia muscular de Emery-Dreifuss e na miopatia de Bethlem, contraturas fixas ocorrem cedo e representam manifestações distintas da doença.

Rigidez muscular pode referir-se a fenômenos diferentes. Alguns pacientes com inflamação das articulações e superfícies periarticulares se sentem rígidos. Tal situação é diferente dos distúrbios de nervos motores hiperexcitáveis causando músculos rígidos ou tensos. Na *síndrome do homem rígido*, descargas espontâneas dos neurônios motores da medula espinal causam contrações musculares involuntárias envolvendo sobretudo os músculos axiais (do tronco) e proximais dos membros inferiores. A marcha torna-se rígida e laboriosa, com hiperlordose da coluna lombar. Espasmos musculares episódicos superpostos são precipitados por movimentos abruptos, ruídos inesperados e desconforto emocional. Os músculos relaxam durante o sono. Anticorpos séricos contra a descarboxilase do ácido glutâmico estão presentes em 66% dos casos. Na *neuromiotonia (síndrome de Isaacs*), há hiperexcitabilidade dos nervos periféricos, que se manifesta como atividade contínua das fibras musculares. O resultado consiste e m *mioquimia* (grupos de fasciculações associadas a contínuas ondulações dos músculos) e relaxamento muscular deficiente. Os músculos das pernas ficam rígidos, e as contrações constantes dos músculos aumentam a sudorese dos membros. Essa hiperexcitabilidade dos nervos periféricos é mediada por anticorpos que têm como alvo os canais de potássio regulados pela voltagem. O local de origem das descargas nervosas espontâneas é principalmente a parte distal dos nervos motores.

Miotonia é um estado de contração muscular prolongada, seguida pelo relaxamento muscular lento. Sempre sucede a ativação muscular (miotonia de ação), em geral voluntária, mas que pode ser suscitada por estimulação mecânica (miotonia de percussão) do músculo. A miotonia costuma causar dificuldade de liberar objetos após preensão firme. Na distrofia muscular miotônica tipo 1 (DM1), a fraqueza distal geralmente acompanha a miotonia, enquanto na DM2 os músculos proximais são mais acometidos; assim, usa-se o termo *miopatia miotônica proximal* (PROMM) para descrever o último distúrbio. A miotonia também ocorre na *miotonia congênita* (distúrbio dos canais de cloreto), mas nessa afecção a fraqueza muscular não é proeminente. Também se pode observar miotonia em indivíduos com mutações dos canais de sódio (*paralisia periódica hiperpotassêmica* o u *miotonia sensível ao potássio*). Outra canalopatia de sódio, *paramiotonia congênita*, também está associada a rigidez muscular. Diferente de outros distúrbios associados à miotonia, nos quais esta é aliviada por atividade repetitiva, a paramiotonia congênita é denominada em função de um fenômeno paradoxal pelo qual a miotonia se agrava com atividade repetitiva.

Aumento e atrofia dos músculos Na maioria das miopatias, o tecido muscular é substituído por gordura e tecido conectivo, mas o tamanho do músculo não costuma ser afetado. Contudo, em muitas distrofias musculares da cintura dos membros (e particularmente nas distrofinopatias), o aumento dos músculos da panturrilha é típico. O aumento representa hipertrofia muscular verdadeira, por isso deve-se evitar o termo “pseudo-hipertrofia” ao descrever tais pacientes. Os músculos da panturrilha permanecem bastante fortes mesmo nos estágios avançados desses distúrbios. O aumento muscular também pode resultar de infiltração por granulomas sarcoides, depósitos de amiloide, infecções bacterianas e parasitárias, bem como miosite focal. Ao contrário, a atrofia muscular é típica de outras miopatias. Nas disferlinopatias (DMCMD2B) e anoctaminopatias (DMCD2L), há predileção por atrofia precoce dos músculos gastrocnêmios, em particular a face medial. A atrofia dos músculos umerais é típica da DFEU.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Pode-se usar uma bateria limitada de exames para avaliar a suspeita de miopatia. Praticamente todos os pacientes necessitam da medição dos níveis séricos de enzimas e de exames eletrodiagnósticos como recursos de triagem para diferenciar entre distúrbios musculares e outras doenças da unidade motora. Os demais exames descritos – testes de DNA, teste do exercício do antebraço e biópsia muscular – são utilizados para diagnosticar tipos específicos de miopatias.

Enzimas séricas A CK é a enzima muscular preferencialmente medida na avaliação das miopatias. A lesão do músculo induz ao extravasamento de CK da fibra muscular para o soro. A isoenzima MM predomina no músculo esquelético, enquanto a ligação creatina-quinase-miocárdio (CK-MB) é o marcador do miocárdio. A CK sérica pode ficar elevada em indivíduos normais sem provocação, supostamente por um fator genético ou após atividade extenuante, traumatismo leve (incluindo a agulha da EMG), câibra muscular prolongada ou crise epiléptica generalizada. A aspartato aminotransferase (AST), a alanina aminotransferase (ALT), a aldolase e a lactato desidrogenase (LDH) são enzimas que compartilham sua origem nos músculos e fígado. Problemas surgem quando se descobre que os níveis dessas enzimas estão elevados em uma bateria rotineira de exames de rastreamento, levando à suposição errônea de que uma doença hepática está presente, quando na verdade os músculos podem ser a causa. A elevação da gama-glutamiltransferase (GGT) ajuda a estabelecer a origem hepática, uma vez que essa enzima não é encontrada nos músculos.

Exames eletrodiagnósticos A EMG, a estimulação nervosa repetitiva e os estudos de condução nervosa **(Cap. 442e)** são métodos essenciais para a avaliação do paciente com suspeita de doença muscular. Em combinação, fornecem as informações necessárias para diferenciar as miopatias das neuropatias e doenças da junção neuromuscular. Os exames rotineiros da condução nervosa em geral são normais nas miopatias, mas é possível encontrar amplitudes reduzidas dos potenciais de ação musculares compostos em músculos atróficos. A EMG com agulha pode revelar irritabilidade à introdução da agulha, sugestiva de miopatia necrosante (miopatias inflamatórias, distrofias, miopatias tóxicas, miopatias miotônicas), enquanto a ausência de irritabilidade é típica dos distúrbios miopáticos duradouros (distrofias musculares, miopatias endócrinas, atrofia por desuso e muitas miopatias metabólicas). Além disso, a EMG pode demonstrar descargas miotônicas que estreitam o diagnóstico diferencial **(Quadro 462e.4)**. Outro achado importante na EMG é a presença de potenciais de ação das unidades motoras (PAUM) polifásicos, de curta duração e com pequena amplitude. Esses PAUM podem ser verificados em distúrbios miopáticos e neuropáticos; contudo, o padrão de recrutamento ou disparo é diferente. Nas miopatias, os PAUM disparam cedo, mas em frequência normal, para compensar a perda de fibras musculares, enquanto nos distúrbios neurogênicos os PAUM disparam mais rápido. A EMG costuma ser normal na miopatia por esteroides ou por desuso, ambas associadas à atrofia das fibras tipo 2, o que ocorre porque a EMG avalia preferencialmente a função fisiológica das fibras tipo 1. A EMG também pode ser muito valiosa para ajudar a escolher um músculo afetado, apropriado para sofrer biópsia.

QUADRO 462e.4 DISTÚRBIOS MIOTÔNICOS
Distrofia miotônica tipo 1
Distrofia miotônica tipo 2/miopatia miotônica proximal
Miotonia congênita
Paramiotonia congênita
Paralisia periódica hiperpotassêmica
Condrodistrofia miotônica (síndrome de Schwartz-Jampel)
Miopatia centronuclear/miotubular[a]
Induzida por fármacos Agentes hipolipêmicos (estatinas, fibratos) Ciclosporina Cloroquina
Doenças do depósito de glicogênio[a] (doença de Pompe, deficiência da enzima desramificadora, deficiência da enzima ramificadora)
Miopatias miofibrilares (MMF)[a]

[a] Associados a descargas miotônicas na eletromiografia, porém sem miotonia clínica.

Análise do DNA Constitui um recurso importante para o diagnóstico definitivo de muitos distúrbios musculares. Não obstante, existem diversas limitações no diagnóstico molecular atualmente disponível. Por exemplo, nas distrofias de Duchenne e Becker, 66% dos pacientes possuem mutações com deleção ou duplicação no gene da distrofina que são fáceis de detectar, enquanto os demais têm mutações de ponto cuja detecção é bem mais difícil. Para os pacientes sem defeitos gênicos identificáveis, a biópsia muscular continua sendo o principal recurso diagnóstico.

Teste de exercício do antebraço Nas miopatias com sintomas intermitentes, e especialmente nas associadas à mioglobinúria, pode haver um defeito da glicólise. Existem muitas variações do teste de exercício do antebraço. Por segurança, deve-se realizar o teste sob condições isquêmicas a fim de prevenir insulto desnecessário ao músculo, causando rabdomiólise. Para realizar o teste, introduz-se um pequeno cateter permanente em uma veia antecubital. Obtém-se uma amostra inicial de sangue para medir o ácido láctico e a amônia. Os músculos do antebraço são exercitados pedindo-se que o paciente abra e feche vigorosamente a mão por 1 minuto. O sangue é então obtido em intervalos de 1, 2, 4, 6 e 10 minutos para comparação com a amostra de linha de base. Uma elevação de 3 a 4 vezes do ácido láctico é típica. A medição simultânea da amônia serve como controle, porque ela também deve elevar-se com o exercício. Nos pacientes com deficiência de miofosforilase ou outros defeitos glicolíticos, a elevação do ácido láctico está ausente ou é inferior ao normal, enquanto a elevação da amônia alcança os valores dos controles. Se não houver esforço, nem o ácido láctico nem a amônia se elevarão. Os pacientes com falência seletiva em aumentar a amônia podem ter deficiência de mioadenilato deaminase. Esse distúrbio foi descrito como causa da mioglobinúria, mas a deficiência dessa enzima em indivíduos assintomáticos torna a interpretação controversa.

Biópsia muscular A biópsia muscular é uma etapa importante para estabelecer o diagnóstico de miopatia. Em geral, é obtida dos músculos quadríceps ou bíceps braquial, menos comumente do músculo deltoide. A avaliação inclui uma combinação de técnicas – microscopia óptica, histoquímica, imunocitoquímica com uma bateria de anticorpos e microscopia eletrônica. Nem todas as técnicas são necessárias em todos os casos. É possível estabelecer um diagnóstico específico em muitos distúrbios. As células inflamatórias endomisiais que circundam e invadem as fibras musculares são observadas na polimiosite; infiltrados endomisiais semelhantes associados a fibras musculares que contêm vacúolos com borda e depósitos amiloides consistindo em inclusões positivas para SM-31, p62 e TDP-43 dentro das fibras são típicos de miosite de corpos de inclusão; e inflamação perimisial, perivascular, associada a atrofia perifascicular é típica de dermatomiosite. Além disso, as miopatias congênitas exibem características distintivas à microscopia óptica e à eletrônica essenciais ao diagnóstico. As miopatias mitocondriais e metabólicas (p. ex., glicogênio e doença de depósito de lipídeos) também demonstram perfis distintivos à histoquímica e microscopia eletrônica. O tecido muscular biopsiado pode ser enviado para a análise das enzimas metabólicas ou do DNA mitocondrial. Uma bateria de anticorpos está disponível para a identificação de proteínas anormais ajudando a diagnosticar tipos específicos de distrofia muscular. A análise pelo *Western blot* de amostras musculares pode ser realizada para verificar se determinadas proteínas musculares estão reduzidas em quantidade ou são de tamanho anormal.

MIOPATIAS HEREDITÁRIAS

Distrofia muscular refere-se a um grupo de doenças progressivas hereditárias, cada uma com características fenotípicas e genéticas singulares **(Quadros 462e.5, 462e.6 e 462e.7)**.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Esse distúrbio recessivo ligado ao cromossomo X, também chamado de *distrofia muscular pseudo-hipertrófica*, apresenta incidência de cerca de 1 por 5.200 meninos nascidos vivos.

Características clínicas A distrofia de Duchenne está presente ao nascimento, mas o distúrbio em geral se manifesta entre 3 e 5 anos de idade. Os meninos caem com frequência e apresentam dificuldade de acompanhar o ritmo dos amigos durante as brincadeiras. Os atos de correr, saltar e pular sempre são anormais. Aos 5 anos de idade, a fraqueza muscular é óbvia em exames musculares. Ao levantar-se do chão, o paciente utiliza as mãos para escalar a si próprio (manobra de Gowers **[Fig. 462e.4]**). As contraturas dos tendões aquileus e dos ligamentos iliotibiais tornam-se evidentes aos 6 anos de idade, quando a marcha digitígrada está associada a postura lordótica. A perda da força muscular é progressiva, com predileção pelos músculos proximais dos membros e flexores do pescoço; o comprometimento das pernas é mais intenso do que o dos braços. Entre os 8 e 10 anos de idade pode ser necessário o uso de muletas para a deambulação; as contraturas articulares bem como as limitações da flexão do quadril e da extensão dos joelhos, cotovelos e pulsos são agravadas pelo sentar prolongado. Antes do uso de glicocorticoides, a maioria dos meninos torna-se dependente de cadeira de rodas por volta dos 12 anos de idade. As contraturas tornam-se fixas e, com frequência, há desenvolvimento de escoliose progressiva, podendo estar associada a dor. A deformidade torácica com escoliose compromete a função pulmonar, já diminuída pela fraqueza muscular. Dos 16 aos 18 anos, os pacientes mostram-se predispostos a infecções pulmonares graves, às vezes fatais. Outras causas de morte são a aspiração de alimentos e a dilatação gástrica aguda.

Uma causa cardíaca de morte é incomum apesar da presença de miocardiopatia em quase todos os pacientes. A insuficiência cardíaca congestiva raramente ocorre, exceto na presença de estresse intenso, como pneumonia. As arritmias cardíacas são raras. O eletrocardiograma (ECG) típico apresenta aumento de RS na derivação V_1; ondas Q profundas e estreitas nas derivações precordiais; e ondas R precordiais direitas altas em V_1. Deficiência intelectual é comum na distrofia de Duchenne; o quociente de inteligência (QI) médio é cerca de 1 desvio-padrão (DP) abaixo da média. O comprometimento da função intelectual não parece progressivo e afeta mais a capacidade verbal do que o desempenho.

Características laboratoriais Os níveis séricos de creatina-quinase (CK) mostram-se invariavelmente elevados para 20 a 100 vezes o normal. Os níveis são anormais ao nascimento, mas declinam na doença tardia devido à inatividade e perda de massa muscular. A EMG apresenta características típicas de miopatia. A biópsia muscular revela fibras musculares de diversos tamanhos bem como pequenos grupos de fibras necróticas e em regeneração. O tecido conectivo e a gordura substituem as fibras musculares perdidas. Pode-se estabelecer o diagnóstico definitivo de distrofia de Duchenne com base na deficiência de distrofina na biópsia do tecido muscular ou por análise de mutações em leucócitos do sangue periférico, o que é discutido adiante.

A distrofia de Duchenne é causada por mutação do gene que codifica a distrofina, uma proteína de 427 kDa localizada na superfície interna do sarcolema da fibra muscular. O gene da distrofina tem um tamanho > 2.000 kb, por isso é um dos maiores genes humanos já identificados. Localiza-se no braço curto do cromossomo X, em Xp21. A mutação gênica mais comum é uma deleção. O tamanho da deleção varia, mas não se correlaciona com a intensidade da doença. As deleções não estão uniformemente distribuídas ao longo do gene, pois são mais comuns próximo do início (extremidade 5 ′) e no meio do gene. Com menor frequência, a distrofia de Duchenne é causada por duplicação do gene ou por mutação de ponto. A identificação de mutação específica permite o diagnóstico inequívoco, possibilita a avaliação precisa de portadores em potencial e é útil para o diagnóstico pré-natal.

O diagnóstico de distrofia de Duchenne também pode ser estabelecido pelo *Western blot* em amostras de biópsia muscular, revelando anormalidades na quantidade e no peso molecular da proteína distrofina. Além disso, a coloração imunocitoquímica do músculo com anticorpos contra a distrofina pode ser usada para comprovar a ausência ou deficiência de distrofina localizada na membrana do sarcolema. Os portadores da doença podem apresentar um padrão em mosaico, mas a análise da distrofina por meio de amostras de biópsia muscular para a detecção de portadores não é confiável.

Patogênese A distrofina é parte de um grande complexo de proteínas e glicoproteínas do sarcolema **(Fig. 462e.6)**. Liga-se à actina F na sua terminação amino e à β-distroglicana na terminação carboxila. Os complexos de β-distroglicana se ligam à α-distroglicana, a qual se liga à laminina na matriz extracelular (MEC). A laminina tem uma estrutura molecular heterotrimérica, disposta em forma de cruz, com uma cadeia pesada e duas cadeias leves, β_1 e γ_1. A cadeia pesada da laminina do músculo esquelético é designada laminina α_2. As proteínas do colágeno IV e VI também são encontradas na MEC. Como a β-distroglicana, as proteínas sarcoglicanas transmembrana também se ligam à distrofina; estas cinco proteínas (designadas α a ε-sarcoglicana) se ligam fortemente umas com as outras. Mais recentemente, observou-se que outras proteínas de membrana implicadas na distrofia muscular estão frouxamente associadas a componentes do complexo da distrofina. Essas incluem a caveolina-3, α_7 integrina e colágeno VI.

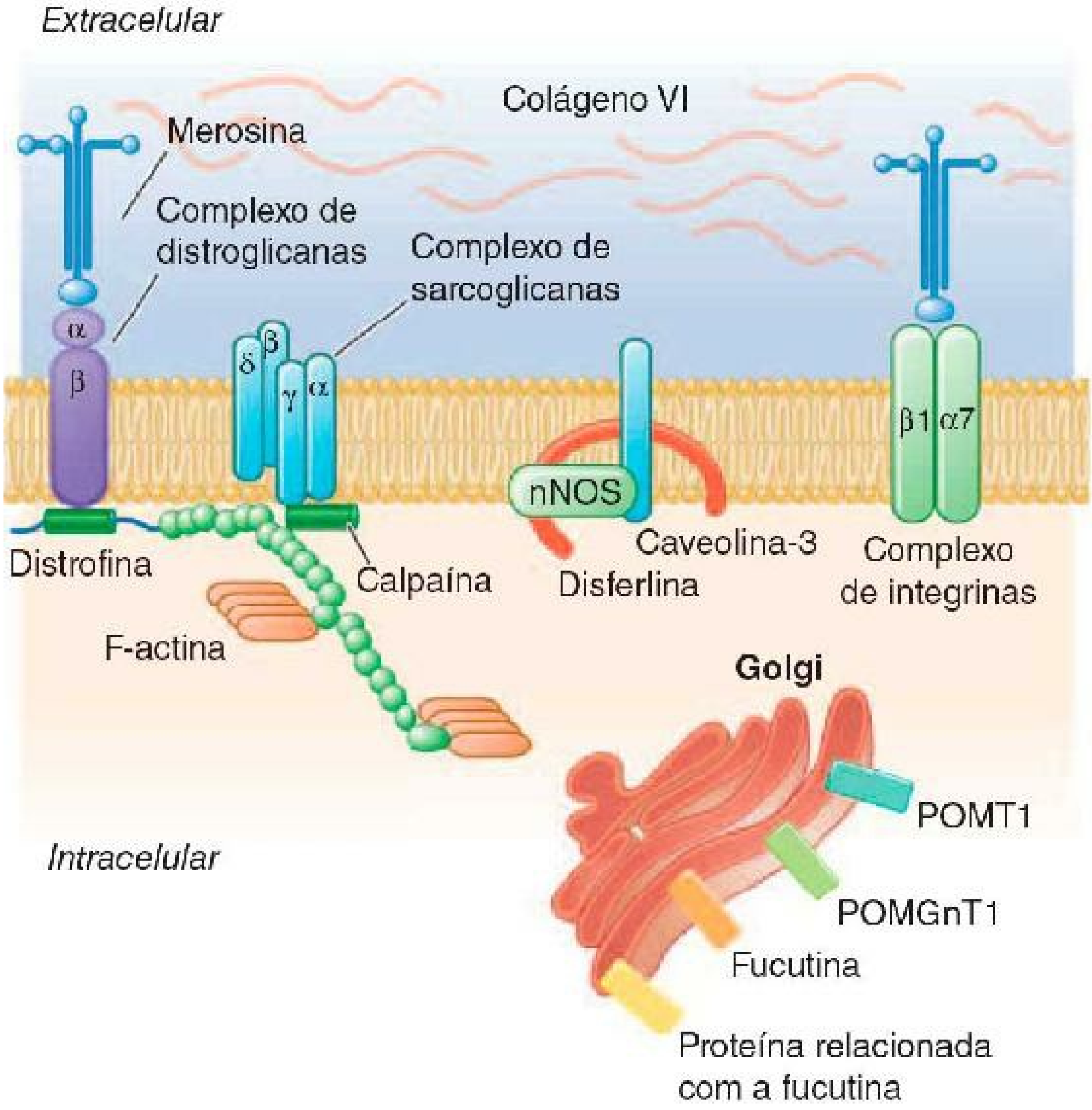
Extracelular
Colágeno VI
Merosina
Complexo de distroglicanas
Complexo de sarcoglicanas
α
β
δ
β
γ
α
β1
α7
nNOS
Distrofina
Calpaína
Caveolina-3
Disferlina
Complexo de integrinas
F-actina
Golgi
POMT1
POMGnT1
Fucutina
Proteína relacionada com a fucutina
Intracelular

FIGURA 462e.6 Proteínas selecionadas associadas às distrofias na membrana celular e complexo de Golgi.

A distrofina localiza-se na face citoplasmática da membrana muscular. Ela forma complexos com dois complexos de proteína transmembrana, os distroglicanos e sarcoglicanos. Os distroglicanos ligam-se à merosina da proteína matriz extracelular, que também forma complexos com integrinas β_1 e α_7 **(Quadros 462e.5, 462e.6 e 462e.7)**. A disferlina forma complexos com a caveolina-3 (que se liga a sintase de óxido nítrico neuronal ou nNOS), mas não com proteínas associadas a distrofina ou integrinas. Em algumas distrofias congênitas e distrofias musculares da cintura e dos membros (DMCM), há perda de função de diferentes enzimas que glicosilam α-distroglicana, que assim inibe a ligação adequada a merosina: POMT1, POMT2, POMGnT1, proteína relacionada com a fucutina e LARGE.

QUADRO 462e.5 **DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESSIVAS**

Tipo	Herança	Gene/proteína defeituosa	Idade de início	Características clínicas	Outros sistemas orgânicos acometidos
Duchenne	RX	Distrofina	Antes dos 5 anos	Fraqueza progressiva dos músculos das cinturas Incapaz de andar após os 12 anos de idade Cifoescoliose progressiva Insuficiência respiratória na segunda ou terceira década	Miocardiopatia Deficiência intelectual
Becker	RX	Distrofina	Início da infância até a idade adulta	Fraqueza progressiva dos músculos das cinturas Capaz de deambular após os 15 anos de idade Insuficiência respiratória pode ocorrer até a quarta década	Miocardiopatia
Cintura dos membros	AD/AR	Diversas (**Quadros 462e.6, 462e.7**)	Início da infância até o início da idade adulta	Fraqueza lentamente progressiva dos músculos das cinturas pélvica e escapular	± Miocardiopatia
Emery-Dreifuss	RX/AD	Emerin, lamina A/C Nesprina-1, nesprina -2, *TMEM43*	Infância até a idade adulta	Contraturas dos cotovelos/joelhos/tornozelos, fraquezas umeral e femoral	Miocardiopatia
Congênita	AR	Diversas	Ao nascimento ou nos primeiros meses	Hipotonia, contraturas, atraso dos marcos do desenvolvimento Evolução para insuficiência respiratória em alguns; evolução estática em outros	Anormalidades do SNC (hipomielinização, malformação) Anormalidades oculares
Miotônica[a] (DM1, DM2)	AD	DM1: Repetição de expansão CTG DM2: Repetição de expansão CCTG	Infância até idade adulta: pode ser na lactância se a mãe for acometida (apenas DM1)	Fraqueza lentamente progressiva da face, da cintura escapular e da dorsiflexão do pé Fraqueza proximal preferencial na DM2	Defeitos da condução cardíaca Deficiência intelectual Catarata Calvície frontal Atrofia gonadal
FSHD1	AD	*DUX4* 4q	Infância até a idade adulta	Fraqueza lentamente progressiva da face, da cintura escapular e da dorsiflexão do pé	Surdez

FSHD2	AD	*SMCHD1*			Doença de Coats (olho)
Oculofaríngea	AD	Expansão, proteína de ligação ao RNA poliA	Quinta a sexta década	Fraqueza lentamente progressiva dos músculos extraoculares, da faringe e dos membros	–

[a] Identificaram-se duas formas de distrofia miotônica, DM1 e DM2. Muitas manifestações se superpõem (ver texto).
Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; RX, recessiva ligada ao X; SNC, sistema nervoso central.

QUADRO 462e.6 DISTROFIAS MUSCULARES DA CINTURA E DOS MEMBROS (DMCM) AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Doença	Características clínicas	Características laboratoriais	Proteína anormal
DMCM1A	Início na segunda a oitava década A fraqueza muscular afeta os músculos distais dos membros, pregas vocais e músculos faríngeos	CK sérica 2 vezes o normal EMG miopática e pode ter descargas pseudomiotônicas Biópsia muscular: características de MMF	Miotilina
DMCM1B	Início na primeira ou segunda década Fraqueza proximal dos membros inferiores e miocardiopatia com defeitos da condução Alguns casos indistinguíveis da distrofia muscular de Emery-Dreifuss com contraturas articulares	CK sérica 3-5 vezes o normal EMG miopática	Lamina A/C
DMCM1C	Início no começo da infância Fraqueza proximal Sinal de Gowers, hipertrofia da panturrilha, músculos ondulados Cãibras musculares relacionadas com exercício	CK sérica 4-25 vezes o normal EMG miopática	Caveolina-3
DMCM1D	Início na segunda a sexta década Fraqueza muscular proximal e distal	CK sérica 2-3 vezes o normal EMG miopática Biópsia muscular: características de MMF	DNAJB6
DMCM1E	Início na primeira a sexta década Fraqueza muscular proximal e distal Miocardiopatia e arritmias	CK sérica 2-4 vezes o normal EMG miopática e pode ter descargas pseudomiotônicas Biópsia muscular: características de MMF	Desmina
DMCM1F	Início na lactância a sexta década Fraqueza proximal ou distal Pode ter contraturas iniciais semelhantes a síndrome de Emery-Dreifuss	CK sérica normal a 20 vezes normal EMG miopática Biópsia muscular pode apresentar aumento dos núcleos com palidez central, vacúolos com borda e inclusões filamentosas	TNPO3

Abreviações: CK, creatina-quinase; EMG, eletromiografia; MMF, miopatia miofibrilar.

QUADRO 462e.7 DISTROFIAS MUSCULARES DA CINTURA E DOS MEMBROS (DMCM) AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS

Doença	Características clínicas	Características laboratoriais	Proteína anormal
DMCM2A	Início na primeira ou segunda década	CK sérica 3-15 vezes o normal	Calpaína-3
	Escápula alada; sem hipertrofia da panturrilha; sem fraqueza muscular cardíaca ou respiratória	EMG miopática	
	Fraqueza proximal e distal; pode ter contraturas nos cotovelos, punhos e dedos	Biópsia muscular pode apresentar fibras musculares lobuladas	
DMCM2B	Início na segunda ou terceira década	CK sérica 3-100 vezes o normal	Disferlina
	Fraqueza muscular proximal no início, depois músculos distais (panturrilha) afetados	EMG miopática	
	A miopatia de Miyoshi é uma variante da DMCM2B com músculos da panturrilha afetados no início	Inflamação na biópsia muscular pode simular polimiosite	
DMCM2C-F	Início entre infância e adolescência	CK sérica 5-100 vezes o normal	γ, α, β, δ sarcoglicanas
	Distúrbio clínico semelhante às distrofias musculares de Duchenne e Becker	EMG miopática	
	Função cognitiva normal		
DMCM2G	Início entre 10 e 15 anos de idade	CK sérica 3-17 vezes o normal	Teletonina
	Fraqueza muscular proximal e distal	EMG miopática	
		Biópsia muscular não mostra vacúolos marginados	
DMCM2H	Início na primeira a terceira década	CK sérica 2-25 vezes o normal	Gene *TRIM32*
	Fraqueza muscular proximal	EMG miopática	
DMCM2I	Início na primeira a terceira década	CK sérica 10-30 vezes o normal	Proteína relacionada com fucutina
	Distúrbio clínico semelhante às distrofias musculares de Duchenne ou Becker	EMG miopática	
	Miocardiopatia e insuficiência respiratória podem ocorrer muito antes de fraqueza significativa		
	Função cognitiva normal		
DMCM2J[a]	Início na primeira a terceira década	CK sérica 1,5-2	Titina

	Fraqueza proximal dos membros inferiores Fraqueza distal leve Fraqueza progressiva causa a perda da deambulação	vezes o normal EMG miopática Biópsia muscular revela vacúolos marginados	
DMCM2K	Em geral, surge na lactância como síndrome de Walker-Warburg, mas pode apresentar-se no início da vida adulta com fraqueza proximal e anormalidades do SNC apenas menores	CK 10-20 vezes o normal EMG miopática	POMT1
DMCM2L	Surge na infância ou idade adulta Pode manifestar-se com atrofia de quadríceps e mialgia Alguns apresentam envolvimento precoce das panturrilhas na segunda década de vida, semelhante a miopatia de Miyoshi (disferlinopatia)	CK 8-20 vezes o normal EMG miopática	Anoctamina 5
DMCM2M	Em geral, surge na lactância como distrofia muscular congênita de Fukuyama, mas pode surgir no início da vida adulta, com fraqueza proximal e anormalidades do SNC apenas menores	CK 10-50 vezes o normal EMG miopática	Fucutina
DMCM2N	Em geral, surge na lactância como doença do músculo-olho-cérebro, mas pode apresentar-se na vida adulta com fraqueza proximal e anormalidades do SNC apenas menores	CK 5-20 vezes o normal EMG miopática	POMGnT1
DMCM2O	Em geral, surge na lactância como síndrome de Walker-Warburg, mas pode apresentar-se no início da vida adulta com fraqueza proximal e anormalidades do SNC apenas menores	CK 5-20 vezes o normal EMG miopática	POMT2
DMCM2P	Um caso relatado com apresentação no início da infância	CK >10 vezes o normal	α-distroglicana
DMCM2Q	Início na lactância até quarta década; fraqueza proximal; pode ter ptose e fraqueza extraocular; epidermólise bolhosa (também considerada uma síndrome miastênica congênita)	CK variável, mas em geral apenas levemente elevada EMG miopática Estimulação nervosa repetitiva pode apresentar decréscimo	Plectina 1
DMCM2R	Ver DMCM1E (**Quadro 462e.6**)	Ver DMCM1E	Desmina
DMCM2S	Início na lactância até sexta década Fraqueza proximal Anormalidades oculares comuns; ataxia de tronco e coreia Incapacidade intelectual leve a moderada Descendência huterita	CK 1,5-20 vezes o normal	TRAPC11

[a] A miopatia distal do tipo Udd é uma forma de deficiência de titina com fraqueza apenas dos músculos distais (ver **Quadro 462e.9**).

Abreviações: CK, creatina-quinase; EMG, eletromiografia; POMT1, proteína-O manosiltransferase 1; POMT2, proteína-O-manosiltransferase 2; POMGNT1, manose ligada a O beta 1,2-nacetilglucosaminiltransferase, TNPO3, transportina 3; TRAPC11, complexo de partícula proteica de transporte (tráfico), subunidade 11

O complexo distrofina-glicoproteínas parece conferir estabilidade ao sarcolema, embora a função de cada componente do complexo não seja completamente compreendida. A deficiência de um membro do complexo pode causar anormalidades nos outros componentes. Por exemplo, uma deficiência primária de distrofina (distrofia de Duchenne) pode levar à perda secundária das sarcoglicanas e da distroglicana. A perda primária de uma única sarcoglicana (ver “Distrofia muscular da cintura e dos membros”, adiante) resulta em perda secundária de outras sarcoglicanas na membrana sem afetar uniformemente a distrofina. Em qualquer caso, a ruptura dos complexos distrofina-glicoproteínas enfraquece o sarcolema, causando lacerações da membrana e uma cascata de eventos que acarreta necrose da fibra muscular. Esta sequência de eventos ocorre repetidamente durante a vida de um paciente com distrofia muscular.

TRATAMENTO DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Os glicocorticoides, administrados como prednisona na dose de 0,75 mg/kg/dia, reduzem de modo significativo o avanço da distrofia de Duchenne por até 3 anos. Alguns pacientes não toleram a terapia com glicocorticoides; o ganho de peso e o risco mais alto de fraturas, em particular, representam um obstáculo importante para alguns pacientes. Como em outras distrofias de herança recessiva supostamente oriundas da perda de função de um gene muscular fundamental, há otimismo de que a doença de Duchenne poderá se beneficiar de novos tratamentos que reponham o gene defeituoso ou a proteína faltante, ou implementem correções a jusante (p. ex., descarte de éxons mutantes ou continuação da leitura a partir de mutações que introduzam códons de parada).

DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

Essa forma menos grave de distrofia muscular ligada ao X resulta de defeitos alélicos do mesmo gene responsável pela distrofia de Duchenne. A distrofia muscular de Becker é aproximadamente 10 vezes menos frequente do que a de Duchenne.

Características clínicas O padrão de emaciação muscular na distrofia muscular de Becker é muito parecido com o observado na distrofia de Duchenne. Os músculos proximais, sobretudo dos membros inferiores, ficam intensamente acometidos. À medida que a doença avança, a fraqueza torna-se mais generalizada. Fraqueza significativa dos músculos faciais não é uma característica. Hipertrofia muscular, sobretudo das panturrilhas, é um achado precoce e proeminente.

A maioria dos pacientes com distrofia de Becker apresenta as primeiras dificuldades entre os 5 e 15 anos de idade, embora o início possa ocorrer na terceira ou quarta década ou até mais tarde. Por definição, os pacientes com distrofia de Becker deambulam até depois dos 15 anos de idade, enquanto os pacientes com distrofia de Duchenne costumam ficar limitados a uma cadeira de rodas aos 12 anos de idade. Os pacientes com distrofia de Becker têm expectativa de vida reduzida, porém a maioria sobrevive até a quarta ou a quinta décadas.

A deficiência intelectual pode ocorrer na distrofia de Becker, mas não é tão comum como na distrofia de Duchenne. Há comprometimento cardíaco na distrofia de Becker, podendo resultar em insuficiência cardíaca; alguns pacientes manifestam apenas insuficiência cardíaca. Outras apresentações menos comuns são a elevação assintomática da CK sérica, mialgias sem fraqueza e mioglobinúria.

Características laboratoriais Os níveis séricos de CK, os resultados da EMG e os achados à biópsia muscular são muito semelhantes aos da distrofia de Duchenne. O diagnóstico da distrofia muscular de Becker exige análise das amostras da biópsia muscular pelo *Western blot*, mostrando uma quantidade reduzida ou tamanho anormal de distrofina, ou análise de mutações do DNA em leucócitos do sangue periférico. O teste genético revela deleções ou duplicações do gene da distrofina em 65% dos pacientes com distrofia de Becker, aproximadamente a mesma porcentagem da distrofia de Duchenne. Nas distrofias de Becker e Duchenne, o tamanho da deleção do DNA não prediz a gravidade clínica; todavia, em cerca de 95% dos pacientes com distrofia de Becker, a deleção do DNA não altera a matriz de leitura de tradução do RNA mensageiro. Essas mutações “dentro da matriz” possibilitam a produção de alguma distrofina, o que explica a presença de distrofina alterada em vez de ausente na análise do *Western blot*.

TRATAMENTO DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

O uso de glicocorticoides na distrofia de Becker ainda não foi estudado adequadamente.

DISTROFIA MUSCULAR DA CINTURA E DOS MEMBROS

A síndrome de DMCM representa mais de um distúrbio. Ambos os sexos são acometidos, e o início varia entre o final da primeira década até a quarta década de vida. As DMCM se manifestam em geral com fraqueza progressiva dos músculos das cinturas pélvica e escapular. Podem ocorrer disfunção respiratória devido à fraqueza do diafragma bem como miocardiopatia.

A classificação sistemática da DMCM baseia-se na herança autossômica dominante (DMCM1) e autossômica recessiva (DMCM2). Sobreposta ao arcabouço da DMCM1 e

DMCM2, a classificação emprega um sistema de letras alfabéticas sequenciais (DMCM1A, DMCM2A, etc.). Os distúrbios recebem letras na ordem em que são identificados por ligação cromossômica. Isso resulta em uma lista sempre crescente de distúrbios resumida nos **Quadro 462e.6** e **462e.7**. Nenhum desses distúrbios é tão comum quanto as distrofinopatias; porém, os dados da prevalência das DMCM não foram reunidos sistematicamente para qualquer população heterogênea grande. Em populações clínicas encaminhadas a ambulatórios, a deficiência de proteína relacionada com a fucutina (FKRP) (DMCM2I), as calpainopatias (DMCM2A), as anoctaminopatias (DMCMD2L) e, em menor grau, as disferlinopatias (DMCM2B) surgiram como os distúrbios mais comuns.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Existem pelo menos cinco formas geneticamente distintas da distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED). As mutações de emerina são a causa mais comum de DMED ligada ao X, embora mutações em *FHL1* também possam ser associadas a um fenótipo semelhante, que também é ligado ao X. Mutações que envolvem o gene para lamina A/C são a causa mais comum de DMED autossômica dominante (também conhecida como DMCM1B) e também são uma causa comum de miocardiopatia hereditária. Menos comumente, a DMED autossômica dominante foi relatada com mutações na nesprina-1, nesprina-2 e *TMEM43*.

Características clínicas Contraturas proeminentes podem ser reconhecidas no início da infância e na adolescência, muitas vezes precedendo a fraqueza muscular. As contraturas persistem durante todo o curso da doença e estão presentes nos cotovelos, tornozelos e pescoço. A fraqueza muscular afeta os músculos umerais e fibulares no início e depois se estende em uma distribuição nas cinturas dos membros. A miocardiopatia pode ameaçar a vida e resultar em morte súbita. O espectro de defeitos do ritmo e da condução atriais inclui fibrilação e paralisia atriais, bem como bloqueio atrioventricular. Alguns pacientes têm miocardiopatia dilatada. As portadoras femininas da variante ligada ao X podem ter manifestações cardíacas que se tornam clinicamente significativas.

Características laboratoriais A CK sérica pode estar elevada em 2 a 10 vezes. A EMG é miopática. A biópsia muscular costuma mostrar características distróficas inespecíficas, embora casos associados a mutações de *FHL1* tenham características de miopatia miofibrilar. A imunocitoquímica revela ausência de coloração para a emerina dos mionúcleos na DMED ligada ao X, decorrente de mutações da emerina. O ECG demonstra anormalidades dos ritmos atrial e atrioventricular.

A DMED ligada ao X geralmente origina-se de defeitos no gene da emerina que codifica uma proteína do invólucro nuclear. As mutações de *FHL1* também são uma causa de distrofia escapuloperoneal ligada ao X, mas também podem apresentar-se com uma forma de DMED ligada ao X. A doença autossômica dominante pode ser causada por mutações no gene *LMNA*, o qual codifica laminas A e C; na proteína do invólucro nuclear sináptico 1 (*SYNE1*) ou 2 (*SYNE2*) que codifica nesprina 1 e nesprina 2, respectivamente; e mais recentemente na *TMEM43* que codifica LUMA. Essas proteínas são componentes essenciais da rede filamentosa subjacente à membrana nuclear interna. A perda da integridade estrutural do invólucro nuclear por defeitos na emerina, lamina A/C, nesprina 1, nesprina 2 e LUMA responde pelos fenótipos superpostos **(Fig. 462e.7)**.

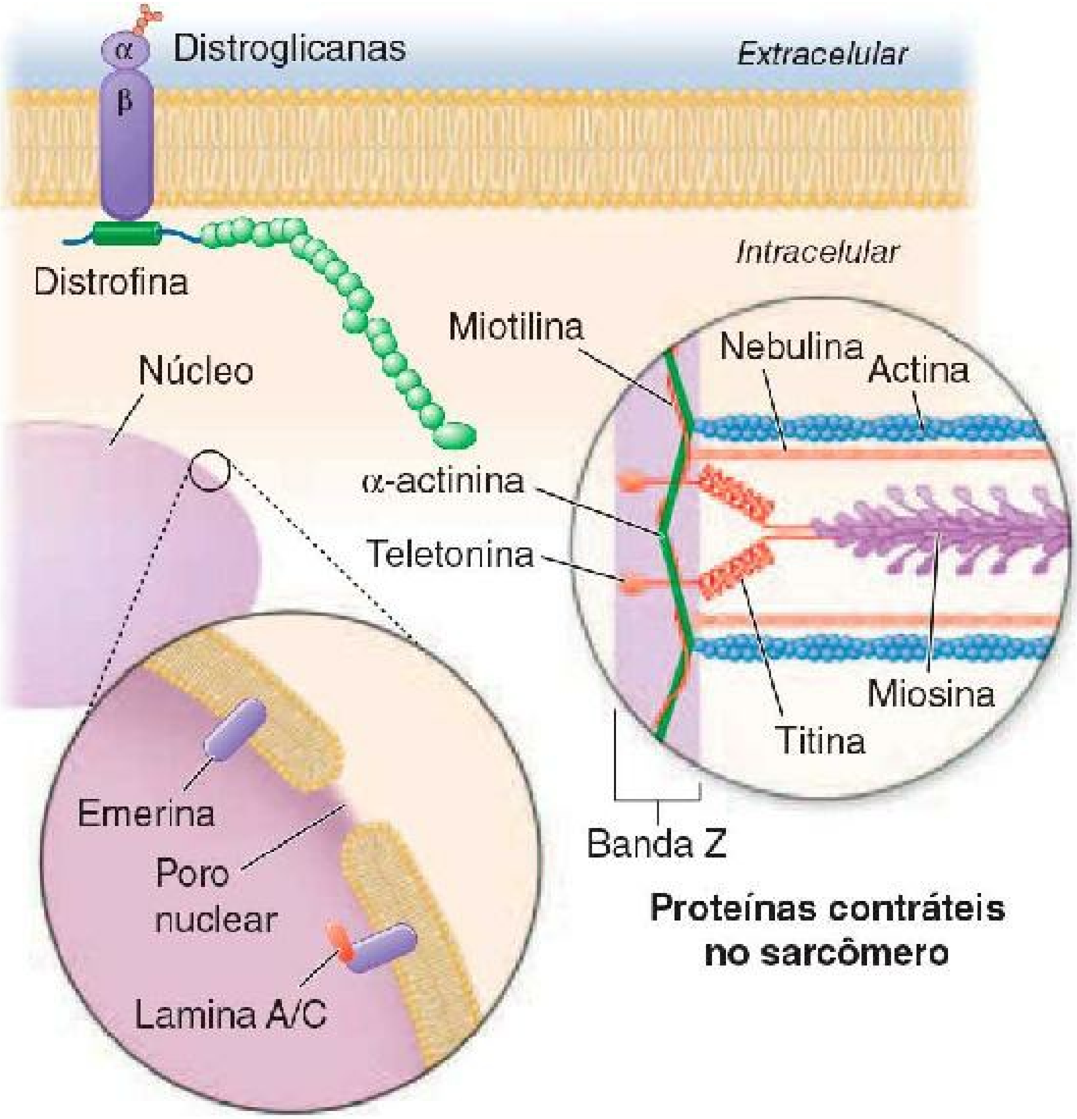
α
β
Distroglicanas
Extracelular
Intracelular
Distrofina
Núcleo
Miotilina
Nebulina
Actina
α-actinina
Teletonina
Miosina
Titina
Banda Z
Emerina
Poro nuclear
Lamina A/C
Proteínas contráteis no sarcômero

FIGURA 462e.7 Proteínas selecionadas associadas às distrofias musculares na membrana nuclear e no sarcômero. Como mostra o detalhe, a emerina e laminas A/C são constituintes da membrana nuclear interna. Várias proteínas associadas às distrofias estão representadas no sarcômero, como titina, nebulina, calpaína, teletonina, actinina e

miotilina. A posição do complexo distrofina-distroglicanas também é ilustrada.

TRATAMENTO DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Devem-se instituir cuidados de suporte para a incapacidade neuromuscular, incluindo, se necessário, recursos para a deambulação. O alongamento das contraturas é difícil. O tratamento da miocardiopatia e das arritmias (p. ex., uso precoce de um desfibrilador ou marca-passo cardíaco) pode salvar vidas.

DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA (DMC)

Esta não é uma entidade única, mas um grupo de distúrbios com graus variáveis de fraqueza muscular, comprometimento do SNC e anormalidades oculares.

Características clínicas Como um grupo, as DMC apresentam-se ao nascimento ou nos primeiros meses de vida com hipotonia e fraqueza muscular proximal ou generalizada. Observa-se hipertrofia dos músculos da panturrilha em alguns pacientes. Os músculos faciais podem ser fracos, mas outros músculos inervados por nervos cranianos são poupados (p. ex., os músculos extraoculares são normais). A maioria dos pacientes tem contraturas articulares de graus variáveis nos cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos. As contraturas presentes ao nascimento denominam-se *artrogripose*. Alguns casos manifestam insuficiência respiratória.

O SNC é afetado em algumas formas de DMC. Na deficiência de merosina e FKRP, a ressonância magnética (RM) pode revelar hipomielinização cerebral, embora apenas um pequeno número de pacientes tenha deficiência intelectual e convulsões. Três formas de distrofia muscular congênita apresentam comprometimento cerebral grave. Elas incluem a distrofia muscular congênita de Fukuyama (DMCF), a doença músculo-olho-cérebro (MOC) e a síndrome de Walker-Warburg (SWW). Os pacientes ficam gravemente incapacitados nesses três distúrbios. Nas doenças MOC e na SWW, mas não na DMCF, as anormalidades oculares afetam a visão. A SWW é a distrofia muscular congênita mais grave, levando à morte por volta de 1 ano de idade.

Características laboratoriais A CK sérica mostra-se intensamente elevada em todos esses distúrbios. A EMG é miopática, e as biópsias musculares revelam características distróficas inespecíficas. A merosina, ou cadeia α_2 da laminina (proteína da lâmina basal), mostra-se deficiente em volta das fibras musculares na deficiência de merosina. As biópsias de pele também demonstram defeitos da cadeia α_2 da laminina. Nos outros distúrbios (deficiência de FKRP, DMCF, doença MOC, SWW), há coloração anormal da α-distroglicana nos músculos. Na deficiência de merosina, é comum haver hipomielinização cerebral, e uma série de malformações cerebrais é encontrada na

DMCF, doença MOC e SWW.

Todas as formas de DMC são herdadas como distúrbios autossômicos recessivos. As ligações cromossômicas e os defeitos gênicos específicos são apresentados no **Quadro 462e.8**. Com exceção da merosina, os demais defeitos gênicos afetam a glicosilação pós-tradução da α-distroglicana. Acredita-se que essa anormalidade afete a ligação à merosina e leve ao enfraquecimento do complexo distrofina-glicoproteínas, instabilidade da membrana muscular e/ou anormalidades da contração muscular. As DMC com fenótipos cerebrais e oculares provavelmente envolvem a glicosilação defeituosa de proteínas adicionais, respondendo pelos fenótipos mais extensos.

QUADRO 462e.8 DISTROFIAS MUSCULARES CONGÊNITAS[a]

Doença	Características clínicas	Características laboratoriais	Proteína anormal
Deficiência de merosina	Início ao nascimento com hipotonia, contraturas articulares, marcos tardios, fraqueza muscular generalizada Hipomielinização cerebral, menos frequentemente displasia cortical Em geral inteligência normal, alguns com DI (~6%) e convulsões (~8%) Deficiência parcial leva a fenótipo mais leve (quadro de DMCM)	CK sérica 5-35 vezes o normal EMG miopática ECN anormal em alguns casos	Cadeia de laminina α_2
Deficiência de proteína relacionada com a fucutina[b]	Início ao nascimento ou logo depois Hipotonia e problemas alimentares Fraqueza dos músculos proximais, especialmente cintura escapular Hipertrofia dos músculos da perna Contraturas articulares Cognição normal	CK sérica 10-50 vezes o normal EMG miopática ECN normal	Proteína relacionada com fucutina
Distrofia muscular congênita de Fukuyama[b]	Início ao nascimento Hipotonia, contraturas articulares Fraqueza muscular generalizada Hipertrofia dos músculos da panturrilha Convulsões, DI Miocardiopatia	CK sérica 10-50 vezes o normal EMG miopática ECN normal RM mostra hidrocefalia e hipomielinização periventricular e frontal	Fucutina
Doença músculo-olho-cérebro	Início ao nascimento, hipotonia Anormalidades oculares incluem: miopia progressiva, catarata e nervo óptico, glaucoma, alterações pigmentares da retina Fraqueza muscular progressiva Contraturas articulares Convulsões, DI	CK sérica 5-20 vezes o normal RM mostra hidrocefalia, lissencefalia em pedra de calçamento, corpo caloso e hipoplasia cerebelar, hipomielinização cerebral	*N*-acetil-glucosaminil transferase (POMGnT1)
Síndrome de Walker-Warburg[b]	Início ao nascimento, hipotonia Fraqueza muscular generalizada Contraturas articulares Microftalmia, displasia de retina, buftalmia, glaucoma, catarata Convulsões, DI	CK sérica 5-20 vezes o normal RM mostra lissencefalia em pedra de calçamento, hidrocefalia, encefalocele, corpo caloso ausente	*O*-manoxiltransferase-1 (POMT1)

[a]Todos são herdados como traços recessivos. [b]Há uma sobreposição fenotípica entre os distúrbios relacionados com glicosilação defeituosa. No músculo, isso é consequência de glicosilação alterada de distroglicanos; no cérebro/olho, outras proteínas glicosiladas estão envolvidas. Clinicamente, a síndrome de Walker-Warburg é mais grave, com morte em 1 ano.

Abreviações: CK, creatina-quinase; ECN, estudo da condução nervosa; EMG, eletromiografia; DI, deficiência intelectual; DMCM, distrofia muscular da cintura e dos membros; RM, ressonância magnética.

TRATAMENTO DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA

Não há tratamento específico para a DMC. Uma posição sentada apropriada, na cadeia de rodas, é importante. Alguns pacientes necessitam de tratamento da epilepsia e das manifestações cardíacas.

DISTROFIA MIOTÔNICA

Distrofia miotônica (DM) também é conhecida como doença de Steinert. A doença compõe-se de pelo menos dois distúrbios clínicos com fenótipos superpostos e defeitos genéticos moleculares distintos: distrofia miotônica tipo 1 (DM1), a doença clássica originalmente descrita por Steinert, e distrofia miotônica tipo 2 (DM2), também chamada de *miopatia miotônica proximal* (PROMM).

Características clínicas A expressão clínica da DM1 varia amplamente e envolve muitos sistemas além dos músculos. Os pacientes acometidos têm uma aparência típica de “fácies em machadinha” devido à atrofia e fraqueza dos músculos temporais, masseteres e faciais. A calvície frontal também é típica da doença. Os músculos do pescoço (incluindo os flexores e esternocleidomastóideo) e os músculos distais dos membros são acometidos no início. A fraqueza dos extensores dos pulsos, extensores dos dedos e músculos intrínsecos das mãos compromete a função. A fraqueza do músculo dorsiflexor do tornozelo pode levar ao pé caído. Os músculos proximais permanecem fortes durante a evolução da doença, embora a atrofia e fraqueza preferenciais dos músculos quadríceps ocorram em muitos pacientes. O comprometimento do palato, faringe e língua produz uma fala disártrica, voz anasalada e problemas na deglutição. Alguns pacientes apresentam fraqueza do diafragma e dos músculos intercostais, resultando em disfunção respiratória.

A miotonia, que geralmente aparece até os 5 anos de idade, é demonstrável pela percussão da eminência tênar, da língua e dos músculos extensores do pulso. A miotonia causa o lento relaxamento do aperto de mão após fechamento voluntário vigoroso. A emaciação muscular avançada dificulta a detecção de miotonia.

Os distúrbios cardíacos são comuns em pacientes com DM1. As anormalidades ao ECG consistem em bloqueio atrioventricular de primeiro grau e comprometimento mais extenso do sistema de condução. Podem ocorrer bloqueio atrioventricular total e morte súbita. A insuficiência cardíaca congestiva é incomum, mas pode resultar de *cor pulmonale* secundário à insuficiência respiratória. Prolapso da valva mitral também ocorre comumente. Outras manifestações associadas consistem em deficiência intelectual, hipersonia, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, resistência à insulina bem como redução das motilidades esofágica e colônica.

A *distrofia miotônica congênita* é uma forma mais grave de DM1 e ocorre em cerca de 25% dos recém-nascidos de mães afetadas. Caracteriza-se por fraqueza facial e bulbar grave, disfunção respiratória neonatal transitória e deficiência intelectual.

A DM2, ou PROMM, exibe um padrão distinto de fraqueza muscular envolvendo principalmente os músculos proximais. As outras manifestações da doença se superpõem à DM1, como cataratas, atrofia testicular, resistência à insulina, constipação, hipertonia e deficiência cognitiva. Os defeitos da condução cardíaca ocorrem, porém são menos comuns, e a fácies em machadinha e calvície frontal são manifestações menos constantes. Uma diferença marcante é a impossibilidade de identificar claramente uma forma congênita de DM2.

Características laboratoriais O diagnóstico de distrofia miotônica geralmente pode ser estabelecido com base nos achados clínicos. Os níveis séricos de CK são normais ou um pouco elevados. As evidências de miotonia na EMG estão presentes na maioria dos casos de DM1, porém podem ser mais escassas na DM2. A biópsia muscular revela atrofia do músculo, que pode envolver seletivamente as fibras do tipo 1 em 50% dos casos, e fibras anelares na DM1, mas não na DM2. Em geral, podem-se observar vários núcleos interiorizados em cada fibra muscular bem como fibras com grupos nucleares picnóticos na DM1 e DM2. A necrose de fibras musculares e o aumento do tecido conectivo, comuns em outras distrofias musculares, são menos evidentes na distrofia miotônica.

A DM1 e DM2 são distúrbios autossômicos dominantes. Mutações novas não parecem contribuir para o total de indivíduos acometidos. A DM1 é transmitida por uma mutação intrônica que consiste na expansão instável de uma repetição do trinucleotídeo CTG no gene de uma proteína-quinase de serinatreonina (denominado *DMPK*) no cromossomo 19q13.3. Um aumento da gravidade do fenótipo da doença em gerações sucessivas (antecipação genética) é acompanhado de aumento no número de repetições do trinucleotídeo. Um tipo similar de mutação foi identificado na síndrome do X frágil **(Cap. 451e)**. A repetição de trincas instáveis na distrofia miotônica pode ser usada para o diagnóstico pré-natal. A doença congênita ocorre quase exclusivamente em recém-nascidos de mães acometidas; é possível que os espermatozoides com grande expansão das repetições de trincas não funcionem bem.

A DM2 é causada por uma mutação com a expansão do DNA que consiste em uma repetição CCTG no íntron 1 do gene *ZNF9* localizado no cromossomo 3q13.3-q24.

Acredita-se que o gene codifique uma proteína de ligação ao RNA expressa em muitos tecidos, como o músculo esquelético e miocárdio.

As expansões do DNA na DM1 e DM2 quase certamente prejudicam a função muscular por um ganho tóxico de função do mRNA mutante. Na DM1 e DM2, o RNA mutante parece formar inclusões intranucleares compostas de RNA aberrante. Essas inclusões de RNA sequestram proteínas de ligação ao RNA essenciais para o *splicing* adequado de uma variedade de outros mRNAs. Isso leva a uma transcrição anormal de múltiplas proteínas em uma variedade de sistemas de tecidos/órgãos, por sua vez causando as manifestações sistêmicas de DM1 e DM2.

TRATAMENTO DISTROFIA MIOTÔNICA

A miotonia da DM1 raras vezes exige tratamento, porém alguns pacientes com DM2 são significativamente incomodados pelo desconforto relacionado com a rigidez muscular associada. A fenitoína e mexiletina são os agentes preferidos para o paciente eventual que precisa de um fármaco antimiotonia; outros agentes, em particular a quinina e a procainamida, podem piorar a condução cardíaca. Deve-se considerar a inserção de um marca-passo cardíaco nos pacientes com síncope inexplicada, anormalidades graves do sistema de condução, com evidências de bloqueio atrioventricular de segundo grau, ou distúrbios da condução trifascicular com o prolongamento acentuado do intervalo PR. As órtoses moldadas de pé-tornozelo ajudam a estabilizar a marcha nos pacientes com queda do pé. A sonolência diurna excessiva com ou sem apneia do sono não é incomum. Os estudos do sono, o suporte respiratório não invasivo (pressão positiva da via respiratória com dois níveis – BiPAP) e o tratamento com modafinila podem ser benéficos.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOUMERAL (DFEU)

Essa forma de distrofia muscular tem prevalência de cerca de 1 em 20.000. Existem duas formas de DFEU que têm patogênese semelhante, como será descrito. A maior parte dos pacientes tem DFEU tipo 1 (95%), enquanto cerca de 5% têm DFEU2. A DFEU1 e a DFEU2 são clínica e histologicamente idênticas. A DFEU não deve ser confundida com as distrofias escapuloperoneais geneticamente distintas.

Características clínicas O distúrbio em geral começa na infância ou no início da idade adulta. Na maioria dos casos, fraqueza facial é a manifestação inicial, aparecendo como incapacidade de sorrir, assobiar ou fechar completamente os olhos. A fraqueza da cintura escapular, em vez da dos músculos faciais, é o que costuma levar o paciente a procurar auxílio médico. A perda dos músculos estabilizadores da escápula dificulta a elevação dos braços. A escápula alada **(Fig. 462e.3)** evidencia-se às tentativas de abdução e movimento para frente dos braços. Os músculos bíceps e tríceps podem estar intensamente acometidos, com preservação relativa dos músculos deltoides. A fraqueza sempre é pior para a extensão do que a flexão do pulso, enquanto a fraqueza dos músculos do compartimento anterior das pernas pode induzir ao pé caído.

Na maioria dos pacientes, a fraqueza permanece restrita aos músculos da face, dos membros superiores e músculos distais dos membros inferiores. Em 20% dos pacientes, a fraqueza avança e envolve os músculos da cintura pélvica, resultando em grave comprometimento funcional e possível dependência de cadeira de rodas.

Os pacientes com DFEU em geral não apresentam comprometimento de outros sistemas orgânicos, embora hipertensão lábil seja comum e exista maior incidência de surdez neural. Também ocorre *doença de Coats*, distúrbio que consiste em telangiectasia, exsudação e descolamento da retina.

Características laboratoriais O nível sérico de CK mostra-se normal ou um pouco elevado. Em geral, a EMG indica padrão miopático. A biópsia muscular revela características inespecíficas de miopatia. Em algumas amostras de biópsia, observa-se infiltrado inflamatório proeminente, que geralmente tem distribuição multifocal. A causa ou a importância desse achado são desconhecidas.

Estabeleceu-se um padrão de herança autossômica dominante com penetrância quase completa, mas cada membro da família deve ser examinado à procura da doença, pois cerca de 30% dos indivíduos acometidos desconhecem o problema. A DFEU está associada a deleções de repetições de 3,3 kb sucessivas em 4q35. A deleção reduz o número de repetições a um fragmento <35 kb na maioria dos pacientes. Dentro dessas repetições está o gene *DUX4*, que em geral não é expresso. Em pacientes com DFEU1, essas deleções em caso de polimorfismo específico levam à hipometilação da região e expressão tóxica do gene *DUX4*. Em pacientes com DFEU2, não há deleção, mas uma mutação em *SMCHD1*. Curiosamente, no caso do mesmo polimorfismo novamente se observa hipometilação da região e a expressão permissiva do gene *DUX4*. Tanto em DFEU1 como DFEU2, há superexpressão do transcrito *DUX4*.

TRATAMENTO DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOUMERAL

Não há tratamento específico disponível; as órteses pé-tornozelo são úteis para o pé caído. Os procedimentos para a estabilização escapular melhoram a escápula alada, mas podem não melhorar a função.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Esta forma de distrofia muscular representa um dos vários distúrbios caracterizados por oftalmoplegia externa progressiva, que consiste em ptose lentamente progressiva e limitação dos movimentos oculares com a preservação das reações pupilares à luz e à acomodação. Os pacientes em geral não se queixam de diplopia, ao contrário dos pacientes que apresentam distúrbios com início mais agudo da fraqueza muscular ocular (p. ex., *miastenia gravis*).

Características clínicas A distrofia muscular oculofaríngea tem início tardio; geralmente se apresenta com ptose e/ou disfagia entre a quarta e sexta décadas de vida. O comprometimento dos músculos extraoculares é menos acentuado na fase inicial, mas pode ser grave depois. O problema da deglutição pode se tornar debilitante e resultar em acúmulo de secreções bem como repetidos episódios de aspiração. Também há fraqueza leve do pescoço e dos membros.

Características laboratoriais O nível sérico de CK pode ser 2 a 3 vezes o normal. Achados miopáticos na EMG são típicos. À biópsia, as fibras musculares contêm vacúolos marginados, os quais, à microscopia eletrônica, apresentam espirais membranosas, acúmulo de glicogênio e outros resíduos inespecíficos relacionados com lisossomos. Uma característica singular da distrofia oculofaríngea é a presença de filamentos tubulares, de 8,5 nm de diâmetro, nos núcleos das células musculares.

A distrofia oculofaríngea apresenta padrão de herança autossômica dominante com penetrância completa. A incidência é alta em franco-canadenses e famílias hispano-americanas do sudoeste dos Estados Unidos (EUA). Há relatos de grandes famílias descendentes de italianos e judeus da Europa oriental. O defeito molecular na distrofia muscular oculofaríngea é a expansão sutil de um segmento de repetições de polialanina simples localizada na proteína que se liga ao poli-RNA (PABP2) no músculo.

TRATAMENTO DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

A disfagia pode causar desnutrição significativa e inanição, fazendo da distrofia muscular oculofaríngea uma doença potencialmente fatal. A miotomia cricofaríngea pode melhorar a deglutição, embora não previna a aspiração. Os suportes de pálpebras podem melhorar a visão quando a ptose obstrui a visão; os candidatos à cirurgia da ptose devem ser cuidadosamente selecionados – aqueles com fraqueza facial grave não se beneficiam da cirurgia.

MIOPATIAS DISTAIS

Um grupo de doenças musculares, as miopatias distais, distingue-se por sua distribuição distal preferencial da fraqueza muscular, ao contrário da maioria dos distúrbios musculares associados à fraqueza proximal. As principais miopatias distais estão resumidas no **Quadro 462e.9**.

Características clínicas As *miopatias distais de Welander, Udd* e *Markesbery-Griggs* são distúrbios dos músculos distais dos membros de herança dominante e início tardio, em geral surgindo após os 40 anos de idade. A miopatia distal de Welander envolve preferencialmente os extensores do pulso e dos dedos, enquanto as outras estão associadas a fraqueza tibial anterior, levando a pé caído progressivo. A *miopatia distal de Laing* também tem herança dominante e é anunciada por fraqueza tibial; contudo, distingue-se por início na infância ou começo da idade adulta. A *miopatia distal de Nonaka* e a *miopatia de Miyoshi* distinguem-se por herança autossômica recessiva e início no final da adolescência ou segunda década. A miopatia de Nonaka e de Williams causa fraqueza tibial anterior, enquanto a miopatia de Miyoshi é singular no fato de que os músculos gastrocnêmios são preferencialmente acometidos no início. Por fim, as *miopatias miofibrilares* (MMF) são um grupo clínica e geneticamente heterogêneo de distúrbios que podem estar associados a fraqueza distal proeminente; são herdados em um padrão autossômico dominante ou recessivo. Notavelmente, a miopatia de Markesbery-Griggs (causada por mutações em ZASP) e a DMCM1B (causada por mutações na miotilina) são na verdade subtipos de miopatia miofibrilar.

Características laboratoriais A CK sérica é particularmente útil ao diagnóstico da miopatia de Miyoshi, pois se mostra muito elevada. Nos outros distúrbios, a CK sérica fica apenas um pouco aumentada. A EMG é miopática. Nas MMF, descargas miotônicas ou pseudomiotônicas são comuns. A biópsia muscular mostra características distróficas inespecíficas e, exceto nas miopatias distais de Laing e Nonaka, frequentemente detecta vacúolos marginados. A MMF está associada ao acúmulo de inclusões densas bem como material amorfo mais bem visto na coloração tricrômica de Gomori e ruptura miofibrilar na microscopia eletrônica. A imunocoloração às vezes demonstra acúmulo de desmina e outras proteínas na MMF, grandes depósitos de cadeia pesada de miosina na região subsarcolêmica das fibras musculares do tipo 1 na miopatia de Laing e disferlina reduzida ou ausente na miopatia de Miyoshi.

Os genes afetados e seus produtos são citados no **Quadro 462e.9**.

QUADRO 462e.9 MIOPATIAS DISTAIS

Doença	Características clínicas	Características laboratoriais	Proteína anormal
Miopatia distal de Welander	Início na quinta década Fraqueza começa nas mãos Lenta progressão com extensão aos músculos distais dos membros	CK sérica 2-3 vezes o normal EMG miopática ECN normal Biópsia muscular mostra características distróficas e	AD Cromossomo 2p13 TIA1

	inferiores Expectativa de vida normal	vacúolos marginados	
Distrofia muscular tibial (Udd)	Início na quarta a oitava década Fraqueza distal dos membros inferiores (distribuição tibial) Membros superiores em geral normais Expectativa de vida normal	CK sérica 2-4 vezes o normal EMG miopática ECN normal Biópsia muscular mostra características distróficas e vacúolos marginados Titina ausente na linha M do músculo	AD Titina AR (associada a fraqueza mais proximal – DMCM2J)
Miopatia distal de Markesbery-Griggs	Início na quarta a oitava década Fraqueza distal dos membros inferiores (distribuição tibial) com evolução para os músculos distais dos braços e músculos proximais	CK sérica em geral um pouco elevada EMG revela miopatia irritativa Biópsias musculares demonstram vacúolos marginados e características de MMF	AD Emenda alternativa da proteína contendo motivo PDX da faixa Z (ZASP)
Miopatia distal de Laing	Início na infância à terceira década Fraqueza distal dos membros inferiores (distribuição tibial anterior) e flexores do pescoço afetados precocemente Pode ter miocardiopatia	CK sérica é normal ou um pouco elevada Biópsias musculares em geral não apresentam vacúolos marginados, mas podem apresentar corpos hialinos com acúmulo de miosina Observam-se grandes depósitos de cadeia pesada de miosina nas fibras musculares do tipo 1	AD Cadeia pesada 7 da miosina
Miopatia distal de Nonaka (miopatia hereditária autossômica recessiva com corpúsculos de inclusão)	Início na segunda a terceira década Fraqueza distal dos membros inferiores (distribuição tibial anterior) Pode haver fraqueza distal leve dos membros superiores no início Progressão para outros músculos, poupando o quadríceps Pode perder a deambulação aos 10 a 15 anos	CK sérica 3-10 vezes o normal EMG miopática ECN normal Características distróficas na biópsia muscular mais vacúolos marginados, filamentos de 15 a 19 nm dentro dos vacúolos	AR Gene *GNE*: UDP-*N*-acetilglicosamina 2-epimerase/*N*-acetilmanosaminoquinase Alélica com miopatia hereditária com corpúsculos de inclusão
Miopatia de Miyoshi[a]	Início na segunda a terceira década Fraqueza dos membros inferiores nos músculos do compartimento posterior Progressão acarreta fraqueza de outros grupos musculares Cerca de 33% dos casos perde a deambulação após 10 a 15 anos	CK sérica 20-100 vezes o normal EMG miopática ECN normal Biópsia muscular mostra características distróficas inespecíficas frequentemente com infiltração celular inflamatória; sem vacúolos marginados	AR Alélica com DMCM2B (ver **Quadro 462e.7**) Disferlina
Miopatia de Williams	Fraqueza distal dos membros inferiores (distribuição tibial anterior)	Biópsia muscular pode mostrar vacúolos marginados e características de MMF	Ligado ao X Filamina-C

Miopatias miofibrilares	Início na infância até idade adulta avançada A fraqueza pode ser distal, proximal ou generalizada Miocardiopatia e envolvimento respiratório não são incomuns	CK sérica pode ser normal ou moderadamente elevada EMG miopática e, muitas vezes, associada a descargas miopáticas Biópsia muscular demonstra acúmulo anormal de desmina e outras proteínas, vacúolos marginados e degeneração miofibrilar	Geneticamente heterogêneas AD Miotilina (também conhecida como DMCM 1A) ZASP (ver miopatia distal de Markesbery-Griggs) Filamina-C Desmina Alfa B cristalina Bag3 Titina DNAJB6 TNPO3 AR Desmina Ligada ao X FHL1

[a]O fenótipo de miopatia de Miyoshi pode também ser observado com mutações em ANO-5 que codifica anoctamina 5 (alélico a DMCM2L).
Abreviações: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; CK, creatina-quinase; ECN, estudo da condução nervosa; EMG, eletromiografia; MMF, miopatia miofibrilar.

TRATAMENTO MIOPATIAS DISTAIS

A terapia ocupacional é oferecida para perda de função das mãos; as órteses do pé-tornozelo conferem suporte aos músculos distais dos membros inferiores. As MMF podem estar associadas a miocardiopatia (insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias) e insuficiência respiratória, que podem exigir tratamento clínico. A miopatia distal do tipo de Laing também pode ser associada a miocardiopatia.

MIOPATIAS CONGÊNITAS

Esses raros distúrbios diferem das distrofias musculares pela presença de anormalidades histoquímicas e estruturais específicas no músculo. Embora sejam principalmente distúrbios da lactância ou segunda infância, três formas que podem apresentar-se na idade adulta são descritas aqui: doença de zonas centrais, miopatia nemalínica (ou dos bastões nemalínicos) e miopatia centronuclear (miotubular). A miopatia sarcotubular é causada por mutações em *TRIM-32* e é idêntica a DMCM2H. Outros tipos, como miopatia de minizonas (doença de minizonas múltiplas) e miopatia com corpúsculos em impressão digital, não são analisados.

DOENÇA DE ZONAS CENTRAIS

Os pacientes com a doença de zonas centrais podem apresentar redução dos movimentos fetais e apresentação pélvica. A hipotonia e o atraso dos marcos do desenvolvimento motor, em particular a deambulação, são comuns. Mais tarde na infância, os pacientes desenvolvem problemas para subir escadas, correr e se levantar do chão. Ao exame físico, observa-se fraqueza facial leve, dos flexores do pescoço e dos músculos proximais dos membros. As pernas são mais afetadas do que os braços. As anormalidades esqueléticas incluem luxação congênita do quadril, escoliose e pé cavo; também pode ocorrer pé torto. A maioria dos casos não é progressiva, mas há exceções bem documentadas. A suscetibilidade à hipertermia maligna deve ser considerada um fator de risco em potencial nos pacientes com a doença de zonas centrais. Séries recentes demonstraram que muitos casos de miopatia axial de início tardio em que os pacientes manifestam-se com coluna curvada (camptocormia) ou fraqueza de extensor de pescoço (miopatia de extensor de pescoço) são causadas por mutações no gene receptor de rianodina (*RYR1*). Isso ilustra o espectro interessante das mutações de *RYR1*.

O nível sérico de CK costuma ser normal. A EMG com agulha demonstra um padrão miopático. A biópsia muscular mostra fibras com zonas centrais ou distintas excêntricas únicas ou múltiplas (*núcleos*) desprovidas de enzimas oxidativas. Os núcleos ocorrem preferencialmente nas fibras de tipo 1 e representam sarcômeros precariamente alinhados associados a *streaming* de disco Z.

Uma herança autossômica dominante é típica; casos esporádicos também ocorrem. Como dito antes, essa miopatia é causada por mutações pontuais de *RYR1*, que codifica o canal de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético; as mutações desse gene também são responsáveis por alguns casos de hipertermia maligna hereditária **(Cap. 23)**. A hipertermia maligna é um distúrbio alélico; mutações C-terminais do gene *RYR1* predispõem a essa complicação.

O tratamento específico não é necessário, mas estabelecer o diagnóstico de doença de zonas centrais sim, porque esses pacientes apresentam sabida predisposição à hipertermia maligna durante anestesias.

MIOPATIA NEMALÍNICA

O termo *nemalina* refere-se à presença peculiar de bastões ou estruturas filiformes (do grego *nema*, “filamento”) nas fibras musculares. A miopatia nemalínica é clinicamente heterogênea. Uma forma neonatal grave apresenta-se com hipotonia bem como dificuldades alimentares e respiratórias, levando à morte precoce. A miopatia nemalínica costuma se manifestar na lactância ou segunda infância, com atraso dos marcos do desenvolvimento motor. A evolução é não progressiva ou lentamente progressiva. O aspecto físico é marcante devido à face estreita e longa, palato em ogiva e aparência de boca aberta em razão do prognatismo da mandíbula. Outras anormalidades esqueléticas incluem *pectus excavatum*, cifoescoliose, pé cavo e deformidades do pé torto. É comum haver fraqueza facial e muscular generalizada, incluindo os músculos respiratórios. Pode-se observar um distúrbio de início na idade adulta com fraqueza proximal progressiva. O comprometimento do miocárdio às vezes está presente nas formas infantil e do adulto. O nível sérico de CK em geral é normal ou um pouco elevado. A EMG demonstra um padrão miopático. A biópsia muscular revela aglomerados de pequenos bastões (corpúsculos nemalínicos), que ocorrem preferencialmente, mas não exclusivamente, no sarcoplasma das fibras musculares tipo 1. Em alguns casos, os bastões também são evidentes em mionúcleos. Com frequência, o músculo apresenta predomínio de fibras musculares tipo 1. Os bastões originam-se do material do disco Z da fibra muscular.

Seis genes estão associados à miopatia nemalínica. Cinco deles codificam proteínas associadas ao filamento fino, sugerindo um distúrbio na montagem ou interação dessas estruturas como mecanismo fundamental. As mutações do gene da nebulina (*NEB*) respondem pela maioria dos casos, incluindo as formas neonatal grave e no início da segunda infância, herdadas como doenças autossômicas recessivas. Os casos em recém-nascidos e crianças maiores, herdados predominantemente de modo autossômico dominante, são causados por mutações do gene da α-actinina (*ACTA1*) do músculo esquelético. Nas formas mais leves da doença com herança autossômica dominante, identificaram-se mutações nos genes da α-tropomiosina lenta (*TPM3*) e β-tropomiosina (*TPM2*), as quais respondem por menos de 3% dos casos. Mutações do gene da troponina T muscular (*TNNT1*) parecem estar limitadas à população Amish na América do Norte. As mutações também podem ser observadas em *NEM6* que codifica uma suposta proteína BTB/Kelch. Não há tratamento específico.

MIOPATIA CENTRONUCLEAR (MIOTUBULAR)

Existem três variantes distintas da miopatia centronuclear. Uma forma neonatal, também chamada de *miopatia miotubular*, apresenta-se com hipotonia e fraqueza graves ao nascimento. A forma do fim da lactância-início da segunda infância apresenta-se com atraso dos marcos do desenvolvimento motor. Depois, a dificuldade de correr e subir escadas torna-se evidente. Compleição marfanoide, corpo magro, face estreita e comprida, bem como palato em ogiva são típicos. Pode haver escoliose e pé torto. A maioria dos pacientes exibe fraqueza progressiva, e alguns necessitam de cadeira de rodas. A oftalmoplegia externa progressiva com ptose e graus variáveis de comprometimento dos músculos extraoculares são típicos da forma neonatal e daquela no fim da lactância. Uma terceira variante, a forma do fim da infância-idade adulta, apresenta início na segunda ou terceira décadas. Os pacientes têm movimentos plenos dos músculos extraoculares e raras vezes exibem ptose. Existe fraqueza leve e lentamente progressiva dos membros, que pode ter predomínio distal [alguns desses pacientes foram classificados como tendo a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2; **Cap. 459**]).

Níveis de CK normais ou ligeiramente elevados ocorrem em cada uma das formas. Os estudos da condução nervosa podem revelar amplitudes reduzidas dos potenciais de ação musculares compostos distais, em particular nos casos de início adulto que se assemelham à CMT2. Os estudos de EMG costumam fornecer resultados peculiares, exibindo ondas agudas positivas e potenciais de fibrilação, descargas complexas e repetitivas, bem como, raramente, descargas miotônicas. As amostras de biópsia muscular no corte longitudinal mostram fileiras de núcleos centrais, muitas vezes circundados por um halo. Nos cortes transversos, encontram-se núcleos centrais em 25 a 80% das fibras musculares.

Um gene para a forma neonatal da miopatia centronuclear foi localizado no Xq28; esse gene codifica a miotubularina, uma tirosinofosfatase de proteínas. As mutações de sentido errôneo, de mudança da matriz de leitura e do local de emenda predizem a perda da função da miotubularina nos indivíduos acometidos. A identificação dos portadores e o diagnóstico pré-natal são possíveis. As formas autossômicas dominantes são causadas por mutações em *BIB1* que codifica anfifisina 2, enquanto alguns casos autossômicos dominantes, que são alélicos com uma forma de CMT2, estão associados a mutações no gene que codifica a dinamina 2. Não há tratamentos clínicos específicos disponíveis nesse momento.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ENERGIA MUSCULAR

Existem duas fontes principais de energia para o músculo esquelético – ácidos graxos e glicose. Anormalidades na utilização da glicose ou dos lipídeos podem estar associadas a manifestações clínicas distintas, que podem variar desde uma síndrome dolorosa aguda, com rabdomiólise e mioglobinúria, até fraqueza muscular crônica progressiva que simula distrofia muscular.

DEFEITOS DO DEPÓSITO DE GLICOGÊNIO E DA GLICÓLISE

Distúrbios do depósito de glicogênio que causam fraqueza progressiva

DEFICIÊNCIA DE α-GLICOSIDASE OU MALTASE ÁCIDA (DOENÇA DE POMPE) Podem-se distinguir três formas clínicas da deficiência de α-glicosidase ou maltase ácida (*glicogenose do tipo II*). A forma infantil é a mais comum, com o início dos sintomas durante os primeiros três meses de vida. Os lactentes manifestam fraqueza muscular grave, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiência respiratória. O acúmulo de glicogênio nos neurônios motores da medula espinal e no tronco encefálico contribui para a fraqueza muscular. O óbito geralmente ocorre no primeiro ano de vida. Na forma juvenil, o quadro é semelhante ao de uma distrofia muscular. O atraso nos marcos do desenvolvimento motor resulta da fraqueza dos músculos proximais dos membros e do comprometimento dos músculos respiratórios. O coração pode se mostrar comprometido, mas o fígado e cérebro não são acometidos. A forma do adulto começa na terceira ou quarta décadas, porém pode apresentar-se apenas na sétima década. Insuficiência respiratória e fraqueza diafragmática com frequência são as manifestações iniciais, que anunciam a fraqueza muscular proximal progressiva. O coração e o fígado não são afetados.

O nível sérico de CK mostra-se aumentado 2 a 10 vezes o normal na doença de Pompe infantil ou juvenil, mas pode ser normal nos casos de início na idade adulta. A análise da EMG mostra um padrão miopático, porém outras características são especialmente peculiares, como as descargas miotônicas, séries de fibrilação e ondas positivas, bem como descargas repetitivas complexas. As descargas na EMG são muito acentuadas nos músculos paravertebrais. A biópsia muscular em lactentes revela vacúolos contendo glicogênio e a enzima lisossômica fosfatase ácida. A microscopia eletrônica revela glicogênio ligado à membrana e glicogênio tecidual livre. Contudo, as biópsias musculares na doença de Pompe de início tardio podem demonstrar apenas anormalidades inespecíficas. A análise enzimática de manchas de sangue secas é uma técnica sensível para efetuar o rastreamento da doença de Pompe. O diagnóstico definitivo é estabelecido por ensaio enzimático no músculo ou fibroblastos cultivados, ou por testes genéticos.

A doença de Pompe é herdada como um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações do gene da α-glicosidase. Mostrou-se que a terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa com α-glicosidase humana recombinante é benéfica na doença de Pompe infantil. Os benefícios clínicos na doença infantil incluem redução do tamanho cardíaco, melhora do tônus muscular, redução da necessidade de assistência ventilatória e prolongamento da vida. Nos casos de início tardio, a TRE não foi associada a resposta drástica que pode ser observada na doença de Pompe clássica infantil, embora pareça estabilizar o processo de doença.

OUTRAS DOENÇAS DO DEPÓSITO DE GLICOGÊNIO COM FRAQUEZA PROGRESSIVA Na *deficiência da enzima desramificadora (glicogenose do tipo III)*, uma forma de fraqueza muscular lentamente progressiva pode desenvolver-se após a puberdade. Raras vezes, observa-se mioglobinúria. Contudo, os pacientes costumam ser diagnosticados no primeiro ano de vida, devido à hipotonia e ao atraso nos marcos do desenvolvimento motor, à hepatomegalia, ao atraso no crescimento e à hipoglicemia. A *deficiência da enzima ramificadora* (*glicogenose do tipo IV*) é uma doença do depósito de glicogênio rara e fatal, caracterizada por atraso do crescimento e hepatomegalia. Hipotonia e emaciação muscular podem estar presentes, mas as manifestações dos músculos esqueléticos são mínimas se comparadas à insuficiência hepática.

Distúrbios da glicólise que causam intolerância ao exercício Vários defeitos glicolíticos estão associados à mioglobinúria recorrente: *deficiência de miofosforilase (glicogenose do tipo V), deficiência de fosfofrutoquinase (glicogenose do tipo VII), deficiência de fosfogliceratoquinase, deficiência de fosforilasequinase (glicogenose do tipo IX), deficiência de fosfogliceratomutase (glicogenose do tipo X), deficiência de lactato desidrogenase (glicogenose do tipo XI)* e *deficiência de* β*-enolase.* A deficiência de miofosforilase, também conhecida como *doença de McArdle*, é de longe o mais comum dos defeitos glicolíticos associados à intolerância ao exercício. Tais defeitos glicolíticos resultam em incapacidade comum de sustentar a produção de energia no início do exercício, embora o local preciso dessa falha energética permaneça controverso.

As manifestações clínicas musculares nesses distúrbios geralmente começam na adolescência. Os sintomas são desencadeados por breves períodos de exercício de alta intensidade, como correr ou levantar objetos pesados. Uma história de mialgia e rigidez muscular costuma preceder as contraturas musculares demasiadamente dolorosas, as quais podem ser seguidas de mioglobinúria. Insuficiência renal aguda acompanha pigmentúria significativa.

Determinadas características ajudam a distinguir alguns defeitos enzimáticos. Na doença de McArdle, a tolerância ao exercício pode ser aumentada por uma fase de indução lenta (aquecimento) ou por breves períodos de descanso, permitindo o início do fenômeno do “segundo fôlego” (mudança para a utilização de ácidos graxos). Graus variáveis de anemia hemolítica acompanham as deficiências de fosfofrutoquinase (leve) e fosfogliceratoquinase (grave). Na deficiência de fosfogliceratoquinase, a apresentação clínica comum é a de um distúrbio epiléptico associado a deficiência intelectual; a intolerância ao exercício é manifestação incomum.

Em todos esses distúrbios, os níveis séricos de CK flutuam bastante, podendo se mostrar elevados mesmo nos períodos assintomáticos. Espera-se encontrar níveis de CK mais de 100 vezes o normal, acompanhados de mioglobinúria. Devem ser submetidos a um teste de exercício do antebraço todos os pacientes suspeitos de defeitos glicolíticos que levam à intolerância ao exercício. Um aumento insuficiente do lactato venoso é altamente sugestivo de defeito glicolítico. Na deficiência de lactato desidrogenase, os níveis venosos de lactato não aumentam, mas o piruvato aumenta a níveis normais. O diagnóstico definitivo de doença glicolítica pode ser realizado por biópsia muscular e subsequente análise enzimática, ou por teste genético.

A deficiência de miofosforilase, a deficiência de fosfofrutoquinase e a deficiência de fosfogliceratomutase são herdadas de modo autossômico recessivo. A deficiência de fosfogliceratoquinase é recessiva ligada ao X. Encontram-se mutações nos respectivos genes que codificam as proteínas anormais em cada um desses distúrbios.

O treinamento pode melhorar o fenômeno do segundo fôlego talvez por aumento da perfusão muscular. A ingestão de glicose ou frutose livre antes da atividade pode melhorar a função, mas deve-se ter cautela para evitar obesidade por uma taxa calórica excessiva.

LIPÍDEOS COMO FONTE DE ENERGIA E DEFEITOS ASSOCIADOS

Os lipídeos são uma importante fonte de energia para o músculo durante o repouso e durante o exercício submáximo prolongado. Os ácidos graxos derivam da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) circulante no sangue ou dos triglicerídeos armazenados nas fibras musculares. A oxidação dos ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias. Para entrar na mitocôndria, um ácido graxo deve primeiramente ser convertido em um “ácido graxo ativado”, acil-CoA. O acil-CoA deve ser ligado com carnitina pela enzima carnitina palmitoiltransferase (CPT) I para transporte para a mitocôndria. A CPT I está presente no lado interno da membrana mitocondrial externa. A carnitina é removida pela CPT II, enzima ligada ao lado interno da membrana mitocondrial interna, permitindo o transporte do acil-CoA para dentro da matriz mitocondrial, visando à β-oxidação.

Deficiência de carnitina palmitoiltransferase A deficiência de CPT II é a causa reconhecível mais comum da mioglobinúria recorrente, mais frequente do que os defeitos glicolíticos. O início geralmente ocorre na adolescência ou no começo da segunda década. Dor muscular e mioglobinúria ocorrem após exercício prolongado, mas podem ser precipitadas pelo jejum ou por infecções; contudo, até 20% dos pacientes não exibem mioglobinúria. A força é normal entre os episódios. Diferente dos distúrbios causados por defeitos na glicólise, nos quais as cãibras musculares surgem após períodos breves e intensos de exercício, a dor muscular na deficiência de CPT II não ocorre até que os limites da utilização sejam ultrapassados e a degradação muscular já tenha começado. Os episódios de rabdomiólise podem acarretar fraqueza intensa. Em crianças pequenas e recém-nascidos, a deficiência de CPT II pode apresentar-se com um quadro clínico muito grave, incluindo hipoglicemia hipocetótica, miocardiopatia, insuficiência hepática e morte súbita.

Os níveis séricos de CK e os achados da EMG costumam ser normais entre os episódios. Um aumento normal do lactato venoso durante o teste de exercício do antebraço diferencia esse distúrbio dos defeitos glicolíticos, principalmente da deficiência de miofosforilase. A biópsia muscular não mostra acúmulo de lipídeo e em geral mantém-se normal entre os episódios. O diagnóstico requer a medição direta da

CPT muscular ou teste genético.

A deficiência de CPT II é bem mais frequente em homens do que em mulheres (5:1); contudo, todas as evidências indicam herança autossômica recessiva. A mutação no gene da CPT II (cromossomo 1p36) causa a doença em alguns indivíduos. As tentativas de aumentar a tolerância ao exercício com refeições frequentes bem como dieta pobre em gordura e rica em carboidrato, ou pela introdução de triglicerídeos de cadeia média na dieta, não se mostraram benéficas.

Deficiência de mioadenilato desaminase A enzima muscular mioadenilato desaminase converte a 5'-monofosfato de adenosina (5'-AMP) em monofosfato de inosina (IMP) com liberação de amônia. A mioadenilato desaminase pode desempenhar um papel na regulação dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP) nos músculos. A maioria dos indivíduos com deficiência de mioadenilato desaminase é assintomática. Houve alguns relatos de pacientes com esse distúrbio que apresentavam mialgia e mioglobinúria exacerbadas pelo exercício. Muitas questões foram levantadas sobre os efeitos clínicos da deficiência de mioadenilato desaminase e, especificamente, sua relação com a mialgia aos esforços bem como com a fatigabilidade, mas não há consenso.

MIOPATIAS MITOCONDRIAIS

Em 1972, Olson e colaboradores reconheceram que fibras musculares com um número significativo de mitocôndrias anormais podiam ser identificadas com a coloração tricrômica modificada; cunhou-se o termo *fibras vermelhas anfractuosas*. À microscopia eletrônica, as mitocôndrias nas fibras vermelhas anfractuosas mostram-se aumentadas e, com frequência, apresentam formas bizarras e inclusões cristalinas. Desde essa observação seminal, a compreensão de tais distúrbios dos músculos e de outros tecidos se expandiu (**Cap. 82**).

As mitocôndrias exercem um papel fundamental na produção de energia. A oxidação dos principais nutrientes derivados de carboidrato, gordura e proteína leva à geração de equivalentes redutores. Esses últimos são transportados pela cadeia respiratória no processo conhecido como *fosforilação oxidativa*. A energia produzida pelas reações de oxirredução da cadeia respiratória é armazenada em um gradiente eletroquímico acoplado à síntese de ATP.

Uma característica original das mitocôndrias é a sua composição genética. Cada mitocôndria possui um genoma de DNA distinto do DNA nuclear. O DNA mitocondrial humano (mtDNA) consiste em uma molécula circular de fita dupla, contendo 16.569 pares de bases. Essa molécula codifica 22 RNAs de transferência, 2 RNAs ribossômicos e 13 polipeptídeos de enzimas da cadeia respiratória. A genética das doenças mitocondriais difere daquela dos distúrbios cromossômicos. O DNA das mitocôndrias é herdado diretamente do citoplasma dos gametas, sobretudo do ovócito. O espermatozoide contribui com muito pouca quantidade de mitocôndrias para a prole no momento da fertilização. Por isso, os genes mitocondriais derivam quase exclusivamente da mãe, o que explica a herança materna de algumas mitocondriopatias.

Os pacientes com miopatias mitocondriais apresentam manifestações clínicas que em geral se enquadram em três grupos: oftalmoplegia externa crônica progressiva (OECP), síndrome dos músculos esqueléticos-SNC e miopatia pura simulando uma distrofia muscular ou miopatia metabólica.

SÍNDROMES DE OFTALMOPLEGIA EXTERNA PROGRESSIVA COM FIBRAS VERMELHAS ANFRACTUOSAS

O sinal mais comum de miopatia mitocondrial é a OECP, que ocorre em mais de 50% das miopatias mitocondriais. Observam-se graus variáveis de ptose e fraqueza dos músculos extraoculares, em geral na ausência de diplopia, um ponto de diferenciação dos distúrbios com fraqueza ocular flutuante (p. ex., *miastenia gravis*).

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS)

A SKS é um distúrbio difuso de múltiplos sistemas orgânicos com uma tríade definida de achados clínicos: início antes dos 20 anos, OECP, retinopatia pigmentar mais uma ou mais das seguintes manifestações: bloqueio atrioventricular total, proteína no líquido cerebrospinal (LCS) >1,0 g/L (100 mg/dL) ou ataxia cerebelar. Alguns pacientes com OECP e fibras vermelhas anfractuosas não satisfazem todos os critérios da SKS. A cardiopatia inclui ataques de síncope e parada cardíaca relacionados com anormalidades no sistema de condução cardíaco: tempo de condução intraventricular prolongado, bloqueio de ramo e bloqueio atrioventricular total. A morte atribuída ao bloqueio cardíaco ocorre em cerca de 20% dos pacientes. Graus variáveis de fraqueza progressiva dos músculos dos membros e fatigabilidade fácil prejudicam as atividades cotidianas. Anormalidades endócrinas são comuns e incluem disfunção gonadal em ambos os sexos, com atraso da puberdade, baixa estatura e infertilidade. O diabetes melito é um sinal cardinal dos distúrbios mitocondriais, e estima-se que ocorra em 13% dos pacientes com SKS. Outras endocrinopatias menos comuns compreendem doenças da tireoide, hiperaldosteronismo, doença de Addison e hipoparatireoidismo. Deficiência intelectual e demência são comuns neste distúrbio. Os níveis séricos de CK são normais ou um pouco aumentados. Os níveis séricos de lactato e piruvato podem se mostrar elevados. A EMG é miopática. Os estudos da condução nervosa podem ser anormais em decorrência de neuropatia associada. As biópsias musculares revelam fibras vermelhas anfractuosas, realçadas nas colorações para as enzimas oxidativas, muitas das quais exibem defeitos da citocromo oxidase. À microscopia eletrônica, há números aumentados de mitocôndrias, que muitas vezes parecem aumentadas e contêm inclusões paracristalinas.

A SKS é um distúrbio esporádico. A doença é causada por deleções únicas do mtDNA que supostamente surgem de maneira espontânea no óvulo ou zigoto. A deleção mais comum, que acomete 33% dos pacientes, remove 4.977 pb do mtDNA contíguo. A monitoração dos defeitos da condução cardíaca é crucial. O implante profilático de marca-passo é indicado quando o ECG demonstra bloqueio bifascicular. Na SKS, as terapias suplementares, como multivitaminas ou coenzima Q10, não mostraram qualquer benefício. Das opções propostas, o exercício talvez seja a mais aplicável, mas deve ser instituído com cautela em função dos defeitos no sistema de condução cardíaco.

OFTALMOPLEGIA EXTERNA PROGRESSIVA (OEP)

Este distúrbio é causado por mutações do DNA nuclear que interferem no número de cópias e na integridade do mtDNA, sendo, portanto, herdado de modo mendeliano. O início costuma ocorrer após a puberdade. Fadiga, intolerância ao exercício e queixas de fraqueza muscular são típicas. Alguns pacientes relatam problemas com a deglutição. O exame neurológico confirma ptose e oftalmoplegia, geralmente em distribuição assimétrica. Pode-se observar perda auditiva neurossensorial. É típico haver fraqueza leve dos músculos faciais, flexores do pescoço e músculos proximais. Raras vezes, os músculos respiratórios são afetados progressivamente e podem ser a causa direta de morte. A CK sérica é normal ou um pouco elevada. Os níveis de lactato em repouso são normais ou levemente aumentados, mas podem subir excessivamente após o exercício. A proteína do LCS mostra-se normal. A EMG é miopática, e os estudos da condução nervosa costumam ser normais. A biópsia muscular mostra um achado proeminente de fibras vermelhas anfractuosas. O teste Southern blot do músculo revela uma faixa de mtDNA normal em 16,6 kb e diversas faixas adicionais de deleção do mtDNA com genomas variáveis de 0,5 a 10 kb.

Esta forma autossômica dominante de OECP foi ligada a *loci* em três cromossomos: 4q35, 10q24 e 15q22-26. Na forma da doença relacionada com o cromossomo 4q, encontram-se mutações do gene que codifica a isoforma específica do miocárdio e músculos esqueléticos do translocador 1 dos nucleotídeos da adenina (*ANT1*). Esta proteína mitocondrial altamente abundante forma um canal mitocondrial interno homodimérico por meio do qual o difosfato de adenosina (ADP) entra e o ATP sai da matriz mitocondrial. No distúrbio relacionado com o cromossomo 10q, detectam-se mutações do gene *C10orf2*. Seu produto gênico, *twinkle*, colocaliza-se com o mtDNA e é denominado por suas propriedades de coloração estreladas e puntiformes. Supõe-se que a função de *twinkle* seja crucial à manutenção da integridade mitocondrial ao longo da vida. Nos casos mapeados no cromossomo 15q, uma mutação afeta o gene que codifica a mtDNA polimerase (*POLG*), enzima importante na replicação do mtDNA. Também se descreveu uma OEP autossômica recessiva com mutações no gene *POLG*. Mutações de ponto foram identificadas dentro dos genes de vários tRNAs mitocondriais (Leu, Ile, Asn, Trp) em famílias com OEP de herança materna.

O exercício pode melhorar a função, mas depende da capacidade de participação dos pacientes.

SÍNDROMES DO DNA MITOCONDRIAL DOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS-SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF) O início da MERRF é variável, desde o final da infância até a meia-idade. As manifestações típicas incluem epilepsia mioclônica, ataxia cerebelar e fraqueza muscular progressiva. O distúrbio epiléptico é uma parte essencial da doença, podendo ser o sintoma inicial. A ataxia cerebelar precede ou acompanha a epilepsia. É lentamente progressiva e generalizada. A terceira manifestação principal da doença é a fraqueza muscular em distribuição nas cinturas dos membros. Outras manifestações mais variáveis incluem demência, neuropatia periférica, atrofia óptica, perda auditiva e diabetes melito.

Os níveis séricos de CK estão normais ou um pouco aumentados. O lactato sérico pode se mostrar elevado. A EMG é miopática, e em alguns pacientes os testes da condução nervosa mostram neuropatia. O EEG é anormal, corroborando os achados clínicos de epilepsia. A biópsia muscular detecta fibras vermelhas anfractuosas típicas. A MERRF é causada por mutações do ponto de herança materna nos genes dos tRNAs mitocondriais. A mutação mais comum, encontrada em 80% dos pacientes com MERRF, é uma substituição de A por G no nucleotídeo 8344 do tRNA lisina (A8344G tRNA^{lys}). Outras mutações do tRNA^{lys} incluem substituições do par de bases T8356C e G8363A. Existe apenas tratamento de suporte, com atenção especial à epilepsia.

Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao AVE (MELAS) MELAS é a encefalomiopatia mitocondrial mais comum. O termo *semelhante a acidentes vasculares encefálicos* é apropriado porque as lesões cerebrais não se conformam a uma distribuição estritamente vascular. Na maioria dos pacientes, o início é antes dos 20 anos de idade. Convulsões, em geral parciais motoras ou generalizadas, são comuns, podendo representar o primeiro sinal claro da doença. Os insultos cerebrais que se assemelham a AVE causam hemiparesia, hemianopsia e cegueira cortical. Um suposto AVE antes dos 40 anos de idade deve colocar esta encefalomiopatia mitocondrial em uma posição alta do diagnóstico diferencial. Os distúrbios associados incluem perda auditiva, diabetes melito, disfunção hipotalâmico-hipofisária causando deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo e ausência das características sexuais secundárias. Na sua expressão plena, a MELAS acarreta demência, restrição ao leito e desfecho fatal. O ácido láctico sérico em geral mostra-se elevado. A proteína do LCS também se encontra aumentada, mas sendo geralmente de $\leq 1{,}0$ g/L (100 mg/dL). A biópsia muscular mostra fibras vermelhas anfractuosas. A avaliação neurorradiológica detecta calcificação dos núcleos da base em alta porcentagem dos casos. Lesões focais simulando infarto estão presentes predominantemente nos lobos occipital e parietal. Os territórios vasculares estritos não são respeitados, e a angiografia cerebral não demonstra lesões dos principais vasos sanguíneos cerebrais.

A MELAS é causada por mutações de ponto de herança materna nos genes dos tRNAs mitocondriais. A maioria das mutações de tRNA é letal, o que explica a escassez de famílias de múltiplas gerações com essa síndrome. A mutação de ponto A3243G no tRNA$^{\text{Leu(UUR)}}$ é a mais comum, acometendo cerca de 80% dos casos de MELAS. Cerca de 10% dos pacientes com MELAS têm outras mutações do gene do tRNA$^{\text{Leu(UUR)}}$, como 3252G, 3256T, 3271C e 3291C. Mutações dos genes de outros tRNAs também foram relatadas na MELAS, como G583A tRNA$^{\text{Phe}}$, G1642A tRNA$^{\text{Val}}$, G4332A tRNA$^{\text{Glu}}$ e T8361C tRNA$^{\text{Lys}}$. Também foram relatadas mutações nos genes que codificam polipeptídeos do mtDNA. Duas mutações foram encontradas na subunidade ND5 do complexo I da cadeia respiratória. Uma mutação de sentido errôneo foi relatada na posição 9957 do mtDNA no gene da subunidade III da citocromo C oxidase. Não há tratamento específico. As medidas de suporte são essenciais para os episódios semelhantes a AVE, crises epilépticas e endocrinopatias.

SÍNDROMES DE MIOPATIA PURA

Fraqueza muscular e fadiga podem ser as manifestações predominantes das mutações do mtDNA. Quando o distúrbio acomete exclusivamente o músculo (miopatia pura), torna-se difícil reconhecê-lo. Às vezes, as miopatias mitocondriais apresentam-se com mioglobinúria recorrente sem fraqueza fixa, por isso assemelham-se a um distúrbio do depósito de glicogênio ou deficiência de CPT.

Síndrome de depleção do DNA mitocondrial A síndrome de depleção do DNA mitocondrial (SDM) é um grupo heterogêneo de doenças herdadas em um padrão autossômico recessivo, podendo apresentar-se na infância ou na idade adulta. A SDM pode ser causada por mutações em genes (*TK2, DGUOK, RRM2B, TYMP, SUCLA1* e *SUCLA2)* que levam à depleção de grupos de desoxirribonucleotídeos (dNTP) mitocondriais necessários para a replicação de mtDNA. Outra causa principal de SDM é um conjunto de mutações nos genes essenciais para replicação mtDNA (p. ex., *POLGI* e *C10orf2*). Os fenótipos clínicos associados com SDM variam. Os pacientes podem desenvolver uma encefalopatia severa (p. ex., síndrome de Leigh), oftalmoplegia externa progressiva e miopatia isolada, encefalopatia mioneurogastrintestinal e neuropatia sensorial com ataxia.

DISTÚRBIOS DA EXCITABILIDADE DA MEMBRANA MUSCULAR

A excitabilidade da membrana muscular é afetada em um grupo de distúrbios denominados *canalopatias*. O coração também pode ser atingido, resultando em complicações ameaçadoras à vida **(Quadro 462e.10)**.

QUADRO 462e.10 **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PARALISIA PERIÓDICA E DAS MIOTONIAS NÃO DISTRÓFICAS**

	Canal de cálcio	**Canal de sódio**		**Canal de potássio**
Aspecto	**PP hipopotassêmica**	**PP hiperpotassêmica**	**Paramiotonia congênita (PC)**	**Síndrome de Andersen-Tawil**[a]
Padrão de transmissão	AD	AD	AD	AD
Idade por ocasião do início	Adolescência	Início da infância	Início da infância	Início da infância
Miotonia[b]	Não	Sim	Sim	Não
Fraqueza episódica	Sim	Sim	Sim	Sim
Frequência dos ataques de fraqueza	Diária a anual	Podem ser 2 a 3/dia	Com o frio, geralmente rara	Diária a anual
Duração dos episódios de fraqueza	2-12 h	De 1-2 h até >1 dia	2-24 h	2-24 h
Nível sérico de K^+ durante os episódios de fraqueza	Reduzido	Aumentado ou normal	Habitualmente normal	Variável
Efeito da infusão de K^+	Sem alterações	Aumenta a miotonia, em seguida fraqueza	Aumenta a miotonia	Sem alterações
Efeito do resfriamento do músculo	Sem alterações	Aumenta a miotonia	Aumenta a miotonia, em seguida fraqueza	Sem alterações
Fraqueza fixa	Sim	Sim	Sim	Sim

[a]Características dismórficas e arritmias cardíacas são características distintivas (ver texto). [b]Pode ser paradoxal na paramiotonia congênita.
Abreviações: AD, autossômica dominante; PP, paralisia periódica.

DISTÚRBIOS DO CANAL DE CÁLCIO NO MÚSCULO

Paralisia periódica hipopotassêmica (PPHipoK) O início ocorre na adolescência. Os homens são mais afetados em razão da penetrância reduzida nas mulheres. A fraqueza episódica com início após os 25 anos de idade quase nunca decorre de paralisias periódicas, exceto a paralisia periódica tireotóxica (ver adiante). Os episódios muitas vezes são devidos a refeições ricas em carboidratos ou sódio, e podem acompanhar o repouso após exercício prolongado. A fraqueza em geral acomete mais os músculos proximais dos membros do que os distais. Os músculos oculares e bulbares têm menor propensão a serem envolvidos. Os músculos respiratórios costumam ser poupados – mas, quando acometidos, o distúrbio pode ser fatal. A resolução da fraqueza pode demorar até 24 horas. Arritmias cardíacas ameaçadoras à vida, relacionadas com a hipopotassemia, podem ocorrer durante os episódios. Como complicação tardia, os pacientes comumente apresentam fraqueza proximal intensa e incapacitante dos membros inferiores.

Os episódios de paralisia periódica tireotóxica se assemelham aos da PPHipoK primária. Apesar da incidência mais alta de tireotoxicose em mulheres, os homens, sobretudo os de descendência asiática, são mais propensos a apresentar essa complicação. Os episódios remitem com o tratamento da doença tireoidiana subjacente.

Um nível sérico de potássio baixo durante um ataque, excluindo causas secundárias, estabelece o diagnóstico. As biópsias musculares entre os episódios mostram a presença de vacúolos ou agregados tubulares únicos ou múltiplos em localização central. Os testes de provocação com glicose e insulina, para estabelecer o diagnóstico, em geral são desnecessários e potencialmente perigosos.

No meio de um episódio de fraqueza, os estudos da condução nervosa podem revelar amplitudes reduzidas, enquanto a EMG pode mostrar silêncio elétrico nos músculos intensamente fracos. Entre os ataques, a EMG e estudos de condução nervosa de rotina são normais. No entanto, um longo teste com exercícios demonstra que uma redução da amplitude e dos potenciais de ação das unidades motoras (PAUM) miopáticos podem ser observados na EMG em pacientes com fraqueza fixa.

A PPHipoK é causada por mutações em um de dois genes. A PPHipoK tipo 1, a forma mais comum, é herdada de modo autossômico dominante com penetrância incompleta. Tais pacientes apresentam mutações no gene do canal de cálcio sensível à voltagem no músculo esquelético *CALC1A3* **(Fig. 462e.8)**. Cerca de 10% dos casos são PPHipoK tipo 2, surgindo de mutações no gene do canal de sódio sensível à voltagem (*SCN4A*). Em ambos os casos, as mutações produzem corrente de poro de acesso anormal que predispõe a célula muscular a despolarização quando os níveis de potássio são baixos. Atualmente, também se reconhece que alguns casos de PPHipoK tireotóxica são causados por variantes genéticas em um canal de potássio (Kir 2.6), cuja expressão é regulada pelo hormônio da tireoide.

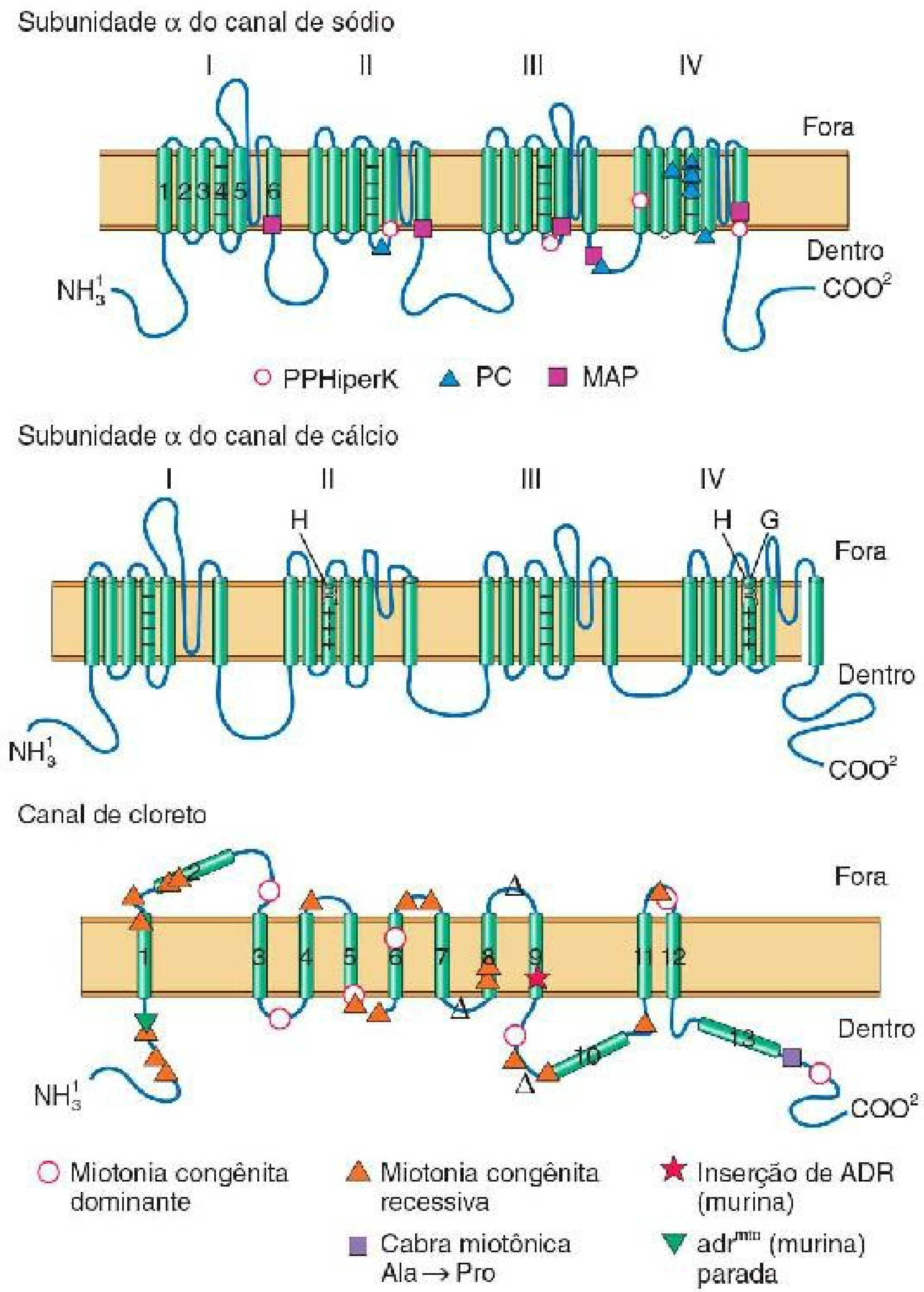
Subunidade α do canal de sódio
I
II
III
IV
Fora
Dentro
1 2 3 4 5 6
NH_3^+
COO^-
○ PPHiperK
▲ PC
■ MAP
Subunidade α do canal de cálcio
I
II
III
IV
H
H
G
Fora
Dentro
NH_3^+
COO^-
Canal de cloreto
Fora
Dentro
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
NH_3^+
COO^-
○ Miotonia congênita dominante
▲ Miotonia congênita recessiva
★ Inserção de ADR (murina)
■ Cabra miotônica Ala → Pro
▼ adr^mto (murina) parada

FIGURA 462e.8 **Os canais de sódio e cálcio** são desenhados aqui contendo quatro domínios homólogos, cada um com seis segmentos que atravessam a membrana. O quarto segmento de cada domínio carrega cargas positivas e atua como "sensor da voltagem" para o canal. Acredita-se que a associação dos quatro domínios forme um poro através do qual os íons passam. As mutações do canal de sódio são mostradas junto com o fenótipo que elas acarretam. MAP, miotonia agravada por potássio; PC,

paramiotonia congênita; PPHiperK, paralisia periódica hiperpotassêmica. Ver detalhes no texto.

O canal de cloreto é delineado com dez domínios transmembrana. As posições das mutações que causam miotonia congênita de herança dominante e recessiva são indicadas junto com as mutações que causam essa doença em camundongos e cabras.

TRATAMENTO PARALISIA PERIÓDICA HIPOPOTASSÊMICA

A paralisia aguda melhora após a administração de potássio. A força muscular e o ECG devem ser monitorados. KCl oral (0,2 a 0,4 mmol/kg) devem ser administrados a cada 30 minutos. Apenas raramente a terapia IV é necessária (p. ex., quando problemas de deglutição ou vômitos estão presentes). Deve-se evitar a administração de potássio em solução glicosada, o que pode reduzir ainda mais os níveis séricos de potássio. O manitol é o veículo preferido para administração intravenosa de potássio. A meta de longo prazo da terapia é evitar ataques. Isso pode reduzir a fraqueza fixa de início tardio. Os pacientes devem ser instruídos sobre a importância de uma dieta pobre em sódio e em carboidratos, bem como as consequências do exercício intenso. A administração profilática de acetazolamida (125 a 1.000 mg/dia em doses fracionadas) reduz ou extingue os episódios de PPHipoK tipo 1. Paradoxalmente, o potássio é reduzido, mas isso é compensado pelo efeito benéfico da acidose metabólica. Caso os ataques persistam sob a acetazolamida, deve-se acrescentar KCl oral. Alguns pacientes necessitam de tratamento com triantereno (25 a 100 mg/dia) ou espironolactona (25 a 100 mg/dia). Contudo, nos pacientes com PPHipoK tipo 2, os episódios de fraqueza podem ser exacerbados pela acetazolamida.

DISTÚRBIOS DO CANAL DE SÓDIO NO MÚSCULO

Paralisia periódica hiperpotassêmica (PPHiperK) O termo *hiperpotassêmico* é errôneo, uma vez que os pacientes com frequência são normopotassêmicos durante os episódios. O fato de que os ataques são precipitados pela administração de potássio é a melhor definição da doença. O início se dá na primeira década: homens e mulheres são acometidos igualmente. Os episódios são breves e leves, em geral durando 30 minutos a 4 horas. A fraqueza acomete os músculos proximais, poupando os músculos bulbares. Os ataques são precipitados pelo repouso após exercício e pelo jejum. Em uma variante desse distúrbio, o sintoma predominante é a miotonia sem fraqueza (*miotonia agravada por potássio*). Os sintomas são agravados pelo frio, e a miotonia torna os músculos rígidos e dolorosos. Esse distúrbio pode ser confundido com a paramiotonia congênita, miotonia congênita e miopatia miotônica proximal (DM2).

O potássio pode estar um pouco elevado, mas também pode ser normal durante um episódio. Como na PPHipoK, os estudos da condução nervosa no músculo com PPHiperK podem demonstrar redução das amplitudes motoras, e a EMG pode ser silenciosa nos músculos muito fracos. Entre os episódios de fraqueza, os estudos da condução são normais. A EMG frequentemente demonstra miotonia durante e entre os ataques.

A biópsia muscular mostra vacúolos menores, mais numerosos e mais periféricos em comparação com a forma hipopotassêmica ou agregados tubulares. Testes de provocação pela administração de potássio podem induzir à fraqueza, mas em geral são desnecessários para definir o diagnóstico. A PPHiperK e a miotonia agravada por potássio são herdadas como distúrbios autossômicos dominantes. Mutações do gene do canal de sódio sensível à voltagem *SCN4A* **(Fig. 462e.8)** causam esses distúrbios. Para os pacientes com episódios frequentes, a acetazolamida (125 a 1.000 mg/dia) é útil. Constatamos que a mexiletina é proveitosa em pacientes com miotonia significativa.

Paramiotonia congênita (PC) Na PC, os episódios de fraqueza são induzidos pelo frio ou ocorrem espontaneamente e são leves. A miotonia é uma característica proeminente, mas piora com atividade muscular (miotonia paradoxal). Isso ocorre em contraste com a miotonia clássica em que o exercício alivia a condição. Os ataques de fraqueza raramente são intensos o bastante para exigir tratamento no pronto-socorro. Ao longo do tempo, os pacientes apresentam fraqueza entre os episódios bem como em outras formas de paralisia periódica. A PC costuma estar associada a normopotassemia ou hiperpotassemia.

A CK sérica geralmente é normal ou um pouco elevada. Estudos rotineiros da condução nervosa sensorial e motora são normais. Contudo, o teste de exercício breve pode ser anormal e o resfriamento do músculo muitas vezes reduz de maneira abrupta a amplitude dos potenciais de ação musculares compostos. A EMG revela potenciais miotônicos difusos na PC. Ao resfriamento local do músculo, as descargas miotônicas desaparecem, pois o paciente se torna incapaz de ativar os potenciais de ação das unidades motoras (PAUM).

A PC é herdada de modo autossômico dominante; mutações do canal de sódio sensível à voltagem **(Fig. 462e.8)** são responsáveis e, assim, esse distúrbio é alélico com a PPHiperK e a miotonia agravada por potássio. Raros pacientes com PC procuram tratamento durante os episódios. A administração oral de glicose ou outros carboidratos acelera a recuperação. Como pode surgir fraqueza entre os episódios após episódios repetidos, em geral se indica tratamento profilático. Os diuréticos tiazídicos (p. ex., clorotiazida, 250 a 1.000 mg/dia) e a mexiletina (com aumento gradual da dose a partir de 450 mg/dia) parecem úteis. Os pacientes devem ser aconselhados a aumentar os carboidratos na dieta.

DISTÚRBIOS DO CANAL DE POTÁSSIO

Síndrome de Andersen-Tawil Esta doença caracteriza-se por fraqueza episódica, arritmias cardíacas e características dismórficas (baixa estatura, escoliose, clinodactilia, hipertelorismo, orelhas de baixa implantação e pequenas ou proeminentes, micrognatia e fronte larga). As arritmias cardíacas são potencialmente graves e ameaçadoras da vida. Elas incluem QT longo, ectopia ventricular, arritmias ventriculares bidirecionais e taquicardia. Durante muitos anos, a classificação de tal distúrbio permaneceu incerta porque os episódios de fraqueza estão associados a níveis de potássio elevados, normais, ou reduzidos durante um ataque. Além disso, os níveis de potássio diferem entre as famílias, mas são congruentes em uma mesma família. A herança é autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável. A doença é causada por mutações do gene do canal de potássio retificador interno (*Kir 2.1*), que aumenta a excitabilidade da célula muscular. O tratamento é semelhante ao das outras formas de paralisia periódica, devendo incluir monitoração cardíaca. Os episódios de fraqueza podem diferir entre os pacientes em razão da variabilidade do potássio. A acetazolamida pode reduzir a frequência e intensidade dos episódios.

DISTÚRBIOS DE CANAL DE CLORETO

Duas formas deste distúrbio, autossômica dominante (*doença de Thomsen*) e autossômica recessiva (*doença de Becker*), estão relacionadas com a mesma anormalidade gênica. Os sintomas são observados na lactância ou no início da segunda infância. A intensidade diminui na terceira ou quarta décadas de vida. A miotonia é agravada pelo frio e melhora com atividade. A marcha pode parecer lenta e laboriosa a princípio, mas melhora com a deambulação. Na doença de Thomsen, a força muscular é normal, mas na doença de Becker, geralmente mais grave, pode haver fraqueza muscular. Em geral, há hipertrofia muscular. As descargas miotônicas são proeminentes nos registros da EMG.

A CK sérica é normal ou um pouco elevada. A biópsia muscular mostra fibras hipertróficas. A doença é herdada de modo dominante ou recessivo, sendo causada por mutações do gene do canal de cloreto **(Fig. 462e.8)** que aumenta a excitabilidade da célula muscular. Muitos pacientes não necessitam de tratamento e aprendem que os sintomas melhoram com atividade. Os medicamentos que podem ser usados para diminuir a miotonia incluem quinina, fenitoína e mexiletina.

MIOPATIAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS

Muitos distúrbios endócrinos causam fraqueza. Fadiga muscular é mais comum do que fraqueza verdadeira. A causa da fraqueza nesses distúrbios ainda não foi bem definida.

Não está claro se a fraqueza resulta de uma doença do músculo ou de outra parte da unidade motora, já que o nível sérico de CK geralmente é normal (exceto no hipotireoidismo), e a histologia muscular caracteriza-se por atrofia em vez de destruição das fibras musculares. Quase todas as miopatias endócrinas respondem ao tratamento.

DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

(Ver também o Cap. 405.) Anormalidades da função da tireoide podem causar uma ampla gama de distúrbios musculares. Esses distúrbios estão relacionados com o papel importante dos hormônios tireoidianos na regulação do metabolismo dos carboidratos e lipídeos, assim como na taxa de síntese das proteínas e produção de enzimas. Os hormônios da tireoide também estimulam a calorigênese no músculo bem como aumentam a demanda muscular de vitaminas e a sensibilidade às catecolaminas circulantes.

Hipotireoidismo Os pacientes com hipotireoidismo apresentam queixas musculares frequentes, e ocorre fraqueza muscular proximal em cerca de 33% deles. Câibras, dor e rigidez musculares são comuns. Alguns pacientes exibem músculos aumentados. As manifestações de contração e relaxamento musculares lentos ocorrem em 25% dos pacientes; a fase de relaxamento dos reflexos de estiramento muscular geralmente mostra-se prolongada e é mais bem observada nos reflexos aquileu ou bicipital braquial. O nível sérico de CK costuma estar elevado (até 10 vezes o normal), mesmo quando existem evidências clínicas mínimas de doença muscular. A EMG costuma ser normal. A causa do aumento muscular não foi determinada, e a biópsia muscular não encontra anormalidades morfológicas típicas.

Hipertireoidismo Os pacientes com tireotoxicose comumente apresentam fraqueza muscular proximal e atrofia ao exame físico, mas raras vezes se queixam de sintomas miopáticos. A atividade dos reflexos tendíneos profundos pode estar exacerbada. Às vezes, os músculos bulbares, respiratórios e mesmo esofágicos podem estar acometidos, causando disfagia, disfonia e aspiração. O comprometimento bulbar geralmente é acompanhado de fraqueza crônica dos músculos proximais dos membros, mas às vezes se manifesta na ausência de miopatia tireotóxica generalizada. Fasciculações podem ser evidentes e, quando associadas a reflexos de estiramento muscular aumentados, podem levar ao diagnóstico errôneo de esclerose lateral amiotrófica. Uma forma de paralisia periódica hipopotassêmica pode ocorrer em pacientes que são tireotóxicos. Recentemente, mutações no gene *KCNJ18* que codifica o canal retificador interno de potássio, Kir 2.6, foram descobertas em até 33% dos casos. Outros distúrbios neuromusculares que ocorrem em associação a hipertireoidismo incluem *miastenia gravis* (**Cap. 461**) e uma miopatia ocular progressiva associada a proptose (*oftalmopatia de Graves*). Os níveis séricos de CK não ficam elevados na miopatia tireotóxica, a EMG é normal, e a histologia muscular costuma revelar apenas atrofia das fibras musculares.

DISTÚRBIOS PARATIREÓIDEOS

(Ver também o Cap. 424.)

Hiperparatireoidismo A fraqueza muscular é uma parte fundamental do hiperparatireoidismo primário e secundário. A fraqueza muscular proximal, a emaciação muscular e o aumento dos reflexos de estiramento são as principais características dessa endocrinopatia. Alguns pacientes apresentam fraqueza dos extensores do pescoço (parte da síndrome da cabeça caída). Os níveis séricos de CK geralmente são normais ou um pouco aumentados. Os níveis séricos de paratormônio mostram-se elevados. Os níveis séricos de cálcio e fósforo não se correlacionam com as manifestações clínicas neuromusculares. As biópsias musculares revelam apenas graus variáveis de atrofia sem degeneração da fibra muscular.

Hipoparatireoidismo Raramente ocorre miopatia franca devido à hipocalcemia. Os sintomas neuromusculares em geral estão relacionados com tetania localizada ou generalizada. Os níveis séricos de CK podem ficar elevados em razão da lesão muscular após tetania prolongada. Em geral, existem hiporreflexia ou arreflexia, diferente da hiper-reflexia do hiperparatireoidismo.

DISTÚRBIOS SUPRARRENAIS

(Ver também o Cap. 406.) Os distúrbios associados ao excesso de glicocorticoides causam miopatia; na verdade, a miopatia por esteroide é a doença muscular endócrina mais comumente diagnosticada. O excesso de glicocorticoides, exógenos ou endógenos (ver “Miopatias induzidas por fármacos”, adiante), produz graus variáveis de fraqueza proximal dos membros. A emaciação muscular pode ser marcante. Um aspecto cushingoide costuma acompanhar os sinais clínicos de miopatia. Os cortes histológicos mostram atrofia das fibras musculares, afetando preferencialmente as fibras do tipo 2b, em vez de degeneração ou necrose das fibras musculares. A insuficiência suprarrenal em geral causa fadiga muscular. Pode ser difícil avaliar o grau de fraqueza, mas costuma ser leve. No hiperaldosteronismo primário (*síndrome de Conn*), as complicações neuromusculares resultam da depleção do potássio. O quadro clínico é de fraqueza muscular persistente. O hiperaldosteronismo de longa duração pode levar à fraqueza e emaciação dos músculos proximais dos membros. Os níveis séricos de CK podem se mostrar elevados, e a biópsia muscular pode mostrar fibras degenerativas, algumas com vacúolos. Tais alterações se relacionam com hipopotassemia e não são um efeito direto da aldosterona sobre o músculo esquelético.

DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIOS

(Ver também o Cap. 403.) Os pacientes com acromegalia costumam ter fraqueza proximal leve sem atrofia muscular. Os músculos com frequência parecem hipertróficos, mas exibem diminuição de geração da força. A duração da acromegalia, e não os níveis séricos de hormônio do crescimento, correlaciona-se com o grau de miopatia.

DIABETES MELITO

(Ver também o Cap. 417.) As complicações neuromusculares do diabetes melito estão mais relacionadas com a neuropatia, paralisia dos nervos cranianos e periféricos, ou polineuropatia sensorimotora distal. *Amiotrofia diabética* é um termo inadequado, uma vez que o distúrbio representa uma neuropatia que acomete os principais troncos nervosos proximais e o plexo lombossacral. Termos mais apropriados para esse distúrbio são *neuropatia proximal diabética* e *radiculoplexoneuropatia lombossacral*.

A única miopatia notável do diabetes melito é o infarto isquêmico dos músculos da perna, que costuma envolver um dos músculos da coxa, mas às vezes afeta a perna distal. Esse distúrbio ocorre em pacientes com diabetes mal controlado e manifesta-se com início abrupto de dor, hipersensibilidade e edema de uma coxa. A área de infarto muscular mostra-se tensa e endurecida. Os músculos mais afetados incluem o vasto lateral, adutores da coxa e bíceps femoral. A tomografia computadorizada (TC) ou (RM) demonstram anormalidades focais no músculo acometido. O diagnóstico por exame de imagem é preferível à biópsia muscular, se possível, pois pode ocorrer hemorragia no local da biópsia.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA

A deficiência de vitamina D **(Cap. 96e)** causada por ingestão reduzida, absorção reduzida ou comprometimento do seu metabolismo (como ocorre nas doenças renais) pode levar a fraqueza muscular crônica. A dor é um reflexo da doença óssea subjacente (*osteomalacia*). A deficiência de vitamina E pode resultar de má absorção. As manifestações clínicas incluem neuropatia atáxica decorrente da perda da propriocepção e miopatia com fraqueza proximal. A oftalmoplegia externa progressiva é um achado característico. Não foi estabelecido que a deficiência de outras vitaminas cause miopatia.

MIOPATIAS DE DOENÇAS SISTÊMICAS

As doenças sistêmicas, como insuficiência respiratória, cardíaca ou hepática crônica, estão frequentemente associadas a emaciação muscular grave e queixas de fraqueza. A fadiga costuma ser um problema mais importante do que a fraqueza, que tende a ser leve.

A miopatia pode ser manifestação da insuficiência renal crônica (IRC), independente da mais bem conhecida polineuropatia urêmica. As anormalidades da homeostase do cálcio e fósforo, bem como do metabolismo ósseo na insuficiência renal crônica, resultam de redução da 1,25-di-hidroxivitamina D, que leva à diminuição da absorção intestinal de cálcio. A hipocalcemia, agravada pela hiperfosfatemia secundária à redução da depuração renal de fosfato, induz ao hiperparatireoidismo secundário. A osteodistrofia renal decorre de hiperparatireoidismo compensatório, o qual leva à osteomalacia em razão da redução da disponibilidade de cálcio e à osteíte fibrosa por excesso de paratormônio. O quadro clínico de miopatia da IRC é idêntico ao do hiperparatireoidismo primário e da osteomalacia. Há fraqueza proximal dos membros associada a dor óssea.

A calcificação gangrenosa representa uma complicação distinta, rara e às vezes fatal, da IRC. Nessa condição, ocorre calcificação arterial generalizada que resulta em isquemia. Pode ocorrer necrose cutânea extensa associada a miopatia dolorosa e mesmo mioglobinúria.

MIOPATIAS INDUZIDAS POR FÁRMACOS

As miopatias medicamentosas são relativamente incomuns na prática médica, exceto as causadas pelos agentes hipolipêmicos e glicocorticoides. Outros fármacos aparecem com menor frequência, mas é importante considerá-los em situações específicas. O **Quadro 462e.11** fornece uma lista abrangente das miopatias induzidas por fármacos com suas características distintivas.

MIOPATIA POR AGENTES HIPOLIPEMIANTES

Todas as classes de agentes hipolipêmicos foram implicadas na toxicidade muscular, como os fibratos (clofibrato, genfibrozila), inibidores da HMG-CoA redutase (denominados *estatinas*), niacina (ácido nicotínico) e ezetimibe. Mialgia, mal-estar e dor muscular à palpação constituem as manifestações mais comuns. A dor muscular pode estar relacionada com o exercício. Os pacientes podem exibir fraqueza proximal. Há graus variáveis de necrose muscular, e nas reações graves verificam-se rabdomiólise e mioglobinúria. O uso concomitante de estatinas e fibratos, bem como ciclosporina, tem maior probabilidade de causar reações adversas do que o uso isolado de um agente. A CK sérica elevada é um importante indício de toxicidade. A fraqueza muscular acompanha-se de EMG miopática, e a biópsia muscular revela necrose muscular. Mialgias intensas, fraqueza muscular, elevações significativas da CK sérica (>3 vezes o nível inicial) e mioglobinúria são indicações para interromper o fármaco. Os pacientes costumam melhorar após a interrupção do fármaco, mas isso pode demorar várias semanas. Casos raros continuam a evoluir após a suspensão do agente ofensivo. É possível que, nesses casos, a estatina tenha desencadeado miopatia necrosante mediada imunologicamente, uma vez que tais indivíduos requerem imunoterapia agressiva (p. ex., prednisona e algumas vezes outros agentes) para melhorar e muitas vezes apresentam recidiva quando essas terapias são descontinuadas. Curiosamente, anticorpos direcionados contra o receptor de HMG-CoA redutase de 100 kDa nas fibras musculares foram identificados em muitos desses casos.

MIOPATIAS RELACIONADAS COM GLICOCORTICOIDES

A miopatia por glicocorticoides ocorre no tratamento crônico ou como miopatia “tetraplégica aguda” secundária a uso de altas doses intravenosas de glicocorticoides. A administração crônica produz fraqueza proximal acompanhada de manifestações cushingoides, que podem ser bastante incapacitantes; o uso crônico de prednisona em dose ≥ 30 mg/dia está associado mais comumente a toxicidade. Os pacientes em uso de glicocorticoides fluorados (triancinolona, betametasona, dexametasona) parecem correr um risco especialmente alto de miopatia. Na miopatia crônica por esteroides, a CK sérica costuma ser normal. O potássio sérico pode estar baixo. A biópsia muscular nos casos crônicos mostra atrofia preferencial das fibras musculares tipo 2, o que não se reflete na EMG, em geral normal.

Os pacientes que recebem glicocorticoides intravenosos em altas doses para o estado de mal asmático, doença pulmonar obstrutiva crônica, transplante de órgão ou outras indicações podem desenvolver fraqueza generalizada grave (miopatia por doença grave). Essa miopatia, também conhecida como miopatia quadriplégica aguda, também pode ocorrer em caso de sepse. O envolvimento do diafragma e dos músculos intercostais causa insuficiência respiratória e requer suporte ventilatório. Nesses casos, o uso de glicocorticoides em combinação com agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes potencializa essa complicação. Na miopatia por doença grave, a biópsia muscular é anormal, mostrando nítida perda de filamentos espessos (miosina) à microscopia eletrônica. À microscopia óptica, há perda focal da coloração da ATPase nas áreas centrais ou paracentrais da fibra muscular. As colorações da calpaína mostram fibras atróficas difusamente reativas. A suspensão dos glicocorticoides melhora a miopatia crônica. Na miopatia tetraplégica aguda, a recuperação é lenta. Os pacientes exigem cuidado de suporte e reabilitação.

MIOPATIA MITOCONDRIAL INDUZIDA POR FÁRMACOS

A zidovudina, usada no tratamento da infecção pelo HIV, é um análogo da timidina que inibe a replicação viral por interrupção da transcriptase reversa. A miopatia é uma complicação bem estabelecida deste agente. Os pacientes apresentam-se com mialgias, fraqueza muscular e atrofia dos músculos da coxa e da panturrilha. A complicação acomete cerca de 17% dos pacientes tratados com doses de 1.200 mg/dia durante 6 meses. A introdução dos inibidores da protease no tratamento da infecção pelo HIV permitiu reduzir as doses de zidovudina e levou a uma menor incidência de miopatia. A CK sérica mostra-se elevada, e a EMG é miopática. A biópsia muscular mostra fibras vermelhas anfractuosas com inflamação mínima; a ausência de inflamação serve para distinguir entre a toxicidade da zidovudina e a miopatia relacionada com o HIV. Caso se acredite que a miopatia está relacionada com o fármaco, deve-se suspendê-lo ou reduzir sua dose.

DROGAS DE USO ABUSIVO E MIOPATIAS RELACIONADAS

A miotoxicidade é uma consequência em potencial da adição ao álcool e a drogas ilícitas. O álcool é uma das substâncias de uso abusivo mais comuns com potencial de lesionar os músculos. Outras toxinas em potencial incluem cocaína, heroína e anfetaminas. As reações mais nocivas resultam de *overdoses* que levam ao coma e a crises epilépticas, causando rabdomiólise, mioglobinúria e insuficiência renal. A toxicidade direta pode decorrer da cocaína, heroína e anfetaminas, que causam degradação muscular e graus variáveis de fraqueza. Os efeitos do álcool são mais controversos. A lesão muscular direta é menos certa, pois a toxicidade geralmente ocorre no contexto de nutrição precária e possíveis fatores contributivos, como hipopotassemia e hipofosfatemia. Os alcoolistas também são propensos a neuropatia (**Cap. 467**).

As miopatias focais por autoadministração de meperidina, heroína e pentazocina podem causar dor, tumefação, necrose muscular e hemorragia. A causa é multifatorial; traumatismo pela agulha, toxicidade direta da droga ou do veículo e infecção podem exercer um papel. Quando grave, pode haver induração cutânea sobrejacente e contraturas com substituição do músculo por tecido conectivo. Uma CK sérica elevada e EMG miopática são típicas dessas reações. A biópsia muscular detecta áreas difusas ou focais de necrose. Nos distúrbios que acarretam rabdomiólise, os pacientes precisam de hidratação adequada para reduzir a mioglobina sérica e proteger a função renal. Em todos esses distúrbios, o aconselhamento é essencial para limitar o abuso de substâncias.

MIOPATIAS AUTOIMUNES INDUZIDAS POR FÁRMACOS

Como mencionado antes, uma miopatia necrosante autoimune associada a autoanticorpos direcionados contra HMG-CoA raramente ocorre em caso de uso de estatina. Uma miopatia inflamatória também pode ocorrer com D-penicilamina, algumas vezes usada no tratamento da esclerodermia da doença de Wilson, artrite reumatoide e cirrose biliar primária. A incidência desta miopatia inflamatória é de cerca de 1%. A *miastenia gravis* também é induzida pela D-penicilamina, com incidência mais alta estimada em 7%. Tais distúrbios remitem com a suspensão do fármaco, porém a terapia imunossupressora pode ser oportuna nos casos graves.

Relatos esparsos de outros fármacos implicados na miopatia inflamatória são raros e incluem um grupo heterogêneo de agentes: cimetidina, fenitoína, procainamida e propiltiouracila. Na maioria dos casos, a relação causa e efeito é incerta. Uma complicação interessante foi a relacionada com a L-triptofano. Em 1989, ocorreu uma epidemia da síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM) nos EUA, causada por um contaminante no produto de um fabricante. O produto foi retirado do mercado e em seguida a incidência da SEM diminuiu abruptamente.

MIOPATIAS INDUZIDAS POR OUTROS FÁRMACOS

Determinados fármacos produzem fraqueza muscular indolor, grandemente proximal. Esses fármacos incluem os fármacos catiônicos anfofílicos (amiodarona, cloroquina, hidroxicloroquina) e os fármacos antimicrotubulares (colchicina) **(Quadro 462e.11)**. A biópsia muscular pode ser útil na identificação da toxicidade, pois os vacúolos autofágicos são achados histopatológicos proeminentes dessas toxinas.

QUADRO 462e.11 **MIOPATIAS INDUZIDAS POR FÁRMACOS**

Fármacos	Principal reação tóxica
Agentes hipolipemiantes Derivados do ácido fíbrico Inibidores da HMG-CoA-redutase Niacina (ácido nicotínico)	Fármacos pertencentes às três principais classes de agentes hipolipêmicos podem produzir um espectro de toxicidade: elevação assintomática da creatina-quinase sérica, mialgias, dor induzida por exercício, rabdomiólise e mioglobinúria.
Glicocorticoides	O tratamento agudo com altas doses de glicocorticoides pode causar miopatia tetraplégica aguda. As altas doses de esteroides com frequência são combinadas com agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, mas a fraqueza pode ocorrer na ausência destes. A administração crônica de esteroides produz fraqueza predominantemente proximal.
Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes	Pode ocorrer miopatia tetraplégica aguda com ou sem glicocorticoides concomitantes.

Zidovudina	Miopatia mitocondrial com fibras vermelhas anfractuosas.
Drogas de uso abusivo Álcool Anfetaminas Cocaína Heroína Fenociclidina Meperidina	Todas as drogas neste grupo podem causar degradação muscular difusa, rabdomiólise e mioglobinúria. Injeções locais podem causar necrose muscular, induração cutânea e contraturas dos membros.
Miopatia tóxica autoimune D-penicilamina	O uso deste fármaco pode causar polimiosite e *miastenia gravis*.
Fármacos catiônicos anfofílicos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos os agentes anfofílicos têm o potencial de induzir à fraqueza proximal indolor associada a vacúolos autofágicos na biópsia muscular.
Fármacos antimicrotubulares Colchicina	Este fármaco produz fraqueza proximal indolor, especialmente no contexto de insuficiência renal. A biópsia muscular mostra vacúolos autofágicos.

463e

Questões especiais relativas à avaliação neurológica em pacientes hospitalizados

S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

O parecer neurológico para pacientes hospitalizados geralmente envolve questões sobre doenças específicas ou definição do prognóstico após vários tipos de lesão cerebral. As razões comuns para a consultoria neurológica incluem acidente vascular encefálico – AVE **(Cap. 446)**, convulsões **(Cap. 445)**, alteração do estado mental **(Cap . 34)**, cefaleia **(Cap. 21)** e o manejo de coma e outras situações de cuidados críticos neurológicos **(Caps. 328 e 330)**. Este capítulo enfatiza outras razões comuns que levam à solicitação de um parecer, mas que não estão incluídas em outras partes do livro.

CONSULTAS RELACIONADAS À DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

ESTADOS DE HIPERPERFUSÃO LEVANDO À SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL

Um grupo de distúrbios neurológicos tem como característica comum a hiperperfusão, provavelmente relacionada com disfunção endotelial, que desempenha um papel fundamental na patogênese. Essas síndromes aparentemente diversas incluem encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia, síndrome pós-endarterectomia das carótidas e toxicidade dos inibidores da calcineurina e outros fármacos. As técnicas modernas de exames de imagem e os modelos experimentais sugerem que o edema vasogênico geralmente seja o processo primário responsável pela disfunção neurológica; por essa razão, a detecção e o tratamento imediatos desse distúrbio devem possibilitar a recuperação clínica se não tiver ocorrido hemorragia ou infarto associado.

A autorregulação cerebral consegue manter um fluxo sanguíneo cerebral razoavelmente estável nos adultos, apesar das alterações da pressão arterial média (PAM) sistêmica na faixa de 50 a 150 mmHg **(Cap. 330)**. Nos pacientes com hipertensão arterial crônica, essa curva de autorregulação cerebral está deslocada, resultando em atuação da autorregulação em níveis de pressão bem mais amplos (p. ex., 70 a 175 mmHg). Nesses pacientes hipertensos, o fluxo sanguíneo cerebral se mantém estável com PAM mais alta, porém a redução rápida da pressão pode causar isquemia na faixa inferior da curva de autorregulação, mesmo com valores geralmente considerados normotensos. Essa autorregulação é conseguida por influências miogênicas e neurogênicas que levam à contração e à dilatação das arteríolas pequenas. Quando a pressão arterial sistêmica ultrapassa os limites desse mecanismo, há falência da autorregulação e hiperperfusão (resultante do aumento do fluxo sanguíneo cerebral), extravasamento capilar para o interstício e edema secundário. A tendência observada em todos os distúrbios de hiperperfusão de afetar as regiões cerebrais posteriores em vez das anteriores pode decorrer do limiar menor de falência da autorregulação na circulação posterior ou de uma vasculopatia que seja mais comum nesses vasos sanguíneos.

Embora a pressão arterial elevada ou relativamente aumentada seja comum em muitos desses distúrbios, alguns estados de hiperperfusão como a toxicidade dos inibidores da calcineurina ocorrem sem elevação aparente da pressão arterial. Nesses casos, é provável que o edema vasogênico seja atribuído basicamente à disfunção do próprio endotélio capilar, que resulta na quebra da barreira hematencefálica. É conveniente subdividir os distúrbios de hiperperfusão entre os que são causados principalmente por pressão elevada e os que se devem basicamente à disfunção endotelial secundária a uma etiologia tóxica ou autoimune **(Quadro 463e.1)**. Na realidade, esses dois processos fisiopatológicos provavelmente desempenham algum papel em todos esses distúrbios.

QUADRO 463e.1 **ALGUMAS ETIOLOGIAS COMUNS DA SÍNDROME DE HIPERPERFUSÃO**

- Distúrbios nos quais a elevação da pressão capilar predomina na fisiopatologia
  - Encefalopatia hipertensiva, incluindo as causas secundárias como hipertensão renovascular, feocromocitoma, uso de cocaína, etc.
  - Síndrome pós-endarterectomia das carótidas
  - Pré-eclâmpsia/eclâmpsia
  - Edema cerebral da altitude elevada
- Distúrbios nos quais a disfunção endotelial predomina na fisiopatologia
  - Toxicidade dos inibidores da calcineurina
  - Toxicidade dos agentes quimioterápicos (p. ex., citarabina, azatioprina, 5-fluoruracila, cisplatina, metotrexato, antagonistas do fator de necrose tumoral α)
  - Glicocorticoides
  - Eritropoetina
  - Síndrome HELLP (*h*emólise, *e*nzimas hepáticas e*l*evadas e *p*laquetas baixas)
  - Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
  - Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)
  - Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
  - Granulomatose com poliangeíte (de Wegener)

As manifestações clínicas de todas as síndromes de hiperperfusão são semelhantes e caracterizam-se por cefaleias intensas, crises epilépticas ou déficits neurológicos focais. As cefaleias não têm características específicas, sua intensidade pode ser leve a grave e elas podem acompanhar-se de alterações da consciência (de confusão até coma). Também podem ocorrer crises epilépticas de vários tipos, dependendo da gravidade e localização do edema. A epilepsia não convulsiva foi descrita nos estados de hiperperfusão; por essa razão, deve-se adotar um limiar baixo para solicitar um eletroencefalograma (EEG) desses pacientes. O déficit focal típico dos estados de hiperperfusão é a perda da visão cortical, considerando-se a tendência de o processo afetar os lobos occipitais. Contudo, pode ocorrer qualquer déficit focal de acordo com a área afetada, conforme se evidencia nos pacientes que, após endarterectomia carotídea, apresentam disfunção neurológica relacionada ao hemisfério ipsilateral recém-reperfundido. Nas situações em que o fluxo sanguíneo cerebral aumentado desempenha um papel significativo, a avaliação dos sinais vitais registrados no prontuário do paciente costuma detectar pressão arterial sistêmica elevada acima do seu nível basal. Aparentemente, o fator de risco mais importante é a rapidez com que ocorre a elevação, mais do que o valor absoluto da pressão.

O diagnóstico de todos esses distúrbios é clínico. Os sinais e os sintomas são comuns e inespecíficos e, por essa razão, deve-se considerar um diagnóstico diferencial amplo, incluindo outras causas de confusão, déficits neurológicos focais, cefaleia e crises epilépticas. A ressonância magnética (RM) ampliou a capacidade de os médicos diagnosticarem as síndromes de hiperperfusão, embora existam casos descritos com exames de imagem normais. Nos casos clássicos, os pacientes têm sinal hiperintenso de edema em T2, principalmente na região posterior dos lobos occipitais, sem respeitar qualquer território vascular específico **(Fig. 463e.1)**. As imagens de difusão são normais, enfatizando a natureza vasogênica em vez de citotóxica desse edema. A tomografia computadorizada (TC) é menos sensível, mas pode mostrar um padrão de hipodensidade variegada no território afetado. No passado, esse aspecto radiográfico clássico denominava-se *leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR)*. Porém, esse termo caiu em desuso porque nenhum de seus elementos é completamente acurado: as alterações radiológicas e clínicas nem sempre são reversíveis, o território afetado não é exclusivamente posterior e a substância cinzenta também pode ser afetada, em vez de apenas a substância branca, como sugere o termo “leucoencefalopatia”. O termo radiológico mais usado agora, *síndrome da encefalopatia posterior reversível* (SEPR), sofre de muitas dessas mesmas limitações. Os exames de imagem vasculares podem demonstrar estreitamento da vasculatura cerebral, em especial na circulação posterior; ainda não está claro se essa vasculopatia não inflamatória é uma causa primária do edema ou ocorre como fenômeno secundário.

Outros exames complementares, como a análise do líquido cerebrospinal (LCS), costumam fornecer resultados inespecíficos. É importante salientar que algumas das substâncias implicadas (p. ex., ciclosporina) podem causar essa síndrome mesmo em doses baixas ou anos depois do início do tratamento. Por essa razão, níveis séricos normais desses fármacos não excluem sua participação como agentes desencadeantes.

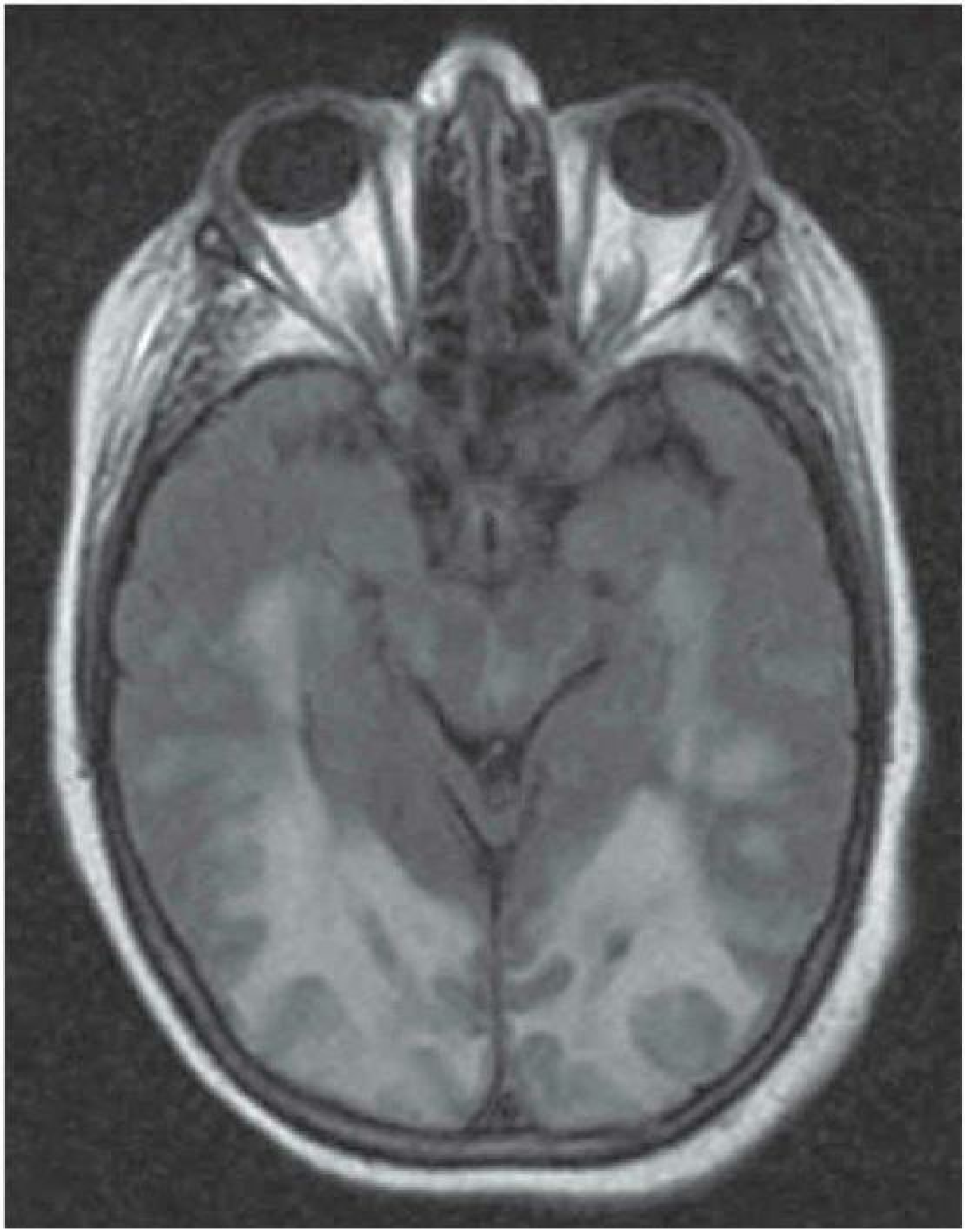

FIGURA 463e.1 Imagem axial da RM cerebral com recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) de um paciente tratado com ciclosporina após transplante de fígado, que se apresentou com crises epilépticas, cefaleia e cegueira cortical. Observa-se sinal hiperintenso nos lobos occipitais, afetando

predominantemente a substância branca; isso é compatível com um estado de hiperperfusão secundária à exposição ao inibidor da calcineurina.

Nos pacientes com síndromes de hiperperfusão, o tratamento deve começar urgentemente, tão logo se suspeite do diagnóstico. A hipertensão em geral desempenha um papel importante, e recomenda-se a redução cuidadosa da pressão arterial com fármacos intravenosos (p. ex., labetalol ou nicardipino), além da monitoração contínua da função cardíaca e da pressão arterial, frequentemente por meio de um cateter arterial. É razoável reduzir a PAM em cerca de 20% no início, porque uma queda mais acentuada da pressão pode causar isquemia secundária e possivelmente infarto quando a pressão diminui abaixo do limite inferior da capacidade de autorregulação do paciente. Nos casos em que a síndrome tem etiologia conhecida, as causas devem ser tratadas imediatamente, incluindo a interrupção das substâncias desencadeantes (como os inibidores da calcineurina nos processos tóxicos), o tratamento dos distúrbios imunes (como a púrpura trombocitopênica trombótica, ou PTT) e realização imediata do parto na eclâmpsia. As crises convulsivas devem ser detectadas e controladas e, em muitos casos, isso requer monitoração contínua do EEG. Quando se identifica atividade epiléptica, os agentes anticonvulsivantes são eficazes – mas, no caso especial da eclâmpsia, há evidências a favor da utilização do sulfato de magnésio para controlar as convulsões.

LESÃO CEREBRAL APÓS *BYPASS* CARDÍACO

As lesões do sistema nervoso central (SNC) após uma cirurgia com coração aberto ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) são comuns e incluem encefalopatia aguda, AVE e uma síndrome crônica de deficiência cognitiva. A hipoperfusão e a doença embólica estão frequentemente envolvidas na patogênese dessas síndromes, embora vários mecanismos possam contribuir para a evolução dos pacientes em estado crítico, que se encontram em risco de várias complicações metabólicas e outros distúrbios causados pelos diversos fármacos usados.

A frequência da lesão hipóxica secundária à redução intraoperatória do fluxo sanguíneo diminuiu de forma acentuada com a utilização das técnicas modernas de anestesia e cirurgia. Apesar desses avanços, alguns pacientes ainda têm complicações neurológicas secundárias à hipoperfusão cerebral, ou podem ter isquemia focal em razão das estenoses carotídeas ou intracranianas focais no contexto de hipoperfusão regional. Os infartos pós-operatórios das zonas limítrofes entre os territórios vasculares são atribuídos comumente à hipotensão sistêmica, mas esses infartos também podem resultar da doença embólica **(Fig. 463e.2)**.

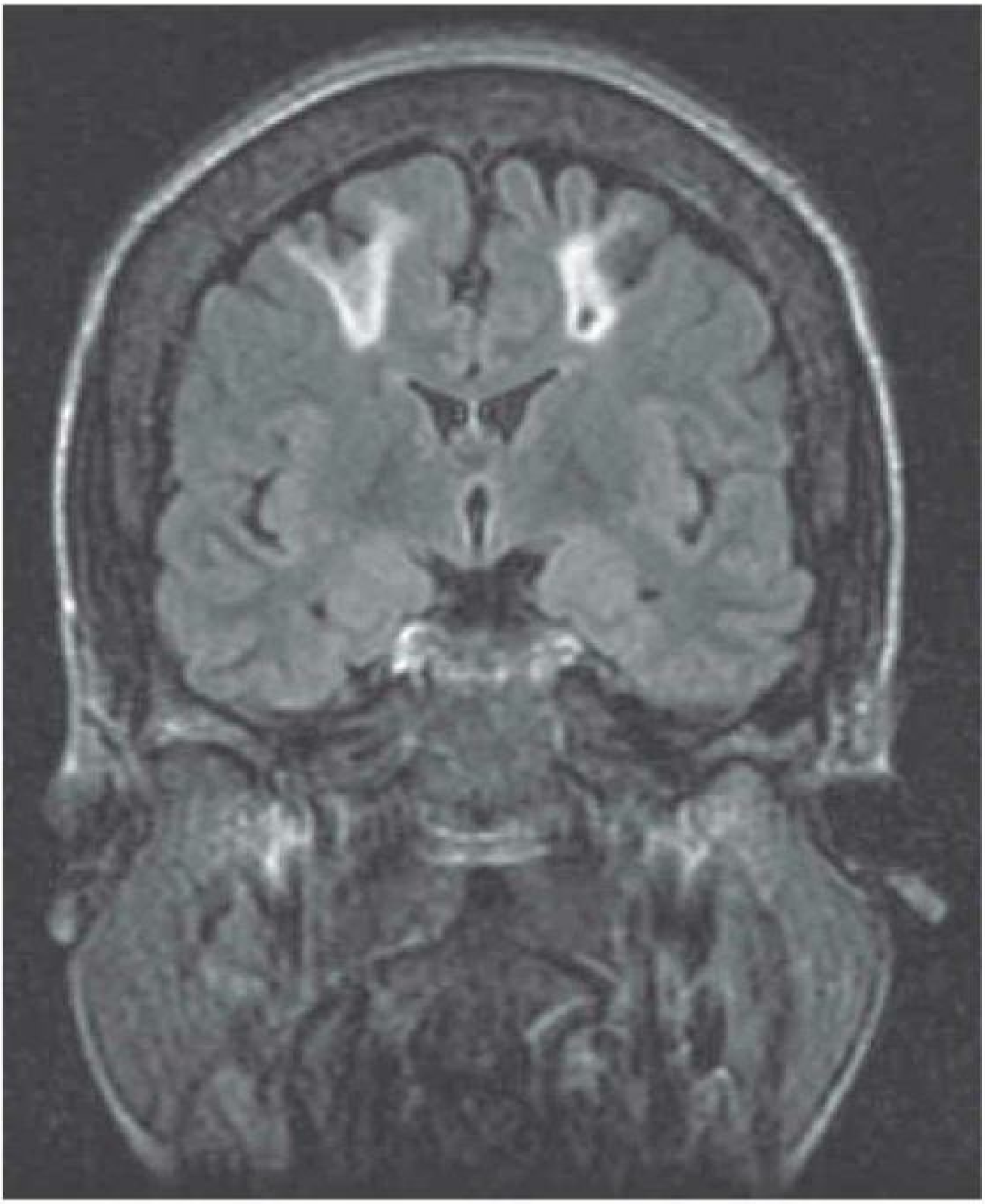

FIGURA 463e.2 **Imagem coronal da RM cerebral com recuperação de inversão com atenuação do líquido (FLAIR) de um paciente apresentando alteração do estado mental** após um episódio de hipotensão durante cirurgia de revascularização do miocárdio. Observe o sinal hiperintenso bilateralmente nas zonas limítrofes entre os territórios das artérias cerebrais média e anterior. As sequências da RM de difusão demonstraram restrição à difusão nessas áreas, sugerindo infarto agudo.

A doença embólica provavelmente é o mecanismo predominante da lesão cerebral durante uma cirurgia cardíaca, conforme evidenciado pela RM de difusão e pelo exame de Doppler transcraniano intraoperatório. É importante salientar que alguns êmbolos encontrados ao exame histopatológico desses pacientes são muito pequenos para serem detectados pelas sequências de aquisição de imagens convencionais; por essa razão, um resultado negativo na RM realizada após o procedimento cirúrgico não exclui o diagnóstico de complicações embólicas. Os trombos presentes no próprio coração e os ateromas localizados na croça aórtica podem desprender-se durante as cirurgias cardíacas, liberando um chuveiro de matéria particulada para a circulação cerebral. O clampeamento transversal da aorta, a manipulação do coração, as técnicas de circulação extracorpórea (*bypass*), as arritmias (como a fibrilação atrial) e a introdução de ar durante a aspiração foram mecanismos implicados como fontes potenciais de embolia. Exames histológicos indicaram que literalmente milhões de êmbolos minúsculos podem ser liberados mesmo com a utilização das técnicas cirúrgicas modernas.

Esse chuveiro de microêmbolos produz várias síndromes clínicas. Em alguns casos, um único êmbolo volumoso desencadeia um AVE limitado a um vaso calibroso, que se evidencia por déficits clínicos focais inequívocos. Mais comumente, os êmbolos liberados são numerosos e menores. Quando a quantidade de êmbolos minúsculos é grande, o paciente pode ter encefalopatia aguda no pós-operatório, que se evidencia por um estado confusional hiperativo ou hipoativo; em muitos casos, o estado confusional hipoativo é atribuído erroneamente à depressão ou a um *delirium* induzido por sedativos. Quando a quantidade de microêmbolos é menor, nenhuma síndrome aguda é reconhecida, mas o paciente pode ter déficit cognitivo crônico. Assim como o *delirium*, a cirurgia cardíaca pode ser considerada prova de esforço para o cérebro. Alguns pacientes com reserva cerebral exígua em razão da doença vascular cerebral subjacente, ou com um processo neurodegenerativo incipiente, desenvolvem déficits cognitivos crônicos, enquanto outros com reservas mais amplas podem permanecer assintomáticos apesar da quantidade semelhante de microêmbolos liberados. Desse modo, a cirurgia cardíaca pode revelar as primeiras manifestações de distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer.

Como as técnicas modernas atenuaram de maneira eficaz as complicações associadas à hipoperfusão durante essas cirurgias, o foco atual é a redução do inevitável chuveiro de microêmbolos. As cirurgias de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea têm as vantagens de reduzir a duração da internação e as complicações perioperatórias; contudo, é provável que essa técnica não preserve a função cognitiva quando comparada com a mesma cirurgia realizada com circulação extracorpórea. A colocação de filtros na croça aórtica pode ser promissora para a retenção desses êmbolos, mas ainda não há evidências convincentes. O desenvolvimento de abordagens operatórias endovasculares bem-sucedidas pode ser uma alternativa razoável às técnicas convencionais de revascularização do miocárdio, sobretudo para os pacientes em risco de disfunção cognitiva pós-operatória em razão de sua idade, com história de AVE, com distúrbios neurodegenerativos subjacentes ou com doença ateromatosa grave das artérias carótidas ou da croça aórtica.

LESÃO CEREBRAL APÓS TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Os pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos podem desenvolver lesões neurológicas no período pós-operatório mesmo muitos meses ou anos depois. Os neurologistas que atuam como consultores devem ver esses pacientes como uma população especial sob risco de complicações neurológicas singulares, além dos distúrbios encontrados comumente nos pacientes hospitalizados em estado crítico.

Os agentes imunossupressores devem ser administrados em doses altas aos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, e muitos desses fármacos causam complicações neurológicas bem conhecidas. Nos pacientes com cefaleia, convulsões ou déficits neurológicos focais enquanto usam inibidores da calcineurina, deve-se considerar o diagnóstico da síndrome de hiperperfusão, conforme descrito antes. Essa neurotoxicidade ocorre principalmente com a ciclosporina e o tacrolimo, podendo ser encontrada mesmo com níveis séricos normais dos fármacos. O tratamento consiste basicamente em reduzir a dose ou suspender o fármaco. O sirolimo foi associado a pouquíssimos casos de neurotoxicidade e pode ser uma alternativa razoável para alguns pacientes. Outros exemplos de imunossupressores e suas complicações neurológicas são o mutismo acinético associado ao OKT3 e a leucoencefalopatia associada ao metotrexato, sobretudo quando este último fármaco é administrado por via intratecal ou com radioterapia concomitante. Em todo paciente submetido a transplante de órgãos sólidos que apresente queixas neurológicas, a análise cuidadosa da lista de fármacos utilizados é essencial para determinar esses possíveis efeitos farmacológicos.

Em muitos casos, as complicações vasculares cerebrais dos transplantes de órgãos sólidos são detectadas a princípio no período pós-operatório imediato. Os infartos no território das zonas limítrofes podem ocorrer principalmente quando há hipotensão sistêmica durante a cirurgia de transplante cardíaco. Os infartos embólicos são complicações clássicas do transplante cardíaco, mas todos os procedimentos de transplante de órgãos sólidos colocam os pacientes em risco de embolia sistêmica. Quando a embolia cerebral acompanha as cirurgias de transplante renal ou hepático, a investigação detalhada para detectar um *shunt* direita-esquerda deve incluir uma ecocardiografia com solução salina turbilhonada, bem como *shunts* intrapulmonares. Os pacientes submetidos a transplante renal e alguns submetidos a transplante cardíaco têm aterosclerose avançada, que representa outro mecanismo para o AVE. Os exames de imagem como a TC ou a RM de difusão são recomendáveis quando há suspeita de complicações vasculares cerebrais, tanto para confirmar o diagnóstico quanto para excluir hemorragia intracerebral que, na maioria dos casos, ocorre em razão da coagulopatia secundária à insuficiência hepática ou após cirurgias de revascularização do miocárdio.

Considerando que os pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos precisam ser mantidos em imunossupressão crônica, as infecções constituem uma preocupação comum **(Cap. 169)**. Em todo paciente transplantado com sinais ou sintomas recentes referidos ao SNC, inclusive convulsões, confusão ou déficit focal, deve-se cogitar infecção do SNC; tal possibilidade é avaliada por exames de imagem (em geral RM) e, possivelmente, punção lombar. Os patógenos mais comuns responsáveis pelas infecções do SNC desses pacientes variam de acordo com o tempo decorrido desde o transplante. No primeiro mês após a cirurgia, os patógenos comuns são bactérias associadas aos procedimentos cirúrgicos e aos cateteres de longa permanência. A partir do segundo mês, as infecções oportunistas do SNC tornam-se mais comuns, incluindo as espécies de *Nocardia* e *Toxoplasma*, além das infecções fúngicas como a aspergilose. As infecções virais que podem afetar o cérebro do paciente imunossuprimido (p. ex., herpes-vírus simples, citomegalovírus, herpes-vírus humano tipo 6 [HHV-6] e varicela) também são comuns após o primeiro mês. Depois do 6º mês, os pacientes imunossuprimidos ainda se encontram em risco de adquirir essas infecções bacterianas, fúngicas e virais oportunistas, mas também podem ter complicações infecciosas tardias do SNC como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC e expansões clonais das células B induzidas pelo vírus Epstein-Barr, resultando em distúrbio mieloproliferativo pós-transplante ou linfoma do SNC.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS COMUNS EM DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS

As anormalidades dos eletrólitos séricos podem causar grande variedade de distúrbios neurológicos, que devem ser considerados como parte do parecer de qualquer paciente neurológico hospitalizado. **Há uma discussão geral detalhada sobre os distúrbios hidreletrolíticos e a homeostase no Capítulo 63.**

HIPERNATREMIA E HIPEROSMOLALIDADE

A faixa normal da osmolalidade sérica é de cerca de 275 a 295 mOsm/kg, mas as manifestações neurológicas costumam ocorrer apenas com os níveis >325 mOsm/kg. A hiperosmolalidade em geral é causada por hipernatremia, hiperglicemia, azotemia ou administração de agentes osmóticos exógenos como o manitol, que é utilizado comumente nos pacientes neurológicos em estado crítico. A própria hiperosmolalidade pode causar encefalopatia generalizada inespecífica sem sinais focais; contudo, uma lesão coexistente (p. ex., um tumor) pode tornar-se sintomática durante o estresse metabólico do estado hiperosmolar e causar sinais neurológicos focais. Por motivos desconhecidos, alguns pacientes com hiperosmolalidade secundária à hiperglicemia grave podem ter convulsões generalizadas ou distúrbios dos movimentos unilaterais, que geralmente respondem à redução da glicemia. O tratamento de todos os tipos de hiperosmolalidade consiste no cálculo das perdas hídricas aparentes e na reposição lenta, de forma que o sódio sérico não diminua mais do que 2 mmol/L (2 mEq/L) por hora.

A hipernatremia acarreta perda de água intracelular, levando à contração das células. Nas células cerebrais, os solutos como glutamina e ureia são produzidos nessas condições para atenuar tal redução do volume celular. Apesar desse mecanismo corretivo, quando a hipernatremia é grave [sódio sérico >160 mmol/L (>160 mEq/L)] ou se desenvolve rapidamente, os processos metabólicos celulares falham e sobrevém encefalopatia. A hipernatremia tem muitas etiologias, incluindo mais comumente as perdas renais e extrarrenais de água. Entre as causas neurológicas relevantes, está o diabetes insípido central, no qual a hiperosmolalidade acompanha-se de concentração urinária submáxima em razão da secreção inadequada de arginina-vasopressina (AVP) pela neuro-hipófise; isso costuma ser causado pela lesão da hipófise durante procedimento cirúrgico, por hemorragia, processos infiltrativos ou herniação cerebral.

HIPONATREMIA

A hiponatremia é definida comumente como sódio sérico <135 mmol/L (< 135 mEq/L). Os sintomas neurológicos ocorrem com diferentes níveis de sódio baixo, dependendo não apenas do valor absoluto, mas também da velocidade de decréscimo. Nos pacientes com hiponatremia que se desenvolve ao longo de horas, as convulsões e o edema cerebral potencialmente fatais podem ocorrer com níveis tão altos quanto 125 mmol/L. Por outro lado, alguns pacientes com hiponatremia mais crônica, que se desenvolveu ao longo de meses ou anos, podem ser assintomáticos mesmo com níveis séricos <110 mmol/L. A correção da hiponatremia, em especial quando é crônica, deve ser realizada lentamente para evitar complicações neurológicas adicionais. As células cerebrais edemaciam quando há hiponatremia hipotônica, mas com o tempo podem compensar esse distúrbio excretando solutos para o espaço extracelular; isso permite a recuperação do volume vascular quando a água acompanha os solutos para fora das células. Quando o tratamento da hiponatremia provoca elevação rápida do sódio sérico, as células cerebrais podem retrair rapidamente, levando à desmielinização osmótica; no passado, acreditava-se que tal processo estivesse limitado exclusivamente ao tronco encefálico (mielinólise pontina central; ver **Fig. 330.6**), mas hoje já foi descrito em todas as regiões do SNC.

O tratamento da hiponatremia depende da causa. O tratamento da hiponatremia hipertônica enfatiza a correção do distúrbio subjacente, como a hiperglicemia. A hiponatremia isovolêmica (síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, ou SIADH) é corrigida com restrição hídrica ou administração de antagonistas da AVP. O tratamento preferido para os pacientes com hiponatremia hipotônica hipervolêmica consiste em restrição da água livre e correção do distúrbio edematoso subjacente, como falência hepática, síndrome nefrótica ou insuficiência cardíaca congestiva. Por fim, na hiponatremia hipotônica hipovolêmica, o volume é reposto com solução salina, ao mesmo tempo em que são corrigidos os distúrbios associados à função dos rins, das suprarrenais e do trato gastrintestinal.

Uma das causas neurológicas da hiponatremia hipotônica hipovolêmica é a síndrome cerebral de perda salina, que acompanha a hemorragia subaracnóidea e, menos comumente, outros processos cerebrais como meningite, AVE ou lesão cerebral traumática. Nesses casos, a gravidade da excreção renal de sódio pode ser profunda, tornando-se necessário administrar criteriosamente grandes quantidades de soro fisiológico, solução salina hipertônica ou sódio oral para evitar as complicações do edema cerebral.

HIPOPOTASSEMIA

A hipopotassemia, definida como nível sérico de potássio < 3,5 mmol/kg (< 3,5 mEq/L), ocorre em razão das perdas excessivas (pelos rins ou pelo trato gastrintestinal) ou por causa da distribuição anormal do potássio entre os espaços intracelular e extracelular. Com os níveis muito baixos (<1,5 mmol/L), a hipopotassemia pode ser fatal devido ao risco de arritmia cardíaca e pode manifestar-se neurologicamente por fraqueza muscular grave e paralisia. A paralisia periódica hipopotassêmica é um distúrbio raro causado pela captação intracelular excessiva de potássio em consequência de uma mutação do canal de sódio ou cálcio. O tratamento da hipopotassemia depende da etiologia, mas em geral inclui a reposição de potássio por via oral ou intravenosa, além da correção da causa responsável pelo desequilíbrio deste eletrólito (p. ex., interrupção do tratamento com agonista beta$_2$-adrenérgico ou tratamento da causa subjacente de diarreia grave).

HIPERPOTASSEMIA

A hiperpotassemia é definida como nível sérico de potássio > 5,5 mmol/L (> 5,5 mEq/L) e pode evidenciar-se neurologicamente por fraqueza muscular com ou sem parestesias. A hiperpotassemia torna-se potencialmente fatal quando causa anormalidades eletrocardiográficas como ondas T apiculadas ou alargamento do complexo QRS. Nesses casos, o tratamento imediato é essencial e consiste em medidas que protejam o coração contra arritmias (gliconato de cálcio), promovam a redistribuição do potássio para dentro das células (glicose, insulina e agentes beta$_2$-

agonistas) e acelerem a remoção do potássio (sulfonato de poliestireno sódico, diuréticos de alça ou hemodiálise).

DISTÚRBIOS DO CÁLCIO

A hipercalcemia geralmente ocorre no contexto de hiperparatireoidismo ou câncer sistêmico. As manifestações neurológicas incluem encefalopatia e fraqueza muscular devidas à diminuição da excitabilidade neuromuscular. As convulsões podem ocorrer, embora sejam mais comuns nos estados de hipocalcemia.

Nos adultos, a hipocalcemia frequentemente ocorre após o tratamento cirúrgico da tireoide ou das paratireoides. As convulsões e as alterações da consciência predominam no quadro neurológico e, em geral, regridem com a reposição do cálcio. A tetania advém dos potenciais de ação repetitivos espontâneos dos nervos periféricos e ainda é o sinal clássico da hipocalcemia sintomática.

DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO

Os distúrbios do magnésio são difíceis de correlacionar com os níveis séricos porque quantidades muito pequenas deste íon localizam-se no espaço extracelular. A hipomagnesemia manifesta-se neurologicamente com convulsões, tremor e mioclonias. Quando os pacientes com hipomagnesemia apresentam convulsões incontroláveis, apenas a administração de magnésio reverte o quadro.

Por outro lado, os níveis altos de magnésio causam depressão do SNC. A hipermagnesemia geralmente ocorre apenas na insuficiência renal e com a administração de magnésio e, quando grave, pode causar confusão e paralisia muscular.

CONSULTORIAS RELATIVAS À DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

NEUROPATIAS POR ENCARCERAMENTO

A polineuropatia é uma causa comum de solicitação de parecer neurológico para pacientes ambulatoriais (**Cap. 459**). Contudo, no paciente hospitalizado, as mononeuropatias são mais comuns, especialmente as neuropatias por encarceramento que complicam muitos procedimentos cirúrgicos e distúrbios clínicos. A neuropatia do nervo mediano no punho (síndrome do túnel do carpo) é de longe o tipo mais comum de neuropatia por encarceramento, mas raras vezes justifica um parecer para pacientes hospitalizados. Entre os mecanismos da mononeuropatia perioperatória estão a tração, a compressão e a isquemia do nervo. Os exames de imagem como a neurografia por RM podem permitir a diferenciação dessas causas. Em todos os casos de mononeuropatia, o diagnóstico pode ser firmado pelo exame clínico e, em seguida, confirmado pelos exames eletrodiagnósticos na fase subaguda, se necessário. O tratamento consiste basicamente em evitar traumatismo repetitivo, mas também pode incluir procedimentos cirúrgicos para aliviar a compressão ou reparar o nervo.

NEUROPATIA RADIAL

Nos casos clássicos, a lesão do nervo radial evidencia-se por fraqueza da extensão do punho e dos dedos ("queda do punho") com ou sem fraqueza mais proximal dos músculos extensores do membro superior, dependendo da localização da lesão. O déficit sensorial ocorre na distribuição do nervo radial, que inclui o dorso da mão **(Fig. 463e.3*A*)**. A compressão no nível da axila (p. ex., em consequência da utilização de muletas) causa fraqueza dos músculos tríceps, braquiorradial e supinador, além de queda do punho. Um local mais comum de compressão é o sulco espiral do braço no contexto de fratura umeral, ou depois de dormir com o braço caído sobre o encosto da cadeira ("paralisia do sábado à noite"). A preservação do tríceps constitui a regra quando o nervo é lesionado nessa área. Como os extensores do membro superior são afetados preferencialmente pela lesão do nervo radial, essas lesões podem ser confundidas com a distribuição piramidal da fraqueza que acompanha as lesões do neurônio motor superior por doenças cerebrais ou espinais, levando à realização de exames de neuroimagem para a exclusão de AVE agudo ou lesão expansiva.

NEUROPATIA ULNAR

Depois da síndrome do túnel do carpo, a compressão do nervo ulnar é a segunda neuropatia por encarceramento mais comum. A localização mais frequente da compressão é no cotovelo, onde o nervo assume uma posição superficial no sulco ulnar. Em geral, os sintomas começam com formigamento na distribuição ulnar, incluindo o quarto e quinto dedos **(Fig. 463E.3*B*)**. Os sintomas sensoriais podem ser agravados pela flexão do cotovelo em razão da acentuação da compressão do nervo, explicando a tendência de os pacientes queixarem-se de agravamento das parestesias à noite, quando o membro superior é flexionado no cotovelo durante o sono. A disfunção motora pode ser incapacitante e envolve predominantemente os músculos intrínsecos da mão, limitando a destreza e a força dos movimentos de preensão e pinça com os dedos. As etiologias do encarceramento ulnar incluem traumatismo do nervo (pancada no osso do cotovelo), posicionamento inadequado durante anestesia realizada para procedimentos cirúrgicos e artrite crônica do cotovelo. Quando se considera a possibilidade de lesão perioperatória do nervo ulnar, também se deve incluir uma lesão por estiramento ou traumatismo do tronco inferior do plexo braquial, porque seus sintomas podem ser semelhantes aos da neuropatia ulnar. Se o exame clínico não for conclusivo, os exames eletrodiagnósticos realizados dentro de algumas semanas após a lesão diferenciam claramente entre as lesões do plexo e as do nervo ulnar. Os métodos conservadores de tratamento costumam ser a primeira etapa, incluindo o uso de tala no cotovelo para evitar a flexão durante o sono. Várias abordagens cirúrgicas também podem ser efetivas em casos refratários ou recorrentes, incluindo a transposição de nervo ulnar anterior e a liberação da aponeurose do flexor ulnar do carpo.

NEUROPATIA FIBULAR

O nervo fibular contorna a cabeça da fíbula na perna, abaixo da face lateral do joelho, e sua localização superficial neste local o torna suscetível aos traumatismos. Os pacientes apresentam fraqueza da dorsiflexão do pé ("queda do pé") e da eversão, mas não da inversão no tornozelo. A preservação da inversão, que é função dos músculos inervados pelo nervo tibial, ajuda a diferenciar as neuropatias fibulares das radiculopatias de L5. O déficit sensorial afeta a superfície lateral da perna e o dorso do pé **(Fig. 463e.3*C*)**. As fraturas da cabeça da fíbula podem ser responsáveis pelas neuropatias fibulares, mas no contexto perioperatório a aplicação inadequada de talas, comprimindo o nervo enquanto o paciente está inconsciente, muitas vezes na posição de litotomia, é a causa mais comum. As meias compressivas ou os aparelhos gessados apertados na perna também podem causar neuropatia fibular, e os indivíduos magros e os que perderam peso recentemente correm mais alto risco.

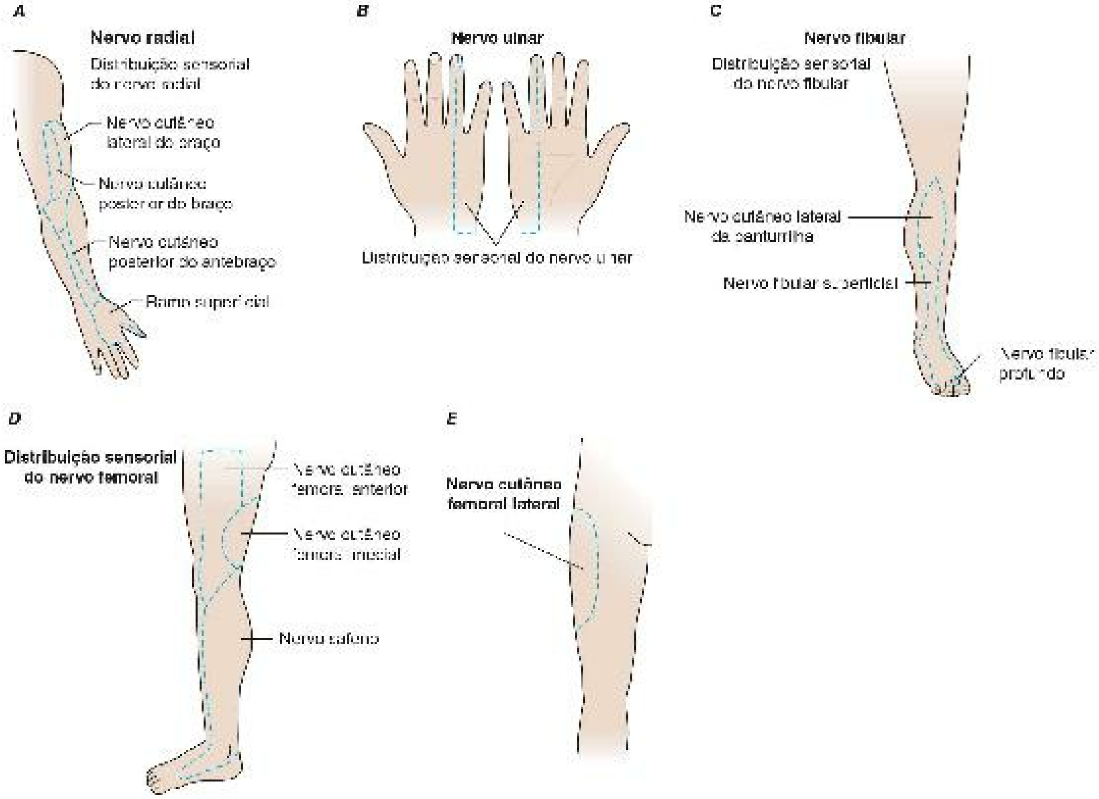
A
Nervo radial
Distribuição sensorial do nervo radial
Nervo cutâneo lateral do braço
Nervo cutâneo posterior do braço
Nervo cutâneo posterior do antebraço
Ramo superficial
B
Nervo ulnar
Distribuição sensorial do nervo ulnar
C
Nervo fibular
Distribuição sensorial do nervo fibular
Nervo cutâneo lateral da panturrilha
Nervo fibular superficial
Nervo fibular profundo
D
Distribuição sensorial do nervo femoral
Nervo cutâneo femoral anterior
Nervo cutâneo femoral medial
Nervo safeno
E
Nervo cutâneo femoral lateral

FIGURA 463e.3 Distribuição sensorial dos nervos periféricos comumente afetados pelas neuropatias por encarceramento. ***A.*** Nervo radial. ***B.*** Nervo ulnar. ***C.*** Nervo fibular. ***D.*** Nervo femoral. ***E.*** Nervo cutâneo femoral lateral.

NEUROPATIA FEMORAL PROXIMAL

As lesões do nervo femoral proximal são relativamente raras, mas podem ter apresentação clínica dramática com fraqueza da flexão do quadril, atrofia do quadríceps, fraqueza da extensão do joelho (muitas vezes evidenciada por quedas com as pernas dobradas) e perda do reflexo patelar. A adução da coxa é preservada porque esses músculos são inervados pelo nervo obturador, o que ajuda a diferenciar a neuropatia femoral de lesão mais proximal do plexo lombossacral. O déficit sensorial afeta a distribuição dos ramos sensoriais do nervo femoral, incluindo a parte anterior da coxa **(Fig. 463e.3*D*)**. As lesões compressivas causadas por hematomas ou tumores retroperitoneais são comuns, e a TC da pelve deve ser realizada em todos os casos de neuropatia femoral para excluir esses problemas. O sangramento intrapélvico com formação de hematomas pode ocorrer espontaneamente, ou após traumatismos ou cirurgias intrapélvicas (p. ex., transplante de rim). Nos pacientes intoxicados ou comatosos, as lesões por estiramento do nervo femoral são encontradas após flexão ou extensão extrema e prolongada do quadril. Raramente, as tentativas de punção da veia ou artéria femoral são complicadas por lesão desse nervo.

NERVO CUTÂNEO FEMORAL LATERAL

Os sintomas da compressão do nervo cutâneo femoral lateral, conhecida comumente como “meralgia parestésica”, consistem em déficit sensorial, dor e disestesia em parte da região inervada por esse nervo **(Fig. 463e.3*E*)**. Tal nervo não possui componente motor e, por essa razão, fraqueza não faz parte da síndrome. Em geral, os sintomas são agravados pela posição ereta ou deambulação. A compressão do nervo ocorre na região em que ele entra no membro inferior, nas proximidades do ligamento inguinal, geralmente em razão da utilização de cintos, calças ou espartilhos apertados, ou do aumento recente do peso, inclusive durante a gravidez. O diagnóstico diferencial desta síndrome inclui distúrbios do quadril, como a bursite trocantérica.

NEUROPATIAS OBSTÉTRICAS

A gestação e o parto colocam as mulheres sob risco particularmente alto de desenvolver várias lesões nervosas. A radiculopatia causada por herniação de um disco lombar é incomum na gravidez, mas as lesões compressivas do plexo lombossacral são secundárias à passagem da cabeça do feto pela pelve ou à utilização de fórceps durante o trabalho de parto. Essas lesões dos plexos são mais comuns quando há desproporção cefalopélvica e, em geral, evidenciam-se por queda indolor unilateral do pé, que deve ser diferenciada da neuropatia fibular causada pela compressão do nervo na posição de litotomia durante o parto. Outras mononeuropatias compressivas da gravidez são meralgia parestésica; síndrome do túnel do carpo;

neuropatia femoral quando a coxa é extremamente abduzida na tentativa de facilitar a liberação do ombro do feto; e neuropatia isolada do obturador durante a posição de litotomia. Esse último distúrbio evidencia-se por dor na região medial da coxa, que pode acompanhar-se de fraqueza da adução da coxa. Também há uma associação clara entre gravidez e frequência aumentada de paralisia facial idiopática (paralisia de Bell).

SEÇÃO 4

SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA

464e

Síndrome de fadiga crônica

Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

DEFINIÇÃO

A síndrome de fadiga crônica (SFC) é um distúrbio caracterizado por fadiga persistente e inexplicável, resultando em grave comprometimento das atividades diárias. Além da intensa fadiga, a maioria dos pacientes com SFC queixa-se de sintomas concomitantes, como dor, disfunção cognitiva e sono não restaurador. Outros sintomas podem incluir cefaleia, faringite, linfonodos hipersensíveis, mialgias, dores articulares, estado febril, dificuldades no sono, problemas psiquiátricos, alergias e câimbras abdominais. Foram desenvolvidos critérios para o diagnóstico da SFC pelos U.S. Centers for Disease Control and Prevention (Quadro 464e.1).

QUADRO 464e.1 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA**

Caracterizada por fadiga crônica inexplicada persistente ou recorrente
A fadiga tem pelo menos 6 meses de duração
A fadiga tem início recente ou definido
A fadiga não decorre de doença orgânica ou de esforço contínuo
A fadiga não é aliviada por descanso
A fadiga resulta em redução substancial das atividades ocupacional, educacional, social e pessoal prévias
Quatro ou mais dos seguintes sintomas estão concomitantemente presentes por 6 meses: comprometimento da memória ou da concentração, faringite, linfonodos cervicais ou axilares dolorosos à palpação, mialgia, dor em várias articulações, cefaleias recentes, sono não reparador ou mal-estar após esforço
Critérios de exclusão
Condição clínica capaz de explicar a fadiga
Transtorno depressivo maior (manifestações psicóticas) ou transtorno bipolar
Esquizofrenia, demência ou transtorno delirante
Anorexia nervosa, bulimia nervosa

Uso abusivo de álcool ou de substância
Obesidade severa (índice de massa corporal > 40)

EPIDEMIOLOGIA

A SFC é encontrada no mundo inteiro, com taxas de prevalência no adulto que variam entre 0,2 e 0,4%. Nos Estados Unidos, a prevalência é maior nas mulheres (cerca de 75% dos casos), em membros de grupos minoritários (afro-americanos e nativos norte-americanos) e indivíduos com níveis mais baixos de educação e *status* ocupacional. A faixa etária média para o início fica entre 29 e 35 anos. É provável que muitos pacientes não sejam diagnosticados e/ou não procurem auxílio médico.

ETIOLOGIA

Existem numerosas hipóteses acerca da etiologia da SFC; não há nenhuma causa definitivamente identificada. A distinção entre fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes na SFC ajuda a proporcionar uma estrutura para a compreensão dessa condição complexa **(Quadro 464e.2)**.

QUADRO 464e.2 **FATORES PREDISPONENTES, PRECIPITANTES E PERPETUANTES NA SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA**

Fatores predisponentes
Trauma na infância (abuso sexual, físico, emocional; negligência emocional e física)
Inatividade física durante a infância
Doença psiquiátrica pré-mórbida ou psicopatologia
Hiperatividade pré-mórbida
↓
Fatores precipitantes
Eventos somáticos: infecção (mononucleose, febre Q, doença de Lyme), cirurgia, gravidez
Estresse psicossocial, eventos vitais
↓
Fatores perpetuantes
Não reconhecimento pelo médico
Autoeficácia negativa
Fortes atribuições físicas
Foco intenso nos sintomas corporais
Medo de fadiga
Falta de apoio social
Baixo padrão de atividade física

Fatores predisponentes A falta de atividade física e o trauma na infância tendem a aumentar o risco de SFC no adulto. A disfunção neuroendócrina pode estar associada a trauma na infância, refletindo uma correlação biológica da vulnerabilidade. A presença de doença psiquiátrica e hiperatividade física na idade adulta aumentam o risco de SFC posteriormente na vida. Estudos realizados com gêmeos sugerem uma predisposição familiar à SFC, porém não foi identificado nenhum gene causal.

Fatores precipitantes O estresse físico ou psicológico pode desencadear o início da SFC. A maioria dos pacientes relata a ocorrência de infecção (em geral uma doença de tipo gripal ou mononucleose infecciosa), como fator desencadeante da fadiga. Uma porcentagem relativamente alta de casos de SFC ocorre após a febre Q e a doença de Lyme. Entretanto, não foi encontrada nenhuma diferença na carga de vírus Epstein-Barr e na reatividade imunológica em indivíduos que desenvolveram SFC e naqueles que não apresentaram a síndrome. Embora infecções antecedentes estejam associadas à SFC, uma relação causal microbiana direta não está provada e tampouco é provável. Um estudo identificou o retrovírus relacionado ao vírus da leucemia murina (MuLV); porém, vários estudos subsequentes estabeleceram esse vírus como um artefato de laboratório. Com frequência, os pacientes também relatam outros eventos somáticos precipitantes, como lesão grave, cirurgia, gravidez ou parto. Acontecimentos importantes da vida como a perda de um ente querido ou do emprego, combate militar e outras situações de estresse também pode precipitar a SFC. Cerca de 33% de todos os pacientes não conseguem se lembrar de qualquer fator desencadeante.

Fatores perpetuantes Uma vez desenvolvida a SFC, numerosos fatores podem impedir a sua recuperação. Os médicos podem contribuir para a cronicidade ao solicitar procedimentos diagnósticos desnecessários, sugerir persistentemente causas psicológicas e não reconhecer a SFC como diagnóstico.

A atenção do paciente para a doença e o ato de evitar atividades podem perpetuar os sintomas. A crença firme em uma causa física, uma forte atenção dirigida para as sensações corporais e um baixo senso de controle sobre os sintomas também podem prolongar ou exacerbar a fadiga e o comprometimento funcional. Na maioria dos pacientes, a inatividade é causada por percepções negativas da doença, e não pela falta de condicionamento físico. O comportamento preocupado de outras pessoas pode reforçar as percepções e o comportamento do paciente em relação à sua doença. A falta de apoio social constitui outro fator perpetuante conhecido.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SFC não está bem esclarecida. Os estudos de neuroimagem têm demonstrado que a SFC está associada com redução no volume da substância cinzenta, o qual está associado com um declínio na atividade física; essas alterações foram parcialmente revertidas após a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Além disso, dados de RM funcional sugeriram que padrões anormais de ativação estão correlacionados a problemas com o processamento da informação, relatados pelo próprio paciente. Os estudos neurofisiológicos mostraram padrões alterados de ativação do SNC durante a contração muscular.

As evidências de disfunção imunológica são inconsistentes. Foram descritas elevações modestas nos títulos de fatores antinucleares, reduções de subclasses de imunoglobulinas, deficiências na proliferação de linfócitos estimulados por mitógenos, redução na atividade das células *natural killer*, distúrbios na produção de citocinas e desvios nos subgrupos de linfócitos. Nenhum desses achados imunológicos aparece na maioria dos pacientes, nem tem qualquer correlação com a gravidade da SFC. Teoricamente, os sintomas da SFC podem resultar da produção excessiva de uma citocina, como a interleucina 1, que induz astenia e outros sintomas de tipo gripal; entretanto, faltam dados conclusivos para fundamentar essa hipótese. Existem algumas evidências de que os pacientes com SFC apresentam hipocortisolismo leve, cujo grau está associado a uma resposta mais precária à TCC. As discrepâncias no desempenho cognitivo percebido e real constituem um achado consistente nos pacientes com SFC.

DIAGNÓSTICO

Além de uma anamnese detalhada, é necessário proceder a um exame físico sistemático para excluir distúrbios que causam fadiga (p. ex., doenças endócrinas, neoplasias, insuficiência cardíaca, etc.). A frequência cardíaca dos pacientes com SFC muitas vezes está ligeiramente acima do normal. Os exames laboratoriais têm como principal objetivo excluir outros diagnósticos, pois não existe nenhum teste específico que possa diagnosticar a SFC. O seguinte rastreamento laboratorial costuma ser suficiente: hemograma completo; velocidade de hemossedimentação; proteína C-reativa; níveis séricos de creatinina, eletrólitos, cálcio e ferro; nível de glicemia; creatina-quinase; provas de função hepática; hormônio estimulante da tireoide; anticorpos antigliadina; e exame de urina. A sorologia para infecções virais ou bacterianas em geral não é útil. Nenhuma anormalidade específica foi identificada na RM ou na TC. A redução no volume da substância cinzenta observada em nível populacional pela RM não é útil para o diagnóstico no paciente individual. Não é produtiva a realização de exames extensos, não dirigidos e caros em busca de uma causa “escondida” para a fadiga. A SFC abrange uma constelação de sintomas sem característica patognomônica e continua sendo um diagnóstico de exclusão.

Os transtornos bipolares, a esquizofrenia e o abuso de substâncias excluem um diagnóstico de SFC, assim como os transtornos alimentares, a não ser que tenha havido resolução 5 anos ou mais antes do aparecimento dos sintomas. Além disso, a SFC é excluída quando ocorre desenvolvimento de fadiga crônica imediatamente após um episódio depressivo. Entretanto, a depressão que surge durante a fadiga não exclui a possibilidade de SFC. Em 30 a 60% de todos os casos, observa-se a ocorrência concomitante de um transtorno psiquiátrico, em particular ansiedade e transtornos do humor.

MANEJO INICIAL

Nos casos de suspeita de SFC, o médico deve conhecer o impacto dos sintomas do paciente sobre as atividades diárias. A descrença ou a negação podem provocar uma exacerbação dos sintomas genuínos, o que, por sua vez, reforça a descrença do médico, levando a um ciclo lamentável de falta de comunicação. Deve-se considerar a possibilidade de SFC quando um paciente preenche todos os critérios **(Quadro 464e.1)** e uma vez excluídos outros diagnósticos.

Deve-se solicitar ao paciente que descreva os sintomas (fadiga e sintomas concomitantes) e sua duração, bem como as consequências (redução das atividades diárias). Para avaliar a gravidade dos sintomas e a extensão do comprometimento da vida diária, o paciente deve descrever um dia típico, desde o momento em que acorda até a hora de dormir e compará-lo com um dia médio antes do aparecimento dos sintomas. Em seguida, são investigados os possíveis fatores precipitantes da fadiga. Costuma ser difícil fazer uma avaliação quantitativa da intensidade da fadiga, e um breve questionário é frequentemente útil **(Fig. 464e.1)**.

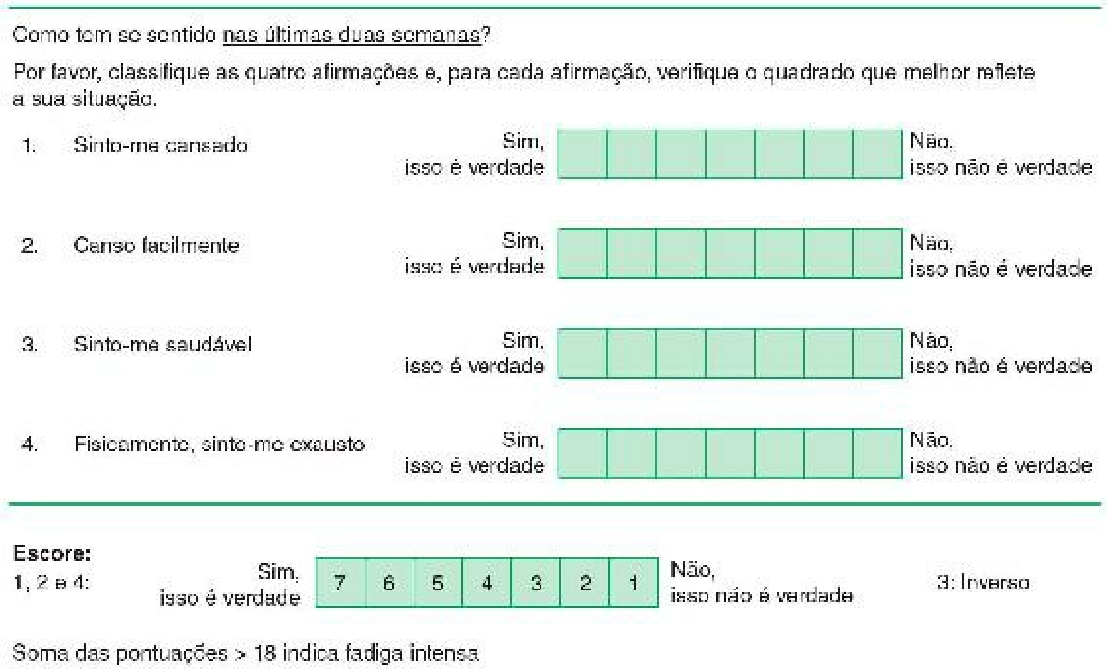

Como tem se sentido nas últimas duas semanas?

Por favor, classifique as quatro afirmações e, para cada afirmação, verifique o quadrado que melhor reflete a sua situação.

1.	Sinto-me cansado	Sim, isso é verdade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Não, isso não é verdade
2.	Canso facilmente	Sim, isso é verdade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Não, isso não é verdade
3.	Sinto-me saudável	Sim, isso é verdade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Não, isso não é verdade
4.	Fisicamente, sinto-me exausto	Sim, isso é verdade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Não, isso não é verdade

Escore: 1, 2 e 4:	Sim, isso é verdade	7	6	5	4	3	2	1	Não, isso não é verdade	3: Inverso

Soma das pontuações > 18 indica fadiga intensa

FIGURA 464e.1 Questionário de fadiga, forma abreviada.

O paciente deve ser informado sobre a atual compreensão dos fatores precipitantes e perpetuantes e dos tratamentos efetivos e deve receber um aconselhamento geral sobre o tratamento da doença. Se a TCC para a SFC não estiver disponível como opção inicial (ver adiante), e o paciente tiver depressão e ansiedade, esses sintomas devem ser tratados. Para pacientes com cefaleia, dor difusa e estado febril, os anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis. Mesmo uma melhora modesta dos sintomas pode fazer uma diferença importante no grau de autossuficiência do paciente e na sua capacidade de apreciar os prazeres da vida.

Ensaios clínicos terapêuticos controlados estabeleceram que o aciclovir, a fludrocortisona, a galantamina, a modafinila e a imunoglobulina IV, entre outros agentes, não oferecem benefício significativo na SFC. Circulam inúmeros relatos de casos a respeito de outras terapias tradicionais e não tradicionais. É importante afastar os pacientes das modalidades terapêuticas que são tóxicas, dispendiosas ou irracionais.

O paciente deve ser incentivado a manter padrões regulares de sono, permanecer o mais ativo possível e retornar gradualmente aos níveis anteriores de exercício e outras atividades (trabalho).

TRATAMENTO SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA

Foi constatado que a TCC e a terapia com exercícios graduados (TEG) constituem as únicas intervenções benéficas na SFC. Alguns grupos de pacientes fornecem argumentos contra essas abordagens devido à implicação de que a SFC é um transtorno puramente mental. A TCC é uma abordagem psicoterapêutica direcionada a mudar padrões não saudáveis que perpetuam a doença em termos de pensamentos e comportamentos. Isso inclui a educação do paciente acerca do modelo etiológico, o estabelecimento de metas, a restauração de horários fixos de dormir e acordar, o desafio e a mudança das preocupações relacionadas com a fadiga e a atividade, a redução do foco nos sintomas, a distribuição de atividades ao longo do dia, o aumento gradual da atividade física, o planejamento do retorno ao trabalho e a retomada das outras atividades. A intervenção, que consiste em 12 a 14 sessões ao longo de 6 meses, ajuda os pacientes com SFC a assumirem o controle sobre seus sintomas.

A TEG baseia-se no descondicionamento e na intolerância ao exercício e costuma envolver um programa domiciliar de exercícios com 3 a 5 meses de duração. A caminhada ou a bicicleta são sistematicamente aumentadas, com limite estabelecido de frequência cardíaca. Entretanto, faltam evidências de que o descondicionamento constitui a base dos sintomas na SFC. A TCC e a TEG parecem melhorar a fadiga primariamente por mudarem a percepção da fadiga por parte dos pacientes e também pelo fato de reduzirem o foco nos sintomas. Em geral, a TCC é o tratamento mais multifacetado, o que pode explicar por que os estudos clínicos de TCC tendem a fornecer taxas mais altas de melhora do que os ensaios clínicos com TEG.

Nem todos os pacientes beneficiam-se da TCC ou da TEG. Os preditores de resultados insatisfatórios incluem comorbidade clínica (incluindo psiquiátrica), queixas de incapacitação atual e dor intensa. A TCC, quando oferecida no estágio inicial da doença, reduz a carga da SFC para o paciente e para a sociedade em termos de redução dos custos médicos e relacionados com a incapacidade.

PROGNÓSTICO

A recuperação completa da SFC não tratada é rara; a taxa de recuperação anual mediana é de 5% (faixa de 0 a 31%), e a taxa mediana de melhora é de 39% (faixa de 8 a 63%). Os pacientes com transtorno psiquiátrico subjacente e aqueles que continuam atribuindo os sintomas a uma condição clínica não diagnosticada apresentam desfechos mais insatisfatórios.

SEÇÃO 5

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DE ADIÇÃO

465e

Biologia dos transtornos psiquiátricos

Robert O. Messing, Eric J. Nestler

Os transtornos psiquiátricos são doenças do sistema nervoso central caracterizadas por transtornos emocionais, cognitivos, motivacionais e de socialização. Eles são altamente hereditários, sendo a genética responsável por 20 a 90% da vulnerabilidade para a doença. Em decorrência de sua prevalência, início precoce e persistência, eles contribuem significativamente para a carga de doenças em todo o mundo. Todos os transtornos psiquiátricos são síndromes heterogêneas amplas que na atualidade carecem de uma neuropatologia e de marcadores biológicos bem definidos. Portanto, os diagnósticos continuam sendo feitos somente a partir de observações clínicas usando critérios do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM) da American Psychiatric Association, que está em sua quinta edição e foi publicado no Brasil em 2014.

Há um consenso cada vez maior de que a classificação de doença psiquiátrica no DSM não reflete de maneira precisa a biologia subjacente desses transtornos. Incertezas no diagnóstico tornam o estudo da base neurológica e genética da doença mental extremamente difícil. Isso levou ao desenvolvimento de um esquema diagnóstico alternativo, chamado de Research Domain Criteria (RDoCs), o qual classifica a doença mental com base em anormalidades centrais –p. ex., psicose (perda da realidade) ou anedonia (capacidade reduzida para sentir prazer), que são sintomas comuns de várias doenças com a ideia de que essas classificações irão ajudar a definir a base biológica pelo menos dos sintomas-chave. Outros fatores que têm impedido o progresso na compreensão da doença mental incluem a falta de acesso ao tecido cerebral patológico, exceto após a morte, e as limitações inerentes dos modelos animais para transtornos amplamente definidos por anormalidades comportamentais (p. ex., alucinações, delírios, culpa, ideação suicida) que são inacessíveis em animais.

Apesar dessas limitações, a última década teve avanços significativos. Os métodos de neuroimagem estão começando a fornecer evidências de patologia cerebral, os estudos de associação genômica ampla e sequenciamento de alto desempenho estão finalmente revelando genes que conferem risco de formas graves de doença mental, e as investigações que usam modelos animais mais bem validados estão oferecendo novo *insight*[1] para os mecanismos molecular, celular e de circuitos da patogênese da doença. Também há euforia quanto à utilidade potencial das células semelhantes a neurônios induzidas *in vitro* de tecidos periféricos do paciente (p. ex., fibroblastos) em fornecer novas maneiras de estudar a fisiopatologia da doença e avaliar novos tratamentos. Como consequência, há um otimismo justificado de que a área da psiquiatria irá fazer a transição das síndromes definidas comportamentalmente para as entidades de doença biológica e de que esses avanços irão impulsionar o desenvolvimento de melhores tratamentos e, subsequentemente, das curas e de medidas preventivas. Este capítulo descreve vários exemplos de descobertas recentes em neurociência básica que instruíram nossa compreensão atual dos mecanismos de doença na psiquiatria.

NEUROGENÉTICA

Pelo fato de o cérebro humano poder ser examinado apenas indiretamente durante a vida, análises do genoma têm sido extremamente importantes para a obtenção de indícios sobre a patogênese dos transtornos psiquiátricos. Avanços tecnológicos recentes tornaram possível uma gama de novas informações, possibilitando a realização, em grande escala e de maneira acessível, de estudos de associação genômica ampla e de sequenciamento de alta qualidade. Como exemplo, foi feito progresso significativo na genética do transtorno do espectro autista (TEA), um grupo heterogêneo de doenças do neurodesenvolvimento que partilham características clínicas de comunicação social recíproca e interação comprometidas e padrões de comportamento restritos, repetitivos. Os TEAs são altamente hereditários; as taxas de concordância em gêmeos monozigóticos (cerca de 60 a 90%) são quase 10 vezes maiores do que em gêmeos dizigóticos e irmãos, enquanto os parentes de primeiro grau apresentam aumento de risco em torno de 50 vezes em comparação com a população geral. Os TEAs também são geneticamente heterogêneos. Mais de 100 mutações conhecidas são responsáveis por até 20% dos casos, embora nenhuma individualmente seja responsável por mais de 1% **(Quadro 465e.1)**. Parece que muitos casos de TEA resultam de mecanismos genéticos mais complexos, como herança de múltiplas variantes genéticas ou modificações epigenéticas. Por exemplo, até 10% dos pacientes com autismo têm grandes variações do número de cópias *de novo* (> 500 kb) dispersas no genoma, sugerindo que centenas de genes diferentes podem ter influência sobre o risco de autismo.

Nessa heterogeneidade genética, contudo, alguns temas comuns surgiram e informam a patogênese do TEA. Por exemplo, muitas mutações identificadas estão em genes que codificam proteínas envolvidas na função sináptica e regulação da transcrição precoce **(Quadro 465e.1)** e têm uma relação clara com respostas neurais dependentes de atividade que podem afetar o desenvolvimento de sistemas neurais subjacentes à cognição e a comportamentos sociais. As mutações nesses genes podem ser prejudiciais por alterar o equilíbrio da sinalização sináptica excitatória *versus* inibitória em circuitos locais e estendidos e alterar também os mecanismos que controlam o crescimento cerebral. Algumas mutações afetam os genes (p. ex., *PTEN*, *TSC1* e *TSC2*) que regulam negativamente a sinalização de vários tipos de estímulos extracelulares, como aqueles transduzidos pelos receptores tirosina-quinases. Sua desregulação pode alterar o crescimento neuronal bem como o desenvolvimento sináptico e a função.

Com uma compreensão maior da patogênese e a definição de subtipos específicos de TEA, há razão para acreditar que terapias eficazes serão identificadas. O trabalho em modelos em ratos já demonstrou que alguns comportamentos semelhantes ao autismo podem ser revertidos, mesmo em animais adultos completamente desenvolvidos, modificando-se a patologia subjacente; esses resultados aumentam a esperança para muitos indivíduos acometidos. Os tratamentos que almejam o desequilíbrio excitação-inibição ou a tradução alterada do mRNA parecem oferecer promessas no início. Por exemplo, os genes *TSC1*, *TSC2* e *PTEN* são reguladores negativos de sinalização por meio do alvo do complexo 1 de rapamicina (TORC1), que regula a síntese de proteína. A rapamicina, um inibidor seletivo de TORC1, pode reverter vários defeitos comportamentais e sinápticos em camundongos portadores de mutações nulas nesses genes. Outro exemplo consiste na síndrome do X frágil, que é a principal causa de autismo e deficiência intelectual hereditários e decorre de mutações em *FMR1* que resultam na perda da proteína de deficiência intelectual do X frágil codificada (FMRP). A FMRP é uma proteína de ligação ao mRNA associada a polirribossomo que reprime a tradução de um subconjunto (cerca de 5%) de todos os mRNA, muitos dos quais codificam proteínas que abrangem a densidade pós-sináptica, incluindo o receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). O tratamento de camundongos *knockout*[2] para *Fmr1* com antagonistas de mGluR5 reduz várias anormalidades comportamentais e morfológicas em tais camundongos; esses resultados pré-clínicos promissores levaram a ensaios contínuos de antagonistas de mGluR5 em humanos com síndrome do X frágil.

A capacidade de catalogar variantes genéticas comuns e fazer ensaios em plataformas baseadas em *arrays*[3] e, mais recentemente, de realizar sequenciamento de todo o exoma possibilitou aos pesquisadores coletar os mesmos tamanhos suficientes para detectar *loci* de risco genético para esquizofrenia com associação genômica ampla. Vários genes identificados são partes dos complexos moleculares, como canais de cálcio voltagem-dependentes (em particular, *CACNA1C* e *CACNB2*) e a densidade pós-sináptica das sinapses excitatórias. Como no TEA, as variantes do número de cópias, polimorfismos de único nucleotídeo e pequenas inserções e deleções são comuns na esquizofrenia. Genes que promovem o risco para adição a drogas também começaram a emergir a partir de estudos familiares e populacionais de grande porte. Os *loci* de suscetibilidade mais bem estabelecidos são regiões nos cromossomos 4 e 5 que contêm agrupamentos do gene receptor de GABA_A ligados ao alcoolismo e ao agrupamento do gene *CHRNAS-A3-B4* do receptor nicotínico de acetilcolina no cromossomo 15 associado a adição à nicotina e ao álcool.

Um tema recorrente que surgiu dos estudos genéticos de transtornos psiquiátricos é a pleiotropia, ou seja, que muitos genes estão associados a múltiplas síndromes psiquiátricas. Por exemplo, mutações em *MECP2*, *FMR1* e *TSC1* e *TSC2* (ver **Quadro 465e.1** para abreviações) podem causar deficiência intelectual sem TEA, outras em *MECP2* podem causar transtornos obsessivos-compulsivos e de déficit de atenção e hiperatividade, alguns alelos de *NRXN1* são associados a sintomas tanto de TEA quanto de esquizofrenia e polimorfismos comuns em *CACNA1C* são fortemente associados a esquizofrenia e transtorno bipolar. Da mesma forma, a duplicação de cromossomo 16p está associada a esquizofrenia e autismo, enquanto as deleções da região da síndrome de DiGeorge (velocardiofacial) e o *locus DISC1* (com problemas na esquizofrenia 1) no cromossomo 22 estão associadas a esquizofrenia, autismo e transtorno bipolar. A associação de genes com múltiplas síndromes atesta para a complexidade dos transtornos psiquiátricos e a influência de fatores adicionais que se combinam para especificar o fenótipo final, incluindo variantes regulatórias que determinam a especificidade do tipo de célula e o momento da expressão gênica, variantes protetoras e efeitos epigenéticos.

QUADRO 465e.1 **EXEMPLOS DE GENES IMPLICADOS NO AUTISMO**

Símbolo do gene	Nome do gene	Função
PTEN	Homólogo da fosfatase e tensina	Transdução de sinal Função sináptica
TSC1	Esclerose tuberosa 1	Transdução de sinal Tradução e estabilidade de proteínas Função sináptica
TSC2	Esclerose tuberosa 2	Transdução de sinal Tradução e estabilidade de proteínas Função sináptica
DYRK1A	Quinase regulada por tirosina-(Y)-fosforilação de dupla especificidade	Transdução de sinal

FMR1	Deficiência intelectual do X frágil 1	Tradução e estabilidade de proteínas Função sináptica
UBE3A	Ubiquitina proteína ligase E3A	Tradução e estabilidade de proteínas Função sináptica
CNTN3	Contactina 3	Função sináptica
CNTN4	Contactina 4	Função sináptica
CNTNAP2	Tipo proteína associada a contactina 2	Função sináptica
NLGN3	Neuroligina 3	Função sináptica
NLGN4	Neuroligina 4	Função sináptica
NRXN1	Neurexina 1	Função sináptica
PCDH10	Protocaderina 10	Função sináptica
SHANK3	*Shank 3*	Função sináptica
SLC6A4	Transportador de serotonina	Sinalização de neurotransmissor
AVPR1	Receptor da arginina vasopressina 1	Sinalização de neurotransmissor
OXTR	Receptor de ocitocina	Sinalização de neurotransmissor
CACNA1C	Canal de cálcio voltagem-dependente-subunidade alfa 1C	Canal iônico
CACNA1H	Canal de cálcio voltagem-dependente-subunidade alfa 1H	Canal iônico
SCN1A	Canal de sódio, voltagem-dependente, tipo I, subunidade alfa	Canal iônico
SCN2A	Canal de sódio, voltagem-dependente, tipo II, subunidade alfa	Canal iônico
SLC9A9	Trocador sódio/hidrogênio	Transportador
GRIN2B	Receptor de glutamato, ionotrópico, *N*-metil-D-aspartato 2B	Sinalização de neurotransmissor
DHCR7	7-desidrocolesterol redutase	Metabolismo
PAH	Fenilalanina hidroxilase	Metabolismo
ARX	Fator de transcrição Arx	Expressão gênica
EN2	Fator de transcrição *engrailed 2*	Expressão gênica
MECP2	Proteína de ligação metil CpG 2 (síndrome de Rett)	Expressão gênica
RNF8	Proteína *ring finger* 8	Expressão gênica
CHD8	Proteína de ligação ao DNA cromodomínio helicase	Expressão gênica
TBR1	*T-box, brain 1*	Expressão gênica

TRANSDUÇÃO DO SINAL

Estudos de transdução do sinal revelaram inúmeras vias intracelulares de sinalização que são alteradas em transtornos psiquiátricos, e essa pesquisa forneceu *insight* para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Por exemplo, o lítio é um fármaco altamente eficaz para transtorno bipolar e compete com o magnésio na inibição de várias enzimas dependentes de magnésio, incluindo a enzima GSK3β e várias enzimas envolvidas na sinalização de fosfoinositida que levam à ativação da proteína-quinase C. Esses achados levaram a programas de descoberta focados no desenvolvimento de

GSK3β ou inibidores da proteína-quinase C como potenciais novos tratamentos para transtornos do humor.

As observações de que os antidepressivos tricíclicos (p. ex., imipramina) inibem a recaptação de serotonina e/ou norepinefrina e que os inibidores da monoaminoxidase (p. ex., tranilcipromina) são antidepressivos eficazes inicialmente levaram à visão de que a depressão é causada por uma deficiência dessas monoaminas. No entanto, tal hipótese não foi confirmada. Uma característica cardinal desses fármacos é que a administração de longo prazo é necessária para seus efeitos antidepressivos. Isso significa que suas ações de curto prazo – notavelmente a promoção da função da serotonina ou norepinefrina – não são, por si sós, antidepressivas, mas induzem uma cascata de adaptações no cérebro que são subjacentes a seus efeitos clínicos. A natureza dessas adaptações terapêuticas induzidas por fármacos não foi identificada com certeza. Uma teoria sustenta que, em um subgrupo de pacientes deprimidos que apresentam uma *upregulation*[4] do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) caracterizada pelo aumento da secreção do fator liberador da corticotrofina (CRF) e glicocorticoides, a quantidade excessiva de glicocorticoides causa atrofia dos neurônios do hipocampo, o que está associado a uma redução dos volumes do hipocampo observada clinicamente. A administração crônica de antidepressivos poderia reverter tal atrofia aumentando o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo. Foi sugerido um papel para reduções induzidas pelo estresse na geração de neurônios de células granulosas do hipocampo de nascimento recente e sua reversão por antidepressivos por meio de BDNF e outros fatores de crescimento.

Um grande avanço nos últimos anos foi a identificação de vários antidepressivos de ação rápida com mecanismos de ação não à base de monoamina. O mais bem estabelecido é a cetamina, um antagonista não competitivo de receptores do glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que exerce efeitos antidepressivos rápidos (horas) e robustos em pacientes gravemente deprimidos que não responderam a outros tratamentos. A cetamina, que em doses mais altas é psicomimética e anestésica, exerce esses efeitos antidepressivos em baixas doses com efeitos colaterais mínimos. No entanto, a resposta à cetamina é transitória, o que levou a várias abordagens para manter a resposta ao tratamento, como distribuição repetida da cetamina. O mecanismo subjacente à ação antidepressiva da cetamina não é conhecido, mas sua eficácia clínica contundente tem estimulado a pesquisa em animais sobre o papel da neurotransmissão do glutamato e a plasticidade sináptica em regiões límbicas importantes. Evidências recentes sustentam um papel para a ativação de TORC1 porque a administração da rapamicina bloqueia os efeitos semelhantes a antidepressivos da cetamina em modelos animais. Os mecanismos pelos quais a cetamina ativa TORC1 são atualmente uma área ativa de pesquisa.

Uma meta importante no campo do uso abusivo de drogas tem sido identificar os mecanismos neuroadaptativos que levam do uso recreacional à adição. Essa pesquisa determinou que a ingestão repetida de drogas de abuso induz alterações específicas na transdução do sinal celular, levando a alterações na força sináptica (potencialização de longa duração ou depressão) e estrutura neuronal (ramificação dendrítica alterada ou tamanho do soma celular) dentro do circuito de recompensa cerebral. Essas modificações são mediadas em parte por alterações na expressão gênica, atingidas pela regulação da droga dos fatores de transcrição (p. ex., CREB [proteína de longa duração do AMPc] e ΔFosB [proteína da família Fos]) e seus genes-alvo. Essas alterações na expressão do gene são associadas a alterações duradouras nas modificações epigenéticas, incluindo acetilação e metilação da histona e metilação do DNA. Tais adaptações promovem oportunidades para o desenvolvimento de tratamentos dirigidos a indivíduos com adição às drogas. O fato de que o espectro dessas adaptações difere parcialmente dependendo da substância específica usada que provoca adição cria oportunidades para tratamentos específicos para classes diferentes de drogas que causam adição e que podem, portanto, ser menos propensos a perturbar os mecanismos básicos que governam a motivação normal e a recompensa.

Cada vez mais, estão sendo estabelecidas relações causais entre adaptações moleculares e celulares individuais e anormalidades comportamentais específicas que caracterizam o estado de adição. Por exemplo, a ativação aguda de receptores μ-opioides pela morfina ou outros opiáceos ativa as proteínas $G_{i/o}$ que levam à inibição de adenililciclase, resultando em redução da produção de AMP cíclico (AMPc), ativação de proteína-quinase A (PKA) e ativação do fator de transcrição CREB. A administração repetida dessas drogas **(Fig. 465e.1)** evoca uma resposta homeostática que envolve *upregulation* de adenililciclases e PKA e aumento da ativação de CREB. Essa *upregulation* de sinalização de AMPc-CREB foi identificada no *locus ceruleus*, na substância cinzenta periaquedutal, na área tegmentar ventral (ATV), no *nucleus accumbens* e em várias outras regiões do SNC, e contribui para a fissura[5] por opiáceos e para os sinais de abstinência de opiáceos. O fato de que os peptídeos opioides endógenos não produzem tolerância e dependência – enquanto a morfina e a heroína produzem – pode estar relacionado com a observação de que, diferentemente dos opioides endógenos, a morfina e a heroína são indutores fracos de dessensibilização do receptor μ-opioide e de endocitose. Portanto, essas drogas causam ativação prolongada do receptor e inibição de adenililciclases, o que fornece um estímulo poderoso para *upregulation* de sinalização de AMPc-CREB que caracteriza o estado de adição ao opiáceo.

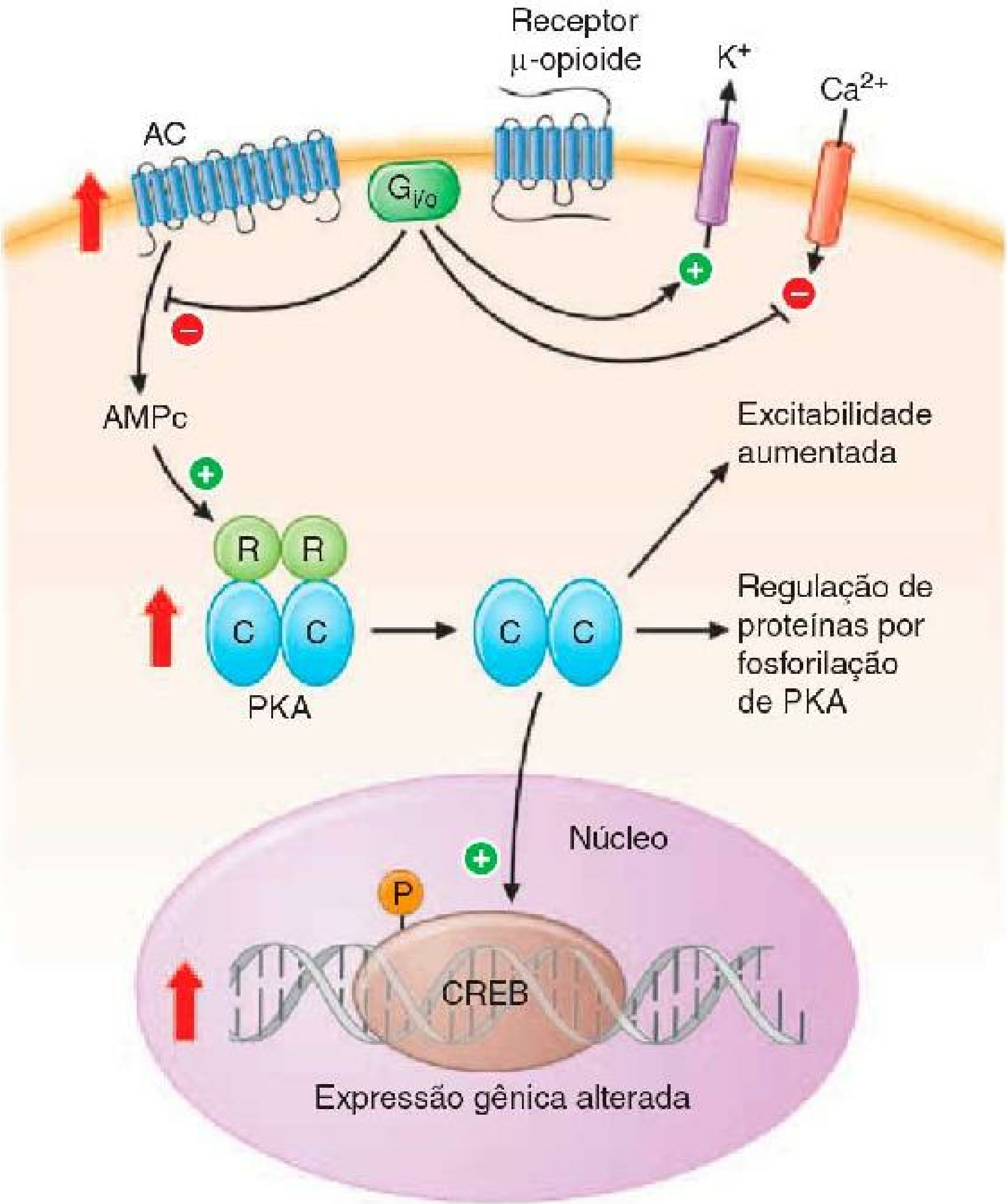
Receptor
μ-opioide
K+
Ca2+
AC
Gi/o
AMPc
Excitabilidade aumentada
R R
C C
C C
PKA
Regulação de proteínas por fosforilação de PKA
Núcleo
P
CREB
Expressão gênica alterada

FIGURA 465e.1 Ação de opiáceos no *locus ceruleus* (LC). A ligação de agonistas de opiáceos a receptores de μ-opioides catalisa a troca de nucleotídeos nas proteínas G_i e G_o, levando à inibição de adenililciclase, hiperpolarização neuronal via ativação de canais de K^+ e inibição da liberação de neurotransmissores via inibição de canais de Ca^{2+}. A inibição de adenililciclase (AC) reduz a atividade da proteína-quinase A (PKA) e a fosforilação de várias proteínas do substrato PKA, alterando assim a sua função. Por exemplo, os opiáceos reduzem a fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc (CREB), que parece iniciar mudanças de longo prazo na função neuronal. A administração crônica de opiáceos aumenta os níveis de isoformas de AC, subunidades de PKA catalíticas (C) e reguladoras (R) e a fosforilação de várias proteínas, incluindo CREB (indicado por *setas vermelhas*).

Essas mudanças contribuem para o fenótipo alterado do estado de adição às drogas. Por exemplo, a excitabilidade dos neurônios do LC é aumentada pela sinalização melhorada de AMPc, embora a base iônica deste efeito permaneça desconhecida. A ativação de CREB causa *upregulation* de isoformas de AC e tirosina hidroxilase, a enzima limitante da velocidade na biossíntese de catecolaminas.

SISTEMAS DA NEUROCIÊNCIA

O estudo de circuitos cerebrais interconectados que impulsionam o comportamento avançou muito a partir de métodos mais recentes de imagem cerebral que documentaram anormalidades na função neural e na conectividade em transtornos psiquiátricos. A última década também testemunhou o desenvolvimento de novas técnicas revolucionárias – optogenética e receptores e ligantes produzidos em laboratório[6] – que fornecem controle temporal e espacial sem precedentes dos circuitos neurais e possibilitam a detecção da atividade neural em tempo real em animais acordados, em atividade.

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), a imagem do tensor por difusão (DTI) e a ressonância magnética funcional (RMf) identificaram circuitos neurais que contribuem para os transtornos psiquiátricos, por exemplo, definindo o circuito neural do humor dentro do sistema límbico do cérebro **(Fig. 465e.2)**. São integrantes do sistema o *nucleus accumbens* (importante para o sistema de recompensa cerebral – ver adiante), a amígdala, o hipocampo e regiões do córtex pré-frontal. Recentes pesquisas optogenéticas em animais, onde a atividade de tipos específicos de neurônios em circuitos definidos pode ser controlada com luz, confirmaram a importância desse circuito límbico no controle das anormalidades comportamentais relacionadas com a depressão. Dado que muitos sintomas de depressão (chamados sintomas neurovegetativos) envolvem funções fisiológicas, um papel essencial do hipotálamo também é presumido. Um subgrupo de indivíduos deprimidos mostra uma redução pequena do tamanho do hipocampo, como observado antes. Além disso, pesquisas de imagem cerebral revelaram aumento da ativação das amígdalas por estímulos negativos e redução da ativação do *nucleus accumbens* por estímulos de recompensa. Também há evidências de alteração da atividade no córtex pré-frontal, por exemplo, hiperatividade da área subgenual 25 no córtex cingulado anterior. Esses achados levaram a ensaios de estimulação cerebral profunda (ECP) do *nucleus accumbens* ou área subgenual 25, que parece ser terapêutica em alguns indivíduos gravemente deprimidos.

Na esquizofrenia, estudos de imagens estruturais e funcionais identificaram uma perda de 3% do volume cerebral, sendo que grande parte está na substância cinzenta. Essa perda é progressiva, e a substância cinzenta cortical parece ser particularmente afetada com o tempo. Os lobos temporais, sobretudo o giro temporal superior esquerdo, o giro de Heschl e o plano temporal, costumam ser os mais gravemente acometidos. A taxa de perda nessas regiões, bem como nos lobos frontal e parietal, parece ser maior no início do curso da doença. Estudos de imagem funcionais fornecem evidências de redução da atividade metabólica (presumivelmente neural) no córtex pré-frontal dorsolateral em repouso e quando se realizam testes da função executiva, como memória de trabalho. Também há evidências de comprometimento da conectividade estrutural e funcional relacionada com a tarefa, principalmente nos lobos frontal e temporal.

Esses achados de neuroimagem na esquizofrenia foram confirmados em estudos patológicos que mostram aumento do sistema ventricular e redução da substância cinzenta cortical e subcortical nos lobos frontal e temporal e no sistema límbico. A redução na espessura cortical está associada a um aumento da densidade do concentrado celular e redução de neurópilos (definidos como axônios, dendritos e processos de células gliais) sem uma alteração aparente do número de células neuronais. Classes específicas de interneurônios no córtex pré-frontal mostram, de maneira consistente, expressão reduzida do gene que codifica a enzima descarboxilase do ácido glutâmico 1 (GAD1), que sintetiza ácido γ-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório no cérebro. A neurregulina 1 (*NRG1*), um membro da família do fator de crescimento epidérmico (EGF) dos fatores de crescimento, e seu receptor *ERBB4* foram implicados na esquizofrenia e apresentam papéis importantes na maturação de interneurônios GABAérgicos no córtex cerebral; a perda de *NRG1-ERBB4* em camundongos causa redução de neurópilos, fenocopiando, assim, um achado patológico na esquizofrenia. Esses achados são compatíveis com uma hipótese existente de esquizofrenia como transtorno neurodegenerativo do desenvolvimento devido em parte à perda de interneurônios corticais nos lobos frontal e temporal.

Trabalhos em roedores e primatas não humanos estabeleceram as regiões de recompensa cerebral como substratos neurais para ações agudas de drogas de abuso e para adição induzida por administração repetida da droga **(Fig. 465e.2)**. Os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo na ATV funcionam normalmente como reostatos de recompensa: eles são ativados por meio de recompensas naturais (alimento, sexo, interação social) ou mesmo pela expectativa dessas recompensas, e muitos são suprimidos pela ausência de uma recompensa esperada ou por estímulos aversivos. Esses neurônios, portanto, transmitem sinais cruciais de sobrevivência para o restante do cérebro límbico a fim de promover comportamento relacionado com recompensa, como respostas motoras para buscar e obter as recompensas (*nucleus accumbens*), memórias-gatilho relacionadas com recompensa (amígdala, hipocampo) e controle executivo de obtenção de recompensas (córtex pré-frontal).

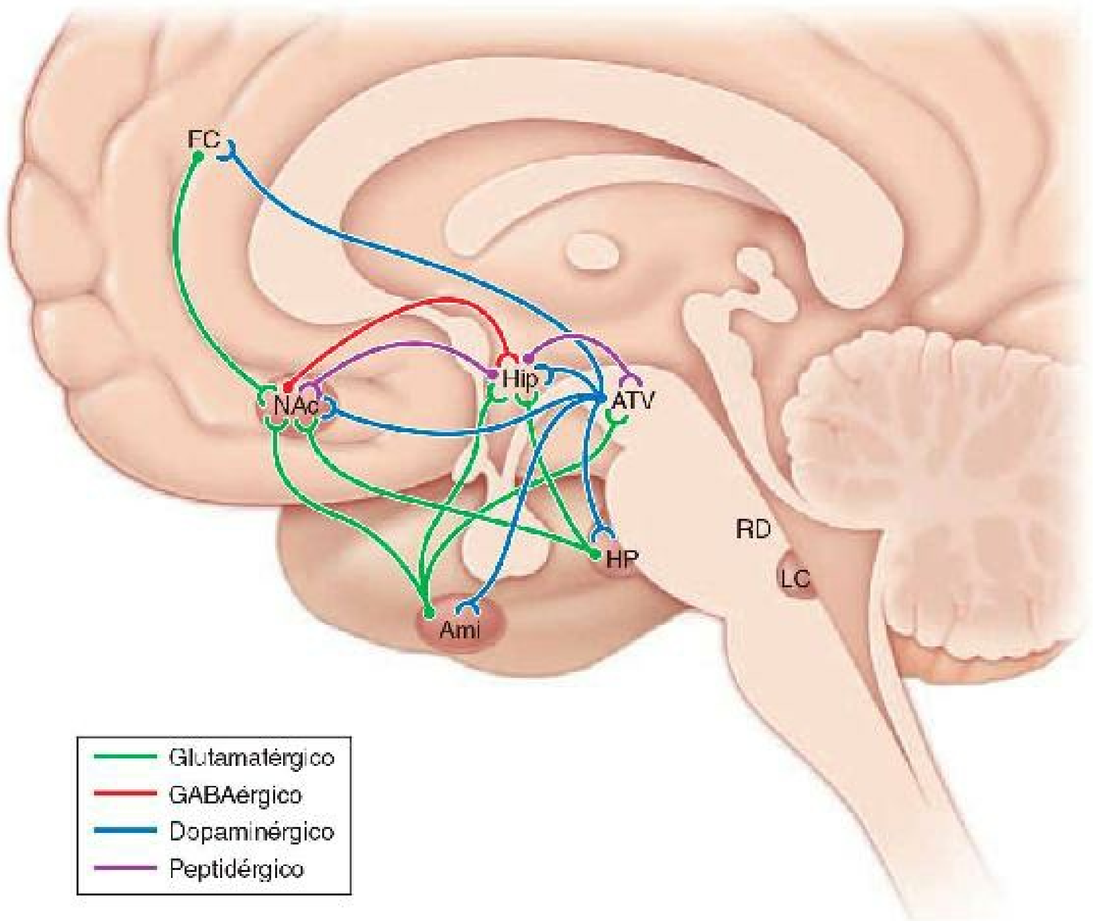

FIGURA 465e.2 **Circuitos neurais da depressão e da adição.** A figura mostra um resumo simplificado de uma série de circuitos límbicos no cérebro que regulam o humor e a motivação e estão implicados na depressão e na adição. São mostrados na figura o hipocampo (HP) e a amígdala (Ami) no lobo temporal, regiões do córtex pré-frontal, *nucleus accumbens* (NAc) e hipotálamo (Hip). Apenas um subconjunto das interligações entre essas regiões do cérebro é mostrado. Também é mostrada a inervação de várias dessas regiões do cérebro pelos neurônios monoaminérgicos. A área tegmentar ventral (ATV) fornece a entrada dopaminérgica a cada uma das estruturas límbicas. A norepinefrina (do *locus ceruleus* ou LC) e a serotonina [da *rafe dorsal* (RD) e outros núcleos da *rafe*] inervam todas as regiões mostradas. Além disso, há fortes conexões entre o hipotálamo e a via ATV-NAc. Projeções peptidérgicas importantes do hipotálamo incluem aquelas do núcleo arqueado que liberam β-endorfina e melanocortina e do hipotálamo lateral que liberam orexina.

Drogas de abuso alteram a neurotransmissão por meio de ações iniciais em diferentes classes de canais iônicos, receptores de neurotransmissor ou transportadores de neurotransmissor (Quadro 465e.2). Estudos em modelos animais demonstraram que, embora os alvos iniciais sejam diferentes, as ações dessas drogas convergem no circuito de recompensa cerebral promovendo neurotransmissão de dopamina no *nucleus accumbens* e outros alvos límbicos da ATV. Além disso, algumas drogas promovem ativação dos receptores opioides e canabinoides, que modulam esse circuito de recompensa. Por meio desses mecanismos, as drogas de abuso produzem sinais poderosos de recompensa que, após sua administração repetida, corrompem um circuito de recompensa do cérebro vulnerável de maneira a promover adição. Três adaptações patológicas principais foram descritas. Primeiro, as drogas produzem tolerância e dependência em circuitos de recompensa, que promovem ingestão compulsiva da droga e um estado emocional negativo durante a abstinência da droga que promove a recaída. Segundo, a sensibilização aos efeitos de recompensa das drogas e indícios associados é observada durante abstinência prolongada e também desencadeia recaída. Terceiro, a função executiva é prejudicada de tal maneira que aumenta a impulsividade e a compulsão, sendo que ambas promovem a recaída.

QUADRO 465e.2 **AÇÕES INICIAIS DAS DROGAS DE ABUSO**

Droga	Neurotransmissor afetado	Alvo da droga (ação)
Opiáceos	Endorfinas, encefalinas	Receptores μ e δ-opioide (agonista)
Psicoestimulantes (cocaína, anfetamina, metanfetamina)	Dopamina	Transportador de dopamina (antagonista – cocaína; transporte reverso – anfetamina, metanfetamina)
Nicotina	Acetilcolina	Receptores colinérgicos nicotínicos (agonista)
Etanol	GABA	Receptores $GABA_A$ (modulador alostérico)
	Glutamato	Receptores de glutamato NMDA (antagonista)
	Acetilcolina	Receptores colinérgicos nicotínicos (modulador alostérico)
	Serotonina	Receptor 5HT-3 (modulador alostérico positivo)
	—	Canal de K^+ ativado por cálcio (ativador)
Maconha	Endocanabinoides (anandamida, 2-araquidonoilglicerol)	Receptor CB_1 (agonista)
Fenciclidina	Glutamato	Receptor de glutamato NMDA (antagonista)

Os exames de imagem em humanos confirmam que as drogas que causam adição, assim como geram fissura, ativam o circuito de recompensa cerebral. Além disso, os pacientes que abusam de álcool ou psicoestimulantes mostram substância cinzenta reduzida no córtex pré-frontal e atividade reduzida no córtex cingulado anterior e orbitofrontal durante tarefas de atenção e controle inibitório. Acredita-se que a lesão nessas áreas corticais contribua para a adição, pois afetam a capacidade de tomada de decisão e aumentam a impulsividade.

NEUROINFLAMAÇÃO

Há evidências crescentes do envolvimento de mecanismos inflamatórios em um subgrupo de pacientes deprimidos. Esses indivíduos exibem níveis sanguíneos elevados de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF-α) e outras citocinas. Além disso, roedores expostos a estresse crônico exibem aumentos semelhantes nas citocinas periféricas, e a distribuição periférica ou central dessas citocinas a roedores normais aumenta sua suscetibilidade ao estresse crônico. Esses achados levaram à nova ideia do uso de citocinas periféricas como biomarcadores de um subtipo de depressão e à potencial utilidade de se desenvolver novos antidepressivos que se oponham à ação da citocina.

Evidências recentes também ligaram a sinalização pró-inflamatória no cérebro à adição, particularmente ao álcool. O alcoolismo humano está associado a comprometimento da imunidade inata, aumentos nas citocinas pró-inflamatórias circulantes e um aumento nos níveis cerebrais da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1, também chamada de CCL2). Muitas dessas citocinas são produzidas por astrócitos e micróglia, bem como por neurônios sob determinadas condições patológicas, nas quais eles desempenham papéis importantes na modificação da função neuronal e na plasticidade. Por exemplo, MCP-1 modula a liberação de determinados neurotransmissores e, quando administrada na ATV, aumenta a excitabilidade neuronal, promove a liberação de dopamina e aumenta a atividade locomotora. Estudos recentes de arranjos de expressão gênica da ingestão de álcool em camundongos identificaram uma rede de citocinas reguladas no cérebro, e um papel na regulação do consumo do álcool foi recentemente validado para vários deles, incluindo IL-6. Um foco importante de pesquisa atual é definir o local e o mecanismo pelo qual as citocinas pró-inflamatórias prejudicam a função cerebral para desencadear um episódio depressivo ou promover abuso de droga.

CONCLUSÃO

Esta breve narrativa ilustra o progresso substancial que está sendo feito na compreensão da base genética e neurobiológica da doença mental. Prevê-se que as medidas biológicas serão usadas cada vez mais para diagnosticar e subtipar um transtorno psiquiátrico, e que tratamentos direcionados se tornarão disponíveis para tratá-los.

---

[1] N. de R.T. Termo utilizado na psiquiatria para expressar esclarecimento, surgimento de novas ideias.

[2] N. de R.T. *Knockout* é uma técnica utilizada para substituir uma sequência de gene alvo, presente no genoma do camundongo, por uma sequência modificada no laboratório para conter uma mutação.

[3] N. de R.T. Um *array* é um tipo de dado capaz de armazenar um conjunto de valores diferente dos variáveis que armazenam somente um valor de cada vez. Cada um dos elementos armazenados no *array* é referenciado por um índice.

[4] N. de R.T. *Upregulation* é o aumento do número de receptores da superfície da célula alvo, tornando-a mais sensível aos hormônios ou outros agentes.

[5] N. de R.T. *Fissura* é o termo que representa o desejo intenso ou urgência em consumir uma droga. Também pode

ser usada a palavra do inglês *craving*.

6 N. de R.T. O termo original do inglês é *designer receptors and ligands*, que também pode ser visto na literatura no Brasil.

466

Transtornos mentais

Victor I. Reus

Os transtornos mentais são comuns na prática médica, podendo apresentar-se como um transtorno primário ou como uma comorbidade. Nos Estados Unidos, a prevalência dos transtornos mentais ou pelo uso de substâncias é de aproximadamente 30%, mas apenas cerca de 33% dos indivíduos afetados recebem tratamento na atualidade. As estatísticas sobre carga global da doença indicam que 4 entre as 10 causas mais importantes de morbidade e de atendimentos de saúde em todo o mundo têm origem psiquiátrica.

As mudanças na prestação de cuidados de saúde enfatizam a necessidade de que os médicos que atuam na assistência primária assumam a responsabilidade pelo diagnóstico e tratamento iniciais dos transtornos mentais mais comuns. O diagnóstico rápido é essencial para garantir que os pacientes tenham acesso a serviços apropriados e para maximizar os resultados clínicos. Foram desenvolvidos questionários validados para os pacientes, para investigação sistemática de sinais e sintomas associados aos diagnósticos psiquiátricos mais prevalentes e orientação do médico durante uma avaliação mais dirigida. O Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) e um formulário de autopreenchimento, o Patient Health Questionnaire, e o Sympton-Driven Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC) são inventários que requerem apenas 10 minutos para serem preenchidos e para que se possam relacionar as respostas do paciente aos critérios diagnósticos convencionais para os transtornos de ansiedade, do humor, somatoformes e alimentares, bem como para o uso abusivo ou dependência de álcool.

Um médico, ao encaminhar um paciente ao psiquiatra, deve saber não apenas quando mas também como fazê-lo, uma vez que concepções sociais errôneas e o estigma da doença mental podem comprometer o processo. Os clínicos de assistência primária devem encaminhar pacientes à psiquiatria com base na presença de sinais e sintomas de algum transtorno mental, e não simplesmente por não encontrarem uma explicação física para as queixas do paciente. Devem também discutir com o paciente as razões para solicitar o encaminhamento ou o parecer, e garantir que ele continuará a prestar assistência médica e trabalhará em colaboração com o profissional de saúde mental. O parecer de um psiquiatra ou a transferência da assistência serão apropriados quando os clínicos encontrarem evidências de sintomas psicóticos, mania, depressão grave ou ansiedade; sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT);

preocupação com ideias suicidas ou homicidas; ou ausência de resposta ao tratamento de primeira linha. Neste capítulo são revisados a avaliação clínica e o tratamento de alguns dos transtornos mentais mais comuns encontrados na atenção primária, tendo como base o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, Quinta Edição (DSM-5), a plataforma para classificação das doenças psiquiátricas utilizada nos EUA. **Os transtornos alimentares são discutidos adiante neste capítulo, e a biologia dos transtornos psiquiátricos e relacionados à adição foi considerada no Capítulo 465e.**

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

O DSM-5 e a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que é o código mais utilizado em todo o mundo, tiveram abordagens um tanto diferentes ao diagnóstico da doença mental, mas têm-se envidado esforços consideráveis no sentido de uma tradução operacional entre as duas nosologias. Ambos os sistemas são em essência puramente descritivos e enfatizam o pragmatismo clínico, o que difere dos Research Domain Criteria (RDOC) propostos pelo National Institute of Mental Health, que pretende criar uma estrutura causal para a classificação dos transtornos comportamentais. Nenhum desses sistemas diagnósticos logrou obter validação adequada. O estudo de 2010 sobre carga global da doença (Global Burden of Disease Study 2010), utilizando os dados epidemiológicos disponíveis, reiterou a conclusão de que, independentemente das diferenças nosológicas, os transtornos mentais por abuso de substâncias são as principais causas de perda de anos de vida por incapacidade entre todas as enfermidades clínicas. Há concordância geral de que os países de alta renda necessitarão treinar profissionais nos países de baixa e média renda a fim de prover um modelo de atenção equilibrado para a aplicação de terapias baseadas em evidências para os transtornos mentais. Pesquisas recentes que indicam um aumento impressionante na prevalência de transtornos mentais nos países em processo de desenvolvimento acelerado, como a China, talvez reflitam maior reconhecimento do problema, mas também indicam as consequências do distúrbio social, estigmas e recursos historicamente insuficientes. A necessidade de melhores estratégias de prevenção e de intervenções terapêuticas mais definitivas e efetivas continua sendo uma preocupação global.

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade, a enfermidade psiquiátrica mais prevalente na comunidade geral, estão presentes em 15 a 20% dos pacientes atendidos na clínica médica. A ansiedade, definida como sensação subjetiva de desconforto, temor ou pressentimento, pode indicar uma afecção psiquiátrica primária ou ser um componente de doença clínica primária ou reação a ela. Os transtornos de ansiedade primários são classificados de acordo com sua duração e evolução, bem como com a existência e a natureza de fatores precipitantes.

Ao avaliar o paciente ansioso, o clínico deve determinar primeiro se a ansiedade antecede ou sucede uma doença clínica, ou, ainda, se é consequência de efeito colateral de um medicamento. Cerca de 33% dos pacientes com ansiedade têm uma etiologia clínica para seus sintomas psiquiátricos, mas um transtorno de ansiedade também pode estar presente acompanhando sintomas somáticos sem que seja possível estabelecer um diagnóstico clínico.

TRANSTORNO DE PÂNICO

Manifestações clínicas O transtorno de pânico é definido pela presença de crises recorrentes e imprevisíveis de ataques de pânico, que são episódios distintos de medo e desconforto intensos associados a vários sintomas físicos, como palpitações, sudorese, tremor, dispneia, dor torácica, tontura e medo de desgraça ou morte iminentes. Também são comuns parestesias, desconforto gastrintestinal (GI) e sentimento de irrealidade (desrealizações).[1] Os critérios diagnósticos exigem pelo menos 1 mês de preocupação com os ataques ou uma mudança no comportamento relacionada com eles. A prevalência do transtorno de pânico ao longo da vida é de 2 a 3%. Os ataques de pânico ocorrem de forma inesperada, têm início súbito, evoluem ao longo de 10 minutos e em geral resolvem-se no decorrer de 1 hora. Algumas ocorrem ao despertar do sono. A frequência e a gravidade dos ataques de pânico variam de 1 vez por semana até séries intercaladas por meses de bem-estar. O primeiro ataque costuma ocorrer fora de casa, geralmente no final da adolescência ou no início da vida adulta. Em alguns indivíduos, uma ansiedade antecipatória surge ao longo do tempo, evoluindo como medo generalizado com evitação progressiva de lugares ou situações nas quais um ataque de pânico pode ocorrer novamente. A *agorafobia*, comum entre os pacientes com transtorno de pânico, é definida como o medo irracional adquirido de ficar em locais onde possa se sentir preso ou incapaz de sair. Entretanto, ela pode ser diagnosticada mesmo na ausência de transtorno de pânico. Tipicamente gera restrições progressivas no estilo de vida do paciente e, literalmente, confinamento geográfico. Com frequência, os pacientes se sentem constrangidos por estarem restritos às suas casas e dependentes da companhia de outros para sair, e não dão essa informação de forma voluntária; portanto, os clínicos não reconhecerão a síndrome se não fizerem perguntas diretas sobre os sintomas.

Diagnóstico diferencial Define-se o diagnóstico de transtorno de pânico após a exclusão de uma etiologia clínica para os ataques de pânico. Várias afecções cardiovasculares, respiratórias, endócrinas e neurológicas podem apresentar-se tendo a ansiedade como queixa principal. Os pacientes que realmente têm transtorno de pânico frequentemente concentram suas queixas em uma dada manifestação, excluindo as demais. Por exemplo, 20% dos pacientes que se apresentam com síncope como queixa clínica principal têm diagnóstico primário de transtorno do humor, de ansiedade ou por uso de substâncias, sendo o mais comum o transtorno de pânico. O diagnóstico diferencial de transtorno de pânico é complicado por alta taxa de comorbidade psiquiátrica, sobretudo o uso abusivo de álcool e benzodiazepínicos, utilizados pelos pacientes como tentativa de automedicação. Cerca de 75% dos pacientes com transtorno de pânico também preencherão os critérios para depressão maior em algum momento da sua enfermidade.

Quando a história é inespecífica, o exame físico e os testes laboratoriais direcionados devem ser usados para excluir possíveis estados de ansiedade resultantes de enfermidades clínicas, como feocromocitoma, tireotoxicose ou hipoglicemia. O eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma podem detectar algumas afecções cardiovasculares associadas ao pânico, como taquicardia atrial paroxística e prolapso da valva mitral. Em dois estudos, o transtorno de pânico foi o diagnóstico primário em 43% dos pacientes portadores de dor torácica com cineangiocoronariografias normais e esteve presente em 9% dos pacientes ambulatoriais encaminhados para avaliação cardíaca. O transtorno de pânico também foi diagnosticado em muitos pacientes encaminhados para provas de função pulmonar ou com sintomas de síndrome do intestino irritável.

Etiologia e fisiopatologia A etiologia do transtorno de pânico é desconhecida, mas parece envolver predisposição genética, alteração da resposta autonômica e aprendizado social. O transtorno de pânico apresenta agregação familiar; ocorre de forma concordante em 30 a 45% dos gêmeos monozigotos, e rastreamento de todo o genoma identificaram *loci* sugestivos de risco. Os ataques agudos de pânico parecem estar associados a aumento da descarga noradrenérgica no *locus ceruleus*. A infusão intravenosa de lactato de sódio desencadeia um ataque em 66% dos pacientes com transtorno de pânico, assim como o antagonista α_2-adrenérgico ioimbina, o tetrapeptídeo da colecistocinina (CCK-4) e a inalação de dióxido de carbono. Supõe-se que cada um desses estímulos ative uma via que envolveria neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus* e neurônios serotoninérgicos na rafe dorsal. Os agentes que bloqueiam a recaptação de serotonina podem prevenir ataques. Os pacientes com transtorno de pânico têm sensibilidade exacerbada aos sintomas somáticos, o que desencadeia vigilância crescente, precipitando ataques de pânico; consequentemente, a intervenção terapêutica envolve alteração da interpretação cognitiva do paciente às experiências que produzam ansiedade assim como a prevenção dos próprios ataques.

TRATAMENTO TRANSTORNO DE PÂNICO

Os objetivos alcançáveis com o tratamento são reduzir a frequência dos ataques de pânico e sua intensidade. A base do tratamento farmacológico são os antidepressivos **(Quadros 466.1, 466.2 e 466.3)**. Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) são benéficos à maioria dos pacientes com transtorno de pânico sem os efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos (ADT). A fluoxetina, a paroxetina, a sertralina e o inibidor da recaptação de serotonina/norepinefrina (IRSN) venlafaxina tiveram seu uso com esta indicação aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Esses fármacos devem ser iniciados com 33 a 50% da sua dose antidepressiva habitual (p. ex., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina, 37,5 mg de venlafaxina). Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) também são eficazes, podendo beneficiar especificamente os pacientes que tenham características concomitantes de depressão atípica (i.e., hipersonia e ganho de peso). No entanto, insônia, hipotensão ortostática e necessidade de manter uma dieta pobre em tiramina (com exclusão de queijo e vinho) têm limitado o seu uso. Os antidepressivos normalmente levam 2 a 6 semanas para tornarem-se efetivos, podendo ser necessário ajuste de dose em função da resposta clínica.

QUADRO 466.1 **ANTIDEPRESSIVOS**

Nome	Dose diária habitual, mg	Efeitos colaterais	Comentários
ISRS			
Fluoxetina	10-80	Cefaleia; náuseas e outros efeitos GI; tremor; insônia; disfunção sexual; pode afetar os níveis plasmáticos de outros medicamentos (exceto a sertralina); ocorrência rara de acatisia	Administração de uma dose ao dia, em geral pela manhã; a fluoxetina tem meia-vida muito longa; não deve ser associada a IMAO
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
ADT			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, constipação, retenção urinária, visão turva); sudorese; tremor; hipotensão postural; retardo na condução cardíaca; sedação; ganho de peso	Uma dose diária, em geral ao deitar; os níveis sanguíneos da maioria dos ADT podem ser dosados; podem ser letais em doses excessivas (dose letal = 2 g); a nortriptilina é mais bem tolerada, particularmente por idosos Aprovada pela FDA para TOC
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
Inibidores mistos da recaptação de serotonina/norepinefrina (IRSN) e bloqueadores dos receptores			
Venlafaxina	75-375	Náuseas; tontura; boca seca; cefaleia; elevação da pressão arterial; ansiedade e insônia	Duas a três doses por dia (disponível em apresentação com liberação prolongada); menor potencial de interações medicamentosas do que os ISRS; contraindicada com IMAO

Desvenlafaxina	50-400	Náuseas, tontura, insônia	Metabólito primário da venlafaxina; nenhum aumento da eficácia com doses mais altas
Duloxetina	40-60	Náuseas, tontura, cefaleia, insônia, constipação	Pode ter utilidade no tratamento da dor neuropática e incontinência de estresse
Mirtazapina	15-45	Sonolência; ganho de peso; raramente neutropenia	Administração uma vez ao dia
Vilazodona	40	Náuseas, diarreia, cefaleia; ajuste da dose se for administrada junto com inibidor/estimulador do CYP3A4	Também agonista parcial do receptor de 5-HT$_{1a}$
Vortioxetina	5-20	Náuseas, diarreia, transpiração, cefaleia; baixa incidência de sedação ou ganho de peso	Sem efeitos específicos sobre antagonistas dos receptores p450; 5-HT$_{3a}$ e 5-HT$_7$, agonista parcial para 5-HT$_{1b}$, e agonista de 5-HT$_{1a}$
Levomilnacipram	40-120	Náusea, constipação, sudorese; raramente aumento da pressão arterial/frequência cardíaca	Maioria noradrenérgica de IRSN
Medicamentos de ação mista			
Bupropiona	250-450	Tremor; rubor; crises convulsivas em pacientes de risco; anorexia; taquicardia; psicose	Três doses ao dia, porém dispõe-se também de uma preparação de liberação lenta; menores efeitos colaterais sexuais do que os ISRS ou os ADT; pode ter utilidade para o TDA do adulto
Trazodona	200-600	Sedação; boca seca; irritabilidade ventricular; hipotensão postural; raramente priapismo	Útil em doses baixas para o sono, em razão dos efeitos sedativos, sem efeitos colaterais anticolinérgicos
Trazodona de liberação lenta	150-375	Sonolência diurna, tontura, náuseas	
Amoxapina	200-600	Disfunção sexual	*Overdose* letal; possibilidade de SEP
IMAO			
Fenelzina Tranilcipromina	45-90 20-50	Insônia; hipotensão; edema; anorgasmia; ganho de peso; neuropatia; crise hipertensiva; reações tóxicas com ISRS; narcóticos	Podem ser mais efetivos em pacientes com características atípicas de depressão refratária a tratamento
Isocarboxazida	20-60		Menor ganho de peso e menos hipotensão do que a fenelzina
Selegilina transdérmica	6-12	Reação cutânea local; hipertensão	Nenhuma restrição dietética com dose de 6 mg

Abreviações: ADT, antidepressivos tricíclicos; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrintestinal; IMAO, inibidores da monoaminoxidase; IRSN, inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina; ISRS, inibidores seletivos de recaptação da serotonina; SEP, sintomas extrapiramidais; TDA, transtorno de déficit de atenção; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo.

QUADRO 466.2 TRATAMENTO DOS EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIDEPRESSIVOS

Sintomas	Comentários e estratégias de tratamento
Gastrintestinais	
Náuseas e inapetência	Geralmente de curta duração e relacionadas com a dose; considerar redução temporária da dose ou administração com alimentos e antiácidos
Diarreia	Famotidina, 20 a 40 mg/dia

Constipação	Aguardar tolerância; tentar mudanças na dieta, emolientes fecais, exercícios; evitar laxativos
Disfunção sexual	Considerar redução da dose; “férias” do medicamento
Anorgasmia/impotência; comprometimento da ejaculação	Betanecol, 10 a 20 mg 2 h antes da atividade, ou ciproeptadina, 4 a 8 mg 2 h antes da atividade, bupropiona, 100 mg 2 vezes/dia, ou amantadina, 100 mg 2 ou 3 vezes/dia
Hipotensão ortostática	Tolerância improvável; aumentar a ingestão de líquidos, uso de exercícios para a panturrilha/meia elástica; fludrocortisona, 0,025 mg/dia
Anticolinérgico	Aguardar tolerância
Boca e olhos secos	Manter boa higiene oral; lágrimas artificiais; chiclete sem açúcar
Tremor/nervosismo	Os antiparkinsonianos não são efetivos; redução da dose/aumento lento; lorazepam, 0,5 mg 2 vezes/dia, ou propranolol, 10 a 20 mg 2 vezes/dia
Insônia	Programar todas as doses para a parte da manhã; trazodona, 50 a 100 mg ao deitar
Sedação	Cafeína; programar as doses para a hora de dormir; bupropiona, 75 a 100 mg à tarde
Cefaleia	Avaliar dieta, estresse, outros fármacos; tentar redução da dose; amitriptilina, 50 mg/dia
Aumento de peso	Reduzir carboidratos; exercícios; considerar fluoxetina
Perda do benefício terapêutico com o tempo	Relacionada com tolerância? Aumento da dose ou “férias” do medicamento; acrescentar amantadina, 100 mg 2 vezes/dia, buspirona, 10 mg 3 vezes/dia, ou pindolol, 2,5 mg 2 vezes/dia

QUADRO 466.3 **POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

Agente	Efeito
Inibidores da monoaminoxidase	Síndrome serotoninérgica – contraindicação absoluta
Agonistas serotoninérgicos, p. ex., triptofano, fenfluramina, triptanos	Potencial para síndrome serotoninérgica
Fármacos metabolizados pela isoenzima P450; tricíclicos, outros ISRS, antipsicóticos, betabloqueadores, codeína, triazolobenzodiazepinas, bloqueadores dos canais de cálcio	Retardo do metabolismo que resulta em aumento dos níveis sanguíneos e possível toxicidade
Fármacos que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, p. ex., varfarina	Sangramento aumentado secundário ao deslocamento
Fármacos que inibem o metabolismo dos ISRS por isoenzimas P450, p. ex., quinidina	Aumento dos efeitos colaterais dos ISRS

Abreviação: ISRS, inibidores seletivos de recaptação da serotonina.

Em razão da ansiedade antecipatória e necessidade de alívio imediato dos sintomas de pânico, os benzodiazepínicos são úteis no início do tratamento e esporadicamente daí em diante **(Quadro 466.4)**. Por exemplo, o alprazolam, começando com 0,5 mg 4 vezes ao dia, e aumentando para 4 mg/dia em doses fracionadas, é efetivo, porém os pacientes devem ser monitorados de perto, uma vez que alguns apresentam dependência e começam a aumentar progressivamente a dose dessa medicação. O clonazepam, na dose de manutenção final de 2 a 4 mg/dia, também é útil; sua meia-vida mais longa permite o esquema com duas doses diárias, e os pacientes parecem menos propensos a apresentar dependência a esse agente.

QUADRO 466.4 **ANSIOLÍTICOS**

Nome	Dose VO equivalente, mg	Início da ação	Meia-vida, h	Comentários
Benzodiazepínicos				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabólitos ativos; muito sedativo
Flurazepam	15	Rápido	30-100	O flurazepam é um profármaco; os metabólitos são ativos; muito sedativo
Triazolam	0,25	Intermediário	1,5-5	Sem metabólitos ativos; pode induzir confusão e *delirium*, especialmente em idosos
Lorazepam	1	Intermediário	10-20	Não há metabólitos ativos; conjugação direta com glicuronídeo no fígado; muito sedativo; aprovado pela FDA para ansiedade com depressão
Alprazolam	0,5	Intermediário	12-15	Metabólitos ativos; não excessivamente sedativo; aprovado pela FDA para transtorno de pânico e para ansiedade com depressão; facilmente desenvolve tolerância e dependência; difícil suspender
Clordiazepóxido	10	Intermediário	5-30	Metabólitos ativos; efeito sedativo moderado
Oxazepam	15	Lento	5-15	Sem metabólitos ativos; conjugação direta com glicuronídeo; não muito sedativo
Temazepam	15	Lento	9-12	Sem metabólitos ativos; efeito sedativo moderado
Clonazepam	0,5	Lento	18-50	Sem metabólitos ativos; efeito sedativo moderado; aprovado pela FDA para transtorno de pânico
Clorazepato	15	Rápido	40-200	Sedação leve; absorção inconstante
Não benzodiazepínicos				
Buspirona	7,5	2 semanas	2-3	Metabólitos ativos; 3 doses/dia – dose diária habitual de 10 a 20 mg 3 vezes/dia; não sedativo; sem efeitos aditivos com álcool; útil para controle da agitação em pacientes com demência ou lesão cerebral

Abreviação: FDA, Food and Drug Administration; VO, via oral.

A intervenção psicoterapêutica precoce e o treinamento visando ao controle dos sintomas aumentam a eficácia do tratamento farmacológico. Os pacientes podem aprender técnicas de respiração, ser orientados quanto a alterações fisiológicas que ocorrem com o pânico e aprender como se expor voluntariamente aos eventos desencadeantes em um programa terapêutico que se estende por 12 a 15 sessões. Tarefas de casa e adesão monitorada são componentes importantes do tratamento bem-sucedido. Uma vez que os pacientes tenham alcançado uma resposta satisfatória, o tratamento farmacológico deve ser mantido por 1 a 2 anos para prevenir recidivas. Estudos controlados indicaram taxa de sucesso de 75 a 85%, embora a probabilidade de remissão completa seja baixa.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Manifestações clínicas Os pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) têm medo persistente, excessivo e/ou irreal associado a tensão muscular, concentração prejudicada, estimulação autonômica, sensação de catástrofe iminente ou agitação e insônia **(Quadro 466.5)**. O início costuma ocorrer antes dos 20 anos de idade, podendo haver história de medos infantis e inibição social. A prevalência do TAG ao longo da vida é de 5 a 6%, sendo o risco mais alto nos parentes de primeiro grau dos pacientes com o diagnóstico. Curiosamente, estudos familiares indicaram que TAG e transtorno de pânico segregam-se independentemente. Mais de 80% dos pacientes com TAG também sofrem de depressão maior, distimia ou ansiedade social. É comum que tais pacientes também façam uso abusivo de substâncias, em particular álcool e/ou sedativos/hipnóticos. Os pacientes com TAG preocupam-se em excesso com problemas menores, o que produz efeitos desagregadores da vida; ao contrário do transtorno de pânico, as queixas de falta de ar, palpitações e taquicardia são relativamente raras.

QUADRO 466.5 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (como desempenho escolar ou profissional).
B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.
C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses). *Nota*: Apenas um item é exigido para crianças. (1) Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele; (2) fatigabilidade; (3) dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente; (4) irritabilidade; (5) tensão muscular; (6) perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).
D. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo).
F. A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (p. ex., ansiedade ou preocupação quanto a ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa no transtorno de ansiedade social [fobia social], contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, separação das figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação, lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático, ganho de peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos, percepção de problemas na aparência no transtorno dismórfico corporal, ter uma doença séria no transtorno de ansiedade de doença ou o conteúdo de crenças delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante).

Fonte: *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Etiologia e fisiopatologia Todos os agentes ansiogênicos atuam sobre o complexo de receptor do ácido γ-aminobutírico $(\mathrm{GABA})_A$/canal de íons cloreto, implicando este sistema neurotransmissor na patogênese das crises de ansiedade e pânico. Acredita-se que os benzodiazepínicos se liguem a dois locais distintos do receptor GABA_A: tipo I, com distribuição neuroanatômica ampla, e tipo II, que se concentra no hipocampo, estriado e neocórtex. Os efeitos ansiolíticos dos diversos benzodiazepínicos são influenciados por sua relativa ligação com as subunidades alfa 2 e 3 do receptor

$GABA_A$, e de sedação e comprometimento da memória com a subunidade alfa 1. A serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) e os esteroides neuroativos 3α-reduzidos (moduladores alostéricos da $GABA_A$) também parecem ter participação na ansiedade, e a buspirona, um agonista parcial do receptor $5\text{-}HT_{1A}$, e alguns antagonistas dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$ e $5\text{-}HT_{2C}$ (p. ex., nefazodona) talvez tenham efeitos benéficos.

TRATAMENTO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Uma combinação de intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas é o tratamento mais efetivo para o TAG, porém é raro que haja alívio sintomático completo. Geralmente, indica-se um ciclo curto de benzodiazepínico, de preferência lorazepam, oxazepam ou alprazolam. (Os dois primeiros são metabolizados via conjugação, e não oxidação, e por isso não se acumulam se a função hepática estiver comprometida; o último também possui metabólitos de ação limitada.) O tratamento deve ser iniciado na dose mais baixa possível e prescrito para uso apenas quando necessário, de acordo com os sintomas. Os benzodiazepínicos diferem na sua potência em miligramas por quilograma, meia-vida, solubilidade lipídica, vias metabólicas e presença de metabólitos ativos. Os agentes absorvidos rapidamente e lipossolúveis, como o diazepam, têm início rápido de ação e maior potencial de uso abusivo. Em geral, os benzodiazepínicos não devem ser prescritos por mais de 4 a 6 semanas, tendo em vista a possibilidade do desenvolvimento de tolerância bem como o risco de abuso e dependência. A suspensão da medicação deve ser monitorada de perto diante da possibilidade de recidiva. É importante alertar os pacientes de que o uso concomitante de álcool ou outros medicamentos sedativos pode agravar efeitos colaterais e causar prejuízo da capacidade funcional. Uma abordagem otimista que incentive o paciente a esclarecer os precipitantes ambientais, antecipar suas reações e planejar estratégias de resposta efetivas é um elemento essencial do tratamento.

Os efeitos adversos dos benzodiazepínicos costumam acompanhar suas relativas meias-vidas. Os agentes de ação mais longa, como diazepam, clordiazepóxido, flurazepam e clonazepam, tendem a acumular metabólitos ativos, com resultante sedação, déficit cognitivo e prejuízo no desempenho psicomotor. Os compostos de ação curta, como o alprazolam e o oxazepam, podem resultar em ansiedade diurna, insônia no início da manhã e, com a suspensão do medicamento, ansiedade rebote e insônia. Embora desenvolvam tolerância aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, os pacientes são menos propensos a habituar-se aos efeitos psicomotores adversos. A retirada dos benzodiazepínicos de meia-vida mais longa pode ser realizada com redução gradual, em etapas, da dose (diminuição de 10% a cada 1 a 2 semanas) durante 6 a 12 semanas. É geralmente mais difícil suspender os benzodiazepínicos de ação mais curta. Os clínicos talvez tenham que substituir o benzodiazepínico utilizado por outro de meia-vida mais longa, ou usar medicação adjuvante, como um betabloqueador ou a carbamazepina, antes de tentar suspender o benzodiazepínico. Os sintomas de abstinência variam em gravidade e duração; é possível haver depressão, ansiedade, letargia, sudorese, estimulação autonômica e, raras vezes, crises convulsivas.

A buspirona é um ansiolítico não benzodiazepínico. Não tem efeito sedativo, não produz tolerância nem dependência, não interage com receptores benzodiazepínicos nem com o álcool, e não induz ao consumo abusivo ou desinibição. Contudo, requer várias semanas para fazer efeito e exige três doses diárias. Os pacientes que responderam previamente aos benzodiazepínicos não costumam considerá-la igualmente eficaz, mas aqueles com traumatismo craniano ou demência, que tenham sintomas de ansiedade e/ou agitação, podem se beneficiar com seu uso. Escitalopram, paroxetina e venlafaxina foram aprovados pela FDA para tratamento do TAG, geralmente em doses semelhantes às eficazes para a depressão maior, e talvez sejam preferíveis aos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade crônica. Os benzodiazepínicos estão contraindicados durante a gravidez e o aleitamento materno.

Os anticonvulsivantes com propriedades GABAérgicas também podem ser efetivos contra a ansiedade. Gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina e divalproato demonstraram algum grau de benefício em diversas síndromes relacionadas com ansiedade, com uso sem indicação formal (*off-label*). Estão sendo desenvolvidos agentes com alvo seletivo em subtipos do receptor $GABA_A$, e espera-se que tais agentes não tenham propriedades sedativas, não prejudiquem a memória nem causem dependência como os benzodiazepínicos.

TRANSTORNOS FÓBICOS

Manifestações clínicas A principal característica dos transtornos fóbicos é um medo acentuado e persistente de objetos ou situações, sendo que a exposição a esses objetos e situações resulta em uma reação de ansiedade imediata. O paciente evita o estímulo fóbico, e tal atitude costuma prejudicar funções sociais ou ocupacionais. Os ataques de pânico podem ser desencadeados pelo estímulo fóbico ou ocorrer de forma espontânea. Diferentemente dos pacientes com outros transtornos de ansiedade, os indivíduos com fobias costumam ter ansiedade apenas em situações específicas. As fobias mais comuns são medo de locais fechados (claustrofobia), medo de sangue e medo de voar. A fobia social é caracterizada pelo medo especificamente relacionado com situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo seja exposto a pessoas desconhecidas ou à possível avaliação. São exemplos os encontros sociais com necessidade de conversar, uso de banheiros públicos e encontro com estranhos. Em cada caso, o indivíduo mostra-se consciente de que o medo que apresenta é excessivo e irracional, dadas as circunstâncias. O conteúdo específico de uma fobia pode variar de acordo com gênero, etnia e cultura.

Os transtornos fóbicos são comuns, acometendo cerca de 7 a 9% da população. O sexo feminino é duas vezes mais afetado. Os critérios exigidos para o diagnóstico geralmente são preenchidos no início da vida adulta, mas é comum observar comportamento de afastamento de pessoas, situações ou objetos não familiares desde o início da infância.

Em um estudo feito com irmãs gêmeas, a taxa de concordância para agorafobia, ansiedade social e fobia de animais foi de 23% para as gêmeas monozigotas e de 15% para as gêmeas dizigotas. Em um estudo com gêmeos sobre condicionamento do medo, um modelo para aquisição de fobias, demonstrou-se herdabilidade de 35 a 45%. Estudos feitos em animais sobre condicionamento do medo indicaram que o processamento do estímulo de medo ocorre via núcleo lateral da amígdala, passando pelo núcleo central e projetando-se à substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo lateral e hipotálamo paraventricular.

TRATAMENTO TRANSTORNOS FÓBICOS

Os betabloqueadores (p. ex., propranolol, 20 a 40 mg VO 2 horas antes da situação desencadeante dos sintomas) são particularmente efetivos no tratamento da “ansiedade de desempenho” (mas em geral não na ansiedade social) e parecem atuar bloqueando as manifestações periféricas de ansiedade, como sudorese, taquicardia, palpitações e tremor. Os IMAO aliviam a ansiedade social independentemente da sua atividade antidepressiva, e a paroxetina, sertralina e venlafaxina foram aprovadas pela FDA para o tratamento da ansiedade social. Os benzodiazepínicos são úteis na redução do comportamento de evitação por medo, mas a natureza crônica dos transtornos fóbicos limita a sua utilidade.

A psicoterapia comportamental é um elemento importante do tratamento, uma vez que as taxas de recidiva são altas quando se usa medicação como tratamento único. As estratégias cognitivo-comportamentais fundamentam-se no achado de que as percepções distorcidas e interpretações de estímulos geradores de medo têm participação importante na perpetuação das fobias. As sessões de terapia individual ou de grupo ensinam o paciente a identificar pensamentos negativos específicos associados às situações geradoras de ansiedade e ajudam a reduzir seu medo de perder o controle. Na terapia de dessensibilização, constroem-se hierarquias das situações temidas, e o paciente é incentivado a prosseguir e dominar a exposição gradual aos estímulos geradores de ansiedade.

Os pacientes com ansiedade social, em particular, apresentam uma elevada taxa de abuso de álcool comórbido, assim como outros transtornos psiquiátricos (p. ex., transtornos alimentares), exigindo tratamento paralelo de cada transtorno a fim de obter redução da ansiedade.

TRANSTORNOS DE ESTRESSE

Manifestações clínicas Os pacientes podem desenvolver ansiedade após exposição a eventos traumáticos extremos, como ameaça de morte ou lesão, ou morte de um ente querido. A reação pode ocorrer logo após o trauma (*transtorno de estresse agudo*), ou ser retardada e sujeita a recorrência (TEPT) **(Quadro 466.6)**. Em ambas as síndromes, os indivíduos apresentam sintomas associados, como indiferença e perda da responsividade emocional. O paciente pode sentir-se despersonalizado e incapaz de lembrar-se de aspectos específicos do trauma, embora em geral ele seja revivido por meio de intrusões no pensamento, sonhos ou *flashbacks*, sobretudo quando estão presentes indícios do evento original. Os pacientes muitas vezes evitam ativamente o estímulo que precipita recordações do trauma e, como resultado, apresentam aumento da vigilância, excitação e reação de sobressalto. Os pacientes com transtornos de estresse correm risco de evoluir com outros transtornos relacionados a ansiedade, transtornos do humor e por uso de substâncias (em especial álcool). Entre 5 e 10% dos norte-americanos preenchem os critérios de TEPT em algum momento da vida, tendo as mulheres maior probabilidade de serem acometidas.

QUADRO 466.6 **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

A. Exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual em uma (ou mais) das seguintes formas:
  1. Vivenciar diretamente o evento traumático.
  2. Testemunhar pessoalmente o evento traumático ocorrido com outras pessoas.
  3. Saber que o evento traumático ocorreu com familiar ou amigo próximo. Nos casos de episódio concreto ou ameaça de morte envolvendo um familiar ou amigo, é preciso que o evento tenha sido violento ou acidental.
  4. Ser exposto de forma repetida ou extrema a detalhes aversivos do evento traumático (p. ex., socorristas que recolhem restos de corpos humanos; policiais repetidamente expostos a detalhes de abuso infantil). *Nota:* O Critério A4 não se aplica à exposição por meio de mídia eletrônica, televisão, filmes ou fotografias, a menos que tal exposição esteja relacionada ao trabalho.

B. Presença de um (ou mais) dos seguintes sintomas intrusivos associados ao evento traumático, começando depois de sua ocorrência:
  1. Lembranças intrusivas angustiantes, recorrentes e involuntárias do evento traumático. *Nota:* Em crianças acima de 6 anos de idade, pode ocorrer brincadeira repetitiva na qual temas ou aspectos do evento traumático são expressos.
  2. Sonhos angustiantes recorrentes nos quais o conteúdo e/ou o sentimento do sonho estão relacionados ao evento traumático. *Nota:* Em crianças, pode haver pesadelos sem conteúdo identificável.
  3. Reações dissociativas (p. ex., *flashbacks*) nas quais o indivíduo sente ou age como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente. (Essas reações podem ocorrer em um *continuum*, com a expressão mais extrema na forma de uma perda completa de percepção do ambiente ao redor.) *Nota:* Em crianças, a reencenação específica do trauma pode ocorrer na brincadeira.
  4. Sofrimento psicológico intenso ou prolongado ante a exposição a sinais internos ou externos que simbolizem ou se assemelhem a algum aspecto do evento traumático.
  5. Reações fisiológicas intensas a sinais internos ou externos que simbolizem ou se assemelhem a algum aspecto do evento traumático.

C. Evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático, começando após a ocorrência do evento, conforme evidenciado por um ou ambos dos seguintes aspectos:

1. Evitação ou esforços para evitar recordações, pensamentos ou sentimentos angustiantes acerca de ou associados de perto ao evento traumático.
2. Evitação ou esforços para evitar lembranças externas (pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos, situações) que despertem recordações, pensamentos ou sentimentos angustiantes acerca de ou associados de perto ao evento traumático.

D. Alterações negativas em cognições e no humor associadas ao evento traumático começando ou piorando depois da ocorrência de tal evento, conforme evidenciado por dois (ou mais) dos seguintes aspectos:

1. Incapacidade de recordar algum aspecto importante do evento traumático (geralmente devido a amnésia dissociativa, e não a outros fatores, como traumatismo craniano, álcool ou drogas).
2. Crenças ou expectativas negativas persistentes e exageradas a respeito de si mesmo, dos outros e do mundo (p. ex., "Sou mau", "Não se deve confiar em ninguém", "O mundo é perigoso", "Todo o meu sistema nervoso está arruinado para sempre").
3. Cognições distorcidas persistentes a respeito da causa ou das consequências do evento traumático que levam o indivíduo a culpar a si mesmo ou os outros.
4. Estado emocional negativo persistente (p. ex., medo, pavor, raiva, culpa ou vergonha).
5. Interesse ou participação bastante diminuída em atividades significativas.
6. Sentimentos de distanciamento e alienação em relação aos outros.
7. Incapacidade persistente de sentir emoções positivas (p. ex., incapacidade de vivenciar sentimentos de felicidade, satisfação ou amor).

E. Alterações marcantes na excitação e na reatividade associadas ao evento traumático, começando ou piorando após o evento, conforme evidenciado por dois (ou mais) dos seguintes aspectos:

1. Comportamento irritadiço e surtos de raiva (com pouca ou nenhuma provocação) geralmente expressos sob a forma de agressão verbal ou física em relação a pessoas e objetos.
2. Comportamento imprudente ou autodestrutivo.
3. Hipervigilância.
4. Resposta de sobressalto exagerada.
5. Problemas de concentração.
6. Perturbação do sono (p. ex., dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou sono agitado).

F. A perturbação (Critérios B, C, D e E) dura mais de um mês.

G. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

H. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., medicamento, álcool) ou a outra condição médica.

Fonte: *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do TEPT consistem em história psiquiátrica pregressa e características de personalidade com neuroticismo intenso e extroversão. Os estudos feitos com gêmeos mostram uma influência genética substancial sobre todos os sintomas associados ao TEPT, com menos evidências sugestivas de influência ambiental.

Etiologia e fisiopatologia Supõe-se que no TEPT haja liberação excessiva de norepinefrina pelo *locus ceruleus* em resposta ao estresse, e aumento da atividade noradrenérgica nos locais de projeção no hipocampo e na amígdala. Tais alterações teoricamente facilitam a codificação de memórias baseadas no medo. No TEPT, ocorrem respostas exacerbadas do sistema nervoso simpático a qualquer estímulo que faça alusão ao episódio traumático, embora as respostas hipofisárias e suprarrenais estejam reduzidas.

TRATAMENTO TRANSTORNOS DE ESTRESSE

As reações agudas ao estresse costumam ser autolimitadas, e o tratamento envolve o uso breve de benzodiazepínicos bem como psicoterapia de apoio/expressiva. No entanto, a natureza crônica e recorrente do TEPT requer abordagem mais complexa, empregando tratamentos farmacológicos e comportamentais. O TEPT correlaciona-se fortemente com sintomas dissociativos peritraumáticos e com o desenvolvimento de transtorno de estresse agudo no momento do trauma. Os ISRS (paroxetina e sertralina estão aprovadas pela FDA para TEPT), a venlafaxina e o topiramato podem todos reduzir a ansiedade, os sintomas intrusos e o comportamento de evitação, assim como a prazosina e os antagonistas α_1. O propranolol e os opiáceos, como a morfina, quando administrados durante o período de estresse agudo, podem ter efeitos benéficos na prevenção do desenvolvimento de TEPT, e o uso adjunto de naltrexona pode ser efetivo quando houver alcoolismo comórbido. A trazodona, um antidepressivo sedativo, é frequentemente usada à noite para melhorar a insônia (50 a 150 mg ao deitar). A carbamazepina, o ácido valproico ou o alprazolam também produziram melhora de forma independente em estudos não controlados. As estratégias psicoterapêuticas para TEPT ajudam o paciente a superar os comportamentos de evitação e desespero, bem como a dominar o medo de que o trauma possa recorrer; as terapias mais efetivas são as que estimulam o paciente a desconstruir os comportamentos de evitação, por meio da concentração gradual na experiência do episódio traumático, como a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma, a terapia de exposição e a terapia de dessensibilização e reprocessamento por meio dos movimentos oculares.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Manifestações clínicas O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) caracteriza-se por pensamentos obsessivos e comportamentos compulsivos que prejudicam a atividade diária. Medos de contaminação e de germes são comuns, assim como lavagem das mãos, necessidade de contar e verificar repetidas vezes as próprias ações, como checar se a porta está trancada. O grau em que o transtorno abala o indivíduo varia – mas, em todos os casos, as atividades obsessivas compulsivas tomam mais de 1 hora por dia e são realizadas para aliviar a ansiedade desencadeada pelo medo central. Os pacientes com frequência escondem os seus sintomas, em geral porque se envergonham dos seus pensamentos ou da natureza de suas ações. Os médicos devem fazer perguntas específicas acerca dos pensamentos e comportamentos recorrentes, sobretudo se houver indícios clínicos, como mãos escoriadas e avermelhadas ou queda desigual dos cabelos (por puxar os cabelos repetitivamente ou tricotilomania). Comorbidades são comuns, sendo as mais frequentes depressão, outros transtornos de ansiedade, transtornos alimentares e tiques. O TOC tem prevalência global de 2 a 3% ao longo da vida. O início costuma ser gradual, a partir do começo da vida adulta, mas não é raro que ocorra na infância. O TOC com frequência tem evolução que alterna períodos de exacerbação e remissão, mas alguns casos podem evoluir com deterioração constante da função psicossocial.

Etiologia e fisiopatologia Os estudos com gêmeos sugerem uma contribuição genética para o TOC, mas até o momento não se identificou um gene de suscetibilidade para o TOC. Os estudos familiares realizados mostram agregação do TOC com a síndrome de Tourette, e ambos são mais comuns no sexo masculino e em primogênitos.

Acredita-se que a anatomia do comportamento obsessivo-compulsivo inclua o córtex orbitofrontal, o núcleo caudado e o globo pálido. O núcleo caudado parece implicado na aquisição e manutenção do aprendizado de hábitos e habilidades, e as intervenções bem-sucedidas na redução dos comportamentos obsessivo-compulsivos também diminuem a atividade metabólica no núcleo caudado.

TRATAMENTO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina e sertralina estão aprovadas para tratamento de TOC em adultos (a fluvoxamina também está aprovada para uso em crianças). A clomipramina é um ADT frequentemente maltolerado em razão dos efeitos colaterais anticolinérgicos e sedativos nas doses necessárias para tratar a enfermidade (25 a 250 mg/dia). Sua eficácia no TOC não se relaciona à sua atividade antidepressiva. A fluoxetina (5 a 60 mg/dia), a fluvoxamina (25 a 300 mg/dia) e a sertralina (50 a 150 mg/dia) são tão efetivas quanto a clomipramina e têm melhor perfil de efeitos colaterais. Apenas 50 a 60% dos pacientes com TOC mostram melhora suficiente apenas com farmacoterapia. Nos casos resistentes ao tratamento, o acréscimo de outros agentes serotoninérgicos, como a buspirona, ou de um neuroléptico ou benzodiazepínico, pode ser benéfico, e, nos casos graves, a estimulação cerebral profunda mostrou-se efetiva. Quando se obtém resposta terapêutica, em geral está indicado tratamento de manutenção a longo prazo.

Para muitos indivíduos, particularmente aqueles com compulsões que consomem tempo, a terapia comportamental resulta em melhora tão grande quanto a proporcionada pela medicação. As técnicas efetivas incluem aumento gradual da exposição às situações estressantes, manutenção de diário para esclarecê-las e atribuição de tarefas de casa que substituam os comportamentos compulsivos por novas atividades.

TRANSTORNOS DO HUMOR

Os transtornos do humor são caracterizados por distúrbios na regulação do humor, do comportamento e do afeto. Os transtornos do humor são subdivididos em (1) transtornos depressivos, (2) transtornos bipolares e (3) depressão associada a enfermidade clínica ou o abuso de álcool ou drogas **(Caps. 467, 468e, 469e, 470 e 471e).** O transtorno depressivo maior (TDM) é diferenciado do transtorno bipolar pela ausência de episódios de mania ou hipomania. A relação entre síndromes depressivas puras e transtornos bipolares não é bem compreendida; o TDM é mais frequente em famílias de indivíduos bipolares, mas o inverso não é verdadeiro. No Global Burden of Disease Study realizado pela Organização Mundial de Saúde, a depressão maior unipolar ocupou o quarto lugar entre todas as doenças, em termos de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY),[2] e estima-se que ocupará o segundo lugar em 2020. Nos EUA, a perda de produtividade diretamente relacionada com transtornos do humor foi estimada em 55,1 bilhões de dólares por ano.

DEPRESSÃO ASSOCIADA A ENFERMIDADE CLÍNICA

A depressão que ocorre no contexto de enfermidade clínica é difícil de avaliar. A sintomatologia depressiva pode refletir o estresse psicológico para lidar com a doença, podendo ser causada pelo próprio processo patológico ou por medicações usadas para tratá-lo, ou pode simplesmente coexistir com o diagnóstico clínico.

Praticamente todas as classes de *medicamentos* incluem algum agente capaz de induzir depressão. Os anti-hipertensivos, antidislipidemicos e antiarrítmicos são desencadeantes comuns de sintomas depressivos. A depressão iatrogênica também deve ser considerada nos pacientes que recebem glicocorticoides, antimicrobianos, analgésicos sistêmicos, antiparkinsonianos e anticonvulsivantes. Para decidir se existe relação causal entre o tratamento farmacológico e a alteração no humor do paciente, às vezes é necessário realizar uma prova empírica com medicação alternativa.

Entre 20 e 30% dos pacientes *cardíacos* manifestam transtorno depressivo; uma porcentagem ainda maior apresenta sintomatologia depressiva quando são usadas escalas autoaplicadas. Os sintomas depressivos após angina instável, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou transplante cardíaco prejudicam a reabilitação e associam-se a taxas mais altas de mortalidade e morbidade clínica. Os pacientes deprimidos costumam apresentar diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (um indicador de atividade reduzida no sistema nervoso parassimpático), o que pode predispô-los a arritmias ventriculares e maior morbidade. A depressão também parece aumentar o risco de doença arterial coronariana, possivelmente por meio de aumento da agregação plaquetária. Os ADT estão contraindicados aos pacientes com bloqueio de ramo, e a taquicardia induzida por tricíclicos é uma preocupação adicional em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Os ISRS não parecem induzir a alterações no ECG ou eventos cardíacos adversos, por isso são fármacos de primeira linha razoáveis para os pacientes sob risco de complicações relacionadas com os ADT. Contudo, os ISRS podem interferir no metabolismo hepático dos anticoagulantes, causando aumento da anticoagulação.

Nos pacientes com *câncer*, a prevalência média é de 25%, mas a depressão ocorre em 40 a 50% dos pacientes com câncer de pâncreas ou de orofaringe. Essa associação não é causada apenas pelos efeitos da caquexia, uma vez que a maior prevalência de depressão nos pacientes com câncer pancreático persiste quando eles são comparados com os que têm câncer gástrico em estágio avançado. Demonstrou-se que a introdução de medicação antidepressiva nos pacientes com câncer melhora a qualidade de vida e o humor. As abordagens psicoterapêuticas, particularmente a terapia de grupo, podem ter algum efeito a curto prazo na depressão, na ansiedade e na dor.

A depressão ocorre com frequência nos pacientes com *doenças neurológicas*, principalmente distúrbios vasculares encefálicos, doença de Parkinson, demência, esclerose múltipla e traumatismo cerebral encefálico. Um em cada cinco pacientes com AVE do hemisfério esquerdo envolvendo o córtex frontal dorsolateral apresenta depressão maior. A depressão de início tardio em indivíduos de resto normais cognitivamente aumenta o risco de diagnóstico subsequente de doença de Alzheimer. Todas as classes de antidepressivos são efetivas no tratamento dessas depressões, assim como, em alguns casos, os compostos estimulantes.

A prevalência relatada de depressão nos pacientes com *diabetes melito* varia de 8 a 27%, correlacionando-se a gravidade do estado de humor com o nível de hiperglicemia e a presença de complicações do diabetes. O tratamento da depressão pode ser complicado pela interferência dos antidepressivos no controle da glicemia. Os IMAO podem induzir à hipoglicemia e ao aumento do peso. Os ADT podem causar hiperglicemia e fissura por carboidratos. Os ISRS, os IRSN, assim como os IMAO, reduzem a glicemia em jejum, porém são mais fáceis de usar e podem melhorar a adesão à dieta e à medicação.

O *hipotireoidismo* costuma estar associado a manifestações da depressão, mais comumente humor deprimido e comprometimento da memória. Os estados de hipertireoidismo também podem apresentar-se com quadro semelhante, habitualmente em idosos. A melhora do humor em geral sucede a normalização da função tireoidiana, mas às vezes é necessário um antidepressivo como adjuvante. Os pacientes com hipotireoidismo subclínico também podem apresentar sintomas de depressão e de dificuldade cognitiva que respondem à reposição do hormônio tireoidiano.

A prevalência de depressão ao longo da vida de indivíduos *HIV-positivos* foi estimada em 22 a 45%. A relação entre depressão e avanço da doença é multifatorial, envolvendo provavelmente fatores psicológicos e sociais, alterações da função imunológica e doença do sistema nervoso central. A hepatite C crônica também está associada à depressão, que pode se agravar com o tratamento com interferon α.

Alguns distúrbios crônicos de etiologia indefinida, como síndrome da fadiga crônica **(Cap. 464e)** e fibromialgia **(Cap. 396)**, mantêm associação forte com depressão e ansiedade; esses pacientes podem ser beneficiados com antidepressivos ou anticonvulsivantes, como a pregabalina.

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Manifestações clínicas A depressão maior é definida como humor deprimido diário que perdure por um período mínimo de duas semanas **(Quadro 466.7)**. Um episódio caracteriza-se por tristeza, indiferença, apatia ou irritabilidade, em geral associadas a alterações nos padrões de sono, apetite e peso; agitação ou lentidão motora; fadiga; dificuldade de concentração e tomada de decisões; sentimentos de vergonha ou culpa; e pensamentos de morte ou de estar morrendo. Os pacientes com depressão sofrem intensamente pela perda do prazer em todas as atividades agradáveis, despertam muito cedo, sentem que o estado de humor disfórico é qualitativamente diferente da tristeza e, muitas vezes, notam variação diurna no humor (pior pela manhã). Pacientes em luto ou pesar podem apresentar muitos desses sinais e sintomas da depressão maior, embora com ênfase geralmente nas sensações de vazio e de perda, e não anedonia e perda de autoestima; além disso, a duração costuma ser menor. Entretanto, em determinados casos, o diagnóstico de depressão maior pode ser firmado mesmo no contexto de uma perda significativa.

QUADRO 466.7 **CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO DE DEPRESSÃO MAIOR**

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. *Nota:* Não incluir sintomas nitidamente devidos a outra condição médica.
  1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso). (*Nota:* Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)
  2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
  3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. (*Nota:* Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)
  4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
  5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
  6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
  7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
  8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
  9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica. *Nota:* Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade) podem incluir os sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.

D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco. *Nota:* Essa exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaníaco são induzidos por substância ou são atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica.

Fonte: *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Cerca de 15% da população apresentarão um episódio de depressão maior em algum momento da vida, e 6 a 8% dos pacientes atendidos nos ambulatórios de assistência primária preenchem os critérios diagnósticos. A depressão muitas vezes é subdiagnosticada e, com frequência ainda maior, tratada de maneira inadequada. Se um clínico suspeitar de episódio depressivo maior, a tarefa inicial será determinar se ele representa depressão unipolar ou bipolar, ou está situado nos 10 a 15% dos casos secundários a enfermidade clínica geral ou abuso de alguma substância. Os médicos também devem avaliar o risco de suicídio por meio de perguntas diretas, uma vez que os pacientes frequentemente relutam em verbalizar tais pensamentos se não forem estimulados. Quando revelarem planos específicos ou se existirem fatores de risco significativos (p. ex., história de tentativa de suicídio, desespero intenso, enfermidade clínica concomitante, abuso de substâncias ou isolamento social), o paciente deverá ser encaminhado a especialista em saúde mental para atendimento imediato. O médico deve proceder à investigação de maneira empática e otimista, mantendo-se sensível à negação e possível minimização do sofrimento. A presença de ansiedade, pânico ou agitação aumenta sobremodo o risco de suicídio a curto prazo. De 4 a 5% dos pacientes com depressão maior cometem suicídio; a maioria terá procurado ajuda de médicos no último mês antes de sua morte.

Em alguns pacientes deprimidos, o transtorno de humor não parece episódico nem nitidamente associado a outras disfunções psicossociais ou alteração da experiência de vida habitual do indivíduo. O transtorno depressivo persistente (distimia) consiste em um padrão de sintomas depressivos leves crônicos contínuos (no mínimo 2 anos), em geral menos graves e/ou menos numerosos do que os encontrados na depressão maior, mas as consequências funcionais podem ser equivalentes ou até maiores; as duas condições são, às vezes, difíceis de distinguir, podendo ocorrer juntas (“depressão dupla”). Muitos pacientes que apresentam um perfil de pessimismo, desinteresse e baixa autoestima respondem ao tratamento antidepressivo. Os transtornos depressivos crônicos e persistentes ocorrem em cerca de 2% da população geral.

A depressão é aproximadamente duas vezes mais comum em mulheres, e a incidência aumenta com a idade em ambos os sexos. Estudos feitos com gêmeos indicaram que a suscetibilidade à depressão maior de início precoce (antes dos 25 anos de idade) é basicamente de origem genética. Acontecimentos negativos podem precipitar e contribuir para a depressão, mas fatores genéticos influenciam a sensibilidade dos indivíduos aos eventos estressantes. Na maioria dos casos, fatores biológicos e psicossociais estão envolvidos na precipitação e no desdobramento dos episódios depressivos. Os fatores estressantes mais decisivos parecem ser os que envolvem a morte de um parente, uma agressão e problemas conjugais ou afetivos graves.

Os *transtornos depressivos unipolares* costumam começar no início da idade adulta e recorrem episodicamente ao longo da vida. O melhor fator preditivo do risco futuro é o número de episódios passados; 50 a 60% dos pacientes que apresentaram um primeiro episódio terão pelo menos uma ou duas recorrências. Alguns pacientes apresentam múltiplos episódios que vão se tornando mais graves e frequentes ao longo do tempo. A duração de um episódio não tratado varia muito, de alguns meses a 1 ano ou mais. O padrão de recorrência e a progressão clínica de um episódio em desenvolvimento também são variáveis. Em um mesmo indivíduo, a natureza dos episódios (p. ex., sintomas de apresentação específicos, frequência e duração) pode ser semelhante ao longo do tempo. Em uma minoria de pacientes, o episódio depressivo grave evolui para um estado psicótico; em pacientes idosos, os sintomas depressivos podem estar associados a déficits cognitivos que simulam demência (i.e., “pseudodemência”). Um padrão sazonal de depressão, chamado *transtorno afetivo sazonal*, pode manifestar-se com início e remissão dos episódios em épocas previsíveis do ano. Esse transtorno é mais comum em mulheres, cujos sintomas são anergia, fadiga, ganho de peso, hipersonia e fissura episódica por carboidratos. A prevalência aumenta com a distância do equador, e a melhora pode ocorrer por alteração na exposição solar.

Etiologia e fisiopatologia Embora as evidências de transmissão genética não sejam tão fortes quanto no transtorno bipolar, os gêmeos monozigotos têm taxa de concordância maior (46%) do que os dizigotos (20%), com poucas evidências favoráveis a qualquer efeito do ambiente familiar compartilhado.

As alterações neuroendócrinas que refletem os sinais e sintomas neurovegetativos da depressão incluem: (1) aumento da secreção de cortisol e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), (2) aumento do tamanho da suprarrenal, (3) menor resposta inibitória dos glicocorticoides à dexametasona e (4) resposta atenuada no nível circulante do hormônio estimulante da tireoide (TSH) à infusão de hormônio liberador da tireotrofina (TRH). O tratamento antidepressivo normaliza essas alterações. A depressão maior também está associada a alterações nas citocinas pró-inflamatórias e neurotrofinas.

As variações diurnas da gravidade dos sintomas e as alterações no ritmo circadiano de vários fatores neuroquímicos e neuro-humorais sugerem que as diferenças biológicas podem ser secundárias a defeito primário na regulação do ritmo biológico. Os pacientes com depressão maior apresentam achados compatíveis com redução do sono com movimentos oculares rápidos (REM) (latência do REM), aumento da densidade do REM e, em alguns indivíduos, redução do estágio IV do sono de ondas lentas delta.

Embora os antidepressivos inibam a recaptação de neurotransmissores em questão de horas, seus efeitos terapêuticos normalmente surgem após várias semanas, envolvendo alterações adaptativas dos sistemas de segundo mensageiro e fatores de transcrição como possíveis mecanismos de ação.

A patogênese da depressão foi discutida detalhadamente no Capítulo 465e.

TRATAMENTO TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

O planejamento do tratamento requer a coordenação de estratégias a curto prazo para indução da remissão combinadas à manutenção a longo prazo a fim de prevenir recorrências. A intervenção mais eficaz para remissão e prevenção de recorrências é a medicação, mas o tratamento combinado, incorporando psicoterapia para ajudar o paciente a lidar com a redução da autoestima e com o desespero, melhora o resultado **(Fig. 466.1)**. Cerca de 40% dos pacientes da atenção primária com depressão abandonam o tratamento e interrompem a medicação se a melhora sintomática não for notada no prazo de 1 mês, a menos que lhes seja dado apoio adicional. O resultado melhora com (1) o aumento da intensidade e frequência das consultas nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento; (2) materiais educacionais suplementares; e (3) parecer psiquiátrico, quando indicado. Apesar do uso bastante difundido dos ISRS e de outros agentes antidepressivos de segunda geração, não há evidências convincentes de que essa classe de antidepressivos seja mais eficaz do que os ADT. Entre 60 e 70% dos pacientes deprimidos respondem a qualquer fármaco escolhido, se ele for administrado em dose suficiente por 6 a 8 semanas.

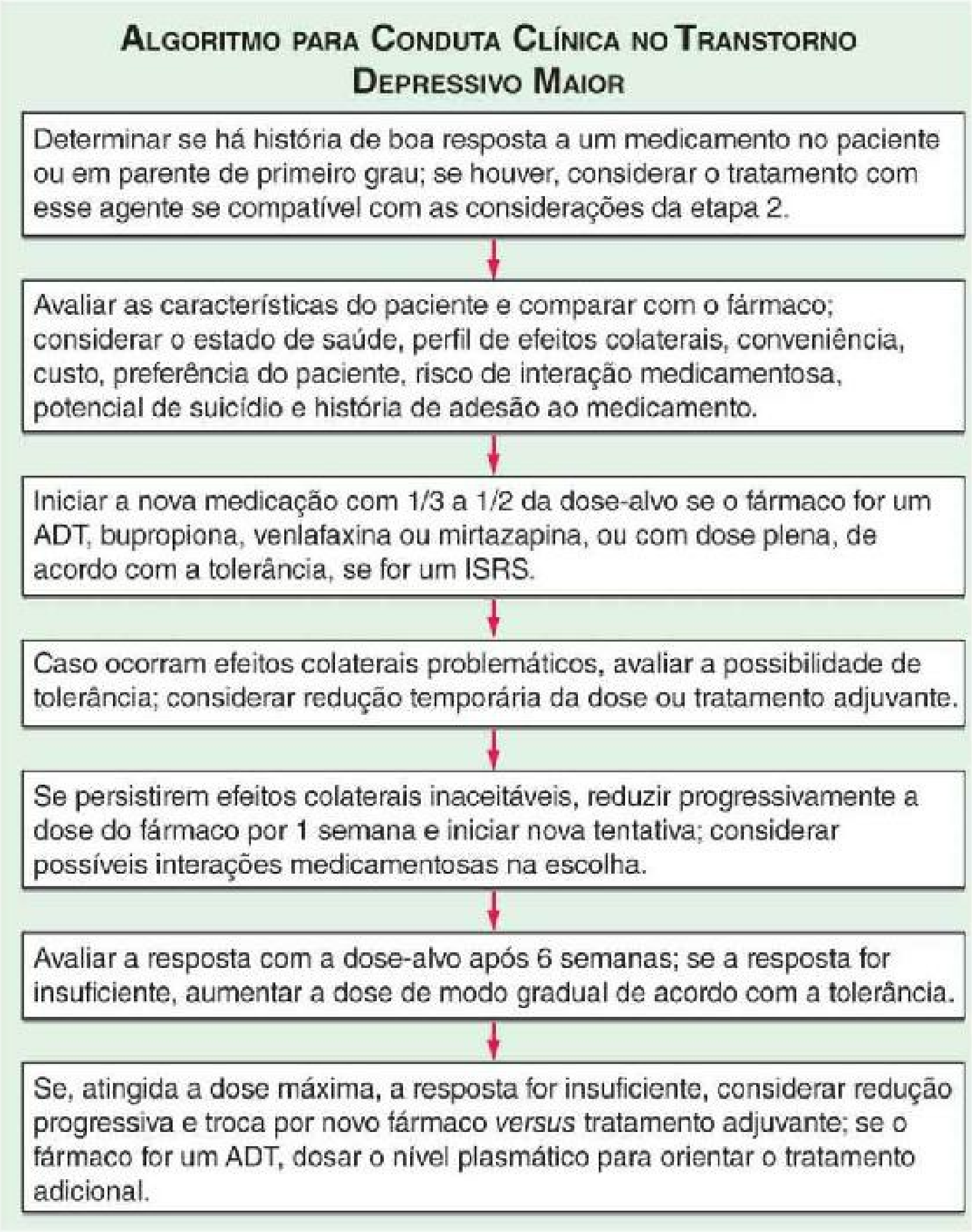

ALGORITMO PARA CONDUTA CLÍNICA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Determinar se há história de boa resposta a um medicamento no paciente ou em parente de primeiro grau; se houver, considerar o tratamento com esse agente se compatível com as considerações da etapa 2.

Avaliar as características do paciente e comparar com o fármaco; considerar o estado de saúde, perfil de efeitos colaterais, conveniência, custo, preferência do paciente, risco de interação medicamentosa, potencial de suicídio e história de adesão ao medicamento.

Iniciar a nova medicação com 1/3 a 1/2 da dose-alvo se o fármaco for um ADT, bupropiona, venlafaxina ou mirtazapina, ou com dose plena, de acordo com a tolerância, se for um ISRS.

Caso ocorram efeitos colaterais problemáticos, avaliar a possibilidade de tolerância; considerar redução temporária da dose ou tratamento adjuvante.

Se persistirem efeitos colaterais inaceitáveis, reduzir progressivamente a dose do fármaco por 1 semana e iniciar nova tentativa; considerar possíveis interações medicamentosas na escolha.

Avaliar a resposta com a dose-alvo após 6 semanas; se a resposta for insuficiente, aumentar a dose de modo gradual de acordo com a tolerância.

Se, atingida a dose máxima, a resposta for insuficiente, considerar redução progressiva e troca por novo fármaco *versus* tratamento adjuvante; se o fármaco for um ADT, dosar o nível plasmático para orientar o tratamento adicional.

FIGURA 466.1 Diretrizes para o tratamento clínico do transtorno depressivo maior. ADT, antidepressivo tricíclico; ISRS, inibidor seletivo de recaptação da serotonina.

Uma abordagem racional para a seleção do antidepressivo envolve combinar preferências e história clínica do paciente com o perfil de efeitos metabólicos e colaterais do medicamento **(Quadros 466.4 e 466.5)**. O histórico de uma boa resposta pessoal ou familiar a um antidepressivo muitas vezes sugere que o mesmo medicamento seja experimentado em primeiro lugar. Antes de iniciar o tratamento com o antidepressivo, o médico deve avaliar a possível contribuição de enfermidade comórbida e considerar seu tratamento específico. Em indivíduos com ideação suicida, deve-se ter particular atenção ao escolher um medicamento com baixa toxicidade em função do perigo de *overdose*. Os antidepressivos mais recentes são nitidamente mais seguros nesse aspecto, mas as vantagens dos ADT não foram completamente suplantadas. A existência de equivalentes genéricos torna os ADT relativamente baratos, e para tricíclicos secundários, sobretudo a nortriptilina e a desipramina, as relações entre dose, nível plasmático e resposta terapêutica estão bem definidas. No estado de equilíbrio, o nível plasmático alcançado por um determinado fármaco pode variar mais de 10 vezes entre os indivíduos, e a dosagem plasmática pode ajudar na interpretação da aparente resistência ao tratamento e/ou toxicidade inesperada do medicamento. Os principais efeitos colaterais dos ADT são anti-histamínicos (sedação) e anticolinérgicos (constipação, boca seca, retenção urinária e visão turva). Os ADT estão contraindicados para pacientes com fatores de risco cardiovasculares graves, e a superdosagem de agentes tricíclicos pode ser letal, sendo que a desipramina é a que implica risco mais alto. Quando houver risco de suicídio, convém prescrever uma quantidade de medicação suficiente para apenas 10 dias. A maioria dos pacientes requer uma dose diária de 150 a 200 mg de imipramina ou amitriptilina, ou seu equivalente, para alcançar o nível sanguíneo terapêutico de 150 a 300 ng/mL com remissão satisfatória; alguns pacientes apresentam efeito parcial com doses mais baixas. Os idosos requerem dose inicial menor e aumento progressivo lento. As diferenças étnicas no metabolismo dos fármacos são significativas; os pacientes latinos, asiáticos e negros geralmente necessitam de doses mais baixas do que os brancos para alcançar um nível sanguíneo comparável. A determinação do perfil do citocromo P450, utilizando tecnologia de *chip* genético, talvez possa ter utilidade clínica na predição da sensibilidade individual.

Os antidepressivos de segunda geração são semelhantes aos tricíclicos no seu efeito de recaptação de neurotransmissores, embora alguns tenham ações específicas sobre os receptores de catecolaminas e indolaminas. A amoxapina é um derivado dibenzoxazepínico que bloqueia a recaptação de norepinefrina e serotonina, e que tem um metabólito com algum grau de bloqueio dopaminérgico. O uso a longo prazo desse agente implica risco de discinesia tardia. A maprotilina é um potente bloqueador da recaptação noradrenérgica que tem pouco efeito anticolinérgico, mas pode produzir crises convulsivas. A bupropiona é um novo antidepressivo cujo mecanismo de ação parece envolver a intensificação da função noradrenérgica. Não tem efeitos colaterais anticolinérgicos, sedativos ou ortostáticos, e possui baixa incidência de efeitos colaterais sexuais. No entanto, está associada a efeitos colaterais semelhantes aos dos estimulantes, pode reduzir o limiar convulsivo e sua meia-vida é excepcionalmente curta, exigindo doses frequentes. Há uma preparação de liberação lenta.

Os ISRS, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, causam efeitos colaterais anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares com menor frequência, porém, possivelmente, apresentam maior incidência de queixas gastrintestinais, prejuízo do sono e disfunção sexual do que os ADT. A acatisia, envolvendo sensação interna de inquietude e ansiedade, além do aumento da atividade motora, também é mais comum, em particular durante a primeira semana de tratamento. Uma preocupação é o risco de "síndrome serotoninérgica", que se acredita seja resultado da hiperestimulação dos receptores $5HT_{1A}$ no tronco encefálico, e que é caracterizada por mioclonia, agitação, cólicas abdominais, hipertermia, hipertensão arterial e, potencialmente, morte. Por esse motivo, os pacientes utilizando agonistas serotoninérgicos em combinação devem ser monitorados de perto. Considerações como meia-vida, adesão, toxicidade e interação medicamentosa orientam a escolha de um ISRS. A fluoxetina e seu principal metabólito ativo, norfluoxetina, por exemplo, têm meia-vida combinada de quase 7 dias, resultando em demora de 5 semanas antes que se alcance o estado de equilíbrio e período semelhante para a eliminação completa do agente, uma vez interrompido o seu uso. Todos os ISRS podem prejudicar a função sexual, resultando em redução da libido, impotência ou dificuldade de atingir o orgasmo. A disfunção sexual muitas vezes resulta em baixa adesão, devendo ser inquirida especificamente. Às vezes, pode-se atenuar a disfunção sexual com redução da dose, suspensão do agente nos fins de semana (2 ou 3 vezes/mês) ou com tratamento usando amantadina (100 mg 3 vezes/dia), betanecol (25 mg 3 vezes/dia), buspirona (10 mg 3 vezes/dia) ou bupropiona (100 a 150 mg/dia). A paroxetina parece mais anticolinérgica do que a fluoxetina ou do que a sertralina, e esta última tem menor risco de interação medicamentosa adversa em comparação com as outras duas. Os raros efeitos colaterais dos ISRS são angina causada por vasospasmo e prolongamento do tempo de protrombina. O escitalopram é o ISRS mais específico atualmente disponível, e parece não ter efeitos inibitórios específicos no sistema P450.

Venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina bloqueiam a recaptação de norepinefrina e serotonina, mas com relativamente poucos dos efeitos colaterais tradicionais dos tricíclicos. Diferente dos ISRS, a venlafaxina tem uma curva dose-resposta relativamente linear. Os pacientes utilizando venlafaxina de liberação imediata devem ser monitorados quanto ao possível aumento da pressão arterial diastólica, e múltiplas doses diárias são necessárias em razão da meia-vida curta do medicamento. Há preparação de liberação prolongada disponível com incidência um pouco menor de efeitos colaterais gastrintestinais. A mirtazapina é um ADT com espectro de atividade singular. Ela aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e a serotoninérgica por meio do bloqueio dos receptores α_2-adrenérgicos centrais bem como dos receptores $5HT_2$ e $5HT_3$ pós-sinápticos. Também é um anti-histamínico potente e, como tal, pode produzir sedação. A levomilnaciprana é o mais noradrenérgico dos IRSN e, teoricamente, é apropriada para pacientes com fadiga e anergia mais intensas.

Com exceção do citalopram e do escitalopram, todos os ISRS são capazes de inibir uma ou mais enzimas do citocromo P450. Dependendo da isoenzima envolvida, o metabolismo de várias medicações administradas concomitantemente pode ser bastante afetado. Por exemplo, fluoxetina e paroxetina podem causar, por inibição de 2D6, aumentos abruptos no nível sanguíneo dos antiarrítmicos tipo 1C, enquanto a sertralina, atuando na 3A4, pode alterar os níveis sanguíneos da carbamazepina ou da digoxina. Dependendo da especificidade do medicamento para uma enzima específica CYP para seu próprio metabolismo, medicamentos concomitantes ou fatores dietéticos, como consumo de suco de toranja, podem afetar a eficácia ou a toxicidade do ISRS.

Os IMAO são altamente efetivos, em particular no caso de depressão atípica, mas o risco de crise hipertensiva após a ingestão de alimentos contendo tiramina ou fármacos simpaticomiméticos torna-os inapropriados como agentes de primeira linha. A utilização da selegilina transdérmica talvez possa evitar esse risco em doses baixas. Os efeitos colaterais comuns são hipotensão ortostática, ganho de peso, insônia e disfunção sexual. Os IMAO não devem ser usados concomitantemente com os ISRS, em razão do risco de síndrome serotoninérgica, ou com os ADT, em razão da possibilidade de efeitos hiperadrenérgicos.

A eletroconvulsoterapia é no mínimo tão eficaz quanto as medicações, mas seu uso é reservado aos casos de resistência ao tratamento e de depressão delirante. A estimulação magnética transcraniana (EMT) está aprovada para o tratamento da depressão resistente e sua eficácia foi demonstrada em vários ensaios clínicos controlados. A estimulação do nervo vago (ENV) também foi recentemente aprovada para tratamento de depressão, mas o seu nível de eficácia é controverso. A estimulação cerebral profunda e a cetamina, um antagonista glutamatérgico, são abordagens experimentais para o tratamento de casos resistentes.

Seja qual for o tratamento instituído, a resposta deve ser avaliada após cerca de 2 meses. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam melhora após esse período – mas, se a remissão for insuficiente, o paciente deverá ser inquirido sobre a adesão, e um aumento da dose do medicamento considerado se os efeitos colaterais não forem preocupantes. Se essa conduta for malsucedida, é aconselhável encaminhar o paciente a um especialista em saúde mental. As estratégias terapêuticas incluem seleção de agente alternativo, combinações de antidepressivos e/ou tratamento adjuvante com outras classes de fármacos, como lítio, hormônio tireoidiano, agentes antipsicóticos atípicos e agonistas dopaminérgicos. Em um ensaio randomizado de grande porte (STAR-D), não foi possível demonstrar eficácia preferencial, mas a adição de alguns antipsicóticos atípicos (quetiapina de liberação estendida; aripiprazol) foi aprovada pela FDA, assim como o uso de uma associação de medicamentos, olanzapina e fluoxetina. Os pacientes cuja resposta a um ISRS decline ao longo do tempo podem ser beneficiados pelo acréscimo de buspirona (10 mg 3 vezes/dia), pindolol (2 a 5 mg 3 vezes/dia) ou de pequenas quantidades de um ADT, como a desipramina (25 mg 2 a 3 vezes/dia). A maioria dos pacientes apresenta algum grau de resposta, mas deve-se manter tratamento agressivo até que se obtenha remissão, e os medicamentos devem ser mantidos, no mínimo, por mais 6 a 9 meses para prevenir recidiva. Nos pacientes que tenham tido dois ou mais episódios de depressão, deve-se considerar tratamento de manutenção por tempo indefinido.

É essencial informar os pacientes sobre a depressão bem como sobre os benefícios e efeitos colaterais dos medicamentos que estão recebendo. Orientações sobre redução do estresse e a advertência de que o álcool pode agravar os sintomas depressivos bem como impedir a resposta à medicação são úteis. Os pacientes devem dispor de tempo da consulta para descrever sua experiência, suas perspectivas e o impacto que a depressão tem sobre eles e sua família. O silêncio empático ocasional pode ser tão útil para a aliança terapêutica quanto a tranquilização verbal. Estudos controlados mostraram que as terapias cognitivo-comportamentais e interpessoais são efetivas na melhora da adaptação psicológica e social, e que, para muitos pacientes, uma abordagem terapêutica combinada é mais bem-sucedida do que o tratamento apenas com medicamentos.

TRANSTORNO BIPOLAR

Manifestações clínicas O transtorno bipolar caracteriza-se por oscilações imprevisíveis no humor de mania (ou hipomania) para depressão. Alguns pacientes são acometidos apenas por crises recorrentes de *mania*, que, na sua forma pura, associa-se a aumento da atividade psicomotora; extroversão social excessiva; diminuição da necessidade de sono; impulsividade e prejuízo no juízo crítico; e humor expansivo, grandioso e, algumas vezes, irritável **(Quadro 466.8)**. Na mania grave, os pacientes podem apresentar delírios e pensamento paranoide indistinguíveis da esquizofrenia. Metade dos pacientes com transtorno bipolar apresenta uma mistura de agitação e ativação psicomotora com disforia, ansiedade e irritabilidade. Pode ser difícil distinguir a *mania mista* da *depressão agitada*. Em alguns pacientes bipolares (*transtorno bipolar II*), não estão presentes todos os critérios para mania, e as depressões recorrentes, que são requisito, são intercaladas por períodos de ativação leve e aumento da energia (hipomania). No *transtorno ciclotímico*, há vários períodos de hipomania, em geral de duração relativamente curta, alternados com grupos de sintomas depressivos que não satisfazem, em gravidade ou duração, os critérios para depressão maior. As flutuações do humor são crônicas, e devem estar presentes por, no mínimo, dois anos antes que se possa firmar o diagnóstico.

QUADRO 466.8 **CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO MANÍACO**

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:

  1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
  3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou na escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
  7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.

D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica. *Nota:* Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I. *Nota:* Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Fonte: *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Os episódios de mania costumam surgir ao longo de um período de dias a semanas, mas é possível a instalação em horas, geralmente no começo da manhã. Um episódio não tratado de depressão ou mania pode ser curto, de várias semanas, ou durar até 8 a 12 meses, e raros pacientes têm evolução crônica ininterrupta. Usa-se o termo *ciclagem rápida* para os pacientes que têm 4 ou mais episódios de depressão ou mania em um determinado ano. Esse padrão ocorre em 15% dos pacientes, quase todos do sexo feminino. Em alguns casos, a ciclagem rápida está ligada a uma disfunção tireoidiana subjacente e, em outros, é iatrogenicamente desencadeada por tratamento antidepressivo prolongado. Cerca da metade dos pacientes apresenta dificuldade no desempenho profissional e na função psicossocial, sendo as fases depressivas mais responsáveis pelo comprometimento do que a mania.

O transtorno bipolar é comum, acometendo cerca de 1,5% da população nos EUA. O início em geral se dá entre 20 e 30 anos de idade, porém muitos indivíduos relatam sintomas pré-mórbidos no final da infância ou início da adolescência. A prevalência é semelhante para homens e mulheres; as mulheres tendem a ter mais episódios depressivos, e os homens mais episódios de mania ao longo da vida.

Diagnóstico diferencial O diagnóstico diferencial da mania inclui mania secundária induzida por agentes estimulantes ou simpaticomiméticos, hipertireoidismo, Aids, distúrbios neurológicos, como as doenças de Huntington ou de Wilson, e acidentes vasculares encefálicos. É comum haver comorbidade, como abuso de álcool ou de outras substâncias, em razão do pobre juízo crítico e aumento da impulsividade, ou como tentativa de automedicação em função dos sintomas do humor e perturbação do sono subjacentes.

Etiologia e fisiopatologia A predisposição genética ao transtorno bipolar ficou evidente a partir de estudos familiares; a taxa de concordância em gêmeos monozigotos se aproxima de 80%. Os pacientes com transtorno bipolar parecem ter alterações no ritmo circadiano, e o lítio produz seu efeito terapêutico promovendo a ressincronização dos ritmos intrínsecos regulados ao ciclo claro/escuro.

TRATAMENTO TRANSTORNO BIPOLAR

(Quadro 466.9) O carbonato de lítio é a base do tratamento do transtorno bipolar, embora o valproato de sódio e a carbamazepina, assim como diversos antipsicóticos de segunda geração (aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona), também tenham sido aprovados pela FDA para tratamento da mania aguda. A oxcarbazepina não foi aprovada pela FDA, mas parece ter espectro de eficácia semelhante ao da carbamazepina. A taxa de resposta ao carbonato de lítio é de 70 a 80% na mania aguda, com efeitos benéficos surgindo em 1 a 2 semanas. O lítio também tem efeito profilático para a mania recorrente e, em menor grau, para depressão recorrente. Sendo um cátion simples, é rapidamente absorvido do trato gastrintestinal e se mantém não ligado às proteínas plasmáticas ou teciduais. Cerca de 95% da dose administrada são excretados inalterados pelos rins em 24 horas.

QUADRO 466.9 **FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ESTABILIZADORES DO HUMOR**

Agente e posologia	Efeitos colaterais e outros efeitos
Lítio	**Efeitos colaterais comuns**
Dose inicial: 300 mg 2 ou 3 vezes/dia Nível sanguíneo terapêutico: 0,8-1,2 mEq/L	Náuseas/anorexia/diarreia, tremor fino, sede, poliúria, fadiga, ganho de peso, acne, foliculite, neutrofilia, hipotireoidismo O nível sanguíneo aumenta com tiazídicos, tetraciclinas e AINE O nível sanguíneo é reduzido com broncodilatadores, verapamil e inibidores da anidrase carbônica *Efeitos colaterais raros:* neurotoxicidade, toxicidade renal, hipercalcemia, alterações no ECG
Ácido valproico	**Efeitos colaterais comuns**
Dose inicial: 250 mg 3 vezes/dia	Náuseas/anorexia, ganho de peso, sedação, tremor, *rash*

Nível sanguíneo terapêutico: 50-125 μg/mL	cutâneo, alopecia Inibe o metabolismo hepático de outros medicamentos *Efeitos colaterais raros:* pancreatite, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina/oxcarbazepina	**Efeitos colaterais comuns**
Dose inicial: 200 mg 2 vezes/dia para a carbamazepina, 150 mg 2 vezes/dia para a oxcarbazepina	Náuseas/anorexia, sedação, *rash* cutâneo, tontura/ataxia
Nível sanguíneo terapêutico: 4-12 μg/mL para a carbamazepina	A carbamazepina, mas não a oxcarbazepina, induz o metabolismo hepático de outros medicamentos *Efeitos colaterais raros:* hiponatremia, agranulocitose, síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina	**Efeitos colaterais comuns**
Dose inicial: 25 mg/dia	*Rash* cutâneo, tontura, cefaleia, tremor, sedação, náuseas *Efeitos colaterais raros:* síndrome de Stevens-Johnson

Abreviações: AINE, anti-inflamatórios não esteroides; ECG, eletrocardiograma.

Os efeitos colaterais graves do lítio são raros, mas queixas menores são comuns, como desconforto gastrintestinal, náuseas, diarreia, poliúria, ganho de peso, erupções cutâneas, alopecia e edema. Ao longo do tempo, a capacidade de concentração urinária pode ser reduzida, mas não costuma haver nefrotoxicidade significativa. O lítio tem efeito antitireoidiano, interferindo na síntese e liberação de hormônios da tireoide. Os efeitos colaterais mais graves são tremor, concentração e memória deficientes, ataxia, disartria e incoordenação. Há evidências sugestivas, mas inconclusivas, de que o lítio seja teratogênico, induzindo malformações cardíacas no primeiro trimestre.

No tratamento da mania aguda, o lítio deve ser iniciado com 300 mg 2 ou 3 vezes/dia, devendo a dose, em seguida, ser aumentada em 300 mg a cada 2 a 3 dias até alcançar um nível sanguíneo de 0,8 a 1,2 mEq/L. Como o efeito terapêutico do lítio pode não ser evidente nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento, o uso adjuvante de lorazepam (1 a 2 mg de 4/4 h) ou de clonazepam (0,5 a 1 mg de 4/4 h) pode ser benéfico para controlar a agitação. Os antipsicóticos estão indicados nos pacientes com agitação grave que respondam apenas parcialmente aos benzodiazepínicos. Os pacientes que usam lítio devem ser monitorados de perto, uma vez que os níveis sanguíneos necessários para alcançar o benefício terapêutico são próximos dos associados à toxicidade.

O ácido valproico talvez seja melhor do que o lítio nos pacientes com evolução em ciclos rápidos (i.e., mais de quatro episódios por ano) ou que se apresentem com mania mista ou disfórica. Tremor e ganho de peso são os efeitos colaterais mais comuns. Hepatotoxicidade e pancreatite são raras.

A natureza recorrente do transtorno do humor bipolar exige tratamento de manutenção. A manutenção de um nível sanguíneo de lítio mínimo de 0,8 mEq/L é importante para se obter profilaxia ideal, tendo sido comprovada a redução do risco de suicídio, o que ainda não foi documentado para os demais estabilizadores do humor. Algumas vezes há necessidade de combinação de estabilizador de humor e antipsicótico atípico para manter o humor estável. Quetiapina de liberação lenta, olanzapina, risperidona e lamotrigina foram aprovadas para tratamento de manutenção como agentes únicos, e em combinação com lítio e com aripiprazol e ziprasidona como agentes adjuntos. Lurasidona, olanzapina/fluoxetina e quetiapina também estão aprovadas para tratar episódios agudos de depressão no transtorno bipolar. A adesão ao tratamento é um problema frequente, que requer a participação e a orientação dos familiares comprometidos. É importante envidar esforços para identificar e modificar os fatores psicossociais que possam desencadear os episódios, assim como é essencial enfatizar a importância de um estilo de vida regular. Os antidepressivos às vezes são necessários para o tratamento da depressão que evolui de modo grave, mas seu uso geralmente deve ser evitado durante o tratamento de manutenção, em razão do risco de precipitar mania ou de acelerar a frequência dos ciclos. É possível que haja perda da eficácia ao longo do tempo com todos os agentes estabilizadores do humor. Em tais situações, o uso de agente alternativo ou de terapia combinada costuma ser útil.

TRANSTORNO DE SINTOMAS SOMÁTICOS

Muitos pacientes que se apresentam para atendimento médico, talvez 5 a 7%, experimentam sintomas somáticos particularmente angustiantes e preocupantes, a ponto de dominarem seus pensamentos, sentimentos e crenças, e de interferirem, em graus variáveis, com o seu dia a dia. Embora a inexistência de explicação médica para essas queixas tenha sido historicamente enfatizada como elemento diagnóstico, já foi reconhecido que a interpretação e a elaboração da experiência pelo próprio indivíduo são os fatores definidores essenciais, e que pacientes com causas médicas bem estabelecidas podem se qualificar para o diagnóstico. O mais comum é haver múltiplas queixas, mas também é possível ocorrer sintomas isolados e graves. A comorbidade com transtorno depressivo e de ansiedade é comum e pode afetar a gravidade da experiência e suas consequências funcionais. Fatores da personalidade podem implicar risco significativo, assim como baixos níveis educacionais e socioeconômicos ou história de episódios estressantes recentes. Fatores culturais também são relevantes e devem ser incorporados à investigação. Os indivíduos com preocupações persistentes de ter ou de contrair uma doença grave, mas que não apresentam uma queixa somática específica, podem se qualificar para um diagnóstico alternativo – transtorno de ansiedade de doença. O diagnóstico de transtorno conversivo (transtorno de sintoma neurológico funcional) é usado para identificar especificamente aqueles indivíduos cujas queixas somáticas envolvam um ou mais sintomas com alteração das funções motora voluntária ou sensitiva, que não tenham explicação médica e que causem sofrimento ou incapacidade significativos ou que necessitem investigação médica.

No *transtorno factício*, o paciente consciente e voluntariamente produz sintomas físicos de enfermidade. A expressão *síndrome de Munchausen* é reservada aos indivíduos com transtorno factício particularmente dramático, crônico ou grave. No transtorno factício verdadeiro, o papel de doente é em si gratificante. Vários sinais, sintomas e doenças foram simulados ou causados por um comportamento factício, sendo os mais comuns diarreia crônica, febre de origem indeterminada, hemorragia digestiva ou hematúria, crises convulsivas e hipoglicemia. O transtorno factício em geral não é diagnosticado até 5 a 10 anos após seu início, podendo produzir custos sociais e clínicos significativos. Na *simulação*, a invenção deriva de um desejo de alguma compensação externa, como medicação narcótica ou indenização por incapacidade.

TRATAMENTO TRANSTORNO DE SINTOMAS SOMÁTICOS E TRANSTORNOS RELACIONADOS

Os pacientes com transtorno de sintomas somáticos são frequentemente submetidos a muitos exames diagnósticos e cirurgias exploradoras na tentativa de achar sua doença "real". Tal abordagem está fadada ao fracasso e não atinge o cerne da questão. O tratamento bem-sucedido é alcançado pela alteração do comportamento, em que o acesso ao médico é rigidamente controlado e ajustado para proporcionar um nível estável e previsível de apoio, claramente limitado em relação ao nível de desconforto apresentado pelo paciente. As consultas podem ser breves, não devendo associar-se à necessidade de ação diagnóstica ou tratamento. Embora a literatura seja limitada, alguns pacientes podem beneficiar-se de tratamento antidepressivo.

Qualquer tentativa de confrontar o paciente em geral apenas cria uma sensação de humilhação, levando-o a abandonar a assistência daquele cuidador. Uma estratégia melhor é introduzir a causa psicológica como uma de várias explicações possíveis na discussão do diagnóstico diferencial. Sem associar diretamente a intervenção psicoterapêutica ao diagnóstico, pode-se oferecer ao paciente um meio digno por meio do qual a relação patológica com o sistema de assistência à saúde possa ser examinada e abordagens alternativas possam ser desenvolvidas para enfrentar o estresse da vida. Tratamentos medicamentosos específicos também podem ser indicados como efetivos na abordagem a algumas das consequências funcionais do transtorno conversivo.

TRANSTORNOS ALIMENTARES

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os transtornos alimentares formam um grupo de condições em que distúrbios persistentes da função alimentar ou dos comportamentos associados prejudicam de forma significativa a saúde ou o funcionamento psicossocial do indivíduo. No DSM-5, as categorias descritas (com exceção da pica) são definidas como mutuamente excludentes em um dado episódio, com base na compreensão de que, embora sejam fenotipicamente semelhantes, elas diferem em curso, prognóstico e intervenções terapêuticas efetivas. Em comparação com o DSM-IV-TR, três transtornos (i.e., transtorno alimentar restritivo/evitativo, ruminação, pica), previamente classificados como transtornos da infância, foram agrupados com os transtornos de anorexia e bulimia nervosas. O transtorno de compulsão alimentar hoje é incluído como diagnóstico formal; a intenção dessas modificações é encorajar os médicos a serem mais específicos na codificação da patologia alimentar.

PICA

Diagnostica-se pica quando um indivíduo acima de 2 anos de idade consome uma ou mais substâncias, que não são alimentos e nem nutritivas durante um mês ou mais e, como resultado, requer atenção médica. Em geral não há qualquer aversão alimentar específica, mas sim opção preferencial de ingerir substâncias como terra, goma, sabão, papel ou cinzas. O diagnóstico requer exclusão de práticas culturalmente aprovadas e não costuma ser causado por alguma deficiência nutricional específica. O início tende a ser na infância, mas pode ocorrer em associação a outros transtornos psiquiátricos maiores nos adultos. Observou-se associação com gravidez, mas o diagnóstico só é feito quando o comportamento aumenta os riscos médicos.

TRANSTORNO DE RUMINAÇÃO

Neste quadro, indivíduos que não apresentem qualquer patologia gastrintestinal ou outra condição clínica regurgitam repetidamente os alimentos após a alimentação para então remastigá-los, engoli-los ou cuspi-los. Caracteristicamente o comportamento ocorre diariamente e deve persistir no mínimo por 1 mês. Perda de peso e desnutrição são sequelas comuns, e os indivíduos talvez tentem ocultar o comportamento, seja cobrindo a boca ou evitando contato social durante as refeições. Na infância, o início se dá caracteristicamente entre 3 e 12 meses, e o comportamento pode ter remissão espontânea, embora seja recorrente em alguns casos.

TRANSTORNO ALIMENTAR RESTRITIVO/EVITATIVO

A principal característica desse transtorno é a restrição ou a evitação do consumo de alimentos, em geral com origem na falta de interesse ou distanciamento dos alimentos e associada a perda de peso, deficiência nutricional, dependência de suplementação nutricional ou prejuízo acentuado no funcionamento psicossocial, isoladamente ou em combinação. Práticas culturais, como jejuar, ou indisponibilidade de alimentos devem ser excluídas como possíveis causas. O transtorno é distinguido da anorexia nervosa pela presença de fatores emocionais nesta última, como temor de engordar e distorção da imagem corporal. O começo costuma ocorrer na lactância ou no início da infância, mas comportamentos de evitação alimentar podem persistir até a vida adulta. O transtorno é igualmente prevalente em ambos os sexos e é muitas vezes comórbido com ansiedade e transtornos cognitivos de déficit de atenção e situações de estresse familiar. Atraso no desenvolvimento e déficits funcionais podem ser significativos se o transtorno tiver longa duração e não for diagnosticado.

ANOREXIA NERVOSA

Os indivíduos são diagnosticados com anorexia nervosa quando restringem sua ingestão calórica a um grau capaz de desviar seu peso corporal significativamente do normal para idade, sexo, estado de saúde e desenvolvimento, e quando também manifestam medo de ganhar peso e distúrbio associado na autoimagem corporal. O quadro é adicionalmente caracterizado diferenciando aqueles que perdem peso predominantemente restringindo o consumo ou com excesso de exercícios (tipo restritivo) daqueles que se alimentam compulsivamente e a seguir se submetem a algum tipo de purgação, induzindo vômitos, utilizando enemas, laxantes ou diuréticos (tipo purgativo). Esses subtipos são mais situacionais do que específicos, uma vez que os indivíduos podem transitar de um perfil para o outro ao longo do tempo. Determinar se o indivíduo satisfaz o critério primário de perda de peso significativa é uma tarefa complexa que deve ser individualizada, utilizando todas as informações históricas disponíveis e comparando o paciente com os parâmetros diretrizes internacionais de massa corporal.

Os indivíduos com anorexia nervosa frequentemente não se mostram conscientes de sua condição e negam qualquer consequência médica; com frequência não estão satisfeitos com o peso perdido e persistem no comportamento apesar de terem atingido suas metas pré-estabelecidas de peso. Pesquisas recentes identificaram alterações na sensibilidade do circuito de recompensa e na função executiva na anorexia e implicaram distúrbios na regulação pelo córtex central e pela ínsula anterior da consciência interoceptiva de saciedade e fome. Os achados neuroquímicos, incluindo a participação da grelina, permanecem controversos.

O início é mais comum na adolescência, embora seja possível ocorrer mais tarde. As mulheres são muito mais afetadas, com prevalência em toda a vida acima de 4%. A anorexia parece ser mais prevalente em países industrializados e urbanos e muitas vezes é frequentemente comórbida com transtornos de ansiedade pré-existentes. As consequências médicas da anorexia nervosa prolongada são multissistêmicas e, nas apresentações graves, potencialmente fatais. As alterações sanguíneas incluem leucopenia com linfocitose, aumento na ureia sanguínea e alcalose metabólica com hipopotassemia quando há purgação. A anamnese e o exame físico podem revelar amenorreia, anormalidades cutâneas (petéquias, lanugo, secura) e sinais de função hipometabólica, como hipotensão, hipotermia e bradicardia sinusal. Os efeitos endócrinos incluem hipogonadismo, resistência ao hormônio do crescimento e hipercortisolemia. Osteoporose é uma complicação de longo prazo.

A evolução é variável, com alguns indivíduos se recuperando após um episódio isolado, enquanto outros apresentam episódios recorrentes ou evolução crônica. A anorexia não tratada apresenta taxa de mortalidade de 5,1/1.000, a mais alta entre as doenças psiquiátricas. A terapia baseada na participação da família (método Maudsley) [3] mostrou-se efetiva em indivíduos mais jovens, com contingência comportamental estrita quando a perda de peso chega a valores críticos. Nenhuma intervenção farmacológica mostrou-se especificamente benéfica, mas depressão e ansiedade comórbidas devem ser tratadas. O ganho de peso deve ser gradual, com meta de 250 a 500 g por semana a fim de prevenir a síndrome de realimentação. A maioria dos indivíduos obtém remissão em 5 anos do diagnóstico original.

BULIMIA NERVOSA

Com a denominação bulimia nervosa, descrevem-se indivíduos que, de forma recorrente e frequente (no mínimo uma vez por semana durante três meses), se alimentam compulsivamente para, a seguir, ter comportamentos compensatórios, como vômitos autoinduzidos, aplicação de enemas, uso de laxantes ou prática de exercícios excessivos para evitar o aumento de peso. A alimentação compulsiva é definida como consumo excessivo de alimentos em um dado período, em geral <2 horas. Assim como na anorexia nervosa, há distúrbio na autoimagem corporal que estimula o comportamento, mas, diferentemente da anorexia, os indivíduos se apresentam com peso normal ou com ligeiro sobrepeso. Os indivíduos caracteristicamente descrevem perda de controle e expressam vergonha por suas ações, além de muitas vezes relatarem episódios desencadeados por sensação de baixa autoestima e estresse social. A prevalência em toda a vida nas mulheres fica em torno de 2%, com proporção mulher/homem de 10:1. O transtorno costuma ter início na adolescência e pode persistir por alguns anos. A transição para anorexia ocorre em apenas 10 a 15% dos casos. Muitos dos riscos clínicos associados à bulimia nervosa são paralelos aos da anorexia nervosa e são consequência direta da purgação, incluindo distúrbios hidreletrolíticos e anormalidades na condução. O exame físico costuma ser inespecífico, mas erosão de dentes e aumento da parótida podem estar presentes. As abordagens terapêuticas efetivas incluem antidepressivos ISRS, geralmente em combinação com as psicoterapias cognitivo-comportamental ou interpessoal.

TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR

Distingue-se da bulimia nervosa pela ausência dos comportamentos compensatórios para prevenção do aumento de peso após um episódio, e pela ausência de esforços para restringir o aumento de peso entre os episódios. Outras características são semelhantes, incluindo o sofrimento em relação ao comportamento e a sensação de perda do controle, resultando no ato de alimentar-se mais rápido e em maior quantidade do que gostaria ou em comer quando não está com fome. A prevalência em 12 meses no sexo feminino é 1,6%, com uma proporção mulher/homem muito menor do que para bulimia nervosa. Pouco se sabe sobre o curso do transtorno, dada sua recente caracterização, mas seu prognóstico é muito melhor do que para outros transtornos alimentares, tanto em termos de sua evolução natural quanto para a resposta ao tratamento. Acredita-se que a transição para outros transtornos alimentares seja rara.

TRANSTORNO DA PERSONALIDADE

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os transtornos da personalidade são padrões típicos de pensamento, sentimento e comportamento interpessoal relativamente inflexíveis e que causam prejuízo funcional significativo ou desconforto subjetivo para o indivíduo. Os comportamentos observados não são secundários a outro transtorno mental nem precipitados por abuso de substâncias ou afecção clínica geral. Essa distinção muitas vezes é difícil na prática clínica, na medida em que a alteração da personalidade pode ser o primeiro sinal de enfermidade neurológica, endócrina ou outra enfermidade clínica grave. Os pacientes com tumores do lobo frontal, por exemplo, podem apresentar alterações na motivação e na personalidade, enquanto os resultados do exame neurológico permanecem dentro dos limites normais. Os indivíduos com transtornos da personalidade muitas vezes são considerados “pacientes difíceis” na prática clínica por serem excessivamente exigentes e/ou indispostos a seguir o plano terapêutico recomendado. Embora o DSM-5 descreva os transtornos da personalidade como categorias qualitativamente distintas, há uma perspectiva alternativa de que as características da personalidade variem dentro de um espectro contínuo entre função normal e transtorno mental formal.

Os transtornos da personalidade foram agrupados em três categorias superpostas. N o *agrupamento A* estão incluídos os transtornos de personalidade paranoide, esquizoide e esquizotípica. Estão incluídos os indivíduos excêntricos e bizarros que mantêm distância emocional dos demais. Os indivíduos têm alcance emocional limitado e permanecem socialmente isolados. Os pacientes com transtorno de personalidade esquizotípico frequentemente possuem experiências perceptivas incomuns e expressam crenças mágicas sobre o mundo externo. A característica essencial da personalidade paranoide é uma suspeita generalizada e desconfiança dos outros em uma extensão não justificada pelas evidências disponíveis. O *agrupamento B* inclui os tipos antissocial, *borderline*, histriônico e narcisista, descrevendo indivíduos cujo comportamento é impulsivo, excessivamente emocional e errático. O *agrupamento C* incorpora os tipos de personalidade esquiva, dependente e obsessivo-compulsiva; os traços permanentes são a ansiedade e o medo. As fronteiras entre os tipos de agrupamento são de certa forma artificiais, e muitos pacientes que preenchem os critérios para um transtorno da personalidade também preenchem os critérios para aspectos de outro. O risco de comorbidade mental importante é maior nos pacientes que preenchem os requisitos para diagnóstico de transtorno da personalidade.

TRATAMENTO TRANSTORNOS DA PERSONALIDADE

A terapia comportamental dialética (TCD) é uma técnica cognitivo-comportamental que enfatiza a mudança do comportamento enquanto oferece aceitação, compaixão e valoração ao paciente. Vários estudos randomizados demonstraram a eficácia da TCD no tratamento dos transtornos da personalidade. Antidepressivos e antipsicóticos em baixas doses têm alguma eficácia nos transtornos da personalidade do agrupamento A, enquanto os anticonvulsivantes estabilizadores do humor e IMAO podem ser considerados para os pacientes com diagnóstico do agrupamento B que mostrem reatividade acentuada do humor, descontrole comportamental e/ou hipersensibilidade à rejeição. Os pacientes do agrupamento C ansiosos ou temerosos costumam responder à medicação usada para os transtornos de ansiedade do eixo I (ver anteriormente). É importante que médico e paciente tenham expectativas razoáveis com relação ao possível benefício da medicação e seus efeitos colaterais. A melhora pode ser sutil e observável apenas ao longo do tempo.

ESQUIZOFRENIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A esquizofrenia é uma síndrome heterogênea caracterizada por perturbações da linguagem, percepção, pensamento, atividade social, afeto e volição. Não há características patognomônicas. A síndrome costuma ter início no final da adolescência, com instalação insidiosa (menos comumente aguda) e, muitas vezes, tem prognóstico reservado, evoluindo do retraimento social e distorção perceptiva para delírios e alucinações recorrentes. Os pacientes podem apresentar-se com sintomas positivos (como desorganização conceitual, delírios e alucinações) ou sintomas negativos (perda da função, anedonia, expressão emocional diminuída, prejuízo da concentração e engajamento social reduzido), devendo ter pelo menos dois desses durante um período de 1 mês e sinais contínuos por pelo menos 6 meses para preencher os critérios diagnósticos formais. Também podem estar presentes desorganização do pensamento ou do discurso e comportamento motor evidentemente desorganizado, incluindo catatonia. À medida que os indivíduos envelhecem, os sintomas psicóticos positivos tendem a diminuir, havendo tendência a recuperar algum grau de função social e ocupacional. Os sintomas “negativos” predominam em 33% da população com esquizofrenia e estão associados a prognóstico reservado de longo prazo, bem como pbre resposta ao tratamento farmacológico. No entanto, é característico haver grande variação na evolução e nas características dos sintomas.

O termo *transtorno esquizofreniforme* descreve pacientes que preenchem os requisitos de sintomas, mas não o critério de duração para a esquizofrenia, e a denominação *transtorno esquizoafetivo* é usada para os que manifestam sintomas de esquizofrenia e períodos independentes de transtorno do humor. Os termos “esquizotípico” e “esquizoide” referem-se a transtornos específicos da personalidade e são discutidos nesta seção. O diagnóstico de transtorno delirante é utilizado para indivíduos que tenham delírios de conteúdo variável por, no mínimo, 1 mês, mas que de resto não preencham os critérios para esquizofrenia. Os pacientes com início súbito de alterações breves (<1 mês) no processamento do pensamento, caracterizadas por delírios, alucinações, desorganização do discurso ou da função motora, são mais apropriadamente designados como portadores de transtorno psicótico breve. A catatonia é uma síndrome inespecífica que pode ocorrer em consequência de transtornos médicos/psiquiátricos graves e que é diagnosticada pela comprovação de três ou mais de um conjunto de sintomas comportamentais e motores, incluindo estupor, cataplexia, mutismo, flexibilidade cérea e estereotipia, entre outros. O prognóstico depende não da gravidade dos sintomas, mas da resposta à medicação antipsicótica. De fato, às vezes ocorre remissão permanente sem recorrência. Cerca de 10% dos pacientes esquizofrênicos cometem suicídio.

A esquizofrenia acomete 0,85% dos indivíduos no mundo todo, com prevalência, ao longo da vida, de cerca de 1 a 1,5%. Estima-se que ocorram 300.000 episódios de esquizofrenia aguda por ano nos EUA, resultando em custos diretos e indiretos de 62,7 bilhões de dólares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico é principalmente de exclusão, exigindo ausência de sintomas significativos do humor associados, doença clínica relevante e abuso de substâncias. As reações farmacológicas que causam alucinações, paranoia, confusão ou comportamento bizarro podem estar relacionadas com a dose ou ser idiossincrásicas; os antiparkinsonianos, clonidina, quinacrina e os derivados da procaína são os medicamentos mais associados a esses sintomas. As causas medicamentosas devem ser excluídas em todo caso de psicose de início recente. O exame neurológico geral dos pacientes com esquizofrenia costuma ser normal, mas observam-se rigidez motora, tremor e discinesias em 25% dos pacientes não tratados.

EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Pesquisas epidemiológicas identificaram vários fatores de risco para a esquizofrenia, como suscetibilidade genética, insultos no início do desenvolvimento, nascimento durante o inverno e pais idosos. Fatores genéticos estão envolvidos ao menos em um subtipo dos indivíduos que evoluem com esquizofrenia. Observa-se esquizofrenia em cerca de 6,6% dos parentes de primeiro grau de um probando afetado. Se ambos os pais forem acometidos, o risco para a prole será de 40%. A taxa de concordância para gêmeos monozigotos é de 50%, comparada a 10% para os gêmeos dizigotos. As famílias propensas à esquizofrenia também estão sob risco de outros transtornos psiquiátricos, como transtorno esquizoafetivo, além dos *transtornos da personalidade esquizotípica* e *esquizoide*, os últimos termos referem-se a indivíduos que mostram um padrão vitalício de deficiência social e interpessoal caracterizado por incapacidade de formar relações interpessoais íntimas, comportamento excêntrico e distorções perceptivas leves.

TRATAMENTO ESQUIZOFRENIA

Os antipsicóticos **(Quadro 466.10)** são a base do tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia, e são efetivos no tratamento das alucinações, delírios e transtornos do pensamento, seja qual for a etiologia. O mecanismo de ação envolve, pelo menos em parte, a ligação aos receptores dopaminérgicos D_2/D_3 no estriado ventral; a potência clínica dos antipsicóticos tradicionais acompanha suas afinidades pelo receptor D_2, e mesmo os agentes “atípicos” mais recentes produzem algum grau de bloqueio no receptor D_2. Todos os neurolépticos induzem à expressão do gene de ativação imediata *c-fos* no *nucleus accumbens*, um local dopaminérgico que conecta o córtex pré-frontal e o córtex límbico. Contudo, a eficácia clínica dos neurolépticos atípicos mais recentes pode envolver bloqueio dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), atividade $_{\alpha1}$ e α_2-noradrenérgica, alterando a relação entre a atividade dos receptores $5HT_2$ e D_2, bem como dissociação mais rápida da ligação a D_2 e efeitos sobre a neuroplasticidade.

QUADRO 466.10 AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Nome	Dose diária habitual VO (mg)	Efeitos colaterais	Sedação	Comentários
Antipsicóticos de primeira geração				
Baixa potência				
Clorpromazina Tioridazina	100-1.000 100-600	Efeitos anticolinérgicos; hipotensão ortostática; fotossensibilidade; colestase; prolongamento do QT	+++	ECEP em geral não proeminentes; pode causar *delirium* anticolinérgico em pacientes idosos
Média potência				
Trifluoperazina	2-50	Menos efeitos colaterais anticolinérgicos	++	Bem tolerada pela maioria dos pacientes
Perfenazina	4-64	Menos ECEP do que com agentes de maior potência	++	
Loxapina	30-100	ECEP frequentes	++	
Molindona	30-100	ECEP frequentes	0	Pequeno ganho de peso
Alta potência				
Haloperidol	5-20	Sem efeitos colaterais anticolinérgicos; ECEP frequentemente proeminentes	0/+	Frequentemente prescritos em doses muito altas; disponibilidade de formas injetáveis de haloperidol e flufenazina de ação prolongada
Flufenazina	1-20	ECEP frequentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	ECEP frequentes	0/+	
Antipsicóticos de segunda geração				
Clozapina	150-600	Agranulocitose (1%); ganho de peso; crises epilépticas; salivação; hipertermia	++	Requer contagem de leucócitos semanalmente nos primeiros seis meses; em seguida, a cada 15 dias, se houver estabilidade
Risperidona	2-8	Hipotensão ortostática	+	Requer titulação lenta; observa-se ECEP com doses > 6 mg ao dia
Olanzapina	10-30	Ganho de peso	++	Elevação discreta da prolactina
Quetiapina	350-800	Sedação; ganho de peso, ansiedade	+++	Duas doses ao dia
Ziprasidona	120-200	Hipotensão ortostática	+/++	Ganho de peso mínimo; aumento do intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náuseas, ansiedade, insônia	0/+	Agonista/antagonista misto
Paliperidona	3-12	Inquietação, ECEP, aumento da prolactina, cefaleia	+	Metabólito ativo da risperidona
Iloperidona	12-24	Tontura, hipotensão	0/+	Requer titulação da dose; disponível em apresentação injetável de ação prolongada
Asenapina	10-20	Tontura, ansiedade, ECEP, ganho	++	Comprimidos sublinguais; duas doses

		de peso mínimo		ao dia
Lurasidona	40-80	Náuseas, ECEP	++	Utiliza CYP34A

Abreviação: ECEP, efeitos colaterais extrapiramidais.

Os neurolépticos convencionais diferem na sua potência e perfil de efeitos colaterais. Os agentes mais antigos, como a clorpromazina e tioridazina, são mais sedativos e anticolinérgicos, bem como mais propensos a causar hipotensão ortostática, enquanto os antipsicóticos de potência mais alta, como haloperidol, ferfenazina e tiotixeno, são mais propensos a provocar efeitos colaterais extrapiramidais. O agente antipsicótico “atípico” modelo é a *clozapina*, um dibenzodiazepínico que tem potência maior para bloquear o receptor $5HT_2$ do que o D_2 e afinidade muito mais alta pelo receptor D_4 do que pelo D_2. Sua principal desvantagem é o risco de discrasias sanguíneas. A paliperidona, um agente recentemente aprovado, é um metabólito da risperidona e que compartilha muitas de suas propriedades. Ao contrário de outros antipsicóticos, a clozapina não aumenta o nível de prolactina. Cerca de 30% dos pacientes que não se beneficiam do uso de antipsicóticos convencionais obtêm melhor resposta com esse agente, que também tem demonstrado superioridade em relação a outros antipsicóticos na prevenção do suicídio; no entanto, seu perfil de efeitos colaterais torna-o mais apropriado ao tratamento dos casos resistentes a outros fármacos. A risperidona, um derivado do benzissoxazol, é mais potente nos sítios do receptor $5HT_2$ que do D_2, como a clozapina, mas também exerce antagonismo α_2 significativo, propriedade que pode contribuir para sua capacidade observada de melhorar o humor e aumentar a atividade motora. É menos efetiva do que a clozapina nos casos resistentes ao tratamento, mas não implica risco de discrasias sanguíneas. A olanzapina é neuroquimicamente semelhante à clozapina, porém implica risco significativo de ganho de peso. A quetiapina é distinta por ter efeito fraco em D_2, mas bloqueio α_1 e histamínico potente. A ziprasidona causa ganho de peso mínimo e não tende a elevar a prolactina, mas pode prolongar o QT. O aripiprazol também implica baixo risco de ganho de peso ou elevação da prolactina, mas pode aumentar a ansiedade, náusea e insônia em decorrência de suas propriedades agonistas parciais. A asenapina está associada a ganho de peso e efeito anticolinérgico mínimos, mas com risco acima do esperado de sintomas extrapiramidais.

Os antipsicóticos são efetivos em cerca de 70% dos pacientes que se apresentam com o primeiro episódio. A melhora pode ser observada em horas ou dias, mas a remissão completa costuma exigir 6 a 8 semanas. A escolha do agente depende principalmente do perfil de efeitos colaterais e do custo do tratamento, ou de história pessoal ou familiar pregressa de resposta favorável ao medicamento em questão. Os agentes atípicos parecem mais efetivos no tratamento dos sintomas negativos e melhora da função cognitiva. Resposta equivalente ao tratamento em geral pode ser alcançada com doses relativamente baixas de qualquer agente selecionado, isto é, 4 a 6 mg/dia de haloperidol, 10 a 15 mg/dia de olanzapina ou 4 a 6 mg/dia de risperidona. As doses nessa faixa resultam em mais de 80% de bloqueio do receptor D_2, havendo poucas evidências de que doses mais altas aumentem a rapidez ou o grau de resposta. O tratamento de manutenção requer atenção cuidadosa à possibilidade de recidiva e monitoração quanto ao desenvolvimento de distúrbio do movimento. O tratamento farmacológico intermitente é menos efetivo do que as doses regulares, mas a redução gradual da dose tende a melhorar a função social de muitos pacientes esquizofrênicos que tenham sido mantidos com doses altas. No entanto, se as medicações forem completamente interrompidas, a taxa de recidiva será de cerca de 60% em 6 meses. O uso de preparações injetáveis de ação prolongada (risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol) é considerado quando a não adesão ao tratamento por via oral causa recidivas, mas os medicamentos não devem ser considerados intercambiáveis, uma vez que diferem em suas indicações, intervalos de aplicação e locais/volumes e, possivelmente, nas reações adversas, entre outros fatores. Nos pacientes resistentes ao tratamento, a transição para clozapina costuma resultar em melhora rápida, mas o grande retardo na resposta em alguns casos exige prova terapêutica de 6 a 9 meses para que se avalie a obtenção do benefício máximo.

Os antipsicóticos podem causar uma grande variedade de efeitos colaterais, como letargia, ganho de peso, hipotensão postural, constipação e boca seca. Os sintomas extrapiramidais, como distonia, acatisia e acinesia, também são frequentes com os agentes de primeira geração, podendo contribuir para a baixa adesão se não forem abordados especificamente. Os sintomas anticolinérgicos e parkinsonianos respondem bem ao triexifenidil, 2 mg 2 vezes/dia, ou ao mesilato de benztropina, 1 a 2 mg 2 vezes/dia. A acatisia pode responder aos betabloqueadores. Em raros casos, surgem efeitos mais graves e às vezes ameaçadores à vida, como hiperprolactinemia, arritmias ventriculares, obstrução gastrintestinal, pigmentação retiniana, icterícia obstrutiva e síndrome neuroléptica maligna (caracterizada por hipertermia, disfunção autonômica, rigidez muscular e níveis de creatina-fosfoquinase elevados). Os efeitos colaterais mais graves da clozapina são agranulocitose, que tem incidência de 1%, e indução de crises epilépticas, cuja incidência é 10%. São necessárias contagens semanais de leucócitos, principalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento.

O risco de diabetes melito tipo 2 parece estar aumentado na esquizofrenia, e o grupo dos agentes da segunda geração produzem mais efeitos adversos sobre a regulação da glicose, independentemente dos efeitos sobre a obesidade, do que os agentes tradicionais. Clozapina, olanzapina e quetiapina parecem mais propensas a causar hiperglicemia, ganho de peso e hipertrigliceridemia do que os demais agentes antipsicóticos atípicos. Indica-se monitoramento estreito dos níveis plasmáticos de glicose e lipídeos durante o uso desses fármacos.

Um efeito colateral grave decorrente do uso prolongado dos antipsicóticos de primeira geração é a *discinesia tardia*, caracterizada por movimentos repetitivos, involuntários e potencialmente irreversíveis da língua e dos lábios (tríade bucolinguomastigatória) e, em metade dos casos, coreoatetose. A discinesia tardia tem incidência de 2 a 4% por ano de exposição e prevalência máxima de cerca de 20% nos pacientes tratados cronicamente. A prevalência aumenta com a idade, dose total e duração da administração do fármaco. O risco associado aos agentes da segunda geração parece bem menor. A causa pode envolver a formação de radicais livres e talvez insuficiência de energia mitocondrial. A vitamina E pode reduzir os movimentos involuntários anormais se usada no início da síndrome.

O estudo CATIE, um ensaio em larga escala para avaliar a efetividade dos agentes antipsicóticos na "vida real" dos pacientes, revelou uma taxa elevada de interrupção no tratamento ao longo de 18 meses. A olanzapina demonstrou maior efetividade do que a quetiapina, risperidona, perfenazina ou ziprasidona, mas também apresentou maior índice de suspensão em razão do ganho de peso e de efeitos metabólicos. Surpreendentemente, a perfenazina, um agente de primeira geração, apresentou poucas evidências de inferioridade em comparação com os fármacos mais recentes.

O tratamento farmacológico da esquizofrenia é por si só insuficiente. Esforços de orientação dirigidos às famílias e recursos comunitários provaram-se necessários para manter a estabilidade e otimizar o prognóstico. Um modelo de tratamento, envolvendo equipe de acompanhamento multidisciplinar que procure e acompanhe de perto o paciente na comunidade, mostrou-se particularmente efetivo.

AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DA VIOLÊNCIA

Os médicos de assistência primária podem defrontar-se com situações em que há suspeita ou evidências de violência familiar, doméstica ou social. Tal consciência pode acarretar obrigações legais e morais; muitas leis estaduais obrigam a notificação de maus-tratos de crianças, cônjuges e idosos. Os médicos são frequentemente o primeiro ponto de contato para ambos, vítima e agressor. Acredita-se que cerca de 2 milhões de norte-americanos idosos e 1,5 milhão de crianças norte-americanas sofram alguma forma de maus-tratos físicos a cada ano. Acredita-se que a violência conjugal seja ainda mais prevalente. Uma pesquisa com base em entrevistas feitas com 24.000 mulheres em 10 países observou prevalência ao longo da vida de violência física ou sexual variando entre 15 e 71%; essas pessoas mostraram-se mais propensas a sofrer de depressão, ansiedade, abuso de substâncias e tentativas de suicídio. Além disso, os indivíduos agredidos costumam expressar baixa autoestima, sintomatologia somática vaga, isolamento social e sentimento passivo de perda de controle. Embora seja essencial tratar esses aspectos, a primeira obrigação é assegurar que o agressor assuma a responsabilidade de não incorrer em qualquer violência adicional. O uso abusivo e/ou dependência de substâncias bem como enfermidade mental grave do agressor podem contribuir para o risco de lesão e exigem intervenção direta. Dependendo da situação, a polícia, os recursos comunitários, como os grupos de apoio e abrigos, além do aconselhamento individual e familiar, podem ser componentes apropriados do plano terapêutico. Um plano de segurança deve ser elaborado com a vítima, além de informações sobre maus-tratos, probabilidade de recorrência e tendência a aumentar em gravidade e frequência. Ansiolíticos e antidepressivos podem, às vezes, ser úteis no tratamento dos sintomas agudos, mas apenas se houver evidências independentes de diagnóstico psiquiátrico apropriado.

PROBLEMAS DE SAÚDE MENTAL EM DESABRIGADOS

Há elevada prevalência de transtornos mentais e abuso de substâncias entre indivíduos desabrigados e de nível socioeconômico baixo. Dependendo da definição utilizada, o número total de indivíduos desabrigados nos EUA varia de 800.000 a 2 milhões, dos quais 33% preenchem os requisitos para serem considerados portadores de transtornos mentais graves. Higiene e nutrição inadequadas, abuso de substâncias, enfermidades psiquiátricas, traumatismo físico e exposição aos elementos da natureza combinam-se para tornar a assistência médica uma iniciativa desafiadora. Apenas uma minoria desses indivíduos recebe atendimento de saúde mental convencional; os principais pontos de contato são os ambulatórios e prontos-socorros. O ambiente da atenção primária é um local importante em que as necessidades de abrigo, o tratamento da dependência de substâncias bem como a avaliação e o tratamento das enfermidades psiquiátricas podem ser feitos de forma mais eficiente. O sucesso da intervenção depende da transposição das barreiras administrativas tradicionais para a assistência médica e do reconhecimento dos constrangimentos físicos e custos emocionais impostos pela ausência de lar. Simplificar as instruções da assistência à saúde e do acompanhamento, permitir consultas frequentes e prescrever medicações em quantidade limitada que exijam contato constante são procedimentos que podem estabelecer uma relação terapêutica bem-sucedida.

---

[1] N. de R.T. Desrealização é a distorção da visão de mundo e de si mesmo que impede o diferenciamento entre realidade e fantasia.

[2] N. de R.T. DALY (*disability-adjusted life years*) é a medida da Organização Mundial da Saúde (OMS) para determinar a carga global de uma doença, levando em conta os anos perdidos por morte prematura ou incapacidades decorrentes da doença.

[3] N. de R.T. O método Mausley foi desenvolvido por terapeutas do Maudsley Hospital (Londres). Consiste na tarefa da família encontrar meios de insistir para que o paciente se alimente.

467

Álcool e alcoolismo

Marc A. Schuckit

O álcool (etanol para beber) é distribuído por todo o corpo, afetando quase todos os sistemas e alterando quase todo o processo neuroquímico no cérebro. Essa droga tem propensão a exacerbar a maioria dos problemas clínicos, afetar medicações metabolizadas no fígado e simular, temporariamente, muitas condições clínicas (p. ex., diabetes) e psiquiátricas (p. ex., depressão). O risco durante a vida para problemas repetitivos com álcool é de quase 20% para homens e 10% para mulheres, independentemente da educação ou renda da pessoa. Embora doses baixas de álcool tenham algum benefício para a saúde, a ingestão de mais do que três doses padrão por dia regularmente aumenta o risco de câncer e doença vascular, e os transtornos por uso de álcool diminuem o tempo de vida em cerca de 10 anos. Infelizmente, a maioria dos médicos teve um treinamento apenas limitado acerca dessas condições. Este capítulo apresenta uma visão breve de informações clinicamente úteis sobre uso, e problemas relacionados ao álcool.

FARMACOLOGIA E IMPACTO NUTRICIONAL DO ETANOL

Os níveis sanguíneos de etanol são expressos como miligramas ou gramas de etanol por decilitro (p. ex., 100 mg/dL ou 0,10 g/dL), com valores de cerca de 0,02 g/dL resultando da ingestão de um drinque típico. Em números redondos, um drinque padrão é de 10 a 12 g, como observado em 340 mL de cerveja, 115 mL de vinho não encorpado e 43 mL (uma dose) de bebida de 80° GL (p. ex., uísque); 0,5 L de bebida de 80° GL contém aproximadamente 160 g de etanol (cerca de 16 drinques comuns) e 750 mL de vinho contém cerca de 60 g de etanol. Essas bebidas também possuem componentes adicionais (*congêneres)* que influenciam o sabor da bebida e podem contribuir para os efeitos adversos no corpo. Os congêneres incluem metanol e butanol, acetaldeídos, histamina, taninos, ferro e chumbo. O álcool diminui de maneira aguda a atividade neuronal e tem efeitos comportamentais semelhantes e tolerância cruzada com outros depressores, como benzodiazepínicos e barbitúricos.

O álcool é absorvido das mucosas da boca e do esôfago (em pequenas quantidades), do estômago e intestino grosso (em quantidades modestas) e da parte proximal do intestino delgado (o principal local). A taxa de absorção é aumentada pelo esvaziamento gástrico rápido (como observado com refrigerantes); pela ausência de proteínas, gorduras ou carboidratos (que interferem na absorção); e pela diluição a uma porcentagem modesta de etanol (máximo em torno de 20% do volume).

Entre 2% (em baixas concentrações sanguíneas de álcool) e 10% (em altas concentrações sanguíneas de álcool) de etanol são excretados diretamente pelos pulmões, pela urina ou pelo suor, porém a maior parte é metabolizada em acetaldeído, sobretudo no fígado. A via mais importante ocorre no citosol celular, em que a desidrogenase alcóolica (ADH) produz acetaldeído, sendo em seguida rapidamente destruída pela aldeído desidrogenase (ALDH) no citosol e nas mitocôndrias **(Fig. 467.1)**. Uma segunda via ocorre nos microssomos do retículo endoplasmático liso (o sistema microssomal de oxidação de etanol, ou MEOS), que é responsável por 10% ou mais da oxidação do etanol em concentrações sanguíneas de álcool elevadas.

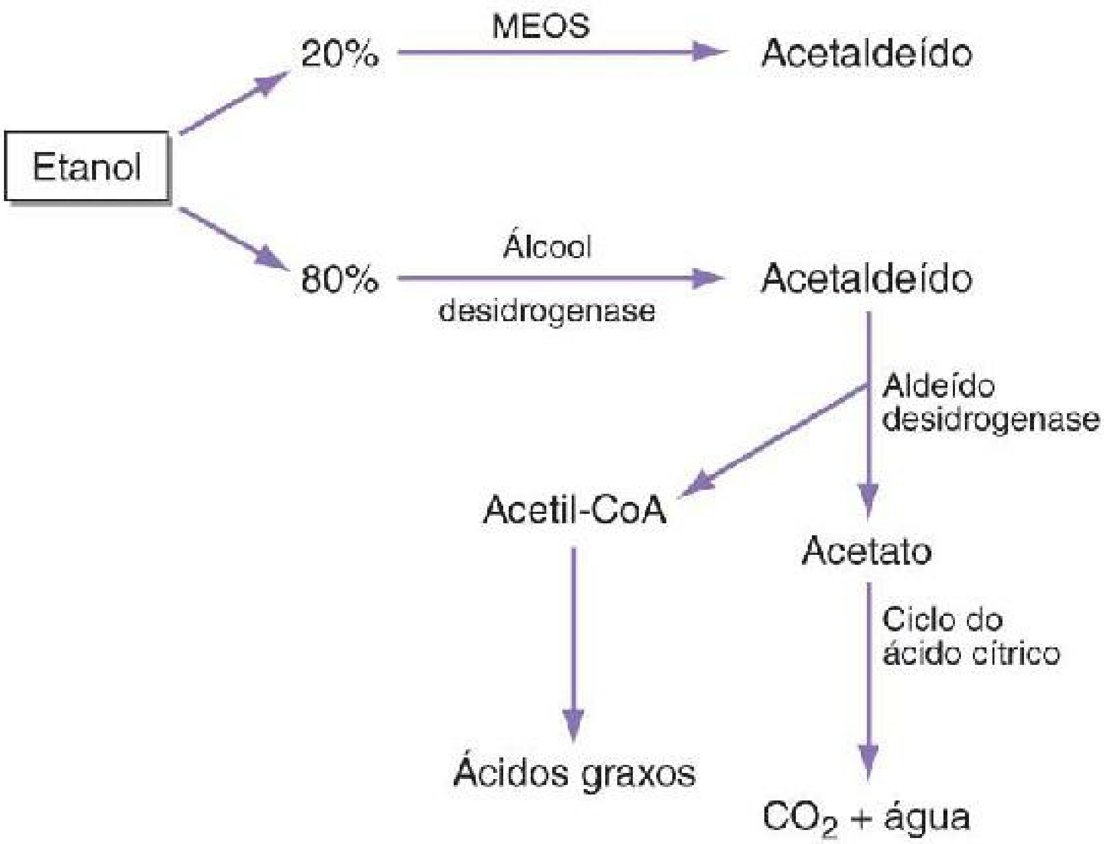
Etanol
20%
MEOS
Acetaldeído
80%
Álcool
desidrogenase
Acetaldeído
Aldeído
desidrogenase
Acetil-CoA
Acetato
Ciclo do
ácido cítrico
Ácidos graxos
CO₂ + água

FIGURA 467.1 Metabolismo do álcool. CoA, coenzima A; MEOS, sistema microssomal de oxidação de etanol.

Embora um drinque contenha aproximadamente 300 kJ, ou 70 a 100 kcal, estas são desprovidas de nutrientes, como minerais, proteínas e vitaminas. Além disso, o álcool interfere na absorção de vitaminas no intestino delgado e diminui o seu armazenamento no fígado, com efeitos sobre folato (folacina ou ácido fólico), piridoxina (B_6), tiamina (B_1), ácido nicotínico (niacina, B_3) e vitamina A.

A ingestão pesada de bebida em um indivíduo saudável em jejum pode produzir hipoglicemia transitória dentro de 6 a 36 horas como resultado das ações agudas do etanol sobre a gliconeogênese. Isso pode resultar em testes de tolerância à glicose temporariamente anormais (com um diagnóstico errôneo resultante de diabetes melito) até que o alcoolista tenha tido uma abstinência de 2 a 4 semanas. A cetoacidose alcoólica, provavelmente refletindo uma diminuição na oxidação dos ácidos graxos junto com dieta inadequada ou vômitos recorrentes, pode ser diagnosticada de forma errônea como cetose diabética. Na primeira, os pacientes apresentam um aumento dos corpos cetônicos séricos, além de um leve aumento na glicose, porém *anion gap* aumentado, um aumento leve a moderado no lactato sérico e uma relação β-hidroxibutirato/lactato entre 2:1 e 9:1 (sendo o normal 1:1).

No cérebro, o álcool afeta quase todos os sistemas neurotransmissores, com efeitos agudos que costumam ser o oposto daqueles observados subsequentemente a desistência após um período de uso pesado de álcool. As ações mais proeminentes estão relacionadas com estimulação da atividade do ácido γ-aminobutírico (GABA), especialmente nos receptores de $GABA_A$. O aumento desse complexo sistema do canal de cloro contribui para efeitos anticonvulsivantes, indutores do sono, ansiolíticos e de relaxamento muscular de todos os fármacos de estimulação do GABA. O álcool administrado de maneira aguda produz uma liberação de GABA, e o uso continuado aumenta a densidade dos receptores $GABA_A$, enquanto os estados de abstinência do álcool são caracterizados pelas reduções da atividade relacionada com GABA. Também importante é a capacidade do uso agudo do álcool de inibir receptores glutamatérgicos sinápticos excitatórios *N*-metil-D-aspartato (NMDA), enquanto a ingestão crônica de bebida e a abstinência estão associadas a uma *upregulation* dessas subunidades excitatórias do receptor. As relações entre atividade maior de GABA e atividade reduzida de NMDA durante a intoxicação aguda e ações GABA reduzidas com ações de NMDA aumentadas durante a abstinência de álcool explicam grande parte da intoxicação e do fenômeno de abstinência.

Assim como com todas as atividades prazerosas, a ingestão aguda de álcool aumenta os níveis de dopamina no tegmento ventral e regiões cerebrais relacionadas, e seu efeito desempenha um papel importante sobre uso continuado de álcool, fissura e recaída. As alterações nas vias dopaminérgicas também estão ligadas a aumentos nos "hormônios do estresse", como cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), durante a intoxicação e a abstinência. Essas alterações provavelmente contribuem para sentimentos de recompensa durante a intoxicação e depressão durante a queda da alcoolemia. Também estreitamente ligadas a alterações na dopamina (em especial no *nucleus accumbens*) estão as alterações induzidas pelo álcool nos receptores opioides, com uso agudo de álcool causando liberação de betaendorfinas.

Outras alterações neuroquímicas incluem aumentos nos níveis sinápticos de serotonina durante intoxicação aguda e *upregulation* subsequente dos receptores da serotonina. Os aumentos agudos nos sistemas nicotínicos de acetilcolina contribuem para o impacto do álcool na região tegmentar ventral, que ocorre em consonância com o aumento da atividade da dopamina. Nas mesmas regiões, o álcool exerce impacto nos receptores canabinoides, com liberação resultante de dopamina, GABA e glutamato, assim como efeitos subsequentes nos circuitos de recompensa cerebrais.

EFEITOS COMPORTAMENTAIS, TOLERÂNCIA E ABSTINÊNCIA

Os efeitos agudos de uma droga dependem da dose, taxa de aumento no plasma, presença concomitante de outras drogas e experiência anterior com o agente. Na maioria dos estados norte-americanos, a “intoxicação legal” com álcool requer uma alcoolemia de 0,08 g/dL, mas níveis de 0,04 são citados em outros países. Contudo, observam-se alterações comportamentais, psicomotoras e cognitivas em níveis tão baixos quanto 0,02 a 0,03 g/dL (i.e., após 1 a 2 drinques) **(Quadro 467.1)**. Pode-se observar sono profundo, mas conturbado, com um nível de 2 vezes a intoxicação legal, e a morte pode ocorrer com taxas de 0,30 a 0,40 g/dL. A bebida alcoólica é provavelmente responsável por mais mortes por *overdose* do que qualquer outra droga.

O uso repetido de álcool contribui para a tolerância adquirida, um fenômeno que envolve pelo menos três mecanismos compensatórios: (1) Após 1 a 2 semanas de ingestão diária de bebida, a *tolerância metabólica ou farmacológica* pode ser observada, com até 30% de aumentos na taxa de metabolismo hepático do etanol. Essa alteração desaparece quase tão rapidamente quanto se desenvolve. (2) A *tolerância celular ou farmacodinâmica* desenvolve-se por meio de mecanismos neuroquímicos que mantêm o funcionamento fisiológico relativamente normal apesar da presença do álcool. Reduções subsequentes nos níveis sanguíneos contribuem para os sintomas de abstinência. (3) Os indivíduos adaptam seu comportamento de maneira a conseguir funcionar melhor do que o esperado sob influência da droga (*tolerância aprendida ou comportamental*).

QUADRO 467.1 **EFEITOS DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE ÁLCOOL NA AUSÊNCIA DE TOLERÂNCIA**

Nível sanguíneo (g/dL)	Efeito habitual
0,02	Redução da inibição, sensação ligeira de intoxicação
0,08	Redução das funções cognitivas complexas e do desempenho motor
0,20	Fala claramente arrastada, incoordenação motora, irritabilidade e prejuízo do juízo crítico
0,30	Coma leve e sinais vitais deprimidos
0,40	Morte

As alterações celulares causadas pela exposição crônica ao etanol podem não se resolver por várias semanas ou mais após a interrupção da ingestão. Reduções rápidas da alcoolemia antes desse tempo podem produzir uma síndrome de abstinência mais intensa durante os primeiros 5 dias, mas alguns sintomas (p. ex., perturbação do sono e ansiedade) demoram até 4 a 6 meses para se resolver.

OS EFEITOS DO ETANOL NOS SISTEMAS ORGÂNICOS

Doses relativamente pequenas de álcool (um a dois drinques por dia) apresentam potenciais efeitos benéficos de aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade e reduzir a agregação plaquetária, com uma consequente redução do risco de doença coronariana oclusiva e acidentes vasculares encefálicos embólicos. O vinho tinto tem outras potenciais qualidades de promoção da saúde em doses relativamente baixas devido aos flavinoides e substâncias relacionadas. A ingestão modesta de álcool também pode reduzir o risco de demência vascular e, possivelmente, doença de Alzheimer. Entretanto, qualquer potencial efeito saudável desaparece com o consumo regular de três ou mais drinques por dia, e o conhecimento sobre os efeitos nocivos do álcool pode tanto ajudar o médico a identificar os pacientes com um transtorno por uso do álcool quanto fornecer informações que poderão ajudar a motivá-los a mudar o comportamento.

SISTEMA NERVOSO

Cerca de 35% dos usuários de álcool (e uma proporção muito maior dos alcoolistas) apresentam um blecaute, um episódio de amnésia anterógrada temporária no qual a pessoa esquece tudo ou parte do que ocorreu durante uma noite de embriaguez. Outro problema comum, observado depois de apenas um ou dois drinques imediatamente antes de dormir, é a perturbação do sono. Embora possa, a princípio, ajudar uma pessoa a adormecer, o álcool compromete o sono no resto da noite. Os estágios do sono também são alterados, e o tempo despendido no sono de movimentos oculares rápidos (REM) e sono profundo é reduzido. O álcool relaxa os músculos na faringe, o que pode causar roncos e exacerbar a apneia do sono; sintomas desta última estão presentes em 75% dos homens alcoolistas com mais de 60 anos de idade. Os pacientes também podem ter sonhos proeminentes e algumas vezes perturbadores tarde da noite. Todos esses problemas de sono são mais pronunciados nos alcoolistas, e sua persistência pode contribuir para a recaída.

Outra consequência comum do uso de álcool é o comprometimento do julgamento e da coordenação, aumentando o risco de lesão. Nos EUA, cerca de 40% daqueles que bebem dirigiram alguma vez enquanto estavam intoxicados. O consumo elevado de álcool também pode estar associado a cefaleia, sede, náuseas, vômitos e fadiga no dia seguinte, uma síndrome de ressaca responsável por grande tempo perdido e déficits cognitivos temporários nos ambientes de trabalho e escola.

Doses altas crônicas causam *neuropatia periférica* em aproximadamente 10% dos alcoolistas: à semelhança do diabetes, os pacientes apresentam dormência, formigamento e parestesias nos membros, os quais são mais proeminentes distalmente. *Cerca de 1% dos alcoolistas desenvolve degeneração ou atrofia cerebelar,* produzindo uma síndrome de postura e marcha instáveis progressivas muitas vezes acompanhada por nistagmo leve; os exames de neuroimagem mostram atrofia do verme cerebelar. Felizmente, muito poucos alcoolistas (talvez apenas 1 em 500 para a síndrome completa) apresentam as *síndromes de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia e encefalopatia) e *de Korsakoff* (amnésia retrógrada e anterógrada), embora uma proporção maior tenha um ou mais achados neuropatológicos relacionados com essas condições. Tais síndromes decorrem dos níveis baixos de tiamina, sobretudo nos indivíduos com deficiência de transcetolase. Os alcoolistas podem manifestar *problemas cognitivos* e deficiência transitória da memória que persistem por semanas a meses após beber exageradamente durante dias ou semanas. A atrofia cerebral, evidenciada por aumentos no tamanho dos ventrículos e alargamento dos sulcos corticais na ressonância magnética (RM) e na tomografia computadorizada (TC), ocorre em cerca de 50% dos alcoolistas crônicos; essas alterações em geral são reversíveis se a abstinência for mantida. Não há uma síndrome demencial alcoólica única; em vez disso, este rótulo descreve os pacientes que têm alterações cognitivas irreversíveis (possivelmente por causas diversas) no contexto do alcoolismo crônico.

Comorbidade psiquiátrica Até 66% dos indivíduos com transtornos por uso de álcool preenchem os critérios de uma síndrome psiquiátrica na quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) da American Psychiatric Association **(Cap. 466)**. Metade desses casos está relacionada com personalidade antissocial preexistente, manifestada por impulsividade e desinibição que contribui tanto para transtornos por uso de álcool como de outras drogas. O risco ao longo da vida é de 3% no sexo masculino, e 80% ou mais desses indivíduos demonstram condições relacionadas com álcool e/ou drogas. Outra comorbidade comum ocorre com problemas relativos a substâncias ilícitas. Os demais alcoolistas com síndromes psiquiátricas apresentam transtornos preexistentes, como esquizofrenia ou doença maníaco-depressiva e síndromes de ansiedade, como transtorno de pânico. As comorbidades do alcoolismo com transtornos psiquiátricos independentes poderiam representar superposição de vulnerabilidades genéticas, prejuízo do juízo crítico no uso do álcool a partir do transtorno psiquiátrico independente ou uma tentativa de utilizar o álcool para aliviar sintomas do transtorno ou efeitos colaterais dos medicamentos.

Muitas síndromes psiquiátricas podem ser observadas temporariamente durante o consumo pesado e subsequente abstinência. Essas doenças induzidas pelo álcool incluem *tristeza* intensa durando dias a semanas entre os usuários contumazes, vista em 40% dos alcoolistas, e que tende a desaparecer em várias semanas de abstinência (transtorno do humor induzido por álcool); *ansiedade* grave transitória em 10 a 30% dos alcoolistas, muitas vezes começando durante a abstinência, e que pode persistir por 1 mês ou mais após a interrupção da ingestão (transtorno de ansiedade induzido por álcool); e *alucinações* auditivas e/ou delírios paranoides em uma pessoa que está alerta e orientada, verificados em 3 a 5% dos alcoolistas (transtorno psicótico induzido por álcool).

O tratamento de todas as formas de psicopatologia induzida por álcool consiste em ajudar os pacientes a alcançarem a abstinência e oferecer tratamento de suporte bem como orientação e psicoterapia, como os métodos cognitivo-comportamentais. Contudo, exceto pelo uso a curto prazo de antipsicóticos ou fármacos semelhantes para psicoses induzidas por substância, os transtornos psiquiátricos induzidos por substâncias apenas raramente necessitam de medicação. A recuperação é provável no período de vários dias a 4 semanas de abstinência. Em contrapartida, pelo fato de as doenças induzidas pelo álcool serem temporárias e não indicarem necessidade de farmacoterapia de longo prazo, uma história de ingestão de álcool é uma parte importante do exame para qualquer paciente com um desses sintomas psiquiátricos.

O SISTEMA GASTRINTESTINAL

Esôfago e estômago O álcool pode causar inflamação do esôfago e estômago, causando desconforto epigástrico e hemorragia digestiva. O álcool é uma das causas mais comuns de gastrite hemorrágica. Vômitos violentos podem produzir sangramento intenso por lesão de Mallory-Weiss, uma laceração longitudinal da mucosa na junção gastresofágica.

Pâncreas e fígado A incidência de pancreatite aguda (cerca de 25 por 1.000 por ano) é quase três vezes mais alta em alcoolistas do que na população geral, sendo responsável por 10% ou mais do total de casos. O álcool prejudica a gliconeogênese no fígado, com resultante queda na quantidade de glicose produzida a partir do glicogênio, aumento da produção de lactato e diminuição da oxidação dos ácidos graxos. Isso contribui para um aumento do acúmulo de gordura nas células hepáticas. No indivíduo sadio, tais alterações são reversíveis – mas, com exposição repetida ao etanol, especialmente a ingestão pesada diária de bebidas, ocorrem alterações mais intensas, como hepatite induzida por álcool, esclerose perivenular e cirrose, sendo a última observada em uma parcela estimada de 15% dos alcoolistas **(Cap. 363)**. Talvez por meio de uma vulnerabilidade aumentada a infecções, os alcoolistas têm uma taxa elevada de hepatite C, e a ingestão de bebidas no contexto dessa doença está associada a deterioração hepática mais grave.

CÂNCER

A ingestão de apenas um drinque e meio por dia aumenta o risco de câncer de mama nas mulheres em 1,4 vezes. Para ambos os sexos, 4 drinques por dia elevam o risco de cânceres oral e esofágico em aproximadamente 3 vezes e cânceres retais em um fator de 1,5; beber 7 a 8 drinques ou mais por dia produz um aumento do risco em torno de 5 vezes maior para muitos cânceres. Essas consequências podem resultar diretamente de efeitos promotores do câncer decorrentes do álcool e acetaldeído ou indiretamente por interferir na homeostase imunológica.

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

O etanol aumenta o tamanho dos eritrócitos [volume corpuscular médio (VCM)], que reflete seus efeitos sobre as células-tronco. Se a ingestão contumaz de álcool for acompanhada por deficiência de ácido fólico, também poderá haver neutrófilos hipersegmentados, reticulocitopenia e medula óssea hiperplásica; se houver desnutrição, também poderão ser observadas alterações sideroblásticas. O consumo pesado crônico pode diminuir a produção dos leucócitos, a mobilidade e aderência dos granulócitos, bem como prejudicar a resposta de hipersensibilidade tardia a novos antígenos (com um possível teste cutâneo tuberculínico falso-negativo). As deficiências imunológicas associadas podem contribuir para vulnerabilidade a infecções, como hepatite e HIV, e interferir em seu tratamento. Também, muitos alcoolistas têm trombocitopenia leve, que costuma resolver-se no decorrer de uma semana de abstinência, a menos que haja cirrose hepática ou esplenomegalia congestiva.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Agudamente, o etanol diminui a contratilidade miocárdica e causa vasodilatação periférica, com resultante diminuição na pressão arterial e aumento compensatório no débito cardíaco. Aumentos no consumo de oxigênio cardíaco induzidos por exercício são mais altos após a ingestão de álcool. Esses efeitos agudos têm pouca importância clínica para a média do usuário sadio, mas podem ser problemáticos quando há presença de cardiopatia persistente.

O consumo de 3 ou mais drinques por dia resulta em um aumento da pressão arterial dose-dependente, que retorna ao normal com algumas semanas de abstinência. Assim, o beber pesado é um fator importante para a hipertensão leve a moderada. O beber pesado crônico também aumenta em 6 vezes o risco de coronariopatia relacionada, em parte, a aumento do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e eleva o risco de miocardiopatia por meio de efeitos diretos do álcool no músculo cardíaco. Os sintomas desses últimos incluem arritmias inexplicadas na presença de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, hipocontratilidade do músculo cardíaco e dilatação das quatro câmaras cardíacas com trombos murais associados e insuficiência da válvula mitral. As arritmias atriais ou ventriculares, em especial taquicardia paroxística, também podem ocorrer temporariamente após ingestão pesada de álcool em indivíduos que não apresentam nenhuma outra evidência de cardiopatia – condição conhecida como “síndrome do coração pós-feriado”.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA GENITURINÁRIO, FUNÇÃO SEXUAL E DESENVOLVIMENTO FETAL

A ingestão de álcool na adolescência pode afetar o desenvolvimento sexual normal e o início da reprodução. Em qualquer idade, doses modestas de etanol (p. ex., alcoolemia de 0,06 g/dL) podem aumentar o impulso sexual, mas diminuir a capacidade erétil nos homens. Mesmo na ausência de disfunção hepática, uma significativa minoria de homens alcoolistas crônicos mostra atrofia testicular irreversível com a retração dos túbulos seminíferos, diminuição no volume de ejaculado e menor contagem de espermatozoides **(Cap. 411)**.

A ingestão repetida de altas doses de etanol por mulheres pode resultar em amenorreia, diminuição no tamanho dos ovários, ausência de corpo lúteo com infertilidade associada e aumento no risco de aborto espontâneo. O beber pesado durante a gravidez resulta na rápida transferência placentária de etanol e acetaldeído, que pode contribuir para uma gama de consequências conhecidas como o transtorno de espectro alcoólico fetal (TEAF). Um resultado grave é a *síndrome alcoólica fetal* (SAF), observada em aproximadamente 5% das crianças nascidas de mães bebedoras pesadas, que pode incluir qualquer uma das seguintes: alterações faciais com pregas oculares de epicanto; pavilhão auricular malformado; dentes pequenos com esmalte defeituoso; comunicação interatrial ou interventricular; prega palmar aberrante e limitação dos movimentos articulares; e microcefalia com deficiência intelectual. Características de TEAF menos invasivas incluem combinações de baixo peso ao nascer, menor quociente de inteligência (QI), comportamento hiperativo e alguns déficits cognitivos modestos. A quantidade de etanol e o período de vulnerabilidade durante a gravidez não foram definidos, tornando aconselhável para as mulheres grávidas a abstinência total.

OUTROS EFEITOS

Cerca de 50 a 66% dos alcoolistas têm fraqueza dos músculos esqueléticos causada por *miopatia alcoólica* aguda, uma condição que melhora, mas que pode não desaparecer, com a abstinência. Os efeitos do beber pesado repetido sobre o *sistema esquelético* incluem alterações no metabolismo do cálcio, densidade óssea mais baixa e menor crescimento nas epífises, com risco aumentado de fraturas e osteonecrose da cabeça do fêmur. As *alterações hormonais* compreendem aumento nos níveis de cortisol, que podem permanecer elevados durante o beber pesado; inibição da secreção de vasopressina em alcoolemias crescentes e o efeito oposto com alcoolemias decrescentes (com o resultado final de que a maioria dos alcoolistas tende à hidratação excessiva leve); diminuição modesta e reversível na tiroxina (T4) sérica; e diminuição mais acentuada na triiodotironina (T3) sérica. As irregularidades hormonais devem ser reavaliadas, pois podem desaparecer após 1 mês de abstinência.

ALCOOLISMO (TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL)

Como muitos usuários ocasionalmente bebem em excesso, problemas temporários relacionados com o álcool são comuns em não alcoolistas, sobretudo no final da adolescência até o final da terceira década de vida. No entanto, problemas repetidos em múltiplas áreas da vida podem indicar um transtorno por uso de álcool como definido no DSM-5.

DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

Um *transtorno por uso de álcool* é definido como dificuldades repetidas relacionadas com álcool em pelo menos duas de 11 áreas da vida que se agrupam no mesmo período de 12 meses **(Quadro 467.2)**. Dez de 11 itens foram extraídos diretamente dos 7 critérios de dependência e 4 de abuso no DSM-IV, após excluir problemas legais e adicionar a fissura. A gravidade de um transtorno por uso de álcool baseia-se no número de itens presentes: leve é dois ou três itens; moderado é quatro ou cinco; e grave é seis ou mais dos itens de critério. A nova abordagem diagnóstica é semelhante o suficiente ao DSM-IV, de modo que as seguintes descrições de fenômenos associados ainda são acuradas.

QUADRO 467.2 ***MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS*, 5ª EDIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL (TUA)***

Critérios
Dois ou mais dos seguintes critérios que ocorrem durante um período de 12 meses devem ser confirmados para o diagnóstico de um transtorno por uso de álcool[a]:
Ingestão de bebida que resulta em falha recorrente para cumprir obrigações
Ingestão de bebida recorrente em situações prejudiciais
Ingestão contínua de bebida apesar de problemas sociais ou interpessoais relacionados com o álcool
Tolerância
Abstinência ou uso de substância para alívio/evitação de abstinência
Beber em grandes quantidades ou por mais tempo do que o pretendido
Desejo persistente/tentativas malsucedidas de parar ou reduzir o uso de álcool
Muito tempo gasto para obtenção, uso ou recuperação de seus efeitos
Atividades importantes abandonadas/reduzidas em virtude do uso de álcool

Ingestão contínua de bebida apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico causado pelo álcool
Fissura por álcool

[a] *TUA leve*: 2 a 3 critérios necessários; *TUA moderado*: 4 a 5 itens confirmados; *TUA grave:* 6 ou mais itens confirmados.
*Resumo adaptado do DSM-5.

O risco, ao longo da vida, para o transtorno por uso de álcool na maioria dos países ocidentais é de cerca de 10 a 15% para os homens e de 5 a 8% para as mulheres. As taxas são semelhantes em países como EUA, Canadá, Alemanha, Austrália e Reino Unido; tendem a ser menores na maioria dos países mediterrâneos, como Itália, Grécia e Israel, e podem ser mais altas na Irlanda, França e Escandinávia. Uma prevalência na vida ainda maior foi descrita para a maior parte das culturas nativas, como os indígenas norte-americanos, esquimós, grupos Maori e tribos indígenas da Austrália. Tais diferenças refletem influências culturais e genéticas, descritas adiante. Nos países ocidentais, o alcoolista típico é mais frequentemente um trabalhador de classe média burocrática ou trabalhadora, ou uma dona de casa. O risco de alcoolismo entre médicos, na vida, é semelhante ao da população geral.

GENÉTICA

Cerca de 60% do risco de transtornos por uso de álcool são atribuídos aos genes, como indicado pelo risco quatro vezes maior de uso abusivo de álcool em filhos de alcoolistas (mesmo se essas crianças forem adotadas no início da vida e forem criadas por não alcoolistas) e pelo risco maior em gêmeos idênticos se comparado com gêmeos fraternos de alcoolistas. As variações genéticas operam primariamente mediante características intermediárias que se combinam subsequentemente com influências ambientais alterando o risco de beber pesado e de problemas com álcool. Essas incluem genes relacionados com um alto risco de transtornos por uso de todas as substâncias que funcionam por meio de impulsividade, esquizofrenia e transtorno bipolar. Outra característica, uma resposta intensa de rubor quando se bebe, diminui o risco apenas para transtornos por uso de álcool mediante variações genéticas para várias enzimas metabolizadoras de álcool, em especial aldeído desidrogenase (uma mutação observada apenas nos asiáticos) e, em menor extensão, variações da ADH.

Outra característica geneticamente influenciada, uma baixa sensibilidade ao álcool, afeta o risco de beber pesado e pode funcionar, em parte, por meio de variações nos genes relacionados com canais de cálcio e potássio, sistemas gabaérgico nicotínico e serotonérgico. Uma baixa resposta por drinque é observada no início da carreira de ingestão de bebidas e antes de os transtornos por uso de álcool desenvolverem-se. Todos os estudos de seguimento demonstraram que essa necessidade por doses mais altas de álcool para atingir efeitos prevê futuro beber pesado, problemas com álcool e transtornos por uso de álcool. O impacto de uma resposta baixa ao álcool nos desfechos adversos da ingestão de bebidas é parcialmente mediado por uma gama de influências ambientais, incluindo a seleção de amigos que bebem muito, expectativas mais positivas dos efeitos de doses altas de álcool e maneiras subótimas de enfrentar o estresse.

HISTÓRIA NATURAL

Embora a idade do primeiro drinque (em torno de 15 anos) seja semelhante na maioria dos alcoolistas e não alcoolistas, o início ligeiramente mais cedo do consumo regular e embriaguez, sobretudo no contexto de problemas de conduta, está associado a aumento do risco de transtornos por uso de álcool subsequentes. Até até meados da segunda década de vida, a maioria dos homens e mulheres não alcoolistas modera a ingestão de álcool (talvez aprendendo com problemas), enquanto os alcoolistas tendem a aumentar seus padrões de consumo apesar das dificuldades. O primeiro grande problema em função do álcool muitas vezes aparece no final da adolescência até o início da segunda década de vida e um padrão de múltiplas dificuldades com álcool em meados da segunda década. Estabelecido o problema, a evolução do alcoolismo inclui exacerbações e remissões, com pouca dificuldade de parar temporariamente ou controlar o uso de álcool quando os problemas surgem mas, sem ajuda, a abstinência em geral dá lugar a aumentos progressivos na ingestão de álcool e problemas subsequentes. Após o tratamento, 50 a 66% dos alcoolistas mantêm abstinência por anos, em muitos casos de maneira permanente. Mesmo sem tratamento formal ou grupos de autoajuda, há uma chance de pelo menos 20% de abstinência de longo prazo. No entanto, se o alcoolista continuar a beber pesadamente, sua vida será encurtada, em média, por 10 anos, com as principais causas de morte sendo cardiopatia, câncer, acidentes e suicídio.

TRATAMENTO

A abordagem ao tratamento de problemas relacionados com o álcool é relativamente direta: (1) reconhecer que pelo menos 20% de todos os pacientes têm um transtorno por uso de álcool; (2) aprender a identificar e tratar condições agudas relacionadas com o álcool; (3) saber como ajudar os pacientes a começar a abordar seus problemas com o álcool; e (4) saber o suficiente sobre o tratamento do alcoolismo a fim de encaminhar os pacientes adequadamente para ajuda adicional.

IDENTIFICAÇÃO DO ALCOOLISTA

Mesmo em locais muito ricos, cerca de 20% dos pacientes têm um transtorno por uso de álcool. Esses homens e mulheres podem ser identificados perguntando-se sobre *problemas com álcool* e observando-se os resultados dos exames laboratoriais que podem refletir consumo regular de 6 a 8 drinques ou mais por dia. Os dois exames de sangue com sensibilidade e especificidade de 60% ou mais para o consumo pesado de álcool são a gama-glutamiltransferase (GGT) (>35 U) e a transferrina deficiente em carboidrato (CDT) (>20 U/L ou >2,6%); a combinação dos referidos exames tende a ser mais precisa do que cada um feito isoladamente. Os valores desses marcadores sorológicos tendem à normalização em um período de várias semanas após a abstinência. Outros exames de sangue úteis consistem em VCM normal-alto (≥91 μm^3) e ácido úrico sérico (>416 mmol/L, ou 7 mg/dL).

O diagnóstico de um transtorno por uso de álcool baseia-se na documentação de um padrão repetido de dificuldades associadas ao uso de álcool **(Quadro 467.2)**. Assim, no rastreamento, é importante pesquisar problemas conjugais ou ocupacionais, dificuldades legais, história de acidentes, afecções médicas, evidências de tolerância, e assim por diante, e em seguida tentar ligar com o uso de álcool ou outra substância. Alguns questionários padronizados podem ser úteis, como o Teste de identificação de problemas relacionados ao uso de álcool (AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test), de 10 itens **(Quadro 467.3)**, mas estes são apenas recursos de rastreamento, e uma entrevista presencial continua sendo essencial para um diagnóstico sério.

QUADRO 467.3 TESTE DE IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE ÁLCOOL[a] (AUDIT, ALCOHOL USE DISORDERS IDENTIFICATION TEST)[b]

1. Qual a frequência do seu consumo de bebidas alcoólicas?

(0) Nenhuma (2) 2 a 4 vezes por mês (3) 2 a 3 vezes por semana
(1) Uma ou menos de uma vez por mês (4) 4 ou mais vezes por semana

2. Quantas doses contendo álcool você consome num dia típico quando você está bebendo?

(0) 1 a 2 (2) 5 a 6 (4) 10 ou mais
(1) 3 a 4 (3) 7 a 9

3. Qual a frequência que você consome 6 ou mais doses de bebidas alcoólicas em uma ocasião?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

4. Com que frequência durante os últimos 12 meses você percebeu que não conseguia parar de beber uma vez que havia começado?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

5. Quantas vezes durante o ano passado você deixou de fazer o que era esperado devido ao uso de bebidas alcoólicas?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

6. Quantas vezes durante os últimos 12 meses você precisou de uma primeira dose pela manhã para sentir-se melhor depois de uma bebedeira?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

7. Quantas vezes durante o ano passado você se sentiu culpado ou com remorso depois de beber?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

8. Quantas vezes durante o ano passado você não conseguiu lembrar o que aconteceu na noite anterior porque você estava bebendo?

(0) Nunca (2) Mensalmente (3) Semanalmente
(1) Menos que mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente

9. Você foi criticado pelo resultado de suas bebedeiras?

(0) Não (2) Sim, em uma ocasião
(4) Sim, em mais do que em uma ocasião

10. Algum parente, amigo, médico ou qualquer outro trabalhador da área da saúde referiu-se às suas bebedeiras ou sugeriu a você parar de beber?

(0) Não (2) Sim, em uma ocasião
(4) Sim, em mais do que em uma ocasião

[a]A pontuação do teste AUDIT baseia-se na soma simples dos valores de cada resposta escolhida. Um escore ≥8 pode indicar uso prejudicial do álcool. [b]O AUDIT foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde no final dos anos 1980, traduzido por Figlie et al. em 1997 e validado para o português do Brasil.

TRATAMENTO CONDIÇÕES RELACIONADAS COM ÁLCOOL

INTOXICAÇÃO AGUDA

A prioridade ao tratar a intoxicação grave é avaliar os sinais vitais e manejar a depressão respiratória, arritmia cardíaca ou instabilidade da pressão arterial, se presentes. Deve-se considerar a possibilidade de intoxicação por outras drogas mediante obtenção de exames toxicológicos de rastreamento para outros depressores do sistema nervoso central (SNC), como benzodiazepínicos, e para opioides. O comportamento agressivo deve ser tratado oferecendo-se tranquilização, mas também considerando uma possível demonstração de força com uma equipe de intervenção. Se o comportamento agressivo continuar, poderão ser usadas doses relativamente baixas de um benzodiazepínico de ação curta, como o lorazepam (p. ex., 1 a 2 mg VO ou IV), repetido se necessário, mas deve-se tomar cuidado para não desestabilizar os sinais vitais nem piorar a confusão. Uma abordagem alternativa é prescrever um antipsicótico (p. ex., 0,5 a 5 mg de haloperidol VO ou IM a cada 4 a 8 horas se necessário ou olanzapina, 2,5 a 10 mg IM, repetidos após 2 e 6 horas, se necessário).

INTERVENÇÃO

Existem dois elementos principais para intervenção em uma pessoa com alcoolismo: entrevista motivacional e intervenções breves. Durante a entrevista motivacional, o médico ajuda o paciente a considerar os recursos (p. ex., conforto em situações sociais) e as responsabilidades (p. ex., problemas de saúde e interpessoais relacionados) do padrão corrente de beber. As respostas do paciente são essenciais, e o médico deve ouvir de maneira empática, ajudando a avaliar as opções e encorajar o paciente a assumir a responsabilidade pelas mudanças necessárias. Os pacientes devem ser lembrados de que apenas eles podem decidir evitar as consequências que irão ocorrer sem mudanças no beber. O processo de intervenção breve foi resumido pelo acrônimo FRAMES: *F*eedback para o paciente; *R*esponsabilidade a ser assumida pelo paciente; *A*conselhamento, e não ordens, sobre o que deve ser feito; *M*enus de opções que poderiam ser consideradas; *E*mpatia para compreender os pensamentos e sentimentos do paciente; e autoeficácia (do inglês *S*elf-efficacy), ou seja, oferecer apoio para a capacidade do paciente de ser bem-sucedido ao fazer mudanças.

Quando o paciente começa a considerar a mudança, a ênfase muda para intervenções breves concebidas para ajudá-lo a compreender mais sobre ações potenciais. As discussões concentram-se nas consequências do alto consumo de álcool, em abordagens sugeridas para parar de beber e na ajuda para reconhecer e evitar situações propensas a levar a ingestão pesada de bebidas. Tanto a entrevista motivacional como as intervenções breves podem ser realizadas em sessões de 15 minutos, mas pelo fato de os pacientes nem sempre mudarem o comportamento de imediato, com frequência são necessários vários encontros para explicar o problema, discutir tratamentos ideais e explicar os benefícios da abstinência.

ABSTINÊNCIA DO ÁLCOOL

Se o paciente concordar em parar de beber, reduções súbitas na ingestão de álcool podem produzir sintomas de abstinência, sendo que muitos deles são o oposto daqueles produzidos pela intoxicação. As características incluem tremor das mãos; agitação e ansiedade; excesso de atividade do sistema nervoso autônomo como aumento de pulso, frequência respiratória, sudorese e temperatura corporal; e insônia. Esses sintomas em geral começam em um período de 5 a 10 horas da redução da ingestão de etanol, atingem o pico nos dias 2 ou 3 e melhoram no dia 4 ou 5, embora níveis leves desses problemas possam persistir por 4 a 6 meses como síndrome de abstinência protraída.

Cerca de 2% dos alcoolistas apresentam convulsão por abstinência, com o risco de aumentar no contexto de problemas clínicos concomitantes, mau uso de outros fármacos e quantidades mais altas de álcool. Os mesmos fatores de risco também contribuem para uma taxa semelhante de *delirium tremens* (DT), em que a abstinência inclui *delirium* (confusão mental, agitação e níveis flutuantes de consciência) associado a tremor e excesso de atividade autonômica (p. ex., aumentos acentuados da pulsação, pressão arterial e respirações). Os riscos de convulsões e DT podem ser reduzidos identificando-se e tratando qualquer condição clínica subjacente no início do curso da abstinência.

Assim, a primeira etapa é realizar exame físico minucioso em todos os alcoolistas que estejam considerando parar de beber, incluindo uma pesquisa de evidências de insuficiência hepática, hemorragia digestiva, arritmia cardíaca, infecção e desequilíbrio de glicose ou eletrólitos. Também é importante oferecer nutrição adequada e múltiplas vitaminas B orais, incluindo 50 a 100 mg de tiamina ao dia durante uma semana ou mais. Como a maioria dos pacientes que entram em abstinência tem hidratação normal ou levemente excessiva, os líquidos intravenosos devem ser evitados, a menos que haja um problema clínico relevante ou sangramento recente significativo, vômitos ou diarreia.

A etapa seguinte é reconhecer que, pelo fato de os sintomas de abstinência refletirem a remoção rápida de um depressor do SNC, o álcool, os sintomas podem ser controlados pela administração de qualquer depressor que diminua os sintomas (p. ex., pulsação rápida e tremor) e em seguida com gradual diminuição da dose ao longo de 3 a 5 dias. Embora a maioria dos depressores seja eficaz, os benzodiazepínicos **(Cap. 46 6)** têm margem de segurança mais alta e custo menor, sendo, por isso, a classe de fármacos preferida. Os benzodiazepínicos de meia-vida curta podem ser considerados para os pacientes com disfunção hepática grave ou evidências de lesão cerebral significativa, mas devem ser administrados a cada 4 horas para evitar flutuações abruptas no nível sanguíneo que possam aumentar o risco de crises convulsivas. Por isso, a maioria dos médicos usa fármacos com meias-vidas mais longas (p. ex., clordiazepóxido), ajustando a dose se os sinais de abstinência aumentarem progressivamente e evitando-os se o paciente estiver dormindo ou apresentar hipotensão ortostática. O paciente, em média, requer 25 a 50 mg de clordiazepóxido ou 10 mg VO de diazepam a cada 4 a 6 horas no primeiro dia, com doses então reduzidas para zero nos próximos 5 dias. Embora a abstinência de álcool possa ser tratada em um hospital, os pacientes com boa condição física que demonstram sinais leves de abstinência apesar de baixas concentrações de álcool no sangue e que não têm história prévia de DT ou convulsões por abstinência podem ser considerados para desintoxicação ambulatorial. Nos próximos 4 ou 5 dias, esses pacientes devem retornar diariamente para avaliação dos sinais vitais e podem ser hospitalizados se os sinais e sintomas de abstinência aumentarem.

O tratamento do paciente com DT pode ser difícil, sendo provável que o transtorno siga seu curso por 3 a 5 dias independentemente da terapia empregada. O enfoque da assistência é identificar os problemas clínicos e corrigi-los, controlar o comportamento e prevenir lesões. Muitos médicos recomendam o uso de altas doses de benzodiazepínicos (relataram-se doses tão altas quanto 800 mg/dia de clordiazepóxido), um tratamento que diminui a agitação e aumenta o limiar convulsivante, mas que provavelmente faz pouco para melhorar a confusão. Outros médicos recomendam o uso de antipsicóticos, como haloperidol ou olanzapina, conforme discutido antes, porém esses fármacos não foram diretamente avaliados no tratamento do DT. Os antipsicóticos têm menor probabilidade de exacerbar a confusão, mas podem elevar o risco de crises convulsivas; não têm lugar no tratamento dos sintomas de abstinência leve.

As crises convulsivas generalizadas por abstinência raramente exigem algo mais que administrar uma dose adequada de benzodiazepínicos. Existem poucas evidências de que os anticonvulsivantes, como fenitoína ou gabapentina, sejam mais eficazes nas crises convulsivas por abstinência de droga, e o risco de crises convulsivas em geral terá passado quando os níveis eficazes do fármaco forem alcançados. O raro paciente em estado de mal epiléptico deve ser tratado de maneira ativa **(Cap. 445)**.

REABILITAÇÃO DE ALCOOLISTAS

Uma visão geral Após completar a reabilitação, 60% ou mais dos alcoolistas, em especial os pacientes de classe média, mantêm abstinência por pelo menos 1 ano, e muitos pelo resto da vida. A base do tratamento usa abordagens cognitivo-comportamentais para ajudar os pacientes a reconhecerem a necessidade de mudança e lhes é oferecida colaboração para mudar seu comportamento a fim de promover a adesão. Uma etapa fundamental é otimizar a motivação em direção à abstinência por meio de orientação sobre o alcoolismo e instruções para os familiares para que parem de proteger a pessoa dos problemas causados pelo álcool. Após anos de ingestão pesada de álcool, muitos pacientes também precisam de aconselhamento, alguns necessitam de ajuda vocacional ou não vocacional para estruturar seus dias e todos devem tentar grupos de autoajuda, como os Alcoolistas Anônimos (AA), para auxiliá-los a desenvolver um grupo de pares sóbrio e aprender a lidar com os estresses da vida estando sóbrios. Um terceiro componente, chamado de *prevenção da recaída,* ajuda o paciente a identificar situações nas quais é provável um retorno à bebida, a formular modos de tratar esses riscos e desenvolver estratégias de convívio que aumentem as chances de um retorno à abstinência se houver um deslize.

Embora muitos possam ser tratados como pacientes ambulatoriais, intervenções mais intensas são mais eficazes, e alguns alcoolistas não respondem ao AA ou aos grupos de atendimento ambulatorial. Independentemente do local, o contato subsequente com a equipe de tratamento ambulatorial deve ser mantido por pelo menos 6 meses e de preferência por 1 ano após a abstinência. O aconselhamento concentra-se em áreas de melhora do funcionamento na ausência de álcool (i.e., porque é uma boa ideia continuar abstêmio), e ajudando o paciente a controlar o tempo livre sem álcool, desenvolver um grupo de amigos abstêmios e conviver com o estresse.

O médico exerce um importante papel na identificação do alcoolista, no diagnóstico e no tratamento das síndromes clínicas ou psiquiátricas associadas, na supervisão da desintoxicação, na referência do paciente a programas de reabilitação, fornecendo aconselhamento e, se adequado, selecionando qual (se algum) medicamento pode ser necessário. Para insônia, os pacientes devem ser informados de que o problema do sono é normal após a abstinência de álcool e irá melhorar nas próximas semanas. Devem-se ensinar os elementos da "higiene do sono", como manter horários consistentes para deitar e acordar. Os medicamentos para o sono têm o perigo de serem mal usados e o da insônia de rebote quanto interrompidos. Antidepressivos sedativos (p. ex., trazodona) não devem ser usados, pois interferem no funcionamento cognitivo na manhã seguinte e perturbam a arquitetura normal do sono, mas o uso ocasional de medicamentos para o sono sem prescrição (anti-histamínicos sedativos) pode ser considerado. A ansiedade pode ser abordada aumentando o *insight* do paciente com relação à natureza temporária dos sintomas e ajudando-o a desenvolver estratégias para alcançar o relaxamento usando formas de terapia cognitiva.

MEDICAMENTOS PARA REABILITAÇÃO

Vários medicamentos apresentam benefícios modestos quando usados nos 6 primeiros meses da recuperação. O antagonista opioide naltrexona, 50 a 150 mg/dia por via oral, pode abreviar as recaídas subsequentes, se usado por via oral ou em injeção mensal de 380 mg, especialmente em indivíduos com o alelo G do polimorfismo AII8G do receptor opioide μ. Mediante o bloqueio dos receptores opioides, a naltrexona diminui a atividade no sistema de recompensa tegmentar ventral rico em dopamina e reduz a sensação de prazer ou recompensa se for ingerido álcool. Um segundo fármaco, acamprosato, 2 g/dia divididos em três doses orais, tem efeitos modestos semelhantes; o acamprosato inibe os receptores de NMDA, reduzindo os sintomas leves de abstinência protraída. Vários estudos sobre o uso de naltrexona e acamprosato combinados descreveram que a combinação pode ser superior a cada fármaco isolado, porém nem todos os estudos concordam.

É mais difícil estabelecer a relação vantagem-risco de um terceiro fármaco, o dissulfiram, inibidor da ALDH, usado em doses de 250 mg/dia. Esse fármaco produz vômitos e instabilidade do sistema nervoso autônomo na presença de álcool, como resultado de rápida elevação dos níveis sanguíneos do acetaldeído. Essa reação pode ser perigosa, sobretudo para os pacientes com cardiopatia, AVE, diabetes melito e hipertensão arterial. O fármaco em si encerra riscos em potencial de depressão, sintomas psicóticos, neuropatia periférica e lesão hepática. O dissulfiram é mais bem administrado sob supervisão de outro indivíduo (como o cônjuge), especialmente durante situações de ingestão de bebidas de alto risco (como o feriado de Natal). Outros fármacos sob investigação incluem o antagonista opioide nalmefeno, o agonista do receptor nicotínico vareniclina, o antagonista da serotonina ondansetrona, o agonista α-adrenérgico prazosina, o agonista do receptor de $GABA_B$ baclofeno, o anticonvulsivante topiramato e os antagonistas do receptor de canabinol. Atualmente, os dados são insuficientes para determinar a relação vantagem-risco para esses medicamentos no tratamento do alcoolismo e, portanto, não há dados que ofereçam suporte sólido para seu uso no contexto clínico de rotina.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Como descrito antes, as taxas de transtorno por uso de álcool diferem de acordo com sexo, idade, etnia e país. Há também diferenças entre os países com relação à definição de um drinque padrão (p. ex., 10 a 12 g de etanol nos EUA e 8 g no Reino Unido) e à definição de estar legalmente embriagado. A bebida alcoólica preferida também varia entre os grupos, mesmo entre os países. Dito isso, independentemente de sexo, etnia ou país, a verdadeira droga no drinque ainda é o etanol, e os riscos de problemas, curso dos transtornos por uso do álcool e abordagens ao tratamento são semelhantes em todo o mundo.

468e

Transtornos relacionados com opioides

Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

Os analgésicos opioides são usados de maneira abusiva desde 300 a.C. O nepente (do grego, “livre de sofrimento”) ajudou o herói da Odisseia, e o hábito generalizado de fumar ópio na China e no Oriente Médio causou danos por séculos. Desde o primeiro isolamento químico do ópio e da codeína há 200 anos, uma grande gama de opioides sintéticos têm sido desenvolvida, e os receptores opioides foram clonados na década de 1990. Dois dos efeitos adversos mais importantes de todos esses agentes são o desenvolvimento do transtorno por uso de opioides e a *overdose*. A prevalência anual de dependência de heroína de 0,1% nos Estados Unidos (EUA) é de apenas cerca de 33% da taxa de uso de opiáceos vendidos com prescrição e é substancialmente mais baixa do que a taxa de 2% de usuários de morfina no Sudeste e Sudoeste da Ásia. Os opiáceos vendidos com prescrição são usados sobretudo para o manejo da dor, mas devido à facilidade de disponibilidade, os adolescentes procuram e usam essas drogas com consequências desastrosas. Em 2011, por exemplo, 11 milhões de indivíduos nos EUA usaram analgésicos não prescritos clinicamente que estavam ligados a mais de 420.000 consultas no pronto-socorro e quase 17.000 mortes por *overdose*. Embora essas taxas sejam baixas em comparação com outras substâncias de abuso, a sua carga de doença é substancial, com altas taxas de morbidade e mortalidade, transmissão de doenças, aumento da demanda por cuidados de saúde, crimes e custos de aplicação da lei, e custos menos tangíveis de angústia da família e perda de produtividade.

Os termos “dependência” e “adição” não são mais usados para descrever transtorno por uso de substância. Os transtornos relacionados aos opioides abrangem o transtorno por uso de opioide, a intoxicação por opioide e a abstinência de opioides. O diagnóstico de transtorno por uso de opioides no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição* (DSM-5) requer o uso repetido do opiáceo, produzindo problemas em duas ou mais áreas em um período de 12 meses. As áreas incluem tolerância, abstinência, uso de maiores quantidades de opiáceos do que o pretendido, fissura e uso apesar das consequências adversas. Não se espera que essa nova definição de transtorno por uso de opiáceo, que reduz os critérios para diagnóstico de três para duas áreas de problema, mude as taxas desses transtornos porque a maior parte dos indivíduos que usam essas substâncias preenchem a mais de três critérios.

O aspecto recente mais marcante do uso de opiáceos tem sido o seu aumento acentuado como a porta de entrada para drogas ilícitas nos EUA. Desde 2007, os opiáceos vendidos por prescrição ultrapassaram a maconha como a droga ilícita mais comum usada inicialmente pelos adolescentes, embora as taxas globais de dependência de opiáceos sejam muito menores do que as da maconha. Os opiáceos mais usados são prescrições desviadas de oxicodona e hidrocodona, seguidas por heroína e morfina, e – entre os profissionais de saúde – meperidina e fentanil. A heroína é derivada da morfina e atua como um pró-fármaco que penetra de maneira mais imediata no cérebro e é convertida rapidamente em morfina no corpo. Dois agentes opiáceos para tratamento de manutenção – metadona e buprenorfina – também são usados de maneira não prescrita, porém em taxas substancialmente mais baixas, e os agonistas opiáceos parciais, como butorfanol, tramadol e pentazocina, são usados de maneira não prescrita com uma frequência ainda menor. Pelo fato de a química e farmacologia geral desses agentes serem abordadas nos principais textos de farmacologia, este capítulo concentra-se na neurobiologia e farmacologia relevantes para abuso, dependência e seus tratamentos. Embora a neurobiologia do abuso envolva todos os quatro receptores de opiáceos conhecidos–mu, kappa, delta e nociceptina/orfanina–esta discussão concentra-se no receptor mu, no qual a maior parte dos opiáceos clinicamente usados são ativos.

NEUROBIOLOGIA

A neurobiologia dos opiáceos e seus efeitos não apenas inclui os receptores de opiáceos, mas também os sistemas de mensageiros intracelulares *downstrean* e os canais iônicos que os receptores regulam. As diferentes atividades funcionais dos receptores de opiáceos estão resumidas no **Quadro 468e.1**. A responsabilidade do abuso é principalmente associada ao receptor mu. Todos os receptores de opiáceos são ligados à proteína G e acoplados ao sistema de segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e aos canais de potássio de retificação interna (Kir) acoplados à proteína G. Os opiáceos ativam Kir, aumentando a permeabilidade aos íons de potássio causando hiperpolarização, que inibe a produção de potenciais de ação. Assim, os opiáceos inibem a atividade de tipos neuronais diversos e amplamente distribuídos. Os principais efeitos dos opiáceos, como analgesia, sedação e recompensa do fármaco, são produzidos por meio desta inibição dos neurônios que pertencem a vias cerebrais específicas.

QUADRO 468e.1 **AÇÕES DOS RECEPTORES DE OPIOIDES**

Tipo de receptor	Ações
Mu (μ) (p. ex., morfina,	Analgesia, euforia devida a reforço, supressão da tosse e do apetite, depressão respiratória, diminuição da motilidade GI, sedação, alterações hormonais, liberação de dopamina e

buprenorfina)	acetilcolina
Kappa (κ) (p. ex., butorfanol)	Disforia, redução da motilidade GI, inapetência, depressão respiratória, sintomas psicóticos, sedação, diurese, analgesia
Delta (δ) (p. ex., etorfina)	Analgesia, euforia, dependência física, alterações hormonais, supressão do apetite, liberação da dopamina
Nociceptina/orfanina (p. ex., buprenorfina)	Analgesia, apetite, ansiedade, tolerância a opioides, hipotensão, redução da motilidade GI, liberação de 5-HT e NE

Abreviações: GI, gastrintestinal; 5-HT, serotonina; NE, norepinefrina.

Muitas ações dos opiáceos estão relacionadas com as localizações neuroanatômicas específicas dos receptores mu. Efeitos de recompensa e euforia dos opiáceos ocorrem na via dopaminérgica mesolímbica da área tegmentar ventral (ATV) até o *nucleus accumbens* (NAc), onde os opiáceos aumentam os níveis sinápticos de dopamina. Esse aumento é devido à inibição de neurônios GABAérgicos que inibem tanto a atividade de ATV como do *nucleus accumbens*. Os efeitos subjetivos positivos dos fármacos opioides também incluem a dessensibilização e internalização do receptor mu, potencialmente relacionados com estimulação de vias de sinalização da beta-arrestina. No entanto, a sensação de “*high*”[1] somente ocorre quando a velocidade de mudança na dopamina é rápida. Doses grandes e rapidamente administradas de opiáceos bloqueiam a inibição do ácido γ-aminobutírico (GABA) e produzem uma explosão de atividade do neurônio dopaminérgico de ATV que está associada a sensação de “*high*” em todas as drogas de abuso. Portanto, as vias de administração que aumentam lentamente os níveis sanguíneos e cerebrais de opiáceos, como as vias oral e transdérmica, são eficazes para analgesia e sedação, mas não produzem o “*high*” do opiáceo que acompanha as vias por fumo e intravenosa. Outros efeitos agudos, como analgesia e depressão respiratória, envolvem receptores de opiáceos localizados em outras áreas, como o *locus ceruleus* (LC).

A tolerância e a abstinência de opiáceos são efeitos crônicos relacionados com a cascata intracelular da proteína-quinase A (PKA) dependente do AMP cíclico (AMPc)-proteína ligante dos elementos responsivos ao AMPc (CREB) **(Fig. 468e.1)**. Tais efeitos são também reflexo dos fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de transtorno por uso de opiáceo, com estimativas de até 50% do risco de dependência devido a herança poligênica. Os polimorfismos funcionais específicos no gene do receptor opiáceo mu parecem estar associados a esse risco de abuso de opiáceos, incluindo um que produz aumento de três vezes da afinidade desse receptor para opiáceos e ao ligante endógeno β-endorfina. Também ocorrem alterações da metilação epigenética no DNA do gene do receptor mu de dependentes de opiáceos, inibindo a transcrição gênica. EsSa cascata molecular liga intoxicação aguda e sedação com tolerância ao opiáceo e abstinência mediada pelo LC. Os neurônios noradrenérgicos no

LC medeiam a ativação dos hemisférios corticais. Quando doses grandes de opiáceos saturam e ativam todos os receptores mu, os potenciais de ação cessam. Quando esse efeito inibitório direto é sustentado durante semanas e meses do uso de opiáceo, ocorre um conjunto secundário de alterações adaptativas que levam a sintomas de tolerância e abstinência **(Fig. 468e.1)**. Os sintomas de abstinência refletem, em parte, excesso de atividade dos neurônios da norepinefrina (NE) no LC. EsSe modelo molecular de ativação neuronal da NE durante abstinência teve implicações de tratamento importantes, como o uso do agonista de alfa-2 clonidina para tratar a abstinência de opioide. Outros contribuintes para a abstinência incluem déficits dentro do sistema de recompensa da dopamina.

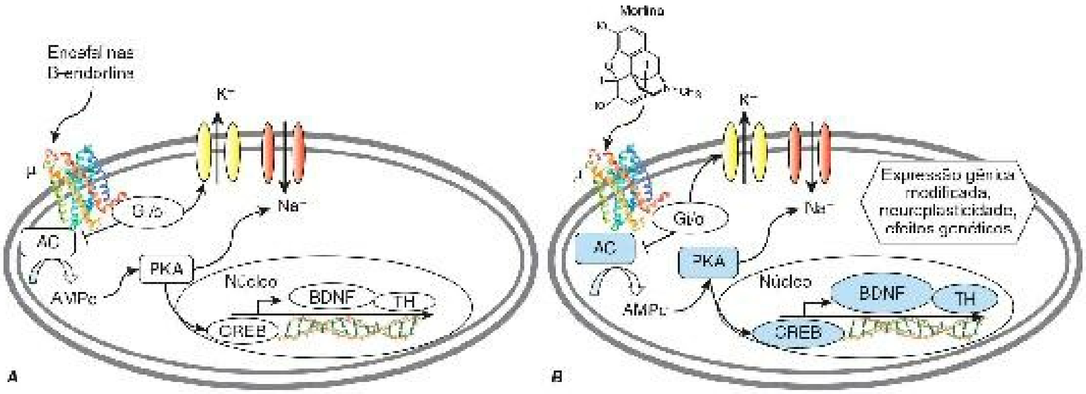

FIGURA 468e.1 A ativação normal do receptor mu por opioides endógenos inibe a cascata da proteína-quinase A (PKA) dependente do AMP cíclico (AMPc)-proteína ligante dos elementos responsivos ao AMPc (CREB) nos neurônios noradrenérgicos dentro do *locus ceruleus* (***A***) por meio da influência da proteína inibitória Gi/o sobre a adenilil ciclase (AC). De maneira semelhante, a exposição aguda a opiáceos (p. ex., morfina) inibe este sistema, enquanto a exposição crônica a opiáceos (***B***) leva a suprarregulação da via AMPc em uma tentativa de opor a influência inibitória induzida por opiáceo. A suprarregulação desse sistema está envolvida na tolerância a opiáceos e, quando removida, a neurotransmissão noradrenérgica sem oposição é envolvida na abstinência de opiáceo. A PKA suprarregulada fosforila CREB, iniciando a expressão de vários genes como tirosina hidroxilase (*TH*) e fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*). O *BDNF* está implicado nas alterações neuroplásicas de longo prazo em resposta a opiáceos crônicos.

FARMACOLOGIA

A tolerância e a abstinência costumam ocorrer com o uso diário crônico, desenvolvendo-se em apenas 6 a 8 semanas, dependendo da concentração da dose e da frequência de administração. A tolerância parece ser sobretudo um efeito farmacodinâmico, e não farmacocinético, com indução relativamente limitada do citocromo P450 ou outras enzimas hepáticas. O metabolismo dos opiáceos ocorre no fígado, principalmente pelos sistemas do citocromo P450 de 2D6 e 3A4. Eles são então conjugados ao ácido glicurônico e excretados em pequenas quantidades nas fezes. As meias-vidas plasmáticas em geral variam de 2,5 a 3 horas para a morfina e mais de 22 horas para a metadona. As meias-vidas mais curtas de vários minutos são para opiáceos relacionados com o fentanil, e as mais longas são para a buprenorfina e seus metabólitos ativos, que podem bloquear a abstinência de opiáceos por até 3 dias após uma única dose. A tolerância aos opioides leva à necessidade de quantidades cada vez maiores de fármaco para sustentar os efeitos euforizantes desejados – bem como evitar o desconforto da abstinência. Essa combinação tem a consequência esperada de reforçar fortemente a dependência, após ela ser desencadeada. A metadona tomada cronicamente em doses de manutenção é armazenada no fígado, que pode reduzir a ocorrência de abstinência entre doses diárias. O papel dos peptídeos opioides endógenos na tolerância e abstinência é incerto.

Os aspectos clínicos do abuso estão vinculados à via de administração e à rapidez de um bólus de opioides em chegar ao cérebro. A administração intravenosa e pelo fumo produz rapidamente um bólus de alta concentração do fármaco no cérebro. Esse *bolus* produz um "*rush*"[2], seguido de euforia, uma sensação de tranquilidade e sonolência ("o cochilo"). A heroína produz efeitos que duram 3 a 5 horas, e várias doses por dia são necessárias para evitar manifestações de abstinência em usuários crônicos. Os sintomas de abstinência do opioide começam 8 a 10 horas após a última dose; lacrimejamento, rinorreia, bocejo e sudorese aparecem primeiro. O sono inquieto, seguido de fraqueza, calafrios, pele arrepiada ("peru depenado"), náuseas e vômitos, dores musculares e movimentos involuntários, hiperpneia, hipertermia e hipertensão ocorrem em estágios posteriores da síndrome de abstinência. O curso agudo da abstinência pode durar 7 a 10 dias. Uma fase secundária de abstinência prolongada tem a duração de 26 a 30 semanas e é caracterizada por hipotensão, bradicardia, hipotermia, midríase e diminuição da capacidade de resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono.

Além dos efeitos cerebrais dos opioides sobre a sedação e euforia e dos efeitos combinados cerebrais e no sistema nervoso periférico sobre a analgesia, uma ampla gama de outros órgãos pode ser acometida. O reflexo da tosse é inibido, levando ao uso de alguns opiáceos como antitussígenos, e as náuseas e vômitos são causados por efeitos sobre a medula. A liberação dos hormônios hipofisários é inibida, incluindo o fator liberador da corticotrofina (CRF) e o hormônio luteinizante, o que reduz os níveis de cortisol e hormônios sexuais e pode levar a comprometimento das respostas ao estresse e redução da libido. Um aumento na prolactina também contribui para a diminuição da libido em homens. Dois outros hormônios afetados são a tirotrofina, que é reduzida, e o hormônio do crescimento, que é aumentado. A depressão respiratória resulta de insensibilidade induzida por opiáceo dos neurônios do tronco encefálico a aumentos do dióxido de carbono, e em pacientes com doença pulmonar isso resulta em complicações clinicamente significativas. Em *overdoses*, a pneumonia aspirativa é comum devido à perda do reflexo do vômito. Os opiáceos reduzem a motilidade intestinal, o que é útil para tratamento da diarreia, mas pode provocar náuseas, constipação e anorexia com perda de peso. Ocorreram mortes em programas iniciais de manutenção com metadona devido à constipação grave e megacólon tóxico. Os opiáceos como a metadona podem prolongar os intervalos QT e levar a morte súbita em alguns pacientes. Pode ocorrer hipotensão ortostática devido à liberação de histamina e dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, que é um efeito opiáceo utilizado de forma útil no manejo do infarto agudo do miocárdio. Durante a manutenção do opiáceo, interações com outros medicamentos são preocupantes; estes incluem os indutores do sistema do citocromo P450 (em geral CYP3A4) como a rifampicina e a carbamazepina.

Os usuários de heroína em particular tendem a usar opiáceos por via intravenosa e provavelmente são usuários de várias drogas, usando também álcool, sedativos, canabinoides e estimulantes. Nenhuma dessas outras drogas é substituta para os opioides, mas elas têm efeitos de adição desejados. Portanto, é preciso ter certeza de que a pessoa que está passando por uma reação de abstinência também não está retirando o álcool ou sedativos, o que pode ser mais perigoso e mais difícil de tratar.

O uso de opiáceo intravenoso carrega com ele o risco de complicações graves. O compartilhamento comum de seringas hipodérmicas pode levar a infecções por hepatite B e HIV/Aids, entre outras. As infecções bacterianas podem levar a complicações sépticas como meningite, osteomielite e abscessos em vários órgãos. Efeitos diferentes do alvo de opiáceos sintetizados em laboratórios de drogas ilícitas podem levar a toxicidade grave. Por exemplo, tentativas de fabricar, de maneira ilícita, a meperidina na década de 1980 resultaram na produção de uma neurotoxina altamente específica, MPTP, que produziu parkinsonismo em usuários **(Cap. 449)**.

A *overdose* letal é uma complicação relativamente comum do transtorno por uso de opiáceos. O reconhecimento e tratamento rápido com naloxona, um agente de reversão altamente específico relativamente livre de complicações, é essencial. O diagnóstico é baseado no reconhecimento de sinais e sintomas típicos, como respirações superficiais e lentas, miose pupilar (a midríase não ocorre até que sobrevenha anoxia cerebral significativa), bradicardia, hipotermia e estupor ou coma. Exames toxicológicos do sangue ou da urina podem confirmar diagnóstico suspeito, mas o manejo imediato deve ser baseado em critérios clínicos. Se a naloxona não for administrada, ocorre evolução para colapso respiratório e cardiovascular, que leva à morte. À autópsia, edema cerebral e algumas vezes edema pulmonar espumoso costumam ser encontrados. Os opiáceos em geral não produzem convulsões, exceto em casos incomuns de uso de múltiplos fármacos com o opiáceo meperidina, com altas doses de tramadol ou em recém-nascidos.

TRATAMENTO *OVERDOSE* DE OPIOIDES

Além do tratamento agudo de *overdose* de opiáceos com naloxona, os médicos têm duas opções gerais de tratamento: o tratamento de manutenção do opioide ou a desintoxicação. Medicamentos agonistas e agonistas parciais de opioides são comumente utilizados tanto com propósito de manutenção como de desintoxicação. Os agonistas alfa-2-adrenérgicos são utilizados principalmente para desintoxicação. Os antagonistas são usados para acelerar a desintoxicação e em seguida continuados após a desintoxicação para prevenção de recaídas. Somente os programas domiciliares sem medicação tiveram sucesso que se aproxime daqueles programas baseados em medicamentos. O sucesso das várias abordagens de tratamento é avaliado como adesão ao tratamento e redução de opioides e outros usos de drogas; desfechos secundários, como comportamentos de risco reduzidos para HIV, crime, sintomas psiquiátricos e comorbidades clínicas, também indicam tratamento bem-sucedido.

Parar opiáceos é muito mais fácil do que evitar recaídas. A prevenção em longo prazo de recaídas para pessoas dependentes de opioides exige abordagens farmacológicas e psicossociais combinadas. Os usuários crônicos tendem a preferir abordagens farmacológicas; aqueles com histórias mais curtas de abuso de drogas são mais passíveis de desintoxicação e intervenções psicossociais.

OVERDOSE DE OPIÁCEOS

O tratamento da *overdose* requer naloxona e suporte das funções vitais, como intubação se necessário **(Quadro 468e.2)**. Se a *overdose* for causada por buprenorfina, então a naloxona pode ser necessária em doses totais de 10 mg ou mais, mas a *overdose* primária de buprenorfina é quase impossível porque esse agente é um agonista parcial de opiáceo, ou seja, à medida que a dose de buprenorfina é aumentada, ela tem maior atividade antagonista de opiáceo do que agonista. Assim, uma dose de 0,2 mg de buprenorfina leva à analgesia e sedação, enquanto uma dose 100 vezes maior de 20 mg produz antagonismo opiáceo profundo, precipitando abstinência de opiáceos em uma pessoa que era dependente de opiáceos como morfina ou metadona. É importante reconhecer que o objetivo é reverter a depressão respiratória, e não administrar tanta naloxona a ponto de precipitar abstinência de opiáceos. Pelo fato de a naloxona durar apenas algumas horas e a maioria dos opiáceos durar consideravelmente mais, um gotejamento IV (intravenoso) de naloxona com acompanhamento rigoroso costuma ser empregado para fornecer um nível contínuo de antagonismo por 24 a 72 horas, dependendo do opiáceo utilizado na *overdose* (p. ex., morfina vs. metadona). Sempre que a naloxona tiver apenas um efeito limitado, outros fármacos sedativos que produzem *overdoses* significativas devem ser considerados. Os mais comuns são os benzodiazepínicos, que têm causado *overdoses* e mortes em combinação com buprenorfina. Um antagonista específico para benzodiazepínicos – flumazenil a 0,2 mg/min – pode ser administrado a um máximo de 3 g/hora, mas pode precipitar convulsões e aumentar a pressão intracraniana. Como a naloxona, a administração por um período prolongado é geralmente necessária, pois a maioria dos benzodiazepínicos permanece ativa por muito mais tempo que o flumazenil. O suporte das funções vitais pode incluir oxigênio e respiração de pressão positiva, líquidos IV, agentes vasopressores para hipotensão e monitoramento cardíaco para detectar prolongamento do intervalo QT, o que pode exigir tratamento específico. Carvão ativado e lavagem gástrica podem ser úteis para ingestão oral, mas a intubação será necessária caso o paciente esteja em estado de estupor.

QUADRO 468e.2 **TRATAMENTO DE *OVERDOSE* DE OPIOIDE**

Estabelecer via respiratória. Intubação e ventilação mecânica podem ser necessárias.

Naloxona 0,4-2,0 mg (IV, IM ou tubo endotraqueal). O início de ação com IV é de cerca de 1 a 2 minutos.

Doses repetidas de naloxona se necessário para restaurar a respiração adequada ou uma infusão contínua de naloxona podem ser usadas.

De 50 a 66% da dose inicial de naloxona que reverteram a depressão respiratória são administrados a cada hora (nota: a dosagem de naloxona não é necessária se o paciente tiver sido intubado).

ABSTINÊNCIA DE OPIÁCEO

Os princípios de desintoxicação são os mesmos para todas as drogas: substituir por um medicamento de meia vida mais longa, ativo via oral, farmacologicamente equivalente para a substância que está sendo usada, estabilizar o paciente nesse medicamento e, em seguida, retirar de modo gradual a medicação substituída. A metadona ou buprenorfina são dois medicamentos usados para tratar transtorno por uso de opioide. A clonidina, um agente simpaticolítico de ação central, também tem sido utilizada para a desintoxicação nos EUA. Ao reduzir o fluxo simpático central, a clonidina atenua muitos dos sinais de hiperatividade simpática, mas geralmente exige aumento com outros agentes. A clonidina não tem nenhuma ação narcótica e não é aditivo. A lofexidina, um análogo da clonidina com menos efeito hipotensivo, ainda não está aprovada nos EUA.

Metadona para desintoxicação Esquemas de redução gradual da dose para desintoxicação usando metadona variam de 2 a 3 semanas até 180 dias, mas essa abordagem é controversa, dada a eficácia relativa de manutenção da metadona e as taxas de sucesso baixas de desintoxicação. Infelizmente, a grande maioria dos pacientes tende à recaída da heroína ou de outros opiáceos durante ou após o período de desintoxicação, indicativo da natureza crônica e recidivante do transtorno por uso de opioides.

Buprenorfina para desintoxicação A buprenorfina não parece levar a melhores desfechos do que a metadona, mas é superior à clonidina na redução dos sintomas de abstinência, retenção dos pacientes em um protocolo de abstinência e na conclusão do tratamento.

Agonistas α-2-adrenérgicos para desintoxicação Vários agonistas α-2-adrenérgicos têm aliviado a abstinência de opioides ao suprimir a hiperatividade noradrenérgica cerebral. A clonidina alivia alguns sinais e sintomas de abstinência de opiáceos, como lacrimejamento, rinorreia, dor muscular, dor nas articulações, inquietação e sintomas gastrintestinais. Agentes relacionados são lofexidina, guanfacina e acetato de guanabenz. A lofexidina pode ser dosada em até cerca de 2 mg/dia e parece estar associada a menos efeitos adversos. A clonidina ou lofexidina são administradas por via oral, em três ou quatro doses por dia, com tontura, sedação, letargia e boca seca como os principais efeitos colaterais adversos. A abstinência tratada ambulatorialmente irá exigir acompanhamento rigoroso, muitas vezes com manutenção de naltrexona para evitar recaída.

Desintoxicação rápida e ultrarrápida de opiáceos Tem-se afirmado que o antagonista opioide naltrexona normalmente combinado com um agonista alfa-2-adrenérgico encurta a duração da abstinência sem aumentar significativamente o desconforto do paciente. As taxas de conclusão com uso de naltrexona e clonidina variam de 75 a 81% em comparação com 40 a 65% para a metadona ou clonidina isoladamente. A desintoxicação ultrarrápida de opiáceos é uma extensão dessa abordagem usando anestésicos, mas é altamente controversa devido aos riscos clínicos e a mortalidade a ela associados.

Medicações agonistas de opioides para manutenção A manutenção com metadona substitui 3 a 4 doses diárias de heroína por uma dose única diária de opioide. A metadona satura os receptores opioides, e induzindo um alto nível de tolerância a opiáceos, bloqueia a euforia de opiáceos adicionais. A buprenorfina, um agonista parcial opioide, também pode ser administrada uma vez por dia em doses sublinguais de 4 a 32 mg/dia[3] e, ao contrário da metadona, pode ser administrada ambulatorialmente no sistema de atenção primária.

MANUTENÇÃO COM METADONA O início lento de ação da metadona via oral, a meia-vida longa de eliminação (24 a 36 horas) e a produção de tolerância cruzada em doses de 80 a 150 mg são a base para a sua eficácia na adesão ao tratamento e reduções no uso de drogas IV, na atividade criminosa e nos comportamentos de risco para HIV e mortalidade. A metadona pode prolongar o intervalo QT em taxas de até 16% acima das taxas em pacientes não mantidos com metadona, que fazem uso de drogas injetáveis, mas tem sido utilizada com segurança no tratamento da dependência de opioides há 40 anos.

MANUTENÇÃO COM BUPRENORFINA Embora a França e a Austrália tenham tido manutenção sublingual com buprenorfina desde 1996, ela foi primeiramente aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2002 como um fármaco de Lista III para tratamento do transtorno por uso de opioide. Ao contrário do antagonista completo da metadona, a buprenorfina é um agonista parcial dos receptores mu-opioides com início lento e longa duração de ação. Seu agonismo parcial reduz o risco de *overdose* acidental, mas limita a sua eficácia aos pacientes que precisam do equivalente a apenas 60 a 70 mg de metadona, e muitos pacientes em manutenção com metadona requerem doses mais altas de até 150 mg por dia. A buprenorfina é combinada com naloxona em uma proporção de 4:1, a fim de reduzir seu potencial de abuso. Devido às exposições pediátricas e ao desvio da buprenorfina para uso ilícito, é comercializada atualmente uma nova formulação utilizando filmes para a mucosa, e não pílulas sublinguais que eram esmigalhadas e cheiradas. Um implante subcutâneo de buprenorfina que dura até 6 meses também foi testado e está aguardando aprovação da FDA como melhora da formulação para evitar exposições pediátricas e desvio ilícito e aumentar a adesão.

Nos EUA, os médicos de cuidados primários estão aptos a prescrever buprenorfina para transtorno por uso de opioides, o que representa uma oportunidade importante de melhorar o acesso e a qualidade do tratamento, bem como reduzir danos sociais. Europa, Ásia e Austrália encontraram redução das mortes relacionadas a opioides e da morbidade clínica relacionada a drogas injetáveis com buprenorfina disponível na atenção primária. A adesão ao tratamento com buprenorfina ambulatorial tem sido de até 70% em 6 meses de acompanhamento.

Medicamentos antagonistas de opioides A justificativa para uso da terapia antagonista de narcótico é que o bloqueio da ação de opioides autoadministrados deve, subsequentemente, extinguir a adição, mas essa terapia não é bem aceita pelos pacientes. A naltrexona, um antagonista opioide puro de longa ação ativo via oral, pode ser administrada três vezes por semana em doses de 100 a 150 mg. Pelo fato de ser um antagonista, o paciente deve primeiramente ser desintoxicado da dependência do opioide antes de iniciar a naltrexona. Ela é segura mesmo quando tomada cronicamente durante anos, está associada a poucos efeitos colaterais (cefaleia, náuseas, dor abdominal) e pode ser administrada a pacientes infectados com hepatite B ou C, sem produzir hepatotoxicidade. No entanto, a maioria dos profissionais abstém-se de prescrever a naltrexona se os testes de função hepática estiverem três vezes acima dos níveis normais. A manutenção com naltrexona combinada com terapia psicossocial é eficaz na redução do uso de heroína, mas a adesão ao medicamento é baixa. Formulações de injeção *depot* com duração de até quatro semanas melhoram acentuadamente a adesão, retenção e uso do fármaco. Implantes subcutâneos de naltrexona na Rússia, China e Austrália dobraram a adesão ao tratamento e reduziram a recaída pela metade em comparação com naltrexona oral. Nos EUA, uma formulação *depot* de naltrexona está disponível para uso mensal e mantém os níveis sanguíneos equivalentes a 25 mg de uso oral diário.

Tratamento sem medicamentos A maioria dos adictos a opiáceos iniciam tratamentos sem medicação em ambientes hospitalares, residenciais ou ambulatoriais, porém os desfechos em 1 a 5 anos são muito pobres em comparação com tratamentos que incluem farmacoterapia, exceto para ambientes domiciliares com duração de 6 a 18 meses. Os programas domiciliares exigem imersão total em um sistema regimentado com níveis progressivamente maiores dos níveis de independência e responsabilidade dentro de uma comunidade controlada de abusadores de drogas. Esses programas sem medicação, bem como os programas de farmacoterapia, também incluem aconselhamento e intervenções comportamentais projetadas para ensinar habilidades interpessoais e cognitivas, para lidar com o estresse e para evitar situações que conduzam ao fácil acesso a drogas ou à fissura. A recaída é evitada reintroduzindo-se o indivíduo gradualmente em maiores responsabilidades e no ambiente de trabalho fora da comunidade terapêutica protegida.

PREVENÇÃO

A prevenção do abuso de opiáceos representa um desafio extremamente importante para os médicos. As prescrições de opiáceos são a fonte mais comum de fármacos acessados por adolescentes que começam um padrão de uso de droga ilícita. As principais fontes desses medicamentos são os membros da família, e não os traficantes de drogas ou a internet. O manejo da dor envolve fornecer opiáceos suficientes para aliviar a dor durante um período de tempo justificado pela dor (**Cap. 18**). O paciente então precisa dispor de qualquer opiáceo remanescente, não devendo guardá-lo no seu armário de remédios, porque isso facilita o acesso para uso indevido por adolescentes. Finalmente, os médicos nunca devem prescrever opiáceos para si mesmos.

---

1 N. de R.T. Usa-se o termo *high* para definir as sensações de intenso prazer, bem estar e euforia geradas pela droga.

2 N. de R.T. *Rush* é um estado intenso de euforia gerado pela droga.

3 N. de R.T. No Brasil, tanto a metadona quanto a buprenorfina são prescritas ambulatorialmente.

469e

Cocaína e outras drogas comumente usadas

Nancy K. Mello* Jack H. Mendelson**

*Falecida.
**Falecido.

O abuso de cocaína e de outros psicoestimulantes reflete uma interação complexa da farmacologia de cada droga, da personalidade e expectativas do usuário e do contexto do ambiente em que a droga é usada. O abuso de várias drogas, envolvendo o uso concomitante de várias drogas com efeitos farmacológicos diferentes, é cada vez mais comum. Às vezes, uma droga é usada para aumentar os efeitos de outra, como no caso de cocaína e nicotina, benzodiazepínicos e metadona, ou cocaína mais heroína nos pacientes em manutenção com metadona. Algumas formas de abuso de múltiplas drogas, como o uso combinado de heroína e cocaína IV, são especialmente perigosas e responsáveis por muitas consultas ao pronto-socorro.

O abuso crônico de cocaína e de psicoestimulantes pode causar uma série de consequências adversas à saúde e exacerbar distúrbios preexistentes como hipertensão e cardiopatia. O uso combinado de duas ou mais drogas pode acentuar as complicações clínicas associadas ao abuso de uma droga. O abuso crônico de drogas frequentemente é associado a disfunção do sistema imunológico e aumento da vulnerabilidade a infecções, incluindo o risco de infecção pelo HIV. Além disso, o uso concomitante de cocaína e opiáceos (“*speedball*”) está muitas vezes associado ao compartilhamento de agulhas pelos usuários de drogas IV. Os dependentes de drogas intravenosas continuam sendo o maior grupo de pessoas com infecção pelo HIV em várias áreas metropolitanas importantes nos Estados Unidos (EUA), bem como em muitas partes da Europa e Ásia.

Estimulantes e alucinógenos foram usados para induzir euforia e alterar a consciência durante séculos. A cocaína e a maconha são as duas drogas mais abusadas na atualidade. As variações sintéticas da maconha e uma variedade de alucinógenos tornaram-se populares recentemente, e novas drogas estão sendo continuamente desenvolvidas. Este capítulo descreve os efeitos clínicos subjetivos e adversos da cocaína, maconha e dietilamida do ácido lisérgico (LSD), bem como da metanfetamina, 3,4-metilenedioxi-*N*-metanfetamina (MDMA), catinonas sintéticas (sais de banho), fenciclidina (PCP), *Salvia divinorum* e outras drogas de abuso (flunitrazepam, ácido gama-hidroxibutírico [GHB], cetamina). Algumas opções para o manejo clínico de efeitos adversos graves também são descritas.

COCAÍNA

A cocaína é um estimulante e anestésico local com propriedades vasoconstritoras potentes. As folhas da planta coca (*Erythroxylum coca*) contêm cerca de 0,5 a 1% de cocaína. A droga produz efeitos fisiológicos e comportamentais após administração por via oral, intranasal, IV ou inalatória/fumada. Os efeitos de reforço da cocaína estão relacionados com a ativação dos neurônios dopaminérgicos no sistema mesolímbico (**Cap. 465e**). A cocaína aumenta as concentrações sinápticas dos neurotransmissores monoamínicos, como a dopamina, a norepinefrina e a serotonina, mediante ligação às proteínas transportadoras nos neurônios pré-sinápticos e bloqueio da recaptação.

PREVALÊNCIA DO USO DE COCAÍNA

A cocaína tornou-se amplamente disponível, e seu abuso ocorre em quase todos os níveis sociais e econômicos da sociedade. Em 2012, a estimativa era de que 1,6 milhões de pessoas nos EUA usaram cocaína e 1,1 milhão tinham abusado ou eram dependentes. As admissões ao setor de emergência que envolvem cocaína totalizaram 505.224 em 2011. O abuso de cocaína é prevalente na população geral e nas pessoas dependentes de heroína, incluindo aquelas em programas de manutenção com metadona. A cocaína IV costuma ser usada de maneira concomitante com a heroína IV em uma combinação chamada "*speedball*." Essa combinação supostamente atenua o *crash*[1] pós-cocaína e substitui o *high*[2] da cocaína pelo *high* da heroína bloqueada pela metadona.

INTOXICAÇÃO AGUDA E CRÔNICA

Houve um aumento no consumo de cocaína IV e inalação da droga pirolisada por via fumada. Após administração intranasal, as alterações no humor e na sensibilidade são percebidas em 3 a 5 minutos, e os efeitos máximos ocorrem em 10 a 20 minutos. Esses efeitos raramente duram mais de 1 hora. A inalação de substâncias pirolisadas inclui a inalação de *crack*, cocaína ou fumo de pasta de coca, um produto feito por extração de preparações de cocaína com solventes inflamáveis, e o fumo de base livre de cocaína. A cocaína de base livre, incluindo a base livre preparada com bicarbonato de sódio (*crack*), torna-se cada vez mais popular devido à potência relativamente alta e a seu início de ação rápido (8 a 10 segundos após o usuário fumá-la).

A cocaína provoca estimulação breve e euforia, relacionada com a dose, e aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A temperatura corporal em geral aumenta após a administração de cocaína, e doses elevadas de cocaína podem induzir hipertermia ou hipertensão letais. Como a cocaína inibe a recaptação de catecolaminas nas terminações nervosas adrenérgicas, a droga potencializa a atividade do sistema nervoso simpático. A cocaína tem meia-vida plasmática curta, de cerca de 45 a 60 minutos. É metabolizada principalmente pelas esterases plasmáticas, e seus metabólitos são excretados na urina. A duração curta dos efeitos eufóricos da cocaína relatada por usuários crônicos provavelmente decorre de tolerância aguda e crônica. A cocaína pode ser usada por até duas a três vezes por hora. O álcool costuma ser usado para modular o *high* da cocaína e a disforia associada ao desaparecimento abrupto de seus efeitos. Um metabólito da cocaína, o cocaetileno, foi detectado no sangue e na urina de pessoas que usam álcool e cocaína concomitantemente. O cocaetileno induz alterações na função cardiovascular semelhantes àquelas da cocaína isoladamente, e as consequências fisiopatológicas do abuso concorrente do álcool mais cocaína podem ser aditivos.

A cocaína pode causar consequências clínicas graves por qualquer via de administração. A suposição prevalente de que a inalação ou administração por via intravenosa de cocaína seja relativamente segura é contestada pelos relatos de morte por depressão respiratória, arritmias cardíacas e convulsões associadas ao uso de cocaína. Além de crises convulsivas generalizadas, as complicações neurológicas podem incluir cefaleia, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, ou hemorragia subaracnóidea. Distúrbios do fluxo sanguíneo e da perfusão cerebral em pessoas dependentes de cocaína foram detectados com espectroscopia por ressonância magnética (ERM). A inalação do *crack* pode levar a doença pulmonar grave devido aos efeitos diretos da cocaína e dos contaminantes residuais no material fumado. Pode ocorrer necrose hepática após o uso crônico de *crack* ou cocaína. O abuso prolongado de cocaína também pode causar ideação paranoide e alucinações visuais e auditivas, um estado que é semelhante à alucinose alcoólica.

Embora homens e mulheres que abusam de cocaína possam relatar que a droga aumenta o impulso sexual, seu uso crônico causa perda significativa da libido e prejudica a função sexual. Observaram-se impotência e ginecomastia em homens usuários de cocaína, alterações que costumam persistir por longos períodos após o término do uso da droga. O abuso da cocaína pode produzir distúrbios da função do ciclo menstrual como galactorreia, amenorreia e infertilidade nas mulheres e em modelo de macaco rhesus de autoadministração de cocaína. O uso crônico de cocaína pode causar hiperprolactinemia persistente em consequência da inibição dopaminérgica desordenada da secreção de prolactina pela adeno-hipófise. O abuso de cocaína por mulheres grávidas, em particular o fumo de *crack*, esteve associado a aumento do risco de malformações congênitas no feto e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares perinatais na mãe. Contudo, o abuso de cocaína em si provavelmente não é a única causa desses distúrbios perinatais, pois o abuso de cocaína pela gestante em geral está associado a nutrição precária e falta de assistência médica pré-natal, assim como abuso de várias drogas, que podem contribuir para o risco de doenças perinatais.

Relatou-se dependência psicológica de cocaína, indicada pela incapacidade de abster-se do uso compulsivo frequente. Embora a ocorrência de síndromes de abstinência envolvendo agitação psicomotora e hiperatividade autonômica permaneça controversa, a abstinência da droga pode ser acompanhada de depressão grave (*crashing*) após intoxicação por cocaína.

TRATAMENTO *OVERDOSE* DE COCAÍNA E ABUSO CRÔNICO

O tratamento da *overdose* de cocaína é uma emergência clínica mais bem-controlada na unidade de terapia intensiva. A toxicidade da cocaína resulta em um estado hiperadrenérgico que se caracteriza por hipertensão arterial, taquicardia, crises convulsivas tônico-clônicas, dispneia e arritmias ventriculares. Mostrou-se que o diazepam intravenoso em doses de até 0,5 mg/kg administradas por um período de 8 horas é eficaz no controle das crises convulsivas. As arritmias ventriculares são controladas com sucesso pela administração de 0,5 a 1,0 mg de propranolol IV. Como muitos casos de mortalidade relacionada com a cocaína estiveram associados ao uso concomitante de outras drogas ilícitas (particularmente heroína), o médico deve estar preparado para instituir o tratamento eficaz de emergência para toxicidades por várias drogas.

O tratamento do abuso crônico de cocaína exige esforços combinados de médicos de assistência primária, psiquiatras e profissionais de assistência psicossocial. A abstinência precoce do uso de cocaína frequentemente é complicada pelos sintomas de depressão e culpa, insônia e anorexia, que podem ser tão graves quanto aqueles observados nos grandes transtornos afetivos. Psicoterapia individual e de grupo, terapia familiar e programas de assistência em grupo muitas vezes são úteis para induzir a remissão prolongada do uso da droga. Embora a psicoterapia possa ser útil, nenhuma forma específica de psicoterapia ou modificação comportamental é singularmente benéfica.

Uma série de fármacos usados no tratamento de vários distúrbios clínicos e psiquiátricos foi administrada para reduzir a duração e a gravidade do abuso e da dependência de cocaína. A pesquisa por uma medicação que seja segura e altamente eficaz para desintoxicação da cocaína ou para a manutenção da abstinência continua. Ensaios clínicos de buspirona, um ansiolítico não benzodiazepínico com propriedades de antagonista do receptor dopamínico D_3 e D_4, estão em andamento. A buspirona reduziu o uso de cocaína, nicotina e cocaína mais nicotina em combinação em um modelo primata não humano de adição de estimulante.

Outra abordagem para reduzir o abuso de cocaína é o desenvolvimento de vacinas para imunizar ativamente contra a cocaína ou para antagonizar funcionalmente a cocaína evitando que ela atinja o cérebro. A cocaína é convertida em metabólitos inativos pela enzima plasmática butirilcolinesterase (BuChE). Quando essa enzima é modificada para aumentar sua eficiência catalítica e acelerar o metabolismo da cocaína, ela pode tanto evitar como reverter a toxicidade induzida pela cocaína em animais. De maneira importante, ela continua eficaz mesmo quando doses altas de cocaína são administradas. O desenvolvimento contínuo dessa abordagem inclui terapia gênica com o gene da hidrolase da cocaína. Vacinas tanto para cocaína como para nicotina foram projetadas e mostram ser seguras e um pouco eficazes nos ensaios clínicos. A variabilidade individual nas titulações de anticorpos e as dificuldades para determinar a titulação de anticorpo idealmente eficaz que irá neutralizar respostas a doses cada vez maiores de cocaína e que têm duração de ação relativamente longa estão entre os desafios que continuam tendo de ser resolvidos.

MACONHA E COMPOSTOS DE *CANNABIS*

A *Cannabis sativa* contém mais de 400 compostos além da substância psicoativa delta-9-tetraidrocanabinol (THC). Os cigarros de maconha são preparados a partir das folhas e ramas florescentes da planta, e um cigarro de maconha típico contém 0,5 a 1 g de material da planta. A concentração habitual de THC varia entre 10 e 40 mg, mas foram detectadas concentrações >100 mg por cigarro. O haxixe é preparado a partir da resina concentrada de *C. sativa* e tem uma concentração de THC de 8 a 12% do peso. O “óleo de hash”, um extrato vegetal lipossolúvel, pode conter THC entre 25 e 60% e pode ser adicionado à maconha ou do haxixe para aumentar a concentração de THC. O fumo é o modo mais comum de uso de maconha ou do haxixe. Durante a pirólise, mais de 150 compostos além do THC são liberados na fumaça. A maioria desses compostos, embora não tenha propriedades psicoativas, pode ter efeitos fisiológicos.

O THC é rapidamente absorvido dos pulmões para o sangue, sendo então rapidamente sequestrado nos tecidos. O THC é metabolizado sobretudo no fígado, onde é convertido em 11-hidroxi-THC, o composto psicoativo, e mais de 20 outros metabólitos. Muitos metabólitos do THC são excretados nas fezes a uma taxa de depuração relativamente lenta em comparação com a da maioria das outras drogas psicoativas.

Identificaram-se receptores específicos de canabinoides (CB_1 e CB_2) no sistema nervoso central e periférico. Encontraram-se altas densidades de receptores canabinoides no córtex cerebral, nos núcleos da base e no hipocampo. Os linfócitos T e B também contêm receptores canabinoides, e estes parecem mediar as propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras dos canabinoides. Um ligante semelhante ao THC de ocorrência natural foi identificado e é amplamente distribuído no sistema nervoso.

Alternativas de ervas com maconha também estão disponíveis. Em geral são uma combinação de várias ervas e canabinoides sintéticos. "*Spice*" e "K2" estão entre as mais conhecidas, mas existem muitas formulações, e a maconha é indetectável pelos métodos usuais. Esses compostos são comercializados na internet como não contendo ingredientes ilegais. No entanto, alguns canabinoides sintéticos são atualmente classificados como de Lista I pela Drug Enforcement Administration devido a relatos de toxicidade.

PREVALÊNCIA DE USO

A maconha é a droga ilegal mais utilizada nos EUA. Em 2012, um número estimado de 18,9 milhões de pessoas relatou uso de maconha no mês anterior. Um número estimado de 7,2% dos adolescentes com idade entre 12 e 17 anos relatou uso atual de maconha. A maconha é relativamente barata, e muitas pessoas consideram-na menos perigosa do que outras drogas e substâncias controladas. Formas muito potentes de maconha (sinsemilla) estão agora disponíveis, e o uso concomitante de maconha com outras drogas como a cocaína não é raro. Devido em parte à dificuldade de detectar alternativas de ervas com maconha, a prevalência do uso é desconhecida.

INTOXICAÇÃO AGUDA E CRÔNICA

A intoxicação aguda por maconha e compostos de *Cannabis* está relacionada com a dose de THC e a via de administração. O THC é absorvido mais rapidamente pelo fumo da maconha do que pelos compostos de *Cannabis* ingeridos VO. A intoxicação aguda por maconha pode produzir uma percepção de relaxamento e euforia leve que lembra a intoxicação moderada por álcool. Esse estado costuma ser acompanhado de algum déficit do discernimento, da concentração e da função perceptiva e psicomotora. Doses mais elevadas de *Cannabis* podem produzir deficiência mais pronunciada na concentração e percepção, assim como maior sedação. Embora os efeitos agudos da intoxicação aguda por maconha sejam relativamente benignos em usuários normais, a droga pode desencadear transtornos psiquiátricos graves em indivíduos que já tenham problemas psicóticos ou neuróticos. Assim como outros compostos psicoativos, tanto as expectativas do usuário como o contexto ambiental são determinantes importantes do tipo e da gravidade dos efeitos da intoxicação por maconha.

A exemplo do abuso de cocaína, opioides e álcool, os usuários crônicos de maconha podem perder o interesse por objetivos comuns socialmente desejáveis e dedicar progressivamente mais tempo à aquisição e ao uso da droga. No entanto, o THC não causa uma "síndrome amotivacional" específica e única. A extensão de sintomas às vezes atribuídos ao uso de maconha é difícil de distinguir da depressão leve a moderada e das disfunções da maturidade com frequência associadas à adolescência prolongada. Relatou-se que o uso crônico de maconha aumenta o risco de sintomas psicóticos em indivíduos com história pregressa de esquizofrenia. As pessoas que começam a fumar maconha antes dos 17 anos de idade podem exibir déficits cognitivos mais pronunciados e também podem estar sob risco mais alto de problemas de abuso de álcool e de várias drogas em idades mais avançadas, mas o papel da maconha nessa sequência é incerto.

Os efeitos agudos das alternativas de ervas com maconha baseiam-se principalmente nos relatos de casos e incluem ansiedade, agitação, delírios, paranoia e psicose. A extensão até onde esses sintomas refletem efeitos da droga ou exacerbação de um transtorno psiquiátrico subjacente costuma ser difícil de determinar.

EFEITOS FÍSICOS

Hiperemia conjuntival e taquicardia são os sinais físicos concomitantes imediatos mais frequentes da maconha fumada. A tolerância à taquicardia induzida pela maconha desenvolve-se rapidamente entre os usuários regulares. Não obstante, a maconha fumada pode desencadear angina em pessoas com história de insuficiência coronariana. A angina induzida pelo exercício pode aumentar após o uso de maconha em uma extensão maior do que o tabagismo. Os pacientes cardiopatas devem ser enfaticamente aconselhados a não fumar maconha nem consumir compostos de *Cannabis*.

Diminuições significativas na capacidade vital pulmonar foram observadas em fumantes regulares diários de maconha. Como a maconha fumada geralmente envolve a inalação profunda e a retenção prolongada da fumaça de maconha, pode-se desenvolver irritação brônquica crônica. A diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono em uma única incursão (D_{CO}) é maior em pessoas que fumam maconha e tabaco do que em fumantes de tabaco.

Embora a maconha também esteja associada a uma série de outros efeitos adversos, muitos desses estudos aguardam replicação e confirmação. Uma correlação relatada entre o uso crônico de maconha e diminuição dos níveis de testosterona em homens não foi confirmada. Relataram-se diminuição da contagem e motilidade dos espermatozoides e alterações morfológicas dos espermatozoides após o uso de maconha. Estudos prospectivos encontraram correlação entre a diminuição do crescimento e do desenvolvimento fetais e o uso maciço de maconha durante a gestação. A maconha também foi implicada em alterações no sistema imunológico; em anormalidades cromossômicas; e na inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas; contudo, tais achados não foram confirmados nem relacionados com algum efeito fisiológico específico em humanos. As alternativas de ervas com maconha produzem muitos dos efeitos da maconha, como hiperemia conjuntival e taquicardia.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FÍSICA

Os usuários habituais de maconha podem desenvolver tolerância aos efeitos psicoativos da maconha, e em seguida fumam com mais frequência e tentam obter compostos de *Cannabis* mais potentes. A tolerância aos efeitos fisiológicos da maconha desenvolve-se a diferentes taxas; por exemplo, a tolerância à taquicardia desenvolve-se de forma bem mais lenta do que a tolerância à hiperemia conjuntival induzida por maconha. A tolerância aos efeitos comportamentais e fisiológicos da maconha diminui rapidamente com o término de uso da droga.

Uma síndrome distinta de abstinência foi documentada em usuários crônicos de *Cannabis*, e a gravidade dos sintomas está relacionada com a dose e a duração do uso. Esses sintomas costumam atingir um pico vários dias após a cessação do uso crônico e incluem irritabilidade, anorexia e distúrbios do sono. Os sinais e sintomas de abstinência observados nos usuários crônicos de maconha em geral são relativamente leves em comparação com aqueles observados nos usuários contumazes de opioides e álcool, e raras vezes exigem intervenção clínica ou farmacológica. Entretanto, síndromes de abstinência mais graves e prolongadas podem ocorrer após o uso contínuo de compostos de *Cannabis* de alta potência. Ainda não foram realizados estudos sistemáticos sobre tolerância e dependência física às alternativas de ervas com maconha. O grande número de canabinoides sintéticos disponíveis para combinação com cerca de 20 ervas apresenta um desafio desencorajador para análise.

USO TERAPÊUTICO DA MACONHA

Acredita-se que a maconha, administrada na forma de cigarros ou canabinoides orais sintéticos (dronabinol), teria uma série de propriedades medicinais clinicamente úteis. Tais propriedades incluem efeitos antieméticos em pacientes sob quimioterapia, efeitos promotores do apetite em pacientes com Aids, redução da pressão intraocular no glaucoma e redução da espasticidade na esclerose múltipla e em outros distúrbios neurológicos. Com a possível exceção da caquexia relacionada com a Aids, nenhum desses atributos dos compostos de maconha tem superioridade óbvia aos outros tratamentos facilmente disponíveis.

METANFETAMINA

A metanfetamina também é chamada de “*meth*”, “*speed*”, “*crank*”, “*chalk*”, “*ice*”, “*glass*” ou “cristal”. A metanfetamina é um liberador de monoamina de ação mista com atividade nos sistemas da dopamina, serotonina e norepinefrina. Considerava-se que a metanfetamina ficava atrás apenas da cocaína como uma ameaça de droga para a sociedade pelo Departamento de Justiça dos EUA em 2009. As internações para tratamento por metanfetamina mais que duplicaram entre 1998 e 2007, e os adultos jovens (idades entre 18 e 25 anos) apresentam as taxas de uso mais altas. Em 2011, cerca de 439.000 pessoas relataram uso corrente de metanfetamina nos EUA, e as admissões em pronto-socorro envolvendo anfetaminas/metanfetaminas totalizaram 160.000. O abuso persistente de metanfetamina continua apesar da apreensão de drogas, dos fechamentos de laboratórios clandestinos que produzem metanfetamina ilegalmente e de um aumento nos programas de prevenção do abuso de metanfetamina.

A metanfetamina pode ser usada por via fumada, inalação, injeção IV ou administração oral. Os indivíduos que consomem metanfetamina abusivamente afirmam que o uso dessa droga induz sensações de euforia e diminui a fadiga. As consequências adversas do uso de metanfetamina incluem cefaleia, dificuldade de concentração, inapetência, dor abdominal, vômitos ou diarreia, distúrbio do sono, comportamento paranoide ou agressivo e psicose. O abuso crônico de metanfetamina pode resultar em cáries dentárias graves, descritas como dentes escuros, apodrecidos. A toxicidade grave que põe em risco a vida pode incluir hipertensão, arritmias ou insuficiência cardíaca, hemorragia subaracnóidea, acidente vascular encefálico isquêmico, hemorragia intracerebral, convulsões ou coma.

As metanfetaminas aumentam a liberação de neurotransmissores monoamínicos (dopamina, norepinefrina e serotonina) dos neurônios pré-sinápticos. Acredita-se que os efeitos eufóricos e de reforço dessa classe de drogas sejam mediados pela dopamina e pelo sistema mesolímbico, enquanto os efeitos cardiovasculares estão relacionados com a norepinefrina. Os exames de ERM sugerem que o abuso crônico pode lesionar as áreas frontais e os núcleos da base.

O tratamento da *overdose* aguda de metanfetamina é basicamente sintomático. O cloreto de amônio pode ser útil para acidificar a urina e aumentar a depuração da droga. A hipertensão pode responder ao nitroprussiato de sódio ou a antagonistas α-adrenérgicos. Os sedativos podem reduzir a agitação e outros sinais de hiperatividade do sistema nervoso. O tratamento da dependência crônica de metanfetamina pode ser instituído em ambiente hospitalar ou ambulatorial por meio de estratégias semelhantes às descritas antes para uso abusivo de cocaína.

O MDMA é um derivado da metanfetamina também chamado de *ecstasy* ou *Molly*. O uso relatado de MDMA nos EUA aumentou de 615.000 pessoas em 2005 para quase 869.000 pessoas em 2012. As internações envolvendo MDMA totalizaram mais de 22.000 em 2011. O *ecstasy* geralmente é ingerido por via oral, mas pode ser injetado ou inalado, e seus efeitos duram 3 a 6 horas. O MDMA tem efeitos semelhantes aos da anfetamina, como alucinações visuais e auditivas vívidas e outras distorções da percepção. Estudos recentes indicam que o uso de MDMA está associado com prejuízo cognitivo e de memória. O MDMA pode induzir hipertermia e pressão arterial elevada, convulsões, coma e morte. Os sintomas de abstinência após a cessação do uso podem incluir bruxismo, ansiedade, perda de apetite, insônia e febre. As consequências de longo prazo do uso recreacional de MDMA por pessoas jovens não são muito conhecidas.

CATINONAS SINTÉTICAS (SAIS DE BANHO)

O surgimento rápido do abuso da catinona sintética durante 2010 foi acompanhado por inúmeros relatos de efeitos clínicos e psiquiátricos adversos, suicídios e mortes. As notificações para centros de intoxicação e agências de saúde aumentaram de cerca de 300 em 2010 para mais de 6.000 em 2011. Em 2011, a Drug Enforcement Administration classificou três catinonas sintéticas comumente usadas de maneira abusiva (mefedrona [4-metil metcatinona], MDPV [3,4-metilenedioxi pirovalerona], e metilona) como compostos de Lista I sem uso clínico aceito e um alto potencial para uso abusivo. No entanto, as catinonas sintéticas estão prontamente disponíveis na internet, bem como em lojas de conveniência, postos de gasolina e lojas de psicotrópicos legais. Essas drogas são comercializadas sob uma variedade de nomes em inglês como *Vanilla Sky*, *Purple Wave*, *Blue Silk*, *White Lightening* e *Snow Leopard*. As restrições de regulação são contornadas com a rotulagem dos produtos como ervas, inseticidas, limpadores de piscinas e sais de banho com o qualificador “não indicado para consumo humano”.

A catinona é o ingrediente psicoativo primário em folhas de khat. A mastigação das folhas do arbusto de khat (*Catha edulis*) produz efeitos estimulantes e eufóricos leves e continua sendo uma prática comum no leste da África que persistiu durante séculos. A catinona é estruturalmente semelhante à anfetamina, e a mefedrona é estruturalmente semelhante à metanfetamina. As catinonas, assim como as anfetaminas, inibem os transportadores de dopamina, serotonina e norepinefrina em vários graus, e isso provavelmente é responsável pelas variações dos efeitos comportamentais observados. Os efeitos dos derivados da catinona são frequentemente descritos como semelhantes aos efeitos do MDMA ou *ecstasy*. As catinonas sintéticas podem ser inaladas, cheiradas, injetadas ou tomadas por via oral. Essas drogas podem ser tomadas repetidamente ao longo de horas em episódios que duram horas ou dias. O início dos efeitos após ingestão oral é relativamente rápido para MDPV (15 a 30 minutos) e ligeiramente mais lento para mefedrona e metilona (30 a 45 minutos). A duração da ação varia de 2 a 5 ou 7 horas. Após a inalação de mefedrona, os efeitos ocorrem em minutos e duram apenas 1 hora ou menos, mas as alterações do humor podem persistir por vários dias. A avaliação dos efeitos neurotóxicos do uso abusivo prolongado de catinona sintética está apenas começando, e as consequências de longo prazo são desconhecidas.

Os efeitos subjetivos positivos relatados das catinonas sintéticas incluem euforia, melhora da energia, estado de alerta, sociabilidade e aumento da sensibilidade a música e outras experiências sensoriais. Os efeitos subjetivos negativos relatados incluem agitação, alucinações visuais e auditivas, ataques de ansiedade e pânico, delírios paranoides, desorientação, depressão e ideação suicida. Os observadores relatam irritabilidade, agressão, comportamento violento, tremores e convulsões. As evidências clínicas dos efeitos adversos incluem disfunção cardiovascular e parada cardíaca, hipertensão, hipertermia, náuseas e vômitos e anorexia. Não há antagonista específico para intoxicação pela catinona sintética. Os pacientes com hipertermia grave, convulsões e arritmia são emergências clínicas e devem ser tratados em um hospital. A sedação com benzodiazepínicos pode ser útil para tratamento de agitação, convulsões, agressão e outros sintomas relacionados. Medicamentos antipsicóticos podem ser necessários para o tratamento de sintomas psiquiátricos graves e persistentes.

DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO (LSD)

A descoberta dos efeitos psicodélicos do LSD levou a uma epidemia de uso abusivo de LSD durante a década de 1960. A imposição de restrições rigorosas na fabricação e distribuição de LSD [classificado como substância da Lista I pela Food and Drug Administration (FDA)] e o reconhecimento público de que as experiências psicodélicas induzidas por LSD eram um perigo para a saúde resultaram em uma redução no uso abusivo de LSD. O LSD ainda permanece popular entre adolescentes e adultos jovens, com indício de que o uso de LSD entre pessoas jovens aumentou em algumas áreas nos EUA. Em 2011, cerca de 358.000 pessoas usaram LSD, enquanto 200.000 e 271.000 pessoas relataram uso de LSD em 2003 e 2007, respectivamente.

O LSD é um alucinógeno muito potente; doses orais de apenas 20 µg podem induzir efeitos psicológicos e fisiológicos profundos. Taquicardia, hipertensão, midríase, tremor e hipertermia ocorrem minutos após a administração oral de 0,5 a 2 µg/kg. Diversas alterações bizarras e muitas vezes conflitantes da percepção e do humor, incluindo ilusões visuais, sinestesias e extrema labilidade do humor, geralmente ocorrem em 30 minutos após a ingestão de LSD. Esses efeitos do LSD podem persistir por 12 a 18 horas, embora sua meia-vida seja de apenas 3 horas.

As consultas no setor de emergência envolvendo LSD totalizaram quase 5.000 em 2011. A emergência clínica aguda mais frequente associada ao uso de LSD é o episódio de pânico (*bad trip*), que pode persistir por até 24 horas. O tratamento desse problema é mais bem-realizado por orientação solidária (conversação) e, se necessário, administração de baixas doses de ansiolíticos. As consequências adversas do uso crônico de LSD incluem risco aumentado de psicose esquizofreniforme e perturbações na função de memória, na capacidade de resolução de problemas e no raciocínio abstrato. O tratamento desses distúrbios é mais bem conduzido em unidades psiquiátricas especializadas.

A tolerância desenvolve-se rapidamente para alterações induzidas pelo LSD na função psicológica quando o fármaco é usado uma ou mais vezes por dia durante mais de 4 dias. A retirada abrupta após uso continuado não produz sinais ou sintomas de abstinência. Não há relatos de morte causada pelos efeitos diretos do LSD.

FENCICLIDINA (PCP)

A PCP, um derivado da cicloexilamina, é amplamente utilizada na medicina veterinária para imobilizar por curto tempo animais de grande porte e às vezes é descrita como anestésico dissociativo. Liga-se aos receptores ionotrópicos de NMDA no sistema nervoso, bloqueando a corrente iônica por meio desses canais. A PCP é facilmente sintetizada e é abusada principalmente por pessoas jovens e usuários de várias drogas. É usada por via oral, via fumada, inalação ou por injeção IV. Também é usada como adulterante no THC, no LSD, na anfetamina ou na cocaína. A preparação de rua mais comum, o *pó de anjo*, é um granulado branco que contém 50 a 100% da droga. Doses baixas (5 mg) provocam agitação, excitação, incoordenação motora, disartria e analgesia. Os sinais físicos de intoxicação podem incluir nistagmo horizontal ou vertical, rubor, sudorese e hiperacusia. As alterações comportamentais incluem distorções da imagem corporal, desorganização do pensamento e sensações de alienação. Doses mais altas de PCP (5 a 10 mg) podem acarretar salivação profusa, vômitos, mioclonias, febre, estupor ou coma. Doses ≥10 mg causam convulsões, opistótono e postura de descerebração, que podem ser seguidos de coma prolongado.

Em 2011, mais de 75.000 admissões em enfermarias de emergência envolveram PCP. O diagnóstico de *overdose* de PCP é difícil porque os sintomas iniciais do paciente (ansiedade, paranoia, delírios e alucinações) podem sugerir uma reação esquizofrênica aguda. A confirmação do uso de PCP é possível pela determinação de seus níveis no soro ou na urina. Ensaios para PCP estão disponíveis na maioria dos centros toxicológicos. A PCP permanece na urina por 1 a 5 dias após a ingestão de uma dose alta.

A *overdose* de PCP exige medidas de suporte à vida de emergência, que envolvem o tratamento do coma, das convulsões e da depressão respiratória em unidade de terapia intensiva. Não há antídoto ou antagonista específico para a PCP. A excreção corporal de PCP pode ser aumentada por lavagem gástrica e acidificação da urina. A morte por overdose de PCP pode ocorrer em consequência de alguma combinação de hipersecreção faríngea, hipertermia, depressão respiratória, hipertensão grave, convulsões, encefalopatia hipertensiva e hemorragia intracerebral.

A psicose aguda associada ao uso de PCP deve ser considerada uma emergência psiquiátrica, uma vez que os pacientes podem estar em alto risco de suicídio ou violência extrema contra outras pessoas. Os fenotiazínicos não devem ser usados no tratamento porque potencializam os efeitos anticolinérgicos da PCP. O haloperidol (5 mg IM) é administrado a cada hora para induzir supressão do comportamento psicótico. A PCP, assim como o LSD e a mescalina, provoca vasospasmo das artérias cerebrais em doses relativamente baixas. Mostrou-se que o uso crônico de PCP induz insônia, anorexia, alterações comportamentais graves e, em alguns casos, esquizofrenia crônica.

SALVIA DIVINORUM

Esta erva de ocorrência natural entrou recentemente no espectro dos alucinógenos. Assim como a PCP e o *ecstasy*, ela pode produzir alterações profundas no humor, alucinações e percepções distorcidas. Essa droga está disponível na internet e é conhecida por uma variedade de nomes em inglês, como *magic mint, mystic sage, Mariana Pastora* e *purple sticky*. A droga foi adicionada pela primeira vez às National Surveys on Drug Use and Health anuais de 2006, e seu uso está aumentando. Entre 2006 e 2011, o número estimado de usuários nos EUA quase triplicou, atingindo mais de 5.000 pessoas.

O ingrediente ativo é a salvinorina A, um agonista seletivo do receptor de opioide kappa que tem uma gama de efeitos como alucinações, sedação, analgesia e depressão. Os sintomas alucinatórios podem ser associados a ansiedade intensa e agitação grave que pode ser tratada com benzodiazepínicos. De maneira importante, esse agonista do receptor opioide kappa não produz depressão respiratória, e nenhuma alteração significativa na pressão arterial ou frequência cardíaca foi relatada em um estudo clínico com indivíduos saudáveis.

O extrato de salvinorina A ou folhas amassadas da planta *Salvia divinorum* podem ser mastigados e absorvidos através da membrana bucal ou inalados durante fumo. O início do *high* ocorre 5 a 10 minutos após a mastigação e 30 segundos após a inalação. A duração do efeito é relativamente breve, em geral 15 a 20 minutos. No entanto, se a droga for tomada com álcool ou outros alucinógenos, a duração e a intensidade dos efeitos adversos podem ser aumentadas. Os efeitos da droga são relatados como semelhantes àqueles da cetamina, LSD e maconha.

OUTRAS DROGAS DE USO ABUSIVO

Inúmeras outras drogas farmacologicamente diversas de uso abusivo são muitas vezes chamadas de “*club drugs*” porque costumam ser usadas em bares, *shows* e festas *rave*. As *club drugs* comumente usadas incluem flunitrazepam, GHB e cetamina, sendo descritas adiante. Metanfetamina, MDMA e LSD também são consideradas *club drugs* e foram descritas antes neste capítulo. O abuso de *club drugs* em doses altas, sobretudo em combinação com álcool, pode ser letal e deve ser tratado como emergência médica. A GHB e a cetamina podem ser identificadas no sangue, e o flunitrazepam pode ser identificado na urina e em amostras de cabelo. A toxicidade do flunitrazepam e do GHB pode ser tratada com antagonistas nos receptores benzodiazepínicos e de ácido γ-aminobutírico B ($GABA_B$), respectivamente.

O *flunitrazepam* é um derivado benzodiazepínico usado principalmente para tratamento da insônia, mas tem potencial de abuso significativo devido a seus efeitos hipnóticos, ansiolíticos e produtores de amnésia fortes. É uma *club drug* comumente chamada de “droga do estupro” ou “boa noite, cinderela”. A droga aumenta a atividade do receptor $GABA_A$, e a *overdose* pode ser tratada com flumazenil, um antagonista do receptor benzodiazepínico. O flunitrazepam costuma ser usado por via oral, mas pode ser inalado ou injetado. O uso concomitante de álcool ou opioides é comum e aumenta os efeitos sedativos e hipnóticos do flunitrazepam e também o risco de acidentes automobilísticos. A *overdose* pode produzir depressão respiratória potencialmente fatal e coma. A cessação abrupta após uso crônico pode resultar em uma síndrome de abstinência de benzodiazepínicos que consiste em ansiedade, insônia, pensamento desordenado e convulsões.

O *GHB* é um fármaco sedativo aprovado pela FDA para o tratamento de narcolepsia. É classificado como *club drug*, algumas vezes é usado em combinação com álcool ou outras drogas de abuso, e foi implicado em casos de estupro. Também é usado por fisioculturistas como estimulante do hormônio do crescimento. O GHB em geral está disponível como líquido, é tomado por via oral e não tem cor ou odor distintivos. Suas propriedades estimulantes são atribuídas à atividade agonista no receptor de GHB, mas também tem efeitos sedativos em doses altas que refletem sua atividade nos receptores $GABA_B$. Os antagonistas de $GABA_B$ podem reverter os efeitos sedativos de GHB, e os antagonistas opioides (naloxona, naltrexona) podem atenuar os efeitos de GHB na liberação da dopamina. Doses baixas de GHB podem produzir euforia e desinibição, enquanto doses altas resultam em náuseas, agitação, convulsões e sedação que podem levar a inconsciência e morte por depressão respiratória. Em 2011, mais de 2.400 admissões ao setor de emergência envolveram GHB.

A c*etamina* (Ketaset, Ketalar) é um anestésico dissociativo, semelhante à PCP. Na medicina veterinária, é usada para imobilização breve. Na medicina clínica, é usada para sedação, analgesia e para suplementar anestesia. A cetamina aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, com menos depressão respiratória do que outros anestésicos. A popularidade da cetamina como *club drug* parece refletir sua capacidade de induzir um estado dissociativo e sensações de despersonalização, acompanhadas de alucinações intensas e amnésia subsequente. Pode ser administrada por via oral, via fumada (em geral em combinação com tabaco e/ou maconha) ou por injeção IV ou IM. Assim como a PCP, liga-se aos receptores de NMDA e atua como um antagonista de NMDA não competitivo. Em 2011, a cetamina foi responsável por 1.550 admissões ao setor de emergência. A cetamina tem um perfil complexo de ação e parece ser útil como antidepressivo em pacientes resistentes ao tratamento e como analgésico nos pacientes com dor crônica. O impacto verdadeiro do uso recreacional crônico sobre a memória continua controverso.

USO ABUSIVO DE VÁRIAS DROGAS

Embora alguns usuários de drogas possam preferir uma droga específica, o uso concomitante de várias drogas é comum. O uso de várias drogas em geral envolve substâncias que podem ter efeitos farmacológicos diferentes da droga preferida. Por exemplo, o uso concomitante de compostos diferentes como estimulantes e opioides ou estimulantes e álcool é comum. A diversidade de combinações relatadas no uso de drogas sugere que a obtenção de uma alteração subjetiva no estado, em vez de qualquer direção particular da alteração (estimulação ou sedação), pode ser o reforço primário no uso abusivo de várias drogas. Também há evidências de que a intoxicação por álcool, opiáceos e cocaína está associada a aumento do tabagismo. A nicotina e a cocaína aumentam os efeitos uma da outra em estudos laboratoriais clínicos, e esta combinação de drogas mantém níveis significativamente mais altos de autoadministração do que a droga isoladamente em modelos pré-clínicos de adição. Há relativamente poucos estudos controlados sobre as interações de várias drogas. Entretanto, o uso combinado de cocaína, heroína e álcool aumenta o risco de efeitos tóxicos e consequências clínicas adversas. De maneira semelhante, alguns alucinógenos (MDMA, LSD) e *club drugs* (GHB, cetamina, flunitrazepam) são usados em várias combinações com um aumento associado das consequências tóxicas.

Um determinante dos padrões de uso de várias drogas é a disponibilidade relativa e o custo. Por exemplo, o abuso de álcool, com suas complicações clínicas concomitantes, é um dos problemas mais graves encontrados nos dependentes em remissão de heroína que participam de programas de manutenção com metadona. O abuso de cocaína frequentemente aumenta durante a manutenção com metadona.

O médico deve reconhecer que a perpetuação do uso abusivo de várias drogas e a dependência química não necessariamente são sintomas de um transtorno emocional subjacente. Nem o alívio da ansiedade nem a redução da depressão são responsáveis pelo início e pela perpetuação do abuso de várias drogas. Depressão grave e ansiedade são efeitos do abuso de várias drogas na mesma frequência em que são suas causas. Curiosamente, algumas consequências adversas do uso de drogas podem ser o reforço e a contribuição da continuação do uso abusivo de várias drogas.

O tratamento adequado do uso abusivo de várias drogas exige, assim como outras formas de dependência química, programas inovadores de intervenção. A primeira etapa no tratamento bem-sucedido é a desintoxicação, processo que pode ser difícil quando diversas drogas com ações farmacológicas diferentes (p. ex., álcool, opiáceos e cocaína) foram usadas de maneira abusiva. Como os pacientes podem não lembrar ou mesmo negar o uso simultâneo de várias drogas, a avaliação diagnóstica sempre deve incluir análise da urina para detecção qualitativa de substâncias psicoativas e seus metabólitos. O tratamento do abuso de várias drogas muitas vezes requer hospitalização ou assistência domiciliar durante a desintoxicação e a fase inicial da abstinência das drogas. Quando possível, devem-se usar unidades especializadas para assistência e tratamento de pessoas com dependência química. A desintoxicação ambulatorial dos pacientes que usam abusivamente várias drogas não tem tendência a ser eficaz e pode aumentar o risco de consequências clínicas perigosas.

Os transtornos por abuso de drogas muitas vezes respondem a tratamento efetivo, porém os períodos de recaída podem ocorrer de maneira imprevisível. O médico deve continuar a ajudar os pacientes durante episódios de recaída com compaixão e compreensão. O médico e o paciente devem reconhecer que o uso recorrente ocasional da droga não é incomum nesse complexo transtorno do comportamento.

---

[1] N. de R.T. *Crash* corresponde aos sintomas logo após o uso de cocaína (fissura, depressão, agitação, cansaço, sono). Dura até 5 dias.

[2] N. de R.T. *High* é o estado de extrema euforia gerado pela cocaína ou heroína.

470

Dependência de nicotina

David M. Burns

O uso da folha de tabaco para criar e satisfazer a dependência de nicotina foi apresentado a Colombo pelos norte-americanos nativos e disseminou-se rapidamente na Europa. O uso de tabaco em cigarros, contudo, apenas tornou-se popular no século XX, sendo, portanto, um fenômeno moderno, assim como a epidemia das doenças causadas por essa forma de uso do tabaco.

A nicotina é o principal componente do tabaco responsável por sua característica de gerar dependência, mas outros componentes do fumo e associações comportamentais contribuem para a força da dependência. Os fumantes dependentes regulam sua ingestão de nicotina ajustando a frequência e a intensidade do uso de tabaco para obter os efeitos psicoativos desejados e evitar a abstinência.

O tabaco curado não queimado usado oralmente contém nicotina, carcinógenos e outras toxinas capazes de causar doença gengival, câncer oral e de pâncreas e um aumento no risco de cardiopatias. Quando o tabaco é queimado, a fumaça resultante contém, além da nicotina, mais de 7.000 outros compostos que se originam da volatilização, da pirólise e da pirossíntese do tabaco e vários aditivos químicos usados na fabricação de diferentes produtos de tabaco. A fumaça compõe-se de um aerossol fino e uma fase de vapor; as partículas aerossolizadas têm uma variedade de tamanhos que leva ao depósito nas vias respiratórias e superfícies alveolares dos pulmões. O agregado de substâncias particuladas, após a subtração da nicotina e da umidade, é chamado de alcatrão.

O pH alcalino da fumaça das misturas de tabaco utilizadas em cachimbos e charutos possibilita a absorção suficiente de nicotina pela mucosa oral para satisfazer a necessidade que o fumante tem dessa droga. Portanto, os fumantes de cachimbo e charuto tendem a não inalar a fumaça até os pulmões, limitando a exposição tóxica e carcinogênica (e taxas aumentadas de doenças) em grande parte às vias respiratórias superiores no caso da maioria dos usuários desses produtos. O pH ácido da fumaça gerada pelo tabaco usado em cigarros reduz drasticamente a absorção de nicotina na boca, exigindo do fumante a inalação da fumaça até a superfície maior dos pulmões a fim de absorver quantidades de nicotina suficientes para satisfazer a dependência. A mudança para o uso do tabaco em cigarros, com resultante aumento do depósito de fumaça no pulmão, criou a epidemia de cardiopatias, doença pulmonar e câncer de pulmão que domina as manifestações das atuais doenças causadas pelo tabaco.

Vários genes estão associados à dependência de nicotina. Alguns reduzem a depuração da nicotina, e outros têm sido associados a uma probabilidade maior de tornar-se dependente de tabaco e outras drogas, bem como a uma incidência mais alta de depressão. As taxas de cessação do tabagismo aumentaram, e as taxas de dependência de nicotina caíram acentuadamente desde meados da década de 1950, o que sugere a importância de outros fatores que não a genética. É mais provável que a suscetibilidade genética influa na probabilidade de que a experimentação com tabaco na adolescência leve à dependência na idade adulta.

A prevalência de tabagismo no adulto declinou para cerca de 19% nos Estados Unidos (EUA), com 20 a 40% desses fumantes não fumando todos os dias. A prevalência de tabagismo entre homens está caindo, mas permanece alta na maioria dos países asiáticos, com prevalência crescente de fumo entre as mulheres naqueles países. As mais altas taxas de tabagismo e as menores taxas de cessação são observadas nos países do leste europeu. Particularmente preocupante é a rápida elevação da taxa de tabagismo observada no mundo em desenvolvimento. O programa Framework Convention on Tobacco Control, da Organização Mundial de Saúde, está promovendo métodos eficazes de controle do fumo nesses países com a esperança de evitar uma futura epidemia de doenças relacionadas com o tabaco.

MANIFESTAÇÕES PATOLÓGICAS DO TABAGISMO

Mais de 400.000 indivíduos morrem prematuramente todos os anos nos EUA devido ao uso de cigarros, o que representa quase uma em cada cinco mortes no país. Cerca de 40% dos fumantes de cigarros vão morrer prematuramente devido ao tabagismo, a menos que consigam abandoná-lo.

As principais doenças causadas pelo fumo são citadas no **Quadro 470.1**. A incidência de doenças relacionadas com o fumo em fumantes comparados com indivíduos que jamais fumaram (risco relativo) é maior em idades mais jovens, em particular para coronariopatia e acidente vascular encefálico (AVE). Na idade mais avançada, a taxa básica de doenças em não fumantes aumenta, diminuindo a contribuição fracionada de fumo e o risco relativo; porém, as taxas de excesso absoluto de mortalidade das doenças encontradas em fumantes *versus* não fumantes aumentam com o avançar da idade. O dano de órgãos causado pelo tabagismo e o número de fumantes que morrem devido ao fumo são maiores entre idosos, como se esperaria em um processo de doença cumulativa.

QUADRO 470.1 **RISCOS RELATIVOS PARA FUMANTES ATUAIS DE CIGARROS**

	Fumantes atuais

Doença ou condição	Homens	Mulheres
Doença arterial coronariana		
35-64 anos de idade	2,8	3,1
Idade ≥ 65 anos	1,5	1,6
Doença vascular cerebral		
35- 64 anos de idade	3,3	4
Idade ≥65 anos	1,6	1,5
Aneurisma aórtico	6,2	7,1
Obstrução crônica das vias respiratórias	10,6	13,1
Câncer		
Pulmões	23,3	12,7
Laringe	14,6	13
Lábio, cavidade oral, faringe	10,9	5,1
Esôfago	6,8	7,8
Bexiga, outros órgãos urinários	3,3	2,2
Rins	2,7	1,3
Pâncreas	2,3	2,3
Estômago	2	1,4
Fígado	1,7	1,7
Colorretal	1,2	1,2
Colo uterino		1,6
Leucemia mieloide aguda	1,4	1,4
Síndrome de morte súbita do lactente		2,3
Síndrome da angústia respiratória neonatal		1,3
Baixo peso ao nascer		1,8

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os fumantes de cigarros são mais propensos do que os não fumantes a desenvolver aterosclerose de grandes vasos, assim como doença de pequenos vasos. Em torno de 90% das doenças vasculares periféricas na população não diabética são atribuídas ao tabagismo, bem como cerca de 50% dos aneurismas de aorta. Por outro lado, 20 a 30% das coronariopatias e cerca de 10% dos casos de AVE isquêmico ou hemorrágico são causados pelo fumo. Há uma interação multiplicadora entre o fumo de cigarros e outros fatores de risco cardíacos, de modo que o aumento no risco provocado pelo fumo entre indivíduos com hipertensão arterial ou hiperlipidemia é substancialmente maior do que o incremento no risco produzido pelo fumo em indivíduos sem esses fatores de risco.

Além de sua função na promoção de aterosclerose, o tabagismo também aumenta a probabilidade de infarto do miocárdio e morte súbita cardíaca ao promover a agregação plaquetária e a oclusão vascular. A reversão desses efeitos pode explicar o benefício rápido da cessação do tabagismo para um novo evento coronariano demonstrável entre aqueles que sobreviveram a um primeiro infarto do miocárdio. Esse efeito também pode explicar as taxas substancialmente mais altas de oclusão do enxerto entre fumantes contumazes após cirurgia de revascularização por doença vascular cardíaca ou periférica.

A cessação do tabagismo reduz o risco de um segundo evento coronariano dentro de 6 a 12 meses; as taxas de primeiro infarto do miocárdio e morte devida a coronariopatia também declinam nos primeiros anos após a cessação entre aqueles sem história cardiovascular prévia. Quinze anos após a cessação, o risco de um novo infarto do miocárdio ou morte devida a coronariopatia em fumantes antigos é semelhante ao das pessoas que nunca fumaram.

CÂNCER

O tabagismo causa câncer de pulmão, cavidade oral, naso, oro e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado (hepatocelular), cólon e reto, rim (corpo e pelve), ureter, bexiga e colo uterino, e também causa leucemia mielocítica. Evidências sugerem que o tabagismo pode exercer um papel no aumento do risco de câncer de mama. Não parece haver um elo causal entre o tabagismo e o câncer de endométrio, e há um risco menor de câncer uterino entre mulheres na pós-menopausa que fumam. Os riscos de câncer aumentam com o aumento do número de cigarros fumados por dia e com a duração do tabagismo. Além disso, há interações sinérgicas entre o tabagismo e o uso de álcool para câncer da cavidade oral e esôfago. Várias exposições ocupacionais também aumentam sinergicamente o risco de câncer entre fumantes, mais notavelmente exposição ocupacional ao asbesto e ao radônio.

A cessação do fumo reduz o risco de câncer relativo à continuação do tabagismo, porém mesmo 20 anos após a interrupção há um risco modesto persistente de câncer de pulmão.

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

O tabagismo é responsável por 90% dos casos de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em 1 a 2 anos do início do tabagismo regular, muitos fumantes jovens apresentam alterações inflamatórias nas pequenas vias respiratórias, embora as medidas da função pulmonar dessas alterações não predigam o desenvolvimento de obstrução crônica do fluxo aéreo. Após 20 anos de tabagismo, desenvolvem-se alterações fisiopatológicas nos pulmões, as quais progridem proporcionalmente à intensidade e à duração do hábito. A hiperplasia crônica da mucosa das grandes vias respiratórias resulta em tosse produtiva crônica em até 80% dos fumantes com mais de 60 anos de idade. A inflamação crônica e o estreitamento das pequenas vias respiratórias e/ou a digestão enzimática das paredes alveolares resultando em enfisema pulmonar podem causar uma redução do fluxo aéreo expiratório suficiente para ocasionar sintomas clínicos de limitação respiratória em cerca de 15 a 25% dos fumantes.

As alterações nas pequenas vias respiratórias de fumantes jovens são revertidas 1 a 2 anos após a cessação do tabagismo. Também pode haver um pequeno aumento nas medidas do fluxo aéreo expiratório após a cessação entre indivíduos que apresentaram obstrução crônica do fluxo aéreo, mas a principal mudança após a cessação é a desaceleração da taxa de declínio da função pulmonar com o aumento da idade, em vez da normalização da função pulmonar.

GESTAÇÃO

O tabagismo está associado a diversas complicações maternas da gestação: amniorrexe prematura, descolamento prematuro da placenta e placenta prévia; também há pequeno aumento no risco de aborto espontâneo entre as fumantes. Os recém-nascidos de mães fumantes têm maior probabilidade de sofrer parto prematuro, taxa de mortalidade perinatal mais elevada, ser pequenos para a idade gestacional e ter taxas mais altas de síndrome da angústia respiratória neonatal; esses recém-nascidos são mais propensos a morrer de síndrome de morte súbita do lactente e parecem ter atraso do desenvolvimento pelo menos nos primeiros anos de vida.

OUTRAS CONDIÇÕES

O fumo atrasa a cicatrização de úlceras pépticas; aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes, tuberculose ativa, artrite reumatoide, osteoporose, catarata senil e formas neovascular e atrófica de degeneração macular; e resulta em menopausa precoce, enrugamento da pele, litíase biliar e colecistite em mulheres e impotência masculina.

FUMAÇA DE TABACO AMBIENTAL

A exposição por longo prazo à fumaça de tabaco no ambiente aumenta o risco de câncer de pulmão e coronariopatia entre os não fumantes. Também aumenta a incidência de infecções respiratórias, otite média crônica e asma em crianças, além de causar exacerbação da asma infantil. Algumas evidências sugerem que a exposição à fumaça de tabaco ambiental pode aumentar o risco de câncer de mama na pré-menopausa. Os pacientes que continuam fumando durante o tratamento de câncer com quimioterapia ou radiação apresentam desfechos mais precários e sobrevida reduzida.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

O tabagismo pode interagir com uma variedade de outros fármacos **(Quadro 470.2)**. O tabagismo induz o sistema do citocromo P450, que pode alterar a depuração metabólica de fármacos como a teofilina. Isso pode resultar em níveis séricos inadequados em fumantes atendidos em ambulatório quando a dosagem é estabelecida no hospital em situações sem fumo. De modo semelhante, os níveis séricos podem subir quando os fumantes são hospitalizados e não lhes é permitido fumar. Os fumantes também podem ter maior depuração de primeira passagem de fármacos como a lidocaína, e os efeitos estimulantes da nicotina podem reduzir os efeitos dos benzodiazepínicos ou dos betabloqueadores.

QUADRO 470.2 **INTERAÇÕES ENTRE O FUMO E OS FÁRMACOS PRESCRITOS**

Fármaco	Interação
Amitriptilina	Aumento da depuração
Benzodiazepínicos	Menos sedação
Betabloqueadores	Redução do alentecimento da frequência cardíaca e da pressão arterial
Cafeína	Depuração metabólica mais rápida
Clorpromazina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Clomipramina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Clozapina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Dextropropoxifeno	Menos analgesia
Estrogênios (orais)	Aumento da depuração hepática
Flecainida	Aumento da depuração de primeira passagem
Flufenazina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Fluvoxamina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Haloperidol	Diminuição das concentrações séricas[a]
Heparina	Depuração mais rápida
Imipramina	Diminuição das concentrações séricas[a]
Insulina	Retardo da absorção devido à vasoconstrição cutânea
Lidocaína	Aumento da depuração de primeira passagem
Mexiletina	Aumento da depuração de primeira passagem
Naratriptana	Aumento da depuração
Olanzapina	Depuração mais rápida
Pentazocina	Menos analgesia, possivelmente aumento da depuração
Propranolol	Aumento da depuração de primeira passagem
Propoxifeno	Aumento do metabolismo hepático
Rivastigmina	Aumento da depuração
Tacrina	Aumento da depuração
Tacrina	Depuração metabólica mais rápida

Teofilina	Depuração metabólica mais rápida
Tiotixeno	Depuração metabólica mais rápida
Trazodona	Diminuição das concentrações séricas[a]
Verapamil	Aumento da depuração

[a] Implicações clínicas incertas.

OUTRAS FORMAS DE USO DO TABACO

Outras formas importantes de uso do tabaco são rapé úmido depositado entre a bochecha e a gengiva, tabaco de mascar, cachimbos e charutos e, recentemente, o bidi (tabaco envolvido em folha de tendu ou temburni, bastante usado na Índia), cigarros de cravo-da-índia e cachimbos de água. O uso de tabaco oral acarreta doença gengival e pode resultar em câncer oral e de pâncreas, assim como em cardiopatia, com diferenças drásticas nos riscos evidentes para produtos usados na África e Ásia se comparados com aqueles dos Estados Unidos e da Europa.

Todas as formas de tabaco queimado geram fumaça tóxica e carcinogênica semelhantes à fumaça de cigarro. As diferenças nas consequências patológicas do uso relacionam-se com a frequência e a profundidade da inalação. O risco de câncer das vias respiratórias superiores é semelhante entre os fumantes de cigarro, cachimbo e charuto, enquanto aqueles que fumaram apenas cachimbo e charuto correm risco muito menor de câncer de pulmão, cardiopatia e doença pulmonar obstrutiva crônica. Contudo, os fumantes de cigarro que mudam para cachimbo ou charuto tendem a inalar a fumaça, o que aumenta o risco; e é provável que a inalação comparável e a frequência de exposição à fumaça de tabaco de qualquer uma dessas formas de uso de tabaco levem a desfechos patológicos comparáveis.

O recrudescimento do uso de charuto, bidi e narguilé entre adolescentes de ambos os sexos levantou preocupações de que essas formas mais antigas de uso de tabaco estejam novamente causando um problema de saúde pública. Diversos dispositivos que estão sendo atualmente vendidos distribuem nicotina por meio de materiais aquecidos eletronicamente, os chamados cigarros eletrônicos. Embora esses dispositivos sejam comercializados como substitutos para os cigarros e como ferramentas para a cessação, a composição do vapor e a distribuição da nicotina variam grandemente de produto para produto, levantando questões tanto de segurança como de eficácia na ausência de uma vigilância regulatória.

CIGARROS COM TEOR REDUZIDO DE ALCATRÃO E NICOTINA

Os cigarros providos de filtro com taxas menores de alcatrão e nicotina medidas em máquinas costumam usar orifícios de ventilação nos filtros e outros recursos de engenharia para reduzir artificialmente as medidas obtidas por máquinas. Os fumantes compensam a taxa reduzida de distribuição de nicotina modificando a maneira como fumam o cigarro ou o número de cigarros fumados por dia, e as distribuições de alcatrão e nicotina não são reduzidas com o uso desses produtos. A mudança do *design* do cigarro que reduz o alcatrão e a nicotina medidos por máquina levam a uma inalação mais profunda da fumaça e um aumento da carcinogenicidade da fumaça inalada pelos fumantes. A apresentação de fumaça mais carcinogênica para porções alveolares do pulmão resultou em um aumento do risco de câncer de pulmão, e possivelmente doença pulmonar obstrutiva crônica, entre fumantes durante as últimas seis décadas. Essa mudança no produto do cigarro também é uma causa do aumento drástico das taxas de adenocarcinoma de pulmão observadas durante os últimos 50 anos. Não houve aumento do risco de câncer de pulmão ou adenocarcinoma de pulmão em não fumantes ao longo do tempo.

CESSAÇÃO

O processo de parar de fumar costuma ser cíclico, às vezes com o fumante fazendo várias tentativas para abandonar e falhando antes de finalmente ser bem-sucedido. Cerca de 70 a 80% dos fumantes gostariam de deixar de fumar. Mais de metade dos fumantes atuais tentou deixar de fumar no último ano, mas apenas 6% deixaram por 6 meses e apenas 3% continuam abstinentes por 2 anos. As intervenções no tabagismo realizadas por clínicos devem incentivar repetidamente os fumantes a abandonarem o tabagismo e usar diferentes formas de auxílio a cada tentativa de cessação, em vez de concentrar-se exclusivamente na cessação imediata na primeira consulta.

O aconselhamento do médico para o paciente abandonar o fumo, em especial na época de uma doença aguda, é um estímulo convincente às tentativas de cessação, e até 50% dos pacientes que são aconselhados a abandonar o tabagismo empreende um esforço nesse sentido. Outros estímulos incluem o custo dos cigarros, as campanhas na mídia e as mudanças nas regras para restringir o fumo no local de trabalho.

INTERVENÇÃO CLÍNICA (QUADRO 470.3)

Todos os pacientes devem ser perguntados sobre se fumam, quanto fumam, por quanto tempo fumam, sua experiência pregressa com a cessação do hábito e se estão atualmente interessados em parar de fumar. A intensidade do tabagismo e o tabagismo em até 30 minutos do despertar são medidas úteis da intensidade da adição à nicotina. Mesmo aqueles que não estão interessados devem ser incentivados e motivados a fazê-lo; receber uma mensagem médica clara, forte e personalizada de que o fumo é uma preocupação importante de saúde; e receber uma oferta de auxílio caso se interessem por cessarem o hábito no futuro. Muitos daqueles que atualmente não expressam interesse por deixar de fumar podem, no entanto, fazer uma tentativa de cessação no ano subsequente. Para aqueles interessados em abandonar o hábito, deve-se negociar uma data para a cessação, em geral não o dia da consulta, mas entre as semanas seguintes, e um membro da equipe de saúde deve fazer um contato subsequente em torno da época da data da cessação. Há uma relação entre o grau de auxílio que um paciente deseja aceitar e o sucesso na tentativa de cessação.

QUADRO 470.3 DIRETRIZES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Ações clínicas

- Pergunte: identifique sistematicamente todos os usuários de tabaco em cada visita
- Aconselhe: recomende enfaticamente que todos os fumantes abandonem o tabagismo
- Identifique os fumantes dispostos a parar de fumar
- Ajude o paciente a cessar o consumo
- Programe acompanhamento

Intervenções farmacológicas eficazes[a]

- Terapias de primeira linha
  - Chiclete de nicotina (1,5)
  - Adesivo de nicotina (1,9)
  - Inalador nasal de nicotina (2,7)
  - Inalador oral de nicotina (2,5)
  - Pastilha de nicotina (2,0)
  - Bupropiona (2,1)
  - Vareniclina (2,7)
- Terapias de segunda linha
  - Clonidina (2,1)
  - Nortriptilina (3,2)

Outras intervenções eficazes[a]

- Aconselhamento por médico ou outro membro da equipe de saúde, 10 minutos (1,3)
- Programa intensivo de cessação do tabagismo (pelo menos 4 a 7 sessões com duração de 20 a 30 minutos ao longo de no mínimo duas semanas e preferencialmente 8 semanas) (2,3)
- Sistema de identificação do *status* de tabagismo com base na assistência clínica (3,1)
- Aconselhamento por não médicos e apoio social por parte da família e dos amigos
- Aconselhamento por telefone (1,2)

[a] O valor numérico entre parênteses é o múltiplo do sucesso na cessação do tabagismo em comparação com nenhuma intervenção.

Há diversos produtos de reposição de nicotina, incluindo adesivos, chicletes e pastilhas vendidos sem prescrição médica, assim como inaladores nasais e orais de nicotina disponíveis sob prescrição. Tais produtos podem ser usados por até 3 a 6 meses, e alguns são concebidos para possibilitar uma redução gradual da dose com a duração crescente da abstinência. Antidepressivos como a bupropiona (300 mg em doses fracionadas por até 6 meses) também se mostraram eficazes, bem como a vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina (dose inicial de 0,5 mg/dia, aumentando para 1 mg 2 vezes/dia no 8º dia; duração do tratamento de até 6 meses). Sintomas psiquiátricos graves, como ideação suicida, foram relatados com vareniclina, resultando em uma advertência da Food and Drug Administration e uma recomendação para supervisão terapêutica mais rigorosa, porém as evidências para estabelecer a frequência dessas respostas e a especificidade de sua associação com vareniclina continuam incertas. Algumas evidências apoiam o uso combinado de terapia de reposição da nicotina (TRN) e antidepressivos, bem como o uso de chicletes ou pastilhas nos momentos de fissura aguda em pacientes que usam adesivos. O pré-tratamento com antidepressivos ou vareniclina é recomendado por uma a duas semanas antes de data da cessação, e o pré-tratamento com produtos de reposição da nicotina também está sendo explorado, assim como a duração mais longa da reposição de nicotina como terapia de manutenção para aqueles que não são bem-sucedidos na cessação com uma duração de uso mais curta. A TRN é instituída em doses diferentes, sendo as doses mais altas recomendadas para os fumantes mais contumazes. A clonidina ou a nortriptilina podem ser úteis para pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico de primeira linha, ou que são incapazes de usar outras terapias. Os antidepressivos são mais eficazes para os pacientes com história de sintomas de depressão.

As recomendações atuais são oferecer tratamento farmacológico, em geral com TRN ou vareniclina, a todos que irão aceitá-lo e fornecer aconselhamento e outra forma de apoio como parte da tentativa de cessação. Existem alguns dados sugerindo que o uso da TRN por prazo mais longo pode possibilitar a cessação do tabagismo em alguns fumantes que são incapazes de fazê-lo com uso mais breve, e que alguns indivíduos são capazes de alcançar a abstinência de tabaco mediante uso crônico da TRN. O simples aconselhamento acerca da cessação por um médico ou sua equipe provavelmente aumenta o sucesso, em comparação com nenhuma intervenção; uma abordagem mais completa com informações, assistência farmacológica e aconselhamento pode triplicar o índice de sucesso na cessação do tabagismo.

Para incorporar assistência à cessação do tabagismo na prática, é necessário mudar a infraestrutura de trabalho. As alterações simples incluem: (1) adicionar questões sobre tabagismo e interesse pela cessação do consumo nos questionários de admissão do paciente, (2) perguntar aos pacientes se fumam, como parte das medições iniciais dos sinais vitais feitas pela equipe do ambulatório, (3) listar o tabagismo como um problema no prontuário médico e (4) programar um contato subsequente com o paciente na data de cessação prevista. Tais alterações são essenciais para a institucionalização da intervenção no tabagismo na situação prática; sem essa institucionalização, as melhores intenções dos médicos para intervir com seus pacientes fumantes frequentemente se perdem na escassez de tempo de um ambulatório movimentado.

PREVENÇÃO

Cerca de 85% dos indivíduos que se tornam fumantes iniciam o comportamento durante a adolescência. Os fatores que promovem o início na adolescência são tabagismo dos pais ou de um irmão mais velho, propaganda e atividades promocionais da indústria de tabaco, a disponibilidade de cigarros e a aceitabilidade social do tabagismo. A necessidade de engrandecer a autoimagem e imitar o comportamento do adulto é maior para adolescentes que apresentam menos validação externa do seu próprio valor, o que pode explicar em parte as enormes diferenças na prevalência de tabagismo na adolescência entre os estratos socioeconômicos e rendimento escolar.

A prevenção do início do tabagismo deve começar cedo, de preferência durante o ensino fundamental. Os médicos que atendem adolescentes devem ser sensíveis à prevalência desse problema mesmo na população pré-adolescente. Os médicos devem perguntar a todos os adolescentes se já experimentaram tabaco ou se fazem uso de cigarros atualmente, reforçar o fato de que a maioria dos adolescentes e adultos não fuma e explicar que todas as formas de tabaco causam adição e são prejudiciais.

471e

Doenças neuropsiquiátricas em veteranos de guerra

Charles W. Hoge

Sequelas neuropsiquiátricas são comuns em veteranos de combates. Os avanços em blindagens pessoais protetoras, veículos blindados, ressuscitação no campo de batalha e velocidade de evacuação para cuidados terciários melhoraram de maneira considerável a chance de sobrevida para lesões causadas pelo combate, resultando em uma percepção maior das "feridas silenciosas" associadas com o serviço em zonas de combate. Embora tenham sido bem documentados problemas psiquiátricos e neurológicos em veteranos de guerras anteriores, os conflitos no Iraque e no Afeganistão iniciados após o 11 de setembro de 2001 foram únicos em termos de nível de comprometimento pelo U.S. Department of Defense (DoD) e Department of Veterans Affairs (VA), Veterans Health Administration (VHA) para apoiar pesquisas à medida que ocorriam as guerras e utilizar o conhecimento com o intuito de guiar o rastreamento populacional, a avaliação e as iniciativas terapêuticas.

Os conflitos do Iraque e do Afeganistão produziram mais de 2,5 milhões de veteranos de combate, muitos dos quais já receberam ou necessitarão de cuidados em instituições médicas governamentais e civis no futuro. Estudos mostraram claramente que o serviço no Iraque e no Afeganistão está associado com taxas muito elevadas de transtornos mentais. Em especial, duas condições têm sido rotuladas como marca registrada dessas guerras: transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e lesão cerebral traumática leve (LCT leve) – também conhecida como concussão. Embora a ênfase particular neste capítulo seja dada ao TEPT e à concussão/LCT leve, é importante compreender que as sequelas neuropsiquiátricas da guerra são muito mais amplas do que essas duas condições. O serviço na guerra está associado com vários problemas de saúde que coexistem e se sobrepõem, havendo necessidade de uma abordagem de tratamento multidisciplinar e centrada no paciente.

EPIDEMIOLOGIA DOS PROBLEMAS PSICOLÓGICOS E NEUROLÓGICOS RELACIONADOS COM A GUERRA

Combatentes nas guerras do Iraque e do Afeganistão se depararam com múltiplos períodos de serviço em dois campos de combate de alta intensidade muito diferentes e, para muitos veteranos, o esforço cumulativo teve impacto negativo sobre saúde, casamentos, paternidade, objetivos educacionais e ocupações civis. O estresse do serviço nesses conflitos também levou a um aumento significativo na taxa de suicídio entre o pessoal dos dois ramos de serviço envolvidos no maior nível de combate em solo (exército, fuzileiros navais).

O serviço em zona de guerra pode envolver um estresse físico extremo em ambientes austeros, privação prolongada de sono, lesões físicas, exposição a eventos com grande ameaça à vida, como dispositivos explosivos, tiroteios, emboscadas, fogo indireto de foguetes e morteiros e poluentes químicos. Determinados eventos, como a perda de um amigo próximo em combate, deixam cicatrizes indeléveis. Todas essas experiências têm efeitos aditivos sobre a saúde provavelmente mediados por mecanismos fisiológicos que envolvem a desregulação de funções neuroendócrinas e do sistema nervoso autônomo (SNA).

Veteranos de praticamente todas as guerras relatam taxas elevadas de problemas físicos generalizados e multissistêmicos, cognitivos e psicológicos, os quais costumam ser o foco do tratamento meses ou anos após o retorno para casa. Esses problemas de saúde multissistêmicos incluem distúrbios do sono, problemas de memória e de concentração, cefaleias, dor musculoesquelética, sintomas gastrintestinais (incluindo refluxo gastresofágico), efeitos residuais de lesões físicas ocorridas na guerra, fadiga, raiva, sintomas de hiperexcitação, hipertensão arterial, taquicardia (algumas vezes associada com sintomas de pânico), problemas sexuais e sintomas associados com TEPT e depressão. Para oferecer um cuidado ideal aos veteranos com esses sintomas, é importante compreender como os sintomas se inter-relacionam e considerar a possibilidade de haver efeitos fisiológicos subjacentes relacionados ao combate.

SINTOMAS PÓS-GUERRA

A sobreposição de sintomas e sua natureza multissistêmica em combatentes de todas as gerações têm recebido diferentes rótulos, levando a debates entre médicos sobre se eles são mediados primariamente por causas físicas ou psicológicas. Por exemplo, a Primeira Guerra Mundial produziu um grande debate sobre se a “neurose de guerra”, diagnosticada em mais de 80.000 soldados britânicos, tinha origem neurológica (“comocional” pelo cérebro ser sacudido no crânio por explosivos concussivos) ou psicológica (“emocional” ou “neurastênica”). Foi dito que os veteranos da Segunda Guerra Mundial sofriam de “fadiga de batalha”, que os veteranos da guerra da Coreia desenvolveram “reações de estresse ao combate” e que os veteranos do Vietnã desenvolveram a “síndrome pós-Vietnã”. O papel da exposição ambiental (p. ex., agente laranja) e de causas psicológicas (p. ex., TEPT, depressão, transtorno por uso de substâncias) continua a ser debatido.

A 1ª Guerra do Golfo (Operação Tempestade no Deserto), após a invasão do Kuwait pelo Iraque em 1990, levou a grandes debates sobre se a síndrome da Guerra do Golfo, também conhecida como doença multissistêmica, era mais bem explicada por exposições ambientais (p. ex., incêndios em poços de petróleo, urânio depletado, gases neurais, pesticidas, vacinações múltiplas) ou por estresse psicológico por ser encaminhado para uma zona de guerra com previsão de alta taxa de fatalidades por armas químicas e biológicas e com alertas repetidos e exercícios de treinamento estressantes envolvendo o uso de uniformes de proteção impermeáveis para todo o corpo (feitos de borracha, vinil, poliuretano impregnado de carvão e outros materiais) em condições desérticas com temperaturas extremas. Embora nenhuma síndrome clínica tenha sido confirmada de maneira definitiva entre quase 1 milhão de militares encaminhados em 1990-1991, estudos mostraram de forma consistente que militares que serviram no Golfo experimentaram aumentos em sintomas generalizados em várias áreas da saúde (p. ex., físicos, cognitivos, neurológicos, psicológicos) em comparação com militares que serviram em outros locais ou que não foram à guerra. Além disso, há boas evidências de que o serviço na região do Golfo Pérsico durante esse período estava associado com o subsequente desenvolvimento de TEPT, outros transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, depressão e transtornos por uso de substâncias **(Cap. 467)**; sintomas gastrintestinais funcionais como a síndrome do intestino irritável **(Cap. 352)**; e síndrome da fadiga crônica **(Cap. 464e)**.

Os conflitos no Iraque e no Afeganistão levaram a debates semelhantes sobre se seria melhor atribuir sintomas pós-guerra como cefaleias, irritabilidade, distúrbios do sono, tontura e problemas de concentração à concussão/LCT leve ou TEPT. Vários estudos mostraram que TEPT ou depressão explicam a maioria dos sintomas "pós-concussão" surgidos após os conflitos e atribuídos a concussão/LCT leve, um achado que não foi bem recebido por muitos especialistas em lesão cerebral traumática, mas que é consistente com estudos em civis sobre fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas persistentes após concussão. Como nas guerras passadas, a natureza polarizada do debate em grande parte concentrou-se apenas nas duas condições de TEPT e concussão/LCT leve, o que interfere na apreciação completa de como o amplo espectro de problemas de saúde relacionados ao serviço na guerra se relacionam entre si e as implicações clínicas para o delineamento de estratégias efetivas de avaliação e tratamento.

Os veteranos, de maneira compreensível, podem ficar irados com a sugestão de que seus problemas de saúde no pós-guerra sejam "relacionados ao estresse" ou psicológicos e, assim, é necessário que os profissionais da atenção primária possam discutir o impacto físico que o serviço em zona de guerra tem no corpo, a natureza generalizada dos problemas de saúde relacionados à guerra e a probabilidade de contribuição fisiológica do sistema neuroendócrino e do SNA. Os especialistas em saúde mental também devem ser capazes de reforçar essa mensagem e compreender o importante papel que desempenham na promoção da saúde física por meio da abordagem de comorbidades.

TEPT

O TEPT **(Cap. 466)** é o transtorno mental mais documentado após o serviço em zona de guerra. Estudos dos conflitos no Iraque e no Afeganistão encontraram taxas de prevalência do TEPT de 2 a 6% antes do serviço (comparável a amostras da população civil geral) e taxas de 6 a 20% após o serviço, dependendo primariamente da frequência e intensidade do combate. Muitos outros veteranos experimentam sintomas de TEPT subclínico após o serviço em zona de guerra, o que é algumas vezes chamado de estresse pós-traumático (EPT) ou estresse de combate. Esses sintomas subclínicos podem contribuir para o sofrimento e afetar a saúde, mesmo que o funcionamento global não seja comprometido como em um transtorno completo.

A definição de TEPT foi modificada na quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (publicado no Brasil em 2014) da American Psychiatric Association, embora a maioria das pessoas que tinham TEPT diagnosticado conforme os critérios prévios também preencham a definição com os novos critérios. O TEPT é definido como sintomas persistentes (> 1 mês) que ocorrem após um evento traumático (envolvendo a exposição a morte ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual). Os sintomas devem estar associados com sofrimento significativo ou prejuízo do funcionamento social ou ocupacional. Os sintomas são agrupados em quatro categorias: (1) sintomas de intrusão/reexperiência nos quais a pessoa tem pesadelos, *flashbacks*[1] ou memórias intrusivas (em geral involuntárias) conectadas ao evento traumático; (2) sintomas de evitação em que a pessoa evita memórias perturbadoras ou pessoas, lugares, situações ou outros estímulos que servem como lembrança do evento traumático (p. ex., uma loja muito cheia desencadeia hipervigilância para ameaças); (3) alterações negativas de cognição ou humor (p. ex., sensação de deslocamento ou falta de interesse por coisas que traziam prazer); e (4) sintomas de excitabilidade aumentada em que a pessoa está fisiologicamente ligada, hipervigilante, se assusta facilmente e experimenta distúrbios do sono, raiva e/ou problemas de concentração. Embora a definição do TEPT se baseie em sintomas, é melhor considerar o TEPT não como uma condição emocional ou psicológica/psiquiátrica, mas como uma resposta com base fisiológica a um trauma com ameaça à vida que está associada com sintomas físicos, cognitivos, emocionais e psicológicos.

O TEPT tem fortes correlatos biológicos baseados em respostas condicionadas ao medo para ameaças e respostas ao estresse extremo envolvendo desregulação neuroendócrina e reatividade do SNA. Vários estudos demonstraram que o TEPT está fortemente relacionado com sintomas generalizados físicos e cognitivos – incluindo hipertensão, dor crônica e doença cardiovascular – bem como disfunção da imunidade celular e diminuição da expectativa de vida. O TEPT costuma ocorrer em associação com outros transtornos mentais, como transtorno depressivo maior, ansiedade generalizada, transtornos por uso de substâncias e comportamentos de risco (p. ex., agressão, acidentes); tem sido estimado que até 80% dos pacientes com TEPT exibem pelo menos uma ou mais condições comórbidas. O abuso de álcool ou de outras substâncias é o mais prevalente, em geral refletindo a automedicação. O TEPT também está associado com sintomas de tolerância e abstinência relacionados a medicações prescritas para dor e insônia, bem como à dependência de nicotina **(Cap. 470)**.

Os médicos devem compreender de que forma fornecer orientação psicológica significativa que faça o veterano compreender que seus sintomas de TEPT possam resultar de seu serviço militar. Há um importante contexto ocupacional a ser considerado, o qual se aplica a exposições a traumas que ocorrem em outros profissionais na primeira linha de resposta, como policiais e bombeiros. Os membros em serviço e outros profissionais de primeira linha são treinados para responder a eventos traumáticos e efetivamente anulam o reflexo automático de “lutar ou correr” para realizarem suas tarefas. As reações rotuladas como sintomas de TEPT se baseiam em respostas adaptativas de sobrevida benéficas em um ambiente de combate. Por exemplo, a excitabilidade aumentada fisiológica, o uso da raiva e a capacidade de controlar outras emoções são habilidades muito úteis em combate e podem estar presentes mesmo antes dos eventos traumáticos durante um intenso treinamento realístico. É natural que essas respostas persistam após o retorno para casa, e o rótulo de um “transtorno” apenas se aplica quando as respostas que persistem prejudicam de maneira significativa o funcionamento da pessoa.

CONCUSSÃO/LCT LEVE

A LCT **(Cap. 457e)** ganhou maior reconhecimento durante os conflitos no Iraque e no Afeganistão por causa da exposição disseminada das tropas a dispositivos explosivos improvisados. Muitos veteranos do Iraque e do Afeganistão relataram ter sofrido múltiplas concussões durante o serviço, e muitos também relataram ignorar a concussão e não procurar tratamento no momento da lesão de modo a tentar permanecer em suas unidades. Porém, essas preocupações legítimas também foram contrabalançadas e desafiadas pela alta prevalência de LCT relacionada ao serviço em que não foi feita a distinção entre concussão/LCT leve e LCT moderada ou grave; dados de modelos animais de explosivos que não necessariamente podem ser extrapolados para experiências humanas no campo de batalha; exames de neuroimagem (p. ex., imagem do tensor por difusão) que atribuíram anormalidades putativas a explosivos mas não tiveram adequada comparação com controles; e especulações ameaçadoras de que explosões repetitivas possam levar a quadros demenciais baseadas em grande parte em séries de casos de atletas profissionais (p. ex., boxeadores, jogadores de futebol americano) expostos a lesões altamente repetitivas ligadas à encefalopatia traumática crônica (antes chamada de *demência pugilística*) **(Cap. 444e)**.

A LCT inclui traumas cranianos fechados e penetrantes; os traumas cranianos fechados são classificados como leves (LCT leve ou concussão), moderados ou graves conforme a duração da perda de consciência, a duração da amnésia pós-traumática e a escala de coma de Glasgow (ECG) **(ver Quadro 457e.2)**. Vários estudos estimaram que 10 a 20% de todos os militares que serviram no Iraque ou no Afeganistão sofreram um ou mais eventos de concussão/LCT leve durante o serviço, mais comumente por exposição a explosivos; porém, as concussões também são comuns em outros ambientes como esportes, treinamentos (p. ex., lutas) e acidentes.

Embora exista um contínuo neurofisiológico de lesão, há importantes diferenças clínicas e epidemiológicas entre concussão/LCT leve e LCT moderada ou grave **(Quadro 471e.1)**. Concussão/LCT leve é definida como golpe ou solavanco na cabeça resultando em breve perda de consciência (PC) por <30 minutos (em geral de apenas alguns segundos ou minutos), amnésia pós-traumática (APT) por <24 horas (em geral <1 hora) ou alteração de consciência (AC) transitória sem PC. A maioria dos casos de concussão no Iraque ou Afeganistão envolveu AC sem PC ou APT (o que os soldados podem chamar de ouvir "bater os sinos"). Os escores da ECG costumam ser normais (15 em 15) na concussão/LCT leve. A concussão é tratada com repouso para permitir tempo para a recuperação cerebral e quase nunca resultou em evacuação aérea do Iraque ou Afeganistão a menos que houvesse outras lesões.

QUADRO 471e.1 **COMPARAÇÃO ENTRE CONCUSSÃO/LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA (LCT) LEVE E LCT MODERADA/GRAVE**

	LCT leve (concussão)	LCT moderada/grave
Definição de caso clínico		
Perda de consciência	< 30 minutos (em geral poucos segundos ou minutos)	≥ 30 minutos até tempo indeterminado
Alteração de consciência	< 24 horas (em geral < 30 minutos)	≥ 24 horas até tempo indeterminado
Amnésia pós-traumática	< 24 horas (em geral < 30 minutos)	≥ 24 horas até tempo indeterminado
Escala de coma de	13-15 (em geral 15)	Tão baixo quanto 3

Glasgow		
Sinais neurológicos focais	Nenhum ou transitórios	Frequentemente presentes
Neuroimagem tradicional (TC/RM)	Em geral negativa	Diagnóstica
Utilidade clínica de testes neurocognitivos após o período da lesão aguda	Geralmente inconclusivos	Essenciais e valiosos
Dano celular neuronal	Processos metabólicos/iônicos associados com edema axonal, podendo levar à desconexão	Efeitos da lesão direta mais efeitos metabólicos/iônicos
Sequelas, história natural e recuperação	Recuperação completa esperada na maioria dos casos; sem consenso sobre a história natural; a porcentagem que desenvolve sintomas persistentes é discutida	Baseadas diretamente nas características das lesões; pode haver incapacidade grave
Preditores de sintomas pós-concussivos persistentes ou incapacidade	Intensamente discutidos; acredita-se que os fatores de risco mais preditivos incluam condições psiquiátricas (p. ex., depressão, TEPT) e expectativas negativas	Não discutidos; os preditores se relacionam diretamente com a gravidade da lesão e o progresso clínico com o tratamento de reabilitação

Abreviações: RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; TEPT, transtorno de estresse pós-traumático.

Por outro lado, a LCT moderada, grave ou penetrante, que parece ser responsável por <1% de todas as lesões cranianas em campos de batalha no Iraque e Afeganistão, caracteriza-se por PC ≥30 minutos (até coma permanente), APT ≥24 horas (também pode ser permanente) e escores na escala de coma de Glasgow tão baixos quanto 3 (o valor mínimo). Isso praticamente sempre resulta em evacuação aérea do campo de batalha e tem risco significativo de dano neurológico grave a longo prazo e necessidade de cuidados de reabilitação.

Os sintomas que ocorrem após concussão/LCT leve podem incluir cefaleia, fadiga, problemas de concentração, memória ou atenção, distúrbios do sono, irritabilidade, dificuldades de equilíbrio e zumbido, entre outros. A recuperação costuma ser rápida, com os sintomas melhorando em poucas horas ou dias, mas persistindo por períodos maiores ou ficando crônicos em uma pequena porcentagem de pacientes (chamados de “sintomas pós-concussivos” [SPC] persistentes).

Estabelecer uma correlação causal clara entre a concussão em serviço e SPC persistentes meses ou anos após o retorno é difícil e costuma causar confusão com outros problemas que ocorrem após a guerra e que estão associados com sintomas semelhantes, incluindo lesões que não envolvem a cabeça, outros problemas clínicos, distúrbios do sono, TEPT, depressão, luto, transtorno por uso de substâncias, dor crônica e efeitos fisiológicos gerais causados pelo serviço na guerra. Também contribui para a dificuldade em estabelecer uma relação causal o fato de que a definição de caso de concussão/LCT leve se refere apenas ao evento traumático agudo, não havendo sintomas, tempo de duração ou danos; as definições de casos de síndromes pós-concussivas persistentes não foram bem validadas. Diversos estudos concluíram que o TEPT e a depressão são preditores muito mais fortes para SPC e déficit neuropsicológico objetivo após o serviço em combate do que concussões/LCTs leves, e um estudo concluiu que o luto (sobretudo relacionado com a morte de um membro da equipe) era um preditor tão forte de sintomas pós-guerra e saúde geral ruim quanto eram os sintomas de depressão ou TEPT. Esses dados não minimizam a importância da própria concussão/LCT leve, mas ressaltam as complexas inter-relações de problemas de saúde relacionados à guerra e a importância relativamente menor do que o esperado da concussão/LCT leve na saúde pós-guerra geral.

Estudos em veteranos que sofreram concussões no Iraque ou Afeganistão têm sugerido que mecanismos explosivos produzem desfechos clínicos semelhantes aos de mecanismos não explosivos, contrariando as expectativas baseadas em alguns modelos animais. Uma explosão pode produzir lesões graves devido a rápidas alterações na pressão atmosférica (mecanismo de onda explosiva primária) bem como devido a fragmentos de munição/debris voadores (mecanismo explosivo secundário) ou por ser jogado contra um objeto duro (mecanismo explosivo terciário). Os mecanismos secundário e terciário são semelhantes a outros mecanismos mecânicos de concussão sofrida em acidentes. É provável que a física da explosão explique as diferenças entre estudos clínicos em humanos e experiências com animais. Como a distribuição de fragmentos de munição geralmente se estende muito além da distribuição da onda de explosão primária na maioria dos casos, a possibilidade de uma única lesão cerebral apenas pela onda de explosão primária em militares sem outras lesões parece ser muito baixa.

Problemas de saúde multissistêmicos sem uma clara definição de casos não são adequados para estratégias de saúde pública uniformes como o rastreamento. Apesar disso, o rastreamento em massa da população para concussão/LCT leve foi recomendado para todos os membros do serviço militar dos EUA que retornaram do Iraque e do Afeganistão e para todos os veteranos que consultaram em instalações de cuidados médicos do VA. Esses processos de rastreamento tentam aplicar a definição de caso de concussão aguda (sem sintomas, tempo de duração ou déficits) meses ou anos após a lesão e costumam envolver questões que estimulam os pacientes e médicos a fazer uma ligação direta entre os sintomas atuais e lesões cerebrais prévias que provavelmente têm pouca relação com os sintomas atuais. Essas abordagens de rastreamento são muito criticadas por estimularem os médicos a atribuir erroneamente os sintomas comuns do pós-guerra à concussão/LCT leve. Contudo, os processos de rastreamento persistiram e são parte de uma extensa estrutura especializada de cuidados no DoD e no VA para a avaliação de problemas de saúde atribuídos a concussões/LCTs leves.

O manejo dos problemas de saúde físicos e cognitivos no pós-guerra se baseia em grande parte nos sintomas e é idealmente realizado na estrutura de cuidados da atenção primária. Estudos sugerem que as estratégias ideais para o tratamento de problemas de saúde com múltiplos sintomas incluem consultas regularmente agendadas na atenção primária com exame físico sumário em cada visita, proteção dos pacientes em relação a exames diagnósticos desnecessários e intervenções não baseadas em evidências, uso judicioso de consultorias protegendo os pacientes de encaminhamentos desnecessários para especialistas, manejo de caso/cuidado e comunicação que melhore as expectativas positivas sobre a recuperação. As pesquisas sobre concussão têm demonstrado que expectativas negativas são um dos fatores de risco mais importantes para sintomas persistentes.

Ao mesmo tempo em que permanecem muitas perguntas sobre os efeitos da concussão em serviço sobre a saúde a longo prazo (em especial as concussões múltiplas), elas são lesões importantes no campo de batalha e necessitam de atenção cuidadosa. Porém, elas devem ser abordadas dentro do contexto de uma abordagem muito mais ampla de todos os outros problemas de saúde relacionados com a guerra.

ESTIGMA E BARREIRAS PARA O CUIDADO

O estigma e outras barreiras para o cuidado aumentam a complexidade do tratamento de veteranos. Apesar de grandes esforços educacionais entre líderes militares e membros em serviço, as percepções do estigma mudaram muito pouco ao longo de muitos anos de guerra; os combatentes muitas vezes se preocupam em ser percebidos como fracos por seus pares ou líderes se buscarem cuidados. Estudos demonstraram que menos da metade dos membros em serviço e veteranos com problemas graves de saúde mental receberam os cuidados necessários e mais da metade daqueles que iniciam o tratamento desistem antes de realizarem um número adequado de consultas. Muitos fatores contribuem para isso, incluindo a natureza perversa do estigma na sociedade em geral (em especial entre os homens), a importância fundamental da coesão do grupo em equipes militares, a natureza dos sintomas de evitação no TEPT, percepções de autossuficiência (p. ex., “eu posso resolver meus problemas sozinho”) e, algumas vezes, o ceticismo quanto à capacidade dos profissionais de saúde mental poderem ajudar.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Avaliação de veteranos com problemas de

saúde neuropsiquiátricos

A avaliação deve começar com uma cuidadosa história ocupacional como parte da avaliação clínica de rotina; isso inclui o número de anos em serviço militar, a ocupação militar, locais e datas de serviço, doenças ou lesões resultantes do serviço e experiências traumáticas significativas do combate que possam contribuir para afetar o indivíduo **(Quadro 471e.2)**. O médico deve avaliar o quanto que as dificuldades atuais do paciente refletem o curso normal de reajustamento após intensa experiência ocupacional em combate. É útil reforçar as qualidades associadas com o fato de ser um profissional militar: coragem, honradez, serviço à pátria, resiliência em combate, liderança, capacidade de trabalho em grupo coeso e habilidades demonstradas para lidar com estresse extremo, bem como o fato de que reações que interferem com o funcionamento no retorno para casa podem ter suas raízes nos benéficos processos fisiológicos de adaptação.

QUADRO 471e.2 **CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS NA AVALIAÇÃO MÉDICA DE VETERANOS**

Contexto ocupacional dos problemas de saúde	Locais e datas dos serviços, experiências de combate ou outros fatores de estresse em serviço, mudanças frequentes, separações da família, impacto do serviço na ocupação civil (para reservistas)
Problemas médicos durante o serviço	História de lesões relacionadas ao serviço (incluindo concussões), exposições ambientais, padrão de sono durante o serviço, uso de cafeína/bebidas energéticas, uso de outras substâncias
História médica atual	Sintomas atuais, nível de dor crônica, problemas de sono, evidência de excitabilidade aumentada fisiológica (hipertensão, taquicardia, sintomas de pânico, problemas de concentração/memória, irritabilidade/raiva, distúrbio do sono), uso crônico de cafeína ou bebidas energéticas, uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides, uso crônico de analgésicos narcóticos, uso crônico de medicação hipnótico-sedativa não benzodiazepínica, uso crônico de benzodiazepínicos para insônia ou ansiedade
Avaliação da saúde mental	Rastreamento para TEPT, transtorno depressivo maior; perguntar sobre ideação, tentativa ou plano de suicídio ou homicídio, bem como acesso a armas de fogo
Uso de álcool/substâncias	Rastreamento para transtorno por uso de álcool e substâncias, quantidade e frequência do uso e evidências de tolerância; questionar sobre "automedicação" (p. ex., uso de álcool para dormir, acalmar ou esquecer experiências da zona de guerra)
Prejuízo funcional	Impacto dos sintomas atuais no funcionamento social e ocupacional; comportamentos de alto risco (p. ex., beber e dirigir, direção perigosa, agressividade)
Suporte social, impacto do serviço militar no casamento e família	Nível de suporte social; estresse de reajustamento no cônjuge, filhos ou outros membros da família

Abreviação: TEPT, transtorno de estresse pós-traumático.

Um dos desafios da prática médica atual é que pode haver múltiplos provedores com diferentes perspectivas clínicas. O cuidado deve ser coordenado por meio do médico da atenção primária com a assistência de um gerenciador de cuidados, quando necessário. É de particular importância avaliar continuamente todas as medicações prescritas por outros profissionais e avaliar possíveis efeitos a longo prazo, dependência ou interações farmacológicas. Deve-se prestar especial atenção ao nível de dor crônica e distúrbios do sono, à automedicação com álcool ou substâncias, ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (que podem contribuir para dor ou cefaleia de rebote), ao uso crônico de agentes hipnótico-sedativos, ao uso crônico de narcóticos para dor e ao impacto dos problemas de saúde relacionados à guerra no funcionamento social e ocupacional.

O rastreamento para TEPT, depressão e abuso de álcool deve ser realizado de maneira rotineira em todos os veteranos de combate. Três ferramentas de rastreamento, que são de domínio público, foram validadas para uso em atenção primária e têm sido usadas com frequência em veteranos: o Primary Care PTSD Screen (PC-PTSD) de quatro questões, o Patient Health Questionnaire de duas questões (PHQ-2) e o Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption module (AUDIT-C) de três questões (**Quadro 471e.3**).

QUADRO 471e.3 FERRAMENTAS DE RASTREAMENTO PARA SAÚDE MENTAL EM ATENÇÃO PRIMÁRIA

PC-PTSD Screen

1. No último mês, você já teve alguma experiência que fosse tão assustadora, horrível ou desagradável a ponto de você:		
Ter pesadelos sobre isso ou ter pensado nisso quando não queria fazê-lo?	Sim	Não
Tentar não pensar nisso ou ir embora para evitar situações que o fazem lembrar disso?	Sim	Não
Estar constantemente na defesa, vigilante ou facilmente assustado?	Sim	Não
Sentir-se entorpecido ou distante dos outros, de atividades ou do ambiente em volta?	Sim	Não

Nota: Duas ou mais respostas “sim” (três ou mais é um ponto de corte mais específico) são consideradas como um rastreamento positivo.
Fonte: A Prins et al: The Primary Care PTSD Screen (PC-PTSD): Development and operating characteristics. Prim Care Psychiatr 9:9, 2004.

PHQ-2 Depression Screen

2. Ao longo das últimas duas semanas, com que frequência você foi incomodado por algum dos seguintes problemas?	**Nenhuma vez (0)**	**Alguns dias (1)**	**Mais da metade dos dias (2)**	**Quase todos os dias (3)**
Pouco interesse ou prazer ao fazer as coisas.	0	1	2	3
Sentindo-se triste, deprimido ou sem esperança.	0	1	2	3

Nota: Se alguma das questões (ou ambas) for marcada com 2 ou 3 (“mais da metade dos dias ou mais alto”), isso é considerado um rastreamento positivo para depressão.
Fonte: K Kroenke et al: The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a two-item depression screener. Med Care 41:1284, 2003.

AUDIT-C Alcohol Screen

3a. Qual a frequência do seu consumo de bebidas alcoólicas?

Nenhuma (0)	Uma ou menos de uma vez por mês (1)	Duas a quatro vezes por mês (2)	Duas a três vezes por semana (3)	Quatro ou mais vezes por semana (4)
3b. Quantas doses contendo álcool você consome em um dia típico quando está bebendo?				
Uma a duas (0)	Três a quatro (1)	Cinco a seis (2)	Sete a nove (3)	Dez ou mais (4)
3c. Com que frequência você consome seis ou mais doses de bebidas alcoólicas em uma ocasião?				
Nunca (0)	Menos que mensalmente (1)	Mensalmente (2)	Semanalmente (3)	Diariamente ou quase diariamente (4)

Nota: Um rastreamento positivo no AUDIT-C é definido como um escore total ≥4 para homens e ≥3 para mulheres. Um relato de beber 6 ou mais doses em uma ocasião deve levar a um aprofundamento da avaliação.
Fonte: K Bush et al: The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. Arch Intern Med 158:1789, 1998.

Como a definição clínica de um caso agudo de concussão/LCT leve não inclui sintomas, tempo de duração ou danos, não há na atualidade nenhum processo de rastreamento clinicamente validado para uso meses ou anos após a lesão. Porém, é importante obter informações sobre todas as lesões sofridas em serviço, incluindo alguma que tenha resultado em perda ou alteração de consciência ou perda de memória relacionada ao período do evento. Se tiverem ocorrido concussões, o médico deve avaliar o número de tais lesões, a duração do período inconsciente e o mecanismo da lesão. Isso deve ser seguido por uma avaliação de quaisquer SPC imediatamente após a lesão (p. ex., cefaleia, tontura, zumbido, náuseas, irritabilidade, insônia e problemas de concentração ou memória) e a intensidade e duração de tais sintomas.

TRATAMENTO DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS EM VETERANOS DE GUERRA

Dadas as inter-relações dos problemas de saúde pós-guerra, as necessidades de cuidados devem ser coordenadas com cuidado. Técnicas específicas que têm sido consideradas úteis incluem a programação de consultas na atenção primária a intervalos regulares em vez de apenas consultar quando há necessidade, o estabelecimento do gerenciamento dos cuidados, a utilização dos princípios adequados de comunicação de riscos, o estabelecimento de uma abordagem de cuidados escalonados que aproveita a experiência de especialistas de maneira colaborativa (em vez de encaminhar imediatamente o paciente a um especialista e depender do cuidado provido pelo especialista) e ter apoio de saúde comportamental diretamente dentro do serviço de atenção primária (para encaminhamentos e para fornecer educação e apoio aos profissionais da atenção primária que prescrevem tratamento para depressão ou TEPT).

É importante não passar de forma implícita ou explícita a mensagem de que os sintomas físicos ou cognitivos são psicológicos ou causados por estresse. Mesmo se a depressão ou a ansiedade tiverem um papel importante na etiologia dos sintomas físicos, a abordagem de tratamento deve ser desenhada dentro de uma estrutura de atenção primária centrada no paciente, e os encaminhamentos devem ser manejados a partir deste ponto de vista. Por exemplo, pode ser útil explicar que o objetivo primário do encaminhamento para um profissional de saúde mental é a melhora do sono e a redução da hiperexcitação fisiológica, o que, por sua vez, ajudará no tratamento de cefaleias crônicas relacionadas com a guerra, problemas de concentração ou fadiga crônica. Porém, se o profissional da atenção primária passar a mensagem de que a causa da cefaleia ou problema de concentração é ansiedade ou depressão e este não for o ponto de vista do paciente, isso pode atrapalhar o *rapport*[2] terapêutico e exacerbar os sintomas.

Questões específicas relacionadas com o serviço militar **(Quadro 471e.2)** combinadas com rastreamento para depressão, TEPT e transtorno por uso de álcool **(Quadro 471e.3)** devem ser parte rotineira no cuidado de todos os veteranos. Um rastreamento positivo para depressão ou TEPT deve levar a um questionamento relacionado a esses transtornos (ou ao uso de uma ferramenta de rastreamento maior como o PHQ-9 ou National Center for PTSD Checklist), bem como a uma avaliação de risco de suicídio ou homicídio. É importante avaliar o impacto dos sintomas de depressão ou TEPT no funcionamento ocupacional e nas relações interpessoais.

Um rastreamento positivo para abuso de álcool deve levar a uma intervenção motivacional breve que inclui dirigir a atenção para o nível elevado de ingesta, informações sobre os efeitos do álcool sobre a saúde, recomendação para um limite no uso ou abstinência, exploração e estabelecimento de objetivos relacionados ao comportamento de beber e acompanhamento e encaminhamento para cuidados especializados quando houver necessidade. Esse tipo de intervenção breve em atenção primária tem se mostrado efetivo e deve ser incorporado na prática de rotina. Uma forma de facilitar o diálogo sobre esse assunto com os veteranos é indicar como a excitabilidade aumentada associada com o serviço em combate pode levar a uma fissura maior por álcool na medida em que o corpo busca maneiras de modular isso. Os veteranos podem de maneira consciente ou inconsciente beber mais para ajudar no sono, reduzir a excitabilidade aumentada ou evitar pensamentos sobre eventos ocorridos em serviço. Uma estratégia educacional importante é ajudar o veterano a aprender que beber para dormir acaba prejudicando a arquitetura do sono e tornando-o pior (p. ex., reduz o sono REM inicialmente seguido pelo rebote da atividade REM e despertar cedo da manhã).

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO ESPECÍFICAS PARA TEPT E DEPRESSÃO COMÓRBIDA

TEPT e depressão ocorrem de forma concomitante com muita frequência em veteranos combatentes, e os tratamentos baseados em evidências são semelhantes, envolvendo antidepressivos, terapia cognitivo-comportamental (TCC) ou ambos. A psicoeducação que ajuda os veteranos a entender que seus sintomas de TEPT têm uma base em mecanismos de adaptação para a sobrevivência e habilidades que eles apresentavam em combate pode facilitar a aceitação do tratamento. Permanecer hipervigilante para ameaças, ser capaz de bloquear emoções, ser capaz de funcionar com menos sono e usar a raiva para ajudar no foco e controlar o medo são habilidades adaptativas benéficas para a sobrevivência em ambiente de combate. Assim, o TEPT para os combatentes é um transtorno clínico e um conjunto de reações que têm suas raízes na adaptação fisiológica e nas habilidades que eles aplicaram de forma bem-sucedida em combate.

É importante saber que o combate não é o único trauma importante no ambiente de guerra. Estupros, agressões e acidentes também ocorrem. Estupros ou agressões por parte de companheiros de serviço, afetando um número maior de mulheres veteranas, mas também ocorrendo com homens, podem ser particularmente devastadores por destruir o sentimento vital de segurança que as pessoas têm em relação a seus colegas de unidade em ambiente de guerra.

Os tratamentos para TEPT considerados pela maioria dos comitês de diretrizes de consenso como tendo um nível A de evidência incluem TCC e medicamentos, especificamente os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), com a evidência mais forte de estudos duplo-cegos e controlados com placebo para sertralina, paroxetina, fluoxetina e venlafaxina (dos quais a paroxetina e a sertralina receberam a aprovação da FDA dos EUA para TEPT). **(Ver o Quadro 466.3 para as doses recomendadas.)** A prazosina também ganhou evidências muito fortes recentemente a partir de estudos randomizados controlados com placebo para a sua eficácia no controle de pesadelos, bem como para sintomas globais de TEPT, por meio da modulação dos processos fisiológicos associados ao TEPT.

As intervenções de TCC incluem terapia narrativa (muitas vezes chamada de “exposição imaginária”), exposição *in vivo* focada no retreinamento do corpo para não reagir a estímulos relacionados com as recordações traumáticas (p. ex., loja repleta de pessoas) e técnicas para modulação do aumento da excitabilidade fisiológica (p. ex., respiração diafragmática, relaxamento muscular progressivo). Várias abordagens de medicina complementar alternativa incluindo acupuntura, meditação de mente alerta (*mindfulness meditation*), ioga e massagem também têm sido testadas no TEPT.

Embora não sejam tratamentos baseados em evidência, se eles facilitarem uma resposta de relaxamento e aliviarem os sintomas de excitabilidade aumentada ou relacionados ao sono, eles podem ser considerados úteis como modalidades adjuntas.

Não há comparações específicas entre medicamentos e psicoterapia no tratamento do TEPT. É razoável que os médicos da atenção primária considerem o início do tratamento com ISRS para sintomas leves a moderados de TEPT e o encaminhamento dos pacientes para um profissional de saúde mental se houver sintomas mais graves, comorbidade significativa, preocupações com segurança ou resposta limitada ao tratamento inicial. Todos os tratamentos para TEPT estão associados com uma proporção de pacientes que não respondem de modo adequado, e costuma ser necessário acrescentar modalidades ou trocar de tratamento. Os IRSN podem ser alternativas úteis aos ISRS se não houver resposta ou se houver parefeitos com os ISRS ou dor comórbida (a duloxetina, em especial, tem indicação para dor). Tanto os ISRS quanto os IRSN podem aumentar a ansiedade inicialmente; os pacientes devem ser alertados sobre essa possibilidade, e o tratamento deve ser iniciado com a menor dose recomendada (ou até mesmo metade da menor dose por alguns dias) com aumento gradual depois disso. Os antidepressivos também podem ser úteis na depressão comórbida, a qual é comum em veteranos com TEPT. Todos os antidepressivos têm potencial para interações medicamentosas, as quais devem ser consideradas.

Várias outras medicações têm sido usadas no TEPT, incluindo antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, antipsicóticos atípicos e anticonvulsivantes. Em geral, elas devem ser prescritas em conjunto com consultoria psiquiátrica em função do maior número de efeitos colaterais e riscos. Os benzodiazepínicos, em especial, devem ser evitados no tratamento de TEPT. Estudos têm mostrado que eles não reduzem os sintomas centrais do TEPT, podem exacerbar o transtorno por uso de substâncias comum em veteranos com TEPT e podem produzir significativa ansiedade e raiva de rebote. As pessoas com TEPT costumam relatar alívio sintomático no início do tratamento com benzodiazepínico, mas isso costuma ter curta duração e se associa com alto risco de tolerância e dependência, as quais podem piorar a recuperação. Os antipsicóticos atípicos, os quais têm obtido grande popularidade como tratamento adjunto para depressão, ansiedade ou problemas do sono, têm efeitos colaterais significativos a longo prazo, incluindo efeitos metabólicos (p. ex., descontrole glicêmico), ganho de peso e riscos cardiovasculares.

Os problemas do sono devem ser abordados inicialmente com educação sobre higiene do sono seguida pela consideração de um anti-histamínico, trazodona, mirtazapina em dose baixa ou hipnótico-sedativo não benzodiazepínico, como zolpidem, zopiclona ou zaleplon. Porém, os hipnótico-sedativos não benzodiazepínicos devem ser usados com cuidado em veteranos, pois podem causar tolerância e problemas de sono de rebote semelhantes àqueles vistos com os benzodiazepínicos.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA CONCUSSÃO/LCT LEVE E SINTOMAS PÓS-CONCUSSIVOS NO PÓS-GUERRA

O melhor tratamento para concussão/LCT leve é feito no momento da lesão com educação e repouso para permitir tempo para que o cérebro se recupere e fique protegido contra uma segunda síndrome de impacto (um evento raro e ameaçador à vida que envolve edema cerebral ocorrendo quando há uma segunda concussão antes que o cérebro tenha se recuperado de forma adequada do evento inicial). Ensaios randomizados têm demonstrado que a educação sobre a concussão, informando o paciente sobre as expectativas e promovendo a expectativa de recuperação, é o tratamento mais efetivo na prevenção de sintomas persistentes.

Quando os membros em serviço militar retornam do serviço e buscam cuidado para problemas de saúde relacionados à guerra, o tratamento é em grande parte sintomático, seguindo os princípios do modelo de cuidado centrado no paciente e colaborativo. A reabilitação cognitiva, a qual é muito útil em LCT moderada e grave para melhorar a memória, atenção e concentração, em geral não tem mostrado eficácia para LCT leve em estudos clínicos randomizados, embora grupos de consenso sustentem o seu uso.

As recomendações gerais para o manejo clínico de SPC crônicos persistentes incluem o tratamento dos problemas de saúde físicos e cognitivos com base na apresentação dos sintomas, problemas de saúde coexistentes e preferências individuais; e a abordagem dos problemas coexistentes de depressão, TEPT, transtorno por uso de substâncias ou outros fatores que possam contribuir para a persistência dos sintomas. A cefaleia é o sintoma mais comum em associação com concussão/LCT leve, e sua avaliação e tratamento são os mesmos de outros tipos de cefaleia **(Caps. 21 e 447)**. Os medicamentos estimulantes para alívio dos efeitos neurocognitivos atribuídos a concussão/LCT leve não são recomendados. Os médicos devem ficar atentos para o potencial de efeitos colaterais cognitivos ou sedativos de certos medicamentos que podem ser prescritos para depressão, ansiedade, insônia ou dor crônica.

O tratamento de problemas neuropsiquiátricos deve ser coordenado com o cuidado para outros problemas de saúde relacionados à guerra, com o objetivo de que o tratamento reduza a intensidade dos sintomas, melhore o funcionamento social e ocupacional e evite a incapacidade a longo prazo. A compreensão do contexto ocupacional dos problemas de saúde relacionados à guerra é importante na comunicação com os veteranos e no desenvolvimento de uma estratégia terapêutica abrangente.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

As opiniões ou afirmações contidas no texto são os pontos de vista pessoais do autor e não devem ser considerados como oficiais nem como reflexo da real opinião do Department of the Army ou do Department of Defense.

---

[1] N. de R.T. Termo usado para recordações do trauma como se a pessoa estivesse vivenciando-o novamente.

[2] N. de R.T. *Rapport* é usado como aliança terapêutica.

Parte 18: Intoxicação, *overdose* e envenenamento

472e

Intoxicação por metais pesados

Howard Hu

Os metais constituem uma ameaça significativa à saúde em razão da exposição ambiental em concentrações baixas e também por causa das exposições ocupacionais. Um indício da sua importância relativa em comparação com os outros riscos potenciais é sua classificação pelo U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, que mantém uma lista atualizada de todos os riscos existentes nos locais de despejo tóxico de acordo com sua prevalência e a gravidade dos seus efeitos tóxicos. Nessa lista, o primeiro, o segundo, o terceiro e o sétimo riscos são metais pesados: chumbo, mercúrio, arsênio e cádmio, respectivamente (*http://www.atsdr.cdc.gov/spl/*). O **Quadro 472e.1** resume as informações específicas pertinentes a cada um desses metais, inclusive fontes e metabolismo, efeitos tóxicos produzidos, diagnóstico e tratamento apropriado das intoxicações.

Os metais são inalados principalmente sob a forma de poeiras e fumos (estas últimas definidas como partículas minúsculas geradas por combustão). A intoxicação por metais também pode ser causada pela exposição aos vapores (p. ex., o vapor de mercúrio gerado na produção de amálgamas dentários). Quando os metais são ingeridos com alimentos ou água contaminada, ou pelo contato da mão com a boca (sobretudo nas crianças), sua absorção gastrintestinal é extremamente variável, dependendo da forma em que o metal se encontra e do estado nutricional do indivíduo. Quando um metal é absorvido, o sangue é seu principal meio de transporte, mas a cinética específica depende de sua difusibilidade, da ligação às proteínas, da taxa de biotransformação, da disponibilidade de ligantes intracelulares e de outros fatores. Alguns órgãos (p. ex., ossos, fígado e rins) sequestram os metais em concentrações relativamente altas por vários anos. A maioria dos metais é excretada por depuração renal e excreção gastrintestinal; uma parte também é excretada pela saliva, transpiração, exalação, lactação, esfoliação da pele e perda de cabelos e unhas. A estabilidade intrínseca dos metais facilita sua detecção e determinação nos materiais biológicos, embora o significado clínico dos níveis detectados nem sempre esteja claro.

Alguns metais, como cobre e selênio, são essenciais para a função metabólica normal como elementos-traço **(Cap. 96e)**, mas são tóxicos com níveis elevados de exposição. Outros, como o chumbo e o mercúrio, são xenobióticos e, teoricamente, capazes de produzir efeitos tóxicos em qualquer nível de exposição. De fato, muita pesquisa é atualmente focada na contribuição da exposição mínima aos metais xenobióticos para as doenças crônicas e para as alterações sutis da saúde pode ter implicações significativas para a saúde pública. Os fatores genéticos, inclusive os polimorfismos que codificam enzimas variantes com propriedades alteradas em termos de ligação, transporte e efeitos dos metais, também podem influenciar o impacto dos metais na saúde e, desse modo, explicam, ao menos em parte, a suscetibilidade individual aos seus efeitos.

O componente mais importante do tratamento das intoxicações por metais é a interrupção da exposição. Os *agentes quelantes* utilizados ligam-se aos metais, formam compostos cíclicos estáveis com toxicidade relativamente baixa e aceleram sua excreção. Os principais agentes quelantes são o dimercaprol (British AntiLewisite, BAL), o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o succímero (ácido dimercaptossuccínico [DMSA]) e a penicilamina; sua utilização específica depende do metal envolvido e das condições clínicas. O carvão ativado não se liga aos metais e, por essa razão, tem pouca utilidade nos casos de ingestão aguda de metais.

Além das informações apresentadas no **Quadro 472e.1**, é importante considerar vários outros aspectos da exposição, da toxicidade ou do tratamento dos quatro principais metais tóxicos (arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio).

QUADRO 472e.1 **METAIS PESADOS**

Principais fontes	Metabolismo	Toxicidade	Diagnóstico	Tratamento
Arsênio				
Fundição e indústrias de microeletrônica; produtos para conservação de madeira, pesticidas, herbicidas, fungicidas; contaminante de reservatórios	O arsênio orgânico (arsenobetaína, arsenocolina) é ingerido nos frutos do mar e peixes, mas não é tóxico; o arsênio inorgânico é prontamente	A intoxicação aguda por arsênio provoca necrose da mucosa intestinal com gastrenterite hemorrágica, perda de líquido, hipotensão, miocardiopatia tardia, necrose tubular aguda e hemólise	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, *delirium*, coma, convulsões; odor de alho no ar exalado; hiperceratose, hiperpigmentação, dermatite esfoliativa e linhas de Mees (estrias brancas transversais nas unhas; polineuropatias sensorial e motora,	Se houver ingestão aguda, ipeca para induzir vômitos, lavagem gástrica, carvão ativado com um catártico. Medidas de suporte na UTI Dimercaprol, 3-5 mg/kg por via IM a cada 4 h durante 2 dias; a cada 6 h durante 1 dia, depois a

de águas profundas; remédios caseiros; carvão; incineração desses produtos	absorvido (pulmão e trato GI); sequestros no fígado, baço, rins, pulmões e trato GI; os resíduos persistem na pele, nos cabelos e nas unhas; a biometilação resulta na detoxificação, mas esse processo é saturável	A exposição crônica ao arsênio causa diabetes, vasospasmo, insuficiência vascular periférica e gangrena, neuropatia periférica e cânceres de pele, pulmão, fígado (angiossarcoma), bexiga e rins Dose letal: 120-200 mg (adultos); 2 mg/kg (crianças)	fraqueza distal. Sinal radiopaco nas radiografias do abdome; ECG: alargamento do QRS, prolongamento do QT, depressão do ST e achatamento da onda T; nível de arsênio na urina de 24 h > 67 µmol/dia, ou 50 µg/dia; (nenhuma ingestão de frutos do mar por 24 h); se houver exposição recente, o arsênio sérico é > 0,9 µmol/L (7 µg/dL). Concentrações altas de arsênio nos cabelos ou nas unhas	cada 12 h durante 10 dias; alternativa: succímero oral
Cádmio				
Indústrias de galvanização de metais, pigmento, fundição, baterias e plásticos; tabaco; incineração desses produtos; ingestão de alimentos que concentram cádmio (grãos, cereais)	Absorvido por ingestão ou inalação; liga-se à metalotioneína, é filtrado nos glomérulos, mas é reabsorvido pelos túbulos proximais (por essa razão, não é bem excretado). Meia-vida biológica: 10-30 anos. Liga-se aos grupos sulfidrílicos celulares e compete com o zinco e o cálcio por seus locais de ligação. Concentra-se no fígado e nos rins	A inalação aguda de cádmio causa pneumonite depois de 4-24 h; a ingestão aguda causa gastrenterite A exposição crônica causa anosmia, dentes amarelos, enfisema, elevações discretas das PFH, anemia hipocrômica e microcítica refratária à reposição de ferro, proteinúria, níveis urinários altos de ß$_2$-microglobulina, calciúria levando à insuficiência renal crônica, osteomalacia e fraturas Há possíveis riscos de doença cardiovascular e câncer	Com a inalação: dor torácica pleurítica, dispneia, cianose, febre, taquicardia, náuseas, edema pulmonar não cardiogênico. Com a ingestão: náuseas, vômitos, cólicas, diarreia. Dor óssea, fraturas com osteomalacia. Se houver exposição recente, o cádmio sérico é > 500 nmol/L (5 µg/dL). Cádmio urinário > 100 nmol/L (10 µg/g de creatinina) e/ou ß$_2$-microglobulina urinária > 750 µg/g de creatinina (mas o nível urinário dessa proteína também aumenta em outras doenças renais, inclusive a pielonefrite)	Não há tratamento eficaz para a intoxicação por cádmio (a quelação é inútil; o dimercaprol pode agravar a nefrotoxicidade) Evitar a exposição adicional; medidas de suporte; vitamina D para a osteomalacia
Chumbo				
Fabricação de baterias de automóvel, cristal de chumbo, cerâmica, pesos para pesca, etc.; demolição ou lixamento de	Absorvido por ingestão ou inalação; o chumbo orgânico (chumbo tetraetílico) é absorvido pela pele. No	A exposição aguda com níveis sanguíneos de chumbo (BPb, na sigla em inglês) > 60-80 µg/dL pode causar bloqueio da neurotransmissão e morte das células	Dor abdominal, irritabilidade, letargia, anorexia, anemia, síndrome de Fanconi, piúria, azotemia nas crianças com nível sanguíneo de chumbo (BPb) > 80 µg/dL; também podem surgir	A identificação e a eliminação das fontes de exposição são fundamentais. Em alguns estados norte-americanos, a triagem e a notificação às comissões de saúde locais das crianças com

casas ou pontes pintadas com tintas de chumbo; fabricação de vidros coloridos, encanamentos, soldas; exposição ambiental a lascas de tinta ou à poeira doméstica (nas casas construídas antes de 1975), indústria de armamento (pó dos projéteis), água ou alimento armazenado em cerâmicas mal vitrificadas; canos de chumbo; remédios fitoterápicos e doces contaminados; exposição à queima de combustíveis fósseis	sangue, 95 a 99% ficam sequestrados nas hemácias – por essa razão, o chumbo deve ser dosado no sangue total (não no soro). É amplamente distribuído para os tecidos moles, com meia-vida de cerca de 30 dias; 15% da dose ficam sequestrados nos ossos, com meia-vida > 20 anos. Excretado principalmente na urina, mas também aparece em outros líquidos, como o leite materno. Interfere com a fosforilação oxidativa mitocondrial, com as ATPases e com os mensageiros dependentes do cálcio; aumenta a oxidação e a apoptose celular	neuronais (com efeitos nos sistemas nervosos central e periférico); distúrbios da hematopoiese e disfunção dos túbulos renais. Com níveis mais altos de exposição (p. ex., BPb > 80-120 µg/dL), pode haver encefalopatia aguda com convulsões, coma e morte. As exposições subclínicas de crianças (BPb 25-60 µg/dL) estão associadas a anemia; deficiência intelectual; e déficits de linguagem, função motora, equilíbrio, audição, comportamento e desempenho escolar. Parece ocorrer déficit de QI mesmo com níveis menores de exposição sem um limiar mensurável acima do limite de detecção de 1 µg/dL na maioria dos ensaios Em adultos, as exposições subclínicas crônicas (BPb > 40 µg/dL) estão associadas com risco aumentado de anemia, neuropatia periférica desmielinizante (primariamente motora), déficits no tempo de reação e audição, declínio acelerado na cognição, hipertensão, atrasos de condução no ECG, risco elevado de doença cardiovascular e morte, nefrite intersticial e insuficiência renal	“linhas de chumbo” nas placas epifisárias nas radiografias dos ossos longos. Convulsões, coma com BPb > 120 µg/dL. Retardos detectáveis do desenvolvimento neurológico com BPb entre 40 e 80 µg/dL; também podem ocorrer sintomas associados a níveis mais altos de BPb. Nos Estados Unidos, o CDC recomenda a triagem de todas as crianças quando elas começam a engatinhar (cerca de 6 meses); a identificação da fonte de exposição e a intervenção devem ser iniciadas se o BPb > 10 µg/dL. Nos adultos, a exposição aguda causa sintomas semelhantes aos das crianças, além de cefaleias, artralgias, mialgias, depressão, perda da memória de curto prazo, perda da libido. O exame físico pode detectar uma “linha de chumbo” na borda gengival dos dentes, palidez, queda do punho e disfunção cognitiva (p. ex., declínios no miniexame do estado mental); as análises laboratoriais podem mostrar anemia normocrômica e normocítica, pontilhado basofílico, nível sanguíneo alto de protoporfirina (eritrocitária livre ou ligada ao zinco) e retardos motores da condução nervosa. Nos Estados Unidos, a Occupational Safety and Health Administration exige testes periódicos dos trabalhadores expostos ao chumbo, com afastamento se o BPb for > 40 µg/dL. Foram propostas novas diretrizes recomendando que os níveis de BPb sejam mantidos < 10	BPb > 10 µg/dL e dos trabalhadores com BPb > 40 µg/dL são obrigatórias. Nos indivíduos com exposições maciças e sintomas, é recomendada a quelação com DMSA (succímero) oral; se houver intoxicação aguda, pode ser necessário hospitalizar o paciente e administrar quelação IV ou IM com ácido etilenodiaminotetracético e cálcio dissódico (CaEDTA), com o acréscimo de dimercaprol para evitar agravamento da encefalopatia. Ainda não está claro se as crianças com exposições assintomáticas ao chumbo (p. ex., BPb 20-40 µg/dL) melhoram com a quelação; um estudo randomizado recente não mostrou benefício. A correção de deficiências dietéticas de ferro, cálcio, magnésio e zinco reduzirá a absorção de chumbo e também pode melhorar a toxicidade. A vitamina C é um agente quelante natural, embora fraco. Os suplementos de cálcio (1.200 mg à hora de deitar) foram associados à redução dos níveis sanguíneos de chumbo das gestantes

		crônica, contagem reduzida de esperma e abortamentos espontâneos	µg/dL, afastando os trabalhadores com níveis de BPb > 20 µg/dL e monitorando os parâmetros de exposição cumulativa	
Mercúrio				
Exposições ao mercúrio metálico, mercuroso e mercúrico (Hg, Hg^{+}, Hg^{2+}) ocorrem em algumas indústrias químicas, de processamento de metais, de equipamentos elétricos e de automóveis; esses compostos também são encontrados nos termômetros, nos amálgamas dentários e nas baterias O mercúrio é disperso pela incineração do lixo. As bactérias ambientais convertem o mercúrio inorgânico em orgânico, que, em seguida, é bioconcentrado na cadeia alimentar aquática e contamina peixes como o atum, o peixe-espada e outros peixes pelágicos	O mercúrio elementar (Hg) não é bem absorvido; contudo, é volátil e forma vapor altamente absorvível. O mercúrio inorgânico é absorvido pelos intestinos e pela pele. O mercúrio orgânico é bem absorvido por inalação e ingestão. O mercúrio elementar e o orgânico atravessam a barreira hematencefálica e a placenta. O mercúrio é excretado na urina e nas fezes e tem meia-vida sanguínea de cerca de 60 dias; contudo, os depósitos permanecem nos rins e no cérebro por vários anos. A exposição ao mercúrio estimula os rins a produzirem metalotioneína, que possibilita alguma detoxificação. O mercúrio liga-se aos grupos	A inalação aguda do vapor de Hg causa pneumonite e edema pulmonar não cardiogênico que provocam morte, sinais e sintomas referidos ao SNC e polineuropatia A exposição crônica maciça causa toxicidade no SNC (*eretismo* mercurial; ver Diagnóstico); as exposições mais leves deprimem a função renal, a velocidade de condução motora, a memória e a coordenação A ingestão aguda de mercúrio inorgânico causa gastrenterite, síndrome nefrítica ou insuficiência renal aguda, hipertensão, taquicardia e colapso cardiovascular com morte depois da exposição a doses entre 10 e 42 mg/kg A ingestão do mercúrio orgânico causa gastrenterite, arritmias e lesões dos núcleos da base, da substância cinzenta e do cerebelo com doses > 1,7 mg/kg A exposição maciça durante a gravidez causa anomalias da migração dos neurônios fetais e provoca deficiência intelectual grave As exposições leves durante a gestação (decorrentes do	A exposição crônica ao vapor do mercúrio metálico causa tremor de intenção característico e *eretismo* mercurial: excitabilidade, perda da memória, insônia, timidez e *delirium* (“louco como um chapeleiro”). Nos testes neurocomportamentais: distúrbios da velocidade motora, da acuidade visual, das memórias visual e verbal e da coordenação visomotora As crianças expostas ao mercúrio em qualquer uma de suas formas podem desenvolver *acrodinia* (“doença rosada”): ruborização, prurido, edema, taquicardia, hipertensão, salivação ou transpiração excessivas, irritabilidade, fraqueza, erupções morbiliformes e descamação das palmas das mãos e plantas dos pés A toxicidade causada pela exposição ao mercúrio elementar ou inorgânico começa quando os níveis sanguíneos são > 180 nmol/L (3,6 µg/dL) e os níveis urinários são > 0,7 µmol/L (15 µg/dL). Exposições que foram interrompidas há anos podem resultar em um aumento > 20 µg na urina de 24 h após uma dose de 2 g de succímero A exposição ao mercúrio orgânico é mais confiavelmente avaliada pelos níveis no sangue (se for recente) ou no cabelo (se for crônica); nas	Tratar a ingestão aguda de sais mercúricos com a indução de vômitos ou lavagem gástrica e resinas de politiol (que se ligam ao mercúrio no trato GI). Fazer a quelação com dimercaprol (até 24 mg/kg/dia por via IM em doses fracionadas), DMSA (succímero) ou penicilamina com ciclos de 5 dias intercalados com vários dias de descanso. Se houver insuficiência renal, tratar com diálise peritoneal, hemodiálise ou hemodiálise regional extracorpórea com succímero A intoxicação crônica pelo mercúrio inorgânico é mais bem tratada com *N*-acetil penicilamina

	sulfidrila e interfere em vários processos enzimáticos essenciais	consumo de peixe) estão associadas a declínios do desempenho neurocomportamental da prole O dimetilmercúrio, um composto encontrado apenas nos laboratórios de pesquisa, é “supertóxico” – a exposição a algumas gotas por absorção cutânea ou como vapor inalado pode causar degeneração cerebelar grave e morte	crianças, a toxicidade do SNC pode ser causada por exposições fetais associadas a níveis de Hg > 30 nmol/g (6 μg/g) no cabelo materno	

Abreviações: ATPase, adenosina trifosfatase; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DMSA, ácido dimercaptossuccínico; ECG, eletrocardiograma; GI, gastrintestinal; PFH, provas de função hepática; QI, quociente de inteligência; SNC, sistema nervoso central; UTI, unidade de terapia intensiva; IM, instramuscular; IV, intravenoso.

O *arsênio*, mesmo com níveis moderados de exposição, tem sido ligado a riscos aumentados de câncer de pele, bexiga, pelve renal, ureter, rins, fígado e pulmões. Esses riscos parecem ser modificados por tabagismo, níveis de folato e selênio, traços genéticos (como a capacidade de metilar o arsênio) e outros fatores. Estudos populacionais baseados em comunidades estão começando a mostrar que a exposição ao arsênio é um fator de risco para o aumento de doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico (AVE). Também existem evidências recentes de que os níveis baixos de arsênio possam causar retardos do desenvolvimento neurológico das crianças e, possivelmente, diabetes, mas as evidências ainda não são definitivas.

A intoxicação grave pelo *cádmio* a partir da contaminação dos alimentos e da água por efluentes de mineradoras do Japão contribuiu para o surto da doença “itai-itai” (“ai-ai”) em 1946, assim denominada porque a toxicidade óssea induzida pelo cádmio provocava fraturas ósseas dolorosas. Recentemente, alguns estudos associaram as exposições modestas por contaminação ambiental à densidade óssea reduzida, à incidência mais alta de fraturas e ao declínio mais rápido das estaturas dos homens e das mulheres; tais efeitos podem estar relacionados com a ação calciúrica do cádmio nos rins. Existem alguns indícios de sinergismo entre os impactos negativos do cádmio e do chumbo na função renal. As exposições ambientais também foram relacionadas com função pulmonar comprometida (mesmo depois dos ajustes para quantidade de cigarros fumados, que contêm cádmio) e também com aumento dos riscos de doença cardiovascular e morte, AVEs e insuficiência cardíaca. Vários estudos também levantaram preocupações de que o cádmio poderia ser carcinogênico e contribuir para riscos elevados de câncer de próstata, mama e pâncreas. Pesquisas crescentes nesse sentido geraram a preocupação de que a exposição ao cádmio possa contribuir de modo significativo para os índices de morbidade e mortalidade da população geral.

Recentemente, os avanços em nossos conhecimentos sobre a toxicidade do *chumbo* foram acelerados pelo desenvolvimento dos instrumentos de fluorescência de raios K-x (KXRF), que tornam seguras as determinações dos níveis de chumbo ósseo *in vivo* (que, por sua vez, refletem a exposição cumulativa ao longo dos anos, em contraste com a dosagem dos níveis sanguíneos do chumbo, que refletem principalmente a exposição recente). Os níveis ósseos mais altos de chumbo, determinados por KXRF, foram relacionados com o risco elevado de hipertensão e declínios cognitivos acelerados entre os homens e as mulheres de uma população urbana. Com a revisão desses estudos em conjunto com outros estudos epidemiológicos e toxicológicos, um recente painel federal de especialistas concluiu que o impacto da exposição ao chumbo sobre a hipertensão e a cognição em adultos tinha relação causal. Estudos prospectivos também demonstraram que os níveis mais altos de chumbo nos ossos são fatores de risco para o aumento dos índices de morbimortalidade cardiovascular em populações com exposição ocupacional ou baseada na comunidade. A exposição a níveis comunitários de chumbo também foi recentemente associada a riscos aumentados de perda auditiva, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. No que se refere aos riscos à gestação, as concentrações altas de chumbo nos ossos maternos foram utilizadas para prever valores mais baixos de peso ao nascer, circunferência craniana, comprimento ao nascer e desempenho nos testes de neurodesenvolvimento da prole com a idade de dois anos. Em um estudo randomizado, a suplementação de cálcio (1.200 mg/dia) reduziu expressivamente a mobilização do chumbo dos ossos maternos para o sangue durante a gestação.

A toxicidade da exposição aos níveis baixos de *mercúrio*[1] orgânico (refletida no desempenho neurocomportamental) é cada vez mais preocupante, tendo como base os estudos realizados com filhos de mães que ingeriram peixe contaminado por mercúrio. Quanto à possibilidade de que o consumo de peixes pelas mães durante a gestação seja benéfico ou deletério ao desenvolvimento neurológico dos filhos, a comparação do custo/benefício dos efeitos benéficos dos ácidos graxos (AG) ômega-3 dos peixes com os efeitos adversos da contaminação por mercúrio nos peixes gerou certa confusão e inconsistência nas recomendações de saúde pública. Em geral, parece que seria melhor que as gestantes limitassem o consumo de peixes às espécies que reconhecidamente têm níveis baixos de contaminação por mercúrio, mas que são ricos em AG ômega-3 (como sardinhas ou cavalinha), ou evitassem peixes e obtivessem AG ômega-3 por suplementos ou outras fontes dietéticas. As evidências atuais não confirmam a hipótese recente de que o etilmercúrio utilizado como preservativo em vacinas de uso múltiplo administradas nos primeiros anos da infância tenha desempenhado um papel significativo na etiologia dos distúrbios do neurodesenvolvimento, inclusive autismo. Quanto aos adultos, existem evidências conflitantes quanto a se a exposição ao mercúrio está associada ao aumento dos riscos de hipertensão e doença cardiovascular. No momento, não é possível estabelecer conclusões definitivas.

Os metais pesados acarretam riscos à saúde, que são especialmente onerosos em algumas regiões do mundo. Por exemplo, a exposição ao *arsênio* a partir da contaminação natural dos poços rasos criados com tubos para recolher água potável é um problema ambiental importante para milhões de residentes de algumas áreas de Bangladesh e oeste da Índia. No passado, acreditava-se que a contaminação fosse um problema apenas quando os poços eram profundos; contudo, a geologia dessa região permite que a maioria dos residentes tenha poucas alternativas de água potável. A combustão da gasolina aditivada com chumbo e a contaminação resultante do ar e do solo com *óxido de chumbo*[2] ainda são problemas significativos em alguns países da Ásia central, do sudeste da Ásia, da África e do Oriente Médio. Estudos demonstraram que as populações que vivem no Ártico têm exposições particularmente altas ao *mercúrio* em consequência dos padrões de transporte globais, os quais concentram o mercúrio nas regiões polares, assim como em razão da dependência tradicional dos habitantes do Ártico do consumo de peixe e outros animais selvagens, que bioconcentram metilmercúrio.

Alguns outros metais também devem ser mencionados sucintamente, embora não estejam incluídos no **Quadro 472e.1**, tendo em vista a relativa raridade com que são encontrados na prática clínica, ou a incerteza em relação aos seus efeitos tóxicos potenciais. O *alumínio* contribui para a encefalopatia dos pacientes com doença renal grave submetidos à diálise **(Cap. 424)**. Níveis elevados de alumínio são encontrados em emaranhados neurofibrilares do córtex cerebral e hipocampo em pacientes com doença de Alzheimer, bem como na água potável e no solo de áreas com incidência anormalmente elevada de doença de Alzheimer. As evidências experimentais e epidemiológicas para a ligação entre alumínio e doença de Alzheimer permanecem relativamente fracas, porém, e não se pode concluir que o alumínio seja um agente causal ou um fator contribuinte nessa doença neurodegenerativa. O cromo hexavalente é corrosivo e sensibilizante. Os trabalhadores das indústrias que produzem pigmentos de cromo e cromato têm risco consistentemente mais alto de desenvolver câncer de pulmão. A introdução do cloreto de *cobalto* como espessante da cerveja provocou surtos de miocardiopatia fatal entre mulheres que ingeriram grandes quantidades dessa bebida. A exposição ocupacional (p. ex., mineradores, fabricantes de baterias de automóveis e soldadores de arco) ao *manganês* pode causar uma síndrome parkinsoniana em 1 a 2 anos, a qual inclui distúrbios da marcha, instabilidade postural, fácies inexpressiva e rígida, tremor e sintomas psiquiátricos. Com a introdução do metilciclo-pentadienil-manganês-tricarbonil (MMT) como aditivo da gasolina surgiu a preocupação quanto ao potencial tóxico da exposição ambiental ao manganês. Por exemplo, um estudo recente demonstrou prevalência alta dos distúrbios parkinsonianos em uma comunidade com riscos proporcionais às exposições estimadas ao manganês emitido pelas indústrias locais de liga ferrosa. Estudos epidemiológicos também sugeriram que o manganês possa interferir no desenvolvimento neurológico dos primeiros anos de vida, assim como ocorre no chumbo. A exposição ao *níquel* provoca reações alérgicas, e a inalação de compostos desse metal com baixa hidrossolubilidade (p. ex., subsulfeto de níquel e óxido de níquel) em situações ocupacionais está associada ao risco aumentado de câncer do pulmão. A exposição excessiva ao selênio pode causar irritação local do sistema respiratório e dos olhos, irritação gastrintestinal, inflamação hepática, queda dos cabelos, despigmentação e lesões dos nervos periféricos. Trabalhadores expostos a alguns tipos orgânicos de *estanho* (principalmente os derivados trimetílicos e trietílicos) desenvolveram distúrbios psicomotores, como tremor, convulsões, alucinações e comportamento psicótico.

O *tálio*, que é um dos componentes de alguns inseticidas, ligas metálicas e fogos de artifício, é absorvido pela pele e também por ingestão e inalação. A intoxicação grave ocorre após a ingestão de uma única dose > 1 g ou > 8 mg/kg. As manifestações clínicas incluem náusea e vômitos, dor abdominal e hematêmese, os quais precedem confusão, psicose, síndrome cerebral orgânica e coma. O tálio é radiopaco. Os vômitos induzidos ou a lavagem gástrica estão indicados nas primeiras 4 a 6 horas após a ingestão; o azul da Prússia evita a absorção e é administrado por via oral na dose de 250 mg/kg em doses fracionadas. Ao contrário de outros tipos de intoxicação por metais, a intoxicação por tálio pode ser menos grave quando se administra carvão ativado para interromper a circulação entero-hepática. Outras medidas terapêuticas incluem diurese forçada, administração de cloreto de potássio (que acelera a excreção renal do tálio) e diálise peritoneal.

---

[1] N. de R.T. Sugerimos a pesquisa e leitura sobre o Incidente da Base de Minamata.

[2] N. de R.T. Desde 1992, qualquer combustível para aviação contém chumbo; no Brasil, a gasolina para carros não mais contém.

473e

Intoxicação e *overdose* por fármacos ou drogas

Mark B. Mycyk

O termo intoxicação refere-se ao desenvolvimento de efeitos adversos dose-dependentes após a exposição a substâncias químicas, fármacos ou outros xenobióticos. Parafraseando Paracelso, a dose faz o veneno. Em quantidades excessivas, substâncias que normalmente são inócuas, como o oxigênio e a água, podem causar efeitos tóxicos. Por outro lado, em doses pequenas, substâncias comumente consideradas tóxicas, como o arsênio e o cianeto, podem ser ingeridas sem efeitos deletérios. Embora a maioria dos venenos produza efeitos dose-dependentes previsíveis, pode haver variabilidade individual na resposta a uma dose específica, em consequência de polimorfismos, indução ou inibição enzimática na presença de outros xenobióticos, ou tolerância adquirida. A intoxicação pode ser local (p. ex., pele, olhos ou pulmões) ou sistêmica, dependendo da via de exposição, das propriedades químicas e físicas do tóxico e do seu mecanismo de ação. A gravidade e a reversibilidade da intoxicação também dependem das reservas funcionais do indivíduo ou do órgão-alvo, os quais são influenciadas pela idade e por doenças preexistentes.

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, ocorrem anualmente mais de 5 milhões de exposições tóxicas. A maioria é aguda e acidental (involuntária), envolve um único agente, ocorre em casa, produz pouca ou nenhuma toxicidade e afeta crianças com até 6 anos de idade. Os compostos farmacêuticos estão envolvidos em 47% das exposições e em 84% das intoxicações graves ou fatais. As exposições involuntárias podem resultar da utilização inadequada das substâncias químicas no ambiente de trabalho ou em áreas de lazer; de erros de leitura dos rótulos; da rotulagem inadequada de produtos; da identificação errônea das substâncias químicas sem rótulos; da automedicação desinformada; e de erros posológicos cometidos por enfermeiros, pais, farmacêuticos, médicos e pacientes idosos. Com exceção do uso recreativo do etanol, as tentativas de suicídio (automutilação deliberada) são as causas mais comuns das exposições intencionais. O uso recreativo dos fármacos vendidos com e sem prescrição por seus efeitos psicotrópicos ou eufóricos (uso abusivo) e a autoadministração de doses excessivas (uso indevido) têm incidências crescentes e também podem causar intoxicações involuntárias.

Cerca de 20 a 25% das exposições exigem avaliação clínica de profissionais de saúde, e 5% de todos os casos necessitam de internação hospitalar. As intoxicações são responsáveis por 5 a 10% de todas as remoções em ambulâncias, consultas nos setores de emergência e internações em unidades de terapia intensiva. Até 30% das internações psiquiátricas são causadas por tentativas de suicídio com *overdoses*. Em geral, a taxa de mortalidade é baixa: < 1% de todas as exposições. Essa taxa é muito maior (1 a 2%) entre os pacientes hospitalizados por *overdose* intencional (suicídio), que representam a maioria dos casos de intoxicações graves. O paracetamol é o fármaco mais implicado nas intoxicações fatais. Em geral, o monóxido de carbono é a causa principal das mortes por intoxicação, mas essa proeminência não está refletida nas estatísticas dos hospitais ou centros de intoxicação porque os pacientes com esse tipo de intoxicação geralmente estão mortos quando são encontrados, sendo diretamente encaminhados a médicos-legistas.

DIAGNÓSTICO

Embora a intoxicação possa assemelhar-se a outras doenças, o diagnóstico correto frequentemente pode ser estabelecido com base na história, no exame físico, nas análises laboratoriais e toxicológicas rotineiras e na evolução clínica característica.

HISTÓRIA

A *história* deve incluir a hora, a via, a duração e as circunstâncias (localização, eventos simultâneos e intenção) da exposição; o nome e a quantidade de cada fármaco ou droga, substância química ou ingrediente envolvido; a hora de início, o tipo e a gravidade dos sintomas; a hora e o tipo das primeiras intervenções terapêuticas realizadas; e as histórias clínica e psiquiátrica.

Em muitos casos, o paciente está confuso, comatoso, inconsciente da exposição, ou é incapaz ou não deseja admitir o fato a outra pessoa. As circunstâncias suspeitas incluem doença súbita e inexplicável em um indivíduo ou um grupo previamente saudável; história de transtornos psiquiátricos (sobretudo depressão); alterações recentes do estado de saúde ou financeiro, ou dos relacionamentos sociais; e início da doença enquanto trabalhava com substâncias químicas, ou depois de ingerir alimentos, bebidas (principalmente etanol) ou fármacos. Os pacientes que adoecem logo depois de chegarem de outro país ou depois de serem presos por atividades criminosas devem ser suspeitos de “enchimento ou empacotamento no corpo” (ingestão ou ocultação de drogas ilícitas em alguma cavidade do corpo). Familiares, amigos, paramédicos, polícia, farmacêuticos, médicos e empregadores podem fornecer informações relevantes e devem ser interrogados quanto aos hábitos, passatempos, alterações comportamentais, fármacos disponíveis e eventos antecedentes. As buscas realizadas nas roupas, nos pertences e no local em que o paciente foi encontrado podem revelar um bilhete suicida ou um frasco de medicamentos ou substâncias químicas. O código impresso nos comprimidos e o rótulo dos produtos químicos podem ser utilizados para identificar os ingredientes e o potencial tóxico de um veneno suspeito por meio da consulta a um texto de referência, a um banco de dados informatizado, ao fabricante ou a um centro regional de informações sobre intoxicação. As exposições ocupacionais exigem uma revisão de todos os formulários de dados sobre segurança dos materiais (MSDS, do inglês Material Safety Data Sheets) do local de trabalho. Devido ao aumento da globalização, intoxicações não familiares podem resultar em avaliação local no setor de emergência. Produtos farmacêuticos, substâncias químicas industriais ou drogas de abuso de outros países podem ser identificados com o auxílio de um centro regional de intoxicações ou da World Wide Web.

EXAME FÍSICO E EVOLUÇÃO CLÍNICA

O *exame físico* deve concentrar-se inicialmente nos sinais vitais, no sistema cardiopulmonar e no estado neurológico. O exame neurológico deve incluir a documentação de anormalidades neuromusculares como discinesia, distonia, fasciculações, mioclonias, rigidez e tremores. Além disso, o paciente deve ser examinado em busca de indícios de trauma e doenças preexistentes. Os sinais neurológicos focais não são comuns nas intoxicações, e sua presença deve levar à investigação de uma lesão orgânica do sistema nervoso central (SNC). O exame dos olhos (para detectar nistagmo e avaliar o diâmetro e a reatividade das pupilas), do abdome (quanto à atividade intestinal e ao volume da bexiga) e da pele (para queimaduras, bolhas, cor, temperatura, umidade, úlceras de pressão e marcas de punções) pode revelar anormalidades úteis ao diagnóstico. Quando a história não está clara, todos os orifícios devem ser examinados para detectar sinais de queimaduras químicas e pacotes com drogas. O odor do hálito ou dos vômitos e a cor das unhas, da pele ou da urina podem fornecer indícios diagnósticos importantes.

O diagnóstico de intoxicação nos casos de etiologia desconhecida baseia-se principalmente no reconhecimento de alguns padrões. A primeira etapa é avaliar pulso, pressão arterial, frequência respiratória, temperatura e estado neurológico e classificar o estado fisiológico geral do paciente em estimulado, deprimido, discordante ou normal **(Quadro 473e.1)**. Também é fundamental avaliar e reavaliar frequentemente um conjunto completo de sinais vitais. A aferição da temperatura central é de particular importância, mesmo nos pacientes difíceis ou agressivos, porque a elevação da temperatura é o indicador mais confiável de intoxicação com prognóstico desfavorável ou abstinência de drogas. A etapa seguinte é considerar as causas subjacentes ao estado fisiológico e tentar identificar um padrão fisiopatológico ou síndrome tóxica (*toxíndrome*) com base nos dados observados. A avaliação da gravidade dos distúrbios fisiológicos **(Quadro 473e.2)** é útil nesse sentido e também à monitoração da evolução clínica e da resposta ao tratamento. A última etapa é tentar identificar o agente envolvido com base nas anormalidades físicas ou laboratoriais típicas ou relativamente específicas de uma substância tóxica. A diferenciação das toxíndromes com base no estado fisiopatológico está descrita a seguir.

Estado de excitação fisiológica As elevações da frequência do pulso, da pressão arterial, da frequência respiratória, da temperatura e da atividade neuromuscular caracterizam o estado de excitação fisiológica, a qual pode refletir intoxicações por agentes simpáticos, antimuscarínicos (anticolinérgicos) e alucinógenos e abstinência de drogas **(Quadro 473e.1)**. O **Quadro 473e.2** descreve outras manifestações clínicas. A midríase, um achado característico de todos os estimulantes, é mais marcante na intoxicação por antimuscarínicos (anticolinérgicos), pois a reatividade pupilar depende do controle muscarínico. Na intoxicação simpática (p. ex., devida à cocaína), as pupilas também estão dilatadas, mas permanece havendo alguma reatividade à luz. A toxíndrome antimuscarínica (anticolinérgica) também pode ser diferenciada por pele ruborizada, quente e seca; redução dos ruídos peristálticos; e retenção urinária. Outras síndromes de estimulação aumentam a atividade simpática e causam sudorese, palidez e aceleração da atividade intestinal com graus variáveis de náusea, vômitos, desconforto abdominal e, ocasionalmente, diarreia. Os graus relativo e absoluto das alterações dos sinais vitais e a hiperatividade neuromuscular podem ajudar a diferenciar as síndromes tóxicas causadas por estimulantes. Como os agentes simpáticos estimulam o sistema nervoso periférico de maneira mais direta do que os alucinógenos ou a abstinência de drogas, elevações acentuadas dos sinais vitais e isquemia dos órgãos sugerem intoxicação por essas substâncias. Entre as anormalidades que ajudam a sugerir um fármaco em particular ou uma classe específica como causa da estimulação fisiológica, estão bradicardia reflexa associada aos estimulantes α-adrenérgicos seletivos (p. ex., descongestionantes), hipotensão causada pelos estimulantes β-adrenérgicos seletivos (p. ex., fármacos usados no tratamento da asma), isquemia periférica provocada pelos alcaloides derivados do esporão do centeio (ergotamina), nistagmo rotatório desencadeado pela fenciclidina e pela cetamina (os únicos estimulantes fisiológicos que provocam tal anormalidade) e retardos da condução cardíaca desencadeados por doses altas de cocaína e alguns agentes anticolinérgicos (p. ex., anti-histamínicos, antidepressivos cíclicos e antipsicóticos). Convulsões sugerem uma etiologia simpática, um agente anticolinérgico com propriedades ativas nas membranas (p. ex., antidepressivos tricíclicos, orfenadrina, fenotiazinas) ou uma síndrome de abstinência. A monitoração rigorosa da temperatura central é fundamental aos pacientes com estimulação fisiológica de grau 4 (Quadro 473e.2).

Estado de depressão fisiológica Reduções da frequência do pulso, da pressão arterial, da frequência respiratória, da temperatura e da atividade neuromuscular indicam um estado fisiopatológico deprimido causado pelos agentes simpaticolíticos “funcionais” (substâncias que reduzem a função cardíaca e o tônus vascular, assim como a atividade simpática), agentes colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos), opioides e agentes sedativo-hipnóticos GABAérgicos que atuam por meio do ácido γ-aminobutírico (GABA) (Quadros 473e.1 e 473e.2). A miose também é comum e mais acentuada nas intoxicações por opioides e colinérgicos. Essa última síndrome é diferenciada das outras toxíndromes depressoras por sinais e sintomas muscarínicos e nicotínicos (Quadro 473e.1). Depressão cardiovascular grave sem depressão significativa do SNC sugere um agente simpaticolítico de ação direta ou periférica. Por outro lado, nas intoxicações por agentes opioides e sedativo-hipnóticos, as alterações dos sinais vitais são secundárias à depressão dos centros respiratórios e cardiovasculares do SNC (ou à hipoxemia subsequente), e anormalidades significativas desses parâmetros não ocorrem até que haja redução expressiva do nível de consciência (depressão fisiológica de grau 3 ou 4, Quadro 473e.2). Outros indícios sugestivos da etiologia da depressão fisiológica são arritmias cardíacas e distúrbios da condução (causados por agentes antiarrítmicos, antagonistas β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, glicosídeos digitálicos, propoxifeno e antidepressivos cíclicos), midríase (secundária aos antidepressivos tricíclicos, alguns antiarrítmicos, meperidina e difenoxilato-atropina), nistagmo (associado aos sedativo-hipnóticos) e convulsões (causadas por agentes colinérgicos, propoxifeno e antidepressivos cíclicos).

QUADRO 473e.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS INTOXICAÇÕES COM BASE NO ESTADO FISIOPATOLÓGICO

Excitado	Deprimido	Discordante	Normal
Simpáticos Simpaticomiméticos Alcaloides do ergot Metilxantinas Inibidores da monoaminoxidase Hormônios tireoidianos Anticolinérgicos Anti-histamínicos Agentes antiparkinsonianos Antipsicóticos Antiespasmódicos Alcaloides da beladona	Simpaticolíticos Antagonistas α_1-adrenérgicos Agonistas α_2-adrenérgicos Inibidores da ECA Bloqueadores do receptor da angiotensina Antipsicóticos Bloqueadores β-adrenérgicos Bloqueador dos canais de cálcio Glicosídeos cardíacos Antidepressivos cíclicos Colinérgicos Inibidores da	Asfixiantes Inibidores da citocromo-oxidase Gases inertes Gases irritantes Indutores de metemoglobina Inibidores da fosforilação oxidativa Indutores de AGMA Álcool (cetoacidose) Etilenoglicol Ferro Metanol Salicilatos Tolueno	Exposição atóxica Doença psicogênica “Bombas-relógio tóxicas” Absorção lenta Anticolinérgicos Carbamazepina Formadores de concreções Cápsulas de fenitoína sódica de liberação prolongada Pacotes de drogas Comprimidos com revestimento entérico Difenoxilato-atropina Opioides Salicilatos Comprimidos de liberação

  - Antidepressivos cíclicos
  - Cogumelos e plantas
- Alucinógenos
  - Canabinoides (maconha)
  - LSD e análogos
  - Mescalina e análogos
  - Cogumelos
  - Fenciclidina e análogos
- Síndromes de abstinência
  - Barbitúricos
  - Benzodiazepínicos
  - Etanol
  - Opioides
  - Sedativo-hipnóticos
  - Simpaticolíticos

acetilcolinesterase

  - Agonistas muscarínicos
  - Agonistas nicotínicos
- Opioides
  - Analgésicos
  - Antiespasmódicos GI
  - Heroína
- Sedativo-hipnóticos
  - Alcoóis
  - Anticonvulsivantes
  - Barbitúricos
  - Benzodiazepínicos
  - Precursores do GABA
  - Miorrelaxantes
  - Outros agentes
  - Produtos com GHB

- Síndromes do SNC
  - Reações extrapiramidais
  - Inalação de hidrocarbonetos
  - Isoniazida
  - Lítio
  - Síndrome neuroléptica maligna
  - Síndrome serotonérgica
  - Estricnina
- Agentes com atividade de membrana
  - Amantadina
  - Antiarrítmicos
  - Anti-histamínicos
  - Antipsicóticos
  - Carbamazepina
  - Antidepressivos cíclicos
  - Anestésicos locais
  - Opioides (alguns)
  - Orfenadrina
  - Antimaláricos do grupo da quinolina

prolongada

  - Valproato
- Distribuição lenta
  - Glicosídeos cardíacos
  - Lítio
  - Metais
  - Salicilatos
  - Valproato
- Metabólito tóxico
  - Paracetamol
  - Tetracloreto de carbono
  - Glicosídeos cianogênicos
  - Etilenoglicol
  - Metanol
  - Indutores de metemoglobina
  - Toxinas dos cogumelos
  - Inseticidas organofosforados
  - Paraquat
- Bloqueadores do metabolismo
  - Antineoplásicos
  - Antivirais
  - Colchicina
  - Hipoglicemiantes
  - Imunossupressores
  - Inibidores da MAO
  - Metais
  - Salicilatos
  - Varfarina

Abreviações: AGMA, acidose metabólica com *anion gap*, de *anion gap metabolic acidosis*; ECA, enzima conversora de angiotensina; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, gama-hidroxibutirato; GI, gastrintestinal; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MAO, monoaminoxidase; SNC, sistema nervoso central.

QUADRO 473e.2 GRAVIDADE DA EXCITAÇÃO E DA DEPRESSÃO FISIOLÓGICAS NA INTOXICAÇÃO E NA ABSTINÊNCIA DE DROGAS

Excitação fisiológica	
Grau 1	Ansioso, irritável, trêmulo; sinais vitais normais; pode haver sudorese, rubor ou palidez, midríase e hiper-reflexia
Grau 2	Agitado; pode haver confusão ou alucinações, mas consegue conversar e seguir instruções; sinais vitais ligeira ou moderadamente aumentados
Grau 3	Delirante; fala ininteligível, hiperatividade motora incontrolável; sinais vitais moderada ou acentuadamente aumentados; podem ocorrer taquiarritmias
Grau 4	Coma, convulsões, colapso cardiovascular
Depressão fisiológica	
Grau 1	Acordado, letárgico ou adormecido, mas pode ser despertado pela voz ou por estímulos táteis; consegue conversar e seguir instruções; pode estar confuso
Grau 2	Responde a estímulos dolorosos, mas não à voz; pode falar, mas não conversar; atividade motora espontânea presente; reflexos do tronco encefálico preservados
Grau 3	Não responde a estímulos dolorosos; atividade motora espontânea ausente; reflexos do tronco encefálico deprimidos; tônus motor, respiração e temperatura reduzidos
Grau	Não responde a estímulos dolorosos; reflexos do tronco encefálico e respirações ausentes; sinais vitais

Estado fisiológico discordante O estado fisiológico discordante caracteriza-se por sinais vitais e anormalidades neuromusculares discordantes ou mistas, conforme são observadas nas intoxicações por gases asfixiantes, síndromes do SNC, fármacos ativos nas membranas e substâncias que provocam acidose metabólica com *anion gap* (AGMA) **(Quadro 473e.1)**. Nessas condições, os pacientes têm manifestações de estimulação e depressão fisiológicas simultaneamente ou em diferentes fases da sua evolução clínica. Por exemplo, os agentes ativos nas membranas podem causar coma, convulsões, hipotensão e taquiarritmias simultâneas. Alternativamente, os sinais vitais podem estar normais, mas o paciente pode apresentar alterações do estado mental ou se mostrar nitidamente doente ou sintomático. Nos estágios iniciais, alterações profundas dos sinais vitais e do estado mental sugerem intoxicação por um agente asfixiante ou ativo nas membranas; a ausência dessas anormalidades sugere um indutor de AGMA; e disfunção neuromuscular acentuada sem anormalidades significativas dos sinais vitais indica uma síndrome do SNC.

Estado fisiológico normal Parâmetros fisiológicos e exame físico *normais* podem estar associados à exposição a um agente atóxico, a doenças psicogênicas ou a intoxicações por “bombas-relógio tóxicas”, ou seja, substâncias que são absorvidas e distribuídas lentamente para seus locais de ação, precisam ser ativadas metabolicamente ou interrompem processos metabólicos **(Quadro 473e.1)**. Hoje, como muitos fármacos são formulados em apresentações para administração uma vez ao dia por motivos de conveniência e adesão dos pacientes, as “bombas-relógio tóxicas” são cada vez mais comuns. O diagnóstico de uma exposição atóxica depende de que a identidade do agente seja conhecida ou que a exposição a uma bomba-relógio tóxica tenha sido excluída e que o intervalo decorrido desde a exposição seja maior do que o maior período conhecido ou previsto entre a exposição e a toxicidade máxima. Doenças psicogênicas (medo de ser envenenado, histeria coletiva) também podem ocorrer após uma exposição atóxica e devem ser consideradas quando os sintomas são incompatíveis com a história de exposição. Reações ansiosas resultantes de uma exposição atóxica podem causar estimulação fisiológica leve **(Quadro 473e.2)** e ser indistinguíveis das causas tóxicas, caso não sejam realizados exames complementares ou o paciente não seja observado por um intervalo apropriado.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A *avaliação laboratorial* pode facilitar o diagnóstico diferencial. A AGMA acentuada é mais comum com as intoxicações graves por metanol, etilenoglicol e salicilatos, mas também pode ocorrer com qualquer intoxicação que cause insuficiência hepática, renal ou respiratória, convulsões ou choque. Na maioria dos casos, a concentração sérica do lactato é baixa (menor do que o *anion gap*) no primeiro caso e alta (quase igual ao *anion gap*) no segundo. Um *anion gap* anormalmente baixo pode ser causado por níveis sanguíneos altos de brometo, cálcio, iodo, lítio ou magnésio. A diferença osmolal acentuada – diferença > 10 mmol/L entre a osmolalidade sérica (medida pela depressão do ponto de congelamento) e a osmolalidade calculada com base no sódio, na glicose e na ureia sanguínea – sugere a existência de um soluto de baixo peso molecular como a acetona, um álcool (benzílico, etanol, isopropanol, metanol), um glicol (dietileno, etileno, propileno), um éter (etílico, glicólico), ou um cátion (cálcio, magnésio) ou açúcar (glicerol, manitol, sorbitol) não dosado. A cetose sugere intoxicação por acetona, álcool isopropílico ou salicilato, ou cetoacidose diabética. A hipoglicemia pode ser devida a intoxicações por bloqueadores β-adrenérgicos, etanol, insulina, hipoglicemiantes orais, quinina e salicilatos, enquanto a hiperglicemia pode ocorrer nas intoxicações com acetona, agonistas β-adrenérgicos, cafeína, bloqueadores do canal de cálcio, ferro, teofilina ou N-3-piridilmetil-N’-p-nitrofenilureia (PNU, Vacor). A hipopotassemia pode ser causada por bário, agonistas β-adrenérgicos, cafeína, diuréticos, teofilina ou tolueno; a hiperpotassemia sugere intoxicação por um agonista α-adrenérgico, um bloqueador β-adrenérgico, glicosídeos cardíacos ou flúor. A hipocalcemia pode ocorrer com as intoxicações por etilenoglicol, flúor e oxalato.

O *eletrocardiograma* (ECG) pode ser útil ao estabelecimento rápido do diagnóstico. Bradicardia e bloqueio atrioventricular podem ocorrer nos pacientes intoxicados por agonistas α-adrenérgicos, antiarrítmicos, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, colinérgicos (carbamatos e inseticidas organofosforados), glicosídeos cardíacos, lítio, ou antidepressivos tricíclicos. Os prolongamentos do QRS e do intervalo QT podem ser causados por hiperpotassemia, vários antidepressivos e outros fármacos ativos nas membranas **(Quadro 473e.1)**. Taquiarritmias ventriculares podem ocorrer nas intoxicações por glicosídeos cardíacos, fluoretos, agentes ativos nas membranas, metilxantinas, simpaticomiméticos, antidepressivos e fármacos que causam hiperpotassemia ou potencializam os efeitos das catecolaminas endógenas (p. ex., hidrato de cloral, hidrocarbonetos alifáticos e halogenados).

Os *exames radiológicos* por vezes também podem ser úteis. O edema pulmonar (síndrome da angústia respiratória aguda, ou SARA) pode ser causado por intoxicações com monóxido de carbono, cianeto, opioides, paraquat, fenciclidina, sedativo-hipnóticos ou salicilato; por inalações de gases, fumaças ou vapores irritantes (ácidos e álcalis, amônia, aldeídos, cloro, sulfeto de hidrogênio, isocianatos, óxidos metálicos, mercúrio, fosgênio, polímeros); ou por anoxia, hipertermia ou choque prolongado. A pneumonia de aspiração é comum nos pacientes em coma ou com convulsões e após a aspiração de destilados do petróleo. A existência de condensações radiopacas nas radiografias de abdome sugere a ingestão de sais de cálcio, hidrato de cloral, hidrocarbonetos clorados, metais pesados, pacotes de drogas ilícitas, compostos iodados, sais de potássio, comprimidos com revestimento entérico ou salicilatos.

Em alguns casos, as *análises toxicológicas* da urina e do sangue (e por vezes do conteúdo gástrico e das amostras de substâncias químicas) podem confirmar ou excluir a suspeita de intoxicação. A interpretação dos resultados laboratoriais requer o conhecimento dos testes qualitativos e quantitativos realizados para triagem e confirmação (fluorescência polarizada, multiplicação enzimática e radioimunoensaios; ensaios colorimétricos e fluorométricos; cromotografias de camada delgada, líquido-gasosa ou líquida de alta eficiência; cromatografia gasosa; espectrometria de massa), sua sensibilidade (limite de detecção) e especificidade, o espécime biológico preferível para a análise e o momento ideal para coleta das amostras. A comunicação pessoal com o laboratório do hospital é essencial ao entendimento dos recursos e das limitações laboratoriais da instituição.

Os testes urinários *qualitativos* rápidos realizados nos hospitais para detectar drogas ilícitas têm aplicação apenas como testes de triagem, porque não podem confirmar a composição exata da substância detectada e não devem ser considerados diagnósticos, ou usados com finalidades forenses. Resultados falso-positivos e falso-negativos são comuns. Um resultado positivo na triagem pode ser causado por outros fármacos que interferem com as análises laboratoriais (p. ex., as fluoroquinolonas comumente causam resultados “falso-positivos” na triagem para opioides). Os testes confirmatórios de cromatografia gasosa/espectrometria de massa podem ser solicitados, mas em geral são necessárias algumas semanas para obter os resultados. Um resultado negativo na triagem pode significar que a substância responsável não é detectável pelo teste utilizado, ou que sua concentração era muito baixa para ser detectada no momento em que a amostra foi obtida. Por exemplo, novas drogas de abuso que costumam resultar em avaliações no setor de emergência devido a complicações inesperadas, como canabinoides sintéticos (*spice*), catinonas (sais de banho) e substitutos de opioides (*kratom*), não são detectáveis por testes realizados no hospital. Nos casos em que a concentração da droga é muito baixa para ser detectada no início da avaliação clínica, a repetição do exame mais tarde pode gerar resultados positivos. Os pacientes com sinais e sintomas de abuso de drogas costumam exigir tratamento imediato baseado na história clínica, no exame físico e na toxíndrome observada (p. ex., apneia causada pela intoxicação opioide) – sem confirmação laboratorial. Quando o paciente é assintomático ou quando o quadro clínico é consistente com a história relatada, o rastreamento qualitativo não é clinicamente útil nem custo-efetivo. Desse modo, as triagens toxicológicas qualitativas são mais úteis na avaliação dos pacientes com toxicidade inexplicável, incluindo coma, convulsões, instabilidade cardiovascular, acidose respiratória ou metabólica e ritmos cardíacos não sinusais. Ao contrário das triagens toxicológicas qualitativas, os testes séricos *quantitativos* são úteis na avaliação de pacientes intoxicados com paracetamol **(Cap. 361)**, alcoóis (incluindo etilenoglicol e metanol), anticonvulsivantes, barbitúricos, digoxina, metais pesados, ferro, lítio, salicilato e teofilina, assim como para a presença de carboxi-hemoglobina e metemoglobina. Nesses casos, as concentrações séricas definem o tratamento clínico, e os resultados em geral ficam disponíveis dentro de uma hora.

Em alguns casos, a *resposta aos antídotos* ajuda a estabelecer o diagnóstico. A normalização do estado mental e dos sinais vitais alterados alguns minutos após a administração intravenosa de glicose, naloxona ou flumazenil é praticamente diagnóstica de hipoglicemia, intoxicação por opioides e por benzodiazepínicos, respectivamente. A reversão imediata dos sinais e sintomas distônicos (extrapiramidais) após uma dose intravenosa (IV) de benzitropina ou difenidramina confirma a hipótese de intoxicação. Embora a regressão completa das manifestações centrais e periféricas da intoxicação anticolinérgica com a administração da fisostigmina confirme o diagnóstico, esse fármaco pode causar excitação nos pacientes com depressão do SNC de qualquer etiologia.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO E *OVERDOSE* POR DROGAS

PRINCÍPIOS GERAIS

Os objetivos do tratamento incluem a estabilização dos sinais vitais, a prevenção de absorção adicional do toxicante (descontaminação), a estimulação da eliminação do toxicante, a administração de antídotos específicos e a prevenção de novas exposições **(Quadro 473e.3)**. O tratamento específico depende da identificação do toxicante, da via e da gravidade da exposição, do tempo decorrido entre a exposição e a apresentação clínica e da gravidade da intoxicação. O conhecimento da farmacodinâmica e da farmacocinética dos agentes desencadeantes é fundamental.

QUADRO 473e.3 COMPONENTES ESSENCIAIS DO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

Medidas de suporte	
Proteção das vias respiratórias	Tratamento das convulsões
Oxigenação/ventilação	Correção das anormalidades da temperatura
Tratamento das arritmias	Correção dos desequilíbrios metabólicos
Suporte hemodinâmico	Profilaxia das complicações secundárias
Profilaxia da absorção adicional da substância tóxica	

Descontaminação gastrintestinal	Descontaminação de outros locais
Lavagem gástrica	Descontaminação ocular
Carvão ativado	Descontaminação da pele
Irrigação intestinal total	Evacuação das cavidades corporais
Diluição	
Remoção endoscópica/cirúrgica	
Aceleração da eliminação do tóxico	
Doses múltiplas de carvão ativado Alteração do pH urinário Quelação	Remoção extracorpórea Hemodiálise Hemoperfusão Hemofiltração Plasmaférese Transfusão de troca Oxigenação hiperbárica
Administração de antídotos	
Neutralização com anticorpos	Antagonismo metabólico
Neutralização por ligação química	Antagonismo fisiológico
Prevenção da reexposição	
Orientação aos adultos	Notificação aos órgãos reguladores
Proteção de crianças	Encaminhamento psiquiátrico

Durante a *fase pré-tóxica*, antes do início da intoxicação, a descontaminação tem prioridade máxima e o tratamento está baseado unicamente na história clínica. É importante supor que haja toxicidade potencial máxima causada pela maior exposição possível. Como a descontaminação é mais eficaz quando feita logo após a exposição e quando o paciente ainda está assintomático, a história e o exame físico iniciais devem ser focados e sucintos. Também é recomendável estabelecer um acesso IV e iniciar a monitoração cardíaca, sobretudo nos pacientes com ingestões potencialmente graves ou histórias inconsistentes.

Quando a história detalhada não pode ser obtida e há suspeita de exposição a uma substância que causa toxicidade tardia (“bomba-relógio tóxica”) ou lesão irreversível, amostras de sangue e urina devem ser enviadas para triagem toxicológica e análises quantitativas. Durante as fases de absorção e distribuição do agente tóxico, os níveis sanguíneos podem ser maiores do que nos tecidos e nem sempre se correlacionam com a toxicidade. Contudo, níveis sanguíneos elevados dos agentes cujos metabólitos são mais tóxicos do que o composto original (paracetamol, etilenoglicol ou metanol) podem indicar a necessidade de intervenções adicionais (antídotos, diálise). A maioria dos pacientes que se mantêm assintomáticos ou que se tornam assintomáticos nas primeiras 6 horas após a ingestão provavelmente não desenvolve toxicidade subsequente e pode receber alta sem riscos. Períodos de observação mais longos são necessários para pacientes que tenham ingerido bombas-relógio tóxicas.

Durante a *fase tóxica* – o período decorrido entre o início da intoxicação e os efeitos mais intensos –, o tratamento baseia-se principalmente nos resultados clínicos e laboratoriais. *Em geral, os efeitos causados por uma* overdose *surgem mais rapidamente, atingem seu pico mais tardiamente e persistem por mais tempo do que após uma dose terapêutica.* O perfil farmacocinético de um fármaco publicado em referências padronizadas, como o *Physician's Desk Reference* (PDR), costuma ser diferente do seu perfil toxicocinético após uma *overdose*. A reanimação e a estabilização são prioridades máximas. Os pacientes sintomáticos devem receber um acesso IV e ser submetidos à monitoração da saturação de oxigênio, da função cardíaca e observação contínua. Os exames laboratoriais, o ECG e os exames radiográficos basais também podem ser apropriados. A administração de glicose (a menos que o nível sérico esteja comprovadamente normal), naloxona e tiamina intravenosas deve ser considerada para os pacientes com estado mental alterado, sobretudo se houver coma ou convulsões. A descontaminação também deve ser considerada, mas tem menos probabilidade de ser eficaz durante essa fase do que na pré-tóxica.

As medidas que aceleram a eliminação do veneno podem reduzir a duração e a gravidade da fase tóxica. Entretanto, essas intervenções não estão isentas de riscos, os quais devem ser contrapostos aos benefícios potenciais. A certeza diagnóstica (em geral por meio de confirmação laboratorial) costuma ser um pré-requisito. A diálise intestinal com doses repetidas de carvão ativado (ver adiante "Doses múltiplas de carvão ativado") pode acelerar a eliminação de algumas substâncias tóxicas como teofilina ou carbamazepina. A alcalinização da urina pode aumentar a eliminação dos salicilatos e de algumas outras substâncias tóxicas. O tratamento quelante pode acelerar a eliminação de alguns metais. Os métodos de eliminação extracorpórea são eficazes para muitas substâncias tóxicas, mas seu custo e risco tornam sua utilização razoável apenas nos pacientes que, de outro modo, teriam evolução desfavorável.

Durante a *fase de regressão* da intoxicação, as medidas de suporte e a monitoração devem ser mantidas até que as anormalidades clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas tenham regredido. Como as substâncias químicas são eliminadas mais rapidamente do sangue do que dos tecidos, os níveis sanguíneos costumam ser mais baixos do que os teciduais durante essa fase e nem sempre se correlacionam com a toxicidade. Essa discrepância se aplica particularmente quando são utilizados procedimentos de eliminação extracorpórea. A redistribuição da substância acumulada nos tecidos pode provocar um aumento de rebote do nível sanguíneo após a conclusão desses procedimentos. Quando um metabólito é responsável pelos efeitos tóxicos, a continuação do tratamento pode ser necessária, mesmo que não haja efeitos tóxicos clínicos ou anormalidades nos exames laboratoriais.

MEDIDAS DE SUPORTE

Os objetivos do tratamento de suporte consistem em manter a homeostase fisiológica até que a detoxificação seja realizada, bem como evitar e tratar complicações secundárias como aspiração, úlceras de pressão, edemas pulmonar e cerebral, pneumonia, rabdomiólise, insuficiência renal, sepse, doença tromboembólica, coagulopatia e disfunção de múltiplos órgãos em consequência de hipoxia ou choque.

A internação em uma unidade de terapia intensiva está indicada nas seguintes situações: pacientes com intoxicações graves (coma, depressão respiratória, hipotensão, distúrbios da condução cardíaca, arritmias cardíacas, hipotermia ou hipertermia, convulsões); indivíduos que necessitem de monitoração cuidadosa, antídotos ou medidas para acelerar a eliminação; pacientes que apresentem deterioração clínica progressiva; e indivíduos com distúrbios clínicos significativos coexistentes. Os pacientes com toxicidade leve ou moderada podem ser tratados em um serviço de clínica geral, na unidade de terapia intermediária ou na sala de observação do setor de emergência, dependendo da duração esperada e do nível de monitoração necessária (observação clínica intermitente *versus* monitorações clínica, cardíaca e respiratória contínuas). Os pacientes que tentaram suicídio devem ser mantidos sob observação ininterrupta e com medidas para evitar lesões autoinflingidas até que não sejam mais suicidas em potencial.

Cuidados respiratórios A intubação endotraqueal para evitar a aspiração do conteúdo gastrintestinal tem importância fundamental nos pacientes com depressão do SNC ou convulsões, porque essa complicação pode aumentar a morbidade e a mortalidade. A ventilação mecânica pode ser necessária nos pacientes com depressão respiratória ou hipoxemia e para facilitar a sedação ou paralisia terapêutica a fim de evitar ou tratar hipertermia, acidose e rabdomiólise associadas à hiperatividade neuromuscular. Como a avaliação clínica da função respiratória pode ser imprecisa, a necessidade de oxigenação e ventilação é determinada mais facilmente pela oximetria de pulso contínua, ou por análises da gasometria arterial. O reflexo de engasgo não é um indicador confiável da necessidade de intubação. Um paciente com depressão do SNC pode manter as vias respiratórias desobstruídas enquanto é estimulado, mas não se for deixado desassistido. Em geral, o edema pulmonar induzido por fármacos não tem causa cardíaca (edema pulmonar não cardiogênico), embora a depressão profunda do SNC e os distúrbios da condução cardíaca indiquem essa possibilidade. A determinação da pressão arterial pulmonar pode ser necessária para determinar a causa e orientar o tratamento apropriado. Os procedimentos extracorpóreos (oxigenação por membrana, perfusão venoarterial, derivação cardiopulmonar) e a ventilação líquida parcial (perfluorocarbono) podem ser apropriados para os pacientes em insuficiência respiratória grave porém reversível.

Estabilização cardiovascular A manutenção da perfusão tecidual normal é fundamental para que ocorra recuperação completa após a eliminação do agente desencadeante. Se a hipotensão não melhorar com a expansão de volume, o paciente poderá necessitar de tratamento com norepinefrina, epinefrina ou dopamina em doses altas. A contrapulsação com balão intra-aórtico e as técnicas de perfusão venoarterial ou cardiopulmonar devem ser consideradas nos casos de insuficiência cardíaca grave porém reversível. Para os pacientes com retorno da circulação espontânea após a ressuscitação para parada cardiopulmonar secundária à intoxicação, a hipotermia terapêutica deve ser usada conforme o protocolo. As bradiarritmias associadas à hipotensão geralmente devem ser tratadas conforme descrito nos **Capítulos 274 e 275**. Glucagon, cálcio e insulina em doses altas com glicose podem ser eficazes nas intoxicações por betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio. O tratamento com antídoto específico pode estar indicado para as intoxicações digitálicas.

A taquicardia supraventricular associada à hipertensão e à excitação do SNC quase sempre é causada pelos agentes que provocam excitação fisiológica generalizada **(Quadro 473e.1)**. A maioria dos casos é leve ou moderada e requer apenas observação ou sedação inespecífica com um benzodiazepínico. Nos casos graves ou que estão associados à instabilidade hemodinâmica, dor torácica ou sinais de isquemia no ECG, deve-se administrar tratamento específico. Quando a causa é a hiperatividade simpática, o tratamento com um benzodiazepínico deve ser priorizado. O tratamento adicional com um bloqueador alfa e beta misto (labetalol), um bloqueador do canal de cálcio (verapamil ou diltiazem) ou uma combinação de betabloqueador e vasodilatador (esmolol e nitroprussiato) pode ser considerado para os casos refratários às doses elevadas de benzodiazepínicos. Em alguns casos, o tratamento simples com um antagonista α-adrenérgico (fentolamina) pode ser apropriado. Se a causa for uma intoxicação por anticolinérgicos, a fisostigmina pode ser eficaz em monoterapia. A taquicardia supraventricular sem hipertensão em geral é secundária à vasodilatação ou à hipovolemia e responde à reposição de líquidos.

Para as taquiarritmias ventriculares causadas pelos antidepressivos tricíclicos e também por outros agentes ativos nas membranas **(Quadro 473e.1)**, o bicarbonato de sódio está indicado; contudo, os agentes antiarrítmicos das classes IA, IC e III estão contraindicados por seus efeitos eletrofisiológicos semelhantes. Embora a lidocaína e a fenitoína sejam historicamente seguras nas taquiarritmias ventriculares de qualquer etiologia, o bicarbonato de sódio deve ser tentado em primeiro lugar em todas as arritmias ventriculares nas quais se suspeita de uma etiologia tóxica. A terapia de emulsão intravenosa demonstrou benefício para o tratamento de arritmias e instabilidade hemodinâmica por diversos agentes com atividade de membrana. Os betabloqueadores podem ser perigosos se a arritmia for causada por hiperatividade simpática. O sulfato de magnésio e a supressão com estimulação (com isoproterenol ou um marca-passo) podem ser úteis nos pacientes com *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT. O magnésio e os anticorpos antidigoxina devem ser considerados para os pacientes com intoxicações digitálicas graves. O registro invasivo do ECG (esofágico ou intracardíaco) pode ser necessário para determinar a origem (ventricular ou supraventricular) das taquicardias de complexo amplo **(Caps. 276 e 277)**. Entretanto, se o paciente estiver hemodinamicamente estável, é razoável simplesmente colocá-lo em observação em vez de administrar qualquer outro agente potencialmente pró-arrítmico. As arritmias podem ser resistentes ao tratamento farmacológico até que os desequilíbrios acidobásicos e eletrolíticos, da oxigenação e da temperatura sejam corrigidos.

Estabilização do sistema nervoso central A hiperatividade neuromuscular e as convulsões podem causar hipertermia, acidose láctica e rabdomiólise e devem ser tratadas rigorosamente. As convulsões causadas pela estimulação excessiva dos receptores das catecolaminas (intoxicações por agentes simpaticomiméticos ou alucinógenos e abstinência de drogas) ou pela atividade reduzida dos receptores do GABA (intoxicação por isoniazida) ou da glicina (intoxicação por estricnina) são tratadas de maneira mais eficaz com fármacos que aumentam a atividade do GABA, inclusive os benzodiazepínicos ou os barbitúricos. Como os benzodiazepínicos e os barbitúricos atuam por mecanismos ligeiramente diferentes (os primeiros aumentam a frequência e os últimos ampliam a duração da abertura dos canais de cloreto em resposta ao GABA), o tratamento combinado pode ser eficaz se um deles não resolver isoladamente. As convulsões provocadas pela isoniazida, que inibe a síntese do GABA em várias etapas por sua interferência com o cofator piridoxina (vitamina B_6), podem exigir altas doses suplementares de piridoxina. As convulsões resultantes da desestabilização das membranas (intoxicação por betabloqueador ou antidepressivos cíclicos) devem ser tratadas com fármacos que aumentam o GABA (primeiramente um benzodiazepínico, depois um barbitúrico). A fenitoína está contraindicada em convulsões de origem tóxica: estudos realizados com animais e humanos demonstraram evoluções mais desfavoráveis após impregnação com fenitoína, sobretudo nos casos de *overdose* por teofilina. Para os tóxicos que produzem efeitos dopaminérgicos centrais (metanfetamina, fenciclidina) evidenciados por comportamento psicótico, pode ser útil administrar um antagonista dos receptores da dopamina (p. ex., haloperidol). Com as intoxicações por agentes anticolinérgicos e cianeto, pode ser necessário administrar os antídotos específicos. O tratamento das convulsões secundárias à isquemia ou ao edema cerebral, ou às anormalidades metabólicas, deve incluir a correção da causa primária. A paralisia neuromuscular está indicada para os casos refratários. A monitoração eletroencefalográfica e o tratamento ininterrupto das convulsões são necessários para evitar sequelas neurológicas irreversíveis. Na síndrome serotonérgica, a hiperestimulação dos receptores serotoninérgicos pode ser tratada com ciproeptadina.

Outras medidas Temperaturas extremas, anormalidades metabólicas, disfunções hepática e renal e complicações secundárias devem ser tratadas por intervenções terapêuticas convencionais.

PREVENÇÃO DA ABSORÇÃO DO AGENTE TÓXICO

Descontaminação gastrintestinal A realização (ou não) da descontaminação gastrintestinal e a decisão de qual procedimento utilizar dependem do tempo decorrido desde a ingestão; dos efeitos tóxicos presentes e previstos da substância tóxica; da eficácia, da disponibilidade e das contraindicações do procedimento; e do tipo, da gravidade e do risco de complicações. A eficácia de todos os métodos de descontaminação diminui com o tempo, e não existem dados suficientes para confirmar ou refutar um efeito benéfico quando essas medidas são aplicadas > 1 hora após a ingestão. O intervalo médio decorrido entre a ingestão e a apresentação clínica para tratamento é > 1 hora para crianças e > 3 horas para adultos. A maioria dos pacientes recupera-se da intoxicação sem complicações apenas com as medidas de suporte, mas as complicações da descontaminação gastrintestinal (em especial a aspiração) podem prolongar tal processo. Por essa razão, a descontaminação gastrintestinal deve ser realizada seletivamente, e não como rotina do tratamento dos pacientes que ingeriram *overdoses*. Essa medida é certamente desnecessária quando a toxicidade prevista é mínima ou o tempo de toxicidade máxima esperada já transcorreu sem efeitos significativos.

O *carvão ativado* tem eficácia comparável ou maior, apresenta menos contraindicações e complicações e é menos aversivo e invasivo do que a ipeca ou a lavagem gástrica. Assim, é o método preferido de descontaminação gastrintestinal na maioria das situações. A suspensão de carvão ativado (em água) é administrada por via oral com uma xícara, um canudo ou um tubo nasogástrico fino. A dose geralmente recomendada é de 1 g/kg de peso corporal em razão de sua conveniência, mas estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o carvão adsorve ≥ 90% da maioria das substâncias quando administrado em doses 10 vezes maiores que o peso total da substância ingerida. O paladar pode ser melhorado pelo acréscimo de um adoçante (sorbitol) ou aromatizante (xarope de cereja, chocolate ou cola) à suspensão. O carvão adsorve os venenos ingeridos dentro do lúmen intestinal, permitindo que o complexo carvão-toxina seja eliminado pelas fezes. Os compostos químicos polares (ionizados) como ácidos minerais, álcalis e sais altamente dissociados do cianeto, flúor, ferro, lítio e outros compostos inorgânicos não são bem adsorvidos pelo carvão. Em estudos com animais e humanos voluntários, o carvão diminuiu a absorção das substâncias ingeridas em 73%, em média, quando administrado nos primeiros 5 minutos após a ingestão da substância; em 51% quando utilizado nos primeiros 30 minutos; e em 36% após uma hora. Por essa razão, o carvão administrado antes da chegada ao hospital aumenta o benefício clínico potencial. Os efeitos colaterais incluem náusea, vômitos e diarreia ou constipação. O carvão também pode impedir a absorção dos agentes terapêuticos administrados por via oral. As complicações incluem obstrução mecânica das vias respiratórias, aspiração, vômitos e obstrução e infarto intestinais causados pelo carvão espessado. O carvão não é recomendado para os pacientes que ingeriram substâncias corrosivas porque dificulta a endoscopia.

A *lavagem gástrica* deve ser considerada nas intoxicações potencialmente fatais que não possam ser tratadas de maneira eficaz com outras medidas de descontaminação e eliminação ou antídotos (p. ex., colchicina). A lavagem é realizada pela administração e aspiração repetidas de cerca de 5 mL de líquido por quilograma de peso corporal por um tubo orogástrico de calibre 40F (28F para crianças). Com exceção dos lactentes, para os quais se recomenda soro fisiológico, a água de torneira é aceitável. O paciente deve ser colocado nas posições de Trendelenburg e decúbito lateral esquerdo para evitar a aspiração (mesmo que haja um tubo endotraqueal instalado). A lavagem diminui a absorção das substâncias ingeridas em 52%, em média, caso seja realizada nos primeiros 5 minutos após a ingestão; em 26% se realizada nos primeiros 30 minutos; e em 16% se feita dentro de 60 minutos. Quantidades significativas do fármaco ou da droga ingerida são recuperadas em menos de 10% dos pacientes. A aspiração é uma complicação comum (até 10% dos casos), principalmente quando a lavagem não é realizada de maneira adequada. As complicações graves (perfurações gástrica e esofágica, posicionamento incorreto do tubo na traqueia) ocorrem em cerca de 1% dos pacientes. Por essa razão, o médico deve introduzir pessoalmente o tubo de lavagem e confirmar sua posição e o paciente deve estar colaborativo durante o procedimento. A lavagem gástrica está contraindicada após ingestões de corrosivos ou destilados do petróleo, tendo em vista os riscos correspondentes de perfuração gastresofágica e pneumonite de aspiração. Esse procedimento também está contraindicado aos pacientes com vias respiratórias desprotegidas e comprometidas, assim como nos indivíduos com hemorragia ou perfuração secundária a uma patologia esofágica ou gástrica, ou cirurgia recente. Por fim, a lavagem gástrica está absolutamente contraindicada para pacientes agitados ou que se recusam a fazer o procedimento, pois a maioria das complicações descritas na literatura está associada à resistência do paciente ao procedimento.

O *xarope de ipeca*, um agente emetogênico bastante utilizado no passado como método de descontaminação, não é mais usado para tratar intoxicações. Mesmo a American Academy of Pediatrics – tradicionalmente a mais árdua defensora da ipeca –

publicou em 2003 uma declaração de conduta recomendando que esse método não fosse mais utilizado no tratamento das intoxicações. Alguns estudos demonstraram que o uso crônico de ipeca (pelos pacientes com anorexia nervosa ou bulimia) causou distúrbios hidreletrolíticos, toxicidade cardíaca e miopatia.

A *irrigação intestinal total* é realizada administrando-se uma solução de limpeza intestinal que contém eletrólitos e polietilenoglicol por via oral ou por tubo nasogástrico a uma taxa de 2 L/hora (0,5 L/hora para as crianças), até que o efluente retal saia limpo. O paciente deve permanecer na posição sentada. Embora existam poucos dados, a irrigação intestinal total parece ser tão eficaz quanto os outros procedimentos de descontaminação nos estudos com voluntários. Esse método é mais apropriado para pacientes que ingeriram corpos estranhos, pacotes de drogas ilícitas e substâncias que não são bem adsorvidas pelo carvão (p. ex., metais pesados). Esse procedimento está contraindicado nos pacientes com obstrução intestinal, íleo, instabilidade hemodinâmica e vias respiratórias desprotegidas e comprometidas.

Os *catárticos* são sais (fosfato dissódico, citrato e sulfato de magnésio, sulfato de sódio) ou sacarídeos (manitol, sorbitol) que, no passado, eram administrados com carvão ativado para acelerar a evacuação retal do conteúdo gastrintestinal. Contudo, nenhum estudo com animais, humanos ou voluntários jamais demonstrou qualquer efeito benéfico da descontaminação com catárticos. Os efeitos colaterais são cólicas abdominais, náusea e vômitos ocasionais. As complicações da administração repetida incluem distúrbios eletrolíticos graves e diarreia excessiva. Os catárticos estão contraindicados nos pacientes que ingeriram corrosivos e que têm diarreia preexistente. Os catárticos que contêm magnésio não devem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal.

A diluição (i.e., beber água, outro líquido claro ou leite em um volume de 5 mL/kg de peso corporal) está recomendada apenas após a ingestão de corrosivos (ácidos, álcalis). Tal procedimento pode aumentar a taxa de dissolução (e, desse modo, a absorção) das cápsulas, dos comprimidos e de outras substâncias sólidas ingeridas e *não* deve ser realizado nessas circunstâncias.

A *remoção endoscópica* ou cirúrgica das substâncias tóxicas pode ser útil em raras situações, como a ingestão de um corpo estranho potencialmente tóxico que não consiga transitar no trato gastrintestinal; de uma quantidade potencialmente letal de algum metal pesado (arsênio, ferro, mercúrio, tálio); ou de agentes que possam coalescer e formar concreções gástricas ou bezoares (metais pesados, lítio, salicilatos, preparações de liberação contínua). Os pacientes que se intoxicaram com cocaína após seu extravasamento dos pacotes de drogas ingeridos requerem intervenção cirúrgica imediata.

Descontaminação de outros locais A irrigação copiosa e imediata com água, soro fisiológico ou outros líquidos potáveis claros é o tratamento inicial para as exposições tópicas (as exceções incluem metais alcalinos, óxido de cálcio e fósforo). O soro fisiológico é preferido para a irrigação ocular. A lavagem tripla (água, sabão, água) pode ser melhor para a descontaminação da pele. As exposições inalatórias devem ser tratadas no início com ar fresco ou oxigênio. A remoção de líquidos de cavidades corporais como a vagina ou o reto é realizada mais facilmente por irrigação. Os sólidos (pacotes de drogas, comprimidos) devem ser removidos manualmente, de preferência sob visão direta.

ACELERAÇÃO DA ELIMINAÇÃO DO AGENTE TÓXICO

Embora a eliminação da maioria dos agentes tóxicos possa ser acelerada por intervenções terapêuticas, a eficácia farmacocinética (remoção do fármaco a uma taxa maior do que a que seria conseguida pela eliminação intrínseca) e o benefício clínico (duração mais curta da toxicidade ou evolução mais favorável) dessas intervenções geralmente são mais teóricos do que comprovados. Por essa razão, a decisão de realizar esses procedimentos deve basear-se na toxicidade real ou prevista e na potencial eficácia, no custo e nos riscos do procedimento.

Doses múltiplas de carvão ativado As doses orais repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação das substâncias previamente absorvidas por sua ligação dentro do intestino à medida que são excretadas na bile (*absorção reversa* ou *exsorção enterocapilar*). Em geral, as doses recomendadas variam de 0,5 a 1 g/kg de peso corporal a cada 2 a 4 horas, com reduções da dose para evitar regurgitação nos pacientes com motilidade gastrintestinal diminuída. A eficácia farmacocinética é comparável à da hemodiálise com alguns fármacos (p. ex., fenobarbital, teofilina). O tratamento com múltiplas doses deve ser considerado apenas para alguns fármacos (teofilina, fenobarbital, carbamazepina, dapsona, quinina). Entre as complicações estão obstrução intestinal, pseudo-obstrução e infarto intestinal não obstrutivo nos pacientes com motilidade gastrintestinal diminuída. Devido aos desvios de fluidos e eletrólitos, o sorbitol e outros catárticos estão absolutamente contraindicados quando se administram múltiplas doses de carvão ativado.

Alcalinização urinária A retenção dos íons por alteração do pH urinário pode evitar a reabsorção renal das substâncias tóxicas excretadas por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Como as membranas são mais permeáveis às moléculas não ionizadas do que aos seus correspondentes ionizados, os toxicantes ácidos (pK_a baixo) são ionizados e retidos na urina alcalina, enquanto os básicos tornam-se ionizados e ficam retidos na urina ácida. A alcalinização da urina (com formação de urina com pH $\geq 7{,}5$ e débito urinário entre 3 e 6 mL/kg de peso corporal por hora) por meio do acréscimo do bicarbonato de sódio à solução IV acelera a excreção dos tóxicos como herbicidas ácidos clorfenoxiacéticos, clorpropamida, diflunisal, flúor, metotrexato, fenobarbital, sulfonamidas e salicilatos. As contraindicações incluem insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e edema cerebral. Os parâmetros acidobásicos e hidreletrolíticos devem ser monitorados cuidadosamente. Embora a diurese ácida seja teoricamente razoável em algumas *overdoses* (anfetaminas), ela *nunca* é recomendada e pode ser perigosa.

Remoção extracorpórea Hemodiálise, hemoperfusão em carvão ou resina, hemofiltração, plasmaférese e transfusões de troca podem remover quaisquer toxinas da corrente sanguínea. As substâncias mais suscetíveis à eliminação acelerada por diálise têm pesos moleculares baixos (< 500 Da), solubilidade alta, ligação proteica limitada, volumes pequenos de distribuição (< 1 L/kg de peso corporal), eliminação prolongada (meia-vida longa) e depuração dialítica alta em comparação com a depuração corporal total. O peso molecular, a hidrossolubilidade ou a ligação proteica não limitam a eficácia das outras modalidades de remoção extracorpórea.

A diálise deve ser considerada para os casos de intoxicações graves causados por carbamazepina, etilenoglicol, álcool isopropílico, lítio, metanol, teofilina, salicilatos e valproato. Embora a hemoperfusão possa ser mais eficaz para remover alguns desses tóxicos, ela não corrige os desequilíbrios acidobásicos e eletrolíticos associados, e a maioria dos hospitais não dispõe mais dos cartuchos de hemoperfusão para uso imediato. Felizmente, avanços recentes na tecnologia de hemodiálise a tornam tão efetiva quanto a hemoperfusão para a remoção de venenos como cafeína, carbamazepina e teofilina. Ambas as técnicas necessitam de acesso venoso central e anticoagulação sistêmica, podendo resultar em hipotensão transitória. A hemoperfusão também pode causar hemólise, hipocalcemia e trombocitopenia. A diálise peritoneal e as transfusões de troca são menos eficazes, mas podem ser utilizadas quando os outros procedimentos não estão disponíveis, estão contraindicados ou são tecnicamente difíceis (p. ex., nos lactentes). As transfusões de troca podem estar indicadas ao tratamento da hemólise grave induzida pela arsina ou pelo clorato de sódio, da metemoglobinemia e da sulfemoglobinemia. Embora a hemofiltração possa acelerar a eliminação dos aminoglicosídeos, da vancomicina e dos complexos formados por metais e quelatos, as indicações da hemofiltração e da plasmaférese no tratamento das intoxicações ainda não estão definidas.

Os candidatos aos métodos de remoção extracorpórea são pacientes com toxicidade grave, cujas condições pioram apesar do tratamento de suporte cuidadoso; indivíduos com toxicidade potencialmente prolongada, irreversível ou fatal; pacientes com níveis sanguíneos perigosos de toxinas; indivíduos que não possuem capacidade de autodetoxificação porque têm insuficiência hepática ou renal; e pacientes com doenças subjacentes graves ou complicações que interferem negativamente com a recuperação.

Outras técnicas A eliminação dos metais pesados pode ser aumentada pela quelação, enquanto a remoção do monóxido de carbono pode ser acelerada pela oxigenação hiperbárica.

ADMINISTRAÇÃO DE ANTÍDOTOS

Os antídotos anulam os efeitos das substâncias tóxicas por meio de sua neutralização (p. ex., reações antígeno-anticorpo, quelação, ligação química) ou por antagonismo aos seus efeitos fisiológicos (p. ex., ativação da atividade oponente do sistema nervoso, fornecimento de substratos que competem por metabólitos ou receptores). Entre as intoxicações ou as condições para as quais existem antídotos específicos estão as causadas por paracetamol, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, benzodiazepínicos, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, monóxido de carbono, glicosídeos digitálicos, colinérgicos, cianeto, reações distônicas induzidas por fármacos, etilenoglicol, flúor, metais pesados, hipoglicemiantes, isoniazida, agentes que ativam as membranas, metemoglobinemia, opioides, simpaticomiméticos e vários envenenamentos. Alguns estudos demonstraram que as emulsões lipídicas IV são eficazes como antídotos para as intoxicações causadas por vários anestésicos e agentes que atuam nas membranas (p. ex., antidepressivos cíclicos), mas o mecanismo exato desse efeito benéfico ainda não está definido. Os antídotos podem reduzir expressivamente as taxas de morbidade e mortalidade, mas são potencialmente tóxicos se utilizados sem razões claras. Como sua utilização segura depende da identificação correta de uma intoxicação ou síndrome específica, os detalhes do tratamento com antídotos são analisados com referências às condições nas quais estão indicados **(Quadro 473e.4)**.

PREVENÇÃO DA REEXPOSIÇÃO

As intoxicações são distúrbios evitáveis. Infelizmente, alguns adultos e crianças estão mais sujeitos às substâncias tóxicas, e as recidivas são comuns. A intoxicação por uso indevido de vários fármacos tornou-se particularmente comum entre adultos com atraso do desenvolvimento e na população crescente de pacientes geriátricos, aos quais são prescritos vários fármacos simultaneamente, assim como entre adolescentes e adultos jovens que experimentam drogas por seus efeitos eufóricos. Os adultos que tiveram exposições acidentais devem ser instruídos quanto à utilização segura dos fármacos e das substâncias químicas (de acordo com as instruções dos rótulos). Os pacientes confusos podem necessitar de ajuda para administrarem seus fármacos. Os erros de dosagem cometidos por profissionais de saúde podem exigir intervenções educativas. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar condições que provoquem exposição às substâncias químicas ou intoxicações. Os órgãos e os departamentos de saúde apropriados devem ser notificados quando há exposição ambiental ou ocupacional. Para as crianças pequenas e os pacientes com *overdoses* intencionais (dano pessoal deliberado ou tentativa de suicídio), a melhor conduta é limitar o acesso às substâncias que possam causar envenenamento. Nas residências em que as crianças vivem ou visitam, as bebidas alcoólicas, os medicamentos, os produtos domésticos (automotivos, de limpeza, combustível, produtos para animais domésticos ou de toucador), as plantas não comestíveis e as vitaminas devem ser mantidos fora do alcance ou trancados em armários com proteção para crianças. Os pacientes deprimidos ou psicóticos devem passar por uma avaliação psiquiátrica, referenciados e acompanhados. Esses pacientes devem receber prescrições de quantidades limitadas de fármacos e autorização para um número limitado de revalidações das receitas, com monitoração da adesão e da resposta ao tratamento.

SÍNDROMES TÓXICAS E INTOXICAÇÕES ESPECÍFICAS

O **Quadro 473e.4** resume a fisiopatologia, as manifestações clínicas e o tratamento das síndromes tóxicas e das intoxicações que são comuns, produzem toxicidade potencialmente fatal ou exigem intervenções terapêuticas específicas. Em todos os casos, o tratamento deve incluir a adoção dos princípios gerais analisados anteriormente, sobretudo as medidas de suporte. As intoxicações que não estão descritas neste capítulo são analisadas nos textos especializados.

QUADRO 473e.4 **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TRATAMENTO DAS SÍNDROMES TÓXICAS E DAS INTOXICAÇÕES ESPECÍFICAS**

Condição fisiológica e suas causas	Exemplos	Mecanismo de ação	Características clínicas	Tratamentos específicos
Excitação				
Simpáticos[a]				
Simpaticomiméticos	Agonistas α_1-adrenérgicos (descongestionantes): fenilefrina, fenilpropanolamina Agonistas β_2-adrenérgicos (broncodilatadores): albuterol, terbutalina Agonistas	Estimulação direta ou indireta dos receptores simpáticos centrais e periféricos (por aumento da liberação ou inibição da recaptação da norepinefrina e, em alguns casos, da dopamina)	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**. Pode haver bradicardia reflexa com os agonistas α_1-seletivos; os β-agonistas podem causar hipotensão e hipopotassemia	Fentolamina (um antagonista não seletivo dos receptores α_1-adrenérgicos) para hipertensão grave causada pelos agonistas α_1-adrenérgicos; propranolol (um β-bloqueador não

	adrenérgicos inespecíficos: anfetaminas, cocaína, efedrina			seletivo) para hipotensão e bradicardia causadas pelos β_2-agonistas; labetalol (um β-bloqueador com atividade α-bloqueadora) *ou* fentolamina com esmolol, metoprolol ou outro β-bloqueador cardiosseletivo para hipertensão com taquicardia causada pelos agentes não seletivos (se for usado isoladamente, o β-bloqueador pode agravar a hipertensão e o vasospasmo em razão da estimulação α sem oposição); benzodiazepínicos; propofol
Alcaloides do ergot	Ergotamina, metissergida, bromocriptina, pergolida	Estimulação e inibição dos receptores serotoninérgicos e α-adrenérgicos; estimulação dos receptores de dopamina	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**; formigamentos; vasospasmo com isquemia de membros (isolada ou generalizada), miocárdica e cerebral, progredindo para gangrena ou infarto. Pode haver hipotensão, bradicardia e movimentos involuntários	Nitroprussiato ou nitroglicerina para vasospasmo grave; prazosina (um α_1-bloqueador), captopril, nifedipino e ciproeptadina (um antagonista dos receptores de serotonina) para isquemia leve a moderada dos membros; antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos) para alucinações e distúrbios do movimento
Metilxantinas	Cafeína, teofilina	Inibição da síntese da adenosina e antagonismo dos receptores de adenosina; estimulação da liberação de epinefrina e norepinefrina; inibição da fosfodiesterase, resultando em aumentos da adenosina cíclica e	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**; sintomas gastrintestinais graves e efeitos β-agonistas (ver anteriormente). A toxicidade ocorre	Propranolol (um β-bloqueador não seletivo) para taquicardia com hipotensão; qualquer β-bloqueador para taquicardia supraventricular ou ventricular sem

		do monofosfato de guanosina intracelulares	com níveis farmacológicos mais baixos nas intoxicações crônicas do que nas agudas	hipotensão; eliminação aumentada por doses múltiplas de carvão, hemoperfusão e hemodiálise. As indicações para hemoperfusão ou hemodiálise incluem sinais vitais instáveis, convulsões e nível de teofilina de 80-100 μg/mL após uma *overdose* aguda e 40-60 μg/mL com exposição crônica
Inibidores da monoaminoxidase	Fenelzina, tranilcipromina, selegilina	Inibição da monoaminoxidase, resultando na redução do metabolismo das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos exógenos	Excitação fisiológica tardia ou lentamente progressiva **(Quadro 473e.2)**; hipotensão e bradicardia terminais nos casos graves	Fármacos de ação curta (p. ex., nitroprussiato, esmolol) para hipertensão e bradicardia graves; simpaticomiméticos de ação direta (p. ex., norepinefrina, epinefrina) para hipotensão e bradicardia
Anticolinérgicos				
Anti-histamínicos	Difenidramina, doxilamina, pirilamina	Inibição dos receptores colinérgicos muscarínicos parassimpáticos centrais e pós-ganglionares. Em doses altas, a amantadina, a difenidramina, a orfenadrina, as fenotiazinas e os antidepressivos tricíclicos também exercem atividade não anticolinérgica (ver adiante)	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**; pele e mucosas secas, redução dos ruídos peristálticos, ruborização e retenção urinária; mioclonia e atividade involuntária dos dedos. Podem ocorrer efeitos centrais sem disfunção autonômica significativa	Fisostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase (ver adiante) para *delirium*, alucinações e hiperatividade neuromuscular. As contraindicações incluem toxicidade cardiovascular não anticolinérgica (p. ex., distúrbios da condução cardíaca, hipotensão e arritmias ventriculares)
Antipsicóticos	Clorpromazina, olanzapina, quetiapina, tioridazina	Inibição dos receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos.	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, miose, efeitos anticolinérgicos (ver acima),	Bicarbonato de sódio para taquiarritmias ventriculares associadas com prolongamento do

		Alguns fármacos também inibem os canais de sódio, potássio e cálcio	reações extrapiramidais (ver adiante), taquicardia	QRS; magnésio, isoproterenol e marca-passo com *overdrive* para *torsades de pointes*. Evitar antiarrítmicos das classes IA, IC e III
Alcaloides da beladona	Atropina, escopolamina, hiosciamina	Inibição dos receptores colinérgicos muscarínicos parassimpáticos centrais e pós-ganglionares	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**; pele e mucosas secas, redução dos ruídos peristálticos, ruborização e retenção urinária; mioclonia e atividade involuntária dos dedos. Podem ocorrer efeitos centrais sem disfunção autonômica significativa	Fisostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase (ver adiante) para *delirium*, alucinações e hiperatividade neuromuscular. As contraindicações incluem toxicidade cardiovascular não anticolinérgica (p. ex., distúrbios da condução cardíaca, hipotensão e arritmias ventriculares)
Antidepressivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inibição dos receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos; inibição dos canais de sódio (ver agentes ativos na membrana); inibição da recaptação da norepinefrina e serotonina	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, convulsões, taquicardia, retardos da condução cardíaca (prolongamentos do QRS e dos intervalos PR, JT e QT; desvio do eixo à direita com QRS terminal) com ritmo aberrante e taquiarritmias ventriculares; toxíndrome anticolinérgica (ver anteriormente)	Bicarbonato de sódio hipertônico (ou solução salina hipertônica) e lidocaína para taquiarritmias ventriculares associadas ao prolongamento do QRS. O uso da fenitoína é controverso. Evitar antiarrítmicos das classes IA, IC e III. O tratamento com emulsão IV pode produzir efeitos benéficos em alguns casos
Cogumelos e plantas	*Amanita muscaria* e *A. pantherina*, meimendro, estramônio, beladona (erva-moura)	Inibição dos receptores colinérgicos muscarínicos parassimpáticos centrais e pós-ganglionares	Excitação fisiológica **(Quadro 473e.2)**; pele e mucosas secas, redução dos ruídos peristálticos, ruborização e retenção urinária;	Fisostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase (ver adiante) para *delirium*, alucinações e hiperatividade neuromuscular. As contraindicações

			mioclonia e atividade involuntária dos dedos. Podem ocorrer efeitos centrais sem disfunção autonômica significativa	incluem toxicidade cardiovascular não anticolinérgica (p. ex., distúrbios da condução cardíaca, hipotensão e arritmias ventriculares)
Depressão				
Simpaticolíticos				
Agonistas α_2-adrenérgicos	Clonidina, guanabenzo, tetraidrozolina e outros descongestionantes imidazolínicos, tizanidina e outros miorrelaxantes imidazolínicos	Estimulação de receptores α_2-adrenérgicos causando inibição do efluxo simpático do SNC. Atividade em locais de ligação não adrenérgicos imidazolínicos também contribuem para os efeitos no SNC	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, miose. Pode haver hipertensão inicial transitória	Dopamina e norepinefrina para hipotensão; atropina para bradicardia sintomática; naloxona para depressão do SNC (efetividade não consistente)
Antipsicóticos	Clorpromazina, clozapina, haloperidol, risperidona, tioridazina	Inibição dos receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos. Alguns fármacos também inibem os canais de sódio, potássio e cálcio	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, miose, efeitos anticolinérgicos (ver anteriormente), reações extrapiramidais (ver adiante), taquicardia. Retardos da condução cardíaca (prolongamento do QRS e dos intervalos PR, JT e QT) com taquiarritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* em alguns casos	Bicarbonato de sódio para taquiarritmias ventriculares associadas com prolongamento do QRS; magnésio, isoproterenol e marca-passo com *overdrive* para *torsades de pointes.* Evitar antiarrítmicos das classes IA, IC e III
Bloqueadores β-adrenérgicos	Bloqueadores cardiosseletivos (β_1): atenolol, esmolol, metoprolol Bloqueadores não seletivos (β_1 e β_2): nadolol, propranolol, timolol Agonistas β parciais: acebutolol, pindolol	Inibição dos receptores β-adrenérgicos (efeito antiarrítmico classe II). Alguns fármacos exercem atividades em outros receptores ou produzem efeitos nas membranas (ver adiante)	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, bloqueio atrioventricular, hipoglicemia, hiperpotassemia, convulsões. Os agonistas parciais podem causar hipertensão e taquicardia. O	Glucagon para hipotensão e bradicardia sintomática. Atropina, isoproterenol, dopamina, dobutamina, epinefrina e norepinefrina podem ser eficazes em alguns casos.

	α_1-antagonistas: carvedilol, labetalol Agentes ativos na membrana: acebutolol, propranolol, sotalol		sotalol pode prolongar o intervalo QT e causar taquiarritmias ventriculares. O início pode ser tardio após a administração de sotalol e de *overdoses* com preparações de liberação prolongada	Insulina em doses elevadas (com glicose e potássio para manter os níveis normais de glicose e potássio), estimulação elétrica e suporte cardiovascular mecânico para os casos refratários
Bloqueadores dos canais de cálcio	Diltiazem, nifedipino e outros derivados da di-hidropiridina; verapamil	Inibição dos canais de cálcio cardiovasculares lentos (tipo L), (efeito antiarrítmico classe IV)	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, bloqueio atrioventricular, isquemia e infarto dos órgãos, hiperglicemia, convulsões. A hipotensão em geral é decorrente da redução da resistência vascular, e não da diminuição do débito cardíaco. O início pode ser tardio (≥12 h) após a *overdose* de preparações de liberação prolongada	Cálcio e glucagon para hipotensão e bradicardia sintomática. Dopamina, epinefrina, norepinefrina, atropina e isoproterenol são menos comumente eficazes, mas podem ser utilizados de maneira adjunta. Insulina em altas doses (com glicose e potássio para manter os níveis normais de glicose e potássio), tratamento com emulsão lipídica IV, estimulação elétrica e suporte cardiovascular mecânico para os casos refratários
Glicosídeos cardíacos	Digoxina, esteroides cardioativos endógenos, dedaleira e outras plantas, secreções cutâneas dos sapos (espécies Bufonidae)	Inibição da bomba de Na^+,K^+-ATPase das membranas	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, sintomas gastrintestinais, psiquiátricos e visuais; bloqueio atrioventricular com ou sem taquiarritmia supraventricular associada; taquiarritmias ventriculares; hiperpotassemia na intoxicação aguda. A	Fragmentos de anticorpos específicos para digoxina como tratamento das arritmias hemodinamicamente estáveis, bloqueio atrioventricular do tipo Mobitz II ou de terceiro grau, hiperpotassemia (> 5,5 mEq/L; apenas nas intoxicações agudas). As medidas temporárias incluem

			toxicidade ocorre com níveis farmacológicos mais baixos nas intoxicações crônicas do que nas agudas	atropina, dopamina, epinefrina, fenitoína e marca-passo cardíaco externo para as bradiarritmias; e magnésio, lidocaína ou fenitoína para as taquiarritmias ventriculares. O marca-passo cardíaco interno e a cardioversão podem acentuar a irritabilidade ventricular e devem ser reservados para os casos refratários
Antidepressivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inibição dos receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos; inibição dos canais de sódio (ver agentes ativos na membrana); inibição da recaptação da norepinefrina e serotonina	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, convulsões, taquicardia, retardos da condução cardíaca (prolongamentos do QRS e dos intervalos PR, JT e QT; desvio do eixo à direita com QRS terminal) com ritmo aberrante e taquiarritmias ventriculares; toxíndrome anticolinérgica (ver anteriormente)	Bicarbonato de sódio hipertônico (ou solução salina hipertônica) para taquiarritmias ventriculares associadas ao prolongamento do QRS. O uso da fenitoína é controvertido. Evitar antiarrítmicos das classes IA, IC e III. O tratamento com emulsão IV pode produzir efeitos benéficos em alguns casos
Colinérgicos				
Inibidores da acetilcolina-esterase	Inseticidas carbamatos (aldicarbe, carbanil, propoxur) e medicamentos (neostigmina, fisostigmina, tacrina); gases neurais (sarin, soman, tabun, VX), inseticidas organofosforados (diazinon, clopirifós-etila, malation)	Inibição da acetilcolinesterase, resultando no aumento da acetilcolina nos receptores nas sinapses colinérgicos muscarínicos e nicotínicos	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**. Sinais e sintomas muscarínicos: convulsões, secreções excessivas (lacrimejamento, salivação, broncorreia e sibilação, sudorese) e acentuação das atividades vesical	Atropina para sinais e sintomas muscarínicos; 2-PAM, um reativador da colinesterase, para sinais e sintomas nicotínicos causados por organofosforados, gases neurais ou um agente anticolinesterásico desconhecido
Agonistas	Betanecol,	Estimulação dos		

muscarínicos	cogumelos (espécies *Boletus*, *Clitocybe*, *Inocybe*), pilocarpina	receptores colinérgicos (muscarínicos) parassimpáticos do SNC e pós-ganglionares	e intestinal com náusea, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e incontinência de fezes e urina. Sinais e sintomas nicotínicos: hipertensão, taquicardia; cãibras, fasciculações, fraqueza e paralisia musculares. Em geral, o óbito ocorre por insuficiência respiratória. A atividade da colinesterase no plasma e nas hemácias é < 50% do normal nas intoxicações por inibidores da acetilcolinesterase	
Agonistas nicotínicos	Lobelina, nicotina (tabaco)	Estimulação dos receptores simpáticos e parassimpáticos pré-ganglionares e dos receptores colinérgicos (nicotínicos) da musculatura estriada (junção neuromuscular)		
Sedativo-hipnóticos[b]				
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, etossuximida, felbamato, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, valproato, zonisamida	Potencialização dos efeitos inibitórios do GABA por meio da ligação ao receptor do canal de cloreto GABA-A neuronal e do aumento da frequência ou da duração da abertura do canal de cloreto em resposta à estimulação pelo GABA. Baclofeno e, em alguma extensão, GHB atuam no complexo do receptor GABA-B. Meprobamato, seu metabólito, felbamato e orfenadrina antagonizam os receptores excitatórios NDMA. Etossuximida, valproato e zonisamida diminuem a condução pelos canais de cálcio tipo T. O valproato reduz a degradação de GABA e a tiagabina bloqueia a recaptação de GABA. Carbamazepina,	Depressão fisiológica **(Quadro 473e.2)**, nistagmo A absorção lenta pode ocorrer com carbamazepina, fenitoína e valproato Mioclonias, convulsões, hipertensão e taquiarritmias podem surgir com baclofeno, carbamazepina e orfenadrina	Benzodiazepínicos, barbitúricos ou propofol para convulsões
Barbitúricos	Ação curta: butabarbital, pentobarbital, secobarbital Ação longa: fenobarbital,			Hemodiálise e hemoperfusão podem estar indicadas para intoxicações graves por alguns agentes (ver “Remoção extracorpórea”, no texto)

	primidona	lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, valproato e zonisamida reduzem a taxa de recuperação de canais de sódio inativados. Alguns agentes também exercem atividades α_2-agonistas, anticolinérgicas e bloqueadoras dos canais de sódio (ver itens anteriores e subsequentes)		
Benzodiazepínicos	Ação ultracurta: estazolam, midazolam, temazepam, triazolam Ação curta: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam Ação longa: clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam Agentes farmacologicamente relacionados: zaleplona, zolpidem		Taquiarritmias também podem ocorrer com hidrato de cloral. AGMA, hipernatremia, hiperosmolalidade, hiperamonemia, hepatite química e hipoglicemia podem estar associadas à intoxicação pelo valproato. A carbamazepina e a oxcarbazepina podem causar hiponatremia secundária à SIADH	Ver itens anteriores e subsequentes quanto ao tratamento dos efeitos anticolinérgicos e bloqueadores dos canais de sódio (membrana)
Precursores do GABA	γ-hidroxibutirato (oxibato sódico; GHB); γ-butirolactona (GBL), 1,4-butanediol		Alguns fármacos podem causar efeitos anticolinérgicos e bloqueadores dos canais de sódio (membrana) (ver anteriormente e adiante)	
Miorrelaxantes	Baclofeno, carisoprodol, ciclobenzaprina, etomidato, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, propofol, tizanidina e outros miorrelaxantes imidazolínicos			
Outros agentes	Hidrato de cloral, etclorvinol, glutetimida, meprobamato, metaqualona, metiprilona			
Discordante				
Asfixiantes				
Inibidores da citocromo-oxidase	Cianeto, sulfeto de hidrogênio	Inibição da citocromo-oxidase mitocondrial com consequente bloqueio do transporte de elétrons e do metabolismo oxidativo.	Sinais e sintomas de hipoxemia com excitação fisiológica inicial e depressão subsequente	Oxigênio em doses altas; hidroxicobalamina IV ou nitrito de sódio e tiossulfato de sódio IV (*kit* de

		O monóxido de carbono também se liga à hemoglobina e à mioglobina e impede a ligação, transporte e captação tecidual de oxigênio. (A ligação à hemoglobina desvia a curva de dissociação do oxigênio para a esquerda)	**(Quadro 473e.2)**; acidose láctica; Po_2 normal e saturação de oxigênio calculada normal, mas com redução da saturação de oxigênio por cooximetria. (A saturação medida pela oximetria de pulso é falsamente elevada, mas é menor do que o normal e menos que o valor calculado). Cefaleia e náusea são comuns com o monóxido de carbono. Pode haver colapso súbito com a exposição ao cianeto e ao sulfeto de hidrogênio. Um odor de amêndoa amarga no hálito pode ocorrer com a ingestão de cianeto; o sulfeto de hidrogênio causa hálito com odor de ovo podre	antídotos para cianeto) para coma, acidose metabólica e disfunção cardiovascular causados pela intoxicação por cianeto
Indutores de metemoglobina	Derivados da anilina, dapsona, anestésicos locais, nitratos, nitritos, óxidos de nitrogênio, hidrocarbonetos nitro e nitrosos, fenazopiridina, antimaláricos do tipo primaquina, sulfonamidas	A oxidação do ferro da hemoglobina de sua forma ferrosa (Fe^{2+}) para férrica (Fe^{3+}) impede a ligação, o transporte e a captação do oxigênio. (A metemoglobinemia desvia a curva de dissociação do oxigênio para a esquerda). A oxidação da proteína da hemoglobina provoca precipitação e anemia hemolítica (evidenciada por corpúsculos de Heinz e “células mordidas” no esfregaço do sangue periférico)	Sinais e sintomas de hipoxemia com estimulação fisiológica inicial seguida de depressão **(Quadro 473e.2)**, cianose cinza-acastanhada refratária ao oxigênio quando as frações de metemoglobina são > 15-20%, cefaleia, acidose láctica (com frações de metemoglobina > 45%), PO_2 e saturação de oxigênio calculada	Oxigênio em dose alta; azul de metileno IV para fração de metemoglobina > 30%, hipoxemia sintomática ou isquemia (contraindicado na deficiência de G6PD); transfusão de troca e oxigênio hiperbárico para casos graves ou refratários

			normais, mas a saturação de oxigênio está diminuída e a fração de metemoglobina está aumentada na cooximetria (a saturação do oxigênio pela oximetria de pulso pode estar falsamente elevada ou reduzida, mas seu nível fica abaixo do normal e é menor que o valor calculado)	
Indutores de AGMA	Etilenoglicol	O etilenoglicol causa depressão do SNC e aumenta a osmolalidade sérica. Os metabólitos (principalmente o ácido glicólico) causam AGMA, depressão do SNC e insuficiência renal. A precipitação do metabólito ácido oxálico sob a forma de sal de cálcio nos tecidos e na urina provoca hipocalcemia, edema tecidual e cristalúria	Intoxicação inicial tipo etanol, náusea, vômitos, aumento do *osmolar gap*, cristalúria de oxalato de cálcio; AGMA tardia, dor lombar, insuficiência renal; coma, convulsões, hipotensão, SARA em casos graves	Bicarbonato de sódio para a correção da acidemia; tiamina, ácido folínico, magnésio e dose alta de piridoxina para facilitar o metabolismo; etanol ou fomepizole para AGMA, cristalúria ou disfunção renal, nível de etilenoglicol > 3 mmol/L (20 mg/dL) e intoxicação tipo etanol ou aumento do *osmolal gap* se o nível não for prontamente obtido; hemodiálise para AGMA persistente, ausência de melhora clínica e disfunção renal; a hemodiálise também é útil para aumentar a eliminação de etilenoglicol e encurtar a duração do tratamento quando o nível de etilenoglicol for > 8 mmol/L (50 mg/dL)
Indutores de AGMA	Ferro	A hidratação do íon férrico (Fe^{3+}) gera H^+. O ferro não ligado à transferrina catalisa a formação dos radicais	Inicialmente náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia; AGMA, depressão do SNC	Irrigação intestinal total para grandes ingestões; endoscopia e gastrostomia em

	livres, que causam lesão mitocondrial, peroxidação lipídica, aumento da permeabilidade capilar, vasodilatação e toxicidade dos órgãos	e do sistema cardiovascular, hepatite, coagulopatia e convulsões nos casos graves. Os comprimidos radiopacos de ferro podem ser detectados nas radiografias de abdome	caso de toxicidade clínica e grande número de comprimidos ainda visíveis na radiografia; hidratação IV; bicarbonato de sódio para acidemia; desferoxamina IV para toxicidade sistêmica, nível de ferro > 90 µmol/L (500 µg/dL)
Metanol	O metanol causa depressão do SNC e aumento da osmolalidade sérica semelhantes aos do etanol. O metabólito ácido fórmico causa AGMA e toxicidade retiniana	Inicialmente intoxicação tipo etanol, náusea, vômitos, aumento do *osmolar gap*; AGMA tardia, anormalidades visuais (turvação, manchas, cegueira) e retinianas (edema, hiperemia); coma, convulsões, depressão cardiovascular em casos graves; possibilidade de pancreatite	Aspiração gástrica para ingestão recente; bicarbonato de sódio para corrigir a acidemia; altas doses de ácido folínico ou folato para facilitar o metabolismo; etanol ou fomepizole para AGMA, sintomas visuais, nível de metanol >6 mmol/L (20 mg/dL) e intoxicação tipo etanol ou aumento de *osmolal gap* se o nível não for prontamente obtido; hemodiálise para AGMA persistente, ausência de melhora clínica e disfunção renal; a hemodiálise também é útil para aumentar a eliminação de metanol e encurtar a duração do tratamento quando o nível de metanol é > 15 mmol/L (50 mg/dL)
Salicilatos	A hipersensibilidade do centro respiratório do SNC às alterações da PO_2 estimula a respiração. O desacoplamento da fosforilação oxidativa, a inibição das enzimas do ciclo de Krebs e a estimulação do	Inicialmente náusea, vômitos, hiperventilação, alcalemia, alcalúria; subsequente alcalemia com alcalose respiratória e AGMA com	Hidratação IV e glicose suplementar; bicarbonato de sódio para corrigir a acidemia; alcalinização da urina para toxicidade sistêmica; hemodiálise para

		metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos gera ânions endógenos não mensuráveis e causa AGMA	acidúria paradoxal; acidemia tardia com depressão respiratória e do SNC; edema cerebral e pulmonar nos casos graves. Podem ocorrer hipoglicemia, hipocalcemia, hipopotassemia e convulsões	coma, edema cerebral, convulsões, edema pulmonar, insuficiência renal, distúrbios progressivos do equilíbrio acidobásico ou toxicidade clínica, nível de salicilato > 7 mmol/L (100 mg/dL) após *overdose* aguda
Síndromes do SNC				
Reações extrapiramidais	Antipsicóticos (ver anteriormente), alguns antidepressivos cíclicos e anti-histamínicos	Redução da atividade dopaminérgica do SNC com hiperatividade colinérgica relativa	Acatisia, distonia, parkinsonismo	Anticolinérgico oral ou parenteral, inclusive benzitropina ou difenidramina
Isoniazida		A interferência na ativação e no fornecimento de piridoxal-5-fosfato (um cofator do ácido glutâmico descarboxilase que converte o ácido glutâmico em GABA) diminui os níveis desse neurotransmissor inibitório do SNC; a formação de complexos e depleção da própria piridoxina e a inibição do dinucleotídeo nicotina-adenina dependente do lactato e das hidroxibutirato-desidrogenases, resulta no acúmulo do substrato	Náusea, vômitos, agitação, confusão; coma, depressão respiratória, convulsões, acidose láctica e cetoacidose nos casos graves	Doses IV elevadas de piridoxina (vitamina B_6) para agitação, confusão, coma e convulsões; diazepam ou barbitúricos para convulsões
Lítio		Interferência no transporte de íons na membrana celular, na adenilatociclase e na atividade da Na^+,K^+-ATPase e liberação dos neurotransmissores	Náusea, vômitos, diarreia, ataxia, coreoatetose, encefalopatia, hiper-reflexia, mioclonia, nistagmo, diabetes insípido nefrogênico, cloreto sérico falsamente elevado com *anion gap*	Irrigação intestinal total para grandes ingestões; hidratação IV; hemodiálise para coma, convulsões, encefalopatia ou disfunção neuromuscular (grave, progressiva ou persistente), nível máximo de

			baixo, taquicardia; coma, convulsões, arritmias, hipertermia e encefalopatia com distúrbios motores prolongados ou permanentes nos casos graves; início tardio após *overdose* aguda, particularmente com formulações de liberação retardada. A toxicidade ocorre com níveis farmacológicos mais baixos nas intoxicações crônicas do que nas agudas	lítio > 4 mEq/L após *overdose* aguda
Síndrome serotonérgica	Anfetaminas, cocaína, dextrometorfano, meperidina, inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (5HT), antidepressivos tricíclicos, tramadol, triptanos, triptofano	Estimulação da liberação de serotonina, inibição da recaptação de serotonina ou estimulação direta do SNC e dos receptores periféricos de serotonina (sobretudo 5HT-1a e 5HT-2), isoladamente ou em combinação	Estado mental alterado (agitação, confusão, mutismo, coma, convulsões), hiperatividade neuromuscular (hiper-reflexia, mioclonia, rigidez, tremores) e disfunção autonômica (dor abdominal, diarreia, sudorese, febre, rubor, hipertensão lábil, midríase, lacrimejamento, salivação, taquicardia). Entre as complicações, estão hipertermia, acidose láctica, rabdomiólise e falência de múltiplos órgãos	Suspender o agente agressor; o antagonista do receptor de serotonina ciproeptadina pode ser útil nos casos graves
Agentes com atividade de membrana	Amantadina, antiarrítmicos (agentes das classes I e III; alguns β-bloqueadores), antipsicóticos (ver anteriormente), anti-histamínicos	O bloqueio dos canais de sódio rápidos das membranas prolonga a fase 0 (despolarização) do potencial de ação cardíaco, que prolonga a duração do QRS e favorece a taquicardia	Prolongamento de QRS e JT (ou ambos) com hipotensão, taquiarritmias ventriculares, depressão do SNC, convulsões;	Bicarbonato de sódio hipertônico (ou solução salina hipertônica) para retardos da condução cardíaca e taquicardia ventricular

	(sobretudo a difenidramina), carbamazepina, anestésicos locais (inclusive a cocaína), opioides (meperidina, propoxifeno), orfenadrina, antimaláricos do grupo da quinolina (cloroquina, hidroxicloroquina, quinina), antidepressivos cíclicos (ver anteriormente)	ventricular reentrante (monomórfica). Os antiarrítmicos das classes Ia, Ic e III também bloqueiam o canal de potássio durante as fases 2 e 3 (repolarização) do potencial de ação, prolongando o intervalo JT e favorecendo a ocorrência de pós-despolarizações precoces e taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Efeitos semelhantes nos canais das membranas neuronais causam disfunção do SNC. Alguns agentes também bloqueiam os receptores α-adrenérgicos e colinérgicos ou produzem efeitos opioides (ver anteriormente e **Cap. 468e**)	efeitos anticolinérgicos com amantadina, anti-histamínicos, carbamazepina, disopiramida, antipsicóticos e antidepressivos cíclicos (ver anteriormente); efeitos opioides com meperidina e propoxifeno **(ver Cap. 468e)**; cinchonismo (perda auditiva, zumbido, náusea, vômitos, vertigem, ataxia, cefaleia, rubor, diaforese) e cegueira com antimaláricos do tipo quinolina	monomórfica; lidocaína para taquicardia ventricular monomórfica (exceto quando for causada por antiarrítmicos da classe Ib); magnésio, isoproterenol e marca-passo com *overdrive* para taquicardia ventricular polimórfica; fisostigmina para efeitos anticolinérgicos (ver anteriormente); naloxona para efeitos opioides **(ver Cap. 468e)**; remoção extracorpórea para alguns agentes (ver o texto)

[a] Ver anteriormente e **Capítulo 469e**. [b] Ver anteriormente e **Capítulo 468e**.

Abreviações: AGMA, acidose metabólica com *anion gap*, de *anion gap metabolic acidosis*; GABA, ácido γ-aminobutírico; GBL, γ-butirolactona; GHB, gama-hidroxibutirato; G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; MAO, monoaminoxidase; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; 2-PAM, pralidoxima; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético; SNC, sistema nervoso central; IV, intravenoso.

As intoxicações por álcool, cocaína, alucinógenos e opioides e as abstinências por álcool e opioides são discutidas nos Capítulos 467 a 469e; a adição à nicotina é discutida no Capítulo 470; a intoxicação por paracetamol é discutida no Capítulo 361; a síndrome neuroléptica maligna é discutida no Capítulo 449; e a intoxicação por metais pesados é discutida no Capítulo 472e.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece às contribuições de Christopher H. Linden e Michael J. Burns para este capítulo publicado nas edições anteriores deste livro.

474

Distúrbios causados por picadas de serpentes venenosas e exposições a animais marinhos

Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

Este capítulo traça os princípios gerais de avaliação e tratamento de vítimas de envenenamento e intoxicação por serpentes e animais marinhos venenosos. Como a incidência de mordeduras e ferroadas graves é relativamente baixa nas nações desenvolvidas, há escassez de pesquisas clínicas relevantes; como consequência, a tomada de decisão terapêutica costuma basear-se em informações de relatos de caso.

ACIDENTES OFÍDICOS

EPIDEMIOLOGIA

As serpentes venenosas do mundo pertencem às familias Viperidae (subfamília Viperinae: víboras do Velho Mundo; subfamília Crotalinae: Novo Mundo e Ásia), Elapidae (incluindo Naja, coral, serpentes do mar, serpente indiana e todas as serpentes venenosas australianas), Lamprophiidae (subfamília Atractaspidinae) e Colubridae (uma grande família em que a maioria das espécies não é venenosa e poucas são perigosamente tóxicas aos humanos). Em sua maioria, os acidentes ofídicos ocorrem nos países em desenvolvimento com climas temperados e tropicais onde as populações subsistem da agricultura e da pesca. Estimativas recentes indicam algo entre 1,2 e 5,5 milhões de acidentes ofídicos por ano em todo o mundo, com 421.000 a 1.841.000 envenenamentos e 20.000 a 94.000 mortes. Estimativas tão pouco precisas refletem a dificuldade de coletar dados acurados nas regiões mais afetadas por acidentes ofídicos; muitas vítimas não buscam atendimento hospitalar, e os sistemas de comunicação e registro em geral são precários.

ANATOMIA/IDENTIFICAÇÃO DAS SERPENTES

O aparelho de inoculação do veneno típico das serpentes consiste em glândulas bilaterais de peçonha situadas abaixo e atrás dos olhos e conectadas por ductos às presas maxilares anteriores ocas. Nos viperídeos (viperinos e crotalíneos), essas presas são longas e extremamente móveis; elas se retraem contra o teto da boca quando a serpente está em repouso e são trazidas à posição vertical para o bote. Nos elapídeos, as presas são menores e relativamente fixas em posição ereta. Cerca de 20% das picadas por crotalídeos, e um percentual maior de picadas de outras serpentes (até 75% das picadas por serpentes marinhas), são ditas “secas”, ou seja, não há liberação de veneno. Provavelmente, ocorre envenenamento significativo em cerca de 50% de todas as picadas de serpentes venenosas.

Pode ser difícil diferenciar as espécies de serpentes venenosas das não venenosas. As serpentes viperídeas caracterizam-se pela cabeça ligeiramente triangular (uma característica compartilhada por muitas serpentes inofensivas), pupilas elípticas (também observadas em algumas serpentes não venenosas, como jiboia [*Boa constrictor*] e pítons), grandes presas maxilares e, nos crotalídeos, por depressões sensíveis ao calor (fóveas), uma de cada lado da cabeça, que auxiliam na localização das presas e no direcionamento do bote. A cascavel do Novo Mundo possui uma série de placas de queratina entrelaçadas (o chocalho) na extremidade da cauda, emitindo um som característico quando a serpente vibra rapidamente sua cauda; esse som serve como sinal de aviso quando se sente ameaçada. Identificar serpentes venenosas pelo padrão de cor é sabidamente enganoso, já que muitas serpentes inofensivas apresentam padrões de cores muito semelhantes aos das serpentes venenosas encontradas na mesma região.

PEÇONHAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As peçonhas das serpentes são misturas altamente variáveis e complexas de enzimas, polipeptídeos de baixo peso molecular, glicoproteínas e outros constituintes. Entre os componentes deletérios, há hemorraginas que promovem extravasamento vascular e causam sangramento tanto local quanto sistêmico. As enzimas proteolíticas causam necrose tecidual local, afetam a via da coagulação em várias etapas e comprometem a função dos órgãos. Hialuronidases promovem a disseminação da peçonha pelo tecido conectivo. Fatores depressores do miocárdio reduzem o débito cardíaco, e bradicininas causam vasodilatação e hipotensão. Neurotoxinas atuam antes ou depois da sinapse para bloquear a transmissão na junção neuromuscular, causando paralisia muscular. A maioria dos venenos de serpentes produz efeitos multissistêmicos em suas vítimas.

Em caso de acidente ofídico, o tempo até o início dos sintomas e para a apresentação clínica é muito variável, dependendo da espécie envolvida, da localização da picada e da quantidade de veneno injetado. O envenenamento pela maioria das serpentes viperídeas e por algumas elapídeas com venenos necrosantes provoca tumefação local, dor e equimose progressivas **(Fig. 474.1)**, bem como (no decorrer de várias horas a dias) vesículas e bolhas hemorrágicas ou repletas de soro. Nas picadas graves, a perda de tecido pode ser significativa **(Figs. 474.2 e 474.3)**. Os achados sistêmicos são extremamente variados e incluem taquicardia ou bradicardia, hipotensão, fraqueza generalizada, alterações no paladar, dormência na boca, miofasciculações, edema pulmonar, disfunção renal e hemorragia espontânea (essencialmente em qualquer local). Os envenenamentos por serpentes elapídeas neurotóxicas, como *kraits* (*Bungaryus* spp.), muitas elapídeas australianas (p. ex., víbora-da-morte [espécies de *Acanthophis*] e cobra-tigre [espécies de *Notechis*]), algumas najas (espécies de *Naja*) e algumas viperídeas (p. ex., a cascavel da América do Sul [*Crotalus durissus*] e algumas víboras de Russell indianas [*Daboia russelii*]), causam disfunção neurológica. Os achados iniciais podem ser náusea e vômitos, cefaleia, parestesias ou dormência e alteração do nível de consciência. As vítimas podem evoluir com anormalidades dos nervos cranianos (p. ex., ptose, dificuldade de deglutir), seguidas por perda de força motora periférica. O envenenamento grave pode resultar em paralisia muscular, incluindo os músculos da respiração, e levar à morte por insuficiência respiratória e aspiração. O envenenamento pela serpente do mar causa dor local (variável), mialgia generalizada, trismo, rabdomiólise e paralisia flácida progressiva; essas manifestações podem ser retardadas em várias horas.

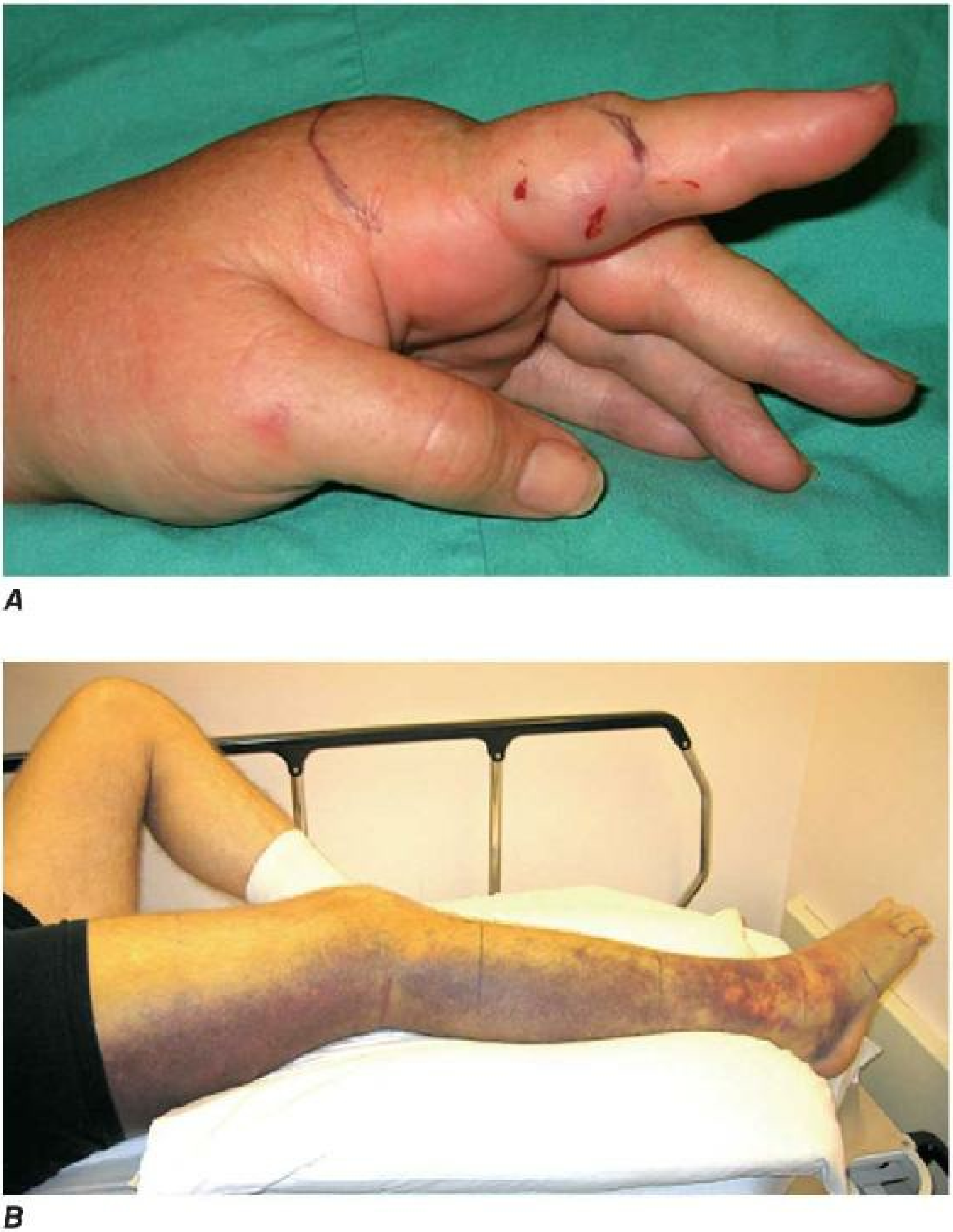

FIGURA 474.1 **Envenenamento por cascavel do Norte do Pacífico (*Crotalus oreganus oreganus*).** ***A.*** Envenenamento moderadamente grave. Observe o edema e a equimose inicial 2 horas após picada no dedo. ***B.*** Envenenamento grave. Observe a equimose extensa 5 dias após picada no tornozelo.

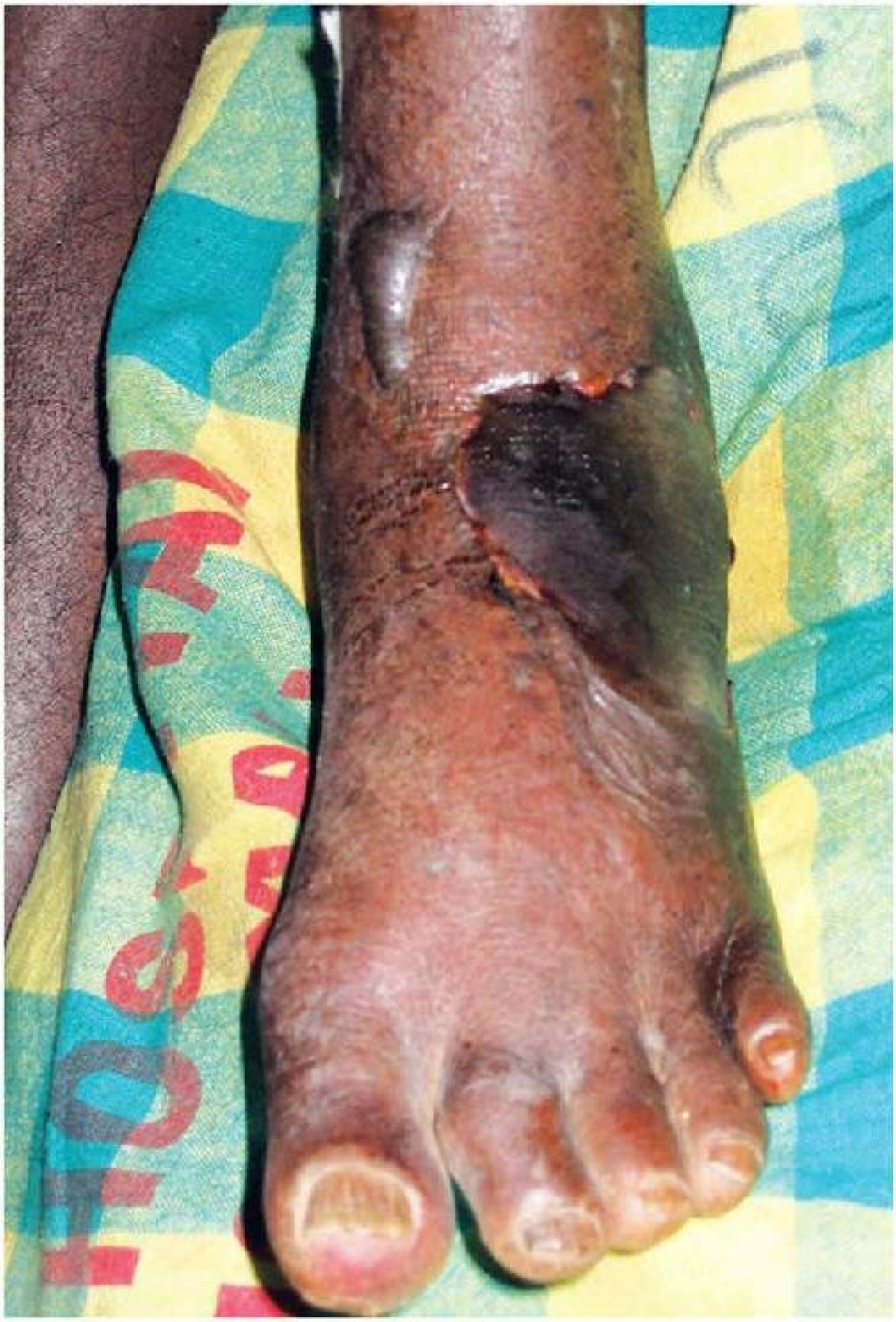

FIGURA 474.2 Estágios iniciais de necrose grave de espessura total 5 dias após picada de víbora de Russell (*Daboia russelii*) no sudoeste da Índia.

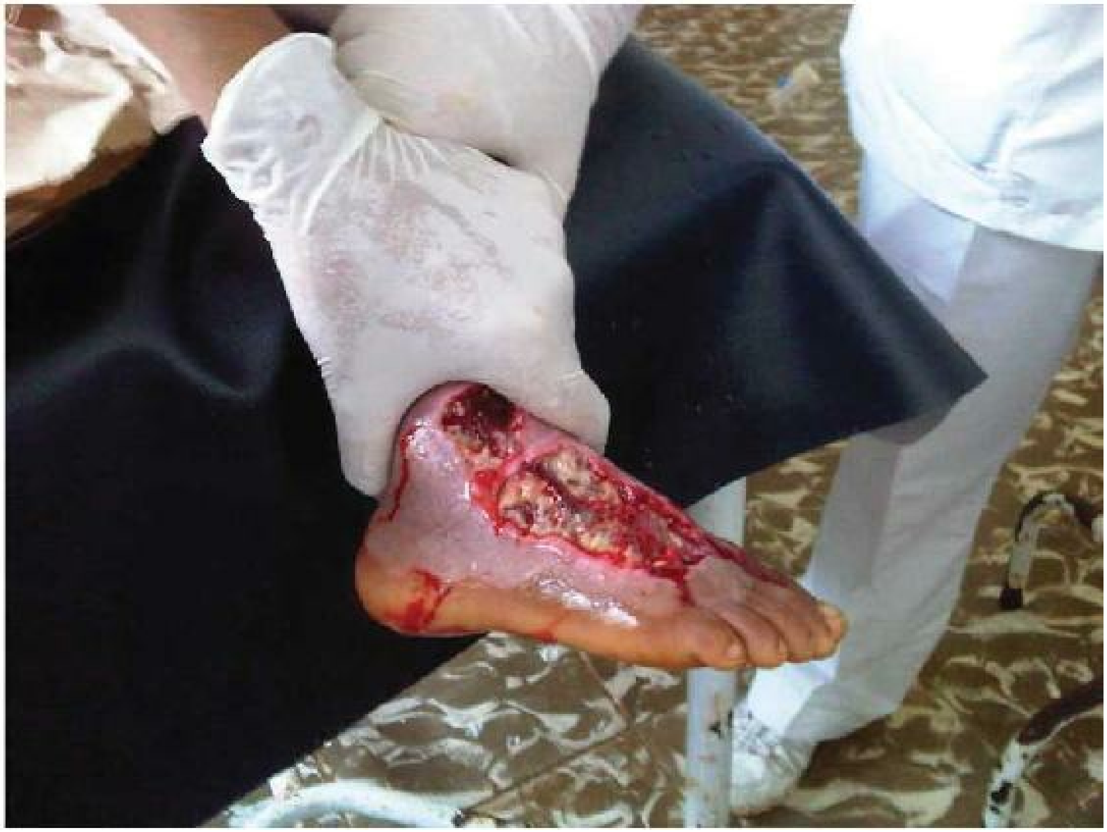

FIGURA 474.3 **Necrose intensa 10 dias após picada de serpente crotalídea** em uma criança na Colômbia. *(Cortesia de Jay R. Stanka; com autorização.)*

TRATAMENTO ACIDENTES OFÍDICOS

CONDUTA DE CAMPO

O aspecto mais importante da assistência pré-hospitalar de uma pessoa picada por serpente venenosa consiste no seu rápido transporte até um centro médico equipado para cuidados de suporte (vias respiratórias, ventilação e circulação) e administração de antiveneno. As medidas de primeiros socorros recomendadas no passado são, em sua maioria, pouco benéficas, e algumas delas, na verdade, agravam o desfecho. É razoável aplicar uma tala à extremidade picada para reduzir o sangramento e o desconforto e, se possível, manter a extremidade aproximadamente na altura do coração. Nos países em desenvolvimento, os nativos devem ser incentivados a procurar assistência imediata em postos de saúde equipados com antivenenos, em vez de consultar curandeiros tradicionais, levando a atraso significativo na obtenção de assistência apropriada. Não se aconselha a tentativa de capturar a serpente, viva ou morta; em vez disso, fotografias digitais obtidas a uma distância segura podem auxiliar na identificação da serpente e nas decisões terapêuticas.

A incisão e/ou a aplicação de sucção ao local da picada devem ser evitadas, visto que essas medidas não são efetivas e agravam a lesão tecidual local. De forma semelhante, a aplicação de cataplasmas, gelo e choque elétrico também é ineficaz e potencialmente prejudicial. As técnicas ou dispositivos empregados no esforço de limitar a disseminação do veneno (p. ex., bandagens linfoclusivas ou torniquetes) não são efetivas e podem resultar em maior lesão tecidual local ao limitar a disseminação da peçonha potencialmente necrosante. O uso de torniquetes pode resultar em perda de função e amputação, mesmo na ausência de envenenamento.

Os venenos de serpentes elapídeas, os quais são primariamente neurotóxicos e não produzem efeitos significativos nos tecidos locais, podem ter sua disseminação restrita por pressão-imobilização, uma técnica em que todo o membro é imediatamente envolvido por uma bandagem (p. ex., de crepe ou elástica) e, em seguida, imobilizado. Para que essa técnica seja efetiva, a pressão da bandagem deve ser precisa (40 a 70 mmHg na aplicação dos membros superiores e 55 a 70 mmHg nos membros inferiores), e a vítima precisa ser carregada do local da picada, uma vez que caminhar produz bombeamento muscular que – independentemente do local anatômico da picada – disseminaria o veneno para a circulação sistêmica. A pressão-imobilização só deve ser utilizada nos casos em que a serpente agressora é identificada de modo confiável e for principalmente neurotóxica, se a pessoa que estiver atendendo a vítima tiver experiência na aplicação de bandagem com pressão, se os suprimentos necessários estiverem facilmente disponíveis e se houver possibilidade de a vítima ser totalmente imobilizada e carregada até o local de assistência médica – uma combinação rara de condições, em particular nas regiões onde essas picadas são mais comuns.

CONDUTA NO HOSPITAL

No hospital, a vítima deve ser monitorada rigorosamente (sinais vitais, ritmo cardíaco, saturação de oxigênio, débito urinário), enquanto se obtém rapidamente a história e procede-se ao exame físico rápido porém completo. Para a avaliação objetiva da progressão do envenenamento local, o nível de tumefação no membro picado deve ser marcado, e a circunferência do membro medida a cada 15 minutos até que o edema esteja estabilizado. Durante esse período de observação, o membro deve ser colocado aproximadamente no nível do coração. As medidas aplicadas no campo (como bandagens ou envoltórios) devem ser removidas uma vez obtido o acesso intravenoso (IV), porém com o reconhecimento de que a liberação dessas ligaduras pode resultar em hipotensão ou arritmias quando o sangue estagnado acidótico e contendo a peçonha é liberado na circulação sistêmica. Dois acessos venosos de grande calibre devem ser instalados nos membros não atingidos. Em razão da possibilidade de coagulopatia, as tentativas de punção venosa devem ser reduzidas e os locais não compressíveis (p. ex., veia subclávia), evitados. A hipotensão inicial é causada pela retenção do sangue nos leitos vasculares pulmonares e esplâncnicos. Posteriormente, sangramento sistêmico, hemólise e perda de volume intravascular para os tecidos moles podem ter participação importante. A reposição de volume com soro fisiológico isotônico (20 a 40 mL/kg IV) deve ser iniciada se houver qualquer evidência de instabilidade hemodinâmica, e pode-se administrar uma prova de albumina a 5% (10 a 20 mL/kg IV) se a resposta à infusão de soro fisiológico for insuficiente. Somente após a reposição vigorosa de volume e a administração de antiveneno (ver adiante) é que são acrescentados vasopressores (p. ex., dopamina). A monitoração hemodinâmica invasiva (pressões venosa central e/ou arterial contínua) pode ser útil nesses casos, embora a obtenção de acesso central seja arriscada em caso de coagulopatia. As vítimas de envenenamento neurotóxico devem ser rigorosamente observadas à procura de sinais de disfunção de nervos cranianos (p. ex., ptose), que podem preceder o início de dificuldade de deglutição ou insuficiência respiratória, exigindo proteção definitiva das vias respiratórias por intubação endotraqueal.

O sangue deve ser coletado para tipagem e prova cruzada e para avaliação laboratorial tão logo seja possível. Os exames importantes são hemograma completo para determinar o grau de hemorragia ou de hemólise e para identificar trombocitopenia; provas de função renal e hepática; testes da coagulação para diagnóstico de coagulopatia de consumo; creatina-quinase em caso de suspeita de rabdomiólise; e pesquisa de sangue ou de mioglobina na urina. Nas regiões com escassez de recursos, o teste de coagulação do sangue total de 20 minutos pode ser usado para o diagnóstico confiável de coagulopatia. Alguns mililitros de sangue fresco são colocados em um recipiente novo de vidro limpo (p. ex., tubo de ensaio) e deixados em repouso por 20 minutos. Em seguida, o tubo é inclinado de uma vez até 45º para determinar se houve formação de coágulo. Se não houver coágulo, estabelece-se o diagnóstico de coagulopatia. Gasometria arterial, eletrocardiograma e radiografia de tórax podem ser úteis nos envenenamentos graves ou quando houver comorbidade significativa. Qualquer punção arterial na presença de coagulopatia exige muita cautela e deve ser realizada em um local anatômico no qual se possa fazer tamponamento com pressão direta. Após terapia com antiveneno (ver adiante), os valores laboratoriais devem ser novamente verificados a cada 6 horas, até obter estabilidade clínica. Se os valores laboratoriais iniciais estiverem normais, o hemograma completo e os testes de coagulação devem ser repetidos a cada hora, até que se tenha certeza de não ter ocorrido envenenamento sistêmico.

A base para o manejo dos acidentes ofídicos resultando em envenenamento significativo é a administração rápida de antiveneno específico. Os antivenenos são produzidos pela injeção da peçonha de serpentes medicamente importantes em animais (em geral cavalos ou ovelhas). Uma vez que os animais tenham produzido anticorpos contra a peçonha, seu soro é coletado e os anticorpos são isolados para preparação de antiveneno, o que envolve graus variáveis de digestão e purificação das moléculas de imunoglobulina G (IgG). O objetivo da administração de antiveneno é possibilitar a ligação dos anticorpos (ou de fragmentos de anticorpo) aos componentes circulantes do veneno para neutralizá-los antes que possam se fixar aos tecidos-alvo causando efeitos deletérios. Os antivenenos podem ser monovalentes (dirigidos contra uma determinada espécie de serpente) ou polivalentes (cobrindo várias espécies clinicamente importantes na região), porém raras vezes oferecem proteção cruzada contra espécies de serpentes diferentes daquelas utilizadas na sua produção, a não ser que as espécies tenham venenos homólogos. Por conseguinte, a escolha do antiveneno deve ser específica para a serpente agressora; se o antiveneno escolhido não tiver os anticorpos contra os componentes da peçonha dessa serpente específica, ele não produzirá qualquer benefício e poderá resultar em complicações desnecessárias (ver adiante). Nos Estados Unidos, o auxílio para a localização do antiveneno apropriado pode ser obtido dos centros regionais de controle de intoxicações.

Para as vítimas de picadas por serpentes viperídeas ou elapídeas citotóxicas, as indicações para a administração de antiveneno são sinais locais de progressão significativa (p. ex., edema de partes moles cruzando uma articulação ou envolvendo mais de metade do membro picado) e qualquer evidência de intoxicação sistêmica (sinais ou sintomas sistêmicos, alterações laboratoriais). É preciso cautela na determinação da importância do edema isolado de tecidos moles após a picada de uma serpente não identificada, visto que a saliva de algumas espécies relativamente inócuas pode causar edema leve no local da picada; nessas picadas, os antivenenos são inúteis e potencialmente prejudiciais. Os antivenenos têm eficácia limitada na prevenção de danos teciduais causados por peçonhas necrosantes, uma vez que seus componentes ligam-se aos tecidos locais muito rapidamente, antes que se possa iniciar a administração do antiveneno. De qualquer forma, a administração de antiveneno deve ser feita tão logo sua necessidade seja identificada, a fim de limitar a lesão tecidual adicional e os efeitos sistêmicos. A administração de antiveneno após picadas de elapídeas neurotóxicas está indicada ao primeiro sinal de qualquer evidência de neurotoxicidade (p. ex., disfunção de nervos cranianos, neuropatia periférica). Em geral, o antiveneno só é efetivo para reverter a toxicidade ativa da peçonha; ele não produz qualquer benefício em termos de reversão dos efeitos que já se tenham estabelecido (p. ex., insuficiência renal, paralisia estabelecida) e que só irão melhorar com o passar do tempo e outras terapias de suporte.

O **Quadro 474.1** apresenta comentários específicos relacionados com o tratamento de acidentes ofídicos nos Estados Unidos e no Canadá. A bula que acompanha um determinado antiveneno pode ser consultada em busca de informações sobre as espécies cobertas, o método de administração, a dose inicial e a necessidade (se houver) de nova dose. Entretanto, as informações contidas nas bulas de antivenenos nem sempre são acuradas e confiáveis. Sempre que possível, recomenda-se que os médicos procurem o aconselhamento de especialistas no manejo de picadas de serpente sobre indicações e doses de antiveneno.

QUADRO 474.1 CONDUTA NAS PICADAS DE SERPENTES VENENOSAS NOS ESTADOS UNIDOS E NO CANADÁ[a]

Picadas de crotalídeos (cascavel [*Crotalus* e *Sistrurus* spp.], mocassins d'água [*Agkistrodon piscivorus*] e trigonocéfalos como a cobra cabeça de cobre [*Agkistrodon contortrix*])

- Estabilizar vias respiratórias, ventilação e circulação.
- Instituir monitoramento de sinais vitais, ritmo cardíaco e saturação de oxigênio.
- Instalar dois acessos IV de grande calibre.
  - Se o paciente estiver hipotenso, administrar soro fisiológico em bolo (20-40 mL/kg IV).
  - Se a hipotensão persistir, considerar administração de albumina a 5% (10-20 mL/kg IV).
- Colher história rápida e realizar exame físico completo.
- Se possível, identificar a serpente agressora.
- Medir/registrar a circunferência do membro picado a cada 15 min até estabilização do edema.
- Enviar amostras para exames laboratoriais (hemograma completo, painel metabólico, TP/INR/TTP, nível de fibrinogênio, PDF, tipagem e reação cruzada, exame de urina).
  - Se os resultados forem normais, repetir hemograma completo, TP/INR/TTP, nível de fibrinogênio e PDF a cada hora, até ter certeza de não ter havido envenenamento sistêmico.
  - Se os resultados forem anormais, repetir a cada 6 h após a administração do antiveneno (ver adiante).
- Determinar a gravidade do envenenamento.
  - Nenhuma: apenas as marcas das presas (picada "seca").
  - Leve: apenas achados locais (p. ex., dor, equimose, edema não progressivo).
  - Moderada: edema evidentemente progredindo, sinais ou sintomas sistêmicos e/ou anormalidades laboratoriais.
  - Grave: disfunção neurológica, desconforto respiratório, e/ou instabilidade/choque cardiovascular.
- Entrar em contato com o centro regional de intoxicação.
- Localizar e administrar antiveneno, conforme indicado.
  - Dose inicial:
    - Baseada na gravidade do envenenamento.
      - Nenhuma ou leve: não.
      - Moderada: 4-6 frascos.
      - Grave: 6 frascos.
    - Diluir os frascos reconstituídos em 250 mL de soro fisiológico isotônico.
    - Nenhum pré-teste de hipersensibilidade; nenhum pré-tratamento.
    - Infusão IV durante 1 h (sob supervisão médica).
  - Se houver reação aguda ao antiveneno.
    - Interromper a infusão.

        - Tratar com doses-padrão de epinefrina (IM ou IV; a via IV só é usada em caso de hipotensão grave), anti-histamínicos (IV) e glicocorticoides (IV).
        - Quando a reação estiver controlada, reiniciar o antiveneno o mais rápido possível (pode ser mais diluído em volume maior de soro fisiológico isotônico).
    - Monitorar o estado clínico durante 1 h.
        - Estável ou melhor: internação hospitalar.
        - Progressivo ou sem melhora: repetir a dose inicial (e manter esse padrão até que o quadro do paciente estabilize ou melhore).
- Raramente, haverá necessidade de hemocomponentes; se necessários, devem ser aplicados apenas após a administração do antiveneno.
- Se necessário, atualizar a vacina antitetânica.
- Antibióticos profiláticos não são necessários, a não ser que os cuidados pré-hospitalares tenham incluído incisões ou sucção com a boca.
- Controle da dor: paracetamol e/ou narcóticos, quando necessário; evitar salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides.
- Internação hospitalar. (Se não houver evidência de envenenamento, monitorar por 8 h antes da alta.)
    - Administrar mais antiveneno (3 doses adicionais de 2 frascos de 6/6 h, com monitoramento cuidadoso).
    - Monitorar sinais de elevação da pressão intracompartimental (ver texto).
    - Cuidados com a ferida (ver texto).
    - Iniciar fisioterapia (ver texto).
- Por ocasião da alta, o paciente deve ser alertado sobre a possibilidade de coagulopatia recorrente e sinais/sintomas de doença do soro tardia.

Picadas de cobras-coral (*Micrurus* spp. e *Micruroides euryxanthus)*

- Estabilizar vias respiratórias, ventilação e circulação.
- Iniciar monitoramento (sinais vitais, ritmo cardíaco e saturação de oxigênio).
- Instalar acesso IV de grande calibre e iniciar infusão de soro fisiológico.
- Colher história rápida e realizar exame físico completo.
- Se possível, identificar a serpente agressora.
- Os exames laboratoriais provavelmente não têm utilidade.
- Entrar em contato com o centro regional de intoxicação.
- Localizar e administrar antiveneno, conforme indicado.
    - Consultar a bula inserida na embalagem do antiveneno.
    - Diluir os frascos reconstituídos do antiveneno em 250 mL de soro fisiológico isotônico.
    - Infundir por via IV durante 1 h (sob supervisão médica).
    - Se os sinais de envenenamento progredirem a despeito do tratamento inicial com antiveneno, repetir a dose inicial (podem ser necessários até 10 frascos).
- Se houver reação adversa aguda ao antiveneno:
    - Interromper a infusão.
    - Tratar com doses-padrão de epinefrina (IM ou IV; a via IV só é usada em caso de hipotensão grave), anti-histamínicos (IV) e glicocorticoides (IV).
    - Quando a reação estiver controlada, reiniciar o antiveneno o mais rápido possível (pode ser mais diluído em volume maior de soro fisiológico isotônico).

- Se houver qualquer evidência de disfunção neurológica (p. ex., qualquer anormalidade de nervos cranianos, como ptose):
  - Iniciar prova terapêutica com inibidores da acetilcolinesterase (ver **Quadro 474.2**).
  - Na presença de qualquer evidência de dificuldade na deglutição ou respiração, proceder à intubação endotraqueal com suporte ventilatório (pode ser necessário por vários dias ou semanas).
- Se necessário, atualizar a vacina antitetânica.
- Não há necessidade de antibioticoterapia profilática, a não ser que os cuidados pré-hospitalares tenham incluído incisões ou sucção com a boca.
- Internação hospitalar (unidade de terapia intensiva), mesmo se não houver qualquer evidência de envenenamento; observação por pelo menos 24 h.

[a]Estas recomendações são específicas para os cuidados com as vítimas de picadas de serpentes venenosas nos Estados Unidos e no Canadá e não devem ser aplicadas para picadas em outras regiões do mundo.
Abreviações: PDF, produtos de degradação da fibrina; IM, intramuscular; IV, intravenoso; TP/INR/TTP, tempo de protrombina/razão normalizada internacional/tempo de tromboplastina parcial.

O antiveneno deve ser administrado apenas por via IV, e a infusão iniciada lentamente, com o médico à beira do leito pronto para intervir ao primeiro sinal de reação adversa aguda. Na ausência de reação adversa, a velocidade de infusão pode ser aumentada de modo gradual até que se tenha administrado dose plena (ao longo de aproximadamente 1 hora). Talvez haja necessidade de antiveneno adicional se o estado clínico agudo do paciente se agravar ou não se estabilizar, ou se os efeitos da peçonha inicialmente controlados reaparecerem. A decisão quanto à administração adicional de antiveneno a um paciente estabilizado deve ser baseada em evidências clínicas de circulação persistente de componentes não ligados do veneno. Para picadas de viperídeos, em geral se deve manter a administração de antiveneno até que a vítima mostre melhora definitiva (p. ex., estabilização dos sinais vitais, redução da dor, restauração da coagulação). Pode ser mais difícil reverter com antiveneno a neurotoxicidade de picadas de elapídeos. Uma vez estabelecida a neurotoxicidade e constatada a necessidade de intubação endotraqueal, doses adicionais de antiveneno provavelmente não serão benéficas. Nesses casos, a vítima deve ser mantida sob ventilação mecânica até haver recuperação, que pode levar vários dias a semanas.

As reações adversas ao antiveneno incluem as de hipersensibilidade imediata (não alérgicas e, mais raramente, anafiláticas) e retardada (doença do soro). As manifestações clínicas da hipersensibilidade imediata são urticária, edema de laringe, broncospasmo e hipotensão. O teste cutâneo para hipersensibilidade potencial, embora recomendado por alguns fabricantes de antiveneno, não é sensível nem específico e não deve ser realizado. A qualidade dos antivenenos em todo o mundo é altamente variável. As taxas de reações anafiláticas não alérgicas agudas a alguns desses produtos ultrapassam 50%. Por esse motivo, algumas autoridades recomendaram um pré-tratamento com anti-histamínicos IV (p. ex., difenidramina, 1 mg/kg até dose máxima de 100 mg, e cimetidina, 5 a 10 mg/kg até dose máxima de 300 mg) ou até mesmo uma dose profilática subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) de epinefrina (0,01 mg/kg, até

0,3 mg). Entretanto, são necessárias pesquisas complementares para determinar se qualquer medida pré-tratamento é verdadeiramente benéfica. A expansão modesta do volume intravascular do paciente com cristaloides pode atenuar as reações adversas agudas. Epinefrina e equipamentos para controle das vias respiratórias devem estar imediatamente disponíveis durante a infusão do antiveneno. A reação anafilática aguda pode ser anunciada por uma única placa de urticária ou por um prurido leve, ou se apresentar com broncospasmo ou colapso cardiovascular agudo. Caso o paciente venha a desenvolver uma reação aguda ao antiveneno, a infusão deve ser temporariamente interrompida, e a reação imediatamente tratada com epinefrina IM e anti-histamínicos e glicocorticoides IV. Uma vez controlada a reação, se a gravidade do envenenamento indicar a administração de antiveneno adicional, a dose deve ser mais diluída em soro fisiológico isotônico e a infusão reiniciada assim que possível. Raras vezes, nos casos de hipotensão recalcitrante, a infusão concomitante de epinefrina IV pode ser iniciada e titulada em função do efeito clínico enquanto o antiveneno é administrado. O paciente deve ser monitorado de perto durante esse tratamento, de preferência em ambiente de cuidados intensivos. A doença do soro caracteristicamente ocorre 1 a 2 semanas após a administração do antiveneno, e o paciente apresenta febre, calafrio, urticária, mialgias, artralgias, linfadenopatia e disfunção renal ou neurológica. O tratamento da doença do soro é feito com glicocorticoide sistêmico (p. ex., prednisona oral, 1 a 2 mg/kg/dia) até que todos os sintomas tenham desaparecido, seguidos pela retirada progressiva ao longo de 1 a 2 semanas. Anti-histamínicos e analgésicos por via oral proporcionam alívio adicional dos sintomas.

Raramente, há necessidade de hemoderivados no manejo do paciente envenenado. A peçonha de muitas espécies de serpentes pode depletar fatores da coagulação e causar redução das plaquetas ou do hematócrito. Entretanto, esses componentes costumam retornar a seus valores em poucas horas após a administração do antiveneno adequado. Se a necessidade de hemocomponentes for considerada grande (p. ex., contagem de plaquetas perigosamente baixa em paciente hemorrágico), esses produtos só devem ser aplicados após a administração do antiveneno adequado para se evitar qualquer contribuição adicional para coagulopatia de consumo.

Rabdomiólise e hemólise devem ser tratadas de modo convencional. As vítimas que evoluírem com insuficiência renal aguda devem ser avaliadas por nefrologista e encaminhadas para hemodiálise ou diálise peritoneal, se necessário. Essa insuficiência renal, que costuma resultar de necrose tubular aguda, frequentemente é reversível. Contudo, se ocorrer necrose cortical bilateral, o prognóstico para a recuperação renal é menos favorável, e pode ser necessária diálise em longo prazo, com possibilidade de transplante renal.

Os inibidores da acetilcolinesterase (p. ex., edrofônio e neostigmina) podem promover melhora neurológica em pacientes picados por serpentes com neurotoxinas pós-sinápticas. As vítimas de acidentes ofídicos com evidências objetivas de disfunção neurológica devem receber uma prova terapêutica com inibidores da acetilcolinesterase, conforme delineia o **Quadro 474.2**. Se tiverem melhora, doses adicionais de neostigmina de ação prolongada podem ser administradas de acordo com a necessidade. Se forem utilizadas doses repetidas de neostigmina, faz-se necessário monitoramento cuidadoso para prevenção de aspiração, na tentativa de evitar intubação endotraqueal. Os inibidores da acetilcolinesterase não substituem a administração de antiveneno quando disponível.

QUADRO 474.2 **USO DE INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES NEUROTÓXICAS**

1. Pacientes com evidências inequívocas de neurotoxicidade (p. ex., ptose ou incapacidade de manter o olhar para cima) devem receber uma prova terapêutica de edrofônio (quando disponível) ou neostigmina.
   a. Pré-tratamento com atropina: 0,6 mg IV (crianças, 0,02 mg/kg; com o mínimo de 0,1 mg)
   b. Tratar com:
      Edrofônio: 10 mg IV (crianças, 0,25 mg/kg)
      ou
      Neostigmina: 1,5-2,0 mg IM (crianças, 0,025-0,08 mg/kg)
2. Se houver evidências objetivas de melhora após 5 min, tratar com:
   a. Neostigmina: 0,5 mg IV ou SC (crianças, 0,01 mg/kg) a cada 30 min de acordo com a necessidade
   b. Atropina: 0,6 mg IV em infusão contínua ao longo de 8 h (crianças, 0,02 mg/kg em 8 h)
3. Monitorar as vias respiratórias e, se necessário, proceder à intubação endotraqueal.

Abreviações: IV, intravenoso; IM, intramuscular; SC, subcutâneo.

Os cuidados com a ferida provocada pela picada incluem lavagem simples com água e sabão, aplicação de curativo estéril seco e imobilização do membro afetado com acolchoamento entre os dedos. Uma vez iniciada a terapia com antiveneno, o membro deve ser elevado acima do nível do coração para reduzir o edema. A imunização antitetânica deve ser atualizada conforme apropriado. Em geral, não há necessidade de antibióticos profiláticos após picadas por serpentes norte-americanas, visto que a incidência de infecção secundária é baixa. Em algumas regiões, infecções secundárias por bactérias são mais comuns, e as consequências são severas; nessas regiões, é comum o uso de antibioticoterapia profilática (p. ex., cefalosporinas). A antibioticoterapia também deve ser considerada se os primeiros socorros tiverem inadvertidamente incluído incisão e sucção com a boca do local da picada. O controle da dor deve ser obtido com paracetamol ou analgésicos narcóticos. Salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados, considerando seus efeitos sobre a coagulação sanguínea.

Os envenenamentos por serpentes envolvem, em sua maioria, a deposição SC do veneno. Todavia, por vezes o veneno é injetado mais profundamente nos compartimentos musculares, sobretudo se a serpente agressora for grande e a picada tiver ocorrido na perna, no antebraço ou na mão. O edema intramuscular do membro afetado pode ser acompanhado por dor intensa, redução da força, alteração da sensibilidade, cianose e aparente ausência de pulsos — sinais que sugerem síndrome do compartimento. Se houver suspeita clínica de que o edema abaixo da fáscia muscular esteja impedindo a perfusão do tecido, a pressão intracompartimental deve ser aferida com técnica minimamente invasiva (p. ex., cateter ou dispositivo de leitura digital). Se a pressão intracompartimental estiver elevada (> 30 a 40 mmHg), o membro deve ser mantido elevado enquanto se administra antiveneno. Pode-se administrar uma dose de manitol IV (1 g/kg), em um esforço para reduzir o edema muscular se o paciente estiver hemodinamicamente estável. Se a pressão intracompartimental se mantiver elevada após 1 hora de tratamento, o paciente deve ser avaliado por cirurgião para possível fasciotomia. Embora as evidências obtidas de estudos com animais sugiram que a fasciotomia pode, na verdade, agravar a mionecrose, a descompressão compartimental ainda é necessária para preservar a função nervosa. Felizmente, a incidência da síndrome do compartimento é muito baixa após picadas de serpentes, sendo necessária a realização de fasciotomia em menos de 1% dos casos. Ainda assim, a vigilância é essencial. Quando a fasciotomia for considerada necessária, ela deve ser realizada com o consentimento formal do paciente, sempre que possível.

Os cuidados da ferida nos dias que se seguem à picada podem exigir desbridamento asséptico cuidadoso do tecido evidentemente necrótico, uma vez restabelecida a coagulação. Não se deve mexer nas vesículas intactas repletas de soro ou nas bolhas hemorrágicas. Se sofrerem ruptura, será necessário desbridamento com técnica estéril. Qualquer desbridamento do músculo lesionado deve ser conservador, uma vez que há evidências de que o músculo pode ter recuperação significativa após a terapia com antiveneno.

A fisioterapia deve ser iniciada assim que a dor permitir, a fim de que a vítima possa retornar a um estado funcional. A incidência de perda prolongada da função (p. ex., redução da amplitude de movimentos, comprometimento da função sensorial) não está bem estabelecida, mas é provavelmente muito alta (mais de 30%), em especial após picada de serpentes viperídeas.

Todo paciente com sinais de envenenamento deve ser observado no hospital durante pelo menos 24 horas. Na América do Norte, um paciente com picada de viperídea aparentemente "seca" deve ser observado por pelo menos 8 horas antes da alta, visto que, em certas ocasiões, verifica-se toxicidade significativa com retardo de várias horas. O início dos sintomas sistêmicos costuma ser tardio, ocorrendo muitas horas após picadas por diversas elapídeas (incluindo as corais, espécies de *Micrurus*), algumas viperídeas não norte-americanas (p. ex., por *Hypnale hypnale*) e serpentes marinhas. Pacientes picados por essas serpentes devem ser observados no hospital durante pelo menos 24 horas. Os pacientes cuja condição seja instável devem ser internados em ambiente de terapia intensiva.

Por ocasião da alta, as vítimas de acidentes ofídicos devem ser alertadas sobre sinais e sintomas de infecção da ferida, sobre o desenvolvimento da doença do soro relacionada com a administração de antiveneno e sobre sequelas potenciais de longo prazo, como insuficiência hipofisária nas picadas de víbora de Russell (*D. russelii*). Caso tenha ocorrido coagulopatia nos estágios agudos do envenenamento, é possível haver recidiva nas primeiras 2 a 3 semanas após a picada. Nesses casos, as vítimas devem ser aconselhadas a evitar qualquer cirurgia eletiva ou atividades que estejam associadas a alto risco de traumatismo durante esse período. Há indicação de tratamento analgésico ambulatorial e fisioterapia.

MORBIDADE E MORTALIDADE

As taxas globais de mortalidade para as vítimas de picadas de serpentes venenosas são baixas nas regiões com acesso rápido aos cuidados médicos e a antivenenos apropriados. Nos Estados Unidos, por exemplo, a taxa de mortalidade é < 1% entre as vítimas que recebem antiveneno. As cascavéis de dorso diamantino do Leste e do Oeste (*Crotalus adamanteus* e *Crotalus atrox,* respectivamente) são responsáveis pela maioria das mortes por picada de serpente nos Estados Unidos. As serpentes responsáveis por grande número de mortes em outros países incluem najas (*Naja* spp.), víbora-tapete e víbora de escamas serreadas (*Echis* spp.), víbora de Russell (*D. russelii*), grandes víboras africanas (*Bitis* spp.), crotalídeos de cabeça lanceolada (*Bothrops* spp.) e cascavéis tropicais (*C. durissus*).

A incidência de morbidade – definida como perda funcional permanente em um membro picado – é difícil de estimar, porém é substancial. A morbidade pode ser causada pela lesão muscular, nervosa ou vascular, ou pela contratura da cicatriz. Essa morbidade pode ter consequências devastadoras para as vítimas nas regiões em desenvolvimento quando perdem sua capacidade de trabalho e de sustento da família. Nos Estados Unidos, a perda funcional tende a ser mais comum e mais grave após picadas de cascavéis do que após picadas por trigonocéfalos como a cobra cabeça de cobre (*Agkistrodon contortrix*) ou mocassins d'água (*Agkistrodon piscivorus*).

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Em muitos países em desenvolvimento onde os acidentes ofídicos são comuns, o acesso difícil à assistência médica e a estoques de antiveneno contribuem para as altas taxas de morbidade e mortalidade. Em muitos países, os antivenenos disponíveis são inapropriados e ineficazes contra os venenos das serpentes nativas clinicamente importantes. Nessas regiões, são necessárias mais pesquisas para determinar o verdadeiro impacto das picadas de serpentes venenosas e a necessidade de antivenenos específicos tanto em termos de quantidade quanto de espectro de cobertura. Sem estatísticas acuradas disponíveis, é difícil persuadir os fabricantes de antivenenos a iniciar e manter a produção de antissoros apropriados nos países em desenvolvimento. Há evidências de que os antivenenos podem ser produzidos de forma muito mais custo-efetiva do que aquelas atualmente usadas. Tão importante quanto a obtenção dos antivenenos corretos nas regiões subdesenvolvidas é a necessidade de educar as populações sobre a prevenção das picadas de serpentes e treinar os profissionais de saúde nas condutas apropriadas. Protocolos locais redigidos com grande contribuição dos profissionais de saúde com experiência na região em questão devem ser desenvolvidos e distribuídos. Deve-se dispor de antivenenos apropriados nos locais com maior probabilidade de contato médico inicial dos pacientes (p. ex., centros de atenção primária à saúde) a fim de minimizar a prática comum de encaminhar as vítimas a níveis superiores mais distantes de assistência para iniciar o tratamento com antiveneno. Aqueles que cuidam de vítimas de picadas de serpentes nesses postos de saúde frequentemente distantes devem ter as habilidades e a confiança necessárias para iniciar o tratamento com antiveneno (e tratar as possíveis reações) o mais cedo possível, quando necessário.

ENVENENAMENTO POR ANIMAIS MARINHOS

Grande parte do tratamento do envenenamento por criaturas marinhas é, na realidade, de suporte. Quando necessário, pode-se utilizar um antiveneno marinho específico.

INVERTEBRADOS

Cnidários O aparelho de Golgi das células denominadas cnidoblastos nos cnidários, como hidroides, corais de fogo, águas-vivas, caravelas e anêmonas-do-mar, secreta organelas urticantes especializadas, denominadas *cnida* (também designadas como *cnidocistos*, um termo que engloba os nematocistos, os pticocistos e os espirocistos). No interior de cada organela, encontra-se um mecanismo urticante ("túbulo filiforme") e o veneno. No processo urticante, os cnidocistos são liberados e descarregados em resposta a uma estimulação mecanossensorial. As peçonhas desses organismos contêm substâncias bioativas como tetramina, 5-hidroxitriptamina, histamina, serotonina e toxinas de alto peso molecular, todas capazes de, entre outros efeitos, alterar a permeabilidade das células aos íons. As vítimas em geral relatam sensação imediata de ferroada ou queimação, prurido, parestesias e latejamento doloroso com irradiação. A pele se torna hiperemiada, escurecida, edemaciada e formam-se vesículas, sendo possível haver sinais de necrose superficial. Foram descritos diversos sintomas neurológicos, cardiovasculares, respiratórios, reumatológicos, gastrintestinais, renais e oculares, em especial após picadas por anêmonas, espécies de *Physalia* e de *Scyphozoa*. É possível haver anafilaxia. Centenas de mortes foram relatadas, muitas causadas por *Chironex fleckeri, Stomolophus nomurai, Physalia physalis* e *Chiropsalmus quadrumanus*. A síndrome de Irukandji, associada à água-viva australiana *Carukia barnesi* e outras espécies, é uma condição potencialmente fatal, a qual se caracteriza mais comumente por hipertensão arterial; dor intensa nas costas, no tórax e no abdome; náusea e vômitos; cefaleia; sudorese; e, nos casos mais graves, extravasamento de troponina miocárdica, edema pulmonar e, por fim, hipotensão. Acredita-se que essa síndrome seja mediada, pelo menos em parte, pela liberação de catecolaminas endógenas, seguidas por citocinas e óxido nítrico.

Os salva-vidas precisam observar que os envenenamentos por diferentes cnidários (em geral por águas-vivas) respondem de modo diferente a tratamentos tópicos semelhantes; por conseguinte, as recomendações neste capítulo precisam ser adaptadas às espécies e práticas clínicas locais. Na fase de estabilização, a pele deve ser imediatamente descontaminada com aplicação generosa de lidocaína (até a 4%), um agente polivalente que parece útil para aliviar a dor causada por um grande número de espécies. Vinagre (ácido acético a 5%), álcool (álcool isopropílico a 40 a 70%), bicarbonato de sódio (sobretudo para lesões urticantes), papaína (amaciante de carnes não maturadas), suco fresco de limão siciliano ou galego, azeite de oliva ou açúcar podem ser efetivos dependendo da espécie da criatura responsável. A amônia caseira pode causar irritação na pele.

A técnica de pressão-imobilização não é mais recomendada para conter o veneno em caso de ferroada por medusa. Para ferroada por vespa-marinha venenosa (*Chironex fleckeri*), deve-se utilizar vinagre. A aplicação local de calor (até 45ºC), comumente por imersão em água quente, também pode ser efetiva. Uma solução de bicarbonato de sódio (50% bicarbonato, 50% água) foi recomendada em caso de lesão por espécies de *Cyanea* e de *Chrysaora*. Demonstrou-se que o uso de compressas frias (químicas) comerciais ou de compressas de gelo aplicadas sobre tecido fino ou uma membrana de plástico é efetivo no alívio da agressão leve a moderada por *Physalia utriculus* (caravela), embora possa ser menos efetivo do que a aplicação de calor. Perfume, loção pós-barba e etanol de alto grau são menos eficazes e podem ser nocivos; não se deve utilizar formol, éter, gasolina e outros solventes orgânicos. A raspagem da pele ajuda a remover os nematocistos remanescentes. Fricção e irrigação com água fresca agravam a sensação de queimadura pelos nematocistos aderentes e devem ser evitadas.

Após descontaminação, a aplicação tópica de pomada anestésica (lidocaína, benzocaína), de anti-histamínico (difenidramina) ou de um glicocorticoide (hidrocortisona) pode ser útil. A dor intensa que persiste após a descontaminação pode ser tratada com morfina, meperidina, fentanila ou outro analgésico narcótico. Espasmos musculares podem responder ao diazepam (2 a 5 mg, com aumento da dose, se necessário) ou ao gliconato de cálcio a 10% (5 a 10 mL) por via IV. Um antiveneno de origem ovina está disponível nos Commonwealth Serum Laboratories (ver seção sobre "Fontes de antiveneno e outras formas de assistência", adiante) para a agressão por vespas-marinhas encontradas em águas da Austrália, do Índico e do Pacífico. Contudo, apesar dos relatos de eficácia clínica, uma corrente de pensamento sustenta que talvez o antiveneno não seja capaz de se ligar à peçonha suficientemente rápido para justificar seus efeitos. Até prova em contrário, as recomendações atuais de seu uso devem ser aplicadas. Para o tratamento da síndrome de Irukandji, talvez haja necessidade de administrar analgésico opioide e $MgSO_4$ além de terapia anti-hipertensiva agressiva (fentolamina, 5 mg IV). Todas as vítimas com reações sistêmicas devem ser mantidas em observação no mínimo por 6 a 8 horas aguardando pelo rebote de qualquer terapia, e os adultos com mais idade devem ser avaliados para arritmias cardíacas. Os pacientes podem apresentar hiperpigmentação pós-inflamatória e hipersensibilidade cutânea persistente nas regiões de contato na pele.

O Safe Sea, um bloqueador solar "à prova de águas-vivas" (*www.nidaria.com*), aplicado à pele antes de entrar na água, e que inativa os mecanismos de reconhecimento e descarga dos nematócitos, foi testado com sucesso contra diversos urticantes marinhos e pode prevenir ou reduzir os efeitos das picadas por celenterados. Sempre que possível, deve-se usar roupa de mergulho ao entrar em águas oceânicas.

Esponjas-do-mar Muitas esponjas-do-mar produzem crinotoxinas presentes em sua superfície ou em secreções internas. Como resultado, tocar uma esponja-do-mar pode resultar em dermatite ou "doença do mergulhador de esponjas", uma reação necrótica cutânea. Se pequenas espículas de sílica ou de carbonato de cálcio penetrarem na pele, o resultado pode ser dermatite irritativa. Como é impossível distinguir entre reação alérgica e reação às espículas, o tratamento é o mesmo. A pele afetada deve ser delicadamente seca, e utiliza-se uma fita adesiva para remover as espículas que penetraram. Aplica-se vinagre imediatamente e, em seguida, durante 10 a 30 minutos, 3 a 4 vezes por dia. Se não houver vinagre, pode-se fazer fricção com álcool. Após a remoção das espículas e a descontaminação da pele, pode-se aplicar um creme com glicocorticoide ou anti-histamínico na pele. A vesiculação grave deve ser tratada com um ciclo decrescente de duas semanas de glicocorticoides sistêmicos. As reações leves cedem em 3 a 7 dias, enquanto o envolvimento de grandes áreas de pele pode resultar em sintomas sistêmicos, como febre, tontura, náusea, cãibras musculares e formigamento.

Vermes anelídeos Os vermes anelídeos (poliquetas) possuem fileiras de espinhos flexíveis, semelhantes aos dos cactos, capazes de infligir ferroadas dolorosas. O contato resulta em sintomas semelhantes aos do envenenamento por nematocistos. Sem tratamento, a dor costuma ceder depois de algumas horas, porém a inflamação pode persistir por até uma semana **(Fig. 474.4)**. A vítima deve resistir ao ímpeto de coçar, porque a coçadura pode fraturar os espinhos que ainda não foram retirados. As cerdas visíveis devem ser removidas com pinça e fita adesiva, ou com esfoliante facial comercial; como alternativa, pode-se utilizar uma fina camada de cimento de borracha para aprisionar e, a seguir, remover os espinhos. O uso de vinagre ou a fricção com álcool ou uma aplicação breve de lidocaína ou de papaína podem trazer alívio adicional. A inflamação local deve ser tratada com glicocorticoides tópicos ou sistêmicos.

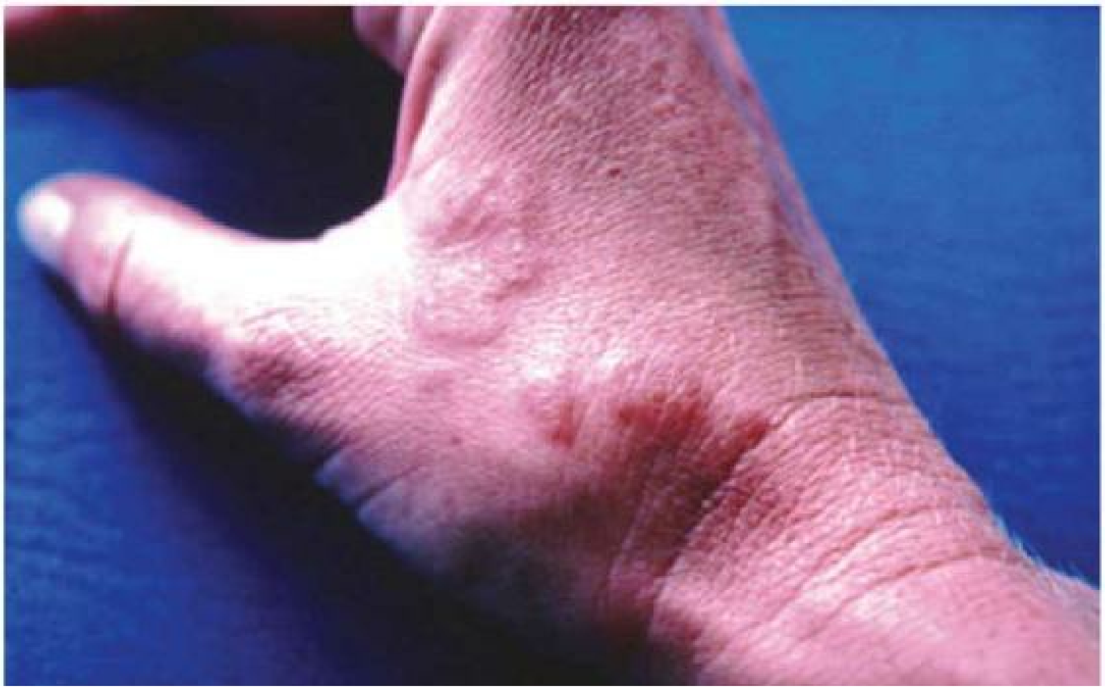

FIGURA 474.4 **Erupção na mão de um mergulhador** causada pelas cerdas de uma poliqueta. *(Cortesia de Paul Auerbach, com autorização.)*

Ouriços-do-mar Os ouriços-do-mar possuem espinhos calcificados ocos e repletos de veneno ou pedicelárias globíferas com mandíbulas triplas dotadas de glândulas de veneno. A peçonha também pode ser encontrada na bainha intertegumentar sobre a superfície espinhenta externa de algumas espécies. O veneno contém componentes tóxicos, incluindo glicosídeos esteroides, hemolisinas, proteases, serotonina e substâncias colinérgicas. O contato com o aparelho de veneno provoca de imediato lesões intensamente dolorosas. Um ou mais espinhos penetrando uma articulação podem causar sinovite que, ao longo do tempo, evolui para artrite se os espinhos se mantiverem na ou próximos da articulação. Se múltiplos espinhos penetrarem a pele, o paciente pode evoluir com sintomas sistêmicos, incluindo náusea, vômitos, dormência, paralisia muscular e desconforto respiratório. Foi descrita reação de hipersensibilidade 7 a 10 dias após a resolução dos sintomas primários.

A parte afetada deve ser imersa imediatamente em água quente de acordo com a tolerância (até 45°C). As pedicelárias devem ser removidas mediante raspagem para interromper o envenenamento. Os espinhos enterrados e ainda acessíveis devem ser removidos, mas podem se quebrar e permanecer na vítima. O pigmento residual da superfície de um espinho que permaneça após sua remoção pode simular um espinho retido, mas não tem qualquer consequência. A radiografia ou a ressonância magnética (RM) dos tecidos moles podem confirmar a presença de espinhos retidos, o que determina o encaminhamento para tentativa de remoção cirúrgica caso estejam próximos de estruturas vitais (p. ex., articulações, feixes neurovasculares). Os espinhos retidos podem causar a formação de granulomas passíveis de excisão ou de injeção intralesional com hexacetonido de triancinolona (5 mg/mL). A artrite granulomatosa crônica das articulações interfalângicas proximais tem sido tratada com sinovectomia e remoção do tecido de granulação. A ablação com *laser* de érbio-YAG tem sido empregada para destruir numerosos espinhos de ouriço-do-mar enterrados no pé e identificados visualmente na superfície sem causar necrose térmica dos tecidos adjacentes. Observou-se a ocorrência de pneumonia eosinofílica ou de neuropatias locais e difusas, separadamente, após penetração de múltiplos espinhos do ouriço do Mar Negro (supostamente espécies de *Diadema*). A fisiopatologia desse fenômeno ainda não foi determinada.

Estrelas-do-mar A coroa-de-espinhos *Acanthaster planci* produz uma peçonha no tecido glandular sob a epiderme, a qual é liberada por meio de sua superfície espinhosa **(Fig. 474.5)**. A penetração na pele produz dor, sangramento e edema local, em geral com remissão em 30 a 180 minutos. Penetrações múltiplas podem resultar em reações como paralisia muscular local; fragmentos retidos podem causar lesões granulomatosas e sinovite. Também houve relato de um caso com elevação das enzimas hepáticas após envenenamento por *A. planci*. Os indivíduos afetados são beneficiados por terapia de imersão em água quente, anestesia local, limpeza da ferida e possível exploração para retirada do material estranho.

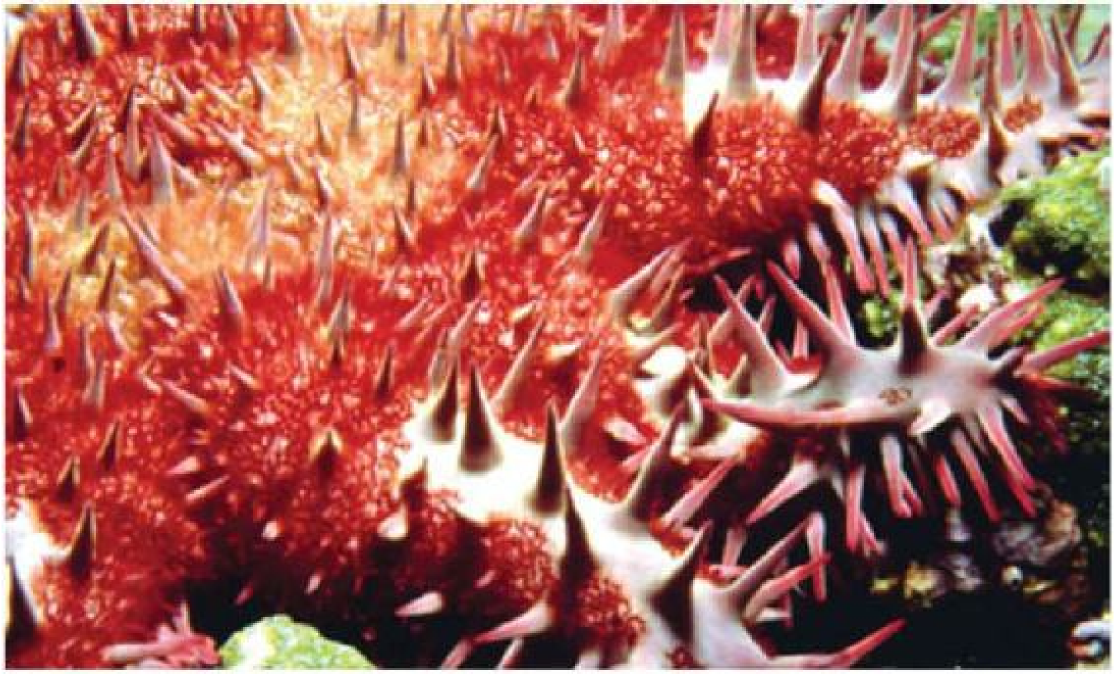

Figura 474.5 Espinhos da estrela-do-mar coroa-de-espinhos (*Acanthaster planci*). *(Cortesia de Paul Auerbach, com autorização.)*

Pepinos-do-mar Os pepinos-do-mar produzem a holoturina (uma toxina líquida semelhante à cantarina) nas paredes do seu corpo. Essa toxina é concentrada nos tentáculos que são projetados quando o animal é ameaçado. Sob a água, a holoturina induz dermatite de contato mínima, mas pode causar irritação significativa na córnea e conjuntiva. Uma reação intensa pode causar cegueira. A pele deve ser desintoxicada com ácido acético a 5% (vinagre), papaína ou álcool isopropílico. O olho deve ser anestesiado com uma ou duas gotas de proparacaína a 0,5% e irrigado com 100 a 250 mL de soro fisiológico, ocorrendo subsequente exame com lâmpada de fenda para identificar lesão de córnea.

Conídeos Os conídeos utilizam dentes destacáveis em forma de dardos para injetar as conotoxinas na presa, induzindo tetania seguida por paralisia. Em manipuladores desavisados, a picada resulta em feridas pontuais ardentes seguidas por isquemia, cianose e dormência locais. Também foram comprovados disfagia, síncope, disartria, ptose, borramento da visão e prurido. Alguns envenenamentos induzem paralisia levando à insuficiência respiratória, coma e morte. Não há antiveneno. Imobilização com pressão (ver “Polvos”, adiante), compressas de água quente e anestésicos locais foram usados empiricamente com sucesso. A ferida deve ser inspecionada quanto à presença de corpo estranho. Recomendou-se o uso de edrofônio para tratamento da paralisia caso o teste com anticolinesterase (Tensilon) seja positivo.

Polvos Ocorreram envenenamentos graves e mortes após mordeduras por polvos australianos de anéis azuis *(Octopus maculosus* e *O. lunulata*). Embora esses animais raramente ultrapassem 20 cm de comprimento, seu veneno contém uma neurotoxina potente (maculotoxina), que inibe a transmissão nervosa periférica por meio de bloqueio da condutância do sódio. Alguns minutos após envenenamento grave, ocorre dormência oral e facial, a qual evolui rapidamente para paralisia flácida total, incluindo insuficiência dos músculos respiratórios. Imediatamente após o envenenamento, deve-se aplicar curativo de pressão-imobilização circunferencial de 15 cm de largura sobre uma gaze (cerca de 7 × 7 × 2 cm) que é colocada diretamente sobre a lesão. O curativo deve ser aplicado com pressão venolinfática, com preservação dos pulsos arteriais distais. O membro deve, então, ser imobilizado. Após transporte da vítima ao pronto-socorro mais próximo, a bandagem pode ser liberada. Como não há antídoto e a imunoterapia passiva (anticorpos IgG de coelhos) se mostrou efetiva apenas contra a tetrodotoxina em camundongos, o tratamento é de suporte. Os pacientes com insuficiência respiratória talvez necessitem de ventilação mecânica. Com ventilação assistida, a vítima pode permanecer consciente, embora totalmente paralisada. Mesmo nos envenenamentos graves, muitas vezes ocorre recuperação significativa em 4 a 10 horas, embora a recuperação total exija 2 a 4 dias. Sequelas são incomuns, exceto aquelas relacionadas com hipoxia.

VERTEBRADOS

Assim como para todas as lesões perfurantes, há necessidade de primeiros socorros. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de infecção local por espécies marinhas de *Vibrio* e pela *Aeromonas hydrophila* da água-doce, além de outras "bactérias aquáticas," particularmente quando espículas e espinhos permanecerem incrustados.

Arraia Uma lesão causada por arraia é, ao mesmo tempo, um envenenamento e uma ferida traumática. Foi observada a ocorrência de penetração torácica e cardíaca, laceração de vasos sanguíneos importantes e síndrome de compartimento. O veneno, que contém serotonina, 5′-nucleotidase e fosfodiesterase, causa dor imediata e intensa que pode perdurar por até 48 horas. A ferida é muito dolorosa (com a dor chegando ao máximo dentro de 30 a 60 minutos e durando até 48 horas), com frequência adquire uma aparência isquêmica e cicatriza precariamente, com tumefação dos tecidos moles adjacentes e incapacidade prolongada. Os efeitos sistêmicos incluem fraqueza, diaforese, náusea, vômitos, diarreia, arritmias, síncope, hipotensão, cãibras musculares, fasciculações, paralisia e (em casos raros) morte. Em razão de diferenças nas toxinas presentes nos tecidos que recobrem o ferrão, as arraias de água-doce podem causar lesões mais graves do que as arraias marinhas.

Peixe-escorpião A designação *peixe-escorpião* compreende os membros da família

Scorpaenidae e inclui não apenas o peixe-escorpião, mas também o peixe-leão e o peixe-pedra. Um veneno complexo com toxicidade neuromuscular é liberado por meio de 12 ou 13 espinhas dorsais, duas pélvicas e três anais. Em geral, a ferroada de um peixe-pedra é considerada a mais grave (grave a potencialmente fatal); a do peixe-escorpião é tida como de gravidade intermediária; e a do peixe-leão, como a menos grave. Assim como a da arraia, a ferroada de um peixe-escorpião provoca dor imediata e intensa. A dor decorrente de envenenamento por peixe-pedra pode durar vários dias. As manifestações sistêmicas das ferroadas por peixe-escorpião assemelham-se àquelas do envenenamento por arraia, mas podem ser mais pronunciadas, em especial no caso de uma ferroada por peixe-pedra, que pode causar necrose local grave além de falência de órgão vital. Os raros casos fatais após envenenamento por peixe-pedra costumam ocorrer em 6 a 8 horas. Há um antiveneno para peixe-pedra comercialmente disponível.

Outros peixes Três espécies de bagres marinhos – *Plotosus lineatus* (o bagre oriental), *Bagre marinus* (o bagre-bandeira) e *Galeichthys felis* (o bagre marinho comum) –, bem como várias espécies de bagres de água-doce, são capazes de ferroar humanos. O veneno é liberado por uma única espinha dorsal e duas espinhas peitorais. Clinicamente, uma ferroada de bagre é comparável àquela de uma arraia, embora o envenenamento por bagres marinhos seja, em geral, mais grave do que aquele provocado por bagre de água-doce. O peixe-cirurgião (peixe-doutor, barbeiro), o peixe-aranha, o peixe-rato e os tubarões cornudos (ou corníferos) venenosos (*Heterodontus francisci*) também já envenenaram humanos.

Ornitorrinco O ornitorrinco é um mamífero venenoso. O macho possui um esporão em cada membro oculto; o esporão está ligado a uma glândula produtora de peçonha no interior do segmento superior da coxa. A penetração na pele causa edema de tecidos moles e dor que pode durar dias ou semanas. O tratamento é de suporte, e a terapia com água quente não parece beneficiar as vítimas.

TRATAMENTO FERROADAS DE VERTEBRADOS MARINHOS

As picadas de todos os vertebrados marinhos são tratadas de modo semelhante. Exceto pelo peixe-pedra e por envenenamentos graves por peixes-escorpião (ver adiante), não se dispõe de antiveneno. A parte afetada deve ser imersa imediatamente em água quente não escaldante (45°C) durante 30 a 90 minutos, ou até que haja alívio significativo da dor. A dor recorrente pode responder a tratamentos repetidos com água quente. A crioterapia é contraindicada, e não há dados que corroborem o uso de anti-histamínicos ou corticosteroides. Os opiáceos ajudam a aliviar a dor, assim como a infiltração local da ferida ou o bloqueio nervoso regional com lidocaína a 1%, bupivacaína a 0,5% e bicarbonato de sódio misturados em uma proporção de 5:5:1. Após imersão e administração do anestésico, a ferida deve ser explorada e desbridada. A radiografia (em especial RM) pode ser útil para a identificação de corpos estranhos. Após exploração e desbridamento, a ferida deve ser vigorosamente irrigada com água esterilizada, soro fisiológico ou solução de iodopovidona a 1% mornos. O sangramento geralmente pode ser controlado por pressão local mantida durante 10 a 15 minutos. Em geral, as feridas devem ser deixadas abertas para cicatrização por segunda intenção ou tratadas por fechamento primário tardio. A imunização contra tétano deve ser atualizada. Deve-se considerar antibioticoterapia para as feridas graves e para o envenenamento de hospedeiros imunocomprometidos. A antibioticoterapia inicial deve dar cobertura às espécies de *Staphylococcus* e de *Streptococcus*. Se a vítima estiver imunocomprometida, se a ferida for suturada e não for mínima, ou se ocorrer infecção, a cobertura antibiótica deve ser ampliada para alcançar as espécies de *Vibrio*. Nas feridas associadas à água-doce, as espécies de *Aeromonas* merecem igual preocupação.

ABORDAGEM AO PACIENTE:

Envenenamento por animais marinhos

É conveniente estar familiarizado com a fauna marinha local e reconhecer os padrões de lesão.

Uma grande perfuração ou laceração irregular (em especial no membro inferior), que é mais dolorosa do que se esperaria pelo seu tamanho e sua configuração, tende a ser um envenenamento por arraia. Perfurações menores, conforme descrito antes, representam a ação de ouriço-do-mar **(Fig. 474.6)** ou estrela-do-mar. As pedras de coral causam escoriações grosseiras e, em raros casos, lacerações ou feridas puntiformes.

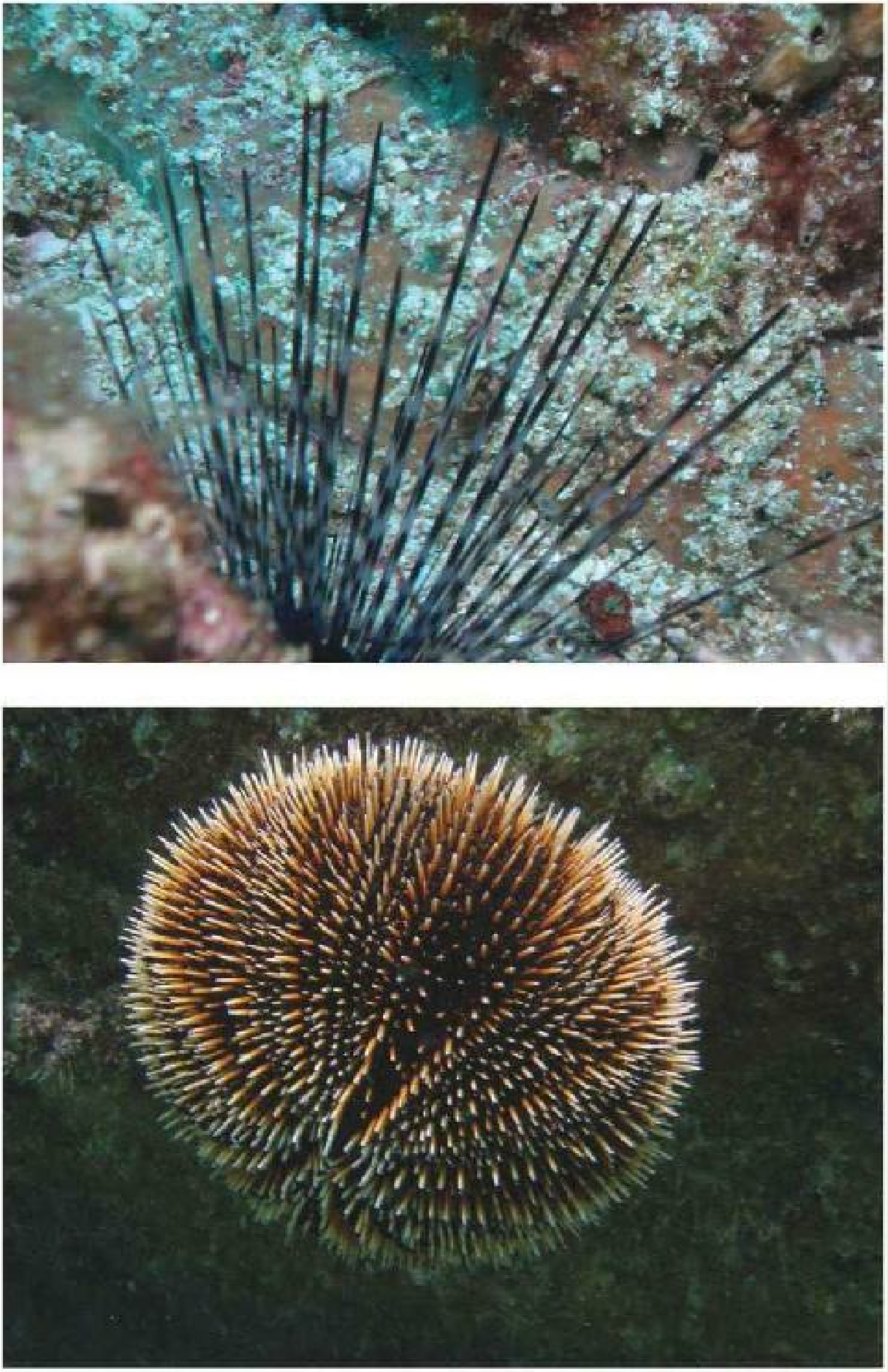

FIGURA 474.6 Ouriços-do-mar. *(Cortesia do Dr. Paul Auerbach, com autorização.)*

As picadas por celenterados (invertebrados marinhos) às vezes criam padrões cutâneos diagnósticos. Um exantema urticariforme difuso sobre a pele exposta às vezes indica exposição a hidroides fragmentados ou a larvas de anêmonas. Um padrão de impressão linear, semelhante a uma chicotada, surge onde um tentáculo de água-viva entrou em contato com a pele. No caso da temível vespa do mar do Pacífico (*Chironex fleckeri*), o aspecto em hachura cruzada, seguido em poucas horas pelo desenvolvimento de coloração púrpura escura, é prenúncio de necrose cutânea. O aspecto crestado pode ser produzido por medicamentos à base de sal de alumínio aplicados à ferida. O contato com o coral-de-fogo causa dor imediata e irritação cutânea avermelhada e tumefeita no padrão de contato, impressão semelhante, porém com aspecto mais grave do que a deixada pela exposição a um hidroide espiculado intacto. A erupção em banhistas causada por águas-vivas de dedal e larvas de anêmonas pode produzir um exantema difuso, o qual consiste em aglomerados de máculas eritematosas ou pápulas elevadas e é acompanhada de prurido intenso **(Fig. 474.7)**. As esponjas tóxicas criam um exantema avermelhado em queimação e doloroso na pele exposta, que pode formar vesículas e, mais tarde, descamar. Como praticamente todas as agressões por animais marinhos provocam as sequelas da inflamação, o eritema local, o edema e a adenopatia são bastante inespecíficos.

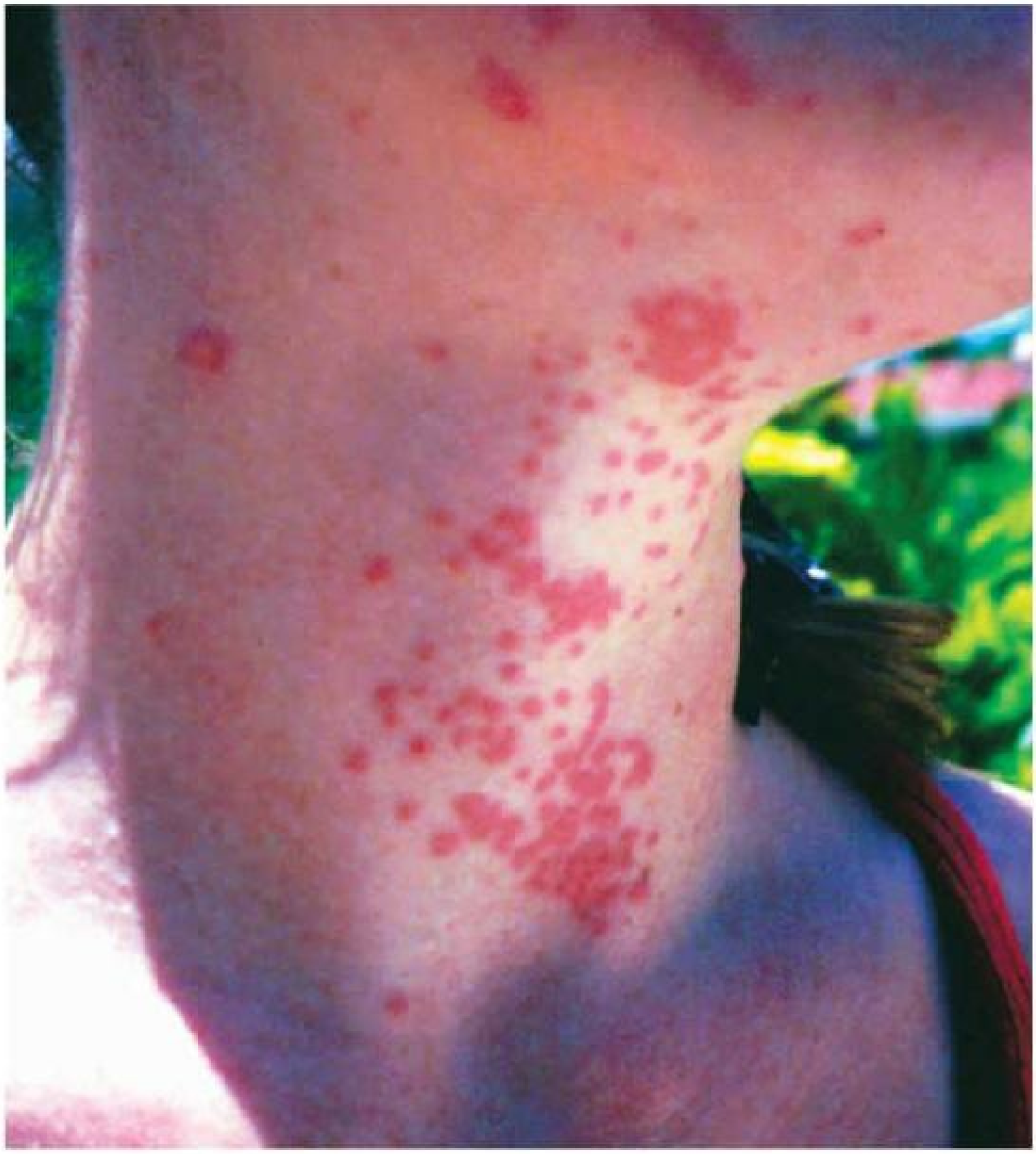

FIGURA 474.7 ***Rash* típico de erupção em banhistas** causada por águas-vivas de dedal e larvas de anêmonas.

FONTES DE ANTIVENENOS E OUTRAS FORMAS DE ASSISTÊNCIA

Nos Estados Unidos, a melhor maneira de localizar um antiveneno específico é entrar em contato com um centro regional de controle de intoxicação e solicitar ajuda.[1] A Divers Alert Network, uma organização sem fins lucrativos concebida para auxiliar na assistência a mergulhadores feridos, também pode ajudar no tratamento de lesões por animais marinhos. O contato pode ser feito pela internet em *www.diversalertnetwork.org*. Um antiveneno para envenenamento por vespa do mar do Pacífico (*C. fleckeri)* e outro para o do peixe-pedra (e para envenenamento grave por peixe-escorpião) são fabricados na Austrália pelos Commonwealth Serum Laboratories (CSL, *www.csl.com.au*). Ao administrar o antiveneno para a vespa do mar do Pacífico, o tempo é um fator essencial. Em caso de descompensação cardíaca ou respiratória, deve-se administrar no mínimo uma ampola e até seis ampolas consecutivamente por via IV, de preferência diluídas na proporção de 1:10 em soro fisiológico. Para envenenamento por peixe-pedra (ou em caso grave por peixe-escorpião), administra-se uma ampola do antiveneno específico por via IM para cada duas perfurações, até o máximo de três ampolas.

ENVENENAMENTOS POR ANIMAIS MARINHOS

CIGUATERA

Epidemiologia e patogênese A ciguatera é a intoxicação alimentar não bacteriana associada ao consumo de peixes mais comum nos Estados Unidos; a maioria dos casos ocorre na Flórida e no Havaí, embora, com a importação e distribuição de peixes em todo o país, todos os médicos devam estar familiarizados com a ciguatera. A intoxicação envolve quase exclusivamente peixes marinhos tropicais e semitropicais de recifes de corais comuns no oceano Índico, no sul do Pacífico e no mar do Caribe. As estimativas globais predizem que 20.000 a 50.000 indivíduos serão afetados por essa intoxicação anualmente. Mais de 400 peixes diferentes foram associados à ciguatera, mas 75% das intoxicações envolvem peixes de recifes como barracuda, vermelho, moreia ou garoupa. A toxina ciguatera é produzida por microalgas de águas oceânicas quentes do gênero *Gambierdiscus toxicus*, cujo consumo por peixes permite seu acúmulo ao longo da cadeia alimentar. São encontradas três ciguatoxinas principais na carne e nas vísceras de peixes ciguatéricos: CTX 1, 2 e 3. Pesquisas recentes sugerem que a CTX-1 ative astrócitos e a astróglia. Ademais, o TRPV1, um canal de cátions não seletivo expresso em neurônios nociceptivos, talvez participe dos distúrbios neurológicos singulares observados na intoxicação por ciguatera. A maioria das ciguatoxinas, se não todas elas, não são afetadas por congelamento-dessecamento, calor, frio e ácido gástrico. Nenhuma das toxinas afeta o odor, a coloração ou o gosto do peixe. Os métodos de cozimento podem alterar as concentrações relativas das várias toxinas.

Manifestações clínicas Os sintomas podem surgir 15 a 30 minutos após a ingestão e normalmente dentro de 2 a 6 horas. Os sintomas aumentam em gravidade nas 4 a 6 horas seguintes. A maioria das vítimas desenvolve sintomas nas 12 horas seguintes à ingestão, e praticamente todas nas primeiras 24 horas. Os mais de 150 sinais e sintomas relatados incluem aqueles mostrados no **Quadro 474.3**. Diarreia, vômitos e dor abdominal costumam surgir em 3 a 6 horas após a ingestão de um peixe ciguatóxico. Os sintomas podem persistir por 48 horas para, em seguida, geralmente regredirem (mesmo sem tratamento). Um sintoma patognomônico é a inversão da percepção de calor e frio, que surge em algumas pessoas depois de 3 a 5 dias e que pode perdurar por vários meses. As reações mais graves tendem a ocorrer em indivíduos previamente atingidos pela doença. As pessoas que ingeriram carne de peixe-papagaio (escaritoxina) podem desenvolver envenenamento por ciguatera clássico, bem como uma síndrome de “segunda fase” (com retardo de 5 a 10 dias) formada por desequilíbrio, ataxia locomotora, dismetria e tremor em repouso ou cinético. Essa síndrome pode persistir por 2 a 6 semanas.

Diagnóstico O diagnóstico diferencial da ciguatera inclui envenenamento paralítico por moluscos, meningite eosinofílica, botulismo tipo E, intoxicação por inseticidas organofosforados, intoxicação por tetrodotoxina e hiperventilação psicogênica. Na atualidade, o diagnóstico de envenenamento por ciguatera é estabelecido em bases clínicas, visto que não existe exame laboratorial rotineiro que possa ser utilizado para detectar a ciguatoxina no sangue humano. Dispõe-se de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas para ciguatoxinas, porém seu valor clínico é limitado, visto que a maioria das instituições de assistência à saúde não dispõe do equipamento necessário para realizar o teste. Um imunoensaio enzimático ou um radioimunoensaio para ciguatoxina podem ser utilizados para testar pequenas porções do peixe suspeito, porém até mesmo esses testes podem não detectar a quantidade muito pequena de toxina (0,1 ppb) necessária para tornar tóxica a carne do peixe. Um ensaio recente de neuroblastoma talvez seja suficientemente sensível para detectar pequenas quantidades da toxina, mas não está disponível para uso clínico.

QUADRO 474.3 **SINAIS E SINTOMAS REPRESENTATIVOS DA INTOXICAÇÃO POR CIGUATERA**

Sistema	Sinais/sintomas
Gastrintestinal	Dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia
Neurológico	Parestesias, prurido, dormência ou queimação na língua e na garganta, sensação de “efervescência” ao engolir, odontalgia ou disestesia dental, disfagia, tremor, fasciculações, atetotse, meningismo, afonia, ataxia, vertigem, dor e perda de força em membros inferiores, borramento da visão, cegueira transitória, hiporreflexia, crises convulsivas, coma
Dermatológico	Conjuntivite, exantema maculopapular, vesículas cutâneas, dermatografismo
Cardiovascular	Bradicardia, bloqueio da condução cardíaca, hipotensão, insuficiência respiratória central[a]
Outros	Calafrio, disúria, dispneia, dispareunia, fraqueza, fadiga, congestão e secura nasal, insônia, sialorreia, diaforese, cefaleia, artralgias, mialgias

[a] Taquicardia e hipertensão arterial podem ocorrer após bradicardia e hipotensão transitórias potencialmente graves. A morte é rara.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO POR CIGUATERA

O tratamento é de suporte e baseia-se nos sintomas. A náusea e os vômitos podem ser controlados com antieméticos, como a ondansetrona (4 a 8 mg IV). Xarope de ipecacuanha e carvão ativado não são recomendados para os casos de ciguatera. A hipotensão pode exigir a administração de soluções cristaloides IV e, em raros casos, de um agente pressor. As bradiarritmias que levam a insuficiência cardíaca e hipotensão geralmente respondem de modo satisfatório à atropina (0,5 mg IV, até 2 mg). Talvez haja necessidade de terapia cardiovascular específica combinando reposição de volume e vasopressor. Banhos frios ou a administração de hidroxizina (25 mg via oral [VO], a cada 6 a 8 horas) podem aliviar o prurido. Foi relatado que a amitriptilina (25 mg VO, 2x/dia) alivia o prurido e as disestesias. Em três casos que não responderam à amitriptilina, a tocainida pareceu ser eficaz. A nifedipina tem sido usada para tratar a cefaleia e a deficiência circulatória a fim de prevenir hipotensão, mas apenas após a fase inicial aguda da intoxicação. A infusão IV de manitol pode ser benéfica nos casos moderados a graves de pacientes com boa distribuição de volumes, em especial para alívio dos sintomas neurológicos ou cardiovasculares inquietantes, embora a eficácia desse tratamento tenha sido contestada e não tenha sido definitivamente comprovada. No início, a infusão é administrada na dose de 1 g/kg/dia durante 45 a 60 minutos na fase aguda (do 1º ao 5º dia). Se houver melhora dos sintomas, pode-se administrar uma segunda dose em 3 a 4 horas e uma terceira no dia seguinte. É necessário ter cuidado para evitar a desidratação no paciente tratado. O mecanismo do benefício desse tratamento em caso de intoxicação por ciguatera consiste, talvez, na sua ação indutora de perda hiperosmótica de água, que reverte o edema das células de Schwann induzido pela ciguatoxina. O manitol também pode atuar de algum modo como “depurador de hidroxilas” ou inibir competitivamente a ciguatoxina na membrana celular.

Durante a fase de recuperação do envenenamento por ciguatera, a vítima deve excluir da dieta os seguintes alimentos durante seis meses: peixe (fresco ou em conserva), molhos de peixe, moluscos, molhos de moluscos, bebidas alcoólicas, nozes e óleos de nozes. O consumo de peixe em regiões endêmicas de ciguatera deve ser evitado. Todos os peixes grandes de qualquer espécie predatória de recifes devem ser considerados suspeitos de abrigar a ciguatoxina. Moreias e vísceras de peixes marinhos tropicais nunca devem ser consumidas.

INTOXICAÇÃO DIARREICA POR MOLUSCOS[2]

A intoxicação diarreica por moluscos ocorre com o consumo de moluscos produtores de doença diarreica. O primeiro incidente suspeito, ocorrido na Holanda em 1961, foi seguido por surtos no Japão, nos Estados Unidos, no Reino Unido e, recentemente, na China. Os agentes causadores são os compostos lipofílicos ácido ocadaico e dinofisistoxinas, que inibem as proteínas serina-treonina fosfatases com consequente acúmulo proteico e secreção persistente de líquido nas células intestinais produzindo diarreia. Os moluscos adquirem essas toxinas alimentando-se de dinoflagelados, em particular dos gêneros *Dinophysis* e *Prorocentrum*.

Os sintomas são diarreia, náusea, vômitos e calafrios. A instalação ocorre em 30 minutos a 12 horas. O quadro geralmente é autolimitado; a maioria dos pacientes se recupera em 3 ou 4 dias, e poucos necessitam de tratamento hospitalar. O tratamento é de suporte e baseado em hidratação. As toxinas podem ser detectadas em amostras do alimento por meio de um bioensaio com camundongos, um imunoensaio e detecção fluorométrica por cromatografia líquida de alto desempenho com detecção por fluorescência (HPLC-FLD).

INTOXICAÇÃO PARALISANTE POR MOLUSCOS

A intoxicação paralisante por moluscos é induzida pela ingestão de qualquer um de uma variedade de organismos filtradores, sejam eles selvagens ou cultivados, incluindo mariscos, ostras, vieiras, mexilhões, quítons, lapas, estrelas-do-mar e caranguejos de areia. A origem de sua toxicidade é a toxina química que esses organismos acumulam e concentram ao se alimentarem de vários dinoflagelados (p. ex., *Protogonyaulax, Ptychodiscus* e *Gymnodinium*) e protozoários do plâncton. Os organismos unicelulares do fitoplâncton formam a base da cadeia alimentar, e, nos meses quentes de verão, eles “florescem” em águas costeiras temperadas e semitropicais ricas em nutrientes. Nos Estados Unidos, a intoxicação paralisante por moluscos é adquirida principalmente com frutos do mar colhidos no Nordeste, no Noroeste do Pacífico e no Alasca. Essas espécies planctônicas podem liberar quantidades maciças de metabólitos tóxicos na água e causar mortalidade em aves e populações marinhas. As toxinas paralisantes dos moluscos são hidrossolúveis, bem como termoestáveis e ácido-estáveis; não é possível destruí-las apenas com o cozimento. Os frutos do mar contaminados têm aparência, odor e sabor normais. A toxina paralisante de moluscos mais bem caracterizada e identificada com maior frequência é a saxitoxina, cujo nome provém do mexilhão, *Saxidomus giganteus*, do Alasca. A saxitoxina parece bloquear a condutância do sódio, inibindo a transmissão neuromuscular no nível axônico e das membranas musculares. Uma concentração de toxina > 75 μg/100 g de alimento é considerada perigosa para os humanos. Na “maré vermelha” ocorrida em 1972 na Nova Inglaterra, a concentração de saxitoxina em mexilhões azuis ultrapassou 9.000 μg/100 g de alimento.

O início de parestesias intraorais e periorais (notavelmente nos lábios, na língua e nas gengivas) é observado alguns minutos a várias horas após a ingestão de moluscos contaminados, e essas parestesias evoluem rapidamente para acometer o pescoço e a parte distal dos membros. A sensação de formigamento e de queimação transforma-se mais tarde em dormência. Outros sintomas surgem rapidamente e incluem confusão, desequilíbrio, incoordenação, fraqueza, hiper-reflexia, incoerência, disartria, sialorreia, disfagia, sede, diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos, nistagmo, dismetria, cefaleia, diaforese, perda visual, dor torácica e taquicardia. Podem ocorrer paralisia flácida e insuficiência respiratória 2 a 12 horas após a ingestão. Na ausência de hipoxia, a vítima frequentemente mantém-se alerta, porém paralisada. Até 12% dos pacientes morrem.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO PARALISANTE POR MOLUSCOS

O tratamento é de suporte e baseia-se nos sintomas. Se a vítima procurar assistência médica nas primeiras horas após a ingestão da toxina, deve-se esvaziar o estômago por lavagem gástrica para, em seguida, proceder à irrigação com 2 L (em alíquotas de 200 mL) com solução de bicarbonato de sódio a 2%; não foi comprovado que essa intervenção seja benéfica, mas ela está baseada no conceito de que a acidez gástrica aumenta a potência da saxitoxina. Como o desconforto respiratório pode ter início rápido, não se aconselha a indução de vômitos. A administração de carvão ativado (50 a 100 g) e de um catártico (sorbitol, 20 a 50 g) justifica-se em termos empíricos, considerando que se acredita que essas toxinas de moluscos ligam-se bem ao carvão. Alguns autores desaconselham a administração de soluções à base de magnésio (p. ex., certos catárticos), chamando a atenção para o fato de que a hipermagnesemia pode contribuir para a supressão da condução nervosa.

O problema mais grave é a paralisia respiratória. A vítima deve ser rigorosamente observada em ambiente hospitalar no mínimo por 24 horas, com atenção a indícios de dificuldade respiratória. Com o reconhecimento imediato de insuficiência ventilatória, a intubação endotraqueal e a ventilação assistida previnem lesão anóxica miocárdica e cerebral. Se o paciente sobreviver às primeiras 18 horas, o prognóstico é bom para recuperação total.

Na clínica diária, ainda não se dispõe de um ensaio sérico humano direto para identificar a toxina responsável pelo envenenamento paralisante por moluscos; o bioensaio com camundongos amplamente usado pode ser substituído por um bioensaio de cultura tecidual automatizado. Um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) policlonal para dosar toxinas específicas está em fase de desenvolvimento, assim como a HPLC-FLD. Ademais, um ensaio de inibição que talvez seja capaz de detectar simultaneamente toxinas paralisantes, diarreicas e amnésticas de moluscos está sendo pesquisado.

INTOXICAÇÃO POR ÁCIDO DOMOICO (INTOXICAÇÃO AMNÉSTICA POR MOLUSCOS)

No final de 1987, no leste do Canadá, um surto de sintomas gastrintestinais e neurológicos (envenenamento amnéstico por moluscos) foi documentado em pessoas que haviam consumido mexilhões, os quais se descobriu estarem contaminados com ácido domoico. Nesse surto, a fonte da toxina foi *Nitzschia pungens*, uma diatomácea ingerida pelos mexilhões. Desde o surto canadense, essa toxina foi encontrada em moluscos nos Estados Unidos, no Reino Unido e na Espanha. Em 1991, uma epidemia de envenenamento por ácido domoico no estado de Washington foi atribuída ao consumo de mariscos navalha. O ácido domoico, um aminoácido neuroexcitatório, hidrossolúvel, termoestável, cujos análogos bioquímicos são os ácidos caínico e glutâmico, liga-se ao receptor de glutamato de tipo cainato com três vezes mais afinidade do que o ácido caínico, sendo 20 vezes mais potente como toxina. O molusco pode ser testado para a presença de ácido domoico por bioensaio com camundongos e por HPLC. O limite legal para o ácido domoico em moluscos é de 20 partes por milhão.

As alterações observadas nas primeiras 24 horas após a ingestão de mexilhões (*Mytilus edulis*) contaminados incluem excitação, confusão, desorientação e perda de memória. O tempo mediano de início é 5,5 horas. Outros sinais e sintomas proeminentes são cefaleia intensa, náusea, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, soluços, arritmias, hipotensão, convulsões, oftalmoplegia, dilatação das pupilas, piloereção, hemiparesia, mutismo, caretas, agitação, labilidade emocional, coma, secreções brônquicas copiosas e edema pulmonar. O estudo histológico do tecido cerebral obtido em necropsia revelou a presença de necrose neuronal ou perda celular e astrocitose, mais evidente no hipocampo e no núcleo amigdaloide – achados semelhantes aos de animais envenenados com ácido caínico. Vários meses após a intoxicação primária, as vítimas ainda apresentam déficits residuais crônicos de memória e neuronopatia motora ou axonopatia. A parte não neurológica da doença não persiste.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO PELO ÁCIDO DOMOICO

O tratamento é de suporte e baseia-se nos sintomas. Como a neuropatologia pelo ácido caínico parece ser quase inteiramente mediada por convulsões, a ênfase deve estar sobre o tratamento anticonvulsivante e, para tanto, o diazepam é suficientemente efetivo.

INTOXICAÇÃO POR ESCOMBRÍDEOS

A intoxicação por peixes escombrídeos talvez seja o tipo mais comum de intoxicação por frutos do mar em todo o mundo. Segue-se ao consumo de peixes escombrídeos (tipo cavala), que incluem albacora, atum-azul e atum-amarelo; cavalinha; sauro; peixe-agulha; cavala-wahoo; e bonito, assim como peixes não escombrídeos como dourado

(Hawaiian mahimahi, *Coryphaena hippurus*), kahawai, sardinha, marlin, sardinha europeia, anchova, arenque, olhete e salmão oceânico australiano. No nordeste e meio-atlântico dos Estados Unidos, a anchova (*Pomatomus saltatrix*) já foi associada ao envenenamento por escombrídeos. Devido ao grande número de peixes não escombrídeos reconhecidos como escombrotóxicos, a síndrome poderia ser mais apropriadamente denominada *intoxicação pseudoalérgica por peixes*.

Em condições de preservação ou refrigeração inadequadas, a musculatura desses peixes de carne escura ou vermelha sofre decomposição pelas bactérias *Proteus morganii* e *Klebsiella pneumoniae*, com consequente descarboxilação do aminoácido L-histidina em histamina, fosfato de histamina e cloridrato de histamina. Observam-se níveis de histamina de 20 a 50 mg/100 g no peixe tóxico, e > 400 mg/100 g em certas ocasiões. Todavia, é possível que algum outro composto possa ser responsável por essa intoxicação, visto que grandes doses de histamina oral não reproduzem a afecção. Propôs-se que esse agente desconhecido agiria inibindo o metabolismo da histamina, promovendo a desgranulação de mastócitos para liberar histamina endógena, ou como agonista do receptor de histamina. De qualquer modo, a toxina ou as toxinas envolvidas são termoestáveis e não são destruídas pelo cozimento doméstico ou comercial. O peixe acometido costuma ter gosto metálico acentuado ou de pimenta; entretanto, pode parecer normal quanto a aparência, coloração e paladar. Nem todas as pessoas que comem peixe contaminado necessariamente irão adoecer, talvez em razão de distribuição desigual da degradação no peixe.

Os sintomas ocorrem 15 a 90 minutos após a ingestão. Na maioria das vezes os casos são leves, com dormência nos lábios e na boca, desconforto abdominal leve e náusea. A apresentação mais grave e comumente descrita inclui rubor (bem demarcado; intensificado por luz ultravioleta; particularmente evidente em face, pescoço e região superior do tronco), sensação de calor sem aumento da temperatura central, hiperemia conjuntival, prurido, urticária e edema angioneurótico. Essa síndrome pode evoluir com broncospasmo, náusea, vômitos, diarreia, epigastralgia, cólicas abdominais, disfagia, cefaleia, sede, faringite, queimação gengival, palpitação, taquicardia, tontura e hipotensão. Sem tratamento, os sintomas costumam regredir em 8 a 12 horas. Em razão do bloqueio da histaminase do trato gastrintestinal, a reação pode ser mais grave em quem esteja fazendo uso de isoniazida.

TRATAMENTO INTOXICAÇÃO POR PEIXES ESCOMBRÍDEOS

O tratamento visa reverter o efeito da histamina com anti-histamínicos, H-1 ou H-2. Se o broncospasmo for grave, pode-se utilizar um broncodilatador inalado – ou, em circunstâncias raras e extremamente graves, epinefrina injetável. Os glicocorticoides não produzem benefício comprovado. Náusea e vômitos prolongados, capazes de remover a toxina do estômago, podem ser controlados com um antiemético específico, como a ondansetrona ou a proclorperazina. Se os analgésicos convencionais não forem efetivos, a cefaleia persistente relacionada com a intoxicação por escombrídeos talvez responda à cimetidina ou a um anti-histamínico semelhante.

---

1 N. de R.T. No Brasil, o número 08007226001 permite o atendimento por um centro de informação e assistência toxicológica local.

2 N. de R.T. No inglês, *shellfish*, que também inclui outros invertebrados com exoesqueleto usados na culinária.

475

Infestações por ectoparasitas e lesões por artrópodes

Richard J. Pollack, Scott A. Norton

Os ectoparasitas incluem artrópodes e criaturas de outros filos que infestam a pele ou os pelos de animais; os hospedeiros garantem seu sustento e abrigo. Os ectoparasitas podem penetrar ou ultrapassar a superfície da pele do hospedeiro ou fixar-se por meio de aparelhos bucais e tenazes especializadas. Esses organismos podem produzir lesão mecânica, consumir sangue ou nutrientes, induzir reações de hipersensibilidade, inocular toxinas, transmitir patógenos e provocar medo ou repulsa. Os humanos são os hospedeiros únicos ou obrigatórios de muitos tipos de ectoparasitas e servem como hospedeiros facultativos ou paratênicos (acidentais) de muitos outros.

Os artrópodes que são ectoparasitas, ou que causam lesão de outra forma, incluem insetos (como piolhos, pulgas, percevejos, vespas, formigas, abelhas e moscas), aracnídeos (aranhas, escorpiões, ácaros e carrapatos), miriápodes e centopeias. Alguns nematódeos (helmintos), como o ancilóstoma **(Cap. 256)**, são ectoparasitas pelo fato de penetrarem a pele e migrarem por meio dela. Os ectoparasitas encontrados com menor frequência e pertencentes a outros filos incluem os pentastomídeos (vermes em forma de língua) e as sanguessugas.

Os artrópodes também podem causar lesão quando tentam se alimentar de sangue ou quando se defendem mordendo, picando ou injetando peçonha. Diversos aracnídeos (aranhas e escorpiões), insetos (abelhas, vespas, formigas, moscas, percevejos, lagartas e escaravelhos), miriápodes e centopeias produzem malefícios com esses comportamentos. De modo semelhante, alguns ectoparasitas (p. ex., carrapatos, ácaros e pulgas) que normalmente infestam animais não humanos podem ter importância médica. Nos Estados Unidos, as lesões causadas por mordeduras e picadas de artrópodes são tão diversas e variadas que raras vezes é possível identificar com precisão o organismo causador sem um espécime confiável e perícia em taxonomia.

ESCABIOSE

O ácaro da sarna humana, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, é uma causa comum de dermatose pruriginosa, infestando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo em qualquer momento. As fêmeas grávidas do ácaro (comprimento aproximado de 0,3 mm) fazem perfurações superficiais no interior do estrato córneo, depositando três ovos ou menos por dia. Larvas de seis patas sofrem maturação para ninfas de oito patas que se tornam adultas. As fêmeas adultas grávidas emergem na superfície da pele cerca de oito dias depois para então (re)invadir a pele do mesmo ou de outro hospedeiro. As fêmeas recém fertilizadas são transferidas de pessoa a pessoa principalmente pelo contato direto; a transferência é facilitada por fatores como aglomeração, problemas de higiene e sexo com múltiplos parceiros. Em geral, esses ácaros morrem dentro de um dia, aproximadamente, caso não haja contato com o hospedeiro. A transmissão via contato com roupas de cama contaminadas ocorre com frequência muito menor do que se supõe. Nos Estados Unidos, a escabiose é responsável por até 5% das consultas a dermatologistas. Ocorrem surtos em pré-escolas, hospitais, asilos e outras instituições de residência.

O prurido e o exantema associados à escabiose têm origem em uma reação de sensibilidade ao ácaro e às suas secreções e excreções. A infestação inicial de um indivíduo permanece assintomática por até seis semanas quando se inicia o prurido intenso, mas a reinfestação produz reação imediata de hipersensibilidade. As escavações ficam circundadas por infiltrado inflamatório composto por eosinófilos, linfócitos e histiócitos, e subsequentemente surge exantema de hipersensibilidade generalizado em áreas distantes. A imunidade e a escarificação associada limitam a maioria das infestações a menos de 15 ácaros por pessoa. A hiperinfestação com milhares de ácaros, condição conhecida como *escabiose crostosa* (antes conhecida como *escabiose norueguesa*), pode resultar do uso de glicocorticoides, imunodeficiências e doença neurológica e psiquiátrica que limitem o prurido e/ou a reação de escarificação.

O prurido costuma se intensificar à noite e após banhos quentes. Costuma ser difícil encontrar as escavações clássicas pelo fato de serem pouco numerosas e estarem obscurecidas pelas escoriações. As escavações aparecem como linhas escuras na parte superior da epiderme e têm comprimento entre 3 e 15 mm. As lesões da escabiose são mais comuns na superfície volar dos punhos e nos espaços interdigitais. Nos homens, pênis e saco escrotal podem estar envolvidos. Pequenas pápulas e vesículas, muitas vezes acompanhadas por placas eczematosas, pústulas ou nódulos, surgem simetricamente nessas regiões; nas áreas intertriginosas; ao redor da cintura e da cicatriz umbilical; nas axilas; e nas nádegas e parte superior das coxas. Com exceção dos lactentes, face, couro cabeludo, pescoço, palmas e plantas em geral são preservados. A escabiose crostosa frequentemente é confundida com psoríase; ambas são caracterizadas pela presença de crostas ceratóticas espessas disseminadas, placas descamativas e distrofia ungueal. As escavações características não são encontradas na escabiose crostosa, e os pacientes em geral não se coçam, embora a infestação seja altamente contagiosa e responsável por surtos de escabiose clássica em hospitais.

Deve-se considerar a possibilidade de escabiose em pacientes com prurido e lesões cutâneas superficiais, escoriadas, papulovesiculosas e simétricas em locais típicos, particularmente se houver história de contato domiciliar com uma pessoa infestada. As escavações devem ser procuradas e descobertas com uma agulha ou lâmina de bisturi esterilizada, e o material raspado deve ser examinado ao microscópio à procura de ácaros, ovos e pelotas fecais. As biópsias de pele (incluindo biópsia superficial com cianoacrilato), ou o exame de raspados e dermatoscópico das lesões papulovesiculosas, bem como o exame microscópico de fita de celofane transparente retirada das lesões também podem firmar o diagnóstico. Se não for possível identificar ácaros ou ovos, o diagnóstico é feito com base em história de prurido, exame clínico e ligação epidemiológica. Diversas dermatites por outras causas são muitas vezes diagnosticadas erroneamente como escabiose, sobretudo em situações de "surto". A escabiose de outros animais pode causar irritação transitória, mas esses ácaros não residem nem se reproduzem em hospedeiros humanos.

TRATAMENTO ESCABIOSE

O creme de permetrina (5%) é menos tóxico do que as preparações de lindano a 1% e mostra-se efetivo contra infestações resistentes ao lindano. Os escabicidas são aplicados após o banho em uma camada fina por trás das orelhas e do pescoço para baixo – com aplicação meticulosa nos espaços interdigitais e sob as unhas das mãos –, sendo removidos após 8 horas com sabonete e água. O tratamento bem-sucedido da escabiose crostosa requer pré-aplicação de agente ceratolítico, como o ácido salicílico a 6% e, em seguida, de escabicida no couro cabeludo, na face e nas orelhas. Podem ser necessários tratamentos repetidos ou uso sequencial de vários agentes. A ivermectina não está aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de qualquer forma de escabiose, mas a administração de uma dose oral única (200 μg/kg) é efetiva em indivíduos saudáveis nos demais aspectos; os pacientes com escabiose crostosa podem necessitar de duas doses com intervalo de 1 a 2 semanas. Todos os escabicidas aprovados pela FDA necessitam de prescrição médica.

Com um dia de tratamento efetivo, as infestações de escabiose deixam de ser transmissíveis, mas a dermatite de hipersensibilidade pruriginosa, induzida pelos ácaros já mortos e seus produtos remanescentes, frequentemente persiste por semanas. A repetição desnecessária do tratamento com agentes tópicos pode provocar dermatite de contato. Anti-histamínicos, salicilatos e loção de calamina aliviam o prurido durante o tratamento, e os glicocorticoides tópicos são úteis para o prurido que persista após o tratamento efetivo. Para prevenção de reinfestações, as roupas de cama e as vestimentas devem ser lavadas em água quente ou passadas a ferro. Os contactantes íntimos, mesmo quando assintomáticos, devem ser tratados simultaneamente.

MICUINS E OUTROS ÁCAROS PICADORES

Os micuins são larvas de ácaros trombiculídeos (pragas de colheita) que costumam se alimentar em camundongos das planícies ou dos serrados das regiões tropicais e subtropicais e (mais raramente) das regiões temperadas nos meses quentes. Eles residem em vegetações rasteiras e se prendem aos mamíferos hospedeiros passantes. Ao se alimentarem, as larvas secretam saliva com enzimas proteolíticas para criar invaginações em forma de tubo na pele do hospedeiro; esse *estilostoma* permite que o ácaro absorva líquidos corporais. A saliva no estilostoma é altamente antigênica e causa lesões papulosas, papulovesiculosas ou urticariformes excepcionalmente pruriginosas (≤ 2 cm de diâmetro). Nos indivíduos previamente sensibilizados pelos antígenos salivares, as pápulas se desenvolvem horas após a fixação. Enquanto fixados, os ácaros parecem pequenas vesículas vermelhas sobre a pele. Em geral, as lesões formam vesículas e desenvolvem uma base hemorrágica. Contudo, a coçadura sempre destrói o corpo do ácaro. O prurido e a ardência costumam persistir por semanas. A erupção é comum nos tornozelos e nos locais onde a roupa impeça o deslocamento dos ácaros. Os repelentes são úteis para evitar as picadas de micuins.

Muitos tipos de ácaros associados a pássaros e roedores domésticos são particularmente desagradáveis quando invadem lares e mordem pessoas. Na América do Norte, os ácaros de pombos do norte, os ácaros de galinhas, os ácaros de ratos tropicais e os ácaros dos camundongos normalmente alimentam-se em aves domésticas, várias aves canoras ou pequenos mamíferos e são abundantes nos ninhos de seus hospedeiros ou ao redor deles. Após a morte de seus hospedeiros naturais ou quando eles deixam seu ninho, esses ácaros podem invadir o lar dos humanos. Embora os ácaros raramente sejam vistos em razão de seu tamanho, as picadas podem ser dolorosas e pruriginosas. Uma vez confirmados como a causa da irritação, os ácaros associados a roedores e aves são mais bem eliminados com exclusão dos hospedeiros, remoção dos ninhos e limpeza e tratamento dessas áreas com acaricidas apropriados. O *pyemotes* e demais ácaros que infestam grãos, palha, queijo, feno ou outros produtos por vezes provocam episódios semelhantes de erupção cutânea e desconforto e podem produzir uma lesão dermatológica peculiar denominada “sinal do cometa” — uma placa de urticária em forma de estampado.

O diagnóstico das dermatites causadas por ácaros (incluindo aquelas causadas por micuins) baseia-se na confirmação da identidade do ácaro ou na obtenção de história de exposição à fonte dos ácaros. Anti-histamínicos por via oral ou corticosteroides tópicos podem suprimir temporariamente o prurido induzido por ácaros, mas não os eliminam.

PICADAS E PARALISIAS CAUSADAS POR CARRAPATOS

Os carrapatos fixam-se superficialmente à pele e alimentam-se sem provocar dor; o sangue é seu único alimento. Suas secreções salivares são biologicamente ativas e podem produzir reação local, induzir febre e causar paralisia, além de transmitir diversos patógenos. As duas principais famílias são as dos carrapatos duros (*Ixodidae*) e moles (*Argasidae*). Em geral, os carrapatos moles se fixam por < 1 hora, deixando máculas vermelhas. Algumas espécies da África, do oeste dos Estados Unidos e do México causam lesões hemorrágicas dolorosas. Os carrapatos duros são muito mais comuns e transmitem a maior parte das infecções relacionadas com esses ácaros e conhecidas de médicos e pacientes. Os carrapatos duros fixam-se ao hospedeiro e se alimentam por vários dias ou, às vezes, por mais de uma semana. No local da mordida do carrapato duro, formam-se pequenas áreas de enduração, frequentemente pruriginosas, que podem ser circundadas por halo eritematoso. Por vezes, forma-se uma escara necrótica, denominada *tâche noire*. Nódulos crônicos (granulomas persistentes formados a partir da mordedura de carrapatos) podem ter vários centímetros de diâmetro e persistir por meses após a retirada do carrapato sugador. Esses granulomas podem ser tratados com glicocorticoide intralesional ou excisão cirúrgica. A febre induzida pelo carrapato, não associada à transmissão de qualquer patógeno, frequentemente é acompanhada por cefaleia, náusea e mal-estar, mas em geral regride em 36 horas ou menos após a remoção dos carrapatos.

Acredita-se que a paralisia associada ao carrapato, uma paralisia flácida aguda ascendente que se parece com a síndrome de Guillain-Barré, seja causada por uma ou mais toxinas capazes de bloquear a transmissão neuromuscular e reduzir a condução nervosa. Essa complicação rara tem ocorrido após a picada de mais de 60 tipos de carrapatos, embora, nos Estados Unidos, os carrapatos do cão e da madeira (*Dermacentor* spp.) estejam mais envolvidos. A fraqueza se inicia simetricamente nos membros inferiores nos primeiros seis dias após a fixação do carrapato e ascende de modo simétrico por vários dias, podendo culminar em paralisia completa dos membros e dos nervos cranianos. Os reflexos tendíneos profundos estão reduzidos ou abolidos, porém o exame sensitivo e os achados da punção lombar são caracteristicamente normais. Em geral, a remoção do carrapato resulta em melhora rápida no decorrer de algumas horas e em recuperação completa após vários dias, embora o quadro do paciente possa continuar a piorar por um dia inteiro. Se o carrapato não for removido, podem ocorrer disartria, disfagia e, por fim, morte em consequência de aspiração ou paralisia respiratória. O diagnóstico depende do achado do carrapato, que frequentemente está escondido sob os cabelos no couro cabeludo. Um antissoro contra a saliva do *Ixodes holocyclus*, a causa habitual da paralisia do carrapato na Austrália, reverte de maneira efetiva a paralisia causada por esses carrapatos.

A remoção dos carrapatos duros nas primeiras 36 horas após a sua fixação quase sempre impede a transmissão dos agentes da doença de Lyme, babesiose, anaplasmose e erliquiose, embora diversos vírus transportados pelos carrapatos possam ser transmitidos mais rapidamente. Os carrapatos devem ser retirados por tração usando uma pinça aplicada firmemente ao redor do ponto de fixação na boca do carrapato. O manuseio cuidadoso (para evitar a ruptura dos carrapatos) e o uso de luvas podem prevenir a contaminação acidental pelos patógenos contidos nos líquidos dos carrapatos. O uso de curativo oclusivo, calor ou outras substâncias (na tentativa de induzir o carrapato a se soltar) apenas retardam a remoção do carrapato. Após a soltura, o local de fixação deve ser desinfetado. As partes bucais do carrapato algumas vezes permanecem na pele, mas geralmente são eliminadas em poucos dias sem necessidade de excisão. Embora gerem alguma controvérsia, as diretrizes atuais do Centers for Disease Control and Prevention sugerem que, em vez de aguardar o início do eritema migratório, os resultados dos testes do carrapato ou a soroconversão para antígenos diagnósticos de doença de Lyme, justifica-se a administração profilática de uma dose única por via oral de doxiciclina (200 mg) nas 72 horas seguintes à remoção do carrapato em adultos nos quais se acredita tenham sido picados pelo carrapato-de-cervo **(Fig. 475.1)** nas áreas endêmicas para doença de Lyme, entre Maryland e Maine e em Wisconsin e Minnesota.[1]

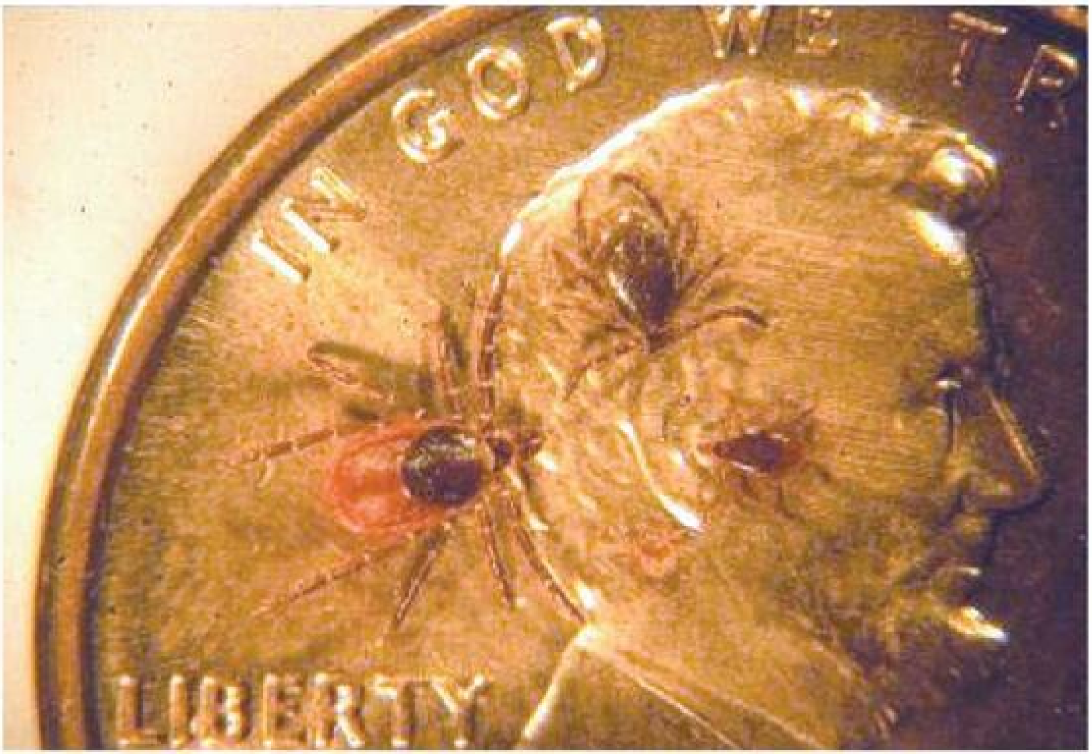

FIGURA 475.1 Carrapatos-de-cervo (*Ixodes scapularis*, carrapatos de patas negras) em uma moeda de 1 centavo de dólar norte-americano: larva (*abaixo da*

orelha), ninfa (*à direita*), macho adulto (*em cima*) e fêmea adulta (*à esquerda*).

INFESTAÇÃO POR PIOLHOS (PEDICULOSE E PTIRÍASE)

As ninfas e os adultos das três espécies de piolhos humanos alimentam-se pelo menos 1 vez ao dia, ingerindo exclusivamente sangue humano. Os piolhos-da-cabeça (*Pediculus capitis*) infestam principalmente o couro cabeludo; os piolhos-do-corpo (*Pediculus humanus*) infestam a roupa; e os piolhos púbicos ou chatos (*Pthirus pubis*), principalmente os pelos púbicos. A saliva dos piolhos provoca uma erupção pruriginosa morbiliforme ou de tipo urticária em alguns indivíduos sensibilizados. As fêmeas dos piolhos-da-cabeça e púbicos fixam firmemente seus ovos (lêndeas) nos pelos, enquanto as fêmeas dos piolhos-do-corpo fazem o mesmo nas roupas, em particular nos fios ao longo das costuras. Após cerca de 10 dias de desenvolvimento, as ninfas eclodem. Os ovos vazios podem se manter fixados por meses depois disso.

Na América do Norte, os piolhos-da-cabeça infestam cerca de 1% das crianças no Ensino Fundamental. Os piolhos-da-cabeça são transmitidos principalmente pelo contato direto da cabeça de uma pessoa com a cabeça de outra, mais do que por fômites (como uso compartilhado de boné, roupa de cama, escova de cabelo ou outros objetos de toucador). A infestação crônica por piolhos-da-cabeça tende a ser assintomática. O prurido, explicado principalmente por hipersensibilidade do indivíduo à saliva dos piolhos, costuma ser transitório e leve. Os piolhos-da-cabeça removidos de uma pessoa não resistem à dessecação e inanição e morrem em cerca de um dia. Os piolhos-da-cabeça não servem de vetor natural para qualquer patógeno.

Os piolhos-do-corpo permanecem na roupa, exceto quando estão se alimentando e, em geral, morrem em cerca de dois dias ou menos se forem separados de seu hospedeiro. Na maioria dos países ocidentais, os piolhos-do-corpo costumam ser encontrados em uma pequena proporção de indigentes, mas podem se tornar crescentemente prevalentes após mudanças drásticas associadas a desastres naturais ou causados pelo humano, quando vítimas desabrigadas mantêm contato próximo com indivíduos infestados com quem passam a compartilhar acomodações. Os piolhos-do-corpo são adquiridos pelo contato direto ou uso compartilhado de roupas pessoais e de cama infestadas. Esses piolhos são vetores para os agentes do tifo epidêmico **(Cap. 211)**, da febre recorrente transmitida por piolhos **(Cap. 209)** e da febre das trincheiras **(Cap. 197)**. As lesões pruriginosas causadas por suas picadas são particularmente comuns ao redor do pescoço. As infestações crônicas resultam em hiperpigmentação pós-inflamatória e espessamento da pele, sendo conhecidas como *doença dos moradores de rua*.

O piolho púbico ou chato é transmitido principalmente pelo contato sexual. Esses piolhos ocorrem predominantemente nos pelos púbicos e, com menor frequência, nos axilares ou faciais, incluindo os cílios. Crianças e adultos podem adquirir os piolhos púbicos pelo contato sexual ou contato íntimo não sexual. Nos locais das picadas, os pacientes desenvolvem máculas azuladas intensamente pruriginosas com cerca de 3 mm de diâmetro (*máculas cerúleas*). A infestação dos cílios é comumente acompanhada de blefarite.

A suspeita de pediculose muitas vezes é despertada pela detecção de lêndeas firmemente fixadas aos pelos ou às roupas. Muitas dessas lêndeas estão mortas ou representam relíquias de infestações prévias, e frequentemente pseudolêndeas são erroneamente interpretadas como sinal de infestação por piolhos. Portanto, a confirmação da infestação deve depender da descoberta de piolhos vivos.

TRATAMENTO INFESTAÇÃO POR PIOLHOS

Em geral, o tratamento só se justifica se forem encontrados piolhos vivos. A presença isolada de lêndeas é evidência de infestação anterior – mas não necessariamente de infestação atual. A remoção mecânica dos piolhos e seus ovos com pente fino ou pente para lêndeas **(Fig. 475.2)** não costuma ser bem-sucedida na eliminação das infestações. O tratamento das infestações ativas recém identificadas baseia-se, em geral, na aplicação, por 10 minutos, de permetrina ou piretrinas a cerca de 1%, com uma segunda aplicação 10 dias depois. Os piolhos que persistem após esse tratamento podem ser resistentes aos piretroides. As infestações crônicas podem ser tratadas por período igual ou inferior a 12 horas com malation a 0,5%. O lindano é aplicado por apenas 4 minutos, mas parece ser menos efetivo e está associado a maior risco de reações adversas, em particular quando utilizado de modo incorreto. Há relato da ocorrência de resistência de piolhos-da-cabeça à permetrina, ao malation e ao lindano. Os novos pediculicidas de uso tópico aprovados pela FDA contêm álcool benzílico, dimeticona, espinosade e ivermectina. Embora crianças infestadas por piolhos-da-cabeça — ou aquelas que simplesmente tenham lêndeas residuais de infestação anterior — em geral sejam isoladas ou excluídas do convívio escolar, tal prática cada vez mais é considerada injustificável e inefetiva.

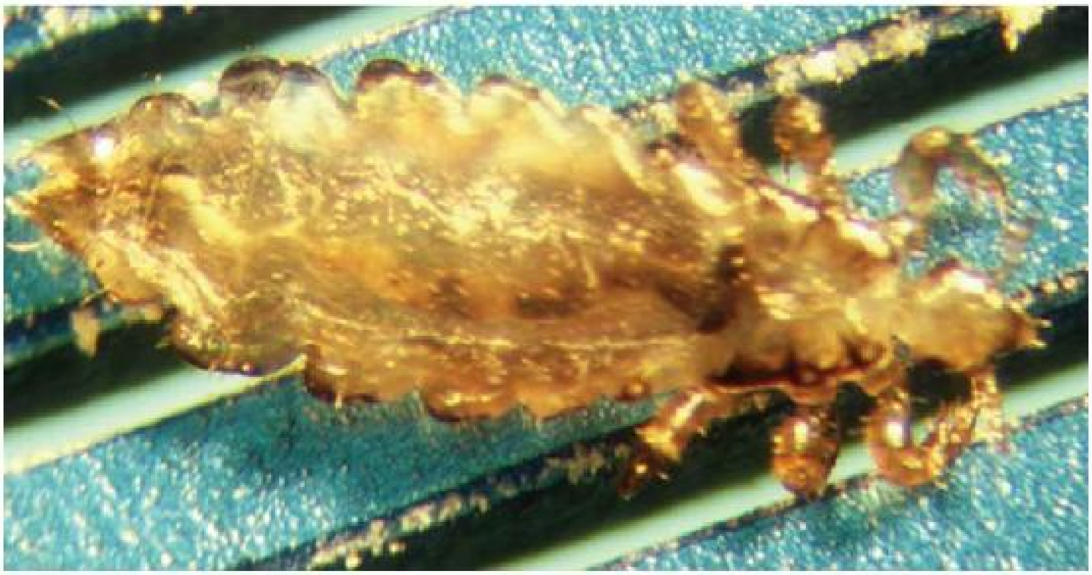

FIGURA 475.2 **Fêmea adulta de piolho-da-cabeça** (*Pediculus capitis*) humano em pente fino usado para remover lêndeas (ovos dos piolhos).

Os piolhos-do-corpo geralmente são eliminados pelo banho e pelo uso de roupas lavadas e passadas. A aplicação de pediculicidas tópicos da cabeça aos pés pode ser necessária para pacientes hirsutos. As roupas de uso pessoal e de cama são desinfetadas efetivamente pelo calor em secadora de roupas a 55°C ou mais durante 30 minutos ou pela prática de passar a ferro. O tratamento em massa de emergência para erradicar piolhos das pessoas e das roupas pode ser oportuno durante períodos de luta civil e após desastres naturais para reduzir o risco de transmissão de patógenos por piolhos-do-corpo.

As infestações por piolhos púbicos são tratadas com pediculicidas tópicos, exceto a infestação dos cílios (*pitiríase palpebral*), que costuma responder à aplicação de uma camada de vaselina durante 3 a 4 dias.

MIÍASE (INFESTAÇÃO POR MOSCAS)

A *miíase* refere-se a infestações por diversos tipos de larvas de moscas ("vermes"), os quais invadem os tecidos vivos ou necróticos ou as cavidades corporais e provocam diferentes síndromes clínicas, dependendo da espécie de mosca.

Nas regiões florestais das Américas Central e do Sul, as larvas da mosca do berne humano, *Dermatobia hominis*, produzem nódulos subcutâneos semelhantes a furúnculos e que medem 3 cm ou menos de diâmetro. A fêmea adulta grávida captura um mosquito ou outro inseto sugador de sangue e deposita ovos sobre o seu abdome. Quando o inseto transportador ataca um hospedeiro bovino vários dias depois, o calor e a umidade da superfície do hospedeiro estimulam o chocamento dos ovos. As larvas eclodidas penetram prontamente na pele intacta. Após 6 a 12 semanas de desenvolvimento, as larvas maduras emergem da pele e caem ao solo para se tornarem pupas e, a seguir, adultos.

A mosca tumbu africana (*Cordylobia anthropophaga*) deposita seus ovos na areia ou em roupas colocadas para secar, particularmente as contaminadas com urina ou suor. Larvas eclodem dos ovos quando em contato com o corpo do hospedeiro e penetram a pele, produzindo lesões semelhantes ao furúnculo, das quais emergem larvas maduras cerca de nove dias depois. O diagnóstico de miíase furuncular é sugerido pela presença de lesões incômodas com um poro central de respiração que emite bolhas quando submersas em água. A sensação de movimento sob a pele do paciente pode causar desconforto emocional intenso.

É possível induzir as larvas da miíase furuncular a emergirem cobrindo-se o poro de ar com vaselina ou outra substância oclusiva. A remoção pode ser facilitada pela injeção de um anestésico local no tecido adjacente, mas algumas vezes é necessária excisão cirúrgica, visto que os espinhos apontados para cima de algumas espécies aderem firmemente às larvas no local.

Outras larvas de moscas causam miíase não furuncular. Por exemplo, larvas do berne do cavalo (*Gasterophilus intestinalis*) emergem dos ovos depositados nos flancos dos cavalos e podem entrar em contato e infestar humanos. Após penetrar na pele humana, essas larvas raramente amadurecem, mas podem migrar na derme durante semanas. A erupção pruriginosa e serpiginosa resultante lembra a larva *migrans* causada pelo ancilóstoma canino ou felino **(Cap. 256)**. Larvas das moscas-do-berne de coelhos ou roedores (espécies de *Cuterebra*) por vezes causam miíase dérmica ou traqueopulmonar.

Determinadas moscas são atraídas por sangue e pus, depositando seus ovos em feridas abertas ou drenantes. Larvas recém brotadas entram nas feridas ou na pele enferma. As larvas dos diversos tipos de mosca-da-garrafa, ou mosca-verde (espécies de *Lucilia*/*Phaenicia*) costumam se manter na superfície e restritas aos tecidos necróticos. Algumas vezes utilizam-se intencionalmente “larvas cirúrgicas” estéreis, especialmente criadas para o desbridamento das feridas. As larvas das moscas-varejeiras, *Cochliomyia*, invadem tecidos viáveis mais profundamente, causando grandes lesões supurativas. As larvas que infestam feridas também podem invadir cavidades corporais, como boca, nariz, orelhas, seios paranasais, ânus, vagina e trato urinário inferior, sobretudo em pessoas inconscientes ou outros pacientes debilitados. As consequências variam da colonização inofensiva à destruição do nariz, meningite e surdez. O tratamento envolve a remoção das larvas e o desbridamento dos tecidos.

As larvas responsáveis pelas miíases furuncular e das feridas também podem causar oftalmomiíases. As sequelas são nódulos palpebrais, descolamento de retina e destruição do globo ocular. Na maioria das situações em que são encontradas larvas em fezes humanas, a causa é o depósito de ovos ou larvas por moscas sobre fezes recém evacuadas, e não por infestação intestinal.

PENTASTOMÍASE

Os pentastomídeos (vermes em formato de língua) habitam as vias respiratórias de répteis e mamíferos carnívoros. A infestação humana por *Linguatula serrata* é comum no Oriente Médio e resulta do consumo de fígado ou linfonodos não cozidos de ovinos e caprinos – que são hospedeiros intermediários verdadeiros dos vermes da língua, ingerindo larvas encistadas. As larvas migram para a nasofaringe e causam uma síndrome aguda e autolimitada conhecida como *halzoun* o u *marrara*, a qual se caracteriza por dor e prurido na garganta e nos ouvidos, tosse, rouquidão, disfagia e dispneia. O edema pode causar obstrução que exige traqueostomia. Ademais, foi descrita invasão ocular. As larvas típicas que medem 10 mm ou menos de comprimento aparecem nas secreções nasais copiosas ou nos vômitos. Os indivíduos são infestados por outro tipo de verme em formato de língua, o *Armillifer armillatus,* quando consomem seus ovos presentes em alimentos ou bebidas contaminados, ou após manusear o hospedeiro definitivo, a jiboia africana. As larvas formam cistos em vários órgãos, mas raras vezes causam sintomas. Em alguns casos, os cistos devem ser removidos cirurgicamente porque crescem durante a muda, mas em geral são encontrados como achado incidental à necropsia. As lesões induzidas por parasitas podem ser interpretadas incorretamente como neoplasia maligna, sendo o diagnóstico correto confirmado ao exame histopatológico. Foram relatadas síndromes do tipo larva *migrans* cutânea causadas por outros pentastomídeos no Sudeste Asiático e na América Central.

INFESTAÇÕES POR SANGUESSUGAS

As sanguessugas clinicamente relevantes são vermes anelídeos que se fixam aos hospedeiros pelas mandíbulas cortantes quitinosas e aspiram sangue por ventosas musculares. A sanguessuga medicinal (*Hirudo medicinalis*) ainda é ocasionalmente usada para redução de congestão venosa em retalhos cirúrgicos ou partes do corpo transplantadas. Essa prática tem sido complicada por sangramento intratável, infecções de ferida, mionecrose e sepse causada pela *Aeromonas hydrophila*, que coloniza o esôfago de sanguessugas disponíveis no comércio.

As sanguessugas aquáticas onipresentes que parasitam peixes, sapos e tartarugas fixam-se facilmente à pele dos humanos e sugam sangue com avidez. As sanguessugas terrestres que vivem entre a vegetação úmida das florestas tropicais são mais conhecidas. A fixação costuma ser indolor, e as sanguessugas se desprendem quando satisfeitas com o sangue consumido. A hirudina, um anticoagulante potente secretado pelas sanguessugas, provoca sangramento persistente após seu desprendimento. A cicatrização das feridas é lenta, e infecções bacterianas não são raras. Várias espécies de sanguessugas aquáticas da África, da Ásia e do Sudeste da Europa podem penetrar pela boca, pelo nariz e pelo trato geniturinário e fixar-se às mucosas de órgãos profundos, como esôfago e traqueia. As sanguessugas fixadas externamente em geral se desprendem quando satisfeitas, mas sua remoção pode ser apressada com a fricção suave dos sugadores anteriores e posteriores que utilizam para fixação e alimentação. Algumas autoridades questionam as práticas de remoção de sanguessugas com álcool, sal, vinagre, repelentes de insetos, chama ou instrumentos aquecidos, ou aplicação de outras substâncias nocivas. As sanguessugas fixadas internamente podem desprender-se após gargarejo com soro fisiológico ou podem ser retiradas com pinças.

PICADAS DE ARANHAS

Entre as mais de 30.000 espécies conhecidas de aranhas, apenas cerca de 100 defendem-se agressivamente e possuem presas longas o suficiente para penetrar na pele humana. O veneno que algumas aranhas usam para imobilizar e digerir a presa pode causar necrose cutânea e toxicidade sistêmica. Embora a picada da maioria das aranhas seja dolorosa mas inofensiva, o envenenamento pelas aranhas marrons (espécies de *Loxosceles*) e pelas viúvas-negras (espécies de *Latrodectus*) pode ser fatal. A identificação da aranha agressora é importante, visto que há tratamento específico para a picada da viúva-negra, e porque lesões atribuídas a aranhas costumam ter outras causas.[2] Exceto nos casos em que o paciente observe realmente uma aranha imediatamente associada à picada ou fuja do local, as lesões relatadas como produzidas por picadas de aranha, com maior frequência, têm outras causas ou são infecções bacterianas, como por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

Picadas da aranha marrom e aracnidismo necrótico As aranhas marrons vivem principalmente no centro-sul dos Estados Unidos, e espécies estreitamente aparentadas são encontradas nas Américas Central e do Sul, na África e no Oriente Médio. Em sua maioria, as picadas da aranha marrom causam apenas uma lesão discreta, com edema e eritema. Entretanto, o envenenamento por vezes causa necrose grave da pele e do tecido subcutâneo e, mais raramente, hemólise sistêmica. Tais aranhas não são agressivas aos humanos e só picam se ameaçadas ou pressionadas contra a pele. Escondem-se sob pedras e troncos ou em cavernas e tocas de animais. Invadem as casas e procuram lugares escuros e recônditos em armários, dobras de roupas ou debaixo de móveis e entulhos em despensas, garagens e sótãos. Apesar de sua abundante presença impressionante em algumas casas, essas aranhas raras vezes picam humanos. As picadas tendem a ocorrer enquanto a vítima está se vestindo e são encontradas principalmente em mãos, braços, pescoço e abdome inferior.

No início, a picada é indolor ou provoca uma sensação de ferroada. Nas horas seguintes, o local se torna doloroso e ocorre prurido, com induração central circundada por uma zona pálida de isquemia que é, ela também, circundada por área de eritema. Na maioria dos casos, a lesão regride sem tratamento em apenas alguns dias. Nos casos graves, o eritema espalha-se, e o centro da lesão torna-se hemorrágico ou necrótico com uma bolha superposta. Forma-se uma escara negra que se desprende várias semanas depois, deixando uma úlcera que pode finalmente formar uma cicatriz deprimida. Em geral, a cicatrização demora seis meses ou menos, mas pode levar até três anos se houver acometimento do tecido adiposo. As complicações locais são lesão de nervos e infecção secundária. Febre, calafrios, fraqueza, cefaleia, náusea, vômitos, mialgia, artralgia, exantema maculopapular e leucocitose podem ocorrer nas primeiras 72 horas desde a picada. Não há relatos de morte atribuível à picada da aranha marrom norte-americana.

TRATAMENTO PICADAS DE ARANHA MARROM

O tratamento inicial consiste em RGCE[3] (repouso, gelo, compressão, elevação). Analgésicos, anti-histamínicos, antibióticos e profilaxia para tétano devem ser usados quando indicados. Desbridamento ou excisão cirúrgica da ferida sem fechamento retardam a cicatrização. Não há indicação para uso rotineiro de antibióticos ou dapsona. Os pacientes devem ser monitorados atentamente para sinais de hemólise, insuficiência renal e outras complicações sistêmicas.

Picadas de viúva-negra A aranha viúva-negra, comum no Sudeste dos Estados Unidos, cujo corpo mede 1 cm ou menos e cuja envergadura das patas chega a 5 cm, é negra e brilhante, com uma marca vermelha em forma de ampulheta no abdome ventral. Outras espécies perigosas de *Latrodectus* ocorrem em outras regiões temperadas e subtropicais do mundo. As picadas da viúva-negra fêmea são notórias por suas neurotoxinas potentes.

A viúva-negra tece suas teias sob pedras, troncos, plantas ou rochas, ou em espaços escuros de celeiros, garagens e alojamentos externos. As picadas são mais comuns no verão e no início do outono e ocorrem quando a teia é atingida ou a aranha é capturada ou provocada. A picada inicial é sentida como picada aguda ou passa despercebida. Marcas de perfuração das presas são raras. A peçonha injetada não causa necrose local, e algumas pessoas não desenvolvem outros sintomas. A α-latrotoxina, o componente mais ativo do veneno, liga-se irreversivelmente às terminações nervosas pré-sinápticas e causa liberação e subsequente depleção de acetilcolina, norepinefrina e outros neurotransmissores dessas terminações. Em 60 minutos, cãibras dolorosas espalham-se a partir do local da picada para os músculos volumosos dos membros e do tronco. A rigidez extrema dos músculos abdominais e a dor excruciante podem sugerir peritonite, mas o abdome não é doloroso à palpação e não há indicação cirúrgica. A dor começa a ceder nas primeiras 12 horas, mas pode recorrer durante vários dias ou semanas antes de desaparecer espontaneamente. A ampla gama de sequelas neurológicas inclui salivação, sudorese, vômitos, hipertensão arterial, taquicardia, dispneia, ansiedade, cefaleia, fraqueza, fasciculações, parestesia, hiper-reflexia, retenção urinária, contrações uterinas e parto prematuro. Foi relatada a ocorrência de rabdomiólise e insuficiência renal, e parada respiratória, hemorragia cerebral ou insuficiência cardíaca podem evoluir para morte, principalmente em pacientes muito jovens, idosos ou debilitados.

TRATAMENTO PICADAS DE VIÚVA-NEGRA

O tratamento consiste em RGCE e profilaxia contra tétano. A hipertensão que não responde aos analgésicos e antiespasmódicos (p. ex., benzodiazepínicos ou metocarbamol) requer o uso de anti-hipertensivos específicos. A eficácia e a segurança dos antivenenos de viúva-negra e viúva-negra australiana são controversas em razão do potencial para anafilaxia e doença do soro.

Tarântulas e outras aranhas As tarântulas são aranhas peludas, das quais 30 espécies são encontradas nos Estados Unidos, principalmente no sudoeste. As tarântulas que se tornaram populares como animais domésticos de estimação em geral são espécies importadas das Américas Central e do Sul. As tarântulas picam apenas quando ameaçadas e em geral não causam mais danos do que uma picada de abelha, mas em alguns casos a peçonha provoca dor intensa e edema. Várias espécies de tarântula são recobertas por pelos urticantes liberados aos milhares quando a aranha ameaçada esfrega as patas posteriores contra o abdome dorsal. Esses pelos têm capacidade de penetrar na pele e produzem pápulas pruriginosas que podem persistir por semanas. Esquecer-se de usar luvas ou lavar as mãos depois de manusear a tarântula rosa chilena, uma aranha de estimação popular, tem resultado em transferência dos pelos para os olhos com subsequente inflamação ocular devastadora. O tratamento das picadas inclui limpeza do local e elevação da região picada, profilaxia contra tétano e administração de analgésicos. Anti-histamínicos e glicocorticoides tópicos ou sistêmicos deverão ser usados quando houver exposição aos pelos urticantes.

A *Atrax robustus*, uma aranha teia de funil da Austrália, e as espécies de *Phoneutria*, aranhas armadeiras[4] da América do Sul, estão entre as mais perigosas do mundo porque têm comportamento agressivo e neurotoxinas potentes. O envenenamento por *A. robustus* provoca uma síndrome neuromotora rapidamente progressiva que pode evoluir para óbito em 2 horas. A picada de uma aranha armadeira causa dor local intensa, seguida de sintomas sistêmicos profundos e paralisia respiratória, que pode evoluir para óbito em 2 a 6 horas. Existem antivenenos específicos para o tratamento das picadas dessas duas espécies de aranhas. As aranhas de saco amarelo (espécies de *Cheiracanthium*) são comuns nas casas do mundo inteiro. Suas picadas, apesar de dolorosas, costumam resultar apenas em eritema discreto, edema e prurido.

PICADAS DE ESCORPIÕES

Os escorpiões são aracnídeos que se alimentam de artrópodes que vivem no solo e em pequenos lagartos. Eles paralisam suas presas e se defendem injetando uma peçonha com o ferrão na ponta de sua cauda. As ferroadas dolorosas mas relativamente inofensivas dos escorpiões devem ser diferenciadas dos envenenamentos potencialmente fatais provocados por em torno de 30 das cerca de 1.000 espécies conhecidas e que causam mais de 5.000 óbitos todos os anos no mundo inteiro. Os escorpiões têm hábitos noturnos e ficam escondidos durante o dia em fendas ou tocas, ou sob pedaços de madeira, cascas de árvores soltas ou pedras. Ocasionalmente, entram em casas ou barracas e podem ficar escondidos em sapatos, vestimentas ou roupas de cama. Os escorpiões picam humanos apenas quando se sentem ameaçados.

Das 40 ou mais espécies de escorpiões existentes nos Estados Unidos, apenas o escorpião das cascas das árvores – p. ex., *Centruroides sculpturatus (C. exilicauda*) no Sudoeste – produz uma peçonha que é potencialmente fatal para humanos. Essa peçonha contém neurotoxinas que mantêm abertos os canais de sódio. Esses envenenamentos costumam estar associados a pouca tumefação, mas dor intensa, parestesia e hiperestesia agravadas por percussão suave da região atingida (teste da percussão). Esses sintomas logo se espalham para outros locais; o paciente desenvolve disfunção dos nervos cranianos e hiperexcitabilidade dos músculos esqueléticos em algumas horas. Os pacientes apresentam agitação, visão turva, movimentos oculares anormais, salivação profusa, lacrimejamento, rinorreia, fala arrastada, dificuldade de eliminar secreções, sudorese, náusea e vômitos. Abalos, tremores e contrações musculares podem ser confundidos com convulsão. As complicações são taquicardia, arritmias, hipertensão, hipertermia, rabdomiólise e acidose. Os sintomas atingem intensidade máxima em cerca de 5 horas e regridem em 1 ou 2 dias, embora dor e parestesia possam persistir por semanas. Parada respiratória fatal é mais comum em crianças pequenas e pacientes idosos.

O envenenamento por *Leiurus quinquestriatus* no Oriente Médio e no norte da África, por *Mesobuthus tamulus* na Índia, pelas espécies de *Androctonus* ao longo do litoral do Mediterrâneo, no norte da África e no Oriente Médio e por *Tityus serrulatus*[5] no Brasil causa liberação maciça de catecolaminas endógenas e acarreta crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar e lesão miocárdica. As picadas do *Tityus trinitatis* de Trinidad causam pancreatite aguda, enquanto os efeitos neurotóxicos centrais complicam as picadas dos escorpiões *Parabuthus* e *Buthotus* da África do Sul. Necrose tecidual e hemólise podem ocorrer após a picada do escorpião *Hemiscorpius lepturus* do Irã.

A ferroada da maioria das outras espécies causa dor local aguda e imediata, seguida de edema, equimose e sensação de queimação. Os sintomas regridem em poucas horas, e a pele não descama. Algumas vezes, ocorrem reações alérgicas ao veneno.

TRATAMENTO PICADAS DE ESCORPIÃO

A identificação do escorpião agressor ajuda a determinar o curso do tratamento. As ferroadas das espécies não letais necessitam, quando muito, de compressas de gelo, analgésicos ou anti-histamínicos. Como a maioria das vítimas sente apenas desconforto local, podem ser tratadas em casa com instruções para voltarem ao pronto-socorro se surgirem sinais de disfunção dos nervos cranianos ou neuromuscular. Medidas agressivas de suporte e uso criterioso do antiveneno podem reduzir ou eliminar as mortes associadas a envenenamentos mais graves. Manter o paciente calmo e aplicar curativos compressivos e bolsas de gelo no local da ferroada reduzem a absorção do veneno. A infusão intravenosa contínua de midazolam controla a agitação e os movimentos musculares involuntários provocados por picadas de escorpiões. Há necessidade de monitoração cuidadosa durante o tratamento com esse fármaco e outros sedativos ou narcóticos para os pacientes com sintomas neuromusculares, tendo em vista o risco de parada respiratória. A hipertensão arterial e o edema pulmonar respondem ao uso de nifedipina, nitroprussiato, hidralazina ou prazosina. As bradiarritmias perigosas podem ser controladas com atropina.

Antivenenos preparados comercialmente estão disponíveis em vários países[6] para tratar algumas das picadas causadas pelas espécies mais perigosas. Atualmente há disponível um antiveneno de soro de cavalo para *C. sculpturatus* aprovado pela FDA. A administração (IV) do antiveneno reverte rapidamente a disfunção de nervos cranianos e os sintomas musculares. Embora efetivos, as análises de custos sugerem que os antivenenos devem ser reservados apenas para os casos mais graves de envenenamento.

FERROADAS POR HIMENÓPTEROS

Os insetos que ferroam para defender suas colônias ou capturar suas presas pertencem à ordem Hymenoptera, que inclui abelhas e vespas, vespões, vespas amarelas e formigas.

Seus venenos contêm uma grande variedade de aminas, peptídeos e enzimas que causam reações locais e sistêmicas. Embora o efeito tóxico de várias ferroadas possa ser fatal para humanos, quase todas as 100 ou mais mortes ocorridas por ano nos Estados Unidos por ferroadas de himenópteros resultam de reações alérgicas.

Ferroadas de abelhas e vespas O ferrão da abelha comum (*Apis mellifera*) é singular por ser farpado. Quando uma abelha ataca um inimigo, seu aparelho ferroador e a bolsa de peçonha nele fixado desprendem-se do seu corpo. A contração muscular do saco de peçonha continua a injetar o veneno na pele. Outros tipos de abelha, formigas e vespas apresentam mecanismos de ferroada mais maleáveis e podem ferroar várias vezes em sucessão. Abelhas produtoras de mel, mamangabas e vespas costumam atacar apenas quando suas colônias são perturbadas. As abelhas africanizadas (atualmente presentes nas Américas do Sul e Central e no sul e oeste dos Estados Unidos) respondem agressivamente a intrusões mínimas. Embora cada picada de abelha africanizada contenha menos peçonha do que a de suas parentes não africanizadas, as vítimas tendem a ser mais picadas e, portanto, a receber um volume bem maior do veneno. Contudo, a maioria dos pacientes que relata ter sido "picado por abelha" provavelmente foi picada por vespa.

Os venenos das diversas espécies de himenópteros são diferentes em termos bioquímicos e imunológicos. Os efeitos tóxicos diretos são mediados por misturas de substâncias de baixo peso molecular, como serotonina, histamina, acetilcolina e várias cininas. As toxinas polipeptídicas contidas no veneno das abelhas melíferas incluem a melitina, que lesiona as membranas celulares, a proteína desgranuladora dos mastócitos, que provoca liberação de histamina, a neurotoxina apamina e o composto anti-inflamatório adolapina. As enzimas contidas na peçonha são hialuronidase e fosfolipases. Parece haver pouca chance de sensibilidade cruzada às peçonhas de abelhas melíferas e vespas.

As picadas não complicadas de himenópteros causam dor imediata, uma reação de placa urticada e eritema, além de edema local, todos os quais costumam regredir em algumas horas. Picadas múltiplas podem causar vômitos, diarreia, edema generalizado, dispneia, hipotensão e colapso circulatório não anafilático. Rabdomiólise e hemólise intravascular podem causar insuficiência renal. A morte (não alérgica) diretamente causada pelos efeitos da peçonha ocorreu em casos de picadas por várias centenas de abelhas melíferas. As ferroadas em língua ou boca podem causar edema potencialmente fatal das vias respiratórias superiores.

Não é rara a ocorrência de grandes reações locais formadas por eritema, edema, calor e dor que se espalham por ≥ 10 cm ao redor da picada ao longo de 1 a 2 dias. Tais reações podem ser confundidas com celulite bacteriana, mas são causadas por hipersensibilidade, e não infecção secundária. Tais reações tendem a recidivar com exposição subsequente, mas raras vezes são acompanhadas por anafilaxia e não são evitadas pela imunoterapia com veneno.

Nos Estados Unidos, estima-se que 0,4 a 4% da população apresentem manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata a picadas de himenópteros, e 15% podem ter sensibilização assintomática evidenciada por testes cutâneos positivos. Os indivíduos que apresentam reações alérgicas graves provavelmente terão reações semelhantes após picadas subsequentes pela mesma espécie ou por espécies relacionadas. Por vezes, indivíduos que tenham tido reações leves apresentam reações mais graves em picadas subsequentes. As reações anafiláticas leves por picadas de insetos, assim como por outras causas, consistem em náusea, cólicas abdominais, urticária generalizada, rubor e angioedema. As reações graves, como edema das vias respiratórias superiores, broncospasmo, hipotensão e choque, podem evoluir rapidamente para óbito. Em geral, as reações graves se iniciam nos 10 minutos seguintes à picada e raras vezes ocorrem após 5 horas.

TRATAMENTO FERROADAS DE ABELHAS E VESPAS

Os ferrões de abelhas comuns incrustados na pele devem ser removidos tão logo possível, a fim de limitar a quantidade de veneno liberado. O ferrão e a bolsa de veneno podem ser raspados com uma lâmina de bisturi, com a lateral de um cartão de crédito, ou com a unha, ou podem ser retirados com pinça. O local deve ser lavado e desinfetado e, em seguida, deve-se aplicar bolsa de gelo para retardar a disseminação do veneno. A elevação da área atingida e a administração de analgésicos, anti-histamínicos orais e loção de calamina tópica ajudam a aliviar os sintomas. Reações locais extensas podem exigir um ciclo breve de tratamento oral com glicocorticoides. Os pacientes com várias picadas devem ser monitorados durante 24 horas para eventual detecção de sinais de insuficiência renal ou coagulopatia.

A anafilaxia é tratada com injeção SC de 0,3 a 0,5 mL de cloridrato de epinefrina em diluição de 1:1.000; o tratamento é repetido a cada 20 a 30 minutos, conforme a necessidade. A epinefrina IV (2 a 5 mL de uma solução a 1:10.000 administrados em injeção lenta) está indicada para pacientes em choque profundo. A aplicação de torniquete pode retardar a disseminação do veneno. Podem ser necessários anti-histamínicos parenterais, reposição de volume, broncodilatadores, oxigênio, intubação e vasopressores. Os pacientes devem ser mantidos em observação por 24 horas para detecção de anafilaxia recorrente.

Os indivíduos com história de alergia a picadas de insetos devem levar consigo um *kit* para anafilaxia composto por seringa pré-acondicionada contendo epinefrina para autoadministração. Esses pacientes devem buscar atendimento médico imediato após usarem o *kit*.

Injeções repetidas de veneno purificado resultam em resposta de anticorpos Ig G bloqueadores do veneno e reduzem a incidência de anafilaxia recidivante. Estão disponíveis para venda no comércio venenos de abelhas comuns, vespas, vespas amarelas e vespídeos para dessensibilização e testes cutâneos. Os resultados dos testes cutâneos e radioalergossorventes (RAST) específicos para o veneno ajudam a selecionar os pacientes para imunoterapia e orientam o planejamento desse tratamento.

PICADAS DE FORMIGAS

As formigas-de-fogo picadoras representam um importante problema médico nos Estados Unidos. As formigas-de-fogo importadas (espécies de *Solenopsis*) infestam os estados do sul dos Estados Unidos, desde o Texas até a Carolina do Norte, com colônias na Califórnia, no Novo México, no Arizona e em Virgínia. Uma ligeira perturbação de seus ninhos em montes provocou a saída em massa das formigas e até 10.000 picadas em uma única pessoa. Idosos e pessoas imobilizadas correm risco maior de ataques quando as formigas-de-fogo invadem residências.

As formigas-de-fogo atacam a pele com mandíbulas poderosas e giram o corpo enquanto injetam repetidas vezes o veneno por meio de ferrões situados posteriormente. O veneno alcaloide consiste em piperidinas citotóxicas e hemolíticas e várias proteínas com atividade enzimática. A reação de lesão urticada e eritema, a ardência e o prurido iniciais regridem em cerca de 30 minutos, e uma pústula estéril surge no local no decorrer de 24 horas. A pústula sofre ulceração nas 48 horas seguintes e então cicatriza em cerca de uma semana ou mais. Áreas extensas de eritema e edema que persistem por vários dias não são raras e, nos casos extremos, podem comprimir nervos e vasos sanguíneos. Ocorre anafilaxia em menos de 2% das vítimas; foram relatadas crises convulsivas e mononeurite. As picadas são tratadas com bolsas de gelo, glicocorticoides tópicos e anti-histamínicos orais. As pústulas devem ser lavadas e cobertas com bandagem e pomada contendo antibiótico para prevenção de infecção bacteriana. A administração de epinefrina e medidas de suporte estão indicadas em caso de reação anafilática. Há extratos preparados a partir do corpo inteiro das formigas-de-fogo para testes cutâneos e imunoterapia que parecem reduzir a incidência de reações anafiláticas.

As formigas-de-fogo (vermelhas) europeias (*Myrmica rubra*) recentemente se tornaram pestes de saúde pública no nordeste dos Estados Unidos e sul do Canadá. O oeste dos Estados Unidos é o hábitat das formigas ceifeiras (espécies de *Pogonomyrmex*). A reação local dolorosa que surge após a picada de formigas ceifeiras costuma se estender aos linfonodos e pode causar anafilaxia. A formiga tocandira ou formiga-bala (*Paraponera clavata*) da América do Sul é localmente conhecida como *hormiga veinticuatro* (“formiga 24 horas”), denominação que se refere à dor pulsante e excruciante com duração de 24 horas após a picada que injeta uma neurotoxina paralisante potente, a poneratoxina.

PICADAS DE DÍPTEROS (MOSCAS E MOSQUITOS)

No processo de alimentar-se com sangue e líquidos teciduais de vertebrados, os adultos de certas moscas provocam picadas dolorosas, causam reações alérgicas locais e podem transmitir agentes patogênicos. As picadas de mosquitos, maruins minúsculos conhecidos como "*no-see-um*" (ceratopogonídeos) e mosquitos-pólvora flebótomos produzem uma lesão urticada e uma pápula pruriginosa. Os "borrachudos" (simuliídeos) produzem laceração da pele, resultando em lesão com descarga serossanguinolenta, frequentemente dolorosa e pruriginosa. Às vezes ocorrem linfadenopatia regional, febre ou anafilaxia. A mosca do cervo e a mosca do cavalo, amplamente distribuídas, bem como as moscas tsé-tsé da África, são insetos que medem ≤ 25 mm de comprimento, atacam durante o dia e produzem grandes perfurações dolorosas hemorrágicas. As moscas domésticas (*Musca domestica*) não se alimentam de sangue, mas utilizam seu aparelho bucal para escarificar a pele e alimentarem-se de líquidos teciduais e sal. Além da lesão direta causada por picadas de qualquer tipo de mosca, há risco de transmissão de diversos patógenos e infecção secundária das lesões.

TRATAMENTO

PICADAS DE DÍPTEROS (MOSCAS E MOSQUITOS)

O tratamento de picadas de moscas é sintomático. A aplicação tópica de agentes antipruriginosos, glicocorticoides ou loções antissépticas pode atenuar o prurido e a dor. As reações alérgicas podem exigir anti-histamínicos orais. Podem ser necessários antibióticos para o tratamento de grandes feridas provocadas pelas picadas com infecção secundária.

PICADAS DE PULGAS

As pulgas comuns que picam humanos são as dos cães e gatos (espécies de *Ctenocephalides*) e as do rato (*Xenopsylla cheopis*), as quais vivem nos ninhos e nos locais de repouso de seus hospedeiros. As pessoas sensibilizadas desenvolvem pápulas pruriginosas eritematosas (*urticária papular*) e, em alguns casos, vesículas e infecção bacteriana secundária no local da picada. O tratamento com base nos sintomas consiste em anti-histamínicos, glicocorticoides tópicos e agentes antipruriginosos tópicos.

As infestações por pulgas são eliminadas mediante remoção e tratamento dos ninhos de animais, limpeza frequente dos dormitórios dos animais domésticos e aplicação de inseticidas de contato e sistêmicos aos animais e na habitação. As infestações por pulgas no lar podem ser controladas ou prevenidas se os animais de estimação forem tratados com agentes antiparasitários veterinários e reguladores do crescimento de insetos.

A *Tunga penetrans*, assim como ocorre com outras pulgas, é um inseto sem asas e achatado lateralmente que se alimenta de sangue. Também conhecido como bicho-de-pé, pulga-da-areia, pulga-penetrante e tunga,[7] ocorre em regiões tropicais da África e das Américas. As fêmeas adultas vivem no solo arenoso e escavam sob a pele entre os dedos dos pés, sob as unhas ou na planta dos pés descalços. A fêmea grávida do bicho-de-pé enche-se de sangue e cresce passando do tamanho de uma cabeça de alfinete até as dimensões de uma ervilha em um intervalo de duas semanas. Produzem lesões que se assemelham a uma pústula branca com depressão central negra e podem ser pruriginosas ou dolorosas. As complicações ocasionais incluem tétano, infecções bacterianas e autoamputação dos dedos do pé (*ainhum*).[8] A tungíase é tratada pela remoção do inseto inteiro com agulha ou bisturi estéril, vacinação contra tétano e aplicação tópica de antibióticos.

PICADAS DE HEMÍPTEROS (PERCEVEJOS VERDADEIROS)

Vários percevejos verdadeiros da família Reduviidae infligem picadas que acarretam reações alérgicas e que algumas vezes são dolorosas. Os percevejos com nariz cuneiforme, assim denominados por causa da cabeça alongada, incluem os percevejos assassinos e em forma de roda, que se alimentam de outros insetos e picam vertebrados apenas para se defender, e os barbeiros, que habitualmente se alimentam de sangue de vertebrados. As picadas dos barbeiros que se alimentam à noite são indolores. As reações a essas picadas dependem de sensibilização prévia e incluem pápulas sensíveis e pruriginosas, lesões vesiculosas ou bolhosas, urticária extensa, febre, linfadenopatia e (raras vezes) anafilaxia. As picadas de percevejos são tratadas com antipruriginosos tópicos ou anti-histamínicos orais. Os pacientes com reações anafiláticas a picadas de reduvídeos devem trazer consigo um *kit* com epinefrina. Alguns reduvídeos transmitem o *Trypanosoma cruzi*, agente da tripanossomíase do Novo Mundo (também denominada *doença de Chagas*) **(Cap. 252)**.

Os percevejos cosmopolitas (espécies de *Cimex*) escondem-se em fendas de colchões, estrados de cama e outros móveis, em paredes e molduras de quadros e embaixo de papel de parede solto. As populações de percevejo ressurgiram, atingindo recentemente níveis e disseminação em um grau não observado desde meados do século XX. Esses percevejos hoje são pestes comuns em domicílios, dormitórios e hotéis, em cruzeiros marítimos, e mesmo em instituições médicas. Os percevejos costumam esconder-se durante o dia e alimentar-se de sangue à noite. Sua picada é indolor, mas dentro de minutos a dias depois, os indivíduos sensibilizados manifestam eritema, prurido e lesão urticada ao redor de um ponto hemorrágico central. Não se conhecem patógenos transmitidos por percevejo.

PICADAS DE LACRAIA E DERMATITE POR MIRIÁPODES

As presas das centopeias do gênero *Scolopendra* podem penetrar na pele humana e liberar um veneno que provoca dor ardente intensa, edema, eritema e linfangite. Descreveram-se tontura, náusea e ansiedade ocasionais, além de rabdomiólise e insuficiência renal. O tratamento inclui lavagem do local, aplicação de curativos gelados, administração de analgésicos orais ou infiltração tópica de lidocaína e profilaxia contra tétano.

Os miriápodes são dóceis e não picam, mas alguns secretam líquidos defensivos que podem queimar e manchar a pele humana. A pele atingida torna-se marrom de um dia para o outro, podendo formar bolhas e sofrer esfoliação. Nos olhos, as secreções causam dor e inflamação intensas que podem causar ulceração da córnea e cegueira. O tratamento inclui irrigação com quantidades abundantes de água ou soro fisiológico, uso de analgésicos e cuidados locais da pele lesionada.

PICADAS E DERMATITE CAUSADA POR LAGARTAS

Lagartas de várias espécies de mariposa são cobertas de pelos ou espinhos que causam irritação mecânica e podem conter ou estar recobertos por veneno. O contato com essas lagartas ou com seus pelos pode levar a lepidopterismo ou envenenamento por lagarta. A reação típica consiste em sensação de queimação imediata, seguida por edema e eritema locais e, ocasionalmente, por linfadenopatia regional, náusea, vômitos e cefaleia. Uma reação rara a uma largarta sul-americana, a *Lonomia obliqua*,[9] pode causar coagulopatia disseminada e choque hemorrágico fatal. Nos Estados Unidos, a dermatite está mais associada às mariposas *io*, *puss*, *saddleback* e *brown-tail*. Até mesmo o contato com pelos soltos de outras lagartas, como as larvas da mariposa-cigana, pode produzir, mais tarde, erupção papulosa ou urticariforme pruriginosa. Os espinhos podem ser depositados em troncos de árvores ou em roupas colocadas para secar, ou ser transportados pelo ar e causar irritação nos olhos e nas vias respiratórias superiores. O tratamento das picadas de lagartas consiste na aplicação repetida de fita adesiva ou papel celofane para remover os pelos, que depois podem ser identificados ao microscópio. Bolsas de gelo, esteroides tópicos e anti-histamínicos orais aliviam os sintomas.[10]

VESICAÇÃO E DERMATITE POR BESOUROS

Diversas famílias de besouros desenvolveram independentemente a capacidade de produzir toxinas vesicantes quimicamente não relacionadas. Quando perturbadas, as cantáridas (família Meloidae) expelem a cantaridina, uma toxina de baixo peso molecular que provoca vesículas de paredes finas (≤ 5 cm de diâmetro) 2 a 5 horas após o contato. As vesículas não são dolorosas ou pruriginosas, a menos que sejam perfuradas, e regridem sem tratamento em 10 dias ou menos. Exposições excepcionalmente maciças à cantaridina podem causar nefrite. O contato ocorre quando os indivíduos sentam-se no chão, trabalham no jardim ou manuseiam intencionalmente esses insetos. A hemolinfa de certos besouros estafilinídeos (*Staphylinidae*) contém paederina, um potente vesicante. Quando esses besouros são esmagados ou esfregados contra a pele, o líquido liberado provoca bolhas flácidas, dolorosas e vermelhas. Esses besouros ocorrem no mundo inteiro, porém são mais numerosos e problemáticos em certas partes da África (onde são chamados de "mosca Nairobi") e sudoeste da Ásia. Lesões oculares podem ocorrer em decorrência do impacto com besouros que voam à noite ou transferência inadvertida do vesicante nos dedos das mãos. Raras vezes há necessidade de tratamento, embora as vesículas rotas devam ser mantidas limpas e cobertas com curativo.

As larvas do besouro comum de carpete são adornadas com coleções de pelos densos denominadas *hastisetae*. O contato com essas larvas ou com suas cerdas resulta em reações dérmicas retardadas nos indivíduos sensibilizados. Tais lesões são comumente confundidas com picadas de percevejos.

INFESTAÇÕES FICTÍCIAS

A convicção sem base factual de estar infestado por artrópodes ou outros parasitas (síndrome de Ekbom, parasitose delirante, ilusão de parasitose e, talvez, síndrome de Morgellons) é extremamente difícil de tratar e, infelizmente, não é rara. Os pacientes descrevem sensações desconfortáveis de algo movendo-se na ou sobre sua pele. Escoriações e úlceras autoinduzidas caracteristicamente acompanham o prurido, as disestesias e as picadas de insetos imaginários. Os pacientes com frequência acreditam que criaturas invisíveis ou ainda não descritas estão infestando sua pele, suas vestimentas, sua casa ou o ambiente em geral. Com frequência, os pacientes apresentam como evidência da infestação espécimes que consistem em artrópodes que se alimentam de plantas e peridomésticos que não picam, fragmentos de pele, matéria vegetal, fibras de algodão ou detritos inanimados. Ao avaliar pacientes com possível ilusão de parasitose, é imperativo afastar infestações e picadas verdadeiras por artrópodes, endocrinopatias, distúrbios sensitivos causados por neuropatia, uso de opiáceos e outras drogas, irritantes ambientais (p. ex., fios de fibra de vidro) e outras causas de sensação de formigamento e picada. Com frequência, esses pacientes procuram repetidamente assistência médica, resistem a outras explicações para seus sintomas e agravam seu desconforto com automedicação. A farmacoterapia em longo prazo com pimozida ou outros agentes psicotrópicos tem sido mais útil do que a psicoterapia no tratamento desse distúrbio. Os pacientes com delírio de parasitose costumam desenvolver a convicção inabalável de estarem infestados por um patógeno previamente desconhecido, enquanto sua vida pessoal, apoio familiar e vida profissional desabam à sua volta.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a contribuição fundamental de Andrew Spielman e de James H. Maguire para este capítulo nas edições anteriores desta obra.

---

1 N. de R.T. No Brasil, destaca-se entre as doenças transmitidas por carrapatos a doença de Lyme símile brasileira, ou borreliose humana brasileira, e a febre maculosa, sendo ambas associadas a bactérias transmitidas pelo carrapato *Amblyomma cajennense*.

2 N. de R.T. No Brasil estão disponíveis o soro antiaracnídeo (gênero *Phoneutria* e *Loxosceles*) e o soro antiloxoscélico.

3 N. de R.T. Em inglês RICE (*rest*, *ice*, *compression*, *elevation*), ou seja, repouso, gelo, compressão, elevação. Por outro lado, RICE significa arroz. Com a tradução, perde-se o método mnemônico e o trocadilho.

4 N. de R.T. Também conhecida popularmente no Brasil como aranha da banana, estima-se que seja responsável por até 30% de todos os acidentes com aracnídeos no país.

5 N. de R.T. Conhecido no Brasil pelo nome popular de escorpião amarelo. Ocorrem outras espécies do gênero *Tityus* igualmente associadas a acidentes.

6 N. de R.T. No Brasil, está disponível um soro antiescorpiônico (gênero *Tityus*).

7 N. de R.T. Na América do Norte, também conhecido como *jigger* (sem correspondente em português).

8 N. de R.T. Usualmente acometendo o 5º dedo do pé em casos graves não tratados.

9 N. de R.T. Conhecida popularmente no Brasil como taturana.

10 N. de R.T. No Brasil, encontra-se disponível o soro antilonômico (lagartas do gênero *Lonomia*).

Parte 19: Distúrbios associados a exposições ambientais

476e

Doença das altitudes

Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

EPIDEMIOLOGIA

As montanhas cobrem um quinto da superfície da terra; 38 milhões de pessoas vivem de maneira permanente em altitudes ≥ 2.400 metros e 100 milhões de pessoas viajam todos os anos para locais de grandes altitudes. Esquiadores nos Alpes ou em Aspen, peregrinos religiosos em Lhasa ou Kailash, montanhistas e escaladores no Kilimanjaro, no Aconcágua ou no Everest e militares designados para locais de grandes altitudes estão todos em risco de desenvolver doença aguda das montanhas (DAM), edema cerebral de altitude elevada (HACE, de *high-altitude cerebral edema*), edema pulmonar de altitude elevada (HAPE, de *high-altitude pulmonary edema*) e outros problemas relacionados com a altitude. A DAM é a forma benigna do mal das altitudes, enquanto HACE e HAPE ameaçam a vida. Uma doença relacionada à altitude tem probabilidade de ocorrer acima de 2.500 m, mas já foi documentada mesmo a 1.500 a 2.500 m. No Monte Everest, no Nepal, cerca de 50% dos escaladores que caminham até altitudes > 4.000 m por ≥ 5 dias desenvolvem DAM, bem como 84% das pessoas que voam diretamente para uma altitude de 3.860 m. A incidência de HACE e de HAPE é muito menor do que a de DAM, com estimativas na faixa de 0,1 a 4%.

FISIOLOGIA

A subida para grandes altitudes diminui a pressão barométrica do corpo e resulta em diminuição da pressão parcial de oxigênio no gás inspirado pelos pulmões. Essa mudança leva a uma menor pressão de difusão de oxigênio nos alvéolos e na cascata de oxigênio. Uma “resposta de defesa” inicial normal a essa ascenção inclui aumento da ventilação – o fundamento da aclimatação – mediada pelos corpos carotídeos. A hiperventilação pode causar alcalose respiratória e desidratação. A alcalose pode deprimir o estímulo respiratório durante o sono, resultando em respiração periódica e hipoxemia. Durante o início da aclimatação, a supressão renal da anidrase carbônica e a excreção de urina alcalina diluída combatem a alcalose e tendem a normalizar o pH do corpo. Outras mudanças fisiológicas durante a aclimatação normal incluem aumento do tônus simpático; aumento dos níveis de eritropoetina, levando a um aumento nos níveis de hemoglobina e no hematócrito; aumento na densidade capilar tecidual e no número de mitocôndrias; e níveis mais elevados de 2,3-bifosfoglicerato, aumentando a utilização de oxigênio. Mesmo na aclimatação normal, porém, a subida para grandes altitudes diminui a capacidade máxima para exercícios (em cerca de 1% para cada 100 m subidos acima de 1.500 m) e aumenta a suscetibilidade a lesões pelo frio em função da vasoconstrição periférica. Por fim, se a subida for mais rápida do que a adaptação do corpo ao estresse da hipoxemia hipobárica, podem surgir estados de doença relacionados à altitude.

GENÉTICA

O fator induzido pela hipoxia, o qual é importante na adaptação a grandes altitudes, controla as respostas transcricionais à hipoxia por todo o corpo, estando envolvido na liberação de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no cérebro, eritropoiese e outras funções pulmonares e cardíacas em grandes altitudes. Em especial o gene *EPAS1*, o qual codifica o fator regulador da transcrição 2α induzido pela hipoxia, parece ser importante na adaptação dos tibetanos que vivem em grandes altitudes, resultando em concentrações mais baixas de hemoglobina do que as encontradas nos chineses Han. Na doença aguda relacionada às altitudes, é improvável que se encontre um único gene variante, mas as diferenças na suscetibilidade de indivíduos e populações, aglomerados de casos familiares e associação positiva de algumas variantes genéticas claramente sustentam um papel para a genética. Cerca de 58 genes candidatos foram testados, e pelo menos uma variante de 17 desses genes está associada com a doença das altitudes.

DOENÇA AGUDA DAS MONTANHAS E EDEMA CEREBRAL DE ALTITUDE ELEVADA

A DAM é uma síndrome neurológica caracterizada por sintomas inespecíficos (cefaleia, náusea, fadiga e tontura) com poucos achados físicos que se desenvolvem 6 a 12 horas após a subida para uma grande altitude. A DAM é um diagnóstico clínico. Para a uniformidade das pesquisas clínicas, o Lake Louise Scoring System, criado no International Hypoxia Symposium de 1991, costuma ser usado. A DAM deve ser diferenciada de exaustão, desidratação, hipotermia, ressaca por álcool e hiponatremia. Acredita-se que a DAM e o HACE representem extremidades opostas de um contínuo de distúrbios neurológicos relacionados com a altitude. O HACE (mas não a DAM) é uma encefalopatia cujos achados principais são ataxia e alteração de consciência com envolvimento cerebral difuso, mas geralmente sem déficits neurológicos focais. A progressão dessas manifestações pode ser rápida. Também pode ser visto papiledema e, com maior frequência, hemorragias retinianas. Na verdade, as hemorragias retinianas ocorrem muitas vezes em ≥ 5.000 m, mesmo em pessoas sem sintomas clínicos de DAM ou HACE. Não está claro se as hemorragias retinianas e a hemorragia cerebral das grandes altitudes são causadas pelo mesmo mecanismo.

Fatores de risco Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doenças relacionadas à altitude são a velocidade da subida e uma história prévia de doença em grandes altitudes. O esforço é um fator de risco, mas não a falta de condicionamento físico. Uma hipótese atraente, mas ainda especulativa, propõe que a DAM se desenvolve em pessoas com capacidade cerebrospinal inadequada para compensar o edema cerebral que ocorre em grandes altitudes. As crianças e os adultos parecem ser afetados da mesma maneira, mas as pessoas > 50 anos podem ter menor chance de desenvolver DAM do que as mais jovens. A idade parece estar associada com redução da função cronotrópica cardíaca e aumento na resposta ventilatória, levando à manutenção da saturação de oxigênio arterial na hipoxia. A maioria dos estudos revela não haver diferença na incidência de DAM entre homens e mulheres. Um estudo recente mostrou que, nas mulheres, as respostas adaptativas à hipoxia com o envelhecimento são reduzidas pela menopausa, mas podem ser mantidas com o treinamento de resistência. A dessaturação no sono – um fenômeno comum em grandes altitudes – está associada com DAM. Uma fadiga incapacitante consistente com DAM grave na descida de um local alto também é um fator de risco para morte em montanhistas. Um estudo prospectivo recentemente publicado envolvendo montanhistas e alpinistas que subiram a altitudes entre 4.000 e 8.848 m mostrou que a alta dessaturação de oxigênio e a baixa resposta ventilatória à hipoxia durante o exercício são preditores independentes de doença grave relacionada à altitude. Porém, como pode haver sobreposição entre grupos de pessoas suscetíveis e não suscetíveis, é difícil definir valores de corte acurados. A predição é ainda mais difícil porque as probabilidades pré-teste de HAPE e HACE são baixas. Irradiação ou dano cirúrgico aos corpos carotídeos, infecções respiratórias e desidratação parecem ser outros fatores de risco potenciais para a doença das altitudes.

Fisiopatologia O mecanismo exato que causa DAM e HACE é desconhecido. As evidências apontam para um processo no sistema nervoso central. Estudos com ressonância magnética (RM) sugeriram que o edema cerebral vasogênico (intersticial) é um componente da fisiopatologia do HACE. No contexto do mal das grandes altitudes, os achados da RM mostrados na Figura 476e.1 confirmam o HACE, com aumento de sinal na substância branca e, em especial, no esplênio do corpo caloso. Análises quantitativas em um estudo de RM com 3-tesla revelaram que a hipoxia está associada com leve edema cerebral vasogênico independente da DAM. Esse achado é consistente com relatos de caso de tumores cerebrais e paralisias de nervos cranianos subitamente sintomáticos sem DAM em grandes altitudes. O edema vasogênico pode virar citotóxico (intracelular) no HACE grave.

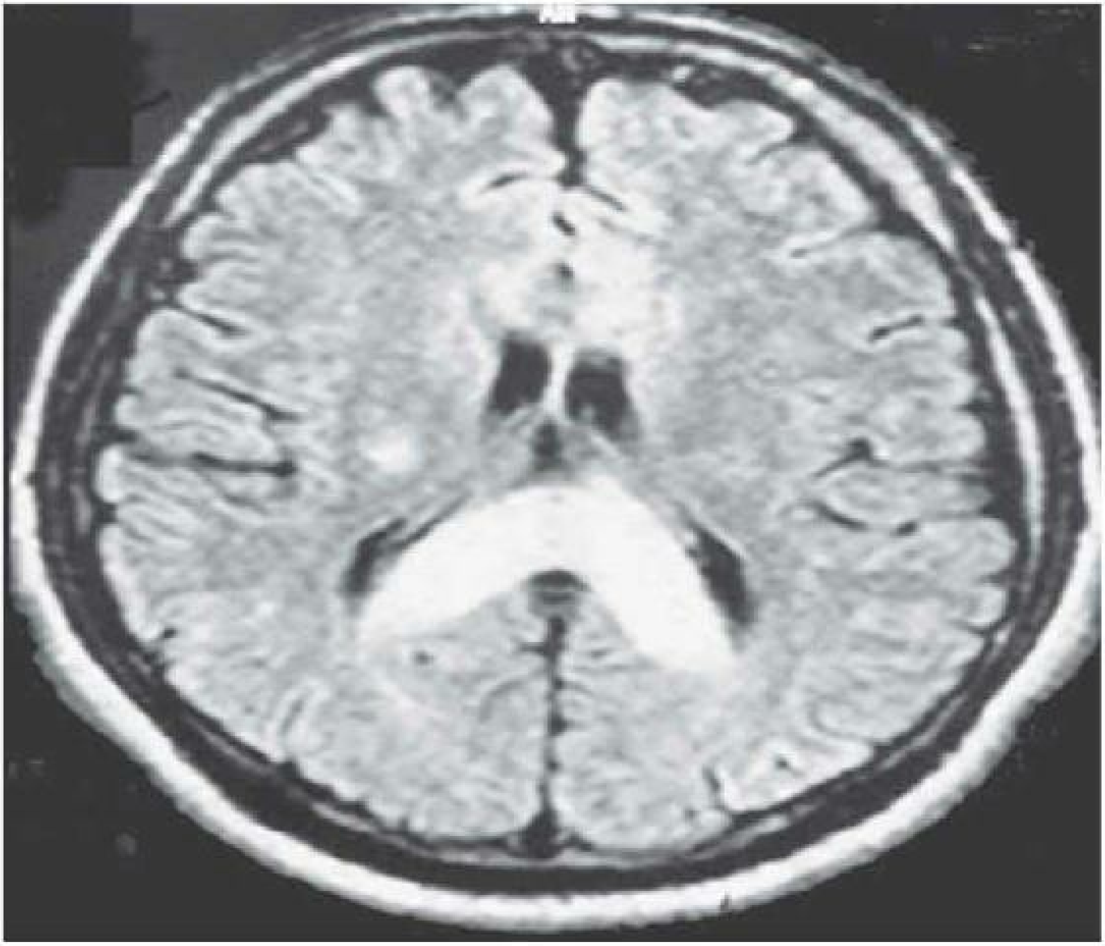

FIGURA 476e.1 Ressonância magnética em T2 do cérebro de um paciente com edema cerebral de altitude elevada (HACE) mostrando edema importante e aumento de intensidade do corpo posterior e esplênio do corpo caloso (área de opacidade densa). O paciente, um montanhista, escalou o Monte Everest cerca de 9 meses após este episódio de HACE. *(Com autorização de Wilderness Environ Med 15:53-55, 2004.)*

Para o edema cerebral, pode haver contribuição de problemas na autorregulação na presença de vasodilatação cerebral hipóxica e alteração na permeabilidade da barreira hematencefálica por mediadores químicos como histamina, ácido araquidônico e VEGF induzidos pela hipoxia. Em 1995, o VEGF foi proposto pela primeira vez como um potente promotor de vazamento capilar no cérebro em grandes altitudes, e estudos em ratos sustentaram esse papel. Embora os estudos preliminares com o VEGF em montanhistas tenham alcançado resultados inconsistentes em relação à associação com o mal das altitudes, evidências indiretas desse papel para esse fator de crescimento na DAM e no HACE surgiram da observação de que a dexametasona, quando usada na prevenção e no tratamento dessas condições, bloqueia a suprarregulação hipóxica do VEGF. Outros fatores no desenvolvimento do edema cerebral podem ser a liberação de óxido nítrico mediada pelo cálcio e de adenosina mediada por neurônios promovendo a vasodilatação cerebral.

O aumento da atividade simpática desencadeado pela hipoxia também pode contribuir para a quebra da barreira hematencefálica. Tem sido notado aumento no diâmetro da bainha do nervo óptico conforme o aumento na gravidade da DAM, sugerindo um papel importante para o aumento das pressões intracranianas na fisiopatologia da DAM. A formação de micro-hemorragias causadas por citocinas ou dano pela pressão hidrostática aumentada é uma característica importante do HACE. Lesões no globo pálido (que é sensível à hipoxia) levando à doença de Parkinson também foram relatadas como complicação do HACE. Por fim, o efeito da hipoxia em espécies reativas do oxigênio e o papel dessas espécies na DAM clínica não estão claros.

A fisiopatologia do sintoma mais comum e proeminente da DAM – cefaleia – permanece incerta, pois o cérebro é um órgão insensível; apenas as meninges contêm fibras nervosas sensitivas do trigêmeo. A causa da cefaleia das grandes altitudes é multifatorial. Vários fatores químicos e mecânicos ativam uma via final comum, o sistema trigeminovascular. Na gênese da cefaleia das grandes altitudes, a resposta aos anti-inflamatórios não esteroides e aos glicocorticoides fornece evidências indiretas para o envolvimento de inflamação e das vias do ácido araquidônico. Embora a International Headache Society reconheça que as grandes altitudes possam desencadear enxaqueca, não está claro se a cefaleia das grandes altitudes e a enxaqueca têm a mesma fisiopatologia.

Prevenção e tratamento **(Quadro 476e.1)** A subida gradual, com tempo adequado para a aclimatação, é o melhor método para a prevenção do mal das altitudes. Mesmo que possa haver variação individual na velocidade de aclimatação, acima de 3.000 m costuma ser recomendada uma subida gradual de ≤ 400 m a partir da altitude em que a pessoa dormiu no dia anterior, sendo útil usar cada terceiro dia de ganho em altitude do sono como dia extra para aclimatação. Passar uma noite em uma altitude intermediária antes de subir mais pode aumentar a aclimatação e atenuar o risco de DAM. Outro fator de proteção na DAM é a exposição a grandes altitudes nos últimos dois meses; por exemplo, a incidência e a gravidade da DAM em 4.300 m são reduzidas em 50% com uma subida após uma semana em altitude ≥ 2.000 m em vez de subir a partir do nível do mar. Estudos examinaram se a exposição a um ambiente hipóxico normobárico (em quarto ou tenda) antes da subida poderia proteger contra a DAM. Em ensaios duplo-cegos controlados com placebo, a exposição intermitente repetida (60 a 90 minutos) à hipoxia normobárica (até 4.500 m) ou a exposição contínua a 3.000 m durante 8 horas de sono por sete dias consecutivos não reduziu a incidência de DAM em altitudes de 4.300 a 4.559 m.

QUADRO 476e.1 **MANEJO DA DOENÇA DAS ALTITUDES**

Condição	Manejo
Doença aguda das montanhas (DAM) leve[a]	Interrupção da subida Tratamento com acetazolamida (250 mg a cada 12 h) Descida[b]
DAM moderada[a]	Descida imediata para sintomas crescentes Uso de oxigênio em baixo fluxo se disponível Tratamento com acetazolamida (250 mg a cada 12 h) e/ou dexametasona (4 mg a cada 6 h)[c] Terapia hiperbárica[d]
Edema cerebral de altitude elevada (HACE)	Evacuação ou descida imediata Administração de oxigênio (2-4 L/min) Tratamento com dexametasona (8 mg VO/IM/IV; depois, 4 mg a cada 6 h) Terapia hiperbárica se a descida não for possível
Edema pulmonar de altitude elevada (HAPE)	Evacuação ou descida imediata Minimização de exercícios mantendo-se o paciente aquecido Administração de oxigênio (4-6 L/min) para obter saturação de O_2 > 90% Terapia adjunta com nifedipina[e] (30 mg de liberação lenta a cada 12 h) Terapia hiperbárica se a descida não for possível

[a] A classificação dos casos como leves ou moderados é sujeita ao julgamento baseado na gravidade da cefaleia e na presença e intensidade de outras manifestações (náusea, fadiga, tontura, insônia). [b] Não há altitude fixa especificada; o paciente deve descer para um ponto abaixo daquele em que os sintomas surgiram. [c] A acetazolamida trata e a dexametasona mascara os sintomas. Para a prevenção (ao contrário do tratamento), pode-se usar 125 a 250 mg de acetazolamida a cada 12 horas ou (quando a acetazolamida está contraindicada – p. ex., em pessoas com alergia à sulfa) 4 mg de dexametasona a cada 12 horas. [d] Na terapia hiperbárica, o paciente é colocado em um saco ou câmara portátil de altitude para simular a descida. [e] A nifedipina (30 mg de liberação lenta a cada 12 horas) também é efetiva para a prevenção do HAPE da mesma maneira que salmeterol (125 μg inalados 2x/dia), tadalafila (10 mg 2x/dia) ou dexametasona (8 mg 2x/dia).

Com certeza um itinerário flexível que permita dias de repouso adicionais será útil. Viajantes em regiões de grandes altitudes devem estar a par dos sintomas do mal das altitudes e devem ser encorajados a não subir mais se surgirem esses sintomas. Qualquer suspeita de HAPE (ver adiante) ou HACE obriga a descer. Por fim, a hidratação adequada (mas não exagerada) nas caminhadas e escaladas em grandes altitudes, visando repor a perda de líquidos da hiperventilação e do suor, também pode ser importante para evitar a DAM. A profilaxia farmacológica no momento da viagem a grandes altitudes é necessária para pessoas com história de DAM ou quando não é possível uma subida gradual e uma aclimatação – p. ex., quando há necessidade de subir rapidamente para propósitos de resgate ou quando o voo para uma grande altitude é necessário. A acetazolamida é o fármaco de escolha para a prevenção de DAM. Ela inibe a anidrase carbônica renal, causando uma pronta diurese de bicarbonato que leva à acidose metabólica e hiperventilação. A acetazolamida (125 a 250 mg duas vezes ao dia) administrada por um dia antes da subida e continuada por 2 a 3 dias é efetiva. Não há necessidade de doses maiores. Uma metanálise limitada a ensaios controlados randomizados revelou que 125 mg de acetazolamida duas vezes ao dia era uma forma efetiva de prevenção da DAM, com uma redução do risco relativo em torno de 48% em relação aos valores obtidos com placebo. Parestesias e sensação de formigamento são parefeitos comuns da acetazolamida. Esse fármaco é uma sulfonamida não antibiótica que tem um baixo nível de reatividade cruzada com os antibióticos tipo sulfa; assim, as reações graves são raras. A dexametasona (8 mg/dia em doses divididas) também é efetiva. Um grande ensaio randomizado duplo-cego e controlado com placebo em montanhistas com aclimatação parcial mostrou claramente que o *Ginkgo biloba* é ineficaz na prevenção de DAM. Recentemente foi mostrado que o ibuprofeno (600 mg três vezes ao dia) é benéfico na prevenção de DAM, mas há necessidade de se conduzir estudos mais definitivos com avaliação mais adequada do risco de hemorragia digestiva antes que o ibuprofeno possa ser rotineiramente recomendado para a prevenção de DAM. Muitos fármacos, incluindo espironolactona, medroxiprogesterona, magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio e antiácidos, não conferem benefício na prevenção da DAM. Da mesma forma, não há nenhum estudo de eficácia disponível sobre as folhas de coca (uma forma mais fraca de cocaína), as quais são oferecidas aos viajantes de grandes altitudes nos Andes, nem para os comprimidos para *soroche*, os quais contêm ácido acetilsalicílico, cafeína e paracetamol e são vendidos sem prescrição médica na Bolívia e no Peru. Por fim, deve-se ter cautela na prevenção farmacológica do mal das altitudes. Uma população rapidamente crescente de escaladores utiliza fármacos profiláticos como os glicocorticoides antes de uma subida para tentar melhorar seu desempenho; o desfecho pode ser trágico devido aos efeitos colaterais potencialmente graves desses fármacos.

Para o tratamento de DAM leve, pode ser adequado o uso apenas de repouso e analgésicos. A descida e o uso de acetazolamida e (se disponível) oxigênio são suficientes para tratar a maioria dos casos de DAM moderada. Mesmo uma descida pequena (400 a 500 m) pode ser adequada para o alívio dos sintomas. Para DAM moderada ou HACE inicial, a dexametasona (4 mg por via oral ou parenteral) é altamente efetiva. Para o HACE, a descida imediata é mandatória. Quando a descida não é possível em função de condições climáticas ruins ou escuridão, uma simulação de descida em uma câmara hiperbárica portátil é efetiva e, como a administração de dexametasona, ela “poupa tempo”. Assim, em alguns locais de grandes altitudes (p. ex., locais remotos de peregrinação), a decisão de carregar junto uma câmara hiperbárica leve pode salvar a vida do paciente. Como a nifedipina, os inibidores da fosfodiesterase-5 não têm lugar no tratamento de DAM ou HACE.

EDEMA PULMONAR DE ALTITUDE ELEVADA

Fatores de risco e manifestações Diferente do HACE (um problema neurológico), o HAPE é primariamente um problema pulmonar e, dessa forma, não precisa ser precedido por DAM. O HAPE se desenvolve dentro de 2 a 4 dias após a chegada em uma grande altitude; ele raras vezes ocorre após mais do que 4 ou 5 dias na mesma altitude, provavelmente em função do remodelamento e adaptação que deixam a vasculatura pulmonar menos suscetível aos efeitos da hipoxia. Uma rápida velocidade de subida, história de HAPE, infecções do trato respiratório e temperaturas geladas são fatores de risco. Os homens são mais suscetíveis do que as mulheres. As pessoas com anormalidades da circulação cardiopulmonar que levam à hipertensão pulmonar – p. ex., forame oval patente grande, estenose mitral, hipertensão pulmonar primária e ausência unilateral da artéria pulmonar – têm risco aumentado de HAPE, mesmo em altitudes moderadas. Por exemplo, o forame oval patente é quatro vezes mais comum entre pessoas suscetíveis a HAPE em relação à população geral. A ecocardiografia está recomendada quando houver desenvolvimento de HAPE em altitudes relativamente pequenas (< 3.000 m) e sempre que houver suspeita de anormalidades cardiopulmonares que predisponham a HAPE.

A manifestação inicial de HAPE pode ser uma redução na tolerância aos esforços maior do que a esperada naquela altitude. Embora uma tosse seca e persistente possa anunciar o HAPE e possa ser seguida pela produção de escarro hemático, a tosse nas montanhas é quase universal e o mecanismo não é bem compreendido. Taquipneia e taquicardia, mesmo em repouso, são marcadores importantes à medida que a doença progride. Podem ser ouvidos estertores na ausculta, mas eles não são diagnósticos. O HAPE pode estar acompanhado por HACE. Opacidades focais ou localizadas **(Fig. 476e.2)** ou edema intersticial linear podem ser notados na radiografia de tórax. No passado, o HAPE era confundido com pneumonia causada pelo frio ou com insuficiência cardíaca devido à hipoxia e ao exercício. Não são vistas as linhas B de Kerley nem o padrão de asas de morcego na radiografia.[1] O eletrocardiograma pode revelar sobrecarga ou mesmo hipertrofia de ventrículo direito. A hipoxemia e a alcalose respiratória estão presentes de maneira consistente, a menos que o paciente esteja usando acetazolamida, quando, então pode haver acidose metabólica. A gasometria arterial não é necessária na avaliação do HAPE; uma leitura da saturação de oxigênio com oxímetro de pulso costuma ser suficiente. A existência de uma forma subclínica de HAPE tem sido sugerida por um aumento no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio em montanhistas no Everest próximos do pico, mas não há evidências concretas que correlacionem essa anormalidade com o desenvolvimento de HAPE clinicamente relevante.

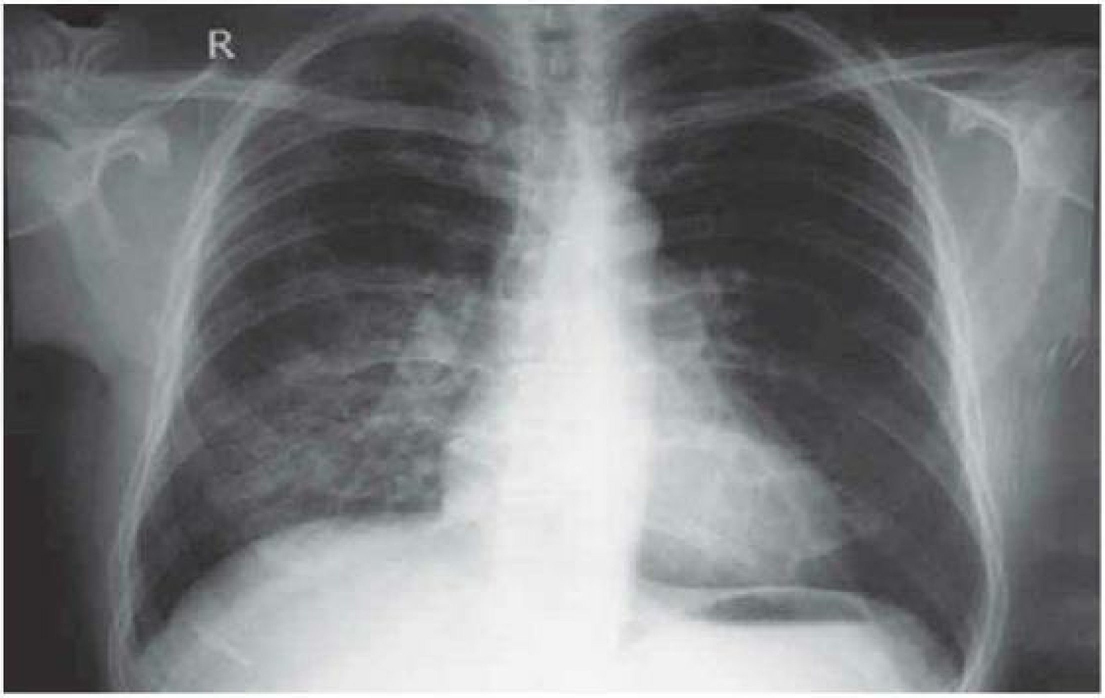

FIGURA 476e.2 Radiografia de tórax de um paciente com edema pulmonar de altitude elevada mostrando opacidades nos campos médio e inferior direito simulando uma consolidação pneumônica. A opacidade melhorou de forma quase completa em 2 dias com descida e oxigênio suplementar.

Fisiopatologia O HAPE é um edema pulmonar não cardiogênico caracterizado por vasoconstrição pulmonar focal que causa perfusão excessiva em algumas regiões. Essa anormalidade leva, por sua vez, a um aumento na pressão capilar pulmonar (> 18 mmHg) e a uma falha capilar de "estresse". O mecanismo exato para a vasoconstrição não é conhecido. A disfunção endotelial por hipoxia pode ter um papel por prejudicar a liberação de óxido nítrico, um vasodilatador derivado do endotélio. Em grandes altitudes, as pessoas propensas ao HAPE têm níveis reduzidos de óxido nítrico exalado. A efetividade dos inibidores da fosfodiesterase-5 no alívio da hipertensão pulmonar induzida pela altitude, na diminuição da tolerância aos esforços e na hipoxemia sustenta o papel do óxido nítrico na patogênese do HAPE. Um estudo demonstrou que o uso profilático de tadalafila, um inibidor da fosfodiesterase-5, diminui em 65% o risco de HAPE. Por outro lado, o endotélio também sintetiza a endotelina-1, um potente vasoconstritor cujas concentrações são mais elevadas do que a média em montanhistas propensos ao HAPE. A bosentana, um antagonista do receptor de endotelina, atenua a hipertensão pulmonar induzida pela hipoxia, mas há necessidade de mais estudos de campo com esse fármaco.

O exercício e o frio levam ao aumento da pressão intravascular pulmonar e podem predispor ao HAPE. Além disso, elevações no tônus simpático desencadeadas pela hipoxia podem causar venoconstrição pulmonar e extravasamento desde os capilares pulmonares até os alvéolos. Consistente com esse conceito, a fentolamina, que faz bloqueio α-adrenérgico, melhora a hemodinâmica e a oxigenação no HAPE mais do que outros vasodilatadores. Os estudos com tadalafila citados antes também investigaram a dexametasona na prevenção do HAPE. De maneira surpreendente, a dexametasona reduziu em 78% a incidência de HAPE – uma diminuição maior do que com o tadalafila. Além da possibilidade de aumentar a disponibilidade de óxido nítrico endotelial, a dexametasona pode ter alterado a atividade simpática excessiva associada com o HAPE: a frequência cardíaca dos participantes no braço do estudo com dexametasona diminuiu de maneira significativa. Por fim, as pessoas suscetíveis ao HAPE também mostram atividade simpática aumentada durante respiração hipóxica por curto prazo em pequenas altitudes.

Como muitos pacientes com HAPE têm febre, leucocitose periférica e aumento na velocidade de hemossedimentação, a inflamação tem sido considerada como fator etiológico no HAPE. Porém, evidências fortes sugerem que a inflamação no HAPE seja um epifenômeno em vez de causa primária. Todavia, processos inflamatórios (p. ex., aqueles desencadeados por infecções virais do trato respiratório) predispõem as pessoas ao HAPE – mesmo aquelas que são constitucionalmente resistentes a essa complicação.

Outro mecanismo proposto para o HAPE é um problema na eliminação transepitelial de sódio e água a partir dos alvéolos. Os agonistas β-adrenérgicos fazem suprarregulação da eliminação do fluido alveolar em modelos animais. Em um estudo randomizado duplo-cego e controlado com placebo de montanhistas suscetíveis ao HAPE, a inalação profilática do agonista β-adrenérgico salmeterol reduziu em 50% a incidência de HAPE. Outros efeitos dos β-agonistas também podem contribuir para a prevenção do HAPE, mas esses achados também sugerem que a eliminação do líquido alveolar pode desempenhar um papel patogênico nessa doença.

Prevenção e tratamento **(Quadro 476e.1)** Permitir tempo suficiente para a aclimatação subindo de maneira gradual (como discutido anteriormente para DAM e HACE) é a melhor maneira de evitar o HAPE **(Quadro 476e.1)**. A nifedipina de liberação lenta (30 mg), administrada uma ou duas vezes ao dia, previne o HAPE em pessoas que devem subir rapidamente ou que têm história de HAPE. Outros fármacos para a prevenção de HAPE estão listados no **Quadro 476e.1** (nota de rodapé *e*). Embora a dexametasona esteja listada para a prevenção, o seu perfil de efeitos adversos requer monitoramento cuidadoso. Tem sido demonstrado que a acetazolamida atenua a vasoconstrição pulmonar hipóxica em modelos animais, e essa observação merece estudos adicionais na prevenção de HAPE. Porém, um estudo grande não conseguiu demonstrar diminuição na vasoconstrição pulmonar em pessoas parcialmente aclimatadas que receberam acetazolamida.

O reconhecimento precoce é fundamental no tratamento do HAPE, em especial quando ele não é precedido por sintomas de DAM como cefaleia e náusea. Fadiga e dispneia em repouso podem ser as únicas manifestações iniciais. A descida e o uso de oxigênio suplementar (visando deixar a saturação > 90%) são as intervenções terapêuticas mais efetivas. O esforço físico deve ser mínimo, e o paciente deve ser mantido aquecido. A terapia hiperbárica em câmara portátil de altitude pode ser usada se a descida não for possível e se não houver disponibilidade de oxigênio. A nifedipina oral de liberação lenta (30 mg 1 a 2 vezes ao dia) pode ser usada como terapia adjunta. Os β-agonistas inalatórios, que são seguros e fáceis de carregar, são úteis na prevenção do HAPE e podem ser efetivos no seu tratamento, embora nenhum ensaio tenha sido realizado ainda. A inalação de óxido nítrico e a pressão positiva na expiração também podem ser medidas terapêuticas úteis, mas podem não estar disponíveis nas grandes altitudes. Nenhum estudo investigou os inibidores da fosfodiesterase-5 no tratamento do HAPE, mas relatos têm descrito o seu uso na prática clínica. Os pontos principais do tratamento permanecem sendo a descida e (quando disponível) o oxigênio.

No caso de DAM, se os sintomas melhorarem (com ou sem acetazolamida), o paciente pode voltar a subir de maneira gradual para maiores altitudes. Diferente da síndrome da angústia respiratória aguda (outra forma de edema pulmonar não cardiogênico), a estrutura pulmonar no HAPE costuma estar bem preservada, havendo rápida reversão das anormalidades **(Fig. 476e.2)**. Esse fato tem permitido que algumas pessoas com HAPE voltem a subir de forma gradual após alguns dias de descida e repouso. No caso de HACE, voltar a subir após alguns dias pode não ser aconselhável durante a mesma viagem.

OUTROS PROBLEMAS DE GRANDES ALTITUDES

Problemas do sono Os mecanismos subjacentes aos problemas do sono, os quais estão entre as reações adversas mais comuns em grandes altitudes, incluem aumento da respiração periódica, mudanças na arquitetura do sono com aumento do tempo em estágios de sono mais leve e mudanças no sono REM (movimentos oculares rápidos). Os viajantes devem ser tranquilizados de que a qualidade do sono melhora com a aclimatação. Nos casos em que há necessidade de usar fármacos, a acetazolamida (125 mg antes de deitar) é especialmente útil, pois diminui os episódios de hipoxemia e alivia as interrupções do sono causadas por excesso de respiração periódica. Não se sabe se a combinação de acetazolamida com temazepam ou zolpidem é mais efetiva do que a administração isolada de acetazolamida. Usadas em combinação, as doses de temazepam e zolpidem não devem ser aumentadas para >10 mg nas grandes altitudes. Evidências limitadas sugerem que o diazepam causa hipoventilação em grandes altitudes e, dessa forma, está contraindicado. Para montanhistas com apneia obstrutiva do sono que utilizam máquina de pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP), a adição de acetazolamida, a qual reduzirá a apneia do sono centralmente mediada, pode ser útil. Há evidências que mostram que a apneia obstrutiva do sono em grandes altitudes pode diminuir e se "converter" em apneia do sono central.

Problemas gastrintestinais A exposição a grandes altitudes pode estar associada com aumento de sangramentos gástricos e duodenais, mas há necessidade de estudos adicionais para determinar se esse efeito é causal. Em função da pressão atmosférica diminuída e da consequente expansão dos gases intestinais em grandes altitudes, muitos viajantes experimentam distensão abdominal e flatulência excessiva. Na ausência de diarreia, esses fenômenos são normais mesmo que, algumas vezes, desconfortáveis. Porém, a diarreia concomitante pode indicar o envolvimento de bactérias ou do parasita *Giardia*, que são comuns em muitos locais de grandes altitudes nos países em desenvolvimento. Pode haver necessidade de tratamento imediato com líquidos e antibióticos empíricos para combater a desidratação nas montanhas. Por fim, as hemorroidas são comuns em viagens a grandes altitudes; o tratamento inclui compressas quentes, aplicação de pomada de hidrocortisona e medidas para evitar a constipação.

Tosse das grandes altitudes A tosse das grandes altitudes pode ser debilitante e é, algumas vezes, suficientemente grave para causar fraturas costais, em especial a > 5.000 m. É provável que a etiologia seja multifatorial. Embora a tosse das grandes altitudes tenha sido atribuída à inspiração de ar frio e seco, essa explicação parece não ser suficiente por si só; em estudos de longa duração em câmaras hipobáricas, a tosse ocorreu apesar de temperatura e umidade controladas. A implicação é de que a hipoxia também desempenha um papel. O exercício pode precipitar tosse em grandes altitudes, possivelmente em função da perda de água no trato respiratório. Os β-agonistas de longa duração e os glicocorticoides evitam a broncoconstrição que de outra forma ocorreria pelo frio e pelo exercício. Em geral, infecções não costumam ser uma etiologia comum. Alguns relatos descreveram a eficácia de uma combinação inalatória de fluticasona e salmeterol no tratamento da tosse das grandes altitudes; porém, um ensaio randomizado e controlado com placebo não sustentou esse efeito benéfico. Além disso, há relatos que sustentam a utilidade do inibidor da bomba de prótons omeprazol na prevenção do refluxo gastresofágico em alguns montanhistas e escaladores. Na maioria das situações, a tosse melhora com a descida.

Eventos neurológicos de grandes altitudes não relacionados com "doença das altitudes" Ataques isquêmicos transitórios (AITs) e acidentes vasculares encefálicos

(AVEs) têm sido bem descritos em viajantes de grandes altitudes fora do contexto de doença da altitude. Porém, essas descrições não se baseiam em causa (hipoxia) e efeito. Em geral, os sintomas de DAM têm apresentação gradual, enquanto muitos desses eventos neurológicos aparecem de forma súbita. A população que sofre AVE e AIT ao nível do mar costuma ser de uma faixa etária mais elevada com outros fatores de risco, enquanto aqueles acometidos em grandes altitudes são mais jovens e, provavelmente, têm menos fatores de risco para doença vascular aterosclerótica. Outros mecanismos (p. ex., enxaqueca, vasospasmo, edema focal, vasoconstrição por hipocapnia, hipoxia em zonas limítrofes de fluxo sanguíneo cerebral mínimo ou *shunts* cardíacos da direita para a esquerda) podem agir nos AITs e AVEs de grandes altitudes.

Também tem sido bem descrita a ocorrência de hemorragia subaracnóidea, amnésia global transitória, *delirium* e paralisias de nervos cranianos (p. ex., paralisia de reto lateral) em grandes altitudes e fora do contexto de doença das altitudes. A síncope é comum em altitudes moderadamente grandes, costuma ocorrer logo após a subida e parece ser um evento vasovagal relacionado com a hipoxemia. Raras vezes ocorrem convulsões com HACE, mas hipoxemia e hipocapnia, as quais são prevalentes em grandes altitudes, são desencadeantes bem conhecidos que podem contribuir para convulsões novas ou para a sua recorrência em pessoas predispostas. Contudo, o consenso entre especialistas é de que os viajantes com epilepsia bem controlada podem subir em grandes altitudes. Problemas oftalmológicos, como cegueira cortical, amaurose fugaz e hemorragias retinianas com envolvimento macular e comprometimento da visão, são bem reconhecidos. Problemas visuais por cirurgia refrativa prévia e visão monocular borrada – pelo uso de um adesivo de escopolamina (tocando o olho após ter tocado no adesivo) ou pela síndrome do olho seco – também podem ocorrer em grandes altitudes e podem ser confundidos com problemas neurológicos. Por fim, as pessoas com condições de hipercoagulabilidade (p. ex., síndrome antifosfolipídeos, deficiência de proteína C) que são assintomáticas ao nível do mar podem experimentar trombose venosa cerebral (possivelmente pelo aumento da viscosidade sanguínea desencadeado por policitemia e desidratação) em grandes altitudes. Uma história clínica adequada, exame físico e investigações laboratoriais sempre que possível ajudarão a definir esses problemas como entidades separadas da doença das altitudes. A administração de oxigênio (quando disponível) e a descida imediata formam a base do tratamento da maioria desses problemas neurológicos.

Problemas psicológicos/psiquiátricos O *delirium,* caracterizado por alteração súbita no estado mental, déficit de atenção, pensamento desorganizado e estado agitado durante o período de confusão, tem sido descrito em escaladores e montanhistas sem história prévia. Além disso, ataques de ansiedade, geralmente desencadeados à noite pela respiração periódica excessiva, estão bem documentados. A contribuição da hipoxia para esses problemas não é conhecida. Os *kits* de suprimentos médicos em expedições devem incluir antipsicóticos injetáveis para controle da psicose em pacientes em localizações remotas em grandes altitudes.

PROBLEMAS CLÍNICOS PREEXISTENTES

Como a viagem para grandes altitudes é cada vez mais popular, condições comuns como hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes são encontradas com frequência cada vez maior entre os viajantes de grandes altitudes. Essa situação é particularmente preocupante para os milhares de peregrinos idosos com problemas clínicos que visitam áreas sagradas em grandes altitudes (p. ex., no Himalaia) todos os anos. Nos últimos anos, as viagens a grandes altitudes atraíram montanhistas intrépidos que usam medicamentos imunossupressores (p. ex., receptores de transplante renal ou pacientes que se submetem a quimioterapias). As vacinas e outras precauções recomendadas (p. ex., lavagem das mãos) podem ser especialmente importantes para esse grupo. Embora a maioria desses problemas clínicos não pareça influenciar a suscetibilidade à doença das altitudes, eles podem ser exacerbados pela subida na altitude, pelos exercícios em ambiente frio e pela hipoxemia. O aconselhamento sobre a conveniência da viagem para grandes altitudes e o impacto da hipoxia resultante nas doenças preexistentes é cada vez mais relevante, mas não existem diretrizes baseadas em evidências. Além disso, as recomendações feitas para altitudes relativamente baixas (cerca de 3.000 m) podem não ser verdadeiras para altitudes maiores (> 4.000 m), onde o estresse hipóxico é maior. Os riscos e benefícios pessoais devem ser discutidos de maneira clara antes da subida.

Hipertensão arterial Em grandes altitudes, o aumento da atividade simpática pode levar a uma elevação transitória na pressão arterial. Algumas vezes, montanhistas assintomáticos saudáveis e não hipertensos apresentam pressão arterial patologicamente elevada nas grandes altitudes, a qual normaliza rapidamente sem medicamentos na descida. Os viajantes devem continuar a tomar sua medicação anti-hipertensiva em grandes altitudes. Os pacientes hipertensos não têm mais chance do que os outros para o desenvolvimento de doença da altitude. Como o provável mecanismo da hipertensão em grandes altitudes é a atividade α-adrenérgica, fármacos que fazem bloqueio α-adrenérgico como a prazosina têm sido sugeridos para pacientes sintomáticos e para aqueles com hipertensão lábil. No caso de hipertensão lábil, é melhor começar a tomar o fármaco várias semanas antes da viagem e carregar um esfigmomanômetro. A nifedipina de liberação lenta também pode ser útil. Para um problema comum como a hipertensão, há claramente pouco conhecimento para basear as recomendações.

Doença arterial coronariana A demanda miocárdica de oxigênio e a frequência cardíaca máxima são reduzidas em grandes altitudes porque a VO_2 máxima (consumo de oxigênio máximo) diminui conforme o aumento da altitude. Esse efeito pode explicar o porquê de sinais de isquemia ou disfunção cardíaca em geral não serem vistos em pessoas saudáveis em grandes altitudes. As pessoas assintomáticas e com bom condicionamento físico e sem fatores de risco não precisam de nenhum teste para doença arterial coronariana antes da subida. Para as pessoas com cardiopatia isquêmica, infarto do miocárdio prévio, angioplastia e/ou cirurgia de revascularização miocárdica está indicado um teste de esforço. Um teste de esforço fortemente positivo é uma contraindicação para viagens a grandes altitudes. Os pacientes com arritmias mal controladas devem evitar as viagens a grandes altitudes, mas os pacientes com arritmias que estão bem controladas com medicação antiarrítmica não parecem ter risco aumentado. As mortes cardíacas súbitas não são observadas com frequência maior nos Alpes do que em altitudes menores; embora as mortes cardíacas súbitas sejam encontradas em todas as temporadas de montanhismo na faixa mais alta do Himalaia, não há documentação adequada.

Asma Embora o ar frio e os exercícios possam provocar broncoconstrição aguda, os pacientes asmáticos costumam ter menos problemas em altitudes altas em comparação com as baixas, possivelmente em função da diminuição do nível de alergênios e do aumento do nível de catecolaminas circulantes. Apesar disso, os indivíduos asmáticos devem carregar toda a sua medicação, incluindo glicocorticoides orais, com instruções adequadas para o uso em caso de uma exacerbação. As pessoas com asma grave devem ser alertadas para não subirem a altitudes elevadas.

Gestação Em geral, as gestantes de baixo risco que sobem até 3.000 m não têm risco especial, exceto pela relativa indisponibilidade de cuidados médicos em muitas regiões de grandes altitudes, em especial nos países em desenvolvimento. Apesar da falta de dados consistentes sobre isso, aventurar-se acima de 3.000 m de altitude, onde a saturação de oxigênio diminui muito rapidamente, não parece aconselhável para gestantes.

Obesidade Embora a residência em grandes altitudes tenha sido sugerida como forma de controlar a obesidade, também tem sido relatada a obesidade como fator de risco para DAM, provavelmente porque a hipoxemia noturna é mais pronunciada em pessoas obesas. A hipoxemia também pode causar maior hipertensão pulmonar, dessa forma possivelmente predispondo o montanhista ao HAPE.

Anemia falciforme A altitude elevada é uma das raras exposições ambientais que algumas vezes provoca uma crise em pessoas com traço falciforme. Mesmo ao atravessar montanhas de apenas 2.500 m, sabe-se que as pessoas com anemia falciforme podem ter crises vasoclusivas. A anemia falciforme deve ser considerada quando viajantes em grandes altitudes se sentem mal e desenvolvem dor no quadrante superior esquerdo. Os pacientes com anemia falciforme conhecida que precisam viajar a grandes altitudes devem usar oxigênio suplementar e viajar com cautela.

Diabetes melito Subir montanhas em grandes altitudes pode aumentar a captação de açúcar. Assim, a viagem a grandes altitudes pode não ter problemas para pessoas com diabetes que estejam bem controladas com hipoglicemiantes orais. Pode ser útil realizar um exame ocular antes da viagem. Os pacientes que usam insulina podem necessitar de doses menores nos dias de trilhas/escaladas em relação aos dias de repouso. Por causa dessas variações, os pacientes diabéticos devem carregar um medidor de glicose confiável e usar insulinas de ação rápida. O rápido acesso a doces também é fundamental. É importante que os acompanhantes de viajantes diabéticos estejam bem esclarecidos sobre problemas potenciais como a hipoglicemia.

Doença pulmonar crônica Dependendo da gravidade da doença e do acesso aos cuidados médicos, a doença pulmonar preexistente nem sempre contraindica a viagem a grandes altitudes. Deve ser feita uma avaliação adequada antes da viagem. Pode haver necessidade de oxigênio suplementar se a PaO_2 prevista para a altitude for < 50 a 55 mmHg. A hipertensão pulmonar preexistente pode deve ser avaliada nesses pacientes. Se o resultado for positivo, os pacientes devem ser aconselhados a não subir a grandes altitudes; se a viagem for necessária, deve ser considerado o tratamento com nifedipina de liberação lenta (20 mg duas vezes ao dia). Estudos pequenos têm revelado que quando os pacientes com doença bolhosa atingem cerca de 5.000 m, observam-se expansão das bolhas e pneumotórax. Em comparação com as informações sobre doença pulmonar obstrutiva crônica, há poucos dados sobre a segurança das viagens a grandes altitudes para pessoas com fibrose pulmonar, mas a exacerbação aguda da fibrose pulmonar foi relatada nas grandes altitudes. Um oxímetro de pulso manual pode ser útil para a verificação da saturação de oxigênio.

Doença renal crônica Os pacientes com doença renal crônica podem tolerar estadas curtas em grandes altitudes, mas existe a preocupação teórica sobre a progressão para doença renal em estágio terminal. A acetazolamida, o fármaco prescrito com maior frequência para a doença das altitudes, deve ser evitado por qualquer pessoa com acidose metabólica preexistente, a qual pode ser exacerbada pelo medicamento. Além disso, a dose de acetazolamida deve ser ajustada quando a taxa de filtração glomerular cair abaixo de 50 mL/minuto, e o fármaco não deve ser usado de forma alguma se esse valor for menor do que 10 mL/minuto.

DOENÇA CRÔNICA DAS MONTANHAS E HIPERTENSÃO PULMONAR DAS GRANDES ALTITUDES

A doença crônica das montanhas (doença de Monge) é uma doença de pessoas que residem por muito tempo em altitudes acima de 2.500 m e se caracteriza por eritrocitose excessiva com hipertensão pulmonar moderada a grave levando a *cor pulmonale*. Essa condição foi originalmente descrita na América do Sul e também tem sido documentada no Colorado e na população chinesa Han no Tibete. A migração para uma altitude menor resulta na resolução da doença crônica das montanhas. Venissecção e acetazolamida são úteis.

A hipertensão pulmonar de grandes altitudes também é uma doença subaguda de pessoas que residem por muito tempo em altitudes elevadas. Diferente da doença de Monge, essa síndrome se caracteriza primariamente por hipertensão pulmonar (sem eritrocitose) levando à insuficiência cardíaca. Soldados indianos vivendo em extremas altitudes por períodos prolongados e bebês chineses Han nascidos no Tibete apresentaram, respectivamente, as formas adulta e infantil da doença. A hipertensão pulmonar de grandes altitudes é, sob o ponto de vista fisiopatológico, muito semelhante à “doença do peito inchado” em bovinos. A descida para altitudes menores cura a doença.

---

[1] N. de R.T. A ultrassonografia *point of care* pode ser útil na avaliação do HAPE, pois a avaliação do tórax do paciente poderá apresentar incidência muito maior de artefatos em cauda de cometa do que em indivíduos não acometidos (35 ± 11 vs. 12 ± 6,8, $p < 0{,}001$, FAGENHOLZ PJ e colaboradores, Chest 131(4), 2007).

477e

Medicina hiperbárica e do mergulho

Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell

O QUE É MEDICINA HIPERBÁRICA E DO MERGULHO?

Medicina hiperbárica é o tratamento de distúrbios da saúde usando a exposição de todo o corpo a pressões acima de 101,3 kPa (1 atmosfera ou 760 mmHg). Na prática, isso quase sempre significa a administração de *oxigenoterapia hiperbárica* (HBO_2T). A Undersea and Hyperbaric Society (UHMS) define HBO_2T como “um tratamento no qual o paciente respira oxigênio a 100%[...] enquanto dentro de uma câmara com pressão maior do que a pressão em nível do mar (i.e., > 1 atmosfera absoluta ou ATA)”. A câmara de tratamento é um vaso hermeticamente fechado denominado câmara hiperbárica, câmara de recompressão ou câmara de descompressão, dependendo do contexto clínico e histórico. Essas câmaras podem ser capazes de conter um único paciente (câmara *monoplace*) ou diversos pacientes (câmara *multiplace*) **(Figs. 477e.1 e 477e.2)**. Historicamente, essas câmaras de compressão foram usadas a princípio para tratamento de mergulhadores e profissionais que trabalhavam com ar comprimido sofrendo a doença descompressiva (DCS, de *decompression sickness*). Conquanto a prevenção e o tratamento dos distúrbios originados por descompressão em mergulhadores, aviadores e em voos espaciais tenham se desenvolvido de forma independente em um campo específico, permanecem estreitamente ligados à prática mais ampla da medicina hiperbárica.

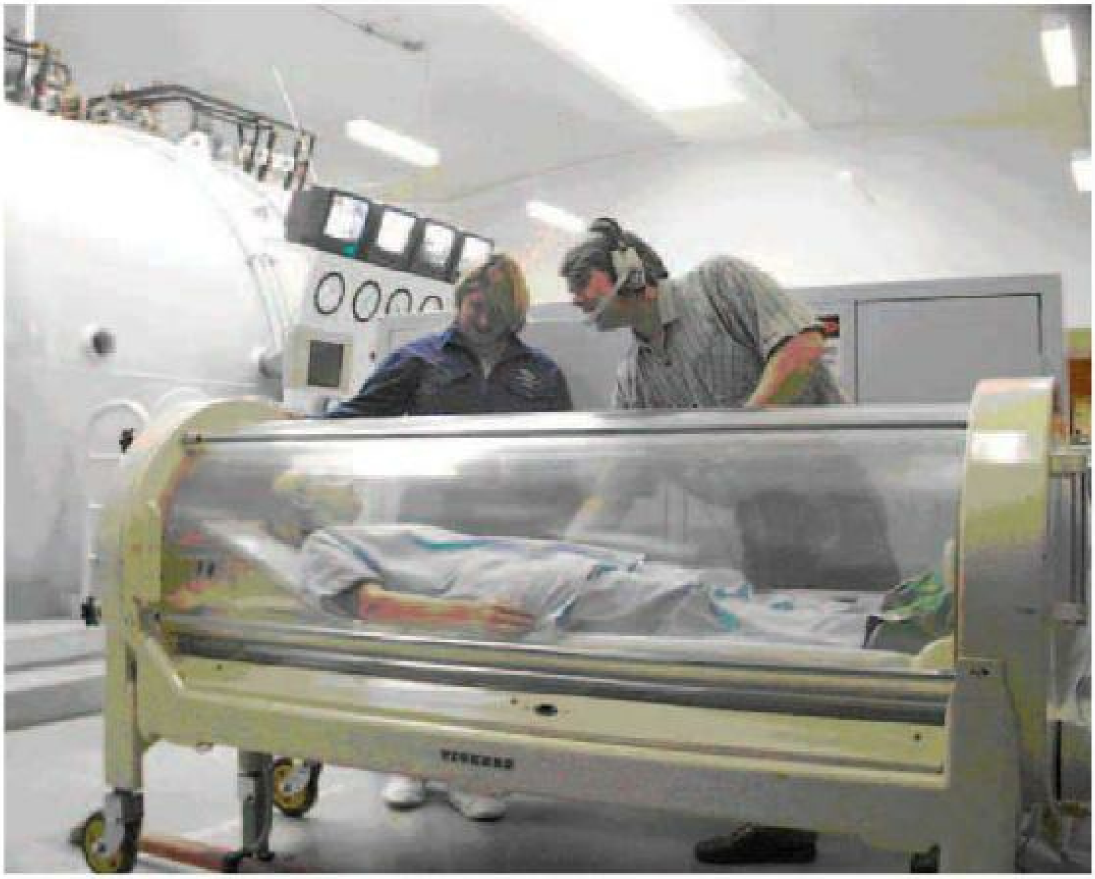

FIGURA 477e.1 Uma câmara *monoplace*. *(Prince of Wales Hospital, Sydney.)*

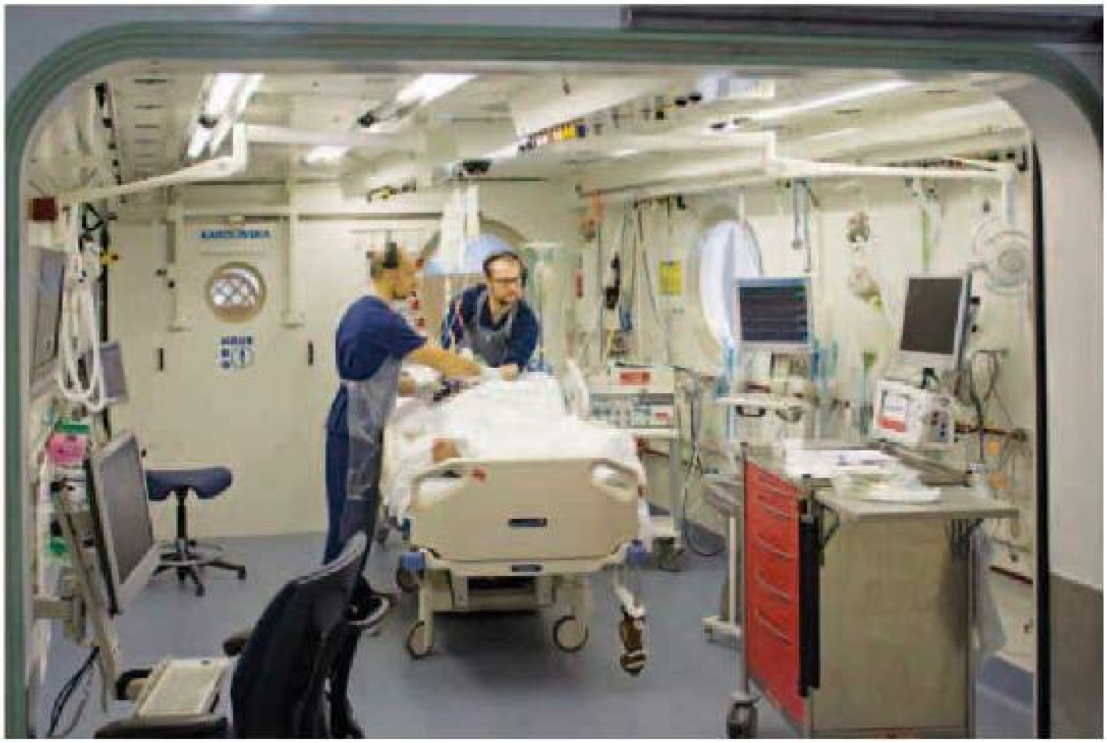

FIGURA 477e.2 Uma câmara projetada para tratar múltiplos pacientes. *(Karolinska University Hospital.)*

Independentemente do conhecimento crescente sobre os mecanismos envolvidos e da ampliação da base de evidências, a medicina hiperbárica vem lutando para obter reconhecimento amplo e para ser "legitimada" como medida terapêutica. Há vários fatores contribuintes, mas o principal é a base insuficiente da fisiologia do oxigênio e da oxigenoterapia nas escolas médicas e a tradição permanente de charlatães defendendo a medicina hiperbárica[1] (frequentemente usando ar atmosférico) como panaceia. O financiamento de pesquisas básicas e clínicas tem sido difícil em um cenário no qual o agente farmacológico sob estudo é abundante, barato e não passível de ser patenteado. Recentemente, contudo, houve sinais de maior apreço sobre a importância potencial da HBO_2T com financiamento expressivo de pesquisas básicas por parte do National Institutes of Health (NIH) e do exército dos Estados Unidos para investigação clínica.

MECANISMOS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

O aumento da pressão hidrostática reduz o volume de quaisquer bolhas presentes no corpo humano (ver "Medicina do mergulho"), e tal propriedade é parcialmente responsável pelo sucesso da recompressão imediata em casos de DCS e embolia gasosa arterial. A ventilação com oxigênio suplementar produz efeito dose-dependente sobre o transporte de oxigênio, variando desde aumento na saturação de hemoglobina quando alguns litros por minuto são administrados por meio de máscara a 101,3 kPa (1 ATA), até aumento do oxigênio dissolvido no plasma suficiente para manter a vida sem necessidade de hemoglobina quando o oxigênio é administrado em concentração de 100% a 303,9 kPa (3 ATA). Em sua maioria, os esquemas de HBO_2T envolvem a administração de oxigênio entre 202,6 kPa e 283,6 kPa (2 e 2,8 ATA), e o aumento resultante na tensão de oxigênio arterial para valores acima de 133,3 kPa (1.000 mmHg) tem amplas consequências fisiológicas e farmacológicas **(Fig. 477e.3)**.

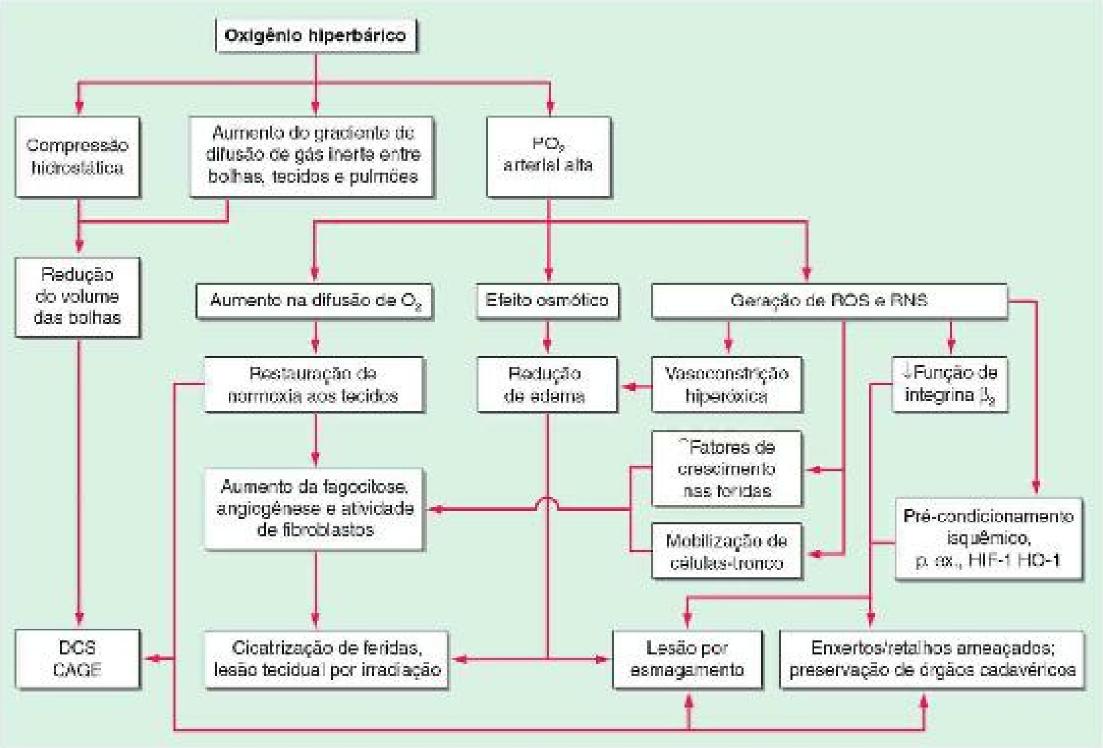
Oxigênio hiperbárico
Compressão hidrostática
Aumento do gradiente de difusão de gás inerte entre bolhas, tecidos e pulmões
PO_2 arterial alta
Redução do volume das bolhas
Aumento na difusão de O_2
Efeito osmótico
Geração de ROS e RNS
Restauração de normoxia aos tecidos
Redução de edema
Vasoconstrição hiperóxica
↓Função de integrina β_2
↑Fatores de crescimento nas feridas
Aumento da fagocitose, angiogênese e atividade de fibroblastos
Mobilização de células-tronco
Pré-condicionamento isquêmico, p. ex., HIF-1 HO-1
DCS CAGE
Cicatrização de feridas, lesão tecidual por irradiação
Lesão por esmagamento
Enxertos/retalhos ameaçados; preservação de órgãos cadavéricos

FIGURA 477e.3 **Mecanismos de ação da oxigenoterapia hiperbárica.** Há muitas consequências da ventilação com oxigênio e compressão. Os efeitos na sinalização celular da HBO_2T são os menos entendidos, mas potencialmente os mais importantes. CAGE, embolia gasosa arterial cerebral; DCS, doença descompressiva; HIF-1, fator induzível por hipoxia-1; HO-1, hemoxigenase-1; RNS; espécies reativas do nitrogênio; ROS, espécies reativas do oxigênio.

Uma consequência direta de tamanha tensão intravascular de oxigênio é aumentar muito o alcance efetivo da difusão de oxigênio entre capilar e tecido de forma que processos celulares dependentes de oxigênio possam ser retomados em tecidos em hipoxia. Independentemente de sua importância, o mecanismo de ação não se limita à restauração da oxigenação em tecidos hipoxêmicos. De fato, há efeitos farmacológicos profundos e duradouros. Embora a retirada da câmara hiperbárica resulte em retorno rápido dos tecidos mal vascularizados ao estado anterior de hipoxia, uma única dose de HBO_2T produz alterações nas funções de fibroblastos, leucócitos e na angiogênese e nas defesas antioxidantes que persistem por horas após a tensão de oxigênio ter retornado aos níveis anteriores ao tratamento.

É amplamente aceito que o oxigênio em doses elevadas produz efeitos adversos em razão da produção das espécies reativas do oxigênio (ROS) como superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Na última década, foi-se estabelecendo que tanto as ROS quanto as espécies reativas do nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO), participam de diversas vias intracelulares de sinalização envolvidas na produção de várias citocinas, nos fatores de crescimento e em outros moduladores dos processos de inflamação e reparo. Esses mecanismos são complexos e algumas vezes paradoxais. Por exemplo, a HBO_2T, quando usada para tratar feridas crônicas por hipoxia, mostrou-se capaz de estimular a eliminação de restos celulares e bactérias provendo o substrato para fagocitose por macrófagos; estimular a síntese de fator do crescimento aumentando a produção e estabilizando o fator induzível por hipoxia-1 (HIF-1); inibir a ativação de leucócitos e sua aderência ao endotélio danificado; e mobilizar células progenitoras pluripotentes CD34+ vasculogênicas a partir da medula óssea. A interação entre esses mecanismos continua sendo um campo muito ativo de pesquisa. Uma descoberta estimulante foi o conceito de *pré-condicionamento hiperóxico* segundo o qual uma exposição breve à HBO_2 pode induzir proteção tecidual contra futuras agressões por hipoxia/isquemia, provavelmente por meio de inibição da abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial e liberação do citocromo c. Tendo como alvo esses mecanismos de morte celular durante os eventos de reperfusão, a HBO_2 apresenta aplicações potenciais em diversos cenários, incluindo transplantes de órgãos. Em um ensaio clínico randomizado, sugeriu-se que a HBO_2T antes de enxerto de *bypass* coronariano reduziria os marcadores bioquímicos de estresse isquêmico e melhoraria os desfechos neurocognitivos.

EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

A HBO_2T em geral é bem tolerada e segura na prática clínica. Os efeitos adversos estão associados com alterações na pressão (barotrauma) e a administração de oxigênio.

BAROTRAUMA

Ocorre barotrauma quando um espaço não complacente repleto de gás dentro do corpo não sofre equalização com a pressão ambiente durante compressão ou descompressão. Cerca de 10% dos pacientes se queixam de alguma dificuldade para equalizar a pressão da orelha média na fase inicial de compressão e, embora em sua maioria esses problemas sejam menores e possam ser resolvidos com treinamento, 2 a 5% dos pacientes requerem tubos de ventilação na orelha média ou carretel na membrana timpânica. Os pacientes inconscientes não são capazes de equalizar a pressão e, se possível, devem ter tubos de ventilação de orelha média instalados antes da compressão. Outros locais menos comuns para ocorrência de barotrauma são seios da face e cáries dentárias. Os pulmões são potencialmente vulneráveis a barotrauma de descompressão, conforme descrito na seção sobre medicina do mergulho, mas a descompressão que se segue à HBO_2T é tão lenta que o sequestro de ar nos pulmões é extremamente raro desde que não haja pneumotórax não drenado ou lesões bolhosas.

TOXICIDADE DO OXIGÊNIO

O limite prático para a dose de oxigênio em uma única sessão de tratamento ou em uma sequência de sessões diárias é a toxicidade do oxigênio. A manifestação aguda mais comum é crise convulsiva, em geral precedida por ansiedade e agitação, período durante o qual a troca do oxigênio por ar ambiente talvez evite a convulsão. As convulsões hiperóxicas caracteristicamente são tônico-clônicas generalizadas seguidas por período pós-ictal variável. A causa é a opressão dos sistemas de defesa antioxidante dentro do encéfalo. Embora claramente dose-dependente, a instalação é muito variável tanto entre indivíduos quanto em um mesmo indivíduo em dias diferentes. Na clínica hiperbárica cotidiana, a incidência é em torno de 1:1.500 a 1:2.000 compressões.

A intoxicação crônica por oxigênio na maioria dos casos se manifesta na forma de alteração miópica. Isso ocorre em razão de alterações no índice de refração do cristalino após lesão oxidativa que reduza a solubilidade das proteínas da lente em um processo semelhante ao da formação da catarata da senescência. Até 75% dos pacientes apresentam deterioração da acuidade visual após curso de 30 sessões de tratamento com 202,6 kPa (2 ATA). Embora a maioria recupere os valores pré-tratamento 6 a 12 semanas após a interrupção das sessões, em uma pequena porcentagem dos casos não há recuperação. Ocasionalmente, associou-se a HBO_2T à aceleração na maturação de catarata preexistente. Embora teoricamente problemático, o desenvolvimento ao longo do tempo de toxicidade pulmonar por oxigênio não parece ser um problema de fato – provavelmente em razão da natureza intermitente da exposição.

CONTRAINDICAÇÕES PARA OXIGÊNIO HIPERBÁRICO

Há poucas contraindicações absolutas à HBO_2T. A mais comum é pneumotórax não tratado. O pneumotórax pode sofrer expansão rápida na fase de descompressão e se tornar hipertensivo. Antes de qualquer compressão, os pacientes com pneumotórax devem ter um dreno instalado com patência comprovada. A presença de outros fatores de risco evidentes para sequestro de ar nos pulmões, como bolhas, deve ensejar uma análise muito cautelosa, ponderando os riscos contra os possíveis benefícios do tratamento. O tratamento anterior com bleomicina merece menção especial em razão de sua associação com pneumonite parcialmente dose-dependente em cerca de 20% dos indivíduos. Esses indivíduos parecem ter risco específico de deterioração rápida da função ventilatória após exposição a oxigênio em alta pressão. A relação entre exposição distante à bleomicina e risco subsequente de toxicidade ao oxigênio não está definida, embora a fibrose pulmonar tardia seja uma possível complicação do uso de bleomicina, e qualquer paciente com história de tratamento com esse medicamento deve ser cuidadosamente informado antes da exposição a HBO_2T. Para aqueles que tenham sido expostos a doses acima de 300.000 UI (200 mg) e cuja evolução tenha sido complicada por uma reação pulmonar à bleomicina, a compressão deve ser evitada, exceto em situações com risco de morte.

INDICAÇÕES PARA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

As indicações para HBO_2T são controversas e encontram-se em evolução. Os profissionais da área estão em posição singular. Diferentemente da maioria das especialidades, a medicina hiperbárica não lida com um conjunto de distúrbios dentro de um sistema orgânico definido (p. ex., cardiologia), nem é especializada em um tratamento desenvolvido especialmente para uma categoria específica de distúrbios. A invasão de outros campos pelos médicos especializados em medicina hiperbárica inevitavelmente gera desconfiança nos praticantes desses campos. Ao mesmo tempo, essa terapêutica relativamente benigna, cuja prescrição e administração não requer licença médica na maioria das jurisdições (inclusive nos Estados Unidos), atrai tanto charlatães quanto proselitistas bem intencionados que apregoam os benefícios do oxigênio para diversas doenças crônicas incuráveis. Essa batalha disputada em duas frentes determinou que a principal corrente de médicos especialistas em medicina hiperbárica seja particularmente cautelosa em defender sua efetividade apenas para aquelas condições nas quais haja um razoável corpo de evidências.

Em 1977, a UHMS examinou de forma sistemática as alegações para uso rotineiro de HBO_2T em mais de 100 distúrbios e encontrou evidências suficientes para indicação rotineira em apenas 12. O comitê para oxigenoterapia hiperbárica (Hyperbaric Oxygen Therapy Committee), criado por essa organização, continuou a atualizar essa lista periodicamente com um sistema crescentemente formalizado de avaliação de novas indicações e evidências surgidas **(Quadro 477e.1)**. Em todo o mundo, outras organizações médicas importantes tiveram abordagem semelhante, embora as indicações variem consideravelmente – sobretudo as recomendações das sociedades de medicina hiperbárica da Rússia e da China, locais onde a HBO_2T logrou obter apoio muito mais amplo do que nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália. Recentemente, diversas revisões Cochrane investigaram evidências obtidas com ensaios randomizados para diversas indicações supostas, incluindo tentativas para avaliar a relação custo/efetividade da HBO_2T. O **Quadro 477e.2** apresenta uma síntese dessas duas abordagens e lista o custo estimado para obter desfechos na saúde com o uso de HBO_2T. Nessas estimativas não foi considerada a eventual economia obtida com estratégias alternativas de tratamento evitadas com o uso de HBO_2T (p. ex., evitação de amputação de membro inferior em pacientes com úlcera do diabetes). Seguem-se revisões curtas de três indicações importantes atualmente aceitas pela UHMS.

QUADRO 477e.1 LISTA ATUAL DE INDICAÇÕES PARA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

1. Embolia gasosa (incluindo as relacionadas com mergulho, as iatrogênicas e aquelas causadas por acidente)
2. Envenenamento por monóxido de carbono (incluindo a complicada por envenenamento com cianeto)
3. Miosite e mionecrose por clostrídeo (gangrena gasosa)
4. Lesão por esmagamento, síndrome do compartimento e isquemias traumáticas agudas
5. Doença descompressiva
6. Insuficiência arterial

   Obstrução da artéria central da retina

   Melhora da cicatrização em feridas problemáticas selecionadas
7. Perda sanguínea excepcional (quando houver recusa ou impossibilidade de transfusão)
8. Abscesso intracraniano
9. Infecções necrosantes em tecidos moles (p. ex., síndrome de Fournier)
10. Osteomielite (refratária a outros tratamentos)
11. Lesão tardia por irradiação (lesão de tecido mole e necrose óssea)
12. Enxertos e retalhos de pele (comprometidos)
13. Queimaduras térmicas
14. Disacusia neurossensitiva súbita

Fonte: Undersea and Hyperbaric Medical Society (2013).

LESÃO TECIDUAL TARDIA POR IRRADIAÇÃO

A radioterapia é um tratamento bem estabelecido para determinados tipos de câncer. Apenas nos Estados Unidos, a cada ano aproximadamente 300.000 indivíduos se tornam sobreviventes de câncer de longo prazo tratados com irradiação. Há complicações graves relacionadas com a irradiação que se desenvolvem meses ou anos após o tratamento (lesão tecidual tardia por irradiação [LTTI]) e afetam de maneira significativa entre 5 e 15% dos sobreviventes de longo prazo, embora a incidência varie amplamente com dose, idade e local do tratamento. A LTTI é mais comum nas regiões de cabeça e pescoço, parede torácica, mama e pelve.

Patologia e evolução clínica Com o passar do tempo, os tecidos sofrem deterioração progressiva caracterizada pela redução na densidade dos pequenos vasos sanguíneos (vascularidade reduzida) e substituição de tecido normal por tecido fibroso denso (fibrose). Um modelo de patogênese alternativo sugere que, em vez da hipoxia primária, o principal desencadeante seria a superexpressão de citocinas inflamatórias promotoras de fibrose, provavelmente por estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, e hipoxia tecidual secundária. Por fim, e frequentemente tendo como desencadeante uma agressão física complementar, como cirurgia ou infecção, a quantidade de oxigênio passa a ser insuficiente para manter o funcionamento normal e o tecido se torna necrótico (necrose por irradiação). A LTTI pode ser fatal ou reduzir de forma significativa a qualidade de vida. Historicamente, a condução dessas lesões tem sido insatisfatória. O tratamento conservador costuma se restringir ao controle de sintomas, enquanto o definitivo tradicionalmente implica cirurgia para remoção da parte afetada e reparo extenso. A intervenção cirúrgica em campo irradiado em geral é desfigurante e está associada a incidência crescente de cicatrização retardada, colapso de feridas operatórias ou infecção. A HBO_2T pode atuar por diversos mecanismos para melhorar a situação, incluindo redução de edema, vasculogênese e aumento da atividade de macrófagos **(Fig. 477e.3)**. A aplicação intermitente de HBO_2T é a única intervenção que se mostrou capaz de aumentar a densidade microvascular em tecidos irradiados.

Evidências clínicas O esquema tradicional de HBO_2T consiste em 30 compressões uma vez ao dia com 202,6 a 243,1 kPa (2 a 2,4 ATA) por 1,5 a 2 horas em cada sessão, frequentemente dispostas entre a intervenção cirúrgica se necessária. Embora a HBO_2T venha sendo usada em casos de LTTI desde 1975, a maioria dos ensaios clínicos limita-se a pequenos estudos de casos ou relatos de casos individuais. Em uma revisão, Feldmeier e Hampson localizaram 71 relatos desse tipo, envolvendo um total de 1.193 pacientes em oito tecidos distintos. Observou-se melhora clínica significativa na maioria dos pacientes, e em apenas 7 dos 71 relatos houve indicação de resposta insatisfatória à HBO_2T. Em uma revisão sistemática Cochrane com metanálise incluindo seis ensaios randomizados publicados desde 1985, chegou-se às seguintes conclusões (ver **Quadro 477e.2** para os números necessários para tratar): a HBO_2T aumenta a chance de cura em casos de proctite por irradiação (risco relativo [RR] de cura com HBO_2T 2,7; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,2-6) e após hemimandibulectomia e reconstrução da mandíbula (RR 1,4; IC 95% 1,1-1,8); a HBO_2T aumenta a probabilidade de obter cobertura mucosa (RR 1,4; IC 95% 1,2-1,6) e de restauração da continuidade óssea em caso de osteorradionecrose (ORN) (RR 1,4; IC 95% 1,1-1,8); a HBO_2T previne o desenvolvimento de ORN após extração de dente em campo irradiado (RR 1,4; IC 95% 1,08-1,7) e reduz o risco de deiscência da ferida após enxertos e retalhos em cabeça e pescoço (RR 4,2; IC 95% 1,1-16,8). Por outro lado, não se observou evidência de benefício em casos de lesão por irradiação estabelecida em plexo braquial ou de lesão cerebral.

QUADRO 477e.2 **INDICAÇÕES PARA AS QUAIS HÁ EFICÁCIA PROMISSORA PARA A APLICAÇÃO DE OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA**

Desfecho	NNT	Custo estimado para produzir um desfecho favorável extra com IC

Diagnóstico	(número de sessões)	(IC 95%)	de 95% (dólares americanos)	Comentários e recomendações
Lesão tecidual por irradiação	**Há necessidade de mais informações sobre os subgrupos com maior probabilidade de serem beneficiados com base em gravidade da doença e tipo de tecido afetado, e sobre o tempo de duração do benefício.**			
	Proctite resolvida (30)	3	22.392	Ensaio multicêntrico de grande porte em andamento
		2-11	14.928-82.104	
	Cicatrização de mandíbula (30)	4	29.184	Com base em estudo mal relatado
		2-8	14.592-58.368	
	Cobertura mucosa em ORN (30)	3	29.888	Com base em estudo mal relatado
		2-4	14.592-29.184	
	Fixação óssea em ORN (30)	4	29.184	Com base em estudo mal relatado
		2-8	14.592-58.368	
	Prevenção de ORN após extração dental (30)	4	29.184	Com base em um único estudo
		2-13	14.592-94.848	
	Prevenção de deiscência (30)	5	36.480	Com base em estudo mal relatado
		3-8	21.888-58.368	
Feridas crônicas	**Há necessidade de mais informações sobre os subgrupos de gravidade ou classificação da doença com maior probabilidade de serem beneficiados, sobre o tempo de duração do benefício e sobre a dose mais adequada de oxigênio. Há necessidade de análise econômica.**			
	Úlcera do diabetes curada em 1 ano (30)	2	14.928	Com base em estudo de pequeno porte. Necessidade de mais pesquisas
		1-5	7.464-37.320	
	Úlcera do diabetes, prevenção de amputação maior (30)	4	29.856	Três estudos de pequeno porte; necessidade de avaliação da evolução por maior período
		3-11	22.392-82.104	
PANSSI	**Nenhuma evidência de benefício 2 semanas após a instalação. Há necessidade de mais pesquisas para definir o papel (se houver) da HBO$_2$T no tratamento de rotina.**			
	Melhora de 25% na audição até 2 semanas após a instalação	5	18.240	Alguma melhora na audição porém com significância funcional desconhecida

		3-20	10.944-72.960	
Síndrome coronariana aguda	**Necessidade de mais informações sobre subgrupos da doença e oportunidade do tratamento com maior chance de benefícios. Dado o potencial da HBO_2T de modificar a lesão por isquemia/reperfusão, deve-se dar atenção à combinação de HBO_2T e trombólise no manejo inicial e na prevenção de reestenose após instalação de *stent*.**			
	Episódio de MACE (5)	4	4.864	Com base em estudo de pequeno porte. Necessidade de mais pesquisas
		3-10	3.648-12.160	
		6	7.296	
	Incidência de arritmias significativas (5)	3-24	3.648-29.184	Com base em um único estudo com poder de evidência moderado realizado nos anos de 1970
Lesão cerebral traumática	**Poucas evidências de que a HBO_2T reduza a mortalidade, mas não a morbidade funcional, nos casos de lesão aguda. Ainda não se justifica o uso rotineiro.**			
	Mortalidade (15)	7	34.104	Com base em 4 estudos heterogêneos
		4-22	19.488-58.464	
Aprimoramento da radioterapia	**Há algumas evidências de que a HBO_2T melhore o controle local de tumor e reduza a mortalidade para cânceres em região de cabeça e pescoço, bem como de que reduza a chance de recorrência local do tumor em cânceres de cabeça e pescoço e colo uterino.**			
	Câncer de cabeça e pescoço	5	14.592	Com base em ensaios realizados nos anos de 1970 e 1980. É possível que haja viés de confusão com esquemas de radioterapia fracionada
	Mortalidade em 5 anos (12)	3-14	8.755-40.858	
	Recorrência local em 1 ano (12)	5	14.592	Talvez não seja mais relevante para o tratamento
		4-8	11.674-23.347	
	Câncer de colo uterino	5	24.320	Como acima
	Recorrência local em 2 anos (20)	4-8	19.456-38.912	
Doença descompressiva[a]	**Evidências razoáveis para desfechos semelhantes com menor número de sessões de HBO_2T quando se acrescenta AINE.**			
	Redução de 1 sessão de HBO_2T	5 3-18	N/A	Um único ensaio randomizado com suficiente poder estatístico

[a] Utilizando tenoxicam como adjunto à recompressão com oxigênio.

Abreviações: AINE, anti-inflamatório não esteroide; HBO_2T, oxigenoterapia hiperbárica; IC, intervalo de confiança; MACE, eventos adversos cardíacos maiores, de *major adverse cardiac events*; N/A, não apreciável; NNT, número necessário para tratar; ORN, osteorradionecrose; PANSSI, perda auditiva neurossensorial súbita idiopática.

Fonte: M Bennett: The evidence-basis of diving and hyperbaric medicine – a synthesis of the high level evidence with meta-analysis. *http://unsworks.unsw.edu.au/vital/access/manager/Repository/unsworks:949*.

FERIDAS COMPLEXAS

Uma ferida complexa é qualquer ulceração cutânea que requeira longo tempo para cicatrização, que não cicatrize ou que sofra recorrência. Em geral, as feridas encaminhadas para tratamento hiperbárico são aquelas que se mantiveram apesar das tentativas de cura por diversos outros meios. As feridas problemáticas são comuns e representam um grande problema de saúde. Estimou-se que 1% da população dos países industrializados experimentarão uma úlcera de membro inferior em algum momento. Os custos globais com o cuidado de feridas podem chegar a 25 bilhões de dólares por ano.

Patologia e evolução clínica Por definição, as feridas crônicas têm curso indolor ou progressivo e terão resistido a um amplo conjunto de tratamentos. Conquanto haja muitos fatores contribuintes, na maioria das vezes essas feridas surgem em associação a uma ou mais comorbidades, como diabetes melito, doença venosa ou arterial periférica, ou à pressão prolongada (úlcera de decúbito). A primeira linha de tratamento tem como objetivo a correção da patologia subjacente (p. ex., reconstrução vascular, curativos compressivos, ou normalização da glicemia), e a HBO_2T é um tratamento adjunto que pode ser acrescentado às boas práticas gerais para cuidados de ferida a fim de maximizar as chances de cicatrização.

Para a maioria das feridas indolentes, a hipoxia é o principal fator contribuinte para a dificuldade de cicatrização. Muitas diretrizes para seleção de pacientes para indicação de HBO_2T incluem a interpretação transcutânea das tensões de oxigênio ao redor da ferida com o paciente sendo ventilado com ar ambiente e com oxigênio sob pressão **(Fig. 477e.4)**. A cicatrização de feridas é um processo complexo e não totalmente esclarecido. Conquanto em sua fase aguda a cicatrização da ferida pareça ser estimulada por hipoxia, baixo pH e alta concentração de lactato encontrados inicialmente no tecido recém lesionado, alguns elementos do processo de reparação são extremamente dependentes de oxigênio, por exemplo, síntese de colágeno e deposição de fibroblastos e eliminação de bactérias por macrófagos. Nessa interação complexa entre hipoxia na ferida e oxigenação ao redor da ferida, a cicatrização bem-sucedida baseia-se na oxigenação adequada da região que circunda a ferida recente. Certamente, as feridas que ocorrem em tecidos hipoxêmicos são as que apresentam menor taxa de cicatrização adequada. Algumas causas de hipoxia tecidual serão revertidas com o uso de HBO_2T, enquanto outras, não (p. ex., quando há doença grave em um grande vaso). Para determinar se a hipoxia tecidual pode ser sobrepujada com o uso de alta pressão de oxigênio no sangue arterial, mede-se a pressão parcial de oxigênio tecidual usando um eletrodo implantável ou, mais comumente, um eletrodo transcutâneo de Clarke modificado.

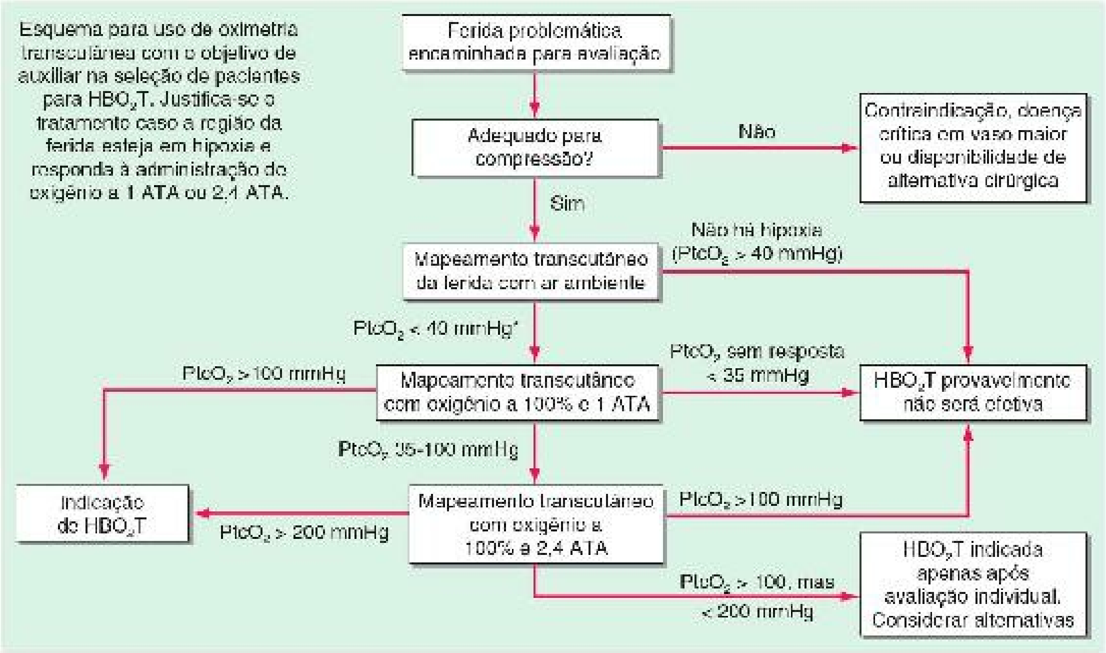
Esquema para uso de oximetria transcutânea com o objetivo de auxiliar na seleção de pacientes para HBO₂T. Justifica-se o tratamento caso a região da ferida esteja em hipoxia e responda à administração de oxigênio a 1 ATA ou 2,4 ATA.
Ferida problemática encaminhada para avaliação
Adequado para compressão?
Não
Contraindicação, doença crítica em vaso maior ou disponibilidade de alternativa cirúrgica
Sim
Mapeamento transcutâneo da ferida com ar ambiente
Não há hipoxia (PtcO₂ > 40 mmHg)
PtcO₂ < 40 mmHg*
PtcO₂ > 100 mmHg
Mapeamento transcutâneo com oxigênio a 100% e 1 ATA
PtcO₂ sem resposta < 35 mmHg
HBO₂T provavelmente não será efetiva
PtcO₂ 35-100 mmHg
Indicação de HBO₂T
PtcO₂ > 200 mmHg
Mapeamento transcutâneo com oxigênio a 100% a 2,4 ATA
PtcO₂ >100 mmHg
HBO₂T indicada apenas após avaliação individual. Considerar alternativas
PtcO₂ > 100, mas < 200 mmHg

FIGURA 477e.4 Adequabilidade da oxigenoterapia hiperbárica (HBO_2T) determinada por oximetria transcutânea ao redor da ferida. *Em diabéticos, < 50 mmHg talvez seja mais apropriado. ATA, atmosfera absoluta; $PtcO_2$, pressão transcutânea de oxigênio.

A chegada intermitente de oxigênio a esses tecidos em hipoxia facilita a retomada da cicatrização. Essas exposições breves a altas tensões de oxigênio têm efeitos prolongados (no mínimo por 24 horas) sobre uma gama de processos cicatriciais **(Fig. 477e.3)**. O resultado é a melhora gradual na tensão de oxigênio ao redor da ferida que, em estudos experimentais, atinge o platô por volta de 20 sessões de tratamento ao longo de quatro semanas. A melhora na oxigenação está associada a aumento de 8 a 9 vezes na densidade vascular em comparação com os controles tratados com oxigênio normobárico e ventilando com ar ambiente.

Evidências clínicas O curso normal de HBO_2T é formado por 20 a 30 sessões diárias, cada uma com 2 a 2,4 ATA por 1,5 a 2 horas, mas com alta dependência dos resultados clínicos. Há muitas séries de casos na literatura corroborando o uso de HBO_2T para uma gama de feridas problemáticas. Os estudos de coorte tanto retrospectivos quanto prospectivos sugerem que em seis meses após um curso de tratamento cerca de 70% das úlceras indolentes estarão substancialmente melhoradas ou curadas. Muitas vezes essas úlceras terão estado presentes por muitos meses ou anos, sugerindo que a aplicação de HBO_2T tenha efeito profundo, seja primariamente ou como facilitadora de outras estratégias. Em uma revisão Cochrane recente, foram incluídos nove ensaios randomizados controlados (RCTs) e concluiu-se que a chance de cicatrização das úlceras aumentou cerca de cinco vezes com o uso de HBO_2T (RR 5,20; IC 95% 1,25-

21,66; *p* = 0,02). Embora tenha havido tendência a benefício com o uso de HBO_2T, não se identificou diferença estatisticamente significativa na taxa de amputações maiores (RR 0,36; IC 95% 0,11-1,18).

INTOXICAÇÃO POR MOXÓXIDO DE CARBONO

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor e inodoro formado durante a combustão incompleta de hidrocarboneto. Embora o CO seja um neurotransmissor endógeno essencial ligado ao metabolismo e à ativação do NO, também é a principal causa de morte por envenenamento e, apenas nos Estados Unidos, resulta em mais de 50.000 consultas por ano em serviços de emergência e em cerca de 2.000 mortes. Conquanto haja variação ampla entre países, cerca de metade das exposições não letais são autoinfligidas. O envenenamento acidental comumente está associado a problemas na instalação de aquecedores, lareiras e à exposição industrial. Os veículos automotores são destacadamente a fonte mais comum de envenenamento intencional.

Patologia e evolução clínica A fisiopatologia da exposição ao monóxido de carbono não está totalmente esclarecida. O CO liga-se à hemoglobina com afinidade mais de 200 vezes superior à do oxigênio, reduzindo diretamente a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue e, ainda, promovendo hipoxia tecidual deslocando a curva de dissociação da oxiemoglobina à esquerda. O CO é também um agente anestésico capaz de inibir a resposta evocada e, em experimentos com animais, mostrou-se capaz de produzir narcose dose-dependente. Nos casos de envenenamento grave, a perda de patência das vias respiratórias associada à redução na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue pode causar morte por hipoxia arterial aguda. O CO também pode causar lesão por outros mecanismos, incluindo interrupção direta dos processos oxidativos celulares, ligação à mioglobina e aos citocromos celulares e peroxidação de lipídeos cerebrais.

O encéfalo e o coração são os órgãos-alvo mais sensíveis em razão de alto fluxo sanguíneo, baixa tolerância à hipoxia e grande necessidade de oxigênio. As exposições menores podem ser assintomáticas ou o paciente se apresenta com sintomas constitucionais vagos como cefaleia, letargia e náusea, enquanto aqueles submetidos a doses maiores podem se apresentar com redução na concentração e déficit cognitivo, perda de memória de curto prazo, confusão mental, convulsão e perda de consciência. Embora a dosagem de carboxi-hemoglobina (COHb) quando da admissão não necessariamente reflita a gravidade do quadro ou o prognóstico do envenenamento pelo CO, a parada cardiorrespiratória implica prognóstico muito ruim. Em longo prazo, os pacientes que sobrevivem em geral apresentam sequelas neuropsicológicas. Distúrbios motores, neuropatia periférica, disacusia, alterações vestibulares, demência e psicose foram todos relatados. Os fatores de risco para desfechos desfavoráveis incluem idade

> 35 anos, exposição por > 24 horas, acidose e perda de consciência.

Evidências clínicas O tratamento típico com HBO_2T consiste em duas a três sessões de compressão com 1,5 a 2 horas de duração e 2 a 2,8 ATA. É frequente que as duas compressões iniciais sejam administradas nas primeiras 24 horas da exposição. A intoxicação pelo CO é uma das indicações mais antigas para HBO_2T – com base principalmente na conexão óbvia entre exposição, hipoxia tecidual e capacidade da HBO_2T de rapidamente sobrepujar a hipoxemia. O CO é eliminado rapidamente pelos pulmões quando se aplica HBO_2T, com meia-vida de cerca de 21 minutos com 2,0 ATA contra 5,5 horas respirando ar ambiente e 71 minutos ventilando com oxigênio na pressão atmosférica. Na prática, entretanto, parece improvável que a HBO_2T possa ser administrada a tempo de evitar morte por hipoxia aguda ou lesão cerebral global irreversível por hipoxia. Se a HBO_2T é benéfica nos casos de envenenamento pelo CO, ela deve ser capaz de reduzir a probabilidade de déficit neurocognitivo persistente e/ou tardio por outro mecanismo além da simples reversão da hipoxia arterial causada pela alta concentração de COHb. A dificuldade para avaliar de forma acurada o déficit cognitivo foi uma das primeiras fontes de controvérsia sobre as evidências clínicas nesse campo. Até o momento, foram realizados seis ensaios randomizados e controlados sobre HBO_2T para envenenamento pelo CO, ainda que apenas quatro tenham sido publicados integralmente. Embora uma revisão Cochrane tenha sugerido que no total os dados disponíveis são insuficientes para confirmar efeito benéfico da HBO_2T sobre a chance de déficit neurocognitivo persistente após envenenamento pelo CO (34% dos pacientes tratados com oxigênio a 1 atmosfera contra 29% daqueles tratados com HBO_2T, *odds ratio* [razão de chance, OR] 0,78; IC de 95% 0,54-1,1), tais resultados provavelmente estão mais ligados a relatos malfeitos e a seguimentos inadequados do que a evidências contrárias à efetividade da HBO_2T. A interpretação dos dados da literatura tem muito a ver com o rigor com que se define déficit cognitivo. No ensaio metodologicamente mais rigoroso de todos esses estudos (Weaver e colaboradores), empregou-se uma bateria de testes neuropsicológicos validados administrada por profissional e definição final com base no desvio do escore individual para os valores normais ajustados para a idade; se o paciente se queixasse de dificuldades em memória, concentração ou atenção, a diferença exigida era reduzida. Usando essa abordagem, seis semanas após o envenenamento, 46% dos pacientes tratados apenas com oxigênio normobárico apresentaram sequelas cognitivas contra 25% daqueles que receberam HBO_2T ($p = 0{,}007$, número [de sessões] necessárias para tratar [NNT] = 5, IC de 95% 3-16). Ao final de 12 meses, as diferenças mantiveram-se significativas (32% contra 18%, $p = 0{,}04$, NNT 7, IC de 95% 4 a 124) a despeito de perda considerável no seguimento.

Com base nesses dados, a HBO_2T continua sendo amplamente defendida como tratamento rotineiro em casos de envenenamento moderado a grave – sobretudo naqueles pacientes com mais de 35 anos que se apresentem com acidose metabólica à gasometria arterial, expostos por longos períodos ou com história de perda da consciência. Por outro lado, muitos toxicologistas permanecem céticos quanto à indicação de HBO_2T nessa situação e aguardam mais estudos bem desenhados.

MEDICINA DO MERGULHO

INTRODUÇÃO

O mergulho subaquático é uma atividade recreativa comum e um meio de subsistência para diversas tarefas, desde construções subaquáticas até operações militares. Trata-se de atividade complexa com riscos específicos e complicações médicas associadas principalmente às consequências das mudanças drásticas na pressão ao submergir e ao emergir por uma coluna de água.[2] Para cada aumento de 10,13 m na profundidade na água do mar, a pressão ambiente (P_{amb}) aumenta em 101,3 kPa (1 atmosfera), de tal forma que um mergulhador a 20 m de profundidade está exposto a uma P_{amb} de cerca de 303,9 kPa (3 ATA), formada por 1 ATA da pressão atmosférica e 2 ATA produzidas pela coluna de água.[3]

EQUIPAMENTO DE MERGULHO

A maioria dos mergulhos é realizada utilizando aparelhagem para respiração autônoma subaquática formada por um ou mais cilindros de gás comprimido conectados a um regulador redutor de pressão e a uma válvula de demanda ativada por esforço inspiratório. Alguns mergulhadores utilizam os "*rebreathers*", que são dispositivos em circuito fechado ou semifechado que contêm um depurador de dióxido de carbono e um sistema desenvolvido para manter uma PO_2 segura para inspiração. O gás exalado é reciclado e seu consumo é limitado a pouco mais do que o oxigênio metabolizado pelo mergulhador. Os *rebreathers* são, portanto, populares para mergulhos profundos, para os quais é adicionado o hélio (de alto custo) na mistura respirada (ver adiante). Os mergulhadores profissionais frequentemente usam equipamentos com "suprimento da superfície" por meio dos quais gás e outras utilidades, como comunicadores e geradores, são supridos via ligação direta com a superfície.

Todos esses sistemas devem fornecer gás ao mergulhador na P_{amb} da água, ou a inspiração seria impossível contra a pressão que o envolve. Na maioria dos mergulhos recreativos, o gás fornecido é ar puro. Raras vezes se utiliza oxigênio puro em razão do risco de provocar crise convulsiva com PO_2 inspirada acima de 162 kPa (1,6 ATA) no ambiente subaquático, limitando a segurança do mergulho à profundidade de 6 m. Trata-se de PO_2 substancialmente mais baixa do que a rotineiramente usada para terapia hiperbárica, refletindo o maior risco de convulsão e de toxicidade pulmonar durante a imersão. Pelo mesmo motivo, mergulhos muito profundos exigem uso de frações de oxigênio menores do que a do ar (FO_2 0,21). Isso porque inalar ar a 66 m significa inspirar oxigênio a 1,6 ATA, a pressão máxima permissível. Para mergulhar além dessa profundidade, a mistura de gases deve conter menos oxigênio do que no ar. Para mergulhos em grandes profundidades, o ar oferecido frequentemente contém hélio em vez de nitrogênio para reduzir tanto o efeito narcótico quanto a densidade do ar inspirado resultante da inspiração de nitrogênio sob alta pressão.

PERMISSÃO DE MERGULHO

O motivo mais comum de uma consulta médica em relação a mergulho é para avaliar a possibilidade de fazer treinamento de mergulho, ou após um episódio de saúde. Os candidatos a mergulhador profissional em geral são instados a consultar médico com formação especializada no campo, tanto para exame de admissão quanto periodicamente a partir de então, e suas avaliações médicas costumam ser conduzidas de acordo com padrões regulamentados. Por outro lado, na maioria das jurisdições, os candidatos à prática recreativa de mergulho simplesmente preenchem um questionário de autoavaliação médica antes do curso de mergulho.[4] Se não houver respostas positivas, o candidato prossegue diretamente para o treinamento, mas respostas positivas demandam consulta médica para avaliação do problema identificado. Os candidatos a mergulhador muitas vezes consultam seu médico de família com esse objetivo. Nos tempos atuais, essas consultas evoluíram de simplesmente excluir aqueles com possíveis contraindicações para uma abordagem baseada em "análise do risco", em que cada caso é avaliado individualmente. Tais análises requerem a integração da fisiologia do mergulho, o impacto dos problemas médicos associados e o conhecimento detalhado das doenças clínicas do candidato. Uma discussão pormenorizada do assunto está além do escopo deste capítulo, mas alguns princípios importantes são citados a seguir.

Há três perguntas iniciais a serem respondidas: (1) o quadro subjacente pode ser agravado pelo mergulho? (2) O quadro pode tornar mais provável um problema médico relacionado com o mergulho? (3) O quadro pode impedir o mergulhador de cumprir as exigências funcionais do mergulho? Como exemplos, a epilepsia geralmente é considerada uma contraindicação à prática de mergulho porque há estímulos epileptogênicos encontrados no mergulho que tornam mais provável a ocorrência de convulsão (como estresse térmico e exercício). A asma ativa é uma contraindicação relativa porque pode predispor a um barotrauma pulmonar (ver adiante), e a cardiopatia isquêmica não tratada é uma contraindicação porque pode impedir que o mergulhador faça o esforço necessário para sair de uma situação difícil, como ser levado pela correnteza. O reconhecimento de interações relevantes entre mergulho e doenças clínicas pode ser uma tarefa difícil, assim como a determinação do seu impacto sobre a capacidade de praticar mergulho. Os médicos interessados em realizar esse tipo de avaliação regularmente devem buscar formação específica. Na maioria dos países há cursos breves de treinamento oferecidos por grupos de especialistas.

BAROTRAUMA

O problema do barotrauma de orelha média (BTOM) com o mergulho é semelhante ao problema que pode ocorrer em passageiro de avião durante o procedimento de aterrissagem, mas as dificuldades para equalizar a pressão na orelha média são maiores sob a água em razão tanto da rapidez quanto da magnitude das alterações de pressão enquanto o mergulhador sobe e desce. A incapacidade de insuflar periodicamente o espaço na orelha média via tuba auditiva durante a descida resulta em dor crescente. À medida que a P_{amb} aumenta, a membrana timpânica (MT) pode sofrer contusão ou mesmo ruptura ao ser empurrada para dentro. A pressão negativa na orelha média resulta em ingurgitamento dos vasos sanguíneos da mucosa levando a derrame ou sangramento, o que pode estar associado à disacusia *condutiva*. O BTOM é muito menos comum durante a ascensão porque o gás em expansão na orelha média tende a abrir a tuba auditiva fácil e “automaticamente”. O barotrauma também pode atingir os seios da face, embora os óstios sinusais em geral sejam amplamente patentes e permitam equalização automática da pressão sem necessidade de manobras específicas. Quando não há equalização, a dor costuma resultar em suspensão do mergulho. A dificuldade para equalizar orelha ou seios da face talvez responda ao uso de descongestionantes orais ou nasais.

Com frequência muito menor a orelha interna sofre barotrauma (BTOI). Várias explicações foram propostas, das quais a mais aceita sustenta que as tentativas de insuflar o espaço da orelha média com manobra de Valsalva durante a fase de descida do mergulho causa transmissão súbita de pressão para a perilinfa via aqueduto coclear e ruptura da janela redonda já sob tensão em razão da pressão negativa na orelha média. O médico é alertado para a possibilidade de BTOI após mergulho quando há perda auditiva *neurossensorial* ou vertigem verdadeira (muitas vezes acompanhada por náusea, vômitos, nistagmo e ataxia). Essas manifestações também podem ocorrer na DCS vestibulococlear (ver adiante), mas jamais devem ser atribuídas a BTOM. Recomenda-se consulta imediata a um especialista em mergulho e encaminhamento urgente a otorrinolaringologista.

Os pulmões também são vulneráveis a barotrauma, mas o maior risco ocorre durante a subida do mergulho. Se o gás em expansão ficar preso nos pulmões à medida que a P_{amb} cai, é possível haver ruptura de alvéolos e do tecido vascular associado. A retenção de gás ocorre se os mergulhadores de forma intencional ou involuntária prenderem a respiração durante a subida ou se houver bolhas nos pulmões. A extensão com que a asma predispõe à ocorrência de barotrauma é motivo de debate, mas a presença de broncoconstrição ativa deve aumentar o risco. Por esse motivo, os asmáticos que necessitam de broncodilatadores regularmente ou cujas vias respiratórias sejam sensíveis ao exercício ou ao frio em geral são orientados a não praticar mergulho. Embora as possíveis consequências do barotrauma pulmonar sejam pneumotórax e enfisema mediastinal, a mais temida é a entrada de gás em veias pulmonares levando a embolia gasosa arterial cerebral (CAGE). As manifestações de CAGE incluem perda de consciência, confusão, hemiplegia, distúrbios da visão e dificuldades na fala, surgidas imediatamente ou no prazo de minutos após a chegada à superfície. O manejo é o mesmo descrito para a DCS, adiante. É notável que a história natural de CAGE frequentemente inclua a resolução substancial ou total dos sintomas logo após o evento. Provavelmente trata-se do correlato clínico da involução e redistribuição das bolhas com consequente restauração do fluxo. Os pacientes que apresentam essas remissões ainda devem ser reavaliados por especialista em medicina do mergulho, uma vez que é possível haver deterioração secundária ou reembolização. Não é surpreendente que esses eventos possam ser equivocadamente diagnosticados como acidente vascular encefálico (AVE) ou ataque isquêmico transitório (AIT) **(Cap. 455)** quando os pacientes são examinados por quem não esteja familiarizado com a medicina do mergulho. Todos os pacientes que se apresentem com sintomas neurológicos após a prática de mergulho devem ter seus sintomas avaliados por especialista em medicina do mergulho para possível indicação de terapia de recompressão.[5]

DOENÇA DESCOMPRESSIVA

A DCS é causada por formação de bolhas de gás inerte dissolvido (em geral nitrogênio) durante ou após a subida (descompressão) depois de mergulho com gás comprimido. A formação de bolhas também é possível após descompressão em atividade extraveicular durante viagem espacial e quando se atingem altitudes extremas em aeronaves não pressurizadas. Nesses últimos cenários, a DCS provavelmente é rara em comparação com o mergulho, quando a incidência é de 1:10.000 mergulhos recreacionais.[6]

A respiração em P_{amb} elevada resulta em maior absorção de gás inerte pelo sangue e dele para os tecidos. A taxa com que o gás inerte tecidual se equilibra com a pressão do gás inerte inspirado é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo no tecido e ao coeficiente de partição sangue-tecido para o gás em questão. Fatores semelhantes determinam a cinética da eliminação do gás inerte durante a subida do mergulho. Se a velocidade de eliminação do gás dos tecidos não corresponder à queda na P_{amb}, a soma das pressões do gás dissolvido nos tecidos excederá a P_{amb}, condição denominada "supersaturação". Esse é o pré-requisito para a formação de bolhas durante a descompressão, embora outros fatores menos bem compreendidos estejam envolvidos. Mergulhos mais profundos e duradouros resultam em maior absorção de gás inerte e maior probabilidade de supersaturação tecidual durante a subida. Os mergulhadores controlam sua subida em função da profundidade atingida e do tempo de mergulho, utilizando um algoritmo que frequentemente inclui períodos predeterminados de interrupção da subida a diferentes profundidades para dar tempo para a eliminação do gás ("paradas para descompressão"). Enquanto o descumprimento desses protocolos aumenta o risco de DCS, a adesão a eles não é garantia de prevenção. A possibilidade de DCS deve ser considerada em qualquer mergulhador que manifeste sintomas não imediatamente explicáveis por algum mecanismo alternativo.

As bolhas podem se formar nos próprios tecidos onde causam sintomas por distúrbio mecânico de estruturas com sensibilidade dolorosa ou funcionalmente importantes. Também surgem na circulação venosa à medida que o sangue passa por tecidos supersaturados. Algumas bolhas venosas podem ser toleradas sem sintomas e são filtradas da circulação nos capilares pulmonares. Entretanto, se estiverem em número suficientemente grande, essas bolhas são capazes de desencadear as cascatas de inflamação e de coagulação, produzir lesão endotelial, ativar elementos sanguíneos como as plaquetas e causar obstrução vascular pulmonar sintomática. Além disso, se houver *shunt* direito-esquerdo, como forame oval patente (FOP), ou um *shunt* intrapulmonar, as bolhas venosas podem entrar na circulação arterial (25% dos adultos apresentam FOP). O risco de manifestações cerebrais, medulares, na orelha média e cutâneas parece ser maior na presença de *shunt* significativo, sugerindo que essas bolhas venosas "arterializadas" possam causar danos, talvez interrompendo o fluxo na microcirculação de órgãos-alvo. Micropartículas endoteliais circulantes, que ocorrem em número e tamanho elevados após o mergulho, estão atualmente sendo investigadas como indicadores de estresse de descompressão ou como possíveis agentes danosos. Como surgem e qual a sua participação na DCS são questões a serem esclarecidas.

O **Quadro 477e.3** lista as manifestações de DCS agrupadas de acordo com o sistema orgânico. A maioria dos casos se apresenta com sintomas leves, incluindo dor musculoesquelética, fadiga e manifestações neurológicas menores, como parestesia em placa. As apresentações com quadros graves são mais raras. As manifestações pulmonares e cardiovasculares podem ser letais, e o envolvimento medular frequentemente resulta em incapacidade permanente. A latência é variável. A DCS grave costuma se instalar minutos após a chegada na superfície, mas sintomas leves podem surgir após várias horas. Os sintomas surgidos mais de 24 horas após o mergulho raramente podem ser explicados por DCS. O quadro de apresentação pode ser confuso e inespecífico, e ainda não há exames diagnósticos úteis. O diagnóstico é feito com base em integração dos achados sobre o perfil do mergulho, natureza e relação temporal dos sintomas e exame clínico. Alguns quadros de DCS podem ser difíceis de distinguir de CAGE após barotrauma pulmonar, mas tal distinção, do ponto de vista clínico, não é importante considerando que os primeiros socorros e o tratamento definitivo são os mesmos para ambas as condições.

QUADRO 477e.3 **MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA DESCOMPRESSIVA**

Sistema	Manifestações
Musculoesquelético	Dor no membro
Neurológico	
Cerebral	Confusão
	Distúrbios da visão
	Distúrbios da fala
Medular	Fraqueza muscular
	Paralisia
	Sinais do neurônio motor superior
	Disfunção vesical e esfincteriana
	Distúrbios sensitivos no dermátomo
	Dor abdominal
	Dor na cintura
Vestibulococlear	Perda auditiva
	Vertigem e ataxia
	Náusea e vômitos
Periférico	Distúrbio sensitivo em placa sem respeitar dermátomo
Pulmonar	Tosse
	Dispneia
	Edema pulmonar (raro)
Cardiovascular	Dor torácica
	Arritmia
	Hemoconcentração
	Coagulopatia
	Hipotensão
Cutâneo	Exantema, prurido
Linfático	Edema de partes moles, relativamente localizado
Constitucional	Fadiga e mal-estar

TRATAMENTO MEDICINA DO MERGULHO

Os primeiros socorros incluem colocação do paciente em posição horizontal (especialmente se houver manifestações cerebrais), hidratação venosa, se disponível, e administração de oxigênio a 100%. Essa última medida acelera a eliminação dos gases inertes dos tecidos e promove a resolução das bolhas. O tratamento definitivo de DCS ou CAGE com recompressão e oxigênio hiperbárico justifica-se na maioria dos casos, embora alguns casos leves ou limítrofes de DCS possam ser conduzidos com medidas de primeiros socorros, uma opção que pode ser adotada em muitas situações, mas sobretudo quando a remoção para recompressão for perigosa ou extremamente difícil. As remoções de longa distância em geral são realizadas com helicóptero voando em baixa altitude ou em ambulância aérea pressurizada em uma atmosfera.

A recompressão reduz o volume das bolhas de acordo com a lei de Boyle e aumenta a diferença entre a pressão parcial do gás inerte na bolha e nos tecidos circundantes. Ao mesmo tempo, a administração de oxigênio aumenta muito a diferença na pressão parcial do gás inerte entre alvéolos e tecidos. O efeito final é o aumento significativo na taxa de difusão do gás inerte entre as bolhas e os tecidos e destes para o sangue, acelerando, assim, a resolução das bolhas. O oxigênio hiperbárico também ajuda a oxigenar tecidos comprometidos e parece atenuar alguns dos efeitos pró-inflamatórios das bolhas. Diversos protocolos de recompressão foram apresentados, mas não há dados que definam a abordagem ideal. Normalmente o tratamento é iniciado com a administração de oxigênio a 2,8 atmosferas, a pressão máxima em que o risco de toxicidade por oxigênio se mantém em nível aceitável em uma câmara hiperbárica. Segue-se descompressão em etapas ao longo de período variável ajustado em função da resposta dos sintomas. O algoritmo mais usado é o U.S. Navy Table 6, cujo formato mais curto dura 4 horas e 45 minutos. Em geral, realizam-se recompressões mais curtas diariamente enquanto persistirem sintomas que aparentemente estejam respondendo ao tratamento. Como adjuntos à recompressão, utilizam-se reposição hídrica e outros cuidados de suporte que se façam necessários. Por vezes, mergulhadores em estado muito grave demandam atenção em unidade de terapia intensiva de alto nível.[7]

---

1 N. de R.T. No Brasil, a medicina hiperbárica enfrenta o mesmo cenário, que tem promovido a redução da oferta do tratamento com HBO_2T, em particular na rede pública.

2 N. de R.T. A DAN (*Divers Alert Network*, www.diversalertnetwork.org) é a maior associação dedicada à segurança do mergulho subaquático. Há mais de 30 anos, provê assistência emergencial, informações médicas e educação continuada. Segundo seu último relatório (BUZZACOTT P e colaboradores, DAN Annual Diving Report 2012–2015 Edition, Divers Alert Network, 2015), houve 333 mortes em acidentes relacionados ao mergulho entre os anos de 2010 e 2013, dentre os quais cinco casos brasileiros, quatro em 2012 e um em 2013. Em 82% dos casos mundiais, a vítima era do sexo masculino; 58% dos falecidos tinham mais de 50 anos de idade; em 18 casos (5%), as vítimas eram previamente hígidas; 47% das vítimas tinha sobrepeso e 30% era de obesos; em 15% dos casos, a morte ocorreu em mergulhos relativamente rasos (até 9 m de profundidade).

3 N. de R.T. A maioria dos acidentes de mergulho está relacionada ao comportamento dos gases de acordo com a pressão ambiental. A lei de Boyle determina que, em um sistema fechado e em temperatura constante, o volume de

um gás é inversamente proporcional à pressão a que está submetido; essa lei tem relação com a fisiopatologia do barotrauma e da embolia gasosa. A lei de Henry determina que a quantidade de gás diluído em um líquido (ou em tecidos corporais) é diretamente proporcional à pressão ambiental; essa lei fundamenta a fisiopatologia da doença descompressiva.

4 N. de R.T. A PADI (*Professional Association of Diving Instructors*), maior credenciadora de mergulhadores recreativos, tem um formulário médico respondido pelo próprio candidato a mergulhador, no qual questiona-se sobre cuidados médicos, gravidez, uso de medicações contínuas, diabetes, hipertensão, história familiar de cardiopatia isquêmica, dislipidemia, tabagismo, asma, rinite, resfriado, pneumotórax, outras patologias pulmonares, história de cirurgia torácica, problemas psicológicos como ataques de pânico ou claustrofobia, epilepsia, enxaqueca, síncopes, cinetose, disenteria com desidratação importante, história de acidentes de mergulho, incapacidade para exercício moderado, traumatismo craniano com inconsciência nos últimos cinco anos, patologia da coluna toracolombar, história sugestiva de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar, cardiopatia isquêmica, cirurgia cardíaca ou vascular, cirurgia dos seios da face, cirurgia da orelha, problemas auditivos ou de equilíbrio, coagulopatias, uso de colostomia ou íleostomia, uso de drogas ou etilismo. Uma resposta positiva a qualquer um dos quesitos acima demandará um encaminhamento médico.

5 N. de R.T. Além dos barotraumas mencionados, cabe ressaltar duas outras formas de barotrauma que, com alguma frequência, motivam a busca por atendimento. Barotrauma dentário: ocasionalmente, fraturas dentárias podem agir como válvulas unidirecionais – gás preso próximo a um nervo pode ocasionar odontalgia, especialmente durante a ascensão. Barotrauma de máscara: ocorre principalmente com mergulhadores inexperientes, que não exalam pequenas quantidades de ar pelo nariz durante a descida – a pressão do espaço aéreo formado pela máscara precisa ser equalizada com a do meio; o paciente poderá apresentar edema periorbitário e equimoses faciais, mas raramente necessitará de intervenção médica.

6 N. de R.T. A DCS também pode ocorrer quando um mergulhador embarcar em um avião em um curto período de tempo após um mergulho com gás comprimido. A Marinha dos Estados Unidos recomenda que mergulhadores se abstenham de voar por, pelo menos, 2 h após uma imersão com uso de gás comprimido. A DAN (*Divers Alert Network*) recomenda aguardar 12 h após um mergulho. A Força Aérea dos Estados Unidos recomenda não voar por, pelo menos, 24 h.

7 N. de R.T. A DAN (*Divers Alert Network*, www.diversalertnetwork.org) mantém linhas telefônicas para orientação ao atendimento de urgências relacionadas ao mergulho. O escritório internacional da DAN mantém a *hotline* +1-919-684-9111, 24 h por dia nos sete dias da semana. No Brasil, pode-se ligar 0800-684-9111. Para contatar a DAN Brasil para dúvidas médicas não emergenciais, o número disponibilizado é (19) 3707-1569, de segunda a sexta, das 9 às 17 h.

478e

Hipotermia e geladura

Daniel F. Danzl

HIPOTERMIA

A hipotermia acidental ocorre quando há uma queda não intencional da temperatura do corpo abaixo de 35°C. Nessa temperatura, a maioria dos mecanismos fisiológicos compensatórios de conservação de calor começa a falhar. A *hipotermia acidental primária* resulta da exposição direta de indivíduos previamente sadios a baixas temperaturas. A taxa de mortalidade é muito maior entre os pacientes que desenvolvem *hipotermia secundária* como complicação de distúrbio sistêmico grave.

CAUSAS

A hipotermia acidental primária tem distribuições sazonal e geográfica difusas. Embora a maioria dos casos ocorra nos meses de inverno e em climas mais frios, essa condição é surpreendentemente comum em regiões mais quentes também. Múltiplas variáveis podem deixar os indivíduos de idades extremas – idosos e recém-nascidos – particularmente vulneráveis à hipotermia **(Quadro 478e.1)**. Os idosos têm percepção térmica reduzida e são mais suscetíveis à imobilidade, à desnutrição e a doenças sistêmicas que interferem na produção ou na conservação do calor. Demência, doenças psiquiátricas e fatores socioeconômicos costumam agravar esses problemas, impedindo que sejam tomadas medidas apropriadas para evitar a hipotermia. Os recém-nascidos perdem muito calor em razão da maior proporção entre superfície e massa, bem como da ausência de respostas comportamentais adaptativas e tremores eficazes. Em todas as idades, a desnutrição pode contribuir para a perda de calor em função da redução da gordura subcutânea e do esgotamento das reservas calóricas usadas para a termogênese.

QUADRO 478e.1 FATORES DE RISCO PARA HIPOTERMIA

- Extremos etários
  - Idosos
  - Recém-nascidos
- Exposição ao ambiente
  - Ocupacional
  - Relacionada a esportes
  - Roupas inadequadas
  - Imersão
- Toxicológicos e farmacológicos
- Relacionados ao sistema endócrino
  - Diabetes melito
  - Hipoglicemia
  - Hipotireoidismo
  - Insuficiência suprarrenal
  - Hipopituitarismo
- Neurológicos
  - Acidente vascular encefálico
  - Distúrbios hipotalâmicos

  - Etanol
  - Fenotiazinas
  - Barbitúricos
  - Anestésicos
  - Bloqueadores neuromusculares
  - Antidepressivos
- Deficiência energética
  - Desnutrição
  - Marasmo
  - Kwashiorkor
  - Doença de Parkinson
  - Lesão medular
- Multissistêmicos
  - Traumatismos
  - Sepse
  - Choque
  - Insuficiência hepática ou renal
  - Carcinomatose
  - Queimaduras e distúrbios dermatológicos esfoliativos
  - Imobilidade ou debilitação

Indivíduos cujas ocupações ou *hobbies* implicam exposição prolongada ao clima frio correm maior risco de hipotermia. A história militar está repleta de tragédias causadas pela hipotermia. Caçadores, marinheiros, alpinistas e esquiadores também correm maior risco de exposição, seja por acidentes, alterações climáticas ou despreparo.

O etanol causa vasodilatação (que acentua a perda de calor), reduz a termogênese e a gliconeogênese, podendo prejudicar o discernimento ou causar embotamento. As fenotiazinas, os barbitúricos, os benzodiazepínicos, os antidepressivos heterocíclicos e muitos outros medicamentos reduzem a vasoconstrição central. Até 25% dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva devido a *overdose* de medicamentos têm hipotermia. Os anestésicos podem bloquear as respostas a tremores; seus efeitos são agravados quando os pacientes não são aquecidos de forma adequada nas unidades cirúrgicas ou de recuperação.

Vários tipos de disfunção endócrina podem causar hipotermia. O hipotireoidismo – principalmente quando muito grave, como no coma mixedematoso —, reduz a taxa metabólica e interfere na termogênese e nas respostas comportamentais. A insuficiência suprarrenal e o hipopituitarismo também podem aumentar a suscetibilidade à hipotermia. A hipoglicemia, na maioria dos casos causada pela insulina ou por hipoglicemiantes orais, está associada a hipotermia, em parte como consequência dos efeitos neuroglicopênicos sobre a função hipotalâmica. O aumento da osmolalidade e os distúrbios metabólicos associados à uremia, cetoacidose diabética e acidose láctica podem alterar a termorregulação hipotalâmica.

As lesões neurológicas causadas por traumatismo, acidente vascular encefálico, hemorragia subaracnóidea ou lesões hipotalâmicas aumentam a suscetibilidade à hipotermia. A agenesia do corpo caloso (*síndrome de Shapiro*) é uma causa de hipotermia episódica; nessa síndrome, uma transpiração profusa é seguida por uma rápida queda na temperatura. As lesões raquimedulares agudas interrompem as vias autônomas que produzem tremores e impedem as respostas vasoconstritoras reflexas induzidas pelo frio.

A hipotermia associada à sepse é um sinal de prognóstico desfavorável. A insuficiência hepática diminui as reservas de glicogênio e a gliconeogênese, assim como atenua a resposta do tremor. No infarto agudo do miocárdio associado a débito cardíaco baixo, a hipotermia pode ser revertida após reanimação eficaz. Nos pacientes com queimaduras extensas, psoríase, eritrodermias e outras doenças cutâneas, o aumento da irrigação sanguínea periférica provoca perda excessiva de calor.

TERMORREGULAÇÃO

A perda de calor ocorre por meio de cinco mecanismos: radiação (55 a 65% de perda de calor), condução (10 a 15% de perda de calor, muito aumentada na água fria), convecção (aumentada com o vento), respiração e evaporação; os últimos dois mecanismos são afetados pela temperatura ambiente e a umidade relativa.

O hipotálamo anterior pré-óptico normalmente é o responsável pela termorregulação **(Cap. 23)**. A defesa imediata da termoneutralidade é ativada pelo sistema nervoso autônomo, enquanto o controle em longo prazo é mediado pelo sistema endócrino. As respostas do sistema nervoso autônomo são a liberação de norepinefrina, o aumento do tônus muscular e tremores, que resultam em termogênese e aumento da taxa metabólica basal. Os termorreceptores cutâneos para o frio induzem à vasoconstrição reflexa direta para conservar calor. A exposição prolongada ao frio também estimula o eixo tireóideo, elevando a taxa metabólica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria dos casos de hipotermia, a história de exposição a fatores ambientais (p. ex., exposição prolongada do lado de fora sem vestimentas adequadas) facilita o diagnóstico. Contudo, nas áreas urbanas, a apresentação clínica costuma ser mais sutil, e outros processos patológicos, exposições a toxinas ou diagnósticos psiquiátricos devem ser considerados.

Após a estimulação inicial pela hipotermia, há depressão progressiva de todos os sistemas do organismo. O tempo de aparecimento dessas manifestações clínicas varia muito **(Quadro 478e.2)**. Sem conhecer a temperatura central, pode ser difícil interpretar os demais sinais vitais. Por exemplo, taquicardia desproporcional à temperatura central sugere hipotermia secundária causada por hipoglicemia, hipovolemia ou *overdose* de toxina. Como a produção de dióxido de carbono diminui progressivamente, a frequência respiratória deve estar reduzida; hiperventilação persistente sugere lesão do sistema nervoso central (SNC) ou uma das acidoses orgânicas. Uma profunda depressão da consciência de um paciente com hipotermia leve deve levantar a suspeita de *overdose* ou disfunção do SNC por infecção ou traumatismo.

QUADRO 478e.2 **ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS ASSOCIADAS À HIPOTERMIA ACIDENTAL**

Sistema

Gravidade	Temperatura corporal	nervoso central	Cardiovasculares	Respiratórias	Renais e endócrinas	Neuromu
Leve	35 a 32,2°C	Depressão linear do metabolismo cerebral; amnésia; apatia; disartria; discernimento comprometido; comportamento mal-adaptado	Taquicardia seguida de bradicardia progressiva; prolongamento do ciclo cardíaco; vasoconstrição; aumento do débito cardíaco e da pressão arterial	Taquipneia seguida de redução progressiva do volume-minuto respiratório; redução do consumo de oxigênio; broncorreia; broncospasmo	Diurese; aumento das catecolaminas, esteroides suprarrenais, triiodotironina e tiroxina; aumento do metabolismo com tremores	Aumento muscular tremor, se fadiga
Moderada	< 32,2 a 28°C	Anormalidades do EEG; depressão progressiva do nível de consciência; dilatação das pupilas; tentativas paradoxais de tirar a roupa; alucinações	Redução progressiva do pulso e débito cardíaco; aumento das arritmias atriais e ventriculares; alterações sugestivas (onda J) do ECG	Hipoventilação; 50% de redução na produção de dióxido de carbono para cada queda de 8°C na temperatura; ausência de reflexos protetores da via respiratória	Aumento de 50% no fluxo sanguíneo renal; autorregulação renal íntegra; ação da insulina comprometida	Hiporrefle redução d termogêne induzida p tremor; rig
Grave	< 28°C	Perda da autorregulação cerebrovascular; declínio do fluxo sanguíneo cerebral; coma; perda dos reflexos oculares; redução progressiva no EEG	Diminuição progressiva da pressão sanguínea, frequência cardíaca e débito cardíaco; arritmias reentrantes; risco máximo de fibrilação ventricular; assistolia	Congestão e edema pulmonares; 75% de redução no consumo de oxigênio; apneia	Redução do fluxo sanguíneo renal proporcional à diminuição do débito cardíaco; oligúria extrema; pecilotermia; 80% de redução no metabolismo basal	Nenhum moviment velocidade condução reduzida; periférica; reflexo da ou oculoe

Abreviações: ECG, eletrocardiograma; EEG, eletroencefalograma.
Fonte: Modificado de DF Danzl, RS Pozos: N Engl J Med 331:1756, 1994.

Os achados ao exame físico também podem ser alterados pela hipotermia. Por exemplo, a suposição de que a arreflexia é causada unicamente pela hipotermia pode obscurecer e retardar o diagnóstico de lesão da medula espinal. Os pacientes com hipotermia podem se mostrar confusos ou agressivos, sintomas que regridem mais rapidamente com o reaquecimento do que com a utilização de contenção química ou física. Exemplo clássico de comportamento não adaptativo dos pacientes com hipotermia é o desnudamento paradoxal, que significa a remoção inadequada das roupas em resposta ao estresse do frio. O íleo induzido pelo frio e os espasmos do reto abdominal podem simular ou mascarar a apresentação de um abdome agudo **(Cap. 20)**.

Quando o paciente em parada cardíaca por hipotermia for atendido pela primeira vez, a reanimação cardiopulmonar está indicada, a menos que: (1) haja determinação para não reanimar; (2) forem detectadas lesões absolutamente fatais; ou (3) não for possível realizar a compressão da parede torácica congelada. À medida que a reanimação prosseguir, o prognóstico será grave se houver evidências de citólise generalizada, refletida por níveis de potássio > 10 a 12 mmol/L (10 a 12 mEq/L). Outras anormalidades que podem impedir a continuação da reanimação são temperatura central < 10 a 12°C, pH < 6,5 ou sinais de trombose intravascular com nível de fibrinogênio < 0,5 g/L (< 50 mg/L). A decisão de interromper a reanimação antes de reaquecer o paciente até 33°C deve basear-se no tipo e na gravidade dos fatores precipitantes da hipotermia. Não existem indicadores prognósticos validados para a recuperação da hipotermia. História de asfixia com resfriamento secundário é o fator preditivo negativo mais importante da sobrevida.

DIAGNÓSTICO E ESTABILIZAÇÃO

A hipotermia é confirmada pela determinação da temperatura central, de preferência em dois locais. As sondas retais devem ser introduzidas a uma profundidade de 15 cm, e não nas proximidades das fezes geladas. Uma sonda esofágica simultânea deve ser colocada 24 cm abaixo da laringe; sua leitura pode ser falsamente alta durante a terapia de inalação aquecida. Não é aconselhável confiar unicamente na termografia timpânica infravermelha.

Uma vez definido o diagnóstico de hipotermia, devem-se iniciar a monitoração cardíaca e as tentativas de reduzir a perda subsequente de calor. Se o paciente estiver em fibrilação ventricular, não se sabe exatamente em que temperatura central deve-se tentar a desfibrilação ventricular (2 J/kg). Uma tentativa abaixo de 30°C pode ser realizada. Tentativas adicionais de desfibrilação não devem ser feitas até que seja alcançado algum grau de reaquecimento (1 a 2°C) e a fibrilação ventricular esteja mais grosseira. Embora o uso de marca-passo cardíaco para as bradiarritmias hipotérmicas raramente seja indicado, a técnica transtorácica é preferível.

A administração de oxigênio suplementar sempre é indicada, pois a oxigenação tecidual é afetada negativamente pelo desvio para a esquerda na curva de dissociação da oxiemoglobina. A oximetria de pulso pode não ser confiável nos pacientes com vasoconstrição. Caso os reflexos protetores das vias respiratórias estejam abolidos, deve-se realizar uma intubação endotraqueal delicada. A pré-oxigenação adequada evita as arritmias ventriculares.

A instalação de uma sonda gástrica impede a dilatação secundária à redução da motilidade intestinal. As sondas vesicais de demora facilitam a monitoração da diurese induzida pelo frio. A desidratação é normalmente encontrada na hipotermia crônica, e a maioria dos pacientes se beneficia de infusão de cristaloides intravenosa ou em bolo intraósseo. A solução salina é preferível ao Ringer lactato, pois o fígado dos pacientes hipotérmicos metaboliza o lactato de maneira ineficiente. A instalação de cateter arterial pulmonar pode causar perfuração da artéria pulmonar menos complacente. A inserção de um cateter venoso central profundo no átrio direito frio deve ser evitada, uma vez que esse procedimento pode precipitar arritmias.

A gasometria arterial não deve ser corrigida para a temperatura **(Cap. 66)**. Um pH de 7,42 e uma PCO_2 de 40 mmHg não corrigidos refletem uma ventilação alveolar adequada e um equilíbrio ácido-base em qualquer temperatura central. Os distúrbios acidobásicos devem ser corrigidos gradualmente, pois o sistema de tamponamento do bicarbonato é ineficiente. Um erro comum é um excesso de zelo com a hiperventilação em um quadro de depressão de produção de CO_2. Quando a PCO_2 cai 10 mmHg a 28°C, ela dobra o aumento do pH de 0,08, que ocorre a 37°C.

A gravidade da anemia pode ser subestimada porque o hematócrito aumenta 2% para cada 1°C de redução da temperatura. O sequestro de leucócitos e a supressão da medula óssea são comuns, podendo piorar um processo infeccioso. Embora a hipopotassemia seja mais comum nos pacientes com hipotermia crônica, também pode haver hiperpotassemia; as alterações eletrocardiográficas esperadas podem ser obscurecidas pela hipotermia. Os pacientes com insuficiência renal, acidoses metabólicas ou rabdomiólise correm maior risco de distúrbios eletrolíticos.

As coagulopatias são comuns, porque o frio inibe as reações enzimáticas envolvidas na ativação da via intrínseca da coagulação. Além disso, a produção de tromboxano B_2 pelas plaquetas é dependente da temperatura e a função plaquetária diminui. Assim, a administração de plaquetas e plasma fresco congelado seria inútil. Os tempos de protrombina ou parcial de tromboplastina ou a razão normalizada internacional podem ser ilusoriamente normais e contrastam com a coagulopatia observada *in vivo*. Essa contradição ocorre porque, como todos os testes da coagulação são realizados rotineiramente a 37°C, as enzimas são reaquecidas.

ESTRATÉGIAS DE REAQUECIMENTO

A primeira decisão fundamental é se o paciente poderá ser reaquecido passiva ou ativamente. O *reaquecimento externo passivo* envolve simplesmente cobrir e isolar o paciente em ambiente aquecido. Com a cabeça também coberta, a taxa de reaquecimento em geral é de 0,5 a 2°C por hora. Essa técnica é ideal para os pacientes previamente sadios que desenvolveram hipotermia acidental primária leve e aguda. O indivíduo deve ter glicogênio suficiente para sustentar a termogênese endógena.

A aplicação de calor diretamente nos membros dos pacientes com hipotermia crônica grave deve ser evitada porque pode induzir vasodilatação periférica e desencadear uma queda secundária da temperatura central – resposta caracterizada por declínio contínuo da temperatura central após a remoção do paciente do ambiente frio. A aplicação de calor no tronco reduz o risco dessa reação.

O reaquecimento ativo é necessário nas seguintes circunstâncias: temperatura central < 32°C (*pecilotermia*), instabilidade cardiovascular, extremos etários, disfunção do SNC, insuficiência hormonal e suspeita de hipotermia secundária. O *reaquecimento externo ativo* é realizado mais facilmente com cobertores de aquecimento com ar comprimido. Outras opções são dispositivos em que a água circule por meio de almofadas externas de troca de calor, fontes de calor radiante e compressas quentes. A monitoração do paciente com hipotermia em banheira aquecida é extremamente difícil. Os cobertores elétricos devem ser evitados porque a pele com vasoconstrição é facilmente queimada.

Dispõe-se de várias opções para o *reaquecimento central ativo*. O reaquecimento das vias respiratórias com oxigênio umidificado aquecido (40 a 45°C), usando máscara ou tubo endotraqueal, é uma opção conveniente. Embora forneça menos calor do que as outras técnicas de reaquecimento central ativo, esse método de reaquecimento suprime a perda de calor com a respiração e acrescenta 1 a 2°C à taxa de reaquecimento global. As soluções cristaloides devem ser aquecidas a 40 a 42°C, mas a quantidade de calor fornecida é significativa apenas durante reposições maciças de volume. O método mais eficaz para o aquecimento e a infusão de líquido ou sangue é a utilização de um permutador de calor de contracorrente acoplado em linha. A irrigação aquecida do trato gastrintestinal ou da bexiga transfere calor mínimo porque a superfície disponível para contato é mínima. Tais métodos devem ser reservados para os pacientes em parada cardíaca e, nesses casos, são usados em combinação com todas as técnicas de reaquecimento ativo disponíveis.

A lavagem torácica fechada é muito mais eficaz nos pacientes com hipotermia profunda em parada cardíaca. Os hemitóraces são irrigados por dois tubos largos de toracostomia inseridos. Quando o propósito for o reaquecimento, os tubos de toracostomia não deverão ser introduzidos no hemitórax esquerdo dos pacientes que estiverem perfundindo espontaneamente. A lavagem peritoneal com solução de diálise aquecida a 40 a 45°C transfere quantidades suficientes de calor quando realizada por dois cateteres ligados a uma bomba de aspiração do efluente. Como a diálise peritoneal, a hemodiálise convencional é particularmente útil para os pacientes com anormalidades eletrolíticas, rabdomiólise ou ingestão de toxinas. Outra opção envolve a inserção venosa central de um dispositivo de aquecimento endovascular rápido.

As opções de reaquecimento sanguíneo extracorpóreo **(Quadro 478e.3)** devem ser consideradas em pacientes gravemente hipotérmicos, sobretudo aqueles com *hipotermia acidental primária*. A circulação extracorpórea deve ser considerada nos pacientes que não estiverem perfundindo, desde que não haja contraindicações documentadas à reanimação. O suporte circulatório pode ser a única opção viável para os pacientes com membros totalmente congelados ou com destruição significativa dos tecidos e rabdomiólise associada. Não há evidências de que o reaquecimento extremamente rápido aumente a sobrevida dos pacientes com boa perfusão. Em geral, a melhor conduta é uma combinação das técnicas de reaquecimento passivas, ativas do tronco e central ativas.

QUADRO 478e.3 **OPÇÕES PARA O REAQUECIMENTO SANGUÍNEO EXTRACORPÓREO**

Técnicas de reaquecimento extracorpóreo	Considerações
Reaquecimento venovenoso contínuo (RVVC)	Circuito: cateter VC, VC de duplo lúmen ou cateter periférico Nenhum suporte circulatório/oxigenador Taxas de fluxo de 150 a 400 mL/min TDR de 2-3°C/h
Hemodiálise	Circuito: canalização vascular simples ou dupla Estabiliza as anormalidades eletrolíticas ou toxicológicas Volumes do ciclo de troca de 200-500 mL/min TDR de 2-3°C/h
Reaquecimento arteriovenoso contínuo (RAVC)	Circuito: cateteres percutâneos femorais de 8,5 Fr Exige pressão sanguínea sistólica de 60 mmHg Não requer perfusionista/bomba/anticoagulação Taxas de fluxo de 225-375 mL/min TDR de 3-4°C/h
Circulação extracorpórea (CEC)	Circuito: suporte circulatório completo com bomba e oxigenador Gradiente de temperatura do sangue perfundido (5-10°C) Taxas de fluxo de 2-7 L/min (média 3-4 L/min) TDR de até 9,5°C/h
Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	Diminui o risco de insuficiência cardiorrespiratória após o reaquecimento

Abreviações: TDR, taxa de reaquecimento; VC, venoso central.

TRATAMENTO HIPOTERMIA

Quando um paciente está hipotérmico, os órgãos-alvo e o sistema cardiovascular respondem muito pouco à maioria dos fármacos administrados. Em geral, medicações intravenosas (IV) são interrompidas abaixo de 30ºC. Ao contrário dos antiarrítmicos, baixas doses de medicamentos vasoconstritores podem melhorar as taxas internas de retorno da circulação espontânea. Em função do aumento da ligação do medicamento às proteínas, bem como do metabolismo e excreção diminuídos, uma dose mais baixa ou um intervalo mais longo entre as doses devem ser utilizados para evitar a toxicidade. Como exemplo, a administração de doses repetidas de digoxina ou de insulina seriam ineficazes enquanto o paciente estivesse hipotérmico, e os metabólitos dos medicamentos seriam potencialmente tóxicos durante o reaquecimento.

A obtenção de pressão arterial média de pelo menos 60 mmHg deve ser um dos primeiros objetivos. Caso a hipotensão não seja revertida com a infusão de soluções cristaloides/coloides e o reaquecimento, deve-se considerar a administração de dopamina em doses baixas (2 a 5 µg/kg/min) como suporte. A perfusão do sistema cardiovascular com vasoconstrição também pode ser melhorada com nitroglicerina IV em dose baixa.

As arritmias atriais devem ser inicialmente monitoradas sem qualquer intervenção, pois a resposta ventricular será lenta e, a menos que preexistente, a maioria dos distúrbios do ritmo será normalizada espontaneamente durante o reaquecimento. O papel da profilaxia e do tratamento das arritmias ventriculares é problemático. Uma ectopia ventricular preexistente pode ser suprimida pela hipotermia e reaparecer durante o reaquecimento. Nenhum dos agentes de classe I mostrou-se seguro e eficaz. Também não há evidências suficientes de que o antiarrítmico ventricular de classe III amiodarona seja seguro.

Iniciar uma terapia empírica para insuficiência suprarrenal em geral não se justifica, a menos que a história seja sugestiva de dependência de esteroides ou hipoadrenalismo ou, ainda, se todos os esforços de reaquecimento com as terapias-padrão falharem. Contudo, a administração de levotiroxina parenteral a pacientes com eutireoidismo e hipotermia é potencialmente perigosa. Como os resultados laboratoriais podem demorar e ser confundidos pela presença da síndrome do eutireoidiano doente (**Cap. 405**), devem-se procurar indicações na história ou sintomas clínicos sugestivos de hipotireoidismo. Quando o mixedema for a causa da hipotermia, a fase de relaxamento do reflexo aquileu será mais prolongada do que a fase de contração.

A hipotermia obscurece a maioria dos sinais e sintomas infecciosos, principalmente a febre e a leucocitose. Os calafrios provocados pela infecção podem ser confundidos com os tremores do frio. Com exceção dos casos leves, culturas de várias amostras e exames físicos repetidos são fundamentais. A menos que o médico detecte um foco infeccioso, a profilaxia empírica com antibióticos é mais recomendável para pacientes idosos, recém-nascidos e imunossuprimidos.

As medidas preventivas devem ser debatidas com os indivíduos de alto risco, como idosos e pessoas cujo trabalho as expõe frequentemente ao frio extremo. O médico deve enfatizar a importância do uso de roupas e gorros forrados, proteção adequada, aumento da ingestão calórica e abstinência de álcool, bem como assegurar o acesso aos serviços de salvamento.

GELADURA

As lesões periféricas pelo frio incluem as lesões de tecidos com e sem congelamento. Os tecidos congelam rapidamente quando em contato com condutores térmicos, como metais e soluções voláteis. Outros fatores predisponentes incluem roupas ou botas apertadas, imobilidade e medicamentos vasoconstritores. A geladura ocorre quando a temperatura dos tecidos cai abaixo de 0°C. A formação de cristais de gelo distorce e destrói subsequentemente a estrutura celular. Após a lesão do endotélio vascular, a estase evolui rapidamente para trombose microvascular. Depois que os tecidos descongelam, há isquemia progressiva da derme. A microvascularização começa a entrar em colapso, o *shunt* arteriovenoso eleva as pressões teciduais, e o edema se forma. Por fim, ocorrem trombose, isquemia e necrose superficial. A mumificação e a demarcação da área lesada podem demorar semanas a meses.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações iniciais da geladura podem ser enganosamente benignas. Todos os pacientes apresentam déficit sensorial envolvendo as sensibilidades tátil, térmica e dolorosa. Na maioria dos casos, as áreas acrais e partes distais dos membros são afetadas pela anestesia. Alguns pacientes descrevem uma sensação de entorpecimento ou de “tronco de madeira” na extremidade.

As geladuras teciduais profundas podem ser evidenciadas como áreas com aspecto céreo, mosqueado, amarelado ou violáceo. São sinais favoráveis à apresentação algum calor ou sensibilidade com coloração normal. Em geral, a lesão será superficial se os tecidos subcutâneos estiverem flexíveis ou se for possível movimentar a derme sobre as proeminências ósseas.

A crestadura (ou *frostnip*) pode preceder a geladura. A crestadura é uma lesão causada pelo frio não congelante resultante da intensa vasoconstrição da pele acral exposta.

Clinicamente, é mais conveniente classificar as geladuras em superficiais ou profundas. A geladura superficial não provoca perda de continuidade do tecido, causando apenas anestesia e eritema. O aparecimento de vesículas circundadas por edema e eritema implica um comprometimento mais profundo **(Fig. 478e.1)**. Vesículas hemorrágicas refletem lesão grave da microvascularização e indicam geladura grave. Danos aos tecidos subcutâneo, muscular e ósseo podem resultar em amputação.

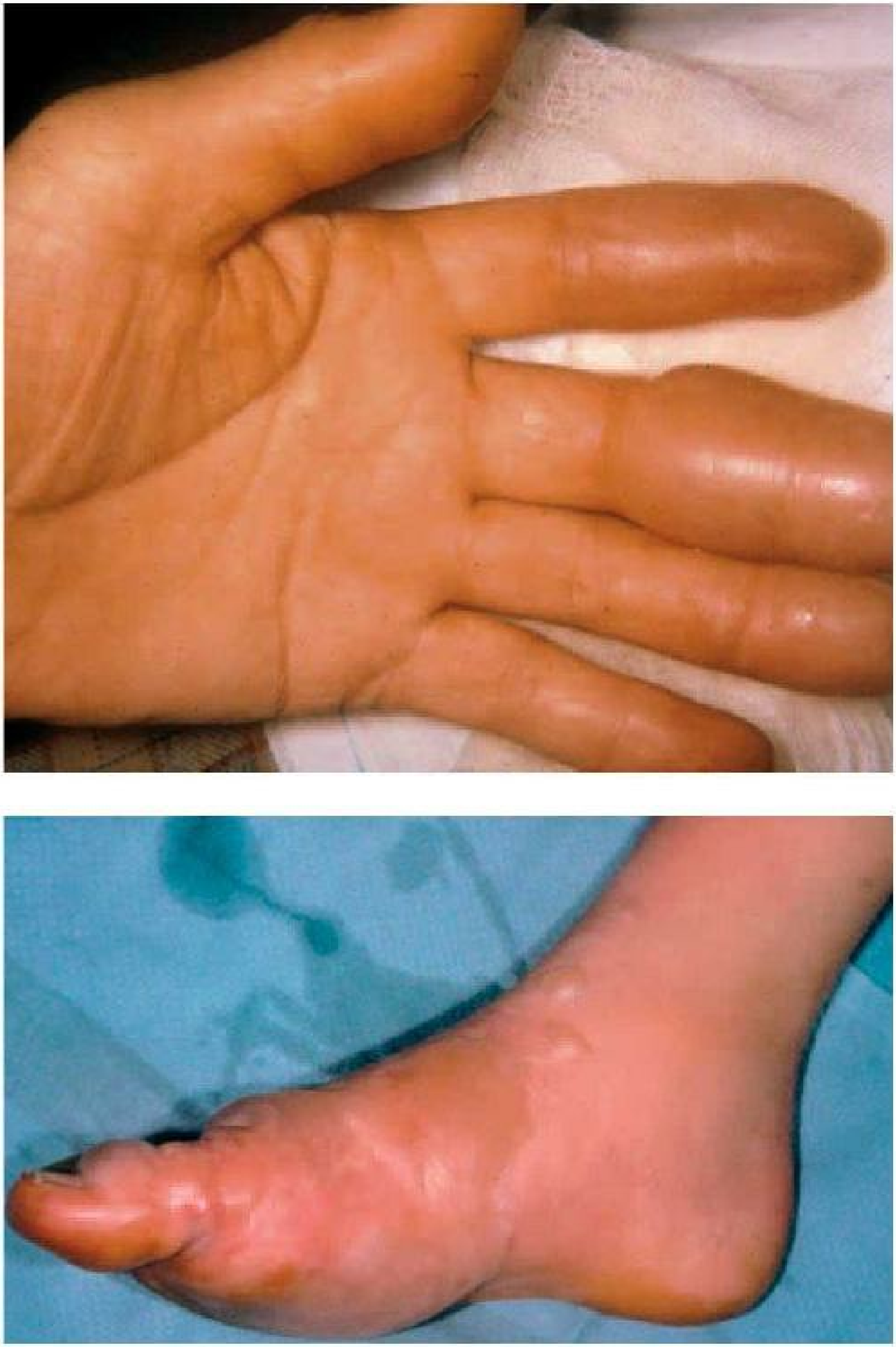

FIGURA 478e.1 **Geladura com vesículas,** circundadas por edema e eritema.

As duas lesões periféricas não congelantes mais comuns causadas pelo frio são o *eritema pérnio* e o *pé das trincheiras* (por imersão). O eritema pérnio resulta de lesões neuronais e endoteliais provocadas por exposição repetida ao frio seco. As mulheres jovens, sobretudo aquelas com história de fenômeno de Raynaud, são as que correm maior risco. Vasoconstrição persistente e vasculite podem causar eritema, edema leve e prurido. Por fim, surgem placas, nódulos azulados e úlceras. Nos casos típicos, essas lesões envolvem o dorso das mãos e dos pés. Por outro lado, a imersão dos pés resulta de exposições repetidas a frio úmido acima do ponto de congelamento. Inicialmente, os pés parecem cianóticos, frios e edematosos. O aparecimento subsequente de bolhas em geral é indistinguível da geladura. Essas vesículas evoluem rapidamente para úlceras e gangrena de liquefação. Pacientes com casos mais leves relatam hiperidrose, sensação de frio e dor à deambulação por muitos anos.

TRATAMENTO GELADURA

Quando a geladura se acompanha de hipotermia, a hidratação pode melhorar a estase vascular. O tecido congelado deve ser aquecido de modo rápido e completo por imersão em água circulante a 37 a 40°C. O rápido reaquecimento costuma produzir uma hiperemia inicial. A formação imediata de grandes bolhas distais transparentes é um indicador mais favorável do que a formação de pequenas bolhas proximais hemorrágicas e escuras. Um erro comum é a interrupção prematura do reaquecimento, pois o restabelecimento da perfusão é extremamente doloroso. Os pacientes com geladuras profundas devem receber narcóticos parenterais. Caso a cianose persista após o reaquecimento, a pressão dos compartimentos teciduais deve ser cuidadosamente monitorada.

Diversos antitrombóticos e vasodilatadores primários e outros esquemas de tratamento adjuvantes foram avaliados. O análogo da prostaciclina iloproste, associado ao ácido acetilsalicílico, pode ser útil. Não há evidências conclusivas de que simpatectomia, esteroides, bloqueadores dos canais de cálcio ou oxigênio hiperbárico salvem os tecidos.

Pacientes com lesões profundas por geladura, com potencial para morbidades significativas, devem ser considerados para terapia trombolítica intravenosa ou intra-arterial. A angiografia ou varredura com pirofosfato podem ajudar a avaliar e monitorar a progressão da terapia com o ativador de plasminogênio tecidual. A heparina é recomendada como terapia adjuvante. A trombólise intra-arterial pode reduzir a necessidade de amputações de dedos e mais proximais, quando administrada até 24 horas após lesões graves. Um protocolo de tratamento para geladura é resumido no **Quadro 478e.4**.

QUADRO 478e.4 TRATAMENTO PARA A GELADURA

Antes do

descongelamento	Durante o descongelamento	Após o descongelamento
Remover do ambiente	Considerar analgesia parenteral e cetorolaco	Aquecer e proteger as partes gentilmente; elevar; colocar compressas entre os dedos dos pés, se danificados
Evitar o descongelamento parcial e recongelamento	Administrar ibuprofeno (400 mg VO)	Se as vesículas transparentes estiverem íntegras, aspirar de maneira estéril; se perfuradas, desbridar e fazer curativo com pomada de antibiótico ou de aloé vera estéril
Estabilizar a temperatura central e tratar a hipotermia	Imergir parte em água circulante a 37-40°C (monitorada por termômetro) contendo um sabão antisséptico até que reapareça o fluxo distal (10 a 45 min)	Deixar as vesículas hemorrágicas intactas para evitar dessecação e infecção
Proteger a parte congelada – nenhuma fricção ou massagem	Estimular o paciente a mover o segmento suavemente	Manter ibuprofeno (400 mg VO [12 mg/kg/dia] a cada 12 h)
Avaliar condições clínicas ou cirúrgicas	Se a dor for refratária, reduzir a temperatura da água para 35-37°C e administrar narcóticos parenterais	Considerar profilaxia para tétano e estreptocócica; elevar o segmento Administrar hidroterapia a 37°C Considerar dextrano ou fenoxibenzamina ou, em casos graves, trombólise

A menos que se desenvolva infecção, qualquer decisão em relação ao desbridamento ou amputação geralmente deve ser adiada. A angiografia ou a cintilografia óssea com tecnécio-99 podem auxiliar na determinação de margens cirúrgicas. A angiografia por ressonância magnética também pode mostrar a linha de demarcação antes da demarcação clínica.

As sequelas sintomáticas mais comuns decorrem de lesões neuronais e anormalidades persistentes do tônus simpático, consistindo em parestesias, distúrbios da sensibilidade térmica e hiperidrose. As anormalidades tardias são deformidades ungueais, carcinomas cutâneos e lesões epifisárias em crianças.

O tratamento do eritema pérnio em geral é de suporte. Com a perniose refratária, as alternativas incluem nifedipina, esteroides e limaproste, um análogo da prostaglandina E_1.

479e

Doenças relacionadas ao calor

Daniel F. Danzl

As doenças relacionadas ao calor incluem um espectro de distúrbios que variam desde síncope devida ao calor, cãibras musculares e exaustão devido ao calor até emergências médicas como insolação. A temperatura corporal central costuma ser mantida dentro de uma faixa muito estreita. Embora níveis significativos de hipotermia sejam tolerados **(Cap. 478e)**, a disfunção de múltiplos órgãos ocorre rapidamente em temperaturas > 41 a 43°C. Em contraste com a hipertermia grave, o sinal mais comum de febre reflete a termorregulação intacta.

TERMORREGULAÇÃO

Os humanos são capazes de uma significativa geração de calor. O exercício extenuante pode aumentar a geração de calor em 20 vezes. A carga de calor pela produção metabólica de calor e absorção de calor ambiental é equilibrada por diversos mecanismos de dissipação de calor. Essas vias de dissipação são orquestradas pelo termostato central, que é localizado no núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior. Os sinais eferentes enviados pelo sistema nervoso autônomo desencadeiam vasodilatação cutânea e diaforese para facilitar a perda de calor.

Em geral, o corpo dissipa calor no ambiente por meio de quatro mecanismos. A *evaporação* da umidade da pele é o mecanismo individual mais eficiente de perda de calor, mas se torna progressivamente ineficaz à medida que a umidade relativa se eleva a > 70%. A *radiação* de energia eletromagnética infravermelha diretamente no ambiente circundante ocorre de maneira contínua. (De modo oposto, a radiação é uma fonte importante de ganho de calor em climas quentes.) A *condução* – a transferência direta de calor para um objeto mais frio – e a *convecção* – a perda de calor para correntes de ar – tornam-se ineficazes quando a temperatura ambiental excede a temperatura da pele.

Os fatores que interferem com a evaporação da diaforese aumentam de modo significativo o risco de doença pelo calor. Os exemplos incluem gotejamento de suor pela pele, roupas constritivas ou oclusivas, desidratação e umidade excessiva. Enquanto o ar é um isolante eficaz, a condutividade térmica da água é 25 vezes maior do que a do ar na mesma temperatura. A *temperatura de bulbo úmido* é um índice comumente usado para avaliar a carga de calor ambiental. Esse cálculo considera a temperatura do ar ambiental, a umidade relativa e o grau de calor radiante.

A regulação dessa carga de calor é complexa e envolve o sistema nervoso central (SNC), os efetores termossensores e os termorreguladores. O termostato central ativa os efetores, que produzem vasodilatação periférica e sudorese. A superfície da pele é em efeito o radiador e a principal localização de perda de calor, uma vez que o fluxo sanguíneo cutâneo pode aumentar 25 a 30 vezes acima da taxa basal. Esse aumento drástico no fluxo sanguíneo cutâneo, acompanhado da manutenção da vasodilatação periférica, irradia calor de forma eficiente. Ao mesmo tempo, há uma vasoconstrição compensatória dos leitos esplâncnicos e renais.

A aclimatação ao calor reflete uma constelação de adaptações fisiológicas que permitem ao corpo perder calor de maneira mais eficiente. Esse processo frequentemente requer uma a várias semanas de exposição e trabalho em um ambiente quente. Durante a aclimatação, o ponto de ajuste termorregulatório é alterado, e essa alteração afeta o início, o volume e o conteúdo da diaforese. O limiar para o início da sudorese é reduzido, e a quantidade de suor aumenta, com uma concentração de sal reduzida. As taxas de sudorese podem ser de 1 a 2 L/hora em indivíduos aclimatados durante o estresse térmico. A expansão do volume plasmático também ocorre e melhora o fluxo vascular cutâneo. A frequência cardíaca diminui, com um maior volume de ejeção. Depois que o indivíduo deixa o ambiente quente, a maior tolerância ao calor se dissipa rapidamente, o volume plasmático diminui e ocorre a desaclimatação dentro de semanas.

FATORES PREDISPONENTES E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando há uma carga excessiva de calor, indivíduos não aclimatados podem desenvolver diversas doenças relacionadas ao calor. Ondas de calor exacerbam a taxa de mortalidade, em particular entre idosos e pobres e entre pessoas que não têm nutrição adequada e acesso a ambientes refrigerados. Eventos vasculares secundários, incluindo acidentes vasculares encefálicos e infartos do miocárdio, ocorrem pelo menos 10 vezes mais em condições de calor extremo.

As doenças causadas pelo calor do esforço continuam a ocorrer quando trabalhadores, militares ou atletas se exercitam de forma extenuante no calor. Vários fatores comuns predispõem à doença pelo calor. Além dos muito jovens e dos muito velhos, pré-adolescentes e adolescentes estão em risco porque podem usar de mau julgamento quando se exercitam vigorosamente em alta umidade e calor. Outros fatores de risco incluem obesidade, mau condicionamento e falta de aclimatação, bem como desidratação leve.

A ineficiência cardiovascular é uma característica comum da doença do calor. Qualquer impedimento fisiológico ou farmacológico à perfusão cutânea irá comprometer a perda de calor. Muitos pacientes não estão conscientes do risco ao calor associado aos seus medicamentos. Os agentes anticolinérgicos comprometem a sudorese e atenuam a resposta cardiovascular normal ao calor. As fenotiazinas também têm propriedades anticolinérgicas que interferem com a função do núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior devido à depleção central de dopamina.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e vários estimulantes também inibem a sudorese pela redução do fluxo sanguíneo periférico. Para manter a pressão arterial média, o débito cardíaco aumentado deve ser capaz de compensar a desidratação progressiva. Diversos estimulantes e substâncias que causam dependência também aumentam a atividade muscular e a produção de calor. A consideração cuidadosa do diagnóstico diferencial é importante na avaliação do paciente para uma potencial doença relacionada ao calor. A condição clínica pode sugerir outras etiologias, como a hipertermia maligna após anestesia geral ou a síndrome neuroléptica maligna em um paciente fazendo uso de certas medicações antipsicóticas. Vários distúrbios infecciosos e endócrinos, bem como condições com etiologias toxicológicas ou do SNC, podem inicialmente simular a insolação **(Quadro 479e.1)**.

QUADRO 479e.1 **DOENÇAS RELACIONADAS AO CALOR: FATORES PREDISPONENTES E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Doença	**Fatores predisponentes**
Ineficiência cardiovascular	Extremos de idade Betabloqueadores/bloqueadores dos canais de cálcio Insuficiência cardíaca congestiva Desidratação Diurese Obesidade Mau condicionamento físico
Doença do sistema nervoso central	Hemorragia cerebral Acidente cerebrovascular hipotalâmico Transtornos psiquiátricos Estado epiléptico
Comprometimento da perda de calor	Anti-histamínicos Antidepressivos heterocíclicos Roupas oclusivas Anormalidades cutâneas
Doenças endócrinas	Cetoacidose diabética Feocromocitoma Tempestade tireoidiana
Carga excessiva de calor	Condições ambientais Esforço Febre Estado hipermetabólico Falta de aclimatação
Doença infecciosa	Abscesso cerebral Encefalite

	Malária Meningite Síndrome séptica Tétano Tifoide
Doenças toxicológicas	Anfetaminas Toxíndrome anticolinérgica Cocaína Suplementos dietéticos Alucinógenos Hipertermia maligna Síndrome neuroléptica maligna Salicilatos Síndrome serotoninérgica Estricnina Simpaticomiméticos Síndromes de abstinência (etanol, hipnóticos)

SÍNDROMES MENORES DE EMERGÊNCIA DEVIDAS AO CALOR

O *edema do calor* é caracterizado por edema leve de mãos, pés e tornozelos durante os primeiros dias de exposição significativa ao calor. O mecanismo principal envolve a vasodilatação cutânea e o acúmulo de líquido intersticial em resposta ao estresse pelo calor. O calor também aumenta a secreção de hormônio antidiurético e aldosterona. As causas sistêmicas de edema, incluindo cirrose, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca congestiva, em geral podem ser excluídas pela história e pelo exame físico. O edema do calor costuma se resolver sem tratamento em vários dias. Os diuréticos não são eficazes e, de fato, predispõem à depleção de volume e ao desenvolvimento de doenças mais graves relacionadas ao calor.

A *brotoeja* (*miliária rubra, lichen tropicus*) é uma erupção maculopapular, pruriginosa, eritematosa que ocorre comumente em áreas cobertas por roupas. O bloqueio dos poros sudoríparos por detritos de estratos córneos macerados causa inflamação nos ductos sudoríparos. À medida que os ductos de dilatam, eles se rompem e produzem vesículas superficiais. O sintoma predominante é o prurido. Além de anti-histamínicos, a clorexidina pode fornecer algum alívio. As áreas localizadas podem se beneficiar de ácido salicílico a 1%, com cuidado para evitar intoxicação por salicilatos. As roupas devem ser limpas e folgadas, e as atividades ou ambientes que induzem a diaforese devem ser evitadas.

A *síncope do calor* (colapso associado ao exercício) pode seguir os exercícios de resistência ou pode ocorrer em idosos. Outros cenários clínicos comuns incluem a postura de pé prolongada estacionária no calor e a parada súbita após exposição prolongada ao calor. O estresse do calor costuma causar depleção relativa de volume, diminuição do tônus vasomotor e vasodilatação periférica. O efeito cumulativo dessa redução no retorno venoso é a hipotensão postural, sobretudo em indivíduos idosos não aclimatados. Muitos daqueles afetados também têm comorbidades. Portanto, outras causas cardiovasculares, neurológicas e metabólicas de síncope devem ser consideradas. Após a remoção da fonte de calor, a maioria dos pacientes irá se recuperar prontamente com o resfriamento e a reidratação.

A *tetania da hiperventilação* ocorre em alguns indivíduos quando a exposição ao calor estimula a hiperventilação, produzindo alcalose respiratória, parestesias e espasmo carpopedal. Ao contrário das cãibras do calor, a tetania do calor causa muito pouca dor do compartimento muscular. O tratamento inclui promover tranquilização, tirar o paciente do calor e abordar a hiperventilação.

CÃIBRAS DO CALOR

As cãibras do calor (cãibras musculares associadas ao exercício) são contrações espasmódicas intermitentes, dolorosas e involuntárias dos músculos esqueléticos. Elas costumam ocorrer em um indivíduo não aclimatado que está em repouso após exercício vigoroso em um ambiente quente e úmido. Em contraste, as cãibras que ocorrem em atletas durante o exercício duram mais tempo, são aliviadas por alongamento e massagem e se resolvem espontaneamente.

É importante notar que nem todas as cãibras musculares são relacionadas com o exercício, e o diagnóstico diferencial inclui muitos outros distúrbios. Diversas medicações, miopatia, distúrbios endócrinos e traço falciforme são outras causas possíveis.

O paciente típico com cãibras do calor em geral está profusamente diaforético e repôs as perdas de líquido com muita água ou outros líquidos hipotônicos. Consertadores de telhados, bombeiros, militares, atletas, metalúrgicos e trabalhadores do campo são os mais comumente afetados. Outros fatores predisponentes incluem ingestão insuficiente de sódio antes de atividade intensa no calor e falta de aclimatação ao calor, resultando em suor com alta concentração de sal.

A patogênese exata das cãibras do calor não está clara, mas parece envolver uma deficiência relativa de sódio, potássio e líquidos em nível intracelular. Junto com copiosa ingestão de líquido hipotônico, grandes quantidades de sódio no suor causam hiponatremia e hipocloremia, resultando em cãibras musculares devido à contração muscular dependente do cálcio. A depleção de potássio do corpo inteiro pode ser observada durante o período de aclimatação ao calor. Rabdomiólise é muito rara com cãibras musculares associadas aos exercícios de rotina.

As cãibras do calor que não são acompanhadas por desidratação significativa podem ser tratadas com soluções eletrolíticas disponíveis comercialmente. Embora as soluções eletrolíticas com sabor sejam bem mais palatáveis, dois tabletes com 650 mg de sal dissolvidos em 250 mL de água produzem uma solução salina a 0,1%. Os indivíduos devem evitar a ingestão de tabletes de sal não dissolvidos, os quais são irritantes gástricos e podem induzir vômitos.

EXAUSTÃO PELO CALOR

As características fisiológicas da exaustão pelo calor – em contraste com a insolação – são a manutenção do controle termorregulatório e a função do SNC. A temperatura central geralmente está elevada, mas costuma estar abaixo de 40,5°C. Os dois precipitantes fisiológicos são a depleção de água e de sódio, que frequentemente ocorrem em combinação. Trabalhadores, atletas e idosos se exercitando em ambientes quentes, sem ingestão adequada de líquidos, tendem a desenvolver *exaustão pelo calor por depleção de água*. Pessoas que trabalham no calor muitas vezes consomem dois terços da sua perda de água e são desidratados de modo voluntário. Em contraste, a *exaustão pelo calor por depleção de sal* ocorre mais lentamente em pessoas não aclimadas que têm consumido grandes quantidades de soluções hipotônicas.

A exaustão pelo calor costuma ser um diagnóstico de exclusão devido a múltiplos sintomas inespecíficos. Se qualquer sinal de insolação estiver presente, o resfriamento rápido e a reposição de cristaloides devem ser iniciados imediatamente durante a estabilização e avaliação. Sintomas neurológicos e gastrintestinais gripais leves são comuns. Tais sintomas podem incluir cefaleia, vertigem, ataxia, comprometimento do julgamento, mal-estar, tontura, náusea e cãibras musculares. A hipotensão ortostática e a taquicardia sinusal se desenvolvem com frequência. O comprometimento mais significativo do SNC sugere insolação e outros diagnósticos infecciosos, neurológicos ou toxicológicos.

A hemoconcentração nem sempre ocorre, e a rápida infusão de líquidos isotônicos IV deve ser orientada por determinações frequentes dos eletrólitos e pela necessidade de perfusão. A maioria dos casos de exaustão pelo calor reflete depleção mista de sódio e água. A exaustão pelo calor por depleção de sódio é caracterizada por hiponatremia e hipocloremia. As aminotransferases hepáticas estão levemente aumentadas em ambos os tipos de exaustão pelo calor. As concentrações de sódio e cloro urinário costumam estar baixas.

Alguns pacientes com exaustão pelo calor desenvolvem insolação após sua remoção do ambiente de estresse térmico. O resfriamento agressivo daqueles que não respondem está indicado até que a temperatura central esteja em 39°C. Exceto em casos leves, o déficit de água livre deve ser reposto lentamente em 24 a 48 horas para evitar uma queda na osmolalidade sérica em > 2 mOsm/hora.

A disposição de pacientes mais jovens com exaustão pelo calor, que antes eram saudáveis e que não têm anormalidades laboratoriais importantes, pode incluir a observação hospitalar e a alta após a reidratação IV. Pacientes mais velhos com comorbidades (incluindo doença cardiovascular) ou fatores predisponentes frequentemente exigem internação para reposição de líquidos e eletrólitos, monitoração e reavaliação.

INSOLAÇÃO

As manifestações clínicas de insolação refletem uma perda total da função termorregulatória. As anormalidades típicas nos sinais vitais incluem taquipneia, várias taquicardias, hipotensão e uma pressão de pulso alargada. Embora não haja um teste diagnóstico específico único, a tríade histórica e física de exposição a um estresse térmico, disfunção do SNC e uma temperatura central > 40,5°C ajuda a estabelecer o diagnóstico preliminar. O diagnóstico definitivo deve ser reservado até que outras causas potenciais de hipertermia sejam excluídas. Muitas das anormalidades laboratoriais usuais vistas com a insolação se sobrepõem a outras condições. Se o estado mental do paciente não melhorar com o resfriamento, o rastreamento toxicológico pode estar indicado, e uma tomografia computadorizada (TC) de crânio e análise do líquido espinal podem ser consideradas.

As características clínicas premonitórias podem ser inespecíficas e incluem fraqueza, tontura, desorientação, ataxia e sintomas gastrintestinais ou psiquiátricos. Tais sintomas prodrômicos frequentemente lembram exaustão pelo calor. A instalação súbita de insolação ocorre quando a manutenção de uma perfusão adequada requer vasoconstrição periférica para estabilizar a pressão arterial média. Como resultado, a irradiação cutânea de calor cessa. Nesta situação, a temperatura central se eleva de maneira drástica. Como muitos pacientes com insolação também preenchem os critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica e têm um amplo diagnóstico diferencial, o resfriamento rápido é essencial durante a avaliação diagnóstica extensa **(Quadro 479e.1)**.

Há duas formas de insolação com manifestações significativamente diferentes **(Quadro 479e.2)**. A insolação clássica (IC) (epidêmica) em geral ocorre durante longos períodos de temperatura ambiente e umidade elevadas, como as ondas de calor durante o verão. Pacientes com insolação clássica costumam ter doenças crônicas que predispõem a doenças relacionadas ao calor, e podem ter acesso limitado a líquidos orais. Os mecanismos de dissipação de calor são superados pela produção de calor endógena e pelo estresse térmico exógeno. Pacientes com insolação clássica frequentemente são obedientes às medicações prescritas que podem comprometer a tolerância ao estresse térmico. Em muitos desses pacientes que estão desidratados, a sudorese cessou e a pele está quente e seca. Se o resfriamento for retardado, pode ocorrer disfunção hepática grave, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada e falência orgânica multissistêmica fulminante. Os hepatócitos são muito sensíveis ao calor. Na apresentação, o nível sérico de aspartato aminotransferase

(AST) está rotineiramente elevado. Por fim, os níveis de AST e de alanina aminotransferase (ALT) frequentemente aumentam para > 100 vezes os valores normais. Os estudos de coagulação costumam demonstrar diminuição das plaquetas, do fibrinogênio e da protrombina. A maioria dos pacientes com insolação clássica requer reposição cuidadosa de cristaloides, monitoração de eletrólitos e, em certos casos refratários, consideração de medição da pressão venosa central (PVC). A hipernatremia é secundária à desidratação na insolação clássica. Muitos pacientes exibem substancial leucocitose por estresse, mesmo na ausência de infecção.

QUADRO 479e.2 **MANIFESTAÇÕES TÍPICAS DE INSOLAÇÃO**

Clássicas	De esforço
Paciente mais velho	Paciente mais jovem
Fatores de saúde predisponentes/medicações	Condição saudável
Epidemiologia (ondas de calor)	Casos esporádicos
Sedentário	Exercícios ativos
Anidrose (possível)	Diaforese (comum)
Disfunção do sistema nervoso central	Lesão miocárdica/hepática
Oligúria	Insuficiência renal aguda
Coagulopatia (leve)	Coagulação intravascular disseminada
Acidose láctica leve	Acidose láctica acentuada
Elevação leve da creatina-quinase	Rabdomiólise
Normoglicemia/calcemia	Hipoglicemia/calcemia
Normopotassemia	Hiperpotassemia

Os pacientes com insolação de esforço, em contraste com aqueles com insolação clássica, costumam ser jovens e previamente saudáveis, e seu diagnóstico em geral é mais óbvio a partir da história. Atletas, trabalhadores e recrutas militares são as vítimas comuns. Ao contrário daqueles com insolação clássica, muitos pacientes com insolação de esforço se apresentam profusamente diaforéticos apesar da desidratação significativa. Como resultado de esforço muscular, a rabdomiólise e a insuficiência renal aguda são mais comuns na insolação de esforço. Estudos para detectar rabdomiólise e suas complicações, incluindo hipocalcemia e hiperfosfatemia, devem ser considerados. Hiponatremia, hipoglicemia e coagulopatia são achados frequentes. Níveis elevados de creatina-quinase e lactato desidrogenase também sugerem insolação de esforço. Oligúria é um achado comum. A insuficiência renal pode resultar de lesão térmica direta, rabdomiólise não tratada ou depleção de volume. Os achados comuns do exame de urina incluem hematúria microscópica, mioglobinúria e cilindros granulados ou hemáticos.

Tanto com a insolação clássica quanto com a insolação de esforço, muitas vezes estão presentes aumentos reversíveis relacionados ao calor nos níveis dos marcadores cardíacos. A insolação frequentemente causa miocardiopatia térmica. Como resultado, a PVC pode estar elevada apesar da desidratação significativa. Além disso, o paciente muitas vezes apresenta edema pulmonar não cardiogênico potencialmente enganoso e estertores basais apesar de estar significativamente hipovolêmico. O eletrocardiograma costuma mostrar várias taquiarritmias, alterações inespecíficas da onda ST-T e isquemia ou infarto relacionado ao calor. O resfriamento rápido – não a administração de medicação antiarrítmica – é essencial.

Acima de 42°C, o calor pode rapidamente produzir lesão celular direta. Enzimas termossensíveis se tornam não funcionais e, por fim, há desacoplamento irreversível da fosforilação oxidativa. A produção de proteínas de onda de calor aumenta, e as citocinas medeiam uma resposta inflamatória sistêmica. O endotélio vascular também é danificado, e essa lesão ativa a cascata de coagulação. O desvio significativo para longe da circulação esplâncnica produz isquemia gastrintestinal. Endotoxinas comprometem ainda mais a termorregulação normal. Como resultado, se o resfriamento for retardado, podem ocorrer disfunção hepática grave, insuficiência renal permanente, coagulação intravascular disseminada e falência permanente de múltiplos sistemas de órgãos.

ESTRATÉGIAS DE RESFRIAMENTO

Antes de iniciar o resfriamento, devem ser consideradas a intubação endotraqueal, a determinação da PVC e a monitoração contínua da temperatura central. A hipoglicemia é um achado frequente e pode ser abordada por infusão de glicose. Como a vasoconstrição periférica retarda a dissipação de calor, a administração repetida de bolos de cristaloide isotônico para a hipotensão é preferida à administração de agonistas α-adrenérgicos.

O *resfriamento evaporativo* geralmente é a técnica mais prática e eficaz. O resfriamento rápido é essencial na insolação clássica e na de esforço, e a melhora imediata nos sinais vitais e no estado mental pode se mostrar valiosa com propósitos diagnósticos. A água fria (15°C) é vaporizada na pele exposta enquanto ventiladores direcionam um fluxo de ar contínuo sobre a pele úmida. Compressas frias aplicadas nas axilas e na virilha são um adjunto útil ao resfriamento. Se os eletrodos cardíacos não aderirem, eles podem ser aplicados nas costas do paciente. Para evitar a "hipotermia por tratamento excessivo", o resfriamento ativo deve ser terminado em cerca de 38 a 39°C.

O *resfriamento por imersão* em água fria é uma opção alternativa na insolação de esforço, mas induz vasoconstrição periférica e intenso tremor. Essa técnica apresenta desafios consideráveis em relação à monitoração e ressuscitação na maioria das condições clínicas. A segurança do resfriamento por imersão é mais bem estabelecida em pacientes jovens, previamente saudáveis com insolação de esforço (mas não para aqueles com insolação clássica).

O resfriamento com mantas de resfriamento disponíveis comercialmente não deve ser a única técnica usada, uma vez que a velocidade de resfriamento é muito lenta. Outros métodos são menos eficazes e raras vezes indicados, como a infusão IV de líquidos frios e a irrigação a frio da bexiga ou do trato gastrintestinal. As lavagens torácica e peritoneal com líquido frio constituem uma manobra eficiente, mas são invasivas e raramente necessárias. O *bypass* cardiopulmonar fornece um resfriamento rápido e eficaz, mas o trabalho é intensivo e raras vezes está disponível imediatamente.

RESSUSCITAÇÃO

Aspiração e convulsões ocorrem comumente na insolação, e a intubação endotraqueal costuma ser necessária. As demandas metabólicas são altas, e a oxigenação suplementar é essencial devido à hipoxemia induzida por estresse térmico e disfunção pulmonar. Pneumonite, infarto pulmonar, hemorragia, edema e síndrome da angústia respiratória aguda ocorrem com frequência em pacientes com insolação.

As necessidades de líquido circulatório, em particular na IC, podem ser ilusoriamente modestas. O resfriamento agressivo e a reposição modesta de volume em geral elevam a PVC para 12 a 14 mmHg. A leitura, contudo, pode ser enganosa. Muitos pacientes apresentam uma circulação hiperdinâmica induzida termicamente acompanhada por índice cardíaco elevado, resistência vascular periférica baixa e PVC elevada causada por insuficiêcia cardíaca direita. Raras vezes, as pressões capilares pulmonares medidas por um cateter de artéria pulmonar podem ser necessárias para orientar a reanimação. Em contraste, a maioria dos pacientes com insolação de esforço exige reanimação cristaloide isotônica bem mais cuidadosa.

A hipotensão que é inicialmente comum entre pacientes com insolação resulta de desidratação e insuficiência cardíaca de alto débito causada por vasodilatação periférica. Os inotrópicos que causam estimulação α-adrenérgica (p. ex., noradrenalina) podem impedir o resfriamento pelo fato de causarem vasoconstrição significativa. As catecolaminas vasoativas como a dopamina ou a dobutamina podem ser necessárias se o débito cardíaco permanecer deprimido apesar de uma PVC elevada, sobretudo em pacientes com uma circulação hiperdinâmica.

Várias taquiarritmias são observadas de rotina na apresentação e em geral se resolvem durante o resfriamento. A administração de medicações antiarrítmicas atriais ou ventriculares raramente está indicada durante o resfriamento. Medicações anticolinérgicas (incluindo atropina) que inibem a sudorese não devem ser administradas, e a cardioversão elétrica do miocárdio hipertérmico deve ser evitada, exceto se houver fibrilação ventricular.

Tremores significativos, desconforto ou agitação extrema são atenuados preferivelmente com benzodiazepínicos de curta ação, os quais são ideais devido à sua eliminação renal. Por outro lado, a clorpromazina pode reduzir o limiar de convulsão, tem propriedades anticolinérgicas e pode exacerbar a hipotensão ou causar síndrome neuroléptica maligna. Devido à provável disfunção hepática, os barbitúricos devem ser evitados e as convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos.

As coagulopatias ocorrem mais comumente após o primeiro dia de doença. Após o resfriamento, o paciente deve ser monitorado para sinais laboratoriais de coagulação intravascular disseminada, e a terapia de reposição com plasma fresco congelado e plaquetas deve ser considerada.

Não há um papel terapêutico para os antipiréticos no controle da hipertermia induzida ambientalmente; esses fármacos bloqueiam as ações de pirógenos nos sítios de receptores hipotalâmicos. Os salicilatos podem desacoplar ainda mais a fosforilação oxidativa na insolação e exacerbar as coagulopatias. O paracetamol pode estressar ainda mais a função hepática. A segurança e a eficácia de outras medicações, incluindo o dantrolene e o ácido aminocaproico, não estão estabelecidas.

DISPOSIÇÃO

A maioria dos pacientes com síndromes menores de emergências devidas ao calor (incluindo edema, síncope e cãibras do calor) exige apenas estabilização e tratamento com acompanhamento ambulatorial. Embora não haja regras de decisão para guiar as escolhas de disposição na exaustão devida ao calor, muitos desses pacientes têm múltiplos fatores predisponentes e comorbidades que irão exigir observação prolongada ou hospitalização.

Essencialmente, todos os pacientes com insolação real demandam hospitalização para um ambiente monitorado, e a maioria requer cuidados intensivos. Muitos desses pacientes também necessitam de intubação traqueal prolongada, monitoração hemodinâmica invasiva e suporte para vários graus de síndrome de disfunção multiorgânica. O prognóstico piora se a temperatura central inicial exceder 42°C ou se houver um período prolongado durante o qual a temperatura central exceda esse nível. Outras características de um prognóstico negativo incluem insuficiência renal aguda, enzimas hepáticas maciçamente elevadas e hiperpotassemia significativa. Como esperado, o número de sistemas orgânicos disfuncionais também se correlaciona diretamente com o risco de mortalidade.

APÊNDICE

Valores laboratoriais de importância clínica

Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

Este apêndice contém quadros de valores de referência para exames laboratoriais comuns. Inúmeros fatores podem influenciar os valores de referência. Tais variáveis incluem a população estudada, a duração e os meios de transporte das amostras, os métodos laboratoriais, a instrumentação e até mesmo o tipo de recipiente utilizado para a coleta da amostra. Por conseguinte, as faixas de referência ou faixas “normais” fornecidas neste apêndice podem não ser apropriadas para todos os laboratórios, e esses valores devem ser utilizados apenas como diretrizes gerais. Sempre que possível, os valores de referência fornecidos pelo laboratório que realizou o exame devem ser utilizados na interpretação dos dados laboratoriais. Os valores apresentados neste apêndice refletem as faixas de referência típicas para adultos não gestantes. As faixas de referência pediátricas e os valores em gestantes podem variar significativamente em relação aos dados apresentados no apêndice.

Ao preparar o apêndice, os autores levaram em consideração o fato de que o sistema de unidades internacionais (SI, *système international d’unités*) é utilizado na maioria dos países e em algumas publicações médicas. Entretanto, os laboratórios de análises clínicas podem continuar a relatar os valores nas unidades “tradicionais” ou convencionais. Em função disso, os dois sistemas são fornecidos no apêndice. O sistema duplo também é utilizado no texto, exceto para aqueles casos em que os números permanecem os mesmos, havendo apenas modificação da terminologia (mmol/L para mEq/L ou UI/L para mUI/mL), quando são fornecidas apenas as unidades do SI.

QUADRO 1 **HEMATOLOGIA E COAGULAÇÃO**

Analito	Espécimes	Unidades SI	Unidades convencionais
Agregação plaquetária	PRP	Não aplicável	> 65% de agregação em resposta ao difosfato de adenosina, epinefrina, colágeno, ristocetina e ácido araquidônico
Anticorpo anti-ADAMTS13	P	Não aplicável	≤ 18 U
Anticorpo anticardiolipina	S		

IgG		0-15 unidades arbitrárias	0-15 GPL
IgM		0-15 unidades arbitrárias	0-15 MPL
Anticorpo da trombocitopenia induzida por heparina	P	Negativo	Negativo
Anticorpos anti β-2 glicoproteína	S		
IgG		0-20 unidades arbitrárias	0-20 SGU
IgM		0-20 unidades arbitrárias	0-20 SMU
Antígeno do fator de von Willebrand (vWF) (fator VIII: antígeno R)	P		
Grupo sanguíneo O		0,75 média do normal	75% média do normal
Grupo sanguíneo A		1,05 média do normal	105% média do normal
Grupo sanguíneo B		1,15 média do normal	115% média do normal
Grupo sanguíneo AB		1,25 média do normal	125% média do normal
α_2-antiplasmina	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigênica		220-390 mg/L	22-39 mg/dL
Funcional		0,7-1,30 U/L	70-130%
Atividade de ADAMTS13	P	≥ 0,67	≥ 67%
Atividade do inibidor de ADAMTS13	P	Não aplicável	≤ 0,4 U
Células brancas: ver “Leucócitos”			
Cofator de ristocetina (fator de von Willebrand funcional)	P		
Grupo sanguíneo O		0,75 média do normal	75% média do normal
Grupo sanguíneo A		1,05 média do normal	105% média do normal
Grupo sanguíneo B		1,15 média do normal	115% média do normal
Grupo sanguíneo AB		1,25 média do normal	125% média do normal

Complexo trombina-antitrombina (TAT)	P	< 4 μg/L	< 4 ng/mL
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	ST	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Contagem de eritrócitos	ST		
Homens adultos		4,30-5,60 x 10^{12}/L	4,30-5,60 x 10^6/mm^3
Mulheres adultas		4,00-5,20 x 10^{12}/L	4,00-5,20 x 10^6/mm^3
Contagem de plaquetas	ST	165-415 x 10^9/L	165-415 x 10^3/mm^3
Contagem de reticulócitos	ST		
Homens adultos		0,008-0,023 eritrócitos	0,8-2,3% eritrócitos
Mulheres adultas		0,008-0,020 eritrócitos	0,8-2,0% eritrócitos
Contagem sanguínea diferencial	ST		
Contagens absolutas:			
Basófilos		0-0,18 x 10^9/L	0-180/mm^3
Bastões		0-0,45 x 10^9/L	0-450/mm^3
Eosinófilos		0-0,54 x 10^9/L	0-540/mm^3
Linfócitos		0,71-4,53 x 10^9/L	710-4.530/mm^3
Monócitos		0,14-0,72 x 10^9/L	140-720/mm^3
Neutrófilos		1,42-6,34 x 10^9/L	1.420-6.340/mm^3
Contagens relativas:			
Basófilos		0,0-0,02	0-2%
Bastões		0,0-0,05	0-5%
Eosinófilos		0,0-0,6	0-6%
Linfócitos		0,20-0,50	20-50%
Monócitos		0,04-0,08	4-8%
Neutrófilos		0,40-0,70	40-70%
Conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos	ST	> 26 pg/célula	> 26 pg/célula
Criofibrinogênio	P	Negativo	Negativo
Cristais do líquido articular	LA	Não aplicável	Nenhum cristal detectado
Dímeros-D	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU

Eletroforese da hemoglobina	ST		
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A_2		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0-0,02	0-2,0%
Outras hemoglobinas diferentes de A, A_2 ou F		Ausente	Ausente
Ensaio anti-Xa (ensaio de heparina)	P		
Danaparoide		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 UI/mL
Heparina de baixo peso molecular		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 UI/mL
Heparina não fracionada		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 UI/mL
Ensaio de liberação de serotonina	S	< 0,2 de liberação	< 20% de liberação
Ensaio de pré-calicreína	P	0,50-1,5	50-150%
Ensaio para inibidor de fator	P	< 0,5 unidades Bethesda	< 0,5 unidades Bethesda
Eosinófilos totais	ST	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Fator II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Fator V	P	0,50-1,50	50-150%
Fator VII	P	0,50-1,50	50-150%
Fator VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Fator IX	P	0,50-1,50	50-150%
Fator X	P	0,50-1,50	50-150%
Fator XI	P	0,50-1,50	50-150%
Fator XII	P	0,50-1,50	50-150%
Fibrinogênio	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fração plaquetária imatura (FPI)	ST	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilidade osmótica dos eritrócitos	ST		
Direta		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indireta		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glicose-6-fosfato desidrogenase (eritrocitária)	ST	< 2.400 s	< 40 min
Hematócrito	ST		
Homens adultos		0,388-0,464	38,8-46,4

Mulheres adultas		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobina			
Plasma	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sangue total:	ST		
Homens adultos		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Mulheres adultas		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	ST	26,7-31,9 pg/célula	26,7-31,9 pg/célula
Hemoglobina corpuscular média dos reticulócitos (HC)	ST	24-36 pg	24-36 pg
Hemólise em sacarose	ST	< 0,1	< 10% de hemólise
Índice de anisocitose	ST	< 0,145	< 14,5%
Inibidor do ativador do plasminogênio 1	P	4-43 μg/L	4-43 ng/mL
Leucócitos			
Contagem	ST	3,54-9,06 x 10^9/L	3,54-9,06 x 10^3/mm^3
Fosfatase alcalina (ALP)	ST	0,2-1,6 μkat/L	13-100 μ/L
Ligação do colágeno no fator de von Willebrand	P	590-2.490 unidades/L	59-249 unidades/dL
Mucina do líquido articular	LA	Não aplicável	Presença apenas de mucina tipo I
Multímeros do fator de von Willebrand	P	Distribuição normal	Distribuição normal
Mutação do gene da protrombina G20210A	ST	Não aplicável	Não presente
Painel de anticorpo antifosfolipídeo			
Procedimento de neutralização de plaquetas	P	Negativo	Negativo
Triagem com veneno de víbora diluído	P	Negativo	Negativo
TTP-LA (triagem para anticoagulante lúpico)	P	Negativo	Negativo
Plasminogênio	P		
Antígeno		84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcional		0,70-1,30	70-130%
Produtos de degradação da fibrina (fibrinogênio)	P	0-1 mg/L	0-1 μg/mL
Proteína C	P		
Antígeno total		0,70-1,40	70-140%
Funcional		0,70-1,30	70-130%

Proteína ligadora de C4	P	305-695 mg/L	30,5-69,5 mg/dL
	S	275-604 mg/L	27,5-60,4 mg/dL
Proteína S	P		
Antígeno livre		0,70-1,40	70-140%
Antígeno total		0,70-1,40	70-140%
Funcional		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirina eritrocitária livre	ST	0,28-0,64 µmol/L de eritrócitos	16-36 µg/dL de eritrócitos
Rastreamento para fator XIII	P	Não aplicável	Presente
Rastreamento para pré-calicreína	P		Nenhuma deficiência detectada
Receptor de transferrina	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	P	Não aplicável	Razão > 2,1
Retração do coágulo	ST	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Tempo de coagulação ativado	ST	70-180 s	70-180 s
Tempo de lise da euglobulina	P	7.200-14.400 s	120-240 min
Tempo de protrombina	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Tempo de reptilase	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Tempo de sangramento (adulto)		< 7,1 min	< 7,1 min
Tempo de sobrevida dos eritrócitos	ST		
Marcados com cromo, meia-vida ($t_{1/2}$)		25-35 dias	25-35 dias
Sobrevida normal		120 dias	120 dias
Tempo de trombina	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Tempo de tromboplastina parcial ativada	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Teste de auto-hemólise	ST	0,004-0,045	0,4-4,50%
Teste de auto-hemólise com glicose	ST	0,003-0,007	0,3-0,7%
Teste de falcização	ST	Negativo	Negativo
Teste de Ham (soro acidificado)	ST	Negativo	Negativo
Velocidade de hemossedimentação	ST		
Homens		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Mulheres		0-20 mm/h	0-20 mm/h

Viscosidade			
Plasma	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Soro	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Volume corpuscular médio (VCM)	ST	79-93,3 fL	79-93,3 μm^3
Volume médio de plaquetas	ST	6,4-11 fL	6,4-11,0 μm^3
Volume plaquetário médio (VPM)	ST	9,00-12,95 fL	9,00-12,95

Abreviações: LA, líquido articular; P, plasma; PRP, plasma rico em plaquetas; S, soro; ST, sangue total.

QUADRO 2 QUÍMICA CLÍNICA E IMUNOLOGIA

Analito	Espécimes	Unidades SI	Unidades convencionais
Acetoacetato	P	49-294 μmol/L	0,5-3,0 mg/dL
Ácido úrico	S		
Homens		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Mulheres		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Ácidos biliares	S		
Ácido cólico		0-1,9 μmol/L	0-1,9 μmol/L
Ácido desoxicólico		0-2,5 μmol/L	0-2,5 μmol/L
Ácido quenodesoxicólico		0-3,4 μmol/L	0-3,4 μmol/L
Ácido ursodesoxicólico		0-1,0 μmol/L	0-1,0 μmol/L
Total		0-7,0 μmol/L	0-7,0 μmol/L
Ácidos graxos livres (não esterificados)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL
Adrenocorticotrofina (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alanina aminotransferase (ALT, TGP)	S	0,12-0,70 μkat/L	7-41 U/L
Albumina	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Albumina modificada por isquemia	S	< 85 KU/L	< 85 U/mL
Aldolase	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L
Aldosterona (adulto)			
Em decúbito, com dieta de sódio normal	S, P	<443 pmol/L	< 16 ng/dL
Em posição ortostática, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfafetoproteína (adulto)	S	0-8,5 μg/L	0-8,5 ng/mL
Amilase (dependente	S	0,34-1,6 μkat/L	20-96 U/L

do método)			
Amônia, na forma de NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstenediona (adulto)	S		
Homens		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Mulheres			
Pós-menopausa		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Pré-menopausa		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Anion gap	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Anticorpo antiendomísio, IgA	S	< 1:10	< 1:10
Anticorpo antiendomísio, IgG	S	< 1:10	< 1:10
Anticorpo contra o receptor da tireoide	S	≤ 1,75 UI/L	≤ 1,75 mUI/mL
Anticorpo contra peptídeo gliadina deaminada, IgA	S		
Negativo		≤ 19 unidades	≤ 19 unidades
Fraco positivo		20-30 unidades	20-30 unidades
Positivo		≥ 31 unidades	≥ 31 unidades
Anticorpo contra peptídeo gliadina deaminada, IgG	S		
Negativo		≤ 19 unidades	≤ 19 unidades
Fraco positivo		20-30 unidades	20-30 unidades
Positivo		≥ 31 unidades	≥ 31 unidades
Anticorpo IgG contra peptídeo cíclico citrulinado (CCP)	S	Negativo: < 20 unidades	Negativo: < 20 unidades
		Fraco positivo: 20-39 unidades	Fraco positivo: 20-39 unidades
		Moderado positivo: 40-59 unidades	Moderado positivo: 40-59 unidades
		Forte positivo: ≥ 60 unidades	Forte positivo: ≥ 60 unidades
Antígeno carcinoembrionário (CEA)	S		
Fumantes		0,0-5,0 µg/L	0,0-5,0 ng/L
Não fumantes		0,0-3,0 µg/L	0,0-3,0 ng/mL
Antígeno prostático específico (PSA)	S	0,0-4,0 µg/L	0,0-4,0 ng/mL
Antígeno prostático específico livre	S	Quando o PSA total situa-se entre 4 e 10 µg/L e quando o PSA livre é:	Quando o PSA total situa-se entre 4 e 10 ng/mL e quando o PSA

		> 0,25 risco diminuído de câncer de próstata < 0,10 risco aumentado de câncer de próstata	livre é: > 25% risco diminuído de câncer de próstata < 10% risco aumentado de câncer de próstata
α_1-antitripsina	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Apolipoproteína A-1	S		
Homens		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Mulheres		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteína B	S		
Homens		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Mulheres		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartato aminotransferase (AST, TGO)	S	0,20-0,65 µkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpos	S		
Anticorpo anticélula parietal		Não aplicável	Não detectado
Anticorpo anti-Jo-1		≤ 29 UA/mL	≤ 29 UA/mL
Anticorpo antimitocôndria		Não aplicável	< 20 unidades
Anticorpos antimieloperoxidase		≤ 19 UA/mL	≤ 19 UA/mL
Anticorpos antisserina protease 3		≤ 19 UA/mL	≤ 19 UA/mL
Autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilo		Não aplicável	< 1:20
Anticorpo antimúsculo liso		Não aplicável	< 1,0 U
Anticorpo anti-RNP		Não aplicável	< 1,0 U
Anticorpo anti-Scl 70		Não aplicável	< 1,0 U
Anticorpo anti-Smith		Não aplicável	< 1,0 U
Anticorpo anti-SSA		Não aplicável	< 1,0 U
Anticorpo anti-SSB		Não aplicável	Negativo
Anticorpo antitireoglobulina		< 40 KUI/mL	< 40 UI/mL
Anticorpo antitireoide peroxidase		< 35 KUI/L	< 35 UI/L
Anticorpo IgG anticentrômero		≤ 29 UA/mL	≤ 29 UA/mL
Anticorpos anti-histona		< 1,0 U	< 1,0 U
Anticorpos			

antimembrana basal glomerular			
Anticorpo IgG quantitativo		≤ 19 UA/mL	≤ 19 UA/mL
IgG, IgA qualitativas		Negativo	Negativo
Anti-DNA de fita dupla (nativo)		< 25 UI/L	< 25 UI/L
Fator antinuclear		Não aplicável	Negativo em 1:40
Bilirrubina	S		
Direta		1,7-6,8 µmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indireta		3,4-15,2 µmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Total		5,1-22 µmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	< 35 kU/L	< 35 U/mL
CA 15-3	S	< 33 kU/L	< 33 U/mL
CA 19-9	S	< 37 kU/L	< 37 U/mL
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Cálcio	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Cálcio ionizado	ST	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Calcitonina	S		
Homens		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Mulheres		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Capacidade ferropéxica	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Carboxi-hemoglobina (conteúdo de monóxido de carbono)	ST		
Fumantes		0,04-0,09	4-9% do valor da Hb total
Não fumantes (em ambiente de não fumantes)		0,0-0,025	0-2,5% do valor da hemoglobina (Hb) total
Perda da consciência e morte		> 0,50	> 50% do valor da Hb total
Ceruloplasmina	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetona (acetona)	S	Negativo	Negativo
Cistatina C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Cloreto	S	102-109 mmol/L	102-109 mEq/L
Colesterol (LDL, total, HDL): as faixas dependem de fatores individuais do paciente; ver ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol de 2013			
Colinesterase	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complemento	S		
C3		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C4		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complemento total		60-144 unidades CAE	60-144 unidades CAE

Contagem de corpos lamelares	LAM		
Imaturos		< 15.000/µL	< 15.000/µL
Indeterminados		15.000-50.000/µL	15.000-50.000/µL
Maduros		> 50.000/µL	> 50.000/µL
Conteúdo de dióxido de carbono (TCO_2)	P (nível do mar)	22-30 mmol/L	22-30 mEq/L
Conteúdo de oxigênio (relacionado com idade e sexo)	ST		
Arterial (nível do mar)		17-21 mL/dL	17-21 vol%
Venoso (nível do mar)		10-16 mL/dL	10-16 vol%
Cortisol			
Jejum, 8h-12h	S	138-690 nmol/L	5-25 µg/dL
12h-20h		138-414 nmol/L	5-15 µg/dL
20h-8h		0-276 nmol/L	0-10 µg/dL
Creatina-quinase (total)	S		
Homens		0,87-5,0 µkat/L	51-294 U/L
Mulheres		0,66-4,0 µkat/L	39-238 U/L
Creatina-quinase MB	S		
Fração da atividade total (por eletroforese)		0-0,04	0-4,0%
Massa		0,0-5,5 µg/L	0,0-5,5 ng/mL
Creatinina	S		
Homens		53-106 µmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Mulheres		44-80 µmol/L	0,5-0,9 mg/dL
Crioglobulinas	S	Não aplicável	Não detectada
Cristais do líquido articular	LA	Não aplicável	Nenhum cristal detectado
Cromogranina A	S	0-95 µg/L	0-95 ng/mL
Desidroepiandrosterona (DHEA) (adulto)			
Homens	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1.250 ng/dL
Mulheres		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
11-desoxicortisol (adulto) (composto S)	S	0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
Diabetes melito		Jejum ≥ 7,0 mmol/L	Jejum ≥ 126 mg/dL
		Nível ≥ 11,1 mmol/L dentro de 2 horas durante um teste oral de tolerância à glicose	Nível ≥ 200 mg/dL dentro de 2 horas durante um teste oral de tolerância à glicose
		Nível randômico de glicose ≥ 11,1 mmol/L em pacientes com sintomas de hiperglicemia	Nível randômico de glicose ≥ 200 mg/dL em pacientes com sintomas de hiperglicemia

Di-hidrotestosterona			
Homens	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Mulheres		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamina	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Eletroforese das proteínas séricas	S	Não aplicável	Padrão normal
Enzima conversora de angiotensina (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrina (adrenalina)	P		
Em decúbito (30 min)		< 273 pmol/L	< 50 pg/mL
Em posição ortostática (30 min)		< 491pmol/L	< 90 pg/mL
Em posição sentada		< 328 pmol/L	< 60 pg/mL
Eritropoetina	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Homens		74 pmol/L	< 20 pg/mL
Mulheres			
Durante a menstruação:			
Fase folicular		74-532 pmol/L	< 20-145 pg/mL
Pico do meio do ciclo		411-1.626 pmol/L	112-443 pg/mL
Fase lútea		74-885 pmol/L	< 20-241 pg/mL
Pós-menopausa		217 pmol/L	< 59 pg/mL
Estrona	S, P		
Homens		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Mulheres			
Durante a menstruação:			
Fase folicular		< 555 pmol/L	< 150 pg/mL
Fase lútea		< 740 pmol/L	< 200 pg/mL
Pós-menopausa		11-118 pmol/L	3-32 pg/mL
Fator reumatoide	S	< 15 kUI/L	< 15 UI/mL
Ferritina	S		
Homens		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Mulheres		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Ferro	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL
Fosfatase alcalina óssea	S		
Homens		≤ 20 µg/L	≤ 20 ng/mL
Mulheres			

Pós-menopausa		≤ 22 µg/L	≤ 22 ng/mL
Pré-menopausa		≤ 14 µg/L	≤ 14 ng/mL
Fosfatase alcalina	S	0,56-1,63 µkat/L	33-96 U/L
Fósforo inorgânico	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Frações das proteínas:	S		
Albumina		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
Alfa$_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
Alfa$_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Globulina		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Frutosamina	S	< 285 µmol/L	< 285 µmol/L
Galectina-3	S		
Alto risco		> 25,9 µg/L	> 25,9 ng/mL
Risco intermediário		17,9-25,9 µg/L	17,9-25,9 ng/mL
Baixo risco		≤ 17,8 µg/L	≤ 17,8 ng/mL
Gasometria arterial	ST		
(HCO_3^-)		22-30 mmol/L	22-30 mEq/L
Carboxi-hemoglobina e metemoglobina em pH 7,40 e 37°C		≤ 0,01	≤ 1%
Pco$_2$ (nível do mar, Fio$_2$ 0,21)		4,7-6,0 kPa	35-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
Po$_2$ (nível do mar, Fio$_2$ 0,21, relacionada à idade)		8,9-13,8 kPa	67-104 mmHg
Gastrina	S	< 100 ng/L	< 100 pg/mL
Glicoproteína α-1-ácida	S	0,50-1,2 g/L	50-120 mg/dL
Glicose	ST	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicose (jejum)	P		
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risco aumentado de diabetes		5,6-6,9 mmol/L	100-125 mg/dL
Globulina de ligação da tireoide	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL
Globulina de ligação dos hormônios sexuais (adulto)	S		
Homens		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Mulheres		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L

Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pg/mL
γ-glutamiltransferase	S	0,15-0,99 µkat/L	9-58 U/L
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)	S		
Mulheres não gestantes		< 5 UI/L	< 5 mUI/mL
1-2 semanas após a concepção		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 semanas após a concepção		75-2.600 UI/L	75-2.600 mUI/mL
3-4 semanas após a concepção		850-20.800 UI/L	850-20.800 mUI/mL
4-5 semanas após a concepção		4.000-100.200 UI/L	4.000-100.200 mUI/mL
5-10 semanas após a concepção		11.500-289.000 UI/L	11.500-289.000 mUI/mL
10-14 semanas após a concepção		18.300 a 137.000 UI/L	18.300 a 137.000 mUI/mL
Segundo trimestre		1.400-53.000 UI/L	1.400-53.000 mUI/mL
Terceiro trimestre		940-60.000 UI/L	940-60.000 mUI/mL
Hemoglobina A1c	ST	Fração Hb de 0,04-0,06	4,0-5,6%
Diabetes melito		Nível de hemoglobina A1c ≥ 0,065 da fração Hb conforme sugerido pela American Diabetes Association	Nível de hemoglobina A1c ≥ 6,5% conforme sugerido pela American Diabetes Association
Pré-diabetes		Fração Hb de 0,057-0,064	5,7-6,4%
Hemoglobina A1c com glicose média estimada (GMe)	ST	GMe mmoL/L = 1,59 × HbA1c – 2,59	GMe (mg/dL) = 28,7 × HbA1c – 46,7
β-hidroxibutirato	P	60-170 µmol/L	0,6-1,8 mg/dL
17-hidroxiprogesterona (adulto)	S		
Homens		< 4,17 nmol/L	< 139 ng/dL
Mulheres			
Fase folicular		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Fase lútea		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
Homocisteína	P	4,4 a 10,8 µmol/L	4,4 a 10,8 µmol/L
Hormônio do crescimento	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
Hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina)	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 µUI/mL
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	S, P		
Homens		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/L

Mulheres			
Durante a menstruação			
Fase folicular		3,0-20,0 UI/L	3,0-20,0 mUI/mL
Fase ovulatória		9,0-26,0 UI/L	9,0-26,0 mUI/mL
Fase lútea		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/L
Pós-menopausa		18,0-153,0 UI/L	18,0-153,0 mUI/mL
Hormônio luteinizante (LH)	S, P		
Homens		2,0-12,0 U/L	2,0-12,0 mUI/mL
Mulheres			
Durante a menstruação			
Fase folicular		2,0-15,0 U/L	2,0-15,0 mUI/mL
Fase ovulatória		22,0-105,0 U/L	22,0-105,0 mUI/mL
Fase lútea		0,6 a 19,0 U/L	0,6-19,0 mUI/mL
Pós-menopausa		16,0-64,0 U/L	16,0-64,0 mUI/mL
Imunofixação	S	Não aplicável	Sem bandas detectadas
Imunoglobulina, quantificação (adulto)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1.700 mg/dL
IgG_1	S	2,7-17,4 g/L	270-1.740 mg/dL
IgG_2	S	0,3-6,3 g/L	30-630 mg/dL
IgG_3	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dL
IgG_4	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Índice de tiroxina (livre)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Inibina A	S		
Homens		≤ 2,0 ng/L	≤ 2,0 pg/mL
Mulheres			
Fase folicular inicial		1,8-17,3 ng/L	1,8-17,3 pg/mL
Fase folicular média		3,5-31,7 ng/L	3,5-17,3 pg/mL
Fase folicular tardia		9,8-90,3 ng/L	9,8-90,3 pg/mL
Fase lútea inicial		16,1-97,5 ng/L	16,1-97,5 pg/mL
Fase lútea média		3,9-87,7 ng/L	

3,9-87,7 pg/mL			
Fase lútea tardia		2,7-47,1 ng/L	2,7-47,1 pg/mL
Metade do ciclo		16,9-91,8 ng/L	16,9-91,8 pg/mL
Pós-menopausa		< 1,0-2,1 ng/L	< 1,0-2,1 pg/mL
Insulina	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 µU/mL
Lactato	P, arterial	0,5-1,6 mmol/L	4,5-14,4 mg/dL
	P, venoso	0,5-2,2 mmol/L	4,5-19,8 mg/dL
Lactato desidrogenase	S	2,0-3,8 µkat/L	115-221 U/L
Lipase	S	0,51-0,73 µkat/L	3-43 U/L
Lipoproteína	S	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Lipoproteína associada à fosfolipase A2	S, P	0-234 µg/L	0-234 ng/mL
Magnésio	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrina	P	< 0,5 nmol/L	< 100 pg/mL
Metemoglobina	ST	0,0-0,01	0-1% do valor de Hb total
β-2-microglobulina	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
Mioglobina	S		
Homens		20-71 µg/L	20-71 µg/L
Mulheres		25-58 µg/L	25-58 µg/L
Mucina do líquido articular	LA	Não aplicável	Presença apenas de mucina tipo I
Norepinefrina	P		
Em decúbito (30 min)		650-2.423 pmol/L	110-410 pg/mL
Em posição ortostática (30 min)		739-4.137 pmol/L	125-700 pg/mL
Em posição sentada		709-4.019 pmol/L	120-680 pg/mL
N-telopeptídeo (ligação cruzada), NTx	S		
BCE = equivalente de colágeno ósseo			
Homens		5,5-24,2 nmol BCE	5,5-24,2 nmol BCE
Mulheres, pré-menopausa		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
NT-pro-BNP	S, P	< 125 ng/L até 75 anos	< 125 pg/mL até 75 anos
		< 450 ng/L > 75 anos	< 450 pg/mL > 75 anos
5’-nucleotidase	S	0,00-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Osmolalidade	P	275-295 mOsmol/kg de água sérica	275-295 mOsmol/kg de água sérica
Osteocalcina	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Paratormônio (intacto)	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL

Peptídeo C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptídeo natriurético tipo B (BNP)	P	Específico da idade e do sexo: < 100 pg/mL	Específico da idade e do sexo: < 100 ng/L
Piruvato	P	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptídeo intestinal vasoativo	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potássio	S	3,5-5,0 mmol/L	3,5-5,0 mEq/L
Pré-albumina (transtiretina)	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonina	S	< 0,1 µg/L	< 0,1 ng/mL
Progesterona	S, P		
Homens		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
Mulheres: folicular		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
Metade da fase lútea		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL
Prolactina	S		
Homens		53-360 mg/L	2,5-17 ng/mL
Mulheres		40-530 mg/L	1,9-25 ng/mL
Proteína C-reativa	S	< 10 mg/L	< 10 mg/L
Proteína C-reativa, alta sensibilidade	S	Risco cardíaco	Risco cardíaco
		Baixo: <1,0 mg/L	Baixo: <1,0 mg/L
		Médio: 1,0-3,0 mg/L	Médio: 1,0-3,0 mg/L
		Alto: >3,0 mg/L	Alto: >3,0 mg/L
Proteína de Bence-Jones, soro, qualitativa	S	Não aplicável	Não detectada
Proteína de Bence-Jones, soro, quantitativa	S		
Kappa livre		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Lambda livre		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Razão K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Proteína do epidídimo humano 4 (HE-4)	S	0-150 pmol/L	0-150 pmol/L
Proteína inibidora da estearase de C1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteína ligadora de retinol	S	0,71-2,9 µmol /L	1,5-6,0 mg/dL
Proteína total	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirina zinco	ST	0-400 µg/L	0-40 µg/dL
Razão protopofirina zinco (ZPP)-heme	ST	0-69 µmol ZPP/mol de heme	0-69 µmol ZPP/mol de heme
Relação lecitina/esfingomielina (L/E)	LAM		
Imaturos		≤ 1,5	≤ 1,5
Transicionais		1,5-1,9	1,5-1,9
Maduros		2,0-2,5 ou mais	2,0-2,5 ou mais
Saturação da capacidade	S	0,16-0,35	16-35%

ferropéxica			
Saturação de oxigênio (nível do mar)	ST	Fração:	Porcentagem:
Arterial		0,91-1,0	91-100%
Venoso, braço		0,60-0,85	60-85%
Serotonina	ST	0,28-1,14 µmol/L	50-200 ng/mL
Sódio	S	136-146 mmol/L	136-146 mEq/L
Somatomedina-C (IGF-1) (adulto)	S		
16 anos		226-903 µg/L	226-903 ng/mL
17 anos		193-731 µg/L	193-731 ng/mL
18 anos		163-584 µg/L	163-584 ng/mL
19 anos		141-483 µg/L	141-483 ng/mL
20 anos		127-424 µg/L	127-424 ng/mL
21-25 anos		116-358 µg/L	116-358 ng/mL
26-30 anos		117-329 µg/L	117-329 ng/mL
31-35 anos		115-307 µg/L	115-307 ng/mL
36-40 anos		119-204 µg/L	119-204 ng/mL
41-45 anos		101-267 µg/L	101-267 ng/mL
46-50 anos		94-252 µg/L	94-252 ng/mL
51-55 anos		87-238 µg/L	87-238 ng/mL
56-60 anos		81-225 µg/L	81-225 ng/mL
61-65 anos		75-212 µg/L	75-212 ng/mL
66-70 anos		69-200 µg/L	69-200 ng/mL
71-75 anos		64-188 µg/L	64-188 ng/mL
76-80 anos		59-177 µg/L	59-177 ng/mL
81-85 anos		55-166 µg/L	55-166 ng/mL
Somatostatina	P	< 25 ng/L	< 25 pg/mL
Sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA)	S		
Homens (adultos)		100-6.190 µg/L	10-619 µg/dL
Mulheres (adultas, pós-menopausa)		300-2.600 µg/L	30-260 µg/dL
Mulheres (adultas, pré-menopausa)		120-5.350 µg/L	12-535 µg/dL
Testosterona livre			
Homens adultos		312-1.041 pmol/L	90-300 pg/mL
Mulheres adultas	S	10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Testosterona total	S		
Homens		9,36-37,10 nmol/L	270-1.070 ng/dL
Mulheres		0,21-2,98 nmol/L	6-86 ng/dL
Tireoglobulina	S	13-318 µg/L	1,3-31,8 ng/mL

Tiroxina livre (fT$_4$)	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Tiroxina total (T$_4$)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 µg/dL
Transferrina deficiente em carboidrato, para uso de álcool	S	0,017	1,7%
Transferrina	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Transglutaminase tecidual (tTG), anticorpo IgA	S		
Negativo		< 4,0 unidades/mL	< 4,0 unidades/mL
Fraco positivo		4,0-10,0 unidades/mL	4,0-10,0 unidades/mL
Positivo		> 10,0 unidades/mL	> 10,0 unidades/mL
Transglutaminase tecidual (tTG), anticorpo IgG	S		
Negativo		< 6,0 unidades/mL	< 6,0 unidades/mL
Fraco positivo		6,0-9,0 unidades/mL	6,0-9,0 unidades/mL
Positivo		> 9,0 unidades/mL	> 9,0 unidades/mL
Triglicerídeos	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodotironina livre (fT$_3$)	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL
Triiodotironina total (T$_3$)	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I	S, P		
População saudável, percentil 99		Dependente do método	Dependente do método
Troponina T	S, P		
População saudável, percentil 99		0-14 ng/L	0-14 ng/L
Ureia nitrogenada	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

Abreviações: LAM, líquido amniótico; P, plasma; S, soro; ST, sangue total; Ig, imunoglobulina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; Hb, hemoglobina; TGO, transaminase glutâmica-oxalacética; IGF, fator do crescimento semelhante à insulina; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; TGP, transaminase glutâmica-pirúvica; NT-pro-BNP, N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral.
Fonte: NJ Stone et al: J Am Coll Cardiol 63:2889-2934, 2014.

QUADRO 3 TOXICOLOGIA E MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

	Faixa terapêutica		**Nível tóxico**	
Fármaco ou substância	**Unidades SI**	**Unidades convencionais**	**Unidades SI**	**Unidades convencionais**
Ácido micofenólico	3,1-10,9 µmol/L	1,0-3,5 ng/mL	> 37 µmol/L	> 12 ng/mL
Ácido valproico	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amicacina				
Pico	34-51 µmol/L	20-30 µg/mL	> 60 µmol/L	> 35 µg/mL
Vale	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	> 17 µmol/L	> 10 µg/mL
Amitriptilina/nortriptilina (fármaco total)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	> 1.800 nmol/L	> 500 ng/mL

Anfetamina	150-220 nmol/L	20-30 ng/mL	> 1.500 nmol/L	> 200 ng/mL
Brometo	9,4-18,7 mmol/L	75-150 mg/dL	> 18,8 mmol/L	> 150 mg/dL
Toxicidade leve			6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL
Toxicidade grave			> 18,8 mmol/L	> 150 mg/dL
Letal			> 37,5 mmol/L	> 300 mg/dL
Cafeína	25,8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	> 206 µmol/L	> 40 µg/mL
Carbamazepina	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	> 85 µmol/L	> 20 µg/mL
Ciclosporina				
Transplante cardíaco				
0-6 meses	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	> 291 nmol/L	> 350 ng/mL
6-12 meses após o transplante	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	> 208 nmol/L	> 250 ng/mL
> 12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	> 125 nmol/L	150 ng/mL
Transplante de fígado				
Iniciação	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	> 291 nmol/L	> 350 ng/mL
Manutenção	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	> 166 nmol/L	> 200 ng/mL
Transplante de pulmão				
0-6 meses	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	> 374 nmol/L	> 450 ng/mL
Transplante renal				
0-6 meses	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	> 312 nmol/L	> 375 ng/mL
6-12 meses após o transplante	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	> 250 nmol/L	> 300 ng/mL
> 12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	> 125 nmol/L	> 150 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	> 320 nmol/L	> 100 ng/mL
Cloranfenicol				
Pico	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	> 77 µmol/L	> 25 µg/mL
Vale	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	> 46 µmol/L	> 15 µg/mL
Clordiazepóxido	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	> 17 µmol/L	> 5,0 µg/mL

Clozapina	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	> 3,7 µmol/L	> 1.200 ng/mL
Cocaína			> 3,3 µmol/L	> 1,0 µg/mL
Codeína	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	> 3.700 nmol/mL	> 1.100 ng/mL (letal)
Desipramina	375-1.130 nmol/L	100-300 ng/mL	> 1.880 nmol/L	> 500 ng/mL
Diazepam (e metabólito)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	> 7,0 µmol/L	> 2,0 µg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	> 9,2 µmol/L	> 2,5 µg/mL
Digoxina	0,64-1,6 nmol/L	0,5-1,2 ng/mL	> 3,1 nmol/L	> 2,4 ng/mL
Disopiramida	5,3-14,7 µmol/L	2-5 µg/mL	> 20,6 µmol/L	> 7 µg/mL
Doxepina e nordoxepina				
Doxepina	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	> 1,8 µmol/L	> 503 ng/mL
Nordoxepina	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	> 1,9 µmol/L	> 531 ng/mL
Etanol				
Alterações comportamentais			> 4,3 mmol/L	> 20 mg/dL
Crítico com exposição aguda			> 54 mmol/L	> 250 mg/dL
Limite legal (EUA)			≥ 17 mmol/L	≥ 80 mg/dL
Etilenoglicol				
Letal			> 20 mmol/L	> 120 mg/dL
Tóxico			> 2 mmol/L	> 12 mg/dL
Etossuximida	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	> 700 µmol/L	> 100 µg/mL
Everolimo (vale)				
Oncologia	5,2-10,4 nmol/L	5,0-10,0 ng/mL	> 12,5 nmol/L	> 12 ng/mL
Transplante renal	3,1-8,34 nmol/L	3-8 ng/mL	> 12,5 nmol/L	> 12 ng/mL
Felbamato (vale)	126-252 µmol/L	30-60 µg/mL	Faixa tóxica não bem estabelecida	
Fenitoína	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	> 158 µmol/L	> 40 µg/mL
Fenitoína livre	4,0-7,9 µg/mL	1-2 µg/mL	> 13,9 µg/mL	> 3,5 µg/mL
% livre	0,08-0,14	8-14%		

Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	> 258 µmol/L	> 60 µg/mL
Flecainida	0,5-2,4 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	> 3,6 µmol/L	> 1,5 µg/mL
Gabapentina (vale)	11,7-116,8 µmol/L	2-20 µg/mL	Faixa tóxica não bem estabelecida	
Gentamicina				
Pico	10-21 µmol/mL	5-10 µg/mL	> 25 µmol/mL	> 12 µg/mL
Vale	0-4,2 µmol/mL	0-2 µg/mL	> 4,2 µmol/mL	> 2 µg/mL
Heroína (diacetil morfina)			> 700 µmol/L	> 200 ng/mL (como morfina)
Ibuprofeno	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	> 970 µmol/L	> 200 µg/mL
Imipramina (e metabólitos)				
Desipramina	375-1.130 nmol/L	100-300 ng/mL	> 1.880 nmol/L	> 500 ng/mL
Imipramina total + desipramina	563-1.130 nmol/L	150-300 ng/mL	> 1.880 nmol/L	> 500 ng/mL
Isopropanol			> 8,3 mmol/L	> 50 mg/dL
Lamotrigina	11,7-54,7 µmol/L	3-14 µg/mL	> 58,7 µmol/L	> 15 µg/mL
Levetiracetam (Keppra)	29-176 µmol/L	5-30 µg/mL	Faixa tóxica não bem estabelecida	
Lidocaína	5,1-21,3 µmol/L	1,2-5,0 µg/mL	> 38,4 µmol/L	> 9,0 µg/mL
Lítio	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 mEq/L	> 2 mmol/L	> 2 mEq/L
Metadona	1,0-3,2 µmol/L	0,3-1,0 µg/mL	> 6,5 µmol/L	> 2 µg/mL
Metanfetamina	0,07-0,34 µmol/L	0,01-0,05 µg/mL	> 3,35 µmol/L	> 0,5 µg/mL
Metanol			> 6 mmol/L	> 20 mg/dL
Metotrexato				
Dose baixa	0,01-0,1 µmol/L	0,01-0,1 µmol/L	> 0,1 µmol/L	> 0,1 µmol/L
Dose alta (24 h)	< 5,0 µmol/L	< 5,0 µmol/L	> 5,0 µmol/L	> 5,0 µmol/L
Dose alta (48 h)	< 0,50 µmol/L	< 0,50 µmol/L	> 0,5 µmol/L	> 0,5 µmol/L
Dose alta (72 h)	< 0,10 µmol/L	< 0,10 µmol/L	> 0,1 µmol/L	> 0,1 µmol/L
Morfina	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	> 720 µmol/L	> 200 ng/mL
Nitroprussiato (como	103-499	6-29 µg/mL	860 µmol/L	> 50 µg/mL

tiocianato)	µmol/L			
Nortriptilina	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	> 1.900 nmol/L	> 500 ng/mL
Paracetamol	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	> 1.320 µmol/L	> 200 µg/mL
Primidona e metabólito				
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	> 215 µmol/L	> 50 µg/mL
Primidona	23-55 µmol/L	5-12 µg/mL	> 69 µmol/L	> 15 µg/mL
Procainamida				
NAPA (*N*-acetilprocainamida)	22-72 µmol/L	6-20 µg/mL	> 126 µmol/L	> 35 µg/mL
Procainamida	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	> 43 µmol/L	> 10 µg/mL
Quinidina	6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	> 19 µmol/L	> 6 µg/mL
Salicilatos	145-2.100 µmol/L	2-29 mg/dL	> 2.900 µmol/L	> 40 mg/dL
Sirolimo (nível de vale)				
Transplante renal	4,4-15,4 nmol/L	4-14 ng/mL	> 16 nmol/L	> 15 ng/mL
Tacrolimo (FK506) (vale)				
Transplantes renal e hepático				
Iniciação	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	> 25 nmol/L	> 20 ng/mL
Manutenção	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	> 25 nmol/L	> 20 ng/mL
Transplante cardíaco				
Iniciação	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Manutenção	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		
Teofilina	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	> 168 µg/mL	> 30 µg/mL
Tiocianato				
Após infusão de nitroprussiato	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	> 50 µg/mL
Fumante	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Não fumante	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicina				
Pico	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	> 26 µg/L	> 12 µg/mL
Vale	0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	> 4,3 µg/L	> 2 µg/mL

Topiramato (vale)	5,9-58,9 µmol/L	2,0-20,0 µg/mL	Faixa tóxica não bem estabelecida	
Vancomicina				
Pico	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	> 55 µmol/L	> 80 µg/mL
Vale	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	> 14 µmol/L	> 20 µg/mL
Zonisamida (vale)	47-188 µmol/L	10-40 µg/mL	Faixa tóxica não bem estabelecida	

QUADRO 4 VITAMINAS E MINERAIS TRAÇO SELECIONADOS

		Faixa de referência	
Espécimes	**Analito**	**Unidades SI**	**Unidades convencionais**
Ácido fólico	H	340-1.020 nmol/L células	150-450 ng/mL células
Ácido fólico	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18,0 ng/mL
Alumínio	S	< 0,2 µmol/L	< 5,41 µg/L
Arsênio	ST	0,0-0,17 µmol/L	0-13 µg/L
Cádmio	ST	< 44,5 nmol/L	< 5,0 µg/L
β-caroteno	S	0,07-1,43 µmol/L	4-77 µg/dL
Chumbo	S		
Adultos		< 0,5 µmol/L	< 10 µg/dL
Crianças		< 0,25 µmol/L	< 5 µg/dL
Cobre	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/dL
Coenzima Q10 (ubiquinona)	P	433-1.532 µg/L	433-1.532 µg/L
Mercúrio	ST	0-50 µmol/L	0-10 µg/L
Selênio	S	0,8-2,0 µmol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 µmol/L	20-100 µg/dL
Vitamina B_1 (tiamina)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/dL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina B_2 (riboflavina)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/dL
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 ng/mL
Vitamina C (ácido ascórbico)	S	23-57 µmol/L	0,4-1,0 mg/dL
Vitamina D 1,25 di-hidroxi, total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D 25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinco	S	11,5-18,4 µmol/L	75-120 µg/dL

Abreviações: P, plasma; H, hemácias; S, soro; ST, sangue total.

QUADRO 5 LÍQUIDO CEREBROSPINAL[a]

	Faixa de referência	
Componente	**Unidades SI**	**Unidades convencionais**
Amônia	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinina	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dL
Eletrólitos		
Cálcio	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 mEq/L
Cloreto	116-122 mmol/L	116-122 mEq/L
Conteúdo de CO_2	20-24 mmol/L	20-24 mEq/L
Magnésio	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 mEq/L
Potássio	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 mEq/L
Sódio	137-145 mmol/L	137-145 mEq/L
Eritrócitos	0	0
Glicose	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dL
Lactato	1-2 mmol/L	10-20 mg/dL
Leucócitos		
Contagem diferencial		
Linfócitos	60-70%	
Monócitos	30-50%	
Neutrófilos	Nenhum	
Total	0-5 células mononucleares por µL	
Osmolaridade	292-297 mmol/kg de água	292-297 mOsmol/L
Pco_2	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Pressão do líquido cerebrospinal		50-180 mmH_2O
Proteína básica da mielina	< 4 µg/L	
Proteína total:		
Albumina	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dL
Bandas oligoclonais	< 2 bandas ausentes na amostra de soro pareada	
Cisterna	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dL
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dL
Índice de IgG[b]	0,29-0,59	
Lombar	0,15 a 0,5 g/L	15-50 mg/dL
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dL
Volume de líquido cerebrospinal (adulto)	~150 mL	

[a] Como as concentrações do líquido cerebrospinal (LCS) são valores de equilíbrio, recomendam-se mensurações dos mesmos parâmetros no plasma sanguíneo obtido na mesma hora. Entretanto, há um intervalo até o estabelecimento do equilíbrio, e os níveis cerebrospinais dos constituintes plasmáticos, que podem oscilar rapidamente (como a glicose plasmática), podem não atingir patamares estáveis até depois de um intervalo expressivo. [b] Índice de imunoglobulina (IgG) = IgG do LCS (mg/dL) × albumina sérica (g/dL)/IgG sérica (g/dL) × albumina do LCS (mg/dL).

QUADRO 6 ANÁLISES URINÁRIAS E PROVAS DE FUNÇÃO RENAL

	Faixa de referência	
	Unidades SI	**Unidades convencionais**
Acidez titulável	20-40 nmol/dia	20-40 mEq/dia
Ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA)	0-78,8 μmol/dia	0-15 mg/dia
Ácido úrico (dieta normal)	1,49-4,76 mmol/dia	250-800 mg/dia
Ácido vanililmandélico (VMA)	< 30 μmol/dia	< 6 mg/dia
Aldosterona	Dieta normal: 6-25 μg/dia	Dieta normal: 6-25 μg/dia
	Dieta hipersódica: 0-6 μg/dia	Dieta hipersódica: 0-6 μg/dia
	Dieta hipossódica: 17-44 μg/dia	Dieta hipossódica: 17-44 μg/dia
Alumínio	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilase		4-400 U/L
Amônia	30-50 mmol/dia	30-50 mEq/dia
Arsênio	0,07-0,67 μmol/dia	5-50 μg/dia
Cálcio (10 mEq/dia ou 200 mg/dia de cálcio dietético)	< 7,5 mmol/dia	< 300 mg/dia
Cetona (acetona)	Negativo	Negativo
17-cetosteroides	3-12 mg/dia	3-12 mg/dia
Citrato	320-1.240 mg/dia	320-1.240 mg/dia
Cloreto	140-250 mmol/dia	140-250 mmol/dia
Cobre	< 0,95 μmol/dia	< 60 μg/dia
Coproporfirinas (tipos I e III)	0-20 μmol/mol de creatinina	0-20 μmol/mol de creatinina
Cortisol livre	55-193 nmol/dia	20-70 μg/dia
Creatina na forma de creatinina		
Homens	< 380 μmol/dia	< 50 mg/dia
Mulheres	< 760 μmol/dia	< 100 mg/dia
Creatinina	8,8-14 mmol/dia	1,0-1,6 g/dia
Dopamina	392-2.876 nmol/dia	60-440 μg/dia
Eosinófilos	< 100 eosinófilos/mL	< 100 eosinófilos/mL
Epinefrina (adrenalina)	0-109 nmol/d	0-20 μg/d
Fosfato (fósforo) (varia com a ingesta)	12,9-42,0 mmol/dia	400-1.300 mg/dia
Glicose (método da glicose oxidase)	0,3-1,7 mmol/dia	50-300 mg/dia
Gravidade específica:		
Após 12 h de restrição hídrica	> 1,025	> 1,025
Após 12 h de ingesta deliberada de água	≤ 1,003	≤ 1,003
Hidroxiprolina	53-328 μmol/dia	53-328 μmol/dia
Iodo, amostra de urina		

Classificação da deficiência de iodo pela OMS:		
Sem deficiência de iodo	> 100 µg/L	> 100 µg/L
Deficiência leve de iodo	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Deficiência moderada de iodo	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficiência grave de iodo	< 20 µg/L	< 20 µg/L
Metanefrinas		
Metanefrina	30-350 µg/dia	30-350 µg/dia
Normetanefrina	50-650 µg/dia	50-650 µg/dia
Microalbumina		
Albuminúria clínica	> 0,3 g/dia	> 300 mg/dia
Microalbuminúria	0,03-0,30 g/dia	30-300 mg/dia
Normal	0,0-0,03 g/dia	0-30 mg/dia
β_2-microglobulina	0-160 µg/L	0-160 µg/L
Norepinefrina	89-473 nmol/dia	15-80 µg/dia
N-telopeptídeo (ligação cruzada), NTx		
Homens	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina
Mulheres, pós-menopausa	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina
Mulheres, pré-menopausa	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina
Osmolalidade	100-800 mOsm/kg	100-800 mOsm/kg
Oxalato		
Homens	80-500 µmol/dia	7-44 mg/dia
Mulheres	45-350 µmol/dia	4-31 mg/dia
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogênio	Nenhum	Nenhum
Potássio (varia com a ingesta)	25-100 mmol/dia	25-100 mEq/dia
Proteína de Bence Jones, urina, qualitativa	Não aplicável	Não detectada
Proteína de Bence Jones, urina, quantitativa		
Kappa livre	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Lambda livre	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Razão K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Proteína	< 0,15 g/dia	< 150 mg/dia
Razão amilase/depuração da creatinina ($[Cl_{am}/Cl_{Cr}] \times 100$)	1-5	1-5
Razão microalbumina/creatinina		
Albuminúria clínica	> 34 g/mol de creatinina	> 300 µg/mg de creatinina
Microalbuminúria	3,4-34 g/mol de creatinina	30-300 µg/mg de creatinina

Normal	0-3,4 g/mol de creatinina	0-30 µg/mg de creatinina
Razão proteína/creatinina	Homens: 15-68 mg/g Mulheres: 10-107 mg/g	Homens: 15-68 mg/g Mulheres: 10-107 mg/g
Reabsorção tubular, fósforo	0,79-0,94 da carga filtrada	79-94% da carga filtrada
Sedimento		
Bactérias	Nenhuma	
Células escamosas	Nenhuma	
Células tubulares	Nenhuma	
Células vesicais	Nenhuma	
Cilindros céreos	Nenhum	
Cilindros de células epiteliais	Nenhum	
Cilindros granulosos	Nenhum	
Cilindros hemáticos	Nenhum	
Cilindros hialinos	0-5/campo de pequeno aumento	
Cilindros largos	Nenhum	
Cilindros leucocitários	Nenhum	
Cristais	Nenhum	
Eritrócitos	0-2/campo de grande aumento	
Leucócitos	0-2/campo de grande aumento	
Sódio (varia com a ingesta)	100-260 mmol/dia	100-260 mEq/dia
Taxa de filtração glomerular	> 60 mL/min/1,73 m^2 Para afro-americanos, multiplicar o resultado por 1,21	> 60 mL/min/1,73 m^2 Para afro-americanos, multiplicar o resultado por 1,21
Ureia nitrogenada	214-607 mmol/dia	6-17 g/dia

Abreviações: BCE, equivalente de colágeno ósseo; OMS, Organização Mundial da Saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos muito pelas contribuições dos Drs. Daniel J. Fink, Patrick M. Sluss, James L. Januzzi, Kent B. Lewandrowski, Amudha Palanisamy e Scott Fink para este capítulo nas edições anteriores. Também agradecemos aos Drs. Alex Rai e Jeffrey Jhang pelas sugestões pertinentes.

480e

O laboratório clínico em cuidados de saúde modernos

Anthony A. Killeen

A medicina moderna depende muito do laboratório clínico como componente fundamental dos cuidados de saúde. Estima-se que, na prática atual, pelo menos 60 a 70% de todas as decisões clínicas dependam em algum grau de um resultado de laboratório. Para muitas doenças, o laboratório clínico fornece informações diagnósticas essenciais. Por exemplo, a análise histopatológica fornece informação básica sobre tipo histológico e classificação de tumores e seu grau de invasão nos tecidos adjacentes. Os exames microbiológicos são necessários para a identificação de microrganismos infecciosos e para a determinação da suscetibilidade aos antibióticos. Para muitas doenças comuns, grupos de especialistas produziram diretrizes padronizadas para o diagnóstico, as quais dependem de valores laboratoriais definidos; por exemplo, níveis de glicemia ou de hemoglobina A1c formam a base para o diagnóstico de diabetes melito; a presença de anticorpos séricos específicos é necessária para o diagnóstico de muitas doenças reumatológicas; e níveis séricos de marcadores cardíacos são fundamentais no diagnóstico de síndromes coronarianas agudas.

Com o número e escopo crescentes, os exames laboratoriais fornecem ao médico um conjunto poderoso de ferramentas, mas impõem o desafio da seleção apropriada de exames laboratoriais da maneira mais judiciosa e custo-efetiva para a realização de um cuidado de saúde efetivo.

RAZÕES PARA A REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA

Uma das razões mais frequentes para a realização de exames laboratoriais é sustentar, confirmar ou refutar o diagnóstico de uma doença suspeitada com base em outras fontes de informação, como história do paciente, achados de exame físico e exames de imagem. As seguintes questões devem ser consideradas: quais exames laboratoriais poderiam ser valiosos para sustentar, confirmar ou excluir a impressão clínica? Qual é a estratégia de solicitação de exames mais eficiente? Se um resultado for positivo, isso confirmará a impressão clínica ou estabelecerá de forma definitiva o diagnóstico formal? Se um resultado for negativo, isso eliminará a suspeita clínica e, se for o caso, quais exames adicionais ou abordagem alternativa serão necessários? Quais são as fontes conhecidas de resultados falso-positivos e falso-negativos e como esses resultados enganosos podem ser reconhecidos?

RASTREAMENTO PARA DOENÇAS

Outra razão para solicitar exames laboratoriais é o rastreamento de doenças em pessoas assintomáticas (**Cap. 4**). Talvez os exemplos mais comuns disso sejam os programas de rastreamento de recém-nascidos atualmente usados como rotina na maioria dos países desenvolvidos. Seu propósito é identificar aqueles recém-nascidos com problemas tratáveis para os quais se sabe que intervenções precoces, mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos, são benéficas. Os exames de rastreamento de adultos para a presença de diabetes melito, doença renal, câncer de próstata (pela dosagem dos níveis de antígeno prostático específico [PSA]) e câncer colorretal (pela pesquisa de sangue oculto nas fezes) são exemplos bastante aplicados em pessoas aparentemente saudáveis com base na perspectiva de que o diagnóstico e a intervenção precoces levem a melhores desfechos em longo prazo.

Diferenças entre exames de rastreamento e exames confirmatórios É importante diferenciar entre exames laboratoriais que podem ser usados para *rastreamento* de doenças e aqueles que oferecem um *resultado confirmatório*. Os exames de rastreamento costumam ser menos caros e mais amplamente disponíveis do que os exames confirmatórios, os quais costumam necessitar de equipamento ou pessoal mais especializado. Como princípio geral, os exames de rastreamento são projetados para identificar todas as pessoas que têm a doença em questão, mesmo que isso faça com que, durante o processo, se rotule de maneira incorreta algumas pessoas saudáveis como possíveis portadores da doença. Em outras palavras, a maximização da sensibilidade diagnóstica de testes de rastreamento inevitavelmente traz o custo de redução de sua especificidade diagnóstica. Os testes confirmatórios devem separar de forma correta as pessoas que têm a doença daquelas que não têm.

Esses princípios são exemplificados pelo rastreamento para a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Uma abordagem comum é fazer o teste primeiro para a presença de anticorpos séricos contra o HCV. Um resultado positivo costuma indicar infecção atual ou uma infecção prévia que o sistema imune do paciente eliminou com sucesso. Na última situação, os anticorpos anti-HCV podem persistir em níveis detectáveis por toda a vida. Porém, uma pequena proporção de pacientes terá resultados falso-positivos no exame sorológico de rastreamento para o HCV. Para resolver essa dúvida, um exame de rastreamento sorológico positivo deve ser seguido por identificação confirmatória do RNA do HCV usando técnicas moleculares. Esse exame confirmatório pode fornecer evidências de infecção viral atual e pode identificar pacientes que não estão infectados.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA FUTURA

Outra razão para os exames laboratoriais é a avaliação do risco de um paciente desenvolver uma doença no futuro. Várias doenças estão associadas com fatores de risco bem estabelecidos definidos por laboratório e que, quando presentes, indicariam a necessidade de monitoramento mais frequente para a doença em questão. A necessidade de avaliação de risco é ainda mais clara se também houver intervenções úteis que diminuam o risco de desenvolver a doença. Por exemplo, a hipercolesterolemia é um fator de risco bem estabelecido para doença arterial coronariana que pode ser modificado por intervenção farmacológica **(Cap. 291e)**. Muitas mutações genéticas estão sabidamente associadas com risco aumentado de câncer. Por exemplo, mutações hereditárias nos genes *BRCA1* e *BRCA2* predispõem a câncer de mama e/ou ovário. As pessoas portadoras dessas mutações necessitam de um monitoramento mais vigilante quanto a sinais precoces de câncer e podem até optar por cirurgia profilática para tentar evitar o câncer **(Cap. 84)**. As pessoas com fator V de Leiden têm risco aumentado de desenvolver trombose venosa profunda e podem se beneficiar de anticoagulação profilática no período perioperatório.

MONITORAMENTO DA DOENÇA E DO TRATAMENTO

Muitos exames laboratoriais oferecem informações úteis sobre a progressão de doenças e a resposta ao tratamento. Um exemplo é a medida da carga viral em pacientes infectados pelo HIV-1 que tomam agentes antirretrovirais. Conforme diretrizes atuais do Centers for Disease Control and Prevention, uma resposta adequada aos antirretrovirais é definida como uma queda nos níveis plasmáticos de HIV-1 de 0,5 $\log_{10}$ cópias/mL, e um dos objetivos fundamentais do tratamento é uma redução na carga viral para abaixo dos níveis de detecção, que costumam estar na faixa de 40 a 75 cópias/mL. Outros exemplos do uso de exames laboratoriais para a monitoração de doenças incluem a medida de marcadores tumorais como o PSA, em especial após a remoção cirúrgica de tumores. Nesse caso, a expectativa é de que o tratamento bem-sucedido de um tumor leve a uma diminuição no nível do marcador tumoral. Um aumento posterior no nível do marcador tumoral sugere uma recorrência da doença. Por fim, o laboratório clínico oferece o monitoramento direto dos níveis de alguns agentes terapêuticos, como alguns fármacos. Esse monitoramento é importante se um fármaco tiver uma faixa de concentração terapêutica definida acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele não é efetivo. O monitoramento dos níveis séricos nessa situação facilita a dosagem ideal e evita a dosagem tóxica.

VALORES CRÍTICOS

É uma prática comum dos laboratórios clínicos estabelecer uma lista de "valores críticos". Isso se refere a valores nos resultados dos testes que indicam uma ameaça imediata para a saúde ou a vida do paciente e, assim, precisam ser comunicados de forma urgente ao médico do paciente para que possa ser feita a intervenção adequada. Os valores críticos são relatados independentemente de o teste ter sido solicitado como "urgência" ou como exame de rotina. Os valores críticos costumam ser criados pelo diretor-médico do laboratório em conjunto com a equipe médica. O **Quadro 480e.1** mostra uma lista representativa de valores críticos.

QUADRO 480e.1 **EXEMPLOS SELECIONADOS DE VALORES CRÍTICOS DE LABORATÓRIO**

Valor	Menor que	Maior que
Bioquímica		
Amônia		> 100 µmol/L
Cálcio ionizado	< 3 mg/dL	> 7 mg/dL
Cálcio total	< 6 mg/dL	> 14 mg/dL
Carboxiemoglobina		> 10%
Creatina-quinase total		> 1.000 U/L
CO_2 total	< 11 mol/L	> 45 mmol/L
Digoxina		> 2,5 µg/L
Glicose	< 40 mg/dL	> 500 mg/dL
Glicose – LCS	< 40 mg/dL	
Cetonas		> 1,5 mmol/L
Lítio		> 2,0 mmol/L
Magnésio		> 7 mg/dL
Metemoglobina		> 35%
Osmolalidade	< 250 mmol/L	> 340 mmol/L
Fósforo	< 1 mg/dL	
pH	< 7,1	> 7,6
Pco_2	< 20 mmHg	> 75 mmHg
Po_2 arterial	< 40 mmHg	
Po_2 capilar	< 30 mmHg	
Bicarbonato	< 11 mol/L	> 45 mol/L
Potássio	< 2,7 mmol/L	> 6 mmol/L
Salicilatos		> 30 mg/L

Sódio	< 120 mmol/L	> 160 mmol/L
Troponina		> 0,120 µg/L
Hematologia		
INR		> 6,0
TTP		> 105 segundos
Hemoglobina	< 7 g/dL	
Leucócitos totais	$< 1 \times 10^9$/L	$> 50 \times 10^9$/L
Plaquetas	$< 50 \times 10^9$/L	$> 1.000 \times 10^9$/L
Microbiologia[a]		
Cultura ou esfregaço com BAAR		
Hemocultura		
Gram/cultura de LCS		
Antígeno criptocócico no LCS		
Esfregaço para malária		

[a] Qualquer resultado positivo é crítico.

Abreviações: CO$_2$, dióxido de carbono; INR, razão normalizada internacional; LCS, líquido cerebrospinal; P$_{CO2}$, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; Po$_2$, pressão parcial de oxigênio; TTP, tempo de tromboplastina parcial; BAAR, bacilo álcool-ácido-resistente.

SOLICITAÇÕES DE “URGÊNCIA”

Os exames que são solicitados como “urgência” recebem prioridade no laboratório; os exames de outros pacientes podem demorar enquanto é analisado um exame de “urgência”. A solicitação de “urgência” deve ser reservada para situações em que há necessidade do resultado para cuidados médicos urgentes – um julgamento que deve ser feito pelo médico que solicita o exame. Os exames de “urgência” não devem ser usados apenas para conveniência do paciente ou do prestador de cuidados médicos.

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE NO LABORATÓRIO CLÍNICO

As métricas comumente usadas para um exame laboratorial são a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo. Tais conceitos são discutidos no **Capítulo 3**. No laboratório clínico, os termos *sensibilidade* e *especificidade* têm significados alternativos que se aplicam aos exames, e os diferentes usos desses termos podem causar confusão. A *sensibilidade analítica* pode se referir à menor concentração detectável do analito, que pode ser medida com alguma certeza definida, ou à velocidade de mudança na intensidade de sinal à medida que muda a concentração do analito. Por exemplo, novas “gerações” de exames de laboratório costumam ter melhor sensibilidade em relação a gerações anteriores; elas podem detectar concentrações menores do analito, o que costuma ser útil para esse diagnóstico. A *especificidade analítica* se refere à extensão em que outras substâncias no sistema do exame interferem com a medida do analito de interesse. Esse conceito é frequentemente aplicado a imunoensaios, nos quais os anticorpos detectados também podem se ligar a compostos com estrutura semelhante à substância pesquisada. Por exemplo, imunoensaios para fármacos podem mostrar reatividade cruzada com metabólitos de fármacos, e os imunoensaios para glicocorticoides podem mostrar reatividade cruzada com outros glicocorticoides de estrutura semelhante. Alguns ensaios químicos também podem sofrer de falta de especificidade. Por exemplo, um método comum usado para medir a creatinina, a reação de Jaffe, pode mostrar interferência positiva por vários outros compostos incluindo glicose, algumas cetonas e cefalosporinas. As concentrações elevadas de bilirrubina, hemoglobina livre e a presença de turbidez do plasma ou amostra de soro também podem interferir em alguns ensaios. O laboratório clínico deve ser capaz de fornecer aconselhamento sobre a presença ou magnitude desses efeitos nos ensaios realizados.

PRINCÍPIOS DIAGNÓSTICOS EM LABORATÓRIO CLÍNICO

O diagnóstico clínico laboratorial, como qualquer diagnóstico, baseia-se na observação de variações da normalidade relacionadas com a doença.

1. A lesão ou necrose tecidual permite o vazamento de componentes intracelulares para a circulação com consequentes elevações detectáveis nos níveis sanguíneos desses componentes. Muitas moléculas intracelulares são comuns a vários tipos de tecidos, não sendo, assim, indicativas de lesão em um tecido específico. Outros constituintes são expressos de maneira seletiva em concentrações relativamente altas (ou mesmo presentes de forma exclusiva) em determinados tecidos. Dessa forma, a sua presença no sangue é evidência de lesão naquele tecido. Esse princípio forma a base racional para a medida dos níveis sanguíneos de, por exemplo, enzimas hepáticas na avaliação de doença hepática **(Cap. 358)**, troponinas cardíacas em síndromes coronarianas agudas **(Cap. 295)** e mioglobina na lesão muscular. A extensão da elevação nos níveis sanguíneos desses marcadores costuma estar relacionada com a extensão do dano tecidual, embora haja exceções; por exemplo, os níveis de enzimas hepáticas podem cair na hepatopatia terminal.
2. Uma elevação nos níveis sanguíneos de alguns analitos indica falha no processo normal de excreção. Esse princípio é ilustrado em elevações na bilirrubina conjugada acompanhando obstrução do sistema biliar, em elevações na amônia que são vistas em doença hepática avançada ou metabólica, em elevações na creatinina e no potássio na insuficiência renal e em elevações na Pco_2 em algumas doenças

pulmonares.

3. Aumentos nas concentrações sanguíneas de marcadores teciduais específicos podem resultar da expansão do volume total daquele tecido. Esse princípio forma a base para o uso de medidas de níveis de muitos marcadores tumorais como PSA (câncer de próstata), CA-125 (câncer de ovário), CEA (câncer de cólon) e CA-19-9 (câncer de pâncreas). Na prática, a utilidade desses marcadores varia conforme o grau em que eles são produzidos por um tumor e o tamanho do tumor. Pequenos cânceres de cólon, por exemplo, podem não produzir elevação significativa nos níveis de CEA, enquanto pequenos cânceres de próstata costumam produzir elevações detectáveis nas concentrações de PSA.
4. Os processos de doença costumam se manifestar em padrões característicos de alterações coincidentes nos níveis de vários analitos. Esses padrões de alterações podem ser compreendidos considerando-se a fisiopatologia subjacente. Por exemplo, a hemólise intravascular aguda se caracteriza por uma queda nos níveis de hemoglobina e haptoglobina e uma elevação na bilirrubina não conjugada. Nas doenças endócrinas, costuma haver alterações nas concentrações de vários hormônios em função de distúrbios nas alças de *feedback*. O hipertireoidismo primário, por exemplo, caracteriza-se por elevações na tiroxina e por supressão no hormônio estimulante da tireoide. Na cetoacidose diabética causada por deficiência de insulina, há elevações concomitantes nos níveis plasmáticos de glicose, cetonas e, com frequência, potássio. Em resposta à acidose metabólica, os níveis de bicarbonato costumam estar reduzidos.
5. Alterações genéticas são a causa de muitas doenças, tanto herdadas quanto adquiridas. Na era da medicina molecular, há um reconhecimento crescente da contribuição de fatores hereditários em muitas doenças comuns. Muitas vezes, a etiologia de doenças comuns como a hipertensão é caracterizada por uma minoria de famílias que têm mutações em genes reconhecidos, enquanto, na população geral, a base genética do mesmo fenótipo da doença é incerta. A busca de fatores genéticos que contribuem para muitas doenças comuns permanece sendo um tópico de muito interesse em pesquisas. Está claro que essencialmente todos os tumores têm anormalidades genéticas. Embora exista uma predisposição herdada em algumas famílias, a maioria dessas alterações genéticas é adquirida. A identificação das anormalidades genéticas no câncer oferece novas ferramentas para o diagnóstico laboratorial e a classificação de tumores de maneiras que vão além da histopatologia tradicional e também fornece *insights* acerca do processo celular que pode servir de alvo para o tratamento.
6. Os resultados do laboratório clínico devem sempre ser interpretados no contexto da história e do exame físico do paciente, bem como de qualquer outra informação

relevante (p. ex., exames de imagem). O médico deve evitar tratar os resultados laboratoriais em vez de tratar o paciente.

7. As recomendações dos exames laboratoriais mudam com o tempo. À medida que novos marcadores de doença surgem, eles podem substituir os marcadores mais antigos. Por exemplo, a medida dos níveis séricos de creatina-quinase (CK) foi introduzida para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio na década de 1980. O uso da isoenzima cardíaca específica do coração CK-MB mais tarde ficou disseminado na prática clínica. Hoje, as troponinas cardíacas estão tomando o lugar da CK (ou CK-MB) nas recomendações das diretrizes. Muitos outros exames caíram em desuso pelo surgimento de testes melhores. A medida urinária de 17-cetosteroides (originários de androgênios) e de 17-hidroxicorticosteroides (originários de glicocorticoides) foi suplantada por imunoensaios ou espectroscopia de massa de hormônios esteroides específicos. Atualmente, muitos hormônios esteroides são medidos por espectrometria de massa, em geral com melhor especificidade analítica do que aquela fornecida por imunoensaios. À medida que novos testes são introduzidos, é essencial que eles sejam avaliados de maneira crítica antes de sua adoção para uso clínico. No mínimo devem ser consideradas questões de validação clínica, estabilidade do espécime, sensibilidade e especificidade diagnósticas, valores preditivos positivos e negativos, acurácia e precisão analítica e custos relativos.

FAIXAS DE REFERÊNCIA

Na interpretação de resultados de exames laboratoriais, costuma ser feita uma comparação com a faixa de referência (algumas vezes chamada de faixa de normalidade) que define os valores vistos em pessoas saudáveis ou que são considerados desejáveis para a saúde. Vários métodos comuns são usados para descrever as faixas de referência no laboratório clínico.

1. Para muitos exames laboratoriais quantitativos, a faixa dos valores observados na população saudável mostra uma distribuição aproximadamente do tipo de Gauss. Os fatores que contribuem para essa faixa incluem variações interpessoais e intrapessoais nas concentrações do analito e a imprecisão analítica. Quando há aproximadamente uma distribuição do tipo de Gauss para os valores da população, a faixa de referência costuma ser definida como os 95% centrais da faixa de distribuição daqueles valores. Conforme esse método, 2,5% da população terão um valor medido abaixo da faixa de referência para o analito e 2,5% terão um valor acima da faixa de referência. O fato de que 5% das pessoas saudáveis terão um valor para o teste que está fora da faixa de referência tem importantes implicações

quando múltiplos testes são solicitados. Se testes independentes de N são realizados em um espécime, então a probabilidade de que pelo menos um resultado esteja fora da faixa de referência é de ($1 - 0{,}95^N$). Quanto maior o número de exames solicitados, mesmo em uma pessoa saudável, maior é a probabilidade de encontrar um resultado anormal **(Fig. 480e.1)**. Se 20 testes independentes forem realizados em uma pessoa saudável, a probabilidade de ter pelo menos um resultado anormal é de quase dois terços.

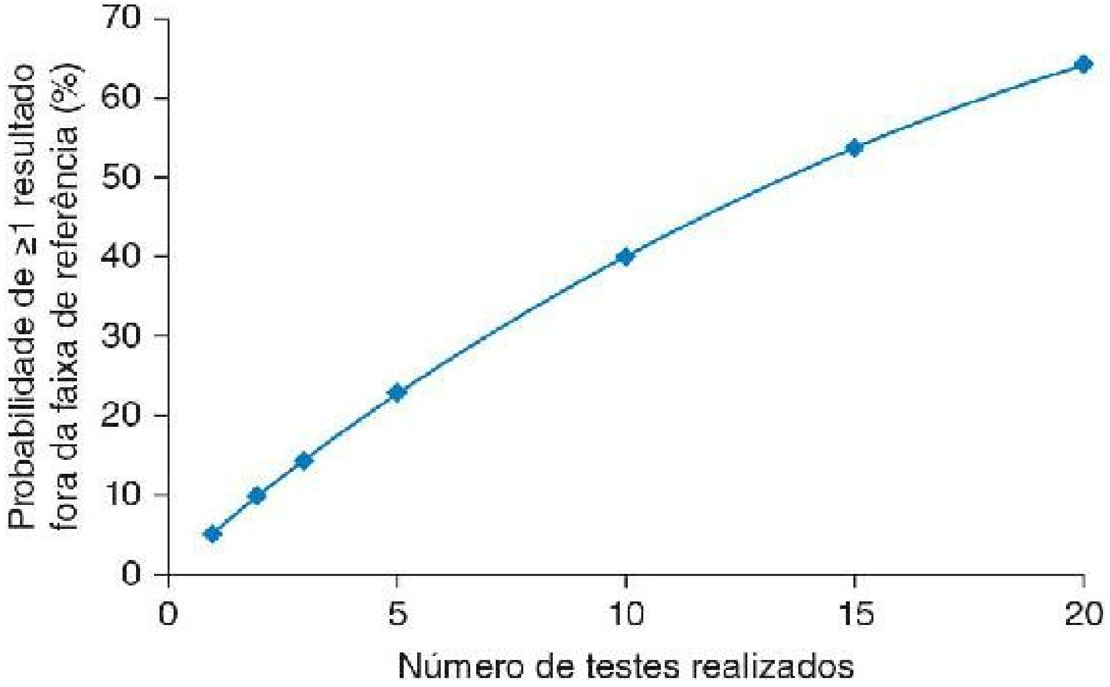

FIGURA 480e.1 Probabilidade de que pelo menos um resultado laboratorial seja anormal em uma pessoa saudável à medida que um número crescente de testes é realizado. A faixa de referência é formada pelos 95% centrais dos valores medidos em uma população saudável.

Em algumas situações, considera-se anormal uma faixa mais estreita de valores. Por exemplo, as diretrizes atuais da American Heart Association recomendam o uso de um nível sérico de troponinas cardíacas maior do que o percentil 99 da população saudável como evidência de infarto agudo do miocárdio.

2. Uma abordagem alternativa para usar médias da população e desvios-padrão é definir uma faixa de valores do analito que se considera consistente com pessoas saudáveis conforme um consenso de especialistas. Essas faixas costumam ser chamadas de *limites de decisão*. Exemplos de faixas de referência estabelecidos dessa forma incluem aquelas para colesterol total e de densidade alta e baixa **(Quadro 480e.2)**. Tais faixas podem desviar de forma considerável daquelas que seriam estabelecidas se as concentrações do analito da média da população ± dois desvios-padrão fossem usadas como base para estabelecer a faixa de referência.

> Por exemplo, o valor de colesterol total “desejável” conforme o National Cholesterol Education Program é de menos de 200 mg/dL. Na verdade, esse valor está muito próximo da concentração média entre adultos nos Estados Unidos; de fato, quase metade dos adultos nos Estados Unidos tem concentrações de colesterol total acima da faixa “desejável”. Se os 95% centrais das concentrações de colesterol da população fossem usados como faixa de referência, o limite superior da faixa seria de aproximadamente 240 mg/dL, muito acima do que é considerado desejável.

QUADRO 480e.2 **DIRETRIZES PARA O COLESTEROL DO NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM – ADULT TREATMENT PANEL III**

Tipo de colesterol	Nível (mg/dL)
LDL	
Ideal	<100
Quase ideal/acima do ideal	100-129
Limítrofe alto	130-159
Alto	160-189
Muito alto	≥190
Total	
Desejável	<200
Limítrofe alto	200-239
Alto	≥240
HDL	
Baixo	<40
Alto	≥60

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

As faixas de referência podem variar conforme idade, gênero, origem étnica e estado fisiológico (p. ex., gestação, adaptação a altitudes elevadas). Alguns exemplos disso são encontrados no Apêndice. A existência de diferentes faixas de referência traz desafios para a interpretação dos resultados. Em especial, a creatinina é um analito para o qual as faixas de referência convencionais nem sempre são fáceis de aplicar na prática clínica. Os níveis plasmáticos de creatinina variam conforme idade, gênero e grupo étnico. Tal fato torna difícil, na prática, o uso de uma faixa de referência única para esse analito ao tentar estimar a função renal de um paciente. Uma grande diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) está associada com pequenas elevações nas concentrações de creatinina plasmática dentro da faixa de referência típica fornecida por muitos laboratórios **(Fig. 480e.2)**. Uma mulher branca de 60 anos com um nível de creatinina sérica de 1,00 mg/dL, o qual está bem dentro da faixa de referência típica, tem uma TFG estimada de apenas 57 mL/min por 1,73 m^2, enquanto a mesma concentração de creatinina em um homem negro de 20 anos seria consistente com função renal normal. Para uma melhor estimativa da TFG, a qual é amplamente considerada como o índice mais útil da função renal global, devem-se usar equações que incorporam a creatinina plasmática com outros parâmetros. A mais usada dessas equações na prática atual é a equação de “4 parâmetros” Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), a qual incorpora creatinina plasmática, idade, sexo e grupo étnico (negro ou não). A equação mais recente CKD-EPI, que usa os mesmos 4 parâmetros, está começando a substituir a equação MDRD. A prática recomendada nos laboratórios é a de relatar a TFG estimada com todas as medidas de creatinina em adultos. Essa adição fornece informação mais útil do que a faixa de referência da creatinina de forma isolada.

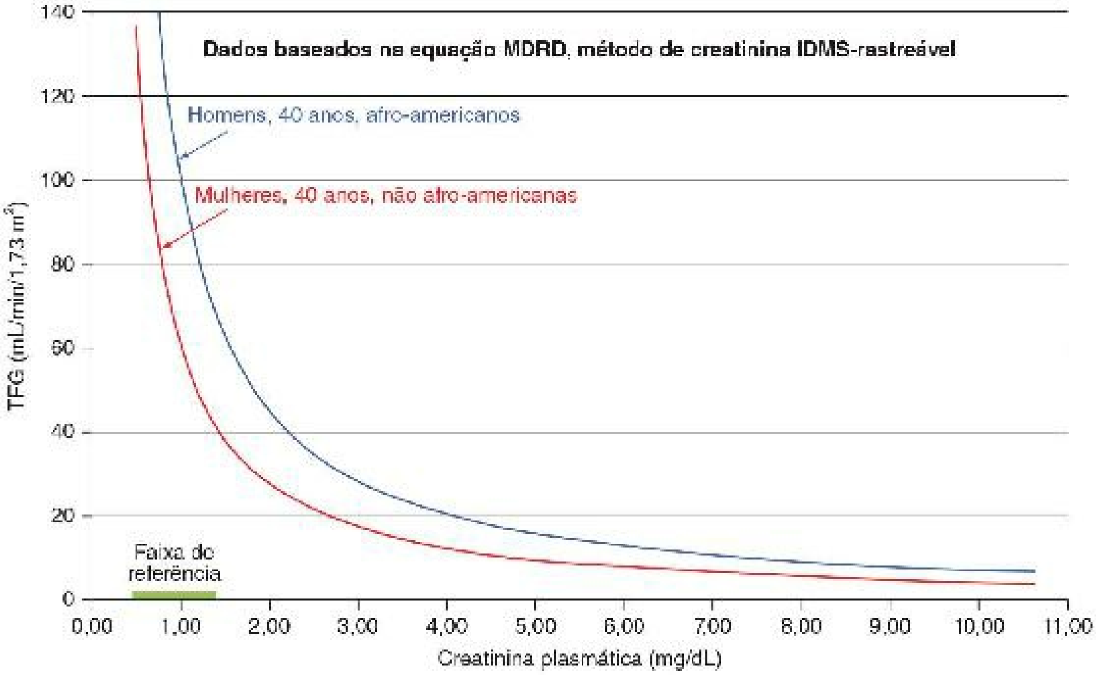

FIGURA 480e.2 Relação entre creatinina plasmática e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) usando a equação de 4 parâmetros Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). IDMS, diluição isotópica por espectrometria de massa.

FONTES DE ERRO EM EXAMES CLÍNICOS LABORATORIAIS

Erros podem surgir em todos os estágios do processo dos exames, desde a coleta de material até a interpretação dos resultados. Um erro que surge em qualquer estágio pode afetar de maneira adversa os cuidados do paciente. Na prática do laboratório clínico, costuma-se dividir o processo de testagem em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica. No **Quadro 480e.3** são mostrados exemplos de cada tipo de erro. O erro mais comum no processo de testagem é a rotulagem errada do material, fazendo com que o material de um paciente seja colocado em um frasco rotulado com nome ou identificadores de outro paciente. Os erros causados pela rotulagem errada de material podem ter consequências muito graves para um paciente. Por exemplo, se a rotulagem errada do material resultar em tipagem sanguínea errada e for seguida por transfusão de uma unidade de sangue incompatível, o desfecho pode ser fatal. Um material de biópsia mal rotulado pode levar a um diagnóstico errado e um tratamento inadequado para o paciente ou à impossibilidade de fazer o diagnóstico e instituir a terapia adequada.

QUADRO 480e.3 EXEMPLOS DE ERROS PRÉ-ANALÍTICOS, ANALÍTICOS E PÓS-ANALÍTICOS DURANTE O PROCESSO DE TESTAGEM LABORATORIAL

Fontes de erros pré-analíticos

- Seleção do teste
    - Teste inadequado para a necessidade clínica
    - Falta de utilidade clínica independentemente dos resultados
    - Solicitação do exame mal-entendida ou não comunicada
- Coleta do material
    - Horário inadequado para coleta
    - Paciente não preparado para a coleta (p. ex., sem jejum)
    - Tipo de material incorreto (p. ex., anticoagulante errado, fixador tecidual errado)
    - Uso de frasco incorreto para o material
    - Coleta de material insuficiente
    - Contaminação do material por fluidos IV, fármacos ou bactérias
    - Material mal rotulado ou não rotulado
- Ausência de informações clínicas importantes
- Atrasos no transporte até o laboratório, levando a alterações nos constituintes do material

Fontes de erros analíticos

- Condições de armazenamento incorretas antes da análise
- Identificação errada do material no laboratório
- Realização do exame errado
- Interferências no exame
- Falha no exame (p. ex., exame sem controle)

Fontes de erros pós-analíticos

- Atraso na comunicação dos resultados
- Resultados não comunicados à pessoa correta
- Comunicação de resultados incorretos
- Interpretação errada dos resultados

Além desses erros, muitos fatores pré-analíticos podem influenciar os resultados clínicos laboratoriais. Postura (i.e., decúbito *versus* ortostatismo), exercícios, dieta, alimentos recentemente ingeridos e uso de fármacos prescritos ou drogas recreativas incluindo tabaco, álcool, cafeína e suplementos herbais podem influenciar várias concentrações analíticas. Após a coleta do sangue, alguns analitos sofrem alterações em suas concentrações durante o armazenamento ou transporte. Os níveis de glicose diminuem como resultado do metabolismo das hemácias. Os níveis de amônia aumentam como resultado da quebra de proteínas. O aumento de permeabilidade e a ruptura da membrana de hemácias levam a um aumento nas concentrações plasmáticas de potássio e hemoglobina livre. A contaminação por bactérias pode levar a crescimento excessivo em materiais analisados. Para minimizar essas alterações antes da coleta, os materiais devem ser processados ou transportados para o laboratório o mais rápido possível após a coleta. A lista de variáveis pré-analíticas e seus efeitos é extensa e o leitor pode pesquisar no compêndio sobre esse assunto (ver Young DS: *Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests,* 3rd ed. Washington, DC, AACC Press, 2007).

TESTES RÁPIDOS

A maioria dos exames continua a ser realizada em laboratórios clínicos especializados, mas tem havido uma tendência de várias décadas para que exames sejam realizados no local dos cuidados. Isso tem sido possível pelo desenvolvimento de dispositivos analíticos portáteis, os quais incluem instrumentos para um único propósito, como medidores de glicose e monitores da saturação de oxigênio e instrumentos multifuncionais que podem realizar uma gama de análises, em especial em bioquímica e hematologia, mas também em algumas áreas da microbiologia. O uso desses dispositivos surgiu em grande parte pela conveniência da disponibilidade mais rápida dos resultados. Em algumas situações, como na área rural e em países em desenvolvimento, pode não haver um laboratório clínico de fácil acesso, e um dispositivo no local de cuidados pode ser a melhor ou a única opção para os exames. Porém, o custo por material examinado no local de cuidados costuma ser maior em relação à centralização dos exames em termos de reagentes e suprimentos e de pessoal. Também há preocupações quanto ao treinamento adequado do pessoal que realiza os exames no local de cuidados, a qualidade dos resultados e a incorporação dos resultados no registro médico.

TESTES DOMICILIARES REALIZADOS PELOS PACIENTES

Um dos maiores mercados para exames no local dos cuidados é o de testes domiciliares feitos pelos pacientes, os quais há muito tempo são um elemento importante no manejo de pacientes com diabetes que monitoram seus próprios níveis de glicemia. Testes domiciliares de gravidez comprados sem receita estão disponíveis há décadas. Mais recentemente, foram disponibilizados testes domiciliares para a razão normalizada internacional (INR) ou o tempo de protrombina em pacientes que usam anticoagulantes orais. Também estão disponíveis testes para monitoramento de colesterol, detecção de sangue oculto nas fezes e medidas da hemoglobina. Nessas áreas, costuma haver pouca informação sobre a qualidade dos exames realizados, a acurácia dos resultados ou a interpretação correta.

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DOS TESTES GENÉTICOS

Os princípios da medicina genética na prática clínica são discutidos nos **Capítulos 82, 83 e 84**. Aqui o foco são os problemas relacionados com os exames laboratoriais para doenças genéticas.

A diferenciação entre testagem genética para distúrbios herdados ou adquiridos afeta o tipo de tecido que deve ser obtido para análise. Nos distúrbios herdados, espera-se que todas as células nucleadas carreguem a mutação herdada e, dessa forma, leucócitos ou células bucais (obtidas pelo raspado da parte interna da bochecha) são fontes convenientes de DNA para exames laboratoriais. Para a testagem pré-natal do feto, costumam ser usadas vilosidades coriônicas ou amniócitos. Em testes para distúrbios genéticos adquiridos, como tumores, o tecido de interesse que contém uma mutação suspeita deve ter uma amostra coletada. Costuma ser útil a comparação do DNA do tumor com o DNA normal do paciente para a identificação de mutações adquiridas (p. ex., teste para instabilidade microssatélite no câncer colorretal; (**Cap. 101e**).

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA TESTES GENÉTICOS

Embora seja presumido que todos os exames clínicos laboratoriais tenham o consentimento do paciente ou, no caso de menores, dos pais, pode haver necessidade de obter consentimento formal por escrito para testes genéticos. Essas necessidades variam entre as jurisdições, e o médico deve conhecer as regras locais. Em algumas jurisdições há regras para armazenamento e uso de informações genéticas e sobre o prazo pelo qual o material genético pode ser armazenado.

Em algumas doenças genéticas de início tardio, como a doença de Huntington (**Cap.**

449), o teste genético permite predizer o futuro desenvolvimento da doença. O grau de certeza possível com base nesse teste supera aquele associado com a identificação de fatores de risco típicos para doenças (p. ex., a hiperlipidemia como fator de risco para infarto do miocárdio no futuro). Ao decidir sobre a realização de testes genéticos preditivos, é importante que o paciente considere as principais implicações dos resultados positivos ou negativos, seja orientado sobre suporte e aconselhamento disponíveis e compreenda as implicações do resultado para outros membros da família. Ao lidar com esses problemas, o aconselhamento genético tem um papel importante **(Cap. 84)**. A experiência de quem faz o aconselhamento inclui a capacidade de explicar os distúrbios genéticos de forma que pacientes e familiares entendam, o encaminhamento para serviços de apoio e o fornecimento de avaliação de risco genético para membros de famílias com distúrbios genéticos.

Ao realizar testes para distúrbios genéticos, o laboratório clínico usará diferentes abordagens analíticas conforme a doença de interesse. Alguns distúrbios, como a anemia falciforme, são causados por mutações em um único ponto. A testagem para esses distúrbios envolve simplesmente a avaliação para uma ou poucas mutações em um único gene. Outros distúrbios (p. ex., hiperfenilalaninemias) podem ser causados por numerosas mutações em um único gene. Ainda há outras doenças (p. ex., câncer de mama hereditário) que podem ser causadas por mutações em muitos genes. O número de mutações e genes possíveis subjacentes a um fenótipo clínico afeta o custo e o tempo necessários para a realização da testagem laboratorial bem como a probabilidade de encontrar uma mutação causadora da doença.

Se um fenótipo de doença pode ser causado por várias mutações, um resultado laboratorial que seja negativo deve ser interpretado com cuidado. Por exemplo, é comum o rastreamento de gestantes saudáveis (e seus parceiros) para mutações no gene *CFTR*, o qual sofre mutação em pacientes com fibrose cística (FC). O objetivo desse rastreamento é identificar mulheres portadoras de uma mutação *CFTR* e, assim, com risco aumentado de ter um filho com FC. Como a FC é um distúrbio autossômico recessivo, um feto tem uma chance de 1:4 de ser afetado se ambos os pais forem portadores de mutações *CFTR* causadoras da doença. A abordagem do teste de rastreamento comumente usada para a identificação de mutações em portadores detecta 80 a 85% de todas as mutações *CFTR* conhecidas causadoras de doença em brancos e até 97% das mutações entre judeus *ashkenazi*. Assim, um resultado negativo no rastreamento não elimina de forma completa a possibilidade de que uma mulher (ou seu parceiro) tenham realmente uma mutação. O que pode ser inferido a partir de um teste negativo é que o risco de ter um bebê com FC diminuiu de maneira significativa conforme o grupo étnico e as mutações examinadas. O laboratório clínico deve calcular e relatar o novo risco da paciente ser uma portadora se o resultado do rastreamento for negativo.

A crescente disponibilidade de sequenciamento em larga escala (próxima geração) de todo o genoma ou exoma de um paciente afetará muito os testes genéticos na próxima década, com implicações para o número de mutações que podem ser detectadas e a complexidade aumentada da interpretação dos resultados.

LIMITAÇÕES DOS TESTES GENÉTICOS MOLECULARES

A testagem genética tem limitações que costumam ser exclusivas dessa área. Os resultados podem ser inconclusivos. Por exemplo, uma busca para mutações em um gene suspeito de causar uma doença pode não revelar qualquer mutação conhecida causadora de doença. Pode ser descoberta uma mutação com significado clínico desconhecido. Nesse caso, qualquer alteração na sequência de aminoácidos da proteína pode sugerir um efeito biológico, por exemplo, a substituição de um aminoácido carregado por um de carga oposta ou por um aminoácido neutro, a substituição de um aminoácido por um de tamanho diferente ou a substituição de um aminoácido que é conservado entre muitas espécies. Podem ser obtidas informações adicionais observando se a mutação é encontrada em pessoas saudáveis. Mesmo com todas essas considerações, não é incomum que o significado biológico de uma mutação identificada permaneça incerto, podendo haver necessidade de pesquisas adicionais para avaliar esse significado.

Também é importante compreender as limitações da abordagem laboratorial usada para detectar mutações. Nesse momento, a próxima geração de sequenciamento permanece impraticável por motivos financeiros, embora extensas análises de sequências tenham se tornado o padrão de cuidados para alguns genes (p. ex., análise de *BRCA1* e *BRCA2* na avaliação do risco de câncer de mama ou ovário em pessoas com forte história familiar dessas doenças). À medida que as tecnologias de sequenciamento ficam menos caras, pode-se esperar que elas sejam usadas com maior frequência para a identificação de mutações em pacientes com distúrbios genéticos e no rastreamento de pessoas assintomáticas com risco de doenças genéticas.

Outro aspecto exclusivo da testagem genética é a preocupação de que a informação genética das pessoas possa ser usada de modo a que sejam discriminadas por empregadores ou companhias de seguro. Nos Estados Unidos, o Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) de 2008 proíbe o uso de informação genética por empregadores na tomada de decisões relacionadas ao emprego e por parte de companhias de seguro de saúde ao adotar políticas de seguros ou estipular valores de prêmios com base no conhecimento da condição genética do indivíduo. O GINA não cobre seguro por incapacidade, seguro de cuidados por longo prazo ou políticas de seguro de vida.

Embora o foco da atenção pública tenha sido mais direcionado à testagem de DNA, outras investigações laboratoriais nem sempre imaginadas, como genéticas, podem fornecer informação genética importante sobre a pessoa que está sendo testada. Por exemplo, a eletroforese de proteínas séricas pode revelar uma deficiência de α-1 antitripsina. Dependendo da tecnologia laboratorial usada, a medida da hemoglobina A1c, comumente utilizada para monitorar o controle do diabetes, pode revelar uma variante de hemoglobina como a HbS (falciforme). A medida dos níveis de colesterol e triglicerídeos pode revelar algum entre vários distúrbios hereditários. Tudo isso se constitui em tipos de informação genética.

REGULAÇÃO DO LABORATÓRIO CLÍNICO

Nos Estados Unidos, todos os exames laboratoriais realizados com propósitos clínicos (mas não com propósitos de pesquisa) são regulados pelo Clinical Laboratory Improvement Amendments Act (CLIA) de 1988. O monitoramento domiciliar de pacientes que testam seus próprios materiais não é coberto pelo CLIA. O estatuto e as regulamentações, que são administrados pelos Centers for Medicare and Medicaid Services, aplicam-se a todos os laboratórios, independentemente de estarem localizados em um consultório médico, um grande hospital ou um laboratório de referência; e todos os laboratórios devem ter um certificado CLIA válido adequado para o nível de maior complexidade dos testes realizados. O Food and Drug Administration dos Estados Unidos é responsável pela determinação do nível de complexidade dos testes comerciais. A categoria de menor complexidade é a categoria “isenta” (*“waived”*), a qual é seguida (em ordem de complexidade crescente) pelas categorias “microscopia realizada pelo profissional”, “teste de complexidade moderada” e “teste de alta complexidade”. A categoria de microscopia realizada pelo profissional é usada para cobrir testes como o uso de preparações com hidróxido de potássio em raspados de pele para fungos, testes do muco cervical e testes de motilidade espermática; ela não engloba a histopatologia, a qual fica na categoria de alta complexidade. Mesmo que um laboratório clínico realize apenas exames na categoria “isenta”, ele deve ter um certificado CLIA válido. Os laboratórios com certificado para categorias além da “isenta” devem participar de testes de proficiência e são inspecionados regularmente para a monitoração de seu desempenho.

481e

Tutorial de procedimento clínico: colocação de cateter venoso central

Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frendl, Kurt Fink

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos **Capítulos 481e-486e** são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 481e.1 Tutorial de procedimento clínico: colocação de cateter venoso central.

482e

Tutorial de procedimento clínico: toracocentese

Charles A. Morris, Andrea S. Wolf

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos **Capítulos 481e-486e** são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 482e.1 Tutorial de procedimento clínico: toracocentese

483e

Tutorial de procedimento clínico: paracentese abdominal

Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos Capítulos 481e-486e são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 483e.1 Tutorial de procedimento clínico: paracentese abdominal.

484e

Tutorial de procedimento clínico: intubação endotraqueal

Charles A. Morris, Emily Page Nelson

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos **Capítulos 481e-486e** são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 484e.1 Tutorial de procedimento clínico: intubação endotraqueal.

485e

Tutorial de procedimento clínico: coleta percutânea de amostra para gasometria arterial

Christian D. Becker

Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos Capítulos 481e-486e são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 485e.1 Tutorial de procedimento clínico: coleta percutânea de amostra para gasometria arterial.

486e

Tutorial de procedimento clínico: punção lombar

Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw

Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Os procedimentos clínicos são um componente importante do treinamento de estudantes e residentes, alguns deles sendo necessários para a certificação profissional. Nos **Capítulos 481e-486e** são apresentados vídeo-tutoriais para a realização de paracentese abdominal, toracocentese, intubação endotraqueal, colocação de cateter venoso central, coleta percutânea de amostra para gasometria arterial e punção lombar. Esses vídeos foram criados especificamente para o *Harrison*. Cada um deles inclui as indicações, contraindicações, equipamentos, complicações potenciais e considerações de segurança relacionadas ao paciente.

Vídeo 486e.1 Tutorial de procedimento clínico: punção lombar.

Bibliografia

Capítulo 3

Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, et al. **Enhancing care for hospitalized older adults with cognitive impairment: a randomized controlled trial.** J Gen Intern Med. 2012 May;27(5):561-7. doi: 10.1007/s11606-012-1994-8.

Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, et al. **Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 12;11:CD010907. doi: 10.1002/14651858.CD010907.pub2.

Hemens BJ, Holbrook A, Tonkin M, et al. **Computerized clinical decision support systems for drug prescribing and management: a decision-maker-researcher partnership systematic review.** Implement Sci. 2011 Aug 3;6:89. doi: 10.1186/1748-5908-6-89.

Moja L, Kwag KH, Lytras T, et al. **Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis.** Am J Public Health. 2014 Dec;104(12):e12-22. doi: 10.2105/AJPH.2014.302164. Epub 2014 Oct 16.

Sessums LL, Zembrzuska H, Jackson JL **Does this patient have medical decision-making capacity?** JAMA. 2011 Jul 27;306(4):420-7. doi: 10.1001/jama.2011.1023.

Capítulo 4

Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. **Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Jan 26;315(4):371-9. doi: 10.1001/jama.2015.19284.

Bernstein SL, D`Onofrio G, Rosner J, et al. **Successful Tobacco Dependence Treatment in Low-Income Emergency Department Patients: A Randomized Trial.** Ann Emerg Med. 2015 Aug;66(2):140-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.03.030. Epub 2015 Apr 24.

Crane MM, Lutes LD, Ward DS, et al. **A randomized trial testing the efficacy of a**

novel approach to weight loss among men with overweight and obesity. Obesity (Silver Spring). 2015 Dec;23(12):2398-405. doi: 10.1002/oby.21265.

Gudzune KA, Doshi RS, Mehta AK, et al. **Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review.** Ann Intern Med. 2015 Apr 7;162(7):501-12. doi: 10.7326/M14-2238.

Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, et al. **Effects of total fat intake on body weight.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD011834. doi: 10.1002/14651858.CD011834.

Capítulo 6e

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1612-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Karinkanta S, Kannus P, Uusi-Rasi K, et al. **Combined resistance and balance-jumping exercise reduces older women`s injurious falls and fractures: 5-year follow-up study.** Age Ageing. 2015 Sep;44(5):784-9. doi: 10.1093/ageing/afv064. Epub 2015 May 18.

O`Doherty L, Hegarty K, Ramsay J, et al. **Screening women for intimate partner violence in healthcare settings.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;7:CD007007. doi: 10.1002/14651858.CD007007.pub3.

Tai V, Leung W, Grey A, et al. **Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Capítulo 7e

Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, et al. **Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis.** Eur Urol. 2015 Dec 31. pii: S0302-2838(15)01237-3. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.028.

Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, et al. **Interventions to treat premature ejaculation: a systematic review short report.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(21):1-180, v-vi. doi: 10.3310/hta19210.

Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. **Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors**

for Erectile Dysfunction and Risk of Malignant Melanoma. JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2449-55. doi: 10.1001/jama.2015.6604.

Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al. **Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014).** Age Ageing. 2015 Sep;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077. Epub 2015 Jun 23.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. **Effects of Testosterone Treatment in Older Men.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.

Capítulo 8

Berard A, Zhao JP, Sheehy O **Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations.** Am J Obstet Gynecol. 2015 Jun;212(6):795.e1-795.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.034. Epub 2015 Jan 28.

Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. **Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes.** JAMA Pediatr. 2015 May;169(5):452-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.74.

Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. **Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials.** Crit Care Med. 2016 Jan 6.

Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, et al. **Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.** BJOG. 2016 Jan;123(1):40-7. doi: 10.1111/1471-0528.13463. Epub 2015 Jun 26.

Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. **Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus.** N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.

Capítulo 9

Courtney PM, Melnic CM, Gutsche J, et al. **Which patients need critical care intervention after total joint arthroplasty? : a prospective study of factors associated with the need for intensive care following surgery.** Bone Joint J. 2015 Nov;97-B(11):1512-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B11.35813.

Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, et al. **Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 5;10:CD010356. doi: 10.1002/14651858.CD010356.pub2.

Kerper LF, Spies CD, Salz AL, et al. **Effects of an Innovative Psychotherapy Program for Surgical Patients: Bridging Intervention in Anesthesiology--A Randomized Controlled Trial.** Anesthesiology. 2015 Jul;123(1):148-59. doi: 10.1097/ALN.0000000000000685.

Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, et al. **Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial.** JAMA. 2015 Mar 3;313(9):916-25. doi: 10.1001/jama.2015.1108.

Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, et al. **Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients.** Br J Surg. 2016 Jan;103(1):14-26. doi: 10.1002/bjs.9943. Epub 2015 Nov 2.

Capítulo 10

Fallon M, Hoskin PJ, Colvin LA, et al. **Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction With Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain.** J Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):550-6. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8221. Epub 2015 Dec 7.

Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. **Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial.** JAMA Intern Med. 2015 May;175(5):691-700. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0289.

LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, et al. **Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation.** Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):e333-41. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00080-7.

Murray-Brown F, Dorman S **Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2;11:CD006271. doi: 10.1002/14651858.CD006271.pub3.

Shepperd S, Goncalves-Bradley DC, Straus SE, et al. **Hospital at home: home-based end-of-life care.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 18;2:CD009231. doi: 10.1002/14651858.CD009231.pub2.

Capítulo 11

Barker AL, Bird ML, Talevski J **Effect of pilates exercise for improving balance in older adults: a systematic review with meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):715-23. doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.021. Epub 2014 Dec 12.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Imamura M, Williams K, Wells M, et al. **Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 2;12:CD003505. doi: 10.1002/14651858.CD003505.pub5.

March S, Torres E, Ramos M, et al. **Adult community health-promoting interventions in primary health care: A systematic review.** Prev Med. 2015 Jul;76 Suppl:S94-104. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.01.016. Epub 2015 Jan 24.

Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. **Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial.** JAMA Intern Med. 2015 May;175(5):703-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0225.

Capítulo 12e

Barker AL, Morello RT, Wolfe R, et al. **6-PACK programme to decrease fall injuries in acute hospitals: cluster randomised controlled trial.** BMJ. 2016 Jan 26;352:h6781. doi: 10.1136/bmj.h6781.

Carlton EW, Khattab A, Greaves K **Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays.** Ann Emerg Med. 2015 Dec;66(6):635-645.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.006. Epub 2015 Aug 7.

Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, et al. **Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial.** Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):194.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.003. Epub 2015 Apr 13.

Goncalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, et al. **Discharge planning from hospital.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 27;1:CD000313. doi: 10.1002/14651858.CD000313.pub5.

MacIntyre CR, Chughtai AA **Facemasks for the prevention of infection in healthcare**

and community settings. BMJ. 2015 Apr 9;350:h694. doi: 10.1136/bmj.h694.

Capítulo 14e

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

O`Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. **Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.

Tai V, Leung W, Grey A, et al. **Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 16e

Grams ME, Li L, Greene TH, et al. **Estimating time to ESRD using kidney failure risk equations: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK).** Am J Kidney Dis. 2015 Mar;65(3):394-402. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.026. Epub 2014 Oct 14.

James PA, Oparil S, Carter BL, et al. **2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).** JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.

Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. **Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.** CMAJ. 2013 Aug 6;185(11):949-57. doi: 10.1503/cmaj.121468. Epub 2013 Jun 24.

Mahn JJ, Dubey E, Brody A, et al. **Test characteristics of electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in asymptomatic emergency department patients with hypertension.** Acad Emerg Med. 2014 Sep;21(9):996-1002. doi:

10.1111/acem.12462.

Miller ER 3rd, Cooper LA, Carson KA, et al. **A Dietary Intervention in Urban African Americans: Results of the ``Five Plus Nuts and Beans`` Randomized Trial.** Am J Prev Med. 2016 Jan;50(1):87-95. doi: 10.1016/j.amepre.2015.06.010. Epub 2015 Aug 29.

Capítulo 17e

Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, et al. **Enhancing care for hospitalized older adults with cognitive impairment: a randomized controlled trial.** J Gen Intern Med. 2012 May;27(5):561-7. doi: 10.1007/s11606-012-1994-8.

Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, et al. **Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 12;11:CD010907. doi: 10.1002/14651858.CD010907.pub2.

Hempel S, Maggard-Gibbons M, Nguyen DK, et al. **Wrong-Site Surgery, Retained Surgical Items, and Surgical Fires : A Systematic Review of Surgical Never Events.** JAMA Surg. 2015 Aug;150(8):796-805. doi: 10.1001/jamasurg.2015.0301.

Moja L, Kwag KH, Lytras T, et al. **Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis.** Am J Public Health. 2014 Dec;104(12):e12-22. doi: 10.2105/AJPH.2014.302164. Epub 2014 Oct 16.

Sege R, Preer G, Morton SJ, et al. **Medical-Legal Strategies to Improve Infant Health Care: A Randomized Trial.** Pediatrics. 2015 Jul;136(1):97-106. doi: 10.1542/peds.2014-2955. Epub 2015 Jun 1.

Capítulo 18

Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. **Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 11;6:CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.

Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. **Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 31;7:CD011474. doi: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.**

Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

O`Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. **Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 19

Carlton EW, Khattab A, Greaves K **Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays.** Ann Emerg Med. 2015 Dec;66(6):635-645.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.006. Epub 2015 Aug 7.

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. **Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease.** N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1291-300. doi: 10.1056/NEJMoa1415516. Epub 2015 Mar 14.

Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. **Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review.** JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1955-65. doi: 10.1001/jama.2015.12735.

Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. **Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay.** CMAJ. 2015 May 19;187(8):E243-52. doi: 10.1503/cmaj.141349. Epub 2015 Apr 13.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. **One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):861-870.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046. Epub 2015 Mar 31.

Capítulo 20

Dahabreh IJ, Adam GP, Halladay CW, et al. **Diagnosis of right lower quadrant pain and suspected acute appendicitis. Comparative Effectiveness Review No. 157.** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Dec. Report No. 15(16)-EHC025-EF

Fisher E, Law E, Palermo TM, et al. **Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 23;3:CD011118. doi: 10.1002/14651858.CD011118.pub2.

Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, et al. **Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain.** Pediatrics. 2015 Jul;136(1):115-27. doi: 10.1542/peds.2014-3319. Epub 2015 Jun 22.

Scott AJ, Mason SE, Arunakirinathan M, et al. **Risk stratification by the Appendicitis Inflammatory Response score to guide decision-making in patients with suspected appendicitis.** Br J Surg. 2015 Apr;102(5):563-72. doi: 10.1002/bjs.9773. Epub 2015 Mar 2.

Smith JE, Rockett M, Creanor S, et al. **PAin SoluTions In the Emergency Setting (PASTIES)--patient controlled analgesia versus routine care in emergency department patients with non-traumatic abdominal pain: randomised trial.** BMJ. 2015 Jun 21;350:h3147. doi: 10.1136/bmj.h3147.

Capítulo 21

Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 1;5:CD011681. doi: 10.1002/14651858.CD011681.

Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X **Drug therapy for treating post-dural puncture headache.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 15;7:CD007887. doi: 10.1002/14651858.CD007887.pub3.

Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. **Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 31;7:CD011474. doi: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.

Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. **Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Stroke. 2016 Jan 21. pii: STROKEAHA.115.011386.

Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V, et al. **Diphenhydramine as Adjuvant Therapy for Acute Migraine: An Emergency Department-Based Randomized Clinical Trial.** Ann Emerg Med. 2016 Jan;67(1):32-39.e3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.495. Epub 2015 Aug 29.

Capítulo 22

Cohen SP, Hanling S, Bicket MC, et al. **Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1748. doi: 10.1136/bmj.h1748.

Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. **Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.

Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, et al. **Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;7:CD007789. doi: 10.1002/14651858.CD007789.pub2.

Liu L, Huang QM, Liu QG, et al. **Effectiveness of dry needling for myofascial trigger points associated with neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 May;96(5):944-55. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.015. Epub 2015 Jan 7.

O`Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. **Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.

Capítulo 23

Ansah EK, Narh-Bana S, Affran-Bonful H, et al. **The impact of providing rapid diagnostic malaria tests on fever management in the private retail sector in Ghana: a cluster randomized trial.** BMJ. 2015 Mar 4;350:h1019. doi: 10.1136/bmj.h1019.

Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. **Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Nov 17;163(10):768-77. doi: 10.7326/M15-1150.

Purssell E, While AE **Does the use of antipyretics in children who have acute infections prolong febrile illness? A systematic review and meta-analysis.** J Pediatr. 2013 Sep;163(3):822-7.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.069. Epub 2013 May 8.

Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. **Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial.** Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 15;185(10):1088-95. doi: 10.1164/rccm.201110-1820OC. Epub 2012 Feb 23.

Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. **Acetaminophen for Fever in Critically Ill**

Patients with Suspected Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2215-24. doi: 10.1056/NEJMoa1508375. Epub 2015 Oct 5.

Capítulo 24

Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, et al. **Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2.

Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, et al. **Topical interventions for genital lichen sclerosus.** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD008240. doi: 10.1002/14651858.CD008240.pub2.

Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, et al. **Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review.** J Am Acad Dermatol. 2008 Dec;59(6):1017-30. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.042. Epub 2008 Oct 2.

Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. **Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):32-8. doi: 10.1136/ard.2010.130658. Epub 2010 Aug 30.

Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, et al. **Interventions for treating oral lichen planus.** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD001168. doi: 10.1002/14651858.CD001168.pub2.

Capítulo 26

Chiappini E, Sollai S, Longhi R, et al. **Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings.** J Clin Nurs. 2011 May;20(9-10):1311-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x.

Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, et al. **Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures?** JAMA. 2012 Aug 1;308(5):502-11. doi: 10.1001/jama.2012.8262.

Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. **Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA).** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):e985-93. doi: 10.1542/peds.2014-1946.

Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. **Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants.** JAMA Pediatr. 2016 Jan

1;170(1):62-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3210.

Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. **Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30;10:CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2.

Capítulo 27

Costantino G, Casazza G, Reed M, et al. **Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: an individual patient data meta-analysis.** Am J Med. 2014 Nov;127(11):1126.e13-25. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.022. Epub 2014 May 23.

Dros J, Maarsingh OR, van der Horst HE, et al. **Tests used to evaluate dizziness in primary care.** CMAJ. 2010 Sep 21;182(13):E621-31. doi: 10.1503/cmaj.080910. Epub 2010 Jul 19.

Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. **Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review.** Neurology. 2014 Sep 23;83(13):1170-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000815. Epub 2014 Aug 22.

Sun BC, McCreath H, Liang LJ, et al. **Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission.** Ann Emerg Med. 2014 Aug;64(2):167-75. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.10.029. Epub 2013 Nov 13.

Tan C, Sim TB, Thng SY **Validation of the San Francisco Syncope Rule in two hospital emergency departments in an Asian population.** Acad Emerg Med. 2013 May;20(5):487-97. doi: 10.1111/acem.12130.

Capítulo 28

Dros J, Maarsingh OR, van der Horst HE, et al. **Tests used to evaluate dizziness in primary care.** CMAJ. 2010 Sep 21;182(13):E621-31. doi: 10.1503/cmaj.080910. Epub 2010 Jul 19.

Kerber KA, Meurer WJ, Brown DL, et al. **Stroke risk stratification in acute dizziness presentations: A prospective imaging-based study.** Neurology. 2015 Nov 24;85(21):1869-78. doi: 10.1212/WNL.0000000000002141. Epub 2015 Oct 28.

Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. **Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo.** Neurology. 2012 Jan 17;78(3):159-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823fcd26. Epub 2011 Dec 14.

Yang Y, Zhang Z, Ng CY, et al. **Meta-analysis of CHADS2 Score in Predicting Atrial Fibrillation.** Am J Cardiol. 2015 Aug 15;116(4):554-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.010. Epub 2015 May 21.

Yardley L, Barker F, Muller I, et al. **Clinical and cost effectiveness of booklet based vestibular rehabilitation for chronic dizziness in primary care: single blind, parallel group, pragmatic, randomised controlled trial.** BMJ. 2012 Jun 6;344:e2237. doi: 10.1136/bmj.e2237.

Capítulo 29

Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. **Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial.** J Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):557-65. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0830. Epub 2015 Dec 7.

Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, et al. **Interventions for fatigue in Parkinson`s disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 8;10:CD010925. doi: 10.1002/14651858.CD010925.pub2.

Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al. **Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 11;9:CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.

Mucke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, et al. **Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 30;5:CD006788. doi: 10.1002/14651858.CD006788.pub3.

Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, et al. **Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease.** Neurology. 2015 Jul 14;85(2):162-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001737. Epub 2015 Jun 17.

Capítulo 30

Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. **Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Mayo Clin Proc. 2015 Jan;90(1):24-34. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021. Epub 2014 Nov 14.

Connolly B, Salisbury L, O`Neill B, et al. **Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 22;6:CD008632. doi: 10.1002/14651858.CD008632.pub2.

Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, et al. **Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 8;10:CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.

Rose MR, Jones K, Leong K, et al. **Treatment for inclusion body myositis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 30;6:CD001555. doi: 10.1002/14651858.CD001555.pub5.

Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. **Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis.** Neurology. 2016 Feb 10. pii: 10.1212/WNL.0000000000002416.

Capítulo 32

Barker AL, Morello RT, Wolfe R, et al. **6-PACK programme to decrease fall injuries in acute hospitals: cluster randomised controlled trial.** BMJ. 2016 Jan 26;352:h6781. doi: 10.1136/bmj.h6781.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Bullo V, Bergamin M, Gobbo S, et al. **The effects of Pilates exercise training on physical fitness and wellbeing in the elderly: A systematic review for future exercise prescription.** Prev Med. 2015 Jun;75:1-11. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.03.002. Epub 2015 Mar 12.

March S, Torres E, Ramos M, et al. **Adult community health-promoting interventions in primary health care: A systematic review.** Prev Med. 2015 Jul;76 Suppl:S94-104. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.01.016. Epub 2015 Jan 24.

Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. **Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial.** JAMA Intern Med. 2015 May;175(5):703-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0225.

Capítulo 34

Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, et al. **Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.** Crit Care Med. 2016 Mar;44(3):583-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000001411.

Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, et al. **Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Sep 4. pii: jnnp-2015-311049. doi: 10.1136/jnnp-2015-311049.

Litton E, Carnegie V, Elliott R, et al. **The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Crit Care Med. 2016 Jan 6.

Pieper MJ, Francke AL, van der Steen JT, et al. **Effects of a Stepwise Multidisciplinary Intervention for Challenging Behavior in Advanced Dementia: A Cluster Randomized Controlled Trial.** J Am Geriatr Soc. 2016 Feb;64(2):261-9. doi: 10.1111/jgs.13868. Epub 2016 Jan 25.

Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. **Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2016.2707.

Capítulo 35

Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. **Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 13;1:CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.

Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. **Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Sep 22-29;314(12):1242-54. doi: 10.1001/jama.2015.10214.

McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. **Statins for the prevention of dementia.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 4;1:CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. **Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden.** Age Ageing. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199. Epub 2016 Jan 11.

Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. **Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1450-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.

Capítulo 36

Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. **Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 13;1:CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. **Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden.** Age Ageing. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199. Epub 2016 Jan 11.

Orgeta V, Qazi A, Spector A, et al. **Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis.** Br J Psychiatry. 2015 Oct;207(4):293-8. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148130.

Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. **Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Gen Intern Med. 2015 Mar;30(3):348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3. Epub 2015 Jan 10.

Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. **Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1450-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.

Capítulo 37e

Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. **Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 13;1:CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. **Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden.** Age Ageing. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199. Epub 2016 Jan 11.

Orgeta V, Qazi A, Spector A, et al. **Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis.** Br J Psychiatry. 2015 Oct;207(4):293-8. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148130.

Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. **Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Gen Intern Med. 2015

Mar;30(3):348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3. Epub 2015 Jan 10.

Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. **Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1450-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.

Capítulo 38

Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, et al. **Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review No. 159.** Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Dec. Report No.:15(16)-EHC027-EF

Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, et al. **Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** J Clin Nurs. 2015 Dec;24(23-24):3638-46. doi: 10.1111/jocn.12984. Epub 2015 Sep 15.

Dalmases M, Sole-Padulles C, Torres M, et al. **Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study.** Chest. 2015 Nov;148(5):1214-23. doi: 10.1378/chest.15-0171.

Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, et al. **Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans.** Thorax. 2015 Sep;70(9):888-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206970. Epub 2015 Jun 2.

Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. **Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea.** Am J Cardiol. 2015 Dec 1;116(11):1767-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046. Epub 2015 Sep 12.

Capítulo 39

Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. **Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 1;6:CD009566. doi: 10.1002/14651858.CD009566.pub2.

He M, Xiang F, Zeng Y, et al. **Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Sep 15;314(11):1142-8. doi: 10.1001/jama.2015.10803.

Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ **Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry**

eye syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 23;2:CD009729.

Vuong LN, Thulasi P, Biousse V, et al. **Ocular fundus photography of patients with focal neurologic deficits in an emergency department.** Neurology. 2015 Jul 21;85(3):256-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000001759. Epub 2015 Jun 24.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 42

Nagraj SK, Naresh S, Srinivas K, et al. **Interventions for the management of taste disturbances.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 26;11:CD010470. doi: 10.1002/14651858.CD010470.pub2.

Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. **Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson`s disease.** Ann Neurol. 2008 Feb;63(2):167-73.

Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. **Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age.** Arch Gen Psychiatry. 2007 Jul;64(7):802-8.

Capítulo 43

Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. **Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury.** N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2403-12. doi: 10.1056/NEJMoa1507581. Epub 2015 Oct 7.

Forsyth RJ, Raper J, Todhunter E **Routine intracranial pressure monitoring in acute coma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2;11:CD002043. doi: 10.1002/14651858.CD002043.pub3.

McDonnell MN, Hillier SL **Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 13;1:CD005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4.

van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HL **Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates.** J Pediatr. 2015 Apr;166(4):840-3.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.041. Epub 2015 Feb 4.

van Sonsbeek S, Pullens B, van Benthem PP **Positive pressure therapy for Meniere`s disease or syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 10;3:CD008419. doi: 10.1002/14651858.CD008419.pub2.

Capítulo 44

Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, et al. **Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study.** BMJ. 2016 Feb 26;352:i843. doi: 10.1136/bmj.i843.

Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4.

Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. **Antibiotics for acute otitis media in children.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 23;6:CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4.

Williamson I, Vennik J, Harnden A, et al. **An open randomised study of autoinflation in 4- to 11-year-old school children with otitis media with effusion in primary care.** Health Technol Assess. 2015 Sep;19(72):1-150. doi: 10.3310/hta19720.

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. **Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review.** Pediatrics. 2015 Oct;136(4):687-701. doi: 10.1542/peds.2015-1914.

Capítulo 45

Eccleston C, Hearn L, Williams AC **Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 29;10:CD011259. doi: 10.1002/14651858.CD011259.pub2.

Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. **Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjogren`s syndrome from undifferentiated connective tissue diseases.** Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2198-204. doi: 10.1093/rheumatology/kev253. Epub 2015 Jul 23.

Manzi Nde M, Silveira RC, Reis PE **Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review.** J Adv Nurs. 2016 Apr;72(4):735-46. doi: 10.1111/jan.12867. Epub 2015 Dec 2.

Ren Q, Yan X, Zhou Y, et al. **Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 7;2:CD009477. doi: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.

Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. **Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus.** Cochrane Database Syst Rev.

2015 Nov 6;11:CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.

Capítulo 47e

Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, et al. **Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis.** Acad Emerg Med. 2014 Aug;21(8):843-52. doi: 10.1111/acem.12435.

Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al. **Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea.** Am J Med. 2016 Jan;129(1):96-104.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.037. Epub 2015 Jul 11.

Chiem AT, Chan CH, Ander DS, et al. **Comparison of expert and novice sonographers` performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome.** Acad Emerg Med. 2015 May;22(5):564-73. doi: 10.1111/acem.12651. Epub 2015 Apr 22.

Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, et al. **Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis.** Thorax. 2015 May;70(5):492-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205720. Epub 2014 Dec 3.

Yehya N, Servaes S, Thomas NJ **Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med. 2015 May;43(5):937-46. doi: 10.1097/CCM.0000000000000867.

Capítulo 48

Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, et al. **Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 3;9:CD001726. doi: 10.1002/14651858.CD001726.pub5.

Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. **Children With Chronic Wet or Productive Cough-Treatment and Investigations: A Systematic Review.** Chest. 2016 Jan;149(1):120-42. doi: 10.1378/chest.15-2065. Epub 2016 Jan 6.

Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. **Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: Systematic Reviews.** Chest. 2016 Jan;149(1):106-19. doi: 10.1378/chest.15-1403. Epub 2016 Jan 6.

Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, et al. **Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 12;11:CD010907. doi: 10.1002/14651858.CD010907.pub2.

Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. **Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report.** Chest. 2016 Jan;149(1):27-44. doi: 10.1378/chest.15-1496. Epub 2016 Jan 6.

Capítulo 49

Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, et al. **Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial.** Lancet Neurol. 2015 Dec 18. pii: S1474-4422(15)00347-6. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00347-6.

Bruschettini M, Romantsik O, Ramenghi LA, et al. **Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 11;1:CD011724. doi: 10.1002/14651858.CD011724.pub2.

Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. **High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure.** N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. doi: 10.1056/NEJMoa1503326. Epub 2015 May 17.

Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, et al. **Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants.** N Engl J Med. 2016 Feb 25;374(8):749-60. doi: 10.1056/NEJMoa1514212. Epub 2016 Feb 10.

Trevisanuto D, Cavallin F, Nguyen LN, et al. **Supreme Laryngeal Mask Airway versus Face Mask during Neonatal Resuscitation: A Randomized Controlled Trial.** J Pediatr. 2015 Aug;167(2):286-91.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.051. Epub 2015 May 21.

Capítulo 50

Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. **Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 21;5:CD003475. doi: 10.1002/14651858.CD003475.pub2.

Prabhakar H, Singh GP, Anand V, et al. **Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul

16;7:CD010026. doi: 10.1002/14651858.CD010026.pub2.

Sarai M, Tejani AM **Loop diuretics for patients receiving blood transfusions.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 16;2:CD010138. doi: 10.1002/14651858.CD010138.pub2.

Singh B, Disipio T, Peake J, et al. **Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Feb;97(2):302-315.e13. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.012. Epub 2015 Oct 9.

Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, et al. **Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 13;2:CD009765. doi: 10.1002/14651858.CD009765.pub2.

Capítulo 51e

Finley JP, Warren AE, Sharratt GP, et al. **Assessing children`s heart sounds at a distance with digital recordings.** Pediatrics. 2006 Dec;118(6):2322-5.

McGee S **Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults.** Am J Med. 2010 Oct;123(10):913-921.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.027.

Murphy G, Prichett-Pejic W, Severn M. **Non-emergency telecardiology consultation services: rapid review of clinical and cost outcomes.** Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health (CADTH). 2010 Oct: 1-33

Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. **Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis.** Lancet. 2008 May 10;371(9624):1587-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60691-1.

Capítulo 52

Evangelista A, Galuppo V, Mendez J, et al. **Hand-held cardiac ultrasound screening performed by family doctors with remote expert support interpretation.** Heart. 2016 Mar 1;102(5):376-82. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308421. Epub 2016 Jan 22.

Mabo P, Victor F, Bazin P, et al. **A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial).** Eur Heart J. 2012 May;33(9):1105-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehr419. Epub 2011 Nov 29.

Rolfe A, Burton C **Reassurance after diagnostic testing with a low pretest**

probability of serious disease: systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2013 Mar 25;173(6):407-16. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2762.

Thavendiranathan P, Bagai A, Khoo C, et al. **Does this patient with palpitations have a cardiac arrhythmia?** JAMA. 2009 Nov 18;302(19):2135-43. doi: 10.1001/jama.2009.1673.

Yang Y, Zhang Z, Ng CY, et al. **Meta-analysis of CHADS2 Score in Predicting Atrial Fibrillation.** Am J Cardiol. 2015 Aug 15;116(4):554-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.010. Epub 2015 May 21.

Capítulo 53

Chen YW, Chang KH, Chen HC, et al. **The effects of surface neuromuscular electrical stimulation on post-stroke dysphagia: a systemic review and meta-analysis.** Clin Rehabil. 2016 Jan;30(1):24-35. doi: 10.1177/0269215515571681. Epub 2015 Feb 19.

Faigle R, Marsh EB, Llinas RH, et al. **Novel score predicting gastrostomy tube placement in intracerebral hemorrhage.** Stroke. 2015 Jan;46(1):31-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006891. Epub 2014 Dec 2.

Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, et al. **Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 9;2:CD004303. doi: 10.1002/14651858.CD004303.pub4.

Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, et al. **Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II).** Am J Gastroenterol. 2011 Sep;106(9):1612-20. doi: 10.1038/ajg.2011.178. Epub 2011 Jun 14.

Xia W, Zheng C, Zhu S, et al. **Does the addition of specific acupuncture to standard swallowing training improve outcomes in patients with dysphagia after stroke? a randomized controlled trial.** Clin Rehabil. 2016 Mar;30(3):237-46. doi: 10.1177/0269215515578698. Epub 2015 Mar 26.

Capítulo 54

Beadle KL, Helbling AR, Love SL, et al. **Isopropyl Alcohol Nasal Inhalation for Nausea in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial.** Ann Emerg Med. 2015 Nov 21. pii: S0196-0644(15)01361-X. doi:

10.1016/j.annemergmed.2015.09.031.

Furyk JS, Meek RA, Egerton-Warburton D **Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 28;9:CD010106. doi: 10.1002/14651858.CD010106.pub2.

Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. **Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Surg. 2016 Feb;263(2):251-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001438.

Matthews A, Haas DM, O`Mathuna DP, et al. **Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 8;9:CD007575. doi: 10.1002/14651858.CD007575.pub4.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 55

Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. **Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study.** Gut. 2015 Aug 6. pii: gutjnl-2015-309690. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309690.

Danewa AS, Shah D, Batra P, et al. **Oral Ondansetron in Management of Dehydrating Diarrhea with Vomiting in Children Aged 3 Months to 5 Years: A Randomized Controlled Trial.** J Pediatr. 2016 Feb;169:105-109.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.006. Epub 2015 Dec 1.

Gordon M, Akobeng A **Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses.** Arch Dis Child. 2016 Mar;101(3):234-40. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676. Epub 2015 Dec 29.

Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. **Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Jan 12;315(2):142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098.

Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RH, et al. **A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures.** J Pain. 2015 Oct;16(10):935-46. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.006. Epub 2015 Jun 5.

Capítulo 56

Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. **Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials.** Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):108-16. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71154-4. Epub 2014 Dec 16.

Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. **Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss.** J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894. Epub 2014 Nov 24.

Mok M, Allende R, Leipsic J, et al. **Prognostic Value of Fat Mass and Skeletal Muscle Mass Determined by Computed Tomography in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation.** Am J Cardiol. 2016 Mar 1;117(5):828-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.015. Epub 2015 Dec 13.

Omidvari AH, Vali Y, Murray SM, et al. **Nutritional screening for improving professional practice for patient outcomes in hospital and primary care settings.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD005539. doi: 10.1002/14651858.CD005539.pub2.

Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. **Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD004310. doi: 10.1002/14651858.CD004310.pub3.

Capítulo 57

Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. **Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study.** BMJ. 2015 Apr 24;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.

Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. **Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy.** Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):660-8.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.011. Epub 2015 May 16.

Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. **Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2271-81. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.024.

Staerk L, Lip GY, Olesen JB, et al. **Stroke and recurrent haemorrhage associated**

with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2015 Nov 16;351:h5876. doi: 10.1136/bmj.h5876.

Yaka E, Yilmaz S, Dogan NO, et al. **Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department.** Acad Emerg Med. 2015 Jan;22(1):22-30. doi: 10.1111/acem.12554. Epub 2014 Dec 31.

Capítulo 58

Bhola K, Foster JP, Osborn DA **Chest shielding for prevention of a haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants receiving phototherapy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 3;11:CD009816. doi: 10.1002/14651858.CD009816.pub2.

Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, et al. **Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):314-21. doi: 10.1542/peds.2014-2388. Epub 2015 Jan 12.

Mishra S, Cheema A, Agarwal R, et al. **Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;7:CD008432. doi: 10.1002/14651858.CD008432.pub2.

Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, et al. **A Randomized Trial of Phototherapy with Filtered Sunlight in African Neonates.** N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1115-24. doi: 10.1056/NEJMoa1501074.

Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, et al. **Schedules for home visits in the early postpartum period.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 23;7:CD009326. doi: 10.1002/14651858.CD009326.pub2.

Capítulo 59

Gotlieb WH, Amant F, Advani S, et al. **Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study.** Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):154-62. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70338-2. Epub 2011 Dec 20.

Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, et al. **Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation.** Gut. 2015 Jul;64(7):1111-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306502. Epub 2014 Oct 3.

Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, et al. **Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites.** Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug;30(3):227-35. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04040.x. Epub 2009 May 12.

Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. **Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes.** Am J Gastroenterol. 2007 Jun;102(6):1244-50. Epub 2007 Feb 23.

Wong F, Watson H, Gerbes A, et al. **Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity.** Gut. 2012 Jan;61(1):108-16. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300157. Epub 2011 Aug 11.

Capítulo 60e

Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, et al. **Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial.** Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):194.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.003. Epub 2015 Apr 13.

Gacci M, Andersson KE, Chapple C, et al. **Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia.** Eur Urol. 2016 Jan 21. pii: S0302-2838(16)00006-3. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.048.

Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al. **Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014).** Age Ageing. 2015 Sep;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077. Epub 2015 Jun 23.

Sonksen J, Barber NJ, Speakman MJ, et al. **Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study.** Eur Urol. 2015 Oct;68(4):643-52. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.024. Epub 2015 Apr 30.

Vlachopoulos C, Oelke M, Maggi M, et al. **Impact of cardiovascular risk factors and related comorbid conditions and medical therapy reported at baseline on the treatment response to tadalafil 5 mg once-daily in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an integrated analysis of four randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trials.** Int J Clin Pract. 2015 Dec;69(12):1496-507. doi: 10.1111/ijcp.12722. Epub 2015 Aug 24.

Capítulo 61

de Vries LV, Dobrowolski LC, van den Bosch JJ, et al. **Effects of Dietary Sodium Restriction in Kidney Transplant Recipients Treated With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: A Randomized Clinical Trial.** Am J Kidney Dis. 2016 Jan 21. pii: S0272-6386(15)01515-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.026.

Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, et al. **Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy.** Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):783-91. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013. Epub 2015 Jul 21.

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. **Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy.** N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.

Su X, Zhang L, Lv J, et al. **Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis.** Am J Kidney Dis. 2016 Feb 20. pii: S0272-6386(16)00132-3. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.016.

Walters G, Willis NS, Craig JC **Interventions for renal vasculitis in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 24;9:CD003232. doi: 10.1002/14651858.CD003232.pub3.

Capítulo 63

Freedman SB, Vandermeer B, Milne A, et al. **Diagnosing clinically significant dehydration in children with acute gastroenteritis using noninvasive methods: a meta-analysis.** J Pediatr. 2015 Apr;166(4):908-16.e1-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.029. Epub 2015 Jan 29.

Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, et al. **Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;4:CD009647. doi: 10.1002/14651858.CD009647.pub2.

Singh B, Disipio T, Peake J, et al. **Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Feb;97(2):302-315.e13. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.012. Epub 2015 Oct 9.

Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, et al. **Tolvaptan and Neurocognitive Function in Mild to Moderate Chronic Hyponatremia: A Randomized Trial (INSIGHT).** Am J

Kidney Dis. 2016 Feb 10. pii: S0272-6386(16)00015-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.024.

Walsh M, Manns B, Garg AX, et al. **The Safety of Eplerenone in Hemodialysis Patients: A Noninferiority Randomized Controlled Trial.** Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Sep 4;10(9):1602-8. doi: 10.2215/CJN.12371214. Epub 2015 Jul 2.

Capítulo 65

Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. **Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis.** N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624. Epub 2012 Nov 3.

Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. **A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism.** J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 8. pii: ASN.2015060622.

Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. **Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy.** Br J Surg. 2010 Nov;97(11):1687-95. doi: 10.1002/bjs.7219.

Capítulo 66

Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, et al. **Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 21;1:CD011281. doi: 10.1002/14651858.CD011281.pub2.

Faisy C, Meziani F, Planquette B, et al. **Effect of Acetazolamide vs Placebo on Duration of Invasive Mechanical Ventilation Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Feb 2;315(5):480-8. doi: 10.1001/jama.2016.0019.

Hom J, Sinert R **Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis?** Ann Emerg Med. 2008 Jul;52(1):69-75.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.01.330. Epub 2008 Apr 3.

Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al. **Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis?** Diabetes Care. 2008 Nov;31(11):2081-5. doi: 10.2337/dc08-0509. Epub 2008 Aug 11.

Saccone G, Schuit E, Amer-Wahlin I, et al. **Electrocardiogram ST Analysis During Labor: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** Obstet Gynecol. 2016 Jan;127(1):127-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000001198.

Capítulo 67

Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, et al. **Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis.** Eur Urol. 2015 Dec 31. pii: S0302-2838(15)01237-3. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.028.

Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, et al. **Interventions to treat premature ejaculation: a systematic review short report.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(21):1-180, v-vi. doi: 10.3310/hta19210.

Gacci M, Andersson KE, Chapple C, et al. **Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia.** Eur Urol. 2016 Jan 21. pii: S0302-2838(16)00006-3. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.048.

Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. **Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction and Risk of Malignant Melanoma.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2449-55. doi: 10.1001/jama.2015.6604.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. **Effects of Testosterone Treatment in Older Men.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.

Capítulo 68

Costello M, Shrestha B, Eden J, et al. **Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD005552.

Haedersdal M, Gotzsche PC **Laser and photoepilation for unwanted hair growth.** Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD004684.

Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, et al. **A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women.** J Am Acad Dermatol. 2007 Jul;57(1):54-9. Epub 2007 Jan 30.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. **Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone).** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 28;4:CD010334. doi: 10.1002/14651858.CD010334.pub2.

Capítulo 69

Ahmad G, O`Flynn H, Hindocha A, et al. **Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;4:CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub3.

Champaneria R, Shah L, Moss J, et al. **The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness.** Health Technol Assess. 2016 Jan;20(5):1-108. doi: 10.3310/hta20050.

Dear BF, Gandy M, Karin E, et al. **The Pain Course: a randomised controlled trial examining an internet-delivered pain management program when provided with different levels of clinician support.** Pain. 2015 Oct;156(10):1920-35. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000251.

Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, et al. **Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;4:CD002126. doi: 10.1002/14651858.CD002126.pub3.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 30;7:CD001751. doi: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.

Capítulo 70

Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, et al. **Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome.** Rheumatology (Oxford). 2007 Oct;46(10):1597-600. Epub 2007 Sep 5.

Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, et al. **The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis.** Rheumatology (Oxford). 2012 Nov;51(11):2058-63. doi: 10.1093/rheumatology/kes187. Epub 2012 Aug 9.

Capítulo 71

Chang YS, Trivedi MK, Jha A, et al. **Synbiotics for Prevention and Treatment of**

Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Pediatr. 2016 Mar 1;170(3):236-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. **Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2015 Mar 13;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269.

Cury Martins J, Martins C, Aoki V, et al. **Topical tacrolimus for atopic dermatitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;7:CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. **Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial.** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. **Interventions for rosacea.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 28;4:CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.

Capítulo 72

Cugno M, Marzano AV, Bucciarelli P, et al. **Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (INcidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) study.** Thromb Haemost. 2015 Dec 22;115(1):193-9. doi: 10.1160/TH15-04-0309. Epub 2015 Aug 6.

Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. **Effect of allopurinol on all-cause mortality in adults with incident gout: propensity score-matched landmark analysis.** Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2145-50. doi: 10.1093/rheumatology/kev246. Epub 2015 Jul 12.

Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. **Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial.** BMJ. 2015 Jun 12;350:h2958. doi: 10.1136/bmj.h2958.

Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. **Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma.** J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):894-900. doi: 10.1200/JCO.2013.52.9651. Epub 2015 Feb 9.

Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. **Interventions for vitiligo.** Cochrane Database

Syst Rev. 2015 Feb 24;2:CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5.

Capítulo 73

Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. **A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.** J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):595-603. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.052.

Cugno M, Marzano AV, Bucciarelli P, et al. **Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (INcidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) study.** Thromb Haemost. 2015 Dec 22;115(1):193-9. doi: 10.1160/TH15-04-0309. Epub 2015 Aug 6.

Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. **Interventions for bullous pemphigoid.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD002292. doi: 10.1002/14651858.CD002292.pub3.

Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. **Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD006263. doi: 10.1002/14651858.CD006263.pub2.

Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. **The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Arthritis Rheum. 2010 Oct;62(10):3077-87. doi: 10.1002/art.27601.

Capítulo 74

Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV Jr, et al. **Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort.** Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1781-93. doi: 10.1038/ajg.2014.298. Epub 2014 Sep 23.

Berger TG, Shive M, Harper GM **Pruritus in the older patient: a clinical review.** JAMA. 2013 Dec 11;310(22):2443-50. doi: 10.1001/jama.2013.282023.

Ho JM, Juurlink DN **Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole.** CMAJ. 2011 Nov 8;183(16):1851-8. doi: 10.1503/cmaj.111152. Epub 2011 Oct 11.

HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of

ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013 May;34(17):1279-91. doi: 10.1093/eurheartj/eht055. Epub 2013 Feb 26.

Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. **Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma.** J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):894-900. doi: 10.1200/JCO.2013.52.9651. Epub 2015 Feb 9.

Capítulo 75

Crane LA, Asdigian NL, Baron AE, et al. **Mailed intervention to promote sun protection of children: a randomized controlled trial.** Am J Prev Med. 2012 Oct;43(4):399-410.

Hollands GJ, Hankins M, Marteau TM **Visual feedback of individuals` medical imaging results for changing health behaviour.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD007434. doi: 10.1002/14651858.CD007434.pub2.

Langford R, Bonell CP, Jones HE, et al. **The WHO Health Promoting School framework for improving the health and well-being of students and their academic achievement.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 16;4:CD008958. doi: 10.1002/14651858.CD008958.pub2.

Lin JS, Eder M, Weinmann S **Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2011 Feb 1;154(3):190-201. doi: 10.7326/0003-4819-154-3-201102010-00009.

Paiva AL, Prochaska JO, Yin HQ, et al. **Treated individuals who progress to action or maintenance for one behavior are more likely to make similar progress on another behavior: coaction results of a pooled data analysis of three trials.** Prev Med. 2012 May;54(5):331-4. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.02.017. Epub 2012 Mar 7.

Capítulo 77

Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, et al. **Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2015 Apr 21;162(8):566-76. doi: 10.7326/M14-2932.

Cody JD, Hodson EM **Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring**

dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 20;1:CD003266. doi: 10.1002/14651858.CD003266.pub3.

McDonagh MS, Blazina I, Dana T, et al. **Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review.** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):723-33. doi: 10.1542/peds.2014-3979.

Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al. **Intermittent oral iron supplementation during pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 19;10:CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.

Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. **Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products.** JAMA. 2015 Nov 17;314(19):2062-8. doi: 10.1001/jama.2015.15572.

Capítulo 79

McCowan C, Donnan PT, Dewar J, et al. **Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule.** Br J Gen Pract. 2011 May;61(586):e205-14. doi: 10.3399/bjgp11X572391.

Capítulo 80

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. **Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study.** J Clin Oncol. 2015 Feb 10;33(5):465-71. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2347. Epub 2015 Jan 5.

Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. **Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD005341. doi: 10.1002/14651858.CD005341.pub3.

Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. **Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;10:CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2.

Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. **Efficacy of transfusion with granulocytes**

from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood. 2015 Oct 29;126(18):2153-61. doi: 10.1182/blood-2015-05-645986. Epub 2015 Sep 2.

Capítulo 83e

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N **Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 15;4:CD001450. doi: 10.1002/14651858.CD001450.pub4.

Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. **Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination.** Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1330-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000000874.

Cerezo-Manchado JJ, Roldan V, Corral J, et al. **Genotype-guided therapy improves initial acenocoumarol dosing. Results from a prospective randomised study.** Thromb Haemost. 2015 Dec 22;115(1):117-25. doi: 10.1160/TH14-09-0814. Epub 2015 Nov 5.

Christensen KD, Roberts JS, Whitehouse PJ, et al. **Disclosing Pleiotropic Effects During Genetic Risk Assessment for Alzheimer Disease: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2016 Feb 2;164(3):155-63. doi: 10.7326/M15-0187. Epub 2016 Jan 26.

Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. **A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer.** N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601. Epub 2015 May 17.

Capítulo 84

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N **Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 15;4:CD001450. doi: 10.1002/14651858.CD001450.pub4.

Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, et al. **Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination.** Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1330-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000000874.

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. **Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9. Epub 2015 Dec 5.

Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. **A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer.** N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601. Epub 2015 May 17.

Voils CI, Coffman CJ, Grubber JM, et al. **Does Type 2 Diabetes Genetic Testing and Counseling Reduce Modifiable Risk Factors? A Randomized Controlled Trial of Veterans.** J Gen Intern Med. 2015 Nov;30(11):1591-8. doi: 10.1007/s11606-015-3315-5. Epub 2015 Apr 16.

Capítulo 85e

Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, et al. **Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease.** Neurology. 2013 Nov 19;81(21):1819-26. doi: 10.1212/01.wnl.0000436068.43384.ef. Epub 2013 Oct 18.

Jansen TC, van Bommel J, Bakker J **Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment.** Crit Care Med. 2009 Oct;37(10):2827-39. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a98899.

Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M **Creatine for treating muscle disorders.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 5;6:CD004760. doi: 10.1002/14651858.CD004760.pub4.

Odd DE, Gunnell D, Lewis G, et al. **Long-term impact of poor birth condition on social and economic outcomes in early adulthood.** Pediatrics. 2011 Jun;127(6):e1498-504. doi: 10.1542/peds.2010-3604. Epub 2011 May 9.

Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, et al. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 9;7:CD003907. doi: 10.1002/14651858.CD003907.pub4.

Capítulo 90e

Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. **Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 1;191(11):1242-9. doi: 10.1164/rccm.201410-1818OC.

Choudry F, Hamshere S, Saunders N, et al. **A randomized double-blind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI clinical trialdagger.** Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):256-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehv493. Epub 2015 Sep 23.

Fisher SA, Zhang H, Doree C, et al. **Stem cell treatment for acute myocardial infarction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9:CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4.

Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. **Autologous Hematopoetic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2524-34. doi: 10.1001/jama.2015.16700.

Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. **Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial.** Circulation. 2015 Mar 10;131(10):851-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913. Epub 2015 Jan 7.

Capítulo 91e

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. **Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9. Epub 2015 Dec 5.

Christensen KD, Roberts JS, Whitehouse PJ, et al. **Disclosing Pleiotropic Effects During Genetic Risk Assessment for Alzheimer Disease: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2016 Feb 2;164(3):155-63. doi: 10.7326/M15-0187. Epub 2016 Jan 26.

Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. **Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease.** Gastroenterology. 2015 Oct;149(4):907-17.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.002. Epub 2015 Jun 11.

Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. **Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial.** Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1324-34. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6. Epub 2015 Sep 3.

Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. **A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer.** N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601. Epub 2015 May 17.

Capítulo 95e

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1612-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Oliver C, Watson H **Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 5;1:CD002201. doi: 10.1002/14651858.CD002201.pub5.

Tai V, Leung W, Grey A, et al. **Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Capítulo 96e

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1612-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Oliver C, Watson H **Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 5;1:CD002201. doi: 10.1002/14651858.CD002201.pub5.

Tai V, Leung W, Grey A, et al. **Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Capítulo 97

Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. **Nutritional Support and Outcomes**

in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2016 Jan 1;176(1):43-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6587.

Isanaka S, Langendorf C, Berthe F, et al. **Routine Amoxicillin for Uncomplicated Severe Acute Malnutrition in Children.** N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):444-53. doi: 10.1056/NEJMoa1507024.

Kristjansson E, Francis DK, Liberato S, et al. **Food supplementation for improving the physical and psychosocial health of socio-economically disadvantaged children aged three months to five years.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 5;3:CD009924. doi: 10.1002/14651858.CD009924.pub2.

Strand TA, Taneja S, Kumar T, et al. **Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: a randomized controlled trial.** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):e918-26. doi: 10.1542/peds.2014-1848.

van der Kam S, Roll S, Swarthout T, et al. **Effect of Short-Term Supplementation with Ready-to-Use Therapeutic Food or Micronutrients for Children after Illness for Prevention of Malnutrition: A Randomised Controlled Trial in Uganda.** PLoS Med. 2016 Feb 9;13(2):e1001951. doi: 10.1371/journal.pmed.1001951. eCollection 2016 Feb.

Capítulo 98e

Abe SK, Balogun OO, Ota E, et al. **Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 18;2:CD010647.

Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. **Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2016 Jan 1;176(1):43-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6587.

Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, et al. **Interventions for Childhood Obesity in the First 1,000 Days A Systematic Review.** Am J Prev Med. 2016 Feb 8. pii: S0749-3797(15)00750-3. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.

Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. **Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 16;1:CD004920. doi: 10.1002/14651858.CD004920.pub3.

Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, et al. **Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge: The**

RECOVER Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):901-10. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0822.

Capítulo 99

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. **Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 1;6:CD011006. doi: 10.1002/14651858.CD011006.pub2.

Singh B, Disipio T, Peake J, et al. **Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Feb;97(2):302-315.e13. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.012. Epub 2015 Oct 9.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Yue J, Dong BR, Yang M, et al. **Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 7;1:CD008056. doi: 10.1002/14651858.CD008056.pub3.

Capítulo 100

Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. **Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10):1166-75. doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC.

Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. **Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial.** Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. Epub 2015 Dec 17.

Moss SM, Wale C, Smith R, et al. **Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years` follow-up: a randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1123-32. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00128-X. Epub 2015 Jul 20.

Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. **Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.** Ann Intern Med. 2016 Feb 16;164(4):256-67. doi: 10.7326/M15-0970. Epub 2016 Jan 12.

Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. **Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme.** Gut. 2015 Dec 9. pii: gutjnl-2015-310685. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310685.

Capítulo 101e

Bartlett JM, McConkey CC, Munro AF, et al. **Predicting Anthracycline Benefit: TOP2A and CEP17-Not Only but Also.** J Clin Oncol. 2015 May 20;33(15):1680-7. doi: 10.1200/JCO.2013.54.7869. Epub 2015 Apr 20.

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. **Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9. Epub 2015 Dec 5.

Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. **Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial.** Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1324-34. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6. Epub 2015 Sep 3.

Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. **Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer.** Eur Urol. 2015 Dec;68(6):959-67. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.009. Epub 2015 Aug 1.

Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. **A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer.** N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601. Epub 2015 May 17.

Capítulo 103e

Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, et al. **Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous**

metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Nurs. 2015 Dec;24(23-24):3638-46. doi: 10.1111/jocn.12984. Epub 2015 Sep 15.

Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. **Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1463-72. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00199-0. Epub 2015 Oct 18.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. **Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 1;6:CD011006. doi: 10.1002/14651858.CD011006.pub2.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 104

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, et al. **Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 7;9:CD009551. doi: 10.1002/14651858.CD009551.pub2.

Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. **Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD005341. doi: 10.1002/14651858.CD005341.pub3.

Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. **Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection.** Blood. 2015 Oct 29;126(18):2153-61. doi: 10.1182/blood-2015-05-645986. Epub 2015 Sep 2.

Yue J, Dong BR, Yang M, et al. **Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 7;1:CD008056. doi:

10.1002/14651858.CD008056.pub3.

Capítulo 105

Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. **A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention.** N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1618-26. doi: 10.1056/NEJMoa1506197.

Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. **Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction and Risk of Malignant Melanoma.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2449-55. doi: 10.1001/jama.2015.6604.

Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, et al. **Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden.** BMJ. 2016 Jan 28;352:i262. doi: 10.1136/bmj.i262.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. **Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31.

Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. **Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial.** J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1191-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6018. Epub 2015 Feb 23.

Capítulo 106

D`Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. **Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer.** N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):521-9. doi: 10.1056/NEJMoa1506007. Epub 2015 May 31.

Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. **Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1049-60. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00187-4. Epub 2015 Jul 20.

Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, et al. **Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 29;5:CD010276. doi:

10.1002/14651858.CD010276.pub2.

Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. **Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 May;16(5):583-94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70124-5. Epub 2015 Apr 16.

Magrini SM, Buglione M, Corvo R, et al. **Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial.** J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):427-35. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1671. Epub 2015 Dec 7.

Capítulo 107

de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. **Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Feb 1;191(3):285-91. doi: 10.1164/rccm.201407-1210OC.

Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. **Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10):1166-75. doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC.

Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. **Complications Following Therapeutic Bronchoscopy for Malignant Central Airway Obstruction: Results of the AQuIRE Registry.** Chest. 2015 Aug;148(2):450-71. doi: 10.1378/chest.14-1530.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. **A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer.** N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):243-51. doi: 10.1056/NEJMoa1504601. Epub 2015 May 17.

Capítulo 108

Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, et al. **Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials.** J Am Coll Cardiol. 2015

Dec 8;66(22):2498-505. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.070.

Moss SM, Wale C, Smith R, et al. **Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years` follow-up: a randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1123-32. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00128-X. Epub 2015 Jul 20.

Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. **Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review.** JAMA. 2015 Oct 20;314(15):1615-34. doi: 10.1001/jama.2015.13183.

Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. **Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.** Ann Intern Med. 2016 Feb 16;164(4):256-67. doi: 10.7326/M15-0970. Epub 2016 Jan 12.

Potter S, Browning D, Savovic J, et al. **Systematic review and critical appraisal of the impact of acellular dermal matrix use on the outcomes of implant-based breast reconstruction.** Br J Surg. 2015 Aug;102(9):1010-25. doi: 10.1002/bjs.9804. Epub 2015 Jun 24.

Capítulo 109

Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. **Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;7:CD005583. doi: 10.1002/14651858.CD005583.pub2.

Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. **Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Jan 25. pii: S1470-2045(15)00553-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.

Hironaka S, Sugimoto N, Yamaguchi K, et al. **S-1 plus leucovorin versus S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial.** Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):99-108. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00410-6. Epub 2015 Nov 28.

Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. **Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Surg. 2016 Feb;263(2):251-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001438.

Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. **A large randomised controlled intervention trial**

to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. Gut. 2016 Jan;65(1):9-18. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309197. Epub 2015 May 18.

Capítulo 110

Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. **Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer.** J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4188-93. doi: 10.1200/JCO.2015.62.2035. Epub 2015 Nov 2.

Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. **Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme.** Gut. 2015 Dec 9. pii: gutjnl-2015-310685. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310685.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Senore C, Inadomi J, Segnan N, et al. **Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review.** Gut. 2015 Jul;64(7):1158-77. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308081. Epub 2015 Apr 8.

Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, et al. **Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1662. doi: 10.1136/bmj.h1662.

Capítulo 111

Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. **Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1344-54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9. Epub 2015 Sep 8.

Lin XJ, Chong Y, Guo ZW, et al. **A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study.** Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):804-15. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00048-0. Epub 2015 Jun 15.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous**

thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Yang P, Qiu J, Li J, et al. **Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas.** Ann Surg. 2016 Apr;263(4):778-86. doi: 10.1097/SLA.0000000000001339.

Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. **Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):859-70. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9. Epub 2015 Jun 18.

Capítulo 112

Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. **Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study.** BMJ. 2016 Feb 17;352:i581. doi: 10.1136/bmj.i581.

Bai X, Zhang Q, Gao S, et al. **Duct-to-Mucosa vs Invagination for Pancreaticojejunostomy after Pancreaticoduodenectomy: A Prospective, Randomized Controlled Trial from a Single Surgeon.** J Am Coll Surg. 2016 Jan;222(1):10-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.003. Epub 2015 Oct 21.

Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. **Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 16;2:CD006053. doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub6.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. **Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial.** Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):545-57. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1. Epub 2015 Nov 29.

Capítulo 113

Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. **Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.** N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Gill SK, O`Brien L, Einarson TR, et al. **The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis.** Am J Gastroenterol. 2009 Jun;104(6):1541-5; quiz 1540, 1546. doi: 10.1038/ajg.2009.122. Epub 2009 Apr 28.

Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. **New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer.** Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1824-30. doi: 10.1038/ajg.2014.318. Epub 2014 Oct 7.

Probst P, Huttner FJ, Klaiber U, et al. **Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 6;11:CD008688. doi: 10.1002/14651858.CD008688.pub2.

Wani S, Mullady D, Early DS, et al. **The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial.** Am J Gastroenterol. 2015 Oct;110(10):1429-39. doi: 10.1038/ajg.2015.262. Epub 2015 Sep 8.

Capítulo 114

Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, et al. **Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial.** Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1042-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.043. Epub 2014 Dec 8.

Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. **Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Dec 15;163(12):922-31. doi: 10.7326/M15-0997. Epub 2015 Dec 15.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. **Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.** N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous**

thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Yuh B, Wilson T, Bochner B, et al. **Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy.** Eur Urol. 2015 Mar;67(3):402-22. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.008. Epub 2015 Jan 2.

Capítulo 115

Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, et al. **Survivorship and improving quality of life in men with prostate cancer.** Eur Urol. 2015 Sep;68(3):374-83. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.023. Epub 2015 May 1.

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. **A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score.**Eur Urol. 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.

Gacci M, Andersson KE, Chapple C, et al. **Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia.** Eur Urol. 2016 Jan 21. pii: S0302-2838(16)00006-3. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.048.

Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Oct;19(87):i-xxxi, 1-191. doi: 10.3310/hta19870.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Capítulo 116

Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. **TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis.** J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1561. Epub 2010 Mar 1.

Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. **Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase**

3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2014 Dec;15(13):1442-50. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70490-5. Epub 2014 Nov 13.

Huddart RA, Gabe R, Cafferty FH, et al. **A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604).** Eur Urol. 2015 Mar;67(3):534-43. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.034. Epub 2014 Jul 4.

Korkola JE, Houldsworth J, Feldman DR, et al. **Identification and validation of a gene expression signature that predicts outcome in adult men with germ cell tumors.** J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5240-7. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0386. Epub 2009 Sep 21.

Lauritsen J, Kier MG, Mortensen MS, et al. **Germ Cell Cancer and Multiple Relapses: Toxicity and Survival.** J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3116-23. doi: 10.1200/JCO.2014.60.1310. Epub 2015 Aug 3.

Capítulo 117

Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. **Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial.** Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. Epub 2015 Dec 17.

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. **Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.** Lancet. 2015 Jul 18;386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6. Epub 2015 May 19.

Orbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. **Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens.** BJOG. 2015 Dec 2. doi: 10.1111/1471-0528.13763.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Wang J, Andrae B, Sundstrom K, et al. **Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study.** BMJ. 2016 Feb 11;352:i276. doi: 10.1136/bmj.i276.

Capítulo 118

Cortes J, Dieras V, Ro J, et al. **Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator`s choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial.** Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1700-10. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00373-3. Epub 2015 Nov 17.

Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. **Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005.** J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4093-8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6490. Epub 2015 Nov 2.

Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. **International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme.** J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4145-50. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6606. Epub 2015 Sep 21.

Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG **Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD009229. doi: 10.1002/14651858.CD009229.pub2.

Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. **Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2535-43. doi: 10.1001/jama.2015.16669.

Capítulo 119e

Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. **Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1463-72. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00199-0. Epub 2015 Oct 18.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. **Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial.** J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):786-93. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734. Epub 2015 Sep 14.

Fallon M, Hoskin PJ, Colvin LA, et al. **Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction With Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced**

Bone Pain. J Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):550-6. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8221. Epub 2015 Dec 7.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. **Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma.** N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428. Epub 2015 Apr 20.

Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al. **Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.** Lancet. 2016 Feb 10. pii: S0140-6736(15)01283-0. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0.

Capítulo 120e

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. **Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma.** N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966. Epub 2012 May 2.

Wang M, Bunger CE, Li H, et al. **Predictive value of Tokuhashi scoring systems in spinal metastases, focusing on various primary tumor groups: evaluation of 448 patients in the Aarhus spinal metastases database.** Spine (Phila Pa 1976). 2012 Apr 1;37(7):573-82. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822bd6b0.

Capítulo 121

Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, et al. **Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 20;11:CD011015. doi: 10.1002/14651858.CD011015.pub2.

Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S **Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982.pub5.

Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, et al. **Thrombocytopenia in Staphylococcus aureus bacteremia: risk factors and prognostic importance.** Mayo Clin Proc. 2011 May;86(5):389-96. doi: 10.4065/mcp.2010.0705.

Niel-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ **Should in-line filters be used in peripheral intravenous catheters to prevent infusion-related phlebitis? A systematic review of randomized controlled trials.** Anesth Analg. 2010 Jun 1;110(6):1624-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181da8342. Epub 2010 Apr 30.

Zheng GH, Yang L, Chen HY, et al. **Aloe vera for prevention and treatment of infusion phlebitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 4;6:CD009162. doi: 10.1002/14651858.CD009162.pub2.

Capítulo 124e

Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, et al. **First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD007102. doi: 10.1002/14651858.CD007102.pub3.

Deng L, Zhang J, Wu T, et al. **Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD005196. doi: 10.1002/14651858.CD005196.pub4.

Fu J, Fang F, Xie L, et al. **Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD007289. doi: 10.1002/14651858.CD007289.pub2.

Mhyre JM, Bateman BT, Leffert LR **Influence of patient comorbidities on the risk of near-miss maternal morbidity or mortality.**Anesthesiology. 2011 Nov;115(5):963-72. doi: 10.1097/ALN.0b013e318233042d.

Capítulo 125

Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. **Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain.** J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):436-42. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0733. Epub 2015 Dec 7.

Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. **Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1463-72. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00199-0. Epub 2015 Oct 18.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. **Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 1;6:CD011006. doi: 10.1002/14651858.CD011006.pub2.

Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. **Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus.** Thromb Haemost. 2015 Dec 17;115(5).

Capítulo 126

Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, et al. **Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2015 Apr 21;162(8):566-76. doi: 10.7326/M14-2932.

Collister D, Komenda P, Hiebert B, et al. **The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2016 Feb 16. doi: 10.7326/M15-1839.

McDonagh MS, Blazina I, Dana T, et al. **Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review.**Pediatrics. 2015 Apr;135(4):723-33. doi: 10.1542/peds.2014-3979.

Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al. **Intermittent oral iron supplementation during pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 19;10:CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.

Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. **Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products.** JAMA. 2015 Nov 17;314(19):2062-8. doi: 10.1001/jama.2015.15572.

Capítulo 127

Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, et al. **Treatment for osteoporosis in people with ss-thalassaemia.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 10;3:CD010429.

Brousseau DC, Scott JP, Badaki-Makun O, et al. **A multicenter randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children.** Blood. 2015 Oct 1;126(14):1651-7. doi: 10.1182/blood-2015-05-647107. Epub 2015 Jul 31.

Malinowski AK, Shehata N, D`Souza R, et al. **Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis.** Blood. 2015 Nov 19;126(21):2424-35; quiz 2437. doi: 10.1182/blood-2015-06-649319. Epub 2015 Aug 24.

Schatz J, Schlenz AM, McClellan CB, et al. **Changes in coping, pain, and activity after cognitive-behavioral training: a randomized clinical trial for pediatric sickle cell disease using smartphones.** Clin J Pain. 2015 Jun;31(6):536-47. doi: 10.1097/AJP.0000000000000183.

Uttley L, Scope A, Stevenson M, et al. **Systematic review and economic modelling of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of art therapy among people with non-psychotic mental health disorders.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(18):1-120, v-vi. doi: 10.3310/hta19180.

Capítulo 128

Clarke R, Sherliker P, Hin H, et al. **Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin.** Clin Chem. 2007 May;53(5):963-70. Epub 2007 Mar 15.

den Elzen WP, Westendorp RG, Frolich M, et al. **Vitamin B12 and folate and the risk of anemia in old age: the Leiden 85-Plus Study.** Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2238-44. doi: 10.1001/archinte.168.20.2238.

den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, et al. **Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study.** CMAJ. 2009 Aug 4;181(3-4):151-7. doi: 10.1503/cmaj.090040. Epub 2009 Jul 27.

Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. **Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency.** Am J Gastroenterol. 2009 Aug;104(8):2071-9. doi: 10.1038/ajg.2009.231. Epub 2009 Jun 2.

Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, et al. **Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes.**Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD006896. doi: 10.1002/14651858.CD006896.pub2.

Capítulo 129

Brok J, Gluud LL, Gluud C **Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD005527. doi: 10.1002/14651858.CD005527.pub2.

Marti-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, et al. **Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;10:CD010340. doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.

Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al. **Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials.** Am J Kidney Dis. 2009 Feb;53(2):259-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038. Epub 2008 Oct 31.

Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. **Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.**Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003595. doi: 10.1002/14651858.CD003595.pub2.

Yoo YC, Shim JK, Kim JC, et al. **Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery.** Anesthesiology. 2011 Nov;115(5):929-37. doi: 10.1097/ALN.0b013e318232004b.

Capítulo 130

Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al. **Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study.** J Clin Oncol. 2015 Jul 10;33(20):2288-95. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6652. Epub 2015 Jun 1.

Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, et al. **Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 16;2:CD009310. doi: 10.1002/14651858.CD009310.pub2.

Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, et al. **Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients.** Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD007394. doi: 10.1002/14651858.CD007394.

Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. **Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.** N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):430-8. doi: 10.1056/NEJMoa1103975.

Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. **Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):164-73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3. Epub 2015 Dec 24.

Capítulo 131

Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. **Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 20;4:CD010189. doi: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.

Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al. **Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study.** J Clin Oncol. 2015 Jul 10;33(20):2288-95. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6652. Epub 2015 Jun 1.

Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I **Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 10;4:CD010298. doi: 10.1002/14651858.CD010298.pub2.

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. **Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous**

thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. **Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera.** N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002.

Capítulo 132

Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. **Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X. Epub 2015 Sep 14.

Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, et al. **A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9:CD010981. doi: 10.1002/14651858.CD010981.pub2.

Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I **Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 24;6:CD008562. doi: 10.1002/14651858.CD008562.pub3.

Rollig C, Serve H, Huttmann A, et al. **Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1691-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00362-9. Epub 2015 Nov 6.

Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. **Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):164-73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3. Epub 2015 Dec 24.

Capítulo 133

Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. **Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia.** J Clin Oncol. 2011 Apr 20;29(12):1634-42. doi:

10.1200/JCO.2010.32.0598. Epub 2011 Mar 21.

Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, et al. **Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV.** J Clin Oncol. 2014 Feb 10;32(5):415-23. doi: 10.1200/JCO.2013.49.9020. Epub 2013 Dec 2.

Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I **Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 24;6:CD008562. doi: 10.1002/14651858.CD008562.pub3.

Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S, et al. **One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers.** N Engl J Med. 2014 Oct 30;371(18):1685-94. doi: 10.1056/NEJMoa1405584.

Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. **Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):164-73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3. Epub 2015 Dec 24.

Capítulo 134

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. **Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.** Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9. Epub 2015 Dec 5.

Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, et al. **A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9:CD010981. doi: 10.1002/14651858.CD010981.pub2.

Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al. **Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL.** Blood. 2015 Oct 15;126(16):1893-901. doi: 10.1182/blood-2015-03-632430. Epub 2015 Jul 31.

Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. **Intravenous pegylated asparaginase**

versus intramuscular native Escherichia colil-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1677-90. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00363-0. Epub 2015 Nov 6.

Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. **Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):57-66. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00447-7. Epub 2015 Dec 5.

Capítulo 135e

Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. **Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study).** J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1863-9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9630. Epub 2010 Mar 8.

Capítulo 136

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. **Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study.** Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7. Epub 2015 Dec 5.

Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. **Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial.** Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1617-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7. Epub 2015 Nov 17.

Hartmann T, Hubel K, Monsef I, et al. **Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 20;10:CD010615. doi: 10.1002/14651858.CD010615.pub2.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. **Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.** N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi:

10.1056/NEJMoa1505654. Epub 2015 Jun 2.

Mateos MV, Martinez-Lopez J, Hernandez MT, et al. **Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM.** Blood. 2016 Jan 28;127(4):420-5. doi: 10.1182/blood-2015-08-666537. Epub 2015 Oct 23.

Capítulo 137

Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. **Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever.**Ann Rheum Dis. 2015 Apr;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844. Epub 2015 Jan 27.

Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, et al. **Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Feb;83(2):152-8. doi: 10.1136/jnnp-2011-301299.

Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. **Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review.** Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.

Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.** Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.

Wu B, Xu T, Li Y, et al. **Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 20;3:CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub2.

Capítulo 138e

Abdelsattar ZM, Hendren S, Wong SL, et al. **Variation in Transfusion Practices and the Effect on Outcomes After Noncardiac Surgery.** Ann Surg. 2015 Jul;262(1):1-6. doi: 10.1097/SLA.0000000000001264.

Brunskill SJ, Wilkinson KL, Doree C, et al. **Transfusion of fresher versus older red blood cells for all conditions.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 12;5:CD010801. doi: 10.1002/14651858.CD010801.pub2.

Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. **Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with**

meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ. 2015 Mar 24;350:h1354. doi: 10.1136/bmj.h1354.

Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, et al. **Age of transfused blood in critically ill adults.** N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1410-8. doi: 10.1056/NEJMoa1500704. Epub 2015 Mar 17.

Marti-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Pena-Gonzalez BS **Prolonged storage of packed red blood cells for blood transfusion.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;7:CD009330. doi: 10.1002/14651858.CD009330.pub2.

Capítulo 139e

Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. **Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 1;191(11):1242-9. doi: 10.1164/rccm.201410-1818OC.

Choudry F, Hamshere S, Saunders N, et al. **A randomized double-blind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI clinical trialdagger.** Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):256-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehv493. Epub 2015 Sep 23.

Fisher SA, Zhang H, Doree C, et al. **Stem cell treatment for acute myocardial infarction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9:CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4.

Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. **Autologous Hematopoetic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2524-34. doi: 10.1001/jama.2015.16700.

Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. **Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial.** Circulation. 2015 Mar 10;131(10):851-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913. Epub 2015 Jan 7.

Capítulo 140

Hollis RH, Graham LA, Lazenby JP, et al. **A Role for the Early Warning Score in Early Identification of Critical Postoperative Complications.**Ann Surg. 2015 Dec 16.

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. **Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.

Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. **Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis.** Thromb Haemost. 2016 Jan 14;115(5).

Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. **High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial.** Blood. 2016 Jan 21;127(3):296-302. doi: 10.1182/blood-2015-07-659656. Epub 2015 Oct 19.

Whiting P, Al M, Westwood M, et al. **Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2015 Jul;19(58):1-228, v-vi. doi: 10.3310/hta19580.

Capítulo 141

Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. **Antithrombin III for critically ill patients.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 8;2:CD005370. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.

Ray S, Ray A **Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders.**Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 26;11:CD010338. doi: 10.1002/14651858.CD010338.pub2.

Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. **Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus.** Thromb Haemost. 2015 Dec 17;115(5).

Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. **Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials.** J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3):518-30. doi: 10.1111/jth.13230. Epub 2016 Feb 1.

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. **The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis.** Crit Care Med. 2015 Mar;43(3):511-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000763.

Capítulo 142

Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, et al. **Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis.** Am J Med. 2016 Apr;129(4):447.e1-447.e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.031. Epub 2015 Dec 31.

Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2015 Aug;101(15):1204-11. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489. Epub 2015 Jun 2.

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. **Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism.** N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):697-704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623. Epub 2015 Jun 22.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. **Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2012-20. doi: 10.1111/jth.13139. Epub 2015 Oct 5.

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. **Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.** Circulation. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20.

Capítulo 143

Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. **Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study.** BMJ. 2015 Apr 24;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.

Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2015 Aug;101(15):1204-11. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489. Epub 2015 Jun 2.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. **Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2012-20. doi: 10.1111/jth.13139. Epub 2015 Oct 5.

Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. **Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The**

Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Thromb Haemost. 2016 Feb 4;115(5).

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. **Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.** Circulation. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20.

Capítulo 144

Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, et al. **Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study.** BMJ. 2016 Feb 26;352:i843. doi: 10.1136/bmj.i843.

Khalil D, Boktor M, Mortensen EM, et al. **Comparison of frequency of inflammatory bowel disease and noninfectious gastroenteritis among statin users versus nonusers.** Am J Cardiol. 2015 May 15;115(10):1396-401. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.035. Epub 2015 Feb 18.

Ludvigsson JF, Strom P, Lundholm C, et al. **Maternal vaccination against H1N1 influenza and offspring mortality: population based cohort study and sibling design.** BMJ. 2015 Nov 16;351:h5585. doi: 10.1136/bmj.h5585.

Tartof SY, Qian L, Rieg GK, et al. **Safety of Seasonal Influenza Vaccination in Hospitalized Surgical Patients: A Cohort Study.** Ann Intern Med. 2016 Mar 15. doi: 10.7326/M15-1667.

Vannappagari V, Koram N, Albano J, et al. **Association between in utero zidovudine exposure and nondefect adverse birth outcomes: analysis of prospectively collected data from the Antiretroviral Pregnancy Registry.** BJOG. 2015 Aug 12. doi: 10.1111/1471-0528.13542.

Capítulo 147

Chiappini E, Sollai S, Longhi R, et al. **Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings.** J Clin Nurs. 2011 May;20(9-10):1311-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x.

Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, et al. **Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures?** JAMA. 2012 Aug 1;308(5):502-11. doi: 10.1001/jama.2012.8262.

Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. **Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA).** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):e985-93. doi: 10.1542/peds.2014-1946.

Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. **Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants.**JAMA Pediatr. 2016 Jan 1;170(1):62-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3210.

Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, et al. **Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study.** BMJ. 2013 Apr 2;346:f1706. doi: 10.1136/bmj.f1706.

Capítulo 148

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. **Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.** N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.

Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, et al. **Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 3;3:CD008858.

Ludvigsson JF, Strom P, Lundholm C, et al. **Maternal vaccination against H1N1 influenza and offspring mortality: population based cohort study and sibling design.** BMJ. 2015 Nov 16;351:h5585. doi: 10.1136/bmj.h5585.

Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY **Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 24;3:CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.pub2.

Capítulo 149

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. **Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial.** Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6. Epub 2014 Jul 10.

Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. **Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.** N Engl J Med. 2015

Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223. Epub 2015 Jul 27.

Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, et al. **Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Prevention of Malaria in Pregnancy.** N Engl J Med. 2016 Mar 10;374(10):928-39. doi: 10.1056/NEJMoa1509150.

Neuberger A, Okebe J, Yahav D, et al. **Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 27;2:CD006589.

Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, et al. **Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 10;10:CD000169. doi: 10.1002/14651858.CD000169.pub3.

Capítulo 153

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. **Corticosteroids for treating sepsis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 3;12:CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub3.

Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. **Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration.** Thorax. 2015 Jun;70(6):551-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744. Epub 2015 Mar 17.

Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K **Azithromycin for acute lower respiratory tract infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 8;3:CD001954. doi: 10.1002/14651858.CD001954.pub4.

Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. **Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Oct 6;163(7):519-28. doi: 10.7326/M15-0715.

Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. **Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2015 Nov;19(96):v-xxv, 1-236. doi: 10.3310/hta19960.

Capítulo 154

Chen HJ, Yu YH, Tu CY, et al. **Ultrasound in peripheral pulmonary air-fluid lesions.**

Color Doppler imaging as an aid in differentiating empyema and abscess. Chest. 2009 Jun;135(6):1426-32. doi: 10.1378/chest.08-2188. Epub 2009 Mar 2.

Capítulo 155

Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. **Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2016 Feb 11. pii: heartjnl-2015-308589. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308589.

Chu VH, Park LP, Athan E, et al. **Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis.** Circulation. 2015 Jan 13;131(2):131-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461. Epub 2014 Dec 5.

Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H **Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 28;5:CD003176. doi: 10.1002/14651858.CD003176.pub3.

Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, et al. **Usefulness of New-Onset Atrial Fibrillation, as a Strong Predictor of Heart Failure and Death in Patients With Native Left-Sided Infective Endocarditis.** Am J Cardiol. 2016 Feb 1;117(3):427-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.012. Epub 2015 Nov 18.

Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. **Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis.** N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2466-73. doi: 10.1056/NEJMoa1112843.

Capítulo 156

Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. **Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections.**

N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa1403789.

Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. **Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess.** N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):823-32. doi: 10.1056/NEJMoa1507476.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.**

Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Williams JM, Greenslade JH, Chu K, et al. **Severity Scores in Emergency Department Patients With Presumed Infection: A Prospective Validation Study.** Crit Care Med. 2016 Mar;44(3):539-47. doi: 10.1097/CCM.0000000000001427.

Yue J, Dong BR, Yang M, et al. **Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 7;1:CD008056. doi: 10.1002/14651858.CD008056.pub3.

Capítulo 157

Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, et al. **Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas.**Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e695-701. doi: 10.1542/peds.2012-2531. Epub 2013 Feb 18.

Lim SY, Lu N, Choi HK **Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study.** Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2095-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev236. Epub 2015 Jul 12.

Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, et al. **Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis.** Acad Emerg Med. 2011 Aug;18(8):781-96. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01121.x.

Lim SY, Lu N, Choi HK **Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study.** Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2095-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev236. Epub 2015 Jul 12.

McGee S, Hirschmann J **Use of corticosteroids in treating infectious diseases.** Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.

Capítulo 158

Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. **Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial.** Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):875-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61233-2. Epub 2014 Nov 5.

Conterno LO, Turchi MD **Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 6;9:CD004439. doi: 10.1002/14651858.CD004439.pub3.

Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M **Haematogenous acute and subacute**

paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2012 May;94(5):584-95. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28523.

Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E **Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial.** Diabetes Care. 2014;37(3):789-95. doi: 10.2337/dc13-1526. Epub 2013 Oct 15.

Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. **Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study.** Diabetes Care. 2015 Feb;38(2):302-7. doi: 10.2337/dc14-1514. Epub 2014 Nov 20.

Capítulo 159

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. **Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 7;1:CD003344. doi: 10.1002/14651858.CD003344.pub3.

Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. **The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** Am J Gastroenterol. 2013 Sep;108(9):1473-9. doi: 10.1038/ajg.2013.204. Epub 2013 Jul 23.

Vennix S, Musters GD, Mulder IM, et al. **Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial.** Lancet. 2015 Sep 26;386(10000):1269-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61168-0. Epub 2015 Jul 22.

Wiggins KJ, Johnson DW, Craig JC, et al. **Treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a systematic review of randomized controlled trials.** Am J Kidney Dis. 2007 Dec;50(6):967-88.

Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, et al. **Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results?** JAMA. 2008 Mar 12;299(10):1166-78. doi: 10.1001/jama.299.10.1166.

Capítulo 160

Clasen TF, Alexander KT, Sinclair D, et al. **Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 20;10:CD004794.

doi: 10.1002/14651858.CD004794.pub3.

Ejemot-Nwadiaro RI, Ehiri JE, Arikpo D, et al. **Hand washing promotion for preventing diarrhoea.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 3;9:CD004265. doi: 10.1002/14651858.CD004265.pub3.

Gordon M, Akobeng A **Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses.** Arch Dis Child. 2016 Mar;101(3):234-40. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676. Epub 2015 Dec 29.

Polyak CS, Yuhas K, Singa B, et al. **Cotrimoxazole Prophylaxis Discontinuation among Antiretroviral-Treated HIV-1-Infected Adults in Kenya: A Randomized Non-inferiority Trial.** PLoS Med. 2016 Jan 5;13(1):e1001934. doi: 10.1371/journal.pmed.1001934. eCollection 2016 Jan.

van der Kam S, Salse-Ubach N, Roll S, et al. **Effect of Short-Term Supplementation with Ready-to-Use Therapeutic Food or Micronutrients for Children after Illness for Prevention of Malnutrition: A Randomised Controlled Trial in Nigeria.** PLoS Med. 2016 Feb 9;13(2):e1001952. doi: 10.1371/journal.pmed.1001952. eCollection 2016 Feb.

Capítulo 161

Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. **Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review.** Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9):630-8. doi: 10.7326/M14-2693.

Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. **Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children.**Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.

Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. **Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Jan 12;315(2):142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098.

MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR **Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit.** JAMA Intern Med. 2014 Apr;174(4):564-74. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14673.

Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. **Chlorhexidine bathing and health care-**

associated infections: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):369-78. doi: 10.1001/jama.2014.18400.

Capítulo 162

Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, et al. **Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial.**Am J Obstet Gynecol. 2015 Aug;213(2):194.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.003. Epub 2015 Apr 13.

Imamura M, Williams K, Wells M, et al. **Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 2;12:CD003505. doi: 10.1002/14651858.CD003505.pub5.

Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, et al. **Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 26;7:CD009279. doi: 10.1002/14651858.CD009279.pub3.

Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. **Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2015 Nov;19(96):v-xxv, 1-236. doi: 10.3310/hta19960.

Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, et al. **Antibiotics for asymptomatic bacteriuria.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 8;4:CD009534.

Capítulo 163

Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, et al. **Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection.** N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):530-9. doi: 10.1056/NEJMoa1410649.

Balkus JE, Manhart LE, Lee J, et al. **Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections.** J Infect Dis. 2016 Feb 4. pii: jiw043.

Champaneria R, Shah L, Moss J, et al. **The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness.** Health Technol Assess. 2016 Jan;20(5):1-108. doi: 10.3310/hta20050.

Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. **A 9-valent HPV vaccine against infection**

and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.

McClelland RS, Balkus JE, Lee J, et al. **Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women.** J Infect Dis. 2015 Jun 15;211(12):1875-82. doi: 10.1093/infdis/jiu818. Epub 2014 Dec 19.

Capítulo 164

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. **Corticosteroids for acute bacterial meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;9:CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.

Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. **Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants.**JAMA Pediatr. 2016 Jan 1;170(1):62-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3210.

Ratilal BO, Costa J, Pappamikail L, et al. **Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 28;4:CD004884. doi: 10.1002/14651858.CD004884.pub4.

Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, et al. **Oral amoxicillin compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with fast breathing when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial.** Lancet. 2015 May 2;385(9979):1758-66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62285-6. Epub 2015 Apr 1.

Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, et al. **Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial.** Lancet. 2015 May 2;385(9979):1767-76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62284-4. Epub 2015 Apr 1.

Capítulo 166e

Barajas-Nava LA, Lopez-Alcalde J, Roque i Figuls M, et al. **Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD008738. doi: 10.1002/14651858.CD008738.pub2.

Klein MB, Goverman J, Hayden DL, et al. **Benchmarking outcomes in the critically injured burn patient.** Ann Surg. 2014 May;259(5):833-41. doi:

10.1097/SLA.0000000000000438.

Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, et al. **Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome.** Ann Surg. 2014 Feb;259(2):381-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c4d04.

Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, et al. **Topical silver for preventing wound infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD006478. doi: 10.1002/14651858.CD006478.pub2.

Tan HB, Danilla S, Murray A, et al. **Immunonutrition as an adjuvant therapy for burns.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD007174. doi: 10.1002/14651858.CD007174.pub2. Epub 2014 Dec 23.

Capítulo 167e

Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, et al. **Ketamine-propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial.** Ann Emerg Med. 2012 Jun;59(6):504-12.e1-2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.017. Epub 2012 Mar 7.

Gethin G, Cowman S, Kolbach DN **Debridement for venous leg ulcers.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 14;9:CD008599. doi: 10.1002/14651858.CD008599.pub2.

Guo C, Deng H, Yang J **Effect of virtual reality distraction on pain among patients with hand injury undergoing dressing change.** J Clin Nurs. 2015 Jan;24(1-2):115-20. doi: 10.1111/jocn.12626. Epub 2014 Jun 4.

Guo C, Deng H, Yang J **Effect of virtual reality distraction on pain among patients with hand injury undergoing dressing change.** J Clin Nurs. 2015 Jan;24(1-2):115-20. doi: 10.1111/jocn.12626. Epub 2014 Jun 4.

Yan JW, McLeod SL, Iansavitchene A **Ketamine-Propofol Versus Propofol Alone for Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis.** Acad Emerg Med. 2015 Sep;22(9):1003-13. doi: 10.1111/acem.12737. Epub 2015 Aug 20.

Capítulo 168

Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, et al. **Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial.**Am J Obstet Gynecol. 2015

Aug;213(2):194.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.003. Epub 2015 Apr 13.

Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. **Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections.** N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa1403789.

Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, et al. **Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial.** Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2069-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00244-5. Epub 2015 Sep 18.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. **Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 24;8:CD007577. doi: 10.1002/14651858.CD007577.pub3.

Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. **Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess.** N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):823-32. doi: 10.1056/NEJMoa1507476.

Capítulo 169

Almeida RA, Hasimoto CN, Kim A, et al. **Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 5;12:CD010164. doi: 10.1002/14651858.CD010164.pub2.

Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. **Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 1;191(11):1242-9. doi: 10.1164/rccm.201410-1818OC.

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, et al. **Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 7;9:CD009551. doi: 10.1002/14651858.CD009551.pub2.

Snyder LD, Chan C, Kwon D, et al. **Polyfunctional T-Cell Signatures to Predict Protection from Cytomegalovirus after Lung Transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 1;193(1):78-85. doi: 10.1164/rccm.201504-0733OC.

Capítulo 170

Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. **Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections.** N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa1403789.

Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. **Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2340-8. doi: 10.1001/jama.2015.6154.

Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. **Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults.** CMAJ. 2016 Feb 22. pii: cmaj.150901.

Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. **Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2015 Nov;19(96):v-xxv, 1-236. doi: 10.3310/hta19960.

Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. **Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study.** BMJ. 2016 Jan 14;352:h6926. doi: 10.1136/bmj.h6926.

Capítulo 171

Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. **Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.** N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. **Corticosteroids for acute bacterial meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;9:CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. **Corticosteroids for acute bacterial meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 4;6:CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub4.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. **The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis.** Ann Rheum

Dis. 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191. Epub 2015 Mar 20.

Capítulo 172

Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. **Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections.** N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa1403789.

Paul M, Bishara J, Yahav D, et al. **Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by meticillin resistant Staphylococcus aureus: randomised controlled trial.** BMJ. 2015 May 14;350:h2219. doi: 10.1136/bmj.h2219.

Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. **Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess.** N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):823-32. doi: 10.1056/NEJMoa1507476.

Walkey AJ, O`Donnell MR, Wiener RS **Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Chest. 2011 May;139(5):1148-55. doi: 10.1378/chest.10-1556. Epub 2010 Sep 23.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Capítulo 173

Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H **Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 28;5:CD003176. doi: 10.1002/14651858.CD003176.pub3.

Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. **Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub2.

Ohlsson A, Shah VS, Stade BC **Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection.**Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 14;12:CD003520. doi: 10.1002/14651858.CD003520.pub3.

van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. **Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Capítulo 174

Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. **Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial.** JAMA. 2013 Oct 16;310(15):1571-80.

Capítulo 175

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

McGirr A, Fisman DN **Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):331-43. doi: 10.1542/peds.2014-1729. Epub 2015 Jan 5.

O`Leary ST, Lee M, Lockhart S, et al. **Effectiveness and Cost of Bidirectional Text Messaging for Adolescent Vaccines and Well Care.**Pediatrics. 2015 Nov;136(5):e1220-7. doi: 10.1542/peds.2015-1089. Epub 2015 Oct 5.

Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. **Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations.** JAMA. 2015 Oct 20;314(15):1581-7. doi: 10.1001/jama.2015.12790.

Capítulo 177

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720.

doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Demicheli V, Barale A, Rivetti A **Vaccines for women for preventing neonatal tetanus.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD002959. doi: 10.1002/14651858.CD002959.pub4.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

O`Leary ST, Lee M, Lockhart S, et al. **Effectiveness and Cost of Bidirectional Text Messaging for Adolescent Vaccines and Well Care.**Pediatrics. 2015 Nov;136(5):e1220-7. doi: 10.1542/peds.2015-1089. Epub 2015 Oct 5.

Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. **Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations.** JAMA. 2015 Oct 20;314(15):1581-7. doi: 10.1001/jama.2015.12790.

Capítulo 178

Chalk CH, Benstead TJ, Keezer M **Medical treatment for botulism.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 20;2:CD008123. doi: 10.1002/14651858.CD008123.pub3.

Capítulo 179

Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. **Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review.** Ann Intern Med. 2015 May 5;162(9):630-8. doi: 10.7326/M14-2693.

Jull AB, Cullum N, Dumville JC, et al. **Honey as a topical treatment for wounds.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 6;3:CD005083. doi: 10.1002/14651858.CD005083.pub4.

Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. **Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Jan 12;315(2):142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098.

Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. **Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial.** JAMA. 2015 Jan 27;313(4):369-

78. doi: 10.1001/jama.2014.18400.

Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. **Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial.** Circulation. 2015 Mar 10;131(10):851-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913. Epub 2015 Jan 7.

Capítulo 180

Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. **Mortality after fluid bolus in African children with severe infection.** N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2483-95. doi: 10.1056/NEJMoa1101549. Epub 2011 May 26.

O`Leary ST, Lee M, Lockhart S, et al. **Effectiveness and Cost of Bidirectional Text Messaging for Adolescent Vaccines and Well Care.**Pediatrics. 2015 Nov;136(5):e1220-7. doi: 10.1542/peds.2015-1089. Epub 2015 Oct 5.

Pace D, Khatami A, McKenna J, et al. **Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomised controlled trial.** BMJ. 2015 Apr 1;350:h1554. doi: 10.1136/bmj.h1554.

Santolaya ME, O`Ryan ML, Valenzuela MT, et al. **Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study.** Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):617-24. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61713-3. Epub 2012 Jan 18.

Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. **Antibiotics for preventing meningococcal infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 25;10:CD004785. doi: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.

Capítulo 181

Balkus JE, Manhart LE, Lee J, et al. **Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections.** J Infect Dis. 2016 Feb 4. pii: jiw043.

Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. **Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV.** Cochrane Database Syst Rev. 2013

Oct 3;10:CD002843. doi: 10.1002/14651858.CD002843.pub2.

Guimaraes EM, Guimaraes MD, Vieira MA, et al. **Lack of utility of risk score and gynecological examination for screening for sexually transmitted infections in sexually active adolescents.** BMC Med. 2009 Mar 11;7:8. doi: 10.1186/1741-7015-7-8.

Pitpitan EV, Strathdee SA, Semple SJ, et al. **Buffering Syndemic Effects in a Sexual Risk-Reduction Intervention for Male Clients of Female Sex Workers: Results From a Randomized Controlled Trial.** Am J Public Health. 2015 Sep;105(9):1866-71. doi: 10.2105/AJPH.2014.302366. Epub 2015 Feb 25.

Zakher B, Cantor AG, Pappas M, et al. **Screening for gonorrhea and Chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2014 Dec 16;161(12):884-93. doi: 10.7326/M14-1022.

Capítulo 182

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. **Corticosteroids for acute bacterial meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;9:CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.

Lassi ZS, Das JK, Haider SW, et al. **Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age.**Arch Dis Child. 2014 Jul;99(7):687-93. Epub 2014 Jan 15.

Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. **Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough.**Thorax. 2012 Aug;67(8):689-93. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506. Epub 2012 May 24.

Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. **5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study.** Lancet. 2011 May 28;377(9780):1837-45. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60580-1.

Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, et al. **Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;6:CD009982. doi: 10.1002/14651858.CD009982.pub2.

Capítulo 183e

Lassi ZS, Das JK, Haider SW, et al. **Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age.**Arch Dis Child. 2014 Jul;99(7):687-93. Epub 2014 Jan 15.

Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. **Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough.**Thorax. 2012 Aug;67(8):689-93. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506. Epub 2012 May 24.

Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, et al. **Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis.**Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD007525. doi: 10.1002/14651858.CD007525.pub2.

Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, et al. **Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;6:CD009982. doi: 10.1002/14651858.CD009982.pub2.

Teo E, House H, Lockhart K, et al. **Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 9;9:CD010010. doi: 10.1002/14651858.CD010010.pub2.

Capítulo 184

Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. **Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD004418. doi: 10.1002/14651858.CD004418.pub4.

Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. **Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis.** Chest. 2009 Dec;136(6):1576-85. doi: 10.1378/chest.08-2602. Epub 2009 Mar 24.

Capítulo 185

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

McGirr A, Fisman DN **Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):331-43. doi: 10.1542/peds.2014-1729. Epub 2015 Jan 5.

O`Leary ST, Lee M, Lockhart S, et al. **Effectiveness and Cost of Bidirectional Text Messaging for Adolescent Vaccines and Well Care.**Pediatrics. 2015 Nov;136(5):e1220-7. doi: 10.1542/peds.2015-1089. Epub 2015 Oct 5.

Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. **Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations.** JAMA. 2015 Oct 20;314(15):1581-7. doi: 10.1001/jama.2015.12790.

Capítulo 186

Ahmed T, Bhuiyan TR, Zaman K, et al. **Vaccines for preventing enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) diarrhoea.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 5;7:CD009029. doi: 10.1002/14651858.CD009029.pub2.

Judlin P, Liao Q, Liu Z, et al. **Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study.**BJOG. 2010 Nov;117(12):1475-84. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02687.x. Epub 2010 Aug 18.

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P **Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression.** Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):2047-56; quiz 2057. Epub 2007 May 17.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Williams L, Malhotra Y, Murante B, et al. **A single-blinded randomized clinical trial comparing polymyxin B-trimethoprim and moxifloxacin for treatment of acute conjunctivitis in children.** J Pediatr. 2013 Apr;162(4):857-61. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.013. Epub 2012 Oct 23.

Capítulo 187

Arvaniti K, Lathyris D, Clouva-Molyvdas P, et al. **Comparison of Oligon catheters and chlorhexidine-impregnated sponges with standard multilumen central venous catheters for prevention of associated colonization and infections in intensive care**

unit patients: a multicenter, randomized, controlled study. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):420-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822f0d4b.

Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, et al. **Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up.** Rheumatology (Oxford). 2008 Sep;47(9):1352-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken196. Epub 2008 Jun 19.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Capítulo 188

Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM **Fluoroquinolone Sequential Therapy for Helicobacter pylori: A Meta-analysis.**Pharmacotherapy. 2015 Aug;35(8):719-30. doi: 10.1002/phar.1614. Epub 2015 Jul 15.

Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. **Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis.** BMJ. 2015 Aug 19;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.

Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al. **Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of Helicobacter pylori in the community and hospital populations: a randomised trial.** Gut. 2015 Sep 3. pii: gutjnl-2015-310142. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310142.

Ren Q, Yan X, Zhou Y, et al. **Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 7;2:CD009477. doi: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.

Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. **Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet. 2015 Oct 10;386(10002):1457-64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5. Epub 2015 Jun 30.

Capítulo 189

Balaguer A, Gonzalez de Dios J **Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 15;12:CD001917. doi: 10.1002/14651858.CD001917.pub4.

Johansen HK, Gotzsche PC **Vaccines for preventing infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23;8:CD001399. doi: 10.1002/14651858.CD001399.pub4.

Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** Health Technol Assess. 2015 May;19(35):1-142. doi: 10.3310/hta19350.

Waters V, Ratjen F **Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2;11:CD006961. doi: 10.1002/14651858.CD006961.pub3.

Waters V, Ratjen F **Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 5;3:CD009528. doi: 10.1002/14651858.CD009528.pub3.

Capítulo 190

Effa EE, Bukirwa H **Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever).** Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD006083. doi: 10.1002/14651858.CD006083.pub2.

Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. **Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever).** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD004530. doi: 10.1002/14651858.CD004530.pub4.

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P **Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression.** Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):2047-56; quiz 2057. Epub 2007 May 17.

McGee S, Hirschmann J **Use of corticosteroids in treating infectious diseases.** Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.

Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC **Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001167. doi: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.

Capítulo 191

Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, et al. **Effect of hand hygiene on infectious disease**

risk in the community setting: a meta-analysis. Am J Public Health. 2008 Aug;98(8):1372-81. doi: 10.2105/AJPH.2007.124610. Epub 2008 Jun 12.

Bager P, Simonsen J, Ethelberg S, et al. **Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection.** J Infect Dis. 2010 Mar 15;201(6):898-902. doi: 10.1086/650998.

Christopher PR, David KV, John SM, et al. **Antibiotic therapy for Shigella dysentery.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006784. doi: 10.1002/14651858.CD006784.pub2.

Ochoa TJ, Chea-Woo E, Baiocchi N, et al. **Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children.** J Pediatr. 2013 Feb;162(2):349-56. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.043. Epub 2012 Aug 30.

Capítulo 192

Abubakar I, Irvine L, Aldus CF, et al. **A systematic review of the clinical, public health and cost-effectiveness of rapid diagnostic tests for the detection and identification of bacterial intestinal pathogens in faeces and food.** Health Technol Assess. 2007 Sep;11(36):1-216.

Bager P, Simonsen J, Ethelberg S, et al. **Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection.** J Infect Dis. 2010 Mar 15;201(6):898-902. doi: 10.1086/650998.

Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. **Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis.** Gastroenterology. 2009 Aug;137(2):495-501. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.001. Epub 2009 Apr 8.

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P **Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression.** Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):2047-56; quiz 2057. Epub 2007 May 17.

Ochoa TJ, Chea-Woo E, Baiocchi N, et al. **Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children.** J Pediatr. 2013 Feb;162(2):349-56. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.043. Epub 2012 Aug 30.

Capítulo 193

Ali M, Emch M, Park JK, et al. **Natural cholera infection-derived immunity in an endemic setting.** J Infect Dis. 2011 Sep 15;204(6):912-8. doi: 10.1093/infdis/jir416.

Graves PM, Deeks JJ, Demicheli V, et al. **Vaccines for preventing cholera: killed**

whole cell or other subunit vaccines (injected). Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4;(8):CD000974. doi: 10.1002/14651858.CD000974.pub2.

Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. **Antimicrobial drugs for treating cholera.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 19;6:CD008625. doi: 10.1002/14651858.CD008625.pub2.

Musekiwa A, Volmink J **Oral rehydration salt solution for treating cholera: </= 270 mOsm/L solutions vs >/= 310 mOsm/L solutions.** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD003754. doi: 10.1002/14651858.CD003754.pub3.

Sinclair D, Abba K, Zaman K, et al. **Oral vaccines for preventing cholera.** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD008603. doi: 10.1002/14651858.CD008603.pub2.

Capítulo 194e

Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. **Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2008 Mar 29;336(7646):701-4. doi: 10.1136/bmj.39497.500903.25. Epub 2008 Mar 5.

Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. **Antibiotics for treating human brucellosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD007179. doi: 10.1002/14651858.CD007179.pub2.

Capítulo 196

Bager P, Simonsen J, Ethelberg S, et al. **Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection.** J Infect Dis. 2010 Mar 15;201(6):898-902. doi: 10.1086/650998.

Capítulo 197

Abubakar I, Irvine L, Aldus CF, et al. **A systematic review of the clinical, public health and cost-effectiveness of rapid diagnostic tests for the detection and identification of bacterial intestinal pathogens in faeces and food.** Health Technol Assess. 2007 Sep;11(36):1-216.

Capítulo 200

Feurle GE, Junga NS, Marth T **Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple`s disease.** Gastroenterology. 2010 Feb;138(2):478-86; quiz 11-2.

doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.041. Epub 2009 Oct 29.

Gerritsen A, Besselink MG, Gouma DJ, et al. **Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy.** Br J Surg. 2013 Apr;100(5):589-98; discussion 599. doi: 10.1002/bjs.9049. Epub 2013 Jan 25.

Capítulo 201

Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. **Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort.**Anesthesiology. 2010 Dec;113(6):1338-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a.

Marhuenda C, Barcelo C, Fuentes I, et al. **Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial.**Pediatrics. 2014 Nov;134(5):e1301-7. doi: 10.1542/peds.2013-3935.

Ren Q, Yan X, Zhou Y, et al. **Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 7;2:CD009477. doi: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.

Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. **Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 6;11:CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.

Wang D, Zheng SQ, Chen XC, et al. **Comparisons between small intestinal and gastric feeding in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Neurosurg. 2015 Nov;123(5):1194-201. doi: 10.3171/2014.11.JNS141109. Epub 2015 May 29.

Capítulo 202

Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. **Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis.** N Engl J Med. 2016 Jan 14;374(2):124-34. doi: 10.1056/NEJMoa1507062.

Karumbi J, Garner P **Directly observed therapy for treating tuberculosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 29;5:CD003343. doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4.

Kranzer K, Elamin WF, Cox H, et al. **A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB.** Thorax. 2015

Nov;70(11):1070-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207245. Epub 2015 Sep 7.

MacIntyre CR, Chughtai AA **Facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings.** BMJ. 2015 Apr 9;350:h694. doi: 10.1136/bmj.h694.

Tang S, Yao L, Hao X, et al. **Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China.** Eur Respir J. 2015 Jan;45(1):161-70. doi: 10.1183/09031936.00035114. Epub 2014 Sep 18.

Capítulo 203

Moet FJ, Pahan D, Oskam L, et al. **Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial.** BMJ. 2008 Apr 5;336(7647):761-4. doi: 10.1136/bmj.39500.885752.BE. Epub 2008 Mar 10.

Rath S, Schreuders TA, Stam HJ, et al. **Early active motion versus immobilization after tendon transfer for foot drop deformity: a randomized clinical trial.** Clin Orthop Relat Res. 2010 Sep;468(9):2477-84. doi: 10.1007/s11999-010-1342-4. Epub 2010 Apr 17.

Reinar LM, Forsetlund L, Bjorndal A, et al. **Interventions for skin changes caused by nerve damage in leprosy.** Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD004833. doi: 10.1002/14651858.CD004833.pub3.

Van Veen NH, Lockwood DN, van Brakel WH, et al. **Interventions for erythema nodosum leprosum.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD006949. doi: 10.1002/14651858.CD006949.pub2.

Van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, et al. **Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005491.

Capítulo 204

Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, et al. **Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis.** Thorax. 2013 Mar;68(3):256-62. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772. Epub 2012 Jul 10.

Djawe K, Buchacz K, Hsu L, et al. **Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons--San Francisco, 1981-2012.** J Infect Dis. 2015 Nov 1;212(9):1366-75. doi: 10.1093/infdis/jiv235. Epub 2015 Jun 3.

Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. **Empiric antibiotic coverage of atypical**

pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD004418. doi: 10.1002/14651858.CD004418.pub4.

Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. **Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomised controlled trial.** Lancet. 2010 Feb 20;375(9715):664-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61962-0. Epub 2010 Feb 3.

Oki M, Saka H, Ando M, et al. **Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial.**Am J Respir Crit Care Med. 2015 Aug 15;192(4):468-76. doi: 10.1164/rccm.201502-0205OC.

Capítulo 205e

Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. **Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis.** N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1508-18. doi: 10.1056/NEJMoa1201964.

Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. **High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial.** Lancet. 2011 Jan 15;377(9761):242-50. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2. Epub 2011 Jan 5.

Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. **Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomised controlled trial.** Lancet. 2010 Feb 20;375(9715):664-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61962-0. Epub 2010 Feb 3.

Capítulo 206

Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. **Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 3;10:CD002843. doi: 10.1002/14651858.CD002843.pub2.

Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. **Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial.** JAMA. 2013 Oct 23;310(16):1701-10. doi: 10.1001/jama.2013.280034.

Pitpitan EV, Strathdee SA, Semple SJ, et al. **Buffering Syndemic Effects in a Sexual Risk-Reduction Intervention for Male Clients of Female Sex Workers: Results**

From a Randomized Controlled Trial. Am J Public Health. 2015 Sep;105(9):1866-71. doi: 10.2105/AJPH.2014.302366. Epub 2015 Feb 25.

Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, et al. **Strategies of testing for syphilis during pregnancy.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 29;10:CD010385. doi: 10.1002/14651858.CD010385.pub2.

Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. **Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis.** N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1298-309. doi: 10.1056/NEJMoa0802556.

Capítulo 207e

Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. **Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomised trial.** Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):342-7. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61624-3. Epub 2012 Jan 11.

Capítulo 208

Brett-Major DM, Lipnick RJ **Antibiotic prophylaxis for leptospirosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007342. doi: 10.1002/14651858.CD007342.pub2.

Brett-Major DM, Coldren R **Antibiotics for leptospirosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008264. doi: 10.1002/14651858.CD008264.pub2.

Capítulo 210

Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, et al. **Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis.**Pediatrics. 2012 Jan;129(1):e46-53. doi: 10.1542/peds.2011-1215. Epub 2011 Dec 19.

Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, et al. **Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas.**Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e695-701. doi: 10.1542/peds.2012-2531. Epub 2013 Feb 18.

Garro AC, Rutman M, Simonsen K, et al. **Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children.** Pediatrics. 2009 May;123(5):e829-34. doi: 10.1542/peds.2008-2048.

Hinckley AF, Meek JI, Ray JA, et al. **Effectiveness of Residential Acaricides to**

Prevent Lyme and Other Tickborne Diseases in Humans. J Infect Dis. 2016 Jan 5. pii: jiv775.

Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. **Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial.** Lancet Neurol. 2008 Aug;7(8):690-5. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70119-4. Epub 2008 Jun 21.

Capítulo 212

Manzano S, Bailey B, Gervaix A, et al. **Markers for bacterial infection in children with fever without source.** Arch Dis Child. 2011 May;96(5):440-6. doi: 10.1136/adc.2010.203760. Epub 2011 Jan 29.

Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB **Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 8;1:CD004875. doi: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.

Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. **Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review.** Pediatrics. 2014 Jun;133(6):1081-90. doi: 10.1542/peds.2013-3729.

Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. **A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study.** Pediatrics. 2013 May;131(5):e1576-83. doi: 10.1542/peds.2012-3318. Epub 2013 Apr 22.

Carrabba M, Zarantonello M, Bonara P, et al. **Severity assessment of healthcare-associated pneumonia and pneumonia in immunosuppression.** Eur Respir J. 2012 Nov;40(5):1201-10. doi: 10.1183/09031936.00187811. Epub 2012 Mar 9.

Capítulo 213

Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. **Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD004418. doi: 10.1002/14651858.CD004418.pub4.

Guimaraes EM, Guimaraes MD, Vieira MA, et al. **Lack of utility of risk score and gynecological examination for screening for sexually transmitted infections in sexually active adolescents.** BMC Med. 2009 Mar 11;7:8. doi: 10.1186/1741-7015-7-8.

Pitpitan EV, Strathdee SA, Semple SJ, et al. **Buffering Syndemic Effects in a Sexual Risk-Reduction Intervention for Male Clients of Female Sex Workers: Results From a Randomized Controlled Trial.** Am J Public Health. 2015 Sep;105(9):1866-71. doi: 10.2105/AJPH.2014.302366. Epub 2015 Feb 25.

Yang M, Yan Y, Yin X, et al. **Chest physiotherapy for pneumonia in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD006338. doi: 10.1002/14651858.CD006338.pub3.

Zakher B, Cantor AG, Pappas M, et al. **Screening for gonorrhea and Chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2014 Dec 16;161(12):884-93. doi: 10.7326/M14-1022.

Capítulo 216

Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, et al. **Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection.** N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):530-9. doi: 10.1056/NEJMoa1410649.

Chi CC, Wang SH, Delamere FM, et al. **Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips).** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD010095. doi: 10.1002/14651858.CD010095.pub2.

Djawe K, Buchacz K, Hsu L, et al. **Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons--San Francisco, 1981-2012.** J Infect Dis. 2015 Nov 1;212(9):1366-75. doi: 10.1093/infdis/jiv235. Epub 2015 Jun 3.

Le Cleach L, Trinquart L, Do G, et al. **Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 3;8:CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.

Wilhelmus KR **Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 9;1:CD002898. doi: 10.1002/14651858.CD002898.pub5.

Capítulo 217

Barnabas RV, Baeten JM, Lingappa JR, et al. **Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV-Infected Individuals: Results of a Randomized Clinical Trial.** J Infect Dis. 2016 Feb 15;213(4):551-5. doi: 10.1093/infdis/jiv318. Epub 2015 Jun 8.

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, et al. **Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 3;3:CD008858.

Klein NP, Lewis E, Fireman B, et al. **Safety of measles-containing vaccines in 1-year-old children.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e321-9. doi: 10.1542/peds.2014-1822. Epub 2015 Jan 5.

Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. **Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review.** Pediatrics. 2014 Aug;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079. Epub 2014 Jul 1.

Capítulo 218

McGee S, Hirschmann J **Use of corticosteroids in treating infectious diseases.** Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.

Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. **Steroids for symptom control in infectious mononucleosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 8;11:CD004402. doi: 10.1002/14651858.CD004402.pub3.

Slyker JA, Casper C, Tapia K, et al. **Clinical and virologic manifestations of primary Epstein-Barr virus (EBV) infection in Kenyan infants born to HIV-infected women.** J Infect Dis. 2013 Jun 15;207(12):1798-806. doi: 10.1093/infdis/jit093. Epub 2013 Mar 14.

Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, et al. **Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults.** J Infect Dis. 2007 Dec 15;196(12):1749-53. doi: 10.1086/523813.

Capítulo 219

Ellington SR, Clarke KE, Kourtis AP **Cytomegalovirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed and HIV-Infected Infants: A Systematic Review.** J Infect Dis. 2016 Mar 15;213(6):891-900. doi: 10.1093/infdis/jiv549. Epub 2015 Nov 23.

Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. **Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease.** N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.

Reischig T, Kacer M, Jindra P, et al. **Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation.** Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Feb 6;10(2):294-304. doi: 10.2215/CJN.07020714. Epub 2014 Nov 25.

Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. **A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus.** N Engl J Med. 2014 Apr 3;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.

Snyder LD, Chan C, Kwon D, et al. **Polyfunctional T-Cell Signatures to Predict Protection from Cytomegalovirus after Lung Transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 1;193(1):78-85. doi: 10.1164/rccm.201504-0733OC.

Capítulo 220e

van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. **Interventions for cutaneous molluscum contagiosum.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004767. doi: 10.1002/14651858.CD004767.pub3.

Capítulo 221

Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. **Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?** Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):897-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehq493. Epub 2011 Jan 8.

.

Capítulo 222

Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, et al. **A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2.** Am J Obstet Gynecol. 2015 Apr;212(4):465.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107. Epub 2014 Oct 31.

Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. **A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women.** N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. **Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505.** J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2129-35. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. Epub 2015 Mar 2.

O`Leary ST, Lee M, Lockhart S, et al. **Effectiveness and Cost of Bidirectional Text Messaging for Adolescent Vaccines and Well Care.**Pediatrics. 2015 Nov;136(5):e1220-7. doi: 10.1542/peds.2015-1089. Epub 2015 Oct 5.

Wang J, Andrae B, Sundstrom K, et al. **Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study.** BMJ. 2016 Feb 11;352:i276. doi: 10.1136/bmj.i276.

Capítulo 223

Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. **Corticosteroids for the common cold.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 13;10:CD008116. doi: 10.1002/14651858.CD008116.pub3.

Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, et al. **Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study.** BMJ. 2016 Feb 26;352:i843. doi: 10.1136/bmj.i843.

Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4.

McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, et al. **Improving antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. Comparative Effectiveness Review No. 163.** Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. Report No.: 15(16)-EHC033-EF

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. **Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review.** Pediatrics. 2015 Oct;136(4):687-701. doi: 10.1542/peds.2015-1914.

Capítulo 224

Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. **Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 5;5:CD005050. doi: 10.1002/14651858.CD005050.pub3.

Ludvigsson JF, Strom P, Lundholm C, et al. **Maternal vaccination against H1N1 influenza and offspring mortality: population based cohort study and sibling design.** BMJ. 2015 Nov 16;351:h5585. doi: 10.1136/bmj.h5585.

MacIntyre CR, Chughtai AA **Facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings.** BMJ. 2015 Apr 9;350:h694. doi: 10.1136/bmj.h694.

Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY **Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 24;3:CD010089. doi: 10.1002/14651858.CD010089.pub2.

Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, et al. **Maternal Influenza Vaccination and Risk for Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis.** Obstet Gynecol. 2015 Nov;126(5):1075-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000001068.

Capítulo 225e

Biggar RJ, Ng J, Kim N, et al. **Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I.** J Infect Dis. 2006 Jan 15;193(2):277-82. Epub 2005 Dec 14.

Capítulo 226

Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. **Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women.** N Engl J Med. 2016 Feb 22.

Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. **Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.** N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):542-54. doi: 10.1056/NEJMoa1509024.

Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. **Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients.**Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 16;1:CD004920. doi: 10.1002/14651858.CD004920.pub3.

Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. **Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 2;4:CD006150. doi: 10.1002/14651858.CD006150.pub2.

Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. **On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection.** N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46. doi: 10.1056/NEJMoa1506273. Epub 2015 Dec 1.

Capítulo 227

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. **Probiotics for treating acute infectious diarrhoea.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.

Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. **Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2010 Aug 21;376(9741):606-14. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60889-6. Epub 2010 Aug 6.

Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. **Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA).** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):e985-93. doi: 10.1542/peds.2014-1946.

Freedman SB, Vandermeer B, Milne A, et al. **Diagnosing clinically significant dehydration in children with acute gastroenteritis using noninvasive methods: a meta-analysis.** J Pediatr. 2015 Apr;166(4):908-16.e1-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.029. Epub 2015 Jan 29.

Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. **Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules.** Pediatrics. 2016 Feb;137(2):1-10. doi: 10.1542/peds.2015-2603. Epub 2016 Jan 28.

Capítulo 228

Koopman FS, Beelen A, Gilhus NE, et al. **Treatment for postpolio syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 18;5:CD007818. doi: 10.1002/14651858.CD007818.pub3.

Marinho-Buzelli AR, Bonnyman AM, Verrier MC **The effects of aquatic therapy on mobility of individuals with neurological diseases: a systematic review.** Clin Rehabil. 2015 Aug;29(8):741-51. doi: 10.1177/0269215514556297. Epub 2014 Nov 13.

Muller R, Gertz KJ, Molton IR, et al. **Effects of a Tailored Positive Psychology Intervention on Well-Being and Pain in Individuals With Chronic Pain and a Physical Disability: A Feasibility Trial.** Clin J Pain. 2016 Jan;32(1):32-44. doi: 10.1097/AJP.0000000000000225.

Sutter RW, Bahl S, Deshpande JM, et al. **Immunogenicity of a new routine vaccination schedule for global poliomyelitis prevention: an open-label, randomised**

controlled trial. Lancet. 2015 Dec 12;386(10011):2413-21. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00237-8. Epub 2015 Sep 18.

Troy SB, Kouiavskaia D, Siik J, et al. **Comparison of the Immunogenicity of Various Booster Doses of Inactivated Polio Vaccine Delivered Intradermally Versus Intramuscularly to HIV-Infected Adults.** J Infect Dis. 2015 Jun 15;211(12):1969-76. doi: 10.1093/infdis/jiu841. Epub 2015 Jan 7.

Capítulo 229

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al. **Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures.** Pediatrics. 2014 Jun;133(6):e1492-9. doi: 10.1542/peds.2013-3429.

Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. **Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism.** JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, et al. **Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 9;9:CD010586. doi: 10.1002/14651858.CD010586.pub2.

Capítulo 230e

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al. **Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures.** Pediatrics. 2014 Jun;133(6):e1492-9. doi: 10.1542/peds.2013-3429.

Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. **Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism.** JAMA. 2015 Apr

21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, et al. **Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 9;9:CD010586. doi: 10.1002/14651858.CD010586.pub2.

Capítulo 231e

Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. **Needle size for vaccination procedures in children and adolescents.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD010720. doi: 10.1002/14651858.CD010720.pub2.

Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, et al. **Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures.** Pediatrics. 2014 Jun;133(6):e1492-9. doi: 10.1542/peds.2013-3429.

Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. **Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism.** JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, et al. **Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 9;9:CD010586. doi: 10.1002/14651858.CD010586.pub2.

Capítulo 232

Kamoltham T, Thinyounyong W, Phongchamnaphai P, et al. **Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe.** J Pediatr. 2007 Aug;151(2):173-7.

Capítulo 233

Andersson N, Nava-Aguilera E, Arostegui J, et al. **Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the**

Green Way): cluster randomized controlled trial. BMJ. 2015 Jul 8;351:h3267. doi: 10.1136/bmj.h3267.

Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. **Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.** N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223. Epub 2015 Jul 27.

Ker K, Tansley G, Beecher D, et al. **Comparison of routes for achieving parenteral access with a focus on the management of patients with Ebola virus disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 26;2:CD011386. doi: 10.1002/14651858.CD011386.pub2.

Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. **Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone.** N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1411680. Epub 2014 Oct 29.

Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. **Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America.** N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113-23. doi: 10.1056/NEJMoa1411037. Epub 2014 Nov 3.

Capítulo 234

Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. **Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea.** N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):40-7. doi: 10.1056/NEJMoa1411249. Epub 2014 Nov 5.

Ker K, Tansley G, Beecher D, et al. **Comparison of routes for achieving parenteral access with a focus on the management of patients with Ebola virus disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 26;2:CD011386. doi: 10.1002/14651858.CD011386.pub2.

Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. **Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone.** N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1411680. Epub 2014 Oct 29.

Capítulo 235

Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. **Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.** N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):542-54. doi: 10.1056/NEJMoa1509024.

Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ **Oral treatments for fungal infections of the**

skin of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD003584. doi: 10.1002/14651858.CD003584.pub2.

Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. **Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis.** N Engl J Med. 2014 Jun 26;370(26):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1312884.

El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. **Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 4;8:CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, et al. **Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial.** Lancet. 2015 May 30;385(9983):2173-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60164-7. Epub 2015 Mar 10.

Capítulo 236

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. **Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis.** JAMA. 2014 Sep 24;312(12):1227-36. doi: 10.1001/jama.2014.11488.

Capítulo 237

Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. **Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis.** JAMA. 2014 Sep 24;312(12):1227-36. doi: 10.1001/jama.2014.11488.

Capítulo 238

Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. **Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis.** JAMA. 2014 Sep 24;312(12):1227-36. doi: 10.1001/jama.2014.11488.

Capítulo 239

Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. **Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.** N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):542-54. doi: 10.1056/NEJMoa1509024.

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Njei B, Kongnyuy EJ, Kumar S, et al. **Optimal timing for antiretroviral therapy initiation in patients with HIV infection and concurrent cryptococcal meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD009012. doi: 10.1002/14651858.CD009012.pub2.

Capítulo 240

Balkus JE, Manhart LE, Lee J, et al. **Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections.** J Infect Dis. 2016 Feb 4. pii: jiw043.

Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A **Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects.** N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):830-9. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.

Pienaar ED, Young T, Holmes H **Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD003940. doi: 10.1002/14651858.CD003940.pub3.

Ray A, Ray S, George AT, et al. **Interventions for prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis in women with HIV infection.**Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;(8):CD008739. doi: 10.1002/14651858.CD008739.pub2.

Watson CJ, Grando D, Fairley CK, et al. **The effects of oral garlic on vaginal candida colony counts: a randomised placebo controlled double-blind trial.** BJOG. 2014 Mar;121(4):498-506. doi: 10.1111/1471-0528.12518. Epub 2013 Dec 6.

Capítulo 241

Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. **A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma.** Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):490-8. doi: 10.1183/13993003.01475-2015. Epub 2015 Nov 19.

Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, et al. **Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 7;9:CD009551. doi: 10.1002/14651858.CD009551.pub2.

Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. **Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial.** Ann Intern Med. 2015 Jan 20;162(2):81-9. doi: 10.7326/M13-2508.

Oki M, Saka H, Ando M, et al. **Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial.**Am J Respir Crit Care Med. 2015 Aug 15;192(4):468-76. doi: 10.1164/rccm.201502-0205OC.

Wan L, Zhang Y, Lai Y, et al. **Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Prevention and Treatment of Invasive Fungal Disease in Recipients of Allogeneic Stem-Cell Transplantation: A Prospective Multicenter Randomized Phase IV Trial.** J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):3999-4006. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5121. Epub 2015 Sep 21.

Capítulo 243

Eekhof JA, Neven AK, Gransjean SP, et al. **Minor derm ailments: how good is the evidence for common treatments?** J Fam Pract. 2009 Sep;58(9):E2.

El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. **Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 4;8:CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ **Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD003584. doi: 10.1002/14651858.CD003584.pub2.

Gonzalez U, Seaton T, Bergus G, et al. **Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD004685.

Crawford F, Hollis S **Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD001434.

Capítulo 244

Green H, Paul M, Vidal L, et al. **Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Mayo Clin Proc. 2007 Sep;82(9):1052-9.

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. **Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review.** JAMA. 2009 Jun 10;301(22):2362-75. doi: 10.1001/jama.2009.815.

McGee S, Hirschmann J **Use of corticosteroids in treating infectious diseases.** Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.

Capítulo 245e

bba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, et al. **Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 18;12:CD011431. doi: 10.1002/14651858.CD011431.

Boelaert M, Verdonck K, Menten J, et al. **Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease.**Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 20;6:CD009135. doi: 10.1002/14651858.CD009135.pub2.

Leslie T, Mikhail A, Mayan I, et al. **Rapid diagnostic tests to improve treatment of malaria and other febrile illnesses: patient randomised effectiveness trial in primary care clinics in Afghanistan.** BMJ. 2014 Jun 19;348:g3730. doi: 10.1136/bmj.g3730.

Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, et al. **Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 11;3:CD009579. doi: 10.1002/14651858.CD009579.pub2.

Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, et al. **Does this patient have malaria?** JAMA. 2010 Nov 10;304(18):2048-56. doi: 10.1001/jama.2010.1578. Epub 2010 Nov 5.

Capítulo 246e

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. **Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 18;1:CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.

Jull AB, Cullum N, Dumville JC, et al. **Honey as a topical treatment for wounds.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 6;3:CD005083. doi: 10.1002/14651858.CD005083.pub4.

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. **Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas` Cardiomyopathy.** N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574. Epub 2015 Sep 1.

Taylor-Robinson DC, Maayan N, Soares-Weiser K, et al. **Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin, and school performance.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 23;7:CD000371. doi: 10.1002/14651858.CD000371.pub6.

Capítulo 247

Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, et al. **Medical interventions for acanthamoeba keratitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 24;2:CD010792. doi: 10.1002/14651858.CD010792.pub2.

Carmolli M, Duggal P, Haque R, et al. **Deficient serum mannose-binding lectin levels and MBL2 polymorphisms increase the risk of single and recurrent Cryptosporidium infections in young children.** J Infect Dis. 2009 Nov 15;200(10):1540-7. doi: 10.1086/606013.

Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG **Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006085. doi: 10.1002/14651858.CD006085.pub2.

Long KZ, Rosado JL, Montoya Y, et al. **Effect of vitamin A and zinc supplementation on gastrointestinal parasitic infections among Mexican children.** Pediatrics. 2007 Oct;120(4):e846-55.

Mahmud MA, Spigt M, Bezabih AM, et al. **Efficacy of Handwashing with Soap and Nail Clipping on Intestinal Parasitic Infections in School-Aged Children: A Factorial Cluster Randomized Controlled Trial.** PLoS Med. 2015 Jun 9;12(6):e1001837; discussion e1001837. doi: 10.1371/journal.pmed.1001837. eCollection 2015 Jun.

Capítulo 248

Desai M, Gutman J, L`lanziva A, et al. **Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus**

intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. Lancet. 2015 Dec 19;386(10012):2507-19. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00310-4. Epub 2015 Sep 28.

Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Epub 2015 Apr 23.

Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, et al. **Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Prevention of Malaria in Pregnancy.** N Engl J Med. 2016 Mar 10;374(10):928-39. doi: 10.1056/NEJMoa1509150.

van der Kam S, Roll S, Swarthout T, et al. **Effect of Short-Term Supplementation with Ready-to-Use Therapeutic Food or Micronutrients for Children after Illness for Prevention of Malnutrition: A Randomised Controlled Trial in Uganda.** PLoS Med. 2016 Feb 9;13(2):e1001951. doi: 10.1371/journal.pmed.1001951. eCollection 2016 Feb.

Yeka A, Kigozi R, Conrad MD, et al. **Artesunate/Amodiaquine Versus Artemether/Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Uganda: A Randomized Trial.** J Infect Dis. 2016 Apr 1;213(7):1134-42. doi: 10.1093/infdis/jiv551. Epub 2015 Nov 23.

Capítulo 251

Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. **Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis.** N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):524-32. doi: 10.1056/NEJMoa1202657.

Boelaert M, Verdonck K, Menten J, et al. **Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease.**Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 20;6:CD009135. doi: 10.1002/14651858.CD009135.pub2.

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Gonzalez U, Pinart M, Sinclair D, et al. **Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 5;8:CD008736. doi: 10.1002/14651858.CD008736.pub2.

Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. **Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial.** Lancet. 2011 Feb 5;377(9764):477-86. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62050-8. Epub 2011 Jan 20.

Capítulo 252

Hidalgo R, Marti-Carvajal AJ, Kwong JS, et al. **Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with chagas cardiomyopathy.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD009077. doi: 10.1002/14651858.CD009077.pub2.

Lutje V, Seixas J, Kennedy A **Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 28;6:CD006201. doi: 10.1002/14651858.CD006201.pub3.

Molina I, Gomez i Prat J, Salvador F, et al. **Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas` disease.** N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1899-908. doi: 10.1056/NEJMoa1313122.

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. **Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas` Cardiomyopathy.** N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574. Epub 2015 Sep 1.

Villar JC, Perez JG, Cortes OL, et al. **Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic Trypanosoma cruzi infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 27;5:CD003463. doi: 10.1002/14651858.CD003463.pub2.

Capítulo 253

Berrebi A, Assouline C, Bessieres MH, et al. **Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis.** Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):552.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.002. Epub 2010 Jul 15.

Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, et al. **Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence.** Pediatrics. 2014 Mar;133(3):e601-8. doi: 10.1542/peds.2013-2153. Epub 2014 Feb 17.

Capítulo 254

Eaton LA, Huedo-Medina TB, Kalichman SC, et al. **Meta-analysis of single-session behavioral interventions to prevent sexually transmitted infections: implications for bundling prevention packages.** Am J Public Health. 2012 Nov;102(11):e34-44.

doi: 10.2105/AJPH.2012.300968. Epub 2012 Sep 20.

Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. **Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 3;10:CD002843. doi: 10.1002/14651858.CD002843.pub2.

Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, et al. **Drugs for treating giardiasis.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007787. doi: 10.1002/14651858.CD007787.pub2.

McClelland RS, Balkus JE, Lee J, et al. **Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women.** J Infect Dis. 2015 Jun 15;211(12):1875-82. doi: 10.1093/infdis/jiu818. Epub 2014 Dec 19.

Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. **Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial.** JAMA. 2013 Oct 23;310(16):1701-10. doi: 10.1001/jama.2013.280034.

Capítulo 255e

Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. **Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 18;1:CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.

Mahmud MA, Spigt M, Bezabih AM, et al. **Efficacy of Handwashing with Soap and Nail Clipping on Intestinal Parasitic Infections in School-Aged Children: A Factorial Cluster Randomized Controlled Trial.** PLoS Med. 2015 Jun 9;12(6):e1001837; discussion e1001837. doi: 10.1371/journal.pmed.1001837. eCollection 2015 Jun.

Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, et al. **Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 11;3:CD009579. doi: 10.1002/14651858.CD009579.pub2.

Salam RA, Haider BA, Humayun Q, et al. **Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD005547. doi: 10.1002/14651858.CD005547.pub3.

Taylor-Robinson DC, Maayan N, Soares-Weiser K, et al. **Deworming drugs for soil-**

transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin, and school performance. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 23;7:CD000371. doi: 10.1002/14651858.CD000371.pub6.

Capítulo 256

Bieri FA, Gray DJ, Williams GM, et al. **Health-education package to prevent worm infections in Chinese schoolchildren.** N Engl J Med. 2013 Apr 25;368(17):1603-12. doi: 10.1056/NEJMoa1204885.

Thanaviratananich S, Thanaviratananich S, Ngamjarus C **Corticosteroids for parasitic eosinophilic meningitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 17;2:CD009088. doi: 10.1002/14651858.CD009088.pub3.

Capítulo 257

Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, et al. **Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review.** JAMA. 2007 Oct 24;298(16):1911-24.

Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. **Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 18;1:CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.

Taylor-Robinson DC, Maayan N, Soares-Weiser K, et al. **Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin, and school performance.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 23;7:CD000371. doi: 10.1002/14651858.CD000371.pub6.

Mahmud MA, Spigt M, Bezabih AM, et al. **Efficacy of Handwashing with Soap and Nail Clipping on Intestinal Parasitic Infections in School-Aged Children: A Factorial Cluster Randomized Controlled Trial.** PLoS Med. 2015 Jun 9;12(6):e1001837; discussion e1001837. doi: 10.1371/journal.pmed.1001837. eCollection 2015 Jun.

Salam RA, Haider BA, Humayun Q, et al. **Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 18;6:CD005547. doi: 10.1002/14651858.CD005547.pub3.

Capítulo 258

Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, et al. **A randomized trial of doxycycline for Mansonella perstans infection.** N Engl J Med. 2009 Oct 8;361(15):1448-58. doi:

10.1056/NEJMoa0900863.

Ejere HO, Schwartz E, Wormald R, et al. **Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness).** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD002219. doi: 10.1002/14651858.CD002219.pub2.

Walson JL, Herrin BR, John-Stewart G **Deworming helminth co-infected individuals for delaying HIV disease progression.** Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD006419. doi: 10.1002/14651858.CD006419.pub3.

Webb EL, Mawa PA, Ndibazza J, et al. **Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant`s response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):52-62. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61457-2. Epub 2010 Dec 20.

Capítulo 259

Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. **Drugs for treating Schistosoma mansoni infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD000528. doi: 10.1002/14651858.CD000528.pub2.

Muhumuza S, Olsen A, Katahoire A, et al. **Effectiveness of a pre-treatment snack on the uptake of mass treatment for schistosomiasis in Uganda: a cluster randomized trial.** PLoS Med. 2014 May 13;11(5):e1001640. doi: 10.1371/journal.pmed.1001640. eCollection 2014 May.

Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, et al. **Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 11;3:CD009579. doi: 10.1002/14651858.CD009579.pub2.

Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, et al. **Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review.** JAMA. 2007 Oct 24;298(16):1911-24.

Strunz EC, Addiss DG, Stocks ME, et al. **Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: a systematic review and meta-analysis.** PLoS Med. 2014 Mar 25;11(3):e1001620. doi: 10.1371/journal.pmed.1001620. eCollection 2014 Mar.

Capítulo 260

Abba K, Ramaratnam S, Ranganathan LN **Anthelmintics for people with neurocysticercosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD000215. doi: 10.1002/14651858.CD000215.pub4.

Awasthi S, Peto R, Read S, et al. **Population deworming every 6 months with albendazole in 1 million pre-school children in North India: DEVTA, a cluster-randomised trial.** Lancet. 2013 Apr 27;381(9876):1478-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62126-6. Epub 2013 Mar 14.

Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. **Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts.** Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD003623. doi: 10.1002/14651858.CD003623.pub3.

Sharma M, Singh T, Mathew A **Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 12;10:CD009027. doi: 10.1002/14651858.CD009027.pub2.

Taylor-Robinson DC, Maayan N, Soares-Weiser K, et al. **Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin, and school performance.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 23;7:CD000371. doi: 10.1002/14651858.CD000371.pub6.

Capítulo 261e

Andersson N, Nava-Aguilera E, Arostegui J, et al. **Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the Green Way): cluster randomized controlled trial.** BMJ. 2015 Jul 8;351:h3267. doi: 10.1136/bmj.h3267.

Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, et al. **Risks Associated With Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis.** Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1439-51. doi: 10.1097/AOG.0000000000000857.

Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. **Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.** N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223. Epub 2015 Jul 27.

Ker K, Tansley G, Beecher D, et al. **Comparison of routes for achieving parenteral access with a focus on the management of patients with Ebola virus disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 26;2:CD011386. doi: 10.1002/14651858.CD011386.pub2.

Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. **Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone.** N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1411680. Epub 2014 Oct 29.

Capítulo 262e

Carter GL, Clover K, Whyte IM, et al. **Postcards from the EDge: 5-year outcomes of a randomised controlled trial for hospital-treated self-poisoning.** Br J Psychiatry. 2013 May;202(5):372-80. doi: 10.1192/bjp.bp.112.112664. Epub 2013 Mar 21.

Cross KP, Cicero MX **Head-to-head comparison of disaster triage methods in pediatric, adult, and geriatric patients.** Ann Emerg Med. 2013 Jun;61(6):668-676.e7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.12.023. Epub 2013 Mar 7.

Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. **Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning--a randomised controlled trial.** PLoS Med. 2009 Jun 30;6(6):e1000104. doi: 10.1371/journal.pmed.1000104. Epub 2009 Jun 30.

Long H, Nelson LS, Hoffman RS **A rapid qualitative test for suspected ethylene glycol poisoning.** Acad Emerg Med. 2008 Jul;15(7):688-90.

Timbie JW, Ringel JS, Fox DS, et al. **Systematic review of strategies to manage and allocate scarce resources during mass casualty events.**Ann Emerg Med. 2013 Jun;61(6):677-689.e101. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.02.005. Epub 2013 Mar 20.

Capítulo 263e

Day J, Zienius K, Gehring K, et al. **Interventions for preventing and ameliorating cognitive deficits in adults treated with cranial irradiation.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 18;12:CD011335. doi: 10.1002/14651858.CD011335.pub2.

Dominici M, Diletti R, Milici C, et al. **Operator exposure to x-ray in left and right radial access during percutaneous coronary procedures: OPERA randomised study.** Heart. 2013 Apr;99(7):480-4. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302895. Epub 2013 Jan 23.

Muniraj T, Aslanian HR, Laine L, et al. **A double-blind, randomized, sham-controlled trial of the effect of a radiation-attenuating drape on radiation exposure to endoscopy staff during ERCP.** Am J Gastroenterol. 2015 May;110(5):690-6. doi: 10.1038/ajg.2015.85. Epub 2015 Mar 31.

Villard J, Ryang YM, Demetriades AK, et al. **Radiation exposure to the surgeon and the patient during posterior lumbar spinal instrumentation: a prospective randomized comparison of navigated versus non-navigated freehand techniques.** Spine (Phila Pa 1976). 2014 Jun 1;39(13):1004-9. doi: 10.1097/BRS.0000000000000351.

Wang J, Liu H, Zhang K, et al. **Reducing radiation exposure during kyphoplasty with the use of a remote control injection system: a prospective study.** Spine (Phila Pa 1976). 2015 Jan 15;40(2):E127-32. doi: 10.1097/BRS.0000000000000696.

Capítulo 264

Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. **Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials.** Mayo Clin Proc. 2016 Jan;91(1):51-60. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019.

Kim K, Choi JS, Choi E, et al. **Effects of Community-Based Health Worker Interventions to Improve Chronic Disease Management and Care Among Vulnerable Populations: A Systematic Review.** Am J Public Health. 2016 Apr;106(4):e3-e28. Epub 2016 Feb 18.

March S, Torres E, Ramos M, et al. **Adult community health-promoting interventions in primary health care: A systematic review.** Prev Med. 2015 Jul;76 Suppl:S94-104. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.01.016. Epub 2015 Jan 24.

Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. **Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy.** J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24):2699-709. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.089.

Pursnani A, Massaro JM, D`Agostino RB Sr, et al. **Guideline-Based Statin Eligibility, Coronary Artery Calcification, and Cardiovascular Events.** JAMA. 2015 Jul 14;314(2):134-41. doi: 10.1001/jama.2015.7515.

Capítulo 265e

Agus AM, McKavanagh P, Lusk L, et al. **The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain.** Heart. 2016 Mar 1;102(5):356-62. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308247. Epub 2016 Jan 14.

Busch JC, Lillou D, Wittig G, et al. **Resistance and balance training improves**

functional capacity in very old participants attending cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. J Am Geriatr Soc. 2012 Dec;60(12):2270-6. doi: 10.1111/jgs.12030. Epub 2012 Nov 23.

Israel A, Kivity S, Sidi Y, et al. **Use of exercise capacity to improve SCORE risk prediction model in asymptomatic adults.** Eur Heart J. 2016 Feb 24. pii: ehw053.

Lee G, Sou SM, Twerenbold R, et al. **B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia.** Am J Med. 2014 May;127(5):427-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.009. Epub 2014 Jan 28.

Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, et al. **Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia.** Am J Med. 2015 Jun;128(6):638-46. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.009. Epub 2015 Jan 30.

Capítulo 266e

Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. **Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review.** JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1955-65. doi: 10.1001/jama.2015.12735.

Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. **Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score.** J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 14;65(14):1385-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.044. Epub 2015 Mar 11.

Pursnani A, Massaro JM, D`Agostino RB Sr, et al. **Guideline-Based Statin Eligibility, Coronary Artery Calcification, and Cardiovascular Events.** JAMA. 2015 Jul 14;314(2):134-41. doi: 10.1001/jama.2015.7515.

van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. **Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database.** J Am Coll Cardiol. 2015 Oct 27;66(17):1851-9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.033.

Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. **Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study.** BMJ. 2016 Jan 14;352:h6926. doi: 10.1136/bmj.h6926.

Capítulo 267

He FJ, Li J, Macgregor GA **Effect of longer-term modest salt reduction on blood**

pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD004937. doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2.

Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, et al. **Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis.** Eur Heart J. 2015 May 7;36(18):1106-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu490. Epub 2015 Jan 23.

Kerry SM, Markus HS, Khong TK, et al. **Home blood pressure monitoring with nurse-led telephone support among patients with hypertension and a history of stroke: a community-based randomized controlled trial.** CMAJ. 2013 Jan 8;185(1):23-31. doi: 10.1503/cmaj.120832. Epub 2012 Nov 5.

Parati G, Revera M, Giuliano A, et al. **Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure.** Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):759-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs140. Epub 2012 Jun 17.

Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, et al. **Development and validation of a prognostic model to predict death in patients with traumatic bleeding, and evaluation of the effect of tranexamic acid on mortality according to baseline risk: a secondary analysis of a randomised controlled trial.** Health Technol Assess. 2013 Jun;17(24):1-45, v-vi. doi: 10.3310/hta17240.

Capítulo 268

Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, et al. **Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy-a randomised clinical trial.** Heart. 2015 Dec 9. pii: heartjnl-2015-308343. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308343.

Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. **Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study.** J Am Coll Cardiol. 2015 Jun 2;65(21):2302-10. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.552.

Dougherty CM, Glenny RW, Burr RL, et al. **Prospective randomized trial of moderately strenuous aerobic exercise after an implantable cardioverter defibrillator.** Circulation. 2015 May 26;131(21):1835-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014444. Epub 2015 Mar 19.

Eick C, Rizas KD, Meyer-Zurn CS, et al. **Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study.** Crit Care Med. 2015 May;43(5):1079-86. doi: 10.1097/CCM.0000000000000922.

Maron BJ, Casey SA, Chan RH, et al. **Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy.** Am J Cardiol. 2015 Sep 1;116(5):757-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047. Epub 2015 Jun 4.

Capítulo 270e

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. **Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease.** N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1291-300. doi: 10.1056/NEJMoa1415516. Epub 2015 Mar 14.

Levsky JM, Spevack DM, Travin MI, et al. **Coronary Computed Tomography Angiography Versus Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Chest Pain Admitted to Telemetry: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2015 Aug 4;163(3):174-83. doi: 10.7326/M14-2948.

Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, et al. **Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia.** Am J Med. 2015 Jun;128(6):638-46. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.009. Epub 2015 Jan 30.

Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. **Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial.** Lancet. 2016 Jan 12. pii: S0140-6736(15)01166-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.

Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. **Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial.** Lancet. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6. Epub 2015 Mar 16.

Capítulo 272

Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. **Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study.** J Am Coll Cardiol. 2016 Jan 5;67(1):16-26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.045.

Hollander JE, Gatsonis C, Greco EM, et al. **Coronary Computed Tomography Angiography Versus Traditional Care: Comparison of One-Year Outcomes and Resource Use.** Ann Emerg Med. 2015 Oct 22. pii: S0196-0644(15)01302-5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.09.014.

Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, et al. **Randomized Trial of Bicarbonate or Saline Study for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with CKD.** Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Sep 4;10(9):1519-24. doi: 10.2215/CJN.05370514. Epub 2015 Jul 16.

Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. **Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial.** Lancet. 2016 Jan 12. pii: S0140-6736(15)01166-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.

Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. **Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial.** Lancet. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6. Epub 2015 Mar 16.

Capítulo 274

Edwards SJ, Karner C, Trevor N, et al. **Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Aug;19(65):1-210. doi: 10.3310/hta19650.

Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, et al. **Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 28;3:CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.

Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, et al. **A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome.** Eur Heart J. 2011 Mar;32(6):686-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehr022. Epub 2011 Feb 7.

Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, et al. **CHADS2 and CHA2DS2-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome.** Heart. 2013 Jun;99(12):843-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303695. Epub 2013 Mar 28.

Capítulo 275

Brucato A, Grava C, Bortolati M, et al. **Congenital heart block not associated with anti-Ro/La antibodies: comparison with anti-Ro/La-positive cases.** J Rheumatol. 2009 Aug;36(8):1744-8. doi: 10.3899/jrheum.080737. Epub 2009 Jun 30.

Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. **Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction.** N Engl J Med. 2013 Apr 25;368(17):1585-93. doi: 10.1056/NEJMoa1210356.

Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al. **Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients.** Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1919-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970. Epub 2011 Oct 10.

Stein R, Nguyen P, Abella J, et al. **Prevalence and prognostic significance of exercise-induced right bundle branch block.** Am J Cardiol. 2010 Mar 1;105(5):677-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.050.

Toff WD, Camm AJ, Skehan JD **Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block.** N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):145-55.

Capítulo 276

Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. **Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study.** BMJ. 2015 Apr 24;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.

Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2015 Aug;101(15):1204-11. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489. Epub 2015 Jun 2.

Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. **Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score.** J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 14;65(14):1385-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.044. Epub 2015 Mar 11.

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. **Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.** Circulation. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20.

van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. **Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database.** J Am Coll Cardiol. 2015 Oct 27;66(17):1851-9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.033.

Capítulo 277

Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, et al. **The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk.** J Am Coll Cardiol. 2015 Nov 17;66(20):2173-84. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.029.

Claro JC, Candia R, Rada G, et al. **Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 8;12:CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2.

Dougherty CM, Glenny RW, Burr RL, et al. **Prospective randomized trial of moderately strenuous aerobic exercise after an implantable cardioverter defibrillator.** Circulation. 2015 May 26;131(21):1835-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014444. Epub 2015 Mar 19.

Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, et al. **Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study.** BMJ. 2016 Feb 26;352:i843. doi: 10.1136/bmj.i843.

Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. **Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults.** CMAJ. 2016 Feb 22. pii: cmaj.150901.

Capítulo 279

Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. **A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.** JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.

McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. **10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study).** J Am Coll Cardiol. 2015 Oct 13;66(15):1643-53. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.

McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. **Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients.**Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1085-92. doi: 10.1111/dom.12548. Epub 2015 Sep 10.

Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. **Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation.** JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1030-8. doi: 10.1001/jama.2015.10725.

Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. **The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials.** Eur Heart J. 2015 Jun 21;36(24):1536-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehv072. Epub 2015 Mar 23.

Capítulo 280

Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. **A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.** JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.

McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. **10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study).** J Am Coll Cardiol. 2015 Oct 13;66(15):1643-53. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.

McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. **Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients.**Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1085-92. doi: 10.1111/dom.12548. Epub 2015 Sep 10.

Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. **Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation.** JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1030-8. doi: 10.1001/jama.2015.10725.

Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. **The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials.** Eur Heart J. 2015 Jun 21;36(24):1536-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehv072. Epub 2015 Mar 23.

Capítulo 281

Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. **Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial.** Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2577-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6. Epub 2015 Apr 14.

Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, et al. **Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Jun 22;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163.

Schumacher KR, Almond C, Singh TP, et al. **Predicting graft loss by 1 year in pediatric heart transplantation candidates: an analysis of the Pediatric Heart Transplant Study database.** Circulation. 2015 Mar 10;131(10):890-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009120. Epub 2015 Jan 13.

Som R, Morris PJ, Knight SR **Graft vessel disease following heart transplantation: a systematic review of the role of statin therapy.**World J Surg. 2014 Sep;38(9):2324-34. doi: 10.1007/s00268-014-2543-x.

Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, et al. **Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model.** Health Technol Assess. 2013 Nov;17(53):1-499, v-vi. doi: 10.3310/hta17530.

Capítulo 282

Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. **Statins and congenital malformations: cohort study.** BMJ. 2015 Mar 17;350:h1035. doi: 10.1136/bmj.h1035.

Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. **Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials.** J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67(8):907-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023.

Lam JY, Lopushinsky SR, Ma IW, et al. **Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus: Systematic Review and Meta-analysis.**Chest. 2015 Sep;148(3):784-93. doi: 10.1378/chest.14-2997.

Li J, Liu J, Liu M, et al. **Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 8;9:CD009938. doi: 10.1002/14651858.CD009938.pub2.

Terrin G, Conte F, Oncel MY, et al. **Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016 Mar;101(2):F127-36. doi: 10.1136/archdischild-2014-307312. Epub 2015 Aug 17.

Capítulo 283

Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al. **Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation.** Heart. 2015 Jul;101(14):1118-25. doi:

10.1136/heartjnl-2014-307053. Epub 2015 May 6.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. **5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial.** Lancet. 2015 Jun 20;385(9986):2477-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7. Epub 2015 Mar 15.

Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. **Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.** Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Epub 2015 Dec 10.

Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. **2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement.** J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 14;66(2):113-21. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.017. Epub 2015 Jun 5.

Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Jun;19(48):1-172. doi: 10.3310/hta19480.

Capítulo 284

Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. **Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation.** N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):344-53. doi: 10.1056/NEJMoa1512913. Epub 2015 Nov 9.

Holmes M, Rathbone J, Littlewood C, et al. **Routine echocardiography in the management of stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2014 Mar;18(16):1-176. doi: 10.3310/hta18160.

Lappe JM, Grodin JL, Wu Y, et al. **Prevalence and prediction of obstructive coronary artery disease in patients referred for valvular heart surgery.** Am J Cardiol. 2015 Jul 15;116(2):280-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.063. Epub 2015 Apr 18.

Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, et al. **The clinical effectiveness and cost-**

effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015 Jun;19(48):1-172. doi: 10.3310/hta19480.

Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. **Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation.** N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2178-88. doi: 10.1056/NEJMoa1410490. Epub 2014 Nov 18.

Capítulo 285

Benedetto U, Melina G, Angeloni E, et al. **Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Mar;143(3):632-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.006. Epub 2012 Jan 11.

Lappe JM, Grodin JL, Wu Y, et al. **Prevalence and prediction of obstructive coronary artery disease in patients referred for valvular heart surgery.** Am J Cardiol. 2015 Jul 15;116(2):280-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.063. Epub 2015 Apr 18.

McGee S **Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults.** Am J Med. 2010 Oct;123(10):913-921.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.027.

Parolari A, Barili F, Pilozzi A, et al. **Ring or suture annuloplasty for tricuspid regurgitation? A meta-analysis review.** Ann Thorac Surg. 2014 Dec;98(6):2255-63. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.100. Epub 2014 Oct 24.

Roshanali F, Saidi B, Mandegar MH, et al. **Echocardiographic approach to the decision-making process for tricuspid valve repair.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Jun;139(6):1483-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.08.035. Epub 2009 Nov 11.

Capítulo 287

Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, et al. **Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 29;66(25):2872-82. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.026.

Dougherty CM, Glenny RW, Burr RL, et al. **Prospective randomized trial of moderately strenuous aerobic exercise after an implantable cardioverter**

defibrillator. Circulation. 2015 May 26;131(21):1835-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014444. Epub 2015 Mar 19.

Maron BJ, Casey SA, Chan RH, et al. **Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy.** Am J Cardiol. 2015 Sep 1;116(5):757-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047. Epub 2015 Jun 4.

McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. **Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy).** J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 25;66(8):905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. **Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas` Cardiomyopathy.** N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574. Epub 2015 Sep 1.

Capítulo 288

Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. **Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial.** Ann Intern Med. 2011 Oct 4;155(7):409-14. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359. Epub 2011 Aug 28.

Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. **Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial.** JAMA. 2014 Sep 10;312(10):1016-23. doi: 10.1001/jama.2014.11026.

Inan MB, Yazicioglu L, Eryilmaz S, et al. **Effects of prophylactic indomethacin treatment on postoperative pericardial effusion after aortic surgery.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Feb;141(2):578-82. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.021. Epub 2010 Apr 22.

McGee S **Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults.** Am J Med. 2010 Oct;123(10):913-921.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.027.

Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, et al. **Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial.** Heart. 2015 Nov;101(21):1711-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307827. Epub 2015 Jun 15.

Capítulo 289e

Cowley LE, Morris CB, Maguire SA, et al. **Validation of a Prediction Tool for Abusive Head Trauma.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):290-8. doi: 10.1542/peds.2014-3993.

Teixeira PG, Inaba K, Oncel D, et al. **Blunt cardiac rupture: a 5-year NTDB analysis.** J Trauma. 2009 Oct;67(4):788-91. doi: 10.1097/TA.0b013e3181825bd8.

Capítulo 291e

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. **Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease.** N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1291-300. doi: 10.1056/NEJMoa1415516. Epub 2015 Mar 14.

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. **Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.**Heart. 2016 Feb 1;102(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308055. Epub 2015 Sep 14.

Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. **Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy.** J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24):2699-709. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.089.

Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. **Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1618. doi: 10.1136/bmj.h1618.

Pursnani A, Massaro JM, D`Agostino RB Sr, et al. **Guideline-Based Statin Eligibility, Coronary Artery Calcification, and Cardiovascular Events.** JAMA. 2015 Jul 14;314(2):134-41. doi: 10.1001/jama.2015.7515.

Capítulo 293

March S, Torres E, Ramos M, et al. **Adult community health-promoting interventions in primary health care: A systematic review.** Prev Med. 2015 Jul;76 Suppl:S94-104. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.01.016. Epub 2015 Jan 24.

Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. **Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1618. doi: 10.1136/bmj.h1618.

Palmerini T, Stone GW **Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence.** Eur Heart J. 2016 Jan 21;37(4):353-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv712.

Spencer FA, Prasad M, Vandvik PO, et al. **Longer- Versus Shorter-Duration Dual-Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Jul 21;163(2):118-26. doi: 10.7326/M15-0083.

Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. **Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials.** Eur Heart J. 2016 Jan 21;37(4):390-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443. Epub 2015 Aug 31.

Capítulo 294

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. **Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction.** N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14.

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. **Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease.** N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1291-300. doi: 10.1056/NEJMoa1415516. Epub 2015 Mar 14.

Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. **Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review.** JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1955-65. doi: 10.1001/jama.2015.12735.

Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. **Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay.** CMAJ. 2015 May 19;187(8):E243-52. doi: 10.1503/cmaj.141349. Epub 2015 Apr 13.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. **One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):861-870.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046. Epub 2015 Mar 31.

Capítulo 295

Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. **Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-**

sensitivity cardiac troponin T assay. CMAJ. 2015 May 19;187(8):E243-52. doi: 10.1503/cmaj.141349. Epub 2015 Apr 13.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. **One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):861-870.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046. Epub 2015 Mar 31.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. **One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):861-870.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046. Epub 2015 Mar 31.

Stub D, Smith K, Bernard S, et al. **Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction.** Circulation. 2015 Jun 16;131(24):2143-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494. Epub 2015 May 22.

Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. **Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

Capítulo 296e

Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. **Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1618. doi: 10.1136/bmj.h1618.

Palmerini T, Stone GW **Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence.** Eur Heart J. 2016 Jan 21;37(4):353-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv712.

Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. **Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial.** Lancet. 2016 Jan 23;387(10016):357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6. Epub 2015 Oct 29.

Spencer FA, Prasad M, Vandvik PO, et al. **Longer- Versus Shorter-Duration Dual-Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Jul 21;163(2):118-26. doi: 10.7326/M15-0083.

Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. **Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

Capítulo 298

Jorgensen ME, Hlatky MA, Kober L, et al. **beta-Blocker-Associated Risks in Patients With Uncomplicated Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery.** JAMA Intern Med. 2015 Dec 1;175(12):1923-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5346.

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. **Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden.** Age Ageing. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199. Epub 2016 Jan 11.

Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. **Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.** Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2059-68. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Epub 2015 Sep 20.

Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. **A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.** N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.

Xie X, Atkins E, Lv J, et al. **Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. Epub 2015 Nov 7.

Capítulo 299

Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. **Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis.** J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 16;62(3):231-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.010. Epub 2013 May 1.

Jenks S, Yeoh SE, Conway BR **Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD002944. doi:

10.1002/14651858.CD002944.pub2. Epub 2014 Dec 5.

Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, et al. **Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial.** Lancet. 2015 Apr 25;385(9978):1634-41. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62053-5. Epub 2015 Jan 23.

Rassaf T, Rammos C, Hendgen-Cotta UB, et al. **Vasculoprotective Effects of Dietary Cocoa Flavanols in Patients on Hemodialysis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.** Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):108-18. doi: 10.2215/CJN.05560515. Epub 2015 Dec 17.

Webb AJ, Rothwell PM **Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review.** Stroke. 2011 Oct;42(10):2860-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.611566. Epub 2011 Aug 4.

Capítulo 300

Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, et al. **Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis.** Am J Med. 2016 Apr;129(4):447.e1-447.e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.031. Epub 2015 Dec 31.

Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.** Heart. 2015 Aug;101(15):1204-11. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489. Epub 2015 Jun 2.

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. **Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism.** N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):697-704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623. Epub 2015 Jun 22.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. **Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2012-20. doi: 10.1111/jth.13139. Epub 2015 Oct 5.

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. **Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.** Circulation. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20.

Capítulo 301

Amiri N, De Vera M, Choi HK, et al. **Increased risk of cardiovascular disease in giant cell arteritis: a general population-based study.**Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):33-40. doi: 10.1093/rheumatology/kev262. Epub 2015 Aug 5.

Asha SE, Miers JW **A Systematic Review and Meta-analysis of D-dimer as a Rule-out Test for Suspected Acute Aortic Dissection.** Ann Emerg Med. 2015 Oct;66(4):368-78. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.02.013. Epub 2015 Mar 21.

Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, et al. **Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis.**

Grant SW, Sperrin M, Carlson E, et al. **Calculating when elective abdominal aortic aneurysm repair improves survival for individual patients: development of the Aneurysm Repair Decision Aid and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Apr;19(32):1-154, v-vi. doi: 10.3310/hta19320.

Nazerian P, Vanni S, Morello F, et al. **Diagnostic performance of focused cardiac ultrasound performed by emergency physicians for the assessment of ascending aorta dilation and aneurysm.** Acad Emerg Med. 2015 May;22(5):536-41. doi: 10.1111/acem.12650. Epub 2015 Apr 21.

Capítulo 302

De Haro J, Bleda S, Varela C, et al. **Effect of Bosentan on Claudication Distance and Endothelium-Dependent Vasodilation in Hispanic Patients With Peripheral Arterial Disease.** Am J Cardiol. 2016 Jan 15;117(2):295-301. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.032. Epub 2015 Nov 6.

Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. **Calcium channel blockers for primary Raynaud`s phenomenon.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 25;2:CD002069. doi: 10.1002/14651858.CD002069.pub5.

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. **Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.**Heart. 2016 Feb 1;102(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308055. Epub 2015 Sep 14.

Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, et al. **A systematic review of treatment of**

intermittent claudication in the lower extremities. J Vasc Surg. 2015 Mar;61(3 Suppl):54S-73S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.007. Epub 2015 Feb 23.

Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, et al. **Pentoxifylline for intermittent claudication.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 29;9:CD005262. doi: 10.1002/14651858.CD005262.pub3.

Capítulo 303

Bellmunt-Montoya S, Escribano JM, Dilme J, et al. **CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD009648. doi: 10.1002/14651858.CD009648.pub3.

Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, et al. **Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis.** Am J Med. 2016 Apr;129(4):447.e1-447.e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.031. Epub 2015 Dec 31.

Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. **Clinical effectiveness and cost-effectiveness of foam sclerotherapy, endovenous laser ablation and surgery for varicose veins: results from the Comparison of LAser, Surgery and foam Sclerotherapy (CLASS) randomised controlled trial.** Health Technol Assess. 2015 Apr;19(27):1-342. doi: 10.3310/hta19270.

Ji W, Liu A, Lv X, et al. **Risk Score for Neurological Complications After Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms.**Stroke. 2016 Feb 11. pii: STROKEAHA.115.012097.

Singh B, Disipio T, Peake J, et al. **Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Feb;97(2):302-315.e13. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.012. Epub 2015 Oct 9.

Capítulo 304

Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. **Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension.** N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.

Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries.** BMJ. 2012 Jan 12;344:d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012.

Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. **Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.** N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.

Soukup T, Pudil R, Kubinova K, et al. **Application of the DETECT algorithm for detection of risk of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a Czech tertiary centre.** Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):109-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev327. Epub 2015 Aug 28.

Tran K, Coyle K, Jabr MF, et al. **Drugs for pulmonary arterial hypertension: comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2015 Mar:1-337.

Capítulo 305

Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, et al. **Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis.** Acad Emerg Med. 2014 Aug;21(8):843-52. doi: 10.1111/acem.12435.

Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al. **Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea.** Am J Med. 2016 Jan;129(1):96-104.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.037. Epub 2015 Jul 11.

Chiem AT, Chan CH, Ander DS, et al. **Comparison of expert and novice sonographers` performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome.** Acad Emerg Med. 2015 May;22(5):564-73. doi: 10.1111/acem.12651. Epub 2015 Apr 22.

van Vugt SF, Verheij TJ, de Jong PA, et al. **Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography.** Eur Respir J. 2013 Oct;42(4):1076-82. doi: 10.1183/09031936.00111012. Epub 2013 Jan 24.

Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. **Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?** JAMA. 2005 Oct 19;294(15):1944-56.

Capítulo 307

Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. **Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected**

pulmonary embolism: a randomized controlled trial. JAMA. 2007 Dec 19;298(23):2743-53. doi: 10.1001/jama.298.23.2743.

Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. **Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10):1166-75. doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC.

Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. **Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis.** Pediatrics. 2015 Apr;135(4):714-22. doi: 10.1542/peds.2014-2833. Epub 2015 Mar 16.

Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. **PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 13;11:CD009519. doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.

Wu N, Wu L, Qiu C, et al. **A comparison of video-assisted thoracoscopic surgery with open thoracotomy for the management of chest trauma: a systematic review and meta-analysis.** World J Surg. 2015 Apr;39(4):940-52. doi: 10.1007/s00268-014-2900-9.

Capítulo 309

Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. **Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Nov 17;314(19):2034-44. doi: 10.1001/jama.2015.13896.

Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. **A Randomized Trial of Single-Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children Who Attend the Emergency Department.** Ann Emerg Med. 2015 Oct 10. pii: S0196-0644(15)01154-3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.08.001.

Kew KM, Undela K, Kotortsi I, et al. **Macrolides for chronic asthma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 15;9:CD002997. doi: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.

Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. **Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis.** Ann Intern Med. 2015 Nov 17;163(10):756-67. doi: 10.7326/M15-1059. Epub 2015 Sep 22.

Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, et al. **Anticholinergic vs Long-Acting beta-Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1720-30. doi: 10.1001/jama.2015.13277.

Capítulo 310

Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. **A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma.** Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):490-8. doi: 10.1183/13993003.01475-2015. Epub 2015 Nov 19.

Oyama Y, Fujisawa T, Hashimoto D, et al. **Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia.** Eur Respir J. 2015 Jun;45(6):1624-31. doi: 10.1183/09031936.00199614. Epub 2015 Jan 22.

Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, et al. **Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy.** Arthritis Rheumatol. 2015 Apr;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art.39011.

Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. **Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model.** Chest. 2014 Apr;145(4):723-8. doi: 10.1378/chest.13-1474.

Sauni R, Verbeek JH, Uitti J, et al. **Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 25;2:CD007897. doi: 10.1002/14651858.CD007897.pub3.

Capítulo 311

Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. **A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.** JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.

McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. **10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study).** J Am

Coll Cardiol. 2015 Oct 13;66(15):1643-53. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.035.

McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. **Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients.**Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1085-92. doi: 10.1111/dom.12548. Epub 2015 Sep 10.

Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. **Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation.** JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1030-8. doi: 10.1001/jama.2015.10725.

Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. **The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials.** Eur Heart J. 2015 Jun 21;36(24):1536-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehv072. Epub 2015 Mar 23.

Capítulo 312

Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, et al. **Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study.** Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):482-9. doi: 10.1183/13993003.01312-2015. Epub 2015 Nov 19.

Hnin K, Nguyen C, Carson KV, et al. **Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 13;8:CD001392. doi: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.

Lee AL, Burge AT, Holland AE **Airway clearance techniques for bronchiectasis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD008351. doi: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.

Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, et al. **Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis.**Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 27;1:CD007525. doi: 10.1002/14651858.CD007525.pub3.

Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. **Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.

Capítulo 313

Bennett S, Shafran R, Coughtrey A, et al. **Psychological interventions for mental health disorders in children with chronic physical illness: a systematic review.** Arch Dis Child. 2015 Apr;100(4):308-16. doi: 10.1136/archdischild-2014-307474.

Cheng K, Ashby D, Smyth RL **Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 9;12:CD000407. doi: 10.1002/14651858.CD000407.pub4.

Jain K, Wainwright C, Smyth AR **Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 21;1:CD009530. doi: 10.1002/14651858.CD009530.pub3.

Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, et al. **Inhaled mannitol for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 9;10:CD008649. doi: 10.1002/14651858.CD008649.pub2.

Patel S, Sinha IP, Dwan K, et al. **Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 26;3:CD009841. doi: 10.1002/14651858.CD009841.pub2.

Capítulo 314

Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. **Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline.** Chest. 2015 Apr;147(4):894-942. doi: 10.1378/chest.14-1676.

Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. **Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials.** Thorax. 2013 Jan;68(1):48-56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926. Epub 2012 Oct 6.

Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. **Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.

Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. **Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 10;12:CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.

Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. **Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 1;9:CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.

Capítulo 315

Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. **Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS.**Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 15;193(2):178-85. doi: 10.1164/rccm.201503-0562OC.

Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, et al. **Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 15;191(12):1403-12. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.

Loveman E, Copley VR, Colquitt J, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336. doi: 10.3310/hta19200.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. **Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials.** Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):243-53. doi: 10.1183/13993003.00026-2015. Epub 2015 Dec 2.

Ryerson CJ, O`Connor D, Dunne JV, et al. **Predicting Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Using Risk Prediction Models Derived From Idiopathic Pulmonary Fibrosis.** Chest. 2015 Nov;148(5):1268-75. doi: 10.1378/chest.15-0003.

Capítulo 316

Bruschettini M, Romantsik O, Ramenghi LA, et al. **Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn.**Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 11;1:CD011724. doi: 10.1002/14651858.CD011724.pub2.

Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV **Endotracheal Suction for Nonvigorous Neonates Born through Meconium Stained Amniotic Fluid: A Randomized Controlled Trial.** J Pediatr. 2015 May;166(5):1208-1213.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.076. Epub 2015 Feb 4.

Gilbert S, McGuire AL, Maghera S, et al. **Randomized trial of digital versus analog pleural drainage in patients with or without a pulmonary air leak after lung resection.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Nov;150(5):1243-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.051. Epub 2015 Aug 28.

Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, et al. **Effect of Opioids vs NSAIDs and Larger vs Smaller Chest Tube Size on Pain Control and Pleurodesis Efficacy Among Patients**

With Malignant Pleural Effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Dec 22-29;314(24):2641-53. doi: 10.1001/jama.2015.16840.

Wu N, Wu L, Qiu C, et al. **A comparison of video-assisted thoracoscopic surgery with open thoracotomy for the management of chest trauma: a systematic review and meta-analysis.** World J Surg. 2015 Apr;39(4):940-52. doi: 10.1007/s00268-014-2900-9.

Capítulo 317

Hyacinthe AC, Broux C, Francony G, et al. **Diagnostic accuracy of ultrasonography in the acute assessment of common thoracic lesions after trauma.** Chest. 2012 May;141(5):1177-83. doi: 10.1378/chest.11-0208. Epub 2011 Oct 20.

Lang JL, Minei JP, Modrall JG, et al. **The limitations of thoracic endovascular aortic repair in altering the natural history of blunt aortic injury.** J Vasc Surg. 2010 Aug;52(2):290-7; discussion 297. doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.013. Epub 2010 May 14.

Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, et al. **Predicting hospital mortality and analysis of long-term survival after major noncardiac complications in cardiac surgery patients.** Ann Thorac Surg. 2010 Oct;90(4):1221-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.015.

Riesenman PJ, Brooks JD, Farber MA **Acute blunt traumatic injury to the descending thoracic aorta.** J Vasc Surg. 2012 Nov;56(5):1274-80. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.035. Epub 2012 Jun 23.

Capítulo 318

Annane D, Orlikowski D, Chevret S **Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 13;12:CD001941. doi: 10.1002/14651858.CD001941.pub3.

Bianchi W, Dugas AF, Hsieh YH, et al. **Revitalizing a vital sign: improving detection of tachypnea at primary triage.** Ann Emerg Med. 2013 Jan;61(1):37-43. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.05.030. Epub 2012 Jun 26.

Chau EH, Lam D, Wong J, et al. **Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations.** Anesthesiology. 2012 Jul;117(1):188-205. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825add60.

Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, et al. **Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials.** Thorax. 2015 Mar;70(3):258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361. Epub 2014 Nov 28.

Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. **Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study.**Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 1;192(1):86-95. doi: 10.1164/rccm.201410-1900OC.

Capítulo 319

Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, et al. **CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Dec 1;314(21):2280-93. doi: 10.1001/jama.2015.16303.

Dalmases M, Sole-Padulles C, Torres M, et al. **Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study.** Chest. 2015 Nov;148(5):1214-23. doi: 10.1378/chest.15-0171.

Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, et al. **Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans.**Thorax. 2015 Sep;70(9):888-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206970. Epub 2015 Jun 2.

Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. **Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea.** Am J Cardiol. 2015 Dec 1;116(11):1767-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046. Epub 2015 Sep 12.

Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, et al. **Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 14;10:CD011165. doi: 10.1002/14651858.CD011165.pub2.

Capítulo 320e

Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. **A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation.** Thorax. 2015 May;70(5):442-50. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205998. Epub 2015 Feb 24.

Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, et al. **Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients.** Cochrane Database Syst Rev.

2008 Oct 8;(4):CD007394. doi: 10.1002/14651858.CD007394.

Penninga L, Moller CH, Penninga EI, et al. **Antibody induction therapy for lung transplant recipients.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 27;11:CD008927. doi: 10.1002/14651858.CD008927.pub2.

Penninga L, Penninga EI, Moller CH, et al. **Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients.**Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2.

Snyder LD, Chan C, Kwon D, et al. **Polyfunctional T-Cell Signatures to Predict Protection from Cytomegalovirus after Lung Transplantation.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 1;193(1):78-85. doi: 10.1164/rccm.201504-0733OC.

Capítulo 321

Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. **Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials.** Crit Care Med. 2016 Jan 6.

Peschken CA, Hitchon CA, Garland A, et al. **A Population-based Study of Intensive Care Unit Admissions in Rheumatoid Arthritis.** J Rheumatol. 2016 Jan;43(1):26-33. doi: 10.3899/jrheum.150312. Epub 2015 Dec 1.

Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. **Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score.** Eur Heart J. 2015 Sep 1;36(33):2246-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehv194. Epub 2015 Jun 1.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. **Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012.** JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.

Yadav H, Harrison AM, Hanson AC, et al. **Improving the Accuracy of Cardiovascular Component of the Sequential Organ Failure Assessment Score.** Crit Care Med. 2015 Jul;43(7):1449-57. doi: 10.1097/CCM.0000000000000929.

Capítulo 322

Ardell S, Pfister RH, Soll R **Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 24;8:CD000144. doi:

10.1002/14651858.CD000144.pub3.

Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A **Prone position for acute respiratory failure in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 13;11:CD008095. doi: 10.1002/14651858.CD008095.pub2.

Guay J, Ochroch EA **Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 7;12:CD011151. doi: 10.1002/14651858.CD011151.pub2.

Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. **Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial.** Crit Care Med. 2016 Jan;44(1):32-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000001383.

Lall R, Hamilton P, Young D, et al. **A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation against conventional artificial ventilation for adults with acute respiratory distress syndrome. The OSCAR (OSCillation in ARDS) study.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(23):1-177, vii. doi: 10.3310/hta19230.

Capítulo 323

Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. **Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients.**Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 16;1:CD004920. doi: 10.1002/14651858.CD004920.pub3.

Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. **High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure.** N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. doi: 10.1056/NEJMoa1503326. Epub 2015 May 17.

Jaber S, Lescot T, Futier E, et al. **Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2016.2706.

Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. **Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial.** Crit Care Med. 2016 Jan;44(1):32-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000001383.

Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. **Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A**

Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2016.2707.

Capítulo 324

Kristensen AK, Holler JG, Hallas J, et al. **Is Shock Index a Valid Predictor of Mortality in Emergency Department Patients With Hypertension, Diabetes, High Age, or Receipt of beta- or Calcium Channel Blockers?** Ann Emerg Med. 2016 Jan;67(1):106-113.e6. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.05.020. Epub 2015 Jul 3.

Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. **Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score.** Eur Heart J. 2015 Sep 1;36(33):2246-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehv194. Epub 2015 Jun 1.

Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, et al. **Characteristics, Outcomes, and Predictability of Critically Ill Obstetric Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study.** Crit Care Med. 2015 Sep;43(9):1887-97. doi: 10.1097/CCM.0000000000001139.

Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, et al. **The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers.** CMAJ. 2011 Feb 22;183(3):303-7. doi: 10.1503/cmaj.100702. Epub 2011 Jan 17.

Yadav H, Harrison AM, Hanson AC, et al. **Improving the Accuracy of Cardiovascular Component of the Sequential Organ Failure Assessment Score.** Crit Care Med. 2015 Jul;43(7):1449-57. doi: 10.1097/CCM.0000000000000929.

Capítulo 325

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. **Corticosteroids for treating sepsis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 3;12:CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub3.

Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. **Vasopressors for hypotensive shock.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 15;2:CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4.

Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. **Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration.** Thorax. 2015 Jun;70(6):551-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744. Epub 2015 Mar 17.

Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. **Community-acquired pneumonia as medical**

emergency: predictors of early deterioration. Thorax. 2015 Jun;70(6):551-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744. Epub 2015 Mar 17.

Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. **Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2015 Nov;19(96):v-xxv, 1-236. doi: 10.3310/hta19960.

Capítulo 326

Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, et al. **Intra-aortic Balloon Pump Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2015 Jun;175(6):931-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0569.

Combes A, Brechot N, Amour J, et al. **Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Nov 15;192(10):1179-90. doi: 10.1164/rccm.201503-0516OC.

Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. **Vasopressors for hypotensive shock.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 15;2:CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4.

Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. **Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score.** Eur Heart J. 2015 Sep 1;36(33):2246-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehv194. Epub 2015 Jun 1.

Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. **Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 27;3:CD007398. doi: 10.1002/14651858.CD007398.pub3.

Capítulo 327

Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. **Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 15;2:CD004128. doi: 10.1002/14651858.CD004128.pub4.

Claro JC, Candia R, Rada G, et al. **Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 8;12:CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2.

Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, et al. **Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study.** BMJ. 2016 Feb 26;352:i843. doi: 10.1136/bmj.i843.

Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. **Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C.** Circulation. 2015 Apr 14;131(15):1340-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014414. Epub 2015 Feb 13.

Nichol G, Leroux B, Wang H, et al. **Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR.** N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2203-14. doi: 10.1056/NEJMoa1509139. Epub 2015 Nov 9.

Capítulo 328

Bodien YG, Carlowicz CA, Chatelle C, et al. **Sensitivity and Specificity of the Coma Recovery Scale-Revised Total Score in Detection of Conscious Awareness.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Mar;97(3):490-492.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.422. Epub 2015 Sep 3.

Forsyth RJ, Raper J, Todhunter E **Routine intracranial pressure monitoring in acute coma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2;11:CD002043. doi: 10.1002/14651858.CD002043.pub3.

Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. **Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states.** Neurology. 2010 Jul 20;75(3):246-52. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df. Epub 2010 Jun 16.

Wijdicks EF, Kramer AA, Rohs T Jr, et al. **Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients*.** Crit Care Med. 2015 Feb;43(2):439-44. doi: 10.1097/CCM.0000000000000707.

Wijdicks EF, Rabinstein AA, Bamlet WR, et al. **FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis.** Neurology. 2011 Jul 5;77(1):84-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318220ac06. Epub 2011 May 11.

Capítulo 330

Dorhout Mees SM, Algra A, Wong GK, et al. **Early Magnesium Treatment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Individual Patient Data Meta-Analysis.** Stroke. 2015 Nov;46(11):3190-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010575. Epub 2015

Oct 13.

Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. **Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Stroke. 2016 Jan 21. pii: STROKEAHA.115.011386.

Huttunen J, Kurki MI, von Und Zu Fraunberg M, et al. **Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based, long-term follow-up study.** Neurology. 2015 Jun 2;84(22):2229-37. doi: 10.1212/WNL.0000000000001643. Epub 2015 May 6.

Pottegard A, Garcia Rodriguez LA, Poulsen FR, et al. **Antithrombotic drugs and subarachnoid haemorrhage risk. A nationwide case-control study in Denmark.** Thromb Haemost. 2015 Nov;114(5):1064-75. doi: 10.1160/TH15-04-0316. Epub 2015 Jul 23.

Wong GK, Chan DY, Siu DY, et al. **High-dose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial.** Stroke. 2015 Feb;46(2):382-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007006. Epub 2014 Dec 16.

Capítulo 331

Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM **Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;11:CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2.

Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. **Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 27;10:CD010984. doi: 10.1002/14651858.CD010984.pub2.

Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. **Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD005341. doi: 10.1002/14651858.CD005341.pub3.

Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. **Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection.** Blood. 2015 Oct 29;126(18):2153-61. doi: 10.1182/blood-2015-05-645986. Epub 2015 Sep 2.

Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. **Supportive management strategies for**

disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost. 2015 Dec 17;115(5).

Capítulo 334

Hollis RH, Graham LA, Lazenby JP, et al. **A Role for the Early Warning Score in Early Identification of Critical Postoperative Complications.**Ann Surg. 2015 Dec 16.

Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. **The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):281-7. doi: 10.1164/rccm.201505-0995OC.

Korenkevych D, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, et al. **The Pattern of Longitudinal Change in Serum Creatinine and 90-Day Mortality After Major Surgery.** Ann Surg. 2015 Jul 15.

Young P, Bailey M, Beasley R, et al. **Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1701-10. doi: 10.1001/jama.2015.12334.

Zhang L, Yang J, Eastwood GM, et al. **Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis.** Am J Kidney Dis. 2015 Aug;66(2):322-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.328. Epub 2015 Apr 2.

Capítulo 335

Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. **Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Jun 16;65(23):2481-93. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.

Major RW, Cheung CK, Gray LJ, et al. **Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis.** Clin J Am Soc Nephrol. 2015 May 7;10(5):732-9. doi: 10.2215/CJN.07460714. Epub 2015 Apr 1.

Peralta CA, McClure LA, Scherzer R, et al. **Effect of Intensive Versus Usual Blood Pressure Control on Kidney Function Among Individuals With Prior Lacunar Stroke: A Post Hoc Analysis of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Randomized Trial.**Circulation. 2016 Feb 9;133(6):584-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019657. Epub 2016 Jan 13.

Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. **Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.** Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.

Xie X, Atkins E, Lv J, et al. **Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. Epub 2015 Nov 7.

Capítulo 336

Krane V, Schmidt KR, Gutjahr-Lengsfeld LJ, et al. **Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis.** Kidney Int. 2016 Feb 17. pii: S0085-2538(16)00221-0. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.033.

Kranzer K, Elamin WF, Cox H, et al. **A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB.** Thorax. 2015 Nov;70(11):1070-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207245. Epub 2015 Sep 7.

Prabhu RA, Nair S, Pai G, et al. **Interventions for dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 19;8:CD007003. doi: 10.1002/14651858.CD007003.pub2.

Souweine B, Lautrette A, Gruson D, et al. **Ethanol lock and risk of hemodialysis catheter infection in critically ill patients. A randomized controlled trial.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 1;191(9):1024-32. doi: 10.1164/rccm.201408-1431OC.

Zhang L, Yang J, Eastwood GM, et al. **Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis.** Am J Kidney Dis. 2015 Aug;66(2):322-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.328. Epub 2015 Apr 2.

Capítulo 337

Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. **A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism.** J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 8. pii:

ASN.2015060622.

de Vries LV, Dobrowolski LC, van den Bosch JJ, et al. **Effects of Dietary Sodium Restriction in Kidney Transplant Recipients Treated With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: A Randomized Clinical Trial.** Am J Kidney Dis. 2016 Jan 21. pii: S0272-6386(15)01515-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.026.

Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. **Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate.** N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):411-21. doi: 10.1056/NEJMoa1510491. Epub 2015 Nov 6.

Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, et al. **Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Jun 22;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163.

Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. **Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function.** N Engl J Med. 2015 Jul 30;373(5):405-14. doi: 10.1056/NEJMoa1501969.

Capítulo 338

Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. **Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP).**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD005128. doi: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.

Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, et al. **Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy.** Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):783-91. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013. Epub 2015 Jul 21.

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. **Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy.** N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.

Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, et al. **Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 3;8:CD003965. doi: 10.1002/14651858.CD003965.pub2.

Walters G, Willis NS, Craig JC **Interventions for renal vasculitis in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 24;9:CD003232. doi: 10.1002/14651858.CD003232.pub3.

Capítulo 339

Bolignano D, Palmer SC, Ruospo M, et al. **Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;7:CD010294. doi: 10.1002/14651858.CD010294.pub2.

Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. **Management of renal masses and localized renal cancer. Comparative Effectiveness Review No. 167.** Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Feb. Report No.:16-EHC001-EF

Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, et al. **Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4.** Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 22. pii: CJN.09900915.

Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. **Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease.** N Engl J Med. 2014 Dec 11;371(24):2255-66. doi: 10.1056/NEJMoa1402685. Epub 2014 Nov 15.

Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. **Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease.** N Engl J Med. 2014 Dec 11;371(24):2267-76. doi: 10.1056/NEJMoa1402686. Epub 2014 Nov 15.

Capítulo 340

Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. **Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial.** Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):54-61. doi: 10.2215/CJN.05210515. Epub 2015 Nov 10.

Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. **High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review.** J Arthroplasty. 2015 Sep;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036. Epub 2015 Apr 8.

Tamirou F, D`Cruz D, Sangle S, et al. **Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897. Epub 2015 Mar 10.

Tian SY, Feldman BM, Beyene J, et al. **Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis.** J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1392-400. doi: 10.3899/jrheum.141650. Epub 2015 Jun 15.

Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, et al. **Optimal Monitoring For Coronary Heart**

Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. J Rheumatol. 2016 Jan;43(1):54-65. doi: 10.3899/jrheum.150460. Epub 2015 Nov 15.

Capítulo 341

Brousseau DC, Scott JP, Badaki-Makun O, et al. **A multicenter randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children.** Blood. 2015 Oct 1;126(14):1651-7. doi: 10.1182/blood-2015-05-647107. Epub 2015 Jul 31.

Jordan S, Maurer B, Toniolo M, et al. **Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice.**Rheumatology (Oxford). 2015 Aug;54(8):1454-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu530. Epub 2015 Mar 11.

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. **Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.

Uttley L, Scope A, Stevenson M, et al. **Systematic review and economic modelling of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of art therapy among people with non-psychotic mental health disorders.** Health Technol Assess. 2015 Mar;19(18):1-120, v-vi. doi: 10.3310/hta19180.

Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al. **Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study.** Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2071-5. doi: 10.1093/rheumatology/kev238. Epub 2015 Jul 10.

Capítulo 342

Afshar K, Jafari S, Marks AJ, et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;6:CD006027. doi: 10.1002/14651858.CD006027.pub2.

Pathan SA, Mitra B, Straney LD, et al. **Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial.** Lancet. 2016 Mar 15. pii: S0140-6736(16)00652-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00652-8.

Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. **Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct

6;10:CD010057. doi: 10.1002/14651858.CD010057.pub2.

Pickard R, Starr K, MacLennan G, et al. **Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalised adults: a multicentre, placebo-controlled, randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of a calcium channel blocker (nifedipine) and an alpha-blocker (tamsulosin) (the SUSPEND trial).** Health Technol Assess. 2015 Aug;19(63):vii-viii, 1-171. doi: 10.3310/hta19630.

Wang RC, Rodriguez RM, Moghadassi M, et al. **External Validation of the STONE Score, a Clinical Prediction Rule for Ureteral Stone: An Observational Multi-institutional Study.** Ann Emerg Med. 2016 Apr;67(4):423-432.e2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.08.019. Epub 2015 Oct 3.

Capítulo 343

Jackson MJ, Veeratterapillay R, Harding CK, et al. **Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 19;12:CD010258. doi: 10.1002/14651858.CD010258.pub2.

Wong SS, Aboumarzouk OM, Narahari R, et al. **Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006934. doi: 10.1002/14651858.CD006934.pub3.

Capítulo 344

Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. **Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme.** Gut. 2015 Dec 9. pii: gutjnl-2015-310685. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310685.

Senore C, Inadomi J, Segnan N, et al. **Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review.** Gut. 2015 Jul;64(7):1158-77. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308081. Epub 2015 Apr 8.

Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, et al. **Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1662. doi: 10.1136/bmj.h1662.

Vergis N, McGrath AK, Stoddart CH, et al. **Right Or Left in COLonoscopy (ROLCOL)? A Randomized Controlled Trial of Right- versus Left-Sided Starting Position in Colonoscopy.** Am J Gastroenterol. 2015 Nov;110(11):1576-81. doi:

10.1038/ajg.2015.298. Epub 2015 Sep 29.

Yaka E, Yilmaz S, Dogan NO, et al. **Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department.** Acad Emerg Med. 2015 Jan;22(1):22-30. doi: 10.1111/acem.12554. Epub 2014 Dec 31.

Capítulo 345

Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. **Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme.** Gut. 2015 Dec 9. pii: gutjnl-2015-310685. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310685.

Senore C, Inadomi J, Segnan N, et al. **Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review.** Gut. 2015 Jul;64(7):1158-77. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308081. Epub 2015 Apr 8.

Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, et al. **Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials.** BMJ. 2015 Apr 16;350:h1662. doi: 10.1136/bmj.h1662.

Vergis N, McGrath AK, Stoddart CH, et al. **Right Or Left in COLonoscopy (ROLCOL)? A Randomized Controlled Trial of Right- versus Left-Sided Starting Position in Colonoscopy.** Am J Gastroenterol. 2015 Nov;110(11):1576-81. doi: 10.1038/ajg.2015.298. Epub 2015 Sep 29.

Yaka E, Yilmaz S, Dogan NO, et al. **Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department.** Acad Emerg Med. 2015 Jan;22(1):22-30. doi: 10.1111/acem.12554. Epub 2014 Dec 31.

Capítulo 347

Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, et al. **Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** J Clin Nurs. 2015 Dec;24(23-24):3638-46. doi: 10.1111/jocn.12984. Epub 2015 Sep 15.

Garg SK, Gurusamy KS **Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults.** Cochrane

Database Syst Rev. 2015 Nov 5;11:CD003243. doi: 10.1002/14651858.CD003243.pub3.

Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, et al. **Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial.** Am J Gastroenterol. 2016 Feb;111(2):217-24. doi: 10.1038/ajg.2015.413. Epub 2016 Jan 12.

Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, et al. **Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Surg. 2016 Feb;263(2):251-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001438.

Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. **Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy.** Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):660-8.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.011. Epub 2015 May 16.

Capítulo 348

Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM **Fluoroquinolone Sequential Therapy for Helicobacter pylori: A Meta-analysis.**Pharmacotherapy. 2015 Aug;35(8):719-30. doi: 10.1002/phar.1614. Epub 2015 Jul 15.

Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. **Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis.** BMJ. 2015 Aug 19;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.

Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, et al. **Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 5;10:CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.

Ren Q, Yan X, Zhou Y, et al. **Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 7;2:CD009477. doi: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.

Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. **Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** Lancet. 2015 Oct 10;386(10002):1457-64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5. Epub 2015 Jun 30.

Capítulo 349

Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. **Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study.** Gut. 2015 Aug 6. pii: gutjnl-2015-309690. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309690.

Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. **Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease.**Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):610-617.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.003. Epub 2014 May 13.

Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. **Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial.** Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1311-9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008. Epub 2015 Feb 13.

Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, et al. **Diagnosis of celiac disease. Comparative Effectiveness Review No. 162.** Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. Report No.:15(16)-EHC032-EF

Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. **Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.** J Pediatr. 2016 Jan;168:132-143.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.032. Epub 2015 Oct 21.

Capítulo 351

Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, et al. **Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis.**

Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, et al. **Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis.** Pediatrics. 2016 Jan;137(1):1-11. doi: 10.1542/peds.2015-2126. Epub 2015 Dec 17.

Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. **A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS.** Am J Gastroenterol. 2015 Mar;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6. Epub 2015 Mar 3.

Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. **Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial.** Gastroenterology. 2015 Jul;149(1):102-109.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001. Epub 2015 Apr 7.

Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. **C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Am J Gastroenterol. 2015 Jun;110(6):802-19; quiz 820. doi: 10.1038/ajg.2015.120. Epub 2015 May 12.

Capítulo 352

Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, et al. **Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial.** Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1399-1407.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.054. Epub 2015 Aug 5.

Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. **Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea and Improves Quality of Life in Women.** Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):358-366.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.047. Epub 2015 Nov 6.

Khalil D, Boktor M, Mortensen EM, et al. **Comparison of frequency of inflammatory bowel disease and noninfectious gastroenteritis among statin users versus nonusers.** Am J Cardiol. 2015 May 15;115(10):1396-401. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.035. Epub 2015 Feb 18.

Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. **A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS.** Am J Gastroenterol. 2015 Mar;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6. Epub 2015 Mar 3.

Spence MM, Karim FA, Lee EA, et al. **Risk of Injury in Older Adults Using Gastrointestinal Antispasmodic and Anticholinergic Medications.** J Am Geriatr Soc. 2015 Jun;63(6):1197-202. doi: 10.1111/jgs.13434. Epub 2015 Jun 11.

Capítulo 353

Chinnock B, Hendey GW **Irrigation of Cutaneous Abscesses Does Not Improve Treatment Success.** Ann Emerg Med. 2016 Mar;67(3):379-83. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.08.007. Epub 2015 Sep 23.

Deutekom M, Dobben AC **Plugs for containing faecal incontinence.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 20;7:CD005086. doi: 10.1002/14651858.CD005086.pub4.

Horrocks EJ, Bremner SA, Stevens N, et al. **Double-blind randomised controlled trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation in the treatment of faecal incontinence: CONtrol of Faecal Incontinence using Distal NeuromodulaTion (the CONFIDeNT trial).** Health Technol Assess. 2015 Sep;19(77):1-164. doi: 10.3310/hta19770.

Simillis C, Thoukididou SN, Slesser AA, et al. **Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids.** Br J Surg. 2015 Dec;102(13):1603-18. doi: 10.1002/bjs.9913. Epub 2015 Sep 30.

Soh JS, Lee HJ, Jung KW, et al. **The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence.** Am J Gastroenterol. 2015 Aug;110(8):1197-204. doi: 10.1038/ajg.2015.153. Epub 2015 Jun 2.

Capítulo 354

Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. **The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis.** Acad Emerg Med. 2013 Nov;20(11):1087-100. doi: 10.1111/acem.12254.

Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, et al. **Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins.** Ann Surg. 2011 Feb;253(2):303-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318207a767.

Capítulo 355

Branco BC, Barmparas G, Schnuriger B, et al. **Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction.** Br J Surg. 2010 Apr;97(4):470-8. doi: 10.1002/bjs.7019.

Farid M, Madbouly KM, Hussein A, et al. **Randomized controlled trial between perineal and anal repairs of rectocele in obstructed defecation.** World J Surg. 2010 Apr;34(4):822-9. doi: 10.1007/s00268-010-0390-y.

Ong EG, Eaton S, Wade AM, et al. **Randomized clinical trial of glutamine-supplemented versus standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease.** Br J Surg. 2012 Jul;99(7):929-38. doi: 10.1002/bjs.8750. Epub 2012 Apr 19.

Suo T, Gu X, Andersson R, et al. **Oral traditional Chinese medication for adhesive**

small bowel obstruction. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD008836. doi: 10.1002/14651858.CD008836.pub2.

Capítulo 356

Bachur RG, Callahan MJ, Monuteaux MC, et al. **Integration of ultrasound findings and a clinical score in the diagnostic evaluation of pediatric appendicitis.** J Pediatr. 2015 May;166(5):1134-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.034. Epub 2015 Feb 21.

Dahabreh IJ, Adam GP, Halladay CW, et al. **Diagnosis of right lower quadrant pain and suspected acute appendicitis. Comparative Effectiveness Review No. 157.** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Dec. Report No. 15(16)-EHC025-EF

Mentula P, Sammalkorpi H, Leppaniemi A **Laparoscopic Surgery or Conservative Treatment for Appendiceal Abscess in Adults? A Randomized Controlled Trial.** Ann Surg. 2015 Aug;262(2):237-42. doi: 10.1097/SLA.0000000000001200.

Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. **Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2340-8. doi: 10.1001/jama.2015.6154.

Scott AJ, Mason SE, Arunakirinathan M, et al. **Risk stratification by the Appendicitis Inflammatory Response score to guide decision-making in patients with suspected appendicitis.** Br J Surg. 2015 Apr;102(5):563-72. doi: 10.1002/bjs.9773. Epub 2015 Mar 2.

Capítulo 357

Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. **Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD.** Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1347-55. doi: 10.2337/dc14-1239. Epub 2015 Apr 17.

Elias KM, Moromizato T, Gibbons FK, et al. **Derivation and validation of the acute organ failure score to predict outcome in critically ill patients: a cohort study.** Crit Care Med. 2015 Apr;43(4):856-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000000858.

Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. **Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy.** Gastroenterology. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061. Epub 2015 Aug 7.

Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. **Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis.** Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):398-406.e8; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.044. Epub 2015 Apr 29.

Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, et al. **Causes of death in people with liver cirrhosis in England compared with the general population: a population-based cohort study.** Am J Gastroenterol. 2015 Aug;110(8):1149-58. doi: 10.1038/ajg.2015.191. Epub 2015 Jul 14.

Capítulo 358

Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, et al. **Cryotherapy for liver metastases.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 5;6:CD009058. doi: 10.1002/14651858.CD009058.pub2.

Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. **Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Oct. Report No.: 14(15)-EHC048-EF.

Savlid M, Strand AH, Jansson A, et al. **Transection of the liver parenchyma with an ultrasound dissector or a stapler device: results of a randomized clinical study.** World J Surg. 2013 Apr;37(4):799-805. doi: 10.1007/s00268-012-1884-6.

Simillis C, Li T, Vaughan J, et al. **Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 2;4:CD010683. doi: 10.1002/14651858.CD010683.pub2.

Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. **Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis.** Health Technol Assess. 2013 Apr;17(16):1-243. doi: 10.3310/hta17160.

Capítulo 359

Bhola K, Foster JP, Osborn DA **Chest shielding for prevention of a haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants receiving phototherapy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 3;11:CD009816. doi: 10.1002/14651858.CD009816.pub2.

Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, et al. **Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):314-21. doi: 10.1542/peds.2014-2388. Epub 2015 Jan 12.

Mishra S, Cheema A, Agarwal R, et al. **Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;7:CD008432. doi: 10.1002/14651858.CD008432.pub2.

Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, et al. **A Randomized Trial of Phototherapy with Filtered Sunlight in African Neonates.** N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1115-24. doi: 10.1056/NEJMoa1501074.

Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, et al. **Schedules for home visits in the early postpartum period.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 23;7:CD009326. doi: 10.1002/14651858.CD009326.pub2.

Capítulo 360

Liu XE, Chen HY, Liao Z, et al. **Comparison of Immunogenicity Between Inactivated and Live Attenuated Hepatitis A Vaccines Among Young Adults: A 3-Year Follow-up Study.** J Infect Dis. 2015 Oct 15;212(8):1232-6. doi: 10.1093/infdis/jiv213. Epub 2015 May 12.

Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, et al. **Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e323-32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. **Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Intern Med. 2016 Jan 5;164(1):30-40. doi: 10.7326/M15-1121. Epub 2015 Nov 24.

Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, et al. **Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia.** Gut. 2015 Jul 16. pii: gutjnl-2015-309892. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309892.

Soulier A, Poiteau L, Rosa I, et al. **Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring.** J Infect Dis. 2016 Apr 1;213(7):1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423. Epub 2015 Sep 2.

Capítulo 361

Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. **Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis.** Heart. 2014 Apr;100(7):550-6. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288. Epub 2014 Jan 29.

Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. **Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis.** Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):398-406.e8; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.044. Epub 2015 Apr 29.

Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. **Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.** Gastroenterology. 2015 Oct;149(4):958-70.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.006. Epub 2015 Jun 16.

Thursz M, Forrest E, Roderick P, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH): a 2 x 2 factorial randomised controlled trial.** Health Technol Assess. 2015 Dec;19(102):1-104. doi: 10.3310/hta191020.

Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. **Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis.** N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.

Capítulo 362

Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, et al. **Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2015 Dec 1;163(11):809-17.

doi: 10.7326/M15-1014. Epub 2015 Nov 10.

Prabhu RA, Nair S, Pai G, et al. **Interventions for dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 19;8:CD007003. doi: 10.1002/14651858.CD007003.pub2.

Tsai HH, Liou HH, Muo CH, et al. **Hepatitis C virus infection as a risk factor for Parkinson disease: A nationwide cohort study.** Neurology. 2016 Mar 1;86(9):840-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002307. Epub 2015 Dec 23.

Wells G, Kelly S, Farah B, et al. **Drugs for chronic hepatitis C infection: Clinical review.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2016 Jan:1-538.

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. **Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2015 Jul 7;163(1):1-13. doi: 10.7326/M15-0785.

Capítulo 363

Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. **Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Jan;19(9):1-409, v-vi. doi: 10.3310/hta19090.

Liu ZL, Xie LZ, Zhu J, et al. **Herbal medicines for fatty liver diseases.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 24;8:CD009059. doi: 10.1002/14651858.CD009059.pub2.

Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. **Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis.** Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):398-406.e8; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.044. Epub 2015 Apr 29.

Oh B, Choi WS, Park SB, et al. **Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial.** Int J Clin Pract. 2016 Mar 20. doi: 10.1111/ijcp.12790.

Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. **Does this patient with liver disease have cirrhosis?** JAMA. 2012 Feb 22;307(8):832-42. doi: 10.1001/jama.2012.186.

Capítulo 364

Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. **Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD.** Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1347-55. doi: 10.2337/dc14-1239. Epub 2015 Apr 17.

Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. **Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2015 Jan;19(9):1-409, v-vi. doi: 10.3310/hta19090.

Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucinska A, et al. **Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial.** J Pediatr. 2015 Jun;166(6):1358-63.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.056. Epub 2015 Mar 11.

Liu ZL, Xie LZ, Zhu J, et al. **Herbal medicines for fatty liver diseases.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 24;8:CD009059. doi: 10.1002/14651858.CD009059.pub2.

Oh B, Choi WS, Park SB, et al. **Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial.** Int J Clin Pract. 2016 Mar 20. doi: 10.1111/ijcp.12790.

Capítulo 365

Curry MP, O`Leary JG, Bzowej N, et al. **Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis.** N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614. Epub 2015 Nov 16.

Kedarisetty CK, Anand L, Bhardwaj A, et al. **Combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin improves outcomes of patients with decompensated cirrhosis.** Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1362-70.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.054. Epub 2015 Mar 4.

Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. **Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis.** Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):398-406.e8; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.044. Epub 2015 Apr 29.

Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. **Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy.** Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):660-8.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.011. Epub 2015 May 16.

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. **Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2015 Jul 7;163(1):1-13. doi: 10.7326/M15-0785.

Capítulo 367e

Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. **Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD.** Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1347-55. doi: 10.2337/dc14-1239. Epub 2015 Apr 17.

Cheng K, Ashby D, Smyth RL **Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 9;12:CD000407. doi: 10.1002/14651858.CD000407.pub4.

Jain K, Wainwright C, Smyth AR **Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 21;1:CD009530. doi: 10.1002/14651858.CD009530.pub3.

Patel S, Sinha IP, Dwan K, et al. **Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 26;3:CD009841. doi: 10.1002/14651858.CD009841.pub2.

ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.** Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.

Capítulo 368

Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, et al. **Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial.** Transplantation. 2015 Aug;99(8):1606-12. doi: 10.1097/TP.0000000000000644.

Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. **Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial.** Transplantation. 2016 Jan;100(1):116-25. doi:

10.1097/TP.0000000000000965.

Glover TE, Watson CJ, Gibbs P, et al. **Conversion From Calcineurin to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Transplantation. 2016 Mar;100(3):621-9. doi: 10.1097/TP.0000000000001006.

Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, et al. **Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Jun 22;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163.

Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, et al. **Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial.** Transplantation. 2015 Aug;99(8):1625-32. doi: 10.1097/TP.0000000000000650.

Capítulo 369

da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. **Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial.** Lancet. 2015 Sep 26;386(10000):1261-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3.

Gurusamy KS, Samraj K **Routine abdominal drainage for uncomplicated open cholecystectomy.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD006003.

Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. **Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial.** JAMA. 2014 Jul;312(2):137-44. doi: 10.1001/jama.2014.7587.

Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, et al. **Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial.** Gastroenterology. 2015 Jul;149(1):130-8. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.012. Epub 2015 Mar 17.

Wu XD, Tian X, Liu MM, et al. **Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.** Br J Surg. 2015 Oct;102(11):1302-13. doi: 10.1002/bjs.9886. Epub 2015 Aug 12.

Capítulo 370

Bansal SS, Hodson J, Sutcliffe RS, et al. **Performance of the revised Atlanta and**

determinant-based classifications for severity in acute pancreatitis. Br J Surg. 2016 Mar;103(4):427-33. doi: 10.1002/bjs.10088. Epub 2016 Jan 25.

Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. **New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer.** Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1824-30. doi: 10.1038/ajg.2014.318. Epub 2014 Oct 7.

Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. **Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis.**Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1490-1500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066. Epub 2015 Aug 20.

Shen HN, Yang CC, Chang YH, et al. **Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study.**Am J Gastroenterol. 2015 Dec;110(12):1698-706. doi: 10.1038/ajg.2015.356. Epub 2015 Nov 3.

Thomsen RW, Pedersen L, Moller N, et al. **Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study.** Diabetes Care. 2015 Jun;38(6):1089-98. doi: 10.2337/dc13-2983. Epub 2015 Jan 29.

Capítulo 371

Bansal SS, Hodson J, Sutcliffe RS, et al. **Performance of the revised Atlanta and determinant-based classifications for severity in acute pancreatitis.** Br J Surg. 2016 Mar;103(4):427-33. doi: 10.1002/bjs.10088. Epub 2016 Jan 25.

Poropat G, Giljaca V, Hauser G, et al. **Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 23;3:CD010605. doi: 10.1002/14651858.CD010605.pub2.

Raty S, Pulkkinen J, Nordback I, et al. **Can Laparoscopic Cholecystectomy Prevent Recurrent Idiopathic Acute Pancreatitis?: A Prospective Randomized Multicenter Trial.** Ann Surg. 2015 Nov;262(5):736-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000001469.

Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. **Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis.**Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1490-1500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066. Epub 2015 Aug 20.

Shen HN, Yang CC, Chang YH, et al. **Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study.**Am J Gastroenterol. 2015 Dec;110(12):1698-706. doi: 10.1038/ajg.2015.356. Epub 2015 Nov 3.

Capítulo 374

Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. **Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study.**Rheumatology (Oxford). 2010 Jan;49(1):128-40. doi: 10.1093/rheumatology/kep346. Epub 2009 Nov 20.

Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. **Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children.** J Pediatr. 2013 May;162(5):1017-22.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.030. Epub 2013 Jan 11.

Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. **Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.** Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.

Shahnaz A, Maguire G, Parker R, et al. **Tissue transglutaminase antibody levels predict IgA deficiency.** Arch Dis Child. 2013 Nov;98(11):873-6. doi: 10.1136/archdischild-2013-303862. Epub 2013 Aug 8.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. **Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.** N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22. doi: 10.1056/NEJMoa0805538.

Capítulo 375e

Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Kuizon B, et al. **The skeletal consequences of growth hormone therapy in dialyzed children: a randomized trial.** Clin J Am Soc Nephrol. 2013 May;8(5):824-32. doi: 10.2215/CJN.00330112. Epub 2013 Apr 4.

Han JC, Damaso L, Welch S, et al. **Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial.** J Pediatr. 2011 Mar;158(3):427-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.006. Epub 2010 Oct 18.

Maiorana A, Cianfarani S **Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age.** Pediatrics. 2009 Sep;124(3):e519-31. doi: 10.1542/peds.2009-0293. Epub 2009 Aug 10.

Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. **Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. doi: 10.3310/hta14420.

Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O, et al. **Treatment with recombinant human growth hormone during childhood is associated with increased intraocular pressure.** J Pediatr. 2012 Dec;161(6):1116-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.024. Epub 2012 Jun 23.

Capítulo 376

Aljebab F, Choonara I, Conroy S **Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children.** Arch Dis Child. 2016 Apr;101(4):365-70. doi: 10.1136/archdischild-2015-309522. Epub 2016 Jan 14.

Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. **Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Allergy Clin Immunol. 2015 Oct;136(4):952-61. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031. Epub 2015 Jun 2.

Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. **Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1301-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2840.

Kenney P, Hilberg O, Laursen AC, et al. **Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover park study.** J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec;136(6):1566-1572.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.015. Epub 2015 Jun 30.

Skoner DP, Berger WE, Gawchik SM, et al. **Intranasal triamcinolone and growth velocity.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e348-56. doi: 10.1542/peds.2014-1641.

Capítulo 377e

Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. **Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study.** Ann Rheum Dis. 2015 May 20. pii: annrheumdis-2014-207001. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207001.

Jordan S, Maurer B, Toniolo M, et al. **Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice.**Rheumatology (Oxford). 2015 Aug;54(8):1454-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu530. Epub 2015 Mar 11.

Payet J, Goulvestre C, Biale L, et al. **Anticyclic citrullinated peptide antibodies in**

rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. J Rheumatol. 2014 Dec;41(12):2395-402. doi: 10.3899/jrheum.131375. Epub 2014 Oct 1.

Soukup T, Pudil R, Kubinova K, et al. **Application of the DETECT algorithm for detection of risk of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a Czech tertiary centre.** Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):109-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev327. Epub 2015 Aug 28.

Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, et al. **Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Oct;67(10):1426-39. doi: 10.1002/acr.22595.

Capítulo 378

Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. **The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation.** Ann Rheum Dis. 2016 Feb 17. pii: annrheumdis-2015-208840. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.

Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. **High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review.** J Arthroplasty. 2015 Sep;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036. Epub 2015 Apr 8.

Tamirou F, D`Cruz D, Sangle S, et al. **Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis.** Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897. Epub 2015 Mar 10.

Tian SY, Feldman BM, Beyene J, et al. **Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis.** J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1392-400. doi: 10.3899/jrheum.141650. Epub 2015 Jun 15.

Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, et al. **Optimal Monitoring For Coronary Heart Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review.** J Rheumatol. 2016 Jan;43(1):54-65. doi: 10.3899/jrheum.150460. Epub 2015 Nov 15.

Capítulo 379

Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al. **Low-dose aspirin vs low-dose aspirin**

plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). Rheumatology (Oxford). 2014 Feb;53(2):275-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket313. Epub 2013 Oct 4.

Mak A, Cheung MW, Cheak AA, et al. **Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression.** Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2):281-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep373. Epub 2009 Dec 4.

Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV, et al. **Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review.** Obstet Gynecol. 2011 Nov;118(5):1111-25. doi: 10.1097/AOG.0b013e318232a394.

Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. **Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial.** Lancet. 2014 Nov 8;384(9955):1673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5. Epub 2014 Jul 24.

Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al. **Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study.** Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2071-5. doi: 10.1093/rheumatology/kev238. Epub 2015 Jul 10.

Capítulo 380

Heapy AA, Higgins DM, Cervone D, et al. **A Systematic Review of Technology-assisted Self-Management Interventions for Chronic Pain: Looking Across Treatment Modalities.** Clin J Pain. 2015 Jun;31(6):470-92. doi: 10.1097/AJP.0000000000000185.

Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. **Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy.** JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):608-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8071.

Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. **Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2015 Jul 18;386(9990):258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9. Epub 2015 May 11.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. **2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.**Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.

Straube S, Derry S, Straube C, et al. **Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 6;5:CD007771. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.

Capítulo 381

Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H **Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 28;5:CD003176. doi: 10.1002/14651858.CD003176.pub3.

Capítulo 382

Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. **Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study.** Ann Rheum Dis. 2015 May 20. pii: annrheumdis-2014-207001. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207001.

Jordan S, Maurer B, Toniolo M, et al. **Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice.**Rheumatology (Oxford). 2015 Aug;54(8):1454-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu530. Epub 2015 Mar 11.

Payet J, Goulvestre C, Biale L, et al. **Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients.** J Rheumatol. 2014 Dec;41(12):2395-402. doi: 10.3899/jrheum.131375. Epub 2014 Oct 1.

Soukup T, Pudil R, Kubinova K, et al. **Application of the DETECT algorithm for detection of risk of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a Czech tertiary centre.** Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):109-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev327. Epub 2015 Aug 28.

Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, et al. **Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Oct;67(10):1426-39. doi: 10.1002/acr.22595.

Capítulo 383

Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. **Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial.** JAMA. 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.

Hackett KL, Deane KH, Strassheim V, et al. **A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjogren`s syndrome.**Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2025-32. doi: 10.1093/rheumatology/kev227. Epub 2015 Jun 30.

Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. **Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjogren`s syndrome from undifferentiated connective tissue diseases.** Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2198-204. doi: 10.1093/rheumatology/kev253. Epub 2015 Jul 23.

Payet J, Goulvestre C, Biale L, et al. **Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients.** J Rheumatol. 2014 Dec;41(12):2395-402. doi: 10.3899/jrheum.131375. Epub 2014 Oct 1.

Zhang X, Zhang S, He J, et al. **Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjogren`s syndrome: comparison of two scoring systems.** Rheumatology (Oxford). 2015 Sep;54(9):1680-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev103. Epub 2015 May 3.

Capítulo 384

Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. **Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study.** Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(8):2240-9. doi: 10.1002/art.39145.

Horton DB, Scott FI, Haynes K, et al. **Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study.** Pediatrics. 2015 Aug;136(2):e333-43. doi: 10.1542/peds.2015-0036. Epub 2015 Jul 20.

Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, et al. **Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis.** Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466. Epub 2015 Dec 11.

Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. **American College of**

Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Feb;68(2):151-66. doi: 10.1002/acr.22708. Epub 2015 Sep 24.

Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. **American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis.** Arthritis Rheumatol. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.

Capítulo 385

Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, et al. **Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis.**

Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. **Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica.** Ann Rheum Dis. 2015 Oct;74(10):1808-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207578.

Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. **Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis.** BMJ. 2015 Mar 24;350:h1354. doi: 10.1136/bmj.h1354.

Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. **Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial.** Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404. Epub 2015 Mar 4.

Straube S, Derry S, Straube C, et al. **Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 6;5:CD007771. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.

Capítulo 387

Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. **Apremilast for Behcet`s syndrome--a phase 2, placebo-controlled study.** N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684.

Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. **Cerebral venous thrombosis in Behcet`s disease.** Arthritis Rheum. 2009 Apr 15;61(4):518-26. doi: 10.1002/art.24393.

Taylor J, Glenny AM, Walsh T, et al. **Interventions for the management of oral ulcers in Behcet`s disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 25;9:CD011018. doi: 10.1002/14651858.CD011018.pub2.

Wang LH, Wang WM, Hsu SM, et al. **Risk of Overall and Site-specific Cancers in Behcet Disease: A Nationwide Population-based Study in Taiwan.** J Rheumatol. 2015 May;42(5):879-84. doi: 10.3899/jrheum.140770. Epub 2015 Apr 1.

Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. **Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis.** Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512.

Capítulo 388

Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, et al. **Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 9;2:CD004303. doi: 10.1002/14651858.CD004303.pub4.

Rai SK, Choi HK, Sayre EC, et al. **Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study.** Rheumatology (Oxford). 2016 Mar;55(3):461-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev336. Epub 2015 Sep 30.

Rose MR, Jones K, Leong K, et al. **Treatment for inclusion body myositis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 30;6:CD001555. doi: 10.1002/14651858.CD001555.pub5.

Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. **Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial.** Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):671-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01021-1. Epub 2015 Nov 30.

Seesing FM, Groenewoud HJ, Drost G, et al. **Cost-effectiveness of shared medical appointments for neuromuscular patients.** Neurology. 2015 Aug 18;85(7):619-25.

doi: 10.1212/WNL.0000000000001857. Epub 2015 Jul 17.

Capítulo 390

Dowman L, Hill CJ, Holland AE **Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 6;10:CD006322. doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub3.

Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R, et al. **A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis.** Chest. 2014 Oct;146(4):1046-54. doi: 10.1378/chest.14-0015.

Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. **Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis.** Eur Respir J. 2014 Nov;44(5):1296-307. doi: 10.1183/09031936.00000914. Epub 2014 Jul 17.

Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, et al. **Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study.** Thorax. 2008 Oct;63(10):894-6. doi: 10.1136/thx.2007.094060. Epub 2008 Jun 5.

Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, et al. **A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis.** Chest. 2009 Aug;136(2):340-6. doi: 10.1378/chest.08-2768. Epub 2009 Feb 2.

Capítulo 392

Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. **Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers.** Pediatrics. 2009 Oct;124(4):e721-8. doi: 10.1542/peds.2009-0088. Epub 2009 Sep 28.

Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. **Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever.**Ann Rheum Dis. 2015 Apr;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844. Epub 2015 Jan 27.

Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. **Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review.** Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.

ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.** Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.

Wu B, Xu T, Li Y, et al. **Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 20;3:CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub2.

Capítulo 393

Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, et al. **Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers.** Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 15;191(12):1403-12. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.

Goodman SM, Menon I, Christos PJ, et al. **Management of perioperative tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis.** Rheumatology (Oxford). 2016 Mar;55(3):573-82. doi: 10.1093/rheumatology/kev364. Epub 2015 Oct 7.

Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. **Effect of allopurinol on all-cause mortality in adults with incident gout: propensity score-matched landmark analysis.** Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2145-50. doi: 10.1093/rheumatology/kev246. Epub 2015 Jul 12.

Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. **Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy.** JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):608-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8071.

Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. **Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.

Capítulo 394

Bagnato GL, Miceli G, Marino N, et al. **Pulsed electromagnetic fields in knee osteoarthritis: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial.** Rheumatology (Oxford). 2016 Apr;55(4):755-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev426. Epub 2015 Dec 24.

Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, et al. **Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence.** J Bone Joint Surg Am. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.

Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. **Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials.** BMJ. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.

O`Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. **Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.

Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al. **Prevention of knee osteoarthritis in overweight females: the first preventive randomized controlled trial in osteoarthritis.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):888-895.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.03.006. Epub 2015 Mar 26.

Capítulo 395

Chen YF, Lin HH, Lu CC, et al. **Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan.** J Rheumatol. 2015 Oct;42(10):1898-905. doi: 10.3899/jrheum.141105. Epub 2015 Jun 15.

Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. **Effect of allopurinol on all-cause mortality in adults with incident gout: propensity score-matched landmark analysis.** Rheumatology (Oxford). 2015 Dec;54(12):2145-50. doi: 10.1093/rheumatology/kev246. Epub 2015 Jul 12.

Lim SY, Lu N, Choi HK **Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study.** Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2095-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev236. Epub 2015 Jul 12.

Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. **Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2016 Feb 23. doi: 10.7326/M14-2070.

Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. **Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.

Capítulo 396

Bawa FL, Mercer SW, Atherton RJ, et al. **Does mindfulness improve outcomes in patients with chronic pain? Systematic review and meta-analysis.** Br J Gen Pract. 2015 Jun;65(635):e387-400. doi: 10.3399/bjgp15X685297.

Heapy AA, Higgins DM, Cervone D, et al. **A Systematic Review of Technology-assisted Self-Management Interventions for Chronic Pain: Looking Across Treatment Modalities.** Clin J Pain. 2015 Jun;31(6):470-92. doi:

10.1097/AJP.0000000000000185.

O`Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. **Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.

Straube S, Derry S, Straube C, et al. **Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 6;5:CD007771. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.

Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 5;6:CD011735. doi: 10.1002/14651858.CD011735.

Capítulo 397

van Baal J, Hubbard R, Game F, et al. **Mortality associated with acute Charcot foot and neuropathic foot ulceration.** Diabetes Care. 2010 May;33(5):1086-9. doi: 10.2337/dc09-1428. Epub 2010 Feb 25.

Capítulo 398

Celik D, Kus G, Sirma SO **Joint Mobilization and Stretching Exercise vs Steroid Injection in the Treatment of Plantar Fasciitis: A Randomized Controlled Study.** Foot Ankle Int. 2016 Feb;37(2):150-6. doi: 10.1177/1071100715607619. Epub 2015 Sep 23.

Cole BF, Peters KS, Hackett L, et al. **Ultrasound-Guided Versus Blind Subacromial Corticosteroid Injections for Subacromial Impingement Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial.** Am J Sports Med. 2016 Mar;44(3):702-7. doi: 10.1177/0363546515618653. Epub 2015 Dec 30.

Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, et al. **Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, controlled multicenter study.** J Bone Joint Surg Am. 2015 May 6;97(9):701-8. doi: 10.2106/JBJS.M.01331.

Kim JY, Chung SW, Kim JH, et al. **A Randomized Trial Among Compression Plus Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Aspiration, and Aspiration With Steroid Injection for Nonseptic Olecranon Bursitis.** Clin Orthop Relat Res. 2016 Mar;474(3):776-83. doi: 10.1007/s11999-015-4579-0. Epub 2015 Oct 13.

Oliveira HA, Jones A, Moreira E, et al. **Effectiveness of total contact insoles in patients with plantar fasciitis.** J Rheumatol. 2015 May;42(5):870-8. doi: 10.3899/jrheum.140429. Epub 2015 Mar 15.

Capítulo 399

Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. **Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database.** Eur Heart J. 2015 Sep 21;36(36):2454-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv301. Epub 2015 Jun 25.

Faillie JL, Filion KB, Patenaude V, et al. **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes.** Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):379-85. doi: 10.1111/dom.12431. Epub 2015 Feb 3.

Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, et al. **Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study.** Diabetes Care. 2016 Jan 6. pii: dc150764.

Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. **Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes.** JAMA. 2015 Jul 21;314(3):265-77. doi: 10.1001/jama.2015.7996.

Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. **Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** Ann Intern Med. 2015 Nov 3;163(9):663-72. doi: 10.7326/M15-0308. Epub 2015 Oct 13.

Capítulo 402

Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Kuizon B, et al. **The skeletal consequences of growth hormone therapy in dialyzed children: a randomized trial.** Clin J Am Soc Nephrol. 2013 May;8(5):824-32. doi: 10.2215/CJN.00330112. Epub 2013 Apr 4.

Han JC, Damaso L, Welch S, et al. **Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial.** J Pediatr. 2011 Mar;158(3):427-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.006. Epub 2010 Oct 18.

Maiorana A, Cianfarani S **Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age.** Pediatrics. 2009 Sep;124(3):e519-31. doi:

10.1542/peds.2009-0293. Epub 2009 Aug 10.

Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. **Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. doi: 10.3310/hta14420.

Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O, et al. **Treatment with recombinant human growth hormone during childhood is associated with increased intraocular pressure.** J Pediatr. 2012 Dec;161(6):1116-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.024. Epub 2012 Jun 23.

Capítulo 403

Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, et al. **A single institution`s 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a validation of current staging systems and a new prognostic nomogram.** Ann Surg. 2014 Feb;259(2):204-12. doi:

Murphy G, Perras C, Desjardins B, et al. **Octreotide for endocrine, oncologic, and gastrointestinal disorders: systematic review and budget impact analysis [Technology report number111].** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2008 July;45:1-14.

Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. **Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial.** Am J Psychiatry. 2007 Sep;164(9):1404-10.

Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al. **Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors.** J Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3044-9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.1817. Epub 2011 Jun 27.

Yuan HN, Wang CY, Sze CW, et al. **A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.** J Clin Psychopharmacol. 2008 Jun;28(3):264-370. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172473c.

Capítulo 404

Foster BA, Tom D, Hill V **Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis.** J Pediatr. 2014 Jul;165(1):163-169.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.040. Epub 2014 Feb 28.

Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, et al. **Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;4:CD009647. doi: 10.1002/14651858.CD009647.pub2.

Makam AN, Boscardin WJ, Miao Y, et al. **Risk of thiazide-induced metabolic adverse events in older adults.** J Am Geriatr Soc. 2014 Jun;62(6):1039-45. doi: 10.1111/jgs.12839. Epub 2014 May 13.

Miell J, Dhanjal P, Jamookeeah C **Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review.** Int J Clin Pract. 2015 Dec;69(12):1396-417. doi: 10.1111/ijcp.12713. Epub 2015 Aug 19.

Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, et al. **Tolvaptan and Neurocognitive Function in Mild to Moderate Chronic Hyponatremia: A Randomized Trial (INSIGHT).** Am J Kidney Dis. 2016 Feb 10. pii: S0272-6386(16)00015-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.024.

Capítulo 405

Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. **Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer.** J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2370-5. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8391. Epub 2015 Jun 15.

Bejaimal SA, Wu CF, Lowe J, et al. **Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study.**Diabet Med. 2016 Jan;33(1):39-46. doi: 10.1111/dme.12796. Epub 2015 Jun 15.

Liu ZW, Masterson L, Fish B, et al. **Thyroid surgery for Graves` disease and Graves` ophthalmopathy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 25;11:CD010576. doi: 10.1002/14651858.CD010576.pub2.

Ma C, Xie J, Wang H, et al. **Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves` disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 18;2:CD010094. doi: 10.1002/14651858.CD010094.pub2.

Spencer L, Bubner T, Bain E, et al. **Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;9:CD011263. doi: 10.1002/14651858.CD011263.pub2.

Capítulo 406

Constantinides VA, Christakis I, Touska P, et al. **Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy.** Br J Surg. 2012 Dec;99(12):1639-48. doi: 10.1002/bjs.8921. Epub 2012 Sep 28.

Iacobone M, Citton M, Scarpa M, et al. **Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing`s syndrome.** Br J Surg. 2015 Mar;102(4):318-30. doi: 10.1002/bjs.9742. Epub 2015 Feb 2.

Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, et al. **Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism.** Br J Surg. 2015 Mar;102(4):307-17. doi: 10.1002/bjs.9744. Epub 2015 Jan 20.

Utsumi T, Kamiya N, Endo T, et al. **Development of a novel nomogram to predict hypertension cure after laparoscopic adrenalectomy in patients with primary aldosteronism.** World J Surg. 2014 Oct;38(10):2640-4. doi: 10.1007/s00268-014-2612-1.

Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A **Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD005367. doi: 10.1002/14651858.CD005367.pub3.

Capítulo 407

Brandao LF, Autorino R, Laydner H, et al. **Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis.** Eur Urol. 2014 Jun;65(6):1154-61. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.021. Epub 2013 Sep 20.

Capítulo 408

Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. **Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005.** J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4093-8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6490. Epub 2015 Nov 2.

Probst P, Huttner FJ, Klaiber U, et al. **Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 6;11:CD008688. doi: 10.1002/14651858.CD008688.pub2.

Wani S, Mullady D, Early DS, et al. **The clinical impact of immediate on-site**

cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2015 Oct;110(10):1429-39. doi: 10.1038/ajg.2015.262. Epub 2015 Sep 8.

Yalcin B, Kremer LC, van Dalen EC **High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 5;10:CD006301. doi: 10.1002/14651858.CD006301.pub4.

Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. **Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.** Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17.

Capítulo 410

Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. **Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing.** Obstet Gynecol. 2012 May;119(5):890-901. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824fb482.

Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al. **Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner`s syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial.** BMJ. 2011 Apr 14;342:d1980. doi: 10.1136/bmj.d1980.

Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. **Autoimmune diseases in women with Turner`s syndrome.** Arthritis Rheum. 2010 Mar;62(3):658-66. doi: 10.1002/art.27270.

Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, et al. **Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA.** Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):365.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.042. Epub 2014 Mar 19.

Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. **Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. doi: 10.3310/hta14420.

Capítulo 411

Cui Y, Zhang Y **The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis.** Eur Urol. 2013 Nov;64(5):811-22. doi:

10.1016/j.eururo.2013.03.042. Epub 2013 Apr 3.

Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, et al. **Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis.** Eur Urol. 2016 Feb 10. pii: S0302-2838(16)00162-7. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.043.

Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, et al. **Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms.** JAMA Intern Med. 2015 Jul;175(7):1187-96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.

Penson D, Krishnaswami S, Jules A, et al. **Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review.**Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1897-907. doi: 10.1542/peds.2013-0072. Epub 2013 May 20.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. **Effects of Testosterone Treatment in Older Men.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.

Capítulo 412

Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, et al. **Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis.** Eur Urol. 2016 Feb 10. pii: S0302-2838(16)00162-7. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.043.

Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, et al. **Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms.** JAMA Intern Med. 2015 Jul;175(7):1187-96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.

Mannix LK, Savani N, Landy S, et al. **Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies.** Headache. 2007 Jul-Aug;47(7):1037-49.

Shah NR, Jones JB, Aperi J, et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis.** Obstet Gynecol. 2008 May;111(5):1175-82. doi: 10.1097/AOG.0b013e31816fd73b.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. **Effects of Testosterone Treatment in Older Men.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.

Capítulo 413

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

Grant MD, Marbella A, Wang AT, et al. **Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. Report No.: 147(15)-EHC005-EF

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1612-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Karinkanta S, Kannus P, Uusi-Rasi K, et al. **Combined resistance and balance-jumping exercise reduces older women`s injurious falls and fractures: 5-year follow-up study.** Age Ageing. 2015 Sep;44(5):784-9. doi: 10.1093/ageing/afv064. Epub 2015 May 18.

Tai V, Leung W, Grey A, et al. **Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Capítulo 414

Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. **Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility.** N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1414827.

Gallo MF, Legardy-Williams J, Hylton-Kong T, et al. **Association of Progestin Contraceptive Implant and Weight Gain.** Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3):573-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001289.

Krashin J, Tang JH, Mody S, et al. **Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 17;8:CD009805. doi: 10.1002/14651858.CD009805.pub3.

Levi EE, Stuart GS, Zerden ML, et al. **Intrauterine Device Placement During Cesarean Delivery and Continued Use 6 Months Postpartum: A Randomized Controlled Trial.** Obstet Gynecol. 2015 Jul;126(1):5-11. doi: 10.1097/AOG.0000000000000882.

Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. **Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke.**Cochrane Database Syst Rev. 2015

Aug 27;8:CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.

Capítulo 415e

Crane MM, Lutes LD, Ward DS, et al. **A randomized trial testing the efficacy of a novel approach to weight loss among men with overweight and obesity.** Obesity (Silver Spring). 2015 Dec;23(12):2398-405. doi: 10.1002/oby.21265.

Fukuoka Y, Gay CL, Joiner KL, et al. **A Novel Diabetes Prevention Intervention Using a Mobile App: A Randomized Controlled Trial With Overweight Adults at Risk.** Am J Prev Med. 2015 Aug;49(2):223-37. doi: 10.1016/j.amepre.2015.01.003. Epub 2015 May 30.

Mancini JG, Filion KB, Atallah R, et al. **Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss.** Am J Med. 2016 Apr;129(4):407-415.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028. Epub 2015 Dec 22.

Parretti HM, Aveyard P, Blannin A, et al. **Efficacy of water preloading before main meals as a strategy for weight loss in primary care patients with obesity: RCT.** Obesity (Silver Spring). 2015 Sep;23(9):1785-91. doi: 10.1002/oby.21167. Epub 2015 Aug 3.

Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al. **Prevention of knee osteoarthritis in overweight females: the first preventive randomized controlled trial in osteoarthritis.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):888-895.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.03.006. Epub 2015 Mar 26.

Capítulo 416

Crane MM, Lutes LD, Ward DS, et al. **A randomized trial testing the efficacy of a novel approach to weight loss among men with overweight and obesity.** Obesity (Silver Spring). 2015 Dec;23(12):2398-405. doi: 10.1002/oby.21265.

Fukuoka Y, Gay CL, Joiner KL, et al. **A Novel Diabetes Prevention Intervention Using a Mobile App: A Randomized Controlled Trial With Overweight Adults at Risk.** Am J Prev Med. 2015 Aug;49(2):223-37. doi: 10.1016/j.amepre.2015.01.003. Epub 2015 May 30.

Mancini JG, Filion KB, Atallah R, et al. **Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss.** Am J Med. 2016 Apr;129(4):407-415.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028. Epub 2015 Dec 22.

Parretti HM, Aveyard P, Blannin A, et al. **Efficacy of water preloading before main meals as a strategy for weight loss in primary care patients with obesity: RCT.** Obesity (Silver Spring). 2015 Sep;23(9):1785-91. doi: 10.1002/oby.21167. Epub 2015 Aug 3.

Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al. **Prevention of knee osteoarthritis in overweight females: the first preventive randomized controlled trial in osteoarthritis.** Am J Med. 2015 Aug;128(8):888-895.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.03.006. Epub 2015 Mar 26.

Capítulo 417

Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. **Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes.** JAMA Pediatr. 2015 May;169(5):452-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.74.

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. **Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.**Heart. 2016 Feb 1;102(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308055. Epub 2015 Sep 14.

Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, et al. **Effects of total fat intake on body weight.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD011834. doi: 10.1002/14651858.CD011834.

Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. **Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack.** N Engl J Med. 2016 Feb 17.

Selph S, Dana T, Blazina I, et al. **Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.**Ann Intern Med. 2015 Jun 2;162(11):765-76. doi: 10.7326/M14-2221.

Capítulo 418

Brunstrom M, Carlberg B **Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses.** BMJ. 2016 Feb 24;352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717.

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. **Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.**Heart. 2016 Feb 1;102(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308055. Epub 2015 Sep 14.

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular**

Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. **Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.** N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.

Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. **Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naive Type 2 Diabetes.** Diabetes Care. 2016 Mar;39(3):353-62. doi: 10.2337/dc15-1736. Epub 2016 Jan 19.

Capítulo 419

Brunstrom M, Carlberg B **Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses.** BMJ. 2016 Feb 24;352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717.

Jull AB, Cullum N, Dumville JC, et al. **Honey as a topical treatment for wounds.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 6;3:CD005083. doi: 10.1002/14651858.CD005083.pub4.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. **A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.** N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.

Xie X, Atkins E, Lv J, et al. **Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. Epub 2015 Nov 7.

Capítulo 420

Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. **Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis.** Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1197-204. doi: 10.2337/dc14-3053. Epub 2015 Jun 6.

Dungan KM, Raz I, Skrivanek Z, et al. **Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme.** Diabetes Obes Metab. 2016 Jan;18(1):49-55. doi: 10.1111/dom.12575. Epub 2015 Nov 3.

Lee JY, Lee SW, Nasir NH, et al. **Diabetes telemonitoring reduces the risk of hypoglycaemia during Ramadan: a pilot randomized controlled study.** Diabet Med. 2015 Dec;32(12):1658-61. doi: 10.1111/dme.12836. Epub 2015 Jul 15.

McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, et al. **Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial.** Diabet Med. 2015 Sep;32(9):1143-8. doi: 10.1111/dme.12730. Epub 2015 Feb 26.

Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et al. **Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis.** Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1592-609. doi: 10.2337/dc15-0102.

Capítulo 421

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. **Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.**Heart. 2016 Feb 1;102(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308055. Epub 2015 Sep 14.

McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. **Statins for the prevention of dementia.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 4;1:CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.

Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. **Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy.** J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24):2699-709. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.089.

Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. **The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials.** Eur Heart J. 2015 Jun 21;36(24):1536-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehv072. Epub 2015 Mar 23.

Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. **Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.** J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

Capítulo 422

Balk EM, Earley A, Raman G, et al. **Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2015 Sep 15;163(6):437-51. doi: 10.7326/M15-0452.

Hartley L, May MD, Loveman E, et al. **Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 7;1:CD011472. doi: 10.1002/14651858.CD011472.pub2.

Heianza Y, Kato K, Kodama S, et al. **Risk of the development of Type 2 diabetes in relation to overall obesity, abdominal obesity and the clustering of metabolic abnormalities in Japanese individuals: does metabolically healthy overweight really exist? The Niigata Wellness Study.** Diabet Med. 2015 May;32(5):665-72. doi: 10.1111/dme.12646. Epub 2014 Dec 23.

Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, et al. **Effects of total fat intake on body weight.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD011834. doi: 10.1002/14651858.CD011834.

Li R, Qu S, Zhang P, et al. **Economic Evaluation of Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2015 Sep 15;163(6):452-60. doi: 10.7326/M15-0469.

Capítulo 423

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148.

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1612-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Patel L, Bernard LM, Elder GJ **Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 5;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615. Epub 2015 Dec 14.

Straube S, Derry S, Straube C, et al. **Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 6;5:CD007771. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.

Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. **Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial.** JAMA Intern Med. 2015 May;175(5):703-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0225.

Capítulo 424

Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. **Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis.** N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624. Epub 2012 Nov 3.

Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. **A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism.** J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 8. pii: ASN.2015060622.

Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. **Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy.** Br J Surg. 2010 Nov;97(11):1687-95. doi: 10.1002/bjs.7219.

Capítulo 425

Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. **Calcium intake and risk of fracture: systematic review.** BMJ. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, et al. **Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis.** J Gen Intern Med. 2016 Feb 19.

Lee S, Yin RV, Hirpara H, et al. **Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use.** Fam Pract. 2015 Jun;32(3):276-81. doi: 10.1093/fampra/cmu088. Epub 2015 Apr 5.

Marques A, Ferreira RJ, Santos E, et al. **The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis.** Ann Rheum Dis. 2015 Nov;74(11):1958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207907. Epub 2015 Aug 6.

Mazzarino M, Kerr D, Wajswelner H, et al. **Pilates Method for Women`s Health: Systematic Review of Randomized Controlled Trials.** Arch Phys Med Rehabil. 2015

Dec;96(12):2231-42. doi: 10.1016/j.apmr.2015.04.005. Epub 2015 Apr 23.

Capítulo 426e

Geary DF, Hodson EM, Craig JC **Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD008327. doi: 10.1002/14651858.CD008327.

Hahn D, Hodson EM, Craig JC **Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 12;11:CD008327. doi: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.

Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. **Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget`s disease.** N Engl J Med. 2005 Sep 1;353(9):898-908.

Weiss EP, Shah K, Fontana L, et al. **Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone.** Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1459-67. doi: 10.3945/ajcn.2008.27265. Epub 2009 Mar 25.

Capítulo 427

Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. **Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2013 Oct 26;382(9902):1424-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61091-0. Epub 2013 Aug 6.

Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, et al. **Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 23;7:CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub3.

Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, et al. **Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial.** Eur Heart J. 2016 Mar 21;37(12):978-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehv575. Epub 2015 Oct 29.

Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. **Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan`s syndrome.** N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2061-71. doi: 10.1056/NEJMoa1404731. Epub 2014 Nov 18.

Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. **Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Eur Heart J. 2015 Aug 21;36(32):2160-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv151. Epub 2015 May 2.

Capítulo 428

Bryant J, Cooper K, Picot J, et al. **Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2009 Apr;13(23):iii, ix-xi, 1-126. doi: 10.3310/hta13230.

Cippa PE, Boucsein I, Adams H, et al. **Estimating iron overload in patients with suspected liver disease and elevated serum ferritin.** Am J Med. 2014 Oct;127(10):1011.e1-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.016. Epub 2014 Mar 22.

Elmberg M, Hultcrantz R, Simard JF, et al. **Increased risk of arthropathies and joint replacement surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 May;65(5):678-85. doi: 10.1002/acr.21883.

Yu L, Ioannou GN **Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States.** Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):489-95. Epub 2007 Jun 2.

Capítulo 429

Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, et al. **Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease.** Aliment Pharmacol Ther. 2009 May 1;29(9):947-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03959.x.

Capítulo 430

Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, et al. **Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review.** J Am Acad Dermatol. 2008 Dec;59(6):1017-30. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.042. Epub 2008 Oct 2.

Capítulo 431e

Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. **Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial.** Am J Kidney Dis. 2015 Apr;65(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.

Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC **Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Sep;63(9):1295-306. doi: 10.1002/acr.20519.

Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. **Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality.** Rheumatology (Oxford). 2010 Jan;49(1):141-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep364. Epub 2009 Nov 20.

Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. **Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.** Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.

Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. **Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan.** JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.

Capítulo 432e

Connock M, Burls A, Frew E, et al. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher`s disease: a systematic review.** Health Technol Assess. 2006 Jul;10(24):iii-iv, ix-136.

da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, et al. **Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome).** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 8;1:CD008185. doi: 10.1002/14651858.CD008185.pub3.

El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM **Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD006663. doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub3.

Jameson E, Jones S, Wraith JE **Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme) for treating mucopolysaccharidosis type I.**Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 26;9:CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub2.

Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. **Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease.** Am J Cardiol. 2012 Feb 15;109(4):587-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.052. Epub 2011 Nov 19.

Capítulo 433e

Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, et al. **Neonatal hyperbilirubinemia in African American males: the importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** J Pediatr. 2006 Jul;149(1):83-8.

Seesing FM, Groenewoud HJ, Drost G, et al. **Cost-effectiveness of shared medical appointments for neuromuscular patients.** Neurology. 2015 Aug 18;85(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000001857. Epub 2015 Jul 17.

Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B **Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V).**Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 12;11:CD003458. doi: 10.1002/14651858.CD003458.pub5.

Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M **Creatine for treating muscle disorders.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 5;6:CD004760. doi: 10.1002/14651858.CD004760.pub4.

El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM **Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD006663. doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub3.

Capítulo 434e

Poustie VJ, Wildgoose J **Dietary interventions for phenylketonuria.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001304. doi: 10.1002/14651858.CD001304.pub2.

Somaraju UR, Merrin M **Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 27;3:CD008005. doi: 10.1002/14651858.CD008005.pub4.

Webster D, Wildgoose J **Tyrosine supplementation for phenylketonuria.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 5;6:CD001507. doi: 10.1002/14651858.CD001507.pub3.

Koyama K, Ito A, Yamamoto J, et al. **Randomized controlled trial of the effect of short-term coadministration of methylcobalamin and folate on serum ADMA concentration in patients receiving long-term hemodialysis.** Am J Kidney Dis. 2010 Jun;55(6):1069-78. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.035. Epub 2010 Apr 28.

Capítulo 437

Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, et al. **Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 8;10:CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.

Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. **Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients with aphasia after stroke.** Cochrane Database Syst

Rev. 2015 May 1;5:CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub3.

Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. **Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial.** Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.

Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. **Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis.** Neurology. 2016 Feb 10. pii: 10.1212/WNL.0000000000002416.

Varley R, Cowell PE, Dyson L, et al. **Self-Administered Computer Therapy for Apraxia of Speech: Two-Period Randomized Control Trial With Crossover.** Stroke. 2016 Mar;47(3):822-828. Epub 2016 Jan 21.

Capítulo 440e

Ciura VA, Brouwers HB, Pizzolato R, et al. **Spot sign on 90-second delayed computed tomography angiography improves sensitivity for hematoma expansion and mortality: prospective study.** Stroke. 2014 Nov;45(11):3293-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005570. Epub 2014 Oct 9.

Inoue M, Olivot JM, Labreuche J, et al. **Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score on the success of endovascular reperfusion therapy.** Stroke. 2014 Jul;45(7):1992-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005084. Epub 2014 Jun 12.

Panczykowski DM, Tomycz ND, Okonkwo DO **Comparative effectiveness of using computed tomography alone to exclude cervical spine injuries in obtunded or intubated patients: meta-analysis of 14,327 patients with blunt trauma.** J Neurosurg. 2011 Sep;115(3):541-9. doi: 10.3171/2011.4.JNS101672. Epub 2011 May 27.

Ro YS, Shin SD, Holmes JF, et al. **Comparison of clinical performance of cranial computed tomography rules in patients with minor head injury: a multicenter prospective study.** Acad Emerg Med. 2011 Jun;18(6):597-604. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01094.x.

Stengel D, Ottersbach C, Matthes G, et al. **Accuracy of single-pass whole-body computed tomography for detection of injuries in patients with major blunt trauma.** CMAJ. 2012 May 15;184(8):869-76. doi: 10.1503/cmaj.111420. Epub 2012 Mar 5.

Capítulo 442e

Chhabra A, Subramaniam R, Srivastava A, et al. **Spectral entropy monitoring for adults and children undergoing general anaesthesia.**Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 14;3:CD010135.

Lawrence R, Mathur A, Nguyen The Tich S, et al. **A pilot study of continuous limited-channel aEEG in term infants with encephalopathy.** J Pediatr. 2009 Jun;154(6):835-41.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.002. Epub 2009 Feb 23.

Capítulo 443e

Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Munoz L, et al. **Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 12;7:CD009199. doi: 10.1002/14651858.CD009199.pub2.

Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roque I Figuls M, et al. **Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 7;3:CD009199.

Crock C, Orsini F, Lee KJ, et al. **Headache after lumbar puncture: randomised crossover trial of 22-gauge versus 25-gauge needles.** Arch Dis Child. 2014 Mar;99(3):203-7. doi: 10.1136/archdischild-2013-305145. Epub 2013 Nov 14.

Peterson MA, Pisupati D, Heyming TW, et al. **Ultrasound for routine lumbar puncture.** Acad Emerg Med. 2014 Feb;21(2):130-6. doi: 10.1111/acem.12305.

Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, et al. **Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2013 Mar 26;346:f1720. doi: 10.1136/bmj.f1720.

Capítulo 445

Arya R, Kothari H, Zhang Z, et al. **Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis.** Neurology. 2015 Nov 24;85(21):1859-68. doi: 10.1212/WNL.0000000000002142. Epub 2015 Oct 28.

Brigo F, Igwe SC **Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 19;10:CD010483. doi: 10.1002/14651858.CD010483.pub3.

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. **Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy**

Society. Neurology. 2015 Apr 21;84(16):1705-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487.

Tang V, Poon WS, Kwan P **Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: An assessor-blinded randomized trial.** Neurology. 2015 Sep 29;85(13):1100-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001967. Epub 2015 Sep 2.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. **Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP.**Neurology. 2015 Aug 18;85(7):580-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001840. Epub 2015 Jul 17.

Capítulo 446

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. **Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2012-20. doi: 10.1111/jth.13139. Epub 2015 Oct 5.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. **Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report.** Chest. 2016 Feb;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7.

Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. **Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score.** J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 14;65(14):1385-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.044. Epub 2015 Mar 11.

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. **Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.** Circulation. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20.

Xie X, Atkins E, Lv J, et al. **Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. Epub 2015 Nov 7.

Capítulo 447

Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of**

tension-type headache in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 1;5:CD011681. doi: 10.1002/14651858.CD011681.

Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X **Drug therapy for treating post-dural puncture headache.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 15;7:CD007887. doi: 10.1002/14651858.CD007887.pub3.

Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. **Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 31;7:CD011474. doi: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.

Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. **Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Stroke. 2016 Jan 21. pii: STROKEAHA.115.011386.

Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V, et al. **Diphenhydramine as Adjuvant Therapy for Acute Migraine: An Emergency Department-Based Randomized Clinical Trial.** Ann Emerg Med. 2016 Jan;67(1):32-39.e3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.495. Epub 2015 Aug 29.

Capítulo 448

Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque I Figuls M, et al. **Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer`s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI).** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 5;3:CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2.

Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. **Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Sep 22-29;314(12):1242-54. doi: 10.1001/jama.2015.10214.

McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. **Statins for the prevention of dementia.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 4;1:CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. **Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden.** Age Ageing. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199. Epub 2016 Jan 11.

Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. **Cognitive Tests to Detect Dementia: A**

Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1450-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.

Capítulo 449

Adamson BC, Ensari I, Motl RW **Effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurologic disorders: a systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Jul;96(7):1329-38. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.005. Epub 2015 Jan 13.

El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, et al. **Quinine for muscle cramps.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 5;4:CD005044. doi: 10.1002/14651858.CD005044.pub3.

Mansfield A, Wong JS, Bryce J, et al. **Does perturbation-based balance training prevent falls? Systematic review and meta-analysis of preliminary randomized controlled trials.** Phys Ther. 2015 May;95(5):700-9. doi: 10.2522/ptj.20140090. Epub 2014 Dec 18.

Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. **Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis.** Neurology. 2016 Feb 9;86(6):566-76. doi: 10.1212/WNL.0000000000002350. Epub 2016 Jan 13.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 450

Deutsch EC, Oglesbee D, Greeley NR, et al. **Usefulness of frataxin immunoassays for the diagnosis of Friedreich ataxia.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Sep;85(9):994-1002. doi: 10.1136/jnnp-2013-306788. Epub 2014 Jan 24.

Huang M, Liao LR, Pang MY **Effects of whole body vibration on muscle spasticity for people with central nervous system disorders: A systematic review.** Clin Rehabil. 2015 Dec 11. pii: 0269215515621117.

Kearney M, Orrell RW, Fahey M, et al. **Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD007791. doi: 10.1002/14651858.CD007791.pub3.

Lemcke J, Meier U, Muller C, et al. **Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic,**

randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Aug;84(8):850-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303936. Epub 2013 Mar 1.

Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. **Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):985-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X. Epub 2015 Aug 25.

Capítulo 452

Creemers H, Veldink JH, Grupstra H, et al. **Cluster RCT of case management on patients` quality of life and caregiver strain in ALS.**Neurology. 2014 Jan 7;82(1):23-31. doi: 10.1212/01.wnl.0000438227.48470.62. Epub 2013 Nov 27.

Cudkowicz ME, Titus S, Kearney M, et al. **Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet Neurol. 2014 Nov;13(11):1083-91. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70222-4. Epub 2014 Oct 5.

Lauria G, Dalla Bella E, Antonini G, et al. **Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Aug;86(8):879-86. doi: 10.1136/jnnp-2014-308996. Epub 2015 Jan 16.

McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. **Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.** Lancet Neurol. 2015 Sep;14(9):883-92. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00152-0. Epub 2015 Jul 30.

Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. **A randomized trial of mexiletine in ALS: Safety and effects on muscle cramps and progression.**Neurology. 2016 Feb 24. pii: 10.1212/WNL.0000000000002507.

Capítulo 453e

de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Rabano A, et al. **Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Feb;82(2):204-12. doi: 10.1136/jnnp.2009.188425. Epub 2010 Jun 14.

Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, et al. **Detection of prion infection in variant**

Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. Lancet. 2011 Feb 5;377(9764):487-93. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62308-2.

Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, et al. **Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** Neurology. 2013 Dec 3;81(23):2015-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f3b4. Epub 2013 Oct 11.

Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R **Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology.** Neurology. 2012 Oct 2;79(14):1499-506. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826d5fc3. Epub 2012 Sep 19.

Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GF, et al. **Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease.** Neurology. 2008 Apr 8;70(15):1272-81. doi: 10.1212/01.wnl.0000308955.25760.c2.

Capítulo 454

Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. **Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data.** J Pain. 2015 Dec;16(12):1221-32. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.009. Epub 2015 Sep 9.

Boesch E, Bellan V, Moseley GL, et al. **The effect of bodily illusions on clinical pain: a systematic review and meta-analysis.** Pain. 2016 Mar;157(3):516-29. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000423.

Evaniew N, McCarthy C, Kleinlugtenbelt YV, et al. **Vitamin C to Prevent Complex Regional Pain Syndrome in Patients With Distal Radius Fractures: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** J Orthop Trauma. 2015 Aug;29(8):e235-41. doi: 10.1097/BOT.0000000000000305.

Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, et al. **Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain.**Pediatrics. 2015 Jul;136(1):115-27. doi: 10.1542/peds.2014-3319. Epub 2015 Jun 22.

Smart KM, Wand BM, O`Connell NE **Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 24;2:CD010853. doi: 10.1002/14651858.CD010853.pub2.

Capítulo 455

Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. **Topical lidocaine for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 24;7:CD010958. doi: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.

Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. **Antiviral treatment for Bell`s palsy (idiopathic facial paralysis).** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 9;11:CD001869. doi: 10.1002/14651858.CD001869.pub8.

Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. **Antiviral treatment for Bell`s palsy (idiopathic facial paralysis).** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;7:CD001869. doi: 10.1002/14651858.CD001869.pub6.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub2.

Turgeon RD, Wilby KJ, Ensom MH **Antiviral treatment of Bell`s palsy based on baseline severity: a systematic review and meta-analysis.**Am J Med. 2015 Jun;128(6):617-28. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.033. Epub 2014 Dec 29.

Capítulo 456

Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.

Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, et al. **Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 5;10:CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. **Amitriptyline for neuropathic pain in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.

Shin SH, Hwang BW, Keum HJ, et al. **Epidural Steroids After a Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy.** Spine (Phila Pa 1976). 2015 Aug 1;40(15):E859-65. doi: 10.1097/BRS.0000000000000990.

Zhu L, Wei X, Wang S **Does cervical spine manipulation reduce pain in people with degenerative cervical radiculopathy? A systematic review of the evidence, and a meta-analysis.** Clin Rehabil. 2016 Feb;30(2):145-55. doi: 10.1177/0269215515570382. Epub 2015 Feb 13.

Capítulo 457e

Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. **Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury.** N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2403-12. doi: 10.1056/NEJMoa1507581. Epub 2015 Oct 7.

Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, et al. **Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review.** JAMA. 2015 Dec 22-29;314(24):2672-81. doi: 10.1001/jama.2015.16316.

Gregson BA, Rowan EN, Francis R, et al. **Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment.** Health Technol Assess. 2015 Sep;19(70):1-138. doi: 10.3310/hta19700.

Ratilal BO, Costa J, Pappamikail L, et al. **Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures.**Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 28;4:CD004884. doi: 10.1002/14651858.CD004884.pub4.

Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, et al. **Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial.** Pediatrics. 2015 Feb;135(2):213-23. doi: 10.1542/peds.2014-0966. Epub 2015 Jan 5.

Capítulo 458

Adamson BC, Ensari I, Motl RW **Effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurologic disorders: a systematic review and meta-analysis.** Arch Phys Med Rehabil. 2015 Jul;96(7):1329-38. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.005. Epub 2015 Jan 13.

Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, et al. **Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review.** Arch Phys Med Rehabil. 2016 Jan;97(1):141-151.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2015.07.022. Epub 2015 Aug 14.

Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al. **Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 11;9:CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.

Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. **Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial.** Lancet.

2015 Sep 5;386(9997):974-81. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61137-0. Epub 2015 Jun 28.

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. **Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 18;9:CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.

Capítulo 460

Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, et al. **Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses.**Neurology. 2015 Apr 21;84(16):1644-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000001492. Epub 2015 Apr 1.

Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, et al. **Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial.** Pain. 2015 May;156(5):958-66. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000143.

Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA **Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;9:CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.

Maglione MA, Gidengil C, Das L, et al. **Safety of vaccines used for routine immunization in the United States. Evidence Report/Technology Assessment No. 215..** AHRQ Publication No. 14-E002-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; July 2014.

Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J **Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 25;8:CD003906. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub4.

Capítulo 461

Benatar M, Kaminski H **Medical and surgical treatment for ocular myasthenia.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD005081. doi: 10.1002/14651858.CD005081.pub3.

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T **Immunosuppressive agents for myasthenia gravis.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005224.

Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. **Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the**

Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012 Mar 27;78(13):1009-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824de293.

Yeh JH, Chen HJ, Chen YK, et al. **Increased risk of osteoporosis in patients with myasthenia gravis: a population-based cohort study.**Neurology. 2014 Sep 16;83(12):1075-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000804. Epub 2014 Aug 13.

Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. **Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Sep;82(9):970-7. doi: 10.1136/jnnp-2011-300148. Epub 2011 Jul 22.

Capítulo 462e

Andersen G, Prahm KP, Dahlqvist JR, et al. **Aerobic training and postexercise protein in facioscapulohumeral muscular dystrophy: RCT study.** Neurology. 2015 Aug 4;85(5):396-403. doi: 10.1212/WNL.0000000000001808. Epub 2015 Jul 8.

Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. **Statins and congenital malformations: cohort study.** BMJ. 2015 Mar 17;350:h1035. doi: 10.1136/bmj.h1035.

Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. **Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial.** Lancet. 2015 May 2;385(9979):1748-57. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60025-3. Epub 2015 Apr 20.

Sansone V, Meola G, Links TP, et al. **Treatment for periodic paralysis.** Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD005045. doi: 10.1002/14651858.CD005045.pub2.

Seesing FM, Groenewoud HJ, Drost G, et al. **Cost-effectiveness of shared medical appointments for neuromuscular patients.** Neurology. 2015 Aug 18;85(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000001857. Epub 2015 Jul 17.

Capítulo 463e

Darvall J, Vijayakumar R, Leslie K **Prewarming neurosurgical patients to minimize hypotension on induction of anesthesia: a randomized trial.** Can J Anaesth. 2016 Feb 8.

Galvin IM, Levy R, Boyd JG, et al. **Cooling for cerebral protection during brain surgery.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 28;1:CD006638. doi:

10.1002/14651858.CD006638.pub3.

O`Connell S, Bashar K, Broderick BJ, et al. **The Use of Intermittent Pneumatic Compression in Orthopedic and Neurosurgical Postoperative Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.** Ann Surg. 2015 Dec 29.

Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K, et al. **Pulse oximetry for perioperative monitoring.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 17;3:CD002013. doi: 10.1002/14651858.CD002013.pub3.

Capítulo 464e

Haney E, Smith ME, McDonagh M, et al. **Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop.** Ann Intern Med. 2015 Jun 16;162(12):834-40. doi: 10.7326/M15-0443.

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, et al. **Exercise therapy for chronic fatigue syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 10;2:CD003200. doi: 10.1002/14651858.CD003200.pub3.

Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB, et al. **Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial.** Clin Rehabil. 2015 Dec 16. pii: 0269215515621362.

Smith ME, Haney E, McDonagh M, et al. **Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop.** Ann Intern Med. 2015 Jun 16;162(12):841-50. doi: 10.7326/M15-0114.

Capítulo 466

Appleton KM, Sallis HM, Perry R, et al. **Omega-3 fatty acids for depression in adults.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 5;11:CD004692. doi: 10.1002/14651858.CD004692.pub4.

Berard A, Zhao JP, Sheehy O **Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations.** Am J Obstet Gynecol. 2015 Jun;212(6):795.e1-795.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.034. Epub 2015 Jan 28.

Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. **Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant**

treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):63-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62222-4. Epub 2015 Apr 20.

Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. **The effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse/recurrence: results of a randomised controlled trial (the PREVENT study).** Health Technol Assess. 2015 Sep;19(73):1-124. doi: 10.3310/hta19730.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.

Capítulo 467

Cunningham RM, Chermack ST, Ehrlich PF, et al. **Alcohol Interventions Among Underage Drinkers in the ED: A Randomized Controlled Trial.** Pediatrics. 2015 Oct;136(4):e783-93. doi: 10.1542/peds.2015-1260. Epub 2015 Sep 7.

Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, et al. **The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis.** BMJ. 2016 Mar 15;352:i1102. doi: 10.1136/bmj.i1102.

Hollands GJ, Shemilt I, Marteau TM, et al. **Portion, package or tableware size for changing selection and consumption of food, alcohol and tobacco.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 14;9:CD011045. doi: 10.1002/14651858.CD011045.pub2.

Liu J, Wang LN **Baclofen for alcohol withdrawal.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 3;4:CD008502. doi: 10.1002/14651858.CD008502.pub4.

Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R, et al. **Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials.** PLoS Med. 2015 Dec 22;12(12):e1001924. doi: 10.1371/journal.pmed.1001924. eCollection 2015 Dec.

Capítulo 468e

Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, et al. **Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based**

cohort study. BMJ. 2015 May 14;350:h2102. doi: 10.1136/bmj.h2102.

Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. **Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy.** JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):608-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8071.

Park TW, Saitz R, Ganoczy D, et al. **Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study.** BMJ. 2015 Jun 10;350:h2698. doi: 10.1136/bmj.h2698.

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, et al. **Pharmacological interventions for drug-using offenders.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 2;6:CD010862. doi: 10.1002/14651858.CD010862.pub2.

Raith W, Schmolzer GM, Resch B, et al. **Laser Acupuncture for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Controlled Trial.** Pediatrics. 2015 Nov;136(5):876-84. doi: 10.1542/peds.2015-0676.

Capítulo 469e

Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. **Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence.** Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD009652.

Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. **Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy.** JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):608-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8071.

Park TW, Saitz R, Ganoczy D, et al. **Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study.** BMJ. 2015 Jun 10;350:h2698. doi: 10.1136/bmj.h2698.

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, et al. **Pharmacological interventions for drug-using offenders.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 2;6:CD010862. doi: 10.1002/14651858.CD010862.pub2.

Tiet QQ, Leyva YE, Moos RH, et al. **Screen of Drug Use: Diagnostic Accuracy of a New Brief Tool for Primary Care.** JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1371-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2438.

Capítulo 470

Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. **Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs**

Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jan 26;315(4):371-9. doi: 10.1001/jama.2015.19284.

Dyakova M, Shantikumar S, Colquitt JL, et al. **Systematic versus opportunistic risk assessment for the primary prevention of cardiovascular disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 29;1:CD010411. doi: 10.1002/14651858.CD010411.pub2.

Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, et al. **Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome.**Circulation. 2016 Jan 5;133(1):21-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634. Epub 2015 Nov 9.

Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, et al. **Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study.** BMJ. 2015 Jun 2;350:h2388. doi: 10.1136/bmj.h2388.

Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. **Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2015 Mar 12;350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.

Capítulo 471e

Bhui K, Aslam RW, Palinski A, et al. **Interventions designed to improve therapeutic communications between black and minority ethnic people and professionals working in psychiatric services: a systematic review of the evidence for their effectiveness.** Health Technol Assess. 2015 Apr;19(31):vii-xxiv, 1-173. doi: 10.3310/hta19310.

Hoskins M, Pearce J, Bethell A, et al. **Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis.** Br J Psychiatry. 2015 Feb;206(2):93-100. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148551.

Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, et al. **Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD.** Am J Psychiatry. 2015 May;172(5):430-40. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070908. Epub 2015 Feb 13.

Polusny MA, Erbes CR, Thuras P, et al. **Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Aug 4;314(5):456-65. doi: 10.1001/jama.2015.8361.

Smith EG, Austin KL, Kim HM, et al. **Mortality associated with lithium and valproate treatment of US Veterans Health Administration patients with mental disorders.** Br J Psychiatry. 2015 Jul;207(1):55-63. doi: 10.1192/bjp.bp.113.138685. Epub 2015 May 7.

Capítulo 472e

Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, et al. **Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial.** JAMA. 2006 Apr 19;295(15):1775-83.

DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, et al. **Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial.** JAMA. 2006 Apr 19;295(15):1784-92.

Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, et al. **Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh.** Am J Epidemiol. 2007 Jun 15;165(12):1389-96. Epub 2007 Mar 10.

Weisskopf MG, Jain N, Nie H, et al. **A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study.** Circulation. 2009 Sep 22;120(12):1056-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827121. Epub 2009 Sep 8.

Yeoh B, Woolfenden S, Lanphear B, et al. **Household interventions for preventing domestic lead exposure in children.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 15;12:CD006047. doi: 10.1002/14651858.CD006047.pub4.

Capítulo 473e

Cunningham RM, Chermack ST, Ehrlich PF, et al. **Alcohol Interventions Among Underage Drinkers in the ED: A Randomized Controlled Trial.** Pediatrics. 2015 Oct;136(4):e783-93. doi: 10.1542/peds.2015-1260. Epub 2015 Sep 7.

Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. **Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence.** Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD009652.

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. **Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 May. Report No.: 14-EHC029-EF.

Park TW, Saitz R, Ganoczy D, et al. **Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study.** BMJ. 2015 Jun 10;350:h2698. doi: 10.1136/bmj.h2698.

Smith EG, Austin KL, Kim HM, et al. **Mortality associated with lithium and valproate treatment of US Veterans Health Administration patients with mental disorders.** Br J Psychiatry. 2015 Jul;207(1):55-63. doi: 10.1192/bjp.bp.113.138685. Epub 2015 May 7.

Capítulo 474

Li L, McGee RG, Isbister G, et al. **Interventions for the symptoms and signs resulting from jellyfish stings.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 9;12:CD009688. doi: 10.1002/14651858.CD009688.pub2.

Ward NT, Darracq MA, Tomaszewski C, et al. **Evidence-based treatment of jellyfish stings in North America and Hawaii.** Ann Emerg Med. 2012 Oct;60(4):399-414. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.04.010. Epub 2012 Jun 6.

Capítulo 475

Hinckley AF, Meek JI, Ray JA, et al. **Effectiveness of Residential Acaricides to Prevent Lyme and Other Tickborne Diseases in Humans.** J Infect Dis. 2016 Jan 5. pii: jiv775.

Isbister GK, Page CB, Buckley NA, et al. **Randomized controlled trial of intravenous antivenom versus placebo for latrodectism: the second Redback Antivenom Evaluation (RAVE-II) study.** Ann Emerg Med. 2014 Dec;64(6):620-8.e2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.06.006. Epub 2014 Jul 3.

Pandi K, Krishnamurthy S, Srinivasaraghavan R, et al. **Efficacy of scorpion antivenom plus prazosin versus prazosin alone for Mesobuthus tamulus scorpion sting envenomation in children: a randomised controlled trial.** Arch Dis Child. 2014 Jun;99(6):575-80. doi: 10.1136/archdischild-2013-305483. Epub 2014 Feb 18.

Strong M, Johnstone P **Interventions for treating scabies.** Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD000320.

Vaughn MF, Funkhouser SW, Lin FC, et al. **Long-lasting permethrin impregnated uniforms: A randomized-controlled trial for tick bite prevention.** Am J Prev Med. 2014 May;46(5):473-80. doi: 10.1016/j.amepre.2014.01.008.

Capítulo 476e

Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. **Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: A randomized field trial.** Thromb Res. 2015 Oct;136(4):758-62. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.001. Epub 2015 Aug 4.

Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, et al. **Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories.** Ann Emerg Med. 2012 Jun;59(6):484-90. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.019. Epub 2012 Mar 21.

Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. **Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2012 Oct 18;345:e6779. doi: 10.1136/bmj.e6779.

Parati G, Revera M, Giuliano A, et al. **Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure.** Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):759-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs140. Epub 2012 Jun 17.

Zheng CR, Chen GZ, Yu J, et al. **Inhaled budesonide and oral dexamethasone prevent acute mountain sickness.** Am J Med. 2014 Oct;127(10):1001-1009.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.012. Epub 2014 Apr 29.

Capítulo 477e

Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. **Recompression and adjunctive therapy for decompression illness: a systematic review of randomized controlled trials.** Anesth Analg. 2010 Sep;111(3):757-62. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cdb081. Epub 2010 Mar 23.

Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. **Recompression and adjunctive therapy for decompression illness.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD005277. doi: 10.1002/14651858.CD005277.pub3.

Capítulo 479e

Argaud L, Ferry T, Le QH, et al. **Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France.** Arch Intern Med. 2007 Nov 12;167(20):2177-83. Epub 2007 Aug 13.

ALGORITMOS PARA MANEJO DOS PACIENTES

ALERGIA, IMUNOLOGIA E REUMATOLOGIA

FIG. 376.4 Diagnóstico e manejo da rinite

FIG. 378.2 Diagnóstico e terapia inicial do lúpus eritematoso sistêmico

FIG. 383.1 Tratamento para síndrome de Sjögren

FIG. 385.1 Abordagem do paciente com suspeita de vasculite

FIG. 390.8 Tratamento do paciente com possível sarcoidose

FIG. 390.9 Manejo da sarcoidose aguda

FIG. 390.10 Manejo da sarcoidose crônica

FIG. 393.1 Diagnóstico de queixas musculoesqueléticas

FIG. 393.2 Análise de condições musculoesqueléticas mais comuns

FIG. 393.6 Abordagem para uso e interpretação da aspiração e da análise do líquido sinovial

ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES CIRCULATÓRIA E RESPIRATÓRIA

FIG. 50.1 Condições clínicas nas quais uma redução no débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica levam a um menor preenchimento arterial

FIG. 51e.5 Diagnóstico diferencial do sopro holossistólico

CARDIOLOGIA

FIG. 9.1 Avaliação de risco cardíaco e estratificação do paciente submetido à cirurgia não cardíaca

FIG. 51e.9 Estratégia para avaliação do sopro cardíaco

FIG. 264.1 Abordagem ao paciente com sopro cardíaco

FIG. 276.9 Tratamento do paciente que se apresentahemodinamicamente estável com

taquicardia paroxística supraventricular
FIG. 283.2 Estratégia para tratamento do pacientecom estenose aórtica
FIG. 283.6 Condução do paciente com insuficiência aórtica
FIG. 284.1 Tratamento da estenose mitral reumática
FIG. 284.4 Tratamento da insuficiência mitral
FIG. 285.1 Tratamento da insuficiência tricúspide
FIG. 287.18 Tratamento da miocardiopatia hipertrófica
FIG. 293.2 Avaliação do paciente com cardiopatia isquêmica conhecida ou suspeita
FIG. 293.3 Tratamento do paciente com cardiopatia isquêmica
FIG. 294.3 Avaliação e manejo do paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda
FIG. 295.5 Avaliação da necessidade de implante de cardioversor/desfibrilador

CONDIÇÕES SISTÊMICAS

FIG. 10.2 Evoluções clínicas comuns e incomuns nos últimos dias do paciente com doença terminal
FIG. 26.1 Abordagem estruturada para o paciente com febre de origem obscura
FIG. 30.3 Pesquisa diagnóstica inicial do paciente com fraqueza
FIG. 43.2 Avaliação da perda auditiva
FIG. 69.2 Avaliação da amenorreia
FIG. 75.1 Diagnóstico do paciente com fotossensibilidade

DOENÇA VASCULAR CORONARIANA E PERIFÉRICA

FIG. 295.4 Terapia de reperfusão para o paciente com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST
FIG. 296e.4 Paciente que exige revascularização: fatores que precisam ser considerados ao se escolher entre *stents* convencionais, *stents* farmacológicos ou cirurgia de revascularização

DOENÇAS INFECCIOSAS

FIG. 44.2 Diagnóstico e tratamento da faringite aguda

FIG. 152e.1 Abordagem sindrômica ao diagnóstico diferencial de suspeita de infecção em um veterano que retornou de uma guerra no estrangeiro

FIG. 155.4 Emprego diagnóstico das ecocardiografias transesofágica e transtorácica na endocardite infecciosa

FIG. 159.3 Tratamento do paciente com abscessos intra-abdominais utilizando a drenagem percutânea

FIG. 160.1 Abordagem ao paciente com diarreia infecciosa ou intoxicação alimentar bacteriana adquiridas na comunidade

FIG. 162.4 Abordagem diagnóstica para a infecção do trato urinário

FIG. 177.1 Progressão clínica e patológica do tétano

FIG. 188.1 Esquema das relações entre a colonização por *Helicobacter pylori* e as doenças do trato gastrintestinal alto

FIG. 188.2 Manejo da infecção por *Helicobacter pylori*

FIG. 206.4 Interpretação dos resultados dos imunoensaios enzimáticos para sífilis usados para triagem

FIG. 209.3 Tratamento da febre recorrente

FIG. 210.2 Tratamento das várias manifestações iniciais ou tardias da borreliose de Lyme

FIG. 226.32 Síndrome aguda do HIV

FIG. 226.36 Investigação da diarreia do paciente HIV-positivo

FIG. 232.5 Profilaxia pós-exposição contra a raiva

EMERGÊNCIA E INTENSIVISMO

FIG. 263e.1 Diretrizes gerais para o tratamento de vítimas de radiação

FIG. 263e.2 Evacuação das vítimas numerosas de um acidente radioativo

FIG. 321.2 Abordagem ao paciente em choque

FIG. 322.5 Tratamento inicial da síndrome da angústia respiratória aguda

FIG. 326.2 Tratamento de emergência para o paciente com choque cardiogênico, edema pulmonar agudo ou ambos

FIG. 327.3A Tratamento da parada cardíaca: fibrilação ventricular

FIG. 327.3B Tratamento da parada cardíaca: bradiarritmia/assistolia

ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO

FIG. 68.2 Avaliação e diagnóstico diferencial do hirsutismo
FIG. 402.1 Tratamento da deficiência de hormônio do crescimento em adultos
FIG. 403.3 Tratamento do prolactinoma
FIG. 403.5 Tratamento da acromegalia
FIG. 403.6 Tratamento da síndrome de Cushing
FIG. 403.7 Tratamento da massa hipofisária não funcionante
FIG. 405.13 Abordagem ao paciente com nódulo da tireoide
FIG. 406.10 Manejo do paciente com suspeita de síndrome de Cushing
FIG. 406.12 Manejo do paciente com suspeita de excesso de mineralocorticoides
FIG. 406.13 Manejo do paciente com massa suprarrenal incidentalmente descoberta
FIG. 406.16 Manejo do paciente com suspeita de insuficiência suprarrenal
FIG. 411.5 Avaliação da ginecomastia
FIG. 411.6 Avaliação do hipogonadismo
FIG. 416.1 Tratamento da obesidade
FIG. 418.2 Elementos essenciais na assistência abrangente ao diabetes tipo 2
FIG. 418.3 Controle glicêmico do diabetes tipo 2
FIG. 419.4 Triagem para microalbuminúria
FIG. 420.2 Falência autônoma associada à hipoglicemia no diabetes com insuficiência de insulina
FIG. 424.6 Avaliação do paciente com hipercalcemia
FIG. 428.3 Triagem da hemocromatose associada ao gene *HFE*

ENVELHECIMENTO

FIG. 11.16 Avaliação e manejo do *delirium* no idoso hospitalizado
FIG. 11.17 Avaliação e manejo de quedas no idoso.

GASTRENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

FIG. 53.2 Abordagem ao paciente com disfagia
FIG. 55.2 Tratamento da diarreia aguda
FIG. 55.3 Tratamento da diarreia crônica
FIG. 55.4 Manejo da constipação

FIG. 57.1 Manejo da hemorragia digestiva alta aguda
FIG. 57.2 Manejo da hemorragia digestiva baixa aguda
FIG. 58.1 Avaliação do paciente com icterícia
FIG. 348.12 Visão geral da dispepsia de início recente
FIG. 357.1 Avaliação de provas hepáticas anormais
FIG. 358.1 Avaliação de provas de função hepática cronicamente anormais
FIG. 363.2 Tratamento da hepatite alcoólica
FIG. 365.3 Manejo da hemorragia varicosa recorrente
FIG. 365.5 Tratamento da ascite refratária
FIG. 370.1 Abordagem diagnóstica escalonada ao paciente com suspeita de pancreatite crônica

GENÉTICA CLÍNICA

FIG. 84.2 Estratégias para os testes genéticos
FIG. 85e.6 Investigação clínica e laboratorial de casos suspeitos de doença do DNA mitocondrial
FIG. 101e.6 Teste genético em família com predisposição ao câncer

HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA

FIG. 77.17 Classificação fisiológica da anemia
FIG. 77.18 Abordagem ao diagnóstico do paciente com policitemia
FIG. 104.2 Diagnóstico e tratamento da febre e da neutropenia
FIG. 106.1 Avaliação do paciente com adenopatia cervical
FIG. 107.3 Tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células
FIG. 107.5 Tratamento do câncer de pulmão de pequenas células
FIG. 107.6 Avaliação do nódulo pulmonar solitário
FIG. 107.7 Manejo do câncer de pulmão de pequenas células recorrente
FIG. 107.8 Abordagem para terapia de primeira linha no paciente com câncer de pulmão de não pequenas células de estágio IV
FIG. 108.1 Abordagem para massa mamária palpável
FIG. 108.2 Técnica de “diagnóstico tríplice” na suspeita de câncer de mama
FIG. 108.3 Tratamento do cisto mamário

FIG. 108.4 Abordagens a anormalidades detectadas na mamografia
FIG. 111.2 Tratamento do carcinoma hepatocelular
FIG. 120e.2 Tratamento do carcinoma primário desconhecido de adenocarcinomas e adenocarcinomas pouco diferenciados
FIG. 120e.3 Tratamento para carcinoma primário desconhecido de carcinoma espinocelular
FIG. 127.3 Fisiopatologia da crise falciforme
FIG. 132.2 Terapia da leucemia mielocítica aguda recém-diagnosticada
FIG. 137.1 Diagnóstico da amiloidose e determinação do tipo
FIG. 140.2 Investigação do paciente com trombocitopenia
FIG. 143.1 Classificação dos fármacos antitrombóticos
FIG. 331.2 Manejo do paciente com câncer e dor lombar
FIG. 331.4 Tratamento do paciente em alto risco de síndrome de lise tumoral

NEFROLOGIA

FIG. 61.1 Abordagem ao paciente com azotemia
FIG. 61.2 Abordagem ao paciente com hematúria
FIG. 61.3 Abordagem ao paciente com proteinúria
FIG. 61.4 Abordagem ao paciente com poliúria
FIG. 63.5 Abordagem diagnóstica para hiponatremia
FIG. 63.6 Abordagem diagnóstica para hipernatremia
FIG. 63.7 Abordagem diagnóstica para hipopotassemia
FIG. 63.8 Abordagem diagnóstica para hiperpotassemia
FIG. 337.2 Cuidados iniciais pós-transplante do receptor de rim
FIG. 340.1 Tratamento da nefrite intersticial aguda alérgica ou outra nefrite intersticial aguda imunomediada
FIG. 343.1 Abordagem diagnóstica para obstrução do trato urinário na insuficiência renal inexplicável

NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

FIG. 164.1 Manejo do paciente com suspeita de infecção do sistema nervoso central
FIG. 164.2 Fisiopatologia das complicações neurológicas da meningite bacteriana

FIG. 445.2 Avaliação do paciente adulto com crise epiléptica 2549

FIG. 445.3 Tratamento farmacológico do estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado em adultos

FIG. 446.1 Tratamento clínico do acidente vascular encefálico e ataque isquêmico transitório

FIG. 449.7 Opções de tratamento para o manejo da doença de Parkinson

FIG. 458.4 Tomada de decisões terapêuticas na esclerose múltipla

FIG. 459.1 Abordagem à avaliação diagnóstica das neuropatias periféricas

FIG. 461.2 Tratamento da *miastenia gravis*

FIG. 462e.1 Avaliação diagnóstica da fraqueza intermitente

FIG. 462e.2 Avaliação diagnóstica da fraqueza persistente

FIG. 466.1 Tratamento clínico do transtorno depressivo maior

NUTRIÇÃO CLÍNICA

FIG. 98e.1 Tomada de decisão para a implementação de suporte nutricional especializado

PNEUMOLOGIA

FIG. 47e.2 Avaliação do paciente com dispneia

FIG. 48.2 Avaliação da hemoptise

FIG. 300.3 Como decidir se há necessidade de exames de imagem diagnósticos na suspeita de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda

FIG. 300.6 Exames de imagem para diagnóstico de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

FIG. 300.7 Tratamento agudo do tromboembolismo pulmonar

FIG. 316.1 Investigação diagnóstica dos derrames pleurais

Conheça também:

FOCHESATTO FILHO, L.; BARROS, E. (Orgs.)
Medicina Interna na Prática Clínica

***KASPER, D.L.; FAUCI, A.S.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L.; LOSCALZO, J. (Orgs.)**
Manual de Medicina de Harrison – 19.ed.

PAPADAKIS, M.A.; McPHEE, S.J.; RABOW, M.W.
CURRENT Medicina: Diagnóstico e Tratamento – 53.ed.

STEFANI, S.D.; BARROS, E. (Orgs.)
Clínica Médica: Consulta Rápida – 4.ed.

*Livro em produção no momento da publicação desta obra, mas que muito em breve estará à disposição dos leitores em língua portuguesa.